

より感染を免れたが、11例(6.6%)が顕性、23例(13.8%)が不顕性感染を示した。感染源がHBe抗原陰性の場合には、HBIG投与により感染例は認められなかった。顕性感染は842例中では1.3%になり、医療事故によるHBV感染に対するHBIGの予防効果は98.7%にのぼることになる。

HBIGによるHBV感染予防効果が明らかになったため次にHBIGはHBVの母児間感染の予防に用いられた。東京都立葉地産院で出産した母児の追跡結果では、全妊婦の1.7%はHBs抗原が陽性でありこれらの妊婦から出生した児を追跡すると、母親がHBe抗原陽性の場合には、児の87.5%はHBs抗原陽性となり、残りの12.5%も一過性の感染を示すHBs抗体陽性となった。一方、HBe抗原が陰性の場合には、キャリアとなる児はなく、HBe抗体陽性の母親から出生した児の2.2%、HBe抗原抗体とも陰性の母親から出生した児の15.8%がHBs抗体陽性となったのみであった。

このような結果から、HBs抗原とHBe抗原がともに陽性の妊婦から出生した児をHBV母児間感染予防処置の対象としている。

HBIGの投与のみによる、HBe抗原陽性妊婦から出生した児の感染予防成績は、HBIG非投与群では約85%がキャリアになるのに対し、HBIG1回投与では約45%、3回投与あるいは2か月ごとの投与では約25%のキャリア率になると報告されている。

我々は日赤より提供された静注用のHBIG、筋注用HBIGにより受動免疫を与え、HBs抗体が維持されているうちにHBワクチンによる能動免疫を与える方法により母児間感染の予防を昭和55年1月より開始している。

HBIGは、2¹⁰PHA価以上のHBs抗体を含む血漿からγグロブリン分画を分離し作製されているが、静注用のHBIGは、これをペプシンで処理しFc部分を除去したものである。静注用のHBIG(F(ab')₂)を用いる利点は、抗体の血中濃度を急速に上げることにより、分娩時に母体から児に移行すると考えられるHBVを抑制できるとともに、出生前に子宮内感染が起こっている児に投与してもFc部分が除去されているため、抗原抗体結合による副作用の危険が小さいと考えられる点である。

具体的には、出生時に臍帯血のHBs抗原の検査を行ない、陰性であることが判明し次第(生後1~2時間)F(ab')₂HBIG 150mgを静注する。24時間後に児より採血し、HBs抗原が陰性でHBs抗体が維持されていることを確認した上でHBIG 1mlを筋注する。以後は1か月ごとに採血してHBs抗体が8PHA価を維持するようにHBIG 1mlの筋注を追加するが、通常2か月ごと

にHBIGの投与が必要となる。以上の方法により免疫が与えられている間にHBワクチンを1か月に能動免疫が得られるまで投与する。

本方法による成績は、1年以上を経過した101HBs抗原陽性は4例、HBs抗原は検出されなかった1年経過してもHBe抗体が認められ一過性感染される例が2例あり、残りの95例はHBs抗体が陽性HBe抗体は認められず感染を免れたものと考えら

現在、我が国で実施されているHBV母児間感染方法には、われわれが用いた方法のほかに出生直後HBIG筋注とHBワクチンの投与のみを行なう方法がある。F(ab')₂HBIGの必要性については今後の検討が必要があるが、母親の血中のDNA polymerase活性が高い場合には、子宮内感染の危険が高いので(ab')₂の投与が望ましいと考えている。

新薬シンポジウム(I)

HAPA-B

司会にあたって

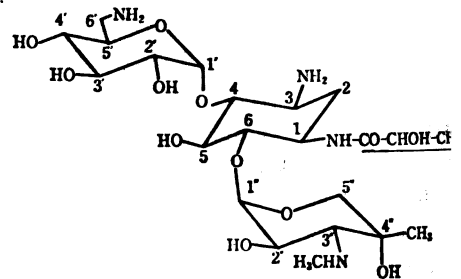
勝 正 孝

国立霞ヶ浦病院

斎 藤 篤

東京慈恵会医科大学

HAPA-Bは、米国Schering社によって創製された洋醸造(株)とエッセクス日本(株)で共同開発されたノ配糖体系抗生剤(AGs)である。本剤の化学構造下に示すとおりで、Gentamicin Bの1位のNにhydroxyaminopropionyl基を導入することになる。



抗菌力の面では、グラム陽性菌およびグラム陰性対幅広い抗菌作用を示し、かつ殺菌的である。

AGs不活化酵素の中のアAC(6')-4により不活化するが、AAC(6')-1,3,APH(3'),AAD(2'')など不活化は受けない。また、新たに発見されたAM

位の NH₂ 基を修飾するアセチル転移酵素に対しても安定である。このことから、同系薬剤の中では耐性菌が最も少ない部類の薬剤と考えられる。

本剤は、筋肉内投与後、速やかに吸収、分布し、代謝を受けることなく大半が尿中に排泄される。

腎毒性、聴器毒性は GM はもちろん AMK よりさらに弱い。また神経一筋伝達抑制作用も同系薬剤の中で最も弱い部類に属する。

その他の毒性試験、一般薬理作用試験などからは、特に他の AGs と異なる所見は認められていない。

本シンポジウムにおいては、1983年5月に組織された研究会において現在までに得られた基礎的・臨床的成績についてその概要を報告する。

1. 抗菌力

三 橋 進

群馬大学医学部

新規アミノ配糖体抗生物質 HAPA-B について、26施設の協力により検討された抗菌力の成績を報告する。

1) 標準菌株に対する HAPA-B の抗菌力は、GM よりは劣るものの、AMK、ASTM とは同等あるいはそれ以上の抗菌力を示した。

2) HAPA-B の臨床分離株に対する抗菌力をみると、*S. aureus*、*S. epidermidis* などのグラム陽性菌では、AMK とほぼ同程度の活性を示した。*E. coli*、*K. pneumoniae*、*C. freundii*、*E. cloacae* に対しては GM と同程度、AMK より優れた抗菌力を示した。*Proteus* に対しては AMK と同等で、*S. marcescens* に対しては AMK と同程度、しかし GM より抗菌力は劣っていた。また *P. aeruginosa* に対しては AMK と同程度であった。

次に GM に耐性を示す *E. coli*、*S. marcescens* では AMK と比較して良好な抗菌力を示したが、*P. aeruginosa* では AMK と同程度の抗菌力を示した。また *M. tuberculosis* に対する抗菌力は、AMK と同程度であった。

3) HAPA-B は、AMK、GM と同様に血清添加および接種量による MIC の変動はほとんどみられなかった。また培地 pH が酸性側に傾くと抗菌力が弱くなる傾向を示した。

4) 増殖曲線に及ぼす HAPA-B の影響を検討した結果、強い殺菌力を有することが認められた。

5) アミノ配糖体不活化酵素に対する安定性を検討した結果、HAPA-B は APH(3'), APH(2''), AAC(6')-I, III, AAC(3)-I, III, AAD(2''), AAC(2') によって不活化を受けなかった。しかし AAC(6')-IV の酵素のみ

で不活化された。

また *S. marcescens* より発見された (6')-位をアセチル化する新しいタイプの AAC(6') により AMK、DKB は不活化を受けたが、HAPA-B、GM は安定であった。

6) *in vivo* における抗菌力をマウス感染治療効果により検討したところ、HAPA-B は優れた治療効果を示した。

さらに GM 耐性の *C. freundii*、*S. marcescens* および AMK に耐性を示す新しい不活化酵素、AAC(6') を有する *S. marcescens* による感染症にも極めて優れた治療効果を示した。

2. 吸収・分布・代謝・排泄

斎 藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

HAPA-B の吸収・分布・代謝・排泄について 16 研究機関の成績を集計し、以下の結果が得られた。

1. 薬剤濃度測定：HAPA-B の体液中濃度測定には、試験菌として *B. subtilis* ATCC 6633 を用いる Bioassay 法が主として行なわれたが、HPLC 法、EIA 法による測定も可能で、それぞれ得られた成績もよい相関が示された。

