

一 般 演 題

1. 入院患者における上気道常在菌の推移

田野吉彦・松島敏春
直江弘昭・副島林造
川崎医科大学内科

近年グラム陰性桿菌類による院内感染が問題になっているが、本年1月当院開設以来9月までの喀痰培養成績を、入院・外来患者別に検討した結果、上気道常在菌以外では肺炎球菌だけが入院患者より外来患者で高率に分離されたが、肺炎桿菌、緑膿菌、大腸菌などのグラム陰性桿菌類の分離率は入院患者により高率であり、とくに肺炎桿菌では36%であった。しかし病院勤務の医師・看護婦86例について鼻腔および口腔培養を行なった成績では、グラム陰性桿菌類の分離は少数例に認められるにすぎなかった。

主として呼吸器内科に入院した患者33例について入院直後から連日1週間咽頭培養を行ない上気道細菌の推移を検討した。その結果、入院第1日目の咽頭培養では、*α-Streptococcus* と *Neisseria* が大部分であるが、グラム陰性桿菌類は、第1日目18.2%、第4日目35.5%、第7日目42.4%と入院経過につれて増加する傾向を示した。疾患別に検討してみると、比較的軽症の悪性腫瘍感染症その他では入院直後のグラム陰性桿菌類の出現率は低いが、第4日目頃から増加する傾向を示した。慢性閉塞性肺疾患患者では入院第1日目から10例中4例に認められ、他の疾患に比し、比較的高率であるが、やはり入院日数が経つにつれて増加傾向を認めた。

抗生物質使用の有無について検討した結果では、使用群13例中グラム陰性桿菌の出現は、第1日目23.1%、第4日目38.5%、第7日目46.2%と増加を示し、未使用群20例においても、それぞれ15%、30%、40%と増加する傾向を示した。しかし、これは悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患が主であったためと考えられる。さらに入院後、数週にわたり上気道細菌叢の推移を観察した結果、悪性腫瘍患者では軽症例でも3週間からグラム陰性桿菌類が出没し始め、とくに重症例では5週以後、常時肺炎桿菌や緑膿菌が認められる傾向が得られた。今後さらに症例を増し上気道細菌叢の変化と下気道感染との関連について検討する予定である。

〔質問〕 小林 裕 (神戸市立中央市民病院小児科)

病棟勤務者からは黄色ブドウ菌がかなり出ているのに、患

者からの検出率がそれに平行していないように思うが、これについてご意見を聞かせて下さい。

〔回答〕 田野吉彦 (川崎医大内科)

黄色ブドウ球菌の院内感染については十分に検討していない。

2. 化学療法の咽頭細菌叢に及ぼす影響について

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

化学療法により咽頭細菌叢にはGNBを主とした菌交代現象がみられるが、これは呼吸器感染症に特有のものであるか否かについて非呼吸器感染症17例、呼吸器感染症15例について、3~7日の間隔で計226回のthroat swab培養を行ない、抗生剤の種類、投与量についても比較検討した、健康対照者として病棟関係者7人について1週毎4回計28回のthroat swab培養を行なった。

GNBの検出回数は健康対照者では28回中3回、化学療法前の非呼吸器感染症では17例中5例であるのに対し、呼吸器感染症では15例中10例であったが、この10症例はいずれも老年の慢性呼吸器感染症であり、陰性の5例中3例は急性呼吸器感染症である肺炎であった。

化学療法前、中、後を通じてGNB陰性の非呼吸器感染症3例、呼吸器感染症1例、化学療法前、中、後ともに同じGNBが量も変わらず検出された呼吸器感染症1例、化学療法前GNB陽性でKND吸入でGNBの出現しなかった呼吸器感染症1例の計6例はいずれも抗生剤常用量投与例であり菌交代現象を認めなかった。

化学療法前GNB陰性、療法中陽性、後陰性の症例、化学療法前、中ともにGNB陽性であっても化学療法中に異なったGNBを大量に検出する症例は共に菌交代現象があったものと考えられ、非呼吸器感染症14例、呼吸器感染症12例に認められた。咽頭細菌叢における菌交代現象は呼吸器感染症に特有のものではないと考えられる。

KND吸入57日間で常在咽頭細菌叢に変化なく、GNBも検出されなかったこと、また大量投与の6症例で常在咽頭細菌叢が全く消失してGNBばかりとなることを認めた。この現象は咽頭細菌叢における菌交代現象が、咽頭粘膜表面、あるいは粘膜内にある細菌に対して直接抗生剤が作用して起こるものであることを示唆するものと

考える。

〔質問〕 松本慶蔵(長崎大熱研)

① 菌交代現象を使用薬剤投与後も持続するものと投与後消失する細菌で2大別するか。

② どのような抗生物質が最も菌交代現象を惹起し易いか。

③ 上気道細菌で菌交代したとき、下部気道に感染し易い細菌はどのようなものか。

〔回答〕 東朋嗣

① グラム陰性桿菌が化学療法前陰性で、化学療法中陽性、化学療法後陰性となる例、化学療法前陽性で、化学療法中に異なったグラム陰性桿菌を検出し、化学療法後陰性となる例、化学療法前グラム陰性桿菌陽性で、化学療法中異なったグラム陰性桿菌が出現し、終了後も消えなかった例、いずれも菌交代現象と考えている。

② 今回は下部気道との関連について検討していないが、喀痰洗滌培養法による成績では肺炎桿菌、緑膿菌が多いと考える。

③ 症例が少ないので特定の抗生物質に菌交代現象が多いとは言えないが、PEPCのようにスペクトラムの狭い抗生物質には菌交代現象は少ない。

〔質問〕 三木文雄(大阪市大一内)

抗生剤投与中に出現したG(-)菌の投与抗生剤に対する感受性を検査しておられたらその成績をお教えいただきたい。

〔回答〕 東朋嗣

今回は感受性検査を行っていないが、次回検討して報告する。

〔質問〕 高須照男(名市大耳鼻科)

一般に菌交代現象を起こすのは、だいたい何日目位からか、ご教示願いたい。

〔回答〕 東朋嗣

今回は3~7日の間隔で行なっているので、3日以前のことは分らないが、常用量投与例では3~7日の間に、大量投与例で3日目には全例グラム陰性桿菌が出現する。

3. 健康者の尿から分離される嫌気性菌について

清水保夫・望月 泉
土井達朗・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

主として尿路感染症患者194例を対象に593検体の尿の嫌気培養を行ない、72検体(12%)から147株の無芽胞嫌気性菌を分離した。分離菌種は球菌では*P.*

variabilis, *P. anaerobius* など嫌気性ブドウ球菌, *Pst. micros* など嫌気性連鎖球菌, GNCの*Veillonella*と幅広く高率に分離された。桿菌では*Propionibacterium*などGPRが主体で*Bacteroides*等のGNRは少なかった。菌数に関しては $10^8 \sim 10^9$ /ml個分離されることが多かった。

しかし尿路感染症の原因菌として嫌気性菌をみた場合、一過性の出現で自然消失するcaseがほとんどで、その病原性を確定し得たのは数例にすぎなかった。これらの成績はわれわれが嫌気培養の対象とした尿が、男子では中間尿、女子では導尿による膀胱尿を原則としているため、尿道常在菌による汚染が否定できない。そこで尿道常在菌との比較を行なったが両者の構成は類似していた。

以上の結果から、尿から嫌気性菌が分離された場合、汚染菌と原因菌の鑑別が必要となった。今回は8例の健康成人男子の中間尿について検討を加えた。使用培地はGAM寒天培地、5%血液加GAM寒天培地、GAM-baseチョコレート培地、PEA血液寒天培地の4種類で、好気培養48時間と嫌気培養を併用した。希釈は好気培養では生理食塩水、嫌気培養では嫌気性菌希釈液(岐大処方)を用い10倍希釈法によった。また嫌気培養はGas-Pack法により、培養時間はPEA平板では48時間とし他の培地では96時間とした。

成績は全例において、2種以上の嫌気性菌と好気性菌がともに $10^2 \sim 10^6$ /ml個分離された。これら嫌気性菌のうち同定の終了したものの構成は*Peptococcus*および*Peptostreptococcus*のGPCとGPRがほとんどでGNRは散見されたにすぎなかった。

4. 腸管内嫌気性菌叢の研究

第3報: 消化器系疾患の糞便内嫌気性菌叢

甲畑俊郎・今村博務・望月 泉
渡辺邦友・三和敏夫・二宮敬宇
上野一恵・鈴木祥一郎
岐阜大微生物

天野和雄・高井輝雄・高橋善弥太
岐阜大第1内科

嫌気性菌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。このことから、演者らは本菌群が人体に対して生理学的にも病理学的にも何らかの役割をもっていると考えている。その意味で演者らは腸管内嫌気性菌の菌種および菌数あるいは化学療法剤投与による本菌群の変動について検討報告してきた。今回ある病態下における本菌群の生態を知るため対象として肝

硬変患者の糞便を選び、その嫌気性菌細菌叢および血中 NH_3 値の変動を検討した。

自然排泄便を試料とし、 O_2 free CO_2 100% 下で希釈液を用い、10 倍希釈法により段階希釈し、目的とした希釈濃度の 0.1 ml を予じめ用意した種々の培地に塗抹し、嫌気培養後、菌数を算定した。継代用培地には GAM 半流動高層培地を用いた。使用培地には、GAM 寒天、PEA 血液寒天、*Bacteroides*, FM, CW, SL を用いた。

加療前の 9 名の糞便内細菌叢の検索では、糞便 1 g 当たり嫌気性菌総数 $10^9 \sim 10^{10}$ 、好気性菌総数 $10^9 \sim 10^{10}$ 、*Bacteroides* $10^9 \sim 10^{10}$ 、*Fusobacterium* $10^9 \sim <10^2$ 、*Clostridium perfringens* $10^7 \sim <10^2$ であった。我々が今まで検討してきた成績によれば健康人に比し好気性菌総数および *Fusobacterium* の菌数が比較的多かった。また 3 例ではあるが、*B. fragilis* の亜種について同定した結果、菌種および菌数は健康人のそれと大きな相違はみられなかった。

薬剤投与による糞便内嫌気性菌と血中 NH_3 値の変動では、CLDM 単独投与の 5 例中 4 例に血中 NH_3 値の低下がみられ、そのうち 2 例は著明な低下がみられた。また、Metronidazole 投与の 1 例でも CLDM と同様の成績をえた。これに対し、Neomycin 投与の 1 例、Lactulose 投与の 2 例では著明な血中 HN_3 値の低下はみられなかった。

以上の成績から、肝硬変患者の腸管内嫌気性菌が血中 NH_3 値に何らかの形で関与しているのではないかとの印象をえた。以後症例をふやし、検討するつもりである。

5. 南極大陸の土壤から分離された嫌気性菌の薬剤感受性の比較検討(第 II 報)

三和敏夫・望月 泉・渡辺 邦友
江崎孝行・今村博務・甲畑 俊郎
二宮敬宇・上野一恵・鈴木祥一郎
岐阜大微生物

私共は、南極の昭和基地周辺の土壤から嫌気性有芽胞桿菌である *Clostridia* (8 菌種) を多数分離した(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)。

先に、これら南極由来の *Clostridia* のうち、*C. perfringens* の各化学療法剤に対する MIC を測定し、岐阜地域の土壤から分離した *C. perfringens* との MIC を比較した(第 22 回本学会総会)。南極由来の *C. perfringens* は全ての薬剤にほとんど感受性であったが、岐阜由来株の約半数は TC 系に比較的高度耐性株が認められた。

今回は、南極由来株の *C. sordellii* と *C. bifermentans* の MIC を測定し、教室保育菌株の MIC と比較検討した。

供試菌株：南極由来株の *C. sordellii* と *C. bifermentans* 各々 20 株ずつ、および対照菌株に *C. sordellii* 10 株(保育菌株 9 株、臨床分離株 1 株)と *C. bifermentans* 10 株(保育菌株 6 株、岐阜地域の土壤由来株 4 株)を用いた。

供試薬剤：PCG, CER, CLDM, LCM, TC, OTC, DOTC の 7 剤を用いた。

MIC の測定方法：GAM 寒天培地を用いた平板希釈法で測定した。GAM broth で 4~5 時間の嫌気培養菌を用い、接種菌量は MCFARLAND の No. 1 の 1/2 の濃度に修正した菌液(生菌数 $10^5 \sim 10^6/\text{ml}$)を使用した。接種方法は多目的のアパラツスで接種し、 37°C 24 時間の嫌気培養後に MIC を測定した。

成績：南極由来の *C. sordellii* と *C. bifermentans* は、PCG, CER, CLDM に全て感受性であり、LCM では両菌種とも比較的耐性を示した。対照菌株もこれらの薬剤には南極由来株と同様に全て感受性であったが、LCM では岐阜由来株のほうが両菌種ともやや耐性が認められた。TC 系の TC, OTC, DOTC では南極由来株は、両菌種とも全て感受性であった。いっぽう、対照菌株にはこれら TC 系共通に軽度の耐性 ($0.39 \sim 1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$) を示したのが両菌種とも約 3 割あり、南極由来株との差が認められた。このことは、すでに *C. perfringens* での比較の際にも認められており、最近予想以上に嫌気性菌の TC 系耐性菌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われる。この TC 系の耐性獲得機序に関しては、今後検討する予定である。

C. sordellii と *C. bifermentans* の各薬剤に対する MIC 値は、全く類似していた。このことはこの両菌種が分類学的に同一視されるほど生物学的性状がよく似た菌種であることから、今回の成績がこの両菌種の分類学上に興味深いものと考えられる。

〔質問〕 三輪谷俊夫(阪大微研)

われわれのデータでは、凍結乾燥によって菌の DNA 切断(おそらく X-ray type と考えられる)がおり、その修復酵素系を持つ菌だけが発育できるという成績をえている。

もし、南極分離菌株が凍結・融解を繰り返していたものとすれば、岐阜地域からの分離菌株に比べ、UV, X-ray または凍結乾燥などに対してより抵抗性があるように考えられるが。

〔質問・追加〕 中沢昭三(京都薬大)

C. sordellii は人や動物には常在している菌であるか。

また、第1次昭和基地越冬隊から頂いたサンプルからの各種細菌の検出については、東大伝研での報告がある。

〔回答〕 三和敏夫

C. sordellii は、日本の土壌から全く分離されておらず、また一般の土壌からは分離されないという文献もある。その他の菌についても人間、動物の汚染がないと思われる地域の土壌から分離されており、それらの菌の耐熱性、芽胞形成や薬剤感受性等の性状も異なる。

6. 嫌気性菌の薬剤感受性試験法

嫌気性球菌と1濃度ディスク法について

今村博務・渡辺邦友・江崎孝行
甲畑俊郎・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

演者らは、嫌気性菌の薬剤感受性試験法についての検討を重ね報告してきた。1濃度ディスク法による阻止円の直径とMIC値との関係については、*Clostridium perfringens* およびグラム陰性嫌気性桿菌 (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium varium*) ではよく相関することをすでに報告した。今回は嫌気性球菌の各speciesを用いて、ディスク法による阻止円の直径とMICとの関係をEM, LCM, CLDM, TCの4剤について検討した。

1濃度ディスク法については従来どおりの接種菌量(MC FARLANDのstandard solution 1の菌液)、培地分注量(20 ml)、培養時間(24時間)では球菌の場合には、鮮明な阻止円が得られず不相当であった。そこで演者らは接種菌量をPRASのGAM-brothでの37°C、18~24時間培養菌液(生菌数 $10^7 \sim 10^8$ 個/ml)を用い、培地分注量は30 mlとし、培養時間は48時間とした。球菌はこれらの薬剤に対して阻止帯が大きく現われる株が多いため1平板上に置けるディスクは2つが限界であった。このようにして得られる1濃度ディスクの阻止円の直径と寒天平板希釈法によるMICとの相関は、*C. perfringens* およびグラム陰性嫌気性桿菌 (*B. fragilis*, *F. varium*) の結果と同様よく相関した。しかしMICと阻止円の直径の相関が、著しく悪い株が多少みられたが、これは阻止円の測定方法に原因していると考えられる。なおLCM, CLDMにみられる阻止円のdouble zoneの判定の際には、内側径の測定値をとった場合が、外側径をとった場合より、MICとより相関した。現在市販のディスクを用いる場合、30 mlの分注量という多量の培地を用いなければならない点、1平板にディスクを2剤しか置けない点、および阻止円の直径測定方法など

が、今後さらに検討しなければならない問題点と思われる。

7. ST-1の嫌気性菌に対する抗菌力

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

二宮敬宇・渡辺邦友・甲畑俊郎

今村博務・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

チオストレプトン(ST-1)は、1955年J.F. PAGANOらにより、米国ニューメキシコの土壌から分離された放線菌 *Streptomyces azureus* の産生する抗生物質である。本品は、硫黄を含有するポリペプチド系抗生剤で、主として、通性嫌気性のグラム陽性菌に対して抗菌力を有している。

今回、我々は、ST-1の嫌気性菌に対する抗菌力を検討した。

Labeled strainの嫌気性グラム陽性球菌は、11株とも0.78 µg/ml以下のMICを示し、いっぽう、グラム陰性球菌の *Veillonella* では、*V. alcalescens* (ATCC 17745) が25 µg/ml、*Veillonella* sp. (327-7-2) が100 µg/ml以上と、耐性を示し、*V. parvula* (ATCC 10790) は0.19 µg/ml以下と感受性を示した。

嫌気性グラム陽性桿菌は、*Propionibacterium* 属、*Bifidobacterium* 属、*E. limosum*、*C. perfringens* とも0.19 µg/ml以下~0.78 µg/mlと感受性を示した。

Labeled strainのグラム陰性桿菌では、*Bacteroides fragilis* の12株が0.19 µg/ml以下~100 µg/ml以上と、菌株によりMICに大きな変動が見られた。*Fusobacterium* 属は、5株とも100 µg/ml以上の耐性を示した。

臨床分離株についてもMICを測定したが、グラム陽性球菌は、37株中36株が0.78 µg/ml以下で、そのピークは0.19 µg/ml以下、と感受性を示し、逆に *Fusobacterium* 属43株は、すべてが100 µg/ml以上の耐性を示した。

以上の成績から、チオストレプトン(ST-1)は、従来のLM, JM, EM, SPM, Rifampicin等のマクロライド系抗生物質と類似した抗菌スペクトラム、および同等の抗菌力を有しているように思われる。

ST-1をマウスに経口投与して、糞便中の菌数の変動も観察したが、好気性菌、嫌気性菌とも、特記すべき菌数の変動は見られなかった。

8. トリコモナス症に対する tinidazole 1 回投与法のヒトおよびマウスにおける 治療効果

尾崎文雄・古谷正人
齋藤元・柳生正見
徳島大学医学部寄生虫学教室

Metronidazole より高い抗原虫性が認められている tinidazole について、従来の分割投与法に代えて1回経口投与法のトリコモナスに対する効果と、経口投与した薬剤の腔内移行について検討を試み、以下の結果を得た。

1. *Trichomonas vaginalis* マウス腹腔内感染実験で tinidazole の総量 70 mg/kg を、a) 70 mg/kg 1日、b) 40 mg/kg 1日+10 mg/kg 3日、c) 35 mg/kg 2日および、d) 10 mg/kg 7日の4群に分けて投薬した結果、前三者の腹腔内原虫清掃率は 95~100% で、d) 群の2倍であった。

2. *Trichomonas foetus* に対しては tinidazole 40 mg/kg を、a) 40 mg/kg 1日、b) 20 mg/kg 2日、c) 20 mg/kg 1日+10 mg/kg 2日および、d) 10 mg/kg 4日の4群に分け、a) 群のマウス生存率、原虫清掃率はそれぞれ 95, 92% で、d) 群に比し約5および6倍も優れていた。b), c) 両群の生存率はほとんど同じ(約70%)であったが、清掃率では前者が 66%, 後者が 40% とかなり開いた。

3. *T. vaginalis* 保有患者 40 名に対して tinidazole 1.4 g(22名)、1.2 g(13名) および 1.0 g(5名) の1回経口投与を行ない配偶者の同時服薬を指導したところ、1.4 g では 22 名中 19 名が投薬後4日以内に、4日以内に培養検査の機会を逸した残余の3名もその後の最初の検査で腔から原虫が消失し、そうよう感、帯下感等の自覚症状も5日以内に消失した。さらに8名について1カ月以上最高436日目まで追跡調査を行なった結果、1名が213日目で培養陽性を示したほか再発も再感染も認められなかった。また投薬前後における血液および肝機能検査所見ならびに問診の結果から副作用と考えられるものはなかった。

1.2 g および 1.0 g ではそれぞれ 85 および 60% の治療率であった。

4. ラットに 500 mg/kg の tinidazole および metronidazole を1回経口投与し、ポーラログラフィーにより腔への移行を調べた結果、前者は後者の約3倍量移行し、そのピークは投薬後8時間目付近にあったのに反し、後者は移行量も少なく明確なピークも示さなかった。

以上から、tinidazole の 1.4 g または 1.2 g 1回経口投与法は従来の治療法に代わるべき方法として期待でき、1.4 g を用いることが望ましいと考える。

9. 臨床分離真菌の耐性分布

青河寛次
神戸中央病院産婦人科
山路邦彦・杉山陽子
近畿母児感染症センター

主に産婦人科領域で臨床分離した *Candida* を中心とした諸種真菌の抗真菌物質に対する感受性分布を検討したので報告する。

a. 実験方法

真菌に対する感受性測定は、Plate-dilution method によった。すなわち、抗真菌物質の希釈系列を作製したが、このさい、薬剤によりそれぞれ適当な溶媒を選んだ(例—Trichomycin では 0.1 N-Na-OH, Amphotericin B は溜水, Clotrimazole はポリエチレン・グリコール)。使用培地としてはサブロー氏寒天平板を用い、前記薬剤希釈系列を添加した。接種菌液は、サブローブイオン、28°C、24 時間培養液を 10^6 spores/ml 平板に塗抹し、28°C、48 時間(ただし、*Cryptococcus* は2週)培養し、最少発育阻止濃度を求めた。

b. 実験成績

まず、われわれが保存している標準株のうち、諸種の *Candida* sp: 12 株、*Torulopsis* sp: 4 株に対する Miconazole, Nystatin, Amphotericin B, Trichomycin, Clotrimazole の MIC を求めると、*C. rugosa* および一部薬剤では *C. tropicalis* を除き、これら標準株の MIC は各薬剤ともにするどいことがわかる。

