

## 第23回 日本化学療法学会西日本支部総会 一般演題

1. 嫌気性菌に対する Cephalosporin 系  
抗生剤の抗菌作用について

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

## 目 的

当教室保育の標準菌株と臨床検体分離株および土壌からの分離株などの嫌気性菌 117 株に対する CTZ, CEZ, CEX ならびに CER などの Cephalosporin 系抗生剤の抗菌作用を検討した。

## 結 果

嫌気性球菌 (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella* および *Acidaminococcus*) ならびに嫌気性グラム陽性桿菌 (*Propionibacterium*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* および *Clostridium*) に対して Cephalosporin 系抗生剤はいずれも低い MIC 値を認めた。しかし嫌気性グラム陰性桿菌 (*Bacteroides* および *Fusobacterium*) には Cephalosporin 系抗生剤は高い MIC の分布を認めた。とくに *Bacteroides* の一部には高度耐性 (50~12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) をもつ菌株がみられ、これらの菌種は *Bacteroides fragilis* の Subspecies (ss. *fragilis*, ss. *distasonis*, ss. *vulgatus*, ss. *ovatus* および ss. *thetaiotaomicron*) であった。このことは今回用いた Cephalosporin 系抗生剤すべてに共通した成績であり、いわゆる *Bacteroides fragilis* にはほとんど抗菌力が認められなかった。

Cephalosporin 系抗生剤の嫌気性菌に対する MIC の比較では CEZ と CTZ はほぼ同程度の優れた抗菌力を認め、ついで CER が優れ、CEX は他の3剤より抗菌力が低下している成績を認めた。

2. 主として臨床材料から分離された  
*Pseudomonas cepacia* および *Achromobacter xylosoxidans* の化学療法剤  
に対する耐性度について

伊藤富由・藪内英子・宮島紀子  
平田文範・大山昭夫  
関西医大・微生物

われわれは *Pseudomonas aeruginosa* 以外の非発酵性グラム陰性桿菌の中で臨床材料からしばしば検出され

る *Achromobacter xylosoxidans*, および *Pseudomonas cepacia* の各種抗生剤に対する耐性と、これらの菌による院内感染症例の発生との因果関係を推察する目的で実験を行なった。

材料と方法：菌株は臨床材料由来の *A. xylosoxidans* と *P. cepacia* 各 50 株、および自然界由来の *P. cepacia* 5 株を用いた。薬剤は PCG, ABPC, CBPC, CER; SK, KM, GM, TOB; EM, LM その他 CP, TC, NB および NA を用い、日本化学療法学会の MIC 測定標準法に準じ、平板希釈法で MAC を測定した。すなわち heart infusion 寒天培地を用い、各菌株の培養菌を大よ 10<sup>6</sup> cell/ml になるよう生理食塩水に浮遊させ、その 1 白金耳づつを塗抹して 30°C, 24 時間培養後、判定した。

成績：*A. xylosoxidans* の耐性度分布曲線のピークは PCG, CER は 100  $\mu\text{g}$  と 1,600  $\mu\text{g/ml}$ , ABPC, CBPC, SBPC は 3.13  $\mu\text{g}$ , 6.25  $\mu\text{g}$  または 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあり、100  $\mu\text{g}$  から 1,600  $\mu\text{g/ml}$  に耐性の菌株もあった。SM のピークは 1,600  $\mu\text{g/ml}$  以上であるが供試菌株の 50% 以上が 5,000  $\mu\text{g/ml}$  の SM の存在でも発育した。GM は 50  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあるが耐性菌は 100~1,600  $\mu\text{g/ml}$  にわたって分布していた。

*P. cepacia* のほとんどの株は CP には感受性であるが、その他の供試薬剤に対して耐性であり、その耐性度分布曲線のピークは PCG 400  $\mu\text{g/ml}$ , ABPC 400  $\mu\text{g/ml}$ , CBPC 200  $\mu\text{g/ml}$ , SBPC 100  $\mu\text{g/ml}$  と 25  $\mu\text{g/ml}$ , CER 1,600  $\mu\text{g/ml}$  以上, SM 1,600  $\mu\text{g/ml}$  以上にあった。供試菌株の中には高濃度 SM (20 mg/ml) の存在下でも、薬剤を含まない対照培地と同様の増殖を示した株もあった。GM は 50  $\mu\text{g}$  と 1,600  $\mu\text{g/ml}$  に、KM は 100  $\mu\text{g}$  と 800  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあった。

考察：これら 2 菌種の薬剤耐性が高度で、しかも供試菌株の大多数、または全体にみられることは、化学療法剤が感染症の予防と治療に広く用いられている事実と相まって、病院内におけるこれらの菌の蔓延と院内感染症例の発生の要因になっているものと考えられる。

3. 緑膿菌に有効な合成ペニシリンとポ  
リミキシン B の相互作用に関する細菌  
学的研究

中沢昭三・尾花芳樹  
妹尾聰一郎・松井邦彦  
京都薬大微生物

細胞壁合成阻害剤であるペニシリン系抗生物質と細胞

質膜阻害剤であるポリミキシンBの間には協力作用があると言われていた。

今回私どもは供試菌株として *Pseudomonas aeruginosa* No. 12 株を用いて、Sulbenicillin (SBPC), Carbenicillin (CBPC) と Polymyxin B (PLB) 間の併用について細菌学的な面の検討を行なったので報告する。

抗菌力測定は Chequer board titration 法 (液体希釈法) で行なった。その結果、SBPC, CBPC および PLB の MIC はそれぞれ 100  $\mu\text{g/ml}$ , 100  $\mu\text{g/ml}$ , 3.12  $\mu\text{g/ml}$  であるが、これらを併用することにより、低濃度でも菌の増殖を抑え、著明な協力作用を確認することができた。さらに増殖曲線に及ぼす影響について生菌数測定を行なった結果、同様に著明な協力作用が得られた。また、これらの薬剤の分割添加について詳細に検討したところ、これらの協力作用は両薬剤の同時添加が最も良い結果を与えており、ペニシリンを先に添加し、一定時間後 (1 時間あるいは 2 時間) に PLB を添加する条件が次に良い結果であった。しかしながら PLB を先に添加し次いでペニシリンを添加する条件では協力作用はほとんど認められなかった。またマウスを用いた感染治療実験においても、*in vitro* で得られたような成績とよく一致していた。このような現象は先に私どもの教室の研究で明らかにされた SBPC, CBPC と GM, DKB 間の併用の場合と同様であった。そしてこのような現象は両薬剤間の抗菌作用メカニズムの相違によるものと考えられる。

〔質問〕 小池 聖 淳 (九大, 歯, 細菌)

ポリミキシンを先に作用させて、ペニシリン系薬剤を与えたとき、相乗作用がみられない理由。

〔回答〕 中 沢 昭 三 (京都薬大)

PLB により増殖がストップされ、PC 系薬剤が充分作用できなかったと考える。逆の場合は、PC 系薬剤により緑膿菌が伸長化し、細胞表層の変化を来し、PLB の取り込みが亢進したためと考えている。

#### 4. 真菌症の化学療法に関する基礎的臨床的研究 (その 1)

今 岡 誠・宇塚良夫・野口行雄  
渡辺貴和雄・中島康雄・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所臨床部門

近年ステロイドの多用、免疫抑制剤、大量の抗生物質投与などにより真菌症の増加、あるいは新しい真菌症の発生が多大の関心を呼んでいるが、われわれは本年 3 月から 8 月までに遭遇した 4 例の真菌症を中心として、Amphotericin-B, および 5-Fluorocytosin に対する各

病原真菌の感受性の検討、および臓器内濃度の測定を行ない、2, 3 の知見を得たので報告した。

〔実験方法〕

1) 5-FC および AMPH に対する各真菌の感受性測定のために、各種培地および菌液作製法の組み合わせに関する実験を行なった。

2) 上記 2 剤の組織内濃度測定のための検定菌を種々検討した。

3) 5-FC 経口投与時あるいは AMPH 点滴静注時のラットおよびウサギにおける臓器内濃度をわれわれの開発した方法で測定した。

4) 各種真菌症における分離菌の上記 2 剤に対する MIC の測定、および臓器内濃度を測定し、臨床経過との関係を見た。

〔まとめ〕

1) 5-FC および AMPH に対する MIC の測定に關し、接種菌液作製法の改善と培地の選択により、測定時間の短縮と安定した結果を得た。

2) 5-FC と AMPH の生物学的定量法を確立し、5-FC では *Staphylococcus aureus* 209 P を検定菌とする高感度で安定した測定法を開発した。

3) 肺アスペルギロース患者に 5-FC 12 g/日投与し MIC を越える喀痰中濃度を得た。AMPH 5 mg を 5% glucose 5 ml に溶解し、気管内投与したが、咯血を招き投与中止した。

4) アスペルギルス脳膿瘍患者に 5-FC 6 g/日投与し、MIC を越える血中、髄液中濃度を得られた。

〔質問〕 青 河 寛 次 (社保神戸中央病院)

真菌の MIC 測定時の判定時間と被検薬剤の培地中力価低下との関係は如何。

〔回答〕 今 岡 誠

被検薬剤の力価の低下は避けられないが、本法では従来の方法より短時間で判定可能であるので、この面からも利点がある。

〔追加〕 松 本 慶 蔵 (長崎大, 熱研内科)

*Phialophora* は最小限 3 日を要するので、従来の方法よりも早く生育させている点を強調したい。

## 5. 真菌生育における各種薬剤の影響 その 2

### グリセオフルビンの影響

大塚正道

帝国化学産業(株)生物科学研

難波宏彰・黒田久寅

神戸女子薬大微生物

抗真菌剤として、医薬品および農業に用いられているグリセオフルビン(GFと略記)は、curling factorとして知られているが、その作用機序については、未だ結論をみない。今回、この薬剤の作用機序を明らかにするため、*Cochiobolus miyabeanus* を供試材料として検討し、つぎの結果を得た。

GFは1.5 µg/mlの濃度で本菌の菌糸生育を50%抑制した。そしてこの濃度下で生育させた菌糸には、細胞壁の肥厚、および表面のrough face化が、走査電顕観察によって認められた。しかし、GFは細胞壁構成多糖であるグルカンあるいはキテン様物質の合成系(in vitro)において、前駆物質であるUDP-<sup>14</sup>C-グルコースあるいはUDP-<sup>14</sup>C-N-アセチルグルコサミンの多糖画分へのとりこみには何らの影響も与えなかったが、キテン様物質中のN-アセチルグルコサミン:N-アセチルガラクトサミンの比率を24:1(対照区12:1)と変化させた。また、菌体内の可溶性画分中に存在するβ-1,4-アセチルグルコサミニダーゼ活性には影響を示さなかったが、β-1,3-グルカナーゼ活性を抑制する傾向がみられた。しかしながら、このグルカナーゼ活性の抑制は、c-AMPの添加により回復した。なお、GFによりrough face化した菌糸表面は、β-1,3-グルカナーゼ処理によりsmooth face化するとともに、GFとc-AMPの共存下で生育させた菌糸では、rough face化は認められなかった。

以上の結果は、GFが菌体内の分解酵素に何らかの影響をおよぼすことを推定させるものである。

## 6. 腸チフスのホスホマイシン治療の経験

天野富貴子・戸谷徹造

名古屋市立東市民病院

われわれは腸チフス菌35株(保存標準株7株、患者分離株28株)について感受性の分布およびMICをNutrient agar(Difco)培地を用い行なった。その結果、FOM感受性は0.1~6.25 µg/mlの範囲にありそのピークは1.56 µg/mlであり他の抗生剤との交叉耐性は認

めなかった。次にFOMの殺菌効果を知るためにNutrient broth(Difco)に対数期まで*Salmonella typhio-901-w*株と患者株(伊原株)を増菌し、これに各濃度のFOM溶液を加えその殺菌効果を観察した結果、MIC以上の濃度によりよく殺菌効果を示すことを知った。

今回3例の腸チフス患者および1例の腸チフス菌保菌者にFOM治療を行なった。第1例は39歳男子で血液から腸チフス菌を検出し第21病日に入院した患者にFOM-Caを1日4g投与を行ない投与開始後3日目から平熱となり、10日間投与しつづいて2.0g(1日量)10日間行なったところ排菌は投与中は全くなく投与停止後9日目に1回排菌しただけで全治退院した。第2例23歳男子で22病日に入院CP, ABPC治療を行なったが排菌停止せず第72病日からFOM 2.0g(1日量)15日間投与により全治した。第3例41歳男でリヨウマチ熱の診断によって2,3の病院を転々とし血液から腸チフス菌を検出し入院(31病日)、直ちにFOM 2.0g(1日量)15日間投与により排菌なく全治。第4例39歳女子で給食者検便により腸チフス菌を検出し入院Pipemidic acid治療を行なったが排菌停止せずFOM-Ca 4.0g(1日量)を投与し3日目に排菌停止をしたが10日間投与後再度排菌、胆嚢内保菌者のため胆嚢摘出により全治した。以上の症例につき投与中副作用なく、また血液所見および肝機能に特記すべき異常はなかった。ただし第1および第2症例において投与後第3週に一過性にGOTの高値(65単位, 110単位)を認めたが第4週には正常範囲内に復帰した。以上、腸チフスにFOMを投与し治療を行なったのでその成績を報告した。今後治療数を増し効果を検討したい。

〔質問〕 中沢昭三(京都薬大)

1. *In vitro*で増殖曲線が一たん著明に減少し、再び増殖を開始しているのは、耐性菌(mutant)ではないか。

2. 臨床的に再発が多いのは、耐性菌を否定されたが、他の理由は如何。

〔回答〕 戸谷徹造

1. MICで見ると耐性菌とは考えられない。

2. 再排菌はpyerpatch等のcrustの中の菌が時に排菌されるためである。

## 7. *Peptostreptococcus* による亜急性細菌性心内膜炎の1例

金子 仁・中西幸三  
村上 光・桑島恵一  
松山赤十字病院内科  
小林 譲  
愛媛大第1内科

亜急性細菌性心内膜炎 (SBE) の起炎菌は95%までが *Streptococcus nonhemolyticus* によって占められ、なかでも *St. viridans* によるものが多い。しかし最近各科領域の感染症の起炎菌として注目されている、無孢子嫌気性菌による SBE の報告はきわめて少ない。なかでも *Peptostreptococcus* は臨床材料からの検出頻度が比較的高いにもかかわらず、本菌による SBE の報告は、現在までに世界で10数例にすぎない。

われわれは最近、僧帽弁閉鎖不全症を基礎疾患とし、*Peptostreptococcus micros* を起炎菌として発症した、SBE の1例を経験したので報告する。症例：35歳、男、会社員。8歳の時に必臓弁膜症と診断された。昭和47年頃鉛管が左下肢に落下し、拇趾の爪がはがれ、これは間もなく治癒したが、その頃から指尖に発赤、疼痛を伴う結節が出没するようになった。昭和48年突然に左上1/4半盲を来し、某大学病院で検査したが原因不明、昭和49年10月頃から夜間に38.5~39.0°Cの発熱あり、全身倦怠感、関節痛著明となって来た。昭和49年12月12日、当院内科を受診し、入院した。入院時発熱38.5~39.4°C、Osler結節(+)、心尖部に高調な全収縮期雑音あり、ASLO 40×、CRP(卅)、RA(卅)、赤沈135/150、WBC 12,900/mm<sup>3</sup>、動静脈血のおのおのから4日連続 *Peptostreptococcus micros* を分離した。SBEと診断し、SBPC 20g/日の大量療法を開始、1週間後には解熱、Osler結節(-)となった。さらに20日後には血液培養(-)、2カ月後にはASLO、CRP、RA赤沈ともに正常に復し、自覚症状もなくなったので、ABPC 2g/日の内服に切り替え、退院した。その後も観察をつづけたが昭和50年9月17日現在、自覚症状まったくなく、ASLO(-)、CRP(-)、RA(-)、赤沈(1°)5で正常、WBC 7,400/mm<sup>3</sup>、血液培養も(-)となっており、SBEは治癒したものと考えている。

〔追加・質問〕 中村 功 (山口県立中央病院)

私達はこれまで同様の症例を3例報告した。本症にはPCGをfirst choiceとすべきと思う。とくにSBPCを大量長期間使用された理由は如何。

〔回答〕 金子 仁

特別な理由はない。

〔質問〕 野口行雄 (長崎大・熱研)

血液1ml中の菌数は。

〔回答〕 金子 仁

測定していない。

## 8. 開心術後のCephalothin sodiumのone shot投与法の検討

西岡孝純・大高道也・福増広幸  
横田祥夫・安田隆三郎

国立姫路病院心臓外科

開心術後の感染症は、心内膜炎、敗血症、肺炎、創感染など極めて重篤である。心臓外科手術は時間が長くなり、細菌が生体の循環系に入りやすく、また人工弁、人工血管、Teflon布、縫合糸等の異物の循環系への直接縫合が行なわれ、他の外科手術に比較して、細菌感染の危険性が極めて大である。加えて体外循環そのものが生体の防禦機構の低下を来すことは自明である。

われわれは開心術後の感染予防の目的でICU収容中の成人7例、小児8例にCET 50mg/kgをone shotで静注投与して血中濃度を測定した。濃度測定法は *Streptococcus hemolyticus* D株を検定菌とする重層法にて行なった。投与10分後のCET血中濃度は成人で、397.9±207.5 μg/ml、小児で260.0±71.0 μg/ml、40分後成人で127.0±60.7 μg/ml、小児で60.1±28.6 μg/ml、90分後成人で59.7±41.8 μg/ml、小児で14.1±9.8 μg/mlであった。小児は成人に比べてpeakが低く、半減期も早かった。すなわち成人では90分間、小児では40分間は50 μg/ml以上の濃度を保ち得る。この50 μg/mlは *Staphylococcus aureus* のMIC分布の100%、*E. coli* 95%、β-hemolytic *streptococcus* 100%、*Klebsiella* 85%をカバーしうる濃度である。

開心術後は宿主側の抵抗が低下していることを考慮して、島田の仮説にもとづき、血中濃度を50 μg/ml以上に保つため、次回の投与は成人では6時間以内にone shotで投与するのが望ましい。また小児では成人と同一の血中濃度を得るためには、体重当たりの投与量あるいは投与回数を増加させる必要がある。

なお人工心肺使用による体外循環の特異な影響は認めなかった。

〔質問〕 三木文雄 (大阪市大、内科)

1. CETの血中濃度測定時の腎機能は。
2. CETのhalf lifeが健康者に比し延長している理由。

〔回答〕 西岡孝純

1. 正確な検査はしていないが、BUN が 45 mg/dl を越えた例はなかった。

2. Half life は成人で約 21 分、小児で約 18 分となっており、延長していない。

〔質問〕 小林 裕

1. 小児の年齢分布は。

2. 血中濃度測定の標準曲線は Buffer か Serum か。

〔回答〕 西岡孝純

1. 10才2例, 8才2例, 7才2例, 5才1例, 3才1例である。

2. Serum を使用した。

〔追加〕 品川長夫(名市大, 外科)

開心術後の感染症は、術中に感染がおこるものが最も重大であり、ICU入室後からも術中に抗生剤を投与したほうが効果的であろう。予防的投与には必ずしも大量使用の必要はないと思う。

## 9. 体外循環開心術における抗生物質投与の適正化を目指して(血清および尿中濃度の経時変化)

中川昭十・緒方和郎

永吉正和・宮脇 仁

熊本大第2外科

〔目的〕

体外循環開心術における適正な抗生物質投与を確立するためである。

〔方法〕

(使用した抗生物質は CET と SBPC の 2 種類であるが、先ず CET 投与例について述べる。)

体外循環に使用した人工肺は泉工社製、メラシント型であり、ポンプはダブルローラー型を使い、充填液には低分子デキストラン、ラクテイトリンゲル、血液を用い、稀釈率は 25~30% として CET は体重に関係なく、一律 3g を充填液に混入し、灌流量は 2.2~2.41 M<sup>2</sup>/m とし、軽度低温下に体外循環を行なった。

血清濃度測定のため、採血は体外循環開始後 10 分前から 10~30 分間隔に、また体外循環終了後は、抗生物質の投与を新たに行なうまで 30~60 分間隔に行なった。

