

2.0 mg/dl, WBC > 10,000/mm<sup>3</sup> の群 (A 群 = 9 例) と CRP < 2.0 mg/dl, WBC < 10,000/mm<sup>3</sup> (B 群 = 7 例) に分け, <sup>99m</sup>Tc-MAA による血流欠損の大きさと <sup>123</sup>I-IMP 集積程度について検討した。

A 群では 9 例中 8 例においては血流欠損の程度が、胸部写真の陰影の大きさに比較して大きかったが、B 群においては 5 例中 2 例のみであった。

<sup>123</sup>I-IMP の集積の程度は、A 群において 6 例中 5 例で強陽性を示し、B 群の 5 例中 1 例における強陽性に比較して、A 群で強い集積を示した。

一方、<sup>99m</sup>Tc-DTPA は、A 群の 2 例において施行したが、その集積は弱かった。

#### 考 察

薬物の体内動態に関しては、一般に血中濃度や尿排泄率などで評価されているが標的とする病巣における drug delivery に関する検討は少ない。今回血管造影を核医学的手法により感染巣における血流分布について検討した。肺動脈血流は、肺動脈造影によっても、<sup>99m</sup>Tc-MAA によっても低下しており、CRP, WBC の値の高い急性期において特にその傾向が強かった。

<sup>99m</sup>Tc-DTPA は水溶性であり、抗生剤の分子量とほぼ等しく、血管透過性の亢進した肺炎巣へは抗生剤と同様拡散によって分布すると考えられるが、病巣における血流量が少なく、<sup>99m</sup>Tc-DTPA の集積は軽度であった。

一方、<sup>123</sup>I-IMP は脂溶性物質であり、健常肺では内皮細胞のアミン受容体にとり込まれる。肺炎巣では炎症の強度によりその集積も強かったが、これは血流の低下を反映して <sup>123</sup>I-IMP の washout が遅れ、陽性像として描画されたと考えられる。

<sup>123</sup>I-IMP の集積程度と薬物効果の関連は、今後検討すべき興味ある課題である。

#### まとめ

1. 肺炎病巣における肺動脈血流は、全例において低下または欠損していた。
2. 急性期における血流欠損は胸 X 所見に比し大きかった。
3. <sup>123</sup>I-IMP 遅延像における集積は、急性期において強かった。
4. <sup>99m</sup>Tc-DTPA の肺炎病巣への集積は軽度であった。

## 新薬シンポジウム: E 1040

司会にあたって

島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

E 1040 (一般名 cefclidin, 略号 CFCL) は、エーザイ株式会社に創製された新規な半合成の注射用セファロsporin 剤である。

本剤は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を示し、その作用は殺菌的である。特に緑膿菌等ブドウ糖非産生菌を含むグラム陰性菌に対して強い活性を示す。また、各種病原菌による実験的感染治療実験においても優れた効果が認められている。

一般毒性試験、一般薬理試験、生殖・発生毒性試験、変異原性試験、抗原性試験等の前臨床試験および臨床第一相試験からヒトでの安全性が確認された。抗菌特性および体内動態の成績から臨床的有用性が期待されたので、1987 年 8 月から研究会を組織し、現在まで基礎的および臨床的検討が続けられてきた。

### 1) 開発経緯

宗像敬一

エーザイ株式会社抗菌剤開発室

創薬目標をグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲スペクトルを有しかつ難治性菌種の代表である緑膿菌に対して強い活性を有することと設定し、1983 年 10 月より研究に着手した。その結果、3 位にキヌクリジニウム基、7 位に  $\alpha$ -メトキシイミノ-アミノチアジアゾール基を導入することにより、緑膿菌を含むグラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して広範囲スペクトルを発揮することが明らかとなった。さらに、キヌクリジニウム誘導体および  $\alpha$ -オキシイミノ-アリアル基の構造活性相関を検討し、ceftazidime (CAZ) よりも抗緑膿菌活性の優れた CFCL が見出された。安全性に関する新しい知見として、ラットに本剤を 1,000 mg/kg, 4 週間投与すると眼圧が 35 mmHg まで上昇し、休薬後に回復することが明らかとなった。なお、本剤 40 mg/kg, 1 年間投与しても眼圧上昇は認められなかった。また、イヌに本剤を 1,000 mg/kg, 4 週間投与で縮瞳、眼瞼下垂など(ホルネル様症状)が出現したが休薬後に回復した。またサルに本剤 300, 1,000 mg/kg, 6 か月間投与で dro-

oped right lip が出現した。これらの毒性試験成績より眼科学および神経内科学的ボランティア試験を行い、眼科学的、神経内科学的な安全性を確認することができた。しかし、発疹が67% (12例中8例) に出現したので臨床試験を一時中断し、解明研究を行い、 $\beta$ -ラクタム剤とフルオレセイン (眼科検査薬) との相互作用の結果、発疹が高頻度に出現したことが判明し、臨床試験を再開した。

