

REEXAMINE OF CONCEPT OF EXPECTED EFFICACY INDEX (E. E. I.)

KOICHI DEGUCHI

Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

Shozo Kawamura

Otorhinolaryngology, Juntendo University, School of Medicine

Expected efficacy index (E. E. I.) which is calculated by multiplying incidence of causative pathogen of each infection by the susceptibility rate of each antibiotic has been proposed to be one of the useful method for selection of the first-choice antibiotic in the field of acute respiratory infections. However in the formula described above the characteristic of drugs' absorption rate has not been reflected in the E. E. I. The new oral antibiotics, such as antibiotics containing beta-lactamase inhibitor, new

3rd generation oral cephalosporin, and new quinolones, have their own antibacterial activity, spectrum and pharmacokinetics properties. On the other hand, some of oral antibiotics that have been used so far shows good antibiotic effect as well as that of new oral antibiotics against strains. Taking into consideration of their pharmacokinetics, we recommend new E. E. I. which contains the coefficient obtained from peak serum level divided by 4 MIC₉₀ of each antibiotic against main causative organisms.

抗菌性物質有効期待係数 (E. E. I.)

に関する再検討

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

河村 正三

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室

私たちは、急性感染症の各疾患毎に推定起炎菌の検出率と主な菌種に対する各経口の抗菌性物質の「感性率」を乗じることによって得られる値から、第一選択剤を算出する方法、すなわち Expected Efficacy Index (E. E. I.) を提唱してきた。

しかし、従来の E. E. I の計算法は、推定起

炎菌の検出率に各薬剤のディスク法によって得られた「感性率」を単純に乘じることによって求めるために、MIC 値に反映している抗菌力の差、各薬剤の吸収・排泄、局所(病巣)への移行性などの特徴が E. E. I に反映されないという限界があった。

近年になって登場してきた新規の経口抗菌

性物質（以下、経口剤と略）は、β-ラクタマーゼ阻害物質との配合剤、いわゆる第三代セフェム系剤、ニューキノロン系剤などがあるが、これらは各々が特有の抗菌スペクトルと抗菌力を示す他、吸収性、局所移行性などの体内動態も異なる。一方、従来から使用されてきた経口剤も、一部の菌種には新規の経口剤に優るとも劣らない抗菌力（感受性）を保持している。

そこで、従来の E. E. I 計算法の限界と問題点を検討し、それらを修正補足した新しい E. E. I の計算法を模索してみた。

I. 従来の E. E. I 計算法の限界と問題点

1. 従来の E. E. I 計算法 (Table 1)

Table 1

各疾患毎の推定起炎菌の検出率 × 各薬剤の
ディスク法で求めた感性率 = E. E. I *

* E. E. I = Expected Efficacy Index

従来の E. E. I の算出は、Table 1 に示した計算式で算出される。この場合の「感性率」とは、ディスク法の (++) の成績を累計したものである。

2. 従来の E. E. I 算出の実際例 (Table 2, 3)

Table. 2, 3 は、著者も参加した杉田の報告に示されている E. E. I の実際例である⁴²⁾。これによると、各薬剤の主な菌種

Table 2

| 急性中耳炎からの主な起炎菌とその検出率 (126例) | | 主な検出菌の薬剤感受性率 | | | | |
|--|------------|--|------------|------|------|------|
| 溶血連鎖球菌 | 73.1% | 菌種 | ABPC(BAPC) | CEX | TC | EM |
| 肺炎球菌 | 10.2% | 溶血連鎖球菌 | 100 | 100 | 22.5 | 95 |
| インフルエンザ菌 | 2.5% | 肺炎球菌 | 100 | 17.5 | 25 | 97.5 |
| 黄色ブドウ球菌 | 2.1% | インフルエンザ菌 | 95 | 2.5 | 55 | 27.5 |
| その他 | 7.1% | 黄色ブドウ球菌 | 30 | 95 | 85 | 77.5 |
| ・高島病院 (病状) 同家病棟 ・検査機関 東京総合臨床検査センター ・検数 156 株 ・期間 1973年1月～1983年5月 ・調査期間 1973年1月～1983年5月 | | ・検査機関 東京総合臨床検査センター ・検数 405 株 ・期間 1983年1月～1983年5月 | | | | |
| 菌種 | ABPC(BAPC) | CEX | TC | EM | | |
| 溶血連鎖球菌 | 72.1 | 72.1 | 16.4 | 69.4 | | |
| 肺炎球菌 | 10.2 | 1.8 | 2.5 | 9.9 | | |
| インフルエンザ菌 | 2.4 | 0.1 | 1.4 | 0.7 | | |
| 黄色ブドウ球菌 | 2.1 | 6.4 | 6.0 | 5.5 | | |
| E. E. I | 87.8 | 81.4 | 26.4 | 85.5 | | |

