

一般講演

A-1 抗生物質微生物学的定量法（重層法）の測定方法の改善に関する研究（第5報）

高橋和夫・宇賀春雄

日本歯科大学口腔外科教室

新井蔵吉

昭和大学医学部臨床病理学教室

川上の考案による抗生物質の重層定量法は広く応用されているが、検定菌に *Staph. aureus* を用いる際は本菌の生物学的性状のために無蛋白培地で測定することが不可能であった。最近化学療法剤の蛋白質吸着に関する研究の進歩に伴ない、この吸着を考慮すれば無蛋白培地を用いて測定することが合理的であるとされている。今回我々は本年度の化学療法学会総会において発表した、半合成培地を用いる測定法をさらに改善したので、その結果を発表する。

培地：酵母エキス 20 g, NaCl 5 g, ウラシル飽和水溶液 20 ml, 寒天(棒状) 10 g, 蒸溜水 1,000 ml, pH 6.6, この基礎培地 100 ml に 1% の NaNO_3 1.5 ml, 0.1% メチレン青 2~2.5 ml, 検定菌 *Staph. aureus* FDA 209 P を H. I. Agar に 20 時間培養し生理食塩水にて菌液とし、 10^{-1} の 0.5 ml を加え、測定用試験管に分注。測定法：薬剤および検液は微量法（ガーゼ法）により重層、重層後、5~6°C 冷蔵庫に 5~6 時間程度拡散、37°C 9~10 時間培養、阻止帯を計測する。測定に供した検体は日本歯大口腔外科入院の口腔内化膿性炎の患者 延べ 10 例に Cephaloridine (CER) 1 g 力価を筋注、30 分、1 時間、3 時間、6 時間に各採取した、血清、全血、膿汁である。採血は耳朶、足趾から微量採血し、血清は毛細管遠沈法により分離、薬剤の膿中移行濃度の測定は従来の方法、すなわち、膿 1 に対し生理食塩水 1 を加えてホモジナイズした後 3,000 rpm 30 分遠沈しその上清を滅菌ガーゼ(0.5×0.5 cm)3 枚程度に吸収させる方法と、直接膿汁 0.1 ml をガーゼに吸収させる微量重層法を併行した。測定結果：血中濃度、血清測定平均値は 30 分 19.5 mcg/ml, 1 時間 14.5 mcg/ml, 3 時間 5.8 mcg/ml, 6 時間 1.5 mcg/ml であり、これと併行して全血を測定した各時間の平均値は、血清測定値に比較して 45% の測定結果であった。膿中移行濃度は従来の方法による測定平均値では、30 分 0.8 mcg/ml, 1 時間 4.6 mcg/ml, 3 時間 1.8 mcg/ml, 6 時間 1.1 mcg/ml であった。直接法の測定結果を従来法に比較すると約 65% の測定値でありこの比率は各患者とも共通であった。したがって

直接重層法の測定値により膿中濃度を推定することができる。

結論：今回考案した測定基礎培地は検定菌の発育が良く、また検定菌を H. I. Broth に培養し、測定培地に接種した従来の方法に比較して、固形培地に発育した菌を生理食塩水を用いて菌液とした。その一定量を測定培地に接種すれば菌の活性力が強く短時間の培養で測定できる。これらの改善によつて (CER) 最低測定濃度は 0.01 mcg/ml であった。

CER の血中濃度は 30 分値にピークが見られるが、膿中濃度では 1~2 時間後にピークがあり薬剤の持続が認められた。AB-PC, LCM の測定も行なつたが、症例が少ないため次回に報告する予定である。

A-2 体液濃度測定に関する研究

マクロライド剤について

清水喜八郎・国井乙彦

東京大学医学部第一内科

各種マクロライド剤の体液濃度測定について、ヒトと動物の間に、不活性化など代謝の面にも差のあることが知られている。今回はとくに血中濃度について血清の処理方法の差異による測定上の問題点についてラットとヒトにおいて、数種のマクロライド剤の比較検討を行なつた。*In vitro* でラット血清に最終濃度が 25 mcg/ml になるように JM, MDM (Mydecamycin), SPM, EM, OM をそれぞれ添加し無処理のもの、煮沸 2 分間のもの、アルコール処理のものを、溶連菌 S-8 を用いたチューブに重層して阻止帯の長さを測定した。JM, MDM, SPM では無処理のものに比して、煮沸あるいはアルコール処理で 1 mm 延長して測定値としては約 2 倍になつているが、EM, OM ではアルコール処理を行なつても阻止帯の延長は認められなかつた。同様の *in vitro* 実験をヒトの血清について行なつた成績ではラットの場合と同様で JM, MDM, SPM ではアルコール処理によつて阻止帯が延長し、EM, OM ではアルコール処理を行なつても延長は認められなかつた。次に各マクロライドを経口投与後のラットの血清について、無処理のもの、煮沸したもの、アルコール処理をしたものを比較してみると、*in vitro* の場合と同様に、JM, MDM, SPM では、アルコール処理で阻止帯延長、測定値としては高値を示す傾向が認められたが、EM, OM では不変であった。

健康成人に JM 600 mg, EM 600 mg をそれぞれ Cross over して経口投与後の血清について同様の比較を行なつてみたところ、JM ではアルコール処理で測定値が約 2 倍となるが、EM ではほとんど不変であった。

以上のような成績から、マクロライド剤の血中濃度測定値の意義について再検討の必要があると考える。

A-3 化学療法剤の生体内代謝 (第3報)

特に Clindamycin-2-Palmitate について

石山俊次・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
坂田育弘

日本大学医学部石山外科

Clindamycin-2-Palmitate は小児用シロップ製剤として開発されたものであり、それ自体多少の抗菌力を示すが、生体内では Non specific esterase の作用により Palmitin 酸がはずれ、Clindamycin となる。Clindamycin-2-Palmitate の吸収、排泄および生体内代謝について検討した。健康成人における本剤 300 mg 経口投与では、その血清中濃度は1時間にピークがあり、平均 1.13 mcg/ml であった。また、尿中濃度については4時間にピークがあり、平均 8.21 mg で、6時間における平均総排泄量は 24.15 mg であり、その平均尿中回収率は 8.05% であった。臓器内濃度については SD 系ラット体重 200 g のものを用い 20 mg/kg の Clindamycin-2-Palmitate を経口投与し、30分、1、2、3時間のそれぞれについて測定した結果、投与後1時間にてピークがあり、その臓器内濃度は肝臓が最も高く、腎、肺、脾、心臓の順で分布し、脳には抗菌活性は認めなかった。生体内代謝については TLC を用い、Bioautogram を作製し検討したところ、Clindamycin-2-Palmitate は生体内で代謝され、Clindamycin と N-Demethyl-Clindamycin の2つの抗菌活性となつた。SUN によると Clindamycin は生体内ではそのままの形で約 55%、N-Demethyl-Clindamycin として 15%、Clindamycin-sulfoxide として 35% と報告しているが、我々の実験では人においては Clindamycin-sulfoxide は認めることが出来なかつた。

A-4 ³H-labeled Lividomycin の吸収、

排泄、代謝

石山俊次・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
坂田育弘

日本大学医学部石山外科

LVM 500 mg を成人男子に筋注射し、pH 8.0 磷酸緩衝液標準曲線を用いたカップ法で血中濃度を測定すると、3名の平均値で、30分後 22.6 1時間後 28.7、2

時間後 20.2、4時間後 9.6、6時間後 3.7 mcg/ml であった。

尿中濃度は1時間後に最高値 2,132 mcg/ml を示し、6時間後 439 mcg/ml であり、尿中回収率は4時間後に最高値 19.2% で、6時間までの回収率は 63.0% であった。

SD 系ラットに ³H-LVM を 20 mg (57.3 μCi)/kg 筋注射し、臓器内濃度を liquid scintillation spectrometer にて radioassay を行ない、同時に行なつた Bioassay と比較した。Radioassay と Bioassay は、ほぼ平行した値を示したが、血清濃度で Bioassay が Radioassay よりやや高い値となつた。なお、Bioassay は臓器に4倍量の pH 8.0 磷酸緩衝液を加え homogenize し、遠沈上清をカップ法で測定した。

臓器別にみると、腎が最も高く 30分から6時間までほぼ一定の値を示し、次いで血清、肺、心の順でそれぞれ経時的に減少し、6時間後には僅少であつた。その他、筋、脾、肝では低値を示し、脳では radioassay だけに僅かに検出された。

クロロホルム、メタノール、17% アンモニア(2:1:1)の溶媒を用い薄層クロマトグラフィを行ない、*B. sub.* ATCC 6633 を用いて Bioautography を行なつた。人尿でも、ラット尿でも代謝物は認めなかつた。

A-5 黄色ブドウ球菌 β-Lactamase の Kinetics について (第5報)

石山俊次・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
坂田育弘

日本大学医学部石山外科

病原由来耐性ブドウ球菌 No. 2040 株から分離抽出した、*Staphylococcus aureus* β-Lactamase に対する酵素反応論を検討した。基質としては、PC-G および AB-PC およびその誘導体を用いた。

方法は Paper disc 法による Bioassay ならびに NOVICK の Iodometric assay により測定しヨード澱粉反応の退色度(Decolorization)を原理とし、OD 620 mμ で測定、LINEWEAVER-BURK のグラフ上から速度論的定数(解離定数) Km をモル濃度で測定した。その結果、2分30秒における解離定数 Km は、PC-G は 3.0×10^{-6} M、AB-PC は 9.94×10^{-6} M であった。かりに AB-PC の分解率を 100% とした場合、PC-G の β-Lactamase による分解率は 30.2%、Solcillin 49.9%、Hetacillin 59.85%、AC-PC 255.5% であった。

B-6 抗生物質の口腔組織内移行に関する研究 (第8報)

宮地 繁・近内寿勝・武安一嘉
椎木一雄・岩本昌平・佐々木次郎
東京歯科大学口腔外科

口腔外科領域と関係の深い臓器、組織への抗生物質の移行について、Hetacillin をとりあげ、すでに報告した Ampicillin と比較し、さらに生体内代謝についても報告する。

a) 組織内濃度

動物として Wistar 系ラットを用い、抗生物質投与後の舌、歯肉、歯髄、顎下リンパ節、顎下腺および耳下腺への移行濃度を測定し、血清中濃度と比較した。測定方法は Superposition assay method で、検定菌 *Streptococcus hemolyticus* Cook 株、培地 Difco の HIA に血液を加えた pH 7.2 を用いた。

Hetacillin 500 mg/kg 経口投与では、peak 時の濃度は、舌を最高に、歯肉=歯髄>顎下腺>血清>顎下リンパ節=耳下腺の順で、おおくの組織で投与 30 分後に peak を示し、また歯肉、歯髄、舌および血清では投与 8 時間後まで測定可能な濃度を持続した。

Hetacillin 100 mg/kg 筋注では、peak 時の濃度は、歯髄を最高に、血清>歯肉>舌>顎下腺=顎下リンパ節=耳下腺の順で、歯髄、血清、歯肉、舌および耳下腺では 15 分で、顎下腺および顎下リンパ節では 30 分まで peak に達し、血清および全ての組織で投与 3 時間後まで測定可能な濃度を持続し、Hetacillin の組織移行のパターンは Ampicillin に類似していた。

b) 血清蛋白結合率

平衡透析法により、対人血清で Ampicillin 6.5%、Hetacillin 6.8%、対ラット血清で Ampicillin 13.9%、Hetacillin 8.8% と低い結合率であった。

c) 生体内代謝 (TLC)

担体はシリカゲル、展開溶媒は酢酸エチル：酢酸：水 (8:1:1) で上昇法にて 10 cm 展開し、BHI agar に *Sarcina lutea* にて Bio-autography を行なった。

Hetacillin は血清中および尿中で Ampicillin と同じ Rf 値の低い spot が大きくなった。また口腔領域の組織においても、活性のある代謝物が認められた。

B-7 唾液中の抗生剤の消長に関する研究 (その 1)

定岡啓三・渡辺 修・佐藤 肇
中沢 進・海老原 勉
昭和大学小児科

家兎に種々の全身感染を起し、抗生剤を投与し、このときの血中濃度および耳下腺唾液濃度を測定し、全身感染と抗生物質排泄につき検討した。感染の種類は、豚コレラ菌、黄色ブドウ球菌 (Smith 株)、溶連菌 (A 群 4 型)、および狂犬病 (固定毒) である。使用抗生剤は AB-PC, CER で行なった。黄色ブドウ球菌感染症では、CER を使用したが血中および耳下腺唾液中濃度ともにコントロールに比して高濃度を示した。とくに耳下腺唾液中濃度は 20 mcg/ml 以上を認めた。豚コレラ感染では、血中濃度上昇はみられるが、耳下腺液濃度は 1 例にて高値を得たが、他例では低値であった。溶連菌感染例は 3 例中 1 例に耳下腺上昇を認めた。これらの成績のアンバランスは全身感染と耳下腺炎症の程度が必ずしも平行せず統一した条件が得られなかつたため生じたものと考えられる。この点につき病理学的検査を加えて検討したい。最後に狂犬病ウイルス感染例では、血中濃度はコントロールに比して高濃度を示したが、耳下腺液濃度は、微少であった。このことは狂犬病感染では唾液の流延が著明であり、抗生剤濃度が希釈されたためではないかと考える。

B-8 抗生剤の腸管吸収にかんする研究

—Aminoglycoside 剤について—

上田 泰・斉藤 篤・松本文夫
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

目的：Aminoglycoside 剤は消化管からの吸収は僅かであり、本剤の経口使用においては非経口使用時にみられる副作用出現の危険性は少ないとされている。しかし、私達は腎不全を伴った肝硬変症例に肝性昏睡を予防する目的で Kanamycin を 1 日 1.5~2.0 g 経口使用したところ、漸次、血中濃度の蓄積傾向を認めた症例を経験した。

そこで今回、私達は腎機能障害の有無による経口 Kanamycin の吸収、排泄について 2, 3 の検討を行ない、以下のような結論をえた。

成績：腎機能正常者 3 例に早朝空腹時 Kanamycin を

1回 2.0 g 経口使用した時の血中濃度は内服後 1~2 時間に peak を有し、最高 1.02 mcg/ml の値を示したが、24 時間後には痕跡~測定不能となつた。この傾向は Kanamycin の非経口使用時にくらべてはるかに低値であり、本剤の消化管からの吸収が極めて悪いことを示唆する成績である。

いつばう、腎不全患者 7 例に本剤を同様に経口使用した際の血中濃度の peak は内服 2~4 時間で、その値は 1.0~4.0 mcg/ml と腎機能正常例にくらべて高値を示し、その後も血中からの消退の遅延が認められた。

本剤を 1日 2.0 g、3日間連続経口使用した際の血中濃度は腎機能正常例では全く蓄積傾向がみられなかつたのに対して、腎不全例では著しい血中濃度の上昇がみられ、内服 3 日目には 9.07 mcg/ml を示した症例も経験された。なお、本剤の血中濃度の蓄積傾向と腎機能障害の程度との間にはある程度の関連性が認められた。

また、同時に測定した本剤の 1日尿中排泄率は腎機能正常例では平均 0.5%、腎不全例では平均 0.1% であつた。

結論：Kanamycin は経口使用の場合にも患者腎機能の程度を知り、とくに腎機能障害例には注射剤使用の場合と同様、副作用の出現防止に努めなければならない。

B-9 抗生剤の腸管内注入実験

深谷 一太
東大医科研内科

抗生剤の吸収にかんしては従来から血中濃度の測定が行なわれ、そのよりどころとされているが、腸管内からの抗生剤の吸収の模様についてはあまり報告をみないようである。私はマウスの結紮腸管内へ抗生剤を注入し、早期にマウスを屠殺し、腸内容からの回収量、腸壁に存在する量、血流に移行した量の概測値の総和から回収量を算出し、吸収の模様ことに遅速を観察した。すべて測定は bioassay だけで行ない、生物学的活性部分だけを原物質に換算してあらわした。臓器への移行量、尿などへ排泄された量については、注入早期だけの観察であるため今回は割愛した。

CP 注入では腸内容からの減少は早く、血中濃度も早期から上昇を示し、吸収の速さ、良さを示した。RFP 注入においても同様の傾向を示した。Mydecamycin では腸内容の減少はややおそいようであり、血中濃度の上昇も少なく、吸収があまりよくなく、かつ尿中排泄量の低いという成績からみると、不活化が起つていることを想定させた。CEX 注入では、吸収は良好であつたが、比較的長期間持続するようであつた。AB-PC 注入では早

期に著しい内容量の減少があり、吸収が速やかであると思われた。BRL-2333 では AB-PC と類似したパターンを示したが、血中濃度の上昇はより高く、吸収の良さを示した。LCM では腸内容の減少が上記のいずれよりもおそく、いつけん吸収はよくないようであつたが、尿中排泄率がおくれて上昇することからみると、吸収がおくられて行なわれることを示唆した。TC では腸内容の減少がおそく、血中濃度も測定しえないことから、吸収があまりよくないことを示唆した。KM ではさらに腸内容の減少が少なく、吸収は不良と思われた。

C-10 Carbenicillin 大量投与時の吸収・排泄に関する検討

張 南薫・斉藤 忠明
深田 守克・中山 徹也
昭和大学産婦人科

産婦人科入院中の腎機能正常患者を対象とし Carbenicillin (CB-PC) 大量投与後の吸収・排泄を検討し、以下の成績を得た。

1. 点滴静注時の血中濃度のピークは 30 分~1 時間にあり、その値は、3.0 g 投与 59 mcg/ml、5 g 投与 356 mcg/ml、10 g 投与 763 mcg/ml で、血中における動態はほぼ同じパターンであり、Half-life は 1 時間 20 分~2 時間である。点滴終了後は急速に低下し、6 時間値は投与量に応じ低値になるが、大量投与しても血中持続は著しく延長することなく、これを決定する因子は注入速度、時間、量によるものとみられる。

2. 点滴静注時の排泄率は 6 時間で 3 g 投与、50.69%、5 g 投与 59.41%、10 g 投与 78.17% で、排泄のパターンは 2~4 時間が最も多く、4 時間以降は少なくなる。大量投与でもそのパターンはほとんど同じで、速やかである。

3. One shot 静注時の血中濃度は、ピーク値が 30 分目で 1 g 投与 96 mcg/ml、3 g 106 mcg/ml、5 g 840 mcg/ml で、いずれも点滴の場合より高く、急速に低下し、Half-life は 55 分~1 時間である。量が増えても持続が延長することは少ない。

4. One shot 静注時の尿中排泄は点滴より早く、0~2 時間内に大部分が排泄されている。排泄率は 6 時間内では、いずれの量でも点滴より多く 71~81% に及ぶ。尿中濃度は高く、かなりの耐性菌でも発育を阻止できる。

以上のことから、本剤はかなり大量投与することが可能で、緑膿菌のような MIC の高い菌による感染も治療効果を期待できる。点滴の場合は注入速度・時間が

Peak-level を持続させる大きい要素であり、定量的に持続注入することや、Probenecid の併用、適時、筋注を併用することにより、効果的に投与できるものと思われる。

C-11 化学療法における薬剤の大量使用 にかんする研究 (続報)

—体内動態について—

上田 泰・小林千鶴子・松本文夫
齊藤 篤・大森雅久・柴 孝也
山路武久

東京慈恵会医科大学上田内科

難治感染症の増加にともない、化学療法剤も大量使用される傾向にある。私達は第 20 回本学会総会において Carbenicillin (CBPC), Thiamphenicol を大量使用した時の血中濃度、尿中排泄について報告したが、今回は両薬剤の使用量増量時の臓器内濃度の推移を検討した。

体重 200 g 前後の Wistar 系雄ラットを用い、1 使用群 15 匹として、CB-PC, Thiamphenicol とともに 50, 100, 200 mg/kg を尾静脈から静注し、注射後 15 分, 30 分, 1, 2, 4 時間後に放血致死させ、血液および肺, 肝, 腎, 脾の各臓器内濃度を測定した。なお CB-PC は *Pseudomonas* NCTC 10490 を、Thiamphenicol は *Shigella flexneri* 2a を検定菌とした Cup 法により測定した。

各使用群での CB-PC および Thiamphenicol の血中濃度はいずれも 15 分で Peak に達し、CB-PC では 50 mg/kg は 36.5 mcg/ml, 100 mg/kg は 70.4 mcg/ml, 200 mg/kg は 210.5 mcg/ml であり、Thiamphenicol ではそれぞれ 42 mcg/ml, 44 mcg/ml, 168 mcg/ml であった。つぎに両薬剤の血中→臓器移行状況を知る目的で、臓器内濃度と血中濃度との Ratio (臓器内濃度/血中濃度) をとり検討した。CB-PC では 50 mg/kg の肝および腎の Ratio は 4~5 であったが、使用量の増量 (100~200 mg/kg) により Ratio は 7~8 とさらに上昇する傾向がみられた。しかし肺, 脾での Ratio は増量しても 50 mg/kg と同様すべて 1 以下で、増量による臓器移行度の効果はすくなかった。Thiamphenicol の肝では 50 mg/kg の Ratio は 1 以下であったが、使用量を増すと Ratio は 1 以上になり、肝内移行度は良好となった。また腎での Ratio はいずれも 1 以上で、しかも使用量の増量により Ratio はさらに上昇した。いつぼう、肺ではいずれの使用量でもその Ratio は 1 以下であり、肺への移行度はすくなかった。脾では 100~200 mg/kg に増量してはじめて Ratio は 0.5~2.0 と上昇した。

以上、CB-PC および Thiamphenicol は肝、腎以外は使用量を増量しても、それに比例した臓器内移行度を示さず、臓器によつては増量の効果の異なることが示唆された。このことは抗生剤の大量使用にあつて考慮されるべき問題である。

C-12 生体内殺菌系と抗生物質の殺菌作用の比較 (第 1 報)

小川由英・川村 猛
名出頼男・大越正秋
慶応大学泌尿器科
鈴木 恵三
平塚市民病院泌尿器科

尿路感染症に於ける、生体内殺菌系としては、白血球および組織内殺菌系が考えられ、既に KLEBANOFF, S. J. *et al.* 或いは CLINE, M. J. *et al.* の研究している生体内殺菌系の 1 つである過酸化水素発生系 (D アミノ酸化酵素と D アラニン) と、過酸化酵素とヨードの加わつた殺菌系の組合せを用いた実験の追試を我々は行ない、腎組織内にも強い殺菌系の存在を示唆する成績を得て発表している。その要点は、腎から部分精製された D アミノ酸化酵素、基質である D アラニン、補酵素 FAD からなる過酸化水素発生系が、沃化物の存在下で、増殖期の菌に対し極めて強い殺菌作用を示した。しかし静止期の菌に対しては過酸化酵素を加えた系のほうがより殺菌力が強く、この殺菌現象は極めて短時間で起こり、酸性側溶液内で強く見られた。ここで新たに、我々はこの殺菌系と抗生物質の協同作用を調べる第 1 歩として、抗生物質の抗菌作用を比較することにして、まず DAVIS の Minimal Medium に於ける、G. M., K. M., Polymyxin B, AB-PC の殺菌のキネティックスを見た。Polymyxin B に於いては、急速な殺菌が見られ、カンテン平板上で測定した MIC に近い値で殺菌が起こる。AB-PC では、わずかな Time lag が観察されるが、同様に MIC に近い濃度で殺菌が行なわれた。アミノグリコシッド系薬剤では MIC よりはるかに高濃度の薬剤下でも発育抑制効果は弱かつた。以上の結果から生体内殺菌系と抗生物質の協同作用を検討するに当つて、この解離現象の解析を前もつてする必要があると考え、実験を継続中である。

C-13 化学療法薬の細胞毒性に関する研究 第1報

株化細胞に対する毒性効果

小河 秀正・池内 澄
佐久間京子・長田 恭明
第一製薬研究所

一般に薬物の安全性評価には、主として動物生死による生体レベルの観察から、機能—器質障害を指標とした特定臓器—組織レベルの観察、さらにこれら毒性変化の成因の1つである細胞障害の観察まで、種々の手技を用いた試験が行なわれている。とくに化学療法薬では、選択毒性をその本質としているところから、その安全性については充分な配慮がはらわれなければならない。すなわち、一般的な毒性チェックはもちろんのこと、細菌細胞とある程度共通した代謝を営む哺乳動物細胞に対する障害作用の質的、量的検討が必要と思われる。このような観点から、今回細胞レベルでの毒性評価の1試験法を確立する目的で、細胞培養法を用いて繊維性のL細胞、および上皮性のHeLa細胞に対する化学療法薬の毒性効果を検討した。

その結果、Total population からみた細胞増殖抑制効果は、a) きわめて低濃度 (0.1~1.0 mcg/ml) であらわれるもの (ACM, MC), b) 高濃度 (100~500 mcg/ml) でもあらわれないもの (KM, SM, FRM), その中間型のもの (CP, CER, RFP, EM, GM) にわかれた。さらに、その成績を個々の細胞の着床能および集落形成能の観察から解析したところ、a) および c) に属する薬物のほとんどは、程度の差はあるものの、細胞の着床能を阻害し、集落形成能に対する障害 (doubling time の遅延) も示した。また形態学的変化としては、細胞毒性 (増殖抑制効果) の強さに比例して、空胞化、細胞萎縮、細胞の膨化などがみられた。

以上、株化細胞の生物学的性質に対する障害を指標として、化学療法薬の毒性を評価したが、これらの成績はマウス急性毒性とある程度の併行性が認められた。

今後、生化学的解析によつてこれら細胞毒性の本質を明らかにするとともに、臓器特異性を考慮して、初代分離細胞について同様に検討したい。

C-14 抗生物質の腎毒性に関する研究、腎の蛋白質代謝、ライソゾーム膜に及ぼす影響を中心に

高安久雄・梅田 隆・小磯謙吉
東大泌尿器科

抗生物質の腎毒性の本態については未だ不明の点が多い。今回われわれは抗生物質の腎毒性を検討する目的で、腎の蛋白代謝、ライソゾーム膜をとり上げ、以下のような実験を行ない若干の知見を得たので報告する。

実験方法

1) *In vivo*: Wistar 系ラットに5日間、CET 30 mg, TC 30 mg 各々腹腔内、CER 30 mg, KM 10 mg, SM 10 mg, CM 10 mg Col 3万単位を筋注し6日目に腎摘を行なつた。HOAGLAND の方法により分離した Polysome fraction を用い、C¹⁴-leucine, C¹⁴-6-urotic acid の polysomal protein, RNA への転入率を測定した、同時に DE DUVE の方法によりライソゾーム、その上清を分離し、それぞれの酸性フォスファターゼを測定した。

2) *In vitro*: Wistar 系ラットの腎を摘出し、HOAGLAND の方法により Polysome を分離し、*in vitro* において上記抗生物質を加え、1)と同様に行なつた。

実験成績

1) 各種抗生物質のラット腎蛋白代謝への影響をみると、*in vitro* では SM, KM, Col が、*in vivo* では SM, KM が転入率の低下を来たさしめた。

