

## 第 22 回 日本化学療法学会 東日本支部 総会

期 日 昭和 50 年 9 月 22~23 日

会 場 新潟県民会館 (新潟市)

会 長 宮 村 定 男 (新潟大学教授)

## 一 般 講 演

〔追加発言〕

## 1. Cefatrizine 研究会報告

中 沢 昭 三

## その 1. 細菌学的検討

京都薬大微生物

代表者 五 島 瑳 智 子

東邦大微生物

新しい経口セファロスポリン剤, Cefatrizine (CFT) の抗菌作用について, CFT 研究会 (協機関 46 施設) で行なった細菌学的検討の結果をまとめて報告する。

CFT の外には経口セファロスポリン剤として, すでに広く使用されている Cephalexin (CEX) を対照に用いた。

1) 抗菌スペクトラム: 他のセファロスポリンと同様, グラム陽性菌, 陰性菌に対して広く抗菌作用を示すが, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Citrobacter* などには無効である。しかし CEX に比べ CFT の MIC の値は低く, 抗菌力が強い。

2) 臨床分離株の感受性分布: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, *P. mirabilis* の臨床分離株について感受性を測定したが, 菌種によってその程度に差はみられるが, いずれも CFT の抗菌力が, CEX より優れていることがみとめられた。

3) 殺菌作用: *E. coli* に対する殺菌作用は, MIC では CFT (6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) が強く, CEX は MIC (12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) では再発育がみられる。全体として CFT の殺菌作用が強い。菌の形態変化は filament を形成する濃度域が CEX よりせまく, CFT の殺菌作用が優れている。

4)  $\beta$ -lactamase に対する抵抗性: 菌の産生する Penicillinase, Cephalosporinase とともに CFT のほうが安定である。

5) マウス感染防御効果: *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella* を用いたマウス実験感染における治療効果は, CEX に比べ CFT のほうが優れ, ED<sub>50</sub> の値は小さく, *in vivo* においても抗菌作用は CEX より強い。

6) 血清中濃度: マウス経口投与での最高血清中濃度は CEX と同程度であるが, CFT のほうは有効血清中濃度が CEX より長く保持された。

Cefatrizine (CFT) の殺菌作用に関して Cephalexin (CEX) を比較薬剤としてディスク法, 位相差顕微鏡応用による形態観察を行なった結果を 16 mm 映画により報告する。

*E. coli* NIH JC-2 株を含む寒天平板を作製し両剤の MIC の 10 倍濃度, すなわち CFT 62.5  $\mu\text{g/ml}$ , CEX 125  $\mu\text{g/ml}$  を用い阻止円の現われ方を観察した結果, CFT は CEX に比べ速くしかも大きな阻止円を形成した。このことにより CFT は CEX に比べ強い殺菌作用を有していることを認めた。

このことを裏付けるために, 位相差顕微鏡を用いた形態観察を行なった。対数期途中の *E. coli* NIH JC-2 に両薬剤の 4 MIC 濃度 (CFT 25  $\mu\text{g/ml}$ , CEX 50  $\mu\text{g/ml}$ ) を作用させ, 形態変化を観察した。両薬剤とも菌体の伸長化が観察されたが, CFT 作用では短時間で全ての菌を溶菌させるのに対し, CEX 作用では溶菌までかなりの時間を要した。また, CFT は CEX に比べあまり伸長化せずに溶菌していた。

以上に結果から, CFT は CEX に比べ短時間において強い殺菌的作用を有していることを認めた。

## その 2. 吸収, 排泄

代表者 清 水 喜 八 郎

筑波大内科, 東大一内

Cefatrizine は室温において, とくに pH 7.0 以上の条件ではその力価の低下をきたしやすいので, それを避けるために従来の抗生物質の測定法と異なる点は, 血漿を測定すること, 血漿を pH 6.0 で希釈し, pH 6.0 により作られた標準線を用いること, 尿についても pH 6.0 Phosphate buffer によって希釈する点である。

以下の測定値はいずれも同一の測定法によって測定されたものである。

成人に食前空腹時に 250 mg を投与した値の平均値で, 標準線によってやや差が認められるが, ピークは 3~4  $\mu\text{g}$  2~3 時間でみられ, pH 7.0 のほうがやや低い

値が与えられる。

500 mg 投与では 6~7  $\mu\text{g/ml}$  のピーク 2~3 時間で見られる。250 mg 投与と 500 mg 投与との間には、dose response が認められた。

本剤の測定法においては、同一症例について測った値は、pH 7.0, pH 6.0 の標準線であり差を認めない。

本剤投与に対する食事の影響をみた成績では、食後投与でピークはややおくれる。

本剤投与に対する probenecid の影響をみると、probenecid により排泄が抑制される。

Cephalexin と cross over で血中濃度の比較成績は、4 研究施設の成績で、1.5~2.5 倍くらい cephalixin のほうが血中濃度が高く、本剤のほうが吸収がやや劣る傾向がみられた。尿中排泄については 6 時間までの回収率の各施設の平均値は、ほぼ 50% くらいであり、この点も cephalixin と cross over でみた成績ではいずれも 1.5~2.5 倍 Cephalexin のほうが多い。

胆汁内濃度は 2 症例についての報告があるが、1 例は胆汁内への移行は悪いが、第 2 例はかなり胆汁への移行がよく、血中濃度よりやや高い傾向が認められた。

動物実験の成績でも胆汁への移行はよかった。臓器内濃度は腎・血・肝・肺の順序であった。

### その 3. 代 謝

代表者 真 下 啓 明

東大医科研

Cefatrizine は米国プリストル研究所において開発された経口セファロスポリン系抗生剤であり、7-aminocephalosporanic acid の 3 位にトリアゾール環を導入し、さらに 7 位は p-hydroxy-D-phenylglycine でアシル化したもので、Cephalexin と化学構造上異なるものである。

本剤の抗菌力はグラム陽性・陰性菌に広くおよび、Cephalexin との比較では、グラム陽性菌では 2~4 倍、グラム陰性菌では 4~8 倍と優っている。

本剤は経口投与によって消化管からよく吸収される。体内ではほとんど代謝されず、大部分が未変化で抗菌力を保有のまま主として尿中へ排泄される。

動物における本剤の毒性研究では低毒性であることが明らかにされており、催奇形性もとくに認められていない。

本剤についてはわが国で目下、抗菌力、吸収・排泄、代謝、臨床成績などが広く検討されており、今日までに約 1,100 例の臨床成績が得られ、本剤の臨床効果のすぐれていることが示唆されている。今回の Cefatrizine (S-640 P) 研究会報告では、今日までに検討された本剤

の基礎的ならびに臨床的検討、さらに急性単純性膀胱炎に対する二重盲検比較試験の成績を発表した。

### その 4. 臨 床

#### 内 科 系

代表者 藤 井 良 知

帝京大小児科

21 の内科、5 の小児科にアンケートの協力を得た点を感謝する。疾患別には気道感染症 324 例について化膿菌を検出した上気道感染症 97.6% を最高に、猩紅熱 96.4%、肺炎 86.1% の有効率で、以下、急性気管支炎 80.7%、慢性気管支炎 45.5%、気管支拡張症 42.9% と低下する。

尿路感染症 87 例では急性腎盂腎炎 75.0%、急性膀胱炎 94.3% の有効率で慢性膀胱炎になると 75.0% に低下する。例数は 10 例前後と少ないがリンパ節炎 100%、胆道感染症 85.1%、腸管感染症 66.7% の有効率である。細菌学的有効例は肺炎球菌 20 例全例、 $\beta$  溶連菌 53 例中 52 例、葡萄菌 42 例中 35 例に菌は消失しグラム陽性球菌に対して良い成績である。また *Proteus mirabilis*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Citrobacter* など例数は少ないが全例菌は消失し、大腸菌は 59 中 53, *Klebsiella* 15 中 9, *H. influenzae* 17 中 10 例に菌消失を見ており、グラム陰性杆菌にも有力である。ただし *Enterobacter* は 4 例中 2 例、緑膿菌は 4 例全例消失しない。投与量と有効率の関係は成人・小児とも有効率が甚だ高く、軽、中等症の疾患の多いためか dose response がはっきりしなかったが成人は 1 日量 1,000~2,000 mg 2~4 倍、小児は 30~50 mg/kg/日 が一般用量であろう。しかし甚だ長期間、103 日間、1 日量最大 3 g、総量最大 83 g の例がおのおのありよく耐えられている。小児は 10~100 mg/kg で 4~7 日までのものが多い。副作用はカプセル・ドライシロップ併せて発疹 1.3%、消化器症状 2.9%、すべて併せて 4.7% で他の抗生剤と比べ多くはない。SGOT, SGPT の異常値もあるが問題となるものはなかった。殺菌作用の強い物質であるから菌交代が 9 例に観察され、*Klebsiella*, *H. influenzae*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* までに交代している。本剤は内科、小児科の中等症までの感染症に対して甚だ優れた成績を示す経口抗生物質であると考えられた。

#### 外 科 系

代表者 大 越 正 秋

東海大泌尿器科

外科、産婦人科、耳鼻咽喉科、眼科、皮膚科各 5 およ

び泌尿器科 10 の機関の協力を得て、計 641 例につき臨床的の薬効評価を行なった。

1 日投与量 0.5~2.0 g, 3~4 回分服, 3, 4, 7 日間投与例が多い。感染症を創傷, 皮膚, 軟部組織と, 産婦人科領域, 尿路, 耳鼻咽喉科領域, 眼科領域に分け, それぞれの有効率(やや有効を除く)を算出すると, 73.0%, 68.8%, 88.1%, 81.1%, 75.4% であり, これらを総計すると 79.9% であった。これらのうち細菌の消長が明らかでないものが, 395 例あり, グラム陽性球菌症例で 78.7%, グラム陰性桿菌症例で 83.0% の菌消失率を得た。*Klebsiella* 10 例中 10 例, 変形菌 14 例中 11 例有効であったのは, 内服剤による効果としては注目に値する。尿路感染症例について, UTI 研究会で作製した薬効評価の基準にだいたい準じて判定すると, 急性の膀胱炎と腎盂腎炎では, 103 例中 92.1% (うち著効 77.7%), 慢性炎症例では 69.4% (うち著効 30.6%) の有効率を得, 淋菌性尿道炎では 94.7% (うち著効 84.2%) に有効であった。

これら尿路感染症からの分離菌としては, *E. coli* が多く 125 例 (54.3%) にみられ, その菌消失率は急性で 94.8%, 慢性で 86.7% で, *Klebsiella* 症例では急性, 慢性合せて 7 例全例消失している。

副作用は全検診症例 641 例中 35 例 (5.5%) にみられており, その内訳は皮膚症状 6 例 (0.9%), 消化器症状 29 例 (4.5%) であった。

臨床検査値が投与中ないし後に異常となったものを拾ってみると, GOT, GPT の軽度上昇例が 7 例あった。なお 34 例についてはクームテストが実施されているが, いずれも陰性であった。

本剤は *E. coli* にももちろん, それ以外のグラム陰性桿菌感染症には効果があり, 内服剤として慢性尿路感染症に有効率が高く, かつ胃腸障害が少ない。

## 比較実験

代表者 西村洋司・高安久雄  
東大泌尿器科

急性単純性膀胱炎を対象として, 二重盲検法にしたがい, CFT 0.5 g/日と 1 g/日, CEX 1 g/日の 3 日間投与の 3 群について (それぞれ A 群, B 群, C 群とする), 治療効果と副作用について比較検討した。

検討症例 276 例の内訳は, A 群 89 例, B 群 95 例, C 群 92 例であり, 著効率はそれぞれ 77.5%, 75.8%, 72.8% であり, 3 群間の比較では有意差はみとめられなかった。

再発に関して検討した症例は A, B 群ともに 67 例, C 群 68 例であり, それぞれの再発率は 18.2%, 7.7%,

7.4% であり, 3 群間で有意差はみとめられなかった (ただし再発の Check は投薬終了後 1 週間の休薬後に判定)。

副作用では主として胃腸症状であり, A 群 4 例, B 群 3 例, C 群 4 例であり, その発現に関して群間に有意差はみとめられなかった。

以上, 総括して薬剤の有用性に関して 3 群ともにはほぼ同一の効果が得られたと考えられる。

## 2. 抗生物質の代謝に関する研究

国井乙彦・小松 喬  
深谷一太・真下啓明  
東大医科研内科

第 23 回化学療法学会総会において, 障害肝では CET および RFP の代謝が低下することを報告したが, 今回はこれらの抗生物質分解酵素および他の desacetylase の肝フラクション (fr.) における分布を検討し, さらに正常時と CCl<sub>4</sub> 肝障害時の比較を行なった。かつラット肝の CET 分解酵素について 2, 3 の特性を調べたのでそれらの成績を報告する。

**実験方法** CET についてはラット, RFP についてはモルモットの肝 homogenate を用い, SCHNAITMAN らの方法に準じて fr. 1 核, fr. 2 lysosome, mitochondria, fr. 3 microsome, fr. 4 cytosol の 4 つの fr. に分け, CET, DACET および RFP, DARFP の測定には前回同様 TLC, Bioautography を用いた。Paranitrophenyl acetate esterase (PNPAE) は HUGGINS らの方法, Aspirin esterase (AE) は奥村らの方法, Phenyl acetate esterase (PAE) は山村らの方法により, 蛋白質は FOLIN-LOWRY 法により測定し, 蛋白 1 μg 当りの比活性を計算した。

**成績ならびに考案** CET および RFP の分解酵素 (desacetylase) 比活性は正常時には, Cytosol fr. において最も強く, これに対し, PNPAE, AE, PAE の比活性は cytosol fr. において最も低く, ある程度の特異性があるものと考えられる。CCl<sub>4</sub> 処理動物の肝では CET- および RFP-des-acetylase の比活性は cytosol fr. において最も著明な減少を示し, PNPAE は fr. 1, 2, 3, AE は fr. 2, PAE も fr. 2 で著明な減少を示した。ただし CCl<sub>4</sub> モルモットの AE, PAE はむしろ fr. 2 で上昇傾向を示した。これはラットの場合と CCl<sub>4</sub> の注射量, 回数, 日数などが異なるためかと考えられる。なおこの cytosol fr. における CET desacetylase の最適 pH は 6 前後でアルカリ側で活性は低下した。最適温度は 37°C 前後で, 54°C 15 分でほとんど失活した。以上の成績から,

肝障害時のこれらの抗生物質の代謝低下には、肝の cytosol 分画の酵素活性低下が重要な役割を演ずるものと考えられる。

### 3. 実験的菌交代現象に関する研究 (1)

混合培養系における  $\beta$ -Lactam 系抗生剤の増殖曲線に及ぼす影響 その1

五島瑳智子・辻 明良・高橋邦子  
小川正俊・金子康子・桑原章吾  
東邦大微生物

(目的) 近年、問題となっている弱毒菌感染症の増加については、その原因の1つに化学療法があげられている。たとえば緑膿菌, *Serratia* などの感染がこれらに抗菌作用を示さない抗菌薬の投与後に起っている例などが報告されている。私共はこれら菌交代現象と思われる現象を基礎的に解析するため、混合培養における薬剤添加が菌の増殖にどのような影響をあたえるかについて実験を行なった。今回は大腸菌と緑膿菌を用い、セファロスポリン剤の影響についてしらべた成績を報告する。

(実験法) 普通ブイヨンに1夜培養した大腸菌および緑膿菌を  $10^7$  コ/ml および  $10^8$  コ/ml になるよう混合接種し、セファロスポリン剤 (CE: CET, CEX, CEZ) を種々の濃度に添加し、37°C で振盪培養を行なった。菌接種後、2, 4, 8, 12 および 20 時間目にそれぞれの生菌数を BTB 培地を用いて測定し、対照 (drug free) の生菌数およびそれぞれの単独培養の菌数と比較した。

(結果) Drug free の状態では緑膿菌の増殖曲線は単独培養のほうが混合培養の場合より高かった。また、CE を添加しても緑膿菌の単独培養では増殖曲線の著しい変動は認められなかった。しかし混合培養において、CE 添加群では大腸菌の菌数は CE 濃度が濃くなるにしたがい減少したが、緑膿菌は大腸菌の MIC 濃度以上で対照の菌数に比べ増加し、その曲線は単独培養の場合と同レベルであった。

(質問) 紺野昌俊 (帝京大小児科)

混合培養の状態は私共の成績は既に発表しておるが、大腸菌がまず培地中の糖を分解し、pH が下り炭素源として、緑膿菌は大腸菌による糖の分解産物しか利用できないと考えるが、その点の検討をしておられるか。

(答) 辻 明良

培地には普通ブイヨンを使用しているため糖を含んでいない。ご指摘の点は検討の予定である。

(質問) 新井蔵吉 (昭和大臨床病理)

過去において私も演者と同様の研究を行なっている。興味ある問題なので、究明をのぞむ。

(答) 辻 明良

大腸菌が緑膿菌の増殖を抑制する因子を産生しているかについては検討中であるが、現在のところ見つからない。

(追加) 中沢昭三 (京都薬大)

大腸菌の世代時間は約 20 分に1回であるし、緑膿菌は約 30 分に1回である。この面からの検討も願います。

(答) 辻 明良

世代時間については考慮に入れて検討したい。

### 4. Gentamicin 耐性菌に関する研究 (第2報)

小林章男・久保勢津子  
千葉大検査部

島田 馨・稲松孝思  
東京都養育院病院内科  
紺野昌俊・生方公子  
帝京大小児科

富岡 一・増田剛太・小林芳雄  
慶大中検・内科

斎藤 篤・上田 泰  
慈恵医大内科

清水喜八郎・奥住捷子  
筑波大内科・東大中検

ゲンタマイシン (GM) 耐性菌が最近漸次報告されだしている。われわれは東京とその近郊の6病院での GM 耐性菌出現状況について調べたので報告する。GM 感受性ディスクで (-) または (+)、あるいは平板希釈法で  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示した株を GM 耐性菌とした。

5病院における昭50年1~3月間の被検グラム陰性桿菌数は734株から1,161株に分布したが、GM耐性菌検出頻度は0.4% (Te病院)~11.1% (K病院)に分布し、病院により検出率に著しい差がみられた。耐性菌の検出頻度は、*Providencia* で最も高く15~67% (4病院)で、*Proteus* では1~21% (5病院)、*Ps. aeruginosa* では6~12% (3病院)、非発酵グラム陰性桿菌では17~18% (2病院)がそれぞれ耐性であった。*E. coli*、*Klebsiella* ではK病院だけで5%、11%に耐性菌がみられ、他の病院では0~数%に過ぎなかった。検体別に耐性菌検出率をみると膿で1~21%、尿で0.3~15% (5病院)に検出された。耳漏では3~39% (3病院)に検出され、血液では17~42% (2病院)に検出された。痰からの耐性菌分離は少なく2~5% (3病院)に

検出されたに過ぎなかった。次に年毎の GM 使用量と耐性菌株分離数を病院別に検索した。昭 46 年 3 病院の平均 GM 使用量は約 210 g, 昭 49 年で約 550 g であった。GM 使用量増加の最も著しかった K 病院で GM 耐性菌分離増加も最も著明であった。GM 使用の最小の Te 病院で耐性菌分離も最小であった。しかし C 病院では GM 使用量は年毎に増加していたが、耐性菌の増加はほとんどみられなかった。Y 病院では GM 使用量と GM 耐性菌分離数が 2 年間でほぼ一定であった。GM 耐性菌の分離された患者の GM 使用歴を調べると、Y 病院では 86 名が GM 使用されており、14 名が使用されていなかった。また局所に GM が投与されると耐性菌が出現しやすい傾向がみられた。C 病院では 14 名が GM 全身投与されており、10 名が投与されていなかった。

(質問) 深谷 一太 (東大医科研内科)

GM 耐性について伝達能についての検査を施行されたか。

(答) 小林 章 男

伝達実験はしていない。

## 5. グラム陰性桿菌の $\beta$ -lactamase の多様性とセファロスポリン類 (CES) 耐性との相関性

根 橋 敏 行

中外製薬・綜研

山本達男・横田 健

順天堂大・細菌

[目的] グラム陰性桿菌の CES に対する耐性機構は  $\beta$ -lactamase が主役と考えられている。本研究の目的は R プラスミッド性および染色体性  $\beta$ -lactamase の CES に対する基質特異性を比較検討し、これとその菌の耐性度との相関性を解析することにある。

[方法] 被検菌として ABPC および CER 耐性 *E. coli*, *Klebsiella*, *Pr. mirabilis* および *Ent. cloacae* を使用した。これらの菌の R プラスミッドの有無は ABPC 耐性が接合により *E. coli* への伝達により確認した。 $\beta$ -lactamase の基質特異性は菌体の音波破砕液 (粗酵素) またはカラムクロマトグラフィにより部分精製したものをを用い、Macroiodometric assay により行なった。なお、水解した CES の  $I_2$  消費量はすでに報告した。

[結果] *E. coli* および *Klebsiella* の R プラスミッド由来の  $\beta$ -lactamase は多様性が認められ、三橋らの type I および type II の他数種類認められ、CER に対して  $V_{max}$  が高く Ceftezole (CTZ), CEZ, CET および CEX は比較的低下した。とくに ABPC 高度耐性の R プラス

ミッド (宿主: *E. coli*) による CES 耐性化は、ほぼ  $V_{max}$  と相関する傾向が認められ、*Pr. mirabilis* においては著明であった。すなわち、CER と ABPC とは交差耐性を示し、CTZ および CEZ には感受性の低下が認められなかった。CET はそれらの中間であった。*Ent. cloacae* の染色体に由来する  $\beta$ -lactamase は CES のすべてに高い  $V_{max}$  を示し、かつその耐性度も高かった。