杉田麟也ほか：外来における経口抗生剤の選択。MEDIC 19(1): 1~9, 1984

杉田麟也ほか：外来における経口抗生剤の選択

MEDIC 19(1): 1~9, 1984

Table. 3

| 急性中耳炎 (58例) | | 急性中耳炎からの主な検出菌の薬剤感受性率 | | | | | |
|--|-------|---|------------|------|------|------|------|
| 肺炎球菌 | 41.5% | 菌種 (検出株) | ABPC(BAPC) | CEX | TC | EM | CLOM |
| インフルエンザ菌 | 31.7% | 肺炎球菌 | 100 | 17.5 | 25 | 92.5 | 100 |
| 溶血連鎖球菌 | 3% | インフルエンザ菌 | 95 | 2.5 | 55 | 27.5 | 0 |
| 黄色ブドウ球菌 | 10% | 溶血連鎖球菌 | 100 | 100 | 22.5 | 95 | 100 |
| その他 | 3.9% | 黄色ブドウ球菌 | 30 | 82.5 | 85 | 77.5 | 80 |
| ・高島病院 (病状) 同家病棟 ・検査機関 東京総合臨床検査センター ・検数 405 株 ・期間 1982年12月～1983年2月 | | 急性中耳炎に対する各種経口抗生剤の E. E. I 菌種 ABPC(BAPC) CEX TC EM CLOM 肺炎球菌 41.5 7.3 10.4 28.4 41.5 インフルエンザ菌 30.1 7.8 17.4 8.7 -- 溶血連鎖球菌 9 9 2.0 8.6 9 黄色ブドウ球菌 3 8.3 8.3 7.9 8 E. E. I 83.5 25.4 28.3 83.5 38.5 | | | | | |

杉田麟也ほか：外来における経口抗生剤の選択

MEDIC 19(1): 1~9, 1984

に対する「感性率」すなわちディスク法の (++) の占める割合をそのまま反映した E. E. I となる。この方法では、体内における吸収性、局所移行性などの体内動態（以下体内動態と略）の異なる ABPC と BAPC が同一ランクの E. E. I となる。

3. ディスク法の感性度と MIC 値との関係 (Table 4)

Table 4

| MIC 値 | ディスク法の感性度と MIC 値との関係 | | | | | | | | | | | | |
|-------|----------------------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|
| | 0.025 μg/ml | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 |
| (++) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| (+) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| (-) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

ディスク法で得られる感性度と MIC 値との関係を示したのが Table 4 である。これで見るとディスク法の感性 (++) は、MIC 値 ≤ 0.025 ~ 3.13 μg/ml をすべて同一の感性（抗菌力）として解釈せざるをえない問題点が残るほか、ディスク法で (++) と判定されることの多い MIC 値 6.25 ~ 12.5 μg/ml を、計算から除外するという限界もある。

II. E. E. I の計算法の再検討

1. 感性度 (Table 5)

ディスク法で求める「感性率」には上述したような問題点と限界があるので、MIC 測定成績から感性度を求める方法（以下 MIC 法の感性度）を検討したのが Table 5 である。これは各薬剤が細菌に示す MIC 値

Table 5

MIC値から求めた感性度(MIC法の感性度)

| M I C | 感 性 度 |
|-------------------|-------|
| ≦ 0.2 μg/ml | 100 % |
| 0.39 ~ 0.78 μg/ml | 90 % |
| 1.56 ~ 3.13 μg/ml | 80 % |
| 6.25 ~ 12.5 μg/ml | 40 % |
| ≧ 25 μg/ml | 0 % |

を感性度として捉え、MIC値の低い方から順に比例配分したものである⁴⁷⁾。これによりディスク法の「感性率」が二者択一であったのに対し、MIC法の感性度はMIC分布から求めるために、主な菌種に対する各薬剤の抗菌力と耐性菌の占める割合の差が反映すると考えられた。

