

第24回 日本化学療法学会総会 一般講演(II)

期 日 昭和51年6月11~12日

会 場 東京プリンスホテル(東京都)

会 長 藤井良知(帝京大学教授)

84. 新抗生物質 Mimosamycin とその試験管内作用

黒田収子・宇野潤・新井正

千葉大学・生物活性研究所

目的:

Mimosamycin は *Streptomyces lavendulae* により Streptothricin と共に生産される随伴抗生物質で抗酸性菌に有効な methoxy-P-benzoquinone の誘導体であり、比較的毒性の低い抗生物質である。物理化学性状は m.p. 227~231°C, 黄色プリズムの物質で、分子式は $C_{12}H_{11}NO_4$, 分子量 233.22, 水に難溶、有機溶媒に可溶である。

演者らは、本抗生物質の主として非定型 *Mycobacterium* に対する試験管内作用を、従来の抗結核剤と比較し、化学療法剤としての基礎的検討を加えた。

方法:

検定は、一般細菌については、0.5% glucose nutrient agar による希釈法、結核菌を始めとする抗酸性菌にはキルヒナー培地を使用し、37°C で培養観察した。抗酸性菌は教室保存株および京大結核胸部疾患研究所から分与された15株を使用した。

結果:

Mimosamycin の一般細菌に対する抗菌作用は、*Corynebacterium diphtheriae* に 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Staphylococcus aureus* に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ とグラム陽性菌にだけ作用する。

人型結核菌に対しては、1.56~3.125 $\mu\text{g/ml}$ で阻止し、非定型抗酸性菌 *M. scrofulaceum* 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *M. avium* 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *M. intracellulare* 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で阻止した。また Streptomycin 耐性臨床分離結核菌に対しても感受性株との間の MIC に大差を認めず、*M. intracellulare* の Streptomycin, Kanamycin, Capreomycin, Cycloserine, Viomycin 耐性株に対しても、原株との間の MIC に差が見とめられなかった。

薬剤併用効果の検討では Kanamycin および Rifampicin との間に相乗の効果を見とめ Streptomycin, Capreomycin, Cycloserine, Viomycin の間にも相加的あるいはそれ以上の効果を見とめた。

考察:

本抗生物質は放射菌培養液に極く微量に存在する minor component であるが、その分子量などから考えて合成法によって多量に得られる可能性がある。従来の抗結核剤と構造が異なり、それらの耐性菌にも有効と考えられる。

(質問) 久世文幸(京大胸部研内1)

M. intracellulare の耐性株の作成方法と耐性株の各薬剤に対する MIC。

(回答) 宇野潤

薬剤添加の medium 中に生育した菌を、次々とより高い濃度の薬剤添加 medium に入えつぎ各薬剤とも 100 $\mu\text{g/ml}$ で生育する菌株を作成使用した。

85. *P. aeruginosa* に対する SCE-129, SBPC, GM および DKB の抗菌力の比較

土屋皖司・近藤正熙

武田薬品・中央研究所

SCE-129は緑膿菌に抗菌力を示すセファロsporin である。本物質の患者分離緑膿菌に対する *in vitro* 抗菌力を SBPC, GM, DKB と比較し、さらに緑膿菌感染マウスにおける SCE-129, GM, SBPC の感染防禦効果、SCE-129 投与による緑膿菌感染マウス腹腔内菌数の推移と血漿濃度の関係について検討した。

実験方法: (1) MIC 測定は化学療法学会標準法に従った。(2) 感染防禦実験は緑膿菌をムチンと共に腹腔内に感染し、薬剤を感染0, 2, 4時間後の3回皮下投与した。5日後の生存動物数から ED₅₀ を求めた。(3) 血漿濃度は *P. aeruginosa* NCTC 10490 を被検菌とする cup 法により求めた。

結果: (1) *In vitro* 抗菌力: 患者分離緑膿菌のうち SBPC^s, GM^s 株(128株)に対する SCE-129 の MIC は主として 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、GM, DKB と同程度であり、SBPC の MIC は主として 50~100 $\mu\text{g/ml}$ であった。GM, DKB 25 $\mu\text{g/ml}$ 耐性を示す SBPC^r, GM^r 株(54株)に対しても SCE-129 は GM^s 株に対すると同程度の抗菌力を示したが、SBPC 800 $\mu\text{g/ml}$ 以上耐性である SBPC^r, GM^r 株(21株)および SBPC^r, GM^r 株(15株)に対する SCE-129 の MIC は主として 50

~200 $\mu\text{g/ml}$ であった。(2) *In vivo* 抗菌力: *P. aeruginosa* 感染マウスにおける SCE-129 の感染防禦効果は GM とほぼ同程度であり, SBPC より約 20 倍強かった。(3) 緑膿菌感染マウス腹腔内菌数の SCE-129 投与による変動: *P. aeruginosa* NC-5 および U 31 感染マウスを常に 100% 生存させる量を投与した時の血漿濃度を測定し, MIC 以上の濃度を維持する時間と腹腔内菌数との関係を検討した。

P. aeruginosa NC-5 感染マウスにおける腹腔内菌数は感染直後 10^2 order から薬剤を投与しない場合には 10 時間後には 10^6 order まで増殖し, 16 時間後までに全例死亡した。10 mg/kg の SCE-129 を感染と同時に 1 回投与すると 2 時間後まで菌数が僅かに減少し, 4 時間後までその菌数を保ち, SCE-129 の血漿濃度が MIC 以下に低下する感染約 1 時間後から 3 時間は菌の増殖がみられなかった。2 回投与の場合は 4 時間以後 6 時間後まで菌が検出されず, 8 時間以後再び検出された。3 回投与では 10 時間後まで菌は検出されなかった。

P. aeruginosa U 31 感染マウスでは感染直後 10^5 order の菌数が 10 時間後には 10^8 order に達し, 22 時間後までに全例死亡した。SCE-129 1 回投与により菌増殖は 4 時間抑えられ, 2 回投与では 6 時間後, 3 回投与では 8 時間後まで菌数は減少し, 3 回投与の 8 時間後には感染直後の菌数の約 1/100 以下に減少した。

すなわち, SCE-129 のマウスにおける感染防禦効果は血中濃度を一時的に MIC より著しく高くすることから, MIC 以上の血中濃度を一定時間, 適当な間隔で反復させることにより強い防禦効果が得られた。また, 血中濃度が MIC 以下になっても一定時間菌の増殖が抑えられることが明らかになった。

(質問) 清水 当 尚(大日本製薬・総合研究所)
セファロsporin 誘導体である SCE-129 は SBPC と交差耐性があるようであるが, それについてどのように考えられるか。

(回答) 土屋 皖 司

SBPC 耐性緑膿菌に対する SCE-129 の抗菌力が感性株に対するそれより劣るのは SCE-129 が SBPC 耐性緑膿菌の産生する β -lactamase によりわずかに水解されるためと思われる。

86. 淋菌に対する Spectinomycin の抗菌作用

大槻 雅子・中沢 昭三
京都薬科大学微生物

近年内外において臨床的に分離される淋菌の分離頻度

が急速に増加し, Penicillin 耐性菌が注目されている。今回私どもはアミノ配糖体抗生物質である Spectinomycin の淋菌に対する試験管内抗菌力を Penicillin G を比較薬剤として検討した。

臨床分離の淋菌 37 株の感受性分布は Spectinomycin の場合 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に存在した。Penicillin G の場合は 0.011~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と幅広い範囲に分布を示し, 約 60% が 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に感受性を示した。これら 2 剤間には相関関係は認められなかった。抗菌力に及ぼす培地 pH, 正常馬血清添加, 非働化馬血清添加, 接種菌量の影響では培地 pH 5, 正常馬血清 50% 添加時に淋菌の増殖は認められず, 正常馬血清添加時に抗菌力の変動が認められたがその他については大きな変動はきたさなかった。増殖曲線に及ぼす影響を Biophotometer (BIO-LOG II, JASCO) を用いて濁度と生菌数測定について検討を行なった。培地には 10% 非働化馬血清加肉汁ブイヨンを用い, 対数期途中で薬剤を MIC 濃度を中心に種々の濃度作用させ, 生菌数測定は GC 培地を用い Surface plate method により行なった。Spectinomycin 作用の場合には 50, 25, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ のいずれの濃度においても薬剤作用後 4 時間以内に著明な殺菌作用を認め MIC 濃度に相当する 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 作用においても 24 時間以内に殺菌作用が認められた。この場合, 生菌数の減少にもかかわらず濁度の減少は認められなかった。Penicillin G 作用では殺菌作用はかなり長時間かかって現われ, 薬剤濃度に応じた殺菌作用が認められた。MIC 濃度に相当する 0.19 $\mu\text{g/ml}$ 作用においても 24 時間以内に完全な殺菌作用を認めることはできず, この場合は生菌数と濁度の変化が一致していた。次に Spectinomycin と Penicillin G 間での協力作用を淋菌について検討した。Spectinomycin 6.25 $\mu\text{g/ml}$, Penicillin G 0.09 $\mu\text{g/ml}$, 0.045 $\mu\text{g/ml}$ とその併用群について対数期の菌に同時添加を行ない 6 時間まで観察した。同時併用群ではいずれの場合においても単独群に比べ優れた殺菌作用が認められ協力作用を確認できた。この 2 剤間での協力作用を Spectinomycin 6.25 $\mu\text{g/ml}$, Penicillin G 0.045 $\mu\text{g/ml}$ について薬剤の添加時期を 2 時間ずらせた場合と同時添加した場合について検討した結果, 同時併用が最も良好な協力作用を示すことを認めた。走査電子顕微鏡を用いた形態観察では Spectinomycin の 10 MIC に相当する 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 2 時間作様で菌体は球状を呈し, 表層があれ, 突起様構造や突起様構造物が遊離したような像を認め, Penicillin G 10 MIC に相当する 1.9 $\mu\text{g/ml}$ 作用 2 時間後では大きく膨化した像や溶菌像を認めた。透過型電子顕微鏡観察による正常な淋菌の超薄切片

像では細胞壁の明瞭な3層構造が認められた。Spectinomycin 62.5 µg/ml 4時間作用では細胞質膜に変化がみられ細胞質内の希薄化も認められた。Penicillin G 1.9 µg/ml 作用ではスフェロボラストや溶菌像が認められた。

(コメント) 友枝宗光(エーザイ・研研本部)

1976年5月、アメリカで開かれた細菌の線毛に関する国際会議において、*Neisseria*, *Gonorrhoea* はI~V型などに分類されること、そのうちI, II型は表層に線毛を生産し、線毛によって吸着することによって病原性を示すことなどが明らかにされた。今後薬剤の作用機作を電顕を用いて追跡される時、このような線毛の存在を踏まえておやり頂くと興味深く思われる。

(コメント) 五島嗟智子(東邦大微生物)

Spectinomycin は現在日本では使用されていないが、米国では淋疾に使用されている。他剤との基礎的比較成績についてご検討いただければ幸である。

87. Pipemidic acid の抗菌作用機作

石山正光・中村信一・清水当尚
大日本製薬総合研究所

[目的] 緑膿菌を含む種々のグラム陰性菌に有効な合成化学療法剤 Pipemidic acid(PPA) の作用機作を大腸菌を用いて調べた。

[方法] *E. coli* JG 181-1 に種々の濃度の PPA を作用し、生菌数、濁度、位相差顕微鏡による菌の形態、電子顕微鏡による核の形態(ZUSMAN らの方法)ならびに標識化合物の菌体内へのとり込みにより DNA, RNA および蛋白質合成に対する作用を調べた。DNA 合成についてはさらに *E. coli* W 3110 polAI(DNA polymerase I 活性の低下した mutant) の intact cell system と JG 181-1 の *in vitro* DNA 合成 system (SCHALLER らのセロファン膜法)でも調べた。

[結果] MIC 以上の濃度の PPA 作用下では大腸菌の生菌数は減少したが、濁度は増加しつづけた。位相差顕微鏡で菌の形態を経時的に観察すると細胞分裂は阻止され長くフィラメント状になり、PPA 作用後2時間目頃から一部のフィラメント細胞では cell 末端で分裂する不均等な細胞分裂が観察された。PPA の濃度が高い場合には菌の伸長さも低く不均等な細胞分裂も認められなかった。また電子顕微鏡で核を観察したところ、PPA を作用した菌の核は control に比し細長く带状になり、核の分裂像は認められなかった。いっぽう、標識化合物のとり込み実験では PPA は高濃度では DNA, RNA および蛋白質合成のすべてを明らかに阻害したが、MIC 前

後の濃度では DNA 合成だけを特異的に阻害した。この DNA 合成阻害作用は pol AI mutant および *in vitro* DNA 合成系でも同様に認められた。

[考察] PPA は MIC 前後の濃度で大腸菌の細胞分裂、核分裂および DNA 合成を阻害する。DNA 合成の阻害は pol AI mutant や *in vitro* でも認められることから、DNA polymerase I や前駆体合成の阻害ではないと考えられる。このような結果は Piromidic acid や Nalidixic acid で得られている結果とほぼ同じである。

(質問) 新井俊彦(慶大・医・微生物)

PPA が DNA 合成阻害のあることはわかったが、RNA および蛋白質合成系もこの薬剤の直接の target となると考えられるか。間接的なものでないという証明はないと思うが。

(回答) 石山正光

高濃度では PPA は RNA 合成や蛋白質合成も阻害するがその作用が primary か secondary かはわからない。抗菌力に密接に関係しているのはやはり DNA 合成系で PPA 耐性菌では DNA 合成系も PPA 耐性になっている。このような耐性菌でも高濃度では RNA 合成や蛋白質合成の阻害が認められるので直接的作用かもしれないと考える。

(質問) 紺野昌俊(帝京大学小児科)

薬物で処理した際にメソゾームが電顕像の上で見られたか。ことに DNA 合成阻害として作用させた時の相関として教示願いたい。

(回答) 石山正光

超薄切片での電顕像は調べていないのでメソゾームの有無はわからない。

88. 合成ペニシリン Amoxicillin の作用機序研究

福井正憲・中沢昭三
京都薬大・微生物

目的 すでに Amoxicillin(AMPC) の殺菌作用が Ampicillin(ABPC) よりも速効的で、その溶菌像も著しく異なること、β-lactamase による不活化の程度、膜への直接作用、作用点までの到達速度は全く同様であること等から、両ペニシリンの殺菌作用が作用点レベルで異なっていることを示唆してきた。

方法 1. 蛋白質合成、核酸合成阻害剤のペニシリンの溶菌過程に及ぼす影響

E. coli E 508(DNA 合成開始 ts mutant) を用いて、温度 Shift 操作により同調培養系をつくり、細胞0分に AMPC, ABPC をそれぞれ 50 µg/ml 添加作用した。ペ

ニシリン添加後溶菌するまでのいろいろな時期に、CP 3.12 $\mu\text{g/ml}$, NA 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を添加、その影響を調べた。同様なことを *E. coli* NIHJC-2 を用いて random culture 系でも調べた。この際、CEX も AMPC の比較対照として検討した。

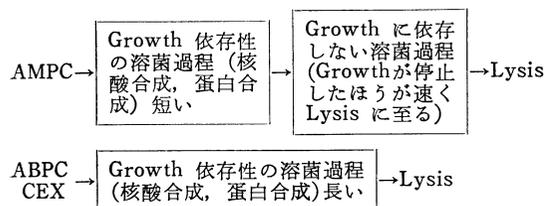
2. Whole cell および cell membrane への両ペニシリンの結合、対数期の *E. coli* NIHJC-2, H 2143 両株を用いて、その Whole cell と Sonic, 超遠心分離により得た cell membrane に対する ^{14}C -AMPC, ^{14}C -ABPC (MIC 付近の dose) の結合量を 1/15 M リン酸バッファー中で調べた。

3. 両ペニシリンの結合部位の相違

前述の大腸菌 2 株の Whole cell および cell membrane を用いて Cold のペニシリン (PCG, ABPC, CEX, AMPC, FL 1060, 6-APA) を 1/15 M リン酸バッファー中で 10 分間反応し、次いで ^{14}C -PCG または ^{14}C -ABPC を 10 分間反応して、Hot のペニシリンの結合量を調べた。

