

## HI-89 の基礎的・臨床的検討

沢 江 義 郎

九州大学医療技術短大部・医学部第一内科

(昭和 58 年 1 月 29 日受付)

新しい持続性 Cephalexin 錠剤である HI-89 について、基礎的、臨床的検討を行ない、以下のような成績が得られた。

1) 健康成人 6 名に HI-89 500 mg を経口投与し、血中 Cephalexin 濃度を測定した。3 名での血中濃度平均値は、投与 1 時間後 1.69  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 4.56  $\mu\text{g/ml}$  (最高値)、8 時間後 3.06  $\mu\text{g/ml}$ 、10 時間後 1.37  $\mu\text{g/ml}$  と高濃度が長時間持続した。他の 2 例では、1 時間後 3.63  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 5.21  $\mu\text{g/ml}$  (最高値)、8 時間後 0.45  $\mu\text{g/ml}$ 、10 時間後 0  $\mu\text{g/ml}$  と内服後早期から高濃度となるが持続時間がやや短縮していた。残りの 1 名では、1 時間後 3.29  $\mu\text{g/ml}$  (最高値)、6 時間後 0  $\mu\text{g/ml}$  であった。

これらの 12 時間での Cephalexin 尿中回収率は、血中濃度の持続がみられなかった 1 例が 28% であったが、そのほかは 60~90% であった。

2) 肺炎 1 例、気管支炎 5 例、扁桃炎 3 例、咽頭炎 2 例、皮膚化膿症 1 例の計 12 例に HI-89 を 1 日 1 g、4~17 日間使用した。臨床効果は著効 4 例、有効 3 例、やや有効 3 例、無効 2 例であった。細菌学的には *S. aureus*、*S. pyogenes* に良好な効果を示し、*H. influenzae* に比較的良好であった。副作用としては、下痢、腹痛、食欲不振、嘔気、便秘などの消化器症状が 3 例にみられた。臨床検査値には何ら変化は認められなかった。

Cephalexin (CEX) はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌まで幅広い抗菌力をもった経口用の Cephalosporin 系抗生物質であり、既に広く臨床の場において多用されている薬剤である。最近では新しい内服用 Cephalosporin 系抗生物質が開発され、次々と登場してきているが、構造的に大きな違いがなく、抗菌力の改善もそれほど著明なものではなく、CEX も未だ捨て難い薬剤である。しかし、*P. aeruginosa*、*Proteus sp.* や *S. marcescens*、さらに *S. faecalis* など、はじめから耐性のものも多く、その他の菌種にも耐性菌が増加しつつあり、充分注意して使用する必要がある。

また、CEX の剤型を工夫することにより、腸管からの吸収を長時間にコントロールし、血中濃度の持続を長くしようとする試みがなされている。その一つとして、HI-89 (CEX 250 mg 含有) が開発されたので、その吸収、排泄および臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。

## I. 材料および方法

## 1. HI-89 の血中濃度および尿中濃度の測定

Table 1 に示すような 21~35 歳、身長 160~182 cm、体重 51~65 kg の健康成人男子 6 名について、朝

食後 1 時間以内に HI-89 の 0.5 g を服用させ、服用前、服用後 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 時間に約 5 ml 採血した。また同時に、服用前、服用後 12 時間まで 2 時間ごとに尿量を測定し、その一部を採取した。血液は血清を分離したのち、一部尿とともに、CEX の濃度測定時まで  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存した。なお服用後 3 時間および 7 時間後に軽い昼食と夕食を摂取した。

血清中の CEX 濃度の測定法は *Micrococcus luteus* を

Table 1 Healthy volunteers

Name	Age	Sex	Height	Weight	Body surface
K. N.	22	M	167	65	1.72
M. E.	21	M	163	57	1.61
H. Y.	27	M	171	58	1.69
N. H.	26	M	160	51	1.51
M. O.	35	M	171	51	1.60
T. M.	23	M	182	57	1.74
Mean ± S.D.	25.7 ± 5.1		169 ± 7.7	56.5 ± 5.2	1.65 ± 0.09

検定菌とする薄層平板ペーパーディスク法によった。すなわち普通寒天培地 (pH 7.5) に対し 0.2% 量の *M. luteus* 菌液 ( $6 \times 10^7$  cells/ml) を添加したものをを用い、標準曲線の作成にはヒト血清を用いた。