次に、最近臨床分離した *Candida albicans*: 174 株、*Torulopsis glabrata*: 15 株、*Cryptococcus neoformans*: 6 株をふくむ 205 株の Trichomycin 感受性分布をみると、*C. neof.* をのぞく全株が 0.1~1.56 μ g/ml の範囲に属する。また、このうち 131 株につき Miconazole 感受性をみると、*C. neoformans*: 1 株を除き全て 1.56~50 μ g/ml に分布した。

これら諸種真菌のうち、*Candida albicans*: 100~150 株の主要抗真菌物質に対する感受性をみると、Nystatin: 6.25~50 μ g/ml (peak は 12.5~25 μ g/ml), Amphotericin B および Pimaricin: 1.56~6.25 μ g/ml (3.13 μ g/ml), Azalomycin F: 1.56~12.5 μ g/ml (6.25 μ g/ml), Clotrimazole: 0.78~6.25 μ g/ml (1.56 μ g/ml), Miconazole: 1.56~50 μ g/ml (6.25~25 μ g/ml) に分布している。いま、これら感受性分布をプロットすると、

Trichomycin < Amphotericin B < Clotrimazole = Pimaricin < Azalomycin F < Miconazole < Nystatin の順に MIC 値を示すことがわかる。

最後に、Amphotericin B および Trichomycin に対する *Candida albicans* の感受性分布の年次推移をみると、測定方法が同一でないので必ずしも妥当な比較は困難であるが、1960 年度および 1973~74 年度分離株間に耐性上昇の傾向はないと考える。

10. 真菌生育における各種薬剤の影響 その 1

エリスロマイシンの影響

鉄谷佳代子・大塚正道

帝国化学産業(株)

難波宏彰・黒田久寅

神戸薬大

従来マクロライド系抗生物質は、原生核細胞の 50S リボゾームに結合し、ペプチド鎖の伸長を阻止するといわれているが、この種の抗生物質の 1 つであるエリスロマイシン (EM と略記) を高濃度に含有する培地上で生育させた真菌が特異的な形態を示し、発育阻害を受けることを認めた。したがって、EM の真正核細胞に対する作用機構を明らかにする目的で、真菌に属する *Cochliobolus miyabeanus* を供試材料とし、その生育度、形態、菌系化学組成、酵素活性などにおよぼす EM の影響をしらべ、つぎの結果を得た。

(1) EM はポテト-シュエクロス培地を使用するとき、2,000 $\mu\text{g/ml}$ 濃度において本菌の増殖を 50% 阻害する。

(2) 50% 増殖阻止濃度の EM 存在下で生育させた菌糸を 2% KMnO_4 液で固定し、常法による脱水処理をしたのち、走査型電子顕微鏡 (日立 SSM-II 型) で観察したところ、珠数状あるいは凹状を呈する多数の変形菌糸の存在が認められた。しかし他のタンパク質合成阻害剤であるチアンフェニコール、シクロヘキシミド、あるいは、細胞壁合成阻害剤であるグリセオフルビン、ポリオキシンなどで処理した菌糸には、このような変化は認められなかった。

(3) EM 処理菌糸を可溶性炭水化物、総炭水化物、核酸、タンパク質、脂質、ヘキソサミン画分に分画定量した結果、無処理菌糸との化学組成には大きな変化は認められなかった。

(4) EM は菌糸磨砕物中に存在する細胞壁構成多糖 (β -グルカン、キチン様物質) の合成および分解系に関する酵素活性を阻害しなかったが、タンパク質分解酵

素の活性を阻害した。なおタンパク質合成系におよぼす影響については検討中である。

11. ブドウ球菌メソゾームの抗生物質による変化 (第 2 報)

西村伸治・横田芳武・菅沼 惇

京都府立医大微生物学教室

細菌のメソゾームの機能についてはまだ解明されていない。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。ブ菌にペニシリン G (以下、PCG) を MIC 以下の低濃度で作用させた場合に、その形成される cross wall に接して著明にメソゾームが観察されることは第 1 報において報告した。今回はブ菌に PCG を作用させ経時的に観察するいっぽう、クロラムフェニコール (以下、CP) を作用させたブ菌との比較を行なったのでその結果につき報告する。

方法：平板培地に PCG ディスクおよび CP ディスクをおき培養、4, 5 および 16 時間の阻止帯付近の菌をとり試料とした。また、ブ菌を液体培地に 3 時間培養後 PCG および CP をそれぞれの MIC よりやや低濃度に添加し、さらに 15 分、30 分および 60 分培養して試料とした。各菌細胞は 1% OsO_4 で固定、Epon 812 に包埋し超薄切片を電子顕微鏡で観察した。

結果：平板培地に PCG ディスクをおきその阻止帯付近のブ菌を観察すると cross wall は less dense で幅広く彎曲を示しこれに接して著明なメソゾームを認める。CP ディスクの場合はコントロールと形態的に差を認めない。液体培地培養のブ菌に PCG および CP を添加し経時的に観察を行なうと PCG においては平板培地の時の所見と類似する。この場合のメソゾームの数は 15 分のものが最も多く、30 分、60 分はほぼ同数で、いずれもコントロールよりは有意に多い。また CP においては平板培地の所見と差はない。

考案：PCG および CP によるメソゾーム形成の差はそれら抗生物質の作用機序の差によるものと思われる。このことはメソゾームの機能を考える上で参考になる事実と考える。

12. Piromidic acid およびその関連化合物の R 因子伝達阻害作用

服部宏昭・中村信一・清水当尚

大日本製薬総合研究所

Piromidic acid (PA) はグラム陰性菌およびブドウ球

菌に有効な合成抗菌剤である。PA の構造類似体である Nalixic acid に R 因子伝達阻害作用が報告されているので、PA ならびにその関連化合物についても同様な作用があるかどうかを大腸菌 W 3630 mal⁻ (R₁₀₀₋₁) を供与菌、大腸菌 W 4354 met⁻ を受容菌とする R 因子伝達系で調べた。その結果、PA ならびにその構造類似体に明らかな R 因子伝達阻害作用が認められた。この阻害作用は R 因子の種類や菌の種類を変えても認められ、また供与菌や R 因子を受取った受容菌の選択的殺菌によるものではなかった。また多くの PA 関連化合物について W 4354 R₁₀₀₋₁ を供与菌、W 3630 を受容菌とする伝達系で伝達阻害作用と抗菌力の関係を調べたところ、両者の間には密接な相関性が認められ、抗菌力の強い化合物は R 因子伝達阻害作用も強かったが抗菌作用のない化合物では伝達阻害作用も認められなかった。供与菌を PA 耐性菌にすると伝達阻害作用はほとんど消失したが受容菌を耐性菌にした場合には依然強い阻害作用がみられた。従って PA 関連化合物の R 因子伝達阻害作用は供与菌に対する抗菌力と関係が深いと考えられる。PA の抗菌作用は細菌 DNA 合成阻害作用と密接に関係していることが報告されている。そこで PA 関連化合物の細菌 DNA 合成に及ぼす影響を W 4354 R⁻ で調べたところ、抗菌作用を有する化合物には必ず DNA 合成阻害作用が見られその作用の強さと抗菌力ならびに R 因子伝達阻害作用の強さとの間には密接な相関性が見出された。以上の結果から、R 因子伝達阻害作用は PA 関連化合物に普遍的に見られる作用であり、細菌 DNA 合成阻害作用と何らかの関係があると考えられる。

13. *Klebsiella* 菌群の Indole 産生能と Cephalosporin 感受性について

浅野英夫・上村利明・岡田直彦
河野洋子・村川武雄・西田 実
藤沢薬品工業株式会社中央研究所

一般に *Klebsiella* は Cefazolin (CEZ) その他 cephalosporin 類に感受性を有し、cephalosporin 類の抗菌活性そのものについては、すでに多くの報告がみられる。しかしこれらの報告によれば、臨床分離の *Klebsiella* のうちには、cephalosporin 類の耐性株が存在することも事実である。また、いっぽう、*Klebsiella* を含めて腸内細菌の分類については多くの説があり、必ずしも統一した分類法が一般化していない。われわれは国際腸内細菌小委員会の分類法によって、新鮮分離株 173 株の *Klebsiella* 菌群を同定し、各種の生物学的性状と cephalosporin 感受性との相関性をしらべた。被検 173 株を

Indole 産生能の有無で大別すると、143 株 (82.7%) は非産生株、他の 30 株 (17.3%) が産生株となる。これらの株の CEZ 感受性を測定すると、非産生株の 84.6% と大部分は CEZ 感受性株 (MIC; 12.5 μg/ml 以下) であるが、Indole 産生の 30 株中 9 株 (30%) が CEZ に感受性で、21 株 (70%) は同一の規準で耐性株であった。*Proteus* 菌群にみられるように、*Klebsiella* 菌群においても Indole 産生能の有無が cephalosporin 感受性と関連することが判明した。すなわち、Indole 産生 *Klebsiella* は、cephalosporin の感受性という面で異質の性状をそなえていると考えられよう。以上の成績をもとにして、Indole 非産生の cephalosporin 感受性株、耐性株、および Indole 産生の cephalosporin 感受性株、耐性株の β-lactamase 活性、および ¹⁴C-CEZ のとりこみを検討したので、その結果を報告する。

14. 腎盂腎炎と白血球機能

天野正道

川崎医科大学泌尿器科

腎盂腎炎の病因、慢性化を解明する上で、起炎菌や尿路の検索とともに、宿主側の感染防御機構の解明が必要と考え、ROBUCK の Skin Window 法により、好中球の貪食について検討し報告した。正常人での遊走細胞中好中球の占める割合は、5 時間目で 90%、12 時間目で 70%、24 時間目で 40% であった。

症例は、岡山大学泌尿器科受診患者で、腎盂腎炎 14 例、膀胱炎 19 例、抗生剤長期 (3 カ月以上) 投与 13 例、抗がん剤投与 10 例、Co⁶⁰ 照射 6 例であった。腎盂腎炎症例は 1 次性 8 例 (VUR(+)) 5 例、2 次性 6 例であった。

1) 遊走: 遊走した好中球の数を経時的に調べ DALE の分類で 4 段階に分けたが、症例間に差は認めなかった。ただし、1 次性腎盂腎炎の VUR(+) 群で好中球出現遅延を認めた。また、遊走細胞中好中球の占める割合を経時的に観察し、腎盂腎炎、膀胱炎で、好中球が長時間高い割合を続け、いちおう遊走能亢進と判定した。抗生物質長期投与、Co⁶⁰、抗がん剤群で正常に比し、遊走能の低下を認めた。

2) 貪食: Skin Window 作製後 5 時間目および 24 時間目に、遊走している好中球に墨汁 0.05 ml を与え 1 時間貪食させた後に調べた。標本全体をながめ、貪食の程度を Good, Fair, Poor の 3 段階に分け判定すると、腎盂腎炎では、VUR(-) 群で、貪食能の低下を、2 次性腎盂腎炎で亢進を認めた。各症例間では、腎盂腎炎での亢進、抗がん剤、Co⁶⁰ 群で低下を認めた。次に

FIORI の墨汁取り込み活性基準にしたがい4段階に分類すると、腎盂腎炎では、2次性で、貪食能の亢進を認めた。各症例間では膀胱炎での亢進が著明であり、腎盂腎炎ではやや亢進していた。

3) まとめ：腎盂腎炎では、好中球の遊走能、貪食能の亢進を認め、2次性で著明であった。抗生物質長期投与群では、遊走能の低下を認めたが、貪食能は正常であった。

〔質問〕 大久保 滉 (関西医大1内)

腎機能不全状態になった腎盂腎炎と、腎機能に異常のない症例との間には差はあるか。

〔回答〕 天野正道 (川崎医大泌尿器科)

我々の腎盂腎炎症例は、腎機能低下を認めた症例はない。IUP 上でも、そのことを確認している。

15. 膀胱の Voiding defense mechanism にかんする数量的解析と臨床的応用 II

残尿率で計算した細菌数の消長曲線

桐山 晋夫・広中 弘

山口大泌尿器科

尿がきわめて細菌の増殖に適しているにもかかわらず、これをもっとも効果的に防御しているものは膀胱の voiding defense mechanism である。この mechanism の数量的解析は、COX & HIUMAN に始まり、ほかに O'GOADY & CATTEL および DUGDALE の報告がある。しかしこれらの解析はいずれも、1回の排尿前後の細菌数を比較するものである。

われわれは、長期にわたる膀胱内の細菌数の消長を知る目的で理論式を提唱した。

当初の細菌数を N_0 、K 回目の排尿後膀胱内に存する細菌数を N_K 、細菌の generation time を g 、K-1 回目と K 回目の排尿の間隔を T_K 、K 回目の排尿時の残尿率を R_K とすれば、K 回目の排尿後膀胱内に存する細菌数は、

$$N_K = 2^{1/g \sum T_K} \times N_0 \times R_K!$$

となる。この式から細菌数の消長は、残尿率、排尿回数および generation time の関数であり、これを明確にするため、 $N_K = N_0$ となる残尿率を「限界残尿率」という概念を提唱した。

この式を解くために、normal residual urine (COX & HIUMAN) と呼ばれる排尿後も膀胱粘膜全体に濡れて存在する尿量をラテックスで作製したモデル膀胱で測定し、「正常残尿率」を 0.1% と推量した。

つぎに複雑性尿路感染症から分離された *E. coli* (12株), *Serratia* (10株), *Rettergerella* (6株), *Cloaca* (6株), *Klebsiella* (5株), *Alkaligenes* (4株) のブイヨン中での generation time を測定し、算術的平均値はそれぞれ、21.6分、26.2分、26.6分、21.5分、28.7分、37.7分であった。

最後にこれらの値を用いて、上記の式を解いた仮定の症例を例示した。

16. 胆道感染における血液および胆汁中免疫グロブリンの変動について

安藤正英・柴田清人・由良二郎
藤井修照・品川長夫・鈴木芳太郎
高岡哲郎

名市大外科

寺島重信・石橋武彦

長野県厚生連佐久総合病院外科

化膿性閉塞性胆管炎を初めとする、各種の肝、胆道系感染症は、しばしば重篤な臨床経過を示し、さらにその成因、発生、予防、治療等に関して、まだ問題の多いところである。そこで我々は、生体の防御機構に最も関係が深いと考えられる免疫グロブリン、とくにこの中の γG (IgG), γM (IgM), γA (IgA) の3者に着目し、これらの感染症時における、血中および胆汁中の変動を測定し、臨床的解明を行なった。

症例は、良性例の結石 26, 狭窄 5, その他 3 の計 34 と、臍、胆管、胆のう等の癌 14 の悪性例であり、胆汁は主として、胆のうおよび総胆管から採取し、同時に採血も行なった。

先ず、血中免疫グロブリンについてみると、 γG は術後 12 時間前後にいったん低下し、その後は高値となり、徐々に正常に復するが、感染があれば、この傾向はなく高い値のまま維持される。 γM , γA では、術前、術後の変化は明確でない。さらに黄疸を伴い、Al. p. s-GOT, s-GPT が高値を示す肝障害例では、 γG , γM , γA はひじょうに高く、3者とも正常値のほぼ2倍に達し、この傾向は長く続き、Tチューブ挿入等により、肝機能が回復しても、 γ グロブリンの正常値への回復は、かなり遅れる。

次いで、胆汁中の γ グロブリンをみると、 γG では、感染がない場合、10 mg/dl 以下であるが、感染を伴うと、100 mg/dl 以上に達する例があり、混合感染等の高度の炎症例に多くみられる。 γM , γA については、感染の有無により、あまり変化はないが、両者ともに、10~30 mg/dl の範囲にあり、 γG も含めて、術後、閉塞状態

が解除されると、10 mg/dl 以下の値に低下する。

これらと肝機能との関係を見ると、 γ M は変化するが、 γ G, γ A には変化が見られない。

文献上、胆汁中 γ グロブリンについての報告は、あまりみられず、わずかに KECLIK, M. らの、猿を使用した、コレラ菌感染による報告があるだけで、我々の臨床成績と比較して、かなり一致する点もあるが、相違もみられ、今後、さらに検討を加える必要がある。

〔質問〕 大久保 滉 (関西医大1内)

血清 Ig に対する手術前後の変動は胆道疾患に特異的なものか、あるいは手術そのものに共通のものか。

〔回答〕 安藤 正英

Al. p. その他の肝機能との詳しい関係は、今のところ γ M にしかみられないが、今後ともに症例を重ね、とくに T-チューブ例等について、検討していきたいと思う。

血中 γ グロブリン濃度は、胆道感染症の手術だけに特有のものでなく、他の手術にもみられる一般的なものと考えられる。

胆道閉塞例においては、手術後、閉塞が排除されると、2~3 週間後に胆汁中 γ グロブリンは、10 mg/dl 以下となるが、血中 γ グロブリンは、数カ月にわたって高い例がみられる。また、血中 γ グロブリンと胆汁中 γ グロブリンの濃度には、相関関係はないものと思う。

17. 抗生物質投与時における血中抗体価および抗体産生細胞数の変動について

高岡哲郎・柴田清人・由良二郎

藤井修照・品川長夫・鈴木芳太郎

名古屋市立大学第1外科

岡田 秀 親

国立ガンセンターウイルス部

緑膿菌感染等にみられる重篤感染症の場合、患者の反応が、とくに生体防御機構は著しく低下している場合が多いと考えられる。そのような状態のとき、投与した抗生物質に、生体防御機構を抑制するような Side effect があるとかえって患者の状態を悪化させるということも考えられる。そこで今回我々は、抗生物質投与時における生体防御機構の状態を知るために、羊赤血球に対する免疫反応性を Primary Response の 19S 抗体について、マウスにおける血中抗体価および、脾臓中の抗体産生細胞数を測定することにより検討した。今回使用した抗生物質は Cefazolin, Sulbencillin, 3'-4'-deoxykanamycin B, Carbenicillin, Chloramphenicol の5種とした。方法は血中抗体価は 50% Hemolysis 抗体産生細胞

数は CUNINGHAM SZENBERG の Plaque 法で行なった。その結果、血中抗体価と抗体産生細胞数とを比較してみると、ほぼ同じ傾向が認められた。すなわち、血中抗体価については Cefazolin, Sulbencillin, Carbenicillin, 3'-4'-deoxykanamycin B の順に、抗体産生細胞数については、Cefazolin, Carbenicillin, Sulbencillin, 3'-4'-deoxykanamycin B の順に抑制が認められた。しかし Chloramphenicol の場合、血中抗体価および抗体産生細胞数に対して、一般に言われる抑制傾向よりむしろ促進的に働く傾向が観察された。COON らによると Chloramphenicol は免疫抑制作用があり、免疫抑制剤の1つといわれている。しかし彼等の実験方式のほとんどは、Secondary Response の 7S 抗体についての実験であり、今回我々はそれに対して Primary Response の 19S 抗体についての実験であった。そこで彼等の結果と我々の結果との違いは、抗生物質の Primary Response の 19S 抗体に対する作用と、Secondary Response のとくに 7S 抗体に対する作用との間に差があるためではないかと推察される。今回成熟マウスを使用したので、抗生物質の量を 1/3 LD₅₀ という大量を使用した。抗生物質の毒性実験とくに免疫機構に対しての実験には、抗生物質の量、投与回数、投与時期が重要であり今後それらについて、なおいっそうの検討を要すると思われる。

〔質問〕 大久保 滉 (関西医大1内)

生体免疫機構に対する化学療剤の影響については、抗がん剤では早くから注目され、検討されているが、抗菌剤については未だあまり多く検討されていない。その点、この報告は貴重なものと考えられる。

CP については Primary response と Secondary response とが反対であるとのことであるが、その他の抗生物質についてこの両者の関係はいかがか。

〔回答〕 高岡 哲郎 (名古屋市大1外)

我々は、現在 Secondary Response に対して実験を行なっているがまだ結論を出すにいたっていない。

18. 緑膿菌感染症に対する自家菌ワクチン・抗生物質併用治療

西沢 夏生・河盛 勇造

国立泉北病院内科

緑膿菌による呼吸器感染症は、極めて難治であり、ことに気管支拡張などを伴った症例には、治療の困難な場合が多い。

当院入院中の、比較的長期にわたって緑膿菌を多量に排菌している古い肺結核症例3例について、本間氏の方

法により、患者自身の喀痰から分離した緑膿菌株を用いて、自家菌ワクチンを作製し、少量から漸次増量しながら皮下注射し、抗生物質と同時または異時併用治療を行なった。その間、Tobramycin (TOB) 筋注後1時間血清の緑膿菌発育阻止作用を、血清稀釈法により測定した。その結果、菌のMICおよびTOB血清中濃度から期待し得る以上の抗菌効果が認められ、1例は1年間治療により、他の2例は4~5ヵ月治療により、ようやく菌陰性化することができた。

このように、自家菌ワクチンと抗生物質を併用した場合、血清抗菌力の増強が認められ、これによって、抗生物質の使用をできるだけ少なくし得る点において、利点があると思う。

なお、自家菌ワクチン注射時の副作用としては、時に微熱を伴うことがあるが、この場合は、量を減らすか、または増量しないで、そのまま数回つづけ、微熱が出なくなれば、再び増量してゆく方法をとった。

〔質問〕 大久保 澁 (関西大1内)

1) Tobramycin 投与時の血清抗菌力とワクチンだけのときのそれとの間に差がなかったように見受けたが、そうすると Tobramycin の効果が出ていないと解釈されるが、その点は如何。

2) 自己の緑膿菌に対する血清抗菌力と、他の由来の菌に対するそれとの間に差はみられたか。

3) 自己ワクチンによる治療の試みは、抗生物質時代の前には肺化膿症などに行なわれ、抗生物質療法の発展とともに行なわれなくなったが、また今後両者の併用が検討されるべきものとする。

〔回答〕 西沢 夏生 (京北病院)

1) 抗生物質投与後血清抗菌力だけ測定したので、比較実験は行っていない。

2) Tobramycin 投与前後と Autovaccin 1年間つづけた後の血清抗菌力は、16倍希釈まで発育阻止が認められ、同じ値であったが、MICおよびSerum Levelからみて、すでに抗菌力の上昇が認められていたので、さらに上ることはなかったと思う。

