

分接触させ、皮膚の発赤・腫脹・壊死の経過をみると、この操作前から充分の化学療法剤を投与しなければ、皮膚障害がみとめられた。このことから術前の化学療法剤の選択投与にあつては、充分量、充分の期間投与することがのぞましい。

最近の外科手術適応および侵襲の拡大にともなつて、術後化学療法剤を充分期間、充分量投与しても、術後感染症が存在することは、その起炎菌からみて、緑膿菌・変形菌が主役を演ずる傾向にある。そのため、薬剤選択の重要性を痛感する。術後早期の感染防止のためには、呼吸器系ではグラム陽性、胆、尿路系には大腸菌を中心に薬剤選択を行なうべきで、各臓器の親和性ないし臓器濃度を考慮した選択を行なうべきである。しかし、7~10日を越えて投与が必要である場合には、菌交代現象ないし感受性を考慮して、緑膿菌・変形菌に対応する薬剤選択がのぞましい。

さらに、教室での感染症についてみると、清潔手術・準清潔手術については、起炎菌動態が異なり、後者では、グラム陰性菌に対応する配慮が必要である。同時に、死因に関連した感染症からみると、手術侵襲の過大な症例および糖尿病、低蛋白血症など宿主抵抗に関与する因子についてもみのがせない。長期呼吸管理を要する症例については、ネブライザー、呼吸器、吸引チューブなどの消毒にも薬剤投与にだけとらわれることなく、感染防止剤も必要である。薬剤投与不適当とおもわれた腎毒剤、肝障害剤、術中クラール様筋弛緩作用剤の投与症例および副作用についてものべた。

4) 呼吸器感染症における薬剤選択

福田 安嗣

熊本大学医学部第一内科

呼吸器感染症においても、細菌性感染症に対しての化学療法剤選択の一般的原則である原因菌の確定、原因菌の薬剤感受性、薬剤の体内動態、とくに病巣への移行の良否、副作用、副現象への配慮、薬剤の投与方法、投与量について考慮しなければならないことは言うまでもない。しかし、呼吸器感染症の場合、原因菌検索が最も困難な問題であり、喀痰培養によつて得られた菌が必ずしも原因菌とは考えられないこともあり、私達はそのため洗滌喀痰培養法を励行して来た。さらに薬剤の病巣への移行を知る手掛りとして、薬剤の血中濃度とともに喀痰中濃度を測定して、その parameter として来た。

呼吸器感染症の薬剤選択に当つて私達は急性感染症

か、慢性感染症か、原因菌確定か原因菌不明かの項目について検討しているが、呼吸器感染症 112 例の自験例につき適合抗生剤投与群、非適合抗生剤投与群に分けて、さらに疾患別、起炎菌別、薬剤別に有効、無効について検討した。その結論として、

1) 急性呼吸器感染症：(a) 原因菌確定の場合、Disk 法による感受性テストを行ない、高感受性薬剤を用いる。同程度の感受性があれば、喀痰中への移行の良好なものを選ぶ。(b) 原因菌不明の場合、過去の統計的事実に基づき、グラム陽性球菌を対象に薬剤を選択するが、特に耐性ブ菌に注意する。

2) 慢性呼吸器感染症 (増悪期)：(a) 原因菌確定の場合、高感受性薬剤を使用する。薬剤の投与量、投与方法について考慮する。(b) 原因菌不明の場合、統計的事実からグラム陰性桿菌を対象に治療を行なう。特に *Hemophilus* 菌を、次いで肺炎桿菌、緑膿菌を考へて薬剤を選択する。

結 論

	急性呼吸器 感染症	慢性呼吸器 感染症
原因菌 不明 ↓ 確定に 努める	グラム陽性球菌とくに肺炎球菌、溶連菌、ブ菌を対象に治療 例 AB-PC+耐性ブ菌用 PC, cephalosporin C系, macrolide 系	1. グラム陰性桿菌とくにヘモフィルス菌を対象に治療 例 AB-PC 2. 次いで肺炎桿菌、緑膿菌を考慮 GM, SB-PC, CB-PC
原因菌 確定	1. 高感受性の場合の使用 2. 同感受性の場合には喀痰中への移行の良否を考慮	1. 高感受性薬剤の使用 2. 薬剤の投与量ならびに投与方法について考慮 (副作用発現について注意)

最後に教室の副島が 1971 年 Scotland, Edinburgh の City Hospital, Department of Respiratory Disease において経験した、呼吸器感染症の実態について紹介した。

一 般 講 演

1) 病態下における抗生物質静脈内投与時の血中濃度ならびに臓器内濃度

小谷 泰・西村忠史

浅谷泰規・吉田亮三

大阪医科大学小児科

我々はすでに日本化学療法学会ならびに前回の本総会において、抗生物質の病態下における体内動態につき、CER を静脈内投与し脱氷状態における血中濃度推移ならびに臓器内濃度について報告してきた。今回はブ菌による実験的肺感染症を惹起させた家兎につき検討を加えた。

実験方法は約 2.5 kg 前後の白色家兎に臍胸由来の

Staphylococcus aureus ファジー型 80/81 をポリビニールカテーテルで気管内に注入し、肺膿瘍を作製した。CER は 25 mg/kg を Solita 3 号液に溶解し 4 時間点滴および one shot 静注した。

ブ菌注入時に見られる感染肺における肉眼的変化は孤立性膿瘍、散在性膿瘍、出血、高度腫脹であり、各部位の組織学的検索を行ない、その部の濃度を測定した。そして肉眼的無変化部位においても、組織学的には強い出血、充血がみられた。肺・血中濃度比は孤立性膿瘍部では点滴静注例では 13.3%、静注例では 27.3% であり、出血部では点滴静注 23.9%、静注時 62.5% であった。

なお、健常群と脱水群との肺、血中濃度比は 33.9% と 4.9% と、脱水群はひじょうに低値を示した。

肺感染群においても炎症の状態、時期により肺内濃度は異なっており、膿瘍形成部位は他部位にくらべ低値であった。

以上のことから、小児のような脱水を惹起しやすい感染個体では、たんに正常状態の検討だけで類推することの危険性が示唆される。

2) 測定条件の基準化による抗生物質体内濃度の比較検討 (その 7)

青河寛次・山路邦彦・杉山陽子
近畿母児感染症センター

われわれは測定条件、とくに biological な因子をできるだけ基準化して、抗生物質の体内濃度を比較検討するところみを行ない、昭和 43 年以降報告してきた。今回も、これまでと同一条件下で、Cephalosporin 系物質注射時における知見の若干を報告する。

まず、Cephalosporin C 静注、点滴時の Dose response を知るため、cross over test を行なつたところ、0.5~2.0 g の範囲で CET・CEZ とともに同様のパターンを明らかにした。

次に、投与経路ならびに投与量別による尿中排泄をみると、その尿中回収率は CET の筋注、静注、点滴ならびに CET と CEZ 同量点滴のいずれの場合も、CET : 0.25 g 筋注時をのぞきすべて全く同様の推移をみとめた。

第 3 に、その血中濃度と尿中排泄を対比する。CET と CER の血中濃度の高さは軽度ながら逆相関を示し、CER と CEZ とはほぼ正の相関をうるようである。また、尿中排泄量の分画では、CET・CER 投与時 0~2 時間に極めて多く、CER, CEZ 時では CEZ が 2~6 時間に却つて若干多量なような結果をえた。

第 4 に、標準液作製法による血中濃度の比較を CET,

CEZ 点滴時につきみると、両剤ともに Human Serum と Buffer 希釈との間には peak の高さに著しい差を呈し注目される。

3) 抗生物質の体液内濃度の微量測定法

柳 浦 文 男
西尾市民病院整形外科

抗生物質の濃度測定法としては、カップ法、重層法等が従来から一般的であるが、ごく少量の検体の測定の際に難がある。微量測定法として、大久保の帯培養法、あるいは藤井-グロスマンの方法などが知られているが、これらはいずれも特殊な器具、あるいは装置を必要とする。

演者は通常の寒天平板を用いて、微量の検体で測定する方法を開発し、良好な結果をおさめている。本法によれば、被検物質は 0.02 ml で測定が可能であり、通常のシャーレ、小ガラス管以外に特殊な器具、装置は必要とせず、手技的にも簡単であり、測定値のバラツキが少ない。今回本法をカップ法と比較検討した。

4) 臨床例における抗生物質の胆汁中移行について

品川長夫・柴田清人・由良二郎
伊藤忠夫・藤井修照・村松泰
鈴木芳太郎

名古屋市立大学第一外科

胆道感染の化学療法の原則は、原因菌を正しく把握し、かつ原因菌にたいし感受性のある薬剤のなかから胆汁中への移行のすぐれた副作用の少ない薬剤を選択し投与することである。抗生物質の胆汁中への移行は一般に胆汁への移行のよいもの、中等度移行するもの、移行の悪いもの、と大きく 3 群に分けられている。われわれは胆嚢炎、胆石症などの臨床例につき、肝機能正常群および異常群に分けて抗生物質の血中濃度および胆汁中移行にかんし検討を行なつた。その結果、胆汁中高濃度移行群に属する AB-PC および中濃度移行群の CER, CEZ にかんしては、肝機能正常群において、CEZ の胆汁中移行がもつとも良好であり、これについて AB-PC, CER の順であった。また肝機能異常群においては、CEZ と AB-PC はほぼ同種のパターンであり、CER だけやや移行は低かつた。また他の抗生物質につき同様の臨床検討を行ない、動物実験と臨床例では多少の相異が認められた。

5) 感染肺内の抗生物質濃度について (第2報)

川合 煇英・尾崎 達郎・羽田 同
浅井 俱和・久保 研二・三木 文雄
大阪市立大学第一内科

肺膿瘍内への抗生剤の移行の程度を検討する目的で、ブドウ球菌の加熱死菌液とフイソド・インコンプリートアジュバントの混和液で感作した家兎に、経気管的にブドウ球菌菌液を注入して作製した肺膿瘍について、その組織学的検討を行ない、さらに筋肉内に投与した EM の肺膿瘍内濃度を測定し、健常家兎の肺内濃度と比較した。

作製した家兎肺膿瘍の組織学的所見は、中心部の膿は、多核球、リンパ球および壊死に陥り、エオジン好性の無構造な塊となつた組織片を含む滲出物で、その外側に線維性の構造を形成する膿瘍壁があり、さらにその外側の膿瘍周囲組織には、小リンパ球および多核球を主体とする炎症巣および肺胞の残存が認められた。

膿、膿瘍壁、膿瘍周囲組織および膿瘍のない健側肺と健常家兎の左右肺の EM 濃度を比較した。感染家兎、健常家兎ともに、肺内濃度の左右差はなく、EM 筋注後 2 時間値および 8 時間値ともに血中濃度の約 3 倍の高値を示すことを認めた。また、感染家兎が健常家兎よりやや高い血中 EM 濃度を示し、これに伴ない肺内濃度も感染家兎のほうがやや高値を示した。いつぼう膿瘍壁内濃度は、健常肺内濃度よりやや低い値を示し、さらに膿内濃度は健常肺内濃度の 1/4~1/7 の低値を示し、EM の膿瘍内部への移行は、かなり劣ることを認めた。

抗生剤治療に際しては、抗生剤の臓器集中性ととも、その臓器内に存在する病巣内への移行の良否が重要視すべき問題である。

6) 4"-Deacyl-9-propionylmaridomycin および 4"-Deacylmaridomycin の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用

近藤 正 熙・大石 登喜子
石藤 潔・土屋 皖 司
武田薬品中央研究所生物研究所

9-Propionylmaridomycin (ML-100) は生体内で速やかに代謝され、抗菌活性を示す代謝物としては 4"-deacyl-9-propionylmaridomycin (ML-100 M), maridomycin (ML) および 4"-deacylmaridomycin (MLM) が認められる。これらの代謝物のうち ML は ML-100 より