2. 血中濃度および尿中排泄

a) 健常人におけるもの：HAPA-B、標準投与量の 200 mg 筋注後の血中濃度は、22 例の平均でみると、1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6, 8 時間の各時点で、それぞれ 7.4, 10.1, 11.2, 7.9, 3.6, 1.8, 0.8 μg/ml で、ピークは 1 時間に認められた。100 mg (n=5)、300 mg (n=11) の筋注でもピークは 1 時間にあって、それぞれ 7.0, 15.9 μg/ml であった。これらの成績から得られた T_{1/2} は 1.6~1.8 時間とほぼ一致し、AUC はそれぞれ 23.31, 38.57, 53.74 μg·hr/ml と dose response が認められた。尿中排泄は、200 mg 投与で 0~2 時間の尿中濃度は 762.6 μg/ml と高く、8 時間までの尿中排泄率は 77.2% であった。100 mg は 8 時間までで 88.4%、300 mg は 6 時間までで 74.4% の排泄率であった。

b) 他剤との比較：AMK と 200 mg 筋注で比較した。HAPA-B と AMK で T_{max} 0.84, 0.86 時間、C_{max} 10.47, 9.15 μg/ml、T_{1/2} 1.6, 1.8 時間、AUC, 34.2, 33.0 μg·hr/ml とほぼ近似した成績で、尿中排泄率は 12 時間までで 84.6, 72.5% であった。

c) 連続投与：HAPA-B 200 mg 1 日 2 回筋注、9 回連続投与で、血中濃度の蓄積は認められず、また尿中排泄率にも変化はなかった。

d) 腎機能障害例：Ccr の異なる症例に本剤 200 mg

筋注後の血中濃度は、Ccr が低下するもの種ピークは高く、かつ $T_{1/2}$ が延長する傾向を示し、尿中排泄率も低下した。

3. 喀痰中移行：慢性気道感染症例において 200 mg 筋注後の喀痰中濃度は、ピーク値で 0.86~1.85 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、血中濃度に比べて 8.7~20.2% であった。

4. 胆汁中移行：T-チューブドレナージの例における胆汁中移行は、200 mg 筋注で胆汁中濃度のピークは 4.1~6.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、血中濃度に比べて約 1/3 であった。6 時間までの排泄率は 0.093~0.362% であった。また手術時採取の総胆管胆汁、胆嚢胆汁も濃度は低かったが、胆嚢壁濃度は血中濃度に近似した。

5. 腹水中移行および胸水中移行：膿性腹水では血清より高い値を示した。胸水濃度は血清と同程度であるが持続傾向を示した。

6. 動物における体内動態：ラットおよびウサギで筋注時の血中濃度は明らかな dose response が認められた。イスで種々の投与量で 30 回連続投与を行なったが、血中濃度の蓄積はなかった。ラットの組織内濃度は、腎が最も高く、かつ持続し、次いで血漿、肺、心、脾、肝の順であった。

7. 代謝：ヒト尿でバイオオートグラムで代謝物の検討を行なったが、活性スポットは一つで、代謝物は認められなかった。

8. 蛋白結合率：限外濾過法でヒトの血漿蛋白結合率は 3.5~6.3% であった。ラットは 4.6~6.3%、イスは 5.1~7.8% であった。

まとめ：HAPA-B の筋注後の体内動態をみたが、従来のアミノ配糖体系剤と同様で、特に特徴となるものはなかった。

3. 腎毒性

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学第 2 内科

目的：Gentamicin-B を母核とした新規アミノ配糖体剤 HAPA-B のラットに対する腎毒性試験を Amikacin (AMK), Gentamicin (GM) を対照として行なった。

材料および方法：被験薬の HAPA-B, AMK は 50, 150, 300 mg/kg を、GM は 25, 50, 100 mg/kg を 1 日 1 回、21 日間筋肉内投与した。なお 21 日間投与後 28 日間の回復試験も併せて行なった。動物は Slc-wistar 系ラットの雄（体重 190 g 前後）を 1 群 32 匹宛使用した。いずれの投与群も投与後 7 日目、14 日目に各群 6 匹、および 21 日目、回復 28 日目に各群 10 匹について、エーテル麻酔下で腹大動脈より採血し、BUN、血清

クレアチニンを測定した。さらに腎重量を測定後、病理組織学的検査を行なった。21 日目と回復 28 日目の腎臓については、電子顕微鏡の検査も併せて行なった。尿は投与前日および投与翌日より隔日に、代謝ケージを用いて採尿し測定に供した。回復期間は週 2 回の採尿とした。尿検査項目は尿量、尿滲透圧、尿中酵素、pH、蛋白、糖、潜血、電解質などである。体重および摂水量は週 2 回測定した。

成績および考察：死亡例は AMK 300 mg/kg 群では 14 日間投与群で 6 例中 2 例、21 日間投与群では 20 例中 18 例、GM 100 mg/kg 群では 14 日間投与群で 6 例中 3 例、21 日間投与群では 20 例中 19 例であった。一方、HAPA-B 群では死亡例はみられなかった。体重減少も HAPA-B 群では他剤に比べて少なかった。摂水量、尿量は、いずれの薬剤でも用量相関性に増加し、逆に尿滲透圧は低下した。尿中酵素のうち N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) は、いずれの薬剤でも低用量群で投与翌日から上昇しはじめ、投与量が増すに従い、活性ピークは早期、かつシャープなパターンを示した。GM 50 mg/kg 群、AMK 100 mg/kg 群と HAPA-B 300 mg/kg 群では、ピークの出現時期がほぼ等しかった。尿中 LDH 活性も NAG と類似の変動を示したが、感度は NAG に比べてやや鈍であった。尿中 Al-P は、いずれの薬剤でも低用量群では変化はみられなかったが、高用量の GM 100 mg/kg 群では投与 7 日目、AMK 300 mg/kg 群では 9 日目、HAPA-B 300 mg/kg 群では投与 11 日目にシャープな活性ピークを示した。しかし NAG, LDH とは異なり、投与期間中に無処置対照群より有意な活性の低下を認め、回復期間中でも低活性を維持していた。尿定性試験では、14 日目の検査で HAPA-B, AMK は 300 mg/kg 群で、GM は 50 mg/kg 群より尿糖、潜血が陽性化した。尿中電解質は、いずれの薬剤でも Na^+ , K^+ の低下傾向がみられたものの、用量相関性は認められなかった。BUN、血清クレアチニンは、いずれの薬剤も 21 日間投与よりも 14 日間投与において、高用量群が著しい高値を示した。これらは病理組織学的検査においても 21 日間投与より 14 日間投与の方が壊死像が少ないことと一致しており、また尿中酵素も投与 10 日目前後に活性ピークがみられたことにも関連して興味ある所見と考える。病理組織学的には先の壊死像を含めて、いずれの薬剤においても、その病変は近位尿管上皮の空胞変性、壊死、尿細管腔拡張、基底膜肥厚に加えて、好酸性顆粒状変性がみられた。電顕所見では、いずれの投与群においても近位尿管上皮にミエリン様小体を有するライソゾーム顆粒の著しい増加がみられた。

結論：以上より、HAPA-B のラットにおける腎毒性

は、AMK, GM よりも弱いと結論される。

4. HAPA-B の耳毒性

秋吉正豊

化学療法研究所病理部

HAPA-B は Gentamicin(GM) B の 1 位をアシル化した半合成アミノ配糖体系抗生剤であって、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌作用をもっている。

われわれは、東洋醸造株式会社安全性研究所との共同研究によって、モルモットについて、HAPA-B の耳毒性の評価のための実験的研究を行ってきた。今回は、HAPA-B の急性毒性実験と、フロセミドを追加投与した場合の HAPA-B の耳毒性について報告し、併せて、Kanamycin (KM) A の 1 位 NH₂ が (S)-4-amino-2-hydroxybutyryl 化された Amikacin (AMK) の耳毒性と比較検討する。

実験材料および方法：若い成熟モルモット (450~475 g) の雄 5 匹と雌 5 匹ずつを各群に配布し、使用した。使用した抗生物質と投与量は、HAPA-B では 25, 50, 100, 200 mg/kg, AMK では 100, 200 mg/kg で、それぞれの投与量で 4 週間筋肉内投与した。対照群には生理的食塩水を 4 週間筋肉内投与した動物を用いた。動物の聴覚障害の測定には耳介反射試験を用い、最高 20 kHz から最低 500 Hz までの広い周波数域での耳介反射の変動を測定し、耳介反射消失をきたした周波数の広がりと比較した。内耳障害の組織学的観察のために、これまでと同じ方法で、生体内灌流固定を行ない、固定後に側頭骨を取り出し、脱灰後セロイジン包埋となし、水平断でのセロイジン切片を作製し、5 枚ごとにヘマトキシン・エオジンを染色、観察した。なお、動物の一部は、予め HAPA-B 200 mg/kg を 1 回筋注し、2 時間後に、さらにフロセミド 100 mg/kg を静脈内注射し、フロセミド静注以前に陽性の広範な耳介反射が、静注直後に急激に、広範な周波数域で消失する時点、消失した耳介反射が再び回復を示した時点、KM (200 mg/kg) で同じような実験を行なった場合に再び耳介反射消失が拡大する時点 (24 時間)、さらに静注後 1 週間の時点で、nitro blue tetrazolium (NBT) の超生体還元反応を用い、残存有毛細胞のミトコンドリアにおけるエネルギー代謝の障害の推移を組織化学的に観察した。

結果：1) HAPA-B による聴覚障害と内耳障害は 25 mg/kg の 4 週間投与では認められなかったが、50 mg/kg では 1 回転下端に限局した外有毛細胞の消失が 1 例に片側性にみられたにすぎなかった。