尿中 CEX 濃度の測定法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層平板ペーパーディスク法によった。すなわち、普通寒天培地 (pH 6.5) に *B. subtilis* 孢子浮遊液 ( $3.0 \times 10^8$  spors/ml) を 0.1% に添加したものをを用い、標準曲線作成および尿希釈には pH 6.0 の 1% phosphate buffer を用いた。

## 2. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科の外来患者の呼吸器感染症 11 例 (肺炎 1 例, 気管支炎 5 例, 扁桃炎 3 例, 咽頭炎 2 例) と皮膚化膿症 1 例の合計 12 例に, HI-89 の 1g を, 朝夕食後 2 回に分けて, 4~17 日間使用したときの臨床効果と副作用の有無を検討した。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と局所炎症所見ならびに起炎菌の消失, 臨床検査成績の改善によった。すなわち, 自覚症状が消失し, 局所炎症所見の改善, 起炎菌の消失, CRP の陰性化, 白血球増多の改善, 赤沈値の正常化などが認められたものを“有効”とし, 特に 1 週間以内の短期間に有効であったものを“著効”とした。自覚症状および局所炎症所見の改善はみられたものの完全でなかったときや, 検査成績の完全な正常化がみられなかったときや, 薬剤の中止により再燃のみられたときを“やや有効”とした。観察期間中に自覚症状, 検査成績などの改善が認められなかったものを“無効”とした。

また, 起炎菌の消長について, “菌消失”, “菌減少”, “菌消失せず”, “菌交代”, “不明”といった細菌学的効果

を判定した。

副作用の有無については, 患者の訴えをよく聞くとともに, 血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し, その変化の有無を検討した。

## II. 成績

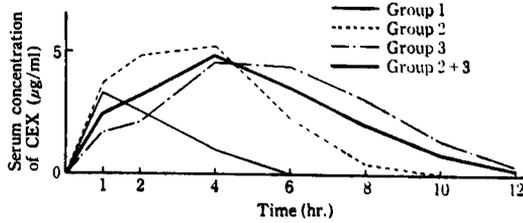
### 1. HI-89 投与時の血清中濃度と尿中排泄率

健康成人男子 6 名に HI-89 の 0.5g を内服させたときの血清中の CEX 濃度は Table 2 に示すような成績であり, その経時的推移のパターンから 3 グループに大別できた。すなわち, 第 1 グループは 1 例のみであるが, 内服から 1 時間後には 3.29  $\mu\text{g/ml}$  と比較的高い血清中濃度となり, 直ちに減少しはじめ, 2 時間後 2.53  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間後 0.97  $\mu\text{g/ml}$  となり, 6 時間後には殆ど認められなくなった。第 2 グループは 2 例であるが, 内服 1 時間後から 3.05~4.21  $\mu\text{g/ml}$  と比較的高値で, さらに 4 時間後まで血清中濃度が上昇し, その最高値は 1 例は 3.25  $\mu\text{g/ml}$  であったが, 1 例は 7.17  $\mu\text{g/ml}$  と非常に高値となり, 6 時間後も 1.69~2.83  $\mu\text{g/ml}$  と血清中濃度は持続するものの 8 時間後には 0.33~0.57  $\mu\text{g/ml}$  と減少し, 10 時間後には殆ど検出されない濃度となってしまった。第 3 グループは 3 例であるが, 内服から 1 時間後は 1.26~2.44  $\mu\text{g/ml}$  とやや低値であるが, 4 時間から 6 時間後まで血清中濃度は上昇し, 最高値は 4 時間に 4.15~5.78  $\mu\text{g/ml}$  で, 10 時間後まで比較的高値で, 12 時間後もなお血中に残存していた。これら 3 名の平均値でみると, 1 時間後 1.69, 2 時間後 2.12, 4 時間後 4.56, 6 時間後 4.38, 8 時間後 3.06, 10 時間後 1.37, 12 時間後 0.33  $\mu\text{g/ml}$  であった。これらを第 2, 第 3 グループの 5 名の平均値でみると, それぞれ 2.47, 3.17,

Table 2 Serum concentrations ( $\mu\text{g/ml}$ ) of CEX after the administration of HI-89(0.5g)