3) 抗生剤投与前に分離した自家緑膿菌に対する血清抗菌力を測定、比較したので、投与後に分離した緑膿菌および他の緑膿菌株に対する血清抗菌力は測定していない。

19. 新生児細菌感染症の実態と化学療法の問題点

吉田亮三・小谷 泰・西村忠史

大阪医科大学小児科

新生児感染症は、その個体のもつ特性に加えて、病原

微生物、周生期の母児の状態、生後日数、保育環境らによって大いに影響される。

また、新生児期では、生体の感染抵抗性の乏しい条件を背景として、感染は弱毒菌によっても生じ、全身性に進展し、重篤化しやすい。

そこで演者らは、新生児感染症の様相と化学療法に関する問題点について報告した。

1968~1973年の6年間に本院小児科に入院した新生児細菌感染症45例を対象とした。

発育日令は生後15日までの症例は45例中22例で、そのうち11例が死亡しており、年令の幼若なものほど致命率は高い。そして11例中8例は基礎疾患を有していた。

なお疾患別では、敗血症11例、肺炎18例、髄膜炎7例、膿胸3例、腸炎、尿路感染症、骨髄炎、皮膚感染症で、生後10日までの症例13例中9例死亡で致命率は69%と生後10日以後の症例に比べ高かった。

病原細菌はグラム陽性菌7例、陰性菌11例で生後10日までは緑膿菌が多かった。

病原菌と予後を見ると、敗血症では11例中緑膿菌7例で6例が死亡、ブ菌3例中死亡1例で生後10日以内症例の緑膿菌による死亡は極めて高かった。

次に生後10日までの敗血症、髄膜炎における産科的因子をみると9例中6例に関与していることがわかった。

また、治療開始までの期間と予後の関係は、生後日数の若い症例では治療開始が早期でも致命率は高かったが、これは基礎疾患の介在と発症時期の症状の不定なことが影響している。

抗生物質の使用量と予後では基準量以上の使用群がやや致命率は低かった。

要するに周生期という一連の中での症状の把握、診断、治療の迅速な適正化、基礎疾患への対応が治療上重要と考えられる。

〔質問〕 青河 寛次 (神戸中央病院産婦人科)

1) 敗血症の場合、多数例に菌を検出しているが、どの時期において検出したか。

2) 生前に菌を検出した敗血症例はどれくらいの率か。

3) 新生児敗血症で菌分離を成功させようする方法について、教示いただきたい。

〔回答〕 西村 忠史 (大阪医大小児科)

1) 我々の成績では、治療開始時期と予後の間に相関性はみられなかったが、これは基礎疾患の介在、また初診時から入院期間までの期間、紹介患者が主なため、発病時期についても問題がある。

2) 緑膿菌敗血症で生前血流培養のできなかった入院直後死亡では、緑膿菌に対する栄養抗体法で確認、他は証明できている。

敗血症の早期診断は極めてむづかしく、一般症状に異常を感じても、いちおう血液培養を行なうべきで、我々は腹部膨満を重視している。

20. *Clostridium sordellii* と *Cryptococcus neoformans* による髄膜炎を合併したホジキン病の1例

渡辺邦友・甲畑俊郎・今村博務
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

田島恒雄・松井園生・平岩堅太郎

岐阜大学医学部第一内科学教室

悪性リンパ腫症に対して、副腎皮質ステロイド剤の投与、放射線療法が、著明な効果をあげているが、いっぽうでは副作用としての感染症にも注意をむける必要がある。

私共は、Vincristine, Endoxan, 6-MP, Bleomycin および Natulan といった各種免疫抑制剤や副腎皮質ステロイドの投与、さらには⁶⁰Co照射の治療を受け、ホジキン病自体についてはよくコントロールされていた患者が、ある日突然感染症が疑われる発熱を来し、CBPC投与して原因探索中にクリプトコッカスによる真菌性髄膜炎を合併した。Amphotericin B, 5-FC およびペニシリン系、セファロスポリン系の各種化学療法剤による治療に抵抗し、再発を繰り返した。その経過中 *Clostridium sordellii* による細菌性髄膜炎をも合併し、結局その感染が死因の原因となった興味ある1症例を紹介した。

21. マクロライド系抗生物質の抗炎症作用について (第2報)

水谷明

愛知県立看護短大内科

内海真・池田信男

金児恵子・岩倉盈

社会保険中京病院呼吸器科

鶴見介登・藤村一

岐阜大薬理学

従来、重症の慢性気管支喘息に対して、マクロライド系抗生物質は、気道感染の除去に役立つばかりでなく、

諸症状を軽減し、ステロイド剤の必要量を減ずる作用のあることが知られている。私どもは、その機序の1つを、抗炎症作用に求めて報告してきたが、さらに2,3の知見を得た。

1) 水島の方法により牛血清アルブミンの熱凝固に対する抑制作用を検すると、抗炎症薬のフェニールブタゾン (PB), および蛋白結合の強いと言われている抗生物質ノボビオシン (NB) は強い変性抑制作用を示したが、エリスロマイシン (EM) は高濃度でも軽度の抑制作用しか示さなかった。

2) GLENN らの方法によるラット赤血球の加熱溶血に対して、PB は高濃度の場合は溶血促進を低濃度では僅かな抑制を認めたが、それらの作用は弱く、NB でも抑制傾向は軽微であった。これに反し、EM では測定範囲濃度全体を通じて約60%の抑制効果を示し、ラット赤血球に対する膜安定化作用があるように思われた。

3) 20g 前後のマウスに EM およびセファロチン (CET) を4日連続投与した後の背面皮膚単位面積あたりの mast 細胞数は、EM 投与群に明らかな減少が見られた。

4) 200g 前後の Wistar 系ラットの腹腔内に蒸留水 5ml 注入した後の腸間膜 mast 細胞の数の経時的変化および形態の変化を観察したところ、EM 投与群は数の上では無処置群と差はなかったが、形態では未熟な細胞の占める割合がひじょうに少なく、ほとんどが成熟細胞で占められていた。すなわち、EM は mast 細胞の新生と崩壊を抑制すること、言い換えれば細胞全体の機能低下をもたらすのではないかと推測され、気管支喘息に対して有利な作用をもつものと考えられた。

以上、マクロライド系抗生物質の抗炎症作用の特徴、および生体の炎症反応に密接に関連する mast 細胞に対する影響を報告した。

22. Butirosin に関する薬理学的研究

荒谷春恵・河野静子

建石英樹・山中康光

広島大学薬理学

Aminoglycoside 系抗生物質: Butirosin の一般薬理作用を検討し、つぎの結果を得た。

作用とその最少作用濃度は、循環器系に対し、ウサギ血圧を 20 mg/kg (iv) で一過性に下降し、ウサギ心電図(II誘導)に対し、50 mg/kg (iv) で直後から1分間で徐脈がみられたが、波形などには全く影響はなかった。摘出モルモット心房および摘出カエル心臓の自動運動を 10⁻³ g/ml で抑制したが、Atropine によりやや拮

抗される傾向がみられた。ウサギ皮膚血管透過性を 1,000 μg および摘出ウサギ耳殻血管灌流量を 10^{-2} g/ml でそれぞれ拡張の傾向がみられた。血圧下降作用は Atropine 前処置あるいは vagotomy によっても影響されなかった。さらに, Butirosin 20 mg/kg の前処置により Acetylcholine および Adrenaline の感受性に対し影響なかった。

つぎに, 平滑筋に対し, 摘出ウサギ腸管の自動運動を 10^{-3} g/ml, 摘出モルモット気管筋を 10^{-3} g/ml, 摘出ラット子宮を 10^{-4} g/ml でそれぞれ抑制した。

ウサギ呼吸に対し 80 mg/kg (iv) および摘出モルモット腸管に対し 10^{-3} g/ml まで影響はなかった。その際, Acetylcholine および Barium chloride との間には全く拮抗作用はみられないが, Histamine の作用に対し, やや拮抗する傾向がみられた。ラットに 25~100 mg/kg を 1日1回7日間背部皮下に連続適用した場合, 体重には変化なく, 尿量は一過性軽度で減少したが, 尿中 Na および K 排泄量にはほとんど変化なく, 尿所見にも 1, 2 の例で蛋白量が増加する他は変化はみられなかった。

このような作用を他の aminoglycoside 群抗生物質のそれと比較した。

23. Cephapirin に関する薬理学的研究

第3報 Desacetylcephapirin の一般薬理作用

河野静子・山中康光・荒谷春恵
広島大学薬理学

先に Cephapirin (CEP) の薬理学的研究の一端として, 一般薬理作用および体内運命について報告し, その際, Desacetylcephapirin (Des Ac CEP) がその主な代謝産物であり, 尿中には CEP と同量か, もしくはそれ以上の量が排泄されることを述べた。今回は Des Ac CEP の一般薬理作用を検討し, つぎの結果を得た。Pentobarbital 麻酔ウサギの血圧に対し, 20 mg/kg では一過性に下降した。その際の呼吸, 心電図に対しては 50 mg/kg でもほとんど影響はみられなかった。摘出カエル心臓に対し, 2×10^{-3} g/ml で振幅が減少したが, 拍動数にはほとんど変化はみられなかった。摘出モルモット心房に対し, 10^{-3} g/ml で振幅は軽度減少したが, 拍動数にはほとんど変化はみられなかった。このような振幅抑制作用は atropine で前処置してもほとんど影響をうけなかった。ウサギ心電図(II誘導)に対し, 50 mg/kg で一過性軽度の徐脈(約5%)がみられたが, 各棘波, 波形, PQ 間隔, QRS 間隔には変化はみられなかった。摘出ウサギ耳殻血管に対し, 5×10^{-3} g/ml 以上で軽度の血管拡張作用がみられた。ウサギ皮膚血管透過性

に対し, 1,000 μg でもほとんど影響を与えなかった。摘出ウサギ腸管に対し, 2×10^{-4} g/ml で振幅の増大がみられた。また, このような腸管運動亢進作用は atropine で前処置してもほとんど影響をうけず, BaCl_2 の筋緊張亢進作用にはほとんど影響を与えなかった。摘出モルモット腸管に対し, 10^{-3} g/ml までの量ではほとんど影響はみられなかった。また, histamine および acetylcholine の筋緊張亢進作用にはほとんど影響を与えなかった。摘出モルモット気管筋に対し, 2×10^{-3} g/ml で筋緊張は軽度下降した。摘出ラット非妊および妊娠子宮に対し, 10^{-3} g/ml で筋緊張の下降がみられた。

以上のように, Des Ac CEP と CEP の一般薬理作用は概して同一傾向であり, 作用度と最少作用量からみると同一程度であるものが多かった。

24. 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3報

塩味陽子・坂 義人
河田幸道・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

CET の不活化は耐性大腸菌だけでなく, いわゆる感性大腸菌によっても起り, 不活化に際しては薬剤濃度と細菌数との関係が微妙に作用する。CET の MIC が 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の臨床分離大腸菌 EC 437 を用いた実験によれば, 薬剤が 1 MIC 濃度の場合, 細菌数 10^8 個/ml では, 力価の減少は少ないが, 10^6 個/ml とすると大幅な減少が見られ, 12 時間までに 0 となる。薬剤濃度を 4 MIC にすると菌数 10^8 個/ml と 10^6 個/ml との間には差がなく不活化の程度は少ない。薬剤が 4 MIC 濃度でも菌数が 10^8 個/ml になると, 不活化は急速で 1 時間後には 0 になってしまう。対数増殖期の細菌を用いると不活化はさらに大きく, 4 MIC 濃度の CET が 30 分後には 0 になってしまう。このような傾向は他の Cephalosporin 系薬剤にも見られ EC 437 株から抽出した β -lactamase を用いて行なった不活化でも同様の結果であった。そして不活化の程度は CET がいちばん大きく, CER, CEX, CEZ は大差なかった。ABPC について見ると, 不活化の程度は少なく, 約 80% の濃度を保ち続けた。MIC と β -lactamase 活性との間にはある程度の相関が見られたが, MIC 1,600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の菌株の中にも β -lactamase 活性の測定されなかったものもあり, また EC 437 株より増量的継代培養法により誘導した MIC 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の耐性株を用いて原株 (EC 437 株: MIC 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) との β -lactamase 活性値を比較したところ, 両者の間にはなんら差を認めず, 耐性に関与する

β -lactamase 以外の因子の可能性が考えられた。

CET 耐性株 19 株のうち 9 株に R 因子の存在を認め、それらは他の Cephalosporin 系薬剤および ABPC 耐性もともに伝達するものが多かった。

25. 各種抗生物質の肝不活化について

第 4 報 イソキサゾリール系ペニシリンについて

山本俊幸・岡田和彦・春日井将夫

北浦三郎・松浦伸夫

名古屋市立大学第 1 内科

私共は過去の本学会総会および西日本支部総会において、ラット剔出肝灌流実験を行ない各種抗生物質の胆汁排泄、肝不活化について報告してきた。今回はイソキサゾリール系ペニシリンについて同様の実験を行なった結果について報告する。なおその他のペニシリン系薬剤とも比較したので併せて報告した。灌流条件は前回とほぼ同様に平均肝重量約 9.0 g, 平均灌流速度毎分約 27 ml, 平均胆汁排泄量は毎時約 0.8 ml であった。使用薬剤は PCG, MCIPC, MDIPC, MPIPC, MFIPC を使用し、その濃度測定には *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とするディスク法により行なった。実験成績：無肝灌流では PCG, MCIPC, MFIPC は経時的な濃度変化を認めなかったが、MPIPC, MDIPC は経時的に漸減する傾向を認めた。正常肝灌流では各薬剤いずれも速やかに減少し、PCG 以外の 4 薬剤は開始 120~150 分で測定不能となったのに比して PCG は減少傾向がゆるやかで 180 分でも測定可能であった。つぎに胆汁中排泄の点からみると MPIPC が胆汁中排泄が最も良く、ついで MCIPC, MFIPC, PCG, MDIPC の順であった。胆汁中排泄率では MPIPC (61.8%), MCIPC (63.8%), MDIPC (38.5%), MFIPC (38.9%) であるのに比して PCG (24.1%) と低値であった。以上の成績から肝不活化を検討すると、PCG が最高でその 75.9% が 3 時間で不活化され、ついで MFIPC 62.3%, MPIPC 53.3%, MPIPC 38.2, MCIPC 31.3% の順であった。これを肝 1 g 当りの不活化量および率でみても同様の傾向を示した。さらに昨年本学会で報告した合成ペニシリンとの比較では、胆汁中排泄では SBPC, MPIPC, NFPC, MCIPC, ACPC, CBPC, MFIPC, PCG, ABPC, MDIPC の順であり、肝不活化量においては PCG, ABPC, CBPC, ACPC, MFIPC, SBPC, MPIPC, NFPC, MDIPC, MCIPC の順であった。今後さらに障害肝における成績と併せて検討を加える予定である。

〔追加〕 上野一恵 (岐阜大微生物)

嫌気性菌による化膿性髄膜炎は少なくない。化膿性髄膜炎を疑う場合には、嫌気性培養の実施を願いたい。

26. 化学療法剤の臓器における局在の研究

—重金属の乳剤感光効果の組織化学的証明法への応用

金尾昌明・富田 慈・木村順治

高野 登・佐藤 譲・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科

われわれは化学療法剤と重金属とがキレート化合物を作る性質を利用した組織化学的証明法 (TIMM の硫化銀法の変法) を考案し、すでに本学会および、サンフランシスコにおけるインターサイエンスにおいて発表した。しかし、*in vitro* においては多くの抗菌剤、抗癌剤の銅キレート能を証明し得たにもかかわらず、*in vivo* における証明に成功したのは、含銅および脱銅のブレオマイシン、5FU の 3 剤だけであった。この理由の 1 つは化学療法剤の溶解度の問題、すなわち、エタノール、アセトン等の組織固定用の有機溶媒に不溶のものでなければ、TIMM の硫化銀法の変法が応用できないこと、および今 1 つは同法の感度の低いことであった。われわれはその後、重金属の写真乳剤感光効果を利用した autometallography を考案した。この方法は化学療法剤とキレートした重金属を水に不溶の硫化物にすることは前法と同様であるが、その後 microautoradiography にならって dipping を行ない充分乾燥後、露出時間を置くことなく現像し、化学療法剤の臓器における局在を黒化した顆粒 (grain) として証明するものである。われわれは本法を子宮頸癌担癌マウスに投与した含銅ブレオマイシンの局在の証明に応用し、腹水癌において言われていると同様に、ブレオマイシンが核膜に局在する所見を固形癌において確認した。また家兎の実験的腎盂腎炎においてカネンドマイシンおよび ABPC が膿瘍内にほとんど存在せず、周囲の健全組織とくに尿細管に局在することを証明することに成功した。本法はいわば放射性同位元素を使わない rapid autoradiography とも言うべきもので、今後は化学療法剤の作用発現機構解明のための有力な手段となり得るものである。

〔質問〕 塩田 憲三 (大阪市大 1 内)

化学療法全体として、この方法を利用できるものほどのような性質をもつことが必要であるか。

〔回答〕 金尾 昌明

本法で証明される条件は

(1) 安定した金属キレートを作る。

(2) エタノール、アセトン等の固定液の内に不溶性のものがある。

(3) 高濃度に局在する。

の3つである。現在までに証明に成功したのは、含銅、脱銅のプレオマイシン、5FU、カネドマイシン、ABPCであるが、今後 β -lactum, aminoglycoside 系, TC 系の抗菌剤についても検討して応用範囲を広くして行くつもりである。

〔質問〕 松本慶蔵(長崎大熱研)

新しい方法を開発されていて参考になったが、私も以前に microradioautography をやっていた時に比較し、腎等で grain は少なすぎるのではないかと思うが。

〔回答〕 金尾昌明

感度の問題と、もう1つは現象時間の問題、これに関連して emulsion の濃度の問題であろう。今後さらに本法の改良について検討を加えて行きたい。

27. 各種抗生物質の腓液中移行について (第1報)

北浦三郎・松浦伸夫・春日井将夫
岡田和彦・片桐健二・高畑正之
宮治 真・後藤和夫・山本俊幸
武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

私達は消化器症状を訴えた患者について、Pancreozymin-Secretin テスト施行の際、腓液への抗生物質移行について検討した。使用した抗生物質は KM(1g), TOB(60mg), GM(40mg) の筋肉内投与である。

実験方法: PS テストは日本膵臓病研究会 PS 委員会の方法に準じ行なった。Pancreozymin 1 Boots u/kg, Secretin 1 Boots u/kg を使用し抗生物質投与後 50 分から 10 分間毎に採液し、110 分までの腓液について観察した。なお、ビリルビン値 1.0 mg/dl 以上の腓液については除外した。血中濃度の測定は抗生物質投与後 30 分、1 時間、終了時に行なった。

抗生物質濃度測定は、*B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする平板ディスク法による。腓液の pH は 8.0~9.0 とアルカリ性で抗生物質への影響が認められたので、標準曲線作成時の薬剤の稀釈には pH 8.5 の重炭酸緩衝液を使用した。PS テスト正常者例の KM 8 例, TOB 3 例, GM 5 例では、最高腓液中濃度は KM 1.45 μ g/ml, TOB 1.80 μ g/ml, GM 1.00 μ g/ml であった。最高血中濃度に対する最高腓液中濃度比は、KM 0.04, TOB 0.14, GM 0.17 で KM が低い。抗生物質投与後 50 分から 110 分までの時間的推移について、濃度は KM, GM は漸増傾向、TOB は減少傾向であったが、排泄量においては、KM, GM では差がなく、TOB は減少傾向を示した。これは抗

生物質投与 50 分後に、Secretin を投与したための液量増加により初めは濃度が低下したと思われる、また TOB は 50 分~60 分前後に腓液移行のピークがあると思われる。KM 投与時の PS テスト正常者 8 例と、PS テストが異常で臨床的に膵疾患と診断された 5 例について検討すると、異常者例は最高腓液中抗生物質濃度、最高血中濃度に対する最高腓液中濃度比、 $S_1 \sim S_6$ の総排泄量ともに正常者例よりも高値を示した。

〔質問〕 塩田憲三(大阪市大1内)

PZ-test 異常者で一括された中で基準疾患による差異は認められないのか。

〔回答〕 北浦三郎(名市大1内)

我々が検討した異常者例は PS テストが異常であり、かつ臨床診断が膵癌、膵石を伴った慢性膵炎、膵石を伴わない慢性膵炎である。

28. 各種抗生剤の胆汁中移行について

とくに門脈内投与時の胆汁中移行について

鈴木芳太郎・柴田清人・藤井修照
品川長夫・内田吉則・高岡哲郎
名古屋市立大学第一外科学教室

我々は、過去数回にわたり、臨床例における各種化学療法剤の胆汁中移行について報告してきたが、肝胆道系に疾患のあるもの、とくに肝障害のあるものでは、薬剤の胆汁中移行は満足すべき濃度に達しないものが多い。すなわち、重症な胆道感染のあるものほど、薬剤の胆汁中移行は悪くなり、化学療法を行なうにあたって困難さを感じるものである。そこで我々は急性化膿性胆管炎等の重症な胆道感染の治療にあたり、外科的胆道減圧手術と同時に、抗生剤の胆汁中移行を高めるため、腸間膜静脈へのカニューレーションによる抗生剤の門脈内投与の可能性を、正常家兎を用いた実験で検討したので報告した。その結果、Sulbenicillin については、筋注、静注投与に比し、門脈内投与で、そうとうに高い胆汁中移行が得られたが、Cefazolin については、Sulbenicillin で見られたほどの差を認めなかった。また、門脈内投与時の急性毒性試験については、Sulbenicillin, Cefazolin とともに、total Bilirubin, Al-phosphatase, GOT では著変を認めないか、あっても一過性のものであった反面、TTT において、軽度の上昇傾向を認めた。今後さらに副作用について検討を加え、門脈内投与の臨床応用の是非を確かめてゆきたいと考えている。

29. Cephadrineの吸収排泄に関する研究

森川 嘉郎・小林 裕

神戸市立中央市民病院小児科

緒言：われわれは新抗生物質 Cephadrine dry syrup (以下, CED と略す) について臨床的検討を行ない, そのさい本物質は経口投与後 4 時間では血中に証明されず, 類似物質である Cephalexin (以下, CEX と略す) より吸収排泄がすみやかであるという印象を受けた。また, 12.5 mg/kg 経口投与時に比べて 25 mg/kg 投与では尿中回収率が低くなった。そこで CED と CEX の吸収の差, CED 投与量のちがいによる尿中回収率の変化という 2 点について検討した。