尚、MIC法の感性度を採用するための理由はほかにもあるのでそれについては「考察」で述べる。

2. 主な経口剤の局所移行性 (Fig. 1)

主な経口剤の局所移行性を含む体内動態に関する報告例の文献検索を行い、それにもとづいて作製したのが、Fig. 1である^{1)~33)}。

Fig.1. 主な抗菌性物質の局所移行性に関するDataの有無

| 薬 剤 名 | 扁桃組織 | 中耳分泌物・耳菌 | 上顎洞粘膜 | 咳 痰 | 血中濃度 |
|---------|------|----------|-------|-----|------|
| ABPC | × | ○ | × | ○ | ○ |
| BAPC | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| SBTFC | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CEX | ○ | × | ○ | × | ○ |
| CCL | ○ | × | ○ | ○ | ○ |
| CFTM-P1 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CFIX | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| EM | × | × | × | × | ○ |
| MINO | × | × | × | × | ○ |
| OFLX | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

これによると、1970年代の後半から日常診療で使用されている薬剤は、わが領域における局所移行性の検討が行われているが、それ以前の薬剤の場合には、局所移行性の検討が不十分である。さらに、局所移行性の検討が報告されている薬剤においても、検討母数が少なく、平均値を求めることが

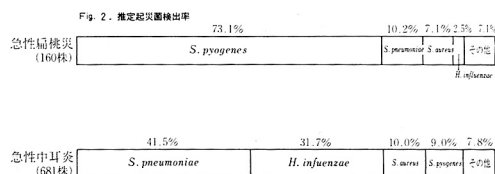
困難だった。

そこで、常用投与量の平均値が求め易い血中濃度を採用することにした^{34)~41)}。

III. E. E. I 計算法の修正、補足

上述 I、II の検討から、従来の E. E. I 計算法を修正補足してみた。

1. 推定起炎菌の検出率 (Fig. 2)



推定起炎菌の検出率は E. E. I の計算には最も重要であるので、これはそのまま残すことにした。

急性感染症は一般に症状から単数もしくは複数の起炎菌種の推定が容易と考えられる。

事実、検体の採取方法、検体保存、細菌の検索方法の手順を厳密に行った成績においては、検出菌分布(検出菌パターン)は、施設間の差があまりみられない^{43),44)}。そこで、従来の E. E. I に関する報告との比較にも適すると考え、杉田がまとめた成績⁴²⁾を今回の検討では採用することとした。

2. 主な菌種に対する各薬剤の感受性 (MIC法の感性度 Fig. 3)

従来用いていたディスク法の「感性率」に換えて、MIC法による感性度を用いることにした。

3. 各薬剤の血中濃度 peak 値と MIC₉₀ との関係 (Table 6, Fig. 4)

各薬剤の常用投与量における単回投与時の血中濃度 peak 値が、主な菌種に対する MIC₉₀ の 4 倍 (4MIC₉₀) を越える濃度の平均値を付加することにした。