Group	Name	Time after the administration of HI-89(hr.)							
		0	1	2	4	6	8	10	12
1	K.N.	0	3.29	2.53	0.97	trace	0	0	0
	M.E.	0	3.05	3.14	3.25	1.69	0.33	0	0
2	H.Y.	0	4.21	6.37	7.17	2.83	0.57	trace	0
	Mean ±S.D.	0	3.63 ±0.82	4.76 ±2.28	5.21 ±2.77	2.26 ±0.81	0.45 ±0.17	0	0
3	N.H.	0	1.38	1.84	5.30	5.78	3.76	1.31	0.20
	M.O.	0	2.44	2.94	4.15	3.47	3.06	1.02	0.18
	T.M.	0	1.26	1.58	4.23	3.89	2.35	1.77	0.62
	Mean ±S.D.	0	1.69 ±0.45	2.12 ±0.72	4.56 ±0.64	4.38 ±1.23	3.06 ±0.71	1.37 ±0.38	0.33 ±0.25
2 + 3	Mean ±S.D.	0	2.47 ±1.23	3.17 ±1.91	4.83 ±1.50	3.53 ±1.50	2.02 ±1.51	0.82 ±0.79	0.20 ±0.25

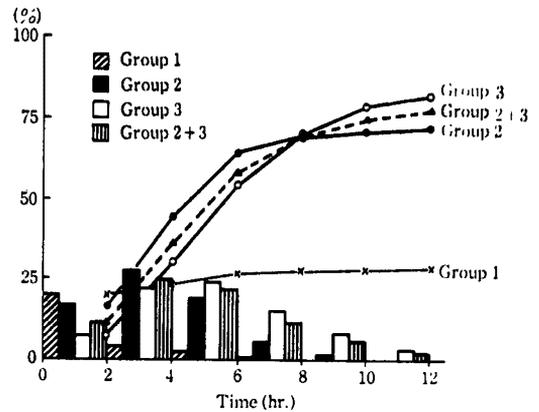
Fig. 1 Serum levels of CEX



4.83, 3.53, 2.02, 0.82, 0.20 µg/ml となった。これらの値を図示したのが Fig. 1 である。各グループ別の内服 12 時間後までの血清中濃度曲線下面積 (AUC) は第 2 グループ 26.57 µg·hr/ml, 第 3 グループ 32.20 µg·hr/ml で, 第 1 グループ 9.03 µg·hr/ml を除いてはほぼ等しいものであった。

このときの内服時から 2 時間ごとの尿中 CEX 排泄量および 12 時間尿中回収率をみたのが Table 3 である。第 1 グループの 1 例では 2 時間後までは 100 mg と比較的良く排泄されているが, その後が 14~20 mg と急速に少なくなり, 6 時間後はごくわずかで, 12 時間尿中回収率は 27.9% にすぎなかった。第 2 グループの 2 例では, 血清中濃度の上昇があまり良くなかった例が 4 時間後までは 100 mg ずつ排泄され, 10 時間後までが 64~7 mg と少なく, 12 時間尿中回収率が 60.1% とやや低率であった。血清中濃度の非常に高くなった例では 6 時間後まで 70~178 mg が排泄され, それ以後は前例と同じ程度のもとなり, 12 時間尿中回収率は 90.3% と非常に良好であった。このグループは血清中濃度を反

Fig. 2 Urinary recovery rates of CEX after the administration of HI-89 (0.5g)



映して, 8 時間以後の尿中排泄はあまり認められなかった。第 3 グループの 3 例では, 2 時間後までの尿中排泄が 30~50 mg とやや低値であったが, 2~8 時間までの間が 74~141 mg と多量に排泄され, 8~10 時間にも 38~48 mg, さらに 10~12 時間にも 13~20 mg が排泄されており, 12 時間尿中回収率は 76.4~90.3%, 平均 81.9% と良好であった。これらの各グループの時間ごとの平均尿中回収率および累積尿中回収率を図示したのが Fig. 2 である。8 時間のところを境界として, グループ 2 と 3 との間に尿中排泄状態が逆転するのが明らかである。

2. 臨床効果と副作用の有無

Table 3 Urinary excretions of CEX(mg) after the administration of HI-89(0.5g)