2) ラット腎の Polysomal RNA への転入率でも同様の結果が得られた。

3) ライソゾーム膜の安定性を破る抗生物質としては KM が著しく、その他は比較的軽度であつた。

結 語

In vitro, *in vivo* のラット腎を用いての実験から、SM, KM, Col はその蛋白代謝に、また KM はライソゾーム膜の安定性に影響を及ぼす。

D-15 緑膿菌マウス感染における治療効果に関連する要因について

五島瑳智子・堂ヶ崎 勲・金子康子
滝田 聖親・小川 正俊・桑原章吾
東邦大学医学部微生物学

マウスの実験感染における治療効果に関連する要因として、MIC、攻撃菌量、マウスの系統および週齢、薬剤の投与方法などが考えられるが、今回は緑膿菌のマウス実験感染症において、攻撃菌量と ED₅₀ の相関性を CB-

PC, SB-PC, GM, DKB の皮下投与方法により検討した結果、CB-PC, SB-PC では GNB-1-106 株および GNB-2-139 株においてムチン無添加大量菌で攻撃した場合、ともに ED₅₀ は高値を示し、治療効果は全く認められないが、ムチンを添加して菌量を小さくすることにより ED₅₀ 値の著明な低下が認められた。ムチン(+)とムチン(-)の各群においてそれぞれ攻撃菌量が少なければ少ないほど ED₅₀ 値が低く、しかも全体的に ED₅₀ と攻撃菌量はムチンに関係なく菌量が小さいほど ED₅₀ も小さくなる。

いつぼう、GM, DKB ではムチン(-)群でもムチン(+)群でもそれぞれの群において攻撃菌量を小さくすれば ED₅₀ 値は低くなるが、ムチンを添加して菌量を下げた場合でも、それが MLD より高い場合はムチン(-)で MLD に近い菌量とくらべて ED₅₀ が高くなった。この傾向は *P. mirabilis* においても認められ、GM, DKB の場合は CB-PC, SB-PC と異なりムチンの作用が単に攻撃菌量を小さくするためだけではないことが示唆される。

また GM と DKB の ED₅₀ における差はムチン添加群ではかなり明確に現われるが、無添加群ではその差はほとんど認められないことも使用した 3 株について共通のパターンであつた。

D-16 ラット Pouch 内感染とセファロ スポリン類の治療効果 (第 2 報)

村川 武雄・河野 洋子
若井 芳美・西田 実
藤沢薬品中央研究所

抗生物質の生体内分布は動物種によつて、必ずしも一定でなく、従がつてその *in vivo* の効果はマウスの全身感染防御系だけでなく、多種の感染実験系によつて総合的に評価することが望ましいと考えられる。このような目的でクロトン油で作成したラット無菌炎症 Pouch に菌を接種し局所感染系を作り、これに対する薬剤の効果判定する方法を検討してきた。

前回は大腸菌の場合について報告したが、今回はブドウ球菌について報告する。

実験方法は前回同様、Pouch はクロトン油で作成し、7 日目のものを使用した。菌は適量菌量の菌液を 0.5 ml 接種した。

ブドウ球菌 7 株について、各菌量での Pouch 内増殖をみたが、48 時間でほとんど減少傾向を示した。この条件で薬剤を投与しても菌の減少を促進しなかつた。5%ムチン液を菌液と同時に接種しても効果はなく、Pouch

内に 3 ml を菌接種前に予備投与することにより菌の増殖が認められた。

5%ムチンをを 3 ml 予備投与し、*Staph. aureus* 209-P IC-1 の 10⁶ コ (final) 接種の条件が良く、この条件で CEZ, CER, CET の効果を検討した。薬剤投与後 5 時間目ではいずれも菌数の減少を認めたが、48 時間目では CEZ, CER は菌数が減少しているのに対し、CET 投与例では増菌傾向がみられた。

浸出液、血清中での 209-P JC-1 と 3132 株の増殖から、浸出液は静菌的、血清は殺菌的作用があり、ムチン添加によりそれらの作用が弱められ、増菌傾向がみられた。

実験条件が確立されたので、各種菌株、薬剤について、菌の感受性と薬剤の Pouch 内濃度およびその維持時間との関連性を比較検討し、薬剤の効果の比較と、有効な投与条件、方法を考察したいと考えている。

D-17 実験的骨髄炎に関する研究 第 1 報

上野 博嗣・大戸 輝也
林 竜一郎・西川 聖人
慈恵医大整形外科

実験動物に感染症をおこさせ、それによつて、*in vivo* における抗生剤の効果判定しようとする試みは、数多く行なわれている。

しかし、骨髄炎に関しては、ひじょうに少ない。これは、人間の骨髄炎に類似した実験的骨髄炎の作製が実に困難なためと考えられる。

教室の杉山は、10⁸ 個のブ菌を染込ませた綿球を直接幼若家兎の脛骨骨髄内に接種することにより、91% という高率に実験的骨髄炎の作製に成功しているが、我々は、さらにマウスの脛骨骨髄内にブ菌を染込ませた 5 号絹糸を挿入することによつて実験的骨髄炎の作製に成功した。また、この実験的骨髄炎が、*in vivo* における抗生物質の効果判定に使用できるか否かについて、いささかの検討を行なつたので報告した。

この実験的骨髄炎の作製法の利点は、1) 人間の骨髄炎に類似していること。2) 経過中死亡例は 1 例もなく、発生率が 100% であること。3) 急性～慢性にわたるすべての Stage の実験的骨髄炎の作製が可能であること。4) 作製方法は比較的容易で、一度に多数の実験動物を処理できること。5) いわゆる純系マウスを使用しているので、host 側因子をある程度一定に保ちうること。6) 接種菌の他臓器への移行は、検索した限りでは認められず、感染初期における接種菌自体の細網内皮系刺激の影響を考慮することなく、局所の感染症として研究で

きる、という利点があげられる。しかし、異物と感染と
いつた重大な問題もあり、この点については検討する必
要がある。次に、この実験的骨髄炎を用い、PC-G およ
び MPI-PC の効果について検討した。Penicillin sensi
tive な接種菌を用い、同時に PC-G を注射した群は、
骨の構築上の変化もほとんどなく、早期に脛骨中の接種
菌も消失した。Penicillin resistant の接種菌を使用し
た場合は、PC-G は全く効果なく、MPI-PC の使用によ
り、はじめて菌数の下降を認めた。今後は、種々の基礎
的検討をも加え、随時に報告の予定である。

D-18 ペニシリン・セファロスポリン系 抗生物質の免疫学的研究

—特に AB-PC 抗体との交差性における構造
との相関について—

峯 靖弘・野々山重男・西田 実
藤沢薬品中央研究所

従来ペニシリン・アレルギーの多くは、PC-G 抗体由来
の交差アレルギーと考えられていた。

しかし近年、新しいペニシリン、セファロスポリン系
抗生物質の使用頻度の増大により、これらに対する抗体
由来のアレルギーの発現が予想され、臨床的にも報告さ
れている。

この問題の 1 環として、AB-PC をウサギに感作し、
得られた抗体についてペニシリン、セファロスポリン誘
導体の構造と交差性との相関性について検討した。

AB-PC : RSA 結合物を Adjuvant で免疫し、1 カ月
目の抗血清（初期抗血清）と 3 カ月目の抗血清（後期抗
血清）について比較検討を加えた。

その結果、免疫初期抗血清は acyl 側鎖に対する affi
nity の強い抗体、後期抗血清は母核に対する affinity
の強い抗体の産生が認められた。

AB-PC 抗体に対するペニシリン誘導体の交差性は、
母核抗体の産生にともない免疫初期より後期のほうが強
まる。なお交差性の強弱は、acyl 側鎖の構造と相関性
が認められ、種々置換基導入により立体障害が生ずると
交差性が弱くなる。いつぼう、セファロスポリン誘導体
との交差性は、一般的にペニシリン誘導体にくらべ弱
い。これは AB-PC 抗体の 6-APA 部分の抗体に対する
7-ACA の交差性が約 1/4 であることに由来する。交差
性の強弱は、やはり 7 位 acyl 側鎖構造に相関性がみら
れ、CEX, CEG は AB-PC と同じ側鎖であるため、CEZ
にくらべて交差性が強くなることが判明した。

E-19 Carbenicillin 使用例における直 接 Coombs test にかんする検討

上田 泰・山路 武久・松本文夫
斉藤 篤・嶋田甚五郎・小林千鶴子
大森雅久・柴 孝也

東京慈恵会医科大学上田内科
山崎 順啓・竹内直子
同 輸 血 部

Carbenicillin は臨床で、大量使用の傾向にあるが、
この大量使用には副作用発現の危険性もある。いつば
う、PC-G あるいは CT 使用腎不全症例では腎機能正
常者にくらべ直接 Coombs test 陽性化例が高頻度にみ
られることから、今回私達は腎不全患者に Carbenicillin
を連続使用し、経時的に直接 Coombs test を実施した。
また、これら患者の本剤感作赤血球に対する試験管内直
接 Coombs test も検討した。

本剤を使用した感染症患者は 28 例で、そのうち 11
例は腎不全患者であつたが、全例直接 Coombs test は
陰性であつた。

腎不全患者に本剤を 1 日 1 回 5 g 連続 7 日間静注し、
血中濃度が peak に達した時点（注射後 30 分）の
Coombs test は全例、全経過を通じて直接、間接ともに陰
性であつた。なおこれら症例の本剤の血中濃度の peak
は 500~710 mcg/ml であつた。

腎不全患者および健康成人の本剤感作赤血球に対する
試験管内直接 Coombs test を実施したところ、両者とも
本剤濃度を 300 mg/ml に上昇させても直接 Coombs
test はすべて陰性で、腎不全患者と健康成人の赤血球の
間には差は認められなかつた。

また Carbenicillin には約 1% の PC-G が含まれて
いることから、同一症例を用いて PC-G 感作赤血球に
対する試験管内直接 Coombs test を実施したが、両者とも
PC-G では 20~30 mg/ml の濃度で陽性化し、両者間
には差は認められなかつた。なお陽性化赤血球附着免疫
globulin について、IgG, IgM を対象に検討したところ、
その附着免疫 globulin は IgG であつた。

以上の成績から、Carbenicillin そのものには直接
Coombs test を陽性化する作用のほとんどないことが示
唆され、直接 Coombs test の面からも本剤は大量に使用
しうる薬剤と考えられる。

E-20 化学療法剤の結膜下注射による血中移行について

—Aminoglycoside 剤—

三国政吉・大石正夫・今井正雄
高橋篁子・中枝武豊

新潟大眼科教室

化学療法剤の眼局所投与による全身に及ぼす影響を知る目的で、局所投与時の全身血中への移行について検討中であり、第20回本学会総会では点眼による成績を報告した。

今回は結膜下注射について検討した。

実験は家兎眼を用い、Aminoglycoside 剤として KM, AKM, GM, LVM の4剤について行なつた。

各薬剤の水溶液を球結膜下に1回注射(以下、結注)したのち、経時的に採血して血中濃度を測定した。

1) KM: 20 mg 結注により、全身血中へは1/2時間後 16 mcg/ml の peak が得られ、以後漸減して6時間後もなお 0.6 mcg/ml を証明した。50 mg/kg 筋注による全身投与時とくらべると、結注時のそれは筋注時の1/3~1/10 の血中濃度を示した。

2) AKM: 20 mg 結注で1/2時間に 25.6 mcg/ml の peak 値に達し、3時間後も 20.9 mcg/ml の高い血中濃度を証明した。50 mg/kg 筋注の全身投与時の1/2~1/3 の濃度であつた。

3) GM: 20 mg 結注後1/2時間で 63 mcg/ml の高い血中濃度を示し、以後急減してみられた。同量 20 mg 筋注時と比較すると、1/2時間では筋注時のほうが高濃度であるが、2, 6時間においては結注時がより高い血中濃度を示した。

4) LVM: 20 mg 結注により1/2時間値が peak で 36.1 mcg/ml を示した。同量 20 mg 筋注時にくらべてより低濃度の血中濃度であつた。

以上の成績から、投与薬剤によつては結注によりかなり高い血中濃度に達することがあるから、眼感染症の局所化学療法にあつては常に全身への副作用を充分注意する必要があると考えられた。

今後 Aminoglycoside 剤以外の抗生剤についても検討する予定である。

E-21 細菌性皮膚炎症と plasma albumin の動態 (第1報)

石引久弥

川崎市立井田病院手術部

炎症局所の組織間液の動態の把握は病態生理学上およ

び臨床治療上重要である。炎症によつて血管外に出た plasma 成分中、albumin はこの機構をコントロールする中心物質と考えられている。今回は *Staph. aur.*, *E. coli* 接種による皮膚炎症局所における plasma albumin の動きを定量的に、またその局在部位を実験的に観察した。

モルモット背部皮膚真皮内に microinjector を用いて、*Staph. aur.* 1.5×10^4 , *E. coli* $4.0 \times 10^6/2 \mu\text{l}$ を静注し、経日的に RISA-131, 1 ml/kg (約 400 μCi) を静注し、15分後、皮膚を採取した。Plasma 中の放射能と皮膚サンプル放射能の比を RISA Extravasation とし、対側皮膚との比を RISA Extravasation ratio とした。

Extravasation は *Staph. aur.*, *E. coli* により相異したが、肉眼的所見では区別しえなかつた。*Staph. aur.* における Extravasation は7日目、*E. coli* では5日目から正常に戻る。水分増加は *E. coli* で持続する傾向がみられた。

Radioautogram によつて RISA の局在部位をみると、*Staph. aur.* では炎症巣の限局化が強く、3日目から組織修復機転がはじまり、Extravasation は表皮舌部および真皮深層で著明であつた。*E. coli* では3日目まで炎症性の Extravasation が持続し炎症巣の限局化が遅れ、5日目から表皮舌の真皮内侵入、組織修復がはじまつている。

以上の成績から、菌種による炎症反応、修復過程が異なり、Plasma albumin の滲出部位の相異なること、また、肉眼的指標を炎症経過の指標とするには、浮腫以外、充分注意する必要があると考えられる。RISA Extravasation は炎症反応自体と組織修復によるものが含まれているが、炎症の定量、観察に有用な指標である。

E-22 Endotoxin の研究 (第4報)

Chemical mediator の動態

石山俊次・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
坂田育弘

日本大学医学部石山外科

剖検により Disseminated intravascular coagulation (DIC) を認めた典型的 Endotoxin shock を経験して以来、その複雑な病態を解明するため、すでに実験成績の一部を本学会に報告して来たが、今回は Endotoxin shock 時の Chemical Mediator への影響を検討するため Endotoxin 投与の血清中 Histamine を経時的に測定し前回報告した serotonin の定量成績と比較した。

実験動物としては 200 g 前後の SD 系 Rat を3匹1

群とし、shock の発現には Difco 製 *E. coli* Endotoxin を生食塩水に溶解、尾静脈から 5 mg/kg 投与し、経時的に ether 麻酔大口開腹し 5 ml の血液を採血した。Histamine 抽出には SCHORE の変法にしたがい *n*-Butanol と 0.1 N 塩酸抽出を行ない、さらに Histamine を分離精製する目的で、尾崎、種田等の方法による Cellex-P Column Chromatography を用いた。蛍光定量には alkali 性条件下で O-Phthaldehyde と 5 分間反応させ、強酸性下で 360 m μ の波長で励起させ 450 m μ の蛍光を日立 203 蛍光光度計を用いて測定した。回収率は 80 \pm 5% であった。

Endotoxin を 5 mg/kg 静脈内投与した場合の Rat 血清中の Histamine 濃度は正常群に比較して、投与後 10 分では約 3 倍の値を示し、以後 1 時間、2 時間値は減少傾向を示した。しかし 3 時間値では重症例 2 例については正常例の 4 倍の高濃度であり、1 例は正常とほぼ同等の値を示した。前回報告した Serotonin 定量成績と比較すると、全血中の Serotonin は Endotoxin 投与後減少傾向のみを示し、正常例を上まわることはなかった。しかし両成績とも投与後時間経過にしたがい、定量値のパラッキが見られた。今後さらに血中、臓器中 Histamine の比較検討を必要とするであろう。

E-23 CEZ と Fosfomycin の作用の差 についての cine-microphotography による観察

生方公子・紺野昌俊・藤井良知
帝京大・医・小児科

Cephalosporin 系薬剤の中でもそれぞれの薬剤によつてその殺菌作用にはかなりの差があり、グラム陰性桿菌では薬剤が途中で除去された場合には、比較的容易に再び増殖して来ることを *in vivo*, *in vitro* において確かめて来ている。今回は大腸菌、*Klebsiella* に Cefazolin を作用させた際の形態変化について位相差顕微鏡を用いて観察した。大腸菌に対する CEZ の作用では菌は多少 Filament 化すると同時に cross wall 形成部が膨潤して来て、その部分から次々と lysis を起こす。それに対して、*Klebsiella* では最初の spheroplast 形成は *E. coli* と同様なのであるが、薬剤作用後時間が経過してもほとんど lysis は起こさず、大きな空胞を作つて、そのまま死滅つて行くと考えられた。

対照として用いた細胞壁合成阻害剤のひとつであると言われている Fosfomycin では、大腸菌に作用させて見ると、菌はほとんど伸長することなく体積が多少増すだけで急速に膨潤して次々に lysis へと進む。これらの

状態の菌を電子顕微鏡下で観察すると、細胞質にはほとんど変化はなく、cell wall のハク離が著明に見られるのみで、細胞壁合成阻害剤としてもその作用機作は Cefazolin 等とは異なることが推測された。

そのような作用機作の差は、ブ菌でも見られ、Cefazolin で処理した際には cell wall の肥厚等が見られるが、Fosfomycin 処理ではむしろ cell wall はうすくなるのが特徴であった。

なお MIC が同じ程度にもかかわらず、Cefazolin の際に見られた大腸菌と *Klebsiella* の形態変化の差が何に起因するのかは現在のところ不明であるが、cephalosporin 系薬剤の *Klebsiella* 感染症に対する効果の不安定さと関係があるとも考えられ、なお検索をして行きたいと思う。

F-24 最近の病的材料から分離したブドウ球菌の薬剤感受性について

青木義雄・高橋和枝・国見忠義
国立小児病検査科
堀 誠
同 感 染 科

昨年从今年にかけて、主として、外科的疾患群、感染免疫疾患群等から分離した Coagulase 陽性の黄色ブドウ球菌 100 株を用い、現在汎用されている Sulfa 剤、Penicillin 系、Cephalosporin 系、Chloramphenicol 系、Tetracycline 系、Glyco 多糖体、Macrolide 系等 17 種につき、薬剤の耐性パターンと、Phage 型の分布等を、過去の成績と比較、検討を加え、その結果をまとめてみた。

実験方法：平板希釈法により、諸条件は、化学療法学会の標準法によつて、MIC の分布を求め、耐性の限界は国病耐性ブ菌研究会の基準にしたがつた。

実験成績：Sulfa 剤を除いて、高度耐性株の出現率は前回に比較して減少傾向が見られる。

交叉耐性については、前回と比較して、3 剤以下の交叉耐性株の出現は同率か、やや増加しているが、4 剤以上では減少傾向がみられる。

Phage 型別について：標準 Phage 24 種は、慈恵医大細菌学教室から分与をうけ、WILLIAMS の型別法によつて、型別を行ない、その結果は、型別可能率 35% で、I 群、IV 群に該当するものを認めず、II 群 7、III 群 4、雑群 19、混合群 5% であり、前回に比較して型別可能株のやや減少がみられる。

また、Sample 別に見た、高度耐性株の出現率は、外科的疾患群 18.1%、感染免疫疾患群 11.1% であった。

F-25 Methicillin 耐性 *Staphylococci* の 2,3 の性状と抗生物質感受性

上村利明・深田志計実・松原忠雄
村川武雄・西田 実

藤沢薬品中央研究所

不活化酵素によらない耐性ブドウ球菌として、Methicillin 耐性株は今日まで KNOX を初めとして多数の報告があるが、Methicillin 耐性菌の性状として一貫したものはない。

我々は患者分離の Coagulase (+) *Staphylo.* 90 株について Methicillin 感受性を測り、比較的 MIC 値の大きい株について、Methicillin 加寒天培地上に菌を塗抹して Mutant の分離を行なった。そこでえた 3 つの Mutant について 2,3 の性状と各種抗生物質感受性を報告する。

耐性 Mutant は Methicillin に 400~800 mcg/ml, MCI-PC で 800 mcg/ml の MIC を示し耐性であったが、PC-G, AB-PC, CEZ, CER, TC, CP, KM では 3.1~100 mcg/ml となり若干の感受性を示した。また、Population の結果、50 mcg/ml 以上で発育できる細胞は全体の 1~4% であり、他の大部分の細胞は 12.5 mcg/ml 以下の感受性であった。Mutant の MIC (Methicillin) は培地 pH の変化で違いがあり、pH 7.4 で 400~800 mcg/ml, pH 5.2 では 0.2 mcg/ml となった。また薬剤加寒天培地中で出現するコロニーは、培養温度を 30°C にすること、あるいは NaCl を 5%, Sucrose を 20% に添加することによって多くなる傾向にある。Mutant 株の発育は *S. aureus* 209 P と比較して良くない。Methicillin 耐性の機構は分解酵素によるものではないという報告が多いが、ERIKSEN は Methicillin を分解する *S. aureus* を報告している。我々がえた Mutant は多くの報告と同じで、分解を認められなかった。マウスに対する毒性は 3 株とも親株より弱かった。以上の我々の成績で欧米の報告と一致する点は、(1) isoxazol-PC に耐性で AB-PC に中等度耐性である。(2) 食塩耐性の現象、(3) 30°C 培養のほうが耐性 Mutant をえられる。(4) 毒性が弱い。(5) Methicillin を分解しない。等の現象であった。Methicillin 耐性の機構は Membrane の透過性の変化といわれているが、今後の検討を待たねばならない。

F-26 臨床材料から分離された緑膿菌の血清型と抗生剤感受性について

藤田晃三・児玉 進・村山隆志
古山正之・吉岡 一

北大小児科

先の本学会で私達は、1967 年北大病院で臨床材料から分離された緑膿菌についてその血清型と抗生剤感受性について報告した。今回我々は 1968 年から 1971 年にかけて分離された緑膿菌 241 株について同様の検討を行なったので報告する。

使用薬剤は CB-PC, SB-PC, CL, GM, KM, PLB, SM, CP の 8 種である。

結 果

1. 分離材料別では膿、喀痰、尿由来株が多く 86.7% であった。
2. 血清型別では T 8 が 30.7%, T 5 が 25.3% であった。
3. 1967 年度と比較して、各抗生剤感受性に有意の差は認められなかった。
4. T 8 株は T 5 株より感受性が高い傾向があった。
5. SB-PC は CB-PC と同様のパターンであるが高高度耐性株が多い傾向があった。

F-27 グラム陰性桿菌の感受性分布 (第 2 報)

中川圭一・渡辺健太郎・可部順三郎

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検 査 科

我々は 1971 年 12 月から 1972 年 9 月までに本院内科から提出された検査材料から分離した *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* の各種薬剤感受性について第 18 回学会に報告した前年度の分離株と比較し、さらに本年度の感受性分布について臨床検査材料別に検討したので報告する。分離菌株数は *E. coli* 101 株, *Klebsiella* 102 株, *Pseudomonas* 90 株の 293 株で尿が 160 株ともつとも多く、ついで喀痰の 99 株である。MIC の測定は化学療法学会標準法案により typing apparatus を利用した。*E. coli* 101 株と前年度 63 株の感受性を比較すると両者の間には大差はなかったが AB-PC, CB-PC では前年度に比し、12.5~50 mcg/ml の MIC の高い株が多く、CP-CER では 3.12 mcg/ml, CL では 0.2 および 0.78 mcg/ml の MIC の低い株の増加傾向がみられた。

Klebsiella では前年度 36 株との比較で CP, TC-CL, CER, CEZ で 0.78~3.13 mcg/ml の MIC の低い株の増加傾向がみられた。*Pseudomonas* では前年度 38 株との対比で CB-PC では 100 mcg/ml 以上の MIC の高い株が, GM では逆に 1.56 mcg/ml と MIC の低い株の増加傾向が認められた。3 種の菌の MIC 100 mcg/ml 以上の耐性パターンをみると, 薬剤別では *E. coli* については TC 50%, CP 37%, AB-PC 10% の順で *Klebsiella* では, AB-PC 17%, CP 15%, KM 10% の順であつた。CEZ を除く 2 剤以上の組合せでは *E. coli*, *Klebsiella* 共に CP, TC の 2 種耐性が多く, それぞれ 25 株と 4 株認められた。3 剤以上のものも両者ともに 10 株ずつ程度認められ CP, TC, AB-PC の組合せが多かつた。CER の MIC 100 mcg/ml 以上の株は 4 剤以上の組合せに多くみられた。本年度の分離菌を検査材料別にその感受性分布をみれば, *E. coli* において, AB-PC では MIC 100 mcg/ml 以上の株は喀痰に多く, これは CB-PC, CP, TC でも同様であつたが, KM, CER では尿に多く認められた。*Klebsiella* ではいずれの薬剤でも尿から分離された株に MIC 100 mcg/ml 以上のものが多かつた。*Pseudomonas* では CB-PC に MIC 100 mcg/ml 以上をしめす株が尿に多く認められた。

F-28 ブドウ糖非発酵 Gram 陰性桿菌の薬剤感受性

五島瑳智子・小川正俊・滝田聖親
堂ヶ崎 勲・桑原章吾
東邦大学医学部微生物学教室

緑膿菌感染症の増加にともない緑膿菌に類似のブドウ糖非発酵 Gram 陰性桿菌の検出例が増えつつある現在, わが国でも *P. maltophilia*, *P. cepacia* などの *Pseudomonas* をはじめ *Flavo. meningosepticum* など新生児の髄膜炎を起す菌の分離報告がみられる。これらの菌はまだ臨臨床分離例が少ないので株数は充分ではないが約 50 菌種について薬剤感受性を調べたのでその主なものについて報告する。