強い *in vitro* 抗菌作用を示し、非経口的投与により強い治療効果を示すことをすでに報告した。今回は ML-100 M および MLM の *in vitro* 抗菌活性および *in vivo* 治療効果について報告した。

両代謝物は *S. aureus* 以外のグラム陽性菌および一部のグラム陰性菌に対し ML-100 とほぼ同程度の抗菌力を示したが大部分のグラム陰性菌および真菌には抗菌力を示さなかつた。両代謝物の抗菌力は塩基性培地で酸性培地より強く、接種菌量の減少につれわずかに強くなり、馬血清を 50% 添加しても変化しなかつた。

患者分離 *S. aureus* 115 株は ML-100 M に 12.5 mcg/ml, MLM に 25 mcg/ml の感受性を示すものが最も多かつた。ML-100 および ML に高度耐性を示した 25 株のうち、5 株は ML-100 M に感受性を示し、3 株は MLM に感受性を示した。両代謝物の抗菌作用は静菌的であり、かつ耐性誘導能はみられなかつた。

マウス実験的 *S. aureus* 感染症に対し両代謝物は腹腔内、静脈内および皮下投与により強い治療効果を示し、また経口投与でも治療効果が認められた。

これら代謝物は *S. aureus* に対し ML-100 あるいは ML より *in vitro* 抗菌力が低いにもかかわらず *S. aureus* 感染マウスにおいて ML-100 あるいは ML と同程度の強い治療効果を示した。また ML-100 を経口投与した際の抗菌活性を有する代謝物は ML-100 M, ML, MLM で、とくにマウスにおいては ML-100 M が主な代謝物であることから、マウス感染症に対する ML-100 投与による治療効果は主としてこれら代謝物によるものと考えられる。

7) 新抗生物質 Di-deoxykanamycin B (DKB) の抗菌力

小池 聖 淳・永山 在 明
飯田 恭 子・中島 幸 一
九州大学歯学部口腔細菌学教室

昭和 47 年 7 月~9 月に九州大学医学部附属病院臨床検査室で分離された緑膿菌 35 株、大腸菌 17 株、黄色ブドウ球菌 22 株について、di-deoxykanamycin B (DKB) と類縁抗生物質 Kanamycin (KM), Gentamicin (GM) との抗菌力が比較され、また広域抗生物質である AB-PC, CB-PC, CER との抗菌力の比較がなされた。① 緑膿菌全株が KM 耐性であるにもかかわらず、うち 17 株は DKB, GM とも感受性であり、その MIC のピークは、DKB で 1.6 μ g/ml, GM で 3.1 μ g/ml のところに分布した。② 大腸菌 17 株中 15 株は KM に対し、MIC 12.5 μ g/ml 以上の抵抗性菌であるが、そのうちの

9株はDKB 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示し、MICピークは6.25 $\mu\text{g/ml}$ にある。GMでは1.6 $\mu\text{g/ml}$ と約2段階低い。CERはその中間の3.12 $\mu\text{g/ml}$ がMICピークである。③黄色ブドウ球菌22株中、KM耐性菌は7株あつたが、それは全てDKB感受性であり、DKBのMICピークは0.75 $\mu\text{g/ml}$ である。これらの菌はCER、GMに対しても全て感受性であり、CER 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、GM 0.2 $\mu\text{g/ml}$ のところにMICピークが存在する。

抗菌作用は多くのアミノ配糖体抗生物質がそうであるように、大腸菌に対しては殺菌的に作用する。緑膿菌(10^7 生菌数/ml)は、DKB 10 $\mu\text{g/ml}$ 、GM 10 $\mu\text{g/ml}$ で30分間の接触で、生菌数は 10^{-5} になり、急激な殺菌作用を示す。接触後30分、60分、120分後の菌を電子顕微鏡的に観察すると、DKB、GM両薬剤とも、30分接触で大腸菌、緑膿菌の細胞壁外層に無数の突起を生じ、細胞壁破壊が行なわれる。原形質は収縮を始め、原形質膜にもbubble状の突起を生じる。この所見はDKBのほうがGMより著明であり、早期に始まる。120分接触で菌は溶菌する。以上の所見は、この薬剤は、他のアミノ配糖体系抗生物質と同様に、リボゾーム不活化をおこなうであろうが、その外に細胞壁ならびに原形質膜破壊の作用を持つていることを示していると考ええる。

8) *E. coli* の溶菌作用と Spheroplast 形成能に及ぼす AC-PC と AB-PC の比較

下平正文・諫山寿康・長坂保則
日本商事医薬研究所生物研究部

AC-PCはAB-PCにくらべて*in vitro*における抗菌力が劣っているにもかかわらず、そのすぐれた血中濃度と生体内分布によつて化学療法剤としての評価を得ている。いつばう、ペニシリンの作用機序が感受性菌のcell wallの合成阻害にあることも周知のとおりである。

そこで、われわれは上記2種の合成ペニシリンの最少発育阻止濃度域で作用を受けた大腸菌について、つぎのような細菌学的な検討を行なつた。

1) 対数増殖期における溶菌作用の比較、2) Spheroplast 形成期における滲透圧変化に伴う菌体の脆弱性の比較、3) Spheroplast 形成期における諸種の表面活性剤(Brij 58, Lysolecithin, Digitonin および Triton X-100)に対する脆弱性の比較、4) 上記2)と3)の併用系—われわれはこの系を用いて*E. coli* K 12株のPolysomes および70s Ribosomesの調製に利用しており(NISMAN およびKIHOの変法)、他面これらの表面活性剤をラット肝Lysosomesのlabilizerとして利

用している。—における比較、5) Spheroplast からの復元力に関して得られた結果から、最少発育阻止濃度の前後の濃度域においてはAC-PCは少なくともAB-PCにくらべてより強力な溶菌作用を示す実態を明らかにした。

9) 抗生物質の膜透過性に関する基礎的研究

第2報 ウサギ腸管について

荒谷春恵
広島大学医学部薬理学教室

抗生物質の体内分布を支配する因子の1つである膜透過性について、*in vitro*におけるウサギ腸管透過性をPenicillin他20種類の抗生物質について検討し、つぎの結果を得た。

なお力価は生物学的方法により測定した。

抗生物質の透過率は時間の経過とともに増加するが、1分間あたりの透過率は概して15~30分で最高値をしめし、脂溶性抗生物質での腸管内濃度は持続的であつた。

つぎに、薬物量を増加すると透過量は増加し、透過率はほぼ一定であつた。したがつて濃度勾配による拡散が、透過における一義的形式と考えられる。

Setratia protease および α -chymotrypsinの併用により透過性が亢まり、Setratia proteaseでは30分、 α -chymotrypsinでは60分でその作用があきらかであつた。その作用態度は腸管内への移行よりも、腸管から遊離により強く作用することがみとめられた。

pH 2.0~9.7(磷酸緩衝液-食塩)での透過率はtetracyclineやpenicillinsではアルカリ側で、erythromycinなどでは酸性側でより高い値であつた。

Tetracyclinesの透過率とlipid/水系分配係数との間には相関関係がみられ、腸管からの遊離が主役であつた。

以上の諸事実から、抗生物質の腸管透過性は拡散によるものであり、その際の抗生物質の荷電群と脂肪/体液の分配係数に関与し、脂溶性抗生物質では分配係数が不可分であるものと考ええる。

10) 走査電子顕微鏡応用による抗生物質の抗菌像

西野武志・中尾雅文・中沢昭三
京都薬科大学微生物

走査電子顕微鏡を用いて種々の作用機序を有する抗生物質の抗菌像を観察した。菌株として*Staph. aureus*

209-P, *E. coli* NIH および *Pseud. aeruginosa* No. 12 を用い Heart infusion broth に 2% の割合で菌液を接種し、対数期途上に Cephalexin, Enramycin, Maridomycin そして Sulfo benzyl penicillin を作用させて経時的に試料をとりだした。これを 2.5% グルタルアルデヒドで前固定し、1% OsO₄ で固定後アルコール系列で脱水し、これを Cover glass 上に滴下し、5% 塩化第 2 鉄で処理後、試料を支持台にのせカーボン、金を蒸着後、走査電子顕微鏡 JSM-U-3 を用いて観察を行なった。その結果、正常な *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* では smooth な形状を示した。Cephalexin を *S. aureus* に作用させた場合種々の膨化像、分裂異常像を認め、*E. coli* においてはフィラメント像、多数の小さい突起物をもつたスフェロプラスト様構造や溶菌像を Cephalexin の濃度に応じて観察することができた。しかし Enramycin を *S. aureus* に作用させた場合にはほとんど表面変化が認められず、cell wall には damage を与えないように思われた。Maridomycin を *S. aureus* に作用させた場合、中央部が陥入した像や肥厚した cell wall だけが残つたと思われるような像を捉えることができた。そして Sulfo benzyl penicillin を *P. aeruginosa* に作用させた場合にはフィラメント像やスフェロプラスト様構造を観察することができた。なお 1971 年 KLAINER and PERKINS らは Cephalothin, Penicillin G を大腸菌に作用させた時の表面構造の変化を観察しているが、今回私どもが捉えたような多数の突起物をもつたスフェロプラスト様構造を彼らは報告していない。

10') 緑膿菌にたいする実験的薬学療法

—マクロファージの食菌と Sulbenicillin の
抗菌像 (16 mm 映画)—

中沢昭三・大槻雅子
三和秀明・松田真人
京都薬科大学微生物
小林米作・高岡成好
ヨネ・プロダクション研究室

モルモットの腹腔から採取したマクロファージによる緑膿菌の食菌現象をブドウ球菌や大腸菌の場合と比較すると、緑膿菌はひじょうに抵抗し、なかなか捕捉され難く、そして食菌されるやいなやマクロファージのほうに破壊されていくものが多かつた。これに反し、ブドウ球菌、大腸菌においては容易に捕捉、食菌されていった。

つぎに合成ペニシリンである Sulbenicillin の緑膿菌にたいする抗菌作用像を継時的に追つてみると、50~100 mcg/ml の MIC 濃度においては緑膿菌は著しくフ

ィラメント状に伸長し、スフェロプラスト様構造を呈して溶菌していった。また 200 mcg/ml では緑膿菌は伸びかけたまま溶菌していく。そして 500 mcg/ml の濃度においては伸びる余裕もなく、いつきよに溶菌していった。

11) 肺炎桿菌莢膜多糖質による免疫麻痺現象について 第 2 報

村松 泰・柴田清人・伊藤忠夫
藤井修照・品川長夫・西 秀樹
名古屋市立大学第一外科

肺炎桿菌から抽出した肺炎桿菌莢膜多糖質(CPS)のマウスに対する毒性、抗体価は第 20 回本会総会で述べた。今回は前回成績に新たな成績を加え、また感作方法に CPS の反復投与を行なつた他、肺炎桿菌生菌による CPS 抗体価の測定と CPS 感作マウスに対し緑膿菌を攻撃した成績を報告した。毒性の測定はマウス体重 1g 当り 250 mcg, 50 mcg, 10 mcg, 2 mcg の 4 段階により腹腔内投与で行なつたが、死亡率は順に 86%, 8%, 0%, 0% であつた。次にそのマウスから 7 日目、14 日目に採血し抗体価を測定したが、接種 7 日後、14 日後ともに 50 mcg 投与群が最も高い抗体価の上昇を認めるが、大量の 250 mcg では抗体価の上昇はほとんどなく免疫麻痺現象を起こしているものと考えられる。次に肺炎桿菌生菌 10⁷ から 10⁸ までの 5 段階をマウスの腹腔に投与し CPS の抗体価を測定した。これによると 10⁵ 投与群が 7 日後、14 日後とも最高値を示し 10⁷ 投与群に於いては 10⁵ と比較して抗体価は低く、CPS 大量投与による免疫麻痺現象と類似すると思われた。

