

## 第 22 回 日本化学療法学会総会

期 日 昭和 49 年 6 月 27, 28, 29 日

会 場 国立教育会館 (東京都)

会 長 大 越 正 秋 (慶大教授)

## 一 般 演 題

## 1) 体 内 動 態

I-1 2,3 の Cephalosporin の体内動態  
について

清 水 辰 典

札幌医科大学第 3 内科

Cephalosporin 系抗生物質は、その臨床的有用性が認められるに従いが、次々と新誘導体の臨床的検討がなされている。これらを生体内代謝の面から分類すると、比較的体内で安定である CEX, CER および CEZ と、体内で抗菌活性の低い desacetyl 体を生成する CEG, CET, CEP および cephacetrile の 2 群に大別できる。後者のように体内で desacetyl 体に変化する場合には、その生体内挙動を明らかにすることは臨床応用に際して重要と考えられる。そこで、臨床的に広く使用され、腎毒性が少ないとされている CET と、現在、臨床検討がなされている CEP の生体内挙動をその本体と desacetyl 体を分離定量により、血清中、尿中、その他体液中の濃度測定を試みた。実験動物としてはラットを用いて検討し、血清中、尿中、胆汁中の本体と desacetyl 体を検討した。

結果：血清、胆汁中はほとんどが desacetyl 体で、尿中では総回収率の 3/4 が desacetyl 体であった。また、組織 homogenate 中での desacetyl 体は肝だけでなく腎、肺でも多く生成された。

ついで臨床例の血清中、尿中における本体と desacetyl 体の分離定量を行ない、実験動物として検討した rat の場合より desacetyl 体の生成は低いが、血清中ではその 1/5~1/10 の desacetyl 体が、尿中では 1/3~1/4 の desacetyl 体が存在することを認めた。

I-2 Ethylalcohol の抗生物質体内分布  
に及ぼす影響

上田良弘・桂 邦夫・右馬文彦

呉 京修・岡本緩子・大久保 滉

関西医科大学第 1 内科

諸種薬物が抗生物質の体内動態に及ぼす影響について

の研究の一環として、ethylalcohol の抗生物質の体内分布に及ぼす影響について若干の検討を行なった。

ヒトに清酒 300 ml と CEX 0.5~1.0 g を同時に投与した場合、control に比して血中濃度上昇の遅れがみられた。

次に家兎に ethylalcohol 20 W/V%, 7 ml 静注、5 分後に CER 40 mg/kg を静注した場合、血中濃度がはじめ高く、後の下降が速い傾向が認められ、ラットに ethylalcohol 0.12 ml/kg と CER 100 mg/kg を静注した場合、肝の 30 分値、腎の 15 分値、肺の 30 分値において臓器内濃度に若干の差がみられ、腎では alcohol 静注 > control, 肝、肺ではこの逆であった。

またラットに ethylalcohol 0.12 ml/kg だけを静注した場合、脾、腎、肺、血清に trace 程度の阻止帯が出現する事実を認めたが、各種濃度の ethylalcohol および acetoaldehyde 単独では阻止帯が出現せず、ethylalcohol および acetoaldehyde と臓器ホモジネートを共存させると、腎、肺、血清に trace 程度の阻止帯が出現した。

CER の standard curve を pH 7.2 phosphate buffer および、10%、5%、1% ethylalcohol で作成すると、ethylalcohol のほうが阻止帯がやや長く、そのうちでは 1% ethylalcohol で最も長かつた。

CER と最終濃度 9% および 4.5% の ethylalcohol の共存下における臓器 emulsion からの試験管内回収実験を行なうと、9% ethylalcohol の場合に回収率が悪い。

CER と最終濃度 0.09% acetoaldehyde の共存下における同様の回収実験では、著明な差は認められない。

以上、まずヒトに CEX を清酒と共に服用させた場合、血中濃度上昇の遅れがみられたが、これは腸管吸収の差であろうかと考えられる。またウサギについてアルコールと CER を共に静注した場合、血中濃度がはじめ高く、後の下がりが速い傾向が認められ、ラットにアルコールと CER を静注した場合、肝、腎、肺において臓器内濃度の差がみられた。これらの成績はアルコールが抗生物質の吸収排泄、体内動態に及ぼす影響であろうと考えられるが、いつばうアルコールまたはその代謝産物であるアセトアルデヒドは臓器成分の共存する場合に単独で若干の抗菌力を示す可能性が認められ、このことはこれらの物質が抗生物質の抗菌力に及ぼす影響と共にさらに検討すべき問題と考える。

〔質問〕 松本慶蔵（東北大1内）

動物は、与えられたアルコールにより如何なる状態になるのか。

〔回答〕 上田良弘（関西医大1内）

ウサギの場合、注射後10~20分間首を垂れて、動かなかつた。

ラットの場合、興奮、麻酔作用ともにみられたが、血管痛による興奮か否か等、個体差が多くて一定の報告はできない。

〔質問〕 本堂潤（名市立東市民病院）

(1) 測定法は如何。オビ培養法であるか。

(2) アルコールだけの i. v. によつて rat 臓器に trace 程度の阻止帯が認められたと発表されたが、アルコールによる消毒を考えた場合その殺菌力は 50% 以上によつて認められるとの報告があることを思えば、この現象をどのように考えるべきであろうか。

〔回答〕 上田良弘（関西医大1内）

1) 帯培養法（枯草菌使用）。

2) Alcohol 単独を帯培養板においたばあい高濃度でも阻止帯を認めなかつたが、このことで alcohol の殺菌力静菌力を決定することはむずかしく、測定時の気化、培地中の浸透圧などの関係があると考えられる。また alcohol をホモジネートに添加あるいは体内静注後のホモジネートで trace 程度の阻止帯が一部の臓器でみられたが、これは alcohol の抗菌力が臓器成分との共存の下で発揮されたのか、または何か抗菌性の物質が生じたものかはなお不明であり、今後検討したい。

### I-3 病態下における抗生物質の体内動態に関する検討（続報）

小谷 泰・西村忠史・吉田亮三

高島俊夫・浅谷泰規

大阪医科大学小児科

我々はすでに本総会において、臨床的、実験的病態下での抗生物質の動態について、one shot 静注および点滴静注を中心に述べてきた。

そこで今回は小児科領域において多い脱水状態および肺感染症を家兎において作製し、血中濃度推移ならびに臓器内濃度を CER を用いて検討し、one shot 静注、点滴静注および筋注を中心に比較した。

脱水および健常家兎に CER 25 mg/kg を one shot 静注および筋注した場合の血中濃度は one shot 静注では脱水および健常時ともにその濃度ピークは 15 分で、平均脱水時 137  $\mu$ g/ml、健常時 105  $\mu$ g/ml でその後濃度は急速に低下し、血中濃度は脱水時のほうが高い値

を示した。筋注した場合には血中濃度ピークは 30 分でその濃度は平均脱水時 49.5  $\mu$ g/ml、健常時 41.7  $\mu$ g/ml で静注例と同様脱水時のほうが高い濃度を示した。そして濃度ピーク値は筋注例に比べて one shot 静注時のほうが高値を示した。

次に同一家兎につき、健常、脱水、脱水回復時における血中濃度推移は、その濃度ピークは one shot 静注で 15~30 分、筋注では 30 分~1 時間にあり、その値は脱水時 one shot 静注 60~68  $\mu$ g/ml、筋注 41~68  $\mu$ g/ml でいずれも健常時に比べ高値を示した。

次に CER 25 mg/kg one shot 静注、4 時間点滴静注、筋注した場合の血中濃度ピーク時の臓器内濃度と血中濃度比を検討すると、腎においては健常時、脱水時にあまり差がみられなかつたが、肺、脾では脱水時は健常時よりも低値を示した。

このように脱水状態においては、脱水の期間、その程度により、より複雑な様相を呈することが推定された。

また、実験的肺感染症では、肺・血中濃度比を点滴静注を行ない健常群、脱水群、感染群で比較すると脱水群では 3.4~5.9 と低く、感染群では各部位に若干の差はあるが 4.6~29.2 と脱水群に比べ高く、健常群よりは低値であつた。

とくに小児のような脱水を惹起しやすい個体では血中濃度および臓器内濃度は健常時に比べかなり異なることが推定される。したがって単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。

〔質問〕 平田耕造（国立福岡中央泌尿器科）

脱水時に抗生剤血中濃度が対照に比して高くなっているのは、全水分量の減少による濃縮という要因が作用しているのではないか。

〔質問〕 滝本昌俊（北大小児科）

脱水時の家兎で、抗生剤投与後の血中濃度が健常家兎に比べ高くなっているのは、何故か。脱水による腎機能不全によるものか。

〔回答〕 小谷 泰（大阪医大小児科）

健常時、脱水時の BUN を比べると、脱水時にかなり上昇する症例があるため、腎からの排泄が悪いことも 1 因であり、また Ht 上昇例に血中濃度上昇例が多いことから、体内の水分減少も 1 因と考えられる。

〔追加〕 西村忠史（大阪医大小児科）

脱水時における濃度上昇の原因については脱水のパターンから考えても血中 dilution による影響が主と考えているが、細胞内外水分バランスの問題、腎からの排泄抑制等、他の因子も関与すると思われる。今後検討する必要がある。

#### I-4 小児感染症状態における抗生剤の 消長に関する研究

中沢 進・岡 秀・佐藤 肇

渡辺 修・藤井尚道・平間裕一

東京都立荏原病院, 昭和大学小児科

新井 蔵吉

昭和大学臨床病理学教室

各種動物の感染症急性期に化学療法剤を投与した場合、血中ならびに諸臓器内移行濃度が健常時に比較して、上昇傾向を辿る成績の報告が多いが、人体とくに小児感染状態と回復期における血中濃度の消長を検討した成績は少ない。尿中排泄も含め検討報告した。血中濃度測定法は、*B. sub.* ATCC 6633 によるディスク法を使用し CET, CT-26, CEZ, CEZ-B の4種のセファロスポリン系薬剤をいずれもソリタ T 3号 200 cc に溶解、点滴静注を行ない、血中濃度、尿中排泄を見た。なお、急性期の判定は、熱、赤沈、白血球数、CRP 等を参考とした。

1) 症例1は1年2カ月♂ブ菌性膿胸で CET 174 mg/kg を4時間半かけ点滴静注治療を行なった。急性期の血中濃度は30分 27, 2時間 94, 終了時 110  $\mu$ g/ml, 1時間後 5.8  $\mu$ g/ml と急激なる低下を示した。12日目回復期の血中濃度は30分 29, 2時間 33, 終了時 29  $\mu$ g/ml を示し、1時間後 5.5  $\mu$ g/ml の濃度を示した。このように炎症の著明な症例では著しい急性期の上昇傾向が認められた。

2) 症例2は3年♂壊疽性口内炎頸部リンパ節炎を併発した症例で CET 100 mg/kg を3時間半かけ点滴静注治療を行なった。血中濃度は急性期 30分 6.4, 2時間 18.6, 終了時 36  $\mu$ g/ml, 回復期は7日目で30分 11.2, 2時間 12.0, 終了時 6.2  $\mu$ g/ml を示した。

3) 症例3は8年2月♂急性肺炎症例で CET 108.7 mg/kg を3時間かけ点滴静注を行ない、急性期 30分 9.1, 2時間 28, 終了時 31  $\mu$ g/ml, 10日目回復期 30分 12.5, 2時間 16, 終了時 16.5  $\mu$ g/ml の血中濃度を示した。

4) 症例4は、13年♀右膿胸症例で CT-26 100 mg/kg を3時間かけ点滴治療を行なった。急性期 30分 16, 2時間 86, 終了時 130  $\mu$ g/ml で1時間後 72  $\mu$ g/ml で10日目回復期では30分 18, 2時間 25.5, 終了時 25  $\mu$ g/ml, 1時間後 7.8  $\mu$ g/ml であった。

5) 以上、症例1~3の6時間目までの尿中排泄率は各々急性期 42.4%, 34.1%, 32.4%, 回復期各々 63.2%, 53.8%, 55% であった。

6) 症例5は3年11月♀の肺炎例で CEZ 140 mg/kg

3時間かけ点滴治療を行ない、急性期 30分 185, 終了時 300  $\mu$ g/ml, 1時間後 70  $\mu$ g/ml と高値を示し、6日目の回復期 30分 80, 2時間 96, 終了時 58  $\mu$ g/ml, 1時間後 24  $\mu$ g/ml を示した。

7) 症例6は3年3月♀の肺炎例で CEZ-B 100 mg/kg を3時間かけ点滴治療を行ない、30分 34, 2時間 94, 終了時 68  $\mu$ g/ml, 8日目の回復期 30分 13.5, 2時間 28, 終了時 22  $\mu$ g/ml を示した。

8) 上述の2例の6時間目までの尿中排泄率は急性期各々 38%, 40.8%, 回復期各々 76%, 92% であった。

以上、6症例について点滴静注では急性期の血中濃度は回復期のそれよりいずれも高濃度を示し尿中排泄率は回復期のほうが高率であった。

#### I-5 抗生剤の体内動態にかんする研究 (続報)

実験的腎盂腎炎病巣における抗生剤の動態

嶋田甚五郎・松本文夫・斉藤 篤

大森雅久・小林千鶴子・柴 孝也

山路武久・三枝幹文・上田 泰

東京慈恵会医科大学第3内科

過去何回かにわたり、本学会において感染惹起後72時間の実験的腎盂腎炎マウスの炎症腎内における CEZ-Na- $^{14}$ C の動態を経時的に autoradiogram (AR) で観察し、①急性炎症細胞浸潤領域には極めて迅速に高濃度に移行分布し、しかも②静注後8時間を経ても残存しているが、いつぼう③壊死巣への移行分布は終始低いという事実を認め、報告してきた。

今回はこの AR 上に長時間残存した黒化像が CEZ そのものか、代謝産物であるのか、などを、CEZ-Na- $^{14}$ C を用いて検討した。

実験方法および材料

実験的腎盂腎炎マウスは日令50日前後で体重20~25gのオスの dd 系マウスの腎に *E. coli* O14 を  $1 \times 10^7$  コ直接穿刺して作製した。各実験には感染惹起後72時間のものを使用した。

AR は CEZ-Na- $^{14}$ C 3.1  $\mu$ Ci(2mg)/body を尾静脈から注射し、経時的に ULLBERG の方法に準じて whole body section を作り、N-type X-ray film (Sakura) に25日間露出して作製した。

腎内濃度の定量には 46.5  $\mu$ Ci(30mg)/kg を尾静脈から注射し、注射4, 6, 8時間後に大腿動静脈から瀉血して殺し、腎を摘出した。各摘出腎にそれぞれ Soluene  $\text{\textcircled{R}}$  350 1.5 ml を加え、60°C で18時間加温して溶解し、Toluene scintillator 15 ml を加え、Tri-Carb 2425

型の液体シンチレーションカウンターで10分計数した。

TLC-autoradiogram (TLC-AR) には摘出腎の2倍量の99% ethanolを加え、氷冷却しながら homogenate し、12,000 rpm 20分間超遠心分離後の上清を検体として用いた。展開溶媒は  $n\text{BuOH} : \text{AcOH} : \text{H}_2\text{O} = 4 : 1 : 2$  を用い、薄層には Eastman chromatogram sheet を使用した。

#### 成績

Autoradiogram : CEZ-Na-7- $^{14}\text{C}$  の体内、健常腎内、炎症腎内動態は CEZ-Na-3- $^{14}\text{C}$  と同様のパターンを呈した。

Radioassay : CEZ-Na-7- $^{14}\text{C}$  の腎内濃度は6時間および8時間で健常腎より炎症腎のほうが全例高く、静注後6時間を例にとれば健常腎で平均  $3.578 \pm 0.419$ 、炎症腎で  $4.424 \pm 0.557$  mcg/g·tissue であった。

TLC-Autoradiogram : 健常腎では Rf 0.55 から 0.70、炎症腎では Rf 0.45 から 0.60 にかけてリング状黒化像だけで spot 像はなかった。各検体に 100 cpm の標準 CEZ-Na-7- $^{14}\text{C}$  を加え、得られた spot に一致する部位の全放射能に対する比を測定すると、健常腎内で CEZ-Na-7- $^{14}\text{C}$  の占める割合は 23.7%、炎症腎内では 25.6% であった。

Bioautogram : TLC (Eastman chromatogram sheet) を用いての bioautogram で抗菌活性 spot は得られなかった。これは CEZ が極めて微量であったことを意味する。

〔質問〕 中山一誠 (日大石山外科)

1. 腎ホモジネートの TLC の方法について、どのような溶液でホモジネートを作製されたか。

2. Radioautogram と同様なサンプルで Bioautogram が作製できないということであるが、スポット量はどのくらいか、あるいはスポット量の不足は考えられないか。

〔回答〕 嶋田甚五郎 (慈恵医大上田内科)

① TLC-Autoradiogram にかけた検体は、5匹を1群とした全腎に2倍量の ethanol(99%) を加え、氷冷却中で 12,000 rpm 20 min. 超遠心分離後の上清を用いた。

② Spot 量については、今後量を変えて検討したい。

## I-6 2,3のアミノグリコシド抗生物質の小児における Pharmacokinetics について

滝本昌俊・吉岡一・藤田晃三  
北大小児科

3つの aminoglycoside 抗生物質、Streptomycin, BB-K8, Tobramycin の吸収排泄について報告した。

実測値から、時間-濃度曲線を計算し、その曲線をもとにして、half-life ( $T_{1/2}$ ), total clearance, renal clearance を求めた。

Streptomycin を肺結核の幼児2名に筋注した際の data は、half-life 2.7 hr と 1.4 hr で成人よりやや長い。Total clearance は 11.7 ml/分と 25.8 ml/分、renal clearance は 5.6 ml/分と 11.7 ml/分で、total clearance に対する割合は 48, 45% とほぼ半分である。GFR と renal clearance を比較すると、renal clearance のほうが低く、この抗生剤がほとんど糸球体を通して排泄されることを推定させる。

BB-K8 についての data をみると、年長児の尿路感染症2例について、その half-life は 1.3 時間および 1.1 時間で、成人と変りがない。

Total clearance は 71.4 ml/分と 77.9 ml/分とほぼ年令相応である。

8時間の尿中回収率が 65% と 70% と尿中排泄の割合は高い。

Renal clearance は、50.1 ml/分と 51.0 ml/分であった。

慢性腎不全の年長児の尿路感染症に Tobramycin を投与した data は、half-life が8時間と、著しく長く、腎機能に依存するこの抗生剤の排泄をよく示している。

Total clearance は 22.3 ml/分、renal clearance は、17.5 ml/分で、総排泄の 78% が腎経路である。

## I-7 アミノ配糖体抗生物質の腎細胞内分布

平田耕造・森田一喜朗・百瀬俊郎  
九大医泌尿器科  
平田寿恵・加藤敬太郎  
九大薬理化学

実験目的：アミノ配糖体抗生物質は、腎とくに近位尿管上皮細胞にかなりの親和性を有し、これが本抗生物質臨床使用上の1つの問題である。今回われわれは、本抗生物質の腎細胞内分布について、とくに subcellular

level での追求を行ない、あわせて細胞自身に対する生理化学的な影響を検討した。

実験方法：

1) Wistar 系雄性ラットを用い、48 時間脱水後、 $^3\text{H}$ -DKB (Dideoxy kanamycin B) を投与し、摘出腎皮質について細胞分画法を用い、薬剤の細胞内分布を経時的に追求した。

2) Wistar 系雄性ラットを脱水群、非脱水群にわけ、各群に DKB 150 mg/kg 投与を行ない、その後  $^3\text{H}$ -Leucine を投与し、その細胞内小器官へのとり込みについて検討を加えた。

実験結果： $^3\text{H}$ -DKB は、腎皮質の粗ミクロソーム画分に特異的に分布し、とくに Deoxycholate 処理によつて得られるリボソーム画分において高い比放射活性を示した。 $^3\text{H}$ -Leucine のとり込みは、DKB 前処置ラットにおいて、脱水、非脱水両群とも対照群より 40~70% (DKB 投与 1~24 時間後) の減少がみられた。

結論：従来アミノ配糖体抗生物質の真菌細胞に対する作用としては、リボソームにおける蛋白合成阻害が確認されている。しかし、真核細胞に対しては、この影響はないものとされていた。今回われわれの成績は、真核細胞である哺乳動物の腎細胞に対しても、同様の作用が存在する可能性を示唆しており、きわめて興味あるものと考えられる。

〔質問〕 中山一誠 (日大石山外科)

1.  $^3\text{H}$ -KM,  $^3\text{H}$ -DKB とともに lysosome にかんりの濃度で入つておるが、両物質は lysosome に対して stabilizer あるいは labilizer であるか検討されているか。

2.  $^3\text{H}$ -KM,  $^3\text{H}$ -DKB の組織からの回収率の差はトリチウムのラベルの方法の差ではないか。

〔回答〕 平田耕造 (国立福岡中央泌尿器科)

1) Lysosome への取り込みも、たしかにある訳であるが、lysosome にはいる前に microsome で、アミノ配糖体抗生物質が、なんらかの作用を示すのではないかと考え、この実験を行なつた訳である。

2)  $\text{H}^3$  ラベルの方法による差は充分考えられるが、われわれは薄層クロマトグラフィーを主として、可能なかぎり検定を行ない、使用にたえたと考えたものだけを使用した。

## 2) 胆汁と尿液中濃度

### I-8 CB-PC, SB-PC 大量投与時の胆汁内排泄について

渡辺健太郎・鈴木達夫・中川圭一

東京共済病院内科

佐藤雅昭・田辺武巳・小林 寛

同 外科

横 沢 光 博

同 臨床検査科

CB-PC, SB-PC 大量投与時の胆汁中排泄を検討するために、われわれは術後感染予防として術前気管内麻酔に先立ち、CB-PC, SB-PC 5g または 2g 静注した胆石症 12 例、胆のう癌 2 例、胃癌 7 例、胃潰瘍 6 例、十二指腸潰瘍 3 例の計 30 例について、血清、胆汁、胆のう組織内濃度について測定した。この一部については第 20 回化学療法学会東日本支部総会のシンポジウムで発表したが、その後に症例を増し検討したので報告する。測定法は薄層カップ法で、検定菌は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を用い血中濃度は human plasma で、胆汁中濃度、胆のう組織内濃度は 0.1 M Phosphate buffer pH 7.0 で稀釈測定した。胆管内胆汁濃度は CB-PC 5g 投与 30~40 分後の 2 例について測定したが、353.6~827.9  $\mu\text{g/ml}$  で投与 30 分後の 4 例の血中濃度平均値 354.1  $\mu\text{g/ml}$  に比べ高く 2 倍以上に達している例もみられた。胆のう内胆汁濃度は CB-PC 5g 投与で 30 分後 2 例平均 106.6  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 5 例平均 213.6  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 3 例平均 1757.1  $\mu\text{g/ml}$ 、また SB-PC 5g 投与では 1 時間後 2 例平均 213.6  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 2 例平均 3384.4  $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 2 例平均 246.5  $\mu\text{g/ml}$  であつた。CB-PC 2g 投与では 1 時間後 3 例平均 98.0  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後の 1 例は 1,200  $\mu\text{g/ml}$ 、SB-PC 2g 投与 2 時間後の 1 例は 2272.2  $\mu\text{g/ml}$  であつた。胆のう内胆汁濃度の 30 分値は血中濃度より低い。1 時間値は 30 分値の約 2 倍に増加しているが、血中濃度とは同程度か若干低い。しかし 2 時間後には急速に増加し投与 30 分後の胆汁濃度の 17~30 倍以上となり血中濃度より遙かに高くなる。3 時間値は 2 時間値と同程度か、若干低い例もみられた。2g 投与例でも 2 時間値は極めて高い値が得られた。胆のう頸部閉塞例では胆のう貯溜液には CB-PC, SB-PC は全く証明されないか測定されてもごく微量であつた。肝機能障害の 3 例では障害のない場合と比し低濃度であつた。しかし肝機能検査成績との関連は例数が少なく明らかでなく、今後症例を増し検討すべきことと考えられた。胆のう組織内濃

度は例数が少なくバラツキも多いので一定した値が得られなかつたがCB-PC 5g 投与30分後の3例では<10.0~99.8 μg/ml 平均 42.4 μg/ml, 1時間後の4例では33.9~79.0 μg/ml, 平均 52.9 μg/ml と血中濃度の約1/4以下であつた。気管内麻酔した手術患者の血中濃度はCB-PC 5g 投与で30分平均値(4例)354.1 μg/ml, 1時間(7例)273.4 μg/ml, 2時間(4例)164.3 μg/ml となり非麻酔時の健康成人4例の平均値30分後280.2 μg/ml, 1時間後145.4 μg/ml, 2時間後95.9 μg/ml にくらべて高い値を示した。これはSB-PC 5g 投与およびCB-PC, SB-PC 2g 投与の場合でもみられ麻酔による影響が考えられた。

〔質問〕 大久保 滉 (関西医大第1内科)

少量投与と大量投与とで胆汁内濃度:血中濃度の比に差があつたか。

〔回答〕 渡辺健太郎 (東京共済病院内科)

CB-PC, SB-PC 5g 投与時の胆のう内胆汁濃度は2g 投与に比し高くなるが, それぞれを血中濃度と比較すると, 2g 投与のほうが比率からみるとむしろ高い場合もあり, 2g 投与でも胆のう内胆汁濃度は極めて高い濃度となると言える。

### I-9 胆道疾患におけるセファゾリン (CEZ) の胆汁内排泄について

堤 敬一郎・斉藤英樹・菅野鑑一郎  
高橋 浩・山下芳朗・吉田奎介  
武藤輝一

新潟大学外科  
長谷川 詮  
白根健生病院外科

主として胆石症症例の手術後, チューブによる外胆汁瘻作成症例について, セファゾリン各種投与方法による胆汁内濃度を測定した。1g 筋注4例中2例は9.3 μg/ml, 12.7 μg/ml の濃度を示したが, 他の2例は1 μg/ml 以下であつた。2g 筋注4例中1例は38.2 μg/ml の高濃度を示した。他の3例は7.4 μg/ml 以下であつた。筋注法は, 血中濃度の高い症例が胆汁濃度も高いということではなく, 肝機能障害の有無に左右される傾向がみられた。1g 静注3例は3.5, 2.0 μg/ml, 0.25 μg/ml 以下であり, 高濃度の血中濃度に比して胆汁内排泄は不良であつた。2g 静注4例中1例は, 血中濃度240 μg/ml を示した症例で胆汁内濃度は52 μg/ml と高値を示した。しかし, 肝機能は異常値であつた。他の3例は血中濃度に平行する排泄を示した。静注法は, 血中濃度は一時的に著しく増加するが急速に減少し, 胆汁内

濃度もこれに伴なつて減少した。腎への排泄の関与が考えられる。2g 点滴静注(500ml に混じ2時間点滴)4例は, 全例11.5 μg/ml 以上の濃度を示し, 6時間後にもかなりの濃度がみとめられた。また, 血中濃度の高い症例は, 胆汁内濃度も高かつた。2g 点滴静注法はすぐれた投与方法と考えられた。

しかし, 以上の結果は肝機能障害例における測定結果が多いため, 個々の症例においてかなりのばらつきがみられた。

次に胆石症手術時における2g 筋注後の胆嚢胆汁, 胆管胆汁, 胆嚢壁内への移行について検索した。胆嚢胆汁内濃度2例(0.6 μg/ml 以下, 7.3 μg/ml), 胆管胆汁内濃度2例(31.0 μg/ml, 37.5 μg/ml), 胆嚢壁組織濃度3例(45.9 μg/g, 12.0 μg/g, 4.3 μg/g)であり, 全例高度胆嚢炎症例であつたが胆嚢壁への移行にすぐれ, 臨床的效果が期待できるものと考えられた。

〔質問〕 三木文雄 (大阪市大第一内科)

胆のう胆管の閉塞のない症例で胆道胆汁に比べて, 胆のう胆汁の濃度が極端に低い理由などのように考えられるか。

Bioassay に当つて, 検体中のビリルビン量の多少が測定値(活性値)に影響を与えることはないか。

〔回答〕 堤 敬一郎 (新潟大外科)

1. 静注投与方法による胆汁内濃度は一般に低く, これは腎への排泄の関与を考えているが, 尿中の測定は行なっていない。

2. 胆嚢内胆汁濃度の低かつた症例1は胆嚢管の閉塞はないが, 胆嚢収縮不良の症例であり胆管胆汁とビリルビン値に大きい差はない症例と考えられた。

3. 胆嚢管完全閉塞を示す症例で, 胆嚢胆汁にある程度の濃度を得られたが, これは胆嚢壁からの移行の可能性を示すものと考えている。

〔追加〕 深谷一太 (東大医科研内科)

尿中排泄を同時に観察されたか。急速に one shot で投与したさい胆汁中排泄が低いという点の解析に役立つと思われる。

### I-10 臨床例における化学療法剤の胆汁中移行について

鈴木芳太郎・柴田清人・由良二郎  
品川長夫・村松 泰・高岡哲郎  
名古屋市立大学第一外科学教室  
(主任:柴田清人教授)

胆石症, 胆道系腫瘍などの臨床例につき, 手術時あるいは, 外胆汁瘻内造設されたものにつき, Thiampheni-

col の 1g を one shot に静注した 38 症例について、その胆汁中移行と肝機能 (Al. phos, T. Bil, SGOT, ZTT) との相関関係を調査した。Al. phos, T. Bil, ZTT については相関は認められず、GOT が一番よく相関するようであった。この Thiamphenicol の場合を直ちに他の抗生剤にあてはめることは、危険ではあるが、我々の成績からは、一般に抗生剤の胆汁中移行は、transaminase に左右される印象を持っている。しかし、黄疸の存在した患者においては、黄疸軽減直後で、transaminase 等の肝機能が正常値に回復した後でも、肝細胞が修復の段階にある時期には、なお抗生剤の胆汁中移行は阻害されるという報告もあり、胆汁中移行は、T. Bil, Al. phos, GOT, ZTT だけばかりでなく、黄疸の持続期間および、BSP などにも相関関係があるのではないかと考えている。また今回は、これまで発表してきた我々教室の臨床成績をもとにして、各種化学療法剤を、血中濃度を基準にして、胆汁中への移行の良否を分類した。この分類で、従来の分類と異なっている点は、CP と広域合成ペニシリン (AB-PC, CB-PC, SB-PC) が中濃度群に入ったことである。その理由は、CP は胆汁中には代謝物が多く、活性型の少ないことによるためであり、合成ペニシリンでは、動物実験でみられるほどには胆汁中に移行しないためである。さらに、胆道感染症の起炎菌として頻度の高いグラム陰性桿菌のうち、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌について、TP, DKB, CEZ, AB-PC, SB-PC の MIC を測定、この MIC と各薬剤の胆汁中移行量を考慮に入れ分類を試みた。その結果、*E. coli* については、CEZ > AB-PC > SB-PC > DKB > TP となり、*Klebsiella* では、DKB > CEZ > TP > SB-PC、*Pseudomonas* では、DKB > SB-PC となった。低濃度群とされているアミノ配糖体系薬剤、とくに Gentamicin, DKB などは、緑膿菌性、あるいは肺炎桿菌性の胆道感染症に対しては有力な薬剤といえる。胆汁中移行と、起炎菌の MIC との関係を検討に入れることはもちろんであるが、臨床使用にあたっては、大量投与など、各薬剤間の投与量と、副作用、さらには耐性獲得の問題なども考え抗生剤を選ぶべきである。さらに胆道感染の炎症の場合は、胆のう壁あるいは胆道壁であるという報告もあり、完全閉塞の疑われる症例においては、胆汁中への移行は望み得ないので、血中濃度の充分に上がる感性薬剤を使用することは言うまでもない。

〔追加〕 大久保 滉 (関西医大第 1 内科)

胆道感染症の化学療法については、たんに胆汁内排泄濃度だけでなく、炎症の場である壁組織内への移行度、起炎菌の種類など種々の条件を考えて化学療法剤を選択すべきであるが、往々にして理論どおりに行かないこ

とがある。これについては、胆汁内と壁内の菌種が同一患者でも異なることがしばしばあることをも考慮せねばならない。また、炎症が胆嚢周辺に及んでいるような場合にはアミノグルコシドが往々著効を奏することを追加する。

〔質問〕 岩本 英男 (日大石山外科)

胆汁内濃度を測定する場合、胆汁をどのくらい稀釈して測定したかで測定値に大きな差が出る。演者等の測定時の稀釈倍数は、どれほどであるのか。私の経験では、約 10 倍以上稀釈しないと、正しい濃度を測定できない。

〔質問〕 石引 久弥 (川崎市立井田病院)

- 1) 胆汁稀釈に用いた buffer, および稀釈倍数は。
- 2) 胆のう胆汁内の抗生物質における胆のう壁經由のもの割合はどう考えるか。

〔回答〕 鈴木 芳太郎 (名市大 1 外)

1. 胆汁の稀釈は、pH 7.0 のリン酸バッファーを用いて、2 倍、4 倍、8 倍に稀釈した。ただ TP の場合、低濃度の測定が困難であり、低濃度のものについては、原液のものを採用したものもある。
2. 我々のところでは、胆のう管閉塞症例の胆のう内胆汁の測定を行なった成績を持ちあわせていないので、胆のう壁から胆汁中へ移行するか否かについてはわからないが、胆道感染症の炎症の場合は、胆のう壁、胆道壁であることから閉塞症例においては、血中濃度の高くなる薬剤を用いるべきであると考えます。

## I-11 CEX の胆汁内移行および CEX, AB-PC, MDI-PC, PE-PC の扁桃内移行について

小林 祥男・今井 千尋

京都市立病院伝染病科

### 1. CEX の胆汁内移行

胆石症患者で術後 T-drain 留置を必要とした 10 名の患者を対象にして、抜去前日に CEX 500 mg 単一経口投与を行ない、1, 2, 3 時間にわたり血清内濃度、胆汁内濃度を測定した。

対象の年齢は 27~66 歳、体重 41~66 kg (平均 53.4 kg) であつた。術後検査日までの日数は 12~45 日、ほとんどの例で 2~3 週間であつた。

血清内濃度の peak は 2.4~25  $\mu\text{g/ml}$  (平均 8.2  $\mu\text{g/ml}$ )、胆汁内濃度の peak は 0.9~5.3  $\mu\text{g/ml}$  (平均 2.3  $\mu\text{g/ml}$ ) であつた。胆汁内濃度の血清内濃度に対する百分率は 6.4~67% にわたり、3 例で 16.6% 以下の低値を示したが、これらの例はともに入院時、術

後、CEX 測定時に肝機能障害の認められた症例であり、ほかの7例では 35.3~67% の値を示した。投与量による比較、他剤との Cross-over ができなかつたが、長期にわたる肝障害のある例では正常な例に比較して CEX の胆汁内濃度の移行は低いことが判明した。また胆汁内濃度の peak は血清内濃度の peak より遅れ 2~3 時間に現われることが認められた。

## 2. CEX, AB-PC, MDI-PC, PE-PC の扁桃内移行

扁桃腺摘出の適応のある学童患者を主として対象とし、抗生剤の扁桃移行、組織所見、細菌学的所見などについて検討して来た。このたびは経口抗生剤の扁桃内移行について報告する。

測定に供した口蓋扁桃は組織学的には hyper-plasia だけのもの約 25%、急性炎症所見を示すもの約 25%、慢性炎症を示すものが約 50% であり、腺窩の培養により約 20% に A 群溶連菌、約 50% に coagulase 陽性ブ菌が検出された。

濃度測定は帯培養法により、摘出時の血清内濃度と扁桃内濃度を対比した。扁桃は被膜を除去し、そのまま細切したのち、乳鉢ですりつぶし、その extract の活性値を測定した。

CEX 250 mg (5 例)、および 500 mg (22 例)、AB-PC 500 mg (18 例)、MDI-PC 250 mg (13 例)、PE-PC 40 万 u (13 例) で扁桃前に単一経口投与を行なつた。投与後扁桃摘までの時間は 2 時間前後となり、血清内濃度の peak を少し過ぎた時間帯に当つたが、移行率はこの時間帯で算定した。

CEX 250 mg (4.5~6.9 mg/kg, 平均 5.1 mg/kg) では血中濃度  $1.3 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ 、扁桃内濃度測定不能、500 mg (7.5~29.4 mg/kg, 平均 17.9 mg/kg) では血中濃度  $6.6 \pm 4.7 \mu\text{g/ml}$ 、扁桃内濃度  $1.0 \pm 0.9$ 、扁桃内移行率  $10.8 \pm 8.7\%$  であつた。

AB-PC 500 mg (9.1~26.3 mg/kg, 平均 19.2 mg/kg) では血中濃度  $7.5 \pm 4.8 \mu\text{g/kg}$ 、扁桃内濃度  $1.0 \pm 0.1$ 、移行率  $8.6 \pm 3.9\%$  であつた。

MDI-PC 250 mg (6.8~12.5 mg/kg, 平均 9.8 mg/kg) では血中濃度  $3.1 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$ 、扁桃内濃度  $0.2 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、移行率  $6.3 \pm 3.3\%$  であつた。

PE-PC 40 万 u (0.6~2.2 万 u/kg, 平均 1.4 万 u) では、それぞれ  $4.5 \pm 3.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.3 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $5.8 \pm 1.1\%$  であつた。

〔質問〕 岡本 綾子 (関西医大第 1 内科)

別出扁桃組織の壊死巣が多いほど、その抗生剤濃度が低いという傾向は認められなかつたか。

〔回答〕 小林 祥男 (京都市立病院)

扁桃の necrose mass が多い、microabscess や単一

膿瘍のあるものと、唯の炎症所見のあるものや、hyper-plasia のあるものとの、抗生剤濃度に差が認められていない。測定方法によるものかもしれない。

〔質問〕 本堂 潤 (名市立東市民病院)

(1) 扁桃組織移行測定でばらつきが多かつたものと考えられるが如何。

(2) CEX については培地組成および培地 pH、緩衝液 pH によつて測定値が大きく左右される印象をもっているが如何。

## I-12 アミノグリコシッド剤(Gentamicin, Tobramycin, BB-K8) の腭液中移行に関する実験的研究 (第 4 報)

李 雨元・三浦純一・四谷敏朗

高山宏夫・石井淳一

昭和大学外科

中 沢 進

同 小 児 科

新 井 蔵 吉

同 臨床病理学教室

各種抗生物質の腭液中移行に関して、第 15 回東日本支部総会、第 18、20 回日本化学療法学会総会において、KM, AB-PC, SH, CET, CER の腭液中移行濃度に関して報告した。今回は、ことに緑膿菌感染症の治療に有効なアミノグリコシッド剤(Gentamicin, Tobramycin, BB-K 8) について前回同様に実験的に犬を用いて腭液中移行濃度を測定し、あわせて血中、胆汁、腹水および尿中排泄濃度を測定したので、その結果を報告する。

### <実験方法および測定法>

10~20 kg 雑種犬を用いこれを開腹、十二指腸切開し主膵管および総胆管にカニューレション、1 側の尿管にカニューレション、側腹壁に約  $3 \times 0.5 \text{ cm}$  欠損を形成後(ネンブタール麻酔下)、30 分~6 時間までの血中、腹水、胆汁、腭液、尿中排泄濃度を枯草菌(PCI-6633 株)を用いた寒天平板使用の Paper disk 法により測定した。

### <結 果>

① 血中移行：最高移行濃度は GM 30 分~1 時間後、 $16 \mu\text{g/ml}$  (平均  $10.70 \mu\text{g/ml}$ )、Tobramycin 1~1.5 時間後  $10.5 \mu\text{g/ml}$  (平均  $9.20 \mu\text{g/ml}$ )、BB-K 8 1.5 時間後  $5.60 \mu\text{g/ml}$  (平均  $7.45 \mu\text{g/ml}$ ) であり GM>Tobramycin>BB-K 8 の順であつた。

② 腭液中移行：Tobramycin が最も良好で血中最高移行濃度の 100% (平均 118.1%,  $10.87 \mu\text{g/ml}$ ) の値を 1.5~2 時間後に示し 3/4 例は 6 時間後  $3 \mu\text{g/ml}$  以上の値であつた。BB-K 8 がこれに次ぎ 1~1.5 時間後



最高移行濃度を示し血中最高移行比 83% (平均 71.5% 5.308  $\mu\text{g/ml}$ ), 6 時間後 2/4 例は 1  $\mu\text{g/ml}$  以上の値を示した。GM は 1~1.5 時間後に 48% (平均 51.3% 5.49  $\mu\text{g/ml}$ ) であり 6 時間後 2/4 例は 1  $\mu\text{g/ml}$  以上の値を示した。

③ 胆汁移行: 血中最高移行濃度に比べ胆汁最高移行濃度は Gentamicin 14.1% BB-K 8, 64.2% Tobramycin 45.5% であつた。

④ 尿中排泄濃度: BB-K 8 は他の 2 剤に比べピークがおくれるが 3 剤とも高濃度尿中排泄をみた。

⑤ 腹水移行: 個体差が強いが全例とも血中濃度に比べ高値を示し, かつ血中と同様な減少傾向を示し 6 時間後においても平均 Gentamicin 6.23  $\mu\text{g/ml}$ , Tobramycin 11.3  $\mu\text{g/ml}$ , BB-K 8 7.38  $\mu\text{g/ml}$  の値であつた。

#### <結 語>

以上,我々の犬を用いたアミノグリコシッド剤(Gentamicin, Tobramycin, BB-K 8)の腭液中移行に関する実験結果は前回報告した KM と同様 3 剤とも比較的良好であるが, Tobramycin>BB-K 8>GM の順であり, その値は 6 時間後の値においても過半数が臨床的に効果を期待しうる 1  $\mu\text{g/ml}$  以上の値を示した。

〔質問〕 松本 慶蔵 (東北大 1 内)

- ① 腹水は積極的に作られた実験系であろうか。
- ② 腹水中の白血球等は炎症産物と考えて良いであろうか。
- ③ Normal 腹水だとしたら腹水中濃度がいつも血中濃度より高いメカニズムをどう考えておられるか。

〔質問〕 品川 長夫 (名市大 1 外)

1. 腭液自身が濃度測定にあたって, 検定菌に影響するのではないか (消化液としての腭液と細菌との関連において)。
2. 腭液による抗生物質の不活性化が, 濃度測定にあたり問題となるのではないか。もし不活性化を調べてあればおしえてほしい。

〔質問〕 大久保 晃 (関西医大 1 内)

Secretin を用いておられるが, これを用いた場合と用いなかつた場合とで抗生剤の排泄濃度または総排泄量に差はなかつたか。

〔回答〕 李 雨元 (昭大外科)

- ① 正常の腹腔内貯留液であり炎症変化をおこしていない状態における濃度である。
- ② とくに検討を加えていない。
- ③ 前回までに報告したとおり影響はないと言える。腭液と蒸留水でスタンダードを比較した場合, 両者に差をみとめない。

Cup 法の場合 pH, アミラーゼ (澱酵素) ともに影響を受けないとの報告もある。

④ 今回の薬剤はすべて Secretin を使用したが, 前回の報告のとおり AB-PC 等においては Secretin 使用例は非使用例に比べ低測の結果となつている。

### 3) 分泌液内濃度

#### I-13 AB-PC と MCI-PC 合剤の筋, 静注時における血中濃度および尿中排泄について

本広 孝・河野信晴・富永 薫  
中島哲也・原田素彦・榎 真弓  
福島憲子・山下文雄

久留米大学小児科

近年起炎菌の分離が可能でない症例や, 2 種以上を起炎菌とする症例にそうぐうすることから抗菌スペクトルを拡大する意味で抗生剤併用療法がしばしば用いられている。

私たちは広域抗菌スペクトルを有する AB-PC と耐性ブ菌に有効な MIC-PC の合剤 Ampiclox が現在各種細菌性疾患に静注のころみながなされていることから, 1g 筋注時と 1g one shot 静注, 1 および 2g 点滴静注時の血清中濃度および尿中排泄率を薄層クロマトグラフィーによる測定法で健康成人 7 例につき cross over で比較した。

1g 筋注時の血中濃度は 1 例 30 分にピークに達し, 他 6 例は 1 時間で平均 3.3  $\mu\text{g/ml}$ , MCI-PC では 2 例が 30 分, 5 例は 1 時間に最高に達し, 平均 10.9  $\mu\text{g/ml}$  と AB-PC の約 3 倍の濃度を示した。

1g one shot 静注時の AB-PC 濃度は全例 30 分にピークがあり, 平均 5.8  $\mu\text{g/ml}$  と筋注 1 時間値の 2.3 倍の血中濃度を示し, MCI-PC も 30 分が最高で平均 10.8  $\mu\text{g/ml}$  と筋注時の 1 時間値に類似の値を示し, 筋注にくらべ血中からの消失が早い傾向を呈した。

1g 点滴静注での AB-PC は 2 時間, すなわち点滴終了時にピークに達し, 平均 5.7  $\mu\text{g/ml}$  と one shot 静注 30 分値に類似, MCI-PC も同時間に平均 10.8  $\mu\text{g/ml}$  とピークに達し, 筋注 30 分値と一致した。

2g 点滴静注では両剤ともに 2 時間が最高で AB-PC は平均 8.6  $\mu\text{g/ml}$  と 1g 時から 51% の増加, MCI-PC は平均 19.2  $\mu\text{g/ml}$  と 78% の濃度増がみられた。

6 時間までの尿中排泄率は 1g 筋, 静注, 1, 2g 点滴静注時 AB-PC は各々平均 29, 32, 38, 37%, MCI-PC は 25, 26, 32, 31% で点滴静注時の回収率が良好

であつたが、全体的に排泄率は低率であり、これは全くの絶食という不自然な状態時のことであることに一因しているとも考えられ、普通の状態下での再検が必要と思われる。

〔質問〕 青河寛次（神戸中央病院）

薄層クロマトグラフィーと他の体内濃度測定法とを比較されたか。

〔回答〕 本広孝（久留米大学小児科）

今回は薄層クロマトグラフィーによる測定だけで、他の測定法との比較は行なっていない。

#### I-14 感染肺内の抗生物質濃度について (第4報)

川合 旭英・三木文雄・尾崎達郎  
浅井俱和・久保研二・寺田忠之  
塩田憲三

大阪市立大学第一内科

感染肺病巣内への抗生剤の移行動態を検討するために、家兎にブドウ球菌による肺膿瘍を作製し、投与した抗生剤の血中濃度と膿瘍の周囲組織、膿瘍壁、膿瘍内の膿および健側肺の各濃度を測定し、それらを健常家兎の肺の濃度と比較し、PC-G, SM, EM および PC-G 大量投与時の成績については、すでに報告した。

今回は肺膿瘍内抗生剤濃度と実際の抗菌活性を比較検討するために、 $^{14}\text{C}$ -labelled CEZ  $3.3 \mu\text{Ci}/50 \text{mg}/\text{kg}$  を筋注時の血中濃度および各組織内濃度を液体シンチレーションカウンターによる radioassay および *B. subtilis* ATCC-6633 を検定菌とする bioassay で測定し、成績を比較、検討した。

〈血中濃度〉 30分値では radioassay の値と bioassay の値の間に大差なく、また、感染の有無によつても差を認めず  $100 \mu\text{g}/\text{ml}$  前後であつた。3時間後では30分値の1/10以下に減少し、かつ bioassay 値は radioassay 値の約1/2にとどまり、30分値と異なつて、健常家兎より感染家兎のほうが高値を示した。

〈組織内濃度〉 Bioassay では30分値、3時間値ともに膿を除く各組織間の差は少なく、3時間値は30分値の約1/10~1/15に低下する。膿だけは30分値は平均  $2.68 \mu\text{g}/\text{ml}$  と、他組織の約1/7~1/9であつたが3時間値でも平均  $2.46 \mu\text{g}/\text{ml}$  と30分値に比し、ほとんど低下せず、他組織より高値を示した。Radioassay による値も各組織ともに同様の経過を示した。

〈血中濃度に対する組織内濃度の比〉

30分値は bioassay では膿を除く各組織は  $0.207 \sim 0.296$  であつたが膿だけは  $0.031$  と低値であつた。

Radioassay による値でも bioassay の値と大差がなかった。

3時間値は radioassay では全組織で30分値より高値を示した。いつぼう、bioassay では膿以外の組織は30分値と大差はないが、膿だけは30分値より高値を示した。すなわち、CEZ 投与後時間が経過すると血中濃度に対する各組織内濃度の比は膿以外では投与初期に比較して高くなるが非活性のものが多くなる傾向を示す一方、膿内では比較的活性が保たれているように見受けられる。

〈Radioassay 値に対する bioassay 値の比と bioassay による組織回収率との比較〉

CEZ  $24 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $2.4 \mu\text{g}/\text{ml}$  および  $0.8 \mu\text{g}/\text{ml}$  についての組織回収率は各組織ともに大差なく  $69 \sim 87.5\%$  で、30分値の各組織の bioassay/radioassay 比とはほぼ同様である。3時間値では bioassay/radioassay 比は膿だけが  $64.3\%$  と高く、他の組織では  $49 \sim 24.5\%$  と極めて低値を示した。すなわち、bioassay/radioassay 比は組織によつて、抗生剤投与後の時間で差があり、組織内抗生剤濃度測定に際して組織回収率によりその組織内の全抗生剤濃度を推測することは必ずしも妥当ではないと考えられる。

〔質問〕 青河寛次（神戸中央病院）

1) 膿内濃度の推移がゆるやかだつた事実をどのように解釈したらよいか。

2) PC-G, その他の抗生剤に比べて、CEZ の成績の特徴は。

〔回答〕 川合 旭英（大阪市大1内）

① 膿瘍内では、血中濃度が低下後も、抗菌活性が高い点に関しては、例えば蛋白結合、膿内の白血球およびその崩壊物壁の penetration の問題等の影響が考えられるが、今後の検討が必要である。

② 発表のとおり CEZ は PC-G, SM と類似した病巣内移行動態を示すが、EM とは異なつている。

#### I-15 中枢神経系に対する抗生物質療法 (第1報)

CET, CER, SB-PC の髄液中動態について

佐藤 醇・中村紀夫

神田 竜一・高橋洋一

東京慈恵会医科大学脳神経外科

中枢神経系を目標とした抗生剤使用は、諸関門があるため、他の一般臓器と同一とは考えられない。投与された抗生剤が中枢神経系や髄液中にどのように分布し、その濃度が維持されるかの基礎資料は、いまだに充分では

ない。その原因の1つは、人体において経時的に髄液中の抗生剤濃度を測定することの困難さによる。われわれは最終的に中枢神経系感染に対する抗生剤療法の理論的、臨床的解明を目的として研究を開始した。

方法：臨床症候の比較的安定した、39症例を対称とした。疾患は脳動脈瘤、頭部外傷慢性期、下垂体近傍の腫瘍の症例の開頭術、穿孔術に際し、開頭と同時に側脳室および腰椎穿刺部位に持続ドレナージを置き、抗生剤を静脈内、筋肉内、脳室内および腰椎穿刺部位から髄液内に投与して、手術中および術後にわたり経時的に髄液、血液を採取した。なお抗生剤濃度は溶連菌 S-8 株を検定菌とした重層法にて測定した。使用抗生剤は CET, CER, SB-PC を使用した。投与量は日常使用している 1~2g 量を主とし、脳室内抗生剤投与量は 50mg とした。同時に犬を用いてこの資料の一部を裏づける実験を併用した。

結果：1) CET 2g one shot 静注で髄液移行は4時間後に最高値 0.42  $\mu\text{g/ml}$  を示す。CER 1~2g 静注および筋注例においても、4時間後に最高値 0.4~0.5  $\mu\text{g/ml}$  である。2) 脳室内抗生剤の直接投与例、CET 50mg, SB-PC 50mg 投与により、6時間後でも脳室内髄液濃度が 90  $\mu\text{g/ml}$  以上を示すのが 2/3 以上である。3) 脳室内に CET 50mg 投与により脳室内髄液中濃度および同時に腰椎穿刺部位の髄液内濃度を測定した結果は、以外に上昇していない。さらに SB-PC 50mg を腰椎穿刺部位から髄液腔に注入し、腰椎部、脳室内、前頭蓋底部から髄液を採取し、測定した結果は脳室内および脳表部への移行はきわめて低値であった。この件に関しては、今後症例を加え検討して行きたい。4) 動物実験で CET 30mg/kg one shot 静注例においては血液中は充分上昇するが、髄液中への移行は低値を示している。

結語：抗生剤の静脈内 one shot または筋注では髄液中濃度は期待したより低値で、その値はブドウ球菌、レンサ球菌に対する最小発育阻止濃度の限界であり、グラム陰性桿菌のほとんどに無力である。脳室内に抗生剤の直接投与では脳室内に長時間抗生剤が維持されている。静注、筋注により血液中や臓器内抗生剤の濃度は充分高い値を示すが、髄液腔の感染症に関して充分とは言えず、予防および治療的抗生剤の投与は一考すべきと考えられる。また大量投与が髄液腔感染症に対し充分な予防とはならず、菌交代現象、耐性菌、臓器毒性等の副作用を起す誘因となり得るので、全身投与と局所投与とを適正に組みあわせる必要があると思われる。今後われわれは、感染症との関係、抗生剤の持続投与、大量投与時の髄液移行につき動物実験を併用し検討を加える。

〔質問〕 青河寛次（神戸中央病院）

- 1) このドレナージを挿置しうる時間は。
- 2) 実験対象は、非炎症性の症例と考えてよいか。

〔回答〕 佐藤醇（慈恵医大脳神経外科）

① 髄液測定の経時的測定は術中術後合わせて、24~48時間以上の測定は可能である。症例により測定時間はある程度の差はある。

② 炎症例の測定に対しては現在当科で検討中であるが、今回の症例には髄液検査を行ない、正常範囲の症例だけを出した。

## I-16 喀痰内抗生剤濃度

（投与方法ならびに喀痰溶解剤併用についての検討）

杉山茂彦・東朋嗣・赤尾満  
羽田 回・足立利幸・安井英憲  
大阪市立桃山病院感染症センター

呼吸器感染症の喀痰内抗生剤濃度を投与方法（全身投与ならびに局所投与）、喀痰溶解剤（bromhexine）併用による影響について経時的に検討を加えた成績は下記のとおりである。なお、抗生剤濃度測定は昭和44年本学会地方会で発表した方法に従った。

1) 対象とした12症例はすべて一定期間以上ほぼ同一性状の喀痰を喀出する患者で、それぞれにつき原則として連続4日間実験を行なった。

1日目、2日目は全身投与（9例経口）、3日目、4日目は局所投与（ネブライザーによる吸入）を行ない、2日目と4日目に bromhexine を併用した。投与抗生剤は9例が AB-PC、2例が CER、1例が CET である。

そして、全身投与は4~6時間、局所投与は6~8時間経時的に観察した。

2) 全身投与での喀痰内濃度の経時的な推移は、抗生剤単独では、普通投与量の場合、0.05~0.2  $\mu\text{g/ml}$  で、投与後1~2時間で最大となり以後の減少も著明でなかった。Bromhexine 併用により膿性、膿粘液性、粘液性痰では全例ともすべての採痰時間の溶痰内濃度が上昇したが、粘液漿液性痰では効果を認めなかった。

3) 局所投与での喀痰内濃度の経時的な推移は、吸入直後最大で数10~100  $\mu\text{g}$  以上に達し、以後は比較的急速に低下し、7~8時間後にはほとんど消失した。なお、吸入後1時間以内に排痰のない症例では2~3時間後に最大となるものをかなり認めた。Bromhexine 併用により、膿性、粘膿粘液性、粘液性痰では喀痰内濃度が上昇したがすべて吸入後1時間以内に排痰をみなかった症例である。粘液漿液性痰では bromhexine の効果は認めなかった。

4) 局所投与時の喀痰への抗生剤の滲透性を検討したところ、吸入後気道内に長く存在する抗生剤は喀痰内部まで或る程度滲透しており、bromhexine 併用時において、より効果的であることを認めた。

以上のとおり、呼吸器感染症の化学療法に際して、根治療法としての全身投与に加えて、再燃防止等、補助的療法としての局所投与の有用性が示唆されたので、今後このことについて検討を加えたい。

## I-17 喀痰中抗生物質濃度測定の意義

松本慶蔵・木村久男・宇塚良夫

野口行雄・西岡きよ・本田一陽

東北大学第一内科

肺は、肝・腎のような生理的排泄臓器ではなく、非感染肺での気道分泌物内濃度（抗生物質）を測定することは、尿や胆汁中濃度を測定することと本質的に異なる。通常喀痰は呼吸器感染症における炎症性産物であり、この喀痰中濃度を測定することは、病巣中濃度を反映するものと考えられる。とくに気管支局所採痰法により得られた分泌物中濃度を測定することは、喀出時までの種種の問題要因が少なく、その測定の意義は大きい。

昭和 42 年から今回まで喀痰および気道分泌物内濃度を測定した症例は 34 症例で、多くのばあい経時的に測定しており 54 series に達する。うち PC 系 (AB-PC, CB-PC, SB-PC, MCI-PC etc.) が最も多く 16 症例 32 series であり、その他に Cephalosporin C, Chloramphenicol, Tetracycline 系 (Minocycline, Doxycycline 両剤ともに静注用), Aminoglycoside 系 (TOB, BB-K 8) である。

1) 喀痰中濃度を測定する場合に影響する因子は、pH, 喀痰性状, 薬剤, 感染菌, 唾液内濃度の contamination 等があるが、とくに Standard 希釈に用いべき希釈液の選択も注目される。CB-PC については pH 7.2 の磷酸緩衝液と喀痰希釈液との間に有意の差が確認された。

2) 各種抗生物質と喀痰中濃度と血中濃度の比について (最高値の比)

a) AB-PC, CB-PC, SB-PC では 0.15~5% に分布するが、MCI-PC では 20~25% と高い。

b) CER, CEZ : 2.2~3.2%

c) TP : 20~34%

d) TC 系 : MNC : 16~57.1%, DOTC 20~39% であるが、以上はすべて点滴、静注法による。

3) 点滴法による血中濃度の経時的パターンと喀痰中移行濃度パターン

i) PC 系および Cephalosporin 系型

ii) CP, TP 型

iii) DOTC, MNC 型, の 3 型に大別される。

i) は血中濃度が急峻高値上昇急速下降であるが、喀痰中移行は低率ながら血中濃度に平行する。

ii) は血中濃度パターンは前者に等しいが、喀痰中濃度は前者に比し高率で長時間に移行を証明できる。

iii) は血中濃度は持続型であり、それに比し喀痰中移行パターンも持続型である。

上記のパターンは肺炎症例でも実証された。

4) 喀痰内濃度、気管支局所痰中濃度と細菌学的効果の関係

i) 喀痰内濃度 > 起炎菌の MIC → 細菌学的効果 (+)

ii) 気管支局所痰中濃度 > 起炎菌の MIC > 喀痰中濃度 → 細菌学的効果 (+)

iii) 起炎菌の MIC > 気管支局所痰中濃度 > 喀痰内濃度 → 細菌学的効果 (-)

以上の関係が一般に成立するが、ときに不一致がみられる。

喀痰中、気管支局所痰中濃度測定は、抗生物質の気道における分泌特性を示し、さらに臨床的、細菌学的効果の解析に役立つ。

[質問] 那須 勝 (長崎大 2 内)

喀痰内濃度を測定する場合に、血痰であればひじょうに高濃度の活性値を認めるので、血液成分の有無との関連性はどうかであったか。

[回答] 羽田 同 (大阪市立桃山病院感染症センター)

血痰の喀痰中抗生剤濃度を報告したことはないが、数例血痰を測定したことはあるけれども、血中濃度を反映するため高濃度となる。

[質問] 阿部 政次 (市立函館病院)

喀痰中薬剤濃度測定の意義の重要性については、演者と全く同感であるが、実際問題として、喀痰と唾液の分離はひじょうに困難であると思うけれど、どのようにして分離されているか。

また分離せずに、喀痰と唾液と同時に測定しているとすれば、その薬剤濃度に対する意義はどう考えられるか。

[質問] 深谷 一太 (東大医科研内科)

1. 喀出痰の濃度を測定して、局所での濃度を、ある一定の病態において、予測しうるかどうか。抗生物質についてそれぞれ一定の比率がえられないか。

2. 代謝をうける抗生物質とそうでないものとの間には差はないか。

〔回答〕 松本慶蔵(東北大1内)

①(那須氏へ) 血痰中の抗生物質濃度が通常より高いのは事実であり、私共が扱った喀痰は、炎症細胞で赤血球が入っていないことを示している。

②(阿部氏へ) 喀痰中濃度を測定する場合、口腔内分泌物があり、これとの contamination を区別する必要があり、そのために、対象として慢性細気管支炎で P 5 の痰を用いている。

(深谷氏へ) また、これを区別するために気管支局所痰中濃度を比較しているのである。

③ 1回の喀痰中濃度で局所痰中濃度を推定することは、困難である。その理由は疾患の時期で異なる故である。

局所痰中濃度は明らかに喀痰中より高値である。

〔追加〕 清水辰典(札幌大3内)

CET 2例だけであるが、唾液中への移行は極めて低濃度で、喀痰中に混じっても影響はないと考える。ただし唾液により喀痰が薄められる場合は、濃度が低くなるので、この点は充分注意する必要がある。

〔質問〕 青河寛次(神戸中央病院)

喀痰内濃度は病巣内濃度を反映するという意見を、さらにすこしく補足していただきたい。例えば、演題(14)で、膿内濃度が病巣内濃度と推移のパターンがちがうといつたことの関連において。

〔追加〕 三木文雄(大阪市大1内)

座長は I-14 席の発表内容について、肺膿瘍内濃度が肺病巣内濃度を反映しないと発表したと理解しておられるようであるが、私共は肺病巣内の濃度を測定する1つのモデルとして肺膿瘍を作製し、その病巣内濃度を測定し健常肺内濃度とどのような差異があるかを検討していることを付け加えておきたい。

## I-18 抗生剤の涙液内移行に関する研究 (第2報)

徳田久弥・葉田野博・谷口恵美子  
杏林大学眼科

家兎に 50 mg/kg を筋注し aminoglycoside 系抗生剤と cephalosporin 系抗生剤の涙液内移行を検討し、次の結論を得た。

1. Cephalosporin 系抗生剤では涙液内はきわめて良く移行するもの(CER), 比較的良く移行するもの(CEZ), 全く移行のないもの(CET, CEP), の3つの Type がある。

2. Aminoglycoside 系抗生剤でもやはり移行のよいもの(SM, KM, DKB), 比較的よいもの(LVDM, AKM),

よくないもの(BB-K 8), の3つの Type がある。

3. 房血比と涙血比との関連性をみると, cephalosporin 系抗生剤ではとくに関連性は認められないが aminoglycoside 系抗生剤では投与後2時間で房血比と涙血比がほぼ同じになる。このことは2時間後の涙液内濃度が判れば房水内濃度を推定することができる。従がつて、眼内移行の良否も推定することができる。

4. 角膜感染症には、涙液内濃度の高くなる aminoglycoside 系抗生剤を第1選択剤とすべきである。

## I-19 各種抗生物質のヒトおよび家兎の上顎洞粘膜と口蓋扁桃組織への移行に関する検討(その1)

高須照男・馬場駿吉・波多野 努  
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室  
和田健二  
名古屋市立城西病院耳鼻咽喉科  
本堂潤  
名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

AB-PC, AM-PC, MDI-PC, CLDM, DOTC, CEX および CED の7薬剤について上顎洞粘膜と口蓋扁桃への薬剤の移行を同時に採取して得た血清中濃度と対比させながら、家兎およびヒトにおいてそれぞれ検討して若干の成績を得たので報告する。ヒトにおいては薬剤はおおむね常用量投与を原則とし、家兎では 50 mg/kg とした。