血清 CET 濃度の測定は *Streptococcus hemolyticus* Denken 株を検定菌とする重層法により測定した。

〔対象〕

対象は当科で手術した開心術 11 例であり、成人 6 例、小児 5 例である。

〔成績〕

### 1) 血清中の CET 濃度の変化

縦軸に CET 濃度(対数目盛)、横軸に時間を目盛った半対数グラフ上に各測定値をプロットすると、体外循環開始 5~10 分後に 200~700 μg/ml を示し、以後時間の経過とともにいずれもある勾配をもって下降していく。成人例では小児例に比し体重当りの投与量が少くなるため血清中 CET 濃度は初めから低値を示した。いま、体外循環中の CET 濃度減少状態を回帰直線で表わすと、小児例では  $\log y = -0.0043x + 2.5140$  (T 1/2 = 70%)、成人例では  $\log y = -0.0058x + 2.2913$  (T 1/2 = 52 分)、小児例と成人例を合わせた全症例では  $\log y = -0.0055x + 2.4098$  (T 1/2 = 55 分) であった。成人例のほうが小児例より減少勾配が大であるが推計学的に有意差 (P < 0.05) はなかった。次に体外循環終了後の移推を回帰直線からみると小児では  $\log y = -0.0104x + 2.2121$  (T 1/2 = 29 分)、成人例では  $\log y = -0.0075x + 1.6457$  (T 1/2 = 40 分)、全症例では  $\log y = -0.0088x + 1.9350$  (T 1/2 = 34 分) であり、小児例と成人例の減少勾配を比較すると有意差 (P < 0.05) を示し体外循環中とは逆の結果が得られた。また体外循環終了後の減少勾配は小児例、成人例いずれも体外循環中より大きくなっており、とくに小児例では -0.0043 から -0.0104 と著明に変化し有意差 (P < 0.05) がみられた。全症例でも小児例と同じく体外循環終了後は有意 (P < 0.05) に増加しているが成人例だけは有意差が認められなかった。その他、とくに重症度や体外循環時間の長短によって減少勾配が大きく影響されるような成績は得られなかった。

### 2) 尿中 CET の濃度の変化

体外循環中の尿中 CET 濃度変化を回帰直線で表わすと小児では  $\log y = 0.0017x + 3.7351$ 、成人例では  $\log y = 0.0022x + 3.2597$ 、全症例では  $\log y = 0.0017x + 3.4864$  とすべて増加の傾向にあり、血清中の濃度変化とは対照的であった。しかし症例を個々に検討すると、濃度変化はまちまちで一定していない。

いっぽう、体外循環終了後の濃度は全て減少傾向にあり、回帰直線で表わすと小児例では  $\log y = -0.0039x + 3.6630$ 、成人例では  $\log y = -0.0056x + 3.9200$ 、全症例では  $\log y = -0.0048x + 3.7853$  となり、成人例のほうがやや減少勾配が大きいが推計学的に有意差 (P < 0.05) はなかった。また尿中への排泄量をみると、体外循環終了後 3 時間で最小 0.9g から最大 1.84g の CET が排泄され、回収率からすれば 29.9~61.2% となった。すなわち体外循環終了後 3 時間を経過すると平均 40~50% の CET が尿中に排泄されている。

〔追加〕 大久保 滉(関西医大, 内科)

このような手術時の抗生剤動態の研究に関しては、我々は、輸液などの影響のほかに、麻酔が影響し、麻酔下では血中濃度半減期が延長することを認めている。従って、演題 8), 9) のような手術時の抗生剤動態を取扱う研究においては麻酔という条件を無視することはできないと考えるものである。

[追加] 柴田 清人 (名古屋市立大・外科)

体外循環中の血中濃度を抗生物質の種類別に見ると Cephalosporin 系では, CER, CEZ, CET の順で血中濃度が高い curve をとる。体外循環終了後は、同じ投与量で血中濃度の curve は全般に体外循環中より低いが、やはりこの順位であった。腎毒性との関連性があるものとする。

## 10. 各種抗生物質のラット腎ホモジネートにおける力価変動について(第2報)

上田良弘・前原敬悟・右馬文彦  
呉 京修・岡本緩子・大久保 滉  
関西医科大学第1内科

われわれは、各種抗生物質の臓器による不活性化に関する研究の一環として、ラット肝ホモジネートによる不活性化について検討し、とくに PCG, TC は力価の回帰現象を示すことを報告し、また前回治療総会にラット腎ホモジネートにおいても各種抗生物質の経時的力価変動に差があり、とくに TC は肝同様力価の回帰現象を認めたが、PCG では力価は回復しないことを報告した。今回はさらに他の数種の抗生物質について同様に経時的力価を測定し、また PCG, TC の力価変動についても若干の検討を加えたので報告する。

ラットの 50% 腎ホモジネートに Doxycycline, Minocycline, ABPC, CBPC, MCIPC, CET を理論的最終濃度が 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  になるように添加した場合、PC 系薬剤は力価が経時的に減少し、TC 系薬剤の場合は力価がある程度まで減少した後は 24 時間後でも変化が少く、むしろ力価が回復する傾向がみられ、Cephalosporin 系薬剤では、前回の CER, CEZ のように最初から全く変化しないもの、CET のように PC 系類似の変化を示すものなど種々であった。

腎ホモジネートなどを 9000 G, 30 分冷却遠心した上清、およびその沈澱部に PCG, TC を理論的最終濃度 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  になるように加えた場合、その経時的力価変動はもとのホモジネートの場合と同傾向であるが、その力価減少の程度は上清、沈澱部、ホモジネートの順に強くなる。また上清への PCG, TC の結合率の経時変化を遠心限外濾過法でみると上清における力価回収率が減少

する時、結合率は増加し、回収率が増加する時には減少するという対応がみられた。

さらに TLC Bioautogram において以上これらの現象に影響すると思われる抗菌性代謝物質はみられなかった。

## 11. Penicillin および Cephalosporin 類の組織への結合、不活化について

### (2) 腎組織との結合

岡田直彦・坂本 博・中本昭治  
三木和代・村川武雄・西田 実  
藤沢薬品中央研究所

抗生物質と組織との結合を明らかにするため、先に全く水を加えない条件で、いわゆる 100% の肝 homogenate を作成し、組織タンパクと数種の  $\beta$ -lactam 系抗生物質との総結合率(遠心限外濾過法)および非可逆的結合率(抽出法)を求めた。これらの抗生物質の血清タンパク結合率と肺組織との結合率には相関性がないこと、各種の cephalosporin 類と比較して Isoxazolyl penicillin 類の肝組織との結合が高度であることを報告した。

その後、 $\beta$ -lactam 抗生物質の血清タンパク結合能の異なる動物、すなわちウサギおよびイヌの腎組織と上記の抗生物質の結合率を検討した。まず血清タンパク結合能が他の動物より高く、また Cephalosporin 類の結合率が相互に異なるウサギの腎組織と CEZ, CER および CEX の結合率を比較した。上記の 100% homogenate を用いる条件で、これらの3者の総結合率は 2~8% と低率であった。いっぽう、MIPIC および MCIPC の総結合率は 58.5% および 72% と比較的高率であった。この場合、総結合 Penicillins の約 50% が非可逆状態にあることが知られた。血清タンパクの結合能が低いイヌについても同様の検討を行なった。イヌの腎組織と Cephalosporin 類の総結合率は、ウサギの場合よりもむしろ高率で、血清タンパクとの結合率とは逆の傾向がみられた。

S. D. 系ラットに  $^{14}\text{C}$ -CEZ を筋注し、*in vivo* における腎組織との結合率を測定した。この結果は *in vitro* において、 $^{14}\text{C}$ -CEZ を腎組織に添加した際の結果と大差はなかった。

動物組織の 10 万 G 遠心上清は MCIPC 結合能をもっている。ラット腎組織のこの分画の CEZ 結合性を検討するため、両者の反応液をゲル濾過したが、両者間に Interaction は認められなかった。すなわち、この分画への CEZ の著明な結合は認められなかった。

つぎに  $\beta$ -lactam 抗生物質の結合能が、肝と腎のいずれの組織でより高度であるかをウサギについて検討したところ、一般に cephalosporin 類は腎よりも肝において結合率が大きいことが判明した。

## 12. 抗生物質の神経筋接合部遮断作用に関する基礎的研究 (第1報)

山中康光・荒谷春恵・大西黎子  
建石英樹・河野静子

広島大学医学部薬理学教室

Aminoglycoside 系抗生物質の筋麻痺作用をうかがうにあたり、その機序ばかりでなく、他の薬剤との併用など薬理学的検討を加えた。筋麻痺作用の検索はラット神経筋標本、カエル腹直筋およびマウスを用いた TISLOW らの方法などで行なっているが、今回はマウスでの成績を報告する。

マウスに aminoglycoside 系抗生物質を皮下注射した際の  $ED_{50}$  は gentamicin (GM) —276 mg/kg, streptomycin (SM) —332 mg/kg, dideoxykanamycin B (DKB) —357 mg/kg, dihydrostreptomycin (DHSM) —488 mg/kg, kanamycin (AKM) —536 mg/kg, kanamycin (KM) —1,000 mg/kg 以上, amikacin (BB-K8) —1,500 mg/kg 以上, および ribostamycin (VSM) —1,500 mg/kg 以上であった。したがって、 $ED_{50}$  は  $LD_{50}$  の約 1/2 あるいはそれ以下であった。そのさい、麻痺の強さ、時間的推移および死亡時間を GM, SM および DKB で検討すると、生存例では GM は回復時間が速く麻痺持続時間は短く、SM および DKB では回復時間が遅く、麻痺持続時間は長かった。死亡例では GM は SM および DKB に比べ死亡時間が短い傾向をしめした。ひじょうに軽度の筋麻痺しか生じない量の d-tubocurarine (0.2 mg/kg, ip) とまったく作用をしめさない量 ( $LD_{50}$  の約 1/5 および 1/20 量) の GM (20 および 80 mg/kg, sc), SM および DKB (25 および 100 mg/kg, sc) を併用すると 20 & 25 mg/kg 併用群でも筋麻痺は強くなり、80 & 100 mg/kg 併用群では 20~60% の死亡率をしめした。GM, SM および DKB の  $LD_{50}$  をやや上まわる量と neostigmine (0.5 mg/kg, ip) を併用すると、死亡率は GM では対照 —75% に対し併用群 —50%, SM では対照 —50% に対し併用群 —0%, ならびに DKB では対照 —50% に対し併用群 —20% となり、死亡率は neostigmine を併用することにより減少した。したがって、aminoglycoside 系抗生物質の筋麻痺作用はクラール様である。これらの筋麻痺作用の relative potency ( $ED_{50}$ /常用量) は SM がもっとも強く (16.6), つづい

て AKM であり (53.6), GM および DKB は約 150 であり、BB-K8 は作用が弱かった。

〔質問〕 中川昭十 (熊大2外科)

発現時間、作用時間について教示されたい。

〔解答〕 山中康光 (広大医薬理)

筋麻痺回復例では、中等度麻痺になる発現時間は GM—14.6 m, SM—8.8 m, DKB—12.4 m であり、麻痺持続時間は GM—22.0 m, SM—67.2 m, DKB—66.8 m であった。

〔質問〕 大久保 滉 (関西医大第1内科)

Aminoglycoside 系抗生剤の神経筋接合部阻害作用については、内科では重症筋無力症における呼吸器感染の治療に際し注意を要する。外科方面では麻酔薬との相乗作用が問題となると思うが、それについての成績があれば教えられたい。

## 13. チューブを用いる簡易バイオアッセイ法

皆川治重・北浦皓三  
協和醸酵富士工場医薬研究所

細いガラスチューブに被験菌を含む寒天培地を注入固化させ、これを被験液中に立ててチューブ下端から上方へ拡散する抗菌物質を定量する新しい微生物学的定量法 (チューブ法) について検討した。本法の特徴は次のとおりである。

〔定量操作の簡便さ〕

培地、被験液の分注が容易で定量的操作が不要である。全般に小スケールで操作でき、迅速定量も可能である。

〔定量精度〕

Cup 法とくらべて若干劣るが、体液中濃度の測定等には充分使用できる精度を有する。

本研究では検定菌に *Bacillus subtilis* ATCC 6633 菌を用いた検定法について検討したが、*B. subtilis* 以外の G(+) 桿菌やブドウ球菌、連鎖球菌などの G(+) 球菌あるいは大腸菌などの G(−) 桿菌にも応用可能と思われる。

抗菌物質の生物学的定量法のうち被験物質の拡散による菌発育阻止帯を利用する方法として cup 法、パルプディスク法、重層法、帯培養法などがあげられる。

現在 cup 法がその正確さ、感度の良さのために広く用いられているが操作が繁雑であり、また操作に広い場所を必要とする。

そこで薬物の下方からの1次元拡散を利用したより簡便な測定法を考案し検討をおこなった結果、精度の面で

も充分実用に供し得ると考えられ、また検定菌量を増やすことにより4時間培養で測定が可能となったのでここに報告する。

〔質問〕 青河寛次(神戸中央・産婦人科)  
重層法とチューブ法を比較したさいの merit, demerit は如何。

〔解答〕 皆川治重(協和醸酵)  
培地の分注、阻止帯の読みとりが簡便であり、広い場所を必要としない。感度、精度面では劣るが体液中濃度測定などには充分使用できる。

〔質問〕 渡辺貴和雄(長崎大熱研臨床部)

1) 毛細管ピペットに入れる寒天注入方法。  
2) Sample を入れた太い試験管に入れるときに 0.5 ml を最低必要量と言われたが、Cup 法と大差はないのではないか。

3) 臓器内濃度測定方法について。

〔解答〕 皆川治重(協和醸酵)

1) 広口容器中に流し込んだ培地に数百本束ねたチューブを直立させ、固化後、壁についた余分の培地をふきとる。

2) 試験管にチューブを何本立てるかにより1本当りの最低必要量は異なるが、内径 1 mm のチューブを用いた場合、5  $\mu$ l の微量測定も可能である。

3) 20% ホモジネートでアッセイの場合、臓器内物質により M・B が還元されるため、菌の増殖部分と、しない部分の透明部の差により判定。90°C 4 min. 熱処理後 10,000 rpm 上清を被験液とした場合、Blue zone として測定可能。

〔質問〕 品川長夫(名古屋市大・外科)

重層法とは逆の拡散になると思うが、その機序について毛細管現象も関与するのではないか。また被験液の粘稠度により阻止帯に変化があるのではないか。

〔解答〕 皆川治重(協和醸酵)

毛細管現象、粘稠度による影響は考えられる。チューブの内径をそろえ、同一処理の Standard を設ければ問題にはならない。

〔質問〕 三木文雄(大阪市大、内科)

検体量を多くすると、測定用試験管の下端に加わる圧が高くなると考えられるが、検体量の差により発育阻止帯長に差を生じないか。

〔解答〕 皆川治重(協和醸酵)

被験液量を 0.5, 1, 2, 3 cc に変え測定したが、阻止帯長に差は見られなかった。

〔質問〕 小池聖淳(九大、細菌)

比較的分子量の大きい、拡散の悪い抗生物質、例えばポリミキシン等についての経験は如何。

〔解答〕 皆川治重(協和醸酵)  
ポリミキシンについて検討はしていない。

#### 14. SCE-129 の吸収・排泄・体内分布について

土屋皖司・永友寛司  
近藤正熙・畚野剛  
武田薬品研究所

SCE-129 は *P. aeruginosa* に抗菌力を示す新合成セファロsporin である。

SCE-129 の 20 mg/kg を実験動物の皮下または筋肉内に投与し、血漿中濃度、臓器内濃度、尿および胆汁中排泄について検討した。

血漿中濃度はマウス、ラット、ウサギ、イヌとも薬剤投与 15 分後に最高濃度を示し、それぞれ 20.2, 44.9, 45.0, 38.0  $\mu$ g/ml であった。

マウスでは腎に血漿中濃度よりわずかに低い濃度が、肺にはわずかに認められたが、その他の臓器では認められなかった。

ラットでは腎に血漿中濃度の約 2 倍の濃度が、肺には血漿中濃度より低いがかなり高濃度に認められ、肝、脾にも検出された。

ウサギでは腎に血漿中濃度の約 3~4 倍の濃度に認められ、肺にも血漿中濃度よりは低いかなり高濃度に認められ、肝、脾にも分布した。

SCE-129 は主として尿に排泄された。尿中排泄は速やかで、大部分は数時間以内に排泄され、24 時間後までの排泄率はマウスでは 72.0%、ウサギでは 32.3%、イヌでは 6 時間後までに 88.3% であった。

胆汁中排泄は少なく、ウサギでは 6 時間後までに 0.05%、イヌでは 6 時間後までに 0.09% であった。

#### 15. 各種抗生剤の雄ラット性器系臓器内濃度に関する検討(第Ⅱ報)

片岡頌雄・三田俊彦・黒田泰二  
斎藤宗吾・石神襄次  
神戸大学泌尿器科

われわれは先の第 23 回総会において各種抗生剤について筋注投与時の雄ラットの性器系臓器内濃度を経時的に測定し報告した。今回われわれはさらに前回と同じ薬剤について尾静脈から静注投与したときの雄ラットの性器系臓器内濃度を測定し、筋注投与時および血中、腎、肝のそれと比較検討した。人では 16 例の前立腺肥大症の患者について手術直前 ABPC 1g を筋注投与し、摘

出した前立腺の臓器内濃度を測定した。

〔結果〕

① 性器系臓器の中では筋注と同様前立腺への移行がもっともすぐれ、とくに EM では血中濃度の2倍近い値が得られた。

② 睪丸への抗生剤の移行は静注でも全般的に軽微でいちばん高いピークの得られた CEZ でも  $5 \mu\text{g}$  以下であり、また GM, CP ではやはり測定不能であった。

③ 薬剤別では静注時 EM が前立腺、副睪丸で他の薬剤に比べ、いちばん高い移行を示した。

④ 人の前立腺臓器内移行 (ABPC 1g 筋注) はラットとはほぼ同程度であるがそのピークはラットよりおそく  $60' \sim 120'$  にあると思われる。

性器系感染症に対する抗生剤の種類および投与方法の選択は、たんに感受性だけでなく標的臓器の薬剤移行性も考慮した上で行なうことが必要と考えられる。

これらに関して一連の基礎的、臨床的研究をすすめており、今回は第1報につづいてとくに各種抗生剤の静注による臓器移行性についての実験結果を報告した。

〔追加、質問〕 大久保 澁 (関西医大第1内科)

われわれも各種抗生剤をラットに点滴静注して臓器内濃度を測定し、高濃度が得られ、また筋注ではなかなか移行を証明できない脳にもかなりの濃度が証明されることを認めている。

質問 1) 点滴静注の場合はどうか。

2) EM の静注液はどのようなものを、またどの程度の濃度を用いたか。

〔解答〕 片岡 頌雄 (神戸大泌尿器科)

1) 点滴静注投与方法は行なっていない。

2) EM を初め全て生食によって溶解し、投与量は  $20 \text{ mg/kg}$  である。

## 16. Fosfomycin の併用効果についての検討

田野吉彦・松島敏春・副島林造  
川崎医大内科

緑膿菌およびセラチアに対する FOM と各種抗生剤との併用効果について検討した。

Heart infusion プイオンを用い、液体希釈法により、患者分離緑膿菌に対する FOM と GM, および TOB の各濃度段階における併用効果では、GM, TOB ともにかなりの併用効果が認められた。また、SBPC および CBPC について検討した結果、ともに併用効果はみられたが、GM に比し軽度であった。

患者分離セラチアに対する FOM と CBPC および

SBPC との併用では、いずれも極めて著明な効果を示した。

次に Heart infusion プイオンを用い、一定時間培養後その対数増殖期に FOM と GM, あるいは FOM と SBPC の一定濃度を単独あるいは併用して添加後3時間、6時間および24時間後の生菌数を測定して殺菌効果を検討した。

