

についての問題点としては次のようなものが挙げられよう。1) 動物差；個体差（年齢，臓器障害その他による）特に後者は今後ますます重視されよう。2) 炎症の強さによる差（このシンポジウムの永武氏の発表はこの点に寄与する）。3) 局所濃度の検討の細密化（臓器内→組織内→細胞内，西村氏の報告参照）。4) 局所濃度の動的把握（坂氏の報告参照）。5) 測定法—谷村氏の胆汁中濃度測定についての成績にみられるような試料保存条件の検討がなお必要である。また測定法そのものについても生物学的・R・HPLCなどの長短を考慮しながら選択すべきである。

宿主側因子について：宿主・病原体・薬物（HPD）の相互関係が近年一層注目されるようになったのは，医学の進歩によって compromised host が増加し，opportunistic infection がよくみられるようになったことからと思われる。

compromised host の形成条件としては，先天性・後天性・医原性の全身的な感染防御能低下によるものと，局所的な条件として喀痰・胆汁・尿などの排泄障害（カテーテル留置がさらにこれを加重する）がある。このうち前者は，西村氏が述べられた特異的・非特異的な感染防御機構の欠陥である。春田氏，二宮氏の髄膜炎・羊水感染についての報告も非特異的な感染防御能に関連する。感染防御機構は極めて複雑であり，なお検討されるべきところが極めて大きい。

白血病は，抗白血病剤の影響も加わり，全身性感染防御能の欠陥を示す代表的疾患であるが，これに合併する感染症について，阪神造血器疾患感染症研究グループが検討した成績では，第Ⅲ世代セフェム系抗生剤の有効率は60%前後である。これは，これら抗生剤の強力さを示すものであるが，裏をかえせば，この種の感染症の難治性を示すともいえよう。

compromised host の局所的な条件として最もよくみられるのは体液排出障害であるが，坂氏が紹介された膀胱感染モデル装置を用いた成績のように，体液排出の良否は液中の菌数と化療剤濃度との双方に影響する。このような感染菌数と局所化療剤濃度との動的把握は今後の重要な研究方向の一つと考えられる。

以上のように化療剤の局所濃度・生体側因子の関与のほか，永武氏が提示されたL型化，多くの演者が触れられた複数菌感染（ $\beta$ -lactamase の関与を含む）など，病原体側の対応も今後なお検討すべき問題である。西村氏が言及された化療剤の感染防御能への直接干渉の問題も今後の発展に興味もたれる。

感染症治療，特に感染防御能が極端に低下した場合の感染症の治療に当たっては，しばしば“治療の限界の壁”

に突き当たる。この壁を突き破るためには，抗真菌・抗原虫・抗ウイルス剤，感染防御能増強法，感染病原体の早期診断法などのさらに一層の開発が望まれるが，現在の治療レベルにおいても，敏速・適切な化療，支持療法，さらには基礎疾患を含めての集学的治療などを組み合わせ，種々の障害や陥穽にまどわされることなく，真の“治療の限界”に迫るまでの努力をつくすことがわれわれ感染症治療に携わるものの責務であると信ずる。

## 新薬シンポジウム(I)

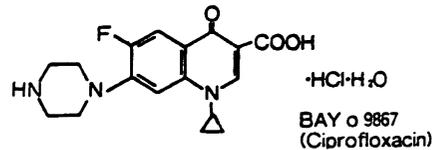
### BAY o 9867

司会にあたって

真下啓明

東京厚生年金病院

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツ・バイエル社で開発された1位に cyclopropyl 基を有するキノロンカルボン酸系の新合成抗菌剤である。化学構造的には，Norfloxacin と類似しており，下記の構造を有する胚口剤である。



本剤は殺菌的に作用し，*S. aureus*，*S. faecalis*，*E. coli*，*Klebsiella*，*Citrobacter*，*Enterobacter*，*Proteus*，*Serratia*，*P. aeruginosa*，*H. influenzae*，*N. gonorrhoeae*，*B. fragilis* など，嫌気性菌を含むグラム陽性菌，グラム陰性菌に対して幅広く優れた抗菌力を有する。特にほとんどの菌種で同系統の Norfloxacin，Ofloxacin，Enoxacin より2～4倍強い抗菌力を示すことが本剤の特徴である。また，*S. aureus*，*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa* によるマウス感染治療実験でも優れた成績がみられている。

本剤の安全性については，一般毒性，催奇形性，関節毒性，抗原性および一般薬理作用などが前臨床試験で検討され，特に問題となる所見は認められていない。

本剤を健康成人に経口投与した場合，血中濃度は用量依存的に上昇し，血中半減期はほぼ3～5時間である。各組織への移行は良好で，尿中には24時間で約40～50%回収される。また連続投与でも蓄積性は認められていない。

本剤の前臨床試験，第一相臨床試験ならびに国内外における小規模臨床試験の成績から，各種感染症治療にお

ける本剤の有用性が期待されたので、本邦において1983年11月から全国規模の研究会在が組織され、基礎的・臨床的検討が続けられてきた。その結果、各科領域から約2,600例の臨床使用例が集積された。

本シンポジウムでは、現在までに研究会で検討された本剤の抗菌力、体内薬物動態、臨床効果ならびに副作用などの諸成績について、各演者に総括的な発表をお願いし、本剤の特徴ならびに臨床上的位置づけを明らかにしたい。

## 1. BAY o 9867 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について

三 橋 進

群馬大学医学部, エビゾーム研究所

1位に cyclopropyl 基を導入した新キノリンカルボン酸系抗菌剤 BAY o 9867 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について、全国 41 研究機関で検討された成績を総括して報告する。

### 1. 抗菌スペクトラム

本剤は好気性、嫌気性を問わず、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広いスペクトラムを有する。好気性の標準菌株に対する本剤の抗菌活性を同系薬剤の Ofloxacin (OFLX), Norfloxacin (NFLX) および Pivemidic acid (PPA) と比較すると、グラム陽性菌では OFLX とほぼ同程度で他剤より優れ、グラム陰性菌では OFLX, NFLX より 2~4 倍優れた抗菌活性を示した。

### 2. 臨床分離株の感受性分布

各種臨床分離株に対する本剤の抗菌活性を同系対照薬と比較すると、グラム陽性菌およびグラム陰性菌のほとんどすべての菌種に対して、OFLX, NFLX, Enoxacin より 2~4 倍強い抗菌活性を示した。主要菌種に対する本剤の MIC<sub>50</sub>-MIC<sub>90</sub> 値 (μg/ml) を示すと、*S. aureus*, 0.39-0.78; *S. epidermidis*, 0.2-0.39; *S. pyogenes*, 0.39-0.78; *S. pneumoniae*, 0.78-3.13; *S. faecalis*, 0.78-1.56; *E. coli*, ≤0.05-0.1; *K. pneumoniae*, ≤0.05-0.2; *K. oxytoca*, ≤0.05; *Shigella* sp., ≤0.025; *Salmonella* sp., ≤0.05-0.39; *C. freundii*, ≤0.05-0.78; *E. cloacae*, ≤0.05-0.39; *E. aerogenes*, ≤0.05-0.1; *P. mirabilis*, ≤0.05-0.2; *P. vulgaris*, ≤0.05-0.1; *P.morganii*, ≤0.05-0.2; *P. rettgeri*, ≤0.05-0.39; *P. inconstans*, ≤0.05-0.2; *S. marcescens*, 0.2-6.25; *P. aeruginosa*, 0.2-0.78; *P. maltophilia*, 3.13-6.25; *P. cepacia*, 3.13-12.5; *A. calcoaceticus*, 0.2-0.78; *H. influenzae*, ≤0.0125-0.025; *N. gonorrhoeae*,

≤0.003; *B. fragilis*, 6.25-12.5; および *C. difficile*, 12.5 であった。本剤は *M. pneumoniae* および *L. pneumophila* に対しても強い抗菌活性を有し、また Nalidixic acid 耐性菌および Gentamicin 耐性菌に対しても、本剤は交差耐性を示さず、OFLX, NFLX, PPA より優れた抗菌活性を示した。

### 3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

中性~弱アルカリ性の培地 pH で本剤の抗菌活性の増強がみられた以外、培地、馬血清添加および接種菌量による影響はほとんど認められなかった。

### 4. 殺菌作用

本剤の MIC 値と MBC 値には1段階程度の差しか認められず、1~2 MIC の濃度で強い殺菌作用を示した。本剤の殺菌作用は形態観察での溶菌像としても確認されている。

### 5. *In vivo* 感染治療効果

*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* によるマウス全身感染症に対して、本剤は OFLX と同程度の優れた治療効果を示し、NFLX, PPA よりはるかに優れていた。さらに *K. pneumoniae* によるマウス気道感染症ならびに *E. coli*, *P. aeruginosa* によるマウス尿路感染症に対しても、本剤は OFLX, NFLX, PPA より優れた治療効果を示した。

### 6. 腸内細菌叢の変動

本剤の連続経口投与により、マウス盲腸内 *C. difficile* の異常増殖は認められず、また健康成人の糞便内細菌叢にも著しい変動は認められなかった。

以上のように、BAY o 9867 は広い抗菌スペクトラムおよび非常に強力な抗菌力を特徴としており、交差耐性も認められないことから広い領域に臨床応用が期待できる薬剤と考えられる。

## 2. 吸収・分布・代謝・排泄

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

Norfloxacin (NFLX) の1位に cyclopropyl 基が導入された新抗菌剤 BAY o 9867 の吸収・排泄・体内分布・代謝について 37 研究機関のまとめを報告する。

定量法: BAY o 9867 の体液・組織内濃度は *E. coli* Kp 株を検定菌とする Bioassay および HPLC 法で測定されたが、両者の測定値はよく相関した。

吸収・排泄: 健康成人に空腹時1回使用した際の T<sub>max</sub> は1~1.5時間にあり、C<sub>max</sub> は100mg内服時0.48 μg/ml, 200mg内服時1.04 μg/ml, 300mg内服時2.18 μg/ml, 400mg内服時2.45 μg/ml, 600mg内服時

3.33  $\mu\text{g/ml}$  と用量相関的に上昇した。同様に AUC にも用量相関性がみられ、 $T_{1/2}$  は約 3～5 時間であった。24 時間までの尿中排泄率は使用量に関係なく、約 45～50 % であり、最高尿中濃度はいずれも使用後 0～2 時間にみられ、200 mg 内服時では平均約 260  $\mu\text{g/ml}$  であった。食事の影響は 100 mg, 200 mg の用量 (それぞれ cross over) で検討されたが、いずれも食後使用において  $C_{\text{max}}$  および尿中排泄率の低下、 $T_{\text{max}}$  の遅延、 $T_{1/2}$  の延長がみられたものの食事の影響は少なかった。また 200 mg 空腹時 1 回使用による NFLX との cross over では、血中濃度および尿中排泄率とも本剤で高値を示した。また本剤 400 mg 1 日 2 回 7 日間連続使用では、血中濃度に蓄積傾向はなく、1 日尿中排泄率も約 30～40% とほぼ一定していた。腎機能障害例の血中濃度では、 $T_{1/2}$  は  $C_{\text{cr}}$  の低下とともに 6～10 時間に延長し、尿中排泄率も同様に腎機能の低下ともない低下した。

喀痰中濃度・唾液濃度：慢性気道感染症患者に本剤 200～400 mg を 1 回使用した成績では、喀痰中濃度は血中濃度の約 1/3～2/3 であり、良好な移行を示した。また本剤 200 mg 1 日 3 回連続使用では、最高喀痰中濃度は 0.13～0.65  $\mu\text{g/ml}$  に分布した。健康成人に本剤 300, 400 mg を 1 回使用した際の唾液中濃度は血中濃度の 1/3～1/2 程度であった。

胆汁中濃度：1 回使用時の平均胆汁中濃度のピーク値は 200 mg 内服時で約 4  $\mu\text{g/ml}$ , 400 mg 内服時で約 12  $\mu\text{g/ml}$  であり、血中濃度の約 10 倍の濃度であった。同系薬剤の Ofloxacin (OFLX) との比較 (400 mg 1 回使用, cross over) では、本剤は OFLX より優れた胆汁中移行を示した。

組織内濃度、その他：本剤 200 mg 1 回使用では、皮膚組織内濃度は血中濃度の約 1/5 から血中濃度を上回る値が、鼻咽喉組織内濃度は血中濃度とほぼ同程度の値を示した。また胆嚢組織、前立腺組織および女性性器組織内濃度は血中濃度と同等もしくは上回る値が得られた。涙液中濃度は血中濃度の約 1/2 であり、前立腺液、術後創傷液中への移行も認められた。

動物における組織内濃度：動物 (ラット, ウサギ) での本剤の血中濃度は低値を示したが、各組織内への移行は良好であった。すなわち、臓器内分布は腎>肝>肺>血清の順であり、脳への移行はほとんどなく、眼球からの消失も速やかであった。また本剤はリンパ液、皮膚組織、前房水および眼組織中には良好な移行を示した。

代謝：本剤は生体内でほとんど代謝されることなく、大部分が未変化体のまま尿中に排泄される。主要代謝物は oxo 体, ethylenediamino 体であり、これら代謝物の抗菌力は親物質の BAY o9867 と比べ非常に弱くな

っている。

蛋白結合率：本剤の蛋白結合率はラット血漿で 32.7 %、ヒト血漿で 36.7% であった。

以上のように、BAY o9867 は良好な組織移行性を示し、また尿中、胆汁中に高濃度に移行すること、ならびにその優れた抗菌力を考慮すると、本剤は臨床的に有効な薬剤と考えられる。

### 3. 内科系

原 耕 平

長崎大学医学部第二内科

全国 42 施設の協力を得てまとめられた、本剤の内科領域における臨床成績について報告する。総投与症例 1,020 例のうち、対象外疾患、感染症状不明確、他の抗菌剤併用などの理由で 150 例が除外され、870 例が解析の対象となった。呼吸器感染症が最も多く 717 例で、次いで尿路感染症 105 例、腸管感染症 47 例などとなっていた。男女ほぼ同数で、60 歳以上が 45.6% を占めた。1 日投与量は 600 mg が最も多く、次いで、300 mg, 400 mg, 800 mg の順であったが、300 mg および 600 mg は 1 日 3 回、400 mg および 800 mg は 1 日 2 回で投与されていた。

呼吸器感染症 717 例では、著効 67 例、有効 462 例で、その有効率は 73.8% と良好な成績が得られた。急性の呼吸器感染症では、急性気管支炎の 72.0% を除けば、上気道炎 84.0%、肺炎 81.0%、マイコプラズマないしは異型肺炎 80.0% の有効率で、いずれも 80% 以上の成績が得られた。しかし慢性呼吸器感染症では、びまん性汎細気管支炎での有効率が 54.5% と低く、慢性気管支炎、気管支拡張症や肺気腫での感染例では 70% 台ないしはこれに近い成績であった。尿路感染症 105 例での有効率は 93.3% で、急性感染症では 100% であったのに、慢性感染症のそれは 80.0% であった。腸管感染症の 47 例では 97.9% と極めて良く、肝臓病の 1 例も有効であった。総数 870 例の有効率は 77.5% であった。これら臨床効果は、重症になるほど有効率は劣ったが、基礎疾患の有無による差は認められなかった。