尚、今回の検討での血中濃度は、わが領域の報告例をできるだけ集めることに努力

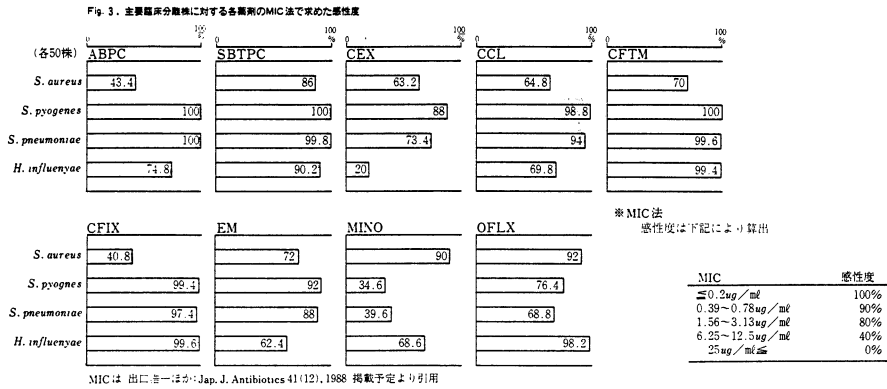


Fig. 4. 主要臨床分離株に対する各薬剤のMIC₉₀

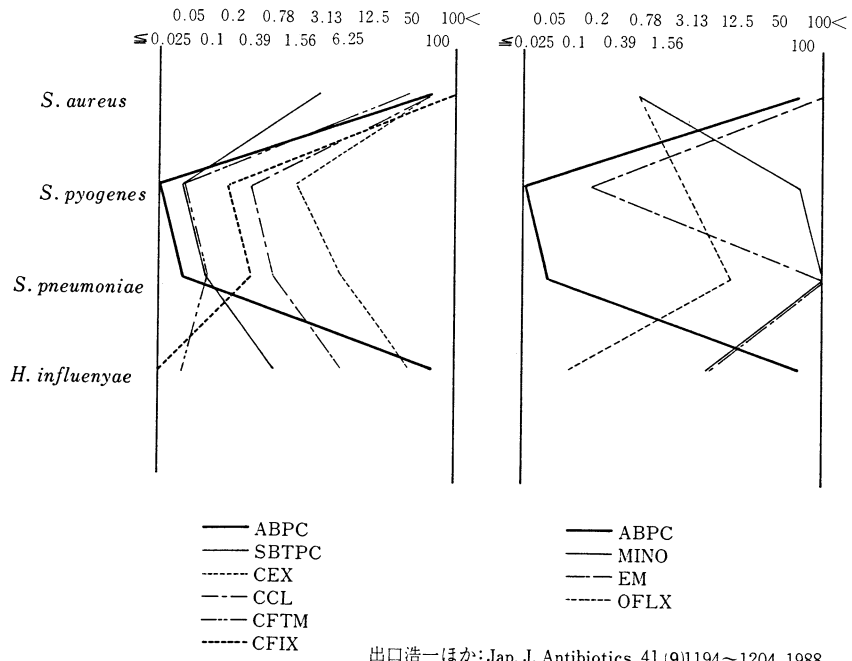


Fig. 5. 各薬剤の血中濃度peak値÷主な菌種に対する4MICの平均値

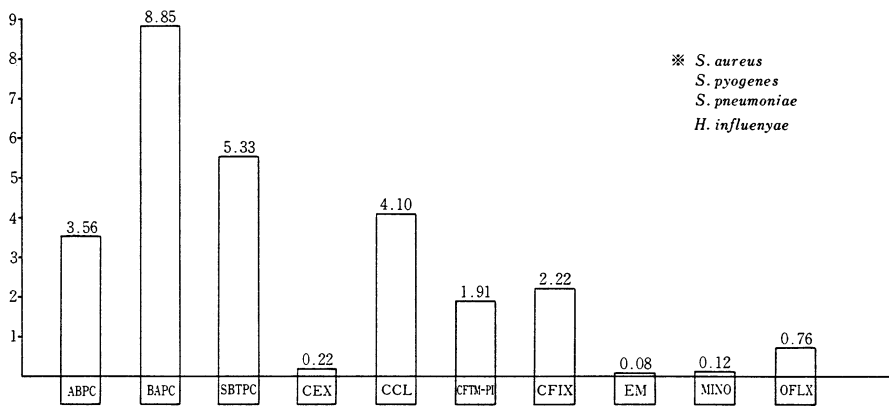


Table 6

各薬剤の常用投与量服用時における血中濃度 peak 値

| 薬 剤 | ABPC | BAPC | SBTPC | CEX | CCL | CFTM-PI | CFIX | EM | MINO | OFLX |
|-------------------|------|------|-------|------|------|---------|------|------|------|------|
| 常用量 (mg) | 500 | 250 | 375 | 250 | 250 | 100 | 100 | 400 | 200 | 200 |
| 血中 peak 値 (μg/ml) | 1.88 | 4.68 | 5.27 | 8.46 | 8.19 | 1.19 | 1.49 | 0.48 | 2.6 | 2.04 |

した。さらに、MIC₉₀に関する成績は、最近の自験例⁴⁵⁾を用いた。

4. 新しい E. E. I 計算法の説明 (Table 7, 8)

Table 7

新しい E. E. I の計算法

$$\text{各疾患毎の推定起炎菌の検出率} \times \text{各薬剤の主な菌種に対する MIC 法で求めた感度} + \frac{\text{血中濃度 peak 値}}{\text{主な菌種に対する } 4 \text{ MIC}_{90}} = \text{E. E. I}$$