測定はヒトでは cup 法, 家兎では cup 法の変法である pore 法によっている。

結論的にまとめると、次のように言える。

<1> 家兎の扁桃および上顎洞粘膜への移行濃度はヒトのそれと必ずしも parallel ではない。

<2> ヒト上顎洞粘膜への移行の良好なものは CEX, CED, MDI-PC, AM-PC ならびに CLDM であつた。

<3> ヒト扁桃への移行の良好なものは CEX, CED ならびに CLDM であつた。

<4> CEX, CED の Cephalosporin 系内服剤ではその組織移行は Heart infusion 寒天培地では認め難かつたが、普通寒天培地では極めて良好な移行を証明し得た。

〔討論〕 小林 裕(神戸市立中央市民病院小児科)

同量投与にも拘わらず、ABPC と AMPC の血清中濃度があまり変らなかつたのは、血中濃度の peak に達する時間に差があることを示すものと思われる。この場合 peak 時間に差のある薬剤について、同一時間に採取した材料の濃度を比較して、移行の良否を論ずることにつ

いての意見をうかがいたい。

〔回答〕 本堂 潤 (名古屋市立東市民病院)

(1) 私達のデータでは AB-PC, AM-PC が 2 時間値血清中濃度で大きな差を示すものではなく、扁桃移行でも同様である。500 mg 投与 cross over 例では 2 時間値で AM-PC のほうが AB-PC よりも血清中濃度が高い値を示しているが 2 倍に達するものではなかつた。ただ上顎洞粘膜への移行でみれば AM-PC の値は AB-PC のその 2 倍強を示した。

(2) AM-PC の血中濃度が 1 時間値で peak を示すとすれば再検の準備がある。

## I-20 経口用ペニシリンの口腔組織内移行に関する研究

近内 寿勝

東京歯科大学口腔外科

今回、私は経口用 Penicillin, すなわち広範囲 Penicillin の Ampicillin, Amoxycillin, Cyclacillin および Hetacillin, 耐性ブドウ球菌用 isoxazolyl Penicillin の Dicloxacillin および Flucloxacillin を用い、血清をはじめ口腔領域の組織、すなわち歯肉、舌、歯髄、顎下リンパ節、顎下腺および耳下腺への移行を動物を用いて測定したので報告する。

実験方法は、自家繁殖させた体重 200 g 前後の Wistar 系ラットを用い、各薬剤投与後 0.5 時間、1 時間、2 時間、3 時間、5 時間および 8 時間に瀉血死させて実験に供した。ラットはおのおのの時間ごとに 3 匹、各薬剤についてそれぞれ 18 匹を使用した。

各薬剤の投与量はいずれも 500 mg/kg で、胃カテテルを用いて経口投与した。

測定は superposition method で、検定菌として、*Streptococcus hemolyticus* Cook 株、培地には Difco の HIA に馬脱線維素血液 10% を加えた pH 7.2 のものを、また buffer には 1/15 M PBS pH 7.2 を用いた。

実験結果は、広範囲 Penicillin の Ampicillin, Hetacillin が peak に達する時間が 0.5 時間と早く、Amoxycillin および Cyclacillin では peak に達する時間が 2 時間で遅れるが、持続性があつた。

Isloxazolyl Penicillin では、peak に達する時間は、比較的早く、0.5 時間から 1 時間であつた。

いつぼう、移行濃度では、広範囲 Penicillin の Cyclacillin の移行が最も高く、Amoxycillin と Hetacillin がこれに次いで高い傾向を示した。

Isloxazolyl Penicillin は、広範囲 Penicillin に比較して、移行濃度は低く、持続性もなかつた。

また、いずれの Penicillin においても、歯肉、舌、歯髄のほうが、リンパ節、唾液腺よりも移行は良好であつた。

〔質問〕 青河 寛次 (神戸中央病院)

唾液内移行につき測定されたか。

〔回答〕 近内 寿勝 (東京歯大口腔外)

唾液内濃度測定は実施していないが、文献をみると腺組織の程度の 1/10 程度の移行濃度を示している。

## 4) 蛋白結合他

### I-21 抗生剤の体内動態に対する高ビリルビン血症の影響

蛋白結合率を中心として (第 2 報)

久保研二・尾崎達郎・浅井俱和

川合植英・寺田忠之・三木文雄

大阪市立大学医学部第一内科

I) 高ビリルビン血症を呈した患者および健康人の血清と PC-G (濃度 10 u/ml) との結合率を遠心限外濾過法で測定し、患者血清の蛋白結合率がアルブミン量の減少と相まつて、健康人の血清の蛋白結合率に比し低下することを認めた。

II) 黄疸惹起にともない蛋白結合率がどういふ影響をうけるかを検討する目的で、granuloma pouch を作製した体重 180~240 g のウイスター系雌性ラットを用い、血清あるいは pouch 内滲出液と PC-G (10 u/ml), MDI-PC (50 μg/ml) とを *in vitro* で 37°C 1 時間 incubate した場合の結合率 (以下、*in vitro* 結合率と略す) と、PC-G 20,000 u/kg 筋注 30 分後、MDI-PC 500 mg/kg 筋注 1 時間後の血清および pouch 内滲出液内での結合率 (以下、*in vivo* 結合率と略す) を正常ラット、胆管結紮ラットについて比較検討した。なお、蛋白結合率は遠心限外濾過法により行ない、抗生剤筋注時の結合率測定に際しては、血清標準曲線あるいは滲出液標準曲線で抗生剤総量を算出し、濾過液中の free の抗生剤濃度は pH 7.6 磷酸緩衝液標準曲線により算出した。

i) MDI-PC: 胆管結紮群の血清および滲出液のアルブミン量は正常群に比して大差がないか、やや高値を示したにも拘わらず血清蛋白結合率は結紮により *in vitro* 結合率が 92.4% より 80.9% に、*in vivo* 結合率は 73% より 63.8% に低下し、滲出液蛋白結合率は *in vitro* 結合率が 81.5% より 65.9% に、*in vivo* 結合率は 85.1% より 78.8% と血清においても滲出液においても結紮群により明らかな低下がみられた。

ii) PC-G: 胆管結紮群の血清のアルブミン量は正常

群に比し低い値を示し、血清蛋白結合率も結紮により *in vitro* 結合率が 59.6% より 57% に、*in vivo* 結合率は 73.3% より 68.9% に低下した。滲出液蛋白結合率は、*in vivo* 結合率を測定した場合、結紮群が正常群よりアルブミン量の低値を示したのに相俟つて 85.1% から 78.8% と低下するのを認めたが、*in vitro* 結合率を測定した場合は結紮群でアルブミン量が正常群より高値を示したためか、かえつて結紮により 42.3% より 52% と高い結合率を示した。

以上の成績から、MDI-PC の血清および滲出液蛋白結合率はアルブミン量の多少にはあまり関係なく、高ビリルビン血症の存在により明らかな低下を示すが、PC-G の場合アルブミン量の多少により蛋白結合率は変化し、高ビリルビン血症の影響は MDI-PC ほど受けまいようのみうけられる。

Ⅲ) 正常ラットおよび胆管結紮ラットに PC-G 20,000 u/kg 筋注 30 分、MDI-PC 500 mg/kg 筋注 1 時間後の臓器内濃度を比較検討したが、蛋白結合率に高ビリルビン血症の影響をうけやすい MDI-PC においても、影響をうけにくい PC-G においても、正常群と結紮群との間に臓器内濃度に大差がみられなかつた。

〔質問〕 加藤 康道 (北大 2 内)

これらの抗生剤投与時に血中遊離ビリルビンがどの程度増加するか検討されていたら教えて頂きたい。

〔回答〕 久保 研二 (大阪市大 1 内)

抗生剤とビリルビンの間で当然 competition の問題が考えられるが、ビリルビンと蛋白との結合が今回の検討の際にどのような影響をうけているのかについては検討していない。

〔質問〕 大久保 滉 (関西医大 1 内)

高ビリルビン血症の場合、ビリルビン以外の物質 (たとえば閉塞性黄疸の場合、胆汁酸塩) の関与は考えられないか。すなわち、閉塞性黄疸と肝害質性 (肝炎のとき) の黄疸との間で差は認められないか。

〔回答〕 久保 研二 (大阪市大 1 内)

胆汁酸の影響についてはまだ検討していない。

〔回答〕 三木 文雄 (大阪市大 1 内)

ご指摘のとおり、胆管結紮の場合、高ビリルビン血症以外の影響は充分考慮すべき点と考えている。この点、*in vitro* において、アルブミン量の多少、ビリルビン添加の有無、ビリルビン以外の肝での代謝物質の添加の有無などにより、抗生剤の蛋白結合率がどのように変化するかを検討する予定にしているため、次の機会に報告したい。

## I-22 抗生物質の血清蛋白結合に関する検討

石引 久 弥

川崎市立井田病院手術部

抗生物質の血清蛋白結合についての検討は種々の方法を用いて個々の蛋白結合率が報告されているが、その値はかなりのばらつきがあり、さらに蛋白分画、可逆性などの検討、意義づけは解明されてはいない。今回、抗生物質投与後のヒト血清を cellulose acetate film を使つて電気泳動を行ない、蛋白分画とともにその autogram を作製して、この問題を検討したので報告する。

ABPC, CET, CER の 0.5~1.0 g を筋注または静注し、mixing time を考慮して投与後 15 分以降に採血した。血清 10  $\mu$ l を cellulose acetate 膜 (Ceparax) の陰極側 40% の位置に 4 cm の線状に塗布した。同一血清を M/15 phosphate buffer, pH 7.0 および 7.5 を buffer として、1 mA/cm, 100 V の定電流で 30 分泳動した。Film は泳動軸に平行に 5 mm 幅の strip を作り、中央の 2 本のうち 1 本はアミドブラック-醋酸-メタノール液で固定染色後、densitometry を行ない各分画の peak 位置を求めた。他の 1 本は角形シャーレの、*B. sub.* PCI-219 芽胞を含む薄層普通寒天平板上に重畳し、4°C 6 時間 diffusion 後 strip を除去、37°C 12~18 時間培養、出現する抗菌 spot の中心位置、半径を測定した。各剤とも M/15 phosphate buffer, pH 7.0 の 50  $\mu$ g/ml 溶液を対照として使用した。

ABPC では pH 7.0 および 7.5 buffer それぞれにおいて bioautogram 上の spot (S) は原点から 9.88 $\pm$ 0.56 (s. d.), 9.71 $\pm$ 1.38 mm で対照と一致した。アルブミン分画の peak (Alb.) は 15.92 $\pm$ 0.92, 12.80 $\pm$ 0.77 mm にあつた。アルブミンに対する相対易動度 (S/Alb.) はそれぞれ 0.61 $\pm$ 0.04, 0.74 $\pm$ 0.10 となつた。

CET では pH 7.0, 7.5 buffer でそれぞれ S=16.57 $\pm$ 1.17, 14.00 $\pm$ 1.65 mm, Alb.=13.76 $\pm$ 0.97, 12.58 $\pm$ 0.86 mm, S/Alb.=1.18 $\pm$ 0.05, 1.11 $\pm$ 0.09 であつた。

CER では pH 7.0, 7.5 buffer それぞれ S=-4.57 $\pm$ 1.17, -0.71 $\pm$ 1.57 mm, Alb.=13.38 $\pm$ 0.75, 12.5 $\pm$ 0.50 mm, S/Alb.=-0.34 $\pm$ 0.09, -0.05 $\pm$ 0.12 となつた。さらに pH 7.0 buffer の場合、小さな抗菌 Spot (S') が認められ、S'=12.50 $\pm$ 0.95 mm, S'/Alb.=0.95 $\pm$ 0.06 であつた。

以上の成績から、相対易動度で示されるように ABPC, CET ともに抗菌 Spot はアルブミン分画との関連は認められず、他の蛋白分画とも結合は考えにくかつた。

CER での主な Spot は同様であるが、小さな Spot は Alb. に最も近い位置をとっていた。しかしこれが、アルブミンとの結合成分か、代謝産物か決定できなかった。実験条件、方法が異なる結果をもたらすと思われるが、この方法は結合の可逆性を含む抗生物質の蛋白結合の本態の解明の手がかりになるものと考えられる。

〔質問〕 加藤 康道 (北大2内)

CER 泳動時 2 Spot とのことであるが、CET 等と同じような現象がみられたか否か教えて頂きたい。

〔回答〕 石引 久 弥 (川崎市立井田病院)

ある Cephalosporin 系薬剤でははつきりした 2 つの Spot が出るものがある。

〔追加〕 村川 武雄 (藤沢薬品中央研究所)

抗生物質と蛋白との結合体を分離する試みは、ゲル濾過法、透析法、電気泳動法等で各種条件について検討を加えたが結局得られず、PC, Cephalosporin ではその結合の可逆性を証明するに終った。PC, Cephalosporin では、その蛋白結合はその可逆性の故に遊離の薬剤の存在下で行なう必要があると考えられる。我々はこれをゲル濾過法で証明している。

〔追加〕 青柳 昭雄 (慶大内科)

抗結核薬である PAS と血清蛋白の研究をしたことがあるが、そのさい培地の蛋白濃度が高い場合は Al と結合した PAS は抗菌力がなく、培地の蛋白濃度の低い場合は抗菌力があることを認めた。したがって蛋白と結合した薬剤が抗菌力があるか否かを調べるためには結合した薬剤が拡散しないような高蛋白濃度の培地を使用することが必要である。

## I-23 抗生物質の生体に及ぼす影響 [I] の 3

抗生物質 (大量および少量) の血管透過性 (血中残留色素測定法) に及ぼす影響

右馬文彦・上田良弘・呉京修  
岡本緩子・大久保 滉

関西医大第一内科

CB-PC など抗生物質の静注が血管透過性に及ぼす影響をみるために第 21 回化学療法学会総会および第 21 回西日本支部総会において Evans blue を用い抗生物質大量 (400 mg/kg) 静注、および少量 (9 mg/kg) 静注時の残留色素を測定すると大量、少量いずれの場合にも control (抗生物質と同量の生食静注時) より残留色素量が少なく、また大量の場合は少量の場合よりもこの差が大ききことを報告した。今回は拡散されやすいとされている色素 Rhodamine B (5 mg/kg) を用い検討した。

その結果

1) Control 群と抗生物質大量静注群との間には 30 分までかなりの差を認めた。

2) Control 群と抗生物質少量静注群との間には SB-PC, CEZ において 30 分まで差を認め CET, CB-PC ではほとんど差はなかった。

さらにこのような色素血中残留変動の原因の 1 つと考えられる蛋白、色素および抗生物質の 3 者間の競合について超遠心処置で検討を加えた。方法はラット血清 4.5 ml に Evans blue 40 mg% を添加したものを対照とし、これにさらに抗生物質 1,000  $\mu$ g を加えたものを検体とし、超遠心 (55,500 回転 30 万 G 12 時間) 後蛋白量を測定すると Control 群と抗生物質群との間に差はなく、100 u/ml 程度であり、また上清中の色素の optical density を波長 620 m $\mu$  で測定したところ、control 群と抗生物質 (CB-PC, CET, SB-PC, CEZ) 添加検体との間に差はなかった。すなわち、抗生物質が色素と競合して色素の蛋白との結合率を低下させるということは認められなかった。以上のことから、抗生物質大量静注による血中残留色素濃度低下の機序としては血清蛋白と色素の結合率が抗生物質との競合によつて低下することにより遊離色素が増加し、これが血管外に拡散しやすくなるためとは考え難く、むしろ高濃度の抗生物質による血管透過性の増大にもとづくという可能性が高いと推定される。

〔質問〕 三木 文雄 (大阪市大1内)

抗生物質大量投与時に血中の色素の残存が影響をうけ、それが血管透過性の増大に起因するとの報告であるが、どのような血管の透過性が増大するかを検討するために、どの組織で、色素の血管外透過が増大しているかを検討されているならば、その成績をお教へ願いたい。

〔回答〕 右馬 文彦 (関西医大1内)

ご質問の点については、今後検討を加えていくつもりである。

〔回答〕 大久保 滉 (関西医大1内)

顕微鏡下で腸間膜からの色素漏出を観察したが、まだ対照との間に初発時間などの差を認めるに至っていない。今後、方法を改善して試みたいと考えている。

## I-24 化膿性骨髄炎に対する局所持続洗 浄療法

局所投与した抗生物質の全身への移行の問題

川島真人・鳥巢岳彦・岩淵 亮  
原 晃・加茂洋志・野村茂治  
九州労災病院整形外科

化膿性骨髄炎、関節炎は化学療法の発達した今日にあ



つても整形外科領域の難治性疾患であることに変わりはない。いつたん感染をきたした骨、関節は、抗生物質の全身投与にもかかわらずしばしば治療に抵抗し、再発を繰り返して患者の社会復帰を遅らせ、精神的肉体的苦痛をよぎなくさせてしまうことがある。これは、炎症に伴ない局所の循環状態が不良となり、全身に投与した抗生物質が必ずしも局所に有効濃度を充たすまで到達し得ないことが関係していることが考えられる。

われわれは、局所を充分手術的に搔爬したあと骨髓内にチューブを留置し、抗生物質と界面活性剤により持続的に洗浄することによつて良好な成績をあげている。

1970 年来、本療法を施行した症例で術後 1 年以上を経過したものは 70 例に達している。再発したものは 5 例であるが、従来の搔爬だけ、植骨術併用、開放療法に比較すると 1/2 以下の再発率で治療期間は大幅に短縮している。

発症から洗浄施行に至る術前経過は、短いもので 11 日、長いものでは 50 年余にもなるものがあり、とくに 10 年以上が 24 例もあり、これらの人々の中には何回もの手術を受けても再発をくりかえすため半ばあきらめているもの、近医で漫然と瘻孔部のガーゼを交換しているものもあり、その難治性を物語るものであろう。起炎菌と考えられるものは、黄色ブドウ球菌が最も多く 28 例、緑膿菌 12 例、大腸菌 6 例、 $\beta$  溶連菌 1 例、肺炎双球菌 1 例、結核菌 3 例、菌陰性例 1、不明 22 例であるが、最近グラム陰性桿菌が術後感染例や開放骨折に続発した例に増加してきているのは注目すべき点である。感染原因は、血行性 31 例、開放骨折 17 例、術後感染 18 例、穿刺 1 例、異物刺入 2 例、褥創 1 例である。

洗浄期間は最低 5 日、最長 40 日であるが、14 日くらいが最も普通に行なわれている。洗浄液は、起炎菌に有効な抗生物質とアレペール 60 ml、ウロナーゼ 1,000 単位を持続的に投与している。抗生物質は、洗浄中も含めて術後から経口投与を 3 カ月間、その後 7 カ月は月に 1 週間だけ投与して再発を予防している。

局所投与した抗生物質が全身にどれくらい移行するものかを調べるため、AB-PC、CB-PC、CET、TP-G を局所洗浄液中に投与して血中濃度を測定してみたところ、0.5 g 筋注量ほども移行していないことが判明し、全身投与して副作用の強い抗生物質も本療法では安全に投与できるといえる。

洗浄中止の時期は、排液の培養が 3 日間以上陰性であること、排液の pH が順調に下降してきていること、排液中の蛋白量の減少、局所および全身状態等を参考にしている。ペニシリン登場後に骨髓炎による死亡率は激減したものの、耐性菌の増加、欠損偽関節、病的骨折はむ

しろ増加し、観血的骨接合術の普及に伴なう術後感染の増加等、骨関節の感染症はいぜんとして恐るべきものである。

#### 4) 基礎実験

##### I-25 マウス実験感染における治療効果に関連する要因について

投与時間、投与回数、攻撃菌量の ED<sub>50</sub> に及ぼす影響

五島瑳智子・堂ヶ崎 勲・小川正俊  
金子康子・滝田聖親・桑原章吾  
東邦大学微生物学教室

マウス実験感染における治療効果に関連する要因として、攻撃菌量が治療効果に大きな影響をおよぼすことは、CB-PC、SB-PC、GM、DKB、CEZ などを用いたこれまでの実験から明らかであるが、今回は CB-PC、SB-PC、FOM、GM、DKB 皮下投与での緑膿菌感染治療実験を行ない、投与時間、投与回数、攻撃菌量による ED<sub>50</sub> の変動をしらべた結果、CB-PC ではムチン無添加大量菌攻撃した場合、1 回投与でも分割投与でも、ともに ED<sub>50</sub> は高値を示し、治療効果は認められないが、ムチン添加少量菌攻撃の場合はその値が極端に小さく、高い治療効果がみとめられた。なおムチン添加、無添加の各群については、投与時間、投与回数のちがいによる ED<sub>50</sub> 値に有意差はみとめられない。SB-PC ではムチン無添加大量菌攻撃した場合、全般的に ED<sub>50</sub> 値は低い傾向を示し、CB-PC とは若干異なるパターンであつた。1 回投与では投与時間を遅くするほど ED<sub>50</sub> 値が高くなり、また分割投与では投与回数をふやすにつれてその値が低下する傾向がみとめられたが、いずれの場合も有意差はみとめられない。ムチン添加少量菌攻撃の場合、1 回投与でも分割投与でも ED<sub>50</sub> 値にほとんど差がみとめられない。FOM については、1 回投与において、攻撃菌量の多少による ED<sub>50</sub> 値の差が歴然としている点と、ムチン添加、無添加のそれぞれの群における投与時間のちがいによるその値には有意差がみとめられない点は、前記 2 薬剤の場合と同傾向である。分割投与においては、攻撃菌量の多少による ED<sub>50</sub> 値には明らかな差がみとめられ、ムチン無添加大量菌攻撃した場合でも 3 回分割投与により、効果が期待できる場合もあることが示唆された。

いつぼう、GM、DKB では、1 回投与でも分割投与でも、ともに攻撃菌量、投与時間および投与回数のちがいによる ED<sub>50</sub> 値にほとんど差がみとめられないが、菌株によつてはムチン無添加大量菌攻撃での 2 時間後 1 回投与の ED<sub>50</sub> 値が大幅に高くなる現象がみとめられた。

以上、本実験においても薬剤の系統のちがいあるいは同一系統でもその種類によって、かなり特徴的なパターンがみられ、また攻撃菌量が薬剤の投与時間、投与回数と関連して治療効果に大きな影響をおよぼすことが確認された。

## I-26 マウス実験感染における治療効果に関連する要因について

黄色ブドウ球菌に対する  $\beta$ -lactam 系抗菌薬の *in vitro* 抗菌作用と実験的皮下膿瘍治療効果との関連について

五島瑳智子・野藤隅夫・桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室

遠藤久男・根橋敏行

鈴木清吉・小川春樹

中外製薬研究所

黄色ブドウ球菌のマウス皮下感染による膿瘍の形成を指標として  $\beta$ -lactam 系抗生剤の治療効果を調べたところ、感染に使用した Strain の性状、とくに不活化酵素の産生、virulence の違いなどによって、各薬剤の効果に特徴的な変化が認められた。

まず最近病巣から分離された黄色ブ菌 49 株について PC-G, AB-PC, CEZ, CET などに対する感受性を寒天平板法で測定すると、AB-PC, PC-G に対しては感性を示す菌株群と弱耐性から耐性に至る菌株群が認められ、いづれも、Cephalo 系薬剤ではほとんどの株が感性であった。PC 系薬剤に弱耐性および耐性の株はすべて PCase を産生しており、感性株は PCase 陰性であった。PCase 陰性の株は PC 系および Cephalo 系に対し Se-Se type ( $10^8$ /ml,  $10^9$ /ml いずれの接種菌量でも感性) で、PCase 陽性の株は AB-PC, PC-G に Re-Se type ( $10^8$ /ml では耐性,  $10^9$ /ml では感性), Cephalo 系に対しては Se-Se type であった。

これらの菌株のマウス皮下感染に対する各薬剤の膿瘍抑制効果を測定した。

攻撃菌量の高い場合 ( $10^8$ /mouse), AB-PC は PCase 非産生株 (Se-Se) に高い効果を示したが、PCase 産生株 (Re-Se) への効果は著しく低かった。いづれも、CEZ, CET は PCase 産生、非産生に関係なく、一般に強い効果が認められたが、Strain によって多少の差があり、この差は Strain の virulence とある程度関連しているようであった。

攻撃菌量をかえた場合 ( $10^8 \rightarrow 2 \times 10^6$ /mouse), PCase 陽性・比較的弱毒株では CEZ, CET は攻撃菌量の影響が比較的少ないのに対し AB-PC では菌量を下げると効

果の上昇を示す傾向がみられ、これは *in vitro* で示された PCase の影響が *in vivo* でも現われているために起る現象であろうと考えた。

PCase 陽性・比較的強毒株では一般に攻撃菌量の影響が強く現われており、とくに CEZ においてその傾向が強く、従がつて菌量の低いところでは CEZ と CET の差が明瞭に現われるが、菌量を増すに従がつて両薬剤の効果はほとんど一致してくる現象が認められた。

以上の成績から、攻撃菌量をかえた場合に起る各薬剤の効果のパターンが感染菌株の性状、とくに不活化酵素産生の有無、virulence の強弱などにより薬剤特有の変化をしていることが判明した。

黄色ブドウ球菌皮下感染系を使用しての抗菌薬の効果の測定は薬剤の臨床効果を推測するうえで有用な手段ではあると考えるが、その測定値は種々の factor によって影響を受けることは明らかで、少なくとも  $\beta$ -lactam 系抗生剤の効果判定を行なう場合、使用菌株の性状、とくに PCase 産生の有無、膿瘍形成能などに充分留意し、比較的 virulence の強い株を使用して、種々の攻撃菌量での効果のパターンを調べることが必要であると考え

【質問】 川名 林 治 (岩手医大細菌)

1) 攻撃後治療まで 1, 2 時間でクリアな効果がでて

いるが、12, 24 時間後ではいかがか。

2) 皮下膿瘍形成について、部位による差がみられるか。

【回答】 野藤 隆 夫 (東邦大微生物)

薬剤投与ルート回数、時間の比較検討は行なっていない。

【質問】 中 沢 昭 三 (京都薬大)

セファロスポリン剤の CER の成績があつたらお願い

したい。

皮下膿瘍での成績と感染防御効果との関連性は如何。

【回答】 野藤 隆 夫 (東邦大微生物)

同一株での全身感染症に対する効果との比較については行なっていない。

【質問】 片 羽 謙 (シオノギ研)

病原性の強さが皮下腫瘍の大きさとなつて現われると理解できたか。

【回答】 野藤 隆 夫 (東邦大微生物)

Virulence の強弱は膿瘍の大きさ、充出血の強さ、広さ、組織融解で表現した。

## I-27 各種化学療法剤の細菌増殖抑制態 度の比較

河田幸道・塩味陽子・坂 義人  
清水保夫・磯貝和俊・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

近 藤 賢

東京メディカルセンター

各種抗生物質の抗菌作用形式の特徴を知る目的で、抗生物質を含んだ培地中での大腸菌の増殖態度を biophotometer および viable cell counts によつて比較検討した。

供試菌株としては *E. coli* NIHJ JC-2 株を用い、培地は trypticase-soy broth (BBL) を、また薬剤は殺菌的に作用するとされている Penicillin 系、Cephalosporin 系および Aminoglycoside 系抗生物質について検討した。

薬剤の濃度は、化学療法学会標準法により測定した MIC を基準とした。

まず biophotometer による検討では、Ampicillin の場合、1/4 MIC 濃度でもある程度増殖が抑制され、その増殖曲線は対照とはかなり異なつたものとなつているのに対し、Cephalothin および Aminisidine では原菌数以上に増殖するまでの時間に長短はあるが、描出される増殖曲線は対照と全く同じ pattern を示している。

次に薬剤を作用させる時期の相違による抗菌性の変化を viable cell counts によつて検討した。すなわち、細菌の接種と同時に薬剤を作用させた場合と、接種後 4 時間を経過して対数増殖期に入つてから薬剤を作用させた場合とについて、いずれも同じ菌数 ( $10^6$  コ/ml) で比較した。

Ampicillin では、対数増殖期に作用させたほうがより強い抗菌性を示したが、Cephalothin では対数増殖期に作用させたほうがむしろ弱いように思われた。また Aminisidine では、薬剤添加時期による抗菌性の相違はほとんど認められなかつた。

このように、MIC を基準にして濃度を設定した場合でも、薬剤により、またその添加時期によつて、同じ殺菌的に作用するとされている薬剤間に抗菌性の上でいくつかの特徴が見られることから、化学療法を行なう場合、とくに液体培地に類似した性質を持つ尿中で細菌の増殖する尿路感染症の場合には、たんに MIC だけを抗菌力の指標とするのではなく、これらの性質にも考慮をはらうことが望ましいと考えられる。

[質問] 小池 聖 淳 (九大歯細菌)

遅滞期の菌というのは、どういう条件の菌であるか。遅滞の菌を新しい培地に入れて薬剤の抗菌作用を見たとしたら、それは遅滞期の菌ではなく、増殖期の初期の菌の性質を調べていることになると思うが、如何。

[回答] 河田 幸道 (岐阜大泌尿器)

遅滞期という言葉は少し表現が悪かつたかも知れないが、要するに overnight broth culture から菌を新しい培地に接種したのと同時に薬剤を作用させたとの意味である。

[質問] 桑原 章 吾 (東邦大)

MIC を化療法で求め、実際の接種量が  $10^6$ /ml では、現実には AB-PC, CET では MIC 以上の濃度が接触することになり、アミノ配糖体に較べて不自然により成績が出ることにならないか。

[回答] 河田 幸道 (岐阜大泌尿器)

たしかに、アミノ配糖体系抗生物質は、菌数による MIC の変動がすくなく、これに対しペニシリン系抗生物質では菌数による変動が大きいため、その影響が出ると思われる。しかし、今回の実験は尿路感染症を想定して行なつたため、菌数はあえて  $10^6$  コ/ml とした。

## I-28 Cephalosporin 系抗生物質の血清 中濃度に simulate した *in vitro* 濃 度変化系での *E. coli* の殺菌

培地中での作用

上村利明・村川武雄・岡田直彦  
河野洋子・西田 実

藤沢薬品中央研

MIC 値は抗生物質の抗菌活性を示す 1 つの指標であるが、この値は試験菌が一定濃度の薬剤と約 20 時間接触した時の生育阻害を示すにすぎない。投与方法に対応して薬剤それぞれ個々の動的な濃度変化を示し、この濃度変化との関連で MIC 値が意味をもつと考えられる。そこで種々の抗生物質の投与によつて得られる体液内濃度に simulate した *in vitro* 濃度変化系を作り、その系の中での *E. coli* の殺菌性について検討した。

まず、CEZ, CER, CET をそれぞれヒトに 500 mg 筋注、CEX を同量経口投与した時の血清中濃度を KIRBY, 日大石山外科、などの成績を参考にして *in vitro* で再現した。濃度変化は抗生物質溶液の添加および稀釈によつて作つた。Medium としてはこの実験を通して HI-broth を使用した。

この条件で *E. coli* NIHJ は CET, CEX では濃度が MIC 以下に低下する 2~4 時間から増殖傾向がみられたが、CEZ, CER では 6 時間まで殺菌的に作用した。

人に 1g, one shot, iv の際にえられる血清中濃度変化系での生菌数変化は CEZ, CER では 6 時間まで殺菌的に, CET では 1.5 時間までの一過性の殺菌的作用で後, 菌の増殖が認められた。2g, 2 時間で drip infusion した際の血清中濃度変化系での *E. coli* 308 の菌数変化は CET と CEZ で検討したが, CET では薬剤の消失する 3~4 時間で菌の増殖が認められたのに対して CEZ では 6 時間まで殺菌的に作用した。これらの実験から種々の Cephalo 剤の濃度変化系に対応して生菌数変化も一様でないことが明らかとなった。

以上のような動的な濃度変化系では MIC 測定条件と異なり菌は一定濃度の薬剤と長時間接触しないので薬剤濃度と接触時間が生菌数に与える影響を検討した。0.4~100 MIC までの濃度で菌と薬剤を 2, 4, 6 時間接触させた時の生菌数変化で調べた。結果は CEX, CEZ の場合とも 5 MIC 以上の濃度になると生菌数の減少は, ほぼ一定になり, それ以上の濃度が存在しても生菌数変化に与える影響が少ない。

接触時間と生菌数減少の関係は CEX では 2 時間よりも 4 時間のほうが約 2 オーダー効果的であり, 4 時間と 6 時間ではほとんど変らなかつた。従がつて CEX では 4 時間までは接触時間が菌数減少に対して効果をもつが, CEZ では接触時間がいちおうの効果をもつものの CEX ほど顕著な差がなかつた。CET, CER も CEZ type であつた。Medium 中で MIC と 100 MIC 2 時間, 6 時間接触させた後, 薬剤を  $\beta$ -Lactaminase で失活させて菌の増殖に与える影響をみたが, CEX, CEZ とも MIC より 100 MIC, 2 時間より 6 時間のほうが後の増殖が遅く効果的であつた。

〔質問〕 中 沢 昭 三 (京都薬大)

標準とされ 500 mg 筋注時の血中濃度の成績はその測定に当り標準カーブは血清稀釈なのか PBS 稀釈での成績なのか。

〔回答〕 上 村 利 明 (藤沢薬品研究所)  
血清稀釈の値である。

〔質問〕 深 谷 一 太 (東大医科研内科)  
濃度変化系のつくり方を教示されたい。

〔回答〕 上 村 利 明 (藤沢薬品研究所)  
血清中濃度に対応させて培地を用いて薬剤を稀釈する方法でおこなつた。

## I-29 Cephalosporin 系抗生物質の血清中濃度に simulate した *in vitro* 濃度変化系中における *E. coli* の殺菌各種体液中における作用

村川武雄・上村利明・岡田直彦  
河野洋子・西田 実

藤沢薬品中央研究所

前報で H I broth を medium とするセファロスポリンの *in vitro* 濃度変化系における生菌数の消長を検討したが, 同様の条件をヒト血清コンセーラを用いて再現し, この系における *E. coli* の生菌数変化を検討した。

CEZ, CER, CET を 500 mg I. M., CEX を 500 mg P. O. した場合, および CEZ, CET を 2g, 2 時間で点滴静注した場合の 2 条件について, それらの血清中濃度に simulate した系をコンセーラで設定し, その生菌数変化を比較すると, 先に報告した H I broth を用いる系と比べ, どの薬剤においても生菌数の減少が遅くなり, 500 mg I. M. 500 mg P. O. の前者の条件では CEX は静菌的で, CET は菌の増殖抑制が認められなかつた。また血清蛋白結合率が他の薬剤より高い CEZ の変化系における殺菌効果は他剤と比べ逆転することはなかつた。つぎに H I broth 系と血清系でのこれら殺菌性の差異を明らかにする目的で, ヒトおよびイヌ血清中での薬剤濃度と殺菌性, 菌と薬剤との接触時間と殺菌性の関連および,  $^{14}\text{C}$ -CEZ の菌体へのとり込みが H I broth 中ヒト血清中, イヌ血清中で差異が認められるか比較検討した。結果, 結合率の高い CEZ, CET ではヒト血清中で MIC 濃度では菌の増殖抑制が認められなかつたが, 結合率の低い CER, CEX でも静菌の効果しか認めず, 結合性の低いイヌ血清中では CEZ, CET は MIC 濃度で静菌的となつた。 $^{14}\text{C}$ -CEZ の菌体へのとり込みは H I broth 中と血清中と比べ後者では 20% ほどとり込み抑制をうけたがイヌ血清とヒト血清間で差を認めなかつた。結合性の高いヒト血清と低いイヌ血清間に菌体への CEZ のとり込みの差が認められないことから, CEZ と血清蛋白の結合は, とり込みに影響を与えるほど強固でないことを示唆していると考えられる。

尿中では 500 mg, 1g の投与では 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の濃度が得られるので, 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で 6 時間接触後, 薬剤を不活化しその後の菌の増殖に与える影響をヒト尿中でみたが, H I broth を用いる場合と同じ傾向であつた。

ウサギ胆汁中での殺菌性を CEX, CEZ で検討したが, H I broth 系と比べ殺菌効果はかなり悪く, 100 MIC 濃

度、4時間接触で CEX では  $10^1$ 、CEZ では  $10^8$  レベル生菌数の低下を認めた。これは高い pH の条件が関係していると考えられた。

薬剤の bactericidal potency は薬剤固有の pharmacokinetics の影響下に変動するので、その条件を加味して動的に理解する必要があり、また体液の種類によりその potency も一定でなく感染部位により殺菌濃度も変動幅を考慮する必要がある。

〔質問〕 吉田 正 (塩野義研究所)

1) 蛋白結合率の測定は如何なる方法を使われたか。  
2) MIC の測定は、血清存在下で行なわれたものか。  
3) 血清濃度を総量として定量された値を用いて simulate されているが、蛋白結合されない遊離型 (結合定数から算出された) による値で行なつた場合、どのようにかかわるか。これは I-28 演題に対する質問である。

〔回答〕 村川武雄 (藤沢薬品中央研究所)

1. 蛋白結合の測定は遠心限外濾過法によつた。  
2. MIC の測定条件は第1報(前報)で述べたように、化痰法に準じて行なつたが、この実験を通じ  $10^6$  cell/ml の接種条件で検討しているので  $10^6$  cell/ml 接種の時の MIC で示している。

3. いわゆる free 濃度、すなわち buffer 希釈による測定値は測定方法によつて異なり、一定の値を得ないので、これはついては検討していない。また結合率から測定される free 濃度に対する変化系ではみていない。なぜなら我々の目的は血清中での総濃度変化系がそれらすべての因子を総括していると考えからである。

## I-30 化学療法剤の投与形式と治療効果に関する考察

### I. Ampicillin に関する試験管内実験

坂 義人・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

横井山繁行・安藤拓司・早野和夫

東洋醸造研究所

我々は化学療法剤の投与方法に関する基礎的な研究の一環として CBPC, SBPC および CET を用いた試験管内実験を行ない、作用時間が一定時間内であれば  $1/4$  MIC でも  $4$  MIC という高い濃度でも細菌が増殖して一定数に達するまでの時間に大差のないことを報告してきた。このことからある濃度の範囲内では、一過性に高い濃度を作用させるより、低濃度でも持続的に作用させるほうが効果的ではないかと考えている。今回は ABPC について検討した。 $1/4 \sim 4$  MIC 濃度の ABPC を *E. coli* (JC-2), MIC  $6.25 \mu\text{g/ml}$  に3時間だけ作用させた

時の Biophotograph をみると、そのすべての濃度とも約7時間後から同時に上昇カーブを描き始める。すなわち、ABPC も、CBPC, SBPC および CET と同様のことがいえる。前もつて ABPC の安定性や PCase の細菌増殖に及ぼす影響も検討しているが、いずれも実験に支障をきたさないことを確認している。

さらに、高濃度を一過性に作用させた場合と低濃度を持続的に作用させた場合の両者の細菌増殖抑制効果を比較するため、濃度と作用時間の積が一定になるような各種組合せについて実験してみた。すなわち、 $1$  MIC を4時間作用させるものを仮に基準にとると  $8$  MIC を  $0.5$  時間、 $2$  MIC を2時間および  $1/2$  MIC を8時間作用させることになる。 $8$  MIC という高濃度を作用させても作用時間が  $0.5$  時間と短い場合は Control より少し遅れるだけで間もなく増殖を開始する。次いで  $2$  MIC,  $2$  時間作用が、さらに  $1$  MIC,  $4$  時間作用のものが増殖を始め  $1/2$  MIC を8時間作用させたものでは約9時間後まで上昇カーブを描かなかつた。同時に生菌数の推移も測定しているが、Biophotograph とよく一致していた。

次に ABPC を1日  $2\text{g}$  投与すると仮定し、それを4回と2回に分割投与したモデルを実験に組んでみた。ABPC  $500\text{mg}$  内服後の血中濃度をみると、*E. coli* (JC-2) の  $1/2$  MIC ( $3.12 \mu\text{g/ml}$ ) を上廻る時間は約2時間であるため、 $1/2$  MIC を2時間および6時間後にもう一度作用させたものと、 $1$  MIC を4時間1回だけ作用させたものを比較した。その結果、高濃度を1回作用させたものはすでに8時間後から上昇カーブを描き始め12時間後の生菌数は  $24 \times 10^7$  コ/ml と多いのに比し、低濃度を2回作用させたものは11時間後になつてから上昇カーブを描き始め生菌数も  $13 \times 10^6$  コ/ml と前者に比して少なかつた。臨床分離大腸菌 (MIC  $6.25 \mu\text{g/ml}$ ) についても行なつたが同様の傾向であつた。

以上、これらの試験管内実験で、少なくとも ABPC を *E. coli* に作用させた場合には、ある濃度の範囲内では濃度が低くても、すなわち1回投与量が少なくとも分割投与して投与間隔を短くしたほうが細菌の増殖を抑制する効果が大きいと考えられる。いつぼう、生体に投与した場合は、各種の感染防御機構等とあいまつて複雑な関係になるものと思われるが、ラット、マウスを用いた感染治療実験でも1回投与よりその半量を2回に分けて投与したほうが優れた成績を得ており、試験管内実験と同じ傾向であることがわかつた。

## I-31 化学療法剤の投与形式と治療効果に関する考察

### II. Ampicillin に関する動物実験

横井山繁行・安藤拓司・早野和夫

東洋醸造研究所

坂 義人・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

試験管内での PC 系薬剤濃度と接種菌の増殖曲線の関係について、すでにわれわれは、1/4 MIC 程度の薬剤濃度でも接種菌の初期増殖を抑制することを報告した。マウス感染治療試験においても、必要最少限度の血中濃度で接種菌との接触時間が充分保たれば接種菌の初期増殖を抑制して、生体側の感染防御作用との協力により、一過性に過剰な血中濃度を得るよりも強い感染防御効果が認められるのではないかと考えられる。そこで ABPC 初期治療によるマウス感染治療試験で、血中濃度と ED<sub>50</sub> を指標として、総投与量を一度に投与して、一過性に MIC を上廻る高い血中濃度を得る方法と、1/2 量ずつ 2 回分割投与して MIC 付近ないしはそれ以下の血中濃度のピークを 2 度得て、接種菌と薬剤の接触時間を延長する方法などについて検討した。

マウス血中濃度：ABPC をマウスに筋注した場合、各投与量とも 15 分値がピークで、マウス 1g 当り投与量の 80~130% 程度の ABPC が血清 1ml 中に認められるので、マウス 1g 当り 1 MIC の ABPC を筋注した場合に、15 分値では約 1 MIC 程度の血中濃度が得られるものと考えられる。初めに総投与量の 1/2 を投与し、さらに 4 時間後に残りの 1/2 を投与した場合は、初回投与分との相加的な血中濃度の増加はみられなかった。

マウス感染治療試験：ddY / 静岡マウス ♂・4 週令・体重 18~20g を 1 群 10 匹で使用。菌接種はムチン添加による腹腔内接種感染とした。投与は、マウス 1g 当り各 MIC 量の ABPC を菌接種 1 時間後に総投与量を 1 回で、または 1, 5 時間後の 2 回に分けて筋肉内投与した。判定は生存率と ED<sub>50</sub> によつた。以下、各試験菌株の 1 回投与群：2 回分割投与群の ED<sub>50</sub> は、*S. aureus* Smith 株は 2.3 MIC/g : 1.25 MIC/g (0.625 MIC/g × 2), *S. pyogenes* S 23 株は 72.5 MIC/g : 19 MIC/g (9.5 MIC/g × 2), *D. pneumoniae* DP III 株は 57.5 MIC/g : 24.23 MIC/g (12.12 MIC/g × 2), *P. morgani* O 237 株では 2.96 MIC/g : 1.2 MIC/g (0.6 MIC/g × 2), *P. mirabilis* 0702 株は、4.6 MIC/g : 1.95 MIC/g (0.88 MIC/g × 2), *E. coli* 0259 株は、2.3 MIC/g : 1.8 MIC/g (0.9 MIC/g

× 2), *E. coli* NIHJ JC 2 株は、8 MIC/g 以上 : 2.48 MIC/g (1.24 MIC/g × 2) で、菌接種 1~5 時間後まで 1 時間毎に 1/5 ずつ 5 回分割投与群は 3.8 MIC/g (0.76 MIC/g × 5), 菌接種 1 時間後に 1/2, 2~5 時間後までの 1 時間毎に 1/8 ずつ 4 回、計 5 回投与した群は 1.82 MIC/g (0.92, 0.3 MIC/g × 4) だった。以上のように、生残数、ED<sub>50</sub> とも 1 回投与よりも 2 回分割投与、あるいは 5 回分割投与した群に優れた効果が各菌株で認められ、ED<sub>50</sub> が 1 MIC 以下の投与量を分割投与した場合の菌株もみられた。これらは、試験管内の実験成績とも一致するもので、一過性の過剰な血中濃度を得るよりも、MIC 付近ないしは、それ以下の必要最少水準を満たした血中濃度に攻撃菌が接触する時間を延長するほうが、より大きな効果が期待できるものと考えられる。今後さらに、薬動学的な詳細な検討を行ないたいと考えている。

[質問] 川名 林 治 (岩手医大細菌)

*Diplococcus pneumoniae* の場合の攻撃菌量は 5 × 10 を mucin に加えてやつたものか。

攻撃菌量と治療回数の相関は、実験感染や治療について貴重な基礎資料を提供したものと考えられる。

[回答] 横井山繁行 (東洋醸造研)

*D. pneumoniae* PD III の接種菌量は 5 × 10/mouse である。

### 5) 作用機序他

## I-32 合成ペニシリン amoxycillin の作用機序研究

福井正憲・中尾雅文

西野武志・中沢昭三

京都薬科大学微生物学教室

私達はすでに昨年の本学会総会シンポジウムにおいて、大腸菌に対して amoxycillin (ampicillin のベンゼン核のパラ位に OH 基を有する) が ampicillin に比べ速効的かつ 2 倍強力な殺菌効果を有することを報告した。今回この amoxycillin の速効性を形態学、生化学両面から検討した結果を示す。

1. 位相差顕微鏡、透過型電顕、走査型電顕観察 (*E. coli* NIHJC-2) では MIC (6.25 μg/ml) 作用 60 分後に、amoxycillin では典型的な spindle form を形成、次いで激しい溶菌現象を示した。いつぼう、ampicillin では、cell は elongation し 90 分後に spheroplast 形成が認められ、amoxycillin の速効性を確認した。1/2 MIC 作用でも MIC と同様な抗菌像を認めた。

2. 種々の浸透圧の下で amoxycillin と ampicillin の溶菌効果をみたところ、amoxycillin の速効性は sucrose

5%以上で消失し、amoxycillin の target は cell wall レベルであることを認めた。

3. Global な  $^3\text{H}$ -DAP の cell wall へのとり込みに及ぼす amoxycillin と ampicillin の阻害度を経時的にみたところ、両ペニシリンの間には差は認められなかつた。

4. Amoxycillin の溶菌作用には ampicillin に比べ、DNA 合成依存性が高く、spindle form 形成には DNA 合成が必須であることを認めた。

5. Amoxycillin と ampicillin の combination による殺菌効果をみたところ、amoxycillin の存在比が高いほど、殺菌効果は必ずしも高くないことを認め、amoxycillin の速効性は両ペニシリンの cell へのとり込み速度の差よりも両ペニシリンの target の違いに帰因していることを示唆した。

6. 大腸菌の ts 変異株 (DNA synthesis initiation mutant) を用いた同調培養系で amoxycillin と ampicillin の sensitive phase を調べたところ、amoxycillin sensitive phase は1世代中に3つ、ampicillin のそれは2つ存在することを認め、その中で1つは両ペニシリンに共通な sensitive phase であると考えられ、その phase での溶菌作用には DNA 合成、RNA 合成、蛋白合成がいずれも必須であることを示し、他の sensitive phases では DNA 合成は必須であるが RNA 合成、蛋白合成の必要性には差異が認められ、それらの phase は、それぞれ異なる作用点である可能性を示した。

7. Amoxycillin と ampicillin の溶菌作用と増殖速度の関係を調べたところ、高い増殖速度を有する培養系ほど、両ペニシリンの溶菌作用が発現するのに要する時間は短くなることを認め、かつ amoxycillin の速効性はいずれの培養系 (ただし、非増殖系では両ペニシリンともに溶菌作用は全く認められなかつた) でも認められた。

以上のとおり、OH 基の有無だけで amoxycillin と ampicillin の溶菌作用の間に差異が認められ、しかも amoxycillin が大腸菌を ampicillin に比べより速やかに死に至らせる活性を有することは、構造-活性相関の面からも興味深い。今後この面から検討したい。

〔質問〕 小池 聖 淳 (九大口腔細菌)

1. Amoxycillin の作用は DNA 合成依存度が高いということは如何なることか。

2. Amoxycillin は DNA 合成系に直接作用するのか。

〔回答〕 福井 正 憲 (京都薬大)

DNA 合成と cell の lysis の間の関係は直接的な関係があるか否か解らないが、NA とペニシリンと併用して

やると、形態的にも cell 中央の Bulge 化は認められず、溶菌はひじょうな遅れがみとめられることから、DNA 合成の存在がペニシリンの殺菌作用と密接な作用があると思われる。また、ペニシリンの感受性 phase での両ペニシリンの間の差異はよりこのことを支持しておられると思われる。現在この点について、さらに検討中である。

〔質問〕 三 橋 進 (群大微生物)

Ampicillin と amoxycillin では、ともに作用の主体は  $\beta$ -lactam 環にあると考えられるが、両者の働き方に差がみられるのは何故であろうか。

〔回答〕 福井 正 憲 (京都薬大)

Amoxycillin が Ampicillin に比べ速効的にかつ形態的に差異が認められるのは、permeability の問題でなく、おそらく、両ペニシリン感受性 phase の差異、両ペニシリンの Combination による Amoxycillin の殺菌作用が Ampicillin により抵抗を受けることから、異なつた作用点の存在が考えられる。

### I-33 大腸菌に対する ampicillin と erythromycin, chloramphenicol, tetracycline 間の拮抗現象について

西野 武 志・小谷 恭 子  
中尾 真 澄・中沢 昭 三  
京都薬科大学微生物学教室

昨年度の本総会において私共はブドウ球菌に対する cephalixin と erythromycin 間の拮抗現象について報告したが、今回大腸菌を用いて AB-PC と EM, CP, TC 間の拮抗現象を biophotometer, 位相差顕微鏡および走査型電子顕微鏡を用いて検討をおこなつた。

Biophotometer を用いた増殖曲線に及ぼす影響では EM 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を作用させた場合、静菌的作用、AB-PC 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を作用させた場合、殺菌的作用が見られた。そして両剤を併用した場合、EM 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と AB-PC 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の併用において最も著しい拮抗現象が認められた。位相差顕微鏡による観察では EM 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  作用させた場合、菌体は少し elongation し、AB-PC 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  作用させた場合、すべての細胞が spheroplast を作り、次いで溶菌していく過程を観察することができた。そして両剤を併用した場合一部の菌体は溶菌するのが認められたが、spheroplast 形成は見られなかつた。また走査型電子顕微鏡を用いた実験でも同様の傾向を観察することができた。さらに添加時期を変え EM 作用 60 分後に AB-PC を作用した場合その拮抗現象は同時添加の場合よりいつそう強くなり、逆に AB-PC を先に

次で EM を添加した場合にはその拮抗現象は弱くなつていくことが観察された。また EM の代りに CP, TC を用いても同様な拮抗現象を認めた。このような拮抗現象は一般的に EM のような蛋白合成阻害抗生物質により autolytic enzyme が阻害を受けるためにおこると考えられており、今回私共が行なつた大腸菌を用いた実験でも AB-PC と EM を併用した場合、spheroplast 形成が見られなかつたことはこのことを示唆しているように思われ、昨年度ブドウ球菌において CEX と EM 併用時に観察できた形態変化とよく一致していた。

### I-34 $\beta$ -lactam 系抗生物質大量投与に関する細菌学的研究

西野 武志・中沢 昭三  
京都薬科大学微生物学教室

1948 年 EAGLE らは PC-G の高濃度をブドウ球菌やレンサ球菌に作用させた場合 paradoxically reduced activity が起こることを報告している。しかしながら、なぜこのような現象が起こるのかについてはその後研究が行なわれていない。今回私共は biophotometer, 位相差顕微鏡, 走査型電子顕微鏡および透過型電子顕微鏡を用いて高濃度作用時の増殖曲線に及ぼす影響, 形態学的変化を観察するとともに  $^{14}\text{C}$ -L-lysine を用いて細胞壁および蛋白分画への取り込み実験をおこなつた。その結果,  $\beta$ -lactam 系抗生物質の低濃度よりも高濃度において溶菌および殺菌効果が減少することがブドウ球菌について見られ, 大腸菌や緑膿菌では認められなかつた。

すなわち, ブドウ球菌に CET を作用させた場合, 今回の実験条件においては最も強く溶菌および殺菌がおこる濃度は  $0.5 \mu\text{g/ml}$  であり, CEX では  $20 \mu\text{g/ml}$ , CEZ では  $0.5 \mu\text{g/ml}$ , SB-PC では  $10 \mu\text{g/ml}$ , CBPC では  $5 \mu\text{g/ml}$  であり, それ以上濃度が高くなるに従がつて逆転していくことが判つた。位相差顕微鏡観察では CET  $0.5 \mu\text{g/ml}$  作用 4 時間後においてその溶菌率は 41% であり,  $100 \mu\text{g/ml}$  作用では 14%,  $200 \mu\text{g/ml}$  では 11%,  $400 \mu\text{g/ml}$  では 9%, そして  $800 \mu\text{g/ml}$  では 11% であり, 高濃度になるに従がつて溶菌しにくくなる傾向が観察できた。走査型電子顕微鏡による観察でも同様な傾向を認めた。すなわち, CET  $0.5 \mu\text{g/ml}$  作用で著しい溶菌像が見られ, これに比べて  $800 \mu\text{g/ml}$  作用ではあまり溶菌像を観察することができなかつた。超薄切片標本による透過型電子顕微鏡観察では作用 4 時間後低濃度ではほとんどすべての細胞が protoplast として認められ, 高濃度作用では観察できた protoplast は少なく, 隔壁の膨隆像を多く観察することができた。 $^{14}\text{C}$ -L-

lysine の取り込み実験では細胞壁分画において低濃度より高濃度になるに従がつてより強い取り込み阻害が見られ, 蛋白分画では高濃度作用させても取り込み阻害は認められなかつた。1972 年 HARTMANN らは Penicillin の *E. coli* への作用部位は従来から知られている transpeptidase だけでなく autolytic enzyme にも作用するという興味あるデータを報告している。このような点から考えても, 高濃度を作用させることにより autolytic enzyme が何らかの影響を受けるために溶菌および殺菌が阻害されるように思われる。今後さらに生化学的に研究を進めていくつもりである。

〔質問〕 三橋 進(群大)

この現象はブドウ球菌だけにみられ, 大腸菌ではおこらないと理解してよろしいか。

(1) 高い濃度では菌は溶けないで死滅するのか, 増殖可能なのか。

(2) 生体内では如何。治療と結びつけて重大な問題があるか。

〔回答〕 西野 武志(京都薬大微生物)

1) 高濃度作用させた時の菌は regrowth した時, 増殖してくる。

2) 動物実験についてはまだ検討を行なっていないが, 今後腎臓瘍を使用した実験系で行なつていきたいと考えている。またこのような反転現象は大腸菌や緑膿菌では認められなかつた。

### I-35 ニトロフラン誘導体の作用機作に関する研究

小池聖淳・飯田恭子・中島幸一  
九州大学歯学部口腔細菌学教室

ニトロフラン誘導体は菌のもつ還元酵素により活性化され, この物質が菌の蛋白と結合し抗菌作用をあらわす。さらには DNA 代謝阻害をもおこなうことが知られている。最近, sublethal dose ではグラム陰性菌に filament 形成を惹起することが明らかにされた。われわれはこの点に着目し, この薬剤の第 1 次作用点を明らかにすることを試みた。

用いた薬剤は dihydroxy methyl furatrizine, nitrofurantoin, furazolidone で菌は *Escherichia coli* B (fil<sup>+</sup>, B/v (fil<sup>-</sup>), K 12-AB 1157 (uvr<sup>+</sup>, lon<sup>-</sup>), AB 1889 (uvr<sup>+</sup>, lon<sup>-</sup>), AB 1884 (uvrC), AB 1885 (uvrB) を用い, *Staphylococcus aureus* 209 P を用いた。これらの薬剤は, *E. coli* に対し, その sublethal dose では lon gene にかかわりなく全ての菌株に filamentous cell を形成させ, DNA の合成は正常であり, 核染色では多核



である。しかし、filamentous cell 形成の率および長さは  $lon^-$ ,  $fil^+$  菌のほうが大きい。また、これらの異常伸長は接触 2.5 分で不可逆的に獲得される。その切片像を電子顕微鏡的に観察すると septation の中絶であることがわかった。*Staphylococcus aureus* では、sublethal dose で 0.4~0.6  $\mu\text{m}$  径の小球菌のマイクロコロニーが生じ、その超薄切片像で異常分裂およびその結果としての小球菌形成の過程を観察することができた。以上のことから、これら薬剤は *E. coli* にも、*Staphylococcus aureus* に対しても分裂機構の阻害であることを示していると考えられる。さらに、この薬剤と紫外線の作用との間に類似点が多いことから、紫外線による DNA 傷害の修復機構の欠除した変異菌  $uvrB$ ,  $uvrC$  菌を用いて、親株 AB 1157 と比較した。その結果、変異株は親株に比し、この薬剤に対する感受性が約 10 倍強いことがわかった。このことは、この薬剤は紫外線と同様に DNA に強い障害を与え、紫外線障害修復機構によつて修復されることがわかった。しかし、これら変異菌の filamentous cell に核染色を行なうと、多核であることがわかった。このことから、或いは DNA 合成阻害とは無関係に分裂調節機構の阻害がこの薬剤によつてもたらされていることも考えられる。

〔質問〕 三橋 進 (群大医)

ニトロフラン系薬剤の作用機作は、現在のところ、充分明らかではない。わが国では小池先生はじめ山岸 (千葉大薬学)、友枝 (金沢大薬学) 先生のところで研究されている。先生のデータからすると、細胞分裂に障害をおこして、フィラメント状の細胞をつくらせる機構、さらに進んで核分裂の障害をおこす作用、と 2 つあると理解してよろしいか。

〔回答〕 小池 聖 淳 (九大口腔細菌)

$uvr$  変異菌では、核の segregation を阻害しないで、filament 形成だけを現わす濃度がある。これについては今後の検討を要するが、DNA 阻害だけではなく、それ以外の分裂を調節する機能を阻害する作用があることも考えられる。

### I-36 ニトロフラン系薬剤の男子尿性器 腔トリコモナス感染に対する治療効果

河村 信 夫

東海大学医学部泌尿器科

男子尿性器への腔トリコモナス感染は、決してまれなものではなく、外来患者の尿から約 1.5%、刑務所内収容者では約 3.5% にも見いだされる。注意すべきは刑務所内収容者の腔トリコモナス発見例はすべて不顕性感染

で、また長期感染例であつたことである。

腔トリコモナスに対する経口治療剤としては現在トリコマイシン、メトロニダゾール、チニダゾール、ニトロフラン系薬剤などがあるが、我々は外来患者にフラジール、フラダンチン、パンフラン S を投与してみた。パンフラン S 1,000 mg/day 10 日間使用の 38 例では、すべて有効、フラダンチン 400 mg/day 10 日間使用の 14 例もすべて有効、フラダンチン C 300 mg/day 10 日間使用の 25 例もすべて有効、すなわち外来患者 77 例はすべてこの 3 種の薬剤のどれかで治療し得た。

ニトロフラン系の薬剤は PGI (phosphogluco isomerase) の阻害により、その効力を現わすと言われているので、腔トリコモナスに対しても、この作用があるか否かを、虫体破碎液を使つて生化学的に検討してみたところ、明らかな PGI の阻害作用を認めた。

次に作用機序の異なるチニダゾールとフラダンチンを併用した場合、相乗効果があるか否かを試験管内で測定したところ、わずかにその傾向が認められた。ただし著明ではなかつた。

いつぼう刑務所内収容者についてフラダンチン C を 300 mg/day、10 日間投与して治療を試みたところ、4 例の治療失敗例があつた。直ちにこの患者から分離された腔トリコモナス株に対するフラダンチンの試験管内効力を検討したところ、継代保存株に比して、かなり MIC が高いことがわかつた。これらの詳細に関しては今後検討の予定である。

〔質問〕 三橋 進 (群大医)

ニトロフラン系薬剤が、トリコモナスに有効であるという知見は興味がある。使用した薬剤よりパンフラン S のほうが抗菌作用が 10 倍くらい強いので、効かなかつた例は、これを使用してみては如何。

〔回答〕 河村 信 夫 (東海大泌)

パンフラン S については、刑務所内での臨床投与はしていない。MIC は各分離 *T. v.* 株について測定する予定である。

### I-37 新抗腔トリコモナス剤 Tinidazole の効果の検討

木村 哲・大越 正 秋

慶応義塾大学泌尿器科

浅見 敬 三

同 寄生虫学教室

Nitronidazole の誘導体 tinidazole の腔トリコモナスに対する作用を *in vitro* と *in vivo* で検討し、metronidazole のそれと比較した。

*In vitro* の MIC は 0.13~1.0  $\mu\text{g/ml}$  の範囲にあり、両薬剤間に有意の差はなかつた。*In vitro* の MCC は 1.0  $\mu\text{g/ml}$  48 時間の薬剤との接触では tinidazole のほうが metronidazole よりも強力であつた。両者の作用の比較において tinidazole は遅効性であるが、より持続的に作用した。

ラットの腔における実験腔トリコモナス症に対し、両薬剤を 15 mg/kg 5 日間連続経口投与した結果、tinidazole で 85.0%, metronidazole で 72.9% の治癒率が得られた。両薬剤の *in vivo* における殺虫作用も *in vitro* におけると同様の相違がみられ tinidazole では投薬終了後にもなお殺虫がみられた。

Tinidazole の遅効性・持続的殺虫作用をさらに確認する目的で 1 回 40 mg/kg 頓用時における虫体のラット腔から消失状況を調べてみた。投与 5 日後 64.3%, 7 日後 78.6%, 10 日後 85.7% と高い殺虫効果がみられた。これは metronidazole における Single dose treatment についての CSONKA(1971) の臨床治験の成績よりよい。

Tinidazole についての今回の *in vitro* および *in vivo* の実験結果から、今後臨床面での治効の検討がなされる場合には 1 回大量頓用の方法がより有効と考えられる。

〔質問〕 青河 寛次 (神戸中央病院産婦人科)

細菌の場合と異なり、原虫の MIC, MCC 測定法については、今後なお究明されるべき種々の問題があると思われる。

〔回答〕 木村 哲 (慶大 泌)

(1) MCC の判定は腔内容より 3, 6, 12, 24 時間の各時間に検体を採取し、72 時間培養して培養虫体の生死により判定した。

(2) MIC は 24 時毎の培養で、接種時の 2 倍以上の虫体数がみられぬものとした。

〔追加〕 河村 信夫 (東海大 泌)

