こる場合がある。⑦今回 Barrier と意義が異なるが，気管支拡張症の肺動脈シンチグラムで血流の欠損している病巣気管支内分泌物への β-lactam 剤の移行が極めて低率であり，これが抗生剤の全身投与による治療における難治性の原因の一つであることを示した。

考按：Blood Bronchus Barrier は，Blood Brain Barrier と異なり，組織学的ならびに生理学的裏付けはまだ知られておらず，化学療法剤の移行パターンの類似性から考えられたものである。そこで，今回の成績から，気道と脳における Barrier の相似点と違いをまとめると，炎症の急性期と回復期における β-lactam 剤の移行パターン，および TP の移行が良好である点は両者が一致するが，AG 剤は脳では移行が低率であるのに対して，気道では高い移行率を示す。さらに，AG 剤は，慢性気道感染症においては，喀痰中濃度が起炎菌の MIC を凌駕するにもかかわらず菌が消失せず，また菌の耐性化が起らないから，薬剤が真の病巣を通過していない可能性も考えている。今後，Blood Bronchus Barrier の特性をさらに明確にすることが必要であるが，今回の成績において，慢性気道感染症における起炎菌決定と薬剤感受性測定ばかりでなく，Blood Bronchus Barrier の特性を充分考慮した上で薬剤の選択，投与量・投与法の決定を行なうことが重要であることが示された。さらに，β-lactam 剤の移行率漸減の特性から，投与量を漸減していた従来の化学療法の再考や，全身投与で極めて移行率の低い病巣に対する局所療法の併用をも含め，さらに検討を続けたい。

おわりに：以上，極めて困難なテーマに対し，各演者からの優れた報告があり，次の3点をめぐって討論が行なわれた。①細菌性髄膜炎において起炎菌が異なった場合，バリヤー通過性に差があるか。②睾丸は薬物移行に対しバリヤーをもって保護されているのに対し，卵巣へ容易に薬剤が移行する事実は，いかに考えたらよいのか。③すべての臓器感染症におけるバリヤーの存在の意義を知ることによっていかにこれを臨床上化学療法に役立たしめるか。

①に対し司会の小林は，LITHANDER らの家兎髄膜炎における penicillin G の髄液中移行の実験では，連鎖球菌>髄膜炎菌，肺炎球菌>ブドウ球菌と移行に若干の菌種差があり，臨床例でも髄膜炎菌<肺炎球菌，インフルエンザ菌とする報告があると答え，起炎菌による差異の存在することを示唆した。②に対し，高瀬は今日の見解として，胎盤は従来からの考えと異なり，薬物はすべてこれを通すという考え方が一般的であるとの見解を示したが，抗生剤に限っていえば母体血清中濃度の2分の1以上は通らないことから，やはり Placental Barrier は存在すると述べた。卵巣へ抗生剤移行は極めて容易であることを再確認し，たとえば Cefotaxim 1 g i.v. の時，卵巣への移行は 10.5 μg/g であるが，卵胞への薬剤移行は未検討であると答えた。第3の点に関しては，このシンポジウムを契機に，より深いバリヤーへの理解が深まることによって，将来活用されるであろうとの各演者と司会者の考えが述べられた。

原会長が最後に指摘したように，バリヤーの存在を単純に各感染臓器にあてはめることは，現段階においても注意すべき観点であるというべきであろう。司会者として今後さらに，この面の深い研究を心から期待するものである。

新薬シンポジウム：BRL 25,000

1. 抗菌力

三橋 進
群馬大学微生物学教室

BRL 25,000 は Amoxicillin(AMPC) と β-lactamase の阻害剤である Clavulanic acid (CVA) の合剤で，*in vitro*, *in vivo* における抗菌作用を検討した各施設の成績を収載した。

1) 抗菌スペクトル：BRL 25,000 は AMPC 耐性菌，特にペニシリナーゼを産生するグラム陽性菌，グラム陰性菌および嫌気性菌に対して強い抗菌力を示した。また AMPC 感受性菌に対しても AMPC と同程度の抗菌力を有していた。しかし *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Pseudomonas* に対する抗菌力は弱い。CVA は単独ではグラム陽性菌，グラム陰性菌に対して弱い抗菌力しか示さない。

2) 臨床分離株の感受性分布：臨床分離された *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *H. influenzae*, *B. fragilis* の AMPC 耐性菌に対して，BRL 25,000 は強い抗菌力を示し，その MIC は AMPC 感受性菌と同程度まで低下した。これらの耐性菌は大部分が PCase 産生菌である。

3) β-Lactamase 産生量と MIC: *E. coli* と *K. pneumoniae* の MIC と PCase の生産量の相関を示すと，PCase の生産量の多い株ほど MIC が高いことが認められる。

4) β-Lactamase 産生臨床分離株の感受性分布：*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* の β-lactamase 産生株に対する AMPC と BRL 25,000 の抗菌力を比較すると，CVA 添加による β-lactamase 阻

害効果により BRL 25,000 の抗菌力がはるかに優れている。

5) CVA の β-lactamase 阻害効果：Rプラズミド由来のすべての PCase および *P. cepacia*, *P. vulgaris*, *B. fragilis* の生産する chromosome 由来の β-lactamase に対し CVA は強い阻害効果を示し，*in vitro* の抗菌作用とよく一致する。

6) AMPC と CVA の配合比の検討：*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *P. vulgaris* に対する抗菌力を，AMPC と CVA の配合比を変えてその MIC_{50} および MIC_{90} 値を比較してみると 5:1 から 1:5 の範囲で最も低い MIC を示した。

7) *in vivo* 感染治療実験：AMPC 耐性菌を用いたマウス感染治療実験において，BRL 25,000 は AMPC 単独投与と比較して，優れた治療効果を示した。

8) まとめ：以上，BRL 25,000 は *in vitro*, *in vivo* の結果より

A. Rプラズミド由来の PCase および *P. cepacia*, *P. vulgalis*, *B. fragilis* の生産する β-lactamase を CVA は阻害し，AMPC と合剤にすることにより相乗効果が認められる。

B. β-lactamase 産生菌によるマウス感染治療実験においても優れた治療効果が示され，臨床上の治療効果も示唆される。

2. 吸収・排泄

斎藤 玲
北海道大学第2内科

BRL 25,000 の吸収・排泄について 25 施設よりの成績を集計したので報告する。

BRL 25,000 は Amoxicillin (AMPC) と Potassium clavulanate(CVA) の 2:1 の配合剤である。そのため体内動態の検討には，それぞれの薬剤の動きをみる必要があり，分離定量しなければならない。その方法として生物学的定量を用い次のように行なった。AMPC は試験菌として *M. luteus* ATCC 9341 を用い，基層培地には「Oxoid」または「Difco」の Antibiotics medium No. 2 を使用した。CVA は試験菌として β-lactamase 産生株の *K. pneumoniae* ATCC 29665 を用い，基層培地に「Oxoid」Nutrient Agar を使用し，それに Benzylpenicillin が 60 μg/ml になるように加えた。この方法では，互いに他剤の影響を受けることなく濃度測定ができることを確認している。なお標準希釈液として 0.1M citrate buffer pH 6.5 を用いた。

BRL 25,000 の1回投与量の基準は 375 mg になると考えられ，空腹時投与における血中濃度と尿中排泄をみた。この用法での検討例は 53 例あり，個々のバラツキには差はあったが全例の平均値でみた。血中濃度は，0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6 時間の時点で，AMPC は 1.3, 3.3, 3.8, 3, 2.1.0, 0.3 μg/ml であり，CVA は 1.1, 2.5, 2.3, 1.7, 0.5, 0.2 μg/ml であった。AMPC は 1.5 時間にピークがあり，CVA は 1 時間であった。血中半減時間は，それぞれ 0.91, 0.84 時間とあまり差はなかった。AUC は，それぞれ 11.32, 6.55 μg/ml·hr で，ほぼ投与量に匹敵する比率であった。尿中排泄率をみると，0.2, 2～4, 4～6 時間とその合計で，AMPC は 31.3, 21.7, 6.9, 59.9% であり，CVA は 21.0, 9.8, 2.4, 33.0% であった。CVA の排泄率が AMPC の約 1/2 であることは，投与量からみて 1/4 程度の差になっている。尿中濃度は尿量の影響も受けるので判定に疑問はあるが，両剤の濃度の平均を各時間でみると，0～2 時間は，720.6, 240.0 μg/ml, 2～4 時間は 445.1, 98.8 μg/ml, 4～6 時間は 156.9, 27.6 μg/ml で，それぞれ 3:1, 4.5:1, 5.7:1 となり，投与時の比率より大きく，かつ時間とともにその差が離れることを示している。

