

第 21 回日本化学療法学会東日本支部総会

期 日 昭和 49 年 11 月 7~8 日

会 場 都市センターホール (東京都)

会 長 桑 原 章 吾 (東邦大学教授)

一 般 講 演

1. Carfecillin 研究会報告 (その 1)

基礎的事項

代表者 五 島 瑛 智 子

東邦大微生物

Carfecillin (P-CB-PC) は経口用 CB-PC として開発された CB-PC のフェニールエステルで、経口投与により腸管から吸収され、速やかに加水分解され、生体内では CB-PC として作用するといわれている。本剤の基礎的評価のため Carfecillin 研究会で検討された *in vitro*, *in vivo* における抗菌作用の研究結果をまとめて報告する。

In vitro 抗菌作用は日本化学療法学会標準法に準じて MIC を測定し、*in vivo* 抗菌作用は腹腔内感染マウスに経口投与し、マウスの生死により ED₅₀ を算出した。

1) *In vivo* 抗菌作用はグラム陽性菌では CB-PC より P-CB-PC のほうがやや高い抗菌力を示すが、I-CB-PC よりは低く、グラム陰性菌に対してはほぼ同程度である。2) 殺菌作用も *S. aureus* では CB-PC より強い作用を示す。石炭酸係数をしらべる方法で 3 剤を比較すると、I-CB-PC がもっとも殺菌作用が強く、CB-PC がもっとも弱く、P-CB-PC はその中間である。3) *In vivo* 抗菌作用は、*S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli* などのマウス実験感染で CB-PC, I-CB-PC とほぼ同程度の治療効果が認められたが、*P. aeruginosa* では菌株によって、I-CB-PC より ED₅₀ 値の高い成績が得られた。4) マウス経口投与での血清中濃度は CB-PC よりはるかに高くピークは 30 分である。I-CB-PC のピークは投与後 1 時間にあり、全体として血清中濃度のレベルは I-CB-PC が高く、持続性も長かった。

2. Carfecillin 研究会報告 (その 2)

吸収, 排泄, 分布, 代謝

代表者 深 谷 一 太

東大医科研内科

Carfecillin は腸粘膜において CB-PC を遊離し、抗菌力を発揮する。同時に phenol を生ずるが、これはす

べて抱合体となって尿中に排泄される。

CB-PC 体液濃度測定には緑膿菌を試験菌とし、標準液は緩衝液・血清希釈について比較した。前者で読取ると測定値が低く表現された。以下このときの値で示す。

Carfecillin 1g と 0.5g 経口投与後の CB-PC 血中濃度のピークは 1 時間後にあり、それぞれ 8.3 μg/ml, 5.2 μg/ml であった。I-CB-PC との cross over 法による血中濃度ピーク値は僅か高かった。腎障害を有する患者に投与したさいには、血中濃度が高く長く維持された。食前・食後投与を cross over 法により行なうと、食後投与でピークが遅れて出現するが、高さは類似していた。尿中排泄率は 6 時間までで CB-PC 換算で 40.3% を示した。尿中濃度は 1g 投与後 0~2 時間尿で約 1,900 μg/ml に達した。

メチルイソブチルケトン：醋酸：水=6：1：1 の溶媒系を用い、TLC を行ない、枯草菌を検定菌としてバイオオートグラムを作製し、定量的に Carfecillin の CB-PC への転換を観察した。プイオン中に入れ 37°C におくと、転換が起った。ラット臓器ホモジネートと Carfecillin とを混合して 37°C に置き、経時的に反応を止めて検討すると、肝・腎では速やかに、腸・肺ではやや遅く転換が起った。I-CB-PC との比較ではほぼ同様の速さを示したが、pivampicillin よりははるかに遅かった。動物種の比較ではラット・マウスの各臓器は速やかな反応を示したが、イヌ・ウサギの各臓器ははるかに遅かった。CCl₄ 前処置肝では正常肝より転換が緩徐であった。

3. Carfecillin 研究会報告 (その 3)

臨床成績集計

代表者 名 出 頼 男

名古屋保健衛生大泌尿器科

Carfecillin の治験例は総計 431 例で、うち治療効果評価対象 420 例、注射後の follow 投与 11 例であった。前者のうち尿路感染症は 373 例、尿路以外の感染症は 47 例であった。尿路感染症のうち、演者の範疇により、67 例は脱落例であった。残りの尿路感染症 373 例中、急性単純性症 136 例、慢性複雑性症 122 例、急性複雑性 16 例、慢性単純性 32 例の構成が見られた。効

果判定基準は、細菌尿の消失を最重要のパラメーターとし、膿尿の減少消失を第2のパラメーターとした。他の症状症候は、参考所見に止めた。そのうち脱落 67 例、判定不能 5 例を除く 301 例についての有効率は、急性単純性症 80.1%、急性複雑性 66.7%、慢性単純性 48.3%、慢性複雑性 27.3% であった。なお再発例は急性単純性症で 7 例、慢性複雑性症で 6 例に見られた。合併症例では前立腺肥大症、尿路結石症（それぞれ術前後症例を含む）、神経因性膀胱、悪性腫瘍、尿瘻等がそれぞれ 11~24 例にあり、有効率が 25~40% であったが、尿管皮膚瘻、尿道狭窄、水腎症等（それぞれ 10 例以下）では有効例が見られなかった。投与量別に分類して見ると、2g、3g、4g 群それぞれの間には有意差なく、むしろ 4g 群で、有効率が低かった。起因菌別に分類し、それぞれ Disc 感受性結果と対応して見ると急性症では少数の耐性大腸菌でも半数に有効で、過大投与または Disc 検査法に問題ありと考えられた。慢性症では緑膿菌感染症では Disc 感受性に無関係に約 25% 有効で、他の菌では、感性菌において有効率が高かった（50% 前後）。副作用としては、多くが消化器症状で、投与量には無関係に 10% 前後に見られ、他に発疹、めまい等が 1~2 例ずつ見られた。血液学的には 1 例に白血球減少があり、Transaminase 値は GPT, GOT ともに上昇を見たのは 1 例であった。腎機能に明らかな影響を及ぼしたと考えられるものはなかった。

4. Carfecillin 研究会報告（その 4）

比較試験

代表者 西浦常雄
岐阜大泌尿器科

Carfecillin の尿路感染症に対する臨床効果を客観的に観察する目的で、13 施設の泌尿器科（札幌大、埼玉中央病、豊島病、慶大、三井記念病、関通病、虎の門病、東京共済病、立川共済病、川崎市立病、東海大、名保衛大、岐大）が協力し、大越正秋を主任研究者、小酒井望を controller として、double blind 法で臨床試験を行なった。なお分離株の MIC は岐大泌で一括して測定し、臨床成績の集計は河田幸道が行なった。

対象は急性単純性膀胱炎とし、基準薬には Ampicillin を選び、無作為に割付けられたいずれかの薬剤を 1 日 4 回（毎食直後および就寝前）、合計 2g/日を 3 日間投与した。投与後に薬効を検討したが、3 日間の観察で有効と思われた症例にはさらに乳糖を 7 日間投与して再発の有無を検討した。

採尿方法（膀胱尿）、所見の観察記載方法などを統一

し、除外条件、脱落条件、効果判定基準などを予め設定した。臨床効果の判定は症状、膿尿、細菌の 3 者の推移に応じて行なったが、細菌尿を重視し、少なくとも細菌の存続するものは無効とした。

約 2 カ月間に合計 228 例の症例がえられたが、そのうち 47 例は脱落条件に抵触したので、181 例について臨床効果を判定し、その後 key code を開封した。

Carfecillin 投与症例は 88 例で、93.2% の有効率がえられた。これに対し Ampicillin 投与症例は 93 例で、96.8% の有効率であったが、この両群の成績の間には有意差は認められなかった。有効例の中でも、すべての所見が正常化したものを著効としたが、著効率はそれぞれ 40.9%、46.2% で、これも有意差は認められなかった。

再発検討症例は 114 例で、Carfecillin では 52 例中 13.5%、Ampicillin では 62 例中 19.4% に再発が認められた。しかしこれも有意の差ではなかった。

副作用の発現率は Carfecillin では 106 例中 3 例、2.8%、Ampicillin では 107 例中 6 例、5.6% で、やはり有意差は認められなかった。前者が胃腸症状だけであったのに対し、後者では発疹等のアレルギー症状が 4 例認められたことが注目された。

（追加） 都養育院泌尿器 中内浩二

Carfecillin の Suppressive drug としての価値を検討した。難治性尿路感染症 14 例に対して、GM または CB-PC の注射投与に引続き、Carfecillin を 1 日 4g ずつ 2 週間経口投与し、この間の細菌の消長により効果判定をした。この結果、注射により陰転した菌株 20 株のうち、*Pseudomonas* 5 株すべてを含む 16 株が carfecillin 投与後 1 週間までには再発していない。菌の再現を認めた 4 株は Carfecillin 内服中 2 株 (*E. coli.*, *Klebsiella*)、内服後 1 週間目 2 株 (*Prot. mirab.*, *Klebsiella*) である。注射により陰転しなかった 6 株では、*Pseudomonas* が 1 株あり、これは Carfecillin 内服で陰転したが、他のグラム陰性桿菌 5 株には Carfecillin は無効であった。この他、経過中に計 8 株の重感染が認められた。

1)~4) についての討議

（質問） 東邦大微生物 桑原章吾

P-CB-PC のマウス感染防御効果は試験成績では I-CB-PC よりやや低いが、その原因は代謝で説明できるか。

（答） 五島登智子

P-CB-PC のマウス組織内濃度は I-CB-PC のそれよりも低いという成績もあり、原因の 1 つとも考えられるが、さらに多角的な検討が必要である。

(質問) 東邦大微生物 桑原章吾

1. 腎障害例で Phenol 抱合体が蓄積する可能性はないか。

2. 動物の肝内濃度にかんがりの動揺がみられるが、その理由は。

(答) 深谷一太

1. に対し しらべていない。

2. に対し 標準液の希釈方法などに問題があるのではないかと思われ、測定方法についての検討が必要である。

(答) 信楽園病院 関根理

腎不全例に1日1~2g, 1週間程度の投与では、体内で free の phenol の蓄積によると思われる副作用はなかった。

しかし、この問題は全く解明されていないので今後検討する予定である。

(追加) 慈恵大第三内科 上田泰

本剤の体内動態、とくに腎不全時の動態は学問的には興味があるが、臨床上腎不全患者に本剤を使用することは考えられないので、桑原氏の懸念は実際には問題ないであろう。

(追加) 信楽園病院 関根理

上田氏のいうように腎不全で人工透析を実施している患者には CB-PC の注射がよいと思う。しかし、本剤の使用目的の1つは慢性尿路感染症であり、ある程度の腎機能低下を伴う例が多い。したがって、ほとんどが腎から排泄されるフェノールならびにその代謝物について腎機能障害時の動態をしらべることは必要であると考えられる。

(質問) 名古屋保健衛生大泌尿器科

名出頼男

透析中の患者での成績をみると、体外循環部分による dilution,あるいは、それに加えて degrade されやすくなることも考えられる。Parenteral administration を受けた CB-PC と同じ問題になると思うが (membrane の性質によっても異なる筈だが), dialysauce はどのくらいの値になるか。

(答) 深谷一太

CB-PC は灌流液からある程度排泄されるが、移行はあまり良好でないという印象である。

(追加) 帝京大小児科 藤井良知

二重盲検で AB-PC との間に有意差がないから本剤に有用性を認めるという表現については、新生児期のようにグルクロン酸抱合, 硫酸抱合の能力の低い,あるいは能力のわからない個体について本剤の毒性が高く抱合能が悪い事実に鑑みて、速断に過ぎると思われ、結論を留

保したい。

(追加) 東大医科研 真下啓明

本剤は成人の尿路感染症を目標とした経口 Carbenicillin である。残された問題は腎不全時の Phenol 蓄積の有無,注射剤などを用いた後の再発,再燃防止的役割を果し得るか否かの検討である。

5. Cephacetrile 研究会報告 (東日本地区) (第1報)

細菌学的評価

Cephacetrile 研究会 (世話人: 名市大第一外科・柴田清人)

代表者 三橋進

群大・微生物

Cephacetrile (CEC) はチバガイギー研究所で開発された新合成セファロスポリン系薬剤である。本邦では1973年9月から CEC 研究会により検討されたのでその細菌学的研究結果を集約して総括的な評価を行なう。

試験管内抗菌力は日本化学療法学会感受性測定法により行なった東日本地区 17 研究機関の成績を集計した。 β -lactamase による分解は PERRET のヨード法により測定した。*In vitro* の効果は常法により行ない ED₅₀ 値は回帰直線を用いる方法により算出した。

In vitro, *in vivo* での細菌学的評価を CET, CEZ, CER を比較薬剤として行ない、次のような成績を得た。

1. 臨床分離 *S. aureus* については MIC の peak が 0.78 μ g/ml で CEZ と同程度であった。*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* については MIC の peak がいずれも 6.25 μ g/ml に認められ、100 μ g/ml 以上の耐性株は他のセファロスポリン系薬剤と比較して少なかった。*E. coli* における CET との感受性相関では、CET に耐性の菌株でも CEC に感受性の菌株が多数認められた。

2. *S. aureus* および *E. coli* の生産する penicillinase に対し他のセファロスポリン同様抵抗性を有し、グラム陰性桿菌の生産する cephalosporinase (CSase) に対しては CEZ, CER と同程度分解されるが、*E. freundii* の生産する CSase に CER, CEZ より抵抗性を有することが注目された。

3. *In vitro* の抗菌力が CET より弱い *S. aureus* に対して *in vivo* の効果は CET より優れていた。セファロスポリン感受性および β -lactamase を生産する *E. coli* に対し CEZ, CER と同程度の治療効果を示し、*E. freundii* では CER, CEZ と比較して最もすぐれた治療効果を示した。従って MIC 1,600 μ g/ml 程度の菌株では β -lactamase 抵抗性の差が *in vivo* の効果に影響

を与えるものと考えられる。

結 論

1. 種々の病巣由来のグラム陰性、陽性の細菌に対する抗菌力は、既知セファロスポリン系薬剤のほぼ中間に位置する。

2. CSase に対しては CEC は CEX, CEG のように比較的分解されにくい。

3. 感受性大腸菌を使用した感染実験では、CER, CEZ と同程度の治療効果がみられた。

6. Cephacetrile 研究会報告(東日本地区)(第2報)

吸収、排泄、代謝および腎毒性

Cephacetrile 研究会(世話人: 名市大第一外科・柴田清人)

代表者 齊 藤 篤

慈恵大上田内科

Cephacetrile(CEC) の吸収、排泄および代謝について 15 研究施設の成績を集計し、さらに腎に対する影響について検討した結果、以下の結論をえた。

1. 吸収、排泄: 腎機能正常成人に CEC 1g 筋注、静注、2g 静注した際の血中濃度の 30 分値はそれぞれ $12.1 \pm 6.7 \mu\text{g/ml}$ 、 $41.3 \pm 11.8 \mu\text{g/ml}$ 、 $120.3 \pm 24.5 \mu\text{g/ml}$ であり、Cephalothin(CET) との cross over 成績では本剤の血中濃度が CET のそれにくらべて2倍以上の高値を示した。血中半減期は CEC 0.83, CET 0.49 時間であった。小児に CEC 100 mg/kg を3時間あるいは5時間かけて点滴静注した際の血中濃度の peak は、前者では点滴終了時にえられたが($67.3 \mu\text{g/ml}$)、後者では点滴中はほとんど平坦であり、その値も $12 \sim 13 \mu\text{g/ml}$ にとどまった。本剤の6時間までの尿中回収率は $60 \sim 70\%$ であった。CEC 1g 筋注した際の臍帯血、羊水中濃度および耳鼻咽喉科組織(口蓋扁桃、上顎洞粘膜など)濃度は数 $\mu\text{g/ml}$ であり、眼組織への移行は球結膜に最もよく、以下、眼瞼、強膜の順であった。胆のう胆汁中への移行は不良であった。また本剤の口腔組織内濃度は CET, Cephapirin (CEP) などとは異なり、筋注1時間後でもなお残存傾向がうかがわれた。Rat 筋注時の臓器内濃度は腎、血液に高く、次いで肺の順であり、CET と同様の傾向にあった。

2. 代謝: Rat 臓器 homogenate と混合し、脱 acetyl 化率を CET, CEP と比較した結果、脱 acetyl 化の速度は CEC で最も低い値がえられた。また尿中の脱 acetyl 体含量は CET より低い値を示した。