## 2) 眼科学および神経内科学的 ボランティア試験

宮田幹夫  
北里大学眼科

健康成人男子24名を対象に、CFCL 1日2gあるいは4gをプラセボ (生理食塩水投与) を対照にダブルブラインド法にて8~14日間反復静脈内投与し、眼科学および神経内科学的影響について詳細に検討した。

眼科学的検査として、視力、眼圧、瞳孔 (Haab 瞳孔計, イリスコーダー)、隅角、トノグラフィ、細隙灯顕微鏡、眼底、視野および顔正面写真を、神経内科学的検査として深部反射、振動覚、神経伝導度 (上・下肢の感覚神経および運動神経) および眼輪筋 (瞬目) 反射を投与前、投与1週間目、最終投与の翌日、2, 4, 6週目に実施した。なお、眼圧および瞳孔径の測定は投与期間中ほぼ毎日実施した。

CFCL 1日2gあるいは4gをプラセボ投与例のいずれにおいても眼科学的検査、神経内科学的検査のすべてにおいて異常所見は認められなかった。なお、その他の臨床症状としてCFCL投与12例中8例 (約67%) に投与開始後8~12日に軽度の播種状紅斑丘疹の出現が認められた。これらは、いずれも投与中止後3日目までに消退した。なお、プラセボ投与例には1例も発疹は認められなかった。

CFCL 1日2~4gを8~14日投与の範囲内では眼科学および神経内科学的影響のないことが確認された。なお、本試験での発疹の出現率は、一般臨床試験でのそれと比較して高率であり、頻回に使用した眼科検査薬の関与が推察された。

## 3) $\beta$ -ラクタム剤過敏症におよぼす フルオレセインの効果の検討

池澤善郎  
横浜市立大学皮膚科

健康成人に $\beta$ -ラクタム剤CFCLと眼科検査薬フルオレセイン (F) を眼圧測定のため併用したところ、高率に発疹が生じた。発疹の発症メカニズムを解明するためにモルモット遅延型過敏症モデルを用いて検討した。 $\beta$ -ラクタム剤CFCL, cefsulodin (CFS) またはsulbenicillin (SBPC) とFを用いて Freund's complete adjuvant と共にエマルジョンを作成し、モルモット足蹠に感作した。さらにその2週間後に筋肉内へ追加免疫した。初回感作後3または5週目に $\beta$ -ラクタム剤とFを腹腔内投与し、全身性の発疹を誘発させた。その24時間後、発疹をその程度によって強い順に4~0まで5段階にスコア化して判定した。また、*in vitro* でモルモット血液を用いて、PHA-P刺激下でFを添加培養リンパ球幼若化反応を検討した。

CFCL, CFS, SBPCによる発疹は、いずれも感作時ならびに誘発時にFを同時投与することによって、その程度が有意に高くなった。すなわち、抗生剤単独時のスコアに比べ、F併用時にはCFCLで2.7倍、CFSで8倍、SBPCで10.5倍スコアが増加した。また、*in vitro* の検討では、PHA-Pによるリンパ球幼若化反応がFの添加により約1.7倍促進された。

以上の結果より、ヒトで発疹が高率に生じた原因としてFの関与が強く唆された。

## 4) 抗菌力

横田 健  
順天堂大学細菌学

### 1. *In vitro* 抗菌作用

CFCLは、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌活性を示し、その作用は殺菌的であった。

各種新鮮臨床分離株に対するMIC<sub>90</sub> ( $\mu$ g/ml) 値は、グラム陽性菌の *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* に対してCAZとほぼ同等であった。グラム陰性菌の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* に対してCAZとほぼ同等の活性で

あったが、*Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* および *Xanthomonas maltophilia* に対して CAZ を上回る活性であった。特に *P. aeruginosa* に対しては、3.13 と CAZ の 25 より明らかに優れていた。