結果および考察

1. 同調系, random culture 系いずれにおいても AMPC の溶菌過程 (ペニシリン作用後溶菌するまでの過程) は ABPC, CEX のそれとは異なった経過で Lysis した。



2. AMPC, ABPC とともに短時間内の大腸菌へのとり速度は同様で、薬物濃度を変えても全菌、膜いずれも両ペニシリンは同様な結合量を示し確かに Total な結合、作用点への到達速度では AMPC と ABPC の間には差異はなかった。

3. AMPC は ABPC, PCG, CEX とは非常に異なった結合部位に結合した。また FL 1060, 6-APA, AMPC が ABPC, PCG, CEX とほとんど共通 site をもたず、しかも ABPC, PCG, CEX が共通した結合 site をもつことから、これらの結果が形態変化の成績と密接な相関があるようである。すなわち FL 1060, 6-APA, AMPC などは丸くなりやすく、ABPC, PCG, CEX は長い形をとりやすいことである。また、おそらくこの AMPC は、その他の性質から FL 1060, 6-APA とは作用点を異にするであろうが、少なくとも ABPC, PCG, CEX と違って、AMPC の特異的な結合部位は大腸菌の Lysis, 形態に重要な役割を果す蛋白(細胞質の表層蛋白)と思われる。

このように MIC は同じでも作用点に質的な差異があり、しかも、それがペニシリンの僅かの構造に帰因していることは注目の要があると思われる。

(質問) 鈴木祥一郎 (岐阜大微生物)

抄録の図について、プロセスに 2 通りあるのか。

(回答) 福井正憲

そうである。AMPC は ABPC, PCG, CEX とは lysis の引き金というべき作用点が違うことから、その溶菌過程も異なった growth 依存性を示すものと考えられる。従ってペニシリンと growth を阻害するような抗生剤との併用では本文にあるように、AMPC と ABPC, PCG, CEX とは異なる現象がみられるものと考えられる。AMPC は併用条件次第でそういう抗生剤と協力作用が得られ、ABPC 他では拮抗作用はみられるが、協力作用はみられない。

(質問) 中村信一 (大日本製薬)

AMPC のトランスペプチダーゼーションの阻害はあるか。また AMPC の作用機作としてトランスペプチダーゼーション阻害以外の作用が存在すると思われるか。

(回答) 福井正憲

AMPC, ABPC とともにトランスペプチダーゼーション反応を同程度に阻害する。いろいろ検討中であるが、AMPC は ABPC とは、さらに異なった作用点 (表層蛋白) を有し、この作用点が障害を受けると菌は致命的となり、効率の良い速やかな lysis をもたらすものと思われる。

89. Mecillinam の抗菌作用に関する研究

西野武志・山岸純一・山田作夫

杉原芳樹・中沢昭三

京都薬大・微生物

目的

Mecillinam は 1972 年 LUND and TYBRING らにより発見された新しい合成ペニシリンである。本物質は 6 位の側鎖が既存のペニシリンのもつ acyl 結合ではなく amidino 結合になっており、グラム陽性菌よりグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を有している。MELCHIOR, MATSUHASHI, JAMES らはすでに Mecillinam の大腸菌に対する抗菌像について報告しているが、私共も位相差顕微鏡、走査型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おこない、2, 3 の新しい知見が得られたので報告する。

方法

使用菌株および薬剤: 菌株としては大腸菌 NIH 株を用い、薬剤としては Mecillinam (MC) を使用した。

位相差顕微鏡による観察: スライドガラス上で薬剤を

含ませたフィルム寒天を作製し、いっぽう菌液をカバーグラスに塗抹し、寒天にかぶせ、パラフィンで封入した。これを位相差顕微鏡により観察をおこなった。

電子顕微鏡による観察：薬剤作用後生菌数を測定すると同時に菌体を集菌し、電子顕微鏡の試料とした。すなわち KELLENBERGER の方法で固定後、エタノール系列で脱水した。走査電顕の場合、その後臨界点乾燥を行ない、JSM-35 を用いて観察を行なった。また透過型電顕の場合、脱水後 Epon 812 に包埋して、切片を作製し、Akashi S-500 電子顕微鏡を用いて観察した。

結果および考察

1. 位相差顕微鏡による観察では、MC を 0.001 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 作用させたところ control とほぼ同様に増殖した。0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 作用では約 5 回分裂後に丸くなる細胞が認められたが、増殖は停止せず丸くなったまま分裂を続けた。0.1, 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 作用では 1~2 回分裂後に細胞は丸くなり、さらに 2 回分裂後に増殖は停止した。1, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 作用では 1 回分裂後に細胞は丸くなった。そして細胞は大きく膨化し、細胞質内部に空胞様構造が見られ、作用 4 時間後に溶菌する細胞も認められた。また 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 作用では分裂せずに細胞は丸くなり、次第に大きく膨化して溶菌する様子を観察することができた。

2. 走査電顕による観察では MC の作用を受けて丸くなった細胞を立体的に捉えることができ、作用 4 時間後では異常に膨化した像や、分裂異常を起こしていると思われる Spherical form を観察することができた。

3. 透過型電顕による観察では MC 作用 1 時間で outer layer に bleb 様構造が見られ、plasmolysis も観察することができた。また丸くなった細胞は cell wall を有しており、細胞質内部に空胞様構造や mesosome が認められた。そしてこのような Spherical form の分裂異常像を捉えることができた。

MC の生化学的な作用機作については SPRATT や BRAUN らの報告があり、以上私共が述べた形態学的面からの結果からも、本物質は従来の Penicillin 系抗生物質とは明らかに異なった作用を有していると思われる。

(回答) 西野 武志 (京薬大微生物)

Pipemidic acid を *P. aeruginosa* に作用させた時の超薄切片を透過型電顕により観察しておるが、Mesosome-like structure は認められない。

90. Mecillinam の抗菌作用に対する特異性と他剤との併用効果について

紺野 昌俊・生方 公子
高橋 洋子・藤井 良知
帝京大学小児科

Mecillinam の大腸菌に対する抗菌作用の特異性については、すでに GREENWOOD 等の指摘しているところであり、またその特異性のゆえに、他剤との併用も検討されている。私達は従来の Penicillin や Cephalosporin 系薬剤にあまり優れた抗菌力を示さない *Klebsiella* 等の Gram 陰性桿菌に対し、本薬剤が大腸菌に対するのと同様な特異的な抗菌作用を示すのかどうか、またその時の他剤との併用効果の有無等について調べた。

Mecillinam に感性を示す *Klebsiella* や *Proteus mirabilis* では、Mecillinam を作用させると大腸菌と同様に Spherical form を形成する。しかも Spherical form のままで数代分裂増殖する。すなわち菌の分裂増殖に関する代謝機構はそれほど阻害されていない。高濃度で長時間処理すると原形質内に巨大な空胞を形成して溶菌するものもあるが、そのまま活動を停止するものもある。電顕下で観察するとくびれた場所では、細胞壁はしっかりとした 3 層構造を呈しているが、その他の場所では細胞壁がうすくなり、中には 2 層構造しか有していないと思われる部分もみられた。つまりこの薬剤は細胞壁の最も代謝が盛んだと考えられる部分より、分裂増殖にあまり関与していない部分の細胞壁を阻害すると考えられた。このようなことから、従来の細胞壁合成阻害剤との併用効果を観察したが、大腸菌や *Klebsiella* あるいはある薬剤では *Proteus mirabilis* では併用効果がみられるが、*Proteus morgani*, *Pseudomonas aeruginosa* では著明な併用効果はみられなかった。一般に Penicillin 系の薬剤より Cephalosporin 系薬剤との併用のほうが協力作用は大で、それは比較的殺菌作用の強い Cefazolin でも、殺菌作用の弱い Cephalexin でも、それほど著明な差は見られなかった。併用した時の主な作用は、形態的には、分裂増殖部位の細胞壁が先ず膨化して、Spherical form を形成し、Mecillinam 単独で処理した像とは異なることから、その作用速度は Mecillinam より、併用した側の薬剤のほうが早い、溶菌に至る過程が早いというのが特徴である。

しかし、*Pseudomonas* や *Proteus morgani* のように本来、Mecillinam に耐性がある菌に対しては、協力作用が見られなかったことから考えると、現実的には Mecillinam が細胞壁に作用するのは、どの菌にも作用

するのではなく、Mecillinam 耐性菌のすべてに作用を及ぼすとは考えられない。

また作用機作は異なるが、やはり細胞壁を阻害する Fosfomycin との併用も試みたが、Mecillinam 耐性菌では著明な併用効果はみられなかった。

結論として、Mecillinam のような細胞壁に対する作用機作の異なる薬剤においては、作用機作の異なる他剤との併用には有用性を思わせる示唆は充分見られたが、なおかつ満足するべきものとするには、まだ不十分であるが、今後の薬剤開発の上には、ある意味での示唆が与えられるものと考えられた。

(質問) 中沢昭三(京都薬大)

ご発表の電顕写真についてであるが、蒸留水でパンクさせての像で矢印は何を意味するのか。

(回答) 紺野昌俊

細胞壁の outer layer の欠損部位をよく観察しようと考えて、細胞壁だけを分離して観察した。薬剤処理後、蒸留水でパンクさせているので、多分に artifact が関与する可能性もあるが、矢印の部分は、細胞壁の outer layer が外側に剥離しているように見える部分を示したものである。

91. ラット横隔膜神経筋標本に対するアミノ配糖体抗生物質の作用

若林一夫・栗本 忠・山田重男

昭和大学薬学部薬理学教室

[目的] BRAZIL ら (1969) は薬理研究の一環としてアミノ配糖体抗生物質 (GM, SM) の運動神経末梢(神経筋接合部 NMJ) に対する作用を観察し、その結果、GM は NMJ の遮断効果を持っていることを報告している。またアミノ配糖体抗生物質を手術時に局所的に大量使用し呼吸障害をもたした例もみられている。今回、演者らはポリミキシン系、アミノ配糖体およびセファロスポリン系抗生物質の運動神経末梢に対する作用を観察した。[方法] 体重 150~200g の雄性ラットを使用し BÜRBING 法にしたがい、ラット横隔膜神経筋標本を作成した。栄養液 Krebsbcarbonate 液を用いコンデンサー刺激装置により直接(筋)刺激の場合 60mV、間接(神経)刺激の場合 6mV、15秒交互に刺激を行ない、惹起された収縮を張力トランスジューサーを用いて記録紙に描記した。供試薬物としてポリミキシン系抗生物質 (CL, N-methyl CL, N-ethyl CL, N-methylidene CL, N-ethylidene CL), アミノ配糖体抗生物質 (SM, KM, GM, Vistamycin, Panimycin) およびセファロスポリン系抗生物質 (CET, CG-B 3 Q, CEZ, CT-26) を用いた。[結果]

CL (5×10^{-4} g/ml) およびその誘導体 N-methyl CL (5×10^{-4}), N-ethyl CL (5×10^{-4}), N-methylidene CL (5×10^{-4}), N-ethylidene CL (5×10^{-4}) は直接刺激による筋収縮 (DSC) および間接刺激による筋収縮 (ISC) を完全に遮断し、その遮断時間は 35~140 分であったが洗浄により ISC は 20~70% まで回復した。SM (10^{-3}) は DSC を 7.7%, ISC を 8.3% 抑制した。KM は (10^{-3}) DSC を 7.2%, ISC を 7.7% 抑制した。GM (10^{-3}) は DSC を 4.3%, ISC を 87% 抑制した。Vistamycin は DSC, ISC を各々 6% 抑制した。Panimycin (10^{-3}) は DSC を 15%, ISC を 28% 抑制した。CET, CG-B 3 Q および CEZ は 10^{-5} ~ 10^{-4} では無作用であったが大量 10^{-3} で DSC および ISC を軽度抑制した。CT-26 (10^{-3}) は DSC を 32%, ISC を 85% 抑制した。[結論] ポリミキシン系抗生物質、アミノ配糖体抗生物質はいずれも大量投与の場合、NMJ を遮断し、その作用様式は脱分極性である。セファロスポリン系の中で CT-26 はこれと同じ作用を示す。

(コメント) 山中康光(広大医薬理)

用いられた濃度よりももう少し低い濃度を用いれば、DSC をまったく抑制せずに ISC を軽度抑制することが出来る。

92. 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2報)

山中康光・建石英樹

河野静子・荒谷春恵

広島大学医学部薬理学教室

Aminoglycoside 系抗生物質の薬理作用のうち、神経筋接合部遮断作用に関して、第1報で、d-tubocurarine および neostigmine との併用による薬力学的な方法による検討を加えたが、今回はさらにその機序解明の一助としたいと考え、magnesium および calcium との併用を中心に薬理的検討を加えた。筋麻痺作用の検索は前回と同様マウスを用いる TISLOW らの方法に準拠した。

マウスに CaCl_2 100 mg/kg あるいは MgCl_2 100 mg/kg 5分前腹腔内に前処置し、aminoglycoside 系抗生物質を皮下注射した際の ED_{50} は、対照が gentamicin (GM) —276 mg/kg, streptomycin (SM) —332 mg/kg, dideoxykanamycin B (DKB) —357 mg/kg, dihydrostreptomycin (DHSM) —488 mg/kg, kanandomycin (AKM) —536 mg/kg, kanamycin (KM) —1380 mg/kg であるのに対し、 CaCl_2 前処置群では GM —276~386 mg/kg, SM —332~507 mg/kg, DKB —548 mg/kg, DHSM —665 mg/kg, AKM —915 mg/kg, KM

—2000 mg/kg であり, $MgCl_2$ 前処置群では GM —110 mg/kg, SM —72 mg/kg, DKB —153 mg/kg, DHSM —61 mg/kg, AKM —311 mg/kg, KM —400 mg/kg 以上であった。その際, 対照の ED_{50} との比をとると, $CaCl_2$ 前処置群では GM —1.0~1.4, SM —1.0~1.5, DKB —1.5, DHSM —1.4, AKM —1.7, KM —1.4 ならびに $MgCl_2$ 前処置群では GM —0.40, SM —0.22, DKB —0.22, DHSM —0.13, AKM —0.58, KM —0.34 以上となった。

したがって, 筋麻痺の強さの時間的経過などを加味すると, DKB および AKM では $CaCl_2$ によりよく拮抗され, GM および SM では拮抗の度はやや弱く, SM および DHSM では $MgCl_2$ との相乗効果が大きであった。d-tubocurarine の筋麻痺作用は $CaCl_2$ によっては拮抗されず, $MgCl_2$ により中等度の相乗作用をみとめた。

したがって, aminoglycoside 系抗生物質の筋麻痺作用は主として curare 様ではあるが, $CaCl_2$ により比較的拮抗されること, および前回報告したとおり neostigmine により拮抗されるが, その程度は弱いことなどから curare の作用機序とはやや異なる機序により発現するものと考えられ, さらに SM, DHSM, GM 群と DKB, AKM とではやや拮抗程度に差がみられた。

(追加) 山田重男(昭和大学薬理)

アミノ配糖体 (GM, SM) およびポリペプチド (コリスチン誘導体) 抗生物質による神経筋接合部 (NMJ) に対する遮断作用は特異的なものではない。それはまず投与量 (濃度) が大量 (10^{-3} g/ml) に至らないと作用が出現しない。また NMJ に対する遮断態度をみると筋直接刺激による筋収縮高も減少する理由である。NMJ に対し特異的に遮断するものとして塩化ツボクラリン (d-TC) があるが, その有効濃度は 10^{-6} g/ml で神経伝達の興奮を完全に遮断する。このとき筋直接刺激による筋収縮高には影響は認められない。他の抗生剤, マクロライド系 (JM, SPM, OM, SF-837) 1×10^{-3} g/ml では NMJ に対する作用は認められない。

BRAZIL らによれば SM, neomycin グループは NMJ を遮断し, その遮断態度は d-TC 様タイプであると報告しているが, 吾々の実験結果ではそれとは異なった脱分極性の遮断であった。大量で筋弛緩をきたす抗生物質は全身麻酔薬エーテル, 筋弛緩薬などと併用すると麻酔は増強されるので注意を要する。

