

(5.2%) 手術なし 49 例中 5 例 (10.2%) に尿感染があり、合計で 7.3% の尿感染があり、持続洗浄の有無で尿感染率に差がなかった。一方抗菌薬投与の 407 例中経尿道手術を受けた 222 例では 16 例 (7.2%)、その他の手術 154 例では 8 例 (5.2%)、手術なしの 31 例では 2 例 (6.5%) で合計すると 6.4% に尿感染を認めた。

抗菌薬の投与を受けなかった 96 例では経尿道の手術を行った 57 例中 7 例 (12.3%)、手術をしていない 39 例では 6 例 (15.4%) の計 13.3% に尿感染を認め、抗菌薬投与群より尿感染率が高かった。

そこで抗菌薬投与だけの群と持続洗浄を併用した群で尿感染率を留置期間別にみたが、各々 1~3 日留置で 3.8%、3.6%、4~5 日留置で 8.9%、8.2%、6~7 日留置で 11.5%、10.5%、8~14 日で 18.3%、18.6% の尿感染率で両者に差がなく留置期間が長くなる程尿感染率が高くなった。

カテーテル抜去後の検出細菌について調べてみると、抗菌薬投与の有無にかかわらず、留置 5 日目までは *E. faecalis*、*S. epidermidis*、*S. aureus* などのグラム陽性細菌が多く、6~7 日留置ではほぼ半数がグラム陰性桿菌となり、8~14 日ではグラム陰性桿菌が多くなった。これは今回調べた症例のほとんどが、第 3 世代セフェムや CAZ、AZT などのグラム陰性桿菌に強力な抗菌力を示すものの、グラム陽性球菌にそれほど抗菌力を示さない薬剤が使用されたためと考えられる。

短期留置カテーテルでの尿感染予防は基本的には閉鎖導尿とシステムをできる限り維持し、できるだけ早くカテーテルを抜去することにつぎ。さらに尿感染を防ぐ必要がある場合にはグラム陽性菌にもある程度抗菌力のある抗菌薬を全身投与すべきであろうと考えられた。しかしながら、尿感染を起こすことのリスクと抗菌薬のコスト、副作用、耐性菌の問題を考えると、case by case で考えるべき問題であると考えられる。

追加発言：慢性気道感染の局所的化学療法

小田 切 繁 樹

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

慢性気道感染は気道の器質的変化を基盤として容易に感染を反復し、漸次線維化が進展する。これは、全身的化学療法では病巣部の有効な薬剤濃度が得られ難い大きな要因となり、ここに、高い薬剤病巣濃度の得られる局所的化学療法の存在意義がある。

本感染における局所的化学療法には、気管内注入法

(I 法)、メトラゾンデ法 (II 法)、気管支ファイバースコピイー法 (III 法)、ネプライザー法 (IV 法) の 4 法があり、I 法は気管支拡張症 (限局性、広範性)、II・III 法は限局性病変 (限局性気管支拡張症)、IV 法は広範性病変 (慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、広範性気管支拡張症) がそれぞれ対象となる。

各法を略述すれば、I 法は輪状甲状軟骨間を注射針 (ディスポ、21 または 18 ゲージ) で穿刺し病巣部が最下部になる体位下で、II 法は TV 透視下でメトラゾンデを病巣気管支に Wedge 下で、III 法は気管支ファイバースコピイー直視下で病巣気管支に、それぞれ、抗生剤溶液 (PCs・CEPs・IPM 0.125~1.0 g、AGs 50~100 mg を、蒸留水・生食 8~50 ml に溶解したもの) を注入する。IV 法は同様な抗生剤溶液に気管支拡張剤溶液を加えて超音波ネプライザーで吸入する。

局所療法は喀痰の粘稠性が低下するため気道のクリーニングが容易となる共通の利点があるが、反面、投与方法からして粘膜炎には奏効し難い欠点もある。したがって、症例によっては本療法に全身的化療をあわせて行うことも必要となる。