緑膿菌に対しては FOM 単独では  $100 \mu\text{g/ml}$  でも全く生菌数の減少は認められず、GM 単独では、MIC  $3.13 \mu\text{g/ml}$  でいったん生菌数の減少がみられたが、24時間後再び  $10^6$  コ以上の生菌数がみられた。これに対し FOM  $100 \mu\text{g/ml}$  と GM  $3.13 \mu\text{g/ml}$  の併用で著明な生菌数の減少をみた。FOM と CBPC の併用では有意の殺菌効果は得られなかった。

セラチアに対しては、FOM  $25 \mu\text{g/ml}$  と SBPC  $25 \mu\text{g/ml}$  の併用にて著明な殺菌効果を示した。

尿培養でセラチア 10 万以上を認めた子宮頸癌患者に対して GM 単独投与では菌陰性化はみられなかったが、GM  $80 \text{ mg}$  と FOM  $1 \text{ g}$  の併用投与で菌は陰性化した。同一患者のセラチアに対する血清、尿中抗菌力を調べた結果、血清では、GM 単独とほとんど差はないが、尿では GM 単独で4倍の発育阻止に対して、併用時には16倍までの発育阻止が認められた。また殺菌作用の実験についても FOM と GM の併用例で生菌数の減少をみた。

以上から、緑膿菌に対しては FOM と GM の併用により、セラチアに対しては FOM と SBPC あるいは GM の併用が臨床的にも効果が期待される。

## 17. 小児感染症にたいする Tobramycin 静脈内投与方法の臨床的検討 (21 例)

宍戸春美・関口博史・池田まり  
国立仙台病院小児科

Tobramycin (TOB) は、新しい Aminoglycoside 系抗生物質として小児感染症にたいする有効性が認められているが、全身投与経路として筋肉内投与方法がほとんどであり、静脈内投与方法の臨床応用に関する報告は少ない。小児科の臨床例では、筋拘縮症の問題を別としても、出血傾向 (血液疾患)、ショック状態および重症感染症など、静脈内投与を必要とする機会が多い。今回、小児感染症にたいして TOB の静脈内投与方法を試み、臨床効果および副作用等を検討した。また1例について体液内濃度測定を実施したので、あわせて報告する。

〔対象〕

国立仙台病院小児科において、昭和49年6月から50年6月までの期間に、各種感染症で入院した患児、およ

び入院中に感染症を併発した患児を対象とした。男児8例、女児13例、計21例。疾患別には、呼吸器感染症9例、化膿性髄膜炎2例、尿路感染症1例、その他である。

#### 〔投与方法・投与量〕

TOB 1回量を生理食塩水で全量10mlとし、点滴静注の側管から5分間かけてゆっくり注射した。1日量は3~5mg/kg、8時間毎投与を原則とした。21例の1日量は30~240mg(1.9~8.6mg/kg、平均4.3mg/kg)、投与日数は4~35日、平均16.8日であった。大部分の症例において他抗生剤、主にCephalosporin系抗生剤と併用した。

#### 〔臨床効果〕

著効10例、有効5例、無効6例、有効率71.4%であった。無効6例中5例は原疾患の進展により死亡した。

#### 〔副作用〕

Transaminaseの上昇が4例に認められたが、腎機能障害、聴力障害および静脈炎等をきたした症例はなかった。

#### 〔体液中濃度測定成績〕

8歳4カ月の腎機能正常男児(尿路感染症)にTOB 1.3mg/kgを静脈内投与した時の血中濃度は、15分後にピーク値20.5μg/mlに達したのち急速に減少した。尿中排泄は、8時間までに平均92.1%が回収された。

#### 〔発言〕 小林 裕(神戸市民病院, 小児科)

ひじょうに高い血中濃度を得ているが、BODEYによるとGM、TOBを7.5mg/kg/day 24時間持続点滴静注し、11例中3例に腎障害を認めている。腎障害には投与総量も影響すると思うが、聴力障害の場合は高血中濃度が強く影響すると思うので、今後この点を充分に考慮検討の上、適応を決められたい。

### 18. Lincomycin 点滴静注時の血中濃度について

加藤政仁・菅 栄・永坂博彦  
春日井将夫・岡田和彦・山本俊幸  
名古屋市立大学医学部第一内科  
北浦三郎・松浦伸夫  
名古屋市立東市民病院内科

近年、白血病を主とする悪性腫瘍患者あるいはその他の血液疾患患者に合併する感染症は難治の症例が多くなってきている。これらの原因菌としてグラム陰性桿菌ならびに嫌気性菌の関与が注目され、嫌気性菌に対しリンコマイシンが投与されている症例が散見される。今回私

共は、急性白血病、慢性白血病、再生不良性貧血、および重篤な基礎疾患のある感染症症例でリンコマイシンが投与された症例について、その血中濃度の推移を測定したのでその結果を報告した。また従来私共が行ってきたラット剔出肝灌流時の灌流液中濃度ならびに胆汁中移行についても併せて報告した。測定には *Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌とする disc plate method により行ない、標準曲線はpH7.0のリン酸緩衝液で稀釈した。リンコマイシンの投与量は、1.2g、3g、6gであり、1.2g投与はone shot 静注を行ない投与後15、30、60、120、240、360分にそれぞれ採血濃度を測定し、3g、6g投与は主として5%ブドウ糖500mlに溶解の上2時間をかけ点滴静注し、投与開始15、30、60分、点滴終了時および終了後30、60、120分に採血し濃度を測定した。成績は各症例ごとにかかなりのバラツキがみられ個体差が著しかった。1.2g one shot 投与では2例の平均値で投与後15分に54.0μg/mlのピークを認め、以後漸減し6時間後にも15.3μg/mlであった。3g、6g点滴静注はいずれも点滴終了時にピークを認め、3g投与4例平均で112.3μg/ml、6g投与4例平均で278.8μg/mlであり以後漸減するが投与終了後2時間においてもそれぞれ37.6μg/ml、78.3μg/mlであった。また、それぞれの半減期はどちらも50分前後であった。肝灌流は8例行ない、平均で灌流液中濃度推移は、灌流前51μg/ml、30分後25.8μg/ml、60分後11.6μg/ml、90分後4.10μg/mlと急速に低下し、150分では7例が測定不能となった。半減期は32分7秒であった。胆汁中排泄量は総量の3.72%であった。

#### 〔質問〕 宇塚良夫(長大, 熱研内科)

1) 重篤な基礎疾患をもつ患者の感染予防に抗菌スペクトルの片寄ったLincomycinを用い、しかも6gの大量を投与して血中濃度を高める必要性和根拠をお教え願いたい。

2) 抗生剤投与量は菌の感受性と血中濃度ではなく、病巣中に移行する濃度から決定されるべきと考える。

#### 〔解答〕 山本俊幸(名市大, 第一内科)

今回のLincomycin濃度測定時には他の抗生剤は使用されていないが、とうぜんGMR感染のほうが頻度が高いため、その後直ちにCBPC、SBPCならびにアミノ配糖体系抗生剤等の併用投与が行なわれた。Lincomycinの嫌気性菌に対するMICからみて今回のような大量の投与を行ない。高血中濃度を維持する必要はなかったと考えている。

#### 〔追加〕 小林 裕(神戸市民病院, 小児科)

LCMの大量投与を行なっているが肝障害にも留意の上、検討を願いたい。

## 19. 輸液と抗生物質の移行について

小谷 泰・高島俊夫・浅谷泰規  
広松憲二・西村忠史

大阪医科大学小児科

日常われわれは、気道感染症において脱水症状を改善し、気道乾燥を防止して気道分泌液の喀出を容易にするために輸液を行なう機会は多い。

すでにわれわれは実験的肺感染において、脱水と病巣の性状に伴う抗生物質の移行につき報告してきたが、今回は気道分泌液への抗生物質移行と輸液との関係を臨床的実験的に検討したので報告した。

同一家兎における健常時、脱水時、脱水回復時における血中濃度は、CER 25 mg/kg one shot 静注した場合、その濃度ピークは 15~30 分で健常時 45~64, 脱水時 60~68, 脱水回復時 43~64  $\mu\text{g/ml}$  でいずれの症例も脱水時が高い値を示した。

筋注時の場合も、one shot 静注時と同様、脱水時は健常時より高く 41~68  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

CER 25 mg/kg を one shot 静注、4 時間点滴静注、および筋注した場合の血中濃度ピーク時の臓器内濃度と血中濃度比は、いずれの投与方法においても各臓器で脱水状態のほうが低値を示した。

次に健常家兎に輸液を行なった場合と、輸液を行わない場合について GM 2 mg/kg を筋注した場合の血中濃度と気道分泌液濃度をみると、血中濃度ピークはいずれも 30 分で、点滴時平均 6.04  $\mu\text{g/ml}$ 、非点滴時平均 8.18  $\mu\text{g/ml}$  であり気管内分泌液濃度は、1 時間平均点滴時 0.27、非点滴時 0.41  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間平均点滴時 0.85、非点滴時 1.15  $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間平均点滴時 0.8、非点滴時 0.82  $\mu\text{g/ml}$  で、点滴時と非点滴時を比較するとわずかながら点滴時が低い傾向を示した。

次に生後 2 カ月の緑膿菌肺炎症例に GM 5 mg/kg を 1 回筋注した場合の血中濃度と、分泌液濃度は、病初期では血中濃度ピークは 30 分で 5.8  $\mu\text{g/ml}$  でその時の分泌濃度は 0.3~0.34  $\mu\text{g/ml}$  であり、同一症例において点滴を行なった場合、血中濃度ピークは 30 分で 5.1  $\mu\text{g/ml}$  で、分泌液濃度は 1.4~1.6  $\mu\text{g/ml}$  と非点滴時に比し高い傾向を示した。これは健常家兎に点滴した場合と病態下に点滴を行なった場合の差であろう。

〔質問〕 宇塚良夫 (長大, 熱研内科)

1) 正常家兎から採取できる気道分泌物量と測定可能な検体最少量を教えられたい。

2) ピロカルピン投与時の気道分泌液中濃度が正常または感染病態における抗生物質移行をそのまま反映する

か。

3) 私達は約 10 年前から難治性慢性呼吸器感染症に抗生物質を点滴投与することにより、気道分泌物中移行がひじょうに増加することを示し、抗生物質の気道中移行の解析を多数回報告している。

〔解答〕 小谷 泰 (大阪医大, 小児科)

気道分泌物の採取はかなり困難であるが、ピロカルピンを投与し、徐々に採取すれば少量 (約 0.2~0.3 ml) は集まる。抗生物質の気管分泌物中濃度は病態下 (脱水状態) における輸液投与時では非投与時に比べて高くなる。

〔追加〕 西村忠史 (大阪医大, 小児科)

ピロカルピン注射による影響は無視できない。気管分泌物採取のためやむをえず、この方法をとった。検体量は 0.025 ml である。

## 20. 経腔投与による化学療法剤の体内移行

山路邦彦・杉山陽子

近畿母児感染症センター

青河寛次

社保神戸中央病院産婦人科

局所投与による化学療法に関する研究の一環として、経腔投与にさいしての体内移行を臨床的に次のとおり究明した。

投与対象は健康非妊婦人: 12 例であり、抗原虫物質: Metronidazole 250 mg 腔錠または Trichomycin 5 万 u 腔錠を Single administration したさいの血中濃度、尿中排泄ならびに腔内薬剤残存率を追求した。測定方法は、10% 血清加 SYS medium を用い、*Trichomonas vaginalis* M-15 株を被検菌とする Serial dilution method により 37°C, 48 時間培養時に判定する Bioassay によった。測定成績は同一検体につき同時に 2 回実施し、その平均値を用いた。

局所からの吸収性を腔内薬剤残存率 (4 時間値) でみると、Metronidazole: 83.0%, Trichomycin: 68.0% である。血中濃度は、投与 2, 4 時間後共に全例証明できなかった。また、尿中濃度 (0~4 時間値) は、Metronidazole: 1.1  $\mu\text{g/ml}$ , Trichomycin: 3.3 u/ml である。尿中排泄量は、Metronidazole 投与 8 例中 3 例, Trichomycin 投与: 9 例中 6 例に測定可能であり、その測定値は 0.28~0.53 mg, Trichomycin: 0.49~1.72  $\times 10^3$  u で、その尿中回収率は 0.16%, 1.94% となる。

両薬剤を 9 例に Cross over した成績では、Metronidazole よりも Trichomycin 経腔投与の体内移行が比較的高値な傾向をえた。また、腔内薬剤残存率と尿中

回収率は比較的相関性をみとめた。

上述の成績から、健康婦人における経腔投与時の体内移行は、薬剤の種類により局所吸収性に差異はあるが、しかし、腔を中心とした局所集中性がつよく、血中濃度・尿中排泄としてみるべきほどの移行を示さないの、これは安全性の面から局所投与の優位性を立証する所見と考えられる。

〔質問〕 馬場 駿吉 (名市大, 耳鼻科)

1) 血中に証明されず、尿中には測定可能なものがあったが腔内からの contamination は否定できるか。

2) 粘膜内移行を測定した成績はあるか。

〔解答〕 青河 寛次 (社保神戸中央病院)

性器組織への移行状態を測定した経験はあるが、少数例のため今回は報告しなかった。カテーテル採尿を行なったので腔内容からの薬剤混入はありえない。

〔質問〕 大久保 澁 (関西医大, 第1内科)

トリコマイシンは経口投与した場合にも血中に証明されにくい。ところが我々は *Candida* 敗血症を本剤の経口投与または注腸投与で治癒させた経験もあり、少なくとも胃腸管からはある程度の吸収が行なわれるものと思われる。血中に証明し難いのは血清蛋白、赤血球などとの結合によるのではないと考えられるが、意見を伺いたい。

〔解答〕 青河 寛次 (社保神戸中央病院)

私達も以前トリコマイシン経口投与時の血中濃度を追求したことがあるが、ほとんど証明できなかった。しかし臨床的には確かに有効な例も経験している。

## 21. 健康成人および腎機能障害患者における Carfecillin 経口投与時の吸収、排泄について

中野 博・林 陸雄・石部知行  
広島大泌尿器科

〔目的〕

Carbenicillin の経口投与を目的として開発された Carfecillin を健康成人および中等度～高度な腎機能障害者に使用して、その吸収および排泄に関する検討を行なった。

〔研究方法〕

Single dose study として Carfecillin 1g を経口投与し、以後6時間にわたる採血、24時間にわたる採尿を行なった。同一人について multiple dose study として1回1gの経口投与を1日4回、1週間続け、3日目および最終投与日に、single dose study と同様にして試料を採取し、carbenicillin の力価を測定した。

〔結果〕

1) 健康成人では single dose study では血清中 peak level の平均値は 12.1  $\mu\text{g/ml}$  に達した。血清からの消失は速やかで、3時間後には 1.6  $\mu\text{g/ml}$  以下の値を示した。尿中 peak level の平均値は 932  $\mu\text{g/ml}$  に達し、尿中排泄率は6時間で平均 23.1% を示した。

Multiple dose study では血清中 peak level の平均値は3および7日目にはそれぞれ 12.7 および 9.3  $\mu\text{g/ml}$  に達したが、single dose study の場合と同様、消失は速やかであった。尿中 peak level の平均値は3および7日目にはそれぞれ 1634 および 1064  $\mu\text{g/ml}$  に達し、尿中排泄量はいずれも single dose study における値を越えた。

2) 腎機能障害者では single dose study では血清中 peak level の平均値は 8.8  $\mu\text{g/ml}$  に達し、消失速度は健康人と異なり、緩徐であった。尿中 peak level の平均値は 493  $\mu\text{g/ml}$  で尿中排泄率は6時間で平均 15.6%、24時間で平均 27.1% を示した。

Multiple dose study では血清中 peak level の平均値は 9.9  $\mu\text{g/ml}$  に達し、消失速度は single dose study と同様に緩徐であった。尿中 peak level の平均値は 360  $\mu\text{g/ml}$  で、尿中排泄量は single dose study の時よりやや低値を示した。

〔質問〕 大久保 澁 (関西医大, 第1内科)

腎不全時の抗生剤血中濃度は一般にピークが高く持続が長い傾向があるか。

貴実験でピークが対照より低かったのは浮腫＋循環障害による吸収障害があるのではないかと考えられ、その症例と腎機能障害だけの例とを分けたらどうか。

〔解答〕 中野 博 (広大, 泌尿器科)

腎機能障害における吸収・排泄について論ずる場合、腎機能障害の内容、例えば水腎症と腎炎とかのように分けて論ずべきと思われるが、今回は我々は泌尿器科的腎機能障害者を対象とした。また今回の症例中には浮腫等を伴った症例はなかった。

## 22. 炎症滲出液の性状と Penicillin 類の該液中移行について

松原秀三・遠藤久男・小川春樹  
中外製薬綜研

抗菌剤投与後の組織液内移行濃度を測定する多くの試みは、実験動物レベルでは主に兎、犬について行なわれている。われわれは比較的小動物における実験モデルとして、ラットの granuloma pouch model が応用しうるのではないかと考え、基礎的な検討を行なった。

〔方法〕 160 g 前後の Wistar 系雄ラットの背部皮下に、25 ml 容量の空気嚢を作り、直ちに起炎剤 1 ml を注入して滲出性炎症巣を作製した。起炎剤は 1% クロトン油加オリーブ油、結核死菌体(青山 B 株, 1.5 mg/ml) 浮遊オリーブ油およびテルペン油の 3 種を用いた。Penicillin の体内濃度はディスク法によって定量した。標準線はそれぞれ該当する滲出液希釈によって作製した。大腸菌 C-11 株の分離には MAC CONKEY 寒天培地を用いた。総蛋白含量はピュレット法、アルブミン含量は HABCA 法によって比色定量した。

〔結果〕 滲出液は起炎後 4 日目から急激に増加し、5~6 日で plateau に達した。クロトン油による滲出液の色調は暗赤色不透明、結核死菌体では黄褐色透明、テルペン油では乳黄色不透明であった。しかしながら、それら滲出液の総蛋白含量は起炎後 4, 7, 10 日目のいずれにおいても約 3.9 g/dl(血清では 6.3 g/dl)、アルブミン含量は約 2.0 g/dl(同 3.2 g/dl)であった。また、それら滲出液中への ABPC 静注後の移行濃度を比較すると、クロトン油および結核死菌体起炎群間の差はなく、かつ起炎後 4, 7, 10 日目の濃度レベルも有意の差は認められなかった。ABPC(ラット血清に対する結合率 20~30%), PCG(50~60%) および MCIPC(80~90%) 静注後の滲出液内濃度は結合率が低い誘導体ほど高く移行した。このような成績はクロトン油および結核死菌体処置群のいずれにおいても同様を得られた。テルペン油の場合は炎症の陳旧化に伴う影響が大きかった。すなわち、前 2 起炎剤による滲出性炎症巣は抗菌剤の組織内濃度測定に適用しえんと考える。

〔追加〕 岡田直彦(藤沢薬品, 中研)

$\beta$ -lactam 抗菌剤で結合率(血清)の高いものほど移行がよくないと報告だが、結合率よりも affinity のほうが移行に関与していると考えべきである。CEZ は結合率は高いが affinity が弱いので、ラット無菌炎症ポーチへの移行が極めて良いことを確認している。

〔解答〕 松原秀三(中外製薬)

血清蛋白の関与する薬物の体内分布を理解する場合には、薬物の血清蛋白に対する結合率と結合力の両者を考慮する必要はある。

〔発言〕 三木文雄(大阪市大, 第 1 内科)

各抗菌剤の滲出液への移行性と、該滲出液の大腸菌に対する殺菌作用を対比しているが、各抗菌剤の大腸菌に対する抗菌力の差を同時に考慮に入れて対比していただきたい。

## 23. 各種抗生剤の髄液移行濃度

西 秀樹・品川長夫・鈴木一也  
鈴木芳太郎・恵美奈実・内田吉則  
高岡哲郎・水野章・早川義秋

名古屋市立大学第一外科  
(主任: 柴田清人教授)

