

第18回日本化学療法学会総会 一般演題 III

期 日 昭和 45 年 6 月 5~7 日

会 場 岡 山 市

会 長 谷 奥 喜 平 (岡大教授)

①-1~11 制 癌 剤 I

①-1 表皮性良性腫瘍に対するブレオマイシンの少量局注療法について

山田 瑞穂・吉永 花子
大阪赤十字病院皮膚科

ブレオマイシンは扁平上皮癌に対するすぐれた抗癌剤として知られており、これを皮膚の表皮性良性腫瘍に用いようとする試みもあるが、その副作用や経済的な理由で一般にはあまり用いられていないようである。我々は切除困難な、また切除しても再発をくり返す皮膚の表皮性良性腫瘍に対しブレオマイシンのごく少量を局注することにより全例においてすぐれた結果を得た。すなわち尋常性疣贅、尖圭コンジローム、老人性角化腫、乳頭腫などに1回 0.1 mg から 1.5 mg を1回または数回の局所注射で全治させた。総量 7 mg まででこの方法では1日 15 mg で数例を治療できるわけで経済的な問題も解決され、また副作用の点もこのように1回 0.1 mg から 1.5 mg というごく少量ではいわゆるブレオマイシンの副作用は考えられず切除しにくい、また再発するような表皮性良性腫瘍の治療として適当な方法と考えられる。

〔質問〕 徳田 安章 (信大皮)

1. 局所痛は BLM 濃度により差があるか。
2. BLM 濃度により臨床効果に差があるか。
3. 良性腫瘍および疣贅に有効であるメカニズムは。

上村 良一 (広大外科)

4. 良性腫瘍にブレオマイシンを使用した動機は。

〔答〕 吉永 花子 (大阪赤十字皮膚)

1. ツベルクリン針を用い腫瘍内に注射したが疼痛はほとんど訴えない。
2. 15 mg/20 ml では腫瘍は水泡様となり消失するのに時間がかかる。5 mg/3 ml では潰瘍、瘢痕が強くなり、結局 5 mg/9 ml が適当濃度と思われた。
3. わからないから検討したい。
4. 抗癌剤であつても1日 150 mg の 1/150~1/15 というごく少量であるから、いわゆるブレオマイシンの副作用というものは考えられないので初めは前癌症状に用いようとしたところ著効があることがわかつたので、使い始めた。

①-2 ブレオマイシン軟膏の尋常性乾癬に対する使用経験

山田 瑞穂・藤本 典男
大阪赤十字病院皮膚科

抗癌剤ブレオマイシンを尋常性乾癬に対し、全身的に投与して効果を認めたという報告もあるが、副作用などの点で問題がある。われわれはブレオマイシンを 0.05~0.1% 含有する親水軟膏系クリーム基剤の軟膏を作製し、これを閉鎖密封療法 (ODT) で尋常性乾癬の数例に使用してみた。ある症例ではかなりの効果が認められ、他の症例では効果のあらわれ方はおそいが、再発が見られぬなど、有効と思われる成績が得られたが、副腎皮質ホルモン剤クリームの ODT 療法などの他の治療法より勝つているとはいえず、濃度を高めることによりさらに効果が期待できるが、費用の点で問題があり、本療法はなお考慮を要するものと思われる。

①-3 皮膚扁平上皮癌に対するブレオマイシンの使用経験

藤本 典男・山田 瑞穂・山県 貞造
大阪赤十字病院皮膚科

第1例。62歳男子で、5本(45 mg) 使用後病巣辺縁がやや平坦になつたところで手術した瘢痕癌の症例で、ブレオの副作用、手術等の関係について疑問を感じた結果、このような少量をもちいたものである。第2例。53歳女、最初一見ケラトアカントーマかと思われ、生検の結果著明な悪性度を認めた癌で、約8本投与でいちおう病巣は平坦となつたが、病巣出血、咯血等が強く、10本で中止。胃転位等を来し、入院80日で全身衰弱強く死亡した。剖検の結果、肺にも癌病巣を認め、咯血等はブレオによる癌組織崩解によるものと考えられる。症例3。54歳男子で我々が経験したブレオ使用第1号で、5-FU、コパルト、デルモパン等の照射後に使用したものである。20本使用後病巣組織の検討を行ない、癌組織の崩解を認めたが、消失にまでは至らなかつた。副作用については注意観察した。肺活量、胸部レ線像に変化なく、血液障害も認めなかつたが、全身倦怠感、頭痛、嘔

下困難等の訴えがあつた他、著明な創部痛、また手掌爪等の色素沈着が認められた。症例 4。49 歳男子で、臀部に慢性膿皮症の状態を繰返しているうちに癌が発生した例で、入院時すでに鼠蹊部リンパ腺腫張がみられた。ブレオ 30 本後、組織の上では癌組織はほとんど消失しているが、次第に病巣が拡大し、その後コバルト照射等の併用にも拘わらず、約 1 年の経過で死亡した。副作用としては創部痛、肺炎を思ふような発熱等であつた。症例 5。37 歳男子で火傷瘢痕癌。瘢痕癌は総じて悪性度がゆるやかであるが、20 本注射後病巣は平坦となり、肉眼的にはほとんど治癒と考えられたので植皮術を行なつた。しかし一部に癌の残存があり、植皮部が破れたので、ブレオの局注を行ない、その部の生検を施行した。その結果、癌の消失とブレオによると思われる強い血管炎の像を観察した。再手術後経過は良好である。

以上 5 例のブレオ使用経験を述べたが、その臨床は個人差が大変あり、癌そのものの病理的性格や宿主の薬物に対する抵抗等を考慮して、画一的に投与量を決めるべきではないと思われる。なるほどブレオは 1 つの武器ではあるが、その副作用も軽視できないので、臨床家は弾力のある使用法を習得しなければならない。すなわち、第 1 症例のように、5~10 本の投与量もあつてよく、宿主が元気であれば短期間に 30~40 本投与も構わないと考えられるが、いつばうブレオの限界にも注目すべきである。

④-4 Bleomycin の使用経験

末原幹久・武正勇造・小山善之

国立東京第一病院内科

第 16 回本学会において Bleomycin の臨床について報告した。今回はその後の症例を加え臨床効果を検討し得た 54 例につき報告する。症例は肺癌 16 例、胃癌 8 例、食道癌 5 例、結直腸癌 4 例、膀胱癌 3 例、前立腺癌 3 例、咽頭癌 2 例、その他の癌 8 例および細網肉腫 5 例である。他覚的效果は肺癌の 2 例で腫瘍の軽度の縮小を、前立腺癌・卵巣癌の各 1 例においてリンパ節の縮小を認めた外、細網肉腫 2 例で他剤との併用でリンパ節の縮小をみた。次に我々の臨床効果判定基準による全身効果についてみると、評価し得た 30 例中、全身効果 0~0.24 (著効) はなく、0.25~0.49 (有効) 2 例、0.5~0.74 (やや有効) 9 例、0.75~1.25 (不変) 16 例、1.26 以上 (進行) 3 例であつた。末期の症例が多く、他覚的改善を来した例は少なかつたが肺の変化を除いては臨床的に全身状態を悪化させることが少なく投与し得る薬剤と考える。

副作用として発熱 42.6%、皮膚・爪の変化 18.5%、

肺炎様の変化 16.6%、その他口内炎、薬疹、食思不振などがみられた。特に肺の変化を来した 9 例中 6 例が肺癌であり、他は卵巣癌、子宮癌、前立腺癌各 1 例であつた。肺癌の場合は癌の進展および随伴する肺炎があり Bleomycin のためとのみは言えないが、一般的に Bleomycin による肺炎の出現は臨床的には呼吸困難およびチアノーゼが指標となる。また経時的に肺活量測定および肺機能検査を充分行ない、さらに従来言われているように肺癌を含めて肺疾患のあるもの、とくに老人については充分注意する必要がある。なお、62 歳の子宮頸癌の症例で Bleomycin 450 mg 投与後呼吸困難、チアノーゼ出現、胸部 X 線写真で斑状・索状陰影を認め、 O_2 テント・抗生物質ならびに副腎皮質ホルモン大量投与を行ない 5 カ月後には、自他覚的に改善を認めた 1 症例を経験した。次に基礎実験において、吉田肉腫皮下移植ラットの腫瘍周囲の血管観察を行なつた。正常腹壁血管幅は 9~12.5 μ 、移植後 10 日目の腫瘍周囲血管幅 15~19 μ 、Bleomycin 4 mg/kg 投与群は 24~28 μ で血管の拡張と蛇行が著明であり、また出血も認めた。なお 5 FU 25 mg/kg 投与群では腫瘍周囲の出血が著明であるが血管拡張は 15~19 μ であつた。Bleomycin と副腎皮質ホルモンの併用例では、Bleomycin の変化は Prednisolone の併用で血管幅は 18~24 μ と細小化の傾向を示し、蛇行も軽減した。また同様のことを 5-FU と Prednisolone 併用群においても認めた。Bleomycin と Prednisolone の投与方法の組合せでは、Prednisolone を Bleomycin に先行した群において血管の変化が軽減される傾向をみた。

以上の結果から、向後、抗癌剤と副腎皮質ホルモンの併用に関して臨床的に検討したいと考える。

〔質問〕 阿部 政次 (函館病院)

ブレオマイシン使用時の副作用として肺炎を強調されたが、老人においては肺感染症を起し易いこと、また私共が経験した肺結核に舌癌を合併した患者 (64 歳 ♀) にブレオマイシンを投与したところ、安定した肺結核が悪化した例等からみて、ブレオマイシンの副作用としてでなく抗癌剤による Host 側の条件悪化で 2 次的に肺炎を起すと考えられないか。

〔答〕 末原 幹久 (東京第一病院)

一般に肺癌においてはこれに随伴する肺炎があり Bleomycin 投与後の肺炎様変化をすべて Bleomycin のみのものとはいえないが、Bleomycin 治療では間質性肺炎をみとめ、また臨床的に急に強い呼吸困難とチアノーゼが出現するので Bleomycin によるものと思う。

〔質問〕 岡野 博郎 (大阪歯大第 2 口外)

1. 毛細血管拡張を示したスライドは、吉田肉腫皮膚

移植後何日のものか。

2. 毛細血管拡張の原因は肉腫移植などによる反応性の血管拡張, Bleomycin 投与などいろいろ考えられるが, 主な原因はどこにあるか。

3. Bleomycin 投与の際, 肉腫移植部と正常部との間に毛細血管拡張の程度に差が認められるか。

〔答〕 末原 幹久 (東京第一病院)

1. 吉田肉腫皮下移植ラットにおいて移植後 10 日に観察している。

2. 腫瘍移植ラットの腫瘍周辺部の血管に形態学的変化をみとめる。

3. この変化は制癌剤投与群と非投与群で明らかに差がある。

④-5 肺癌に対する Bleomycin の使用経験

松林皓爾・野守正司・水田耕二・原田寿彦
劉 美恵・北里斌彦・榎林親教・藤木清幸
西原貫二・吉原良介・沖田信光・脇坂 滋
植田明德・杉山元彦・倉田 誠

久留米大学倉田内科

原発性肺癌 17 例, 転移性肺癌 1 例の計 18 例について Bleomycin による治療を試みた。胸部レ線写真上の分類では気管支癌 4 例, 肺野型 7 例 (腫瘍 4 例, 孤立結節 1 例, 多発結節 1 例, 空洞 1 例), 辺縁腫瘍型 1 例, 縦隔型 1 例, 胸水型 3 例である。組織学的には扁平上皮癌 2 例, 未分化癌 2 例, 腺癌 2 例, 肝癌の肺転移 1 例, 胸水型中 2 例にはⅣ度の異形細胞を検出。

治療は原則として Bleomycin 15 mg 週 2 回静注法に従ったが, 胸水型の 1 例では胸腔内注入を併用した。また 2 例では 5-FU との併用を試み, 3 例の縦隔型では放射線照射 (Liniac) との併用を行なった。

治療効果は Bleomycin 150 mg 以上投与した 13 例において, 著効 2 例 (扁平上皮癌), やや有効かと思われたもの 2 例 (腺癌 1 例, 未分化癌 1 例), 不変 3 例, 無効 4 例, 不明 2 例であつた。

副作用は発熱 7 例, 食欲不振 4 例, 脱毛 6 例, 肺線維症 3 例, 衰弱 2 例, 爪の変色 3 例, 手指の色素沈着 2 例, 皮膚硬化 1 例, 発疹 2 例であつた。なお, 造血機能, 肝機能, 腎機能, 電解質その他諸検査には Bleomycin 治療の前後において著変を認めなかつた。

〔質問〕 中津 喬義 (井田病院外科)

ブレオマイシンの使用経験から 15 mg 週 2 回投与法が適当と考えておるが, 他の制癌剤と異なり発熱がしばしばみられる。これに対しデキサメサゾン 2~4 mg の

混合投与で効果をみておるが, イブシロンの混合投与, 発熱予定 1 時間前の下熱剤の筋注でもある程度の抑制がみられた。演者は発熱についてどのような対策を行なつたか。

〔答〕 松林 皓爾 (久大倉田内科)

Bleomycin 投与による発熱は解熱剤投与により抑制される。また副腎皮質ホルモン剤には解熱効果は認められなかつた。

④-6 Bleomycin による悪性リンパ腫の治療について

国政 郁哉・大熨 泰亮

高野 純行・木村 郁郎

岡山大学平木内科

Bleomycin は扁平上皮癌に著効を示すことが報告されているが, 私達は最近悪性リンパ腫などの間葉性腫瘍 20 例に対しても Bleomycin を使用し, 特に悪性リンパ腫に対して極めて有効な症例を認めたので報告する。

すなわち悪性リンパ腫としては細網肉腫 4 例, ホジキン氏病 4 例, リンパ肉腫 1 例および恐らくはリンパ性腫瘍と思われる縦隔洞腫瘍 2 例および組織型不明の悪性リンパ腫 1 例の計 12 例であり, Bleomycin を 1 回 15 mg, 週 2 回, 300 mg を 1 クールとする投与を行なつている。その結果, 腫瘍の縮小に関しては癌に比して比較的早期から腫大リンパ腺の著明な縮小, 軟化, 消失を認めることが多く, 12 例中 10 例に腫瘍効果を認めている。いつぼろ, 宿主効果に関しては, 取扱つた症例が比較的末期のものが多く, せいぜいあつて, 腫瘍効果ほど著明ではないが 12 例中 6 例に明らかな宿主効果が認められ, これらはほとんど寛解に達し, また他の 3 例では短期間ではあるが, 一過性に宿主効果を認めた。次に白血病に対しては現在までに各種白血病 9 例に使用し, 末梢白血球数の減少という点である程度有効な結果を観察しているが, 中でも慢性リンパ性白血病の 3 例は末梢白血球数の著減, 自覚症状の改善等かなり有効と考えられるが, その延命効果等については向後検討を要すると思える。Bleomycin の副作用については発熱, 口内炎, 脱毛, 肺炎様症状, 皮膚色素沈着が認められたが, 他の制癌剤に見られるような造血障害は認められなかつた。我々は実験的にも, 正常家兎および海狸骨髄の組織培養に対し, Bleomycin の添加を行なつたところ, 本剤は高濃度でも白血球系, 粒球系ともに障害がみられず, このことは先に述べたように, Bleomycin による白血病細胞の減少の事実と対比して興味深く, 本剤の作用機序に関連して造血組織での不活性化, あるいは細胞選択性を示唆す

るのかも知れないと考えられる。以上 Bleomycin は悪性リンパ腫のほとんどすべてに腫瘍効果を認め、また宿主効果は取扱った症例が全身型でしかも比較的末期のものが多く、せいもあつて、腫瘍効果ほど著明ではなかつたが、腫瘍効果と宿主効果との間に著明な解離が認められず、本剤は悪性リンパ腫のすぐれた化学療法剤と言える。また、有効例では腫瘍効果到達までの日数はいずれも短かく、投与量は少量で効果がみられ、やがて寛解に達し、寛解導入剤として有意義であると考ええる。また、造血障害のない点は他の化学療法剤により、造血障害を惹き起こした症例に対する寛解強化療法剤としてもまた有意義であると考ええる。

④-7 ブレオマイシンによる脳腫瘍の化学療法

竹内一夫・神保 実・厚地政幸

榊井 武・末吉 俊

虎の門病院脳神経外科

1969 年 2 月から各種の脳腫瘍に対してブレオを主として静注により投与し、従来の制癌剤にはみられなかつた著しい効果が得られた。症例は全部で 63 例で、そのうち 25 例は投与総量が 150 mg 以下のものである。腫瘍の種類は神経膠腫が最も多く 33 例、原発性または転移性癌が 11 例、髄膜腫が 13 例、その他の腫瘍が 6 例である。髄膜腫の多くは腫瘍内のブレオの濃度を測定する目的で手術前に投与したものである。

神経症状を中心とした臨床症状の推移によつて本剤の効果を判定した結果は次のとおりである。すなわち神経膠腫では 20 例中 5 例 (25%) に著効が得られた。この著効例は各種の膠腫にみられ、いずれも放置しておけば急速に悪化し、短期間のうちに死の転帰をとつたものと思われる。そのほかこの膠腫群には 6 例の有効例があり、著効例とあわせ 55% に効果がみとめられている。

癌には著効例はないが 8 例中 4 例に有効であつた。髄膜腫では髄膜肉腫 2 例と angioblastic type の 1 例に長期間投与したが、少なくとも後者では無効であつた。その他の群では paraganglioma の 1 例に著効が得られている。

著効例の 6 例と有効例中の比較的長期の生存例 2 例について調査すると次のとおりである。すなわち最も長い生存例は第 3 脳室の上衣腫例で、最初の開頭術後 21 カ月、ブレオ投与完了後 13 カ月を経た今日、家庭で普通の生活を送っている。そのほかブレオ投与後 4 カ月目に突然死亡した松果体腫瘍の 1 例と、肺癌の多発性転移で、原発巣の症状のため現在再入院中の 1 例を除き、他

はすべて健在で、ことに 4 例は社会復帰が可能となつている。なおこれらの中で 2 例は Co⁶⁰ 照射と同じ期間に併用したためブレオの単独の効果とは断定できない。

脳腫瘍に対するブレオの作用機序を解明する目的で、手術時に採取した腫瘍標本に含まれるブレオの濃度を bioassay によつて測定した。その結果、髄膜腫の 12 例ではすべて陰性で、膠腫の 9 例では星細胞腫の 1 例にのみ、囊胞内容液にブレオが検出された。その他、先天性と思われる頭頂部のくも膜下囊胞内容液にも極めて高濃度のブレオが検出された。なお静脈内に投与しても髄液中にブレオは検出されず、逆に髄液内に投与しても血液中には移行していないことが判明した。しかし髄液内に投与するとかかなり長い間ブレオの濃度が維持されるので、今後本剤の髄液内投与を開発する必要がある。

ブレオ投与による腫瘍の肉眼的・組織学的変化については目下追究中であるが、本剤の投与により腫瘍から出血する場合がある。われわれの症例ではこのような副作用が 4 例にみとめられ、1 例はそのため死亡したが、他の 1 例では出血発作後に著しく軽快している。この事実は本剤の作用機序の解明に手がかりとなるように思われる。そのほか肺合併症による死亡例が 1 例あるが、これは動脈血の酸素飽和度の継続的測定により予知できるようなものである。その他にも種々の合併症が長期投与例の約 2/3 にみとめられているが、投与を中止せざるを得なかつたような重篤なものはみられなかつた。

④-8 BLM と Liniac の併用による食道癌の治療

横山 正・古江 尚・中尾 功

原島三郎・小泉博人・竹腰隆男

佐藤哲郎・杉山憲義・古川一介

癌研内科

金 田 浩 一

同 放射線科

手術困難の食道癌に対し、我々は昭和 44 年から昭和 45 年にかけて BLM と Liniac を併用しその効果を検討した。症例は前述の期間に癌研内科に入院した男 6 例、女 3 例、計 9 例である。年齢は 47 歳から 74 歳に及ぶが大部分が 60 歳代である。診断は X 線診断によるが組織診断を得たものは扁平上皮癌 5 例と腺癌 1 例である。部位は中部 7 例と下部 2 例。

治療方法は BLM と Liniac の同時併用で、BLM は主に週 2 回、1 回 15 mg をブドウ糖溶液またはアミノ酸溶液に各種ビタミン剤と混注した。

投与総量は BLM 75 mg から 300 mg に及ぶが平均

240 mg, Liniac 2,800 mcg から 7,750 mcg で平均 5,600 mcg であった。

自覚所見, 他覚所見を含めた癌治療学会判定基準で総合効果をみると 9 例中 7 例が軽快, 2 例が不変である。X線写真上の改善は 9 例中 3 例が著効, 4 例が有効, 1 例がやや有効, 1 例が無効である。主症状である通過障害は 7 例で消失を認めたが, 2 例は全く無効で X線写真判定からみたやや有効, 無効の症例がそれである。食道ファイバースコープによる組織診断で 5 例中 4 例に癌組織が壊死像に置換していた。

副作用はすべての症例に程度の差はあるが認められた。38°C 以上の発熱は 9 例中 6 例 (67%) にみられ BLM 注射初期に 2 例, 後期すなわち 200 mg 以上に 4 例認めた。食思不振, 悪心等の胃腸症状が 6 例に認められた。脱毛の 1 例は高度であつたが治療後は元に復した。肺機能低下は 2 例で認め, 1 例は典型的な肺線維症から肺炎を合併して死亡した。また, 少量投与で通過障害, X線上の改善が著明であつたが突如黄疸を併発し死亡した 1 例があつた。

血液学的には貧血 2 例, 白血球減少 1 例を認めた。さらに治療後, 気管支瘻 2 例が発生した。生化学的には, 血清蛋白は正常域, A/G 比は 9 例中 2 例が低下, LAP は 8 例中 3 例に異常値, CHE は 5 例中 3 例が低値, ALP は異常 1 例, GOT は黄疸の著明上昇 1 例, やや上昇 2 例, LDH は 5 例中 2 例上昇を示したが, いずれもその上昇値は軽度であつた。入院治療後ようやく 1 年を経過し生存 4 例, 死亡 4 例, 不明 1 例である。

⑨-9 Bleomycin と線維芽細胞抑制剤 併用による癌の CPBP 療法について

—その意義と臨床効果—

木村郁郎・大埜泰亮・国政郁哉

西下 明・高野純行

岡山大学平木内科

各種癌患者 36 例に対して Bleomycin による治療を行ない, 線維芽細胞抑制剤との併用による CPBP 療法によつて良好な結果を得つつあるのでその臨床効果と本併用療法の意義について述べる。

対象とした癌患者は原発性肺癌 24 例, 転移性肺癌 6 例, 胃癌 2 例, 胃癌手術後の癌性腹膜炎 2 例, 甲状腺癌, 食道癌, 喉頭癌, Grawitz 腫瘍各 1 例の計 36 例である。投与方法は Bleomycin 1 回 15 mg を週 2 回投与し, これに chloroquine, phytonadione, prednisolone の連日投与を併用した。治療効果の判定は進行癌では癌化学療法効果判定基準に従がつて判定を行なつたが, 手術

例では別出標本における判定を行なつた。

まず原発性肺癌では末期癌を主とする 19 例について見ると, 一般に本剤によつて一時的にせよ進行を阻止できる場合が多いが, 末期で悪液質に陥つた場合は著明な効果を望むことは困難である。効果判定可能な 13 例のうち軽快は 4 例, 不変 8 例, 悪化 1 例であり, 一般に進行の一途を辿る悪化例は少ない傾向にある。次に小型肺癌の 5 例ではレ線上陰影のかなり縮小あるいは淡化するものから, あるいは一見ほとんど無変化に見えるが, 多少変形を示したり淡化するものなどが存在し, 手術所見では病巣部は軟化, 萎縮, 瘢痕化が程度の差こそあれ手術を行なつた 4 例のすべてに認められ, 中には肉眼的に癌と判断することが困難な例もあり, 組織学的にも腫瘤の周囲からの壊死像を認めるものもあり, 明らかに早期の肺癌では治療成績の優れていることが判明している。転移性肺癌では子宮癌, Grawitz 腫瘍に有効な例があり, Grawitz 腫瘍では原発巣, 転移巣ともに縮小が見られた。胃癌では原発巣がほとんど触知しないまでに改善されたものとか, 全身に転移したリンパ腺が著しく縮小したものがあつた。癌性腹膜炎を来した 2 例では腹囲の短縮を認めたが, 末期のためか十分な改善を見なかつた。また喉頭癌ではリンパ腺転移の縮小があつた。食道癌では嚥下障害およびレ線上の改善が見られた。一般に組織学的には扁平上皮癌に有効な場合が多いが, 腺癌に有効なこともしばしば見受けられた。

副作用で注意すべきは肺症状, 発熱, 口内炎, 神経痛, 皮膚の変化であり, 中でも肺炎様症状ないし肺線維症には充分に注意する必要がある。肺障害については実験的にマウスを用いてこれを惹起させ, 組織学的, 電顕的, 生化学的あるいは血管構造の面から追及し, 肺胞構築の乱れ, 肺毛細血管を中心とした炎症性, 線維性的変化を認め, 肺胞間質の肥厚および膠原線維の増量, コラーゲンの増量を認め, 血管の破壊, 狭小化, 内膜の膨化, 肥厚, 中枢側のうづ血などが示され, こういふ肺の障害は血管の変化に端を発したものと考えられる。また, こういふ変化に対して chloroquine, prednisolone の併用が防止的に働くことが, 組織学的, 生化学的, あるいは血管構造の面から示され, 現在我々の実施している CPBP 療法が副作用防止上の面からも有用であることが判明した。

以上, Bleomycin が癌, ことに小型肺癌に奏効したこと, および CPBP 療法の意義について述べた。

〔質問〕 中津 喬義 (井田病院外科)

クロロキンは Sarcoma 180 結節型の動物実験でも臨床成績でもある程度の制癌効果を認めるが, ライソゾーム膜を安定化する働きがあると報告されている。この点

では制癌剤の効果を阻害する可能性も考えられる。しかし Sarcoma 180 結節型および腹水型にたいして行なつたマイトマイシン・クロロキシン併用の治療実験ではマイトマイシンの制癌効果に全く影響がない。プレオマイシン・クロロキシン併用効果についての基礎実験があつたら教えて頂きたい。

〔答〕 木村 郁郎 (岡大平木内科)

その点は実施していない。

⑩-10 新制癌剤 PC-B-45 の臨床的研究 (第2報)

黒川 利雄・服部 隆延

古江 尚・中尾 功

癌研究会附属病院内科

1964 年、岡本肇教授等により A 群溶連菌に属する Streptolysin S 産生株から創製された、PC-B-45 の臨床的研究を我々は 1968 年 2 月から行なつており、すでにその一部は昨年の本学会において発表した。今回はその後の新しい治験について報告する。

症例は 1968 年 2 月から 1970 年 3 月まで、癌研内科に入院した根治治療不能の末期癌 43 例である。そのうち、胃癌は 23 例で過半数を占めている。

その結果、43 例中 14 例、32.6% に PC-B-45 投与により、明らかな他覚的改善がみられた。

投与方法は腫瘍局所、胸腹腔内、皮下、静脈内と試みたが、静脈内に投与して癌病巣の縮小したものは 19 例中 8 例あり、最近ではもっぱらこの方法によつている。投与総量と効果との間には一定の関連がなく、静脈内投与は比較的少量の注入で奏効しているのが興味深い。

有効例 14 例のうち、現在まで 4 例が生存中であり、6 カ月以上の生存を来した症例は 7 例、50% に及んでいる。これを MMC 単独投与例のうち、31 例の有効例で 6 カ月以上の生存期間を示した 12 例、すなわち 39% と比較すると、わずかながら成績がよいと考えられる。

PC-B-45 投与により起こつた副作用中最も頻度の高いものは、発熱で 35 例 (81%) に達する。多くは注射後 1~2 時間で、38°C 以上、時には 40°C を越す発熱を来す。数時間で下熱するものが大部分であるが、時には 24 時間前後稽留することもある。また 1 万から 2 万前後に達する白血球増加は 14 例 (33%) にみられた。軽度の貧血がみられたもの 5 例あつた。

以上述べたとおり、PC-B-45 のもたらす抗腫瘍効果については問題のないところであるが、有効例もいずれは死の転帰をとまなうものが多いことは従来の制癌剤と同様である。我々はまだ、長期生存例を経験していな

い。しかし、胃癌、乳癌には効果が比較的多くみられ、以前、他の制癌剤投与で無効であつた症例にも有効例がみられた。

PC-B-45 は免疫療法ではなく、従来の制癌剤とは異なつた新しい行き方を開拓する Cancerocidal の作用を有する制癌剤であり、今後その詳細な制癌機構の解明とともに、その臨床的確立が強く望まれるところである。

〔追加〕 木村 郁郎 (岡大平木内科)

我々も PC-B-45 を少数例ではあるが悪性腫瘍患者に使用したのでその成績を追加する。すなわち現在までに原発性肝癌、胃癌、急性骨髄性白血病の各 1 例に使用したところ、肝癌ではいちおう進行を阻止できたのではないと思われる印象があり、腎癌では心窩部腫瘍が一過性ではあるが消失し、また急性骨髄性白血病では赤芽球系の反応を伴なつていたが、末梢白血球、骨髓有核細胞ともに著明に減少し、赤芽球がほとんど消失しており、このような変化と治療効果との関連について目下検討中である。

⑩-11 ソエドマイシンの臨床成績

北原 哲夫・本間 静夫・佐藤 憲尚

東京通信病院外科

添田 百枝

防衛庁第二研究部

Streptomyces hachijoensis の培養濾液から得られた新抗腫瘍物質ソエドマイシンの基礎的研究については、すでに添田が本学会東日本支部総会 (1965) で報告した。臨床研究はそのころから東京通信病院外科で種々の悪性腫瘍患者について進められ、症例数 194 例に達したのでその成績を報告する。

裏付けになる実験として、EHRlich 腹水癌細胞 10^5 個を接種されたマウスはそのままでは全例発症死亡するが、癌細胞の接種に引き続いて 1 日量 4 mg のソエドマイシンを注射すると発症を免れ、しかもその後に行なわれた癌細胞 10^5 個の再攻撃によく耐える事実がある。本物質の細胞への直接侵害作用は軽微で、いわゆる host mediated antitumor effect を発揮するものと考えられる。

さて臨床成績であるが、治療手術と併用した 70 例では、術後 16~24 月を経て死亡した 4 例と、再発を認めながら 25 月を経過して生存する 1 例を除いた 65 例がすべて健在である。この群の中から 1968 年 4 月までに胃切除を受けたⅡ期、Ⅲ期の胃癌 18 例について生存率を調べると、1 年後 100%、2 年後 83% と、マイトマイシン C を上回る成績である。余りにも少数例ではある