Group	Name	Time after the administration of HI-89(hr.)								Total	%
		Before	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12			
1	K.N.	0	100.5	20.0	13.7	3.8	1.1	0.3	139.4	27.9	
	M.E.	0	100.1	100.0	64.2	27.7	6.8	1.7	300.5	60.1	
2	H.Y.	0	70.3	178.2	129.4	28.5	9.3	2.5	418.2	83.6	
	Mean ±S.D.	0	85.2 ±21.1	139.1 ±55.3	96.8 ±46.1	28.1 ±0.6	8.1 ±1.8	2.1 ±0.6	359.4 ±83.2	71.9 ±16.6	
3	N.H.	0	30.9	140.3	141.0	87.4	38.4	13.5	451.5	90.3	
	M.O.	0	49.7	121.2	84.3	74.0	40.0	12.7	381.9	76.4	
	T.M.	0	29.7	81.9	140.9	74.3	47.7	20.3	394.8	79.0	
	Mean ±S.D.	0	36.8 ±11.2	114.5 ±29.8	122.1 ±32.7	78.6 ±7.7	42.0 ±5.0	15.5 ±4.2	409.4 ±37.0	81.9 ±7.4	
2+3	Mean ±S.D.	0	56.1 ±29.6	124.3 ±37.3	112.0 ±35.5	58.4 ±28.2	28.4 ±19.0	10.1 ±7.9	389.3 ±56.3	77.9 ±11.3	

\* Recovery rate

Table 4 Clinical results with HI-89

Case	Age	Sex	Weight	Clinical diagnosis	Underlying disease	Causative pathogen*	Dosage of HI-89 (g × day)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1. M.O.	79	M	57	Pneumonia	Essent. hypertension	<i>H. influenzae</i>	1.0 × 7	Fair	Diminished	Constipation
2. S.Y.	57	F	38	Acute bronchitis	Myxedema Recklinghausen's dis	? (n.f.)	1.0 × 7	Excellent	Unknown	—
3. H.S.	57	F	38	Acute bronchitis	Siögren's synd. Renal tubular acidosis	? (n.f.)	1.0 × 5	Excellent	Unknown	—
4. K.M.	79	M	41	Exacerbation of chronic bronchitis	Lung cancer	<i>E. coli</i> (+++) <i>P. mirabilis</i> (+)	1.0 × 6	Fair	Persistent	—
5. T.S.	62	F	38	Acute bronchitis	—	? (n.f.)	1.0 × 7	Fair	Unknown	—
6. Y.Y.	52	F	39	Acute bronchitis	Bronchiectasis Pulm tuberculosis	? (n.f.)	1.0 × 7	Poor	Unknown	—
7. M.S.	30	F	49	Acute tonsillitis Acute bronchitis	—	<i>H. influenzae</i>	1.0 × 4	Poor	Unknown	Diarrhea Abdominal pain anorexia
8. M.T.	20	F	50	Acute tonsillitis	—	<i>S. pyogenes</i>	1.0 × 8	Good	Eradicated	Nausea
9. R.I.	46	M	69	Chronic tonsillitis	Gout	<i>S. aureus</i> (+++) <i>H. influenzae</i> (++) <i>K. pneumoniae</i> (+)	1.0 × 17	Good	Eradicated**	—
10. K.M.	32	M	58	Acute pharyngitis	Basedow's disease	<i>H. influenzae</i>	1.0 × 5	Excellent	Eradicated	—
11. Y.N.	19	F	64	Acute pharyngitis	—	? (n.f.)	1.0 × 5	Excellent	Unknown	—
12. M.Y.	52	F	38	Furuncle	Aplastic anemia	<i>S. epidermidis</i>	1.0 × 10	Good	Eradicated	—

\* n.f.: normal flora

\*\* *K. pneumoniae* is persistent (+)