実験方法：実験動物として雄成熟ウサギを使用。CED, CEX の濃度はディスク平板法で測定した。検定菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633。培地は栄研の Heart infusion agar, pH 7.4。ディスクは東洋汙紙の 8 mm Thin を使用した。血中濃度は 3 時間までは 30 分ごとにそれ以後 6 時間までは 1 時間ごとに耳静脈から採血し血清を分離して測定し, 尿中濃度は尿道からパルーン・カテテルを挿入し 6 時間までの尿を採集し, 1/15 M, pH 7.0 の磷酸バッファーで 10 倍, 100 倍, 1,000 倍に希釈して測定した。標準曲線測定時の希釈には同一の磷酸バッファーを使用した。

結果：

(1) CED は CEX に比べ血中濃度のピークが高く, また早く消失する傾向がある。

(2) CED を 50 mg/kg, 100 mg/kg 投与すると dose response は充分認められたが 6 時間までの尿中回収率は 100 mg/kg 投与の時のほうが低かった。この原因としては CED は投与量が多くなると血中に長くとどまる傾向がある。すなわち腎臓での CED を排泄する能力に限度があり血中濃度が高くなっても尿中に排泄される CED はその割にふえず 6 時間までに関するかぎり回収率が低下するという事も考えられる。

〔追加〕 小林 裕

50 mg/kg と 100 mg/kg 投与時の血中濃度は, 血中濃度の peak は後者が前者の約 2 倍で明瞭な dose response を示し, 6 時間でまだ血中に残っている。したがって, 6 時間までの尿中回収率が大量投与時に低下するという事は, 十分に吸収されないことを示すのではなく, 吸収はされるが排泄が遅れるために, 6 時間まででは%が低下するのであって, それ以後を追跡すれば, 全体としての回収率はこれより上昇するであろうと思われる。

30. 腎機能障害患者における Indanyl-CBPC の血中濃度および尿中排泄について

中野 博・石部 知行

林 陸雄・仁平 寛巳

広島大学泌尿器科

8 名の腎機能障害患者に対し経口的に 1 g の Indanyl carbenicillin の single dose study および 1 日 4 回を 1 週間続ける multiple dose study を施行し, その血清中濃度, 尿中濃度および尿中排泄量について検討し, 以下の結果を得た。

1. 血清中濃度は mild~moderate な腎障害群 (内因性 Cr. Cl. 48.3~59.6 ml/min.) では single dose study で正常人と同様であり, multiple dose study も同様の推移を示したが, severe な腎障害群 (内因性 Cr. Cl. 17.0~28.1 ml/min.) では single dose study で正常人の 2~3 倍の値を示し, multiple dose study でも体内への蓄積傾向を認めたが, 大量の carbenicillin の非経口的投与により得られる 200~300 μ g/ml を越えることはなかった。

2. 尿中濃度は mild~moderate な腎障害群の場合 single dose study では正常人と同様であったが, multiple dose study では level は変化せず, peak time が速くなった。Severe な腎障害群の場合 single dose study 時に比し multiple dose study の時の peak time および level は変化せず, 正常人より著明に低い値を示したが, 大部分の carbenicillin 感受性菌の MIC を越えた。しかし尿中病原体である *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* などに対しては multiple dose study によっても治療に充分な濃度を持続して得られなかった。

3. 尿中排泄量は mild~moderate な腎障害群では single dose study で平均値 314.2 mg/24 hrs. であり, multiple dose study で 278 mg/24 hrs., また severe な腎障害群では single dose study で平均値 120.1 mg/24 hrs. であり, multiple dose study では 127.1 mg/24 hrs. であった。

4. Single dose study 時における 24 時間尿中排泄量および 6 時間後の血清中濃度は Cr. Cl. と同様に PSP テストとも良い相関関係が認められた。

〔追加〕 中野 博 (広島大泌尿器科)

内因性 Cr 17.0 ml/min. 以上の場合には, 1 回 1 g, 1 日 4 回の経口投与を 1 週間続けても大量の CBPC の非経口的投与により得られる 200~300 μ g/ml を越えることはないので, 体内蓄積傾向はあるが, 上記の条件下では投

与しても差支えないと思われる。

31. 小児における Cephalothin 点滴静注時の血中濃度について (第1報)

岩井直一・川村正彦・長嶋正実
牧 貴子・田内宣生・鈴木千鶴子
名城病院小児科

最近の抗生物質の進歩はめまぐるしいものがある。また、重症感染症などに対しては、大量点滴療法なども注目されてきた。感染症に対する抗生物質療法は host 側の要因もひじょうに重要であるが、いっぽう、抗生物質の病原菌に対する感性および、その病巣内濃度が問題となる。臨牀的に我々が抗生物質を使用する場合、その使用量、使用量は病巣部位、重症度、起因菌、年齢などで異なるが、常にその使用量、使用方法が適応であるかどうかの不安が頭から離れない。

今回、我々はその疑問を解決する1つのいとぐちとして、小児におけるセファロシン点滴静注時の血中濃度の推移をみたので、その結果と若干の知見を述べる。対象は生後13日から12才にわたる21例で各種感染症のほとんど完治近い時期である。方法はセファロシンにソリタ T₈ を加えて溶解し、40 mg/kg 相当量を2時間で点滴静注した。点滴速度の精確を期するために AIP-IH アトム自動輸液ポンプを使用した。採血は、前、点滴開始後30分、60分、120分、点滴終了後30分、90分におこなった。濃度測定は *Str. hemoly. D* 株を検定菌とする重層法によりシオノギ大阪臨牀検査室にお願いした。

結果：①精確な constant infusion の場合、成人にみられると同様にプラトーレベルが得られた。②プラトーレベルは点滴開始後、30～60分で得られた。しかも点滴中は維持された。③点滴終了後、血中濃度は急速に低下し、半減期は成人の20～30分に比し、約10分とひじょうに短かった。④最高血中濃度値、および、プラトーレベルは、乳児、幼児、学童の順に高く、体重と5%以内で有意な正の直線相関を示した。腎の未熟性のためか、新生児では高い血中濃度が得られた。⑤同一血中濃度を得るには、乳児は成人の投与量の1.75倍、幼児は1.62倍、学童は1.33倍必要と考えられた。

〔質問〕 小林 裕 (神戸市中央市民病院小児科)

年齢が小さいほど大きな投与量を要するということは、細胞外水分量の違いによると考えられるか。またそれ以外の要素として体表面積があるとお考えならば、体表面積との相関係数も出して頂きたいと思う。

〔回答〕 岩井直一

小林先生の言われるとおり、小さい子供では細胞外液の体重に対する割合が多いため投与量が多いとお考えに賛成する。しかし、細胞外液量だけの換算以上に投与が必要に思う。それは、小児では半減期が10分と短かく、それだけ排泄も早いと考える必要がある。そこで、細胞外液量の問題と半減期の問題と2つの面から、体重と投与量相関性を考えていく必要があると思う。

32. ドキシサイクリンの胆汁中濃度と胆道感染症に対する効果

永野昌男・古沢悌二・久留哲夫
九州大学医学部第一外科

胆道感染症に用いる化学療法剤を選択するには、起炎菌の感受性と化学療法剤の胆汁への移行性を勘案して使用されるべきである。胆道感染症には種々の誘発因子が存在し、たんに細菌感染だけが誘発因子とならない。つまり化学療法の効果にも限界があると思われる。しかし、本症の化学療法が合目的に行なわれるならば、我々が日常の臨牀で経験するように見るべき効果を期待しよう。

本症において証明される細菌は、幅広い種類にわたっていることから、選択薬剤は広範囲スペクトルを有することが望ましい。

ドキシサイクリンは、経口投与ですぐれた臨床効果および安全性が示されているが、より早く、高い血中濃度を期待して静脈内投与を試みた。すなわち総胆管ドレーンを造設した患者に本剤200 mg を静注し経時的に血清および胆汁中濃度を測定した。30分後に血清中に9.7 μg/ml を示したのち漸減するが、胆汁中には2時間後31 μg/ml に、12時間後9.0 μg/ml、24時間後においても5.2 μg/ml を示した。

かなり高濃度で、長時間排泄されるので、胆石症術後10症例に総量500～1,800 mg 投与し全例に良好な経過を認めた。特記すべき副作用はなかった。

術中に得た胆汁中の細菌は胆石の存在部位により若干の相違は認めるが、*E. coli* および *Klebsiella* がその大半を占めていた。

これらに対する TC の感受性は70%と高く、しかも *Pseudomonas* に対しても70%弱の感受性を有することから、近年問題となりつつある弱毒菌感染症にも、充分使用しうる薬剤と考える。

〔質問〕 近藤 茂 (大阪医大整形外科)

私も骨髓内へのドキシサイクリンの移行を測定したことがあるが、blood level に対して、あまり高い level はみられなかった。

Bile についてはひじょうに高い level を発表しておられるが、これは本剤が bile から排出されるとの理由だけであろうか。

〔回答〕 永野昌男(九大1外)
ドキシサイクリンの分子構造の特性と考える。

33. Cephhradine の骨関節感染症に対する臨床的検討と 2, 3 の考察について (その 2)

近藤 茂
大阪医大整形外科

緒言：前回、著者はセフラジンの経口投与について発表した。本剤はセファロsporin系の新抗生物質であり、グラム陽性菌（ペニシラーゼ産生菌を含む）、および陰性の細菌に対し、広範囲の抗菌作用を有している。今回は本剤の注射投与について発表する。

症例：21 症例の骨関節感染症に本剤を点滴注射、または one shot の静脈内注射で投与した。21 例の内訳は骨髄炎 10 例、軟部の術後感染症 5 例、褥創 4 例、化膿性関節炎 1 例、および熱傷 1 例であるが、骨髄炎のすべては、exogenous osteomyelitis であり、熱傷の 1 例は第 2 ないし第 3 度のものであった。

検出菌：全症例の病巣において菌を検出した。すなわち黄色ブドウ菌を 17 病巣から、大腸菌を 2 病巣から、そして変形菌を 2 病巣から検出しているが、とくに慢性化している症例においては、これらが感染の原因菌(起炎菌)であるか、否かの証明はできなかった。

投与量、および投与期間：本検討に使用したセフラジン注射液は、1 バイアル中にセフラジン 1,000 mg 力価と無水炭酸ナトリウム 315 mg を含んだものであり、全症例に対し、1 日量 2 g を投与した。投与期間は最長 28 日、最短 7 日に及んでいる。

副作用：検血、検尿、肝機能検査等を、本剤投与の前後に行なっているが、とくに本剤によると思われる変化はみられなかった。また、発疹、発熱、ショック等のアレルギー性反応も認められなかった。

効果判定基準：整形外科における感染症の特殊性のため、演者の考察した判定基準によってセフラジンの効果の判定を行ない、著効、有効、やや効、無効、悪化の段階をつけた。

効果：前述の基準から 21 症例において、セフラジンの効果を判定すると著効 4 例、有効 7 例、やや効 7 例、無効 3 例という成績を得た。

結語：セファロsporin系新抗生物質であるセフラジンを、注射によって骨関節系の感染症に使用した成績を

のべた。

34. Doxycycline (PT-122 M) の基礎的ならびに臨床的検討

徳永勝正・浜田和裕
福田安嗣・志摩清
熊本大学第一内科
野津手晴男
宮崎県立延岡病院内科
弘 雍 正
国立療養所豊福園

我々は、静注用 Doxycycline (PT-122M) の基礎的、および臨床的検討を行なったので報告した。

抗菌力：*St. aureus* 56 株に対する抗菌力は Minomycin と比較すると、Minomycin では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、Doxycycline は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ に penk を認め、Minomycin がやや優れているように思われた。GNB では *E. coli* の一部を除いては、抗菌力は余り認められなかった。

血中および喀痰中濃度：血中濃度は、点滴終了時の 2 時間で最高値を示す。200 mg 投与時 4.0~5.0 $\mu\text{g/ml}$ で、以後漸減少、12 時間値は、0.7~2.0 $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間後でも 0.2~1.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められた。喀痰中濃度では、200 mg 投与で、0~4 時間が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、4~8 時間が 0.4~0.5 $\mu\text{g/ml}$ で、翌日の 100 mg 投与では 0~4 時間および 4~8 時間ともに 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰への移行は低いように思われた。

臨床治験：症例は 24 例、年齢は 12~72 才、平均 49.1 才。男性、17 例、女性 7 例。薬剤投与期間 4~19 日間。使用量 800~3,800 mg。

対象疾患は、呼吸器感染症 19 例で、非呼吸器感染症として、不明熱、尿路、胆道感染症 5 例であり、推定起炎菌として、Gram(+)菌 8 例、Gram(-)菌 11 例である。

臨床効果：呼吸器感染症 19 例では、著効から、やや有効までは 15 例 (79%)、無効 4 例 (21%) で、とくに急性感染症では、12 例中 11 例 (91.8%) に著効有効を認めており、非呼吸器感染症 5 例では、著効 4 例、やや有効 1 例であった。

細菌学的効果：Gram(+)菌 8 例中 5 例 (62.5%) に、Gram(-)菌 11 例中 4 例 (36.8%) に菌の消失を認めた。やはり Gram(-)菌での効果は悪かった。

総合効果：著効から、やや有効まで、83.3% と高い有効率を認めた。

副作用：24 例。全例に対して、臨床所見、血液像、肝機能、腎機能、など詳しく検討したが、とくに変化は認

めなかった。

35. 抗生物質適量投与の研究 その I

Penicillin-cephalosporin 系薬剤の急性膀胱炎
の適量決定の研究

名出頼男・鈴木恵三・麻生五月
名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科
小 沢 英 夫
同 臨床検査研究部

各種疾患における最小必要投与量の決定は、副作用軽減、患者負担減少等の問題も含み疾患の dose-response から、宿主側因子の軽重を推定する根拠を作る作業にも連なってくる。また過剰投与による、潜在性疾患（腎性無症候性細菌尿が、急性膀胱炎に合併した場合等）の masting も顕性疾患と潜在性疾患との反応が異なれば、dose response から検出可能である。

また、この手法を進めれば、現行の2重盲検法の氾濫を防ぐ、絶対評価法の確立にもつながってくる。

この第1段階として、単純性大腸菌性膀胱炎をとりあげ、MIC と吸収一尿中排泄量の異なる、3種の薬剤、amoxycillin, cyclacillin, cephalixin を用い、予備的検討を行なった。MIC は、それぞれ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 前後、50~100 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$ 前後であり、尿中回収率はそれぞれ 40% 前後、40% 前後、80% 以上であるが、最小有効量は、顆粒、空腹時 1 日 2 回分散投与で、それぞれ 12.5~25 mg, 50 mg 前後、12.5~25 mg 前後と推定される。さらに検討例を増し、決論に導く予定である（現在症例数延 50 例に過ぎず、予報の段階である）。

いっぽう、上部尿路由来無症候性細菌尿状態では、250 mg~750 mg が必要のようであり（症例数少なく未確定）、下部尿路疾患とは、大きな開きがある。これについても、さらに徐々にではあるが検討を進めたい。

〔質問〕 清水保夫（岐大泌尿器）
投与量減少により再発率に変化はなかったか。

〔回答〕 名出頼男
再発率は常用量投与と変らない。

〔質問〕 御旅屋寛一（シオノギ製薬）
Dose response における起炎菌の使用薬剤の感受性 (MIC) と同薬剤の血中濃度（投与量に比例する）との関係はどうか（この関係は薬動力学の parameter σ で示されておる）。

〔回答〕 名出頼男

個々の例の MIC と薬剤尿中濃度等との対応は、今回は十分な data がなく報告できなかつたが、今後保存中の材料について行なう予定である。

36. 抗生物質の併用に関する基礎的研究

第1報 体内消長について

荒谷 春 恵
広島大学薬理学

抗生物質の併用作用、なかでも Aminoglycoside 系と Penicillin 系抗生物質の併用作用は、抗菌作用や治療効果を中心に、興味深い成績が報告されている。

演者は、体内動態を中心とした併用作用を、併用薬物の分離法を沝紙電気泳動法で行ない、また、 ^{14}C -Cephacetrile を入手したので、生物学的測定法と同時に放射能による測定を行なった。

ラットに Gentamicin (GM) 5 mg/kg (iv) 投与後 10 分に Cephacetrile (CEC) 50 mg/kg (iv) を投与し、15 および 30 分後に血清、肝臓、腎臓および肺臓をとり出し、その濃度を測定したが、生物学的活性は CEC 単独群に比べ、CEC と GM 併用群では、15 分では低値をしめすが、30 分ではやや高値であった。いっぽう、放射能では 15 分および 30 分のいずれも低値であった。つぎに、泳動法で分離した値では、生物学的活性のそれとはほぼ同一であり、GM 単独群に比べると低い値をしめた。

そこで、代謝における相互作用を ^{14}C -CEC の Autoradiograph からみると、CEC 単独群と CEC と GM 併用群の間に pattern の差はみられないが、血清蛋白との結合が増加する傾向がみられた。

つぎに、薄層カップ法で CEC と GM の併用作用を阻止帯の長さから検討したが、拮抗作用はみられなかった。なお、GM と SBPC あるいは CBPC との間には拮抗作用を否定し難い結果がみられた。

沝紙電気泳動法での Rm-BPB は Aminoglycoside 群では -0.206~-0.425 で GM は -0.413 および Penicillin および Cephalosporin 群では 0.167~0.607 で CEC は 0.214 で、その回収率は 1, 2 を除き 50% 以上であった。GM と CEC 混合液はそれぞれ単独のそれと同じ泳動像をしめた。

また、上述のラットの血清および腎でも GM と CEC に分離することができた。

以上のことから、CEC と GM との体内消長において、組織内移行と血清蛋白との結合を中心に、両抗生物質が拮抗的な作用をする可能性をさらに掘りさげたいと思う。

37. 尿路分離菌に対する GM 感受性の年次的変遷

熊沢 浄一・中牟田 誠一
伊藤 秀明・百瀬 俊郎
九州大泌尿器科
竹森 紘一
九州大中検

外来分離菌に対する検索結果は本学会で報告を続けてきた。今回はその外来検討でもっとも感受性検査上すぐれた成績を示している Gentamicin (GM) について、最近5年間の入院症例を対象として検索を行なった。グラム陰性桿菌に対しては CP, TC, CER, Amp, CBPC, NA, CL, PLB, NF, SM, KM と GM の12種, グラム陽性球菌に対しては CL, PLB の代りに PCG, EM を入れた12種抗菌剤の感受性を検査した。方法は3濃度ディスク法であり、各年次毎に小計して年次的変遷も検討した。

GMがすぐれた感受性を示し続けているのは *Klebsiella* ぐらいのものであり、*Rettingerella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* に対しては、年々感受性率は低下してきている。もちろん、他剤に比べると全般的には依然としてすぐれた成績を示しているが、*Pseudomonas aeruginosa* や *E. coli* に対しては CL, PLB は高い感受性率を示し続けているのに反し GM は高度、中等度感受性のものが減少してきている。今後の追究が必要と考えられた。MIC 値測定による検索はもちろん重要であるが、臨床家の立場からは、このようなディスク法による成績を基にした検討も重要である。

〔質問〕 西浦 常雄 (岐大泌)

臨床的に GM の治療効果が最近低下してきたと感じておられるか。

〔回答〕 熊沢 浄一

GM の臨床効果は、悪くなっていないと思う。ただし GM の使用量が 1970 年頃と最近では変わっており、かなり多量使用されるようになってきたこともこれには関係していると考えます。

38. *Serratia* 感染症に関する臨床的観察

那須 勝・斉藤 厚・堤 恒雄
広田正毅・岩永正明・中富昌夫
堀内信宏・原 耕平
長崎大学医学部第二内科
餅田 親子・伊折 文秋
猿渡 勝彦・林 愛
同 検査部

従来、弱毒菌と考えられた *Serratia marcescens* について、昭和43年6月から49年9月までの約7年間の長崎大学病院における分離状況、薬剤感受性および2,3の臨床的ならびに疫学的事項について検討を加えた。

上記期間での当院におけるグラム陰性桿菌の分離は年増加の傾向にあり、昭和49年には総分離株数の72.5%を占めた。*S. marcescens* は409株分離され、尿から48.2%、以下、喀痰、膿、胆汁の順であった。尿由来の分離状況は、年度別、月別にみても大きな波があった。薬剤感受性率は、Cephalosporin 系、PC系抗生剤に低率で、GM, FT に良好であった。

本菌は、院内健康成人の口腔内(85名)、中間尿(117名)、前肘部(50名)からは全く検出されなかった。

本菌を検出した症例の89.1%は入院患者であった。Retrospective に調べ得た78例のうち、入院時1週間以内に本菌が検出されたものは14.1%で、ほとんどが入院後に獲得し、悪性腫瘍と血液疾患の患者から45%に分離されていた。

78例のうち40例(51%)は、本菌分離前に Cephalosporin 系あるいは PC 系抗生剤が使用されており、また本菌は、外科的操作後に多く分離され、その臨床的意義はとくに尿路生殖器系術後の尿路感染症に23例、消化器系術後の膿、腹腔内分泌物に3例、褥創2例、熱傷1例に認められた。喀出痰その他からの分離菌は意義判定不明例が多く、全く意義を認めなかったものは29例であった。

以上から、本菌は院内感染が強く考えられたので、感染源追求のため本菌の Bacteriocin 型別による菌型決定を試み、その型別可能性とそれにより感染源を推定し得た症例を供資した。Bacteriocin 型別の方法はさらに検討し安定な方法を検討中である。

〔質問〕 西浦 常雄 (岐大泌)

Serratia 出現前に使用した抗生剤の感受性は全般的な意味であるか、それとも感受性検査の結果に従ったものか。

悪性腫瘍で *Serratia* の尿感染が多いということであ

るが、尿路以外の悪性腫瘍のばあい尿路障害、尿路処置の有無はどうか。

〔質問〕 小幡浩司(名古屋1日赤)

悪性腫瘍の患者から、尿中 *Serratia* が証明された場合は、尿路腫瘍の症例や留置カテーテルを施行したものを除いた症例はどれほどあったか。

〔回答〕 那須勝

1) 悪性腫瘍の尿からの *Serratia* 分離は、腎-尿路-生殖器等術後(悪性腫瘍の術後)に多い。他の悪性腫瘍(肺癌、脳腫瘍など)からは少ない。しかし、留置カテーテルをしていれば多くでている。