薬剤は GM, KM, SM, CP, TC, PL-B, CL, EM, LM, AB-PC, CB-PC, SB-PC, CEX, CEZ, RFP, NA を使用した。

〔成績〕 各菌種における感受性薬剤の主なものは次のとおりである。*P. pseudomallei* は TC, RFP, *P. cepacia* は NA, RFP, *P. pseudoalcaligenes* は GM, TC, AB-PC, SB-PC, *P. alcaligenes* は GM, KM, SM, TC, RFP, *P. putida* は 7 株中 GM 5 株, KM 4 株, TC 4 株感受性 *P. fluorescens* は 14 株中 GM 11 株, KM 9 株, TC には 7 株感受性, *P. stutzeri* は GM, KM, SM, CP, TC, RFP, *P.*

maltophilia は TC, RFP, *P. putrefaciens* は GM, CP, 他の *Pseudomonas* 属 19 菌種 19 株については GM 0.19~6.25 mcg/ml のもの 74 株, KM 0.19~6.25 mcg/ml のはんいで感受性のもの 47 株, *Ach. xylooxidans* 38 株は薬剤感受性が一般に低くとくに有効なものが少ない。*Alcaligenes facalis* は GM, NA, *Flavo. meningosepticum* は 3 株中 2 株が TC, RFP, NA 感受性であつた。*Comamonas* は保存株 1 株のみでこれは薬剤に対して一般に感受性が良かった。ブドウ糖非発酵 Gram 陰性桿菌は一般に薬剤感受性が低い, そのうち GM が有効な菌種が多く, ついで NA などに感受性のものが認められた。臨床材料からの分離頻度の多いと考えられる *P. maltophilia*, *P. cepacia* は感受性が低く, 新生児の髄膜炎の原因菌となる *Flavo. meningosepticum* にも有効な薬剤が少ないことが注目された。

F-29 ブ菌並びに大腸菌の薬剤耐性研究 (第 10 報)

菌の多剤耐性の獲得とそれらの菌の最低発育阻止濃度に及ぼす影響について

御旅屋寛一・町原 英・岡本三郎
塩野義製薬

私共は 1968 年 8 月から 1969 年 12 月までに臨床から分離されたブ菌および大腸菌について, 菌が 1 剤, 2 剤, 3 剤と多剤耐性の獲得が進むことによつて, それらの菌群の MIC の如何に変化するかを統計的解析によつて検討した。今回は大腸菌についてその結果を報告する。

1. 分離材料 尿
2. 菌株数 1,183 株
3. 抗生剤 CP, SM, KM, TC, AB-PC, CET, CER
4. MIC による耐性区分

いずれの抗生剤も $\geq 25 \mu\text{g/ml}$

〔結果〕 上記いずれの抗生剤についても, 多剤耐性が進むに従つて, 菌の MIC は次第に上昇することを確認した。しかし, 詳細に見ると, CP 型すなわち多剤化とともに高濃度 MIC だけとなる型で, これに属する薬剤は CP, TC, AB-PC である。次いで SM 型は MIC 分布が次第に高濃度 MIC 側に移動する型で SM, CET, CER がこの型に属する。次いで KM 型, これは CP 型, SM 型の中間に位置するもので, 多剤耐性化の各種の段階において, 常に感受性菌株と低感受性菌株とが併存する型であり, この型は KM だけであつた。

なお, ブ菌においても, 抗生剤の種類が異なる全く同様の型に群別できた。

F-30 各種病巣由来菌におけるニトロフラン剤の耐性値分布

高嶋哲夫・田中徳満・三橋 進
群馬大学医学部微生物

多くの病巣由来菌を用いて各ニトロフラン剤の耐性値分布を比較検討した。*In vitro* でニトロフラン耐性菌の継代培養による耐性値の安定性を調べた。ニトロフラン剤は Panfuran-S (FT), Panfuran acetate (FT-AC), Furazolidone (FZ), Furadantin (FD), Panazon (PZ) を使用し、試験菌は人病巣由来の *Shigella* (1969 年分離), *E. coli* (1971 年), *Ps. aeruginosa* (1966~1968 年), *Proteus* (1967~1970 年), *Salmonella* (1971 年), *St. aureus* (1970 年), 各々 100 株を用いた。耐性値測定は希釈寒天平板法 (HIA) を用い、判定は対照平板に比し同程度の発育を示した最高濃度 (MAC) で表わした。ニトロフラン剤の中で FT が各種病巣由来菌全部に最も低濃度の位置に耐性値分布のピークを示した。すなわち、*Shigella* では 0.05 mcg/ml (54%), *E. coli* では 0.05 mcg/ml (38%), *Ps. aeruginosa* では 25 mcg/ml (53%) にピークが見られた。*Proteus* では 0.8 mcg/ml (18%), 3.12 mcg/ml (28%), 12.5 mcg/ml (28%) の 3 つにピークが見られた。*Salmonella* では 0.1 mcg/ml (33%) と 0.4 mcg/ml (25%) の 2 つ, *St. aureus* では 0.05 mcg/ml (67%) にピークが見られた。*Proteus* において FT 0.8 mcg/ml のピークは *P. morgani* (66%) に、3.12 mcg/ml のピークは *P. rettgeri* (44%) と *P. inconstans* (58%) に、12.5 mcg/ml のピークは *P. mirabilis* (58%) に各々相当した。*Salmonella* において E 群が FT 0.1 mcg/ml に 78% のピークを示した。*Shigella* において *sonnei*, *flexneri* ともに 5 種のニトロフラン剤に対する分布のピークの位置は同じであつたが、前者のほうがシャープなピークを示した。各種病巣由来菌のニトロフラン剤に対する耐性菌は FT に関しては認められなかつた。*Ps. aeruginosa* と *Proteus* は他の菌種に比較して高濃度の位置に分布のピークを示したことはそれら 2 菌種ともニトロフラン剤に自然耐性であると考えられる。各菌種とも、5 種のニトロフラン剤間において交叉耐性が認められたが、TC, CM, SM, SA, KM, AB-PC 等とニトロフラン剤間では交叉耐性は認められなかつた。*In vitro* で one-step (plate 法) による FT 耐性は *Shigella* で最高 3.12 mcg/ml, *E. coli* で最高 25 mcg/ml まで上昇したが、それらを FT free ブイヨンで継代培養するといずれも 5 日目で元株と同じ耐性値に低下した。*Shigella* で FT 0.05 mcg/ml にピークを示した

菌は 1.6 mcg/ml まで耐性値が上昇したが、継代培養 5 日目で 0.4 mcg/ml に耐性値が低下した。同様に *E. coli* で FT 0.05 mcg/ml にピークを示した菌も 1.6 mcg/ml まで上昇したが、5 日目にやはり 0.4 mcg/ml に低下した。

F-31 尿路感染症の分離菌およびその薬剤感受性分布について

齊 藤 功
東京共済病院泌尿器科
西 村 洋 司
三井記念病院泌尿器科
田 原 達 雄・宮 村 隆 三
都立豊島病院泌尿器科
河 田 幸 道
埼玉中央病院泌尿器科
足 立 卓 三
青梅市立病院泌尿器科

尿路感染症の起炎菌の決定には、色々の問題を含んでいる。従来報告では、その対象、採尿法、細菌の分類法、起炎菌の決定、Disc 感受性のとり方等で一定せず、その成績もまちまちである。

我々は上記 5 病院でその統一基準を定め、今回は急性症 (腎盂腎炎, 膀胱炎) の 2 疾患につきその起炎菌の種類、頻度、薬剤感受性分布につきパンチカードを用い集計検討し、下記のような結果を得た。

対象: 昭和 46 年度各外来を受診した症例中、明らかに急性腎盂腎炎, 膀胱炎を有する 1,014 例から細菌陽性の 924 例から分離した 979 株につき検討した。

① 979 株中グラム陰性桿菌は 850 株 (86.8%) で菌別では大腸菌が 747 株 (76.3%) と最も多く、次いで *Staph. epiderm.* 56 株 (5.7%), *Proteus* SPP 48 株 (4.9%) で、他は 2% 以下であつた。

② 薬剤感受性については、大腸菌で TC, CP 耐性菌それぞれ、33.3%, 31.2% と多く KM, CL, CB-PC, NA, NF に良い感受性を示した。

Klebsiella は大腸菌に比し一般的に感受性は劣り、とくに AB-PC 高度感受性はみられず、TC, CP の耐性菌はそれぞれ 36.4%, 54.5% であつた。

Proteus SPP は大腸菌, *Klebsiella* と異なり、CL に 91.3% と高い耐性率を示し、逆に TC, CP の耐性菌はそれぞれ 22.5%, 13.9% と低くなつている。

③ グラム陽性球菌は LCM, SM にそれぞれ 15.4%, 12.9% の耐性率で MPI-PC, AB-PC, CP に耐性菌は低い。

④ TC, CP 2 剤耐性については大腸菌で 24.3%, 他のグラム陰性桿菌群で 11.8% にみられている。

⑤ 1,014 例中, 90 例に細菌陰性をみているがこの内の 46% に初診時何らかの抗菌剤の使用をみている。

なお今後これらの検討をつづけるとともに慢性症のそれと比較する予定である。

G-32 泌尿器科手術後の尿路感染症の遠隔予後について

松岡俊介・高井修道・塩崎 洋

横浜市立大学泌尿器科

最近 5 年間に当科で行なわれた主な泌尿器科手術 349 例について術前, 術後早期ならびに遠隔期における尿路感染状況を検討してみた。上部尿路手術(腎結石, 尿管結石手術, 腎盂形成術), 下部尿路手術(前立線摘除術, 尿道形成術)に分けてみると, 上部尿路手術では腎結石などは術前にさうとう高率(80% 近く)に感染がみられ, これが術後早期では一時的にさらに高率(ほとんど 100%)に感染がみられるが, 長期化療により遠隔期では著明に減少(20%)してくる。下部尿路手術では前立線摘除術の場合に術前感染のみられるものは約 50% にみられ, いずれも導尿によるものと考えられる。術後早期には全例で感染がみられるが, 遠隔予後においては長期化療の結果 15% 程度と著明に減少している。上部尿路, 下部尿路の手術においてスプリントカテーテル, 留置カテーテル等が感染の原因となり慢性腎盂腎炎, 前立腺炎, 死腔炎が発生し難治の尿路感染症が発生するものと考えられる。

G-33 化学療法と分腎機能

高 錫健・堀内満水雄・高井修道

横浜市立大学泌尿器科

腎機能に左右差のある尿路感染症での化学療法の有効性を探るため, Carbenicillin 2g, 6g 投与時の排泄動態と分腎機能との関係について検討した。

両側尿管皮膚瘻を置いた 7 症例につき PSP テスト, FISHBERG 濃縮試験, クレアチンクリアランス, 24 時間内因性クレアチンクリアランスを調べた(分腎的に)。その症例に 2g, 6g の Carbenicillin を静注し, 血中濃度, 分腎尿中濃度を経時的に *Pseudomonas aeruginosa* を使用した, Disk 法にて測定した。

最低の機能を有した分腎はクレアチンクリアランスで 4.3 ml/min. でありその例の健側腎は 49.6 ml/min. であつた。その最低機能の腎においてさえ, 静注後 6 時間目で 2g 180 mcg/ml, 6g 1,430 mcg/ml と 6g 投

与で 2g に比し, はるかに高い尿中濃度を示す。

$$\frac{\text{分腎機能}}{\text{全腎機能}} \times 100 \text{ と } \frac{\text{分腎回収量}}{\text{全腎回収量}} \times 100 \text{ とを両軸にと}$$

り, グラフで見れば, 14 腎の値は両軸を 1:1 にとつた斜線に一致し両者の相関関係にアンバランスのないことを示す。

$$\text{同時に } \frac{\text{患側腎機能}}{\text{健側腎機能}} / \frac{\text{患側回収量}}{\text{健側回収量}} \text{ を見れば } 2g, 6g$$

ともに 1.0 近くの値を示す。これは腎機能比にくらべて健側腎からより多く排泄されることがないということを示している。

結論として, 腎機能に左右差のある場合でも, 患側腎においてさえ Carbenicillin を 2g から 6g へと量を増して投与すれば, 充分殺菌の尿中濃度を 6 時間目まで維持できるといえる。

また Carbenicillin は腎機能比に相関して尿中に排泄されるように思われる。

G-34 急性腎不全を伴つた感染症例

薄田芳丸・関根 理

信楽園病院

症例 1 33 才, 男性。右上葉肺炎により血圧低下を来した。昇圧剤, Dextran 等の投与をうけたが改善せず, 無尿, 意識混濁に陥つたので当院へ転院, CET 2g, 昇圧剤, 副腎皮質ホルモン等の投与を行なつたが改善せず死亡した。透析療法は行なわなかつた。本例の化学療法は不充分であつたと考えられる。剖検では近位尿細管の高度水腫様変性がみられた。これは Dextran のためと考えられる。

症例 2 31 才, 女性。膿尿, 発熱, 尿量減少, 意識混濁, 心拡大, 肺浮腫。直ちに腹膜灌流, CB-PC 5g, LIM 1.2g の投与を行ない急速に症状の改善をみ, 尿量もかなり多くなつたので CB-PC 10g, LIM 2.4g 連日投与とした。経過良好で後日行なつた腎生検では腎盂腎炎の疑い。

症例 3 58 才, 男性。発熱, 乏尿, 膿血尿, 肺浮腫, 意識障害。直ちに腹膜灌流と CB-PC 5g 連日投与を行なつた。腎機能の改善が急速にはみられなかつたので過量になると考え, 2g 連日に減量した。腎生検では, 主として Tubulus の変性とこれに対する組織球の間質反応, Tubulus の再生所見を見た。

急性腎不全を伴なう感染症の化学療法も, 他の感染症に対する場合と同じく, その起因菌に対し有効な薬剤を過不足なく投与すべきことは言うまでもないが, 治療開始時には起因菌不明のことが多く, また多くは重症感染であり大量充分量の薬剤を必要とする。

いつばう使用する薬剤が主として腎から排泄される場合投与量を減じないと異常蓄積をおこし重大な副作用を惹起することがある。また急性腎不全は腎機能が刻々改善していくことが多いので、使用薬剤の各種腎機能障害時の Pharmacokinetics, Pharmacodynamics を知り適切に使用しなければならない。尿毒症状態に対しては積極的に透析療法を併用することが予後を良好にする。

H-35 約 10 年間における血中菌陽性例の解析

松本 慶蔵・西岡 きよ
木村 久雄・滝島 任
東北大学第一内科

1962 年から 1972 年 8 月までの東北大学第一内科血液培養陽性例を細菌学的立場から分析した。培養方法からこの期間をみると 3 期に分けられ、1, 2 期は好気培養を主とした期間、3 期は嫌気培養をとり入れ多角的に菌追求を行なっている期間となる。1 期(1962~65 年)ではグラム陽性菌が主体で (66%), とくに緑連菌が多くみられるが、2 期(1966~67 年)では陽性菌は 50% となり、ブ菌が増加し、さらに 3 期に入ると陽性菌は 22% と減少し、代つてグラム陰性桿菌の検出が増加し (60%), さらに嫌気性菌 (15%), 真菌と菌種の多様化傾向が目立つてくる。また *H. aphrophilus* のように、これまでほとんど知られていない菌の検出がみられた。

代表的症例として SBE 4 例をとり上げたが、うち 3 例は、1, 2 期のもので、PC 大量点滴により治癒をみた症例、PC 使用により緑連菌から耐性ブ菌へと菌交代の出現した例、L 型化の問題と、示唆するところ大きい症例と思われる。

また、*H. aphrophilus* による心内膜炎 1 例を紹介し、併せて本菌の生物学的性状、培養上の特徴につき報告して今後の参考に供した。本菌は X 因子要求性であるが CO₂ 要求が高く初代分離では、普通培養で全く生育しない点、*Haemophilus* 属の中で特異な存在である。

本菌のように、これまであまり問題にされていない菌、あるいは非病原とされていた菌による感染の増加は世界的な傾向であり、とくに検査部門で注意を要する点である。

H-36 近年の敗血症の原因菌検出に関する検討

富岡 一・内田 博
慶大中検
長谷川弥人・小川 哲平
藤山 順豊・増田 剛太
慶大 内科

〔目的〕 近年グラム陰性桿菌 (以下、GNR) 敗血症に注目がよせられているので、原因菌分離と感受性判定に関し検討を加えた。〔対象および方法〕 昭和 33~46 年までの慶大病院におけるクエン酸ソーダならびに 2 重乳酸採血での平板、増菌培養陽性成績を示した 264 例の敗血症例を対象に検討した。〔結果〕 ① 264 例中の原因菌は、GNR 91 例、グラム陽性菌 152 例、混合感染 21 例、その他 5 例である。② 敗血症病型による原因菌の検出頻度：急性型では、*St. aureus* 35%, GNR 41.3%, SBE では α -*Strept.* 70%, *Enterococcus* 8% であつた。③ 内科領域における GNR 敗血症の基礎疾患の過半数は重症血液疾患である。④ GNR 敗血症例では、菌検出から 3 日以内の死亡率は 21.7%, 7 日以内のそれは 31.0% であつた。⑤ 原因菌の年度別推移：*St. aureus* では昭和 33~34 年 40%, 45~46 年 2.3%。 α -*Strept.* 各々 20%, 9.3%。*Enterococcus* 0%, 7.0%。GNR (*Pseudo.* を除く) 10%, 30.2%。*Pseudo.* 10%, 7.0%。混合感染 0%, 7.0% である。⑥ 菌種別にみた分離状況：*St. aureus* では、総検体中増菌培養のみによるもの 36 件、*St. epid.* では 33 件中 12 件、*Enterococcus* 22 件中 2 件、 α -*Strept.* 215 件中 15 件、GNR (*Pseudo.* を除く) 86 件中 35 件、*Pseudo.* 27 件中 8 件である。⑦ GNR 敗血症での静動脈血培養の分離成績は頻度、菌数からみて、動静脈間に検出上の差異はなかつた。⑧ Disc 法による感受性を昭和 33~39 年、40~45 年の 2 期で比較を行なつてみると、*St. aureus* では PC 抵抗性菌が増加し、 α -*Strept.* では耐性菌の出現をみなかつた。しかし Disc 法による判定相違事例が、動静脈同時採血提出群では、210 件中 33 件、静脈血連日提出群では 87 件中 26 件にみとめられ、こういう事例は SM, KM, TC, EM に多かつた。〔結語〕 GNR 敗血症の増加傾向を認め、短期日内の高率の死亡率をみた。診断上は、動静脈血培養間に検出上の差異はなかつた。増菌培養の意義が強調された。

H-37 特異な緑連菌を証明した亜急性細菌性心内膜炎の1例

長谷川弥人・外山圭助・小川哲平
山田幸寛・増田剛太・立川壮一
慶大内科
富岡一・内田博
慶大中検

SBE は現在もなお緑連菌が原因菌の70%を占めているが、このたび生物学的性状から、従来ウシノ乳房炎惹起菌として認められている *Streptococcus dysgalactiae* による症例を経験した。

症例 31才，♀，主婦。家業は材木業。主訴は発熱。現病歴：S 46.5.24. 抜歯。S 46.6.1. 悪寒戦慄を伴う38°Cの発熱あり。6.20頃，左第Ⅳ趾に疼痛が出現。某病院を受診したが診断が確定せず，その後も微熱が続くため，46.7.22. 慶大内科入院。既往歴：24才，僧帽弁孔狭窄症。入院時所見：意識清明。体温37.6°C，貧血(+)，心濁音界は正常であるがFab領野に収縮期性雑音(Ⅱ度)および拡張期性雑音を聴取。腹部は肝1/2横指，脾1横指を触知。左第Ⅳ手指にOsler痛斑(+)。Roth斑(+)。この他，とくに異常所見はみられなかった。入院時検査成績：赤沈20mm/1h，40mm/2h，Hb7.8g%，Throub 20.5×10^4 ，WBC 5,800，白血球百分率N 81%，Ec 0%，Lymph 16%，Mon 3%，S-Fe 23，TIBC 216，S-Cu 284，TP 7.0，A/G 1.1， γ -glob 21.4%，尿蛋白(±)，尿沈渣RBC 90~100/IF，WBC 5~10/IF。円柱(-)，入院後経過：入院後血液培養検査で動脈血182/ml，静脈血170/mlの緑連菌を検出しSBEと診断した。入院第2日からPC-G 50万単位3時間毎，1日400万単位筋注を行ない下熱をみた。しかし治療2週目から37.2°C前後の微熱が出没，臨床的に脾腫縮小の遷延，赤沈，S-Fe，Cu等の改善のみられないことによりPC-G 1日量850万単位に増量した。その後順調な経過を得，入院55日目に軽快退院となつた。患者血液から分離された緑連菌はBERGEY，COWAN，STEEL等に準じ同定を行ない *Streptococcus dysgalactiae* と結論された。本菌のMICはPC-G 0.05 μ /ml，AB-PC 0.05 mcg/ml，CER 0.025 mcg/ml，SM 25 mcg/ml，KM 100 mcg/mlであり，一般の緑連菌とその感受性パターンが酷似していた。臨床経過も一般緑連菌の場合との間に特別な差異を認めなかった。

H-38 原因不明の発熱症例について

関根理・薄田芳丸
信楽園病院

最近経験した，原因不明の発熱症例11例について，診断と治療の面からの検討を試みた。

検査所見や治療に対する反応態度からみて感染症と判断されたものが多いが，病巣部位を明らかにし得なかつたものがほとんどであつた。また少数ながら膠原病類縁のもの，腫瘍と感染の合併を疑わせるものもあつた。

発熱症例に接した場合，赤沈，CRP，白血球などの通常の検査の他に各種のX線学的検査，十二指腸液，髄液の採取，培養，LE細胞，抗核抗体，免疫グロブリンなどの検査を行なうのが普通であるし，血液，尿，喀痰などの培養もなるべく頻回に行なうべきとされている。

しかし実際には，患者の状態によつて速やかに治療を開始せねばならぬことも多く，これらの検査が充分に行なわれないうちに薬剤が使用されて，診断がますます困難となることがしばしば経験される。

このような場合には，治療開始以後にあつても，感染，腫瘍，反応性疾患のそれぞれのサイドからの絶え間ない検索が必要であり，治療も抗生剤やステロイド剤を野放図に使用することなく，診断を混乱させない秩序だつたものであるべきことを，あらためて痛感している。

I-39 急性単純性膀胱炎に対する薬剤効果の検討

2重盲検法によるCEZ，CEX，COMの治療成績

鈴木恵三・木村茂三
平塚市民病院泌尿器科

小川由英・名出頼男・大越正秋
慶応大学医学部泌尿器科

CEZ，CEX，COMの3剤を急性単純性膀胱炎に対し2重盲検法により経口投与し，その臨床効果の比較を統計学的に解析検討し，基礎的事項についても若干の検討を行ない，考察を加え報告した。

1. 薬剤：CEZ(藤沢)，250 mg cap.，CEX(シオノギ)，250 mg cap.，COM(科薬)，100 mg cap.
2. 用法，用量，投与期間：CEZ，CEX.，1日1g，COM 400 mg，1回1 cap. 1日4回，毎食後と就寝前に内服，初診時4日分投薬，次いで第3~4病日に次の4日分を投薬。
3. 効果判定基準：従来から我々が用いている判定基準によつた(大越正秋，他：治療51：2421，1969)。
4. 臨床成績：症例数は合計104，内訳はCEZ，35，

CEX, 35, COM, 34 であつた。このうち脱落症例が、それぞれ 3, 2, 1 であつた。臨床成績(4日後判定)は、CEZ, 有効(やや有効を含む) 27, 無効 4, CEX, 有効 25, 無効 5, COM, 有効 12, 無効 20 であつた。有効率は CEZ, 87.4%, CEX, 83.3%, COM, 37.5% であつた。再発は CEZ, 16 例中 4, CEX, 12 例中 4, COM, 7 例中 1 であつた。

5. 吸収と排泄: 5人の Volunteer について 3 剤の血中、尿中濃度の測定を Disc 法で試みたが、COM では、多くの検定菌を用いたが、標準濃度 100 mcg/ml で阻止円が得られず、検体の測定を行なっていない。CEZ と CEX は、検定菌に *B. subtilis* ATCC 6633 を用い Disc 法で測定した。CEZ は 250 mg 内服で血中濃度は最高 0.88 mcg/ml であり、CEX は 9.6 mcg/ml であつた。尿中濃度は CEZ で最高 12.56 mcg/ml, CEX で 2,176 mcg/ml とかなりの差が認められた。

結論と考察: MANN-WHITNEYU 検定でその Z 値を比較すると、CEZ と CEX では効果に差がなく、CEZ と COM, CEX と COM でいずれも前者において効果が優るといふ有意差を認めた ($P < 0.01$)。この結果の解釈には、従来一般的に説明の具とされている抗菌力、吸収と排泄等の面から納得できない点があると考え。今後こうした点については、多くの基礎的実験を基に検討すべきであると考えている。

I-40 経尿道操作前後の尿中細菌数について

三橋 慎一・遠藤 博志
魏 武彦・水野 春江
千葉大学医学部泌尿器科学教室
小村 章 男
同 附属病院

1971 年以降、本学泌尿器科外来を訪れた症例中、最近の時点で尿路感染症および経尿道操作の前歴のないものを選び、膀胱鏡時の金属カテーテル尿、および 3~4 日後、7 日後の中間尿の培養を行なつた。かつ、予防法として Paromomycin 350 mg 1 回筋注群、Hexamine mandelate 3g+Vit. C 1g/日内服 3~4 日群、および無処置群に分つて追究した。233 例について見ると男子 1.9%, 女子 5.6%, 全体として 3.9% の尿路感染が誘発されていた。菌種別では *E. coli* が最多であつた。上述 3 つの予防法間には感染発生の差はなかつた。

次いで膀胱鏡使用水および容器の管理について 2, 3 の実験を行ない、これらの管理は当然のことながら充分に慎重であらねばならぬことを指摘した。

また女子に感染惹起の多い原因として、腔口部細菌に注目し検討したところ、大部分の例は腔口部の菌は無視し得る程度であつたが、一部には相当数の菌を認め、かつこれら有菌例中、尿中細菌(+)群では 4/5 に同一の菌を証明、経尿道操作時に菌を膀胱に押し込む可能性の強いことを指摘した。

I-41 Cephapirin の眼科的応用に関する基礎的研究

三国政吉・大石正夫・今井正雄
中枝武豊・高橋篁子・滝沢 元
新潟大学医学部眼科教室
田中 幹人
新潟鉄道病院眼科

新しい Cephalosporin 系抗生剤、Cephapirin の眼感染症に対する臨床応用のために、2, 3 基礎的検討を行なつた成績を報告する。

1. 眼感染症の主な起炎菌に対する抗菌力は他の Cephalosporin 系抗生剤とほぼ類似の傾向を示し、緑膿菌を除く他の菌に対して優れた抗菌力がみられた。

2. 前眼部化膿症から分離した *Staph. aureus* 40 株の感受性分布は $\leq 0.2 \sim 0.8$ mcg/ml で、他剤耐性株にも 0.8 mcg/ml 以下で発育阻止がみられた。他の Cephalosporin 系抗生剤と比較すると、CER, CET とほぼ同様の分布を示し、CEZ, CEX よりは優れた感受性分布を示した。

3. 白色家兎を用い本剤の眼内移行について検討した。

① 筋注: 50 mg/kg 筋注により前房水内移行は 1 時間後 peak 値 2.52 mcg/ml, 6 時間後 0.046 mcg/ml, 房水血清比は 26% で移行率は比較的良好な移行がみられ、また眼内部の虹彩毛様体、網脈絡膜にも移行がみられた。