MIC は検体をとつた後、盲目継代培養して決めている。

フラジールとチニダゾールの臨床効果の比較であるが、男子尿性器感染に対してはフラジールは全部に有効である。チニダゾールについてはまだ申し上げられない。

### I-38 Nitrofurantoin 投与による Polyneuritis

熊沢浄一・中牟田誠一・百瀬俊郎

九州大学泌尿器科

志田 堅 四 郎

同 神経内科

尿路感染症治療剤として広く用いられている Nitro-

furantoin の副作用としては胃腸障害と Polyneuritis がその主なものとされている。しかし Polyneuritis については、本邦における報告は少なく、従来余り深い関心は払われていなかったと思われる。われわれも長期化学療法剤として本剤を頻用してきたが、Polyneuritis についてはとくに注意していなかつたのが実状である。ところが 1973 年度に Polyneuritis 症状を呈したために本剤の投与を中止した 5 症例を経験した。癒合性交叉性変位腎と右腎結石のために慢性腎盂腎炎となり本剤を約 8 年間、総量約 880 g 服用した 56 歳の女性、膀胱腫瘍のため、膀胱全摘し回腸導管を造設したが腎盂腎炎を再発するので本剤を 3 カ月、総量 27 g 服用した 64 歳の女性、膀胱腫瘍のために TUR-Bt を施行した後の尿路感染に対し本剤を 2 カ月、総量 18 g 服用した 81 歳の男性、左萎縮腎で右尿管狭窄のために右腎瘻を設けているために本剤を 3 年 3 カ月、総量 360 g を服用した 56 歳の女性、膀胱腫瘍のために膀胱全摘し S 状腸膀胱形成術を施行したが両腎ともに水腎症状態が改善しないために尿道留置カテーテルを施行し本剤を 4 年 3 カ月、総量 470 g 服用した 49 歳の男性の 5 例である。全例ともに、とつぜん両足のしびれ感を訴え始めたために神経内科において神経学的検査の結果、中毒性多発神経炎と診断され、本剤の投与中止とビタミン剤投与の指示をうけた。5 例とも、1 カ月から 6 カ月で症状は消失したが、発症時に BUN が軽度上昇していたものが 3 例であつた。文献的にも投与期間、投与総量はまちまちであり、これらは余り直接的な関係はないのではないと思われる。それよりも、むしろ腎機能が関与するのではないかと考えられ、腎障害者への本剤投与は充分留意すべきであるとする。

### I-39 マクロライド系抗生物質の抗炎症作用について

気管支喘息の治療と関連して

水 谷 明

愛知県立看護短大内科

岩倉 盈・内海 真・池田信男

社会保険中京病院呼吸器科

鶴見 介登・藤村 一

岐阜大学医学部薬理学教室

マクロライド系抗生物質はレアギン抗体の産生を抑制し、また直接 mast cell の数を減少させることなどにより喘息症状の好転をはかるのではないかとの推論にもとづき、マクロライド系抗生物質の気道の炎症症状に対する効果を検討する目的で EM の抗炎症作用について実

験を行なった。

1) ヒスタミンにより惹起された血管透過性亢進に対して、EMは軽度ながら抑制作用を示し、対照薬のCEXが大量投与によっても抑制作用を示さなかつたことから、抗菌作用とは関係なくEMは血管透過性亢進抑制作用を有するものと考えられた。

2) Carrageenin 足浮腫に対して、EMは2時間目までは抑制作用をみせなかつたがそれ以後は中等度の抑制作用を示し、CEXではそのような作用はみられなかつた。また、この抗浮腫作用はEMの50 mg/kg 経口投与で軽度ながら出現し、用量依存性であつた。いつばう、両側副腎摘出動物ではこの抗浮腫作用は全く認められず、EMの抗浮腫効果は副腎刺激を介しての間接的作用と考えられた。

3) EMの抗炎症作用が副腎刺激による間接的効果とすれば、EMの作用は副腎皮質ステロイドとくに糖質コルチコイドに似た性質を示すはずである。糖質コルチコイドは顕著な抗炎症作用を有するが、いくつかの点で非ステロイド性抗炎症薬とは趣を異にしている。とくに注目すべきは紫外線紅斑に対する抑制作用をもたないことであり、EMは大量でも紫外線紅斑に対する抑制効果をほとんど示さなかつた。また、糖質コルチコイドは肉芽増殖の抑制効果がすぐれているといわれているが、綿球法で試験した肉芽増殖に対してEMは弱い抑制作用を示したが、その効果は同時に胸腺重量の低下する場合によく認められた。さらに、糖質コルチコイドは急性炎症に対するよりむしろ亜急性慢性炎症に対する抑制作用のほうが強いという特徴を有しているが、Adjuvantによる足の腫脹に対してEMは第1次炎症には弱い効果しか示さなかつたが第2次炎症を強く抑制し、従がつて炎症スコアからみてもEMには有意な抑制効果が認められた。また、EM投与により実験動物で初期には体重減少がみられたが後期にはほぼ対照群の体重に近くなる現象がみられた。

4) RANDALL and SELITTO 法により疼痛閾値の変化を経時的に測定すると、EMは正常足には全く影響しなかつたが炎症足の閾値を軽度上昇させた。

以上、マクロライド系抗生物質ことにEMはその抗菌作用とは別に副腎刺激作用にもとづく間接的効果により、副腎皮質ステロイド剤類似の抗炎症作用を有し、気管支喘息の症状改善にも好影響をもたらすであろうことを明らかにした。

〔質問〕 三橋 進(群大医)

他のマクロライド系抗生剤でも同じ作用がみられるか。

〔回答〕 水谷 明(愛知県立看護短大内)

他のマクロライド系抗生物質でも同様な抗炎症作用が認められている。

## 7) 感受性テスト他

### I-40 血球を用いた迅速な薬剤感受性テスト

仲西寿男・村瀬 稔

神戸市環境保健研究所

坂崎利一・田村和博

国立予防衛生研究所

内田耕博

京都府衛生研究所

御旅屋寛一

シオノギ製薬

薬剤感受性テストの成績は、各種の実験条件により影響をうける。平板希釈法を例にとつても、培地の量、種類、接種菌量、培養時間、培地中での薬剤の不活化などが問題となる。またディスク法の普及にみられるように、迅速で簡易な方法が必要である。これらの問題点を解明するため、SELLERSの原法を改良した血球を用いた薬剤感受性テストについて検討した。

供試菌は *E. coli* ATCC 11775, *S. aureus* ATCC 12600, *P. vulgaris* ATCC 6380 および *P. aeruginosa* KB 9 である。供試薬剤は、Gentamicin, CET, CER および SZ である。ヘモグロビン還元法(HR法)の比較に用いた平板法のMICの測定は、日治療法にしたがつた。

HR法は、5% ヒツジ血球を加えた Brain Heart Infusion 2.7 ml を試験管にとり、抗生物質の各希釈液 0.01 ml を加えて、37°C の水槽に15分間静置した。さらに菌液 0.3 ml を加えて、Hb の還元を30分間隔で2時間測定した。HR法の測定は、肉眼による方法(MCR)とO<sub>2</sub>量をBeckman field-lab oxygen analyzer (Model 1008)で測定する方法(O<sub>2</sub>)を併用した。対照群は、菌液または薬剤を加えないものである。平板法および血球法とも再現性をしらべるため、各菌株と薬剤の組合せについて、それぞれ10回繰り返してテストした。

HR法の判定時間は4菌株とも90分培養、菌液の濃度はOD=0.15が最適であつた。

*S. aureus* では、GM, CET, CERのMIC(μg)は、平板法で1.56~0.78, 0.2, 0.05~0.025, HR法(O<sub>2</sub>)で0.2, 0.2, 0.05~0.025, HR法(MCR)で1.56~0.78, 0.78~0.1, 0.4~0.05で、ほぼ等しかつた。

*P. vulgaris* では、GMのMICは平板法, HR法(O<sub>2</sub>)

および HR 法 (MCR) でそれぞれ 3.13~1.56, 0.2 および 25< であった。とくに HR 法 (O<sub>2</sub>) による MIC 値が低く, HR 法 (MCR) では溶血により判定が若干難かしかつた。

*P. aeruginosa* では, GM の MIC は平板法, HR 法 (O<sub>2</sub>) および HR 法 (MCR) でそれぞれ 3.13, 1.56 および 0.4 であった。

*E. coli* では, GM, CER の MIC は, 平板法ではいずれも 6.25~3.13, HR 法 (O<sub>2</sub>) で 0.8~0.4, 1.56~0.78, HR 法 (MCR) で 3.13, 12.5~3.13 であり, HR 法 (O<sub>2</sub>) の MIC は平板法よりやや低い値を示した。なお共同研究者間で HR 法 (MCR) を比較検討したが, ほぼ同一の成績が得られた。

以上の成績をまとめると, 1) HR 法は, 迅速な MIC 測定法として有効な方法で, 分離培地上の集落の MIC を短時間にしらべることができる。2) ヒト血球加 BHI でも同様の成績が得られ, 血球加 BHI は, ほぼ3カ月間保存が可能であった。3) 培養時間が短かいため, mutant によるまぎらわしい反応もなく, CTC についても検討したが, 培地中での不活化も認められず, Routine に応用しうる可能性を示唆した。

〔質問〕 新井 蔵吉 (昭和大臨床病理)

各種細菌が溶血毒を産生することは, 知られている。その点について死菌についても検討したか。検討されていたら, その結果を知りたい。

〔回答〕 仲西 寿男 (神戸市環境保健研)

死菌については検討していない。

## I-41 NBT-還元試験を応用したOK-432 感受性

島田 寔・河原 勇・寺島文平  
諏訪赤十字病院外科

感染症の末梢血に nitroblue tetrazorium (NBT) を加え超生体染色を行なうと, 殺菌作用の亢進している好中球は hexose monophosphate shunt 活性の亢進より産生された H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> により, この NBT (黄色) を還元して, 不溶性の濃紫色の formazan 顆粒を好中球内に沈着する。

従がつて formazan 陽性好中球の出現率をみることに, 感染症の鑑別に利用される。さらにまた *in vitro* で, エンドトキシン等を添加し hexose monophosphate shunt 活性を activate した場合の formazan 好中球出現率の上昇の有無をみる stimulated NBT-Test も試みられ, 好中球殺菌能の欠損症の発見鑑別に役立てられている。

我々は, 以上の NBT-Test の原理を応用して, 悪性腫瘍患者が溶連菌に感染すると腫瘍の自然退縮をみることがあるという臨床的事実から開発された, 溶連菌そのものである。溶連菌製剤 (制癌剤) OK-432 (以下 OK と略す) による stimulated-NBT-Test を行ない, 以下の結論を得た。

(1) 我々の用いている反応では OK-stimul.-NBT-Test での OK の optimal stimulating dosis は 10 μg/0.5 (末梢血) である。

(2) 癌患者 20 例に対し *in vitro* で OK-stimulated-NBT-Test を行なうと, 約半数弱の 9 例に formazan 好中球出現率の著増 (OK 非添加対照に比し) をみた。従がつて OK 感染に際し, 殺菌能の亢進のしかた, または反応のしかたには, 個体差があるとみることができる。

3) OK-製剤の制癌作用機序が, 本剤開発の契機がそれであるように, 溶連菌に対する個体の感染といった現象を背景にしていると考えらるならば, (2) に示すような OK-stimulated-NBT-Test で, 強い反応性を示した担癌体では, OK の制癌効果もまたより多く期待できるのではないかと推論し, 以上の諸点を根拠として, OK-stimulated NBT-Test で, 高い反応性を示した胃癌の中で, 2 例の手術不能の胃癌に OK 連続投与治療を行ない意外に良好な延命効果を観察した。

〔質問〕 広田 正毅 (長崎大 2 内)

OK-432 での stimulated NBT test 陽性例で他の菌による stimulated NBT test はどうであったか。OK-432 で高い陽性であったということは OK-432 に対し好中球の貪食能が亢進していることを意味しその個体の癌に OK-432 が感受性があることを直接に意味するものではないように思われる。

〔回答〕 島田 寔 (諏訪日赤)

(1) たしかにご質問のような疑問があるが, 私の場合は発表の中でのべたように「OK-432 の制癌機序か, OK-432 に対する個体の感染といった現象も背景にしていると考えらるならば」と言った仮定の上である。

(2) OK-432 以外に endotoxin による stimulated-NBT-Test を行なっている。

〔回答〕 島田 寔 (諏訪日赤)

ご質問の癌に対する OK-432 感受性の意味ではなく, 担癌個体の OK-432 に対する感受性という意味である。何故なら制癌に対して OK-stimulated NBT-Test を行なつてみると, やはり約半数のものが formazan (+) 好中球出現率の増加が認められるので。

## I-42 溶血性ブドウ球菌を検定菌とする 抗生物質の微生物学的重層定量法の 基礎的検討

平間裕一・佐藤 肇・中沢 進

東京都立荏原病院小児科

新井 蔵吉・千住 紀

昭和大学医学部臨床病理学教室

抗生物質の進歩開発に伴ない微生物学的測定法の各法の共通点として薬剤に適する検定菌の選定は、臨床効果を向上させる指針として認識されている。

とくに重層定量法では検定菌の嫌氣的発育条件と、生物学的特質を巧みに利用することがこの測定法の課題である。今回我々は新たに溶血性ブドウ球菌を重層定量法の検定菌として開発し、抗生物質の測定に広く活用できることを認めたので、その成果について報告する。

本法の検定菌として使用したブドウ球菌の生物学的性状は次のとおりである。馬血液平板培地では $\beta$ -溶血を示し、集落は白色、コアグラゼ試験(-)、マンニト分解能(-)、カタラーゼ(+), VP(+), O-F 試験(F), 硝酸塩還元能(+). 測定用基礎培地は 1% heart infusion agar 1,000 ml に検定菌の嫌氣的な発育を良くするため、ウラシルの飽和水溶液 20 ml を加える組成で、pH は 6.8 から 7.0 である。

測定方法：この基礎培地 100 ml に、馬血清添加の heart infusion broth に 20 時間培養した検定菌液 (5×) の 0.5 ml, 馬血液 4 cc を加え測定用試験管に分注し、4°C 冷蔵庫で 3 時間程度固化させた後、測定に供する。

薬液、検液を重層し 6°C 冷蔵庫に 6 時間程度拡散させ、37°C 7 時間程度の培養後、阻止帯を測定。この測定法により ABPC は 0.1  $\mu$ g/ml まで測定可能である。

測定に際し採血方法は幼児のためヘパリン処理の毛細管法により血清分離し、ガーゼ法による微量重層定量法を行なった。

血中濃度：幼児を中心にした猩紅熱患者 3 例に、ABPC を 1 回 100 mg 経口投与し、血中濃度の 1 時間値は 0.77~1.17  $\mu$ g/ml, 3 時間値は 0.1~0.12  $\mu$ g/ml, 6 時間では 0.15  $\mu$ g/ml 程度であつた。なお、この投与量は猩紅熱研究会で体重 20 kg 以下の幼児は 1 回量 100 mg 投与、1 日 4 回と定められている方法に準じた。

また溶連菌感染後腎炎の患児にも同様な投与を行なった結果においても測定値の変化は認めなかつた。

尿中回収率：幼児であるため成人と異なり尿の経時的回収が困難であつたため服用後 6 時間の回収測定値は 41.2~76% の間に分布していた。

結論：今回開発した検定菌による重層定量法は、従来の黄色ブドウ球菌 209 P を検定菌とする方法と比較して、測定培地の阻止帯を見易くするために加える血液、菌量を検討し、測定に要する培養時間が極めて短く、7 時間程度で測定できる。

これは本法の長所であるが、さらに測定方法を向上させる研究と、その他の抗生物質ならびに臨床例について追求する予定である。

〔質問〕 佐々木次郎 (東京歯大口腔外)

培地の pH 6~7 に調整するという事は、すべての薬剤の assay について、本方法では、この pH が至適であるということか。

〔質問〕 石引久弥 (川崎市立井田病院)

検定菌の各薬剤感受性はどうか。

〔回答〕 平間裕一 (都立荏原病院小児科)

ABPC の測定には pH は 6.8~7.0 が至適 pH と考える。マクロライド系においても同様な pH である。SM については pH は 7.8 程度が望ましい。今回測定した薬剤以外については Disk 法によつて本検定菌の感性を示した。

## I-43 我が教室にて創案せる抗生物質微量測定法——punch hole method について——

近藤 茂

大阪医科大学整形外科

組織内濃度測定には従来、多くの困難が伴なつていた。たとえば骨組織を例にとつても、試験組織の切除範囲は最小限に留めねばならず、骨髓穿刺においてさえも、末梢血の混入をさけるため、採取材料は極めて少量であることが要求されていた。またさらに、カップ法や重層法では、incubation の期間に、検定用寒天の表面に被検液より組織片が沈殿して、抗生物質の滲透を妨げるようなことも、しばしばみられた。

大久保教授は、以上の点を克服するため、band culture method を考案し、多くの業績をあげており、演者もまた、band culture method により、実験的および臨床的研究をすすめて来たのであるが、今回は同法の変法とも言うべき punch hole method を考案し、興味ある成績を得ることができたので報告する。

方法：直径約 9 cm の滅菌ペトリシャーレに、枯草菌 PCI 219 の芽胞を添加した 1.5% 寒天を厚さ 1 mm に注入し、凝固させる。この寒天の容積は 7.8 ml 弱にすぎない。

ついで、水流ポンプに接続した滅菌した眼科用角膜ト

レパンで、この平板寒天に孔を穿つ。演者は直径 4 mm のトレパンを用いているが、さらに細いトレパンも使用可能である。こうして生じた punch hole に、被検材料である血清、体液ないし組織液、または研磨した組織の上清を注入する。この punch hole の容積は 12.6 mm<sup>3</sup> にすぎないので、注入にあたっては必ずカピラールピペットを使用しなければならない。標準抗生物質溶液も同じく、この punch hole に注入する。この後、シャーレの蓋をして incubator に格納するが、好気性培養であるゆえか、阻止帯は incubation 12 時間、時により 10 時間で生じる。また、その阻止帯は当然ながら正円形をとり、band culture method に劣らず直径が広い。この阻止帯の長さを 1 mm の 1/20 まで測定し、半対数表にプロットしたところ、直線関係の成立をみた。

考按：現在までに著者は、若干の抗生物質について本測定法を試みたところ、阻止帯の長さには直線関係を得ている。さて、本法の利点について、他の測定法と比較しながら述べると、次のとおりである。

- 1) 被検材料の量が少なくないのが何よりも特長である。上記の方法では 12.6 mm<sup>3</sup> と言った微量が測定できるが、直径 3 mm のトレパンを使用すれば、7 mm<sup>3</sup> 強の材料の測定が可能で、これは paper disc method および band culture method に比べてさらに少量である。
- 2) 使用器具および材料は、すべて一般に入手が容易であり、技術的にも熟練を要しない。また洗滌、回収が容易、能率的である。
- 3) 前述したとおり、cup method や super-position method に比べて、被検液からの沈渣による障害がない。
- 4) 阻止帯の長さは、他の方法に比べて遜色がなく、また incubation time もはなはだ短くてすむ。
- 5) とくに、super-position method に比べて、阻止帯の辺縁が鮮明であり、測定が容易、正確であり、これは好気性培養のゆえと考えられる。

〔質問〕 石引久弥（川崎市立井田病院）

同様な方法を検討した経験によると阻止帯半径のゆれが大きく実用化できなかつたが、各濃度における変動を教えてください。

〔質問〕 国井乙彦（東大医科研内科）

- (1) 阻止帯直径のバラツキはどの程度か。
- (2) このバラツキを少なくするコツがあればお教え願いたい。

〔質問〕 齊藤 玲（北大 2 内）

1. この方法の精度はどうか。
2. Hole 中に入れた検体の液成分の蒸発はどうか。それを如何に防いでいるか。

〔質問〕 岡本 緩子（関西医大 1 内）

ホスホマイシンを先生の方法で測定されたことはあるか。実は当方で帯培養法を常時おこなっているが、ホスホマイシンは枯草菌含有寒天 1 重法である帯培養法では低濃度が測定しにくい、カップ法では検定菌非含有寒天層と検定菌含有寒天との 2 層法によるためかとも考えている。先生の方法も私のほうの帯培養法も検定菌含有寒天 1 層法であるのでお尋ねした。

〔回答〕 近藤 茂（大阪医大整形外）

- 1) ホスホマイシンの測定は未だ行なっていない。
- 2) Punch hole の時に、水流ポンプで吸引しているが、この吸引力が適当でないと hole が不規則になり得る。一定の適当な吸引力を用いて、一定の型の hole を作るようにすれば、阻止帯のバラつきも小さいようである。なお、バラつきの % はのちほど数値とともに発表の予定である。

- 3) Hole の内の液は極力、乾燥しないように湿ガーゼを入れた罐の中に保っている。

〔追加〕 岡本 緩子（関西医大 1 内）

寒天の吸引についてはアスピレーターや口によるよりも、ゴムキャップを使用するほうが良いようである。

〔追加〕 大久保 滉（関西医大 1 内）

近藤氏はかねてからわれわれの考案した帯培養法を用いておられるが、今回これを発展させた方法を発表されたことに敬意を表す。いずれの方法も穿孔した中に試料を入れるものであり、こういう方法の特徴は被験抗菌物質が横のほうに拡散するため、沈澱に妨げられることが少ないことにあり、この点とくに臓器内濃度の測定に適している。問題は穿孔技術にあり、これにある程度習熟すれば精度は重層法に劣らない（帯培養法の場合）。

## 8) 大量療法、併用療法

### I-44 複雑性尿路感染症に対する抗生剤 大量投与に関する臨床的研究

時任高洋・樋口正士・江藤耕作

久留米大学泌尿器科

尿路感染症は、他臓器の感染症に比して多くの特殊性を有している。中でも、基礎疾患に尿路障害を認める、いわゆる複雑性尿路感染症に対する治療は、化学療法における重要な課題である。

すなわち、弱毒性病原菌、多剤耐性菌、高濃度耐性菌等を起炎菌とする尿路感染症への対策には、我々泌尿器科医が最も悩まされているのが現状である。

このことは、直接尿路に侵襲を加える泌尿器科の手術後によくみられ、複雑性尿路感染症の起炎菌と良く似た

動態を示す術後尿路感染症においても同様のことが言える。

以上の観点から、緑膿菌、変形菌、肺炎桿菌など、これらグラム陰性特殊桿菌による尿路感染症への対策の1つとして、腎への移行が良好で、尿中排泄率が高く、かつ腎毒性の低い抗生物質の大量療法が多く行なわれており、治療、再発防止にかなり良好な成績を挙げている。

今回、主に術後尿路感染症に対して CB-PC, SB-PC の大量投与を行ない、その臨床的検討と、教室における最近の尿路感染症の現況を、検出菌の薬剤感受性、MIC とともに報告する。

〔質問〕 河村信夫（東海大泌）

複雑性尿路感染症では血清 LDH はあまり指標として役に立たぬと思うが、尿中 LDH は測定してあるか。

〔回答〕 時任高洋（久留米大泌尿器）

今回の症例ではいずれも尿中 LDH の測定は行なっていない。

#### I-45 抗生剤大量使用にかんする研究（続報）

山路武久・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・三枝幹文  
 東京慈恵会医科大学第三内科

健常ラットにおける抗生剤増量使用による血中濃度および臓器内濃度には dose response が認められ、抗生剤によりその臓器移行性の態度の異なることを、第 21 回本学会総会で報告した。

今回は Carbenicillin (以下, CBPC), および Cephalothin (以下, CET) をそれぞれ増量使用したさいの肝、腎への移行性を健常ラット, HgCl<sub>2</sub> による腎障害ラット, CCl<sub>4</sub> について検討したので報告する。

実験方法: 体重 200 g 前後の Wistar 系雄ラットを用い、腎障害ラットは 0.1% HgCl<sub>2</sub> 液 1 ml/kg を静注、肝障害ラットは CCl<sub>4</sub> 1 ml/kg 1 回経口投与し作製し、24 時間後に濃度測定の実験に供した。

CBPC, CET をそれぞれ 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg を尾静脈から静注し、静注後 5, 10, 15, 30, 60 分に血中濃度および肝、腎の臓器内濃度を測定した。濃度測定は溶連菌 3-8 株を検定菌とする重層法により行なつた。

成績

i) 血中濃度: 健常ラット, 腎障害ラット, 肝障害ラットにそれぞれ CBPC, CET を静注後の血中濃度は両剤とも dose response が認められ、健常ラットより腎障

害ラット, 肝障害ラットのほうが血中濃度は高い。この成績は障害臓器での排泄の障害, 不活性化能の低下等によるものと考える。

ii) 肝内濃度: 肝内濃度は肝障害ラットにおいて両剤とも低値を示した。これに対して腎障害ラットの肝内濃度は両剤とも健常ラットより高値を示した。静注 15 分後の肝内濃度, 血中濃度比では、健常ラットでは増量使用しても ratio は一定であつた。これに対して腎障害ラットの肝内濃度は増量使用により ratio は大きくなり、肝への移行性の高まっていることが示された。

iii) 腎内濃度: 健常ラットでの腎内濃度は両剤とも dose response が認められた。腎障害ラットでは低値であり、障害臓器への移行性の低さが示された。いつぼろ、肝障害ラットにおける腎内濃度は両剤とも健常ラットよりも高濃度に移行する。静注 15 分後の腎内濃度, 血中濃度比は健常ラットで CBPC は増量使用により ratio は大きくなるが、CET は逆に ratio は小さくなり、抗生剤により臓器移行性の異なることが示された。腎障害ラット, 肝障害ラットでは増量使用により ratio では一定の傾向は認められなかつた。

結語: 抗生剤の体内動態を規定する因子として肝および腎のしめる割合は大であり、また抗生剤の特性も関与する。今回の検討では血中濃度は腎障害, 肝障害時に高く、腎障害時には肝に、肝障害時には腎に高濃度に移行する傾向を認めた。臓器障害を有する者に増量使用の場合は、抗生剤の臓器移行の特性を熟知したうえで使用することが大切である。

#### I-46 急性腎盂腎炎の SBPC 大量療法および SBPC と gentamicin 併用療法について

小幡浩司・夏目 紘・本多靖明  
 村瀬達良・安藤 正

名古屋第一日赤病院泌尿器科

非閉塞性急性腎盂腎炎の 12 例に、主として SBPC 4~10 g を用いて治療した成績を述べる。全例、外来での他剤治療に失敗した症例であり起炎菌は大腸菌と変形菌であつた。症例は SBPC 単独投与または gentamicin との併用によつて治療された。SBPC は 1 日量 5~10 g を分 2 して 2~3 時間かけて点滴静注し、GM は 1 日量 80 mg を分 2 して朝夕 2 回筋注して、SBPC 10 g 単独投与で効果のあつたもの 6 例、SBPC 単独で効果なく GM の併用が行なわれたもの 2 例、始めから SBPC と GM の併用を行なつたもの 4 例であつた。SBPC と GM 併用群では SBPC 4~5 g を使用したが、SBPC 1 日 5 g と

GM 1日 80 mg に反応せず, SBPC を1日 10 g に増量して効果のみられた症例があつた。

3 濃度ディスク法による感受性テストでは大量投与時の効果を予測することはできないので, 初回治療が成功しなかつた腎盂腎炎に対しては, 抗生剤大量投与は試みるべき手段と考えられた。

〔追加〕 中沢昭三 (京都薬大)

昨年の本総会に於いて私どもは SBPC, CBPC などのペニシリン系と GM, DKB などのアミノ配糖体抗生物質の併用について報告したが, この場合の協力作用はペニシリン系とアミノ配糖体系同時攻撃が最も効果が強く, 次でペニシリン系が先で一定時間後にアミノ配糖体系を併用したものが良好であり, アミノ配糖体系を先に適用すると後からペニシリン系を持つていてもその併用効果が出ないことを報告した。先生のご発表と良く一致している。

〔質問〕 熊沢浄一 (九大泌尿器)

このような併用療法は, どのような症例に対して用いているか。

〔回答〕 小幡浩司 (名一日赤)

SBPC 大量または GM との併用は, いずれもすでに他剤による治療が失敗したものを対象とした。既投与抗生剤は, CL+NA が 5 例, ABPC が 3 例, CL+CEX が 2 例, TC+TP が 2 例であつた。

#### I-47 Penicillin 系抗生剤と Aminoglycoside 系抗生剤の相互作用に関する研究 (第 3 報)

川島士郎・武田 元・山作房之輔  
庭山昌俊・下条文武・木下康民  
新潟大学第二内科

Penicillin 系抗生剤と aminoglycoside 系 (以下, A 系) 抗生剤の相互作用について, 第 21 回日本化学療法学会総会, 第 20 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表したが, 今回はその後得られた成績について報告する。

pH 7.8 磷酸緩衝液で各種 A 系抗生剤の 5 mg/ml 溶液, および最終濃度が A 系抗生剤 5 mg/ml, CBPC 5 mg/ml の混合溶液を作り, 37°C で 48 時間 incubate し, それぞれの 20  $\mu$ l をシリカゲル薄層板にスポットし, クロロホルム, メタノール, 17% アンモニアが 2 対 1 対 1 の展開剤を用い, ニンヒドリンで発色させた TLC を行なつた。A 系抗生剤の主要成分の変化からみて, GM, DKB, Tobramycin, KM, AKM と CBPC の間では相互作用が強いが, BB-K 8, LVM, VSM と CBPC の間

ではあまり強くないといえる。このことは前回報告のカップ法による生物学的検定結果に一致した。

これまで取りあげてきた CBPC に代えて, 次に SBPC と各種 A 系抗生剤の相互作用について検討した。すなわち, CBPC により活性低下の強くあらわれる群から GM, Tobramycin を選び, 活性低下の弱い群から BB-K 8, LVM を選び, これまでと同じ方法で薄層カップ法および TLC で検討した。CBPC の場合とはほぼ同様の成績を得たが, CBPC に比べ SBPC のほうが A 系抗生剤との相互作用は遅れて生じた。

次に, 慢性血液透析を受けている腎不全患者について, 透析後に最初は Tobramycin 80 mg を筋注し, 10 日以上経た後に同一患者に Tobramycin 80 mg 筋注と CBPC 6 g 静注を同時刻に行ない, それぞれ注射後 3, 6, 15, 24, 48 時間に採血し, 薄層カップ法により Tobramycin の血中濃度を測定した。検定菌は臨床分離株の *Klebsiella pneumoniae* 竹内株を用い, MIC は Tobramycin が 1.56  $\mu$ g/ml, CBPC が 1,000  $\mu$ g/ml 以上である。Tobramycin 単独投与時に比べ, CBPC との併用時には Tobramycin の血中濃度は 15 時間以後で差があり, 低い値を示した。このことから, 薬剤の排泄の悪い腎不全患者に Tobramycin と CBPC を併用すると *in vivo* でも CBPC により Tobramycin の活性低下が起ることがわかつた。

〔質問〕 熊沢浄一 (九大泌尿器)

ご報告の成績を基にして, 実際に臨床応用しておられるか。

腎不全患者に対して行なつた Aminoglycoside 系抗生剤と Penicillin 系抗生剤の併用では Tobramycin 以外の抗生剤では行なつたか。

〔回答〕 川島士郎 (新潟大 2 内)

くわしくは検討していない。

その他も予定していたが, 今回は Tobramycin だけである。

#### I-48 抗生剤併用療法に関する *in vitro* の検討

増田剛太・富岡 一・長谷川弥人  
慶大内科

*Klebsiella* 感染症, とくにその敗血症の治療法の検討の目的で, 近年臨床材料から分離した *Kl. pneumoniae* を用い, *in vitro* の実験を行なつた。実験はすべて寒天平板希釈法によつた。また Cephalosporin 系抗生剤に対する "MBC" の測定には Cephalosporin Antibiotic Inactivating Substance (CEP-AIS: 本物質は *Entero-*



*bacter* の1菌株から産生され、その1mlはCET 250,000  $\mu\text{g}$  を不活化する。主として $\beta$ -lactamaseよりなると考えられる)を用いた。

(1) *Kl. pneumoniae* 10株に対するCETのMICを測定した。続いて被検菌1塗抹面あたりCEP-AIS 0.002mlを添加し、37°C 1夜培養後に菌集落の発育を認めない“最小CET濃度”を“MBC”とした。なお接種菌量を1夜培養菌原液、100 $\times$ 、10,000 $\times$ 希釈液とする実験も並行して行なつた。菌原液でのCETのMICは7/10株で25~50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であつたが、10,000 $\times$ 希釈菌液では7/10株が3.13~6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低値を示した。この現象は“MBC”でさらに著明であり、菌原液を用いた場合、9/10株の“MBC”が $\geq 400$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、MIC値との差の大きなことが注目された。しかし、10,000 $\times$ 希釈菌液では7/10株が3.13~6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、MICと同一値を示した。

(2) GM, CETのMIC, “MBC”を*Kl. pneumoniae* 20株を用い検討した。CET単独投与時にはMICおよび“MBC”が12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示す菌株が10/20, 2/20株であり、25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示すのは15/20, 13/20株(累積菌株数)であり、全株を静菌または殺菌するためにはCET 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ またはそれ以上の濃度を必要とした。しかし、GM 0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を併用するとCET 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で9/20株、6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で14/20株、12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で18/20株、25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で19/20株の発育が阻止された。しかもその“MBC”はMICと同値を示し、この点からも両抗生剤の併用がすぐれることが知られた。またGMの併用濃度を0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ としてもその静菌、殺菌力に関する協調効果は明らかであつた。

(3) *Kl. pneumoniae* 20株に対するGM, CETの併用効果を複数菌を対象としたchess-boardにあらわした。被検菌として*Kl. pneumoniae*の1夜培養菌原液を用いた。その結果、CET, GMの協調効果は明らかで、被検20株全株の発育を阻止するために、単独投与ではGM 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ またはCET  $\geq 50$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ を必要としたが、併用時にはGM 0.39~0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、CET 6.25~12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ という比較的血中濃度として得やすい両抗生剤濃度で、全株の発育が阻止された。また、GM 0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、CET 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の場合には併用効果をほとんど認めなかつた。同様の実験をCEZ, GMの併用でも行ない、類似の成績を得た。とくにCEZはCETに比し、その抗菌力が2倍程度すぐれていることが注目された。

〔質問〕 小林 裕 (神戸市立中央市民病院小児科)

併用効果が使用菌株によつてかなり異なつていなかっ

たであろうか。

以前の報告によると、併用効果は同菌種でも菌株により差があり、しかも*in vitro*の成績と*in vivo*の成績が必ずしも平行しないともいわれている。したがつて、今の実験はこれによつて、*Kl. pneumoniae*感染に対して、この併用が一般的によいと結論できると考えて行なつておられるのかどうかうかがいたい。

〔回答〕 増田 剛太 (慶大内)

実験に用いた*Kl. pneumoniae* 20株の範囲でみると、CET, GMの各々に対する感受性に差異が認められたが、これらの両抗生剤を併用した場合は、比較的低濃度ですべての菌株が静菌、または殺菌された。そして菌株による感受性の差異が少なくなる印象をうけた。

〔質問〕 熊沢 浄一 (九大泌尿器)

クレブジエラ感染症に対し、只今の報告のような治療を実際に使用しておられるか。

〔回答〕 長谷川 弥人 (慶大内科)

*Klebsiella*の敗血症で、この組み合わせ(Cephalosporin剤とGMとの併用)で約2/3に治癒している。これらは急性白血病に随伴したもので治り難いものである。治癒しなかつたのは投与が遅れたものなど他の要因もあると思う。

〔質問〕 中平 正美 (山梨療養所泌尿器科)

GMとCEP系抗生剤を併用すると腎障害を惹起する危険が多分にあると思うが、実際臨床面で使用された場合、腎障害の関係は如何であつたか。

〔回答〕 長谷川 弥人 (慶大内)

Cephalosporin系薬剤とGMとの併用が腎障害を来たすのは2W以上持続したときだけである。尿量の減少、沈渣に赤血球の出現などである。

2W以上使用しなければならぬ症例は無効と思われるし、副作用があるのに強行する考えはない。

## 9) 膀胱炎他

### I-49 細菌尿にかんする研究——FAIRLEY法による感染部位の決定にかんする検討——

柴 孝也・上田 泰・松本文夫  
齊 藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久  
小林千鶴子・山路 武久・三枝幹文  
東京慈恵会医科大学第3内科

FAIRLEY法の臨床的有用性については、すでに昨年の本学会東日本支部総会で報告したが、今回は本法により感染部位を診断しえた症例の臨床症状ならびに臨床検査成績を検討した。

対象とした尿路感染症は 35 症例（急性 27 例，慢性 8 例）ではほぼ 90% の症例において感染部位を決定しえたが，そのうちわけは腎感染 20 例，膀胱感染 11 例，判定不能 4 例である。膀胱感染例では頻尿が多くの症例にみられ，腎感染例では発熱 (>38°C)，悪感，側腹痛，CVA-tenderness などいわゆる上部尿路感染症状を呈するものが多かつた。しかし膀胱感染でも発熱や CVA-tenderness を呈する症例が約 23% に認められ，臨床症状と感染部位との関連性は比較的 low，臨床症状から感染部位を推定することは困難である。末梢白血球数は，腎感染例では 21 例中 15 例に 8,000/cmm 以上の Leucocytosis がみられ，膀胱感染例のそれは 11 例中 2 例であつた。CRP は，腎感染例では 4(+) 以上の症例が 20 例中 12 例にみられ，陰性例は 1 例だけであつたが，膀胱感染例では陰性例が 11 例中 7 例にみられた。尿濃縮能は，膀胱感染例では全例 500 mOsm/kg H<sub>2</sub>O 以上の濃縮能を保有し，腎感染例では 7 例に低下がみられた。血中 O 抗体価は，腎感染例で全例 50 以上の O 抗体価を示し，しかも 17 例中 12 例は 200 倍以上にも達した。これに対して膀胱感染例では 200 倍以上の症例はなく，11 例中 5 例が 50 倍以上の O 抗体価を示すだけであつた。

私達は FAIRLEY 法により約 90% の症例で感染部位を決定しえたが，その約半数は腎感染例であつた。この成績は FAIRLEY の報告と一致している。CRP，および腎盂腎炎の間接的診断法である血中 O 抗体価と腎感染との間には高い相関がみられた。さらに腎感染例における尿濃縮能の低下は腎盂腎炎における早期からの腎髄質機能障害を考慮すると本法の有用性が示唆された。

以上の検討成績から，私達は尿路感染症における感染部位決定法としての FAIRLEY 法は極めて有用であることを確認しえた。

〔質問〕 生 亀 芳 雄（関東通信病院泌尿器科）

- 1) 採尿は如何なる方法でやられているか。具体的に，例えば膀胱洗浄の方法などおきかせねがいたい。
- 2) その際，抗生物質だけで，Elase などは使用されないか。

〔回答〕 柴 孝 也（慈恵医大上田内科）

アミノ配糖体剤を膀胱内に注入し約 30 分間停滞する。排液後生食水 3,000~4,000 ml で洗浄し薬剤を完全に洗浄する。

アミノ配糖体剤主にゲンタミシンを使用している。生食水 200 ml にゲンタミシン IA(40 mg) を加えたものを使用している。

〔質問〕 黒 川 一 男（徳島大泌尿）

膀胱炎と腎盂腎炎とを臨床的に区別しなければならな

い症例はどれほどあるものであろうか。

臨床的には膀胱に逆行性の処置は出来る限りやらないほうが良いと考える。

〔追加〕 上 田 泰（慈大 3 内）

本法による研究の主な目的は正確な腎盂腎炎を知る手段として，本法が価値があるかどうかということである。

本法は鑑別診断法としてはすぐれた方法であつて，血中の O 抗体価 CRP の測定と共に有意義なものと考え

## I-50 膀胱炎における化学療法の効果比較法

AMPC の最小必要投与量

大越正秋・斉藤豊一・生亀芳雄

西浦常雄・熊本悦明・名出頼男

膀胱炎治療研究会

抗菌剤の効果判定ということとは薬剤の量と投与法が臨床所見，症状へあたえる好転の状況と時期とを検討するというのである。

1. 抗菌剤の量と投与法：新抗生剤の臨床治験を行なうにあつて，どのくらいの量を投与したらよいかということとは 1. MIC, 2. 動物実験, 3. 血中および尿中濃度とを考案して決定し，その上限は毒性を以て定められる。しかし多くの場合これは必要以上の量であり，ある 2 剤間の効力の差を比較しようとする時には適当でない。もし必要最低量を用いればその差が出ることもある筈である。

2. 急単膀胱炎を治療すると通常尿中細菌が消失し，次に症状がよくなり，最後に尿中白血球がなくなる。従がつてある期間薬剤を投与し，1 週後に 3 項目を同時にチェックするという方法では薬剤の真の実力を知ることとはできず，ある異なつた治療方法の差を判定することはできない。適当なチェック日は尿中細菌では 1 日目，症状，白血球では 3 日目である。抗菌剤の判定では尿中細菌の陰転化を目標とすべきであり，1 回の投与で細菌の陰転化のみられない薬剤は抗菌剤としての価値はない。

3. もし尿細菌を経時的に検査することができれば，2 剤間のあるいは 1 剤でも大量と少量の効果の比較ができる筈である。急性淋疾のさいは患者に尿道口からの排膿をある時間毎にとらせて検査すれば，これが可能となる。CEX を用いて (0.5 g 6 時間毎) 10 例の急性淋疾に検査したところ 9 時間以内に半数が菌陰性となつた。これを仮に 50% 有効時間 ET 50 というと，本実験では 9 時間ということになる。もし多くの薬剤についてこ

の数字が出れば2剤間の比較ができる。

次に投与量の比較であるが、ある薬剤を減量して行なつて、減量の最低線を出せれば、それによる治療効果の比較もできる。ABPC, AMPC 125 mg 1回投与によつて、急性単性膀胱炎を対象として実験してみたが、差を見出すことはできなかつた(既発表)。そこで AMPC について 50 mg, 25 mg の1回投与による治療をこころみたら、24 時間では Placebo 10%。25 mg 38.5%, 50 mg 100% という菌の消失率が得られた。すなわち、AMPC 1回投与、24 時間判定の場合には 25~50 mg の菌に1種の限界 (ED 50 に相当する) があると考えられる。

いつばう、抗菌剤の最大能力を知るためには難治感染症を治療して、各々の薬剤の菌陰転化率を比較するという方法もあり得ると考えられる。

〔質問〕 石神 襄次 (神戸大 泌)

1) 薬剤の効果判定としては同感であるが、薬剤により再発率に差のあるばあい、これに対する判定は如何されるか。

2) 急性単性性と考えられた症例に後でなんらかの合併症の認められた場合、その処置を如何考えられるか。

〔回答〕 齊藤 豊一 (虎の門病院)

1. 本研究の目的は2剤間の比較、1剤間でも量の多少によつて、治療効果に如何な差が出るかということ急性単性膀胱炎を対象として行なつたもので、治療量の決定ということではない。

2. 急性単性膀胱炎の定義、診断方法等を議論すればきりが無い。ここでいうものは我々臨床医が通常常識的にそのように診断できる症例ということである。

〔回答〕 大越 正秋 (慶大 泌尿)

1. 今回の実験は2剤間の抗菌力を初期制圧の可能、不可能について比較することに役立てるということに目的を置いており、再発の有無については調べておらず、また実地治療上の充分量とも考えていない。

2. 急性膀胱炎といつてもそのなかには潜在性慢性尿道炎の存在を初めとして多くの一見明らかにし得ない要因にもとづくものもありうることは明らかであるが、今回われわれが対象とした症例は、外来で簡単な検査でいわゆる急性単性膀胱炎と診断されたものとした。

## I-51 女子急性膀胱炎に対する Thiophenicol の投与量について

田宮 高宏・高塚 慶次  
砂川市立病院泌尿器科

女子急性膀胱炎 49 例に、Thiophenicol を 1,500 mg, 750 mg, 375 mg, 140 mg (1 日量, 分 3 回) を投与した場合 (2 重盲検法) の、初診日、2 日目、3 日目の尿所見 (膿尿の程度) についての解析結果を述べた。投与量による差を認めなかつた。*E. coli* において、他のグラム陰性桿菌およびグラム陽性球菌におけるよりも、効果が劣るようであつた。他の諸要因の影響は認めなかつた。

〔質問〕 齊藤 豊一 (虎の門病院)

抗菌剤の効果判定を討論するさいには菌の陰転化を第 1 の指標とすべきであり、尿中白血球の推移、自覚症状の変化は補助指標であると考え。演者が白血球を第 1 の指標として効果判定を論じられた根拠を伺いたい。

〔質問〕 紺野 昌俊 (帝京大小児)

50 の演者の意見に同感で、経時的に尿中の菌を見るのが、Dose Response を見る上で役に立つことだと考えるが、要因分析をしておられたが、白血球で効果を判定したことが細菌数より有意であるという計算がなされたのであろうか。要因分析とは Retrospective にこの効果判定で正しかつたかどうかということ判定するために用いられるべきものである。

〔回答〕 田宮 高宏 (砂川市立病院)

(1) 膀胱炎の経過は、尿中細菌、膿尿、自覚症の 3 つを特性値として評価し得る。それぞれの判別力が問題になるが、本日は、膿尿について述べたのである。

(2) 治療の目的として、菌の消失が第 1 義であることは当然であるが、急性膀胱炎の場合ほとんどの症例で急速に菌が消失してしまうことは、むしろ常識である。もちろん尿培養の所見もとつてあるので、いずれまともて発表するつもりである。

## I-52 Amikacin の試験管内抗菌力と化膿性中耳炎に対する局所的応用に関する検討

岩 沢 武 彦  
札幌通信病院耳鼻咽喉科

新抗生物質 Amikacin (BB-K8) は、1972 年川口らが Kanamycin A に 4-amino-2-hydroxybutyric acid を作用させて合成した新 aminoglycoside 系抗生物質である。

Amikacin の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法により測定し、各標準菌株の *Staphylococcus aureus* などのグラム陽性球菌群の大部分は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  前後の MIC を示すものが多く、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌群は 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の範囲の MIC であった。また化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対して Amikacin は、とくに 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に MIC の集中化がみられ、その MIC のピークは 3.13  $\mu\text{g/ml}$  にみとめられた。病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* は、0.78~25  $\mu\text{g/ml}$  にわたり MIC が分布しており、3.13  $\mu\text{g/ml}$  に MIC のピークがみとめられた。なお *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* および *Escherichia coli* などには、ほとんどが 0.39~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の範囲内で菌の発育阻止が可能であった。

Amikacin 10 mg/ml 水溶液の抗菌力価の変動は、*Staphylococcus aureus* FDA 209 P, JC-I を試験菌株として 5°C, 37°C 保存で2週間にわたり安定性を調べた結果、その色調、pH の変化および抗菌力価の変動はまったくみとめられず、安定性はきわめて高かった。

急性化膿性中耳炎 (20 例) および慢性化膿性中耳炎 (20 例) の総計 40 例の保存的療法の対象例に Amikacin 10 mg/ml 水溶液を局所的に点耳浴療法をおこなった。本剤の治療効果の判定基準は、急性と慢性化膿性中耳炎とに区別し、有効、やや有効および無効の3段階に区分判定した。

急性化膿性中耳炎例の治療成績は、Amikacin 10 mg/ml 点耳液により耳浴療法をおこなった結果、有効例で耳痛軽減、下熱、耳漏消失、菌培養陰性化に4日を要し、鼓膜の発赤、膨隆、穿孔などは平均8日で消退治癒した。本症の耳漏分離菌は、*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus hemolyticus* などの単独もしくは混合感染であった。

また慢性化膿性中耳炎 20 例の治療成績は、有効例で耳漏消失、菌培養陰性化に平均7日を要し、鼓膜穿孔、鼓室粘膜肥厚、肉芽組織などは平均14日で消退改善した。本症の耳漏分離菌は、*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium* などを同定した。

Amikacin 10 mg/ml 点耳液の疾患別治療効果は、急性化膿性中耳炎 20 例のうち有効 11 例、やや有効 7 例および無効 2 例となり、慢性化膿性中耳炎では有効 6 例、やや有効 5 例および無効 9 例となり、有効、やや有効例を合算すると 29 例 72.5% の好結果をえた。また本剤の治療効果と耳漏分離菌の MIC とはほぼ相関していた。なお本剤の局所的応用にさいしてとくに副作用と考

えられる症状の発現はみとめられなかった。

## I-53 術後創化膿について (第11報)

田中豊治・宮崎道夫・橋本正夫

池田武彦・加藤繁次

東京歯科大学外科

術後創化膿を予防するために、種々検討を加え、創面汚染が術後創化膿に大きく影響することを確認したので、私達は術後創化膿予防法として、化学療法剤の術前術中投与法を施行し、術後創化膿率を著明に減少させることができた。そこで今回は炎症時の浮腫に密接な関係を持つているリンパ管の動態を指標として術前、術中投与例と、術後投与例とを経日的に比較観察した。方法：家兔の耳介に *E. coli* NIHJ 株を注入して細菌性疔巣を作成し、その末梢部皮内にパテントブルーを注入してリンパ管を染出した。炎症巣におけるリンパ管の圧迫、狭窄、閉塞等は術前、術中投与例では菌注入後1日目においてもほとんど認められないが、術後投与例では炎症巣を中心としたリンパ管の圧迫、狭窄、うづ滞等が著明であった。2日目以後においても術前、術中投与例では、リンパ循環不全は発現しないが、術後投与例では3日目以後においても、リンパ循環不全が軽度残存した。

次で各群における切断リンパ管の再生について比較観察すると、術前投与群におけるリンパ管の再生は、切断後1日目において切断リンパ管の一部に再疎通を認め、切断末梢部におけるリンパ管の圧迫、狭窄、拡張、膨隆等も軽度であり、色素のうづ帯や拡散も、ほとんど認められない。3日目に至ると炎症症状も菌注入部を除いて著明に改善され、切断リンパ管も一部を除いて、ほぼ再疎通してくる。また周囲リンパ管の異常所見もほとんど観察できない。いつぼう、術後投与群では切断後1日目において、切断リンパ管の再疎通は全く認められず、切断末梢部リンパ管の著明な拡張と膨隆、色素のうづ帯、拡散等を観察した。

3日目に至り、発赤、腫脹等の炎症症状は、やや軽減し、リンパ管の異常所見も一部改善されるが、切断リンパ管の再疎通は全く認められない。さらに術後投与群で  $\alpha$ -chymotrypsin を併用した場合には、3日目においてリンパ管異常染像、リンパ管の再生に関して単独投与群と著明な差異は認められず、むしろ増悪を示す傾向にある。

## 10) 細菌の推移

## II-54 1972年以來の臨床材料由来分離株の各種抗生剤に於ける感受性状況とβ-lactam 抗生剤不活性化能

富岡 一・内田 博  
慶応義塾大学中検  
増田剛太・小林芳夫  
同内科

慶応病院においては、グラム陰性桿菌(GNR)敗血症が1970年代に入り急速に増加し、中でも*Pseudomonas*(*Ps.*)敗血症が目立ち、昨年度はGNR敗血症29例中15例と増加し、*Bacteroides*敗血症の経験とともに注目されている。我々は1973年以降の慶応病院中検で血中から分離したGNRを中心に各種抗生剤に対する感受性とβ-lactam系抗生剤不活性化能を検討した。MICの測定は化学療法学会の方法に従い、β-lactam系抗生剤不活性化能はhole plate法とdouble disc法の併用で行なった。

血中由来の*E. coli*, *Klebsiella*(*Kleb.*), *Ps.*の感受性をみると、*E. coli*ではABPCに100 μg/mlの高度耐性株が目立ち、CBPC, SBPCでも同様の傾向にあつた。またCephalosporin(CEP)系抗生剤に対し100 μg/ml以上の高度耐性株が5~7/13株認められた。しかしGMには0.78~6.25 μg/ml, Tobramycin(TOB)には1.56~12.5 μg/mlで全株が感受性を示した。*Kleb.*ではCEP系抗生剤に対し1.56~100 μg/mlと広くMICが分布し、GMには0.39~3.13 μg/ml, TOBには0.39~12.5 μg/mlと全株が良好な感受性を示した。さらに*Ps.*でもGM 0.39~3.13 μg/ml, TOB 0.39~6.25 μg/mlで14/15株は良好な感受性を示した。しかし、*Ps. cepacia*の1株はGM, TOBに100 μg/ml以上の高度耐性を示し、広域性PCとCEP系に1,600 ≤ μg/mlであつた。また血中由来株と病巣分離株との感受性状態をβ-lactam系抗生剤を中心に検討したところ、*E. coli*では他病巣分離株のそれと比較してみると50 μg/mlの株が多く、他病巣分離株の6.25~50 μg/mlに比べ一般に感受性が低い傾向が目立つた。同様な傾向は*Kleb.*にもみられ、他病巣由来株では6.25~12.5 μg/mlにピークがみられたのに対し血中由来株では25 μg/mlにピークがみられた。また*Enterobacter*(EB)でも全株が他病巣分離株と異なりABPC, CBPC, SBPCに100 μg/ml以上の高度耐性株であつた。ただし、TC, Minocyclin, CP, GM, TOBでは差異を認めなかつた。*Ps.*ではCBPC, SBPCに800~1,600 μg/ml以上の耐性株が8/18株認

められ、他病巣由来株に比し著しく感受性が低かつた。

そこで血中由来株の感受性が一般に低い傾向にあることを検討する目的で血中由来株のβ-lactam系抗生剤不活性化能を検討した。その結果、*E. coli*では800 μg/ml以上のABPC高度耐性株はいずれもABPC不活性化能を高度に示した。しかし、CEP系では今回の範囲内ではこのMICをCEP不活性化能からは説明できなかつた。なおdouble disc法によれば*E. coli*は4/13株、*Kleb.*は2/14株、EBでは2/7株にABPC不活性化物質高度産生能があつた。また*E. coli*では5/13株、EBでは7株全株、*Ps.*では7/18株がCETを高度に不活性化した。

細菌尿由来の*E. coli*, *Kleb.*の感受性にふれると、*E. coli*ではABPC, CER, KM, NA高度耐性株が、入院患者尿中分離株に多く、TC, CP, SIでは差が認められなかつた。*Kleb.*についても入院患者尿中分離株はCETに70%耐性を示し、TC, CP, KMでは1972年に比し1973年に耐性株の増加を認めた。

〔質問〕 齊藤 厚(長崎大2内)

*E. coli*とCETとの間にはMICとその不活性化能とは必ずしも平行しない成績で、私達もそのような成績を得ておるが、その解釈を伺いたい。

〔回答〕 富岡 一(慶大中検)

事実としてMICとβ-lactam系抗生剤不活性化能(AIS-Activity)とが、*E. coli*とABPCとではかなりの併行関係を認めるが、*Klebsiella*ではかならずしも一致しない傾向にある(感染症学会誌掲載)。したがって今後のβ-lactam系抗生剤療法上で、MICとβ-lactam AIS-Activityをとともに検査することが重要と考えられる。

〔追加〕 名出 頼男(名古屋保健衛生泌尿器科)

大腸菌由来のR因子感染によつて産生されるβ-lactamaseはpenicillinに対するミカエリス定数のほうが、cephalosporinに対する定数より2桁低く、このことで、高濃度の基質を酵素に加えた時の不活化率が高い割に、MICが低く出るとは説明できる。

〔質問〕 青河 寛次(神戸中央病院)

菌検出前における化学療法の有無ないしその種類と検出菌の種類および感受性との間に何かの関係があるか。

〔回答〕 小林芳夫(慶大内科)

1) ABPC, Cephalosporin系抗生剤のいずれかを投与している症例が70%近く占めている印象をうけた。

2) 投与抗生剤と血中検出菌の関係はいずれ別の機会に報告する。

## II-55 尿細菌培養成績の年次変動とその考察

昭和 37 年度からの連続集計

安東明夫・折田義正・浦壁重治・阿部 裕  
大阪大学第一内科  
丸谷和子・清水洋子・辻久美子  
同 中 検

臨床各領域の感染症病因菌としての G(-) 菌の占める率は高く、とくに尿路感染症ではこの傾向が著しい。演者らは、この傾向の実態把握のため昭和 37 年から阪大病院中検に提出された尿細菌培養成績を検討して来た。昨年、頻回培養を除いた成績とこれを含めた全培養集計成績との類似性から、全培養集計成績の疫学的意義を報告した。これに基づき、今回は昭和 47 年 12 月から昭和 48 年 11 月までの成績を集計、分析した。また昭和 40 年 8 月からの連続 8 年間の年次推移をも合わせ検討した。

昭和 47 年 12 月から 48 年 11 月までの、尿細菌培養総提出件数は 5,595 件で、全細菌検査総数の 44% を占める。このうち、菌検出例は 3,773 件、検出菌株総数は 5,436 であつた。

分離菌大別では、入院で G(-) 菌 58.3%、G(+) 菌 32.6%、真菌 9.1%、外来では各々 42.2%、55.7%、2.1% で従来に増して G(-) 菌の占める率が高い。また、colony counts の多いほど G(-) 菌の占める率が高く、とくに細菌尿では、入院外来ともに 88% 以上が G(-) 菌で占められていた。入院例の主な G(-) 菌検出率では、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus*、*Pseudomonas* となり、一昨年までの pattern に近く、昨年の pattern は例外的と解釈できた。その他の G(-) 菌の検出率の高さが目立ち、*Enterobacter*、*Citrobacter* が高率であつた。最近注目されている *Serratia* は、当院では *Enterobacter* に含まれており、この動向は明らかでない。

検出菌分布を G(-)、(+) 別に示すと、入院では *E. coli* が各 colony counts 別集計で第 1 位を示して 20~32%、*Klebsiella* は 15~26% であつた。*Pseudomonas* は 8~22% と高率に検出され、細菌尿の 1/5 以上が *Pseudomonas* であつた。外来では *E. coli* が大半を占め、これまでの菌種分布と大きな変化がないが、*Pseudomonas* は増加傾向を示している。G(+) 菌では、*Staphylococcus epidermidis*、*Streptococcus faecalis* の動向はこれまでと変わらず、Hemolytic *Streptococcus* が増加しているのが注目される。

次に、昭和 40 年 8 月からの年次推移観察では、提出件

数は飛躍的に増加しており、入院 7 に対し外来 3 の割合であつた。G(-)、(+) 菌の検出比率は年次に関係なく、入院で 6:4、外来で 4:6 を示し、細菌尿では 80% 以上が G(-) 菌であつた。G(-) 菌検出率の年次推移は入院では、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus* は横ばいあるいは減少傾向、*Pseudomonas* の増加傾向があり、その他の G(-) 菌の増加が著しい。外来では全年次 *E. coli* が大半を占め、他の菌種の変動は少ないが、*Pseudomonas* の増加が注目される。これらの傾向は、細菌尿だけの場合にも認められ、尿路感染症病因菌の動向と解してよい。

G(+) 菌検出菌の年次推移は、大きな変化を示さず、*Staphylococcus epidermidis* が大半を占めるが、細菌尿では *Streptococcus faecalis* が多く検出され、尿細菌定量培養普及以前に信じられていた *Staphylococcus aureus* の重要性は低い。

以上、昭 40.8 から昭 48.11 までの尿細菌培養成績をもとに、経年的考察を加えた。

〔質問〕 那 須 勝 (長崎大 2 内)

検出菌の割合を集計する場合には、1 症例から頻回に件体が出された場合、当然その症例からの検出菌が多くなるので、1 症例を 1 件体として集計されたら如何。

〔回答〕 安 東 明 夫 (阪大病院 1 内)

頻回培養例の影響については、昨年度第 21 回本学会で報告したとおりで、頻回培養例を含む場合と含まない場合とで比較しても、両者の成績はほとんど変らない。すなわち、G(-) 菌と G(+) 菌の比、colony counts 別、検出菌分布等いずれも極めて類似しており、我々の行なっている全培養例集計成績の解析も充分意義あるものと解している。

## II-56 尿路感染症分離 *E. coli* の薬剤感受性

札幌医大泌尿器科における過去 4 年間の年次変遷

宮 本 慎 一・西 尾 彰  
水 戸 部 勝 幸・熊 本 悦 明  
札幌医大泌尿器科

1970 年から 1973 年までの 4 年間に当科外来および入院患者尿から分離された細菌の出現頻度と主に *E. coli* について薬剤感受性の推移を検討した。

〈対象と方法〉 集計対象は 1970 年から 1973 年まで当科、入院患者から分離された細菌のうち 1 人 1 検体とし、初回陽性菌を採用した。感受性は昭和 1 濃度ディスク法で判定、卅~卅を感受性株とした。

<成績>

① 分離菌出現の頻度

外来では *E. coli* が各年度とも半数以上を占めているが、年々その頻度は減少し、他のグラム陰性桿菌が増加する傾向がある。入院患者では *Pseudomonas*, *Klebsiella* が優位で 1972 年まで増加傾向があつたが、1973 年は減少している。

② 外来患者尿分離 *E. coli* の薬剤感受性率

CP はほぼ一定であるが TC, FS が年々減少, NA は 1972 年までその感受性率は減少したが、1973 年は 60% と増加した。その他の薬剤も多少の違いはあるが、年々その感受性率が低下してきている。

③ 入院患者尿分離 *E. coli* の薬剤感受性率

外来患者と比べるとほとんどの薬剤で感受性率は低い。KM, CER, FS が年々その感受性率が低下している。CL, NA, ABPC, CBPC も減少の傾向にある。GM はその感受性が年々増加したが 1973 年は再び大きく低下した。

④ 入院患者尿分離 *Pseudomonas*, *Klebsiella* の感受性について

*Pseudomonas* に関しては *Pseudomonas* に感受性がある GM, CL においてすらその感受性率は年々減少している。*Klebsiella* については CER に感受性を有する株が若干ではあるが増加している。

⑤ *E. coli* のカテーテル留置群, 非留置群, 回腸導管別にみた薬剤感受性

(i) カテーテル非留置群 69 株と留置群 40 株との比較

GM を除く TC, KM, FS, CL, CER, NA, ABPC で留置群のほうが薬剤感受性率が低いが、推計学的には TC だけ  $P < 0.05$  で有意であつた。本学会で我々は同一菌種でも単純尿路感染症分離菌より、複雑尿路感染症のほうがより高い MIC を示すことを報告しているが、ディスク法では TC だけ有意であつたのは、稀釈法とディスク法による差であると考える。

(ii) 回腸導管と非留置群の差

回腸導管 9 株とカテーテル非留置群 40 株の間では CL, CER が  $P < 0.10$  で回腸導管のほうが感受性率が高い。回腸導管の細菌叢から一般尿路感染症とは違うのではないかと推察する。

〔質問〕 徐慶一郎 (関東通信病院)

(1) 感性ディスクで、1+と判定したものは、臨床的に見て、有効と考えられるか。

(2) 尿路感染の場合に、尿中濃度はさうとう高くなるが、それでも 1+は無効と考えてよいか。

〔回答〕 宮本慎一 (札幌医大泌尿器)

ディスク法で感受性+は外来患者では効果はある程度

期待できると思うが、入院患者では尿路形態を考えると無効と考えたほうがいいのではないかと。

〔質問〕 安東明夫 (阪大病院 1 内)

① 先生の施設での FS, NA の感受性は極めて低いようであるが、我々の所では逆にこれらは他剤に比し、感受性は極めてよいようである。これは施設、対象の差とだけ解してよいか。

② CP は、経年的に見て感受性が上昇しているように見受けられるが、貴施設ではどうか。

〔回答〕 宮本慎一 (札幌医大泌尿器)

FS, TC, CP が当科で感受性が低い理由は検討していない。

## II-57 尿路感染症臨床分離菌の薬剤感受性

樋口正士・江藤耕作

久留米大学泌尿器科

尿路感染症病原菌の疫学的調査の目的で、久大病院泌尿器科外来患者の尿細菌培養の分離菌の検討を行なっている。

最近集計し得た尿路感染症分離菌とその薬剤感受性試験および MIC 測定を行なつたので報告する。

尿路感染症からの分離菌株は、301 株であり、その内わけは G(-) 桿菌群 82.1% であり、G(+) 球菌群 13.3%, G(-) 球菌群 4.3%, G(+) 桿菌群 0.3% である。

G(-) 桿菌群においては、*E. coli* 46.5%, *Proteus* 属 20.1%, *Pseudomonas* 4.7% と腸内細菌科およびその類似の細菌の増加を認める。

これら検出菌に対し、Cephalosporin C 系 (CEX, CET, CER, CEZ), Penicillin 系 (PC-G, AB-PC, CB-PC, MCI-PC), Aminogluco-side 系 (SM, KM, GM), Macrolide 系 (EM, OM, LM, LCM, SP), その他 CM, TC, PRM, CL, SX, 化学療法剤として NA, PA の計 23 剤の薬剤感受性試験および MIC 測定を行なつたが、今回は我々臨床医が多用している Cephalosporin C 系, Penicillin 系, 化学療法剤および比較検討の目的で Macrolide 系, Aminogluco-side 系の各薬剤について、G(-) 桿菌群 247 株, G(+) 球菌群 40 株について検討した結果、薬剤感受性試験において、Cephalosporin 系については G(-) 桿菌群は約 70% が耐性を認め、G(+) 球菌群では未だ 40% 程度である。Aminogluco-side 系は G(-) 桿菌, G(+) 球菌ともに 50~65% 前後の感受性を示すが、耐性菌株も 20~35% 前後と 2 相性のパターンを認める。Penicillin 系においては、G(-) 桿菌群では 88% が耐性を示しており、G(+) 球菌群では 36%