2) 座長へ:総合的な薬剤感受性から、Cephalosporin系と Penicillin系を *Serratia* に対して低感受性とした。

39. 留置カテーテルに伴うセラチア感染症とその対策

本多靖明・小幡浩司

夏目 紘・村瀬達郎

名古屋第一日赤泌尿器科

当院泌尿器科では閉鎖式持続導尿法を導入しているにも拘わらず、49年末からセラチア感染が認められ49年中頃には全留置カテーテル症例171例中34例にセラチア菌を認めた。このためセラチア感染の感染源とその対策について検討を行なった。感染源の究明のため、(1)空中落下細菌の混入、(2)排尿袋の尿を尿器に移す際の汚染の両者について調べたところ、主原因は空中落下細菌がなく、汚染された尿器の使用にあることが明らかになった。また、トイレ等の水を使用する付近に汚染がみられ、セラチアが湿潤な場所に生息することも証明された。以上からセラチア菌増加が尿器に尿を移す過程に起こると考え、各種殺菌剤のセラチア菌に対する殺菌効果を調べたところ、ほとんどの殺菌剤が有効であった。そこで採尿袋から排液するさい排液管の末端を5%ヒピテン溶液に1分以上浸し、かつ排尿時の尿器を1%ホルマリン溶液で洗浄したところ、現在持続的にセラチア感染を示す2例を除いて新しい感染はほとんどみられなくなった。留置カテーテル中に発生したセラチア感染はカテーテル除去とともに、(1)GM投与例では16例中11例が消失、(2)GM非投与例でも18例中16例に早晚消失した。セラチア感染の多くは、留置カテーテルを除去し、退院させることによって比較的速やかに消失するが、前立腺に感染を生じた例では長期間感染が持続する例が認められている。以上からセラチア菌はトイレ、洗面所等の湿潤な場所に生息し、その感染は排尿の方法の誤ま

りから生ずることが明らかであるが、このことを考慮することによって感染予防が可能と考えられる。

〔質問〕 西浦常雄(岐大泌)

Closed drainage bag は袋の下部から尿を採尿する方法以外の方式の bag を使われていないか。

Serratia などの侵入径路は urethra と catheter との間からではなく、urinary bag からの採尿時に起るものと考えておられるか。

〔回答〕 本多靖明

セラチア菌による尿路感染は留置カテーテルと尿道との間のセラチア菌の混入よりも排液袋から排液する Drainage tube からの汚染のほうが多い。

40. 細菌尿に対するスクリーニングテストの検討

角田和之・川島尚志・永田進一

井 隆之・大井好忠・岡元健一郎

鹿児島大学泌尿器科学教室

細菌尿に対するスクリーニングテストの有用性を検討することは臨床細菌学的検査の簡易化と普及のため意義があると考え、dip slide 形式の Uricult と dip and read 方式の Urotrace の2方法について検討した。その結果は Uricult では、1)簡易定量培養法としてすぐれており、尿中細菌定量法の結果と大差ない。2)培養温度 37°C、20°C でコロニーの発育に差がみられない。3)スライド上から釣菌して確認培養が可能であり、コロニー、培地の色調の変化から菌種の大よその推定ができる。Urotrace では、長所として、1)判定が迅速にできる。2)使用方法で規定されている方法(6時間後排尿)と、随時尿における成績に差がみられず、随時尿でも本法が使用できる。3)*E. coli* では細菌尿の適中率が高い。4)従って急性単純性膀胱炎におけるスクリーニング法として有用であろう。欠点としては、1)細菌数がわからず、菌種の検索は別に培養法を用いなければならない。2)*E. coli* 以外の尿では信頼率が高い。

41. アミノ配糖体抗生物質(とくに Tobramycin) の腎移行と腎毒性について

樋口正士・江藤耕作

久留米大泌尿器科

新アミノ配糖体抗生物質である Tobramycin の臨床的検討は、すでに第22回日本化学療法学会で報告した。

今回は、生体における Tobramycin の影響を検討する目的で、アミノ配糖体抗生物質の Kanamycin, Gen-

tamicin を比較して、以下の検討を行なった。

1. 腎組織内濃度について

健常および実験的腎盂腎炎を作製した Wistar 系ラットの TOB の腎組織内移行について、KM, GM を比較対照とし bioassay で追跡した。

健常ラットにおいて、腎組織内濃度は血清濃度を上回り、薬剤別に観察すれば $KM > GM \geq TOB$ の順であった。いっぽう、腎盂腎炎作製腎内濃度は、健常に比し高濃度集中する傾向を示し、血清濃度は健常ラットと同様であった。

2. 腎毒性について

KM, GM, TOB と低分子デキストラン併用投与における腎毒性を検討する目的に、48時間脱水させた Wistar 系ラットを用い、KM 1,000 mg/kg, GM 250 mg/kg, TOB 250 mg/kg 1回筋注および低分子デキストラン 20 ml 腹腔内投与し、3時間で瀉血死させ、組織学的検討を作らせた。

いずれの薬剤においても、Osmotic nephrosis を来たし、近位尿細管障害を認め、管腔には好塩基性硝子様円柱の存在を認めた。とくに、遠位尿細管部位においては、 $KM > TOB > GM$ の順に認めた。

3. KM 低分子デキストラン併用による尿細管障害について

尿細管障害、とくに、尿細管上皮細胞の選択性について、FTTCで label したヒト血清の α_1 -acid glycoprotein 抗家兎血清で蛍光抗体法を応用し検索し、KM 低分子デキストラン併用による時間的推移により、細胞膜のみだれを来たすことを認めた。

〔質問〕 名出頼男(名衛大泌)

1) 感染臓器内で、薬剤濃度がより高くなっているという現象は、感染を起させる手技に伴う腎機能低下が見られる筈という予測(以前の我々の成績でもそうになっている)と、急性炎症部分ではかえって薬剤が集中し易い場があるとする予測と両方あり得る。そのいずれに相当するか、或いは別の生理学的な説明が可能か教えられたい。

2) Dextran併用時の腎障害発生機作として、mapriry に細胞膜に対するものがあるという説明であるが、その根拠を教えられたい。

〔回答〕 樋口正士

1. 感染腎は、あらかじめ患者由来の hemolytic *E. coli* を麻酔下に腎露出をし、接種後マッサージをして作製した。

感染腎内濃度が、対照群に比し上廻った過程の判断は不明である。

2. KM・LMWD が、尿細管障害を来たすのに細胞膜

の構成成分から検索するのが、1つの考え方だろうと思う。

〔質問〕 青河寛次(神戸中央病院産婦人科)

1) 腎移行測定時に臓器による不活性化を補正したか。

2) KM, GM, TOB の臨床投与量はかなり幅があるが、同一量で比較した理由。

3) 腎毒性が最もつよまる時間。

〔回答〕 樋口正士

1. TOB の濃度は、KM, GM を対照としたため、同量として検討した。

2. 尿細管障害において、細胞膜の成分である glycoprotein の問題を考えた。Glycoprotein のアミノ糖・ヘキソース・L-7 コース・シアル酸、とくにシアル酸のカルボキシル基とアミノ配糖体のアミノ基とのイオン結合、或いは、アミノ糖と血漿増量剤のカルボキシル基のイオン結合を考えるとともに、シアル酸の陰荷電による表面構造機構への影響を考える。

42. 二重盲検比較試験による尿路感染症に対する BB-K 8 の臨床効果

熊沢浄一・中牟田誠一・百瀬俊郎

九州大泌尿器科

坂本公孝・有吉朝美・大島一寛

藤沢保仁・平塚義治

福岡大泌尿器科

平田耕造・森田一喜朗・伊藤秀明

国立福岡中央病院泌尿器科

中山 宏・加野資典・古郷米次郎

国立別府病院泌尿器科

太田康弘・喜田 浩

福岡日赤病院泌尿器科

平田 弘・天野拓哉・八木絃朗

広島日赤病院泌尿器科

玉丸 鴻一・中山 健

宮崎県立病院泌尿器科

永 芳 弘 之

新日鉄八幡病院泌尿器科

横 山 讓 二

新小倉病院泌尿器科

原 三 信・原 孝 彦

南里和成・山口秋人

三信会原病院泌尿器科

清 原 宏 彦

清原医院

小川 暢 也

九州大薬学部薬理学

小池 聖 淳

九州大歯学部口腔細菌学

新アミノ配糖体抗生物質 BB-K 8 を各種尿路感染症に使用した成績は第 21 回日本化学療法学会西日本支部総会で報告した。今日はカネンドマイシンを標準治療薬とする二重盲検比較試験を急性膀胱炎 (122 例), 急性腎盂腎炎 (54 例), 術後尿路感染症 (92 例) に施行した。Key code を open した急性膀胱炎は, 両薬剤間に臨床効果的にも副作用的にも推計学的な有意の差を認めなかった。他の 2 疾患群も近日中に Key code を open する予定である。

〔質問〕 名出 頼 男 (名衛大泌)

二重盲検試験に当って, 対照薬を何にするかということ, 目指す被検薬剤の使用対象菌(または疾患)によって異なって来ると考えられるが, その点この薬剤の組合せを選ばれた考え方をお教願したい。

〔回答〕 熊 沢 浄 一

本剤はアミノ配糖体であるので, 対象案としては当然アミノ配糖体を選ぶべきであると考え。なお GM を対象とする二重盲検法は他機関で行なわれておるので AKM を選んだ。

43. 白血球減少時の感染対策

——腸内殺菌の効果——

正岡 徹・植田 高 彰・田窪孝行
巽 典之・長谷川義尚・中村博行
柴田弘俊・古 武 淳 介

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白血球減少時の感染症を予防するため, とくに頻度の高い *Pseudomonas*, *Klebsiella*, 真菌の除去を目的として抗生剤を投与し, 腸内細菌叢の変動を検討したので報告する。対象は寛解導入療法施行中の急性白血病症例 30 例で, ポリミキシン B 300 mg, ナイスタチン 300 万単位, カナマイシン 1.5 g を連日経口投与し, 糞便培養の成績により, 適宜他剤を追加投与した。また, 多剤耐性の乳酸菌 (エンテロノン R) を併用投与し, 毎週 1 回腸内細菌の変動をしらべた。投与開始の翌週から全例に著明な腸内細菌数の減少を認めた。治療前グラム陰性菌陽性の 27 例中 19 例が培養陰性となり, 内 10 例は 4 週後においても陰性, 治療前と同じグラム陰性菌が再び現われたものが 4 例, 他のグラム陰性菌が現われたものが 5 例であった。また, 培

養陰性となったもので 3~4 週後に真菌陽性となったものが 9 例あり, これはナイスタチン投与中であつたがいずれも *Candida albicans* で, 多剤耐性乳酸菌の投与により, 1 例を除いていずれも培養陰性となった。この場合, 乳酸菌投与の 7~10 日後から真菌数の減少がみられ, 糞便中に乳酸菌が培養陽性となると真菌が培養陰性となる傾向がみられた。副作用としては, 多くの症例に軟便, または下痢の傾向がみられたが, 投与中止に至つたのは 1 例だけであつた。なお全症例が白血球数 500 以下になっているが, 発熱日数の白血球数 1,000 以下の日数に対する百分比は, 腸内殺菌を行なわなかった症例の 49.4% に対して, 腸内殺菌施行例では 31.4% であり有効と考えられた。なお, これに無菌室治療を併用すると発熱日数はさらに減少して 6.0% となった。急性白血病の寛解導入療法中の死因の 8 割が感染によるものであり, 感染症の対策が白血病治療の成否に大きい役割を演じている。腸内殺菌はその対策の 1 つに役立つのではないかと考える。

〔質問〕 酒 井 克 治 (大阪市大外科)

1. 対象となった症例は Clean room で治療されたか。
2. 腸管内以外の部位, たとえば皮膚内細菌などに対する対策は。
3. 腸内殺菌, すなわち腸内細菌叢の変動にともなう吸収障害, 栄養障害のおそれがないか。

〔回答〕 正 岡 徹

- (1) 無菌室および一般個室での成績である。
- (2) ヒビチンによる皮膚清拭を毎日行なっているが, しばしば *Str. epidermidis* が証明されている。
- (3) 腸内殺菌施行中に下痢, 軟便を来たす症例が多いが, これは多剤耐性乳酸菌投与により軽くなる印象をうけている。なおビタミン類は適宜点注により補充している。

44. 末期および再発癌に対する Z-4942 の臨床使用経験

上田 隆 美・平 尾 智
藤 本 幹 夫・酒 井 克 治
大阪市立大学医学部第 2 外科

Z-4942 (Ifosfamide) は ARNORD ら (1967) によって合成された制癌アルキル化剤で, cyclophosphamide の環外 N 原子に結合している chloroethyl 基の 1 つが複素環の N 原子に転位した cyclophosphamide の異性体である。

われわれが本剤を投与した末期あるいは再発悪性腫瘍患者 17 例のうちわけは, 乳癌 6 例, 肺癌 2 例, 細網肉

腫2例, 胃癌, 胆嚢癌, ホジキン病, セミノーマ, メソテリオーマ各々1例と, 原発不明癌2例である。

投与方法としては, 初期には 20 mg/kg 週1回 one-shot 静注したが, その後 30 mg/kg ないしは 50 mg/kg の週1回投与をこころみ, なお, 出血性膀胱炎予防のため, 患者には投与前から多量の水分を摂取させ, 経口摂取不能例には1日水分投与量のほかにさらに 1,000 ml の点滴静注 (5% ブドウ糖) を追加した。また悪心, 嘔吐を訴える患者には次回の本剤投与前に鎮吐剤を与えた。

臨床効果を KARNOFSKY 基準によって判定したところ, 1-A 3例, 0-C 2例, 0-B 3例, 0-A 1例, 0-O が8例で, 1-A 以上を有効とすると, 17例中3例 (有効率 17.6%) において有効であった。

副作用としては, 白血球減少 (3,000) 以下2例, 貧血 (300万以下) 2例, 栓球減少 (10万以下) 2例, 出血性膀胱炎3例, 悪心・嘔吐5例, 脱毛3例, 口内炎2例, 食欲不振5例, 下痢, 発熱腎機能障害がおのおの1例ずつみられた。

すなわち cyclophosphamide に比し大量を投与しても, 造血臓器障害は少なく, また出血性膀胱炎も軽度で, 特別な治療は不要であった。

〔質問〕 安原尚蔵 (岡大2内)

1) スライドの中で示された 20 mg/kg で 1-A の効果のあった症例はどんな症例であったのか。

2) 血小板減少を示した症例が2例あったが, その数はいくらくらいになったか。我々のところでは30数例に 50 mg/kg 週3回, 隔日投与を施行したが, 血小板減少を示した症例は認めず, 本剤の造血臓器に対する抑制作用の少ないことがうかがえた。

〔回答〕 上田隆美

1. 20 mg/kg 投与群で効果の見られた症例は, 悪性リンパ腫で細網肉腫の症例である。

2. 栓球減少は, 5~10万の範囲であった。白血球減少は, 白血球数 2,000~4,000 の間に止まっていた。

〔追加〕 大野泰亮 (岡山大2内)

現在までに私共の施設で 36 例の進行癌に対し Ifosfamide 療法を試みている。

はじめ 20 mg/kg の投与を試みたが著しい効果は得られず, 50 mg/kg 3日連続投与に切りかえた。その結果, 23例中5例に著効例を得た。著効例の内訳は小細胞型未分化肺癌4例, 子宮頸癌肺転移1例であり, 局所療法の適応をはずれた小細胞型未分化肺癌には試みるべき治療法と考える。

45. FT-207 坐剤の使用経験

中野陽典・田口鉄男・藤田昌英
富永 健・高見元敏・薄金真雄
高橋 明・鄭 則之・北村正次
大阪大徹研外科

FT-207 を経直腸的に投与する坐剤が開発され, その血中濃度の推移から経口投与におとらぬ効果が期待され経口投与不能症例に有用であると考えられる。

我々は進行癌 27 症例にこの FT 坐剤を使用した。27 症例の内訳は胃癌 12 例, 乳癌 6 例, 食道癌 3 例, 直腸・結腸癌 2 例, 上顎癌, 耳下腺癌, 子宮癌各 1 例, 原発不明癌 1 例である。

投与方法は 1 日 2 g (早朝 1 g, 就寝前 1 g) あるいは 1 日 1.5 g (早朝 0.75 g, 就寝前 0.75 g) 1 日 1 g (就寝前 1 g) である。

効果は, 上顎癌と食道癌の各 1 例がカルノフスキーの効果判定で 1-B であった。胃癌に 1-A が 1 例, 0-C が 1 例, 直腸癌に 0-B が 1 例みられた。50% 以上の腫瘍の縮小を認めた 0-C 以上の症例は 4 例 14.9% であった。

副作用としては, 総投与量 40 g までの症例では悪心, 嘔吐等の自覚的なものが, 40 g 以上になると白血球減少, 口内炎, 貧血等の他覚的なものが増した。白血球減少は 22.2%, 悪心, 嘔吐も 22.2% にみられた。1 日の投与量は副作用にも関係がある。2 g 投与群では悪心, 嘔吐, 白血球減少, 口内炎, 貧血が多く見られた。1.5 g/日投与群の中では, 悪心, 嘔吐が主としたものであった。1 g/日投与群では, 最も副作用は少なかった。

FT-207 坐剤使用時の血中濃度は, 活性型の 5-FU 濃度では 2 g 投与群が最も高いようであった。12 時間毎投与群では, 終始一定の血中濃度を保っているようであるが, 24 時間毎投与群では 24 時間目には血中濃度は測定不能になる傾向がある。さらに症例を増して検討したい。

症例 1 食道癌, 2 g/日投与, 48 g で食道通過障害改善, KARNOFSKY の判定 1-B³ 総量 77 g。

症例 2 上顎癌, 1 g/日投与 20 g で腫瘍縮小, KARNOFSKY の判定 1-B² 総量 120 g 以上。

〔追加〕 青河寛次 (神戸中央病院産婦人科)

Macrolide 系抗生物質を直腸内投与したさい, 経口投与に比し, どうしても体内移行が少なかった。そのさい, 1 回投与量を余り増加すると Kottenesmus が出現

して実際上増量できなかつたので、むしろ投与間隔を短かく頻回投与する方法が適切だった。

46. 抗癌剤の増強効果 (5-FU と Urokinase) について

末沢 実・江崎柳節・田中 昭
舟橋国博・柴田清人
名古屋市立大学第1外科

癌の化学療法剤として今日、我々臨床家が持っているものは、感染症の化学療法剤に比してその効果の面でも副作用の面でも決して充分なものとは言えない。そこでこの抗癌剤の臨床効果をより有効にするために、種々の投与方法が多くの研究者によって行なわれている。その1つには、癌細胞、癌組織にどうして高濃度の抗癌剤をおくりこむかということである。今回我々は従来行なってきた抗癌剤 5-FU と Urokinase 併用の検討を cytokinetic study の面から吟味し、好成績を得たので報告する。実験は、dd 系マウスを用い EHRlich 腹水癌細胞 10^7 個腹腔内接種を行ない第3日目から各種薬剤の投与

を開始した。コントロール群、ウロキナーゼ投与群、ウロキナーゼ・5-FU 同時併用群、5-FU 投与群、ウロキナーゼ投与後 30 分に 5-FU を用いた群の 5 つに分類。ラジオオートグラフィック作製にあたっては、第 6 日目に 10 mCi/マウスの ^3H -Thymidine を腹腔内投与により flash Labeling を行ない、また、6 時間毎の頻回標証法により Label を行ない Dipping 処置・露出、現像、ヘマトキシリン・エオジン染色を行ない細胞周期解析および形態学的変化等により検討を加えた。グループ UF が、平均生存日数が、33.5 日でコントロールに比し 2.3 倍もの延長を認めた。同時併用は、5-FU 単独群と同様 1.4 倍の延長しか認めなかつた。細胞周期でもグループ UF の generation time が 96.4 時間とコントロールに比し 2.1 倍の延長を認めた。同時併用、5-FU 単独群では有意の差は認められなかつた。形態学的にもグループ UF においては胞体の巨大変性化、核縁の不鮮明化がより著明であった。手術可能症例において術前にウロキナーゼを投与し 5-FU 術中投与により癌組織内濃度の測定を Bioassay 法により目下検討中である。

誌 上 発 表

A. Cephacetrile (CEC)

1. 新しい Cephalosporin 系抗生物質
Cephacetrile sodium に関する細菌
学的評価

大槻雅子・西野武志・馬庭いづみ

山田作夫・中沢昭三

京都薬科大学微生物学教室

新しい Cephalosporin 系抗生物質 Cephacetrile sodium (CT-26) に関する細菌学的評価を既知の Cephalothin (CET), Cephapirin (CEP) を比較薬剤として行ない、次の成績を得た。

1. 抗菌スペクトラムは CET, CEP と同様で、その抗菌力 (MIC) は CET, CEP に比べやや高かった。
2. CT-26 の生体内代謝物である Desacetyl 体 (D-7-C), Lacton 体 (Lacton) の抗菌スペクトラム, 抗菌力については、D-7-C はグラム陽性菌群には CT-26 よりは弱い、抗菌力を有し、グラム陰性菌群に対していずれも MIC は >100 で抗菌力を示さなかった。Lacton 体はグラム陽性、陰性菌群いずれに対しても抗菌力を示さなかった。
3. 臨床分離ブドウ球菌, 大腸菌, 変形菌に対する感受性はブドウ球菌では $0.78 \mu\text{g/ml}$, 大腸菌では $25 \mu\text{g/ml}$, 変形菌では $25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示した。
4. 抗菌力に及ぼす培地 pH, 人血清添加, 接種菌量の影響についてブドウ球菌, 大腸菌を用いて検討したが, CET, CEP と同様な態度を示した。
5. Penicillin 耐性ブドウ球菌, Cephalosporin 耐性大腸菌から抽出した β -lactamase に対する安定性については CT-26, CET はほとんど同じ態度を示し、ブドウ球菌から抽出した β -lactamase には両剤とも安定であったが、大腸菌からの β -lactamase には不活化された。
6. 大腸菌の増殖曲線に及ぼす CT-26 の影響では MIC 以上の濃度において殺菌作用が認められた。
7. マウス実験的感染症に対する治療効果については Penicillin 耐性ブドウ球菌の場合, CET に比べて優れた ED₅₀ 値を示したが、大腸菌, 変形菌 *mirabilis* 株においては CET とほぼ同程度の効果が得られた。

2. CT-26 の抗菌作用について

土屋皖司・西 武・大石登喜子

武田薬品研究所

CT-26 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を示し、臨床分離 *S. aureus* に対する抗菌力はやや弱い、*E. coli* に対しては CET より強い抗菌力を示し、*P. mirabilis* に対しては CER, CEZ, CET より強い抗菌力を示した。

CT-26 の抗菌力は接種菌量の減少するにつれ、また培地 pH が低下するにつれわずかに強くなるが、馬血清の添加および培地の種類により変化しなかった。また CT-26 は *S. aureus*, *E. coli* に対し殺菌および溶菌作用を示した。