93. 各種抗生物質の気管支喘息に対する非抗菌的作用について

水谷明

愛知県立看護短大内科

金児恵子・上松治義

水谷宣美・岩倉盈

社保中京病院呼吸器科

鶴見介登・藤村一

岐阜大学医学部薬理学教室

〔目的〕 ある種の抗生物質は気管支喘息患者の気道感染除去に有効なばかりでなく, 発症原因を減少させて症状の緩解をもたらす作用のあることが知られている。今回はその効果に関連して, 各種抗生物質の非抗菌的作用について薬理学的検討を行なった。

〔方法ならびに成績〕 被検薬は Oxytetracycline (Terramycin, TM), Erythromycin (EM), Ceplalexin (CEX), Novobiocin (NB) を用い, 他に比較薬として抗炎症薬 Phenylbutazone (PB) を用いた。① TM, EM ならびに CEX の各々 1 日量 200 mg/kg を 4 日間連続腹腔内投与したラットについて, 胸腺・脾臓, 副腎の重量変化を比較すると, 胸腺重量は TM および EM 投与群で特異的に低下がみられた。この TM および EM の胸腺に及ぼす影響と抗体産生抑制効果との関係については, 前回までの本学会において発表してきた。②前記同様の方法で, 被検薬を 3 日間連続投与したラットと無処置のラットにさらに各被検薬の 200 mg/kg を投与して 1 時間後の平均臓器内濃度を測定すると, 血清および脾臓内濃度は Cephalothin (CET) 投与群で高かったが, 胸腺内および副腎内濃度は TM および EM 投与群で明らかに高かった。③ラット腸間膜細胞を用いて被検薬のマスト細胞産生に対する抑制効果を検討すると, EM 投与群ではマスト細胞の崩壊および新生が抑制されているように思われたが, CEX 投与群ではそのような傾向は認められなかった。このマスト細胞は生体の炎症反応に重要な役割を演じていることが想定されている。④ヒスタミンによって惹起した血管透過性亢進に対する被検薬の抑制効果を検討すると, TM および EM は 250 mg/kg の経口投与で軽度ながら有意な抑制作用を示し, CEX ガス量投与によって抑制作用を示さなかったことから抗菌作用とは関係なく TM および EM は血管透過性亢進抑制作用を有するものと考えられた。⑤したがって続いて起こる急性浮腫に対しても TM および EM は当然抑制効果を示し, 500 mg/kg ではさらに強い抗浮腫効果が認められた。CEX ではこのような作用はみら

れなかった。⑥また、ラット赤血球の加熱溶血に対して、NBは高濃度でも溶血促進はみられず、各濃度とも抑制傾向を示したがこれも弱いものであった。これに反しTMおよびEMは測定範囲全体を通じて約60%の抑制効果を示し、この溶血阻止作用は膜安定化とも関連しマスト細胞の膜安定化作用が推定された。

〔考察〕以上の成績から、TMはEM同様に胸腺および副腎に特異的な臓器親和性を有し抗体産生を抑制し、いっぽうマスト細胞の崩壊と新生を阻止することのほか、抗炎症作用を示して気道の炎症を抑制し、喘息症状の緩解をもたらす可能性のあることを推論した。

〔質問〕 大久保 滉（関西医大1内）

テトラサイクリン系抗生物質は抗体産生抑制作用があるとのことであるが、それはどのような方法で証明されたか。

〔回答〕 水谷 明

マクロライド系抗生物質の抗体産生抑制効果について、われわれはラットにおけるPCA抗体の産生抑制を実験的に証明している。

94. スルペニシリン (SBPC) 市販後の臨床治験成績

高橋義直・新谷 茂

武田薬品工業(株)開発部・学術情報室

〔目的〕スルペニシリン(SBPC)の難治性感染症に対する有用性については、すでに上田泰教授らによって日本臨床(1976年4月号別刷)に報告されているので、その治験例と、市販後の使用実態調査例とを総合し、主として安全性の立場から調査結果を報告した。

〔方法〕有効性、安全性に関する諸項目を記載した記録用紙を用い、昭和47年6月以降51年3月までに全国延586施設から入手した5,658例について集計解析を行った。

〔結果〕副作用発現率は注射部位の疼痛189例(3.3%)と一般副作用518例(9.2%)にわけられる。後者518例923件中、肝機能検査異常が270例499件(54.1%)、過敏症状122例157件(17.0%)、血液検査異常72例97件(10.5%)、腎機能検査異常52例60件(6.5%)、胃腸症状52例65件(7.0%)、その他42例45件(4.9%)であった。過敏症状122例157件の中、発疹73件(46.5%)、知覚異常34件(21.7%)、循環器への影響31件(19.7%)、発熱17件(10.8%)であった。各検査異常例の約半数はSBPCと直接関係があるが、残り半数はむしろ他の要因が主に関与していると判定された。

副作用発現頻度は、SBPC1日投与量ならびに総投与量の増大と平行して増す傾向が認められたが、他の要因により大きく左右されていることが明らかであった。すなわち、白血病に伴う敗血症例では全副作用ならびに肝機能異常の頻度が他の要因より著明に高く、しかも制癌剤、副腎皮質ステロイドの併用が、加重要因の1つとなっている。肝機能異常については、上記以外に、CP系・アミノ配糖体・セファロスポリン系抗生剤の併用、長時間麻酔などが、頻度上昇の付加要因になっている。

〔考按〕当社中央研究所高野らは、SBPCの代謝パターンと毒性に種差があることを論じ、胆汁排泄型のイヌでは比較的低用量で肝障害を来すが、尿排泄型のサル、ラットでは高用量でも肝障害をみとめず、ヒトの排泄型はサルに類似していることから、ヒトでの安全性は高いと推論している。

今回の調査結果から、SBPC単独使用時の安全性は高く、上記の推論を裏付けるものである。しかしながら、難治性感染症に対しSBPCを大量使用する場合には、基礎疾患、合併症、併用薬などの複雑な要因の加重によって、副作用発現頻度、とくに肝機能異常の頻度が高まるものと考えられる。

〔結論〕常用量におけるSBPCの安全性は高いが、難治性感染症にSBPCを大量使用しなければならない場合には、基礎疾患、合併症、併用薬など複雑な要因の加重によって、副作用、とくに肝機能異常の頻度が増すので、十分な経過観察が必要である。

〔コメント〕 藤井良知(帝京大学)

会長としてこの出題を感謝する。副作用頻度の信頼度については問題はあろうが、従来発売後の抗生剤については副作用の管理は十二分でなかった。しかし問題はそこに根ざすことが多い。学会に提示された以上は学会側にも責任があることになるので、十分討議を尽くすことが必要であろう。私も多くの質問事項をもっているが、今後引き続き検討を続けられるとの姿勢を信頼する。他社もこれにならうことを願いたい。

〔質問〕 三木文雄(大阪市大1内)

1) SBPC投与中の死亡症例ならびにその際の死因とSBPCとの関連について検討しておられればお教えいただきたい。

2) 副作用・検査異常値出現症例の予後についてお教えいただきたい。

〔回答〕 高橋義直

1) 本調査例のなかには死亡例はなかった。この調査以外に、より簡単な調査報告20,000例と、さらにYellow cardによる副作用報告がある。すべてを総合して10例以内の死亡例がある。各症例については主治医と

充分な連絡をとり詳細な報告をうけているが、死因に関し、SBPC と関係はあるが、主因とはいえないという報告をうけている。

2) 投与中止後全般的に比較的速かに回復している。とくに肝機能異常については可能なかぎり追跡しているが、ほとんど全例で、投与中止後2週～4週の間には正常化するが、回復過程にある。その pattern は Phase III までの報告とはほぼ同等と判断している。

95. セファロsporin系薬剤(CET-Lilly, CER-Lilly, CEX-Lilly)の副作用発生症例の分析

伊藤昌男・城 祐孝
塩野義製薬株式会社・企画部

＜目的＞ 従来の CET, CER および CEX についての副作用報告の大部分は、ケース・レポート的報告であるが、今回われわれは多数の症例を把握し、その中から副作用症例を全例抜き出して集計・分析を行ない興味ある知見を得たので報告する。

＜方法＞ 多数の臨床機関から塩野義製薬に提供を受けたセファロsporinの Case reports を調査対象とした。CET-Lilly 189,555 症例, CER-Lilly 35,879 症例, CEX-Lilly 211,379 症例から、臨床医が「副作用有り」または「その疑い有り」と判断していた副作用症例 CET 1,571 例, CER 282 例, CEX 1,411 例を抜き出し、集計・分析を行なった。

＜結果＞ (1) CET と CER の副作用の約 70% は過敏症であり、その中でも皮疹は過敏症の半数以上を占めていた。CEX では約 85% が胃腸障害であった。(2) ショック発生例は投与開始後5分以内に発症した症例が多く、また全例が1回目または2回目の注射時に発症していた。(3) 白血球減少症はほとんどの症例で発熱などの過敏症状を伴っていた。(4) 薬剤発熱時の最高体温は、ほとんどが 38°C 以上であるが、薬剤投与中止により約 50% が翌日に下熱し、約 85% が2日目で平熱化していた。(5) 肝機能異常が認められた症例の約 2/3 において発熱・発疹等の過敏症状が随伴していた。(6) CET の腎障害発症者で投与前に腎機能が低下していた患者では、1日投与量の平均は 7.8g であり、投与前腎機能が正常または不明群では 11.5g で発生していた。CER はそれぞれの群が 2.5g と 4.8g といずれも CET より低量で発現していた。1日投与量別に、腎機能障害の発生頻度をみると両剤とも Dose-response が認められ、1日投与量に比例して発生率は高くなるが、CER は CET より低量から発生がみられた。また腎機能障害は

70 才以上および敗血症、SBE 等の重篤疾患にて発生率が高くなり、薬剤投与量と共に、Host 側要因も関与していた。

(追加) 吉沢久雄(日本製薬工業協会安全性委員会臨床部会)

薬剤による副作用発現頻度は、調査方法によって異なる。1例を示すと、日本レダリーでミノマイシン・カプセルの副作用調査約 22,000 例中、とくに「めまい感」について、演題 94, 95 と同じ方法で集計したところ、市販前、市販後第1～3年の各年度とも3%前後の発現頻度であった。ミノマイシン・顆粒約 6,000 例の調査では、その発現頻度が 0.1% 程度であった。そこで、某医療機関耳鼻咽喉科医に、両剤の「めまい感」発現について比較検討していただいたところ、メーカーでの調査結果の約8倍の高い発現頻度であった。これは、担当医が患者に「めまい感」についての調査カードを手渡して追跡調査に努力され、とくにこの症状に対して関心を示したために発現頻度が高くなったものと思われる。

いっぽう、J. A. M. A. の本年3月号に、Boston Collaborative Drug Surveillance(Dr. KENNETH ら)が、各種薬剤によるアレルギー性皮膚反応についての報告を行っており、この中で抗菌性物質の投与によるものは、全使用薬剤 22,227 例中 14,159 例(63.8%)で、この反応がでている内訳の主なもの、ABPC 5.2%、PCG 1.6%、合成 PC 剤 3.6%、TMP-SMX 5.9% などの発現頻度となっている。この Boston 方式は、母集団が把握されているので理想的な副作用調査方法ともいわれている。このように、薬剤の副作用調査には種々な方法があり、その調査方法、背景因子などから頻度が異なった成績が報告されておる。薬剤を使用される臨床医は、これらの点を考慮されてその薬剤の評価に資していただきたい。今後、各メーカーも藤井会長の意図したように市販後の薬剤の副作用に関する調査成績を発表され、臨床医の参考になるよう努力していただきたいものとする。

(質問) 三木文雄(大阪市大第一内科)

1) 薬剤投与中の死亡症例ならびにその死因と投与薬剤との関連について検討しておられればお教えいただきたい。

2) CET 投与例に、かなり高率に静脈炎などの血管障害が認められるが、CET の副作用として、静脈内投与時の血管障害について、どのような考えをもっておられるかお教え下さい。

3) 臨床的に血管障害の発生は重大な問題であるので、充分検討をお願いしたい。

(回答) 伊藤昌男

(1) 死亡に至った数症例においては、副作用が直接死因となったのか、または重篤な基礎疾患によるものかどうかの判定ができないという報告が大部分であり、検討できなかった。

(2) (3) 静脈炎発生には1つの薬剤だけでなく他の多くの要因が関係すると思われる、分析結果の解釈が難しいと思う。予備検討において CET 1日投与量、点滴時間、疾患の重篤度と静脈炎発生にある程度の相関を認めたが、CET 濃度には関係がないとの結果が得られており、さらに検討を続けていきたい。

96. CET-Lilly による過敏症発生症例の要因分析

伊藤昌男・城 祐孝

塩野義製薬株式会社・企画部

(目的) 薬剤過敏症の発生には、投与される薬剤側の因子はもちろん、患者側の素因も重要な役割を演じている。我々は CET-Lilly による過敏症発生例について、患者側の因子として CET-Lilly 投与前の皮内反応、薬剤アレルギー歴、患者の基礎疾患、性および年齢を取り上げ、薬剤側因子として CET-Lilly の最高1日投与量、総投与量および投与回数について、過敏症発生に対し各因子がどの程度の役割を演じるのかを検討した。

(方法) 全国の臨床機関からシオノギ製薬に提供を受けた CET-Lilly Case report 189,555 症例から、過敏症発生例 1046 例 (うち皮疹発生例 736 例) について分析した。

(結果) 皮内反応の陽性、陰性、および薬剤アレルギー歴の有無と過敏症発生頻度との関係を検討したが、皮内反応陽性者は陰性者より、薬剤アレルギー歴保有者は非保有者より、明らかに発生頻度が大きかった。皮疹発生例について、患者の基礎疾患、性、年齢別の発生頻度を見ると、性別、年齢別発生頻度に大きな差はなかったが、感染症患者が手術患者より明らかに発生頻度が大きかった。薬剤側因子として最高1日投与量別に CET-Lilly の過敏症について発生頻度を検討してみると、全般に最高1日投与量が多くなると発生頻度は大になる傾向を示した。次に症例数の多い皮疹発生例について最高1日投与量別に投与回数と発生頻度を検討してみると、最高1日投与量 3g 以下群、4~9g 以下群では投与回数が2週をすぎると発生頻度が大きくなり、7g 以上投与群ではより早期から発生頻度は大になっていた。当然ながら、総投与量が大きくなるほど、発生頻度が大きくなる傾向を示した。皮疹発生例を投与回数別に層別し、それぞれの皮内反応陽性と陰性の比率を調査したところ、投与

回数が1~2日の症例で皮内反応陽性率が最も高く、投与回数が増えると陽性率は小さくなった。また、薬剤アレルギー歴の有無について同様に投与回数別に層別してみると、薬剤アレルギー歴“有”率は皮内反応陽性率ほどの変動はなかった。

(考察) CET-Lilly における副作用のうち頻度が高いものは過敏症である。この発生予知方法として皮内反応と薬剤アレルギー歴があるが、その検出力が、ほぼどの程度かを示唆する成績が得られた。過敏症のうち症例数の多い皮疹を分析してみると、CET-Lilly 投与前に感作されている群と、投与中に CET-Lilly に感作されてくるⅡ群の2つがあり、Ⅱ群は最大1日投与量、投与回数、総投与量が大きくなるほど、感作率は大きくなると考えられる。そして、皮内反応は薬剤アレルギー歴よりもⅠ群を予知するものである、という一般常識とよく一致する成績を得た。

97. 抗生剤使用に伴う下痢について

稲松孝思・島田 馨

東京都養育院附属病院・内科

(目的) 抗生剤投与中に下痢のみられることは時に経験することであるが、臨床上問題視されることは少ない。しかし高年齢者を対象とする場合、下痢症状が急速な全身状態の悪化を招くことがあり看過できない。抗生剤投与中の下痢の実態を知る目的で以下の検討を行なった。

(方法) 東京都養育院附属病院の連続剖検 400 例、平均年齢 76.3 才を対象に、生前の病歴を検討した。1日3回以上の下痢のあるものを下痢例として扱い、抗生剤投与中、または中止後3日目までの下痢を、抗生剤投与との関連の疑われるものとして扱った。

(結果) 抗生剤投与を受けていない特別養護老人ホーム収容者および内科病棟患者では100日間に1.2日および2.1日の割合で下痢のみられる。これに対し ABPC および LCM 投与中の患者では、100日間に3.1日および6.6日間の割合であり明らかに高頻度である。