分離菌別の細菌学的効果は、分離数の多いものだけ検討してみると、ブドウ球菌 72.4%、肺炎球菌 78.1%、大腸菌 98.0%、クレブシエラ 90.0%、緑膿菌 22.7%、ヘモフィリス 90.7%、赤痢菌 100% であった。これらの細菌学的効果は臨床効果にも反映されたが、緑膿菌では臨床効果より菌陰性化が劣り、プロテウスやエンテロバクターでは臨床効果の方がやや劣る成績が得られた。

## 4. 泌尿器科

熊澤 浄一

九州大学泌尿器科

全国 20 研究協力機関およびその関連施設で検討された泌尿器科領域における BAY 09867 の臨床成績について概略を報告する。

症例は、総計 825 例を集積し、そのうち除外例 42 例を除く 783 例について主治医の薬効評価が行なわれた。疾患の内訳は、単純性膀胱炎 287 例、複雑性膀胱炎 325 例、単純性腎盂腎炎 12 例、複雑性腎盂腎炎 89 例、淋菌性尿道炎 47 例、非淋菌性尿道炎 16 例、前立腺炎 6 例、副睾炎 1 例である。年齢分布は単純性尿路感染症では 20 代から 60 代まで広範囲に分布しており、複雑性尿路感染症には高齢者が多かった。投与量は、単純性尿路感染症では 1 日量 200 mg (分 2) を中心に 3~7 日投与されたが一部の施設で 1 日量 100 mg 投与も試みられた。複雑性尿路感染症では 1 日量 400 mg (分 2) を中心に 5~14 日投与が行なわれた。

主治医による臨床効果は、783 例中著効 467 例 (59.6%)、有効 202 例 (25.8%)、やや有効 52 例、無効 62 例で、疾患別には、単純性膀胱炎 98.3%、単純性腎盂腎炎 100%、複雑性膀胱炎 74.2%、複雑性腎盂腎炎 78.7%、淋菌性尿道炎 97.9%、非淋菌性尿道炎 81.3%、前立腺炎 83.3% と優れた有効率を示した。細菌学的効果でも高い消失率を示し、全体で 89.5% であった。単独感染例ではグラム陽性菌で 92.3%、陰性菌で 91.6%、2 菌種の混合感染例で 84.4%、3 菌種以上で 69.8% の消失率であった。

他剤無効症例 102 例の有効率は 66.7% であり、このうち PCs 系無効例では 66.7% (20/30)、cephems 系のうち第 I 世代無効例で 100% (10/10)、第 II、第 III 世代無効例で 75.0% (3/4)、本剤と同系統の pyridonecarboxylic acid 系無効例では 48.8% (20/41) の有効率であった。

UTI 薬効評価基準に合致した 559 例について、さらに詳細に検討した。総合臨床効果では、単純性膀胱炎 (3 日判定) で 214 例中著効 165 例 (77.1%)、有効 49 例の有効率 100% であり、UTI 基準に準拠した 7 日投与後判定では 73 例中著効 63 例 (86.3%)、有効 10 例の有効率 100% であった。また UTI 基準暫定案に従い、7 日投与後著効例であった症例 7 日間休業し再発の有無を判定した結果、30 例中 28 例 (93.3%) には再発を認めなかった。単純性腎盂腎炎は 5 例中著効 4 例、有効 1 例であった。複雑性尿路感染症では、340 例中著効

140 例、有効 127 例、無効 73 例で有効率 78.5% の成績が得られた。疾患病態群別には第 1 群、第 5 群のカテーテル留置症例ではそれぞれ 67.7%、53.1%、第 2 群の前立腺術後感染症例で 68.4% と若干低い有効率であるが、第 3 群、第 4 群ではそれぞれ 80.9%、83.2% と高く、混合感染症例の第 6 群でも 88.0% と好成績が得られた。UTI 基準合致例での細菌学的効果では、単純性膀胱炎で 229 株が分離され 227 株 (99.1%) が消失している。存続した 2 株は *E. coli* であるが、2 株とも菌量は  $10^8$  未満に減少していた。菌種は、*E. coli* が 187 株、*S. epidermidis* 9 株、*Staphylococcus sp.* 8 株、*K. pneumoniae* 6 株などである。複雑性尿路感染症では 455 株が分離され 394 株 (86.6%) が消失した。グラム陽性菌では 117 株中 102 株 (87.2%)、陰性菌では 338 株中 292 株 (86.4%) が消失した。菌種別にみると *S. epidermidis* 90.9%、*S. faecalis* 85.3%、*E. coli* 94.9%、*C. freundii* 85.7%、*K. pneumoniae* 81.3%、*P. mirabilis* 90.0%、*S. marcescens* 72.7%、*P. aeruginosa* 72.6% と優れた消失率を示した。投与後出現菌では *Candida* などの真菌類が 26 株と最も多く、次いで *S. epidermidis* 5 株、*P. aeruginosa* 5 株などである。

以上をまとめると、泌尿器科領域では総計 825 例を集積し、その主治医による臨床効果は、全体で 85.4% と単純性、複雑性を問わず優れた成績であった。また UTI 基準判定でも単純性膀胱炎で 100%、複雑性尿路感染症で 78.5% と極めて高い有効率を得た。病態群別ではカテーテル留置症例の第 1、5 群においても 67.7%、53.1%、第 3、4 群では 80% 以上の好成績であった。さらに、細菌学的効果では、単純性膀胱炎で 99.1%、複雑性尿路感染症で 86.6% の消失率を示し、特に *P. aeruginosa*、*S. marcescens* でも 7 割を超える消失率を示している。これらは、本剤の広範囲スペクトルかつ強力な抗菌力および良好な吸排成績が臨床面にもよく反映した結果と思われる。本剤は、単純性はもちろん複雑性尿路感染症においても非常に有用性の高い薬剤と考える。

## 5. 外科系

馬場 駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

外科、産婦人科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科の 26 機関およびその協力施設の協力により、BAY 09867 の臨床試験を行なった。

総症例数 733 例中、15 例が対象外疾患、感染症状不明確、抗菌剤併用、経過観察不十分、副作用中止などの理由により除外され、718 例について臨床効果が検討さ

れた。年齢は、各年齢層に幅広く分布し、20~30歳代がやや多く、性差はなかった。

1日投与量は、大部分が600mg分3(73.8%)で、残りは300mg分3(15.7%)、あるいは400mg分2及び分4(10.0%)であった。投与日数は、大部分が5~14日(79.4%)であった。重症度は、ほとんどが軽症(35.9%)あるいは中等症(58.5%)であった。

外科系領域全体の臨床効果は、718例中著効178例(24.8%)、有効436例(60.7%)、やや有効60例、無効44例で、有効率は85.5%であった。各科とも80%以上の優れた有効率であった。1日投与量と臨床効果にはdose responseはみられなかった。

外科においては、大部分が癰、蜂巣炎、癰疽、感染性粉瘤、皮下腫瘍、肛門周囲腫瘍などの浅在性化膿性疾患161例に使用され、有効率85.7%と非常に良好な成績を示した。胆道感染症18例、創感染26例では、それぞれ有効率は、77.8%、80.8%であった。

産婦人科では、子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺腫瘍、外陰部炎・腫瘍などの婦人科領域感染症53例、尿路感染症35例、乳腺炎11例に使用され、有効率は、それぞれ92.5%、100%、90.9%で非常に良好な成績を示した。

皮膚科では、毛嚢炎、癰、癰腫症、蜂巣炎、爪囲炎、感染性粉瘤などの浅在性化膿性疾患141例および創感染7例に使用され、有効率88.5%と非常に良好な成績を得た。

耳鼻咽喉科では、中耳炎・副鼻腔炎95例で76.8%、扁桃炎・咽喉頭炎60例で93.3%の有効率であった。

眼科では、眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、瞼板腺炎など83例に対し、83.1%の有効率であった。

前投与薬剤無効症例52例に対する有効率は75.0%で、その内訳は前投与ペニシリン系85.7%、セフェム系84.4%、ピリドンカルボン酸系50.0%であった。

分離菌別臨床効果では、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*などのグラム陽性菌に対し、80%前後の有効率で、グラム陰性菌に対しては、*E. coli* 97.1%、*K. pneumoniae*, *Proteus* 100%、*P. aeruginosa* 77.8%の有効率であった。嫌気性菌、混合感染は、それぞれ79.4%、87.3%の有効率であった。

分離菌別細菌学的効果は、グラム陽性菌に対しては、*S. aureus* 85.5%、*S. epidermidis* 89.4%、*S. pyogenes*, *E. faecalis*において100%の菌消失率で、グラム陽性菌全体では、88.5%であった。グラム陰性菌では、*E. coli* 97.0%、*K. pneumoniae*, *Proteus* 85.7%、*P. aeruginosa* 50.0%の菌消失率であった。

以上より、本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に

よる軽・中等症の浅在性化膿性疾患、創感染、婦人科領域感染症、尿路感染症、中耳炎・副鼻腔炎、扁桃炎・咽喉頭炎などの耳鼻咽喉科感染症、眼科感染症に対して、有用な経口抗菌剤と考える。

## 6. 臨床のまとめおよび副作用

小林 宏行

杏林大学第一内科

全国の88研究協力機関およびその関連施設より総計2,578例のBAY o9867投与例が集積された。このうち基礎疾患が重篤な3例を除外し、2,575例を安全性検討例とした。さらに、対象外疾患、感染症状不明確例、副作用中止例、経過観察不充分例、抗菌剤併用例などの204例を除き、2,371例を有効性検討例とした。

性・年齢分布は、男女ほぼ半数ずつで、各年齢層に均等に分布している。1日投与量は600mgが51%と大半を占め、次いで400mg(17%)、300mg(14%)が多かった。最高投与量は1,200mgであった。投与期間は7日が31%と最も多く、94%の症例が2週間以内の投与であった。

臨床効果は2,371例中著効768例(32.4%)、有効1,189例(50.1%)、やや有効219例(9.2%)、無効195例(8.2%)で有効率は82.5%であった。疾患群別には呼吸器感染症75.3%(585/777例)、尿路感染症86.9%(803/924例)、腸管感染症97.9%(46/47例)、肝・胆道感染症78.9%(15/19例)、浅在性化膿性疾患86.6%(264/305例)、婦人科領域感染症92.5%(49/53例)、耳鼻科領域感染症76.2%(77/101例)、眼科領域感染症83.1%(69/83例)およびその他79.0%(49/62例)と各疾患群とも優れた成績であった。

1日投与量別に有効率をみると、300mg投与で324例中88.0%、400mg投与で398例中80.4%、一番症例の多かった600mg投与で1,221例中80.0%、800~1,200mg投与で82例中72.0%であり、用量相関はみられなかった。

前投与無効症例254例に対する本剤の臨床効果は、有効率64.2%であった。前投与薬剤別にみると、ペニシリン系68.8%、セフェム系77.5%、テトラサイクリン系60.0%、ピリドンカルボン酸系44.9%などであった。

分離菌別に有効率をみると、単独菌感染の症例では*E. coli* 410例中97.1%、*Citrobacter* 20例中80.0%、*P. mirabilis* 22例中86.4%、*K. pneumoniae* 51例中84.3%、*P. aeruginosa* 132例中49.2%、*H. influenzae* 117例中84.6%、*N. gonorrhoeae* 41例中97.6%など

で、グラム陰性菌全体では 84.4% であった。

グラム陽性菌においても *S. aureus* 182 例中 79.1%, *S. epidermidis* 100 例中 81.0%, *S. faecalis* 45 例中 80.0%, *S. pneumoniae* 36 例中 86.1%, 全体で 81.8% と優れた効果が得られている。分離菌別菌消失率は、グラム陽性菌では *S. aureus* 83.5%, *S. epidermidis* 91.4%, *S. faecalis* 90.5%, *S. pneumoniae* 80.0% と臨床効果と一致した高い菌消失率であった。グラム陰性菌では *E. coli* 97.2%, *Citrobacter* 77.8%, *P. mirabilis* 100%, *K. pneumoniae* 86.0%, *P. aeruginosa* 40.0%, *H. influenzae* 90.2%, *N. gonorrhoeae* 100% などであった。グラム陰性菌全体では 85.3% と高い菌消失率を示した。

*P. aeruginosa* の菌消失率は全体として 40.0% にとどまったが、泌尿器科領域の UTI 基準合致の複雑性尿路感染症では 72.6% と高い菌消失率を示した。これは本剤の *P. aeruginosa* に対する強い抗菌力と良好な吸排成績を反映したものと考える。

副作用は 2,575 例中 77 例 (3.0%) に、93 件 (3.6%) の症状が認められた。症状としては、悪心・嘔気、胃部不快感、食思不振、下痢などの消化器症状が 54 件と過半数を占め、神経症状は 11 件、過敏症状は 10 件、その他 18 件であった。77 例中投与中止したものは 31 例であるが、重篤なものは 1 例もみられていない。これらの症状は投与初期に多くみられ、大部分が投与開始 4~5 日以内に発現したものである。

1 日投与量別の発現率は 400 mg 以下では 3.2% (37/1,149 例), 600 mg では 3.4% (43/1,271 例), 800 mg 以上では 8.0% (7/88 例) であり、特に用量相関は認められていない。

臨床検査値異常変動は 94 例 (3.7%) に認められた。最も多かったのは好酸球増多の 22 例であり、次いで GOT, GPT 上昇 20 例, GOT 上昇 10 例, GPT 上昇 9 例, Al-P 上昇 6 例などである。1 日投与量別に検討してもこれらの発現率に用量相関はみられなかった。

以上より、本剤はグラム陰性およびグラム陽性菌による各種感染症に対し、1 日 600 mg までの用量で良好な臨床効果が期待でき、かつ副作用発現率も低く、消化器症状を中心とした軽度のものが大部分であり、その臨床的有用性が期待される。

## 新薬シンポジウム(II)

MK-0787/MK-0791

司会のことば

真下啓明

東京厚生年金病院

MK-0787 (Imipenem) はメルク社の研究陣により、*Streptomyces cattleya* より得られた第 3 の  $\beta$ -ラクタム系抗生物質とも称すべき Thienamycin の N-formimidoyl 誘導体である。細菌の  $\beta$ -ラクタマーゼに対しては安定であるが、体内において主として腎において dehydropeptidase-I により水解不活化される。この酵素の特異的阻害剤として同じくメルク社において MK-0791 (Cilastatin sodium) が開発された。