次に前記のような使用量で CPS の反復投与 (2 日おき) を行なつたが、50 mcg 投与群では 14 日目までの時点で総量 300 mcg/g を投与されたにもかかわらず平均 320 倍と抗体価の亢進が見られたが、これは CPS のアジュバンド効果であると考えられる。50 mcg, 10 mcg 投与群ともに 21 日目に於いては低い抗体価を示し免疫麻痺現象を起こしていると考えられる。次に肺炎桿菌生菌による反復投与を行なつたが 7 日目までの抗体価しか得なかつたため、10⁶, 10⁷ 程度に於いては免疫麻痺現象は認めなかつたが他のデータから推測し CPS の場合と同等の結果が得られるものと考えられる。次に CPS 免疫マウスに緑膿菌感染を起こさせた結果 250 mcg 投与の免疫麻痺を起こしていると思われる群では感染死亡率が最も高く、逆に免疫亢進を起こしていると思われる 50 mcg 群の死亡率がコントロールに比しても最も高い生存率を示した。今後多角的にこの現象を追つていくつもりである。

12) ブドウ球菌によるマウス腹腔内感染症に関する研究

—ムチンと共に接種されたブドウ球菌の生体内分布および増殖部位について—

山崎俊幸・林 雅子・土屋院司

武田薬品中央研究所生物研究所

マウスの実験的ブドウ球菌腹腔内感染は抗菌性薬剤の *in vivo* 抗菌作用の評価等に多く用いられ、一般にブドウ球菌はムチンと共にマウス腹腔内に接種される。*Staph. aureus* 308 A-1 をムチンと共にマウス腹腔内に接種するとマウスは 12 時間以内に死亡し、これらマウスの腹腔内、とくに肝、脾および腎の表面に著明な菌苔の附着をみる。また血液、肺・腎腹腔内液および腹腔内諸臓器をそのまま定量培養すると肝、脾、腎において著明な菌の増殖がみられる。これらの肝、脾および腎を 70% アルコールに浸し、臓器表面附着菌を殺菌した後定量培養し非処理臓器およびアルコール処理臓器から得られた菌数の差を臓器表面附着菌量とした。また漿膜の剥離が容易な腎では剥離漿膜部分と漿膜を除いた腎について含菌量の比較を行なった。これらの実験により肝、脾および腎の主な菌増殖部位は臓器外表部と思われた。さらにこの 3 臓器の H. E. 染色標本における病理組織学的検索ならびに走査電顕による臓器表面観察により、感染後 8~10 時間目の腹腔内諸臓器の漿膜面には著明な菌塊の附着が観察され、これら菌塊は走査電顕像においてもブドウ球菌であることが確められた。これらの細菌学および形態学的検討の結果よりムチンと共にブドウ球菌を腹腔内に接種されたマウスではブドウ球菌が腹腔内諸臓器および腎の漿膜面に附着し、急速に増殖する過程において産生される各種の毒素および酵素の相互作用により死に至るものと思われる。

13) 細菌性呼吸器感染症における起炎菌と化学療法

斎藤 厚・堤 恒夫

中富正夫・原 耕平

長崎大学第二内科

那須 勝・猿渡勝彦

林 愛・餅田親子

長崎大学検査部

当教室における過去 2 年間の呼吸器感染症の起炎菌と選択的局所気管内法による検出菌や重症基礎疾患に続発する末期肺感染症の剖検肺からの菌検索により慢性閉塞

性肺疾患に続発するものでは *H. influenzae*, *Pseudomonas* の関与することが最も多く、剖検肺からは *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* 等の G(-) 桿菌の 2 種以上同時検出例が多かった。各病期、基礎疾患の有無により検出菌には大きな相異があり気管支拡張症等における緑膿菌感染、末期肺感染症の治療が現在最も臨床的に重大な問題であると考えられた。

喀出痰からの *Haemophilus* 属の分離状態は *H. para infl.* が最も多いがやはり *H. infl.* が膿性痰から多く分離され本菌の意義が重要であった。その他の *Haemophilus* 属は分離頻度は低かった。

緑膿菌感染の中ではムコイド型緑膿菌を喀出する例が肺内蓄痰による臨床症状も強く、極めて難治性で経過も長い。本菌感染症に主に CB-PC 大量投与を行ない 1 日 4g → 8g → 10g → 30g の点滴静注法による 3 年間の経過中、肺炎桿菌による重症肺炎を合併し CET, CP により救命し得た症例について各投与量における喀痰内濃度を測定し、最高 40~50 mcg/ml まで濃度を上昇させ得たが本菌を陰性化することは出来なかつた。

さらに、Di-deoxykanamycin B 筋注により本症の MIC 値 0.78 mcg/ml 以上の喀痰内濃度を得了症例でも自覚症の改善は認められたが、*Pseudomonas* の陰性化は出来ず、喀痰内抗生剤の測定の意義と Host 側の特異性と其の抗療性に考察を加えた。

14) 喀痰洗滌培養法

—長期観察症例についての検討—

羽田 回・東 朋嗣・尾崎達郎

浅井俱和・久保研二・川合暲英

三木文雄・塩田憲三

大阪市大第一内科

喀痰洗滌培養法による起炎菌検索を長期間にわたって実施し得た 13 症例につき検討を加え、以下のような成績を得た。なお対象とした疾患は慢性気管支炎 4 例、気管支拡張症 6 例、肺気腫 1 例、気管支喘息 2 例であり、観察期間は 4 ヶ月~3 年 10 ヶ月、1 症例についての検査回数は 14~67 回である。

疾患別による本法の起炎菌推定可能頻度を活動期治療前、治療後および非活動期の 3 時期について観察した結果、慢性気管支炎ではそれぞれ 91.9%, 47.1%, 66.7%、気管支拡張症ではそれぞれ 70.9%, 48.9%, 23.1% であり、肺気腫、気管支喘息では 3 時期とも低率であった。

活動期治療前の推定起炎菌は慢性気管支炎では 52.9%、気管支拡張症では 72.7% が臨床症状の改善とともに消失し、推定の正当を確認し得た。

全症例の推定起炎菌の出没状況を観察した結果、各症例とも症状悪化時の起炎菌は観察期間を通じて1~3菌種だけである。起炎菌のうち*Haemophilus*は慢性気管支炎、気管支拡張症の場合、活動期には洗滌喀痰、非洗滌喀痰ともに検出されるのに反し、化学療法施行による治療過程においては洗滌喀痰では検出をみず、非洗滌喀痰ではほとんど全観察期間中検出されることから上気道に常在する*Haemophilus*が深部気道に落下することにより症状再燃を反覆する可能性が推察された。いつぼう、*D. pneumoniae*, *E. coli*, *Pseudomonas*はそれぞれが起炎菌となった活動期およびその前後の期間にだけ検出された。

15) 外科領域における病院内緑膿菌感染についての疫学的検討

伊藤一郎・横山 隆・石井哲也

広島大学第一外科(主任: 田口一美教授)

緑膿菌感染症の予防対策を実施するためには、感染経路の究明が必要であると考え、院内の各場所における緑膿菌を探索し、その血清型を主体とし、薬剤感受性をも加えて疫学的検討を行なった結果を報告した。

院内環境分離株として手洗場、病棟内ゴキブリ、医療担当者の手指から緑膿菌を分離し血清型別検査を行なった結果、それぞれ40%以上がT₈型株であり、院内流行株であることが推測された。また、個体細菌叢として入院患者の術前、術後1週間後の糞便、喀痰から緑膿菌を分離血清型別を行なった結果、糞便、喀痰ともに術後にT₈型緑膿菌の著明な増加を認め、院内環境細菌による個体の汚染が考えられた。

T₈型緑膿菌の分離頻度を χ^2 検定により有意差を検討したところ、糞便の術前に比し、術後に5%の危険率で増加しており、一般的に術前個体細菌叢より術後に増加傾向を認めた。

GM, PL-B, CL, CB-PC, SMの抗生剤感受性のMICの平均値、標準偏差から場所別緑膿菌の相関を検討すると、術後の糞便、喀痰から分離した緑膿菌は、手洗場、医療担当者の手指、化膿創から分離した菌との間にかなり密接な関係があることがうかがわれ、血清型別とほぼ同様の傾向がある。

以上の検討から、我々の病院内での流行株はT₈型株であり、またこの流行株は主として水系伝染病と同様に経口感染により伝播している可能性が推測され、経口伝染病と同様な防疫対策の必要があると結論した。

16) 嫌気性菌の薬剤感受性試験法について

渡辺邦友・二宮敬宇

上野一恵・鈴木祥一郎

岐阜大学医学部微生物学教室

嫌気性菌の薬剤感受性試験法は好気性菌のように確立されていない。演者らはMIC測定に及ぼす諸因子について検討、報告してきた。今回、前培養の環境、接種方法について報告する。供試菌株は、*Bacteroides fragilis* (Ju-9), *B. trichoides* (J-2-71), *B. melaninogenicus* (Rm-1), *Fusobacterium varium* (J-2-61), *F. necrophorum* (W-12), *F. fusiforme* (8 FM), *Corynebacterium acnes* (P-15), *Eubacterium lentum* (H-1), *Bifidobacterium adolescentis* (6 G-3), *Clostridium perfringens* (1241 Sakai), *Peptococcus prevotii* (9321-1), *P. aerogenes* (14963-2), *P. variabilis* (PL-7-1), *P. anaerobius* (B-40), *Peptostreptococcus anaerobius* (B-38), NCTC Group 7 (9819-1-2), *Veillonella parvula* (10790) の計17株、使用薬剤は、TP, ML-100, SB-PC, DKB, CEZ, DOTCの6剤である。基礎培地は、GAM寒天、被検菌の希釈は教室処法の希釈液、嫌気培養はスチールウール法である。GAM液体培地とGAM半流動培地を前培養液としたMICの差異、接種菌量によるMICの変動、前培養時間によるMICの変動、画線塗抹法とアバラツスとの接種方法によるMICの差異、CO₂のML-100の抗菌活性に対する影響について検討した。結果として、有意と言える差異は認められなかった。

17) 最近分離した病原ブドウ球菌の抗生物質感受性——1971年度測定成績

青河寛次・皆川正雄

神戸中央病院産婦人科

1971年度に吾々が臨床分離した病原ブドウ球菌300株に対する抗生物質感受性測定成績を報告する。調査方法はすべて前年度までと全く同一条件によつた。

a) 感受性分布の概況

PC-Gには0.063, 100 u/mlに2つの分布の山をみとめ、1955, 60, 65年に比し2相性がより明らかである。MPI-PCはここ10年間にわたり0.4 mcg/mlにするどい1相性のpeakを保っている。

Macrolide系には、測定当初の0.5 mcg/ml前後の1相性peakが、漸次耐性側に小さな山を呈しはじめ、最近後者が100 mcg/mlに相当している。

SM は低いなだらかな分布のまま、55 年：3.1~12.5 mcg/ml, 60 年：12.5~50 mcg/ml, 65 年：25~100 mcg/ml に小さな丘を呈したが、70 年代には 1.6, 100 mcg/ml に 2 つの山を呈している。これに対し、KM は 0.8 mcg/ml に 40% 前後の高い山をここ 9 年間ひきつづきみとめるが、25 mcg/ml に感受性低下株が近年出現しはじめた。

TC は、感受性分布の著しい年次推移をみとめ、その peak は漸次耐性側に移行をみせながら 2 つに分れ、現在は 0.4 と 100 mcg/ml とに 30% 近い山をみとめる。いつぼう、CP も極めて特異なパターンを呈し、むしろ乱用と考えるほどひろく使用されているにかかわらず、3.1 mcg/ml 付近に 16 年間にわたり感受性の山をみとめ、ただ 65 年以降、50 mcg/ml に 10 数%前後の小さな山が出現している。