同一薬剤を連続使用した場合を1事例と数え、その間に下痢のみられる頻度を薬剤間で比較すると、ABPC 14.3%、CBPC 18.5%、CER 12.2%、CET 16.6%、CP・TP 10.7%、LCM 16.3%、GM 18.2%、TC 19.5%であった。一部薬剤につき個々の症例を詳細に検討すると、抗生剤使用中の下痢の2割前後は他に明らかな下痢の原因が認められ、ここに示す頻度の8割前後が抗生剤使用に伴う下痢の頻度であろうと思われる。

下痢頻度を死亡前1カ月間とそれ以前の時期にわけて検討すると、前者では後者の約2倍の頻度で下痢のみられる。CBPC、CET、TC 等で下痢頻度の高いのは、これ

ら薬剤が末期に使われたことの多いためと思われる、この点を考慮に入れば、薬剤間で下痢の頻度は大差がないと思われる。また末期に下痢頻度の高い成績は、下痢症状が予後を早めている可能性を示唆する。

ABPCについて投与経路別に下痢の頻度を見ると、死亡前1カ月間では、経口>筋注>静注の順であった。

ABPC投与中の下痢が幾日間続くかをみると、下痢例の半数以上は1日間だけの下痢であった。また約7割の例では投薬を継続しても下痢は治癒している。また、ABPC、LCMについてみると、1日投与量の多いほうが、やや下痢頻度が高く、投与開始から下痢発症までの期間には一定の傾向はない。

LCM投与による下痢は、投与中止後に発症することがあり、粘液を混じた下痢が遷延することが多い。時に偽膜性大腸炎を発症し、重篤な経過をたどることがある。ABPCとLCMにおいて下痢症状の差を見ることは、発症機序に差のあることを示唆する。

(考案) 抗生物質投与に伴う下痢の発症機序としては、腸内菌叢の菌交代現象、腸粘膜への直接作用、アレルギー現象などが考えられるが、下痢に対する処置の異なる点を考えれば、その鑑別は重要である。

高齢者では下痢をひき金に、電解質失調、低蛋白血症等に陥り、急速に全身状態の悪化を招くことがあるので、早期に対処する必要がある。

(追加) 吉沢久雄(日本製薬工業協会・安全性委員会臨床評価部会)

私が以前 *Ant. & Chem.*, Vol. II, No. 8, 1961 に発表した成績、すなわち、ネオマイシンおよびネオマイシン・ナスタチン合剤3日間投与による糞便中の細菌、真菌類の定量培養の成績からみると、ネオマイシン単独投与では細菌数減少、真菌類増加、合剤投与の場合には細菌数減少、真菌類消失という菌交代現象ははっきり示されておる。しかし、今年5月1日号の医事新報の感染性腸炎についての討議の中で、抗菌剤投与による下痢症は菌交代現象によるものではないと報告されている。抗菌剤投与による下痢症の発生機序についての研究は未だ充分になされていないように思われるので、今後の検討課題と思う。

98. 各種グラム陰性桿菌に対する SBPC と CET との試験管内併用効果の検討

石川清文・加藤康道
北海道大学医学部第2内科

(目的) SBPC と CET との併用がグラム陰性桿菌に

よる重症感染症、とくに免疫能低下時に行なわれることがある。私達はその協力効果の有無を主に *Pseudomonas* につき *in vitro* で検討したので報告する。他に SBPC と MPIPC との併用効果についても検討したので併せて報告する。

(方法) 患者病巣由来の *Pseudomonas* 11 株、*Klebsiella* 1 株を TS ブイヨンで1夜培養したものを普通ブイヨンで1,000倍に希釈し菌浮遊液とした。SBPC と CET とを普通ブイヨンで各々2倍階段希釈し、最終濃度が1,000~4 µg/ml と成るように Box を組み、各抗生物質液の0.5 ml と菌液1 ml とを混合し、37°C に1夜放置後、肉眼的に明らかに混濁を認めるか、菌苔形成を認めたものを+、他を一として判定した。4倍(2段階)以上作用の増強を認めた場合を相乗作用ありとした(実験①)。MPIPCについても同様に検討した(実験②)。*Pseudomonas* の6株につき、各1昼夜培養した際の遠沈(3,000 rpm, 30分)上清と、最終濃度が1,000~16 µg/ml となるよう4倍階段希釈した SBPC との等量混合液を37°C に90分放置後平板 Disc 法で抗菌力の低下を測定した。検定菌には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた(実験③)。SBPC を1,000~63 µg/ml に含む HIA 平板培地を作製し、*Pseudomonas* の1株を検定菌とし、MPIPC および CET の各濃度 Disc による阻止円の形成を調べた(実験④)。

(結果) 実験①: *Pseudomonas* 7 株中2株に相乗作用を認めた。実験②: 7 株中4株に相加作用を認めた。実験③: 6 株中3株で SBPC の力価低下傾向を認めた。この3株はいずれも SBPC と MPIPC との組み合わせで相加作用を認めたものであり、中2株は SBPC と CET との組み合わせで相乗作用を認めたものである。実験④: MPIPC の高濃度域で協力作用を認めた。CET の場合は認めなかった。

(考按) 私達の実験で SBPC と CET との協力作用は29%と比較的低率であり、しかも比較的高濃度域で認められた。したがって協力作用を期待して臨床的に応用しようとする場合は *in vitro* での十分な検討が必要と思われる。協力作用の理由については耐性ブ菌用 PC との併用の場合は PC-ase の抑制によるとされており、私達の実験でも MPIPC との併用による相加作用が PC-ase の抑制によることは充分考えられる。しかし、Disc 法により MPIPC との協力作用の認められた菌株の遠沈上清が SBPC を破壊しなかったこと、MPIPC との組み合わせでは相加作用だけ認めたことはこれら併用薬剤が上記以外の働きをもしていることを示すものと思われる。

99. β -lactam 系抗生物質(SBPC, CEZ)と Aminoglycoside(DKB) の *in vitro*, *in vivo* 併用効果について

佐々木昌子・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

目的および方法：近年抗生物質、抗癌剤、免疫抑制剤等の使用に伴い、いわゆる opportunistic pathogen による感染症の増加がみとめられる。しかし、これらの細菌に対して有効な薬剤は少く、しかもその抗菌力は弱いために主として大量投与がおこなわれている。いっぽう、アミノ配糖体と PC 系薬剤の併用が抗菌力の増強をもたらすとする報告がみとめられる。

著者等はアミノ配糖体の DKB と広域合成 PC 剤の SBPC, Cephalosporin 系の CEZ との間の併用効果について検討した。すなわち、①MIC測定による臨床分離菌に対する併用効果の有無、②保存標準曲線における併用効果の有無、③同じく標準保存株によるマウス腹腔内実験感染症治療における併用効果、④臨床使用例、について検討した。

結果：①臨床分離ブ菌株では、SBPC と DKB 併用で 5 株中 4 株に、CEZ と DKB の併用では 5 株中 5 株に併用効果のみとめた。臨床分離緑膿菌では SBPC と DKB 併用で 9 株中 8 株に併用効果のみとめ、CEZ と DKB 併用では 9 株とも併用効果のみとめなかった。肺炎桿菌では SBPC と DKB 併用で 16 株中 10 株に併用効果のみとめ、CEZ と DKB では 16 株中 14 株に併用効果のみとめた。臨床分離株における併用効果を SBPC あるいは CEZ MIC の累積度数で表わすと、SBPC, DKB 併用時のブ菌および緑膿菌の MIC 値低下、CEZ, DKB 併用時のブ菌、肺炎桿菌の MIC 値低下があきらかであった。

② *Ps. aeruginosa* IAM 1007 (MIC SBPC 200 μ g/ml, DKB 1.56 μ g/ml) の生長曲線に対する併用効果は単独で生菌数の減少をもたらす最小濃度 (SBPC 400 μ g/ml 以上, DKB 3.12 μ g/ml) の数分の 1 の濃度で併用したさいは生菌数の減少をもたらしていた。

③ *Ps. aeruginosa* IAM 1007 によるマウス実験感染症に対しては、SBPC, DKB の併用は、生存率、臓器培養ともに併用効果のみとめた。同じく、*Kleb. pneumoniae* PCI 602 によるマウス感染防禦試験においては CEZ と DKB の併用は、併用効果のみとめた。

④ 臨床例は緑膿菌性肺癌 2 次感染に、SBPC 10~20 g, DKB 100 mg を投与し有効であった例を提示した。

結論：*in vitro*, *in vivo* 実験成績から緑膿菌に対する SBPC+DKB, 肺炎桿菌に対する CEZ+DKB は抗菌

力において併用効果ありと結論した。しかし臨床使用にあたっては、併用時におけるこれら薬剤の相互作用、副作用についての十分な検討が必要と思われる。

(質問) 真山三賀雄 (塩野義製薬研究所)

In vitro における併用作用に及ぼす接種菌量の影響についてご検討の成績があったら、お教え下さい。

(回答) 佐々木昌子

MIC は全て 10^8 /ml の菌液を使用して測定してある。

(質問) 中沢昭三 (京都薬大)

このような基礎研究について私どもの報告はご存知のことと思うが、両剤の添加時期による差異については如何。

(回答) 佐々木昌子

すべて同時投与を原則として実験した。

100. 種々細菌に対する Gentamicin と、Penicillins, Cefazolin, Fosfomycin の相乗作用の臨床的・細菌学的検討

小林章男・高橋公毅*
久保勢津子*・荒木正子*
千葉大検査部*・第一内科

顆粒球減少患者に発生した細菌感染症や、細菌性心内膜炎または髄膜炎のように病巣へ抗生剤が到達しにくい感染症には、抗生剤の顕著な殺菌力が期待される。

われわれは、現在最も抗菌域が広く、細胞質に働く GM を基本とし、これに細胞壁に作用する SBPC, ABPC, FOM (Fosfomycin), または CEZ (Cefazolin) をそれぞれ併用し、まず臨床例で、ついで試験管内でその臨床効果を解析した。

方法：2 種抗生剤の併用効果を Check board dilution 法で、接種菌量 10^4 /ml で調べた。相乗作用のみられた濃度域では、菌接種後経時的に菌数を半定量的に測定し殺菌状況をみた。

GM-SBPC 併用：34 才、男。AML, 抗癌剤で顆粒球 0 となった時点で発熱、血培で緑膿菌検出、GM 160 mg/日+SBPC 20 g/日で行ったん解熱後再発熱、ディスク法で CBPC 卅, SBPC 卅のため後者に切り換え解熱した。SBPC の微妙な抗菌力の差で効があったと推定された。そこで *in vitro* でその効果を検討した。用いた緑膿菌の GM の MAC は 2.5 μ g/ml, SBPC のそれは 50 μ g/ml。この両濃度を併用し作用させると 3 時間で 99.9% 以上の菌が殺されていた。SBPC 25 μ g/ml に微量の GM (0.6 μ g/ml) 併用しても 6 時間後に 99.9% が殺菌されていた。

GM-ABPC の併用：42 才、男。ネズミチフス菌によ

る急性心内膜炎で、CP 3g/日または ABPC 8g/日で解熱せず、後者に SM を併用し解熱治癒させ得た。SM の代りに GM を用い ABPC との併用効果を *in vitro* で調べた。GM のこの菌に対する MAC は 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 、ABPC のそれは 3.2 $\mu\text{g/ml}$ 、この両濃度を併用すると 3 時間で 99.99% の菌が殺された。ABPC 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 、GM 0.6 $\mu\text{g/ml}$ の併用でも 3 時間で 99.9% の殺菌がみられた。

GM-FOM の併用：8才、男。緑膿菌髄膜炎で SBPC 大量単独、さらに GM 筋注および髄注併用でも解熱せず、FOM 8g/日をさらに併用したところ解熱、髄液細胞数も減少治癒した。FOM のこの菌への MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ 、GMのMAC は 0.08 $\mu\text{g/ml}$ 。この両濃度を作用させると 3 時間で 99.9% の殺菌がみられ、FOM 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、GM 0.02 $\mu\text{g/ml}$ の併用でも 24 時間後には 99.99% 殺菌がみられた。

GM-CEZ の併用：GM と CET の併用は腎毒性の副作用の報告があるので、腎毒性の未明の CEZ との併用を *in vitro* だけで *Klebsiella* に対し検討した。GM のこの菌に対する MAC は 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 、CEZ のそれは 25 $\mu\text{g/ml}$ 、両者を併用すると 6 時間で 99.9% の殺菌がみられた。

上述のいずれの併用でも相乗作用が認められ、短時間でかなりの菌が殺されていた。菌株によってこの相乗作用の程度に多少の差はあろうが、これはさらに検討したい。CBPC などの血中濃度の谷間でも、GM が微量に存在すれば、かなりの抗菌力が期待され、治療に有益と考えられた。

(質問) 大越正秋(東海大学)

演者の示された第 1 例の場合、CBPC と GM との併用では無効、SBPC と GM とは有効であった由、そして SBPC と GM との *in vitro* の併用効果は認められたことを示されたが、その CBPC と GM の *in vitro* の併用効果は認められたかどうか伺いたい。

(回答) 小林章男

CBPC との相乗作用は検討していない。

(質問) 今野淳(東北大抗研内科)

臨床例に対するペニシリン系とアミノグリコシド系抗生物質の効果と *in vitro* の併用効果をのべられたが、*in vitro* で使用した菌は、臨床例からとった菌であろうか。大越先生からの質問とも関連するので例えば *Salm.* 心内膜炎患者で ABPC で効果がなく SM で効果のあった患者のあと *in vitro* では SM を使用せず GM を使用しているのは同一患者株を使用したのではないか。

(回答) 小林章男

分離菌とこの実験に用いた株は一部で異なっている。

101. BEA による腎乳頭障害を応用した実験的ラット腎盂腎炎モデルの作製

松原秀三・遠藤久男・二木刀夫

柿本守夫・小川春樹・小山憲次朗

中外製薬(株)総合研究所

2-Bromoethylamine hydrobromide(BEA) の適量をラット腹腔内に投与すると腎乳頭に限局した、いわゆる Papillary necrosis を惹起する。われわれはこの方法を応用して、新しい上行感染性腎盂腎炎モデルをラットに作製したので報告した。

方法：感染には当研究所保存の *E. coli* C-11, *Pr. mirabilis* 9', *Ps. aeruginosa* GNB-1 の 3 菌株を用いた。体重 160g 前後の Wistar 系雌ラットを 1 夜給水制限したのち、BEA 150 mg/kg を腹腔内投与して腎乳頭を障害した。その 3 日後に感染を行なった。すなわち、ラットをエーテル麻酔し、尿道口をアルコールで消毒したのち、マウス用経口ゾンデを用いて菌液(生菌数約 10^6 cells/ml) 1 ml を膀胱内に注入した。注入の成否は腹部からの膀胱触診によって確認した。BEA 処置後ならびに上行感染後体重および排尿量を毎日測定し、さらに各群から 5 匹づつを放血屠殺して血清、腎、膀胱尿を採取した。腎の一部は組織標本(HE 染色)とし、残りは乳化後膀胱尿とともに培養を行なった。感染菌の分離には EMB 寒天培地を用い、48 時間培養後生菌数を測定した。血中尿素窒素およびクレアチニン濃度はそれぞれ Unigraph, FOLIN-WU 法によって測定した。治療実験は *E. coli* 感染 3 日後に、CER および CET の筋肉内 1 回投与を行ない、その 24 時間後に腎内と尿中の生菌数を測定して殺菌効果を比較した。

結果：併試した菌株はいずれも BEA の前処置によって惹起された腎乳頭先端の障害部位に定着した。感染 3~5 日後の腎内ならびに尿中生菌数は $10^6 \sim 10^8$ cells/ml or g に達し、以後このレベルを持続した。BEA 非投与群の腎内増殖は認められなかった。BEA 投与後、排尿量の増加(対照群の 3 倍)、血中尿素窒素およびクレアチニン濃度の上昇が顕著であった。また体重は感染後急激に減少した。BEA による papillary necrosis はその投与量を増加するほど拡大するが、正常域との間に明瞭な境界が形成された。その境界部分には強い好中球の浸潤がみられた。感染初期の膿瘍形成は necrosis の部分に限られるが、5~7 日経過すると皮質まで進展した。*E. coli* 感染 3 日目に CER と CET (100 mg/kg, i. m.) の殺菌効果を比較したところ、前者は腎内菌数を有意に減少したが、尿中菌数はほとんど減少しなかった。CET は両部位の菌数とも減少しなかった。