CFCL は、*E. coli* の PBP 1bs と 3, *P. aeruginosa* の PBP 1a と 3 に強い親和性を示した。CFCL は、各種細菌産生の Ic 型 CXase 以外の  $\beta$ -lactamase に対して高い安定性を示すのみならず各種  $\beta$ -lactamase に対する結合親和性がきわめて小さかった。これが Ic 型  $\beta$ -lactamase 産生菌種以外で、CFCL に対する耐性株がより少ない理由の一つと考えられた。

## 2. 生体防禦機構との協力的殺菌作用

CFCL は、補体との協力的殺菌作用は中程度であるが、マウス培養  $M\phi$  は 1/8 MIC 以上の CFCL 存在下で大腸菌生細胞を良く食菌、消化した。

## 3. *In vivo* 抗菌力

各種のグラム陽性菌およびグラム陰性菌によるマウス腹腔内感染、マウスおよびラット尿路感染、マウス呼吸器感染、ラット pouch 内感染に対し、CFCL は CAZ と同等またはそれ以上の治療効果を示した。特に CAZ 耐性の *P. aeruginosa*, *E. cloacae* および *C. freundii* によるマウス腹腔内感染に対しても優れた治療効果を発揮した。

## 4. 腸内細菌叢の変動

CFCL 1日4g (1回2g×2) を健常成人男子に5日間投与した際の腸内細菌叢に与える影響はきわめて小さかった。

以上、CFCL は、広範囲の細菌に強い *in vitro* 活性を示し、特に *P. aeruginosa* に対して優れた活性を示した。また、 $\beta$ -lactamase に安定で、生体防禦機構とも良好な協力的殺菌作用を示した。さらに、CFCL は、各種実験感染に優れた治療効果を示し、高い臨床的有用性が期待される成績であった。

## 5) 吸収・分布・代謝・排泄

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

CFCL の吸収・分布、代謝・排泄について全国 36 機関の成績をまとめた。

薬剤濃度測定は Bioassay 法または HPLC 法で行った。投与量については CFCL の力価として記載した。500, 1,000 および 2,000 mg の 60 分間点滴静注の単回投与時の、 $C_{max}$  は、29.1, 66.1 および 116.4

$\mu\text{g/ml}$  であり、AUC は、70.9, 168.8 および、277.1 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) であり用量相関性を示した。 $T_{1/2}(\beta)$  はそれぞれ 1.92, 1.89 および 1.78 h であった。12 あるいは 24 時間までの累積尿中回収率は、81.5~81.9% でありそのほとんどが未変化体として回収された。本剤 2,000 mg を 1 日 2 回 5 日間 (計 9 回) 連続投与した時の血中濃度の推移をみたところ最終投与後 24 時間の血中動態と単回投与時のそれと良く類似しており、血中累積傾向は認められなかった。また、尿中回収率もまた単回投与時のそれとほぼ同等であることから体内に累積傾向は認められなかった。

他剤との比較は、CAZ 1,000 mg を 3 分間静注投与によって行った。その結果、血中動態および尿中排泄共に、両者で類似の成績を示した。

プロベネシド併用により本剤の体内動態はほとんど影響を受けないことから本剤の腎排泄機序は糸球体濾過が主であると推測された。腎機能障害例では、クレアチニンクリアランスの程度に比例して血中半減期の延長と AUC の増加がみられ、それに相関して尿中排泄も低下した。高齢者においては血中消失半減期が延長した。その延長は腎機能の低下に伴う変化であると推察された。腎透析時の透析性は非常に良好であった。

喀痰中への移行は、本剤 1,000 mg を 60 分間点滴静注した場合の最高濃度は投与 2.5~3.5 時間後にみられ、その平均値は約  $2\mu\text{g/ml}$  であり以後漸減し 6 時間後でも  $1.5\mu\text{g/ml}$  前後の濃度が認められた。

胆汁中排泄は、本剤 1,000 mg 静注後、60 分にピークがみられ、その平均値は約  $15\mu\text{g/ml}$  であった。また投与 6 時間後でも平均  $5\mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。

本剤を 1,000 mg 静注あるいは点滴静注した際の胆嚢、脾臓、膵液内、筋層、皮下脂肪、皮下組織、口蓋扁桃、上顎洞組織、中耳粘膜組織、女性性器、骨盤死腔滲出液、腹膜および腹水への移行は良好であった。

以上、CFCL は優れた組織移行性を示し、類薬と同等以上の臨床効果が期待できるものと考えられた。

## 6) 臨床試験および副作用

島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

### 1. 一般臨床試験

臨床効果の解析対象症例数は 1,356 例で、内科、泌尿器科、外科、産婦人科、耳鼻咽喉科、眼科でそれぞれ、495, 286, 218, 146, 156 そして 55 例であった。