にすぎない。Macrolide 系については、G(-) 桿菌群において 90% 以上が耐性を獲得しており、G(+) 球菌群では未だという感もあるが、耐性菌の増加傾向が認められた。化学療法剤の NA, PA については、NA のほうが PA より感性である。

MIC 測定の結果は、*E. coli*, *Proteus* group, *Staphylococcus* group の3者で検討を加えたのを報告した。

Cephalosporin C 系は、*E. coli* は2相性を認めるが耐性株の増加、*Proteus* 属になると高度耐性化を示すが、*Staphylococcus* 属は多くが 12.5 µg/ml 以下である。Penicillin 系は、*E. coli*, *Proteus* 属に高度耐性化を認めた。Aminoglycoside 系で、KM は *E. coli*, *Proteus*, *Staphylococcus* 属においていずれも2相性を認めるが、SM においては3者ともに 50 µg/ml 以上の耐性を示した。GM においては3者に 6.25 µg/ml 以下に認め、*in vitro* における最高を示した。Macrolide 系においては、12.5 µg/ml を境にし、G(+), G(-) 菌の相対性を認める。NA, PA は *E. coli* においては多くは感性であるが、高度耐性菌の増加傾向を認め、*Proteus* 属においては耐性菌の出現が認められた。

## II-58 整形外科領域における過去 10 年間の検出菌の推移について

吉田宗彦・伊丹康人・大戸輝也  
上野博嗣・林竜一郎・西川聖人  
小早川宏典・笠間公憲  
慈恵医大整形外科

我々は 1964 年から 1973 年まで、10 年間に亘る整形外科領域の感染症から、検出された菌の推移を検討した。

10 年間に検出された 1,653 株についてみると、グラム陽性菌 60.5%, GNB 38.5%, その他 1.0% であつた。*Staphylococcus* は 52.8% で半数以上を占めている。しかし、GNB が 38.5% で3分の1以上を示したことは、整形外科領域の感染症といえ、*Staphylococcus* を考えればよかつた時代が過去のものとなつたことを示している。GNB のうち約半数は *Pseudomonas* で 16.6%, 次いで *Proteus* 5.0%, *E. coli* は 3.5% であつた。*Pseudomonas* が *E. coli* の5倍近くを占めていることは整形外科の特徴を示している。

個々の菌の年次別推移をみると、*Staphylococcus* が、1964 年には 73.8% であつたが、漸次減少し、69 年には 40% 台を示している。また、平均すると *epidermidis* は *aureus* の3分の1であつた。これに反し、

GNB は 1964 年に 20% から漸次増加している。

*Staphylococcus* が減少すると GNB が増加しており、69 年、72 年、73 年では GNB が *Staphylococcus* の検出率をやや上廻っている。*Pseudomonas* は年度により変動をみるが、GNB の増加と必ずしも平衡はしていない。

GNB を *Pseudomonas*, *Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella* とその他の GNB とに分けてみると *Pseudomonas* は平均 43.2% で、ほぼ半数近くを占めている。その他の GNB は 27.2%, *Proteus* 12.9%, *E. coli* 9.1%, *Klebsiella* 7.6% である。69 年以降はその他の GNB の検出がやや目立っている。これらの菌を検体別にみると、*Staphylococcus* だけ検出したものが平均 49.3% で最も多く、次いで、*Pseudomonas* の 13.7% である。

混合感染では *Staphylococcus* とその他の組合せが最も多く 8.4% であつた。

年次別にその推移をみると、*Staphylococcus* だけの検出例は 69 年以降減少し、*Klebsiella* の単独感染は近年増加している。また混合感染では *Staphylococcus* と *Pseudomonas* の組合せが減少し、逆に *Pseudomonas* とその他のものに増加の傾向がみられる。

3 濃度 Disc 法による感受性検査では、まず *Staphylococcus* について、主な抗生剤についてみると sulfa 剤は当初から耐性発現が高く、変動がない、Penicillin は 80% を上下していたが最近 2 年間は減少傾向がみられる。

Tetracycline, Chloramphenicol などは次第に耐性菌発現率の上昇がみられ、とくに Kanamycin ではこの傾向が著明であつたが 2 年間は低下傾向がみられる。

現在では Cephaloridine, Oxacillin, Gentamicin の耐性菌発現率は低い値を示している。

GNB のうち、*Pseudomonas*, *Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella* の4種について感受性をみると、とくにすぐれた抗生物質は少なく、全般的にみて比較的耐性菌発現率の低いのは Gentamicin であつた。ここにも GNB 感染症の難治性の1因があると考えられる。

## II-59 日常細菌検査データのコンピューター投入による統計処理——特に薬剤感受性検査成績について——

徐慶一郎・稲福盛栄・大野義明  
関東通信病院微生物学検査科

当院における総合 EDPS 推進計画の一端として、当科においては、微生物検査データのコンピューター処理を行なっている。



一般細菌に関して、in put 徴票は、従来使用の検査伝票を基礎に作製したもので、ひじょうに小型で、使用可能のカラム数は、患者属性その他の I. D. 部分 26 カラムを含めて、総計 79 カラムに限られている。In put 項目は、従がつて最小限度にとどめ、検体の種類（当科で定めた 2 桁のコード使用）、塗抹培養における菌検出量（0, 1, 2, 3, 4 にて表現）、同菌が、病原的に、有意菌か、たんなるフローラか、その両者か、不明か（それぞれ S. P. M. X で表現）、次に、有意菌と判定した場合に、菌種の同定と、薬剤感受性検査（1 濃度ディスク使用）が行なわれるが、菌種には、4 桁の SNOP コードを使用、薬剤感受性検査は、14 種の薬剤（SM, TC, CP, KM, CER, ABPC, PCG, MIPIC, EM, LCM, NA, CL, GM, CB-PC）に対する感性度（0, 1, 2, 3 で表現）が in put される。

現在、以上の in put データから、毎月 2 種類の統計表、すなわち、1) 検体別分離菌種とその頻度、2) 分離菌種別、各薬剤感受性（感性、耐性の株数、ただし 2 および 3 を感性、0, 1 を耐性とする）、感性率（%）が out put されている。

以上、1973 年 1 カ年間に、実施した結果から、ルーチン検査において、分離菌の種類とその由来、また、各種薬剤に対する感性度をその都度、集計、統計表にまとめておくことは、これを、臨床家に周知させることにより、各科患者の治療方針確立に資するところが大きく、また、細菌検査における精度管理の面からも極めて有効であることが確認された。

〔質問〕 安東 明夫（阪大病院 1 内）

我々も 6 年前に、尿細菌培養成績だけについて tope 式に computer 処理を試みたが、data 処理段階での煩雑さのため継続していないが、先生の施設で computer 処理を始められて、現時点での merit と demerit は如何。

### 11) 耐性 (GNB)

## II-60 臨床分離グラム陰性杆菌の耐性分布 (その 10)

杉山 陽子・山路 邦彦

近畿母児感染症センター

青河 寛次

社会保険神戸中央病院産婦人科

1973 年度に臨床分離した大腸菌：300 株、ならびに 1972~73 年度に分離した緑膿菌：84 株の諸種抗生物質に対する感受性を、従来と同一条件で Agar-plate 法により MIC で測定した成績を報告する。

### (a) 大腸菌の感受性分布概要

CP 感受性分布の peak は 1961 年度以降ひきつづき 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあるが、73 年度：35.7% であり、 $\sim >100 \mu\text{g/ml}$  株も 23.0% 出現している。

TC 感受性分布は 2 相性の低い山を示し、0.78  $\mu\text{g/ml}$ ：25.7%、 $\sim >100 \mu\text{g/ml}$ ；28.7% に当り、この山は 66 年度、63 年度以降ひきつづき同様の傾向である。

SM 感受性分布も同様に測定開始以降ひきつづき 2 相性であり、1.56  $\mu\text{g/ml}$ ：26.0%、 $\sim >100 \mu\text{g/ml}$ ：32.7% である。

KM 感受性は、3.13  $\mu\text{g/ml}$  にするとい 1 相性の山を示し、73 年度：40.0% であるが、61 年度に比べ 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上株が若干目立ちはじめている。

CL 感受性分布は、1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に大きな山を示し 64.0% であるが、25  $\mu\text{g/ml}$  株も 8.7% 存した。

ABPC 感受性は、63 年以降 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に 1 相性の peak を呈し、73 年度：39.3% であるが、 $\sim >100 \mu\text{g/ml}$ ：11.0% である。

NA 感受性は、1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に 57.0% 存したが、12.5  $\mu\text{g/ml}$  も 19.0% みとめられ、注目される。

CER 感受性分布は、64 年度以降 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に peak があり、1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$ ：73.7% であるが、 $\sim >100 \mu\text{g/ml}$ ：3.7% である。

### (b) 大腸菌の耐性出現率

耐性、高度耐性の判定基準を、CP： $>12.5$ 、 $>50 \mu\text{g/ml}$ 、TC： $>12.5$ 、 $>50 \mu\text{g/ml}$ 、SM： $>12.5$ 、 $>50 \mu\text{g/ml}$ 、KM： $>12.5$ 、 $>50 \mu\text{g/ml}$ 、CL： $>12.5$ 、 $>50 \mu\text{g/ml}$ 、ABPC： $>6.25$ 、 $>50 \mu\text{g/ml}$ 、NA： $>6.25$ 、 $>50 \mu\text{g/ml}$ 、CER： $>12.5$ 、 $>50 \mu\text{g/ml}$  と仮定した。

73 年度分離大腸菌の耐性菌、高度耐性菌出現率は、CP：34.0, 31.7%、TC：42.7, 36.3%、SM：45.0, 39.7%、KM：10.7%、4.3%、CL：15.3, 6.7%、ABPC：34.0, 17.7%、NA：29.0, 4.0%、CER：13.3, 7.7% である。

これを前年度までの出現率と比べると、耐性菌は、SM は最小、ABPC, NA, CER では最大の出現率であり、高度耐性菌は SM が最小、KM, ABPC, NA, CER が最高となる。

### (c) 大腸菌の Cephalosporin C 感受性分布

大腸菌：100 株の諸種 Cephalosporin C 物質に対する感受性分布でみると、CEZ：3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、CER, CPC、CET：6.25  $\mu\text{g/ml}$ 、CEX, CED：12.5  $\mu\text{g/ml}$  に peak がある。

### (d) 緑膿菌の感受性分布

最近分離した 84 株の感受性分布は、Tobramycin > DKB > Gentamicin > CL > Amikacin > SBPC = CBPC >

KM の順に良好である。

〔質問〕 齊藤 厚 (長崎大 II 内)  
β-Sta. type, ASLO, ASK と耐性感受性の関係は如何。

〔回答〕 青河 寛次 (神戸市中央病院婦人科)  
*Pseudomonas* の同定についてはと、慎重を要するこは指摘されたとおりでであるが、現在のところ *P. aeruginosa* と考えている。

## II-61 1973 年分離赤痢菌およびサルモネラ菌の薬剤耐性について

田中 徳満

感染性腸炎研究会(会長 鈴木義雄)

他班員 57 名

我々は赤痢菌については 1965 年以來、サルモネラについては 1971 年から、各班員によつて分離された菌株について薬剤耐性の測定および R 因子の検出を行なつてきた。今回は 6 大都市立の病院を含む 20 施設の病院および衛生研究所によつて分離された菌株を材料とし検討を加えた結果を報告する。

1. 赤痢菌：分離された 211 株の赤痢菌について TC, CP, SM, SA に対する耐性型とその分離頻度をみると、4 剤耐性菌が 116 株 (55%) と最も多く、次いで SA 1 剤耐性菌 26 株 (12.3%)、(TC, CP, SA) 8 株 (3.8%)、(TC, SA) および CP 1 剤耐性菌は 7 株 (3.3%) であり、他の耐性型のものはいずれも 3% 以下であつた。なお感受性菌は 28 株 (13.3%) であつた。1972 年の 4 剤耐性菌の分離頻度が 76%、感受性菌 5.7% に比し、今回の調査での 4 剤耐性菌の分離は低く、感受性菌の分離率が多くなつている点が注目される。

血清型は 1963 年頃からゾネ菌が異常に増加し、1972 年のゾネ菌の占める割合は 88.7% であつたが、今回は 50.2% と著しく減少し、フレキシネル菌の 47.9% とその分離率には大差を示していない。なお A 群菌 3 株、C 群菌 1 株が分離された。

4 剤以外の耐性菌の分離は ABPC 20 株 (9.5%)、KM 2 株 (0.9%)、NA 6 株 (2.8%) および CER 1 株 (0.5%) であつた。ABPC は CBPC と、KM は PRM, FRM とそれぞれ交叉耐性を示していた。R 因子保有率を TC, CP, SM, SA 4 剤についてみると、4 剤耐性菌 93.1%、3 剤耐性菌 66.6~100% が R 因子をもつていた。他の耐性型を示す菌からも R 因子は多く分離され、検査株の 77.6% が R 因子陽性であつた。ABPC 耐性の R 保有率は 50%、KM 耐性では 2 株中 1 株が R 因子をもち、NA, CER 耐性菌の R は検出されなかつた。

2. サルモネラ：人由来のサルモネラ 211 株について検討を加えた。血清型は B 群菌が最も多く 50.2% で *typhi-murium* が約半数を占め、次いで D 群菌 21.3%、C 群菌 19%、E 群菌 8.1%、A 群菌は 3 株で 1.4% であつた。

薬剤耐性型は SA 1 剤が最も多く 77 株 (36.5%)、次いで (TC, SM, SA) 28%、(TC, SA) 12.3%、(SM, SA) 5.2%、TC 4.7%、4 剤耐性は 5 株で 2.4% であつた。赤痢菌と異なり CP 耐性の少ないことが特徴である。

4 剤以外の耐性菌の分離は KM, ABPC, NA, CER にみられ、KM 耐性 23 株 (10.9%) 中 20 株 (87%) が R 因子を保有していた。ABPC 耐性 6 株 (2.8%) 中全株 R 因子陽性であつたが NA 耐性 2 株 (0.9%)、CER 耐性 8 株 (3.7%) は赤痢菌同様 R 因子による耐性は認められなかつた。赤痢菌と同じく KM 耐性は PRM, FRM に、ABPC 耐性は CBPC に交叉耐性を示していた。

TC, CP, SM, SA についての R 因子保有率は、SA 1 剤耐性を除く各耐性型の菌より高率に R 因子が検出され、検査株 188 株中 80 株が R 因子陽性であり、その分離頻度は 42.6% であつた。

〔質問〕 出口 浩一 (東京総合臨床検査センター 研究部)

SA の耐性菌が最も多いとされているが、SA の場合、接種する菌数を  $10^{-5}/\text{ml}$ 、 $10^{-4}/\text{ml}$  程度に少なくすると多くの場合 MIC が小さくなるが、R 因子を有する SA 耐性株とした成績の菌数はどのくらいか。

〔質問〕 富岡 一 (慶大 中校)

GM 耐性の *Pseudomonas* がみられておるが、GM に耐性率の高い *Ps. cepatia*、*Ps. maltophilia* のような株だつたのであろうか。

## II-62 外科病巣由来緑膿菌の薬剤耐性と血清型別について

水足裕子・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・村田郁夫  
杉山博昭・川村弘志・柴田賀代子  
日本大学第 3 外科

外科領域における弱毒菌感染、とくに中でも緑膿菌感染症は増加傾向にある。そこで我々は 1971 年 1 月から 1974 年 4 月までに分離した外科病巣由来緑膿菌について薬剤感受性と血清型別を検討した。薬剤感受性測定は寒天平板稀釈法により、また血清型別は本問らの方法によつて行なつた。

実験に使用した緑膿菌は合計 178 株で、そのうち 116 株 (65.2%) が膿汁から分離されたものである。次いで尿から 30 株、喀痰から 21 株、胆汁、分泌物、その他から分離されたものが 11 株ある。

血清型別の結果は全体の合計では Type 5 が最も多く 32 株 (18.0%)、次いで Type 10 の 25 株 (14.0%)、Type 1 の 24 株 (13.5%)、Type 8 の 22 株 (12.4%)、Type 7 の 21 株 (11.8%)、2 つないし 3 つの Type に同時に凝集する株が 19 株 (10.7%)、Type 3 が 9 株 (5.0%)、自然凝集株が 8 株 (4.5%) の順であった。年次別では 1973 年の Type 5 の減少、Type 1, 7, 8 の増加、また 1974 年の Type 1, 5, 7 の増加が目立っている。この 4 年間に関しては、Type 1, Type 5, Type 7 が増加し、Type 10 が減少する傾向が見られる。

また、血清型別に使用した緑膿菌 178 株を用いて、抗緑膿菌アミノ配糖体抗生物質である Tobramycin, Dideoxy-Kanamycin B, Gentamicin, および BB-K8 について寒天平板稀釈法により MIC を測定した。その結果、年々感受性菌株が減少し、耐性菌株の出現により感受性分布は耐性側に Shift する傾向が見られる。とくに 1973 年と 1974 年の分離株の中には、それ以前には見られなかった Tobramycin に抵抗性を有する株が検出されている。

このような耐性菌の問題を含めて、緑膿菌感染症についての疫学、および院内感染等についても今後、検討したい。

〔追加〕 河野 恵 (東京薬大)

われわれも尿路感染症由来株について、血清型別をおこなう機会があつたが、緑膿菌と確認した 89 株についての結果は、多い血清型として T-3, T-5, T-9, T-17/18 がいずれも 10% 以上の程度でみとめられ型別不能株はなかつた。また院内感染との関連については、ある病院からは特定の血清型に集中しており、また他の病院では、種々の型が見出されるという成績を得た。

## II-63 いわゆる感性大腸菌による Cephalosporin 系薬剤の不活化について

第 2 報 MIC と  $\beta$ -lactamase 活性との関係について

塩味陽子・坂 義人  
河田幸道・西浦常雄  
岐阜大学泌尿器科

いわゆる感性大腸菌によつても CET が不活化され、その因子として  $\beta$ -lactamase が深いかかわりをもつて

いることを第 21 回日本化学療法学会西日本支部総会で発表したが、引続き今回は MIC と  $\beta$ -lactamase 活性の関係について調べてみた。

それに先立ち、 $\beta$ -lactamase 抽出の際の条件を決めるために、いくつかの検討を行ない、その結果 TCSB 100 ml 中で 24 時間培養した菌液から得た菌体を pH 7.0 の phosphate buffer に浮遊させて、 $10^8$   $\mu$ /ml の浮遊液をつくり、その 4 ml を 20 kc/sec. 2 分間超音波破碎し、0°C, 12,000 rpm, 30 min. 遠心した上澄液を酵素液とすることにした。

この条件に従がつて CET の MIC 1,600~12.5  $\mu$ g/ml の臨床分離大腸菌を用いて酵素液を抽出し、 $\beta$ -lactamase 活性を測定したところ、MIC 100  $\mu$ g/ml 以上の菌株については MIC と  $\beta$ -lactamase 活性の間にある程度の相関が認められた。

MIC 100  $\mu$ g/ml と 50  $\mu$ g/ml との間には活性値に大きな開きが見られ、MIC 50  $\mu$ g/ml, 12.5  $\mu$ g/ml などの菌株では 1 u 前後の低い値であつた。また MIC 1,600  $\mu$ g/ml および >1,600  $\mu$ g/ml の菌株の中に活性値の低いものが 2 株認められた。

これらの  $\beta$ -lactamase によつて 100  $\mu$ g/ml の CET を不活化してみたところ、MIC 100  $\mu$ g/ml 以上の菌株由来のものは 10 分以内に 100  $\mu$ g/ml すべてを不活化していた。MIC 50  $\mu$ g/ml および 12.5  $\mu$ g/ml のものでは、10 分間で約 40%、60 分間には約 80% を不活化した。

以上のようなことから、CET の不活化の原因としては、耐性大腸菌はもとより、いわゆる感性大腸菌でも  $\beta$ -lactamase が極めて関係が深いと思われた。しかし、MIC 1,600  $\mu$ g/ml の菌株の中にも  $\beta$ -lactamase 活性値の低い菌株もあり、CET 耐性に関しては  $\beta$ -lactamase 以外の因子も関与している可能性のあることが判明した。

〔質問〕 徐 慶一郎 (関東通信病院)

$\beta$ -lactamase を産生する株が CET に感性のものの中にもあるということは、どういふふうに解釈したらよろしいか。

〔質問〕 富岡 一 (慶大中検)

菌体内の  $\beta$ -lactamase について主に検討されておられるが、培養濾液のほうはいかがであらうか。私達は *E. coli* の培養濾液中にも菌株によっては高濃度 (800~4,000  $\mu$ g/ml) に ABPC を不活化する物質を検出しておるが。

〔回答〕 塩味陽子 (岐大泌尿)

(1) CET 感性の菌株でも CET を不活化し、その菌株から  $\beta$ -lactamase が抽出できたということである。

(2) MIC 1,600  $\mu\text{g/ml}$  の臨床分離菌株の場合には、約 2u ほどの活性を認めた。

## II-64 Gentamicin 耐性菌について

稲松 孝思・島田 馨

東京都養育院附属病院内科

中内 浩二

同 泌尿器科

緑膿菌などのグラム陰性桿菌に対して、抗菌力の優れた抗生物質として、ゲンタマイシン (GM) の有用性は高く、使用頻度は増加してきているが、それに伴ない、これまで臨床材料からはあまり分離されなかつた GM 耐性株の出現が懸念される。今回我々は、昭和 48 年度中に養育院附属病院で分離された GM 耐性グラム陰性桿菌について、その分離状況、患者の GM 使用歴などについて検討し、GM 耐性緑膿菌 1 株について耐性伝達実験を行なつたのでこれを報告する。

栄研 3 濃度ディスクで、GM に阻止円を認めなかつたグラム陰性桿菌は 1 年間で 37 株あり、化療標準法により MIC を測定すると、25  $\mu\text{g/ml}$  以上の値を示した。これらの菌の内訳は、緑膿菌 14 株、*Providencia* 12 株、*Proteus rettgeri* 6 株、*Alcaligenes* 3 株、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris* 各 1 株であり、24 名の患者から分離された。なお、本年には、*E. coli*、*Klebsiella* でも GM 耐性株がみられている。

検体別では、化膿巣から 22 株、尿から 9 株、喀痰から 5 株、動脈血から 1 株であつた。

GM 耐性緑膿菌 12 株について行なつた本間らの標準抗血清による血清型別では、Type 1:3 株、Type 5:7 株、Type 8:1 株、型別不能:1 株であり、少なくとも 4 系統の耐性株の存在が確認された。一部に院内感染の可能性が示唆されるものもあるが、GM 耐性株は多種類にわたつており、耐性伝達の機序が、耐性菌出現に 1 役買つているとすると、今後急速に耐性菌の出現が増加してくる可能性がある。

各症例につき GM 使用歴を調べると、筋注による全身投与だけのもの 5 例、軟膏などによる局所療法だけのもの 8 例、両者併用のもの 9 例であり、局所療法が GM 耐性株を生み出す可能性の高いことが示唆される。

これら耐性株の、GM、TOB、DKB に対する MIC を見ると、ほとんどがこれら 3 剤に交叉耐性を示していた。

これらの GM 耐性株の病因論的意義は、種々に論じられているが、我々の症例では、菌量の多い症例が多く、純培養の形で得られたものもあり、また GM 耐性緑膿菌の菌血症により死亡した症例もあり、臨床的意義

は無視できない。症例は 79 歳女性で、僧帽弁閉鎖不全症、脳硬塞、慢性腎盂腎炎を有し長期臥床中、褥瘡の出現を見た。時々起す発熱に対し、GM その他の抗生物質の筋注、褥瘡に対し、GM その他の抗生物質の局所投与を行なつていたところ、高熱に続く血圧下降を見、動脈血培養で、MIC 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の GM 耐性緑膿菌を分離した。CBPC、TOB、CL などの投与を行なつたが、解熱せず、死亡した。

耐性機序検討のため、GM に対する MIC が 100  $\mu\text{g/ml}$  の緑膿菌 5073-株を、GM 感受性 MI 株と混合培養したところ、 $1.4 \times 10^{-6}$  という頻度で GM 耐性 MI 株が得られ、R 因子の伝達が証明された。この R 因子の性状については、目下検討中である。

[追加] 小林 章男 (千葉大検査部)

私達の病院でも GM 耐性 *Providencia* の出現は多く、昭和 48 年で 5 症例から、昭和 49 年には 14 症例から分離された。診療科別にみると泌尿器科の 13 例、耳鼻科の 5 例、その他の科の 1 例から分離された。このことはこの耐性菌が cross-infection をおこしているのではないかと考えられる。

### 12) 耐性 (7菌)

## II-65 *Staphylococcus aureus* に対する諸種抗生剤の感受性検査成績 (1973 年度の成績)

西塚 憲次・本山 まり子・滝沢 元

中枝 武豊、大石 正夫

新潟大学眼科教室

眼感染症の起炎菌として最も検出頻度の高いものは、*Staph. aureus* である。

私共は 1953 年来 *Staph. aureus* の薬剤感受性について発表しているが、今回 1973 年度分離菌について検査し、1953 年来の年次の推移について検討した成績を報告する。

実験方法：

1) 供試菌株は、1973 年 1 月～10 月の間に眼化膿症から分離した *Staph. aureus* 100 株である。

2) 薬剤は、PCG、DMPPC、SM、CP、TC、EM、JM、KM、AKM、GM、CER、CEX および Tobramycin の 13 種である。

3) 感受性測定は日本化学療法学会標準法により行ない、耐性の限界は 1973 年度耐性ブドウ球菌研究会の耐性限界値に準じた。

実験成績：

1) 1969年度, 1971年度, 1973年度の3年間に限つた感受性分布の比較検討では, PCではほぼ以前と同じパターンを示し, DMPPCでもほぼ例年と同じパターンを示したがわずかにピークが低濃度側に移行した結果となつた。SMでは100 µg/ml以上の株がわずかに増加し, CPでは変わりがなかつた。TCではわずかに高い感受性のほうにピークが移行した。EMでは100 µg/ml以上に感受性の存在する株が, 1969年5%, 1971年8%, 1973年23%と著明に増加してきた。JMでも同様の傾向がみられた。Macrolide系抗生剤ほど著明ではなかつたが, KM, AKMでも100 µg/ml以上に感受性を示す株が増加したが, GMでは見られなかつた。AKM, GMの全体的感受性のピークは, 今回, むしろ高い感受性の方向に移動した。CER, CEXではほぼ変わりがなかつた。Tobramycinは今回始めて測定の実験である。

2) 耐性株の出現率は, PCG 82%, SM 43%, EM 26%, TC 24%, JM 22%, KM 20%, CP 14%, AKM 9%, GM 4%, CEX 3%, CER・Tobramycin 2%, およびDMPPC 1%であつた。

3) 耐性の年次的推移では, PCは毎年もつとも高率で, DMPPCには変化なく, CP, TCは10~20%の範囲にほぼ安定した耐性を示す。従来耐性の少なかつたKMに耐性の増加の傾向がみられた。CER, CEXはほぼ変化がなかつた。

4) 重耐性株については, 全抗生剤株が減少し, 単重耐性株も減少した。代わりに4剤以上の重耐性株が増加し, 8剤耐性株が3%みられ, 12剤耐性株も1%ながら見られたことは注目すべきである。4剤以上の重耐性株にmacrolide系薬剤が高度に含まれたのは諸家の報告と一致した。

〔質問〕 紺野昌俊(帝京大小児)

TC耐性菌の検出率が低い, Phage型との関係をしらべていたら教えて頂きたい。

TC耐性はPhage型80/81に関連しているII群菌では少ない筈である。眼科の表在性の感染ではII群菌が多いのか。

〔回答〕 西塚憲次(新潟大眼)

1) TC使用頻度と耐性菌出現頻度の関係は不明であるが, 眼局所用製剤としてTC-眼軟膏, 油性点眼剤が用いられていることから, 多少とも関連性はあるものと考えられる。

ファージ型別については今回行なわなかつたが, 1971年度に調査した成績では, 雑群40.2%, 混合群20.7%, 型別不能19.5%で, I群10.3%, II群, III群とも4.6%であつた。

2) Macrolide耐性誘導型の増加か, または非誘導型の増加かについては今回の成績からは不明である。今後検討したい。

〔質問〕 齊藤厚(長崎大II内)

*Staphylococcus aureus*のmacrolides耐性菌のうち, A, B, C群のどの群の耐性化が上昇しているのか。すなわち, 誘導耐性株が増加しているかどうか。

## II-67 臨床分離セファロスポリン耐性ブドウ球菌の産生するβ-lactamaseの精製とその性質について

松田真人・浜洲泰久・花村敏嗣  
浜尾 晃・中沢昭三

京都薬科大学微生物学教室

第20回本総会において, 教室の山中等は, 臨床分離大腸菌の産生するβ-lactamaseの精製とその性質について報告している。今回, 私達は患者由来のブドウ球菌でセファロリジンに対してMIC 12.5 µg/mlという耐性の株を分離したので, この菌の産生するβ-lactamaseの性質についてペニシリン耐性ブドウ球菌の産生するβ-lactamaseと比較検討した。その結果, penicillinase活性, cephalosporinase活性では, 薬剤による酵素産生誘導能に差異がみられ, とくにセファレキシンでは誘導能がひじょうに高いことが判明し, 耐性度と酵素誘導能は一致した。また両活性の諸性質について検討した結果, 至適pH等において若干の差異がみられ, またヨードを用いた阻害剤の実験においてはpenicillinase活性とcephalosporinase活性とは阻害型式が一致しないこと, またセファロスポリンはペニシリンに対して拮抗阻害剤となることから, penicillinaseとcephalosporinaseは必ずしも活性中心が同じではないこと, しかし, 両活性は共通の活性中心をも共有していること, そしてアロステリック酵素ではなく, また金属酵素でもないことが推定された。以上, 種々の実験結果から, 両活性が別個の酵素であるとは言えないけれども, 両活性発現において若干の差異があること, また耐性度と基質特異性の関係から, cephalosporinase活性発現に関しては酵素以外に何らかの耐性発現因子が存在することも予想される。

〔質問〕 中山一誠(日大石山外科)

1. PenicillinaseとCephalosporinaseとは活性中心で同じでないがあるが, その根拠は何であるか。

2. PenicillinaseとCephalosporinaseとの熱安定性を見ておるか。

3. 我々もinducerとしてCEXを以前から使用しておるがいちばん優れておると考えておる。

〔追加〕 中沢昭三(京都薬大)

演者が発表したように CEX がひじょうに  $\beta$ -lactamase を誘導し易いわけであるが、最近、本邦において CEX が各社から発売されるようになり注意を要するのではないかと思う。

〔追加〕 中山一誠(日大外科)

(1) CEX は誘導能が高い、このことは臨床上問題がある。

(2) 熱安定性は調べており CEase と PCase の活性の間に差が認められた。

(3) 活性中心の議論については Iodine の阻害効果からだけ見ているので、さらに詳細な検討をしたい。

(4) CEX の誘導能が高いのは同じ結果が得られている。

## II-68 ブドウ球菌メソゾームの抗生物質による変化(第1報)

菅沼 惇・西村伸治・横田芳武  
京都府立医大微生物学教室

細菌のメソゾームには多くの機能が考えられているが、確実なことは不明である。ブドウ球菌(以下、ブ菌)は著明なメソゾームを示すので、種々の培養条件におけるブ菌の形態を観察することは、メソゾームの機能を研究するのに役立つと思われる。ペニシリン(PC)はその作用機序がよく研究されている抗生物質であるから、cell wall とメソゾームとの関係を検討することを目的として PC 作用下の菌のメソゾームの形態を観察した。

方法:ブ菌(三橋教授から分与の MS 9710-DL III 株)を液体培地に3時間培養後、PCG を 0.01~10 u/ml の濃度に添加後、さらに1時間培養した。いつぼう、平板培地において PCG ディスクによる阻止帯付近の菌をとり試料とした。各菌細胞を 1%  $O_6O_4$  で固定、Epon 812 で包埋し、超薄切片を電子顕微鏡観察した。

結果:PCG 0.1 u/ml の濃度において cell wall の部分的な肥厚が見られる場合に、これに接して著明なメソゾームが観察された。また、完成した cross wall は厚く、変形が見られ、これに接して著明なメソゾームが観察された。いつぼう、平板培地の PCG ディスクによる阻止帯付近の菌において、cross wall に接して見られるメソゾームの数は一般に多く、正常な菌の場合と比較して有意の差が認められた。そこで、さらに詳細に検討するため、PCG 0.1 u/ml 添加液体培養において 15 分(A)、30 分(B)、60 分(C)および PCG 無添加の対照(D)における各菌の cross wall の形成とメソゾームとの関係を推計学的に検討した。その結果、Aにおい

ては beginning cross wall (Be.) は completed cross wall (Co.) と同じ程度観察されたが、B, C, D では、いずれも Be. より Co. が多く観察された。このことから A は B, C, D よりも増殖が盛んであると考えられる。次に cross wall のうち、メソゾームとの連続の見られるもの(+)と、見られないもの(-)を比較したところ、PCG 作用菌では一般に(+)が(-)よりも多く、しかも A が最大で B と C はほぼ等しい。この差は 5% の危険率において有意であつた。このことから増殖率の盛んな A において cross wall に連続するメソゾームが多いことが観察された。ただし、メソゾームの大きさは B が最も著明であつた。

考察:PC はメソゾームの初期の構造と形成に対して影響が少ないとの報告(FITZ-JAMES, 1965)があるが、われわれの成績では PC 処理によりメソゾームが却つて増加するという結果を得た。これを如何に解釈するかは今後さらに検討したい。

〔質問〕 紺野昌俊(帝京大小児)

メソゾームの発生について、微量の薬剤処理の極めて初期にみられることは、演者の述べるとおりであるが、私達はその他に薬剤処理後、薬剤除去、菌が発育する初期でもみられる。演者は、PCG 微量処理で、菌の発育がみられる時にメソゾームがみられるというが、それは菌が損傷を受けて、下降傾向の初期と考えることは出来ないであろうか。私達は菌が損傷を受けて、下降線をたどる極めて初期でも、逆に損傷から増殖に始まる初期でもみられてよいと考えているのであるが。

〔回答〕 菅沼 惇(京都府医大微生物)

PC 少濃度作用のブ菌でメソゾームが多く見られる理由について、菌が少量の PC により活性が高められたためできたものか、あるいは菌が PC により障害を受けたためできたものか、2つの可能性がある。このいずれであるかについては、さらに検討したい。

## II-69 小児から分離された A 群溶連菌の Macrolide 系薬剤耐性について

紺野昌俊・生方公子・藤井良知  
帝京大学小児科  
佐々木有字子・滝内京子  
同 中 検

昨年の本総会および東日本支部総会において、小児の急性感染症から分離した A 群溶連菌のうち、全 Macrolide および Lincomycin 系薬剤に耐性を有し、Tetracycline, Chloramphenicol にも同時に耐性を有する菌が増加してきたこと、さらには、これらの耐性菌は CP を不活化

すること、EMに触れると、菌全体が増殖するのではなく、長く連鎖した菌のある分裂過程にある菌からだけ増殖を開始することを報告して来た。

今回は、1973年5月から1974年3月までの間に分離された溶連菌84株について、1昨年のそれと対比しながら、各種薬剤に対する耐性パターンをしらべた成績を報告した。今回の成績からも、PCG, CERに対する耐性菌は見出すことはできなかつたが、TCに対しては68%、CPに対しては60%が耐性、EMに対しては、50%が耐性と耐性菌増加の傾向が見られ、これらのEM耐性菌は、他のすべてのMacrolides薬剤、LCM系薬剤に耐性を示していた。その他に2株EMに6.25 µg/mlの中等度の耐性を示す株が見出されたが、この株はOMに12.5 µg/mlの中等度耐性を示す以外は、他のMacrolides薬剤、LCM系薬剤には感性を示していた。

耐性型でみると、Macrolides, LCM系薬剤耐性の株はすべてTC, CPにも同時耐性を示し、ことにこのような多剤耐性のパターンを示す菌は、1973年の9月から11月にかけて、極めて多く検出され、1973年12月以降では検出率が減少の傾向を示し、再び感性菌が増加の傾向を示している。このような現象は、一時的な現象なのか、今後とも続くのか、溶連菌感染の流行の上では、もう少し経過を見てみる必要がある。

問題はこれらの溶連菌の病原性について、ことに猩紅熱の流行との関係についてであるが、私達が今までに行なつた実験結果では、これらの耐性菌のErythrogenic Toxin産生能については、とくに高いとか、異質であるという資料は得られていない。

また、薬剤耐性の伝達形式についても、phageの誘発は成功していないし、これらの高度耐性の菌からの薬剤耐性の除去も成功していない。

耐性菌の環状DNAの抽出を試み、その有無、質量の相違の有無を感性菌との比較で実験中であるが、耐性菌の環状DNAはCsCl密度浮遊法で1.73前後のものが抽出され、G+C(モル%)もおそらく70以上であると推定され、これがEM耐性と関係を有するのかどうか、日下実験中である。

### 13) 耐性一般

## II-70 耐性菌による尿路感染症の化学療法に関する基礎的研究

猪狩 淳・小酒井 望

順天堂大学臨床病理学教室

小栗豊子・設楽政次・木村雅英

同 中 検

中等度耐性菌による尿路感染症の化学療法で、化学療法剤の大量投与が有効か否かを検討することを目的とし、尿路感染症患者尿から分離した中等度耐性菌(MICが200~800 µg/ml)を用い試験管内実験をおこなつた。

実験方法は、健康成人尿を濾過滅菌し、100 ml ずつ分割して、pHを6, 7, 8に修正し、単位の明らかな抗生物質を所定の濃度になるように加え、さらに被検菌の24時間ブイヨン培養を菌数が $10^5 \sim 10^6$ /mlになるように加え、37°C恒温槽中におき、経時的に生菌数を測定した。

実験に供した薬剤はABPC, SBPC, CETの3種、被検菌は*E. coli* 2株、*Klebsiella* 3株、*Pseudomonas* 1株で、上記薬剤に対するMICは寒天平板希釈法により求めた。

#### 〔結果〕

1) ABPC: *E. coli* (MIC 800 µg/ml), *Klebsiella* (MIC 200 µg/ml) の2株を用いた。*E. coli* の場合、尿pH 6のとき尿中薬剤濃度200 µg/ml以上、pH 7, 8のとき800 µg/ml以上で著明な抗菌作用が認められた。*Klebsiella* ではpH 6, 7のとき400 µg/ml以上で、pH 8のとき800 µg/ml以上で著明な抗菌作用を示した。

2) SBPC: *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* の3株を用いた。MICはいずれも200 µg/mlである。尿pH 6, 7のとき*E. coli* には200 µg/ml以上で、*Klebsiella* には400 µg/ml以上で著明な抗菌作用を示し、*Pseudomonas* には200 µg/ml以上で中等度の抗菌作用を示した。

3) CET: *E. coli* (MIC 400 µg/ml), *Klebsiella* (MIC 800 µg/ml) の2株で、尿pHに関係なく、*E. coli* では400 µg/ml以上で軽度の、*Klebsiella* では800 µg/ml以上で著明な抗菌作用を示した。

#### 〔結論〕

以上の結果からMICが200~800 µg/mlの菌でも、薬剤の種類、菌の種類によつて差はあるが、MICまたはその2~4倍の濃度が作用すれば、菌の発育が充分阻止される可能性があると考えられる。

なお、ABPC, SBPC では尿 pH が酸性側で抗菌作用が増強され、これらの薬剤を尿路感染症の治療に用いる場合、尿 pH を酸性に維持する配慮が必要となろう。

〔質問〕 熊沢 浄一 (九大泌尿)

尿を酸性化する方法としては、メチオニンの投与をもつとも効果があるようだが胃腸障害がかなりあるので困惑している。何か良い方法があれば教示されたい。

〔回答〕 猪狩 淳 (順大臨床病理)

尿 pH を酸性側に維持する方法としては、実際演者に臨床経験がなく、はつきりしたことは申し上げられない。しかし、食事あるいは薬剤により可能と考える。

## II-71 小児下痢症から分離された *E. coli*, *Klebsiella* の Kanamycin 耐性と R 因子について

生方公子・紺野昌俊・藤井良知

帝京大学小児科

佐々木有宇子、滝童内京子

同 中 検

最近グラム陰性桿菌において、KM や ABPC 耐性は従来 4 剤耐性に付加されている場合が多いということが報告されているが、乳児の糞便中の耐性菌の分布状況について、5 年後の成績を報告した。対照として選んだのは 109 例の乳児下痢症の糞便中の *E. coli* と *Klebsiella* であるが、途中から咽頭と糞便から同時に KM 耐性菌の検出された症例を経験し、その治療に困難を生じたことから、咽頭から検出される *E. coli*, *Klebsiella* についても調べた。

大腸菌の TC, CP, SM に対する耐性は、約 30% から 50% 前後で 5 年前の成績と大差はないが、KM 耐性菌は、咽頭、糞便中からいずれも 15% 検出され、この他 ABPC 耐性も 35% と増加して来ているのが目立つた。このことは、*Klebsiella* に関しても同様で、咽頭、糞便中からそれぞれ KM 耐性菌が 16% 前後検出され、耐性の増加が推定された。

大腸菌、*Klebsiella* における薬剤耐性パターンは従来の 4 剤耐性よりもむしろ、それら 4 剤耐性に ABPC 耐性が加わった型、あるいは KM が加わった型、ABPC と KM が加わった型が優位をしめるようになって来ている。大腸菌 K-12 株 NA 耐性菌を Recipient として Conjugation により薬剤耐性の伝達の有無をしらべると糞便から検出された大腸菌 113 株のうち 38 株で薬剤耐性の伝達が可能であったが、従来の SM, CP, TC に関連したものでは伝達可能株は 7 株、それに ABPC が加わったもので 18 株、KM の加わったもので 13 株と、

圧倒的に多剤耐性の R 因子が増加していることが判明した。以上の事実は咽頭検出の *E. coli* についても同様で、伝達可能株 20 株中、SM, CP, TC に関連したものが 10 株、ABPC の加わったものが 6 株、KM の加わったものが 4 株という結果であった。

*Klebsiella* に関しては、ABPC に本来耐性であるので、耐性の伝達が可能であった株だけについて述べると、糞便由来 *Klebsiella* 49 株中 SM, TC, CP に関連した株は 1 株、ABPC が加わっているものが 1 株、KM が加わっていたものが 3 株という結果であった。咽頭由来の *Klebsiella* よりも ABPC の加わったもの、KM の加わったものがそれぞれ 1 株ずつ見いだされている。

なお検出された KM 耐性菌総計 33 株について、KM 以外のアミノグリコシド系薬剤に対する感受性も調べたが、一般的には KM, PRM, AKM, VSM, LVDM 耐性、GM, DKB, BB-K8, Tobramycin 感性という型であったが、なかに KM, PRM, AKM, VSM 耐性、LVDM, GM, DKB, BB-K8, Toramycin 感性という株が 3 株あり、そのうち 2 株は耐性伝達が可能であった。

以上の事実は、臨床における薬剤の使用上、およびアミノ配糖体系の耐性機構の上では興味があると考えた。

## II-72 各種細菌による抗生剤不活化(続報)

齊藤 厚・原 耕平・那須 勝

堤 恒雄・広田正毅・岩永正明

中富昌夫・堀内信宏

長崎大学第 2 内科

喀痰中抗生剤濃度測定に関して、その測定値の変動を来す 1 因として、喀痰中細菌による抗生剤不活化現象をとりあげ、本学会で報告してきた。今回は多数株による不活化の頻度と MIC 値との関係について報告した。*St. aureus* の Trypticase soy broth および agar の 1 夜培養菌の生菌、クロロホルム処理菌、培養濾液を用いて ABPC 最終濃度 10  $\mu\text{g/ml}$  を添加、37°C、120 分 incubate 後 100°C、10 分加熱して *S. lutea* を用いた Cup 法で残存する ABPC の活性値を求めた。生菌、クロロホルム処理菌ともに不活化能を認めたが培養濾液には認めなかつた。次いで MIC 1.56, 6.25, 12.5, 25 および 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の 5 株を用いて 100  $\mu\text{g/ml}$  の ABPC 不活化能を経時的に観察した。100  $\mu\text{g/ml}$  以上の株は ABPC 添加直後、25  $\mu\text{g/ml}$  は 10 分後、12.5  $\mu\text{g/ml}$  は 60 分後、6.25  $\mu\text{g/ml}$  は 120 分後にすべて不活化し、1.56  $\mu\text{g/ml}$  のものは 5 時間目まで全く不活化せず、24 時間後に僅か 80  $\mu\text{g/ml}$  までその力価を減少させた。この傾向はクロロホルム殺菌によるものでも同様であった



ので以下抗生剤の濃度を 10 µg/ml とし生菌を用い、反応時間は 3 時間で観察した。MIC 値を問題としないなら ABPC は *St. aureus* (96 株) の 75%, *E. coli* (101 株) の 31%, *Kl. aerogenes* (98 株) の 23%, *Ps. aeruginosa* (102 株) の 6%, *Ent. aerogenes* の 20%, *Citrobacter* の 50%, *Pr. vulgaris* の 90%, *Pr. mirabilis* の 10%, *Morganella* の 20% に完全に不活化された。その他、CBPC, CER, KM, GM, EM, JM 等と多種の細菌についても報告した。GM を不活化する菌は極めて少なく、JM, EM を不活化するものはなかった。MIC 値と不活化能の間には ABPC と *St. aureus* および *E. coli* との間には密接な関係が認められたが CER では感受性菌による不活化現象が認められた。もつとも ABPC と *St. aureus* の間では 1.56 µg/ml 以下のものは全く ABPC を不活化せず 3.13 µg/ml 以上のものはすべて ABPC を完全に不活化し、3.13 µg/ml の 5 株は、いわゆる感受性菌による不活化ということになる。*Kl. aerogenes* は ABPC, CBPC に 98 株全てが耐性であつたがこれを不活化するものはそれぞれ 23%, 37% であり、KM は MIC 6.25~12.5 µg/ml のものから 100 µg/ml 以上まで、これを不活化する株は少なかつた。*Ps. aeruginosa* は多くの抗生剤に耐性であつたが ABPC, CBPC, CER, KM, GM を不活化する株は 100 株中 1~2 株にすぎなかつた。

〔質問〕 徐 慶一郎 (関東通信病院)

Ampicillin 不活化作用のある菌を使用して、増殖曲線を描いた場合、Ampicillin のその曲線に及ぼす影響を検討されたことがあつたら、教えて頂きたい。

PCG や CER の MIC 限界濃度で曲線に特徴があるから、これと比較してみると、その作用機序について究明するのに有用かと考えられる。

〔回答〕 西浦常雄 (岐大泌)

感性、耐性ということは相対的なものであり、MIC そのものも 1 種の約束であるので、いわゆる感性菌でも β-lactamase をもっているものもあるのではないかと考えて、この研究を行なつた次第である。

## II-73 臨床分離 *Serratia*, *Acinetobacter* に関する検討 (第 3 報)

清水喜八郎

東大第一内科

奥住捷子・人見照子

東大中検

近年、臨床材料から分離頻度の増加傾向にある、*Serratia*, *Acinetobacter* は、セファロスポリン系薬剤、広域合成ペニシリン (ABPC, CBPC, SBPC) に感受性がな

く、アミノグルコシッド剤 (GM, BB-K8, TOB, DKB) およびナリジキシン酸に感受性のあることを報告した。両者の差は後者で CL, TC に感受性のあることである。

*Serratia* の色素産生株と非産生株との間には KM 100 ≥ 耐性が前者で少ないことに差がある。*Serratia liquefaciens*, *Serratia rulidea* の薬剤感受性は *Serratia marcescens* とほぼ同じであるが、株数が少ないのでなお検討を要する。

*Serratia* の分離臨床材料は、尿、ついで喀痰であり、尿から分離例における本菌の臨床的意義を認めたものは、10<sup>6</sup>> 菌を分離したもので 20 例中 15 例である。

色素産生株と非産生株との間の病原的意義についての差はない。

*Serratia* 分離例で基礎疾患を認めるものは 80% で、その 2/3 以上が、悪性腫瘍を基礎疾患としている。

*Acinetobacter* の分離材料は各種材料でみられ、比較的喀痰に多く、13 例から本菌を分離、3 例に *Acinetobacter* を剖検時肺病巣から分離している。

*Serratia*, *Acinetobacter* 分離以前における化学療法剤の使用種類はセファロスポリン、合成広域スペクトルペニシリンで使用量も 20~250 g とかなり大量であり、これらの菌は従来非病原菌として抗菌薬の抗菌スペクトルの決定につかわれなかつたものであり、抗菌薬との対応が問題にされなかつたもので、自然耐性であつたことが、これら菌種の拡大に密接な関係があつたと思われる。

分離 63 株の *Serratia* の血清型について、CDC から分与をうけた 15 O 血清、13 H 血清にてしらべたが、とくに多いタイプは見当らなかつた。

分離材料別にみても、とくにある材料に特定の血清型のものが多い傾向はなかつたが、O10H3 の 3 株が尿から分離され、婦人科の同一病室で、同一時期に 3 例の患者から分離されている。色素産生株と血清型との間にも一定の傾向はなかつた。

今後これらの菌による感染症の治療、疫学上の問題などのいくつかの問題についての解決策が必要である。

〔質問〕 紺野昌俊 (帝京大小児)

*Serratia* 感染の back ground を明らかにしていただいで有難いが、私はセファロスポリン、ペニシリン系薬剤の乱用に強い警告を与えて欲しいと思う。それでも、もう 1 つ問題が残るのはどこからこの菌は来たのかということで、おそらく常在菌叢の中では、菌量は少ないと考えられるので 1 つでも菌があれば、選択的にその菌だけを増殖させるような培地を考える必要はないのか。

〔回答〕 清水喜八郎 (東大 1 内)

*Serratia* の感染は、現在の私の所の成績では endo-

genous の infection であり, typing からは cross infection の可能性は比較的少ないということがわかつたわけで, このことは抗生剤の濫用が本菌の拡大をしめすものと思われる。ルーチンの方では本菌の存在場所については正常人の便, 病院勤務者の咽頭などからは検出されていない。

## II-74 臨床材料からの *Enterobacter-Serratia* 群の多剤耐性

小栗豊子・村瀬光春

順天堂大学中検

小酒井望

同 臨床病理

近年グラム陰性桿菌感染症が増加し, グラム陰性桿菌の多剤耐性化が目立ってきた。

*Serratia* もその1つであるが, とくに色素非産生株は *Enterobacter* との鑑別に困難をきたす場合が少なくない。そこで私共はこれらの菌群の性状をしらべ, 併せて薬剤感受性を測定し, 多剤耐性化の傾向を中心に検討を加えた。

実験材料および方法: 使用菌株は最近約半年間に当検査室において各種臨床材料から分離した *Enterobacter-Serratia* 群を用いた。

薬剤感受性測定は3濃度ディスク法, および寒天平板希釈法を用い, 使用薬剤は SM, KM, GM, ABPC, SBPC, CER, CP, TC, CL, NA, NF, EM, DKB, CBPC である。

結果: *Enterobacter-Serratia* 群は喀痰, 咽頭粘液, 尿から多く検出された。これらの菌群はほとんどの菌株が GM に対して感性であった。DKB は抗菌力は GM に多少劣るが, 大部分の菌株は DKB に感性であった。

ABPC, CER に対しては大部分が耐性で, とくに CER には *Enterobacter* の少数株を除いては, 大きい MIC 値を示した。

*Serratia* は *Enterobacter* にくらべ種々の薬剤に対して耐性の傾向を示し, とくに CL, NF には *Serratia* のほうがはるかに高い耐性率を示した。

*Serratia* 色素非産生株は色素産生株, *Enterobacter* にくらべて多剤耐性化の傾向が最も著明であり, また, 材料別にみると尿からの分離株が他の材料分離株にくらべて多剤耐性株が多かった。

〔追加〕 石神襄次 (神大泌尿器)

ABPC, セファロスポリン系薬剤投与による菌交代症としての本菌の意義について, 一定期間上記薬剤の使用をなるべく制限した結果, 同一院内の他科におけるセラチアの増加に反し, 当科においてはむしろ減少の傾向を

認めている。

〔質問〕 那須勝 (長崎大2内)

*Serratia* の色素非産生株と *Enterobacter* の鑑別, とくに *Ent. liquefaciens* との鑑別がひじょうに困難であるが, その鑑別試験はどうしているか。

〔回答〕 清水喜八郎 (東大1内)

*Ent. liquefaciens* は現在は *Serratia liquefaciens* で, *Serratia marcescens* との鑑別は VP 反応のよわいことと Arabinose(+) になることでわけられる。

〔回答〕 村瀬光春 (順天堂大)

*Serratia* と *Enterobacter* との鑑別法には, アラビノース, ラムノース, ラフィノース, DNA を使つておる。

*Serratia* の場合はアラビノース (-), ラムノース (-), ラフィノース (-), DNA (+) であるが, *Enterobacter* の場合はアラビノース(+), ラムノース(+), ラフィノース(+), DNA (-) である。

## II-75 *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis* の化学療法剤感受性に関する検討 (第3報)

金沢裕

新潟鉄道病院内科

倉又利夫

青森鉄道病院薬剤部

さきに臨床分離株, 家畜分離株に, 一部 reference strain を加えて, *Yersinia enterocolitica* (*Y. ent.*), *Yersinia pseudotuberculosis* (*Y. pstb.*) の各種化学療法剤に対する態度を検討し, その成績として macrolide 系薬剤以外には感受性であるが,  $\beta$ -Lactam 環抗生剤には *Y. ent.* は耐性傾向を示し, これは  $\beta$ -Lactamase 産生有無の差に起因すること, 一部に SM 耐性菌株がみられること, また腸内細菌起因 R 因子の宿主菌となりうることなどを報告した。今回はさらに菌株を増加し, すなわち *Y. ent.* には O-1~O-17 の各抗O血清型の reference strain 18, 人分離の 7, ブタ分離の 15, 計 40 株, *Y. pstb.* には各亜型を含む抗O血清型の 10, 人分離 1, ブタ分離 9, 計 20 株について化療法で MIC を求めた。培地は MUELLER-HINTON (MH) broth, 変法 MH (ディスク用培地) 寒天を, 接種菌量は Sulfa 剤と Fosfomycin だけ 1/100 とした。以下, MIC ( $\mu$ g/ml) を薬剤ごとに *Y. ent.*, *Y. pstb.* の順に併記する。 $\beta$ -Lactam 環抗生剤では Cephacetrile 3.14~400, 0.39~1.56, Cephapirin 12.5~400, 0.19~3.12, Amoxycillin 12.5~200, 0.19~3.12 と他の類似薬剤同様大差がみられた。Aminoglycoside 系剤では SM に両菌株と

も一部 200< の耐性菌がみられたが、その他とは交叉耐性はなく、SM (耐性菌をのぞく)、AMS, LVM, KM, VSM では 1.56~25, 0.39~12.5 程度であり、Tobramycin では 0.19~1.56, 0.19~3.12 と最も MIC が低く、DKB, AKM はこれにつぐ傾向があつた。TC 系薬剤では *Y. ent.* にわずかながら MTC (200), TC (50), DOTC (25) の耐性菌 (耐性菌の MIC) がみられたが、Minocycline (1.56) では耐性度の低いという特記すべき所見がえられた。PA,  $\beta$ -Hydroxy PA, Piperanic acid ではいずれも 0.19~6.25, 0.097~25 程度に分布し、3 薬剤に大差はみられなかつた。Sulfisoxazole では、*Y. ent.* の一部に耐性菌があり、3.12~800<, *Y. psstb.* には耐性菌はなく 1.56~50 であつた。Fosfomycin には 0.39~200, 1.56~50 で著しい耐性菌はみられなかつた。CP は 0.78~12.5, 0.78~6.25 で耐性菌は全くみられなかつた。

なお臨床的に抗生剤を投与しなかつた *Y. psstb.* 感染の 1 例では発熱、腹痛が遷延したが、CP 投与を行なつた *Y. ent.* 感染の 2 例では、CP 開始直後から下熱、腹痛消失がみられ、感性薬剤の有効性を示す成績を私どもは経験している。

さらにその後の分離株を加えて、*Y. ent.* 50 株中、SM, TC, SA 2, SM, SA 2, SM 単独 6 株の耐性パターンを示す株について、接合による伝達性の有無を検討した。*Y. ent.* からは *E. coli* K-12, また *Y. psstb.* (Ⅲ型) に対しての耐性伝達陽性の成績はえられなかつたが、*Y. psstb.*, SM 耐性 3 株については、*Y. ent.* (O-5, 23) に SM 耐性が伝達し、さらに 2 次的にこの耐性が *E. coli* K-12 に伝達することがみとめられた。したがつて自然界分離の *Y. psstb.* 耐性も、R 因子の関与をうけていることをたしかめることができた。

#### 14) 菌の汚染他

### II-76 内科病棟における緑膿菌汚染の現況

山口 剛・黒木達郎・田中英  
東京都立荏原病院

私達は現在、病棟汚染→院内感染について各科と協同のもとに検討を行なつている。

当院の中央検査室での緑膿菌検出者を科別に調べてみると、近年とくに内科領域、ことに内科病棟からの検体からの検出率が漸増傾向にあることが注目された。

そこで 48 年 12 月と 49 年 1 月の 2 カ月間、内科専門病棟における緑膿菌汚染の実態を集中的に追究してみたのでその成績について述べる。

患者由来検体 212 検体のうち緑膿菌を検出したものは

61 株、28% であつた。これは緑膿菌を意識した点もあるが、かなりの高率であつた。

材料別では喀痰、尿からの検出率が高く深部合併症が推定された。環境検体については、病室内落下菌数による汚染度や各種材料からのふき取り検体について検索したが、単なるふき取り、または増菌によつても緑膿菌の検出は不能に終り予期した結果は得られなかつた。

ただ医療器具洗い場からは排水口周辺をはじめ、洗面領域の全域から常時緑膿菌が検出された。

病棟勤務者の口腔、鼻孔付近、手指などの検索でもブドウ球菌、溶連菌その他同定不能の細菌など多く検出されたが緑膿菌は陰性に終つた。

そこで、これらの分離緑膿菌の血清型別との相関をみると、1, 5 および 8 型が総括的には多かつたが、分離材料別の分布は必ずしも集中的ではなかつた。

以上の検索成績から、患者由来の緑膿菌がいかなる経路で、またどこを根拠として感染を惹起するかという点を解明することは困難であつた。

入院患者の老令化、不治の疾病、栄養、体力などの条件と医療面での侵襲など緑膿菌増殖の因子が充分ある内科病棟での緑膿菌汚染の問題は、この短期間の検索からは不十分であり、さらに検索の方法などについて検討する必要があるものと考えられる。

〔質問〕 徐 慶一郎 (関東通信病院)

細菌尿の認められた例につき、尿中白血球数の増加は如何。また材料の採取方法は如何。

〔回答〕 山口 剛 (都立荏原病院)

伝染科病棟では広域抗生剤を使用することが多いので当然検出率も高いと思われる。

〔回答〕 田中英 (都立荏原病院)

環境材料の採取はスワブ (使いすと滅菌綿棒) によるフキ取り検査によつた。

### II-77 緑膿菌尿路感染症と院内感染(続報)

その対策と予防——follow-up study——

水戸部勝幸・宮本慎一  
西尾 彰・熊本悦明  
札幌医科大学泌尿器科

我々は、第 20 回および第 21 回本学会総会において、尿路感染症患者尿から分離した病巣分離緑膿菌と、環境から分離検出した緑膿菌について、serotype および抗生物質感受性パターンの分析を行なつた結果、当科における緑膿菌尿路感染症は、extrinsic な感染様式をとつたと推定したことを報告した。

この観点にもとづき、carrier となる汚物の処理、尿

路管理等の改善などにより、緑膿菌検出頻度の減少をみとめた。

今回、follow-up studyとして、病巣分離株と、source-carrierの相互関係を有する環境からの菌検出の推移を検討したので報告する。

〔質問〕 出口 浩一（東京総合臨床検査センター 研究部）

ナリジキ酸に感受性を示す *Pseudomonas aeruginosa* が多いようであるが、この場合の感受性の割合はどうか。また最近出て来た傾向なのか。

〔回答〕 水戸部勝幸（札医大 泌）

NAに感受性のある *Pseudomonas* は、最近の傾向として、私達の行なっているディスク法でみる限り、検出されるように思われる。

〔質問〕 西浦常雄（岐大 泌）

院内感染予防対策によって *Proteus group* の推移はどのようになったか。

ビニール袋へ汚物をとる方法はどのような意味を考えておられるか。

〔回答〕 水戸部勝幸（札医大 泌）

ビニール袋を使用したために、膿盆の時にみられたような、汚染、例えば、尿や分泌物が散乱したりするようなことはなくなつたと思う。

〔回答〕 水戸部勝幸（札医大 泌）

病室内の感染が考えられ、経験としては、回診台という汚物処理台から検出された菌種血清型が、同じ回診台を使用する部屋から多数検出された型と一致し、感受性パターンとも一致したので、医療従事者が carrier になつた可能性がある。

## II-78 女生徒の細菌尿の疫学（第1報）

小林 章 男

千葉大学検査部第1内科

遠藤 博 志

同 泌尿器科

森川 二 郎

千葉県勝浦市・夷隅郡医師会

慢性腎盂腎炎は難治性で、再燃、再感染を繰り返すことは衆知のことである。これを予防するには、尿路感染を早期に発見し、適切に管理することが肝要である。尿路感染は幼児から発生し、発展することが指摘されており、KUNINらは女生徒で1.2%に無症候性細菌尿のあることを見だし、その追跡調査を行なつている。われわれも女生徒でどの程度細菌尿がみられ、どのような予後をとるのかを検討するため、以下の調査を行なつた。

昭和48年6月、千葉県勝浦市・夷隅郡学校尿集団検査の一部として、細菌尿検査もこれに組み入れて行なつた。

第1次検査としては、検査前日入浴をすすめ、採尿当日はとくに外陰部の処置をせず中間尿を紙コップにとらせ、さらにプラスチック容器に移し、学校に持参させ、以後は水で冷却して検査所に搬入した。この尿に滅菌綿棒をひたし、これをMAC CONKEY培地の8等分の1分割に塗抹し、室温に2日間放置し、菌発育状態を既知菌数菌液の塗抹培養と比較し、尿中菌数を推測した。第2次検査も同様に行なつたがBTB培地1枚に2名分を塗抹した。第3次検査はBTB培地1枚に1名分を1白金耳法で培養し菌数を求めた。第2、3次検査では菌同定、血清型別も行なつた。

対象女生徒は小学校3,977名、中学校2,448名、高校790名である。第1～3次検査まで同一菌種が $>10^5$ /mlくり返し分離された陽性者は小学校で10名、中学校で2名、高校で0名、計12名(0.17%)であつた。菌種は大腸菌が11名から、クレブシエラが1名から分離された。

陽性者はすべて現症はなく、年齢は8歳5、9歳1、10歳、11歳、13歳各2名であつた。これらのすべての尿蛋白は陰性であつた。8歳児の3名、11歳児の1名で既往歴に、失禁しやすい(1名)、幼児より発熱しやすい(3名)ことが認められ、他は特記することはなかつた。尿沈渣は過半数が1視野に10以上の白血球を認めた、泌尿器科診察をうけた者は8名で、カテーテル尿でも中間尿と同じ菌種が証明された。上記既往歴のあつた者のうち、神経性膀胱、膀胱尿管逆流現象、左腎杯憩室が各1名に認められた。他は泌尿器科の所見がなかつた。既往歴のあつた4名はPivampicillin 1週間投与による治療でも細菌尿を除くことができず、検査半年および1年後なお有意義の細菌尿を保有していた。