以前、KM, LVM, GM のアミノ酸糖体および CBPC の髄液中、血中濃度を報告したが、今回は、DKB, TOB を加え、さらに CER, CET, CEZ の Cephalosporin 系薬剤も検討し報告した。名市大第二外科、最近 5 年間の脳外科手術後感染は、手術総数 420 例の中 34 例(8.1%)あり、髄膜炎が圧倒的に多く 14 例で術後感染全体の 41.2% を占める。起炎菌は *E. coli* の 4 例を筆頭に、GNB が 36 株中 24 株(66.7%)であった。1966 年 SANFORD は、髄膜炎時、CP, CET, TC が髄液への移行が最も良く、次いで GM, ABPC の順に良いと報告したが、われわれの実験成績とは多少相違がある。CER は正常時血中濃度のピークは 1 時間で 100  $\mu$ g、4 時間では 15  $\mu$ g、髄液中濃度は、各時間群(30 分、1 時間、2 時間、4 時間)とも 1  $\mu$ g 以下であった。髄膜炎時血中濃度は 1 時間 300  $\mu$ g、4 時間 55  $\mu$ g、髄液中濃度は 2 時間が 18  $\mu$ g と高く、4 時間でも 8  $\mu$ g であった。

CEZ の正常時血中濃度は 30 分がピークで 228  $\mu$ g、4 時間では 5  $\mu$ g、髄液中濃度は各群とも 0.1  $\mu$ g 以下であった。髄膜炎時では血中濃度は変らないが、髄膜炎時では 2 時間がピークで 2.4  $\mu$ g を示した。CET は正常時血中濃度は 30 分がピークで 85  $\mu$ g、2 時間で 2.2  $\mu$ g、髄膜炎時もほとんど変らない。髄液中濃度も両者とも低値で、全群 1.5  $\mu$ g 以下であった。GM は正常時血中濃度は 1 時間 34.2  $\mu$ g、4 時間でも 9  $\mu$ g で髄液中濃度は全群 0.1  $\mu$ g 以下であった。髄膜炎時血中濃度は 1 時間 17  $\mu$ g、4 時間 3.4  $\mu$ g で髄液中濃度は 2 時間が高く、3.1  $\mu$ g であった。DKB は正常時血中濃度のピークは 1 時間 29  $\mu$ g、4 時間 8.7  $\mu$ g で、髄液中濃度は全群 0.3  $\mu$ g 以下であった。髄膜炎時血中濃度は、1 時間 26.5  $\mu$ g がピークで 4 時間 10.5  $\mu$ g、髄液中濃度は、2 時間がピークで 3.7  $\mu$ g、4 時間でも 3.4  $\mu$ g と高い値を示した。TOB は正常時血中濃度は 30 分 43.1  $\mu$ g、以下 32  $\mu$ g、23  $\mu$ g、3.1  $\mu$ g で髄液中濃度は 1 時間の 0.6  $\mu$ g が最高であった。髄膜炎時血中濃度は 30 分がピークで 16  $\mu$ g 以下、12  $\mu$ g、6.8  $\mu$ g、1.5  $\mu$ g で髄液中濃度は 30 分が 1.0  $\mu$ g、次いで 1.2  $\mu$ g、2.8  $\mu$ g、1.6  $\mu$ g を示した。以上まとめると、髄液中濃度に関してだけ言えば、Cephalosporin 系では CER > CEZ > CET

となり、アミノ配糖体では  $DKB > GM > TOB$  である。また、髄液/血液濃度比 (%) は、アミノ配糖体のほうが Cephalosporin 系より大きい値を示す。病巣分離緑膿菌の感受性分布は、 $TOB > DKB > GM$  の順に勝れた成績を示す。

〔質問〕 小林 裕 (神戸市民病院, 小児科)

1) Cephalosporin と Aminoglycoside とでは投与量、血中濃度の推移に相違があり、該当時間の血中、髄液中濃度の比だけで薬剤間の移行の良否を論じるのには問題がある。

2) 家兎で Aminoglycoside 10 mg/kg 1 回筋注という大量投与の成績だが、それから人においても全身投与だけで大丈夫と考えられるか。

3) 血中濃度の高さ以外、某程度以上の血中濃度の持続も髄液中移行に影響するか。

〔解答〕 西 秀樹 (名市大, 第1外科)

人における投与量は動物実験よりかなり少量に控えるべきだが、最近アミノ配糖体の大量投与例 (臨床的に) の報告も多く、その程度の量でも治癒に至らない場合、髄腔内投与を考える。

## 24. 喀痰内抗生剤濃度に関する検討

羽田 回・東 朋嗣・赤尾 満  
足立利幸・保井英恵・新美裕成  
山成靖司・青木隆一・杉山茂彦  
大阪市立桃山病院感染症センター

Amoxycillin 全身投与ならびに局所投与時の喀痰内抗生剤濃度を経時的に観察するとともに、Amoxycillin、Ampicillin 投与症例について、喀痰内濃度と血中濃度の相関を検討し、以下のような成績を得た。

(1) 対象としたのは、Amoxycillin 投与 14 症例、Ampicillin 投与 10 症例であり、全身投与では Amoxycillin 500 mg~1 g、Ampicillin 500 mg の経口投与を行ない、局所投与では Amoxycillin 100 mg、Ampicillin 250 mg をネブライザー吸入によって行なった。

(2) Amoxycillin 投与では全身、局所投与とも投与後 8 時間、Ampicillin 投与では全身投与 4 時間、局所投与 6 時間まで経時的に採痰し、喀痰内濃度を測定した。

(3) 血中濃度は Amoxycillin、Ampicillin の全身、局所投与とも 1°, 2°, 4°, 6° 値を測定した。

(4) 喀痰内濃度、血中濃度とも枯草菌 ATCC 6633 を検定菌とした重層法により測定した。

(5) Amoxycillin 全身投与では、投与後 8 時間後もかなりの喀痰内濃度が維持されたのに対し、局所投与で

は投与後高値を示し、以後かなり急速に低下した。全身投与では、P 痰、MS 痰の喀痰内濃度 0.05~0.6  $\mu\text{g}$  と高値であるのに対し、PM 痰、M 痰では 0.05~0.2  $\mu\text{g}$  と低値であった。局所投与では投与後 30~40  $\mu\text{g}$  と極めて高値であるが、4~5 時間以後急速に低下し、8 時間後はほとんど 0 に近かった。

(6) Amoxycillin、Ampicillin 全身投与症例での喀痰内濃度と血中濃度の相関では、血中濃度のピークより、むしろ血中停滞時間の長いものが、喀痰内濃度と相関することを認めた。

(7) Amoxycillin、Ampicillin 局所投与症例での喀痰内濃度と血中濃度の相関でも全身投与とほぼ同じ傾向の成績であった。

(8) Amoxycillin、Ampicillin とも全身投与時の喀痰内濃度と局所投与時の血中濃度がかなり近似した成績であることを認めた。

〔質問〕 野口 行雄 (長大熱研内科)

呼吸器感染症の吸入療法は、病巣部に吸入粒子が到達しない点で難点がある。病巣部は気道抵抗が大で、正常部のほうに粒子が行ってしまうためである。治療面からみた場合、どう考えるか。

〔解答〕 羽田 回 (大阪桃山病院)

ABPC 局所投与に関しては前回も同様の検討を加えており、臨床的に有用である症例を経験している。Amoxycillin に関しては理論的こぼ指摘のとおりであるが、現在喀痰内抗生剤濃度に関する検討が極めて不十分であり、実際測定すると 250 mg、200 mg、100 mg の各投与について 5% 重曹水 5 cc にて完全溶解し得た 100 mg 投与例において、喀痰内濃度、血中濃度に ABPC と同傾向の成績が得られた。

## 25. 悪性腫瘍に合併した呼吸器系感染症に対する SBPC の使用について

東 秀史・服部行麗・上川路陸博  
鹿児島市立病院放射線科

今回われわれは、69 症例の悪性腫瘍に合併した呼吸器系感染症に対して SBPC の大量投与を行ない、その臨床効果、肝腎機能に及ぼす影響および血中濃度からの用法、用量の検討を行なった。

SBPC の投与法は、5% ブドウ糖 500 ml に 5 g または、10 g 混じり、1 日 2 回点滴静注した。平均投与期間は、10 g 投与群が  $15.0 \pm 8.8$  日、20 g/day 投与群が  $12.1 \pm 4.9$  日であった。

対象となった呼吸器系感染症の起炎菌を喀痰から検定すると、グラム陰性菌が 50% 以上を占め、SBPC に対

する感受性も 50  $\mu\text{g}$  の disc では低いため、高濃度の disc での検討が必要と思われた。

SBPC 5g, 10g および 15g を 2 時間で点滴静注した場合、投与量の増加に伴い血中濃度も増加し、あきらかな dose response が認められ、15g 投与の場合最高血中濃度は 400  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に達した。SBPC 10g を 1 時間または 2 時間で点滴した場合の血中濃度を比べてみると、1 時間で点滴した場合のほうが、比較的高濃度を保つことができた。

他の報告者の SBPC 肺内濃度測定結果を集計すると、血中濃度の約 55% くらいであった。また悪性腫瘍に合併した opportunistic infection の場合 host の免疫能の低下もあるため、高い血中濃度が必要であり、抗生剤の大量点滴法は有効であると思われた。

臨床効果では、ESR 白血球数で有意の改善がえられた。肝腎機能への影響はみられなかった。

## 26. 急性白血病治療中の感染症と SBPC (リラシリン)大量療法の効果

巽 典之・正岡 徹・田窪 孝行  
植田高彰・中村博行・長谷川義尚  
柴田弘俊・吉武淳介  
大阪府立成人病センター

過去 10 年間の白血病死亡症例中、65% は感染であり、その 60% がグラム陰性桿菌 (GNB) が起炎菌であった。白血病併発感染症において GNB は経年的に増加を示していた。最近の分離株中の GNB の SBPC の MIC は一般病棟分離菌より高値を示していた。すなわち白血病合併感染症は白血球数減少期にみられ、MIC の高い GNB により、重篤な症状を示すのが特徴である。これに対する SBPC 投与量を見出すため、10, 15, 20g 2 時間点滴静注法を同一症例に反復試行し、最高血中濃度および GNB の MIC 以上の血中濃度維持時間を測定し、GNB 治療 (とくに *Pseudomonas*, *Proteus*) に対して 1 回 10~15g 投与による治療が望ましいと結論された。また本剤投与中、投与後の肝、腎機能、血清電解質に異常を認めたことはなかった。同様の検討を多数例 (n=5) で行ない、いずれも同一人反復例と近似した結果を得 (1 日 30g 投与量内の)、われわれの結果では重篤な副作用はなく、白血病合併感染症の治療に有効な薬剤と考えられた。

そこで白血病合併感染症に対して SBPC 単独ないし *in vivo*, *in vitro* で相乗効果のある GM との併用を行った。その結果、1 回 5g 1 日 2~3 回投与時は (n=7) 有効率 14.3%, 1 回 10g 1 日 2 回投与時には (n=

13) 69.2%, 1 回 15g 1 日 2 回投与時には (n=6) 83.3% と 1 回 10~15g (1 日 2 回) に高い効果がみられた。本剤投与中の主な副作用は GOT, GPT 上昇 (22 例中 4 例)、発疹 2 例であったがこれは抗腫瘍剤および頻回の輸血もさうとう影響しているものと思われた。また GOT, GPT 上昇と SBPC 総投与量との間には何ら相関もみられず偶発的なものであった。これらの結果から SBPC は低毒性で、かつ大量投与可能で、さうとうの効果が期待できる薬剤であることが結論された。しかし今後白血病の感染に対しては、感染治療よりさらに積極的に感染予防 (たとえば無菌室等) を採るべきであることもあわせて討論した。

〔質問〕 松本 慶蔵 (長大・熱研内科)

白血病の治療で白血球を零にする場合に行なっている化学療法の原則をききたい。

〔解答〕 正岡 徹 (大阪成人病センター)

白血病治療に先だって経口的に PLB, KM, ナイスタチン投与し、適宜細菌検査の成績に応じて修正し、*Pseudomonas*, *Klebsiella* 等は検出しないようにしておく。白血球 500 以下になると CBPC または SBPC の静注を始める。なおファンギソンの含嗽、ファンギソン、カナマイシンの吸入を行なっている。

〔質問〕 大久保 滉 (関西医大、第 1 内科)

SBPC の投与量は at random に選ばれたか。投与量と臨床効果との関係は、重症度に応じて投与量を決めるために両者の関係がなかなかきれいに出不入のもので、この点をお伺いしたい。

〔解答〕 巽 典之 (大阪成人病センター)

SBPC 使用開始時は常用量を用いている。しかし起炎菌が GNB であると判明した時は大量投与を原則としており、Poor risk の状態から早期に離脱させるようにしている。

## 27. 難治性感染症の治療経験

(CBPC, SBPC, CET, CEZ を中心として)

右馬文彦・前原敬悟・上田良弘  
呉 京修・岡本綾子・大久保 滉  
関西医科大学第一内科

最近難治性の感染症に対し低毒性の CBPC, SBPC, CET などの大量点滴静注療法が行なわれ、しばしば著効例が報告されている。われわれも約 80 例を経験したので報告する。対照疾患は血液疾患、神経疾患、肝疾患、癌などの基礎疾患を有するものである。〔1〕CBPC (1 日 5~30g) 使用例は 38 例で有効 23 例、有効率 61% である。うち尿路感染症 8 例中 7 例有効、肝、胆道

系6例中4例有効, 肺炎以外の呼吸器感染症8例中5例有効, 敗血症6例中3例有効, 血液疾患の発熱5例中2例有効であるが, 肺炎は4例中1例有効と悪かった。起炎菌別では *E. coli* 80%, *Pseudomonas* 56% の有効率にくらべ *Klebsiella* は有効率 30% と低い。[2] SBPC (1日 10~30g) は16例中9例有効, 有効率 56% である。うち肺炎7例中4例有効, 敗血症5例中2例有効であった。起炎菌別では *E. coli* 100% の有効であったが *Klebsiella*, *Pseudomonas* は各々 50% の有効率であった。[3] CEZ(4~8g/日) は12例中6例有効, 有効率 50% で, うち呼吸器感染症5例中3例有効, 尿路感染症4例中2例有効であった。起炎菌別では *E. coli* 67%, *Klebsiella* 20% の有効率である。[4] CET(1日 4~8g) は17例中10例有効, 有効率 59% であり, 肺炎4例中3例有効, 尿路感染症6例中3例有効, 肝, 胆道系4例中2例有効, 敗血症1例は有効であった。起炎菌別にみると *Pseudomonas* 80% の有効率, *Klebsiella* 63% の有効率 (CBPC, CBPC にくらべ良い成績), *E. coli* 33% の有効率であった。以上, 全症例 83 例中 48 例有効, 有効率 58% の結果であった。また GM 併用例 10 例中 7 例有効, 有効率 70% であった。

以上の成績から, CBPC, SBPC と CET, CEZ を適時使いわけ, また必要に応じ GM などを併用することなど, 経過を観察しながら行なえば, これら化学療法剤の大量点滴静注はすぐれた効果を示すことを経験した。

## 28. 各種細菌 (とくに緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌) のマクロファージ酵素活性に与える影響

青木隆幸・徳永勝正・福田安嗣  
志摩 清・徳臣晴比古  
熊本大第1内科

いわゆる opportunistic infection の起炎菌としてグラム陰性桿菌, とくに緑膿菌が問題になることが多い。そこでわれわれは, Host defence の種々な要因のうち, 緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌および他の細菌感染時における肺胞および腹腔マクロファージの Lysosomal enzyme activity について検討を試みたので報告する。

ニュージラントホワイト種の家兎の腹腔内に 0.4% glycogen 100 ml を注入し, 4日後にヘパリン加 HANKS 液 200 ml で腹腔を洗浄, 同時に滅菌生水で肺胞を洗浄し, TC-199 medium 中にそれぞれ  $1 \times 10^6$ /ml のマクロファージを浮遊させ, Chamber slide に 37°C, 2時間, 5% CO<sub>2</sub> 下で incubate し, マクロファージの

Nonolayer をつくり, 緑膿菌, 肺炎桿菌, 大腸菌, 変形菌, プドウ球菌を  $1 \times 10^7$ /ml 加えて, 20分間 37°C で incubate, Chamber slide を洗浄後,  $\beta$ -galactosidase, acid-phosphatase を組織化学的に染色し, 酵素活性をその染色の度合により, 百分比で表わした。また菌株, 菌数の違いによる酵素活性の差を検討した。

$\beta$ -gal 活性は, 肺胞, 腹腔マクロファージとも, 緑膿菌が他のグラム陰性桿菌に比し, 著明に高い活性を示し, また同時にそれは菌数に比例することがわかった。菌株による差もある程度認められた。

Acid-phosphatase 活性は, 腹腔マクロファージについては,  $\beta$ -gal と同様の傾向を示したが, 肺胞マクロファージでは, 各細菌とも低下の傾向を認めた。これは菌株, 菌数をかえても, 同様の結果であった。このことは, 肺胞および腹腔マクロファージの機能の違いによるものかもしれないが, acid-phosph. が少し不安定であることも考慮すべきであろう。

しかし, グラム陰性桿菌の中でも, とくに緑膿菌がマクロファージに強い影響を与えていることは充分認められた。

[追加] 尾花芳樹 (京都薬大・微生物)

すでに, 緑膿菌が他の細菌 (大腸菌, プドウ球菌) に較べて, 喰細胞に貪食されにくく, また貪食されると約 50% の喰細胞が破壊されるということを私共の教室で報告したが, 今回演者らの酵素へ活性測定の発表内容とよく一致していると考えられ, 興味深い知見だと思ふ。

[追加] 西田 実 (藤沢薬品・中央研)

私共は, *P. aeruginosa* にはウサギ腹腔好中球の貪食殺菌に抵抗する株と容易に貪食をうける株とがあり, 前者は培地中に好中球貪食能の Inhibitor を放出することを報告した。緑膿菌がマクロファージ, 好中球の酵素活性に影響を与えるという発表であるが, 多数株について検討されたい。

[質問] 西田 実 (藤沢薬品, 中央研)

好中球による貪食能の試験菌として, *S. aureus* 209 P を用いた理由。各種の他の細菌についてのご検討は如何。

[解答] 天野正道 (川崎医大, 泌尿器科)

文献的にも本菌がよく使用されている。他菌については検討していない。

[質問] 志摩 清 (熊本大, 内科)

低濃度で貪食能の亢進, 高濃度で低下がみられたものがあったが, その理由は。

[解答] 天野正道 (川崎医大, 泌尿器科)

現在, 不明であるが, 今後検討したい。

## 29. 化学療法剤の白血球貪食能にあたる影響に関する研究

—腎盂腎炎患者白血球について—

天野正道・田中啓幹・大森弘之  
川崎医大泌尿器科

第 23 回日本化学療法学会総会で正常人白血球の貪食能に対する化学療法剤の影響を報告したが、今回は実際に化学療法剤の使用される腎盂腎炎患者の白血球について、化学療法剤の貪食能に与える影響を検討した成績を報告した。

### 方法

1. 細菌として 24 時間増菌した *St. aureus* 209 P 株を使用した。
2. 白血球は 2 次性腎盂腎炎患者の静脈血を採血し、Dextran,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を加え分離した好中球を使用した。
3. 貪食は HBSS 中でオプソニンを加え 30 分反応させた。
4. 化学療法剤と白血球の接触は、前もって白血球を化学療法剤にさらした後 HBSS で洗った後貪食させる群(間接法)と化学療法剤、白血球、細菌を同一試験管に入れる群(直接法)の 2 群で検討した。

貪食能の判定は、好中球 1 コあたりに取り込まれた細菌の平均値とした。

5. 化学療法剤は 10 種使用、0.02~2,000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の 6 濃度で検討した。

### 結果

1. 2 群で同じ傾向を示す薬剤が多かった。
2. 各薬剤の好中球貪食能への影響
  - a 濃度に比例して貪食能の低下を示すもの。  
CBPC, TC, PRM, CP
  - b 間接法においてだけ濃度に比例して貪食能低下を認めたもの。  
ABPC
  - c 直接法においてだけ濃度に比例して貪食能低下を認めたもの。  
CER, GM
  - d 貪食能への影響が小さかったもの。  
NA, Sulfamethizole