3. 腎に対する影響: 体重 2 kg 前後の白色雄家兎に

CEC 200 mg/kg, 21 日間筋注し、経日的に尿中 Lysozyme 排泄率 (Clzm/Ccr) を求めた結果、本剤は Cefazolin (CEZ) とともに CET よりやや強く腎の近位尿管機能異常を示唆する成績をえた。しかし、尿蛋白、血液化学検査値などには異常を認めなかった。

7. Cephacetrile 研究会報告(東日本地区)(第3報)

臨床的評価

—呼吸器感染症を中心として—

Cephacetrile 研究会(世話人: 名市大第一外科・柴田清人)

代表者 松 本 慶 蔵

東北大・第一内科

Cephacetrile の臨床的応用について、Cephacetrile 研究会 21 施設にて検討された成績を集約し、本剤の臨床的位置づけを行なう。

(臨床実験方法): 投与量はおおむね1日量 $1 \sim 4 \text{g}$ で、筋注または静注、点滴静注にて検討された。

男子 141, 女子 115, 計 256 症例で 15 才以下 37 症例, 66 才以上 36 症例である。全体の有効率は不明例を除き、有効・著効例に限局すると 85.1% となり、咽頭から気管支に至る呼吸器感染症では 100% 、肺炎、肺化膿症、気管支拡張症では 89.5% と高率であったが、尿路感染症では単純性、複雑性でそれぞれ 85.7% 、 86.7% と高い、有効率を示した。腹膜炎、虫垂炎、横隔膜下膿瘍骨髄炎を含む深在性化膿性疾患でも 83.3% と高い有効率を示したことは本剤の有効性がこれまでの Cephalosporin C 系抗生物質に劣らぬものと解し得る。(産科感染症 90.0% 、眼感染症 75% 、耳鼻感染症 93.3% 、口腔感染症 85.7% 、小児感染症 86.7%)。

起炎菌別に本剤の有効性を検討すると、病原菌 88.1% 、表皮菌 87.5% 、溶連菌 100% 、肺炎球菌 100% 、大腸菌 93.3% 、肺炎桿菌 62.5% 、緑膿菌 16.7% と本剤の抗菌スペクトラムに一致する成績を得た。

疾患別に投与量による有効率を比較すると、 $1 \sim 4 \text{g/日}$ では $83 \sim 94\%$ と高率であるが、 4g 以上/日 では $60 \sim 66.7\%$ と低率となるが、この因は対象疾患の重症度、宿主要因、起炎菌に由来するものと解される。

呼吸器感染症に対し有効性が高かった理由は、1) 本剤が呼吸器感染症の主要な病原菌に対し高い抗菌力を有すること、2) 病巣中濃度は正常部濃度に比し高いことが、実験家兎肺炎で得られたこと、3) 気道中抗生物質濃度は 2g の2時間点滴でもかなり高く得られること

などに求められる。

本剤の副作用は発疹 (3.5%), 赤血球減少 (1.2%) が主で使用後に回復した。

演題 5)~7) についての討議

(質問) 東邦大微生物 桑原章吾

In vitro と尿中の着色物質について説明してほしい。

(答) 昭和薬大 新井武利

CEC 水溶液は中性, 37°C 放置で著明に着色 (赤色) し, 酸性, アルカリ性では着色しない。4°C では1週間後もほとんど着色しない。

(答) 帝京大小児科 藤井良知

教室の紺野は2症例で強い尿の赤色化を認めている。今回の報告で着色に触れていないことは問題がある。

(答) 東北大第一内科 松本慶蔵

赤色尿についての記載は256例中1例であったが, よわい着色は見逃した可能性もあり, 正確を期し難いので触れなかった。副作用を検討したが関連があると思われるものはなかった。しかし, この物質の本態と作用は追求すべきであろう。

(追加) 東京共済病院内科 中川圭一

1例の慢性複雑性尿路感染で尿の赤色着色が認められたが, 感染症のない患者5例では着色はみられなかった。

(追加) 武田薬品研究所 土屋院司

赤色物質は正常動物, 感性菌感染動物では認められないが, 耐性菌感染動物で微量の赤色物質が産生された。産生量は投与 CEC の 0.003% 程度である。本物質のマウス静注による LD₅₀ は 200 mg/kg 程度であり, 現在長期連続投与による毒性試験が進行中である。

(発言) 名市大第一外科 柴田清人

(代読 品川長夫)

CEC は 7-ACA の 7 位の置換基が独特の直鎖構造を有し, 3 位は CET, CEP と同じくアセチル基を有する。本薬は従来のセファロsporin 薬と同様に広範囲の抗菌 spectrum を示し, その作用は殺菌的である。*E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* に対する MIC は CET, CEZ より 1 段階程度低い, 血中濃度はこれらよりやや高い。また β -lactamase に対する抵抗性がある。わが国における研究会で 400 症例以上の臨床成績が出され, CET, CER ととくに差を認めない。副作用については, 発疹発現率が類薬よりもやや高いこと, 貧血様症状が認められることが今後精査を要する点である。これはラクトン体および微量の不純物の混在によるものかも知れない。最近高純度の高いものが出ているので, それについて検討が加えられている。イヌについての毒性試験では貧血の可能性は認められていないし, 臨床例で貧

血を認めたものも COOMB's test は陰性であった。

なお代謝産物として脱アセチル体により赤色尿を見ることがあり, このものについての吸収, 排泄, 急性および亜急性毒性をチバガイギーおよび武田両研究所で検討中である。

8. 腔トリコモナスに対する各種薬剤の効果検討方法に関する研究 (第 1 報)

河村信夫・大越正秋・木村 哲

東海大泌尿器科

経口的投与のできる抗腔トリコモナス剤のメトロニダゾール (以下 M), チニダゾール (Ti), トリコマイシン (Tr), ニトロフラントイン (N) の 4 種間における相乗効果の有無を浅見培地を使って検討した。M と N, Ti と N の組合せでは, わずかながら相乗効果を認めたが, M と Tr, Ti と Tr, N と Tr では全く認められなかった。なお, M と Ti は同系統の薬剤のため, とくに検討していない。相乗効果を認めた濃度は Ni 8~9 μ g/ml と 0.7~0.8 μ g/ml, Ni 7~8 μ g/ml と M 0.6~0.8 μ g/ml のあたりであった。

また臨床的に分離した腔トリコモナスにつき継代培養 3 代目, 20~30 代目, 50 代目頃に, Ni の効果を検討してみると, 3 代目では 12 μ g/ml 以上の MIC を認めるのに, 多くは次第に低下し, 甚だしいと 3 μ g/ml 以下になる例も認めた。現在のところ, このように継代数の差により大差を認めるが, それではどのあたりで MIC をしらべるのが最も適当かの結論には達していない。しかし 3 代目に MIC が高かった例は, 臨床的にも効果がなかったものが多い傾向にある。この点, 今後さらに検討する予定である。

(質問) 順天大産婦人科 松田静治

1) 継代 1 代は 37°C, 48 hr としたか。

2) M では継代による MIC の変化は。

3) 現在 Nitrofurantoin をトリコモナス症の治療薬としてどのように考えるか。

(答) 河村信夫

2) に対し M に対する耐性上昇の有無についてはなおデータ不足である。

3) に対し i) 経口薬として検討した, ii) MIC は低い, 臨床的にはかなりの有効例を得た, iii) 混合感染を抑制できる, などの理由である。

(質問, 追加) 京都薬大 中沢昭三

かつてトリコマイシンに対する耐性化実験を行なう意味で 30 代継代したが, MIC の変動はなかった。演者が測定に使用した各菌株の原虫数は一定になっている

か。

(答) 河村 信夫
原虫数は 20 万にした。

9. クリプトコッカス髄膜炎に対する 5-FC の効果

三代 俊治・与 芝 真
清水喜八郎・鈴木 秀郎
東大第一内科

5-Fluorocytosine (5-FC) は, fluorinated pyrimidine の 1 つとして 1956 年に合成され, 各種真菌症に対する臨床的効果が検討されつつある薬剤であるが, 最近我々は, 本剤を用いて治癒したクリプトコッカス髄膜炎の 1 症例を経験したので, 若干の基礎的検討を加えて報告する。

症例は, 糖尿病を基礎疾患として発病し, 145 日間当科入院の後, 治癒退院した 45 才の男。治療としては, 側脳室ドレーンからの持続排液を 80 日間続行するいっぽう, Amphotericin B 50 mg/d 隔日点滴静注 80 日間, 合計 1,999 mg 投与, 5-FC 5~10 g/d 内服 145 日間, 合計 854.5 g 投与を行なった。治療効果の判定には, 神経学的所見, 血沈値・CRP 値, 髄液の排液量・蛋白濃度・細胞数, および *Cryptococcus neoformans* 検出の有無等をもってその指標とした。また, MIC の測定を, 東大細菌学教室 岩田教授の方法によって行ない, 5-FC の体液内濃度の測定は, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763 株を試験菌とし Bacto-Yeast Morphology Agar 培地を用いて, Cup 法にて行なった。

<結果> 治療経過中, 5-FC 内服の中止による臨床的悪化, 再投与による改善を認めた。副作用としては, Amphotericin B との併用期間中に, 軽度の貧血, 一過性の血小板減少, 血中尿素窒素の上昇を認めたが, このうち 5-FC 単独の副作用と考えられたのは, 血小板減少だけであった。いっぽう, 治療開始当初髄液中から分離された *Cryptococcus neoformans* に対する 5-FC の MIC は, 常に 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また, 5-FC 1.0 g, 2.0 g, 2.5 g 内服後の血清中濃度の最高値は 50~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, 髄液中濃度はその約 1/2 に達し, いずれも MIC を充分越える濃度を得た。

<結語> 5-FC が良好な髄液移行性を有し, 副作用も軽度に留まることを確かめ, もってクリプトコッカス髄膜炎に対して臨床上有効であるとの予測を得た。

(質問) 長大熱研 松本 慶蔵

1) Amphotericin B と 5-FC の併用について報告しているが, 5-FC 単独の有効性をどのように考えるか。

2) 5-FC の胃障害はどの程度か。

(答) 三代 俊治

1) に対し 5-FC 単独よりも併用がよいと思う。
2) に対し 確かに胃腸障害が認められ, そのため 5-FC の減量を余儀なくされた例がある。

(追加) 清水喜八郎

5-FC 使用時, Liquor からの *C. neoformans* の培養が陰性で, 塗抹陽性の例がある。この場合 millipore filter で本薬の影響を除外しても同様の現象がみられる点から, 本薬の作用機序との関連に興味を持たれる。

10. 各種 Macrolide 系抗生物質の口腔 組織内移行に関する研究

宮地 繁
東京歯大第一口腔外科

各種 Macrolide 系抗生物質を用い, 口腔外科領域と関係の深い臓器, 組織, すなわち舌, 歯肉, 歯髄, 顎下リンパ節, 顎下腺および耳下腺への移行濃度を測定し, あわせて血清中濃度も測定した。また代謝物についても検討した。

今回は Macrolide 系抗生物質の Erythromycin (EM), Josamycin (JM), Josamycin propionate (JM-P) および Midecamycin (MDM), Macrolide 類似抗生物質の Lincomycin (LCM), Clindamycin (CLDM) の 6 剤について検討した。

Wistar 系ラットに, おのおの 500 mg/kg 経口投与後, 経時的に瀉血死させ, 組織ホモジネートし, pH 7.2 PBS にて 10 倍稀釈し, Superposition assay method にて測定した。

生体内代謝実験では, Wistar 系ラットに MDM 500 mg/kg 経口投与後 2 時間に瀉血死させ, 血清と顎下リンパ節, 顎下腺および耳下腺を摘出し, 酢酸エチルにて抽出し, Benzene : Acetone = 1 : 1 の溶媒で TLC を行ない, *Sarcina lutea* 1001 株を用いて Bioautography を行なった。

口腔領域の組織への移行が血清中濃度より高い傾向が認められた。組織への移行性を比較すると顎下リンパ節, 顎下腺および耳下腺への移行が高く, 6 剤すべてが 8 時間まで測定可能であった。とくに耳下腺への移行が高く, CLDM の 157.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ を最高に LCM > MDM > JM > JM-P > EM の順であった。

MDM の生体内代謝物では, 血清において MDM より R_f 値の低い所に大きな阻止帯を示し, MDM および原点附近にも阻止帯が認められた。口腔領域の組織においては顎下リンパ節に MDM の位置に痕跡が認められ

たが、大部分の代謝物は原点付近だけに認められ、血清中とは異なる代謝物で存在することが確認できた。

(質問) 新大眼科 大石 正夫

Macrolide 系薬の間に口腔組織内移行の差が認められる原因をどのように考えるか。

(答) 宮地 繁

LCM, CLDM は構造が異なるため、高いパターンを示しても不思議ではないが、他の Macrolide 薬では現在のところ、代謝物やタンパク結合から検討した結果では説明できない。

11. 抗生剤の体内動態にかんする研究

—心・血管薬の影響—

三枝幹文・嶋田甚五郎・斉藤 司

鳥居 晃・上田 泰

慈恵大上田内科

Xanthine Hydralazine は腎機能に重要な影響を与える薬剤である。これら薬剤を抗生剤使用時に併用すると、抗生剤の腎からの排泄が修飾され、その体内動態にも相当の影響をおよぼすことが考えられる。今回はこれら薬剤のうち Aminophyllin および Hydralazine の 2 剤を選び、Sulbenicillin (SBPC) および Tobramycin (TOB) の腎排泄におよぼす影響につき検討した。

実験方法は次のとおり。ペントバルビタール麻酔下の体重 13~16 kg の Beagle 成犬を用い Aminophyllin 4 mg/kg および Hydralazine 2 mg/kg を 1 回股静脈から注射した際の脱機能 (Ccr, 尿量, Na 排泄など) ならびに腎血流量を測定し、こういう際の SBPC および TOB の腎排泄におよぼす影響を経時的にクリアランス法 (C_{SBPC} , C_{TOB}) で検討した。

結果の要点は以下のとおりである。1) Aminophyllin を静注すると、すみやかに腎血流量は増大 (+16.6%) し、Ccr は軽度 (1.2 倍) に増加した。そして動脈圧は下降 (-20%) した。こういう条件下では、a) C_{SBPC} も速やかに約 2 倍に増加し、尿中排泄量も増大した。いっぽう、b) C_{TOB} はやや遅れて上昇反応を示し、高値が持続した。2) Hydralazine を静注すると腎血流量は増加 (+6.6%) し、Ccr は緩徐に上昇 (1.1~1.3 倍) した。動脈圧の下降は -14.3% であった。この際の a) C_{SBPC} も約 2 倍に上昇をみたが、Aminophyllin 使用時よりも反応が緩徐であった。また、b) C_{TOB} は次第に上昇する傾向がみられたが上昇率は僅かであった。3) 53 才腎機能正常の男性の場合にも C_{SBPC} は 15 分値で 47 ml/min から 68 ml/min. に上昇を見、half life も 0.41 hr から 0.34 hr へと短縮された。

結語：腎血流量を増大させる Xanthine および Hydralazine を併用すると、SBPC, TOB の腎からの排泄が促進された。しかし両抗生剤の心、血管薬による影響の受け方には微妙な差があった。これは両抗生剤の腎からの排泄機序の差と心、血管薬の腎血流におよぼす効果とのかかわりあいによるものと考えられる。

(質問) 帝京大小児科 紺野 昌俊

我々は睡眠時と覚醒時で血中濃度が異なることを経験し、その原因は renal flow の差であろうと考えている。イヌを非麻酔状態で実験した場合どうなるであろうか。

(答) 三枝 幹文

Pentobarbital 麻酔により腎血流量は影響を受けると思う。今回の実験は心、血管薬投与前後の循環動態を比較したもので麻酔の影響については検討していない。

(答) 上田 泰

6 月の総会でヒトについての成績を発表した。今回はその結果の裏付けとして行なった実験成績を報告した。

(質問) 北大第二内科 斉藤 玲

Tobramycin の投与量を変えた場合、腎血流量の影響は同じかどうか。排泄率には限度があるのではないか。

(答) 嶋田甚五郎

Hydralazine の使用量の変化の腎血流量への影響については、1.5 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.0 mg/kg など種々検討を試みたが、必ずしも dose response の関係はなかった。したがって、腎血流上昇の最も明らかな 1.5 mg/kg 使用時の成績だけを報告した。