CET は少なくとも R プラスミッドをもつグラム陰性桿菌、とくに ABPC 耐性 *Pr. mirabilis* に優れた抗菌力を示す薬剤であると考えられる。

## 6. 肺炎球菌による Chloramphenicol の不活化

生方 公子・高橋 洋子

紺野 昌俊・藤井 良知

帝京大小児科

小児の咽頭から分離された肺炎球菌 100 株のうち、約 60% の株が TC と CP に耐性であったことから、この CP 耐性の機序について検討した。

CP 耐性肺炎球菌を CP 含有の TODD HEWITT 培地中で培養すると、菌の増殖に従って培地中の CP 力価は低下する。さらにこの事実を確認するために、培地に酢酸エチルを加えて同物質を抽出→濃縮→乾燥を行ない、メタノールに再溶解して TLC (Merck F 254) で展開した。

溶媒系としては、クロロホルム:メタノール=95:5、ベンゼン:アセトン=5:1 を用い、展開後、UV によって観察を行なった。ベンゼン:アセトン系での結果を見ると、CP の本体は  $R_f$  0.2,  $R_f$  0.19 に 1-acetoxy CP,  $R_f$  0.29 に 3-acetoxy CP,  $R_f$  0.42 に 1,3-diacetoxy CP のスポットが確認されるが、肺炎球菌培養液から抽出した分解産物でも上に記載した化学的に作製した CP 代謝物と同位置にそれぞれスポットが出現し、CP 代謝物の存在が確認された。この CP 代謝が不活化酵素系によるのであることをさらに追求するために、CP で induce した肺炎球菌を集菌し、洗滌→超音波処理→DNase 処理→遠心→遠析→105,000 g 90 分遠心、この上清を酵素粗液として使用した。

この粗液に OKAMOTO の方法に従って、マグネシウムアセテート、ATP、Coenzyme A を添加し、37°C で一定時間 incubation した。それを TLC で展開すると、耐性菌からの粗液では Coenzyme A の添加により、monoacetyl CP、および di-acetyl CP が形成されることが判明した。なお対象として、CP 感性の肺炎球菌についても同様の処理を行なってみたが、その試料では CP の代謝物は認められなかった。以上の成績から、肺

炎球菌の CP 耐性はブドウ球菌や A 群溶連菌と同様に Chloramphenicol acetyl transferase によるものと推測された。

(質問) 仁田原義之 (新大細菌)

1) 培地から CP 分解産物を酢酸エチルで抽出する場合、培地成分まで抽出され、CP 分解産物と区別が困難なことはなかったか。

2) 超音波処理によりどの程度菌が破壊されたか。

(答) 生方公子

1) TODD HEWITT broth を使用して CP 代謝物を検討する場合には、培地の影響によるスポットは認められない。

2) 私達の使用している超音波処理によると 80% 程度の菌が破壊できる。

(質問) 仲川洋治 (新大細菌)

Acetyl CP の TLC について、化学的に合成された acetoxy-CP の薄層を見ると CP, 1-, 3-, 1, 3 diacetoxy-CP の 4 点が一緒に展開されているが、これらは合成されたそのものか分離確認後混合して使用したものか、また、1-acetoxy-CP, 3-acetoxy CP, との TLC 使用での関係についてお伺いしたい。

(答) 生方公子

藤沢薬品から提供を受けた CP の Mono-acetyl-CP そのものが化学的に作った際にきょうざつ物として、CP 本体、1-acetyl-CP 等が混ざっていたもので、大部分が 3-acetyl-CP であり、TLC 展開時に代謝されたのではないと思われる。

## 7. 肺炎球菌の産生する Chloramphenicol Acetyltransferase について

仁田原義之・仲川洋治

落合 宏・宮村定男

新大細菌

私達は細菌学会総会で *S. haemolyticus* の CP Acetyltransferase による CP 不活化作用の報告に続き、今回 CP 耐性の *S. pneumoniae* の 1 株が同様に不活化作用を有することを知ったので、その作用機序に関して研究を行なった。

本菌株は CP, TC, KM, SM の 4 剤耐性を示し、CP の MIC は 31.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。本菌の CP 不活化作用は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法で検する Bioassay 法では培養菌液 1 ml 当り CP 12  $\mu\text{g}$  を不活化し cell free extract では、Acetyl CoA を添加することにより蛋白量 1.5 mg/ml 当り 50  $\mu\text{g}$  を不活化した。菌体破壊上清液を 90%  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  で塩析、透

析したものを粗酵素とし、これに Acetyl CoA および CP を添加し、作用温度、至適 pH、温度抵抗性を検した。至適温度は 40~50°, 至適 pH は 7.8 であり、温度抵抗性は 65° 12 分加熱では 60% の活性を示すが、75° では 1 分間ではほぼ失活した。0.5  $\mu\text{g/ml}$  の CP を含む HI-Broth で培養した菌体から得た粗酵素液は CP 非添加に比べ約 8 倍の不活化作用を有し、本酵素の誘導効果が認められた。

CP 分解産物を TLC で展開 (溶媒系: クロロホルム: メタノール=65:5) し観察すると、1, 3-diacetoxy CP ( $R_f$  0.54), 3-acetoxy CP ( $R_f$  0.36), 1-acetoxy CP ( $R_f$  0.26) と分解されなかった CP ( $R_f$  0.2) が認められた。なお、Acetyl CoA を含まないもの、粗酵素を 75°C 5 分間前処置したものでは、CP の分解は認められなかった。また、この分解産物は IR によって Acetyl-CP の存在が認められた。

以上から、今回分離した CP 耐性 *S. pneumoniae* の CP 耐性機序は CP-Acetyl transferase によるものであることが確認された。

(質問) 生方公子 (帝京大・小児科)

肺炎球菌での CP の耐性脱落実験は成功しているか。

(答) 仁田原義之

目下検討中である。

## 8. 尿路感染症由来のグラム陰性桿菌の統計

河村信夫・大越正秋

東海大泌尿器科

田 崎 寛

慶応大泌尿器科

1970 年以後の慶大病院泌尿器科における尿路感染症患者から分離した細菌についての統計的観察を行なった。

外来、入院にわけてみると、外来患者からの分離菌には大腸菌が多く、約 3/4 を占めるのに反し、入院患者では約 1/4 でしかない。これは外来患者の多くが女性の急性大腸菌性膀胱炎であるためと考えられる。男女別に検出菌の統計をとってみても、女子では 93.4% のグラム陰性桿菌検出率のうち、86.2% が大腸菌であり、男子では 81.7% の検出率のうち、43.9% にすぎぬことが、これを裏付けている。大腸菌に次いで入院患者からは *Klebsiella*, *Pseudomonas* の検出率が高い。

菌種別に薬剤感受性をみると、大腸菌では入院患者から検出された菌株が明らかに ABPC, CBPC, CER, KM, CP, NA, SI に対する感受性が低く、外来患者からのもの

は高い。*Klebsiella* については ABPC, CBPC, CER で、*Proteus* では ABPC, CBPC, TC で、*Pseudomonas* では KM で同様の傾向が認められた。

また菌種別に 1970~1971 年に検出された菌株の感受性と、1973~1974 年に検出された菌株のそれを比較すると、大腸菌では SM, CP, TC についての感受性が 1973~74 年のほうが上昇の傾向にあり、*Klebsiella* では KM, SM に、*Proteus* では ABPC, CBPC, CER, KM, SM, CP, TC に、*Pseudomonas* では SM, CP, TC に認められた。

## 9. 老人における尿路感染症の問題点 とくに菌の重感染を中心として

中内 浩二

東京都養育院附属病院泌尿器科

稲松 孝思

同 内科

老人の尿路感染症の治療に除しては、老化にともなう宿主側の諸変化を基礎として、起因菌の耐性化、菌交代など厄介な問題の起ることが多い。我々は昨年、経口 CBPC 2 剤につき、その再発抑制能を検索したが、その際、これらの薬剤の投与中に新たな菌の出現が少なくなないように思えたので、今回はこの治験のデータを基にして菌の重感染につき検討を加えた。

(方法) 治験の方法は複雑性尿路感染症をもつ 63 才から 94 才までの患者に、まず GM, TOB などを数日間投与し、ひき続き Carbenicillin Indanyl Sodium (ICBPC と略す) または Carfecillin を経口投与し、この期間中の尿中の菌の動向を調べたものであるが、今回はこれら 4 薬剤各々の投与期間中に現われた重感染菌につき検討したもの、重感染菌の基準は薬剤投与前に培養陰性で投与中止時陽性で、かつ  $10^8/ml$  以上の菌数のものとした。

(結果) 重感染の頻度の表現のしかたには問題があるが、1 症例あたりの重感染菌数とする GM が最小で TOB, Carfecillin, ICBPC の順になるが、これを投与日数の 1 日あたりとすると、逆に、ICBPC, Carfecillin, GM, TOB となり、いずれが頻度大か決定し難い。重感染菌の種類では ICBPC 投与時に大腸菌が目立って多く、院内感染分布などから ICBPC 投与と関連ありと思われた。ICBPC, Carfecillin 投与時の重感染菌には GM, CL を除いた多剤耐性菌が多く、また、Carfecillin 投与時の重感染菌の一部をみると、GNB はすべて MIC が  $800 \mu g/ml$  以上であった。臨床的には尿中白血球増加が数例にみられた程度であるが、菌のその後の経過をみると、多数のものが長期存続している。本検討ではみられ

なかったが、これらの菌が将来重篤な状態を引起すことも考えられ、いっぽう、これら経口カルペニシリンが使用され易い故に多用されることが考えられるだけに、宿主側の諸条件を考慮し、培養検査を繰返しながらか、慎重に使用する必要があると考える。

## 10. 尿路感染症患者尿中細菌の交代 (菌交代現象) に関する臨床的検討

水戸部勝幸・西尾 彰・宮本 慎一

塚本 泰司・田中敏夫・星川 明子

青山 竜夫・熊本 悦明

札幌医大泌尿器科

永井 竜夫

同 中検

持続留置カテーテルをおいた尿路感染症患者における菌交代現象を検討する目的で、今回調査した成績を述べた。

1. 尿路感染症の起炎菌は、尿路疾患の状態異なる。
2. 留置カテーテル施行後に生じる尿感染の日数をみると、14日までに 70~80% が感染をおこす。
3. 尿感染は、Closed drainage system を試みると発現する日数は遅れるであろう。
4. 交代または変化した菌種は耐性菌が多く、菌種に関係なく感受性パターンもかわる。

## 11. 女子尿路感染症における分泌型 IgA の変動に関する検討

西尾 彰・宮本 慎一

水戸部勝幸・熊本 悦明

札幌医大泌尿器科

健康成人女子および尿路感染症を有する女子における分泌型 IgA の動態について報告した。分泌型 IgA は、尿を Holow-Fiber および Colloidion Bag を用いて、750~1,000 倍に濃縮し、DEAE-cellulose カラムおよび Sephadex G-200 カラムを用いて分離した。抗血清は、上記の分泌型 IgA を成熟家兎に免疫して作成した。測定法は免疫拡散法を用いた。

(結果) 非感染群は平均  $100.3 \mu g/dl$ 、上部尿路感染群では、急性期群  $113.4 \mu g/dl$ 、慢性期群は  $147.2 \mu g/dl$ 、下部尿路の初回感染群は  $111.4 \mu g/dl$ 、反復感染群では  $261.3 \mu g/dl$ 、また反復感染治療後の症例では、平均  $45.3 \mu g/dl$  であった。

(質問) 栗山 学 (岐大・泌尿器科)

Anti SIgA は、IgA との cross reaction は無かった

か。

(答) 西尾 彰

IgA との Cross reaction は認められる。

## 12. ブレオマイシンと放射線の同時併用療法の経験

市川篤二・中野 巖・広川 勲

国立病院医療センター泌尿器科

御 厨 修 一

同 放射線科

本年の日本医学会総会のシンポジウムにおいて松沢教授は放射線照射 30 分以内にブレオを注射することにより、肺の扁平上皮癌だけでなく腺癌および未分化癌にもブレオはよく反応するという注目すべき報告が行なわれ、我々はこの松沢説を確かめるため、泌尿器科領域においてブレオの治療効果が比較的低い膀胱癌(移行上皮癌)および前立腺癌(腺癌)に対して同時併用療法を行なうとともに、陰茎癌にも試みた症例を報告した。

**症例 1:** 73 才、陰茎癌症例 亀頭全体が腫瘍で占められた症例にベータートロン 5,100 rads, ブレオ 110 mg 使用し、2 月未満でほとんど腫瘍は消失した。

**症例 2:** 67 才、膀胱癌症例 膀胱内に存在した大腫瘍に対し、Linac 4,800 rads とブレオ 160 mg 使用し腫瘍は全く消失した。不幸にも本例は治療終了 2 月後に下部消化管出血を来し死亡した。

**症例 3:** 60 才、前立腺癌症例 尿閉を来した前立腺癌例に Linac 4,500 rads とブレオ 150 mg 使用し排尿障害の著明改善がみられた。

ブレオと放射線の併用療法は基礎的および臨床的研究から、単独療法に比しすぐれた治療効果がみられている。松沢教授の指摘したとおり照射後短時間以内のブレオの使用は扁平上皮癌ではいっそうの治療効果を増大させるものであり、さらにブレオの治療効果が低い膀胱移行上皮癌および前立腺癌に対しても著効を呈することを経験し、松沢説の正当性を確認することができた。

(質問) 河村 信夫 (東海大・泌尿器科)

(1) 第 2 例の S 状腸からの出血は放射線障害ではないか。

(2) 第 3 例の SCA は減少しているのか。

(答) 広川 勲

(1) 膀胱癌症例の死因である S 状腸からの出血は放射線照射が原因であることが剖検所見から確かめられた。

(2) 前立腺癌症例では膀胱頸部尿道レ線像および組織所見でも改善が認められた。

## 13. 進行癌に対する新多剤併用療法

鑑江隆夫・古江 尚・中尾 功

古川一介・横山 正

癌研究会附属病院内科

木下 巖・中川 健

同 外科

我々は Nitrosourea 化合物の 1 つである ACNU について、主として固形進行癌を対照とし、その単独使用および MMC および 5FU との併用(以下、MFU 法と略す)を実施したので報告する。使用法はいずれも間歇的点滴静注法で、先づ ACNU 単独使用症例では、総量 40~320 mg を投与し、KARNOFSKY の scale で 0-A 1 例、0-B 2 例、0-C 1 例、無効 3 例であった。副作用は一過性食思不振、悪心を訴えたものが 3 例、白血球減少、栓球減少がそれぞれ 1 例、血清 GOT の軽度上昇が 1 例であり、結論として、ACNU はその単独投与でも、ある程度の効果は期待できるものと判断し、その効果増強と副作用軽減を目的として MFU 法を実施した。投与量は、1 回量 MMC 4 mg, 5FU 500 mg, ACNU 20~40 mg とし、第 1 および第 2 週は週 2 回、第 3~第 6 週は週 1 回を原則とした。本法の効果は KARNOFSKY の Scale で、1-A 5 例、1-B 2 例で、20 例中 7 例 35% の有効率であり、胃癌だけをとりても 11 例中 4 例の有効例を示した。これは他の併用法と比較して遜色のないことを示しているが、例数が少く、また延命効果についてなお観察中であり、結論には尚早であるものの、いちおう評価されてよいと考えた。MFU 法の副作用については、食思不振、悪心 4 例、出血 2 例、頭痛、発熱各 1 例で、いずれも一過性であったが、ただ白血球減少および栓球減少は約半数に認められ、他の併用法よりやや多いことは留意すべきであるが、投与中止による回復は平均 2~3 週と比較的早く、強い蓄積はないものと思われた。とくに栓球減少が他の併用法と比較して白血球減少より多いことが特徴的であった。

## 14. 制癌剤の抗体産生能におよぼす影響

岩本守高・永井靖惟・高松和郎

長沢徹郎・片岡浩平・小山 信

山口岱三・坂部 孝・石山俊次

日大 3 外科

進行癌患者では、種々な因子に基づく免疫不全状態があり、いわゆる弱毒菌による Opportunistic infection が問題となっているが、制癌化学療法を行なうと、制癌

剤の副作用によって免疫不全状態をさらに助長するおそれがあるといわれている。そこで動物実験により 2, 3 制癌剤の免疫学的影響について検討した。

(実験方法) 体重 20~25 g の DD 系雄マウスを用いて、羊赤血球で免疫すると同時に 5-FU, Endoxan および OK-432 を使用し、赤血球凝集反応による血清抗体価の測定と、リンパ節および脾の蛍光抗体法による  $\gamma$ -グロブリン保有細胞を検索し、同時に H. E. 染色標本と比較検討した。なお実験は非担癌マウスと、EHRlich 腹水癌細胞  $10^7$  個/ml/head を腹腔内に移植した担癌マウスにおける制癌剤の影響とについて行なった。

(実験成績) 非担癌マウスの場合、OK-432 使用群では抗体産生能の抑制はほとんどなく  $\gamma$ -グロブリン保有細胞の減少もほとんど認められないが、5-FU 使用群および Endoxan 使用群では、抗体価の上昇はやや低く、 $\gamma$ -グロブリン保有細胞の減少も軽度のみられた。担癌マウスでは、制癌剤非使用群および Endoxan 使用群で血清抗体価の上昇は著しく低く、 $\gamma$ -グロブリン保有細胞の減少が認められた。5-FU 使用群および OK-432 使用群では血清抗体価はかなり上昇し、 $\gamma$ -グロブリン保有細胞の減少も軽度であった。この実験で使用した EHRlich 腹水癌に対する制癌剤の抗腫瘍効果を生存率で検討すると、OK-432 および 5-FU の抗腫瘍効果は認められるが、Endoxan のそれは認められなかった。

以上の成績から、担癌マウスの抗体産生能は腫瘍移植によっておこる低下があるが、抗腫瘍効果のある制癌剤を使用すると改善され、抗腫瘍効果のない制癌剤を使用するとさらに低下する。

(質問) 荒井澄夫(東北大第一内科)

1) JERNE のブランク法と比較して、この方法とはどのような点で異なるのか。普通はこの種の実験は JERNE 法を使用すると思うが。

2)  $\gamma$ -gl は、IgA, GM のどれが dominant であるか。

(答) 岩本守高

1) Plaque で検索した場合と、われわれの施行した場合が一致するかどうか、今回は施行していないので、わからない。

2) 主として IgG 抗体であろうと思う。

## 15. 癌化学療法時における末梢血リンパ球芽球化反応の変化

多田成夫・涌井 昭・小林 泰

佐藤幸弘・斎藤達雄

東北大抗酸菌病研臨床癌化学療法部門

我々は、癌患者の免疫学的状態を検索する 1 方法として、PHA, PWM に対する、癌患者末梢血リンパ球の反応性および、その癌化学療法による変化について検討したので報告する。

対象は、胃癌 57 例を含めた計 101 例であり、対照としては、健常者、非癌患者、計 67 例について検討した成績を用いた。

癌症例での PHA, PWM に対するリンパ球の反応は、ともに非癌症例より低下した。胃癌ならびに、その他の癌症例でも同様の傾向が認められた。年令との関係では、癌症例については、有意差は認められなかった。胃癌手術不能例と可能例では、PHP, PWM ともに手術不能例に反応の低下が認められた。胃癌手術可能例の術前と術後 3 週前後では、ともに反応の改善が認められたが、手術時転移の認められた症例では、逆に反応の低下がみられた。胃癌例において転移と関係をみると、有転移例は、無転移例にくらべて、PHA, PWM ともに反応の低下が認められた。転移巣別にみると、肝転移例で PHA, PWM に対する反応の低下が認められた。生存期間と PHA, PWM に対するリンパ球の反応をみると、3 カ月以下の生存例で 3 カ月以上生存例に比べて反応の低下しているものが多くみられた。癌化学療法時との関係をみると、開始 1 カ月後の PHA, PWM に対するリンパ球の反応は、有効例で上昇し無効例で低下する傾向がみられた。次に Surgical adjuvant chemotherapy の意味で、癌化学療法を受けた症例では、両反応とも一般に上昇傾向がみられた。

以上、癌患者の末梢血リンパ球の幼若化反応を検討し、幼若化は、癌の進行度に関連し、とくに PHA に対する反応性は、生存期間とも関係を有することを認めた。また、癌化学療法の効果判定上、有用な指標となり得ることを報告した。

(質問) 荒井澄夫(東北大一内)

PWM, PHA の組み合わせが使われているのは何か理由があるのか。

(答) 多田成夫

PWM は B-cell を特異的に活性化するといわれているが、T-cell も活性化するといわれている。PWM を用いたことに対してはとくにない。Concanavarin A に

対しても今後検討する。

## 16. 担癌動物における凝固・線溶系の動態

高橋健一・涌井 昭・斎藤達雄

東北大抗酸菌病研臨床癌化学療法部門

(目的) 担癌体の凝固・線溶系は一般に過凝固・低線溶と報告されているが、癌患者ではその変化は単純でなく、かなり複雑なものと考えられるので、腫瘍株、腫瘍の増殖形態、増殖程度の差異および抗癌剤投与などが担癌体の凝固・線溶系にいかんにか反映、影響するかを検討した。

(実験方法) AH 109 A, AH 130 の 2 腫瘍株を用い、担癌ラットの腫瘍増殖過程における凝固・線溶系の動態を検討した。AH 109 A, AH 130 細胞  $10^6$  コを 120~150 g の雌性呑竜ラットの皮下、腹腔内に移植し、皮下移植で 5 日おき、腹腔内移植で 3 日おきに血漿、肝、腎、肺、腫瘍塊または癌細胞について、血漿フィブリン値、血漿プラスミン活性(フィブリン平板法)、プロトロンビン時間、カオリン活性部分トロンボプラスチン時間、組織アクチベーター活性、組織トロンボプラスチン活性を測定した。また Carbazilquinone (CQ) i. v. 0.5 mg/kg, Prednisolone (Ps) s. c. 15 mg/kg を単独ならびに併用で 1 回または分割投与した 109 A 皮下移植ラットについても同様な検討をした。