## 30. 気管支喘息患者に対するマクロライド系抗生物質の効果について

—臨床的研究を中心として—

水谷 明  
愛知県立看護短大内科  
金児恵子・田海 真・池田信男  
水谷宜美・岩倉 盈  
社会保険中京病院内科  
可部 順三郎  
東京共済病院内科  
鶴見 介登・藤村 一  
岐阜大薬理

オレアンドマイシン (TAO) を用いてマクロライド系抗生物質の気管支喘息患者に対する効果を臨床的に検討した。

[対象ならびに方法] 対象は気管支喘息と診断された 21 例で、年齢は 18 歳から 61 歳におよび、アトピー型 3 例、感染型 5 例、混合型 13 例であった。検討方法としては、これらの症例について被検薬投与前 2 週間の症状を喘息日記を中心にチェックするとともに、血中 11-OHCS、各種免疫グロブリン、血清蛋白の測定、肺機能、肝機能、耳血検査を施行した。その後 TAO の 1 日量 750 mg を 3 分服で 14 日間連続投与し、その間の臨床症状を同様にチェックするとともに、前記諸検査を投薬期間終了直後再度施行し、被検薬投与前の成績と比較した。

[成績] 21 例中 11 例 (52.3%) に症状の改善がみられ、うち 8 例は投与終了後も症状の改善が維持された。またステロイド剤の必要量が減じた症例が 21 例中 7 例 (33.3%) 観察された。各種検査成績では血中 11-OHCS で 18 例中 7 例 (38.9%) に 20% 以上の上昇がみられ、このうち 5 例に症状の改善がみられた。血清 IgE においては 20 例中 10 例 (50%) が下降を示し、うち 6 例は明らかな症候の改善が観察された。血清 IgG, IgA, IgM, IgO, 血清蛋白, A/G では異常な変化はみられなかった。肝機能検査では 1 例に GOT, GPT, ALP の異常な上昇がみられ、この症例は黄疸の出現が観察されたが治療により緩解に向かった。赤血球数、血色素、白血球数においては、白血球数で 10 例中各 1 例ずつに減少と増加がみられたが、被検薬の直接作用とは考えられなかった。肺機能検査で 20% 以上の変動を示したもので、肺活量、1 秒量ともに増加は全例症候改善例、減少例は悪化例であった。

[結語] 以上の成績から、オレアンドマイシンは、そ

の抗菌作用と別に気管支喘息の症状改善に有利に働くことを推論した。

〔質問〕 志摩 清 (熊本大, 内科)

アトピー型と混合型のいずれに効果的であったか。

〔解答〕 金児 恵子 (中京病院内科)

喘息の型別による有効率は、未だ症例数が少なく検討するに至っていない。

### 31. 癌化学療法による細胞性免疫能の変動

—T-cell 分布率および T-cell 幼若化率を中心として—

寺田 亘久仁・角田 富士男・山岸 久一

藤田 政良・稲葉 征四郎・田中 承男

小玉 正智・橋本 勇

京都府立医科大学橋本外科

癌化学療法を施行することにより低下すると思われる免疫能を回復するため、BCG, OK 432 等の免疫賦活剤を併用するところみがある。われわれは、担癌生体の細胞性免疫の変動をとくにこの T 細胞の面から、すなわち T 細胞の分布率および PHA による幼若化率から追跡検討し、さらに癌化学療法、免疫療法中の検討を行なったので報告する。

〈方法〉末梢へパリン採血したものを、FICOLL-CONRAY 法によってリンパ球を分離、neuraminidase 処理羊赤血球を T 細胞の指示細胞、EAC (ヒト補体, C<sub>3b</sub>) を B 細胞の指示細胞とし、EAC 陽性細胞に含まれる単球、顆粒球は peroxidase 染色によって補正した。幼若化率は形態法によって行ない、10% CS 加 EAGLE MEM に PHA を 1% になるように加え、リンパ球を  $1 \times 10^6$  個浮遊させ、72 時間培養後直径 10  $\mu$  以上の細胞を幼若化細胞と判定した。

〈結果〉

1) 健康人、良性、悪性疾患間の比較では、T 細胞分布率では軽度の低下、幼若化率では大きな低下がみられた。悪性疾患臓器別では著明な差は認めなかった。

2) 胃癌患者 stage 別の、リンパ球数、T 細胞分布率、T 細胞実数では、T 細胞実数が進行度との相関を顕著に認めた。

3) T 細胞実数、幼若化率ともに stage I, II 間で大きな低下がみられ、また幼若化率において  $s_0n_0$  と  $s_0n_1$ ,  $s_0n_2$  の間にも低下がみられ、リンパ節転移成立の時点で、すでに細胞性免疫能が低下しているものがさらに低下することが明らかとなった。

4) 癌化学療法は、T 細胞実数および幼若化率の面で、生体の免疫能を低下させる。

5) OK 432 は T 細胞実数を上昇させるが、BCG は T 細胞実数を初期には減少させるものが多く、Immunopotentiator としての免疫学的作用機序の違いを示唆するものである。

〔質問〕 螺 良 英 郎 (徳島大, 内科)

1. B 細胞の変動はどうであったか。

2. 細胞性免疫のパラメーターをどうするかは問題が多いが、末梢の T-cell 数と PHA-blast 化で判断してよいか。

3. Stage 別の検討で stage II, III で低下しているが、抗癌剤の影響はなかったか。

〔解答〕 寺田 亘久仁 (京都府大, 外科)

お説のとおり、T 細胞 population および PHA による幼若化率だけでは、細胞性免疫能を判定するのは不十分で、教室では MIT, Cytotoxicity test 等をも検討し、癌例の CEA をも測定に組入れている。今回はとくに T cell の population と PHA による幼若化率だけを報告した。

Stage 別の検討では、この症例はすべて、術前、化学療法施行前であり、薬剤の影響のないものをとくに選んだ。

〔質問〕 服部 行 麗 (鹿大, 放射線)

BCG 療法のマクロファージにおよぼす影響については如何。

〔解答〕 田中 承 男 (京都府大, 外科)

BCG のマクロファージ遊走阻止試験に対する影響は現在検討中であり、症例を重ねて別の機会に発表した。特異的免疫は自家癌抗原による MIT で、非特異的には T, B cell と PHA 幼若化率で検討しているが、今回は非特異的な方法に限って行なった。

〔質問〕 志摩 清 (熊本大, 内科)

1. BCG 接種後のツ反陽転例と非陽転例とで、PHA, T cell の数に相違があったか。

2. BCG 接種で T cell 数の減少の理由は、我々の実験では、Lymphocyte, Monocyte の BCG 接種 lesion と Tumor の 2 つの病巣への「分散」が起ることによると考えている。

〔解答〕 寺田 亘久仁 (京都府大, 外科)

BCG による初期のリンパ球および T cell 数の低下の原因は不明である。術後の低下した免疫状態をなるべく早く回復させ adjuvant cancer chemotherapy を施行するのに、その免疫賦活剤として、このような事実から OK 432 のほうがより合目的ではないかとの Speculation をもって報告させて頂いた。

PPD による BCG 前後の変動は、充分な検討をしていない。

### 32. 悪性腫瘍の臨床経過と細胞免疫能の推移

藤井昌史・大塚泰亮・安原尚蔵  
杉山元治・占部康雄・町田健一  
木村郁郎

岡山大学平木内科

肺癌，悪性リンパ腫について細胞免疫能を検討した。指標として PELLEGRINO 等による微量全血法を用いた *in vitro* PHA テスト，PPD 皮内反応，Ax の変法による白血球遊走阻止試験，末梢リンパ球数を測定した。溶連菌 OK 432 についても検討を加えた。先ずリンパ球幼若化率は病期の進行とともに低下し，PPD 皮内反応は肺癌では比較的陽性が多かったが，悪性リンパ腫では低下が著明であった。化療による影響をみると化療中低下傾向にあったが，悪性リンパ腫 C.R. 例ではほぼ正常値にまで改善された。リンパ球幼若化率，PPD 皮内反応，末梢リンパ球数の3者を総合評価すると stage との相関がみられた。白血球遊走阻止試験について肺癌では 19 例中 10 例，悪性リンパ腫では 14 例中 5 例が陽性を示した。Non-specific な因子の関与を否定するため対照をとり検討したが，いずれも陰性であり，腫瘍共通抗原の存在を示唆するものと考えられた。化療による検討では陽性例は全て陰性化した。C.R. 例が全て陰性であること，2 例の C.R. 例が再発とともに陽性化したことは至適腫瘍抗原の欠如が考えられるが化療中の再発があり本試験の推移は腫瘍，宿主，薬剤相互の関係の結果によるものと考えられた。少数例ではあるが OK 432 単独使用により陽性化がみられ，本剤はリンパ球の腫瘍抗原認識における adjuvant 効果があるものと思われた。

〔質問〕 志摩 清 (熊本大，内科)

1. Malignant lymphoma で初期から PHA 反応が低下している。これを考えると肺癌などのように血清中の inhibitor が PHA 反応を低下させることよりも，T cell 系自体の質的なものによると考えるか。

2. OK 432 の量的な差と PHA 反応との関係について。

〔解答〕 藤井昌史 (岡山大，内科)

1. 悪性リンパ腫における初期からの低下は当然リンパ網内系疾患であるため，血清因子の関与より，リンパ球側に原因があると思われる。

2. OK 432 は 20~40 KE 使用しており，これまでの実験成績から大量投与は必要はないと考える。大量投

与の経験はない。

3. 悪性リンパ腫は BVCP 療法 6~8 コース投与している。

〔追加〕 舟橋国博 (名市大，外科)

悪性リンパ腫では，早期から  $\alpha_1$ -Acidglycoprotein および Haptoglobin が上昇し， $\alpha_1$ -AG とリンパ球 PHA 低下との間に逆相関があることを認めているので，宿主側の factor により早期から PHA が低下してくると考えている。

### 33. OK-432 および抗癌剤の遅延型アレルギー，単球多核球の酵素活性に与える影響

坂本文比古・青木隆幸・樋口定信  
岳中耐夫・福田安嗣・志摩 清  
徳臣晴比古

熊本大学第一内科

癌の化学療法に際して，かえって薬剤による宿主の抵抗性減弱化が問題となって来ている。そこで，われわれは OK-432 の遅延型アレルギー，単球，多核球の酵素活性，T cell への影響等につき検討を試み，抗癌剤：MMC，Carbazilquinone，Cytosinearabioside との併用に，どこまでその有用性があるかについて検討した。

モルモット 600 g ♀ を用い，food pat に phenolized BCG 10 mg を注射し，14 日，21 日目のツ反応を測定し，さらに流血中および腹腔の単球，多核球を現在まで報告してきた方法で採取し，酵素活性を測定し，かつ T cell population を矢田の方法に準じて測定した。

成績

ツ反応をみると，OK-432 0.5 KE/kg 投与群で control 群よりも増大を示し，各種抗癌剤との併用においては，非併用群に比し増大傾向を示した。T cell population でも同様に OK 投与群で増加傾向を示した。末梢血 monocyte の  $\beta$ -gal. activity では，抗癌剤と OK 併用群で抗癌剤単独よりも activity の上昇を認めたが，NBT 反応では一定の傾向が認められなかった。

次に Rabbit を用いて peritoneal ならびに Alveolar M $\phi$  の  $\beta$ -gal-actosidase および Acid-phosphatase activity に与える OK-432 の影響を *in vitro* で観察したところ， $\beta$ -gal. activity は peritoneal および Alveolar M $\phi$  ともに明らかに高い活性を示した。Acid-phosphatase では，Alveolar M $\phi$  では，同様に高い活性を示したが，peritoneal M $\phi$  ではむしろ低下の傾向を示した。これについてはさらに OK-432 の投与量に関する検討が必要である。以上の成績から，抗癌剤による免疫

抑制作用を OK-432 の併用により、ある程度阻止できる可能性があると考えられる。

### 34. 2 次的免疫不全における好中球機能の解析

香西勝人・河野通昭  
齊藤 紀・螺良英郎  
福島医大医学部第3内科

2 次的免疫不全状態における感染誘発の要因は、疾患自体の免疫不全に加えて、医原的要因として、cytotoxic drugs や各種ステロイド剤による好中球の機能不全に基づく宿主の感染防禦能の障害と密接に関係している。

われわれは、cyclophosphamide では好中球数の減少が主であり、いっぽうステロイド剤では数の減少とともに、細胞あたりの殺菌能に関与する NBT 還元能および MPO 活性の低下が見られることを報告してきたが、今回ステロイド剤の影響を食食、吸着能の面から検討し、さらに宿主感染防禦機能の賦活という点から、*C. alb.* 熱処理死菌、および OK 432 の好中球に対する影響を見た。以下、実験はウイスター系ラット 200 g 体重を使用した。①デキサメサゾン腹腔内投与による NBT 還元能をみると、コントロールに対し 2.5 mg/kg 5 日間連続投与では抑制されるのに対し、5.0 mg/kg 隔日投与では抑制が軽度であった。②いっぽう、*C. alb.* 熱処理死菌を用いたデキサメサゾン処置ラットから分離した好中球の食食能は、1, 3, 7 日目ともに連続投与により低下していた。③ヘパリン血ラット好中球をガラスビーズカラムを通過させることにより測定した粘着能には、3 日連続投与および 7 日後でも著変は認められない。④デキサメサゾン処置ラットでは、*Staph. aureus* 209 P  $4 \times 10^8$ /ml 静注による NBT 還元能、MPO 活性ともに上昇の低下が認められる。⑤ *C. alb.* 熱処理死菌を前日および 3 日前に静注するとデキサメサゾンによる NBT 還元能は抑制されずむしろ上昇し、*C. alb.* の前投与による好中球の賦活がうかがえる。⑥ OK 432, 10 KE/kg, 50 KE/kg を前日ラット腹腔内投与により NBT 還元能の上昇を認めた。以上、ステロイド剤の好中球機能に対する影響を検討したが、統発性免疫不全での感染症誘発にはこれら医原性の要因が重要であり、感染防止の回復という点から adjuvant therapy としての OK 432 を初めとし、好中球機能賦活因子の今後の検討が必要である。

〔質問〕 志摩 清 (熊本大, 内科)

吸着能は一面食食能と同一の現象と解釈しているが、吸着能と食食能とは同じ動きを示したか。

〔解答〕 香西勝人 (徳島大, 内科)

食食能はデキサメサゾン投与により対照と比較して有意な低下を示すのに対し、吸着能ではほとんど変化していなかった。

〔追加〕 河野通昭 (徳島大, 内科)

ガラスビーズの吸着能は dexamethasone 投与後 24 時間で測定した。

### 35. 肝, 胆, 膵悪性腫瘍ならびに良性疾患における血清糖蛋白変動の意義 (癌化学療法を中心に)

舟橋国博・江崎柳節・林 順一  
奥村恪郎・宮地洋二・末沢 実  
神谷 厚・柴田清人  
名古屋市立大学第1外科  
(主任: 柴田清人教授)

われわれは、肝, 胆道系, 膵疾患における血清糖蛋白 ( $\alpha_1$ -Acidglycoprotein,  $\alpha_1$ -Antitrypsin,  $\alpha_2$ -Haptoglobin,  $\alpha_2$ -Ceruloplasmin) を分析することにより腫瘍の進展ならびに宿主の免疫状態を予知し、さらに化学療法による効果判定の指標となり得ることを認めたので報告する。

〈実験方法〉 肝, 胆道, 膵疾患を胆石症, 肝癌, 胆道系腫瘍, 膵臓癌, 転移性肝癌に大別し, 血清糖蛋白を Immunoassay Partigen 法により測定した。

〈結論〉 1)  $\alpha_1$ -AG は胆石症ではほとんど正常域にあり, 腫瘍では転移性肝癌において著しく高値を示す。 $\alpha_1$ -AT は胆石症でも炎症を併う症例では acute phase reactant として高値を示すが, 腫瘍では全般的に高値である。

HP も炎症の程度により変動を示すが, 腫瘍では肝癌において著しく上昇を示す症例と著しく低値を示す症例に別れ, 宿主の Homeostasis の状態を反映していると考えられる。CP は胆汁中から排泄されることから, 胆石症でも閉塞のある場合は上昇を示し, 腫瘍においても高値を示してくる。2) しかも腫瘍の進展に伴って, これら血清糖蛋白は階段状に上昇する傾向がある。われわれは,  $\alpha_1$ -AG とリンパ球 PHA との間に逆相関のあることを証明しており, したがって腫瘍の進展に伴う  $\alpha_1$ -AG の上昇が免疫不全と何らかの関連があると考えられる。3)  $\alpha_1$ -AG,  $\alpha_1$ -AT, CP は化学療法有効例では下降を認め, 悪化例では上昇する傾向にあった。しかし, 網内系機能を表わすとも言われる HP は, 有効例, 悪化例ともに化学療法により下降することを認めた。われわれは, 閉塞性黄疸における化学療法の特徴を血中, ならびに組織内濃度の面から検討した結果, 閉塞性黄疸においては,

抗癌剤の血中ならびに組織内移行が高いことが判った。このことは腫瘍に対する効果の問題と同時に宿主に対する影響を充分考えて化学療法を行なわねばならない点である。

〔質問〕 大 野 泰 亮 (岡山大, 内科)

$\alpha_1$ -AG,  $\alpha_1$ -AT については、われわれもすでに肺癌、悪性リンパ腫など多数の症例で検討し、stage との相関、治療効果との相関性を報告してきた。

- 1)  $\alpha_1$ -AG,  $\alpha_1$ -AT, Hp, Cp のうち、治療効果と最もよく相関するのは、どれか。
- 2) 原発性肝癌と転移性肝癌で分離した成績があったか。
- 3) Hp にばらつきが多いが、溶血が関与した症例はなかったか。

〔解答〕 舟 橋 国 博 (名市大, 外科)

$\alpha_1$ -AG は肝癌でも進行が大で、肝の体積の大部分を占める時は、むしろ低値を示す。Hp は溶血を起した例は除外している。

### 36. インターフェロンの抗腫瘍作用

横 田 芳 武・岸 田 綱 太 郎

京 都 府 立 医 大・微 生 物

川 俣 順 一

大 阪 大・微 生 物 病 研 究 所

インターフェロン(IF と略)は抗ウイルス作用以外に抗腫瘍作用をも含せてもつことが知られている。いっぽう、IF の種特異性は抗腫瘍作用においてもあるとされている。

われわれは先天的に胸腺を欠除した、ヌードマウスに Sarcoma-180 および HeLa 細胞を移植し、IF の抗腫瘍性と種特異性について検討したので報告する。

〔方法〕ヌードマウス(♀ 5 W)および ICR マウス(♀ 4 W)の皮下に  $1 \times 10^6$  コの Sarcoma-180 を移植後、腫瘍が米粒大に増殖したのち(ヌードマウスは移植後 5 日目、ICR マウスは同じく 7 日目)、マウス IF (マウス脳-日本脳炎ウイルス系)とヒト IF (ヒト白血球-NDV 系)をそれぞれ、25,000 u/mouse を週 2 回、3 週間の計 6 回腹腔内投与し、最終 IF 投与後 7 日目に腫瘍を摘出し、その重量を測定して効果を判定した。

いっぽう、 $5 \times 10^5$  コの HeLa 細胞をヌードマウスの皮下に移植後、Sarcoma-180 の系と同じ方法で IF を投与し、最終 IF 投与 32 日後に効果を判定した。

〔結果〕ヌードマウス、ICR の両系ともに Sarcoma-180 に対して、マウス IF は腫瘍の増殖を強く抑制し、その抑制率は前者で 68.2%、後者で 41.8% であった

が、ヒト IF は抑制効果が見られなかった。いっぽう、HeLa 細胞移植ヌードマウス(移植率約 50%)では、無処置群の平均腫瘍重量  $1.8 \pm 0.3$  g に対して、マウス IF  $2.1 \pm 1.2$  g, ヒト IF  $0.8 \pm 0.3$  g であり、ヒト IF は HeLa 細胞の増殖を強く抑制した。

〔考察〕IF は抗腫瘍作用を有しており、ヌードマウスでの結果から、IF は直接腫瘍に作用するものと思われる。また種特異性も存在している。

従来人ガンに対するヒト IF の作用をマウスの系で実験することはひじょうに困難であるとされていたが、ヌードマウスを使うことにより、ヒト IF の効果をマウスの系で行なうことが可能となった。現在、ヒト胃ガン細胞移植ヌードマウスに IF を投与し、その効果を観察中である。