2) 100 mg/kg を 4 週間投与した場合には、耳介反射消失は HAPA-B 投与群では 10 匹中 3 例に 20 kHz に限局していたが、AMK 投与群では 9 匹中 7 例にみられ、そのうちの 3 例では 20 k~3 kHz 以上まで拡大を示していた。聴覚系末梢の外有毛細胞の消失は HAPA-B 投与群では 10 匹中 4 例で 1 回転下端に限局していたが、AMK 投与群では 9 匹全例にみられ、うち 3 例では 3 回転 1/4 以上まで拡大していた。前庭器の有毛細胞の消失は両群とも散発的で軽度であった。

3) 200 mg/kg では、耳介反射消失と頻度と広がりとは両群とも全例で広範な拡大を示すようになった。外有毛細胞の消失の頻度と広がりも同様の結果を示した。前庭器の有毛細胞の消失は AMK 投与群では散発性であったが、HAPA-B 投与群では中等度の拡大を示すものがあつた。

4) HAPA-B にフロセミドを追加静注した場合には、フロセミド静注直後に現われる広範な耳介反射消失は回復を示し、回復後の消失は 1 週後も 20 kHz に限局していた。この時点での外有毛細胞の消失は 1 回転下端に限局していて、フロセミドによる蝸牛外有毛細胞の障害の増強は、KM に比較すると、限局性であった。

結論：HAPA-B の耳毒性は、投与量が 50 mg/kg 以下ではないか、非常に軽度であった。100 mg/kg に増量した場合でも、聴覚系末梢部の外有毛細胞の消失の頻度増加は軽く、消失部位の拡大をほとんど示さなかった。また、この投与量では、HAPA-B の耳毒性は AMK よりかなり軽度であった。しかしながら、200 mg/kg では、両薬剤ともかなり著しい内耳障害を生じていた。フロセミドを追加静注した場合、HAPA-B の外有毛細胞障害は高周波数域 (1 回転 1/4) に限局していた。この機序については今後の研究が必要である。

5. 臨床 1：内科

副島林造

川崎医科大学内科

全国 44 研究協力機関における内科領域の HAPA-B 使用症例は、309 例であるが、29 例を除外した 280 例を対象として、その臨床効果を検討した。

症例の性別・年齢構成では、男 152 例、女 128 例であり、年齢は 10 歳代から最高 90 歳に及んでおり、男女とも 70 歳代が最も多く、50 歳以上が 216 例 77% と高齢層にかたよっていた。

疾患の内訳は敗血症 3 例、呼吸器感染症 208 例、尿路感染症 68 例、子宮付属器炎 1 例であった。

重症度別分類では、中等症が最も多く 195 例 69.6%

であり、軽症 60 例 21.4%，重症 25 例 8.9% であった。

1 日投与量は、269 例 96.1% が 400 mg 投与であり、投与日数は 5～7 日、8～10 日、11～14 日投与群にほぼ均等に 3 分することができた。

臨床効果は、280 例中著効 31 例、有効 159 例で有効率は 67.9% であった。

呼吸器疾患に対する有効率は、208 例中 130 例 62.5% であったが、重症度に応じて有効率は低下を示した。急性気管支炎では 80%，肺炎では 74.9% の有効率であったが、慢性気道感染症に対する有効率はやや低く、慢性気管支炎では 54.8%，気管支拡張症では 50%，びまん性汎細気管支炎では 27.3% の有効率であった。

尿路感染症 68 例に対する有効率は、著効 16 例、有効 41 例、83.8% であり、重症度とあまり関係なく有効であった。

敗血症の 3 例では、2 例に有効であった。

主要分離菌別の臨床効果では、グラム陽性球菌の場合、25 例中 19 例 76% に有効であり、*S. aureus* では 8 例中 5 例、*S. pneumoniae* では 7 例中 6 例、*S. faecalis* でも 6 例中 5 例に有効であった。

P. aeruginosa を除くグラム陰性桿菌に対しては、優れた臨床効果が得られており、*E. coli* では 92.9%，*Klebsiella* では 83.3%，*S. marcescens* では 75%，*Proteus* では 100% の有効率が得られた。

しかし緑膿菌 41 例では、33 例がびまん性汎細気管支炎や、気管支拡張症を主とする呼吸器感染症であり、有効率は 36.6% と低率であった。

また *E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus* に対する除菌効果は極めて優れていた。

他剤無効例 47 例に対しても 24 例 51% に有効であった。

以上大部分が 50 歳以上の高齢者で、中等症以上の呼吸器感染症、尿路感染症に対して、ほぼ満足すべき臨床効果が得られた。

6. 臨床 2：外科系

西 浦 常 雄
岐阜大学泌尿器科

本報告は 29 機関およびその関連病院において検討された 440 症例の成績を集計したものである。

1. 外科・産婦人科

副作用で中止した 1 例および対象外疾患の 1 例を除いた 67 例が解析対象となった。外科 64 例、産婦人科 3 例で、男性 35 例、女性 32 例、年齢はほぼ各年代同数

であった。投与方法は途中変更の 1 例を除いた 66 例が 200 mg 宛 1 日 2 回筋注で、7 日以内が 67% であるが、最長 20 日間投与されたものもあった。

臨床効果は、著効 11 例、有効 42 例、やや有効 1 例、無効 13 例で、有効以上の有効率は 79% であった。疾患別の有効率は、敗血症 (4 例) 75%，浅在性化膿性疾患 (4 例) 100%，術創二次感染 (8 例) 100%，瘻孔感染 (1 例) 100%，腹壁膿瘍・肛門膿瘍 (11 例) 91%，胆道感染 (5 例) 100%，腹膜炎 (18 例) 78%，腹腔内感染症 (6 例) 33%，尿路感染症 (4 例) 100%，肺炎・胸膜炎 (3 例) 67%，耳下腺炎、虫垂炎、子宮旁結合織炎の各 1 例はいずれも無効であった。

重症度別の有効率は軽症 (2 例) 100%，中等症 (38 例) 81%，重症 (12 例) 67% であった。分離菌別の有効率は単独感染 (35 例) 83%，混合感染 (15 例) 60%，菌陰性 (17 例) 88% で、*E. coli* (20 例) 90%，*S. aureus* (4 例) 75%，*S. epidermidis* (2 例) 100%，*S. faecalis* (3 例) 67%，*P. aeruginosa* (4 例) 50% であった。

2. 泌尿器科

菌量不足などの 24 例を除外して 347 例に主治医によって臨床効果が判定された。男性 261 例、女性 86 例で、72% が 60 歳以上であった。投与量は 95% の症例が 200 mg 宛 1 日 2 回筋注で、100 mg × 2/日 2 例、200 mg × 1/日 17 例があった。投与日数は 86% が 5 日以内で最長は 12 日であった。

主治医による臨床効果は、単純性腎盂腎炎 (4 例) 100%，複雑性腎盂腎炎 (94 例) 54%，複雑性膀胱炎 (239 例) 61%，前立腺炎 (6 例) 100%，副睾丸炎 (4 例) 50% で、全体としては、著効 77 例、有効 131 例、やや有効 61 例、無効 78 例で、有効率は 59.9% であった。

複雑性尿路感染症の UTI 薬効評価基準に合致した症例 279 例についてより詳細な解析を試みた。総合臨床効果は著効 58 例 (20.8%)、有効 101 例、無効 120 例で、総合有効率は 57.0% であった。細菌尿に対する効果は、陰性化 48.4%，減少 4.7%，菌交代 15.8%，不変 31.2% で、膿尿に対する効果は正常化 26.2%，改善 17.2%，不変 56.6% であった。病態群別では第 1 群 (66 例) 55%，第 2 群 (29 例) 62%，第 3 群 (21 例) 71%，第 4 群 (65 例) 79%，第 5 群 (51 例) 31%，第 6 群 (47 例) 49% であった。細菌学的効果は 415 株の 72% が消失し、GPC (101 株) では 61%，GNB (313 株) では 76%，その他 1 株消失となっており、菌種の消失率は *S. epidermidis* (25 株) 72%，*S. faecalis* (66 株) 58%，*E. coli* (40 株) 88%，*Citrobacter* (35 株) 100%，*Klebsiella* (23 株) 96%，*Enterobacter* (24 株)

88%, *Serratia* (52株) 73%, *P. mirabilis* (10株) 80%, Indole (+) *Proteus* (25株) 84%, *P. aeruginosa* (69株) 55%, *Pseudomonas* (27株) 70%, その他のGNB (28株) 71%であった。投与後出現菌は78例(28%)に95株みられ、41%がGPC, 50%がGNB, 真菌が10%であったが、*S. epidermidis* 11%, *S. faecalis* 18%, *P. aeruginosa* 11%, *Pseudomonas* 13%が主なもので、GNBの中の半数はNF-GNRが占めていた。これらの症例からの168株にMICが検討されていたが、55%は3.13 µg/ml以下で、これらの消失率は優れていた。*P. aeruginosa* は全株12.5 µg/ml以下で、56%が3.13以下となっていたが、MIC値が1.56や3.13の株の消失率は良くなかった。

