

(20 mg/kg) および 15.0% (50 mg/kg) であつた。

眼局所投与時では、0.5% BB-K 8 点眼により前房内へは 1 時間後 5.46 mcg/ml が認められ、6 時間後は証明されなかつた。5 mg/0.5 ml を結膜下注射すると、1/2 時間後に peak 値 12.2 mcg/ml がえられ、6 時間後も 0.63 mcg/ml が認められた。

(2) 眼組織内濃度

本剤の点眼、結膜下注射および筋注時の眼組織内濃度を検討した。

外眼部、眼球内部組織とも結膜下注射によりもつとも高濃度の移行を示し、筋注時では主として眼球内部に移行し、点眼では角膜組織だけに移行を認めた。

II 臨床成績

眼感染症の症例は、外麦粒腫 12 例、内麦粒腫 4 例、眼瞼膿瘍 2 例、角膜浸潤 2 例、角膜異物および潰瘍 2 例、角膜潰瘍 3 例、眼窩蜂窩織炎 1 例および全眼球炎 2 例の計 28 例である。検出菌は *Staph. aureus* 8, *Staph. epidermidis* 3, *B. subtilis* 1, *Ps. aeruginosa* 2, GNB 3 であつた。BB-K 8 の投与方法は、大部分 1 回 100 mg, 1 日 1 回筋注, 重篤例は 1 日 2 回投与が行なわれた。投与日数は 3~9 日にわたり、総量は 300 mg~1,800 mg であつた。

臨床効果は、著効 4, 有効 19, やや効 3 および無効 2 で、著効、有効あわせて 23 例、有効率 82.1% となる。

検出菌別効果では、*Staph. aureus* で 87.5%, *Staph. epidermidis* 100%, *B. subtilis* 100%, *Ps. aeruginosa* 50%, GNB 33.3% であつた。*Ps. aeruginosa* の有効例は眼瞼膿瘍の 1 例で、本剤 1 日 200 mg 注射 5 日間で軽快している。

投与量との関係では、1 日 200 mg 投与群と 100 mg 群との間にとくに差はみられなかつた。

副作用として特記すべきものは 1 例も認められなかつた。

〔一般講演〕

A-1 臨床材料分離 *Serratia marcescens* の薬剤感受性

清水喜八郎・奥住捷子・人見照子

東大中央検査部

1) *Serratia marcescens* の同定上の Key は、Raffinose, Ramnose, Arabinose, Melbios, Lactose の糖分解 DNase, Ornithine decarboxylase, Arginin dehydrolyase, Lysin decarboxylase であり、これらにより他の *enterohaeriacae*, 他の *Serratia* との鑑別が可

能となる。色素産生株は 24.4% と比較的少なかつた。

2) 49 株の *Serratia marcescens* について化学療法学会標準法で感受性検査をおこなつたところ、AB-PC, CEZ, CER, EM, CL は *Serratia* に対して抗菌力はよわい。CB-PC は MIC 25, 50 mcg/ml のものが半分くらいあつた。TC, CP も MIC 50 mcg/ml 以上がほとんどであつた。Nalidixic acid は MIC 3.2~12.5 mcg/ml のものが約 2/3 にみられ、約 4/5 が MIC 100 mcg/ml 以上をしめす piromidic acid に比してすぐれていた。アミノグルコシッド系薬剤は好感受性をしめすものが多く、GM>TOB>DKB>BBK 8>KM の順に感受性をしめた。

3) *Serratia marcescens* を分離した臨床材料は尿から 26 株、喀痰 18 株と、その大半をしめていた。

患者層は 5 歳以下の小児 5 例、60 歳以上 15 例で、47 例中 10 例は死亡していた。

4) 尿から *Serratia* だけが 10^5 以上に分離された例は 10 例、他の菌とともに分離された例 6 例、計 16 例に認められ、うち 12 例が臨床的に意義があつた。

この場合、尿道カテーテルを使用したものが 6 例あり、それが誘因になつたと考えられる。

〔質問〕 桑原章吾 (東邦大微生物)

1) *Serratia marcescens* の色素産生性の確認のための実験条件は。

2) 色素非産生株の増加のため *S. marcescens* の同定が困難になつたと思われるが、この菌種の臨床同定の鍵をどのように設定しているか。

〔質問〕 藤井良知 (帝京大小児科)

たいそう興味ある発表であり、今後注意を払うべき対象と思われる。分離症例中敗血症の 1 例と 5 歳以下の小児の臨床条件を教示されたい。

〔回答〕 清水喜八郎 (東大中検)

(1) 桑原先生へ:

検査室において *Serratia* の同定は現在の時点では、まだ手数がかかるが、DNase, Raffinose, Arabinose, Ramnose がその鍵になると思う。Lactose(+), Glucose (+) で従来 *Cloaca* に属していたもので DNase 陽性のものが *S. rubideae* であり、この分離が今後の問題と思う。

(2) 藤井先生へ:

Serratia の血液から分離された例は伝染病学会に報告している、白血病における終末感染例であり、5 歳以下の小児例は悪性腫瘍例で喀痰からの分離が多かつた。

〔回答〕 人見照子 (東大中検)

桑原先生へ:

S. marcescens の同定のキーポイントは DNA (+) で

あり、その他 Arabinose, Rhamnose が (-) であること、Lysine-脱炭酸が (+) であること、などがあげられる。

色素産生は 25°C においてマンニト酵母エキス培地で1週間くらい観察した後、赤色またはオレンジ色様になったものを (+) とした。

A-2 グラム陰性桿菌の感受性分布 (第3報)

中川圭一・渡辺健太郎
可部順三郎・鈴木達夫
東京共済病院内科
横沢光博
同 検査科

我々は、第18回、第19回本学会に於いて、*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, 3種のグラム陰性桿菌の各種薬剤感受性、および耐性パターンを報告してきたが、今回も本年度の結果を過去2年間と比較検討し、ここに報告する。検査材料別には、喀痰 107 株、尿 96 株、その他 30 株。分離した菌は、*E. coli* 86 株、*Klebsiella* 94 株、*Pseudomonas* 53 株、計 233 株で、MIC 測定は化学療法学会標準法により、Typing apparatus を使用した。

各種薬剤感受性の年度による変化をみると、*E. coli* については、AB-PC, CP, CER で本年度は昨年度より感受性が1段階良くなり、CP, TC の耐性株が減少した。*Klebsiella* については、KM の感受性が1段階良くなり、KM に対する耐性株は減少した。

Pseudomonas ならびに、GM, CL-S, PL-B については 46, 47 年度と差は見られなかったが、CB-PC に対する耐性株が、昨年度より減少していることが認められた。

E. coli, *Klebsiella* の MIC 100 mcg 以上の耐性パターンをみると、*E. coli* 86 株では、TC 耐性 24 株 (27.9%), CB-PC 耐性 14 株 (16.3%), CP 耐性 12 株 (13.9%) の順で、昨年同様 TC 耐性株が最も多かつたが、CP 耐性株は昨年度より減少した。*Klebsiella* 94 株では、TC 耐性 16 株 (17%), AB-PC 耐性 15 株 (15.9%), CP 耐性 12 株 (12.8%) の順で、昨年度と大差なかったが、KM 耐性株が昨年より著しく減少した。多剤耐性についてみると、*E. coli* では昨年同様 CP, TC にみられたが、その数は減少した。3剤以上の耐性株は従来と変化なかった。*Klebsiella* では、AB-PC, TC, CP の3剤耐性株が昨年より多くみられた。

A-3 各種緑膿菌の性状—とくにメラニン株、ムコイド株の薬剤感受性および窒素源の利用について

五島瑛智子・小川正俊・金子康子
滝田聖親・堂ヶ崎勲・多田庄三
東邦大学医学部微生物学教室
藪内英子
関西医大微生物学教室

緑膿菌は色素産生性からみるとピオシアニン、フルオレスシン、ピオルビン、メラニン等の色素を単独、あるいは同時に2種以上を産生する株、および全く色素を産生しない株とがある。また集落の性状がムコイド株の薬剤感受性はそれ以外の緑膿菌より感受性である傾向が知られており、それ以外の性状についても異なる点が見出されている。私共は緑膿菌のメラニン株、ムコイド株およびその他の菌株について生化学的性状、薬剤感受性、菌力などを比較検討するため今回は各種の薬剤感受性、最小培地におけるアミノ酸、糖、有機酸の利用についての実験を行なった。感受性測定にはメラニン産生株 37 株、ムコイド株 31 株、無色株 9 株、ピオシアニン、フルオレスシン産生株 80 株、窒素源および炭素源利用の実験は、メラニン産生株 39 株、ムコイド株 31 株、無色株 9 株、ピオシアニン、フルオレスシン産生株 5 株、フルオレスシン産生株 7 株を使用した。

薬剤感受性ではメラニン株、ムコイド株は他の緑膿菌株より、一般に感受性が高く、2者の間では薬剤による差が認められた。アミノ配糖体系、マクロライド系、ペニシリン系薬剤ではメラニン株がムコイド株より感受性が高く、TC, CP ではムコイド株の感受性が高かつた。

アミノ酸利用ではムコイド株は他の緑膿菌より利用能が劣り、有機酸、アルコール利用についても、これらの菌株群の間に差があることがみとめられた。

A-4 *Yersinia enterocolitica* ならびに *Yersinia pseudotuberculosis* の化学療法剤感受性に関する 2, 3 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

最近 *Yersinia enterocolitica* (*Y. ent.*), *Yersinia pseudotuberculosis* (*Y. pstb.*) 感染が臨床的に注目を浴びて

いる。

標準株に臨床分離株、一部にブタ分離株を加えて化学療法剤感受性について、2, 3 の検討を行なった。

Y. ent. (25 株), *Y. pstb.* (19 株) に対し化療法 (ただし SA は 1/100 量接種, MUELLER-HINTON 変法培地使用, 25°C, 24 時間判定) で感性値 MIC を求めた。*Y. ent.*, *Y. pstb.* 共通に SM, KM, GM, CP, TC, NA, CL, PL-B, Dihydroxymethylfuratrizine に感受性を示した。SA に対しては *Y. pstb.* のほうがやや MIC 値の低い傾向があり、両者に SM 耐性, CL 耐性菌が 1 株ずつみられた。

しかし注目すべきことは *Y. ent.*, *Y. pstb.* の MIC のピークは, PC-G 25, 0.19 u/ml; AB-PC 50, 0.39; CER 100, 1.5; CEX 12.5, 12.5 µg/ml と CEX 以外の β-lactam 抗生剤では両者の間に大差がみられた。

さらに昭和薬品 KK 製のディスクにより *Y. ent.* (40 株), *Y. pstb.* (19 株) の PC 類, Cephalosporin C 剤の阻止円を検したが、その差は PC-G で最も大きく、*Y. ent.* 13mm 以下に対し *Y. pstb.* 34mm < と大差がみられ、両菌鑑別のスクリーニングテストとしても役立つ可能性が推定された。またその差異は PC の不活能の有無、すなわち β-lactamase 産生能の有無に起因するものとの実験成績がえられた。

In vitro 耐性獲得を臨床分離株について検したが *Y. ent.* は PA, CL > SM, KM > SA > TC, CP; *Y. pstb.* は PA, CL > KM > SM > CER, AB-PC, PC, TC, CP の順で *Y. pstb.* のほうが耐性獲得速度のおそい傾向がみられた。

Y. ent. の一部 (21 株中 10 株) は R-因子保有耐性 *E. coli* K-12 R 100 から接合により耐性伝達を受け、耐性 *Y. ent.* 株を生じ、その耐性 *Y. ent.* 株から 2 次伝達で感性 *E. coli* が耐性化することがたしかめられた。したがって *Y. ent.* も R-因子の宿主菌となりうるということが証明された。

しかし *Y. ent.* の AB-PC, CER 耐性の感性 *E. coli* への接合による伝達ならびに *Y. ent.* の SM 耐性および *Y. pstb.* SM 耐性株からの SM 感性 *Y. ent.* または *E. coli* への接合による SM 耐性の伝達はいずれも証明しえなかつた。

〔質問〕 木村貞夫 (帝京大細菌)

われわれも “*Y. ent.* への R の伝達” について 48 年 11 月 14, 15 開催の日本細菌学会関東支部総会に発表しており、その可能なことを報告する予定であるので追加する。なお次の 3 点について質問したい。(1) Conjugation の頻度は、混合の温度で差があるか。(2) R 100 からの伝達の際 Recip. が *Y. ent.* だから低いのか。

(3) 伝達された *Y. ent.* の中の R の脱落は如何。

〔回答〕 金沢 裕 (新潟鉄道病院内科)

1) *Y. ent.* に R-因子の伝達可能なことを示す実験成績の一部は本年春の伝病総会ですでに報告した。

2) 混合培養は 30°C で行なった。

3) お言葉のように伝達頻度は低いほうで、*E. coli* K-12 W 3630 R-100, R-64 を入手実験に供して前者から 10/21, 後者から 2/21 (伝達した株数/実験に供した株) に伝達をみとめた。

4) 菌株保存により耐性の脱落が一部の株に経験された。

A-5 最近分離した溶連菌の TC, Macrolide 耐性について (第 2 報)

生方公子・紺野昌俊・藤井良知
帝京大・医・小児科

最近 A 群溶連菌の TC, CP, Macrolide 系薬剤に対する耐性増加が顕著になつて来ており、私達も本年春の化療総会で述べたが、Macrolide 系薬剤耐性が実に 20% 台になつていた。今回はこれらの耐性のメカニズムを、主に位相差顕微鏡下で観察した結果を述べた。Macrolide 耐性菌を EM 添加後その変化を見ると、菌は最初分裂することなく膨潤して来、連鎖状に連なつた菌の一部分から 2 時間に 1 回程度の割合で分裂を開始して来る。なお EM の力価はほとんど変化しない。このようなことから、EM 耐性の機能発現は、分裂過程にある菌のある phase がたまたま Macrolide 耐性誘導を可能とする条件と合致し、合致した菌だけが次第に分裂増殖を行なつて行くと考えられた。

CP 耐性菌の場合には、CP 力価の減少が見られることから、不活酵素の存在が示唆されるのであるが、CP 耐性菌を CP 含有培地に接種し、位相差顕微鏡で見ると、EM 処理の際とはひじように異なつていた。菌は 3 時間ほど分裂、膨化せず、その後で連鎖状のどの部分からも一様に分裂を開始して来る。この現象は菌の周囲の CP が不活性化されるにつれて、連鎖のどの部分からでも分裂、増殖が可能であることを示していると思われる。

TC 耐性については、培地中の薬剤力価は減少せず、位相差下では最初 1 回だけ分裂するよう見え、その後はそのまま分裂を一時中止し、しばらく経過後 EM と同様に連鎖のある一定の部分から増殖して来る。

以上、溶連菌の Macrolide, TC, CP に対する耐性機構を、菌の分裂、増殖から観察を行なつたが、薬剤によつては、菌の分裂、増殖がひじように異なることを報告

した。

〔質問〕 桑原章吾（東邦大微生物）

1) 腸内細菌のR因子保有菌に見られるCP-acetyltransferaseによるCP不活化と本菌の不活化は同じかどうか。

2) TC, Macrolide, CP耐性の様相からこれらの耐性はplasmidによる可能性が大きい、その点についての検討は。

〔回答〕 紺野昌俊（帝京大小児科）

CP不活化酵素の生成はまだうまく行っていない。しかしクロマトグラフィー等で不活化をうけたCPとうけていないものの分離をすればうまくゆくかも知れぬ。

〔質問〕 河野 恵（東京歯大）

溶連菌の耐性（とくにマクロライドクロラムフェニコールについて）の機構はブドウ耐性のプラスミッドによる耐性と近似しているように思われる。マクロライド耐性の誘導について誘導前と誘導後の耐性度（or MIC）の差は如何。クロラムフェニコール耐性の不活化について、その機構は如何。

〔回答〕 紺野昌俊（帝京大小児）

Macrolide, TC耐性がplasmidにのついている可能性があるが、連鎖状につながっているためデータとしては不正確だと思うけれども、紫外線、アクリフラビン処理では耐性の脱落は見られていない。