CT-26 はグラム陽性菌感染マウスにおいては CEZ よりやや弱い、グラム陰性菌感染マウスにおいては CET と同程度の予防効果を示した。

3. CT-26の嫌気性菌に対する抗菌作用
について

渡辺邦友・今村博務・甲畑俊郎

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

新しく開発された 7-cyan-acetamide cephalosporanic acid の Na 塩である CT-26 の嫌気性菌に対する抗菌作用を他のセファロスポリン系の薬剤と比較した。

抗菌スペクトラムは、嫌気性グラム陽性杆菌 6 株 (*Clostridium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*) に対して $0.78\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。グラム陰性杆菌 19 株 (*Bacteroides*, *Fusobacterium*) に対しては、 $0.19\sim 50 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。また嫌気性グラム陽性および陰性球菌 23 株 (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Acidaminococcus*, *Veillonella*) に対しては全て $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。他のセファロスポリン系の薬剤と比較すると、CEX よりやや優れ、CET, CER および CEZ よりやや劣る。

臨床分離株では、嫌気性グラム陰性杆菌の 55 株中 53 株は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したが、嫌気性球菌の 47 株中 45 株までが $3.13 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、よく効いた。

MIC 測定に際し、接種菌量, 培地 pH は影響が認め

られた。また、*Ps. anaerobius*(B-30) と *F. necrophorum* (S-45) は *in vitro* で step by step に耐性を獲得した。

4. CT-26 の抗原性について

土屋 皖司・近藤 正熙
志 甫 理・大石登喜子
武田薬品研究所

CT-26 の抗原特異性について pH 10~11 で結合させたハプテン-BGG 結合物に対する抗血清とハプテン-HGG 結合物を抗原として定量沈降反応、ハプテン阻止反応、寒天ゲル沈降反応、PCA 反応を用いて検討した。

CT-26 は CET, CER, CEZ, PCG, ABPC と交叉反応を示さず、CEZ もこれらセファロスポリンおよびペニシリンと交叉反応を示さなかった。しかし、CET, CER, PCG は強い交叉性を示し、PCG と ABPC 間にも交叉反応がみられたが、ABPC と CET, CER 間の交叉反応は弱かった。

5. CT-26 の腎および肝障害作用について

土屋 皖司・田中 紀子
倉 科 宏 彰・織 田 茂
武田薬品研究所

CT-26 の腎および肝障害作用をマウス、ラット、およびウサギに 1 回投与して CET, CER, CEZ のそれと比較検討した。

CT-26 はマウスおよびラットでは 9.75 g/kg を皮下に、ウサギでは 1,600 mg/kg を静脈内に投与しても腎および肝に異常を認めなかった。

CET は CT-26 と同一投与量では何れの動物種においても腎障害作用を示さないが、ラットに 5 g/kg 以上投与すると肝障害作用を示した。

CER はマウスで 1.3 g/kg 以上、ラットで 2.2 g/kg 以上、ウサギで 100 mg/kg 以上投与すると腎障害作用を示した。またラットでは 5 g/kg 以上投与すると総ビリルビン、ALP, LDH および GOT の上昇が認められたが病理組織学的には異常を認めなかった。

CEZ はマウスおよびラットに 9.75 g/kg を皮下投与しても明確な腎および肝障害作用を示さなかったが、ウサギでは 200 mg/kg 以上の投与量で病理組織学的に腎障害が認められた。

6. Cephacetrile の体内消長に関する基礎的研究

山中 康光・河野 静子
建 石 英 樹・荒 谷 春 恵
広島大学薬理学

新 Cephalosporin 系抗生物質、Cephacetrile の体内運命について検討し、つぎの結果を得た。

Cephacetrile(CT-26) はラット尾静脈から注射した際の体内分布は、血清および臓器内濃度は時間の経過にしたがい減少し、4 時間後には低値となった。30 分値では、血清と腎に高く、肝、脾、筋、脳では低値であった。Cephalothin(CET) および Cephapirin(CEP) と比較すると、血清では CET とほぼ同様で CEP よりも高く、臓器内濃度はいずれも CET および CEP よりも高かった。つぎに、四塩化炭素投与ラットでは血清内濃度は約 2 倍となり、尿中排泄量(CT-26 当量)も増加した。

その際の血清、腎、肝および尿を薄層クロマトを行なったものについての autogram では血清、腎および尿では CT-26 と desacetyl 体がみとめられ、尿中では両者の比がほぼ 1:1 であるが、四塩化炭素投与群では 2:1 であった。Acetylerase による CT-26 の加水分解を検圧法で検討した。Homogenate 量および基質量の増加にしたがい、分解は増加し、これを CET および CEP と比較するとその度は軽度であった。

つぎに、CGP-695 の生体内生成について、 β -lactamase および大腸菌感染ラットについて尿中排泄を中心として検討し、極く少量の CGP-695 をみとめた。

したがって、CT-26 は体内において主として肝臓で desacetyl 体に代謝されるものと考えられるが、他の代謝路についても検討中である。

なおラット胎児内移行、膜透過性、分配係数および蛋白結合についても検討した。

7. CT-26 にかんする基礎的、臨床的研究

松浦伸夫・北浦三郎・春日井将夫
岡田和彦・山本俊幸
名市大第一内科

新しく注射用のセファロスポリン剤として開発された CT-26 について基礎的ならびに臨床的に下記項目について検討した結果について報告する。

1) 抗菌力についてはブドウ球菌およびグラム陰性桿菌(大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌)の標準株なら

びに病巣分離株について行ない、他のセファロsporin系薬剤と比較した。

2) 血中濃度および尿中排泄については本剤の投与を行なった患者について、筋肉内投与時および点滴静注投与時について比較検討した。

3) ラットにおける 50 mg/kg 筋肉内投与時の血中濃度および臓器内濃度（肝，腎，肺）について CET 投与時と比較した。

4) 胆汁中排泄についてはラット剔出肝灌流時の胆汁中移行について、他のセファロsporin系薬剤と比較した。

5) 薄層クロマトグラフィーを用いるバイオオートグラフィーにより、前述の患者尿中および灌流時の灌流液ならびに胆汁について代謝産物の検討を行なった。

6) 臨床的には内科的感染症に本剤を投与した時の臨床効果ならびに副作用等について報告する。

8. 新抗生物質 Cephacetrile に関する基礎的臨床的研究

—呼吸器感染症を中心に—

原 耕平・那須 勝・斉藤 厚
堤 恒雄・広田正毅・岩永正明
中富昌夫・堀内信宏

長崎大学第二内科

餅田 親子・伊折文秋
猿渡 勝彦・林 愛
同 検 査 部

新しく開発された Cepharosporin 系抗生物質 Cephacetrile について以下の検討を行なった。

1) 抗菌力：教室保存の標準株および最近分離された各種臨床材料由来の菌について、本会標準法にもとづき最小発育阻止濃度を測定し、CET と比較した。

2) Rat 臓器内濃度：Wistar 系 Rat に、本剤 20 mg/kg 筋注した場合の各臓器内濃度の推移を経時的にみた。1/2~1 時間目に血清と腎に活性を認めたが、肺，肝ではすべて測定不能であった。

3) 人における血中濃度：本剤 4g を 5% ブドウ糖 500 ml とともに 2 時間かけて点滴静注した場合の血中濃度推移を 5 症例について検討した。点滴終了時にピーク値 94~160 $\mu\text{g/ml}$ 認め 6 時間後には 0.9~2.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。半減期は 25~50 分であった。

4) 喀痰内移行濃度：慢性気管支炎の症例に本剤 4g 点滴静注した場合の喀痰への移行濃度は最高 3.4 $\mu\text{g/ml}$ 認めた。最高血中濃度との比は、0.03 であった。

5) 臨床：呼吸器感染症 11 例について、本剤 4g を

5% ブドウ糖に溶解し 1 日 1 回 2 時間かけて点滴投与した場合の臨床効果と副作用をみた。著効 5 例，有効 2 例，やや有効 3 例，無効 1 例であった。

副作用は、1 例に血清 Transaminase 値の軽度上昇をみたが、中止により速やかに正常化した。その他、とくに思むべき副作用はなかった。

9. Cephacetrile sodium に関する基礎的、臨床的研究

呉 京修・上田良弘・右馬文彦

岡本綾子・大久保 滉

関西医大第一内科

新しい Cephalosporin 系抗生剤である Cephacetrile sodium (CEC) の臨床分離 *St. aureus* に対する MIC は 0.4~6.2 $\mu\text{g/ml}$ にあり、その分布曲線のピークは 1.6 で CET, CEP および CEZ よりややおとるが CEX や CER よりよい。1 回 500 mg の CEC を筋注した場合の血中濃度は 1 例が 30 分に 12.0 $\mu\text{g/ml}$ 、他の 1 例は 1 時間目に 12.1 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。尿中回収率は 2 例とも約 70% であった。いっぽう、1 回 1,000 mg 筋注の場合は 1 時間後に 20 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示し、尿中回収率は 71.9% であった。Rat に 100 mg/kg の CEC を筋注して肝，腎，脾，肺，筋，脳，血液の濃度をしらべた。注射後 30 分，1 時間，2 時間に瀉血死させ、それぞれのエマルジョンを作製し、その上清中の濃度を測定すると腎>血液>脾>肝>筋の順であり、また既知量について臓器エマルジョンからの回収率は CEZ, CER より悪く、CET よりやや良好であった。またこれらの濃度順位を他の Cephalosporin 系 (CER, CEZ, CET) と比較するとほぼ同様の傾向にあった。兎を麻酔下に開腹して総胆管にカニューレを挿入して胆汁を採取し、その CEC の濃度を測定した。血中濃度と比較すると、ほぼ同等あるいは、ややそれを下まわる程度であった。肺炎，胆のう炎および腎盂炎などの臨床例に本剤を 1 日 2g 筋注し、いちおう全例に効果のみとめた。なお 1 例に貧血を来たしたものがあつたが中止約 1 カ月でほぼ回復した。以上の成績から、本剤は他の注射用 Cephalosporin 系抗生物質と類似した性質を示すが、胆汁中濃度は比較的高く、臨床的に使用して十分な効果を発揮しうるものであることを認めた。

10. Cephacetrile (CT-26) にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・尾崎達郎・浅井俱和
川合植英・久保研二・寺田忠之
塩田憲三

大阪市大第一内科

Cephalosporin の誘導体の 1 つ Cephacetrile (CT-26) について検討を行ない、以下のような成績を得た。

1) 抗菌力：臨床分離菌の CT-26 に対する感受性分布を、CER, CET, CEZ, CEX に対する感受性分布と比較した。感受性測定法は日本化学療法学会標準法である。

Staphyloc. aureus 31 株中 18 株は 0.78~1.56 μ /ml の CT-26 により発育が阻止される。このブ菌に対する CT-26 の抗菌力は CET より劣り、CET と CEX の中間の値である。

E. coli 19 株中 6 株は CET 100 μ g/ml またはそれ以上の耐性を示すが、感受性のピークは 125 μ g/ml に存在し、CET の抗菌力よりすぐれ、CEX とほぼ同等の抗菌力を示す。

Klebsiella 13 株中 12 株は 12.5~25 μ g/ml の感受性を示し、高度耐性株は他の Cephalosporin 系抗生剤に比して少ない。

Proteus 21 株中 16 株は 12.5 μ g/ml 以下の CT-26 で発育阻止がみられるが、*Proteus* 9 株はすべて 100 μ g/ml 以上の耐性を示した。

2) 吸収・排泄：枯草菌を検定菌とした Cup 法における阻止円は、pH 7.0 磷酸緩衝液稀釈に比し、人血清稀釈の標準液の場合に小さくなる。

健康成人に 1g 筋注時の血中濃度のピークは 30~60 分後に存在し、25 μ g/ml 内外を示す。6 時間毎継続投与時は 1 回投与時に比して血中濃度の上昇を認めた。6 時間内の尿中回収率は 80% 内外である。

ラットに筋注後の臓器内濃度は、100 mg/kg 筋注 30 分後において、腎、血清、肺、筋、肝、心、脾の順序にあり、2 時間後には血清、腎以外は検出不能であった。

3) 呼吸器感染症、敗血症など内科系感染症に CT-26 1 日 2~4g の投与を行ない臨床効果を検討中である。副作用として、発疹、尿の赤着色を認めた。

11. Cephacetrile に関する実験的ならびに臨床的研究

西沢夏生・河盛勇造
国立泉北病院内科

セファロスポリン C 系の新しい半合成抗生物質

Cephacetrile (CT-26) について、試験管内抗菌力、注射後の血清中濃度を、CET と比較しながら検討した。

日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法を用いた抗菌力測定では、黄色ブ菌 20 株に対して CT-26 は 0.39 または 0.78 μ g/ml で発育を阻止し、CET と同等あるいは 1 段階高い MIC を示した。大腸菌・変形菌に対しては、CET とほぼ同程度の抗菌力を示したが、緑膿菌に対してはともに 100 μ g/ml でも全く発育阻止を認めなかった。

肝、腎機能正常の感染症患者に、CT-26 と CET の各 1g を、Cross over して筋注し、1, 2 および 4 時間後の血清中濃度を定量した。方法として枯草菌を指示菌とする平板カップ法を用い、基準曲線は緩衝液溶液によった。

その結果、1 時間後に約 15 μ g/ml、2 時間後に 7~10 μ g/ml、4 時間後に 2~5 μ g/ml の濃度が得られ、CET 注射後に比して CT-26 注射後に、わずかに高い成績が得られた。

私共は CT-26 を、呼吸器を主とする感染症数例に投与する機会を得たので、その成績も併せて報告する。

12. Cephacetrile sodium (CEC) に関する研究

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
山路邦彦・杉山陽子
近畿母児感染症センター

Cephacetrile sodium の臨床意義を明らかにするために、基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

a) 体内移行

B. subtilis 6633 を被検菌とする Cup 法により体内濃度を測定した。

CEC 投与時の血中濃度 peak level は筋注 1.0g で 30 分値：14.6 μ g/ml、静注 1.0g で 1/4 時：47.0 μ g/ml、点静 1.0g で 2 時間値：15.1 μ g/ml で、いずれも 6 時間後まで、血中に証明した。

尿中排泄は、いずれの投与経路でも 60% 前後の 0~24 時間回収率をえた。

胎児側移行は良好で、比較的早期から母体血の 1/3~1/2 程度を示した。

b) 抗菌作用

臨床分離株における CEC 感受性分布は、*Staphylococcus aureus* が 0.78~1.56 μ g/ml に 78%、*E. coli* が 6.25~25 μ g/ml に 67% の分布を示し、*Klebsiella* sp. は 6.25~50 μ g/ml に存した。*Proteus* sp. のうち

Indole(—) 株は 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に多かった。

これら感受性は CET と極めて類似した相関を呈した。

c) 臨床成績

骨盤腹膜炎・UTI・術後感染など 13 例に(1.0)~2.0~5.0 $\text{g} \times 2/\text{day}$, 3~10 日間静脈内投与したところ, 9 例に有意義だった。

13. 外科領域における CT-26 の基礎的, 臨床的研究

柴田清人・藤井修照・品川長夫
鈴木芳太郎・高岡哲郎・内田吉則
名市大第一外科

外科領域における感染症に対し CT-26 の臨床的検討を行なうとともに, 本剤の基礎的検討も行なった。CT-26 の抗菌力については, 外科的感染症病巣から分離した黄色ブドウ球菌 17 株, 大腸菌 20 株, 肺炎桿菌 10 株, 変形菌 20 株, 緑膿菌 10 株に対する MIC を治療標準法で測定し, CEZ, CER, CET, CEP のそれと比較した。黄色ブドウ球菌については MIC のピークは 1.6 $\mu\text{g/ml}$ にあった。大腸菌についてはそのピークは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあり CEP より良好であった。肺炎桿菌, 変形菌に対しては MIC は比較的高かった。緑膿菌に対してはすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

健康成人 3 名に本剤の 1 g を筋注した場合と静注した場合の血中濃度, 尿中排泄について cross over を行なった。*Bacillus subtilis* PCI-219 株を検定菌とする薄層カップ法で行ない, 血中濃度測定には人血清を, 尿中濃度測定には pH 7.0 の phosphate buffer を Standard とした。筋注例では血中濃度のピークは 30 分後にあり 3 例平均で 30.3 $\mu\text{g/ml}$ であり, 1 時間後 24.5, 2 時間後 14.0, 4 時間後 3.8 であった。3 例平均の尿中排泄率は 6 時間までで 73.7% であった。静注例では筋注例と比較し血中濃度のピークは高いが 2 時間後では筋注した場合より血中濃度は低くなり, 排泄が早いようである。静注例での尿中排泄率は 3 例平均で 78.3% であった。筋注, 静注いずれの場合にも尿中排泄は注射後 2 時間までにそのほとんどは排泄された。

外科的感染症 15 例に本剤を使用した。著効 3 例, 有効 9 例, 無効 2 例, 不明 1 例であった。副作用として 1 例に悪心・嘔吐が認められたが, 本剤投与中止で改善した。その他には重大な副作用は認められなかった。

14. 尿路感染症に対する Cephacetrile sodium の基礎と臨床

三田俊彦・彦坂幸治・石神襄次
神戸大学医学部泌尿器科

Ciba-Geigy(スイス)で開発された新しい 7-ACA 誘導体の 1 つである Cephacetrile sodium は従来の 7-ACA 誘導体より有効で毒性が弱く, 動物実験では, 大部分の感染菌に対して CET よりすぐれていることが明らかにされている。

私達も神戸大学医学部付属病院泌尿器科入院患者を対象とし, 本剤の臨床効果を検討するとともに, 尿路感染症分離菌に対する本剤の抗菌力および本剤投与後の血中濃度, 尿中排泄率について検討を加えたので報告する。

15. Cephacetrile (CEC) の基礎的, 臨床的検討

野村恭博・河田幸道
塩味陽子・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

Cephacetrile(以下, CEC)の尿路感染症に対する治療効果を検討し, 以下の成績を得た。

19 例に投与し投与前後の比較検討が可能であった 16 例について有効 10 例, 無効 6 例の成績であった。投与した症例は 1 例の慢性腎炎に併発した腎盂腎炎を除き他は全て尿流通障害のある複雑性尿路感染症であった。

効果判定は当教室の基準によった。

投与方法は, 1 日 2 g 分 2 朝夕筋注 4 日間連用を原則としたが, 静注によりさらに大量に投与した症例を含んでいる。

副作用として 1 例に高濃度溶液を静注したさい悪心が認められたが, 薬剤濃度を薄めて投与することにより回避できた。大半の症例で肝機能検査等血液化学的検査を行なったが認むべき異常値を示さなかった。

CEC の基礎的検討

当教室で最近 1 年間に分離した尿路感染症起炎菌のうち代表的グラム陰性桿菌に対する CEC の抗菌活性を検討し Cephalothin (以下, CET) とほぼ同程度の抗菌活性を確認した。

CEC は CET に比べ各種細菌の産生する Cephalosporinase に対してより強い抵抗性を示すことが知られており我々の検討によっても *P. aeruginosa* および *E. coli* の産生する β -lactamase に対して CET より強い抵抗性が認められた。

いわゆる感性大腸菌による CEC と CET の不活化を検討した。

細菌を含む培地中での不活化を検討し各種条件下で CEC は CET より不活化され難いことを確認した。最も不活化され易い条件は CEC および CET ともに対数増殖期の細菌を含む培地に添加した場合であったが、この場合でも CEC は CET よりかなり強い抵抗性を示した。

16. 小児科領域における CT-26 の検討

西村忠史・小谷 泰・吉田亮三

高島俊夫・浅谷泰規

大阪医大小児科

CT-26 の小児科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

Coagulase 陽性ブ菌 28 株の CT-26 感受性をみると、感受性分布ピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ で、全株 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止された。CER, CEZ, CEP との感受性相関では、CT-26 は CER より 3 管、CEZ, CEP より 1~2 管抗菌力は劣った。

大腸菌 19 株について、その感受性分布ピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ で $100 \mu\text{g/ml}$ ないし以上の濃度に発育する株が 3 株みられ、これらは CER, CEZ, CEP と交叉耐性を示した。なお CT-26 は CER とほぼ同じ抗菌力を示し、CEP より 1~2 管よい抗菌力を示したが、CEZ に比べ 1~2 管劣った。

次に Coagulase 陽性ブ菌、大腸菌の Desacetyl-7-ACA および Lactone of Desacetyl-7-ACA に対する感受性と CT-26 のそれと比較したが、ブ菌、大腸菌に対しては抗菌力は極めて弱く、Desacetyl-7-ACA で大腸菌に抑制が現われたため、現在さらに検討を行なっている。

本剤の吸収、排泄に関しては、4 例の小児を対象に、3 例に筋注、1 例に静注を行なって検討した。なお投与量は 20, 25, 50 mg/kg 1 回投与である。測定法は *Strep. hemolyticus* California No. 1 を検定菌として重層法で行ない、Standard は 1/15 M phosphate buffer pH 7.2 を使用した。血中濃度ピークは筋注後 30 分で平均 $43 \mu\text{g/ml}$ (50 mg/kg 投与時) (25 mg/kg のときは $29 \mu\text{g/ml}$) で 6 時間後にはほとんど証明されない。静注は 20 mg/kg one shot で投与したが、15 分後 $92 \mu\text{g/ml}$ に達し、4 時間後で $8.7 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率は 6 時間までにそれぞれ 93.3%, 85.1%, 85.0% であった。

臨床使用は肺炎 2 例、蜂窩織炎 1 例、化膿性髄膜炎 1 例、計 4 例に行なった。投与量は 1 日 60~88 mg/kg、

2~3 回に分割筋注した。病原細菌は肺炎 2 例は *Staph. aureus*, gram positive *Diplo.* 蜂窩織炎, *Staph. aureus* 化膿性髄膜炎は菌証明不能であったが、全例有効で、とくに副作用はみとめられなかった。

17. CT-26 の臨床使用成績

藤本幹夫・上田隆美・平尾 智

酒井克治・白羽弥右衛門

大阪市立大学第 2 外科

川 畑 徳 幸

大阪市立北市民病院外科

沢 田 晃

大阪市立桃山市民病院外科

佐々木武也・前田 貞 邦

藤井寺市立道明寺病院外科

CT-26 は Cephalosporin-C からえられる 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) 誘導体の 1 つである。