7. 副作用

斎藤 厚

長崎大学第二内科

全国73の研究機関でHAPA-Bが使用された749例のうち静脈内投与例3, 腎不全患者に1回投与された1例を除く745例(内科309, 外科66, 産婦人科3, 泌尿器科371)について副作用調査を行なった。

745例中7例に何らかの副作用がみられ、皮疹・発疹3例, 食欲不振, 下痢, 足のしびれ感, 耳鳴増強が各1例であった。このうち4例がHAPA-Bの投与を中止され症状は速やかに消失した。残り3例は継続投与され治療終了後いずれも症状は消失した。原病の増悪あるいは生命に影響のあるような重篤な副作用は1例もみられなかった。副作用の発現に際して、性, 年齢, 発現までの日数, 薬剤の投与量との関連は僅か7例であったためか、一定の傾向は見出せなかった。

臨床検査値異常値は全ケースカードを詳細に調査し、一定の基準を設定し、薬剤との関連“あり”, “疑われる”および“不明”のものをすべて集計した。GOT, GPTの上昇, あるいは好酸球増多が主なものであったが、59例に何らかの検査値異常がみられた。GOT, GPTともに上昇したものの14例(発現率2.0%), GPTのみ5例(0.7%), GOTの上昇例はなく, 上昇の程度は100単位以下がほとんどで300単位以上の上昇例はみられなかった。本剤投与後GOT, GPTが測定されたものは全例下降傾向にあった。好酸球増多例は10例(1.9%)であったが、臨床的にアレルギー症状を認めたものは皆無であった。血清クレアチニン上昇例は3例, BUN上昇例9例であったが程度は軽微で投与終了後はすべて前値以下となった。

最近本学会で検討された新薬シンポジウムの資料から

同系統の薬剤(HBK, ASTM, NTL, SISO)と副作用発現頻度および臨床検査値異常出現頻度を比較してみると、副作用発現頻度はHAPA-B 0.9%, HBK 1.0%, ASTM 0.5%, NTL 1.9% およびSISO 2.2%で、HBK, ASTMとはほぼ同程度であった。臨床検査値異常においても同様の傾向がみられ、本剤は多くのアミノ配糖体系抗生剤のなかでも最も副作用の少ないものの一つであると結論づけることができる。

8. 臨床全科のまとめ

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

内科, 外科, 産婦人科および泌尿器科の合計73施設により検討されたHAPA-Bの総症例数は749例で、解析対象症例数は694例であった。各科の内訳は内科280例, 外科・産婦人科67例, 泌尿器科347例であった。

年齢別の症例分布は、49歳以下21.8% (151例), 50~59歳14.8% (103例), 60~69歳23.5% (163例), 70~79歳31.6% (219例), 80歳以上8.4% (58例)であり、60歳以上で63.4%と比較的高齢者に多く分布した。また男女比では、男性が64.6%を占めた。

投与日数は5~7日が694例中442例(63.7%)と最も多く、この442例中321例(72.6%)が泌尿器科における症例であった。また投与日数11日以上を要した症例は121例(17.4%)であり、このうち107例(88.4%)が内科における症例であった。

投与量は1回200mg, 1日2回, 計400mgを筋肉内投与したものが663例(95.5%)と大部分であった。

疾患別臨床効果を有効率でみると、呼吸器感染症62.6% (132/211), 尿路感染症63.8% (261/409), 外科領域感染症81.3% (39/48)などであった。また症例数は僅かであったが、敗血症で71.4% (5/7), 胆道感染症で100% (5/5)の有効率で、全体としては65.0% (451/694)の有効率を示した。

分離菌別臨床効果における有効率は、グラム陽性菌70.4% (50/71), *E. coli* 89.3% (67/75), *Klebsiella* 84% (21/25), *S. marcescens* 66.7% (20/30), *P. aeruginosa* 46.6% (41/88), *Haemophilus* 65.5% (19/29)などであった。また混合感染では54.4% (93/171)の有効率が得られた。これを分離菌別細菌学的効果と対比してみると、分離菌株数の少なかった*Citrobacter*において両者に解離がみられたものの、他の菌種においては分離菌別臨床効果が菌消失率にはほぼ反映されていた。

解析対象症例694例のうち他剤無効症例は177例み

られ、これらに対して本剤を投与したときの有効率は59.3% (105/177) であった。内訳はペニシリン剤 66.7% (26/39)、セフェム剤 54.4% (43/79)、その他 61.0% (36/59) であった。他方、本剤無効症例 140 例のうち他剤に変更した症例は 51 例あり、その際の有効率は 85.3% (18/51) と低率であった。

以上の成績から、HAPA-B は臨床各科において 1 回 200 mg、1 日 2 回、計 400 mg の筋肉内投与により、満足すべき臨床効果を挙げうる薬剤と期待される。

9. ま と め

勝 正 孝

国立観ヶ浦病院

齋 藤 篤

東京慈恵会医科大学

HAPA-B についての検討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グラム陰性菌に対して、優れた抗菌力を示した。

アミノ配糖体抗生剤不活化酵素の中の AAC(6')-4 によって不活化されるが、AAC(6')-1, 3, APH(3'), AAD(2'') などにより不活化は受けず、同系薬剤の中では耐性菌が最も少ない薬剤であった。

2. 筋肉内投与により、用量相関性のある血清中濃度が得られ、代謝されることなく大半が尿中に排泄された。

3. 腎毒性、聴器毒性は、同系薬剤の中では弱い部類であった。

4. 全国 73 研究機関における総症例は 749 例、解析対象例は 694 例で、全体の有効率は 65% であった。

呼吸器感染症 211 例においては 63% の有効率を示し、尿路感染症 409 例では 64% の有効率を示した。また外科領域感染症 48 例では 81% の有効率を示した。

5. 菌消失率は、グラム陽性菌では 65%、グラム陰性菌では 74% であった。グラム陰性菌のうち分離頻度の高い菌種でみると、*P. aeruginosa* 42%、*E. coli* 97%、*Serratia* 74%、*Klebsiella* 87% であった。

6. 副作用は 745 例中 7 例 (0.9%) で認められた。その内容は、皮疹・発疹 3 例、足先端のしびれ 1 例、脱力感・耳鳴増強 1 例、食欲不振 1 例、下痢 1 例であった。

また臨床検査値異常は 59 例に認められ、その内容は腎機能異常、肝機能異常、血液異常などで、重篤なもののみみられなかった。

以上の結果から、HAPA-B はその有効性および安全

性から見て臨床的に有用な薬剤と考えられた。

新薬シンボジウム (II)

FK 027

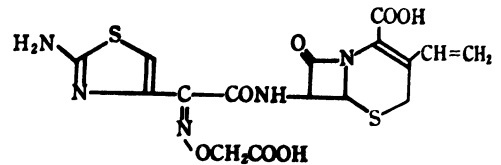
司会にあたって

島 田 馨

東京大学医学研究所

FK 027 は藤沢薬品工業中央研究所で開発された経口セファロsporin系抗生物質で、7-アミノセファロsporin酸の3位にビニル基を、7位の側鎖にアミノチアゾリル基とメトキシイミノ基を有する (図1)。

図 1 FK 027 の構造式



FK 027 は従来の経口用セフェム剤、ペニシリン剤と異なり、各種 β -ラクタマーゼに安定で、その抗菌スペクトラムと抗菌力はいわゆる第3世代セフェム注射剤に匹敵する。また一般毒性、生殖、変異原性、腎毒性、抗原性を含めた前臨床試験、第一相試験などの結果からは高い安全性を有することが認められている。

小規模臨床試験の成績からも本剤の有用性が期待され、昭和 58 年 5 月より全国規模の研究会在が組織されて、基礎的ならびに臨床的研究が施行されて、1,300 例を超える臨床例が集積されたので、その成績を御発表いただくことになった次第である。

FK 027 開発の経緯

高 谷 隆 男

藤沢薬品工業中央研究所

近年、注射用 β -ラクタム剤の進歩は、極めて著しい。それに比べると、セファロ系経口剤の開発はセファロシン上市以来、注射剤ほどの著しい進歩がみられない。

CEX, ABPC など代表される β -ラクタム系経口剤はその経口吸収性が、主としてそのアシル側鎖である phenylglycine 構造にあるが、FK 027 はこれらのアシル側鎖とは全く異なった新しい化学構造の経口吸収性7位側鎖をもち、 β -ラクタマーゼに安定でしかも優れた胆汁排泄性をも有する持続性薬剤であることがわかった。