MK-0787 および MK-0791 を 1:1 に配合したとき、MK-0787 の尿中回収量が最高に達し、かつ動物実験においてみられた腎毒性 (tubular necrosis) も消失することが明らかになった。また、dehydropeptidase-I の阻害の生理的意義も重要なものでないと考えられ、その他の急性および慢性毒性試験、生殖試験、抗原性試験などの結果から昭和 55 年 10 月より第一相試験に入った。本シンポジウムにおいては、物性、抗菌力、薬理学的諸性質とともに、現在までに 3 回の研究会において集積された約 1,300 症例につき本剤の臨床評価を行なった。

### 1. 開発の経緯

吉田 彪

日本メルク 萬有(株)研究所

1976 年、米国 Merck 社研究所の KAHAN らにより *Streptomyces cattleya* から単離された最初のカルバペネム系抗生物質 Thienamycin は、優れた抗菌力と広い抗菌スペクトルを有するにもかかわらず、固体状態あるいは高濃度の水溶液での安定性に問題があり、実用化に至らなかった。そこで、数百種類の Thienamycin 誘導体を合成した中から、Thienamycin の不安定性を克服し、更に優れた抗菌力を有する N-formimidoyl thienamycin, MK-0787 を開発した。

MK-0787 は、ペニシリン母核の 4 位の硫黄原子がメチレン基に置き換わった des-thiocarbapenem 骨格を有する。MK-0787 は、*P. aeruginosa* を含む広範囲の菌種に対し強い抗菌力を有し、かつペニシリン剤およびセファロsporin 剤とは交叉耐性を示さない。しかも、それ自身各種の細胞性  $\beta$ -ラクタマーゼに強い抵抗性を有する。MK-0787 は *in vitro* のみならず *in vivo* におい

て極めて強力な抗菌力を発揮するが、Thienamycin と同様、実験動物およびヒトの腎において広範な代謝を受けるため、尿中回収率は必ずしも良好とはいえなかった。MK-0787 の腎内代謝は、腎皮質近位尿細管の刷子縁 (brush boarder) に存在する亜鉛含有酵素 dehydropeptidase-I (DHP-I) により、 $\beta$ -ラクタム環が水解開裂することによって起こることが判明した。

MK-0787 の強い *in vitro* の抗菌力を臨床に反映させ、特に、尿路感染症に十分な効果を期待するためには、尿路での MK-0787 濃度を高めることが望ましく、その解決手段として MK-0787 の腎内代謝に関与する DHP-I を選択的に阻害する薬剤との併用を考えた。MK-0787 を含め、所謂、カルバペネム系抗生物質の部分構造が、DHP-I の基質 dehydropeptides と同じ構造部分であることに着目し、MK-0787 の抗菌力には何ら影響を与えず、DHP-I を選択的かつ可逆的に阻害し、しかも安全性の高い化合物の中から MK-0791 を選択した。MK-0791 は腎に存在する他の亜鉛含有酵素、アシラーゼ-I、カルボキシペプチダーゼ-A, B, アンジオテンシン変換酵素に対してほとんど阻害活性を示さない。MK-0791 を MK-0787 に併用投与すると、MK-0787 の単独投与時の尿中回収率 13% (チンパンジー) と比較して、飛躍的に増大する (63~76%)。

一方、MK-0787 自身、ウサギ、サルなどに大量投与すると CER より弱い、CEZ より強い腎毒性、すなわち、腎皮質近位尿細管上皮細胞の壊死をもたらす。MK-0791 は、DHP-I 阻害作用とは別に尿細管上皮細胞への MK-0787 の取り込みを競合的に抑える結果、MK-0787 による腎毒性を軽減することが判明した。MK-0787 と MK-0791 の至適配合比については、MK-0787 の一定した高い尿中濃度と回収率が得られ、しかも腎毒性防御効果が最大となる等量 (1:1) 配合が適当であると判断した。

以上のような基礎的検討に並行して、MK-0787、MK-0791 およびそれらの配合剤の安全性試験を中心とした前臨床試験を、米国 Merck 社研究所ならびに日本メルク萬有 (株)、鳥居薬品 (株) 両社の研究所において行ない、昭和 55 年より臨床試験が開始され、現在に至っている。

## 2. MK-0787/MK-0791 の細菌学的評価

三橋 進  
群馬大学医学部

新カルバペネム系抗生物質 MK-0787 とその分解酵素 (DHPase-I) に対する阻害剤である MK-0791 とを配

合した際の *in vitro* および *in vivo* における抗菌力を他の第 3 世代のセフェム剤と比較検討した。化療標準菌株に対する MK-0787 の MIC 値は Gram (+) で  $\leq 0.006 \sim 0.025 \mu\text{g/ml}$ 、緑膿菌を含む Gram (-) で  $0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  と幅広い抗菌スペクトルを示した。一方、ヒト病原由来各種の臨床分離株に対する抗菌力を MIC<sub>90</sub> 値で比較すると、*S. aureus*, *S. faecalis* およびその他の Gram (+) では  $0.006 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、*E. coli*, *K. pneumoniae* およびその他腸内細菌科の細菌に対しては  $0.1 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ 、*C. jejuni*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae* では  $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* およびその他のブドウ糖非発酵性菌群に対しては  $0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ 、また、*B. fragilis* などの嫌気性菌に対しては  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であったが、ブドウ糖非発酵性菌の *P. maltophilia* に対してのみは  $>100 \mu\text{g/ml}$  であった。一方、MK-0791 は *in vitro* には抗菌力を示さず、また、MK-0787 の抗菌力にも全く影響を与えなかった。次に、各種の  $\beta$ -lactamase に対する MK-0787 の安定性を検討した結果、R-plasmid 支配の PCase I, II, III, IV 型および染色体性 CSase に対し全く安定であった。しかし、*P. maltophilia* の染色体性 CXase (L-1) においてわずかに加水分解を受けた。更に MK-0787 は N 型 PCase および *P. maltophilia* CXase (L-1) を除き、調べた各種の  $\beta$ -lactamase の活性を低濃度にて阻害し、その  $K_i$  値は  $0.03 \sim 7.5 \mu\text{M}$  であった。次に、MK-0787 の各種の細菌の PBPs に対する親和性は、PBP-2 および -1B, -1A に対し強い結合親和性が認められた。

PBPs, MBC/MIC 比、増殖曲線に対する影響および形態学的変化などの結果より、本剤は強い殺菌作用を有していることが示された。

マウス感染防御実験では *S. aureus* Smith をはじめとする各種の細菌に対して、比較した第 3 世代のセフェム剤よりはるかに優れた ED<sub>50</sub> 値を示した。また、この際、MK-0787 単剤と MK-0787/MK-0791 合剤との ED<sub>50</sub> 値を比較してみると、腎などに存在する DHPase-I の影響のためか、*E. coli* ML 4707 に対し単剤で  $0.042 \text{ mg/マウス}$ 、合剤で  $0.0112 \text{ mg/マウス}$ 、*S. marcescens* GN 7577 に対し単剤で  $0.042 \text{ mg/マウス}$ 、合剤で  $0.0112 \text{ mg/マウス}$ 、*S. marcescens* GN 7577 に対し単剤で  $0.1514 \text{ mg/マウス}$ 、合剤で  $0.0484 \text{ mg/マウス}$  などと合剤時の ED<sub>50</sub> 値が MK-0787 単剤の ED<sub>50</sub> 値よりかなり優れていた。以上の点から MK-0787/MK-0791 は *in vitro* および *in vivo* で、その効果が期待される薬剤の一つといえよう。

## 3. 吸収・分布・代謝・排泄

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

MK-0787/MK-0791 の吸収・分布・代謝・排泄について、29 研究機関よりの成績の集計を報告する。

本剤は抗菌活性のある MK-0787 と dehydropeptidase-I 阻害剤の MK-0791 の合剤であり、その体内動態はそれぞれについてみなければならぬ。MK-0787 は Bioassay および HPLC で測定されるが MK-0791 の影響はない。また、MK-0791 は HPLC で測定可能である。

本試験における本剤の投与はすべて点滴静注 (D.I.) で行なわれた。

MK-0787 250 mg を単独および MK-0791 を 125, 250, 500 mg 配合し、30 分 D.I. 後の血中濃度および尿中排泄をみた。MK-0787 の血中濃度の D.I. 終了時 15.3~18.5  $\mu\text{g/ml}$  の値でほぼ近似の濃度推移を示し、MK-0791 は配合量により dose response を示した。尿中回収率は、24 時間までで単独で 22.8%、配合時はそれぞれ 60.2, 70.2, 71.4% であった。この結果は MK-0787 単独では腎において dehydropeptidase-I で不活化され、MK-0791 がそれを阻止する成績で、1:1 配合比が良いと考えられる結果であった。

MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg (以下用量のみとする) の 30 分 D.I. では、MK-0787 は  $C_{\text{max}}$  40.1  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}$  0.97 hr, AUC 41.4 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$  で、MK-0791 はそれぞれ 32.7, 0.84, 32.6 であった。1 g 1 時間 D.I. では MK-0787 はそれぞれ 51.3, 0.91, 84.6 で、MK-0791 はそれぞれ 52.9, 0.87, 76.2 であった。これらの成績は、血中濃度は両剤ともに近似して、かつ dose response を認めるものであった。尿中回収率は 500 mg で、12 時間で MK-0787 76.1%、MK-0791 60.6%、1 g でそれぞれ 71.2, 60.2 であった。各用量で 12 時間間隔で 10 回連続投与を行なったが、血中濃度の蓄積は認められず、尿中回収率にも変化はなかった。プロベネシドの併用で、MK-0787 は変化がなく、MK-0791 は血中濃度は高くなり、尿中回収率は低下した。このことは、両剤の腎よりの排泄機序が異なるものである。腎機能障害例では、両剤ともに血中濃度の持続と尿中回収率の低下がみられた。

体液および組織内移行を血中濃度との比でみた。喀痰中移行は 500 mg で 1.5  $\mu\text{g/ml}$ , 1 g で 2~3  $\mu\text{g/ml}$  でいずれも 10% 以下であった。胆汁中移行は、MK-0787 は血中濃度より低く、10~20% であったが、

MK-0791 の方が高い値であった。口蓋扁桃、中耳粘膜へは 10% 以下であったが、上顎洞粘膜へは 20% であった。胸水中、骨盤死腔液中移行は約 20% であった。腎組織へは血中の 1.5~4 倍を示した。前立腺液へは数% であったが、前立腺組織へは 19~31% であった。女性性器各組織へは約 30% であった。脊髄液へは 3 例平均で最高濃度は MK-0787 は 4.38  $\mu\text{g/ml}$ , MK-0791 は 8.37  $\mu\text{g/ml}$  でありともに血中の約 10% であった。家畜での成績よりみて本剤は CTX に匹敵する移行を示した。

MK-0787, MK-0791 とともに代謝物の可能性はあるが、本試験の中では、存在の確認はし得なかった。血漿蛋白結合率は、ヒトでは MK-0787 は 0.8% と低く、MK-0791 は 68.4% であった。

## 4. 内 科

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

内科領域 49 施設により検討された MK-0787/MK-0791 の総症例数は 590 例、解析対象症例数は 529 例であった。

年齢別の症例分布は、49 歳以下 114 例 (21.6%)、50~59 歳 101 例 (19.1%)、60~69 歳 134 例 (25.3%)、70~79 歳 132 例 (25.0%)、80 歳以上 48 例 (9.1%) であり、60 歳以上で 59.4% と比較的高齢者に多く分布した。性別では男性が 63% を占めた。なお 462 例 (87.3%) は中等~重症の感染症であった。

投与量は 1 回 0.5 g, 1 日 2 回が 343 例と最も多く、以下 0.25 g $\times$ 2 回 (74 例), 0.5 g $\times$ 3 回 (35 例), 1 g $\times$ 2 回 (21 例) の順であった。投与日数は 1~2 週間に多く分布したが、それ以上にわたった症例も 147 例経験された。

疾患別臨床効果を有効率でみると、呼吸器感染症 72% (302/419), 尿路感染症 87% (40/46), 菌血症・敗血症 75% (21/28), 肝・胆道感染症 91% (10/11) などであり、全体としては 73% (387/529) の有効率であった。

分離菌別臨床効果における有効率は、*S. aureus* 76% (13/17), *S. pneumoniae* 100% (16/16), *H. influenzae* 92% (22/24), *E. coli* 95% (21/22), *K. pneumoniae* 81% (13/16), *E. cloacae* 75% (6/8), *S. marcescens* 63% (5/8), *P. aeruginosa* 54% (53/98), 混合感染 71% (46/65) などであり、総計では 72% の有効率であった。

分離菌別細菌学的効果における菌消失率は、*S. aureus* 67% (8/12), *S. pneumoniae* 100% (15/15), *H. influenzae* 100% (22/22), *E. coli* 89% (17/19), *K. pneumoniae* 92% (11/12), *S. marcescens* 60% (3/5), *P. aerugi-*

nosa 30% (28/94), 混合感染 74% (39/53) などであり, 総計では 65% (189/283) の菌消失率であった。

以上のように, *P. aeruginosa* および *S. marcescens* 感染の場合は, 他菌種によるものに比べて有効率, 菌消失率はともに劣る成績であった。臨床効果の最も劣った *P. aeruginosa* 感染について, 1日投与量別臨床効果をみると, 1日 0.75 g 以下投与群では 47% (7/15), 1g 投与群では 52% (32/62) の有効率であったのに対して, 1.5~2g 投与群のそれは 85% (11/13) に上昇した。これらの点より, 安全性の面で許容されるならば, *P. aeruginosa* による難治感染症には1日 1.5~2g の使用が臨床効果を高めるうえに必要と考えられた。

解析対象症例 529 例のうち, 他剤無効症例が 193 例みられ, これらに対して本剤を使用した際の有効率は 68% (131/193) であった。内訳は penicillin 剤 83% (34/41), cephem 剤 55% (36/65), aminoglycoside 剤 71% (5/7), その他 69% (24/35) などであった。

本剤投与後の出現菌としては, *P. aeruginosa* が 6 株, 14% にみられ, その他では *P. maltophilia*, 他のブドウ糖非発酵菌, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, 真菌などが出現した。

以上の結果より, MK-0787/MK-0791 は内科領域の諸感染症に対して, 臨床効果の期待しうる新しい  $\beta$ -lactam 系抗生剤であるといえる。

