

8. 「治癒」と判定されたあと7日目の観察で10%程度の「再発疑」が認められたことは、AUCの基盤に尿道炎、尿道狭窄、先天奇形、神経因性膀胱、膀胱尿管逆流など潜在的の器質的機能的宿主因子の存在が強く考えられた。

新薬シンポジウム I

T-1982

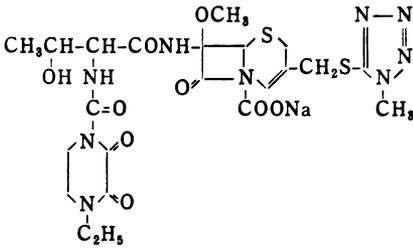
上 田 奈
東京慈恵会医科大学

勝 正 孝
国立霞ヶ浦病院

はじめに

T-1932は富山化学工業(株)と科研化学(株)とで共同開発したcephamycin系の新抗生剤で構造式、化学名は次のようである。

構造式



化学名

Sodium 7β-[(R)-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazine-carboxamido)-(S)-3-hydroxybutanamido]-7α-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate

本剤は各種細菌産生のβ-lactamaseに対し強い抵抗性を示し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有する。特に *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* などのグラム陰性菌に優れた抗菌力を示し、しかも *in vitro* 効果に比べて、実験的感染症での効果が優れているという特徴がある。また、本剤は血清補体による殺菌効果を受けやすいように菌の表層構造を変化させる力が強いという結果も得られている。

本剤は経口ではほとんど吸収されず、筋注または静注により投与量に比例した体液内濃度が得られ、各種組織への移行性も良好である。ヒト血中での半減期は約100分で、ほとんど代謝を受けず大部分が未変化体のまま尿中および胆汁中に高濃度で排泄され、尿中排泄率は8時

間で約80%である。

一方、各種動物における一般薬理、急・慢性毒性、腎毒性、生殖試験、抗原性試験などには特に問題になる所見はなく、また、第一相試験でヒトでの安全性の高いことが認められている。

以上の諸成績から、本剤の抗生剤としての有用性が示唆されたので、研究会が組織され、基礎的ならびに臨床的研究が全国94の研究機関によって続けられてきた。現在までに約1,200例の症例成績が集まり、本剤の有用性を評価する時期に至ったので、ここに今日までの本剤の研究成果の概要を報告する。

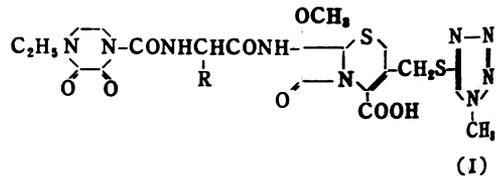
基礎1：開発経緯

才 川 勇

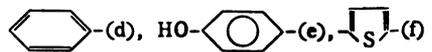
富山化学工業(株)総合研究所

Cephamycin Cの発見以来、7α-methoxy cephem系抗生剤として Cefoxitin (CFX), Gefmetazole (CMZ), Cefotetan (YM-09330) および Latamoxef (LMOX) が相次いで開発され、本学会シンポジウムにおいて報告されている。1-ethyl-2,3-dioxopiperazine は Piperacillin および Cefoperazone (CPZ) の moiety として優れており、7α-methoxy cephem系抗生剤への応用を企画した。

その結果、一次スクリーニングにおいていずれもD-アミノ酸よりなる化合物(I)が選定された。Id-fは *Ps. aeruginosa* に対し MIC 6.25~12.5 μg/ml を示したが Ia-c は無効であった。また *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *S. marcescens* の標準菌に対して、対照のCMZより良好なMICを示したが *S. aureus* に対してはCMZより劣っていた。



R=CH₃-(a), CH₂CH-(b), CH₂CH-(c),



Ia-fのマウス感染防禦試験ではId-fのED₅₀値が対照のCMZ, CPZより劣り、MICと相関しなかった。一方、Ibはこの系統化合物のうち極めて優れた感染防禦効果を示した。マウスおよびウサギにIa-fをi.m.投与した時の血中濃度推移はラットでCMZと類似したパターンを示したが、ウサギではIa-bが対照のCMZより