② 結膜下注射: 50 mg/0.5 ml 結注による前房水内移行は 30 分後 peak 値 12.39 mcg/ml, 6 時間でも 3.8 mcg/ml の高濃度を示した。前眼部組織、眼内部組織にも高い移行がみられた。

③ 点眼: 5% 液を 5 分毎 5 回点眼後の前房水内移行は 2 時間後 peak 値 0.32 mcg/ml, 6 時間後には測定不能、または前眼部組織には移行がみられたが、眼内部への移行はわずかであつた。

J-42 小児科領域における静注用 Josamycin に関する 2, 3 の検討

中沢 進・佐藤 肇・渡辺 修
藤井尚道・定岡啓三

都立荏原病院小児科
昭和大学医学部小児科

岡 秀

田園調布中央病院小児科

近 岡 秀 次 郎

高津中央病院小児科

新 井 蔵 吉

昭和大学医学部中検細菌部

今回私達は Macrolide 系抗生剤静注用 Josamycin を使用し、小児科領域における 2, 3 の検討を行ない、その成績につき報告した。

1) One shot 法で学童に 200 mg 静注時の血中濃度は注射早期の 3~5 分に Peak があり 7~8 mcg/ml とかなりの上昇を見るが、以下比較的短時間に低下し 60~120 分で測定不可能になることが多かつた。

2) 小児 2 例に 25~30 mg/kg, 2~3 時間で点滴静注した場合の血中濃度は徐々に高値を示し、30 分後 5.9~3.55 mcg/ml, 終了直前が最高で 10.6~14.4 mcg/ml, 点滴終了 1 時間後でも 4.7~4.4 mcg/ml の割合高濃度を示した。

3) 学童 3 人に One shot 200 mg 静注 6 時間目までの尿中排泄率は個人差が認められるが 2.87~19.6% であつた。

4) Josamycin 50 mg/kg 家兎に静注時の臓器内濃度は肺内濃度が著明に高く、血中濃度 5~8 mcg/ml 時肺内濃度は 32~72 mcg/ml の高値を示し、ついで脾、腎、筋肉の順であつた。

5) One shot 200 mg 静注後の摘出扁桃腺、アデノイド中には血中濃度に近く移行した症例もあつた。

6) 小児期の上、下気道感染症を One shot 200 mg 1 日 1~2 回, 1~4 日間使用で急性扁桃炎 20 例中 15 例, 腺窩性扁桃炎 10 例中全例, 急性気管支炎 3 例中 2 例, 気管支肺炎 4 例中全例に著効または有効例を認めた。

7) 肺 *Mycoplasma* 症例においても 200 mg 1 日 2 回または 400 mg 1 日 1 回でほとんどの症例に著効または有効例を認めた。

8) Josamycin 10 日間連続投与の 2 例(1 日 400 mg) の血液所見、肝腎機能検査にはとくに異常を認めなかつた。

以上、Josamycin 200~400 mg 3~5 分で静注または

25~30 mg/kg 点滴静注時局所的ならびに全身的な副作用には遭遇しなかつた。

J-43 Rifampicin の一般感染症に対する臨床的応用

中川圭一・渡辺健太郎・鈴木達夫

東京共済病院内科

リファンピシンは既に抗結核剤として広く使用されているが、我々は *E. coli* および *Klebsiella* を検出した尿路感染症 8 例, 胆道感染症 5 例に本剤を経口投与し、その臨床的効果を検討するとともに若干の基礎的検討を加えた。病巣由来の *E. coli* 67 株について MIC を測定したが、MIC 6.25 mcg と 12.5 mcg の株が最も多く、抗菌力は AB-PC, C-P よりもやや劣っていたが 100 mcg 以上の耐性株は 1 例のみであつた。*Klebsiella* 49 株では MIC は 12.5 mcg と 25 mcg の株が最も多く、抗菌力は AB-PC とほぼ同様に、KM, T-C には遙かに劣っていたが、100 mcg 以上の耐性株は 1 例だけと少なかつた。血中濃度は 150 mg 2 例, 300 mg 3 例の 5 例について測定したが、投与後 2 時間でピークに達しその値は 150 mg 投与 300 mg 投与とも 2 ないし 3 mcg 前後であつた。尿中排泄は腎機能障害のない 4 例で測定し、8 時間後平均 7.73% と低い値を示した。胆汁排泄は 150 mg または 300 mg 投与後 8 例で測定し、ピークは 3 ないし 4 時間で 102 mcg から 125 mcg と極めて高い値を示した。3 例について血中濃度と胆汁中濃度を同時に測定したが、胆汁中濃度は血中濃度に比して遙かに高い値を示した。8 例の尿路感染症に 1 日 1 回 450 mg または 900 mg を 7 日から 14 日投与し、臨床の有効 4 例, 細菌学的有効 2 例であつたが、胆道感染症では 1 日 300 mg または 600 mg を 2 回に分けて投与したが、臨床の有効かつ細菌学的有効が 5 例中 4 例で、無効は 1 例のみであつた。尿路感染症と胆道感染症とをくらべると、*E. coli* による胆道感染症では臨床的にも細菌学的にも極めて良い結果が得られた。投与期間が短かつたためか、胃腸障害、血液所見、肝機能、腎機能の異常は全く認められなかつた。ただ 1 例のみ投与中しびれ感が出現したが、投与以前にも同様症状があり、副作用か否かは明らかではなかつた。本剤は胆汁中排泄が極めて良く、胆道感染症、殊に *E. coli* によるものに対しては有用と思われた。

J-44 小児眼感染症に対する Minomycin Dry Syrup の検討

三国政吉・大石正夫
今井正雄・高橋 篁子
新潟大学眼科
田中 幹人
新潟鉄道病院眼科

Minomycin Dry Syrup の眼科的応用について、基礎的ならびに臨床的検討をして得られた成績を要約すれば、次のようになる。

1) 教室保存の眼感染症の主な起炎菌に対する minocycline の最小発育阻止濃度は、KOCH-WEEKS 菌 0.25 mcg/ml, MORAX-AXENFELD 菌 0.1~0.25 mcg/ml, 肺炎球菌 0.1~1 mcg/ml, ジフテリア菌 0.5 mcg/ml, 淋菌 0.1 mcg/ml, レンサ球菌 0.1~5 mcg/ml, ブドウ球菌 0.2~1 mcg/ml, 緑膿菌 50 mcg/ml であつた。

2) 臨床分離黄色ブドウ球菌 50 株の感受性は、 $\leq 0.19 \sim 1.56$ mcg/ml の好感受性範囲に分布し、分布の山は ≤ 0.19 mcg/ml で、34% がこれを占めた。

3) 家兎に Minomycin Dry Syrup 5 g (minocycline として 100 mg 力価) を経口投与した際の前房内および血中濃度は、長時間持続してみられ、前房内移行は比較的良好であつた。

投与 2 時間後の眼組織濃度は、外眼部、眼内部組織ともかなりの移行濃度がみられた。

4) 急性カタル性結膜炎、偽膜性結膜炎、外麦粒腫、眼瞼膿瘍、急性涙のう炎、角膜浸潤、角膜潰瘍、後発感染ならびに穿孔性外傷の計 22 例に対して、本剤を初回 0.2 g/kg (minocycline として 4 mg 力価/kg)、2 日目から同量を 2 回分服させた。22 例中 19 例に有効であつた。

5) 副作用として、食欲不振、悪心、嘔気などの胃腸障害が少数例にみられた。その他アレルギー症状など重篤なものはみられなかつた。

K-45 手術不適癌に対する抗癌剤の使用について

坂部 孝・山形省吾・船橋 渡
岡本純哉・伊藤正憲・坂本俊雄
矢口 修・塩坂雅司・片倉富芳
渡辺哲弥・永井靖惟・栗林憲生
岩本守高・大沢勝三・高松和郎
長沢徹郎

日大石山外科

昭和 38 年 6 月から約 8 年間、教室における制癌化学療法を行なつた手術不適癌症例は 342 例で胃癌 173 例が最も多く、結腸癌 30 例、直腸癌 26 例、その他となつている。

制癌剤の最も多く行なわれた使用法は、5-Fu 12 mg/kg 5 日間連日後 6 mg/kg 隔間静注、MMC 4 mg 10 日間連日静注、Proresid 400~600 mg 連日静注または内服、Endoxan 100~300 mg 連日静注または内服、Bleomycin mg 週 2 回、3 者併用は 5-Fu 10 mg/kg 週 2 回、MMC 4 mg 週 1 回、Proresid 200 mg 連日静注または内服する方法である。効果判定は癌治療学会臨床効果判定基準案にもとづいて行なつた。判定の対象とした例は、5-Fu 3,000 mg 以上、MMC 30 mg 以上、Endoxan 3,000 mg 以上、Proresid 5,000 mg 以上、使用できたものとした。その結果、5-Fu は 92 例中有効例 33 例 (36%) で、胃癌、結腸癌に有効と認められた。MMC は 54 例中有効例 14 例 (26%) で胃癌に有効であつた。Proresid は 30 例中胃癌の 1 例のみ、Endoxan は細網肉腫の 8 例中 4 例に有効例がみられた。3 者併用例では 27 例中 8 例 (29%) に効果がみられた。全症例をみると 227 例中 64 例 (28%) の有効率を見た。動脈注入法は主として転移性癌原発性肝癌を対象とし 31 例施行、効果判定の対象 19 例で有効と認められたものが 11 例あつた。注入法は、開腹時挿管する法、大腿動脈経由で大動脈内に注入、SELDINGER 法により腹腔動脈内に注入する法を最も多く行なつた。使用薬剤は 5-Fu は持続注入、MMC は One shot で注入した。延命効果をみると動注法ではあまりいい成績は得られなかつた。50% 生存期間から効果判定をみると、5-Fu 約 5 カ月、MMC 約 2 カ月、3 者併用約 9 カ月で、3 者併用療法でいちばん長い値を示している。これから 3 者併用法が最もすぐれていると思われる。また末梢リンパ球数を検討してみると、手術不適癌は手術可能癌に比し、3 カ月以内死亡例は有効例に比し著しく減少していることが見られた。

K-46 丸山ワクチンの使用経験

黒川利雄・古江 尚・小泉博人
原島三郎・古川一介・久保明良
中尾 功・横山 正・鑑江隆夫
大橋泰彦・金 孟和・西 一郎
舟田 彰

癌研内科

今までにわれわれが丸山 Vaccine を投与した末期癌患者は 44 例（胃癌 15, 胃癌再発 8, 肝・胆道癌 3, 膀胱癌 2, 直腸癌 1, 肺癌 4, 子宮癌再発 1, 悪性リンパ腫 2, その他の癌 2 例）で、うち単独投与は 38 例, 他薬剤との併用投与は 6 例 (FT 207 が 1 例, 5-fluorouracil 4 例, Z 4942 が 1 例) である。44 例中, 初回投与は 27 例で, 残りの 17 例では, 他制癌剤の投与が先行している。投与方法は丸山博士の指示に基づき, AB の各アンプルを交互に, できるだけ長期間投与する方法をとつたが, AB 交互に毎日注射したもの 5 例, 1 日おき 34 例, 週 2 回 5 例となつている。投与期間は 30 日以内 13 例, 60 日以内 11 例, 90 日以内 10 例, そして 91 日以上は 10 例で, 平均でも 65 日となつている。

効果: 直腸癌の 1 例で 5-FU 総量 20,000 mg を併用した 1 例に, 肝転移巣の明らかな縮小が認められた。この縮小は 5-FU 計 10,000 mg, 丸山 Vaccine AB 各 10 回終了時に出現し, 1 カ月以上継続した。しかし残りの 43 例では, どのような他覚的改善も認めなかつた。

生存日数: 胃癌例だけについて, 他制癌剤投与例における生存期間との比較検討を行なつた。先ず対照 (切除不能, 化学療法非施行) 95 例では, 内科的治療開始から死亡まで平均 106 日, 化学療法無効 516 例では 116 日, 同有効 113 例では 234 日, また Mitomycin C 無効 84 例では 103 日, 同有効 15 例では 245 日, あわせると 125 日に対し, 丸山 Vaccine 投与の 23 例では 125 日と, 差を認めなかつた。

副作用: 全例なんらの副作用も認めなかつた。白血球数は対照 (切際不能, 化学療法非施行) と全く同じ経過をとり, 軽度ながら漸増する。主として中性好球の増加に基づき, 核の左方推移を伴なう。しかしリンパ球数は漸減した。

K-47 制癌剤の消化器系副作用

FT-207, 5-Fu を中心に

服 部 隆 延

佐々木研究所附属杏雲堂病院内科

古江 尚・古川一介

癌研究会附属病院内科

制癌剤投与に際し, 造血系障害と並んで消化器系障害が問題となる。食思不振, 悪心, 嘔吐, 下痢等により制癌剤の投与を中止せざるを得ない場合がある。

抗腫瘍効果を得るためには, 一定の制癌剤の投与量が必要である。

その意味で副作用が問題となつてくる。

我々はこれまで, 各種の制癌剤の臨床投与を行なつてきたが, そのなかで代謝拮抗剤である 5-Fu の消化器系副作用の頻度がたかく, 56% になんらかの副作用を認めた。そしてこの副作用の多くは, 投与初期にみられた。

そこで, 最近, U.S.S.R で開発された 5-Fu の Furan 誘導体である FT-207 の治験を行なつたので, その消化器系副作用の面から比較検討した。FT-207 の点滴静注 50 例では, 34% に食思不振, 悪心等の消化器系副作用が認められたが, 極めて軽度のものであり, なかでも下痢は 5-Fu の 27% にくらべ, 6% と軽度みられたにすぎなかつた。抗腫瘍効果は, ほぼ 5-Fu と等しく 22% であり, 総投与量 20 g 以上必要とする。また 1 回の投与量は 400 mg/日から 1,200 mg/日に及んでいるが, その差は認められない。

FT-207 の経口投与症例は, 現在まで 30 例を数えるが, わずか 2 例にしか消化器系副作用が認められたにすぎず, 2~3 カ月の長期間にわたり維持療法として, 主として外来患者を中心に治験を試みている。

以上, FT-207 は点滴静注, 経口投与ともに消化器系に及ぼす副作用は少なく, 5-Fu にくらべかなり大量に投与することができる。

臨床上制癌剤を長期にわたり投与するためには, できるだけ副作用を軽減させなければならない。

いずれにしても, 制癌剤の効果発現には, 腫瘍, 薬剤, 宿主の相関のもとにとらえることが必要であり, 制癌剤の副作用の問題もその観点で考えなければならない。

K-48 癌化学療法における線溶酵素剤 Urokinase 併用の臨床成績

斎藤達雄・涌井 昭
菅原一布・高橋健一
東北大学抗酸菌病研究所
臨床癌化学療法部門

Plasminogen を Lysosome labilizer である Plasmin に変える線溶酵素剤 Urokinase (UK) と制癌剤の併用に関する動物実験において、UK は AH 130 では Chromomycin A₃ (CHRM) の効果を増強させることをすでに報告したが、今回は UK を 5-FU (250 mg/日, 連日), CHRM (500 mcg/日, 連日) に加えた 3 剤併用の臨床成績について報告する。UK は 5,000 U/日, および 2,500 U/日をそれぞれ 20 日間連日併用することを原則とした。UK 5,000 U/日併用群中, 効果判定可能な 8 例の臨床効果は当部門判定によると食道癌, 肺癌の各 1 例が有効, 胃癌 2 例, 直腸癌 2 例, 肺癌 1 例が不変, 乳癌 1 例は無効であった。UK 2,500 U/日併用群では不変 7 例, 無効 1 例であり有効例は見られなかつたので前者にやや良好な成績が得られた。

副作用としては出血性素因が 5,000 U/日併用群で 9 例中 2 例に見られ, 2,500 U/日で 12 例中 2 例に見られた。その他の副作用として頭重を訴えたものが 5,000 U/日投与群で 2 例, 2,500 U/日投与群で 1 例に認められた。造血系への影響はほとんど見られなかつた。血液学的検索としてプロトロンビン時間, トロンボテスト, 部分トロンボプラスチン時間, 血漿フィブリノーゲン量, プラスミン活性を測定し, 線溶活性亢進などの凝固異常を認めたが, その傾向は 5,000 U/日で強くみられた。

上記 UK 併用の有効率は 12.5% であるので, 基本となつた 5-FU, CHRM 2 剤併用の有効率 21.7% にくらべて低率であつたが, 例数が少ないのでその臨床評価はさらに症例を重ねるとともに, 併用薬剤ならびに適応疾患の選択についての検討が必要であると考え。なお, UK の投与量は副作用を考慮した場合, 2,500 U/日の併用が望ましい。

誌 上 発 表

L-49 DKB にかんする研究

深谷一太
東大医科研究内科

DKB (3', 4'-dideoxy-Kanamycin B) は KM-B の誘導体で, KM を不活化する細菌・緑膿菌に対する抗菌力

がすぐれているとされる。このものについて当教室で行なつた検討成績を述べる。

臨床分離菌の DKB に対する MIC は, 黄色ブドウ球菌で 0.1~0.4, 大腸菌 1.6~6.3, 緑膿菌 0.4~3.1 mcg/ml に主として分布した。GM との比較では, 緑膿菌で同等か 2 倍希釈平板 1 枚分 DKB のほうが抗菌力が良好であつたが, 他の菌種では同等か逆に GM のほうが 1 枚分良好であつた。接種菌量の影響として, 100 倍希釈液塗抹との比較では, MIC 値は平板 1~2 枚分の差を示すものが多かつた。静菌的 MIC 値と殺菌的 MIC 値の差は 0~試験管 1 本のもものが多く, 殺菌的作用が強いものと思われた。血清, 各種金属イオン添加時のいずれによつても種々な程度の MIC 値の増大をみとめ, DKB の当初濃度の低下を bioassay で証明した。

黄色ブドウ球菌および緑膿菌のマウス皮下接種後の DKB による治療効果を GM と比較したが, 前者においてほぼ同等, 後者においては DKB にやや優位の傾向をみとめた。

DKB のセロファン嚢透析法による血清蛋白結合率は 12.5% と低く, 赤血球吸着率も著しく低かつた。

家兎に DKB 筋注後の胆汁中濃度は血中濃度の約 10 分の 1 程度であつた。マウスに筋注後の臓器内濃度はピーク値の順に腎, 血清, 肺, 脾, 肝となり, 脳は検出不能であつた。各臓器ホモジネートと DKB 溶液との混和により, とくに肝では力価の減少をみとめ, 腎はこれに次いだ。

気管支拡張症 1 例, 膀胱炎 1 例などに使用した。

L-50 Deoxy-Kanamycin-B の基礎的検討

石山俊次・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
坂田育弘

日本大学医学部石山外科

教室保存の標準株 26 株に対する, DKB の抗菌力を化学療法標準法にしたがい Heart infusion agar を用いた寒天平板希釈法により測定した。標準株に対する抗菌力は GM とほぼ同等であり, 緑膿菌に対しては DKB 0.8~3.12 mcg/ml, GM では 6.25~25 mcg/ml で 2~3 段階強いようである。病巣由来菌に対しては, KDM, GM などと相似した抗菌力を示し, 0.8~3.12 mcg/ml に 80% 分布した。Cross resistance は KDM, GM とに共に認められるが, KDM 100 mcg/ml 以上, DKB 0.4~3.12 mcg/ml を示す 8 株と DKB 100 mcg/ml 以上, KDM 3.12 mcg/ml を示す 1 株と両者に耐性を示す 1 株が認められた。病巣由来大腸菌に対しては, やはり KDM, GM

と相似した抗菌力を示しDKBは3.12~12.5 mcg/mlに分布し、KDM, GMと比較すると約1段階抗菌力が低いようである。Cross resistanceはKDM, GMと共に認められるがKDM耐性DKB感性の株も数株認められた。病巣由来緑膿菌に対してはDKBでは、0.8~1.56にほとんど分布しKDM, GMとほとんど同等かやや良いようであるがDKB, GMともに100 mcg/mlの株各々2株あつた。Cross resistanceではKDMに25~100 mcg以上を示す株のほとんどはDKBに対して0.2~1.56 mcg/mlと感性を示しており、両者耐性株が3株あつた。DKBとGMではGMに感性でDKBに感受性の悪い株3株を認めた。

DKBのRat 20 mg/kg筋注における臓器内濃度は腎、肺、脾、血清、心、筋肉の順で脳にはわずかに、肝では検出されなかつた。

L-51 DKBの黄色ブドウ球菌、緑膿菌および嫌気性菌等に対する抗菌性について

川名 林 治・沢 田 稔
岩手医科大学医学部細菌学教室
三 木 治 夫

岩手医科大学医学部整形外科教室

梅沢浜夫博士によつて開発された新抗生物質3',4'-dideoxykanamycin B (DKB) について、その優れた抗菌力が注目されているが、私達は、最近臨床材料から分離した細菌についてDKBの抗菌性を研究したので、その成績について報告した。

使用菌株は、岩手医大中臨検細菌検査室において分離した各種細菌のうち、とくに黄色ブドウ球菌、緑膿菌および嫌気性菌を中心に使用した。

DKBを用いての抗菌力の測定は、化療法に従がつて実施した。好気性菌は型通りである。

嫌気性菌の場合は、GAM半流動高層寒天に接種し、深部に粒状等に発育しているものを白金耳でとりよく混じた上、DKB等を希釈混合したGAM寒天平板に塗抹し、直ちにスチール・ワール法による嫌気性培養をおこなつた(すべて他の多くの抗生物質と比較しながら研究した)。

その結果、黄色ブドウ球菌120株中1株をのぞき、きわめて低い(0.18~3.12 mcg/ml) MICを示し、ことに耐性ブドウ球菌にも感受性があり、きわめてすぐれた抗菌性を有することを確認した。

また、緑膿菌130株についても(0.18~3.12 mcg/ml) くらいのところに集中するこれまたきわめて低い MIC

を示し、緑膿菌に対しても有力な抗菌性を示し、同時に用いたGMよりもすぐれていた。

嫌気性菌のうち供試した*Peptococcus*, *Pepto-Streptococcus*, *Veillonella*, コリネバクテリウムおよびグラム陽性桿菌等54株に対し、DKBはほとんどが(0.39~3.13 mcg/ml) 低いMICを示したことが注目された。

L-52 DKBに関する基礎的研究

大久保 滉・岡本 緩子
呉 京 修・右馬 文彦
関西医大第一内科

主として病巣分離菌に対するMICを寒天平板稀釈法で測定した。*Staph. aur.*ではMICの小さいほうから、GM, DKB, KMの順で、*Pseudomonas*ではGM, DKBはMICが近似し、*Klebsiella*はGM, DKB, KMの順であつた。

ラットを用いて臓器内濃度を測定した結果、腎、ついで肺、脾、肝の順でGM, KMに類似した傾向を示した。

L-53 試験管内におけるDKBの抗菌力について

伊予部志津子・川辺晴英・三橋 進
群大医微生物

DKBに対するMICを、各種グラム陽性菌およびグラム陰性菌について測定し、GMのMICと比較したところ、その値は一般にGMの値に近い抗菌力を示した。注目すべきことには緑膿菌においては、DKBはGMより強い抗菌力を示した。さらに、病巣から分離した約600株の緑膿菌(*Ps. aeruginosa*)について、DKBのMICを測定し、感受性パターンを画いたところ、感受性ピークのMICは1.6 mcg/mlであり、他のアミノグリコシド系抗生剤のMIC(mcg/ml); KM, 200; LV, LV₁ 50; SM, 50; GM, 12.5; にくらべて最も低いことが分り、緑膿菌においてはDKBが最も抗菌力の強いアミノグリコシドであると考えられる。なお、*in vivo*では、マウスを用いての緑膿菌感染防禦実験においてもDKBの有効性が見られた。

L-54 新しいアミノグリコシド抗生物質 3',4'-dideoxy kanamycin B (DKB) の抗菌作用 (第1報)

中沢昭三・大槻雅子・塚沢志津代
那波久彰・二木克巳

京都薬科大学微生物学教室

私どもは新しいアミノグリコシド抗生物質 3',4'-dideoxykanamycin B(DKB) の試験管内抗菌力ならびに抗菌スペクトラム, さらに臨床分離株に対する感受性分布を Gentamicin(GM) を対照薬剤として比較検討した結果, その抗菌スペクトラムは GM と全く同様であり, グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌(緑膿菌を含む)に幅広い抗菌力を示した。しかしながらレンサ球菌, 肺炎球菌のグループに対しては GM 同様その抗菌力は弱かった。また有効であった感受性菌について GM と比較すると, 緑膿菌を除いてはやや GM のほうが抗菌力が強かった。臨床分離の緑膿菌 24 株の感受性分布を調べた結果, 標準株に近い感受性を示すグループと 50~ ≥ 100 mcg/ml の耐性菌が認められ, 両薬剤間に完全な交叉耐性が見られた。次に臨床分離大腸菌 36 株の感受性については全株が標準株とほとんど同様の感受性を示し, この場合も GM のほうが抗菌力が強かった。

L-55 3',4'-Dideoxykanamycin B に関する薬理学的研究 第1報

一般薬理作用

荒谷春恵・山中康光・河野静子
大西黎子・建石英樹

広島大学医学部薬理学教室

3',4'-dideoxykanamycin B(DKB) の一般薬理作用を検討し, 次の結果を得た。

カエル摘出心臓に対し, DKB 10^{-4} g/ml およびそれ以上の量で自動運動の抑制がみとめられ, 多数例に徐脈がみられたが Ringer 液で洗滌すると約 10 分後には回復した。ウサギ心電図(第II誘導)に対し, DKB 20 mg/kg およびそれ以上の量で徐脈がみとめられたが波形には変化はなかった。Pentobarbital 麻酔ウサギの血圧に対し, DKB 2 mg/kg およびそれ以上の量で下降(2 mg/kg-4.64 mmHg, 5 mg/kg-9.57 mmHg, 10 mg/kg-15.0 mmHg) がみとめられた。この作用は atropine 2 mg/kg の前処置または vagotomy によってもほとんど影響されなかった。ウサギ摘出耳殻血管に対し, DKB 10^{-2} g/ml 適用によりわずかに血管は拡張し 10 分後には回

復した。ウサギ皮膚血管透過性に対し, DKB 100 mcg およびそれ以上の量で血管透過性の増加がみとめられ, 一般に透過開始時間が早くなる傾向であった。ウサギ摘出腸管の自動運動および筋緊張に対し, DKB 2×10^{-4} g/ml およびそれ以上の量で自動運動の抑制がみとめられたが筋緊張に対してはほとんど影響なかった。DKB 2×10^{-4} g/ml 前処置により Ba 5×10^{-5} g/ml の作用はわずかに軽減され, Histamine 2×10^{-5} g/ml の作用もわずかに拮抗された。モルモット摘出腸管に対し, DKB 2×10^{-8} g/ml まで適用しても筋緊張に変化はみとめられなかった。DKB 10^{-4} g/ml 前処置により Ach 5×10^{-10} g/ml の作用をわずかに軽減したが Histamine 10^{-7} g/ml の作用にはほとんど変化はみられなかった。モルモット摘出気管支に対し, DKB 10^{-8} g/ml で筋弛緩がみとめられた。ラット摘出子宮に対し, DKB 10^{-4} g/ml およびそれ以上の量で筋弛緩がみとめられた。DKB 25~100 mg/kg(S.C.) 連続 8 日間投与したラットでは, 100 mg/kg 投与群において体重増加が抑制され, 尿量, Na および K 排泄量は対照群にくらべ, わずかに減少の傾向をみとめた。尿の pH, 蛋白, 糖, ケトン体, ウロビリノーゲンにはほとんど変化はみとめられなかった。