(結果) AH 109 A, AH 130 で担癌ラットの凝固・線溶系の動態を検討すると、組織アクチベーター活性は AH 130 ラットより AH 109 A ラットで高く、組織トロンボプラスチン活性は AH 130 ラットで亢進した。血漿プラスミン活性は AH 109 A で低下し、AH 130 で亢進傾向がみられた。腹腔内移植と皮下移植でもそれぞれ差異が認められた。これらのことから担癌体の凝固・線溶系は腫瘍株、腫瘍の増殖形態、増殖の程度により複雑な変化を示すと推察された。AH 109 A 皮下移植ラットに CQ, Ps を投与した実験で CQ, Ps の単独投与において血漿フィブリン値の上昇、軽度の凝固亢進を認め、また CQ, Ps 併用の 1 回投与においても血漿フィブリン値の上昇を認めた。

## 17. グラム陰性桿菌の感受性分布(第 4 報)

中川圭一・渡辺健太郎・可部順三郎

鈴木達夫・小山 優

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検査科

われわれは先に昭和 46 年度から 48 年度まで 3 年間のグラム陰性桿菌の各種薬剤感受性分布について報告してきたが、今回は昭和 49 年 12 月から 50 年 8 月までに本院内科の検査材料から分離された *E. coli* 75 株、*Klebsiella* 100 株、および各科の検査材料から分離された *Pseudomonas* 105 株の各種薬剤感受性分布を過去 3 年間のデータと比較検討した。検査材料別の分離株数は尿 92 株、喀痰 143 株、分泌物、胆汁等 45 株の計 280 株である。尿から分離された *E. coli* では、喀痰由来のものよりも ABPC, CBPC, TC, CER に対する耐性株が多かった。*Klebsiella* については尿から分離された株に ABPC 耐性株がひじょうに多く、*Pseudomonas* については尿、喀痰、その他の材料の間に MIC の差は認められなかった。次に過去 3 年間と今年度との比較において、*E. coli* では ABPC に対する感受性が過去 3 年間に比べて 2, 3 段階ほど低下し、100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株が増加した。また CER, CEZ に対する感受性もやや低下したが、KM については過去 3 年間と大差はなかった。*Klebsiella* については、ABPC に対する感受性の低下と 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株の激増、CP, TC, CER, CEZ, KM に対する感受性の低下が認められた。*Pseudomonas* については、CBPC の MIC のピークは 50  $\mu\text{g/ml}$  で、100  $\mu\text{g/ml}$  以上の株の増加はなく、GM に対する感受性は 47, 48 年度より 1 段階劣り、46 年度と同様の傾向であったが耐性株は認められなかった。本年度の耐性パターンの特徴は、*E. coli*、とりわけ *Klebsiella* の ABPC 耐性株の激増と、多剤耐性において *E. coli*、*Klebsiella* とともに CER, CEZ の組み合わせがみられるようになったことである。

以上のように、この 2 年間に感受性分布の変化をきたした理由としては、難治感染症の増加による薬剤投与量の増加と、薬剤使用頻度の問題が考えられるが、今後さらに検討を加えて行きたいと思う。

(質問) 小酒井 望(順天堂大・臨床病理)

抗生物質に対する MIC が最近 1 段階大きくなり、感受性が低下したとの発言があるが、1 段階の MIC の差は現在の MIC 測定法では測定誤差範囲とみるべきではないか。

(答) 鈴木達夫

1 管程度の感受性の差については、お説のとおり誤差範囲内であると言える。今後この点について検討を加えたい。

## 18. 過去2年間に分離された *Serratia* の薬剤感受性

神永陽一郎・田口敦二

古山りえ子・島田寿美子

横浜市大中検

伊藤章・山崎隆一郎・福島孝吉

同 一内

目的：横浜市大病院中央検査部で、1973年、1974年の2年間に検出された *Serratia* 626株について、年度別、由来材料別、色素産生の有無により、各種抗生剤の感受性を検討すると同時に、その検出状況および第1内科症例の臨床的背景についても検討した。

実験方法：1973年、1974年に検出された *Serratia* は、各々220、406株で総計626株を対象とした。薬剤感受性は、Disk法(栄研3濃度法)はCP, TC, SM, KM, GM, CL, PLB, CER, CEZ, ABPC, CBPC, SBPC, NAおよびFTなどの14薬剤について検討し、MIC測定には上記の一部の薬剤と、さらにAMPC, DKB, VSM, PRM, MINO, PPAなどの17薬剤について検討した。また、同一症例から連続して検出された場合は、その一部について測定したので、MICに用いた株は1973年99株、1974年258株で、測定方法は化学療法学会法による。なお、同定は当院細菌室の常法による。

結果：*Serratia* の各年度における検出率は、1973年2.6%、1974年3.6%で増加の傾向がみられた。また、検出株の約90%は尿、喀痰、咽頭由来株で、これらの中でも尿由来株(約56~77%)が最も多かったことは注目される。そして、尿由来株は単独で検出される場合が多かったが、他の材料由来株では緑膿菌、ブドウ球菌、クレブシエラおよびプロテウス群などと混合検出という形で多く認められ、本菌に耐性である合成ペニシリン、セファロスポリン系薬剤使用中および留置カテーテルをしていた例(約67%)に、とくに多く出現する傾向があった。また、色素産生株は7%の割合で認められ、尿由来株では少なく、喀痰・咽頭由来株でとくに多く認められた。各種薬剤に対する感受性は、GM, PRM, NA, PPAなどで多く、合成ペニシリン、セファロスポリンおよびポリペプチド系薬剤には極めて低い感受性を示し、尿由来株が他の材料由来株に比べ、また、色素非産生株が産生株に比べ低い感受性を示した。

(質問) 横沢光博(東京共済病院)

*Serratia* と *Enterobacter* group の鑑別について。

(答) 神永陽一郎

*Serratia* と *Enterobacter* との鑑別はどうしているかとのご質問であるが、私どものところではDNA分解、マロン酸塩利用、リジン脱炭酸、オルニチン脱炭酸、アルギニン加水解およびアラビノース、ラムノース、フイノースなどの糖分解能試験を行ない区別しておく。なお、集計に用いた株はすべてDNA分解陽性であった。

## 19. 1974年分離赤痢菌およびサルモネラ菌の薬剤耐性について

感染性腸炎研究会(会長：平石 浩)

田中徳満

他班員78名

我々は赤痢菌については1965年以来、サルモネラについては1971年から各班員によって分離された菌株について薬剤耐性の測定およびR因子の検出を行なってきた。今回は6大都市立の病院を含む22施設の病院および衛生研究所において班員により分離された菌株を材料とし検討を加えた。

1. 赤痢菌：分離された200株の赤痢菌についてTC, CP, SM, SAに対する薬剤耐性型とその分離頻度をみると、4剤耐性菌78株(39%)と最も多く、次いで(CP, SM, SA)49株(24.5%)、SA1剤耐性19株(9.5%)、(TC, SA)13株(6.5%)、TC1剤耐性は7株(3.5%)であり、他の耐性型のものはいずれも3%以下であった。なお感受性菌は17株(8.5%)であった。1973年の4剤耐性菌は55%、(CP, SM, SA)耐性菌1.4%に比し、今回は4剤耐性の分離頻度が低く、(CP, SM, SA)耐性の頻度が高いのは、東京都内での集団発生に伴ない、その周辺地域における散発性の患者から分離された菌株が(CP, SM, SA, ABPC)耐性で、血清型がゾンネ菌であることに由来すると思われた。

1963年頃からゾンネ菌が異常な増加を示し、1972年には分離菌の88.7%を占めていたが、1973年には50.2%と著しく減少し、今回の調査では44%となり、フレキシネル菌がゾンネ菌より多くを占めていた。なおA群菌2株が分離された。

4剤以外の耐性菌の分離はABPC59株(29.5%)、KM4株(2%)およびNA12株(6%)であった。R因子保有率をTC, CP, SM, SA4剤についてみると4剤耐性菌84.6%、3剤耐性菌73.6%がR因子をもっていた。他の耐性型を示す菌からもR因子は多く分離され、薬剤耐性株の71%がR因子陽性であった。ABPC耐性

の R 因子保有率は 67.7%, KM 耐性の 4 株は R 因子は検出されなかった。なお NA 耐性菌には R 因子による NA 耐性が認められなかったのは従来と同様であった。

2. サルモネラ: 人由来サルモネラ 222 株について検討を加えた。血清型は先年同様 B 群菌が最も多く 122 株 (55%) で、その約半数は *typhi-murium* であった。次いで C 群菌 22.1%, D 群菌 13.5%, E 群菌 8.6%, A 群菌および G 群菌は各 1 株 (0.5%) であった。薬剤耐性型では SA 1 剤が最も多く 80 株 (36%), 次いで (TC, SM, SA) 26.6%, (SM, SA) 9.9%, (TC, SA) 6.8%, 4 剤耐性および TC 1 剤耐性 5 株 (2.3%), (CP, SM, SA) (TC, SM) 耐性は各 1 株分離され、感受性菌は 34 株 (15.3%) であった。赤痢菌と異なり CP 耐性の少ないことが特徴である。

4 剤について R 因子の保有率をみると、SA 1 剤耐性株を除くほとんどの耐性型の菌から R 因子が検出され、薬剤耐性株の 38.8% が R 因子陽性であった。

4 剤以外の耐性菌の分離は ABPC, KM にみられ、それぞれ 5 株 (2.2%), 43% 株 (19.3%) であった。R 因子は KM 耐性菌の 33 株から検出され、その保有率は 76.7% であった。

## 20. Endotoxin shock に関する研究 (第 10 報)

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

日大石山外科

(目的) 実験動物において、Endotoxin 負荷肢に肝酵素系の異常が起ることが知られているが、われわれは、今回これら酵素の遊出および、肝における組織化学的变化を知る目的で、肝 Alkaline-phosphatase ならびに Acid-phosphatase につき検索した結果、若干の知見を得たので、ここに報告する。

(実験方法) *E. coli* Endotoxin 0127:138 (DIFCO) を用い実験動物として、SD 系ラット体重 200~300 g のものを使用した。Endotoxin 5 mg/kg をラット尾静脈から注入して、経時的に以下の実験を行なった。肝 Alkaline-phosphatase の反応を見るため、Endotoxin 投与後、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間毎に断頸瀉血し、MORTON の方法を用い、肝 Alkaline-phosphatase を抽出し、KIND-KING 変法によって、その濃度を測定し、同時に LOWRY 変法により肝組織蛋白量を求め、比酵素活性値を調べた。次に GOMORI 法を

用いて、光学顕微鏡的組織化学、クエン酸鉛を用いて電子顕微鏡的細胞化学染色を行なった。

また、肝 Lysosome 酵素の変化を見るため Acid-phosphatase を指標として、細胞分画法により、軽ミトコンドリア分画を分離し、遊離酵素活性、総酵素活性量を測定し、Lysosome 膜の透過性をみた。次に BOCKA & ANDERSON 法により、組織化学染色を、BARKA により細胞化学染色を行ない、それぞれ光学顕微鏡、電子顕微鏡により、肝組織内 Acid-phosphatase を観察した。

(結果) ラットにおいて、Endotoxin 投与により、肝組織内 Alkaline-phosphatase の活性が、15 分頃から上昇し、4 時間後には正常の 3 倍以上の濃度を示した。また光学顕微鏡的組織化学染色では 15~30 分で顆洞壁に反応がみられ、死亡直前では、それら反応の低下が観察された。電子顕微鏡下でも、肝 Kupffer 細胞内での反応および細胞管周辺部での反応が観察された。次に、Acid-phosphatase を指標として、Lysosome 膜の透過性を調べたところ、Endotoxin 投与後 4~6 時間で最大となった。また、Lysosome 内 Acid-phosphatase の反応増加も電子顕微鏡的細胞化学により確かめられた。

## 21. Disseminated intravascular coagulation (D. I. C.) を呈した Endotoxin shock の 1 例について

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・大橋 満  
杉山博昭・水足裕子・栗林憲生

日大石山外科

今回、我々は胆のう炎の診断のもとに治療中、上腹部の激痛、急激な黒疸にひき続き、消化管出血をきたして死亡した症例を経験したので報告する。

症例は 64 才、男性、胆のう炎の診断で入院治療中、右季肋部痛、黄疸の増強、さらに吐血が出現したので手術適応を考えて昭和 50 年 3 月 22 日外科へ転科する。転科時の検査成績において、血色素量 13.0 g/dl, 血小板数  $5.8 \times 10^4$ , 出血時間 45 分、凝固時間 10 分、白血球数 10200 であり、呼吸促迫、発汗も著明、意識もセミコマであった。病日が経過するにつれ、検査成績と臨床症状をあわせ考え DIC を疑わせ、次第に Preshock 状態となり Bacteremia を疑い血液培養、Limulus test を施行、血液培養において *E. coli*, Limulus test 陰性であった。我々は抗生剤投与、副腎皮質ホルモン、血小板輸血などを施行したが、原因不明のままに失った症例

である。

剖検にて、胆のう内結石、多発性肝膿瘍、小腸の腸管内出血、肺うっ血が認められ、病理組織標本においても、肝内静脈の血栓、胃噴内部の粘膜下の血栓が証明された。

我々は抗生剤の使用により発熱はなかったが、右悸胸部痛が持続していた胆のう炎の症例で、急激な発熱と黄疸、および消化管出血をきたし、肝膿瘍から Bacteremia を起こし、*E. coli* の Endotoxin shock および D.I.C. を呈して死亡したと思われる症例について報告する。

## 22. 化学療法剤の生体内代謝 (第7報)

<sup>14</sup>C-labeled Pipemidic acid 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・大橋 満・村田郁夫  
杉山博昭・水足裕子  
日大石山外科

化学療法剤の生体内代謝および臓器特異性を検討する目的で、<sup>14</sup>C-labeled Pipemidic acid を用いてラット臓器内濃度測定およびラット尿について薄層クロマトグラフィにより、Bioautogram, Radioautogram を作製、Radioscanning により代謝実験を行なった。

Assay system として検定菌に *E. coli* Kp 株を、培地に MUELLER-HINTON 培地を用いた。TLC は支持体に東京化成のスポットフィルム (シリカゲル) を、溶媒系はクロロホルム:酢酸:ジメチルホルムアミド=5:2:5 を使用した。

ラット臓器内濃度測定は、<sup>14</sup>C-labeled Pipemidic acid を体重 180~200 g の SD 系雄ラット (3 匹 1 群) に 50 mg/kg (<sup>14</sup>C-labeled Pipemidic acid として 10  $\mu$ Ci/rat) を空腹時経口投与し、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間後に断頭滴血し剔出した臓器に 2 倍量の 99% エタノールを加えてホモジナイズし、その遠沈上清について Bioassay および液体シンチレーションカウンターによる Radioassay を行なった。ラット尿については、50 mg/kg (<sup>14</sup>C-labeled Pipemidic acid として 30  $\mu$ Ci/rat) を経口投与し、6 時間までのプール尿を用いて TLC により Bioautogram, Radioautogram および Radioscanning を行なった。

その結果、ラット臓器内濃度については、Bioassay, Radioassay とともに腎、血清、肝の順に高い濃度が認められたが、その他の臓器は Radioassay では検出されたが Bioassay では検定されなかった。

ラット尿における代謝に関しては、Pipemidic acid

より Rf 値の高い位置に代謝物が認められ、Rf 0.2 付近に Glucuronide form が認められた。代謝物についての検討はまだ行っていない。

## 23. クリンダマイシンによると思われる肝障害の 1 例

中村 昭 司・真下 啓 明

東大医科研内科

クリンダマイシン (CLM) による肝障害の報告は、国内国外を通じ数少ない。とくに国内からの報告はきわめてまれである。

私達は、最近本薬剤によると思われる肝障害の 1 例を経験したので、報告した。

患者は 20 才、男子、昭和 50 年 1 月中旬から発熱があり、1 月 22 日不明熱として入院した。白血球増多、血沈亢進、CRP 強陽性などから感染症が疑われたが、原因菌は検出されなかった。経過中に周期的な発熱がみられるようになった。以前、同様の周期熱を呈した患者で、リンパ節から *Propionibacterium acnes* を分離し、CLM で軽快した症例を経験したことがあったので、本症例でも CLM の使用を試みた。2 月 19 日から 1 日 600 mg を 3 回に分けて経口投与した。以後、発熱はみられなくなり、検査成績もよくなったが、再発を防ぐ目的で CLM を長期間続けた。CLM 投与 6 週後の 4 月上旬から食欲不振、心窩部不快感などが出現し、次いで黄疸も現われた。肝機能検査の結果、血清ビリルビン値 (直接型) の上昇、S-GOT, S-GPT, A1-P などの上昇がみられた (S-GOT; 最高 995, S-GPT; 最高 515, A1-P 最高 4.05 [正常上限 2.9])。CLM 中止後、自覚症状の改善とともに検査所見も次第に正常に向い、約 5 週後には全く正常に復した。その後発熱もなく、他の検査所見も含め、すべてが正常に戻り、6 月 1 日退院した。

本症例の肝障害は、原疾患がすでに治癒に向っている時期に現われたもので、原疾患との関連はつけ難く、CLM を中止した直後から漸次軽快したという経過、および、他に有力な原因を考えにくい点などから、CLM による可能性が最も大きいと考えた。

なお、患者リンパ球の CLM による刺戟テストは陰性であった。

(質問) 荒井 澄 夫 (東北大一内)

1) リンパ球の Blastoid transformation の <sup>3</sup>H TdR の取り込みの値は。

2) スキンテストの結果はあるか。

(答) 小 松 喬 (東大医科研内科)

リンパ球の Blastofomation に関しての詳細な点は

わからない。また skin test はしていない。

(質問) 加藤康道(北大二内)

本症例は好酸球増多症, 発疹のない点から発症機序として Allergiefest の機作(酵素学的不全など)が考えられないか。

(答) 真下啓明(東大医科研)

肝障害発症機序については不明であるが, 長期用いていたこと, LST(-)であること, 好酸球増加のないこと, から代謝負荷も否定できない。

## 24. 大量抗生物質投与時に認められる発熱および肝障害——その免疫学的解析

照喜名重一・荒井澄夫・木村久男  
西岡きよ・小西一樹・高橋良一  
坂本正寛・丹野恭夫・本田一陽  
多田正人・滝島 任  
東北大一内

主として慢性肺感染症では, 長期間しかも大量の抗生物質を使用せざるを得ない場合がしばしば見受けられる。このような場合, 肝障害, 発熱等の副作用の出現には十分な配慮が必要なることは論をまたない。我々はこれら薬剤使用時における副作用の機作について検討することを企図しているが, 今回は薬剤に対するリンパ球の反応を中心に報告する。

材料および方法: 1. 症例。当科および他病院紹介患者で主として1カ月以上にわたりPC系抗生物質を10g/日以上を投与された患者を対象とした。

2. リンパ球の blastoid transformation の測定培地は RPMI 1640+10% FCS を用いた。リンパ球の培養は末梢血を 3% gelatin に混合し, 37°C 45 分静置後そのプラズマ層の細胞を 0.1% gelatin で 2 回遠心洗滌し  $1 \times 10^6$ /ml の細胞を使用した。 $^3\text{H}$ -thymidine の取り込みは, 5 日間培養後 TCA 不溶分画を NCS で溶解トルエン系液体シンチレーターで測定を行なった。

結果: 発熱, 症例中 25% に 38°C 以上の発熱を認めた。薬剤により誘起されたものかどうかの判定には投与中止後 2 日以内に平熱にもどったものを陽性とした。肝機能障害, 上記条件下の症例の 25% に肝機能異常が認められた。本薬剤によるかどうかの判定は, 本剤中止後 3~4 日後に肝機能が正常化の傾向を示すことによった。特異抗原 (Sulbenicillin) によるリンパ球の幼若化, 患者のリンパ球の blastoid transformation では発熱を認めたもの, および control 群では, その stimulation index (抗原(+)/抗原(-)) が  $101.3 \pm 30(\%)$  であった。肝機能障害を認めたものでは, S. I. 200(%) 以上の高

値を示し, 肝機能が正常化した時点での S. I. は 69% となった。

結論: Sulbenicillin の大量かつ長期間使用による副作用について報告した。本剤では発熱および一過性の肝機能障害が認められた。肝障害例ではリンパ球培養法で陽性所見を呈した。

(質問) 関根 理(信楽園病院)

最後に示された Colistin 胸腔内注入の症例は HB 抗原 Carrier に使用されたものか。HB 陽性ということになれば薬剤によるというよりは感染性肝炎と考えるべきでないか。

(質問) 加藤康道(北大二内)

Lymphocyte blast formation test に際し感度を高めるため患者血清を加える必要はないか。

(答) 照喜名重一

1. Colistin によるものではなく, 結果的には HB 抗原陽性の急性肝炎と診断。

2. 患者血清を加えると抗原抗体複合物によるリンパ球プラスト化も考えられ, 必ずしも薬剤による遅延型アレルギー反応の関与といえなくなる。

(追加) 荒井澄夫(東北大一内)

Au-Ag は本症発症前の血清 Check では陰性である。本症経過中  $\gamma$ -gl 投与を受けているので, これによるものと考えられる。

(質問) 岩本英男(日大石山外科)

SBPC 大量使用中に drug fever と思われる発熱があり, 使用中止により下熱した症例で下熱する時期に GM を使用しているが, 発熱の原因が Infection にあり, GM によって下熱したとは考えられないか。