以上の成績は本剤の標準の体内動態を示すものと考え，投与量，投与条件を変えた場合の変化についてみる。

投与量については，空腹時投与における 187.5 mg, 750 mg では，AMPC はいずれも 1.5 時間にピークがあり，それぞれ 2.5, 4.6 μg/ml であった。CVA はピークは 187.5 mg で1時間で 1.4 μg/ml, 750 mg では 1.5 時間で 3.8 μg/ml であった。いずれも dose response の認められる成績であった。尿中排泄率は AMPC で，それぞれ 62.4, 59.0% が6時間までに排泄され，各投与量ほとんど差がなかった。CVA は，それぞれ 46.3, 28.4% で，投与量の大きいほど排泄率の低下を示した。

食事の影響については，375 mg で 16 例の空腹時と食後投与による crossover の成績がある。血中濃度は AMPC は両群に全く差がなく CVA は空腹時の方がやや高かった。尿中排泄率は，血中濃度と同じで AMPC は両群に差がなく，CVA は空腹時の方がやや多い排泄率であった。750 mg 投与は4例のみであったが血中濃度は両剤ともに空腹時の方がピークに達する時間が早く，かつ高い値を示した。しかし，尿中排泄率は AMPC で食後投与の方が多く，CVA は逆に少なかった。

薬物相互間の影響の有無をみるべく，AMPC, CVA それぞれ単独投与と，配合剤での場合を比較すると，血中濃度，尿中排泄率ともに AMPC は全く同じであった

が，CVA は配合剤の方がやや高い値を示した。

BRL 25,000 375 mg 1日3回7日間投与における蓄積をみたが，AMPC, CVA ともに蓄積は認められなかった。

腎障害をもつ患者における動態は，375 mg 投与で，C_{Cr} を指標として低下の大きいものほど，AMPC, CVA ともに血中濃度は持続の傾向を示し，尿中排泄率も少なく，かつ遷延する傾向を示した。

胆汁中濃度は少数例ではあったが，375 mg，750 mg いずれも，AMPC, CVA ともに血中濃度に比較して低い値であった。

喀痰への移行は悪く，AMPC で僅かに測定できたが，CVA はほとんど測定限界値以下であった。

臍帯血・羊水中移行，乳汁中移行が 375 mg で検討されているが，AMPC, CVA ともに羊水中への移行が認められている。乳汁中へは AMPC は微量に認められたが CVA は測定限界値以下であった。

扁桃内移行は 750 mg 投与1時間で AMPC は血中濃度の 1/5, CVA は 1/10 であった。

皮膚への移行をみたラットの実験では，AMPC が血中濃度に比べて皮膚濃度は約 1/2, CVA は血中濃度と皮膚濃度が近似のものであった。

眼房内移行は家兎の実験では，AMPC, CVA ともに血中濃度に比べて低い値であった。

BRL 25,000 の分離定量については HPLC を用いて測定できる。しかし，HPLC と Bioassay を比較した検討はまだ行なわれていない。尿中排泄を HPLC で検討した成績では，Bioassay とほぼ同じであり，両剤の排泄量比が変化することにより，CVA は吸収および代謝過程における損失が大きいことを示唆している。

CVA の代謝については明確にされていないが，^{14}C をラベルしたものでの検討では，マウス，ラット，イヌ，赤毛ザルなどで，呼気中に 8～33% が回収されており，また尿中における放射活性に対する未変化体の割合は，イヌで 40.8% の成績があり，体内において代謝されることは推測されるが，その過程については明らかでない。

以上 BRL 25,000 の吸収・排泄および分布・代謝についての集計成績を述べたが，BRL 25,000 投与により得られる AMPC, CVA の血中濃度や尿中排泄は，この両剤の至適な配合比の範囲内で，それぞれの濃度が保たれており，臨床使用上有利なものであろう。

3. 内科領域

藤森一平
川崎市立川崎病院内科

BRL 25,000 の内科系の臨床成績について報告する。

全国 25 の施設で実施した症例のうち，解析対象例は扁桃炎，急性気管支炎，慢性気管支炎，肺炎，その他の呼吸器感染症が 248 例，尿路感染症が 147 例，その他の感染症が 15 例で計 409 例であり，経口剤のためいずれも中等症以下の感染症であった。患者の年令は 15 才から 96 才で，20 才代から 70 才代までが大部分であり，女性の方が多かった。

薬剤の投与方法は1錠 375 mg の BRL 25,000 錠を1日3錠，1,125 mg，または1日4錠，1,500 mg を4日～2週間投与したものが大部分であった。

内科の臨床効果のまとめとしては，呼吸器感染症 248 例中 180 例 72.6%，尿路感染症 146 例中 115 例 78.8%，その他 15 例中 13 例 86.7%，全体で 409 例中 308 例 75.3% という有効率であった。1日投与量別の臨床効果は1日4錠の群が良い成績を示した。分離菌別の臨床効果ではレンサ球菌，大腸菌，ブドウ球菌，インフルエンザ菌感染症に良好な臨床効果が認められ，除菌効果ではブドウ球菌，大腸菌に優れており，抗菌力を反映しているように考えられた。

次に個々の感染症で検討した成績では，呼吸器感染症 248 例の対象症例のうち，性別では男性が，年令では 50 才以上の症例がやや多い傾向を示した。疾患別臨床効果は扁桃・咽喉頭炎で 63.3%，急性気管支炎で 80%，慢性気管支炎で 68.4%，肺炎で 78.6% の有効率であった。呼吸器感染症の分離別臨床効果では黄色ブドウ球菌で 66.7%，クレブシエラが 75%，インフルエンザ菌が 70.5%，菌別除菌効果ではレンサ球菌はもちろん，ブドウ球菌が 91.7% とよく除菌され，インフルエンザ菌も 70% 近く除菌されていた。

尿路感染症 146 例の成績では，対象症例は女性が大部分で年令は 40 才以上が多い傾向を示した。疾患別では急性膀胱炎と急性腎盂腎炎の症例が多く，臨床効果ではいずれも 90% 以上の有効率を示したが慢性膀胱炎では 42.9% であった。疾患別除菌効果でも同様の傾向を示し急性のものはよく除菌されていた。分離菌別臨床効果では大腸菌による感染では 94% とよい臨床効果が得られたが，クレブシエラによる感染では 38.5% であった。菌別除菌効果をみると大腸菌は 85.9% とよい成績で，クレブシエラも 75.0% とよい成績であった。

次に Amoxicillin (AMPC) 耐性菌症例について若干

の検討を行なった。AMPC 耐性菌症例の菌別臨床効果では耐性のブドウ球菌，大腸菌，インフルエンザ菌による感染で 80～83% の良い臨床成績がみられた。菌別除菌効果では，耐性の大腸菌，クレブシエラ，インフルエンザ菌は 77.1% から 75% とよく除菌されていた。なお，AMPC 耐性菌の判定基準は MIC 法で≧50 μg/ml (10^6 cells/ml)，淋菌，インフルエンザ菌では 6.25 μg/ml，Disc 判定では(-)のみを耐性とした。

最後に他剤無効例に対する本剤の臨床効果をみると，AMPC, ABPC 無効群 26 例では 73.1% の有効率であった。

群大微生物学教室で検査していただいた β-lactamase 産生菌の症例に対する疾患別臨床効果をみると，呼吸器感染症では 66.7%，急性の尿路感染症では 100% の有効率であった。