12. 化学療法剤の生体内代謝 (第 5 報)

特にセファロスポリン系薬剤について

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・村田郁夫・杉山 博昭
川村 弘志・水足裕子・柴田賀代子
山岸真知子

日大石山外科

セファロスポリン系薬剤のうち、CER, CET, CEZ, CEC, CEX, CED について吸収、排泄、代謝および臓器内移行を検討した。健康成人 3 名にそれぞれ 500 mg 筋注および経口投与しカップ法にて、Moni-trol 血清を Standard として *B. sub.* ATCC 6633 株にて測定した。その血清中濃度は CEZ が最も高く、CER, CEC, CEX, CED, CET の順であり、とくに CEX, CED は、CET より高い濃度を示した。尿中濃度については、CED, CEZ, CER, CET, CEC, CEX の順であった。6 時間までの尿中回収

率は CER 68.8%, CET 58.4%, CEZ 62.6%, CEC 69.2%, CEX 66.1%, CED 90.2%, 臓器内濃度については SD 系ラットに 20 mg/kg 投与し, Paper disc 法にて測定した。CEZ は全身の臓器に比較的良好に移行する。CER は腎排泄型であり, CET, CEC も腎排泄型であるが, 血清中濃度のほうが腎内濃度より高い。CEX, CED は, 腎肝によく移行する。ラットの尿中濃度と胆汁内濃度については, CED, CEX, CEC, CER, CET, CEZ の順であった。胆汁内濃度は CEX, CED は時間の経過とともに濃度が上昇するのに対し他の薬剤は排泄が早く, CEZ, CET, CER, CEC の順であった。

生体内代謝については, 人尿を用い, 薄層クロマトグラフィーにより, Bioautogram を作製した。その結果, CET および CEC は Desacetyl 体を生じ, 生体内で抗菌力の弱い代謝物を生じることを確認した。CER, CEZ, CEX, CED は生体内では代謝されることなくそのままの形で排泄される。

13. 新生児高ビリルビン血症と抗生物質との関係について (第1報)

ペニシリン系, セファロスポリン系薬剤とビリルビンの解離

齋藤 洪太・生方 公子
紺野 昌俊・藤井 良知
帝京大小児科

新生児に使用される頻度の高い薬剤について, 蛋白結合ビリルビンとの競合の度を知り, 新生児に抗生物質を使用する際の安全性について検討した。高ビリルビン血症を伴った患児血清を用い, ODELL の方法ののっとり ΔOD 460 max でビリルビンの解離状況, WATERS 等の RABC で蛋白結合予備能を調べた。その結果 % ΔOD ではコントロールに比べサルチル酸が平均 -8.79% となり最高であった。以下 SMX -6.97%, SBPC -3.68%, MCIPC -3.5%, CBPC -2.95%, ABPC -2.81%, CER -2.33%, CET -2.29%, MPIPC -2.27%, CEZ -2.05%, CEX -0.85% であった。

また, RABC ではコントロールは 99~68% であった。薬剤添加時の RABC の低下はサルチル酸が最高で平均 65.8% となり以下, SMX 70.1%, ABPC 75.4%, SBPC 76.3%, CET 76.5%, CEZ 76.6%, CER 77.1%, CBPC 73.3%, MCIPC 78.1%, MPIPC 78.9%, CEX 79.9% であった。

しかしながら, 従来の諸家の蛋白結合率との関係の報告と比較すると, 今回の成績はかならずしも一致せず, きわめて興味ある所見と思われたが, ビリルビン解離と

RABC 測定方法には, まだ問題があり, それらについては, 今後検討をかきねて行く予定である。

(質問) 旭川医大小児科 吉岡 一

抗生剤のタン白結合の試験方法について現在の方法を最適と考えるか。

(答) 藤井 良知

ご指摘のとおり, 現在の方法論に満足すべきものはない。すべての因子が総合的に現われる新生児高ビリルビン血症ではこの測定が最適と考えるが, それが常に可能であるとは限らない。これから *in vitro* での抗生物質投与時のビリルビン値変動測定の標準方法を検討すべきものとする。

14. Cephalosporin 系抗生剤大量使用時の体内動態

山作房之輔・川島士郎・武田 元
土谷知子・岩永守登・木下康民
新大第二内科

Cephalosporin 系抗生剤の大量療法を適切に行なう資料を得る目的で, 健康成人 4 名に CEZ 5g, 3g, CET 5g を cross over し, また Ccr 6.2 と 9.9 ml/min の腎不全患者 2 名に CET 5g をそれぞれ 2 時間点滴静注し, 経時的に採取した血清, 尿検体について薄層 Cup 法, Bioautography により濃度測定を行ない, 体内動態を観察した。血中濃度測定時の標準液はヒト血清で希釈して作製した。

健康成人の CEZ 群の平均最高血中濃度は点滴終了時にあり, 3g 群は 200, 5g 群は 254 $\mu\text{g/ml}$ で, 8 時間後には 14, および 20 $\mu\text{g/ml}$ となり, 平均 $T/2$ は 1.59 および 1.68 時間, 8 時間後までの平均尿中回収率は 98, および 91% であった。CET 5g 群の平均血中濃度は健康成人では点滴開始 1 時間後に Plateau となり, 64~70 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 4 時間後には 1 $\mu\text{g/ml}$ に低下し, $T/2$ は 0.4 時間, 尿中回収率は 65% であった。腎不全群では点滴終了時に 346 $\mu\text{g/ml}$ の peak に達し, 24 時間後には 15 $\mu\text{g/ml}$ となり $T/2$ は 3.5 時間, 尿中回収率は 18.5% であった。

CET の desacetyl 体 (des 体) は健康者では点滴開始 2 時間後, 腎不全例では 1 時間後には全例の血中出现した。とくに腎不全例の CET 本体は 2.09 時間の $T/2$ で比較的速やかに減少し, 24 時間後には血中から消失したが, des 体は 4~6 時間後まで血中濃度が増加し, その後 9.3 時間の $T/2$ でゆるやかに減少し, 24 時間後にも平均 50 $\mu\text{g/ml}$ が残存した。尿中の des 体は点滴終了時には全例に認められたが, 健康者では少な

く、8時間後までに回収された尿中に13%みられた。腎不全者では点滴終了時には本体が大部分を占めていたが、その後はdes体の量が増加し、72時間後までの3日間に排泄された尿中の全CETの70~75%がdes体であった。

(質問) 昭和大臨床病理 新井 蔵 吉

(1) 化学療法剤の微生物学的測定では、測定薬剤の標準希釈系列を人血清と薬剤に適切な緩衝液との測定値を比較すると、とくに3 μ g/ml以下では血清による希釈系列の阻止帯が薄層カップ法では大きく、重層法では長くなることを確認している。

(2) 抗生物質の正しい力価を知るためには、拮抗、吸着する溶媒では測定成績が不定となり、正しい力価の測定値を得ることはできないと考える。

この2点について見解を伺いたい。

(答) 山作房之輔

大量療法を行なった結果、概ね10 μ g/ml以上の血中濃度を対象としており、ご指摘の低濃度における問題は顧慮していない。

とくにCEZの場合は、血清希釈と緩衝標準液希釈では血中濃度の絶対値に3~4倍の差が出るが、血中濃度と尿中排泄を基盤にした腎における薬剤動態の追究には血清希釈標準液を用いないと計算ができないので、血清希釈標準液を用い、同時に緩衝標準液をも用いて両者の値を比較するという方法を採用した。

15. 抗生剤大量投与の眼内移行に関する研究(統報)

—CETにおける成績—

大石正夫・西塚憲次
本山まり子・小川 武
新大眼科

Cephalothin(CET)の大量投与における眼内移行の動態について検討した。

白色成熟家兎(体重2.5~3.5kg)を用いて、CET 50mg/kg、250mg/kgを耳静脈から静注して経時的に前房水、血清内濃度を測定した。さらに眼組織内濃度についても実験し、投与量による相違について検討した。

1. 前房水、血清内濃度

前房水内濃度は、50mg/kg、250mg/kg注射とも1/2時間にpeak値がえられ、1.18 μ g/ml、15.0 μ g/mlであった。50mg/kg注射では4時間0.16 μ g/mlを示したが、6時間では測定不能であった。250mg/kg注射においては6時間後も0.51 μ g/mlの移行を証明した。

同時に測定した血清内濃度では、50mg/kg、250mg/

kg注射ともに1/4時間がpeakで、12.47 μ g/ml、178 μ g/mlを示した。6時間後には50mg/kgで証明できなかったが、250mg/kg注射では0.625 μ g/mlの濃度を認めた。

50mg/kg、250mg/kg注射をくらべると、前房水内濃度は250mg/kgで50mg/kgの約6~26倍、血清内濃度は2~16倍の高値を示した。

2. 房血比の動態について

前房水内濃度のpeak時では、50mg/kg注射11.23%、250mg/kgでは18.01%であった。経時的には50mg/kg注射ではほぼ一定の比率であったが、250mg/kgでは時間とともに房血比は増加する傾向がみられた。この房血比は50mg/kgのそれの約1.2~3.1倍であった。

3. 眼組織内濃度

静注後1/2時間および2時間に眼組織内濃度を測定した。いずれの投与量でも外眼組織には眼球内部に比べて高い移行濃度を示した。2時間では50mg/kg注射で濃度を証明できない組織が多くなったが、250mg/kgではほとんどの組織になお移行濃度が認められた。水晶体、硝子体ではいずれもきわめて低濃度であった。250mg/kg注射群では、50mg/kgの数倍~80数倍の高値を示した。1/2時間における眼組織内濃度と血清濃度との比に増大の傾向がみられた。

(質問) 慈恵大第三内科 上田 泰

大量投与の際、眼組織内濃度と血中濃度の関係に変化が見られるか。

(答) 大石正夫

CET大量投与で、1/2時間値で、眼組織内濃度/血清中濃度の数値は増量する傾向がみられたが、CBPC大量投与では一定の傾向は認められなかった。

16. 細菌性ショックの症例研究

石山俊次・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
坂田育弘・村田郁夫・大橋 満
杉山博昭・川村弘志・水足裕子
山岸真知子

日大石山外科

1963年から1974年8月まで、我々の教室で遭遇した細菌性ショック症例68例と、菌血症16例について検討した。細菌性ショックの診断はBRANEのTriasとショックの3主徴、無欲状態、皮膚の冷汗、低血圧を基準とした。細菌性ショック症例の検出菌76株中グラム陰性菌55株72%、グラム陽性菌21株28%で、グ

ラム陰性菌は年度とともに増加傾向を示した。症例は高齢者に多く、性差はみられなかった。細菌性ショックの検出菌は、単独感染、混合感染とも、*Pseudomonas* が最も多く、腸管疾患以外からも高頻度に検出された。ショック例の基礎疾患別では腹膜炎が最も多く 33 例で半数近くを占め、穿孔例では大腸 10 例、十二指腸 3 例、小腸 3 例、虫垂 2 例、胆嚢 2 例であった。縫合不全による腹膜炎は 11 例で、胃切後 5 例、結腸切除後 2 例をみた。その他、肝・胆道疾患 9 例、食道疾患 7 例、腸閉塞 7 例、術後肺炎 3 例、腎移植後の感染 2 例、熱傷 2 例、その他 5 例を経験した。

菌血症の原因菌では、単独感染 13 例、2 種感染 3 例で嫌気性菌菌血症を 4 例みた。細菌性ショックの経過はひじょうに短く、菌血症よりショック状態まで平均 11 時間、死亡まで平均 24.2 時間であった。臨床検査上白血球数と血小板数をみると軽度の白血球増多を示し、ショックが持続する症例ほど、血小板数は減少傾向を示した。臨床症例は 28 才の腎移植症例で、移植後から Steroid Imuran 使用移植後 150 日目から発熱、血液から *Pseudomonas* を検出、ショック状態になり死亡し、剖検にて腎に膿瘍と点状出血、脳にクモ膜下出血と脳出血をみた、典型的な細菌性ショック症例を経験した。

(質問) 東大医科研 真下啓明

1) Bacterial shock, septic shock あるいは endotoxin shock などの表現があるが、ここで bacterial shock とした厳密性はどうか。

2) 抄録に LIMULUS test の記載があるが、その成績、shock 発現時期との関係についての意見を伺いたい。

(答) 村田郁夫

1) に対し BRAUE の Trias と、bacteremia(-) でも endotoxin(+)の例、bacteremia(+)でも endotoxin(-)の例の報告を基にして bacterial shock の表現を用いた。

(答) 中山一誠

1) に対し 我々の菌血症例は古い時代のものは BRAUE の Trias 等を基準として retrospective に検討しているため、菌血症の確認がなされていない症例も含まれている。

2) に対し LIMULUS test については、最近 3 例の菌血症例で陽性成績を得たが、その中 1 例には shock はみられず、この点は今後の検討課題と考える。

(追加) 石山俊次

Bacterial shock と endotoxin shock は往々混同しやすいが同一概念ではない。菌血症があって shock を起こす例は Gram(-) 菌によるもの(我々の経験例で

は 70%) が多いが、Gram(+) 菌でも起こることは確かである(我々の症例では 27%)。Bacterial shock の多くは endotoxin shock であるが、全部ではないと考えるのが妥当であると思う。

LIMULUS test についても、同様の見地から、この種の shock に特異的とは考え難い。

17. 抗生剤の腎毒性検定方式にかんする研究

上田 泰・斉藤 篤・小林千鶴子

山路武久・石本二見男

慈恵大第三内科

抗生剤の腎毒性を検定する方法には従来一定の基準がなく、使用量、検査項目などの点で必ずしも臨床面に即した検定方式とはいえない。

今回、諸外国有力研究機関にアンケート調査を依頼して得られた腎毒性検定方式と当教室でのそれとを比較検討し、あわせて臨床面にも応用しうる抗生剤の腎毒性検定方式を確立することを目的とした。

研究方法としては、使用動物の種類、薬剤の 1 日使用量、使用期間、検査項目などについて、各研究機関のアンケート成績を集計した。なお当教室で実施している亜急性毒性試験(21 日間)では従来までの検定法に加えて、近位尿細管機能異常の有無を早期から反映する尿中 lysozyme の測定を主要検査項目とし、あわせて tetracycline の発蛍光能を応用した尿細管障害度の判定も指標の 1 つとした。

成績の概要は下記のとおりである。各研究機関とも容易に入手しうる動物(マウス、ラット、家兎、犬、猿など)を腎毒性検定のための実験に供しており、検尿、血液生化学検査、腎機能検査、腎の肉眼的ならびに組織学的所見などが検査項目として選定されていた。また尿沈渣の特殊染色、尿中酵素の測定などが腎障害の早期発見に感度の高い方法であるとの報告も得られた。

当教室で実施している尿中 lysozyme 測定法は動物に対する使用量が比較的少量(ヒト常用量の 5~10 倍)であるにもかかわらず、腎毒性を有する抗生剤においては早期から尿中 lysozyme の上昇を認め、尿量、検尿、血清 creatinine, creatinine clearance などの測定あるいは腎組織所見にくらべて、極めて鋭敏ですぐれた方法であるといえる。さらに本法は腎障害が可逆性か否かの検定にも有用である。

(質問) 東邦大微生物 桑原章吾

1) 演者の研究室で、この試験の実験動物としてマウス、ラットの組合せを用いているのは何か意味があるの

か。

2) 尿中 lysozyme 測定の値はラット以外の動物種でも同様と考えてよいか。

(答) 上田 泰

1) に対し 多くの研究室がこの組合せを使っており、充分目的に適合し得ると考える。イヌ、サル等の大動物の使用はそれなりの値はあるであろうが、経済的難点がある。

2) に対し ヒトおよび他の実験動物でも同様と考えてよい。

18. 眼感染症に対する SBPC 点眼液の効果について

大石正夫・西塚憲次
 本山まり子・小川 武
 新大眼科

SBPC 点眼液は、Disodium sulbenicillin を 1% に含む眼科局所用製剤である。

本点眼液の眼感染症に対する臨床応用のために行なった、基礎的ならびに臨床的検討成績は以下のとおりである。

1. SBPC の抗菌スペクトル：眼感染症の主な起炎菌として、KOCH-WEEKS 菌、MORAX-AXENFELD 菌、肺炎球菌、ジフテリー菌、淋菌、レンサ球菌、*S. aureus* および緑膿菌に対する SBPC の抗菌作用を検査した。SBPC はこれらグラム陽性、陰性両菌に広い抗菌スペクトルを示した。