(追加) 荒井澄夫(東北大一内)

ベットサイドで発熱時の臨床症状をみていると, やはり薬剤によるものとの Impression が強い。たしかにその後使用した GM の効果を最終的には否定できないが。

## 25. SCE-129 の抗菌作用について

土屋皖司・永友寛司・近藤正照  
武田薬品研

新合成セファロsporin, SCE-129 は特異な抗菌スペクトラムを有し, *P. aeruginosa* およびグラム陽性菌に強い抗菌力を示す。SCE-129 に対する臨床分離 *P. aeruginosa* の感受性は  $10^8$ /ml 菌液では  $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^9$ /ml 菌液では  $3.13 \mu\text{g/ml}$  を示すものが多く, また, これら菌株の CBPC に対する感受性は  $10^8$ /ml 菌液で  $100 \mu\text{g/ml}$  を示すものが最も多く, 約 20% の菌株は,  $400 \mu\text{g/ml}$  でも発育を阻止されなかった。また, 臨床分

離 *S. aureus* は SCE-129 の 1.56  $\mu\text{g/ml}$  で全菌株の発育が阻止されたが、CBPC には 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の感受性を示すものが最も多く、全菌株の発育を阻止する CBPC の濃度は 25  $\mu\text{g/ml}$  であった。

接種菌量、培地 pH、血清添加、培地種など *in vitro* 抗菌力におよぼす諸因子について検討したが、いずれもとくに著しい影響を与えるものはなかった。

SCE-129 は殺菌作用を示し、臨床分離 *P. aeruginosa* および *S. aureus* に対する MIC と MBC はほぼ同じであり、*P. aeruginosa* U-31 は 6.25  $\mu\text{g/ml}$ 、*S. aureus* 209 P は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  で 8 時間後まで生菌数の著明な減少がみられた。

SCE-129 は *P. aeruginosa* 感染マウスにおいて CBPC より 4~60 倍強い予防効果を示し、*S. aureus* 感染マウスにおける予防効果も CBPC より強かった。

SCE-129 の各種 *P. aeruginosa* 感染マウスにおける予防効果は薬剤の投与回数、投与時期および感染菌量により変化した。

(質問) 齋藤 玲 (北大 2 内)

*Staph. aureus* に対する抗菌力がよいが、検討した臨床分離の *Staph. aureus* には、どの程度の PCG 耐性菌が含まれているか。

(答) 土屋 院 司

使用した臨床分離 *S. aureus* は約 90% が PCG 耐性株である。CBPC には数%の PCG が含まれているので、PCG 感性株を使用すると SCE-129 より CBPC の抗菌力は見かけ上強く表現される。

(質問) 藤井 良知 (帝京大小児科)

新物質の紹介は望ましいが抗菌作用だけを切り離すことなく、吸収、排泄、毒性、代謝等を含めて、その臨床的応用が可能かどうかの判定が会員にできるような発表をお願いしたい。

西日本支部総会にその面を出題されたということであるが、東西いずれにしてもその全体をつかむことができないことから今後の発表のさい工夫を願うとともに、以上の点をごく簡単に説明されたい。

(答) 土屋 院 司

SCE-129 の吸収、体内分布、排泄は多くの cephalosporin 抗生物質のそれに類似して、血中濃度はマウス、ラットでは 2 時間で消失する。ウサギ、イヌでは 6~8 時間後に消失する。体内分布は腎>血液>肝>肺の順となり、尿中排泄率はマウス、イヌでは 70~80%、ラット、ウサギでは 30% 前後である。胆汁中への排泄は極めて少ない。

マウス、ラットでの急性毒性は極めて弱い。

ウサギ、イヌに連続投与しても腎障害その他、とくに

毒性は認められない。

SCE-129 は CBPCase を含め、各種 PCase に安定である。

## 26. SF-837 (ミデカマイシン) 誘導体の構造と抗菌力について

渡辺忠洋・八巻早苗・宮内慶之輔  
数野勇造・尾本捷二・岩松勝義  
井上重治

明治製菓中央

SF-837 (ミデカマイシン) は主としてグラム陽性菌に抗菌力を有するマクロライド抗生物質として知られているが、演者らはその有用な誘導体を得る研究の一環として、ラク톤環の 9 位およびマイカロースの 4'' 位の各アシル置換体 34 個を合成し、それらの構造と抗菌力の関係について検討した。

*In vitro* 抗菌力は 5 種 7 株の菌について、日本化学療法学会標準法に従って行なった MIC 値で比較した。*In vivo* 抗菌力はマウス腹腔内に *S. aureus* 209-P の 100 LD<sub>50</sub> 量を接種し、各誘導体の 350 mg/kg を経口投与し、生存率を比較した。

1. A<sub>1</sub> の各アシル置換体の場合：直鎖脂肪酸アシル基については、炭素数の短い基で強い抗菌力を示し、長くなるに従って弱くなった。分岐脂肪酸アシル基では、同一炭素数の直鎖型と比べ、ほとんど差がなかった。ベンゼン環を含んだアシル基 3 種およびテノイル基の場合は、低い MIC にもかかわらず生存率も低かった。これらは血中濃度も低く、治療効果の低い要因の 1 つは腸管吸収が低いためと考えられる。

2. M<sub>1</sub> の 9 位アシル置換体の場合：MIC は M<sub>1</sub> とほぼ同じであったが、生存率は高くなった。

3. M<sub>1</sub> の 9 位をアセチル基にし、4'' 位を各種アシル基で置換した場合、直鎖脂肪酸、分岐脂肪酸、芳香環を含んだアシル基の如何にかかわらず、概して、*in vitro*、*in vivo* とともに強い抗菌力を示し、置換基の種類による抗菌力への影響は A<sub>1</sub> の 9 位置換体ほど強くなかった。

(質問) 岩本 英 男 (日大石山外科)

Lacton 9 位および mycarose 4'' 位の側鎖を変えることにより、消化管からの吸収の差、および *in vivo* における Metabolites、すなわち、mycarose 4'' 位および lactam 9 位の deacyl 体あるいは、lacton 14 位の hydroxyl 体の濃度の差があると思うが、検討されていたら教示されたい。

(答) 渡辺 忠 洋

各誘導体の血中濃度については検討したが、*in vivo*

での代謝物については検討していない。

## 27. 薬物アレルギーに関する研究 第4報

Penicillin G の polymerization とその抗原性

竹内良夫・西村葉子  
山地幸雄・木村義民  
日本医大微生物免疫  
渡辺日章  
同 法 医

Penicillin 系薬物によって惹起されるアレルギーの発症に関する抗原の1つである Penicillin Polymer について、水溶液中の Polymerization と抗原性について報告した。

(方法) ① Polymerization について: 25% PCG 溶液を 20°C に放置し、経日的に Gel filtration し、254 m $\mu$  紫外線吸収により Fractionation する。凍結乾燥後、KBr 100 mg とともに赤外線分析用錠剤とし、吸収チャートを GRANT 等の方法による Polymer と比較し、確認した。

② 抗原性について: 得られた Polymer を BSA と *Ascaris suum* ext. と coupling させ、免疫抗原とし、2種類の Homocytotropic antibody を作製し、PCA 反応で検討した。

(結果) 1. Original PCG solution の Gel filtration は、 $k_{av}$  1.0~1.1 (void volume 0, total bed volume 1.0) に main peak が溶出するが、2週間放置後の PCG sol. では main peak が  $k_{av}$  0.7 と 0.9 の2つに分れ infrared abs. により、前者に Polymer が形成された。

2. PCG または Polymer を Inhibitor とする PCA inhibition test で、抗血清と Polymer-RSA の反応は、PCG 抗体に PCG とは別に Polymer と特異的に反応する抗体が証明され、抗 Polymer 血清中にも PCG と Polymer に反応する2種類の抗体が証明され、heat labile な IgE 抗体と同様であった。

(考察)

1968年 A. L. DEWECK 等の研究以後、Polymer の抗原性に関する研究が行なわれているが、その報告は多様であり、私達は、2種類の Homo-cytotropic antibody を作製して Polymer との反応を PCA で検討した。得られた抗体は PCG と Polymer に特異的に反応し、また、PCG 抗血清中にも Polymer と強く反応する抗体が検出され、IgG、または IgE 抗体産生に Polymer が関与していると考えられ、その詳細について以後、検討する予定である。

(質問) 土屋 院 司 (武田薬工医薬研)

1) PCA の Challenge antigen として PCG あるいは PCG polymer の活性はいかがか。

2) IgG type および IgE type の抗原特異性は同じか。それとも異なるのか。

(答) 竹内良夫

1) PCG Polymer で PCA 反応は士または一である。

2) IgG または IgE における抗体産生は相異があるであろう。

## 28. 抗生物質の投与速度と皮膚および熱傷組織内濃度の動態について

吉田 哲 憲・大浦武彦・新富芳尚  
沖本雄一郎・飯田和典  
北大形成外科  
齋 藤 玲  
同 二 内

家兎に Sodium cephalothin (CET) の 100 mg/kg を 2時間で点滴静注し、正常皮膚および実験的に作成した第3度熱傷皮膚の組織内 CET 濃度の動態を血中濃度と対比させ検討した。(1) 正常家兎では、血中濃度は点滴開始 30 分後から 2 時間後まで 20  $\mu$ g/ml 以上の高値を保ちプラトーの状態を示すが、点滴終了後、急速に下降し皮膚濃度も血中濃度とほぼ平行な関係を示した。対照比較として行なった同量 CET の one shot 静注時には血中濃度は急速に上昇し、15 分でピークをつくりその後急速に下降し、皮膚濃度も同様の傾向を示した。(2) 熱傷 24 時間後では、血中濃度は正常とほぼ同じパターンを示すが、熱傷皮膚組織では CET の滞留時間が延長しており、この時期ではまだ組織内への体液の移行、あるいは血流が部分的に存在していることが推定される。またこの場合、熱傷組織およびその周囲の浮腫・うっ血等により移行した CET の排泄代謝が悪く、正常皮膚に比べかなり長時間とどまっているものと考えられる。(3) 熱傷 4 日後および 1 週間後では血中濃度は正常とほぼ同じパターンを示すが、4 日後では組織への移行はみられず、組織学的にもすでに Eschar の状態であった。熱傷 1 週間後では Eschar とその下層の一見生存していると見られる組織の 2 層に分け測定を行なったが、予想に反しどちらの組織へも移行はみられなかった。すなわち、Eschar 下層の部分的に生存していると思われる層であってもここには抗生物質の到達は期待できないことがわかった。

今回の実験により CET について次のような臨床面への示唆を得た。①熱傷 24 時間以内では、全身的な抗生物質の投与は熱傷局所への効果が大きいと言える。② 4

日後、1週間後の時期では、抗生物質の全身投与は菌血症・敗血症の予防としての効果はあっても、熱傷局所への効果は期待できない。

## 29. Cephalosporin 系製剤と Steroid 併用の小児血中濃度に関する検討 (1)

佐藤 肇・岡 秀  
近岡秀次郎・中 沢 進  
都立荏原病院・昭和大小児科  
平 間 裕 一  
昭和大二薬理  
新 井 蔵 吉  
昭和大臨床病理

従来の動物実験からの成績によると predonin の投与は penicillin 類の炎症巣への移行を抑制する点が一部の特徴とされていた。

今回我々は小児に steroid 系製剤と Cephalosporin 系製剤を併用して点滴静注を行なった場合、血中濃度の面で単独使用時と差があるかどうかを検査する目的で steroid 系製剤に Dexamethasone, Cephalosporin 系製剤には Cephalothin, Cefazolin を用いて検討してみた。

注射法は CET, CEZ を Solita 3号, 200 ml に溶解し併用群, 単独群とも同一時間内に終了するよう点滴し, 最初は併用群, 1~2 日後単独群の注射を行なった。

Dexamethasone の使用量は約 0.25 mg/kg, CET は 68.2 mg/kg~300 mg/kg, CEZ は 38.5 mg/kg~83 mg/kg の量で, 採血は点滴開始後 30 分, 1 時間, 終了時, 終了後 1 時間とした。

結果として CET の 1 例に併用群の血中濃度が単独群に比してわずかに低かったが, 他はいずれも併用群のほうが高い傾向にあった。

このことはすぐに結論づけられないが, かって我々が急性炎症期と回復期点滴時の血中濃度を比較した場合, 前者のほうが高くなることを報告したが, Dexamethasone 併用群が急性期に投与されたことから考えれば論理的になる。

しかし, 小児の同一条件下での cross over 的な点滴採血比較するのが困難であったことも考え併せると結論ははっきりしない。このために steroid の種類, 用量との関係, 同一条件下での cross over 的な点滴採血比較を動物実験で検討中である。

(質問) 佐々木次郎 (東海大口腔外科)

ステロイドの併用によって CET の metabolite 産生に変化はあるか。

(答) 平間裕一

1) 点滴にソリタ 3号を用いて Decadron が及ぼすカリウム動態については考えなかった。

2) CET と Decadron 併用のときの metabolism については考えなかった。

(質問) 滝本昌俊 (旭川医大小児科)

Cephalosporin 系抗生剤の排泄速度は Steroid 投与時と非投与時とでは差があったかどうか。点滴静注においては, その血中濃度は排泄速度に大きく左右されるので。

(答) 平間裕一

排泄についての検討はまだ本格的には検討していない。今後, 動物実験で行ないたい。

## 30. セファロスポリン系抗生物質の静脈内投与後の血清中移行について (第 1 報)

小船秀文・山田善雄・宮地 繁  
武安一嘉・椎木一雄・後藤 潤  
佐々木次郎  
東海大口腔外科  
近内寿勝  
東京歯科大口腔外科

セファロスポリン系抗生物質を静脈内に投与する際, 少量の solvent に溶解した急速静注法と 500 ml 程度の補液中に溶解されて用いられる点滴静注法とでは, 血清中への移行濃度にどの程度の差があらわれるかを検討した。

今回は Cephloridine (CER), Cephadrine (CED) ならびに Ceftezol (CTZ) をとりあげた。

実験には 1 群 2 羽の家兎を用い, 片側の耳静脈から抗生剤を投与した。急速静注群では 1 ml/kg の蒸溜水に溶解した 20 mg/kg の抗生剤を 6 分間で静注し, また点滴静注群では 10 ml/kg の蒸溜水に溶解した 20 mg/kg の抗生剤を 30 分間で静注した。投与開始後 6 分, 15 分, 30 分, 60 分, 90 分, 120 分および 180 分に対側の耳から採血して血清中濃度を測定した。測定は bioassay を用いた cylinder method で, 検定菌には *Sarcina lutea* PCI 1001 株, 培地には Difco の BHIA を用いた。また standard curve の稀釈には pH 7.2 PBS を用いた。

さらに同様の方法で 100 mg/kg の投与において血清中濃度の測定を行なった。

### 実験結果

急速静注群ならびに点滴静注群ともに静注終了時に peak を示し, peak 値を比較すると CER ならびに CED

では、点滴静注群は急速静注群の約 1/2 の濃度を示したが CTZ では差を認めなかった。Peak 後の持続については、CER, CED ならびに CTZ ともに、点滴静注群のほうが高い濃度を維持してゆるやかに下降した。20 mg/kg 投与と 100 mg/kg 投与については、投与量を増量することにより、血清中濃度の上昇がみられたが、peak 値はかならずしも投与回数に比例しなかった。

(追加) 宮 沢 登 (新大・脳研・脳神経外科)  
Cefazolin 静脈内投与時における髄液内移行の検討

Cephalosporin 系抗生物質のうち、Cefazolin 製剤は最近注目され、各科で感染症に応用されているが、しかし、この薬剤の中樞神経系への移行の問題は現在ほとんど検討されていない。我々は今回主として、臨床例を対象として血清、髄液内濃度を測定し、その髄液内移行の動態について検討を加えた。

結論として、脳血液関門に破綻がない 9 症例では、Cefazolin の髄液内移行率は 0.96%、しかもその高い血清濃度に対応して、その髄液内濃度も平均 1.05  $\mu\text{g}/\text{dl}$  であった。また軽度の meningitis のある 5 症例では髄液移行率は 1.6%、その髄液内濃度は 1.94  $\mu\text{g}/\text{dl}$  で、脳血液関門の破綻のない群にくらべ約 2 倍の移行率と髄液内濃度を示した。

なお、投与方法は Cefazolin 2 g を 200 ml の生理食塩水に溶解し 1 時間で点滴静注、直後に血清、髄液の各試料を採取した。

### 31. 微量検体の抗生剤濃度測定法

腎機能障害者の Ceftezol 血中濃度測定について

蒲 沢 知子・川島士郎・岩永守登  
山作房之輔・木下康民

新大 2 内

微量検体の抗生剤濃度を測定するため、寒天孔平板拡散法を薄層カップ法と比較し、各種腎機能障害者の Ceftezol 静注後の血中、尿中濃度推移を検討した。

方法：各種腎機能障害者に Ceftezol 500 mg one shot 静注後、経時的に採血採尿し、うち 1 例で耳朶採血も併せて行なった。検定菌は *B. subtilis* PCI-219 株を用い、寒天孔法による血中濃度測定には、pH 6.6 普通寒天培地に 10<sup>5</sup>/ml の割合に混釈し、厚さ 1 mm の寒天平板を作成、2.5 mm 径の puncher で吸引した寒天孔に microsylinge を用い検体 3  $\mu\text{l}$  を注入、直ちに 37°C で 5~7 時間以上培養後発育阻止円直径を計測した。Ceftezol 標準液は人血清で稀釈し、同一検体を薄層カップ法でも濃度測定した。尿中濃度は薄層カップ法で測定し

た。

結果：寒天孔法で 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の濃度では阻止円が形成されなかったが、血中濃度測定に要する 1~50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  では濃度と阻止円直径の間にはほぼ直線関係が得られた。カップ法の比較では近い値が得られ、2つの測定値間のバラツキに一定の法則は見い出せなかった。Ht 用毛細管で採血した耳朶血と、静脈血中濃度を寒天孔法で測定したが、両者はほぼ近い値で、カップ法との誤差も少く、Ceftezol 血中濃度はいずれの採血でも測定可能と判った。腎機能障害者の Ceftezol 血中濃度推移は、Ccr > 60 ml/ml 群で、静注 1 時間後に最高 11.4~11.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度を示し、早い例で 3 時間後、遅くとも 6 時間後には 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下となり、T/2 は 0.4~1.1 時間であった。30 < Ccr < 60 群では、静注 1 時間後 24~34.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6 時間後にも 1.4~6.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度を示し、T/2 は 1.3~2.1 時間と軽度延長していた。Ccr < 30 群では 2 時間後に 45~48  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の高濃度を有し、9 時間後でも 11.0~15.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度を保っていたが、24 時間後にはひじょうに低濃度となった。T/2 は 3.3~5.1 時間となり、Ccr > 60 群に比べ 3~12 倍に延長していた。尿中濃度は Ccr > 80 で 4000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の高濃度を示し、6 時間後には 85% 以上回収された。

腎機能障害の増強に伴い、尿中濃度の低下と回収時間の遅延がみられた。

(質問) 斎藤 玲 (北大 2 内)

- 1) 1 検体について、何コの well を用いているのか。
- 2) 1 検体について 2 コとのことであるが、精度の上では少ないと考える。誤差を少なくするためには、3~4 コで行ない平均値をとるべきであろう。

(質問) 佐々木次郎 (東海大口腔外科)

- 1) 何時間後に測定可能であったか。
- 2) 予備拡散はしていないか。
- 3) 検体とは全血か血清か。

(答) 蒲 沢 知子

測定は *B. subtilis* が発育し阻止が形成されると可能で、ほぼ 5 時間で阻止円ができる。予備拡散は行なわなかった。

Ht 管採血後に血清分離した検体を使用。

(斎藤氏に対して) well 2 コの測定値平均。

### 32. 腎不全時の抗菌剤の血中動態に関する研究 (第2報)

宮本慎一・西尾 彰・水戸部勝幸  
塚本泰司・熊本悦明

札幌医大泌尿器科

菅原剛太郎・千葉 栄一  
市立三笠人工腎センター

#### (目的)

腎障害患者におけるゲンタマイシン 20 mg, 40 mg 投与後の血中濃度の推移と、血液透析による影響を検討した。

#### (方法)

ゲンタマイシンの測定は *B. sub.* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法によった。

#### (結果)

- ① 腎機能正常者における 20 mg, 40 mg 投与時の半減期は各々 2.3~2.6 時間, 1.5~3.8 時間であった。
- ② Ccr 10~15 ml/min (では 40 mg 投与時の半減期は 14~23 時間。
- ③ Ccr 20~30 ml/min. では 20 mg 投与時の半減期は 6~8 時間。
- ④ Ccr 15 ml/min. では半減期 49 時間。
- ⑤ Ccr 5~10 では半減期は 26~46 時間であった。
- ⑥ Ccr 0 では 20 mg 投与後 66 時間に 2 μg/ml 検出され、半減期は 80 時間と延長した。

以上に示した、Ccr と半減期の両者の対数値間に高度腎障害者には直線関係がありそうで、Ccr の算出からゲンタマイシン投与の間隔の算出が可能であろう。

今回の成績から、高度腎障害患者においては、ゲンタマイシンの初回に、有効血中濃度を得る量を投与後、起炎菌に対する有効血中濃度を、ゲンタマイシン 20 mg 投与で、腎障害の程度に応じた投与間隔で維持可能と思われる。

なお、血液透析によってゲンタマイシンの半減期は 3~7 時間に減少した。

#### (追加) 山作房之輔 (新大2内)

血中濃度測定 standard の pH は 7.2 とすると、実際の検体の pH とかけ離れて測定値が高くなるので緩衝液を用いるならば pH を 7.8~8 にして用いたほうがよいと思う。