年齢・性別症例数は、男 777 例、女 579 例であり、

60歳以上が48.7%を占めた。

一日投与量・投与日数別症例数では、1日1g×2回投与例が77.1%と最も多く、投与日数は、14日以内が91.1%であった。

疾患別臨床効果は、内科領域感染症の中で、肺実質感染症で84.8%、気動感染症で79.5%の有効率であり、全体として82.2%の有効率を示した。尿路感染症の中で腎盂腎炎で80.4%、膀胱炎78.0%の有効率を示した。外科領域感染症の中で、腹腔内感染症で75.3%、肝・胆道感染症で77.8%、熱傷・手術創の二次感染症で73.8%の有効率を示した。産婦人科領域感染症の中で、子宮内感染で94.3%、骨盤内感染87.9%、子宮付属器炎95.8%の有効率を示した。耳鼻咽喉科領域感染症の中で、中耳炎62.5%、副鼻腔炎63.2%、扁桃炎88.4%の有効率を示した。眼科領域感染症の中で、急性涙囊炎で90.9%、角膜潰瘍で90.0%、眼窩感染症で88.9%、全眼球炎で100%であった。

分離菌別臨床効果は、グラム陽性菌全体で83.8%、グラム陰性菌全体で85.0%の有効率を示した。また、緑膿菌単独菌感染では78.4%と高い有効率を示した。

分離菌別細菌学的効果は、グラム陽性菌全体で84.7%、グラム陰性菌全体で84.2%の菌消失率を示した。また、緑膿菌の消失率は65.9%と高かった。

## 2. 用量検討試験

### 1) 内科領域

CFCLに至適用量を検討するため、慢性気道感染症を対象に、CFCL:1日1g×2回および1日2g×2回での有効性、安全性および有用性をCAZ:1日1g×2回を対照として比較検討した。委員会判定による有効性、安全性および有用性において、3群間に有意差は認められなかった。

CFCLは、その臨床効果と安全性の両面から、慢性気道感染症に対する至適用量として1日2gが妥当であると考えられた。

### 2) 泌尿器科領域

CFCLに至適用量を検討するため、複雑性尿路感染症を対象に、CFCL:1日0.5g×2および1日1g×2での有効性、安全性および有用性をCAZ:1日1g×2を対照として比較検討した。

小委員会判定の結果は、臨床効果においてCFCL:1日1g×2群は0.5g×2群に比し、有効率において有意な差が認められ、CFCLの至適用量として、1日2gが妥当であると考えられた。

## 3. 副作用

一般臨床試験1,540例について、副作用および臨床検査値異常を検討した。

1) 副作用は58例(3.8%)に認められ、アレルギー一症状が主なものであり、特異的あるいは重篤な例は認められなかった。

2) 臨床検査値異常は237例に認められ、その主なものは、GOT、GPTの上昇、好酸球増多であった。

## 追加発言

### 1. 内科領域

原 耕平

長崎大学第二内科

一般臨床試験において495例が検討され、有効率82.2%、菌消失率79.6%の成績であった。肺炎、慢性気道感染症に対して優れた成績が得られた。また、緑膿菌感染症に対して高い菌消失率と優れた臨床成績が得られた。

本剤の臨床的特長は、緑膿菌による呼吸器感染症に対する高い有用性である。本剤は、緑膿菌感染をはじめとする難治性呼吸器感染症の第一選択になり得る薬剤と考えられた。

### 2. 泌尿器科領域

熊澤浄一

九州大学泌尿器科

総症例296例で解析対象286例中、複雑性尿路感染症251例(UTI判定200例)で、総合有効率は主治医判定78.7%、UTI判定77.0%、菌消失率86.6%であった。緑膿菌感染例およびカテーテル留置例において高い有効率と高い消失率が得られた。

本剤は、難治性複雑性尿路感染症である緑膿菌感染例およびカテーテル留置例に対して高い有用性を示し、尿路感染症の治療に際し、第一選択薬剤になりうると思われる。

### 3. 外科領域

由良二郎

名古屋市立大学第一外科

一般臨床試験218例が検討され、有効率77.5%、菌消失率65.4%の成績が得られた。腹膜炎、肝・胆道感染症などの腹腔内感染症および緑膿菌感染症に対し、優れた臨床効果を示した。