以下、この FK 027 の発見の経緯について簡単に述べる。

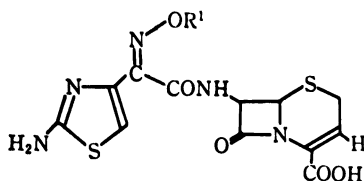
最初、セファロsporin骨格中の3位置換基を、立体的に一番小さく、経口吸収性の最も期待できる水素に固定して、7位のオキシイミノ基中のR¹ [Table 1の式(I)]に種々の官能基をもつ置換基を導入して、抗菌力と経口吸収性を系統的に検討した。その結果、アミノ基とは正反対の性質をもつカルボキシル基を含むカルボキシメチルオキシイミノ酢酸の部分構造があれば、セファロsporin系では一般に経口吸収性を示すことが判明した。また抗菌力の点でも Cefprozime に近い第3世代の

優れた抗菌力レベルをもつことがわかった (Table 1)。

次に、さらに抗菌力と pharmacokinetics の両面から、より優れた化合物を探索するために、今度は新しく見出したこの7位側鎖を固定して、3位R² [Table 2の式(II)]の構造を系統的にかえて検討した。その結果、多くの3位構造から、ラットで、ある一定以上の尿中排泄率を示した化合物を選び、それらの抗菌力と経口投与時の排泄率を Table 2 に示した。

毒性実験への候補品を選択するために、Table 2 から

Table 1 Antibacterial activity and urinary recovery of I



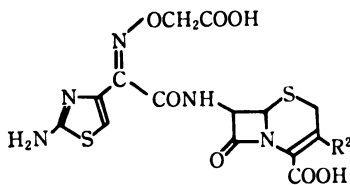
Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$, 10^{-2} dilution)								Recovery ^c (%)	
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>K. pneum.</i>	<i>P. mira.</i>	<i>P. vulg.</i>	<i>P. aerug.</i>		
	6	33 ^{a)}	32	28 ^{b)}	20	18	1	NCTC 10490		
R ¹										Urine (Rat)
-CH ₃ (CZX)	3.13	12.5	0.05	0.05	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	0.39	1.56	8.5
-CH ₂ CH ₂ OH	12.5	50	0.10	0.10	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	3.13	12.5	4.8
-CH ₂ CH ₂ NH ₂	100	>100	0.10	0.10	0.05	0.20	0.39	25.0	3.13	7.1
-CH ₂ COOH	12.5	100	0.20	0.20	0.10	≤ 0.025	0.05	3.13	6.25	41.0
-CH(COOH) CH ₃	50	>100	0.20	0.20	0.10	≤ 0.025	≤ 0.025	0.78	3.13	3.4

a) Penicillinase producer

b) Cephalosporinase producer

c) Oral administration to rats at a dose of 100mg/kg

Table 2 Antibacterial activity and urinary recovery of II



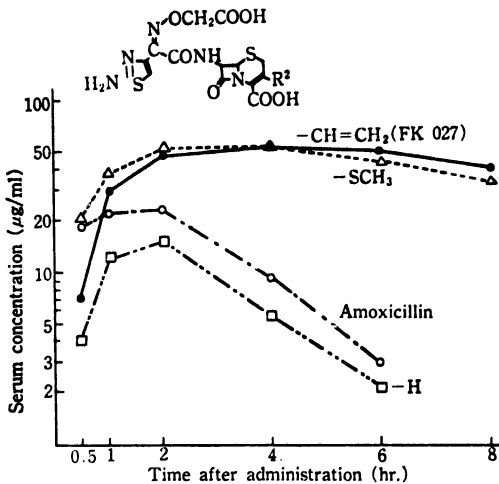
Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$, 10^{-2} dilution)						Recovery ^{b)} (%)
	<i>S. aureus</i> 209P JC-1	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i> 12	<i>P. mirabilis</i> 1	<i>P. vulgaris</i> 1	
		NIHJ JC-2	28 ^{a)}				
R ²							Urine (Rat)
-CH=CH ₂ (FK 027)	25	0.20	0.39	0.10	≤ 0.025	≤ 0.025	34
-SCH ₃	50	0.78	1.56	0.20	0.05	0.05	51
-H	25	0.20	0.20	0.10	≤ 0.025	0.05	41
-CH ₃	>100	0.39	0.39	0.20	0.10	0.20	25
Cephalexin	3.13	12.5	12.5	3.13	12.5	100	77
Cefprozime	6.25	≤ 0.025	0.05	0.05	≤ 0.025	≤ 0.025	9

a) Cephalosporinase producer

b) Oral administration to rats at a dose of 100mg/kg

3位が水素、ビニル基、メチルチオ基の3化合物を選び、さらに各種実験動物での pharmacokinetics profile を検討した。その1例として、上記3化合物のイヌにおける経口投与時の血中濃度を Fig.1 に示した。24 時間後の血中濃度では、FK 027 が 11 $\mu\text{g/ml}$ とメチルチオ基の時より約2倍濃度が高く持続傾向を示した。以上、抗菌力、pharmacokinetics profile など種々の面から総合的に検討した結果、FK 027 が最も優れていることが判明したので、さらに各種毒性試験、一般薬理などの前臨床試験を行ない、FK 027 は安全性にも優れた薬剤であることが確認され臨床試験に移行した。

Fig.1 Serum levels in dogs after oral administration (Beagle, 40 mg/kg)



1. 細菌学的検討

横 田 健

順天堂大学医学部細菌学教室

新しい内服用第3世代セフェム系抗生物質、FK 027 の33施設における細菌学的検討結果をまとめた。

1. 抗菌スペクトル

FK 027 はグラム陽性および陰性の好気性および通性嫌気性標準菌株の多くに強い抗菌力を示し、そのスペクトルは広いが、ブドウ球菌と緑膿菌への力は中等度に止まり、腸球菌には抗菌力が弱かった。嫌気性菌では球菌への抗菌力は強かったが、嫌気性桿菌への力は中等度で、*C. difficile* には 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。

2. 新鮮臨床分離菌株の FK 027 に対する感受性分布
20~816 株の臨床分離 *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *B. catarrhalis*, *E. coli*, *Shigella* spp.,

Klebsiella spp., *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. morgani*, *P. rettgeri*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. および *H. influenzae* に対する MIC₉₀ は、それぞれ 0.1, 0.2, ≤ 0.025 , 0.39, 0.99, 0.2, 0.05, ≤ 0.025 , ≤ 0.025 , 0.39, 0.1, 1.56, 3.13, 1.56 および 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であり、これらの菌には現用のすべての内服用 β -lactam 剤より FK 027 の方が優れていた。

しかし *S. aureus* への MIC₉₀ は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、CCL, AMPC, CEX より劣り、*S. faecalis* に対する FK 027 の MIC₉₀ は >100 $\mu\text{g/ml}$ で、AMPC より劣っていた。

P. aeruginosa, *P. cepacia*, *Acinetobacter* および *B. fragilis* に対する FK 027 の MIC₉₀ は、それぞれ >100, 3.13, 12.5 および 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、他の内服用 β -lactam 剤には勝るものの、その力は中等度であった。

3. β -lactamase に対する安定性

FK 027 はプラスミド支配の penicillinase (PCase) 型および染色体支配の 1a 型 cephalosporinase (CEPase) 型酵素には全く加水分解されないが、*S. marcescens* の染色体性 cephalosporinase, *P. cepacia* や *B. fragilis* の染色体性 1c 型 β -lactamase では若干水解された。また FK 027 はプラスミド支配の PCase 型酵素にはほとんど結合しない (K_s 値が高い) が、染色体性 CEPase への結合親和性は高かった (K_s 値が小さい)。

4. 作用点への影響

FK 027 は *E. coli* の PBP; 1A, 1B および 3, *S. marcescens* の PBP; 1B, 1C, *Acinetobacter* の PBP; 1 および 3 に親和性が高く、隔壁合成も抑えられるので菌体はフィラメント化するが、殺菌性の強いことが考えられた。事実 *E. coli*, *S. pyogenes*, *B. fragilis* などで FK 027 の MBC 対 MIC の比は、他の内服用セフェムより小さいことが立証された。

5. 生体内諸因子との協力的殺菌作用

FK 027 は血清補体やヒト新鮮尿中の成分と協力的殺菌作用を示すほか、その sub-MIC 存在下では *E. coli* などの菌体はマクロファージによく食菌、消化されることが実験的に確認された。

6. 実験感染に対する効果

マウス腹腔内感染に対する FK 027 の防御効果を、CCL および CEX のそれと比較すると、その MIC の小さいことをよく反映し、FK 027 の ED₅₀ 値は、CCL および CEX の 1/10~1/100 の優れた結果が得られた。マウスに対する *K. pneumoniae* の実験肺炎に続く敗血症や、*E. coli* および *S. marcescens* による実験的尿路感染の治療実験でも CCL や CEX より優れた成績が得られた。

まとめ：新しい内服用セフェム FK 027 はレンサ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、プロトウス属、インフルエンザ菌、淋菌などに強い抗菌力を示すほか、ブドウ球菌、セラチア属、エンテロバクターなどにもある程度抗菌域が及び、その作用は殺菌性が強く、生体内効果もよいと考えられるので、その細菌学的検討の成績から臨床における有用性が期待される。