高い血中濃度を示し、Ie-f は低く推移した。以上より、Ib (T-1982) を好ましい薬剤として選択した。

次に T-1982 の有用性につき CFX, CMZ, YM-09330, LMOX を対照としてマウス感染防禦試験、腹腔内薬剤濃度及び菌数の変動、Paper disk またはクロトン油で作成した炎症組織への移行性などにつき比較検討した。その結果 T-1982 はいずれの試験においても優れた結果が得られたことから前臨床試験を進めることにした。さらに動物およびヒトにおける吸収排泄ならびに代謝についても報告した。

基礎 2：細菌学的検討

三 橋 進

群馬大学微生物学教室

全国 43 研究機関で検討された T-1982 の細菌学的効果の成績について総括して報告する。

1. 抗菌スペクトラムおよび臨床分離株の感受性分布
T-1982 は幅広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陰性菌に対しては CMZ, CFX より優れ、YM-09330 と同等もしくはやや強い抗菌力を示し、特に *S. marcescens*, *E. cloacae*, *C. freundii* などに対しては対照薬剤に比べ数倍強い抗菌力を示した。グラム陽性菌の *S. aureus*, *Streptococcus* (*S. faecalis* を除く)、嫌気性菌の *B. fragilis* などに対する抗菌力はグラム陰性菌に対する抗菌力に比べ劣っていた。

2. β -lactamase に対する安定性

種々の菌から抽出した各タイプの β -lactamase に対しては、他のセファマイシン系抗生剤と同様安定であった。

3. 殺菌作用

殺菌作用を MIC 値と MBC 値の比較、生菌数変化から検討したが、MIC 値と MBC 値はほぼ等しいこと、また増殖曲線からみても殺菌的に作用し、かつ再増殖を押えることがわかった。

4. ペニシリン結合蛋白 (PBP) への親和性

T-1982 は PBP III, Ib に最も強く作用した。また、顕微鏡下でフィラメントを形成し、死滅していく像が確認された。

5. *In vivo* での感染治療実験

E. coli 6 株, *K. pneumoniae* 8 株, *S. marcescens* 6 株, *P. vulgaris* 3 株, *C. freundii* 1 株, *S. aureus* 2 株を用いたマウス実験の感染症に対しては、*S. aureus* 2 株, *C. freundii* 1 株を除く 23 株において、CFX, CMZ, YM-09330, LMOX と比較して最も優れた治療効果を示した。

6. 補体の影響ならびにマクロファージ食菌作用

T-1982 は血清補体による殺菌作用を受けやすいように菌の表層構造を変化させる力が強く、またマクロファージによる食菌作用も容易であり、*In vivo* で良好な治療効果を示す理由の一つと考えられる。

基礎 3：吸収・排泄・分布・代謝

齋 藤 篤

東京慈恵会医科大学

T-1982 の吸収・排泄・分布・代謝に関する 38 研究機関の検討成績を集計し、以下の結論を得た。

1. 健康成人の吸収・排泄：T-1982 は筋注、静注、点滴静注によって、用量相関性に高い血中濃度が得られた。 β 相での血中半減期は約 100 分であった。他剤との cross over 法による検討では、本剤の血中濃度は CMZ, CTM よりも高く、かつ長時間持続した。

8 時間尿中回収率は、使用法の差によらず 68~85% であった。

2. 腎機能障害者の吸収・排泄：腎機能の低下につれて本剤の血中濃度は高く、血中半減期は延長し、尿中回収率は減少した。

3. 吸収・排泄に及ぼす Probenecid の影響：Probenecid 併用時の血中濃度は、T-1982 単独使用時よりやや高く推移したが、その程度は軽く、本剤の腎排泄経路は糸球体濾過が主体であると推察された。

4. 胆汁中移行：CMZ, CFX との cross over 法による比較では、1g 静注後の 6 時間回収率は T-1982 の 4.6~16% に対して、CMZ 0.25~1.34%, CFX 0.17% であり、本剤は極めて良好な胆汁中移行を示した。

5. その他の体液、組織内濃度：喀痰、口腔内および耳鼻咽喉科領域各組織、腹水、唾液、女性性器組織、臍帯血、羊水、母乳、前立腺液、前立腺組織などについての検討の結果、本剤の母乳中移行は検出限界以下であったが、各体液、組織への移行は総じて良好なことがうかがわれた。