2. *P. aeruginosa* 感受性：眼感染症から分離した *P. aeruginosa* 24 株に対する SBPC 感受性は 12.5~ \geq 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、13 株 (54.1%) が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。

3. *S. aureus* 感受性：臨床分離の *S. aureus* 100 株は、SBPC の 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布して、68 (68.0%) が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に感受性を示した。

4. 点眼による眼内移行：白色成熟家兎眼に本点眼液を点眼して、眼内移行の状態を検討した。

1) 前房内移行：本剤を 5 分毎 5 回点眼すると、30 分後 2.04 $\mu\text{g/ml}$ の移行を示し、peak は 1 時間後で 2.45 $\mu\text{g/ml}$ に達した。4 時間後も 0.17 $\mu\text{g/ml}$ を証明した。

2) 眼組織内濃度：同様点眼後 1 時間における組織内濃度は、外眼筋、球結膜、強膜の外眼部組織にだけ認められ、眼球内部への移行はみられなかった。

5. 臨床成績：潰瘍性眼瞼縁炎 1, 外麦粒腫 1, 内麦粒腫 3, 化膿性霰粒腫 2, 急性カタル性結膜炎 4, 偽膜

性結膜炎 1, 流行性角結膜炎の重感染 2, 急性涙囊炎 3, 新生児涙囊炎 3, 慢性涙囊炎 4, 辺縁角膜潰瘍 1, 角膜浸潤 2, 角膜潰瘍 5, 角膜異物の感染防止 2 の合計 34 例に、本点眼液を 1 日 3~4 回点眼させた。

著効 2, 有効 24, やや効 6 および無効 2 の結果がえられた。

6. 副作用：点眼時の刺激および点眼中のアレルギー反応等は、1 例にも認められなかった。

19. 重症呼吸器感染症における化学療法の反省

関根 理・薄田芳丸・樋口興三
 信楽園病院

感染症を重症にする宿主側の原因としては、血液疾患、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患などが挙げられるが、呼吸器感染症の場合とはくに高令と呼吸機能低下が大きな因子となる。

信楽園病院と併設の特別養護老人ホーム松風園とで、昭和 42 年以降のいわゆる老人性肺炎患者は 78 例であり、48 例死亡、30 例回復の結果となっている。

老人性肺炎で用いられた抗生剤はセファロ系とマクロライド系が多く、この両系統の併用も高頻度である。回復例では単剤常用量でも改善をみているのに対し、死亡例は 70% が何らかの併用療法をうけている。発症時の重症度では両群に差がないことから、強力な抗生剤療法が宿主側の防御機構を抑制することも考えられ、今後の検討を要するところである。

老人性肺炎以外の重症感染症はこれまでに死亡 19 例、回復 18 例を経験している。原因菌として明らかになったものは両群とも緑膿菌、肺炎桿菌が目立つ。両群の年齢構成、基礎疾患には有意の差はなく、むしろ共通して約半数が低肺機能者であることが注目される。

重症例で重点的に使用された抗生剤は各系統にわたっており、死亡例群と回復例群では著明な差はない。ただ、個々の症例についてみると、死亡例は単剤を常用量使用した症例に多く、PC 系、C-SP 系の大量使用、あるいはアミノ配糖体を含む併用療法を行なった場合は回復例が多くなっている点、老人性肺炎の場合と明らかに異なるようである。

呼吸器感染症が重症である時は、その多くが宿主側に何らかの要因があるだけに、現在でも致死率の高いものであり、化学療法剤の選択、投与量について慎重であると同時に、宿主側要因への十分な配慮が必要である。

(質問) 東京共済病院内科 中川 圭一

1) *Klebsiella* が起炎菌と思われる肺炎で劇症型があ

ったか。

2) セファロsporin系とマクロライド系の併用例が多いが、併用の意義は。

3) 低肺機能の中には肺気腫のような年令的なものの他、肺手術によるものも含まれるか。

(答) 関根 理

1) に対し *Klebsiella* 肺炎の典型的な症例は1例だけで他は疑とした。呼吸器感染症で *Klebsiella* が分離されたとき、原因菌とするかどうかの判断は慎重を要する。

2) に対し 老人性肺炎は混合感染が多いので、両者の併用はスペクトルを拡げ、また肺組織への移行の点で妥当と考える。

3) に対し 慢性閉塞性疾患と外科手術によるものを含めて低肺機能と表現している。

(質問) 東北大第一内科 野口行雄

高令の低肺機能者、すなわち $\text{PaO}_2\downarrow, \text{PaCO}_2\uparrow$ の例の診断時のレベルと転帰の間に何か関係はなかったか。

(答) 関根 理

低肺機能者は平常でも PaO_2 は 50~60 mgHg で、感染により 30~40 mgHg まで低下し、重症化の誘因となっている。病状の回復とともに PaO_2 も元に戻る。

(質問) 東大医科研 真下啓明

併用が宿主側の身体条件を悪化させるのではないかと、いう提案はきわめて重大と思うが、その根拠について。

(答) 関根 理

抗生剤を大量に使用すると液性、細胞性免疫ともに低下するという報告がある。これが生体側の防御機能にどんな影響を与えるかについてはまだ推測の域を出ていない。今後の検討にまちたい。

(質問) 長大熱帯研 松本慶蔵

抗生剤を多量に投与したとき、真菌性肺炎で死亡した例はなかったか。

(答) 関根 理

経験していない。

20. 猩紅熱に対する薬剤効果の評価

猩紅熱研究会(会長:中溝保三)

飯村 達・清水長世・柳下徳雄

都立豊島病院

平山 顕・磯見 元

都立墨東病院

辻 正周・山口 剛

都立荏原病院

富 沢 功

札幌市立札幌病院

星野 重二

横浜市立万治病院

中島 邦夫

大阪市立桃山病院

(目的) 感染症に対する治療薬剤の効果の判定には、臨床症状の改善、とくに病原菌の消失が重要な指標と考えられる。他の微生物の影響をうけない、比較的単純な経過をとる疾患の場合には、その効果の判定は比較的容易であるため、2重盲検法によって薬剤の効果判定を必要性について検討する。

(方法) 猩紅熱に対する薬剤の効果判定には、投与開始から 1) 解熱までの日数、2) 発疹消褪までの日数、3) 咽頭溶連菌消失までの日数、4) 再排菌、など4つの指標について検討した。

(成績) Open study の実験例では、効果の異なる薬剤の場合、解熱率・菌消失率・再排菌率で有意差が認められた。しかし薬効がある程度接近している薬剤の場合には、解熱率で差異を見出せなくても、菌消失率および再排菌率を比較することによって、精度の高い効力の比較が可能であることがわかった。

最近経験した2回の2重盲検試験では、総合効果の判定が、解熱率および菌、発疹、咽頭発赤の消失率などの臨床的改善と、どのような相関性を持っているかを検定した結果、菌の消失と最も高い相関性が認められた。その他の症状の消失は、菌消失による2次的現象と、自然寛解などの要素が含まれるため、相関性は低くなるものと思われる。

(結果) 猩紅熱を対象として薬剤効果を評価する場合に、1) 背景因子の不揃いが少ない、2) 猩紅熱患者取扱の習熟者だけで実施できる、3) 対象患者の管理が完全である、4) 直接病原菌の消長を追求できる、5) 原因不明の脱落例が全くない、6) 治療終了後も最低1週間の follow up が可能である、などの利点が挙げられる。

2重盲検法の利点は、薬剤の有効性と副作用の比較

を、客観的に実施できる点にあると考えられる。猩紅熱を対象とした場合には、open study でも2重盲検法でも、同等の精度で比較が可能である。ただし、副作用の客観的な比較については、2重盲検法の必要性は大であると考えられる。

21. 緑膿菌感受性成績の測定法からの検討

富岡 一・内田 博・萩原 薫

慶大 中 検

増田 剛太・小林 芳夫

慶大 内 科

緑膿菌の CBPC, SBPC に対する感受性を測定法および接種菌量をかえて測定し, MIC, MBC を測定し, Disc による感受性成績との関連性を検討してみた。

その結果 CBPC において Disc 検査成績 (培養菌液 0.1 ml に HIA 10 ml 混釈平板使用, 栄研製) が (-) の菌株は塗抹菌液に 10^2 , 10^4 倍稀釈菌液を用いても MIC はあまり低下しなかった (10^0 倍で $400\sim 1,600 \mu\text{g/ml}$, 10^2 倍稀釈菌液で $100\sim 1,600 \mu\text{g/ml}$, 10^4 倍稀釈菌液で $100\sim 800 \mu\text{g/ml}$)。しかし (+) の菌株では塗抹菌液を稀釈することにより MIC が著しく低下した (10^0 倍で $100\sim 1,600 \mu\text{g/ml}$, 10^2 倍で $50\sim 100 \mu\text{g/ml}$, 10^4 倍で $100 \mu\text{g/ml}$)。(+) の場合も同様の傾向がみとめられた (10^0 倍で $100\sim 1,600 \mu\text{g/ml}$, 10^2 倍で $25\sim 100 \mu\text{g/ml}$, 10^4 倍で $25\sim 50 \mu\text{g/ml}$)。このような傾向は SBPC の場合も同様にみとめられた。

またさらに緑膿菌5株について SBPC で平板法の MIC と Tube 法での MIC と MBC との関係をみると, 培養菌液を塗抹菌液とした際の平板法での MIC は 10^4 倍稀釈菌液下の Tube 法でえられた MIC と一致した。しかもこの値は Tube 法でえられた MBC とほぼ一致していた。また 10^2 倍稀釈菌液を塗抹した際の MIC は 10^6 倍稀釈菌液下の Tube 法でえられた MIC, MBC とほぼ一致した。すなわち平板法でえられる MIC はその 10^4 倍稀釈菌液下の Tube 法での MIC, MBC を示しているように見えた。ただし培養菌液の 10^2 倍稀釈菌液の際には MIC と MBC との間に大きな開きがみられている。

以上の成績から Disc 法にみられる CBPC, SBPC の感受性成績は, 平板法での 10^2 , 10^4 倍稀釈菌液を塗抹した際の MIC を, そしてそれはまたさらにこれを 10^4 倍稀釈した 10^6 , 10^8 倍稀釈菌液下の Tube 法からえられる MIC, MBC を表現しているように考えられた。

(質問) 東大, 筑波大 清水喜八郎

MIC と MBC に差のある *Pseudomonas* に対し CB-

PC, SBPC を用いたときの臨床効果との関係がわかればご教示願いたい。

(質問) 帝京大小児科 紺野昌俊

1. CBPC, SBPC にかんがりの感受性を示す株で, MIC と MBC に差のある株があるかどうか。

2. Disc による判定でどの程度の成績なら臨床効果があると考えられるか。

(答) 富岡 一

1. 10^7 /ml 菌液接種では一般的に MIC と MBC に大きな差が認められた。

2. CBPC では Disc 法で (+) の成績なら効果は期待できると考える。

22. 緑膿菌敗血症の最近の知見

富岡 一・小林芳夫・長谷川弥人

慶大 内 科

内 田 博

慶大 中 検

1958年から1973年までの緑膿菌敗血症は22例で1972年以来急増している。これらの症例を中心にGNR敗血症を臨床的立場から検討した。緑膿菌敗血症の菌検出時の抗生剤投与状況は, Cephalosporin 系抗生剤投与例が13例と最も多く, また GM 80, 120, 160 mg/day, DKB 200 mg/day 投与中にも GM 感受性の緑膿菌が検出されていた。抗生剤投与例はわずか4例であった。基礎疾患では22例中16例を血液疾患が占め, 血液疾患の立場からみると緑膿菌, *Klebsiella*, *E. coli* 敗血症27例中16例が緑膿菌敗血症例で血液疾患例での敗血症に緑膿菌の多い傾向がみられた。Shockは緑膿菌敗血症では判定不能の2例を除き20例中8例に認められ, 死亡6例全例が4日以内に死亡していた。なお *Klebsiella* 敗血症例では15例中6例に認められ5例死亡していた。治療成績では GM と SBPC または CBPC との大量併用療法について検討を行なった緑膿菌敗血症例8例において GM 160~240 mg/day と SBPC または CBPC 15~30 g/day の併用で6例全例軽快していた。しかし GM 120 mg/day と SBPC 併用療法では2例とも死亡しており, GM は少なくとも 160 mg/day 必要であることと GM 160 mg/day 単独投与例で菌検出をみていることから CBPC または SBPC との併用が必要であると考えられた。最後に1973年以降にみられた血中から GM, CL, ABPC, CET, SBPC 耐性の *Ps. cepacia* が検出された3例の臨床経過にふれる。第1例は AML に緑膿菌敗血症を合併 GM 240 mg/day SBPC 32 g/day 投与中再び 39°C 以上の発熱で発症, 血中から *Ps. cepacia* と考えら

れる GM 耐性菌を検出した。しかし治療法を変更することなく軽快した。第 2 例は腹部腫瘍、発熱にて入院、*Ps. cepacia* が血中から分離された 4 日後に死亡した。第 3 例は本院外科で腹部動脈瘤人工血管置換術施行後 3 日目に悪寒戦慄と 39°C に及ぶ発熱で発症、AKM 400 mg/day 投与開始したが、翌日も 40°C 以上の発熱を認め尿失禁、意識障害、血圧下降等の Shock 様症状出現したが治療法を変更することなく軽快退院した。以上の経過から *Ps. cepacia* の病原性は比較的弱力のように思われるが、今後さらに症例を重ね検討したい。

(質問) 慈恵大上田内科 松本文夫

原因菌種別の発症状況の調査があれば教示してほしい。

(答) 小林芳夫

行っていない。

(質問) 帝京大小児科 紺野昌俊

1. *Pseudomonas sepsis* 症例ではその前から当該菌が検出されたと思うが、予防的な抗菌薬投与についてどう考えるか。

2. 白血球数は。

3. 菌の検出時とショックの発生との間に関係があるか。

(答) 富岡一, 小林芳夫

1. GM 160 mg, TOB 240 mg の予防投与では敗血症の発生は阻止できないので、CB-PC, SB-PC の併用が考えられるが、この方法でも *Bacteroides* 感染症は阻止できない。LCM の併用については GM との拮抗が報告されているので、その実施について検討中である。

2. 非血液疾患では白血球数増多 ($10^4/\text{mm}^3$ 以上) が認められ、血液疾患では白血球 10^8 以下、顆粒球 100 以下が目立った。

3. 菌検出時の前後 24 時間以内にショック症状が出現した。

(質問) 千葉大中検 小林章男

敗血症患者の菌侵入門戸はどのように考えるか。

(答) 小林芳夫

充分には検討していないが、血液疾患患者の喀痰、咽頭、尿中から緑膿菌が高率に検出されていることも 1 因と考える。

23. 緑膿菌の血清型別および薬剤耐性

河野 恵・小原康治・成 昌鴻

東京薬大微生物

病巣分離緑膿菌株につき本間の方法による血清型別を試み、併せて TC, CP, SM, SA, KM, GM, CBPC に対す

る薬剤感受性をしらべ耐性菌株について R 因子の検索を試みた。

菌株は河田博士から分与された 90 株、東大分院 富山博士から分与された 78 株を用いた。血清型別は医科研血清 1~18 を用いマイクロタイター法で行なった (一部 16~18 につき東芝製を用いた)。

使用した 168 株中 163 株 (97%) は 1~18 のいずれかの型別血清に凝集, typing 可能であった。菌株由来別にみると集中した血清型を示す場合と分散して種々の血清型がみられる場合があった。前記 90 株中 70 株がいずれかの薬剤に耐性であり、この中 10 株に R 因子が見出された。その耐性型は CP, GM, KM 各 1 剤耐性, SM-KM, CP-SA, CBPC-SA の 2 剤耐性, CP-SM-SA の 3 剤耐性, TC-CP-SM-SA の 4 剤耐性, および TC-CP-SM-SA-KM の 5 剤耐性等であった。耐性伝達頻度は 10^{-6} ~ 10^{-8} であった。なお、同一病材料から異なった血清型を示す株および異なった耐性型を示す株が見出される例があった。また、R 因子の検出には、R 因子自身の伝達性、適当な受容菌株の選定、混合培養の方法、Conjugant の選択方法および Conjugant における R 因子の安定性等の影響を与えることが示唆された。