## 5. 泌尿器科

西 浦 常 雄

岐阜大学泌尿器科学教室

20 機関およびその関連病院の泌尿器科において合計 414 例に MK-0787/MK-0791 が投与されたが, 分離菌が真菌などの除外症例を除いた 407 例に主治医による臨床効果が評価された。症例の 94% は複雑性尿路感染症で, 高齢の男性が多かった。投与方法は 0.25 g (MK-0787 0.25 g + MK-0791 0.25 g) を 1日 2回点滴静注が 123 例, 0.5 g を 2回が 258 例で, その他は極めて少数であった。臨床効果は著効 107 例, 有効 204 例, やや有効 60 例, 無効 36 例で, 有効率は 76.4% で単純性腎盂腎炎 12 例および膀胱炎 4 例は 100%, 複雑性腎盂腎炎 118 例では 78%, 膀胱炎で 266 例で 74%, 前立腺炎 5 例および副睾炎 1 例は 100% の有効率で, 敗血症 1 例はやや有効であった。単独感染 197 例では 84% で混合感染 115 例でも 69% の有効率がえられていた。アナログスケールによる有用性は平均点が 68.3 であった。前投与薬剤無効症例に対しても 103 例中 67% が有効で, 薬剤の種類による差は明らかではなかった。

UTI 薬効評価基準に合致した症例についての検討では, 単純性尿路感染症 7 例中 3 例著効, 総合有効率 100% であった。

複雑性尿路感染症では, 303 例中著効 75 例 (25%), 総合有効率 77.9% で, 細菌尿に対する効果は陰性化 68%, 減少 5%, 菌交代 16%, 不変 12%, 膿尿に対する効果は正常化 32%, 改善 14%, 不変 54% であった。病態群別には第 1 群 (79 例) で 76% の総合有効率で, 第 2 群 (26 例) 92%, 第 3 群 (45 例) 82%, 第 4 群 (61 例) 92%, 第 5 群 (52 例) 63%, 第 6 群 (40 例) 65% で, 単独感染で 84%, 混合感染で 64% と優れていた。細菌学的効果は 431 株の中の 86% が消失し, *S. epidermidis* は 85%, *S. faecalis* 86%, *E. coli* 97%, *Klebsiella* 95%, *Enterobacter* 86%, *Serratia* 79%, Indole (+) *Proteus* 90%, *P. aeruginosa* 73% などの消失率であった。24% の症例に 87 株の投与後出現菌が認められたが, 菌種間に偏りはなく, また 47% の株は真菌であった。病態群別に 0.25 g を 1日 2回投与した群と 0.5 g 2回の群と総合有効率を比較すると, 混合感染群で有意差が認められた。

## 6. 外科系

由 良 二 郎

名古屋市立大学第一外科

外科, 産婦人科, 整形外科, 口腔外科, 耳鼻咽喉科, 眼科, 皮膚科の計 39 機関で検討された臨床成績をまとめる。

総症例 381 例中, 他剤併用, 対象外疾患, 副作用, 予防投与などの理由で除外された 21 例を除く 360 例について解析した。

症例の年齢別構成では 20 歳代から 80 歳まではほぼ均等に分布している。男性例がやや多い。投与量については 1日 0.5 g, 2回の点滴投与が約 70% を占めており, 投与日数は 10 日以内が大部分であるが, 最長投与日数 65 日間, 最大投与量 65 g に及ぶ症例もある。

各科別の臨床効果を著効, 有効以上の有効率でみると, 外科領域は 131/177, 74%, 産婦人科は 44/53, 83%, 整形外科は 25/37, 28%, 口腔外科は 28/34, 82%, 耳鼻科は 31/34, 91%, 眼科は 7/9, 78%, 皮膚科は 14/16, 88% であり, 計 360 例中 280 例が有効, 総合有効率 78% である。

疾患別にみると, 外科領域では胆嚢炎, 胆管炎, 皮膚軟部組織感染症, 呼吸器感染 (主として肺炎) などがいずれも 80% 以上の有効率を示した。腹膜炎, 腹腔内腫瘍はそれぞれ 66%, 74% であったが, 縫合不全などに

よる重篤な術後腹膜炎が多く含まれ、このためやや成績が悪くなっている。

産婦人科領域では子宮付属器炎、乳腺炎、尿路感染などいずれも100%の有効率を示し、骨盤内感染、子宮内感染などにも良好な成績を得た。

整形外科では慢性骨髓炎、軟部組織感染症など良好であったが、化膿性関節炎の8例には50%の有効率であった。疾患の病態からみれば当然であろう。

口腔外科では顎骨炎、顎骨周辺の蜂巣炎に対し80%前後の有効率を得ている。

耳鼻科では扁桃炎が93%、扁桃周囲炎、膿瘍が100%の成績を示している。

眼科では全眼球炎、角膜潰瘍などに、皮膚科では癬、癩症、よう、丹毒、蜂巣炎などに対し何れも良好な成績が得られた。

1日投与量と有効率の関係では、投与量の少ないものがやや有効率が高いが、これは軽症例が多いことと関係がある。重症度別にみると軽症91%、中等症83%、重症66%の有効率となり、検討症例の1/3強が重症例で、これが全体の有効率を下げる結果となっている。

基礎疾患の有無別有効率をみると、有りが62%、無しが88%となる。また外科感染症例で癌を有するものでは53%の低い有効率であった。

外科における術後感染症88例の有効率は65%で、特に腹腔内膿瘍、創感染でそれぞれ72%、呼吸器感染(主として術後肺炎)で100%の成績であった。

分離菌別の臨床効果をみると、グラム陽性菌、陰性菌とも単独感染で78%の有効率であり、嫌気性菌感染例は100%であった。また混合感染例115例についても75%の有効率である。

分離菌別の消失率についてみると、単独感染におけるグラム陽性菌の消失率が82%、陰性菌のそれは68%、混合感染では71%であり、全体で74%の消失率であった。グラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌の何れにも効果があり、さらに混合感染例に対しても同等の効果が得られたことなどは本剤の特徴といえよう。また投与後の出現菌、菌交代については一定の傾向はみられず、グラム陽性球菌30%、グラム陰性桿菌50%、嫌気性菌5%、真菌などが14%に認められた。

他剤無効症例、すなわちペニシリン系、セフェム系、アミノ配糖体系薬剤、あるいはこれらの併用投与により治療を受けていた症例、165例に対する本剤の有効率は68%であった。

本剤の無効症例の背景因子を分析すると、重症例、基礎疾患(とくに悪性腫瘍)を有する症例、および第2、第3世代のセフェム剤が投与されていた症例が多く認め

られた。

以上外科領域において、術後の感染をも含めた各種感染症360症例に対して検討を加え、78%の有効率を得、有用性の高い薬剤であることが判明した。

## 7. 副作用

原 耕 平

長崎大学医学部第二内科

全国108施設で使用したMK-0787/MK-0791の副作用について集計を行なったので報告する。

検討した症例は1,385例であったが、その副作用発現率を領域別にみると、内科系では8.0%と最も多く、次いで整形外科での7.9%、皮膚科での5.0%などとなっていた。これらの総数での副作用発現率は4.7%で、そのうち投与を中止したものは2.2%であった。これら副作用の発現は、29歳以下での発現が極めて多く10%以上に及んだが、30歳以上では1.6~5.0%の幅で特に関連が認められなかった。男性での発現率は5.0%、女性でのそれは4.1%であった。

副作用の種類としては、悪心、食思不振、胃部不快感、軟便、下痢などの消化器症状を示したものが最も多く3.0%にみられ、次いで発疹、発熱、痒痒感などのアレルギー様症状が1.2%にみられたが、頭痛、口渴、見当識障害などの神経様症状を思わせるものもわずかながら出現した。

1日総投与量と副作用発現とはある程度関連がみられ、0.5gで1.9%、1.0~1.5gで4.5%、2.0gで15.6%、3.0gでは3例中2例(66.7%)に発現をみた。また副作用発現の45%は1日以内、66%が3日以内、94%が7日以内に発現していた。このようなことから、投与量を増量する場合や投与後早期の患者には、副作用の発現に充分注意すべきことを考えさせられた。

臨床検査値の異常は、単純項目に対する検査値異常で拾い上げてみると、GOT上昇が6.3%、GPT6.3%、アルカリフォスファターゼ上昇が2.0%、好酸球増多が3.3%、BUN上昇1.1%、血清クレアチニン上昇が0.5%となった。

以上、本剤は従来のβ-ラクタム系とは、かなり系統が異なることもあって、広域な抗菌性とその臨床効果については優れたものといえようが、副作用や検査値異常の発現については、近年開発されてきたペニシリン系やセフェム系抗生物質に比べると極めて高い方に属し、今後本剤の使用に当っては副作用の発現に充分注意すべきことを考えさせた。

## 一般演題

### 1. マウス実験的子宮内感染症の作製と抗菌剤の治療効果について

尾花芳樹・北川英男・田中和重  
中るり子・西野武志・谷野輝雄  
京都薬科大学微生物

(目的) ラットおよび家兎を用いた実験的子宮内感染症については若干の報告があり、またこれらのモデルを用いた抗菌剤の *in vivo* 評価も行なわれている。今回我々は、実験的感染症で頻用されるマウスを用い、*E. coli* による子宮内感染モデルの作製を試み、また本感染モデルに対する合成抗菌剤の効果について検討を行なったので報告する。

(方法および結果) 動物は Std-ddY 系雌マウスを用い、ネンプター麻酔下で腹部に小切開を入れ、子宮頸を結紮後、左側子宮角に *E. coli* 444 株の菌液 0.025 ml を接種した。なお菌液はブイヨン培地で一夜培養したものを希釈後用いた。接種菌量が  $10^8$  cells/mouse の場合、接種後子宮内で増殖し、24 時間後には約 100 倍の  $10^7$  cells/uterus の菌が検出され、少なくとも 7 日間同レベルの菌数が維持された。またこの際約  $10^8$  cells/ml レベルの菌が血液から検出された。さらに感染に及ぼすプロゲステロン投与の影響について検討したところ、プロゲステロン投与により子宮内からの菌の検出は若干高くなるが、無投与群と有意な差ではなかった。また使用動物の週齢の影響について検討したところ、5 週齢マウスが最も感染しやすく次いで 7 週齢、9 週齢の順であった。本感染モデルに対する Pipemidic acid (PPA), Norfloxacin (NFLX) および Ofloxacin (OFLX) の効果について検討したところ、OFLX > NFLX > PPA の順であり、*in vitro* 抗菌力と良く一致していた。

以上より、マウスを用いた *E. coli* 性子宮内感染症の作製が可能であり、抗菌剤の効果判定にも応用ができるものと考えられた。

### 2. ブドウ球菌に対する lysozyme と $\beta$ -lactam 剤の併用効果について

大槻 雅子・西田 龍平  
西野 武志・谷野 輝雄  
京都薬科大学微生物

$\beta$ -lactam 剤と lysozyme の併用により協力作用が認められることはよく知られている。今回、われわれは *S. aureus* 209-PJC 株を用い、lysozyme (Ly) の濃度を変

化させた場合の、主として Cefotiam (CTM) との併用効果について検討を行なった。

(結果) Ly の  $10 \sim 1,000 \mu\text{g/ml}$  を *S. aureus* に作用させ経時的に濁度の変化を測定したところ、Ly  $10 \mu\text{g/ml}$  では control 同様の増加がみられたが、 $100 \mu\text{g/ml}$  以上の濃度では若干の増殖抑制効果がみられた。CTM  $0.39 \mu\text{g/ml}$  では作用 1 時間目以降に溶菌が認められた。これに Ly の  $10, 50 \mu\text{g/ml}$  を併用すると、Ly  $10 \mu\text{g/ml}$  の併用では著しい濁度の減少、すなわち協力作用がみられ、Ly  $500 \mu\text{g/ml}$  の併用では CTM 単独に比べ濁度の減少の度は低下し、拮抗作用が認められた。このような拮抗作用は使用した 9 種の  $\beta$ -lactam 剤すべてにおいて認められた。ところが Ly と CTM 併用時の生菌数測定の結果からは、CTM に Ly  $10 \mu\text{g/ml}$  または Ly  $500 \mu\text{g/ml}$  を併用するといずれの場合にも併用により殺菌作用が増強されていることがわかった。透過型電子顕微鏡による観察では、Ly  $10 \mu\text{g/ml}$  作用では control 同様に変化はみられず、Ly  $500 \mu\text{g/ml}$  では protoplast, CTM  $0.39 \mu\text{g/ml}$  では protoplast や隔壁の膨隆が、CTM  $0.39 \mu\text{g/ml}$  と Ly  $10 \mu\text{g/ml}$  の併用では protoplast や一部 cell wall fragment が、CTM  $0.39 \mu\text{g/ml}$  と Ly  $500 \mu\text{g/ml}$  併用ではほとんどが protoplast で、cell wall fragment はほとんど観察されなかった。Ly  $10 \mu\text{g/ml}$  と Ly  $500 \mu\text{g/ml}$  併用時の相違点は Ly 濃度が高い場合に細胞質に電子密度の高い物質の存在が認められることであった。 $\beta$ -lactam 剤と Ly の併用時に Ly 濃度が高くなると濁度の減少がみられなくなるが、生菌数を測定するといずれも著しい菌数の減少が認められた。これは Ly と菌体内成分が反応し、形態として維持されているため、濁度の変化としては現われなないことによると思われる。

### 3. 大腸菌、緑膿菌およびセラチア菌における Ceftriaxone の Peptidoglycan 合成に及ぼす影響

世古 昭三・三田 憲明  
中野 博・仁平 寛巳  
広島大学医学部泌尿器科学教室

杉 中 秀 寿  
広島大学歯学部口腔細菌学教室

セフェム系第 3 世代の抗菌剤である Ceftriaxone の感受性機序を調べるため、Cefazolin を対照として、1) 外膜透過性、および 2) Peptidoglycan 合成に及ぼす影響について検討した。

材料・方法: 被験菌株として *E. coli* K 12, *P. aeru-*

*ginosa* KM 338 および *S. marcescens* IFO 12648 を用いた。1) 1/2 MIC 濃度の EDTA を添加して MIC を測定し、薬剤の外膜透過性を検討した。2) ペプチドグリカンの前駆体である UDP-N-acetylmuramyl pentapeptide と [<sup>14</sup>C]-UDP-N-acetylglucosamine を基質とし、酵素源としてはエーテル処理をした菌体を用いて Peptidoglycan の架橋形成阻害活性を測定した。

結果・考察：1) EDTA の添加により、MIC の変化は Ceftriaxone では 3 菌株とも 4 倍となり透過性は比較的良好であったが、Cefazolin では、*E. coli* では透過障害が小さいもの、*P. aeruginosa* と *S. marcescens* では強い透過障害が認められた。2) 架橋 Peptidoglycan 合成阻害活性を 50% 阻害濃度で比較すると、*E. coli* では 0.17 μg/ml となり Cefazolin の約 1/25 の濃度であり、*P. aeruginosa* では 0.32 μg/ml、*S. marcescens* では 1.2 μg/ml とそれぞれ Cefazolin の 1/100 および 1/80 の濃度を示した。

以上の結果から Ceftriaxone がグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示すのは、β-lactamase に対する安定性に加えて、高い合成阻害活性と優れた外膜透過の両者によることが示唆された。