以上 BRL 25,000 を内科系感染症に大部分が 1 日 3～4 錠 4～14 日間投与した 409 例中 308 例（75.3%）に臨床効果が得られ，AMPC 耐性菌による症例では耐性菌の大腸菌，クレブシエラ，インフルエンザ菌がよく除菌され，臨床効果も約 80% という良好な成績であった。

4. 外科領域

西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

外科系領域の症例は 25 機関の協力によって行なわれた。BRL 25,000 を投与した症例は 1,034 例に達したが，薬効が判定されたのは 999 例である。男女ほぼ同数で，20～40 才が多い。

大半が 1,500 mg/日を分 4 で内服し，残りのほとんどが 1,125 mg/日を分 3 で内服したもので，より軽症に後者が用いられた傾向がある。

外科系領域全体の臨床効果は，著効 425 例，有効 449 例，やや有効 47 例，無効 78 例で，有効以上の有効率は 87% となる。各科別の有効率には大差は認められない。

投与量別の臨床効果に，dose response は認められず，back ground の違いによるものと思われた。AMPC 耐性菌感染 288 例にも 79% の有効率が認められ，*Klebsiella* などにも良い成績がみられたが，*P. aeruginosa* 感染では低率であった。

泌尿器科の症例は 672 例で，88% の有効率がみられている。単純性尿路感染症 182 例では 96%，複雑性 194 例では 64%，尿道炎 259 例では 98%，その他 37 例は 100% の有効率であった。

産婦人科は 119 例で，89% の有効率が認められている。その中 94 例が尿路感染症で，有効率は 91%，子宮・骨盤内感染症 13 例でも 85% という成績が得られている。外性器感染症 4 例では 100% であった。

外科は 96 例で，84% の有効率であった。腰痛 30 例に 77%，創感染 15 例では 93%，癰疽 12 例に 92% などで，対象は割合，表在性の化膿症が多いようであった。

耳鼻咽喉科は 50 例で 88% の有効率が得られていた。急性扁桃炎 18 例は 100%，鼻癌 10 例では 100% などであったが，慢性中耳炎の急性増悪では 56% と，やはり難治の傾向がみられた。

皮膚科は 32 例で，88% の有効率である。その中 18 例は癤・癤腫症で 94% の有効率がみられ，感染粉瘤，癰疽，リンパ管炎なども 100% の有効率がみられている。

眼科は 30 例で，77% の有効率は各科の中では最も低いが，決して悪い成績ではない。角膜浸潤 7 例で 71%，麦粒腫 12 例で 67%，涙嚢炎 2 例で 50% であるが，潰瘍性眼瞼縁炎 4 例などのその他のものはすべて 100% 有効であった。

検討方法と判定方法が割合そろった症例，すなわち，UTI 薬効評価基準に合致した症例が 335 例認められたので，これらについてより詳細な解析を試みた。

単純性尿路感染症は 162 例で，3 日間投薬の薬効は著効 121 例（74.7%），有効 39 例，無効 2 例で，98.8% の総合有効率が得られている。分離菌の 89% が消失し，その中の大半を占める *E. coli* 127 株では 90%，その次の *S. epidermidis* 31 株では 87% の消失率であった。

複雑性尿路感染症の分離菌はかなり AMPC 耐性株が多くなっているが，これにクラブラン酸を添加した BRL 25,000 に対しては著明に感性側に移行していた。複雑性尿路感染症 173 例の 5 日間投薬の薬効は，著効 73 例（42.2%），有効 49 例，無効 51 例で，総合有効率は 70.5 % を呈した。

UTI 群別では第 6 群（40 例）に 73% という有効率がみられたのが特徴的で，このため単独感染全体（72 %）と混合感染全体（66%）との間に大差がみられず，混合感染の際に β-lactamase によって菌株間の干渉が起こるのをクラブラン酸がブロックしたものと推定される。

238 株の分離菌の 84% が消失し，基礎的検討で予測されたように，*E. coli* (84%)，*Klebsiella* (88%)，*P. mirabilis* (90%) などで成績がよく，*P. aeruginosa* (41%)，*Enterobacter* (63%) などで成績が悪い。*Serratia* は 28 株の 89% が消失していた。なおグラム陽性球菌はほとんど全株消失した。

β-lactamase 産性菌はクラブラン酸の添加によって感性側に移動し，複雑性尿路感染症においても 64% の有

効率が得られていた。

以上の成績は，基礎的検討で確認された BRL 25,000 の特徴が，臨床の場において明らかに表現されたものということができる。

5. 副作用

武部和夫
弘前大学医学部第三内科

BRL 25,000 の open study における副作用をまとめて発表する。研究協力施設は内科領域で 25 施設，外科領域で 4 施設，耳鼻科，眼科，皮膚科，泌尿器科，産婦人科の各領域でそれぞれ 3，2，2，12，3 施設であった。

副作用解析対象症例数は 1,460 であった。副作用が本薬剤と因果関係“あり”，“確実”，“疑わしい”，“不明”，“なし”をすべて含めると 99 例に副作用が発現し，副作用発現率は 6.8% であった。このうち投与中止例数，中止例の発現率は 40，2.7% であった。BRL 25,000 は 16 才から 80 才以上の症例に投与されたが，男性，女性ともにほぼ同数に使用された。副作用発現例数は男性 33，女性 66 で，女性では男性の約 2 倍の発生をみた。薬剤副作用との因果関係で“あり”，“確実”，“疑わしい”ものでは男性 28 例，女性 34 例で，ほぼ同数であった。しかし，薬剤副作用との因果関係が“不明”，“なし”のものでは男性 5 例，女性 22 例で，女性に多くみられた。

BRL 25,000 の副作用は，皮疹（10 例），潮紅（1 例），蕁麻疹（1 例）の過敏症状が 12 件数（発現件数）（0.8%）にみられ，11 例が投与中止されている。消化器症状は 96 件数（6.6%）で，特に多いものは下痢（26 件数），嘔気（22），胃・腹部不快感（17），腹痛（12），食欲不振（10）であり，投与中止されたものは 34 件数であった。下痢その他は特に重症なものはなく，投与中止，症状に対する処置などにより軽快している。また，なんら処置を行なわず BRL 25,000 の投与が可能な症例もあった。その他の症状としてはめまい（3 件数），顔面浮腫（1），発熱（1），眠くなる（1），体がブラッとする（1）がみられた。

領域別の副作用発現率は，内科系（9.4%），産婦人科系（8.1%）に高かったが，内科では長期投与例が多かったこと，産婦人科では対象が女性であることが原因と考えられる。

BRL 25,000 1 日投与量と副作用の関係は 1 日投与量が 1,500 mg までは副作用発現率は同じであるが，2,250 mg，3,000 mg 投与群は症例数が少ないが，発現率は高くなる。

副作用発現までの日数と副作用の種類との関係は，過敏症状とその他の症状は投与 5 日目までにすべて出現しているが，消化器症状は投与 3 日までと 8 日以降に増加する傾向にある。

副作用が本剤と因果関係が“あり”，“確実”のもので消化器症状出現の男女比は 8：13，過敏症状出現の男女比は 1：6 であった。過敏症状出現が女性に多かった原因は不明である。

臨床検査値の変動については BRL 25,000 投与前に検査値の異常のものを除き，BRL 25,000 投与後に臨床検査値の異常が認められたものは，赤血球数の減少（432 万→368 万），血色素量の減少（13.3 g/dl→11.5 g/dl），ヘマトリットの減少（37.9%→33.8%）が同一症例にみられた。好酸球増多が 3 例（5%→20%，4%→11%，1%→16%），同一症例で GOT, GPT, Al-P の増加（6→48，16→86，9.5→10.5）したもの，また同一症例で BON，血清クレアチニンの増加（15→34，0.7→2.0）したものがみられた。臨床検査値の変動は以上の 6 例にみられたのみで，発生率は非常に少ない。