各法には、このほかそれぞれに長所、短所がある。しかしながら、一感染の治療には、いずれの方法でも相当回数が反復施行されるため、簡便性が強く要求される。

この点より、限局性病変 (気管支拡張症) に対しては、3 法の中では I 法が最適であろう。

本 I 法は、この簡便性に加え、①口腔内常在細菌に汚染されない気管痰の採取より、原因菌の決定が容易となる、②外来下の実施可能より、入院治療の一部を外来治療に置き換え得る、③気道のクリーニング力は 4 法の中では最も強く、気道狭窄感の消失が得られやすい、などのすぐれた利点がある。

IV 法は、1 日 4 回と施行回数多いが、手技は極めて簡単であり、広範性病変のうち慢性気管支炎とびまん性汎細気管支炎に対しては独壇場である。

以上、全身的化学療法が奏効し難い慢性気道感染症例には、高い薬剤病巣濃度の得られる局所療法は試すべき 1 法とである。

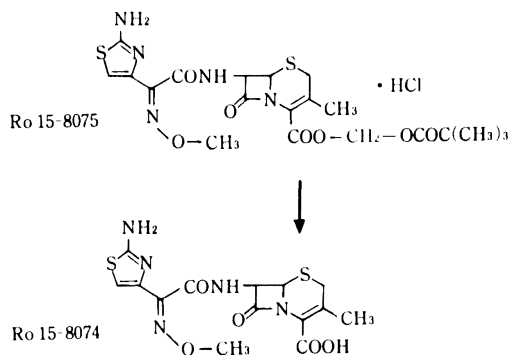
新薬シンポジウム

1) 司会にあたって

小林 宏 行

杏林大学医学部第一内科

Ro 15-8075 (cefetamet pivoxil) は図のごとく、7 ACA の 2 位カルボキシル基にピバロイルオキシメチ



ルをエステル結合することにより経口吸収を可能にした新セフェム系経口抗生剤であり、経口投与後、腸管壁エステラーゼにより脱エステル化され、抗菌活性を有する Ro 15-8074 (cefetamet) に代謝される pro-drug である。

活性体 Ro 15-8074 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範なスペクトラムを有し、特にグラム陰性菌に優れた抗菌力を有する薬剤である。

本剤は 1984 年より基礎的検討が行われ、1987 年より全国規模の研究会を組織し、基礎的ならびに臨床的研究が進められてきた。

2) 抗菌力

西野 武志

京都薬科大学微生物学教室

Ro 15-8075 (cefetamet pivoxil) はオキシム型経口用セファロsporin 系抗生物質で、Ro 15-8074 (cefetamet) の 2 位カルボキシル基にピバロイルオキシメチルをエステル結合することにより経口吸収を可能にした pro-drug である。したがって本剤は生体内では速かに Ro 15-8074 に代謝され、抗菌活性を発揮する。ロシュ社では 3 位および 7 位の側鎖を種々の置換基で修飾し、最終的には経口投与と皮下投与で治療効果に差がなく優れた効果を示す Ro 15-8075 を選択した。

Ro 15-8074 の *in vitro* および Ro 15-8075 の *in vivo* 抗菌力について主として amoxicillin (AMPC), ampicillin (ABPC), cefalexin (CEX), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM または CXM-AM) cefixime (CFIX), ceftam (CFTM または CFTM-PI) および R-3746 (または CS-807) を比較薬として用いて検討された。

Ro 15-8074 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌群に対して幅広い抗菌スペクトラムを有していた。グラム陽性菌に対する抗菌力は CFIX と同様で *S. aureus*, CNS, *E. faecalis* に対する抗菌力は弱いが、*S. pyogenes* や *S. pneumoniae* などの *Streptococcus* spp. には良好な感受性を示した。

グラム陰性菌に対しては CFIX, CFTM および R-3746 と同様の非常に優れた抗菌力を示した。すなわち *P. aeruginosa* には抗菌力を示さなかったが *N. gonorrhoeae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *M. morganii*, *Providencia* spp. などのグラム陰性菌に対して AMPC, CCL, CXM に比べ優れた抗菌力を示した。同じ *Pseudomonas* 属でも *P. cepacia* に良好な抗菌力を示したのは注目される。また嫌気性の *B. fragilis* に対しては他の第 3 世代のセフェムと同様の抗菌力を示した。

本剤は好気性菌および嫌気性菌の産生するペニシリナーゼ、セファロsporin ナーゼ、オキシイミノセファロsporin ナーゼなどの各種 β -ラクタマーゼに極めて安定であり、その作用も殺菌的であった。