L-56 DKB の口腔組織内移行について

佐々木次郎・武安一嘉・椎木一雄
近内寿勝・宮地 繁

東京歯科大学口腔外科

動物を用いて DKB 投与後の「舌, 歯肉, 歯髄, 顎下腺, 耳下腺および顎下リンパ節」への移行濃度を測定し, 血清, 肝および腎内濃度と比較してみた。

測定方法は Bio-assay により, 検定菌として *Bacillus subtilis* PCI-219 株, 培地は Difco の Bacto agar に Casamino acid と Starch を加えたものを用い, thin layer cup method を行なった。動物は Wistar 系ラットを用い, DKB 投与後 15 分, 30 分, 1 時間, 1 時間 30 分, 2 時間および 3 時間後に瀉血死させて実験に供した。DKB の投与量は 20 mg/kg とし, 筋肉内注射によつた。

測定結果

血清中濃度は, 投与後 30 分がピークで 50 mcg/ml 程度を示し, half life は 2~3 時間であった。肝では投与後 15 分に僅かに測定可能値を示したにすぎなかった。腎では, 投与後 1 時間がピークで, 血清中濃度に近似していた。

口腔組織への移行は, 投与後 15 分から 30 分でピークを示したが, 移行濃度は血清中濃度の 10 分の 1 程度

であつた。なかでは、歯髄、舌および顎下リンパ節が高く、顎下腺、耳下腺および歯肉への移行は低かつた。

DKB の血清中濃度ならびに口腔組織への移行のパターンは、AKM に類似していた。

L-57 Dideoxy-Kanamycin B の基礎的研究

山作房之輔・武田 元・庭山昌俊
川島士郎・和田十次・木下康民
新潟大学第2内科

1. CB-PC による DKB の不活化

最終濃度が DKB 10 mcg/ml, CB-PC 200 mcg/ml の DKB, CB-PC 混合液を 37°C で 48 時間まで incubate し, MIC が DKB 0.8 mcg/ml, GM 1.6 mcg/ml, CB-PC 1,000 mcg/ml 以上の *Klebsiella* を検定菌とする薄層 cup 法により DKB 濃度を経時的に測定した。DKB の活性は 8 時間後に低下が認められ, 24 時間後には半減し, 48 時間後でもほぼ同程度であつた。GM と CB-PC を混合して GM 濃度を測定した際にもほぼ同様な成績が得られた。なお, DKB, GM の 10 mcg/ml 液を 37°C, 48 時間 incubate した際の活性低下はなかつた。

2. 腎機能障害患者の吸収, 排泄

腎機能正常者 2 例の平均血中濃度半減期(T/2)は 1.18 時間, 6 時間までの尿中回収率は 79% であつたが, Cr₅₃, 43, 19 ml/min. の腎機能障害患者 3 例の T/2 はそれぞれ 2.29, 4.87, 11.50 時間, 6 時間までの尿中回収率はそれぞれ 39, 31, 12% となり, 血液透析施行のほぼ無尿患者 3 例の透析間歇期間中の平均 T/2 は 15.39 時間で, 腎機能障害の程度に応じた T/2 延長, 尿中回収率低下が認められた。

3. 家兎に対する DKB の腎毒性

連日 10 日間筋注すると 20 mg/kg 群では軽度の蛋白尿だけが出現し, 50 mg/kg 群では 3 羽中 1 羽に, 100 mg/kg 群では 3 羽中 2 羽に著明な高窒素血症, DKB の血中蓄積を認め, 100 mg/kg 群の 2 羽は実験途中で死亡した。DKB にアルギン酸ソーダ 25 ml/kg 連日静注を併用すると腎毒性の増強がみられ, とくに 100 mg/kg 群では早期から著明な高窒素血症, DKB 血中蓄積が起り, 全例実験途中で死亡した。我々が同じ方法で行なつた他のアミノ配糖体抗生剤の腎毒性と比較すると, DKB の腎毒性は AKM より強く, GM, AMD とほぼ同程度と考えられた。

L-58 DKB の聴器毒性について

秋吉正豊・佐藤喜一・中田穂出美
東京医科歯科大学難聴研究施設病理部

一般に, 抗生物質による聴器の毒性を動物について判定評価する場合には,

1) 聴覚および平衡覚における抗生物質の 1 次侵襲部位であるラセン器あるいは前庭器のどちらに特に障害を起し易いか, 2) 聴器障害と抗生物質の投与量および投与期間との関係, 3) 聴器障害の程度, 4) 現在臨床的に使用されている他の抗生物質の聴器毒性との比較, 5) 聴器障害と年齢との関係, 6) 聴器障害と動物の種差との関係, 7) 胎盤通過による聴器障害, などの事項について検討を加える必要があると考えられる。

われわれは今回 DKB(50 mg, 100 mg/kg) のモルモット(350 g)に対する聴器毒性を, KM(200 mg, 400 mg/kg) と Gentamicin(GM, 40 mg, 80 mg/kg) とによる聴器障害と, 前記判定事項 1), 2), 3), 4) の諸点について比較検討した。

今回の実験では, DKB はラセン器に親和性を有する聴器毒性を持つているが, その毒性は, 2 週間と 4 週間との投与実験においては, 同時に行なつた KM および GM による聴器障害に比較してかなり弱いことを明らかに認めることができた。

これらの実験結果と併せて, 臨床使用例中の聴器毒性のアンケートの集計の結果を報告し, 若干の考察を加えたい。

L-59 DKB の聴器毒性に関する基礎的研究

斎藤 等・井上靖二・伊達敬一
豊田弥八郎・佐藤文彦・飯田武雄
安野友博・水越 治
京都府立科医大学耳鼻咽喉科学教室

カナマイシンの聴器毒性は周知の事実であるが, その誘導体である DKB の聴器毒性の有無について検討した。

実験動物はモルモットを用いた。投与方法は大腿筋注とし, 200 mg/kg 10 日間注射群(10 匹)と 100 mg/kg 40 日注射群(10 匹)の 2 群とした。なお, ゲンタマイシン 100 mg/kg 投与群(6 匹)と比較した。

聴器毒性の検討は以下の 3 方法で行なつた。1) プライエル耳介反射(0.5, 1, 2, 4, 8 KHz)の測定, 2) 蝸牛内電位(Cochlear microphonics, Summating potential, Endocochlear potential)の測定, 3) 組織化学(コ

ハク酸脱水素酵素活性、銀染色)による蝸牛有毛細胞の観察。

実験結果: 200 mg/kg 連日 10 日間投与群では腎毒性のためか、7 匹 (70%) が死亡した。生存した 3 例について前述の 3 点につき検討した結果、2 匹 (66%) に聴器毒性が証明された。

100 mg/kg 40 日投与群では 3 匹 (30%) が死亡した。投与 13 日目、20 日目、28 日目、34 日目、47 日目 (40 日投与後 1 週間目) の各時期において聴器毒性を検討した結果、その聴器毒性は観察されなかつた。

いつぼう、ゲンタマイシン 100 mg/kg 連日投与群 6 匹では、13 日目に始まり 19 日目で 6 匹全例ともプライエル耳介反射が消失し、すべてにかなり強度の聴器毒性が証明された。前庭器官の障害性も強度であった。

以上の結果から、DKB は副作用として聴器毒性を持っているが、その毒性はゲンタマイシンの 1/2 以下ということができる。

L-60 DKB と代用血漿剤との併用投与による急性腎不全の発生について

加藤 繁次

東京歯科大学外科

岩本 昌平

東京歯科大学口腔外科

抗生物質と代用血漿剤の併用投与によつて、条件次第では急性腎不全の発生することが、あきらかになつていく。私たちは、すでに、動物を用いて KM, AKM, VSM および GM と代用血漿剤 Dextran₄₀(Dx₄₀) との併用投与による腎不全発生の条件について報告した。

今回私たちは、DKB と Dx₄₀ を併用した場合と、上記の Aminoglycoside 系抗生物質と Dx₄₀ を併用した場合の腎不全発生について比較してみた。抗生物質と Dx₄₀ との併用投与は、ただ 1 回に限定し、DKB の投与量は 20 mg/kg および 100 mg/kg、Dx₄₀ の投与量は 50 ml/kg とし、動物には Wistar 系ラットを用い、投与後 7 日目までの BUN 値の測定と、腎の病理組織的観察を行なつた。

1. DKB 20 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg の併用投与群では、21 例中 3 例に BUN 値の軽度上昇がみられた。腎の病理組織所見では、近位尿細管上皮に軽度の空胞形成が認められた例が 3 例、管腔の拡大が認められた例が 5 例あつたが、その変化は、はなはだ軽微であつた。

2. DKB 100 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg 併用投与群では、8 例中 1 例に BUN 値の高度上昇、2 例に軽度上昇が認められた。病理組織所見では、2 例に Osmotic ne-

phrosis がみられ、また他の例でも尿細管腔、とくに遠位尿細管腔の拡大が認められ、さらに管腔内に硝子様円柱、あるいは顆粒状円柱の認められた例もあつた。

3. 他剤との比較

代用血漿剤として Dx₄₀ を併用した場合、すでに報告した Aminoglycoside 系抗生物質のうちでは AKM が最も強い変化を示していた。今回の実験における DKB と Dx₄₀ を併用した場合の腎への影響は、DKB と同量の AKM を使用した場合の成績と、ほぼ類似していた。

L-61 3',4'-dideoxy-kanamycin B (DKB) の腎毒性について

森田一喜朗・平田 耕造

上田 豊史・百瀬 俊郎

九州大学泌尿器科

Wistar 系ラットを用い各種アミノ糖類抗生物質単独または低分子 Dextran (L. M. W. D) と同時投与後の BUN の変動、腎の形態的变化および細胞内小器官レベルでの酵素変動を追求した。

各種アミノ糖類抗生物質 (KDM, AMD, DKB, KM, USM, SM など) の 150 mg/kg 単独投与では 96 時間まで死亡例は無かつた。しかし尿量、BUN の変化からみて KDM, AMD, DKB などに腎障害の可能性が推察された。LMWD との併用では KDM, AMD, DKB 投与例は全例死亡、KM は 50%、VSM は 0% の死亡を示した。しかし DKB を 30 mg/kg とすると死亡率は 0 となつた。

DKB 30 mg/kg 単独投与では 24、96 時間後にも光顕レベルでは変化を認めなかつた。しかし 150 mg/kg に増量すると 24、96 時間ともに変性像が出現した。DKB 30 mg/kg+10% LMWD では近位尿細管上皮細胞内に空胞形成が認められ DKB 150 mg/kg+10% LMWD では、近位尿細管上皮細胞の空胞変性はきわめて高度で、著るしい壊死、崩壊像が認められた。

電顕的には DKB 150 mg/kg 単独投与後 24 時間での変化は著明でなく、近位尿細管上皮細胞内においても、一部に Myelin 様封入体を認めるだけで、空胞形成はほとんど認められず、KM 単独投与の所見と著しく類似していた。しかし DKB 150 mg/kg+10% LMWD では近位尿細管上皮細胞内の空胞形成は顕著であり、電顕的には phagosome, phagolysosome と思われる細胞内小顆粒を多数認めた。これも他のアミノ糖類抗生物質と 10% LMWD 同時投与時の所見に一致するものである。細胞分画法では両者併用時に lysosome に変化が起つていくことを示した。

L-62 DKB の内科領域における基礎的 ならびに臨床的検討

福島孝吉・伊藤 章・広井基祥
田端忠夫・佐藤 真・高橋 誠
横浜医大第一内科

DKB(3',4'-dideoxy-kanamycin B) は、梅沢博士により見出された KM の誘導体で、KM を不活化する菌に対しても抗菌力を示し、とくに緑膿菌に対する抗菌力がすぐれていることが知られている。

我々は、今回本剤を基礎的ならびに臨床的に検討したのでそれらの成績を報告する。

1. 試験管内抗菌力

新鮮臨床分離株、緑膿菌 33 株、大腸菌 25 株について、DKB, GM につき治療標準法により MIC を測定した。緑膿菌は 33 株中 29 株が、DKB に対し 0.4~1.56 mcg/ml に分布し、GM に対する MIC とくらべると、同等かやや低い MIC による傾向がみられた。また、大腸菌については 25 株中 22 株が、3.13~12.5 mcg/ml に分布し、GM にくらべると逆に、DKB は同等かやや高い MIC による傾向がみられた。なお、*Staphylococcus aureus* 209 P 株に対する MIC は DKB, GM とともに 0.4 mcg/ml であった。

2. 血中濃度

腎機能正常成人 3 例に DKB 50 mg 筋注し、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌としてディスク法により血中濃度を測定した。なお、希釈は Buffer 希釈によつた。Peak は 30 分から 1 時間後にみられ、平均 30 分後に 4.2 mcg/ml, 1 時間後に 3.7 mcg/ml で 6 時間後でも 2 例は測定可能であった。

3. 臨床成績

緑膿菌感染慢性呼吸器感染症（気管支拡張症、慢性気管支炎各 1 例）2 例および、大腸菌による腎盂腎炎 2 例、不明熱疾患 1 例、計 5 例に本剤を投与した。投与量は 1 回 50 mg 朝夕筋注し、1 日 100 mg 投与し、投与期間は最短 6 日、最長 28 日、平均 12 日であった。原因菌の MIC は、緑膿菌は 0.8 と 3.13 mcg/ml、大腸菌は両例とも 1.56 mcg/ml であった。臨床効果は、尿路感染症は 2 例とも著効、気管支拡張症はやや有効、慢性気管支炎は、無効、不明熱疾患はやや有効であった。

聴力障害、肝機能、腎機能については本剤によると思われる異常は認められなかった。

L-63 DKB の基礎的臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・可部順三郎
東京共済病院内科
横 沢 光 博
同 検 査 科

我々は本邦で開発されたアミノ配糖体に属する新抗生物質 3',4'-dideoxy Kanamycin B(DKB) を呼吸器および尿路感染症に応用し若干の基礎的検討を加えたので報告する。

病巣分離の *E. coli* 50 株、*Klebsiella* 53 株、*Pseudomonas* 37 株について DKB の MIC を測定した。*E. coli* では DKB はその peak が 1.56 mcg/ml にあり KM の 3.13 mcg/ml、AB-PC の 6.25 mcg/ml に比し若干その抗菌力がすぐれている。*Klebsiella* でも DKB の MIC は 0.39 ないし 0.78 mcg/ml の株が大部分で KM の 1.56 ないし 3.13 mcg/ml に比しすぐれている。*Pseudomonas* でその peak は MIC 0.78 mcg/ml にあり、GM のそれが 1.56 mcg/ml なので 1 段階ほどすぐれた抗菌力をしめしている。血中濃度、尿中排泄は尿流障害のない 6 例の患者に 50 mg を筋注し測定した。血中濃度は 1 時間値が 2.7 ないし 3.15 mcg/ml、平均 2.79 mcg/ml ともつとも高く、時間とともに漸減し 6 時間後では 0.52 ないし 1.30 mcg/ml、平均 0.87 mcg/ml である。尿中排泄率は 5 例について測定しているが 6 時間までで 54.6 ないし 81.1%、平均 65% と尿への排泄はよかつた。

臨床成績は呼吸器感染症 5 例、尿路感染症 8 例について検討した。臨床的および細菌学的ともに改善されたものを有効、臨床的に改善されても菌の消失をみないものをやや有効、両者ともに改善されなかつたものを無効とした。投与方法は 1 日 2 回、1 回 50 mg 筋注、投与期間は 8 日から 14 日間である。有効例は 13 例中 4 例、やや有効 3 例で無効が約半数の 6 例であった。呼吸器感染症では有効は肺炎の 1 例だけであった。検出菌は *E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus*、*Pseudomonas* などで DKB の MIC は低かつた。無効症例の多かつたのは基礎疾患に重篤なものがある難治感染症が大部分であったためとも考えられる。副作用は耳鳴あり中止したもの 1 例、発疹出現中止したもの 1 例の 2 例に認められた。この他、聴力検査上投与後 14 日目に異常をみたものがあるが投与前の検査をしておらず、また軽度の難聴があつたため明らかな副作用とは言えなかつた。

L-64 3',4'-Dideoxy-Kanamycin B (DKB) に関する 2,3 の実験

西沢夏生・河盛勇造

国立京北病院内科

1. DKB の *Pseudomonas aeruginosa* に対する試験管内抗菌力

日本化学療法学会標準式にしたがい、寒天平板希釈法を用いて、DKB の *Ps. aerug.* に対する抗菌力を検した。その結果、14 株中 1 株を除いて、1.56~3.13 mcg/ml の MIC が得られ、これは同時に測定した GM のそれとほぼ等しかつた。また DKB 100 mcg/ml に耐性であった 1 株は GM 50 mcg/ml に感性であった。

2. DKB 筋注後の血清中濃度

DKB 50 mg または 100 mg を筋肉内に注射し、1, 2 および 4 時間後の血清中濃度を *B. subtilis* PCI-219 を指示菌とする重層法によつて定量した。なお基準曲線に pH 7.0 緩衝液にて希釈した DKB 溶液によるものを用いた。その結果、2 症例とも、注射 1 時間後に最高値が得られ、50 mg 注射時は 5.8 mcg/ml, 100 mg 注射時は 9.0~9.4 mcg/ml に達していた。なお 4 時間後も 50 mg 注射時は 1.5 mcg/ml, 100 mg 注射時は 3.0 mcg/ml の濃度が得られていた。

これらの血清を希釈し、それぞれ患者から分離した *Ps. aerug.* を接種して、血清抗菌力を調べた結果、1 例では 2 時間後まで 50 mg, 100 mg 注射後ともに 4 倍希釈まで完全発育阻止を認め、他の 1 例は 1 時間後だけ完全阻止を呈していた。

3. 臨床経験

気管支拡張症に *Ps. aerug.* の感染を伴つた 2 例および肺結核の *Ps. aerug.* 混合感染 1 例に、DKB を筋肉内注射および吸入により投与した。1 例では一時菌の減少を認めたが、経過中に DKB 感受性の低下を見るとともに再増加した。

L-65 3'4'-dideoxy Kanamycin B (DKB) の基礎的、臨床的検討

沢江義郎

九大第 1 内科

竹森絃一・横田英子

九大病院中央検査部

九大病院中央検査部にて、昭和 46 年 9 月から昭和 47 年 3 月までに臨床材料から分離された黄色ブドウ球菌、大腸菌、クレブシエラ、緑膿菌について、日本化学

療法学会標準法による DKB および GM の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

黄色ブドウ球菌 31 株の MIC はすべて 1.6 mcg/ml ないしそれ以下であり、GM とほぼ同等の抗菌力であった。

大腸菌 24 株の MIC はすべて 6.3 mcg/ml ないしそれ以下、クレブシエラ 25 株のは 12.5 mcg/ml ないしそれ以下であり、いずれも GM に比し 1 段階抗菌力が劣つていた。

緑膿菌 29 株では、25 株 (86%) が 3.2 mcg/ml ないしそれ以下の MIC であつたが、そのほかは 50 mcg/ml 以上の耐性菌であつた。この耐性菌を除いては、DKB は GM に比し抗菌力が 1 段階程度すぐれていた。

つぎに、内科領域における呼吸器感染症 (起炎菌: 緑膿菌 2 例, 緑膿菌・クレブシエラ 1 例, 不明 1 例) 4 例, 尿路感染症 (起炎菌: 大腸菌 3 例, エンテロバクター 1 例, モルガネラ 1 例, 大腸菌・クレブシエラ・腸球菌 1 例, 不明 1 例) 7 例, 敗血症 (起炎菌: 大腸菌 1 例, 不明 1 例) 2 例, 横隔膜下膿瘍 1 例 (起炎菌不明) の計 14 例に DKB を使用し、臨床効果を検討した。

DKB の使用量および期間は、50~200 mg, 3~41 日間であり、急性膀胱炎の短期間使用例を除いて、多くは 100 mg, 2 週間前後使用した。

臨床効果は著効 2 例, 有効 6 例, やや有効 3 例, 無効 3 例であつた。尿路感染症では腎結核に合併した 1 例を除いてひじょうに有効であり、そのほかの症例でも基礎疾患の有無により、臨床効果が左右された。

副作用としては、聴力障害を訴えたもの 2 例, 軽度の貧血をきたしたものの 1 例, 注射部位の疼痛を強く訴えたものの 3 例が認められ、1 例に菌交代現象が認められた。

L-66 DKB の細菌学的ならびに臨床的研究

古屋暁一・前沢政次

国立東京第一病院内科

中村正夫

同細菌

DKB の臨床分離株に対する抗菌力を調べ、KM, GM のそれと比較し、また、内科領域における各種感染症に対する治療効果を観察した。

臨床材料から分離した *E. coli* 14 株, *Klebsiella* 5 株, *Pseudomonas* 8 株, その他 *Proteus mirabilis*, *Sal. thompson*, *Enterococcus* など計 32 株の DKD, KM および GM に対する MIC を調べ、比較検討した結果、*E. coli* 2 株, *Klebsiella* 5 株, *Pseudomonas* 2 株が KM

に対して MIC: ≥ 100 mcg/ml であつたが DKB に対しては他の KM 感受性株と同様に 0.78~1.56 mcg/ml, また, GM に対しては 0.78~3.12 mcg/ml の MIC を示した。Enterococcus は DKB に対して 12.5 mcg/ml であつた。

総胆管瘻・胆道炎に併発した *Klebsiella* 菌血症 (MIC: 0.39 mcg/ml), *Staph. epiderm.* (MIC: 0.39 mcg/ml) による SBE の再発例, 急性白血病に併発した緑膿菌性咽頭気管支炎 (MIC: 0.39 mcg/ml) 各 1 例および *E. coli* (MIC: 0.78 mcg/ml) による尿路感染症 2 例, 計 5 例に DKB を使用し臨床効果を見た。

第 1 例 59 歳, 男は AB-PC 投与中に *Klebsiella* 菌血症を發し 39~40°C の弛張熱を呈し, DKB 50 mg \times 4/日, 8 日間で完全下熱し, 菌血症 (一) となつた。副作用は認めない。第 2 例 22 歳, 女は表皮ブ菌 SBE で PC 大量療法で下熱したが, 中止後再発熱をきたし, 血培 (一) であつたが DKB 50 mg \times 3/日, 4 日間, 50 mg \times 4/日, 5 日間計 1,600 mg を使用し完全解熱を認め全治退院した。投与前後の聴力検査は正常であつたが, GOT, GPT, LDH の一過性高値を認めた。第 3 例 25 歳, 男, 急性白血病の咽頭および喀痰から多量に検出された緑膿菌に対し DKB 50 mg \times 2/日, 10 日日間投与し, 緑膿菌はいつたん消失したが再び検出されるようになった。第 4, 5 例ともに *E. coli* による腎盂腎炎で DKB 50 mg \times 2/日, 4~5 日間で著効を示し, 副作用は認めなかつた。

L-67 3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) にかんする研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤
嶋田甚五郎・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

3',4'-Dideoxy-kanamycin B について以下のような基礎的, 臨床的検討を行なつた。

1) 抗菌力

臨床分離の *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* などに対する本剤の抗菌力を他の Aminoglycoside 剤と比較検討した。

2) 吸収排泄, 体内分布

本剤を健康成人, 腎機能障害例に使用したときの血中濃度, 尿中排泄およびラットに投与したときの臓器内濃度について検討した。

3) 腎毒性

ラットに対する本剤の腎毒性を検討し, その成績を他

の Aminoglycoside 剤のそれと比較検討した。

4) 内科系感染症に対する臨床効果

内科系諸感染症に本剤を使用したのでその成果についてのべる。

L-68 3',4'-Dideoxykanamycin B の研究

真下啓明・加藤康道・斉藤 玲
矢島 戔・中垣 諭・石川清文
北海道大学第 2 内科

3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) について以下の検討を加えたので報告する。

1) 抗菌力: 黄色ブドウ球菌 37 株に対する MIC のピークは 1.6 mcg/ml にあり, AKM では 3.2 mcg/ml であつた。なお 25 mcg/ml 以上の株はみられなかつた。大腸菌 13 株は 3.2~6.3 mcg/ml であり AKM でも同様である。緑膿菌 11 株は 3.2 mcg/ml にピークがあり, 25 mcg/ml 以上の株はみられなかつた。GNT では 6.3 mcg/ml にピークが認められた。

2) 測定法: 検定菌に枯草菌 PCI-219 株を用いるカップ法では 0.1 mcg/ml まで測定可能である。なお標準溶液 pH 8.0 を用いるとさらに感度が高まるが, 黄色ブ菌 209 P 株では阻止円が小さく, 感度は低い。

3) ヒトの血中・尿中濃度: 腎障害のない症例に 50 mg 1 回筋注後の血中濃度は 1 時間目にピークがあり 9 mcg/ml で 8 時間目にも 1 mcg/ml 以上を認めた。尿中濃度は 4~8 時間目にも 10 mcg/ml 程度を示した。回収率は 8 時間目までに投与量の 40% 程度を認めた。なお標準曲線は pH 7.0 である。

4) ラットの組織内濃度: 体内分布を検討するためラットの組織エマルジョンからの回収率をみると, 腎, 肝は高いが, 肝, 筋肉では低い。なお血清では pH 7.0 の標準曲線では overestimate される。ラットに 10 mg/kg 筋注した場合の組織濃度順位は腎, 血清, 肺, 脾および肝, 筋肉の順となつた。

5) 臨床効果: 3 例の各種感染症に投与してその効果をしらべた。経過中緑膿菌を検出した肺炎では 1 日 100 mg 10 日間の投与で菌消失した。また再生不良性貧血に合併した尿路感染症では大腸菌が検出されたが, 投与後菌数は減少した。また腎結石を伴つた敗血症例では投与前菌検出不能となつたため効果不明である。特記すべき副作用はなかつた。

L-69 新しい抗生剤 DKB に関する研究

原 耕平・斉藤 厚

長崎大学医学部第二内科

那須 勝・猿渡勝彦

林 受・餅田親子

長崎大学医学部附属病院検査部

アミノ配糖体に属する新抗生剤 DKB につき次のような検討を行なった。

1) 検菌力：臨床材料分離各種細菌に対する抗菌力は KM, SM よりも数倍優れていたが、多くの細菌において GM に同等かやや劣る成績であった。しかし、緑膿菌については本剤は GM よりも優れた 2~3 管強い抗菌力を示した。また、本剤は従来のアミノ配糖体同様アルカリ側でその抗菌力は増強した。