Table 8

新旧 E. E. I 計算法の比較例

1. 従来の計算法で求めた E. E. I

◆ 急性扁桃炎に対する ABPC の E. E. I

S. pyogenes : 検出率 (73.1%) × MIC 法の感度 (100) = 73.1

S. pneumoniae : 検出率 (10.2%) × MIC 法の感度 (100) = 10.2

H. influenzae : 検出率 (2.5%) × MIC 法の感度 (74.8) = 1.9

S. aureus : 検出率 (7.1%) × MIC 法の感度 (43.4) = 3.1

88.3 (E. E. I)

2. 新しい計算法で求めた E. E. I

◆ 急性扁桃炎に対する ABPC の E. E. I

S. pyogenes : 73.1% × 100 = 73.1

S. pneumoniae : 10.2% × 100 = 10.2

H. influenzae : 2.5% × 74.8 = 1.9

S. aureus : 7.1% × 43.4 = 3.1

88.3 + 3.56 = 91.9 (E. E. I)

* S. pyogenes : $\frac{1.88}{0.2} = 9.40$ A

S. pneumoniae : $\frac{1.88}{0.39} = 4.82$ B

H. influenzae : $\frac{1.88}{0.00} = 0.0024$ C

S. aureus : $\frac{1.88}{0.00} = 0.0024$ D

A + B + C + D = 14.2248 × 1/4 = 3.56

上述した 1～3 の計算式を Table 7 に示した。これによると、各疾患毎の推定起炎菌の検出率に各薬剤の主な菌種に対する MIC 法で求めた感度を乗じて求めた「一次的 E. E. I 値」に、血中濃度 peak 値が 4MIC₉₀ を越える濃度の平均を付加して求める「二次的 E. E. I 値」をもって、E. E. I とするところみである。

尚、Table 8 に参考として新旧 E. E. I 計算法の比較例を示した。

IV. 新しい計算法で求めた各薬剤の E. E. I

Table 9 に急性扁桃炎、急性中耳炎に対する新旧両方の計算法で求めた各薬剤の E. E. I を示した。

Table 9

新しい計算法で求めた各薬剤の E. E. I

| 急性扁桃炎 | | ABPC | BAPC | SBTPC | CEX | CCL | CFTM-PI | CFIX | EM | MINO | OFLX |
|-----------|------|------|------|-------|------|------|---------|------|------|------|------|
| 新 E. E. I | 91.9 | 97.2 | 97.0 | 77.0 | 92.2 | 92.7 | 90.2 | 80.5 | 37.5 | 72.6 | |
| 旧 E. E. I | 88.3 | 88.3 | 91.7 | 76.8 | 88.1 | 90.8 | 88.0 | 80.4 | 37.1 | 71.8 | |

| 急性中耳炎 | | ABPC | BAPC | SBTPC | CEX | CCL | CFTM-PI | CFIX | EM | MINO | OFLX |
|-----------|------|------|------|-------|------|------|---------|------|------|------|------|
| 新 E. E. I | 82.1 | 87.4 | 92.9 | 51.2 | 80.6 | 90.7 | 87.2 | 71.9 | 50.3 | 76.6 | |
| 旧 E. E. I | 78.5 | 78.5 | 87.6 | 51.0 | 76.5 | 88.8 | 85.0 | 71.8 | 50.2 | 75.8 | |

1. 急性扁桃炎

新 E. E. I は、ABPC、BAPC、SBTPC、CCL、CFTM-PI、CFIX のいずれもが E. E. I 90.2～97.2 を示した。これらは推定起炎菌としての割合が高いレンサ球菌属に対する MIC₉₀ 値が小さいことを反映している。新旧の計算法の比較では、BAPC、SBTPC、CCL の差が大きい。この主な要因はこれらの薬剤の血中濃度 peak 値が、他剤に比較して高いことを反映している。これに対して、血中濃度の peak 値が最も高い CEX の E. E. I が新旧いずれも高くならないのは、MIC 法による感度、MIC₉₀ のいずれもが他の β-ラクタム系剤に劣るからである。EM は、S. aureus の耐性菌と H. influenzae に対する MIC 分布が劣ること、加えて吸収の悪さを反映している。MINO の E. E. I が低いのは、レンサ球菌属の耐性菌が過半数を越えていることを反映しており、OFLX もレンサ球菌属に対する MIC 分布が、β-ラクタム系や EM に劣ることを反映した E. E. I となった。