A-6 眼感染症における細菌のL-formと、抗生剤感受性成績

大石正夫・今井正雄
高橋 篁子・滝沢 元
新潟大学眼科

細菌のL-formについては、従来その大部分が尿、血液から検出され、全身感染症、とくに腎盂腎炎の慢性化、再発になんらかの役割を果たすものとして注目されている。

眼感染症においても、慢性眼感染症および再発と、細菌のL-formとの関連性は興味あるところであるが、これまでこの方面の検索は全くなされていない。

そこで今回、各種眼感染症患者から細菌のL-formの検出を試み、分離されたL-formの抗生剤感受性を検討した。

各種眼感染症100例の結膜嚢内および病巣部の分泌液を、5% NaCl加Heart infusion broth (pH 7.2)に浮遊させ、0.45μのpore sizeのミリポアフィルターを通過したものを高滲透圧培地（L-form分離培地）に接種、37°Cで2~3週間培養した。

100例中14例にL-formが検出され、その親細菌は大部分*Staphylococcus epidermidis*に一致すると思われる菌種で、なお*Streptococcus hemolyticus* D群1株および*Corynebacterium* 1株であった。

抗生剤感受性では、L-formはすべてPC, CERに>100 mcg/mlの高度耐性を示したが、親細菌はこれら薬剤に高感受性であった。PC, CER以外の抗生剤では、L-formのほうが親細菌より良い感受性を示している傾向がみられた。

〔質問〕 清水喜八郎（東大一内）

- ① L型菌検出例と抗生剤使用との関係は。
- ② 前房水のpHと滲透圧は。
- ③ グラム陽性球菌のL型菌が多い理由は。
- ④ 感受性測定をおこなうためには、何代くらい継代してstableなL型菌をえたか。

〔回答〕 大石正夫（新大眼科）

① L型菌検出例の使用薬剤についてはとくに検討していないが、Cephalosporin系薬剤の局所使用との関係が考慮される。

② 前房水のpHは7.2~7.9、滲透圧は血漿よりわずかに高く、7.7 atmである。

③ 今回検出された菌株にグラム陽性球菌が多くみられたということで、とくにその理由は不明である。

④ L型菌の継代は3~5代のものを用いた。今後、さらに継代を重ねる必要があると思う。

A-7 Aspiculamycinの抗Mycoplasma作用について

近藤房生・北野訓敏・土門春樹
三共中央研
新井 守・羽石達生
三共酸酵研

Aspiculamycinは*St. toyocaensis* var. *aspiculamyceticus* No. 1040株の培養液から単離された水溶性塩基性抗生物質で、 $C_{19}H_{30}N_8O_{10}$ の分子式を有する。今回、我々は本物質の各種Mycoplasma (M)に対する作用を*in vitro*, *in vivo*において種々検討したところ、以下の成績を得たので報告する。

1) *In vitro*における抗M作用は0.05~50 mcg/mlのMICを示し、培地pH(6.0, 7.0, 9.0)および接種菌量(10^9 ~ 10^4)のMICに及ぼす影響はほとんど認められず、また本物質はMに対して静菌作用を示すことが判つた。

2) *Acholeplasma laidhamii*では血清無添加培地でMICの上昇がみられ血清添加による影響が見られた。

3) 各種マクロライド系抗生物質耐性 *M. gallisepticum* に対して 1.56 mcg/ml で感受性を示した。

4) *Proteus vulgaris* 等の L-form に対しては >100 mcg/ml で無効であった。

5) 本物質水溶液の 5°C, 室温, 37°C 中での保存性は 5 週までその力価の低下を認めなかつた。

6) *M. pulmonis* に因るマウス関節炎治療実験では 0.04~0.05% 飼料添加 7 日間投与で効果を認めた。

7) 同様にマウスにおける *M. pulmonis* の鼻腔感染に対して, 0.04% 飼料添加 7 日間投与で気管, 肺から M の検出は不能で有効であった。

〔質問〕 清水喜八郎 (東大一内)

Mycoplasma に抗菌力があり, L-form に抗菌力がないのは, どのように考えたらよいか。どのような作用機序が考えられるか。

〔回答〕 近藤房生 (三共中研)

Mycoplasma に感受性であって, 細菌の L-form には耐性を示す薬剤の両者に対する作用機序の差については詳しく知らないが, とにかく, そのような報告は多く見られる。

B-8 各種病巣由来菌に対する Panfuran-S と Ampicillin の併用効果

高嶋哲夫・田中徳満・三橋 進
群馬大学医学部微生物

我々は第 19 回本学会で各種病巣由来菌に対するニトロフラン系 5 種の感受性分布を調べた結果, Panfuran-S (FT) が最も抗菌力が強いことを明らかにした。さらに, FT 耐性菌は検出されず, 多剤耐性菌に対しても強い抗菌作用を示すことを報告した。

今回, 我々は FT と他の薬剤との併用効果を検討した結果, AB-PC および KM を含む種々のアミノ配糖体との間に相乗作用が認められた。その中で FT と AB-PC の併用効果を *in vitro* において 3 種類の測定方法で検討した。使用した病巣由来菌は緑膿菌, 大腸菌, 変形菌, クレブシエラ, ブドウ球菌である。

1) 濾紙拡散法による検討

試験菌の生菌数約 10^6 /ml を接種した寒天平板上に FT および AB-PC 溶液を含ませた濾紙片を置いて 1 夜培養後, 菌の発育阻止帯の形から合剤の作用を判定した。緑膿菌に対して最も明らかに相乗作用が認められ, また他の菌種に対しても相乗作用が認められた。

2) 2 次元液体希釈法による検討

FT および AB-PC の 2 倍希釈濃度系列の組合せによ

る MIC を測定した結果, 緑膿菌に対して最も明らかに相乗作用が認められ, 他の菌種に対しても相乗作用が認められた。

3) 連続液体培養による検討

試験菌を接種した各薬剤濃度の液体培地を Biophotometer で連続培養して吸光度を測定し, その成績を統計処理した。緑膿菌に対して各薬剤を ED₇₀ で比較すると相乗比 (SR) 2.9~3.2 を示し, 強い相乗作用が認められた。他の菌種に対しては SR 1.2~1.7 を示し, 弱い相乗作用が認められた。さらに, 種々の配合比を検討した結果, FT:AB-PC=1:4 が至適であった。

〔質問〕 中山一誠 (日大石山外科)

R-factor をもっている細菌に対しても協力作用が見られるが, その作用機序をどう考えるか。

〔回答〕 高嶋哲夫 (群大微生物)

感受性菌および R⁺(ABPC) 菌に対して共に同じ強さの相乗作用を示したことから, Panfuran-S (FT) が PCase を阻害するとは考えられない。また FT と ABPC が, 相乗作用を示す作用機序について今のところわからない。

B-9 Penicillin 系抗生剤と Aminoglycoside 系抗生剤の相互作用に関する研究 (第 2 報)

川島士郎・武田 元・山作房之輔
庭山昌俊・木下康民

新潟大学第二内科

CB-PC と DKB の相互作用について第 21 回日本化学療法学会総会で発表した, 今回, その他の Penicillin 系 (PC 系), Aminoglycoside 系 (A 系) についても検討した。

CB-PC による A 系抗生剤の不活化実験は, pH 7.8 の磷酸緩衝液を溶媒とし, 37°C で incubate し, A 系に感受性で, CB-PC に耐性の *Klebsiella* を検定菌に用いた薄層カップ法で行なつた。A 系抗生剤 10 mcg/ml 単独では 48 時間 incubate 後も活性はほとんど変わらないのに対し, 最終濃度を A 系 10 mcg/ml, CB-PC 200 mcg/ml となるように混合すると, A 系抗生剤の活性低下が著明にみられる群 (GM, DKB, Tobramycin, KM, AKM) と, 活性低下のほとんどみられない群 (BB-K8, LVM, VSM) に分かれた。

次に, pH 6.6 の磷酸緩衝液を溶媒として PC 系抗生剤 5 mg/ml 溶液と最終濃度が PC 系 5 mg/ml, A 系 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 μ l を silica gel の薄層板にスポッ

トシ, *n*-butanol, 酢酸, 水を 12 対 3 対 5 に混ぜた溶媒で展開し, ヨウ素蒸気で発色した薄層クロマトグラフィーで検討した。CB-PC と GM, DKB, Tobramycin, KM, AKM を混ぜた場合は, CB-PC の主要成分は CB-PC だけの場合にくらべて著明に減少し, CB-PC と BB-K 8, LVM, SM, VSM を混ぜた場合では, CB-PC の主要成分は CB-PC だけの場合にくらべてあまり変化がなかった。また, DKB と PC-G, AB-PC, CB-PC, SB-PC, MCI-PC を組合せると, PC 系抗生剤の主要成分はいずれも減少した。なお, DKB と CER, CET の組合せでは incubate 中に沈澱を生じた。

以上の実験結果を総合すると, CB-PC と GM, DKB, Tobramycin, KM, AKM の間には相互作用が強いが, CB-PC と BB-K 8, LVM, VSM, および, おそらく SM の間には相互作用はあまり強くないと言える。また, DKB は CB-PC 以外に, PC-G, AB-PC, SB-PC, MCI-PC に対しても作用を有し, これらの PC 系抗生剤も DKB の活性低下を来たすものと推定される。

〔質問〕 中山一誠 (日大石山外科)

ブタノール, 酢酸, 水の溶媒系はペニシリンの系であるので, 他のピリジジ, あるいは, アンモンニア等のアミノ配糖体の系で検討しているか。

〔回答〕 川島士郎 (新大二内検)

検討していないが, 今後, 検討を予定しておる。

B-10 広域ペニシリンと抗緑膿菌用アミノ配糖体抗生物質の併用について

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

日本大学石山外科

CB-PC と抗緑膿菌用アミノ配糖体併用については, 内外において数多くの報告がなされているが, 今回私共は, CB-PC と GM, TBM の併用について実験したので報告する。

外科病巣由来緑膿菌 49 株について感受性測定を行なった結果, CB-PC 単独では 12.5 mcg/ml に 2 株分布するほかは, すべて 50 mcg/ml 以上である。CB-PC と GM, TBM を 1:1 の割合で混合すると, 50 mcg/ml 以上だった株はすべて消失し, 低濃度にシフトする。これにより, CB-PC, SB-PC と抗緑膿菌アミノ配糖体との併用は, 明らかに協力作用を示している。

生体内において, CB-PC による GM の不活化が報告

されているが, 私達も試験管内において CB-PC による GM, TBM の不活化現象を認めた。CB-PC 400 mcg/ml と GM 100 mcg/ml, TBM 100 mcg/ml を 1:1 の割合で 37°C で contact し, CB-PC 耐性 *Klebsiella pneumoniae* PCI-602 から β -lactamase を抽出したものをを用いて, 不活化率を測定した。その結果, 24 時間後で GM は 61.9%, TBM は 57.8% の不活化がみられた。

Bioautogram 上でも, standard アミノ配糖体にくらべ, CB-PC と contact したものは spot の直径縮小がみられた。これによつても, 明らかな不活化が認められる。

臨床においては, 両薬剤を混合することなく別々に投与することによつて, とくに問題はないと考えられる。また, 吸収, 排泄のパターンが異なるため, 協力作用, 不活化機構, および罹患臓器を考え, 併用を行なうことがとくに重要と考えられる。

〔質問〕 土屋院司 (武田薬品)

1) SB-PC あるいは CB-PC と GM の *in vitro* 併用効果をみる際に, 混合比を重量比で 1:1 とされた理由は如何。混合比は抗菌活性を基準としてきめられるべきではないであろうか。

2) ペニシリンと GM を混合した際の抗菌力の低下は何に基因するとお考えであろうか。私共の検討ではペニシリンの β -lactam 環が開き, GM の NH₂ 基と結合するような所見が得られている。

〔回答〕 中山一誠 (日大石山外科)

CB-PC による GM の不活化機構について, 化学的変化は考えられない。従がつて, pH, 温度, 蛋白結合等に関係があると考えている。

C-11 唾液中の抗生剤の消長に関する研究 (その 2)

定岡啓三・渡辺 修・佐藤 肇
中沢 進・海老原勉

昭和大学小児科

全身感染と耳下腺液排泄との関係を CER, AB-PC について検討し, 一部の細菌感染時には無処置群 (家兎) に比較して排泄濃度を高めることは報告しておいた。今回は 1% カラゲニン, 6% デキストラン, 10% アルブミン, 10% ラット抗血清を起炎剤として耳下腺局処に 1 ml 注入し, CER 200 mg/kg 筋注後の耳下腺液, 混合唾液への排泄状況, 血中濃度に及ぼす影響について家兎を使用して検討した。各種起炎剤処置家兎では, 耳下腺液, 混合唾液, 血中濃度への CER 排泄は無処置群より濃度が高まることを認めた。前回報告した全身感染にお

ける耳下腺への CER 移行に比較し、今回の実験における耳下腺液への排泄はさらに高濃度を示した。これは局所に炎症を起したため、耳下腺における炎症の程度が、全身感染時より高度であつたと考える。

〔質問〕 嶋田甚五郎 (慈大 3 内)

炎症を起させてからの経時的検討、ならびに炎症巣の病理像の程度の差による検討をされておるか。

〔質問〕 深谷一太 (東大医科研内科)

1. 耳下腺に各処置をしたさいの局所炎症の模様を病理組織学的に観察されたか。

2. デキストラン処置で混合唾液中濃度が耳下腺唾液中濃度よりかなり高いのは何故と考えられるか。

〔回答〕 定岡啓三 (昭大小児)

嶋田先生へ

組織学的には経時的に組織標本を取つて、3 時間目と決定したものではなく、肉眼的に発赤、腫脹が甚だしく、炎症の盛んと思われる時期で、後肢浮腫法のヒントを得て 3 時間目と決定した。

深谷先生へ

唾液濃度で耳下腺より高濃度であつたデキストランはデキストランそのものの特質とは思われない。また家兎そのものが virus に罹患していたことも考えておる。

C-12 各種 Penicillin 系抗生物質の口腔組織内移行に関する研究

武安一嘉

東京歯科大学口腔外科学教室第 1 講座

口腔外科領域と関係の深い臓器、組織への抗生物質の移行について報告する。

Wistar 系ラットを用いた Superposition assay method あるいは Thin layer cup method で、抗生物質投与後の舌、歯肉、歯髄、顎下リンパ節、顎下腺および耳下腺への抗生物質の移行濃度を測定し、各組織について、種々な抗生物質を比較し、あわせて血清中濃度も測定した。

Bio-assay に用いた検定菌は Superposition assay method では *Streptococcus haemolyticus* Cook 株を、Thin layer cup method では *Bacillus subtilis* PCI-219 株であつた。

今回は PC 系抗生物質、とくに注射用の PC-G, AB-PC, HET, CB-PC ならびに SB-PC の 5 剤について 100 mg/kg 筋注後 15 分, 30 分, 1 時間, 1 時間 30 分, 2 時間および 3 時間と経時的に瀉血死させ、組織および血清中への移行濃度を測定した。

各組織および血清において HET が最も移行濃度が高

く、かつ、持続時間も長く、ついで AB-PC だつた。CB-PC および SB-PC は歯髄を除いて、各組織あるいは血清において、ほぼ類似した経時的パターンを示した。また、この 2 剤は各組織において、投与後短時間で移行濃度が急速に低下することが特徴であつた。PC-G は血清においては最も低い移行濃度であつたが、各組織においては、ほぼ一定した経時パターンを示し、5 剤の PC のうちでは、ほぼ中間の移行濃度を示した。

〔質問〕 深谷一太 (東大医科研内科)

1. ヘタシリンは体内で分解して AB-PC とアセトンになり、AB-PC として作用するとされている。発表でヘタシリンと AB-PC の投与後の濃度曲線にかなりの差をみとめるが、どう考えられるか。

2. 将来実験的感染の治療成績などの比較で検討していただきたい。

3. ヘタシリンの略号は化学療法学会で決めた IPAB-PC を用いていただきたい。

〔回答〕 武安一嘉 (東京歯大口腔外科)

① その点に関しては、種々考察してみたが、現段階では、何ともお答えできない。

② 現在、検討中であるが、データが余りたくさんないので、後日報告する。

③ どうもありがとうございます。

C-13 CB-PC 大量投与時の眼内移行に関する検討 (続報)

—局所投与と全身投与の比較—

大石正夫・今井正雄・高橋 薫子
中枝武豊・滝沢 元・本山まり子
新潟大学眼科

眼の化学療法には、局所投与と全身投与の 2 つの投与方法がある。一般に眼内移行の点からは、局所投与、とくに結膜下注射が、全身投与よりすぐれた移行を示すものである。