位相差顕微鏡下での *E. coli* および *S. marcescens* に対する Ro15-8074 の作用を観察すると、MIC 近辺の濃度で filament が形成され、作用時間の経過とともに spheroplast 形成や溶菌をおこす濃度域が広がった。これらの菌種の PBP について検討したところ、本剤は形態変化と一致して PBP の 3 に良好な親和性を示し、次いで 1 A, 1 Bs の順であった。

マウス実験的腹腔内感染症に対する Ro 15-8075 の治療効果は、*in vitro* 抗菌力に比例して *S. aureus* に対しては良好な効果を示さなかったが、*S. pyogenes* に対しては CCL や CFIX よりも優れ、CXM-AX とほぼ同様であった。*E. coli* や *K. pneumoniae* に対しては CCL よりも優れ、CFIX とほぼ同等の治療効果を示した。また肺や尿路感染などの局所感染症に対しても本剤は CCL よりも優れた治療効果を示した。

Ro 15-8074 は CFIX と同様 *E. coli* に対して血清補体および M ϕ との協力的殺菌作用が見られ、マウスに経口投与した時の血清、肺および腎内濃度は CFIX よりも高く、持続的であった。

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

Ro 15-8075 (cefetamet pivoxil) の吸収・分布・代謝・排泄について 12 研究機関の成績をまとめた。

本剤は, pro-drug の形をしており, その活性型は Ro 15-8074 (cefetamet) である。薬剤濃度は, Ro 15-8074 として bioassay 法あるいは HPLC 法で測定されている。本剤の剤型は, エステル型で 250 mg の錠剤であるので, 活性力価は 194 mg である。用量比較試験は, 食後単回投与で 250 mg, 500 mg, 1,000 mg の 3 群で行った。結果は, C_{max} はそれぞれ 3.74, 5.80, 7.10 $\mu\text{g/ml}$ と用量相関を認めた。 T_{max} は 2.6~3.9 時間であった。 $T_{1/2}$ は 1.60, 1.74 時間, 1,000 mg の場合は 2.30 時間とやや長くなっていた。AUC は 21.6, 36.5, 59.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と用量相関を認めた。尿中排泄は 12 時間までに 50~60 % が排泄された。

食事の影響について健常成人で 500 mg 単回投与とクロスオーバーでの検討では, 空腹時投与の C_{max} は 4.83 $\mu\text{g/ml}$, 食後投与が 5.80 $\mu\text{g/ml}$ で, AUC はそれぞれ 27.8 と 36.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。尿中排泄は空腹時に 50 %, 食後で 60 % であった。これらの成績は, 本剤は食後投与の方が空腹時投与より良い吸収を示すものであり, 食後投与が推奨される。

他剤との比較は, cefixime (CFIX) で行った。Ro 15-8075 は pro-drug の形で, CFIX はこのものが活性を持つ形で若干比較の上で問題となるが, Ro 15-8075 (Ro 15-8074 として 194 mg 力価) 250 mg と CFIX 200 mg で行った。 C_{max} は 2.94 と 2.40 $\mu\text{g/ml}$, T_{max} は 3.2 と 4.3 時間, $T_{1/2}$ は 1.96 と 2.06 時間で, AUC は 21.3 と 18.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。尿中排泄率は 24 時間で約 60 % と約 25 % であった。本剤の方がよい吸収を示す結果であった。

本剤はプロベネシドにより影響を受け, そのため腎からの排泄機序で尿管分泌の関与が考えられた。

連続投与は 500 mg 1 日 3 回, 7 日間連続投与を行い, その間に蓄積傾向は認められず, 尿中排泄率も差はなかった。

高齢者における検討では, 平均年齢 81 歳と健常人を比べると, 血中濃度は持続し, 尿中排泄が少ないという結果であった。

腎機能障害患者の検討でも同様に血中濃度は持続傾向を示しており, T_{max} は障害の程度に応じて長くな

り, かつ $T_{1/2}$ も長く, AUC は低くなり, 尿中排泄率は低下した。

高齢者, 腎機能障害患者では本剤も他の β -ラクタム剤と同様の傾向を示した。

組織および体液中移行については, 喀痰中移行は, 血清濃度に比較して 3~9 % であった。抜歯創濃度は多数例行い, 最高が 14.83 $\mu\text{g/ml}$ で, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 42 % 程度と約半数が MIC_{90} を越える成績を示した。女性性器内移行は, 各組織で血中濃度に比較して, 250 mg 投与で 30~50 %, 500 mg 投与で 40~60 % 程度の成績を示した。