2. 急性中耳炎

BAPC、SBTPC、CFTM-PI、CFIX がともに E. E. I 87.2～92.9 で高い。各薬剤の E. E. I の差は S. pneumoniae に対する MIC 分布と、H. influenzae の β-lactamase 産生株さらに S. aureus に対する抗菌力 (感受性) の差が反映している。加えて、吸収性の差による血中濃度の peak 値の違いも、これに反映している。

V. 考 察

従来の E. E. I の計算には、ディスク感受性

テスト(++)の成績の累計を「感性率」として扱ってきたが、これでは各薬剤間の抗菌力の差がE.E.Iに反映しないという限界があった⁴²⁾。近年登場してきた各種経口抗菌剤は、従来の薬剤と比較して、抗菌力が飛躍的に増大したことが特色である。しかしながら、日常検査で行われている薬剤感受性テストは、判定基準が変更されていないために、感性域内における抗菌力の差が無視されている状況を、著者はすでに報告してきた⁴⁶⁾。加えて一部の施設では、薬剤感受性テストの判定をS(Susceptible 感性)、R(Resistant 耐性)に大別する方式を採用しており、こうした方法が普及する動きもみられる。

上述したような理由から、ディスク感受性テストから求める「感性率」には限界があると考え、その代用として、MIC法の感性度を採用することにした⁴⁷⁾。この方法は、MIC分布に感性度を比例配分してあるので、抗菌力(MIC)の差が反映する。

一方、各薬剤の有用性のもうひとつの尺度は、吸収・排泄および局所(病巣)への移行性、すなわち体内動態である。当初は、局所移行性に注目して、それらの平均値を検討したが、II-2で述べたような事情から、血中濃度、取り分け血中濃度のpeak値をとり挙げることにした。過去の報告にみられる局所への移行濃度は、多くの場合血中濃度比の $1/5 \sim 1/10$ 程度と推定できる¹⁾¹⁴⁾¹⁹⁾。重要なのは、局所に移行した薬剤濃度が、そこにおける起炎性を発揮している細菌を除菌しうる濃度、すなわちMIC・MBCを越える濃度を必要とすることである。

今回の検討で、血中濃度のpeak値が、MIC₉₀の4倍(4MIC₉₀)を越える濃度をとり挙げたのは、こうした理由による。もちろん、血中濃度はpeak値とともに持続性があり、局所移行性の血中濃度比が血中濃度と同程度であるとした報告もある。しかし、血中濃度

の持続性は投与回数との関係から、血中濃度比と局所移行性の高低は、そこで検討された対象が、どの程度感染巣と同じに考えられるのかの問題点が残る。しかし、II-2で述べたような事情が十分に解決するなら、局所移行性をE.E.Iに算入することを可能にすることも考えられる。

今回提示したE.E.Iの計算法は、上述したような要素を可能な限り組み入れることが目的であるが、計算式には加重ポイントがある。つまり抗菌性物質は細菌を除菌するものであるという前提、すなわち抗菌力への加重である。MIC法の感性度、MIC₉₀に反映する抗菌力(MIC分布)が優れている度合に応じて算出される数値は大きくなる。

例をあげれば、A剤のMIC法で求めた感性度が、対象とした主な菌種のすべてに100%の感性度を示せば、それだけでE.E.Iは100に近くなる。(MICの感性度、MIC₉₀に関する計算にはその他の菌種を含まないので、100にはならない。)これに対してB剤のMIC法で求めた感性度が主な菌種に対する感性度の平均90%では、BはAに劣る数値となる。これに対して血中濃度のpeak値と4MIC₉₀の関係で求めた値は付加値であるが、これで求めた値がBの方がAを越える値となれば両剤のE.E.Iは接近することになる。つまり、提示した計算式は、加重ポイントと付加する要素の両方から、E.E.Iを求めようとする試みである。

ところで、今回の検討では、E.E.I 90以上の薬剤が急性扁桃炎に対して6剤、急性中耳炎に対しては2剤算出された。この場合、E.E.I 90以上の薬剤間の優劣を論じるのは困難である。なぜなら、これらのE.E.Iを求めた計算根拠が変動しうる要素を内蔵していると考えられるからである。