CER には、0.2 mcg/ml に極めて高い 1 相性の分布を呈しているが、その山は若干低下しつつある。

b) 耐性出現率

われわれの判定基準で耐性菌出現率をみると、71 年度には、PC-G : 54.3%, MPI-PC : 10.7%, EM, OM : 26.7, 28.0%, SM : 36.6%, KM : 22.3%, TC : 48.3%, CP : 29.7%, CER : 16.7% であり、このうち、KM・CER が測定開始以来 71 年度に最も高く、SM が最も低いことになる。

このうち、高度耐性株は、PC-G・TC に著しく、Macrolide・SM・CP は 20% 代であり、MPI-PC・KM・CER はひきつづき良好な感受性を保っている。

18) 急性感染症にたいする抗生物質と非ステロイド性消炎剤の併用効果について

浅井 俱和・尾崎 達郎・羽田 回
川合 暲英・久保 研二・三木 文雄
大阪市立大第一内科

マウスおよび家兎ブドウ球菌皮下膿瘍と、それに対する PC-G, TC の治療効果に対する非ステロイド性消炎剤の影響を検討した。

マウス皮下膿瘍：田所氏法により、マウス背部皮下にブ菌を接種し 48 時間後の膿瘍の程度を観察し、菌接種と同時に筋注した PC-G (200 u/mouse), TC (0.1 mg/mouse) の治療効果に対する Bucolome (BCP) (2 mg/mouse), Oxyphenbutasone (OPB), (2 mg/mouse) 1 回投与と、BCP (2 mg/mouse/day), OPB (1 mg/mouse/day), 菌接種前 1 週間連日投与の影響を検討した。消炎剤 1 回投与群では TC と BCP の併用以外に著明な

消炎剤の影響は認められない。消炎剤 1 週間投与群では、消炎剤単独投与でやや対照より皮下膿瘍の悪化傾向が認められ、PC-G・消炎剤併用では、PC-G 単独とほぼ同様あるいはかえって治療効果が劣る成績を得たが、膿瘍周辺組織の出血、充血は消炎剤単独投与、および PC-G・消炎剤の併用により軽減した。TC・消炎剤併用では著明な治療効果の増強が認められた。

家兎ブ菌皮下膿瘍：OPB (100 mg/kg/day), 1 週間投与と家兎、および対照家兎の腹壁皮下にブ菌を接種し、48 時間後の膿瘍形成の程度を観察して菌接種と同時に筋注した PC-G (2,000 u/kg), TC (5 mg/kg) の治療効果に対する消炎剤の影響を検討した。膿瘍は対照群が最も大きく、細胞浸潤が広範囲に認められる。OPB 単独投与では対照とほぼ同様であるが、著明な壊死、出血を伴ない炎症巣はやや限局することが組織像から認められる。PC-G 単独では炎症像は小さく境界が明瞭であり、PC-G・OPB 併用では炎症像は軽度であるが、皮下組織内に広範囲に広がる。TC・OPB 併用群では著明な治療効果が認められた。

以上の成績から、消炎剤単独投与でブ菌皮下膿瘍を増悪し、PC-G・消炎剤併用では PC-G の体液内濃度上昇に反して減弱する傾向がみられた。したがって抗生剤と消炎剤の併用の際、充分留意する必要があるものと考えられる。

19) 抗生剤によると思われる発熱症例について

沢江 義郎・柏木 征三郎
九州大学第 1 内科

抗生物質の開発とともに、各種抗生剤がひろく使用されているが、いつぼうでは耐性菌や副作用などが問題となつている。抗生剤による発熱も副作用の 1 つとしてあげられているが、実際には抗生剤の投与期間の延長、投与量の増加、多剤併用などに走りがちである。そこで、われわれの経験した症例について報告する。

症例 1 16 才、男子。発熱があり、白血病が疑われ、CP, SM, KM, CER, PC-G, LM, EM, TAO+TC, PB, CL などの抗生剤および Dexamethasone, 輸血などの活療を受けたが解熱せず、九大第 1 内科に入院した。ASLO 上昇, CRP 3+, 肝機能異常が認められたが、感染は明らかでなく、薬剤中止により治癒した。

症例 2 29 才、女子。多発性小腸潰瘍のため貧血と血便があり、鉄剤と Albuminate の投与を受けていたところ、発熱があり、CER 1 g 5 日間, CP 2 g 2 日間の使用によつても解熱せず、薬剤中止により直ちに解熱

した。

症例 3 42 才, 女子。大腸菌による急性腎盂腎炎と肝障害があり, VSM 2g 13 日間使用したが, 微熱がつき, 再検討のため薬剤を中止したところ治癒した。

症例 4 53 才, 女子。リウマチ性心臓病で入院し, 心カテ後に発熱をきたし, SBE が疑われて PC-G, CET の大量長期投与を受けたのち, とどろき発熱するため, CP, TC に切換えてみたところ, 微熱があり, 中止により平熱となつた。

症例 5 21 才, 男子。髄膜腫術後肺炎により, CB-PC, SB-PC 8g 投与を受けていたが, 肺所見の改善にもかかわらず発熱があり, 薬剤の中止により解熱および病状の改善がうかがわれたが, 3 日後に新たな肺炎が出現し, 起炎菌の同定とともに DKB, CER の併用により治癒させ得た。

以上, 抗生剤の使用にあたって, 薬剤選択基準を明確にし, さらに一定期間使用後も無効な場合, 症例の再検討の必要性を痛感する。

20) Chloramphenicol および Leucomycin によると思われる視力障害例について

浅谷泰規・小谷 泰
吉田亮三・西村忠史
大阪医科大学小児科

CP による視力障害にかんしては, 視神経炎, 急性球後視神経炎の報告が多い。今回 CP, LM の内服により視力障害をきたした症例を経験したので報告する。

患児は 6 才 9 ヶ月, 女児。家族歴には特記すべきもなく, 既往歴では 4 才時急性腎炎罹患。その間抗生物質として PE-PC, PP-PC, KM の投与を受けたが, なんら異常はなかつた。ところが, 6 才 9 ヶ月時, および 6 才 11 ヶ月時, 腺窩性扁桃炎罹患。その際 1 日 CP palmitate 500 mg また LM 錠 1 日 600 mg 服用 2 日後に, それぞれ軽度の眼瞼浮腫を生じ, 遠方がかすみテレビが見えにくく, マンガも読みにくくなり, 眼科で視力右左 1.2, 1.2 から $V_d=0.15$ (1.2 X-S 1.25 D), $V_s=0.6$ (1.2 X-S 1.25 D) と低下, 眼底は異常なく, 服用中止後 3 日目に視力も正常に回復した。視力発症前の一般検査では, とくに所見なく, 白血球分類では, 好酸球 1% であつた。CP 服用視力障害時の一般検査では前回に比し, 好酸球が 4% と軽度上昇がみられたが, 他に異常所見は認められなかつた。CP 1% 溶液, 1 日 3 回 5 日間点眼で, 点眼前調節近点 R 11.1 (9.0 D), L 11.1 (9.0 D) より点眼 6 日後, R 17.0 (5.9 D), L 15.0 (6.7 D)

と有意の差が認められたが, 自覚症状はなく, 眼底および視野は正常であつた。アレルギー学的検索として CP, LM の皮内テスト液 100 mcg/ml, 300 mcg/ml, 500 mcg/ml 液作製, 患児および CP による発疹歴をもつ症例に施行, 11×11 程度の発赤をみとめた。また CP 発疹の既往歴を持つその母親の成績では, 20 分後陰性であつたが, 24 時間後 500 mcg/ml で強度 2 重発赤を示した。なお正常人 4 例は全例陰性であつた。薬剤アレルギーの検索の 1 方法として白血球溶解現象がみられるが CP, LM とも陰性であつた。

以上の成績から, 本症例では CP, LM 内服により軽度急性球後視神経炎を来し, 眼底に異常なく, 視力障害を来した可能性も考えられるが, 視力障害時の視力所見からして, 調節痙攣がおり近視の状態となり, 遠方視力が障害され一過性近視の状態にあつたと考える。また本患児の視力回復は早く, 3 日後正常回復していることから, その点可能と考えられる。本症の発症機序についてはアレルギー学的検査等, 発現時期を考えても, もう 1 つ明瞭でなく自律神経系の検索と調節麻痺剤の点眼による影響, さらに薬剤の吸収排泄も検討して調べたいと思つている。

21) 抗生物質の硝子体内注入による眼障害について (第 1 報)

井上隆史・高久 功・三島恵一郎
長崎大学眼科

重篤な眼感染症で抗生剤を直接硝子体内に注入することが必要な場合, 抗生物質の網膜に対する毒性について, 検討の上投与しなければならない。今まで諸氏により安全に使用できる量について, 組織学的検討がなされてきたが, 機能障害の検討に関する報告はほとんどない。我々は家兎眼球を使用し, 諸種抗生物質の種々の濃度のものを硝子体内に注入し, その網膜障害について, 組織学的ならびに ERG による機能障害を比較検討し, 著明な障害を残さないで使用できる硝子体内注射許容量について検討した。

方法: 家兎眼球上方赤道部から注射器で 0.4 cc の硝子体液を吸引し, 同部から 0.4 cc の被検液を硝子体中央部に注入した。被検液は PC, CP, CER, KM, GM, DKB など, 種々の濃度系列のものを 0.4 cc 注入し, 4 週目に ERG を記録し, 眼球摘出を行なつた。

結果: ERG による障害の程度判定は網膜組織障害とほぼ一致していたが, 組織障害よりやや低濃度で ERG によつて機能障害が推定されるものもあつた。以上, 機能的ならびに器質的検討を加えた結果, 著明な障害を残

さないで使用できる硝子体内注射許容量は PC 10,000 u, CP 4 mg, CER 1 mg, KM 0.4 mg, DKB 0.4 mg で文献との比較において大差を認めなかつた。GM は 0.4 mg でも障害が認められた。各種抗生剤の網膜毒性に関する特徴については、PC, CP は比較的障害が少なく、アミノグリコシド系は視細胞を中心とする網膜外層の障害が強く、前者に比し、網膜毒性が強かつた。

22) 悪性リンパ腫の臨床的検討

—化学療法を中心に—

杉山元治・大熨泰亮・高野純行
大沢 汎・安原尚蔵・渡部達夫
木村郁郎

岡山大学平木内科

昭和 37 年から 10 年間に当教室に入院した悪性リンパ腫 61 例 (ホジキン病 23 例, 細網肉腫 21 例, リンパ肉腫 9 例, 巨大濾胞性リンパ腫 7 例, 分類不能 1 例) について化学療法との関係を主に臨床的検討を行なつた。まず 50% 生存期間をみるとホジキン病では約 16 カ月, RCS およびリンパ肉腫では約 6 カ月であつたが, 化学療法によつて寛解した症例では明らかな延命効果が示され, ホジキン病では無寛解例の約 3 倍, RCS では約 4 倍の生存期間を得た。ホジキン病において末血リンパ球数は Stage II, III, IV で減少の傾向があり, 本疾患の生存期間とある程度相関の傾向を認めた。免疫グロブリンに関しては RCS リンパ肉腫の late stage に属する症例が低 IgM 血症を呈する傾向があり, 治療効果にもある程度反応し, 全般的にみると悪化例で著明であつた。また, 血清 α_1 Acid Glycoprotein 値は一般に (特にホジキン病 B 症例で) 高値を示し, しかも治療効果, 寛解, 再発, 増悪に比較的敏感に反応するところから経過を follow up する上で最も適当な検査の 1 つと考えられた。次に本疾患に対して各種薬剤にて計 49 回の寛解導入療法を試みた結果, Cyclophosphamide, MMC, VM-26 では 33% 以下の完全寛解導入率であるのに対し, VCR, BLM ではそれぞれ 50% 前後の完全寛解導入率を得た。特にホジキン病では VCR, BLM 非投与群の 50% 生存期間が 13 カ月であるのに対し, VCR, BLM 投与群のそれは 2 年以上と明らかな延命効果を認めた。この点に注目し我々は最近 VCR, BLM 併用に Cyclophosphamide と Predonin を加えたところの BVCP 療法を試み, 現在 80% の完全寛解導入率を得ている。この BVCP 療法にて無効例には Cyclophosphamide の代りに Natulan を加えた BVNP 療法を行ない, ある程度好ましい結果を得つつある。BVCP 療法にて寛解導入