24. 放線菌の産生する β -lactamase について

寺尾通徳・落合 宏・宮村定男

新大・医・細菌

β -lactamase は、penicillin および cephalosporin 系薬剤耐性に大きな役割をなしており、各種の細菌からの産生が知られているが、放線菌からはほとんど報告がない。私達は、土壌から分離した放線菌が、 β -lactamase を産生することを知ったので、その諸性状について研究し、これと細菌由来のものとの差異を比較し、薬剤耐性との関連を考察した。

β -lactamase 産生菌株は、放線菌 6802 株, 6967 株, 7720 株, および 7741 株を主とし、すでに報告した同酵素産生菌, *Escherichia coli* 48, *Enterobacter* B-4 および *Serratia marcescens* 4 を参考として実験に用いた。菌株および抽出した酵素について次の結果が得られた。

(1) 赤外線分光分析で本酵素が β -lactamase であることが確認された。(2) 放線菌 4 株いずれも β -lactamase 抗生物質に感受性を示し、感受性菌でありながら β -lactamase を産生する。(3) 放線菌 β -lactamase は、基質特異性の点で penicillinase 型と cephalosporinase 型の中間型を示した。(4) 本酵素は、75°C 25 分間の処

理に耐え penicillinase 型酵素に近い。(5) 至適 pH は、中性付近にあり penicillinase 型と cephalosporinase 型の中間に位置した。(6) 本酵素産生は、penicillin G および cephaloridine で inducible であった。(7) cloxacillin による阻害効果は、6967 株に弱く認められたが、他の 3 菌株には認められず、penicillinase 型に属する。(8) 本酵素の分子量は、ゲル濾過により 22000~26000 の範囲にあった。(9) 抗 6802 ウサギ免疫血清調製により、抗血清は免疫した酵素だけに反応し、他の放線菌、Bacteria 由来 β -lactamase とは反応せず、特異的であった。

(質問) 慶大内科 富岡 一

枯草菌で抗生物質の検定に用いる株で PC 不活化物質が産生されることを経験した。このような株を検定に用いることの可否について。

(答) 宮村 定男

枯草菌が Penicillinase を産生し、円筒平板法で阻止円が不整になることを経験した。しかし、この実験で *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた薄層カップ法では力価検定に支障はない。

25. 臨床材料分離菌における R 因子による耐性

高橋公毅・小林章男
千葉大中検

私達は、CP, TC, KM, ABPC および比較的近年用いられるようになった CER, CBPC をも含め、これらの薬剤に耐性の菌を、入院・外来別および検体別に分け、その伝達性について検討したので、ここに報告する。実験に用いた大腸菌、クレブシエラおよびエンテロバクターは、1 ml 当り 10^8 以上の菌数の尿、痰、咽頭、膿、胆汁、血液、腹水、体腔液から分離されたもので、前述の抗生剤が 50 μ g/ml 含まれた感受性ディスク培地に培養し、発育した菌株を耐性菌とした。R 因子伝達の Recipient には、NA 耐性大腸菌 K-12 株を用いた。

大腸菌を、入院・外来由来別に分け、種々抗生剤への耐性率をみると、CP・TC では 50% 前後が耐性で、入院・外来由来でとくに差がなかった。ABPC・CBPC・CER では、平均 20% 台のものが耐性で、入院患者で耐性菌が多くみられた。KM では、入院由来別で 20%、外来由来で 7% が耐性であった。

このような大腸菌において、耐性がどのくらい伝達性であるかを調べた。TC・ABPC・CBPC・CER では、入院・外来由来株間に、R 因子伝達率に著しい差は認められなかった。CP・KM では明らかに入院患者由来株に高い伝達率が認められた。ABPC で最も伝達率が高く、

外来患者由来で 76.1%、入院由来株で 72.2% であった。以上、古くから使われている CP・TC ではとくに高い伝達率が認められず、むしろ比較的近年用いられるようになったペニシリン系の抗生剤で高い伝達率をみた。

本実験で用いた大腸菌のうち、98 株が多剤耐性で、そのうち 42.8% が耐性型の一部または全部を Recipient 大腸菌 K-12 株に伝達した。これに対し、クレブシエラおよびエンテロバクターでは NA 耐性型の大腸菌への伝達率は、11.1% にすぎなかった。しかし、どのように伝達を広めていくかを追求するために株数をふやし、さらに実験したいと思う。

(質問) 帝京大小児科 紺野昌俊

私たちは乳児下痢症の糞便中のグラム陰性桿菌の薬剤耐性を 5 年毎に調査しているが、CER 耐性を伝達する株はなかった。

1. CER 耐性の伝達頻度は。
2. KM 伝達の試験で他のアミノ配糖体耐性の伝達性をしらべたか。
3. クレブシエラの R 因子保有率が低いことをどのように考えるか。

(質問) 順天大細菌 横田 健

現在まで高度のセファロスポリン類耐性を与える R 因子はどこにも確認されていない。演者のいう CER 耐性の伝達には AB-PC, CB-PC 耐性の伝達に関連するのではないか。

(答) 高橋公毅

紺野氏に対し

1. および 2. はしらべていない、3. については株数を増して検討したい。

横田氏に対し 調べていない。

26. 多剤耐性 *Providencia* 群による細菌尿の病院内発生について

岩間 汪美・三橋 慎一
千葉大泌尿器科
小林 章男
同 検査科

我々は、昭和 44 年から昭和 48 年までの 5 年間に、泌尿器科入院患者尿から薬剤耐性-*Providencia* 群を分離し、昭和 48 年 3 月以降は発生をみていない。総計 73 症例、189 検体であり、とくに昭和 45 年に多発した。男女比は 52 症例対 21 症例、147 検体対 42 検体で、男子に発生頻度が高い。GM 耐性菌が多く 44% が耐性であり、アミカシンの感受性を調べると GM より数段低い MIC を示した。年度別 GM 耐性は昭和 44 年は 10

% 耐性のものが、昭和 47 年には 90% 耐性であり GM の使用頻度の増加と関係あるように思われる。本菌による臨床症状は 38°C 以上の発熱を有するものは約 30% であったが、発熱を対症的に処置し、その後で検査施行のものが、これ以上と思われる。

以上を要約すると、上記の *Providencia* 群は

1. 多剤耐性であり Nitrofurazone, Amikacin には感受性がある。
2. GM 耐性株が激増している。
3. 同時に同室に起ることが多く、また薬剤感受性パターンも同一であるものが多く、*Pseudomonas*, *Serratia* 等と同様に、院内感染症の重要な起炎菌の 1 つと考える必要があろう。

(質問) 順天大細菌 横田 健

GM 耐性 *Providencia* 感染症に DKB を使用した経験があるか。

(質問) 新大第 2 内科 山作房之輔

GM 耐性 *Providencia* は GM 使用歴が多く、Amikacin, Nitrofurazone 感性とのことであるが、分離前に Amikacin, Nitrofurazone を使用した例があるか。

(答) 岩間 汪 美

横田氏に対し 経験はない。

山作氏に対し Amikacin はない。Nitrofurazone 使用例は数例ある。

27. 抗生物質耐性 Gram 陰性桿菌と糖資化性について

沢井 稔・生方 公子

紺野 昌俊・藤井 良知

帝京大小児科

大腸菌の Fosfomycin の取り込みを調べているうちに、CER あるいは KM 耐性株の中にも、これらの能動系のいずれかに欠損があると想定せざるを得ない菌株を見出した。これらのことを確認する目的で、小児の急性下痢症から分離した大腸菌、*Klebsiella*, *Proteus* について、CER と KM にそれぞれ耐性を示す菌を選び、また対照として、感性株 10 株も選んだ。まず糖を含まない基礎培地を作り、その中に glucose, G-6 P, glycerol α -GP をそれぞれ 1% の濃度で添加し、それに遠沈洗浄した上記の菌をそれぞれ 10^4 /ml になるように接種し、38°C で培養、O. D. により経時的に菌の発育状況を観察した。また、菌の発育に伴う pH の変化を BTB の色の变化から観察した。

菌株をふやして再検討した結果、糖の利用と KM, CER 耐性の間には、一定の関係は得られなかった。ただ、わ

ずかに KM, CER 耐性の大腸菌で glucose を炭素源とした培地で発育できない菌があること、ただし FOM 耐性との関係は見られないこと、また *Klebsiella* はどの菌でも、一般に発育がよいこと、いっぽう、変形菌はこれらの合成培地では発育できない菌が多いこと等が判った。この実験に際し、多数の菌株を使用した。ちなみに、大腸菌 142 株の合成培地上での発育と FOM との関係を示すと、実際には 142 株中 81 株 (57%) が、どの合成培地でも発育は可能であり、FOM の MIC との間には関係ないことが判明した。Glucose を炭素源として発育できない菌は 18 株 (12.7%) にしかすぎず、これらの菌株も FOM に対しては必ずしも、耐性を示さないが、この菌株の中に問題の KM や CER 耐性菌が多いことも事実である。そして対照として選んだ感性菌も、現在の小児の糞便の中では、極めて数少ない特異な菌であり、それ故に炭素源として glucose や α -GP の利用の悪い菌があったのかもしれない、今後大腸菌、*Klebsiella*, 変形菌をもう少し増やして、調べてみたいと考えている。

(質問) 順天大細菌 横田 健

1. Sugar utilization は細菌学会では糖利用と直訳している。

2. G-6P, α -GP の能動輸送系と glucose, glycerol の利用に必要な PEP-phosphotransferase 系とは異なるものと思われる。Fosfomycin 耐性と糖利用の関係を考える場合、両者の区別を念頭におく必要がある。

3. KM や CER 耐性菌に glucose 利用 (-) の株が多いというが、それらの菌の耐性因子を大腸菌 K-12 株に伝達した場合 K-12 株は glucose 利用 (-) となるか。

(答) 紺野 昌俊

2. に対し FOM 耐性と関連した能動輸送系の問題と糖利用は関係ないと考える。

3. に対し KM 耐性伝達可能株、耐性伝達を受けた株はともに glucose 利用 (+) であった。

28. 黄色ブドウ球菌の Macrolide 群抗生剤耐性像と、Phage 型別率の年次の推移

堀井 順子・青木 義雄

国立小児病院検査科

堀 誠

同 感染科

施設の特異性から、小児疾患中の主として感染免疫疾患群および、外科的疾患群等の病巣から分離された、黄色ブドウ球菌に対する Macrolide 系抗生剤の MIC の分布、

入院、通院患者由来別耐性菌の出現頻度、交叉耐性像、Phage 型別率、耐性菌に対する Phage 分布等の推移を、年次的に検討した。MIC は化学療法学会標準法による寒天平板希釈法によって、測定をおこなった。また使用薬剤は EM, LM, OM, SPM, CLD (Clindamycin), JM (Josamycin) の 6 剤と、類似剤 LCM (Lincomycin), NB (Novobiocin) の 2 剤、計 8 剤で単位のあきらかな純末を用い、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から、2 倍倍数希釈濃度とした。Phage 型別は、WILLIAMS の法によった。

実験成績の概要は下記のとおりである。

1) MIC の分布——CLD は、0.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に感性の Peak があり最も小さく、ついで EM 0.18, LCM 0.78, LM, JM, OM 1.56, SPM 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の順で、Peak がある。NB は 0.37~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と幅はあるが、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のものは、他と比較して少ない。耐性と思われる菌の分布は、すべて 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上である。

2) 耐性菌の出現頻度——通院患者由来株に比較して、入院患者由来株に著しく多い。

3) 交叉耐性像——各薬剤に対して約 40% の株が耐性であり、かつ大部分が交叉耐性を有する。

4) Phage 型別率——過去の成績に比較し、本年は、可能群が 74.4% と、増加がめだつた。

5) 耐性菌に対する Phage 分布——耐性菌に対しては、I 群が最も多く、混合群、雑群がこれにつぎ、感性群では III 群、混合群が多い。型別不能群は、感性群により多く現われた。

(質問) 都衛研細菌部 寺山 武

Phage-typable の菌株は混合群が多いが、どの群の混合型が多いのか、またその phage pattern は。

(答) 堀井 順子

混合群にどの組合せが多かったかはよく調べていないので確実にはいえないが、I~II, I~III の組合せが目についた。

29. *Yersinia enterocolitica* ならびに *Yersinia pseudotuberculosis* の化学療法剤感受性 (第 3 報)

とくに分離耐性株の接合による耐性の伝達について

金 沢 裕
新潟鉄道病院内科
倉 又 利 夫
青森鉄道病院薬剤科

さきに *Yersinia enterocolitica* および *Yersinia pseudotuberculosis* について、reference strain, ひと

由来株、動物由来株をふくめて、各種化学療法剤に対する感受性、主要薬剤に対する耐性獲得、また R 因子の宿主菌となりうるなどについて報告してきたが、今回は分離耐性株の接合による耐性伝達について検討したので報告する。試験株としては *Y. ent.* のひと由来 8 株、動物由来 24 株中 SM-3, SM, SA-2, SM, TC, SA-2 の各パターンを示す耐性株、ならびに *Y. pstb.* のひと由来 1 株、動物由来 12 株中の SM-3 の各パターンを示す耐性株 (ひと由来の一部と動物由来株は新潟衛研 池村氏ら分離のもの) を用い、混合培養で接合を行なった。Recipient としては *Y. ent.* IP-885 (O:5, 27) とその Rifampicin (RFP) 人工耐性株、*Y. pstb.* No. 83(III) および *E. coli* K-12, ML 1410 NA^r を用いた。選択培地としては、*Y. ent.* と *E. coli* の分別には SS 培地、NA 加 DRIGALSKI (Drig. と略記) 培地を、*Y. ent.* と *Y. pstb.* の分別には DHL 培地と PC-G. % Drig 培地を、*Y. pstb.* と *E. coli* の分別には MACCONKEY と NA 加 Drig 培地を、*Y. ent.* と RFP 耐性 *Y. ent.* の分別には RFP 加 Drig 培地を用いた。また *Y. ent.*, *Y. pstb.* の確認に生物学的性状に加えて免疫血清による凝集反応によった。

現在までの実験で耐性伝達の証明されたケースは (donor として耐性伝達のみられた株数/donor として耐性伝達を試みた株数で示すと)、*Y. ent.* → *E. coli* 1/7, → *Y. ent.* 1/1, *Y. pstb.* → *E. coli* 3/3 → *Y. pstb.* 3/3, *Y. ent.* → *Y. ent.* 4/6 → *E. coli* 0/4, *Y. pstb.* → *Y. ent.* 3/3 → *E. coli* 3/3 で、とくに *Y. ent.* No. 42 (動物由来) (O:5, 27) *Y. pstb.* 立石株 (ひと由来) の伝達頻度が 10^{-4} ~ 10^{-5} と高かった。なお検討を要する事項が残されているが、これらの成績からひとまたは動物由来の *Y. ent.* および *Y. pstb.* の薬剤耐性に R 因子が大きく関与していると推定された。

(追加) 帝京大細菌 木村 貞夫

吾々も *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica* からの R 因子の検出を試みており、演者からの分与株を含めて、演者と同様 R 因子の検出に成功したので、11 月 20 日の日本細菌学会関東支部総会に発表の予定である。

検出された R 因子はすべて f_i (sm) であった。

30. 抗癌剤 Carbazilquinone の静注および経口投与成績について

檜森 巽・大平 貞雄・涌井 昭
横山 正和・高橋 弘・工藤 俊雄
前沢 祥・氏家 重紀・菅原 伸夫
石垣 春夫・杉山 善助・齊藤 達雄

東北大、抗癌菌研、臨床癌化学療法部門

本邦で開発された抗癌剤 Carbazilquinone (CQ) の臨

床治験について、我々はすでに、第 19 回化学療法学会総会で IV 投与の成績を、昨年の本学会では経口投与の成績を報告している。

その後 IV 投与および経口投与とも若干の症例を追加し得たので、今回は両者をまとめた成績について報告する。

薬剤は経静脈的には 1 日 1~2 mg を連日、または 1 日 3 mg を週 2 回間歇的に、添付溶解液および生食水に溶解してそれぞれ one shot で投与し、経口投与は連日 1~3 mg を原則として 1 回に服用という形で行なった。

固型癌では IV 連日投与が 35 例 47 回、IV 間歇投与が 11 例 11 回、経口連日投与が 26 例 30 回で、計 72 例に 88 コースの治療を行なった。その中では胃癌 27 例、肺癌 12 例、食道癌 8 例等が主なものであった。造血器腫瘍では悪性リンパ腫、CML 多発性骨髄腫等計 18 例に 22 回の治療を行なった。