結論：本法は BEA の前処置によって腎乳頭頂部に局限した necrosis を惹起し、その後尿道口から菌液を注入して感染を行なうため、皮質部分を比較的正常に維持した状態で腎盂腎炎をほとんど全例に発症させることができる。従来知られている方法より手技が簡単であり、またひじょうに均一な腎盂腎炎動物を多数準備することができるので抗菌剤の治療効果を比較する実験に有用であろうと思われる。

(質問) 大森雅久(慈恵医大上田内科)

私達はすでに膀胱マッサージ法によって上行性腎盂腎炎の作製を行なっているが、1 ml を膀胱内に注入すると自然排泄がみられるが、その予防としては。

(回答) 松原秀三

麻酔下で菌液 1 ml を注入されたラットは覚醒後自由に排尿するが、それを防止する手段はとっていない。私共の方法では、一定時間排尿を抑制することよりも、大量の菌液を注入し、膀胱尿管逆流現象を惹起させることが腎内での菌定着にとって重要であると考えている。

(質問) 桑原章吾(東邦大微生物)

膀胱内注入感染に際して感染菌以外の菌の混入はないか。

(回答) 大森雅久

私達は *E. coli* O-14, *Klebsiella*, *Pseudomonas* 等について上行性感染を行なっているが、腎組織 Culture 等で contamination を認めたことはない。

(質問) 松本文夫(慈恵医大上田内科)

BEA 前処置腎盂腎炎動物はいわゆる激症腎盂腎炎(腎實質壊死)に近いあるいはそれと同等と思われるが、この方法では抗生剤の治療効果を検討するためには実験条件がきびしすぎるのではないか、その点についての意見をうかがいたい。高い再現性だけが BEA 前処置の主目的とすれば、*Proteus*(上行感染)など極めて高い再現性をもつ感染菌もわかっているのだから、あえて質問した。

(回答) 松原秀三

本方法は腎乳頭に局限した感染巣を定着させることが出来、また通常の上行性感染で定着し難い菌も定着させることができる。実際にこの実験モデルを用いて抗生物質の治療効果の比較を行なった成績では、充分応用可能であることを示している。

102. グラム陰性桿菌による実験的混合感染系と抗生物質の評価 I

横田好子・河野洋子・若井芳美

上村利明・西田 実

藤沢薬品工業株式会社・中央研究所

抗生物質の基礎評価において実験感染動物に対する治

療効果が検討されるが、抗生物質の代謝はその種類および実験動物の種類によって異なるため、従来から多用されているマウスの全身感染だけで抗生物質の *in vivo* 効果を判定することは危険である。他方、臨床における感染像の多様性および複雑性を、少しでも実験モデルに反映させるため、2種類の起因为菌による混合感染条件を検討した。この混合感染系が抗生物質の評価を目的としたものであるため、(1) challenge した菌以外の他の菌による contamination がないこと。(2) 2種類の菌が平均して腎に定着し、経日とともに接種部位に膿瘍を形成すること。このような条件を満足するよう検討を行ない、次の結果を得た。

実験方法として、SD系ラットの左側の腎に菌混合液 0.05 ml(約 10^6 /腎)を接種し、1, 4 および 7 日目ラットを殺し、2種類の腎内生菌数を菌の組合せに応じ、目的菌を種々の培地を用いて選択的に count した。なお治療実験は感染 72 時間後および 2 時間後から抗生物質の 40 mg/kg または 100 mg/kg を筋注した。

臨床例における起因为菌として高頻度に検出される *E. coli* を中心に、*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* および *S. marcescens* の 4 種の混合感染で、試験菌の 10^6 /腎をそれぞれ同時接種すると、感染 4~7 日で約 10^6 /腎の水準が維持され、肉眼的に腎に膿瘍が観察される。したがって抗生物質の評価のための混合感染系として利用できると考える。

この検討において腎に定着し易い *K. pneumoniae* No. 69 と定着しにくい株(No. 11)が存在したが、生体側の防御因子である血清および好中球の殺菌能に対する挙動とある程度の相関性がみられた。

また *E. coli* No. 41 + *K. pneumoniae* No. 69 の混合感染に対する CEZ, CBPC の治療効果を比較した。CEZ の両菌株に対する MIC (10^6 /ml) は $1.56 \mu\text{g/ml}$, CBPC の MIC は *E. coli*; $12.5 \mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* No. 69; $200 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示す。腎に膿瘍の形成された感染 72 時間後からの薬剤投与よりも、感染 2 時間後からの投与(40 mg/kg, 1 日 1 回, 4 日)によって CEZ, CBPC ともに MIC を反映した著明な菌数の減少がみられた。また *K. pneumoniae* No. 69 についてもその傾向は全く同様であった。さらに *E. coli* No. 41 + *P. aeruginosa* No. 18 の混合感染に対する CEZ, CBPC の治療効果を比較したが、感染 72 時間後の投与よりも 2 時間後からの 100 mg/kg, 1 日 1 回, 4 日間の投与で、MIC に対応した治療効果が得られた。

したがって、この方法は抗生物質の基礎評価に適した混合感染条件であると考えられる。

(質問) 三木文雄(大阪市大第一内科)

単独感染と混合感染で、腎病変あるいは腎機能の障害程度に差が認められないか。また、混合感染の場合、菌種の組合せにより、病変に差は認められないか。

(回答) 横田好子

抗生物質投与による腎内菌数の変動を主として検討し、腎機能検査は行なっていないが、単独感染と混合感染との間には組織学的に差を認めていない。

また菌種の組合せによる差もなく、菌を接種した部位を中心に放射線状に病像が拡大し、好中球、リンパ球の浸潤を認めている。

103. 緑膿菌による尿路感染症にかんする研究 (第1報)

大井好忠・川島尚志・角田和之
坂本日期・岡元健一郎

鹿児島大学泌尿器科

緑膿菌による尿路感染症も他の感染症と同じく opportunistic infection または superinfection と考えられる。今回尿路感染症という立場から *in vitro*, *in vivo* において緑膿菌について検討した。

Pseudomonas aeruginosa NCTC 10490 株と *E. coli* NIH-JC 2 株を trypticase soy broth にて混合培養した。*Pseudomonas* は *E. coli* の存在下に発育がやや抑制された。*E. coli* と *Serratia*, *Pseudomonas* と *Serratia* ではこのような発育抑制はみられなかった。

Pseudomonas, *E. coli*, *Serratia marcescens* IFO 12648 株を加熱死菌とし生食水に浮遊させ、それぞれ別種の細菌を接種すると、*Pseudomonas* は *E. coli*, *Serratia* 両死菌浮遊液中では著しく発育が阻止されたが、*E. coli*, *Serratia* では nutrient agar 中と同様に発育した。

雄性白色家兎の1側尿管に狭窄をつくり、*E. coli* NIH, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を 10^5 上行性に接種後、Flosemide 20 mg を3日間筋注投与した。*Pseudomonas* では利尿下に腎盂腎炎の成立がかなり阻止されたが、*E. coli* では 40 mg に増量してもその効果は期待できなかった。

E. coli, *Pseudomonas* 接種 48 時間、1 週間後に採取した血清と、家兎補体、Lysozyme を、trypticase soy broth に混じて、*E. coli*, *Pseudomonas* の発育を比較した。*E. coli* では免疫血清、補体、Lysozyme の存在下にその発育は著しく抑制されたが、*Pseudomonas* では発育阻止はみられなかった。

緑膿菌のエラスターゼ $10 \mu\text{g}$ を家兎腎動脈から注入すると 48 時間後には尿細管に高度の硝子様円柱をみと

め、限局性ながら腎盂粘膜下出血もみられ、エラスターゼが腎障害性に働くことが判明した。そこで IID 1210 株 (エラスターゼ、プロテアーゼ陽性) と IID 1310 株 (両者陰性) を用いて家兎に実験的腎盂腎炎を作製したところ、IID 1210 株接種群では IIC 1310 株接種群に比べ、より典型的腎盂腎炎が成立した。かつエラスターゼ HA 価は IID 1210 株接種群に上昇がみとめられた。

122 株の教室保存緑膿菌の群別では G 群 42 株 (34.4%), E 群 24 株 (19.7%), B 群 22 株 (18%) の順となり、エラスターゼ産生株は B 群 90.9%, G 群 73.8%, E 群 54.2% であり、尿路感染症では B 群緑膿菌が virulence が強いと推定された。

(質問) 西田実 (藤沢薬品・中央研)

Pseudomonas aeruginosa NCTC-10490 は血清殺菌能に感受性であるが、どうしてこの菌株を選択されたのか。

(回答) 大井好忠

患者由来緑膿菌では家兎実験的腎盂腎炎は全例発症した。そこで標準株での検討をはじめ *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株を使用したところ、腎盂腎炎の成立をみたので以後この株を用いている。

104. *Serratia* の病原性に関する検討

松島敏春・田野吉彦・副島林造
川崎医科大学内科

Serratia のマウスに対する毒性を検討した。まず、長崎大学第2内科、川崎大学で患者から分離された *Serratia* 8 株を 24 時間培養して希釈、その 0.1 ml を腹腔内に注入して致死効果をみたところ、 $10^8 \sim 10^7$ 個 *Serratia* 注入で致死に至り、株間には著明な差を認めなかった。次に、神戸大 三田博士からの分与をうけた 7 株について検討したところ、S7 株が最も毒力が強く 10^6 個で致死に至った。次に、私共がこれまで実験に使用して来た 1006 株、S7 株ならびに、京都薬大 中沢教授から分与をうけた KN 株の 3 株の毒力を比較したところ、S7 株が最も毒力が強く、約 30 倍の差を認めた。すなわち、毒力の最も強い S7 株と毒力の弱い株との間には、マウスの致死効果でみると $10^2 \sim 10^8$ の差があることが解った。

次に宿主側の要因として、マウスの系の間には差があるかどうかを検討するために、ICR, C57 BL, CH, dd, Swiss の 5 系を用い、これの腹腔内に *Serratia* を注入し、致死効果をみた。結果は、いずれも 10^8 個台で致死に至り、C57 BL だけで 10^7 個台で半数の死亡をみたが、これは、C57 BL の体重が低かったためと考えられ、マウ

スの系の間の感受性には著変はないものと考えられる。同様に ICR ♀マウスの生後5週目のものと、生後9週目のものとの差をみたところ、ほとんど差がなかった。

Serratia の投与経路による差異をみるために、経鼻腔、経静脈、経腹腔の3つの方法で *Serratia* の接種を試みた。マウスの致死効果には、3接種法の間には差がなかった。しかし、 10^7 個台の *Serratia* を接種した場合の脾内の生菌数では経静脈、経腹腔の場合には 10^3 コロニー/ml を証明できたが、経鼻腔によるものでは0であった。

4% のムチンを等量加えた菌浮遊液と、菌浮液だけの場合とのマウスに対する致死効果、すなわち、ムチンの効果をみたところ、10倍程度の接種菌量の増強効果しかえられなかった。ムチンの影響はもっと強いものと考えられ、今後さらに検討する必要があると考えている。

毒力の最も強い S7 株で経鼻腔接種による肺内生菌数をみたが、結果は私共がこれまで行なった成績とほぼ同様で、健常マウスの場合、早く *Serratia* は肺から消失するのに対し、腹腔内担瘤マウス群では、約 10^2 /個コロニー/ml の菌を証明した。

(追加) 石神 襄次 (神戸大泌尿器)

病原性の有無を論ずるばあい、最近のように終末、便乗感染の一般化された状態では、宿主側の感染防禦能と相対的に考慮して論ずる必要がある。

(追加) 土屋 皖司 (武田薬品研究所)

使用された動物の生産場所はどこか。

近交系動物は生産場所により細菌感染に対して感受性が異なることが知られておる。したがって、使用動物の生産場所が明らかになるような記載方法が望ましい。

105. 実験的家兎肺膿瘍にかんする基礎的検討 (第2報)

寺田忠之・三木文雄・尾崎達郎
浅井俱和・川合旭英・久保研二
塩田憲三

大阪市立大学医学部第1内科

ブ菌(死菌)と FREUND's incomplete adjuvant の混和液にて4週間感作した家兎の肺内にブ菌(生菌)5mg を経気管的に接種し、菌接種1週間から6週にわたり、経過を追って肺病変と肺内各部位の生菌数を観察し、実験的家兎ブ菌性肺膿瘍の感染モデルとしての意義を検討した。

肉眼的所見：菌接種家兎27羽中19羽に孤立性肺膿瘍、4羽に多発性肺膿瘍の形成が認められ、菌接種1週後は新しい肺炎像を、6~8週後は陳旧性肺炎像を呈し

た家兎も存在する。膿瘍形成例では、菌接種1週後は、全例膿瘍壁は薄く、膿瘍周辺は新しい肺炎像を呈し、軽度の胸膜癒着を認める。2週後では、壁は肥厚し、膿瘍周辺には4羽中3羽に、なお肺炎像が認められ、胸膜癒着の高度1羽、中等度2羽、軽度1羽が存在する。4週後には、膿瘍周辺に陳旧性肺炎を4羽中1羽に認めるだけとなり、胸膜癒着は2羽に高度、1羽に中等度認められるが、癒着のない家兎も2羽存在する。6週後、壁はさらに肥厚し、膿瘍周辺は全例変化が認められない。8週後全例壁は厚く、膿瘍周辺は無変化または陳旧性肺炎像を示す。なお膿瘍内容物は、1週後は不均質な泥状、2週以後は均質な泥状を呈し、8週後は水分減少の認められるものも存在する。

組織学的所見：膿瘍内では、菌接種1週後、肺構造は未だ保持され、多核白血球浸潤が強く、2~4週後、肺構造は次第に崩壊し、膿球が多く認められ、6~8週後になると肺構造は消失し、膿球はやや減少し、細胞崩壊物が認められる。膿瘍壁では、1週後、膜様物だけを認めるが、2~4週後には明確な壁が形成され、6~8週後になるとその肥厚が認められる。膿瘍周辺組織では、1~2週後、広汎な肺炎を認めるが、4週後には病巣が壁周囲に局限し、多核白血球浸潤は軽度となり、6~8週後になると壁周囲の肺構造は消失し強い線維化が認められる。

肺内各部位の生菌数：接種後各時期とも菌数は膿瘍内で最も多く、壁、周辺組織の順に低値を示す。菌接種1~2週後は、全例膿瘍各部位で菌発育を認め、膿瘍内容物では 10^6 ~ 10^8 /g の生菌数を示すが、4週以後各部位で菌数減少がみられ菌陰性の例も存在し、8週後には各部位とも菌陰性例が多い。なお、菌接種8日後から6日間、PCG 4×10^4 u/kg または、CEZ 50 mg/kg をそれぞれ2回/日筋注すると、菌接種14日後の生菌数は膿瘍内では無治療群と差を認めず、壁、周辺組織では無治療群に比し減少が認められた。この際の病理学的所見は目下検討中である。

以上の成績から、最も活動的な炎症性病変は菌接種1~2週後に認められ、この時期に抗菌剤投与を行なえば、病巣内生菌数、病理学的所見を指標として、治療効果を判定評価しうると考える。いっぽう、壁の完成した肺膿瘍に対する抗菌剤の効果を判定評価するためには、菌接種6週以後の家兎を対象にすべきであるが、この時期では炎症性病変はかなり鎮静化し、病巣内細菌も減少ないし消失しつつあることを考慮する必要がある。

106. *K. pneumoniae* による実験的マウス気道感染症について

3. 噴霧感染および腹腔内感染マウスにおける諸種化学療法剤の効果

西 武・土屋 皖司
武田薬品・中央研究所

(目的) *K. pneumoniae* を噴霧感染させたマウスにおける諸種化学療法剤の薬効を腹腔内感染マウスにおけるそれと比較し、噴霧感染系および各投与薬剤の特性を明らかにする。