近時、難治感染症に対して抗生剤の大量全身投与が行なわれており、私共も先に Carbenicillin (CB-PC) を家兎に大量静注した際の、薬剤の眼内移行について検討したところを報告した。

今回は、CB-PC 100 mg を 1 回結膜下注射した時の眼内濃度につき検討した。

これによれば、前房水内には 1/2 時間後 peak 値 47.5 mcg/ml が認められた。500 mg 静注時との比較では、peak 時で 1.3 倍、その他の時間でも 1.7~1.8 倍の高値を示した。

眼組織内濃度では、500 mg 静注時にくらべて外眼部

組織で 10~20 倍、眼球内部では 10~20 倍高い移行濃度を示し、とくに硝子体へは全身投与時の数 10~100 倍の高い移行が認められた。

いつばう、局所注射の場合には眼障害度に充分の注意が必要である。

そこで家兎眼に CB-PC 100 mg 1 回結膜下注射し、これを対照の生食水注射と比較した。

CB-PC 注射では 5 分後すでに刺激症状があらわれ、眼脂分泌がみられ、2 時間後には球結膜浮腫が増強し虹彩充血もみられ、6~7 時間後もなお刺激症状がつよこのこつてみられた。対照の生食水注射では刺激症状はのこさずに消退した。

以上のことから、結膜下注射によれば眼球内部への移行に有利ではあるが、注射量が問題で、大量注射は実際臨床に施行することが不可能のことが多い。従がつて、全身の大量投与に適量の結膜下注射による局所投与を併用することが必要となつてくる。

化膿性眼内炎に対する化学療法には、大量全身投与を有力な手段として用いなければならぬと考えられた。

〔質問〕 深谷一太（東大医科研内科）

結膜下注射として大量投与を行なわれたさい、常用量投与と比較して各眼組織への移行率の差を検討されたか。

〔回答〕 大石正夫（新大眼科）

① CB-PC 5 mg と 100 mg 結膜下注射では、5 mg ではほとんど刺戟症状はみられなかつたが、100 mg 結膜下注射により、つよい刺戟症状が認められた。

② CB-PC 5 mg 結膜下注射では、眼組織内濃度は緑膿菌に対する有効レベルに達しないが、100 mg 注射により、充分の有効濃度が得られた。

D-14 抗生剤の透析性に関する研究

—Cefazolin の透析性について—

東間 紘・荒 隆一・川島 周
東京女子医大腎センター

慢性腎不全患者、とくに無尿患者 13 名について非透析時、腹膜灌流時、血液透析時における Cefazolin の血中濃度および排液、透析液中濃度をしらべ、その腹膜、透析膜からの透析性について検討した。

1) 非透析時：

CEZ 1.0 g 静注後血中濃度は速やかにピークに達し、3~4 時間後やや低下するが、その後はほとんど目立つた変化はなく、計算による推定半減時間は 115 時間であつた。

2) 腹膜灌流群：

P. D. 開始前 CEZ 1.0 g 静注後、血中濃度は徐々に減少し、半減時間 8.76 時間、腹膜クリアランス 3.58 ml/min., 人工腎からの減少率 3.91%/hr. であつた。

P. D. 時、各回灌流液注入時に CEZ 250 mg を腹腔内へ注入した場合、推定吸収量は、総計 2.0 g の注入に対して約 900 mg であつた。

3) 血液透析群：

Coil 型人工腎を用いて 4~5 時間透析を行なつたが、開始前に CEZ 1.0 g 静注を行なつた。

CEZ の血中濃度は速やかに低下し、その半減時間は 6.56 hr., 人工腎クリアランス 8.96 ml/min., 人工腎からの減少率 8.27%/hr. と算出された。

すなわち、CEZ のような尿中回収率の高い抗生剤の場合、無尿患者の体内に貯留する時間は極めて長く、また、血清蛋白との結合度が高いため、他の Cepharosporin 系抗生剤に比し、その腹膜、人工透析膜から透析性は小さいことが判明した。

これらの結果から、無尿の透析患者に CEZ を使用する場合、各透析終了時に、CEZ 1.0 g の投与で、次回透析時まで (2~3 日間)、追加投与は必要ではないものと考えられた。

D-15 慢性腎不全患者における CET の排泄動態について

三浦 一陽・中山 孝一
小原 武博・安藤 弘
東邦大学泌尿器科

末期腎不全患者に対する抗生剤の投与方法および血液透析時の抗生剤の投与方法に関する問題点を究明するため、CET 1 g・2 g one shot 静注法により、経時的血中濃度、排泄動態を研究した。

対象例は、22 歳~52 歳の男子 10 例で、無尿 5 例、尿量あるもの 5 例 (Ccr 5.6 ml/min. 以下)。

原疾患は、慢性糸球体腎炎 7 例、多発性腎囊腫 2 例、慢性腎盂腎炎 1 例。

透析条件は、RSP-UF II および standard kiil 2 層で、透析液は、キンダリー 2 号。

CET 濃度測定は、*Streptococcus haemolyticus* D 株を検定菌とし重層法で行なつた。

実験成績 (I)

RSP-UF II における血液透析時の CET 1 g one shot 静注時の経時的変化は、平均値で計算すると最高 30 分値で 70.8 mcg/ml, 3 時間まで、やや急峻に減少、その後は緩やかに減少し 2 相性を呈した。平均血中濃度半減期は 1.50 時間であつた。

実験成績 (II)

尿量の有無で比較すると、無尿群が常に高値を示し、無尿群では終了時 13.5 mcg/ml であり、尿量のある群では、4.5 mcg/ml であった。半減期は、無尿群で 1.75 時間、尿量ある群で 1.18 時間と無尿群が延長していた。

実験成績 (III)

2g one shot 静注時の RSP-UF II と standard kiil 2 層による比較では、ともに最高値 30 分で前者が 246 mcg/ml、後者が 195 mcg/ml と 1g 静注時の約 3 倍の値であった。半減期では前者が 1.58 時間、後者が 1.88 時間と後者のほうが延長していた。CET の人工腎クリアランスでは、RSP-UF II が 48.1 ml/min., standard kiil が 26.0 ml/min. であった。また透析液中回収量では、RSP-UF II 5 時間で約 1.3g (65%), standard kiil 2 層では 1.17g (58.5%) と、RSP-UF II のほうが回収率は上まわっていた。

実験成績 (IV)

RSP-UF II による透析中での 2g 静注時の無尿群と尿量ある群との比較では、血中濃度半減期において 1g 静注時と同様に無尿群のほうが延長していた。

副作用：S-GOT, S-GPT, BUN, S-Cr において投与前後に変化はなく、また臨床的に副作用として取り上げられるものはなかった。

〔質問〕 桑原章吾 (東邦大微生物)

CET は体内で desacetyl 化されることが知られているので、定量にこの点を考慮に入れないと実際の消長と異なる曲線が得られることになるのではないかと。

〔回答〕 山作房之輔 (新潟大 2 内)

私が以前に CET 0.5g 静注時の腎機能障害者の血中濃度を測定したさい血中濃度が 2 相性となり第 1 相に続いて 4~9 時間後から、より緩かな傾斜の第 2 相に移行した。第 1 相は CET の排泄と DA-CET への代謝の混在した相で、第 2 相は DA-CET の排泄相を示すものと考えられる。

〔回答〕 御旅屋寛一 (塩野義製薬)

Cephalothin の生体内代謝物 Desacetyl cephalothin の割合について。Cephalothin は生体内で一部は desacetyl cephalothin に分解する、このものの力価は Cephalothin を 100 とした場合は約 1/5 である。Blood 中の CET と des CET の割合の報告は不明であるが、健常 Volunteer についての 8 時間の蓄尿の平均では、40% が desacet-CET, 60% が CET そのものである (Reference J. Post Graduate Med. 19 M 1, 特別号)

〔質問〕 伊藤昌男 (塩野義製薬)

桑原先生の質問に関連して。

Normal human volunteer に Cephalothin を投与した血中からは Desacetyl cephalothin を検出できなかったか。

〔回答〕 三浦一陽 (東邦大泌尿器)

血中での Desacetyl CET は、少ないと報告されている。今回報告したのは 5~7 hr. 透析での成績であるので、とくにその代謝物の比率が多くなったとは、考えられない。また、今回用いた検定菌に対する Desacetyl CET の抗菌力 (CET の 1/5) を考慮すれば、血中濃度は CET だけと考えるとよいと思われる。なお、これらの点について検討する予定である。

D-16 血液透析例における化学療法の検討 (第 1 報)

関根 理・薄田芳丸

信楽園病院

山作房之輔

新潟大学第二内科

血液透析患者に対する化学療法については、血中濃度、臨床効果、副作用の面から投与量、投与方法に関する検討を行なっているが、今回は CB-PC についての知見を報告する。

1) 感染予防あるいは軽症感染に対しては、透析終了時にだけ 2~5g を使用することで目的を達し得ると考えられる。

2) 中等症以上の感染に対し連日投与を行なう場合は 2g を 1 日 1~2 回使用し、透析時に適宜追加するのが妥当と考えられる。朝夕 2g ずつの投与で 100 mcg/ml の血中濃度を維持し得るが、その方法で異常蓄積を来したと思われる症例もあり、体重や透析間隔に応じた配慮が必要である。

3) 急性腎不全例では、腎機能の改善とともに尿中排泄が増加し、血中濃度の低下を来すため、適宜に増量する必要があると考える。

4) 1 例ではあるが肝障害を経験した。軽度の肝機能異常のあつたものに、透析日だけではあるが 5~10g を投与して増悪をみたものである。腎不全例に対して 1 日 10g に及ぶ投与を行なうことは、腎機能正常例の 30g 以上に相当すると考えられる。みだりに投与量を多くすべきでないと考えている。

D-17 抗生物質存在下における好中球の緑膿菌に対する喰菌作用、とくに抗生物質の作用機作との関連において

峯 靖弘・野々山重男・西田 実
藤沢薬品・中央研究所

作用機作の異なる抗 *Pseudomonas* 剤を用い、PMN の喰菌作用に与えられる影響、PMN 内の溶菌活性物質との相互作用、また PMN によつて比較的良好に喰菌される *Ps. aeruginosa* と喰菌されにくい株との特性などについて検討を行なつた。

PMN はウサギの腹腔内に 0.1% グリコーゲン接種して、遊走した PMN を採集して使用した。PMN による殺菌効果は、シリコン加工した容器中で PMN と *Pseudomonas* を HANKS' BSS に浮遊させ、37°C, 4 hr. incubation 後 PMN を破壊し、残存する生菌数を測定した。

抗生物質の存在下では各種の抗 *Pseudomonas* 剤によつて PMN の *Ps. aeruginosa* に対する喰菌作用への影響が異なり、CB-PC, SB-PC の系統では 1/16・MIC という低濃度においても喰菌作用を増強させた。いつばう、PL-B, Colistin では MIC 濃度においてだけ増強効果が現われ、GM, DKB ではほとんどこのような効果は認められなかつた。また CB-PC は PMN 内の溶菌活性物質と相乗的に作用し、*Ps. aeruginosa* に対する溶菌作用を増強した。しかし GM, PL-B ではこのような作用は認められなかつた。

PMN の喰菌に抵抗性を有する *Ps. aeruginosa* 7005 株の培養濾液は、PMN の喰菌活性を低下させた。しかし喰菌に感受性を示す *Ps. aeruginosa* NCTC-10490 株では、この現象は認められなかつた。この事実から、*Ps. aeruginosa* の PMN 抵抗性株は、その培養濾液に喰菌作用を阻害する物質を放出するというを示唆している。この物質は PMN 内の溶菌活性物質に対しても、直接阻害作用を有していた。この種の Inhibitor の産生に対して、各種の抗生物質がどのように作用するかについては現在検討中である。

〔質問〕 五島瑤智子（東邦大学微生物）

喰菌されにくい株とされやすい株との間に菌力の差があるであろうか。

〔回答〕 野々山重男（藤沢薬品・中研）

7005 株と NCTC 10490 株の virulence は、マウスに対し 7005 株は NCTC 10490 株より virulence は強い。しかし PMN に抗性的のある *Ps. aeruginosa* 株の全

てが virulence が強いかどうかは、株数をひろげ、他の諸性状との関連において、さらに追求すべきであると考ええる。

D-18 Cephapirin の免疫学的研究

斎藤 玲・渥美 剛
斎藤 昇・針谷 幸子
北大第 2 内科
米光 宰・浜田 辰夫
北大薬学部

新 Cephalosporin 系抗生物質 Cephapirin (CEP) の免疫学的性質について検討を行なつた。

抗原として CEP-HSA, CEP-BGG, BPO-HSA, BPO-BGG, CET-BGG 等を作製した。これらは蛋白と haptens の薬剤をアルカリ条件下で incubate し、未反応の haptens を透析除去し、それぞれの結合物を作製した。蛋白に haptens が何個結合しているかを CEP-HSA で、DNP 化法、TNP 化法、OD 法で検討した。前 2 者は CEP で修飾された HSA の free amino 酸を定量するものである。結果として DNP 化法では 31~34 個で平均 32 個、TNP 化法では 31~36 個で平均 34 個、OD 法で 40 個であつた。

この CEP-HSA と complete FREUND's adjuvant を emulsify して家兎に注射し、家兎抗 CEP-HSA を得た。家兎抗 BPO-HSA も同様に行なつた。

上記の抗原および抗血清を用いて、以下の実験を行なつた。

1) 免疫拡散法による CEP と PCG の交叉反応。OUCHTERLONY 法を用いた。CEP-BGG と抗 BPO-HSA の間、BPO-BGG と抗 CEP-HSA の間にそれぞれ沈降線を認めた。

2) PCA 反応による交叉反応。モルモットを抗 CEP-HSA で受動免疫し、BPO-BGG, CEP-BGG を皮内に注射し、Evans blue を静注した。両者ともに明瞭な色素斑を得た。

3) 定量沈降反応による交叉反応。抗 BPO-HSA に対して CEP-BGG は 21.5% の交叉性を示した。

4) Haptens 抑制試験による交叉性。抗 BPO-HSA と BPO-BGG system では Krel は PCG 1.0, CEP 0.002, CET 0.01 であつた。

以上の結果からみて、CEP と PCG との間には弱い免疫学的交叉性が存在することが分つた。臨床使用上、他の Cephalosporin 剤同様に注意を要する必要がある。

E-19 Pivampicillin の臨床効果に関する検討

—内科領域における Double Blind Test の成績を中心として—

杏林大学	北本治
北海道大学	加藤康道
東北大学	松本慶蔵
東京大学	清水喜八郎
慈恵医科大学	上田泰
東京大学医科学研究所	真下啓明
東京共済病院	中川圭一
帝京大学	清水直容
川崎市立病院	勝正孝
名古屋市立大学	岸川基明
東京通信病院	後藤幸夫
関西医科大学	大久保滉
大阪市立大学	塩田憲三
長崎大学	原耕平

新抗生剤 Pivampicillin (以下, PVP) の臨床効果を Ampicillin (以下, AMP) との間の 2 重盲検法により検討した。

対象および方法: 急性扁桃炎 64 例 (PVP 30 例, AMP 34 例), 急性気管支炎 92 例 (PVP 47 例, AMP 45 例), 細菌性肺炎 57 例 (PVP 32 例, AMP 25 例) を対象とした。

これらに PVP 500 mg/日または 1,000 mg/日を投与し AMP 1,000 mg/日または 2,000 mg/日投与と比較し, 他覚所見および自覚症状をもとに効果を判定した。

成績および結語: 以下数値は有効率を示し, () 内に AMP 群のそれを示した。

1. 急性扁桃炎 93% (93%)
2. 急性気管支炎 93% (93%)
3. 細菌性肺炎 83% (79%)
4. 両群ともに胃腸障害, 発疹等の副作用がみられたが, 重篤なものはなく, 服薬中止例は PVP 6.3%, AMP 5.7% であった。
5. Pivampicillin は, 従来の Ampicillin に比し, 半量の服用により, 少なくとも同等の効果がみられ, 有効な薬剤と考えられた。

〔質問〕 桑原章吾 (東邦大)