に成功した症例に対しては強化療法として Natulan を, さらに維持療法として Trophosphamide と 6-MP を cyclic に使用し, 症例によつては host mediate な効果を期待して溶連菌製剤の併用を試み現在その効果を検討中である。

23) 悪性腫瘍に対する化学療法の検討

線維素溶解酵素の併用と間歇投与方法について

弘中 武・橋本 勇
小玉正智・久保雄治
京都府立医科大学第 2 外科

吉田肉腫の腹水型と腫瘍型とに対し MMC 単独および MMC+ウロキナーゼ(UK) の投与を行ない, 腹腔内投与方法, 静脈内投与方法および動脈内投与方法により, それぞれの場合の組織内濃度と腫瘍細胞の標識率を比較検討した。移植方法は吉田肉腫細胞の約 10^7 個を, 腹水型では腹腔内に, 腫瘍型では下腿皮下に注射する方法によつた。MMC および UK の投与は全て移植後 3 日目に行ない, 静脈投与方法では尾静脈を, 動脈投与方法では同側の大腿動脈を選んだ。

腹水型では, MMC 0.12 mg と 0.2 mg 投与では, 腹水内濃度が 3 日目に既に極めて低く 5 日目には痕跡となるのに併行して, 腫瘍細胞の LI は 3 日目までは減少するが以後はやや上昇傾向が認められる。これにそれぞれ UK 50 単位を併用した場合 MMC の組織内濃度は 3 日目でも 0.001 mcg/ml 以上を保ち, MMC 単独投与の場合より高い。腫瘍細胞の LI は 3 日目まで減少し 5 日目まではこの程度を維持し 7 日目には更に著しい減少を示し腫瘍細胞の変性も高度である。MMC に UK を併用した場合のこういつた傾向は, 現象としては, MMC の腹水内濃度を他の場合より高く保つことによるが, また UK が腫瘍細胞に直接影響を及ぼして MMC に対する感受性を高めていることも考えられるのでこの点を検討中である。

次に腫瘍型では, 動脈内投与以外の方法では MMC を腫瘍組織内に認め得なかつた。また腫瘍細胞の LI についても MMC 0.12 mg と 0.2 mg の投与量では UK の併用の有無に拘らず著明な傾向を認めなかつた。

以上のことから, MMC を投与するに際し UK を併用して効果を増強し得たが, MMC の組織内濃度と腫瘍細胞の LI との推移から導かれる至適間隔で間歇投与を行なえば, さらに効果を増強することが期待される。

24) 食道癌に対する制癌剤療法

柴田 眼治・石上 浩一

山口大学第2外科

食道癌に対する制癌剤療法は全身投与法が広く行なわれているが、血流に乏しい食道に対しては必ずしも適当な方法とは言えない。私たちは手術合併療法としての制癌剤投与の新型式、①左胃動脈上行枝内への選択的動注法(開腹)、②食道壁内局注法(開胸)を創案し、実験犬を用いて全身投与法と比較し、さらに胸管ドレナージを付加して制癌剤(BLM, 5-FU, MMC)の体内分布を帯培養法によつて測定し検討した。今回は BLM の成績を主として報告する。検定菌: 枯草菌 PCI 219 株, 培地: ミューラー・ヒントン, 菌数: 2.1×10^7 個/ml。測定試料は無菌的に摘出した臓器(麻醉死, BLM 投与 30 分後)に pH 7.2, 1/15 MPBS 2~3 倍添加してホモジネート作製し, 0°C 48 時間抽出した上清を測定。BLM を同じ PBS で倍数希釈して標準液を作つて試料と同時に 37°C, 4 時間培養して検定した。成績 (BLM)。

① 全身投与 (I. V.) による胸管リンパ中 BLM 濃度は末梢血よりピークが遅れて出現した。

② 全身投与時の臓器別分布: リンパ節>食道>腎>脾>肺>肝 (mcg/g)

③ 各投与方法別の食道内濃度: (0.5, 1.0 mg/kg) 局注法>選択的動注法 \geq 全身投与

全身投与+胸管ドレナージ>全身投与単独 (胸管ドレナージによつて食道壁内リンパ流が促進され増加した結果と考えられる。)

④ 各投与方法別肺濃度: (BLM の副作用と関連) 局注<選択的動注<全身投与

⑤ 下胸部食道局注では BLM は局注部をピークとして頭側は上胸部のなかば、尾側へは腹部食道へと上下に壁内リンパ流によつて移行。局注部の上下を結紮遮断すると上下への移行はなく局注部に高濃度に停滞していた。

⑥ 食道層別分布

BLM: イヌ, ヒト共に粘膜層に集中した。

5-FU: イヌでは筋層に集中した。

BLM の扁平上皮親和性は食道においても明らかであった。

⑦ ヒト全身投与: 癌腫部>正常部 (mcg/g)

25) 扁平上皮癌にたいする Bleomycin 投与方法の検索

第8報 毛細血管内皮細胞に与える影響

久保雄治・橋本 勇・小玉正智

弘中 武・芳竹敏郎・沖野功次

京都府立医科大学第二外科

われわれは今まで DMBA を投与することによりマウスの前胃に扁平上皮癌を発生させ制癌剤 Bleomycin の細胞増殖におよぼす影響を ^3H -thymidine autoradiography により解析してきた。その結果同じ前胃扁平上皮癌でも分化程度の違いによつて BLM の与える影響が異なることはすでに報告したとおりである。制癌剤は副作用をもち、これらの副作用減少の方法について今までに報告している。腫瘍の生成は腫瘍の細胞の増殖とそれに伴う間質反応により左右されると考えられ、とくに腫瘍を栄養する毛細血管内皮細胞の動きが腫瘍の生長と増殖に重大な影響を与えている。そこで今回は Luxol fast blue sol. を用いて内皮細胞の細胞動態を検索した。この結果、BLM は腫瘍扁平上皮癌細胞には強い抑制を行なうが、これらの内皮細胞には影響なかつた。腫瘍抑制から考慮すれば、この内皮細胞を抑制するには TANNOK らの報告しているように放射線療法がよく、この所見は制癌剤投与方法について知見を与えるものと考えられる。

26) プレオマイシンの扁平上皮癌組織に対する親和性の検討

富田 慈・金尾昌明

小畑 義・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任 岡田弘二教授)

プレオマイシン (BLM) が扁平上皮癌に対して著効を示すことは一般に認められている。その理由として BLM が扁平上皮癌においては臓器内濃度が高いこと、不活化を受けにくいことがあげられている。しかし、これらは bioassay あるいは放射活性測定などによる臓器レベルでの検討により結論づけられているだけで、癌細胞そのものへの親和性に関する報告はない。われわれは組織レベルでの局在性を検討するために ^{14}C -BLM を用いて autoradiography を行なつたが、BLM が水に易溶性であることと、比放射活性が低いために不成功に終つた。

そこでわれわれは含銅 BLM の組織化学的証明法を考案し、これを応用することにより組織レベルでの局在性を検討した。その結果、マウスに投与された BLM は正

常子宫颈部においては重層扁平上皮下の組織に親和性を持ち、重層扁平上皮内には証明されなかつた。また子宮体部においても内膜線上皮下の間質に親和性を持ち、腺上皮細胞内には BLM は証明不可能であつた。

次いで 20-メチルコラントレンで誘発したマウス子宮頸部扁平上皮癌に対する BLM の親和性を検討した。投与 30 分後では BLM は癌巣間の間質に多く認められたが、癌巣内には認められなかつた。投与 1 時間後には同様に間質に多く認められたが、癌巣内の周辺部にも認められた。しかし癌巣内部の角化層には全く認められなかつた。

さらに脱銅 BLM が体内で銅をキレートすることを CM Sephadex C-25 による column chromatography を用いた system にて証明し、マウスに投与された脱銅 BLM が前記の方法で染色可能であることを証明した。同様に 5-FU も染色できることを示した。

多くの制癌剤が金属キレート能を有することから、われわれの開発した方法が多くの制癌剤の癌組織に対する親和性を研究する上で有力な手段となり得ることを報告した。

27) 外陰癌に対するブレオマイシンの投与法の検討

金尾昌明・富田 慈・上羽 至
石原政芳・山下 元・山元貴雄
岡田弘之

京都府立医科大学産婦人科学教室
(主任：岡田弘之教授)

われわれは最近 2 例の外陰癌を経験し、静注、筋注、局注、軟膏療法等さまざまなブレオマイシンの投与法を行なつた。しかし全身への影響を軽減するため行なつた局注例においても PaO_2 の低下があつた。そこで副作用を軽減するためブレオマイシンに局所滞留性とリンパ管指向性を与える oil emulsion について検討した。本法は本学第 1 外科の高橋等の提唱しているもので、ブレオマイシンにゴマ油と安定剤として benzyl alcohol, 界面活性剤として sorbitane monostearate を加え超高速により乳化したもので 1~2 μ の油滴の表面にブレオマイシンが附着した形となつている。BLM-emulsion の局所滞留性は direct lymphography により、リンパ管指向性はリンパ節の Sudan IV 染色により証明し既に発表したが、bioassay で測定すると局注部位とリンパ節の臓器内濃度は対照とした生食溶解例に比し、予期したほど高くなかつた。これは製品の安定性が未だ不十分であることに原因があると考えられる。すなわち油滴は一

部リンパ節に到達し、一部局所に滞留するが、ブレオマイシンは必ずしもそこで活性を持つて作用していない場合があることを示唆している。しかし本法は解剖学的にも子宮頸癌や外陰癌のような婦人科領域の癌に適した方法であり、今後製剤法の改良によつては実用化への期待が持たれる。

また、現段階ではブレオマイシンの効果に限界があると考えられるため、外陰癌においても手術や放射線療法との併用が必要で手術の際の麻酔等への影響を考へて、他の治療法への切り換えの時期を慎重に決定することが重要であることを強調したい。

28) 末期癌にたいする MFC 療法の検討

政田明徳・藤本幹夫・酒井克治
大阪市立大学第 2 外科

愛知県がんセンター内科の太田らによつてははじめられた MFC 療法、すなわち MMC, 5-FU, Cytosine arabinoside(CA) の 3 剤併用投与が胃癌、結腸・直腸癌に対して今までにないすぐれた効果をしめすことが報告された。我々もこの方法を取り入れ、その効果を検討したので報告する。投与法は静脈内投与のほか、腫瘍栄養動脈内に挿管し動脈内へも投与した。静注の場合、1 回投与量は MMC 0.04 mg/kg, 5-FU 5 mg/kg, CA 0.4 mg/kg とし、これを週 2 回投与した。動注の場合も同量を、5-FU と CA は持続的に、MMC だけ週 2 回間歇的に one-shot で動注した。対象は末期あるいは再発癌で、胃癌 19 例、乳癌 5 例、結・直腸癌 4 例、肝癌 2 例、肺癌 2 例である。効果判定は KARNOFSKY の分類に従つた。0-C 以上を有効とすると、有効率は静注例 26.1%，動注例 44.4% であつた。臓器別にみると各臓器ともいちおうに有効例があり、1-A の 4 例のうち、乳癌と肝癌の各々 1 例は動注例であつた。進行した胃癌など腺癌にも効果があつた。静注の場合、10 例中 8 例 (80%) に MFC 4 回投与後何らかの自覚的改善があり、他覚的改善をえるには 5~7 回を要した。動注の場合、自覚的、他覚的効果が現われるまでの投与回数ほぼ等しく 4~9 回を必要とした。副作用は白血球減少が多く、3,000 以下になつたものは静注後 35%，動注後 33% であつた。白血球の変動は静注で 3 週間目頃に最低となり、動注ではその最低が静注群より 7~10 日遅れて来る。