既往歴のなかつた8名は半年後ないし1年後には菌数が1ml当り $2 \times 10^3$ 以下に減少していた。Pivampicillin またはNAによる治療効果は著しくなかつた。自己分離菌に対する凝集価は1年後も菌の証明された群でとくに高く $20 \times \sim >1280 \times$ を示した。

分離大腸菌およびクレブシエラはCP、TC、ABPCに耐性を示すものが5株にみられ、このような耐性菌を排出していた者は、すべて既往歴に発熱しやすいことが認められた。以上、7,215名の女生徒から4名に1年間持続する細菌尿を有する者を検出した。その多くは泌尿器科所見を有した。

〔質問〕 西浦常雄（岐大 泌）

尿路疾患の認められなかつた細菌尿症例でも膿尿が認

められたか。

〔回答〕 小林 章 男 (千葉大検査部)

細菌尿が自然に消失した症例でも、沈渣に白血球を多数認めるものがあつた。

### 15) 緑膿菌

## II-79 小児下気道疾患におけるグラム陰性桿菌の役割についての臨床的検討

寺嶋 周・上原すず子・村松芳子  
岸本圭司・真島 靖子・神津玲子  
久保政次  
千葉大学医学部附属病院小児科学教室

小児科領域では、報告のほとんどない洗浄喀痰培養でグラム陰性桿菌 (GNB) を有意に認めた症例を通して、近年重要性を増している GNB 感染症への approach を試みた。1968 年 1 月～1974 年 5 月の期間の症例につき、retrospective に調査を行なつた。この間に洗浄喀痰から GNB を有意に検出した例数は、男児 14, 女児 18, 計 32 例であつた。近年増加傾向にあり、また 6 歳未満の症例が 2/3 を占めた。検出菌は *Klebsiella*, *Pseudomonas* が 20 例, 6 例と主体をなした。*Enterobacter*, *E. coli*, *Alkaligenes*, *Proteus vulg.* も認められた。抗生物質では GM, CL, KM, Cephalosporin C 系薬剤の投与が、良好な反応を得る率が多いようである。GNB 検出時に前投与されていた抗生剤は 1970 年までは PC-V., 以後は ABPC, TC 系薬剤 (DOTC を主とした), cephalosporin C 系薬剤が多く, steroid hormon immunosuppressant は、各 11 例, 5 例にあつた。原疾患では急性白血病, 気管支喘息, ネフローゼ症候群, 慢性およびアレルギー性気管支炎, 脊髄腫瘍, 溶血性貧血, 急性腎炎等であつた。菌交代症を思惟した 13 例では、発熱 7, CRP 陽性 4, 白血球増多および喀痰好中球増多各 4 であつた。喀痰, 湿性咳嗽, ラ音の悪化および不定症状の増悪は全例に認められた。適合抗生剤により 9 例が有効例であつた。菌交代現象は 13 例と考えられた。

菌交代症の起炎菌は *Klebsiella* 5 例, *Pseudomonas* 5 例, *Alkaligenes*, *Enterobacter*, *E. coli* 各 1 例で、検出総数からみると *Pseudomonas* の病原性の重要性が推測された。死亡例は白血病 3 例, 脊髄腫瘍 1 例で、前者では *Klebsiella* 肺炎 (膿気胸合併), *Alkaligenes*, *Enterobacter* 各 1 例の敗血症, 後者では *Pseudomonas* による出血性肺炎, 膀胱炎が剖検で確認された。

以上の結果から、1) 原疾患の関与、2) 広範囲抗生物質の長期投与、3) Steroid hormon 免疫抑制剤の併用、

4) 幼若乳児期および周産期の侵襲、5) 細胞免疫の関与、好中球を主とした貪食および細菌能が GNB 感染症の発症および予後に関係が深いことを確認した。

これらを踏み台として、臨床像, 治療方法, 生体側因子についてより深い検索を加えてゆきたい。

〔質問〕 小林 裕 (神戸市立中央市民病院小児科)

白血病で敗血症状で死亡した症例の血液培養により洗浄喀痰と同じ菌が検出されたか。

〔回答〕 寺嶋 周 (千大附属病院小児)

*Enterobacter*, *Alkaligenes* 両菌による、血液培養と洗浄喀痰培養の検出菌は同じであつた。原疾患の endostadium のこともあり、適合抗生剤の投与に反応をみなかつた。

## II-80 菌交代症としてのグラム陰性特殊桿菌の基礎と臨床

三田俊彦・片岡頌雄・石神襄次  
神戸大学医学部泌尿器科

最近複雑な尿路感染症の起炎菌に、従来弱毒菌としてとり扱われて来た *Pseudomonas*, *Serratia* が目立ち、これら特殊桿菌が起炎菌として増加している原因を種々の方面から検討し、第 21 回日本化学療法学会西日本支部総会において検討した。その結果、種々の薬剤投与による残存菌、または菌交代現象としての増加が認められ、その検出前の投与薬剤としてセファロsporin系、アンピシリン系薬剤が 50% 以上を占めていたという事実を認めておる。以上の結果から、今回は 1974 年 1 月から 4 月までの 4 カ月間、両薬剤の使用を極力さしひかえ、その間に検出された起炎菌を制限前と比較検討すると同時に *Serratia* の各種薬剤に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法によつて測定した。

また、すでに *Serratia* の病原性について、尿路感染から分離した菌を用い、マウスの腹腔内注射、静脈内注射、膀胱内注入による上行性感染等の感染実験を行ない、かなりの病原性を推測しうる結果を報告したが、今回はさらに膀胱内接種菌量を変えて追試検討し、次のような結果を得た。

① 複雑な尿路感染症における *Serratia* の検出が増加している。

② セファロsporin系、アンピシリン系薬剤の使用を極力おさえ、CP を主体に使用したところ、CP 使用症例にも本菌が多数検出された。しかし本学において増加傾向のある本菌が、当教室では制限後下降傾向をとつている。

③ 尿路感染分離 *Serratia* 82 株の MIC の測定を行なったところ、GM では  $3.12 \mu\text{g}$  をピークに  $0.39 \sim 25 \mu\text{g}$  の間に分布し、AKM では  $12.5 \mu\text{g}$  をピークに  $0.78 \sim >100 \mu\text{g}$  と幅広く分布、また CBPC では  $3.12 \sim >100 \mu\text{g}$  に分布し、他の薬剤には、ほとんど耐性株であつた。

④ マウスの膀胱内注入による上行性感染で、菌量  $5.7 \times 10^7$  ではほとんど全例死亡し、また  $2.5 \times 10^7$  では 4 日目までは全ての症例の腎に本菌が証明された。5 日目、6 日目ではわずかしか認められなかつたが、組織学的には 6 日目の腎でも腎盂粘膜上皮の増生と粘膜下に主としてリンパ球、形質細胞等の炎症細胞浸潤がみられた。また肝でも 4 日目までは本菌をほとんどの症例に認めた。

〔質問〕 那須 勝 (長崎大 2 内)

1) 演題にグラム陰性特殊桿菌という言葉が使われているが、それは *Pseudomonas* と *Serratia* を意味しているようであるが、菌交代現象、菌交代症として現れる他のグラム陰性桿菌は、先生がいわれる特殊桿菌のなかに入らないのか。

2) *Enterobacter* と *Serratia* の鑑別はいかがされているか。

〔回答〕 三田俊彦 (神戸大泌尿器)

同一問題は昨日も出ておつたが、従来の同定方法に DNase Test を追加しておる。

特殊桿菌のうち今回は *Serratia* を中心に検討した。

〔質問〕 清水喜八郎 (東大 1 内)

① Cephalosporin 系薬剤と Ampicillin の薬剤の制限をされたそうであるが、CBPC, SBPC の制限はどうか。それにより *Pseudomonas* と *Serratia* の減少の差をどう考えるか。

② もし *Serratia* を *Enterobacter* とまちがえていたとするならば、以前に *Enterobacter* と *Pseudomonas* の両方が尿のなかから検出された例はどうだったのであろうか。

〔回答〕 三田俊彦 (神戸大泌尿器)

1) CBPC 使用症例の *Serratia* の増加はスライドに示したように少しではあるが認める。

2) *Pseudomonas* も *Serratia* と全く同様に CBPC 使用症例の *Pseudomonas* 発生率は少しではあるが増加しておる。

3) *Enterobacter* と *Pseudomonas* の混在については未検討である。

## II-81 実験的緑膿菌性角膜炎の化学療法効果に関する研究

大石正夫・西塚憲次・本山まり子  
新潟大学眼科

抗緑膿菌性抗生剤のうち、Aminoglycoside 系抗生剤である KSM, KG-8, LVM, GM, DKB および TOB の 6 剤を用いて、実験的緑膿菌性眼感染症の治療実験を行なった。

1. 実験方法：供試菌株は角膜潰瘍患者から分離した *Ps. aeruginosa* 細川株 (Serotype T<sub>10</sub>) である。白色成熟家兎眼の角膜に、HESSBURG method に準じて菌を接種し、一定時間後 *Pseudomonas keratitis* の発症をたしかめてから、上記各薬剤水溶液を 1 日 1 回結膜下注射した。治療は 3 日間つづけて、以後経日的に病状を観察した。対照眼には生食水を結膜下注射した。

### 2. 実験成績

#### 1) 抗菌力の相異による治療効果

供試菌に対する各薬剤の MIC による治療効果を比較すると、GM ( $1.56 \mu\text{g/ml}$ ), DKB ( $3.13 \mu\text{g/ml}$ ), TOB ( $0.39 \mu\text{g/ml}$ ) による効果は、KSM ( $100 \mu\text{g/ml}$ ), KG-8 ( $50 \mu\text{g/ml}$ ), LVM ( $50 \mu\text{g/ml}$ ) に比べて明らかにすぐれた治療効果を示した。

#### 2) 治療開始時間別による効果

菌接種 6 時間と 18~20 時間後に治療を開始したものを比較すると、6 時間の早期に行なつたほうが明らかにすぐれた治療効果を認めた。

この際、KG-8 のように MIC の高い薬剤では、治療開始をおそくしたもので対照眼と同様の経過を辿り治療効果がみられないものがあつた。いつぼう、DKB の MIC の低いものでは、治療がおくても対照眼に比べて明らかに治療効果を見ることができた。

以上の成績から、*Pseudomonas keratitis* の治療は、抗菌力のつよい抗生剤をより早期に投与することが必要であることが明らかであり、本法は薬剤の効果比較に有用な方法であると考えられた。

## II-82 緑膿菌を感染させた実験的膀胱炎、腎盂腎炎に対する Panfuran-S と Ampicillin の併用治療効果について

高嶋哲夫・植尾健次  
倉茂達徳・三橋 進  
群馬大学医学部微生物学教室

我々は、第 20 回本学会東日本支部総会において in

*in vitro* で各種病原由来菌に対する Panfuran-S(FT) と ABPC の併用効果を 3 種類の方法で調べた結果、各菌種に対して相乗作用が認められ、とくに緑膿菌に対して相乗作用が著明で、しかも FT : ABPC=1 : 8 の配合比が最も強力であることを報告した。

今回は *in vivo* で FT と ABPC の併用効果を検討した。29 g $\pm$ 1 g, 6 W の ICR 雄マウスを用いて実験的に上行性の膀胱炎、腎盂腎炎を起させることに成功した。この実験系を用い、緑膿菌を膀胱内接種した結果、尿中、全膀胱内および腎内に 5 週間以上にわたって菌の定着が確認され、病理組織学的にも腎内組織に渗出性炎症像が認められた。実験的膀胱炎、腎盂腎炎の治療効果は菌接種 7 日後から FT, ABPC 単剤およびそれらの合剤を 1 日 2 回、7 日間経口投与、さらに比較実験として GM を同日数筋注し、翌日屠殺して尿中、全膀胱内および腎内菌数の変化でもって判定した。FT および ABPC 単剤各々 10 mg/mouse $\times$ 2/day 投与群は対照と比較して尿中、全膀胱内および腎内菌数の低下が見られず治療困難であった。いつぼう、(FT+ABPC) 合剤投与群は、とくに FT : ABPC=1 : 4 の配合比の場合に腎内の無菌化率が高く、最も効果的であった。その配合比で合剤として投与したとき、腎内の無菌化率は 10 mg/mouse (330 mg/kg) $\times$ 2/day 群で 72% (11 匹中 8 匹腎内無菌)、5 mg/mouse $\times$ 2/day 群で 60%、2 mg/mouse $\times$ 2/day 群で 22% の結果を示し、単剤の場合に比べて著明に治療効果を示した。しかし、投与日数を 14 日間に延長しても、また、投与量を増加させても腎内の無菌化率は 72% 以上を示さなかつた。GM 76  $\mu$ g/mouse (2.5 mg/kg) $\times$ 2/day 投与群は 50%、15  $\mu$ g/mouse (0.5 mg/kg) $\times$ 2/day 投与群は 25% 腎内を無菌化した。(FT+ABPC) 合剤または GM の単剤投与で腎内菌数を著明に低下または無菌化させるのに反し、尿中、全膀胱内菌数を低下させなかつた。その原因は膀胱内に菌の定着を良くするために封入した異物の存在のためと考えられ、臨床的にも結石その他、器質的疾患のある場合は治療困難なことと符合している。

## II-83 呼吸器疾患緑膿菌感染症治療における最低阻止濃度の意義

谷本 普一・蒲田 英明  
虎の門病院呼吸器科

緑膿菌呼吸器感染症の抗生物質療法は、一般に基礎呼吸器疾患の重篤度に左右され、種々の薬剤の投与にもかかわらず難治例が多い。薬剤の治療効果に影響するものとして、薬剤の血中濃度と、菌に対する最低阻止濃度

MIC が重視されるが、実際臨床上的有用性にはなお問題がある。われわれは今回、CBPC の緑膿菌 MIC をしらべ、CBPC の治療効果との関係を検討した。

対象患者はびまん性汎細気管支炎 8 名、気管支拡張症 3 名、慢性気管支炎 2 名、膿胸 3 名、肺炎 1 名、間質性肺炎末期の気道感染 1 名、計 18 名で、いずれも緑膿菌が検出されている。MIC 測定法は平板希釈法を用い、日本化学療法学会標準法によつた。CBPC は原則として 2 g を 1 日 2~3 回静注、膿胸には 1 g を胸腔内へ注入した。その血中濃度は 130~170  $\mu$ g/ml が静注 10 分後に達し、30 分前にプロペネシッドを用いると 200~400  $\mu$ g/ml が得られた。

CBPC 治療により緑膿菌が陰性化したものは 5 名で、治療前の MIC はいずれも 100  $\mu$ g/ml 以下となつている。菌陰性化には至らないが、たん量減少など臨床症状の改善が得られたものは 9 名で、MIC が 25~200  $\mu$ g/ml を示した。全く改善をみなかつたものは 4 名で、MIC は 100~1,600  $\mu$ g/ml を示し、高度耐性例がみられた。これを基礎呼吸器疾患の重篤度からみると、菌陰性化例は比較的軽症のものが多く、また膿胸など直接薬剤が病巣に達することのできる例も含まれている。反対に、不変例はびまん性汎細気管支炎など基礎疾患の重篤な例が大例分を占めている。以上、治療効果に影響するものは、基礎呼吸器疾患の重篤度がまずあげられるが、薬剤の MIC も無視できないことを結論づけたい。

## II-84 緑膿菌性腎盂腎炎に対する抗菌剤の効果

家兎実験的腎盂腎炎における検討と OEP 抗体価の変動について

川島 尚志・永田 進一  
大井 好忠・岡元 健一郎  
鹿兒島大学泌尿器科

Ps. NCTC 10490 と患者緑膿菌を家兎に  $10^5$  接種し、急性腎盂腎炎が成立する 48 時間後から GM 1.6, 8 および 16 mg/kg, CBPC 40, 200 および 400 mg/kg を 1 週間投与し、その成績を病理組織学的、細菌学的に検討し、OEP-HA 価の変動についても検討を加えた。標準株に対する GM の MIC は 6.25、患者分離株のそれは  $>1600$   $\mu$ g/ml である。治療効果は教室の病理組織学的判定基準により判定した。標準株では 1.6 mg/kg 投与で 3 羽中 2 羽、 $\text{卅}$  1 羽であった。8 mg/kg 投与した 1 羽は十であった。患者分離株では 1.6 mg/kg 投与の 1 羽は卅、8 mg/kg 投与 2 羽中、1 羽は十、1 羽は一であり、1.6 mg/kg 投与 1 羽は卅であった。CBPC(標準

株に対する MIC : 50, 患者分離株に対する MIC : 1, 600  $\mu\text{g/ml}$  投与群の成績は, 標準株では 40 mg/kg 投与 3 羽中十, 廿, 卅各々 1 羽ずつであり, 200 mg/kg 投与 2 羽は共に卅, 400 mg/kg 投与群では 3 羽中 1 羽は卅, 2 羽は卅であった。患者分離株接種群では 400 mg/kg 投与の 1 羽は卅, 200 mg/kg 投与の 1 羽は十, 400 mg/kg 投与の 2 羽は共に卅であった。これらの治療実験の成績と当該菌の MIC および使用抗生剤の患側腎盂尿中濃度と患腎の皮質, 髄質内濃度との関係につき検討し, 患側腎盂尿中濃度が MIC を大きく上回るような薬剤投与量では組織学的効果が卅以上あることを確認した。実験的腎盂腎炎においては OEP-HA 価は上昇し, 診断のよりどころとなりうるが, 治療効果を反映しこれに対応して低下することはなかつた。

## II-85 緑膿菌感染における SBPC と抗 CPS 血清および $\gamma$ -グロブリンの影響について

村松 泰・柴田 清人・藤井修照  
品川長夫・鈴木芳太郎・内田吉則  
高岡哲郎

名古屋市立大学第一外科

肺炎桿菌莢膜多糖質(以下, CPS と略す)のマウス生体に対する影響およびグラム陰性桿菌感染症に対する非特異的免疫効果, ならびに一部の制癌効果について本学会を初めとして数度にわたり報告してきた。今回は緑膿菌感染について sulfobenzylpenicillin(SBPC)と抗 CPS ウサギ血清の併用効果を調べた。緑膿菌 NC-5,  $6 \times 10^7/\text{ml}$ , 菌液 0.5 ml を接種されたマウスは 36 時間以内に全例死亡するが, 抗 CPS 血清を菌液接種 15 分後に投与した場合は約 60% の生存率を認めた。また菌液接種 15 分後に SBPC を単独で投与した際は, その投与量が 100 mg/kg 程度より効果が認められ, 200 mg/kg, 400 mg/kg と増量すると 40% 程度の生存率を得, いわゆる dose response が認められた。そして抗 CPS 血清と SBPC との併用は, SBPC および抗 CPS 血清単独よりもはるかに高い生存率(SBPC 200 mg/kg および 400 mg/kg と抗 CPS 血清との併用で 100% の生存率)を示す結果となつた。

次に SBPC と静注用  $\gamma$ -グロブリンとの併用効果について調べた。 $\gamma$ -グロブリンの投与量は通常使用量の最大の 100 mg/kg とし, SBPC の量は抗 CPS 血清の場合と同様に行なつた。その結果,  $\gamma$ -グロブリン単独投与の場合 60% の死亡率を示し抗 CPS 血清単独投与と比較して悪い結果となり, SBPC との併用では抗 CPS 血清

の場合, SBPC 200 mg/kg で 100% の生存率を示したが,  $\gamma$ -グロブリンの場合は SBPC を 400 mg/kg に増量しても 80% の生存率を示す結果となつた。これより緑膿菌感染において  $\gamma$ -グロブリンと抗生剤との併用の有効性は値の差こそあれ多くの機関で述べられているとおりであるが, それに比較してはるかに良好な成績を収めた抗 CPS 血清の有効性を述べた。

## 16) ショック, 常在菌他

### II-86 Endotoxin shock に関する研究 (第 8 報)

Thrombelastograph の所見について

岩井重富・石山俊次・中山一誠  
岩本英男・川辺隆道・鷹取睦美  
坂田育弘・川村弘志・水足裕子  
柴田賀代子

日本大学第 3 外科

Endotoxin shock 時における endotoxin の血液凝固系に対する影響を検討してきたが, 今回はとくに thrombelastograph 所見につき発表した。SD 系ラットに *E. coli* から抽出した endotoxin を尾静脈から注入すると, 白血球数は 4 時間後までは下降し, 以後正常値をこえて上昇し, 正常値の倍に近い値になる。血小板数は下降の一途をたどり, 正常値の 1/3 程度にまで減少する。Endotoxin 注入後, 2, 4, 6 時間と経時的に血液凝固因子量を測定すると, fibrinogen, prothrombin, 第 V 因子, 第 VII-X 因子複合体, 第 VIII 因子, 第 IX 因子と, 測定因子の総てが減少し, endotoxin 注入後 2 時間までが, いずれの因子においても減少度が最も強く, 測定因子中, fibrinogen の減少度が最も弱く, 第 VIII 因子が最も急激に減少し, 2 時間以内に半量となる。Prothrombin time も 6 時間後では正常値の倍に近い値まで遅延する。このような状態での TEG はどのような変化をもたらすかを検討した。

正常ラットの TEG は, 反応時間  $r$  は, 5 分前後, 凝固時間  $k$  は, 2 分前後, 最大振幅  $ma$  は, 69~74 mm, 最大弾性度  $me$  は, 270~280% であり, 全体的にラットの TEG 所見は人の TEG に比較して太く, 先端部は短い。*E. coli* Endotoxin 5 mg/kg をラット尾静脈から注入し, 5~10 分の早期の変化と 1~6 時間後の変化について TEG をとつた。Endotoxin 注入後 5 分に反応時間の短縮が見られ, 正常ラットの 5 分前後の値に対し, 3 分と短縮した。Endotoxin 注入後 1 時間以後の変化では, 反応時間, 凝固時間では延長の傾向があり, 最大振幅, 最大弾性度は常に低下しており, 6 時間以後, 8~



10 時間では最大振幅、最大弾性度が 0 に近いものも発現した。以上の TEG の所見は、血液凝固因子の減少所見にもよく一致する。

〔質問〕 松田 静治 (順天堂大産婦人科)

ラットによる実験の報告であるが、家兎における成績と比較した印象はどうか。

〔回答〕 岩井 重富 (日大石山外科)

家兎では *E. coli* Endotoxin 2 mg/kg で 6~12 時間で全例死亡し、病理所見上では、肺に出血巣、肝には中心壊死、腎ではポーマン氏のうの血液のうづ滞を認め腸管出血もある。全体的に見て、ラットに比し Endotoxin に対し強い変化が認められる。

〔質問〕 巽 典之 (大阪成人病センター)

- (1) 血小板および凝固因子減少の機作について。
- (2) DIC だけで説明しうるか。

〔回答〕 岩井 重富 (日大石山外科)

1) DIC といわれるほど、強い変化はラットには出ないが肺に強い変化があり、出血巣、血栓が多い。肝では中心壊死があるが、家兎でのポーマン氏のう内の出血所見はラットでは認めず、血液のうづ滞だけである。

2) 凝固因子の減少は、DIC による C-C がいちばん考えやすいが、現象をすなおにとらえてゆきたいと思う。

## II-87 血液反応から見た術後症例の他覚的検討

松岡俊介・福島修司・藤井 浩  
横浜市立市民病院泌尿器科

演者は、第 21 回総会において、術後発熱症例に対する検討と題し術後患者の熱傾向と管理についてその一端を述べた。今回は、術後症例の推移を全身反応としての末梢血白血球数、C-reactive protein、血沈等を列挙し検討したところ、若干の知見を得たと思われるので報告したい。

調査対象は、最近 2 年間に横浜市民病院泌尿器科に入院、手術した患者 264 名である。これら患者の手術部位により、以下に示すように上部尿路手術、下部尿路手術および性器手術にわかれ、その各症例の白血球数、CRP、血沈等を術前、術後と経過を追つての変動を比較検討した。

術前の各測定値は、各々正常範囲内にあるが、術後 3 日頃に最高値を示し、術後 2 週間以内までは急激な下降線を辿るが、術後 2 週間を境にして緩やかな下降線を辿る傾向にある。従がつて、術後 2 週間以内において血液反応が術前値に復帰する群と、復帰しない群に大別し、ここに 1 本線を引いて術後経過の判定に役立ててみた。

すなわち、復帰するか否かにより、術後経過良好と、術後経過不良とに大別する。この判定基準による手術別の内わけは、上部尿路手術は、術後経過不良例が 30% 台となり、これに比較して下部尿路および性器系手術は共に 17% 台となつている。これは、上部尿路手術の場合、しばしば全身麻酔が用いられ術中の気管内挿管や、術後呼吸筋の運動抑制などのため、肺機能をむしろ障害する作用が遠因となつていると考えられる。また、下部尿路手術では膀胱およびこれに隣接する組織の損傷を招きやすく、尿瘻出現をきたしやすくする。性器手術では、会陰部に近く、血流障害とともに異物吸収がはかどらない傾向があるために感染しやすくなり、創部膿瘍、さらには創傷多開、前立腺摘出術後尿瘻出現などを見る。

術後抗生剤投与と血液反応との関係は、抗生剤は主に合成ペニシリンまたは合成セファロスポリン系薬剤を使用し、投与期間は術後 2 日目までは常用量の 3 倍を、術後 5 日目までは 2 倍量を、その後 2 週間までは常用量を投与。この間発熱は 38°C 台、37°C 台と漸次下降し、それに伴ない白血球数が早期に低下し、CRP が次に漸次低下、最後に血沈が下降する傾向にある。したがつて、血沈が術前値に復帰する段階においては、他の血液反応はすでに復帰しているわけで、血液反応のうちで術後経過の判定をする場合、血沈が最終的な指針となりうる。

## II-88 感染症の診断および化学療法効果判定のための NBT テストの意義

香西勝人・斉藤 紀・後東俊博  
滝下佳寛・河野通昭・螺良英郎  
徳島大学第 3 内科

NBT テストは、慢性肉芽腫症の確定診断法として不可欠のものである。感染症の確定は、病因微生物の検出によるが必ずしも容易ではない。我々は感染症の診断および化学療法効果の判定に役立つか否かを目的に、PARK らの方法および GIFFORD らの方法によりヒトおよび黄色ブドウ球菌感染マウスで NBT テストを検討した。ヒトにおいて Spontaneous NBT スコアを健常者、感染症例、非感染症例と比較すると、健常者 53 例では全例が 0~11% であり、我々は 12 以上を NBT テスト陽性とした。感染症 76 例中発熱等の感染症状を明らかに有する 42 例の NBT テスト陽性率は 83% であるのに比べ、化学療法等を行ない臨床的に改善のみられたもの 34 例の陽性率は 16% と低値を示した。感染症例では、気管支、肺、消化管、腎盂、尿路感染症で高値を示すものが多くみられた。感染症状、検査所見と平行

して NBT スコアが変動するだけでなく、抗生剤の減量による症状の増悪とともに NBT スコアも上昇し化学療法効果と NBT スコアに相関がみられた。いつぼう、膠原病等の非感染性疾患においては、相関はみられなかつた。感染および化学療法効果と NBT 値の相関をみるために ddY マウスの尾静脈に *Staphylococcus aureus* 209P  $4 \times 10^8$  個/mouse 静注し経時的に NBT スコアおよび末梢白血球数を検討した。NBT スコアに関しては対照群は 28% であるのに比して静注群では注射後 30 分で 67% を示し以後徐々に減少した。いつぼう、白血球数は静注後数時間は NBT スコアが高値を示したにもかかわらず減少した。以後さらに検討を要する必要がある。また、ブ菌静注前 30 分に PCG 200 万単位/kg 腹腔内投与したマウスでは、ブ菌単独投与したマウスと比較して NBT スコアの上昇はほとんどみられなかつた。化学療法効果に対する NBT テストは、さらに検討を重ねる必要があろう。また好中球の食菌能を促進する因子の 1 つである Tuftsin について、*in vivo* での影響を NBT テストで検討した結果、Tuftsin 投与群では、非投与群に比べて、NBT スコアの上昇がみられたが、白血球数は、大量の Tuftsin 投与により減少がみられた。

NBT スコアは、細菌感染で上昇し、効果的な化学療法により正常値に帰し、起炎菌検出不能の感染症において、化学療法の効果判定に役立つが、感染症の治療法として、好中球の食菌能を促進する Tuftsin 等の食菌促進因子についても、今後の検討が必要であると思われる。

〔質問〕 松本 慶蔵 (東北大 1 内)

感染症が明確にあつて NBT が上昇しないときに、予後を示唆しうるか。

〔回答〕 香西 勝人 (徳大 3 内)

例えば敗血症では上昇するというものと、上昇せず Negative であるという報告があるが、我々も重症敗血症で NBT score の上昇をみなかつた。

敗血症末期には上昇しないということで、予後不良ということがある程度いえると思うが、今後他の因子とも関連づけて総合判断する必要があろう。

〔質問〕 大石 正夫 (新大眼)

1) 眼、耳鼻、皮膚等の局所感染症の場合にも NBT-test は応用できるか。

2) 血沈との関係については如何。

〔回答〕 香西 勝人 (徳大 3 内)

赤沈は感染以外のいろいろの要素が関係し、相関はみられなかつた。

〔質問〕 広田 正義 (長崎大 2 内)

Stimulated NBT test に於いて、Stimulant として何を使用されたのか。*Staphylo.* を Stimulant として行なつた場合との比較検討をされていないか。

〔回答〕 香西 勝人 (徳大 3 内)

我々は肺炎桿菌死菌を使っている。しかし、今後 endotoxin および感染症の化学療法としての応用として Tuftsin 等の食菌促進因子についても検討する必要がある。

〔質問〕 志摩 清 (熊大 1 内)

1) 悪性腫瘍患者の場合、混合感染を起した例は、除外されているか。

2) 悪性腫瘍患者で、感染を起した場合、上昇の程度は如何。

〔回答〕 香西 勝人 (徳大 3 内)

感染症の合併があれば上昇するが、上昇がどの程度かは感染症だけとの比較は困難だと思う。

また低下するかどうかに対しては、コントロールが 0~11% までであり、低下ということはいえないが、Stimulated NBT テストにより Stimulate されないという傾向はみられた。

〔質問〕 松田 静治 (順天堂大産婦人)

1) False positive, false negative における限界値をどの辺りに求められるか。

2) 浅在性疾患では NBT 反応が陽性にでない理由の説明は如何。

〔回答〕 香西 勝人 (徳大 3 内)

NBT テストが陽性に出るには感染が宿主血液に反映していなければならない。もし浅在感染が宿主血液に反映していれば NBT score も上昇している。

ウィルス感染に関しては NBT score は上昇しない。

〔追加〕 螺良 英郎 (徳大 3 内)

1) Stimulated NBT は先天性の免疫不全に用いられ、spontaneous は大人の普通の感染に用い、理想的には 0% であつて欲しいが、通常 10% 前後が正常値である。

2) たとえ浅在性感染症でも宿主の好中球機能が反映されれば上昇するであろう。

3) ステロイド剤、その他免疫不全状態における感染には false negative となるが、こうしたことは時に易感染の指標ともなろう。ただし、真の体内での感染状態を対比することは至難であろう。

## II-89 前期破水時における羊水中の細菌について

高瀬善次郎・白藤博子  
川崎医科大学産婦人科

羊水自体の殺菌力をスライドセル培養法によつて検してみると、新鮮羊水には、分娩時母体血液の約 10 分の 1 の殺菌力がある。しかし採取後 6 時間を経過したもので、殺菌力は次第に減弱し、さらに 12 時間を経過したもので、むしろ逆に、菌の増殖を助長するようになる。

ところで、周産期児死亡は、全分娩の 1.0~3.5% と諸家の報告によつて異なるが、これら児死亡の 5~10% が感染によるものであり、その多くは、前期破水などにより、外陰部、膣内の細菌の、羊水中への上昇を経由しての胎児の子宮内感染によるものと思われる。

羊水中に菌の上昇がおこると、①胎児の子宮内感染、および胎児の子宮内死亡。②分娩後における新生児感染症の発症の誘因。③産褥熱の発症。④帝王切開術後の感染症、すなわち産褥熱、術創感染、産褥敗血症などの発症をみる危険がある。

そこで、われわれは、前期破水の患者 102 症例について検討を行なつた。

まず、分娩前の外陰部、膣内の細菌をしらべてみると、*E. coli* を主体としたグラム陰性桿菌が 48.8% と約半数をしめ、ついで無芽胞嫌気性菌が 26.3% であつた。グラム陽性球菌は 24.9% にみられたが、これらのうち、主要な感染症をおこしやすい菌である *Staph. aureus* は 2.1%、*Strept. haemol.* は 0.3% である。

また羊水中からの分離菌は、*E. coli* を主体とするグラム陰性桿菌が 49.4% であり、無芽胞嫌気性菌が 32.6% であつて、*Staph. aureus*、*Strept. haemol.* はみられなかつた。

つぎに、前期破水後の時間経過と、菌の検出頻度との関係についてしらべてみると、時間の経過の長いほど菌の検出率は高くなり、とくに 12 時間を経過したものにおいては 81.8% と高率である。

これら羊水からの検出菌の感受性は、他の感染症からの分離菌の感受性分布と大差はない。

この前期破水時の羊水中への細菌の上昇を除ぐためには、羊水中への移行の高い抗生剤を選ぶ必要があり、CER, KM, ABPC の注射がすぐれている。

また、抗生剤を投与すれば、とうぜん胎児への移行がみられるのであり、KM の胎児臓器内への移行をしめした。

また、連続投与を行なつた場合には、胎児の臓器内濃度も、とうぜん高くなるのであつて、注意が必要である。

これら前期破水時の感染予防においては、抗生剤の投与は必要欠くべからざるものであるが、不潔な内診や度重なる内診などを行なうことを避けて、羊水中への菌の上昇を防がなければならない。

〔質問〕 上原すゞ子 (千葉大小児)

羊水感染のある母体から出生した新生児について感染症はどの程度認められるか。

〔回答〕 高瀬善次郎 (川崎医大産婦人科)

1) 前期破水時には、全例に抗生剤投与をしているので、投与しない場合の新生児感染症の発症率は不明である。

2) ただ、羊水が明らかに感染をしめしているものにおいては、新生児にも、直ちに抗生剤投与を行なつている。

また、入院時まで、時間が余りにも経つているものでは、とうぜん子宮内における胎児の感染症が予想されるので、この場合も新生児に、抗生剤の投与を行なつている。

## II-90 周産期をめぐる化学療法の検討 (第 3 報)

松田静治・佐野慎一・柏倉高  
順天堂大産婦人科

近年周産期の母子管理の重要性が指摘され、母体の子宮内感染、胎児感染および新生児期の感染に対し治療ならびに予防のための化学療法の役割と意義が重視されている。我々は薬剤選択の立場からこの問題を検討するため各種抗生物質の経胎盤移行、羊水移行についてその特徴を前回まで報告して来たが、今回は合成 Penicillin, 合成 Cephalosporin について持続投与後の羊水移行、羊水内注入後の母体血移行などを中心に検討を加えた。

1) ABPC, SBPC, CBPC および CER, CET, CEP を 12 時間毎 2~5 回連続投与すると羊水中へは 1 回投与に較べ最終投与後 6 時間以内で移行の増加がみられ、分娩時採取した臍帯血、母体血よりも高濃度を示すものが多く認められた。ただ薬剤の羊水濃度は胎児の排尿による羊水中出現の影響を考慮すると血中のように一定の pattern がなく、個々の例でかなりばらつきが認められた。

2) 持続投与群における羊水移行が 5 μg/ml 以上の濃度を呈するものは ABPC で 30%、CER で 50% に認められ、対照として使用した TC, CP, JM のような羊水移行の低い薬剤と比較しかなりの特徴を示した。また

持続投与により羊水濃度が *E. coli* を例にとると MIC に近い値を得ることも可能であった。

3) 妊娠末期の妊産婦を対象に羊膜腔内へ ABPC, CER を 500 mg 注入し, 経時的に母体血中濃度を測定すると 1 時間以降ならかな濃度推移を示し, 6 時間まで 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  前後の値が得られる程度で, 胎児血移行も低濃度である。この際の羊水濃度の推移は時間とともに急激な低下を来たすが, これは羊水循環の影響と考えることができる。これに反し, 妊娠中期例においては妊娠末期群に較べて羊水内注入後の母体内移行は良好で注入時期による吸収性の差がみられた。

4) 前早期破水における羊水感染の予防に用いられる抗生物質の選択条件として羊水移行のよい合成 Penicillin, Cephalosporin の意義を指摘した。

5) 羊水中の *E. coli* の増殖に及ぼす薬剤の抗菌力の影響を検べる目的でブイオン培養後の一定菌数 (*E. coli*) 稀釈液を羊水に加え, 6 時間毎に培養すると, 細菌の増殖は緩やかでかつ薬剤濃度 (ABPC, CER) の増加とともに菌数の減少, 増殖抑制が認められた。

## II-91 膣口部および尿道内細菌の臨床的意義

(誌上発表)

三橋慎一・真田寿彦・水野春江

千葉大学泌尿器科

小林章男

同 附属病院中央検査部

昭和 48 年以降, 本学泌尿器科外来を訪れた女子症例のうち, 明らかに膀胱炎と認定されたもの, 膀胱症状はありながらも膀胱炎とは認められぬもの, および双方の治癒後のものを選び, また一部, 尿路感染や, 下部尿路症状を呈しない対照を合わせて約 150 例の, 尿中, 膣口部および尿道内の細菌を検討した。

方法: 膣口部の菌は, 滅菌した綿棒で膣口部を数個擦過してこれを BTB 培地に塗布, 尿道口の菌は, 外陰部をマーズンで消毒後, 耳鼻科用の滅菌綿棒を外尿道口により約 1.5 cm 挿入, その先端部を同様 BTB 培地に塗布, 培養した。尿はカテーテル導尿により採取して定量培養した。なお全例に膀胱鏡検査を施行した。

結果: 膀胱炎症例の大部分は尿中に有意の細菌数を認めたが, これとほぼ同率に膣口部に菌を検出, また, これらを上廻る率で尿道に菌を証明した。また, 膀胱炎の治癒後にも半数近くに尿道内に菌が証明された。

いつぼう, 尿中には有意に菌を認めながら, 膣口部および尿道の双方に菌を全く認めないものも少数ながら存

在し, 当該部における抗菌力の強さを想わせた。

また, 尿中には細菌を認めないにもかかわらず, 尿道および膣口部には細菌を有意に認めたものも約 20% に存在し, かつこの群では尿道分泌物中に白血球を認めるものが他の群に比して多かつた。これは反覆した膀胱症状または膀胱炎の重要な源と考えられよう。

なお, 一部に行なつた分離大腸菌の血清型分類についても触れる予定である。

## 17) 透析関係

### II-92 血液透析例における化学療法の検討 (第 2 報)

関根 理・薄田芳丸・樋口興三

信楽園病院

山作房之輔

新潟大学第 2 内科

Ampicillin 類似抗生物質である Amoxycillin, Pivampicillin は Ampicillin と同量の内服により 2~3 倍の血中濃度が得られる。また, これら抗生物質は腎からの排泄も多いので, 腎機能障害者では血中滞留時間が長くなる。各種腎機能障害者で, これら薬剤の血中濃度推移をしらべ, 腎機能に応じた適正使用法をすでに報告したが, 今回慢性腎不全で血液透析を行なっている患者の血液透析時の血中濃度推移, 除去率 (Extraction ratio) について検討したので報告する。

方法: 各薬剤とも空腹時に 500 mg 内服し, 1, 2, 4, 6, 12 時間の 5 回, 血液透析日は内服後 1 時間, 血液透析開始時 (内服後約 2 時間), 血液透析開始後 1, 2, 4, 6 時間, 内服後 12 時間の 7 回血中濃度を測定した。血液透析による Extraction ratio (A-V/A) をもとめるため血液透析開始後 1, 6 時間後は静脈側から同時に採血した。

血中濃度測定は *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする宮村, 金沢らの薄層カップ法により, 標準曲線は血清希釈標準液により作製した。

成績:

(1) Amoxycillin: 平均すると慢性血液透析患者の非透析時は peak が 4~6 時間後で 13.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , T/2 は約 10 時間であつたが, 血液透析時の T/2 は約 4 時間に短縮した。

(2) Pivampicillin: 平均すると慢性血液透析患者の非透析時は peak が 2 時間前後で 16.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , T/2 は約 7 時間であつたが, 血液透析時の T/2 は約 3 時間に短縮した。

(3) Extraction ratio: Amoxycillin 0.08~0.32,

Pivampicillin 0.07~0.43, ダイアライザーの種類別平均は Standard Kiil 0.15, Gambro Alwall 0.17, Mark II 0.25, hollow fibre kidney(Cordis Dow) 0.25, EX-03 0.3 であった。

〔質問〕 斎藤 篤 (慈大上田内科)

Amoxycillin, Pivampicillin を尿毒症患者に臨床使用する場合の使用量, 使用間隔などについて, 試案を教示して頂きたい。

〔回答〕 薄田 芳丸 (信楽園病院内科)

腎機能正常者に Amoxycillin, Pivampicillin を 1 日 2 g くらい投与した場合と同様な血中濃度を得るには, 血液透析患者では 1 日 500 mg くらいの投与でよい。血液透析施行日は 250 mg くらいを追加してもよい。

## II-93 血液透析時の Cephalothin の動態 についての検討

斎藤 玲

北海道大学第 2 内科

河口 道夫・中野 幸雄

戸沢 修平・能中 賢二

札幌北辰病院腎臓科

渡井 幾男

渡井腎センター

血液透析を必要とする患者についての化学療法は, 薬剤の選択, 投与方法等, 腎機能正常者に較べて, 慎重に行なわれなければならない。化学療法剤の多くのものは, その排泄経路は主として腎であり, 腎機能が低下している場合, 体内に蓄積され, 好ましくない副作用を惹起しやすくなる。腎障害時の薬剤の体内動態についての研究は多く, その結果として, これらの患者に対しては, 投与量の減量, 投与間隔の延長等が試みられている。

Cephalothin は, 腎毒性が低く, 体内からの減少率が高い。このことは体内で desacetyl 化された代謝物となり, また腎以外の排泄経路もあり, 腎障害患者に対して用いられることが多い。

腎不全患者 10 例について, 血液透析中 (Kolff 型人工腎) に Cephalothin を静注し, 血中濃度の推移, 尿中排泄, 透析液中への排泄等を見た。各検体の濃度測定は, *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層平板ディスク法を用い, 標準曲線は BSS 稀釈によつた。1 g 静注時の 7 例については, 血中濃度は 30 分で平均 47.7 μg/ml で 1 時間 38.3, 2 時間 25.6, 3 時間 15.9, 4 時間 11.2 であった。T/2 は 1.5~3.9 時間であった。尿中回収率は 3.8% 以下であった。透析液中回収率は 3.6~

34.4% と極めてばらつきが大きかつた。これは透析液流量, 検体の採取方法等, 種々の問題があり, 今後検討する予定である。Cephalothin 2 g および 4 g 投与を各 1 例行なつたが, T/2, 透析液中回収率は同様の傾向をしめた。

Cephalothin の体内における代謝をみるため, 各検体を TLC により解析を試みた。Eastman Chromatogram Sheet を用い, 酢エチ 8 : 酢酸 1 : 水 1 の溶媒で展開後, 充分乾燥させ, *B. subtilis* PCI 219 を試験菌として bioautography を行ない, 出現する spot を検討した。標準として, Cephalothin および Desacetyl-cephalothin をそれぞれ用いた。結果は, 血中において経時的に代謝物が增量し, 4 時間では大部分が代謝され, 親物質はほとんど認められなかつた。透析液は, それ自体濃度が低く, 断定はし難いが, one spot より認められず, 代謝物の spot は確認できなかつた。尿においては代謝物のしめる割合は一定しておらず, 尿量の少ない例ほど, 大きい率をしめた。この結果からみて, Cephalothin が血中に持続するのは, 見掛上であり, 代謝物におきかかわっていることが多く, 抗菌力が親物質と異なるのであるから臨床上注意しなければならない問題であろう。

〔質問〕 国井 乙彦 (東大医科研内科)

① 血清を TLC にスポットするさいに, 何か前処置を行なつたか。

② スポットした量はどのくらいか。

〔回答〕 斎藤 玲 (北大 2 内)

① 前処置は行なっていない。

② 高濃度含有の血清では 10 μl 用いた。

〔質問〕 吉田 正 (塩野義製薬研究所)

1) 尿中回収率は, Desacetyl 体分離定量した場合は, どのように変わるか。

2) 他報告例による正常例に比べて, 血中への Desacetyl 体生成比が多いと, どのような理由が考えられるか。

〔回答〕 斎藤 玲 (北大 2 内)

1) 排泄尿量により比率の差があり, 尿量の少ないものに desacetyl 体が多かつた。

2) CET が滞留することにより, 臓器による代謝が進行すると考えられ, そのため, desacetyl 体が増加すると思う。正常例とはひじょうに異なるものである。

〔質問〕 斎藤 玲 (北大 2 内)

我々の検討では血液透析中へは, CET が主体で, その代謝物の desacetyl 体は少ないと考える。腎不全患者で血中に desacetyl 体が増加するにもかかわらず, 透析されにくいということは, 分子量がほとんど差のない両剤で, 透析膜からの出かたに異なりが生ずるものかどうか。

〔回答〕 山作房之輔 (新潟大内)

Desacetyl CET の透析膜からの排泄はよく判らないが、検討してみる。

## II-94 人工透析における CET, CEZ の動態について

三浦一陽・安藤 弘  
中山孝一・小原武博  
東邦大学泌尿器科  
平田清文・中村克彦  
同 人工透析センター

腎不全患者感染症に対しての抗生剤使用にあたり、その基本的必要条件は半減期が短かく、蓄積傾向が少なく、低毒性で、広範囲抗菌スペクトルを有し、耐生菌出現の低いことである。今回我々は Cephalosporin C 系の CET, CEZ を用い血液透析患者における動態について報告した。

対象例：22～52 歳の男子 16 例，女子 1 例で，原疾患は，慢性糸球体腎炎 14 例，多発性腎囊腫 2 例，慢性腎盂腎炎 1 例。

透析器：RSP-UF II，メラサミットコイル，standard kiil 2 層。

抗生剤濃度測定：CET は *Streptococcus haemolyticus* D 株を用いた重層法，CEZ は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用いた disc 法。

〈成績〉

CET 1g 静注群 (6 例平均)

血中濃度：30'-70.8  $\mu\text{g/ml}$  (以下，単位省略)，1°-56.9，2°-40.3，3°-25.8，4°-13.0，5°-10.7

透析液濃度：30'-3.05，1°-3.11，2°-2.85，3°-2.06，4°-1.53，5°-0.73

CEZ 1g 静注群 (7 例平均)

血中濃度：30'-128.43  $\mu\text{g/ml}$  (以下，単位省略)，1°-110.0，2°-96.71，3°-87.14，4°-87.86，5°-72.17

透析液濃度：30'-4.34，1°-4.45，2°-3.59，3°-3.33，4°-2.80，5°-2.76

CET 2g 静注群 (10 例平均)

血中濃度：30'-230.6  $\mu\text{g/ml}$  (以下，単位省略)，1°-182.5，2°-107.3，3°-62.6，4°-49.6，5°-34.9

透析液濃度：30'-13.8，1°-11.4，2°-8.9，3°-6.6，4°-4.8，5°-3.5

CEZ 2g 静注群 (5 例平均)

血中濃度：30'-193  $\mu\text{g/ml}$  (以下，単位省略)，1°-162.8，

2°-136.8，3°-120.6，4°-106.8，5°-93

透析液濃度：30'-7.52，1°-4.46，2°-3.56，3°-3.34，4°-3.0，5°-2.7

半減期：CET 1g 1.47 時間，CET 2g 1.72 時間

CEZ 1g 6.19 時間，CEZ 2g 4.44 時間

人工腎クリアランス ( $\text{ml/min.}$ )

CET 1g：30'-15.1，1°-19.1，2°-24.8，3°-28.0，4°-40.1，5°-24.3

CET 2g：30'-20.9，1°-21.9，2°-29.0，3°-37.0，4°-33.9，5°-35.1

CEZ 1g：30'-11.8，1°-14.2，2°-13.0，3°-13.4，4°-11.2，5°-15.3

CEZ 2g：30'-13.6，1°-9.6，2°-9.1，3°-9.7，4°-9.8，5°-10.2

CET は各時間値で変動がみられたが，CEZ 1g および 2g 投与では，ほぼ一定のクリアランス値であった。

透析液中回収率

CET 1g 26.5～30.3%，CET 2g 48.8～55.8%

CEZ 1g 36.0～44.1%，CEZ 2g 22.8～26.1%

副作用：静注前後に電解質 BUN, Creatinine, S-GOT, S-GPT を調査したが，いずれも異常値はみられず，その他の副作用と思われる自覚的および他覚的变化は全くなかった。

## 18) 毒 性 他

## II-95 感染防禦機構としてのヒト血清殺菌能

第 3 報：血清殺菌能と補体の関係

野村恭博・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

人血清をブイヨン中に各種濃度に添加して *E. coli* NIHJ-JC-2 の 60 分後の生存菌数を算定し血清殺菌能を測定した。

正常成人血清は濃度 1% の場合ほとんど全例生存菌数 10% 以下であった。

尿路感染症患者血清は正常成人に比べ明らかに殺菌能が低下していた。

血清濃度 5% で測定するより 1% で測定したほうが血清殺菌能障害の程度が比較し易い結果を得た。

広範囲抗生物質を長期間投与されている患者では血清殺菌能が障害されていることが確認された。

急性尿路感染症患者の血清殺菌能は慢性尿路感染症患者の血清殺菌能に比べ障害されている傾向がうかがわれた。

障害された血清殺菌能は guinea pig の補体を添加しても明らかに回復するとは言えなかつた。尿路感染症患者の  $\beta$ -A-globulin および  $\beta$ -E-globulin は正常成人に比べ増加している傾向にあり、 $\beta$ -A-globulin も  $\beta$ -E-globulin もその血清中濃度と殺菌能との間に関連性は認められなかつた。

〔質問〕 藤森 一平 (川崎市立病院内科)

添加した補体そのものにはどの程度の殺菌能があるか。

〔回答〕 野村 恭博 (岐大泌尿)

極東製乾燥補体は guinea pig の血清を凍結乾燥したものであり、このものにも *E. coli* NIHJ-JC-2 を殺菌する能力が認められる。

## II-96 ペニシリン製剤の抗原性の検討

村中正治・五十嵐 宏

小泉一弘・堀内淑彦

東京大学物療内科

ペニシリン(PC) ショックの症例と同様に、レアギン型抗 PC 抗体を産生し、担体を結合させてない PC 製剤単独の負荷で I 型免疫反応が誘発される動物モデルを作製し、PC 製剤の抗原性を分析することを目的として以下の実験を行なった。

### 方法

1) レアギン型抗 Benzylpenicilloyl (BPO) 抗体は、PCG とウンガンマグロブリン (BGG) あるいはモルモット血清 (GPS) の結合物 BPO<sub>20</sub>-BGG (1  $\mu$ g), BPO-GPS (10  $\mu$ g) を alumigel とともに 4 週間隔でモルモット腹腔内に長期間注射して作製した。

2)  $\gamma_1$  型抗 BPO 抗体は BPO<sub>20</sub>-BGG (0.1 mg) あるいは BPO-GPS (0.1 mg) と complete FREUND'S adjuvant 0.2 ml を混合、初回はモルモット foot pads に皮内注射し、2 週後から週 1 回ずつ抗原 0.1 mg だけの筋注をくりかえして作製した。

3) 上記の抗血清を用いてモルモットを感作し homologous PCA 反応を実施した。誘発抗原としては、本邦および欧米諸国で市販されている 9 種の PCG 製剤、6 種の ampicillin (ABPC) 製剤、2 種の carbenicillin (CBPC) 製剤の  $16.5 \times 10^{-6}$ M を用いた。陽性例について、ゲル濾過あるいは透析によりその抗原性を分析した。

### 結果

1) PC 製剤単独の負荷で reagin-mediated PCA 反応は誘発され、 $\gamma_1$ -mediated PCA 反応は誘発されなかつた。1 価の BPO-hapten である BPO-EACA は PC 製剤による PCA の誘発を完全に阻止した。

2) 完全抗原である BPO<sub>9</sub>-BSA を負荷したさいの PCA titer > 1:1000 のレアギン型抗体に対して、9 種の PCG 製剤 (10,000 単位) はいずれも PCA 反応を誘発した。その誘発能は PCA titer にして 1:5 ~ > 1:50 と各製剤間に明白な差が認められた。6 種の ampicillin 製剤はそれぞれ 1:5 ~ > 1:10 の PCA titer をしめした。

3) PCG 製剤を Sephadex G 10 で分画すると、その PCA 反応誘発能は PCG を含む main peak にはなく、より早期に溶出される小 peak にみとめられた。PC 製剤 1 g を透析すると、透析膜内にくわつた non-dialysable material にも PCA 反応誘発能が証明された。

### 結論

上記の結果は、PC 製剤中には、PC アレルギーの主要抗原決定基である BPO 基をもつ不純物が混入していて、このものが PC アレルギーの誘発抗原であることを強く示唆する。またレアギン型抗 BPO 血清で感作されたモルモットはヒトの PC アレルギーのきわめてすぐれた動物モデルとなりうる事が確かめられた。

## II-97 抗生剤の腎毒性に関する研究

### (第 8 報)

アミノ配糖体抗生剤と CET 併用時の腎毒性、および CBPC で不活性化されたアミノ配糖体抗生剤の腎毒性について

武田 元・川島 士郎

山作房之輔・木下 康民

新潟大学第 2 内科

1) CET と GM の併用療法は抗菌力スペクトラムを拡げるために、とくに緊急を要する重症感染症の治療にしばしば用いられている。また、この併用療法のもう一つの利点は CET に腎毒性がほとんど認められていないので、比較的安全に用いることにあつた。しかし、最近 CET と GM の併用時の急性腎不全の臨床報告が散見されるようになったので、果してアミノ配糖体抗生剤と CET の併用によつて腎傷害が増強されるか否かを確認するために、家兎を用いて実験を行なった。GM 50 mg/kg と CET 2 g/kg、および TOB 50 mg/kg と CET 2 g/kg の 10 日間併用群では GM 50 mg/kg および TOB 50 mg/kg 単独投与群と同様に、血清クレアチニンの上昇、GM や TOB の血中蓄積はほとんど認められず、腎傷害の増強は明らかでなかつた。しかし、TOB や GM を 120 mg/kg に増量することによつて、CET の併用群で明らかに腎傷害の増強がみられた。すなわち、TOB 120 mg/kg 単独投与群では血清クレアチニン

の上昇, TOB の血中蓄積がほとんど見られなかつたのに対し, CET との併用群では血清クレアチニンの著明な上昇と TOB の血中蓄積を認め, 腎組織像では尿細管上皮細胞の空胞化, 壊死がみられ, 尿細管腔にはエオジン好性, PAS 陽性の物質を容れていた。GM 120 mg/kg 群では GM の単独投与で, すでに血清クレアチニンの上昇, GM の血中蓄積がみられたが, CET の併用により傷害がいつそう強まった。

2) 我々はアミノ配糖体抗生剤と CBPC を一定時間 incubate することにより, GM, DKB, TOB, KM, AKM の活性が低下することを報告してきたが, もしこれらの不活化されたアミノ配糖体抗生剤の腎毒性が低下するならば, 上記のアミノ配糖体抗生剤を誤つて過量投与した場合に, 1 種の解毒剤としての効果を期待できるのではないかと考えて, 家兎を用いて実験を行なつた。GM と CBPC を 1 対 10 の割合で 5% ブドウ糖液に溶かし, 24 時間, 37°C で incubate したものを, GM が 120 mg/kg となるように家兎に静注した。いつぼう, 対照として, GM 120 mg/kg 筋注と 5% ブドウ糖液の静注を併用した群を設け, 10 日間連日注射した。まず, GM と 5% ブドウ糖液の併用群では蛋白尿, 血尿が出現し, 血清クレアチニンの著明な上昇, GM の血中蓄積を認め, すべて実験途中で死亡し, 腎組織像では尿細管上皮細胞の空胞化が強く, 壊死がところどころにみられた。それに対して, GM と CBPC との incubate 群では軽度の蛋白尿が出現したが, 血尿はなく, 血清クレアチニンの上昇, GM の血中蓄積は認められず, 腎尿細管上皮細胞の空胞化も軽度であつた。このように, CBPC によつて不活化された GM の腎毒性は明らかに低下しており, GM が誤つて過量投与された場合には, CBPC を持続的に大量投与することにより, 腎傷害を防ぎうるかもしれないと考えられた。

## II-98 抗生剤の腎毒性にかんする研究 (続報)

尿中 Lysozyme からみた検討

三枝幹文・上田 泰・松本文夫  
石本二見夫・斉藤 篤・嶋田甚五郎  
大森雅久・小林千鶴子・柴 孝也  
山路武久

東京慈恵会医科大学第3内科

われわれは抗生剤による尿細管障害を早期に発見する手段として, 尿中 Lysozyme (LZM) 値の測定が Sulfasalicyl 酸による尿蛋白の検出, 尿滲透圧, BUN などよりもすぐれた方法であることを動物実験の成績から明ら

かにし, すでに第 19 回本学会総会で報告した。

今回は臨床への応用として Aminoglycoside 剤 (Gentamicin, Tobramycin, Kanamycin) および広域合成 Penicillin 剤 (Carbenicillin) を使用中の感染症患者の尿細管障害度を, 尿中 LZM のほかに Retinol binding protein (RBP) および Free light chain (L-chain) を指標としてその動態を検討した。

対象ならびに方法: 対象は細菌性肺炎 4 例, 火傷後感染および前立腺癌に合併した下部尿路感染症各 1 例の計 6 例である。

LZM の測定は Lysoplate 法, RBP および L-chain のそれは universal determination 法によつた。

成績: 6 例中 5 例では BUN, Creatinine-clearance の異常, 尿蛋白, 沈渣所見の増悪する以前の比較的早期から LZM の 1 日排泄量は上昇し, また RBP, L-chain を測定しえた症例では全例に異常値がみられた。これら低分子量蛋白の出現と使用抗生剤の種類, 1 日量, 期間, 総量などとの間には明確な関連を見出しえなかつたが, 抗生剤療法 (Gentamicin および Carbenicillin の併用) の経過中, とくに異常の認められなかつた症例では薬剤の使用期間, 総量は他の症例にくらべて最も少ないことが特徴的であつた。

尿 Albumin (Alb)/LZM, L-chain/Alb を算出した 4 症例の平均値はそれぞれ 19.3, 0.63 であつた。この値が尿細管障害 (FANCONI 症候群, LOWE 症候群) 時の蛋白尿のそれに極めて近似していることから, これら症例での蛋白尿は近位尿細管障害由来のものであることが強く示唆された。

結論: 以上の成績から, 抗生剤による腎障害は先ず近位尿細管の機能異常として出現すること, 臨床的にこれをとらえるには尿蛋白構成成分の分析が極めて有用なことなどが明らかとなつた。この点から, 抗生剤による腎障害を臨床的に早期に発見するためには, 測定が容易である尿中 Lysozyme の 1 日排泄量を定期的に check することが, のぞましいと考える。

〔質問〕 伊田耕造 (国立福岡中央病院泌尿器科)

1) 腎障害の際に尿中に増加する lysozyme origin はどこにあるか。

2) 組織学的所見との関連はどうであるか。

〔回答〕 石本二見男 (慈恵医大上田内科)

1) 尿中に排泄される LZM の origin は近位尿細管障害に由来する再吸収障害の結果であり, 従がつて尿中 LZM の増加は近位尿細管の機能障害を表わすといえる。

2) 尿中 LZM の排泄は組織学的に変化の認められない時点ですでに認められるので, 腎障害の早期発見の方法として有用と考える。



## 19) 嫌気性菌の1

## II-99 嫌気性菌の薬剤感受性試験法について single disc method と MIC との関係

—Clostridium 属について—

渡辺邦友・三和敏夫・望月 泉  
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

臨床材料から嫌気性菌が高頻度に分離されるようになった今日、これらの菌の化学療法剤に対する簡単かつ迅速で再現性のある感受性試験法が求められている。

著者らは、嫌気性菌の薬剤感受性試験法 (agar dilution method) の標準化に関する研究を行なつて来た。今回は主に南極大陸で分離された *Clostridium* 属を用いて著者らの方法で測定した MIC と single disc diffusion method による阻止円の直径とを比較した。Single disc diffusion method については、接種菌液には GAM broth での 3~4 時間を 0.05% yeast extract 水で MC FARLAND の standard solution No. 1 の半分の濃度に調整したものをを用いた。市販の cotton swab で平板上に広げ disc を置いたのち直ちに嫌気培養し、24 時間後に阻止円の直径を測定した。

## II-100 嫌気性菌の薬剤感受性試験法について single disc method と MIC の関係

渡辺邦友・三和敏夫・望月 泉  
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

臨床材料から嫌気性菌が高頻度に分離されるようになった今日、これらの菌の化学療法剤に対する感受性が迅速かつ正確に知られることが望まれる。

私共は寒天希釈法による MIC 測定について迅速性、簡易性および再現性の点から検討し、いちおうの基準法を確立し報告した。

今回私共は、ディスク法の検討を 1 濃度法による阻止円の直径と MIC の関係について検討した。

実験材料および方法

供試菌株：南極の土壌、岐阜周辺の土壌から分離された *Clostridium perfringens* と臨床材料および人の便から分離された *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium varium* を用いた。

MIC 測定方法：GAM 寒天培地を基礎培地とし、4~20 時間培養菌液を (GAM broth) を 0.05% Yeast extract 水(また希釈液)を用いて生菌数  $10^5 \sim 10^6$ /ml に調整し、多目的アバラツスで接種した。スチールワール法 (CO<sub>2</sub> 10%, N<sub>2</sub> 90%) で培養、24 時間後に判定した。

1 濃度ディスク法：GAM 寒天培地をペトリ皿に 20 ml 分注し感受性測定用培地とした。接種菌液は、GAM broth での 4~20 時間培養菌液を MC FARLAND の No. 1 の半分の濁度に調整した。市販の滅菌 cotton swab をこの菌液にひたし軽く管壁でしぼり培地に一様に塗抹した。ディスク (昭和) を置き直ちに嫌気培養を行ない、24 時間後に阻止円の直径を測定した。

成績

PCG, ABPC, CER, CP, EM, OLM, SPM, LCM, CLDM および TC について検討した。

*C. perfringens* の 25 株に対して PCG は 0.78  $\mu$ g/ml 以下の MIC で 20 U disc 周辺の阻止円の直径は全て 34 mm 以上であつた。ABPC は 0.39  $\mu$ g/ml 以下の MIC で 30  $\mu$ g disc で 40 mm 以上、CP は 3.13  $\mu$ g/ml 以下の MIC で 30 mm 以上であつた。

*C. perfringens* 44~49 株に対して LCM, CLDM, TC, CER の MIC と各々の disc の阻止円の直径とはほぼよく相関した。

いつぼう、グラム陰性桿菌の *B. fragilis* と *F. varium* は LCM に対しては比較的よく相関したが CLDM に対しては *B. fragilis*, *F. varium* とを別個に取り扱うべきであることを示唆した。

以上の方法で 1 濃度ディスク法により *C. perfringens*, *B. fragilis*, *F. varium* の MIC をほぼ正確に推定することができる。

II-101 南極地域の土壌から分離された嫌気性菌の薬剤感受性の比較検討  
第 1 報

三和敏夫・渡辺邦友・望月 泉  
今村博務・甲畑俊郎・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

私共は南極大陸・昭和基地周辺地域の土壌から嫌気性有芽胞桿菌である *Clostridia* (*Cl. perfringens*, *Cl. sordellii*, *Cl. bifermentans*, その他) を分離した(第 10 回日本細菌学会中部支部会, 第 47 回日本細菌学会総会)。