しかし、算出された各薬剤のE.E.Iには、主な菌種に対する抗菌力の差が反映している

ことも考えられる。急性扁桃炎に対してはレンサ球菌の2菌種、急性中耳炎の場合は、肺炎球菌と、インフルエンザ菌に対する抗菌力の差、さらにインフルエンザ菌のβ-ラクタマーゼ産生株、黄色ブドウ球菌に対する抗菌力の差がある。そして、血中濃度のpeak値が高く、主な菌種に対する抗菌力の強い薬剤のE. E. Iが大きくなるのに対して、主な菌種に対する抗菌力が弱い薬剤は、血中濃度のpeak値から求めた値を付加しても、E. E. Iがほとんど変動しないことも判明した。

上述したことから、今回提示した計算式、そして算出した各薬剤のE. E. Iは、日常診療において十分に活用しうることが考えられる。

VI. 参考文献

- 1) Sugita, R., et al : Bacteriology of acute otitis media in Japan and Chemotherapy with special reference to H. influenzae, Int. J. Red. Oto. 6 : 135-144, 1983
- 2) 羽田 : 喀痰中 AMPC, ABPC 濃度の経時的観察ならびに血中濃度との関連についての研究, Jap. J. Antibiotics 30 (6) : 450-457, 1977
- 3) 岩沢武彦 : 耳鼻咽喉科領域における Bacampicillin に関する基礎的, 臨床的研究, Chemotherapy 27 (S-4) : 374-383, 1979
- 4) S. Virtanen, et al. : Ampicillin concentration in middle ear effusions in acute otitis media after administration of Bacampicillin, Infection 7 (S-5) : S472-S474, 1979
- 5) F. P. V. Maesen, et al. : Bacampicillin in acute exacerbations of chronic bronchitis-a dose-range study, J. Antimicrob. Chemother. 2 : 279-285, 1976
- 6) 森慶人ほか : 耳鼻咽喉科領域における Sultamicillin の基礎的ならびに臨床的検討, Chemotherapy 33 (S-2) : 793-797, 1985
- 7) Marys Voelker, et al. : Sultamicillin use in otitis media, Penetration of Sulbactam, A beta-lactamase inhibitor and Ampicillin into Middleear fluid, Curr. Therapeutic Research, 38 (5) : 738-745, 1985
- 8) Steven, J., et al. : Pharmacokinetic and therapeutic trial of Sultamicillin in acute sinusitis. Antmicrob. Agent Chemother. 28 (6) : 832-833, 1985
- 9) 富田弘志ほか : Sultamicillin に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討, Chemotherapy 33 (S-2) : 369-387, 1985
- 10) 和田健二ほか : CCL の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討 Chemotherapy 27 (S-2) : 697-710, 1979
- 11) A. Kohonen, et al. : Concentration of Cephalexin in maxillary sinus mucosa and secretion, Ann. Clin. Res. 4 : 50-53, 1975
- 12) 岩沢武彦 : 耳鼻咽喉科領域における CCL に関する基礎的, 臨床的研究, Chemotherapy 27 (S-7) : 682-696, 1979
- 13) 重野芳輝ほか : CCL に関する基礎的, 臨床的研究, Chemotherapy 27 (S-7) : 320-333, 1979
- 14) 藤巻豊ほか : 耳鼻咽喉科領域における T-2588 の臨床的, 基礎的研究, Chemotherapy 34 (S-2) 913-926, 1986
- 15) 大西信治郎ほか : T-2588 の耳鼻咽喉科領域における基礎的, 臨床的検討, Chemotherapy 34 (S-2) : 927-933, 1986
- 16) 鈴木賢二ほか : 耳鼻咽喉科領域における T-2588 の基礎的ならびに臨床的検討, Chemotherapy 34 (S-2) : 941-950, 1986
- 17) 大堀八洲一ほか : 耳鼻咽喉科領域感染症に対する T-2588 の基礎的, 臨床的研究, Chemotherapy, 34 (S-2) : 977-983, 1986
- 18) 栗山一夫 : いくつかのマクロライド系およびβ-lactam系抗微生物薬の奏効しなかった症例に対する T-2588 の基礎的, 臨床的