Table 5 Laboratory findings of cases treated with HI-89

Case	Age	Sex	Time*	Hemanalysis			ESR	CRP	Liver function				Renal function			Urinalysis		Remarks
				Hb	RBC	WBC			GOT	GPT	ALP	LDH	BUN	Creat.	UA	Prot.	Sug.	
1. M.O.	79	M	B	14.5	453	9,600	29/57	5 +	25	21	67	282	21	1.1	3.0	++	+++	CA : 4 >
			A	14.3	434	5,900	28/50	1 +	30	29	80	293	25	0.8	4.3	-	±	MpHA : 40 >
2. S.Y.	57	F	B	13.7	428	4,200	9/24	-	39	26	156	212	15	0.8	4.9	-	-	CA : 4 >
			A	13.4	419	4,800	3/9	-	31	22	152	226	15	0.8	4.9	-	-	MpHA : 160
3. H.S.	57	F	B	12.1	376	5,400	117/134	-	31	21	105	214	13	1.1	4.8	-	-	CA : 128
			A	11.7	431	4,400	73/118	-	25	21	100	176	12	1.1	4.8	-	-	MpHA : 1280
4. K.M.	79	M	B	12.5	455	8,800	107/116	6 +	25	8	69	215	35	1.6	7.7	±	±	CA : 32
			A	11.8	430	7,100	58/83	4 +	21	10	52	207	29	1.3	6.2	±	±	MpHA : 160
5. T.S.	62	F	B	13.3	442	12,100	37/80	5 +	29	19	114	315	10	0.8	4.3	-	-	CA : 64
			A	12.2	416	10,800	49/101	3 +	12	20	108	248	13	0.6	3.4	-	-	MpHA : 40 >
6. Y.Y.	52	F	B	13.1	431	6,100	4/15	-	21	16	79	164	16	0.8	5.0	-	-	CA : 16
			A	13.5	446	6,200	10/36	3 +	20	16	73	188	14	0.8	5.0	-	-	CA : 8
7 M.S.	30	F	B	12.5	416	14,500	27/54	1 +	16	6	76	210	7	0.6	4.1	-	-	MpHA : 40 >
			A	12.8	426	12,100	38/57	1 +	17	26	113	195	10	0.8	4.5	±	±	CA : 4→16
8. M.T.	20	F	B	13.8	448	15,600	10/30	4 +	19	19	240	153	13	0.8	5.1	-	-	CA : 4 >
			A	12.8	423	7,000	9/22	-	18	31	69	63	16	1.2	10.5	-	-	CA : 4 >
9. K.I.	46	M	B	16.4	526	7,900	5/13	-	24	29	198	185	10	1.2	8.5	-	-	CA : 4 >
			A	13.7	420	4,800	4/9	-	20	25	155	201	17	0.6	5.4	-	-	CA : 32
10. K.M.	32	M	B	15.8	486	6,500	2/6	1 +	21	24	202	186	11	1.1	6.5	-	-	MpHA : 40 >
			A	16.4	486	6,700	2/6	±	25	11	44	174	11	0.8	4.5	+	+	CA : 4
11. Y.N.	19	F	B	13.6	384	15,100	19/47	±	6	4	64	125	15	1.0	4.9	-	-	CA : 4
			A	12.5	442	3,800	55/112	2 +	6	5	64	111	20	1.0	5.3	-	-	CA : 4
12. M.Y.	52	F	B	9.1	212	2,400	28/58	2 +	6	6	64	111	20	1.0	5.3	-	-	CA : 4
			A	9.2	221	2,500	28/58	2 +	6	6	64	111	20	1.0	5.3	-	-	CA : 4

\* B : Before the treatment of HI-89, A : After the treatment of HI-89

Table 4 に示すように、九州大学第一内科外来患者の肺炎1例、急性気管支炎4例、慢性気管支炎1例、急性扁桃炎+気管支炎1例、急性扁桃炎1例、慢性扁桃炎1例、急性咽頭炎2例、皮膚化膿症1例の計12例に、HI-89の1gを4~17日間、朝夕食後2回に分けて使用した。これらの症例の2/3の8例には何らかの基礎疾患があるもので、難治性要因となるものもあった。起炎菌の明らかにできたものは *H. influenzae* が3例と最も多く、*S. aureus* と *K. pneumoniae* と *H. influenzae* の複数菌によるもの、*S. pyogenes*, *S. epidermidis* によるもの、*E. coli* と *P. mirabilis* の複数菌によるものが各1例であった。残りの5例では常在菌のみで起炎菌ははっきりしなかった。しかし、その中の2例(症例2,3)では *Mycoplasma pneumoniae* に対する抗体(MpHA)の上昇が認められた。

臨床効果は著効4例、有効3例、やや有効3例、無効2例であり、有効率は58.3%、やや有効まで入れると83.3%であった。とくに著効を奏した急性気管支炎の2例では、頑固な咳嗽などの急速な自覚症状の改善がみられたが、CRPも最初から陰性であり、軽症のものであったといえる。また、喀痰培養では起炎菌が明らかでなく、いずれもMpHA抗体価上昇例であり、*Mycoplasma pneumoniae* との混合感染であったかと思われる。