本剤は、外科感染症に対し有効性の高い薬剤であり、さらに緑膿菌感染症に期待される薬剤であると考えられる。

#### 4. 産婦人科領域

松田静治

江東病院産婦人科

産婦人科感染症146例を解析症例とし、有効率91.1%、菌消失率83.0%の成績が得られた。

本剤は中等症以上の産婦人科感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられる。

#### 5. 耳鼻咽喉科領域

馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

一般臨床試験156例で検討し、有効率76.3%、菌消失率85.9%の成績が得られた。急性、慢性の急性増悪期の中耳炎、副鼻腔炎（含周囲炎、周囲腫瘍）の中等症以上の症例そして緑膿菌感染症に優れた成績が得られた。

本剤は、耳鼻咽喉科感染症に対し有用な薬剤であり、さらに緑膿菌感染症にも有用性が期待できると考えられる。

#### 6. 眼科領域

大石正夫

新潟大学眼科

急性涙囊炎、角膜潰瘍、全眼球炎、眼窩感染症の中等症以上の44例で本剤を検討し、有効率90.9%、菌消失率95.8%の優れた成績が得られた。

なお、眼科学的安全性を評価する目的で、眼圧測定を476例で、瞳孔検査を424例で実施したが、異常所見はまったく認められなかった。また、緑内障患者への投与例が7例あったが、眼圧、瞳孔所見の異常は認められなかった。

本剤は眼科領域の感染症にきわめて有用な薬剤であると考えられる。

#### 7. 安全性のまとめ

斎藤 厚

琉球大学第一内科

一般臨床試験1,540例について副作用および臨床検

査値異常を検討した。

1) 副作用は58例(3.8%)に認められた。アレルギー症状が主なものであり、発現日は、1~3日および7~11日の二峰性を示した。特異的あるいは重篤な例は認められなかった。

2) 臨床検査値の異常は237例に認められた。その主なものは、GOT、GPTの上昇および好酸球増多であった。

3) 従来の臨床検査項目に加え眼科学的検査を実施したが、異常所見はまったく認められなかった。

#### 8. 泌尿器科第三相比較試験

熊澤浄一

九州大学泌尿器科

複雑性尿路感染症に対するCFCLの有効性、安全性ならびに有用性をCAZを対照に、CFCL 2g/日、CAZ 2g/日を5日間連続投与し比較検討した。

総投与症例318例中薬効評価対象例は257例(CFCL群126例、CAZ群131例)であった。UTI基準による総合臨床効果の有効率は、CFCL群85.7%、CAZ群83.2%であり両群間に有意な差は認められなかったが、著効率でCFCL群37.3%、CAZ群17.6%であり有意な差が認められた。細菌尿への効果での菌陰性化率は、CFCL群71.4%、CAZ群69.5%で有意な差は認められなかったが、膿尿への効果での正常化率はCFCL群48.4%、CAZ群25.2%で有意な差が認められた。臨床検査値異常は、CFCL群5.1%、CAZ群12.5%と有意な差が認められた。

以上の成績より、複雑性尿路感染症の治療に対して、CFCL 2g/日は、CAZ 2g/日と同等もしくはそれ以上の有用性が期待できるものと判断された。

まとめ

島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

1. CFCLは、グラム陰性菌、グラム陽性菌に幅広く強い抗菌力を示し、特に緑膿菌に対し優れた活性を示す新しい注射用セファロsporin剤である。

2. 抗菌力、体内動態および臨床試験の成績より、各種感染症に対して、本剤は1回1g、1日2回投与が標準的な用法、用量と考えられた。

3. 臨床成績は各科領域で示された通りでありほぼ満足すべき成績と考えられる。なお、緑膿菌感染症に対して期待通りの成績が得られた。

4. 安全性は、ヒトにおいて特異的または重篤なもの認められず、従来のセフェム剤とほぼ同様と考えられた。

本剤は各科領域の中等度以上の感染症に対して、first-choice となり得ると同時に、緑膿菌感染症に対する life-saving drug としても位置づけられる。

#### コメント

清水喜八郎

東京女子医科大学内科

ボランティア試験で発疹が高頻度に出現した原因が、フルオレセインとの相互作用の結果であると科学的に解明したことを高く評価したい。本剤は使い易い薬剤との印象であり、セフェム系注射用抗生剤の中では体内動態から考えた場合比較的理想的に近いと考えている。また、緑膿菌感染症への有用性は体内動態と MIC から裏づけられた臨床成績から明らかになったと考えられる。今後、他の薬剤との併用についても研究しさらに的確な適応症により有効な方法を検討していただきたい。