- 検討, 耳鼻臨床 79 (8) : 1363-1370, 1986
- 19) 林泉 : T-2588 の喀痰内移行および呼吸器感染症に対する使用経験, Chemotherapy 34 (S-2) : 295-305, 1986
- 20) 森賢治ほか : T-2588 に関する基礎的, 臨床的研究 Chemotherapy, 34 (S-2) : 521-534, 1986
- 21) 力富直人ほか : T-2588 に関する基礎的, 臨床的研究, Chemotherapy, 34 (S-2) : 535-545, 1986
- 22) 木下治二ほか : 耳鼻咽喉科領域における CFIX の基礎的ならびに臨床的検討, Chemotherapy 33 (S-6) : 817-827, 1985
- 23) 重野芳輝ほか : CFIX に関する基礎的, 臨床的研究, Chemotherapy 33 (S-6) : 441-458, 1985
- 24) 藤巻豊ほか : 耳鼻咽喉科領域感染症に対する CFIX の基礎的, 臨床的検討 Chemotherapy 33 (S-6) : 796-806, 1985
- 25) 小山優ほか : CFIX の基礎的, 臨床的検討, Chemotherapy 33 (S-6) : 312-321, 1985
- 26) 林泉 : CFIX の血中・喀痰内移行および呼吸器感染症に対する臨床効果 Chemotherapy 33 (S-6) : 253-267, 1985
- 27) 大西信治郎ほか : CFIX の耳鼻咽喉科感染症における臨床的検討, Chemotherapy 33 (S-6) : 807-816, 1985
- 28) 三邊武右衛門ほか : DL-8280 の耳鼻咽喉感染症における基礎的, 臨床的検討, Chemotherapy 32 (S-1) : 1019-1029, 1984
- 29) 山口恵三ほか : DL-8280 の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床的評価, Chemotherapy 32 (S-1) : 487-508, 1984
- 30) 松本慶蔵ほか : Oxazin 系合成抗菌剤 DL-8280 の in vitro 抗菌力, 体内動態ならびに臨床的有用性に関する研究, Chemotherapy 32 (S-1) : 509-525, 1984
- 31) 岩沢武彦 : 耳鼻咽喉科領域における DL-8280 に関する基礎的ならびに臨床的研究, Chemotherapy 32 (S-1) : 1001-1012, 1984
- 32) 杉田麟也ほか : 耳鼻咽喉科感染症に対する DL-8280 の使用経験, Chemotherapy 32 (S-1) : 1013-1018, 1984
- 33) 村井兼孝ほか : 耳鼻咽喉科領域における DL-8280 の基礎的ならびに臨床的検討, Chemotherapy 32 (S-2) : 1043-1049, 1984
- 34) 岡田敬司ほか : Sultamicillin 連続投与時の体内動態及び腸内細菌叢に及ぼす影響, 感染症学雑誌 59 (7) : 749-765, 1985
- 35) 神木照雄ほか : Cefaclor の臨床第一相試験, Chemotherapy 27 (S-7) : 158-174 1979
- 36) 原耕平ほか : 最近の抗生剤開発における新しいマクロライド系抗生剤の位置づけ, Prg. Med. 6 : 3167-3170, 1986
- 37) 大久保滉ほか : Minocycline の基礎的臨床研究, Jap. J. Antibiotics 22 (6) : 430-434, 1969
- 38) 新薬シンポジウム DL-8280, 1982
- 39) 新薬シンポジウム T-2588, 1985
- 40) 新薬シンポジウム FK 027, 1984
- 41) 新薬シンポジウム CS-807, 1987
- 42) 杉田麟也ほか : 外来における経口抗生剤の選択, MEDIC 19 (1) : 1-9, 1984
- 43) 河村正三ほか : 鼎談 急性上気道・耳鼻咽喉科感染症における薬剤選択, MEDIC 23 (10) : 3-10, 1988
- 44) 出口浩一 : 気道・呼吸器感染症患者採取材料からの検出菌 (2) 上気道感染症採取材料からの検出菌, 臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相 : 15-19 ビーチャム薬品 (非売品) 1983
- 45) 出口浩一ほか : 急性上気道感染症由来株に対する Sultamicillin の抗菌力, 第一報 Jap. J. Antibiotics 41 (9), 1194~1204, 1988
- 46) 出口浩一 : 各種感染症の起炎菌と各種抗菌性物質の薬剤感受性, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 6 : 131-135, 1988

- 47) 河村正三ほか：急性化膿性中耳炎に対する Bacampicillin (BAPC) と Cephalexin (CEX) の比較試験, 78 : 1147-1165, 1985