固型癌 IV 初回投与群では判定可能 31 例中胃癌 2 例、卵巣癌、ゼミノームの各 1 例が当部門判定で著効 (12.9%) と判定された。なお延べ 47 例中、判定可能の 43 例では、著効 9 例 (20.9%)、有効 4 例 (9.3%) であった。平均投与回数は 27.7 回、平均投与総量は 36.8 mg であった。IV 間歇投与群では症例が少なく、判定可能は 9 例だけであり、有効も 1 例だけであった。固型癌経口投与群では、著効例が IV 連日投与に比較して少なく 1 例だけで、著効率は 4.5% であったが、胃癌、直腸癌、ゼミノーム、骨肉腫の各 1 例が、有効と判定された。

IV 投与のほうは、経口投与に比較して、効果発現が早いという傾向が認められた。効果持続期間は両者とも約 1~2 カ月で長くはなかった。

CQ の副作用は白血球減少が主体を占め、経口投与時は薬疹もみられた。肝腎障害は認められなかった。

造血器腫瘍では悪性リンパ腫で 40%、CML で 25% に寛解が得られた。寛解の得られた悪性リンパ腫 4 例中 3 例は Hodgkin 病であった。

以上、CQ の適応範囲は広いといえるが、効果の持続は約 1~2 カ月と長くはなかった。

(質問) 日大第 3 外科 坂部 孝

この発表は CQ の静注および経口単独投与例の成績の集計で、今後多剤併用を試みる場合の基礎資料として貴重なデータになると思う。向後どの種の薬剤との併用を考えるか。

(答) 檜森 巽

現在までの臨床治験は CQ の投与量の決定、有効な悪性腫瘍の種類推定、副作用の check などを目標に進めてきた。CQ は構造上 Mitomycin C に類似する 1

種のアルキル化剤であることを考慮に入れて、これを併用の 1 剤として採りあげて行きたい。

31. アミノ酸関連化合物の抗腫瘍性：抗腫瘍性アミノ酸関連化合物の細胞内へのとりこみ

富岡晴代・福島紘司・豊島 滋
慶大・医・薬化研・化学療法部門

我々は選択された 5 種類のアミノ酸関連化合物が種々の腫瘍細胞に対し効果を示しかつ血液学・組織学的にも毒性の少ない化合物であることを報告した。今回は A-¹⁴⁵ (N-ethyl carbaminomethyl-L-isoleucine) と A-192 (N-9-fluorenyl-acetyl-L-phenylalanine) の EHR- LICH 腹水細胞と Sarcoma-180 腹水細胞における抗腫瘍活性とこれら化合物の細胞内へのとりこみとの関連性について検討したので報告する。

In vivo での抗腫瘍効果の検討では、ddy マウスを用いたアミノ酸関連化合物の投与はガン細胞接種後 24 時間目から種々の投与量を腹腔内に 3 日間連続投与し、接種動物の平均生存日数、体重増加の抑制率、8~10 日目での細胞増殖阻止率を効果判定の指標とした。いっぽう、細胞内へのとりこみ実験は、ラベル化合物として ¹⁴C-145 (比活性: 34.0 μ ci/mg) と ¹⁴C-192 (比活性 12.3 μ ci/mg) を用い腫瘍細胞としては、細胞接種後 7 日目の EHR- LICH 腹水細胞、Sarcoma-180 腹水細胞を用いた。両方の化合物ともに 250 μ ci/kg の投与量で腹腔内投与し、投与後種々の時間でマウスを殺し細胞をとりだし細胞内の標識化合物を液体シンチレーションカウンターでカウントした。

実験結果は次のように要約できる。(1) A-145, A-192 の *in vivo* での抗腫瘍効果は、EHR- LICH 腹水細胞に対し顕著な効果を示したが、Sarcoma-180 腹水細胞に対しては弱い効果しか示さなかった。(2) ¹⁴C-145, ¹⁴C-192 の細胞内へのとりこみは投与後 30 分が Peak で EHR- LICH 細胞のほうが Sarcoma-180 細胞より有意に高かった。また ¹⁴C-145 の場合、30 分以後 24 時間まで同程度、差が保たれていた。(3) 細胞内へのとりこまれた後の ¹⁴C-145 および ¹⁴C-192 はともに EHR- LICH 細胞と Sarcoma-180 細胞間で細胞内分布にほとんど差が認められなかった。以上のことから、A-145, A-192 の EHR- LICH, Sarcoma-180 腹水細胞に対する抗腫瘍効果の差はこれら化合物の細胞内へのとりこみの違いが 1 因であると思われる。

(質問) 日大第 3 外科 坂部 孝

報告されたアミノ酸関連化合物の臨床使用の見通しに

ついて。

(答) 豊島 滋

この系列の中、とくに A-145 が効果がすぐれ、毒性が低く有望と思われたので、臨床試用の準備をした。この物質は、N.M.R.などの使用による安定性の検討で、水溶液では自然分解があることが見出された。そこで、分解抑制の方法の検討、より安定で同程度の化学療法効果を有する物質について検討を進めつつある。

32. CED 静注例の吸収・排泄について

松本慶蔵・木村久男・野口行雄
宇塚良夫・西岡きよ・本田一陽
東北大学第一内科

CED の生体内における吸収・排泄・組織内分布とセファロsporin系抗生物質内における位置・役割を知るために、1)健康男子学生4名にCEDを静注・点滴静注し、血中・尿中濃度を測定、2)家兎実験肺炎におけるCEDの血中・組織内濃度を測定、3)健康男子4名のCED内服後の血中濃度の測定、4)肺炎桿菌に対するMICの測定、を行ない考察を加え報告する。

濃度測定は枯草菌 PCI 219 株を用いた薄層カップ法で行なった。

CED 1g 静注例では15分後52 μ g/ml、尿中排泄は6時間までに99.9%、CED 2g では10分後190 μ g/ml、尿中排泄は6時間までに98.1%でdose responseがみられた。CED 4g を5%ブドウ糖液500mlに溶解し2時間で点滴静注した2例では点滴中は高い血中濃度(1時間値平均132.5 μ g/ml)を示したが、点滴中に投与量の約70%が尿中に排泄され、点滴終了後4時間までに尿中に90%以上が排泄された。大腸菌接種後3日目の2羽(2.45kg, 4.10kg)の家兎実験肺炎でCED 1g 静注後の血中濃度はdose responseがみられ、肺病巣中濃度は正常部より3~5倍高かったが、腎組織濃度の35%以下であった。健康成人男子4名のCED 500mgの内服後の血中濃度は個体によってバラツキがあった。患者分離肺炎桿菌のMICはCERより劣り、CEXとはほぼ同等であった。

以上の実験から次の結論が得られた。1) CED i.v., D.I. はdose responseが認められ、血中濃度パターンはいわゆるCET型と同様であり、尿中排泄はほぼ全量尿中に排泄する。2) 一般に病原菌に対するMICはCED \approx CEX $>$ CET $>$ CER \approx CEZ, 3) 従がって、CED i.v., D.I. の臨床的有用性は他のCephalosporine系薬剤と比較し限界を有する。4) 家兎実験肺炎における病巣中濃度は正常部より3~5倍高いことが知られた。

33. 注射用 Cephadrine 臨床経験

中川圭一・渡辺健太郎・可部順三郎
木原令夫・福井 洸
東京共済病院内科

Cephadrine(CED)の経口投与剤についてはすでに検討済みであるが、今回はCEDの注射剤を各種感染症に使用しその効果をみるとともに若干の基礎的検討を加えたので報告する。

CED 1g を20% G 40cc に溶解し、静注した際の血中濃度は4例平均で15分60.6 μ g/mlと最も高く、30分値は37.3 μ g/mlと低くなり6時間では4例中2例は測定不能であった。尿中排泄は6時間までで3例平均79.2%と高率で、しかも2時間までに51.8%が排泄された。

CED 2g を10%キシリット500ccに溶解し2時間かけて点滴注入した際の血中濃度は4例平均で1時間56.3 μ g/ml、2時間78.9 μ g/mlと点滴終了時がピークとなり、その後は急速に減少し8時間では4例中3例は測定不能であった。尿中排泄は6時間までで3例平均84.5%と1g静注時と同様に高率で、やはり2時間までに平均50.1%が排泄されている。臨床効果は肺炎10例、膿胸1例、肺化膿症1例、胆のう炎または胆道炎6例、急性腎盂腎炎1例の19例に投与し検討した。投与法は筋注、静注または点滴注入で行なった。呼吸器感染症では12例中8例が有効であった。1日投与量は1~4gで投与期間は7~23日、平均14.2日間であり、注射終了後3例においてCEDの内服を行なった。膿胸の1例は起炎菌がMicroaerophilic Gram(+) cocciでCephalosporine系に感受性であったが、CED 2g内服とCED 250mgを胸腔内に局所注入を7回施行したが無効であった。肺化膿症の例も重篤例であり無効であった。胆道感染症では6例中3例が有効であった。1日投与量は1~6g、投与期間は7~26日、平均17.8日であった。急性腎盂腎炎には1日量1gで有効であった。副作用としては胆のう炎の1例に1g2回静注後発疹をきたしたので中止した。また20% G 20ccにCED 2gを溶解3分間くらいの短時間で静注したさい嘔気、嘔吐をもよおした例があったが、再度5分間以上かけゆっくりと静注した時には全く異常は認められなかった。

(追加) 信楽園病院 関根 理

腎機能正常例に1gをone shot静注した場合は急速に血中から消失して4時間で検出されなくなるが、同じ例に静注前1時間にProbenecidを服用させた場合は6時間後でも3 μ g/mlの残存がみられた。半減期は前

者で約 30 分、後者で約 60 分であった。血液透析をうけている慢性腎不全例に 1g を one shot 静注を行なった時の血中濃度は 30 分後で 3 例の平均 80 $\mu\text{g/ml}$ 、その後緩徐に低下して 24 時間後に平均 33 μg の残存をみた。半減期は約 20 時間であった。

34. Cephadrine 静注剤の眼内移行ならびに臨床的検討

大石正夫・小川 武
西塚憲次・本山まり子
新大眼科

Cephadrine (CED) 注射剤の眼感染症に対する臨床応用のために検討した成績は次のとおりである。

1) 血中濃度

眼感染症患者（腎機能正常）に、1.0g 1 回静注した際の血中濃度は、15 分後 peak 値 34.0 $\mu\text{g/ml}$ に達して以後すみやかに減少し、6 時間後 2.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 前房内移行

白色成熟家兎を用いて CED の前房内移行の推移を検討した。

(1) 静注

CED 50 mg/kg を耳静脈から静注した際、前房内へは 30 分後 13.45 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられ、以後漸減して 6 時間後も 4.05 $\mu\text{g/ml}$ を証明した。血中濃度は 15 分後 38.0 $\mu\text{g/ml}$ の peak を示し、6 時間後 6.22 $\mu\text{g/ml}$ であった。

房血比は、前房水濃度の peak 時で、38.07% である。

(2) 点眼、結膜下注射

0.5% CED 水を 5 分毎 5 回点眼した際、前房内へは 30 分後 0.19~1.8 $\mu\text{g/ml}$ の移行を認め、4 時間後は trace であった。

50 mg/0.5 ml を結膜下注射すると、前房内へは 30 分後 10.8~18.0 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度がえられ、4 時間後も 11.0~26.0 $\mu\text{g/ml}$ が証明された。

3) 眼組織内濃度

CED 50 mg/kg 静注後、30 分値で外眼部、眼球内部とも高い移行濃度を示した。4 時間後にもかなりの組織内濃度の維持が認められた。

4) 臨床成績

外麦粒腫 2 例、内麦粒腫 3 例、眼瞼膿瘍 2 例、急性涙囊炎 1 例、慢性涙囊炎 2 例、眼窩膿瘍 1 例および角膜潰瘍 1 例の計 12 例に対して、CED 1 回 1.0g または 2.0g を 1 日 1~2 回静注した。8 例に著効ないし有効

の成績がえられた。

副作用として特記すべきものは 1 例にもみとめられなかった。

(追加) 東京共済病院内科 中川圭一

本年 8 月 30 日に CED 注射剤についての検討が行なわれたので、その成績について追加する。症例数は各種疾患合計 219 例でそのうち著効、有効例は 150 例で有効率 68.4% を示した。投与法はすべて静注あるいは点滴注入で、投与量は 1~10g であった。各種疾患中尿路感染症を除くと、その有効率はよくなかった。このことは本剤の排泄がきわめてすみやかで 1g one shot では 6 時間後では、ほとんど検出できないものが多いので、その辺に有効率の低い原因があるのかもしれない。今後投与量の問題、内服併用の問題を検討する要がある。副作用はアレルギー的のものは少なく、その他の症状を合わせると全体の 6% に副作用がみとめられたが、他のセファロスポリン系薬剤に比し、その頻度は多いとはいえない。

35. 二重盲検法による Cephadrine と Cephalexin の肺炎に対する薬効比較試験成績

塩田憲三・三木文雄
大阪市第一内科

加藤康道・斉藤 玲
北大第二内科

松本慶蔵・木村久男
東北大第一内科他関連施設

清水喜八郎
東大第一内科

真下啓明・深谷一太・国井乙彦
東大医科研内科

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤
慈恵大第三内科

北本 治・小林宏行
杏林大内科

中川圭一・可部順三郎・渡辺健太郎
東京共済病院内科

勝 正孝・島田佐伸・五味健一
川崎市立川崎病院内科

山作房之輔・関根 理・渡辺 信
新潟大第二内科

山本俊幸・春日井将夫
名市大第一内科

岡本緩子・右馬文彦

関西医大第一内科

河盛 勇造・西沢 夏生

国立泉北病院内科

原 耕 平・那 須 勝

斉 藤 厚・堤 恒 雄

長崎大第二内科

志摩 清・福田安嗣・徳永勝正

浜田和裕・今村重洋

熊大第一内科

誌 上 発 表

1. Cephacetrile sodium (CEC) の抗菌作用について

三 橋 進

群大微生物

肺炎に対する Cephadrine (CED) と Cephalixin (CEX) の治療効果ならびに両薬剤の副作用を比較することを目的として、全国 15 施設において、1973 年 10 月から 1974 年 6 月までの期間、細菌性肺炎(原則として入院患者)に対し、二重盲検法(コントローラー: 桑原章吾教授、清水直容助教授)により CED 1 日 2g あるいは CEX 1 日 2g を 2 週間経口投与し、治療前後の自覚症状の観察、諸検査をきわめて詳細に実施した。臨床効果判定は主治医により行なうとともに、小委員会において、全症例の胸部レ線フィルムを患者名、撮影日を伏せて読影し、各症例の重症度判定、効果判定を実施した。

その後に薬剤割付表の開封を行ない、両薬剤投与群について、患者の背景因子の均質性、重症度の比較、治療効果ならびに副作用の推計学的比較検定を実施した。

薬剤投与 117 例(CED 58 例, CEX 59 例)中、CED に ABPC を併用した 1 例を対象から除外した。両薬剤群間で年齢、性別構成に有意差なく、治療前の各症状も 2 群間に有意差を認めなかった。主治医による効果判定は著効 9:11 (CED:CEX, 以下同様)、有効 35:35、やや有効 1:3、無効 5:5、悪化 2:1、不明 5:4 で、両群間に有意差を認めず、副作用も GOT, GPT 上昇 2:2、発疹 2:1 消化器症状 3:2 と両群間に有意差を認めなかった。

小委員会では厳密に肺炎に対する効果を比較する目的で肺炎以外の症例 22 例を含めた CED 27 例, CEX 22 例を脱落例とした。採用した CED 31 例, CEX 37 例では、2 群間に性別の有意差なく、年齢構成では CEX 群に 60 才以上の高齢者が多く、有意差を認めた。治療前の各症状は 2 群間に有意差はみられないが、重症度判定で、CED に重症例が、CEX に軽症例がやや多くみられたが、これまた有意差はなかった。臨床効果は著効 4:2、有効 21:27、やや有効 4:0、無効 2:7、悪化 0:1 と CED 群に著効例が、CEX 群に無効例がやや多くみられたが、有意差は認められなかった。

(目的) Cephacetrile (CEC) は、チバガイギー研究所で開発された新合成セファロsporin系薬剤である。種々のペニシリンおよびセファロsporin系薬剤と CEC との *in vitro* および *in vivo* での抗菌作用を比較検討した。