代謝では, 本剤は pro-drug であり, 経口投与後腸管内の nonspecific esterase により, 活性型の Ro 15-8074 になるという代謝経路があるが, これは本剤の目的であり, この活性型については尿のバイオオートグラフィーで代謝物は認められなかった。血漿蛋白結合率はヒトで 23.2 % であった。

本剤は良好な吸収を示し, 特に食後でその傾向は強く C_{max} は高く, $T_{1/2}$ も比較的長い結果であった。体内分布もよく 1 日 2 回投与の可能性が示唆される薬剤である。

4) 臨床—内科

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

全国 34 機関およびその関連施設の協力を得て, 新経口セファロsporin 剤 Ro 15-8075 (cefetamet pivoxil) の内科領域感染症に対する臨床的検討を行った。一般臨床試験総症例 417 例中有効性評価対象例は 397 例であり, そのうち呼吸器感染症が 360 例 (90.7 %) と多数を占めた。本剤の投与量は 1 回 250 mg および 500 mg の 1 日 2 回投与が全体の 94.7 % であり, これはさきに発表のあった体内動態成績でも明らかにされたように, 本剤は 1 日 2 回投与でも十分に効果が期待し得ることが試験実施担当医に受け入れられた結果と考えられる。

臨床効果は呼吸器感染症では有効率 83.3 % (300/360), 尿路感染症で 91.2 % (31/34), 菌血症等その他の感染症で 66.7 % (2/3) であった。疾患別臨床効果を 1 日投与量別にみると, 急性気道感染症では 500 mg, 1,000 mg 投与の有効率はそれぞれ 92.6 % (50/54), 91.4 % (32/35) と両投与量とも高い有効率が得られた。一方, 肺実質感染症ではそれぞれ 71.4 % (10/14), 93.2 % (68/73), また慢性気道感染症ではそれ

ぞれ71.9% (46/64), 80.4% (82/102)と1日500 mg投与より1,000 mg投与の有効率が高い成績であった。

細菌学的効果は本剤の抗菌スペクトラムを良く反映した成績であり、グラム陽性菌では69.2%, グラム陰性菌では79.8%の消失率であったが、単独菌感染における *S. aureus* の消失率は61.1%, また *P. aeruginosa* は14株分離されたが消失した例はなかった。

慢性気管支炎の急性増悪症に対象疾患を限定した用量設定試験を投与量1日500 mg・分2, 750 mg・分3, 1,000 mg・分2の3群にて実施した。症例数はそれぞれ36, 37, 39例であった。判定委員会による各群の臨床効果は500 mg群61.7%, 750 mg群67.6%, 1,000 mg群72.7%と1,000 mg群が優れる成績であった。細菌学的効果は500 mg群81.2%, 750 mg群78.6%, 1,000 mg群66.6%の消失率で500 mg群が優れていたが、*S. aureus*, *P. aeruginosa* を除いて集計するとそれぞれ85%, 83%, 88%と1,000 mg群が高い消失率を示した。また副作用には各群間に有意差は認められなかった。

以上の一般臨床試験および臨床用量設定試験より本剤 Ro15-8075 は呼吸器感染症に対し臨床上有用な薬剤であり、投与量は500 mg/日・分2よりも1,000 mg/日・分2が至適投与量であることが示唆された。なお、急性気道感染症に対しては500 mg/日・分2でも十分な有効性が得られるものと考えられた。