#### ミニシンプジウム: 注射用塩酸バンコマイシン

##### 注射用塩酸バンコマイシンについて

島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

塩酸バンコマイシン (VCM) は *Streptomyces orientalis* (*Nocardia orientalis*, 最近では *Amycolatopsis orientalis* とも呼ばれている) から分離されたグリコペプチド系抗生物質である。

本剤は米国 Eli Lilly 社により開発され、米国においては 1958 年「グラム陽性菌による感染症」に対して静脈内投与が承認された。

初期の製剤は不純物が少なからず含まれていたが、最近クロマトグラフ法で精製された純度の高い製剤が生産されている。さらに 1980 年頃より米国を中心に薬物速度論的検討が重ねられ有効かつ安全な投与方法、投与量が普及した結果、以前に比べて副作用が少なくなった。

日本においては、1981 年「骨髄移植時の消化管内殺菌」、1987 年「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」に対して経口投与が承認されていたが、この度その注射用製剤が開発、承認され、メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感

染症に対する治療薬として臨床の場に供されることとなった。

VCM は主として細菌細胞壁合成阻害作用により好気性および嫌気性のグラム陽性菌に抗菌力を示し、その作用は殺菌的である。本剤に対する細菌の耐性化は低く、さらに他抗生物質、抗菌剤と交差耐性を示さない。米国で約 30 年使用されているにもかかわらず、現時点では VCM 耐性 MRSA の報告はみられない。

本剤の健康人における血中消失半減期は 4~6 時間であり、90% が尿中から回収される。

各種の MRSA 感染症 93 例に対する有効率は 89.2%、このうち先行薬剤無効の 79 例に対しても 91.9% と高い有効率が得られた。起炎菌が MRSA であり、ハイリスクの患者が対象であることを考慮すると非常に満足すべき成績であると言えよう。

安全性評価対象例 107 例のうち副作用は 12 例 (12.1%)、臨床検査値異常は 26 例 (24.3%) にみられた。

本剤の臨床投与にあたっての注意事項は次のとおりである。

1) MRSA による感染症に対してのみ有用性が認められているので、G(-) 菌との複数菌感染の場合は第 3 世代セフェムなど適当な抗生物質を併用する必要がある。

ただし、MRSA 腸炎に対して非経口的に投与しても有用性は認められない。

2) 急速なワンショット静注又は短時間での点滴静注時は red neck 症候群 (顔、頸、上肢、軀幹の紅斑性充血、癢痒、時に筋肉痙攣等) を発現することがあるので、60 分以上かけて点滴静注すること。

3) 静脈炎を避けるため 0.5 g (力価) を 100 ml 以上に希釈すること。

4) 全身麻酔薬との同時併用をすると発疹などの副作用が発現することが報告されているので、麻酔開始 1 時間前には点滴を終了していること。

5) 高齢者は腎機能が低下している場合が多いので、投与前、投与中に腎機能検査を行い、腎機能検査が低下している場合はその程度により減量すること。

6) 有効性を確保し、かつ副作用の発現を避けるため、次の患者は投与期間中血中濃度をモニタリングすることが望ましい。

- ・高齢者
- ・未熟児、新生児
- ・長期間投与中の患者
- ・腎機能障害又は難聴のある患者

7) 血中濃度は TDX アナライザー (ダイナボット) あるいは aca (デュポン) を用いる。なお、血中

濃度の目安は点滴終了後1~2時間値が25~40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、最低値(次回点滴開始直前)が10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えないことが望ましい。

## 注射用塩酸バンコマイシンの概要

伊藤昌男

塩野義製薬株式会社企画部

塩酸バンコマイシン(VCM)はグリコペプチド系抗生物質であり、分子量は、1,485.73、0.5%水溶液(500 mg/100 ml)にした場合 pH は2.5~4.5、室温で48時間安定である。

本剤は1958年米国で承認されたがその当時の製剤は大量に不純物が含まれており、副作用の一因とも考えられていた。しかし、精製技術の改良により現在は純度の高い製剤が提供されており、それとあわせて血中濃度モニタリングの習慣が普遍化してきたため外国では薬剤熱、静脈炎などの副作用は減少傾向にあると報告されている。

毒性試験では、ラット、ウサギ、イヌなど各動物種に共通して高用量群に腎皮質尿管上皮の変性、壊死、再生がみられ、アミノ糖系抗生物質とVCMを併用すると腎毒性は増強された。催奇形性試験、変異原性試験、聴覚試験では問題は認められなかった。