〔追加〕 酒 井 克 治 (大阪市大, 外科)

患者から得られる癌をヌードマウスに移殖してヒト IF の効果を検討されたい。

〔解答〕 横 田 芳 武 (京都府大, 微生物)

ヌードマウスで継代したヒト胃癌に対するインターフェロンの効果は現在 IF 投与中である。ヌードマウスにヒトガン細胞を 100% 移植することは困難なようで、われわれの系では移植率は 50% 前後である。

### 37. 可溶性物質ラジオオートグラフィによる癌化学療法剤の作用機転の検討

藤 本 二 郎・植 松 昌 雄・梶 正 博

小 林 一 郎・天 方 大 弼・高 井 新 一 郎

東 弘・神 前 五 郎

大 阪 大 第 2 外 科

細胞レベルにおいて制癌剤の局在をラジオオートグラフィにより解析するにあたり、比活性の高い標識制癌剤が得がたいうえに、制癌剤が水や種々の有機溶媒に可溶性であるため実験操作中にその標識制癌剤が乳剤液や固定液中に拡散してしまうことなどが問題となる。私どもは目的とする制癌剤に感受性の高い腫瘍細胞をえらんで、これを *in vivo* でラベルしたあと経時的に腹水を採取して、これを塗抹標本とする。次いで、この塗抹標本について wire loop 法による乾燥乳剤適用を行なうことによりラジオオートグラムを作製している。今回は試験管内発癌により発生したマウス可移植性腹水腫瘍につき、プレオマイシン(BLM), アドリアマイシン(ADM)およびカルバジルキノン(CQ)の細胞内局在を検討して得られた知見を述べる。

$^{14}\text{C}$ -BLM (比活性 27.0  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ ) 注射後時間の経過とともにラベルされる細胞の比率が増加する。注射後 2 時

間では細胞膜に一致して銀粒子の線状配列がみられ、4時間では細胞膜だけでなく核膜にも一致した銀粒子の線状配列がみられる。この核膜におけるBLMの局在が認められたあと傷害細胞が出現するので、核膜におけるBLMの局在がその細胞傷害に重要であると考えられる。傷害細胞ではその細胞質に銀粒子が多数認められる。

以上の所見は分裂期以外の細胞についてであるが、分裂期の細胞だけについてみると傷害細胞はほとんど見られない。そのうえ分裂期の細胞の標識率は4時間以後はあまり上昇せず、8時間では分裂期以外の細胞よりも低い値を示す。これらの所見は、この腫瘍ではBLMはむしろ増殖細胞よりも増殖停止細胞にその殺作用が強いという可能性を示唆しているものと考えられる。

$^3\text{H}$ -ADM (比活性 13.64  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ ) と  $^{14}\text{C}$ -CQ (比活性 55.7  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ ) の細胞内における局在はまず細胞質で漸次核内に移行する。ADM では注射後1時間で核内に銀粒子を認めるものがあるのに対し、CQ では注射後6時間目にはじめて核内に銀粒子がみられた。またBLMでは核膜に一致して銀粒子の線状配列がみられるだけであるが、ADM と CQ では核膜だけでなく核全体に銀粒子の分布がみられた。

### 38. 癌原発病巣およびその転移病巣に対する化学療法の意義

—細胞力学的相異—

末沢 実・江崎柳節・舟橋国博  
奥村恪郎・宮地洋二・神谷 厚  
柴田清人  
名古屋市立大学第1外科

〔目的〕 従来われわれは動物実験から抗癌剤と Urokinase 併用により細胞周期の無限大延長、すなわち癌細胞の死を目的とした癌化学療法において良好な成績を得ているが、転移病巣を形成した場合、その細胞動態を把握すると同時に原発病巣およびその転移病巣に対する癌化学療法の意義について述べる。

〔実験方法〕 1) 家兎を用い右大腿部に VX2 ガン  $10^7$  個筋肉内移植を行ない 25 日後脱血死させて、右大腿原発病巣、肺転移病巣、大網リンパ節転移病巣、肝転移病巣の4カ所から癌組織を採取しきり刻み 1  $\text{mCi}/\text{ml}$  となるよう  $^3\text{H}$ -Thymidine が添加された培養液にて組織培養し、持続標識法による Radioautography を作製し細胞周期解析にあたった。

2) 癌原発病巣とその転移病巣では細胞周期も異なりまた抗癌剤の効果でも差異を示すことが推測でき、原発病巣切除症例と手術不能症例にわけ、転移性肝癌に対す

る癌化学療法の効果について比較検討した。

〔実験結果〕 1) 右大腿部の原発病巣では、Labeling Index (全腫瘍細胞に対する標識細胞の比 L.I. と略) 10.3%、DNA 合成期である  $t_s$  は 30.6 時間、細胞周期である  $t_G$  は 270.6 時間であった。肝転移病巣では L.I. 19.8% で原発病巣に比べて 1.9 倍の上昇をみた。 $t_s$  は 32.5 時間と不変、 $t_G$  は 150.0 時間と 0.55 倍の著明な短縮をみた。なお、肺転移病巣では L.I. は 1.5 倍の上昇、 $t_s$  は不変、 $t_G$  は 0.76 倍の短縮を認め、大網リンパ節転移病巣では L.I. が 2 倍の上昇、 $t_s$  が 1.3 倍の延長、 $t_G$  が 0.64 倍の短縮をみた。

2) 胃癌症例では手術不能症例の 14.3% の改善率に対し、原発病巣切除症例は 73.4% という著明な改善率を得た。また大腸癌症例でも手術施行症例の 80.0%、その他の症例でも 50.0% と圧倒的に手術不能症例に対して改善率の上昇を得た。

〔質問〕 赤木正信 (熊本大, 外科)

1) Reduction surgery によって転移巣の  $\text{H}^3$ -thymidine による labeling index が高くなる機序をどのように考えるか。

2) Reduction surgery 後の転移巣の labeling index の変化から、reduction surgery によって転移巣は急速に増殖する可能性があると考えられるか。

〔解答〕 末沢 実 (名古屋市立大, 外科)

1) Reduction surgery を施行することにより、原発腫瘍の産生する toxic substance (?) の除去のため、免疫状態の改善をきたし、肝転移病巣の改善効果が得られるものとする。

2) Reduction surgery をしないと肝転移病巣の悪化例が多い。

### 39. 細網肉腫に対する Adriamycin の効果

藤本幹夫・上田隆美  
平尾 智・酒井克治  
大阪市立大学医学部第2外科

現在までに細網肉腫 8 例に adriamycin (以下、ADM) を投与したので、その成績を報告する。

ADM の投与法は 0.4  $\text{mg}/\text{kg}$  を 3 日間静注し 3 週間休業後、これをくりかえすことを原則とした。しかし、患者の全身状態がゆるせば休業期間を短縮した。

これら 8 例の臨床効果を KARNOFSKY 基準にしたがって判定すると、1-C 1 例、1-B 1 例、1-A 1 例、0-C 3 例、0-A 2 例であった。1-A 以上を有効とすると、8 例中 3 例が有効であった (有効率 37.5%)。

木村らの悪性リンパ腫の治療効果判定基準によれば、腫瘍効果では著効1例、有効1例、やや有効5例、無効1例となり、寛解効果では完全寛解1例、不完全寛解4例、無寛解3例となった。この判定によると、adriamycinはすぐれた腫瘍効果をもっているが、寛解効果はやや弱いようである。

副作用として、ADM副作用のtriasといわれる造血器障害、口内炎、脱毛がやはり多く、白血球減少(3,000以下)は8例中7例に、口内炎は8例中3例、脱毛は8例中2例にみられた。その他、悪心・嘔吐、血小板減少(10万以下)、貧血(300万以下)、血尿、発熱、頭痛、肝機能障害が各1例ずつみられた。また、プレドニンが併用されたものに間質性肺炎がみとめられており、治療にあたっては十分な注意が必要である。

以上、ADMは細網肉腫に対して有効な薬剤であり、とくに腫瘍縮小効果がすぐれているので、寛解導入剤として使用するのがよいと考えている。

〔追加、質問〕 大 野 泰 亮 (岡山大, 内科)

ADM, VCR, ifosfamide 3 剤併用療法を再発あるいは他治療 refractory の 13 症例の悪性リンパ腫に試みた結果、CR 7 例、PR 3 例を得た。

ADMには見るべき効果があるが toxicity も強く、悪性リンパ腫においては、単独療法よりは、むしろ多剤併用の形で用いられるべきであろうと思う。しかも、本疾患群にはより軽い toxicity で十分な効果が得られる優れた薬剤 (VCR, EX, PCZ など) があるので、これらに refractory の症例に ADM は試みられる薬剤ではないかと考える。

〔解答〕 藤 本 幹 夫 (大阪市大, 外科)

ADMは極めてすぐれた抗腫瘍効果を示すので、他剤耐性の悪性リンパ腫にも使用してみるべき薬剤と考える。しかし、私達はまだ、他剤と併用した経験がなく、単独がよいか、併用がよいかの判断はできない。

#### 40. 悪性腫瘍患者に対するフトラフル坐剤の臨床使用成績

平 尾 智・上田隆美  
藤 本 幹 夫・酒井克治  
大阪市立大学医学部第2外科

フトラフル坐剤を末期あるいは再発の悪性腫瘍患者 21 例に投与したので、その成績を報告する。

本剤の1日投与量を 1~1.5g とし、1g の場合は1日1回、1.5g の場合は朝夕2回にわけて肛門内に挿入した。投与期間は 15~287 日で、したがって投与総量は 15~287g となる。

本剤が投与された 21 例のうちわけは、胃癌 7 例、乳癌 4 例、胆嚢癌、子宮癌の各 2 例、食道癌、膵癌、結腸癌、原発不明の腺癌、平滑筋肉腫、悪性上皮腫の各 1 例である。

効果判定は KARNOFSKY 基準にのっとり行なった。その結果、1-A 2 例、0-C 2 例、0-B 3 例、0-A 1 例、0-0 13 例となり、1-A 以上の有効例は 2 例(有効率 9.5%)にすぎなかった。有効例は胃癌と乳癌の各 1 例であった。

副作用として、消化器症状を訴えたものが多い。すなわち、食欲不振 8 例(38.0%)、悪心・嘔吐 6 例(28.6%)、下痢 4 例(19.0)、口内炎 2 例、腹痛 1 例がみられた。しかし、これらの程度は軽く、投与を中止せねばならなかったものは 1 例もなかった。また、造血臓器の障害は少なく(白血球減少 1 例、貧血 1 例)、肝機能や腎機能に対する障害は全くみられなかった。

本剤は副作用が少なく、しかも軽度であるので長期投与に適した薬剤と考える。しかし、本剤単独の効果はすくないので、今後、他剤との併用を検討する必要がある。

〔質問〕 江 崎 柳 節 (名市大, 外科)

フトラフル坐剤は下腸間膜静脈から、門脈を経て肝へ大量に移行することがわかっているが、原発巣へは移行しにくい。肝転移だけに有効であったと思われる症例はなかったか。

〔解答〕 平 尾 智 (大阪市大, 外科)

とくに転移性肝癌についての検討は行っていない。私達の例は肝癌ではなく後腹膜に浸潤した症例に有効であった。

#### 41. 化学療法の咽頭細菌叢におよぼす影響について (続報)

東 朋 嗣・青木隆一・赤尾 満  
羽 田 同・足立利幸・保井英憲  
杉山茂彦

大阪市立桃山病院感染症センター

化学療法により咽頭細菌叢に起る菌交代現象について化学療法剤の種類、投与量と出現交代菌の種類との関係、出現交代菌の投与抗生剤に対する感受性について、呼吸器感染症(以下、呼吸器と略す) 29 例、他臓器感染症(以下、他臓器と略す) 53 例の GNB だけを対象として検討した。1) 広域抗生剤投与群では 65 例中 86.2% に菌交代現象陽性であるが、狭域化学療法剤投与群では 17 例中 41.2% に過ぎない。合成ペニシリン系薬剤(以下、F系と略す)では 36 例中 94.4% に菌交代現象が陽性であるのに対し、セファロスポリン系薬剤(以下、

C系と略す)では26例中73.1%とP系に比し低率であった。呼吸器は82.8%,他臓器は73.6%と菌交代現象陽性率に大差を認めなかった。2)出現交代菌種は大腸菌(以下,Eと略す)12例,肺炎桿菌(以下,Kと略す)9例,E+Kから化学療法中にKだけとなる8例,緑膿菌(以下,Psと略す)9例,K+E12例が主なものである。Kは他の菌との共存例も含めてP系投与群で菌交代現象陽性の34例中73.5%に対し,C系では18例中55.6%と低値を示した。同様にEについてみるとP系52.9%に対しC系では83.3%の高率を示した。Psは16例に交代菌として検出され呼吸器の菌交代現象陽性24例中54.1%に検出されたのに対し他臓器では39例中7.7%に過ぎない。3)交代菌の投与抗生剤に対する感受性検査を30症例について行なった。感受性菌10例に対し耐性菌は20例であった。4)交代菌が消失せず菌交代症へと発展した症例は呼吸器の2例だけであった。

総括:化学療法剤投与により呼吸器だけでなく他臓器においてもほぼ同率に咽頭細菌叢に菌交代現象の起ることを認めた。広域抗生剤では菌交代現象陽性率が高い。P系投与ではKの出現率が高く,C系ではEの出現率が高いがその理由は不明である。Psは呼吸器に多く出現するが咽頭粘膜の障害に関係すると思われる。交代菌の2/3は投与抗生剤に耐性であった。菌交代症は呼吸器に2例だけ認めた。

#### 42. 気道感染における抗菌剤投与と分離菌の変化について

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

大阪市立大学第1内科

過去10年間の呼吸器感染症の入院患者132例につき,喀痰分離菌と投与抗生剤の種類と期間の関連性につき検討した。

抗生剤投与後の喀痰分離菌の内訳は,狭域PCおよびCPでは,少数例のため抗生剤投与の影響を判断できなかった。マクロライド系では,GNBは投与後やや増加するが,長期間投与群でもその比率は変化しない。TC系では,投与4週未満群では,グラム陽性菌と陰性菌の比は,投与前と大差を認めない。GM等のアミノ配糖体では,Pseudomonasは1~2週投与群で投与前のほぼ1/3に減少するが,2週以上投与群では再び増加する。SM,KMなどの投与群では,一定の傾向は認められない。広域PCおよびセファロスポリンC系(以下,CPC

と略す)では,GNB,とくにKlebsiellaは投与前後で3.8~9.8%から12.3~18.8%に,Pseudomonasは1.7~3.8%から6.4~10.5%に増加する。また,広域PC投与群においてHemophilusは,投与前後で12.4%から2.1~7.5%に減少する。

つぎに,気道感染症の主要起炎菌として,あるいは治療に困難を感じる菌としてStaph. aureus, D. pneumoniae, Hemophilus, E. coli, KlebsiellaおよびPseudomonasを選び,症例別に菌の消長と投与抗生剤につき検討した。とくに,Klebsiellaを抗生剤投与後新たに検出した群では,広域PCおよびCPCが1/3~2/3を占め,終始Klebsiellaを検出した群では,CPC投与例が37.5~40%,TC投与例が40~50%を占める。Pseudomonasの消失した群は,抗生剤投与1週未満投与群では広域PC,CPCが2/3を占め,1週以上投与群ではGMが多数を占める。菌交代現象としてPseudomonasが出現した群では,広域PCおよびCPC投与例が最多で,GM投与例は1例もない。また,全経過Pseudomonasを検出した群でもGM例はない。

最近,広域PCおよびCPCが広く,長期に投与され勝ちであるが,投与に際し,患者分離菌の消長について,なお一層の配慮が必要と考える。

〔質問〕 原 耕 平 (長崎大,内科)

種々の治療の終末像として緑膿菌が出現する機会が多いが,その発現の経路と治療後の緑膿菌の推移は如何。

〔解答〕 川 合 植 英 (大阪市大,内科)

Pseudomonasを検出した症例は抗生剤投与の中止,または抗緑膿菌製剤の投与により緑膿菌の消失がみられる場合と持続して検出される場合とが認められた。

#### 43. 末期肺感染症における使用抗生剤と検出菌

堀内信宏・中富昌夫・岩永正明  
広田正毅・堤 恒雄・森 信興  
那須 勝・斉藤 厚・原 耕平  
長崎大第2内科

各種重症疾患に続発する末期肺感染症のうち,肺感染症の病原的診断に関して,われわれは剖検肺からの細菌学的検索を行ない,その成績の一部はすでに報告してきた。

重症末期の状態には,各種抗生剤,ステロイド剤および免疫抑制剤が頻繁に使用されているのが現状である。末期肺感染症ではE. coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiellaを主としたグラム陰性桿菌が検出菌の主流をしめていた。これらの検出菌をそのまま起炎菌と即決するこ

とには危険性があるが、喀痰の細菌検査、血液培養および臨床所見からかなりの信頼価値はあるものと思われた。

今回は死亡前に使用された抗生剤の種類と剖検肺から検出された細菌との関連を検討した。末期状態では種々の抗生剤が使用されているが、PC系抗生剤使用例には *Klebsiella* が、セファロスポリン系には *Serratia*, *Enterobacter* が、セファロスポリン系には *Serratia*, *Enterobacter* が、アミノグリコシド系には嫌気性菌が剖検肺から検出されることが多かった。

#### 44. 急性単純性膀胱炎に対する one shot 療法の試み

—CEC 0.5g 投与について—

角田和之・川島尚志  
大井好忠・岡元健一郎  
鹿児島大泌尿器科  
陣内謙一・長沼弘三郎  
県立佐賀  
野辺崇・後藤俊弘  
市立松江

本症の治療にあたり、抗菌剤が one shot で投与された場合、抗菌剤の最高尿中濃度が起炎菌の MIC を大きく上廻れば十分な治療効果が期待される。かつ、本症に対する必要最小限の投与量を検討することは薬剤の副作用を考えれば決して無意味なことではないと考えるため、今回鹿児島大泌尿器科ならびに関連病院において、女子 30 症例を対象にして CEC 0.5g を 1 日 1 回 3 日間筋注投与した結果、下記の成績を得た。① CEC 0.5g 1 日 1 回の one shot 療法で著効率 83%，有効率 93.3% を得、本症の治療にきわめて有用であることを確認した。② 自覚的副作用は全例に認められなかった。③ 1 日 1 回の抗菌剤の投与で、その薬剤の尿中濃度が起炎菌の MIC より上廻れば治療効果が得られると考える。④ 本療法は薬効評価の 1 つの方法となりうると考える。

〔質問〕 名出頼男 (名古屋保健衛生大, 泌尿器科)

対象とされた *E. coli* は MIC が 200  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあることから、大部分がディスク法で耐性と呼ばれるものと思うが如何。

〔解答〕 角田和之 (鹿大, 泌尿器科)

本学会標準法により、10%/ml を用いて MIC を測定した。

#### 45. 我々の慣用する抗生物質投与方法について

武居哲郎・熊沢浄一・百瀬俊郎  
九州大学泌尿器科

<目的>

われわれが主として術後症例に慣用している抗生物質の投与方法、すなわち、経口摂取不可能な折に午前中施行する点滴静注内に抗生物質を混入し、夕刻同種抗生物質を筋注投与方法が果してどの程度の効果を挙げているか、薬動学的、細菌学的に検討した。

<方法>

抗生物質にはセファロスポリン剤の CET, CER を用い、術後患者 5 例を対象として、CET 3g を午前 9 時から正午まで、約 3 時間かけて点滴静注し、CER 1g を午後 6 時に筋注した。CET 投与直前から投与後 23 時間までの血清、尿を可能なかぎり頻回に採取し、CET, CER の濃度を *Streptococcus hemolyticus* D による重層法で測定した。同時に、尿中細菌培養同定と CET, CER に対する感受性検査をディスク法により施行した。