(方法) 薬剤：アミノ配糖体 (GM, KM, DKB, AMK, RSM); セファロスポリン (CER, CET, CEZ, CEC, CEX); ペニシリン (ABPC, ACPC); テトラサイクリン (MNC, DMCTC, CTC, TC); その他 (CP, PL, RFP)。GM, KM, DKB, AMK, RSM, CER, CET, CEZ, CEC, PL は生理食塩水に溶解して皮下に、他の薬剤は 0.5% CMC に浮遊し胃内に各薬剤濃度とも 1 群 5 匹のマウスに投与した。菌株：*K. pneumoniae* DT-S 15 株を使用した。マウス：ICR-SLC, 雄, 4~5 週令を使用した。噴霧感染： 10^9 CFU/ml PBS 菌液を nebulizer に入れ、 1 kg/cm_2 の圧力で 40 分間噴霧し感染させた。腹腔内感染： 10^{-7} 希釈 mucin 菌液を 0.5 ml/mouse 腹腔内に接種した。薬剤投与および効果判定：噴霧感染では感染 3 時間後に、腹腔内感染では感染直後に各 1 回投与した。効果判定は前者では 6 日後、後者では 5 日後に生存率を調べ REED & MUENCH の方法に従い ED_{50} を算出した。KM の体内分布と消長：KM 50 mg/kg を皮下投与し、腹腔内濃度は腹腔内を 0.5 ml の PBS で洗浄し洗浄液中の濃度を、肺濃度は肺に 3 倍量の PBS を加えてホモジネートしその遠心上清中の濃度から、肺洗浄液は気管から肺内に 0.5 ml の PBS を注入し 5 回出し入れを繰り返した後得られた液中の濃度を測定した。濃度測定は *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする Agar Well 法を用いて行なった。

(結果) アミノ配糖体：著しく強い効果を示し、両感染系における ED_{50} は GM を除き同程度であった。GM は噴霧感染でより強い効果を示した。セファロスポリン：噴霧感染では CER だけ中程度の効果を示した。ペニシリン：腹腔内感染でだけ効果が認められた。テトラサイクリン：MNC が最も強い効果を示し、両感染系における ED_{50} はほぼ同程度であった。その他の薬剤：PL は噴霧感染に比し腹腔内感染において著しく強い効果を示した。RFP では噴霧感染での効果が僅かながら強かった。KM の体内分布と消長：腹腔内洗浄液中濃度の消長は血清中濃度のそれにほぼ並行し、投与 5~60 分後

では血清中濃度の 20~30% が検出されたが 4 時間後には検出されなかった。肺および肺洗浄液濃度の持続は長く肺洗浄液では 5~30 分後に血清中濃度の 1% 前後が検出され以後減少するがその度合は緩やかで 4 時間後にも全例から検出された。

(総括) 数種の化学療法剤の *K. pneumoniae* 感染マウスにおける効果を、噴霧感染系および腹腔内感染系で検討した結果、両感染系における薬効は化学療法剤のグループにより明らかに異なると共に、同一グループ内でも薬剤により異なる場合があることがわかった。両感染系での ED_{50} 値を比較すると、アミノ配糖体、MNC, RFP は、ほぼ同程度の値を示し、このうち GM, RFP は噴霧感染でより強い効果を示した。他の薬剤では腹腔内感染において、より強い効果を示した。KM の肺の胸腔への到達とそこからの消失パターンは腹腔内へのそれらとは異なっていた。

(質問) 関 根 理 (信楽園病院)

感染経路により、発生してくる病変の態度が異なることによって、 ED_{50} に差がでてくることのあるのではないか。化学療法剤の臓器内濃度による差だけではないのではないか。

(回答) 西 武

両感染系とも検討した条件の下では感染初期における薬剤投与後の残存生菌の有無が 5~6 日後のマウスの生死となって現れると考えておる。

(質問) 副 島 林 造 (川崎医科大学)

Airborne infection に対して ABPC の効果が極めて悪い結果が出ているが、これについてはどのように考えるか。

(回答) 西 武

ABPC は大量投与によっても肺内の *K. pneumoniae* を完全に殺菌できないためと考えられるが、この点については肺内腔への ABPC の移行、感染菌の消長等と併せて今後検討を加えたい。

(質問) 齋 藤 厚 (長崎大 II 内)

この噴霧量で 100% 肺炎が起るか。

(回答) 西 武

100% 肺炎が起る。この場合の感染量は約 100 LD_{50} である。

(質問) 三 木 文 雄 (大阪市大第一内科)

腹腔内菌接種時、死因は敗血症によると考えられるが、噴霧感染の場合の死因は何によると考えておられるか、気道内への抗菌剤の移行度を、肺病変あるいは、肺内細菌数と対比せず、噴霧感染後の死亡数を基とした ED_{50} と対比されている点と併せて、教示されたい。

(回答) 西 武

1) 死因が肺における病変によるものか、敗血症あるいはその他によるかについては今後検討を加えたい。

2) KM を用いて検討した成績によると、噴霧感染 3 時間後に投与した場合の肺における生菌の残存の有無は、6 日後におけるマウスの死亡あるいは生存とよく相関することがわかる。

107. 化学療法剤長期投与による mouse 盲腸内細菌叢の変動

甲畑俊郎・今村博務・望月 泉
渡辺邦友・二宮敬宇・上野一恵
鈴木祥一郎

岐阜大学医学部微生物学教室

Conventional mouse に化学療法剤を長期間投与し、盲腸内容の細菌叢の変動と盲腸の大きさの関係の検討を行なった。

目的：

盲腸の大きさの変動に関する細菌の分離と臨床細菌学的立場からみた細菌叢の変動の検討。

実験材料と使用薬剤：dd-N 系 mouse 体重 25g を用い、1 群 2 匹とした。Tetracycline, Cefazolin, Neomycin, Penicillin-G, Clindamycin を用いた。

成績：

嫌気性菌種と盲腸の大きさとの関連を検討したが、今回の実験ではとくに盲腸の増大に関与すると思われる菌種を分離することはできなかった。

また、投与期間が長期に及ぶ場合、使用薬剤に対する投与後分離された嫌気性菌叢の MIC は Clindamycin 他各薬剤で上昇がみられた。MIC の低下している感受性菌もみられたが、使用薬剤に対する耐性菌が大部分を占めていた。

一般に、嫌気性菌は好気性菌に比して薬剤耐性獲得が極めて遅いが、薬剤の長期経口投与によって、腸管内の嫌気性菌の多くが耐性菌によって交代していた。

この現象は、ヒトの長期間にわたる化学療法、動物の抗生剤含有飼料についても考慮しなければならないと考える。

108. 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析

I 緑膿菌に対する Sulbenicillin の効果

岩日朋幸・中沢昭三
京都薬大・微生物

目的：

感染症に対する化学療法において、使用薬剤の投与方法

に関する問題は、治療効果を左右する重要な要因の 1 つである。この点において、H. EAGLE らの一連の研究は、多くのグラム陽性球菌感染症に対する Penicillin-G (PCG) の投与方法に関して極めて有用な基礎データを提供するものとして高く評価されている。今回、私共は、これらの研究に倣い、グラム陰性桿菌とくに緑膿菌感染症を対象に合成ペニシリン Sulbenicillin (SBPC) を適用する際の適切な投与方法についての実験的解析を試みたので、ここに報告する。

方法：

臨床分離緑膿菌 E-2 株を用いた。本菌に対する SBPC の MIC 値は 50 $\mu\text{g/ml}$ であり、マウスに 2% ムチン添加腹腔内接種時の本菌の LD₅₀ 値は 10⁴ cells/mouse 以下であった。感染モデルとしてはマウスの 2% ムチン腹腔内感染系を用い、治療はすべて皮下投与による。

結果ならびに考察：

まず、*in vitro* における SBPC の緑膿菌に対する作用を検討した。薬剤作用時の菌数が 10⁷ cells/ml 以下のとき、1/2~1 MIC 相当 (25~50 $\mu\text{g/ml}$) の SBPC を作用させると 2 時間目あたりから、殺菌的作用が認められはじめ、4 時間後には接種菌の 99~99.9% が殺菌された。薬剤濃度をさらに、100, 200, 500, 1,000 $\mu\text{g/ml}$ まで上げても濃度間における殺菌率にはほとんど有意差は認められなかった。各種濃度、各時間作用後生残している、いわゆる SBPC 障害菌はいずれの場合にも Penicillinase により培地中の SBPC を不活化すると直ちに再分裂増殖した。

また、マウスの実験的緑膿菌感染症に対する SBPC の治療効果を投与回数、投与間隔を種々組合せて比較検討したところ、治療時間を感染後 10~12 時間以内とした場合、投与回数をふやせばふやすほど治療に要する総投与量は減少した。投与間隔に関しては、間隔が長くなればなるほど、若干大きくなる傾向がみられたものの、少なくとも 1~5 時間間隔においては、さほど大きな変動はみられなかった。これらの結果は、EAGLE らのいうように“ペニシリンの治療効果を左右する大きな要因は、有効濃度以上が保たれている総維持時間すなわち、aggregate penicillin time であり、これは必ずしも連続する必要はない”ということを示しているものと思われる。

次いで、感染治療実験時のマウス体内における薬剤濃度の推移および感染菌の動きについて検討した。その結果、*in vivo* における SBPC の最小有効濃度は本質的には *in vitro* のそれとほぼ同じであるらしいこと、また *in vivo* においては、*in vitro* と異なり、SBPC が血中から完全に消失した後も、感染菌が再増殖をはじめ

るまでには数時間の lag time があり、しかもこの lag time の長さは感染菌が有効濃度以上にさらされた時間に比例して長くなるらしいことなどが明らかになった。

109. 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析

II 緑膿菌に対する Gentamicin の効果

佐藤 清・中沢昭三

京都薬大・微生物

目的。化学療法を実施するとき、至適抗生物質の選択と適切な投与方法の設定は治療効果を発揮する上で重要な因子である。このうち適切な投与方法における基礎的な検討としては、H. EAGLE の β -hemolytic *streptococci* に対する PCG の一連の研究などがある。さて臨床上では感染起炎菌および使用されている抗生物質の種類は数多くしかも多様化している。とくに近年起炎菌の大部分を占める Gram 陰性桿菌群に対し使用される抗生物質の適切な投与方法を示す確実な治療理論の研究は多くなく、H. EAGLE 説と比較検討したものはほとんど見られない。今回緑膿菌に対する GM の有効な投与方法の条件を検討し、H. EAGLE 説との対比にも言及してみたい。

実験材料および方法。薬剤：GM (595 $\mu\text{g}/\text{mg}$)。菌株と感受性：臨床分離株 *Ps. aeruginosa* E-2 (MIC 3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。In vitro 実験：すべて HIB culture (37°C shaking) 中の増殖を生菌数測定で検討した。感染治療実験：本菌 10^8 Mucin 加 /mouse i. p. 治療開始は感染 2 hr 後 s. c. 血中濃度測定：Bioassay 法 (*B. sub.* ATCC 6633), 腹腔血中内菌数の消長：生菌数測定。

実験結果。In vitro 実験：本菌の増殖に GM を作用させると急激な生菌数減少が見られその効果は濃度依存性であった。GM にあらかじめ exposure された後の Regrowth を観察すると Lag 期の有無は菌株により異なった。In vivo 実験：感染実験の治療方法は単投与方法と頻回投与方法に分け、頻回投与方法の条件は投与回数を 2, 4 回としそれぞれにつき投与間隔を 1, 3, 6 hr とした計 7 種類の治療方法を設けた。本菌に対する GM の治療効果はいずれの頻回投与方法よりも単投与方法が最も良好な成績で少ない薬剤量ですんだ。頻回投与方法の中では効果は治療時間に比例した。薬剤の吸収性からの実験では、単投与では血中濃度の高さ、頻回投与では連続した血中濃度の維持時間にそれぞれの効果が関連していた。生体における菌の消長をみた実験では本菌を 10^8 /mouse i. p. したとき、無処置群は 15~17 hr 後に腹腔内血中内菌数はそれぞれ 10^8 個、 10^6 個に達し死亡例が現われた。感染 2 hr 後の GM 投与群ではすみやかに菌数が

減少消失するマウスは生存する。あるいは 1 度菌数の減少が見られるが以後無処置群と同様な増殖を起すマウスは死亡した。いっぽう頻回投与では、殺菌作用が波及的に働き菌数は減少し続けマウスは生存しうようになった。

結論および考察。GM の有効な投与方法は次のように考えられた。単投与方法がどんな分割頻回投与方法より薬剤量少なく治療が可能である。しかし副作用などの毒性から単投与の投与量に制限がある場合は分割頻回投与方法に頼らざるを得ない。この場合、薬剤量は増加し効果は投与回数、治療期間に比例した。以上 GM の結果を H. EAGLE 説と対比し考察すると PCG の場合回数を増やすほど治療に要する総投与量が減少するという点には対照的な相違が認められた。このような現象は薬剤固有の作用の違いに基因するものと考えられる。

(コメント) 五島瑤智子 (東邦大微生物)

アミノ配糖体系の GM, DKB, TOB などについては、MIC の高い菌株の場合、あるいは感染菌量が多い場合に頻回投与が治療効果を高めることが考えられる。その点について検討いただきたい。

110. 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析

III 大腸菌に対する Cephalothin の効果

三和秀明・平井芳美

大槻雅子・中沢昭三

京都薬大・微生物

目的

1950 年頃、H. EAGLE らは、 β -溶血性レンサ球菌に対する Penicillin G の in vitro および in vivo での殺菌効果について種々検討し、ペニシリン障害細菌は病原性が低下し、宿主感染防禦に対する感受性が高まること、またペニシリンの治療効果を左右する要因については、血中有効濃度の維持時間が重要で、治療期間を一定とした場合、投与回数を増すほど治療に要する総投与量は、減少することなどを述べている。今回、私どもは、現在感染症の起炎菌として重要なグラム陰性桿菌、とくに大腸菌に対する Cephalothin (CET) の効果に関して、EAGLE らの報告が応用でき得るかどうかについて検討を加えているが、今回までに得られた成績について報告する。

方法

使用菌株：臨床分離株 *E. coli* ST-O 198。

使用薬剤：CET (力価 935 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。

37°C, 3~4 時間培養し、菌数が 10^6 cells/ml 時に、

CET 1, 5, 10 MIC (*E. coli* ST-O 198 に対する MIC は, 1.56 $\mu\text{g/ml}$) 加え, 各々 1, 3 時間培養後, 薬剤除去のため 3,500 rpm \times 15 分で遠心洗浄し, 菌体を, CET を含まない培地に懸濁し, 経時的に colony count 法で菌数変化を測定した。マウス腹腔内の菌の消長を観察するため, 菌を腹腔内に接種後, 経時的に腹腔内に生理食塩水 2.5 ml を注入し, 腹腔内液を採取し, colony count 法で生菌数を測定した。

結果ならびに考察

大腸菌に, 1, 5, 10 MIC レベルの CET を, 各々 1, 3 時間作用させ, その間の生菌数の変化を測定した結果, 作用時間の場合, CET 濃度が高くなるにつれて, 菌数減少率は増大するが, 3 時間の場合, 著明な差は認められず, 作用時間が短い時に濃度の影響が, 強く現われるものと思われた。薬剤除去後の再増殖を測定した結果, 菌数増加抑制時間は, 1 時間程度認められた。マウスの腹腔感染治療実験における CET の ED₅₀ については, CET の投与間隔を短縮すれば CET の総投与量は減少した。30 分間隔で CET 0.1 mg/mouse を 2 回投与では, 全例死亡, 3 回投与では全例生存, また 0.3 mg/mouse 1 回投与では死亡することから, この場合 CET 治療効果を左右する要因は, 有効濃度の維持時間であると思われた。また, 4 回投与では, ED₅₀ は 0.19 mg/mouse となり, 3 回投与とあまりかわらないが, 1 回当りの投与量は 0.05 mg/mouse となり, 0.1 mg/mouse の血中濃度から推測して, 有効濃度は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 付近ではないかと思われた。*In vitro* において, CET で処理された大腸菌は, 正常菌に比べ腹腔内で早く減少し, 菌接種後に mucin の接種時期を遅らせることによって, マウスの生死に反映できた。