2) 吸収、排泄：Wistar 系雄性 Rat 各群 3 匹に DKB 10 mg/kg 筋注後の平均臓器内濃度は投与後 30'~60' に peak を有し、腎 (30', 37.3 mcg/g 60', 41.0 mcg/g)、血清 (30', 21.0 mcg/ml)、肺 (30', 0.5 mcg/g) の順であり、肝では極めて微量しか検出されなかつた。6 時間後もなお腎 (10.7 mcg/g)、血清 (0.4 mcg/ml) が認められた。

健康成人男子 3 人の 500 mg 筋注後の血中濃度と尿中排泄状況は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を被験菌とした Cup plate method で測定したが、標準曲線を pH 7.6 磷酸緩衝液を用いたので、血清中濃度は高めであった。現在人血清を用いて再検中である。Peak は筋注後 1 時間目にあり、6 時間後もなお測定可能であった。尿中排泄は 6 時間目まで投与量の 60% 以上を回収した。

3) 臨床的応用：細菌性肺炎 1 例と気管支拡張症 4 例に本剤の全身投与（筋注）を試み、後者についてはその血中濃度の推移と喀痰内移行を調べた。細菌性肺炎の 1 例は、本剤 50 mg 1 日 2 回筋注 15 日間で有効であった。気管支拡張症 3 例についての血中濃度の推移は個体差は極めて少なく、健康成人男子 3 例の平均値とほぼ一致した値を得た。喀痰内には 2 例では本剤の存在を認め得ず（測定可能濃度、0.3 mcg/ml 以上）、2 例では認め得た。すなわち 1 例はムコイド型緑膿菌の関与する症例であり、DKB の本菌に対する MIC は 0.39 mcg/ml であった。初日および連続投与中の 14 日後の喀痰内濃度はほぼ同程度であり最大 0.5~1.0 mcg/ml を示し、自覚症の軽減を認めたが除菌はされなかつた。他の 1 例もほぼ同様に検出緑膿菌に対する MIC は 0.78 mcg/ml であったが、除菌は現在のところ未だされない。

L-70 DKB に関する基礎的臨床的研究

岸川基明・山本俊幸・岡田和彦

春日井将夫・花木英和

名古屋市立大学医学部第一内科

新しいアミノ配糖体系抗生物質である DKB について基礎的ならびに臨床的に検討した結果について報告する。

抗菌力については体重 200 g 前後の雄性ウイスターラット（各群 5 匹）に DKB 20 mg/kg, 50 mg/kg 筋注投与 30 分後および 60 分後のプール血清を用い、黄色ブドウ球菌標準株 (209 P 株, 寺島株, 宮本株, 細川株) およびグラム陰性桿菌標準株 (大腸菌 NIHJ 株, 肺炎桿菌 ST 101 株, 変形菌 OX-19 株, 緑膿菌 KH 株) について血清抗菌力を測定し、とくにグラム陰性桿菌については KM, GM, CB-PC のそれと比較検討した。

標準曲線および血中、臓器内濃度の測定には *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする平板ディスク法にて行なった。標準曲線は血清稀釈と pH 7.0 の Buffer 稀釈を行なったが、血清稀釈が Buffer 稀釈より阻止円が大であった。血中および臓器内濃度は体重 200 g 前後の雄性ウイスターラット（各群 5 匹）を用い、DKB 20 mg/kg, 50 mg/kg 筋注後の経時的推移を血中および肺、肝、腎について観察した。さらに、人については DKB 50 mg 1 回筋注後の血中濃度および尿中排泄を経時的に観察した。また、従来アミノ配糖体系の諸剤は肝に親和性がなく、胆汁排泄もないと言われているが、ラット剔出肝灌流時 [Liver Perfusion aeration Apparatus (Miller) の改良型を使用] には KM, DKB とともに極めて微量が胆汁中に排泄されることを認めた。

臨床的には内科的呼吸器系感染症および尿路感染症に使用し、その臨床効果ならびに副作用等について述べる。

L-71 DKB に関する基礎的臨床的研究

松本慶蔵・西岡きよ・木村久雄

東北大学第一内科

DKB は Kanamycin の緑膿菌による不活化機構の解明により得られた新抗生物質である。

私共は本剤に関し、呼吸器感染症由来の緑膿菌とインフルエンザ菌に対し *in vitro* の実験を行なった。

DKB は、緑膿菌では GM よりも、CL, CB-PC, SB-PC よりも MIC の面ですぐれ、その分布ピークは 0.78~1.56 mcg/ml にある。

インフルエンザ菌の感受性は KM に比較し、ほぼ大

差なく 3.13 mcg/ml にピークがある (被検菌 50 株)。
現在人体における筋注時、吸入時の血中濃度推移ならびに感染症に対する効果、ラットによる臓器的濃度につき検討している。

L-72 緑膿菌による下気道感染の 3 例に 対する DKB の治験

稲 富 恵 子・渡 辺 一 功
池 本 秀 雄・本 間 日 臣
順天堂大学内科
小 酒 井 望
同 臨 床 病 理
小 栗 豊 子
同 中 検

今回われわれは頻回に喀痰から緑膿菌が検出され、患者の血清に緑膿菌の cell-sap に対する沈降抗体の認められる下気道感染症の 3 症例に DKB を 1 日量 100 mg を 4 回にわけてエロゾル吸入療法を試みた。

症例 1 60 才、女性、びまん性汎細気管支炎

喀痰溶解剤および気管支拡張剤とともに DKB を 31 日間吸入したが、治療開始後 6 日目の痰の培養で緑膿菌は少数となり、2 週間後には陰性化し、いわゆる normal flora となった。痰量は 1 日 50 ml 前後でそれほど著減はなかつたが、自覚症状および血沈の改善、胸部レ線上の小結節状陰影の減少が認められ、DKB の吸入は効果があつたのではないかと思われる。しかし吸入中止後 11 日目の痰から再び緑膿菌が検出されている。

症例 2 53 才、女性、びまん性汎細気管支炎

症例 1 と同様に DKB の吸入を 15 日間試みたが、治療開始 1 週後緑膿菌は(卍)に検出され、胸部レ線上也むしる陰影は増強し、血沈も 1 時間 80 mm から 96 mm と亢進し、少なくとも 1 週後の段階では効果を認められなかつた。つぎに GM の筋注と併用し、陰影はやや吸収され、血沈も 1 時間値 57 mm になつたが、喀痰からは相変わらず緑膿菌は(卍)に検出された。

症例 3 71 才、女性、慢性気管支炎

慢性に低酸素血症があり、昭和 44 年 1 月 31 日肺性脳症のために気管切開を施行以来、気管皮膚瘻をとじることが出来ない患者である。

気管切開々口部から直接 DKB の吸入を 27 日間試みたが、12 日目の喀痰からは吸入前と同様緑膿菌は(卍)に検出された。吸入と併用して DKB 25 mg を生食塩水 4ml にとかし、開口部から直接注入してみたが、5 回後でも不変であつた。

以上、3 症例のうち 1 例には有効と思われ、2 例には

効を奏さなかつた。副作用としては刺激症状その他認むべきものはなかつた。なお DKB の 3 例の緑膿菌に対する MIC は 0.78~1.56 mg/ml であつた。

L-73 DKB の臨床使用成績

東 冬彦・藤井俊宥・権田信之
島田佐伸・藤森一平・勝 正孝
川崎市立川崎病院内科

DKB は最近本邦で新しく開発されたアミノグリコシッド系の抗生物質である。われわれは、DKB の各種感染症に対する臨床成績、副作用、肝機能、腎機能などにおよぼす影響について検討を加えたので報告する。

対象は当院内科に入院中の患者で、その内訳は腎盂腎炎 9 例、肺炎 2 例、気管支炎 1 例の計 12 例である。投与量は通常は 100 mg/日とし、腎機能低下例には 50 mg/日とした。

投与期間は 5 日~30 日にわたっている。起因菌は腎盂腎炎については *Pseudomonas* 3 例、*Enterobacter* 3 例、*Enterococcus*、*Klebsiella*、*Diplococcus* 各 1 例である。

肺炎の起因菌は *Pseudomonas* 1 例、他の 1 例は不明であつた。気管支炎については、*Klebsiella* によるもの 1 例であつた。

治療成績：

腎盂腎炎には 50~100 mg を 5~30 日間にわたり投与し、9 例中 4 例に有効であつた。無効例 5 例の中、4 例には GM 40 mg を投与し 1 例に有効、他は無効であつた。

肺炎については、*Pseudomonas* による 1 例に 100 mg を 8 日間投与し無効であつた。起因菌不明の 1 例には 100 mg 17 日間投与にて有効であつた。

気管支炎には 100 mg 17 日間、50 mg 6 日間投与にて有効であつた。

副作用としては、全例に投与前後で腎機能として、血清クレアチニン、BUN の変動をみたが、総投与量 4,050 mg の 1 例でクレアチニン値が 1.0 mg/dl から 1.4 mg/dl に上昇した。その他の例では腎機能悪化例はなかつた。また、急性腎不全回復期の腎盂腎炎例 (52 歳、女) は投与前クレアチニン 2.3 mg/dl で、DKB 50 mg 17 日間使用して無効であつたが、クレアチニンは 1.1 mg/dl と悪化はみられなかつた。本例は GM 40 mg にて下熱したがクレアチニンは 3.9 mg/dl と上昇した。11 例にて肝機能として GOT、GPT、AI-P の変動をみたが悪化例はなかつた。1 例において 100 mg 投与 3 日目から耳閉感を訴えたが、聴力検査では異常なく、投与続行

し、耳閉感も消失した。

L-74 3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB)に関する基礎的、臨床 的研究

清水喜八郎・国井乙彦
東京大学第一内科

1) 抗菌力

臨床分離の大腸菌 10 株に対する DKB の MIC は 12.5 mcg/ml 5 株, 6.3 mcg/ml 5 株, GM では 12.5 mcg/ml 3 株, 6.3 mcg/ml 7 株, クレブシエラ 10 株では DKB の MIC が 12.5 mcg/ml 1 株, 6.3 mcg/ml 2 株, 3.2 mcg/ml 7 株, GM では 12.5 mcg/ml 1 株, 6.3 mcg/ml 1 株, 3.2 mcg/ml 2 株, 1.6 mcg/ml 6 株, 緑膿菌 19 株では DKB の MIC は 0.8 mcg/ml 1 株, 1.6 mcg/ml 11 株, 3.2 mcg/ml 2 株, 6.3 mcg/ml 5 株, GM の MIC は 1.6 mcg/ml 5 株, 3.2 mcg/ml 4 株, 6.3 mcg/ml 6 株, 12.5 mcg/ml 4 株であった。

2) 臓器内濃度

枯草菌 ATCC 6633 を用い、薄層平板カップ法で標準曲線は磷酸緩衝液 (pH 7.2) を用いた。阻止円はアルカリ側で大きく酸性側で小さくなる。

ラットに 10 mg/kg 筋注後、肺、肝、腎、血清の測定値は、血清では 30 分ですでに 43.6 mcg と高く 6 時間後でも 1.8 mcg 認められた。腎で高く 30 分で 52.3 mcg, 1 時間 59.2 mcg, 4 時間で 29.8 mcg, 次いで肺に認められたが肝では低く、1 時間以後はほとんど検出不能であった。これは KM や AKM と同様の傾向であった。

なお *in vitro* でラット臓器のエマルジョンからの回収率をみると、血清では 100% またはそれ以上、腎では 70~80%, 肺が 50% 前後、肝は 30% 前後で低く、心筋では 96% と高かった。

3) 臨床使用成績

急性腎盂腎炎 2 例、肺化膿症 2 例に使用した。第 1 例の急性腎盂腎炎で尿に *E. coli* が 10^8 /ml 以上認められ、DKB を 150 mg/日筋注 7 日間使用により菌減少、下熱し、腰痛、尿所見の改善がみられた。第 2 例の急性腎盂腎炎は尿に *Klebsiella* が 10^5 以上証明され DKB 使用により菌消失、臨床的にも改善を認めた。肺化膿症の 2 例では一部の菌消失を認めたが、臨床所見、レントゲン写真では不変、効果判定は不能であった。全例に副作用は認められなかった。

L-75 邦製新 Aminoglycoside 系製剤 DKB (Mydecamycin, Medemycin) に関する小児科領域の検 討

中沢 進・佐藤 肇・渡辺 修
藤井尚道・定岡啓三

都立荏原病院小児科、昭大医学部小児科

岡 秀

田園調布中央病院小児科

近岡秀次郎

高津中央病院小児科

新邦製アミノグリコシッド系抗生剤 DKB (Mydecamycin, Medemycin) を使用し、2, 3 の基礎的、臨床的検討を行ない、以下の成果を収めることが出来た。

1) 緑膿菌に対する MIC は大半 0.39~1.56 mcg/ml, 赤痢菌に対しては 0.78~1.56 mcg/ml 間に分布し、GM の MIC に近似していた。

2) 4.0 mg/kg 筋注時の小児血中濃度の peak は 15.6~18.2 mcg/ml, 生物半減期 1.48~2.46 時間で、6 時間まで測定可能な血中濃度が持続した。

3) 筋注後 8 時間目までの尿中排泄率は 44~76% であった。

4) 小児疾患の各種に使用し、肺炎、新生児緑膿菌症、Colimycin 静注無効の急性腎盂腎炎等 (起因菌、変形菌) に対し明らかな臨床効果を認めた症例が多かった。

5) 4~5.0 mg/kg/日、14~15 日間の連続筋注で副作用を認めた症例はなかった。

L-76 小児科領域における DKB の基礎 的、臨床検討

西村忠史・小谷 泰・浅谷泰規
大阪医大小児科

小児科領域において DKB の使用を試み、併せて 2, 3 の基礎的検討を行なった。病巣由来緑膿菌 31 株の DKB 感受性をみると、感受性分布ピークは 0.78 mcg/ml で、31 株中 26 株は 6.25 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止された。GM 感受性との相関では GM の MIC 1.56~3.13 mcg/ml の菌株に対して DKB は 1~2 等つよい抗菌力を示した。しかし GM にくらべ 3~4 等抗菌力の劣る菌株が 12 株みられた。Coagulase 陽性ブ菌 31 株では、感受性分布ピークは 0.1 mcg/ml ないし以下の濃度で、KM にくらべ 1~3 等つよい抗菌力を示したが、GM とは同程度の抗菌力であった。変形菌 25 株

でも 3.13 mcg/ml に感受性のピークがみられたが、抗菌力は GM にくらべると 2~4 等劣つた。

DKB の吸収、排泄については健康小児 2 例について検討した。DKB 50 mg 1 回筋注し、血中濃度、尿中排泄量を測定した。*B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法で行ない、1/10 M 磷酸緩衝液 pH 7.8 を Standard とした。血中濃度ピークは筋注後 30 分で平均 10.3 mcg/ml を示し、濃度は急速に低下し 6 時間後 0.55 mcg/ml であつた。なお、尿中排泄率は筋注後 8 時間までにそれぞれ 19.8%, 34.6% であつた。

臨床検討は Coagulase 陽性ブ菌による膿気胸(4 歳)、肺炎(8 歳)、再生不良性貧血に合併した緑膿菌性中耳炎(10 カ月)について行なつた。第 1 例には DKB 1 日 100~150 mg (7.4~11.1 mg/kg) 14 日間筋注したが、菌陰性化をみなかつた。この症例では胸腔膿汁中に 1.4 mcg/ml の移行をみ、DKB の MIC は 0.2 mcg/ml であつたが無効であつた。第 2 例は 1 日 75~100 mg (3~4 mg/kg) 9 日間筋注し、症状の著明な改善と菌消失をみとめた。第 3 例には DKB 1 日 50 mg (6.2 mg/kg) を 2 回に分け静注を 14 日間行なつたが、菌消失せず、死亡の転帰をとつた。とくに全例において DKB の直接副作用と思われるものはなかつた。

L-77 小児の感染症に対する DKB の臨床的検討

福井 昭・森沢 弘
高知県立中央病院小児科

対象：生後 1 カ月の乳児から 14 歳までの小児、男児 20 例、女児 12 例の計 32 例。対象疾患は、肺炎 8、アンギーナおよび気管支炎各 6、尿路感染症 3、褥瘡の 2 次感染 2、その他術後の腹壁瘻・頭部膿瘍、腎盂腎炎、化膿性リンパ節炎、全眼球炎、肛門周囲膿瘍、膿痂疹の各 1 例である。このうち、緑膿菌感染症は 3、大腸菌感染症 8、その他のグラム陰性菌感染症 8、また耐性ブ菌感染症は 1 例であつた。

使用方法：原則として 12 時間毎に 1 日 2 回に分けて筋注したが、中には 1 日量を 1 回に与えた例もある。1 日使用量は 10~100 mg、使用日数は 3~15 日間、体重 kg 当りの使用量は、平均 2.7 mg であつた。

効果：緑膿菌感染では 3 例すべてに、大腸菌感染は 8 例中 6 例に有効であり、いつぼう連鎖球菌、ブドウ球菌感染症には、前者が 4/4、後者は 3/4 例に有効であつた。また、*Aerogenes* に対しては 4 例中 3 例に有効、*Proteus* の 1 例にも有効であつた。

疾患別の効果は、肺炎が最もよく (8/8)、ついで尿路

感染症 (3/3)、アンギーナ (4/6) が挙げられる。褥瘡の 2 次感染、術後の腹壁瘻や頭部の膿瘍、化膿性リンパ節炎などにも有効であつた。気管支炎に対する効果はあまりよくなかつたが (2/6)、その理由は不明である。

以上を総合すると、著効 10、有効 15、やや有効 4、無効 3 例であり、有効率(著効と有効例)は 78.1% であつた。

副作用：ステロイド療法中のネフローゼ (4 歳男児) に合併した気管支炎に対して DKB を使用したとき、使用 4 日目に蛋白尿と血尿が出現したが、使用中止 4 日目には消失した。その他の副作用は、みとめられなかつた。

L-78 膿胸に対する DKB の 1 使用例

菅野恒治・寺井泰彦・塚原充秋
岩手医大小児科

昭和 47 年 4 月 26 日生れの生後 1 カ月半の男児が咳嗽を訴え、肺炎として加療したが、膿胸に病状が進展した症例に、初め DKB 12.5 mg/日、次いで症状の著明な改善を認めないために 12.5 mg×2/日に増量し、7-glob. の併用も行なつた。しかしこの間に痙攣、貧血、発熱等の敗血症を疑う症状を認めたため、副腎皮質ステロイドホルモン、DKB 25 mg×2/日にまで増量加療を試み症状の改善をみた。この量は短期間ではあつたが症状の改善には効果をもたらしたと考えたい。膿汁から起炎菌として、KM(卍)、AKM(卍)の感受性を有していた *Staph. aureus* を証明した。なお本症例は重篤例であつたため常に 2 剤以上の抗生物質を使用しているため、DKB 本来の効果に関しては疑問点があるため、1 使用例として報告したい。

L-79 DKB(3',4'-Dideoxy Kanamycin B) の外科領域における臨床的検討

加藤繁次・遠藤 巖
宮崎道夫・片桐 誠
東京歯科大学外科

入院および外来患者から分離された、一般外科に最も関係の深い、病巣由来大腸菌および黄色ブドウ球菌等について、日本化学療法学会標準法により、MIC を測定、検討した結果、大腸菌では、DKB は主として 0.2~12.5 mcg/ml の範囲内にあり、100 mcg/ml 以上の耐性株は無く、Gentamicin よりやや劣る結果を得た。また黄色ブドウ球菌では 0.2~3.13 mcg/ml の範囲内にあり、100 mcg/ml 以上の耐性株は無く、Gentamicin とほぼ

同様の MIC を示し、Aminodeoxy kanamycin よりやや優れた感受性を示した。緑膿菌に対しては 1.56~25 mcg/ml の MIC で、100 mcg/ml 以上の耐性株はなく、Gentamicin, Polymyxin B よりやや優れた感受性を示した。また *Proteus* に対しては 0.78~50 mcg/ml の範囲内にあり、*Klebsiella* に対しては 0.78~6.25 mcg/ml の感受性を示した。

次に臨床成績では、33 例に DKB 50 mg/日 2 回筋注または、100 mg 1 日 1 回または 100 mg 1 日 2 回筋注投与を行なった結果、穿孔性腹膜炎の 5 例では、結腸穿孔による汎発性腹膜炎、外傷による小腸破裂の汎発性腹膜炎、虫垂穿孔による汎発性腹膜炎に有効、虫垂穿孔による汎発性腹膜炎、ダグラス窩膿瘍にやや有効であった。臨床例 33 例中、その投与効果は、著効 7、有効 16、やや有効 7、無効 2、不明 1 という結果を得た。

なお投与前後の肝腎機能検査では、投与前後に特に変化を認めなかつたが、100 mg 筋注例に、2 日目全身に発赤を軽度認めためたので、投与を中止した 1 例がある。

MIC を血中濃度と臨床効果の関係からみると、1 回の投与量が 50 mg では少ないのではないかと考えるが、なお諸検査ならびに症例の追加を行なつて検討を試みたいと思う。

L-80 DKB に関する基礎的ならびに臨床的検討

鈴木千賀志・三橋啓司
東北大抗研外科

新しいアミノ配糖体抗生物質 3',4'-Dideoxy-kanamycin B(DKB) について MIC を測定し、その抗菌力を GM と比較した。また外科的胸部疾患に対する DKB の臨床効果ならびに副作用について検討した。

1) 臨床分離グラム陰性桿菌、とくに *Pseudomonas aeruginosa* および *Klebsiella pneumoniae* 約 30 株について化学療法学会標準法により MIC を測定し、DKB および GM の感受性を比較検討した。

Pseudomonas aeruginosa に対する MIC は DKB 1.56~12.5 μ g/ml, GM 1.56~12.5 μ g/ml で DKB は GM に比して同等またはやや強い抗菌力が認められたが、*Klebsiella pneumoniae* に対する MIC は DKB 1.56~6.25 μ g/ml, GM 0.78~3.12 μ g/ml で GM のほうがややすぐれた抗菌力が認められた。

2) *Pseudomonas aeruginosa* および *Klebsiella pneumoniae* による膿胸、肺化膿症および術後肺炎に対して DKB の効果ならびに副作用を検討した。投与方法は主として筋注で 100~150 mg/日、5~7 日間投与した。

臨床効果：胸部 X 線所見の改善をみたものが 33.3%、菌陰性化したものが 66.6%、菌陰性化に至らなくても菌量の減少したものが 33.3%、赤沈値の改善をみたものが 60% で、膿量減少、喀痰量減少、解熱および白血球数の正常化等の臨床所見の改善は全例において認められた。

副作用：Audiogram による聴力障害は 1 例も認められなかつた。肝障害も認められず、明らかな腎障害は認められなかつたが、PSP 値の軽度低下をみたものが 2 例あつた。その他注射時に頭重感を訴えたものが 1 例あつただけで、特に重篤な副作用は認められなかつた。

L-81 外科領域における 3',4'-Dideoxy-Kanamycin B(DKB) の基礎的ならびに臨床的検討

柴田清人・伊藤忠夫・藤井修昭
品川長夫・村松泰・鈴木芳太郎
名古屋市立大学第 1 外科

3',4'-Dideoxy-Kanamycin B(DKB) は梅沢博士等により、耐性機作の研究から理論的に作られた新 Aminoglycoside 系抗生物質であり、緑膿菌、その他の耐性菌に極めてすぐれた抗菌力を有する。

外科病巣から分離された緑膿菌 30 株に対する抗菌力の最小発育阻止濃度は、最高が 3.2 mcg/ml であり、分布の Peak は 0.8 mcg/ml にあり、約 50% を占め、Gentamicin よりすぐれていた。ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌群に対しては Gentamicin とほぼ同等、あるいは Gentamicin のほうがややすぐれた抗菌力を示した。またすべての Kanamycin 耐性株に対し DKB は抗菌性を示した。

健康成人に DKB 50 mg を筋注すると、30 分で 11.8 mcg/ml, 1 時間 10.7 mcg/ml, 4 時間 3.28 mcg/ml (Buffer 希釈) の高い血中濃度が得られ、尿中には 12 時間後 56.6% (3 例平均) が排泄された。ヒト胆汁中には最高で血中の約 1/2~1 倍の濃度の移行が認められた。またリンパ中への移行は高く、血中の 2~3 倍の高値を得た。なお、血中濃度測定に際しての標準曲線は、血清希釈のほうが Buffer 希釈より阻止帯が長かつた。

14 例の主として術後感染症に DKB を使用し、著効 1 例、有効 8 例、無効 4 例、不明 1 例という成績を得た。副作用は全く認められなかつた。

L-82 外科領域における DKB の治療効果

川岸弘賢・永松正宇・拝殿清名
白数邦彦・滝藤尊昭・山田武夫
山本政勝

関西医大外科学教室

1. 治験対象および方法

治療対象とした症例は当院外科ならびに関連病院受診中の症例であり、これらの患者に対する治療効果としては、(a)創感染予防に対する効果、(b)外科的感染症に対する効果、(c)術後の尿路感染症に対する効果、の各群に分けて検討し、併せてその際の肝機能、腎機能におよぼす影響や、第8神経に対する影響について検討した。患者の年齢は1歳から83歳までの30例で、投与量は15~200 mg/日ずつで、投与期間は症例に応じて5~10日間であり、効果の判定基準は化学療法学会の基準にもとづいた。

2. 治療効果

a) 創感染予防に対する効果

すべて手術開始後3時間目から1日100 mg ずつを5日間投与した結果、有効4例、無効0例であり、他の抗生物質の効果と大差はなかつた。

b) 外科的感染症に対する効果

癌等の浅在性化膿性疾患は8例、術後創感染4例、穿孔性腹膜炎5例、その他5例であり、これらに対する有効率は77.2%である。

c) 術後の尿路感染症に対する効果

投与症例4例であり、子宮癌術後直腸転移の症例をのぞいて有効である。

3. 副作用

第8神経、肝、腎に対する影響について検討した結果、すべて異常は認めなかつた。

4. 腎におよぼす影響（組織学的検討）

DKB 投与を3週間D系 Rat に100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg と GM 100 mg/kg の各群に分けて比較検討した。GM 100 mg/kg と DKB 100 mg/kg を H. E. 染色, PAS 染色, Toluidineblue 染色で比較したところ、腎の尿細管上皮の変性、扁平化、空胞化、萎縮、膨化、壊死等は GM に比して軽度であるが、DKB 200 mg/kg, 300 mg/kg では強度となることが証明された。しかし健康成人に対しては影響はないと考えられるが、他の Aminoglycoside 系抗生物質と同様、腎機能不全患者に対しては注意を必要とするものと考えられる。