今回はこの南極地域の土壌から分離した *Clostridia*

のうち、*Cl. perfringens* の薬剤感受性を測定、岐阜地域の土壌から分離した *Cl. perfringens* の感受性との比較検討をした。

(1) 供試菌株：南極地域の土壌由来の *Cl. perfringens* 25 株と岐阜地域の土壌由来の *Cl. perfringens* 37 株を用いた。

(2) 供試薬剤：PCG, CER, CLDM, LCM, TC, OTC, DOTC の 7 剤。

(3) MIC 測定方法：GAM 寒天培地を用いた平板希釈法で測定した。GAM broth で 3~4 時間の嫌気培養菌を用い、接種菌量は MCFARLAND の No.1 の 1/2 の濃度に希釈したものを用いた。この濃度の生菌数は  $10^{5-6}/\text{ml}$  である。多目的アパラツスで接種、 $37^{\circ}\text{C}$  24 時間嫌気培養 (Steel wool 法) 後、MIC を測定した。

(4) 成績：PCG, CER, CLDM, LCM の MIC は、両地域の土壌由来の *Cl. perfringens* に差がなく、PCG はほぼ  $0.19 \mu\text{g}/\text{ml}$  に感受性を示し、CER は  $0.39\sim 3.13$ , CLDM は  $0.19\sim 1.56$ , および LCM は  $0.19\sim 12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  の MIC を示した。いつぼう、TC, OTC および DOTC の 3 剤では、南極地域の土壌由来の *Cl. perfringens* の MIC は 100%,  $0.19 \mu\text{g}/\text{ml}$  であるのに、岐阜地域の土壌由来の *Cl. perfringens* は 3 剤共通に耐性を示す株が約 3 割にあつた。TC の MIC は  $1.56\sim 50$ , OTC は  $6.25\sim 50$ , DOTC は  $0.39\sim 12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  と明らかな 2 峰性の感受性の分布を示し、TC 系耐性株が岐阜地域の土壌から分離した 37 株のうち 13 株に認められた。残りの 24 株の岐阜地域の土壌由来の分離菌株には、3 剤とも  $0.19 \mu\text{g}/\text{ml}$  の感受性を示した。臨床材料から分離した *Cl. perfringens* では 1 株であるが TC, OTC に対する MIC は  $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  とやはり耐性を示した。

最近臨床分離の嫌気性菌には、TC 系薬剤に耐性株が現われることが知られて来ている。私どもの今回の成績で薬剤に暴露されたことがない南極地域の土壌由来の分離菌である *Cl. perfringens* の MIC はすべて感受性であつたが、岐阜地域の土壌由来の *Cl. perfringens* には多くの TC 系耐性株が認められたことは、最近予想以上に嫌気性菌の TC 系耐性株が出現していることを物語っており、興味あることと思う。この TC 系耐性獲得機序については未だ検討していないが、今後検討する予定である。TC 系以外の薬剤について、岐阜地域の土壌由来の分離菌株でも全く耐性獲得は認められなかつた。

## II-102 化学療法剤服用による糞便内嫌気性菌の変動 (第 2 報)

二宮敬宇・渡辺邦友・三和敏夫  
上野一恵・鈴木祥一郎

岐阜大学医学部微生物学教室  
望月 泉・清水保夫・西浦常雄  
岐阜大学医学部泌尿器科学教室

嫌気性菌群、とくに *Bacteroides* が腸管内細菌叢における最優位構成菌群であることは周知のことである。演者らは第 21 回日本化学療法学会において、抗生剤投与により糞便内嫌気性菌は総菌数において著明な変動がみられなかつたことを報告した。今回、構成菌種についての変動を検討した。

実験方法：自然排泄便を試料とし、 $\text{O}_2$  free  $\text{CO}_2$  下 (いわゆるガス噴射法) で希釈液 ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$  4.5 g,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  6.0 g, tween 801 g, HCl-cysteine 1 g, agar 1 g, 蒸留水 1,000 ml, pH 7.2) により 10 倍希釈した。非選択培地として GAM 寒天培地 (日水) を用い、嫌気性菌総数を、*Bacteroides* 培地 (日水)、変法 FM 培地 (日水)、卵黄加 CW 寒天 (日水)、GS 培地 (栄研) を用いそれぞれ目的とした細菌の菌数を求めた。分離された嫌気性菌は VPI (Virginia Polytechnic Institute) Manual に準じ同定された。*Bacteroides* 属と *Fusobacterium* 属との鑑別はガスクロマトグラフィーを用い酪酸産生の有無により決定された。

成績：DOTC (200 mg/day) の 1 例 LCM (1,000 mg/day) の 1 例、Metronidazole (500 mg/day) の 2 例において、*Bacteroides fragilis* (subspecies はそれぞれ異なるが) 服用前、服用中、服用終了後の経過中、常に  $10^9$  個以上存在し、菌種の変動がみられなかつた。

LCM 1,000 mg 服用のもう 1 例では、服用前の *Bacteroides* sp ( $2 \times 10^9$  個) が服用中菌数が  $10^5$  個以下となり、服用終了後に再び  $4 \times 10^8$  個に出現してきた。

DOTC 服用のもう 1 例では、服用前に存在した *B. fragilis* ss. *distasonis* ( $1 \times 10^{10}$  個), *B. fragilis* sp. ( $2 \times 10^8$  個), *Bacteroides* sp. ( $7 \times 10^9$  個), *Fusobacterium* sp. ( $7 \times 10^7$  個) のうち、前の 2 種が服用中に  $10^5$  個以下に、また、後の 2 種は服用終了後に  $10^5$  個以下に減少した。これに代つて、*B. fragilis* ss. *vulgatus* が服用前  $10^5$  個以下であつたが服用中、服用終了後には  $10^8$  個に増加し、菌交代現象がみられた。

DLCM (600 mg/day) の服用例では最も著明に菌交代現象がみられた。すなわち、*B. fragilis* ss. *vulgatus* ( $3 \times 10^{10}$ ), *B. fragilis* ssp. ( $1 \times 10^9$ ) (服用前) → *B. fra-*

*gillus ss. distasonis* ( $5 \times 10^{10}$ ) (服用中) → *B. fragilis ss. thetaiotaomicron* ( $2 \times 10^9$ ) (服用終了後 1 日目) → *Bacteroides sp.* ( $5 \times 10^9$ ) (服用終了後 7 日目) と推移がみられた。

結論：常用量の化学療法剤服用による腸管内嫌気性菌について、その構成菌種の推移を調べた。場合により著明な菌交代現象がみられた。また、総菌数、構成菌種に少しの変動しかみられない場合もあつた。このことは化学療法剤投与による菌交代現象、ひいては、菌交代症へ発展する可能性を含んでいるといえるかもしれない。今後さらに、多くの機会に追求していきたい。

## II-103 腸管切除後の嫌気性菌叢の変動

坂田育弘・石山俊次・中山一誠  
岩本英男・岩井重富・鷹取睦美  
川辺隆道・川村弘志・水足裕子  
柴田賀代子

日本大学第三外科

結腸全摘出後の小腸内細菌叢に及ぼす影響をみるために、SD ラットを使用し結腸全摘出術後 5 日、7 日、10 日、20 日、1 カ月、2 カ月、3 カ月目における小腸内好気性および嫌気性両菌種ならびに菌量について両菌を比較しながら報告する。

方法は週令 4~5 週の正常 SD ラットを 1 群 5 匹として各々 1 昼夜絶食したものをを用い結腸全摘出術を施行し、その回腸末端と直腸を端々吻合し、術後腸液補充液  $10^{11}$  および CET 20 mg/kg を腹腔内投与し閉腹し、術後 5 日、7 日、10 日、20 日、1 カ月、2 カ月、3 カ月目に再開腹しその各々の十二指腸、空腸、回腸の同部位から各々の腸管 2 cm 間隔にて切離、その内容を滅菌生理食塩水 3 cc にて、腸管内腔を充分洗浄した被検液を菌種は好気性培養に血液寒天培地を嫌気性培養に GAM 寒天培地を、また、菌数は好気性培養に普通寒天培地を、嫌気性培養に GAM 寒天培地をそれぞれ用いた。また、コントロールとして非手術群 5 匹においても各腸管同部位から被検液を同様方法にて採取、培養した。

その結果、菌種では十二指腸の嫌気性菌において術後 20 日目に最も多数検出されたのを除いては各腸管、各術後日数ともに好気性菌、嫌気性菌双方において術後 7 日、10 日目に最も多数の検出を得た。腸管別では回腸における検出率が最も多く、好気性菌の *E. coli* 嫌気性菌の *Bacteroides* では術後 5 日目から 3 カ月目までの全経過においてほとんど全例にみられた。また、回腸につづいて十二指腸、空腸の順で空腸では術後 5 日目までは検出されず、また術後 2 カ月以後にも検出されなかつ

た。

菌数では各腸管ともに好気性菌では術後 7 日目に嫌気性菌では術後 10 日目にピークを示し、各々腸管において、十二指腸では好気性菌は 5 匹平均  $2 \times 10^7$ /ml、嫌気性菌は  $5 \times 10^6$ /ml、空腸では好気性菌は  $2.1 \times 10^7$ /ml、嫌気性菌は  $2 \times 10^6$ /ml、また、回腸では好気性菌は  $3.7 \times 10^7$ /ml、嫌気性菌は  $2 \times 10^7$ /ml を示した。なお、術後 3 カ月目には、各々の腸管において非手術群にはほぼ近い菌数にまでもどつた。

〔質問〕 鈴木祥一郎 (岐大微生物)

手術により、小腸内細菌が大腸のそれに近づいてくるわけであるか。

〔回答〕 坂田育弘 (日大 3 外)

そのとおりである。術後 7 日あるいは 10 日目をピークにして、次第に減少し術後 3 カ月目には、ほぼ非手術群と同様の状態になる。

〔質問〕 出口浩一 (東京総合臨床検査センター 研究部)

コントロールに直腸内の細菌叢を調べたのか。それとの比較が必要だと思う。

〔回答〕 坂田育弘 (日大 3 外)

1) 直腸の菌の影響に関しては当教室において以前に発表をし、今回はそれに対しては施行していない。

2) 術後 CET 20 mg/kg を腹腔内に投与した。

## II-104 Amnionic infection における嫌気性菌の臨床意義

青河寛次・皆川正雄・古田典夫

社会保険神戸中央病院産婦人科

松下純子

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

嫌気性菌を検出した amnionic infection につき、主に帝切分娩時の臨床細菌学的所見を中心に報告する。

われわれは最近、*Bacteroides* を羊水から検出した重症の子宮内感染を 3 例経験した。たとえば、遷延分娩 → 早期破水 → 羊水感染を呈し、羊水から *Bacteroides*, *Klebsiella*, 臍帯血から、*Bacteroides* を分離し、児は生後 5 日目に死亡、いつぼう、母は術創感染を呈した症例に遭遇している。

帝切術創感染は、比較的好発し易いが、自験成績では、70~72 年度、21 例中 2 例にだけ嫌気性菌と他の好気性菌を同時に検出したにすぎない。しかし、このように帝切術創面からの菌検出率で嫌気性菌が低いのは、果

して真に低率なのか、見かけ上のものか、問題があり、後者の場合、術後化学療法の影響と、嫌気性菌検出の労力の不十分なこともその1因と推定される。

いま、amniotic infection 分離菌を帝切分娩例につきみると、61~66年度と67~72年度とでは検出菌の種類に若干の相異があり、嫌気性菌では *Bacteroides* と *Anaerobic Staphylococcus* の増加が目される。

これら98例中、複数菌株検出例が多く、67~72年度では51例中3株:14例、4株:7例にみとめられる。その組合せは、*Bacteroides* と *Escherichia*, 他のGNB, *Staphylococcus aureus* が目立っている。

以上の成績から、amniotic infection における嫌気性菌の臨床意義を以下のとおり解することができる。すなわち、

1. 嫌気性菌を検出する amniotic infection は予期以上に多いと理解できる。

2. しかし、我々のこれら成績は

(イ) 嫌気性菌検出の技術差

(ロ) 長期成績であるため、培養条件が均一でないこと

(ハ) これら症例の多くは、破水後院外から分娩を依頼された場合があり、この間における化学療法に種々問題があること

(ニ) 菌検出前の化学療法が行なわれた例では、薬剤が種々多様なこと

(ホ) 嫌気性菌の検出は、必ずしも病原的意義と一致せず、こまかく症例を分析する必要がある。

ことなどを考慮すべきである。

[質問] 松田 静治 (順天堂大産婦人)

1) Amniotic infection (羊水感染) は児・新生児感染であるが、その説明には胎盤炎、臍帯炎の所見が重要となるが、これらの変化はどうか。

2) 上述の理由から羊水感染起炎菌というよりも羊水分離菌として説明すべきと思うが如何。

[回答] 青河 寛次 (神戸中央病院)

1. Amniotic infection については、胎児・新生児感染を考慮すべきことはもちろんであるが、しかし、臨床これをはつきり証明することは困難な場合が多い。従がつて、羊水中の菌検出と臨床所見から Amniotic infection の存在を診断した。

2. 病理学的検索をふくめた興味ある症例については、いずれ発表する予定である。

## 20) 嫌気性菌の2

### II-105 嫌気性菌尿路感染症の研究

(第2報) 菌交代症に関連して

清水保夫・望月 泉・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

嫌気性菌による尿路感染症が発生するためには、好気性菌の場合に比し明らかに多くの因子の介在が必要である。このことは、いつぼうでは好気性菌の尿路への定着をより容易にする。したがって嫌気性菌が単独で尿路感染症の原因菌となるためには、抗菌剤により好気性菌が淘汰されることが重要であると考え、以下の検討を加えた。

① 鏡検では尿中に細菌が認められるにもかかわらず、好気培養で細菌が発育しない場合が少なくない。われわれの経験では、こんな場合、嫌気培養を行なえばほとんどの例で嫌気性菌が分離される。したがってこの現象は嫌気性菌感染症の可能性を示す重要な clinical hint と考えられるので、各種薬剤投与前後の尿鏡検所見と好気培養所見の相違を比較した。結果は広域スペクトラムを有する CEX, I-CBPC などでは投与前後に明らかな差違は認められなかつた。いつぼう嫌気性菌に抗菌力を持たない PA やアミノ配糖体抗生剤では投与後に若干高率であつた。しかしこの比較は全症例に対する比率であり、治癒症例を除外すれば嫌気性菌分離率は PA, アミノ配糖体抗生剤でさらに高率となつた。

② アミノ配糖体抗生剤(TOB, DKB, GM, BB-K8, KM)の嫌気性菌に対する抗菌力を測定した。成績は嫌気性球菌の一部を除き大半の株が高度耐性株であつた。

③ アミノ配糖体抗生剤である Tobramycin の投与が尿路嫌気性菌の消長におよぼす影響について、各種尿路感染症13例、術後感染予防4例の計17につき検討を加えた。投与量は2~4 mg/kg/day で原則として5日間投与を行ない、その前後の尿につき好気培養と同時に嫌気培養を行なつた。成績は投与前分離菌は20株で、嫌気性菌は2株(10%)が2症例(12%)から分離された。しかしこれら2株はともに好気性菌と混在していた。いつぼう、投与後においては、全分離菌株14株中6株(43%)が5例(29%)から分離された。

④ 前立腺摘除術後の69歳男子において Tobramycin の予防的投与が *P. variabilis*, *P. acnes* による膀胱炎を惹起した。

以上の検討からアミノ配糖体抗生物質投与時に尿から嫌気性菌が高率に分離されること、その結果、嫌気性菌尿路感染症が惹起される可能性のあることが臨床例の検討から判明した。

〔質問〕 馬場 駿吉 (名市大耳鼻科)

われわれもアミノ配糖体系抗生剤投与による嫌気性菌への菌交代症を経験しているが、貴教室では菌交代症と断定された症例が今までにどのくらいあるか。

〔回答〕 清水 保夫 (岐大泌尿器)

アミノ配糖体抗生剤投与時に嫌気性菌が高率に出現することは本日の発表から明らかである。しかし嫌気性菌の尿路における病原性、定常性に関しては未だ検討中の段階であり、臨床経過および定常性から嫌気性菌感染症と考えざるを得ない症例だけを、いちおう菌交代症と考えて報告した。このほかにもアミノ配糖体抗生剤投与時に発生した、術後尿道炎、術後血腫感染など数例を経験している。

〔回答〕 清水 保夫 (岐大泌尿器)

嫌気性菌に関しては、多い菌量が分離されたからといって直ちに尿路定常性があるとか、病原性があるとは即断はできない。本日示した症例のなかにも、嫌気性菌への交代後、感受性のない PA が投与されたにもかかわらず、嫌気培養陰性化、膿尿の改善をみた例もある。したがって、1例1例の検討から感染症の決定をせざるを得ない。このような積重ねがなされてはじめて嫌気性菌尿路感染症の概念が確立されるものと確信する。

## II-106 Carbadox の抗菌作用について

渡辺邦友・望月 泉・三和 敏夫

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

Carbadox は動物の成長促進および感染性疾患の予防のために開発された quinoxalin 系の飼料添加剤として知られる。本剤は好気条件下で測定した MIC と嫌気条件下で測定した MIC が大きく異なることがあり、嫌気条件下で測定した MIC がより低い値を示すと言われている。

私共は、本剤の嫌気性菌に対する抗菌作用を同様の quinoxalin 系薬剤である quindoxin と比較して検討した。また臨床材料から分離した好気性菌を用いて MIC の好气的環境と嫌气的環境による相違について検討した。

その結果、carbadox は嫌気性菌 21 株全株に対して 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示した。Quindoxin は 6.25 ~ 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。また carbadox の好気性菌に対する MIC は、好気条件下で測定した場合 6.25 ~ 100  $\mu\text{g/ml}$  の範囲にあつたが、嫌気条件下で測定すると 1.56 ~ 3.13  $\mu\text{g/ml}$  の範囲となり、4 ~ 32 倍の差があつた。Quindoxin においても 2 倍以上の差があつた。

〔回答〕 渡辺 邦友 (岐阜大微生物)

Carbadox のような薬剤も他に存在する可能性があると思つているが、この薬剤以外にはまだ検討していない。

〔回答〕 青河 寛次 (神戸中央病院)

*Staphylococcus anaerobius*, *Bacteroides* が共に最近増加の傾向がある。

〔追加〕 上野 一恵 (岐 大)

今後各種抗生剤の抗菌力測定には好気性および嫌気性培養で行なわなければならないと思う。

## II-107 Medermycin の嫌気性菌に対する抗菌作用

(誌上発表)

望月 泉・渡辺邦友・三和 敏夫

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

科薬研究所により開発された Medermycin の嫌気性菌に対する抗菌作用を検討した。

GAM 寒天培地を基礎培地として、希釈法を用い、MIC を測定した。教室保育株、および臨床分離の嫌気性菌を供試菌として用いた。

*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Clostridium* などの多くの菌株は Medermycin に 0.19  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。いつぼう、*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella* などには、25  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示す菌株が多く見られた。この現象は、嫌気性球菌の選択分離培地に対して、Medermycin の有用性を示している。この点についても併せて報告したい。

## II-108 外科領域からみた *Bacteroides* 検出例の検討

村山 信篤・相川 直樹

馬場 正三・阿部 令彦

慶大外科

富岡 一・増田剛太・小林芳夫

慶大内科

内 田 博

慶大中検

近年嫌気性菌、とくに *Bacteroides* について深い関心が寄せられて来ている。我々は最近入院患者由来の膿汁 124 例の嫌気性培養を行なつたところ 20 例に *Bacteroides* を認めた。

これはグラム陰性桿菌、腸球菌、ブドウ球菌に次ぐ高率であつた。

慶応病院中検で分離された *Bacteroides* 検出例を分析してみると、その中の過半数が外科症例であった。

昨年1年間に外科症例から検出された *Bacteroides* 48例中その 2/3 以上にわたる 37例 (77.1%) が腸管手術と関連をもっていた。

また、経過を詳細に追求し得た 46症例, 74検体について分離状況を見ると、74検体中 62検体が腸管手術に関連していた。

膿汁由来が 74検体中 42検体を占めその中でも 18検体が腸管術後の創部膿瘍であった。

これら *Bacteroides* は腸管術後 6~15日の間に多くが分離されていた。しかも分離時にはほとんどの検体が 1~7種の混合菌種を含んでおり、全混合菌種株 167株中グラム陰性桿菌が半数以上の 96株を占めていた。この他、*Bacteroides* 以外の嫌気性菌株が 15株、腸球菌株 28株であった。

*Bacteroides* 分離時の抗生剤投与状況を見ると、CE系抗生剤が 63検体中 24検体、広域性 PC 剤が 27検体、アミノグリコシド系抗生剤が 12検体に投与されていた。多くの主要混合菌種株はこれら抗生剤に対し低い感受性を示した。

次いで *Bacteroides* の各種抗生剤に対する感受性を MIC で検討すると、CE系抗生剤には全株で感受性が極めて低く、アミノグリコシド系抗生剤には全株が高度耐性を示していた。また広域性 PC 剤の感受性もあまり良好ではなかつた。この感受性成績は先の *Bacteroides* 分離時投与抗生剤が *Bacteroides* に有効ではなかつたことを示している。なお EM, JM, LCM, CLDM 等は *Bacteroides* に優れた抗菌力を示したが、EM, JM では 1株ではあつたが 100 µg/ml 以上の高度耐性が認められた。また TC でも 24株中 12株が耐性株であつた。MINOでの耐性株の MIC は 1.56 µg から 3.13 µg と CP とほぼ同等の感受性であつた。

最後に *Bacteroides* の病原性について臨床例から若干の考察を加える。症例は 72歳の男子で全結腸憩室症からの大出血のため緊急全結腸切除の術後発熱し、はじめドレーン、創部膿瘍の膿汁から緑膿菌、*Klebsiella*, *E. coli* 等を認めたが、種々の抗生剤療法を行ない上記の菌は著明に減少したが、臨床的效果は得られず、その後多量の *Bacteroides* を検出するようになった。LCM が他の混合菌種に効果があつたとは考えられず、*Bacteroides* 消失とともに症状の改善を認めたことなどから、本例は経過中 *Bacteroides* 感染症を併発した症例と考えられる。

以上のように、我々は今後外科領域、とくに腸管手術に際しては *Bacteroides* の感染に対する配慮および対策が必要であると考えられる。

## II-109 *Cl. limosum* によるガス壊疽の 1 例

三和敏夫・望月 泉・渡辺邦友  
甲畑俊郎・今村 博務・二宮敬宇  
上野一恵・鈴木祥一郎

岐阜大学医学部微生物

滝谷博志・安藤喜公・広瀬光男

岐阜大学医学部第一外科

ガス壊疽は、*Cl. perfringens* に原因することが多いのは周知のことである。今回私共は、*Cl. limosum* によりガス壊疽に罹患、右下足の切断に至つた 1臨床例に遭遇したので報告する。この *Cl. limosum* は PREVOT (1948年) が泥から分離命名した比較的新しく発見された菌種である。

患者は 43歳の男子、職業は農業、約 4年前に僧帽弁狭窄をおこしたが、最近はやや回復していた。昭和 49年 1月頃中旬頃に突然誘因なくして腹痛を来し、急性腹部症の診断で入院した。入院後 4~5日目に両大腿部に疼痛を覚え、翌日右下足の Zyanose と Krepitation, X線像でも同患部に多量のガス貯留像が認められた。直ちに右下足の切開術と血栓剔出術 (右総腸胃動脈、および左大腿動脈) を行なつた。切開術後 2日目に切開部の筋肉組織と末梢血液を採取、嫌気培養 (Steel wool 法) を行なつた。同時に患者には市販のガス壊疽抗毒素血清 (3種混合) と Penicillin を投与したが、好転はみられなかつた。患者には菌侵入門戸と考えられる創傷は全く見つけ出されなかつた。切開部から筋肉組織の直接塗抹標本でグラム陽性の大きい細長い桿菌が多数認められ、同定の結果、*Cl. limosum* を純粋に検出した。

この分離された *Cl. limosum* の生物学的性状は、VPI manual の同定基準に全て一致した。主な性状は、各種糖非分解、タンパク分解、および Lecithinase 陽性であるが、*Cl. perfringens* の  $\alpha$  抗毒素血清では、Lecithinase は中和されなかつた。血液寒天で  $\beta$  溶血、Spore は Subterminal, GAM プイオンでの揮発性脂肪酸は酢酸を検出、菌の運動性は無いがガス産生は著明であつた。

その後、ガス壊疽部の右下足を切断、その切断された下足の 3カ所 (筋肉、血管、結合織) から *Cl. limosum* を純粋に分離でき、本菌がガス壊疽の原因菌であることを確認した。末梢血液培養は陰性であつた。

*Cl. limosum* の病原性を調べるために、マウスの腹腔、および大腿部筋肉に接種すると 1日で全例が斃死した。この斃死したマウスの大腿部接種側の下肢は、患者の切断された下足と同様な暗紫赤色を呈しているのが認めら

れた。剖検所見では筋注部位の大腿部はマウスの表皮の剥脱と表皮下の著明な出血があり、筋肉組織の壊死、および融解のため大腿骨の露出が認められた。組織学的検索でも接種部位の筋肉線維の壊死、および融解に陥つたあとに脂肪沈着とみられる空胞化が著明であつた。この斃死マウスの各部位を鈎菌、嫌気培養 (Steel wool 法) 後に、接種部位から *Cl. limosum* を純粹に多量に検出したが、他の臓器にはほとんど検出できなかつた。このマウスのこれらの所見は、ガス壊疽に陥つた患者の右下足の症状に一致した。

以上、興味ある *Cl. limosum* の臨床例であるが、過去に *Cl. limosum* によるガス壊疽の報告例は動物にあるが、人間には未だ正確な症例報告は無いようである。

[追加] 上野一恵 (岐大)

*Cl. limosum* によるガス壊疽の人体例は世界でもこの1例が始めである。

## II-110 抗真菌剤の病理組織学的スクリーニング法の研究

—とくにクリプトコッカス症について—

久米 光・大谷 榎子・奥平雅彦

北里大学医学部病理学教室

広領域抗生物質の長期投与による生体内 microflora の攪乱、および副じん皮質ホルモン剤、抗腫瘍剤などの使用、放射線療法などによる生体の液性、細胞性抵抗力の低下に起因して、最近深在性真菌症は増加の一途を辿っている。このこととあいまつて抗真菌剤の開発も精力的に進められつつあるが、今なお充分であるとはいえない。われわれはこのような現状を認識した上で、抗真菌剤の病理組織学的スクリーニング法について検討し、蛍光色素染色法による抗真菌剤の治療効果判定への有力な手がかりを得たと思われるので、その成績を報告した。

1. *Cryptococcus neoformans* の増殖曲線におよぼす Amphotericin-B (以下、Amph-B と略す) の影響を検討した結果、Amph-B 添加後、2~10 時間で viable cell の著明な減少を認めた。Amph-B 添加後、経時的に塗抹標本を作製し、蛍光色素 Akridingelb で染色した後、microspectrophotometer で2次蛍光を測定した結果、Amph-B 添加後 2~10 時間で2次蛍光の著明な低下が認められた。

2. 総計 230 匹の dd 系マウスを用い、6 MP 投与群、ブレドニゾロン投与群、およびこれらの predisposing factor を投与しない群の3群に分け、さらに各群をそれぞれ Amph-B による治療群と無治療群に分け、実験に供した。*Cryptococcus neoformans* の  $10^6$  cells/

0.2 ml をマウス尾静脈内に接種した後、毎週、10 週まで各々 3 匹ずつを屠殺し、病理組織学的に検索した。病理組織学的に病変の程度と病巣内菌量を、脳と肺の病変について検討した結果、Amph-B による治療群では、脳、肺の病変ともに対照群に比べ軽度であつた。各々の組織切片に Blankophor-P 2% 水溶液を用いて蛍光色素染色を行ない、同様に2次蛍光の強さを顕微測光法により測定した結果、治療群と無治療群との間で、2次蛍光の強さに相当の開きがあり、しかも Amph-B による治療回数と蛍光の強さに密接な関係があることを認め、2次蛍光の低下が vitality の低下を示すという *in vitro* における結論と同様の知見を得た。

これらの成績から蛍光顕微測光法による検索が *in vitro* における抗真菌剤のスクリーニングはもとより、深在性真菌症に対する治療剤の *in vivo* における効果判定の目的に使用できる可能性を指摘した。

なお、Amph-B の長期治療群において病巣内菌体がヘマトキシリンに濃染するという、従来記載のなかつた新しい所見を見出し、電顕所見においても、2~3 の興味ある知見を得たので合わせ報告した。これらの意味づけについては、今後さらに検討するつもりである。

### 21) 悪性腫瘍の 1

## III-111 L 1210 マウス白血病に対する Cycloctidine の経口投与による効果

天羽弘行・加藤武俊・太田和雄

愛知がんセンター研究所化学療法部

星野 章

癌研付属癌化学療法センター

我々はさきに L 1210 白血病において cytosine arabinoside と mitomycin C, 5FU を加えた MFC 療法がすぐれた相乗効果を発揮することを認め、臨床においても MFC 療法が広く用いられている。Cytosine arabinoside は、cytidine diaminase によつて不活化されることから経口投与に適さないが、cycloctidine (CC) は diaminase によつて不活化されないことが知られている。そこで本薬剤の経口投与による効果およびその併用効果について検討した。

実験方法: L 1210 細胞  $10^6$  個を BDF<sub>1</sub> マウス腹腔内注射 24 時間後から、薬剤を隔日 10 回腹腔内および特殊注入器を用いて経口投与した。他薬剤との併用は CC 100 mg/kg (腹腔内投与時は 50 mg/kg) を経口投与し、他薬剤はそれぞれの至適有効量 (optimal dose) の 1/2 量を腹腔内投与し、腹腔内投与と経口投与の効果を比較観察した。

〔成績ならびに結論〕 CC 腹腔内投与 25 mg/kg は延命率 67% で最少有効量であり、500 mg/kg では 341% 以上で 60 日以上生存マウスを多数認め著効を示した。1,000 mg/kg では生存率は 77% で、体重減少等の毒性を認めた。至適有効量は 500 mg/kg であった。経口投与では 100 mg/kg は延命率 31% で効果は認められず、250 mg/kg では 355% < 500 mg/kg では 351% < で著効を示した。1,000 mg/kg では 266% < で 60 日以上生存マウスを認めたが毒性を認めたので、至適有効量は腹腔内投与と同様 500 mg/kg であった。他薬剤との併用においては、腹腔内投与では DM, 5FU および VLB との併用では延命率は 141~305% であり、CC 100 mg/kg 投与時の延命率は 274% でこれに比しやや増強を認めた。また MTX, 6MP, MC, CQ, AM および CCNU との併用においては延命率はそれぞれ 320% 以上で著効を示した。CC の経口投与の併用による成績を示すと MTX および VLB では、延命率は 85%, 78% で CC 200 mg/kg 単独投与時の延命率 90% にくらべて低く、併用による効果の増強はやや低かった。6MP, 5FU, MC および AM との併用においては延命率は 150% 以上であり効果の増強が認められた。また DM, CQ および CCNU との併用では、それぞれ延命率は 250% 以上で 60 日以上生存マウスも多数認められ著効を示した。

以上、cycloctidine は経口投与においても、腹腔内投与時と同様 L1210 マウス白血病に対し有効であり、他薬剤 (9 種類) の optimal dose の 1/2 量を用いての 2 者併用においては、経口投与においても併用による効果の増強が認められ、腹腔内投与の成績とよく一致した。とくに DM, CQ および CCNU との併用においては効果の増強が認められ相乗効果を示した。

### III-112 吉田肉腫および L1210 白血病に対する Neocarzinostatin (NCS) の効果について

加藤武俊・天羽弘行・太田和雄  
愛知県がんセンター研究所化学療法部  
星野章  
癌研付属癌化学療法センター

石田により分離精製された抗生物質 NCS (Lot No. 730357) の吉田肉腫および L1210 白血病の感性株、各種薬剤耐性株 (R) に対する NCS の効果を検討し、また L1210 白血病を用いて NCS と各種薬剤の併用効果について検討した。方法：吉田肉腫は呑電ラット腹腔内に 10<sup>6</sup> 個移植し、72 時間後から連日 10 回腹腔内投与を行

ない、L1210 白血病は BDF<sub>1</sub> マウス腹腔内に 10<sup>6</sup> 個移植し、24 時間後から隔日 10 回腹腔内投与を行ない、対照群に対する延命率からその効果を検討した。L1210 白血病における併用効果は NCS と各種薬剤の至適有効量の 2 剤併用では 1/2 量ずつを、3 剤併用では 1/3 量ずつを同時投与し、延命率を各種薬剤の至適有効量での延命率と比較した。

成績：吉田肉腫の感性株に対し NCS 1~0.05 mg/kg により延命率 100% 以上で 30 日以上生存ラットもみられ著効で、至適有効量は 0.1 mg/kg であった。吉田肉腫の各種薬剤耐性株に対し Endoxan-R, Busulfan-R, ThioTEPA-R, Mitomycin C (MC)-R, Daunomycin (DM)-R, Chromomycin A<sub>9</sub>-R には感性株と同様著効を示し交叉耐性を示さなかつたが、T-243-R, 5-Fluorouracil (5FU)-R, 6-Mercaptopurine (6MP)-R には無効で交叉耐性を示した L1210 白血病感性株に対しては NCS 0.25 mg/kg で有効で 0.5 mg/kg では毒性がみられ 0.1 mg/kg では無効であった。L1210 白血病の各種薬剤耐性株に対し Amethopterin (MTX)-R, Cytosine arabinoside (CA)-R では著明に延命し collateral sensitivity を示した。5FU-R, 6MP-R には感性株とほぼ同様な効果で交叉耐性を示さず DM-R には無効で交叉耐性を示した。L1210 白血病における併用効果は Adriamycin, DM, MC, MTX との 2 剤併用は相加効果以下であり、5FU とは相加効果、CA とは相乗効果を認めた。3 剤併用では NCS+MTX+CA, NCS+5FU+CA, NCS+VCR+CA に相乗効果を認めたが、いずれも NCS+CA の 2 剤併用による効果に比べ劣つた。

結論：NCS は吉田肉腫に著効、L1210 白血病に有効で、またほとんどの各種薬剤耐性株に交叉耐性を示さず、併用では Cytosine arabinoside との 2 剤併用で著しい延命を認め、NCS は白血病および癌の治療に期待し得る薬剤であることを示唆する成績と思われる。

〔質問〕 齊藤達雄 (東北大抗研)

1) 相加効果、相乗効果とは、どのように判定されたか。

2) 後に述べられる 122 席の抄録では、吉田肉腫移植 72 時間後から連日 10 日間腹腔内投与とあるが、111, 112 席では、移植 24 時間後、隔日 10 日間投与となっているので、これらのスケジュールのきめ方について伺いたい。

3) 各種制癌剤と Cycloctidine 併用の場合、同時併用か、連続併用かを伺いたい。

〔回答〕 天羽弘行 (愛知県がんセンター)

併用実験に対する薬剤投与は、2 剤を腹腔内投与の場合は 2 剤を投与直前に混合して同時投与し、経口投与の



場合は別々に同時間に投与した。

〔追加〕 星野章 (癌研癌化学療法センター  
臨床部)

1) 我々も L 1210 白血病を用いて Neocarzinostatin と他剤との併用を行なっているが、演者と同様の方法において NCS+FU, NCS+DM, NCS+CA, NCS+CC, NCS+MeCCNU の各併用が相乗効果を認めている。現在まで 17 種の薬剤 126 組の併用のうち 32 組が相乗効果を示すことを認めているので追加する。

2) 移植 24 時間後治療と移植 72 時間後治療ではその時期における L 1210 白血病の実数が異なっており、L 1210 細胞の doubling time が 12 時間とすると移植 24 時間後には  $4 \times 10^6$  cell, 72 時間後では  $64 \times 10^6$  cell がマウス体内に存在することになり、従がつて治療開始時期によつて治療効果は異なるはずで後者のほうが薬剤の効果は低く出るのであろうと考えられる。現在米国 NCI では d 2 (48 hrs 後) と d 6 (144 hr 後) に 2 回投与でスクリーニングを行なっている。

〔回答〕 加藤武俊 (愛知県がんセンター)  
相加効果, 相乗効果の判定規準

2 剤併用の場合, 単剤の延命率を加え, その 1/2 に対する併用群の延命率の比率が 1~100% を相加効果, 100% 以上を相乗効果と判定した。

### III-113 L 1210 マウス白血病による制癌物質のスクリーニング法の検討

石渡堅一郎・三上 襄

千葉大学生物活性研究所抗生物質研究部

石黒公子・新井 正

千葉県ガンセンター化学療法研究部

L 1210 マウス白血病は制癌物質のスクリーニングには極めて有用であることが認められている。われわれは主として微生物の 2 次代謝産物の第 1 次スクリーニングに L 1210 培養細胞を用い, cytotoxicity を示したものを *in vivo* で第 2 次スクリーニングしているが, 各種制癌剤の試験管内作用型式と *in vivo* 効果との相関について比較検討し, このスクリーニング法の確立を意図した。L 1210 組織培養樹立株細胞を 20% 仔牛血清加 MEM で  $5 \times 10^4$  cells/ml に調整し, 中試験管に 1.9 ml ずつ分注し, 24 時間 CO<sub>2</sub> incubator で回転培養後, これに各種制癌剤の 20 倍濃度段階希釈液を 0.1 ml ずつ加え, 3, 24, 48, 72 時間後にトリパンブルーにより対照の生細胞との比から IC<sub>80</sub> (80% growth inhibition concentration) を求めた。またこれと初代培養についての実験成績を比較した。この結果, Mitomycin C,

Actinomycin D, Chromomycin A<sub>3</sub>, Daunomycin 等の抗生物質および Nitrogen mustard-N-oxide, Thio-TEPA, BCNU, 864-T 等のアルキル化剤は 24 時間後に効果が認められ, その後の時間的観察でも有効濃度の大きな変動はなかつたが, Methotrexate, 5FU, ara-C 等の代謝拮抗剤および Vinblastine, Vincristine 等の植物アルカロイドは時間とともに著しくその効果が増した。また初代培養では抗生物質等は IC<sub>80</sub> にそれほど樹立株との開きはなかつたが, 代謝拮抗剤等にかなりの差が認められ効果がなかつた。72 時間後の IC<sub>80</sub> を基準に *in vitro* と *in vivo* の有効量 (i. p., per mouse per day) を比較してみると, 抗生物質, アルキル化剤ではその比は約 1:4~100, 代謝拮抗剤, 植物アルカロイドでは約 1:1,700~5,000 となつた。以上の結果から, 制癌効果未知の 2 次代謝産物の L 1210 浮遊細胞を使用するスクリーニング法を定めることが可能となつた。

〔質問〕 星野章 (癌研・癌化学療法センター  
臨床部)

演者組織培養 L 1210 株と *in vivo* の L 1210 の結果を比較しているが, 組織培養 L 1210 株の origin は同一の L 1210 細胞であるかおたずねする。

〔回答〕 石渡堅一郎 (千葉大学生物活性研抗生物質部)

L 1210 組織培養樹立株細胞はアメリカ, NCI の BONO 博士から分与して頂いたものであり, *in vivo* のスクリーニングに使用している L 1210 マウス白血病は NCI 由来で癌研 桜井先生から分与して頂いたものである。従がつて初代培養はこのマウス腹腔から抜いた細胞である。

### III-114 制癌効果増強剤の腹水型吉田肉腫細胞ライソゾーム系に及ぼす影響に関する電子顕微鏡的研究

馬殿芳郎・長島 明

永松正宇・山本政勝

関西医科大学外科

小川和朗

同 第一解剖

制癌効果増強の目的で使用されているデキストラン硫酸 (DS) ないしウロキナーゼ (UK) の単独投与あるいは制癌剤 (マイトマイシン C, MMC) との併用が, 腹水型吉田肉腫ライソゾーム系に如何なる影響を及ぼすかを電顕細胞化学的に検討した。

ドンリュウラッセ (雌, 体重 80~100 g) 腹腔内移植後 5~6 日の腹水型吉田肉腫を使用した。固定から包埋

まで全て細胞は浮遊、遠沈、再浮遊で処理した。

実験は次のような諸条件で行なつた。

1) DS あるいは UK の影響

DS (生食溶解 60 mg/kg)	} 尾静注 20分, 60分	} 酸性フォス ファターゼ (ACPase)
UK (生食溶解 400 u/kg)		
DS+UK (DS 60 mg+UK 400 u/kg)		
対照 (生食だけ)		

活性検出

2) MMC との併用の影響

DS+UK	} 尾静注 60分	} MMC(0.1 mg/kg)	} 尾静注 60分	} ACPase
対照(生食)				

対照群の細胞では ACPase は主としてライソゾームに陽性で、時に Golgi 装置にも認められた。DS, UK, および DS+UK 処置群ではライソゾームの他に Golgi 装置や増生した滑面小管、滑面小胞に著明な活性が認められた。なお、この傾向は 20 分から 60 分に強く、時間とともにライソゾームは増化傾向にある。この Golgi 装置を含めた滑面小管、滑面小胞の活性は処置前に蛋白合成阻害剤の puromycin (2.5 mg/100 g 体重, 2 時間 15 分前) ないし actinomycin D(0.06 mg/100 g 体重, 24 時間前) の腹腔内注射により認められなくなるので DS, UK などによる ACPase 活性増強は、ACPase の誘導 (induction) であることが判つた。

MMC 投与では、Golgi 野の複数化、脂肪滴出現などを来したが、Golgi 装置、滑面小管、滑面小胞の活性は乏しい。MMC に DS+UK を併用すると DS+UK (効果増強剤) と MMC (制癌剤) 両者の作用が出現する。

これらの現象は DS ないし UK がライソゾーム膜の labilizer として作用しているというよりは ACPase の inducer として働き、制癌剤との併用時にも ACPase については水解酵素を誘導していると思われる。

〔質問〕 仁井谷 (国立がんセンター)

Lysosome labilizer 以外のもので細胞にとり込まれ lysosome に digest されるものを加えた場合には、induction は起らないのか。

〔回答〕 馬殿芳郎 (関西医大外科)

- 1) DS や UK の 2 次的反応ではない。
- 2) Pinocytosis 等の場合によるものとは形態的に異なる。

### III-115 抗癌剤の腸管内投与に関する基礎的研究

田中 昭・柴田清人・由良 二郎  
江崎柳節・児玉幸昌・品川 長夫  
奥村裕郎・水野 勇・鈴木芳太郎  
米沢 実

名古屋市立大学第一外科

我々の教室では進行癌対策の一環として末期結腸・直腸癌およびその転移性肝癌に対する治療法として代謝拮抗剤 5FU および FT 207 の持続的腸管内投与を行なつて来た。前回の第 21 回本学会においては各種抗癌剤の腸管からの吸収に関する実験を行ない、その結果を報告したが今回は家兎を用い、抗癌剤 (5FU, MMC, BLM) の腸管内、内脈内、静脈内投与後の胆汁中移行について検討した。ついで <sup>3</sup>H-5FU を用い薬剤の取り込みによる肝臓内分布につき若干の検討を行なつたので報告する。健常家兎を用い、開腹後、総胆管カニューレションを行ない、胆汁を誘導、血液は服動脈から採血し、各種抗癌剤投与後の胆汁中、血中濃度を測定した。抗癌剤の測定には 5FU は *St. aureus* 209, MMC, BLM は PCI 219 を用い、薄層カップ法で行なつた。耳静脈から 5FU 25 mg/kg one shot 静注すると、注射後 15 分後に血清中 5FU は 11 μg/ml、胆汁中は 15 μg/ml と peak を示し、血清中から胆汁中濃度は高い。4 時間後には血清中、胆汁中 5FU は微量を測定するに過ぎない。門脈内投与群は耳静脈投与群と同じ pattern を示すが、4 時間後も血清中 0.3 μg/ml、胆汁中 0.1 μg/ml を測定した。5FU を直腸内に注入すると 30 分後に血清中濃度は 1.1 μg/ml、胆汁中は 1.3 μg/ml を示し、時間の経過とともに静注群に比べ、ひじょうにゆつくりと濃度は下降する。次に BLM 5 mg/kg 耳静脈から投与すると、15 分後血清中 14.5 μg/ml、胆汁中は 7.2 μg/ml と peak を示し、6 時間後も血清中には 4.3 μg/ml、胆汁中には 3.0 μg/ml を測定した。BLM 5 mg/kg を直腸内に注入すると、30 分後に胆汁中 3.85 μg/ml、血清中は 1.85 μg/ml と peak を示し、静注群よりやや peak がおくれる。胆汁中濃度は血中濃度の 2 倍と高い値を示した。次に MMC 1 μg/kg 耳静脈から注入すると、血清中には 15 分後に 0.3 μg/ml を証明、1 時間後には消失するが、胆汁中は 15 分で 4.2 μg/ml と血清に比べひじょうに高い。1 時間後には 0.16 μg/ml と低下するが 6 時間後も 0.1 μg/ml を検出した。直腸内に同量の MMC を注入すると、血清中には 30 分後に peak を示した。胆汁中には 15 分後に 0.12 μg/ml、4 時間後にも

0.08  $\mu\text{g/ml}$  とひじょうに低濃度であるが、胆汁中に証明された。次に腸管内に投与された抗癌剤の肝臓内分布に関する実験を試みた。すなわち、我々は P. F. HAHN の実験手技に基づき Wistar 系 Rat を麻酔後開腹  $^3\text{H}$ -5FU 25  $\mu\text{Ci/Rat}$  尾静脈、脾臓実質内、左結腸腸管内、右結腸腸管内に注入し、一定時間後、肝臓を剔出し、Transverse Section に分け、各 Section の単位重量当りの  $^3\text{H}$ -5FU の取り込みを Radioassay で測定した。尾静脈静注群は肝全体にほぼ均一に  $^3\text{H}$ -5FU が認められた。脾臓内注入群、左結腸腸管内注入群では肝内分布は肝臓の左側より右側に行くに従って低下する。右結腸腸管内注入群は反対に右側より左側に行くに従って低下する傾向が認められた。

〔質問〕 齊藤達雄（東北大抗研）

肝へのとりこみが、左右で異なるとは、どのようなことか。

〔回答〕 田中昭（名市大1外）

左結腸内に  $^3\text{H}$ -5FU を注入した場合、肝の取り込みは肝の左側に取り込みが多い。右結腸内に  $^3\text{H}$ -5FU を注入すると肝の取り込みは、肝の右側に取り込みが多い。

### III-116 担癌状態および制癌剤投与時のマウス遅延型皮膚反応におよぼす担子菌由来蛋白質の影響

中野陽典・田口鉄男・前田利信  
大阪大学微研外科

担子菌類カワラタケの菌糸体から抽出された蛋白多糖体 PS-K は、Sarcoma-180 等に強い抗腫瘍性をもっているが、その作用機作は宿主を介するものと考えられている。われわれはハプテン型抗原塩化ピクリルによる遅延型皮膚反応を指標にして、種々の条件下の宿主の細胞性免疫能を検討した。

その結果、1) 腹水型 Sarcoma-180, EHRlich 担癌宿主の遅延型皮膚反応の低下を PS-K は阻止する。2) 固型 Sarcoma-180, EHRlich 担癌宿主の遅延型皮膚反応の低下を、PS-K は回復させる。3) 固型 Sarcoma-180 切除1週後に、なお低下しつづける遅延型皮膚反応を PS-K は、すみやかに回復させる。4) 制癌剤 838-D, Asparaginase, Carbazilquinone, Mitomycin-C, Endoxan の投与は、マウスの遅延型皮膚反応を低下させるが、これら制癌剤と PS-K の経口投与の併用は、この低下をかなりの程度に阻止する。

以上の4つの事実を明らかにした。

これらの事実から、PS-K は担癌という一般に細胞性免疫能の低下のある状態に投与すればこれを回復させる

ことに役立つこと、担癌状態の解放、すなわち腫瘍の切除後細胞性免疫能をすみやかに回復させること、immunosuppressive な制癌剤と併用することにより、この immunosuppressive な状態をより軽微にすませることが明らかとなつた。これらのことはすべて制癌という意味から誠に好都合なことである。とくに術後腫瘍細胞の残存があつたとしても、きわめて少ないと考えられる時期に PS-K と制癌剤を併用することは、再発の防止という意味から有益であると考えられる。

そこで AH-130 をモデルにし塚越らの方法にしたがい後肢に  $10^7$  コの腫瘍細胞を移植し、13日目、12日目に移植肢を切断、術後に PS-K を投与してその効果を見た。その結果、1) 13日目、12日目いずれの時期に切断しても、PS-K の術後併用は手術単独よりも延命と術後再発の防止に役立つ。(13日目切断……手術単独7例中生存0、手術と PS-K の併用7例中2例40日以上再発なく生存、12日目切断……手術単独9例中4例、手術と PS-K の併用10例中7例50日以上再発なく生存)、2) これにさらに制癌剤 Carbazilquinone の併用を試みたが、手術と PS-K の併用の効果を増強するにはいたらなかった。(制癌剤の種類、投与方法、投与量の検討が、今回は不十分であるので、これをもつてただちに制癌剤の併用効果について結論は下せなかつた)。

〔質問〕 仁井谷久暢（がんセンター）

ききもらしたのかもかもしれないが、担がん末期で反応が陰性のもので、その時から PS-K を投与し続けて再び正常と同じ程度まで陽性になるか。

〔回答〕 中野陽典（大阪大微研外科）

低下は100%ではないが、かなり回復する。この場合、抗腫瘍性とは直接結びつけられない。

〔質問〕 齊藤達雄（東北大抗研）

1) PS-K 連日6日間投与後の遅延型皮膚反応回復をみておられるが、何日ぐらい投与後から、効果が現われてくるのであろうか。

2) 腫瘍切除手術だけでは、何日くらい後で、回復効果が出現してくるであろうか。

〔回答〕 中野陽典（大阪大微研外科）

3回であらわれる。5回以上になると余り変らない。

2週間くらいで回復してくる。PS-K はこれをより速やかに回復させる。

## 22) 悪性腫瘍の2

## III-117 アミノ酸関連化合物の抗腫瘍効

果の作用機作 (I)

*In vitro* 細胞増殖抑制

瀬戸 淑子・永沼真理子

稲垣真理子・豊島 滋

慶応義塾大学医学部薬化学研究所化学療法部門

各種固形型および腹水型移植腫瘍に対し、著明な抑制効果を有し、生体に対する毒性の極めて少ない抗腫瘍剤として選択された数種のアミノ酸関連化合物の作用機作を解明する目的で、種々の培養細胞における細胞増殖抑制効果との関連性を検討した。薬物は A-91 (N-Naphthalenesulfonyl-DL-Tryptophan), A-145 (N-Ethylcarbaminomethyl-L-Isoleucine), A-192 (N-9-Fluoronyl-acetyl-L-Phenylalanine), A-195 (N-Propionyl-L-Valine), A-746 (N-Ethylcarbaminomethyl-glycine), A-827 (N-Ethylcarbaminomethyl-2-aminoisobutyric acid), A-856 (N-Butylcarbaminomethyl-3-hydroxy-DL-norvaline), 参照標準抗腫瘍剤として Mitomycin C および Cyclophosphamide を用いた。使用した培養細胞は、KB 細胞、試験管内培養に適應させた sarcoma 180 細胞および EHRlich carcinoma 細胞である。培養開始 24 時間後に薬物に加え、処理後 3 日目の生細胞を数えることにより、未処理群の細胞と比較し、50% 増殖阻止濃度 ( $IC_{50}$ ) を求めた。それぞれの  $IC_{50}$  は培養細胞の種属間および細胞間において大きな差異は見出されず A-91: 100~300  $\mu\text{g/ml}$ , A-145: 10~40  $\mu\text{g/ml}$ , A-192: 20~40  $\mu\text{g/ml}$ , A-195: 800~1,500  $\mu\text{g/ml}$ , A-746: 6~20  $\mu\text{g/ml}$ , A-827: 15~35  $\mu\text{g/ml}$ , A-856: 10~25  $\mu\text{g/ml}$  であり、Mitomycin C: 10~15  $\mu\text{g/ml}$ , Cyclophosphamide: 1,500~2,500  $\mu\text{g/ml}$  であった。これらの抗腫瘍剤のうち、*in vivo* において最も広い抗腫瘍スペクトルを持つ A-145 は isoleucine 関連化合物であるので、isoleucine との競合実験を行なった。その結果、A-145 の細胞増殖阻止効果は isoleucine の存在下で全く影響を受けず、A-145 はアミノ酸代謝以外の細胞のメタボリズムのどこかを主な阻止部位としていていると思われる。以上の結果は、ここに選択された抗腫瘍性アミノ酸関連化合物は、 $IC_{50}$  が 6  $\mu\text{g/ml}$  以下を次のステップへ進める CCNSC 方式によると無効物質と判定されるものであるが、強い細胞毒性、すなわち有効な抗腫瘍剤とは限らず、毒性の少ない抗腫瘍性薬剤の開発の可能性を示唆するものである。

## III-118 アミノ酸関連化合物の抗腫瘍効果の作用機作 (II)

—核酸・タンパク合成阻止—

稲垣真理子・瀬戸 淑子

永沼真理子・豊島 滋

慶応義塾大学医学部薬化学研究所化学療法部門

本総会で永沼らが報告したように、各種の可移植性腫瘍に著明な抗腫瘍活性を示す、7つのアミノ酸関連化合物は、培養 sarcoma 180, ユーレルリッヒ腹水癌, KB 細胞に対して、強い細胞増殖抑制作用を示した。そこでこれらの抗腫瘍性アミノ酸関連化合物の作用機作を解明する目的で、培養化された sarcoma 180 細胞における核酸およびタンパク合成に対する影響を検討した。

検討された化合物のうち、A-91, A-145, A-192 および A-195 は一昨年、豊島、福島らにより報告され、中でも A-145 は広い抗腫瘍スペクトルを示し、注目されている。また A-746, A-827 および A-856 は A-145 の誘導体で carbaminomethyl 基を有し、sarcoma 180 に対しても著明な抗腫瘍効果を示す化合物である。

方法は SCHAFFER の coverslip technique を改良した方法に従った。

A-91 は 50% 取り込み阻止濃度 ( $IC_{50}$ ) を指標にすると、核酸合成に比し、タンパク合成をより低濃度で阻止した。A-192 においては、RNA 合成よりも、DNA 合成およびタンパク合成の阻害が強く認められた。A-195 は *in vivo* においては、他の化合物と同程度の  $LD_{50}$  を示し、顕著な抗腫瘍活性を認めたが、*in vitro* の細胞増殖抑制効果には高濃度を必要とした。また macromolecules の合成に対しても細胞増殖抑制効果と同様に高い  $IC_{50}$  値を示した。したがって細胞に対する直接作用というよりは、生体を介しての作用と思われる。

Carbaminomethyl 基を有する化合物のうち、isoleucine の誘導体である A-145 は、DNA 合成の阻止に最も強い作用を示した。基本骨格を glycine に換えた A-746 においては、同様に DNA 合成に強い阻害作用を有するとともに、A-145 に比していずれの合成に対しても低濃度で作用した。A-827 においても、DNA 合成抑制作用に最も強い効果を示した。A-856 の場合も、他の carbaminomethyl 基を有する化合物と同様に、核酸合成により強い阻止作用を認めた。

これらのアミノ酸関連化合物は carbaminomethyl 基を有する化合物では、核酸合成阻害的であり、他の化合物はタンパク合成阻害的であった。さらに A-827 について各 molecule の合成に対する作用を経時的に検討し

たところ、合成抑制は薬物添加後、直ちに始まり、maximum に達するのに 30~60 分を要した。DNA が第 1 次的に阻害されるかどうかについては、今回の実験では明らかでない。

今後さらにこの点について検討する。

〔質問〕 新井 正 (千葉県がんセンター化学療法部)

演題 117 でアミノ酸関連化合物の抗腫瘍効果の作用機作が *in vitro* 細胞増殖抑制の様相で類推されると言われたようであるが、118 で述べられた DNA 合成阻害を主とするものと、たんぱく合成阻害を主とするものを識別することができるか。

〔回答〕 永沼真理子 (慶大・医・薬化学研究所化学療法部門)

117 演題において共通のメタボリズムのどこかを抑えると推察したのは、1 薬物について *in vitro* において KB, EHRlich, Sarcama 180 細胞への IC<sub>50</sub> に大きな差が見られなかつたためであり、各薬物間においてはそれぞれの阻止部位が考えられる。

### III-119 アミノ酸関連化合物の抗白血病効果

藤田晴久・豊島 滋

慶応大学医学部薬化学研究所化学療法部門

白血病の実験治療に関しては白血病細胞による接種系に対して多くの試みが行なわれている反面、白血病ウイルスによる感染系に対して比較的少ないと思われる。既存の白血病化学療法剤のほとんど総ては重篤な副作用を持つており、私共は副作用の少ない有効な白血病化学療法剤を開発する目的で本実験を企画した。使用した実験系は Friend ウイルスで、Primary screening としてウイルスをマウスに ip 感染後 1 日目から連続 3 日間被検化合物の 0.2 LD<sub>50</sub> 量を ip に接種し、8 日目の脾臓を秤量して対照群に対する脾腫抑制 (60% 以上) を示したものを pick up した。さらに (i) 感染ウイルス量に対する化合物の影響、(ii) ウイルス感染後、経時的に脾臓内ウイルス量を定量し、(iii) また化合物投与による生存日数の延長、について検討した。

総数 170 の被検化合物の中 29 検 (17.1%) が Primary screening をパスした。すなわち、phenylalanine 類似体 6, valine 1, methionine 5, tryptophan 2, isoleucine 2, glycine 1, threonine 2, cystine 1, fatty acid 5 ならびに alcohol 2 であつた。この中 A 101 (N-phenylaceto-aminomethylene-DL-p-nitrophenylalanine) の実験治療効果について、次の結果を得

た。

(i) A 101 の 50 mg/kg (0.1 LD<sub>50</sub>) で 10<sup>8</sup> MID<sub>50</sub> 感染量までの脾腫を有意に抑制した。

(ii) 10<sup>8</sup> MID<sub>50</sub> 感染後、経時的に脾腫抑制と脾内ウイルス増殖の抑制を検討すると脾腫抑制は 60~80% であるに対してウイルス増殖は log<sub>10</sub>=2.0 程度の抑制を示した。

(iii) 10<sup>8</sup> MID<sub>50</sub> 感染マウスに対する平均生存日数は、感染後 30 日目のウイルス対照群が 30% であるのに対して 50 mg/kg 群 65%, 100 mg/kg 群 90% であつた。

以上の結果から、A 101 は脾腫の抑制に比してウイルス増殖の抑制度が比較的弱いようである。これは、ウイルス増殖抑制以外の host mediated mechanism の関与を示唆しているかも知れない。これらアミノ酸関連化合物はマウスに対して leukopenia を主体とする中毒学的影響はほとんど観察されない。

このため長期の治療を必要とする場合に、この種の薬物が望まれるものと考えられる。

### III-120 白血病の化学療法 (III)

アミノ酸関連化合物の培養白血病細胞におよぼす影響

瀬戸淑子・豊島 滋

慶応大学医学部薬化学研究所化学療法部門

抗白血病効果について *in vivo* スクリーニングを通過したアミノ酸関連化合物の培養 L<sub>1210</sub> 細胞増殖抑制作用を検討した。用いた L<sub>1210</sub> 培養細胞は、我々の研究室で BDF マウスに継代されていた細胞から樹立された培養株である。

得られた結果を *in vivo* の効果と比較するとよく比例するものが多く、相反する例は少なかつた。*In vivo* と *in vitro* の効果の差はおそらく、それらの薬物の生体内分布あるいは生体内で活性化されるなどの生体内挙動によるものと思われる。

しかしながら、ひじょうに構造的に近い化合物群の中では、活性の傾向は *in vivo* と *in vitro* でよく一致する。すなわち、alkylcarbaminomethyl 基を持つアミノ酸誘導体で、基本骨格のアミノ酸を一定とし、側鎖の alkyl を変化させると *in vivo* と *in vitro* とともに C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 基の場合が最も活性が強く、次いで CH<<sub>3</sub><sup>CH</sup>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> と漸次活性が低下する。

したがって、*in vitro* で培養 L<sub>1210</sub> 細胞を用いてアミノ酸関連化合物の作用と構造との関連を検討し、より有効な抗白血病性化合物を検索することが可能であり、ま

たそれらの化合物の作用機序を検討することも可能であると思われる。

### III-121 カルバミノメチル基を有するアミノ酸関連化合物の抗腫瘍効果と構造との関連

福島 紘司・豊島 滋

慶応義塾大学医学部薬化学研究所化学療法部門

我々は A-145 (N-ethylcarbaminomethyl-L-isoleucine) が種々の腫瘍細胞に対し広い抗腫瘍効果を示し、かつ血液学・組織学的にも毒性の低い化合物であることをすでに報告した。今回は A-145 の誘導体である 4 種類の化合物と他の carbaminomethyl 基を有するアミノ酸誘導体の EHRlich, Sarcoma-180 腹水細胞に対する抗腫瘍効果と構造との関連性について検討したので報告する。アミノ酸誘導体の投与はガン細胞接種後、24 時間目から種々の投与量を腹腔内に 3 日間連続投与し、接種動物の生存日数、体重増加の抑制度と 8~10 日目での細胞増殖阻止率を効果判定の指標とした。なお、標準抗腫瘍性薬剤としては Mitomycin-C, Cyclophosphamide を使用した。実験結果は次のように要約できる。

(1) 4 種類の A-145 誘導体の中で L-isoleucine, 2-methyl-isoleucine ともに butylcarbaminomethyl 基より isopropylcarbaminomethyl 基を有する化合物のほうが EHRlich, Sarcoma-180 腹水細胞に対しより高い抗腫瘍活性を示した。また 50% 細胞増殖阻止量 (ID 50) も同様の傾向を示した。なお、A-145 の EHRlich 腹水細胞における ID 50 は、67 mg/kg, ip で、maximum nontoxic dose が 1,000 mg/kg で、化学療法係数が 14.9 であった。

(2) 他の carbaminomethyl 基を有するアミノ酸誘導体、46 種類の中で、EHRlich, Sarcoma-180 腹水細胞の両方、あるいはどちらか一方に対し有効であった化合物を構造により分類すると、methyl-carbaminomethyl の誘導体では 4/4, ethylcarbaminomethyl の誘導体では 14/24, isopropylcarbaminomethyl の誘導体では 6/8, butylcarbaminomethyl の誘導体では 5/10 が有効であった。これらの結果から、butylcarbaminomethyl 基を有する化合物は全体的に抗腫瘍活性が低下する傾向にあるように思われる。また、これら有効な化合物の dose response を検討したところ、EHRlich 腹水細胞に対しては、A-827 (2-methyl-alanine derivative), A-856 (3-hydroxy-DL-norvaline derivative), A-887 (threonine derivative) 等が有効で、Mitomycin-C, Cyclophosphamide よりすぐれた効果を示した。いつば

う、Sarcoma-180 腹水細胞に対しては、A-746 (glycine derivative), A-827, 等が有効で、同じ 1/10 LD<sub>50</sub> 量で比較すると Mitomycin-C, Cyclophosphamide と同程度の効果であった。また、これらアミノ酸誘導体の 8~10 日目での細胞増殖に及ぼす検討からも投与量に比例した細胞増殖の阻止がみられた。

(3) 抗腫瘍性を有する 7 種類の carbaminomethyl 基を有するアミノ酸誘導体の腹水肝ガンに対する効果を検討した結果、A-746, A-827 が AH-13 に対し有効で、A-146, A-924 (citrulline derivative) が AH-7974 に対し有効であった。A-924 の AH-7974 に対する効果は Mitomycin-C の効果よりすぐれていた。