#### (質問) 滝本昌俊 (旭川医大小児科)

Gentamicin の腎クリアランスと creatinine のクリアランスとの相関はどうであったか。抗生剤の排泄をクリアランスで表わすことに大賛成である。

#### (答) 宮本 慎一

内因性クレアチンクリアランスとゲンタマイシンの腎からのクリアランスとの関係は検討していない。

#### (質問) 斎藤 篤 (慈大上田内科)

腎不全患者に対する Aminoglycoside 剤の使用法は困難を極め、従来多くの試みがなされている。貴教室での使用基準があったら教示されたい。

#### (答) 宮本 慎一

現在までゲンタマイシンを投与しなければならない症例は経験していない。

### 33. 抗生物質の腎動脈内注入に対する検討

宮川征男・桑原正明・土田正義  
秋田大泌尿器科

抗生物質の選択的腎動脈注入療法に対して、実験的に基礎的検討を加えた。

実験動物には体重 10 kg 前後の成犬を用い、大動脈を通し圧腎動脈内に 23 G テフロン針を留置し、ここから抗生物質を注入した。抗生物質として Cefazolin (以下、CEZ と略) を用い、注入量は one shot 投与例では 50 mg/kg, 持続注入例では 8 時間持続の注入量が 10, 50, 250 mg/kg になるようシリンジポンプを用いて投与した。各例とも注入側・対照側別に 30 分間隔に血液・左右分腎尿を採取し、一定時間に屠殺後、各腎を皮質・髓質にわけ、各々の CEZ 濃度を測定した。CEZ 濃度測定は薄層濾紙法により、検定菌には枯草菌 ATCC 6633 株を用いた。

選択的腎動脈内 one shot 注入例では、同量の CEZ を末梢静脈内に投与した場合と同じ血中濃度を示し、腎内濃度は皮質・髓質とも注入側は対照側の 3 倍の値を示したが、尿中濃度および回収率では注入側と対照側に明らかな差は認めなかった。選択的腎動脈内持続注入例においては、注入量が増加するとともに血中濃度も増加したが、いずれの例でも注入側は対照側に比べ数倍高い尿中濃度および回収率そして腎内濃度を示した。

抗生物質の選択的腎動脈内持続注入療法は、患者への負担が大きいため、現時点で臨床例に用いることは期待できないが、以上の結果から、本法により偏側の急性あるいは慢性腎盂腎炎の化学療法を行なえば、通常の末梢静脈内注入時の数分の 1 の抗生物質で、目的腎における同じ尿中濃度および腎内濃度を得ることが推測され、経済的な、そしてより副作用の少ない抗生物質の使用ができると考えられる。

#### (討論) 嶋田基五郎 (慈恵医大上田内科)

実験的腎盂腎炎犬についての成績を省かれておるが、

正常腎についての成績からでは抄録に書かれている“選択的に患腎動脈内に抗生剤を注入する方法を重篤な偏側の難治性尿路感染症に試みられてもよい方法かと考えられる”という結論は削除して宜しいか。

私も削除することに賛成である。理由は、尿流障害を伴う難治性感染症などでは腎血流量も低下しており、一般状態なども考慮すれば本法の臨床応用は難しいと考えるからである。

### 34. 抗生物質の胸腔内投与に関する研究 (第2報)

Ceftazole, Carbenicillin および Ampicillin  
について

清水 辰典  
札幌医大3内

抗生物質の胸腔内投与は、開胸時、膿胸および自然気胸などの際に慣習的に行なわれてきたが、その投与は局所的投与という概念の下に行なわれ、実際にこの投与による抗生物質の吸収および排泄についてはほとんど報告されていない。

本年の化学療法学会総会において、筆者は実験動物(ウサギ)および臨床例について、各種の Cephalosporin 類を胸腔内 (I. T.) 投与した際の吸収排泄について報告した。

このたびは、これに引き続き Carbenicillin, Ampicillin について検討を行なった。ウサギに 20 mg/kg I. T. 投与した際の血清中濃度のピーク値は CBPC で 1.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , ABPC で 1.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と低い値が得られた。この尿中回収率は 24 時間で CBPC 23.9%, ABPC 23.3% であった。

Cephalosporin 系の Ceftazole をウサギに 20 mg/kg I. T. 投与した際の血清中濃度のピーク値は、投与後 30 分～1 時間で 7.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  となり、6 時間で約 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度が得られた。この尿中回収率は 24 時間で 53.6% であった。自然気胸患者の胸腔内に CTZ 500 mg を 20 ml の生食水に溶解して注入した際の血清中濃度は、投与後 30 分で 10.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 1 時間で 8.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 4 時間で 1.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であったが、6 時間では検出不能であった。唾液中への移行は投与 15 分で 0.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を得たが 6 時間まで極めて低濃度であった。24 時間尿中回収率は 51.8% であった。この成績はウサギによる実験結果と良く一致していた。以上から Cephalosporin 類間、また、Cephalosporin 類と Penicillin 類との間にも I. T. 投与による吸収性に差があることを知り報告した。

(質問) 荒井澄夫(東北大一内)

1) 正常胸膜と病的なそれではその吸収動態はどう異なるか。

2) 2つのセファロスポリン系抗生物質の吸収率が異なることであるが、それは胸膜の特殊な構造と何か関係があるのであろうか。

(答) 清水辰典

1) 正常と炎症がある場合には、吸収性に差があると思う。

2) この患者の胸膜は Raum のある所では開胸時肉眼的に正常であった。

### 35. 近年の臨床分離株の病巣由来別耐性 頻度の検討

富岡 一・小林芳夫・長谷川弥人  
慶大内科  
内田 博  
同 中 検

目的：近年各種抗生剤に対する耐性率の向上が指摘されているので、臨床材料別に今回はとくに主要菌種を中心に検討した。材料ならびに方法：慶応病院中検細菌に提出された 1975 年 1 月から 6 月までの臨床材料からの分離株のうち主な病原菌である、*St. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* について耐性頻度を 1 濃度 Disc による感受性成績から検討した。判定基準は術式により判定した (+)～(-) を耐性、(++)～(+++) を感性とした。尿由来株は  $10^8/\text{ml}$  以上の細菌尿から選んだ。結果：1) *St. aureus* では外来患者膿由来株 130 株中 PCG に 53.8%, ABPC に 39.2% の耐性率を示し入院患者膿由来株でも同様の傾向であった。DMPPC 耐性株が喀痰由来株の 20% 前後、入院患者膿由来株の 14.8% に認められた。EM, LCM に対しては入院患者喀痰、尿由来株の 33.6～55.6% に耐性株が認められた。TC, CP では膿由来株で 21.5～29.2% の耐性率であった。CER では外来患者膿由来株で僅かに 0.8% の耐性率を認めたにすぎなかった。2) *E. coli* では  $\beta$ -lactam 系抗生剤 ABPC, CBPC, CER に対し入院患者喀痰、尿、膿由来株で 19.8～46.8% の耐性率を示し、GM 耐性株は入院患者喀痰、膿、尿で 3.5～7.9%, 血液で 16.7% の耐性率で病巣別耐性頻度に差は認められなかった。3) *Klebsiella* では Cephalosporin 系抗生剤 CER および Aminoglycoside 系抗生剤ともに入院患者由来株に耐性率の高い傾向が認められ、CER に対し喀痰由来株で 21.4%, 膿尿由来株で 40% 以上の耐性率を示した。GM 耐性株は膿、尿、血液中から 30% 前後、喀痰中では 8% 弱で病巣間に明らかに耐性率に差が認められた。4) *Pseudomonas* では

CBPC に対する耐性率は入院外来患者では差はなく病巣別では喀痰 20~29.1%, 膿 14.8~16.0% であったが尿由来株では 53.2~58.4% と高率であった。GM 耐性株も入院患者尿中, 血中由来株で 29.5%, 44.4% と高率で交叉耐性のない Amikacin の重要性を再認識した。

(質問) 丸山 静男 (旭川医大小児科)

1) ブドウ球菌の耐性の検査で DMPPC に対する耐性菌が 20% 前後出現しているとのことであるが, これらの菌の他の薬剤に対する耐性率はいかであったか。

2) ブドウ球菌の外来, 入院別耐性率の比較で私達のデータでは差がなくなってきたが, 先生のところでは入院株の耐性率が高いようであるが, 統計学的に意味のある差であるか。

(質問) 松田 静治 (順天堂大産婦人科)

GM 耐性菌の著増について使用量 (ことに病棟別) との関係はどうか。

(答) 小林 芳夫

DMPPC に対する *St. aureus* の耐性率が高い原因については検討中である。

GM 耐性菌の増加原因の1つとして GM 使用量の増加, 1つに個室に少なく4~6人部屋病棟に多いことも何かの問題を解決する糸口と考えられ, 検討中である。

### 36. 消化管 (胃・胆道) 内細菌と創面菌との関係について

田中豊治・宮崎道夫・酒井忠昭

小野成夫・鶴木 隆・加藤繁次

東京歯大市川病院外科

近年, 腹部外科手術における術後感染起因菌としてはグラム陰性桿菌が著明に増加している。しかも, その一部の菌が種々の抗生剤に対して耐性となり予後に重大な影響を及ぼす結果となる。今回われわれは胃・胆道系疾患のうち, 術前, 術中および術後に種々の方法によって採集した胃液または胆汁中の細菌を培養, 同定し, さらにその感受性を測定することによって創感染ならびに術後感染症に対する適切な抗生剤使用の指標を知る目的で若干の検討を加えた。胃・十二指腸疾患のうち, 術前に胃液採集が可能であったものは 148 例で菌陽性は 138 例 93.2% である。その菌種は口腔および咽頭粘膜の常在菌を除くと大腸菌が 17 株と最も多く, 次で *Klebsiella Cloaca* 等のグラム陰性桿菌が大部分を占めている。疾患別では胃癌が多く, 次で胃潰瘍の順となるが十二指腸潰瘍では前二者に比して菌検出率が低い。胃液の酸度が細菌の発育に大きな影響を及ぼしているものと考えられる。次に術前胃液・胃断端菌種と創面菌との関係を見る

と創面菌陽性のものは 66 例で, このうち胃液および断端菌種と同一のものは 29 例, 43.9 例である。菌種は *E. coli* 9 株, *Micrococcus*, 緑連菌, 他のグラム陰性桿菌の順である。

胆道疾患では, 術前に  $\beta$ -胆汁が採集し得た 150 例について菌検索を行ない結石の存在部位別に比較検討した。胆嚢結石が 118 例中 86 症例 73% が菌陽性であるのに比して, 他の結石症では 32 例中 27 例 84% が菌陽性となっている。この結果は胆嚢内だけに結石が存在する場合は総胆管結石に比して胆汁の流れが比較的良好であり細菌による逆行感染が起り難いことを示唆している。 $\beta$ -胆汁内細菌と創面菌との同一菌種のものは 28 例 50% であり, その菌種は *E. coli*, *Kleb.* が多い。従って胆道系疾患に対する投与抗生剤としては, *E. coli*, *Klebsiella* 感受性があり, しかも胆汁内移行が良好で副作用の少ない薬剤を選択することが必要である。

(質問) 岩本 英男 (日大石山外科)

1) 術中総胆管ドレナージする時に胆汁内細菌を検索しているが, そのとき, 胆嚢は摘出してあるのか。

2) 術後, 病日が経過した時期に総胆管ドレナージュチューブ内の胆汁の細菌を検索していたら教示されたい。

(答) 田中 豊治

1) 術中胆道造影を行なう前に総胆管胆汁を採集している。

2) T-tube を設置したものの経日的な胆汁の培養は data はあるが詳細な検討を行っていないので, よく検討して発表したい。

### 37. アミノ配糖体薬剤の抗菌力について (I)

松前昭広・東 明子・星野寿雄

北 里 研

豊田 小夜子

北里大衛生学部

Gentamicin (GM) 類似物質の効果判定を依頼され臨床分離 280 株の Kanamycin (KM), GM, Amikacin (AK) および Tobramycin (TB) の感受性を調べた。*Esch. coli*, *Kleb. pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* などに KM の耐性菌が多かったが, 他 3 剤に対してはごく少い。また Kanamycin に耐性を示すものでも他 3 剤には感性であるものが多かった。しかし *Streptococcus*, *Diplococcus*, *Enterococcus* に対してはいずれの薬剤も有効であるとは言えなかった。PRICE にならない, これらの耐性菌を上記 4 物質に加え DK, B Lividomycin, Paromomycin, および Fradiomycin を

用いた耐性パターンでは前述菌種中 *Enterococcus* を用いたところ、TB に有効な株が 8% 存在したことはこれらの菌群も aminoglycoside antibiotics の構造の如何によっては有効になる可能性も考えられる。その他の耐性菌も PRICE の 1 または 3 群に耐性を示すことは、GM, TB, DKB および AK が有効薬剤であることを示した。1 群, 4 群, 7 群, 11 群などからえた動物感染菌は予定どおりに感性抗生剤には治療効果を耐性物質の治療には無効を示した。いっぽう対照として用いた *Staph. aureus* FDA 209 P に感受性のあることを知り、11 種の薬剤, SM, KM, AKM, DKB, AK, TB, Fradiomycin, Paromomycin, Ribostamycin, Lividomycin を用い調べたところ、1940 年代から継代保存している 209 P 群, 予研分与群, 東邦-塩之義株および IFO 株はとくに AKM, DKB, GM, AK, TB, Fradiomycin, Paromomycin に感受性が、三共株, 塩之義株に劣った。1940 年代に得た FDA-209 P 株と 1970 年に三共から得た JC-2 株とともに Mitomycin C を 0.08~0.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  加えた液体培地で振盪培養すると 60~120 分の間に溶菌を示したが未だ指示溶菌株は見出していない。その他の生物学的性質も一致した。

(質問) 関根 理 (信楽園病院)

黄色ブ菌の KM 耐性株は最近では 20% 程度の報告が多い。演者のところでひじょうに高率であるのは測定方法、耐性の基準などが独特のものであるのか、それとも KM の使用が他の施設と異なるようなことがあるのか、教えて頂きたい。

(答) 松前昭広

実験に用いた菌の由来は東京女医大, 昭和大医, 北研病院のそれぞれの中検から得ている。

治療法に従っているのです、4 倍以上の誤差は考えられない。故にこれが正しい成績と考える。Disc 法で行なわれた各中検の成績とも一致していた。

### 38. 膿胸患者における Aminoglycoside 系抗生物質の胸腔内投与の血中移行について

荒井澄夫・木村久男・西岡きよ  
小西一樹・高橋良一・坂本正寛  
丹野泰夫・照喜名重一・本田一陽  
多田正人・滝島 任

東北大一内

抗生物質の胸腔内投与は種々の原疾患で生ずる膿胸でしばしば施行されるが、その原因菌としては多くの薬剤に対して高い抵抗性を示す緑膿菌が極めて重要である。そして、この菌に有効な抗生物質として Aminoglycoside 系抗生物質が挙げられるが、本剤使用時には同時に生体に対する副作用を常に考慮しなければならない。我々は本症に Tobramycin を注入しその血中移行および胸水中の濃度を測定した。これは今度本疾患の治療の際に抗生物質の適切な使用量を決定する場合に重要であると考えられるので報告する。

材料および方法

症例：69 歳、男子。右側膿胸として入院。外来時胸腔穿刺によって *Staph. aureus* を検出、SBPC 10 g 点滴治療により *Ps. aeruginosa*  $10^8/\text{ml}$  に変化し drainage により排膿および Tobramycin の胸腔内注入により菌および滲出液の貯留が消失した時期に下記のように実験した。

すなわち、Tobramycin 60 mg を 100 ml 生食水とともに胸腔内に注入し血液、胸水を経時的に採取し本剤の抗菌活性を測定した。

結果

血中濃度は本剤注入後 30 分では 1.65  $\mu\text{g}/\text{ml}$  でその後、1 時間、3 時間、5 時間後の各濃度は各々 2.6  $\mu\text{g}$ , 4.2  $\mu\text{g}$ , 3.6  $\mu\text{g}$  で注入 3 時間後に最高に達した。これに対し胸水中の濃度は 30 分後には 400  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、その後 1 時間、3 時間、5 時間、12 時間後の値は各々 360  $\mu\text{g}$ , 340  $\mu\text{g}$ , 210  $\mu\text{g}$ , 45  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

考察および結論

本剤を胸腔内に注入した場合、その血中濃度は約 4 分の 1 であった。しかし経時変化ではその濃度減少が遅延するため血中の移行の総量はかなり多いと考えられる。

(質問) 清水辰典 (札幌医大 3 内)

- 1) 胸水ではないと思うか。
- 2) 経時的に胸腔内の生食水は何 ml ずつ吸収されるか。

3) そうすれば、胸腔内生食水中の残存活性が高いため、血清中への移行の絶対量は少ないにもかかわらず、血清中濃度は高いのではないか。

(答) 荒井澄夫

- 1) 胸水ではなく、100 ml の生食の意味である。
- 2) 経時的な減少は不明であるが 12 hr. 後には約 50 ml くらい採取可能であった。
- 3) 胸腔内投与時における血中濃度のカーブに確かに筋注投与に比して低い訳であるが、時間的な経過をみると、逆に遅延する訳であるから、Total の血中の移行はかなり多いと思われ、これは先生の言われるとおりと思う。

(討論) 斎藤 玲 (北大 2 内)

Tobramycin 80 mg を胸腔内に投与後の血中濃度は、筋注 80 mg 投与後の血中濃度の 1/4 程度といわれるが、濃度の遅延することからみて、もっと移行の割合は高いと考える。いずれにしても尿中への排泄率を調べなければ血中移行の論議はできないと考える。

### 39. Dideoxykanamycin B の眼局所投与療法 (予報)

眼障害度および眼内 Clearance

大石正夫・西塚憲次  
本山まり子・小川 武  
新大眼科

全眼球炎に対する化学療法の目的で、DKB の眼局所投与による治療実験を行なうに際して、眼内注入による眼障害度ならびに眼内における DKB Clearance について検討した。

実験にはすべて白色成熟実兔眼を用いた。

250  $\mu$ g, 500  $\mu$ g, 1,000  $\mu$ g, 2,500  $\mu$ g および 5,000  $\mu$ g 各 0.1 ml の DKB 水溶液を、家兔眼の前房内および硝子体内に注入した。対称眼には生食水 0.1 ml を注入した。

注入後、1, 2, 3, 5, 7, 10日 (硝子体内注入眼), 20, 30日 (前房内注入眼) に、刺戟症状、角膜混濁、前房内滲出物、虹彩充血、硝子体混濁、眼底出血等について経過を観察した。

DKB の眼内 Clearance は、500  $\mu$ g/ml を硝子体内に注入した後、経時的に硝子体、前房水および血清濃度を測定した。

#### A. 眼障害度

1. 前房内注入眼: 250~2,500  $\mu$ g までの DKB 注入では、一過性的前房内滲出物と水晶体前面の水疱状混濁をみたが、30日後には消失した。5,000  $\mu$ g では高度の

前房内滲出物、出血と、30日後もつづく水晶体混濁をみた。

2. 硝子体内注入眼: 250~500  $\mu$ g ではとくに眼障害をみない。1,000  $\mu$ g で眼内変化、眼底出血をみた。2,500  $\mu$ g ではさらに前眼部所見が加わり、5,000  $\mu$ g で、前眼部、眼球内部ともつよい障害がみとめられた。

#### B. DKB Clearance

硝子体内には注入1時間後 30~200  $\mu$ g/ml, 平均 103.3  $\mu$ g/ml の DKB 濃度をみとめ、96時間後も 6~44  $\mu$ g/ml, 平均 20.4  $\mu$ g/ml の濃度を証明した。前房水内にも96時間後 24~52  $\mu$ g/ml, 平均 35.3  $\mu$ g/ml をみとめた。血清中は trace であった。

(質問) 葉田野博 (杏林大眼科)

- 1) 前房内および硝子体内に注入する時、そのまま注入するのか。
- 2) 房水をあらかじめ取ったとすればその後の刺激症状と薬剤注入後との刺激症状とはどう区別するのか。
- 3) 水晶体の混濁が30日後にはとれるとの報告であるが、ほんとうに水晶体の混濁が消失するのか。

(答) 大石正夫

- 1) DKB 水溶液を前房内へ注入する際には前房水 0.1~0.2 ml を吸引後に注入した。硝子体へは DKB, 水溶液 0.1 ml 量をそのまま注入した。
- 2) 虹彩充血については、前房水吸引注入時による刺戟症状を充分考慮して、経日的変化により判定した。
- 3) 水晶体混濁の消失例は水晶体前面に附着したフィブリン様沈着物が消失したものである。

### 40. 呼吸器感染症の原因菌検索におよぼす化学療法の影響

関根 理・薄田芳丸・青木信樹  
樋口興三・若林伸人  
信楽園病院

呼吸器感染症の原因菌決定の困難性については周知のところであるが、信楽園病院では大学病院などよりも原因菌を推定できる場合が多い。これは受診前の化療の有無と関連があるのではないかと考え、原因菌検索におよぼす化療の影響について検討した。

1. 信楽園病院で昭和42年から50年までの間、菌検索を行なった呼吸器感染症312例中、原因菌推定98例32.2%であり、昭和35年から39年までの新潟大第二内科での検索468例中原因菌推定60例、12.8%に比し、明らかに高率であった。

2. 信楽園病院の原因菌推定98例中、受診前に明らかに化療を受けていたのは22例で、これに対し化療を

うけていなかったことが確実なのは47例であった。原因菌推定不能例はこの逆で、化療をうけていたもの78例、うけていなかったもの39例であった。

3. 受診前化療をうけていた100例と、化療をうけていなかった86例とで初回の喀痰からの分離菌を比較すると、前者ではクレブシエラ、緑膿菌などのグラム陰性桿菌が多く、肺炎双球菌、ヘモフィルスは後者のほうが高頻度であった。