われわれの臨床経過から MFC 投与するには動注のほうが効果がたかめられ、有効例が多かつただけでなく、副作用が軽減されるようで、したがつて静注よりも長期にわたり投与することができた。

29) 多糖体を主とする各種天然物インターフェロン・インデューサーの抗ウイルス・抗腫瘍性の検索

森河 康一・戸田正弥・横田芳武
岸田綱太郎・菅沼 惇
京都府立医科大学微生物

近時、動植物に由来する多糖体の抗ウイルス性、抗腫瘍性に関する多数の報告がある。

今回我々は Mannan(Man. と略)(*C. albicans* 由来), Glycyrrhizine(Gly) (甘草主成分), Lysozyme(Ly) (卵白) および 174-L (枯草菌) の多糖体について、検討したので報告する。

1) EMC ウイルスに対する効果

1 LD₅₀ および 10 LD₅₀ 量の EMC ウイルスを ICR マウスの腹腔内に接種して、Man. の抗ウイルス性を見た。その結果、Man. 1日1回 100 mcg を 2~5日、連続腹腔内投与で 40~20% の生存率を示した。

2) EHRlich 腹水癌に対する効果

1×10⁶ 個の細胞を ICR マウスの腹腔内に移植した。各サンプルの投与量は1日1回量を 0.025~20 mg を腹腔内投与した。また投与方法は、a) 移植前日1回および1日後から、4日間連続投与した群。b) 移植1日後から隔日に3回投与 (Man. だけは4日間連続) した群の2通りの方法で比較した。その結果、Man. は両投与方法ともに1回 1 mg 投与で 20~40% の生存率を示した。

また、Ly. Gly. は a) の投与方法では効果は認められなかつたが、b) の投与方法で Ly. は1回 10 mg 投与で 30%, Gly は、1回 20 mg 投与で 40% の生存率を示した。174-L は両投与方法とも1回 5~10 mg 投与で 20% であつた。

3) Sarcoma-180(Solid) に対する効果

2×10⁶ 個の細胞を ICR マウスの右鼠蹊部皮下に移植した。各サンプルの投与量、投与方法は 2) の a) に準じた。また効果判定は移植 17 日目に腫瘍を摘出してその重量を測定し、無処置群と比較して阻止率を算出した。その結果、Man. Ly. Gly. ともに1回 0.5~1 mg 投与で 35~55% の阻止率であつたが、174-L は今回の方法では効果が認められなかつた。

以上の結果から、Mannan の明らかな抗ウイルス性、抗腫瘍性を認めた。Glycyrrhizine, Lysozyme, 174-L についてもある程度の効果を認めた。今後はさらに投与量、投与方法の検討および、多くのウイルス、腫瘍に対する効果を検討していきたい。

30) Carbenicillin 点滴静注時の血清・尿中濃度

小林 祥男・今井 千尋
京都市立病院伝染病科

Carbenicillin の *in vitro* における抗菌力から緑膿菌感染症などに対しては、そうとう高濃度の体液内濃度を必要とする。本剤は half-life が短く 1.0±0.5 時間程度といわれ、血清内濃度の持続は短いため高い血清内濃度の持続を期待するためには投与方法として静注、持続点滴静注によらざるをえない。

Carbenicillin の投与量を検討するための予備実験として、点滴静注により得られる血清内濃度、尿中濃度を逐次的に測定し、また人由来、環境由来の緑膿菌の *in vitro* における感受性を測定し、若干の知見を得たので報告する。

被験者には 5 名の健康成人男子を募集し、各人について 5 g, 10 g の cross over test を行なつた。点滴時間は 2 時間で終了するように計画した。

5 g 投与群の平均血清内濃度は 30 分 59.8 mcg/ml, 1 時間 93.6, 2 時間 99.6, 3 時間 101.4, 4 時間 45.2, 6 時間 9.5, 8 時間 3.3 mcg/ml であつた。

10 g 投与群では 30 分 138.7 mcg/ml, 1 時間 176.2, 2 時間 275.0, 3 時間 143.0, 4 時間 63.5, 6 時間 24, 8 時間 12.2 mcg/ml であつた。

5 g 投与群の尿中濃度は 6 時間までの蓄尿で 1,080~3,800 mcg/ml, 平均尿中収率は 37.2% であつた。10 g 投与群ではそれぞれ 2,320~16,000 mcg/ml, 37.7% であつた。

分離緑膿菌に対する Carbenicillin の MIC は 12.5~1,000 mcg/ml にわたり、50 mcg/ml に peak がみられた。25~100 mcg/ml の MIC のものが 54 株中 47 株 (87%) にみられた。

これらの結果から点滴静注を投与方法として選んだ場合の Carbenicillin の投与量につき検討した。

31) 人手術例の Carbenicillin 大量投与における血中濃度と臓器内濃度について

右馬文彦・呉 京修

岡本 綏子・大久保 晃

関西医大第一内科

柏村宗宏・小山春海・間島是武

斉藤 永・永松正宇・長島 明

沢田公雄・山田武夫・山本政勝

同 外 科

我々は20回本学会総会において人手術例におけるCB-PCのone shot 静注時、点滴静注を行ないその血中および剔出組織中の濃度を測定し報告した。今回は2g筋注時と比較検討したので報告する。まず2g筋注時の血中濃度はピークが2時間目で20~70 mcg/ml以後ゆっくり下降し、8時間でもなお2~20 mcg/mlをたもっている。2g one shot 静注時は筋注時よりもピークは高いが下降が速い。10g one shot 静注および点滴静注では2g筋注よりはるかに高いピークを示し8時間で同程度の濃度を示した。次に2例の胆手術後の胆汁内濃度は血中濃度より低い値を示した。剔出組織の肉眼的健常部の濃度は10g one shot および点滴では2g one shot 静注および点滴よりはるかに高く、血中濃度に対する比率も高い。病巣部の濃度は10g one shot 静注と点滴静注は2g one shot 静注と点滴静注にくらべ血中濃度に対する比率ははるかに高いが、2g筋注と2g点滴静注およびone shot 静注では著明な差はなかつた。肉眼的健常部と病巣部の比較では2g筋注時では11例中9例病巣部が高濃度で、10gおよび2g静注時では14例中6例病巣部が高い。これら組織内濃度は組織の血管の状態、腫瘍でも炎症の合併状態やstageその他の因子が関与しているものと思われる。

以上のように手術患者にCB-PCの静注、筋注時の血中濃度ではone shot 静注でpeakはあるが、持続は短かく、peakと持続を望むなら10gを1時間かけて点滴するのがよい。2g筋注時peakは低い、持続は2g one shot 静注、2g点滴静注よりよく10g one shot 静注、点滴静注に匹敵している。摘出組織の濃度については10g静注のほうが2g静注、筋注より濃度が著しく高い。組織の種類によりかなり差があるようである。

32) リビドマイシンの細菌性赤痢にたいする治療成績

山本 琢三 ほか

神戸市立中央市民病院

共同研究機関：都立豊島病院、荏原病院、墨東病院、名古屋東市民病院、札幌市立病院、大阪桃山病院、京都市立病院、横浜万治病院、広島舟入病院、川崎市立病院、都立衛生研究所、神戸中央市民病院

リビドマイシン(LVM)の経口投与による感染性腸炎に対する治療効果を検討するため、カナマイシン(KM)をactive placeboとした二重盲検法による共同研究が上記の12施設によつて行なわれた。

調査期間は1971年9月から1972年4月までの間で、対象例は上記の施設に赤痢あるいは疑似赤痢として送院された患者である。投与薬剤には市販のKMカプセルを使用してLVMおよびKMの250mgおよび50mgカプセル剤を作製使用した。投与法は成人1日2g、小児には体重に応じ40mg/kgの割合で1日4回6時間毎に分服5日間連続投与した。

実験終了後、他疾患と診断されたもの、他剤を併用したもの、観察期間の短いもの等、不適当な症例を除外して、検討の対象になり得た症例は275例である。これらの症例について年齢、性別、入院病日、体温、便性、排便回数等につきLVM投与群とKM投与群とを比較してほぼ同様の分布を示すことを確認した後、治療効果を比較した。

赤痢菌陽性例は120例で、検出赤痢菌のLVMのMICは1.56~12.5 mcg/mlで、100 mcg/ml以上の高度耐性菌は3株でKMと交叉耐性を示した。

治療成績では細菌性赤痢に対し、対症状効果、対排菌効果ともLVMはKMとほぼ同程度の効果を示し、両者間に有意の差はみられなかつた。副作用についても詳細に比較検討したが、尿、血液所見、肝機能等、異常値をきたしたものはなく、両群に同様な成績を得た。

33) 二重盲検法による Lividomycin の 尿路感染症にたいする臨床治験

熊沢 浄一・百瀬 俊郎

九州大学医学部泌尿器科

平田 耕造・森田一喜朗

国立福岡中央病院泌尿器科

江本 侃一

浜の町病院泌尿器科

太田 康弘・喜田 浩

福岡日赤病院泌尿器科

原 三信・原 孝彦・南里和成

三信会原病院泌尿器科

檜 橋 勝利

国立小倉病院泌尿器科

石津 芳和

北九州市立門司病院泌尿器科

永 芝 弘之

新日鉄八幡病院泌尿器科

横 山 讓二

新小倉病院泌尿器科

中山 宏・岩坪 暎二

国立別府病院泌尿器科

王丸 鴻一・日高正昭

宮崎県立病院泌尿器科

平田 弘・中尾 借主

広島日赤病院

相戸 賢二・藤沢 保仁

松山日赤病院泌尿器科

九大泌尿器科を中心とする 13 関係病院泌尿器科において、興和株式会社開発の国産新アミノ配糖体抗生物質 Lividomycin の尿路感染症に対する効果を Kanamycin を active placebo とする 2 重盲検法により比較検討したので報告する。急性単純性膀胱炎 84 例、急性腎盂腎炎 50 例、前立腺術後尿路感染症 47 例に投与した。総合臨床効果、各项目的効果ともに Kanamycin と Lividomycin 投与例には有意の差を認めなかつた。詳細は西日泌尿第 35 巻 1 号に掲載予定である。

34) 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 CER 抗体との交差性における構造と
の相関性について—

峯 靖弘・野々山重男・西田 実

藤沢薬品中央研究所

近年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臨床的に報告されている。

この問題の一環として、CER 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。

免疫方法は、*in vitro* でアルカリ条件下で CER とタンパクとを covalent 結合させた完全抗原の型で adjuvant を用いて免疫する方法と、CER を intact なまま adjuvant を用いて免疫する方法を用いた。

その結果、いずれの免疫方法でも CER 特異抗体の産生が認められた。

いずれの抗体においても、交差性の強弱は主にその 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。また、ペニシリン抗体における CER, CET および CEZ の交差性の程度が、CER 抗体についても同一の挙動がみられた。すなわち、CER の acyl 側鎖 thiophen は PC-G の benzen と構造の類似性から交差性が強く、CEZ の tetrazolyl 基は免疫学的に異質で交差性が弱いことが判明した。なお両抗体において、CER の 3 位側鎖に対する抗体の産生に差異が認められた。すなわち、完全抗原に対する抗体では、CER の 3 位側鎖に対する抗体が生じないのに反し、intact CER に対する抗体では 3 位側鎖抗体の産生が認められた。その結果、後者、おそらく臨床的にも問題となる抗体では、3 位側鎖の構造も交差性の程度に影響を及ぼすことが判明した。