2. 吸収・分布・代謝・排泄

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

FK 027 の吸収・分布・代謝・排泄について 30 研究施設の成績を集計し、以下の結果が得られた。

1. 薬剤濃度測定：FK 027 の体液中濃度測定は、検定菌として *E. coli* ATCC 39188 および *P. rettgeri* No. 69 を用いた寒天平板拡散法が主として用いられ、HPLC 法も行なわれた。この両測定法による成績は、よい相関を示した。

2. 血中濃度および尿中排泄

a) 健康成人空腹時 100 mg 経口投与：FK 027 の標準投与方法であるが、22 例の平均値で 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 時間で、血中濃度はそれぞれ 0.40, 0.96, 1.36, 1.49, 1.35, 1.14, 0.73, 0.27 $\mu\text{g/ml}$ であった。4 時間にピークを示し $T_{1/2}$ は 2.5 時間、AUC は 10.81 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。尿中濃度は 4~6 時間が最高で 58.1 $\mu\text{g/ml}$ で 24 時間までの尿中排泄率は 26.8% であった。

b) 用量比較：空腹時 50 mg および 200 mg 投与では、いずれも血中濃度のピークは 4 時間にあつてそれぞれ 0.71, 2.06 $\mu\text{g/ml}$ であった。 $T_{1/2}$ はほぼ同じで、AUC より dose response が認められた。尿中濃度は 4~6 時間に高く、用量による影響が認められ、尿中排泄率は 24 時間で 20% 台であった。

c) 他剤との比較：CCL および CDX の 250 mg と FK 027 100 mg との比較では、FK 027 に比べて、前二者の血中濃度のピークは高いが $T_{1/2}$ は短く、その濃度推移は異なるものであった。尿中排泄率も大きな差が認められた。

d) 食事の影響：空腹時、軽食後、過重食後で血中濃度の比較を行なったが、AUC からみると、軽食後は空腹時より大きく、また過重食後よりも大きいことから、軽食後の吸収効率が最もよいものであった。

e) プロベネシドの影響：FK 027 100 mg 単独とプロベネシド併用では、血中濃度は併用の方が若干高く、尿中排泄率も少ないことから、プロベネシドの影響が軽

度認められた。

f) 連続投与：FK 027 200 mg 1日2回14日間投与で、血中濃度における蓄積は認められなかった。

g) 腎障害時および高齢者：Ccr が低下した患者と高齢者では、血中濃度は持続する傾向を示し、尿中排泄率は低下した。

3. 胆汁中排泄：T-チューブドレナージ例に 200 mg 投与した 15 例の胆汁中濃度は 2~3 時間で上昇し、12 時間以上持続するものが多く、その濃度は 100 $\mu\text{g/ml}$ を超えるものもあったが、多くは 10~20 $\mu\text{g/ml}$ を示した。これは血中濃度の 10 倍以上であり、よい胆汁移行性が認められた。FK 027 と PMPC を同時投与し、HPLC で分離測定した成績では、FK 027 の胆汁中濃度ははるかに高く、24 時間の排泄率は 3.7~10.0% であった。手術時採取した胆のう胆汁、胆管胆汁、胆のう組織の濃度も血清より 10 倍以上の高値を示した。

4. その他の体液・組織内濃度：FK 027 の投与量に差があるが、各濃度の血清との比でみると、喀痰中濃度は 2.2~14.3% であった。扁桃組織内濃度は 18.2~48.8%、上顎洞粘膜組織内濃度は 22.7~139.9% であった。中耳分泌物中濃度は血清より高いものと、極めて低いものとバラツキがあり、前立腺液中濃度は限界値以下であった。臍帯血中濃度は母体血より低く、羊水中も低かった。母乳中移行も認められなかった。

5. 腸内細菌叢の変動および糞便内濃度：FK 027 投与中は腸内細菌の総菌数が減少し、特に嫌気性菌が減少するものが多かった。投与後回復するが、*C. difficile* が出現した例もあった。糞便内濃度は検出し得たものと検出できなかったものがあった。これらは糞便中の β -ラクタマーゼ活性と若干関係があるように思われた。

6. 腎排泄機序：動物におけるプロベネシドの影響は、イヌではほとんど受けずウサギは著明に認められた。この両動物の腎排泄機序は異なり、ウサギは尿細管分泌型と考えられた。ヒトの場合、この両者の中間に属するものと思われる。

7. 代謝：ヒトの血清、尿、糞便の活性物質のバイオオートグラムでは、いずれもスポットが一つであり、代謝物は認められなかった。ラット、イヌの血清、尿、胆汁でも同様であった。

8. 血清蛋白結合：*In vitro* における遠心限外濾過法では、FK 027 はヒト血清蛋白結合率は 63% であった。イヌは 93%、ウサギは 52%、ラットは 61% と動物種差が認められた。*In vivo* でのヒト血清蛋白結合率は 55~64% であった。

まとめ：FK 027 は従来の経口セフェム剤と比べて、血中濃度は特異な傾向を示した。 T_{max} が長く、かつ $T_{1/2}$

が長いので持続的なものであった。これは1日2回投与が可能な成績であった。尿中排泄率は低い、胆汁移行性は良好であった。

3. 臨床 (内科系)

嶋田 甚五郎

東京慈恵会医科大学第2内科

抗菌スペクトラムならびに抗菌力の点で第3世代セフェム剤の特性をもつ傾向セフェム剤 FK 027 の内科系感染症に対する臨床評価が全国の45施設において検討されたので、その成績を総括して報告する。

1. 解析対象例

FK 027 投与 586 例中、解析対象となった症例数は呼吸器感染症 379 例、尿路感染症 78 例、腸管感染症 85 例、その他の感染症 3 例の総数 545 例であった。除外例は 41 例であったが、このうち副作用のため投薬を中止した症例は 3 例で、下痢 2 例と食欲不振 1 例であった。

患者構成をみると男 256 例 (47.0%)、女 289 例 (53.0%) で、年齢分布は 13 歳から 96 歳に及び、50 歳以上のものが 56.9% を占めていた。

2. 投与方法

FK 027 は経口投与後 4 時間で最高血中濃度に達し、血中半減期は約 2.5 時間と比較的長い薬剤である。そのため本剤は薬力学的に 1 日 2 回の投与で臨床効果が期待できる。臨床検討成績をみても、1 日投与量 200 mg を 2 回に分服する症例が 318 例 (58.3%) と一番多く、次いで 1 日投与量 400 mg を 2 回に分服する症例が 180 例 (33.0%) あり、双方で 498 例 (91.4%) に達している。

1 日投与量ならびに投与日数は疾患別に使い分けがみられる。尿路感染症では 1 日投与量 200 mg 投与群が 61.5% と一番多く、100 mg 投与群も 19.2% にみられ、投与日数も 7 日以内の短期間投与が 61.5% を占めた。一方、呼吸器感染症では感染部位により 1 日投与量に変化がみられる。すなわち、1 日投与量 400 mg 群の比率をみると、上気道感染症 25%、下気道感染症 35.5%、肺炎では 46.2% であった。15 日以上 の長期間投与群をみると上気道感染症 0%、下気道感染症 11.3%、肺炎では 16.5% と病状に応じた投与がなされていた。

腸管感染症に対する投与方法は感染性腸炎研究班の実施要綱によるものであり、1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与、ただしサルモネラ腸炎あるいは同保菌者には同量を 7 日間投与することを原則としている。なお、100 mg 投与群と 200 mg 投与群の群別は受診順に交互に割り当てた。

3. 疾患別臨床効果

呼吸器感染症 379 例の臨床効果をみると、著効と有効を合わせての有効率は 74.7% (283/379) であった。疾患別にみると、上気道感染症である咽喉頭炎 84.6% (11/13)、扁桃炎 100% (19/19)、ならびに肺炎で 82.4% (75/91) と高い有効率を示した。しかし、下気道感染症で慢性型の病状を示す慢性気管支炎、気管支拡張症あるいは慢性呼吸器疾患の二次感染での有効率はそれぞれ 65.7% (71/108)、66.7% (24/36)、61.8% (21/34) とまざる成績であった。

尿路感染症 78 例の有効率は 82.1% (64/78) と高く、特に急性感染症である急性腎盂腎炎で 81.8% (18/22)、急性膀胱炎で 88.6% (39/44) と高かった。しかし、慢性膀胱炎での有効率は 37.5% (3/8) と低かった。

腸管感染症での有効率は起炎菌に対する *in vitro* 抗菌力が優れているにもかかわらず細菌性赤痢 69.4% (25/36)、赤痢保菌者 52.9% (9/17)、サルモネラ腸炎ならびに同保菌者 63.2% (12/19) と低かった。なお、キャンピロバクター腸炎は 2 例中 1 例が有効であった。これら低い有効率は本剤が *B. fragilis* の産生するセファロスポリナーゼにより水解され、不活化されるためと考えられた。