われわれは本剤投与後の体液内濃度を測定するとともに臨床例に試用したので、これら成績をあわせて報告する。

CT-26 1 g を 5% 5 炭糖液 100 ml に溶解し、15 分で点滴静注したのち健康成人 3 人における血清中濃度ならびに尿中排泄率をしらべた。

血清中濃度は 15 分後平均 $34.0 \mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、30 分後平均 $23.85 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 $9.43 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 $4.4 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 $0.75 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 $0.30 \mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 $0.23 \mu\text{g/ml}$ となり、比較的にはやく血中から消失した。また尿中への排泄は、投与後 2 時間までに平均 55.7%、2~4 時間内に 7.23%、4~6 時間内に 1.67%、6~8 時間内に 0.58% があらわれ、8 時間目までに平均 65.22% が排泄された。

本剤が使用された外科的感染症は 22 例で、そのうちわけは、術後肺合併症 3 例、肝膿瘍 1 例、化膿性腹膜炎 8 例、術後創感染 2 例、敗血症 2 例、肛門膿瘍 2 例、尿路感染症 1 例、蜂窩織炎 2 例、骨髄炎 1 例であった。

本剤の 1 日投与量は 1~12 g、これを 1~4 回に分割して one shot 静注あるいは 2~6 時間かけて点滴静注した。投与期間は 4 日から最長 22 日で、総投与量は 10~107 g であった。

臨床効果の判定には臨床症状あるいは菌の消失をめやすとし、3 日以内を著効、5 日以内を有効、7 日以内をやや有効、それ以上を無効とした。その結果、著効 1 例、有効 8 例、やや有効 7 例、無効 5 例、不明が 1 例で、不明 1 例をのぞく 21 例中 16 例が有効となり、有効率は 76.2% であった。

副作用としてみとめられたものに、尋麻疹様発疹を生じたものが2例あった。しかしこれらは一過性で、休業にはいたらず、また腎機能や肝機能に異常を来たしたものは1例もなかった。

18. Cephacetrile sodium(CEC)の整形

外科領域における感染症に対する吟味、および2, 3の考按について

近藤 茂

大阪医大整形外科

緒言：Cephacetrile sodium(以下、CECと略す)は新しく合成された7-aminocephalosporanic acidの誘導体であり、在来の合成セファロスポリンよりも有効で、かつ毒力が弱いと言われている。本剤は、細菌学的研究により、これまでのセファロスポリン系製剤と同様に広範囲抗菌スペクトラムを有し、MICの濃度で殺菌作用を有することが報告されている。今回、発表者は本抗生物質の整形外科領域における感染症に使用し、2, 3の興味ある経験をえたので発表する。

症例：整形外科領域の骨関節を主とする感染症26症例(男22症例, 女4症例)に本剤を投与した。

26症例の内訳は化膿性骨髄炎22例(hematogenous osteomyelitis 2例, exogenous osteomyelitis 20例), 挫創感染2例, 熱傷(第Ⅱ～Ⅲ度)2例である。

検出菌：全症例において菌を検出し得た。すなわち、黄色ブドウ球菌22例, 大腸菌3例, 変形菌1例である。ただし、これらの検出菌が感染症の真の病原菌であるとの根拠は著者は有していない。

投与量および投与期間：Routineとして、1日量2gを静脈内注射(ワン・ショット), または点滴として投与した。また小児においては適宜、減量して投与している。

また、投与期間は7日から50日にわたっている。

副作用：特記すべきものは認められなかった。また投与前、後において検血、検尿、肝機能検査をも施行したが、特別の変化はみられず、アレルギー反応としての発疹、発熱、ショック等もみられなかった。

効果判定基準：整形外科の特殊性に基づき、著者の考案した判定基準を使用した。

治療成績：以上から、前述の症例において、著効4例, 有効7例, やや効9例, 無効6例の成績を得た。

19. 産婦人科領域における Cephacetrile sodium の検討

高瀬善次郎・白藤博子

川崎医科大産婦人科

Cephacetrile sodium 1g を静注した際の母体血清、臍帯血清、羊水中への移行を検討したところ、臍帯血は母体血清の約2分の1の濃度をしめし、また、羊水中への移行も、比較的良好であった。

また、尿路感染症を含む産婦人科領域の感染症に1日2gを原則として使用したので報告する。

20. Cephacetrile sodium (CT-26) による各種尿路感染症の治療経験

熊沢浄一・中牟田誠一

伊藤秀明・百瀬俊郎

九州大泌尿器科

新合成セファロスポリン製剤(Cephacetrile sodium (CT-26))を各種尿路感染症19名に対し使用したのでその成績を報告する。

腎機能正常な29才と66才の男性に各々1gのCT-26を筋注し、血清濃度と尿中排泄を検討したところ、両者ともに30分で血清濃度は、peakに達し(14.7, 28.8 μg/ml), 6時間後にはtraceとなっていた。尿中には3時間目までに50.5%, 56.4%排泄され、12時間目までには、61.3%, 79.0%排泄されていた。*B. subtilis* PCI 219株を検定菌とするカップ法で行ない、血清は血清稀釈、尿はpH 6.5のリン酸緩衝液稀釈による標準曲線を用いた。

単純性尿路感染症は急性膀胱炎6例であり、朝夕1gずつ1日2gの筋注投与を3~4日施行したが全例ともに著効であった。

尿分離菌は*E. coli* 4株, *Proteus* 1株, *Staphylococcus* 1株でありすべて消失していた。

複雑性尿路感染症はすべて、なんらかの泌尿器科的手術を施行した後の尿路感染症であり、尿道にカテーテル留置中のものも5例含んでいる。投与方法は朝3g静注シタ刻1g筋注した8例と、朝夕1gずつ1日2g筋注した3例、朝夕0.5gずつ1日1g筋注した1例、朝1g筋注した1例の合計13例であった。有効6例、無効7例であり有効率は46%であった。尿分離菌は*E. coli* 3株, *Ps. aer.* 1株, *Retterella* 1株, *Staphylo.* 1株が消失し, *Ps. aer.* 2株, *Enterobacter* 2株, *Morganella* 1株が存続し, *Alc. faec.* が *Serratia* と *Ps. aer.*

へ Gram(一) 桿菌 1 株が *Ps. aer.* へ菌交代していた。可能な限り日本化学療法学会標準法で MIC を測定したが、その多くは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌であった。

副作用は注射部疼痛を 4 例に認めた以外、重篤なもの認められなかった。

B. Fosfomycin

1. Fosfomycin-Na にかんする研究

三木文雄・尾崎達郎・浅井俱和
川谷植英・久保研二・寺田忠之
塩田憲三

大阪市立大第一内科

新しい化学構造を有する新抗生物質 Fosfomycin の抗菌力, Ca 塩経口投与時の吸収排泄, Ca 塩経口投与による治療成績については, 第 22 回化療総会において発表した。今回は Na 塩について検討した成績を報告する。

1) 本剤 1 g, one shot 静注時の血中濃度は 30 分後 50 $\mu\text{g/ml}$ 内外を示し, 6 時間後も 5 $\mu\text{g/ml}$ 内外を示す。

投与 2 時間内にほぼ 50% が尿中に回収され 6 時間内の回収率は 90% 内外を示す。

2 g ずつ, 12 時間毎に点滴 (点滴時間 2 時間) 継続中の患者 (気管支喘息) の血中濃度は, 点滴直前 4.5 $\mu\text{g/ml}$, 点滴開始 30 分後 50.0 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 68 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 (点滴終了 2 時間後) 10.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し, この間に喀痰中濃度は, 最高 3.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

現在 one shot 静注, 点滴静注の成績を基にして, 本剤の適切な投与方法を検討中である。

2) 内科系感染症に本剤を投与し, 効果ならびに副作用について検討中である。一部同一患者について, Ca 塩経口投与の成績との比較も実施中である。

2. 静注用 Fosfomycin の内科領域における基礎的ならびに臨床的検討

伊藤 章・山崎隆一郎・栗原牧夫
小田切繁樹・福島孝吉
横浜市大第一内科

静注用 Fosfomycin の抗菌力, 治療成績, 副作用について報告する。

1. 抗菌力

臨床分離大腸菌 16 株, *Klebsiella* 13 株, *Ps. aeruginosa* 15 株につき, Nutrient agar (Difco) を用いた寒天平板希釈法 (治療標準法) により MIC を測定した。*E. coli* は 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 16 株中 10 株は

3.1~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布している。*Klebsiella* は 1.6~100 $\mu\text{g/ml}$ に, *Ps. aeruginosa* は 1.6~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており, 緑膿菌に対する MIC は割合良好であった。

2. 臨床成績

呼吸器感染症 5 例, 敗血症 2 例, 不明熱 1 例, 計 8 例に本剤を投与した。呼吸器感染症は肺化膿症 3 例, 気管支拡張症, 肺混合感染各 1 例で, 敗血症は, 胆のう炎および白血病を基礎疾患として有する例各 1 例であった。投与量は 1 日 2.0 g および 1 日 4.0 g 投与が各 4 例ずつで, 投与法は 1 回 1 g を 20 ml の 20% ブドウ糖に溶解して 3 分以上かけて静注で投与した。8 例中 7 例で菌が検出され, その内訳は, *Klebsiella* 2 例, *Klebsiella* と *Ps. aeruginosa* の混合感染 2 例, *St. aureus*, *Ent. aerogenes*, *Enterococcus* 各 1 例で, 検出菌の FOM に対する MIC は *Klebsiella* 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$, *Ps. aeruginosa* 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Ent. aerogenes* 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *St. aureus* 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。臨床効果は, *Ent. aerogenes* 検出肺化膿症例で著効, *Klebsiella* 検出敗血症および *Enterococcus* 検出敗血症例各 1 例および *Klebsiella* と *Ps. aeruginosa* 検出気管支拡張症例で有効であったが他の 4 例では無効であった。副作用として GOT, GPT の上昇および尿蛋白陽性が各 1 例でみられ, 他の 1 例で, 静注時に腔異和感を訴えほとんど同時に無呼吸意識喪失した例が 1 例あったが, これは静注速度が 2 分位と速かったためと考えられた。他の 5 例では, とくに副作用は認められなかった。

3. 静注用 Fosfomycin に関する検討

田野吉彦・副島林造
川崎医科大内科

静注用 Fosfomycin (FOM·Na) 1.0 g を 20% 糖液に溶解し, 約 5 分間かけて静注投与し 30 分, 1, 2, 4, 6 時間後の血清中濃度を, 平板カップ法により測定した。指示菌としては *Proteus* sp. (MB-838) を用い, 標準曲線は pH 7.0 に調整した 0.05 M tris buffer により求めた。血清中濃度は 30 分後で最も高く 60~80 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 50~54 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 36~38 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 16~25 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後でも 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示し, 同一例における内服時の血清中濃度に比し明らかに高い成績が得られた。さらに FOM·Na 静注投与後の喀痰中濃度, 胸水中濃度についても報告する。

なお肺炎, 肺化膿症など呼吸器感染症に対して, 1 回 1.0 g ずつ 1 日 2 回静注投与により治療を行なった成績についても報告する予定である。

4. Fosfomycin に関する実験的ならびに臨床的研究 第2報

西沢夏生・河盛勇造

国立泉北病院内科

私どもはすでに Fosfomycin (FOM) の Ca 塩について、内服後の血清中濃度ならびに内服によって治療した臨床経験について報告し、効果の期待し難いことを述べた。

今回は FOM-Na 塩の静脈内投与について、血清中濃度測定成績および臨床効果・副作用を検討したので、その成績を報告する。

FOM-Na 塩 1.0 g を 5% ブドウ糖液 500 ml に溶解し、これを1時間 30 分の間に静脈内に点滴注射した。その終了時、1, 2 および 4 時間後の血清について、変形菌を指示菌とするディスク平板法によって、FOM 濃度を定量した。2 例について得た成績は、点滴終了直後 40 および 60 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 22 および 28 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 16 および 18 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 8 および 9 $\mu\text{g/ml}$ で、FOM-Ca 塩内服後に比して、著しく高値を示した。またこれらのうち1時間および4時間後の血清を倍数希釈し、これに大腸菌を接種して発育阻止力を検討したところ、1 時間後血清は 4 倍まで完全に発育を阻止し 8~16 倍まで著明に発育を抑制しており、4 時間後血清でも 4~8 倍までそうとうに発育抑制効果を示していた。

私どもは 3 例の肺結核に合併した緑膿菌感染に対して、FOM-Ca 塩 1 日 1 g ずつ 10 日~14 日間、静脈内点滴注射を行ない、喀痰中細菌の消長と、咳嗽・喀痰など症状の推移を見たが、その結果、緑膿菌の消失は認め得ず、たんに症状の軽度好転を見ただけであった。なお全例に副作用は認めなかった。

5. Fosfomycin に関する研究 (その 2)

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

山路邦彦・杉山陽子

近畿母児感染症センター

Fosfomycin 静脈内投与に関する検討を行ない、以下の所見をえた。

a) 血中濃度および尿中排泄

諸種投与経路による FOM のヒト体内濃度を Cross over test により、*Proteus* sp. ATCC 21160 を被検菌とする Cup 法を用いて測定した。その血中濃度は、投与 30 分値が静注 one shot 1.0 g : 46 $\mu\text{g/ml}$ 、点滴静

注 2.0 g : 49 $\mu\text{g/ml}$ で 1 時間値 : 32, 92 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 : 17, 103 $\mu\text{g/ml}$ に比べ、内服 1.0 g では 2 時間値 : 5.2 $\mu\text{g/ml}$ かつ Peak level であった。

尿中排泄は、静注 : 82.7%、点静 : 86.3%、内服 : 21.0% の 10~12 時間回収率をえた。

b) 胎児側移行

FOM 20 mg/kg 静注犬の母児血中濃度比は、当初 3~4 : 1 であるが、時間経過につれ臍帯血への移行が増加した。

また、妊娠家兎への臓器内分布を FOM 20 mg/kg 静注で、腎>血清>脾>心>肝の順であり、羊水中へも高度にみとめられた。

c) 臨床成績

骨盤腹膜炎・術後感染・尿路感染など 13 例に 2.0 g/day ずつ 5~10 日間投与したところ、9 例に有用だった。

6. Fosfomycin による呼吸器感染症の治療成績

辻本兵博・間嶋正男・栗林雄司

山口防人・岩井謙一

星ヶ丘厚生年金病院内科

Fosfomycin (FOM) を呼吸器感染症に投与し、その効果を検討した概要を報告する。

投与方法 : 輸液剤 500 ml に FOM 2 g を混じて点滴静注し、1 日 2 回、計 4 g を投与した。投与期間は 9~22 日間である。他の化学療法剤との併用は避けた。

投与対象 : 肺膿瘍 1 例、気管支肺炎 8 例、感染性肺嚢胞 1 例、気管支拡張症 1 例、計 11 例である。

治療効果 : 11 例中 5 例に有効、3 例不変 (判定保留)、無効 3 例という結果をえた。肺膿瘍 1 例および気管支肺炎 1 例では著効をえ、それぞれ 18 日、10 日間で陰影が全部消失した。他の有効例 3 例とも気管支肺炎であるが、9~22 日間の投与で陰影は著しく減少はしたが、一部残存し他の抗生物質の投与を必要とした。

判定保留の 3 例は 2 例が気管支拡張症に、1 例は慢性気管支炎に合併した気管支肺炎例で、そのうち 2 例は 38.5~39.3°C の発熱が FOM 投与 1 日で解熱し、3 例とも食思亢進、白血球の正常化、血沈の改善、CRP の陰性化など臨床的所見が有効例と同程度に改善されたにも拘わらず、X線像上の陰影がわずかの消褪に止まったものである。X線像の経過と臨床所見の改善とが一致せず判定に苦しんだ。

気管支肺炎 (20 年来の気管支拡張症合併)、感染性肺嚢胞、気管支拡張症各 1 例に無効であった。これらから

共通する点は喀痰の多い気管支拡張症やその合併症には効果が現われたがたいことが考えられる。

副作用：認むべき訴えは全くなかった。血液、肝機能、腎機能などの諸検査を実施したが、3例において治療なかばから GOT, GPT の軽度上昇 (40~70 u) を認めたが、投与中止の必要なもなく、治療後約1週後には正常化し、一過性のものであった。

7. 小児における Fosfomycin の検討

西村忠史・小谷 泰・吉田亮三
浅谷泰規・高島俊夫
大阪医大小児科

小児緑膿菌感染症は、その臨床的特徴に加えて、従来の抗緑膿菌性抗生剤には腎への影響が現われ易いため、その治療も容易でなかった。今回 Fosfomycin (FOM) の基礎的ならびに臨床的検討を行なったのでその成績について述べる。

FOM に対する緑膿菌 32 株の感受性分布は、32 株中 31 株が 6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ で、25 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。いっぽう感受性ピークでは DKB 0.78 $\mu\text{g/ml}$, GM 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で明らかに FOM の抗菌力はこれらに劣った。またコアグララーゼ陽性菌 31 株についても、その感受性分布は 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ で、ピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にみられた。

次に吸収、排泄について急性腎炎 1 例、健康児 1 例に FOM 500 mg を 5% ブドウ糖液 20 ml に溶解、one shot で静注し、血中濃度、尿中排泄量を測定した。測定法は *Proteus sp.* (MB 838) を検定菌とし Cup 法で行なった。なお Standard は 0.05 M Tris Buffer pH 7.0 とした。

血中濃度ピークは第 1 例 15 分 92.0 $\mu\text{g/ml}$ 、急速に濃度は低下して 6 時間後で 11.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。第 2 例は 30 分後 36 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後では 1.6 $\mu\text{g/ml}$ となり、腎炎例が高値を維持した。なお尿中排泄率は 6 時間までそれぞれ 41.1%、35.5% であった。

臨床検討は 8 例について行なった。すなわち多発性膿瘍 (*Staph. aureus*)、急性膀胱炎 (*E. coli*)、扁桃炎 (Gram-positive *Diplo.*)、膿胸 (*Staph. aureus*)、敗血症・副鼻腔炎 (*Staph. aureus*, *P. aeruginosa*)、気管支炎ならびに *Klebsiella* 敗血症後菌交代 (*P. aeruginosa*)、LETTERER-SIWE 氏病に後頭膿瘍 (*Salmonella*) 合併例である。内服 5 例、静注 1 例、内服・静注併用 2 例でネブライザー併用が静注例にある。投与量は 1 日 100~150 mg/kg で静注は 1 日 2~3 回に分け one shot で投与した。有効 5 例、無効 3 例であった。

とくに副作用と思われるものはなく、現在症例をまじ検討中である。

8. 小児細菌性疾患にたいする静注用ホスホマイシンの効果

本広 孝・武谷 茂・富水 薫
中島哲也・榊 真弓・山下文雄
久留米大小児科

ホスホマイシンはユニークな化学構造を有し、広い抗菌スペクトルを示すことから、経口剤が第 22 回日本化学療法学会の新薬シンポジウムにとりあげられ、その有効性が論じられた。私たちは本剤の静注剤を小児細菌性疾患に one shot 静注を行ない臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

9. 新抗生物質 Fosfomycin の骨関節感染症に対する臨床的研究と 2, 3 の考察について (第 2 報)

近 藤 茂
大阪医大整形外科

緒言：ホスホマイシンは、甚だ特異な構造 (1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid) を有する新抗生物質であり、そのカルシウム塩は水に難溶性であるが、ナトリウム塩は良好な溶解性を有している。両者の抗菌スペクトラムはほぼ同様であるが、このため、前者は経口剤として使用され、後者は注射剤として用いられており、前者については、すでに第 1 報で発表したの、今回は後者について述べることにする。

症例：整形外科領域における 20 症例 (男 14 例、女 6 例) に本剤を投与した。これら 20 症例の内訳は骨髓炎 13 例、軟部の術後感染 4 例、化膿性関節炎 2 例、褥創 1 例である。また、上述の骨髓炎は hematogenous osteomyelitis が 2 例、exogenous osteomyelitis が 11 例を占めており、後者はいずれも、開放性骨折や、骨の手術後の術後感染によるものである。

検出菌：全症例から菌を検出している。すなわち黄色ブドウ球菌 14 例、変形菌 2 例、緑膿菌 2 例、大腸菌 2 例であるが、これらが果して、真の感染起炎菌であるとの断定はできなかった。

投与量、および投与方法：全症例において 1 日量 1 g を点滴により投与した。これは著者が、本抗生物質から分離されるナトリウムの副作用に注意した故である。また投与期間をも 4 日から 7 日という短期間に制限したのも同様の理由による。

効果判定基準：整形外科の特殊性に基づき、著者は独特の判定基準を用いている。すなわち、臨床所見、検査成績、菌の消長の3条件について、各々点数をつけ、その合計で判定する方法である。

効果：著者の方法によると前述20症例においては、著効0、有効2例、やや効13例、無効5例であった。

考察および結語：ホスホマイシン注射液の効果が経口投与よりも劣るのは、遊離ナトリウムの作用を恐れ、著者が、投与量、期間ともに消極的であった故と考えられ、今後の検討に待つ余地があると思われる。

10. Fosfomycin(静脈投与)の耳鼻咽喉感染症に対する臨床的検討

三辺武右衛門・村上温子・小林恵子

関東通信病院耳鼻科

徐慶一郎・稲福栄

同微生物学検査科

Fosfomycin(FOM)を静脈内投与によって血中濃度、組織濃度について検討し、さらに本剤を耳鼻咽喉感染症の治療に応用した成績について報告する。

11. 静注用 Fosfomycin の産婦人科領域における検討

高瀬善次郎・白藤博子

川崎医科大学産婦人科

Fosfomycin 1gを静注した際の、産婦人科領域に特有の移行濃度、すなわち、母体血清、臍帯血、羊水、および乳汁中への移行を検し、また、妊娠初期の胎児への移行、妊娠中期の胎児の臓器内濃度を測定した。

また、臨床的にも1日2gを原則として、使用したので併せて報告する。

12. 泌尿器科領域における Fosfomycin の検討

近藤捷嘉・高本均

新島端夫・荒木徹

岡山大学医学部泌尿器科

尿路感染症から分離したグラム陽性球菌6株、グラム陰性桿菌88株についてFosfomycinの抗菌力を検討した。*Staphylococcus aureus* 6株では6.25~12.5 µg/mlであり、*E. coli* は25 µg/mlをpeakに分布している。*Proteus sp.* は6.25 µg/mlにpeakを認めるが、その分布は0.39~100 µg/mlと広い。*Pseudomonas* は12.5~100 µg/mlに分布している。