が、本剤のような副作用の全くない薬剤でマイトマイシンに匹敵する成績が得られるならば、それだけでも価値がある。

次に主腫瘍のみは除き得たが肉眼的に腫瘍の遺残を認めた姑息的摘除にソエドマイシンを併用した 56 例では、6 カ月未満のものと消息不明者を除いた 39 例中 25 例 (64%) が 2~22 月 (平均 10.0 月) を経たのち死亡している。しかしこの群の中に 42 月, 47 月を経てなお生存している各 1 例が存在する。

最後に腫瘍を除き得ず、単なる消化管吻合や試験開腹等のみに留まつた 68 例 (非手術例も含む) についてみると、ソエドマイシン使用開始後 6 カ月未満のものと消息不明者を除いた 58 例中 50 例 (86%) が 12 日~36 月 (平均 4.5 月) で死亡し、全体としては余りよい成績でないが、この中には全くの末期に使つた症例が少なからず含まれているので平均値は意味が小さい。むしろ死亡までに 12 月, 18 月, 20 月, 36 月 (使用開始後) も生存した各 1 例があり、また腫瘍の発育がほぼ停止して、13~55 月にわたつて正常の生活を続けている生存例が 4 例あるのは注目に値する。

ソエドマイシンの臨床研究はまだ 4 年半を経過したに過ぎず、症例数も少ないので、本剤の決定的評価を下すのは時期尚早と思う。しかし本剤には一般の制癌剤のような副作用が全くなく、作用機序を異にする独特な抗腫瘍物質として興味をひかれる。今後も検討を続けてゆきたい。

④-12~15 制癌剤 II

④-12 核酸関連化合物による化学療法 (II)

Thioinosine および関連化合物の悪性腫瘍における核酸合成に対する抑制効果について

戸根木尚子・永沼真理子・豊島 滋
慶応大学薬化学研究所 2 研

6-MP および 6-MPR, その他これらの関連化合物の ^3H -thymidine, ^3H -uridine, ^3H -leucine の取込みに対する影響を調べた。同時にいくつかの cell-line のこれらの薬物に対する sensitivity の差を見て tumor-sensitivity について考察した。

測定は cover-slip 法を用いた。Test した薬物は、6-MP, 6-MPR, Thioguanosine. 6-MPR の s-s 結合した bis 体と 6-MP の 7 の位置の N を 8 の位置にかえた異性体 (6-MPi) の 5 種で、standard reference inhibitor として DNA, RNA, Protein 合成にそれぞれ IUDR. Mitomycin C, Cycloheximide を使用した。

cell-line は癌細胞由来として、Hep #2 と HeLa を、正常細胞由来で strain 化されたものとして L と MDBK を、正常細胞として mouse embryo と chick embryo fibroblast を使った。

^3H -thymidine の取込みに対して Hep #2 では 6-MP より 6-MPR のほうが阻止的で、この差はあまり大きくはないが有意である。L に対しては同じ程度の inhibition が見られた。6-MPRs-s は 6-MPR と同様の効果がみられたが 6-MPi には強い効果はみられなかった。 ^3H -uridine の取込みに対しても同様に Hep #2 では、6-MP より 6-MPR のほうが阻止的で L に対してはほぼ同じ程度の inhibition が見られた。 ^3H -leucine の取込みに対しては、これらの薬物は、ほとんど作用しない。

Malignant と Non-malignant な cell に対して、これらの結果を薬物濃度 10^{-4}M のところで比較した。IUDR は腫瘍、正常を問わず、 ^3H -thymidine の取込みを強力におさえるが、これに対し 6-MP は Hep #2 で 92%, L で 97% と強力におさえ MDBK, CEF でそれぞれ 14.2%, 4.8% と inhibition effect が明らかに低下した。Rat および mouse embryo の cell でも IUDR は 91% で 6-MP はそれぞれ 20%, 47% の阻止しかみられない。6-MPR も Hep #2, L でそれぞれ 90%, 97% の阻止を示し、MDBK, CEF, rat embryo fibroblast, mouse embryo cells で、それぞれ 30%, 31%, 30%, 45% と阻止効果の低下がみられた。Thioguanosine も 6-MPR s-s も同じ傾向がみられたが、tumor-specificity がわずかに劣るようである。6-MPi は L に対する inhibition が 20% と低いが、Hep #2 で 88%, MDBK, CEF, ME でそれぞれ 11.4%, 22.0%, 32.7% と inhibition が低いことが示された。 ^3H -uridine の取込みにも同じことが言えるが、DNA 合成に対するほど明らかではない。

これらの結果から、6-MP, 6-MPR およびその誘導体は、まず thymidine の取込みを強く抑制し次いで、uridine の取込みにも作用するが、蛋白合成にはほとんど抑制をみとめなかつた。

そしてこの核酸合成の抑制は比較的 tumor-specific な性格を持っていると言える。

④-13 Mitomycin C による免疫抑制機序の解析

弥生恵司・森 武 貞・伊藤英太郎
東 弘・陣内伝之助
大阪大学第 2 外科

一般に、制癌作用のある薬剤には、多かれ少なかれ抗体産生抑制作用が認められているが、その免疫抑制の機

序はいまだよく解明されていない。なかでも、臨床的に最もよく使用されている制癌剤の1つである Mitomycin C(MMC) についての研究は数少く、いたずらに MMC 投与による防禦反応の低下がおそれられている現況である。

私たちは MMC を抗体産生のいろいろな時期に投与してその影響を抗体価の変動と、リンパ組織の DNA 合成の2面から検討し、MMC による免疫抑制の機序を明らかにすることができたので報告する。

実験には、生後5~6週の ddO マウス(♂)を用い、抗原には枯草菌 α -アミラーゼ(B α A)をえらんだ。すなわち、1次免疫として腹腔内と皮下2カ所に計150 mcg, あるいは2次免疫、3次免疫として皮下2カ所に計100 mcg の B α A を FREUND's incomplete adjuvant とともに注射した。抗体価の測定にはアミラーゼ活性中和力価から算出する方法をとった。

MMC は 2 mg/kg/day を6日間連日腹腔内に投与した。対照群には、生理食塩水を同様に投与した。

1次免疫前・後、あるいは2次免疫前に MMC を投与した実験群では、2次抗体価に全く抑制が認められず、とくに1次免疫直後に投与した群では2次抗体価の著しい enhancement がみられた。この現象は、immunologically virgin cell や memory cell は MMC の投与によつて傷害されず、memory cell が antibody producing cell へと分化する過程が阻止された結果と解釈される。

2次免疫直後に MMC を投与すると、抗体産生は著しく抑制された。また、2次免疫後、すでに抗体価の上昇が明らかに認められる5日目から MMC 投与を開始しても、抗体価は急激に下降した。つまり memory cell の分裂によつて、antibody producing cell への分化がもつともさかに行なわれるこの時期に、MMC の抑制作用が強く発揮される。

組織学的にみても、MMC 投与中の局所リンパ節には、germinal center がほとんどみられず、sinus に存在する小リンパ球の数は減少し ^3H -thymidine を用いて測定した局所リンパ節細胞の DNA 合成能、autoradiography による標識細胞率ともに対照群に比して著明に低下していた。しかしながら、MMC 投与中止後の抗体価の上昇は、対照群よりむしろ盛んで、局所リンパ節細胞の DNA 合成能も完全に回復して、対照群以上の値を示すようになった。

さらに、3次免疫にたいしては、正常マウスと変らない反応を示したことから、MMC の抗体産生抑制作用は、一時的、かつ末梢性のものであり、投与中止によつて容易に回復するものといえる。

①-14 制癌剤投与における担癌マウスの毛細血管抵抗と組織プラスミン系について

斎藤達雄・涌井 昭

檜森 巽・菅原 一布

東北大学抗酸菌病研究所

臨床癌化学療法部門

我々は第17回本学会において、各種制癌剤のマウスにおける末梢血および毛細血管抵抗に及ぼす影響について検討し、出血傾向の出現には栓球減少だけでなく毛細血管抵抗性の因子も関与していることを報告した。また出血傾向出現の原因には線溶系の関与も考えられるので、今回我々は肺毛細血管抵抗と線溶系(主として肺の Tissue Activator)の関係について検討した。

20 g の dd 系正常マウスに ① MMC 100 mcg/kg, 1,000 mcg/kg, ② 5-FU 50 mg/kg, 500 mg/kg ③ プレドニゾロン 15 mg/kg をそれぞれ腹腔内に投与し、4日目、8日目に肺毛細血管抵抗試験および肺、肝、脾、腎の Tissue Activator を測定した。次にエールリッヒ腹水癌細胞(200万個)をマウス腹腔内に移植し、移植後2日目に MMC 100 mcg/kg, 5-FU 50 mg/kg をそれぞれ腹腔内に投与し、8日目、12日目、20日目に同様の検討を行なった。肺毛細血管抵抗試験は各群10匹を MAJOXSKI 等が考案したマウス肺法で行ない、組織プラスミン系の測定は、各群5匹からとり出した臓器1 g(脾のみ0.5 g)から ASTRUP の組織抽出法により作製した組織抽出液を ASTRUP 等のフィブリン平板法に使用して測定した。同時に100 U/ml のトリプシン液を溶解面積の基準として用い活性はトリプシン % として表わした。

制癌剤の正常マウスの肺毛細血管抵抗に及ぼす影響は、MMC, 5-FU 投与においては8日目から4日目に強く毛細血管抵抗の減弱を認め、病理組織学的検索でも MMC, 5-FU 投与の肺、腎に出血を認め毛細血管抵抗の減弱とはほぼ一致した成績を得た。プレドニゾロン投与では正常群と差を認めなかつた。

次に Tissue Activator は主として肺、腎に認められ5-FU 投与群およびプレドニゾロン投与の肺、腎にやや亢進が認められた。各薬剤について4日目と8日目とを比較すると肺、腎においては、MMC 1,000 mcg/kg 投与の肺以外すべて8日目から4日目に高い活性を示した。この成績は肺毛細血管抵抗が8日目から4日目により減弱していることと一致した。

次にエールリッヒ腹水癌マウスに MMC 100 mcg/kg,

5-FU 50 mg/kg 投与における肺毛細血管抵抗試験は、腫瘍対照群、MMC 投与においては経日的に減弱の傾向を示したが 5-FU 投与では 12 日目から 8 日目、20 日目に減弱を強く認めた。

Tissue Activator は腫瘍対照群および薬剤投与群ともに経日的に活性化される傾向を示し、主として肺、腎に活性を認めた。以上、活性はすべて、標準フィブリン平板法においてのみ測定され加熱フィブリン平板法では溶解を示さず組織線溶作用の出現は組織アクチベーターの活性化によるものと理解される。

以上、正常マウスに制癌剤投与時に認められる出血傾向の出現には、毛細血管抵抗の減弱と線溶系の亢進が密接な関係にあることが考えられる。担癌マウスに制癌剤投与においてみられる出血傾向に関しては、なお今後検討の予定である。

㊦-15 癌化学療法における血清糖蛋白の変動について

大 巽 泰 亮・国 政 郁 哉

高 野 純 行・木 村 郁 郎

岡山大学平木内科

悪性腫瘍患者についての病態生理的検討の一環として血清糖蛋白の測定を行なった。最近悪性腫瘍については α_1 -位の糖蛋白が注目されており、我々も現在までに 100 余例の各種悪性腫瘍患者について Seromucoid およびその major component である α_1 -Acid glycoprotein(以下 α_1 -AG) と血清総糖蛋白量の指標として Protein-bound hexose(以下 PBH)の測定を行ない、種々の検討を試みた。

その結果、早期胃癌および小型肺癌では健康人対照と有意差は認められなかつたが進行癌では 3 者ともに高値を呈し、とくに α_1 -AG, Seromucoid が癌の進展度に敏感に反応する成績を得た。すなわち α_1 -AG と Seromucoid の相関を検討してみると $r=0.93$ と非常に密であり、Seromucoid の増加は α_1 -AG の増加によるものと考えられ、また Seromucoid の PBH に対する比を見ると健康人では 0.11 であるが進行癌では 0.15~0.2 の値をとり、PBH の増加に比して Seromucoid の増加が著しいこと、すなわち α_1 -AG が敏感に増加することが示された。

さらに化学療法が施行された 54 例について、それらの変動を検討した。21 例の Bleomycin 投与症例を除く 33 例においては、有効例ではほとんどの症例の α_1 -AG, Seromucoid は低下を示し、逆に悪化例では上昇が認められた。PBM も同様の傾向が見られたが、前

2 者ほど変化が Clear cut でなく、化学療法の効果に対しても α_1 -AG が敏感であることが解つた。また Bleomycin 投与症例の有効例 9 例のうち 5 例に α_1 -AG の上昇が認められ、そのうち腫瘍効果著明にもかかわらず急激な増加が見られた 2 例に Bleomycin による肺炎様症状が認められた。また不変例悪化例でも α_1 -AG の著明な上昇例に Bleomycin による肺合併症が見られたことから、この現象は炎症に対する Host の反応であると考えられる。なお、肺合併症を来さずとも有効例のうち 3 例、不変例の全例さらには血清化学的になんら異常を示さない小型肺癌症例でも全例に Bleomycin 投与により α_1 -AG の上昇が認められるところから、Bleomycin に対する反応と考えられ Bleomycin にかかなり強い起炎性の因子があることが想像される。

この裏づけとして正常家兎に Bleomycin の静脈内投与を行ない投与前後の Seromucoid および Fibrinogen を測定した。また Bleomycin の肺障害は先行する血管障害に起因する間質反応と考えられているところから Dextran sulfate 併用群との比較を行なった。Bleomycin 2 mg/kg/day 連続 14 日間投与の時点で両者ともに 3 匹平均で投与前値の 2 倍弱に達し、さらに中止後 14 日には約 3 倍の高値を呈した。いつぼう、Dextran sulfate 60 mg/kg/day 併用群では 14 日投与の時点で少しく上昇するが、中止後 14 日にはほとんど投与前の値に復しており少数例ながら有意の差が認められた。現在これらについて組織学的に検討中であるが、Seromucoid, Fibrinogen の上昇はある種の炎症に対する Host の反応と考えてよく、Dextran sulfate の併用が Bleomycin の副作用防止への 1 つの足がかりとなることが示唆された。

㊦-16~27 制 癌 剤 III

㊦-16 生体内における制癌剤の感受性試験について

副 島 清 治・佐 藤 公 生

弘前大学第 1 (石川) 外科

癌化学療法に際して、各個体の癌細胞に最も有効な制癌剤を選択するため、制癌剤感受性試験に関して、Diffusion chamber(D.C.)を用い、生体内という条件下において検討し、既に日本癌学会、制癌剤適応研究会、東北癌集談会において発表して来た。さらに臨床の応用として、人癌を D.C. 内に封入し、自家および異種生体内に挿入して、制癌剤の感受性を比較検討しているので、今回は異種生体内における制癌剤感受性試験を中心に報告する。

実験方法は、胃癌転移リンパ節を極小細片として HANKS 液とともに D.C. 内に封入、患者自身の大腿部皮下に自家挿入および Donryu rat 皮下に異種挿入し、制癌剤を局所投与、24 時間後に摘出観察した。

観察項目として組織像、酵素活性 (LDH, SDH), Thymidine 標識率の変動を検討した。

なお症例の大部分は進行癌で、姑息手術、または試験開腹に終つたものであつた。

自家挿入例では 27 症例を検討し、MMC 100 μ g 投与により、組織像、LDH 活性、SDH 活性、Thymidine 標識率の 4 項目中 2 項目以上に、24 時間対照例と MMC 投与例との間に明らかに差異を示した症例は 12 例であつた。

異種挿入例では 23 症例を検討し、MMC 100 μ g 投与により、前記 4 項目中 2 項以上に、24 時間対照例と MMC 投与例との間に明らかに差異を示した症例は 7 例であつた。

自家挿入例と異種挿入例を比較してみると、自家挿入による場合には、D.C. 内腫瘍の発育には有利であるが、症例の選択、挿入する D.C. の数に制限をうける。異種挿入による場合には、動物数を増すことにより多数の D.C. を挿入することが可能で、多種類の制癌剤の感受性を同時にテストすることが出来るが、D.C. 内腫瘍の発育は、自家挿入による場合に比して不利である。しかしこの短所も、異種宿主に条件を与えることにより改善することが可能ではないかと考えられる。

さらに投与制癌剤を MMC 50 μ g, 100 μ g, Endoxan 5 mg, 10 mg, 5-FU 10 mg, 20 mg として、各種制癌剤に対する感受性を検討した。症例は 8 例の少数例であるが、前記 4 項目中 2 項目以上に差異を示したものを有効として観察してみると、MMC, EX, 5-FU 有効 2 例, EX, 5-FU 有効 2 例, MMC 有効 2 例, MMC, EX 有効 1 例となり、薬剤別にみると、MMC 有効 5 例, EX 有効 5 例, 5-FU 有効 4 例となつた。

まだ少数例であり、またいずれも経過 1 年以内の症例でもあり、症例の今後の経過とともにさらに検討中である。

①-17 制癌剤の感受性と組織内移行について

柴田清人・江崎柳節・譜久原朝勝
林 順一・舟橋国博・伊藤 民雄
名古屋市立大学第 1 外科
(主任：柴田清人教授)

癌の化学療法に際しても、感染症のそれと同じくその

癌細胞に最も感受性ある薬剤を選択投与し、しかも癌組織に高濃度に薬剤を移行させることが最も重要な点と考え検討を加えた。第 7 回癌治療学会において細胞数、エリスロミン B 染色による細胞の生死判定等を指標に MMC の低濃度作用の HeLa cell, EHRlich 腹水癌における細胞増殖促進効果について発表したが、今回 H^3 -thymidine up take, 乳酸の測定、および酸フォスファターゼ染色等併用して MMC, 5-FU 作用の影響を追究した。

すなわち HeLa 細胞に MMC, 5-FU の各濃度を 1 時間、3 時間、24 時間作用させ、作用後の H^3 -thymidine up take 値と作用後 5 日目の細胞増殖抑制効果を生細胞数を指標にして検討した。

MMC 1 時間作用では 0.1~1 mcg, 3 時間作用では 0.001~0.1 mcg, 24 時間作用では 0.001 mcg という濃度でコントロールを上回る H^3 -thymidine の up take 値を示した。5 日目の細胞増殖抑制効果を見ても同様の結果が認められた。5-FU 1 時間作用では H^3 -thymidine up take 値の抑制はあまり見られず 3 時間作用では 1 mcg, 24 時間作用では 0.01~1 mcg では抑制効果は認められず、逆にわずかに亢進を認めた。5 日目の細胞増殖抑制効果を見てもほぼ同様の結果を認めた。EHRlich 腹水癌についても MMC, 5-FU の各濃度と作用時間について検討した。すなわち EHRlich 癌細胞を *in vitro* 下に MMC, 5-FU を各 1 時間、3 時間作用させ、作用後の H^3 -thymidine up take 値と、作用後の癌細胞をマウス腹腔中に注入して生存率を見た。

MMC 1 時間作用では 0.01~0.1 mcg で up take の亢進を示し、3 時間作用では 0.001~0.01 mcg で同様の結果を認めた。生存率を見ても *in vitro* の結果とよく一致した。5-FU については *in vitro* の結果と *in vivo* の間に多少の差を認めた。

HeLa 細胞, EHRlich 腹水癌の実験で一定の制癌効果を得るには、作用時間により、ある濃度以上が要求され、その濃度に至らぬ時には逆に悪化を促進することも考えられる。その意味で癌組織内濃度を高める目的で教室では蛋白分解酵素を制癌剤と併用することにより良い成績を得ている。最後に手術時摘出した癌組織を初代培養し、エリスロミン B 染色による細胞の生死率による薬剤感受性と癌組織内濃度の測定してある症例の癌化学療法判定基準に基づいた臨床効果を検討して見ると、MMC, 5-FU とともに組織内濃度も感受性も高い症例に改善例が多く、濃度も感受性も低い症例に悪化例が多い傾向が認められた。以上、癌の化学療法に際し、薬剤の感受性と同時に組織内濃度の両面からの検討が必要と考える。

〔質問〕 伊藤英太郎 (阪大 2 外)

1. 核酸合成抑制効果をみる目的に用いる precursor としては、5-FU の作用機序から考えて ^3H -thymidine よりはおもつと primitive な precursor である ^{14}C -formate などが適当であると考えるが、その点いがか。

2. 制癌剤に対する感受性を考える場合に薬剤の組織内移行について考慮することは adverse effect をさけるために重要なことと考えるが、われわれの教室で DNA 合成抑制を指標とする感受性試験をおこなう際には、薬剤を臨床的に投与した場合に得られる血中濃度に近い濃度を用いることにしているが、その結果 50 数例の症例の 80 % において感受性試験と臨床効果とがよく一致しており、adverse effect をみたものはなかった。

〔討論〕 藤本 茂 (千大綿貫外科)

1. MMC, 5-FU による癌細胞の Stimulating effect については

MMC 0.01~0.1 μg

5-FU 0.1~ 1 μg

それぞれ1時間の *in vitro* 添加 (腹水肝癌 AH-130) で Lactic dehydrogenase, Malic dehydrogenase の活性亢進と増殖曲線の亢進が見られた。

2. 臨床材料で 24 時間の制癌剤添加は少し長過ぎるように思うが。ただし私達も薬剤の効果を clear cut に出すには、薬剤の 1~3 時間添加で薬剤の添加濃度については大へん困難であつたという経験がある。

〔答〕 舟橋国博 (名市大1外)

伊藤先生へ:

5-FU の作用で H^3 -thymidine の取り込みを感受性の指標とする場合、多少の問題はあると思う。

感受性を見る場合の制癌剤濃度は癌組織内濃度を指標としている。

藤本先生へ:

5-FU の作用の場合、3 時間作用では 1 mcg 24 時間作用では 0.01 mcg の濃度で H^3 -thymidine および細胞増殖亢進が認められた。

〔答〕 江崎柳節 (名市大1外)

1) 作用濃度は多過ぎてても少な過ぎてても判定には不適である。従がつて適切な組織内濃度をもつて作用させる必要がある。

2) 腫瘍摘出前に一定量の制癌剤に投与しておいて摘出後その組織内濃度を測定し、それに相当する力価の各薬剤を作用させている。作用時間は 6 時間が適当であろう。

①-18 制癌剤の投与方式に関する実験的研究

佐々木 晋・市橋秀仁・近藤達平

名古屋大学第二外科

制癌剤の投与法については従来から様々な研究がなされ論議されているが、投与経路はさておき、その投与量、投与期間、投与間隔は人によつて異なる。最も効果的に使用するためにはなお考慮すべき問題があると思われる。この点を解明するために次の実験を試みた。

生後 5~6 週の SMA 系マウスに 50 万コの EHRlich 腹水癌細胞を腹腔内に接種、48 時間後 Endoxan (EX), Mitomycin C (MMC), 5-Fluorouracil (5-FU) を単独に腹腔内投与し、マウスの生存日数から最少有効濃度を Ex 200 mg/kg, MMC 100 mcg/kg, 5-FU 50 mg/kg と定めた。投与方法は腹腔内 1 回投与、世代時間投与、間歇投与とした。投与総量はいずれも同じである。Ex では世代時間投与が、5-FU では間歇投与が延命効果が得られたが、MMC 100 mcg/kg では特に差は認められなかった。なお MMC 500 mcg/kg では 1 回投与で、1,000 mcg/kg では投与法に余り関係なく高い延命効果が得られた。

最少有効濃度を使用しての 1 回投与で 2 剤併用投与を試みると「EX+5FU」の組み合わせは著しい延命効果を示し、「MMC+EX」の組み合わせはこれに次ぎ、「5-FU+MMC」の組み合わせは対照群と余り差はなかった。また、その半分量で各々の組み合わせを見ると対照群と較べてほとんど差はなかった。

さらに効果を挙げるために延命効果の高かつた EX の世代時間投与と 5-FU の間歇投与を併用すると併用投与において各々単独投与よりも高い延命効果が得られた。また MMC と 5-FU の LD_{50} の 1/4 量を使用して 5-FU の間歇投与と MMC の 1 回投与の併用が、5-FU と MMC の 1 回投与の併用や 5-FU の 1 回投与、5-FU の間歇投与および MMC の 1 回投与よりはるかに高い延命効果があるという結果を得た。

以上のように現在しばしば臨床的に使用されている作用機作の異なる 3 種の制癌剤を使用しその投与方式および併用投与の結果を検討したところ、次の結論を得た。

1) 最少有効濃度を使用した実験では、各々の薬剤で投与方式によつて作用効果が異なる。すなわち EX では世代時間投与が効果が高く、5-FU では間歇投与が比較的有効である。

2) 最少有効濃度を使用して 2 剤併用すると単独投与に較べて一般に併用投与のほうが有効であり、著効を示

す場合もある。

3) 最少有効濃度の 1/2 量を使用していくら併用しても効果が得られない。すなわち無効量を併用しても無意味である。

4) 併用投与と投与方式の組合わせにより、さらに高い効果が得られる。

本実験で EX の世代時間投与と 5-FU の間歇投与の併用によつて最良の延命効果を得られたことから考えると、化学療法の最良の方法は充分な量で有効かつ適切な薬剤の組合わせを行なうことにあるが、これら薬剤の適応と薬剤併用との関係については次の機会に述べたい。

①-19 制癌剤の副作用防止に関する実験的研究

佐藤次良・中津喬義・石田堅一

川崎市立井田病院外科

ビタミン B₆ の放射線防護の効果については GOLD-FEDER らの研究があり、制癌剤の副作用防止効果については徳山、白羽、木村、藤田等の報告がある。われわれも各種の副作用防止剤に関する基礎実験と臨床成績を本学会、ならびにその他の学会において発表した。その後さらに実験を続行し、各種制癌剤と活性型 VB₆ (以後 B₆)、イノシン、オロチン酸クロロキンの併用について、その副作用防止効果の有無と量的関係などを検討したので発表する。

実験には移植腫瘍として、Sarcoma-180 (腹水型) と (結節型)、および吉田肉腫 (腹水型) を用いた。実験動物には ddN, ♂, マウス、体重約 20 g, ウイスター系ラッテ, ♂, 体重約 180 g のものを用いた。1 群 10 匹とし、薬剤は腹腔内注射を行なった。

MMC 500 mcg/kg 単独投与と B₆ 同時併用による MMC 亜急性毒性実験では MMC の亜急性毒性は B₆ により減少するが、比較的大量の B₆ を要した。MMC 連続投与時 B₆ を併用したマウスの体重変化と平均生存日数に関する実験では、MMC 単独投与群と比較して B₆ 同時併用群と 30 分後併用群は平均生存日数の延長と体重減少の軽減がみられる。MMC と B₆ 併用時の抗腫瘍性に関する実験では、MMC 単独投与群の抑制率は約 85%, B₆ 併用群は約 92% で B₆ 併用による MMC の抗腫瘍性の低下は認められない。また B₆ 単独投与群は対照群よりも平均腫瘍重量が重く、B₆ の抗腫瘍性は認めない。吉田肉腫腹水型を用いた MMC と B₆ の併用による治療実験では、MMC-B₆ 併用群は対照群に比較して延命効果は著明で、B₆ 併用による MMC の抗腫瘍性の低下は認められない。トヨマイシンの亜急性毒性実

験では、B₆ 併用により亜急性毒性は比較的大量投与の場合軽度の毒性抑制がみられる。エンドキサン[®]の亜急性毒性実験で、イノシン、B₆、オロチン酸クロロキンを併用しても、エンドキサン単独投与群と比較して有意の差は認められない。我々は MMC の亜急性毒性がキドラ (オロチン酸クロロキン) の併用により著明に減少することを本学会で報告しているが、その副作用防止効果はオロチン酸によるものと考えられる。オロチン酸は大量投与でも少量投与でも S-180 腹水型の発育に関し全く影響を与えない。

結 論

(1) ddN 正常マウスに対する MMC の亜急性毒性は B₆ 併用により著明に減少するが、比較的大量の併用を要する。また MMC と B₆ を同時に投与しても S-180 結節型および吉田肉腫腹水型に対する抗腫瘍性の低下は認められない。

(2) エンドキサンの亜急性毒性は B₆、イノシン、オロチン酸クロロキンによつて軽減されない。

(3) MMC の亜急性毒性はオロチン酸クロロキンにより著明に減少するが、その副作用防止効果はオロチン酸によるものである。また両者を同時に投与しても吉田肉腫腹水型に対する抗腫瘍性の低下は認められない。なおオロチン酸は大量投与でも少量投与でも S-180 腹水型の発育に関し全く影響を与えない。

①-20 制癌剤の効果増強に関する実験的研究 (I)

中津喬義・佐藤次良・石田堅一

川崎市立井田病院外科

腫瘍の治癒は腫瘍細胞の死滅を意味するが細胞の死と関係を有するライソゾーム中の酵素リゾチームを投与して制癌剤の抗腫瘍性を高め得るかを知らるために実験を行なった。

Sarcoma 180 腹水型を移植した ddN マウスを 1 群 10 匹とし、治療実験は移植 48 時間後から、マイトマイシン C (MMC) 250 mcg/kg, リゾチーム 20 mg/kg 腹腔内、リゾチーム 20 mg 皮下投与 30 分後 MMC 250 mcg/kg 腹腔内投与群とし、いずれも連日 10 回注射した。50 日後の生存率ではリゾチーム併用群が最も高く、リゾチーム単独投与群は対照無処置群と差異がない。同様の条件により、MMC 400 mcg/kg, リゾチーム 40 mg/kg および MMC 400 mcg/kg+リゾチーム 40 mg/kg 連日 5 回投与群でもリゾチーム併用群が最も高い生存率を示した。

リゾチーム併用による MMC の亜急性毒性試験では、

正常マウスでも担癌マウスでも MMC の亜急性毒性に影響を与えなかつた。

他の抗癌剤作用による実験では、5-FU、エンドキサン、トモイシン、プレオマイシンを用いたが、これらとの併用では抗腫瘍性の増強は明らかではない。

〔質問〕 市橋 秀 仁 (名大二外)

担癌動物に Mitomycin C とリゾチームを併用するとリゾチームの作用により Mitomycin C がよりいつそう腫瘍細胞に浸透して効果があることは理解できるが、演者は正常動物に対してもリゾチーム併用により Mitomycin C の毒性が減り延命効果が現われると述べられたが、リゾチームを併用するといつそう Mitomycin C が正常細胞に浸透する結果、副作用が強く現われるだろうと想像されるが。

〔答〕 中津 喬 義 (井田病院外科)