6. 動物での吸収・排泄・分布：ラット臓器内濃度の検討では、特に腎および肝に高い分布がみられた。髄液中移行は cephem 剤中の中間の態度を示し、髄液中での半減期は他剤に比べて長い傾向にあった。

7. 代謝：Bioautogram および HPLC による検討の結果、ヒト尿中では活性代謝物はほとんど認められなかった。

臨床 1：内科系領域における臨床的検討

勝 正 孝

国立霞ヶ浦病院

内科 40 施設における臨床的検討の成績は、総投与症例は 491 例で除外症例 39 例を除くと、解析対象症例は 452 例となる。これら 452 例の症例構成をみると、年齢分布では 60 歳以上が半数以上を占めており、平均年齢は 59.4 歳であった。

重症度はほとんどが中等症以上であり、投与経路は点滴が主 (81%) であった。1 日投与量、投与回数については 1 日 1~2g を 2 回に分けて投与が大部分であった。投与日数は 7~14 日間が多かった。

臨床効果は、有効率 (著効+有効) は呼吸器感染症 340 例では 80.0% と高く、肝・胆道感染症 12 例 75.0%、尿路感染症 85 例 84.7%、敗血症・感染性心内膜炎 11 例 63.6%、その他の感染症 4 例は全例有効を示した。以上、全症例 452 例で 80.5% の高い有効率を示した。呼吸器感染症のうち、肺炎 216 例では 81.9% の有効率を示し、難治性の感染症である慢性気管支炎 48 例では 77.1%、肺化膿症 17 例 88.2%、膿胸 4 例 75.0%、慢性細気管支炎 11 例 72.7%、気管支拡張症 12 例 75.0% の良好な成績を示した。

分離菌別臨床効果は、最も多い *Klebsiella* では 72.7% の有効率を示し、*E. coli* 93.3%、*H. influenzae* 90.2% を示した。また、少数例ではあるが、*Enterobacter* 85.7%、*Serratia* 83.3%、indole (+) *Proteus* 100% と高い有効率を示したが *Pseudomonas* は 25.0% と低く基礎的特徴をよく反映した成績であった。

前投与抗生剤無効例 102 例に対し、本剤は 71.6% の有効率を示した。

本剤無効の 44 例中転帰を調査しえた 22 例では、*Pseudomonas*、*S. faecalis* の本剤適応スペクトラム外の起炎菌によるもの 6 例、結果的に肺結核、肺癌あるいは外科手術適応例と判明したもの 5 例、増量により有効となったもの 1 例の計 12 例があり、これら不適応症例を差し引くと本剤の効果はさらに優れたものとなるであろう。

臨床 2：外科系領域における臨床的検討

西 浦 常 雄

岐阜大学泌尿器科

外科系領域は 41 機関 (外科 9、泌尿器科 17、産婦人科 7、皮膚科 2、耳鼻咽喉科 3、眼科 1、歯科口腔外

科 2) で 725 症例について検討されたが、予防投与などを除外し、688 例を解析の対象とした。対象は男性の高齢者が多めで、ほとんどが中等度以上の重症度であった。ほとんどの症例は 1 日 1g または 2g を 2 回に分けて静注または点滴し、投与日数は 5~14 日間であった。全体の臨床効果は、688 症例中、著効 169 例 (25%)、有効 356 例、やや有効 50 例、無効 113 例で、有効以上の有効率は 76% であった。各科別では外科 127 例で 81%、泌尿器科 342 例で 68%、産婦人科 78 例で 94%、皮膚科 12 例で 92%、耳鼻咽喉科 69 例で 83%、眼科 16 例で 81%、歯科口腔外科 44 例で 84% であった。重症度別には、軽度 95%、中等度 84%、重度 56% と比例した効果で、dose response を症例数の多い 1 日 1g 投与群と 2g 群で検討すると、重症度が高くなるにつれ 2g 群がより高い有効率を示した。胆道感染症 69 例では 1 日 1g を 2 回に分けて点滴静注することで十分な効果が得られ、より多量を投与しても変らない成績であった。複雑性尿路感染症においては、単独感染 248 例で 73% という優秀な有効率であったが、混合感染 76 例では 33% で、全体としては 324 例中、66% の UTI 基準による総合有効率であった。細菌学的効果は、GPC 89 株で 58%、GNB 356 株で 82%、その他を含めた合計 447 株では 77% の消失率であった。*S. epidermidis*、*E. coli*、*Citrobacter*、*Klebsiella*、*P. mirabilis*、Indole (+) *Proteus* はいずれも 90~100% の極めて優れた消失率であったが、*S. faecalis*、*P. aeruginosa*、NF-GNR はそれぞれ 37%、19%、49% で、投与後出現株もこれらの菌種が多かった。なお *Serratia* の 82% という成績は評価に値するものと思われた。