(方法) *In vitro* での抗菌力は、日本化学療法学会感受性測定法に従がって測定した。

β -lactamase による分解は、PERRET のヨード法により測定した。

In vivo の効果は、ddN 系マウスに菌感染 1 時間、12 時間および 24 時間後に薬剤を静脈内に投与して、7 日後の生残率を求めた。ED₅₀ 値は、回帰直線法によって算出した。

(成績) 1. 臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *E. freundii*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Klebsiella* および *P. aeruginosa* について *in vitro* の抗菌力を測定したところ、CER 感受性株に対しては、Cephalixin (CEX) とほぼ同じ効果を示し、CER とは同程度かやや劣る効果を示した。CER 耐性株については、他のセファロsporin系薬剤と同じく無効であった。

2. β -lactamase に対する安定性を測定した結果、*E. freundii* の CSase に対し、CEC は、CER の約 10 倍の抵抗性を示した。緑膿菌、*E. coli* の産生する β -lactamase (CSase) によっては、CER とほぼ同程度分解された。*E. coli* R 因子が産生するペニシリナーゼ I に対し、CER の約 5 倍の抵抗を示した。

3. *E. coli* (CER^R) のマウス感染症に対して、CEC は、CER の約 2 倍の治療効果を示した。しかし、*E. coli* の CER 耐性株に対しては、CER と同じ ED₅₀ 値を示し、効果が少なかった。

2. CEC に関する基礎的、細菌学的研究

新 井 武 利

昭和薬大微生物

(目的) 新セファロsporin誘導体である CEC について各種細菌の感受性、接種菌量、培地 pH による MIC の変動、温度、pH による着色性、安定性などを検討した。

(方法) MIC は化学療法により、安定性はカップ法により検討した。着色度は肉眼および 515 m μ における O. D. 観測により、さらに biophotometer によって殺菌作用を検討した。

(結果) CEC に対する *S. aureus* 35 株の感受性分布は 0.78 μ g/ml に peak があり、CET, CER より 1~2 管 MIC が高く、CEG, CEX より 2~3 管低かった。*E. coli* 11 株では CER より 2 管程度高いが CET とほぼ同じ 12.5 μ g/ml に peak が認められ、*Kleb.* 42 株においても同様に 12.5 μ g/ml に peak が認められた。*Ent. aerogenes* 16 株は 100 μ g/ml 以上を示し、CET などと差が認められず、*Ent. cloacae* 37 株、*Pr. mirabilis* 5 株、*Providencia*, *Rettgerella*, *Morganella*, *Ps. aeruginosa* 各 4 株についても CET などとほぼ同様の分布を示した。接種菌量の MIC に対する影響は *S. aureus* では 10^8 ~ 10^5 cells/ml の間では認められず、 10^4 cells/ml で 2 管低くなり、*E. coli* では 10^8 ~ 10^4 cells/ml で 3 管低い MIC が認められた。培地の pH が酸性側では抗菌力は増強され、アルカリ側では低下した。CEC を pH 3~11 の種々の buffer に溶解し、4°, 37° に放置すると 4° では着色は認められず、37° では pH 4 以下で無色であったが、pH 5, 8 で淡赤色、pH 6, 7 で赤色、pH 9 以上で淡黄色~黄色を呈した。CET, CER ではアルカリ側でわずかに淡黄色を呈するだけであった。また pH 7, 4° では 72 時間後も抗菌力に変化がなかったが、酸性側では約 40~60%, アルカリ側で 2.9~5.7% の抗菌力を示し、さらにこの傾向は 37° では大となり、アルカリ側では 4 時間で約 2% の抗菌力と著しい低下が認められた。また 37°, 24 時間後 TLC にかけてと明らかに分解物が認められた。なお biophotometer 検索の結果、CEC に殺菌作用が認められた。

3. Cephacetrile (CEC) の基礎的および臨床的検討

加藤康道・斉藤 玲・富沢磨須美
中山一朗・矢島 戔・石川清文
北大第二内科

(目的) 新しい Cephalosporin 誘導体である Cephacetrile (CEC) につき以下のように基礎的および臨床につき評価をおこなったので発表する。

(成績) 1) 抗菌力：臨床分離保存の黄色ブドウ菌 22 株、大腸菌 14 株、*Klebsiella-Aerobacter* 4 株、緑膿菌 5 株を用い治療標準法で CEC, CEZ の抗菌力を比較すると、黄色ブドウ菌、大腸菌では感受性のピークは CEC, CEZ それぞれ 0.8, 0.4 μ g/ml および 12.5, 3.2 μ g/ml にあり、

CEZ のほうが 2~4 倍低かったが、*Klebsiella-Aerobacter*, 緑膿菌では大部分がいずれも 100 μ g/ml 以上であった。

2) 代謝物の抗菌力：CEC は体内で一部が代謝物となることが知られており、Desacetyl-CEC および Desacetyl-lactone 体につき同様に抗菌力をみたところ、黄色ブドウ菌では CEC に比べ Desacetyl 体は 1/2~1/4, Desacetyl-lactone 体は 100 μ g/ml 以上で、*E. coli* ではいずれも 100 μ g/ml 以上で CEC に比べ 1/4 以下の抗菌力となった。

3) 体液内濃度測定法の検討：検定菌に *B. subtilis* PCI-219 株を用い HIA 培地 (pH 7.2) で Cup plate 法で阻止円を測定すると、検量線は 100~0.1 μ g/ml までほぼ直線となり、標準培養液のが高いと阻止円は縮小する。また血清により阻止円はさらに縮小する。

4) ヒトに筋注時の血中濃度と尿中排泄：3 臨床例に 1 g 筋注後の血中濃度は平均 1 時間 23 μ g/ml, 4 時間 12.7 μ g/ml で、尿中濃度は 6 時間平均で 500 μ g/ml 以上であり、また原物質に換算した尿中回収率は平均 47% 程度である。

5) ヒト尿中代謝物の検討：シリカゲル薄層クロマトグラフィーで検討すると、原物質のほかに Desacetyl 体に一致する代謝物がみられるが、Desacetyl-lactone 体は検出できない。

6) 血清蛋白との結合：セロファンバッグ法により Monitrol 血漿に対する結合率をみると、5 μ g/ml では 50%, 50 μ g/ml では 38.5% となった。この場合 *in vitro* で monitrol と incubate しただけでは上記方法で代謝物は検出できなかった。

7) 臨床検討：18 例の各種感染症 (O. T. 19 例、胆道感染症 2, 呼吸器感染症 6, 敗血症 1) に 1 日 1~3 g を投与して臨床的に 15/16, また細菌学的に 8/12 の有効率をえたが、*Klebsiella* による敗血症の 1 例は最高 16 g の投与でも無効であった。投与前後の諸検査値では Transaminase の上昇 1 例, RBC および Hb の低下 2 例がみられたが、薬剤投与との因果関係を立証できなかった。

4. Cephacetrile に関する研究

真下啓明・深谷一太
国井乙彦・鈴木 誠
東大医科研内科

(目的) Cephacetrile (CEC) は新しい cephalosporin 誘導体である。本物質について吸収・分布、代謝・排泄の様相を知るため 2, 3 の検討を行なった。7-amino-

cephalosporanic acid の母核の3位に ester 結合を有する本物質および cephalothin, cephapirin について臓器ホモジネートとの混合による加水分解の速度を比較した。

(実験方法) マウスに 200 mg/kg の CEC 静注後経時的に屠殺して臓器ホモジネートをつくり、遠沈上清の濃度を溶血レンサ球菌 S8 株を用いる重層法により測定した。標準液は pH 7.0 燐酸緩衝液にて希釈して作製した。

ラットの臓器ホモジネート5倍希釈液と薬剤の 400 $\mu\text{g/ml}$ を等量混合し、37°C におき、一定時間後に反応を停止させ遠沈上清を薄層クロマトグラフにかけて検討した。溶媒系は cephacetrile と cephalothin では酢酸エチル：酢酸：水=8：1：1 とし、cephapirin では酢酸エチル：アセトン：酢酸：水=8：6：2：3 のものを用いた。Bioautograph は枯草菌を用いて作製した。

(結果) Cephacetrile 静注後15分の濃度値は腎・血清・肺・肝の順であり、腸壁からは検出不能であった。

肝ホモジネートと3種 cephalosporin 剤との接触による desacetyl 体への転換では cephalothin がもっとも速やかに cephapirin がこれに次ぎ、cephacetrile はもっとも遅かった。肺ホモジネートとの混和のさいも同じ順序であった。腎ホモジネートの混和のさいには cephalothin, cephapirin は同程度に早く、cephacetrile はやや遅かった。産生される desacetyl 体濃度から検討したさいにも同様の成績がえられ、cephacetrile は他の2剤に比し、ester 加水分解の速度がやや遅いことがみとめられた。

5. Cephacetrile sodium の臨床経験

中川圭一・渡辺健太郎・可部順三郎

川口義明・木原令夫・小山 優

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検 査 科

(目的) 新しい Cephalosporin 系抗生剤 Cephacetrile sodium (CEC) を、呼吸器感染症 11 例に使用し、若干の基礎実験を行なったので報告する。

(成績) CEC の黄色ブドウ菌 50 株に対する抗菌力は CET とほぼ同程度であり、大腸菌 50 株に対するそれは CET よりややすぐれていた。Klebsiella 50 株に対するそれは CET と同程度であった。

CEC を 1.0 g 静注した際の血中濃度は2例の平均で、30分 40.2 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間 25.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間 1.1 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間では0であった。2g 静注では3例平均で、

30分 120 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間 71.8 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間 21.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

尿中排泄率は 1g 静注で6時間までで約 60% であった。2g 2時間で Drip Infusion で投与した際の血中濃度は2例の平均で、30分 71.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間 72.3 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間 24.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、1例において尿中排泄率を測定したが、6時間までで 104.4% であった。

CEC の臨床例は急性肺炎10例、肺癌の2次感染1例である。年齢は 35 才から 78 才で、平均 64.2 才であった。急性肺炎中基礎疾患は3例にみとめられた。これらの症例に1日 2~4g (1例だけ 8g) を 7~16日間 (1例だけ 32日間) 投与した。このうち2例に発疹をきたしたので1例は3日間で中止、他の1例は9日間で中止した。治療効果は急性肺炎では3日間投与例を除いた9例はすべて有効であった。肺癌の2次感染例には無効であった。大量投与の肺炎の1例は脳卒中に合併したもので、Ampiclox が無効であったので CEC 1日、8.0g 11日、6.0g 2日、3.0g 15日と 32日間使用し、完全に治癒したものである。

検査所見においては異常をきたしたものはなかった。

6. CT-26 に関する研究

松本慶蔵・木村久男・野口行雄

宇塚良夫・西岡きよ・本田一陽

東北大第一内科

(目的) 7-aminocephalosporanic acid 誘導体の1つである CT-26 が開発され、基礎的、臨床的に本剤に関する検討を行なったので、報告する。

(結果) 1) 呼吸器由来肺炎桿菌 24 株の本剤に対する感受性は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 1株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 4株、25 $\mu\text{g/ml}$ 4株、50 $\mu\text{g/ml}$ 2株、100 $\mu\text{g/ml}$ 4株、>100 $\mu\text{g/ml}$ 9株であった。

2) CT-26 のラットにおける臓器内濃度を 50 mg/kg 筋注で追求したところ、血液>腎>肺>肝の順であった。いずれも2時間値は測定範囲以下の値で、排泄が速やかな薬剤と推定される。

3) 内科系諸感染症に CT-26 を使用し、臨床効果ならびに副作用について検討した。

7. 小児科領域における Cephacetrile に関する研究

中 沢 進・佐 藤 肇

渡 辺 修・藤 井 尚 道

都立荏原病院小児科, 昭和大小児科

平 間 裕 一

昭和大第二薬理

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

(目的) 合成 Cephalosporine 系抗生剤 Cephacetrile (CT-26, CEC) を使用しての小児科領域において行なった以下の成果について報告する。

(結果) 1) 筋注後の血中濃度の peak は 30 分目にあり, 6 時間目には著しく低下するが, 年少幼児では低下の傾向は著しくなかった。

2) 点滴時の血中濃度は開始後約 30 分目から終了時まで, ほぼ一定の値を維持し, 終了 1~2 時間目には著しく低下した。

3) 今回の治療の対象となったのは主として気管支肺炎, 膿胸等の急性呼吸器疾患が大半であるが, 筋注, 点滴ともに 100~200 mg/kg/日の連用で明らかな臨床効果がみられ, 13 年♀膿胸症例に上記投与量を約 1 カ月間点滴静注することによって全治にまで導くことができた。

4) 大半の使用症例について本剤使用前後の肝, 腎機能について検査してみたが, 異状所見は認められなかった。

8. 耳鼻咽喉科における CT-26 の基礎的ならびに臨床的検討

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

(基礎試験) CT-26 について Biophotometer による *Staph. aureus* 209 P 株に対する増殖阻止作用を検討した。本剤投与後の血中濃度を測定し, また本剤投与後の口蓋扁桃, 上顎洞粘膜, 下甲介などの組織濃度について血中濃度と比較検討した。

(臨床成績) 本剤の投与は小児においては 1 日量 500 mg, 成人においては 1,000~2,000 mg の筋注または静脈内投与を行なった。治療効果の判定は投与 6 日以内

に治療したものを著効とし, 治療に 6 日以上投与を要したものとおよび軽快したものを有効として行なった。耳鼻咽喉感染症 25 例に使用し, 有効率 92% の成績を収めた。

副作用として注射時の疼痛がみられ, 発疹を生じて投与を中止したものの 1 例がみられた。

9. Cephacetrile sodium の眼内移行ならびに臨床的検討

大石正夫・西塚憲次

本山まり子・小川 武

新大眼科

(目的) Cephacetrile sodium (CEC) の眼感染症に対する有用性を知る目的で, 本剤の眼内移行の動態について実験し, 臨床効果についても検討した。

(実験方法) 白色成熟家兔に CEC 50 mg/kg 1 回筋注ならびに静注して, 前房水内濃度の経時的推移を調べた。

臨床的には各種眼感染症に本剤を 1 回 1.0 g, 1 日 1~2 回筋注した。

(結果) CEC 50 mg/kg 1 回筋注後, 前房水内濃度は 1 時間で peak 値 3.5 μ g/ml に達して, 6 時間後は >0.11 μ g/ml で測定不能であった。房水/血清比は peak 時で 12.7% である。50 mg/kg 1 回静注によれば, 前房水内へは 1/2 時間後 3.53 μ g/ml の peak がえられ, 6 時間後は 0.16 μ g/ml であった。房血比は peak 時で 10.7% となる。

眼組織へは, 筋注, 静注とも外眼部, 眼球内部へかなり良好な移行を示した。

臨床的には, 外-, 内麦粒腫, 涙囊炎, 角膜潰瘍, 眼窩蜂窩織炎の症例に筋注して, それぞれ有効な結果がえられた。

副作用として特記すべきものはみられなかった。

10. CEC の口腔組織内移行ならびに臨床使用成績

近内寿勝・佐々木次郎・岩本昌平

椎木一雄・武安一嘉・宮地 繁

小松秀文

東京歯科大第一口腔外科

(目的) Cephacetrile(略号 CEC) は, スイスの Ciba-Geigy 社で合成開発された新しい誘導体の 1 つで, 作用機序をはじめ, 排泄様式も Cephalothin(略号 CET) および Cephapirin(略号 CEP) と類似している。

今回、CEC について、基礎実験と臨床使用を行なったので報告する。

(成績) 1. 基礎実験：実験に使用した動物は、Wistar 系ラットで、CEC および CET, CEP 投与後 0.25 時間、0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間および 3 時間に瀉血死させ、それぞれの時間における血清をはじめ歯肉、舌、歯髄、顎下リンパ節、顎下腺および耳下腺、それに肝および腎への移行濃度を測定した。

薬剤の投与量は、いずれも 100 mg/kg で、筋注を行なった。

測定は Bioassay により Cup 法で、検定菌として *Bacillus subtilis* PCI 219 株、培地には Difco の Bacto-agar に Merck の starch と casamino acids を加えたものを用いた。

その結果、CEC は、すでに報告した CET および CEP と類似の移行パターンを示した。

2. 臨床使用成績：歯性急性化膿性疾患 20 例に CEC を投与、そのうちわけは、蜂窩織炎 6 例、扁桃周囲膿瘍 2 例、骨髄炎 1 例、顎骨炎 10 例および皮下膿瘍 1 例で、投与量は小児の 2 例で 1 日 0.5 g と 2 g、成人では 1 日 1~4 g で、平均 1 日量は 2.5 g であった。投与方法は、外来患者 13 例では 1 日 1 回、入院患者 7 例では 2 回にわけて筋注を行なった。