(コメント) 桑原章吾(東邦大微生物)

投与回数を別にすると, 発表の薬については血中濃度が critical factors の 1 つになっているように思われるが, 血中濃度に較べて臓器内濃度が高い薬と, それとは逆の代謝を示す薬とで何れが実験感染でより有効であるかの傾向がわかればきわめて有益な示唆となろう。今後の研究の発展を期待したい。

111. 実験的緑膿菌性眼内炎の DKB Single Injection 効果

大石正夫・西塚憲次

本山まり子・小川 武

新潟大学眼科教室

化膿性眼内炎は重篤な眼感染症で, とくに緑膿菌性のものはすみやかに進行, 増悪して失明に至る予後きわ

て不良である。この化学療法効果を検討する目的で, 抗生剤の眼局所投与による治療実験を行なった。

実験方法: 白色成熟家兔の硝子体内に, 病巣由来の *Ps. aeruginosa* 108 (DKB 6.25 $\mu\text{g/ml}$) の菌液を注入接種した。菌接種して 6 時間後に, 次の 3 群に分ち DKB を眼局所投与して治療効果を比較した。

a 群: DKB 250 μg /0.05 ml 硝子体内注入 1 回

b 群: DKB 500 mg/0.1 ml 前房内注入 1 回

c 群: DKB 5 mg/0.5 ml 結膜下注射 1 回

なお, 全例に DKB 5 mg/kg/日筋注を 3 日間行なった。

病変経過は, 前房内, 硝子体内濁濁および眼底透光の程度により点数をつけて, 病変指数にてあらわした。

実験結果: 無処置眼 (control 眼) では, 菌接種 24 時間後にすでに最高度の病変指数に達し, 48 時間までに眼球破裂の状態を呈した。a 群では 24 時間までに前房濁濁が多少とも増加するが, 以後すみやかに減少, 消褪して治療 3 日目には全く正常眼となった。b 群では治療 24 時間以後も前房内濁濁は増強して, 3 日目にはかなりつよい病変指数を示したが, のち次第に消炎して 5 日目には前房内濁濁はほとんど消褪し, 軽度の虹彩充血と水晶体濁濁をのこした。c 群では, 前房, 硝子体内の濁濁は増強の一途をたどり, 5 日目には病変指数は最高を示すに至った。

考察: 家兎眼の緑膿菌性眼内炎に対する化学療法は, DKB の硝子体内注入による効果ももっともすぐれており, 次いで前房内注入の順であった。結膜下注射ではほとんど治療効果のみとめなかった。

今回の治療実験で, DKB の硝子体内 1 回注射は本症に対する 1 つの有力な治療方式を示したものと考え。硝子体内注入の至適濃度についての検討は, 第 22 回東日本支部総会で成績を報告したが, DKB 250~500 μg で眼組織に障害を与えないことが確かめられている。

今後, ステロイド剤との併用治療についても検討する予定である。

(質問) 葉田野 博(杏林大眼科)

1. 結膜下注射, 前房内注入, 硝子体内注入による硝子体の抗生剤の移行量はどのくらい異なるか。

2. 硝子体内に薬剤を注入した場合, 硝子体が漏れたり, 時には一部吸引しないと入りきれない場合もあるが, すなわち病巣から Eiter を出したと同じようなことになることもあるが, この点効果を判定する上でどのように考えられるか。

(回答) 大石正夫

1. 私共の DKB による検討では, 各投与量が相違するので厳密な比較はできないが, おおよそ硝子体内>前

房内>結注の傾向がみられた。また、硝子体内濃度の持続は、硝子体内注入で他の2者に比べてかなり長時間である。

2. 今回 0.1 ml を硝子体内注入した経験では、一部吸引する必要なく容易に入れることができた。その際、少量の硝子体液が球結膜下にもれることがあるが、薬剤の効果判定上に大きな影響はないと考える。

112. 緑膿菌性角膜潰瘍に対する抗 OEP, Protease, Elastase 抗体と抗生物質の点眼による併用効果について

河原条勝己・本間 遜

東京大学医科学研究所細菌研究部

目的：緑膿菌性角膜潰瘍は予後、失明や視力の減退があり、しかも、的確な治療方法がないので問題となっている。私共は緑膿菌の Protease(P), および Elastase(E) の生体作用について研究して来た。また、その両酵素産生菌と非産生菌について、実験的角膜感染で病原性に著しい差のあることを見出した。そして、緑膿菌の OEP, P, E 抗体を含むガンマグロブリン (IgG) と抗生物質を注射によって併用した時、その両者は実験的緑膿菌性角膜潰瘍に相乗作用を示すことを明らかにした。今回は、さらに、その両者の点眼による併用効果を検討したので報告する。

方法：菌株；緑膿菌 IID 1210(E, P 産生) IgG；緑膿菌性乳房炎牛の抗血清を塩析で得た2つの IgG 分画 (Fr 1, Fr 2) を使用した。Fr 1, Fr 2 は各 ml 当り IgG の 187.5, 156.2 mg を含む。OEP, P, E に対する HA 価は各 Fr 1 が 2048, 256, 64, Fr 2 が 2048, 128, 64 単位であった。使用薬剤；Dibekacin (DKB)。使用動物；dd-Y マウス, 6週令, 雌。治療方法；(DKB 単独治療) 感染3時間後に DKB の各種濃度を1回点眼した。(IgG 単独治療) 感染1時間後に Fr 1 または Fr 2 の 0.01 ml を1回点眼した。(IgG と DKB の併用治療) 感染1時間後に Fr 1 または Fr 2 の 0.01 ml を1回点眼し、さらに感染3時間後に DKB の各種濃度を1回点眼した。治療効果の判定は感染6日後に行ない、1から8までのグレードを付けた。グレード1と2を防御効果として、50% 有効量 (ED₅₀) を求めた。

結果：1) DKB の効果；DKB の 80, 20, 5 μg 点眼群において、防御率は各 83.3, 66.6, 33.3% であり、ED₅₀ は 15 μg/マウスであった。

2) 点眼による IgG の防御効果は認められなかった。

3) IgG と DKB の併用効果；Fr 1 併用 DKB の

20, 5, 1.25, 0.31 μg 点眼群において、防御率は各 100, 75, 75, 16.6% であり、ED₅₀ は 0.96 μg/マウスであった。また、Fr 2 併用の 20, 5, 1.25, 0.31 μg 点眼群において、防御率は各 100, 83.3, 75, 16.6% であり、ED₅₀ は 0.96 μg/マウスであった。対照として、OEP, P, E 抗体を含まない仔牛血清併用 DKB の 80, 20, 5 μg 点眼群において、防御率は各 83.3, 66.6, 25% であり、ED₅₀ は 18 μg/マウスであった。IgG 併用 DKB の ED₅₀ と DKB 単独あるいは抗体を含まない血清を併用した DKB との間には有意の差が認められた。

考察：私共は OEP, P, E 抗体と抗生物質は緑膿菌の実験的角膜感染に対し注射によって相乗作用を示すことを報告した。今回の実験では点眼によっても相乗作用のあることが明らかとなった。角膜潰瘍だけでなく、両酵素が病因の1つとなっていると考えられる緑膿菌感染症の治療について、これらの抗体を含む血清と抗生物質の併用が今後臨床上検討すべき問題と考える。

(質問) 大石正夫 (新潟大眼)

1. ガンマグロブリン・DKB 併用点眼群と DKB 単独頻回点眼との効果の比較は如何。

2. ガンマグロブリン筋注時の角膜潰瘍部への移行濃度を教えてください。

(回答) 河原条勝己

1. DKB 単独頻回点眼の実験は行っていないが、感染の初期であればさうとうの効果はあると思う。しかし、今回の実験の目的は Protease, Elastase の作用を調べるためのものであり、感染が進んだ場合には、このガンマグロブリンと抗生剤の併用が有効になると考える。

2. 角膜内へのガンマグロブリンの移行は調べていないが、ガンマグロブリン投与群と非投与群の効果を比較した時、有意の差で投与群が優れていることから、角膜への移行はあるものと考えられる。

(質問) 西野武志 (京都薬大・微生物)

Sipsis 型の感染症の場合、IgG と抗生物質との併用効果は如何。

(回答) 河原条勝己

今後、検討する予定である。癌の末期、新生児等の免疫機能低下時には非常に有効と考えられる。

(質問) 深谷一太 (医科研内科)

1) Protease, Elastase 産生能と病原性にははっきりした相関関係があるか。

2) Elastase 非産生菌で腎感染を起しえたとの報告 (103 席) があったが、このような菌による感染に対しては抗体投与の意義はあるか。

(回答) 河原条勝己

1) 角膜潰瘍は酵素産生菌が惹起するのに対して、非産生菌はそれを惹起することはなく、明らかな相関関係がある。しかし、非産生菌の内には PA-103 株のように、例外的にブドウ膜炎のような眼感染を起すものもある。

2) 菌体成分である OEP によって作られた抗体と抗生剤の相乗作用は本間等により報告されており、このような抗体投与の意義は大きいと思うが、今回報告した Protease, Elastase 抗体はそのような非産生菌に対して、抗体投与の意義はないと思う。多くの臨床分離株は産生菌である。

113. 尿路感染症の推移と尿中分泌型 IgA 値

栗山 学・堀江正宣
埼玉県腎センター
河田幸道・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

尿中免疫グロブリンの定量は、従来 SRD が専ら用いられており、多量の尿を用いた濃縮が必要であった。私達は、この煩雑さをさげ合わせて感度の上昇、誤りの少ない測定方法として、horseradish peroxidase を用いた E. L. I. S. A. 法を開発して、尿中分泌型 IgA (SIgA) に関する種々の検討を施行してきた。尿路疾患種々の比較では、U. T. I. 治癒前後の変動、腫瘍群における手術前後の変動が著明であった。しかし、各測定値をプロットすると各群の平均値の比較ほど差異は認められなかった。このため、今回は、種々の U. T. I. 患者個人、疾病の推移と、SIgA 動態に関して検討を行なって、以下の結論を得た。

1) 急性尿路感染症 19 例をまとめると、患者は、全て女性で、内 17 例は Acute simple cystitis 2 例は Acute pyelonephritis であった。起炎菌は判明したものはすべて *E. coli* であった。感染期と回復後の SIgA 値の比をとってみると、Response の強い群と弱い群に分けることができたが、原因は不明であった。Pyelonephritis では、Response は小さいようであった。いずれにしても、程度の差はあるが、Infection によって SIgA の Response があることをうかがわせた。

2) 慢性尿路感染症で、ほぼ全経過を追えた 8 例 10 感染について検討した。患者は 1 例を除き男性で、7 例は慢性複雑性膀胱炎、1 例は慢性複雑性腎盂腎炎であった。起炎菌は、複雑多岐にわたった。感染成立から SIgA 値の peak までは、平均 6.9 日、また peak から正常レベルに戻るまで平均 4.3 日と、立ちあがりよりも

return が急であった。Local immune response の特徴と思われた。Peak 時と正常時の比は、約 10 倍前後が多く、急性のそれと大きく違った側面をうかがわせた。さらに何例かでは、検尿の改善以前に SIgA 値の正常化が認められ、SIgA の経過を追うことで、ある程度 U. T. I. の治癒傾向がつかみうるものと思われる。

以上、U. T. I. の推移と SIgA 値の変動を主として個別の症例を中心にして検討を行ってきたが、私達の測定しているのが、尿中に free に存在している SIgA であることを忘れてはいけなからう。事実、私達も確認しているように、U. T. I. のある時、SIgA は尿路粘膜表面に集合してきている。この量、さらには Bacteria 表面に付着している量をも考慮に入れないと、SIgA と U. T. I. の関係は論じきれないであらう。今回の検討でも見出された感染極期における SIgA 値の落ちこみは、こうした機構に基づくものとも考えられる。今後、こうした点に考慮しつつ、さらに検討を加えてゆきたい。

(質問) 熊本悦郎 (札幌大泌)

尿量が患者の生活条件で、かなり変動すると考え、我々は、尿中 Cr 濃度との比で、病態との関係を研究しているが、尿量の変動と S-IgA 濃度との関係を検討されたか。

(回答) 栗山 学

1. 急性尿路感染症患者は、実際のところ外来患者が多いため、都度尿による比較である。

2. 慢性症では、1 日尿の一部を検体にして、誤差の変動を少なくしている。

3. いずれにしても、尿中 Immunoglobulin の多少を論ずる時には種々問題があり、私達は可能な限り、全尿の一部で必ず自排尿を検体として、比較している。また、やむをえない時は、私達の検討で明らかになった日内変動上、いちばん低い午前 10 時頃に採取している。

(質問) 螺良英郎 (徳大三内)

Free SC と SIgA、また diffusion で出てくる IgA 等の関連について知りたい。

(回答) 栗山 学

1. 昨年の日泌総会、臨床免疫学会で報告したが、私達の方法で測定すると、fSC と SIgA の間には $r=0.8$ の相関を認め、SIgA と IgA の間には、相関は認められなかった。

2. また、SIgA を anti SC で測定して fSC を混在して測定する方法と、fSC を測定しておいて、この方法から引いた値 (多分より正しい SIgA) の相関はさらに強く、少なくとも臨床的には、抗体は、anti SC で OK であるとの結論を得た。

114. 緑膿菌のマクロファージ活性に与える影響に関する研究 (第2報)

青木隆幸・志摩 清・徳永勝正
福田安嗣・田宮二郎・徳臣晴比古

熊本大学医学部第一内科

目的: いわゆる opportunistic infection の起炎菌としてグラム陰性桿菌が問題になることが多い。われわれは第1報で緑膿菌が他のGNBに比し、マクロファージ(Mφ)のlysosomal enzyme activityに与える影響が強いことを報告した。今回はその菌体内毒素のMφ活性に与える影響について検討を試みた。

方法: 0.4% glycogen 100 ml をウサギ腹腔内に注入, 4日後に脱血屠殺し, ヘパリン加 HBSS 200 ml で腹腔を洗浄, 同時に滅菌生食水で肺胞を洗浄し, それぞれ腹腔および肺胞 Mφ を採取し, TC-199 に suspend させ, chamber slide で 5% CO₂ 下 2 時間 incubate し, フェノール水抽出法により得られた緑膿菌(NCTC-10490)の菌体内毒素を加え 20 分間培養した。Lysosomal enzyme は β-galactosidase, acid-phosphatase を酵素化学的に染色, NBT test は PARK らの方法によった。染色の度合により, 細胞数を百分比で表わした。

結果: β-galactosidase については, (卅)以上陽性細胞数は, 肺胞 Mφ, 1r: 82.0±6.3%, 100r: 81.3±3.1%, 対照: 86.0±1.4%, 腹腔 Mφ 1r: 43.8±0.8%, 100r: 37.9±1.9%, 対照: 47.9±1.6% であり, 両 Mφ とともに軽度の活性低下が認められた。

Acid-phosphatase 活性は, 腹腔 Mφ で (+) 以上陽性細胞数が 1r: 46.9±1.2%, 10r: 42.2±2.9%, 100r: 36.0±5.9%, 対照: 45.2±1.3% と Dose response を示し, 肺胞 Mφ も 1/2(+) 以上についてみると, Endotoxin 投与群で活性の低下が認められた。NBT 還元能は, 対照に比し, Endotoxin 投与群の肺胞 Mφ で軽度低下, 腹腔 Mφ では投与量に比例して著明に低下した。さらに同 Endotoxis の Mφ Chemotactic reaction に及ぼす影響を Chemotaxin 測定用 Chamber を用いて検討した。下室に対照として medium だけの場合に比して, Endotoxin を加えると遊走 Mφ は増加するが, 下室に matrix として 2% Casein を用い, 上室に 20 分間 Endotoxin を加えて培養した Mφ を入れると, その遊走能が対照に比し, 著明に低下した。これは同 Endotoxin が, Mφ に対して, Chemotactic factor を有するが, ある時間 Mφ と接触すると, その遊走能を抑制するものと考えられる。

以上の結果から, Ps(NCTC 10490) については, そ

の生菌の Mφ に与える影響が他の GNB より大であるとともに, その Endotoxin は Mφ 活性に抑制的に作用しており, 緑膿菌感染症の化学療法を行なう際には, これらのことを充分考慮に入れる必要があるものと考えられる。