5) 臨床—外科系

大森 弘 之

岡山大学医学部泌尿器科

泌尿器科, 産婦人科, 外科, 耳鼻咽喉科, 歯科口腔外科の全国38研究協力機関で検討された960例のうち, 54例が除外され906例が解析対象となった。

泌尿器科領域では解析対象症例446例であり, このうち280例についてはUTI薬効評価基準で評価した。

1日投与量は単純性尿路感染症では500 mg・分2が主(85%, 129/152)であり, 複雑性尿路感染症では1,000 mg・分2が主たる(73%, 174/240)投与量であった。投与量別の主治医判定による有効率は, 単純性尿路感染症で500 mg/日96.1% (124/129), 1,000 mg/日94.4% (17/18), 複雑性尿路感染症で500 mg/日48.9% (23/47), 1,000 mg/日59.8% (104/174)であった。一方, UTI薬効評価基準合致例においては, 単純性尿路感染症で500 mg/日, 1,000 mg/日

いずれも100%, 複雑性尿路感染症で500 mg/日51.7% (15/29), 1,000 mg/日65.5% (93/142)で主治医判定とはほぼ同様の成績であった。また分離菌別細菌学的効果では, 単純性で97.2% (105/108), 複雑性では69.6% (156/224)の消失率を示した。このうちグラム陰性菌の消失率がそれぞれ98.9%, 74.0%とグラム陽性菌より高かった。

複雑性尿路感染症に対する臨床用量検討試験はカテーテル留置, 前立腺術後1か月以内, 緑膿菌・真菌が起炎菌である症例は除外し, Ro15-8075 (cefetamet pivoxil) 500 mg/日・分2, 1,000 mg/日分2, cefaclor (CCL) 1,500 mg/日・分3, 7日間連日投与の3群間でUTI薬効評価基準に準拠し比較検討した。投与症例はそれぞれ53, 51, 50例でこのうち4例が除外され, それぞれ52, 51, 47例が解析対象となった。

7日目の有効率はRo15-8075 500 mg群64%, 1,000 mg群67%, CCL 1,500 mg群72%であり3群間に有意な差は認められなかった。

分離菌別細菌学的効果はRo15-8075, 500 mgで78.7% (37/47), 1,000 mgで85.5% (47/55), CCL 1,500 mgで94.9% (37/39)の消失率を示した。副作用の発現率はそれぞれ1.9% (1/52), 2.0% (1/51), 2.1% (1/47)で, 臨床検査値異常は10.5% (4/38), 2.9% (1/34), 7.1% (2/28)であり, いずれも有意な差は認められなかった。

複雑性尿路感染症に対する二重盲検比較試験は cefixime (CFIX) を対照薬としカテーテル留置, 前立腺術後1か月以内, *Pseudomonas* 属・真菌が起炎菌である症例は除外し, Ro 15-8075の投与量は1,000 mg/日・分2, CFIXは400 mg/日・分2にてUTI薬効評価基準に準拠し比較検討した。投与症例はそれぞれ128, 133例でこのうち4例が除外され, それぞれ127, 130例が解析対象となった。有効率はRo15-8075群72%, CFIX群75%であり, 両群間に有意な差は認められなかった。

分離菌別細菌学的効果の合計ではRo15-8075群で77.5% (100/129), CFIX群で82.2% (97/118)の消失率を示した。

副作用の発現率はそれぞれ6.3% (8/127), 1.5% (2/130), 臨床検査値異常はそれぞれ6.1% (6/99), 1.8% (2/109)であり, いずれも有意な差は認められなかった。

産婦人科, 外科, 耳鼻咽喉科, 歯科口腔外科の4科では1日投与量が500 mg・分2と1,000 mg・分2を中心に検討されたが, その有効率は産婦人科では500 mg投与92.7% (115/124), 1,000 mg投与89.1% (49

/55), 外科では 500 mg 投与 71.4 % (30/42), 1,000 mg 投与 76.3 % (61/80), 耳鼻咽喉科では 500 mg 投与 77.8 % (28/36), 1,000 mg 投与 75.0 % (21/28), 歯科口腔外科では 500 mg 投与 100 % (34/34), 1,000 mg 投与 82.8 % (48/58) であった。

分離菌別細菌学的効果を領域別にみると産婦人科ではグラム陽性菌の消失率 83.9 %, グラム陰性菌の消失率 87.5 %, 混合感染では 60.7 % であった。外科ではグラム陽性菌の消失率 76.4 %, グラム陰性菌の消失率 62.5 %, 混合感染では 78.1 % であった。耳鼻咽喉科ではグラム陽性菌の消失率 71.8 %, グラム陰性菌の消失率 72.2 %, 混合感染では 75.0 % であった。歯科口腔外科ではグラム陽性菌, 陰性菌の消失率はいずれも 100 %, 混合感染でも 100 % であった。