- 1) 脱落例の理由は。
- 2) PVP が治療効果ですぐれていた点は。
- 3) PVP は副作用が高率であるが, 治療薬としては

不適ではないか。

〔回答〕 北本 治 (杏林大学内科)

脱落例の PVP, AMP の内訳は, 両者ほぼ同数で, 記載不備のものが主であった。

有意に PVP がすぐれていたのは, 喀痰性状の改善であったと記憶している。

副作用について, 胃腸障害約 30% (AMP 約 20%) は, お説のように高率であるが, 血中濃度が高く, 薬効がすぐれているので, 臨床医学としてはなるべく多数の治療薬のあることが望ましい点もあり, 現にひろく用いられている化学療法剤のなかに胃腸障害 70% というものもあること (療研の 1314 Th 成績), 軽い胃腸障害であること, 取扱った研究施設によつてムラが大きく, あるところではひじょうに高く, あるところでは低かつた事実から一概に平均的数値だけから判定することもできないこと, などを考慮し, 許容されうるものと考えられるが, おおせの点を十分に参考にすべきものである。今後多数意見によつてきめられるものと思う。

E-20 母児に対する SB-PC の投与量に関する検討

張 南薫・藤井良知・国分義行
松田正二・水野重光・中沢進
西村忠史・柴田清人・高瀬善次郎
八木沢行正・吉岡 一

母子化学療法研究班
(班長: 直柄正直)

1. 生後 1~5 日目の新生児に SB-PC 50 mg/kg を筋注した場合の血中濃度のピークは 70~100 mcg/ml で吸収はおくれ, 半減期は長く, 6 時間後も 50 mcg/ml 程度を示す。生後 28~35 日目とは対照的である。尿中排泄もおくれ, 生後日数の経過とともに増加するが 13~22% である。

2. 生後 1 日目に 100 mg/kg 以上を筋注した場合も吸収はおくれ, 半減期は遷延する。ピークは 100 mcg/ml 前後で, 50 mg/kg より高くはない。

3. 単独静注の場合は, 生後日数が少ない時は, 筋注の場合と同じく半減期がやや遷延の傾向がみられる。20 mg/kg では, ピークは 30 mcg/ml 前後で低い。100 mg/kg 静注ではピークが 200~400 mcg/ml となり, 200 mg/kg 静注ではピークが 250~450 mcg/ml となる。

4. 点滴静注の場合は稀釈量, 注入速度にもよるが, 血中濃度は概して低い。30~50 mg/kg では血中濃度は

筋注よりはるかに低く、70~150 mg/kg の点滴静注でも、血中濃度が 100 mcg/ml 以上になることはない。200 mg/kg 以上の点滴静注ではじめて 100 mcg/ml 以上となる。

以上の成績から、新生児に対する投与量は次のように結論された。

1) 一般感染症に対しては筋注の場合、50mg/kg 1~2回/day でよい。しかし、緑膿菌感染症にはこの量では充分でない。

2) 緑膿菌感染症を含む重症感染症で静注を必要とする場合、100 mg/kg/3~4回/day を要する。

3) 点滴静注は充分な血中濃度が得られず、200 mg/kg、2~3 時間で投与する場合にだけ有効濃度が得られたことから、適応をよく選ぶべきである。

4) 大量投与の場合、GOT, GPT の上昇例もあるもので、肝腎機能の検査を充分に行なうべきである。

E-21 Larixin に関する研究

海野良二・山本泰秀・藤森一平
島田佐仲・秋月哲史・斉藤敏明
山田良成・菅野卓郎・横井秋夫
川名高久・中村正敬・坂本裕
石川謹也・清水敬一郎・堀口文
偕俣吉広・浅羽理代子・宮崎亮之助
山本浩・勝正孝

川崎市立川崎病院抗生物質研究班

我々は新しく合成された Cepharexin (Larixin) について各種細菌に対する抗菌力および各科領域に於ける感染症に対する臨床的効果を検討した。

Larixin の MIC は大腸菌では 3.12~12.5 mcg/ml, 黄色ブドウ球菌では 0.78~3.12 mcg/ml, 連鎖球菌では 0.19 mcg/ml 以下, *Pseudomonas* では 100 mcg/ml 以上, *Proteus* では 12.5 mcg/ml, 肺炎桿菌では 3.12~6.25 mcg/ml, *Salmonella* 群では 3.12~12.5 mcg/ml であった。次に各科領域の感染症 155 例に使用した結果, その有効率は急性尿路感染症 72.7%, 慢性尿路感染症 12.7%, 呼吸器感染症 93.7%, 表在性化膿性疾患 78.4%, 深在性化膿性疾患 71.4%, 耳鼻科感染症 88.8%, 眼科感染症 82.3%, 伝染病(猩紅熱) 80%, 腸管感染症 25% で全症例では 155 例中著効 29, 有効 87, やや有効 15, 無効 23 で, 有効率は 74.8% であった。副作用は発疹 3, 白血球減少 1, GOT, GPT 上昇 3, 上腹部不快感 2, 嘔気嘔吐 1, 計 10 例であった。

E-22 反復敗血症例の検討

長谷川弥人・小川哲平・増田剛太
中沢堅次・森本幾夫・小林芳夫
慶応大学内科
富岡一
慶応大学中検

敗血症を反復する症例を 10 例経験したので臨床的検討を加えて報告する。

その基礎疾患は急性骨髄性白血病 5 例, 再生不良性貧血 3 例, 膵臓癌 1 例, 脳軟化症 1 例である。

敗血症の発症は 40 年, 45 年の各 1 例のほかは 47 年度以降である。

血中分離菌種は重複敗血症の 1 例を含めて 26 株で, そのうちグラム陰性桿菌 13 株(緑膿菌 4 株), 真菌 4 株, 腸球菌 2 株である。

反復の間隔により 2 群に分かれ, 旬日から 1 ヶ月程度のもものと, 数カ月に及ぶものとがみられる。

血液疾患 8 例について検討してみると, 1 例を除けば, 敗血症発症時の成熟好中球数は 100/cmm 台以下であった。

敗血症発症時の抗生剤投与状況は, 原因菌種は投与中の抗生剤に耐性であるものか, あるいは GM 160 mg が併用使用され, しかも GM 感受性にもかかわらず *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* による敗血症の発症をみている。

敗血症発症後の治療効果は *Klebsiella* 分離例では GM 160 mg の併用使用されていても有効でなく, この傾向は緑膿菌敗血症の 1 例でもみられた。しかし CB-PC あるいは SB-PC の大量が GM に併用されていた緑膿菌敗血症例では 3 例とも有効であった。

いずれの症例をみても, 咽頭, 喀痰, 尿などに敗血症発症前に血中分離菌と同種の菌が分離されており, 敗血症予防の見地からみて, 今後に示唆を与える結果がみられた。

〔質問〕 清水喜八郎(東大 1 内)

Pseudomonas の敗血症例に対しては, 合成ペニシリン, ゲンタマイシンの併用である程度の効果があると思うが, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus* の敗血症の発症予防, および治療について。

〔回答〕 富岡一(慶大中検)

ご質問の点については, β -lactamase からの見かたを加えて検討中で, いまここで私見を申しのべるまでにいたらない。

E-23 Endotoxin shock の研究 (第7報)

石山俊次・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
坂田育弘

日本大学石山外科

1969年、典型的な Endotoxin shock 症例を経験して以来、その多彩な病態生理像を解明する目的で種々検討してきたが、今回は Endotoxin shock の発生機序を解明するため、肝 Lysosome を Target organ と考え acid-phosphatase をマーカーとし電顕組織化学をおこなった。SD 系ラットに *E. coli* Endotoxin 5 mg/kg 静注し、投与後1時間に断頭瀉血し、肝臓を取り出し、ただちに、グルタルアル、オスミウ酸、2重固定後、 β -Glycerophosphate を基質とし BARKA の方法により、電顕組織化学を作製した。その結果、肝 Lysosome の形態の変化と、Lysosome からの acid-phosphatase の Release を証明し得た。また、Lysosomal stabilizer である、 ^3H -methyl-prednisolone sodium succinate を用い、Microautoradiography を作製した。その結果 Lysosome ばかりでなく、Mitochondria にもトリチウムの取り込みが見られた。トリチウムの Radioactivity は 1.78 mCi/mmole、使用量は 100 mg/kg を静注した。また使用 Film は Sakura Type NR-H₂、現像時間は 17°C 14 分、Sharp Model TE-12 おこなった。

〔質問〕 嶋田基五郎(慈大上田内科)

1. Endotoxin 5 mg/kg 以下の注射群ではどのような所見を呈したか。

2. 注射後1時間の時点での観察であるが、その時点でのラットの病態は如何。Hypoxia, Anoxia による修飾像があると思われるが如何。注射後もつと短い時間で観察をされているか。

〔回答〕 中山一誠(日大石山外科)

① Endotoxin の Tolerance は動物差により異なる。ラットにとくに強く、5 mg/kg をいちおう LD₅₀ と考え実験を行なっている。

② Endotoxin 投与後1時間から実験をおこなっている。投与早期の実験はおこなっていない。

③ Endotoxin 投与後、肝は Hypoxia となり、乳酸など生じこれが Lysosome hydrolase の基質となるが、Endotoxin shock 時の Lysosome の Release は他の shock 時には見られない。

E-24 いわゆる大量投与に関する適正 投与法の基礎的検討

坂 義人・塩味陽子・清水保夫
河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科学教室

抗生剤環境下での細菌の増殖態度を biophotometer を用いて検討してきたが、CB-PC, SB-PC, CET を持続的に作用させた場合には、*E. coli*, *P. aeruginosa* とともに、1~2 MIC 以上の濃度で 24 時間増殖を抑制し 2~4 MIC 以上で殺菌した。

今回は化学療法の臨床においてしばしばみられるように、体液内濃度が 1 MIC を割る場合について実験的に考察した。

不活化酵素を用いて SB-PC の作用時間を3時間に限定してみると、1/8 MIC でも 8 MIC という大量投与に匹敵する大腸菌の増殖抑制効果がえられた。すなわち、この抑制時間は、この間の濃度ではほとんど濃度差はなく 4~5 時間であった。CET でも同様の傾向であったが多少濃度による差がみられた。濃度をさらに低くすると増殖抑制効果はみられないことから、ある一定時間の抗生物質作用後の細菌増殖抑制時間は、ある濃度の範囲内では一定の傾向がみられ、この範囲の最低濃度は 1/4 MIC であるといえる。

1/32~1 MIC の SB-PC を *E. coli* に3時間作用させた時の増殖曲線を viable cell counts や鏡見上の菌数および形態変化の推移と比較検討した結果では、1/16 MIC 以上の濃度では抗生剤不活化後も生菌数が減少し、不活化後 4~5 時間頃から急速に増加して biophotometer のカーブも上昇してきた。いつぼう形態的には 1/8 MIC できわめて長いフィラメントになるのに比し 1 MIC ではそれより短かく、膨化や溶菌した像もみられた。しかし再度増殖を始めた菌は正常の形態を呈していた。

次に、この菌が再度抗生剤環境下におかれた場合、増殖態度が濃度によつて相違するか否かを主に 1/4 および 4 MIC の SB-PC, CET について検討した結果、2回目に抗生剤を作用させた場合には1回目に比して抑制時間が短縮する傾向がみられた。この傾向は濃度が低い場合に強く現われたが、薬剤や菌種による多少の相違もみられた。

また、いつぼうでは最初の抗生物質の作用で殺菌的な濃度が望ましいという考え方もできるため、今後この短時間作用での MBC について検討したい。

〔質問〕 富岡 一(慶大中検)

示された MIC は平板法で、実験系は Tube 法の成績

と思うが、Tube 法では平板法より接種菌量が MIC に大きく影響する。この面にも配慮すべきと考えるが。

〔回答〕 坂 義人 (岐大泌尿器)

ご質問のとおり平板による MIC と液体によるそれとは薬剤によつてはかなりの差があるものもある。

この実験は MIC の変動が主な目的ではなく、増殖抑制効果を血液あるいは尿という体液等のことを考慮して行なつたものである。しかし、いつばう現在一般に広く認められ使用されている MIC は治療標準法 (平板) であるため、この平板による MIC を基準に使用した。

F-25 抗生物質点滴療法解析

松本慶蔵・宇塚良夫・木村久男
野口行雄・西岡きよ・中島俊行
東北大学第一内科

我々は、昭和 40 年頃から重症感染症に対して、PC-G 大量点滴を試み、ひじょうに有効な治療法であることを知り、本法を慢性難治性呼吸器感染症に応用し、その有効性とその解析を度々発表して来たが、今回はその後の検討成績を報告する。

緑膿菌による慢性呼吸器感染症で SB-PC の点滴により菌が消失した 1 例と、消失させ得なかつた 1 例を示し、その解析を行なつた。前者では、喀出痰中濃度は、菌の MIC に達しないが、細気管支から採取した気道分泌物中では MIC を越していることが示された。後者では、SB-PC の量と点滴時間を種々に変えて喀痰中濃度移行を検討した。喀出痰の SB-PC 濃度は、血中のピーク値に対し 1, 2% であり、本例では SB-PC 20 g/5% ブドウ糖 250 ml の 1 時間点滴で喀痰中濃度は、125 mcg/ml まで上昇したが、本例の検出菌の MIC は 1, 600 mcg/ml 以上であり、本治療法は無効であつた。前者の例で見るとおり、痰中濃度の影響を見るには、炎症局所の濃度を知ることが必要であり、我々の気管支局所採痰法を応用して末梢気道分泌物中の濃度を同時測定し、細気管支領域では、喀出痰の 10 倍前後の濃度であり、喀出されるまでに分泌液により稀釈されること、同一症例の細気管支内でも個々に抗生物質濃度が異なることがあり、個々の気道により分泌の状態が様でないことが示された。有効な濃度を喀痰中に移行させるとする立場から、PC, Cephalosporin 系以外の薬剤についても検討を行なつており、TP を 1~3 g 点滴静注した 3 例を示す。3 例とも、喀痰中濃度は、血中ピーク値の 30~50% に達し、20~45 mcg/ml で、ひじょうに喀痰への移行の良好なことがわかる。この数値は、PC および Cephalosporin 系薬剤の点滴静注が無効である一部の耐性菌による呼吸器感染症での治療の可能性を示唆する

ものがあり、今後ともに検討を続けていく所存である。

F-26 抗生剤療法における GNR の β -Lactamase の検討

増田 剛太・長谷川弥人
慶大内科
富岡 一・内田 博
同 中検

主として GNR の産生する non-induced, cell-free β -Lactamase 活性を各菌種菌株別にその 48 時間培養濾液 1 cc が破壊する抗生剤力価で表わした。*S. aureus* (MIC, AB-PC 6.25 mcg/ml) は PC-G 10 単位を破壊する能力を示したが AB-PC, CB-PC, SB-PC, MCI-PC, CET, CER, CEX, CEZ を破壊しなかつた。これに対し多くの GNR はこれら抗生剤を種々の程度に破壊し、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* の一部に高度な活性を有する菌株が認められ、その抗生剤破壊力価は数万ガンマーに及び、とくに *Enterobacter* の数株は PC-G 35 万単位を、或いは CER 35 万ガンマーを破壊した。一般に濾液による易破壊能は PC 系として PC-G > AB-PC > CB-PC > MCI-PC, Cephalosporin 系としては CER > CET > CEX であつた。次に主として AB-PC を破壊する型を PC-ase 型, CET を破壊する型を Cephalosporinase (CEP-ase) 型として分類すると、*Klebsiella* は 10 株 (活性を認めない 2 株を除く) とも PC-ase 型であつた。また *E. coli* 11/15 株 (活性のみられない 1 株を除く), *Enterobacter* 21/24 株が CEP-ase 型を示した。破壊される抗生剤力価は 100~1,000 ガンマーの範囲のものが多いが、*E. coli*, *Enterobacter* で PC-ase 型を示したものでは 10,000 ガンマーを超える高力価の株が多かつた。*Serratia* 7 株 (活性を認めない 1 株を除く), *Pseudomonas* 6 株はいずれも CEP-ase 型であつた。これら β -Lactamase 活性と MIC との間には検討した範囲内では明らかな相関を見出せなかつた。また既に報告した β -Lactamase 簡易測定法 (Double Disc Diffusion Method と仮称) と濾液中の β -Lactamase 力価との間には、とくに高力価の場合によく相関関係が認められた。また臨床検体として、*Enterobacter* 等を含む胸水から CET 1,000 ガンマー、尿路感染症中間尿から 10~100 ガンマーの AB-PC または CET を破壊する β -Lactamase 活性を検出した。