4. 受診前に使用されていた抗生剤は、ジヨサマイシン、エリスロマイシン、リンコマイシンなどのマクロライド系が最も多く、次いでCEXで単剤としてはこれが最も高頻度であり、以下TC、CP、ABPCの順であった。

5. 大学病院などの大病院では受診前に化療をうけている症例が多く、これが原因菌決定を困難にしていると思われる。信楽園病院でも受診前に化療をうけているグループでは原因菌を決められないものも多く、原因菌推定例は化療をうけていないグループのほうが多かった。

喀痰内菌相は化療によって修飾されるので、原因菌検索に際してはできるだけ化療の影響を排除すべきであると考える。

#### 41. 抗癌剤の蛋白結合に関する結合

高見 博・石引久弥・村山信篤  
川原英之・阿部令彦  
慶大外科

抗癌剤の血中-腫瘍組織内移行動態の把握は癌化学療法の理論づけとよりよい臨床効果をうるために必要と考えられる。我々はこの問題の解明の一端として、血清蛋白結合率の意義を検討するため、各薬剤の蛋白結合率、albuminとの相対易動度を求め、蛋白結合特性を薬剤の荷電性の面から検討したので報告する。

(方法) Bleomycin (BLM), 5FU, Mitomycin C (MMC), Adriamycin (ADM) 4薬剤の血清蛋白結合率の測定は cellulose 膜と pH 7.2, M/15 phosphate buffer を使用した平衡透析法で行ない、薄層カップ法により濃度を測定して、算出した。

4薬剤の albumin に対する相対易動度の測定にはヒト標準血清 (Monitrol I) と薬剤を incubate 後、cellulose acetate film (ceparax) 上で、pH 7.2 phosphate buffer を使用し、定電流電気泳動を行なった。同一 film から albumin の peak 位置を測定するとともに、それぞれ、*B. subtilis*, *Staph. aur.*, *E. coli*, *B. subtilis* を指示菌とした bioautogram を作製し、抗菌 spot の中心位置を求めた。この両値により各薬剤の albumin に対する相対易動度を算出した。

(結果) 各薬剤の血清蛋白結合率は薬剤の種類、濃度によって異なり、10  $\mu\text{g/ml}$  の濃度では BLM 24.1%, 5FU 15.1%, MMC 8.2%, ADM 16.7% であった。BLM, MMC は濃度が高まるにつれて減少傾向を示したが、5FU, ADM では逆に増加傾向を示した。

各薬剤の albumin に対する相対易動度は 10  $\mu\text{g/ml}$  で BLM  $-1.6\pm$ , 5FU  $+0.19$ , MMC  $-0.055$ , ADM  $-0.61$  であり高濃度になるにつれて 5FU, MMC, ADM は陰極へ向い、BLM は陽極へ易動する傾向を示した。

#### 42. A-91 (Naphtalenesulfonyl-DL-tryptophan) のワクチニアウイルスに対する効果について

富岡晴代・瀬戸淑子  
慶大薬化学研化学療法部門

##### 1. 目的

昭和50年の本学会総会において私共は、A-91が細胞培養系でヘルペスI型およびII型ウイルスの増殖を抑制することを報告した。今回はさらに、ワクチニアウイルスに対しても明確な効果があるかどうかと、細胞培養系ならびに *in vivo* 効果の双方について検討したものである。

##### 2. 実験方法

細胞培養系を用いた実験ではワクチニアウイルスを培養細胞に接種し、次いでA-91の細胞に対する非毒性量を加え、ブラックの発現と増殖の抑制をみた。*In vivo* 効果の検討ではマウスの尾病斑発現を指標として実験を行なった。ワクチニアウイルスを接種し、その後A-91を投与する場合と、ウイルス接種前にA-91を投与するニック方法で実験を行なった。

##### 3. 結果

A-91は細胞培養系で、著明なワクチニアウイルスのブラック発現の抑制を示し、その効果は、明確な dose-response を示した。また、*in vivo* 効果ではウイルス接種前にA-91を投与したのでは効果がなく、またウイルス接種後1回投与では効果がないが、4回投与を行なうと有意な抑制を示した。

##### 4. 結論

A-91はヘルペスウイルス群だけでなく、ワクチニアウイルスに対しても抑制効果を示す。その作用は、ウイルス阻止因子の誘発によるものではない。また、直接不活化、吸着阻害および遊出阻害の作用はなかった。しかしながら、ウイルスの細胞内増殖阻止効果では、ブラック発現阻止効果を充分説明することはできない。その詳細については、さらに検討したい。

(質問) 葉田野 博 (杏林大眼科)

1) Herpes virus は simplex か zoeter かどちらを使われたのか。

2) A-91 は眼内にどのくらい移行するのか。

3) 角膜ヘルペスに対して有効であろうか。

(答) 富岡晴代

Herpes virus は Herpes simplex virus である。

角膜内濃度および角膜感染に対する効果については検討していない。

(質問) 庭山清八郎 (新大細菌)

Reproduction の効率の立場から Virus の産生能の高い他の宿主細胞系についての検討は試みておられるか。

(答) 富岡晴代

用いた細胞は Hela 細胞および Chick embryo fibroblast 細胞だけである。

#### 43. A-91 (N-β-Naphtalenesulfonyl-DL-tryptophan) のヘルペスウイルスに対する *in vivo* 効果

藤田晴久・豊島 滋  
慶大薬化学研化学療法部門

毒体が低く、適確な抗ウイルス効果を発現するウイルス発癌抑制物質の開発が望まれている。私共は先の当学会総会で A-91 の Herpes virus 1 型および 2 型に対する細胞培養系での著明な抑制効果を報告してきた。そこで次の段階として Herpes virus の *in vivo* 発症にも化学療法的効果があるか否かを標準薬物としての ara C と比較しながら検討した。Herpes virus 2 型の感染実験は子宮窩に焦点を合せて intravaginal の局所感染で薬物効果の検討が行なわれているが、私共はさらに静脈内および腹腔内への全身感染を試み、それに対する薬物の治療効果を検討した。

ウイルス感染後、マウスを 100% 発症および死亡させる感染ウイルス量は intravaginal の場合  $10^5$  PFU/0.1 ml, intravenous の場合  $10^4$  PFU/0.1 ml, また intraperitoneal の場合も  $10^4$  PFU/0.1 ml であった。それぞれの感染ルートで 100% 死亡させるウイルス量を感染後、1 日目から 5 日間、薬物を腹腔内に投与しその影響を検討した。Intravaginal の局所感染の場合、A-91 の 100 mg/kg/day で、また ara C の 100 mg/kg/day の投与群でウイルス対照群に対して推計上有意な症状の発現の延長、平均生存日数の延長および死亡率の低下が認められた。このそれぞれの薬物量は、その他 intravenous および intraperitoneal の全身感染を受けたマウ

スに対してそれぞれ有意な延長および死亡率の低下が認められた。

そしてこれらの薬物の治療係数を算出すると A-91 は約 8.5, ara C は約 3.5 と A-91 のほうが遙かに有効であった。

(質問) 庭山清八郎 (新大細菌)

エクテロメリアウイルスについて試みられたか。

(答) 藤田晴久

エクテロメリアウイルスについては未だ検討していない。

(追加) 藤田晴久

家兎等を用いたヘルペス Keratitis に対する治療実験は行っていない。

#### 44. Colistin, Polymyxin B の抗菌力測定時にみられる Zone phenomenon 様現象について

金 沢 裕  
新潟鉄道病院内科  
倉 又 利 夫  
青森鉄道病院薬剤科  
寺 尾 通 徳  
新大細菌

*Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* に対する CL, PL-B の抗菌力を測定したところ、一部の菌株で両薬剤共通に低濃度で発育が抑制されるのに高濃度で発育するという zone phenomenon 様の現象がみられたことをさきに報告した。今回はその条件、機序について検討した。

*Y. ent.* 69 株, *Y. pstb.* 21 株および CL, PL-B に耐性傾向を有する菌株として *Serratia*, *Klebsiella*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *Proteus*, *Staphylococcus* 等、計 42 株から本現象を呈する菌株を求めて実験の対象とした。

その結果、1) *Y. ent.*, *Y. pstb.* および *E. cloacae* の一部の菌株に両薬剤共通に本現象がみられた。2) 液体培地中の生菌数の測定でも適当な培養時期に本現象がみられた。3) ディスク法では、ディスクの周辺の菌発育阻止を含んだ二重リング形成として、または 1 次 MIC 相当低濃度含有平板では菌発育が高濃度ディスクの周辺にだけ生じる所見から、本現象の成立が推定された。4) 本現象の出現は接種菌量に影響され濃厚接種の場合は帯現象なくすべて耐性に、希薄接種の場合は感性に、適当な中間菌量接種の場合に本現象にみられる傾向があった。5) 本現象の出現はまた培養時間にも影響され短

時間内では感性に、長時間では耐性に、その中間の適当な時間にだけ本現象がみられる傾向があった。6) 本現象を示した際、耐性コロニーを釣菌して抗菌力を再測定すると、感性パターンをも示すので感性耐性菌の混在は否定される。7) 本現象を示した際に両薬剤の菌体外不活はみられず、また接合により同種の感性株へ本現象の伝達は不可能であった。8) CL, PLB 非添加培地上では CL, PL-B ディスクによる阻止円が出現するのに一定濃度のこれら薬剤添加培地上では阻止円が消失し、また

あらかじめ薬剤で前処置した菌に対する抗菌力を測定すると、対照としての薬剤不処理菌は、感性または帯現象を示すのに、薬剤処理菌体は完全耐性パターンを示す傾向がみられたことから、1次 MIC 近似濃度より高い濃度で耐性が誘導されるものと推定された。9) さらに寒天培地中の薬剤濃度と発育コロニー数との関係を検討すると、1次 MIC 近似低濃度より高濃度のほうで、発育コロニー数の多いことから、高濃度で誘導率が高いのが本現象の1因と推定された。

## 誌 上 発 表

## 1. Cefatrizine(S-640 P) の基礎的研究

三橋 進・倉茂達徳・田中徳満  
群大微生物

新しいセファロsporin系薬剤である S-640 P についての抗菌力および感染治療実験の結果を報告する。被検菌はすべて人病巣由来株を用い、各菌種 25 株あてを使用した。MIC 測定法は化学療法学会の標準法に従がい、また薬剤平板への接種菌量を変え菌量による感受性値の変動にも検討を加えた。

接種菌量  $10^4$  個の場合、S-640 P による *E. coli* 全株の発育阻止濃度は  $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、*Salmonella* では 1 株を除き  $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella* は 3 株を除き  $3.1 \mu\text{g/ml}$ 、*S. aureus*  $3.1 \mu\text{g/ml}$ 、*S. epidermidis*  $3.1 \mu\text{g/ml}$ 、*St. hemolyticus*  $0.1 \mu\text{g/ml}$  であった。これら感受性値を他のセファロsporin系薬剤と比較し、また  $\beta$ -lactamase に対し基質として使用した場合の比較検討した結果も併せて報告する。

S-640 P の感染治療実験は *E. coli* ML 4706 株を ICR 系マウスの腹腔内に感染させ、1 時間後に S-640 P あるいはセファレキシンを経口投与して治療効果を検討した。S-640 P およびセファレキシンの  $\text{ED}_{50}$  は  $11.6 \text{ mg/kg}$  (95% 信頼限界 6.4~19.3) および  $65.8 \text{ mg/kg}$  (40.5~106.0) であり、5% の危険率で S-640 P はセファレキシンに比して有意に有効であった。

## 2. Cefatrizine(S-640 P) に関する細菌学的評価

中沢昭三・大槻雅子・中野一行  
小堀厚子・中島美千代・山中烈次  
京都薬大微生物

新しい経口用合成セファロsporin系抗生物質 Cefatrizine(CFT) に関する細菌学的評価を既知 Cephalixin (CEX) を比較薬剤として行ない、次のような成績を得た。

1. グラム陽性菌、陰性菌に対する抗菌スペクトラムは CEX とほぼ同様であり、その抗菌力 (MIC) は 2~4 管程度良い値を示した。
2. 臨床分離大腸菌、変形菌に対する感受性分布は大腸菌の場合には  $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、変形菌では  $3.13 \mu\text{g/ml}$  にピークを有する分布を示し、CEX に比べると 1~3 管程度良い成績であった。
3. ディスク法により生じた阻止円の殺菌帯の大きさ

を同じ MIC 濃度で比較検討した結果、本剤は CEX に比べ殺菌帯が大きくかつ早く現われることを認めた。この点をさらに詳しく検討するために大腸菌の増殖曲線に及ぼす影響を観察した。対数増殖期 ( $10^7$  cells/ml) に薬剤を作用させた場合、比濁、生菌数測定いずれの場合においても CEX に比べ本剤が短時間において強い殺菌作用を示すことを認めた。そして、さらに位相差顕微鏡を用いた形態観察によっても確めることができた。なお、この殺菌効果に関する成績は内外において未だ報告されなかった新しい知見である。

4. マウス実験の感染症に対する治療効果は  $\text{ED}_{50}$  値でみるとレンサ球菌で CEX の 338 倍、肺炎球菌で 485 倍、大腸菌で 30 倍という優れた治療効果を示した。大腸菌を用いて攻撃菌量と  $\text{ED}_{50}$  値の関係を検討すると両剤とも攻撃菌量が増加すると  $\text{ED}_{50}$  値も高くなる傾向を認め、*in vitro* の成績が *in vivo* においても再現できた。投与時期の検討では CEX は攻撃直後、2 時間後が最も良く、本剤の場合には攻撃 2 時間前、直後、2 時間後に治療した場合に良い効果が得られ、また投与回数については CEX は 2 回分割、本剤は 1 回投与が良い効果を示し、投与時期、投与回数については CEX と異なる成績を得た。

3. Cefatrizine(S-640 P) に及ぼす  $\beta$ -lactamase の作用について

宮村定男・落合 宏・寺尾通徳  
新大細菌

Cefatrizine(CFT) の細菌学的検討の 1 つとして、 $\beta$ -lactam 抗生物質の耐性の最も大きな要因となっている  $\beta$ -lactamase の作用を実験し、他の Cephalosporin 系薬剤とその感受性を比較した。

供試  $\beta$ -lactamase は *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter aerogenes*、*Yersinia enterocolitica*、*Hafnia alvei*、*Serratia marcescens* および *Streptomyces* sp. の培養から Sephadex G-100 で精製した標品で、主として Bioassay により薬剤の不活化を測定した。その結果、CFT はほぼ CEX と同じ態度を示し、Penicillinase 型の  $\beta$ -lactamase には抵抗性を示したが、Cephalosporin 型のそれには感受性を有した。しかし、CER、CET、CEP および CEZ に比較するとその程度はかなり弱いことを認めた。

#### 4. Cefatrizine (S-640 P) の基礎的臨床的研究

清水喜八郎  
東大, 筑波大内科  
熊田徹平  
東京女子医大内科

Cefatrizine について基礎的, 臨床的研究の成績を報告する。

##### 1) 抗菌力

臨床分離 *Staph. aur.* 27 株, *E. coli* 49 株, *Klebsiella* 53 株, インドール陽性 *Klebsiella* 27 株, *Enterobacter* 50 株に対する本剤の MIC を化学療法学会標準法 (2 点法) によって測定し, 同時に測定した cephalixin の MIC と比較した。

*Staph. aur.* に対する MIC は CEX の MIC に比較して, 1~2 段階すぐれており,  $10^6$  菌接種でも同様の傾向が認められた。

*E. coli*, *Klebsiella*, *Klebsiella* (Indol 陽性), *Enterobacter* に対する本剤の MIC は *E. coli*, *Klebsiella*, *Klebsiella* (Indol 陽性) とともに CEX に比べて 2~3 段階すぐれており, とくに *Klebsiella* (Indol 陽性), *Enterobacter* においては,  $10^6$  菌接種の場合にその傾向がはっきりした。

##### 2) 吸収, 排泄

健康成人 3 例に cefatrizine 500 mg, 空腹時および食後 30 分経口投与時の血中濃度, 尿中排泄, および cross over での cephalixin (CEX) 500 mg 投与時の成績と比較検討した。

測定法は cefatrizine 濃度測定小委員会の方法により, standard を pH の PBS を用い, 血清そのまま測定した値と, pH 6.0 の PBS によって標準曲線を作成, 血清を PBS によって 4 倍に希釈したものを用いた場合の 2 方法によっておこなった。CEX の血中濃度に比し, 本剤は約半分くらいの血中濃度値がえられ, 尿中から回収率は, 6 時間までで CEX の約 83% に比して, 本剤は約 30% と少なかった。

##### 3) 臨床成績

急性腎盂腎炎 3 例, 急性膀胱炎 1 例, 肺炎 1 例, 急性気管支炎 1 例, 計 5 例に本剤を使用した。

投与量は 4 例は 1 日 2 g, 1 例 1 日 1 g 使用, 使用日数は 7~16 日であった。使用症例中 4 例に有効, 1 例は投与後発疹を認め, 使用を中止した。

#### 5. S-640 P の基礎的, 臨床的検討

栗山 学・塩味陽子  
河田幸道・西浦常雄  
岐阜大泌尿器科

S-640 P の抗菌力, 排泄・代謝に関する基礎的検討ならびに, 尿路感染症の治療, 再発抑制に用いた臨床的検討を行ない, 以下の結果を得た。

I 抗菌力: 教室保存標準株 18 株に対する MIC を CEX と比較したところ, 緑膿菌以外では, 1~2 管程度 S-640 P のほうが優れていた。また, 尿路由来株 *E. coli* 105 での同様比較では, ほぼ同程度であったが, *Klebsiella* 43 株では 3 管ほど, きりに *P. mirabilis* 60 株では, S-640 P は全株 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下と, CEX に比して優れた抗菌力を示した。いっぽう, Biophotometer で, *E. coli* EC 437 株に対する発育抑制態度を, CEX, CET と比較した。S-640 P は, 1/4 MIC で 10 hrs., 1/2 MIC で 21 hrs., 1 MIC で 31 hrs. の抑制効果を認め, 他 2 剤より全て効果は大であった。さらに MIC を上げてみると, 2 MIC では 48 hrs. で立上るが, 4 MIC は, 菌数計算上でも 0 と, 殺菌的であった。

II 排泄・代謝: S-640 P 1 g 服用時の尿中排泄態度をカップ法で見ると, 濃度ピークは 2~3 時間にあり, その濃度は希釈液の pH を 6 にすると, 6.2 mg/ml であり, 6 時間までの回収率は 65% であった。pH を 7 にすると, 濃度・回収率ともに若干劣っていた。さらに, この尿を濃縮後, Bioautogram を作製すると, 濃度ピークの時間帯に本来の S-640 P の  $M_1$  の他に,  $M_2$ ・ $M_3$ ・ $M_4$  とされる種々の Spot が認められた。

III 臨床的検討: ① 治療効果: 尿路感染症 52 例に投与し, 臨床評価可能な 33 例 (急性症 14, 慢性症 19) については, 有効率 85% (急性症 100%, 慢性症 74%) であった。自覚的副作用として 1 名に Urticaria の出現があり, 検査上では, 2 例に GOT の, 1 例で GPT の上昇を認めた。他は正常内変動であった。② 再発抑制効果: 尿路感染症治療後の 5 例に, 375 mg/D, 7~14 日間投与したところ, 全例に再発抑制に成功した。また, この際には副作用は認められなかった。

#### 6. Cefatrizine (S-640 P) に関する基礎的, 臨床的検討

大久保 滉・岡本緩子・呉 京修  
右馬文彦・上田良弘  
関西医大 1 内

<目的>

新しく開発された半合成セファロスポリン系抗生物質 Cefatrizine (S-640 P) について、基礎的、臨床的検討を加えた。

#### <抗菌力>

治療標準法による *S. aureus* 34 株に対する MIC は 1.6~25  $\mu\text{g/ml}$  の間に 2 峰性のピークを示し、他のセファロスポリン系抗生物質との比較では CEX よりは MIC が低い。CER, CEZ, CET, CEP, CTC, CTZ よりはすべて MIC が高い。*E. coli* 26 株においては、0.8~50  $\mu\text{g/ml}$  の間になだらかに分布し、同じく他のセファロスポリン系抗生物質との比較では、CEX, CER, CEZ, CET, CEP, CTC, CTZ すべて、S-640 P のほうが MIC は低い。

以上、*E. coli* に感受性を持つセファロスポリン系抗生物質といえる。

#### <吸収、排泄>

健康成人 5 名に S-640 P を 500 mg 空腹時経口投与した場合の血中濃度のピークは 1°~2° にあり、約 7.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。1 例ではあるが 250 mg 空腹時経口投与した場合は同じくピークは 1°~2° にあり、3.6~3.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。また同じく 1 例ではあるが食後 2° に 500 mg 経口投与した場合のピークは 2°~4° にあり、8.4~8.6  $\mu\text{g/ml}$  にあった。尿中回収率は 30.8~66.9% で平均 48.1% であった。以上の測定は *Sarcina lutea* ATCC-9341 を検定菌とする、帯培養法である。従来のセファロスポリン系抗生物質と比較して、やや血中濃度の持続が長いようである。

#### <臨床>

呼吸器感染症 9 例、尿路感染症 2 例の計 11 例に使用した結果、8 例に有効、3 例にやや有効であった。なお、副作用として、1 例に発疹を見ているが、投薬を中止するほどではなかった。

### 7. Cefatrizine に関する基礎的、臨床的研究

荒井澄夫・木村久男・本田一陽  
小西一樹・坂本正寛・丹野泰夫  
昭喜名秀一・高橋良一・西岡きよ  
多田正人・滝島 伍  
東北大一内

Cefatrizine (CFT) は、Cephalosporin 系経口抗生剤で、Cephalexin (CEX) に比し、抗菌力において優れているといわれるが、我々が行なった基礎的、臨床的成績について報告する。