しかし、イヌに急速静注すると血中にヒスタミンが高濃度に遊離して血圧が低下し、心拍数も減少した。しかし、同じ量をゆっくり静注するとこのような異常は認められなかったことから本剤の臨床使用にあたっては十分時間をかけて点滴静注することが必要である。また血中濃度をモニタリングすることで投与量と点滴時間を調節することが重要である。

## 塩酸バンコマイシンの抗菌力

山口恵三

東邦大学微生物学教室

塩酸バンコマイシン(VCM)は細菌の細胞壁の主要成分ムレインのD-Ala-D-Ala部位に水素結合してムレイン架橋酵素と基質との結合を阻害する。この細胞壁合成阻害作用により、好気性および嫌気性のグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示すがグラム陰性菌には抗菌力を示さない。

臨床分離株に対する感受性分布について、好気性グラム陽性菌11菌種1,536菌株ならびに嫌気性グラム陽性菌 *C. difficile* 41菌株に対するMICを微量液体希釈法あるいは寒天平板希釈法で測定した。その結果、

メチシリン感性 *S. aureus* (MSSA)、メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) ならびにコアクラーゼ(-) *Staphylococci* に対するVCMのMIC<sub>90</sub>値は $\leq 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、しかもすべての供試菌株は $\leq 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ で発育が阻止された。Streptococcus属に対するMIC<sub>90</sub>値は $\leq 0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、 $\leq 1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ で全供試菌株の発育が阻止された。Enterococcus属におけるMIC<sub>90</sub>値は $\leq 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、 $\geq 6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ のMIC値を示した株が10株(2.4%)あり、その中で50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のMIC値を示す高度耐性菌が1株のみ認められた。*C. difficile*に対するMIC<sub>90</sub>値は0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、 $\leq 1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ で全供試菌株の発育が阻止された。

MRSA(19株)に対するMICとMBCを比較すると、VCMの幾何平均MBC値(24時間後)は、1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と幾何平均MIC値とほぼ同じであり、FMOXやIPMのそれよりもかなり小さく、優れた殺菌力を示した。また、VCMはMRSAに対して1~2MIC濃度の短時間接触により殺菌的に作用し、その効果はABKより強かった。さらに、*in vitro* 継代培養試験においてMRSAは本薬に耐性化し難い傾向を示した。

MRSAを含むグラム陽性菌4菌種7菌株によるマウス全身感染に対するVCMのED<sub>50</sub>値は0.95~17.0 mg/kgであり、*in vitro* 抗菌力を反映した良好な*in vivo* 抗菌力が得られ、IPM/CS耐性MRSA感染に対しても優れた感染防御効果が認められた。また、MRSAによるマウス皮下感染、ラット心内膜炎に対しVCMは良好な治療効果を示した。さらに、Streptococcus属および*E. faecalis*によるマウス全身感染、尿路感染および髄膜炎に対しても本薬はABPCに匹敵する優れた効果を示した。

以上の*in vitro*、*in vivo*の成績より、本薬は臨床問題となっている難治性のMRSA感染症に対してきわめて有効性の高い抗菌薬と考えられる。

## 注射用塩酸バンコマイシンの 吸収・分布・代謝・排泄

稻松 孝思

東京都老人医療センター感染症科

塩酸バンコマイシン(VCM)はグラム陽性球菌に対する治療薬として、すでに欧米では注射薬として広く用いられ、体内動態についてもよく検討されている。しかし、日本人での静脈内投与時の体内動態はほとんど知られていない。今回、この点を明らかにする

ため、健常人、成人、高齢、小児患者での体内動態、透析性について検討した。

健常成人6名に0.5, 1gを60分点滴投与した時、血漿中濃度 ( $C_{max}$ :  $23.0 \pm 4.0$ ,  $49.5 \pm 6.5 \mu\text{g/ml}$ , AUC:  $85 \pm 19$ ,  $166 \pm 39 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) は投与量に比例し、消失半減期 ( $4.3 \pm 0.8$ ,  $5.2 \pm 1.3 \text{h}$ ), 尿中回収率 ( $90.7 \pm 8.3$ ,  $90.9 \pm 5.2\%$ ) は投与量に依存せず一定で、線形性が示された。また、1g/90分12時間間隔での9回反復投与においても各速度論的パラメータに線形性が認められた。また、初回、最終投与時の腎クリアランスも一致していた。血清蛋白結合率は5~50  $\mu\text{g/ml}$  までの濃度範囲において平均  $34.3 \pm 3.6\%$  であり、反復投与時にも同じであった。