F-27 最近経験した嫌気感染症例と外科領域で分離した嫌気性菌の抗生物質感受性について

石山俊次・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
小国輝武・坂田育弘・木田勝信
館脇正泰・田中 税

日本大学石山外科

外科領域でも、感染症における嫌気性菌の役割を無視できないことは周知の事実となつているが、最近、演者らも、虫垂切除のあと腹壁膿瘍を2, 3経験した。これら症例は、虫垂の炎症程度と、また術後感染のそれも、併発の時期に多少の差はあれ、ほぼ類似しており、いずれも *Bacteroides* が単独ないしは混合して検出された。虫垂切除後であり、全身状態の悪くない患者でありながら、青年男子でも、治癒するまでに20日ないし1カ月以上も要し、59歳、男性の症例では再手術を要した。一部、時期的に不適確な抗生剤の使用はいなめないが、いずれも経過の遷延する傾向がみられた。

次に最近、主として外科の感染症から分離した嫌気性菌について、希釈法による抗生物質感受性を測定した。その結果、*Bacteroides* では、clindamycin と minocycline に対してはひじょうに感受性が良かった。また、*Peptostreptococcus* では、colistin を除く、被検薬剤全般に感受性を示し、なかでも、*Bacteroides* と同様に clindamycin と minocycline にひじょうに感受性が良かった。

いまだ臨床家から、とかく軽視されがちな嫌気性菌の存在を無視できないことを、演者らも、症例をとおして改めて痛感した。感染症においては、好気培養とともに、嫌気培養の必要性は言うまでもなく、嫌気感染症においても起炎菌の抗生剤感受性をすみやかに検索して、適切な化学療法を施すべきである。

〔質問〕 小林章男 (千大検査)

Bacteroides に対して clindamycin が有効なことは多く報告があり、われわれも報告しているが、嫌気性グラム陽性球菌に対しては、PC-G が第1選択剤になると思うが、貴科でのこの菌に対する PC-G の感受性はいかがであつたか。

〔回答〕 小国輝武 (日大石山外科)

PC-G に関しては、今回は検討していない。

G-28 整形外科領域に於けるフシジン酸の使用経験

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

フシジン酸に対し基礎的検討と、整形外科領域に於ける感染症に対する検討を加えたので報告する。

① 基礎的検討。(i) 抗菌力：ブ菌60株に対する感受性は、55株が0.20 mcg/ml から1.56 mcg/ml までの間にあり、そのピークは0.20 mcg/ml であつた。PC-G との間に交叉耐性は認めなかつた。(ii) 血中濃度：健康成人、男子4例に500 mg を経口投与した結果、血中濃度の消長は2つのパターンに分れた。1~2時間後にピークに達した群と、6~8時間後にピークに達した群とである。最高血中濃度は、4.0 mcg/ml から6.8 mcg/ml までの間にあつた。食事との関係は無かつた。

② 臨床的検討。骨髄炎11例を含む、12例に1日、1.5 g を分3で経口投与した結果、その有効率は83.3% であつた。副作用は、胃腸障害が66.7% にみられたが、投与後1週間を過ぎると軽減していく傾向をみとめた。

③ 以上からフシジン酸は、整形外科領域に於ける感染症に対する first choice の薬剤とは考えないが、抗菌力の強い点から耐性ブ菌用ペニシリン無効例、またはペニシリン使用可能例には、使用し得る薬剤と考える。

〔質問〕 紺野昌俊 (帝京大小児科)

フシジン酸の感受性のよいことはよく判つているが、私達が臨床使用に容易に踏み切れない理由は、肝障害である。演者は2~4週にわたつて使用しているが、肝機能についてしらべておられるか。

第2にこの薬剤でなければ、どうしても駄目だという疾患は、整形外科領域にあるのか。

〔回答〕 林竜一郎 (慈大整形外科)

(1) 今回の我々の症例は全例とも外来患者なので、全例に就いての検索はなされていないが、行ない得た3~4の症例では、GOT, GPT, AC-phos. 共に異常を認めなかつた。ただし、我々の症例に全身症状の悪い患者がいないということも考慮に入れなければならないと考える。

(2) 耐性ブ菌用 PC に無効な菌、または PC の使用不能な症例には、使用してもよい薬剤という程度に考えている。

G-29 子宮頸癌術後細菌尿を中心とする 尿路感染症への静注用 コリスチ ンの応用

高田 道夫・上野 雅清
 上山 卓也・久保田 武美
 順天堂大学医学部産婦人科学教室

子宮頸癌、とくに広汎性子宮全剝出後には膀胱麻痺、カテーテル持続挿入により細菌尿はほぼ必発の現象であり、当教室でも 70 例の 1 カ月間の検索によつて全例に細菌尿を認め、グラム陰性桿菌、腸球菌の検出頻度がとくに高いという結果をえている。細菌尿は術後腎機能と密接な関係にあるため、その予防治療には最大の関心がはらわれているが、各種適合抗生剤の全身、局所投与によつても十分な効果をあげえない現状である。

今回われわれはコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの静注製剤を急性膀胱炎を対照として子宮頸癌術後細菌尿の予防と治療に使用する機会をえたのでその成績を報告する。子宮頸癌術後 12 例に対して本剤 200 万単位を 1 日 1~2 回、5~9 日間投与した際の予防効果ならびに効果は 90% 以上であり、*Enterococcus*, *Staphylococcus* が消失しなかつた以外は、グラム陰性桿菌のほとんどが陰性化している。これらの結果は従来の薬剤ではなかなか得られなかつた成績であり、急性腎盂膀胱炎でも 90% の有効率を認めている。このような成績から、本剤静注後の血中濃度、尿中排泄率を測定した結果、子宮頸癌術後各症例では症例によりばらつきはあるが、血中濃度は最高 30 分値 21.7~46.7 mcg/ml を示し、その後急速に下降する。尿中濃度は 1 時間 30.9~260.5 mcg/ml, 4 時間 24.2~67.1 mcg/ml と高濃度を示し、今回検索した本剤に対する各種グラム陰性桿菌 (*E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*) の感受性分布とともに臨床効果をうらがきする成績であつた。ただし本剤は腎毒性が比較的強い薬剤なので長期連用にはなお今後の検討を必要とするが、1 日 200 万単位 7 日間投与して投与前後の腎機能を比較した今回の成績では何らみるべき障害は認められなかつた。

G-30 女子尿道膀胱炎の研究 (III)

再発予防に対する、殺菌性軟膏, Isodine Gel
 の外尿道口内塗布の臨床的意義について

水戸部勝幸・西尾 彰
 宮本 慎一・熊本 悦明
 札幌医大泌尿器科

再発性女子尿道膀胱炎に対する、Isodine Gel 使用者

54 例中、3 カ月以上、follow-up できた 25 例について、臨床効果を検討した。

成績は、来院時、尿所見および尿道 Smear 所見陽性の 11 例のうち、成績良好であつた症例は 7 例で、再発が 2 例、その他 1 例である。

また、来院時に、尿所見異常を認めなかつた、12 例では、やはり、経過中に、尿所見の異常は、観察できなかつたが、尿道 Smear 所見の正常化と、臨床的に自覚症状の消失をみたものが多数にみとめられた。

当科で、細菌尿、膿尿をくり返し検出された、難治性、反復性膀胱炎の 2 例は、ともに、成績良好であつた。

副作用と考えられる、局所のピリピリ感を訴えた 2 例は、1 週以内に Isodine Gel の使用を中止した。

[質問] 小林章男 (千大検査)

Isodine Gel 塗抹によつて、外陰部の菌はどの程度のぞけたか。

[回答] 水戸部勝幸 (札幌医大泌尿器)

[座長松田先生からの質問に対し]

副作用 (過敏症) としての尿道口のピリピリ感は、1 例は、外尿道口に発赤を認め、他の 1 例は、外観上問題なかつたが、いずれも 1 週間以内に中止している。

[千葉大、小林先生に対して]

25 例中、尿道 Smear の培養は、10 例にしか施行していないが、尿道 Smear の白血球陰性例は、全例、培養陰性である。

G-31 細菌尿にかんする研究

—FAIRLEY 法の検討—

上田 泰・山路 武久・松本文夫
 齊藤 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上田内科

尿路感染症の感染部位決定方法の 1 つに FAIRLEY 法がある。私達は急性尿路感染症を対象に FAIRLEY 法を実施し、本法の有用性について検討し、以下の成績をえた。

対象：急性尿路感染症患者 16 名 (男性 1 名、女性 15 名) で、年齢分布は 23~63 歳である。

方法：FAIRLEY の変法に準じて実施し、膀胱洗浄前 10^4 /ml 以上の細菌数が洗浄直後 10^4 /ml 未満に減少、10 分後に再び 10^4 /ml 以上に増加しこの状態を維持する場合は腎感染、洗浄後細菌が証明されない場合を膀胱感染、細菌数が 10^2 ~ 10^3 /ml に証明されるものを判定不能とした。またこれら感染部位と臨床症状、臨床検査成

績、血清O抗体価などとの関連性についても検討した。

結果：腎感染は16例中6例、膀胱感染は7例、判定不能は3例で、FAIRLEYの成績とはほぼ一致した。

感染部位と臨床症状との関連性をみると、膀胱感染では頻尿が多くみられたが、腎感染では発熱($>38^{\circ}\text{C}$)、悪感、側腹部痛、Costovertebral (CVA) tendernessなどが膀胱炎症状に比して多かつた。しかし膀胱感染でも側腹部痛やCVA tendernessを示すものが少数例認められた。

白血球数は、膀胱感染では8,000以下のものが7例中5例、腎感染では8,000以上のものが6例中5例で、CRPは、腎感染では全例4(+)以上であつたが、膀胱感染では(-)が4例で最も多く、1(+), 3(+), 4(+))もそれぞれ1例みられた。血清O抗体価は、腎感染では50~400倍、膀胱感染では12.5~50倍に分布していた。

結語：FAIRLEY法による尿中細菌数の経時的推移から感染部位は腎感染、膀胱感染および判定不能の3群に大別される傾向を示した。本法により診断した感染部位と臨床症状との相関は低く、いつぼう血清O抗体価、白血球数、CRPとの間に高い相関を示す傾向がみられた。

FAIRLEY法は手技も簡便であり、尿路感染症の感染部位決定方法として臨床上有用性のある診断法であると考える。

〔質問〕 名出頼男(名古屋保健衛生大泌尿器)

① Bladder wash out techniqueで問題になるのは、wash outが完全に行なわれているかどうかの点であろうと思うが、その証明のためにwash out液の最終部分の顕微鏡所見は如何。またwash out直後の膀胱鏡所見は如何。

② Serum anti-O titerとinfection siteとの間に相関が見られるが、上尿路感染がありながら、anti-O titerの低いものが見られた経験が呈示された症例以外であるなら教えて頂きたい。

〔回答〕 松本文夫(慈大上田内科)

① 膀胱洗浄後の膀胱鏡所見については検討していないが、尿沈渣所見では異常は認められなかつた。

② 今回は急性症例を対象としたため、O抗体価とFAIRLEY法との間に高い相関が認められたものと思われる。

G-32 3', 4'-Dideoxykanamycin B 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 3', 4'-Dideoxykanamycin B (以下DKB

と略記す)は、Kanamycin Bの3', 4'の水酸基を水素に置換して化学的誘導合成によりえられた new kanamycin の1つとして注目を浴びるにいたつた。

DKBの試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で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、 $\leq 0.19\sim 1.56$ mcg/mlのきわめて低濃度に感受性分布がみられ、とくに0.78 mcg/mlにMICのピークがみとめられ、GM, CERに匹敵する抗菌力を有していた。Kanamycin耐性(12.5 mcg/ml以上)株は、すべてDKBに感受性であつた。病巣分離の*Pseudomonas aeruginosa* 60株は、0.39~6.25 mcg/mlにMICが分布し、そのMICのピークは1.56 mcg/mlとなり、他のGMを含めた一連の他既知抗緑膿菌性抗生物質より数段階抗菌力がすぐれていた。

また他の病巣分離の*Strept. haemolyticus*は3.13~25 mcg/mlであり、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Aerobacter aerogenes*, *Enterococcus*などのほとんどの菌株は0.39~6.25 mcg/ml以内で菌の発育の阻止が可能であつた。

DKB 10 mg/ml水溶液の安定性は、その色調、pHおよび抗菌力の変動を 5°C , 37°C 保存で16日間にわたり調べた結果なんら変化なく安定であつた。本水溶液を急性ならびに慢性化膿性中耳炎に対して点耳耳浴療法をおこなつた結果、有効25例、やや有効12例および無効13例となり、有効、やや有効例を合算すると治効率が37例74%の好成績がえられ、とくに緑膿菌、耐性ブドウ球菌の分離例に有効であつた。なお耳漏分離菌のMIC値と臨床効果とは、両者はほぼ相関関係がみとめられた。本剤の耳浴療法中、とくに臨床的に副作用の発現はまづたくみとめられなかつた。

H-33 Josamycin Propionate Dry Syrup の眼科的応用

大石正夫・今井正雄

高橋 篁子・本山まり子

新潟大学眼科

Josamycin propionate (以下、JM-P)は、1g中プロピオン酸Josamycin (以下、JM)を、JMとして100 mg含有するドライシロップで、JMの小児用薬剤として開発された薬剤である。本剤の抗菌力、眼内移行、臨床効果について検討し報告した。

教室保存の眼感染症の主な起炎菌に対する抗菌力は、JMとひじょうに類似した抗菌スペクトルであつたが、JMより約1段階低感受性の傾向がみられた。眼化膿症患者から分離した*Staph. aureus* 20株に対する抗菌力は、JMより約1段階、EMより約3段階低感受性側に

あつた。

家兎に本剤を 500 mg (力価) 経口投与しその眼内移行を測定したところ、前房内へは 30 分～6 時間まで <0.5 mcg/ml の移行量であり、同時に測定した血清中移行は、30 分後 <0.5 mcg/ml, 1 時間後 4.5 mcg/ml, 2 時間後 2.5 mcg/ml, 4 時間後 <0.5 mcg/ml であつた。投与後 1 時間の眼組織内移行は、眼瞼 22.7 mcg/mg, 球結膜 6.7 mcg/mg, 外眼筋 19.8 mcg/mg, 強膜 1.84 mcg/mg, 虹彩毛様体 8.99 mcg/mg, 硝子体 1.0 mcg/mg, 網脈絡膜 1.02 mcg/mg で、JM の眼内移行と大差ない成績であつた。

本剤を急性カタル性結膜炎、麦粒腫、眼瞼膿瘍、急性涙のう炎、角膜浸潤、角膜潰瘍等の眼感染症 20 例に 300～400 mg/kg 経口投与した際の臨床成績は、著効 4 例、有効 13 例、やや効 1 例、無効 2 例で、著効、有効あわせて 17 例 (85%) の有効率であつた。副作用として、食欲不振、吐気を訴えたものが各 1 例あつたが、投与を中止することなく継続可能であつた。

以上の臨床成績から、JM-P は乳幼児、小児の眼化膿症に対してすぐれた効果がえられる抗生剤 Syrup で、副作用も少なく、とくに内服させ易い味を有することなど、有用な小児用抗生剤であると考えられた。

H-34 Thiophenicol 投与後におこつた脱毛の 3 例

川崎 森郎・中山 一朗
札幌鉄道病院第 1 内科
齊藤 玲・加藤康道
北海道大学第 2 内科

チオフェニコール (以下、TP) を比較的長期間投与して、従来言われている副作用の他に著明な頭髪脱毛を呈した 3 例を報告する。

症例 1 40 歳 女性。

高熱と腹部腫瘤を主訴として 47 年 9 月 14 日入院。尿および血液培養で大腸菌が検出され、腎盂炎に由来する大腸菌性敗血症と診断した。腹部腫瘤は腎血管造影で、嚢包腎であることが証明された。腎機能はかなり低下していた。はじめ、Cephalothin 3 g, Gentamicin 120 mg, Nalidixic acid 3 g を併用し下熱したが、再度の発熱と耳閉感のため、TP 1,500 mg に変更し 24 日間投与した。投与後 20 日目から Pancytopenia と口内炎、頭髪脱毛がおこり、前 2 者は 3 週間ほどで回復したが、脱毛は持続し約半年後に旧に復した。