さて，BRL 25,000 は Amoxicillin とクラブラン酸の合剤であるので，上記の副作用が Amoxicillin そのものによるものか，クラブラリン酸が加わったことにより副作用が増強されたものかどうか，興味のあるところである。そこで，Amoxicillin 開発当時の発現率を比較してみた。開発当時の Amoxicillin の製剤の精製度，投与患者のバックグラウンドなどが異なるので，BRL 25,000 と厳密には比較にならないが，皮疹などの過敏症状は Amoxicillin では 2.8% と BRL 25,000 より増加している，Amoxicillin の製剤の精製度が異なるために増加したものと考えられる。消化器症状は下痢・軟便が 1.5%，で BRL 25,000（1.8%）とほぼ等しく，嘔気・嘔吐は 1.0%，で BRL 25,000（1.8%）より少ない。胃部・不快感は 1.5% で BRL 25,000（1.2%）よりやや増加し，腹痛は 0.3% で BRL 25,000（0.8%）よりやや少なかった。消化器症状件数の発現率は BRL 25,000 が 6.6%，Amoxicillin 5.5% とほぼ等しかった。その他の症状の発現率はほぼ等しかった。以上のことから BRL 25,000 の副作用は主に Amoxicillin そのものによると考えられる。

以上，BRL 25,000 の副作用件数の発現率は 7.9% で，その 83% は消化器症状であった。消化器症状の副作用出現の約 35% は投薬が中止されているが，特に重症のものはみられなかった。薬疹は 0.8% にみられた。臨床検査値の異常を示した症例は極めて少なかった。

追加発言 1：BRL 25,000 による淋菌感染症の治療成績

熊本 悦明・酒井 茂
札幌医科大学泌尿器科

田端 重男
田端皮膚泌尿器科医院

玉手 広時
玉手皮膚泌尿器科医院

丹田 均・加藤 修爾
東札幌三樹会病院

郷路 勉
札幌泌尿器科医院

猪野毛 健男
いのけ医院

生垣 舜二
陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科

田村 利勝
第一臨床検査センター

札幌市内の繁華街近くに開業している泌尿器科医を中心に group をつくり，BRL 25,000 による淋菌感染症の治療検討を行なった。

一応始めに1日 4 tab. 1.5g 7日間治療という方針で，治療対象としたものは345例であるが，種々の技術的な問題もあり，はっきりと淋菌を分離同定し得たものは，そのうち289例にとどまった。しかも，治療7日目に来院し，治療成績を分析し得たものはさらに少なくなり，男103例，女23例，計126例で，治療対象の僅か1/3 にとどまったのは，疾患の性質上止むを得ない点といえよう。しかし，途中で来院しなくなった症例の data も，使用できる範囲で本集計の中に加えて検討した。

分離し得，しかも群大三橋教授のところへ死滅せずに送り得た淋菌228株の MIC 分布をみると，BRL 25,000 AMPC ともに 0.4γ に peak があった。ただ，BRL 25,000 では，1.56γ 以上のものはないのに比べて，AMPC では分離株の 5.7% にそれを上まわる MIC の株が認められている。また，検討中であるが，一部には β-lactamase 産生株も認められており，注目されるところである。

E. coli および *S. marcescens* における AMPC および BRL 25,000 での disc MIC の比較では，一定した相関性がみられている。それに反し，嫌気性培養で淋菌をしらべた data では，前の data とは異なり，AMPC でも BRL 25,000 でも disc の阻止円直径が MIC と無関係にほぼ一定であるという所見になっている。これは，別の研究所で再 check しても同じ成績となっている。少なくとも淋菌の場合，どのような理由によるか現時点では明かでないが，disc の data は意味がないということを示しているといえる。

なお，この AMPC と BRL 25,000 の data を比較すると，単独ではあまり抗菌力がないといわれている clavulanic acid が disc の阻止円直径を大きくしており，興味ある所見と考えている。

男子症例4例に BRL 25,000 1 or 3 tab. を投与したあと，経時的に尿道分泌物中の淋菌 check したところ，ほぼ6～8時間で淋菌の消失をみている。なお，投与量では差はなかった。

ただ，多数の外来症例で治験開始，翌日に check したところでは，淋菌のみの分離例で 47 例中1例 2.1%，淋菌および他菌種分離例で，16 例中2例 12.5% に，まだ菌が検出されていた。3日目以後では全く検出例は認められていない。

1日目，3日目，7日目と，当然のことながら，臨床所見の改善が認められている。ただ淋菌のみ分離例より，それに他の菌種（主として球菌群であるが），それが共存分離されているものの方が少し成績が落ちているようである。共存した菌は主として GPC で，MIC からいって淋菌とさして差がないが，やはり複数菌感染の方が，何か治療効果が低くなっており，興味深い data と考えている。

7日目の所見では，ともに膿性分泌物はなく，13～14%に漿性分泌物が認められている。また，分泌物のない症例で，排尿させて尿を検査できた一部症例の尿所見をみると，淋菌のみのものが 18.5%，他菌共存群では 42.8% に，いまだ白血球の残存が認められ，いわゆる post gonorrhoeal urethritis の残存が示唆されている。

他の薬剤と正確に比較した data がないので断定的なことはいえないが，これはむしろ少ない頻度と考えられ，全体としてかなり有効率は高いといえよう。ただやはり，このあとの post gonorrhoeal urethritis に対する治療を加えておく必要があるのはいうまでもないところである。

女子の症例は，全体としても 42 例と少なく，しかも7日目に check し得たものはわずか 23 例であるため，結論的なことはいえないが，男子に比べて成績は当然のことながら悪くなっている。

しかし7日目では，淋菌はすべて消失している。ただ 60～90% 前後に漿性帯下が残っており，追加治療が必

要である。全体として，この data は女子症例の成績としては悪くないものと解釈している。

なお，疫学的な立場で調査した所見で注目されることは，10 代のものが多く，最年少が女子 14 才，男子 16 才，19 才に全年令を通じての peak があった。最近，若年者に性病がふえているといわれているが，われわれの検討したはっきりとした淋菌感染例でも，同様な知見といえよう。

次にそれら感染例の感染源の調査 data では，札幌は本州，九州地区と異なり，外国での罹患例は極めて少ないのが特徴のようであった（ほとんど domestic のものである）。

また若年者ほど，partner が素人のものが多く，性道徳の乱れなどジャーナリズムでいわれていることが，よくこの data に現われているものと解釈している。

追加発言 2：複雑性尿路感染症に対する BRL 25,000 と Amoxicillin の臨床評価の比較（二重盲検法）

大川光央
金沢大学医学部泌尿器科

目的：BRL 25,000 は Amoxicillin (AMPC) と β-lactamase 阻害剤である Clavulanic acid の 2 対 1 の合剤であるが，本剤の複雑性尿路感染症に対する有効性，安全性および有用性を，AMPC を対照薬として，二重盲検法により比較検討したのでその成績を報告する。

方法：対象疾患は，尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で，患者は金沢大学医学部泌尿器科，および14関連病院泌尿器科で昭和 56 年 1 月から 3 月までに治療を受けた UTI 薬効評価基準（第二版）を満足する 16 才以上の症例であった。方法は，BRL 25,000 は 1 回 375 mg，AMPC は 1 回 250 mg をいずれも 1 日 4 回経口投薬し，5 日間投薬終了後に効果の判定を UTI 薬効評価基準（第二版）に準じて行なった。

成績：総症例数は 269 例で，BRL 25,000 投薬群（以下 BRL 群）132 例，AMPC 投薬群（以下 AMPC 群）137 例であった。除外および脱落症例数は BRL 群 18 例，AMPC 群 17 例で，臨床効果判定可能症例数はBRL 群 114 例，AMPC 群 120 例であった。なお除外症例の多くは投薬前尿中細菌数不足であり，また脱落症例の大半は副作用による投薬中止例であった。

症例の背景因子として，性，年令，体重，感染部位，尿路の基礎疾患，疾患病態群別，留置カテーテルの有無，膿尿の程度，BUN，血清クレアチニンなどについて検討したが，いずれも両群間に有意の差は認められなかった。なお投薬前の尿中分離菌の検討でも，両群間に有意の差は認められず，背景因子としては問題はないと考えられた。