小児に1回8~15mg/kgを1日2~4回、15~120分で点滴投与、および成人・高齢患者に1回0.35~2gを1日2~4回、30~180分で点滴投与したときの多数の患者での血中濃度は、各々5~40  $\mu\text{g/ml}$ , 5~60  $\mu\text{g/ml}$  の範囲内にあった。これらのデータを population pharmacokinetics の手法を用いて NON-MEN による解析を行うと、健常成人に比較して、乳児患者で $\times 1.2$ , 小児患者で $\times 0.6$ , 成人患者で $\times 1.9$ , 高齢患者で $\times 2.9$  の半減期が予測された。

VCM は一般に血液透析によって除去されにくいのが、近年開発された High performance membrane によってはかなり除去され、透析性は透析膜の種類に依存する。たとえば、透析器を1回通過する際の除去率はC-DAK 4000で10.4%, FB-150Uでは58.5%であり、透析患者にVCMを投与する際にはこの点の考慮が必要である。

VCMの組織移行性についてみると、腹水中濃度のピークは血中濃度より約1時間遅れるが、 $C_{max}$  は血中濃度の  $C_{max}$  の約1/2であり、AUCはほぼ同一の値が得られた。また、1g/60分の投与で、骨髄血中濃度は血中濃度の約1/2で推移し、骨組織濃度もMRSAに対する  $MIC_{100}$  値である  $3.13 \mu\text{g/ml}$  を上回り、関節液では血中濃度とほぼ同じ濃度であった。

以上の成績から、日本人成人においてVCMの標準的投与法は、0.5g/60分 $\times$ 4回/日または1g/60分 $\times$ 2回/日であるが、腎機能障害、加齢、その他の各種病態により体内動態は大きく影響を受けるので、症例によっては血中濃度をモニタリングし、その結果により用量を調整する必要がある。

## 注射用塩酸バンコマイシンの臨床成績

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

内科、感染症科14施設、外科12施設、小児科9施設など合計44施設から塩酸バンコマイシンが静脈内投与された症例123例を集積した。このうち、多臓器不全、播種性血管内凝固(DIC)、悪性腫瘍の終末期など患者の状態が重篤で本剤の薬効評価の対象として不適当とされた12例、MRSA以外の菌種の関与が大きいと判定された6例など合計30例を除き、93例を有効性評価対象とした。安全性に関しては、基礎疾患重篤、投与期間不十分(2日間)およびステロイド併用の計16例を除く107例を評価対象例とした。

評価対象例93例は大部分が脳血管障害、悪性腫瘍、熱傷、救急外傷、胸・腹部などの術後、未熟児など重篤な免疫不全状態にあり、軽症例は1例もなかった。

解熱など臨床症状の改善状態とMRSAの消長を勘案して判定した結果、著効30例、有効53例、無効10例であり、有効率は89.2%であった。成人65例での有効率は86.2%、小児28例では96.4%であり、小児の方がやや高かった。疾患別の有効率は、感染症心内膜炎、骨髄炎、関節炎、熱傷・手術創などの表在性二次感染、膿胸、腹膜炎、骨髄炎はすべて100%、敗血症96.7%、肺炎、肺化膿症が74.1%であった。93例中79例(84.9%)が先行抗菌剤無効例であったが、これらの症例に対しても有効率91.1%と良好な成績であった。MRSAに対する細菌学的効果を見ると、消失72例、減少11例、不変10例であり、菌消失率は77.4%であった。

副作用は評価対象例107例のうち12例(11.2%)に発現した。成人は75例中5例(6.67%)、小児は32例中7例(21.88%)と小児に多い傾向が認められた。

副作用の種類は大部分が発疹、皮疹であり、その他では血圧低下、血管痛、静脈炎が各1例にみられた。発疹、皮疹の8例のうち、2例は点滴時間を1時間から2時間に延長することにより発現しなくなり、3例は抗ヒスタミン剤の併用で消失、1例はステロイド剤の併用で改善、2例は中止2~3日後に改善、治癒していた。その他、血圧低下(115/75→85/65→110/80)は初回投与時にのみ一過性にみられたものであり、小児に発現した血管痛、静脈炎は軽度であり投与は継続可能であった。

臨床検査値異常は合計26例(24.3%)にみられ、