(1) 病原性の明確なインフルエンザ菌の臨床分離株

52 株を用い、CEX との対比において抗菌力の測定を行なった成績では、CFT は CEX に比し 2~3 本の差で MIC が優れていた。(2) 正常マウスに本剤 200 mg 経口投与時の臓器内濃度を *B. sub.* PCI-219 株を検定菌とする薄層カップ法で測定したが、血清、肝、腎、肺の順であった。(3) BCG 感染マウスに本剤 200 mg 経口投与時の臓器内濃度も血清、肝、腎、肺の順であり、正常マウスに本剤投与時の順位に等しかった。(4) 気管支拡張症 3 例、慢性気管支炎 1 例、慢性細気管支炎 1 例、閉塞性肺疾患 2 例、肺線維症 2 例、気管支肺炎 1 例、計 10 例の呼吸器感染症と急性膀胱炎 4 例、慢性膀胱炎 1 例、腎盂腎炎 1 例、計 6 例の尿路感染症に本剤を用いた臨床成績は、有効 9 例、無効 7 例の成績であった。なお、基礎的実験において、インフルエンザ菌の有効性が予想されたが、慢性気管支炎に使用した成績では無効であった。(5) 使用期間が 27 日間の長期にわたるものもあったが、発疹、肝機能、腎機能の異常率は認めなかった。(6) 起炎菌は尿路感染症においては *E. coli* 4 例、*Strept. faecalis* 1 例、*Ps. aeruginosa* 1 例であり、呼吸器感染症においては *Staph. aur.* 1 例、*Diplo. pneumoniae* 1 例、*H. influenzae* 1 例、*Klebsiella* 2 例で、他の 5 例は normal flora であった。

<結論> 本剤の特長は副作用の少ない点であり、臨床的効果でも、尿路感染症 6 例において緑膿菌 1 例を除き全て有効であり、呼吸器感染症においても対象とした疾患が肺の器質的変化の強いものであったことを考慮すれば、有効率は決して低いとはいえない。

### 8. Cefatrizine (S-640 P) の基礎的および臨床的検討

石引久弥・村山信篤・高見 博  
川原英之・阿部令彦  
慶大外科

新しい経口用半合成 Cephalosporin 系抗生剤 Cefatrizine (S-640 P) の外科的感染症に対する基礎的および臨床的検討を行なった成績を報告する。

Cefatrizine 500 mg を健康成人 3 名に空腹時に 1 回経口投与後、血中濃度を *Sarcina lutea* ATCC 9341 を試験菌とし、SL-15 培地を用いた薄層平板カップ法で測定した。その結果、1 時間値 3.7、2 時間値 13.3、4 時間値 4.3、6 時間値 0.8  $\mu\text{g/ml}$  の推移を示した。これらのうち 1、2 時間採取血清を cellulose acetate film, pH 7.0, M/15 phosphate buffer を用い 140 V, 1 mA/cm, 30 分定電流電気泳動を行ない、bioautogram で抗菌 spot の位置を、同時に amidoblack 染色後、densi-

tometry により albumin の peak を測定した。抗菌 spot は 1 個出現し原点に近く、平均  $-1.2$  mm と移動は明らかではなかった。対照とした phosphate buffer 溶液でのそれは平均  $-0.8$  mm であった。いっぽう、albumin の peak は平均  $+9.0$  mm で、Cefatrizine Albumin に対する相対移動度は平均  $-0.02$  となった。

グラム陽性球菌による表在性軟部組織感染症 5 例に  $1\sim 2$  g/日経口投与し全例に効果を認めた。そのうち 1 例は黄色ブドウ球菌による臀部に多発する毛嚢を中心とした難治性肉芽腫を形成した癰腫症で、 $500$  mg $\times 4$ /日投与し切開排膿により良好な効果をえた。

## 9. Cefatrizine(S-640 P) の基礎的、臨床的研究

松本慶蔵・野口行雄

宇塚良夫・今岡誠

長崎大熱帯医学研究臨床部門内科

1. 起炎性の明確なインフルエンザ菌に対する MIC を測定したところ、従来のセファロスポリン剤よりもすぐれた結果を得た。

2. 呼吸器感染症および尿路感染症を対象に本剤の臨床治験をおこなったが、インフルエンザ菌性呼吸器感染症に対しては一部有効な成績を得たが、その他の例に関しては無効であった。ただし、肺炎球菌性感染症等に関する効果はすべて有効および著効の成績をみた。尿路感染症に関しては、明確な効果を期待しうる成績を得た。副作用については、留意すべきものは認められなかった。

## 10. Cefatrizine(S-640 P) に関する研究

真下啓明・深谷一太・国井乙彦

東大医科研内科

Cefatrizine(S-640 P) は米国 Bristol 社において開発された新しい半合成セファロスポリン系抗生物質である。本剤についての 2, 3 の検討成績を報告する。

本剤の血中濃度測定方法について検討した。普通の方法で血清を採取したときと、凝固を阻止して採血し冷蔵庫中において血漿を分離採取したときとを比較した。また pH 7.0 の磷酸緩衝液で標準曲線をつくり、原血清をそのまま検体としたときと、pH 6.0 の磷酸緩衝液で標準曲線をつくり、原血清をこの緩衝液で 4 倍希釈して検体としたときの値を比較した。SL-15 培地を用い、*S. lutea* を検定菌とする薄層カップ法によった。検体を低温下で操作したほうがいくぶん血中濃度は高値を示した。また pH を変えた 2 法での測定値はほぼ相似した数

値を示した。

ヒトに本剤投与後の分割採取尿を *n*-ブタノール：醋酸：水 = 4 : 1 : 5 の溶媒系で展開し、枯草菌を検定菌としてバイオオートグラムを作製した。すべて被検尿は原物質の *R<sub>f</sub>* 値と同一の *R<sub>f</sub>* 値を示す阻止円 1 つをみとめるだけであった。

臨床的には咽頭扁桃炎 2 例、肺炎 1 例（起炎菌不明）、尿路感染症 2 例（クレブシエラ 1, 大腸菌 1）の 5 例に使用し、全例有効であった。副作用も経験されなかった。

## 11. Cefatrizine に関する研究

青河寛次・皆川正雄・朴 震光

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

Cefatrizine (BL-S-640) の臨床評価を行なうため、抗菌作用・体内移行・臨床成績につき、以下の検討を行った。

### 1. 抗菌作用

臨床分離株：69 株の MIC を、化療学会標準法に準じ、 $10^8$  接種で主に plate dilution method を用いて測定した。*Streptococcus pyog.* : 8 株は、 $\sim 0.78$   $\mu$ g/ml, *Staphylococcus aureus* : 15 株は  $0.39\sim 3.12$   $\mu$ g/ml であり、*E. coli* : 29 株は  $1.56$   $\mu$ g/ml を中心に  $0.39\sim 25$   $\mu$ g/ml である。*Pseudomonas aerug.* : 3 株, *Trichomonas vag.* : 3 株は、いずれも  $\sim >100$   $\mu$ g/ml である。

### 2. 体内移行

動物および人における胎児側移行を、*Sarcina lutea* を被検菌とする Cup 法により測定した。

妊娠ラットに  $200$  mg/kg P. O. 1 時間後の臓器内分布は、腎 > 血漿 > 肝 > 心 > 肺 > 脾、膵 > 筋肉、子宮 > 羊水・脳 の順であり、ほぼ母臓器内分布にひとしい順である。また、そのさいの母児比は 8 : 1 前後の臓器が多かった。人臍帯血中濃度は CEX にほぼひとしいか、やや遅延する傾向をみとめた。

### 3. 臨床成績

産婦人科感染症 : 11 例に、本剤  $1\sim 2$  g/day  $3\sim 7$  日間経口投与した。

子宮付属器炎 : 2 例、バルトリン氏腺炎、腹壁術後感染 : 各 1 例、産褥乳腺炎 : 2 例、急性腎盂膀胱炎 : 1 例、急性膀胱炎 : 4 例に対し投与し、著効 : 2 例、有効 : 5 例、無効 : 3 例、不詳 : 1 例である。

副作用としては軟便の 1 例がある。また投与前後における臨床検査 : 8 例中全例異常をみとめなかった。

## 12. Cefatrizine(S-640 P) にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斎藤 篤  
嶋田甚五郎・大森雅久・小林千鶴子  
柴 孝也・山路武久・三枝幹文  
東京慈恵3内

経口 Cephalosporin 剤の Cefatrizine(S-640 P) について臨床的検討を行ない、以下の成績をえた。

### 1. 抗菌力

臨床分離の *E. coli* および *Klebsiella* 各 50 株に対する本剤の MIC はいずれも 0.78~25  $\mu\text{g/ml}$  に 90% 以上が分布し、Cephalexin, Cephalothin, Cephaloridine より 2~3 段階程度すぐれ、Cefazolin とは同等あるいはこれよりややすぐれた抗菌力を示した。

### 2. 吸収, 排泄

健康成人に本剤 1.0 g を空腹時 1 回内服させた際の血中濃度の peak は内服 2 時間後 (12.4~20  $\mu\text{g/ml}$ ) にあり、以後漸減した。またこの際の血中半減期は 2.6~2.9 時間であったが、本剤も他の Cephalosporin 剤と同様に Probenecid との併用によって、血中半減期の延長が認められた。

本剤内服後 6 時間までの尿中回収率は 32.9~42.1% と良好であったが、Probenecid との併用により 18.9% に低下した。

### 3. 臨床成績

尿路感染症 15 例、細菌性肺炎および胆のう炎各 1 例の計 17 例に本剤を 1 日 1.0~2.0 g, 6~14 日使用し、94% に有効な成績をえた。なお副作用として特記すべきものは認められなかった。

## 13. Cefatrizine(S-640 P) の臨床的検討

河野通律・藤井俊宥・権田信之  
藤森一平・島田佐仲・勝 正孝  
川崎市立川崎病院内科

我々は Cefatrizine(S-640 P) を各種感染症に投与したので、その臨床効果について報告する。

対象は急性気管支炎 56 例、扁桃炎 2 例、腎盂腎炎 20 例、急性腸炎 5 例で、年齢は 15 才から 87 才まで、男 41 例、女 42 例である。なお腎盂腎炎 20 例中 19 例は入院患者で、基礎疾患として白血病、脳出血、RA、SLE 等があるが、カテーテル使用例はない。

薬剤の投与量は 1 カプセル 250 mg 含有のものを用い、1 日量 1.0~3.0 g, 4 回に分服させた。投与期間は

4~10 日間であった。

効果判定は原因菌の消失、自覚症状の改善をみたものを有効とした。

治療成績は急性気管支炎 56 例中 45 例有効、扁桃炎 2 例中 1 例有効、腎盂腎炎 20 例中 15 例有効、急性腸炎 5 例中 3 例有効で合計 83 例中 64 例(77%) 有効であった。なお腎盂腎炎では、原因菌別にみるとクレブシエラ 2 例有効、肺炎球菌 1 例有効、大腸菌 10 例有効、黄色ブドウ球菌 2 例有効、エンテロバクター 1 例無効、変形菌(ミラビリス菌) 1 例無効、腸球菌 2 例無効、緑膿菌 1 例無効であった。

副作用は嘔気 4 例、発疹 2 例、計 6 例(7.2%) に認め、発疹をみとめた 2 例では薬剤投与を中止した。

肝機能(GOT, GPT) を 83 例に行ない、2 例 GOT, GPT の軽度上昇を認めた。

腎機能(クレアチニン, BUN) を 83 例に行ない、クレアチニン, BUN の軽度上昇をみたのは 1 例であった。

## 14. Cefatrizine の臨床的検討

沢江 義郎  
九大 1 内  
滝井 昌英  
福岡大 2 内

新しく開発された合成 Cephalosporin 系抗生物質である Cefatrizine(CFT) は Cephalexin と同様に経口投与が可能で、広域スペクトラムを有している。この薬剤の臨床分離株に対する MIC を測定するとともに、臨床応用した成績について検討したので報告する。

1) 九大第 1 内科において臨床材料から分離された黄色ブドウ球菌 11 株、大腸菌 15 株、クレブシエラ 20 株、緑膿菌 10 株について、日本化学療法学会標準法により MIC を測定した。黄色ブドウ球菌では 82% が 3.2  $\mu\text{g/ml}$  以下であり、50  $\mu\text{g/ml}$  が 9% に認められた。大腸菌では 12.5~25  $\mu\text{g/ml}$  が 40%、クレブシエラでは 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下が 40% であり、そのほかは緑膿菌も含めて 100  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上であった。

2) 急性肺炎 4 例、気管支拡張症およびアスペルギローマに合併した肺炎の 2 例、肺結核と鑑別困難な 1 例、肺化膿症 1 例に CFT 1 日 1 g(1 例は 1.5 g), 7~34 日間使用し、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例、不変 2 例であった。起炎菌の明らかなものはクレブシエラ、ヘモフィルスの各 1 例であり、ヘモフィルスによるものが無効であった。急性気管支炎 3 例、慢性気管支炎 2 例、急性扁桃炎 2 例、急性咽頭炎 1 例に CFT 1 日 1 g 2~15 日間使用し、有効 2 例、やや有効 4 例、無効 1 例、

不変1例であり、肺炎球菌、黄色ブ菌、クレブシエラによるものに有効で、溶レン菌による1例が無効であった。

胆嚢炎2例に1日1g 12~39日間使用し、いずれも有効であったが、1例は再発した。

急性膀胱炎1例、急性腎盂腎炎2例に1日1g 2~7日間使用し、いずれも著効であった。腎結核による膿尿例では無効であった。

副作用としては、めまい、発疹、Transaminaseの上昇をみたものが各1例あり、中止により直ちに改善をみた。クームス試験は長期投与の例に行なったが(-)であった。

### 15. Cefatrizine の臨床的研究

中川圭一・渡辺健太郎・可部順三郎  
鈴木達夫・木原令夫・小山 優  
東京共済病院内科

新しい Cephalosporin 系の経口投与剤 Cefatrizine (S-640 P) につき、若干の基礎的臨床的検討を行なったので報告する。

S-640 P の *Staphylococcus aureus* に対する感受性は CEX の2倍、*E. coli* に対するそれは CEX の4~8倍、*Klebsiella* に対するそれは CEX の4~8倍を示した。

S-640 P 500 mg 投与時の血中濃度および尿中回収率を、健康成人5名につき Cross over で CEX 500 mg 投与時のそれと比較したところ、血中濃度の Peak は5例の平均で CEX 6.7  $\mu\text{g/ml}$ 、S-640 P 4.4  $\mu\text{g/ml}$  を示し、尿中回収率は6時間までで5例平均、CEX は87.1%、S-640 P は62.5% を示した。

臨床実験例は呼吸器系感染症11例で、その内訳は、細菌性肺炎6例、中薬症候群、マイコプラズマ肺炎、慢性びまん性細気管支炎、急性気管支炎、急性扁桃炎各1例である。

1日投与量は750~2,000 mg で、投与期間は3~42日間で、その成績は、有効5例、やや有効3例、無効3例であった。また副作用と思われる自覚的症候および使用前後における血液、血液化学、尿所見に本剤によると思われる変化はみとめられなかった。

### 16. Cefatrizine(S-640 P) の臨床研究

加藤康道・斎藤 玲・石川清文

北大2内

中山 一 朗

札幌鉄道病院内科

富沢 磨 須 美

札幌北辰病院内科

矢 島 戔

苫小牧市立病院内科

目的：新しく開発された経口セファロスポリン剤である Cefatrizine (CFT と略記) につき抗菌力、血中濃度および尿中排泄、また各種感染症に対する治療効果などを検討し、臨床的評価をこころみた。

実験方法と結果：

1) 黄色ブ菌20株、大腸菌23株、*Klebsiella* 7株につき治療標準法で MIC 値を測定し、CEX と比較すると、いずれも CEX に比べ2段階程度低い MIC 値をしめした。また相関図を用いた検討では黄色ブ菌では交叉性耐性の比較的低い株が若干みられるが、大腸菌では交叉性があるようである。

2) 体内濃度を測定するため、委員会指定の方法で標準曲線を作製すると、希釈液の pH 6 のほうが pH 7 に比べ阻止大となる。次に肝、腎障害のない4臨床例で食後1時間目に250 mg 投与後の血中濃度を血清無希釈と4倍希釈時につき測定した。尿は pH 6.0 で100倍に希釈した。血中濃度は測定法の違いによる差は少なく、ほぼ近似した値が得られ、ピーク値は4時間目であるが個体による差が大きかった。また尿には6時間目までに原物質に換算して66~28% 程度が排泄されたが、尿 pH の高い1例では尿中に検出されなかった。

3) 各種感染症に CFT を1日1~2g 投与し治療効果と投与前後の臨床検査値の変動をしらべた。効果はアンギーナ 8/10 有効、軽快および不明各1、急性気管支炎 2/10 有効、軽快6、不明2、膀胱炎 10/12 軽快および無効各1、腎盂炎は 2/2 有効であった。また投与後まで追跡可能な32例では胃腸障害、アレルギー性反応はみられず、また RBC, Hb 値の軽度低下を来した1例のほか臨床検査値にも異常はみられなかった。全体として副作用の比較的小さい印象をうけた。

## 17. S-640 P に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・青木信樹  
樋口興三・若林伸人  
信楽園病院

〔目的〕 呼吸器感染症を中心とする 15 症例にセファロスポリン系の新内服用抗生物質 S-640 P を使用し、臨床効果と副作用に関する検討を行なった。

〔方法〕 本剤が抗菌力および血中濃度の維持の面で Cephalexin よりもすぐれていることから、1 日投与量は原則として 1 g とし、4 回に分けて内服させた。臨床効果は化学療法学会の基準に準じて判定し、臨床的な副作用の他に投与前、投与中、投与後の腎、肝、骨髓機能に対する影響を観察した。

〔結果〕 投与量が多く症例で 1 日 1 g と、内服剤としては比較的少量であったにもかかわらず、ほとんどの症例で効果がみられた。特記すべき副作用は認められなかった。

## 18. 小児科領域における Cefatrizine (S-640 P) に関する検討

中間裕一・小島碩哉・藤井尚道  
佐藤 肇・岡 秀・近岡秀次郎  
中沢 進

昭和大、都立荏原病院、田園調布中央病院、高津中央病院

内服用新 Cephalosporin 系製剤 Cefatrizine (S-640 P) を使用しての小児科領域における一連の検討を行ない以下の成績を取ることができた。

1) 小児から分離した A 群溶連菌の MIC は 0.024 ~ 0.78  $\mu\text{g/ml}$  間に分布していたが大半 0.049  $\mu\text{g/ml}$  であり、TC, EM 耐性株に対しても感性であった。

2) 1 回 250 mg の血中濃度の peak は 3.9 ~ 6.95  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、5 時間目においては 0.98 ~ 1.48  $\mu\text{g/ml}$  まで低下した。

3) 6 時間までの尿中排泄率は 47.6 ~ 78.8% であった。

4) 小児急性感染症 (急性扁桃炎、腺窩性扁桃炎、急性気管支炎、気管支炎、猩紅熱、その他) 70 余例を本剤の内服によって治療し、大半の症例に満足すべき治療成績を取ることができた。

5) 使用用量は大半 20 ~ 40 mg/kg/日に分布していた。

6) 猩紅熱の症例では約 20 mg/kg/日 1 週間の使用で

2 ~ 3 日目には平温に復するとともに咽頭粘液培養による溶連菌も陰性化し、以後の再排菌をみなかった。

7) 本剤使用前、後の S-GOT, S-GPT, BUN 等について検査してみたが異常上昇のみられた症例には遭遇しなかった。

## 19. 小児科領域における S-640 P ドライシロップの基礎的、臨床的検討

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和  
神戸市立中央市民病院小児科

本剤の吸収排泄、臨床効果を検討した。

〔方法〕 1) 吸収排泄。家兎 6 羽を用い、本剤および CEX 100 mg/kg 1 回経口投与後の 30 分毎の血中濃度および 6 時間までの尿中回収率、さらに家兎 5 羽について本剤 50, 100, 200 mg/kg 投与時の dose response を、いずれも cross over によって検討した。測定法は *S. lutea* ATCC 9341 株を被検菌とする paper disc 法である。

2) 臨床検討。小児急性細菌感染症 24 例に 1 日量 30 ~ 50 mg/kg を 4 回に分服させ、下熱日数とともに、3, 7 日後の所見を検討した。判定は主要症状所見が 72 時間で消失していたものを著効、7 日後を有効、その他を無効とした。同時に使用前後の尿、末梢血、血液化学的検査を行ない、副作用を調べた。

〔結果〕 1) 本剤の血中濃度の peak は 1 時間半にあり 26.1  $\mu\text{g/ml}$  で、CEX の 1 時間、50.0  $\mu\text{g/ml}$  に比べて、peak が遅れ、約 1/2 であった。6 時間では、本剤 4.2, CEX 2.0  $\mu\text{g/ml}$  で、本剤のほうが持続が長いと考えられた。尿中回収率は 2 例だけ測定し、11.5, 2.1% と CEX より低かった。本剤 50, 100 mg/kg 投与の間には明瞭な dose response が認められ、後者の peak 値は約 2 倍であったが、100, 200 mg/kg 群の間にはほとんど差を認めなかった。

2) 扁桃炎 20 例中著効 13, 有効 6, 無効 1 例、尿路感染症 3 例いずれも著効、化膿性リンパ節炎 1 例有効で、全体として、24 例中著効 16, 有効 7, 無効 1 例で、有効率は 95.8% であった。