そのように考えておつたが、結果は逆に出ているので実験を続行して解明したい。

①-21 肺癌に対する Endoxan 大量間歇療法

小泉博人・古川一介・横山 正
中尾 功・古江 尚・山名卓爾
西 一郎・大橋泰彦
癌研内科

近年 Bleomycin, Carbazilquinone, Acetyl-Kydermycin, Citocine-arabinocide, l-Asparaginase, Neocarzinostatin, 5-FuF などの新抗癌剤が続々開発され、その臨床応用の報告が多々みられる。このような新抗癌剤の研究とともに、従来から研究されてきた抗癌剤の再検討ということも必要ではないかと考えているが、今回は肺癌症例にかぎり Endoxan の大量間歇療法について検討を加えたので報告したい。

対象：癌研内科に入院した末期癌ないし再発癌 15 例を対象とした。

投与方法：Endoxan 500~1,000 mg 週 2 回を点滴静注した。

成績：① 投与症例 15 例中他覚的效果のみられたものの 7 例、うち肺陰影消失ないし縮小をみたもの 4 例であつた。

② 投与総量と効果について大量間歇法 (Endoxan 500~1,000 mg 週 2 回) を少量持続法 (Endoxan 100 mg 連日) とで比較すると、総量 300 mg に達しないものでも大量間歇法では 10 例中 4 例に有効症例がみられたが、少量持続法では 6 例中有効症例はみられなかつた。

③ 副作用のうち白血球減少を比較すると大量間歇法

のほうが少し減少率は高い。

④ 投与総量と白血球減少については、両投与方法において差はみられず、個体差によるほうが大きいようである。

⑤ 大量間歇法ではその有効率は、府立成人病センターでは 24 例中 13 例 54% に、癌研では 15 例中 7 例 47% にみられ、少量持続法では癌研のデータでは 28 例中 8 例 28% にみられ、明らかに大量間歇法が勝っている。

①-22 Vx 2 腫瘍に対するマイトマイシン C 大量衝撃療法について

原野秀之・坪井重雄・梶原哲郎
井上久司・阿部泰恒・鎌田哲郎
東京女子医大第 2 病院外科

悪性腫瘍の化学療法については、我々の教室では、制癌剤 MMC 1 mg/kg の大量衝撃療法を行ない、さらに効果の持続をはかつて 5-FU 500 mg 週 2 回の長期投与を行なつてよい結果を得ている。今回の実験目的は、この投与法の治療効果を確かめるとともに、薬剤の投与時期について、従来の腹水癌とは異なつた固型癌 Vx 2 腫瘍について知見を得ることであつた。Shope の Papilloma から誘発されて Vx 2 腫瘍は悪性度がきわめて高く、かつ移植率もよい。腫瘍はイェウサギの大腿筋肉内に移植発育し、その悪液質のおこり方、転移の形式は人癌にきわめてよく似ていて、後腹膜リンパ節、肺に 100%、肝、腎に 25%、ソケイリンパ節、心臓脾に各々 5% となつている。我々はこの腫瘍を移植後その大きさを外部から計測し発育曲線を作り薬剤の効果を判定した。移植細胞数は 2×10^7 個、計測は 1 週 1 回行ない腫瘍の大きさは $\frac{3}{4}\pi \times \text{たて} \times \text{よこ} \times \text{高さ}$ とし mm^3 で表わした結果は以下のとおりである。

(A) 無治療のものでは 1 日の発育量 (発育速度) は 1~2 W で $3.4 \text{ mm}^3/\text{day}$, 2~3 W で $10.7 \text{ mm}^3/\text{day}$, 3~4 W で $10.7 \text{ mm}^3/\text{day}$, 4~5 W で $25.0 \text{ mm}^3/\text{day}$, 5~6 W で $50.0 \text{ mm}^3/\text{day}$ で、多くは 4~6 W で死亡している。

(B) 移植後 1 週目に MMC 1 mg/kg を投与した群では、発育速度は 2~3 W で $3.5 \text{ mm}^3/\text{day}$, 3~4 W で $3.6 \text{ mm}^3/\text{day}$, 4~5 W で $18.5 \text{ mm}^3/\text{day}$, 5~6 W で $28.6 \text{ mm}^3/\text{day}$ であり、MMC 投与後 3 週までは強力な発育抑制効果をみたが 4 W 以降ではコントロール群にほぼ等しい発育力を示している。

(C) 以下移植後 2 W 目、3 W 目に MMC を投与した群でも、いずれも多少の抑制効果を認めたが 4 W 目投与では、その死亡時期をかえつて早めているようである。

(D) また 5-FU 20 mg の週 2 回持続投与群では、発育速度は、2~3 W で 8.5 mm³/day, 3~4 W で 20.1 mm³/day, 4~5 W で 3.2 mm³/day となり投与後 3 W 目から効果の発現をみており、延命効果も認めた。

他臓器への転移に関しては治療群では多少転移率が低いようだが、おこつた転移の消失は認められなかつた。

考 察

① MMC の投与は当然のことながら早期に行なうほど、よい効果を期待できる。

② MMC 1 mg/kg のような副作用もかなり強い治療法は悪性腫瘍の末期で悪液質に陥つた者や抵抗力の低下した高齢者には別の投与形式を考えたほうがよい。

③ MMC の効果は投与後 1 W 目から現われ 3 W 目からその発育抑制効果は低下してくる。また 5-FU では効果の発現までに約 3 W を要している。このことから MMC 投与後の 5FU 投与時期は患者の状態が許す限りなるべく早期に行なつたほうがよい。

以上、我々は Vx 2 腫瘍について実験を行ない若干の知見を得たのでここに報告する。

㊦-23 膀胱腫瘍に対するマイトマイシン C および ³²P の膀胱内注入療法について

生亀芳雄・藤村 伸・小川秀弥

菅間正気・和久井守

関東通信病院泌尿科

膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤の膀胱内注入療法は腫瘍の消失、縮小、あるいは再発防止などを目的として行なわれている。本療法には Podophyllin, Thio-TEPA, Phenyl, Mitomycin C などの化学療法剤および Radium, ⁶⁰Co, ²⁴Na, ⁹⁰Y, ³²P などの放射性同位元素が主として用いられている。

今回我々は Mitomycin C および ³²P を用いて膀胱内注入療法を行ない、その臨床成績と病理組織学的検討を行ないまた家兎膀胱内に両者を注入して組織学的変化を見た。

最初に臨床成績について我々は 29 例の患者に対し、2,000 mcg/ml のマイトマイシン C 溶液を 5~20 ml 注入した。腫瘍の数および大きさと治療成績との関係は数では 5~6 個までの比較的少数発生のものが最も良成績で 9 例中 7 例の腫瘍が消失している。また単発性のものが最も消失し難かつた。

大きさに関しては直径 1.0 cm 以下のものが 10 例中 9 例の消失を見ているが、2.0 cm 以上のもので消失したものはなかつた。次に腫瘍細胞型および浸潤度と治療

成績では、細胞型については、乳頭腫は 10 例中 9 例、移行上皮癌では 12 例中 7 例に腫瘍の消失を認めたが、扁平上皮癌および腺癌では消失したものは全くなかつた。浸潤度との関係は O~A のものは 12 例中 11 例、B₁ では 7 例中 5 例に腫瘍の消失が見られたが B₂ および C のものは消失が認められたものは全くなかつた。副作用は全身的には薬疹、白血球減少、血小板減少などが 5~10% に見られ、局所的には約半数に膀胱炎症状が認められた。組織学的変化については 36 羽の家兎および 18 例の患者について検討した。なお、患者はマイトマイシン C 単独、家兎はマイトマイシン C 単独、³²P 単独およびマイトマイシン C と ³²P 併用注入の 3 群に分けた。またマイトマイシン C は 1,000 mcg/ml の濃度のものを 2 ml, ³²P は 0.1 mci のものを用いた。

マイトマイシン C、および ³²P の正常家兎膀胱上皮細胞に対する形態学的特徴は腫瘍細胞に対するものにくらべて軽度であるが大体同様の傾向を示した。

1. マイトマイシン C による腫瘍細胞変化

1) 直接作用：腫瘍細胞の退行性変性による表層から深層にいたる剥離。

2) 間接作用：間質の類線維素性変性および細小動脈の壊死性変化による乏血性 2 次的壊死、なおこの変化は家兎正常膀胱には認められなかつた。

2. ³²P による有効性の特徴

1) 直接作用：胞体の萎縮、壊死、細胞間の開離ならびに剥離。

2) 間接作用：間質および細胞間水腫。

3. マイトマイシン C および ³²P の併用による変化
マイトマイシン様(M型)の変化と ³²P(P型)様の変化が現われて来るが、上皮細胞では作用期間の短いものでは M 型、長いものでは P 型の傾向が強かつた。

粘膜下組織以下では単独注入にくらべて強い変化が認められた。

〔質問〕 大北 健 逸 (岡大泌尿)

すでに形態学的に癌化を示した膀胱癌がかなりの高率で消失しているが、果して消失したのか縮小したのか、この点はお互いに泌尿器科医として厳密に検討して行く必要があろう。

〔質問〕 木村禧代二 (がんセンター病理)

移行上皮癌で腫瘍が全く消失した症例における再発率は如何。もしあれば、再発例における腫瘍消失から再発までの期間是如何。

〔答〕 小川 秀 弥 (関東通信病院)

大北先生へ：

消失腫瘍の内わけは乳頭腫 9 例、移行上皮癌 Grade I 4 例, Grade II 2 例, Grade III 1 例であつた。なお、

腫瘍の縮小したものの中に治療前、移行上皮癌 Grade II~III であったものが治療後 Grade I~II になっているものも認めている。

木村先生へ：

消失した腫瘍の予後は3ヵ月~2年9ヵ月であるが、乳頭腫では全例再発を認めず、移行上皮癌では2例に再発を認めたが、MMCの再注入で再び消失しておる。移行上皮癌で再発を認めていないものは最長14ヵ月である。

㊦-24 Mitomycin-C, 5-Fluorouracil, Proresid による多剤併用療法

石山俊次・坂部 孝・山形省吾・船橋 渡
岡本純哉・小池敏雄・伊藤正憲・坂本俊雄
矢口 修・片倉富芳・塩坂雅司・渡辺哲也
永井靖雄・岩本守高・高松和郎・長沢徹郎
大沢勝三

日本大学石山外科

吾々はMMC, 5-FU, Proresid の多剤併用療法を臨床に使用するため、EHRlich ascite carcinom を用いて基礎実験を行なった。その結果、MMC, 5-FU においては、単独使用でも高い制癌効果が認められたが、比較的高濃度を必要とするため、副作用が強く、延命効果は低下する。これに比較して、多剤併用の場合は、低濃度の組合せでも、十分な制癌効果が認められ、副作用は少ない。以上のような実験から、臨床に使用した30例について、単独使用時のものと比較検討したわけであるが、癌治療学会の効果判定基準にもとづいて判定してみると、5-FU とはほぼ同じ程度の効果が得られたが、MMC および Proresid よりは、かなり高い有効率を示している。また、副作用についてみると約30%にみられ、単独使用時とほぼ同様の頻度であるが、比較的軽い消化器系障害が主であることが特徴である。まだ日も浅く、症例も少ないので、今後症例を増すとともに検討を加えて行く考えである。

㊦-25 術前動脈内多剤制癌剤投与の効果の検討

藤本 茂・伊藤健次郎・漆原 理
渡辺 顕・榎本勝之・三好武美
野村泰将・大河原邦夫・朱 明仁
斎藤 晃・足立倫康

千葉大学医学部綿貫外科

胃癌患者に対して動脈内多剤制癌剤投与を術前に行ない、その効果を検討した。胃癌12症例に対して術前に

臍上数 cm の処に約2~3 cm の正中小切開を加え右胃大網動脈に Polyethylene tube を挿入し、大網への動脈分枝を結紮した後 Evans blue を注入して薬剤の注入領域を確認し閉腹する。制癌剤の投与前に H³-thymidine 500 μ c 前後を生食水 500 ml に溶かし動脈内に挿入した Polyethylene tube を介して infusion pump により 3 ml/分の割合で3時間かかり continuous に注入する。制癌剤の投与はこれと全く同様に2~3回行ない、使用薬剤とその投与総量は Mitomycin C 4~12 mg (0.08~0.2 mg/kg), Methotrexate 50~125 mg (1.0~1.5 mg/kg), Vinblastine 3~7 mg (0.05~0.1 mg/kg) であり、これに Pyrimidine 代謝拮抗剤である Cytosine arabinoside 21~45 mg (0.5~1.0 mg/kg) を加えた症例もある。普通前記4薬剤の2~3剤を併用した。Methotrexate, Cytosine arabinoside, Vinblastine ではそれぞれの antidote である Leucovorin 20~50 mg, Cytosine deoxyriboside 200~500 mg, Glutamic acid 0.5~2 g, Ornithine-aspartate 6~20 g を投与することにより全身の副作用の軽減を計った。

術前制癌剤投与の効果は摘出胃標本の組織像と、さらに H³-thymidine の Autoradiograph から検討した。Polyethylene tube 開口部の周辺数 cm では胃癌細胞のすべてに核と細胞質の Granulation, Vacuolation が認められ、さらに Pyknosis, Cytolysis が著明であり、また H³-thymidine の摂り込みは全く認められないか非常に僅かであり、制癌剤による Killing effect に相当する効果があつたものと考えられた。さらに tube 開口部から数 cm 以上離れた部位での H³-thymidine の Labeling percentage は2~12%の間であり、これを基にして胃癌組織への制癌剤の浸透度を計算すると、その部分の全胃癌細胞の5~25%前後が前記の組織変化を呈する完全な制癌効果を受けたものと考えられた。

4薬剤中特に Cytosine arabinoside を併用した症例の白血球は、投与終了翌日ないし翌々日(手術当日)に最低値を示して平均4,000となり術後3~4日(投与終了4~6日後)で7,000前後となり以後漸減して術後14日前後で投与前値に復した。白血球の変動は術後に起こる leucocytosis のため、その消長が修飾されるが、本法施行症例の leucocytosis は術前に制癌剤を投与しない症例の平均値の60~70%前後である。

血小板は薬剤投与終了1~2日後(手術当日)に最低値(平均 22×10^4)を示し、その後2~3日はほぼこれと同値を呈するが術後7日(投与終了8~9日後)には投与前値に回復し、その後7日間でさらに上昇し症例により著明な、いわゆる“rebound”を示した。これは Cytosine arabinoside を使用しなかつた症例には認めら

れないので本剤が原因と考えられる。しかし本剤投与症例の投与後の骨髓像に Megaloblasts の増加は認められず、これは antidote である Cytosine deoxyriboside の効果と本剤の投与総量に関係していると考えられる。

〔質問〕 酒井克治（大阪市大外科）

1. 術前動注療法の期間
2. 1回の動注持続期間
3. 多剤を併用した理由、ことに薬剤の作用機作との関係

〔答〕 藤本茂（千大綿貫外科）

1. Methotrexate には Leucovorin, Vinblastine には Glutamic acid, Ornithine-aspartate, Cytosine arabinoside には Cytosine deoxyriboside を antidote として用いる。

2. 薬剤は術前に3回 continuous に1回3時間かけて、すなわち合計9時間の投与をする。

3. 薬剤の Combination を行なった理由は、①単独より ^3H -thymidine の取り込みを良く抑制すること、②組織像で良い結果が出ていること。

〔質問〕 市橋秀仁（名大二外）

術前に canulation して制癌剤を投与することは、術中・術後投与より延命が得られるか。手術で剔出して術中または術後に制癌剤を投与したほうが簡単と思うが。

〔答〕 藤本茂（千大綿貫外科）

術前に制癌剤を投与すると、組織像の変化を把握できるから。

〔質問〕 木村禧代二（国立がんセンター）

通常 5-FU は腺癌に有効な薬剤と考えられているがこれを多剤併用に加えた理由は何。また、5-FU, Ara-C, MMC には相乗作用が認められているので、ぜひ試みて欲しい。

〔答〕 藤本茂（千大綿貫外科）

5-FU は ^3H -thymidine の incorporation を上昇させる。私達の場合は癌組織の ^3H -thymidine の摂取率の有無をも検討しておるので使わなかった。

①-26 小児悪性腫瘍の化学療法に関する 2, 3 の検討

有馬栄徳・迫口良美・黒川由一
鹿児島大学医学部第二外科

小児悪性腫瘍の化学療法に関しては薬剤の選択、組合せ、使用法・量・期間、副作用、効果判定の問題など、なお検討すべき点が多い。

教室過去12年間の小児悪性腫瘍43例中最近2年間の12例について2, 3検討を試みた。

アクチノマイシンDは15mcg/kg 5日間連続投与を1クールとし、術前日または術日から第1クール、1カ半月後に第2クール、以後3カ月毎2年間、全10クルールの間歇投与を原則とし、無効例にはビンクリスチン単独またはサイクロフォスファミド併用に切替え、また術中には術野にマイトマイシンCを撒布している。

アクチノマイシンDの治療成績：ウィルムス腫瘍全例、放射線併用の5例に術後再発防止の目的で投与し、7~22カ月全例生存、うち2例に肺転移がみられた。

神経芽細胞腫は4例中腫瘍全例を行ない得た2例のうち1例が7カ月生存、再発はない。

胎児性横紋筋肉腫全例2例中1例は9カ月目の現在再発なく、他は3カ月日に再発、再摘出後はビンクリスチン投与に切替え、2カ月目の現在再発なく経過観察中である。

胎児性癌の全例不能例には効果は少なかった。

なお、肺転移の2例はそれぞれ術後1年2カ月6クール後、術後5カ月2クール後に発生したもので、ビンクリスチン、サイクロフォスファミド投与が著効を示した。

以上が、①現時点ではアクチノマイシンDはウィルムス腫瘍の第1選択薬とすべきであり、②無効時にはビンクリスチン、サイクロフォスファミドが有効なことが多い。③小児悪性腫瘍の化学療法は2年間続けることが望ましい。

アクチノマイシンDの副作用：脱毛はほぼ全例に、口内炎、胃腸障害は33%にみられた。なお術後肝炎3例を経験した。いずれも臨床症状、検査成績等が血清肝炎に酷似し、術中術後に輸血を行なっているため、血清肝炎との鑑別は難しいが、アクチノマイシンD注射後15日目と22日目に肝炎症状の発生した2例は同薬剤による肝障害の疑が濃厚である。いずれにしても、④アクチノマイシンDは他剤に比し副作用がかなり強いので、とくに全身状態の悪い患児では充分な注意が必要であり、他の諸検査とともに肝機能検査が重要となる。

ブレオマイシンの神経芽細胞腫に対する効果：9歳男、腫瘍摘出不能でアクチノマイシンDが無効な例にブレオマイシンを試用した。0.38mg/kg 週2回、総10回75mgを投与し、尿中カテコールアミンの消長を追跡した。末期にはノルアドレナリンが254mg/dayと正常閾値の150mgをはるかに超え、入院後4カ月目に死亡した。剖検の結果、腫瘍の大きさは術当時よりむしろ増大し、病理組織学的にも改善の徴はみられなかった。以上の成績から、⑤われわれの神経芽細胞腫の症例にはブレオマイシンは無効であつたと判定した。

〔討論〕 藤田浩（国立がんセンター）

Actinomycin D, Daunomycin 等のRNA合成阻害

剤は高濃度が胆汁中に排泄され、これがさらに小腸→再吸収→肝→胆汁への経路を高濃度で通ることを吾々は実験している。すなわち Entero-hepatic circulation である。このような成績からも、とくに肝に対する副作用に注意しなければならない。

①-27 各種抗癌剤の絨腫に対する治療成績と胞状奇胎娩出後の予防的投与例の検討

永田行博・大吉繁男・滝 一郎

九州大学産婦人科

私達は絨毛性腫瘍に Methotrexate (MTX), Actinomycin D (ACTD) を中心に各種の抗癌剤を使用して来たが、1960～1969 年の 10 年間に治療した 114 例中、その生存率は絨腫 38.2%、破奇 95.5%、区分不明 88.6% であり、絨腫の死亡率は 61.8% の高率を示している。絨腫に最も効果的と言われる MTX や ACTD 投与により転移を来たしたもの 27 例中 6 例が(肺転移 4 例、膈転移 2 例)生存しており、肺転移 4 例中 3 例は完全寛解を見ている。そして遠隔転移を来たした症例では一時的に寛解傾向を示しても多くの症例が再発しており、また診断と同時に転移を発見されたものが 41.2% におよび絨腫の予後改善を著しく妨げていると考えられる。絨腫 34 例を抗癌剤別に見ると、MTX, ACTD 投与群と他抗癌剤投与群では後者は全て死亡しており、前者は転移が発見されてからも著しく生存期間が延長しており、延命効果が著しい。これを MTX, ACTD が主として用いられるようになった 1964 年以降とそれ以前を比較して見ても絨腫の死亡率は 85.7% から 45.0% に減少しており、破奇では 1964 年以降死亡例はない。すなわち MTX, ACTD により遠隔転移を来たしたものでも少数ながら完全寛解を示すものがあると同時にその延命効果も認められ、かつ死亡率は減少の傾向があると言える。しかしそれでも絨腫の 50% 近くが死亡している訳である。このようなことより私達は絨腫、破奇発生に関連があると考えられる胞状奇胎の娩出後の管理を厳重にすると同時に、絨腫、破奇の発生を予防しようと極く早期に抗癌剤を投与して来たが、MTX 投与群では 159 例中絨腫 1 例、破奇 2 例の発生を見た。しかし絨腫発生の 1 例は予防的投与後 2 年 7 カ月後に発生し、発生 1 年前に自然流産を経験していることから、奇胎娩出後の予防的投与が無効であつたとは言いがたい。また予防的投与群の絨腫発生率は他の報告と比較しても低率であり、奇胎娩出後の予防的投与は絨腫発生にかなりの予防効果があると推察され、絨腫に対する化学療法が必ずしも著しい成績を

あげていない現在、あるいは絨腫発生を予防するという意味で、もつともよい方法ではないかと考えている。

①-28 Neocarzinostatin (NCS) の体内分布の特性並びに SH 基との親和性について

藤田 浩・中山 昇

沢部 孝昭・木村禧代二

国立がんセンター臨床検査部

方法：NCS の体内分布を実験動物(マウス、家兎)を用いて、*Sarcina lutea* 1001 株を試験菌とする薄層カッパ法により検討した。その最小測定可能濃度は 0.1 mcg/ml である。

結果：1) 血中濃度；家兎に 20 mcg/ml の NCS を静注した場合の最高血中濃度は 134 mcg/ml と高値であるが、速やかに血中濃度は減退し、30～120 分後には検出されなくなる。これは本薬剤が尿中へ高率に排泄され、かつ、血清中および 37°C で不安定であるためと考えられる。

2) 組織内濃度；NCS はマウスおよび家兎の腎、皮膚、胃、脾、肺、横紋筋に高濃度分布する特性を有する。

尿中へ、速やかに極めて高濃度が排泄されるが、胆汁へはほとんど排泄されない。

Sarcoma 180, EHRlich 腺水癌, NF Sarcoma, SR-61 担癌マウスの腫瘍組織、とくにその組織液中に、NCS は正常組織よりも高濃度に分布する。

3) 熱による安定性；NCS は 0°C, 25°C では比較的安定で、48 時間後もほとんど力価の減少は認められない。しかし、37°C 以上では極めて不安定で、100 mcg/ml の NCS の生理食塩水溶液は 37°C 5 時間、70°C 30 分、100°C 5 分で完全に不活性化される。加熱による力価減少は NCS の濃度が低いほど著明である。

4) 組織乳剤による NCS の不活性化；マウスおよび家兎組織乳剤と NCS を混合し、37°C に incubate すると、NCS は肝、睪丸、腎、小腸、脾により中等度に不活性化されるが、皮膚、肺、血球乳剤等にはほとんど不活性化されない。肝乳剤による不活性化は 0°C では生ぜず、37°C で著明となる。また、肝乳剤を予め 100°C に加熱して、冷却後、NCS と接触実験を行なつても、NCS は不活性化される。

5) 血清による NCS の不活性化；全体的に血清による不活性化は肝乳剤による不活性化より弱い。そして、人および家兎血清では NCS を比較的強く不活化するが、マウスおよびモルモット血清では弱い。

6) SH および Cu⁺⁺ の影響; 肝乳剤による NCS の不活性化は Cu, Zn, Fe により抑制され, cysteine, α -Thiola, glutathion 等の SH により促進される。生理食塩水中においても, SH 物質による NCS の不活性化は生じ, さらにこの不活性化は Cu⁺⁺ により著明に促進される。

考按: NCS はその体内分布, 尿中排泄, 不活性化および SH 物質との関連性等において, すでに本会で報告した Bleomycin と類似した一面を有する。しかし, いっぽう, 胃や脾における高濃度薬剤分布, 血中濃度の早期減衰, および不活性化の詳細等において Bleomycin とは異なつた特有の性質をも有する。

今後, 臨床的研究の進展と相俟つて, さらに検討を加えたい。

〔追加〕 松本 恵一 (がんセンター泌尿)

NCS 毎回 9 mg をクロノフューザーを用いて持続的に動脈内投与を行ない, 陰茎癌を治療している。5月20日から開始し, 28日には腫瘍の一部が脱落し, 腫瘍部は全体にやや縮小傾向を示し, 組織ももろくなつてきている。臨床的な効果はみられているものと考ええる。

なお, 他の2例の陰茎癌患者に NCS 静脈内投与後, 腫瘍組織, 健常部皮膚, 血液, 尿などの NCS 濃度を検索した結果, 腫瘍組織内濃度は健常皮膚に比し高くなり, 腫瘍部に NCS がよく集まることを思わせる。また, 血中濃度は低く, 尿中排泄は高いという結果が得られた。

⑨-29 ネオカルチノスタチンの血清による不活化について

菊地 幹雄・北浦 皓三
東海林正樹・石田名香雄
東北大・医・細菌

ネオカルチノスタチン (以下, NCS と略) は土壌中の放線菌の培養濾液中から分離された 18 種 93 個のアミノ酸から成る抗癌性抗生物質で分子量約 9,000 の酸性ポリペプチドである。実験腫瘍に対し化学療法係数も大きく, また広い抗癌スペクトルを有する。微生物には一部のグラム陽性菌, マイコプラズマに作用するのみである。その作用機作は DNA 合成の特異的な阻害作用と細胞分裂阻害作用であることが明らかにされている。臨床試験に先だつて生体内動態の検討が進められたが, その過程で本物質が血清により速やかに不活化されることを見い出した。これまでに分つたことは,

1) 各種動物とくにウシ, ヒト等の血清によつて NCS は著明に不活化され, NCS が本来有する生物活性, 例

えば抗菌活性, 抗 HeLa 活性, 抗癌作用, 動物毒性などの総ての生物活性が失なわれる。

2) この不活化は, 37°C で最も著しく 20°C ではかなり弱く, 4°C では全く起らない反応である。

3) さらに中性, アルカリ性側でのみ反応が進行し, pH 6.0 以下の酸性側ではこの不活化は全く見られない。

4) またこの不活化反応は嫌気的条件下で, いつそう顕著に見られる。

5) 血清中には低分子, 耐熱性のものと, 高分子性の2種の不活化物質が存在する。

6) 低分子, 耐熱性の不活化物質は分子量約 1,500 のペプチド系の水溶性塩基性物質で, この 12.5 mcg は 100 mcg の NCS を 37°C, 1 時間で完全に不活化する。

7) 高分子性の不活化物質はグロブリンでもアルブミンでもなく, 分子量 15,000 前後の蛋白である。物性の詳細は現在検討中である。

8) HeLa 細胞に 5.0 mcg/ml の NCS を添加し, 5 分後に過剰の不活化物質を添加しても, HeLa 細胞の DNA と細胞分裂は著しく阻害される。すなわち NCS の不活化は起こらない。このことから NCS の細胞への吸着あるいは取り込みは短時間に起こり, いったん作用部位に hit した後は NCS は不活化されないものと考えられる。

9) 不活化機構については今後の実験に俟たねばならないが, 低分子性の不活化物質では NCS 分子に結合すると考えられ, またこの物質によつて NCS 分子は切断されない (Sephadex によるゲル濾過, 等電点電気泳動から)。

従来から例えばペニシリン, サルファ剤をはじめ各種の薬剤が血清によつて不活化されるが, 主に血清蛋白とくにアルブミンとの結合によるもので, この結合が解離すれば再び活性を示すものが多い。NCS の血清による不活化様式はこれらの薬剤の場合とは異なる新しい機構によるものである。我々はこの不活化を NCS の生体内における detoxification mechanism の1つと考えている。

⑨-30 ネオカルチノスタチン (NCS) のラット腹水肝癌スペクトラムについて

佐藤 博
佐々木研究所

ラット腹水肝癌 16 系 (AH 13, 13 C, 13 R, 44, 66, 66 F, 127, 130, 272, 414, 7974, 41 C, 60 C, 109 A, 225 A, YSGH) を腹腔内にそれぞれ 10⁶ 個ずつ移植し

(使用ラットは、ドンリュウラット、1群6頭)、移植後72時間から0.5mg/kgを腹腔内に1日1回10日間連続投与した。成績は使用した腹水肝癌にはすべて細胞学的効果があり、延命効果があらわれる。しかし細胞効果があるにもかかわらず、延命効果としてあらわれてこないものもある。すなわちAH 272, 41 C, 60 C, 109 A, 225 Aなどで、いずれも他の部分に転移した癌細胞増殖によつて死亡している。

次に腹腔内移植後に血管内注射を行なつたものは12系(AH 13, 44, 66, 66 F, 130, 272, 414, 7974, 41 C, 60 C, 109 A, 225 A)である。これらの腹腔内細胞は、薬剤効果を全く現わさない。従がつて延命もほとんど認められないが、わずかにAH 13, 66において約2倍の延命効果がみられた。

次に11系(AH 13, 44, 66, 66 F, 130, 272, 7974, 41 C, 60 C, 109 A, YS)の細胞をそれぞれ 10^7 個、尾静脈内に移植し、72時間後から0.5mg/kgを腹腔内に1日1回、10日間連続投与した。延命効果はAH 44に著しく、AH 272にわずかにみられた(しかしAH 44は、血管内移植の場合の治療成績は何にでも良いように現われる)。一般に成績は良くない。

次に血管内移植、血管内注射を行なつたものは14系(AH 13, 13 C, 13 R, 44, 66, 66 F, 130, 272, 7974, 41 C, 60 C, 109 A, 225 A YSGH)である。延命効果はAH 44(前述のとおり)に著しく、次でAH 66, 66 Fに約2倍に近い延命効果がみられた。