UTI 薬効評価基準（第二版）による総合臨床効果は，BRL 群では著効 41 例（36%），有効 45 例（39%），無効 28 例（25%）で有効率 75%，一方 AMPC 群では著効 24 例（20%），有効 28 例（23%），無効 68 例（57%）で有効率 43 %であり，BRL 群が AMPC 群に比べ推計学的に有意に優れていた（$P<0.01$）。これを疾患病態群別に検討すると，単独および混合感染とも有意の差が認められ，また単独感染のうちカテーテル非留置の上部および下部尿路感染症である第 3 および第 4 群で，BRL 群が有意に優れているとの成績が得られた。

細菌尿に対する効果に関しては，BRL 群では陰性化 81 例（71%），減少 2 例（2 %），菌交代 9 例（8 %），不変 22 例（19%）で，陰性化と減少を合わせた減少率 73%，一方 AMPC 群では陰性化 40 例（34%），減少 4 例（3 %），菌交代 17 例（14%），不変 59 例（49%）で減少率 37% であり，BRL 群が有意に優れていた（$P<0.01$）。

膿尿に対する効果の検討では，BRL 群は正常化 46 例（40%），改善 17 例（15%），不変 51 例（45%）で，正常化と改善を合わせた改善率 55%，一方 AMPC 群は正常化 35 例（29%），改善 13 例（11%），不変 72 例（60%）で改善率 40% であり，BRL 群が有意に優れていた（$P<0.05$）。

細菌学的効果を全菌株についてみると，BRL 群では 157 株中消失 134 株（85%），存続 23 株（15%），AMPC 群では 173 株中消失 105 株（61%），存続 68 株（39%）であり，BRL 群が有意に高い消失率を示した。（$P<0.01$）。これをグラム陽性菌についてみると，BRL 群の消失率 98%，AMPC 群の消失率 90% であったが，両群間に有意の差は認められなかった。グラム陰性菌については，BRL 群の消失率 80%，AMPC 群の消失率 51 %であり，BRL 群が有意に高い消失率を示した（$P<0.01$）。これを菌種別にみると，*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens* および *Enterobacter* spp. で BRL 群の消失率が有意に高い成績が得られた。投薬後出現菌は，BRL 群で *Pseudomonas aeruginosa* 9 株など計 26 株，AMPC 群では indole (+) *Proteus* 9 株など計 50 株認められ，その出現頻度に有意の差が認められた。

自他覚的副作用は，BRL 群で下痢 2 例など計 6 例，AMPC 群で下痢 1 例など計 4 例に認められ，発現率に有意の差は認められなかった。臨床検査値異常は BRL 群で 3 例に計 5 件，AMPC 群で 2 例に計 2 件認められ

たが，有意差はなく，いずれも軽度なものであった。

その他，主治医による治療効果判定および有用性判定において，いずれも BRL 群が優れているとの成績が得られた。

考按：以上より，BRL 25,000 は複雑性尿路感染症治療薬として，極めて有用性の高い薬剤と評価し得るものと考えられた。

ま と め

真 下 啓 明
東京厚生年金病院

BRL 25,000 の開発に当り 1980 年3月より本年2月までの間に検討された 1,408 例の解析結果を述べる。1,408 例の内訳は呼吸器感染症 266 例，尿路感染症 621 例，性病および性器感染症 313 例などである。1日投与量 1,500 mg 以下が 92%，投与期間1週間以内 87.4% であった。有効率(著効＋有効)は 83.9% であり，淋菌性尿道炎などの性器感染症で 98.1% の有効率であった。細菌学的効果（消失＋菌交代）も 86.5% と満足すべきものであった。AMPC 耐性菌症例 390 例についても臨床的有効率 75.9%，細菌学的効果 77.8% であり，β-lactamase 産生の証明された 139 例についてもほぼ同様の結果であった。1日量 1,500 mg 以下の使用では副作用も，アレルギー性発疹など 0.8%，胃腸障害 6.6% などで計 99 症例（6.8%）に認めたにすぎない。検査所見でも GOT, GPT, Al-P 上昇1例，BUN, Creatinin 上昇1例，赤血球，Ht，Hb 低下1例を認めたにすぎない。

以上から BRL 25,000 は AMPC 耐性菌感染を含めて 80% 以上の有効率をあげ，1日 1,500 mg 以下の使用では胃腸障害も少なく，Amoxicillin の revival とも評価しうるであろう。

要望演題：マイコプラズマ感染症の化学療法

司会 長崎大学内科 原 耕 平
杏林大内科 小 林 宏 行

1. 小児マイコプラズマ肺炎からの *Mycoplasma pneumoniae* の分離状況とその薬剤感受性

市川光太郎・中村昌弘
久留米大学医学部微生物学教室細菌学講座

われわれは 1980 年冬期の肺炎マイコプラズマ流行期に，小児肺炎患児から *M. pneumoniae* の分離をする機会を得，分離方法およびその成績を比較検討し，さらに Acetylspiramycin (ASPM) および，Erythromycin (EM) 投与患児から分離した *M. pneumoniae* 38 株について，これらの薬剤の Minimum inhibitory concentration (MIC) を測定し得たので，これらの結果並びに考察を報告する。

（材料） 久留米大学小児科およびその関連病院受診の小児肺炎患児の咽頭ぬぐい液を材料とした。

（培養方法） I．培養日数を限定した場合。 通常の Chanock medium を用いて培養日数を 10 日および 20 日間に限定し，これらを比較した。

II．Color change 法と Diphasic medium を用いた場合。 培養日数を限定せず，最高 40 日目まで培養観察を行なった。Diphasic medium の場合は，回収した throat swab 入り Chanock medium を解氷融解した後よく攪拌し，その 0.1 ml を Diphasic medium に接種した。

（同定法） ウサギ免疫血清を用い Disc 法による GI test で行なった。

（MIC 測定法） マイクロタイター法で行ない，EM, ASPM および Minocycline (MNC) の 3 種の薬剤について行なった。さらに 1 か月間観察し，新津らの報告した final MIC (fMIC) も測定した。

（結果） 培養日数を限定した場合，10 日間培養で 3.3 %，20 日間培養で 6.9% と培養期間を長くした方が良い結果が得られたが，Contamination が半数を超えた。一方，Diphasic medium では 29.0% の分離陽性を示し優れていることがわかった。また，再接種するためか，Contamination がわずか 2.0% と低率であった。MIC は EM では 0.002～0.004 μg/ml，ASPM では 0.012～0.05 μg/ml，MNC では 2.5～5.0 μg/ml の値をとる株が多かった。なお，ASPM 投与 8 日目および 11 日目から分離された 2 株は MIC が 100 μg/ml 以上と耐性を獲得していた。

（考察） *M. pneumoniae* の分離法は培養日数を限定せず，Color change 法で Diphasic medium で行なう方が良い。これは Diphasic medium には，咽頭ぬぐい液が希釈されて接種していることになり，唾液中の抗マイコプラズマ物質をも希釈されかつ雑菌混入も防ぐことになり，分離率があがったものと考えられた。一方 MIC をみると，ASPM は EM に比べてやや高く，fMIC においてもより高くなることは，ASPM の場合耐性が獲得されやすいことが予想された。

2. 実験的マイコプラズマ肺炎に対するマクロライド抗生剤の有効性の検討

渡辺忠洋・宮内慶之輔
数野勇造・井上重治
明治製菓中央研究所

早津栄蔵・川久保安朗
北里研究所

吉岡守正
東京女子医大

目的：マイコプラズマ肺炎に対して，マクロライド抗生物質が臨床上治療の主流を占めている。ハムスターを用いた実験的マイコプラズマ肺炎に対するマクロライド抗生物質である MOM（ミオカマイシン），MDM（メデマイシン），EM（エリスロマイシン），JM（ジョサマイシン）および MOM の代謝産物の一つである Mb-12 の有効性を検討した。

方法：ゴールデンハムスター（4 週令，体重 45～65 g，*Mycoplasma pneumoniae* free）を用い，*M. pneumoniae* FH-P 24 株を 10^3～10^4 CFU/hamster となるよう噴霧感染させ，感染 7 日目より 7 日間，1 日 1 回所要濃度に調製した薬液を経口投与し，最終投与翌日に解剖し，肺および気管の菌数測定と病理組織的検討を行なった。