効果の判定は、「口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」に従がい、投与開始日の評点を分母に、投与 3 日後の評点を分子にして比が 0.7 以下を有効と判定し、その結果 20 例中 17 例、85% の有効率が得られた。

11. Carfecillin に関する研究

真下啓明・深谷一太
国井乙彦・鈴木誠
東大医科研内科

(目的) Carfecillin は CB-PC の Phenylester で、体内で加水分解をうけ CB-PC として作用する。本物質の吸収・分布・代謝・排泄にかんする検討につき、臨床使用における根拠となるデータを得るため当教室で行なった実験成績および臨床使用例を報告する。

(実験方法) 濃度測定の Bioassay の検定菌には緑膿菌を用い、標準液を緩衝液希釈により作製した。臓器内濃度測定にはマウスに本物質経口投与後経時的に屠殺し、ホモジネートの遠沈上清を用いた。本物質の薄層クロマトグラフは methylisobutylketone：醋酸：水=6：1：1 の溶媒系により展開し、Bioautograph は枯草菌を用いて作製した。本物質のブイオン中での変化を観察

し、ラット臓器ホモジネートとの混和による CB-PC への転換の様相を、Indanyl-CBPC (I-CBPC) と比較しながら経時的に検討した。

(結果) 健康成人に空腹時 1 g を服用させたときの血中濃度のピーク値は 1 時間後にあって 8.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、I-CBPC では 6.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄は 6 時間までで投与した Carfecillin に対し 38.4% を示し、尿中濃度は 0~2 時間尿で平均 3,000 $\mu\text{g/ml}$ 、2~4 時間尿で 2,150 $\mu\text{g/ml}$ を示し、ともに I-CBPC をいくぶん上回った。臓器内濃度の高さは肝、腎、血清、肺の順であった。

本物質をブイオン中にて 37°C 1 夜放置後には TLC 上原物質を証明せず、CB-PC に転換した。各種細菌菌液によっても同様の転換をみとめた。ラット臓器ホモジネートとの混和により次第に CB-PC に転換し、その速度は I-CBPC と同じか、やや速やかであった。

臨床的には尿路感染症 6 例に使用し、4 例有効であった。1 例に胃部不快感が訴えられたが、投与を中止するには到らなかった。

12. 小児科領域における Carfecillin に関する 2, 3 の検討

中 沢 進・佐藤 肇
渡 辺 修・藤井尚道
都立荏原病院小児科、昭和大小児科
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
平 間 裕 一
昭和大大第二薬理

(目的) 内服用新合成 Penicillin, Carfecillin を小児各種疾患、主として気道感染症に使用しての治療成績と投与量との関係ならびに内服後の血中濃度、尿中排泄等を検討し、以下の結果を見た。

(実験方法、治療成績、副作用) 血中濃度、尿中排泄率は緑膿菌 NCTC 10490 を検定菌とした Disc 法で行ない、学童に 1.0 g 食後 30 分投与で peak は 1~3 時間目 5.0~4.7 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示し、6 時間目までの尿中排泄率は 12~15% であった。また急性扁桃炎 7 例、腺窩性扁桃炎 5 例、急性気管支炎 6 例、肺炎 1 例に使用し、みるべき効果を認め、使用中の副作用として、肝、腎機能には異常を認めなかったが、消化器系に 2, 3 の副作用と思われる嘔吐、嘔気、腹痛等に遭遇した。なお、臨床成績については現在さらに追加検討中である。

て報告する。

13. BRL 3475 (Carfecillin) の泌尿器科 の臨床治験成績

熊本悦明・西尾 彰・宮本慎一
丹田 均・寺田雅生・青山竜生
札幌医大泌尿器科

(目的) Carfecillin は indanyl Carbenicillin と同様、緑膿菌に対しても抗菌力を有する経口投与可能な Carbenicillin といわれている。本剤の臨床上的使用価値について検討するため、緑膿菌を起炎菌とする尿路感染症を中心に、広く尿路感染症一般に対する治療効果と副作用について検討した。

(方法) 本剤 2.0 g を 3~7 日間経口投与し、その結果について検討した。尿路感染症に対し、現在まで、女子急性単純性膀胱炎 2 例、急性前立腺炎兼膀胱炎 1 例、男子急性淋疾 1 例、女子尿道炎 7 例 (いずれも既治療膀胱炎例) および複雑感染症 (上部尿路) の 2 例、合計 13 例が対象となった。

(結果) 単純性尿路感染症 11 例のうち、女子急性膀胱炎 2 例、前立腺炎兼膀胱炎 1 例、男子急性淋疾 1 例、尿道炎 3 例の計 7 例 (63.6%) が有効、無効 1 例 (9.1%)、判定保留 3 例 (27.3%) であった。

急性淋疾における臨床経過は、翌日から尿道分泌量が著明に減少したが、分泌物中の膿球、グラム陰性双球菌が共に証明された。3 日目に細菌は消失し、4 日目に膿球も消失した。複雑性慢性尿路感染症は 2 例 (起炎菌は緑膿菌) に対して 7 日間投与したが無効であった。今後は、さらに多数の症例数について、細菌の種類、薬剤感受性、体液内濃度、疾患の内容 (状態) とをあわせて検討を加える。

なお、13 例については、副作用は全例にみとめられなかったが、2 例は、錠剤が大きすぎて必ずしも飲みやすくなかったと、問診に答えた。

14. 尿路感染症に対する BRL 3475 の 使用経験

齊 藤 功
東京共済病院泌尿器科

(目的) 経口用 CB-PC, BRL 3475 を各種尿路感染症 28 例に使用した。投与量は単純性尿路感染症に 1 日 1 g を 2 分服とし、3~4 日 (このうち腎盂炎に対しては 1.5 g を 7 日間)、複雑性尿路感染症には 1.5~2.0 g を 7~14 日間投与した。

(結果) 臨床効果は急性単純性膀胱炎 93% に有効で、腎盂炎の 1 例も有効であったが、2 例の単純性非淋菌性尿道炎 3 日間投与で著効例はなかった。

また慢性複雑性尿路感染症は有効率は 33% であった。細菌学的には複雑性感染症群からの分離菌に存続例が多く、菌交代は 2 株であった。

副作用は 1 例に胃腸症状を訴えたものがあったが、投薬を中止するほどのものではなかった。

15. 注射用 Cephadrine の臨床的研究

関 根 理・薄田芳丸
信楽園病院
渡 部 信
新潟県立津川病院
山作房之輔
新大第二内科

(目的) 新しいセファロスポリン系抗生物質 Cephadrine の内服剤については、本年 6 月の本学会総会においていちおうの評価が行なわれたが、注射剤においても従来のセファロスポリン剤に匹敵する抗菌力を有すること、毒性の少ないことなどから、その臨床的有用性が期待されている。

われわれはこれまでに 9 例の感染症例に注射用 Cephadrine を使用した。

(投与量, 方法) 1 日 1~4 g を 1~2 回, one shot 静注または点滴静注で使用した。投与期間の最高は 17 日、総投与量の最高は 48 g である。

(効果) 有効またはやや有効 8 例、判定不能 1 例であった。対象はすべて呼吸器感染症である。

(副作用) 1 例で Transaminase の上昇をみたが、本剤によるかどうか検討中である。他には副作用と思われるものはみられなかった。今後さらに症例を追加して報告する予定である。

16. 注射用 Fosfomycin の臨床経験

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

(目的) 新しい広領域抗生物質 Fosfomycin の注射剤を 4 例の呼吸器疾患および 1 例の尿路感染症に使用し、そのうちの 3 例において血中濃度、尿中排泄率を測定したので、それらの成績について報告する。

(結果) 臨床例の第 1 例は気管支拡張症の 2 次感染で

起炎菌は不明であったが、1日 20 g、9日間の投与で有効、第2例は陳旧性肺結核の緑膿菌による2次感染で1日 2 g、10日間の使用で無効、第3例は緑膿菌による肺炎で1日 2 g、15日間、1日 4 g 14日間使用したが無効、第4例は気管支拡張症に2次感染をきたし長期間緑膿菌が検出されている患者であったが、1日 3 g 18日、1日 5.0 g 12日間使用したところ臨床的には有効であったが、緑膿菌は消失しなかった。第5例は Cord bladder に合併した *E. coli* による尿路感染症であったが、1日 2 g 10日間の投与で、*E. coli* は消失したが、*Aeromonas hydrophila* が出現した。

副作用として、第4例において one shot 後、咳嗽を訴えた外はなく、検査所見においては、第3例において、末期に GOT, GPT が上昇、貧血があらわれたが、本剤の影響かどうかは不明であった。

患者3例に 1 g 静注した際の血中濃度は3例の平均値で 30 分 72.7 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 51.7 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 37.3 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 17.7 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 8.8 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間 5.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率は2例において測定したが、8時間までで、それぞれ62%, 52.4% であった。

17. *Klebsiella* により疫痢様症状を呈した小児下痢症の1例

田中 英・山口 剛
都立荏原病院伝染科
中沢 進・佐藤 肇
同 小児科

(目的) ここ数年来、赤痢菌型の変遷、薬剤の進歩によって小児赤痢の軽症化に伴い疫痢という症状は忘れられていたかの感がある。

たまたま、私達が昔時に経験したと同様の患者を加療する機会を得たのでその1症例についてのべる。

(症例) 患者は某国の戦争孤児であり、これらの施設に収容中、ある宗教団体の仲介でフランスへ養子縁組で行く途中、発症、香港から日赤医療センターに送られ、応急処置後、当院に送られたものである。

チアノーゼ、四肢冷感、血圧低下、膿粘液血性下痢の失禁があり、強心剤、輸液の大量投与により、症状の緩解を得、Fosfomycin 500 mg 朝夕2回の投与と併行して18日で治癒した。

ただ検出菌が *Klebsiella* を純培養的に証明したことで、患者の栄養状態その他の環境と合せて2, 3の考察を加えてみた。

18. 小児急性感染症に対する静注用 Fosfomycin の使用経験

堀 誠・河野三郎・城 宏輔
国立小児病院内科

(目的) 急性感染症に罹患して、国立小児病院内科(感染科および内分泌科)に入院した患児6名に対して、静注用 Fosfomycin を使用する機会をえたので、その臨床使用成績について報告する。

(方法) Fosfomycin は、使用量 220~300 mg/kg/day を1日 3~4 回静注し、使用期間は4~7日間である。効果判定は、治療開始後3日および7日以内に主要症状および臨床検査所見の著明な好転をみるものを著効および有効としておこなった。

投与症例は、1) 腎盂炎および尿路結石症(3才, 男, 起炎菌 *Proteus mirab.*), 2) 敗血症性全身多発性皮下膿瘍(4才, 女, 起炎菌 *Pseudomonas aerug.*), 3) 化膿性髄膜炎(10月, 男, 起炎菌 *Haemophilus inf.*), 4) 頸部化膿性リンパ節炎(8才, 男, 起炎菌 *Serratia*), 5) 両側下肢化膿性リンパ節炎(9才, 女, 起炎菌 *Serratia*), 6) 多発性大腿部深部膿瘍(8才, 女, 起炎菌不明)である。

(結果) 臨床効果は、著効1, 有効3, 無効1, 判定不能1であり、有効率は66.6%であった。

なお、抗生剤を連用している1患児(症例5)に、本剤使用中 FISHBERG 尿濃縮試験で異常を見出したほか、血液一般検査、血清化学的検査、尿検査等に、有意な異常所見は観察されなかった。

19. Fosfomycin の外科的領域における基礎的、臨床的検討

加藤繁次・宮崎道夫・田中豊治
酒井忠昭・池田武彦
東京歯大外科

(目的) われわれは今回 Fosfomycin (以下 FOM と略す) について若干の基礎的研究ならびに臨床成績について検討する機会を得たので報告する。

(感受性成績) 外科外来および入院患者の外科的感染症から分離した *Staph. aur.* 23株, *E. coli* 35株, *Staph. epid.* 2株, *Proteus* 1株, *Micrococcus* 1株の FOM に対する感受性分布を測定した。*Staph. aur.* 23株に対する MIC は 25~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり, *E. coli* 35株に対しては 25~0.025 $\mu\text{g/ml}$ の間に広く分布している。その他 *Proteus* 1株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Micrococcus*

1株が1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Staph. epid.* 2株がそれぞれ12.5 $\mu\text{g/ml}$, 3.12 $\mu\text{g/ml}$ のMICを示した。

(臨床成績) 主として表在性軟部組織感染症16例にFOMを静脈内投与し、その臨床効果を検討した。その成績は著効5例、有効3例、やや有効4例、無効3例、不明1例で、有効率50%であった。

(副作用) 本剤投与中1例に嘔気の副作用を示したが、本剤の投与中止により症状は速やかに消失した。

20. Fosfomycin 静注による尿路感染症の治験

中野 巖・広川 勲
加納 勝利・檜垣 昌夫
国立病院医療センター

(目的) 尿路感染症に対するFosfomycin静注の治療効果を検討した。

(結果) 症例は現在まで4例にすぎない。

第1例。44才、女、急性腎盂腎炎、尿管結石を合併している。起炎菌は大腸菌でFOMのMICは25 $\mu\text{g/ml}$ 、1日3回注射、5日間、計15gを使用し2日後には平熱となり、終了後培養で菌数減少したが、その後再発をみている。

第2例。67才、男、慢性膀胱炎、合併症として尿道狭窄、神経因性膀胱があり恥骨上膀胱瘻をおこしている。*Ps.* および *Klebsiella* の感染があった。FOM 1日2回静注7日間の治療で無効であった。

第3例。78才、女、慢性膀胱炎で膀胱腫瘍を合併している。グラム陰性桿菌の感染があった。FOM 1日2回静注7日間の治療で無効であった。

第4例。58才、女、慢性膀胱炎および急性腎盂腎炎、膀胱腫瘍を合併している。大腸菌感染があり、FOM 1日2回静注3日半の治療で3日後下熱したが、尿培養では好転を認めなかった。

以上4例はいずれも頑固な合併症を有するものであり、これを克服しない限り感染の治療は困難と思われる。さらに症例を追加して報告する予定である。

21. 注射用 Fosfomycin の口腔組織内移行ならびに臨床使用成績

宮地 繁・岩本 昌平・小船 秀文
武安 一嘉・近内 寿勝・椎木 一雄
佐々木 次郎・高橋 庄二郎
東京歯大口腔外科

(目的) Fosfomycin(FOM)の注射用製剤について検

討した結果を報告する。

(基礎実験の方法) 実験に使用した動物はWistar系ラットで、FOM筋注投与後0.25時間、0.5時間、1時間、1.5時間、2時間および3時間に瀉血死させ、血清、肝、腎をはじめ、歯肉、舌、歯髄、顎下リンパ節、顎下腺、耳下腺などの口腔組織への移行濃度を測定した。FOMの投与量は100 mg/kgとし、測定法はCup法で、検定菌に *Proteus sp.* (MB 838)を、また培地にはBacto Nutrient Agar(Difco)を用いた。

(実験の成績) 基礎血清では投与後0.25時間でピークを示し、約100 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し、漸減して投与後3時間でも15 $\mu\text{g/ml}$ を維持していた。肝は血清よりも低く、また腎は血清よりもはるかに高値を維持したが、いずれも投与後3時間においても測定可能値を示していた。口腔組織への移行では、歯髄で血清とほとんど同等の移行を示し、舌および歯肉では血清の約1/2の移行濃度を、またリンパ節と唾液腺では血清の約1/3の移行濃度を示した。

(臨床試験の方法) 口腔領域の急性化膿性疾患、すなわち顎骨炎および口腔底蜂窩織炎などに対するFOMの効果を知るために、16例の患者に本剤を投与した。投与法は静注とし、投与量は1日量2~3gとした。効果の判定は、「口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」に従い、投与開始日の評点を分母に、投与3日後の評点を分子にして、その比が0.7以下を有効と判定した。

(成績) FOM投与症例16例のうち、有効と判定されたものは11例であった。副作用は数例にみられたが、静注投与時の血管痛および投与直後の悪心例であった。

お断わり

シンポジウム：抗菌薬の評価——その基礎と臨床は、都合により、次の普通号に掲載いたします。