外科系全体の有効症例と無効症例について両群の back ground を比較検討してみると、有効群では有意に高齢者が多く、有意により重症例が多く、また有意に投与量が少なかった。なお当然のことながら感染菌の菌種と MIC に有意差がみられた。

以上の成績は、基礎的検討で得られた事柄を、臨床的に極めてよく裏付けられたものといえる。

臨床 3：副作用

藤 森 一 平

川崎市立川崎病院

T-1982 を使用した 1,216 例について副作用を集計した。

症例の内訳は内科 491 例、外科 148 例、泌尿器科 358 例、産婦人科 78 例、皮膚科 12 例、耳鼻咽喉科 69 例、眼科 16 例、歯科口腔外科 44 例で、男が 687

例、女が 529 例で、計 1,216 例中 60 歳以上のものが 608 例、50.5% を占めていた。

このうち副作用の発現例数は 26 例 (2.1%)、発現件数 33 件、投与中止例 18 例 (1.5%) であった。副作用の発現頻度は 20 歳代で 107 例中 5 例、発現率 4.7% と多く、性別では女性に多い傾向にあった。領域別では内科が 491 例中 17 例、22 件 (発現率 4.5%)、外科 148 例中 5 例、7 件 (発現率 4.7%)、泌尿器科 358 例中 2 例、2 件 (発現率 0.6%) であった。1 日投与量、投与日数別の副作用発現例数は 1 日 1g 投与 472 例中 10 例発現、うち 5 例は 2 日以内に、残り 5 例は 10 日以内に発現した。1 日 2g 投与 628 例中 15 例に発現し、うち 7 例は 3 日以内に、残り 7 例は 14 日以内に発現した。

副作用の種類は発疹 11 件、発赤・掻痒感、顔面紅潮各 1 件で、過敏反応計 13 件 (発現率 1.0%)、下痢 5 件、悪心・嘔吐、食欲不振各 1 件で消化器症状計 7 件 (発現率 0.57%)、発熱 5 件、熱感 1 件、頭痛、倦怠感、筋注部の硬結・圧痛各 2 件、動悸 1 件であった。投与経路では点滴静注群に発疹 8 件、下痢 4 件と多かった。また 1 日 2g 投与群に発疹、発熱が多い傾向にあり、発疹は 11 件中 8 件は 4 日以内に出現していた。

臨床検査異常は GOT・GPT 上昇が 900 例中 34 件、好酸球増多が 881 例中 10 件が主なものでその程度は軽く、投与中止または投与終了後に改善していた。

なお本剤によるアンタビュース効果の報告は今回の発表のなかには 1 例もみられなかった。

以上の成績から本剤は他の注射用セフェム系抗生剤と副作用の発現頻度、種類、程度は同程度で、安全性のあるものと考えられる。

総括

上 田 泰
東京慈恵会医科大学

勝 正 孝
国立霞ヶ浦病院

本剤についての諸検討の結果をまとめると次のように結論できる。

1. グラム陽性菌および陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有し、特に *S. marcescens*, *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, indole (+) *Proteus* などのグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を示した。
2. 各種細菌産生の β -lactamase に対して強い抵抗力を示した。
3. 血清補体による殺菌効果を受けやすいように菌の

表層構造を変化させる力が強い。

4. *in vitro* 効果に比べて、特に実験的感染症では優れた効果を示した。

5. 筋注、静注により高い血中濃度が得られ、その血中半減期は Cefmetazole よりやや長く約 100 分であった。

6. 生体内ではほとんど代謝を受けず、尿および胆汁中に高濃度に排泄された。

7. 全国の 81 研究機関で行なわれた 1,216 例の臨床的検討では、1,140 例に効果判定ができ、うち 889 例が有効という成績で、その有効率は 78.0% であった。