血中濃度についてみると、Fosfomycin 1.0g静注では30分にpeakを認め61.0 µg/mlであった。Fosfomycin 2.0gを2時間で点滴静注すると、点滴終了時が最も高い濃度を示し、190.0 µg/mlであった。尿中回収率は1.0g静注例で6時間までに78.6%を示し、2.0g点滴静注例では点滴開始から6時間までで42.8%であった。

慢性腎盂腎炎7例、慢性膀胱炎3例にFosfomycinを投与した。Fosfomycinは1日2.0gを点滴あるいは静注により5日から7日間連日投与した。臨床効果は臨床症状、尿所見、尿培養成績の3点から判定した。慢性腎盂腎炎7例中、著効2例、有効3例、無効2例であった。慢性膀胱炎3例では有効1例、無効2例であった。

副作用として注射時の異和感、ショック、発疹などを認めた例はない。本剤投与前後に検査した血液像、BUN、GOT、GPTでは10例中1例にGOT、GPTの上昇を認めただけである。

C. Carfecillin

1. Carfecillin, carbenicillin phenyl ester に関する研究

1. 試験管内抗菌作用、加水分解、感染防御効果について

西田実・峯靖弘・村川武雄

上村利明・深田志計実・横田好子

藤沢薬品中央研究所

Carfecillin(P-CBPC)はCBPCのphenyl esterで、CBPCと類似した抗菌スペクトラムをもつ。患者分離の*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* に対してはCBPCより強い抗菌活性を示す。しかしP-CBPCは37°Cで中性ないしアルカリ溶液、常用培地中では比較的速やかに加水分解をうけ、CBPCを遊離するので、P-CBPCの示す抗菌活性がEster体個有のものかどうか不明である。各種の菌培養液中におけるP-CBPCの水解率は一定でなく、菌種によってCBPCの生成率は異なる。また血清のP-CBPCの水解活性は動物種差があり、マウス、ラットは最も活性が強く、ついでヒト、ウサギ、イヌの順となる。つぎにラット組織のP-CBPC水解活性を血清と比較したが、血清の活性が最も強く、肝、腎がこれにつぎ、肺、小腸、大腸の順となった。またこれらの活性はP-CBPCの大量連続投与によって変化しない。

マウスの実験的感染に対するP-CBPCの経口投与による防御効果は、菌種により一定しないが、CBPCの皮下投与と劣力のない効果が得られた。

2. Carfecillin, carbenicillin phenyl ester に関する研究

2. 吸収排泄, 代謝について

西田 実・村川武雄・峯 靖弘
野々山重男・岡田直彦・河野洋子
藤沢薬品中央研究所

Carfecillin(P-CBPC) 各種の実験動物および健康成人に経口投与し, CBPC の生体内濃度, 尿, 胆汁, 便中回収などを検討した。

週令の異なる SD 系ラット (4 W, 6 W, 8 W) の各群に P-CBPC を 100 mg/kg (CBPC 換算) を経口投与し, CBPC の血清中濃度を比較すると, 高週令ラットに比較して, 雌雄とも幼若動物ほど高い血清中濃度が得られた。同一条件で P-CBPC の投与後, CBPC の組織内濃度を測定すると, 腎および肺内濃度は 4 週令ラットが高く, 逆に肝内濃度は高週令の 2 群に比較して低値を示した。経口投与後, P-CBPC が CBPC に加水分解され, 吸収される部位を明らかにするため, 腸管を結紮したラットを用いて検討した。P-CBPC を腸管上部に投入した場合, CBPC の血清中濃度は最も高く, またこの部位からの P-CBPC の消失が最も速やかであった。

つぎに同一条件で, P-CBPC を週令の異なるラットに経口投与し, 24 時間の尿中回収率を比較すると, 血清中濃度と相関し, 4 週令ラットは 8 週令ラットの 2 倍の回収率を示した (平均 38.2±3.2%)。またラットに P-CBPC を経口投与すると約 15% の CBPC が 24 時間の胆汁中に排泄される。また同一条件でラットに P-CBPC を投与した際の消化管内分布を経時的に測定し, P-CBPC と CBPC の消長を観察した。

つぎにビーグル犬に P-CBPC を経口投与し, 門脈血および大腿静脈血中の P-CBPC および CBPC 濃度を測定した。P-CBPC は門脈血中には存在するが, 大腿静脈血中にはほとんど認められず, 門脈血または肝組織で水解され, CBPC に変化することが知られた。

健康成人志願者 17 名に, 1 g の P-CBPC を一定の条件で経口投与し, CBPC の血清中濃度および尿中排泄について検討した。

3. Carfecillin に関する細菌学的評価

大槻雅子・西野武志・岡崎京子
戸田正人・中沢昭三
京都薬科大学微生物学教室

経口用 Carbenicillin, Carfecillin に関する細菌学的

評価を既知 Carbenicillin (CBPC), Carbenicillin indanyl sodium (*i*-CBPC) を比較薬剤として検討し, 次の成績を得た。

1. 抗菌スペクトラムは CBPC, *i*-CBPC と同様であり, その抗菌力は CBPC とほぼ同程度であった。

2. 臨床分離ブドウ球菌, 大腸菌, 変形菌, 緑膿菌の感受性分布, 感受性相関を検討した。ブドウ球菌の場合は 6.25 μ g/ml, 大腸菌 25 μ g/ml, 変形菌 1.56 μ g/ml, 緑膿菌では 200 μ g/ml にピークを有する分布を示し, CBPC との間に相関関係が認められた。

3. Cephalosporin 耐性大腸菌から抽出した β -lactamase に対する安定性では Carfecillin は CBPC と同様な態度で不活化された。

4. ブドウ球菌の増殖曲線に及ぼす影響を生菌数測定により検討したが, Carfecillin は CBPC とは異なり, 1/4 MIC 濃度の作用でも著明な殺菌作用が認められた。

5. ブドウ球菌を用いた石炭酸係数測定法応用による殺菌効果では *i*-CBPC が最も優れ, 次いで Carfecillin, CBPC の順であり, 緑膿菌を用いた場合には 3 剤とも 10,000 μ g/ml 15 分間の作用でも殺菌されなかった。

6. マウス実験的感染症に対する経口による治療効果は緑膿菌の場合, Carfecillin は比較対照とした CBPC よりは優れているが, *i*-CBPC と比べると少し弱い成績が得られた。

4. Carfecillin に関する薬理学的研究

山中康光・河野静子・荒谷春恵
広島大薬理学

Carfenicillin の誘導体の 1 つである Carfecillin の一般薬理作用を検討し, つぎの結果を得た。

作用とその最少作用濃度は循環器系に対し, ウサギ血圧を 5 mg/kg (iv) で一過性に下降し, ウサギ心電図 (II 誘導) に対し, 波形や棘波に影響を与えないが, 20 mg/kg (iv) で直後から 15 秒の間で徐脈がみられた。摘出モルモット心房および摘出カエル心臓の自動運動を 10^{-8} g/ml で抑制した。ウサギ皮膚血管透過性を 1,000 μ g で亢進し, 摘出ウサギ耳殻血管灌流量を 10^{-2} g/ml で拡張し, 10^{-1} g/ml では収縮した。血圧下降作用は Atropine 前処置あるいは vagotomy によっても影響されなかった。さらに, Carfecillin 20 μ g/kg の前処置により Acetylcholine および Adrenaline の感受性に対し影響なかった。

つぎに, 平滑筋に対し, 摘出ウサギ腸管の自動運動を 10^{-4} g/ml で亢進し, 10^{-3} g/ml で抑制した。摘出ラット子宮に対しては 5×10^{-4} g/ml および摘出妊娠ラット子宮では 2×10^{-5} g/ml でそれぞれ抑制した。ウサギ呼

吸に対し 80 mg/kg (iv), 摘出モルモット気管筋および摘出モルモット腸管に対し 10^{-8} g/ml まで影響はなかった。このような作用は Atropine の前処置により影響されなかった。いっぽう, Acetylcholine, Histamine および Barium Chloride との間に拮抗作用はみられなかった。

このような作用を Carbenicillin および Phenol のそれと比較した。

5. Carfecillin に関する研究

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
 山路邦彦・杉山陽子
 近畿母児感染症センター

Carfecillin の臨床意義を明らかにするため検討を行ない、以下の知見をえた。

a) 抗菌作用

最近臨床分離した諸種細菌および微生物の Carfecillin 感受性を CBPC と比較して主に治療標準法に準じ測定した。

Streptococcus pyogenes: 50 株は 0.05~0.1 μ g/ml に 78% が相当し、かつ、 ≤ 0.2 μ g/ml 株が 98% を占め、CBPC は 0.2 μ g/ml に 74% が相当した。*Staphylococcus aureus*: 50 株は 0.1~50 μ g/ml に 3.13~12.5 μ g/ml にやや高い丘状分布を示し、*E. coli* は 3.13~>100 μ g/ml に分布したが 6.25~25 μ g/ml に peak を示したが、この両者は Carfecillin と CBPC 間に目立った感受性分布のちがいはない。

Pseudomonas aeruginosa: 42 株中、34 株は $\sim >100$ μ g/ml 株であり、CBPC の MIC がやや低い。*Proteus* sp. Indole(+) 株は $\sim >100$ μ g/ml, Indole(-) 株は幅広い分布をえた。

b) 体内濃度

健康人 Volunteer の血中濃度は、Peak level が 1 時間値: 8.7 ± 2.5 μ g/ml で、2 時間値: 6.3 ± 1.8 μ g/ml, 尿中排泄は 38.7 \pm 19.6% の尿中回収率 (0~8 時) である。

Carfecillin 内服と CBPC 筋注の体内濃度を比較すると、後者に比べ低値ではあるが、かなり良好な体内移行を示す。

妊娠初期の臓器内濃度では、血清は 4:1, 肝・腎は 3:1 の母児比をみとめた。

また、ヒト分娩時の母児比は、投与後時間の経過につれ、臍帯血中濃度比が増した。

c) 臨床成績

UTI: 10 例 (急性上部: 1 例, 急性下部: 7 例, 慢性下部: 1 例) に 2~4 g \times (2)~5~10 日間投与し、有効: 6 例, 無効: 3 例である。食思不振を 2 例にきたした。

6. Carfecillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・尾崎達郎・浅井俱和
 川合道英・久保研二・寺田忠之
 塩田憲三

大阪市立大第一内科

Carbenicillin の phenylester である Carfecillin について以下のような検討を行なった。

1) 抗菌力: 病巣分離の *Staphyloc. aureus* 45 株, *E. coli* 50 株, *Klebsiella* 22 株, *Proteus* 28 株, *Pseudomonas* 19 株の Carfecillin に対する感受性分布を Carbenicillin に対する感受性分布と比較検討した。測定法は日本化学療法学会標準法である。

ブドウ球菌に対して Carfecillin は Carbenicillin に比してやや強い抗菌力を示したが、他の菌に対しては、両者の抗菌力はほぼ同一に認められた。

2) 吸収・排泄: Carfecillin 1 g 経口投与時の血中濃度の推移ならびに尿中排泄量を *Pseudomonas* NCTC 10490 を検定菌としたカップ法で測定した。

空腹時投与 3 例の血清中 CBPC 濃度の平均値は、30 分後 9.0 μ g/ml, 1 時間後 16.6 μ g/ml, 2 時間後 7.7 μ g/ml, 4 時間後 1.0 μ g/ml, 6 時間後は検出不能, 食後投与 3 例の平均値は 30 分後 6.7 μ g/ml, 1 時間後 11.2 μ g/ml, 2 時間後 7.4 μ g/ml, 4 時間後 0.9 μ g/ml, 6 時間後検出不能と、食事摂取の影響が認められた。

6 時間内の尿中回収率は Carfecillin として算出した場合、空腹時投与は 47.1%, 食後投与は 47.3% と大差を認めないが、投与後 2 時間内の尿中排泄量は空腹時投与群がやや多い値を示した。

3) 臨床成績: 呼吸器感染症および尿路感染症に Carfecillin 1 日 2~4 g を経口投与し、治療効果および副作用について検討中である。

7. Carfecillin に関する基礎的, 臨床的研究

右馬文彦・上田良弘・呉京修
 岡本緩子・大久保 晃

関西医科大第一内科

Phenol-CB(Carfecillin)の臨床分離菌株に対する感受性を測定したが、その成績は従来の CBPC とほぼ同様な

結果であった。Carfecillin 1,000 mg を早朝空腹時に内服させた5名の健康成人の血中濃度はピークはだいたい2時間目にあり 5.6~1.1 $\mu\text{g/ml}$ と個体差が大であり、6時間目にはほとんどが trace であった。つぎに一定基準のもとに5名の成人健康者に内服させた。まず12時間絶食後 100 ml の水で Carfecillin 1,000 mg を内服、2時間後、水 300 ml と軽食、4時間目に再び水 150 ml をのませた時の血中濃度はピークが30分ないし1時間後にあり、6~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で4時間、6時間には測定限界以下になった。これに対し軽食30分後に同量の Carfecillin を内服させたばあい30分後には証明されず1時間のピーク時に 1.6~1.8 $\mu\text{g/ml}$ と著明に低濃度であった。いっぽう、尿中回収率に対し、食後内服例では 22.8% であった。Carfecillin を大腸炎、盲腸周囲炎、膀胱炎などの臨床例に1日 1.5~3.0 g を4~17日間投与、その効果を検討した。Citrobacter が糞便から検出された大腸炎が17日間投与で不変、また Pseudomonas が喀痰から検出された急性気管支炎には無効で、他はいちおう認むべき効果があった。なお、副作用として食欲不振1例、膨満感1例のほか、ショック症状を来したものが1例あった。以上の成績から、本剤の抗菌力はCBPCと同様であり経口投与でよく吸収されるが、その吸収には食餌の影響がかなり顕著であること、臨床例には十分な効果が認められること、経口投与であってもショックにはやはり注意すべきことを知った。

8. 外科領域における Carfecillin の基礎的、臨床的検討

柴田清人・藤井修照・品川長夫
鈴木芳太郎・高岡哲郎・内田吉則
名市立大第一外科

Carfecillin 1 g を健康成人5例に早朝空腹時投与し、その体液中濃度を *Ps. aeruginosa* NCTC 10490 株を検定菌とする薄層カップ法で測定した。Standard には pH 7.0 の phosphate buffer を使用した。血中濃度のピークは3例に投与後40分にあり、他は60分、90分後に各1例あった。5例の平均では投与後20分で0.9、40分で2.9とピークとなり、60分で2.7、90分で2.1、120分で1.2 $\mu\text{g/ml}$ で、240分後では全例測定不能であった。尿中濃度は0~2時間にピークがあり平均 687.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。6時間までの尿中回収率は5例平均で CBPC の回収率として 24.0% であった。

その他、本剤の抗菌力を測定するとともに、ラットを用い臓器内濃度を測定した。また、外科的感染症に対し本剤を使用した成績についても述べる。

9. Carfecillin (BRL-3475) の基礎的、臨床的検討

伊藤文雄・河田幸道・西浦常雄
岐阜大泌尿器科

経口 Carbenicillin である Carfecillin についての治療の機会を得たので、その若干の基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

対照薬剤としては、Ampicillin と Cephalexin を選び比較検討した。なお Carfecillin の抗菌活性は、Carbenicillin として検討した。

1. 抗菌力：当教室保存の急性膀胱炎から分離した191株について、抗菌力を比較検討した。Carbenicillin と Ampicillin は、ほぼ同一のパターンを示し、6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、Cephalexin は、25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示した。

2. 吸収、排泄および尿中抗菌力：Cephalexin 500 mg 錠および、Ampicillin 250 mg 2カプセル内服後の尿中濃度および、尿中排泄率と尿中抗菌力を成人2例について Cross Over 法で測定した。6時間後の尿中排泄率は、Carfecillin では、Carbenicillin 換算で約30%、Ampicillin では約18%であった。尿中抗菌力でも Carfecillin のほうがわずかに上まわった。

3. 臨床的検討：尿路感染症の疑われた28例に1日 1.5~3.0 g を3~7日間投与した。副作用は軽度の胃腸障害1例だけであった。有効率は、急性症で80%、慢性症で33%であった。判定保留(6例)を除いて、7日間投与したのは16例あり、無効例10例(3日間投与で中止が2例あり)中4例までが、3日目判定で膿尿および尿中細菌が消失したが、7日目判定では、同一菌が再び認められ、1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を認めた(4例とも大腸菌である)。また、同時に Ampicillin にも Sulbenicillin にも 1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性が認められた。また Tetracycline にも 200 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を認めた。このように、短期間投与で再燃あるいは、再感染をおこす例が高率に認められたということは、本剤の投与にあたり、注意すべき点であろうと思われる。

10. 尿路感染症に対する Carfecillin の基礎と臨床

三田俊彦・片岡頌雄・石神襄次
神戸大泌尿器科

各種抗菌性物質の開発は目ざましく、各種感染症の治療に貢献してきたが、その反面、その菌交代現象として

最近 *Serratia*, *Pseudomonas* 等の特殊桿菌の増加が目立ってきたことはすでに報告したが、今回英国ビーチャム社研究所で開発された Carfecillin は経口用 Carbenicillin で、種々の基礎実験により緑膿菌、変形菌感染を含めた特殊桿菌による尿路感染症に有効であることが明らかにされている。

私達も神戸大学医学部付属病院泌尿器科を訪れた外来患者および入院患者を対象に本剤の臨床効果を検討するとともに、本剤投与後の血中濃度および尿中排泄率について検討を加えたので報告する。

11. Carfecillin(BRL-3475)の泌尿器科領域における応用

名出頼男・鈴木恵三
名古屋保健衛生大泌尿器科
長久保一朗
立川共済病院泌尿器科

経口 carbenicillin である carfecillin (phenyl-carbenicillin) は、吸収後体内に入って phenol, carbenicillin にわかれ後者が抗菌活性を発揮する。

まず吸収排泄の研究は、経口 500 mg および 1,000 mg をそれぞれ空腹時 1 回投与を行なった時の血中濃度推移および、6 時間までの尿中排泄量測定を行ない (Indicator Strain: *Pseudomonas* NCTC 10490), それぞれ最高血中濃度は 7.14 $\mu\text{g/ml}$ (投与 1 時間後), 尿中回収率は 25~30% の率であった。

臨床例 39 例中、急性症(膀胱炎 8 例, 前立腺炎 4 例, 腎盂腎炎 3 例) 計 15 例で、有効 13 例であり、また慢性症は膀胱炎 5 例, 前立腺炎 6 例, 腎盂腎炎 12 例, 計 23 例で、有効は 7 例だけで、有効率 30% であった。起炎菌 MIC は目下検討中であるが、慢性症は、常に十分な感受性テスト後適当に決定するべきである。

12. Carfecillin の二重盲検法による急性膀胱炎に対する臨床評価

石神襄次
神戸大泌尿器科

経口 Carbenicillin として有用性が注目されている Carfecillin を、すでに各種尿路感染症に応用し、興味ある結果を得ているが、今回我々は京都第二赤十字病院、大阪医科大学、久留米大学、鹿児島大学、神戸大学の各泌尿器科およびその関係病院の協力を得て、急性単純性膀胱炎に対する Carfecillin の経口投与による治療効果と副作用を Cephalexin のそれと二重盲検法で検討

した。

16 才以上の女子急性単純性膀胱炎患者を対象とし、約 200 例を目標に Carfecillin 2.0 g/day, または Cephalexin 1.0 g/day を毎食後および就寝前の 4 回に分割, 7 日間投与で投薬第 4 または 5 日目および第 8 日目, また有効症例については第 15 日目に再発の有無を観察し, 各種検索を行なったので報告する。

13. 尿路感染症に対する Carfecillin(P-CBPC) の使用経験

近藤捷嘉・高本均・新島端夫
岡山大学医学部泌尿器科

健康成人 1 名に Carfecillin 1 g を空腹時に内服させ、その血中濃度を測定した。Peak は内服後 1 時間目で 5.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中への排泄は内服後 6 時間で 272.7 mg, CBPC に換算すると 6 時間までの尿中回収率は 34.3% であった。

尿路感染症 20 例に Carfecillin を投与した。対象とした疾患は慢性腎盂腎炎 6 例, 慢性膀胱炎 14 例である。Carcfecillin の投与は 1 日 2.0~4.0 g, 7 日から 14 日連日投与した。臨床効果の判定は臨床症状, 尿所見, 尿培養成績の 3 点から行なった。慢性腎盂腎炎 6 例では著効 2 例, 有効 1 例, 無効 3 例であり, 慢性膀胱炎 14 例では著効 3 例, 有効 9 例, 無効 2 例であった。本剤投与前, 尿中から分離した菌は *Pseudomonas* 8 株, *E. coli* 8 株, *Proteus sp.* 3 株など 22 株であり, *Pseudomonas* 8 株中 4 株, *E. coli* 8 株中 7 株に臨床効果を認めた。副作用は 20 例中 2 例に軽度の胃腸症状を認めたが投与を中止した症例はない。発疹, ショックなどアレルギー症状と考えられる副作用はなかった。本剤投与前後に血液像, BUN, GOT, GPT について検査したが, 20 例中 1 例において投与後 GOT, GPT の軽度上昇を認めた。

14. Carfecillin の尿路感染症への応用

境優一・樋口正土・江藤耕作
久留米大泌尿器科

経口用合成 Penicillin (Carcfecillin) を、腫瘍・結石および尿路障害を有する慢性複雑性尿路感染症症例 8 例に応用した。

投与方法は、1 日 3, 4, 6 g の各群に分け、他の薬剤に比し大量投与を試みた。

検出菌は、*E. coli* 5 株, *Pseudomonas* 4 株であり、薬剤感受性試験においても *E. coli* 2 株, *Pseudomonas* 4 株が高度耐性株であった。また、応用に際しても、菌消失を認めたのは、*E. coli*, *Pseudomonas* 各 1 株であ

り、2例に菌交代現象を認めた。

副作用としては、1例に薬疹を認めたが、投薬中止し、副腎皮質ホルモン投与で消失した。

臨床効果は、臨床症状と他覚的所見として尿中細菌、尿中白血球を指標とし、著効2例、有効2例、やや有効1例、無効3例であった。

15. 産婦人科領域における Carfecillin の検討

高瀬善次郎・白藤博子
川崎医科大産婦人科

Carbenicillin のフェニールエステルである経口用 Carbenicillin につき、産婦人科領域における、各種移行濃度を検し、また、尿路系感染症を主体とした、臨床にも使用したので報告する。

なお、投与量は1日 2~4g で行なった。