#### 4. 皮膚感染巣由来の *Streptococcus pyogenes* の Macrolide および Tetracycline 耐性の伝達

市来 善郎・森 俊二  
岐阜大学医学部皮膚科

渡辺 邦友・上野 一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的：*Streptococcus* は皮膚感染症の重要な原因菌の一つで、近年その各種薬剤耐性が問題となっている。今回私共は皮膚感染巣より分離された *Streptococcus pyogenes* の Macrolide および Tetracycline 耐性の伝達能を *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecium* を recipient として検討した。

方法：皮膚感染巣および咽頭由来の *S. pyogenes* 6 株と *S. pyogenes* ATCC 19615, *S. agalactiae* GAI 5560, *E. faecium* GAI 5554 を用いた。薬剤感受性試験は化学療法学会標準法に従い SPM<sup>r</sup>, CLDM<sup>r</sup>, LCM, EM, TC, GM, SM, KM, CP, ABPC, RFP, FA の 12 薬剤を用いた。耐性伝達は SPM<sup>r</sup>, CLDM<sup>r</sup>, TC<sup>r</sup> の *S. pyogenes* を donor とし *S. pyogenes* ATCC 19615 RFP<sup>r</sup>, SM<sup>r</sup>, *S. agalactiae* GAI 5560 RFP<sup>r</sup>, *E. faecium* GAI 5554 RFP<sup>r</sup> を recipient として filter mating 法で行な

った。さらに耐性伝達は数代継代後、耐性脱落を調べた。また LeBLANC らの方法により plasmid を分離した。

結果および考察：*S. pyogenes* 6 株中 2 株が SPM<sup>r</sup>, CLDM<sup>r</sup>, TC<sup>r</sup> で 4 株が SPM<sup>r</sup>, CLDM<sup>r</sup>, TC<sup>r</sup> であった。SPM<sup>r</sup>, CLDM<sup>r</sup>, TC<sup>r</sup> の *S. pyogenes* のみに 15 M dalton 以上の plasmid が 1~2 個みられた。*S. pyogenes* の SPM, CLDM, TC 耐性は *E. faecium* に約 10<sup>-7</sup> の頻度で伝達し、伝達株はすべて SPM<sup>r</sup>, CLDM<sup>r</sup>, TC<sup>r</sup> であった。Mitomycin C で前処理した *S. pyogenes* の培養液と *E. faecium* の混合培養では耐性伝達はみられなかった。一方 *S. pyogenes* および *S. agalactiae* を recipient とした実験では耐性伝達は起こらなかった。さらに耐性を獲得した 20 株について抗生剤不含培地で数代継代後の耐性値を調べた。その結果 1 株が donor と recipient の耐性菌の中間値を示したが他の 19 株はすべて recipient のそれ以下に低下していた。

*S. pyogenes* の Macrolide および Tetracycline 耐性の伝達機序については、その plasmid との関係、伝達株の耐性脱落機序とともに現在検討中である。

#### 5. COBAS BACT<sup>®</sup> による薬剤感受性試験法の評価

馬淵照子・渡辺邦友・上野一恵  
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

私共は、Roche 社により開発された Broth disc elution method を応用した自動装置である Cobas bact による感受性測定法 (Cobas bact 法) の有用性を検討した。有用性の評価は、*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* および *Enterococcus faecalis* (いずれも ATCC 由来株) の 10 菌種 14 株の 18 化学療法剤 (AMK, GM, KM, TOB, ABPC, CBPC, DMPPC, PC, CEX, CET, CXM, EM, CLDM, CP, TC, NA, CL および ST) に対する感受性を Cobas bact 法、化学療法学会標準法である寒天希釈法および 1 濃度ディスク法の 3 種類の方法により測定し、それらを相互に比較することにより行なった。

Cobas bact 法は、用いる菌液を McFARLAND nephrometer #1 の濁度となるように調整して実施すれば、再現性が良好で、これまで感受性測定法の基準として用いられている寒天希釈法による MIC (特に 10<sup>6</sup> cfu/ml 接種時の MIC) とよく相関すること、また今日わが国の

臨床検査室で広く用いられている1濃度ディスク法による成績とも非常によく一致することが明らかとなった。菌液調整以外すべて自動化され、5時間という短い時間に成績が得られる本法は、今回検討したこれらの菌群においては、臨床検査室で充分使用できると評価された。

## 6. 血液培養に関する検討(第1報)

奥田新一郎・斎藤 篤・宮原 正  
東京慈恵会医科大学第二内科

渡辺 邦友・上野 一恵  
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

(目的) 菌血症の診断上、血液培養は極めて重要である。重症患者などでは血液培養前に化学療法剤が初期投与されることが多く、血中に含有されている薬剤により、菌検出率が低下することが指摘されている。われわれは血液培養時の血液中の薬剤除去について若干の検討を加えた。

(方法) 市販のARD (Marion Laboratories), 2種類のactivated charcoal (ヤンガラ炭(uncoated)とビーズ炭(cellulose coated))を使用し、ABPC, CEZ, CZX, GM, CLDM, PPAなど15種類の抗菌剤の除去能力を検討した。またβ-lactamase産生菌株を用いて菌数による薬剤除去への影響、さらに吸着処理前後の菌数測定から菌そのものへの影響についても検討を加えた。

(結果・考察) ARDは15種類の化学療法剤に対してかなりの除去能力を示した。しかし抗菌剤の抗菌力、菌数、β-lactamase産生の有無によっては除去効果が不十分な場合も想定された。

uncoated activated charcoal (ヤンガラ炭) はアミノグリコシド系剤とビリドンカルボン酸系剤を除けば、ARDよりも優れた除去能力を示した。しかし、cellulose coated activated charcoal (ビーズ炭) ではほとんど除去されなかった。

ARD処理では菌数減少が認められなかったが、activated charcoalでは減少し、実際使用にあたっては、今後の検討が必要と思われた。

## 7. セフスロジンの血中有効濃度を得るための投与量設定へのアプローチ ディスク感受性結果の信頼性とMIC よりの考察

植手 鉄男・松尾 清光

田附興風会医学研究所, 北野病院臨床検査部

抗生物質の投与に際して、どの程度の血中濃度をどの

程度の時間保つのが一層効果的か、また耐性菌の発生をみることなく治療効果を上げるにはどのように投与すべきか重大な問題である。薬剤の血中濃度がMIC以上になるべく投与量を設定するためにはまず薬剤の動力学的血中濃度の知識が必要である。すなわち1gあるいは2gを静脈(筋, 経口)投与したらどの程度の血中濃度が1~2時間得られるかの知識。加えて、薬剤の当該疾患原因菌への抗菌力、すなわちMICの知見が併せて不可欠である。

臨床的に細菌の薬剤への感受性を定量的に知るためには、ディスク感受性結果よりMICを推定するのが実用的である。本研究においては、セフスロジンの8mm直径-30μg含有昭和ディスクと6mm直径-30μg含有和光ディスクの阻止円直径より緑膿菌の感受性判定の比較を行なうとともに、MIC推定への信頼性を吟味した。両ディスクともに阻止円とMICとの関係に良い相関関係がみられ、ディスク判定結果はおおむね(卅) MIC ≤ 3 μg/ml, (++) 3 μg/ml < MIC ≤ 15 μg/ml, (+) 15 μg/ml < MIC ≤ 60 μg/ml, (-) 60 μg/ml < MIC にあった。このことはセフスロジンディスク感受性結果の定量的MIC推定への利用の信頼性を示す。

セフスロジン1gを静注した場合、血中濃度は1時間後約40 μg/mlであり、細菌感受性が(卅)の場合MICの約13倍、(++)の場合、約2.4倍にある。β-ラクタム抗生剤の場合、血中濃度をMICの8倍以上に1~2時間保つ方が重症感染症治療に一層有効と報じられている。セフスロジンディスク結果をこのような目的のためにMICの推定、投与量設定へ利用することは可能である。

## 8. 最近分離した *Serratia marcescens* の bacteriocin 型と antibiogram

——特に院内感染と関連して——

後藤陽一郎・後藤 純・田代隆良  
那須 勝・糸賀 敬

大分医科大学第二内科

柿川 恵子・長浜 純二  
菅原 弘一・伊東 盛夫  
同 検査部

*Serratia marcescens* 感染は、院内感染のかたちで発症することが多い。今回私達は、本院で分離された *S. marcescens* について、既存および新しく開発された抗菌剤に対する感受性を検討するとともに、院内感染調査としての立場から、bacteriocin 型と薬剤耐性パターン、院内分布に検討を加えたので報告した。

菌株は、1982年1月から1983年12月までに分離され、重複分離株を除いた126株を用いた。Bacteriocin型別法はTRAUBらの方法による。抗菌剤は、 $\beta$ -ラクタム剤5剤、アミノグリコシド剤5剤、ピリドンカルボン酸系抗菌剤4剤の計14薬剤を用いた。MICは本学会規定の方法に従って、分離頻度の高かった5種のbacteriocin型(4型、9型、14型、42型、52型)を示した99株について測定した。

*S. marcescens* は、4型、9型、52型、42型の順に多く型別され、尿、喀痰、各種の膿・分泌物から分離された。4型、9型、52型の菌は多剤耐性を示すものが多く、GM-TOB-SISO-AMK耐性菌が59%に認められたが、ほとんどの株は尿由来菌であった。 $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ の耐性株は、Imipenem, Astromicin, Ciprofloxacinには認められなかった。特にbacteriocin型の4型が最も多く分離され、この菌型のほとんどは、GM-TOB-SISO-AMKの4剤耐性パターンをとり、この菌株の由来はほとんど尿からであり、泌尿器科と内科からそれぞれ約30~40%に分離され、この菌型が本院で最もはびこっている菌型と思われた。

## 9. 最近の *Enterococcus* の化学療法感受性

後藤 純・後藤陽一郎・田代隆良  
那須 勝・糸賀 敬  
大分医科大学第二内科

柿本 恵子・宮子 博  
菅原 弘一・伊東 盛夫  
同 検査部

D群 *Streptococcus* group は、*Enterococcus* 属として新しく独立した属が提案され、その中には7菌種が含まれている。一方、*Enterococcus* は、cephem剤の繁用にともない、最近、臨床材料からの分離増加が目されている。私達は、本院での最近の *Enterococcus* の分離状況と化学療法剤感受性について検討した。

1983年10月から1984年9月までの最近の1か年間に分離された *Enterococcus* の頻度は、糞便、胆汁、泌尿生殖器分泌液、膿瘍、中間尿、カテーテル尿、腹水の順で腹腔と関連ある材料からの分離が多かった。一方、胸水や気管内痰からも多く分離され、大腸菌や *B. fragilis* の分離傾向と一致していた。全体では分離率は7.0(%)であった。

MIC測定に用いた *Enterococcus* 219株は、*E. faecalis* 180株、*E. avium* 17株、*E. durans* 4株、*E.*

*faecium* 5株、その他の *Enterococcus* 13株と同定された。使用した薬剤はペニシリン剤4剤、セファロスポリン剤5剤、マクロライド剤5剤、アミノグリコシド剤5剤、テトラサイクリン剤3剤、ピリドンカルボン酸剤4剤の計26薬剤であった。化学療法剤感受性は、ABPCが最も優れ、*E. faecalis* ではMICピーク値は1.56  $\mu\text{g/ml}$ であったが、他の菌種に対しては劣った成績であった。次いでBAY 09867が優れ、MICピーク値は1.56  $\mu\text{g/ml}$ で、菌種間による感受性の差は認められなかった。また他の抗菌剤についても、菌種によって薬剤感受性に差がみられることから、菌種レベルでの同定と薬剤感受性の検討が必要と考えられた。

## 10. 1983年度における臨床材料からのブドウ球菌の分離状況とその薬剤感受性

賀来満夫・草野展周・能田一夫  
餅田親子・菅原和行・山口恵三  
長崎大学医学部附属病院検査部

重野 芳輝・鈴山 洋司  
斎藤 厚・原 耕平  
長崎大学医学部附属病院第二内科

(目的) 優れた各種抗菌剤の登場は細菌感染症の治療に著しく貢献している反面、臨床材料からの菌の分離頻度ならびに薬剤感受性の変化に大きな影響を与えていると思われる。

今回、私達は *S. aureus* を対象として、本菌種の分離頻度ならびにその薬剤感受性成績について検討を行なった。

(材料および方法) 1983年1月~12月に長崎大学附属病院で臨床材料から分離された *S. aureus* 581株を対象として、その検体別分離頻度および、マイクロブイヨン希釈法による薬剤感受性を検討した。

(成績) 1. *S. aureus* の年次の分離頻度の推移を見ると、1980年台に入り次第に増加傾向が認められ、1983年では5.4%の分離率を示していた。

2. 検体別分離頻度では、膿検体からの分離頻度が最も高く17.1%であったが、血液・髄液などからも低率ながら分離されていた。

3. ペニシリン系各薬剤に対する感受性では、MIC 25  $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株の頻度は、PCG, ABPC, PIPCで10数%でみられたが、MCIPCでは約0.7%にみられるにすぎず、優れた抗菌活性を示した。

4. セフェム系各薬剤に対する感受性では、各薬剤間

に差がみられ、特に第3世代セフェム剤の抗菌活性が弱くなっていた。CEZ 耐性 *S. aureus* の頻度は MIC が 10  $\mu\text{g/ml}$  以上のものをとっても、わずか 6.9% を占めるにすぎなかった。

5. EM, LCM, MINO, GM に対する薬剤感受性では、EM, LCM, GM で MIC が 25  $\text{mg/ml}$  以上の耐性株の頻度は 15%~18% と高率にみられたのに対し、MINO では 1  $\mu\text{g/ml}$  以下で 99% の株が発育を阻止されており、優れた抗菌活性を示していた。

6. 検体別の薬剤感受性では、膿および尿由来の分離株に耐性株の出現頻度が高くみられた。

7. CEZ 耐性株は多剤耐性のパターンをとることが多く、ABPC, PCG に耐性頻度が高くなっていることから、耐性化の一因として  $\beta$ -lactamase の関与が示唆された。

## 11. 呼吸器病原 5 大起炎菌の抗生剤感受性

渡辺貴和雄・永武 毅・力富直人  
詰坂 純子・宇塚良夫・松本慶蔵  
長崎大学熱帯医学研究所内科

(目的) 細菌感染症で化学療法剤を考える場合、原因菌の抗生剤感受性成績の把握は重要な要素の一つと考えられる。そこで私共は、今回新鮮分離菌を用いて各種抗生剤感受性試験を行ない興味ある知見を得たので報告する。