35) 抗生物質濃度分布を中心とせる骨関 節感染症の化学療法に関する臨床的研究

—特にセファロスポリン C 系抗生物質につ
いて—

近 藤 茂

大阪医科大学整形外科

いとぐち:

骨関節感染症の治療、または予防のため、化学療法を行なう時には、抗生物質の組織内濃度が大きな意義を持

つと考えられるので、次のような臨床実験を行なった。

実験 1:

腸骨縁から骨移植を施行した患者において、PC-G, CER, CET および CEZ を筋注投与し、投与後、移植骨片採取部の骨創からの骨髓出血内の濃度を経時的に帯状培養法(大久保)で測定した。また、他側の腸骨縁では小宮式骨髓穿刺針で骨髓を同時に採取し、同一方法にて濃度測定を行なった。

実験成績: 骨創をつくる前に、抗生物質を投与した時には、骨片を切除した後に投与するよりも高い濃度が骨髓出血中に移行する。概して、後者においては、骨髓出血内濃度は骨髓内濃度よりも低く、前者においては、骨髓内濃度より高い。

以上から、骨に損傷を生じた後には、抗生物質は、全身投与にては局所内へ移行し難いことが判明したので、次の実験を行なった。

実験 2:

腸骨縁から骨片を切除し、縫合した創内(すなわち骨創部血腫内)へ、実験 1 と同じ抗生物質を局所投与し、局所内残留性を 24 時間にわたり測定した。

実験成績: 骨創部血腫内に、上述した抗生物質を局所投与した場合には、24 時間にわたり、高濃度を維持することが判明した。

むすび:

以上の実験は、骨関節感染症、とくに術後感染症の予防、および治療に重要な関連性を有すると考えられる。

36) セポールの梅毒にたいする効果

丸田宏幸・井上和彦・皆見紀久男
久留米大学皮膚科

われわれはセポールを使用して、硬性下疳 3 例、混合下疳 1 例、丘疹性梅毒 2 例、丘疹性梅毒と梅毒性脱毛症の合併したもの 1 例、先天梅毒 2 例、潜伏梅毒 1 例の合計 10 例を治療してその効果を検討した。投与方法は 1 日 2 g, 20 日間投与を原則とした。第 1 期および第 2 期顕症梅毒について全例に早期に症状の消失と血清抗体価の低下がみられ、満足できる結果であった。しかし、先天梅毒の 1 例、潜伏梅毒では長期間投与によつても抗体価の満足できる改善はえられなかつた。

37) 香港インフルエンザに対する N', N'-anhydrobis-(β -hydroxyethyl) biguanide(ABOB) の治療効果

加地正郎・鈴木 寛

横井忠滋・村瀬邦明

九大温研気候内科

原 耕平・池辺 璋

長大第二内科

泉川 欣一

島原温泉病院内科

仲宗根 恵俊

大村市立病院

柏木征三郎・木村嘉延・沢江義郎

九大第一内科

原 寛

原土井病院

林田 一男

日本パルプ診療所

新宮 世三

日南病院小児科

ABOB は現在インフルエンザ(以下「イ」) A および B の治療剤として用いられているが、昭和 43 年以来流行をくりかえしている香港「イ」に対して臨床的にその治療効果を検討した報告はまだみられないので、昭和 46~47 年冬の香港「イ」の流行に際して、九州各地区でみられた成人「イ」患者において 2 重盲検法によつて ABOB の治療効果の評価をこころみた。

ウイルス分離、赤血球凝集抑制試験によつて、香港型「イ」ウイルスの感染が確認された症例を対象とし、ABOB 1 日量 1.5 g(分 3 食後)を発病後 48 時間以内から投与開始、原則として 7 日間投与した。対照群ではインアクティブプラセボを同様の方法で投与した。

得られた症例 158 例のうち、香港型「イ」ウイルス感染が確認された例は 99 例で、さらに呼吸器疾患既存、下熱剤使用、臨床症状記載不充分、投薬時期が発病後 48 時間以後になつていた例などを除外し、統計的に検討した症例は ABOB 群 34 例、プラセボ群 33 例、計 67 であつた。この両群について、発熱については投薬後の有熱日数および最高体温を比較、そのほか頭痛、腰痛、関節痛、倦怠感、食欲不振などの全身症状、鼻汁、鼻閉、咽頭痛、咳、痰などの呼吸器症状について、その持続日数を比較した<FISHER の直接確率計算法>。発熱については ABOB 群で薬剤投与後の有熱日数の短縮の傾向($p=0.069$)が認められ、また薬剤投与後の最高体

温が 38°C 以上を示した例を高熱(+), それ以下を高熱(-)として, 両群を比較すると, ABOB 群において高熱(-)の例が有意の差($p=0.033$)で多かつた。頭痛, 咽頭痛の持続日数についてもそれぞれ $p=0.038$, $p=0.026$ と ABOB による好影響が証明され, 香港「イ」に対して, ABOB の治療効果が認められた。赤血球凝集抑制価の上昇度の検討では両群間に有意の差は認められなかつた。なお, 特記すべき副作用は認めなかつた。

38) 各種抗生物質の組織ホモジネート (とくに肝)における不活性化(3)

大久保 滉・岡本緩子・呉 京修
関西医科大学第一内科

我々は第 19 回本学会支部総会でラット肝ホモジネートに PC-G, TC を添加し経時的に測定, その変化を 3 つのパターンに分類した。その中で PC-G, TC については力価低下し後上昇した。この現象について 20 回総会で金属イオン, 蛋白の影響について報告した。今回は力価低下し上昇する機作について, 肝上清の透析液およびゲル濾過により検討した。Buffer 透析では PC-G, TC とも変化なかつた。蒸留水透析した場合の上清については, PC-G は力価低下し後上昇するが, TC は力価変化なく 24 時間まで経過する。このことは TC は蒸留水透析で生じた沈殿部に力価低下する因子があり, PC-G は一部蛋白が関与するものと考えられる。Sephadex G-25 によるゲル濾過で検討したところ, Buffer で透析した場合と同様の成績であつた。Sephadex G-200 による蛋白分画の場合は, PC-G は分画 1, 2 で, TC は分画 1 で力価変化を示した。次に両者の第 1 分画を超遠心して, ペレ部分と上清について測定した。その結果, PC-G, TC ともペレの場合力価低下したままであり, 上清の場合は PC-G は力価低下し後上昇する。TC は力価低下せず経過する。このことは力価低下する因子として, PC-G はペレ部分または可溶性蛋白が, TC ではペレ部分が考えられる。

以上, 今回行なつた実験成績から, 肝ホモジネート中の PC-G, TC の力価変化においては, ペレ部分, すなわち超遠心沈殿部分に力価低下を越す因子があり, 可溶性蛋白にはこれを抑制する作用があること, また PC-G と TC とは肝ホモジネートによつて同じような可逆的不活性を受けるが, その機序にはある程度相異があることが分つた。

いずれにせよ組織ホモジネート, とくに肝分画においては, 抗生物質を不活性化する物質とそれを抑制する物質の 2 つの因子が共存するものと考えられる。

39) 各種抗生物質の肝不活性化について 第 2 報 セファロsporin C 系抗生物質

春日井将夫・北浦三郎・花木英和
岡田和彦・山本俊幸・岸川基明
名古屋市立大学第一内科

Liver perfusion aeration apparatus(Miller) の改良型を用いたラット剔出肝灌流時におけるセファロsporin C 系抗生物質 (CER, CET, CEZ) の灌流液中濃度およびその経時的変動ならびに胆汁中排泄量等からこれら 3 薬剤の肝における不活性化および率を測定し, 無肝灌流時, 正常肝灌流時, 慢性四塩化炭素障害肝灌流時について比較検討した結果について報告する。

灌流液中濃度の変動は 3 時間の減少率において無肝灌流時には CET が最も高く 37% を示し, CER 21%, CEZ 6.8% であつた。正常肝灌流時には CER 38.2%, CEZ 54.3%, CET 99.2% の順であり, CET の減少が著明であつた。障害肝灌流時でも CET 79.3% と最も高く, CER, CEZ はそれぞれ 26%, 23% と比較的軽度であつた。

胆汁中排泄量は 3 時間値でみると正常肝灌流時では CER 108.5 mcg (1.4%), CET 186.5 mcg (2.5%), CEZ, 2,345.0 mcg (31.3%) と CEZ が最も大であつた。障害肝灌流時では CER 60.9 mcg (0.8%), CET 20.3 mcg (0.3%), CEZ 54.1 mcg (0.7%) であり, 著明な差はみられないが, 正常時との比較では CEZ の低下が著しい。

肝 1g 当りの不活性化および率を 3 時間値でみると, 正常肝では CER 131 mcg/肝 g (1.8%), CET 538 mcg/肝 g (7.2%), CEZ 144 mcg/肝 g (1.9%) であり, 障害時では CER 19 mcg/肝 g (0.3%), CET 222 mcg/肝 g (3.0%), CEZ 98 mcg/肝 g (1.3%) であつた。

以上の成績から, 肝不活性化率は正常および障害時ともに CET で最も高く, CER, CEZ はいずれも低値である。また, 障害時の CER, CET の不活性化率は正常時に比して著しく低下するのに対して, CEZ においてはその低下は軽度である。

40) 小児細菌性下痢症にたいする Cefazolin dry syrup の治療効果

本広 孝・河野信晴・山下文雄

久留米大学小児科

田中幹久・船津維一郎

福岡大学小児科

細菌性下痢症の治療には現在 KM, PRM, CL, AB-PC, CEX および NA などの化学療法剤が単独あるいは併用で使用されているが、私達はセファロスポリン系抗生物質である Cefazolin を dry syrup の剤型で、昭和 46 年 1 月から 47 年 3 月までに当病院隔離病棟および開業医での小児細菌性下痢症中、細菌性赤痢 40 例、病原大腸菌性下痢症 22 例、サルモネラ症 3 例、計 65 症例に 50 mg/kg/日、分 4、7 日間経口投与し、対症効果、除菌効果を検討し、本剤と CER, CET, CEX, AB-PC の分離菌に対する MIC を比較した。

滝上の効果判定基準にもとづいて総合効果をみると、有効率は細菌性赤痢 87%、病原大腸菌性下痢症 75%、サルモネラ 100%、平均 83% であった。除菌効果は細菌性赤痢 85%、病原大腸菌性下痢症 86%、サルモネラ症 100%、平均 86% の有効率を示し、細菌性赤痢についてだけ再排菌をみると 6 例 16% であった。CEZ の赤痢菌 (*S. sonnei*) に対する MIC は 0.78~1.56 mcg/ml 域にあり、CER, CET, CEX, AB-PC に比較しすぐれた効菌力を示し、病原大腸菌、サルモネラ菌 (*S. typhimurium*) でも類似の MIC を呈した。副作用は自覚的に訴えた例はなく、肝、腎への影響を 25 例につき投与前、後の血清について GOT, GPT, ALP, LDH, BUN を測定したが、異常上昇例は認められなかった。