8. 内科系感染症の臨床成績では 452 例中 364 例が有効で、その有効率は 80.5% であった。このうち敗血症 9 例中起炎菌の明らかな 5 例では 4 例が有効であった。無効の 1 例は原因菌が *P. aeruginosa* であった。また呼吸器感染症 340 例中 272 例 (80.0%) が有効であった。

9. 外科系感染症の臨床成績は 688 例中 525 例が有効で、その有効率は 76.3% であった。この領域では *Serratia* に対して 98 株中 81 株が消失し (消失率 82.7%)、本剤の特徴の一端がみられた。

10. 副作用は 1,216 例中 26 例 (2.1%) に認められたが、重篤なものはなく主なものは発疹 (発現率 0.9%) であった。また、臨床検査異常値は 76 件発現したが、ほとんどが一過性であり、その主なものは GOT、GPT の上昇であった。なおアンタビュース効果を認める症例は今回は一例もなかったが、この点については今後さらに慎重に検討してゆく必要がある。

新薬シンポジウム II

SM-1652

藤 森 一 平
川崎市立川崎病院

司会のことば

SM-1652 は住友化学工業株式会社と山之内製薬株式会社の共同開発の新しいセフェム系抗生剤で、化学構造上 7 位側鎖に hydroxymethyl pyridine 基をもち、3 位側鎖には tetrazol 環をもっている。グラム陽性菌、グラム陰性菌に幅広い抗スペクトルをもち、特に緑膿菌に強い抗菌力をもつ。本剤は注射剤で、高い血中濃度を示し、半減期は約 4 時間と長く、尿中排泄は少なく、胆汁排泄が良好である。

これらの基礎的成績をふまえて、現在までに全国 90 施設で 1,329 例 (男 816 例、女 513 例、60 歳以上の

ものが 629 例と約半数)の臨床治験が行なわれた。その成績は呼吸器感染症 358 例中著効 58 例, 有効 198 例, 有効率 71.5%, 尿路感染症 506 例中著効 102 例, 有効 203 例, 有効率 60.3%, 外科・胆道感染症 102 例中著効 25 例, 有効 57 例, 有効率 80.4%, 産婦人科感染症 30 例中著効 4 例, 有効 22 例, 有効率 86.7%, 耳鼻咽喉科感染症 131 例中著効 94 例, 有効 24 例, 有効率 90.1%, 眼科感染症 16 例中著効 4 例, 有効 10 例, 有効率 87.5%, 口腔外科感染症 131 例中著効 56 例, 有効 53 例, 有効率 83.2%, 敗血症 9 例中著効 1 例, 有効 4 例, 有効率 55.6%, その他 46 例で有効率 82.6%, 全体では有効率 71.7% であった。

薬剤の投与方法は 0.5 g 1日2回, または 1.0 g 1日1回, 1.0 g 1日2回, 静注または点滴静注が殆んどで, 疾患群別, 1日投与量別有効率, 1日投与回数別有効率に差がなかった。

分離菌別細菌学的効果は単独感染でグラム陽性球菌 89.6%, グラム陰性桿菌 65.1%, *P. aeruginosa* 53.2%, その他の *Pseudomonas* 63.2%, *H. influenzae* は 94.0% の除菌率であった。

副作用として発疹までの過敏反応, 胃腸障害, 発熱, アンタビユース様作用, 臨床検査値異常として GOT, GPT 上昇, 好酸球増多などが少数例にみられたが, 軽度で, 投薬中止または投薬終了後に改善していた。

1. 細菌学的検討

三 橋 進
群馬大学微生物学教室

全国 40 研究施設で行なわれた SM-1652 の細菌学的検討の成績を集計報告する。

1. 抗菌スペクトラム: 本剤はグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に幅広い抗菌活性を示した。特に緑膿菌に対しては, Cefsulodin (CFS) と殆ど同じ抗菌力を示した。さらに殆どの嫌気性菌に対しても活性を有し, その強さは Cefoperazone (CPZ) と同程度であった。