以上、種々検討の結果から、carbaminomethyl 基を有するアミノ酸関連化合物の抗腫瘍効果と構造との関連性が示唆される。

〔質問〕 秦 藤 樹 (北里大学)

1) 多くの既知制癌剤は核酸合成阻害作用が第 1 次作用点とされているが、演者等の抗癌性アミノ酸関連化合物のあるものは蛋白合成阻害を示すと報告されたが、ひじょうに興味があるのでその作用を詳しく説明してもらいたい。

スクリーニングに L-1210 を用いておられるが動物実験で L-1210 に対しての効果はどうであるか。

〔回答〕 瀬戸 淑子 (慶大医薬研化療)

アミノ酸関連化合物の作用機序はまだ明確ではないが macromolecules の合成阻止についてみれば核酸合成阻止的なグループとタンパク合成阻止的なグループに分けられている。しかしながら、これはさらに詳細に検討されねばならない。なぜなら、核酸合成阻止的なグループに属する A-145 でも基本骨格の Ileu-<sup>14</sup>C との取り込みをみると拮抗される。しかし、その作用は reverse されないことによる。

〔回答〕 福島 紘司 (慶大医薬研化療)

*In vivo* における L1210 細胞に対するアミノ酸関連化合物の効果は EHRlich, Sarcoma-180 細胞ほど顕著な化合物はなく、% ILS が 25~50% くらいの効果である。現在までに検討したカルバミノメチル基を有する化合物の中では、A-8748 (L-serine derivative) が最も有効で % ILS が 75% であった。

## 23) 悪性腫瘍の3

III-122 Dibromomannitol (DBM) およ  
び Dibromodulcitol (DBD) の実験  
腫瘍に対する効果

—特に交叉耐性について—

星野 章・藤本修一

稲垣治郎・堀越 昇

癌研究会癌化学療法センター臨床部

加藤武敏・天羽弘行・太田和雄

愛知県ガンセンター研究所化学療法部

Hexitolのプロム誘導体 Dibromomannitol(DBM) および Dibromodulcitol(DBD) の吉田肉腫および L1210 白血病に対する効果を検討し, Busulfan の効果と比較した。すなわち, 吉田肉腫では吉田肉腫細胞 100 万個を呑竜ラット腹腔内に移植, 72 時間後から連日10日間の薬剤の腹腔内投与を行なった。また L1210 白血病では L1210 細胞 100 万個を BDF<sub>1</sub> マウスの腹腔内に移植, 24 時間後から隔日 10 回の薬剤の腹腔内投与を行なった。いずれも対照群に対する治療群の延命率からその効果を判定した。DBM および DBD は毎日新しく 0.5% の CMC 添加生食水に Suspend し, Busulfan も同じく CMC 加生食水に Suspend して投与した。

吉田肉腫において DBM は 5 mg/kg から 40 mg/kg の間において有効で, 最小有効量 (MED) は 5 mg/kg 以下, 最大耐量は 40 mg/kg 以上で, CI(MTD/MED) は 8 以上であった。DBD は 10 mg/kg から 40 mg/kg の間において有効で, MED は 10 mg/kg, MTD は 40 mg/kg 以上であり, CI(化学療法係数) は 4 以上であった。いつぼう, Busulfan (BUS) は 10 mg/kg から 20 mg/kg の間で有効であり, MED は 10 mg/kg 以下, MTD は 20 mg/kg で CI は 2 以上であった。また Optimal dose における各薬剤の効果は, DBM が 40 mg/kg で延命率 182% 以上, 30 日生存は 5 匹中 3 匹 (3/5) で, DBD は 20 mg/kg で延命率 218% 以上, 30 日生存は 4/5, BUS は 10 mg/kg で延命率 111% で 30 日生存は 0/5 であった。

すなわち, 以上の成績から, DBM および DBD は BUS よりその抗腫瘍効果がすぐれていると考えられる。

吉田肉腫の各種薬剤耐性株に対して DBM は 20 mg/kg および 10 mg/kg, DBD は 40 mg/kg および 20 mg/kg, BUS は 20 mg/kg および 10 mg/kg を投与して, 感性株に対するそれぞれの効果と比較して交叉耐性の有無を検討した。

すなわち, Cyclophosphamide BUS, Thio-TEPA の各耐性株に対して DBM, DBD は全く無効で, 交叉耐性を示した。BUS は Cyclophosphamide 耐性株と完全交叉耐性を示した。Mitomycin C と Mitomycin の誘導体 T 243(1-Hydroxy-2-amino-7-methoxy mitosene-HCl) の両耐性株に対し DBM および DBD は無効で, 完全交叉耐性を示した。BUS は Mitomycin C 耐性株と完全交叉耐性を示した。

Daunomycin 耐性株に対し DBM および DBD はいずれも不完全交叉耐性を示した。

Chromomycin A<sub>3</sub> 耐性株に対して, DBM は不完全交叉耐性を示したが, DBD は著効を示し, Collateral sensitivity を示した。

5-Fluorouracil 耐性株に対しては DBM および DBD はいずれも有効で交叉耐性を示さなかつた。

以上の成績から, DBM および DBD はアルキル化剤と交叉耐性を示し, その作用機序は両者の Diepoxide 化によるアルキル化作用によるものと考えられる。Daunomycin 耐性株, Chromomycin A<sub>3</sub> 株と DBD または DBM が交叉したのは, おそらく, これら耐性株の非特異的な膜透過性の変化によるものであると考えられる。

L1210 白血病に対して DBD, DBM の 160 mg/kg から 2.5 mg/kg の 10 回投与, BUS の 50 mg/kg および 25 mg/kg 投与は全く無効であり, DBM および DBD の 3,000 mg/kg から 125 mg/kg 大量 1 回投与はいずれも全く無効であった。

III-123 膀胱癌培養細胞 KU-1 に対する  
各種制癌剤作用の比較検討

田崎 寛・大越正秋

慶応義塾大学泌尿器科

膀胱移行上皮癌由来の KU-1 細胞株について, Mitomycin C, 5FU, Thio Tapa, Cytocine alabinocid, diacetyl glucaro-(1→4) (6→3)-dilactone, d-glucaro- $\delta$ -lactam の 1~100  $\mu$ g/ml を培養液に添加して微速度映画撮影による観察と, 電子顕微鏡による観察で細胞増殖の形態学的変化の差を検討した。DNA 合成阻害の前 4 者以外の lactone と lactam に関しては細胞質の変形が著明であった。

制癌剤 10  $\mu$ g/ml 以上の濃度では最終的に細胞は変性壊死に陥入り剥離脱落したが, 1.0  $\mu$ g/ml の濃度でその後継代を続行し得た Thio Tapa と lactone の 2 株について細胞の特徴を検討したところ, 前者ではより単純化の傾向が見られたのに反し, 後者では無処置のものと同

質的な差が見られなくなつた。Thio Tepa の投与にもかかわらず、再発を繰返す臨床例もあることから、gene specific の感受性、その mutation あるいは薬剤抵抗性の stem の存在などの可能性につき検討する。

〔追加〕 塚 越 義(癌研化学療法センター)

人癌培養細胞は、原発癌からかなり諸々の性質が違ってくるのが通常と思うが、膀胱癌の培養株では、 $\beta$ -glucuronidase 活性はもとの活性に比べてどう変つているか。またこの株は制癌剤 screening に用いるのが目的であるのかどうか。

〔質問〕 豊 島 滋(慶大医薬研化療)

1) 先生の使用された膀胱がん細胞は分離後何代を経ているものか。

2) 分離間もない細胞と継代を重ね今回使用された細胞の間で、何か性質の上で変化は生じていないか。

〔回答〕 田 崎 寛(慶大泌尿)

1. 初代培養から増殖の形態、染色体などは150代をこえる継代後も変化していない。

2.  $\beta$ -glucuronidase 活性は低下している。この株をスクリーニングの方法の1つとして使用したが、分化増殖の特性のある株はその目的のためだけの利用を考えている訳ではない。KU1細胞は制癌剤の作用機序を研究する目的では興味ある細胞株である。

### III-124 Cyclophosphamide 経口投与時の血中濃度の推移

正宗良知・平山 隆・菊地金男

国立仙台病院外科

Cyclophosphamide(Ex) は masked form の抗腫瘍剤として経口的に広く用いられているにもかかわらず、その血中濃度の推移について臨床的に検索した報告は見当らない。私達は Ex の適正な投与量を知る目的で、経口投与時の血中濃度を検索し、2, 3 の興味ある所見を得たので報告する。

1錠 Ex 50 mg 含有の錠剤(以下、T群)および1g中100 mg 含有の顆粒(S-7800 G, 以下G群)を用い、投与後2, 6, 24時間目に採血し、FRIEDMAN-森田法により間接値ならびに直接値を測定、なお尿排泄量についても検索し、錠剤と顆粒との優劣、静注、経口投与との差異を検討した。検索対象は悪性リンパ腫、皮膚癌、乳癌、甲状腺癌などの消化器障害のない症例で、体重が50~56 kg の例を選び、6例を1群とし、延36例である。

悪性腫瘍43例に Ex 500 mg を静注、血中濃度を測定してみると、間接値の平均は1時間値が7.4  $\mu$ g/ml,

2時間値6.5  $\mu$ g, 3時間値6.7  $\mu$ g, 24時間値3.8  $\mu$ g, 直接値は1時間値3.2  $\mu$ g, 2時間値2.8  $\mu$ g, 3時間値2.4  $\mu$ g, 24時間値が3.0  $\mu$ g で、変化率は24時間値が79%で最高を示した。200 mg 1回投与時の血中濃度はおおむね6時間目に最高に達し、T群の平均値は間接値5.8  $\mu$ g, 直接値4.6  $\mu$ g であるが、G群においては間接値7.8  $\mu$ g, 直接値5.4  $\mu$ g で、G群が全般に高値を示した。24時間目においてはT群は6時間値に比しやや高値を示す例が多く、G群はむしろ低値を示す例が多いが、差は僅少で、血中濃度は6時間から24時間までほとんど変動のないことが窺われた。

500 mg 1回投与時においても血中濃度の推移は200 mg 投与時と同様の経過を示し、6時間値はT群が間接値6.2  $\mu$ g, 直接値3.2  $\mu$ g, G群は間接値11.6  $\mu$ g, 直接値6.0  $\mu$ g であり、T群、G群とも200 mg 経口投与群、および静注群と比べて明らかな差のないことが特異的な所見である。

200 mg 経口投与後2時間以内に尿中に排泄される量は少量で、2~6時間以内に投与量の6~20%が排泄され、24時間以内に25~50%が排泄され、その変化率は50%前後である。

200 mg 1日1回3週間連続投与時においてはT群、G群ともに24時間目、1, 2, 3週目の値は僅かな変動を示すに過ぎず、200 mg 1日1回の投与により血中濃度はほぼ一定に維持されることが推測される。

第1日目に500 mg, 2日目300 mg, 3日目200 mg, 4日目100 mg を経口投与、血中濃度をみると2日目がやや高値であるが、2, 3, 5日目はほぼ同値を示し、以後低下し、投与中止後3日目に消失した。

すなわち Ex は静注よりも経口投与時に血中濃度は一定に維持され、200 mg 以上では投与量による血中濃度の差は僅少である。24時間後に投与量の1/2~1/4が尿中に排泄され、体内の蓄積は認められなかつた。これらの所見から Ex は200~300 mg を1日1回、継続して投与することが適切と思われる。

### III-125 Cyclophosphamide, Trofosfamide および Ifosfamide の腫瘍内濃度および細胞内分布に関する検討

富田 慈・佐藤 譲・金尾昌明

石原貞尚・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科

Cyclophosphamide とその誘導体である新制癌剤 Trofosfamide および Ifosfamide は種々の実験腫瘍に対する抗腫瘍 spectrum を異にする。この抗腫瘍活性の差



異の原因を解明するために、これらの3つの制癌剤を sarcoma 37 および Shionogi adenocarcinoma 115 担癌マウスに投与し、その血中濃度、臓器内濃度、腫瘍内濃度の時間的推移と、腫瘍細胞各分画内の分布の面から検討した。各制癌剤の濃度測定はアルキル化能を指標とする NBP 法と放射活性測定との2法によつて行なつた。また細胞内分布の検討は、遠沈後の各分画内の放射活性を測定することにより行なつた。

これら3制癌剤の腫瘍内濃度は他の種々の臓器内濃度よりむしろ低く、また3者ともほぼ同じ濃度であつた。また時間的推移にも著差を認めなかつた。また2つの腫瘍間でもほとんど差異を認めなかつた。また活性型の濃度も他臓器に比し、とくに高くはなかつた。

次いで肝細胞と腫瘍細胞各分画内の濃度を Trofosamide と Ifosfamide について検討した。核分画内の両制癌剤濃度にはほとんど差がなく、また腫瘍間の差異も少なかつた。また肝細胞ともほとんど差がなかつた。

アルキル化剤の効果の差異はその固有活性の差異もさることながら、腫瘍組織への親和性、特に核へのとり込みの差によつて規定されるとされているが、今回の実験ではいずれも否定的な結果を得た。

〔質問〕 豊島 滋 (慶大医薬研化療)

腫瘍内濃度を測定するとき、私共の経験では時期を一定化することがかなり難しいが、この点どのようにされているか。

〔回答〕 富田 慈 (京都府医大産婦)

腫瘍の stage は、腫瘍の重量により一定にした。すなわち、組織学的に necrosis などのない大きさを検討した結果、1g 前後のものを実験に供した。

### III-126 抗癌剤およびステロイド剤の宿主感染防御能に及ぼす影響

滝下佳寛・香西勝人・後東俊博  
 斉藤 紀・河野通昭・久野悟郎  
 曾根三郎・佐々木春夫・富永憲治  
 矢田健太郎・螺良英郎

徳島大学医学部第3内科

臨床上各種抗癌剤あるいは steroid 剤の使用に伴なう感染誘発が問題になつてきているが、これら薬剤をより効果的に用いるため、その宿主感染防御能に及ぼす影響を検討した。

後天的免疫不全に伴なう感染誘発の代表例で、慢性リンパ性白血病で steroid 剤の長期大量投与と Cyclophosphamide (CY) の併用を行ない全身結核を合併して死

亡した症例を報告した。本例では慢性リンパ性白血病に伴なう細胞性免疫能の低下に CY および steroid 剤による免疫抑制作用が重なり結核を続発したものと考えられた。

このように諸種薬剤が宿主免疫防御能に及ぼす影響を動物実験で検討し、好中球および肺胞 macrophage に関する結果を報告した。薬剤は Hydrocortisone (HC) または Prednisolone (PS), CY, Azathioprine (AZ) を、動物は ddY マウスまたは Wistar 系ラットを用いた。

網内系機能への影響をみるため行なつたマウスの Carbon clearance では、HC 投与でやや低下の傾向がみられた。また臨床上の肺感染と関連しマウスで pulmonary clearance をみるため、気管から *Candida albicans* 注入後経時的に肺洗浄で回収される生菌数をみた結果は、CY 300 mg/kg 3日間投与で clearance の低下を認めた。さらにこの clearance に関連する肺胞マクロファージへの影響をみるため、マウスで MYRVIK 等の方法で採取し、*Candida albicans* 死菌を用いた貪食能、あるいは NBT 還元能では CY, AZ, または HC 200 mg/kg, 7日間投与ではいずれにも低下はなかつた。しかし採取される肺胞マクロファージ数は CY 投与で減少していた。また CY 投与と肺胞マクロファージの減少をラットでみた結果は、投与量よりむしろ投与期間に応じて減少がみられた。このような点から CY 投与による pulmonary clearance の低下はマクロファージ個々の貪食能の低下よりむしろ細胞数の減少によると考えられた。

末梢白血球への影響は、まずその殺菌能と関連の深い Myeloperoxidase (MPO) を o-dianisidine 法でみたが、CY または AZ 投与ラットでは白血球数は減少するが細胞当りの MPO 活性は低下しなかつた。しかし PS 投与では白血球数の減少とともに細胞当りの MPO 活性の低下傾向がみられた。また HC 投与ラットの好中球 NBT 還元能では低下がみられた。

以上の結果から、感染誘発因子として CY 投与ではマクロファージおよび好中球個々の細胞の機能低下よりはむしろその細胞数の減少が、また steroid 剤では細胞数の減少とともに個々の細胞の機能の低下が重要と考えられた。

### III-127 Prednisolone 併用制癌剤（アルキル化剤）の担癌および非担癌ラット造血系におよぼす影響について

菅原伸夫・檜森 巽・氏家重紀  
涌井 昭・斉藤達雄

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門

目的：癌の化学療法時，制癌剤の持つ副作用，ことに骨髓機能抑制作用による白血球減少を防止し，腫瘍効果をいかに上げるかは，依然として重要な問題の1つである。この目的に用いられる薬剤の1つとしてのglucocorticoidについては，白血球増加作用および抗腫瘍作用の有無に関し相反する報告が見られる。しかし制癌剤投与下の担癌動物の造血系に対しglucocorticoidが，いかに影響するかの報告は少なく，これを知るため以下の実験を行なった。

方法：呑竜ラットの腋窩皮下に吉田肉腫細胞  $5 \times 10^6$  個を移植し移植後3日目に Endoxan (EX), Carbazil quinone (CQ) 各単独および glucocorticoid として Prednisolone (PS) を併用した。投与方法は単独群，併用群ともに腹腔内1回投与とした。

結果：1) 赤血球数および血色素量に対しては，各投与方法とも著変を与えなかつた。2) 網赤血球数においては，EX, CQ 投与により著明に減少を示したが，PSの併用はこれの減少，回復に対し何ら影響を与えなかつた。3) 栓球数は EX および CQ 投与により軽度の減少傾向が見られたが，PSによる影響は認められなかつた。4) 白血球数については，正常ラットでは EX, PS 併用投与により EX 単独投与に比べ回復期の増加傾向が認められたが，その一過性のピークは2~3日おくれで出現した。担癌群では EX, CQ の白血球減少傾向に対し PS 併用によつても軽減傾向は認められず，白血球減少後は回復期を合せて腫瘍の増殖程度に応じ，腫瘍対照群と相がずれた型で増加が見られた。5) 骨髓有核細胞数に対する PS の増加および減少作用は認められなかつた。6) 骨髓像では，PS 投与により前骨髓球を主体とした幼若顆粒球系の成熟および分裂抑制作用が見られたが，併用群では，その傾向がやや軽度であつた。

現行の制癌剤の多くが，その本来の抗腫瘍作用とともに造血臓器障害をもたらすものが多いことを考えると，この glucocorticoid の造血臓器に対するいささかの影響は，今後一層の検討と解析が必要と考えられる。

### III-128 癌化学療法における免疫反応

—免疫化学療法の試み—

内科 服 部 隆 延  
外科 船 坂 元 克

佐々木研究所附属杏雲堂病院

一般に制癌剤は癌細胞を破壊すると同時に担癌宿主に対してもその免疫能を抑制する。すなわち両刃の劔といえよう。そこで担癌宿主の免疫能を低下させないような試みが必要となる。この点において癌化学療法における免疫療法導入の意義がある。

最近アメリカ，ヨーロッパにおいて，BCG, DNCB が白血病，皮膚癌に臨床的に盛んに用いられている。しかしこれらの癌は元来抗原性が比較的高く，日本に多い胃癌，肝癌等の消化器系癌にそのままあてはめることは適当でない。我々も20例の消化器系癌を中心に BCG を従来の制癌剤と併用してみたところ，抗腫瘍効果の増大は認められなかつたが，4例にツベルクリン反応の陽転化がみられた。

そこで岡本等により開発された溶連菌製剤 OK-432 を MMC, 5 Fu, Endoxan 等の既存の制癌剤との併用を試みた。

OK-432 は直接の腫瘍細胞に対して殺細胞効果とともに宿主を介在しての抗腫瘍効果を有する点において特徴的な制癌剤である。

胃癌を主とする末期癌60例に投与したところ，42%に抗腫瘍効果がみられた。それとともに有効例のうち約半数にツ反応の陽転化(200倍精製ツベルクリン液を使用)，リンパ球数の増加がみられた。

また31例の末期胃癌症例を追跡したところ，1年以上の生存例が8例(そのうち2年以上が3例)みられた。

さらに興味のあることは，8例中3例において腫瘍の縮小を認めていないことである。すなわち直接の抗腫瘍効果がなくとも1年以上の生存例があることである。

これらは従来の癌化学療法では説明困難の点で，OK-432 導入により担癌宿主の免疫能が増強することによるものと推察される。

癌化学療法における免疫反応の増強によつて制癌効果を高めるこれらの試みを免疫化学療法の1つとして位置付け出来得るものと考えられる。

〔質問〕 菊地 金男(国立仙台病院外科)

OK-432 の皮内反応を行なっているが，ツ反応と OK-432 の皮内反応とはほぼ平行的関係がある。皮内反応が陽性の例は比較的予後がよいので追試していただきたい。

〔回答〕 服部隆延(佐々木研杏雲堂病院内科)  
OK-432 を注射する前に、とくに皮内反応は行なっていない。PC テストは行なっていない。

〔質問〕 螺良英郎(徳大3内)

1) 免疫抑制状態にあるのを如何にして臨床的にもキヤッチするか、われわれはリンパ系細胞の数、機能、リンパ系細胞以外の細胞系への影響等で検討しているが、なかなか決定的な方法がない。免疫抑制をツ反応を指標としておられるが、それでよいか。

2) 免疫不全状態の診断法は一概には論じ難いと思われる。

〔回答〕 服部隆延(佐々木研杏雲堂病院内科)

制癌剤投与における免疫反応を測定する方法として臨床的にはツベルクリン反応、コンゴレッドクリアランス Test, リンパ球幼弱化率を合せて行なうのが必要かと思う。

〔質問〕 大尉泰亮(岡山大学平木内科)

(1) OK-432 投与によつて完全なツベルクリンアレルギーが反応性を回復した症例があるか。

(2) その効果は持続的か。

(3) 長期間生存症例にはリンパ球機能の亢進を示すような data があるか。

われわれも OK-432 併用化学療法を以前から行なっているが、OK-432 の host mediated の作用を期待するためには化療により residual tumor をできるだけ減少させる必要があると考えている。

〔回答〕 服部隆延(佐々木研杏雲堂病院内科)

1年以上の長期生存胃癌例で経過を追跡してみるとツ反応が陽転化したままの状態が続く。OK-432 併用の免疫化学療法施行例において腫瘍が縮小しない症例で長期生存例がみられることは興味のあることで、SKIPPER 等の Total kill of cell の考え方では説明できず、Host 例の免疫反応を考えるべきであると思う。

#### 24) 悪性腫瘍の4

### III-129 凝固線溶系からみた癌化学療法

中尾 功・久保明良・原島三郎  
古川一介・大久保 清・鑑江隆夫  
西 一郎・横山 正・大橋泰彦  
舟田 彰・増田幸久・古江 尚  
癌研附属病院内科

抗癌剤使用時の血液凝固線溶系の動きをみる目的で、栓球血管系の検査として栓球数、出血時間、毛細血管抵抗性、血餅退縮能を、凝固系の検査として全血凝固時間、血漿 Ca 再加凝固時間、プロトロンビン消費試験、内因性凝固系に部分トロンボプラスチン試験、外因性凝

固系にプロトロンビン時間を、また線溶系の検査としてフィブリノーゲン量、ユーグロブリン溶解時間、その他 SK 法によるプラスミン活性を測定し、その臨床的意味について考察を加えた。対象は白血病をのぞく悪性腫瘍患者 500 例である。

栓球数の減少は単独投与ではイヨマイシン、838、次いで MMC 誘導体の使用例に出現率が高く、多剤併用ではその出現率は上昇し 30~40% の値を示す。薬剤の種数および投与総量が重要と考えられる。そしてその栓球減少例において出血時間、血餅退縮能、毛細血管抵抗性、プロトロンビン消費試験での機能低下例が高率であり、栓球血管系は栓球減少による機能低下が基本的所見と考えられる。

凝固系については、全血凝固時間、プロトロンビン消費試験においてそれぞれ 11%、37.9% の凝固能亢進例が得られた。抗癌剤投与によつてはプロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン試験をも含めて特別な変動はみられない。

線溶系のフィブリノーゲン量は、肺、乳、子宮癌で高値を示すものが多く、肺、胸膜の所見の有無等腫瘍の進展形式による違いが関係すると思われる。投与薬剤の効果の有無とははつきりした関係はみいだせなかつたが、転移性肺癌患者ではその生存期間とフィブリノーゲン量の間に関がみられた。

血漿プラスミン活性は約 1/3 の症例に活性亢進、1/3 の症例に活性低下がみられる。抗癌剤投与により改善の得られたものはプラスミンの活性の上昇を示すものが多い傾向がみられた。また生存期間との関係でも、活性亢進群に生存率が高い傾向がみられた。

以上、癌患者そして抗癌剤投与時の凝固線溶系は、栓球血管系の機能低下、凝固系の軽度の機能亢進、線溶系の活性化が1つの基本的な変化であり、線溶系の変化は或る程度臨床効果、生存期間と関係することが推測されるが、その実際の役割については今後検討されるべき問題であろう。

### III-130 癌化学療法における腫瘍内制癌剤濃度の意義について(第2報)

副島清治・稲葉 馨  
弘前大学第1外科

癌化学療法においては、目的とする腫瘍に対する、制癌剤、投与量、投与経路の選択が常に問題となるところである。私共は数年来、制癌剤の選択について、制癌剤感受性試験の面から適応決定に関して追究が続けてきたが、さらに、投与された制癌剤の到達性、蓄積性を、腫

瘍内制癌剤濃度の測定により観察し、治療効果とあわせて追求することにより、制癌剤の適切な投与量と投与経路を選択するため検討中である。

実験方法と材料は、実験腫瘍 AH 60 C, AH 130, AH 7974 を Donryu rat の肝, 胃, 小腸, 大腸, 後腹膜に注入して腫瘍を形成させ、制癌剤 MMC, 5 FU, Bleomycin の各々を iv, ia, ip の3経路から投与、経時的に腫瘍を摘出してその 0.2 g を乳剤化し、各組織腫瘍内各制癌剤濃度を、試験生物、大腸菌、ブドウ球菌、枯草菌を用いて Bioassay 法における薄層カップ法による微量定量法に従がつて測定し、いつばう制癌剤投与後5日目の腫瘍の組織像, LDH SDH 活性を観察した。

MMC 8 mg/kg iv, ia, ip 投与時の各組織 AH 130 結節 0.2 g の MMC 濃度は ip の大腸 0.17  $\mu\text{g/ml}$  をはじめ iv の大腸, 後腹膜, ip の小腸, 後腹膜に高く、ついで iv 小腸, ip 胃によく認められ、他はいずれも 0.02  $\mu\text{g/ml}$  以下を示した。MMC 投与後5日目組織像では、腫瘍結節全体著明な変性壊死を呈したものは、iv 大腸, ip 小腸, 大腸, 後腹膜で MMC 高濃度と一致し、酵素活性も同様高濃度と一致して LDH SDH 活性の低下を示した。

5 FU 100 mg/kg iv, ia, ip 投与時の各組織 AH 60 C 結節 0.2 g の 5 FU 濃度は、iv の肝, 小腸に高く、ついで iv 胃, 大腸, 後腹膜, ia 胃, ip 大腸によく認められ、他はいずれも 0.15  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。組織像に著明な変化を呈したものは ip 群であり、酵素活性の低下は iv, ip 群に認められたが、全般的には腫瘍内制癌剤濃度と細胞効果は、明らかな一致をみなかった。

Bleomycin 10 mg/kg iv, ia, ip 投与時の各組織 AH 7974 結節 0.2 g の Bleomycin 濃度は、ip の肝, ia の大腸に高く、ついで ip 小腸に認められたが他はいずれも 0.25  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。組織像に著変を呈したものは ip 肝, 小腸であり、酵素活性は、ip 肝, 小腸等 ip 群と ia 群に低下を示した。

臨床的応用として、手術時制癌剤投与例の腫瘍内制癌剤濃度と血中移行濃度およびその治療成績を観察中である。症例 胃癌+肝転移例では、肝動脈内 5 FU 10 mg/kg 投与時の肝転移巣内 5 FU 濃度は 1.75  $\mu\text{g/ml}$ 、血中移行濃度は 0.71  $\mu\text{g/ml}$  を示した。症例 大腸癌では ROUSSELOT の intraluminal chemotherapy に準じ、5 FU 30 mg/kg 腸管内投与時腫瘍内濃度は 1.2  $\mu\text{g/ml}$  を示し、血中移行濃度は 0.81  $\mu\text{g/ml}$  より漸減した。これら手術と制癌剤併用症例の制癌剤腫瘍内濃度、血中推移と予後を比較検討することにより、個々の症例に対する制癌剤の適切な投与量と投与経路の選択の可能性について検討中である。

### III-131 小細胞型未分化肺癌の化学療法

—最近の経験を中心に—

安原尚蔵・大鬨泰亮・杉山元治

渡部達夫・木村郁郎

岡山大学平木内科

小細胞型未分化肺癌は急速な進展と早期からの広範な転移形成のため原発性肺癌の中でも予後において最も悪性なものとされ、すでに外科的療法の限界が指摘されており化学療法、放射線療法の有用性が指摘されている。我々は約2年前から本疾患に対し系統的な化学療法を行ない若干の有効例を得つつあるので有効例を中心にその成績を報告する。

対象は47年4月からの2年間教室において取扱った10例の小細胞型未分化肺癌で  $N_1M_0$  の4例を除き他はすべて  $M_1$  症例である。化学療法として① Cyclophosphamide の誘導体である Ifosfamide の大量間歇投与、② 5 Fu (250 mg), Vincristine (1 mg), Bleomycin (15 mg), Cyclophosphamide (400 mg), Mitomycin C (4 mg) の5者併用のいずれかあるいは両者を行なった。①の場合は50 mg/kg を連日3回、または隔日3回投与を1サイクルとし、間歇的にこれを行なった。②の場合は5 Fu 連日あるいは隔日、他の4者は各々週1回間歇投与する方法をとった。

その結果、10例中6例に明らかな臨床効果が得られ、この6例は各々治療開始から2例が22カ月以上、1例が11カ月以上、1例が9カ月、1例が8カ月以上、1例が4カ月生存しており、他の4例の無効例、47年以前の若干の症例に比べて明らかな延命が示されている。とくに①と②の両者が奏効した症例とか、化学療法と放射線療法の両者が有効であった症例に長期生存が得られているが、1種類だけの化学療法が有効であった症例とか、放射線療法だけが有効であった症例はたかだか7カ月の生存が得られただけである。

以上、未だ少数例の経験のため確信し得ないが、本疾患は病初から全身化傾向が強く、しかも化学療法感受性も比較的高いところから、早期からの系統的化学療法と局所療法としての放射線療法の巧みな併用が本疾患に対する最も有用な治療法であると考えられる。

[追加] 星野章(癌研癌化学療法センター  
臨床部)

演者の生存率の成績はひじょうにすぐれていると思うが、Ifosfamide 大量投与の効果、FOBEM 療法およびその他の治療が同時または経時的に行なわれており、このような投与方法ではいずれの治療法が生存期間に関係する

か判定、解析不可能である。そのため Ifosfamide 大量群、FOBEM 群、または両者併用群等において Comparative な治療研究を行なうべきである。

### III-132 悪性神経膠腫の長期生存例における化学療法の役割

竹内 一 夫

杏林大学脳神経外科

多形性膠芽腫を主とする悪性神経膠腫に対する治療成績は今なお貧しく、多くの症例は術後1年以内に死亡している。ただ照射療法は短期間ながら延命効果をもたらすことが確認されている。演者は組織像の判明している悪性膠腫102例について、さらに化学療法を追加した場合の上乗せ効果を検討した。しかし限られた臨床例についてその効果を正しく判定することは必ずしも容易でなく、種々の条件によつて予後は著しく影響を受けるので、今回は延命効果を中心に検討した。

術後5年以上生存し得た症例は6例で、この中の3例は現在なお生存中である。この6例と追跡不能例などを除く、88例の平均生存期間は13.8カ月であり、5年以上生存の意義は大きい。

各症例とも発症から初回手術までの期間や、補助療法の種類、時期には差があるが、全例に対し少なくとも1回以上の開頭術・照射療法・化学療法が行なわれている。したがつていずれの治療法が長期生存に対して最も寄与しているかを判定するのはやはり困難である。しかし化学療法の面からみると、Thio-TEPA 100 mg による脳灌流が2例に対し、また5Fuの持続的頸動脈内注入が1例に対して行なわれている。また現在生存中の3例ではいずれもBleomycinの全身投与が行なわれている。この中の2例では化学療法が最終治療となつていて、その後4~5年にわたり、とくに治療を追加することなく有為な生活を送つている。しかし3死亡例と1生存例では化学療法以外にも腫瘍の再燃徴候のため再手術・再照射なども繰返されているので、長期生存に対して必ずしも化学療法の果している役割りが大きいとはいえない。

組織像の面から悪性膠腫にもいくつかの群を分けることができ、星細胞腫3度程度の腫瘍に対して化学療法は時には有力な補助療法となる場合があるものと考えられる。しかし長期生存例中2例は明らかに星細胞腫4度であり、従来から最も予後不良とされているこの群においても、手術・照射療法とともに化学療法を繰返すことにより、或る程度の延命効果が期待できることが判明した。

### III-133 消化器癌に対する Carbazilquinone 単独および併用療法の臨床的検討

坂本俊雄・石山俊次・坂部 孝

山形省吾・船橋 渡・鈴木俊明

大沢勝三・神野大乗・片岡浩平

高橋郁夫・岡村教生・木田信勝

日本大学第3外科

根治手術不能癌と再発癌の固形腫瘍に Carbazilquinone(CQ) 単独、CQ と 5-Fluorouracil(5FU) の2剤、これに Mitomycin(MMC) の3剤併用を行なつた。使用症例は胃癌40例(うち持続動注9例)、結腸癌1例、盲腸癌1例、直腸癌8例、膵臓癌1例、胆嚢癌2例(うち動注1例)、胆管癌1例の計54症例で、CQ 単独17例、CQ・5FU 併用14例、CQ・5FU・MMC 併用13例の44症例は点滴静注を行ない、その他10症例に3剤の持続動脈内注入を行なつた。

使用方法は、CQ 単独 0.02~0.06 mg/kg(連日あるいは週2回)、2剤併用は CQ, 0.04 mg/kg(週2回)、5FU 5 mg/kg(隔日)、3剤併用は CQ 0.04 mg/kg, 5FU 5 mg/kg, MMC 0.04 mg/kg(週2回)、持続動注例では CQ 0.02 mg/kg, 5FU 1 mg/kg, MMC 0.008 mg/kg を連日注入した。

効果判定は癌化学療法判定委員会試案によつた。CQ 単独では、胃癌2例、直腸癌1例の計3例(17.6%の軽快)、CQ, 5FU 併用では胃癌2例、直腸癌1例、盲腸癌1例、胆嚢癌1例の計5例(35.7%の軽快)、CQ, 5FU, MMC の3剤併用では、胃癌2例(15.4%の軽快)、持続動注例では、胃癌3例、胆嚢癌1例の4例(40%の軽快)、KARNOFSKY による効果判定規準では、現在1-Bは、CQ 単独で1例であるが、CQ, 5FU 併用で1-Bの症例があつたが、10カ月目から腫瘍再び増大し12カ月目で死亡したので規準により1-Bから除外した。1-Aは胃癌5例(11.3%) {CQ 単独1例, CQ, 5FU 併用2例, CQ, 5FU, MMC 併用1例}、その他直腸癌1例(CQ, 5FU 併用)、持続動注で胃癌3例、胆嚢癌1例が1-Aであつた。O-C、胃癌で1例(CQ, 5FU, MMC 併用)、O-A (CQ 単独:胃癌3例, 直腸癌1例, CQ, 5FU 併用:盲腸癌1例, 直腸癌2例, 膵臓癌1例, 胆嚢癌1例)であつた。

50% 生存期間は CQ 単独, CQ, 5FU, MMC の3剤の点滴静注例も持続動注例も12週すなわち3カ月間で、CQ, 5FU 併用で約2週間延長し、3.5カ月間であつた。

白血球数の変動をみると、CQ 単独で1週目から4週

目までに  $1\text{ mm}^3$  あたり 3,000 以下の症例は、CQ 単独で 52.9%，CQ, 5FU 併用で 28.5% であつたが CQ, 5FU, MMC 併用では 69.2% の高率に白血球数減少症例を経験した。持続動注例では 4 週、5 週目に 1 例ずつ、また 4 カ月目という長期間使用中に 1 例白血球数が減少したが、点滴静注例、持続動注例とも抗癌剤中止により 2 週間以内に回復した。副作用としてその他では、血小板減少が 31.8%，食思不振 24.5%，下痢 9%，その他、肝機能障害、下血、発疹、舌炎、脱毛が、それぞれ 1 例ずつあつた。持続動注でも白血球数減少(30%)、血小板数減少(20%)が主なものであつた。なお、CQ 単独で 1 例、CQ, 5FU, MMC 併用で 2 例、抗癌剤使用中に VIR-CHOW リンパ節へ転移したと思われる症例があつた。

4 使用方法別では CQ と 5FU 併用(35.7%)と持続動注(40%)に有効例が多かつた。

〔質問〕 星野 章(癌研癌化学療法センター 臨床部)

1) 治療法別の KARNOFSKY Criteria による効果判定の結果を教示されたい。

2) MMC と Carbazilquinone を併用する意義は何か。MMC と Carbazilquinone はその作用機序が全く同一ではないが、ひじょうに類似しており CQ と MMC の併用はあまり意義がないと考える。

〔回答〕 坂本俊雄(日大3外)

KARNOFSKY の 1 群 A の使用別内訳は：

CQ 単独 1 例、5FU, CQ 2 剤併用 3 例、CQ, 5FU, MMC 3 剤併用 1 例であつた。

CQ と MMC の併用の理由は：

従来、我々はアルキル化剤、代謝拮抗剤、細胞毒というように作用機序の違った薬剤を使用してきたが、CQ と 5FU の 2 剤で有効症例があり、動注例で CQ, 5FU, MMC でも有効例が 40% であり、CQ と MMC では若干作用機序が違うので使用した。

### III-134 抗癌剤の副作用に関する検討

— 消化器障害の計数的検討 —

赤尾建夫・藤本 茂・伊藤文二  
腰塚 格・高橋 誠・三好武美  
小谷野勝治・伊藤健次郎

千葉大学第 1 外科

抗癌剤の副作用は、骨髄障害と消化器症状が主であり、消化器症状としては食思不振、嘔気、嘔吐、下痢、下血等があげられるが、これらの症状は患者が直ちに気づき、以後の治療の隘路となることが多い。抗癌剤により、これら消化器症状の出現の度合に差のあることを私

達は経験的に知り、それに基づいて投与量、投与方法を決めて来たのが現状であつた。

抗癌剤の作用が強ければ、消化管細胞は組織学的変化を招来し、次いで再生がおこなわれる。このため粘膜細胞の DNA 合成の Pattern はとりまおさず、その抗癌剤の副作用の消長と考えられる。そこで私達は、薬剤による消化器症状の計数的把握を次のような実験で試みた。

〔方法〕 成熟 dd-mouse に MMC, 5Fu, FT-207 の  $2/3\text{ LD}_{50}$  を 4 回に分割して 6 時間毎に腹腔内に投与した。その後、経時的に屠殺して消化管、すなわち、胃、十二指腸、空腸、回腸、横行結腸を採取し、屠殺前に  $\text{H}^3\text{-thymidine}$  を腹腔内に投与した。採取粘膜の一部は組織像の検索に供し、残りの粘膜は SCHMIDT-THAN-NHAUSER の変法により DAN 分画を抽出し、DAN 分画内の放射活性を liquid-scintillation counter により求め、DNA は紫外外部吸収により測定し、DNA 当りの放射活性を求めた。各測定値は Control に対する%で表わした。

〔成績〕 胃体部、十二指腸、結腸では 3 剤の消長はほぼ一致していた。しかし、いずれの部分においても、5Fu の peak が FT-207 の peak より早期に出現した。また、Control 群でいちばん粘膜増生の盛んな小腸では、3 剤の影響が著明に出現した。すなわち、5Fu は投与 8 時間にすでに +100% 前後の増加を示し FT-207 はその 8 時間後に第 1 のピークを示している。この両者は 5Fu がまだ粘膜細胞内に残留しているため、DNA の salvage 系のとり込みが増加した結果と思われる。とり込みの第 2 のピークは 5Fu では投与 48 時間後に見られ、いつぼう FT-207 は投与 56 時間後に見られ、この第 2 のピークが粘膜再生によるものと思われる。これに対して MMC では著明な peak は見られなかつた。また小腸粘膜の組織像でも 5Fu 投与後 48 時間には明らかにじゆう毛表面の組織学的変化を来していた。しかし crypt 内においては細胞は変化を来たさず、mitosis も見られ再生が行なわれているのが見られ、カーブとの相関を認める。

〔結論〕 以上から、薬剤による障害は、粘膜増生の盛んな小腸に著明に表われ、またその薬剤による特長的な pattern も顕著であつた。MMC は消化管に対しては、5-Fu, FT-207 2 剤ほど damage を与えていないことが分り、FT と Fu は、その時間的ずれが確認された。薬剤の大量投与後の DNA 合成の peak は投与後 80 時間前後で終了するので、その後の epithel cell の migration による粘膜再生の完了はその後 2~3 日を要すると推測される。これらのことから、投与間隔の検討、なら

びに副作用発現時の処置と、その後の休業期間が明らかとなった。現在なお多剤併用についても検討中である。

### III-135 急性白血病の無菌室治療について

正岡 徹・田窪 孝行・植田高彰  
長谷川義尚・巽 典之・柴田弘俊  
中村 博行・吉武淳介・千田信行  
大阪府立成人病センター

急性白血病の寛解導入療法中の感染症に対し、無菌室治療の容易な実施法と、その効果につき検討したので報告する。

方法：日立製クリーンルームを寛解導入療法中の急性白血病患者の感染予防に用いた。腸内殺菌には、ポリミキシン、ナイスタチン、カナマイシンを経口投与し、糞便細菌培養の結果で、適宜投与薬剤を変更した。種々の物品の便利な滅菌方法を検討するとともに、患者の心理的負担をやわらげるため、新聞、歯みがき等の持ち込みも工夫した。いつぼう、医師、看護婦の入室を簡単にするため、作業中の落下菌試験を行ない、立ち入りの手順を検討した。

研究成績：腸内殺菌では上記の投与方法で、だいたい4週くらいまでは糞便培養陰性を維持できるが、4週頃から *Klebsiella* の出現するものが多く、この時期に薬剤の変更を要することがある。種々の物品の滅菌法では、無菌室自体は、ホルマリンガス燻蒸、食事はガスレンジ、電子レンジにより加熱滅菌としたが、果実のうち、みかん、りんごはヒピテン液に浸した後、皮をむいて与えた。新聞紙はオートクレーブ、歯みがきは、うがい水原液の濾過滅菌を行ない、その他ガス滅菌、放射線滅菌を行なった。滅菌試験は全て枯草菌芽胞を混じこれが培養陰性となることを確かめた。新聞、雑誌、歯みがき等をさし入れることは、患者にひじように喜ばれ、無菌室治療をする際の心理的負担の軽減に役立つと思われる。看護婦がマスク、帽子、ゴム手袋、滅菌ガウン着用で入室し、患者清拭、シーツ交換を行なった作用中の落下菌試験でも、空気流の多い所では落下菌はほとんど検出されず、かなりの清浄度で入室可能であることを確かめた。患者の身体各部の細菌検査の結果、鼻腔、耳等に少数の細菌の残存が認められたが、うがい水、糞便中の細菌は著明に減少していた。10歳の小児でも看護婦、医師の入室日数を増加すれば、平静で、充分無菌室治療が可能であった。これまで5例の無菌室治療を行なったが、白血球1,000以下の日数に対する発熱日数の割合は、一般病室49.4%に対して無菌室では9.2%であり、白血球減少時の感染症の予防にかなり有効な方法と

考えられる。

〔質問〕 坂部 孝(日大3外)

無菌室で最も問題となるのは患者のもっている常在菌であろうと思う。いろいろご苦労されているようであるが、嫌気性菌に対する検索を行なっておられるか。

〔回答〕 正岡 徹(大阪府成人病センター)

嫌気性菌の検討は現在行なっていない。

〔質問〕 星野 章(癌研癌化学療法センター)

滅菌の目安に枯草菌芽胞を目安としておられるが、それほどの厳密性を要するか。医師、患者の立入時の呼気の処理を考えたらどうか。

〔回答〕 正岡 徹(大阪府成人病センター)

(1) *Subtilis* 芽胞を排除できるというのはかなり Severe な条件であるが、とくに滅菌手段が繁雑になることもないので現在はこれを指標として滅菌している。

(2) 立ち入りにはとくに看護婦の負担を重くしない程度の手順を定めることが重要である。呼気の排除は行なっていない。

### 25) 悪性腫瘍の5

### III-136 胃癌の癌性腹膜炎に対する化学療法

——とくに intra-aortic infusion について——

吉川謙蔵・北岡久三・伊藤一二

国立がんセンター外科

癌の化学療法が進歩した今日といえども、胃癌の癌性腹膜炎に対する治療成績は極めて悲観的で、一過性に症状の軽快することはあつても早晩たおれるのが通例である。われわれは外科の立場からこの胃癌の癌性腹膜炎に対してなんらかの良い投与方法はないかと考えてきたが、アメリカで total abdominal infusion ともいわれている intra-aortic infusion を5年来試みてきた。その成績は決して満足すべきものではないが、これまでに扱った晩期胃癌症例を詳細に分析することにより、胃癌の末期像としてかなりの頻度をしめる癌性腹膜炎の治療限界を知りえたような気がする。

対象は昨年6月までに intra-aortic infusion を施行した切除不能、再発胃癌49例のうち癌性腹膜炎を合併したと考えられる37例である。

投与方法は全例 portable infusion pump を利用した大動脈挿管持続注入法である。

主として使用された薬剤は5Fuで、投与期間は1～12カ月にわたる。

効果判定はだいたい KARNOFSKY の Criteria にしたがつたが、胃癌の場合には、いくたの問題点があり、ほ

とんど間接所見に頼らざるをえない。癌性腹膜炎の効果判定ともなると腹水の増減は大きな他覚所見であつて、原発巣が切除されている場合には他に効果判定に供しうる他覚所見のないことが少なくない。また延命効果の証明は極めてむづかしく、たとえ胃癌の background をできるだけ統一して化学療法群と対照群とを比較してもその判定は、よほど慎重でなければならない。

かつてわれわれは本法の適応決定のため、進行胃癌の重複した転移型式のうちで主な転移型式を選び、Type I 腹膜播種型（これを便宜上 Ia. 単純な播種型と Ib. リンパ行性の転移と考えられる特殊型に分類）、Type II. 直接浸潤型、Type III 肝転移型に大別して治療成績の検討を行なつた。この中で Type I(16例)はいうまでもなく臨床的に癌性腹膜炎といわれる型であり、Type II にはすでに癌性腹膜炎を合併しているものが 11 例、さらに病期の進行とともに癌性腹膜炎の症状を示したものが 24 例中 10 例、42% におよぶことが判明した。

その治療成績で KARNOFSKY の criteria の 1-A 以上は 5 例にすぎず、いずれも Type Ia に属すると考えられた。Type II には死亡する 1~2 カ月前から腹水の出現、増量するものが多く、Type I には比較的早期から腹水貯留を来すものが多いようで、この治療効果の差は或る程度癌の進行度と関係するものかもしれない。

要するに癌性腹膜炎に対する本法の効果は Type Ia 群に有効で、有効率 56% (5/9) となるが、Type II 群、および Ib 群には効果がない。全体としては 37 例中 5 例、14% となる。これまで報告された癌性腹膜炎の治療成績のばらつきは、どのような Type のどの程度の進行度の胃癌を多く取扱つているかにかかつていると思われる。

### III-137 胃癌の Adjuvant Chemotherapy

中里博昭・今永 一

愛知県がんセンター外科・厚生省手術と制癌剤との共同研究班

1965 年以降 9 年間にわたり、全国 19 施設からなる厚生省の共同研究班により、胃癌の Surgical Adjuvant Chemotherapy が検討されてきた。その効果判定には同一条件下における多数の症例集積と厳密な統計処理が必要なために、これまでに試みられた投与方法は 4 種類で、集積総症例数は 2,357 例であつた。

投与方法は MMC の中等有効量を手術日から週 2 回、総量 40 mg を静脈内へ間歇的に投与した厚 I 方式、術日およびその翌日に総量 30 mg の MMC を静脈へ短期大量に投与した厚 II 方式、総量 26 mg の MMC を術中肝および脾動脈内ならびに腹腔内に投与し、さらに、Endo-

xan の長期間間歇投与を加えた厚 III 方式、そして、MMC +5 FU+CA による静脈内間歇投与を試みた厚 IV 方式の 4 種類である。効果の判定はすべて相対生存率を算出し、投与群と対照群との群間差が  $P < 0.05$  の場合を有意とみなした。また、比較される各群間の背景因子の等分性に関する検定、ならびに正準判別分析法により、背景因子の相互関係を考慮した群間判別を試みた。これまでの結果を要約すると、

(1) MMC の中等有効量の間歇的静脈内投与方法による厚 I 方式は、Stage II に対して効果的であり、これを分析すると、効果は主として so 症例における肝転移を主とした血行転移に対する防止効果であることが知られた。

(2) 術中および術後短期間に大量の MMC を投与する厚 II あるいは厚 III 方式では、いずれの Stage においても推計学的に無効であつた。とくに厚 III 方式では GOT 値上昇からみた肝障害の発現頻度が高く、そして肝障害発現の場合は再発死も、また非癌死も多いことが知られた。これに対して厚 I 方式では肝障害の発現頻度が低率であつた。したがつて、adjuvant chemotherapy における肝障害の発現には薬剤の投与量・投与時期などが深い関係にあるものと考えられる。

(3) MMC と MFC との効果と比較した厚 IV 方式では目下のところ経過年数も浅く結論は出し得ず、今後の検討に俟ちたい。

(4) 厚 I から厚 IV までの設定群である 10 群につき、主として手術時に確認し得た化学療法要因を除いた 12 項目の背景因子を考慮した正準判別分析を試みたところ、厚 I ~ 厚 IV の各方式における投与群と対照群間の差異は要因特性上  $P < 0.05$  で認められなかつたが、異なる方式間ではいずれの組合せにおいても差異が認められた。こういう事実は adjuvant chemotherapy における効果判定上、同一方式間における比較は可能であるが、異なつた方式間では困難であることを示唆し、群の設定、症例集積方法など今後の研究計画作成に際して、充分な考慮を要することがうかがわれよう。



### III-138 共同研究による Mitomycin C, Dextran sulfate, Urokinase 併用療法の臨床成績

埼玉中央病院 樋口 公明  
順天堂大学 栗原 稔  
川崎市立井田病院 中津 喬義

東京がん化学療法共同研究会  
(代表 木村禧代二)

我々東京周辺の 39 施設が共同して末期、再発癌例に MMC 2 mg/kg, Dextran sulfate 3,000 mg, Urokinase 2,000~3,000 単位を週 1・2 回計 4 回以上を目標に本療法を行なった 102 例の進行癌例中 MMC 総投与量/kg が 0.5 mg 以上の腫瘍計測値の明記例で組織像を確かめた肉腫を除く 81 例について本法の効果と、白血球と栓球減少を中心に副作用を調査して得た知見を報告した。当研究会では抗腫瘍効果の判定に腫瘍の縮小率を重視し長径と短径の和が 90% 以上の縮小例を著効, 50% 以上を有効, 25% 以上をやや有効とし, 以上 3 群の合計で有効率を表現する規約としている。

81 例の原発臓器別内訳は胃癌 26, 肺癌 24, 子宮癌 9, その他の計 22 で, 有効率は平均 39.5%, 効果は乳癌, 子宮癌, 胃癌, 肺癌の順にみられたが, 我々は本療法の効果は MMC 1 回量/kg と極めて関係が深いことを注目した。すなわち 1 回量/kg を 0.2 mg>, 0.2~0.25 mg, 0.25 mg≤ の 3 群に分けた有効率はそれぞれ 24, 28, 88% とその量の増加に伴って急上昇し, また著効から無効の不変増悪に到る効果別各群での 0.25 mg≤ 例の分布率は 75% から 5% へと段階的に減少し, 有効率と 0.25 mg≤ 例の分布率の間に 0.908 の相関があることも観察した。

原発臓器別に肺, 胃, 子宮, その他の癌, 組織型別に未分化, 扁平上皮, 腺癌に分類したそれぞれの有効率も 0.25 mg≤ 例の分布率にほぼ比例したが, 臓器, 組織型別, また症例毎の感受性に差のあることは否定できなかった。

週 1・2 回法, 投与回数, 総投与量, 同/kg のそれぞれにつき分類した我々の症例の成績では, 投与間隔の短縮, 総量の増加は必ずしも効果の向上をもたらさず, それぞれの有効率もやはり前述の分布率にほぼ比例した。従って MMC/回量/kg の値と症例毎の感受性を無視して週 2 回法を選び, 総量を積み重ねることは無意味な試みであると言いたい。

25% 以上縮小例での効果発現時期は 87% が投与開始後 4 週以前か 3 回投与後にみられ, この時期が target

point と見做された。

本療法の副作用中 50% 強の頻度でみられた白血球減少 ( $3 \times 10^3 >$ ), 栓球減少 ( $7 \times 10^4 >$ ) の発生頻度およびその程度は MMC 1 回量/kg よりも総投与量/kg による影響が大きいと言えるし, 本療法 6 回以上投与後の他の副作用の発生率にも明かな増加がみられた。

結語: 以上の成績から

- 1) Concentration dependent の抗腫瘍作用があるとされる MMC を基剤とした本療法の効果を期待するためには MMC 1 回量/kg 0.25 mg 以上の使用が望ましい。
- 2) 本療法の target point は治療開始後 4 週以前, または 3 回目後と見做され, 感受性, 副作用を考え, この時点での無効例は早期に他の療法に切替えるべきである。
- 3) 本療法の重大な副作用である血球減少症の発生は MMC 総量/kg と関係が深いので有効例に対する維持療法が今後の課題であり, その方法を示唆する例を追加紹介した。

〔質問〕 三宅浩郷 (東海大)

併用群と MMC 単独群との間に, 副作用の点で差はどうか。

〔回答〕 樋口公明 (埼玉中央病院)

MMC 単独例との比較は我々研究会では行なっており, 文献的に比較したものを知っているの, 本療法の original をもつ国立がんセンターの関係者からご発言を得たい。

〔追加〕 仁井谷久暢 (国立がんセンター)

国立がんセンターで比較した時には, MMC・MDS・UK 併用療法, MMC 単独投与いずれの場合も初回化学療法施行例で MMC 0.2 mg/kg の範囲では, 投与 4~5 回までについて, とくに併用例の副作用が増悪の傾向は認めていない。

〔質問〕 菊地金男 (国立仙台病院外科)

1) MMC 0.25 mg/kg は厚 I 方式に比しかなり多量に思われるが, 治療経過が良好であるということはどうに考えられるか。

2) UK を 2,000~4,000 u とした根拠を伺いたい。

〔回答〕 樋口公明 (埼玉中央病院)

1) 137 番演者のような GOT, GPT の本療法の上昇例は, 末期癌であるため死期には上昇したものもあるが, 改善例のほうが多いほどであったので詳細な説明は講演中省略した。

2) UK 2,000~3,000 単位の使用理由根拠は恐縮ながら再度仁井谷先生からご発言を求めたい。

〔回答〕 仁井谷久暢 (国立がんセンター)

UK 2,000 u を MMC と同時に点滴静注した時にフィ

ブリン平板法による。溶解時間を測定すると、必ずしも全ての例で短縮して来ない。UK を 5,000 u にしてさらに MDS 3,000 mg を同時に MMC と併用点滴した時には全例に線溶活性の上昇を認めた。しかもこれは一過性で点滴終了後 30'~60' には、前値にもどっている。私共の目的の 1 つは、抗がん剤によるがん細胞の変性崩壊をがん細胞内に含まれているリソゾーム顆粒の賦活化によつて、さらに促進させることにあるので、MMC 点滴投与中の間、線溶活性を上昇させる量を用いた次第である。

〔回答〕 中里博昭(愛知県がんセンター外科)

MMC 単独投与量が 0.08 mg/kg と 0.2 mg/kg 異なる点は、前者は有効中等量の adjuvant chemotherapy として用いられた場合で、それに対して後者は進行癌に対して使用した相違である。すなわち、補助化学療法の場合は手術侵襲が伴って手術が主治療であり、進行癌の場合は化学療法が主目的療法で、MMC のような薬剤で演者の行なわれたように 3~4 回の投与で効果のない場合、中止して他の薬剤に変えるなどの方法を行えば良いと思う。Adjuvant の場合は副作用で患者を失うことがあつてはならないことに注意すべきである。

### III-139 多剤併用療法(FCQ 療法)の臨床 治験

武正勇造・末原幹久  
木村正・小山善之  
国立病院医療センター

1965 年から MMC, 5FU および CHRМ の 3 者併用(MFT 療法)を臨床的に検討し、FAMT 療法、MFC 療法と同様に、各抗癌剤単独の投与に比し効果を増強し得ることを認め本学会に報告して来た。星野らは  $L_{1210}$  を用いての動物実験で Carbazilquinone(CQ) が Cytosine arabinoside(CA) の併用で相乗的な効果を、また、5FU との併用で相加効果を示すことを認め、5FU, CA および CQ の 3 者の併用効果のあることを示した。我々は臨床的にこの FCQ 療法を検討した。

投与方法は 5FU 10 mg/kg, CA 0.8 mg/kg および CQ 0.04 mg/kg を糖とともに静脈内に 1 週 1~2 回投与し、6~10 回を目標とした。

治療した症例は胃癌 10 例、肺癌 8 例、卵巣癌 5 例、肝癌 4 例、子宮癌 3 例、結腸・直腸癌 2 例、胆道癌・肝癌・胎児性癌、その他の癌各 1 例、計 36 例である。高令者、全身状態の良好でない症例、FCQ の量で副作用が強く出現した場合等には 1/2 FCQ の量で治療した。また最近では CQ を 0.8 mg/kg とした FCQ<sub>2</sub> の治療を

行なつている。

他覚的に腫瘍縮小 75% 以上の著効例はなく、50% 以上の有効例は胃癌、結腸癌、肺癌各 1 例、卵巣癌 2 例、計 5 例 (13.8%) であり、25% 以上のやや有効例は胃癌、肺癌各 3 例、肝癌、卵巣癌各 1 例、計 8 例 (22.2%) において認めた。すなわち、やや有効以上は 13 例 (36.1%) であつた。KARNOFSKY の判定では 1-B 2 例、1-A 3 例であつた。また疾患別では肺癌、卵巣癌、胃癌等に有効例が多かつた。これは MFT 83 例中 33 例 (39.7%), FAMT 39 例中 14 例 (38.4%) と同程度で、MFC 35 例中 16 例 (45.7%) より劣つた。効果発現の時期は MFC 2~4 回投与、FAMT, MFT の 4~6 回投与に比し、FCQ は 6 回以後においてみられることが多く、作用が弱い。FCQ<sub>2</sub> は MFC と同程度の効力があるものとの印象を得ている。副作用は食思不振 14 例 (38.8%), 悪心 13 例 (36.1%), 嘔吐 8 例 (22.2%), 下痢 4 例 (12.5%) で MFT, FAMT と同程度で、MFC より少ない傾向がみられた。末梢白血球数は 3,000 以下 11 例 (30.5%), 2,000 未満 4 例 (11.1%) 計 15 例 (41.6%) にみられ、栓球は 5~3 万への減少は 9 例 (25.0%), 3 万未満 2 例 (5.5%) 計 11 例 (30.5%) であつた。これは白血球で MFT 45.7%, FAMT 41.0% と同程度で、MFC 65.7% に比し軽度であり、栓球では MFT 34.9%, FAMT 30.7%, MFC 51.4% に比し白血球と同じ傾向がみられた。

その他の副作用として発疹、口内炎、発熱静脈炎、出血傾向等がみられた。

以上、FCQ 療法は MFT, FAMT, MFC 療法と同様に固型腫瘍の他覚的改善を認める。

その作用は他の療法に比しやや弱い。FCQ<sub>2</sub> は MFC と同程度の効力を持つように考える。いつぼう、高令者、全身状態の良好でない症例では 1/2 FCQ の量で効果が期待し得る場合がある。

〔質問〕 坂本俊雄(日大 3 外)

5FU, CQ, CA の有効率 36.5% は我々の 5FU, CQ の併用療法の 35.7% と同程度の有効率でカルノフスキーの効果判定でも同程度であるが、50% 生存期間はどのくらいであるか。

〔回答〕 武正勇造(国病医療センター)

KARNOFSKY の判定で 1-B が 2 例、1-A が 3 例認められた。

〔質問〕 星野章(癌研癌化学療法センター臨床部)

MFC 療法では有効例の組織型は腺癌が多いが、FCQ 療法の有効例の組織型はどうか。

〔回答〕 武正勇造(国病医療センター)

MFC は腺癌に有効例が多くあるように思う。FCQ は未だ少数例であるのではつきり言えないが、肺癌、扁平上皮癌に有効例があり、CQ が扁平上皮癌に有効との報告があることから、向後、扁平上皮癌で検討する価値があると思う。

### III-140 進行癌に対する MFC 療法および OK-432 併用療法の臨床的検討

山県司政・笹尾哲郎・寺尾 紘

谷 忠憲・服部孝雄

広島大学原医研外科

我々は進行癌に対する化学療法として、昭和 48 年 6 月以降、いわゆる MFC 療法を実施することを原則としており、さらにこれに加えて溶連菌製剤 OK-432 を連日 2 KE 筋注、あるいは術中または全麻下に 100~200 KE の大量を腫瘍内投与併用している。本年 5 月までの 1 年間にあつた症例は 35 例で、このうち胃癌が 26 例で大半をしめている。この 35 例に対して行なつた MFC, OK-432 合併療法は、MFC 単独 8 例、MFC に OK-432 連日 2 KE 筋注するいわゆる MFC-012 例、MFC に大量 OK-432 腫瘍内投与を併用したもの 8 例、MFC-0 にさらに大量 OK-432 腫瘍内投与を併用したものの 7 例である。

全症例 35 のうち判定不能の 2 例を除いた 33 例について臨床効果を検討してみると、KARNOFSKY の基準では、0-A 以上が 19 例 57.6%、0-C 以上が 11 例 33.3% である。ここで注目すべきことは、0-C 以上の 11 例がすべて何らかの形で OK-432 を併用した症例であり、OK-432 併用の効果は明らかである。癌治療学会判定基準では、「軽快」にあたるものが全症例中 13 例 39.4% で、これもすべて OK-432 を併用した症例である。

副作用については、末梢血液所見では、白血球数 2,000 以下になつたもの 5 例 14.3%、血小板 3 万以下になつたもの 6 例 17.2%、血色素 10 g/dl 以下になつたものが、27 例 77.1% となり、このうちとくに血色素量の低下したものが多し。対象症例に消化器癌の多いことがその 1 つの原因と思われる。白血球減少症については、OK-432 併用により、防止することができる。あるいはかえつて増加させる（白血球を）と言われており、我々の症例の中にもそういった例はあつたが、MFC 単独と OK-432 併用群との間には今回は著明な差はみられなかつた。血液化学の面での副作用については、投与前後の比較できる 13 例について GOT, GPT, Al-ph, LDH について検討してみたが、GPT が 38 から 121 単位に上昇した 1 例があるだけで、他には著明な悪化所

見はなかつた。自覚的副作用については、全身倦怠感、食欲不振を 40% 以上が訴えており、逆に全く何も訴えないものが全体の約 1/3 しかいないというのは、消化器癌が多いことを考慮に入れても、なお注目すべきことと思われる。MFC 投与はとくに高齢者には強い副作用を伴うような印象を持つている。