(材料および方法) 菌株は、1984年1月から9月まで喀痰定量培養法によって  $\geq 10^7/\text{ml}$  に分離された起炎性の明確なインフルエンザ菌 46 株、肺炎球菌 44 株、緑膿菌 42 株、ブランハメラ・カタラーリス 45 株および 1983年1月から1984年9月までに分離された黄色ブドウ球菌 38 株を対象とし、1症例1株で検討した。抗生剤は  $\beta$ -lactam 剤を中心とする 22 薬剤を用い本学会標準法に準じた  $10^6/\text{ml}$  接種による寒天平板希釈法で行なった。

(成績) 1) インフルエンザ菌： $\beta$ -lactamase 産生 ABPC 耐性菌が 50  $\mu\text{g/ml}$  に 6 株、1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 1 株また  $\beta$ -lactamase 非産生の耐性菌が 50  $\mu\text{g/ml}$  に 1 株認め、これら耐性菌の分離率は 17% であった。CP 耐性菌が 12.5 および 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布する株が 3 株認められ、本剤耐性菌は ABPC にも耐性を示した。

2) 肺炎球菌：ABPC 耐性菌が 1.56 および 0.2  $\mu\text{g/ml}$  に 3 株認められ、他の  $\beta$ -lactam 剤でも同様の耐性を示した。

3) 緑膿菌：CFS で  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  に分布する耐性菌

が 17% に認められた。

4) ブランハメラ・カタラーリス：ABPC 耐性  $\beta$ -lactamase 産生菌は、1983 年では 74% であったが、今回の検討では 91% と急増する成績であった。LMOX で  $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$  で全株阻止される高感受性を保持していた。また、EM, GM, MINO で  $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$  で全株発育が阻止される優れた成績を示した。

5) 黄色ブドウ球菌：DMPPC に  $\geq 25 \mu\text{g/ml}$  の株が 32% 認められた。CLDM で約 80% の株は  $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$  で発育が阻止され、次いで EM, MINO が高感受性を示した。

(まとめ) 呼吸器 5 大起炎菌の抗生剤感受性試験で、いずれの菌種でも  $\beta$ -lactam 剤で耐性菌が増加していたが特にブランハメラで顕著であった。

## 12. $\beta$ -ラクタマーゼ産生インフルエンザ菌の分離状況について

桑原正雄  
県立広島病院内科

藤上良寛  
同 第一研究検査科

山木戸道郎  
広島大学第二内科

目的：*H. influenzae* は呼吸器感染症の重要な起炎菌として知られているが、近年  $\beta$ -lactamase 産生株が全国的に出現し注目されてきた。当院においても 1980 年 10 月に最初の本菌を分離したが、その後の分離状況を把握することを目的として検討した。

対象および方法：1981 年 1 月から 1984 年 8 月まで臨床材料より優位菌として分離された *H. influenzae* 194 株を対象とした。分離株の  $\beta$ -lactamase 産生能はペニシリンディスク法および Nitrocefin ディスク法にて確認し、生物型や ABPC, PIPC, セフェム剤, CP などの各種抗生剤感受性 ( $10^8 \text{ cells/ml}$  接種時) および臨床背景について検討した。

成績：*H. influenzae* 中の  $\beta$ -lactamase 産生株の頻度は 1981 年 33 株中 3 株 (9.1%)、1982 年 44 株中 1 株 (2.2%)、1983 年 58 株中 4 株 (6.9%)、1984 年 59 株中 3 株 (5.1%) と増加傾向を認めなかった。これらの生物型は III 型 5 株と最も多く、次いで V 型であり、同時期の非産生株が II 型、III 型、I 型の順であった点と異なっていた。産生株に対する MIC は、ABPC で 1.56~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、PIPC も ABPC より小さい MIC ながらもほぼ相関していた。第 1、第 2 世代セフェム剤のうちでは CTM が 0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$  と最も良好で、第 3 世

代では CZX, CMX が全株 0.025  $\mu\text{g/ml}$  以下と最小を示した。臨床背景をみるとすべて呼吸器感染症で、うち 4 例に分離前に AMPC の投与が確認された。

結語：県立広島病院における  $\beta$ -lactamase 産生 *H. influenzae* の分離頻度は決して高くなく、増加傾向も認めなかったが、主として ABPC が第一選択剤とされている現在では、本菌の動向にひき続き注意しなくてはならないと思われた。

### 13. 外科感染症分離菌および感受性調査について (1983 年), 感受性とその経年的推移

品川長夫・由良二郎・石川 周  
名古屋市立大学第一外科

早坂 滉・白松 幸爾  
札幌医科大学第一外科

石引 久弥・相川 直樹  
奥沢星二郎・鈴木啓一郎  
慶応義塾大学外科

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美  
大阪市立大学第二外科

折田 薫三・小長 英二  
岡山大学第一外科

志村秀彦・山本 博・古原 清  
福岡大学第一外科

出口 浩一  
東京総合臨床検査センター

1982 年に外科感染症の分離菌について各種抗生剤の感受性を経年的に検討することを開始した。感受性は SBPC, PIPC, CET, CEZ, CMZ, CTM, CPZ, CTX, CZX, CMX, LMOX, GM, AMK および LCM について日本化学療法学会標準法により測定した。

術後感染症から分離されたグラム陽性菌 (*S. aureus*, *S. faecalis* など), グラム陰性菌 (*E. coli*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas* sp. など) および嫌気性菌 (*B. fragilis* など) について 1983 年の MIC<sub>50</sub> を各種薬剤について比較すると, グラム陽性菌 (n=47) では CET が最も良好な感受性を示し, 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , 次いで CTX と CMX が 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , つづいて CEZ, CTM, CMZ 6.25  $\mu\text{g/ml}$  を示した。グラム陰性菌 (n=57) では MIC<sub>50</sub> は CZX が 0.2  $\mu\text{g/ml}$ , CMX と CTX が 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , 嫌気性菌 (n=15) では MIC<sub>50</sub> は CMX が 0.2  $\mu\text{g/ml}$ ,

CTX と CZX が 0.39  $\mu\text{g/ml}$  などであった。

1982 年と 1983 年における感受性成績において特に耐性を示す薬剤は認められなかった。1983 年度分離の *S. aureus* の約 90% は CEZ, GM に高度耐性であった。しかし CET には良好な感受性を示した。

### 14. 外科感染症分離菌および感受性調査について (1983 年), 背景および分離菌分布

由良二郎・品川長夫・石川 周  
名古屋市立大学第一外科

早坂 滉・白松 幸爾  
札幌医科大学第一外科

石引 久弥・相川 直樹  
奥沢星二郎・鈴木啓一郎  
慶応義塾大学外科

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美  
大阪市立大学第二外科

折田 薫三・小長 英二  
岡山大学第一外科

志村秀彦・山本 博・古原 清  
福岡大学第一外科

出口 浩一  
東京総合臨床検査センター

1983 年度における外科感染症分離菌の分布状況, およびそれらに影響すると考えられる各種の背景因子を検討した。

分離菌株総数 252 株の種類は, *Streptococcus* sp. が最も多く 21%, 次いで *E. coli* 18.7%, 嫌気性菌 17.1%, *Pseudomonas* sp. 11.5%, *Staphylococcus* sp. 10.7%, *Klebsiella* sp. 7.9% などの順である。しかし一次感染例 (primary の感染) では *E. coli*, 嫌気性菌が目立っており, 術後感染では *Streptococcus*, *Pseudomonas* が目立っている。

Cephem 剤が投与されていた症例の分離菌では *Streptococcus*, *Pseudomonas*, 嫌気性菌, その他の GNB などの順で分離される。第 3 世代の cephem 剤投与例ではグラム陽性球菌, 嫌気性菌の分離頻度が高い。アミノ配糖体投与例も GPC の検出率が高くなる。

術後感染分離菌を術式別にみると, 無菌手術では *Streptococcus*, *Staphylococcus* が目立つが, 準無菌手術, 汚染手術では *Streptococcus*, *Pseudomonas*, 嫌気性菌

が有意に増加する。これらの頻度は 1982 年と同様であり、術後に cephem 系薬剤が感染予防として多用されるためである。

宿主の抵抗性の減弱に関与する因子を有するものでは、*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* などが増加しており、*E. coli*, 嫌気性菌は減少している。この現象は宿主の抵抗性減弱の関与もあるが、やはり第 3 世代の cephem 剤が多く投与されるための影響が大きいと思われる。

## 15. 胆汁中検出菌の $\beta$ -lactamase 産生菌の頻度

谷村 弘・小林 展章  
斎藤 徹・吉田 圭介  
京都大学第二外科

最近  $\beta$ -lactam 剤が胆道感染症でも頻用されているが、それらのうち胆汁中  $\beta$ -lactamase 産生菌の存在により分解され、抗菌力を失う薬剤があることを指摘したが、その可能性の頻度については不明であった。今回、最近 4 か月間に行なった胆汁中細菌検査 35 例について、 $\beta$ -lactamase 産生菌の頻度を検討した。

胆汁中菌検出例は 20 例であり、単独感染が 11 例、複数菌感染は 9 例であった。単独感染例では  $\beta$ -lactamase 産生菌は 7 例 (63.6%) 認められ、複数菌感染例ではいずれの菌も  $\beta$ -lactamase 非産生菌であったのは 2 例に過ぎず、他の 7 例 (77.8%) はいずれかの菌が  $\beta$ -lactamase 産生菌であった。検出菌全体の 32 株中、 $\beta$ -lactamase 産生菌の頻度は 16 株 (50%) であった。

菌種別にみると、*E. coli* は 1/4 株、*K. oxytoca* は 0/2 と少ないが、*Enterobacter* は 2/3 株、*Citrobacter* は 4/4 株、*Acinetobacter* は 3/3 株、*Pseudomonas* は 2/2 株、*S. marcescens* は 1/1 株、また嫌気性菌である *Bacteroides* も 3/3 株とこれら 13 株では 92.3% が  $\beta$ -lactamase 産生菌であった。しかし、本来  $\beta$ -lactamase を産生しないグラム陽性球菌 7 株や、*P. mirabilis*, *Clostridium* はそれぞれ 0/1, 0/2 株と陰性であった。

これら胆汁中検出菌の抗菌剤感受性試験を行ない、 $\beta$ -lactamase 産生菌と非産生菌とを比較すると、広域 PC 剤である MZPC では 10<sup>6</sup>/ml における MIC<sub>90</sub> は  $\beta$ -lactamase 産生菌では 100  $\mu$ g/ml と高く非産生菌の 6.25  $\mu$ g/ml と大いに異なっていた。しかし、合成抗菌剤である Ciprofloxacin や Ofloxacin では、*B. fragilis* などの感受性の比較的低い菌を除けば、これらの  $\beta$ -lactamase 産生とは無関係であり、臨床効果の普遍性が期待できる。逆に、 $\beta$ -lactam 剤使用時には、胆汁中細菌の半数

が  $\beta$ -lactamase 産生菌であることに注意する必要があることも強調したい。

## 16. 臨床材料から分離された嫌気性菌の薬剤感受性分布及び $\beta$ -lactamase 産生について

宮内 正幸・石戸 利貞  
(株)相互生物医学研究所

渡辺 邦友・上野 一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

1983 年 4 月から 1984 年 3 月までの 1 年間に、全国の 26 施設から送付された膿汁・褥創部浸出液・ドレーン排液・耳漏・血液・胆汁 (穿刺液) および腹水の 59 検体から分離された嫌気性菌について、その検出状況と CEZ·CTM·CMX·CPZ·CZX·CFX·CMZ·CTT·LMOX·ABPC·PIPC·TC·MINO·EM·CLDM·CP·Metronidazole の 17 薬剤に対する感受性分布および Nitrocefin disc, Acidimetry disc による  $\beta$ -lactamase 産生について検討した。

結果：臨床材料からの嫌気性菌分離は、*B. fragilis* が嫌気性菌の全分離株 67 株中 37 株 (55%) と最も多く、検体別では膿汁から多く分離された。

*B. fragilis* 全菌株が  $\beta$ -lactamase High producer であった。

*B. fragilis* 37 株の 17 薬剤に対する感受性は、MIC<sub>90</sub> 値で Metronidazole, CP, MINO, LMOX, CTT, CFX, CMZ の順で強い抗菌力がみられた。CEZ, CTM, CPZ, CMX, CZX, LMOX, ABPC, PIPC の 8 薬剤では二峰性を示し、耐性を示した 7 株はすべてこれらの薬剤に交叉耐性を示した。この 7 株はいずれも  $\beta$ -lactamase High producer であることから、ペニシリン系およびセファロsporin 系薬剤の耐性は  $\beta$ -lactamase に起因すると考えられるが、オキサセフェム系薬剤の LMOX に耐性を示していることは、他の要因によるものと考えられ、今後さらに検討していきたい。

## 17. 臨床材料から分離された *Fusobacterium* の各種薬剤に対する感受性分布

沢村治樹・沢 赫代・川出真坂  
岐阜大学医学部附属病院中央検査部

渡辺 邦友・上野 一恵  
岐阜大学医学部附属細菌気性菌実験施設

私共は、MIC 2000® を用いる micro broth dilution method により歯周病病巣、および歯垢より新しく分離した *Fusobacterium nucleatum* 59 株、*Fusobacterium naviforme* 17 株、*F. nucleatum*、*F. naviforme* 以外の *Fusobacterium* spp. 6 株の合計 82 株の ABPC, SBPC, TIPC, CEZ, CTM, CFX, CMZ, CTT, CMX, CZX, LMOX, EM, CLDM, TC, MINO および Metronidazole に対する感受性を測定した。

*Fusobacterium* 82 株は、EM, TC, LMOX の 3 剤を除く 13 剤に非常に感受性 ( $MIC \leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ ) で、中でも ABPC, CEZ, CLDM, Metronidazole の 4 剤に特に強い感受性 ( $MIC \leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ ) を示した。EM, TC, LMOX の *Fusobacterium* に対する MIC 分布は、すべて二峰性を示し、EM, TC, LMOX それぞれ 0.10~25  $\mu\text{g/ml}$ , 0.10~1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 0.20~0.78 に比較的耐性を示すものと、3 薬剤とも  $\leq 0.0125 \mu\text{g/ml}$  以下の非常に感受性のものが認められた。また、これら 3 剤に耐性を示す菌株は、多くは他の 2 剤にも耐性を示すことが知られた。

なお *F. nucleatum* と *F. naviforme* の間の感受性パターンに相違は認められなかった。

## 18. Black Thyroid の 2 例

鈴木幹三・岸本明比古・山本俊幸  
名古屋市厚生院内科

白井智之  
名古屋市厚生院病理

最近、甲状腺に著明な色素沈着を認めた 2 例検例を経験し、甲状腺の黒色の色素沈着 (Black Thyroid) とミノサイクリン投与との関連について検討した。

症例 1: 86 歳、男性、慢性下気道感染症および難治性肺炎により、昭和 56 年 3 月から 2 年間にミノサイクリン総量 110.6 g、および各種抗生剤の治療を受けた。甲状腺機能では  $T_3$  の軽度低下を認めた。昭和 58 年 3 月、呼吸不全で死亡、剖検で甲状腺に著明な色素沈着を認めた。甲状腺は著しい黒色調を呈し、濾胞上皮細胞の胞体