症例 2 64 歳 男子。

発熱、咳、痰を主訴として 40 年 2 月入院。胸部 X-P で右膿胸であつた。はじめ Cephaloridine 1,000 mg, 9

日間投与し諸症状は改善され、その後 TP 2 g の投与とした。22 日間投与したが口内炎のため中止した。その後、頭髪脱毛がはじまり、数カ月間つづいた。

症例 3 42 歳 男子。

40 年 2 月発熱と膿性喀痰を主訴として入院。右上肺野の肺化膿症と診断され TP 2 g, 25 日間投与し、その後結核の疑いもあり SM, PAS, INH を 6 カ月間投与した。TP 中止後 1 週位から脱毛があらわれたが、3 者併用療法中に平常な頭髪にもどつた。

以上経験から、TP 1 日 1.5 g 以上、20 日間以上投与した場合は、脱毛がおこる可能性があると考えられる。

〔質問〕 可部順三郎 (東京共済病院内科)

1 日 1.5 g 以上、20 日間以上 Thiophenicol を投与する場合はこのような副作用がおこるおそれがあるという報告であるが、その発生頻度はどの位であるか。

〔回答〕 加藤康道 (北大 2 内)

脱毛発生の頻度について、症例数は 10 例に満たないが、いずれも重症感染症で TP を長期にしかも大量に投与したことがとくに腎機能の低下していることと相まって、こういう副作用の発現をみた理由と考えられる。短期間少量投与の場合には危険は少ないと考えられる。

H-35 新抗癌剤 Carbazilquinone 経口投与の臨床治験

齊藤達雄・檜森 巽
氏家重紀・菅原伸夫
東北大学抗酸菌病研究所
臨床癌化学療法部門

本邦で合成開発された新しい抗癌剤 Carbazilquinone (CQ) は Mitomycin C 類似のアルキル化剤である。本剤の i.v. 投与の治療経験については第 19 回日本化学療法学会総会 (昭 46) で発表した。今回は経口投与 26 例の臨床治験について報告する。

投与方法：i.v. 連日投与の場合、1 mg 投与群が 2 mg 投与群に比較してよい成績が得られたので、はじめ 1 mg/日で投与を行ない、後に i.v. 1 mg ⇌ P.O. 1.5 mg と判つて 1.5 mg/日にきりかえた。原則として毎日 1 回朝食後に服用した。

投与症例：胃癌 8, 肺癌 5, 食道癌 4, 直腸癌, 原発性肝癌, 上咽頭癌, 骨肉腫, ゼミノーム, CML, ホジキン病, 癌性胸膜炎およびその他各 1 例, 計 26 例。

臨床効果：判定可能 23 例, 判定不能 3 例。部門判定, 著効 3 (CML 1, ホジキン病 1, 胃癌 1), 有効 4 (直腸癌, 胃癌, 骨肉腫, ゼミノーム各 1), 不変 6, 無効 10, 癌治療学会判定, 軽快 3, 不変 9, 悪化 11。

投与回数および投与量：1 mg/日投与群, 33～110 回,

平均 55.6 回, 33.0~106.5 mg, 平均 56.4 mg, 1.5 mg/日投与群, 15~70 回, 平均 46.5 回, 22.5~105.0 mg, 平均 67.9 mg。

副作用: 白血球減少 11/25 (44.0%), 食思不振 2/26 (7.7%), 下痢 1/26 (3.8%)。

まとめ

著効および軽快の 3 例はともに 1.5 mg/日以上投与症例であった。

CQ の経口投与はたしかに効くものもあるが, i. v. 投与と比較して, 少なくとも固型癌に対する効果は劣っていた。

しかし, 現在多くの抗癌剤があるものの, 有効な経口投与可能な抗癌剤の数は多くないので, 今後外来で投与する場合や, 血管確保が困難になつた例等において有用な武器になり得ると考えられる。

H-36 眼瞼の squamous celled carcinoma に対する Bleomycin の効果について

大石正夫・今井正雄・西塚憲次
新潟大学眼科

Bleomycin を使用した眼瞼の squamous celled carcinoma 2 症例について報告した。

症例 1 は 71 歳男性, 下眼瞼内眼角部の潰瘍形成した carcinoma に対して使用した。120 mg 投与により潰瘍は約半分に縮小したが, 肺活量減少等の副作用のため投与中止し, レントゲン照射で治療した。

症例 2 は 62 歳男性, 頬部の火傷痕に発生した carcinoma に皮膚科で皮膚移植を行ない, その後外眼角部, 下眼瞼に carcinoma 再発をみた例で, 270 mg 投与により, 腫瘍の数カ所から試験切除による組織検索を行なったが, 腫瘍細胞は発見されず, 眼瞼形成術を施行した例で, とともに本剤が有効に作用したものと考えられた。

H-37 ブレオマイシンと放射線の併用による肺癌の治療

今野 淳・佐藤和男
中井祐之・栗田健吉
東北大学抗酸菌病研究所内科
松沢大樹・奥山信一
同 放射線科

過去 5 年以上にわたり, 我々は, 切除不能の原発性肺癌患者に, ブレオマイシン (以下, BLM) 単独療法を行ない, 治療後, 腫瘍が消失し, 5 年以上生存している著

効例を始めとし, 多くの有効例を経験して来たが, 今回は, その効果の増強を目的とし, 放射線との併用療法を試みた結果を報告する。

BLM 単独療法時は, 15~30 mg, 週 2 回静注, 300 mg を 1 クールとし, 放射線は, ^{60}Co を用い, 単独療法時は, 200 R (腫瘍線量) 週 5 回, 総線量を, 6,000 R 以上とした。BLM と ^{60}Co 併用療法時は, 当初, BLM 15 mg 週 2 回静注, 総線量 300 mg 以下とし, ^{60}Co は 200 R 週 5 回, 総線量 5,000 R 以下としたが, 最近では, 基礎的データに基づき, 各組織型別に, BLM 2.5~5.0 mg 週 3~5 回静注, 総線量 150 mg 以下, ^{60}Co 100~300 R, 週 3~5 回, 総線量 4,000 R 以下で効果をあげている。

効果の判定は, 胸部 X 線写真, 気管支造影, 気管支鏡所見, 肺機能の改善に, 一般状態を加味して, 総合効果を, 有効, やや有効, 無効の 3 段階に分け, BLM 単独, ^{60}Co 単独, BLM と ^{60}Co 併用療法の効果を比較したところ, 各群の組織型, 広がり等の背景因子が不揃いであるが, 胸部 X 線写真上の改善 (50% 以上) が, BLM 単独, ^{60}Co 単独, BLM と ^{60}Co の併用群で, それぞれ 20/41 (48.7%), 23/35 (65.7%), 17/21 (80.9%) にみられ, 総合効果でも, 有効が, それぞれ 7/41 (17%), 13/35 (28.5%), 9/21 (42.8%) と, 単独療法に比較し, 併用療法で, 高い有効率が認められた。

いつぼう, 副作用のうち, 最も重要と考えられる肺合併症は, BLM 単独 4/41 (9.7%), ^{60}Co 単独 39/100 (39%), BLM と ^{60}Co 併用 5/21 (23.8%) と, BLM 単独に比較し, やはり併用療法で肺合併症が多くみられたが, 照射線量を多く要した ^{60}Co 単独療法よりは, むしろ, 併用療法群で, 肺合併症は少なかった。

さらに, 最近では, 肺癌の組織型別に投与量, 照射線量, 間隔を考慮し, 少量の BLM, 少線量の ^{60}Co の併用で, 副作用を減じながら, より多くの効果をあげるよう努めている。

(以下 誌上发表)

I-38 BB-K8 の抗菌作用

三橋 進・川辺晴英・伊予部志津子
田中徳満・井上松久
群馬大学医学部微生物学教室

新アミノ配糖体抗生物質 BB-K8 はカナマイシン A の構成成分であるデオキシストレプトアミン部分の C-1 アミノ基に, L(-)- γ -amino- α -hydroxybutyric acid (L-HABA) をもつ抗生剤である。各種アミノ配糖体抗生物質の耐性機構の 1 つには薬剤の不活化が知られている

が、L-HABA をもつ BB-K8 は、リン酸化、アデニル化、アセチル化による不活化に対して抵抗性を示し耐性菌に有効であると思われる。今回患者分離菌の中 Kanamycin (KM), Gentamicin (GM), Butirosin 耐性菌を用いての BB-K8 の抗菌力試験を報告する。患者分離緑膿菌 96 株を用いて抗菌力を調べると、3.1 mcg/ml に 1 峰性のピークを示した。KM, GMC₁, C_{1a}, DKB 耐性緑膿菌に対しても BB-K8 は強い抗菌力を示した。次にリボスタマイシンに L-HABA がついたものが Butirosin であるが、この Butirosin 耐性緑膿菌 (12 株、米国にて分離) に対しては、全てがすべて BB-K8 に感受性であった。次にドイツで分離された GMC₁, C_{1a} 耐性菌 (9 株) をみると、その MIC 分布は 0.8~3.1 mcg/ml であった。次に KM, A, B, C 耐性変形菌、大腸菌、赤痢菌、クレブシエラ、サルモネラ菌、ブドウ球菌について BB-K8 の抗菌力を調べた。変形菌 (23 株) においては 0.8~12.5 mcg/ml、大腸菌 (5 株) では 0.8~3.1 mcg/ml、赤痢菌 (20 株) では 1.6~3.1 mcg/ml、クレブシエラ (10 株) 0.2~3.1 mcg/ml、サルモネラ菌 (10 株) 1.6~6.3 mcg/ml、ブドウ球菌 (13 株) 1.6~6.3 mcg/ml の感受性分布を示した。BB-K8 は既知抗生剤に L-HABA をつけた極めてユニークな薬剤であり、また、これまでの既知アミノ配糖体とこの薬剤の不活化機構についても触れてみたい。耐性菌に有効なことなど、たいへん興味ある抗生剤である。

I-39 BB-K8 に関する基礎的研究

真下啓明・深谷一太
国井乙彦・鈴木 誠
東大医科研内科

2, 3 の菌種の臨床分離株の BB-K8 に対する感受性を治療標準法で測定した成績では、緑膿菌 21 株においては MIC 3.1~25 mcg/ml に分布し、大腸菌では 6 株とも 12.5 mcg/ml、*Klebsiella* は 7 株とも 3.1 mcg/ml であった。DKB に対する MIC 値との相関をみると、平板 1~2 枚劣るものが多かった。GM に対する相関でもほぼ同様の傾向を示した。

マウスに 35 mg/kg の割合で筋注したときの臓器内濃度を 30 分, 1, 2 時間後に検討した。ピーク値は 30 分後にあり、腎、血清、肺、腸の順序を示し、肝では測定不能であった。他のアミノ配糖体系抗生剤における成績と同様であった。

B. subtilis を用いるカップ法により、pH 7.0 磷酸緩衝液希釈により標準曲線を作製し、慢性腎盂腎炎の 38 歳男子の 1 例に 50 mg 筋注後の血中濃度を測定した。

30 分後 3.1, 1 時間 3.9, 2 時間 1.7, 4 時間 0.9, 6 時間 0.4 mcg/ml であった。尿中排泄率は 6 時間までに 42.8% であった。

I-40 新アミノグリコシド抗生物質 BB-K8 の研究

加藤康道・斉藤 玲・中山一朗
富沢磨須美・矢島 戡
北大第二内科

新しく開発されたアミノグリコシド抗生物質 BB-K8 は Aminohydroxybutyric acid をもつ特異な構造を示すが、このものにつき以下の点を検討した。

1) 黄色ブドウ球菌 29 株に対する抗菌力は 3.2 mcg/ml にピークがあり KM とほぼ同程度であるが、GNT, DKB などよりは劣る。また大腸菌 17 株に対してはそのピークは 12.5 mcg/ml にあり、KM とほぼ等しく、GNT, DKB にくらべやや劣る。さらに緑膿菌 12 株に対してはそのピークは 6.3 mcg/ml にあり KM よりは著しく優るが、GNT より劣り、DKB より 1 段階程度劣る。黄色ブドウ球菌では KM との間には明らかな交叉耐性は認められなかった。

2) ヒトの血中濃度と尿中排泄を臨床例につき検討した。200 mg 1 回筋注時 3 例平均値は 1 時間目 10.77 mcg/ml, 2 時間目 6.35, 4 時間目 4.9, 8 時間目は 2.1 以下であった。また尿中濃度は 340~150 mcg/ml で 8 時間目までの排泄量は 124~34 mg, 回収率は 62%~27% となつた。症例はいずれも高齢者で糖尿病などの基礎疾患があるが、CCR は 60% 以上であった。

3) セロファン嚢による透析法で蛋白結合率を求めた。Monitrol I 血清に対する結合率は 5 および 50 mcg/ml でいずれにも 0% であった。

4) 11 例の各種感染症に BB-K8 を投与し、その効果をみた。尿路感染症 9 例、肺炎および膿胸各 1 例である。尿路感染症ではいずれも菌の陰性化をみたが、1 例で菌交代がおこつた。とくに *Klebsiella* および *Cloaca* を検出した例で有効であった。膿胸では始め G(-) rod が検出されたが投与中緑膿菌が検出され、治療に反応しなかった。また肺炎の 1 例は臨床的に著効をしめた。投与中眩暈および耳鳴を訴えた者が各 1 例あつた。全例を通じ有効 10 例、無効 1 例であった。

I-41 BB-K8 に関する基礎的臨床的検討

松本慶蔵・木村久男・宇塚良夫
西岡きよ・野口行雄・中島俊之

東北大学第1内科

アミノ配糖体系新抗生物質 BB-K8 につき基礎的、臨床的検討を行なった。緑膿菌の本剤に対する MIC は 3.13~6.25 mcg にピークを有しており、GM に比較しやや劣る。GM と BB-K8 との感受性相関を緑膿菌 23 株につき検討したが、その相関は成立する。ラットを用い本剤の臓器内濃度を検討したところ、血液、腎、肺(肝)の順になつた。人体における血中濃度は 100 mg 筋注で、ピークは 30 分に 9.3 mcg/ml であり、200 mg 筋注では、ピークの値は 30 分で 14.7 mcg/ml であつた。臨床的研究は現在続行中である。

I-42 BB-K8 の基礎的ならびに臨床的研究

山作房之輔・武田 元・庭山昌俊
川島 士郎・木下康民

新潟大学第2内科

関根 理・薄田芳丸
信楽園病院

1. 家兎に対する腎毒性
“BB-K8 に関する研究”の報告に抄録がある。

2. 臨床成績
呼吸器感染症 4 例、尿路感染症 2 例に BB-K8 を使用した。気管支拡張症、急性膀胱炎各 1 例は 1 日 200 mg 筋注で有効、慢性気管支炎、慢性肺気腫、慢性膀胱炎各 1 例は 1 日 200 mg 筋注でやや有効、肺化膿症の 1 例は 1 日 400~600 mg 筋注で無効であつた。

I-43 BB-K8 の基礎的、臨床的研究

清水喜八郎
東京大学第一内科

1. BB-K8 の体液濃度測定
実験方法：B. subtilis ATCC 6633 によるカップ法
実験成績：

- 1) 上述の方法により BB-K8 を測定すると 0.2 mcg/ml まで測定可能であつた。
- 2) 標準曲線作成に、血清、pH 7.0、pH 8.0 の 1/15 M 磷酸緩衝液を用いてしらべてみると、阻止帯長に差があり、したがつて測定値に差がでる。
- 3) モニトロール血清による標準曲線を用いて、血中

濃度を測定、pH 7.0 磷酸緩衝液を用いて尿中濃度をおこない、以下の成績をえた。

BB-K8 50 mg 筋注時の血中濃度を、健康人 5 例について測定し、うち 4 例は DKB 50 mg 筋注と cross over した。

その成績は、BB-K8 血中濃度 5 例の平均値は 30 分：2.8 mcg/ml、1 時間：1.9 mcg/ml、2 時間：1.0 mcg/ml、4 時間：0.3 mcg/ml、6 時間：0.2 mcg/ml 以下であつた。