4. 分離菌別臨床効果と細菌学的効果

呼吸器感染症における分離菌別臨床効果は単独感染で *S. aureus* 70.0% (7/10)、*S. pneumoniae* 87.0% (20/23)、*Klebsiella* 93.3% (14/15)、*H. influenzae* 78.8% (59/75) と高い有効率がみられた。しかし、*P. aeruginosa* や *B. catarrhalis* の有効率は 22.2% (2/9) と 50% (3/6) と低かった。細菌学的効果を消失率 (消失+菌交代/判定例) でみると *S. aureus* 75% (6/8)、*S. pneumoniae* 82.6% (19/23)、*B. catarrhalis* 80.0% (4/5)、*E. coli* 57.1% (4/7)、*Klebsiella* 85.7% (12/14)、*H. influenzae* 87.8% (65/74)、*P. aeruginosa* 11.1% (1/9)、混合感染 76.2% (16/21) の成績であった。すなわち、*P. aeruginosa* を除く主要な呼吸器感染症に対しての優れた有効性が示唆された。

尿路感染症での分離菌別臨床効果は単独感染では *E. coli* 90.0% (40/44)、*P. mirabilis* 83.3% (5/6) と高い有効率がみられる。その他、*Enterobacter* や混合感染例でも有効率は高かった。菌消失率をみても *E. coli* 93.0% (40/43) と高くグラム陰性菌全体でも 88.3% (53/60) とその有効性が示された。

腸管感染症での分離菌別臨床効果は単独感染では *Salmonella* 63.2% (12/19)、*S. flexneri* 60.0% (9/15)、*S. sonnei* 60.0% (15/25) といずれも低い有効率であった。菌消失率をみても *Salmonella* 55.6% (10/18)、*S.*

flexneri 64.3% (9/14), *S. sonnei* 60.0% (15/25) と低い消失率であり、本剤の有効性は期待できない成績であった。

なお、本剤投与後の菌交代菌として、呼吸器感染症では *S. aureus* 3例, *S. pneumoniae* 5例, *P. aeruginosa* 4例, *Klebsiella* 3例などがみられ、尿路感染症では *S. faecalis* 5例, *Citrobacter* 3例などがみられた。

まとめ: FK 027 は内科系の感受性菌による呼吸器感染症ならびに尿路感染症に対しすぐれた臨床成績が得られ、その有用性が示された。しかし、感染性腸炎では *in vitro* の抗菌力から予想される程の有効率は得られなかった。

4. 臨床 (外科系)

熊澤 浄一
九州大学泌尿器科

泌尿器科, 産婦人科, 外科, 耳鼻咽喉科の全国 28 研究協力機関で検討された FK 027 の臨床成績について発表した。

1. 泌尿器科・産婦人科

症例の内訳は、泌尿器科 606 例, 産婦人科 23 例の総症例数 629 例 (男 290 例, 女 339 例), 主治医判定例 626 例, UTI 薬効評価基準判定例 313 例であった。主治医判定の 626 例中単純性膀胱炎 202 例, 複雑性膀胱炎 211 例, 淋菌性尿道炎 100 例などであった。

1日投与量は、100 mg×2 回が一番多く、全体の 53.5% であったが、単純性尿路感染症では 50 mg×2 回が多く投与されていた。投与日数は、4~7 日間 (57.3%), 8~14 日間 (22.2%), 1~3 日間 (14.1%) の順であった。

626 例中著効 318 例, 有効 195 例, やや有効 45 例, 無効 68 例で、有効率 81.9% が得られた。疾患別臨床効果は単純性腎盂腎炎 10 例中 100%, 単純性膀胱炎 210 例中 96.7%, 複雑性腎盂腎炎 64 例中 73.4%, 複雑性膀胱炎 220 例中 65.5%, 淋菌性尿道炎 100 例中 92.0%, 性器感染症 10 例中 90.0% であった。分離菌別臨床効果では、単独感染で 529 例中 84.9% で、*N. gonorrhoeae* 108 例中 92.6%, *E. coli* 253 例中 94.9%, *Klebsiella* 30 例中 83.3%, *Serratia* 25 例中 48.0%, *P. mirabilis* 21 例中 90.5%, *P. aeruginosa* 20 例中 45.0% とグラム陰性菌全体では 480 例中 86.9% の有効率であったが、グラム陽性菌では 49 例中 65.3% となり、*S. epidermidis* 24 例中 75.0%, *S. faecalis* 12 例中 41.7% と *S. faecalis* 分離症例の成績が低かった。2 種類の混合感染症例では 65 例中 61.5%, 3 種以上では、

12 例中 66.7% の有効率であった。他剤が無効の 65 例における有効率は 53.8% でセフェム・ペニシリン系無効例には 69.6%, ピリドンカルボン酸系無効例は 36.4%, その他薬剤では 55.0% であった。

UTI 薬効評価基準に合致する症例は単純性膀胱炎 126 例, 複雑性尿路感染症 183 例であった。単純性膀胱炎の臨床効果は、著効 85 例, 有効 38 例, 無効 3 例で有効率 97.6% であった。複雑性尿路感染症では著効 63 例, 有効 59 例, 無効 61 例で有効率 66.7% であった。群別では、第 3 群 93.1%, 第 4 群 70.1% であった。

分離菌別の細菌学的効果は単純性膀胱炎で *E. coli* 106 株中 98.1% と高い消失率を示した。複雑性尿路感染症では *E. coli* 57 株中 93.0%, *Klebsiella* 23 株中 95.7%, *Serratia* 28 株中 71.4%, *Proteus* 21 株中 95.2%, *P. aeruginosa* 17 株中 29.4% と *P. aeruginosa* を除くグラム陰性菌で高い消失率を示したが、*S. faecalis* 20 株中 50% を含めグラム陽性菌では消失率がやや低かった。

2. 外科・耳鼻咽喉科

症例の内訳は、総症例数 154 例 (男 78 例, 女 76 例), 主治医判定例 153 例であった。

1日投与量は、100 mg×2 回が多く、投与日数は 2~7 日間が 74.5% と最も多かった。153 例中、著効 49 例, 有効 76 例, やや有効 11 例, 無効 11 例で有効率 81.7% であった。

外科領域では、疾患別臨床効果は胆のう炎, 胆のう胆管炎 12 例中 100%, 胆管炎 19 例中 78.9% と良好な成績が得られ、分離菌が検出された症例でも 19 例中 78.9% の有効率であった。細菌学的効果は *E. coli*, *Klebsiella* において良好であった。

耳鼻咽喉科領域では、疾患別臨床効果は咽喉頭炎 20 例中 90.0%, 扁桃炎 51 例中 86.3%, 急性中耳炎 6 例中 83.3%, 慢性中耳炎急性増悪 33 例中 63.6%, 副鼻腔炎 11 例中 90.9% と良好な成績が得られ、全体で 121 例中 81.0% の成績であった。分離菌別臨床効果では、グラム陽性菌の単独感染で、41 例中 90.2%, グラム陰性菌で 20 例中 85.0%, 混合感染で 43 例中 69.8% の有効率であった。細菌学的効果は、グラム陽性菌 97.4%, グラム陰性菌 75.0%, 混合感染例でも 72.5% の良好な消失率で、全体として 82.8% の消失率であった。

以上、外科系 4 科における成績をまとめると、主治医判定例 779 例中 638 例に臨床効果が認められ、有効率 81.9% であった。これを菌群別有効率で見ると、グラム陽性菌感染例 92 例では 77.2%, グラム陰性菌例 509 例では 86.4%, 混合感染例 128 例では 66.4% であ

り、FK 027 は尿路感染症、胆道感染症、耳鼻咽喉科感染症に対し、有用性の高い薬剤であると考えられた。

5. 副作用

稲松孝思

東京都養育院附属病院内科

全国 73 施設において行なわれた FK 027 の臨床治験例 1,369 症例を対象に、副作用の出現状況について検討した。個々の症例のケースカードに基づき、主治医判定にて、因果関係有り(明らかに関係有り)、疑い(多分関係有り)、不明(関係有るかもしれない)、〔()は UTI 基準による〕とされたものすべてを、集計の対象とした。

自覚的副作用は 38 症例 (2.8%) に 43 件みられ、このうち 13 例 (0.9%) は副作用のため本剤投与を中止されている。43 件の副作用のうち、主治医判定にて本剤投与との因果関係有りとしたもの 26 件、疑い 9 件、不明 8 件であった。発現頻度を年齢別にみると、11~29 歳で 8/285 (2.8%)、30~49 歳で 11/376 (2.9%)、50~69 歳で 14/457 (3.1%)、70~96 歳で 5/251 (2.0%) であり、年齢階層別に副作用発現頻度に差はみられなかった。性別で副作用発現頻度をみると、男性 10/646 (1.5%)、女性 28/723 (3.9%) と、女性のほうが高頻度であった。