細菌学的効果の明らかであったものは菌消失4例、菌減少1例、菌消失せず1例で、*H. influenzae* は4例中2例で消失し、1例で減少し、1例は副作用のため早期に他薬剤へ変更したので効果判定ができなかった。*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* などのグラム陽性球菌はよく消失した。さらに、菌の消失しなかった *E. coli*, *P. mirabilis* は CEX に対する感受性成績がそれぞれ(+)、(-)であった。

副作用として、下痢、腹痛、食欲不振を来したものの1例、悪心1例、便秘1例が認められ、出現率は25%であった。これらの症状は比較的早期から出現し、最初の腹痛、下痢の症例では4日目に他剤に変更した。しかし、他の2例は1週間の使用に耐えており、特に問題となるほどの重篤なものではなかった。また、Table 5 に示すように検査成績の上で、HI-89 使用前後に著しい変化を来したものはなかった。

### III. 考 察

Cephalexin は1968年に開発された内服用の Cephalosporin 系薬剤の第1号ともいえるもので、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌力をもつために、これまで広く用いられている薬剤である。その抗菌力についてのわれわれの最近の成績では<sup>9)</sup>、接種菌量が10<sup>8</sup>

cells/mlのときのMICが12.5 µg/ml以下の占める割合が *S. aureus* 81.3%、*E. coli* 76%、*K. pneumoniae* 91.3%で、その多くは6.25~12.5 µg/mlであった。しかし、*S. faecalis*, *Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *Citrobacter* sp., *P. aeruginosa* にはいずれも0%であった。その他の菌種については、*H. influenzae* の大部分が6.25~12.5 µg/mlで、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などは0.39~0.78 µg/mlであったと報告されている<sup>10)</sup>。そこで、最近の起炎菌の趨勢からみるとやや物足りない抗菌力であるが、新しく登場してきている内服用 cephalosporin 系薬剤にも、これを解決するようなものはできていない。

一方、CEXの製剤法を工夫することによって持続型とし、内服回数を少なくしようとする試みが行なわれ、既に実用化されているものもある<sup>11)</sup>。今回検討したHI-89も持続型のCEX製剤として考案されたものである。そこで、HI-89の0.5gを内服したときの血清中CEX濃度の測定を6名の健康成人男子について行なった。その成績では、第3グループと表現した3名については明らかに所期の目的に適ったもので、平均値で内服後1時間は1.69 µg/mlとやや低いものの、4時間後には4.56 µg/mlのピークとなり、8時間後も3.06 µg/mlと高く、10時間後まで1 µg/ml以上の血清中濃度を維持していた。しかも、この3名の間でのバラツキは比較的少ないものであった。他の2例は内服1時間後から比較的高い血清中CEX濃度が得られ、しかも4時間後まで上昇して3.25~7.17 µg/mlのピークとなり、その後は急速に減少し、10時間後には殆ど認められなくなるものであった。しかも2例の間に数値のひらきが著しかった。残りの1例は例外的なものと考えられ、1時間後には3.29 µg/mlと高くなったものの、その後は減少して6時間後には血清中に認められなくなった。このように吸収の悪くなった原因については朝食として他の者より遅く服用直前にパンと牛乳を摂取したという条件の違いが判明しており、このことがある程度関与していることも考えられる。しかし、内服剤については、その腸管からの吸収にバラツキが多く、吸収の良好なグループと良くないグループに分かれることが多く、何度繰り返しても同様な成績が得られることを経験している<sup>9)</sup>。また、他の持続性CEX製剤についても同様の報告があり<sup>12)</sup> HI-89についても、このような腸管からの吸収の良し悪しが第2と第3グループとに分かれた要因であろうと思われる。また、その極端なものが第1グループの1例かも知れない。

CEXの従来の製剤を空腹時に500mg内服したときの血清中濃度は1時間後約11 µg/mlとなり、4時間後に

は 1  $\mu\text{g/ml}$  前後になってしまい、生物学的半減期は 75 分というデータからみると、HI-89 内服の場合ピーク値は低くなっているものの、血清中濃度の持続時間ははるかに延長しているといえる<sup>8)</sup>。