2. 臨床分離株の感受性分布: 本剤の特徴であるブドウ糖非発酵菌に対する抗菌力は非常に優れていた。緑膿菌では殆ど CFS と同等の抗菌力であった。*Pseudomonas maltophilia*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* には最強の抗菌力であった。その他グラム陽性菌には他剤と殆ど同じ活性であったが *Streptococcus faecalis* に対して最も強い抗菌力を示したことは注目に値する。腸内細菌群には, Cefazolin (CEZ) 並みか, CEZ と新薬の中間の抗菌活性を示すにとどまった。

3. 殺菌力: いわゆる殺菌の曲線および MBC の結果から本剤は CPZ よりも強い殺菌力を有することが判明した。

4. β lactamase に対する抵抗性: 本剤は, CSase には概ね安定であった。しかし, いわゆるセフロキシム分解酵素 (CXase) および PCase I 型には若干分解を受けた。

5. その他諸因子の影響: 培地, pH, 接種菌量の本剤の抗菌力に対する影響には, 特に問題点は見出されなかった。

6. 作用機作: 本剤は, 大腸菌および緑膿菌の PBP 3, 1 A, 1 B(s) に非常に親和性が高く, それは CPZ とほぼ同等であった。本剤による菌の形態変化は上記の結果とよく一致した。

7. *in vivo* 感染実験: マウスを用いた実験的感染において, 本剤は優れた効果を示した。すなわち, 緑膿菌感染に対しては, CFS と肩を並べる治療効果であった。また, 他の菌種についても, MIC から予想される以上の ED₅₀ 値を示し, 本剤の臨床面での有効性を示唆する結果であった。

2. 吸収・分布・代謝・排泄

斎 藤 玲
北海道大学第二内科

SM-1652 の体内動態について 45 研究施設の成績をまとめて報告した。本剤の体内濃度測定は, 検定菌を *E. coli* NIHJ を用いる Bioassay で行なわれた。健康成人に 1 g 静注後の血中濃度は 5 分後 264 $\mu\text{g/ml}$ と高く, 1 時間 124, 6 時間 39.9, 12 時間 17.7, 24 時間 4.8 と持続傾向を示し, T/2 は 4.47 時間と従来のセフェム系抗生剤の中ではもっとも長いものであった。V_d 3.80 l, AUC 797 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ であった。0.5 g 静注では dose response を認める成績であった。点滴静注では, 終了時にピークがあり 1 時間 0.5 g 105, 1 g 154, 2 g 345 であった。0.5 g 筋注では 2 時間にピークがあり 40.4 であった。尿中排泄は, 1 g 投与で尿中濃度は 0~2 時間で 882, 4~6 時間 201, 8~12 時間 63.2 と高濃度が持続し, 尿中排泄率は 24 時間で 22.2% であった。他の投与方法でも同様で 20~25% であった。尿中排泄が少なく, 腎外排泄が主な薬剤である。0.5 g, 1 g の 12 時間ごとの連続投与で血中濃度の蓄積傾向は認められなかった。尿中排泄率は若干増加する傾向があった。CPZ, CFS, CMZ, CEZ などの他剤との cross over による比較では, T/2 の長いこと, 尿中排泄率の低いことの特徴が裏づけされた。プロベネシドの影響は認められ

なかった。腎機能低下患者で C_{cr} と T/2 との間には関係は認められなかった。ただし尿中排泄率は C_{cr} の低いほど低下していた。胆汁中排泄は極めて高く、排泄率は 10% 以上になっているが、肝機能の悪いものでは 1% 以下のものもあった。動物実験の成績とも合わせて腎外排泄は殆んど胆汁から出るものと推測された。胆管腫瘍患者で胆汁へ 24 時間で 11% 排泄され、尿中へ 89% 排泄された 1 例があったが、胆汁排泄が障害されると尿中排泄が増加することを示す貴重な例であった。喀痰中濃度、髄液中濃度は低かった。その他の組織や、炎症巣への移行は良好であった。代謝物の検討で、血液、尿、胆汁などでは認められなかった。蛋白結合率はヒト血清で 96.3% であった。