以上の成績をマイトマイシンC、プレオマイシン、エンドキサン、アラニンナイトロゼンマスタードと比較してみると、腹腔内移植(ip)、腹腔内注射(ip)では、いずれの薬剤よりも幅広いスペクトラムを有しており、全体的にみて、アラニンナイトロゼンマスタードに似た成績であり、iv-ivはプレオマイシンに近い成績をもっているといえる。

NCSのip-ipの成績がよいのは、NCSが腹腔内で比較的安定した形でとどまつており、作用するためMTD量1回注射で3時間までは証明できる。これはアラニンナイトロゼンマスタードの10分に比して極めて長い。iv-ivの成績がプレオマイシンに近いことは、体内分布の問題を考えると或る程度の参考にもなると考えており、興味ある成績であると思う。

④-31 抗癌剤 Neocarzinostatin (NCS) の基礎的ならびに臨床的研究

高橋雅俊・岡山和猷

高江喜久郎・田原明

東京医科大学外科

石田名香雄

東北大学細菌

東海林正樹・工藤行蔵

科薬抗生物質研究所

Streptomyces carzinostaticus から分離、精製された Neocarzinostatin(NCS)を用い、動物実験および臨床経験から若干の知見を得たので報告する。

1) 成犬による NCS 静注後の分布状態

1mg/kg NCSを静注すると、脳、腹筋以外各臓器に分布されるが、脾で30分後1.54mcg/ml、60分後0.56mcg/mlとともに高値を示した。次いで、肝、脾、肺、大腸の順で、腎に30分後0.84mcg/ml、60分後0.78mcg/mlと比較的高値を示すのは、速やかに腎から排泄するためと推定された。

2) NCS の腹腔動脈内 Infusion (成犬)

A Group, 5分間隔3回、総量9mg、B Group, 10分間隔3回、総量9mgでは、60分後脾に最高値(0.65mcg/ml、0.5mcg/ml)で、脾、肝、胃の順で検定され、C Groupは、同方法で120分後の検定で証明されなかった。

3) 担癌腹水貯溜マウスの尾静脈からの NCS 9mg 注入で、20分後1.9mcg/ml、40分後3.2mcg/mlを測定、速やかに腹水へ移行した。

4) 術中 NCS 静脈内投与の体内分布状態

動物実験にもとづき、胃癌3例に9mgを静注、45分後に広範囲切除臓器の検定では、脾に最高値(0.52mcg/ml)で、肝、脾、胃および胃腫瘍部に認め、大彎側淋巴腺に0.07mcg/mlと僅かに証明された。

5) 臨床症例

全例50例で、胃癌19例が最も多く、ほとんどが術後症例である。静脈内投与が47例で、投与量および投与間隔に未だ優位の差を認めぬが、副作用の発生頻度から短時日の大量連続投与が多い。嚥下困難の食道癌1例や、動脈内 Infusion をおこなつた腰・下肢痛を訴えた腰椎転移の2例に症状緩解を認めた。頸部腫瘍および肛門腫瘍で潰瘍面に NCS ガーゼの局所療法をおこない潰瘍面の縮小をみた。胸・腹腔内の滲出液貯溜癌患者の体腔内注入は8例で、6例に3mgを隔日に、2例に6mgを隔日に注入し、いずれも有効であつた。

6) 臨床検査と副作用

血液有効成分の変動は、長期使用例で白血球、血小板、赤血球等が減少するが、薬剤の中止や対症療法によつて回復が早い。白血球減少の中で淋巴球の減少は、50例中26例62%にあり、早期に減少するが長期の投与では比較的回復する。生化学的検査で、GDT, GPTは一時上昇、LDH値は大多数の症例で減少した。副作用は、50例中21例42%に自覚症状を認め、悪心・嘔吐24%、発熱20%、食欲不振16%が主なものであつた。副作用のため使用不能は、4例8%であつた。副作用を予測する意味で、NCS 0.03 mg (0.2 cc) の皮内反応を試み、加療中の7例中発赤・腫脹5例で、長径1.5 mm以上の3例に副作用が顕著であつた。

以上、抗癌剤 NCS について動物実験および臨床経験から癌性胸・腹膜炎に顕著な効果がみられ、投与後の体内分布から肝、胃、肝癌等に有効ではないかと推定された。

㊦-32 NCS の使用経験

高橋 満雄・梶山 広助

米沢市立病院

我々は63例の悪性腫瘍患者にNCSを使用した。疾患別にみると、胃癌31例、食道癌、直腸癌それぞれ4例その他であり、有効例33%、無効例67%の成績をえた。

副作用として、3分の1に白血球減少、発熱23%、食思不振12%であり、栓球の減少は軽微であつた。全体として副作用の少ない薬剤であるという印象をうけた。

NCSに特有と思われる副作用があり、2つの型に分けられる。1型は、静注1時間後、悪寒戦慄を伴なつて発熱するもの、2型は、第1回のKurを終了して、1ヵ月以上の休薬期間をおいて、第2回Kurの最回静注直後におこるアナフィラキシー様現象である。

NCSによつて、効果をえた胃癌症例について報告した。背部、胸痛を伴ない、脊椎転移を疑つたため、NCS治療を行ない、自覚症状の改善と、胃癌の縮小を認めた症例で、その後胃切除を行ない、胃癌であることを確認した。

〔追加〕 本多 憲 児 (福島医大一外)

癌に対し化学療法を行なうには種々の薬剤を長期間にわたり使用することが基本的に重要なことであると考え。この観点から私は長期間にわたる化学療法施行について研究を進めているが、今日はNCSの動脈内注入療法と全身療法の2, 3について追加する。

私は動脈内注入療法を年に2回行なつてゐる。現在までのところ2回以上動注を行なつたものは胃癌6例、直

腸、結腸癌3例で最長3年、最短1年である。このうち胃癌2例が死亡した。死亡2例は動注2回施行例であるが、死亡時剖検では癌の再発はみられなかつた。他は現在生存している。1回のみ動注例の半数は死亡している。

動注療法で問題となることは技術が煩雑であることと、さうとう大量を動注するので動注施行後1週間後から白血球の減少を来すことである。

長期間にわたり治療を施すには患者に苦痛を与えない方法を考えなければならない。私はこの点を考慮し最近NCS静注とネオネオアーセシンの併用を試みた。手術不能であつた噴門癌で嚥下不能症例および胃癌で腹水大量貯溜例に対し3ヵ月間にわたり本治療を行ない噴門癌例では食事摂取可能となり、腹水貯溜例では腹水の消失をみた。これら2例は一般状態の回復をみたので退院したが、退院後3ヵ月で死亡した。明らかに生存日数の延長が認められたと思う。その他手術施行胃癌4例、膀胱癌1例に対し3ヵ月間にわたり長期療法を行ない現在半年を経過しているが再発はない。本療法は白血球減少等副作用が少いようであり、副作用を最少にし、長期間にわたり化学療法を行ないうと思われ、その理論的根拠について検討中である。

〔追加〕 石田 名香雄 (東北大細菌)

NCSの特徴として

1. 高分子制癌剤の第1弾として“癌細胞を見わける”意義は評価したい。

2. 直接作用が大きいため、これを有効に利用したい。次にブレオマイシンと似た分布を示しながら他にPancreas, Stomachなどに分布する特性は利用したい。

欠点として

1. 現在の製品にLot毎の差がある。

2. 高分子なので長期投与後しばらく間をおいて投与すると、ショックの危険があると思う(モルモットの実験では否定されている)。

㊦-1~22 ナフシリン

㊦-1 合成ペニシリン Nafcillin の細菌学的評価

(誌上発表)

中沢昭三・西野武志・久保田恭子

笹埜礼子・中尾雅文

京都薬科大学微生物学教室

1961年米国Wyeth社研究陣により開発された合成Penicillinの1つNafcillin(NF-PC)に関する細菌学的評価を行なつた結果、本物質は既知のIsoxazoly1系合

成 Penicillin である Oxacillin (MPI-PC), Dicloxacillin (MDI-PC) と全く同一の抗菌スペクトラムを有し、主にグラム陽性菌群および陰性球菌に感受性を示し、その抗菌力もほぼ同程度であつた。また臨床分離ブドウ球菌に対する感受性についても、MDI-PC と同一の傾向を示し、PC 耐性ブドウ球菌に対し感受性を示し、交叉耐性はみられなかつた。なおこの場合の MDI-PC の抗菌力は NF-PC のそれより約 2 倍程度感受性がよかつた。次に抗菌力に及ぼす諸因子の影響については、まず pH は従来の Penicillin 系抗生物質と同様酸性側で著しい抗菌力の増強がみられ、また人血清添加による抗菌力の影響では、階段的な影響がみられ、血清 50% 添加により 1/4~1/5 の抗菌力の低下がみられた。これは血清蛋白と薬剤の結合によるものであらうと思われる。しかし、接種菌量による変動は全くみられなかつた。次に水溶液の安定性を 10 日間検討したが、37°C の保存条件により著明な力価の減少がみられたが、室温および 5°C の保存では全く安定であつた。次にブドウ球菌の増殖曲線の対数期の途上で MIC, 2 MIC, 4 MIC, 1/2 MIC, 1/4 MIC 量の NF-PC を添加し、その生菌数に及ぼす影響を追求した結果、2 MIC, 4 MIC で 24 時間まで完全な殺菌効果を認めたが、MIC 濃度においては、8 時間まで同様殺菌効果を認めたが、以後再び残存菌の増殖を認めた。この点において、対照とした MDI-PC よりやや殺菌力は劣ると思われる。次に臨床分離 PC 耐性ブドウ球菌の産生する β -lactamase に対する安定性を PC-G, MDI-PC を対照として検討したが、NF-PC は MDI-PC と同様全く安定で先に述べた臨床分離ブドウ球菌の中の PC 耐性菌に対して交叉耐性を示さず、強い感受性を認めたことを裏づけている。次に試験管内耐性獲得状態については、MDI-PC と比較したが、11 代目までの上昇は MDI-PC とほぼ同一傾向で、その上昇は極めてゆるやかであつた。しかし MDI-PC は 12 代目から急激な上昇を示したが、NF-PC はそのままであつた。なおこのようにして得られた MDI-PC 100 mcg/ml 以上の人工耐性菌に対する NF-PC の感受性は同様に 100 mcg/ml 以上であつて、両剤間に完全な交叉耐性がみられた。最後にマウス実験の感染症に対する治療効果については、PC 耐性ブドウ球菌の成績では MPI-PC とほぼ同程度の効果であつたが、溶血レンサ球菌に対する治療効果では MPI-PC より優れた効果が得られた。

㊦-2 臨床材料から分離された各種病原細菌の Nafcillin 感受性について

(誌上発表)

小 酒 井 望
順天堂大臨床病理
小 栗 豊 子
同 中 検

私どもは最近臨床材料から分離した *Staph. aureus* 155 株, *Staph. epidermidis* 52 株, 溶血レンサ球菌 78 株, *Proteus* 53 株, *Morganella* 17 株, *Rettingerella* 6 株, 嫌気性菌 25 株の NF-PC 感受性を寒天平板希釈法で測定した。また同時にこれら菌株の大部分について MCI-PC, PC-G 感受性をも測定し、NF-PC とこれら PC 剤の抗菌力を比較した。

Staph. aureus 155 株はすべて NF-PC の 0.78 mcg/ml で発育を阻止され、その 98% の感受性は 0.39~0.20 mcg/ml であつた。これらのブドウ球菌の中には PC-G その他常用抗生物質に高耐性の株も含まれている。*Staph. epidermidis* 52 株の NF-PC 感受性も 0.78~0.10 mcg/ml で *Staph. aureus* とほとんど同じであつた。

溶血レンサ球菌 78 株の NF-PC 感受性は 0.39~0.025 mcg/ml で、MCI-PC の 1.56~0.05 mcg/ml と PC-G の 0.1~ $\leq$ 0.006 mcg/ml の中間に位する。

Proteus 58 株はすべて NF-PC, MCI-PC に >100 mcg/ml と高耐性であるが、PC-G 感受性は >100~3.13 mcg/ml と広く分布していた。*Morganella*, *Rettingerella* は NF-PC, MCI-PC, PC-G にすべて高耐性であつた。

嫌気性菌のうち、グラム陽性球菌 8 株はすべて NF-PC の 6.25 mcg/ml で発育を阻止され、グラム陽性桿菌 7 株のうち 1 株は 25 mcg/ml, 他の 6 株はすべて 3.13 mcg/ml 以下であつた。*Veillonella* 2 株中 1 株は >100 mcg/ml, 1 株は 0.78 mcg/ml で、*Bacteroides* 8 株の感受性は >100~ $\leq$ 0.20 mcg/ml の広い範囲に分布していた。これら嫌気性菌の MCI-PC 感受性は NF-PC とくらべると、菌種により多少の差はあるが、ほぼ類似した値を示すと考えてよい。PC-G はこれら 2 剤とくらべて、一般により強い抗菌力を示した。

㊦-3 Nafcillin の基礎的検討

(誌上発表)

清水喜八郎・国井乙彦

東京大学第一内科

Nafcillin について若干の基礎的検討をおこなったので、その成績を報告した。

1) 抗菌力 本剤の抗菌力を *Staphylococcus aureus* 75 株についてみると、ほとんどの株の MIC は 0.4 mcg/ml であった。

2) 生体内代謝 本剤 500 mg 投与 2 時間後の人尿を薄層クロマトで展開すると、Rf 0.97, 0.84, 0.75 の 3 つの Spot がえられ Rf 0.97 に相当するものだけが活性型であった。

3) 吸収、排泄 本剤 500 mg, 1,000 mg 投与時の血中濃度、尿中排泄について重層法 (溶連菌 COOK 株) で測定した成績では、1,000 mg 投与時の成績は 50 mg 投与時の値から予測される以上の高濃度の血中濃度がえられ、尿中回収率も多かつた。

すなわち、血中濃度は 500 mg 投与例 1 時間測定できず、2 時間 0.8 μ g/ml, 4 時間 0.4 μ g/ml の症例が、1,000 mg 投与時は 1 時間 2.6 μ g/ml, 2 時間 3.2 μ g/ml, 4 時間 0.94 μ g/ml とかなり差をみとめ、他の 1 例では 500 mg 1 時間 0.19 μ g/ml, 2 時間 0.23 μ g/ml, 1,000 mg 1 時間 6.0 μ g/ml, 2 時間 2.6 μ g/ml, 4 時間 0.66 μ g/ml。

尿中回収率は 500 mg 投与では 7.7%, 15.6%, 1,000 mg 投与では 19.5%, 20.3% であった。

4) 体液濃度測定法について 本剤が血清蛋白と結合が高く、標準溶液作成上に問題があり、標準曲線は、Buffer 希釈と血清希釈の両方を用い、その両測定値を記載すべきであり、両者間で約 3 倍くらい数値に差があつた。

体液濃度測定に用いる培地内に血液加と不加により、血中濃度など低濃度で、標準曲線 (Buffer 希釈、血清希釈) に差があり、影響を認め、その測定値に差を認め、血液加培地を用いたほうが測定値がやや高くなつた。

㊦-4 Nafcillin の研究

(誌上発表)

真下啓明・加藤康道・斎藤玲

桜庭喬匠・田中一志・出内秀人

中山一朗・富沢麻須美

北海道大学第 2 内科

グラム陽性球菌に有効な合成 PC 剤である Nafcillin

について検討を行なつたので報告する。

病巣由来の黄色ブドウ 60 株に対する抗菌力は、日本化学療法学会の基準に従がつて、平板希釈法でみると、MIC が 0.4 mcg/ml が 22 株、0.8 mcg/ml が 33 株で、大部分がこの間にあつた。この結果は MPI-PC とほぼ似た成績であつた。

体内動態をラット、イヌ、ヒトで検討した。ラットに 50 mg/kg 筋注および経口投与後の組織内濃度をみた。筋注では肝にもつとも高く、かつ 4 時間後でもなお高濃度を持続した。次いで腎、血漿、肺、脾の順であつたが、いずれも 4 時間では測定不能であつた。経口投与では、肝のみが、4 時間後も測定可能であつたが、他の組織はいずれも測定限界以下で、腎のみが 1 時間で僅かに測定しえた。

イヌに 25 mg/kg 静注後の血中濃度、胆汁中排泄、尿中排泄をみた。実験中特異的な現象を認めた。それは静注後、直ちに胆汁排泄量が急増したことである。その状態が約 1 時間ほど持続し、対象の 5~6 倍の胆汁の排泄があつた。そしてその間の胆汁のモイレングラハト値は低下した。これらの現象からみると、本剤は水利胆作用があるものと考えられる。薬剤濃度は極めて高くなり 10 mg/ml 以上をしめし、胆汁中排泄率は 3~5 時間で約 80% であつた。それに較べて尿中排泄率は 5~10% であつた。減少率を算出し、Kb/Ks は 90% 以上をしめたことから、本剤は大部分胆汁から排泄するものと考ええる。

ヒトに 500 mg 経口投与後の血中濃度は 2 時間に peak があつて 1.3 mcg/ml であつた。6 時間ではほとんど測定不能であつた。尿中排泄率は 6 時間までで約 12% であつた。DUBIN-JOHNSON 症候群の 1 例では血中濃度はほとんど上らず、尿中排泄率も 12 時間で僅かに 3% であつた。

蛋白結合率をウシ血清を用い、セロハン囊透析法でみると 60% であつた。同時に測定した MPI-PC は 50.4%, PC-G は 47% であつた。

臨床効果は肺炎 4 例、気管支肺炎 5 例、尿路感染症 3 例の計 12 例について検討を行なつた。呼吸器感染症の 9 例はいずれも良好な結果であつた。尿路感染症の中の 2 例は、初め黄色ブドウを検出したので本剤を使用した。いずれも菌交代症を起こし、肺炎桿菌と大腸菌に変つて無効であつた。なお副作用はみとめなかつた。

PC-G との免疫学的交叉性を検討したが、極めて少かつた。

㊦-5 Nafcillin にかんする臨床的研究

(誌上発表)

上田 泰・松本文夫・中 村 昇
斎藤 篤・野田一雄・古屋千鶴子
大森雅久

東京慈恵会医科大学上田内科

耐性ブ菌用合成 Penicillin 剤である Nafcillin について主として基礎的検討を行なつたので報告する。

(1) 抗菌力: Coagulase 陽性ブ菌に対する感受性を従来の耐性ブ菌用合成 Penicillin 剤である MCI-PC, MDI-PC, MFI-PC と比較検討した。

(2) 吸収排泄: 本剤経口使用時の血中濃度を測定し、本剤の血中移行性を検討した。また本剤の血中濃度測定にかんする検討も行なつた。本剤の尿中排泄については尿中回収率および腎排泄機序を検討した。

(3) 臓器内濃度: ラットを用い本剤経口、筋注時の臓器内濃度を測定し、他の耐性ブ菌用 PC 剤のそれと比較検討した。

㊦-6 ナフシリンの投与経験

(誌上発表)

伊藤周治・勝 正孝
藤森一平・権田信之
川崎市立病院内科

ナフシリンは最近開発された合成ペニシリンの1種で、抗菌スペクトラムは PC-G に類似しており、主としてグラム陽性球菌およびグラム陰性球菌に有効といわれている。その上 PC-G 耐性菌に対しても感受性菌と同様の効果を有し、ペニシリナーゼで分解されないという特徴をもっている。

今回、我々は本剤を内科系感染症に使用してその効果を検討すると同時に、2, 3の基礎的事項についても調べたので、その結果を報告する。

I 臨床的検討

対象は川崎市立病院内科外来および入院患者で、気管支肺炎6例、気管支炎6例、腎盂腎炎2例の合計14例である。

投与方法は1日量1~2gを2~4回に分けて投与し、期間は6~29日間におよんでいる。

結果は気管支肺炎6例中5例に有効、気管支炎6例中4例に効果を認め、腎盂腎炎の2例はすべて無効であった。

副作用として、1例に発疹を認めた以外は肝、腎機能

への影響も何らみられなかつた。

II 基礎的検討

抗菌力については、病巣分離の黄色ブドウ球菌13株、溶レン菌7株についてのMICを日本化学療法学会基準に従つて測定した。

ブドウ球菌はすべて0.39mcg/ml以下のナフシリンで発育が阻止され、その値はMCI-PCと同程度であつた。

溶レン菌は0.195mcg/ml以下と高い感受性を有していた。

血中濃度は腎不全2例と健康人4例について500mg1回内服後 *B. subtilis* ATCC 6633 株を使用したカップ法で測定したが、ほとんど上昇せず、僅かに1時間後に0.8mcg/ml 認めたにすぎなかつた。

尿中排泄は腎不全例はもちろん健康人でも少く、24時間排泄量は最高23.6%であつた。

㊦-7 Nafcillin に関する基礎的ならびに臨床的研究

(誌上発表)

木下康民・山作房之輔・薄田芳丸

新潟大学医学部木下内科

1. 臨床由来の *Staphylococcus aureus* 32株に対する Nafcillin の MIC は総て0.4mcg/ml 以下であつた。

2. 上の菌株の中から PC-G の MIC が >50 mcg/ml, 50 mcg/ml, ≤ 0.05 mcg/ml の3株を選び 10^8 , 10^6 , 10^4 接種時の Nafcillin の MIC の変化を験べたが、接種菌量による差はほとんど認められなかつた。

3. 上の3株の培養液上清9容と Nafcillin 溶液1容を混じ、Nafcillin の最終濃度を10mcg/mlとなし、37°C 15分および60分作用時の Nafcillin 残存力価は60分作用時でも60~94%に認められ、黄色ブドウ球菌の産生する PC 分解酵素に安定であつた。

4. 急性腺窩性扁桃炎の1例に Nafcillin 2gを5日間内服させ有効であつた。

㊦-8 Nafcillin の基礎的臨床的研究

(誌上発表)

大久保 滉・藤本安男
岡本 緩子・呉 京 修
関西医科大学第1内科

Nafcillin について、臨床分離菌の感受性(化学療法学会基準法)、血中濃度、尿中排泄、家兎胆汁内排泄、ラット臓器別分布を検討し、若干の臨床例にも使用し

た。

1) 臨床分離菌の感受性: プ菌の MIC は大部分が 0.2~1.6 mcg/ml の範囲にあり, PC-G 耐性株にも有効で, DMP-PC, MPI-PC の中間に位する。大腸菌には後 2 者より MIC が低く大部分が 6.2 mcg/ml で, *Klebsiella* はすべて 100 mcg/ml 以上であつた。

2) 血中濃度: 7 名の健康成人に 1.0 g 空腹時投与後の血中濃度 (プ菌を用いる帯培養法, 標準液は人血清希釈) は平均して 1/2° 3.7, 1° 13.6, 2° 8.0, 3° 2.7, 4° 0.9, 6° 0 mcg/ml であつた。

3) 尿中排泄: 血中濃度と同時に測定した尿中回収率 (pH 7.2 磷酸緩衝液で 20 倍希釈して帯培養法で測定) は 8 時間以内に約 20% であつた。

4) 胆汁内排泄 (家兎): kg 当り 6 mg を静注し, 総胆管からビニールチューブで採取した胆汁中の濃度は最高 270~775 mcg/ml (*B. subt.* 219 株を用いる帯培養法) に達し, 血中濃度の 30~100 倍であつた。75~135 分間の回収率は投与量の 17~36% に達し, また本剤には利胆作用も認められた。

5) 臓器別分布 (ラット): a) 臓器 エマルジョンからの試験管内回収率は 80~100% で, 良好である。b) 9 mcg/kg を経口投与したばあい, 1/2°, 2° 後ともに肝, 腎に少量の活性を認めたにすぎない。100 mcg/kg を筋注したばあいには 1° 後, 肝 55, 脾 22, 腎 70, 肺 24, 筋 10, 脳 0, 血清 27.5 mcg/g が証明された (回収率による補正值) (測定法は胆汁のばあいと同法)。本剤の臓器内移行は, 他の PC 誘導体にくらべて少なくとも経口投与のばあいには劣るという成績であつた。

6) 臨床成績: 13 例 (うち 12 例は上気道感染, 1 例はリンパ節炎) に 1 日 1.0~2.0 g を経口投与した。よく観察し得た 7 例については, リンパ節炎の 1 例は無効 (CP も無効) であつたが, 他の 6 例には効果を認めた。副作用は 1 例にも認められなかつた。

㊦-9 Nafcillin の抗ブドウ球菌作用

(誌上発表)

河盛勇造・西沢夏生

国立泉北病院内科

Nafcillin (NF-PC) のプ菌に対する発育阻止および殺菌作用について検討し, 次の成績を得た。

(1) 日本化学療法学会標準法により, プ菌 7 株に対する NF-PC の発育阻止作用を, PC-G, MCI-PC, MDI-PC と比較した結果, MDI-PC にほぼ等しい成績を得た。

(2) プ菌 2 株 (内 1 株は PC-G 耐性) に対する殺菌

作用を, MCI-PC と比較した結果, 0.78 mcg/ml で両剤とも殺菌効果を認め, 1 株については 0.39 mcg/ml で NF-PC のほうが多少強い成績が得られた。

(3) NF-PC 投与 1 時間後の血清について, プ菌に対する殺菌作用を検した結果, 20 倍または 40 倍希釈において証明され, これは MCI-PC とほぼ同程度であつた。

(4) リゾチームによる溶菌に対して, NF-PC より前処置したプ菌は, MCI-PC 前処置を行なわないプ菌よりも, 影響を受け易いことを認めた。

㊦-10 Nafcillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究

(誌上発表)

三木文雄・東 朋嗣・岩崎 峭

赤尾 満・尾崎達郎・杉山浩士

羽田 回・浅井俱和・塩田憲三

大阪市大医学部第一内科

6-Aminopenicillanic acid を基として合成された Nafcillin, Sodium 6-(2-ethoxy-1-naphthamido)-penicillanate (以下, NF-PC と略す) について, 検討を行ない, 以下の成績を得た。

1) 抗菌力: 病巣分離菌に対する NF-PC の抗菌力を日本化学療法学会標準法により測定した。

ブドウ球菌 68 株は 1 株以外すべて 0.39 mcg/ml 以下の NF-PC で発育が阻止される。大腸菌 30 株および肺炎桿菌 25 株はすべて NF-PC 100 mcg/ml で発育阻止をみない。

2) 吸収, 排泄, 体内分布: 健康成人に 1 回経口投与後の血清中濃度の推移ならびに尿中排泄量を枯草菌を検定菌とした重層法により測定した。

500 mg 1 回経口投与後の血清中濃度は, 人血清希釈の標準液を用いた場合, 3 例中 1 例は投与後 30 分から 6 時間にわたって測定可能範囲まで抗菌活性は上昇せず, 他の 2 例も 30 分~60 分後に 1 mcg/ml 内外に上昇するのみである。1,000 mg 1 回経口投与の 2 例中 1 例も投与後 6 時間にわたって抗菌活性はほとんど上昇せず, 他の 1 例は 30 分後 18.5 mcg/ml, 60 分後 13.5 mcg/ml を示した。

6 時間内の尿中回収率は 500 mg 投与例では 6.9~13.8%, 1,000 mg 投与例では 32.0~56.1% である。

体重 150 g 内外のラットに 50 mg/kg の NF-PC を筋注した場合の臓器内濃度は, 投与 1 時間後において, 肝が最も高く血清中濃度の約 7 倍を示し, 肝に次いで腎, 肺, 脾の順位を示した。筋注 3 時間後には血清中濃

度は trace となり、肝、腎濃度も 1 時間後の成績に比してかなり低下するが、肺および脾内濃度は 1 時間後の値とはほぼ同様の値を示した。

3) 臨床成績：急性扁桃炎 4 例，急性咽頭炎 3 例，慢性咽頭炎 1 例，感染を伴った気管支拡張症 3 例，感染を伴った気管支喘息 1 例，肺炎，胆嚢炎，膿皮症各 1 例，計 15 例に NF-PC を投与した。

NF-PC の投与量は 1 日 1.0~2.0 g で、いずれも 1 日量を 4 分割し、6 時間毎に経口投与を行なった。

扁桃炎および咽頭炎の 8 例はいずれも比較的軽症例であるが、すべて著効または有効の成績を収めた。気管支拡張症 3 例中黄色ブ菌感染の 1 例は著効，黄色ブ菌と *Hemophilus* の混合感染は有効，*Hemophilus* 感染は無効に終わった。

気管支喘息および胆嚢炎は無効，肺炎は副作用のため NF-PC の効果判定不能に終り，膿皮症は著効を収めた。

副作用として 1 例に軽度の上腹部痛，他の 1 例に悪心および下痢を認め，後者においては NF-PC の投与を中止したが，その他に特記すべき副作用は認められなかった。

㊦-11 小児科領域における Nafcillin の基礎的臨床的検討

(誌上発表)

藤井良知・紺野昌俊・岡田一穂

八森 啓・生方公子

東京大学分院小児科

1. 感受性成績

臨床分離のブドウ球菌に対する MIC は、ほとんどの菌が 0.39 mcg/ml を示しており，良好な成績が得られたが，MPI-PC との間には交叉耐性が存在する。またブドウ球菌に対する殺菌作用を，PC-G，MPI-PC，CER，Cephazolin 等と比較しながら，菌の増殖曲線，およびその際の形態変化，電顕的観察より行なった。その結果，殺菌作用は一見 MPI-PC と変わらないようであるが，薬剤処理後の長時間の観察では，Nafcillin のほうが MPI-PC に比して溶菌作用が強いという結果が得られた。

2. 血中濃度および尿中濃度

成人に 500 mg 経口投与の際の Nafcillin の血中濃度が期待された値より低く，かつ持続が短いことから，Nafcillin の血中濃度測定法に関して種々の測定方法による測定値の相違と総合抗菌力の比較を行なった。

また，1 g を経口投与した際には，500 mg 経口投与

の際より，遙かに高濃度の血中濃度が得られることから，Nafcillin の生体内代謝の特異性を指摘したい。

3. 臨床使用成績

頸部化膿性淋巴腺炎等を含む小児のブドウ球菌感染症に使用しているが，今のところ，使用量の関係か，とくに有効で，ブドウ球菌感染症に第 1 義的に使用すべきであるという成績は得られていない。試験管内での殺菌作用から考えて，慢性の経過をとるブドウ球菌感染症に使用したいと考えている。

㊦-12 Nafcillin の小児科領域における 2,3 の観察

(誌上発表)

佐藤 肇・岡 秀

今井重信・中沢 進

都立荏原病院小児科，昭和大学小児科

抗 Penicillinase 性の合成 PC Nafcillin を使用しての小児科領域における一連の検討した成績について報告する。

(1) 小児から分離したコアグラゼ陽性ブ菌に対する MIC は MDI-PC に類似していた。

(2) 内服後の血中濃度は学童期の小児に 0.25 g 投与では余り上昇をみなかったが，0.5 g 使用時にはかなり血中濃度も上昇し，peak は 1 時間目にあり，3 時間目になると著しく低下した。