本症例中、MFC-0 療法が著効した肺癌例と、興味ある経過をとつた再発胃癌例を提示した。

MFC は強力な制癌作用を持つ多剤併用療法であるが、同時に患者の抵抗性に対してもかなり影響を及ぼすことに注意せねばならないと思う。とくに高齢者では投与間隔、投与量などが問題である。また OK-432 は極めて有効な併用療法と考える。

〔質問〕 星野 章 (癌研癌化学療法センター 臨床部)

腫瘍効果の判定に KARNOFSKY の判定基準を用いるのであれば、有効例は I-A 以上をとるべきと思うが如何。0-B, 0-C では自覚的效果が含まれ、また効果持続期間も 1 カ月以下で、腫瘍効果とするには問題点が多い。

〔回答〕 笹尾 哲郎 (広島大学原医研外科)

KARNOFSKY の判定基準で 0-C 以上を有効と判定した。自覚効果効果が認められたものを有効としたが、判定法についても今後検討の余地があると思う。

### III-141 溶連菌剤導入による多剤併用療法の臨床治験

大鬩泰亮・安原尚蔵・杉山元治

渡部達夫・占部康雄・藤井昌史

木村郁郎

岡山大学平木内科

溶連菌剤 OK-432 は、はじめ癌に対し直接殺細胞的に作用すると考えられていたが、最近では宿主を介する間接的な作用がむしろ重要視されて来た。われわれが行なつた動物実験で観察された本剤と各種制癌剤併用の著明な効果も、制癌剤による充分な腫瘍効果の上に本剤の宿主を介する作用が加わつて来たものと考えられた。こういう観点から宿主の障害性をなるべく回避し、抗腫瘍効果の増強を目的とした間歇的多剤併用療法と溶連菌剤の併用を臨床に応用しその効果を検討した。すなわち、5 FU 250 mg 連日あるいは隔日投与 Vincristine 1 mg, Bleomycin 15 mg, Cyclophosphamide 400 mg, Mitomycin C 4 mg をそれぞれ週 1 回投与する FOBEM 療法と OK-432 1~3 単位連日あるいは隔日筋肉内投与を併用する方法である。

現在までの集計で肺癌 31 例, 胃癌 12 例, 肝癌 7 例, その他 12 例の計 62 例に本療法を行なった結果, KARNOFSKY の判定基準で O-B 以上 30 例 (49%), うち I-A 以上 17 例 (27%) を得た。

組織型では未分化癌が最もよく反応したが, 腺癌に対する効果は若干不十分であつた。血液学的副作用は比較的軽微 (白血球減少 18%, 栓球減少 10%) であつたが, Bleomycin によると思われる  $\text{PaO}_2$  の低下が軽微なものまで含めると 21% に認められ, これが本療法の最も大きな dose limiting factor と考えられた。

いずれの症例も化学療法終了後 (ないしは休業中) も OK-432 の投与を継続しているが, I-B, I-C 症例ではかなり長期間 disease free の期間が続くものがあり, 腫瘍効果の著しい症例では本剤の何らかの形でその経過を修飾している印象もある。Stage III, IV 肺癌症例について従来の化学療法が行なわれた群と本療法が行なわれた群の生存期間を比較すると, 後者に延命傾向が示されている。

現在, 溶連菌剤の宿主を介する効果の解析の一環として細胞性免疫機能に及ぼす影響などもあわせて検討中である。

[質問] 酒井克治 (大阪市立大外)

OK を維持療法にもちいていることは興味深い, その場合の OK 投与量, 投与間隔はどれほどが適量と考えるか。

[回答] 大野泰亮 (岡山大学平木内科)

私供は寛解症例に対して OK 432 の維持療法を行なっているが, 1 回 1 KE~5 KE, 毎日あるいは週 2~3 回投与している。でき得れば多量かつ頻回の投与がよいのではないかと考えている。

### III-142 抗癌剤の増強効果(Bleomycin と SH-substance, 5 FU と Urokinase)

について 一特にラジオオートグラフィーを用いて一

末沢 実・柴田清人・江崎柳節

田中 昭・水野 勇

名古屋市立大学第 1 外科

梅沢ら (1966 年) によつて放線菌 *Streptomyces verticillus* の 1 菌株から分離された Bleomycin (BLM と略) は, その作用機序として DNA 合成が強く阻害される。すなわち, SH 化合物が, まず DNA に作用し, 次いで SH と反応した DNA も BLM が作用し, DNA 合成阻害が起こると考えられる。そこで BLM の抗癌性を高める目的に, SH-substance である glutathione

(GSH と略) の組み合わせの問題がある。しかし, BLM と GSH 併用に関しては, ある報告では, BLM 投与前に GSH を大量投与することにより, 抗癌剤の血中濃度を低下させると述べている。また BLM と GSH 同時投与では, 血中濃度の後半期の減衰をみるという。さらに *in vitro* の実験では, BLM と GSH の incubate は BLM の不活化をおこすと言われている。そこでわれわれは, EHRLICH ascites carcinoma を用いて BLM と GSH の併用の結果から, GSH の前投与の場合が, BLM 単独投与に比し, 平均生存日数, ラジオオートグラフィーによる細胞周期解析, H. E. 染色による形態学所見で, より一層の効果をあげることができた。いつぼう, 5 FU と urokinase (UK と略) の組み合わせでも, UK の前投与の場合が, 5 FU 単独投与に比し, より一層の効果をあげることができた。以上, 抗癌剤の効果を一層増強させるためにさまざまな試みや, 多くの努力が払われているが, 薬剤による癌細胞の死を目的とする癌化学療法においては, 薬剤そのものを癌細胞内へ, いかたにたぎ込むかということが極めて重要である。今回われわれが行なつた 2 つの実験は, いずれも抗癌剤をいかにして癌細胞内へ浸達させるかという問題に対して, DNA 前駆物質である  $^3\text{H}$ -thymidine を用いて光頭レベルで, また細胞周期解析で行なつたものであり, 抗癌剤単独使用よりも UK の併用により癌細胞内への 5 FU の移行の亢進が認められ, より一層の抗癌効果を得ることができた。

[質問] 藤本 茂 (千葉大 1 外)

(1) 5 FU 群と 5 FU+Urok, 群の Grain count の平均は, control より多かつたか。

(2) 5 FU とそれに Urok. を加えた場合では如何。

[回答] 末沢 実 (名古屋大 1 外)

(1) 5 FU を用いた場合の grain count の算定にあつて grain 数の多いものから少ないものまで, ばらつきがあるため今回算定は行なつていない。

(2) Grain 数も 40 以上になると重なりが考えられ, 今回は算定をしていない。

## 26) 5FU と FT 207

## III-143 5FU の経口投与後の血中、組織内濃度について

—とくに FT 207 との比較検討—

藤田 浩・小川カツイ

鶴見大学歯学部細菌

木村禔代二・沢部孝昭

国立がんセンター

制がん剤の経口投与は投与形式が簡単で分服し易く、長期間持続的に薬剤を作用させるに適した方法である。われわれは 5FU の経口投与時の血中組織内濃度について、*St. aureus* 209P 株を用いた Bioassay 法により検討したので、その誘導体である FT-207 の成績と比較して述べる。

結果：家兎に 5FU 15 mg および 50 mg/kg を経口投与し、血中濃度を測定した。その結果、5FU は比較的速やかに吸収され、30 分と 60 分後にそれぞれ 0.53, 6.46  $\mu\text{g/ml}$  の最高血中濃度を示し、その後比較的速やかに下降し、4~6 時間で消失した。マウスではさらに吸収が速く、100 mg/kg 投与後 5 分で、53.9  $\mu\text{g/ml}$  の最高血中濃度を示した。マウスに 100, 50, 15 mg/kg の 5FU を経口投与し、投与後 1 時間の血中濃度はそれぞれ 0.66, 0.12, 0.011  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間の値はそれぞれ 0.25, 0.021, (—)  $\mu\text{g/ml}$  であった。以上の結果、5FU の経口投与は速やかに吸収され、比較的短時間で消失すること、最高血中濃度および投与後一定時間の血中濃度は投与量が少なければ少ないほど一段と低値を示すことが判明した。いつぼう、FT-207 の経口投与は 5FU よりはるかに長時間持続した。

がん患者に 5FU 100~400 mg 経口投与すると投与 15~60 分後に 0.017~0.043  $\mu\text{g/ml}$  の低値の 5FU が血中に証明された。90 分以後は 0.01  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。いつぼう、FT-207 100~800 mg 内服後、数時間血中濃度は高値で持続し、FT は 10  $\mu\text{g/ml}$  前後、FT から放出された 5FU は 0.03~0.16  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。

マウスに 5FU 100 mg/kg 経口および静脈内に投与し、2 時間後の組織内濃度は胃では圧倒的に経口法が高値を示したが、他の組織では 1.5~3 倍静注法が高値を示した。FT-207 は両投与法の間で著明な差を示さなかった。次に各種濃度の 5FU を経口投与し、胃組織内濃度を測定した。その結果、胃の薬剤濃度は薬剤の投与量に応じた値を示すことが判明した。

結論：5FU は経口投与後、比較的速やかに吸収され

るが、消化管上部への吸着、肝での強い異化作用などのため、血中濃度や胃以外の組織の薬剤濃度は FT-207 に比し予想外に低く、また短時しか証明されなかつた。

以上の成績および 5FU は活性物質であることから、本剤の経口投与は、胃癌、食道癌、転位性肝癌などに対する直接作用による効果が期待され得る。また消化管上部への副作用は強いが、骨髄など造血器への副作用は軽度であることを推定させる。

〔追加〕 藤本 茂 (千葉大 1 外)

$^3\text{H}$ -5FU を用いた経口投与の際の mouse 胃の 5FU 濃度は、酸可溶性分画がひじょうに高く、RNA はそれほど高くないので、胃から直接吸収あるいは胃壁内に於ける 5FU の吸着を想定しており、演者の成績と全く一致しておる。

## III-144 共同研究による 5-FU 経口投与の臨床成績

中津 喬 義 (川崎市立井田病院)

服部 弘 道 (足利日赤病院)

鈴木 吉 太 郎 (東京警察病院)

東京がん化学療法研究会

共同研究による 5FU ドライシロップの臨床成績について発表する。

5FU ドライシロップは 1g 中に 50 mg の 5FU を含有するが、投与方法として 5FU 300 mg または 400 mg/日を 3・4 回にわけて内服した。5FU 100 mg は 100 cc の常水に溶かし 0.1% 液 (pH 5.2) として服用した。腫瘍効果判定は連続 4 週以上投与し得た症例を判定可能例とし、効果は腫瘍の長径と短径の和を指標として 5 段階に分類した。著効は縮小率 90% 以上、有効 50% 以上 90% 未満、やや有効 25% 以上 50% 未満、無効 A は 25% 未満、無効 B は不変および増悪である。症例は胃癌が最も多く 85 例中 55 例であり、組織型では腺癌が最も多く 85 例中 67 例である。効果判定可能例は 74 例であるが、著効、有効、やや有効を含めた腫瘍効果は 74 例中 20 例、27% である。原発巣別では胃癌が 48 例中 17 例 (著効 9 例、有効 2 例、やや有効 6 例) 36% で最も秀れている。また食道癌、乳癌にも著効例がみられた。有効率を 1 日投与量別に、胃癌、その他について比較すると <6 mg/kg と  $\geq 6$  mg/kg の群では著明な差はみられない。全例について  $\chi^2$  検定を行なつた結果でも両者間に差は認められない。効果が出現し始めるまでの投与期間は大部分の症例が 4 週以内である。とくに有効例の多い胃癌と手術との関係を見ると、癌性腹膜炎、ダグラス窩転移、悪液質などを伴ない

手術不能と考えられた3例が胃切除術可能となった。これらの症例は手術前日まで経口投与を続けていたが、手術時所見、切除胃の検索により著明な癌組織の変化が認められた。術後経過は良好で、いずれも術後9ヵ月から、1年2ヵ月後の現在健在である。さらに手術を拒否した進行癌1例でも、経口投与により通過障害が消失して退院し、投与開始1年1ヵ月後の現在、元気で活躍している。副作用は全く認められないものが最も多く、85例中46例、54%に達する。出現したものでは消化器症状が主であり、食欲不振28%、嘔気、嘔吐13%、下痢11%である。しかし、これらはいずれも軽度であり、減量、休薬などで容易に軽快、消失する。最も投与期間の長い症例は1年以上、投与総量は144g以上であるが、血液学的副作用、肝障害などは認められない。

結論：5FU ドライシロップの経口投与において、25%以上の腫瘍縮小を認めたものは74例中20例、27%である。原発巣別では胃癌が最も秀れ、36%であるが、これらのうち末期癌3例が手術可能となり、手術を拒否した進行癌1例も健在している。副作用は85例中出現を認めないものが過半数を占める。以上の成績から、5FU ドライシロップの経口投与は、とくに術前および術後の胃癌にたいして有効であり、副作用が少なく、簡便な投与方法であり、外来治療にも適していると考えられる。

### III-145 末期および再発癌に対する5FU dry syrup の臨床成績

平尾 智・上田隆美  
藤本幹夫・酒井克治  
大阪市立大学医学部第2外科学教室  
(主任：白羽弥右衛門教授)

われわれは5FU dry syrup を末期癌あるいは再発癌23症例に使用したので、その成績を報告する。

本剤の治療対象となった症例は、乳癌7例、胃癌7例、肝癌1例、膵臓癌2例、結腸癌2例、直腸癌1例、線維肉腫1例、原発不明癌2例の合計23例である。

5FU dry syrup 1日投与量4~8mg/kgを2回に分けて、コップ1杯の水にとかけて、連日内服させた。投与期間はできるだけ長期内服を目的としたが、一部の症例には副作用を考慮して、1ヵ月間投与後1ヵ月間休薬させた。

これら23症例にみられた臨床効果を、KARNOFSKYの基準に従がって判定すると、1-B 1例、1-A 6例、O-C 5例、O-B 4例、O-A 2例、O-O 5例であった。1-A以上を有効とすると、23例中7例、すなわち有効率は30.4%となる。有効と判定した7例のうちわけは、乳

癌が4例、胃癌2例、肝癌1例である。これら7例の効果発現までの期間は、投与開始後1~2ヵ月目ぐらいに効果があらわれ、効果持続期間は約1ヵ月から最長1年におよんでいた。また、有効例の5FU総投与量は、全例が5,000mg以上であり、本剤の効果をえるためには5,000mg以上の投与が必要と考えている。

本剤の副作用は、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、下血など消化器症状を訴えたものが多く、13例(54.2%)にみられた。造血臓器に対する障害としては、白血球減少3例、栓球減少1例、貧血2例の計6例(25.0%)がみられたにすぎなかつた。また、総投与量別に副作用の出現頻度をみると、5,000mg以下のものでは消化器症状を訴えるものが多い。これは、上記症状のために投与を中止したり、他剤に変更されたものが含まれているためである。いつぼう、5,000mg以上の長期投与群では骨髄障害や、肝・腎機能障害、色素沈着などの出現率が高くなっている。しかし、その程度は軽くて、一時休薬すれば回復した。それゆえ、本剤は長期間にわたる治療を行なえる利点をもつと考えている。

### III-146 5-Fluorouracil と FT-207 の併用に関する基礎的臨床的検討

高橋 誠・藤本 茂・赤尾建夫  
伊藤文二・腰塚 格・三好武美  
小谷野勝治・伊藤健次郎  
千葉大学第1外科

制癌剤の多剤併用の目的は、作用機序の異なる薬剤を組合せることによりその制癌 spectrum を広げることにあるが、私達は作用機序の同一である5-fluorouracil (以後、FU) と FT-207 (以後、FT) の併用を行なっているので報告する。

基礎実験：雄性 dd-mouse に EHRlich 腹水癌細胞 (以後、E細胞)  $2 \times 10^6$  を腹腔内に移植した当日から FU 5 mg/kg + FT 20 mg/kg, FU 2.5 mg/kg + FT 10 mg/kg を経口あるいは腹腔内に7日間投与した。投与方法は経口の場合は胃ゾンデによる強制投与とし、投与は4回/日であり腹腔内・経口ともに9時、13時、17時とし、腹腔内投与の4回目は21~22時とし、経口投与では薬剤を翌朝までの飲料水に入れて与えた。その生存期間は経口・腹腔内投与間に有意差なく、「FU 5+FT 20」群では対照の約2倍、「FU 2.5+FT 10」群では対照より170%延長した。次にE細胞  $2 \times 10^6$  を腹腔内移植7日目の mouse に FU 20 mg/kg + FT 30 mg/kg, FU 80 mg/kg + FT 120 mg/kg, FU 160 mg/kg + FT 240 mg/kg を1回経口投与し、経時的にE細胞の *in vitro*

における DNA と RNA 合成をそれぞれ  $^3\text{H}$ -thymidine,  $^3\text{H}$ -uridine を precursor として liquid scintillation counter により検討した。DNA, RNA は SCHMIDT-TANHAUSER の変法により, また, それぞれは紫外部吸収により定量した。その合成阻害の pattern は FU と FT の相加作用であると推測された。

臨床成績: 消化器癌 53 症例に主として再発予防を目的として併用療法を行なった。投与量は FU 2~5 mg/kg, FT 4~10 mg/kg であり, ほとんどが経口投与である。投与期間の最長はほぼ 1 年であるが, 末梢血液像, 肝機能に著変を示さず, 消化器障害と眩暈がそれぞれ, ほぼ 10% に認められた。その制癌効果については再発予防が目的であるため不明であるが, 再発あるいは切除不能の消化器癌 6 例のうち 2 例に腫瘍効果を認めており, これら症例の経過についても報告する。

以上, 5FU と FT-207 の併用はその作用機作から考え合理的な方法と思われるので, 今後症例を増して検討を進める。

〔追加〕 藤田 浩 (鶴見大学)

5FU には経口投与後, 肝で不活性化されるため, 血中濃度は極めて低く, 薬剤が吸収されて, 血行を通じて癌へ作用するというより, 食道癌, 胃癌, 伝移性肝癌, 所属リンパ腺転移などに直接作用か lymphogen に作用すると思う。FT-207 は masked form で, 直接作用はなく, むしろ肝で活性化された後, 血行を介して作用する薬剤である。

両薬剤は互いに相加作用であるが, このように作用する形式が異なると考える。

〔討論〕 藤本 茂 (千葉大 1 外)

私達の考えは全てそのとおりである。

〔質問〕 仁井谷久暢 (国立がんセンター)

先生の実験系で 5FU または FT 単独投与の場合の最大有効量からすると, 5FU と FT の同時併用はたんに 5FU または FT いずれかの量を節約したことにならないか。

〔回答〕 藤本 茂 (千葉大 1 外)

1. FT-207 と 5FU の併用に関する質問に対して:

① 5FU は胃から直接吸収され酸可溶性分画に入り込んできており, これに制癌効果があると考えられるため, a) 上部消化管に術後癌細胞が残存している可能性のある場合, b) 肝に到達するまでの門脈内にある, 或いは肝に生着した癌細胞の存在が疑われる場合, の 2 つには 5FU がより有効である。

② FT-207 は indirect type であるため, 胃癌の場合では  $\text{S}_2, \text{S}_3$  の症例, para-aortal への浸潤の残つていような症例には, FT-207 のほうがより有効と考えら

れる。以上から FU と FT の併用を考え施行した。

2. 実験方法の質問に対して:

① DNA, RNA とともに salvage passage だけを使つておる。

② DNA, RNA に fractionate するため *in vitro* に移してからの contamination に関しては考慮に入れても可しいと考えておる。

〔質問〕 星野 章 (癌研化学療法センター 臨床部)

FT-207 と 5FU の併用の実験で FT-207 の単独投与と 5FU 単独投与の群の効果を求め, それと併用群の成績と比較しなければ併用効果の有効性を示すことが出来ないで, 実験系には必ず positive control をとることが必要である。

〔回答〕 藤本 茂 (千葉大 1 外)

この mouse の生存期間についてはご指摘のとおりであるが, EHRLICH 腹水癌 (ip) では, 5FU の効果がたんに上積みされただけであり, DNA, RNA の pattern から見ても全く同じであるので, 両剤の相加作用と申したわけである。

### III-147 悪性腫瘍に対する静注および経口投与方法による $\text{N}_1$ -(2'-tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil (FT-207) 単独ならびにその併用療法の臨床成績

横山正和・斉藤達雄・涌井 昭  
高橋 弘・高橋健一・石垣春夫  
渡部一弘・多田成夫

東北大学抗酸菌病研究所  
臨床化学療法部門

我々は今回各種の末期癌に対して, FT-207 静注および経口単独投与に加えて, これらを含む 3 剤併用療法を試みたので, その結果を報告する。

FT-207 の単独投与では, 静注, 経口法とも 800 mg/日を連日投与し, 併用投与ではその投与経路の如何に拘わらず FT-207 800 mg/日に, Chromomycin  $\text{A}_3$  0.5 mg/日 (静注, 連日) および Prednisolone 30 mg/日 (経口, 連日) を加えた 3 剤併用投与方法を施行した。これら 4 投与方法の臨床効果を, 当部門の判定基準, 日本癌治療学会判定基準および KARNOFSKY's categories によつて同時に判定した。

当部門基準による各種末期癌における有効率は, FT-207 単独静注群 (*iv* FT) 4/22 (18.1%), FT-207 単独経口投与群 (oral FT) 3/16 (18.8%), FT-207 静注 3 剤併用群 (*iv* FT 3 剤) 10/38 (26.3%), FT-207 経口

3剤併用群 (oral FT 3剤) 3/20 (15.0%) であり、癌治基準, KARNOFSKY's categories による有効率もほとんど同程度であった。これら症例中、胃癌例だけの有効率も、全症例における有効率と同様な傾向を示し、また自覚症状・他覚所見の改善率、腫瘍縮小効果についても、これら有効率と並行した結果が得られた。部門判定基準による有効例について効果発現までの FT-207 平均投与量をみると、*iv* FT 19.3g, oral FT 25.2g であったが、*iv* FT 3剤で 14.3g, oral FT 3剤で 13.1g であり、単独投与より3剤併用投与での効果の出現がすみやかであった。しかし、効果持続期間は症例ごとの差が著しく、各投与方法ごとにみた場合、効果発現までの期間との間の関係は明らかでなかった。

副作用について、 $3,000/\text{mm}^3$  以下の白血球減少は、*iv* FT 4/31 (12.9%), oral FT 1/26 (3.8%), *iv* FT 3剤 6/44 (13.6%), oral FT 3剤 0/25 であったが、 $50,000/\text{mm}^3$  以下の粒球減少例はいずれの投与方法にもみられなかった。口内炎は静注より経口投与例にやや多く発生し、頭重・眩暈は *iv* FT に、悪心・嘔吐は oral FT に多い傾向にあったが、従来の我々の 5-Fluorouracil 静注の成績に比較すると FT-207 の消化器系副作用は軽度であった。皮膚硬化、色素沈着は *iv* FT, *iv* FT 3剤に各1例, oral FT に2例みられた。Prednisolone 投与に関して糖尿、満月様顔貌が数例みられたが、消化性潰瘍の発生はなかった。造血系外の副作用発現頻度は、全般に単独投与に比較して3剤併用投与で低下した。

以上から、FT-207 単独投与の抗腫瘍効果は静注、経口法ともほぼ同程度と考えられた。また造血抑制は、ことに経口投与方法で軽微で、本法は長期投与に、より適宜な方法と考えられた。以上の4投与方法中、*iv* FT 3剤で最も高い有効率が得られたが、本剤を含む、より有効な併用療法の開発には、併用薬剤の選択とともに、本剤が masked compound である特性、ならびに投与経路も考慮される必要があろう。

〔質問〕 星野 章 (癌研癌化学療法センター 臨床部)

FT-207 経口投与による3者併用療法において、FT-207 の静注投与による3者併用の効果が劣るのは何故か。

〔回答〕 横山 正和 (東北大学抗酸菌病研究所)

FT-207 経口、Chromomycin A<sub>3</sub> および Prednisolone 3剤併用での有効率が FT-207 単独投与に比較してむしろ低かつた理由の1つとして、投与経路が経口である関係上吸収後まず肝を通過し、この際 Prednisolone により FT-207 の活性化が、阻害されるためと推定している。

### III-148 共同研究による FT-207 経口投与の臨床成績

内 山 照 雄 (日本大学板橋病院)

内 藤 敏 徳 (立川共済病院)

渡 辺 裕 (山梨県立中央病院)

東京がん化学療法研究会

(代表: 木村禧代二)

FT-207 を各種悪性腫瘍患者に経口投与し、その治療効果を検討した。

症例: 昭和 47 年 6 月から昭和 48 年 2 月まで東京癌化学療法研究担当 39 施設で治療した症例であり、組織型が明らかでかつ腫瘍の大きさの計測可能な 116 例である。治療効果の検討には、胃癌 38 例、乳癌 17 例、肺癌 14 例、結腸癌 8 例、直腸癌 6 例、その他の癌 17 例の計 100 例を対象とした。

効果判定: 連続 4 週以上投与した症例で、腫瘍の長径と短径の和を指標とし、縮小率 90% 以上を著効、50~89% を有効、25~49% をやや有効とし、25% 以下および不変・増悪を無効とした。

投与方法: 1 日投与量 800~1,200 mg で、なるべく 16~25 mg/kg とし、1 カ月以内に他の抗癌剤を投与したものは除いた。

成績: 1. 原発臓器別に効果をみると、有効例は乳癌 7/17 (著効 1, 有効 5, やや有効 1) で 41.2% が最も高く、胃癌 12/38 (著効 3, 有効 6, やや有効 3) で 31.6% がこれに次ぐ。肺癌・腸癌は各 1 例で 7.1% を示したにすぎない。その他の癌は 6/17 で 35.3% に有効であった。全体では 27/100 (著効 6, 有効 15, やや有効 6) で 27.0% の有効率を示した。

2. 1 日投与量別の有効率は、(I) 20 mg/kg 以下では 10/24 (23.8%), (II) 20 mg/kg 以上 25 mg/kg 未満では 15/43 (34.9%), (III) 25 mg/kg 以上では 2/15 (13.3%) であった。すなわち、(II) 群が最も有効であり、乳癌 66.7%, 胃癌 40.0%, 肺癌 16.7% を示した。

3. 効果発現までの投与期間は、24/27 (88.9%) は 4 週以内にみられ、とくに著効例はすべて 3 週以内にみとめられた。効果発現までの投与量は、20/27 (74.1%) は総量 25 g 以内であった。

4. 6 カ月以上の腫瘍縮小効果の持続をみたものは 15/27 (55.6%) で、著効 4 例、有効 8 例、やや有効 3 例であった。4 例は 18 カ月以上の緩解持続をみている。

5. 副作用は食思不振、悪心、下痢などの消化器症状が主であるが、いずれも程度は軽く、投薬中止を要した



ものはみられなかつた。白血球減少 (2,000 以下) は 6% にみられたが、休業によつて改善した。

結論：FT-207 経口投与は、胃癌や乳癌に有効率が高く、とくに腺癌に有効である。1日投与量は 20~25 mg/kg が最も有効であり、治療効果は 4週以内にみとめられることが多い。

〔質問〕 菊地金男 (国立仙台病院外科)

胃癌に対する腫瘍効果はどのように判定しておくか。触診の判定は極めて困難であると思うが、演者ならびに座長のご意見をお伺いしたい。

〔回答〕 内山照雄 (日大板橋病院)

症例はすべて計測可能な例だけで、腹壁上から触知可能な腫瘍は長径、短径を計測した。肺癌では胸部レントゲンの陰影を計測し比較した。

〔回答〕 田崎寛 (座長)

一般的に制癌剤の臨床効果判定は問題の点が多いが、とくに消化器では腫瘍の縮小の測定は困難と思われる。X線所見だけでなく内視鏡的な判定法のアイディアなどお持ちの方がおられたらお教え願いたい。

〔討論〕 栗原稔 (順大内科 1 消化器)

胃癌に対する効果判定基準に胃 X線写真改善をみる症例は極めて少ない。空無像、二重造影像、圧迫像などを駆使して 3 カ月以上経て何らかの改善をみたものは有効としてよいのではないか。その際、内視鏡下の生検組織で大里の基準を必ず参考にして組織学的改善を参考にするとうよいと思われる。

〔討論〕 坂井保信 (国立がんセンター)

腫瘍縮小効果の制定は理想的には腫瘍細胞量、すなわち腫瘍容積で判定すべきものと考え。最近、超音波診断がかなり実用化されてきており、これ等も使つて 3 次元的診断をして行くことが必要と思う。

### III-149 卵巣末期癌に対するフトラフルの使用経験

木津収二・金尾昌明・岡田弘二  
京都府立医科大学産婦人科

制癌剤フトラフルは従来、主として、消化器系癌において使用されていて、婦人科領域の子宮癌、卵巣癌に対する治験は少ない。今回われわれは主に卵巣末期癌に対して、フトラフルを使用する機会を得たので報告する。症例 9 例中、卵巣末期癌は 8 例であり、1例は子宮体癌の腹膜転移を示したものであつた。1例を除き全例開腹術を行ない、組織診を得た。フトラフルを 800~1,600 mg を主として Endoxan, Mitomycin, Toyomycin とともに週 2 回投与を行なつた。フトラフル

15 g を目標として 10~15 回を 1 クールとして状態の許すかぎり、なるべく大量を投与するようにした。以後は経口剤に切りかえ単独投与を行なつた。平均投与量は 25.2 g であり、最高 57.2 g、最低 5.6 g であつた。

効果判定は KARNOFSKY の基準に拠つている。結果は 9 例中 4 例に自覚的、他覚的改善をみて、有効と判定した。

死亡例数は 3 例である。

白血球数の変動は他剤との併用期において減少が著明であつた。単独投与期には、とくに減少は認められなかつた。血小板は同じく併用期において著明な減少をみた。

単独投与期は例数は少ないが、とくに減少傾向はない。

GOT, GPT は併用期において高値を示す例があつたが、休業により漸次寛解した。単独投与期には、とくに異常値を示すものはなかつた。BUN は腎合併症のあるものが多く、制癌剤の直接障害作用を観察することはできなかつた。

副作用としては、自覚的症狀として食欲不振、悪心、嘔吐、全身倦怠感であり、重症なものはなかつた。

他覚的なものとして発熱、感染症、出血傾向を示すものはなかつた。

1 例 Cystadenocarcinoma の症例を表示した。

### 27) DOTC と MOTC

### III-150 注射用 Doxycycline の吸収・排泄

深谷一太・国井乙彦・真下啓明  
東京大学医科学研究所内科  
北本治  
杏林大学内科

DOTC 静注用製剤について吸収、排泄の様様を健康成人に投与して検討した。

本剤は DOTC を界面活性剤を含む溶媒に溶解したものである。20, 40, 60, 100, 200 mg をそれぞれ 5% ブドウ糖 20 ml とともに one shot 静注したときの血中濃度は持続を示し、また dose response を示した。PRM-TC 100, 250 mg を同様に静注したさいの成績をも検討した。また、このときの尿中排泄率を算出した。DOTC では 25.6~50.5%, PRM-TC では 51.5~83.5% を示した。

この静注液を筋注したさいの血中濃度はピーク値を示さず、持続し、48 時間後にもかなりの濃度を保つていた。そのさいの尿中排泄率は 24 時間に 9.0~30.9%

であつた。

DOTC の結晶性粉末 50, 100, 200 mg を 5% 生理食塩液中に溶解し、2 時間かけ点滴静注を行なつた。また PRM-TC 500 mg を同様に点滴静注した。血中濃度のピーク値は点滴終了時にあつた。濃度値には dose response がみとめられた。尿中排泄率は 24 時間までで DOTC では 33.2~33.6%, PRM-TC では 93.4% であり大差をみとめた。

これらの実験における血中半減期は DOTC の one shot 静注時には 8.5~10.3 時間、点滴静注時 6.4~10.0 時間、PRM-TC の one shot 静注時 7.2~7.9 時間、点滴静注時 5.5 時間であつた。

本実験における DOTC 濃度測定は血清を pH 4.5 磷酸緩衝液で 3 倍希釈し、標準液はアルブミンを 2:1 にふくむ同液にて作製し、培地は pH 5.7 の BBL 製品、検定菌は *B. cereus* を用いた。この方法でえられた値と、慣用の血清をそのまま使用し、pH 7.4 磷酸緩衝液で標準曲線をつくり、市販 HI 寒天、*B. subtilis* を用いる方法でえられた値とを比較すると、後者は前者の約 3 分の 1 の値を示した。PRM-TC を測定したさいには両者の差をあまりみとめなかつた。

### III-151 静注用 Doxycycline の臨床的適応についての検討

田野吉彦・松島敏春・副島林造  
川崎医科大学内科

静注用ドキシサイクリン (DOTC) が開発されたが、本剤の静注投与による臨床的有用性があるか否かについて、血清中濃度、喀痰中濃度、さらに胸水中濃度を測定し、使用例についての臨床効果ならびに副作用の検討を行なつた。

濃度の測定は、*B. cereus* var. *mycoides* ATCC 9634 を検定菌として、pH 4.7 の磷酸緩衝液で試料を 4 倍希釈して、平板カップ法により測定した。

DOTC 100 mg 静注後の血清中濃度の推移を 4 例について、3 日間検討した結果、最高濃度はいずれも静注 5 分後に認められ、平均値はそれぞれ、3.4, 3.5, 2.0  $\mu\text{g/ml}$  であつた。1 時間後には比較的急速に低下が認められ、6 時間以後低下はゆるやかとなり、24 時間後でも 0.28~0.46  $\mu\text{g/ml}$  で測定可能であつた。

DOTC 200 mg 静注後の成績では、100 mg 投与の場合と傾向は類似しているが、5 分後の最高値は平均 6  $\mu\text{g/ml}$  と高く、1 時間後でも 2.56~4.3  $\mu\text{g/ml}$  とかなり高い値が得られた。なお、1 例については、7 日目の 1 時間後、2 時間後、6 時間後の血清中濃度を測定した

が、それぞれ、1.44  $\mu\text{g/ml}$ , 1.12  $\mu\text{g/ml}$ , 0.88  $\mu\text{g/ml}$  であり、蓄積傾向は認められなかつた。

DOTC 200 mg 静注時の血清中濃度、喀痰中濃度を、気管支拡張症の 2 例について検討した結果では、1 例では、喀痰中濃度は、第 1 日目は 0.38~0.72  $\mu\text{g/ml}$ , 第 2 日目は 0.6~0.8  $\mu\text{g/ml}$  であつた。他の 1 例の喀痰中最高濃度は 3 日間ともに、5 から 8 時間にあり、0.8~1.28  $\mu\text{g/ml}$  であつた。

DOTC 200 mg 経口投与と静注投与時の血清中濃度および喀痰中濃度を同一例について比較した成績では、血清中濃度、喀痰中濃度ともに、経口より静注のほうが高い値を示した。

DOTC 200 mg と 100 mg 静注後の胸水中濃度では、1 例は 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下で測定不能であつたが、200 mg 投与の 1 例は、1.12  $\mu\text{g/ml}$ , 100 mg 5 日連続投与の 1 例では、1.36  $\mu\text{g/ml}$  と、かなり高い胸水中濃度が得られた。

気管支肺炎、マイコプラズマ肺炎、気管支拡張症など呼吸器感染症患者 9 例に使用し、臨床効果、ならびに副作用について検討した結果、著効 3 例、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 2 例であつた。副作用は全例に認められなかつた。

### III-152 静注用 Vibramycin の臨床治験および腎機能低下時の血中・尿中濃度の推移について

袴田隆義・加藤広海・浜野耕一郎  
堀内英輔・多田 茂  
三重大学泌尿器科

尿路感染症患者に Vibramycin を静注し、その血中・尿中濃度を測定し、同時に臨床治験を行なつたので、報告した。

Vibramycin を初回 200 mg, 以後 24 時間毎に 100 mg 静注した、腎機能正常患者の血中濃度は、注射後 5 分値で平均 10  $\mu\text{g/ml}$  くらいに上昇し、長く血中濃度を保ちながら持続し、24 時間後には平均 1.0  $\mu\text{g/ml}$  前後の値を示した。PSP 30% 以下の腎機能不全患者でも、だいたい正常者と同様なパターンを示し、とくに蓄積等は認められなかつた。

腎機能正常者の尿中濃度では、ばらつきが見られたが、25  $\mu\text{g/ml}$  前後を示す値が多く回収率は 30~40% の間に集中していた。

これに比して腎機能低下者の尿中濃度は、腎機能が悪くなればなるほど低く、PSP 5.6% の患者では 3  $\mu\text{g/ml}$  程度の値しか示さなかつた。

次に腎機能低下者のクレアチニン、BUN の変化では、とくに異常はなかつた。

また、尿路感染症の治療を行なう場合は、宿主の状態によつて治療効果が異なるのは当然のことであるが、私達は宿主を尿流停滞の面から

1. 単純なもの
2. 治療により尿流停滞を除き得るもの
3. 不可逆的变化のあるもの

に分類しており、今回は2群に属する術後尿路感染症について治験を行なつた。

症例は28例で、投与方法は、手術後200mg、以後毎日100mg5日間、総量600mg投与した。効果は71.4%であつたが、結石自然排出例のような、速やかに尿流停滞の除去するものでは著効率が高いが、前立腺肥大症では低かつた。これは、前立腺肥大症では、後部尿道と前立腺を剔除し留置カテーテルを設置するため、前立腺剔除部は粘膜がなく組織が露出し、腺床部、膀胱頸部の凝血、壊死物、ペラージュ、縫合糸等が存在するので、治癒し難く、これらの効果を見るには、前立腺床の修復ができる3~6カ月間の長期観察が必要であり、尿路感染症の完治を旨とするには、尿流停滞の除去とともに修復期間をも考慮に入れる必要がある。

28例の副作用であるが、赤血球数、GOT、BUN、その他、生化学的には異常は認められなかつた。

### III-153 静注用 Doxycycline の検討

金 沢 裕  
新潟鉄道病院内科  
倉 又 利 夫  
青森鉄道病院薬剤科

静注用 doxycycline (PT-122 M) について基礎的臨床的検討を行なつた。

200 mg, 100 mg を 20% ブドウ糖に混和し、10 分間程度で静注を行なつた。成人各1例の血中濃度 (200 mg, 100 mg の順に併記すると)、1 時間後 6.6, 4.0; 8 時間後 4.0, 2.2; 22 時間後 2.0 (200 mg 例), 24 時間後 0.52 (100 mg 例), 48 時間後 0.2  $\mu\text{g/ml}$  (200 mg 例) であつた。その際の尿中濃度のピークは 100, 60  $\mu\text{g/ml}$  で、24 時間回収率は 48, 52% であつた。200 mg 静注 2, 2 $\frac{1}{2}$  時間後の胆ノウ胆汁内濃度 (経口造影良好の2例) はそれぞれ 3.6, 4.0  $\mu\text{g/ml}$  でいずれも同時刻の血中濃度の2倍程度であり、200 mg 静注後の喀痰内濃度は 0~16 時間 0.56~0.06  $\mu\text{g/ml}$  で、血中濃度の数分の1程度、100 mg 静注後の胸水 (気胸併発胸水例) 0.96  $\mu\text{g/ml}$  と血中濃度に近い程度に証明された。

臨床的には肺感染症 (肺炎球菌を多量に検出した肺化膿症、インフルエンザ菌を多量に検出した気管支拡張に併発した気管支肺炎の各1例)、また高熱持続し、josamycin で効果の不明であつた *Mycoplasma* 肺炎の1例に、また *E. coli* による急性尿路感染の1例に、臨床的に著効がえられた。しかし頸部リンパ節腫重を伴つた *Achromobacter xylosoxidance* (DOTC の MIC 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) 敗血症の1例には無効であつた。

以上、本剤に対し感受性菌感染の4例には、いずれも投与開始24時間以内に完全解熱がみられ、本剤静注による高濃度療法に即効性がみられ、また200 mg 隔日投与の外來症例でも、投与48時間後に充分有効尿中濃度 (10  $\mu\text{g/ml}$ ) がみられ、臨床的に有効という long acting の特徴がうかがわれた。

客観的副作用は経験しなかつた。

### III-154 DOTC 静注の使用経験

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫  
天使病院外科

塩酸ドキシサイクリンは、持続性 Tetracycline 系抗生剤として、今日広く用いられているが、内服時の胃腸障害および内服剤だけが提供されているために、適応に制限があつた。

今回開発された静注用 Doxycycline の提供を受け30例の患者に使用を試みたので、その結果を報告したいと考える。

患者は13歳~67歳の男11名、女19名の計30例であるが、胃潰瘍の2例は術後感染予防に使用し、急性虫垂炎の4例は手術を行わずに経過を観察したものである。急性腎盂炎の2例を除いた22例は、手術切開等の外科的処置を併用した症例である。

これらの30例全例に著効ないし有効な結果を収めたが、このうち肝機能との関係で興味ある1例について紹介すると、患者は39歳の男子、49年2月10日頃から上腹部痛があり黄疸が現われ、黄疸は次第に強くなり、閉塞性黄疸として当院に紹介されてきた。肝は2横指を触知し総ビリルビン量35.4 mg/dl, GOT 255, GPT 220 であるが、ALP は 10.2 と平常値をしめし、2月28日試験開腹を行なつた。肝は硬度やや増強し黄疸肝を認めたが、胆嚢は正常大で、総胆管はやや細く、管壁の硬度が増強していた。総胆管切開にて内腔を検したが、狭窄は認められず、薄い胆汁の少量排出を見た。細胆管性肝炎として肝のプローベを摘出するとともに肝管ドレーナージを行なつた。

手術直後には SBPC による化学療法を行なつたが、

発熱が現われ、3月16日から Doxycycline 100 mg 1日2回の静注に切替えた。肝機能をみると、Doxycycline 使用中も次第に軽減し、終了後も悪化を認めず、5月上旬退院させ得た。

この症例のように、Doxycycline の使用は必ずしも肝機能の低下をもたらさないものと考えており、他の症例においても、とくに肝機能の悪化例を認めていない。

次に本剤使用時の他の副作用についてであるが、6例の単独直接静注例を含めて、静注時の血管痛、アレルギー等は認められず、内服剤におけるような胃腸障害は全例に認めなかつた。ただ直接単独静注時に1例が注射速度の過大のためか悪心を認めたが、速度をゆつくりとすることにより静注を行なうことができた。

直接単独静注時には従がつて少なくとも2~3分以上の時間をかけることが望ましいようである。

本剤の特色として重症例を除き、1日1回の静注で十分な血中濃度が得られるとされているので、我々のように単独静注も可能であるとすれば入院患者よりも、外来または往診患者によりよい本剤の適応があるのではないかと考えられる。

〔質問〕 中沢 進 (昭大児科)

Doxycycline 静注の merit はどこにあるか。

〔回答〕 深谷 一太 (東大医科研内科)

TC を first choice とすべき感染症はそう多いものではないが、内服不能の例で、腎機能障害を有する例においては選択すべき貴重な TC 製剤といえよう。

〔回答〕 副島 林造 (川崎医大内科)

質問のとおり内科の症例に DOTC 静注のメリットがどこにあるかは、いちばん問題になるところであるが、同一例について内服静注投与時の血清中および喀痰中濃度を比較測定した結果、いずれも静注法で高い値が得られかつ最高値に達する時間が短縮される。いつぼう副作用が問題となるが、現在のところ内服投与時にみられる胃腸障害が少ない印象を得ており、さらに症例を増して検討する必要があると考えている。

〔回答〕 袴田 隆義 (三重大泌尿)

血中濃度が長期にわたる利点については、私達のところでは、術後感染症なので、点滴中に注入でき、患者に与える苦痛の少ないという点で使用した。

〔回答〕 金沢 裕 (新潟鉄道病院内科)

1) 静注療法では早く高い血中濃度がえられるので感菌感染への有効性を早く確認することができる。濃度測定成績にもみられるように Long acting であるので隔日(外来などでも)使用の適応もある。以上がメリットであろう。2) *Mycoplasma* 肺炎には上記の特長に加えて DOTC は *M. pneumoniae* に対し他の TC 剤に比し

ても最も低い MIC を示す報告もあり、本療法の有効性が推定される。

### III-155 静注用 Doxycycline の臨床的検討

関根 理・薄田 芳丸

信楽園病院内科

樋口 興三

同 検査科

山作 房之輔

新潟大第2内科

19例の感染症例に静注用 Doxycycline を使用した。

呼吸器系 11例、菌血症を疑われたもの4例で他は胆道、尿路などの感染症である。

8例で1~2種の菌が得られたが、緑膿菌、変形菌を除いてはディスク法でテトラサイクリンに感受性を示した。なお血液透析中の症例が4例含まれている。

投与量、方法：糖質、電解質液の点滴静注を行なっている場合はその中に溶解し、他の場合は20mlの糖液に溶解してゆつくりと静注した。1日量は100~200mgで、100mgだけのものが4例、200mgだけのものが3例あり、初日200mgで2日目以降100mgとしたものが9例、しばらくの間200mgを使用して後100mgに減量したものが3例であつた。投与期間の最高は28日、総使用量の最高は3,600mgである。

菌の分離されている場合はその動向を加味し、主に臨床経過から判定したが、著効4、有効9、有効から無効となつたもの1、無効3、原因菌が緑膿菌であつたため無効となつているが、判定不能としたものが2例であつた。

投与量からみると、1日200mgに終始した3例は著効1、有効2、初め200mgで途中から100mgとした12例では著効3、有効4、無効2、有効から無効1、判定不能2例であり、100mgだけの3例は有効2、無効1であつた。

投与時の血管痛、悪心、嘔吐、発疹などの臨床的な副作用をみたものはない。投与前後の検査成績からは腎機能、骨髄機能の低下を来したと思われるものはみられなかつた。2例で Transaminase の上昇をみたが、本剤の副作用によるものとは考えられなかつた。

代表症例：13歳の少女、肺化膿症で、高熱、胸痛、咳嗽、喀痰が持続した。喀痰の好気性、嫌気性培養では原因菌は不明であつたが、1日200mgの投与で下熱傾向を示し、自覚的症狀も改善した。γ-グロブリン2.5gを1回併用したが、DOTC 著効例と考えられる。

腎機能正常例で測定した血中濃度は、200 mg 静注 30 分後で 9.5  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間で 4.5、24 時間後で 2.1  $\mu\text{g/ml}$  を示し、100 mg 追加後 30 分で 6.8  $\mu\text{g/ml}$  であつた。100 mg 12 時間毎の経口投与で得られる血中濃度の最高が 3  $\mu\text{g/ml}$  程度であることと比較して、また内服剤の胃腸障害などを勘案すると、DOTC 静脈内投与は極めて有用な治療法と考えられる。

### III-156 静注用抗生物質 PT-122 M(Doxycycline) の臨床治験

錦 織 優・白 川 茂  
京都大学第 1 内科

PT-122 M の作用は、主成分である塩酸ドキシサイクリンによる抗菌作用であり、その作用機作は他のテトラサイクリン系抗生物質と同様、蛋白合成の障害である。

今回、われわれは、6 例の尿路感染症と 2 例の呼吸器感染症、1 例の胆道感染症、および 10 例の造血管悪性腫瘍に合併した感染症、計 19 例に対して、PT-122 M の静脈内投与を試み、その効果、副作用につき検討し、4 例において、血中濃度の推移を観察したので報告する。

投与方法は 1 日 100~200 mg を 2~16 日間、静注または点滴静注した (総量 400~2,600 mg)。

尿路感染症 6 例はすべて有効で、2 例の呼吸器感染症でも著効を示したが、1 例の胆石を合併した胆道感染症では無効であつた。10 例の造血管悪性腫瘍に合併した重症感染症では有効例は 5 例だけで、原病による宿主免疫能の低下がうかがわれた。

検体からえた分離菌としては、*E. coli*、*Enterobacter*、*Klebsiella*、*Diplococcus pneumoniae* などに有効であつたが、とくに *E. coli* による尿路感染症、肛門周囲膿瘍で有効率が高かつた。

副作用としては、1 例で悪心があり、2 日間で投与を中止し、1 例で嘔気、食思不振がみられたが、中止するほどではなかつた。

PT-122 M の血中濃度は、100 mg 静注後の 3 例でみると、注射直後で 8.9~9.9  $\mu\text{g/ml}$  であるが 3 時間後には 2.9~3.2  $\mu\text{g/ml}$  と低下した。いつぼう、200 mg 静注後は長期間高い血中濃度が得られ、12 時間後でも 4.7  $\mu\text{g/ml}$  であつた。従がつて初日に 200 mg 投与し、2 日目以降 100~200 mg 投与する方法は合理的であると考えられる。

以上、PT-122 M は投与方法を考慮すれば、1 日 1 回静注法でも高い血中濃度を持続させることができる。また、投与 19 例中 2 例に嘔気を認めたが、その他の重篤

な副作用はなく、グラム陽性菌の他、*E. coli*、*Enterobacter*、*Klebsiella* などグラム陰性菌の一部にも有効であつた。

### III-157 注射用 DOTC 剤に関する外科臨床的研究

磯 部 吉 郎  
国立名古屋病院外科

DOTC 静注を 63 例 (年齢 14~84 歳、男女比 38:25) に用いた。投与量は第 1 日は 6 時間間隔で 100 mg ずつ 2 回、第 2 日以後は 24 時間間隔で 1 日 1 回 100 mg とし、平均 6.0 日間投与し、総投与量は平均 695.2 mg であつた。

症例の内訳と本剤使用の目的である感染治療または術後感染防止についての臨床的効果は、穿孔性腹膜炎手術 2 例 (胃切除、虫垂切除各 1 例) では 2 例に著効、胃手術 12 例で著効 9、有効 2 (83.3%)、胆道手術 12 例で著効 10、有効 2 (100%)、腸手術 6 例で著効 5 例 (83.3%)、その他の開腹術 4 例で全例著効、肛門部手術 4 例で著効 2、有効 1 (75.0)、その他の手術 17 例で著効 16、有効 1 (100%)、(術後感染防止では 55 例中著効 46、有効 5、有効率 92.7%)、急性炎症 (胆嚢炎、膀胱炎各 1) では著効、有効各 1 例 (100%)、慢性炎症 4 例 (瘻孔 3、腎盂炎 1) では有効 1 例 (25.0%) であつて、全 63 例では著効 49、有効 7 (88.9%) であつた。

副作用は認められなかつた。

投与後、あるいは手術後 1 カ月間に末梢血検査、肝機能検査、検尿等を追跡施行したがとくに認むべき異常値の傾向はなかつた。ただ、GPT については術後 2~3 週に上昇し 4~7 週に正常に復するもの 7 例があつた。これは輸血、制癌剤の併施併用や術前に GPT の高値を示していたこと等の他に、手術そのものの影響によることもその原因として考えられ、本剤静注に起因したとは俄かには断定し得ない。今後検討を要するものと考えられる。

術前術中、あるいは術中にデキストラン輸液を行なつて、その直後から DOTC を静注した症例 18 例と、同輸液を行わずに本剤を静注した症例 17 例とについて尿量、尿所見、BUN を比較したところ、前者に DOTC 投与中の尿量のやや少ないことが見受けられたが、他には特記すべき差異は認められず、腎障害・腎不全は全くなかつた。

本剤静注後のその血中濃度を測定したところ、第 1 日の第 1 回静注後 30 分で 2.6  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間で 1.9 に漸減し、第 2 回静注後 30 分で 4.4、同 6 時間で 3.3、12

時間で 3.2 となり、第 2 日以降の 1 日 1 回 100 mg 静注では 30 分後 6.5~7.5, 3 時間後 4.5~6.3, 6 時間後 4.5~5.5, 12 時間後 2.4~5.3, 24 時間後 1.1~3.3 ( $\mu\text{g/ml}$ ) と漸減するが、つねに有効と考えられる血中濃度を維持していた。

昭和 49 年 1~5 月に検した本院での分離菌薬剤感受性の分布を見ると、菌が DOTC に卍もしくは卍の感受性 (1 濃度ディスク) を示す % は、黄ブ菌 99.2% (CER よりも高い)、溶連菌 72.9% (PC 系, セファロスポリン系, マクロライド系に次ぐ), *E. coli* 83.0% (NA, FS, GM, PL, CL に次ぐ), *Klebsiella* 90.9% (GM, NA と並ぶ), *Pseudomonas* 44.4% (GM, PL, CL に次いで FRM, SBPC, SM と並んでいる) であり、しかもいずれにおいても DOTC(-) のものは皆無であった。

結論すると、注射用 DOTC 剤は外科領域の臨床において有用な薬剤であると考えられる。

### III-158 DOTC の内服薬剤および静注薬剤に対する耳鼻咽喉科的検討

高須照男・馬場駿吉・波多野 努

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

和田 健二

名古屋市立城西病院耳鼻咽喉科

本 堂 潤

名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

私達は先に DOTC の内服薬の検討の機会を与えられ、今また DOTC 静注薬の検討の機会に恵まれたので両者を比較しながらそれぞれの組織移行を中心とした検索を行なつて、次のような成績を得た。DOTC 内服薬 200 mg 投与の後、約 2 時間後に組織移行を検討したもの 8 例で、平均値は血清 0.83  $\mu\text{g/ml}$ , 扁桃 3 例 1.17  $\mu\text{g/g}$ , 上顎洞粘膜 5 例 0.75  $\mu\text{g/g}$ 。DOTC 静注薬 100 mg 静注後、30 分から 1 時間後に手術摘出して組織移行を検討したもの 12 例で、平均値は血清 1.26  $\mu\text{g/ml}$ , 扁桃 5 例 1.59  $\mu\text{g/g}$ , 上顎洞粘膜 1.26  $\mu\text{g/g}$  で、血清中濃度、組織移行濃度ともに時間の経過とともに低下するので、組織へ蓄積することはないものと考えられる。

DOTC 静注薬の臨床治験は総数 26 例に実施しており、その著効、有効率は 73% であった。疾患の内訳は急性中耳炎 5 例、慢性中耳炎急性増悪 1 例、耳癬 1 例、萎縮性鼻炎 1 例、鼻癬 1 例、急性扁桃炎 8 例、慢性扁桃炎急性燃症 1 例、急性咽頭側索炎 2 例、扁桃周囲膿瘍 5 例、歯根部膿瘍 1 例である。このうち著効 16 例、有効 3 例、やや有効 2 例、無効 3 例、不明 2 例であった。副作用は 2 例に認められ、いずれも以後の投与は見合せた

が、1 例はその時点で自覚症状が消退し、他覚的所見も軽快したので有効例にいった。1 例は悪心、嘔吐であり、1 例は胸内苦悶、四肢冷感および意識のうすれであった。

### III-159 静注用 DOTC 剤の使用経験

堀場 通明・井上 広治

石川 裕・高木 健三

大垣市民病院呼吸器科

当院呼吸器科入院患者のうち、肺炎 17 例、気管支喘息感染型 2 例、慢性気管支炎 1 例について DOTC を投与した。投与方法は 1 日 200~300 mg, 1 日 2 回点滴静注法を用い、白血球数、赤沈植、CRP、胸部 X 線像の推移等から、有効、無効例に分けた。また、副作用については、肝・腎機能、尿所見、自覚症状によりチェックした。この結果、有効率は 20 例中 17 例で、有効率は 85% であり、副作用は、全例について、肝・腎機能は正常であったが、1 例にだけ悪心、嘔吐があり、投与を中止した。

### III-160 静注用 Doxycycline と点滴用 Minocycline に関する検討

松本慶蔵・木村久男・野口行雄

宇塚良夫・西岡きよ・本田一陽

東北大学第 1 内科

Doxycycline (DOTC) および Minocycline (MNC) は TC 系抗生物質の進歩の 1 つの極点を示している観があるが、われわれは両者の静注剤が開発されたことを契機に、これまでの点滴法解析とその研究の一翼とし、その位置を明らかにしようと思図した。i) DOTC ならびに MNC の血中濃度推移を検討するに当り、従来の磷酸緩衝液による標準曲線と血清 (DOTC においては肺、肝、腎: 血清) による標準曲線による成績を比較したところ、著しい差異を確認したが、血中濃度の正しい評価には血清による標準曲線が必要であることを確認した。ii) 健康成人男子 5 名を対象に MNC 200 mg/5% glucose 500 ml 2 時間における血中濃度と、健康成人男子 6 名に DOTC 200 mg 20% glucose 40 ml 5 分間で静注した際の血中濃度、ならびに同一検者に 200 mg を食後経口投与した場合の血中濃度を測定した (cross over)。MNC においては点滴終了時 (2 時間) に peak を示し、その値は 6.4  $\mu\text{g/ml}$  で、以後 3 時間、4 時間、6 時間の値は 4.0, 2.8, 2.6 と 4 時間以降は横ばいの傾向を示した。また DOTC においては静注直後が peak で 5.9

$\mu\text{g/ml}$  で1時間値が  $2.4 \mu\text{g/ml}$  で以後ゆるやかな下降を示し、4.8時間で  $0.25 \mu\text{g/ml}$  と測定可能であった。また DOTC 経口投与で peak は3時間 2.0 にあり、9時間以降は静注時と等しい値を示した。MNC および DOTC は多少の差はみられたが、ほぼ等しい血中濃度を示したと考える。iii) 上記血中濃度測定時に尿中排泄量も測定したが、MNC は6時間で 26%、DOTC は24時間で静注は 47%、経口は 26.5% であった。iv) DOTC において、健康成人男子1名につき、当初 200 mg i. v. 第2, 第3日に 100 mg 投与を行ない血中濃度を測定した。各日の valley level は第1日  $0.68 \mu\text{g/ml}$ 、第2日  $0.9 \mu\text{g/ml}$ 、第3日  $0.8 \mu\text{g/ml}$  の値で、とくに蓄積値は認められなかった。いずれも6時間以降はゆるやかな、横ばいの curve を描き、維持量の高いことを見た。v) 静注用 DOTC 200 mg を 20% glucose 40 ml に溶解し、5分間で静注した慢性細気管支炎症例の血中濃度ならびに喀痰中濃度を測定した結果、血中濃度は volunteer test とほぼ同様の傾向を示し、peak が  $4.9 \mu\text{g/ml}$  30時間後で  $0.62 \mu\text{g/ml}$  であった。喀痰中濃度の peak は1~2時間に集積したものが最も高く  $1.90 \mu\text{g/ml}$  で1時間当り排泄量では2~5時間が peak で  $17.5 \mu\text{g/ml/hr}$  の値であった。2 MNC では3~6時間のものが peak で  $2.4 \mu\text{g/ml}$  時間当り移行濃度が3~6時間で peak 値  $2.10 \mu\text{g/ml}$  であった。両剤ともに喀痰中濃度移行は PC 系, Cephalosporine 系に比し良い成績であった。

### III-161 Minomycin (MOTC) 点滴静注時の胆汁中排泄について

佐藤 泰雄・重本弘定・島村幸夫  
小野好彦・大空健三・氏平勝三  
西崎太計志

岡山赤十字病院外科

今回われわれは4例の胆石症と1例の原発性肝癌で外科手術を受け、胆摘後に総胆管内にT字管を挿入し、いわゆる外胆汁瘻を造設した患者5例に MOTC を点滴静注し、経時的に血液および胆汁を採取して、MOTC の血中濃度および胆汁中濃度を測定し、比較検討したので報告する。

症例はいずれも手術後4日以上を経過し、T字管からの胆汁排泄が良好で、なんらかの抗生物質を中止してから2日間以上を経過した症例を選んだ。

実験方法は MOTC 投与前の血液および胆汁を採取して対象とし、MOTC 100 mg を 5% ブドウ糖 100 ml に溶解し、1時間をかけて点滴静注し、点滴開始後から2

時間おきに、24時間まで、血液および胆汁を採取した。

測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (PCI 219) を試験菌として、抗生物質価測定法に準ずる disc 法で行ない、standard は MOTC 純末を日本レダリー株式会社から提供を受け使用した。

実験成績は各症例とも MOTC 点滴開始後2~4時間に、血中および胆汁中濃度がピークに達し、ピーク時の血中濃度は  $1.1\sim 2.32 \mu\text{g/ml}$  であり、胆汁中濃度は  $4.2\sim 11.0 \mu\text{g/ml}$  であった。胆汁中对血中濃度比の平均値は 42 と胆汁への移行の良好なことがわかった。なお個々の症例についてみると、ピークから、いつたん下降した胆汁中濃度が、経過中に再上昇をみ、2相性あるいは3相性の上昇を示したことは興味深い。

また MOTC 投与前に Al-phos, transaminase, 血清ビリルビンなどがかなり高値を示す症例でも、胆汁中への移行は抑制されず、良好であった。

副作用については、自覚的なものはみとめられず、投与前後の肝機能検査の比較でも認むべき影響はなかった。

〔質問〕 清水喜八郎 (筑波大内科)

Minocycline の場合、静注の場合でも糞便のなかにかんりの量で出てくることが知られているが、Doxycycline の場合も経口の場合と同じく、静注の場合もかなりの量が便から排泄されると考えてよいか。

〔回答〕 金沢 裕 (新潟鉄道病院)

糞便中濃度を測定してないので確定的なことは解らないが、尿中、胆汁濃度の比較的高いことから、尿、便(胆汁からの排泄をも含めて)全体としての回収率はかなり高いものとする。

〔討論〕 深谷 一太 (東大医科研内科)

MOTC という略号は Methylenoxy tetracycline と誤られると思う。

### III-162 小児科領域における静注用 Minocycline に関する 2, 3 の検討

中沢 進・佐藤 肇・渡辺 修  
藤井尚道・平間裕一

東京都立荏原病院, 昭和大学小児科

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

持続性 TC 系製剤 Minocycline hydrochloride の静注用製剤を使用し、小児科領域において、2, 3 の検討を行なったので報告した。

Minocycline 2.0 mg/kg をソリタ T 3 号 200 cc に溶解, 3~3.5 時間かけ点滴静注を行なった場合の血中濃度は溶連菌 Cook 株による重層法で行なつてみると, 学童 (8年3月♀, 9年4月♀, 10年8月♂) 3名の値が30分 0.78~0.02  $\mu\text{g/ml}$ , 1時間目 1.1~110  $\mu\text{g/ml}$ , 終了時 (3~3.5 時間目) 1.7~1.1  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 終了2時間後においても 1.2~0.98  $\mu\text{g/ml}$  とそれほど血中濃度の低下はみられず持続性が認められた。

以上3名の6時間目までの蓄尿中の尿中排泄率は 3.9~13.5% と低い値を示し血中濃度との関係あることを示した。次に6年~10年までの学童の細菌学的, 血清学的に証明された, *Mycoplasma* 肺炎8例に 4~7 mg/kg 1日量 0.08~0.2 g 1日 1~2 回に分け, 点滴静注 3~8

日間使用し, 総量 0.48~1.0 g で著効3例, 有効5例と良い結果を得ることができた。このような点から他の呼吸器感染症, 急性気管支炎4例 (7年~10年の学童), 気管支肺炎4例 (2年4月~10年8月) に 4 mg/kg 点滴静注治療を行なつてみた。1日量 0.1~0.24 g 1日 1~2 回に分け点滴静注を行ない, 2~8日間総量 0.48~1.2 g 使用で気管支炎の1例を除き, 著効3例, 有効4例の臨床効果を得ることができた。なお, 連続点滴静注時, 全例副作用と思われる自覚的所見, 発疹等はなら認められず, また投与前後の血清 BUN, GOT, GPT にも全く認むべき影響はみられなかつた。以上, 臨床的には *Mycoplasma* 肺炎にとくに有効例が見られたが, 他の呼吸器感染症にも見るべき効果を得ることができた。

#### 訂 正

石井哲也・横山 隆・島筒志郎・岸 大三郎・杉原英樹・中井志郎：外科領域における Cephadrine の基礎および臨床成績。Chemotherapy Vol. 23 No. 1 (Jan. 1975)——

p. 305 Fig. 2 と

p. 306 Fig. 4

の図を置き換える (図だけ, 標題はそのまま)。