成績：実験 1. MOM を 1,000 mg/kg/day, 200 mg/kg/day, 40 mg/kg/day, 8 mg/kg/day 投与した場合，菌数減少に対して気管，肺共に Dose response のあることが認められた。

実験 2. MOM, MDM, JM および Mb-12 の各々を 300 mg/kg/day 投与した場合，菌数の減少が最も著しいのは MOM，次いで，MDM, JM, Mb-12 の順であり，病理組織的には MOM が最も優れ，次いで MDM と JM はほぼ同等であり，次いで Mb-12 であった。

実験 3. MOM, MDM, EM の各々を 1,000 mg/kg/day, 500 mg/kg/day および 100 mg/kg/day 投与した場合，菌数の減少において MOM は EM より若干劣った値を示したが，MDM より優れた値を示した。病理組織的には MOM が最も優れ，次いで EM, MDM の順であった。

考察：実験的マイコプラズマ肺炎に対して気管，肺ともに菌数減少の面からは MOM は EM より若干劣り，MDM, JM, Mb-12 より優れていた。病理組織的には MOM が最も優れ，次いで EM, MDM＝JM, Mb-12 の順であり，MOM のこのように良好な病理所見は，今後臨床にいかに反映するか興味がもたれる。

なお，使用した薬剤ともに，MIC に比べ治療に要した薬剤量が多く必要であった。

今後これらについて，さらに検討を加えていきたい。

3. *Mycoplasma pneumoniae* 肺炎における各種抗生剤の治療効果の比較検討

泉川欣一・富田弘志・須山尚史
小森宗敬・岩崎博圓・原　耕平
長崎大学第2内科

Mycoplasma pneumoniae 感染症の化学療法は従来より Macrolide 系（以下 ML）や，Tetracycline（以下 TC）系抗生剤を中心に行なわれてきたが，症状の遷延化，他病原体との重複感染，全身臓器における合併症および長期にわたる持続排菌などの多くの問題点をも含めて，適切な治療を行なうべきことが要求されている。今回，私達は各種抗生剤の抗マイコプラズマ作用とともに従来行なってきた臨床治療成績を述べ，また除菌作用の面で効果のある治療法と考えられる抗生剤の噴霧療法や *M. pn.* 感染症の第3の治療剤としての Aminoglycoside（以下 AGs）系抗生剤の抗菌力についても述べた。

1. 抗菌力

M. pn. 臨床分離 50 株の MIC を検討した結果，MLs においては EM がもっとも低濃度で発育を阻止して 0.002～0.0078 μg/ml の MIC を示し，次いで MOM (MDM 誘導体)＞MDH＞JM＞OM＞SPM の順に抗菌力を認めた。EM 耐性株が1株にみられた。CLDM, LCM はかなり劣る成績であった。TCs における抗菌力は MINO＞DOXY＞TC＞CP となり，一方 AGs では KW-1070＞GM＞DKB＞SM＞KM の順であった。

2. 実験 *M. pn.* 感染症における治療効果

M. pn. 感染ハムスターに各種抗生剤を投与し，肺内菌数測定により薬剤効果を検討した。投与量を多くした場合は，MLs は TCs よりも有効な成績を示した。また AGs においてもかなり有効な成績が得られた。投与量が少ない場合は両者間に有意の差はみられなかったが，TCs がやや有効のように思われた。CP は無効であった。

3. *M. pn.* 肺炎における治療成績

M. pn. 肺炎約 450 例における治療効果を解熱日数，咳嗽改善日数および陰影改善日数などにて判定した。

① 解熱効果：TCs＞MLs＞AGs＞PC＝Cephem＝non treatment であった。

② 咳嗽改善効果：TCs＞MLs＞AGs＞PC＝Cephem＝non treatment

③ 胸部X線陰影改善効果：90% の改善率をもって判定した。1週後の 90% 改善率では，MLs (49.8%), TCs (26.4%)，2週では MLs (87%), TCs (73.3%) と MLs が優れた成績を示した。症例数（13 例）は少なかったが AGs においても2週後 84.7% であった。一方 PC, Cephem では 50% 以下であった。

④ 除マイコプラズマ効果：1週以内の除菌率では DOXY が 83%, Sigmanycin 75% で MLs は 30% 以下であった。TCs が除マイコプラズマ作用は強い傾向にあった。

4. 抗生剤噴霧療法による治療成績

除マイコプラズマ効果を目的として噴霧投与を行ない，AGs にてかなり著明な効果が得られ，TCs, MLs においても筋注群より有効であった。以上より *M. pn.* に対する *in vitro*, *in vivo* においては MLs が，臨床例においての発熱，咳嗽などには TCs，陰影改善効果では MLs が優れた成績を示した。一方 AGs も臨床的には MLs, TCs に劣らぬ効果が得られた。次に除マイコプラズマ作用は TCs が MLs よりよく，噴霧投与にて AGs がとくに優れた成績を示した。

4. 成人におけるマイコプラズマ感染症の臨床像と化学療法

渡辺　彰・青沼清一・大沼菊夫
佐々木昌子・大泉耕太郎・今野　淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

＜目的と方法＞　4年ごとの規則正しい周期性を有するマイコプラズマ感染症は，今回私共の施設でも昭和 54 年8月に始まり，翌 55 年1月と 10 月に各々ピークを有する2峰性の発生様式を示し，56 年2月までに 48 例を数えた。56 年3月以降は 2, 3 の症例を数えるのみであり，今回の流行はほぼ終息したと考えられる。成人におけるマイコプラズマ感染症の臨床像と各種化学療法の有効性を解析するために，同期間（昭和 56 年2月まで）

の 48 例について検討を加えた。

<成績> マイコプラズマ感染の指標として血清抗体価（CF, IHA）の上昇を診断基準とした。同期間中に測定した 116 例中 48 例で抗体価が有意に上昇しており，うち 44 例が肺炎例である。性別は男 26 例，女 22 例である。年令は 12 才から 77 才，平均 39.8 才であり，30 代が 14 例と最も多かった。臨床症状では咳嗽が 48 例全例にみられ，乾性咳嗽 15 例，咳＋痰 33 例である。有熱例は 42 例で 37℃ から 40℃ まで広く分布した。鼻漏，咽頭痛など上気道炎症状 14 例，悪心 4 例，呼吸困難 2 例を数えた。初診時ラ音を聴取する例は 26 例と半数を超えた。赤沈値は広範囲に分布し，8,000/mm³ 以上の白血球数増多は 9 例のみであった。CRP は軽度（±，1＋）および中等度（3＋，4＋）亢進の 2 峰性の分布を示し，中等度亢進の例は一般細菌の混合感染の可能性が考えられた。胸部レ線陰影の分布に左右差はなく，従来中下肺野に多いとされている陰影は私共の症例では各肺野に比較的均等に分布した。膿瘍形成例 5 例，胸水貯溜 3 例，肝機能障害 10 例（うち 6 例は前投薬との関連も考えられた），貧血（50 万以上の RBC 減少）7 例を数えた。一般細菌の混合感染を検討するために，全例で初診時および経過中に喀痰の培養を行なった。初診時に分離された病原性菌は 23 株でインフルエンザ菌 15 株，肺炎球菌・腸球菌・黄色ブ菌各 2 株，大腸菌・肺炎桿菌各 1 株を数えた。経過中にもインフルエンザ菌を分離することが多く，これはマクロライド系の単独投与例に多い。一般細菌の重複感染が確実な例が少なくとも 5 例あり，イ菌 4 例，大腸菌 1 例が起炎菌と考えられた。初診時に軽快しつつあった 3 例を除いた 45 例に，計 67 回の評価可能な化学療法が施行された。EM 単独および MINO 単独投与例はほぼ全例が著効あるいは有効であり，両者の間に差はない。また，これらの薬剤に β-ラクタム剤を併用した例も単独投与例と同等の効果を示した。ただし胸部レ線で間質性陰影を示す例や膿瘍形成例では，治療効果がやや低かった。β-ラクタム剤単独投与例およびアミノ配糖体との併用例は，いずれも 40% 前後の有効率にとどまり，両者とも本症に対しての有効性は低い，と考えられた。