(3) 小児期の急性上，下気道呼吸器疾患に対する本剤の効果にはみるべきものがあつた。その際の使用量は大約 25~40 mg/kg/日であつた。

㊦-13 小児科領域における Nafcillin の検討

(誌上発表)

西村忠史・小谷 泰・浅谷泰規

大阪医大小児科

小児科領域における Nafcillin の基礎的ならびに臨床的検討を行なったのでその成績について述べる。Coagulase 陽性ブ菌 43 株の Nafcillin 感受性を寒天平板希釈法で測定し MPI-PC，PC-G のそれと比較検討した。Nafcillin では 0.2 mcg/ml と 6.25 mcg/ml に感受性ピークが見られ，43 株中 27 株 (62.8%) は 1.56 mcg/ml 以下濃度で発育阻止された。Nafcillin は PC-G より明らかにすぐれた抗菌力を示したが，MPI-PC と Nafcillin の感受性相関からも明かなように MPI-PC に比し，Nafcillin の抗菌力は低いもので 1~2 濃度段

階、高いもので 3~4 濃度段階劣っていた。

本剤の吸収、排泄については、カップ法で *Sarcina lutea* を試験菌とし、Tryptosoy Agar (栄研) pH 6.8 を用いて血中濃度、尿中排泄量を測定した。Standard は血中濃度には人血清希釈尿中排泄量測定には 1/10 M 磷酸緩衝液 (pH 6.0) 希釈で作製した。健康小児 3 例について、Nafcillin 10 倍散 250 mg 1 回投与後の血中濃度ピークは 1 時間後で平均 1.61 mcg/ml, half life 1.5 時間、6 時間後にはほとんど血中に認められなかった。尿中排泄率は投与後 6 時間までに平均 5.9% であった。

小児急性感染症 20 例に対し、Nafcillin の治療を試み、次の結果をえた。対象年齢は 1 歳~13 歳 4 カ月、投与量は 1 回体重 kg 当り 30~50 mg で 2~7 日間投与した。剤形はカプセル 11 例、散剤 9 例である。疾患別では扁桃炎 9 例、咽頭炎 5 例、咽頭・気管支炎 3 例、淋巴節炎 3 例で、効果判定は演者らの判定規準に準じ、投与後 72 時間経過しても症状の好転しないものを無効とした。臨床効果は著効 3 例、有効 11 例、無効 6 例で有効率 70% であった。なお投与量では 30~40 mg/ml 群 9 例中著効 1 例、有効 4 例で、40~50 mg 群 11 例中著効 2 例、有効 7 例で、基礎検討成績と併せ、1 日体重 50~100 mg 4 回分服が望ましい。

副作用としては、下痢、腹痛をそれぞれ 1 例認め、いずれも投与を中止した。

㊟-14 外科における Nafcillin

(誌上発表)

石山俊次・坂部 孝・古橋雅一
高橋右一・長崎 祥祐・川上 郁
中山一誠・西岡 伸也・岩本英男
岩井重富・鷹取 睦美・川辺隆道
鈴木邦夫・村上不二哉

日本大学石山外科

Nafcillin [Sodium 6-(2-ethoxy-1-naphthamido) penicillanate] は、グラム陽性菌、特に耐性ブドウ球菌に対して、強い抗菌力をもつ合成 Penicillin で、isoxazolyl 系 PC とほぼ同等の抗菌力を示し、注射および内服可能である。

今回我々は Nafcillin の試験管内抗菌力、病巣分離株の感受性分布、体液内濃度、臨床使用経験などの検討を行なったので報告する。

(1) 教室保存の標準株 25 株で Nafcillin の抗菌スペクトラムをみると、*Staphylococcus* 0.2~1.56 mcg/ml, *Streptococcus* 0.05~25 mcg/ml, *E. coli* 6.25~>100 mcg/ml, *Pseudomonas* >100 mcg/ml であった。

(2) 外科病巣分離コアグラゼ陽性ブ菌 98 株の感受性をみると、0.2~1.56 mcg/ml に全株が分布した。また同時に PC-G, isoxazolyl 系 PC の感受性分布を測定し比較したが、Nafcillin は MCI-PC, MFI-PC と似た分布であった。

(3) 500 mg 筋注後の血中濃度は、30 分後に最高 2.44 mcg/ml (3 例平均) に達し、1 時間後 2.32 mcg/ml, 2 時間後 1.28 mcg/ml, 6 時間後 0.31 mcg/ml であり、その時、6 時間までの尿中回収率は 33.6% であった。

また、500 mg 内服後では、2 時間後に最高値 0.58 mcg/ml で、6 時間後 0.04 mcg/ml であり、6 時間までの尿中回収率は、4.4% と低い値であった。100 mg 内服すると、30 分後 6.1 mcg/ml, 1 時間後 9.3 mcg/ml, 2 時間後 3.1 mcg/ml, 6 時間後 0.2 mcg/ml であり、500 mg 内服にくらべ、非常に高く、興味ある結果を得た。なお 6 時間までの尿中回収率は 34.1% であった。

(4) 外科疾患 37 例 (感染予防 11 例を含む) に Nafcillin を使用し、臨床効果を検討した。

効果判定可能な 26 例の有効率は、80.8% であった。副作用を認めたものは無かった。

㊟-15 Nafcillin の外科領域における検討

(誌上発表)

石井良治・恒川 陽

大菅志郎・田中豊治

慶応義塾大学医学部外科学教室

Penicillin 耐性ブ菌に有効と言われる Nafcillin を慶大外科外来において経口的に用い、同時に若干の基礎的実験を行なった。

1. 感受性試験

1969 年 7 月から 12 月末にかけて外来および入院患者の感染巣から分離した病原性ブ菌 51 株について PC-G, MPI-PC, AB-PC および Nafcillin に対する感受性を、寒天平板希釈法により測定した。PC-G の最少発育阻止濃度 (MIC) を 3.12 mcg/ml とすれば、PC-G では 22 株が耐性株で、耐性率は 43.1% であり、AB-PC もほぼ同じ株に耐性がみられ、45.1% であった。いつぼう、MPI-PC および Nafcillin では大部分の株が MIC 0.78 mcg/ml 以下で発育を阻止され、殊に Nafcillin では MIC 100 mcg/ml 以上の高度耐性株 3 株を除いては全株が 0.39 mcg/ml 以下で発育を阻止され、耐性の限界を PC-G 同様に 3.12 mcg/ml とすれば、その耐性は 5.9% となる。

2. 血中濃度および尿中排泄

本剤 500 mg と 1,000 mg を健康成人各 3 名に 1 回空腹時経口投与し、投与 30 分、1、2、4、6 時間後の血中濃度を COOK 株を用いた鳥居氏重層法により測定した。その結果を平均値で示すと 500 mg 投与群では 30 分値 8.1 mcg/ml でピークとなり、1 時間値 7.2 mcg/ml、2 時間値 2.3 mcg/ml、4 時間値 0.63 mcg/ml、6 時間値 0.06 mcg/ml と漸減した。1,000 mg 投与群でも 30 分値 11.3 mcg/ml でピークを示し、その後は漸減して 1 時間値 8.0 mcg/ml、2 時間値 8.0 mcg/ml、4 時間値 0.69 mcg/ml、6 時間値 0.08 mcg/ml となった。尿中排泄は 500 mg 投与群ではそれぞれ 55.2%、21.9%、15.0% となり、1,000 mg 投与群でも 40.0%、29.0%、21.5% とかなりばらついた値を示し、従来の PC-G に比較して排泄率は低下している。

3. 臨床使用成績

慶大外科外来患者の表在性ブ菌感染症 16 名を対象とした。投与量は 250 mg ないし 500 mg 6 時間毎投与をとり、炎症範囲が広範なものや、重範なものには 1,000 mg 6 時間毎投与を施行した。効果の判定は外科的処置の有無にかかわらず自他覚的症状の改善のみられたものを有効、自他覚的症状が不変あるいは増悪のみられたものを無効として観察した結果、副作用のため投与中止を余儀なくしたもの 4 例を除いては全例有効であった。

4. 副作用

16 例中 1 回 500 mg 投与 1 例、1 回 1,000 mg 投与 3 例に頭痛を来した。しかし PC-G やその他合成 PC 製剤にみられるアレルギー症状や、経口時の胃腸障害は認められなかった。

㊦-16 Nafcillin に関する基礎的ならびに臨床的研究

(誌上発表)

柴田清人・伊藤忠夫・藤井修照
大西哲夫・品川長夫・高橋英城
名古屋市立大学第一外科学教室
(主任：柴田清人教授)

Nafcillin (以下、NF-PC と略) は Wyeth 社によつて開発された新しい半合成のペニシリンであり、グラム陽性菌、とくに Penicillin 耐性ブドウ球菌に対しては強い抗菌力を有するといわれる。今回我々はこの NF-PC の感受性成績、血中濃度、尿中排泄、体液中移行、ならびに外科領域における臨床使用成績などの検討を行なつたので報告する。

1) 感受性成績：最近外科病巣から分離した黄色ブ菌

49 株の NF-PC の感受性分布は 0.2 mcg/ml 以下に 92% の菌株が占め、3.2 mcg/ml 以上に発育した菌株は認められなかった。DMP-PC との抗菌力の比較では NF-PC は全株とも 2~4 段階感受性は鋭敏となつている。MCI-PC との比較では 0.2 mcg/ml 以下の感受性菌ではほぼ同一の感受性を示すが、1.6 mcg/ml の菌株をみると 4~5 段階くらい感受性は鋭敏となつている。

2) 血中濃度：NF-PC 500 mg 1 回空腹時内服投与の場合の血中濃度はかなりのバラツキがみられるが健康成人 6 人の平均では 30 分で 1 mcg/ml、1 時間で Peak に達し 1.88 mcg/ml となり、4 時間では 0.38 mcg/ml の値を示している。

食事の影響が多少認められている。

3) 尿中排泄率：500 mg 1 回 NF-PC 経口投与時の 6 時間までの尿中排泄率は健康成人 3 症例について最低 2% から最高 10% の値を示した。

4) 胆汁中移行濃度：臨床例において胆汁中移行濃度は血中濃度のほぼ 50 倍の高濃度の移行が証明された。

5) 膿汁中移行濃度：臨床例において NF-PC 1 回 500 mg 内服投与時の膿汁移行濃度は投与後 3~6 時間では 0.3 mcg/ml 前後の値を示し、最高血中濃度の 1/5 程度 (Buffer 基準に従がうとほぼ 1/2) の移行がみられた。

6) 臨床使用成績：主として表在性感染症として癰、膿瘍、感染性粉瘤、蜂窩織炎、乳腺炎等総計 20 例に使用した。投与量は 1 日 1 g から 2 g、投与期間は最低 3 日から最高 9 日間までである。

検出菌はほとんどが黄色ブ菌で 12 株、その他白色ブ菌 1 株、大腸菌 1 株である。この中には黄色ブ菌と大腸菌の混合感染が 1 症例に認められている。また、これらの菌の感受性はほとんどが Penicillin 耐性株であるが数株では多剤耐性株もみられる。NF-PC の臨床効果は著効 3 例、有効 13 例、無効 3 例、不明 1 例、有効率 84% と良好な成績である。なお、ほとんどの症例が NF-PC と同時に Protease を併用投与している。副作用としては総量最高 9 g を投与した症例でもアレルギー反応などの認むべきものはなかったが、ただ血中濃度測定時 Volunteer の 1 人に空腹時内服で胸やけを訴えたのがあった。

㊦-17 整形外科領域における Nafcillin の使用経験

(誌上発表)

上野博嗣・伊丹康人・大戸輝也
杉山義弘・吉田宗彦・西川聖人
林竜一郎

東京慈恵会医科大学整形外科

Nafcillin について基礎的、臨床的検索を行なったので報告する。

1) 抗菌力：教室で保存中の骨髓炎由来の Coagulase 陽性ブ菌 53 株について、本剤の感受性を化学療法学会基準による平板希釈法で測定し、PC-G、MCI-PC との比較検討を行なった。

本剤の最小発育阻止濃度は 0.39 mcg/ml に peak があり、3.13 mcg/ml 以上の耐性菌を認めなかった。MCI-PC とほぼ同等の抗菌力を有し、交叉耐性を認めた。また、PC-G 高度耐性菌にも感受性を認め、*in vitro* においてはすぐれた抗菌力を有している。

2) 血中および関節液内濃度：変形性膝関節症の患者(成人男子)に Nafcillin 500 mg を筋注投与し、血中および関節液内濃度を測定した。

測定法はカップ法、被検菌は *Staph. aureus* 209 P を用い、標準検量線の設定は血清希釈で行なった。血中濃度においては1時間値で最高 7.20 mcg/ml を示し、2時間値 5.30 mcg/ml、4時間値 0.9 mcg/ml、および6時間値で 0.65 mcg/ml を維持し、6時間値でもなお血中有効濃度を認めた。また、関節液内濃度においては1時間値で 0.44 mcg/ml、2時間値 0.70 mcg/ml、4時間値で最高 1.90 mcg/ml を示し、6時間値においてもなお 1.10 mcg/ml とかなり高濃度であった。抗生剤の関節液内への移行は、滑液膜をはじめ関節構成体の病変によりかなり左右されと考えられ、すべての症例を同一視することはできないが、従来の抗生剤に比較すると関節液内への移行は遅いが、6時間値で 11.0 mcg/ml の高い関節液内濃度を示したことは注目に値する。

なお、我々は成熟家兎の膝関節内へ 50 mg/kg の割合で、各種抗生剤を注入し、その血中への移行および関節軟骨や滑液膜の変化を検索中であるが、Nafcillin の場合はかなりの高濃度が血中へ移行する(30分値 22.7 mcg/ml、筋注時においては 24.5 mcg/ml)。しかし、肉眼的には関節内の変化を認めなかった。

3) 臨床成績および副作用：慢性骨膜骨髓炎 10 症例(いずれも成人)に Nafcillin 1 日量 2 g、2~6 週間投与を行ない、感染菌の消長、局所々見、および白血球、

CRP、赤沈値等の臨床検査成績を検索し、我々の教室の判定基準により効果判定を行なった。その結果、著効 2 例、有効 5 例、無効 3 例の臨床成績であった。なお、投与前に菌を検査し得たものは *Staph. aureus* 6 例、*E. coli* 1 例計 7 例で、うち菌陰性をみたものは *Staph. aureus* 4 例であった。有効例の中には PC-G 耐性であった 2 症例が含まれている。無効例は *Staph. aureus* 2 例、*E. coli* 1 例の 3 症例で、3~4 週の投与にかかわらず、菌の消長、局所々状、検査成績とも投与前と変化なく、Nafcillin の効果を認めなかった。以上のように著効例がある反面、無効例があつたことは注目すべき所見である。

副作用は特別にみられなかった。

本剤はブ菌に対して *in vitro* と同様、臨床的にも効果の期待できる合成ペニシリンといえる。

㊦-18 産婦人科領域における Nafcillin の各種移行濃度について

(誌上発表)

高瀬善次郎

日本医科大学産婦人科

熊谷清人・関尾純子

田浦共済病院中央検査科

合成ペニシリンである Nafcillin について、病巣分離株に対する発育阻止濃度、および、産婦人科領域に特有の臍帯血、羊水、悪露、母乳中への移行を検したので報告する。

㊦-19 産婦人科領域における Nafcillin の基礎的臨床的検討

(誌上発表)

水野重光・松田静治・森 操七郎

丹野幹彦・上山卓也

順天堂大産婦人科

合成 Penicillin である Nafcillin {Sodium 6-(2-ethoxy-1-naphthamido) penicillanate} についてブドウ球菌などに対する抗菌作用を PC-G、各種合成 PC と比較するほか経口投与後の吸収、排泄状況、各種体液への移行など経時的に測定観察し、併せて臨床応用成績を検討した。

1. 感受性試験

化膿巣、性器からの臨床分離株を対象に学会標準法で本剤の MIC を測定した。被検ブドウ球菌 44 株の感受性分布は ≤ 0.09 mcg/ml から 0.78 mcg/ml にあり、

peak は 0.19 mcg/ml にみられる。PC-G の耐性株 (≥ 100 mcg/ml) にも高度感受性を示したが、MPI-PC, MFI-PC とはほぼ同じ感受性相関が認められた。本剤の腸球菌に対する抗菌力は MIC 50 mcg/ml と弱い。

2. 吸収, 排泄

500 mg 経口投与後の血中濃度は 1 時間 2.4 mcg/ml, 2 時間 1.10 mcg/ml, 4 時間 0.38 mcg/ml と漸減し 6 時間値は 0.15 mcg/ml であった。尿中へは 6 時間まで 500 mg 投与で 3.8~11.5 mg 排泄され, 平均 7.3% が回収されている。

3. 臍帯血移行

分娩時に 1 回投与 (500 mg) した場合, 臍帯血, 羊水への移行を 7 例につき観察した。材料採取までの時間は 50 分~8 時間で 2 時間 30 分までの臍帯血濃度は 0.54~0.16 mcg/ml と母体血の約 1/3 の移行が認められたが, 5 時間以降の採取例では移行は低い。1,000 mg 投与例でも同様の経過が証明された。また羊水中には相対的に臍帯血に較べて移行は良好であった。

4. 乳汁内移行

本剤の乳汁内移行を 6 時間まで測定したが, peak 値は 4 例いずれも 0.1 mcg/ml 以下で結局他の合成 PC と同様本剤の乳汁内移行は低い。

5. 臨床使用成績

Nafcillin を骨盤内感染症, 外性器感染症など計 22 例に使用した。投与量は 1 日量 2.0 g (500 mg 4 回) を原則とし, 他に 1 日 1.0 g, 1.5 g の投与を行なった例もある。骨盤内感染症の成績は産褥子宮内感染, 子宮付属器炎などで 7 例に 8.0~10.0 g 投与し有効 5 例, 無効 2 例の結果を得た。有効例は発熱などの自他覚的症狀, 局所々見, 白血球数など数日後に改善徴候が認められた。産褥乳腺炎, パルトリン腺炎, 外陰膿瘍など 9 例 (検出菌は黄色ブドウ球菌, 嫌気性菌など) には 6 例有効であり, ほかに球菌の分離された尿路感染 3 例にも本剤は有効であった。新生児肺炎には本剤 10 mg/kg の筋注で効果を収めた症例がある。以上総括すると感染予防例を除いた 19 例中本剤による有効率は 73.7% (16 例有効) であった。なお服用により悪心を訴えた 2 例があるがいずれも投与をつづけ, 特に副作用は認められなかった。

㊦-20 Nafcillin による耳鼻咽喉科感染症の臨床成績

(誌上発表)

三辺武右衛門・上田良穂

村上温子・西崎恵子

関東通信病院耳鼻咽喉科

徐慶一郎

関東通信病院臨床検査科

われわれは Nafcillin (NF-PC) について若干の基礎的検討を行ない耳鼻咽喉科感染症の治療にみるべき成績を収めたので報告する。

I *Staph. aureus* 209 P 株の増殖曲線に及ぼす NF-PC の効果を Biophotometer (Jouan) による自動記録により検討した。各キューベット (10 ml $\times$) には 16 時間トリプトソイブイオン培養の, *Staph. aureus* 菌液を最終濃度が 1,000 倍になるように投入, これに培養の最初から NF-PC の濃度が 10, 5, 2.5, 1.25, 0.6 mcg/ml になるように添加投入観察した。

NF-PC 投与後の血清については, 投与前, 投与後 30 分, 1 時間, 3 時間, 6 時間の血清を各 1 ml ずつキューベットに投入, 最終的に 10 倍希釈されたものにつき自動記録した。

1. *Staph. aureus* 209 P 株増殖曲線に及ぼす NF-PC の直接効果

NF-PC 10, 5, 2.5, 1.25, 0.6 mcg/ml を 209 P 株培養対数期の初期に作用させると, いずれも増殖の阻止がみられた。

2. NF-PC 投与後血清の *Staph. aureus* 209 P 株増殖曲線に及ぼす影響

NF-PC 500 mg 経口投与前, 投与後 30 分, 1 時間, 3 時間, 6 時間の血清をそれぞれ 1 ml ずつ各キューベットに投入, 最終的に 10 倍に希釈された血清の効果を, 増殖曲線に及ぼす効果から検討を行なった。投与後 1 時間後の血清では抗菌作用を有していることが, 増殖曲線の上昇阻止から観察され, 血中濃度のピークも投与後 1 時間にあることが推定された。

II 耳鼻咽喉科感染症について, NF-PC 投与による治療を行なった。治療対象は昭和 44 年 12 月から昭和 45 年 4 月にいたる 5 カ月間における患者について行なった。

投与方法: 成人においては 1 日量 1,000~1,500 mg, 小児では 500~750 mg を 2~4 回に分け経口投与を行なった。治療効果の判定は投与 5 日以内に治癒したもの

を著効(++)、治癒に6日以上投与日数を要したものや軽快したものを有効(+), 無効(-)の3段階に分けて行なった。

治療成績: 急性化膿性中耳炎 11 例, 慢性化膿性中耳炎 1 例について治療を行なった。急性病 11 例では著効を収めたもの 7 例, 有効 3 例, 無効 1 例であった。また慢性症 8 例においては著効 1 例, 有効 5 例, 無効 1 例の成績であった。

副鼻腔炎 18 例の治療では著効 2 例, 有効 14 例, 無効 1 例の成績で, 腺窩性扁桃炎 9 例では全例に著効を収めた。

耳鼻咽喉科感染症 51 例に使用して著効 24 例 (47%), 有効 22 例 (43%), 無効 4 例 (8%), 使用中止したもの 1 例みられた。

副作用: これら症例のうち 7 例に内服後嘔気を催したものの 1 例みられたが, そのほかには特別な副作用はみられなかった。

㊦-21 新合成 PC, Sodium 6-(2-ethoxy-1-naphthamido)Penicillanate(Nafcillin) の眼科的应用に関する検討

(誌上発表)

三国政吉・大石正夫・周田茂雄

今井正雄・高橋篁子・中枝武豊

新潟大学眼科

Nafcillin の眼科的应用に関する検討を行ない, 下記の成績を得た。

1. 抗菌力

教室保存の 8 菌種, 34 株に対する本剤の MIC は, KOCH-WEEKS 菌 3~5 mcg/ml, MORAX-AXENFELD 菌 2.5~5 mcg/ml, 肺炎球菌 0.02~0.63 mcg/ml, ジフテリア菌 0.16~0.13 mcg/ml, 淋菌 0.02 mcg/ml, レンサ球菌 0.005 mcg/ml, ブドウ球菌 0.02~>100 mcg/ml, 緑膿菌 >100 mcg/ml であった。これは従来の isoxazolyl PC とほぼ同様の抗菌スペクトルを示しているものであった。

2. *Staph. aur.* 感受性

眼病巣から分離した *Staph. aur.* 100 株は, 本剤の $\leq 0.2 \sim 0.78$ mcg/ml の範囲に分布し, peak は ≤ 0.2 mcg/ml にあつて 61 株, 61% がこれを占めていた。PC をはじめとする他抗生剤に高度耐性株はすべて本剤の 0.78 mcg/ml 以下で発育を阻止されていた。

3. 眼内移行

成熟家兎眼について, 本剤の眼内移行を検討した。1% 水溶液の点眼では 2 時間後 0.8 mcg/ml の前房内移

行が認められたが, その他の時間では認められない。5 mg 結膜下注射によれば 1/2~4 時間まで房水内濃度を証明し, peak は 1 時間後 7.0 mcg/ml であった。

50 mg/kg 1 回筋注では 1/2 時間後 0.6 mcg/ml の前房内 peak 値が得られ, 2 時間まで移行を証明したが, 4 時間以降は <0.5 mcg/ml であった。

500 mg 1 回経口投与後の房水内濃度は, 1/2 時間 1.5 mcg/ml, 1 時間が peak で 3.0 mcg/ml, 2 時間 1.7 mcg/ml を示し, 4 時間以降 <0.5 mcg/ml である。

同様 500 mg 1 回経口投与後 1 時間で眼球を摘出し, 眼組織内濃度を測定すると, 外眼部, 眼球内部とも比較的良好な移行が認められた。

4. 臨床成績

外麦粒腫 7 例, 眼瞼膿瘍 1 例, 眼手術後感染防止の目的に 4 例に本剤を投与した。

投与法は 1 回 250 mg または 500 mg を 1 日 4 回, 計 1.0~2.0 g 経口投与して経過を観察した。

外麦粒腫は 3~6 日間, 総量 4~8 g 内服により, 著効 1, 有効 5, 無効 1 の結果が得られた。

眼瞼膿瘍は 1 日 2.0 g, 4 回分服させ, 7 日間, 14 g を使用して有効に作用した。

眼手術後の感染防止の目的に, 1 日 1.0 g, 4 回分服させて全例有効であった。

副作用として 1 例に胃部不快感を訴えたが投薬を中止することはなく, その他重篤なものはみられなかった。

㊦-22 皮膚科領域における Nafcillin の使用経験

(誌上発表)

谷 奥 喜 平・荒 田 次 郎

徳 丸 伸 之・小 玉 肇

岡山大学皮膚科

1) 膿皮症から採取した Coagulase 陽性球菌 36 株に対する最小発育阻止濃度は, 全株 0.8 mcg/ml であった。

2) 健康成人 2 名に本剤 500 mg 内服させた後の平均血中濃度は 1 時間目にピークがあり, その値は 1.2 mcg/ml で, 5 時間後は 0.19 mcg/ml であった。

3) 12 例の膿皮症に使用し著効 5 例, 有効 5 例, 無効 2 例であった。副作用としては 1 例に胃痛の訴えがあったのみである。

㊦-1~44 セファゾリン

㊦-1 Cefazolin に関する基礎的研究

(誌上発表)

西田 実・松原 忠雄

村川 武雄・横田 好子

藤沢薬品中央研究所

五島 瑳 智子

東邦大学微生物

Cefazolin (CEZ) は、7-aminocephalosporanic acid のアミノ基に tetrazolylacetyl の側鎖をもち、3 位には 5-methyl-thiadiazolyl-thiomethyl 基をもつ新しい Cephalosporin C 誘導体である。CEZ は Cephaloridine (CER) および Cephalothin (CET) と同様、Broad spectrum 抗生物質で、しかも殺菌的に作用する。CEZ の抗菌活性は、グラム陰性菌に対して、CER よりも全般的に強いが、グラム陽性菌には CER よりもやや弱い。CEZ は、他の Cephalosporin 類に比較して、やや高いタンパク結合性を示す。例えばヒト血清による結合率は CEZ 74%, CER 31%, CET 79%, CEX 12%, またイヌ血清では CEZ 20%, CER 11%, CET 50%, CEX 3% であった。しかしこの結合は可逆的なもので、*in vitro* や *in vivo* における抗菌活性を著明に減少するほど強固なものとは思われない。CEZ の抗菌活性を、マウスの実験的感染症に対する治療効果で評価したところ *Staph.* 感染に対する ED_{50} は、皮下投与で $<0.09 \sim 1.78$ mg/mouse, *E. coli* 感染に対しては $0.44 \sim 3.60$ mg/mouse の範囲で有効であった。これは CER の場合とほぼ等しい効果が認められた。

健康成人 5 名に、CEZ および CER を 500 mg 1 回 crossover して筋注し、血清中濃度を比較したところ、CEZ は、最高血清中濃度 44.6 mcg/ml が 1 時間後に得られ、CER は 17.2 mcg/ml が投与後 30 分には得られた。さらに CEZ の 250 mg 投与では 1 時間後に 29.8 mcg/ml のピーク濃度が得られた。従がつて、CEZ のピーク濃度は、CER のそれと比較すると約 2.5 倍高い。また 500 mg 投与によつて得られた CEZ の血清中濃度は、CER にくらべて常に高い値を示した。またこの際、24 時間中の尿中排泄率は、CEZ 500 mg 投与で 82.4%, CER は 70.2% であった。さらに CEZ 250 mg 投与では 95.9% と高い排泄率を示した。この尿中の活性物質は、CEZ 自身であり、ヒト生体内においては活性をもつ代謝物質は形成されなかつたことが Thin layer chromatography および Bioautography により確認された。

さらにラット、ウサギおよびイヌに 20 mg/kg 皮下注または筋注した時の胆汁中排泄率は、他の Cephalosporin 類よりも高く、AB-PC と同程度の排泄率を示した。例えばイヌに筋注すると、胆汁中に治療の有効濃度 ($120 \sim 923$ mcg/ml) が 8 時間にわたつて持続した。この際の 24 時間中の胆汁中排泄率は、CEZ 3.3%, CER 0.1%, CET 0.2% および AB-PC 1.4% であった。その他ラット、ウサギに 20 mg/kg 筋注した時の組織内濃度を検討したところ、種々の組織中によく分布されることがわかつた。ラットの場合、肺 (12.5 mcg/g) と心 (5.2 mcg/g) の CEZ 濃度が他の抗生物質よりも高いのに対して、腎 (45.2 mcg/g) と肝 (14.0 mcg/g) の最高濃度は、AB-PC あるいは CER よりいくらか低い。同様の傾向が皮下投与の場合にも観察された。

㊦-2 合成セファロスポリン Cefazolin の細菌学的評価

(誌上発表)

中沢 昭三・小野 尚子

大槻 雅子・井沢 武年

京都薬大微生物学

新らしい合成セファロスポリン C 系抗生物質である Cefazolin は既知同系抗生物質である Cephalothin, Cephaloridine 同様グラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有しているが、その標準保存菌株に対する *in vitro* 抗菌力はグラム陽性菌に対しては Cephaloridine よりやや弱く、グラム陰性桿菌に対しては 3 薬剤ほぼ同程度であった。臨床分離ブドウ球菌 60 株に対する感受性は Cephalothin が最もよくそつた感受性を示し、Cefazolin, Cephaloridine は同傾向の幅広い分布を示した。臨床分離大腸菌 29 株に対しては Cefazolin が最もよく、次いで Cephaloridine, Cephalothin の順に感受性を示した。抗菌力に及ぼす諸因子の影響は試験菌種により多少の差はあるが 3 薬剤ともに酸性側での抗菌力の増強がみられた。人血清による影響は Cefazolin, Cephalothin でわずかにみられた。培地内における薬剤の安定性は Cefazolin > Cephaloridine > Cephalothin の順に安定であった。抗菌作用の型式は薬剤濃度に応じた静菌、殺菌作用を示したが、その殺菌力は Cephaloridine よりも弱いようであった。試験管内耐性獲得状態はブドウ球菌においては 3 薬剤同程度の階段的上昇を示したが、大腸菌 NIH 株で特に Cephalothin の耐性化が早いようであった。また試験管内で得られたこれら 3 薬剤に対する耐性菌は交互の薬剤間で完全な交差耐性を示した。臨床分離ペニシリン耐性ブドウ球菌の産生する β -lactamase に