以上から、本剤は細菌性下痢症にたいしすぐれた薬効であることから内服剤の製品化が期待される。

41) 小児化膿性髄膜炎に対する Cefazolin の使用成績——Cefazolin の髄液中濃度と髄腔内注入の経験

小林 裕・赤石強司

小林陽之助・西尾利一

天理よろづ相談所病院小児科

寺村 文男

静岡県立中央病院小児科

9 例(肺炎球菌, α 溶連菌各 2, 大腸菌, インフルエンザ菌各 1, 不明 3) に CEZ を使用, 著効 1, 有効 6, 無効 2 例であった。

無効の 1 例はインフルエンザ菌性で、本菌に対する Cephalosporin C の抗菌力からみて当然の結果と考えられる。他の 1 例は新生児大腸菌性で、菌は 1 週間で消失、臨床症状髄液所見の改善は初期には顕著であったが、その後は遅延し、第 8 週 CEZ 投与中にも拘わらず再発した。再発の主因は炎症の抑制による血液髄液関門の修復に伴う CEZ の髄液中移行減少と推定され、大腸菌のような MIC の高い菌による場合は、回復期に全身投与量を増量するかまたは週 1~2 回の髄腔内注入を行なう必要があると考えられる。

3 例に 5 mg 髄腔内注入を行なった。8 カ月の 1 例では無反応。3 カ月の 1 例では初めの CER 1 回と CEZ 2 回は軽微な刺激症状と髄液細胞増多を認めたが、後 5 回は無反応。生後 5 日の 1 例ではかなり強い反応を認めた場合があつたが、一過性であり後遺症は残さなかつた。CER とくらべて CEZ のほうが反応が強い場合とその逆の場合も見られた。したがって、Cephalosporin C の髄腔内注入は可能であるが、充分な監視の下に行なうべきである。

急性期の 4 例について髄液中濃度を測定、0.1~1.1 mcg/ml の値を得た。血中濃度との比較から、CEZ は血中の約 10~20% の濃度が髄液中で得られると考えられ、諸報告を総合すると、AB-PC>CER>CEZ>DM-PPC>PCG>CET の順と考えられる。

以上の成績から、治療発点における選択剤としては、インフルエンザ菌の多い乳児期以後では AB-PC、大腸菌の多い新生児期では大量長期投与の必要性をも考慮に入れると、Cephalosporin C とくに CEZ がすぐれていると考えられる。

42) 女子急性単純性膀胱炎と化学療法

1. 本症の膀胱炎症候群における地位と尿細菌培養の成績

嘉数清治・桐山雷夫・広中 弘

山口大学泌尿器科

昭和 44 年 11 月から 47 年 10 月までの 3 年間に当科において女子膀胱炎症候群と診断されたもののうち、記載の明確な 301 例と、ほぼ同時期の入院患者にみられた 2 次性膀胱炎 116 例を対象とした。

膀胱鏡検査の結果に基づいて急性単純性膀胱炎、慢性膀胱炎および膀胱刺戟症状を訴えるが膀胱鏡的にはほとんど異常所見を認めないものを仮りに膀胱炎類似症候群と呼んで、上記の 301 例を 3 群に分けて観察した。その結果、急性膀胱炎は 119 例 (39.5%) で類似症候群が 114 例 (37.9%) であった。

急性膀胱炎と他の2者とは症状、尿中白血球数、尿細菌数において相違が認められ、今後尿路感染症に対する抗生剤の効果判定には、これらの所見を参考にして急性単純性膀胱炎を確実に選択すべきであると述べた。

また、2次性膀胱炎と違って、急性膀胱炎では58例中44例にだけ 10^4 cc/ml以上の細菌が培養され、そのうち64%が*E. coli*であった。これらの3濃度ディスク法による薬剤感受性の成績からは、女子急性単純性細菌性膀胱炎に対するfirst choiceの抗生剤としてはAB-PC, KM, CER, ND, CL, GMがよいと思われた。

43) 急性腎盂腎炎の治療にかんする実験的研究 (第3報)

坂本日朗・大井好忠・岡元健一郎
鹿児島大学泌尿器科

第19回、第20回本学会総会において、家兎実験的腎盂腎炎にたいする化学療法の効果ならびに併用療法の効果を検討して発表した。

今回、接種菌株*E. coli* NIHJに高度感受性の薬剤AB-PCを大量投与して、その効果を検討し、大量療法の意義を検討する目的で実験を行ない、合せて常用量と副腎皮質ホルモン剤併用の効果についても検討した。

AB-PC単独群のうち、20 mg/kg (常用量)投与群は、48時間、72時間後から加療を開始したA, B群とも、小膿瘍が残存し、一部に細胞浸潤と癒痕形成をみると、40 mg/kg, 100 mg/kg投与群との組織学的効果を比較して、やや劣った成績を得た。

40 mg/kg投与群と100 mg/kg投与群では、A, B両群間に差はみられなかった。しかし、100 mg/kg投与群でも1週間後から加療を開始したC群では組織学的治癒は不十分であった。

併用群については、今回の副腎皮質ホルモン剤併用群は前回報告したSNMC, Lysozyme併用群と大差なく、 γ -globulin併用群にくらべて、組織学的効果はやや劣った。なお実験動物の数をふやして検討したい。

家兎実験的腎盂腎炎にたいする化療では、早期に必要な分量の治療を行なえば十分に組織学的治癒が得られるが、治療開始時期が遅延すると大量療法を行なっても十分な組織学的治癒が得られないことが判明した。

44) 腎盂腎炎の治療

長期化学療法施行症例について

新島端夫・近藤捷嘉・天野正道
岡山大学泌尿器科

1968年から1972年7月末までに岡大泌尿器科を受

診し、明らかな尿路異常のない、またはVURだけを有する第1義的腎盂腎炎と診断された症例に対し、長期化学療法を施行し、その成績を報告した。

この間の患者実数は78例で、VURは34例46尿管に認めた。長期化学療法剤にはNA, FT, Sufia剤のいずれかを使用した。今回はVUR \oplus 群19例、VUR \ominus 群9例について検討した。

VUR \oplus 群のうちVUR防止手術(GREGOIR氏手術)は9例12尿管に行ない、化学療法にて経過観察中のものは10例で、5カ月以上の経過中3例に1回だけ発熱発作を認めたが、いずれも臨床経過は良好である。VURは2例に消失を認めたが、いずれも成人例である。

VUR \ominus 群では9例中1例だけ化学療法中止後1カ月に再発を認めているが、他は良好な経過を示している。

以上から、化学療法剤の長期継続投与はVURの有無にかかわらず、第1義的な慢性腎盂腎炎に対し、おおむね良好な成績をあげたと考える。

45) 尿路感染症にたいする全身療法と局所療法

三田俊彦・片岡頌雄・高橋靖昌
守殿貞夫・原信二・石神襄次
神戸大学泌尿器科

尿路感染症に対する治療は全身投与が主流となり、直接炎症病巣に薬剤を投与する局所療法はあまり施行されないのが現状である。この原因としては、化学療法係数の極めて小さい、すなわち全身投与によつても副作用を伴わずに、且つ炎症巣に薬剤の有効濃度を浸透させることが可能な薬剤が数多く出現したためである。私達は全身投与が局所療法に比し有効であるかどうかを実験的に検討した。すなわち、成犬に実験的膀胱炎を起こし、尿管皮膚吻合術を施行し、後抗生物質を全身投与し抗生物質を含んだ尿を膀胱を通さず体外へ排泄させた群と、膀胱炎を起こさせた犬に手術的処置は施行せず抗生剤を全身投与し抗生剤を含んだ尿を膀胱を通過させ体外へ排泄させた群、および、膀胱炎を起こさせた犬に経尿道的に抗生剤を膀胱内へ注入した局所投与群との膀胱炎の治療状態をBio-autographyにて検討し、(1)無処置全身投与群、(2)無処置局所投与群、(3)尿管皮膚瘻全身投与群の順に菌の消失を認めた。しかし実験的膀胱炎の惹起方法、或いは犬の種類、尿管等いろいろの条件に差異があつて明確な結果を述べることは出来ないが、少なくとも無処置全身投与群が他の2群に比し治療効果が良好であるとうかがわれる。また、下部尿路感染症に対し全身投与された抗生剤は尿中に排泄される抗生剤および

血中より膀胱粘膜に影響する抗生剤として作用するが、局所投与群が、尿管皮膚瘻全身投与群より治療効果が良好であった点から、尿中に排泄される抗生剤のほうが血中より膀胱粘膜に影響する抗生剤より治療的には優位をしめるものと思われる。

46) 尿から分離された嫌気性菌について

清水保夫・坂 義人・毛 泉
河田幸道・磯貝和俊・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

尿から分離される嫌気性菌の実態について検討を加え報告した。

対象：尿路に炎症が存在するが、カテーテルの留置がなされていないもの 54 症例，カテーテル留置中のもの 21 症例で，前者から 111 回，後者から 247 回，合計 358 検体に好気・嫌気培養を行なった。対象を好気性菌の菌数を指標として分類すれば， $10^5/\text{ml}$ 以上存在するものは，炎症群で 15%，留置群では 19% であった。 $10\sim 10^5/\text{ml}$ を示したものは，炎症群 12%，留置群 38%，陰性は炎症群 4%，留置群 12% であった。

結果：①慢性症例に，より高率に分離されるが，急性症例でもかなりの頻度 (15%) で分離される。②上部尿路感染の場合にも下部尿路感染の時とほぼ同率に高率に分離される。③女子のほうが男子に比してやや高率に分離される。④嫌気性菌は好気性菌と混在して分離されることが多い (95%)。⑤嫌気・好気両菌が混在する場合，両者の菌数の間に優劣は認められない。⑥嫌気性菌が分離される場合，同時に 2 種類以上の嫌気性菌が分離されることが多い (66%)。⑦分離された菌種は尿道常在菌と等しいことがときどきある。⑧菌数は $10^4/\text{ml}$ 以上の Order で分離されたものが 22%， $10^3\sim 10^4$ が 57%， $10\sim 10^2$ が 23% であった。これは嫌気性菌が尿路で増殖が可能であることを示している。

47) 経尿道的膀胱腫瘍切除 (TUR-Bt) 後の尿分離菌

中牟田誠一・熊沢浄一・百瀬俊郎
九州大学泌尿器科

膀胱腫瘍は，従来，膀胱を手術的に開き，切除する方法 (以後 Open とする) が用いられていたが，最近，経尿道的切除法 (TUR-Bt) が広く用いられ始めた。九大泌尿器科の入院症例の過去 5 年間においても，TUR が Open に代つて増加している。今回，対象を TUR でも Open でも，ほぼ同様に切除可能であったと思われる症例にし，TUR 56 例，Open 46 例について検討した。これらの症例の性別，年齢別分布は，ほぼ一致していた。

術後，尿道に留置カテーテルを設けることが多いが，留置期間の平均は，TUR が 20 ± 1.5 日，Open が 7.2 ± 3.5 日であり，上行性感染を起こす原因とされている留置カテーテルを早く抜去できる点で，TUR は，尿路感染症予防，治療の立場から勝れている。また術後入院期間の平均も，TUR 後 MMC 膀胱内注入療法を施行した 1 例を除くと，TUR は 7.2 ± 3.7 日，Open は 23.2 ± 8.4 日となり，TUR は，術後短期間で退院できる利点はある。しかし，尿路感染症が完治しないまま退院するものや，感受性検査成績が不明のまま退院するものも多いので，適切な抗菌剤投与が必要である。

今回の症例の術前，術後の尿分離菌の主なもの，大腸菌，変形菌，クレブジェラ，アルカリ糞便菌，緑膿菌であり，感受性検査では，GM が勝れていると思われるが，内服薬としては，本学会で報告してきた感受性成績のうち，1969～1970 年度のものを参考に検討すると，大腸菌には NF, NA, CER, AB-PC が，変形菌には NA, CER, AB-PC が，クレブシェラには NF, NA が，アルカリ糞便菌には AB-PC, CP, NF が，緑膿菌には，しいて言えば，CL が奏効すると考えられる。以上まとめてみると，退院時の処方としては，NF か AB-PC を投与しておくのが，最も妥当と考えられる。