<考按> EM と MINO が最も有効であり，差はなかったが，早期診断，早期治療開始が重要である。インフルエンザ菌の混合感染と考えられる例が多く，このような例には ABPC, PIPC, CTM, などとの併用が望ましい。

5. マイコプラズマ肺炎の化学療法

青木信樹・湯浅保子
薄田芳丸・関根　理
信楽園病院内科

若林伸人・林　静一
信楽園病院薬剤科

渡辺京子
信楽園病院検査科

昭和 51 年をピークとする前回のマイコプラズマ肺炎流行の際，われわれは約 70 例の症例を経験したが，昭和 55 年を中心とする今回の流行期も 30 数例を取り扱った。

本症の診断が確定するのは発症後約 2 週間を経過して，血中抗体価の上昇する時期であり，ために初めはペニシリン系，セフェム系の薬剤が使用されることも多い。われわれの扱った症例でも，約半数にはテトラサイクリン系およびマクロライド系薬剤が投与されたが，残りのおよそ半数に対して β-ラクタム系薬剤が使用された。

各種薬剤別の臨床効果をみると，テトラサイクリン系使用群では 100% 有効以上で，リンコマイシン，クリンダマイシンを含めたマクロライド剤使用群では 89% であり，β-ラクタム剤使用群でも 67% が臨床的に有効と考えられた。

また，薬剤別の陰影消失日数，有熱期間，咳嗽消失日数を比較したが，陰影消失日数はドキシサイクリン投与群が平均 9.6 日で，他剤投与群のそれは 13 日以上であり，7 日後の消失率でも 61% で，他剤投与群の 23% に比べ圧倒的に優れている。

有熱期間はテトラサイクリン剤投与群が 3.82 日，他剤投与群が 6 日以上で，特にドキシサイクリン投与群は 3.61 日と短期間で解熱をみている。

咳嗽消失日数でも，テトラサイクリン剤投与群が優れており，8.64 日であり，他剤投与群は 12 日以上であった。

本来，抗菌力がないと考えられる β-ラクタム剤使用にて，臨床的に有効としか判断できない症例もかなりみられたことは，自然治癒という形のほかに，何らかの形での細菌との混合感染の存在，あるいはマイコプラスマ感染により，気道常在菌が病原性を発揮する可能性などを示唆するものであろう。

最初から本症が確実視される場合，あるいは β-ラクタム剤などを用いて効果がみられない場合には，われわ

れは点滴静注用のテトラサイクリン系抗生剤（ドキシサイクリン，ミノサイクリン）を用いることにしている。高令者，あるいは基礎疾患を有する患者が罹患することも多く，また，最近の本症は高熱，強度の咳嗽，腹痛・下痢など消化器症状を伴う重篤なかたちをとり，補液を要するとともに，薬剤の内服の不可能なことがしばしばある。マイコプラズマに対して最も強い抗菌力を有するマクロライド系抗生剤の適切な注射剤がない現在，抗菌力はやや劣るとしても，現在のテトラサイクリン系薬剤は点滴静注によって有効血中濃度の維持が可能であり，本症に対して最も効果が期待できるものと考えられ，臨床的にも良い結果を得ている。

6. マイコプラズマ肺炎における化学療法の臨床的検討

小花光夫・小林芳夫
入交昭一郎・藤森一平
川崎市立川崎病院内科

目的：マイコプラズマ肺炎は約4年の年次周期性をもっていることが知られている。今回，われわれは1980年を中心とした流行期に当院にて経験したマイコプラズマ肺炎を集計し，その化学療法に関して検討したので報告する。

対象ならびに方法：1979年1月から1981年3月までの2年3カ月間に当院に新入院となった肺炎患者は95例であった。そのうちペア血清におけるマイコプラズマ補体結合反応の抗体価が有意の上昇を示したもの，または単一血清では64倍以上の抗体価を示したもの43例を，マイコプラズマ肺炎と診断した。

対象43例の内訳は男23例，女20例であり，年令別では15～19才7例，20～29才11例，30～39才17例，40才以上8例であり，男では平均29.7才，女では平均36.6才であった。

各症例における抗生剤投与開始から解熱までの日数，および胸部レ線陰影消失までの日数により，各種抗生剤の効果を比較検討した。

成績：初回投与抗生剤はテトラサイクリン系薬剤が8例，リンコマイシンを含むマクロライド系薬剤が9例，β-ラクタム系薬剤が22例，アミノ配糖体系薬剤が2例，その他が2例であった。発症から抗生剤投与開始までの日数はテトラサイクリン系投与群では9.0±3.4日，マクロライド系投与群では8.3±3.6日，β-ラクタム系投与群では9.5±5.5日となっており各群の間に有意差はなかった。抗生剤投与開始から解熱までの日数はテトラサイクリン系投与群で3.0±2.1日，マクロライド系投与群で5.4±3.9日，β-ラクタム系投与群で4.4±3.7日，また胸部レ線陰影消失までの日数は，それぞれ13.5±8.2日，11.9±8.1日，15.5±10.8日であり，いずれにおいても各群の間に有意差はみられなかった。最初，β-ラクタム系抗生剤を投与したものの臨床症状，検査所見が不変ないし悪化したため，テトラサイクリン系薬剤に変更し，有効であったものが3例あった。

なお，入院時のマイコプラズマ補体結合反応における抗体価と，発症から解熱までの日数との間に，正の相関関係相関係数 $r=0.60$，$p<0.01$）がみられた。

考按：従来，マイコプラズマは細胞壁を持たないためβ-ラクタム系抗生剤は無効であり，テトラサイクリン系薬剤とマクロライド系薬剤が有効とされているが，今回のわれわれの成績では，いずれの薬剤との間にも有意差はみられていなかった。マイコプラズマ肺炎は自然治癒の存在する疾患とされており，今回の成績からみる限りでは，全体としては投与抗生剤の種類は治療上あまり問題とならないといえる。しかしながら，当初β-ラクタム系抗生剤を投与しても諸症状の改善をみず，テトラサイクリンに変更後，急速に軽快をみた症例も存在しており，今後，さらに例数を増やして検討を重ねていかねば，結論づけることはむずかしいと考えられた。

7. Acetyl spiramycin のマイコプラズマ肺炎に対する投与成績

本廣　孝・阪田保隆・藤本　保
西山　亨・中島哲也・石本耕治
富永　薫・山下文雄
久留米大学小児科

髙城信彦・荒木久昭・渡利　寛
済生会八幡病院小児科

永山清髙・津川　信
田中祥視・湯浅　洸
飯塚病院小児科

山本正士・小松良治
古賀益子・大北良輔
聖マリア病院小児内科

入来　典・吉岡久美子
国立久留米病院小児科

原口憲二
八女公立病院小児科
岡田象二郎
筑後市立病院小児科

木下正教・伊牟田富佐恵・寺澤健二郎
大牟田市立病院小児科
沖　重　美
沖小児科
河　野　信　晴
河野小児科
中村昌弘・市川光太郎
久留大学微生物学教室細菌学講座

目的：マイコプラズマ肺炎の治療には Erythromycin (EM) が第一選択剤として多用されているが，同じ Macrolide 系薬剤の Acetyl spiramycin (ASPM) も抗マイコプラズマ作用を有していることから，本剤をマイコプラズマ肺炎に投与し，その臨床効果，除マイコプラズマ効果および副作用をEMと比較検討した。

方法：1979年11月より1980年6月までに当科および関連病院を受診し，血清学的にマイコプラズマ肺炎と診断した1～14才の135例に ASPM，EM を1日量原則として30～50 mg/kg，分4，7～10日間経口投与としたが，両剤ともに40～59 mg/kg の投与量が最も多く，96例に ASPM，39例に EM が投与された。

成績：投与量別臨床効果を40～49，50～59 mg/kg の2群で投与3日，7日，10日の主治医，小委員会判定で ASPM と EM を比較したところ，判定日が遅れるに従って有効率は高くなり，両剤間に有意差はなかった。