3. 臨床的検討 1: 内科領域

原 耕 平
長崎大学第二内科

SM-1652 の内科領域における臨床評価を全国の 41 施設で行なったので、その集計結果を報告する。投与症例数は 528 例であり、そのうち除外症例 63 例を除いた 465 例について解析を行なった。投与量は 1 日 1g が 220 例 (0.5g×2 回; 100 例, 1g×1 回; 120 例), 1 日 2g が 191 例 (1g×2 回; 171 例, 2g×1 回; 14 例) であり、投与期間は 8~14 日が最も多かった。疾患別臨床効果をみると、呼吸器系感染症 350 例での有効率は 71.7% であり、そのうち実質性感染症 202 例では 79.2%、気道感染症 148 例では 61.5% であった。尿路系感染症 79 例での有効率は 68.4% であり、急性疾患 43 例では 79.1%、慢性疾患 34 例では 52.9% であった。また、肝・胆道系感染症 20 例での有効率は 90.0%

であった。以上の結果は SM-1652 の体内動態に関する成績を反映しているものと考えられた。

投与量別臨床効果をみると、1 日 1g 投与症例 220 例の有効率は 77.3% であり、1 日 2g 投与症例 191 例の有効率 68.1% との間に用量相関はみられなかった。

分離菌別臨床効果では、単独感染で分離菌別に有効率をみると、*S. aureus* では 90.0%、*S. pneumoniae* で 88.9% となり、グラム陽性球菌全体で 82.9% と高い有効率を示した。また、グラム陰性桿菌では *E. coli* で 72.6%、*H. influenzae* で 88.9%、*P. aeruginosa* で 46.8% となり全体の有効率は 66.2% であった。

分離菌別細菌学的効果では、単独感染で分離菌別に陰性化と菌交代を含めた消失率をみると、グラム陽性球菌では *S. aureus* で 90.0%、*S. pneumoniae* で 100% となり、全体で 93.5% であった。また、グラム陰性桿菌では *E. cloacae* で 88.9%、*H. influenzae* で 75.6%、*E. coli* で 73.2% となり、全体で 62.6% であった。他剤無効例 115 例に対する本剤の有効率はセフェム系で 47.4%、ペニシリン系で 69.6%、全体で 60.0% となった。

臨床的検討 2: 泌尿器科領域

河 村 信 夫
東海大学医学部泌尿器科

18 施設からの報告を集計した。検討可能な尿路性器感染症例は 407 例であった。その内著効と判定され得るものは 81 例 (19.9%)、有効 151 例 (37.1%)、無効 175 例であり、総合有効率は 57.0% であった (付表 1)。

投与方法では静注、点滴による差はなく、投与量による差も明らかではない。

付表 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	無 効			
尿 路 感 染 症	膀 胱 炎	単 純 性	2	1	1		
		複 雑 性	277	44	105	128	53.8
	腎 盂 腎 炎	単 純 性	9	6	2	1	88.9
		複 雑 性	95	23	33	39	58.9
前 立 腺 床 炎	14	4	5	5		64.3	
小 計	397	78	146	173		56.4	
副 辜 丸 炎	10	3	5	2		80.0	
計	407	81	151	175		57.0	

付表 2 UTI 薬効評価基準による検討
 複雑性尿路感染症における総合臨床効果 (第 1~6 群)

細菌尿	膿 尿			細菌尿に対する効果
	正 常 化	改 善	不 変	
陰 性 化	69	35	77	181 (47.3%)
減 少		5	8	13 (3.4%)
菌 交 代	6	11	25	42 (11.0%)
不 変	9	10	128	147 (38.4%)
膿尿に対する効果	84 (21.9%)	61 (15.0%)	238 (62.1%)	
	著 効	69 (18.0%)		総合有効率 211/383 (55.1%)
	有 効	142 (37.1%)		
	無 効	172 (44.9%)		

UTI 薬効評価基準を用いて、複雑性尿路感染症のみを集計すると、付表 2 のように、383 例中著効 69、有効 142 例で 55.1% の総合有効率であった。群別にみると、カテーテル留置例にはやや効果が低いが、上部尿路感染症には 77.6% の効果を示した。

臨床的検討 3：外科系

石 引 久 弥
 慶応義塾大学外科

SM-1652 の外科領域における臨床成績を総括報告した。外科、産婦人科、耳鼻咽喉科、眼科、口腔外科の 5 科 27 施設で検討された 467 例中、解析を行なったものは 457 症例であった。