内に無数の褐色顆粒状色素を認めた。この色素は、鉄染色、PAS 染色、抗酸菌染色は陰性であるが、シュモール染色陽性、マッソンフォンタナ染色が陽性で漂白されたことより、メラニンまたはメラニン類似物質と考えられた。電顕では electron-dense body と residual body を認め、甲状腺組織よりミノサイクリンを検出した。

症例 2: 90 歳、女性、慢性尿路感染症および肺炎に対し、昭和 57 年 1 月より 1 年 6 か月間にミノサイクリン総量 14.9 g、および各種抗生剤の治療を受けた。昭和 58 年 7 月、心不全で死亡、剖検で甲状腺に著明な色素沈着を認め、症例 1 と同様な組織学的所見を示した。

考察: 動物実験 *in vitro* でヨード、過酸化水素、およびミノサイクリンの相互作用により黒色沈殿物を生じることなどから、黒色甲状腺とミノサイクリン投与の因果関係が強く示唆される。甲状腺機能に及ぼす影響については、今後検討すべき課題と思われる。

## 19. 血小板機能に及ぼす各種抗生物質の影響

——特に第 3 世代  $\beta$ -lactam 剤について——

吉岡 宗・飯田 夕・間瀬 勘史  
前原敬悟・岡本優子・安永幸二郎  
関西医科大学第一内科

(目的) 近年、抗生物質の副作用としての出血傾向が問題となっているが、特に第 3 世代セファロsporin 剤の血小板機能への影響の有無を検討した。

(方法) ヒト静脈よりクエン酸加採血し、1,100 rpm 8 分間遠心にて多血小板血漿を作製、*in vitro* にて第 3 世代抗生物質 (LMOX, CMX, CTX, CPZ, CZX, CTT) を終濃度 1,500  $\mu\text{g/ml}$ , 3,000  $\mu\text{g/ml}$  になるように添加、37°C 15 分間孵置し、その後に凝集惹起剤 (ADP, collagen) を加え血小板凝集能を測定した。また同様にして得られた試料で血小板表面陰性荷電量を測定し、なかでも LMOX, CZX に関しては全血法による血小板凝集能、ATP 放出能、平均血小板容積、フィブリノーゲン値について検討した。

(結果) 血小板凝集能は上記 6 剤とも濃度依存性に ADP 凝集、collagen 凝集の抑制傾向を認めた。血小板表面陰性荷電は抗生剤添加群では大きくなる傾向を認めることが多いもののほとんど変化しないものもあり一定の傾向ではなかった。LMOX, CZX では全血法による血小板凝集能でも、濃度依存性に抑制傾向を認めた。血小板 ATP 放出も抑制傾向にあった。平均血小板容積は抗生物質添加群では ADP 添加による容積変化が軽微であり、LMOX, CZX 高濃度ほど軽微であった。フィ

ブリノーゲン値には変化を認めなかった。以上の結果より第3世代β-ラクタム剤による血小板機能への影響は、抗生物質が血小板周囲環境に変化を与えるためではないかと考えられた。

## 20. 血液凝固・血小板・線溶系に対する Cefmenoxime (CMX) の影響についての検討

伊藤邦彦・早崎源基・野田克己

岐阜大学医学部産婦人科

小池 茂文・松本 興治

岐阜大学医学部第一外科

目的：チオメチルトetraゾール基を有するセフェム系抗生剤 CMX の出血傾向関連パラメーターに対する影響の有無を検討した。

対象および方法：出血性素因を有しない産婦人科領域の手術入院患者 52 名に、術当日より CMX 2g および 4g/日を分2にて7日間点滴静注し、投与前後のトロンボエラストグラム (r, k, ma 値), 凝固時間 (プロトロンビン時間 PT, トロンボテスト TT, ヘパプラスチンテスト HPT), 凝固因子定量値 (プロトロンビン, フィブリノーゲン), 出血時間 BT, 血小板数, 血小板凝集能 (凝集試薬: ADP, コラーゲン, エピネフリン), 線溶活性 (FDP, プラスミン値, ストレプトキナーゼ活性化プラスミン値) の変化を検討した。また CMX 4g/日にビタミン K<sub>2</sub> を併用 (術日に1回 30mg 点滴静注) した場合についても併せて検討した。

結果: CMX 投与は, 2g/日群ではいずれのパラメーターにも有意な変化はなく, 4g/日群では PT, TT, BT の軽微な延長がみられた。その他のパラメーターには有意な影響を与えなかった。凝固時間 (PT, TT) の軽微な延長はビタミン K<sub>2</sub> 併用群では認められなかった。

臨床的な出血傾向は全例においてみられなかった。

考察: CMX は血液凝固時間に若干の影響を与えることがあっても軽微であり, 出血傾向として特に問題となる程度ではないと考えられる。また, ビタミン K<sub>2</sub> 併用は1回の投与のみで凝固時間のわずかな変動をも防止するものと考えられた。

## 21. ヒト白血球機能からみた抗生物質の効果

——特に新しいセフェム系薬剤を中心として——

高島俊夫・田吹和雄・西村忠史

大阪医科大学小児科

抗生物質が白血球機能に及ぼす影響について検討した。*in vitro* 効果より *in vivo* 効果が優れている AC-1370, Cefbuperazon (CBPZ), Cefminox (CMNX) であらかじめ白血球を処理し, 完全に抗生剤を除去した後に白血球の取り込み能, 殺菌能を調べると, 取り込み能に関しては各薬剤間, 菌種間に差はなく, 薬剤無添加時と同時であった。取り込まれた菌の白血球内での生菌数の推移すなわち殺菌能をブ菌, 緑膿菌, 大腸菌, 肺炎桿菌で検討した場合, AC-1370 100 μg/ml 前処理白血球内生菌数の減少がみられ, 特に大腸菌でその傾向は著明であった。CBPZ, CMNX で前処理した場合は殺菌能の亢進はみられなかった。

白血球機能低下時を想定し, phenylbutazone で白血球機能を低下させた場合, 白血球内生菌数は正常白血球内生菌数に比べ多く, これら白血球をさらに AC-1370 で前処理した場合, 白血球内生菌数は AC-1370 無処理白血球内生菌数に比べ減少し, 白血球の殺菌能を亢進していることが示唆された。さらに NBT 還元能について各抗生物質で前処理した白血球で検討してみると, AC-1370 100 μg/ml で前処理した場合, 白血球の NBT 還元能は亢進し, simulation index で 1.30 であった。

実際に殺菌能が低下している ALL 患児の白血球を AC-1370 で前処理した場合, AC-1370 100 μg/ml 30分間の前処理で正常人白血球の殺菌能とほぼ同等になった。NBT 還元能もそれに平行した成績であった。

肝・腎機能正常の5歳男子に AC-1370 30mg/kg を30分点滴静注し, 終了後30分の白血球の殺菌能は点滴前の白血球の殺菌能に比べ優れていた。なお白血球採取時の血清濃度は 105.4 μg/ml であった。

## 22. 各種抗生剤のヒト多形核好中球内への移行に関する研究

—高速液体クロマトグラフィー  
(HPLC)を用いての検討—

古賀宏延・中里博子・長沢正夫  
渡辺謙一・福田義昭・田中 光  
朝長昭光・重野芳輝・藤田紀代  
鈴山洋司・山口憲三・斎藤 厚  
原 耕平

長崎大学医学部第二内科

小笠原正良  
同 薬剤部

われわれは10種類の抗生剤に関して、ヒト多形核好中球内への移行性を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて測定した。

ペニシリン系抗生剤のABPCとPIPC、それにセフェム系抗生剤のCEZとCZXは移行率が低く、0.5倍以下であった。

抗結核剤のRFPとINHはそれぞれ1.27倍、1.32倍の移行率であった。

マクロライド系抗生剤のLCMは2.65倍と良好な移行率を示し、同系統のCLDMは、10種類の抗生剤のなかでは最も優れた10倍以上の移行率であった。

新しい抗生剤のAC-1370とOFLXはそれぞれ1.18倍、8.10倍の移行率を示した。

またCLDMとRFPに関しては経時的な移行率の変化を測定した。CLDMは30分以内の培養時間では移行率は不変であったが、60分から120分にかけては低下がみられた。一方RFPのほうは、全経過を通じて移行率は不変であった。

CLDMの移行性は、死好中球細胞や4℃下での培養条件では著明に低下が認められた。また培養液のpHが酸性になるほど低下し、pH7.5以上では良好な移行率を示した。

今回われわれが行なった、HPLCを応用した抗生剤の食細胞内への移行の測定は、諸家にみられる放射性同位元素(RI)を用いた報告と、その成績はよく一致したために有用な方法であることが示唆された。

## 23. 呼吸器感染症における生体の防御機構の検討

—肺胞洗浄液を中心にして—

岡野昌彦・本田和徳・佐藤篤彦

浜松医科大学第二内科

本多淳郎  
静岡県立総合病院

山崎晃  
藤枝市立志太総合病院

岡野博一  
藤原総合病院

渡辺春充  
日赤浜松病院

岸本肇  
国療天竜病院

滝沢茂夫  
聖隷三方原病院

川勝純夫  
静岡労災病院

(目的)呼吸器感染症の生体防御能をCMXの投与前後で検討した。

(対象)急性肺炎14例、気管支拡張症4例、慢性気管支炎4例、汎細気管支炎7例。

(方法)治療前後の一般臨床検査、皮内反応、肺胞洗浄液を検討した。

(結果)臨床効果はやや有効2例、有効17例、著効10例であった。治療後の末梢血では、T cell, Albumin, WBC, PHAリンパ球刺激試験, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, CH<sub>50</sub>, Fibronectin, α<sub>1</sub>-antitrypsinが改善した。慢性気道感染症では、急性肺炎に比較して、γ-glb, IgG, IgA, α<sub>1</sub>-antitrypsin, T cellの増加と、IgM, Fibronectinの低下を認めた。病巣域のBALで、Albumin, IgG, IgM, IgA, α<sub>1</sub>-antitrypsin, Lysozymeの増加を認めたが、慢性気道感染症では、増加の程度が低かった。またMφのNBT還元能は全感染症とも高値を呈した。

(考案)呼吸器感染において細胞性免疫の低下と治療による回復、および肺局所での免疫グロブリンの増加を認めた。また慢性気道感染症と急性肺炎では、防御因子の反応に違いが認められた。しかし、各因子の関連や、抗生物質の免疫能力に及ぼす影響も含めて、さらに症例を積み重ね、詳細な検討が必要と思われた。

## 24. *H. influenzae* の *in vitro* における L-form への低濃度 ABPC による誘導および親株への復帰

高橋 淳・宍戸 春美  
渡辺貴和雄・松本 慶蔵  
長崎大学熱帯医学研究所内科

慢性気道感染症の患者においては、適切な化学療法にもかかわらず、*H. influenzae* 感染を繰り返すことが多い。この機序として本菌の L-form 化・親株への復帰が関与すると考え、すでに *in vitro* にて ABPC, 1,000 µg/ml を含む培地にて誘導可能なこと、また *B. catarrhalis* の培養ろ液により誘導が促進されることを報告した。今回私共は、臨床で達成可能な ABPC の喀痰中濃度である 0.39 µg/ml にて本菌の L-form への誘導・親株への復帰を試み、新知見が得られたので報告する。

(方法) 喀痰より  $10^7$ /ml 以上に分離された呼吸器病原性明確な *H. influenzae* 35 株を供試菌株とした。L-form 誘導培地としては、NaCl を浸透圧調整剤とする BHI broth に ABPC 0.39 µg/ml (臨床分離 *H. influenzae* に対する MIC の中央値、ABPC の喀痰中濃度: 0.41 µg/ml, 15 例の幾何平均値) に加えた broth を用いた。また、*B. cata.*, *α-Streptococcus* の各培養ろ液を添加した同 broth にても同時実験を行なった。継代・復帰に関しては、すでに報告した方法に従った。

(成績) 培養ろ液無添加 (コントロール) の場合、L-form 誘導・復帰の可能な菌株は、35 株中 12 株 (34.3%)、*α-Strepto.*, *B. cata.* 培養ろ液を添加した場合は、それぞれ 17 株 (48.5%)、20 株 (57.1%) であった。

(考察) 0.39 µg/ml という臨床で達成可能な ABPC の喀痰中濃度にて本菌の L-form への誘導が比較的高い頻度 (ABPC 1,000 µg/ml の場合には 7.3% であった) にて起こることは、*H. influenzae* 繰り返し感染上、重要な意義を有すると考えられる。

## 25. 呼吸器感染症における β-lactamase 産生 *H. influenzae* の臨床的検討

日野二郎・中川義久・渡辺正俊  
中浜 力・二木芳人・副島林造  
川崎医科大学呼吸器内科

黒川 幸徳  
同 中央検査部細菌室

(目的) *H. influenzae* は慢性呼吸器感染症において重要な起因菌であり、特に β-lactamase 産生の有無を知

ることは、治療薬選択のうえでも重要であると考えられる。このため、当院における 1981 年から 1984 年度までの一定調査期間中に分離された *H. influenzae* の β-lactamase 陽性率、ならびに主に 1984 年度外来症例についての経口化学療法治療成績と、分離 *H. influenzae* の MIC 値について検討を行なった。

(方法) β-lactamase 検出には oxoid disc を用いた。MIC 測定は日本化学療法学会に準じ  $10^6$  cells/ml にて行ない、薬剤は ABPC・FK 027・DL 8280 を用いた。

(結果) β-lactamase 陽性率は、1981 年 9.6%、1982 年 15.6%、1983 年 17.0%、1984 年 14.9% と、1982 年以降約 15% と横ばい状態であった。1984 年度 *H. influenzae* 分離症例 187 例中、ABPC 感受性 2(+) 以下の株について oxoid disc を用い、β-lactamase 産生株と確認されたものは 28 株であり、ABPC 感受性 2(+) 以下のものと β-lactamase 産生の有無の間に良好な相関が認められた。外来症例 81 例中 12 例が β-lactamase 陽性であったが、これらに対する各種経口薬剤の有効性は、特にペニシリン系抗生剤では、β-lactamase 陽性群 28.6%、陰性群 77.3% と明らかな差を認めたが、キノロン系合成抗菌剤では β-lactamase 陽性群・陰性群とも優れた治療効果を示した。また分離 *H. influenzae* の MIC 値は FK 027, DL 8280 において、β-lactamase 陽性群・陰性群とも 0.1 µg/ml であり、ABPC は β-lactamase 陰性群では 0.78 µg/ml にピークを示し、陽性群では 100 µg/ml 以上の高度耐性菌も多数認められた。以上 *H. influenzae* における β-lactamase の有無は、治療を左右する重要な因子と考えられた。