は Cefazolin をはじめセファロスポリン C 系薬剤は全くこわされなかつたが、大腸菌から抽出した β -lactamase に対してはセファロスポリン C 系薬剤はいずれもこわされていった。最後に *in vivo* の抗菌作用として感染マウスにおける治療実験ではペニシリン耐性ブドウ球菌、肺炎球菌等のグラム陽性球菌および大腸菌、肺炎桿菌等のグラム陰性桿菌感染症における治療効果は、いずれも Cefazolin は Cephaloridine と Cephalothin の中間的な効果を示した。このことは Cefazolin の抗菌力、殺菌力、血清蛋白との結合などの *in vitro* の差異はもちろん、生体内での吸収、体内分布とくに血清蛋白との結合率の差異によるものと思われる。

㊥-3 Cefazolin の抗菌作用ならびに細菌による不活化に関する 2,3 の知見

(誌上発表)

宮村 定男・滝沢 元
庭山 昌俊・落合 宏
新潟大学細菌

諸種細菌について感受性を検した結果、Cefazolin (CEZ) はグラム陽性および陰性の細菌にひろく抗菌性を有し、その最少発育阻止濃度は大部分 0.1~10 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に含まれた。しかし *Pseudomonas*, *Morganella*, *Citrobacter A* および *Serratia* は抵抗性を示した。

グラム陰性菌では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、ブドウ球菌では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上の発育を示す菌株の broth culture は本物質の生物学的活性を失なわせ、その著明なものは、分解産物の赤外線分光分析の結果では大部分 β -Lactamase であった。従がつて当然 Penicillin (PC) および他の Cephalosporin 分解とも関連を有し、ブドウ球菌 123 株の検索では、PC のみを分解するもの 11 株、PC, Cephaloridine (CER) を分解するもの 51 株、PC, Cephaloridine (CER) を分解するもの 51 株、PC, CER, CEZ とともに分解するもの 42 株で、CEZ は他のものに比しやや抵抗性が強い結果が得られた。他の菌種における検索ならびに作用時間等の実験から、一般に Cephalosporin 系は PC よりも β -Lactamase に対して抵抗性を示した。

CEZ に高度耐性を有したグラム陰性菌は伝達耐性を有し、耐性の *Sh. sonnei* を donor として *E. coli* K-12 に耐性を伝達した場合、PC, CER, CEZ のほかに donor の有していた CP, SM, TC 耐性も伝達され、同菌株は同時に PC, CER, CEZ, CP の不活作用を獲得した。これを Panfuran S で segregation をおこさせた場合、PC でスクリーニングすると PC, CER, CEZ のみの耐性の除去されたものが得られ、同時に不活作用も消失し、Cepha-

losporin 耐性ならびに不活化酵素の PC Plasmid との密接な関係が推定された。CEZ 分解酵素の産生は inducible で PC, CER, CEZ とともに inducer として強く作用する。

これら酵素は培養濾液および菌体に存在するが、後者に特に大量含まれるので、われわれはブドウ球菌および *E. coli* K-12 (R) の菌体を cell homogeniser MSK で破壊し、cell free に有効物質を抽出し、Sephadex G-50 のカラムを通して精製したが、この段階では PC, CER, CEZ にそれぞれ特異の酵素を分離することはできなかった。

㊥-4 Cefazolin の抗原性と Penicillin 類、および他の Cephalosporin 類との免疫学的交差性について

(誌上発表)

峯 靖弘・西田 実・深田志計実
藤沢薬品中央研究所
五島 瑤 智子
東邦大学細菌学教室

セファロスポリン誘導体は、7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) の置換体でペニシリンとは、その化学構造上で、thiazolidine 核のかわりに、dihydrothiazine 核が β -lactam 環に結合している点が異なる。これらの核構造上の異なりのため、当初セファロスポリン誘導体はペニシリン・アレルギーの人にも安全に投与することができると報告された。しかし、最近ペニシリン・アレルギーの患者で CER, CET にアレルギー反応を示す例が報告された。これらの観点から、新セファロスポリン誘導体、Cefazolin に関して、実験的にその抗原性およびペニシリン、他のセファロスポリン誘導体との免疫学的交差性について検討した。

Cefazolin および他の抗生物質をアルカリ条件でウサギ血清アルブミンまたは、牛 γ -グロブリンと結合させたものを抗原とし、ウサギを感作して得られた血清を抗血清として使用した。

血球凝集反応、血球凝集ハプテン阻止反応、定量沈降ハプテン阻止反応および PCA 反応において、Cefazolin はペニシリン、他のセファロスポリンと同様、特異抗体の産生が認められた。しかし、Cefazolin は benzylpenicillin, Ampicillin および Cephaloridine との交差性がひじょうに弱いのに反し、benzylpenicillin と Cephaloridine との間には、かなり強い交差性を認めた。また、定量沈降ハプテン阻止反応における Anti BPO 抗体 (Anti-benzylpenicillin 抗体) に対するペニシリン、セ

ファロスポリン誘導体の側鎖構造と交差性の関係を検討した。その結果ペニシリンおよびセファロスポリンの母核である 6-APA および 7-ACA ハブテンによる阻止は、ひじょうに弱いことから、母核に対する抗体はわずかである。また母核が異なり、6 位または 7 位側鎖が同じである  CH₂CO-6 APA と  CH₂CO-7 ACA ハブテンの阻止力は全く等しい。また、3 位側鎖のみ異なり、母核および 7 位側鎖が同じ CER, CET および FK-2 ハブテンの阻止力は、等しい。さらに、7 位側鎖のみ異なり、母核および 3 位側鎖が同じ構造のハブテンでは、その阻止力がことなる。以上の実験事実から、抗 BPO 抗体に対する各種ペニシリン、セファロスポリン誘導体の交差性は、7 位側鎖が重要な役割を演じているものと考えられる。なお、benzylpenicillin と Cephaloridine, Cephalothin とが強い交差性を示すのは、その 7 位側鎖のベンゼンとチオフェンの芳香性構造の類似性から生ずるもので、Cefazolin の 7 位 tetrazolylacetyl 側鎖は、免疫学的にベンゼン、チオフェンとは、異質の構造であるため、benzylpenicillin および Cephaloridine との交差性が弱いものと推定される。

㊥-5 Cefazolin の研究

(誌上発表)

真下啓明・加藤康道・斎藤玲
松本義孝・松井克彦・矢島戢
中山一朗・富沢麻須美

北海道大学第 2 内科

新合成 Cephalosporin 剤、Cefazolin について以下の検討を行なったので報告する。

47 株の黄色ブ菌、14 株の大腸菌に対する抗菌力を日本化学療法学会基準に従がい、平板希釈法で MIC を測定した。黄色ブ菌では peak が 0.8 mcg/ml にあつて 18 株、1.6, 3.1 mcg/ml がそれぞれ 10 株であつた。>100 mcg/ml のものが 1 株みとめられた。CER および CET にくらべやや劣る成績であつた。大腸菌については 6.3 mcg/ml 以下のものが 8 株で、CER とほぼ同程度の抗菌力をしめし、CET, CEX よりよい成績であつた。

ラットを用い組織内濃度をしらべた。20 mg/kg 筋注後 30 分で peak をしめし、腎、肝、血漿、肺、脾、筋肉の濃度順であつた。3 時間では腎、肝、血漿がほぼ同じ値をしめし、肝、脾、筋肉では測定限界以下であつた。

イヌに 20 mg/kg 静注し、血中濃度、胆汁中排泄、尿中排泄をみた。胆汁中濃度は 500 mcg/ml 以上の濃度

をしめし、血中濃度の 10 倍以上になつた。3 時間まで胆汁中排泄率は 2.1%，尿中排泄率は 47.3% であつた。

ヒトに 250 mg 筋注後の血中濃度は、4 例平均で 1 時間に peak があり 8.3 mcg/ml であつた。6 時間でなお 2.2 mcg/ml をしめした。尿中排泄率は 6 時間で平均 77.4% であつた。500 mg 筋注後の血中濃度は 3 例平均で 30 分に peak があつて 15.5 mcg/ml、1 時間が 14.4 mcg/ml で 6 時間で 3.8 mcg/ml であつた。尿中排泄率は 6 時間で平均 43.3% であつた。なお血中濃度の測定は溶連菌 S-8 株を検定菌とする鳥居・川上氏重層法で標準曲線は Buffer(pH 7.0) を用いた。

蛋白結合率をウシ血清を用いセロハン囊透析法で行ない、Cefazolin は 68.8% であつた。なお同時に行なつた CER は 35.2% であつた。

PC-G に対する免疫学的交叉性は極めて少なかつた。

臨床効果を呼吸器感染症 10 例、尿路感染症 8 例、胆道感染症その他 5 例の計 23 例について検討した。投与量は 1 日 1~2 g で筋注および静注で行なつた。投与期間は 1~46 日間で、最高投与量は 92 g であつた。効果は有効が 16 例、やや有効が 4 例、無効が 2 例、不明が 1 例であつた。有効率は 69.6% であつた。なお副作用として特記すべきものはなかつた。

㊥-6 セファゾリンに関する細菌学的ならびに臨床的研究

(誌上発表)

川名林治
岩手医大・医・細菌
木村武・佐藤克彦
岩手医大・医・第二内科
大堀勉
同泌尿器科
中村良雄
県立中病内科

セファゾリンは最近藤沢薬品中央研究所で開発された新しい合成セファロスポリン系抗生物質である。私たちは藤沢薬品工業株式会社から試供品の提供をうけ、その細菌学的ならびに内科領域の感染症に応用研究をしたので、その結果について報告した。

1) 細菌学的研究

岩手医大・医・細菌の保有株、および岩手医大中検細菌検査室において分離した多数の株について、セファゾリンの抗菌力を検査した。

すなわち、寒天平板法を用いて、MIC を測定した。

その結果、黄色ブドウ球菌に対してはほとんどすべて、0.1 mcg/ml で、きわめて強い抗菌性を有することを確認した。レンサ球菌に対しても同様である。またグラム陰性桿菌ではサルモネラ、シゲラ、大腸菌などに対しては 3.1~0.3 mcg/ml の範囲内でこれらにも強い抗菌性を示した。またクレブシエラ、プロテウスなどに対してもやく 1/3 が相当の抗菌性を示すことが注目された。しかし緑膿菌に対してはほとんど無効であつた。

2) 臨床的研究

症例 1 22 歳♂：細菌性赤痢，シゲラ・フレキシネリ 2a が検出され，セファゾリン 500 mg ずつ 1 日 3 回の筋注で有効であつた。

症例 2 33 歳♀：肺結核混合感染，喀痰培養で多剤耐性結核菌および表皮ブドウ球菌， α レンサ球菌，緑膿菌が検出された。各種の抗結核剤に加え，セファゾリン 1 日 1,500 mg 8 日間使用したが，軽快しなかつた。

症例 3 44 歳♂：慢性気管支炎，喀痰から α レンサ球菌，表皮ブドウ球菌，ナイセリア群の菌が検出され，セファゾリン 1 日 1,500 mg 13 日間使用し有効であつた。

症例 4 53 歳♂：脳硬塞，気道感染症，尿路感染症，気管切開が行なわれた症例で喀痰から α レンサ球菌，クレブシエラ，大腸菌，ナイセリア群の菌が検出され尿からプロテウスが検出された。セファゾリン 1 日 1,500 mg 15 日間使用したが無効であつた。

症例 5 66 歳♂：気管支喘息混合感染，喀痰から α および β レンサ球菌，ナイセリア群の菌が検出され，セファゾリン 1 日 1,500 mg 7 日間使用し有効であつた。

症例 6 71 歳♀：糖尿病，老人性精神病，胃潰瘍出血，気管支肺炎。黄色ブドウ球菌， γ -レンサ球菌，クレブシエラが検出され，セファゾリン 1 日 1,500 mg 使用 5 日後に胃潰瘍出血で死亡。効果判定不能。

症例 7 25 歳♂：喀痰から γ -レンサ球菌，セファゾリン 1 日 1,500 mg 15 日間使用，著効。

上記のとおり，著効 1，有効 3，無効 1，不明 1 で，副作用は全例に認められなかつた。

㊥-7 Cefazolin の基礎的臨床的検討

(誌上発表)

松本慶蔵・荒井澄夫・横山絃一

西岡きよ・中村 隆

東北大学第一内科

斎藤 順治

仙北組合総合病院

林 雅人

平鹿組合総合病院

唐 牛 襄

釜石市民病院

新しい Cephalosporin C 系抗生剤である Cefazolin について，次のような検討を行なつたので報告する。

(1) 臓器内濃度

ラットに 20 mg/kg を筋注し，血液・肺・肝・腎の臓器内濃度を経時的に追求した。いずれも 30 分値が最高で，以後急速に下降する。腎>血液≒肺>肝の順であつた。測定は，*B. subtilis* PCI-219 株を検定菌とした薄層カップ法によつた。

(2) 痰中・血中濃度

慢性気管支炎，慢性気管支肺炎 3 例について本剤 3.0 g+5% ブドウ糖 500 ml を 3 時間かけて点滴静注し，点滴終了時の血中濃度を測定した。5 回測定し，それらは 50~80 mcg/ml の値を示した。慢性気管支炎例で喀痰中濃度を測定したが，1~2 mcg/ml の値を示し，経時的にみると，点滴中の喀痰中濃度が高い。

(3) 臨床実験

急性肺炎 13 例，気管支拡張症 4 例，感染性喘息 1 例，他に重症肺感染症 3 例の計 21 症例の呼吸器感染症と，慢性腎盂腎炎 2 例，急性胆のう炎 1 例に本剤 0.75~3.0 g/day 投与し，臨床実験を行なつた。呼吸器感染症でみると，急性例ではほとんど有効であつたが，肺化膿症その他慢性ないし重症肺感染症では有効率が減少した。無効例の喀痰主要分離菌は，*E. coli* 3 例，*Pseudomonas* 1 例，その他グラム陰性桿菌 2 例である。

また，慢性呼吸器感染症の外來維持療法として，本剤 3.0 g+5% ブドウ糖 500 ml の 3 時間点滴静注法を 4 例に行ない，4 例とも 7~10 日間咳，痰の減少その他自，他覚的に良好に経過する結果を得た。

㊥-8 Cefazolin に関する基礎的ならびに臨床的研究

(誌上発表)

木下康民・山作房之輔・土田 亮

武田 元・薄田 芳丸

新潟大第2内科

貝 沼 知 男

新潟労災病院内科

関 根 理

信楽園病院内科

1. 臨床由来の *Staphylococcus aureus* 32 株に対する CEZ の MIC は 25 mcg/ml の 1 株を除き、すべて 6.25 mcg/ml 以下であつたが、0.4 mcg/ml と 1.56 mcg/ml にピークを有する 2 峰性の感受性分布を示した。いっぽう、PC-G の MIC は 5 株が ≤ 0.05 mcg/ml で、感受性であつたが、残りの 27 株は 25 mcg/ml 以上の高度耐性を示し、CEZ と PC-G の間には相関を認めなかつた。

2. 接種菌量による CEZ の黄色ブドウ球菌に対する抗菌力の変化

PC-G に対する MIC が >50 mcg/ml ならびに 50 mcg/ml の耐性株それぞれ 1 株ずつと ≤ 0.05 mcg/ml の感受性株 1 株について 10^8 , 10^6 , 10^4 個接種時の CEZ と PC-G の MIC の変化を比較した。PC-G 感受性株では接種菌量による MIC の変化はほとんど認められなかつたが、PC-G 耐性株の場合には 10^8 接種時の CEZ の MIC は 10^8 接種時の数 10 分の 1 となつたが 10^4 接種時と大差なく、 10^4 接種時の MIC は 10^6 接種時の $1/6 \sim 1/60$ になつたが、 10^6 接種時と 10^8 接種時の間には大差がなかつた。

3. 黄色ブドウ球菌培養液と作用時の CEZ の力価の残存

実験2に用いた PC-G 耐性株 2 株と PC-G 感受性株 1 株の培養液 9 容と CEZ ならびに PC-G 溶液 1 容を混合し、抗生剤の最終濃度を 10 mcg/ml となし、 37°C 15 分ならびに 60 分作用させた後煮沸、薄層 Cup 法により残存力価を測定した。CEZ の力価は 60 分作用時にも 72~86% 残存し、ブドウ球菌の産生する β -lactamase に対して PC-G に比して大いに安定であつた。

4. 腎機能障害時の CEZ の体内動態

腎機能正常、中等度障害、高度障害者、人工腎による血液透析者を各群 3 例ずつに CEZ 500 mg 静注時の体内動態を比較した。平均 $T/2$ は正常群 1.6 時間であつたが中等度障害群 2.7 時間、高度障害群 14.9 時間に

延長、血液透析群は 6.1 時間に短縮した。9 時間後までの平均尿中回収率はそれぞれ 84%, 33%, 10% であつた。

5. 臨床成績

呼吸器感染症として肺炎 9 例、肺化膿症 2 例、気管支肺炎 3 例、急性気管支炎 2 例の 16 例と慢性腎盂腎炎 1 例、敗血症 1 例、下腿膿瘍 1 例、合計 19 例に CEZ を使用した。敗血症では 1 日 4 g を用いたが、その他の例では 1 日 1~2 g を筋注し、呼吸器感染症は著効 3 例、有効 8 例、やや有効 4 例、無効 1 例で、慢性腎盂腎炎の 1 例は有効、敗血症と下腿膿瘍は無効であつた。副作用は認めなかつた。

㊥-9 腎機能不全時の抗生剤の動態 (第7報) Cefazolin について

(誌上発表)

土田 亮・山作房之輔・木下康民

新潟大学医学部木下内科教室

われわれは種々の抗生剤について腎機能不全時、人工透析時の動態を本学会でしばしば報告したが、今回は新合成 Cephalosporin C 製剤である Cefazolin (以下、CEZ) 500 mg 静注時について以下の検討を加えたので報告する。

体液中濃度測定法は *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層カップ法で、血中濃度測定時の Standard には血清を用いた。

腎機能正常の 3 例では、静注後 30 分の平均値は 111.3 mcg/ml で、6 時間後 3.3 mcg/ml と下降し、血中濃度半減期 (以下 $T/2$) は 1.6 時間で、腎機能軽度障害の 3 例では静注後 30 分の平均値は 115 mcg/ml で、9 時間後には 7.1 mcg/ml となり $T/2$ は 2.67 時間であり、高窒素血症を有し、GFR 20 ml/min., 以下の腎機能高度障害の 3 例では、30 分後の平均値は 97.3 mcg/ml であつたが 48 時間後にも 9.34 mcg/ml と正常例の約 3 時間後、軽度障害例の約 9 時間後の血中レベルにそれぞれ匹敵し、72 時間後も 3.62 mcg/ml と測定可能であり、 $T/2$ は 14.91 時間と正常例の約 9.3 倍、軽度障害例の約 5.6 倍と著明に延長した。

次に、24 時間までの尿中回収量ならびに Cefazolin の腎クリアランス (Cr) をそれぞれ平均値と比較すると、正常例 402.8 mg (80.56%) Cr 49.13 ml/min., 軽度障害例 174.7 mg (34.94%) Cr 8.66 ml/min., 高度障害例 80.5 mg (16.1%) Cr 1.45 ml/min. であり、正常例の 24 時間後の尿中濃度は測定範囲以下であつた。

次に、平均約 6 時間の Kiil 型人工腎血液透析例では、

開始 30 分後の 116.7 mcg/ml から、透析終了時 54 mcg/ml と下降し T/2 は 6.06 時間と高度障害例の約 1/2.46 に短縮した。

前に報告した Cephalosporin C 製剤である CER, CET および CEX と比較すると、CEZ の T/2 は CER とほぼ等しく、CET, CEX よりやや延長したが、尿中排泄はだいたい同程度であつた。Cr は他の Cephalosporin C 製剤の約半分の値を示した。

いつぼう、人工腎血液透析例での T/2 は最も延長し、血清蛋白結合能が強いためと思われるが、セロファン膜からの透析はあまり良好でない成績を得た。

以上の点から腎機能障害度と人工腎血液透析施行例に対する CEZ の投与方法、および投与量は CER とほぼ同様、すなわち正常例で 500 mg を 6~8 時間毎、軽度障害例では 8~12 時間毎、高度障害例では 24~48 時間毎、人工腎血液透析例では透析実施日に 500 mg を追加使用すれば有効血中濃度を保ち得、かつ、副作用をまぬがれ得ると考える。

㊥-10 Cefazolin に関する検討

(誌上発表)

金 沢 裕

新潟鉄道病院内科

倉 又 利 夫

同 薬 剤 科

1) 黄色ブ菌による被不活性化: 1969 年新潟市内で病的材料から分離された黄色ブ菌 35 株について、われわれの報告したディスク法による不活性化測定法でこの点の検討を行なつた。不活性化 2+17 株, 1+10 株, -8 株で、被不活性化は PC-G, CER より弱く、CEX よりやや強い傾向がみられた。

2) 濃度測定成績: *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層カップ法で、pH 6.5 M/15 phosphate buffer で 0.019 μ g/ml, 血清+buffer(1:1) で 0.078 μ g/ml, 薄層ペーパーディスク(直径 8 mm) 法ではそれぞれ 0.1, 0.3 μ g/ml まで測定可能であつた。3 名成人 500 mg 筋注後 1~2 時間で 16~26 μ g/ml, 8 時間でも 0.52~4.4 μ g/ml を、腎機能障害の 2 例では 6 時間後も 14, 13 μ g/ml を示した。尿中濃度は 500 mg 筋注後最高 380~1,200 μ g/ml を示し、尿中回収率は 16 時間 48~68% で、腎機能不全患者では 16 時間 30% であつた。また胆汁中濃度を、胆汁瘻、十二指腸ゾンデ、手術時摘出胆ノウ等から採取した胆汁について測定した。500 mg 筋注後は、最高値は 20, 16, 12, 10, 4.4, 2.8 μ g/ml であり 6 時間程度有効濃度持続の傾向がみられた。

3) 臨床経験: 臨床的に肺炎球菌によると考えられる気管支性肺炎に 500 mg $\times$ 4/日を 9 日間投与し、解熱は 2 日後、喀痰消失は 6 日後、X線影消失は 9 日後にみられ、本剤が著効を呈したと考えられた。副作用はみられなかつた。

㊥-11 Cefazolin の基礎的、臨床的検討

(誌上発表)

清水喜八郎・国井乙彦

東京大学第一内科

Cefazolin について、基礎的、臨床的検討をおこなつたのでその成績について報告する。

Cefazolin の抗菌力を *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* について、CER と比較してみると、*Staphylococcus aureus* に対しては、CER より若干劣るが、*E. coli*, *Klebsiella* では若干すぐれた成績がえられた。

Cefazolin の体液濃度測定法について、標準曲線作成時使用の血清の種差および検定菌による差、カップ法と重層法の比較、血液加培地と血液不加培地の差などを検討した。

本剤の血清蛋白結合は、動物の種により差のあることを認め、ヒト血清蛋白との結合は高かつた。各種測定法により、大きな差は認められなかつた。しかしまだいくつかの問題点が残されている。

臨床例に本剤を使用し、腎盂腎炎の 2 例に有効、1 例判定不能であつた。

㊥-12 Cefazolin にかんする研究

(誌上発表)

北本 治・深谷一太・友利玄一

東大医科研内科

新しくわが国で発見された Cephalosporin 誘導体である Cefazolin(以下、CEZ) について検討を行なつた成績を述べる。

各種細菌の CEZ に対する感受性値は、*Staph. aureus* で <0.1~0.4 mcg/ml, *E. coli* 0.2~3.1, *Klebsiella* 1.6~25, *Enterobacter* 3.1~>100, *Pseudomonas* >100 mcg/ml であつた。

CEZ, CER, CET, CEX 4 者に対する MIC 値の比較では、CEZ は *Staph. aureus* では CER よりやや低いが、CET よりはまさるという成績であつた。*E. coli*, *Klebsiella* では 4 者中もつともすぐれたものが多かつた。

制菌的 MIC 値と殺菌的阻止値の間には、2 倍希釈試験管 3 管ないしそれ以上の差をみとめた。

Staph. aureus 209 P を用いる重層法により、M/10 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を希釈液として標準曲線を作製し、家兎に 75 mg/kg 静注後の血中濃度を測定した。15 分後にピーク値があり、32~52 mcg/ml に達したが速やかに低下した。2 羽平均の Half-life は 0.3 時間であった。

犬に 50 mg/kg 筋注後の CEZ の血中・尿中・胆汁中濃度を測定したところ、胆汁中濃度は血中濃度の 10 倍以上、尿中濃度は 30 倍以上に達した。

マウスに CEZ 塩基または Na 塩 20 mg/kg 筋注したさいの臓器内濃度はピーク値の順序で、ともに腎>血清>肺>肝>脾で、脳は測定不能であった。CEZ 塩基 100 mg/kg を経口投与したときは、腸内容において著しく高値を示し、次いで肝、血清、腎、脾の順であった。マウス臓器ホモジネートによる CEZ 力価の減少を残存率でみると、腸内容・肝では低値を示したが、他ではあまり低下を認めなかった。

家兎に CEZ 筋注後の血中・胆汁中濃度および臓器内濃度もだいたい前記の犬・マウスの場合と類似していた。

臨床例として 46 歳男子急性肺炎に CEZ 1 日 1 g 分 2 筋注 4 日間にて下熱傾向を示さず、他剤へ切換えた。喀痰培養では常在菌のみを認めた。75 歳男子の肺気腫+気管支肺炎例に CEZ 1 日 1 g 分 2 筋注 7 日間を CP 1 日 1 g 静注と併用し、その後 1 日 500 mg 筋注 17 日間計 16 g 使用により下熱、胸 X 線所見好転し、有効であった。この例では喀痰培養が不能で、原因菌は把握しえなかった。

この例で気管支肺炎再燃を来たしたさい、CP 1 日 2 g 筋注 9 日間後 X 線所見の好転をみなかったため、CEZ 1 日 1 g 分 2 筋注で 23 日間 23 g 使用したが、X 線陰影は残存し、肺化膿症および膿胸の発生を思わせる所見を示した。

㊦-13 Cefazolin の基礎的、臨床的検討

(誌上発表)

上田 泰・松本文夫・中 村 昇
斎藤 篤・野田一雄・小林千鶴子
大森雅久・柴 孝也・山路 武久
東京慈恵会医科大学 上田内科

わが国ではじめて開発された Cephalosporin 剤である Cefazolin を検討したところ、以下のような結果をえた。

1. 抗菌力

Cefazolin の抗菌力は従来の Cephalosporin 剤のそれ

にくらべ、Gram 陽性球菌に対しては同等、Gram 陰性桿菌 (*E. coli*, *Kleb. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) に対しては 2~8 倍強力である。

2. 吸収・排泄および臓器内濃度

1) 血中濃度：健康成人に Cefazolin を 0.5 g 筋注使用すると 13 mcg/ml (pH 7.2 PBS 希釈 standard curve) 前後の血中濃度がえられるが、この成績は CER, CET の同量筋注時の血中濃度に比較するとやや高値である。

2) 尿中排泄：健康成人における尿中排泄は他の Cephalosporin 剤より高率で、6 時間以内に約 87% が尿中に回収される。

3) 臓器内濃度：rat での検討成績では Cefazolin の臓器内濃度は腎・肝が圧倒的に高く、ついで肺、脾の順であり、この成績は CEX に類似している。

3. 腎排泄機序

Cefazolin の腎排泄機序を健康犬を用いた stop flow 法によつて検討すると、本剤は糸球体からの濾過および尿細管からの分泌である。

4. 腎毒性

rat を用いて Cefazolin の腎毒性を検討すると本剤の腎におよぼす影響は極めて軽微で、人における常用使用量の約 20 倍量の連続 3 週間投与でも極めて軽度の腎機能の低下と腎組織所見を認めたにすぎない。この成績は CET のそれと大差ない。

5. 臨床成績

内科系一般細菌感染症のうち呼吸器系、腎・尿路感染症およびその他計 20 例に本剤を 1 日 2~3 g 使用したところ、17 例に有効の結果をえた。この成績を疾患別にみると、呼吸器系感染症では細菌性肺炎、腎・尿路感染症では急性腎盂腎炎において著効例が多かった。

副作用としては注射局所の疼痛を 7 例に、皮膚発疹を 1 例に認めたが、現在のところ私達の経験症例では重大なものは認められていない。

㊦-14 Cefazolin の基礎的臨床的検討

(誌上発表)

中 川 圭一・可部順三郎・福井 洸
渡辺健太郎・池 田 寿雄・笹本和啓
東京共済病院内科

新しい Cephalosporin 系誘導体 Cefazolin (CEZ と略す) につき基礎的臨床的検討を加えたので報告する。

1) 病巣由来のコアグラエーゼ陽性ブ菌 50 株に対する MIC を CEZ, CER, CET, CEX につき測定したところ、CER, CET, CEZ, CEX の順に抗菌力が低下したが、CEZ

に対する MIC は半数が 0.39 mcg/ml であった。

病巣由来の大腸菌 50 株に対する抗菌力は CEZ がもつともすぐれ、CEZ, CER, CEX, CET の順に抗菌力は低下し、CEZ に対する MIC は 3.13 mcg/ml を示したものが約半数で最も多かった。

なお MIC 測定法は日本化学療法学会標準法案によった。

2) CEZ 500 mg 筋注時の吸収および排泄を 6 例の Volunteer につき、Cross over study で CER のそれと比較した。体液中濃度測定法は *Streptococcus hemolyticus* (伝研株) を用うる鳥居、川上重層法によつたが、血清中濃度測定には標準液の希釈に人血清を用い、尿中濃度測定には 0.1 M 磷酸 Buffer を用いた。

CEZ 500 mg 筋注時の Peak は 1 時間で 22.0~42.3 mcg/ml (平均 32.9 mcg/ml)、8 時間後においても平均 3.14 mcg/ml を示したが、これらの値は CER に比し高値を示し、CER では 1 時間後の平均 10.8 mcg/ml、8 時間後の平均 0.32 mcg/ml を示した。

CEZ 500 mg 筋注時の尿中回収率は 8 時間までで平均 94.0% であったが、CER のそれは平均 78.0% であった。

3) 臨床成績 各種感染症に原則として CEZ 1 日 500 mg 2 回筋注し、その臨床効果を観察した。症例は呼吸器感染症 4 例、胆道感染症 6 例、尿路感染症その他 3 例の計 13 例であるが、有効 11 例、無効 1 例、効果不明 1 例の好結果をえた。無効の 1 例は左片まひに合併した *Citrobacter* による膀胱炎であり、効果不明例はリウマチ熱であったが、咽頭培養で常在菌しか証明できなかったもので、臨床的には改善したが、効果不明とした。