6) 臨床—副作用

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

Ro 15-8075 (cefetamet pivoxil) の副作用について 66 研究機関の成績をまとめた。

総解析対象症例数は 1,351 例で, 内科 411 例, 泌尿器科 471 例, 外科 125 例, 産婦人科 186 例, 耳鼻咽喉科 65 例, 歯科口腔外科 93 例であった。副作用は全体で 48 例 (3.6 %) に認められ, 各科別副作用発現例数では, 内科 (6.1 %) が若干多かった。年齢・性別副作用発現頻度では, 男性は 60~70 歳代に多く発現し, 女性は 20~60 歳代までに均等に発現しており, 合計では年齢による副作用の発現頻度に差はなかった。性別による発現頻度では, 女性の発現頻度が 5.1 % で, 男性の 1.5 % より多い傾向であった。副作用の内訳は, アレルギー症状 9 例 (19 %), 消化器症状 32 例 (67 %), 中枢神経症状 6 例 (13 %) で, その他 1 例 (2 %) であった。アレルギー症状の主なものは, 皮膚症状の 7 例で, 大部分は軽度であった。消化器症状では, 下痢, 悪心, 嘔吐, 腹部膨満感, 腹部痛などであり, いずれも軽度のものが多かった。中枢神経症状では, 頭痛, めまい等などが発現した。その他は, 帯下の増加であった。1 日投与量別では, 500 mg と 1,000 mg においては 43 % と 53 % と差がなく, 発現日は, 副作用の 70 % が, 投与後 3 日までに発現していた。ただしアレルギー症状で, 7, 8 日の発現が 30 % あり, 他の薬剤同様二相性を示していた。本剤との因果関係については「多分関係あり」, 「関係あるかもしれない」が大部分であり, 「明らかに関係あり」は, 48 例中 6 例で

あった。

臨床検査値異常については, 検討例数は 1,048 例で, 発現例数は 57 例, 5.4 % であった。その内訳は, 血液検査 12 例 (21.1 %), 肝機能 41 例 (71.9 %) 腎機能 1 例 (1.8 %), その他 3 例 (5.3 %) と肝機能異常が多かった。GOT 上昇 2.7 %, GPT 上昇 2.8 %, 好酸球増多 1.1 % などであった。いずれも軽度の変動であり, 投与後の追跡調査で正常にもどった。1 日投与量別では 1,000 mg 投与が若干発現が多かった。因果関係については, 「明らかに関係あり」は 1 例もなく, 「多分関係あり」と「関係あるかもしれない」であった。

副作用は, 48 例, 3.6 % に認められ, 消化器症状が主なものであり, 臨床検査値異常は, 57 例, 5.4 % に認められ, GOT, GPT 上昇, 好酸球増多が主なものであった。他のセフェム系 pro-drug 薬剤と比較して, ほぼ同等の発現頻度であった。

ま と め

小林 宏行

杏林大学医学部第一内科

全国 79 施設で検討された本剤の抗菌力, 吸収・排泄, 臨床および副作用の成績を要約すれば以下のとおりであり, 本剤に感性的原因菌による軽症ないし中等症の各種の感染症に対して, 臨床的に有用性が期待できるものと考えられる。

1. 第三世代セフェム剤で, 各種 β -lactamase に安定で, *Streptococcus* sp., *Branhamella* sp., *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *H. influenzae* などに対し良好な抗菌力を示した。

2. 血清補体および $M\phi$ との協力的殺菌作用が顕著で, *in vitro* で推測される以上の優れた臨床効果が期待できる。

3. 経口吸収が良好で, 特に食後投与することにより, 高い C_{max} が得られ, また, $T_{1/2}$ が長くなることにより, time above MIC の延長がみられた。

4. 慢性気道感染症, 複雑性尿路感染症に対しては, 500 mg 1 日 2 回投与が至適用量と推定された。

5. 副作用は, 他の同系統の薬剤に比し, 特記すべきものはみられなかった。