## 26. いわゆる末期肺炎の剖検例での検討

望月吉郎・田中栄作・藤本憲弘  
田口善夫・郡 義明・種田和清  
岩田猛邦

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

上田善道・小橋陽一郎・市島国雄  
同 病理

(目的) いわゆる end-stage に発症する肺炎は重篤で死に至る頻度が高い。我々は末期肺炎検索のため、剖検時中等度以上の肺炎の存在した症例の基礎疾患・治療経過・起炎菌・剖検肺よりの培養菌等の検討を行なった。

(方法) 本院での昭和 53 年～58 年までの 6 年間の剖検例のうち、比較的広汎な肺炎のみられた 174 例を検討した。

(結果) 174 例の基礎疾患は呼吸器疾患 60 例 (肺癌 47・肺腺維症 4)、消化器疾患 37 例 (胃癌 17・肝胆道癌

8), 血液疾患 30 例(白血病 17, 骨髄腫 7) などであった。剖検肺よりの病原体検索は 104 例に陽性であった。*Klebsiella* 36 株, *Ps. aeruginosa* 33 株, *E. coli* 17 株の順にみられ, グラム陰性桿菌が大半を占めていた。

起炎菌検索をしたものは 57 例であり, うち 50 例で一応起炎菌を決定し, それに合わせて抗生剤投与を行なっている。この 50 例中剖検肺で菌陽性であったものは 38 例である。うち 14 例で起炎菌と剖検肺よりの菌とが同一であった。19 例に菌交代がみられた。

(考案) 1) 起炎菌を決定し, 対応抗生剤を投与しながら剖検時に菌が残存する例があり, 全身状態の改善を企んだ強力な治療が必要である。

2) 菌検査を頻回に施行し, 菌交代を早めに知る必要がある。

3) 肺炎症状は軽いのに死亡時高度な肺炎を生じていることもあり, 注意深い観察が必要である。

## 27. 細菌性肺炎を対象とした Lenampicillin (KBT-1585) と Bacampicillin の薬効比較試験成績

KBT-1585 肺炎比較試験研究班

代表 三木文雄(多根病院内科)

細菌性肺炎に対する Lenampicillin (LAPC) の有効性と安全性を, BAPC を対照薬剤として, 全国 41 機関とその関連施設において, 二重盲検法により比較検討した。

肺炎の存在明確な 16 歳以上の患者を対象とし, LAPC 錠または BAPC 錠(ともに 1 錠中 ABPC として 250 mg 含有)を 1 回 1 錠宛 1 日 4 回(毎食後と就寝前), 原則として 14 日間経口投与した。

投薬全症例 209 例(LAPC 100, BAPC 109)中, 187 例(LAPC 91, BAPC 96)について有効性の解析を実施した。このうち, プロトコール適合の細菌性肺炎・肺炎膿症 136 例(LAPC 61, BAPC 75)では, LAPC 群に膿性痰喀出例が有意に多数存在した以外, 患者背景因子に関して両薬剤群間に有意差はなく, 小委員会判定有効率は LAPC 群 86.9%, BAPC 群 86.7% を示し, 採用全症例での有効率は LAPC 群 80.2%, BAPC 群 85.4% で, いずれも両薬剤群間に有意差を認めなかった。

細菌学的効果に関して両薬剤群間に有意差を認めず, 症状改善率に関して, CRP の 3 日後の改善率は LAPC 群が有意に高い成績が認められた。

副作用解析対象例中, 何らかの副作用が出現した症例は, LAPC 群 97 例中 4 例, BAPC 群 102 例中 8 例, 臨床検査値異常化は, LAPC 群 93 例中 18 例, BAPC

群 100 例中 22 例に認められ, いずれも両薬剤群間に有意差を認めなかった。

小委員会において, 極めて有用および有用と判定された有用率は, LAPC 群 80.2%, BAPC 群 79.2% で, 両薬剤群間に有意差を認めず, 主治医判定の臨床効果, 有用性についても, 両薬剤群間に有意差を認めなかった。

以上の成績より, LAPC は細菌性肺炎の治療において, BAPC と同様に, 臨床的に高い有用性をもつ抗菌薬であると考えられる。

## 28. 呼吸器感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone と Cefotaxime との薬効比較試験成績

SB・X 呼吸器感染症比較試験研究班

代表 原 耕平(長崎大学第二内科)

新しい  $\beta$ -lactamase 阻害剤 Sulbactam に Cefoperazone を 1:1 の比率で配合した Sulbactam/Cefoperazone の呼吸器感染症に対する有効性と安全性を客観的に評価する目的で, Cefotaxime を対照薬とし, 全国 64 機関による well controlled study を行なった。肺実質感染症と慢性気道感染症の入院患者を対象とし, 1 vial 中に配合剤として 1 g を含有する群 ( $S_2$  群) と 2 g を含有する製剤 ( $S_4$  群), および CTX 1 g の製剤 ( $C_2$  群) を 1 回 1 vial, 1 日 2 回, 14 日間点滴静注した。

総投与症例 388 例のうち, 小委員会では 333 例が効果判定の対象となり, 副作用は 368 例について検討された。主治医判定では, コントローラーによる規約違反の 47 例を除いた 341 例について臨床効果が評価され, 副作用は 367 例について検討された。患者の背景因子は 3 群間に有意差はなかった。

臨床効果は, 小委員会で判定された場合,  $S_2$  群 86.1%,  $S_4$  群 77.3%,  $C_2$  群 78.7% を示し, 3 群間に有意差は認められず, 細菌学的効果も  $S_2$  群 84.2%,  $S_4$  群 81.4%,  $C_2$  群 85.3% の消失率で, 3 群間に有意の差は認められなかった。副作用の発現は,  $S_2$  群 8.8%,  $S_4$  群 7.2%,  $C_2$  群で 4.2% となり, 3 群間に有意の差は認められなかったが, 臨床検査値異常の発現例では, 白血球減少で  $S_4$  群は  $S_2$  群や  $C_2$  群に比べ, また S-GOT 上昇では  $S_2$  群が  $C_2$  群に比べ, 有意に多くみられた。有用性については,  $S_2$  群 78.2%,  $S_4$  群 72.3%,  $C_2$  群 77.1% で, 各薬剤投与群間に有意の差は認められなかった。主治医判定による臨床効果, 副作用, 臨床検査値, 有用性についても検討した結果, いずれにおいても 3 群間に有意の差は認められなかった。

29. 呼吸器感染症に対する AC-1370 と  
Cefoperazone の二重盲検法による  
薬効比較試験

副島林造・松島敏春・二木芳人  
川根博司・川西正泰・安達倫文  
渡辺正俊・日野二郎

川崎医科大学呼吸器内科

斎藤 玲・中山一朗・富沢磨須美  
北海道大学第二内科および協力施設

長濱文雄・小六哲司・平賀 洋明  
中里 堯・渡辺信夫・斎藤 俊平  
鈴木克男・黒田練介・下村寿太郎  
西原久司

国立札幌病院呼吸器科および協力施設

武部 和夫・遠藤勝実・相楽 衛男  
増田 光男・村上誠一・佐々木和雄  
貴田岡正史・渡部 肇・前田 俊一  
山口 典男・奥島敏美

弘前大学第三内科および協力施設

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

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

伊藤 亜司  
竹田総合病院呼吸器科

武田 元  
新潟大学第二内科

山作房之輔・鈴木 康稔  
水原郷病院内科

関根 理・薄田 芳丸  
青木 信樹・湯浅 保子  
信楽園病院内科

勝 正孝・河合美枝子・東 冬彦  
国立霞ヶ浦病院内科および協力施設

上田 泰  
東京慈恵会医科大学

嶋田甚五郎・斎藤 篤・宮原 正  
東京慈恵会医科大学第二内科

池本 秀雄・渡辺 一功  
順天堂大学内科

小林 宏行・河野 浩太  
押谷 浩・武田 博明  
杏林大学第一内科

故 中川圭一・渡辺健太郎・小山 優  
飯島 福生・伊藤 勝仁  
東京共済病院内科

真下啓明・山根至二・鞆飼徹朗  
東京厚生年金病院内科

谷本 普一・中田紘一郎・中森祥隆  
蝶名林直彦・中谷 龍王・吉村邦彦  
虎の門病院呼吸器科

可部順三郎・石橋弘義・佐野靖之  
国立病院医療センター呼吸器科

藤森一平・小林芳夫・美田誠二  
川崎市立川崎病院内科

深谷 一太  
横浜通信病院内科

大久保隆男・伊藤 章  
栗原 牧夫・山部快太郎

横浜市立大学第一内科および協力施設

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

滝上 正  
横浜船員保険病院内科

小田切繁樹・池田大忠・鈴木 周雄  
室橋 光宇・金子 保・能勢圭之助  
神奈川県立長浜病院呼吸器科

佐竹 辰夫・高木健三・山川育夫  
鈴木隆二郎・今井昌利・井上廣治  
石川 裕・堀場通明・松本修一  
田野 正夫・横山繁樹・橋本雅能  
名古屋大学第二内科および協力施設

加藤政仁・武内俊彦・花木英和  
南条邦夫・山本俊幸  
名古屋市立大学第一内科および協力施設

澤田 博義・内野 治人  
京都大学第一内科

中西通泰・倉沢卓也・白川太郎  
稲葉宜雄・内平文章・鍵岡 朗  
網谷良一・望月吉郎・柴田安宅

京都大学結核胸部疾患研究所第一内科および協力施設

岡本優子・前原敬悟・飯田 夕  
上田良弘・大久保晃

関西医科大学第一内科

三 木 文 雄

多根病院内科

高松 健次・宮本 修

和泉市立病院内科

栗村 統・増田忠司・福原弘文

国立呉病院内科

螺良英郎・田村正和・中川 勝

徳島大学第三内科

澤江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄

九州大学第一内科

原 耕平・斎藤 厚・山口恵三

鈴山洋司・重野 芳輝・池辺 璋

小江俊行・堤 恒雄・岩崎博圓

渡辺講一・籠手田恒敏・石崎 驍

長崎大学第二内科および協力施設

松本慶蔵・宇塚 良夫・力富直人

原田知行・宇都宮嘉明・小野哲郎

長崎大学熱帯医学研究所内科

糸賀 敬・那須 勝・田代隆良

後藤 純・後藤陽一郎

大分医科大学第二内科

荒木 淑郎・安藤 正幸

杉本 峯晴・菅 守隆

熊本大学第一内科

小張 一峰・中富 昌夫・金城勇徳

大宜見辰雄・伊良部勇栄・大城盛夫

仲宗根恵俊

琉球大学第一内科および協力施設

目的: AC-1370 の呼吸器感染症に対する臨床効果と安全性を Cefoperazone (CPZ) を対照とした二重盲検法により比較検討した。

方法: 慢性呼吸器感染症, 細菌性肺炎, 肺化膿症を対

象とし, 両薬剤とも 1 日 1g×2 回, 原則として 14 日間点滴静注した。

成績: 1) 全投与症例は 281 例 (AC-1370 群 142 例, CPZ 群 139 例) であるが, 委員会による臨床効果判定対象例は 251 例 (AC-1370 群 123 例, CPZ 群 128 例) であった。これらの背景因子等には, 全症例あるいは各疾患群において, 性別, 投与前抗菌剤の有無, 基礎疾患・合併症の有無, 喀痰性状において差が認められたものがあつたが, ロジスティック回帰分析を行なった結果, 効果判定には影響を及ぼさないものと判断された。

2) 委員会判定による臨床効果は, 全症例では AC-1370 群 69.9%, CPZ 群 67.2% の有効率であり, 両薬剤群間に有意の差は認められなかった。一方, 主治医による効果判定では AC-1370 群 75.0%, CPZ 群 66.7% の有効率を示し, AC-1370 群が優れる傾向を示した。

3) 委員会判定による肺炎・肺化膿症に対する臨床効果では両薬剤群間に有意の差は認められなかったが, 中等症の肺炎・肺化膿症群の有効率においてのみ, AC-1370 群が CPZ 群より優れる傾向を示した。

4) 起炎菌別臨床効果は全体では両薬剤群間に有意の差は認められなかったが, グラム陰性菌単独感染例, *P. aeruginosa* 単独感染例では AC-1370 群が優れる傾向を示した。しかし, 菌消失率では両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

5) 副作用, 臨床検査値異常の発現率では両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

6) 有用性は, 委員会判定では AC-1370 群で 64.8%, CPZ 群で 65.6%, 主治医判定では AC-1370 群で 71.8%, CPZ 群で 69.2% に認められており, いずれの判定においても両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

以上により, AC-1370 は呼吸器感染症に対して有用な薬剤であることが示された。

### 30. 呼吸器感染症に対する Cefminox (MT-141) と Cefotaxime の薬効比較試験成績

MT-141 呼吸器感染症比較試験研究班

代表 三木文雄 (多根病院内科)

呼吸器感染症に対する Cefminox (CMNX) の有効性と安全性を CTX を対照薬剤として, well controlled study により, 全国 40 機関とその協力施設において比較検討した。

感染症状明確な 15 歳以上の慢性呼吸器感染症, 肺炎, 肺化膿症患者を対象とし, CMNX または CTX を 1 回 1g 宛 1 日 2 回, 原則として 14 日間点滴静注した。

投薬総症例 260 例 (CMNX 126, CTX 134) 中、有効性解析対象 218 例 (CMNX 108, CTX 110) では、男子と体重の重い患者が CTX 群に有意に多数存在した以外、患者背景因子に関して両薬剤群間に有意の偏りを認めず、小委員会判定臨床効果は、CMNX 群 76.6%、CTX 群 67.0% の有効率で、両薬剤群間に有意差を認めなかった。

除菌率は CMNX 群 91.5%、CTX 群 80.8% で、両薬剤群間に有意差はなく、肺炎・肺化膿症症例での CRP の 3 日後の改善率、慢性気道感染症症例での赤沈値の 14 日後の改善率は、ともに CMNX が有意にすぐれる成績を認めた。

副作用解析対象例中、何らかの副作用の認められた症

例は、CMNX 群 121 例中 6 例、CTX 群 122 例中 9 例で、両薬剤群間に有意差を認めなかった。一方、臨床検査値異常化は、CMNX 群 116 例中 26 例に対して、CTX 群 116 例中 42 例と多く、特に、好酸球増多が CMNX 群 6 例に対して CTX 群 16 例と多数認められ、両薬剤群間に有意差が認められた。

小委員会判定有用性は、CMNX 群 111 例中、極めて有用 61、有用 20、やや有用 11、有用性なし 19、CTX 群 110 例中極めて有用 43、有用 27、やや有用 16、有用性なし 24 で、両薬剤群間に有意差が認められた。

以上の成績より、CMNX は呼吸器感染症の治療において、CTX より有意に優れた臨床的有用性をもつ薬剤であると考えられる。