結論として CEZ は CER に比し遜色のない Cephalosporin 系抗生剤と考えられる。

なお副作用として特記すべきものはみられなかった。

㊦-15 Cefazolin の内科領域における基礎的ならびに臨床的検討

(誌上発表)

福島孝吉・伊藤 章・田端忠夫
後藤隆人・広井基祥・山崎隆一郎
関 英雄

横浜市大医学部第一内科学教室

Cefazolin を当科入院中の患者に使用する機会を得たので、その基礎的ならびに臨床的成績につき報告する。

1. 試験管内抗菌力

臨床分離黄色ブドウ菌 47 株、大腸菌 23 株、肺炎桿菌 22 株につき、CEZ, CER, CET, CEX につき治療標準法によ

り MIC を測定した。黄色ブドウ菌は、PC 耐性ブドウ菌が 47 株中 32 株にみられるが、CEZ は、全株 6.2 mcg/ml 以下で 0.4~1.6 mcg/ml に 38 株が集まっている。CEZ とくらべると、CER はやや低い MIC に寄り、CET とはほぼ同等で、CEX よりは 1~2 段階 MIC で優れる。

大腸菌 23 株は、CEZ では 22 株は、1.6~25 mcg/ml に分布し、CER よりは 1~2 段階 MIC で低いほうにより 4 薬剤間で一部交叉耐性がみられる。*Klebsiella* では、CEZ は、1.6~6.3 mcg/ml に peak を示し、CER, CET よりも低い MIC に寄っている。

2. 吸収排泄

成人健康男子に CEZ および CER 各 500 mg を筋注、定時的に血液尿を採取し、*B. subtilis* ATCC-6633 を用いるディスク寒天平板法により cross-over により濃度を測定した。CEZ は 30 分後に peak を示し、standard が pooled human serum の場合は 46.0 mcg/ml の高値を示し、Buffer の場合には 13.7 mcg/ml と standard により両者間の値の差が大きい。しかし CER は、血清の場合は 30 分後 14.4 mcg/ml、Buffer の場合 11.2 mcg/ml と余り差がない。尿中へは 30 分~1 時間後がともに最高濃度を示し、8 時間尿中回収率は CEZ 76.2% に対し CER は 66.1% であった。

3. 血清蛋白結合率

CEZ 500 mg 筋注後に定時的に採取した血清を Visking tube に入れて、30 分間 (4,000 rpm) 遠心分離し、濾液中の抗菌活性を *B. subtilis* ATCC 6633 を試験菌とするディスク法で測定し、蛋白結合率を計算した。30 分後の蛋白結合率は standard が血清の場合 85.7%、Buffer の場合 86.1% で高率であり、時間とともに結合率は低下する傾向を示した。

4. 臨床的研究

当科入院中の内科的感染症患者 33 例に本剤を臨床的に用いた。内訳は、呼吸器感染症 11 例、肝、胆道感染症 9 例、尿路感染症 4 例、敗血症 2 例、髄膜炎 3 例、その他 4 例で男 15 例、女 18 例であった。1 回投与量は、33 例中 28 例が 0.5 g で残り 5 例は、1 回 1.0 g から 2.0 g 投与した例で、1 日投与回数は、大部分が 2 回投与した。投与回数は平均 13.4 回、投与量は平均 18.3 g である。投与法はほとんどが筋注であるが、筋注と静注の併用例が 2 例で、筋注と胸腔内注入併用例が 1 例あった。

臨床的には 31 例中 24 例に有効で有効率 77.4% で、副作用として注射時疼痛が 4 例にみられたが、肝腎機能には、本剤によると思われる異常は認められなかった。

㊥-16 Cefazolin の使用経験

(誌上発表)

島田 佐 伸・伊藤 周 治

藤井 俊 宥・勝 正 孝

川崎市立病院内科

Cefazolin は本邦で開発された新しい Cephalosporin C の誘導体で、既知の Cephalothin や Cephaloridine と同様に広い抗菌スペクトラムを持つといわれている。またその血中濃度の上昇が高いことや、胆汁中への排泄が他の Cephalosporin 系薬剤に比して高濃度であることなどが伝えられている。われわれも本剤につき内科系感染症を中心として検討を加えたので報告する。

5 例の健康成人について Cefazolin 500 mg を 1 回筋注して、その血中濃度を検討した。測定法はカップ法で *B. subtilis* ATCC 6633 株を使用した。5 例の平均値をみるとピークは 30 分後では 7.2 mcg/ml であった。以後 1 時間 6.0, 2 時間 4.3, 4 時間 2.3, 6 時間 1.3 mcg/ml であった。次に亜急性細菌性心内膜炎、胆のう炎など各種内科系感染症に対して本剤を使用し、明らかな臨床効果を認めるものが多かった。重症感染症である亜急性細菌性心内膜炎の 1 例は緑連鎖菌によるものであったが、最初 1 日 4 g の筋注で下熱、血中菌の消失などいちおうの効果を認めたが、なお微熱、軽度の血沈促進などがみられたため、4 g の筋注に 2 g の点滴静注を併用し、1 日量 6 g で治癒させることが出来た。またこのような大量長期投与（7 週間）でも重篤な副作用はみられなかった。

以上、われわれは新しい抗生剤 Cefazolin につき健康成人における血中濃度の推移、各種内科系感染症における臨床効果などを検討し、かなりな有用性を認めたので報告する。

㊥-17 CEZ の基礎的、臨床的研究

(誌上発表)

森 田 繁 二

湖西総合病院内科

Cephalosporin の誘導体 Cefazolin (CEZ) について、基礎的、臨床的検討を行なった。

1) 各種細菌に対する試験管内抗菌力

各種一般細菌 35 株に対する試験管内抗菌力を希釈培養法により測定し、CER, CET のそれと比較した。

CEZ は CER と同等ないしやや優れた抗菌力を示す。殊に *Klebsiella* に対しては CER, CET よりも良い感受

性が認められる点は注目される。

2) 血中濃度、尿中排泄率

健康成人 4 名に CEZ 500 mg を筋注した。良い血中濃度と高い尿中排泄がみられた。

3) 臨床成績

内科的感染症 17 例に本剤を使用し、15 例に有効と、すぐれた臨床効果が観察された。

腎、肝障害、その他特記すべき副作用はみられなかった。

㊥-18 Cefazolin の基礎的ならびに臨床的研究

(誌上発表)

三品頼甫・中村泰三・和多田光郎

嶺尾 徹・北村博司・中村 淳子

山下 修・中川卓雄・松岡 謙二

中村充男・丸本 晋

京都府立医科大学第二内科

水谷 昭 夫

同 臨床検査部

このたび藤沢薬品によつて開発された新半合成セファロスポリン剤 Cefazolin について、基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次のような成績を得た。

まず基礎的検討では患者由来の臨床分離株に対する Cefazolin, Cefaloridin, Cefalexin 3 者の最小発育阻止濃度を比較した。測定は日本化学療法学会標準法による平板寒天順列希釈法を用いたところ、3 者はほぼ同じ抗菌スペクトラムを示したが、MIC レベルでは Cefalexin がやや劣り、Cefazolin, Cefaloridin が優れている。Cefazolin は Cefaloridin にくらべると *Staph. aureus* に対してはやや劣るが、*E. coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus mirabilis* に対してはやや優れているという結果を得た。

血清濃度、尿中排泄率については 3 名の volunteer にさきの Cefazolin (筋注), Cefaloridin (筋注), Cefalexin (経口) それぞれ 500 mg を cross over 法で投与して比較検討した。検定前は *Bacillus subtilis* ATCC-6633 を用い、カップ法で定量し、標準曲線は pH 7.4 の磷酸緩衝液希釈および血清希釈の両者を作成した。各セファロスポリン剤の平均最高血清濃度は Cefazolin では投与 1 時間後にみられ、血清希釈標準曲線からは 24 mcg/ml, Cefaloridin のそれは 30 分後の 12.5 mcg/ml であった。Cefalexin の場合は投与 1 時間後の 9.1 mcg/ml であった。平均尿排泄率 (24 時間) は Cefazolin 90.3%, Cefaloridin 78.4%, Cefalexin 73.3% で Cefazolin が優れていた。KUNIN 法に準じて測定した

Cefazolin の血清タンパク結合能は 68% で 3 者のうちでは最も高く, Cefaloridin 58%, Cefalexin 0% という成績であった。

つぎに臨床効果を検討したが、対象は腎盂腎炎、膀胱炎などの尿路感染症 11 例、胆のう炎 1 例、気管支炎、肺炎、肺膿瘍 6 例、咽頭炎 2 例、計 20 症例で、男性 6 例、女性 14 例という内訳であった。尿路感染症では腎石症、ネフローゼ症候群、動脈硬化症、高血圧症、糖尿病、片麻痺、梅毒に合併して慢性に経過したものが多かったが、著効 2、有効 3、やや有効 5、無効 1 であり、また肺感染症では有効 4、やや有効 1、無効 1、咽頭炎では有効 1、やや有効 1 であり、またネフローゼ症候群に合併した急性胆のう炎の 1 例には有効、また他疾患に合併した梅毒 2 例には無効であった。従がつて、これら 20 症例に対する Cefazolin の治効率は 55% であり、今回の治療対象が高齢者が多く、そのほとんどが多彩な合併症をともなっていた慢性感染症であることを考え合わせると、かなり良好な成績と判定された。

副作用としては白血球減少 1、好酸球増多 1、BUN 増高 1、全身性エリテマトーデスの再燃 1、および直接抗グロブリン試験陽性化 (±) 4 例などがみとめられた。

㊥-19 Cefazolin の基礎的臨床的研究

(誌上発表)

大久保 滉・藤本 安男

岡本 緩子・呉 京修

関西医科大学第一内科

Cefazolin (CEZ) について、臨床分離菌の感受性 (化学療法学会基準法)、血中濃度、尿中排泄、家兎胆汁内排泄、ラット臓器別分布を検討し、他の Cephalosporin 系抗生物質と比較した。また、若干の臨床例にも使用した。

1) 臨床分離菌の感受性: ブ菌 39 株については、CEZ の MIC は大部分が 0.4~1.6 mcg/ml にあり、他の Cephalosporin 系抗生剤と比較すると一般に MIC は CEX>CEZ>CET≒CER となる。大腸菌 13 株では、CEZ の MIC は 1.6 および 6.2 mcg/ml のものが多く、CEX≒CET>CER>CEZ の順で、CEZ がもつとも抗菌力が高い。Klebsiella 26 株についても CEZ がもつとも強く、MIC は 1.6~3.1 mcg/ml のものが多く、CET>CER>CEX>CEZ の順であった。

2) 血中濃度 (枯草菌 PCI 219 株を用いる帯培養法): 標準液を人血清で作ると Buffer を用いたときよりも阻止帯が短縮し、みかけ濃度は約 60% となる。CER ではこのことはない。CEZ 500 mg 筋注後の血中濃度は血

清希釈標準液を用いたばあい、 $1/2^{\circ}$ 21.1, 1° 29.7, 2° 22.4, 3° 18.5, 4° 8.3, 6° 3.9, 8° 1.4, 10° 0.2 mcg/ml (健常者 5 人平均) で、CER を cross over したばあい (それぞれ、10.9, 11.7, 7.4, 5.0, 2.9, 1.8, 0.7, 0.3) よりあきらかに高かった。

3) 尿中排泄 (尿を pH 7.2 磷酸 Buffer で 20 倍希釈、測定法は上に同じ): 血中濃度測定と同時に測定した尿中回収率 (16 時間以内) は平均 85.8% で、CER の 66.9% より高かった。

4) 胆汁内排泄 (家兎、総胆管から持続的に採取、測定法同上): 50 mg/kg 静注後の胆汁内濃度は最高 200~500 mcg/ml に達し、血中の約 10 倍である。胆汁からの回収率は 1.8% で、CER の 0.15%, CEX の 1.2% より多かった。

5) 臓器別分布 (ラット、測定法同上): 臓器エマルジョンからの試験管内回収率は CER と同様に良好である。100 mg/kg 静注後の臓器内濃度は CER に類似するが、肝、肺では後者より高かった。

6) 臨床使用成績: 9 例 (腎盂腎炎 3、肺感染 2、敗血症 1、蜂窩織炎 2、盲腸周囲炎 1) に 0.5 g を 1 日 1~3 回筋注した。大腸菌性腎盂腎炎は著効、有効、やや有効各 1 例、Enterobacter を証明した肺化膿症には有効、ブ菌を認めた慢性気管支炎には無効であった。敗血症 (菌検出不能) の 1 例に 1 日 1.5 g を筋注し、3 日目から発疹を来した。その他の例には副作用を認めなかった。

㊥-20 Cefazolin に関する検討

(誌上発表)

河盛 勇造・西沢 夏生

国立京北病院内科

新セファロスポリン C 系半合成抗生物質である Cefazolin (CEZ) について、細菌学的ならびに臨床的検討を行ない、次の成績を得た。

(1) 日本化学療法学会標準法により、CEZ の試験管内抗菌力を測定した結果、ブ菌に対しては CER とほぼ同程度あるいは 1 段階弱い抗菌力を示したが、大腸菌に対しては逆に CER より多少強い結果が得られた。

(2) CEZ および CER の各 500 mg を筋肉内に注射した後、血中濃度推移を見た結果、CEZ 投与後は常に CER 投与後より高値を示していた。しかし各剤投与 1 時間後および 2 時間後血清を希釈し、ブ菌 2 株を接種して発育阻止作用を見た成績では、両剤の間に差は見られなかった。

(3) CEZ を黄色ブ菌による肺結核混合感染 2 例お

および肺炎球菌による肺がん混合感染に使用して、臨床的ならびに細菌学的効果を認めた。

㊥-21 Cefazolin にかんする基礎的ならびに臨床的研究

(誌上発表)

三木文雄・東 朋嗣・岩崎 峭
赤尾 満・尾崎達郎・杉山浩士
羽田 回・塩田憲三

大阪市立大学第一内科

7-Aminocephalosporanic acid を基として新しく合成された Cefazolin (以下、CEZ と略す) について、以下のとおり検討を加えた。

(1) 抗菌力：病巣分離ブドウ球菌 71 株、大腸菌 50 株、肺炎桿菌 25 株に対する CEZ の抗菌力を CER, CET, CEX および AB-PC の抗菌力と比較検討した。ブドウ球菌に対する CEZ の MIC は大部分 0.2~0.39 mcg/ml を示し、CEX よりは抗菌力が強く、CER より劣る成績である。いつばう大腸菌の CEZ に対する感受性は 1.56~3.12 mcg/ml を示すものが最も多く、CER, CET, CEX より強い抗菌力を認め、肺炎桿菌も CER, CET, CEX より低濃度の CEZ で発育が阻止される。なお CEZ は血清の存在の下で抗菌力はかなり減弱する。

(2) 試験管内耐性上昇：BHI を用いた増量継代培養法により CEZ, CER, CET および CEX に対するブドウ球菌と大腸菌の耐性上昇を比較した結果、ブドウ球菌は他の 3 剤とほぼ同程度に耐性が上昇したが、大腸菌の耐性上昇は他の 3 剤よりやや遅れる傾向を示した。

(3) 吸収、排泄ならびに体内分布：成人に CEZ を投与した場合の血清中濃度と尿中排泄量を測定し、またラット各臓器内濃度を測定した。

(4) 敗血症を含む内科系感染症に CEZ を 1 日 2~4 g 投与し、特にグラム陰性桿菌感染症に対して優れた効果を収めた。

㊥-22 小児科領域における Cefazolin の基礎的臨床的検討

(誌上発表)

藤井良知・紺野昌俊・岡田一穂
八森 啓・生方公子
東京大学分院小児科

1. 臨床分離株の Cefazolin に対する感受性ブドウ球菌に対しては、CER に比して試験管で 1, 2 管優れた MIC を示すが、耐性菌では交叉を示していた。大腸

菌と *Klebsiella* では、逆に CER のほうが 1, 2 管優れた MIC を示したが、耐性菌では交叉する。また、殺菌効果を菌の増殖曲線、形態変化、電顕の観察から行なつたが、大腸菌に対しては CER とほぼ同等であるが、ブドウ球菌に対しては、殺菌作用は CER よりやや劣るという成績が得られた。

2. 吸収排泄について

Cefazolin を 12.5 mg/kg 1 回筋注を行なつた際の小児の血中濃度は peak は平均 6.5 mcg/ml で 6 時間後もなお 1.1 mcg/ml の濃度がみられた。尿中排泄は 6 時間毎に 68.75% である。

3. 臨床使用成績

肺炎、腎盂腎炎を含む小児の感染症 12 例に使用し、10 例有効の成績を得ている。なお、その際、腎盂腎炎の患児に Cefazolin を使用した際の血中濃度、尿中濃度を経時的にしらべ、その際の尿中の大腸菌の菌数および形態変化を経時的にしらべ、その成績から、Cefazolin の殺菌作用の優劣を、Cephalexin のそれと比較したが、Cephalexin に比較して、優れた殺菌効果がみられた。

副作用は、1 例で GOT の上昇がみられたが Cefazolin のためによるものかについては今のところ不明である。

㊥-23 小児科領域における Cefazolin に関する検討

(誌上発表)

佐藤 肇・今井重信
岡 秀・中沢 進
都立荏原病院小児科・昭和大学小児科
近岡秀次郎
高津中央病院小児科
新井 蔵 吉
昭和大学中検細菌部

邦製新 Cephalosporin 誘導体 Cefazolin(CEZ) を使用しての小児科領域における一連の検討成績を以下の諸点に中心をおいて報告する。

- 1) ブ菌、溶連菌に対する CER との MIC 比較
- 2) 小児の血中濃度、尿中排泄
- 3) 各種感染症の治療成績
- 4) 長期筋注後死亡した乳児の肝、腎病理所見 (CEZ 長期使用時の影響)

㊦-24 小児科領域における Cefazolin の臨床的検討

(誌上発表)

神岡英機・伊東俊一・水原春郎

川崎市立川崎病院小児科

私共は Cefazolin を呼吸器感染症を主とした小児感染症に使用しその臨床的検討をしたのでここに報告する。

使用対象 (2 月末現在)

気管支炎・肺炎等	19 例
肺膿瘍	1 例
膿胸	1 例
腎盂腎炎	2 例
計	23 例

使用量 70~100 mg/kg/day

12 時間毎に筋注

一部静注を行なった症例もある。

効果：少数例のため決定的なことは言えないが腎盂腎炎の 2 例、肺炎の 2 例には著効を示した。肺膿瘍、膿胸例においても使用後間もなく菌陰性となり一般状態も良好で有効と思われる成績を得ている。今後なお症例数を増しその効果を検討する予定である。

副作用：筋注時多少の疼痛を訴える以外今までのところ特記すべき副作用はなく、途中で中断しなければならぬような症例はなかった。GOT, GPT, BUN, 尿検査など、いずれも正常範囲であつた。

㊦-25 小児科領域における Cefazolin の検討

(誌上発表)

西村忠史・小谷 泰・浅谷泰規

大阪医大小児科

小児科領域における Cefazolin (CEZ) の基礎的ならびに臨床的検討を加えたのでその成績を述べた。

Coagulase 陽性菌 59 株の、CEZ, CER, CEX, AB-PC の感受性を比較してみると、CEZ では 0.78 mcg/ml に感受性ピークを示し、CER では 0.2 mcg/ml に、CEX では 6.25 mcg/ml、AB-PC 100 mcg/ml 以上濃度にそれぞれ感受性ピークがみられた。CEZ と CER との感受性相関をみると、CEZ は CER に比べ 1~2 管抗菌力は劣つた。しかし CEX に較べると抗菌力は 2~3 管優れている。次に *E. coli* 30 株の感受性を検討すると、CEZ, CER とともに 3.13 mcg/ml に感受性ピークを示し

ている。しかし CEX では 100 mcg/ml 以上濃度に、AB-PC では 6.25 mcg/ml にそれぞれ感受性ピークが見られた。感受性相関からは CEZ の大腸菌に対する抗菌力は CER と較べ同等ないし 1 管劣つたが、CEZ に較べると 2~3 管すぐれた。しかし AB-PC と較べると低濃度ないし中等度感受性では CEZ の抗菌力はほぼ同等であつたが CEZ 高度耐性菌に対し AB-PC は 6.25~25 mcg/ml で発育阻止した。しかし *Klebsiella* 13 株に対しては CEZ は CER, CEX に比し、すぐれた抗菌力を示し 13 株中 8 株を 6.25 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止した。

吸収、排泄については、溶連菌 California No.1 を試験菌とし、鳥居・川上氏重層法で測定した。Standard は血中濃度測定には人血清を、尿中排泄量測定には 1/10 M 磷酸緩衝液 (pH 6.0) を使用し健康小児それぞれ 2 例に 10 mg/kg, 20 mg/kg 1 回筋注して血中濃度を測定した。濃度ピークは 1 時間後で平均それぞれ 16.0 mcg/ml, 40.0 mcg/ml で急速に低下して 8 時間後にはほとんど血中に証明されない。20 mg/kg 1 回筋注時の尿中排泄は 8 時間までに平均 89.6% であつた。なお学童症例について CEZ, CER それぞれ 500 mg 1 回筋注後、血中濃度推移を比較すると CEZ では濃度ピークは筋注後 1 時間に、CER では 30 分にあり、CEZ では CER の 5 倍の血中濃度を示し、半減期は CEZ 3 時間、CER は 1 時間であつた。CEZ 治療成績では各種細菌性感染症 17 例、扁桃炎、咽頭炎 2 例、咽頭気管支炎 2 例、気管支炎 2 例、肺炎 6 例、膿胸 2 例、腸炎 2 例に CEZ 1 日、25~100 mg/kg 筋注ないし点滴静注で使用した。臨床効果は著効 3 例、有効 9 例、無効 5 例で有効率は 70% であつた。副作用としては 1 例に局所の硬結を認めた。

㊦-26 Cefazolin の外科的領域における基礎的・臨床的検討

(誌上発表)

石井良治・恒川 陽

大菅志郎・田中豊治

慶応義塾大学医学部外科学教室

Cefazolin は *Cephalosporium acremonium* が生産する Cephalosporin-C から得られた新しい Cephalosporin-C 誘導体である。今回、われわれは Cefazolin (以後、CEZ) について、若干の基礎的研究ならびに臨床成績について検討する機会を得たので報告する。

I 血中濃度と尿中排泄

CEZ 500 mg, 1,000 mg を 0.5 w/v % 塩酸リドカ

イン注射液で溶解し健康成人各3名の上膊筋肉内に投与、30分、1時間、2時間、4時間、6時間後の血中濃度と投与6時間後の尿中排泄率をCOOK株を指示菌とした鳥居氏重層法を用いて測定した。500mg投与群では30分値3.5~4.0、平均3.8mcg/ml、1時間値3.2~3.7、平均3.6mcg/ml、2時間値2.0~2.5、平均2.4mcg/ml、4時間値1.0、平均1.0mcg/ml、6時間値0.4、平均0.4mcg/ml、6時間後の尿中排泄率は10.1~26.6、平均8.5%、1,000mg投与群では30分後6.2~9.5、平均7.8mcg/ml、1時間値9.6~28.6、平均22.0mcg/ml、2時間値5.2~5.6、平均5.4mcg/ml、4時間値2.0~2.6、平均2.2mcg/ml、6時間値1.0~1.3、平均1.1mcg/ml、6時間後の尿中排泄率は5.4~24.0、平均14.8%であった。両群ともに投与後30分~1時間で血中濃度はピークに達し、その後漸減したが、6時間後においても平均0.6(500mg投与群)および1.1(1,000mg投与群)mcg/mlの血中濃度を示している。0~6時間後の尿中総回収率においても、症例によりかなり数値のばらつきが見られるが平均して投与量の18.5(500mg投与群)および14.8(1,000mg投与群)%が尿中に排泄される。

II CEZに対する病原性ブ菌の感受性

外科外来および入院患者の外科的感染症から分離した病原性ブドウ球菌56株のCEZに対する感受性を寒天平板希釈法で測定した。MICは ≥ 100 mcg/mlの高度耐性を示す3株を除いて、他の53株はすべて3.12~0.45の間に広く分布していた。それぞれの株について相関図でCERとの交叉耐性の有無を検討したところ、CERに比して1希釈段階感受性は低く分布していた。

III 臨床成績

各種の外科疾患中、主として表在性急性感染症13例にCEZを投与し臨床効果を検討した。本剤の投与中、自他覚的所見の改善がみられたものを有効、不変あるいは増悪を来したものを無効と判定した。疾患別では癰5例、癰疽3例、膿瘍3例、胆嚢炎1例、蜂窩織炎1例であり、投与量は1日0.25~2gを4~9日間使用した。総計13例中、効果の認められたもの11例(85%)、無効2例であった。自他覚的に副作用と思われる所見は全例に認められなかった。本剤筋注時、局所疼痛を軽度訴えたが一過性で投与を中止しなけりばならなかつた症例はなかつた。

㊦-27 外科における Cefazolin

(誌上発表)

石山俊次・坂部 孝・古橋雅一
高橋右一・長崎祥祐・川上 郁
中山一誠・西岡伸也・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
鈴木邦夫・村上不二哉

日本大学石山外科

最近、藤沢薬品中央研究所で開発された新しいCephalosporin誘導体Cefazolin(CEZ)について基礎的、臨床的検討を行なつたので報告する。

我々教室保存19株を用い、CEZの抗菌スペクトルをみると、*Staphylococcus* 0.1~1.56mcg/ml、*E. coli* 0.4~3.12mcg/ml、*Shigella* 3.12mcg/mlであり、*Pseudomonas*は >100 mcg/mlであった。

外科病巣から分離したコアグラゼ陽性ブ菌71株のCEZ、CER、CET、CEG、CEXに対する感受性分布をみると、CEZでは0.4~6.25mcg/mlに全株が分布し、1.56~3.12mcg/mlに56株(78.9%)とpeakがある。これは、CER、CETより3~4濃度段階劣り、CEG、CEXより2~3濃度段階良い感受性分布であった。

大腸菌36株は、CEZに対し、1.56~50mcg/mlに全株が分布し、3.12mcg/mlにpeakがあり20株(55.6%)分布した。これは、他のセファロスポリン系抗生剤に比し、一番よい分布を示していた。

Proteus 19株は、0.8~ >100 mcg/mlに広く分布した。

健康成人男子3名にCEZ 500mg筋注し、*B. subtilis* ATCC 6653を検定菌とするカップ法で血中濃度を測定した。筋注後30分で25.5mcg/ml(3例平均)、1時間後34.1mcg/mlとpeakに達し、2時間後18.4mcg/ml、4時間後12.0mcg/ml、6時間後6.2mcg/mlであった。

また、その時の6時間までの尿中回収率は、平均62.6%であった。

外科感染症13例にCEZを使用し、臨床効果を検討した。使用量は1日500~2,000mg、使用日数は1~10日間であった。その結果は、有効9例、無効2例、不明2例で、副作用その他は認めなかった。

㊦28 Cefazolin の血清, 胆汁, 脾液, および尿中濃度の検討

(誌上発表)

山田良成
川崎市立病院外科

胆嚢および総胆管結石症4例, 脾頭癌1例に外胆汁瘻を, 脾管結石症1例に脾液瘻をおく機会があり, 血清, 胆汁, 脾液および尿中 Cefazolin の濃度を測定したので報告する。

症例

	氏名	性	年齢	体重	病名
1.	T. K.	♀	58歳	33 kg	胆石症, パラチフス, 肝硬変
2.	A. Y.	♂	59	44	総胆管結石, 左肝内胆管結石
3.	Y. M.	♀	32	45.5	胆石, 総胆管結石
4.	M. H.	♀	34	38.5	同上
5.	T. H.	♂	56	60	脾頭癌
6.	A. K.	♀	9	28	脾管結石

研究方法

CEZ 500 mg 0.5% Lidocaine 溶液筋注後 30 分, 1, 2, 3, (4) 6, (8) 時間に血清, 胆汁, 尿の濃度測定を行なった。測定方法は検定菌に *B. subtilis* ATCC 6633 を用い, 藤沢薬品研究所規定の方法に従がい, カップ法で行なった。

成績

1. 血中濃度: ピークは 30 分~1 時間にあるようで, 7.2 mcg/ml~28 mcg/ml を得た。症例 5, 脾頭癌の 1 例は, 80 mcg/ml と異常な高値を得た。
2. 胆汁濃度: 胆汁流出量は 130~480 ml/6 hr (~8 hr) であったが, 胆汁内濃度は上記症例 5 で 2 時間値 9 mcg/ml を得たが, 他はいずれも "0" であった。
3. 脾液内濃度: 症例 6 で前日まで 60~80 ml の脾液を得ていたが, 検査当日 20 ml と減少した。かつ, CEZ 濃度は "0" であった。
4. 尿中排泄: 6 時間で 60~80% が排泄される。

総括: 上記症例とは別に, 胆道感染症 7 例の治療では, いずれも 3~5 日で臨床所見, および検査成績上, 急性炎症々々の著明な改善を得た。今回, 胆汁中濃度が測定不能であったことについて考案すると, 上記症例は検査施行時点では, 肝機能は改善されていたが, 症例 1, 2, 5 は既往に重篤な機能障害があったこと, および濃度測定方法上問題があるのではないかとと思われる。

㊦29 外科領域における Cefazolin の 基礎的, 臨床的検討

(誌上発表)

柴田清人・伊藤忠夫・藤井修照
品川長夫・高橋英城

名古屋市立大学医学部第 1 外科

(主任 柴田清人教授)

新抗生物質 Cefazolin (CEZ) の病巣分離黄色ブドウ球菌 48 株に対する試験管内抗菌力は, Cephaloridine (CER) あるいは Cephalothin (CET) と類似の優れた感受性分布を示し, 64% の株は 0.39 mcg/ml の MIC を示し, 12.5 mcg/ml 以上は 6% であった。しかし MIC の低い部分では CER および CET が 1~2 希釈段階良好であった。大腸菌に対しては CEZ は MIC 3.13 mcg/ml の株が 44% を占め, 最も多く, CER の 2 倍の抗菌力を示した。CEZ は CET, CEX, Ampicillin (AB-PC) より 2~3 希釈段階抗菌力が優れている。肺炎桿菌に対する CEZ の抗菌力は特徴的で, CER, CET, CEX および AB-PC が 100 mcg/ml 以上の耐性, または 12.5~25 mcg/ml の MIC に株が集中するのに対し, CEZ は 3.13 mcg/ml の MIC 株が最も多く, 肺炎桿菌の約 60% が 6.25 mcg/ml 以下の鋭い感受性を示した。しかし 30% の株は 100 mcg/ml 以上の耐性株である。緑膿菌, 変形菌群は Cephalosporin 系抗生物質はほとんど耐性であったが, *Proteus mirabilis* は 6.25 および 12.5 mcg/ml に, それぞれ 17% の株が感受性を示した。病巣分離嫌気性菌に対しては 6.25 mcg/ml 以下の MIC を示した株は, CEZ 72%, CER 54%, CET 63%, CEX 54%, AB-PC 45% であった。