投与開始病日別の主治医，小委員会臨床効果では，両剤ともに投与開始病日および判定日が遅れるに従って有効率は高く，2剤間に有意差はなかった。

主治医からみた両剤の有用性は ASPM 90.6%，EM 75.9% で，ASPM の有用率は高かったが有意差はなかった。

次に投与3，7，10日の判定を総合的にみた臨床効果では，両剤ともに投与量，投与開始病日で有意差はなかった。

除マイコプラズマ効果は ASPM で23例中18例が陰性化，1例無効，4例不明，EM では7例中3例が陰性化，2例無効，2例不明であった。

副作用は ASPM で発疹，嘔吐，嘔吐・下痢，軟便，EM で嘔吐が各々1例出現，臨床検査値では ASPM で好酸球増多が12例，EM で1例と高率でしたが，他の異常値も加え本症では少なからず出現することから，薬剤によるとは明確にはいえなかった。

考按：ASPM は EM と同等の有効率を示し，EM 投与例での除マイコプラズマ効果をみた例は少なかったが，ASPM では良好な成績を示し，ASPM はマイコプラズマ肺炎に有用な薬剤であるといえる。

しかし，除マイコプラズマ効果については培養技術の問題，投与中止後の検索が実施されていないことから正確さに欠け，この成績のみから除マイコプラズマ効果がよいとはいえなかった。

8. マイコプラズマ肺炎の治療に関する臨床的検討
——特に治療効果に及ぼす因子について——

田　野　吉　彦
川崎医科大学総合診療部
川根博司・松島敏春・副島林造
同呼吸器内科

＜目的＞ *M. pneumoniae* に対する血清抗体価の有意な上昇または，咽頭ぬぐい液からの *M. pneumoniae* の分離によって確定し得たマイコプラズマ肺炎（以下マ．肺炎）56例を対象に，主として治療効果に及ぼす因子についての臨床的検討を行なった。

＜方法＞ マ．肺炎の治療効果判定の指標として，（A）有効抗生物質の治療開始前に解熱傾向を示さなかった38℃以上の有熱患者を対象に，治療開始より解熱までに要した時間，（B）有効抗生物質の治療開始より3～5日，6～10日，11～14日，その後の肺炎陰影の経過観察が可能であった例を対象に，治療開始より肺炎陰影が2/3以上吸収されるまでに要した時間とした。治療効果に及ぼす因子として，（1）治療薬剤，（2）onset から治療開始までの時間，（3）肺炎陰影の広がり，（4）年令，（5）PPD テストを検討した。

＜結果＞ （A）解熱効果：有効抗生物質の治療開始前に解熱傾向を示さなかった38℃以上の有熱患者は22例であった。有効抗生物質の内訳はペニシリン系（以下PCs）1例，ドキシサイクリンまたはミノサイクリンの経口（以下 $DOXY/MINO_{P.O.}$）1例，同点滴静注（以下 $DOXY/MINO_{D.I.}$）15例，マクロライド系（以下MLs）5例であった。1例を除く全例が4日以内に解熱しており，特に $DOXY/MINO_{D.I.}$ では広範な肺炎例が多かったにもかかわらず，15例中9例が1日で解熱していた。治療開始時間が3日以内の4例は全例2日以内に解熱しているが，4～7日の12例中5例は3日以上を要した。8日以上の6例は全例2日以内に解熱しているが，これらは1例を除くすべてが $DOXY/MINO_{D.I.}$ であった。陰影の広がりが1/3以下の11例は全例2日以内に解熱しており，2/3以上の2例は4日以上を要した。1/3～2/3の9例中6例は2日以内に解熱しているが，これらは全例 $DOXY/MINO_{D.I.}$ であった。年令および PPD

テストと解熱時間の関係は，治療薬剤や陰影の広がりに左右されることが大で，一定の傾向を認めなかった。

（B）肺炎陰影の吸収効果：肺炎陰影の経過観察可能例は 46 例であった。有効抗生物質の内訳は DOXY/MINO 27 例，MLs 10 例，PCs 5 例，CEPs 2 例，RFP+SM+INH 2 例であった。特に DOXY/MINO$_{D.I.}$ では広範な肺炎例が多かったにもかかわらず，16 例中 15 例が 10 日以内に，4 例が 5 日以内に吸収していた。治療開始時間が 10 日以内では 31 例中 26 例が 10 日以内に吸収していたのに対して，10 日以上では 14 例中 7 例であった。陰影の広がりが 1/3 以下であれば 32 例中 23 例が 10 日以内に吸収していた。また 1/3～2/3 の 11 例中 10 例が 10 日以内に吸収していたが，これらの内 9 例が DOXY/MINO$_{D.I.}$ であった。年令との関係は一定の傾向がなく，PPD テストについては陰影の広がりの影響が大であった。

＜結論＞ 1. マイコプラズマ肺炎の治療効果に及ぼす因子としては（1）治療薬剤（2）治療開始時間（3）陰影の広がりが挙げられる。

2. 特に治療薬剤の選択が最も重要で，高熱例や広範囲な肺炎例については，ドキシサイクリンまたはミノサイクリンの点滴静注が優れている。

3. より早く治療を開始するほど効果的である。

9. 小児マイコプラズマ肺炎の臨床並びに治療効果の検討

田吹和雄・高島俊夫
広松憲二・西村忠史
大阪医科大学小児科

目的：1974 年～1976 年，および 1979 年～1981 年に，本学ならびに関連病院に受診した小児マイコプラズマ肺炎，各々 65 例，84 例計 149 例につき，治療効果を中心に臨床的検討を行なった。

対象・方法：年令 1～14 才の小児肺炎を，臨床・検査所見，胸部レントゲン所見に加え補体結合反応 64 倍以上，間接赤血球凝集反応 80 倍以上を陽性とし，マイコプラズマ症と診断，主に発熱・咳嗽経過，レントゲン所見の推移より Macrolide 系ならびに Tetracycline 系抗生剤による薬剤効果を検討した。

成績：1974 年～1976 年，および 1979 年～1981 年の両年度とも，発熱・咳嗽は全例にみられ，39℃ 以上の発熱をきたしたものは，各々 44 例（67.7%）50 例（59.5%）で，皮膚症状は 6 例（9.2%）と 4 例（4.8%）にみられた。

レントゲン学的にみた病変部位は，両年度とも右下肺野に多く，胸膜炎を合併したものは 3 例（5.0%）と 4 例（4.8%）であった。

発熱持続は，発症後 7 日～15 日間持続するものは，1974 年～1976 年 53 例（81.5%），1979 年～1981 年 49 例（58.3%）あり，咳嗽が 12 日間以上持続したものが前者 58 例（89.2%），後者 47 例（44.1%）であった。治療開始後のこれらの経過は，発熱については治療後 3 日以内に各々 24 例（45.3%），および 44 例（52.3%）が解熱した。咳嗽については 40 例（70.2%），62 例（73.8%）が治療後 12 日以内に消失した。

そこで，Macrolide 系抗生剤および Tetracycline 系抗生剤の治療効果につき，抗生剤使用内容が明確な 1979 年～1981 年の 76 例につき検討した。

発熱に関しては，Macrolide 系抗生剤を使用した場合，治療後平均 4.0 日で解熱したが，Tetracycline 系抗生剤の場合は平均 6.9 日であった。また，発症より解熱までの平均日数は，Macrolide 系および Tetracycline 系抗生剤を使用した場合，各々 7.4 日と 9.8 日であった。

咳嗽に関しては，Macrolide 系抗生剤使用後は平均 10.6 日，Tetracycline 系抗生剤の場合は平均 11.9 日で咳嗽の消失をみたが，両者間には殆ど差はなかった。

また，胸部レントゲン所見の陰影消失までの日数は，Macrolide 系および Tetracycline 系抗生剤使用後平均 10.0 日と 14.8 日であった。

以上，治療後の発熱持続日数およびレントゲン所見の改善などについては，Macrolide 系抗生剤使用の方が Tetracycline 系抗生剤使用より，治療後日数が短縮される傾向がみられた。

なお，今回は前治療内容を重視して検討を行なったが，前治療内容の不明例が多く，また解析例数が，特に Tetracycline 系抗生剤使用例が少なく，今後さらに検討をしたい。