副作用を種類別にみると、消化器系のものが 36 件と最も多く、このうち 9 件が下痢、軟便であった。下痢、軟便中 3 例で、便中の *Clostridium difficile* の検索が行なわれたが、いずれも陽性であった。アレルギー症状は 5 件であり、その内訳は発熱 1 件、発疹 3 件、皮膚掻痒感 1 件であった。その他、頭のふらつき、口のがみ、が各 1 件みられた。副作用の程度は、主治医判定にて、+31 件、+10 件、+2 件であった。その大部分は本剤投与中止後 1~3 日で消失したが、発疹、食思不振の各 2 例は 6~7 日目に消失した。

1 日投与量別に自覚的副作用発現頻度をみると、100, 150 mg では 9/221 (4.1%)、200, 300 mg では 20/852 (2.3%)、400~600 mg では 9/296 (3.0%) であり、用量依存性はみられなかった。副作用発現時期は、3 日目までに 25 件 (58.1%)、7 日目までに 38 件 (88.4%)、13 日目までに 45 件全例出揃っていた。14~58 日間使用された症例 88 例のなかで、14 日目以降に副作用を認めた例はみられなかった。

本剤投与にともなう臨床検査値異常は 53 症例に、延べ 80 件みられた。本剤投与との因果関係は、有り 21 件、疑い 26 件、不明 33 件であった。このうち例数の

多いものは、GOT (最高 145 IU)、GPT (最高 136 IU)、Al-P いずれかの上昇をみたものが 25/725 例 (3.4%) 43 件、好酸球増多 12/629 例 (1.9%)、白血球減少 5/783 例 (いずれも 2,300/cmm 以上) などであった。また、軽度の貧血が 3/771 例 (0.4%)、血清アミラーゼ上昇 4/134 例 (3.0%)、BUN 上昇 2 例、好中球増多、減少、リンパ球減少、血小板増加、減少、LDH 上昇、ビリルビン上昇、血清 K 上昇が各 1 例みられた。血清クレアチニン、クームステスト、プロトロンビン時間などに異常を認めた例はみられなかった。これらの臨床検査値異常はいずれも軽症のもので、本剤投与との因果関係の明らかでないものもあり、臨床で大きな問題となるものはなかった。

従来、市販されている経口用 cephem 系抗生剤の自覚的副作用発現率は、CDX, 47/1,377 (3.4%)、CCL, 41/2,022 (2.0%)、CXD, 28/1,459 (1.9%)、CFT, 56/1,092 (5.1%) (新薬シンポジウム資料による) とされている。薬剤ごとに集計方法に若干の差があるため、正確な比較は困難であるが、FK 027 の副作用発現率 2.8% は、従来薬と同等ないしはそれ以下といえる。臨床検査値異常についても、同様であり、内容的にも特異なものもみられていない。これらの結果から、FK 027, 100~600 mg/日の経口投与の安全性には特に問題はないと考えられる。

6. おわりに

島田 肇

東京大学医学研究所

演者から述べられた成績をまとめると、以下のように要約できる。

1. 抗菌力

グラム陰性桿菌に対して従来の経口用セファロスポリン剤より広域の強い抗菌力を有し、とくに *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対する MIC₉₀ は 0.39 µg/ml 以下と優れている。β-ラクタマーゼに極めて安定で、他のセファロスポリン剤に耐性を示す菌株に対しても、感受性株と同様の強い抗菌力を示すほか、弱毒菌に対しても抗菌力が認められる。これら細菌学的な本剤の特徴は、注射用第 3 世代セファロスポリン剤に類似している。

2. 吸収・排泄

FK 027 は腸管からの吸収が比較的遅く、血中からの消失も遅いため、大きな AUC を有するのが特徴である。ヒト血清中濃度は内服後約 4 時間でピークに達し、

半減期は約 2.5 時間と長く、投与 12 時間後においても有効血清中濃度が持続する。また尿中排泄も持続的で、投与 12 時間後でも有効尿中濃度が持続し、尿中回収率は約 25% である。胆汁中には血清中濃度の約 100 倍の濃度が認められ、24 時間中の胆汁回収率は 4~10% である。喀痰、扁桃組織、上顎洞粘膜、中耳分泌にも移行が認められる。

3. 臨床

これまでに全国の研究者により 1,369 例について臨床的検討が行なわれ、主として 1 回量 50~200 mg 1 日 2 回経口投与により、呼吸器感染症 76.7%、尿路感染症 82.0%、胆道感染症 85.3% の有効率を示した。

4. 副作用

1,369 例中 38 例、2.8% の症例に認められ、その主なものは発熱 0.1%、発疹 0.2%、下痢 0.4%、食欲不振 0.4% などであった。臨床検査値の異常はトランスアミナーゼの上昇、好酸球増多、白血球減少を中心に 0.1~3.4% の範囲で認められたがほとんどが軽い一過性の変動で、安全性は良好と考えられた。

一般演題

1. *Enterococcus faecalis* による上行性腎盂腎炎の実験的研究

金子裕憲・富永登志

岸 洋一・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科

目的：最近分離頻度の増加が注目されている *Enterococcus faecalis* の尿路における病原性をラット上行性腎盂腎炎モデルを用いて検討した。

方法：Wistar 系雌性ラット（体重 150 g 前後）を用い Cyclophosphamide (CPA) 100~200 mg/kg 腹腔内投与により全身的免疫能を低下させた群を CPA 処置群とし、無処置群と比較検討した。使用細菌は本菌による急性症状を有する尿路感染症例より分離されたものを用い、この菌液 (10^8 cells/ml) 0.5 ml を経尿道的に接種した。菌接種後、無処置群では 1 日、3 日、7 日、14 日目にラットを屠殺し、CPA 処置群では菌接種後 14 日目に屠殺し、各々腎内生菌数の測定ならびに病理組織学的観察を行なった。

結果と考察：無処置群では菌接種後 1 日目では 10 腎中 5 腎に 10^{4-5} /g の生菌が認められたが、組織学的変化はみられなかった。3 日目では 10 腎中 4 腎に grade I の変化があり、7 日目では 10 腎中 1 腎に grade I の変化がみられ、これらの腎からはいずれも 10^{4-5} /g の生菌が認められた。しかし 14 日目になると、22 腎中 10 腎

に 10^{2-3} /g の生菌が残存しているものの、組織学的に炎症所見はみられず、ほとんどのものは自然治癒に向うと思われた。一方、CPA 処置群では菌接種後 14 日目でもほぼ全例に腎内生菌が認められ、特に CPA 150 mg/kg 以上投与例ではすべて菌数が 10^4 /g 以上であった。組織学的にも 100 mg/kg 投与群では 22 腎中 3 腎に grade I、150 mg/kg 投与群では 14 腎中 8 腎に grade I の変化がみられ、200 mg/kg 投与群では 8 腎中 grade I が 1 腎、grade II が 2 腎、grade III が 1 腎にみられた。

以上の結果から宿主の免疫能が低下した状態では *E. faecalis* による尿路感染症の発症頻度の増加ならびに感染の長期化などの問題が生ずる可能性が推察された。

3. Cephem 系抗生物質の実験的 *B. fragilis*, *E. coli* 混合感染症に対する有効性の検討

笠井隆夫・伊達ひろみ・原 哲郎

五井 仁・数野 勇造・井上重治

明治製菓薬理安全性研究所

五 島 瑛 智 子

東邦大学医学部微生物学教室

目的：混合感染症に対する抗生剤の有効性を知る目的で、最近開発された MT-141 とその他 CFX, CMZ, LMOX, CTX, CZX, CPZ について、*B. fragilis* と *E. coli* との実験的混合感染モデルを用いて検討した。

方法：1) 生菌数測定：*E. coli* No. 29 は Heart infusion agar (HIA) で好氣的に、*B. fragilis* No. 36 は GAM agar (DKB 200 μ g/ml 含有) で嫌氣的に培養し、発育した菌数を生菌数とした。2) 薬剤濃度の測定：Bioassay 法で測定した。3) 混合感染マウスに対する治療効果：*B. fragilis* は GAM broth で、*E. coli* は HIA でそれぞれ培養し、種々の菌数に調製してマウス腹腔内に接種した。薬剤は菌接種の 1 時間後に 1 回投与した。

結果：嫌氣的に Schaedler broth で培養し *B. fragilis* と *E. coli* の菌数が 10^8 cells/ml および 10^8 cells/ml となった時 MT-141, CFX, CMZ, LMOX の 6.25 μ g/ml を加えた。これら薬剤は、*B. fragilis*, *E. coli* とも単独培養の時と同様に殺菌した。しかし CTX, CZX, CPZ の場合は 100 μ g/ml を加えても *B. fragilis* は殺菌されず、CTX CPZ では *E. coli* が再増殖してきた。培地中の CTX, CZX, CPZ は 2~5 時間までに消失した。

E. coli の菌数を 10^8 cells/mouse に固定し、*B. fragilis* の菌数を増すと 7 薬剤とも ED₅₀ 値は高くなり、CTX, CZX, CPZ では無効となった。逆に *B. fragilis* を 10^9