3) 副作用として軟便を 1 例に、検査値で好酸球軽度増多を 1 例に認めたにすぎない。

4) 本剤の味と匂いは適当と考えられ、内服を拒否した症例はみられなかった。

## 20. 外科における Cefatrizine(S-640 P)

の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝および臨床応用について

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

日大石山外科

胆汁中濃度: ラッテ3匹1群に 20 mg/kg を空腹時に内服させて測定した。30分後 4.3  $\mu\text{g/ml}$ , 1時間後 11.2  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間後 19.7  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間後 40.7  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間後では 68.9  $\mu\text{g/ml}$  と, 次第に上昇した。

臓器内濃度: ラッテ3匹1群に,  $^{14}\text{C}$ -Cefatrizine 20 mg/kg (1.5  $\mu\text{Ci/rat}$ ) 経口投与し, Radioassay とともに, Bioassay を行なった結果, 臓器濃度順位は, 腎が最も高く, 次いで肝, 肺, 脾であった。

代謝: ラッテに  $^{14}\text{C}$ -Cefatrizine 20 mg/kg (1.5  $\mu\text{Ci/rat}$ ) 経口投与し, 2~6時間および6~12時間までの尿の Bioautogram を作成した結果, 代謝物と思われる所見を得, また, この尿の薄層クロマトのラジオスキニングにおいても同様の所見を得た。

臨床: 外科系軟部感染症 34 症例に使用した。使用量は1日 750~1,500 mg で, 日数は3~18日, 総使用量は, 3~18 g である。臨床効果は34症例中, 有効28例, 無効5例, 不明1例であった。副作用は1例に食欲不振を認めただけであった。

抗菌スペクトラム: グラム陽性菌, 陰性菌ともに広い抗菌スペクトラムを示した。

外科系病巣分離菌に対する感受性: *Staph aur.* 54株では, 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に22株, 3.12  $\mu\text{g/ml}$  に12株, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に17株存在した。*E. coli* 54株では 1.56~>100  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  が peak で20株, >100  $\mu\text{g/ml}$  は9株であった。*Klebsiella* 27株では, 0.8~>100  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に peak があり8株あった。>100  $\mu\text{g/ml}$  は2株であった。

血中濃度: 健康成人3名に空腹時, 500 mg 内服使用し, 6時間までの3名平均血中濃度は, 2時間に peak があって, 3.73  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間後では 1.93  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間後では 0.57  $\mu\text{g/ml}$  であった。これは Cephalexin 500 mg 食後内服時の血中濃度とほぼ同程度である。

尿中濃度: Cefatrizine 500 mg, 内服時の3名平均値は, 1時間が peak で 1,412  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間後は 97  $\mu\text{g/ml}$  であった。6時間までの平均尿中回収率は, 31.1%

であった。

## 21. 外科領域における Cefatrizine (S-640 P) の基礎的, 臨床的検討

柴田清人・由良二郎・藤井修照  
品川長夫・西 秀樹・鈴木芳太郎  
高岡哲郎・内田吉則

名古屋市大一外

外科領域における Cefatrizine(以下, S-640 P) について基礎的, 臨床的検討を行ない, 下記のような結果を得たので報告する。

1. 抗菌力。外科病巣分離の黄色ブドウ球菌, 大腸菌, *Klebsiella*, 変形菌について, S-640 P, Cephalexin (以下, CEX) に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法(pH 7.0 Heart Infusion 培地使用, 接種菌量  $10^8$  個/ml) に準じ, 最小発育阻止濃度をもって測定した。いずれの菌株も全体的に S-640 P に対する MIC は CEX に比較し小さかった。MIC のピークは1~2段階 S-640 P が優れていた。

2. 吸収, 排泄。健康成人6名に本剤を早朝空腹時1回 500 mg を投与し血中濃度, 尿中濃度を測定した。測定方法は *Sarcina lutea* を検定菌とする薄層カップ法で, 使用培地は pH 6.0 の SL-15 である。スタンダードには pH 6.0 の磷酸バッファーを使用した。血清は, pH 6.0 の磷酸バッファーで4倍希釈, 尿も同じくこれで希釈したものを検体とした。6例の平均血中濃度は投与後30分で 2.2  $\mu\text{g/ml}$ , 1時間後 4.1  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間後で 6.1  $\mu\text{g/ml}$  とピークとなり, 4時間後で 2.9  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間後で 1.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。ピークに達するまでに時間がかかり, 血中濃度の低下が遅かった。6例平均の6時間尿中回収率は 45.8% であった。

3. 胆汁中移行。家兎4羽について, 100 mg/kg 投与時の胆汁中移行, 血中濃度を検討した。測定方法は前記と同様である。家兎における胆汁中移行は良好であり, 4例の平均では胆汁中濃度のピークは血中濃度のピークを上まわるものであった。

肝機能障害を有する2例の臨床例において本剤を1回空腹時投与し胆汁中移行を検討したが, 1例は血中濃度を上まわる移行を示した。

4. 臨床使用成績。主として外科的軟部組織の急性化膿性感染症に使用した。

以上の結果をまとめて報告する。

## 22. 外科領域における S-640 P の臨床使用成績

藤木幹夫・上田隆美・平尾智

酒井克治・白羽弥右衛門

大阪市立大2外

川畑徳幸

大阪市立北市民病院外科

政田明徳

城東中央病院外科

新しい cephalosporin 系抗生物質である S-640 P は広い抗菌スペクトラムをもち、しかも殺菌的に作用する。われわれは、本剤の体液内濃度を測定するとともに、これを臨床例にも使用したので、その結果を報告する。

S-640 P の体液内濃度は、*Sarcina lutea* を検定用菌とする薄層平板カップ法で測定した。健康成人4人に S-640 P 250 mg 内服させたのちの平均血清中濃度は、30分後 0.14 µg/ml, 1時間後 0.88 µg/ml, 2時間後 2.14 µg/ml, 4時間後 2.35 µg/ml, 6時間後 1.04 µg/ml となり、そのピークは内服4時間後にみられた。同時に検索した本剤の尿中排泄量は、内服後2時間までに平均 27.2 mg (投与量の 10.9%), 2~4時間に平均 47.6 mg (19.1%), 4~6時間に平均 32.8 mg (13.1%) で、6時間までの総排泄量は平均 107.6 mg (43.0%) であった。

現在までに本剤が使用された外科的感染症は 49 例で、そのうちわけは疔 6 例、膿瘍 14 例、癰疽 15 例、感染性粉瘤 3 例、乳腺炎 3 例、蜂窩織炎 2 例、耳下腺炎、睪丸炎、遺残膿瘍、化膿性胆管炎、腹壁膿瘍、膀胱炎の各 1 例で、1日用量を小児の場合は 0.5 g とし、これを2分割して内服させ、成人には 1~2 g を4分割して投与した。その臨床効果は著効 17 例、有効 17 例、やや有効 8 例、無効 6 例、不明 1 例で、不明 1 例をのぞく 48 例中 42 例が有効 (有効率 87.5%) と判定された。

副作用として 1 例に嘔気がみられたため、投薬を3日間で中止したので、臨床効果は不明であった。その他の症例では認むべき副作用は全くなかった。

## 23. S-640 P による尿路感染症の治療経験

熊沢浄一・稗田定・百瀬俊郎

九大泌尿器科

目的:

新セファロスポリン系薬剤, S-640 P を尿路感染症に

使用し、その臨床的、細菌学的効果を検索するとともに副作用についてもその発生率と程度を把握する。

方法:

九大泌尿器科外来・入院患者のうち尿路感染症を有する症例を対象とし、S-640 P を投与した。急性単純性膀胱炎症例には朝夕 250 mg (1日 500 mg), 3日間連続投与と朝昼夕就寝前 250 mg (1日 1,000 mg), 3日ないし7日間連続投与を行ない複雑性尿路感染症には、朝昼夕就寝前 250 mg (1日 1,000 mg), 7日ないし10日間連続投与を行なった。投与直前の尿所見、尿中細菌、自覚症と投与終了直後のそれらをチェックし副作用を認めればその程度を記録した。

結果:

21例に投与したが3例は再来しなかったので脱落例とし残りの18例について検討した。1日 500 mg 投与した急性単純性膀胱炎は3例であり1例だけは頻尿が改善せず有効と判定したが他の2例は著効であった。1日 1,000 mg 投与した4例はすべて著効であった。

複雑性尿路感染症は10日間連続投与した1例を除き他の10例はすべて7日間連続投与であった。臨床効果は著効1例、有効4例、無効6例であった。

細菌学的検索を行なうと *E. coli* 7株, *Staphylococcus epid.* 3株はすべて消失していたが, *Serratia* 1株と *Pseudomonas aer.* 2株はすべて存続していた。*Proteus* 3株のうち1株は消失して2株は存続しており, *Enterococcus* 1株は *Pseudomonas aer.* に菌交代していた。

副作用は1日 1,000 mg 投与した1例に軽度の悪心を認めただけであり、末梢血の白血球数、赤血球数、BUN、GOT、GPT を本剤投与前後に検査した8例はすべて正常値内の変動であった。

## 24. 尿路感染症に対する S-640 P の基礎と臨床

三田俊彦・石神襄次

神戸大泌尿器科

米国ブリistol社研究所において開発された新しい半合成セファロスポリン系抗生物質の1つである S-640 P は経ロセファロスポリン系抗生物質で、グラム陽性、陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、CEX に比して、bactericidal action が強く、CEX の約6倍の抗菌力を持ち、しかも副作用が少ないという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および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。

臨床使用症例は，単純な尿路感染症 12 例，複雑な尿路感染症 12 例で投与量は 1 日 500~1,500 mg で，使用日数は 3~24 日で，従来当教室で使用している効果判定基準に基づいて有効率を検討してみると，単純性尿路感染症では 12 例中，著効 11 例，有効 1 例で有効率 100%，また複雑性尿路感染症 12 例中，著効 4 例，有効 1 例，無効 7 例で有効率 41.7% で，両群合せて 24 例中著効 15 例，有効 2 例，無効 7 例で有効率 70.8% であった。

なお副作用に関しては 24 例中 1 例も異常を訴えたものもなく，複雑な尿路感染症例で測定し得た GOT, GPT, BUN, 一般検血等でも異常は認めなかった。

## 25. 泌尿器科領域における S-640 P の使用経験

河村 信夫・大越 正秋  
東海大泌尿器科

S-640 P を泌尿器科的感染症 17 例に投与した。全例 1 日 500 mg を 4 回に分割投与している。

急性単純性膀胱炎 14 例には，全例に有効であり，そのうち 10 例は 3 日以内に細菌が消失し，自覚症状，尿所見も改善され，著効と判定した。

急性腎盂腎炎 2 例にも有効であった。

急性前立腺炎 1 例に投与した場合も有効と認められた。

以上，17 例に副作用は 2 例認められた。1 例は胃部不快感，1 例は軽度の下痢であった。

## 26. 新セファロsporin系薬剤 S-640 P の泌尿器科領域における研究

宮村 隆三・岸 洋一  
西村 洋司・高安 久雄  
東大泌尿器科

セファロsporin系新抗生物質，S-640 P の抗菌作用，および急性単純性膀胱炎に対する臨床効果につき検討したので報告する。

### 1. 抗菌作用

東大泌尿器科において昭和 50 年 1 月から 3 月までに尿路感染症患者尿から分離された菌について，S-640 P と Cephalexin (CEX) の MIC を日本化学療法学会標準法によって測定した。分離菌の内訳は *E. coli* 50 株，*Klebsiella* 12 株，*Proteus* 17 株，*Citrobacter* 5 株，*Enterobacter* 2 株，*Serratia* 10 株，*Pseudomonas* 10

株，*Staphylococcus* 1 株，*Enterococcus* 7 株で合計 118 株で，グラム陰性桿菌が 110 株と大部分を占めた。*E. coli* の MIC は S-640 P で 3.13  $\mu\text{g/ml}$ ，CEX で 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で peak があり，*Klebsiella* では両薬剤に著明な差は認めなかった。*Proteus* では S-640 P において 3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$ ，CEX において 12.5~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。*Citrobacter*，*Enterobacter*，*Serratia*，*Pseudomonas* は両薬剤に対して 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示し，全体で半数の株が両薬剤に 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌であった。

### 2. 臨床効果

女子急性単純性膀胱炎患者 28 例につき，本剤の効果をみた。症例を 2 群に分け，I 群は 125 mg 錠 1 日 4 回，3 日間投与し，II 群は 250 mg 錠 1 日 2 回，3 日間投与で両群の効果を比較した。

I 群では 15 例中 1 例に投薬 2 日目から悪心，嘔吐があったため中止し，14 例につき検討した。有効 13，やや有効 1 で有効率 100% であった。II 群では 13 例中，有効 11，やや有効 2 でやはり有効率 100% で，両群に差はなかった。なお分離菌は *E. coli* 25 株，*Klebsiella* 1 株，*Staphylococcus epidermidis* 1 株であり，*E. coli* に対する本剤の MIC は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に peak を示した。副作用は 1 例に悪心，嘔吐があった。

## 27. 産婦人科領域における Cefatrizine の検討

松田 静治・柏倉 高  
順天堂大産婦人科  
佐野 慎一・丹野 幹彦  
江東病院産婦人科

(目的) Cephalosporin 系の経口抗生剤である Cefatrizine (S-640 P) について感受性試験，吸収，排泄，体内移行などの基礎的検討を行なうほか各種産婦人科感染症に対する臨床応用を試みた。

(実験方法) 本剤の抗菌力試験を病原由来の黄色ブドウ球菌，大腸菌，計 44 株で実施し，CEX と比較した。吸収，体内移行については 500 mg 投与後の血中濃度の消長，尿中排泄および臍帯血，羊水移行を *Sarcina lutea* を検定菌とするカップ法で検討した。さらに臨床応用は性器感染症(骨盤内感染症，外性器感染症)，尿路感染症，産褥乳腺炎，計 24 例を対象に効果を検討した。

(結果) 本剤の黄色ブドウ球菌に対する MIC は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり，大腸菌では 0.78~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の範囲に MIC の分布がみられ，感受性のピークは 1.56  $\mu\text{g/ml}$  で，両菌種とも CEX より数段階優れた MIC を

示した。500 mg 投与後の血中濃度のピークは2時間(4.2  $\mu\text{g/ml}$ )で、6時間までの尿中排泄は38%である。臍帯血移行のピークも2~2 $\frac{1}{2}$ 時間(3.1~3.8  $\mu\text{g/ml}$ )にみられ、羊水中へも持続投与により移行が上昇する傾向が認められた。臨床効果としては1日1.0 g 投与を主とした成績は大腸菌を主とする尿路感染症(腎盂腎炎、膀胱炎)10例中8例有効、無効2例(子宮頸癌、卵巣癌術後)、性器感染症(子宮内感染、付属器溜膿腫、子宮溜膿腫、バルトリン腺炎、会陰部創感染)では6例中4例有効、黄色ブドウ球菌による産褥乳腺炎では8例中5例有効で結局対象疾患24例中70.8%(17例)の有効率が得られた。なお副作用としては特記すべきものを認めていない。

## 28. Cefatrizine の耳鼻咽喉感染症に対する臨床的検討

三辺武右衛門・上田良穂  
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

本剤の黄色ブドウ球菌、溶連菌やヘモフィルスに対する感受性を測定した。本剤の黄色ブドウ球菌に対する感受性分布では、MICのピークは1.56  $\mu\text{g/ml}$ にみられた。成人における本剤投与後の血中濃度を測定し、切除した上顎洞粘膜や口蓋扁桃の組織濃度を測定し、血中濃度と比較した。また本剤250 mg, 500 mg 経口投与後の黄色ブドウ球菌209 P株に対する抗菌力を自動記録して検討した成績について述べる。

本剤を59例の耳鼻咽喉感染症の治療に応用し良好な治療成績を収めたが、副作用をおこしたもの2例みられた。

## 29. 眼科領域における Cefatrizine の基礎的、臨床的検討

大石正夫・西塚憲治  
本山まり子・小川武  
新大眼科

新しい半合成 Cephalosporin 系薬剤、Cefatrizine の眼科的応用のために、基礎的、臨床的検討を行なった。

1. 眼化膿症患者から分離した *Staph. aureus* 20株は、Cefatrizine の0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布して、分布の山は0.78  $\mu\text{g/ml}$ にあって14株、70%が占めていた。

CEX, CER との交叉関係をみると、Cefatrizine は CEX よりはすぐれ、CER より劣る感受性であった。

2. 健康成人3例に250 mg を内服させた際の血中濃度は、2時間後 peak 値平均4.25  $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後漸減して6時間後には0.68  $\mu\text{g/ml}$ であった。

CEX 250 mg 内服との cross over では、Cefatrizine 血中濃度は CEX に比べて peak がおこれて出現し、2時間以降は CEX を上まわる濃度を示した。

3. 白色成熟家兎に50 mg/kg 経口投与した際、前房水内濃度の peak は2時間後にあって0.92  $\mu\text{g/ml}$ を示し、6時間後も0.16  $\mu\text{g/ml}$ の移行を認めた。房水/血清比は、2時間後で8.76%である。

経口投与後2時間および4時間における眼組織内濃度は、外眼部、眼球内部組織ともかなり良好な移行が認められた。

4. 外麦粒腫、内麦粒腫、急性霰粒腫、急性・慢性涙囊炎、角膜浸潤、角膜潰瘍、眼窩蜂窩織炎および化膿性虹彩毛様体炎、計26例に対して、Cefatrizine を125 mg 1日4回または250 mg 1日4回内服させた。著効3、有効18、やや効2、無効3の成績がえられた。

起炎菌別効果では、*Staph. aureus*, *Pneumococcus*, *Klebsiella*, GNB に有効であった。

5. 副作用として、2例に食欲不振、1例に発疹がみられた。

## 30. Cefatrizine (S-640 P) の眼科領域に於ける検討

葉田野博・徳田久弥・萱場忠一郎  
杏林大眼科

### 1. 目的

新抗生物質 cefatrizine が眼科領域において、臨床的に充分使用し得るかどうかを知る目的で次のような実験を行なったのでその成績を報告する。

### 2. 実験方法

#### 1) 細菌学的検討

昭和50年度外来患者から分離した病原性ブドウ球菌21株に対する cefatrizine の抗菌力を他の cephalosporin 系抗生剤と比較しながら検討した。その方法は学会標準法に準じた。

#### 2) 吸収

家兎に50 mg/kg 経口投与し、一定時間毎に血液および尿水を採取し、その移行濃度を測定した。また8名の健康成人に1回250 mg(4名)および1回500 mg(4名)を投与し、一定時間毎に血液を採取し、その移行濃度を測定した。測定方法は *Sarcina lutea* ATCC

9341 を検定菌とする薄層カップ法によった。

### 3) 臨床的検討

眼感染症の患者に1日750~1,500 mgを投与し、その効果を検討した。

### 3. 結論

1) Cefatrizine は病原性ブ菌に対し、その MIC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  に集中し、CEX より若干抗菌力が強かった。

2) 50 mg/kg 経口投与後の家兎の血清内濃度はピークが60分で16.8  $\mu\text{g/ml}$ 、360分で1.6  $\mu\text{g/ml}$  であり房水内濃度は120分でピークとなり0.9  $\mu\text{g/ml}$  であり房血比は前者で2.9%、後者の場合は6.9%であった。

3) 人に250 mg 経口投与した時の血清内濃度は120分でピークとなり3.6  $\mu\text{g/ml}$ 、360分で0.4  $\mu\text{g/ml}$ 、500 mg 経口投与では120分でピークとなり6.1  $\mu\text{g/ml}$ 、360分では1.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。

4) 麦粒腫、眼瞼蜂窩織炎、角膜潰瘍に使用した大部分は有効であったが、750 mg/日投与よりは1,500 mg/日投与のほうが効果はシャープであった。

5) 臨床的に本剤は充分使用し得るものであった。

## 31. 抗生剤の眼局所注射による全身血中移行について (続報) ABPC, CEZ, DOTC, LCM の成績

大石正夫・西塚憲次

本山まり子・小川 武

新大眼科

化学療法の局所療法を行なう際に、全身に及ぼす影響

を知る目的で、眼局所投与による全身血中への薬剤移行について検討中であるが、第20回化療学会総会および第19回東日本支部総会では Aminoglycoside 系薬剤の成績を報告した。

今回は、ABPC, CEZ, DOTC および LCM について検討を行なったものである。

実験には白色成熟家兎眼を用いて、上記抗生剤を球結膜下に注射したのち、経時的に採血して血中濃度の推移を調べた。なお、前房水内濃度も測定した。次いで同量を筋注または静注により全身投与した際の血中濃度を、Cross over で測定し、結膜下注射時のそれと比較検討した。

1. ABPC 50 mg/0.5 ml 結注によれば、1/2 時間後 peak 値 21.6  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度に達した。これは同量筋注時 (43.0  $\mu\text{g/ml}$ ) の約 1/2 である。また結注時の血中濃度は、前房水内濃度の 0.5~50% であった。

2. DOTC 5 mg/ml 結注では、1~6 時間に 0.25~0.47  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度がえられた。同量静注時では 0.14~0.93  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度であり、結注時のそれは静注時の約 1/2 またはほぼ同程度の移行を示した。

3. CEZ 50 mg/0.5 ml 結注による血中濃度は、0.41~5.15  $\mu\text{g/ml}$  であった。同量筋注時では 0.32~8.6  $\mu\text{g/ml}$  であるから、結注時には全身投与時の 1/2 以上または類似の移行を示した。

4. LCM 50 mg/0.5 ml 結注時には、1.95~17.5  $\mu\text{g/ml}$  の血中移行である。同量筋注時の 2.5~17.5  $\mu\text{g/ml}$  に比べて、約 1/2 またはそれ以上の血中濃度であった。