L-83 外科領域における DKB の治験例について

白羽弥右衛門・川畑徳幸
大阪市立大学第2外科

私どもの教室で経験した DKB の臨床試用症例は11例で、とくに緑膿菌感染例をえらんだが、他にグラム陰性菌による難治例についても試用した。これらを疾患別に分類すると、感染創4例、腹腔感染2例、皮膚感染1例、上気道感染1例、尿路感染3例である。これらの症例のなかで、緑膿菌が分離されたのは7例で、他の4例からは *Klebsiella*, *E. coli*, ブドウ球菌などが、それぞれ単独に、または混合感染の形で分離された。DKB の投与方法としては、全例に筋肉内投与を行ない、3例に局所投与を併用した。筋注投与量は、成人に対して、1回50 mg, 1日2~3回、4~12日間で、総計600~1,200 mg であり、小児にはその半量を投与した。局所投与量は1回10~100 mg, 12~18回であつた。

その結果、感染創の4例中著効1例、有効2例、やや有効1例、腹腔感染の2例ではいずれも著効、皮膚感染の1例は無効、上気道感染の1例は有効、尿路感染では3例中著効1例、やや有効1例、無効1例である。また緑膿菌が分離された7例についてみると、著効1例、有効3例、やや有効2例、無効1例であるが、この無効例は尿路感染と褥創とを伴つた老人性痴呆患者で、DKB の筋注により褥創面の緑膿菌がいつたん陰転したのち、再度感染し、DKB の再投与中、発疹の合併のため投薬中止となつた症例である。また、他の無効例は左大腿から臀部にわたる慢性多発性毛嚢炎から瘻孔化した症例であるが、表皮ブドウ球菌が証明された。この例では DKB の12日間、計1,200 mg の筋注を行なつても効果が全くみとめられなかつたため、後に瘻孔開放手術を加えた。

副作用としては、前述のとおり、尿路感染と褥創とを伴つた老人性痴呆の症例で、DKB の第2回治療開始後2日目にじんましん様の発疹をみとめたので、投与を中止した。

L-84 外科感染症に対する DKB の使用経験

志村秀彦・久次武晴・古沢悌二
九州大学第一外科

我々は今回、種々の疾患で外科手術を施行した29症例に DKB を使用し、若干の知見を得たので報告する。症例の内訳は胆石症14例(うち肝内結石症5例)、その

他の胆道膵疾患4例, 消化管癌6例, その他5例である。DKB投与法は1日量50mg×2回筋注法とし, 期間は3~22日(多くは7日)にわたつた。なお, 局所注入法(25~50mg・生理食塩水溶解)を併用した3例がある。効果判定は下熱, 菌消失, 分泌減少, その他自覚症改善などによつたが, 著効6例, 有効18例, やや有効4例, 無効1例とかなり良好な成績を得た。ただし, 術後感染予防の目的でDKB投与を行なつた7症例は, いずれも合併症なく良好に経過したため有効例に含めてある。著効例には肝内結石症術後創感染(*Ps. aer.*), 膵癌術後胆管炎・膀胱炎(*E. cloaca*), 横隔膜下膿瘍切開(*Kleb.*), 膿胸切開後難治性瘻孔(*Ps. aer.*), 総胆管十二指腸瘻術後胆管炎・創感染(*E. coli*), 胆管狭窄(*Kleb.*, *Alcalig. fecalis*)があり, 後3者は局所投与併用例であつた。

これら症例からの検出細菌の感受性試験では, *Ps. aer.* 9例に対して1例が耐性(>200)を示し他の8例でMIC値はDKB 0.75~6.25と低値であり, GMの1.5~6.25よりも低い。なおKM 50~200, AB-PC>200, CB-PC 50~100, CER>200であつた。*Sta. aur.* 6例にはDKB 0.75~6.25に対しGM 0.38~0.75と逆の結果となつたが, KM 0.75~6.25(2例に耐性), AB-PC 3.1~12.5(1例に耐性), CB-PC 3.1~6.25(2例に耐性), CER 0.1~12.5(1例に耐性)となつている。*Klebsiella* 4例ではDKB 1.5~25; GM 0.75~12.5, *E. coli* 2例にはDKB 12.5, 100; GM 3.1, 50であつた。*E. cloaca* に対してはDKB, GMとも50, 他はいずれも耐性を示した。すなわち, DKBはGMに極めて近似する作用効果を持つと考えられるが, *Ps. aer.* にはさらに1段階有効であり, *Sta. aur.* には逆の関係にあるように見受けられる。

L-85 整形外科領域におけるDKBの使用経験

伊丹康人・大戸輝也・吉田宗彦
上野博嗣・林竜一郎・西川聖人
小早川宏典

慈恵医大整形外科

本邦で新しく開発された3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB) は, とくに緑膿菌および耐性菌に対し極めて優れた感受性を有するといわれている。

今回, われわれは整形外科領域における感染症を対象として, その基礎的, 臨床的検討を行なつたので報告する。

1) 抗菌力: 教室保存の骨髄炎由来の Coagulase 陽

性ブ菌31株に対する本剤およびKMのMICを本学会規定の方法で測定した。

本剤のMICは0.39mcg/mlにピークがあり, 0.05~1.56mcg/mlに分布を認めた。また, KMのMICは, 3.13~6.25mcg/mlにピークがあり, 0.20~12.5mcg/mlに分布を認めた。

ブ菌に対し, 本剤は, KMに比較して3~4管優れた抗菌力を示した。

また, 最近, 病巣から分離した緑膿菌11株について, 本剤およびGMのMICを検討したところ, 本剤は, 0.78~12.5mcg/mlに, GMは0.78~25mcg/mlに分布し, ほぼ同様な成績を得た。

2) 血中および関節液中濃度: 関節水腫を有する患者に本剤50mgを投与し, 血中および関節液中への移行を測定した。測定は, 薄層カップ法で行ない, 試験菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633を使用した。

血中濃度は投与後30分で最高値23.0mcg/mlを示し, 関節液中濃度は投与後2時間で最高値8.20mcg/mlを示した。また, 6時間値においては, 血中濃度4.60mcg/ml, 関節液中濃度は2.80mcg/mlであり, 血中および関節液中への移行は良好であつた。

3) 臨床成績: 治療対象は, 整形外科領域における感染症, すなわち骨膜骨髄炎5例, 化膿性関節炎1例, 軟部組織感染症9例, 計15症例である。

投与法は, 成人1日100mgを2分割投与で行ない, その効果の判定は, われわれの教室の判定規準に従つた。

その結果, 15症例中, 著効1例, 有効11例, 無効1例, 不明1例で有効率80%であつた。この有効12症例のうち, *Pseudomonas aeruginosa* が検出菌であるものが8例, *Staphylococcus aureus* が2例, 両者の混合感染1例を含んでいる。これらのことから, 本剤は, 整形外科領域においても従来より難治性といわれて来た緑膿菌感染症に対しても, 優れた効果が期待できる。

4) 副作用: 耳鳴を生じたもの1例, 嘔気, 嘔吐をきたしたものが1例みられたが, いずれも投与を中止することにより, 症状は消失した。

L-86 骨関節感染症に対するDKBの臨床経験, および2, 3の基礎実験について

近藤 茂
大阪医科大学整形外科

整形外科領域における感染症に対し, 新抗生物質DKBを使用し興味ある成績を得たので, 2, 3の基礎実験を加

えて報告する。

本報告における症例は 27 例において見られた 38 病巣であり、開放性損傷（とくに複雑骨折）、術後感染、化膿性骨髄炎、化膿性関節炎、褥創等がその主なものである。

DKB の投与量は、1 回量 50~100 mg を、1 日、1~3 回で筋注投与を原則としている。

成績判定は、起炎菌の決定、整形外科的治療法の適不適により、種々の困難があるが、臨床症状、白血球数、血沈値、レントゲン所見、細菌学的所見から判断して、著効 9、有効 19、やや有効 5、無効 5 であった。副作用としては、耳鳴を訴えたもの 1 名の他には特記するものがなかったが、注射部位の疼痛のために、投与を中止したものが 1 名あった。なお、全例にて、肝、腎機能に異常をみず、また血液像にも変化をみていない。

また、本治験例からみて、病巣内への DKB の分布濃度が、治療成績に重要な関係を有していると考えられるので、この件に関し、2, 3 の実験を行ない、併せて発表する。

L-87 整形外科領域における DKB の使用経験

小山正信・服部 奨

山口大学医学部整形外科学教室

私共は昭和 47 年 5 月から化膿性骨髄炎、四肢の開放性骨折後骨髄炎、脊髄麻痺患者の褥創等に DKB を使用し治療効果を上げることができたので報告する。治療効果の判定には局所の腫脹、発赤、熱感、排膿等の局所の所見ならびにレ線像、および細菌学的検査成績と、全身所見として末梢血検査成績、血沈等を参考として総合判定した。

L-88 整形外科領域における DKB(3', 4'-dideoxy-kanamycin B) の使用経験

杉 浦 勲

名古屋大整形外科

整形外科領域においても日常治療に難渋する感染症は多剤耐性ブドウ球菌や緑膿菌によるもので、これら耐性菌の基礎的研究から理論的に合成された DKB の臨床治験をおこなう機会を得たので、その結果を報告する。

症例は、骨髄炎を主体にした 10 例である。小児には 50 mg、成人には 100 mg を 2 分割臀筋内注射した。効果判定は臨床症状として全身症状—発熱と局所所見—疼痛、熱感、発赤、腫脹および排膿状況を重視しこれに血液所見（血沈、白血球、CRP）、レ線所見それに細菌

学的所見を参考にして総合判定し、著効(++)、有効(+), やや有効(±)と無効(-)に分類した。

成績：著効 3 例、有効 4 例、やや有効 1 例および無効 2 例で 80% に効果を認めた。緑膿菌を証明した褥創 3 例に効果を認め、うち 1 例では分泌物が急減し肉芽形成旺盛となり使用後 1 ヶ月以内に褥創は約 1/2 に縮小した。血液検査で CRP、血沈の改善をみた例は 4 例で、肝腎機能に変化はなかつた。菌検索により、*St. aureus* は 2 例に陰性化をみた。小児例では 1 日 50 mg としたのが症状に応じ増量すべきと考えられた。なお注射部位の疼痛を訴えた例があつたが中止するほどではなく、その他副作用と思われるものはなかつた。

L-89 DKB の膿皮症における使用経験

熊坂鉄郎・宮沢 慎二

仙台通信皮膚科

北目 文郎

東北大細菌

新しい抗生物質 DKB を用いて体内血中濃度、尿中排泄率を検討し、さらに膿皮症 27 例に応用したので、その結果を報告する。

1) 血中濃度は健康人 2 例を対象に 1 mg/kg を投与し、教室保使の *Staphylococcus aureus* 209 P を指示菌とする薄層カップ法で行なつたところ、投与後 30~60 分にピークがあり、約 18 mcg/ml、約 7 mcg/ml を示し、6 時間で約 2 mcg/ml に低下した。

2) 尿中排泄率も同様方法で 1 例に行ない、これは投与 1 時間後に約 320 mcg/ml のピークを示し、3 時間目に急激に減少し、6 時間の追跡で 65.7% の排泄率をみた。

3) 膿皮症の 27 例に 1 日 1 回 25~100 mg を投与し、21/27 例に治療効果をみた。膿疱、膿瘍を主とした深在性膿皮症では、1 日 1 回の投与でその治効が期待されるが、湿潤・糜爛を主とする表在性膿皮症（膿痂疹）では効果が著明でない。とくに家族内感染例では多剤感受性を示しながらも再燃がみられ、感染創面の完全治癒の遅延がみられる。このことから、表在性感染菌を有する患者には、DKB を 1 日 2 回投与して血中内の高濃度維持をはかるのが妥当とも思える。

汗腺膿瘍例(1 歳、男)に、50 mg 1 回投与後熱発と全身発疹をみた。

L-90 DKB による皮膚化膿症の治療

高橋 久
帝京大学皮膚科

昭和 47 年夏季に来院した化膿性皮膚疾患患者に対して DKB を投与して経過を観察した。症例数は約 20 例で、主な症例である膿痂疹に於いては 1 日 50 mg の連日筋注によりある程度の効果をみたが、治療までにやや長期間を要する印象をうけた。外来患者に於いては 1 日 1 回の注射を行なうため、成人に於いては 1 回量 50 mg では十分な効果を果し得ない感があつた。

なお、病巣分離菌についてはそれぞれ MIC を測定した。

L-91 皮膚科領域における DKB の使用
経験

占部治邦・幸田 弘・安田 勝
九州大学医学部皮膚科

毛囊炎、多発性瘤、癬、難治性熱傷潰瘍、壊疽性膿瘡など計 12 例の皮膚化膿性疾患に DKB を使用し、2 例を除いた 10 例に著効あるいは有効の成績を得た。このうち緑膿菌性のものが 3 例あり、菌の完全消失には至らなかったが肉芽面の清浄化など臨床的改善効果は全例に認めることができた。

L-92 口腔-顎領域における DKB の基
礎的、臨床的研究

高井 宏・扇内秀樹・御子柴晴之
東京女子医科大学口腔外科学教室

昭治製薬 K K 研究所において新しく開発された DKB (3', 4'-Dideoxy kanamycin B) を口腔顎領域の緑膿菌感染症および耐性ブドウ球菌感染症に使用し有効な成績を得た。

また口腔感染症から分離した耐性ブドウ球菌の感受性および他抗生剤との交叉耐性などについて検討を加えたのでその成績を報告する。

L-93 口腔領域感染症に対する新しい抗
生剤 DKB (3', 4'-dideoxy-kanamycin B) の使用経験

道 健一・中川茂美・渡久地千代子
久保ますみ・清水正嗣・上野 正
東京医科歯科大学第 1 口腔外科学教室

本研究対象 DKB の適応症としてあげられている緑膿菌あるいはグラム陰性感染症は口腔外科領域において比較的少ないが、他の抗生剤の投与で効果のなかつた難治感染症 4 例に対して本剤を投与したので、その結果と、臨床材料から得られた緑膿菌と耐性ブドウ球菌に対する本剤の MIC 検査試験について報告する。

対象症例は、53 歳、男性、左口底部の悪性腫瘍患者で気管切開部から慢性気管支炎を併発した症例；37 歳、男性、右上顎悪性腫瘍の腫瘍壊死部 2 次感染の症例；53 歳、男性、左下顎腫瘍で左下顎半切除術と左頸部全廓清術を行なった後の術後感染症例；53 歳、男性、左頬部腫瘍の腫瘍組織への合併感染症、の 4 例である。判定基準は菌の消失と臨床症状の改善を目安にし、両者が認められた場合を有効、一方の場合をやや有効とした。その結果、臨床使用成績は 2 例にやや有効、2 例に無効と判定された。投与前後の一般血液検査、尿検査、血清生化学検査、聴力検査を比較したが変化は認められず、特記すべき副作用はみられなかつた。

臨床材料から採取した緑膿菌および多剤耐性ブドウ球菌に対する MIC を、寒天平板 2 倍稀釈法で測定し、カーベニシリン、ポリミキシン B、コリスチン、ゲンタマイシンと比較検討した。

緑膿菌 25 株については本剤の MIC は、3.13~6.25 mcg/ml にピークがみられ、ポリミキシン B、コリスチン、ゲンタマイシンより 1~2 段階低く、カーベニシリンよりはるかに低い結果が得られた。しかも本剤以外の薬剤には耐性菌が多く見られたが、本剤に対する耐性菌は 1 株だけであつた。個々の菌に対する交叉耐性もみられなかつた。多剤耐性ブドウ球菌についてみると、本剤の MIC は 0.39~0.78 mcg/ml がピークでゲンタマイシンと同等ないし 1 段階高い値を示したが、他の 3 剤よりはるかに低い値で耐性菌はみられなかつた。個々の株について交叉耐性はみられなかつた。

L-94 泌尿器科の感染症に対する DKB の使用経験

小津堅輔・今林健一・宍戸仙太郎

東北大学医学部泌尿器科学教室

まず DKB の膀胱・尿管に対する薬理作用を知る目的で、成犬の腹腔大動脈内 1 回投与法により膀胱内圧および尿管筋電図の変化を観察した。その結果、DKB 25 mg 動注により膀胱内圧は phasic に上昇し徐々に元の値に戻った。さらに DKB を追加投与しても Dose-response 関係は示さない。尿管筋電図は DKB 100 mg 動注後一過性に抑制が見られただけであった。しかしこの条件下では膀胱内圧曲線は高緊張性高圧型となり、反射収縮は消失し、電気刺激による反応もやや減弱した。さらに BaCl₂ を動注して膀胱には tonic な収縮を、また尿管には筋電図の消失を起こさせた状態で DKB を動注したが、膀胱の収縮反応は見られなかった。この結果、DKB は尿路平滑筋に特異な抑制作用のあることを推定した。

臨床的にはカテーテル留置中の尿路感染症症例 6 例に対し 1 日 200 mg の筋注(2 回分投)を行なつたところ、尿所見の改善 3 例、尿中細菌の消失ないし著減 3 例、消炎、下熱効果 3 例をみた。臨床的に著効、有効例は 4 例、無効、中止例各 1 例であった。無効例は *Aerobacter* [GM(卅), KM(卅)] 感染例であったが、中止例は *E. coli* 感染例であった。これは食思不振のため 5 日間で投与を中止した。しかし下熱効果は認められている。有効例の 1 例は残腎結石に対し腎瘻術を行なつた例であるが、肝・腎機能がやや低下していたにも拘わらず、投与後これらはむしろ改善されていた。このほかとくに副作用と思われるものは見られなかった。なお緑膿菌創感染をみた例では尿路感染に対しては著効を得たが、創感染に対しては無効であった。

さらに術後カテーテル留置例に対する DKB による尿路洗滌効果についても言及したい。

L-95 DKB による尿路感染症の治験

市川篤二・中野 巖・広川 勲

国立東京第一病院泌尿器科

対象 7 例について DKB 100 mg 筋注 1 時間後血中濃度は 5~9 mcg の最高値に達し、尿中回収率は平均 71% であった。

投与方法：大部分の症例で 1 日量 100 mg を、外来患者では 1 回、入院患者では 50 mg 1 日 2 回筋注した。少数例で 1 日量 50 mg のものもあり、急性淋疾では 1

日 1 回 200 mg 投与した。症例：急性膀胱炎 17 例、慢性膀胱炎 5 例、急性腎盂腎炎 7 例、慢性腎盂腎炎 4 例、急性淋疾 5 例および術後創感染 1 例の計 39 例である。

起炎菌に対する DKB の MIC は大腸菌では 0.78~1.56 mcg のものが多く、変形菌では 0.78 mcg, *Klebsiella* 0.78 mcg, *Salmonella* 1.56 mcg, *Enteroc.* 12.5 mcg であった。緑膿菌では 0.39 mcg 2 例, 0.78 mcg 2 例, 1.56 mcg 3 例, 12.5 mcg 1 例であった。治療成績を起炎菌別にみれば大腸菌感染例 13 例中著効 8 例, 有効 4 例, 無効 1 例, 変形菌による 4 例中著効 1 例, 有効 3 例, *Klebsiella* の 3 例中 2 例に有効, 1 例に一時的, *Salmonella* 1 例にやや効, *Staph. aureus* 1 例に有効, 急性淋疾 5 例に有効, *Enteroc.* 1 例に著効, *Enteroc.* および *Enterobacter* 混合感染 1 例にやや効, *Providencia* 1 例に無効であった。

緑膿菌感染症 9 例中著効 2 例, 有効 4 例, 一時的 1 例, 無効 2 例であった。以上を総括すれば有効率 79.5% である。副作用は胃部不快感および頭痛の各 1 例があった。

緑膿菌に対する MIC から考えるともつと有効であつてよいと考えられるが左程でない。これは緑膿菌が複雑な合併症を有するものに感染することが多いためと考えられ、この合併症を治療しない限り緑膿菌感染の根絶は困難であると考えられる。

L-96 3'4'-dideoxy-kanamycin B (DKB) の臨床治験

磯貝和俊・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

尿路感染症 25 例(急性症 9 例, 慢性症 16 例), 術後感染予防 14 例, その他 2 例で合計 41 例について DKB の臨床効果を検討した。

尿路感染症：急性症 3 日, 慢性症 5 日間, 1 日 50~100 mg 投与法で判定した。急性症では 9 例中 8 例有効, 無効の 1 例は DKB 感受性の *E. coli* による単純性膀胱炎であったが, 100 mg 1 回筋注だけで効果を見たものである。慢性症では 16 例中 7 例有効, 無効 9 例であった。投与量は 1 日 50 mg 2 回投与群のほうが 50 mg 1 回投与群にくらべて成績が良かった。臨床的に有効であった菌株の MIC はすべて 12.5 mcg/dl 以下で, 25 mcg/dl 以上のものはすべて無効であった。*St. faecalis* の 4 株がすべて無効であったが目立った。

術後感染予防：術前 50 mg, 術後 50 mg, 翌日 50~100 mg 筋注を原則とした。同一術式の各種他薬剤使用症例と比較し、解熱までの期間で判定すると、ほとんど

同じ結果であつたが、投与量を考慮すれば良い成績と考えられる。

副作用：感染症使用群では肝障害のあつた症例に GOT, GPT の上昇をみたが投与終了後間もなく元の値になつた。術後使用群に GOT, GPT の上昇傾向が見られたが手術による影響と考えられる。

L-97 尿路感染症に対する DKB の使用 経験

熊沢浄一・中牟田誠一・百瀬俊郎

九州大学泌尿器科

新アミノグリコシド剤 DKB (3', 4'-dideoxy-kanamycin B) を各種尿路感染症 20 例に使用した。

とくに緑膿菌感染症を pick up して検討したが、緑膿菌が分離された症例は術後感染を含む複雑性尿路感染症であるためか、臨床効果は余りよくなかつた。この中で、MIC を検索しえたものは DKB 100, 50, 200 mcg であり KM は >200, 50, 200 mcg, GM は 50, 6.25, 25 mcg であつた。

KM よりやや優れるが GM よりは劣る位置にある薬剤と考える。

Klebsiella 1 株は DKB 3.1 mcg, KM >200 mcg, GM 6.25 mcg であつた。以上のことから、菌種によつては既存薬剤より有効でありアミノグリコシド剤の中では上位に位する抗生物質と考える。

L-98 Dideoxykanamycin-B (DKB) の 泌尿器科領域における使用経験

熊本悦明・水戸部勝幸

西尾 彰・宮本慎一

札幌医科大学泌尿器科

§ 1 基礎的研究

a) 接種菌量による DKB の MIC の差を、*Ps. aeruginosa* 14 株について検討してみると、原液と 10^8 倍希釈液では、一致するもの 3 株、希釈液での MIC 値が原液でのそれに比し 2 倍低い濃度をみたもの 8 株、4 倍低い濃度をみたもの 3 株であつた。

b) 接種法による検討。平板希釈法(標準法)と点状接種法(多目的タイピングアパラーツス使用)の両者を比較検討したところ、 10^2 倍希釈液では、両者間に MIC 値の差はなく、点状接種法が、極めて迅速簡便な測定法であることを認めた。

c) 尿路感染症患者尿から分離した *Ps. aeruginosa* 46 株について、Gentamicin と抗菌力比較を行なつた結

果、DKB に対する感受性パターンは、Gentamicin のそれに類似しているが、ピークは 2~4 倍濃度低い MIC を示し、Gentamicin のピークが 1 峰性であるのに対し、DKB は 25 mcg/ml で低いながらももう 1 つのピークを有する 2 峰性を示した。

d) つぎに、SM, CP, KM, TC, AB-PC のいずれに対しても ≥ 50 mcg/ml の MIC を示す *E. coli* 19 株に対する DKB の抗菌力をみた。この結果、1.56 mcg/ml をピークとする 0.78~6.25 mcg/ml の範囲内の MIC を示した。

§ 2 臨床的検討

難治な尿路感染症 8 例に DKB 50 mg \times 2/day 投与を行なつた。起炎菌は *Enterococcus* が 1 例、*Pseudomonas aeruginosa* 3 例、*Proteus* 1 例、同定不能 GNR 4 例である。投与期間は 7 日間とし、効果判定基準は、研究会案に従がつた。この結果、やや有効例 6 例、無効 2 例であつた。やや有効例の内容をみると、起炎菌の減少をみたものがほとんどで、尿中白血球の減少、自覚症状の改善をみる例はあまり顕著とはいへなかつた。これは、おそらく、尿路感染症患者の条件から止むを得なかつたのではないかと考えられる。

菌交代が 2 例にみられた。1 例はいつたん消失 (2 日目) をみたが、7 日目再び同一菌が検出された。

L-99 DKB による尿路感染症の治療と 効果

小野田 洋一

都立台東病院

Kanamycin B の誘導體である DKB はアミノ配糖体抗生物質であつて、緑膿菌、多剤耐性大腸菌、同ブ菌その他グラム陰性菌に対して *in vitro* および実験動物体内で有効に作用していることが証明されている。

今回これの結晶筋注薬を使つて尿路感染症の治療を行なう機会を得て、見るべき効果が得られたので報告する。

1. 急性淋疾に使用した効果

1 日 1 回 100 mg を腎筋内に注射して経過を観察したが、2 例ともに膿の停止と淋菌の消滅がおこらなかつた。この使用量での淋疾治療は無効であつた。

2. 非淋菌性尿道炎

原因が多種なうえ病原菌が一定していないが、ブ菌が多く見られる症例に 1 日 1 回 100~150 mg 筋注し、3~7 回連続注射した。その結果、著効は認められなかつたが、有効は 2 例、無効 3 例であつた。

3. 急性膀胱炎

外来通院の急性膀胱炎患者であつて、原因菌はほとんど大腸菌と判定されるグラム陰性桿菌であつた。1日1回100~150 mgを腎筋内に注射し、1~8回連続注射した。1例は1回注射しただけで以後来院していないので結果不明であるが、残りの24例について結果だけを見れば、著効15例、62.5%、有効8例、33.3%無効1例、4.2%であり、大腸菌性の急性膀胱炎に対しては優れた効果をあげることが判明した。

4. 副作用

不明を除く全31例については聴神経系統の障害は全く認められなかつたが、1例に全身に発生した蕁麻疹様紅色小発疹が注射2回終了後に発生したのを見たが、食中毒疹も考えられ、DKBに起因したと断定はできなかった。聴力障害もおきなかつた。特異な現症の見られた患者がいたとして報告に加えた。

L-100 尿路感染症に対するDKBの使用 経験

新島端夫・近藤捷嘉・天野正道
岡山大学医学部泌尿器科教室

泌尿器科領域におけるDKBの使用成績と若干の基礎的実験結果をあわせて報告する。

まず、当教室保存の臨床分離株、グラム陽性球菌6株、グラム陰性桿菌141株についてDKBのMICを測定し、GMに対するそれと比較した。*Pseudomonas*を除きいずれもGMのほうが良好な抗菌力を示しているが、*Pseudomonas*においてはDKBのほうが1段階程度良好な成績を示した。すなわち*Pseudomonas* 24株中19株が3.12 mcg/ml以下に分布している。