<結果>

CET, CER の血中、尿中濃度は全例ほぼ同様な推移を示した。すなわち、CET 点滴中は血中、尿中濃度ともに高値を示しているが点滴終了後は速やかに低濃度となり、CER 筋注前数時間はトレースとなっていた。感染防御効果は多くの例に認めた。また高度耐性菌である緑膿菌感染の 1 例において尿中濃度高度の際、菌の陰性化を認め、CER 筋注前数時間のトレースの際に増殖を認めた。この結果、CER 筋注投与回数を少くとも 1 回増加したほうがさらに良好な臨床効果を挙げるものと考えらる。

〔質問〕 小幡浩司 (名古屋第 1 日赤)

留置カテーテル挿入時の感染予防目的で投与する抗生物質は比較的少量がよいと思うが如何。

〔解答〕 武居哲郎 (九大, 泌尿器科)

今回の症例は全例尿道留置カテーテル使用例で、かつ術後患者であった。上行感染は必発と思われ、予防投与の必要性は充分あると考えられるが、投与量についてはさらに検討を要する。

#### 46. 化学療法の臨床効果でみられるいわゆる critical line について

土井達朗・塩味陽子  
河田幸道・西浦常雄  
岐阜大学泌尿器科

尿路感染症に対する各種化学療法剤の効果を検討するさい、尿中細菌の消失状況と原因菌の MIC との関係を見ると、ある一定以上の MIC では菌の消失率が有意に低くなる現象が認められる。われわれはこのような細菌の消失率に有意差が生じる MIC の borderline を critical line と名付け、ABPC 投与群 尿路感染症、PPA 投与群慢性尿路感染症について、先の本学会総会において報告した。今回は TOB と GM の比較試験を行なった慢性尿路感染症の症例について、同様の解析を追加した。GM 投与群 67 例では 25~12.5  $\mu\text{g}$ ~6.25~3.12  $\mu\text{g}$  に critical range として現われるのに対し、TOB 投与群 49 例では類似薬剤であるにもかかわらず 25  $\mu\text{g}$  と 12.5  $\mu\text{g}$  の間に critical line として存在した。このような critical line についてまとめてみると、①line となる場合と range となる場合とがある、②同一薬剤であれば急性症と慢性症とは差が認められない、③range となる場合は、その上限で消失率の有意差がより大きい、④急性症では耐性菌がすくないためか、上限が決めにくい場合が多い、などの点が挙げられる。今回はこの critical line を規制する因子としての薬剤の尿中濃度を中心に検討を行なった。その結果をまとめると①MIC が 400  $\mu\text{g}$  以上の高度耐性菌でもかなりの消失をみるものがある、②MIC が 800  $\mu\text{g}$  の菌株では尿中とブイヨン内での増殖にかなりの差が生じる、③*in vitro* においては試験管内での  $\beta$ -lactamase による薬剤の不活化、細菌増殖における培地自体の問題があり、*in vivo* での臨床効果を *in vitro* で論じるには、この点を留意する必要がある。

〔質問〕 名出頼男 (名古屋保健衛生大、泌尿器科)

Biophotometer で調べた *Enterobacter* の耐性の mechanism が、enzymatic であるか、intrinsic resistance と呼ばれるものであるかによって、MIC に及ぼす inoculum size の影響が異なり、また病巣における抗菌剤の効果と MIC との相関も変ると考えられるが、その点はどうか。

〔解答〕 土井達朗 (岐大、泌尿器科)

その差については  $\beta$ -lactamase による薬剤の不活化であろうと推測した。今後さらに検討したい。

#### 47. Tobramycin の尿路感染症に対する臨床効果

—二重盲検法による Gentamicin との比較検討—

石神襄次・三田俊彦・谷風三郎  
神戸大学泌尿器科

土井達朗・西浦常雄  
岐阜大学泌尿器科

近藤捷嘉・高本均・新島端夫  
岡山大学泌尿器科

藤村宣夫・福川徳夫・黒川一男  
徳島大学泌尿器科

熊沢浄一・百瀬俊郎  
九州大学泌尿器科

上村計夫・薬師寺道明・江藤耕作  
久留米大学泌尿器科

角田和之・大井好忠  
鹿児島大学泌尿器科

二宮敬宇・上野一恵・鈴木祥一郎  
岐阜大学微生物

Tobramycin(TOB) 注射剤については、第 22 回日本化学療法学会総会において新薬シンポジウムに採択され、基礎、臨床の両面から検討されている。

今回、上にかかげた 7 大学泌尿器科およびその関連機関の協同研究により TOB の薬効を Gentamicin(GM)を基準薬として二重盲検法により比較検討したので報告する。

試験は成人の尿路感染症を対象として、両剤とも 1 回 60 mg, 1 日 2 回, 5~7 日間連続投与した。効果の判定は起炎菌、尿中白血球、体温、自覚症状の消長を考慮の上、関係者一同参加のもとに統一効果判定を行なった。

その結果、全集積症例は 205 例、臨床効果を判定し得た症例は TOB 投与群 86 例、GM 投与群 95 例であった。総合統一効果は、TOB 投与群では著効 23 例、有効 23 例、やや有効 13 例、無効 29 例、GM 投与群では著効 29 例、有効 24 例、やや有効 13 例、無効 29 例であって、それぞれ著効・有効率は 53% と 56%、やや有効までを含めた有効率は両剤群とも 69% であった。細菌学的効果においても消失および減少は TOB 投与群 63%、GM 投与群 62% であって推計学にはいづれも危険率 5% で有意差を認めなかった。しかし、臨床症状別にみると、とくに発熱に対して TOB は有意にまさる効果を示した。

副作用は TOB 投与群 97 例、GM 投与群 103 例に

ついて観察し、18例と20例の報告があったが、そのうち最も多いものは注射部痛で11例と17例であった。なお、BUNについてはTOB投与群と比較してGM投与群に上昇例を多く認めた。

なお、本試験の背景因子においては両群間に有意な偏りを認めなかった。

#### 48. 泌尿器科入院患者の尿路感染症の検討

特に菌交代現象について

本多靖明・夏目 紘・村瀬達良  
安積秀和・小幡浩司  
名古屋第一日赤

過去3年間の入院患者の尿路感染発生頻度はいずれも約35%前後でとくに増減傾向は認めない。200名の尿路感染患者のうち、27.5%に菌交代を認めた。交代菌の約90%はグラム陰性桿菌が占めていた。菌交代現象発生前に大部分の症例でセファロスポリン剤、合成ペニシリン剤などの広域抗菌スペクトルを有する抗生剤が使用されており、しかも交代菌はこれらの薬剤に対して多くは耐性であった。尿道留置カテーテルと菌交代の関係をみると、55名の菌交代患者中98.2%にカテーテル留置の既往があった。また泌尿器科手術との関係は、55名中尿路手術を受けたものは約80%であり、手術を受けなかった10名中5名は悪性腫瘍の末期で生体の感染防禦能が低下し、かつ長期間の留置カテーテルを余儀なくされていた。以上の事実から尿路感染における菌交代現象は(1)尿路に手術侵襲を加えると発生し易い、(2)ほとんどの症例で留置カテーテルが実施されており、留置期間は比較的長い、(3)菌交代発生前に大部分の症例で合成ペニシリン剤およびセファロスポリンが使用されている、(4)菌尿路手術を受けない患者でも癌末期などのため主体の感染防禦能の低下した場合には、菌交代が発生し易く、かつ容易に消失し難いことなどが明らかになった。

〔質問〕 熊 沢 淨 一 (九大泌尿器科)  
術後にはどのような抗生剤を使用したか。

〔解答〕 本多 靖明 (名古屋第一日赤, 泌尿器科)

術後に使用された抗生剤は、CET, ABPC, CBPC, SBPCが点滴静注され、引き続き CER, ABPC, CEZ 等の抗生剤を筋注している。

〔解答〕 小幡 浩司 (名古屋第一日赤泌尿器科)  
セファロスポリン、ペニシリン等広域抗生剤を多量に長期投与するほど、耐性菌の交代発現頻度が高い結果を

述べ、反省の資料とした。

#### 49. 尿路における *S. epidermidis* の病原的意義 (第2報)

慢性尿路感染症における統計的観察と薬剤感受性

嶋津良一・塩味陽子  
河田幸道・西浦常雄  
岐阜大泌尿器科  
宮村隆三  
社会保険埼玉中央病院

尿路感染症の原因としては1950年代後半まではグラム陽性球菌、とくにブ球菌の頻度が多いとされていたが、尿定量培養のルーチン化および各種化学療法剤の使用等により *E. coli* 等のグラム陰性桿菌の頻度が多くなったと報告されている。これに伴い尿由来の *S. epidermidis* は尿道常在菌の1つで汚染菌として考えられてきた。しかし最近、臨床的に *S. epidermidis* が原因菌として考えられない症例に遭遇する機会が多いとの印象を持ったため、われわれは尿路感染症における *S. epidermidis* の病原的意義について検討を行ない、急性症に関する統計的観察については、前回の化療総会において報告した。

今回は慢性尿路感染症における病原的意義について1974年11月から75年9月までに集計した63例について統計的観察を行なった。*S. epidermidis* の分離頻度は *E. coli* に次いで多く、全体の20%を占めていた。*S. epidermidis* は21例中17例までが、他の菌種と混合した形で分離され、単独で分離されたのは4例であった。分離の状態と生菌数の関係からみると *S. epidermidis* は、大部分が混合感染で  $10^8$ /ml 未満の菌数で分離されていた。 $10^8$ /ml 以上の菌数で分離されたものを急性症と慢性症と比較してみると慢性症では少なくなっていた。生化学的性質や薬剤感受性試験での急性と慢性の比較はほとんど変化を認めなかった。

臨床的にみれば慢性症における *S. epidermidis* の病原的意義は、急性症に比べて少ないようであるが、低菌数と混合感染の問題や、*S. epidermidis* 自体の病原性に関しては今後の検討が必要であると思われる。

〔質問〕 大井好忠 (鹿大, 泌尿器科)

急性尿路感染症と慢性尿路感染症から分離される *Staphy. epidermidis* のコアグララーゼの強弱に差があったか。

〔解答〕 嶋津良一 (岐阜大, 泌尿器科)

コアグララーゼテストの結果における強若の差は認めない。

## 50. 山口大学医学部付属病院における *Serratia* 感染症の現況

上 領 頼 啓

山口大学医学部泌尿器科

1962年にEWINGが*Serratia*による院内感染症を指摘して以来、本邦でもいくつかの報告がみられるようになってきた。最近私達のところでも尿から*Serratia*の分離率が急増している。今回、昭和48年から50年8月までの入院および外来患者から分離された*Serratia* 293株について臨床的統計的観察を行なった。またその伝播経路、病原性をも検討した。

尿からの細菌分離率は48年49年は緑膿菌がもっとも高く、ついで*Serratia*, *E. coli*となっているが50年ではそれが逆転し*Serratia*がもっとも高い。混合感染の割合を検討してみると、49年50年とも単独感染のほうが多く、混合感染では緑膿菌、腸球菌が多い。手術前後の分離率をみると、とうぜん術後に多く、これをカテーテル留置群と非留置群とにわけてみると圧倒的に留置群に多く、約30%に検出された。いっぽう、尿路をclosed systemとした10例では使用前菌陰性3例のうち2例は使用後も菌は陰性で残り1例は3日目に*Serratia*が検出された。感受性を年度別にみるとセファロスポリン、合成ペニシリン系はほとんどなく、アミノ配糖体に高かった。なかでもGM, CLに良好であったが50年になってGMが著るしく低下し耐性株が増加してきたことを示している。次に伝播経路を検索したところ医療従事者の手からは分離されず、ゴキブリ12匹の検索でも同様であった。続いてラット8匹を用いて上行性腎盂腎炎を作成し*Serratia*の病原性を調べた。48時間目では全て $10^4$ 以上の接種菌を検出し、組織学的には腎盂粘膜に急性期炎症病巣をみた。6週間目では1腎だけ $10^6$ の菌を検出し、組織学的には腎盂粘膜の急性期像は消え、糸球体に軽度のウツ血像をみるだけであった。

〔質問〕 小池 聖 淳 (九大, 口腔細菌)

*Serratia*の重要な属性としてColistin, Polymyxin Bに対し $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示すことがあげられていて、分類の基礎になっているが、あなたの*Serratia*同定方法をききたい。

〔解答〕 上 領 頼 啓 (山大, 泌尿器科)

一般にはColistinに耐性を示すと、言われているが、当料の統計ではColistinには高い感受性を示した。私は直接同定を行っていない。当大学中検の報告をもとに統計的観察を行なった。

## 51. *Serratia marcescens* および *Proteus* 菌群の S-T 合剤にたいする薬剤感受性

猿 渡 勝 彦・餅 田 親 子

伊 折 文 秋・林 愛

長崎大検査部

原 耕 平・斉 藤 厚・那 須 勝

森 信 興・堤 恒 雄・広 田 正 毅

中 富 昌 夫・堀 内 信 宏

同 第 2 内 科

近年、化学療法剤の普及とともに、各種細菌の多剤耐性が注目されている。*Serratia*, *Proteus* 菌群もその1つであり、私達は、*Serratia marcescens* については第23回本学会総会(神戸)、*Proteus* 菌群については第19回臨床病理学会九州地方会(熊本)において、各種薬剤にたいする感受性の推移を報告してきた。

今回は、これらの菌種についてSulfamethoxazole (SMX) とTrimethoprim (TMP) 合剤(20:1に配合、以下S-T合剤と略)およびTMPの抗菌力を測定したので、その成績を報告する。

〔実験方法〕

被検菌株は、最近各種臨床材料から分離した*Serratia marcescens* 217株、*Proteus* 菌群 142株の計359株を用いた。

測定方法は、日本化学療法学会ST合剤研究会のMIC測定法小委員会によって決められた方法(Chemotherapy 21(2):67~76, 1973)によって行なった。

〔実験成績〕

*Serratia marcescens* に対するST合剤のMICは $0.78\sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上にあり、そのピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ と $12.5 \mu\text{g/ml}$ の2峰性を示した。TMPのMICは、 $0.39\sim 25 \mu\text{g/ml}$ 、そのピークは $1.56\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ にあった。

*Proteus vulgaris* では、S-T合剤、TMPともに $3.13 \mu\text{g/ml}$ に、*Pr. mirabilis* では、S-T合剤で $6.25\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ 、TMPでは $3.13 \mu\text{g/ml}$ にそのピークがあった。*Pr. rettgerii* では、S-T合剤で $12.5\sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、ピークは $100 \mu\text{g/ml}$ であり、TMPでは $12.5 \mu\text{g/ml}$ にそのピークがあった。*Pr. inconstans* では、S-T合剤のMICは $1.56\sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上、TMPでは $0.78\sim 50 \mu\text{g/ml}$ であった。

*Morganella* は、S-T合剤で $3.13\sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、TMPのピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

## 52. *Serratia* に関する実験的薬学療法 第1報

抗菌剤の *in vitro* 感受性

中沢昭三・大槻雅子・平井芳美  
尾花芳樹・戸田正人・杉原芳樹  
山田作夫

京都薬大微生物

近年、感染症の原因菌としてグラム陰性桿菌が問題となり、中でも *Serratia* 感染が注目をあびてきている。今回、私どもは臨床分離 *Serratia* について種々の抗菌剤の感受性を測定したので報告する。

使用菌株は東京大学医学部中央検査部（清水喜八郎博士）分与の 60 株，神戸大学泌尿器科学教室（石神襄次博士）分与の 61 株，京都大学医学部中央検査室分与の 2 株，大日本製薬総合研究所分与の 4 株の合計 127 株で，18 種の抗菌剤，すなわち，Streptomycin, Kanamycin, Lividomycin, Gentamicin, Dibekacin, Tobramycin, Amikacin, Nalidixic acid, Piromidic acid, Pipemidic acid, Ampicillin, Carbenicillin, Sulbenicillin, Cephalothin, Cephalexin, Tetracycline, Chloramphenicol, Polymyxin B の感受性測定を日本化学療法学会 MIC 測定法に従い  $10^8$ ,  $10^6$  接種について行なった。 $10^8$  接種と  $10^6$  接種を比較するとほとんどの抗菌剤において  $10^6$  接種で感受性ピークが 1 管程度良い値を示した。 $10^8$  接種について検討した結果は，アミノ配糖体抗生物質の中では Gentamicin が最も優れた感受性を示し，次いで Amikacin, Tobramycin, Dibekacin のグループが良い感受性を示した。Kanamycin, Lividomycin, Streptomycin のグループは感受性と  $>100 \mu\text{g/ml}$  という耐性の 2 峰性の分布を示し，約 20% が耐性菌であった。また，127 株中 Gentamicin 耐性株が 2 株認められ，これらのアミノ配糖体抗生物質間の交差耐性をみると Amikacin, Lividomycin には感受性を示したが他の薬剤には耐性であった。合成抗菌剤の中では Nalidixic acid と Pipemidic acid が良好な感受性を示し， $\beta$ -lactam 系の中では Cephalosporin 系はほとんどの株が耐性を示したが，Penicillin 系では Carbenicillin, Sulbenicillin で良好な感受性を示す株が一部認められた。Chloramphenicol, Tetracycline では  $>100 \mu\text{g/ml}$  を示す株が 20~30% 認められ，Polymyxin B ではほとんどの株が  $>800 \mu\text{g/ml}$  を示した。以上，*in vitro* 感受性については現在使用されている抗菌剤の中で注射用として Gentamicin が，経口用として Nalidixic acid が有効であった。

## 53. *Serratia* に関する実験的薬学療法 第2報

抗菌剤の *in vivo* 効果

中沢昭三・黒田浩之・中野一行  
佐藤 清・河野啓三  
京都薬大微生物

前報で報告した臨床分離の *Serratia* のマウスに対する病原性，マウス体内での菌の消長，およびマウス実験的感染症に対する各種抗菌剤の治療効果と *in vitro* 抗菌力 (MIC) との相関性などについて検討した。

先ずマウスに対する病原性については mucin 無添加の場合の  $\text{LD}_{50}$  は大部分の菌株が  $10^6\text{--}10^8$  cells/mouse であり，今回使用した 32 株の平均は  $2.7 \times 10^7$  cells/mouse，うち色素産生株 11 株の平均は  $5.1 \times 10^6$  cells/mouse，非産生株 22 株の平均は  $5.4 \times 10^7$  cells/mouse であった。また mucin 添加群では全体的に virulence が増し平均の  $\text{LD}_{50}$  は  $2.0 \times 10^6$  cells/mouse となり色素産生株，非産生株の  $\text{LD}_{50}$  の差も mucin 無添加の場合と同様の傾向がみられた。

色素産生株の中の 1 株，T-55 ( $\text{LD}_{50} = 2.9 \times 10^3$  cells/mouse, mucin[+]) のマウス体内での消長を検討したが，mucin (final 2%) 添加，i. p. 接種群 ( $4 \times 10^6$  cells/mouse) では腹腔内，血中，肝，肺，腎，脾臓中の生菌数が急速に増加し 9 時間後には  $10^8\text{--}10^9$  cells/ml or g に達し 12 時間以内に全例死亡した [50% 致死時間  $\text{LT}_{50} \approx 9.5$  hr.]。また mucin 無添加で  $1 \times 10^8$  cells/mouse の菌を i. p. に接種した場合には上記 mucin 添加の場合と同様急速に  $10^{7\text{--}9}$  cells に達し 10 時間以内に死亡したが [ $\text{LT}_{50} \approx 8$  hr.]，同量の菌を i. v. に接種すると  $10^{5\text{--}7}$  cells/ml or g の order で長時間持続したのち 18 時間で 100% 死亡するという結果がえられ [ $\text{LT}_{50} \approx 16$  hr.]，i. p. 接種と i. v. 接種との間に明らかな差が認められた。

次に MIC の異なる *Serratia* 3 株を選びマウス実験的感染症に対する治療実験を行なった。

薬剤は抗生物質として Streptomycin, Kanamycin, Lividomycin, Gentamicin, Dibekacin, Tobramycin, Amikacin，経口用合成剤 Nalidixic acid を用いた。その結果 MIC 測定の結果と同じく，注射用ではアミノ配糖体系抗生物質，とくに Gentamicin が，また経口用では Nalidixic acid が有効であり，耐性菌を含む 3 菌株に対する MIC と  $\text{ED}_{50}$  との間に明らかな相関性が認められた。