HI-89 の内服による 12 時間尿中 CEX 回収率は第 1 グループの例は 28% と極端に悪かったが、第 2 グループの血清中濃度の上昇があまり良くなかった例が 60% とやや低値であったほかは、76~90% と良好な回収率であった。しかも、8 時間後まで比較的高濃度に排泄されていた。これらは、血清中濃度の推移とよく平行した成績であった。

呼吸器感染症を主体に、外来患者で HI-89 の臨床応用を試みたが、12 例中著効 4 例、有効 3 例、有効率 58%、やや有効 3 例まで加えると 83% で、その抗菌力などから考えて、まずまずの成績と考えられた。なかにはペニシリン系薬剤の無効であったものも含まれており、未だ使用してみる価値のある薬剤と思われる。しかし、対象症例はいずれも軽症であったことは考慮に入れておく必要がある。起炎菌からみると、グラム陽性球菌には充分使用でき、*H. influenzae* も半数に有効であった。しかし、*E. coli*、*K. pneumoniae* にはやや不十分な成績であった。副作用としては 3 例に消化器症状が認められたが、特に著明なものでなく、臨床検査成績にも何らの変化も認められなかった。

以上のような HI-89 についての基礎的、臨床的検討成績から、HI-89 の 1 日 2 回（朝夕食後）の投与方法が呼吸器感染症やその他の一般感染症に対して有効であり、有用な薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 西野武志, 久保田万寿代: 新しい経口用セファロスポリン系抗生物質 Cefaclor に関する細菌学的評価。Chemotherapy 27 (S-7): 38~58, 1979
- 2) 真下啓明: 化学療法剤開発の現況。臨床と研究 57: 3~6, 1980
- 3) 沢江義郎, 岡田 薫, 柳瀬敏幸: Cefadroxil の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-2): 239~248, 1980
- 4) 松本慶蔵, 井手政利, 吉本博易, 野口行雄, 渡辺貴和雄: Cefaclor に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-7): 334~343, 1979
- 5) 前川秀幸, 高岸 靖, 岩本健三, 土居義男, 小倉敏弘, 伊藤昌男, 北村和緒, 藤元春海: セファレキシンの持続性製剤。Jap. J. Antibio. 30: 631~638, 1977
- 6) 沢江義郎, 岡田 薫, 柳瀬敏幸: BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-2): 319~337, 1982
- 7) 斎藤 玲, 加藤康道, 富沢廣須美, 中山一郎: 持続性 Cephalixin 製剤 (S-6436) の体内動態および臨床使用成績。日感染症誌 51: 303~311, 1977
- 8) 上田 泰: 抗生剤の使い方—新しい抗生剤を中心に—, 医薬の門, 東京, 1970

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON HI-89

YOSHIRO SAWAE

School of Health Sciences, and  
The First Department of Internal Medicine,  
Faculty of Medicine, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on HI-89, a new long-acting cephalixin-tablet, and the results were as follows.

1) Serum concentrations of cephalixin were measured in healthy volunteers given orally HI-89 500 mg. Mean serum levels of 3 cases were 1.69  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hr, 4.56  $\mu\text{g/ml}$  (peak) at 4 hr, 3.06  $\mu\text{g/ml}$  at 8 hr, 1.37  $\mu\text{g/ml}$  at 10 hr after the administration. Those of other 2 cases were 3.63  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hr, 5.21  $\mu\text{g/ml}$  (peak) at 4 hr, 0.45  $\mu\text{g/ml}$  at 8 hr, and 0  $\mu\text{g/ml}$  at 10 hr after the administration. Those of another case were 3.29  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hr (peak), and 0  $\mu\text{g/ml}$  at 6 hr after the administration. Urinary recovery rates of these cases were 60~90%, mean 78%, except one case of 28%, who did not maintain its high serum level.

2) HI-89 was administered to 12 patients with pneumonia (1 patient), bronchitis (5), tonsillitis (3), pharyngitis (2), and furuncle (1). The clinical response was excellent in 4, good in 3, fair in 3, and poor in 2 patients. Bacterial effect was good against *S. aureus*, *S. pyogenes*, and relatively good against *H. influenzae*. As the side effects, diarrhea, abdominal pain, anorexia, nausea, and constipation were observed in 3 patients. No change was seen in laboratory findings.