CEZ 血中濃度の測定に際し, 標準曲線はかなりの血清の影響が認められたが, 健康成人 5 例につき, CEZ 500 mg 筋注時の血中濃度は, 1 時間後に最高値 32.5 mcg/ml (平均) を示し, 3 時間では 24.0 mcg/ml, 6 時間では 7.3 mcg/ml, 9 時間で 3.5 mcg/ml であった。しかも CEZ の血中濃度は CER の 1.5~3 倍を示した。CEZ の尿中排泄は良好で, 24 時間後回収率は平均 86.4% であった。

我々の外科教室における感染症患者 34 例に CEZ を使用し, 著効 4 例, 有効 27 例, 無効 2 例, 不明 1 例, すなわち有効率 91% の成績を得た。10 例の急性虫垂炎および虫垂炎穿孔性腹膜炎のうち, ほとんどの症例の腹水中から *E. coli* を証明したが, CEZ の投与により症状の緩解は早く, 比較的短期間で治癒した。9 例の肝胆道系感染に対して CEZ は 100% の有効率を示し, 特

に胆道系疾患に対する手術後の重症感染合併に対しても有効であり、本剤の肝胆道系移行の良いことを示唆するものである。著効を示した肝膿瘍の症例は CET, AB-PC, Streptomycin, Colistin, Penicillin G, Nalidixic acid 等による治療を受けたが4カ月間弛張熱を繰返し、CEZ の点滴静注により、極めて短期間で治癒したものである。無効の2例は、緑膿菌による火傷感染および變形菌による術後の膀胱炎であつた。

CEZ 投与による肝機能、腎機能および造血機能への影響が調べられたが、GOT, GPT, ZTT, TTT, alkali-phosphatase, BUN, Ht, Hb, RBC に対しては投与量の多少に拘わらず、ほとんど影響はみられなかつた。副作用として軽い発疹が1例あつたが、その他数例に注射部疼痛を訴えたものがあつた。

㊦-30 外科領域における Cefazolin の基礎および臨床成績

(誌上発表)

石井哲也・横山 隆・島筒志郎
広島大学第一外科

Cefazolin(以下、CEZ と略す)に関する基礎的、臨床的検討を行なつたので報告する。

CEZ 500 mg を健康成人男子3名に筋注し *Subtilis* ATCC-6633 株を検定菌として Cup 法で、血中濃度、尿中排泄を検討したが、血中濃度を血清希釈の検量線で測定したところ、平均血中濃度は1時間で最高に達し、19.5 mcg/ml, 30分値 17.2 mcg/ml で6時間後には1.71 mcg/ml に低下した。尿中排泄は3時間で40~60% が排泄され、24時間の尿中回収率は79~99% であつた。

臨床分離細菌について CEZ の抗菌力を平板希釈法により検討したが、*Staph. aureus* 50株の平均 MIC は0.46 mcg/ml, 標準偏差 0.97 濃度段階と多剤耐性ブ菌に対しても良好な感受性を示していた。*E. coli* 79株に対する平均 MIC は0.46 mcg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 37株に対する平均 MIC 100 mcg/ml, *Kleb.* 27株に対しては7.4 mcg/ml, *Proteus* 43株では16.5 mcg/ml であつたが、*Proteus mirab.* には良好な感受性を有しながら、*Proteus vul.* に対してはほとんどの株が100 mcg/ml 以上であつた。

臨床使用は重症患者で汚染手術を施行した症例5例、重症感染症患者1例に2 g/day を点滴静注で使用し、全例に良好な成績を得た。

なお認むべき副作用を呈した症例はなかつた。

㊦-31 産婦人科領域における Cefazolin の検討

(誌上発表)

張 南薫・伊藤達也
斎藤忠明・深田守克
昭和大学医学部産婦人科学教室

CEZ について臨床的、基礎的検討を加え、以下の結果を得た。

1. 産婦人科感染症から分離したブドウ球菌20株、大腸菌16株、*Proteus* 2株、*Klebsiella* 2株について MIC を測定した。ブ菌は50% が0.39 mcg/ml, 90% が0.78 mcg/ml で発育阻止され、大腸菌は100% が1.56 mcg/ml, *Klebsiella* も同じく全株が1.56 mcg/ml, *Proteus* は6.25 mcg/ml の MIC であつた。

2. 成人1回500 mg 筋注後の血中濃度は、平均30分29.0, 1時間35.5, 3時間21.5, 6時間10.9, 12時間5.8 mcg/ml であつた。

3. 成人1回500 mg 筋注後の24時間尿排泄率は65.57~70.44% で、その大部分は投与後6時間内に排泄された。

4. 産褥婦に1回500 mg 筋注後の母乳中移行は微量であつた。

5. 1回500 mg 筋注後の臍帯血移行濃度は、15分~1時間10分以内に母体血中濃度の約36~44% が移行した。

6. 生後1~4日目の新生児に25 mg/kg 筋注した場合の血中濃度は、9例平均、30分38.31, 1時間64.68, 3時間36.21, 6時間16.56, 12時間10.66, 24時間0.44 mcg/ml であつた。

7. 生後2~4日目の新生児に25 mg/kg 筋注した場合の24時間内尿中排泄率は8例平均41.18% で、大部分が6~12時間内に排泄された。

8. 14例の産婦人科的感染症に CEZ 1回500 mg 1日2回筋注の投与法で治療を行ない、13例(92%)に有効例を認めた。すなわち、流産後子宮内膜炎1例、会陰裂傷感染1例、付属器炎兼腎盂炎1例、骨盤腹膜炎1例、産褥熱5例、腎盂腎炎4例、乳腺炎1例で、これらの症例から、黄色ブ菌6株、大腸菌2株、*Klebsiella*, 腸球菌、緑連菌、溶連菌各1株を検出し、4~13 g の投与で、*Klebsiella* による腎盂腎炎の1例を除き13例に有効例を認めた。副作用はなかつた。

㊥-32 産婦人科領域における Cefazolin に関する研究

(誌上発表)

水野重光・高田道夫・松田静治

森操七郎・上山卓也

順天堂大学医学部産婦人科学教室

Cefazolin (CEZ) の抗菌力、体液組織内濃度を測定するとともに、性器、尿路感染症に応用して知見をえたのでその成績を報告する。

1. 抗菌力

産婦人科領域各種疾患から分離した *Staph. aureus*, *E. coli* を用い CEZ の感受性分布を化学療法学会の規準に従がい検索した。*Staph. aureus* 57 株では 95% が 3.12 mcg/ml 以下、*E. coli* 36 株では 75% が 6.25 mcg/ml 以下で発育を阻止された。

CEZ の抗菌力を CER, CET と比較すると、*Staph. aureus* に対してはやや劣るが、*E. coli* では同程度またはややすぐれている。

2. 体液組織内濃度

CEZ 500 mg, 1 回筋注時の血中濃度は 30 分で 16.6 ~ 11.3 mcg/ml とピークに達し、half life は 3 時間にあり、同時に測定した注射後 10 時間の尿中回収率は約 65% である。

分娩前妊婦に 500 mg 1 回筋注した際の臍帯血、羊水への移行は良好であり、30~60 分後における母体血中濃度に対する胎児移行率は 18~22% であり、反復注射により移行率の上昇、羊水中蓄積傾向が認められる。

子宮筋、子宮内膜、卵巣、膿汁、浸出液でも血中濃度の 1/4~1/2 と高い濃度が測定され、反復注射による濃度上昇は膿汁において特に著明である。

なお体液組織内濃度測定に際しては、*Streptococcus hemolyticus* S-8 株を検定菌とする重層法を用い、標準希釈系列の作製には pH 7.0 の phosphate buffer を使用し、基礎培地は H.I. agar とした。

3. 臨床成績

1 回 500 mg, 1 日 2 回筋注を原則とした。子宮溜膿腫、産褥子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結核炎、後腹膜膿瘍、頸管淋、バルトリン氏腺炎など 13 例における有効率は 86% で、起因菌の証明された症例での有効率はさらに高い。

急性尿路感染症(膀胱炎、腎盂炎)での菌の消失は全例に認められ、自他覚所見も急速に改善されたが、うち 2 例は治療終了後に再発をみた。子宮頸癌に併発した腎盂炎、膀胱炎、細菌尿では検出菌の特徴からみて効果は

期待できず、菌交代を示す例が多かった。

4. 副作用

心悸亢進、全身熱感、眩暈、胸内苦悶、悪心を訴えた 1 例があるが、その他の例では特記すべき副作用はなく、長期間投与例における腎、肝機能にも異常は認められなかった。

㊥-33 Cefazolin に関する研究

(誌上発表)

青河寛次・加村弘幸

神戸健保中央病院産婦人科

山路邦彦・松山敏子

近畿母児感染症センター

阿原道正

国立舞鶴病院産婦人科

金尾昌明

市立明石病院産婦人科

新しい Cephalosporin 系抗生物質、Cefazolin (CEZ) の基礎的臨床的研究を行ない、次の知見をえたので報告する。

1. 臨床分離した諸種細菌: 273 株を、Agar plate で検討したところ、CEZ は Broad spectrum としてすぐれた抗菌作用を示す。すなわち、*Staphylococcus aureus*: 100 株は、0.39 mcg/ml を中心とし、0.1~3.13 mcg/ml に 92% が分布した。また、*E. coli*: 100 株は、3.12 mcg/ml を中心に 0.39~12.5 mcg/ml が分布した。*Klebsiella pneumoniae*: 10 株は 1.56~6.25 mcg/ml に 8 株が相当した。そして、CEZ は CER に比し、病細菌には低濃度域でやや劣り、逆に *E. coli* では CEZ がやや優れた MIC を示した。

2. 吸収・排泄

CEZ 0.5 g 筋注時の血中濃度は、Peak level が 1 時間値: 10.91 ± 0.71 mcg/ml で、CER よりも Peak 出現がやや遅く、かつ Peak の高さが等しいか、やや高いといえる。

CEZ: 0.5 g, 1.0 g 静注時の血中濃度は、30 分値: 13.26 ± 1.28 mcg/ml, 18.88 ± 1.92 mcg/ml で 5 分値の 1/3 である。静脈内点滴投与すると、CEZ 1.0 g, 2.0 g, 2 時間値: 6.26 ± 0.67 , 10.88 ± 0.81 mcg/ml である。

CEZ は 6 時間までに大部分が排泄され、その Urinary recovery は 64.2% (6 時間), 82.3% (24 時間) である。

3. 耐薬性

CEZ 投与時の耐薬性は良好であり、筋注時疼痛以外特記すべきものはなかった。

4. 臨床成績

産婦人科領域感染症：29 例に、CEZ 0.5~4.0 g, 2~10 日間経皮投与したところ、重症ないし中等症に対し、(++)：3 例、(+)：14 例、(±)：3 例、(-)：6 例、不詳：3 例の結果をえた。

㊥-34 Cefazolin の産婦人科的使用経験

(誌上発表)

湯浅充雄・玉舎輝彦

姫路赤十字病院産婦人科

藤沢薬品の中央研究所で新しく合成された Cephalosporin 誘導体である Cefazolin について、以下検討し報告する。

1. Cefazolin の健康成人についての吸収、排泄について。

2. 産婦人科領域病巣分離菌について CET, CER, CEX と比較した Cefazolin の抗菌力について。

3. Cefazolin の乳汁、臍帯血への移行について。

4. 下部尿路感染症、乳腺炎等の単純な感染症と上部尿路感染症、付属器炎、骨盤腹膜炎等の重症感染症に対する Cefazolin の臨床使用成績について。起因菌、投与量、投与日数、副作用の面から検討した成績について。

特に子宮内感染に起因した汎腹膜炎における Cefazolin 大量投与の使用成績について。

㊥-35 Cefazolin の泌尿器科領域における応用

(誌上発表)

大越正秋・名出頼男

慶応義塾大学泌尿器科

鈴木恵三

平塚市民病院

川上隆・稲富丈人

横浜警友病院

Cefazolin は、本来の他種 cephalosporin C 製剤と同じ抗菌スペクトルを示したが、抗菌力それ自体は、他のものよりやや増強されたかの感あり MIC で 1 段階低いものが多かった。特に penicillinase 産生株の多くは cephaloridine に対しては中等度耐性と考えられる MIC を示すものが多いが、cefazolin に対しては感性菌と大差ない態度を示した。筋注後の血中濃度は長時間にわたり cephaloridine の約 2 倍の濃度を維持し、尿中排泄量もやや高値を示した。

酵素(β -lactamase 中 cephalosporinase 活性の強いも

の)による破壊の程度は CER, CET, CEG, CEX と比較したところ酵素によりやや異なるものの、比較的破壊され易い cephaloridine と似た態度を示した。

臨床例においては、急性単純性症に対してはほぼ 100% の有効率を示した。これは試験管内感受性テストがそのまま反映したものと言えよう。しかし慢性 2 次感染症においては、起炎菌が感受性菌であつた場合にも無効な場合が少なからずあるとの印象を受けた。しかし未だ慢性症の試験症例が少なく、症例を増して検討する必要があると考えられる。またカテーテル留置期間中の感染防止の目的で用いた場合、いくぶんかの効果が期待し得る結果が見られた。

㊥-36 尿路感染症に対する Cefazolin の応用

(誌上発表)

石神襄次・原 信二・三田俊彦

神戸大学泌尿器科

Cefazolin(以下、CEZ)を尿路感染症に使用し、次のような結果を得たので報告する。

1) 臨床使用成績

尿路感染症 32 例に使用し、著効 16 例、有効 10 例、無効 6 例、有効率 81.3% の成績を得た。

2) 血中濃度

CEZ 0.5 g 1 回投与後の血中濃度のピークは 30 分後にあり、平均 19.0 mcg/ml を示した。その後急速に減少し、6 時間まで有効血中濃度が認められた。

3) 尿中排泄

2 例について CEZ 0.5 g 1 回投与後 8 時間までの尿中排泄率を検討した。症例 1 は 63.5%、症例 2 は 94.7% の回収率を得た。

4) 抗菌力

大腸菌に対する感受性は 0.39~50 mcg/ml の間に幅広く、ブドウ球菌に対する感受性は大腸菌に対する感受性よりも、やや低濃度の部分に、すなわち 0.09 mcg/ml の間に分布していた。

㊥-37 泌尿器科領域における Cefazolin の使用経験

(誌上発表)

近藤捷嘉・荒木 徹・新島端夫

岡山大学泌尿器科

Cefazolin(以下、CEZ と略す)を泌尿器科領域におい

て使用したので、その使用成績とともに若干の基礎的実験結果を報告する。

1. 抗菌力

尿路感染症から分離した Gram 陰性桿菌 108 株, Gram 陽性球菌 6 株に対する抗菌力を寒天平板希釈法にて測定した。Gram 陽性球菌は全て *Staph. aureus* で 1.56 mcg/ml 以下に分布し, Gram 陰性桿菌では *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* に比較的強い抗菌力を示し, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas* には耐性を示すものが多く認められた。

2. 血中濃度

健康成人 3 名に CEZ 500 mg を筋注し血中濃度を測定した。測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした Cup method で, 標準液はヒト血清と pH 7.0 Phosphate buffer とが等量になるように混合し希釈した。

ピークは 30 分～1 時間で 19.5～23.5 mcg/ml に達し, 以後急速に減少し, 注射後 12 時間では血中に認めなかった。

3. 尿中排泄

血中濃度を測定した同一人の尿中への排泄を測定した。方法は血中濃度のそれと同じで, 標準液は pH 7.0 Phosphate buffer で希釈した。

尿中への排泄は早く, 4 時間までに 65% 以上, 24 時間までに 96% 以上の排泄を認めた。

4. 臨床使用成績

対象とした疾患は急性, 慢性腎盂腎炎 5 例, 慢性膀胱炎 3 例, 急性副睾丸炎 1 例, 術後使用 5 例である。投与方法は 1 日 0.5～2.0 g を筋注し, 投与日数は 5 日～12 日である。尿中より分離した菌は *Proteus* 属, *Klebsiella*, *Staph. epidermidis*, *Pseudomonas* 各 2 株, *E. coli*, *Haemophilus* 各 1 株である。

臨床効果は腎盂腎炎 5 例中著効 1 例, 有効 4 例, 膀胱炎 3 例中有効 1 例, 無効 2 例, 副睾丸炎は 1 例で有効であった。術後使用は 5 例であるが, 有効 2 例, 無効 1 例, 判定不能のもの 2 例であった。

5. 副作用

特に副作用は認めなかった。

㊦-38 泌尿器科領域における CEZ(Cefazolin) の使用経験

(誌上発表)

藤本洋治・福重 満・仁平寛巳

広島大学泌尿器科

泌尿器科領域における尿路感染症に CEZ を使用し, 投与前後の自覚症状, 尿検査所見, 尿細菌学的検査所見, 肝および腎機能検査, 副作用などの点に検討を加え, この成績について報告する。

㊦-39 Cefazolin に関する基礎的ならびに臨床的研究

(誌上発表)

岩沢武彦・木戸 勉

札幌通信病院耳鼻咽喉科

Cephalosporin C 系新抗生物質 Cefazolin (CEZ) の試験管内抗菌力は, 化膿性中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対して, $\leq 0.19 \sim 50$ mcg/ml に広く分布し, その MIC は 0.39 mcg/ml に peak がみられ, CET, CER より劣っていたが, CEX, CEG を初めとする他既知抗生剤より抗菌力がすぐれていた。また PCG, CET, CER など多少交叉耐性を示した。その他菌株分離の溶レン球菌, 肺炎双球菌, 大腸菌, 变形菌, クレブシエラなどにも強い抗菌力を示したが, 緑膿菌, アエロバクターなどには感受性は認められなかった。CEZ の血中濃度は, 重層法で健康成人 (5 例) 500 mg 筋注 30 分後に 11.9 mcg/ml, 1 時間後に 13.5 mcg/ml と最高値に達し, 8 時間後に 0.4 mcg/ml と残存していた (250 mg 筋注ではその約 1/2 値)。また慢性副鼻腔炎 500 mg 筋注では, 健康成人の場合とほとんど同様な時間的消長傾向を示した。CEZ 500 mg 筋注 8 時間までの尿中総回収率は, 3 例平均で 73.6% であった。CEZ 500 mg 筋注 1 時間後に摘出した口蓋扁桃, 咽頭扁桃および上頸洞粘膜組織内濃度は, 血清濃度の約 1/2～1/4 程度の良好な移行が認められた。

耳鼻咽喉科領域における代表的感染症 36 例に対して CEZ を臨床的に応用した結果, 著効, 有効例を加えると 72% のすぐれた治療効果がえられ, とくに臨床的副作用の発現はみられなかった。なお CEZ 筋注 1～1.5 g 10 日間使用後では聴力, 肝機能, 血清電解質などには悪影響をおよぼさなかった。

㊥-40 耳鼻咽喉科領域における Cefazolin の試用成績

(誌上発表)

柏崎 均・広瀬 陽子

東北公済病院耳鼻科

菊田 宣男

宮城第一総合病院耳鼻科

治療対象：

治療対象は両病院耳鼻科外来を訪ずれた患者で、主として中耳炎を対象とした。現在まで治療した対象は急性腺窩性扁桃炎2、耳癰2、急性中耳炎7、慢性穿孔性中耳炎11、慢性上顎洞炎1、慢性乾燥性喉頭炎1、計24例。

Cefazolin の投与方法

通常成人の場合1日1回 CEZ 1g 筋注

小児の場合1日1回 CEZ 500mg 筋注

治療成績

治療対象例は一般細菌の培養同定、感受性検査を行ない、CEZ の感受性はセファロジン(昭和デスク)を参考とした。今後最小発育阻止濃度を測定して分離菌の感受性を検討する予定である。有効と判定した症例は総投与量 2~5g 内であつた。急性腺窩性扁桃炎2例は全例有効、耳癰2例全例有効、急性中耳炎7例全例有効、慢性穿孔性中耳炎11例中3例有効、8例無効。無効8例中の分離菌のうちわけは変形菌2、緑膿菌3、プロビデンスシア3でいずれもグラム陰性桿菌であつた。慢性上顎洞炎1例有効。これは一見して蓄膿症と診断できた症例で手術療法を考えたが血液検査の結果、特発性血小板減少性紫斑病と判明したため手術療法禁忌のため酵素療法と CEZ の併用を試み CEZ 1g 連日7日間筋注で鼻腔所見が著変した症例である。慢性乾燥性喉頭炎1例も有効であつた。感受性検査で感受性のあるものは全例有効であつた。全治療例の有効率は約 66% であつた。

㊥-41 Cefazolin による耳鼻咽喉科感染症の臨床成績

(誌上発表)

三辺武右衛門・上田 良穂

村上 温子・西崎 恵子

関東通信病院耳鼻咽喉科

徐 慶一郎

同 臨床検査科

Cefazolin (以下、CEZ と略記) はグラム陽性および *Pseudomonas* を除くグラム陰性菌にも CER や CET と

同様に広い抗菌スペクトルをもつことがわかつた。

われわれは本剤について若干の基礎的検討を行ない、さらに耳鼻咽喉科感染症の治療に応用し、みるべき成績を収めたので報告する。

抗菌試験成績

1) 患者分離菌株 *Staph. aureus* 9株、*E. coli* 45株に対する MIC 値を Cephalosporin-C 系薬剤 CER, CET, CEX の MIC 値と比較した。CEZ の *E. coli* に対する MIC 値は 0.78~12.5 mcg/ml の間にあり、CER および CEX のそれと比較すると、CEZ の MIC 値がやや低く、感性がより高いことが示された。これに反し、*Staph. aureus* に対する MIC 値は 3.12~0.39 mcg/ml の間にあり、これは CEZ の MIC 値が他薬剤の MIC 値より高めであつた。また変形菌5株に対しては、うち4株は 3.13~12.5 mcg/ml で増殖が阻止され、他の1株は中等度耐性であつた。また緑膿菌の4株に対してはすべて高度耐性であつた。

2) CEZ 250mg、500mg 投与後血清の *Staph. aureus* 209P 株増殖曲線に及ぼす影響を Biophotometer で観察した。250mg 投与後血清では投与後30分、1時間後で強い抗菌作用を有していることが、増殖曲線の完全な上昇阻止からわかり、3時間、6時間後の血清では菌増殖抑制は充分ではなかつた。

500mg 投与後血清では、30分、1時間、3時間、6時間後の血清すべて強い抗菌作用を有していた。

臨床成績

耳鼻咽喉科感染症について CEZ による治療を行なつた。投与量は成人において1日量 1,000~1,500mg、小児において 250~500mg を 2~3 回にわけ筋注投与した。

急性化膿性中耳炎 29例、慢性化膿性中耳炎1例、耳癰2例、腺窩性扁桃炎3例、扁桃周囲膿瘍2例、喉頭蓋蜂窩織炎4例の43例に使用して、著効32例(74.4%)、有効7例(16.3%)、無効3例(7%)、発疹のため中止したもの1例あつた。

副作用

43例の治療症例のうち、発疹を生じたものが1例みられたが、その他の副作用は認められなかつた。

㊦-42 耳鼻咽喉科領域における Cefazolin の基礎的ならびに臨床的検討

(誌上発表)

高須照男・馬場駿吉・間宮 敦

大橋道三・横井 武

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

新 Cephalosporin 誘導体 Cefazolin について 2, 3 の基礎的事項を検討するとともに耳鼻咽喉科領域数種感染症に臨床応用した成績について報告した。

1. 抗菌力：当科領域感染症病巣から分離した各種菌種 32 株および *Staphylococcus aureus* 209 P 株の MIC を測定した。*Staphylococcus aureus* 14 株では $\leq 0.19 \sim 6.25$ mcg/ml に分布し 0.39 mcg/ml に peak を示した。*Staphylococcus epidermidis* 6 株では $0.39 \sim 1.56$ mcg/ml, *Diplococcus pneumoniae* 2 株は ≤ 0.19 mcg/ml および 0.39 mcg/ml に各 1 株の成績であつた。グラム陰性桿菌では *E. coli* 4 株は $3.12 \sim 12.5$ mcg/ml の MIC を示し, *Klebsiella pneumoniae* 2 株は 1 株が 6.25 mcg/ml であつたが, 他の 1 株は >100 mcg/ml の耐性であり, *Proteus vulgaris* 2 株, *Pseudomonas aeruginosa* 2 株はすべて >100 mcg/ml 以上の高度耐性を示した。

2. 組織内移行

1) 扁桃組織内濃度：扁桃肥大症患者の扁桃摘前 1 時間に本剤を 250 mg および 500 mg 筋注したものの各 3 例の摘出扁桃組織内濃度を Buffer 希釈, 枯草菌 PCI 219 株を試験菌とする帯培養法で測定すると, 250 mg 筋注群の 3 例平均は 3.4 mcg/g, 500 mg 筋注群の 3 例平均は 7.6 mcg/g でかなり良好な組織内移行を示した。

2) 上顎洞粘膜内濃度：慢性副鼻腔炎患者の副鼻腔手術前 1 時間に本剤 250 mg および 500 mg を筋注投与したものの各 3 例について摘出上顎洞粘膜内濃度を扁桃同様の方法で測定した。

250 mg 筋注群では 1.5 mcg/g, 500 mg 筋注群では 3.5 mcg/g で, 扁桃の約 1/2 の移行量にとどまつた。

3. 臨床使用成績

投与方法は, 成人には 500 mg を朝夕 2 回 1 日計 1,000 mg, 小児には 250 mg を朝夕 2 回 1 日計 500 mg を塩酸リドカイン液 2 ml に溶解し筋注した。また一部症例に局所応用として 25 mg/ml の溶液を調製し, 耳浴, 上顎洞内注入などに用いた。治療対象は急性化膿性中耳炎 2 例, 急性扁桃炎 6 例, 鼻瘤 4 例, 急性化膿性耳下腺炎 1 例, 先天性耳瘻孔化膿症 1 例, 術後感染 3 例に対し筋注を行ない, 慢性化膿性中耳炎 9 例, 急性副鼻腔炎 1 例

に局所応用を行なつた。これらの治療成績を総括すると, 著効 9 例, 有効 12 例, 軽快 2 例, 無効 4 例で, 著効・有効合わせて 77.8% の有効率を得た。検出菌種からみると, 主としてグラム陽性球菌感染症に著効・有効例多く, グラム陰性桿菌検出例では *E. coli* 検出例を除き概して効果を認め得なかつた。

4. 副作用

筋注局所の軽度疼痛を訴えたものが 2 例あつたが投与の継続には支障なく, 他に過敏症様症状を呈したものはなかつた。

㊦-43 新 Cephalosporin 誘導体 Cefazolin の眼科的応用に関する研究

(誌上発表)

三国政吉・大石正夫・周田茂雄

今井正雄・中枝武豊・高橋篁子

新潟大学眼科

Cefazolin (以下, CEZ) について, 以下の事項につき検討した。

1. 眼内移行

1) 家兎眼における成績

i) 前房内移行

家兎に 50 mg/kg 1 回筋注した際の前房内濃度は, 1/2 時間 7.9 mcg/ml, 1 時間 8.0 mcg/ml で 4 時間後も 2.7 mcg/ml を認めたが, 6 時間は trace であつた。同時に測定した血清濃度との比, 房水/血清比は, 4.3~14.3% である。

ii) 眼組織内濃度

同量筋注後 1 時間, 4 時間後に眼球を摘出して眼組織内濃度を測定した。

1 時間値では, 外眼部, 眼球内部の組織に共によく移行する。4 時間でもかなりの組織内濃度を保つて証明された。

2) 眼手術患者の眼組織内濃度

全眼球炎 (眼球内容除去), 角膜変性 (角膜移植), 続発緑内障 (眼球内容除去), 外傷性白内障 (吸引術) など, 眼手術患者に術前 CEZ を 1.0 g 1 回筋注し, 手術時に得られた眼組織について移行濃度を測定した。

角膜, 網膜・ブドウ膜に極めて高濃度に移行していることが知られた。

2. 臨床成績

症例は, 外麦粒腫 6 例, 内麦粒腫 2 例, 慢性涙囊炎 1 例, 角膜潰瘍 3 例, 全眼球炎 3 例, 眼窩蜂窩織炎 2 例, 穿孔性外傷 5 例の計 21 例, ならびに眼手術後感染予防に用いたもの 10 例の総計 32 例である。

投与量は、成人には1回1g、1日1~2回、小児には0.5gを1日2回筋注した。

麦粒腫は大部分 *Staph. aur.* が起炎菌であつたもので、1~8g 投与して8例中7例に有効であつた。

慢性涙囊炎は生食水により涙囊洗滌を併用して、10日間に10gを筋注し、やや効の成績を得た。

角膜潰瘍3例にはいずれも本剤の0.5%水溶液を点眼し、筋注を併用したもので、6~12gの投与で全例治癒している。

全眼球炎は *Staph. aur.* を起炎菌とする1例に10gの筋注で有効であつたが、他の2例には無効で眼球内容除去を行なつた。

穿孔性外傷はいずれも眼球内に飛入した異物を除去して、本剤を10~14g筋注し全例化膿をみることなく有効であつた。

眼の手術後感染防止のために用いた10例には、5~7日間に5~10gを投与してその目的を達した。

以上、全32例中、著効5、有効21、やや効3、無効2、不明1の成績であつた。

副作用として1例に口渇様の訴えと、1例に全身発疹をみているが、その他30例に認むべき副作用はなかつ

た。

㊦-44 皮膚科領域における Cefazolin の検討

(誌上発表)

谷奥喜平・荒田次郎

徳丸伸之・小玉 肇

岡山大学皮膚科

Cefazolin (CEZ) の基礎的ならびに臨床的検討をおこなつたので報告する。

1) 健康成人3名に CEZ 500 mg を筋注し、血清中の濃度をみると、3名の平均では1時間後にピークがみられ、その値は36.9 mcg/ml、9時間後でも3.5 mcg/ml の値を示した。

2) 膿皮症由来のコアグラエゼ陽性ブドウ球菌31株に対する MIC は0.39 mcg/ml から6.25 mcg/ml の間に全て存在した。この結果を Cephaloridine の MIC と比較すると約1段階 CEZ のほうが高い。

3) 膿皮症3例に CEZ を使用し、著効2例、やや有効1例であつた。