1 日投与量別にみると、1g 投与 258 例、2g 投与 158 例で大多数を占め、1 日投与回数では 1g/日群では 1 回および 2 回投与例はほぼ同数、2g/日群では 158 例中 149 例が 2 回投与であった。

疾患別臨床効果は腹腔内感染症で 38/52 (73.1%) の有効率、肝・胆道感染症で 17/21 (81.0%) であり、外科での有効率は 76.0% であった。産婦人科で 90.3%、耳鼻咽喉科 90.1%、眼科 87.5%、口腔外科 83.2% の有効率であった。外科領域の臨床成績を 1 日投与量別に検討したが、dose response はみられず、投与回数でも 1 日 1 回群と 2 回群との間に差はなかった。

分離菌別に臨床効果をみると、グラム陽性菌分離症例

での有効率は 92.7%、グラム陰性菌分離症例のそれは 80.5%、嫌気性菌の場合のそれは 73.3% であった。また、分離菌別にみた細菌学的効果はグラム陽性菌に対する効果 94.4%、グラム陰性菌に対するそれは 82.9% であった。

他剤投与と無効例に対する本剤の臨床効果をみると、セフェム系 CET, CEZ, CEX 無効例に本剤投与は 90% 以上の効果を得た。

以上の外科領域の臨床成績は SM-1652 の抗菌特性と体内動態特性をほぼ反映した成績と考えられた。なお、投与間隔は本剤の臨床応用範囲に大きく関連をもつ問題であり、また、抗菌スペクトラムの点からも、本剤は手術後感染症防止を目的とする予防投与への適応については今後、検討を加える価値のあるものと考えられる。

4. 副作用

国 井 乙 彦

東京大学医科学研究所内科

SM-1652 を投与した 1,436 例の case card に基いて副作用を検討した。本剤投与と関連ありと考えられる副作用症状発現は 40 例 (2.8%) で、関連の疑わしいもの 10 例 (0.7%) であった。発現頻度は女性 (5.0%) では男性 (2.5%) の約 2 倍で、特に女性の高齢層で高頻度の傾向が認められた。しかし男女合計での年齢層別では大差は認められなかった。副作用症状の種類、例数 (発

現率%)は有関連群では発疹 13 (0.9), 発熱 7 (0.5), 下痢 5 (0.3), 嘔吐; アンタビュース様作用各 3 (0.2), 痒痒感; 悪心各 2 (0.1), 発疹・発熱; 倦怠感; 発疹・くしゃみ; 発疹・悪心; 食欲不振各 1 (0.1) で、疑関連群では悪心; 下痢各 2 (0.1), 発疹; 胸部不快感; 血管痛; けいれん; 血尿; アンタビュース様作用各 1 (0.1) であった。これらのうち投与中止は 30 例であったが、重篤な症状を示したものはなくいずれも比較的速かに軽快している。1日投与量別発現率は 1g 2.2%, 2g 4.1% で、発現までの日数は 37 例が 7 日以内で 12 例が 8~14 日であった。総投与量別では 5g 以下が 24 例, 5以上 20g 以下が 17 例で 20g 以下が約 80% を占めていた。臨床検査値の異常は疑関連群を含め主なものは GOT・GPT 上昇 1.3%, GOT・GPT・Al-P 上昇 0.6%, GOT 上昇 0.5%, GPT 上昇 0.8%, BUN 上昇

0.4%, 好酸球増多 1.6% などで、その他はこれらと、白血球, 血小板, 赤血球, Hb, Ht などの減少はそれぞれ単独あるいは種々の組み合わせが少数例に認められた。これら全体の発現率を 1日投与量別にみると 1g 4.1%, 2g 7.2%, 異常値発見までの日数は 1 週以内, 2 週以内が多かった。異常検査値も本剤の投与中止あるいは終了後にはほとんど回復している。

本剤の副作用は概して従来のセフェム系薬剤と類似している。しかし側鎖にテトラゾールを有する他のセフェム系薬剤で報告例がみられるように、本剤でも疑関連の 1 例を含め、4 例にアンタビュース様作用が認められた。症状は軽度でいずれも軽快しているが、本剤の使用に当っては今後も他の副作用同様に充分注意する必要がある。