[質問] 土屋 皖 司 (武田薬品)

*Serratia* の各菌株の mucin による毒力増強作用は、いずれの菌株でも同様に起るのか。

〔解答〕 黒田浩之(京都薬大, 微生物)

Mucin による virulence の上昇は、22 株について検討したが、LD<sub>50</sub> で比較して 50~100 倍程度の上昇がみられる株がほとんどであったが、1 部数倍あるいは 1,000 倍という菌もみられている。

#### 54. *Serratia* に関する実験的薬学療法 第 3 報

##### 抗 菌 像

西野武志・山岸純一  
久保田満寿代・中沢昭三  
京都薬大微生物

アミノ配糖体抗生物質の作用機作については、生化学的に薬剤が 30 S リボソームと結合して蛋白合成を阻害することが知られているが、いっぽうでは菌体表層部に対する作用も報告されている。私どもはすでに 2, 3 のアミノ配糖体抗生物質の大腸菌や緑膿菌に対する抗菌像を報告してきたが、その中で大腸菌では outer layer に bleb 形成が見られ、緑膿菌では切断像が認められた。このように菌種により異なった抗菌像が観察されたので、今回、さらに *Serratia* を使用し、Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB) などのアミノ配糖体抗生物質を作用させた場合に細胞表層にどのような変化が見られるかを明らかにする目的で位相差顕微鏡、走査電子顕微鏡および透過型電子顕微鏡を用いて形態学的面から検討を行なった。

位相差顕微鏡による観察では GM, DKB の 1/8 MIC, 1/4 MIC を作用させたところ control とほとんど同様に増殖し、1/2 MIC で増殖は完全に stop した。MIC, 5 MIC, 10 MIC 作用では 1 時間後から菌体内部に穴のあったような構造や顆粒を観察することができた。走査電子顕微鏡による観察では 1/4 MIC 作用でほとんど変化は認められなかった。MIC, 5 MIC, 10 MIC 作用において菌体内部の空胞様構造や菌体表層部が著しく damage を受けている像を観察することができた。

また超薄切片の透過型電子顕微鏡による観察では control において outer layer の外側に 1 つの層 (莢膜様構造) が存在することが判った。GM や DKB 1 MIC 作用 1 時間後において著しい plasmolysis や菌体内部の希薄化を認め、大腸菌ほど頻度は高くないが outer layer に bleb 形成を認めた。5 MIC, 10 MIC 作用時ほとんど同様な抗菌像であり、緑膿菌において認めた切断像を観察することができなかった。

〔質問〕 土屋 院 司 (武田薬品)

- 1) 使用菌株は毒力株か。
- 2) 無毒株と毒力株の電顕像には、相異がみられるか。

〔解答〕 西野武志(京都薬大, 微生物)

今回使用した *Serratia* T-55 は capsule を保有しており、BERGEY の分類によれば *Serratia* は少数の菌株が capsule を保有すると述べている。*Serratia* T-55 以外の *Serratia* についてはまだ検討していない。

#### 55. セファロスポリン系抗生物質 Cefatrizine の殺菌作用について

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

新しい経口用合成セファロスポリン系抗生物質 Cefatrizine (CFT) の殺菌作用に関して Cephalixin (CEX) を比較薬剤として実験を行なった。

*E. coli* についてディスク法、増殖曲線における短時間内の殺菌作用を検討した結果、CFT は CEX に比較して強力かつ速効的な殺菌作用を有しているという知見を得た。すなわち、*E. coli* NIH JC-2, 臨床分離 *E. coli* No. 22 を 10<sup>8</sup> cells/ml 含む Heart infusion agar で平板を作製し、ディスク法により生じた阻止円の殺菌帯の大きさを比較した。ディスクの濃度は MIC の 5~40 倍を用いた。その結果、CFT は CEX に比べ殺菌帯が大きく現われた。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。臨床分離 *E. coli* No. 29 の対数増殖期 (10<sup>7</sup> cells/ml) に CFT 25, 50 μg/ml, CEX 400, 800 μg/ml を作用させた場合の濁度の変化を Biophotometer により観察し、同時に 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4 時間の生菌数を測定した。CFT は CEX に対して強い殺菌作用を示すことを認めた。これらの成績を形態学的面から裏付けるために以下の実験を行なった。*E. coli* NIH JC-2 の対数期途上の菌を種々の濃度の薬剤を含む Heart infusion broth で培養し 3 時間後と 20 時間後の形態をメチレンブルー染色により観察した。3 時間後では CFT は CEX に比べ伸長化する濃度の範囲が狭く、低濃度においても溶菌するようであった。しかし、20 時間後では CEX の低濃度作用でも溶菌がみられ両剤の差はほとんど見られなかった。また、対数期途上の *E. coli* NIH JC-2 に両薬剤の 4 MIC 濃度 (CFT 25 μg/ml, CEX 50 μg/ml) を作用させ、位相差顕微鏡を用いて形態観察を行ない両薬剤による菌体の伸長化を認めた。しかし、CFT 作用では全ての菌を短時間で溶

菌させたが、CEX 作用では溶菌までにかなりの時間を要した。また CFT 作用では CEX 作用に比べあまり伸長化せず溶菌するのが観察された。

以上の諸実験の結果、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。

## 56. Cefatrizine (S-640 P) にかんする 基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・尾崎達郎・浅井俱和  
川合煇英・久保研二・寺田忠之  
塩田憲三  
大阪市大第一内科

Cefatrizine (S-640 P) について、基礎的検討を加えるとともに、内科系感染症に投与し、治療効果ならびに副作用の検討を行なった。

1. 抗菌力：病巣分離菌の本剤に対する感受性分布を、治療標準法（接種菌量  $10^8$ /ml）にて測定し、Cefalexin (CEX) に対する感受性分布と比較した。*Staph. aureus* は  $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* は  $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella* は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  にそれぞれ感受性のピークを示し、CEX に比して 2~3 段階低い MIC を示す。また *Proteus* の 75% は本剤  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示すが、*Pseudomonas* は全株  $100 \mu\text{g/dl}$  以上の耐性を示した。

2. 吸収・排泄：健康成人に、空腹時 500 mg の S-640 P を経口投与した場合の血清中濃度のピークは、2 時間後に存在し、 $4.2\sim 7.1 \mu\text{g/ml}$  を示し、6 時間後には  $1.5 \mu\text{g/ml}$  内外に低下する。尿中 S-640 P 濃度は  $700\sim 2,200 \mu\text{g/ml}$  を示し、6 時間内の尿中回収率は 27.2% の 1 例を除き、他の 4 例は 43.4~46.9% を示した。

3. 臨床成績：急性気管支炎 1 例、肺炎 4 例、肺化膿症 1 例、感染を伴った肺癌 2 例、胆管炎 1 例、急性腎盂膀胱炎 1 例、慢性膀胱炎 2 例、無症候性細菌尿 1 例、計 13 例に S-640 P を投与した。投与量は膀胱炎の 2 例は 1 日 1 g、他はすべて 1 日 2 g である。対象 13 例中 10 例は、宿主側に何らかの難治要因を有する症例であるが、気道感染症では、気管支拡張症に続発した *E. coli* を起炎菌とする肺炎および糖尿病を基礎疾患とした肺化膿症では無効と判定したが、他の 5 例では有効（1 例副作用のため判定不能）の成績を認めた。また胆管炎、急性腎盂膀胱炎および慢性膀胱炎の 1 例は無効に終わったが、慢性膀胱炎の他の 1 例および無症候性細菌尿では臨床的ならびに細菌学的に有効の成績を得た。なお、S-640 P 無効の肺化膿症に対して CER 1 日 4 g の筋注を

行ない症状の改善を認め、経口剤としての本剤の治療限界が推察された。副作用として 13 例中 GOT, GPT の軽度上昇、軟便、悪心嘔吐を各 1 例に認めた。

## 57. Cefatrizine (S-640 P) に関する基 礎的、臨床的研究

武内俊彦・山本俊幸・岡田和彦  
春日井将夫・加藤政仁・菅 栄  
永坂博彦  
名市大第 1 内科  
北浦三郎・松浦伸夫  
名古屋市立東市民病院

新しい合成 Cephalosporin 系の抗生物質である Cefatrizine (S-640 P) について基礎的、臨床的に検討した結果について報告する。抗菌力については *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus species* 各菌株の標準株ならびに臨床分離株について日本化学療法学会標準法に基づいて行ない、CEX と比較検討した。その結果、いずれの菌種においても CEX に比して数段階優る成績を得た。血中および臓器内濃度は体重 250 g 前後の雄性 Wistar 系ラット（各群 3 匹）を用い、50 mg/kg 経口投与後の経時的推移を血中（動脈血、門脈血）および臓器内（肝、腎、肺）について観察した。その濃度のピークは 1~2 時間にあり、腎>肝>門脈血>動脈血>肺の順序であった。なお、測定法は SL-15 Agar Medium を用い *Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌とする Paper disc method により行なった。胆汁中移行については、従来われわれが行なっているラット剔出肝灌流を行ない、灌流時の胆汁中移行について、他の Cephalosporin 剤と比較検討した結果、本剤の胆汁中濃度は 6 例の平均値でみると、初めの 1 時間では  $1293.3 \pm 201.2 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間目  $1146.3 \pm 239.9 \mu\text{g/ml}$ 、3 時間目  $811.0 \pm 128.2 \mu\text{g/ml}$  と徐々に低下する傾向を認めた。また胆汁中排泄量についても同様に低下し、3 時間の総量では、平均  $1989.5 \pm 479.1 \mu\text{g/ml}$  で総投与量の 24.6±5.5% が胆汁中に排泄されたことになる。次に同様の方法で行なった胆汁中排泄量を他の Cephalosporin 系抗生物質についてみると  $\text{CED} \geq \text{CEZ} > \text{Cefatrizine} \geq \text{CTZ} \geq \text{CEX} > \text{CET} > \text{CER} > \text{CEC}$  の順となった。臨床的には軽症ないし中等症の内科的感染症に使用し、その臨床効果および副作用について検討した。

## 58. S-640 P の耳鼻咽喉科領域における 検討

本 堂 潤  
名古屋市立市民病院耳鼻科  
波 多 野 努  
豊橋市民病院耳鼻科  
和田健二・馬場駿吉  
名市大耳鼻科

新規内服 Cephalosporin 系抗生物質である S-640 P について耳鼻咽喉科領域における若干の検討をこころみてみた。Staphylococcus aureus 55 株における MIC の peak は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり Staphylococcus epidermidis 21 株ではその peak は  $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$  であった。Pseudomonas 19 株に対しては  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  であったが、Proteus についてみると 17 株のうち 6 株が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  までで発育を阻止されたことは注目に値しよう。ちなみに CEX の Proteus 17 株に対する MIC の peak は 25  $\mu\text{g/ml}$  であり、6.25  $\mu\text{g/ml}$  まではいずれの 1 株も発育を阻止することはできなかった。耳鼻咽喉科感染症 34 例に対して実施した臨床治験成績では著効・有効 23 例で、有効率は 67.6% であった。疾患別にみると急性中耳炎 24 例では、著効・有効 14 例、やや有効 8 例、無効 2 例。慢性中耳炎急性燃症 2 例では著効・有効 2 例。急性外耳道炎ならびに耳癩は 5 例でいずれも著効・有効例であった。

鼻癩の 2 例は 1 例が有効例、1 例が無効例であった。急性陰窩性扁桃炎は 1 例だけで著効を示した。副作用は 2 例に認められた。1 例目は投与 4 日目に発現した下痢で、このときは対象疾患の中耳炎がほぼ治癒傾向を呈していたため以後の投薬を中止した。2 例目は投与後 10 日目に発現した蕁麻疹様の皮疹で四肢・軀幹に認められたが投薬の中止により消退した。

## 59. 尿路感染症に対する Cefatrizine の 検討

新島端夫・平野 学・鎌田日出男  
岡山大泌尿器科  
近 藤 捷 嘉  
神戸市立西市民病院泌尿器科

尿路感染症から分離したグラム陰性桿菌 67 株、グラム陽性球菌 6 株について Cefatrizine の抗菌力を測定した。E. coli, Proteus mirabilis には比較的強い抗菌力を示したが、Proteus vulgaris, Pseudomonas はいずれ

も 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性であった。Staphylococcus aureus は全て 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布した。また同時に行なった Cephalexin の抗菌力と比較すると、E. coli, Proteus mirabilis とともに Cefatrizine のほうが強い抗菌力を示した。

尿路感染症 18 例に本剤を投与した。腎盂腎炎 2 例、膀胱炎 15 例、尿道炎 1 例である。投与方法は 1 日 750 ~ 2,000 mg, 3~4 回に分けて内服させた。期間は 4 日から 14 日で、いずれも連日投与である。臨床効果の判定は臨床症状、尿所見、尿培養成績の 3 点から行なった。臨床効果は腎盂腎炎の 2 例は有効、膀胱炎 15 例では著効 7 例、有効 6 例、無効 2 例であり、尿道炎の 1 例も有効であった。副作用は 18 例中 1 例に認め、内服 2 日目から全身に発疹を認め、4 日目に中止した。また本剤投与前後に血液像、BUN, GOT, GPT 等について検査したが、とくに異常を認めた例はなかった。

## 60. 産婦人科領域における S-640 P の 基礎ならびに臨床

高瀬善次郎・白藤 博子  
川崎医大産婦人科

### 〔目的〕

産婦人科教室保存分離株に対する本剤と、CEX の抗菌力について調べ、また、本剤の胎盤通過性についての検索を行なった。

### 〔実験方法〕

ヒト妊婦の分娩前に本剤を母体に投与し、臍帯血、羊水への移行濃度を検し、母体血との比較を行なった。

測定方法は化学療法学会規定の方法によって行なった。

### 〔結果〕

抗菌力は CEX に比較してすぐれており、また、とくに大腸菌においては差がみられた。しかし、Proteus vulgaris においては全く効果はなく、100  $\mu\text{g/ml}$  以上耐性である。

また、経口剤としては、本剤の胎盤通過性は良好であった。

なお、尿路感染を主体とした臨床成績についても報告する。

## 61. 皮膚科領域における Cefatrizine の臨床的検討

武田 敏夫  
国立京都病院皮膚科

経口セファロスポリン系抗生剤 Cefatrizine の膿皮症に対する臨床成績および患者の病巣から分離した *Staphylococcus aureus* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の成績について報告する。

### 〔臨床成績〕

癰 16 例, 癰腫症 4 例, 癩疽 3 例, 伝染性膿痂疹 11 例, 乳児多発性汗腺膿瘍 4 例の計 38 例に Cefatrizine を 1 日量小児にはドライシロップで体重 1 kg 当り 10~20 mg (力価), 成人にはカプセルを 500~1,000 mg (力価) 投与した。

その結果は, 有効 29 例 (76%), やや有効 6 例 (16%), 無効 3 例 (8%) であり, 副作用は認められなかった。

### 〔感受性〕

昭和 50 年夏, 患者から分離した *Staphylococcus aureus* 43 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  2 株, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  1 株, 1.56  $\mu\text{g}$  20 株, 3.12  $\mu\text{g/ml}$  4 株, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  14 株, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  1 株, 50  $\mu\text{g/ml}$  1 株で, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークをもつ 2 峰性の山を示す分布を認めた。

## 62. 皮膚科領域の Cefatrizine

荒田 次郎・谷 奥 喜平  
岡山大皮膚科

1) 臨床分離黄色ブ菌に対する抗菌力: 最近皮膚感染症から分離した黄色ブ菌 32 株に対する MIC の分布を見ると, 3.2  $\mu\text{g/ml}$  1 株, 1.6  $\mu\text{g/ml}$  8 株,  $\leq 0.8 \mu\text{g/ml}$  23 株であった。これに対し, CEX の MIC は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  1 株, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  20 株, 3.2  $\mu\text{g/ml}$  11 株であった。

2) ラットにおける血中濃度と皮膚濃度の比較: 濃度測定は, *Sarcina lutea* ATCC-9 を用いるカップ法を用い, 標準液は, pH 7.0 phosphate buffer を用い, 材料は同 buffer で 5 倍に薄めて測定した。50 mg/kg を, 金属カテーテルで胃内に注入した。結果は, 2 匹の平均値で, 1 時間値血液 86.0  $\mu\text{g/ml}$ , 皮膚 15.5  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間値血液 85.0  $\mu\text{g/ml}$ , 皮膚 14.5  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間値血液 10.5  $\mu\text{g/ml}$ , 皮膚 2.8  $\mu\text{g/ml}$  であった。

3) 臨床応用: 癰をはじめとする皮膚感染症 11 例に用いた。投与量は, 500 mg 1 日 4 回投与を標準とした。結果は, 著効 4 例, 有効 3 例, やや有効 4 例であった。

## 63. Cefatrizine(S-640 P) の産婦人科領域における検討

湯浅 充雄・名和 清彦  
姫路赤十字病院産婦人科

新 Cephalosporin 誘導体 Cefatrizine について臨床的に検討した。

尿路感染症 12 例, 内外性器感染症 8 例, 乳腺炎 3 例の 23 例に投与し検討した。投与例中著効, 有効 20 例, 無効 3 例で, 投与量は 1.0~2.0 g/日, 5~10 日で, 副作用として特記すべきものはみられなかった。

病巣分離菌につき標準法で MIC の測定を行なったが, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* に対する抗菌力は CEX に比較して 2 段階程良好であった。500 mg 経口投与時の薄層カップ法による血中濃度のピークは投与後 1~2 時間で 4.0~8.0  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 6 時間までの尿中排泄率は 50% であった。

## 64. 眼科領域における Cefatrizine の基礎的および臨床的検討

松鶯 嘉文・高久 功・三島 恵一郎  
中村 晋作・井上 隆史  
長崎大眼科

経口セファロスポリン系抗生剤 Cefatrizine の眼科領域における有効性を検討した。

### 〔実験方法〕

1) 家兎に 50 mg/kg, および 25 mg/kg 経口投与し, 血液および房水を一定時間毎に採取, 濃度を測定した。

2) 健康成人に 1 回 250 mg および 125 mg を内服させ, 血中濃度の経時的变化をみた。

3) 白内障患者に, 術前 250 mg を内服させ, 手術時に房水を採取, 房水への移行濃度を測定した。

### 〔臨床的検討〕

内麦粒腫, 外麦粒腫, 急性涙のう炎等の主に前眼部化膿性疾患に S-640 P 1 日 750~1,000 mg を内服させ, かなり有効であった。また認むべき副作用を示した例はなかった。

65. Cefatrizine に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への治験成績

原 耕平・那須 勝・齊藤 厚  
森 信興・堤 恒雄・広田正毅  
中富昌夫・岩永正明・太田迪祐  
堀内信宏

長崎大第2内科

猿渡勝彦・餅田親子  
伊折文秋・林 愛

同 検査部

新しく開発された Cephalosporin 系抗生物質 Cefatrizine(CFT) について基礎的検討を行ない、また呼吸器感染症へ本剤を投与し、次の結果を得た。

1) 抗菌力

教室保存の標準株 21 株と各種臨床材料分離菌 500 株

(*Staphylococcus aureus* 64,  $\beta$ -hemolytic *streptococcus* 32, *Salmonella* 16, *Shigella* 15, *Escherichia coli* 64, *Klebsiella aerogenes* 64, *Enterobacter aerogenes* 34, *Enterobacter cloacae* 34, *Serratia marcescens* 64, *Proteus vulgaris* 20, *Proteus mirabilis* 29, *Pseudomonas aeruginosa* 64) の計 521 株について、日本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度を測定し、Cephalexin(CEX) のそれと比較した。おおむね CFT は CEX と同等か 1~3 管強い抗菌力を示した。

2) 呼吸器感染症への応用

気管支肺炎 4 例、肺化膿症 1 例、気管支拡張症 3 例の計 8 例に、CFT 1,500 mg 1 日分 3 投与を 7~20 日間行ない、気管支肺炎と肺化膿症の各 1 例に著効を得た。

本剤投与による副作用は、1 例に軽度の SGPT の上昇と好酸球増多を認めたが、投与中止後速やかに正常に復した。