尿中排泄は BB-K8 50 mg 筋注の 6 時間までの回収率は、5 例平均 77.37% (64.34%~89.42%) であつた。

DKB と cross over した 4 例の平均は 74.60%、DKB の平均値 70.18% とほぼ同じであつた。

2. 臨床材料から分離緑膿菌に対する抗菌力
実験方法：化学療法学会標準法

実験成績：臨床材料から分離緑膿菌に対する本剤の抗菌力は MIC 3.2 mcg/ml~12.5 mcg/ml をしめすものが多かつたが、DKB の抗菌力に比してやや劣つた。

3. 臨床成績

Klebsiella が原因菌と思われる急性肺炎の 1 例に有効。*E. coli* が原因菌である急性腎盂腎炎 1 例に有効。急性肺炎の 1 例に本剤を使用し 4 日後に耳鳴、難聴を訴え投与中止、変化は回復した。

I-44 アミノ配糖体系抗生剤にかんする研究

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

Tobramycin および BB-K8 について基礎的、臨床的検討を試み、以下の成績をえた。

1. 抗菌力

臨床分離の黄色ブ菌、大腸菌、クレブシエラ、緑膿菌各 50 株に対する両剤の抗菌力を平板稀釈法により測定した。Tobramycin は 1.6 mcg/ml 以下でブ菌全株の発育を阻止し、GM とほぼ同等の抗菌力を示したが、BB-K8 の感受性はそれよりも 3~4 段階程度劣る成績であつた。大腸菌、クレブシエラの Tobramycin に対する感受性分布はそれぞれ ≤ 0.2 ~12.5 mcg/ml (ピーク 1.6 mcg/ml)、0.4~50 mcg/ml (0.8 mcg/ml) で、BB-K8 の ≤ 0.2 ~25 mcg/ml (6.3 mcg/ml)、0.4~50 mcg/ml (6.3 mcg/ml) にくらべて 2~3 段階すぐれた抗菌力を示した。緑膿菌に対する Tobramycin の MIC は 0.8 mcg/ml にピークがあり、50 株中 46 株 (92%) が 3.2

mcg/ml 以下で発育を阻止された。これは GM, DKB よりややすぐれ、BB-K8 の 1.6~50 mcg/ml (3.2 mcg/ml) よりは 2~3 段階すぐれた成績である。

2. ヒト血中濃度

Tobramycin および BB-K8 を健康成人に各 50 mg ずつ 1 回筋注した際の血中濃度はそれぞれ 30 分, 60 分後にピーク値 3.3 mcg/ml, 3.2 mcg/ml, 6 時間後 0.46 mcg/ml, 0.32 mcg/ml となり、両剤は極めて近似した血中濃度の推移を示した。血中半減期は前者が 1.9 時間、後者は 1.7 時間であった。

腎不全患者における血中濃度のピーク値はともに健康人より高値を示し、かつ著明な延長が認められた。

3. ラット臓器内濃度

Tobramycin, BB-K8 を各 10 mg/kg ずつ 1 回筋注した際の臓器内濃度は両剤とも他のアミノ配糖体剤と同様、腎に最も高濃度に移行し、肝への移行度は極めて不良であった。

4. 臨床成績

尿路感染症を対象に Tobramycin 使用の 6 例中 4 例、BB-K8 使用の 2 例すべてに有効な成績をえた。なお特記すべき副作用は認められなかった。

I-45 BB-K8 の基礎的臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎

鈴木達夫・小山 優

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検 査 科

BB-K8 を内科領域の疾患 12 例に使用し、あわせて若干の基礎的検討を加えたので、これらの結果を報告する。

1. BB-K8 の *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* 各 53 株に対する感受性を DKB, TOB, GM のそれと比較したところ、BB-K8 の各菌に対する MIC の山は *E. coli* 1.6 mcg/ml, *Klebsiella* 0.8 mcg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 3.2 mcg/ml で、後の 3 者より約 1 段階劣った。

2. BB-K8 筋注時の血清中濃度および尿中排泄率

血清中濃度は 100 mg 投与の 1 例では 30 分後 7.0 mcg/ml, 1 時間後 4.5 mcg/ml, 12 時間後 Trace であった。200 mg 投与の 2 例の平均では 30 分後 23 mcg/ml, 1 時間後 14.5 mcg/ml, 8 時間後 0.9 mcg/ml, 12 時間後 Trace であった。

尿中排泄率は 100 mg 筋注例では 12 時間までで 49%, 200 mg 筋注の 2 例では、それぞれ 49%, 69% であった。

臨床例は呼吸器感染症 5 例、尿路感染症 8 例で 1 日の投与量は 100~400 mg で、投与日数は 10~17 日であった。グラム陰性桿菌による呼吸器感染症に対して臨床的には全例有効、細菌学的にも 3 例有効であった。その中 1 例の *Pseudomonas* による肺炎には CB-PC を併用した。尿路感染症 8 例中 2 例に有効、他は無効であったが、無効例はすべて基礎疾患のある複雑尿路感染症に属するものであった。

副作用としては聴力検査を全例に実施したのではないが、聴力障害を訴えたものはなく、BUN, Creatinine その他にも変化がなかった。

I-46 BB-K8 の使用経験

勝 正孝・藤森一平・島田佐仲

松浦健雄・東 冬彦

川崎市立川崎病院内科

宮崎亮之助・浅羽理代子

同 中 検

我々は KM の新誘導体 BB-K8 につき基礎的、臨床的検討を加えたので報告する。

1) 病巣からの新鮮分離菌に対する BB-K8 の MIC を測定した。ブ菌 15 株、溶連菌 8 株ではすべて 3.12 mcg/dl 以下であった。大腸菌 17 株中 13 株は 1.56~3.12 にあり、4 株は 6.25 であった。緑膿菌 6 株、クレブシエラ 6 株、変形菌 2 株の計 14 株では 13 株が 1.56~3.12 mcg/dl にあったが、緑膿菌 1 株は 12.5 であった。サルモネラ 7 株、赤痢菌 3 株はすべて 3.12 であった。

2) 以上の成績を同時に行なつた他の薬剤 (KM, GM, AB-PC, CER) などと比較した。グラム陽性球菌では AB-PC, CER はほとんどが 0.19 以下とすぐれた値を示していた。しかし 3 株の PC 耐性ブ菌に対して BB-K8 は 0.78 であった。大腸菌では BB-K8 は GM より 1~2 段階上の数値を示したが、AB-PC, CER よりはすぐれており、耐性菌はなかった。6 株の緑膿菌はすべて KM, AB-PC, CER の耐性菌であったが、BB-K8 と GM に対しては 1 株を除いて 1.56~3.12 mcg/dl で同程度の感受性を示した。

3) KM と BB-K8 の MIC の相関をみると、グラム陽性球菌ではほぼ正の相関を示していたが、2 株の KM 耐性ブ菌に対し BB-K8 は 0.39 と 3.12 mcg/dl の MIC を示した。グラム陰性桿菌類でも大部分が正の相関を示しているが、6 株の緑膿菌はすべて KM 耐性、BB-K8 感受性であった。その他にも少数の KM 耐性菌がみられたが、BB-K8 の耐性菌はなかった。

4) 臨床例は腎盂腎炎 2 例、気管支肺炎 2 例、慢性気

管支炎 1 例である。脳軟化症に併発した緑膿菌性慢性腎盂腎炎に対し 1 日 100 mg を投与し、いつたん下熱したが 5 日目に再度発熱し、緑膿菌は消失したがエンテロバクターが出現したので他剤に変更した。2 例の気管支肺炎は 1 日 200 mg の投与により両例とも好転した。喀痰から純培養状に緑膿菌を検出した慢性気管支炎では 1 日 100 mg を 46 日間投与したが緑膿菌は消失しなかつた。以上の臨床例で副作用のみられたものはなかつた。

I-47 BB-K8 の内科領域における使用経験

古屋 暁一・前沢 政次

国立東京第一病院内科

中村 正夫

同 細菌

新アミノグルコシッド剤 BB-K8 の内科領域でみられた感染症に使用し、また病巣分離菌の本剤に対する感受性を調べ、KM, DKB と比較したのでその結果を報告する。

(病巣分離菌の感受性)

E. coli 26 株の MIC は 1.56~12.5 mcg/ml の間にあり過半数は 3.13 mcg/ml であつた。KM に対する MIC にくらべると倍数稀釈系列で 1~2 管程度低かつたが、GM および DKB に比較すると同じく 1~2 管程度高い株が大多数を占めた。*Pseudomonas* 41 株の MIC は 0.78~100 mcg/ml にあり、その半数は 3.13 mcg/ml であつた。KM の MIC がほとんど 25 mcg/ml であつたのにくらべると、かなり感受性が高いが、DKB, GM にくらべると倍数稀釈で 2~3 管感受性の低い菌株が多い。そのほか *Proteus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* についても調べたが、ほぼ同様の傾向が認められたものの、検査菌株が少ないので引き続き検討を加えたい。

(臨床効果)

内科領域でみられた尿路感染症 6 例、呼吸器感染症 3 例に本剤を使用した結果、前者には程度の差はあるが全例に有効、後者は 1 例にだけ効果が認められた。使用量は 1 日 200~300 mg、使用期間は 4~14 日、断続的に 19 日用いた例が 1 例ある。難聴・耳鳴を訴えた症例はなく、臨床検査で副作用と認められる知見は経験されていない。

100 mg/8 時間筋注を続けた呼吸器感染症の 1 例では、100 mg 筋注後の最高血中濃度 (30 分後) は 10.4 mcg/ml で 6 時間後に 2.1 mcg/ml に低下し、ついで 100 mg 筋注し 30 分後には 10.6 mcg/ml に達するのを観察した。

I-48 BB-K8 の試験管内抗菌作用と呼吸器感染症に対する効果

今野 淳・大泉耕太郎・林 泉

佐々木昌子・斉藤園子

東北大学抗酸菌病研究所内科

KM, BB-K8 は、結核菌 H₃₇Rv を 0.37 mcg/ml で阻止した。SM および VM 耐性株は KM および BB-K8 に感性であつたが、KM 耐性株は BB-K8 に、Capreomycin 耐性株は KM および BB-K8 に耐性であつた。

黄色ブドウ球菌 209P 株に対する KM, BB-K8 および GM の MIC はそれぞれ 0.78, 0.1 および 0.1 mcg/ml で、患者分離 11 株中 8 株に対する MIC は KM および BB-K8 で 3.12~6.25 mcg/ml であつたが、KM 100 mcg/ml の耐性 3 株を BB-K8 は 6.25~12.5 mcg/ml で阻止した。GM はこれらに対し数段低い MIC を示した。

大腸菌 3630 に対する 3 者の MIC は共に 0.78 mcg/ml で、患者分離株に対する MIC は GM, BB-K8, KM の順に低かつた。

肺炎桿菌 PIC 602 に対する KM, BB-K8 および GM の MIC はそれぞれ 1.56, 1.56 および 0.78 mcg/ml で、患者分離 12 株中 11 株に対する KM および BB-K8 の MIC は 0.78~6.25 mcg/ml であつたが KM がやや優れていた。GM は 0.39~3.12 mcg/ml の濃度で 12 株全株を阻止した。

緑膿菌 IAM 1007 に対する KM の MIC は 100 mcg/ml 以上であり阻止効果を認めなかつたが、BB-K8 および GM はそれぞれ 1.56 および 3.125 mcg/ml で阻止した。患者分離 19 株に対する KM の MIC はすべて 100 mcg/ml であつたが BB-K8 および GM は 1.56~12.5 mcg/ml で全株を阻止した。

原発性肺化膿症 1 例および続発性呼吸器感染症 6 例計 7 例に対する治療効果は以下のとおりであつた。肺炎桿菌が検出された 2 例 (肺結核混合感染 1 例、気管支拡張症に続発した肺炎 1 例) および肺炎球菌が検出された原発性肺炎 1 例の計 3 例に BB-K8 を 1 日 200~400 mg 筋注、計 4.2 g 投与し菌の消失および臨床症状の改善をみ、これら 3 例は有効例と判定された。肺炎桿菌による続発性細気管支炎 1 例では菌の消失をみたが臨床症状、赤沈値の改善をみないので BB-K8 の効果はやや有効と考えられた。肺炎桿菌感染膿胸 1 例、肺結核 2 次感染 1 例、および気管支拡張症の緑膿菌感染症は菌の消失をみず、臨床症状の改善もみられず無効と判定された。全例で副作用を認めなかつた。

I-49 新アミノ配糖体系抗生剤 BB-K8 の小児科領域における検討

中 沢 進・佐藤 肇
渡 辺 修・藤井尚道
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

小児から分離した *Pseudomonas* 45 株に対する BB-K8 の MIC は $3.12 \text{ mcg/ml} \geq 6.6\%$, 6.25, 14 株, $1.25 \text{ mcg/ml} \leq 1$ 株, 4.0 mg/kg 筋注後の小児血中濃度の peak は 30 分目にあり, $5.5 \sim 8.2 \text{ mcg/ml}$ 間に分布し 6 時間目では $0.48 \sim 0.78 \text{ mcg/ml}$, この際の尿中排泄率 (0~6 時間まで) は 26~63% 間に分布していた。臨床使用症例計 27 例, 上気道ならびに下気道呼吸器感染症 (含気管支肺炎) 4~6.0 mg/kg/日 4~10 日の使用で, またブ菌, 溶連菌各 1 例の膿胸には 8.0 mg/kg/日 11~14 日の使用で明らかな臨床効果がみられた。急性尿路感染症 (起因菌: 大腸菌, 変形菌, 緑膿菌) には 5~10 日間の治療で奏効した。

Pseudomonas 敗血症には CB-PC との併用で臨床効果がみられ, 化膿性髄膜炎には $1 \sim 2.0 \text{ mg}$ を直接頭蓋腔内に注入してみたが副作用はみられなかった。起因菌と臨床効果との関係を見ると *Staph. aureus*, β -*Strept.*, *Haemoph.*, *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Neisseria* 等の証明された病型に広く有効に作用した。

新生児, 乳児の一部に注射後 S-GOT, S-GPT の上昇のみられた症例があつたが reversible であり, 幼児, 学童では以上の変化はみられなかった。BUN その他には変化はなかった。

小児に対する使用量は臨床効果を期待するためには約 $4 \sim 6.0 \text{ mg/kg/日}$ が必要のようであるが, さらに症例を追加して本剤の価値を検討する必要がある。

I-50 外科における抗緑膿菌剤としての BB-K8 の検討

石 山 俊 次・中山一誠・岩本英男
岩 井 重 富・鷹取陸美・川辺隆道
坂 田 育 弘・川村弘志・水足裕子
柴田賀代子

日本大学石山外科

KM の半合成誘導体である, BB-K8 について, 2, 3

の基礎的検討をおこなつた。健康成人 3 名に, BB-K 8 100 mg 筋注し, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間の各, 血清中濃度, 尿中濃度を Cup 法により測定した。検定菌は *B. subtilis* ATCC 6633 株を, 培地は Difco 製 Streptomycin assay agar, Standard curve は, 血清は Monitrol, 尿は pH 7.0 の PBS によつた。その結果, 筋注後, 血清中濃度は 30 分にピークがあり, 平均 6.7 mcg/ml , 1 時間で 6.0 mcg/ml , 6 時間でも 0.4 mcg/ml を示した。いつぼう, 尿中濃度は 1 時間にピークがあり 347 mcg/ml , 6 時間でも 59 mcg/ml であつた。ラッテに 20 mg/kg 筋注した場合の臓器内濃度は血清中濃度より低い値であつたが肺および腎に高濃度移行した。外科系疾患, 腹壁瘻孔 4 例, 化膿創 4 例, 癰 3 例, その他を含め, 合計 20 症例に使用した。起炎菌は, *Pseudomonas aerug.* 単独感染 5 例, *Pseudomonas aerug.* とその他の菌の混合感染例が 6 例, *Staph. aur.* 5 例, *E. coli*, *Proteus*, *Cloaca* が 4 例その他であつた。*Pseudomonas* 8 株の BB-K8 の MIC は $0.8 \sim 12.5 \text{ mcg/ml}$ であつた。*Staph. aur.* では $1.56 \sim 3.13$ であつた。20 例中, 8 例が胃癌, 直腸癌等の癌症例で, 20 例中, 有効 13 例, 無効が 7 例で, 有効率は 65% であつた。菌種別有効率は *Staph. aur.* では約 80%, *Pseudo.* 単独および *Pseudo.* と他の菌の混合感染例では, 70~75% であつた。注射時疼痛 1 例をのぞいて, その他には強い副作用は認められなかった。