健康成人および腎機能障害患者それぞれ2名にDKB 100 mgを筋注し、その血中、尿中濃度を測定した。血中濃度では正常者において、ピークは30分であり、それぞれ18.2, 15.2 mcg/mlを示し、1例では8時間目ですでに血中に検出不能となつた。腎機能障害例ではピークは30分から1時間にあり、15.0, 21.3 mcg/ml、1例においては24時間でなお0.9 mcg/mlを認めた。

尿中排泄は24時間まで検討し、正常者で81.2から87.2%、腎機能障害例では58.8から68.8%の回収率であつた。

臨床成績：症例は慢性腎盂腎炎13例、急性膀胱炎4例、慢性膀胱炎13例、急性前立腺炎2例、術後瘻孔形成1例である。投与方法は原則として1日50~100 mgを1~2回に分けて筋注した。投与日数は3日~11日である。

臨床効果の判定は当教室の基準により行なつたが、慢

性腎盂腎炎13例中著効・有効4例、無効9例、急性膀胱炎は全例著効または有効、慢性膀胱炎13例中著効・有効6例、無効7例であつた。急性前立腺炎2例中有効1例、無効1例、瘻孔形成は1例有効であつた。

副作用は33例中注射部位の疼痛を訴えたもの3例、食欲不振1例だけで、使用前後に検討した腎機能、肝機能検査、血液像などで異常は認めなかつた。

L-101 尿路感染症に対するDKBの応用

三田俊彦・片岡頌雄・石神襄次
神戸大学泌尿器科

明治製菓KKにて開発された新アミノ配糖体抗生物質DKBを、*Pseudomonas*を主体とした複雑な尿路感染症に使用し、その臨床効果を検討するとともに、健康成人における血中濃度、尿中排泄率を測定し、さらに尿路感染症分離菌と他の薬剤との感受性を比較検討した。

1) 抗菌力：臨床分離 *Staph. aureus* 8株では0.39~3.12 mcg/mlに分布しGMよりややすぐれていた。*Proteus* 12株では0.78~12.5 mcg/mlでGMとほぼ同程度で、*E. coli* 13株でも0.39~6.25 mcg/mlでGMよりやや劣つており、*Pseudomonas* 32株では100 mcg以上の耐性株を1株認めたが、他は0.39~12.5 mcgに分布し、ほぼGMと同様の分布を認めた。

2) 血中濃度：健康成人3例にDKB 50 mg筋注時の血中濃度を *Bacillus sub. ATCC 6633* 株を検定菌とし、StandardにはpH 7.2 Bufferを使用しカップ法にて測定した。結果は30分でピークを示し4.01 mcg/mlで8時間後でも0.206 mcg/ml証明した。

3) 尿中排泄率：DKB 50 mg筋注投与後の尿中排泄率を血中濃度と同様測定法で測定した。8時間までに平均39.1%の排泄率を示した。

4) 臨床成績：合併症を伴つた複雑な尿路感染症7例に使用した。使用方法は50 mg/dayの1例を除いて、すべて1日50 mg朝夕2回筋注投与で、投与日数は4~6日で、7例中5例は混合感染であつた。また7例中5例は *Pseudomonas* 感染症であつた。結果は7例中著効3例、有効1例、無効3例であつた。

5) 副作用：筋注部の軽度疼痛を訴えた以外、特別な副作用は認めなかつた。

L-102 3',4'-Dideoxykanamycin B に かんする基礎的ならびに臨床的研究

塩田憲三・三木文雄・尾崎達郎
羽田 回・浅井俱和・川合旭英
久保研二

大阪市大第一内科
東 朋 嗣

大阪市立桃山市民病院第二内科

岩 崎 嶋・川村成一

和泉市立病院内科

Kanamycin Bから化学的に誘導された3',4'-dideoxykanamycin B(以下, DKB と略す)について, 基礎的検討を加えるとともに, 内科系感染症に投与したので, それらの成績を報告する。

1) 抗菌力: 諸種の病巣からの分離菌に対する DKB の抗菌力を治療標準法により測定した。なお, 本法による *Staphyloc. aureus* 209 P に対する MIC は 0.39 mcg/ml, *E. coli* NIHJC-2 に対する MIC は 1.56 mcg/ml である。

ブドウ球菌 32 株中 29 株は 0.2~6.25 mcg/ml, 大腸菌 32 株中 29 株は 1.56~3.13 mcg/ml, 肺炎桿菌 30 株中 28 株は 1.56~12.5 mcg/ml, 緑膿菌 19 株はすべて 3.12~25 mcg/ml, 変形菌 5 株は 0.78~50 mcg/ml の DKB で発育が阻止された。

2) 吸収, 排泄, 体内分布: DKB 100 mg 1 回筋注後の血清中濃度の peak は 30 分後に存在し, 人血清稀釈の標準液を用いて算出すると 2.4~3.0 mcg/ml を示し, 6 時間後には 0.26~0.4 mcg/ml に低下する。

6 時間内の尿中回収率は約 40% である。

腎障害患者に於いては尿中回収率が低く, 血中濃度が長時間持続する傾向を示す。

ラットに 50 mg/kg の DKB を筋注後の臓器移行性は, 腎に最も高く, 肺は血中濃度よりかなり低く, 肝, 脾, 脳では検出不能である。

3) 臨床成績: 気管支拡張症の緑膿菌感染 1 例, 肺癌に合併した *Haemophilus* による肺化膿症 1 例, 大腸菌による急性膀胱炎と腎盂腎炎それぞれ 1 例, 計 4 例に DKB を投与した。気道感染には 1 日 200 mg, 尿路感染症には 1 日 100 mg をそれぞれ 1 日 2 回に分けて筋注した。

肺癌に合併した肺化膿症は無効に終わったが, 他の 3 例は有効の成績を得た。

副作用は特に認められなかった。

L-103 泌尿器科領域における DKB の使 用経験

川 島 尚 志・坂 本 日 朗
大 井 好 忠・岡 元 健 一 郎
鹿児島大学泌尿器科

腎不全患者 2 名に DKB 50 mg を筋注し 1 時間後から腹膜灌流を開始し, 血中濃度, 尿中排泄, 腹膜灌流液中薬剤排泄濃度を測定した。第 1 例は GFR 2.7 ml/min., 第 2 例は GFR 7.9 ml/min. であり投与 30 分後に血中濃度はピークに達しそれぞれ 3.2 mcg/ml, 24.6 mcg/ml であり, 第 1 例は 12 時間後は 0.74 mcg/ml, 第 2 例は 24 時間後にも 9.3 mcg/ml の濃度を維持した。24 時間までの尿中排泄率は 7.0%, 22.6% であり, 腹膜灌流液中排泄率は 15.6%, 60.0% であった。

本剤を投与した症例は 9 例であり, 投与方法は 50 mg ずつ 1 日 2 回筋注 7 日間連日投与を原則とした。疾患の内訳は何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症 7 例(慢性腎盂腎炎 4 例, 慢性膀胱炎 3 例), 急性腎盂腎炎 1 例および膀胱腫瘍術後 1 例であった。著効 1 例, 有効 2 例, やや有効 4 例, 無効 2 例であった。菌種別効果は緑膿菌感染症 4 例中有効 1 例, やや有効 3 例であった。

L-104 泌尿器科領域に於ける DKB の臨 床的応用

中 川 克 之・江 藤 耕 作
久留米大学泌尿器科教室

近年種々の抗生物質が開発されているが, 緑膿菌, 耐性菌に対して有効な抗生物質はあまり認められない。

最近, われわれは緑膿菌, 耐性菌に有効な KM 誘導体である DKB を尿路感染症に使用する機会を得たので, その成績について報告する。研究内容は, 基礎実験として, 血中濃度, 尿中排泄率, 教室保存菌の MIC について述べるとともに, 臨床実験として一般尿路感染症とくに緑膿菌, 耐性菌感染症を対象として治験を行ない, さらに副作用の問題として, 腎機能, 肝機能におよぼす影響について検索したので報告する。

L-105 Dideoxykanamycin B (DKB) の泌尿器科領域における応用

大越正秋・東福寺英之
名出頼男・小川由英
慶大泌尿器科
鈴木恵三
平塚市民病院泌尿器科

Dideoxykanamycin B が最近増加しつつある複雑性尿路感染症治療に当つてどの程度効果を期待しうるものか、Gentamicin を対照薬として、2, 3 の検討を行なつた。

試験管内抗菌力は、Gentamicin とほぼ同様な抗菌スペクトルを示し、特に緑膿菌に対する MIC は Gentamicin よりやや低いものが多かつた。

筋注後の血清中濃度、尿中回収率を7名の健康成人希望者を対象に検討した。80 mg 筋注の Gentamicin より 100 mg DKB 筋注の場合、約2倍の血清中濃度を示したが、個人差はかなり大きいほうであつた。尿中には DKB は6時間まで平均 62%、Gentamicin は 55% であつた。10 例の複雑性尿路感染症患者に対し1日 100 mg (分2) 筋注投与したところ、約 60% の有効率を示し、Gentamicin と同程度に有効率の高い薬剤であると判定し得た。現在さらに症例数を増加させ検討中である。

L-106 DKB の基礎ならびに臨床的検討

生亀芳雄・小川秀弥・菅間正気
関東通信病院泌尿器科
徐慶一郎
同 臨床検査科

われわれは尿路から分離した大腸菌、緑膿菌についてその MIC を KM, DKB, GM の3者について比較検討した。大腸菌に対し本剤は 1.56~6.25 mcg/ml の MIC をしめし、緑膿菌では 100 mcg/ml のものもあるが、大部分はやはり 1.56~6.25 mcg/ml の範囲にあつた。

また Biophotometer を使用して本剤 100 mg を1回筋注した場合の尿中における antibacterial activity をしらべた結果は大腸菌、緑膿菌のいずれに対しても著明な発育阻止作用がみとめられた。

臨床的には急性の腎盂腎炎、膀胱炎、副睾丸炎など尿路・性器感染症に本剤を使用したとその結果は満足すべきものであり、特別な副作用もみられなかつた。以上の成績について報告する。

L-107 尿路逆行性感染に対する DKB の 使用経験

福重満・田戸治・仁平寛巳
広島大泌尿器科

〔目的〕

尿路手術の場合、特性として術後数日間は排尿管やカテーテルの留置という操作が加わるため逆行性感染が惹起してくる。もちろん、感染予防の目的で既知の抗生物質を投与しているが、まだ十分な予防効果が示されていない。

今回は尿路手術後の尿路カテーテル留置に伴う2次性感染症例において、とくに耐性菌感染症例を中心に DKB の投与を試みたので、その成績を報告する。

〔対象ならびに方法〕

当科手術患者で、尿路カテーテル留置を要した前立腺摘除術 (10 例)、尿路腫瘍切除術 (2 例)、腎盂形成術 (1 例) の計 13 症例を対象とした。カテーテル留置中は感染予防のため、すでにいずれも他の抗生物質の投与を受けている。DKB の投与はカテーテル抜去時より1回 50 mg、1日2回を5日間筋肉内注射した。その前後における血液検査、肝・腎機能検査、尿所見、尿中細菌の消長および MIC の測定、副作用、臨床の効果などについて検討した。

〔結論〕

血液検査、肝・腎機能検査は手術による影響もあり判然とし難いが、少なくとも DKB 投与によつて悪化した例はなかつた。

尿中細菌は耐性のグラム陰性桿菌が主体を占め、DKB 投与前に 11 例が 10^5 /ml 以上の細菌尿であつたが、投与後は7例に消失が認められた。副作用は1例に耳鳴りを訴えた。しかし他に認むべき副作用はなかつた。尿所見および臨床効果の改善は 13 例中 10 例 (76%) に認められた。今後、症例を追加して報告する。

L-108 産婦人科領域における DKB の臨床応用

水野重光・森操七郎・佐野慎一
順天堂大産婦人科
松田静治・丹野幹彦・柏倉高
江東病院

Kanamycin B から得られた 3', 4'-Dideoxy-Kanamycin (DKB) について産婦人科領域由来のブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌などに対する MIC を測定し、ことに緑

膿菌に対する効果を認め得たほか本剤投与後の吸収、排泄状況を検討した。その他吾領域で特有用な移行濃度として臍帯血、羊水、乳汁内濃度を測定した成績を述べる。

臨床応用として子宮附属器炎、産褥子宮内感染などの骨盤内感染症、および尿路感染症など約 20 例に 1 日量 100~150 mg を投与した治療成績についても報告する。副作用としては特記すべきものを認めなかつた。

L-109 DKB に関する研究

青河寛次・皆川正雄

神戸中央病院産婦人科

松下真弓

同 臨床検査部

山路邦彦・杉山陽子

近畿母児感染症センター

抗生物質 DKB の臨床価値を明らかにするため現在までにえた自験成績を報告する。

1. 体内濃度

S. subtilis PCI 219 を被検菌とする Cup 法により、その体内濃度を測定した。

人血中濃度は、DKB 50 mg・100 mg 1 回健康人筋注時、0.5~1 時間値：3.1・5.5 mcg/ml で Peak level を占め、4~6 時間後まで測定できた。人尿中排泄は、50 mg 筋注時、0~8 時間：67% の回収率をえた。

妊娠動物における DKB の胎児側移行は、妊娠犬に DKB 10 mg/kg 筋注時、1, 2 時間値の胎児血は母体血の 1/5 程度であり、いつぼう、妊娠家兎に DKB 20 mg/kg 筋注 4 時間後の臓器内分布は、胎児腎、肺：16.5, 1.2 mcg/g, 羊水、胎尿児：47.0, 580.0 mcg/ml, 母体子宮：1.0 mcg/g である。

2. 抗菌作用

最近臨床分離した 93 株の DKB 感受性を主に Plate dilution method により測定した。

Staphylococcus aureus : 20 株は 0.4~3.12 mcg/ml, *Klebsiella pneumoniae* : 10 株は 0.78~6.25 mcg/ml, *E. coli* : 35 株は 0.78~12.5 mcg/ml, *Pseudomonas aerug.* : 8 株は 1.56~3.12 mcg/ml, *Proteus-group* : 13 株は 1.56~12.5 mcg/ml に MIC が存した。*Trichomonas vag.* : 3 株は >100 mcg/ml であつた。

3. 臨床成績

産婦人科領域の諸種感染症：15 例に DKB 100(~150) mg 筋注 4~8 日間により、有効：10 例、やや有効 1 例、無効：3 例、不詳：1 例の結果をえた。このうち、局所痛：3 例、腔内真菌出現：1 例であつた。

L-110 DKB の眼科的応用に関する実験的検討

高久 功・三島恵一郎・山本一喜

中塚和夫・井上隆史

長崎大学眼科

DKB の眼科的応用に関し、実験的検討を行なつたので報告する。

1. 人眼の角膜潰瘍から得た緑膿菌 (MIC 0.78 mcg/ml) を家兎角膜に接種し、角膜潰瘍を生じさせた後、DKB を全身あるいは局所に投与し、投与方法および投与量の相異なる成績を比較検討した。

a. DKB の筋注

1 日 25 mg/kg の筋注例では 3 日で著効を示し、1 日 12.5 mg/kg, 7 mg/kg の筋注例では 7 日間の投与により有効であつた。しかし、1 日 1 mg/kg の筋注例では無効であつた。

b. DKB の球結膜下注射

1 日 20 mg/1 ml, 10 mg/0.5 ml, 5 mg/0.5 ml の球結膜下注射例では、それぞれ同じような経過をとり、5 日間の投与で有効であつた。

しかし、1 日 1 mg/0.5 ml の球結膜下注射例では、5 日間の投与では無効であつた。

c. DKB 点眼液

5 mg/ml 濃度の DKB 液を 1 日 3 回点眼し 7 日間の投与でやや有効であつた。

2. 房水内移行

a. 家兎眼

DKB の 25 mg/kg 筋注では 90 分後に 12 mcg/ml の、10 mg/kg 筋注では 5.7 mcg/ml の移行が認められた。

DKB の球結膜下注射例では 10 mg/0.5 ml 投与で 5~42 mcg/ml, 5 mg/0.5 ml 投与で 5~22 mcg/ml の濃度の移行を認めた。

b. 人眼

成人で 50 mg の DKB を筋注後、1~2 時間後におこなわれる白内障手術で得た房水には 0.7 mcg/ml 以下の濃度の移行がみられた。

3. DKB の硝子体内注入例では、総量 1 mg 以上で組織学的に網膜に障害がみられ、ERG にても、a, b 波ともに消失していた。

L-111 眼科領域における3', 4'-dideoxy-kanamycin B (DKB) の基礎的ならびに臨床的検討

三国政吉・大石正夫・今井正雄
中枝武豊・高橋篤子・滝沢 元
新潟大学眼科

Kanamycin の新しい誘導体 DKB の眼科領域における応用に関し、基礎的ならびに臨床的実験を行ない、以下の成績を得た。

1) 教室保存の眼感染症の主な起炎菌に対する抗菌力は、Koch-WEEKS 菌 6.25 mcg/ml, MORAX-AXENFELD 菌 0.09~0.39 mcg/ml, 肺炎球菌 3.13~12.5 mcg/ml, ジフテリー菌 0.09~0.19 mcg/ml, 淋菌 0.78 mcg/ml, レンサ球菌 6.25~25 mcg/ml, ブドウ球菌 0.05~1.56 mcg/ml, 緑膿菌 1.56~3.13 mcg/ml であつた。

2) 臨床分離黄色ブドウ球菌 40 株は、DKB 0.39~25 mcg/ml で発育を阻止され、78% は 1.56 mcg/ml 以下である。

3) 臨床分離緑膿菌 28 株は、1.56~12.5 mcg/ml に分布し、1.56 mcg/ml にピークがみられ 14 株(50%) が占めた。

4) 健康成人に 50 mg 筋注後の血中濃度は、30 分後にピークが見られ、平均 8.6 mcg/ml の濃度で、6 時間後では 0.4 mcg/ml であつた。

5) 家兎による眼内移行

i) 前房水内移行

a) 20 mg/kg 筋注：2 時間後ピーク値 3.5 mcg/ml (房水・血清比 16%) が得られ、6 時間後も 2.1 mcg/ml の高濃度を維持した。

b) 0.5% 液 5 分毎 5 回点眼：前房水内移行は測定できなかつた。

c) 5 mg/0.5 ml 結膜下注射：30 分~1 時間で 11~60 mcg/ml の高濃度がみられた。

ii) 眼組織内移行

a) 20 mg/kg 筋注：前眼部、眼内部組織ともに平均した移行がみられた。

b) 1% 液 5 分毎 5 回点眼：眼内部組織へは移行がみられないが、球結膜、角膜に高濃度であつた。

c) 5 mg/0.5 ml 結膜下注射：強膜、球結膜、外眼筋に高濃度が移行し、角膜への移行も良好であつた。

6) 臨床実験として、外麦粒腫 10 例、眼瞼膿瘍、急性涙のう炎、慢性涙のう炎各 1 例、角膜潰瘍 4 例、全眼球炎 2 例、眼窩感染 3 例の計 22 例に、本剤 50~100 mg を 1~2 回に分けて筋注、3~10 日間使用して 15

例に効果が見られた。

7) 副作用として、4 例注射痛を訴えたが、その他忌むべき副作用はみられなかつた。

L-112 DKB の眼科領域に於ける検討

徳田久弥・葉田野 博
杏林大学眼科
萱場 忠一郎
いわき市立常盤病院眼科

DKB の眼科領域に於ける応用に関し検討し、以下の成績を得たので報告する。

1. *St. aureus* に対する抗菌力

眼科病巣から分離した病原性ブドウ球菌 30 株に対する DKB の抗菌力は LVM や KM よりややすぐれ AKM と類似したものであつた。DKB の MIC 分布は 1.56~3.12 mcg/ml に集中した。

2. 家兎の血清内および房水内濃度

3 kg 前後の白色家兎に DKB 50 mg/kg を筋注しその後の血清内および房水内濃度を測定すると、投与後 1 時間に血清内濃度はピークがあり 59.0 mcg/ml を示し、房水内濃度は投与後 2 時間にピークがあり 20.0 mcg/ml を示し、その際の房水比は 35.1% で、この値は KM のそれを凌駕し、本剤の眼内移行の良好さを示すものと思われた。

3. ヒトの血清内濃度

10 名の健康な成人に DKB 50 mg および 100 mg を cross over にて筋注し、その血清内濃度を測定したところ、投与後 1 時間にピークがあり 50 mg 投与では 6.7 mcg/ml, 100 mg 投与では 15.3 mcg/ml を示し、6 時間後にも前者は 0.8 mcg/ml, 後者は 3.1 mcg/ml を示した。この濃度は AKM の 200 mg 投与の場合のそれに比しやや低い値であつた。

4. 臨床治験

麦粒腫、眼瞼蜂窩織炎、角膜感染症に使用し、重篤なものは初日 1 回 100 mg 以後 1 日 1 回 50 mg, または 1 日 1 回 100 mg を 3~4 日間投与し、おおむね良好な成績を得た。

L-113 DKB に関する耳鼻咽喉科感染症の治験

三辺武右衛門・村上温子・小林恵子
関東通信病院耳鼻咽喉科
徐 慶一郎
同 第一臨床検査科

DKB の *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeru-*

ginosa などに対する抗菌力に関する検討を行ない、Biophotometer による DKB の両者の菌に対する発育阻止作用を調査した。

また本剤を耳鼻咽喉科感染症に応用して治療を試みたので、それらの治療成績と肝、聴力などに及ぼす影響について述べる。

L-114 DKB 臨床試験報告

粟田口省吾・川畑武裕・斉藤久樹

弘大耳鼻科

工藤肇

同 臨床検査部

DKB の緑膿菌に対する MIC

緑膿菌 37 例の DKB に対する MIC は、0.4 mcg/ml が 13 例(35.2%)、0.8 mcg/ml が 17 例(45.9%)、1.6 mcg/ml が 7 例(18.9%)であった。

症例—1) 診断名, 2) 膿汁培養による菌種, 3) DKB 使用法, () 内は使用量, 4) 併用治療, 5) 効果: 症状, 所見の双方改善を有効, 6) 副作用

No.1: 47 才, 男, 1) 急性中耳炎, 2) 肺炎双球菌, 3) 50 mg 週 2 回筋注 (200 mg), 4) 鼓膜切開, 5) 有効, 6) なし, DKB 投与後の audiogram にて気導聴力の改善著明, 骨導聴力も一部改善。

No.2: 11 才, 男, 1) 急性中耳炎, 2) 培養陰性, 3) 50 mg 週 2 回筋注 (150 mg), 4) 鼓膜切開, 5) 有効, 6) なし, DKB 投与後の audiogram 正常。

No.3: 35 才, 男, 1) 扁桃周囲膿瘍, 2) 緑連菌, 3) 100 mg 1 日点滴静注 (100 mg), 4) 補液, 5) 有効, 6) なし。

No.4: 35 才, 男, 1) 扁桃周囲膿瘍, 2) 常在菌のみ, 3) 50 mg 連日点滴静注 (150 mg), 4) EM 900 mg/日 内服, 5) 有効, 6) なし, DKB 投与後の audiogram 正常。

No.5: 46 才, 男, 1) 喉頭ジフテリアの疑, 2) 緑連菌, 大腸菌, 3) 25 mg 1 日 2 回連日ネブライザー (250 mg), 4) セファロシン 1,000 mg/日静注, 補液, 5) 無効, 6) なし。

No.6: 46 才, 男, 1) 上顎癌 (全摘後新鮮例), 2) 黄ブ菌, 3) 50 mg 連日注入 (300 mg), 4) CP 1,000 mg/日 静注, 補液, 5) 有効, 6) なし。

No.7: 53 才, 男, 1) 上顎癌 (全摘後陳旧例), 2) アシドバクターニトラートス, クレブシエラ, 3) 50 mg 連日注入 (300 mg), 4) なし, 5) 有効, 6) なし。

No.8: 59 才, 男, 1) 上顎癌 (全摘後再発例), 2) 腸球菌, 緑膿菌, 3) 50 mg 連日注入 (300 mg), 4) 補液, 5) 有効, 6) なし。

No.9: 58 才, 男, 1) 上顎癌 (全摘後陳旧例), 2) 常在菌のみ, 3) 50 mg 連日筋注 (500 mg), 4) なし, 5) やや有効, 6) なし, 7) DKB 投与後の audiogram 正常。

No.10: 61 才, 男, 1) 上顎癌 (全摘後陳旧例), 2) プロテウス菌, 緑膿菌, 腸球菌, 3) 50 mg 連日筋注 (200 mg), 4) なし, 5) 無効, 6) なし。

L-115 Dideoxykanamycin B に関する

基礎的ならびに臨床的研究

岩沢武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

新抗生物質 Dideoxykanamycin B (以下, DKB と略記する) は, 1967 年梅沢浜夫博士らにより Kanamycin B より置換誘導合成され, とくに耐性ブドウ球菌あるいは緑膿菌に強い抗菌力を有するアミノ配糖体系の新抗生物質として登場をみた。

DKB の試験管内抗菌力は, 寒天平板希釈法で中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブ菌 80 株に対して, $\leq 0.19 \sim 1.56$ mcg/ml に MIC が分布し, とくに 0.78 mcg/ml にピークがみとめられ, GM と同等もしくはそれ以上の抗菌力を示した。また病巣分離の *Strept. haemolyticus* 8 株は 3.13~25 mcg/ml で *E. coli* 22 株, *Klebsiella pneumoniae* 10 株, *Proteus mirabilis* 23 株などは 0.39~6.25 mcg/ml の範囲内で発育が抑制された。*Aerobacter aerogenes* 2 株は 1.56 mcg/ml, *Enterococcus* 10 株は 0.78~6.25 mcg/ml の MIC を示した。とくに緑膿菌 60 株に対する DKB の MIC は, 0.39~6.25 mcg/ml の低濃度に分布し, そのピークは 1.56 mcg/ml と GM より 1 段階程度抗菌力が強かつた。

DKB 100 mg 筋注後の健康成人の血中濃度は, 薄層カップ法で筋注 30 分後に 16 mcg/ml とピークに達し, 1 時間後に 11 mcg/ml となり, 8 時間後に 1.7 mcg/ml と残存していた。また慢性副鼻腔炎の場合もほとんど同様な時間的消長傾向を示した。

DKB 100 mg 筋注 1 時間後に手術時に摘出した口蓋扁桃組織 (6 例) には, 0.2 mcg/g (血中濃度 11 mcg/ml), 咽頭扁桃組織 (1 例) は測定しえず, 慢性上顎洞炎粘膜組織 (5 例) には, 0.4 mcg/g (血中濃度 11 mcg/ml) の活性値を測定した。

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 44 例に対して DKB を使用した結果, 著効 7 例, 有効 23 例, やや有効 8 例および無効 6 例となり, 著効, 有効例を合算すると 30 例 75% の良好な臨床効果がえられた。なお臨床的副作用の発現はなく, DKB 200 mg/day 1 週間以内使用後のオージオグラムには悪影響はみとめられなかつた。