I-51 新 Kanamycin 誘導体 BB-K8 の 産婦人科領域における検討

松 田 静 治・柏 倉 高
順天堂大学産婦人科
丹野幹彦・森操七郎・小林徹夫
江東病院産婦人科

ブリストル万有研究所で開発された新しいアミノ配糖体抗生物質である Kanamycin 誘導体 BB-K8 について抗菌試験, 投与後の吸収, 排泄試験ならびに臍帯血, 乳汁内濃度の測定などを試みるほか, 産婦人科領域における臨床効果を検討した。

まず抗菌試験では大腸菌における MIC の Peak は $3.12 \sim 6.25 \text{ mcg/ml}$ と DKB, KM とほぼ類似した感受性の Pattern を示し, 緑膿菌, ブ菌に対しては DKB よりやや感受性の弱い結果を得た。本剤の吸収は 100 mg 投与後血中濃度の Peak は 1 時間にあり, 臍帯血中へは 2 時間前後に移行の Peak が認められた。その他吾領域で特有な移行濃度として臍帯血, 乳汁内濃度についても経時的に測定観察した結果を各種のアミノ配糖体系薬剤の成績と比較した。

臨床応用としては骨盤内感染症, 尿路感染症, 術後創感染, 産褥乳腺炎などに本剤を1日100 mg, 200 mg 投与し, 臨床効果を検討したのでその概要を報告する。

I-52 耳鼻咽喉科領域における BB-K8 に関する基礎的ならびに臨床的研究

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

新抗生物質 BB-K8 は, 1972 年プリストル万有研究所の川口氏らにより Kanamycin A に 4-aminohydroxybutyryl を作用させて化学的合成によりえられた新 Aminoglycoside 系抗生物質である。

BB-K8 の *in vitro* での抗菌力は, 寒天平板希釈法で病巣分離の *Escherichia coli* が 0.39~3.13 mcg/ml に MIC が分布し, *Proteus mirabilis* は 0.78~12.5 mcg/ml, *Klebsiella pneumoniae* は 0.39~3.13 mcg/ml の範囲内に MIC があり, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* にも抗菌力を示した。

BB-K8 の健康成人の血中濃度の推移は, *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とした薄層カップ法で測定した結果, 100 mg 筋注 30 分後に 11.3 mcg/ml と最高値に達し, 1 時間後には 7.8 mcg/ml と減少し始め, 筋注 6 時間後に 1.0 mcg/ml と低値となった。また 200 mg 筋注の場合, 30 分後に 22.3 mcg/ml とピークに達し, 1 時間後に 16.7 mcg/ml と消失し始め, 筋注 6 時間後に 6 mcg/ml とかなり高い有効血中濃度が残存していた。なお切開排膿した扁桃周囲膿瘍例の 100 mg 筋注後の血中濃度は, 30 分後に 17 mcg/ml と最高値を示し, 筋注 6 時間後には 1.6 mcg/ml と減少した。

BB-K8 200 mg 筋注 2 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織には 5~6 mcg/g の組織内活性値がえられた。Bioautography では各組織片周縁に明らかな菌発育阻止帯像を観察した。

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対して, BB-K8 を1日 50~300 mg を 1~3 回筋注をおこなった結果, 緑膿菌, 耐性ブドウ球菌を検出した症例にきわめて良好な臨床効果がえられたが, とくに臨床的に副作用の発現はまったくみとめられなかつた。なお BB-K8 1日 100~200 mg を 7~10 日間筋注例では, 肝機能, 血清電解質ならびに Audiogram には何ら悪影響をおよぼさなかつた。

I-53 BB-K8 による耳鼻咽喉科感染症の治療

三辺武右衛門・村上温子・小林恵子

関東通信病院耳鼻咽喉科

徐 慶一郎・稲 福 栄

同 第一臨床検査科

本剤はグラム陽性菌のほか, グラム陰性菌, とくに緑膿菌にも抗菌力を有している。本剤について若干の基礎的検討を行ない, 耳鼻咽喉科感染症の治療に応用して, みるべき成績を取めたので報告する。

I-54 BB-K8 の聴器毒性について, とくにオージオグラムの所見について

秋吉正豊・佐藤喜一

中田穂出美・田島たよ子

東京医科歯科大学難聴研究施設難聴病理研究部

岸 本 勝 次

万有製薬株式会社目黒工場第3研究課

BB-K8 は Bristol 万有研究所の KAWAGUCHI *et al.* (1972) によつて開発された新しい Kanamycin (KM) の誘導体であつて, KM 耐性菌の生産する不活化酵素の作用する KM の特定のアミノ基をアシル化してあるために, KM 耐性菌に対して抗菌作用を現わすといわれている。

しかしながら, BB-K8 は化学構造上アミノ配糖体の KM に似ているために, 聴器毒性に関して, KM との比較が問題になる。

BB-K8 の耳毒性については, すでに REIFENSTEIN *et al.* (1973) により, Galton 笛などによる耳介反射試験, 1,000 Hz~6,000 Hz までの音刺激による蝸牛電位の変化の測定, 立ち直り試験などによる KM との比較がなされていて, BB-K8 は KM と同様に 1 次的聴器毒性をもつと判定されている。

われわれは目下モルモットを用いて, BB-K8 の聴器毒性を検索するかたわら, KM および Gentamicin (GM) の聴器毒性との比較をオージオグラムで行なつており, さらにそれらの蝸牛ラセン器および前庭器について病理組織学的検索を準備中である。

今回は, 20,000 Hz から 500 Hz までの高周波域を含む広帯域の純音刺激を与えた場合の耳介反射による応答を測定したので, それぞれのオージオグラムにもとづいて, BB-K8 40 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg の 28 日間筋肉内注射モルモット, および KM 400 mg/kg

28 日間筋肉内注射モルモット、および GM 40 mg/kg 28 日間筋肉内注射モルモットの聴器障害をいちおう比較し、さらに臨床投与量との関係について考察したい。

I-55 眼科領域における BB-K8 の基礎ならびに臨床的検討

大石正夫・今井正雄・高橋篁子

中枝武豊・本山まり子

新潟大学眼科教室

田中幹人

新潟鉄道病院眼科

BB-K8 の眼感染症に対する臨床応用のために基礎的検討を行なった成績を報告する。

1. 眼感染症の主な起炎菌に対する抗菌力は、他のアミノ配糖体抗生剤と類似の傾向を示したが、KM 耐性の緑膿菌にも優れた抗菌力がみられた。

2. 前眼部化膿症から分離した *Pseudomonas aeruginosa* 20 株の感受性分布は 0.78~50 mcg/ml で、その 90% は 3.13 mcg/ml 以下であり、GM, CL に劣らぬ抗菌力を示した。

3. 健康成人に 100 mg 筋注後の血中濃度は 30 分後に peak 値 13.9 mcg/ml、以後急に減少して来るが 6 時間後も 1.14 mcg/ml を示した。

4. 白色家兎を用い本剤の眼内移行について検討した。

① 点眼：5% 液 5 分毎 5 回点眼後の前房内移行は、1 時間後 peak 値 5.46 mcg/ml、6 時間後には測定不能。眼組織内移行は角膜に 17.5 mcg/g 認めたと眼瞼、球結膜、眼外筋等にはほとんど移行せず、眼内部へは硝子体に 3.36 mcg/g、網脈絡膜でも微量の移行であった。

② 結膜下注射：5 mg/0.5 ml 結注による前房水内移行は 30 分後 peak 値 12.2 mcg/ml、6 時間後 0.63 mcg/ml を示した。前眼部組織、眼内部組織にも高い移行がみられた。

③ 筋注：20 mg/kg 筋注による前房水内移行は 2 時間後 peak 値 5.46 mcg/ml、2 次房水では 15.8 mcg/ml の高値を示した。房水血清比は 24.05% で移行率は比較的良い薬剤といえる。前眼部組織にはほとんど移行はみられなかったが、眼内部組織には良好な移行が認められた。

5. 臨床例：小児には 1 回 50 mg、成人には 1 回 100 mg を 1 日 1~2 回筋注して、18 症例について経過を観察した。ブ菌による外麦粒腫、眼瞼膿瘍、緑膿菌性眼瞼膿瘍、グラム陰性桿菌による角膜潰瘍などに有効に作用した。白内障手術後の緑膿菌感染による全眼球炎には

無効であった。以上、著効 4、有効 10、やや効 2、無効 2 で著効、有効合せて 14 例、有効率 78% であった。

I-56 眼科領域における BB-K8 の検討

徳田久弥・葉田野博

杏林大学眼科（主任：徳田久弥教授）

萱場忠一郎

いわき市立常磐病院眼科

新抗生物質 BB-K8 について眼科領域に関し検討したので、その成績を報告する。

1. 1973 年度眼科外来から分離した病原性ブドウ球菌 30 株に対する BB-K8 の MIC 分布は 1.56 mcg/ml から 0.2 mcg/ml にあり、0.78 mcg/ml に 56.6% が集中した。病原性ブドウ球菌に対する本剤の抗菌力は DKB よりやや劣り、GM とほぼ同様であった。

2. 家兎に 50 mg/kg 筋注後の血清内および房水内濃度を測定した。血清内濃度はピークが 60 分にあり 113.0 mcg/ml を示し、360 分後でも 2.5 mcg/ml を示した。いつぼう、房水内濃度もピークが 60 分にあり 17.0 mcg/ml を示し、360 分後には 2.2 mcg/ml を示した。

3. 本剤の 1% 液 0.2 ml を家兎の結膜下に注射し、その房水内濃度を測定したがピークは 60 分にあり、2.6 mcg/ml を示し 180 分でも 1.5 mcg/ml を示した。この濃度の結膜下注射による眼の刺激症状は軽度の結膜充血が認められたにすぎなかった。

4. 臨床的に 1 日量成人 100 mg を 1 回筋注し、麦粒腫 5 例、角膜感染症 5 例に使用した。その効果は 1 週間以内の投与でそのほとんどが有効であり、とくに忌むべき副作用は経験しなかった。

I-57 BB-K8 注射による皮膚化膿症の治療

高橋久

帝京大学皮膚科

膿痂疹 30 例を主とした 31 例につき BB-K8 の注射により治療を行なった。結果は著効 3 例、有効 22 例、やや効 6 例であった。

本症例からの分離菌をはじめ病巣分離ブ菌の本剤に対する MIC を治療標準法により測定し、162 株中 Coagulase 陽性株 81 株では 6.25~12.5 に山があり、100 以上の株が 2 株みとめられた。なお、209P 株は 0.1 であった。いつぼう Coagulase 陰性株では山が 1.56 と感受性の良いほうに傾いていた。

I-58 BB-K8 に関する基礎的、臨床的研究

水戸部勝幸・西尾 彰
宮本 慎一・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

新しいアミノ配糖体系抗生物質である L-Aminohydroxy butyryl kanamycin A (BB-K8) は、従来の Kanamycin 耐性菌に対しても高い抗菌力を有すると言われ、臨床的には、とくに緑膿菌感染症に対する効果が期待されている。

今回我々は、臨床分離の緑膿菌に対する本剤の抗菌力を測定するとともに、臨床効果につき検討したので報告する。

< I > 抗菌力

尿路感染症から分離された緑膿菌 30 株につき、BB-K8, DKB, KM, GM の最小発育阻止濃度 (MIC) を寒天平板希釈法で測定した。なお同時に測定した標準株の BB-K8 の MIC は *Ps. aeruginosa* NCTC 10490 : 1.56, *E. coli* NIHJ : 1.56, *St. aureus* 209-P : 0.78 であった。

< 結果 > BB-K8 の MIC は 1.56~3.13 mcg/ml に大きなピークを有し、各々 43.3% が分布していた。6.25 mcg/ml での累積感率率は 96.7% であった。

また他の 3 剤との抗菌力の比較では、DKB > GM ≥ BB-K8 > KM の順であった。いつぼう、BB-K8 と他の 3 剤との抗菌力の交叉性についてみると、完全交叉するものは、DKB との間に 4 株、GM との間に 3 株あり、全体的には、DKB, GM とやや近い交叉性が見られた。

< II > 臨床的検討

6 症例に 7 期間投与した。効果判定は、原則として、1 日 200~400 mg を 7 日間投与し、8 日目に行なった。

< 結果 > 7 期間の投与中、著効 : 3 期間、有効 : 1 期間、やや有効 : 2 期間 (同一症例)、無効 : 1 期であった。起炎菌と臨床効果との関係については、不明であった。また副作用は認められなかった。

I-59 L-Amino hydroxy butyryl kanamycin A (BB-K8) の尿路感染症に対する臨床的検討

高安久雄・西村洋司・斉藤 功
田原達雄・足立卓三・宮村隆三
細井康男

東京大学泌尿器科

L-Amino hydroxy butyryl kanamycin A (BB-K8) を急性単純性膀胱炎 65 例、慢性複雑性尿路感染症 19 例 (うち上部尿路 8 例、下部尿路 11 例) に投与し、その薬剤効果を検討した。

I. 急性単純性膀胱炎に対しては、BB-K8 を 1 日 100 mg 1 回筋肉内注射、3 日間投与し、4 日目に臨床効果のみた。膿尿が正常化したもの 38 例、改善したものの 18 例、不変 9 例であり、改善率 86.2%、正常化率 58.5% であった。細菌尿は正常化 61 例、改善 1 例、不変 3 例で、改善率 95.4%、正常化率 93.8% であった。なお検出菌は、*E. coli* 56 例、*Staphylo. epider.* 3 例、その他 *Proteus* spp. *Enterobacter*, *Staphylo. aureus*, *Enterococcus*, *Citrobacter*, *Klebsiella* が各 1 例あった。総合判定では有効 54 例、無効 4 例、不明 7 例で 83.1% の有効率であった。休薬後 (8 日目) 37 例につき再燃率をみたが再燃例は 1 例もなかった。

II. 慢性複雑性尿路感染症に対しては BB-K8 を 1 日 100 mg 2 回筋注、3 日間投与した。

1) 上部尿路 (8 例)

このうち 5 例にカテーテルが挿入してある症例であった。膿尿の改善率は 12.5%、細菌尿の改善率は 37.5% であった。検出菌は *Pseudomonas aerug.* 3 例、*Pseudomonas*+*Enterococcus* 2 例、*Klebsiella*, *Proteus* spp., *E. coli* が各 1 例であった。

2) 下部尿路 (11 例)

前立腺肥大症 4 例、膀胱腫瘍 2 例、尿道狭窄 2 例、前立腺腫瘍、膀胱結石、神経因性膀胱が各 1 例ずつの合併症のある症例であった。膿尿の改善率 36.4%、細菌尿の改善率 75% (正常化率 50%) であった。

副作用としては急性膀胱炎症例に 1 例、下痢を起したものがあつたが、その他には特別なものは無かつた。

I-60 尿路感染症に対する BB-K8 の 使用経験

広川 勲・中野 巖・岡田清巳
檜垣昌夫・秋間秀一・市川篤二
国立東一泌尿器科
中 村 正 夫
同 研究検査科

カナマイシン誘導体 BB-K8 を尿路感染症に使用した経験について報告した。BB-K8 の使用方法は、はじめ 1 日量 50~100 mg であつたが、その後 1 日量 200~500 mg を筋注した。使用症例は急性膀胱炎 23 例、慢性膀

胱炎 17 例、急性腎盂腎炎 2 例、慢性腎盂腎炎 8 例、淋疾 5 例の計 55 例である。臨床成績は急性膀胱炎では 23 例中著効 7 例、有効 14 例で有効率 91.3%、慢性膀胱炎では 17 例中著効 1 例、有効 5 例で有効率 35.3%、急性腎盂腎炎の 2 例はいずれも有効で有効率 100%、慢性腎盂腎炎では 8 例中著効 2 例、有効 3 例で有効率 62.5%、淋疾では 5 例中有効 2 例で有効率 40% であつた。

分離菌の MIC を測定し BB-K8 を KM および DKB と比較した結果、BB-K8 は KM と DKB の中間を占める結果が得られた。

使用症例は全例に副作用はみられず、血液所見、肝腎機能にも使用前後で変化はみられなかつた。