115. 感染防御機構としての白血球機能に関する研究

第2報 マウス実験的腎膿瘍と NBT test

兼松 稔・塩味陽子

河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

実験目的

われわれは第23回化療総会において, NBT test が尿路感染症の指標として診断的価値があることを述べたが, 一方では false negative の症例も少なくないことに気付いた。この原因の1つとして, 種々の条件の異なった症例を同一レベルで検討することに問題があるのではないかと考えた。そこで均一な条件になるように腎膿瘍の実験モデルを作り, 定性的 NBT test を経時的に実施し検討することにした。

実験材料および方法

使用マウスは dd-Y 系 3 週令後半♂。感染方法は, *S. aureus* 226 株の菌体浮遊生食水を 2~10×10⁸/ml/100g の割合で静注接種。これを無処置群 3 set, 治療群 2 set に分けた (1 set 10 匹)。治療法は接種 4 日目から ABPC 100 μg/g/day 4 日, および 10 日間筋注とした。別に対照群を 3 set 準備し, それぞれの群について, 一定時期に 1 set ずつ実験に供した。心臓穿刺によって採血し, PARK 氏法に準じて NBT test を施行。同時に血液培養によって菌血症を否定。尾部切断によって末梢白血球数を算定。次いで頸椎脱臼屠殺後, 腎を無菌的に摘出し切半した断面を *Staphylococcus* 選択培地に stamp し, 48 時間培養。*S. aureus* 226 の colony を確認するとともに, 腎組織標本の所見から腎膿瘍の形成を証明した。

結果

対照群の 4 日目, 7 日目, 14 日目の NBT 値はいずれも 1~10% の範囲にあり, これを正常域とした。WBC も 6,400~15,400/mm³ の範囲にあり両値とも加齢による変動はなかった。

菌接種後無処置群の NBT 値で, 10% を越すものは 4 日目 60%, 7 日目 40%, 14 日目 10% であった。WBC は 4 日目で 9,600~34,000/mm³ の範囲に分布し, 明らかに leukocytosis を示しているが, 経過とともに

次第に低値を示し、14日目では全例正常に近い値に分布している。腎膿瘍は全経過ともに証明された。したがってやはり False negative の例が認められた。

ABPC 治療群では、NBT 値で 10% を越えるものは筋注 4 日後 20%、筋注 10 日後 10% であった。いずれも腎膿瘍は証明されず、leukocytosis も改善していることから、治療に従って NBT 値が正常に復したとも考えられる。

考察

NBT 値は末梢白血球数と比較的よく相関し、腎膿瘍の急性期には高値を示し、感染の経過とともに正常域にもどる。ただし膿瘍があっても正常値を示す例はやはり認められるため、感染の存在診断には positive data としての利用価値しかない。むしろ経時的に NBT test を繰り返すことにより、感染の程度の推移を判断することが出来ると考えられる。

(質問) 大石正夫 (新潟大眼)

全眼球炎のような局在性膿瘍の場合には、NBT-test には反映してこないものか。

(回答) 螺良英郎

好中球が刺激をうけたときだけ NBT 還元能を亢進させる。

116. いわゆる Immunopotentiator の好中球感染防御機能に及ぼす影響

香西勝人・河野通昭・螺良英郎

徳島大学医学部第三内科

最近の癌化学療法では、免疫賦活剤の併用による免疫化学療法が試みられつつある。

担がん体では免疫能の低下に加えて、Cytotoxic drug や、各種ステロイド剤の使用による好中球の数および機能不全によって難治性感染を誘発し易い。

われわれは好中球機能を NBT 還元能および myeloperoxidase 活性を指標として研究を行ってきたが、今回は、現在 immunopotentiator の 1 つでもある OK 432 について検討した。

治療を受けた各種悪性腫瘍患者での PARK 法に基づく NBT score の平均は 2.3% と健常者 7.7% に比較して低下が認められた。これに対し OK 432 の投与を受けたものでは 17% と高い。悪性腫瘍患者での感染症発生率は約 40% であったのに対し、OK 432 投与群 4 例中 3 例はで明らかな感染の発生は認められなかった。OK 432 投与例の臨床経過をみると、NBT 陽性細胞数の増加する例では投与直後から 1~2 カ月間増加が続いている。OK 432 が好中球を刺激して % NBT 陽性好

中球数が増加しているのではないかと考える。

実験的に *in vitro* で最終濃度が 0.0001 から 0.1 KE での NBT 還元能 (GIFFORD 法) では有意の差は認められなかった。

0.1 から 50 KE/kg をラット腹腔内投与し、24 時間後に測定すると、50 KE で始めて対照に比較して有意に NBT 陽性細胞の上昇を認めた。

Dexamethasone 2.5 mg/kg i.p. 投与による NBT, MPO 活性が約 20% に低下をみたラットに 24 時間後に OK 432 を 50 KE/kg 投与すると、41% と有意の上昇が認められたが、逆に OK 432, 50 KE を dexamethasone 注射の前日に投与したものでは、対照群に比較して上昇を認めなかった。

Cyclophosphamide (CY) は dexamethasone と異なり好中球の減少をきたす。

CY 10 mg/kg 2 日後に OK 432 を投与したものでは NBT 還元能に差は認められなかった。

また CY 投与 24 時間後に OK 432, 50 KE を投与したもので差は認めなかった。

逆に OK 432 投与後に CY と投与すると、CY だけ投与群に比べても有意の差で低下を示した。

Immunopotentiator としての levamisole の dose response をみると 2 mg/kg ではかえって NBT 還元能の低下が認められた。

今後、好中球に対する potentiator の研究が重要と考える。

117. 白血球殺菌能に及ぼす化学療法剤の影響について

天野正道・田中啓幹・大森弘之

川崎医大泌尿器科

化学療法剤の感染防禦能への影響を解明することの重要性にかんがみ、われわれは白血球機能について、Skin Window 法による好中球遊走能と墨汁貪食能、*in vitro* での細菌貪食 (取り込み) を検索し、各種化学療法剤の各種機能への影響をすでに報告している。今回は白血球殺菌能を取り挙げ、化学療法剤の影響に関する成績を報告した。

実験方法として、使用菌株は多剤耐性菌の *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株を使い、好中球の採取は、正常人と 2 次性腎盂腎炎患者から採血、Dextran にて分離、HBSS に浮遊させ実験に供した。検討した化学療法剤は、CBPC, CER, ABPC, TC, GM, KM, PRM, CP, NA, SMZ の 10 種で、濃度は 0.02, 0.2, 2, 20, 200 $\mu\text{g/ml}$ の 5 段階を検討した。

白血球と化学療法剤の接触のさせ方は、a) 間接法：白血球をあらかじめ化学療法剤にさらし、HBSS で洗い落とし、化学療法剤の菌への影響のない状態で殺菌させた。b) 直接法：白血球、細菌、化学療法剤を同一の試験管に入れ殺菌させた。

好中球殺菌能に及ぼす化学療法剤の影響の判定基準は峯の方法によった。

$$K = \log \left(\frac{a \cdot p}{b \cdot c} \right)$$

a : 化学療法剤+細菌, p : 好中球+細菌, b : 好中球+化学療法剤+細菌, c : 細菌。a, p, b, c の各値は、各々の組み合わせの試験管を 37°C 振盪温置 3 時間後の 1 ml 中の残存生菌数で、K 値が大きいほど殺菌能が大きい。

実験成績は、1) 正常人と腎盂腎炎患者の好中球殺菌能の比較では、腎盂腎炎群で亢進していた。*Saphylococcus aureus* 209 P 株, *E. coli* NIHJ JC-2 株を使った同様な実験でも腎盂腎炎群で亢進を認めた。

2) 正常人での好中球殺菌能への化学療法剤の影響は、CBPC(間接法), KM, NA(直接法)で殺菌能の低下を著明に、GM, CP で中等度認めた。CER, PRM で殺菌能の軽度亢進を認めた。ABPC, TC, SMZ では殺菌能への影響は認めなかった。

3) 腎盂腎炎患者での好中球殺菌能への化学療法剤の影響は、GM, CBPC, CER の各々の間接法と NA で殺菌能の低下を中等度、ABPC, TC で軽度認めた。KM, PRM, SMZ で中等度の殺菌能亢進を認めた。CP では殺菌能への影響は認めなかった。

4) 正常人群と腎盂腎炎群における化学療法剤の影響の比較検討。

直接法、間接法をまとめ 20 薬剤中、7 薬剤で同一、6 薬剤で類似したパターンであった。直接法と間接法での薬剤の影響を較べると半数で類似したパターンを示した。

(コメント) 螺良英郎(徳大三内)

白血球の *in vitro* での culture 法は慎重に行なう必要があらう。

(コメント) 西村忠史(大阪医大小児科)

オプソニンとしての添加新鮮血清の扱いは慎重でありたいと思う。我々は -70°C 凍結保存、2 週間以内に使用するようにしている。補体系、抗体の問題が多く考えるべき点もあり、今後も検討されたい。

118. 各種化学療法剤の好中球機能に及ぼす影響

第 1 報 Stimulated NBT test に及ぼす影響

広田正毅・小森清和・堀内信宏
中富昌夫・森 信興・那須 勝
斉藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第 2 内科

朝長万左男

長崎大学医学部原研内科

〔目的〕 化学療法剤の好中球機能に及ぼす影響をみるために、NBT 還元能の面から検討をおこなった。

〔方法〕 (1) 第 17 回日本臨床血液学会総会において朝長らが報告した方法に準じたが、Stimulated NBT test の Stimulant としては *Salmonella enteritidis* LPS 5 μ g/ml の濃度を加えた。(2) さらに成るべく同一条件下において NBT test を施行するために下記の方法を考案した。(i) 白血球浮遊液の作製：Heparin 加血液 10 ml を最終濃度 0.6% の Dextran で白血球層を分離し、NELKEN の方法で残存する赤血球を溶血させ、生食水で 2 回洗浄後、細胞濃度が 5×10^6 コ/ml になるように健康成人のプール血清で浮遊させた。(ii) 0.1% NBT 溶液(Millipore filter でろ過後使用)。(i) および(ii)をそれぞれ 0.5 ml ずつ LAB-TEK Tissue culture chamber/slide(4 chamber) に入れ、各種化学療法剤の生食水溶液を下記の各濃度で混和し 37°C, 20 分間 incubate をおこない、Medium を吸引除去し、乾燥、アルコール固定後、1% サフラニンで染色し、鏡検した。なお、Stimulated NBT test をおこなう場合は、上記濃度の Endotoxin を加え、あらかじめ白血球を Stimulate して実験に供した。細胞中の Formazan の大きさにより、朝長らの方法に準じ score を計算したが、われわれの方法(方法(2))では、GIFFORD の方法に出現するような細胞も出現するので peripheral staining pattern の細胞を、さらに P 0, P I, P II, P III, P IV 型と分類し 0, 1, 4, 9, 16 の点数を与え、score を計算した。また score ratio として、化学療法剤添加前の score で添加時の score を割った値を求めた。

〔結果〕 方法(1)では PCG, ABPC, CER, CET, CEZ, TC, KM, CP, LCM, RFP, BLM および CQ について 3~4 濃度で検討したが Score ratio は CQ の 1.047 を除き他は全て 1 以下であった。方法(2)では、SF, PCG, ABPC, CBPC, SBPC, CER, CET, CEZ, SM, KM, GM, AKM, DKB, TC, EM, LCM, RFP, CP, CL, NA, MMC, EX,

5FU, BLM, VCR, CQ について5~6濃度で検討したが, SBPC および EM で 0.505~0.557 の非刺戟時における Score ratio の低値をみると, Endotoxin 刺戟時の Score ratio は全剤1以下を示した。

〔考案〕 Endotoxin による刺戟時の Score ratio が全剤1以下であったことは, これらの化学療法剤が Endotoxin の好中球に対する刺戟を抑制していることを示す成績かと思われる。私共が考案した方法では, 同一白血球で多数の標本を作ることが出来るので, 多くの薬剤の種々の濃度で検討し得るという利点があり, 今後, さらに検討をつづけたい。また, peripheral staining pattern の形態から, NBT 色素が好中球へとり込まれるのは, phagocytosis によるだけでなく, cell membrane の permeability によることも示唆する所見であった。

(コメント) 螺良英郎(徳大三内)

In vitro で NBT 還元能への影響をみるのには, ぜひ定量的な反応も応用して欲しい。

119. 実験カンジダ症の細胞性免疫とこれに及ぼす抗真菌剤の影響

阿多実茂・近藤 謙・神戸俊夫
名古屋大学医学部医真菌研究施設

血液疾患, 癌, 結核症および免疫抑制剤, 抗リンパ球血清 (ALS) の投与など, これら細胞性免疫の低下に伴うカンジダ症の発症には細胞性免疫の役割が極めて重要である。

そこで, 私共はカンジダ・モルモットの実験系を使いカンジダ細胞性免疫の成立と消長をマクロファージ遊走阻止試験と皮内反応を行なうことにより観察した。次に Azathioprine 投与による免疫抑制効果を確認した上で, これらの Azathioprine 投与および未処置モルモットに抗真菌剤である Amphotericin B, Clotrimazole を投与することによるカンジダ細胞性免疫に及ぼす影響について比較検討した。さらに, 試験管内において正常な感作リンパ球機能を示す場合の MIF 合成, および正常マクロファージの遊走におよぼす免疫抑制剤および抗真菌剤の影響について比較検討した。

結果, カンジダ細胞性免疫は未処置モルモットにおいては菌接種後3週目をピークとする推移が MIT および皮内反応でみられるのに対し Azathioprine 投与モルモットでは菌接種後1週目には MIF の産生がみられるがその後徐々に弱くなっていった。次に抗真菌剤投与による感作リンパ球への影響は未処置モルモット群では MIT, 皮内反応共にほとんど差を認められないのに対し

Azathioprine 投与モルモット群においては Amphotericin B, Clotrimazole 治療モルモットでの MIF 合成の回復が認められた。しかし皮内反応ではそのような差はみられない。さらに, 試験管内における感作リンパ球の MIF 合成能力と正常マクロファージ遊走能力に及ぼす各種薬剤の影響では Predonine が最も強く MIF の合成を阻害し, 抗真菌の中では 5-Fluorocytosine で強く影響を受けた。また, マクロファージの遊走には Azathioprine および Clotrimazole にその強い遊走阻害活性が示され, 次に Amphotericin B が低濃度より阻害を示した。MIF 合成に強い作用を示した Predonine, 5-Fluorocytosine ではマクロファージ遊走への影響は他剤に比べて弱い傾向を示した。

最後に, 現在, Azathioprine 大量投与後, すなわち, 細胞性免疫機能の低下した個体における感作リンパ球およびマクロファージに対しての免疫抑制剤等の影響について *in vitro* を中心に実験を進めているので次回に報告したい。

120. 癌の免疫化学療法へのアプローチ

高松和郎・坂部 孝・山形省吾
船橋 渡・片倉富芳・坂本俊雄
栗林憲生・岩本守高・長沢徹郎
大沢勝三

日本大学医学部第3外科

制癌化学療法に併用する免疫療法の有用性を知る目的で臨床的に検討を行なった。

まず, 1964年から1968年までの5年間に当教室で胃切除の行なわれた進行胃癌116例の組織切片の細胞性間質反応を検索し間質反応の強い順に Grade III~0 まで4段階に分けおのおの予後を調べた。

間質反応の Grade 別に5年生存率をみると Grade III の22例中16例, Grade II 27例中13例, Grade I 45例中7例, Grade 0 22例中2例で術後5年生存率は間質反応の強いほど高い。

次に, 切除不能胃癌患者に制癌化学療法を行なって明らかに臨床効果の認められた群と, まったく効果の認められなかった群とに分けて末梢リンパ球数と PHA によるリンパ球幼若化率の変動を追うと, 有効例では制癌剤使用開始後リンパ球数は増加し幼若化率も上昇して暫次持続するが, 無効例ではリンパ球数は減少し幼若化率も低下してこの両群には明らかに異なった変動が認められる。

すなわち, 末梢リンパ球数と PHA による幼若化率を指標とした場合, 有効例では低下していた細胞性免疫能

が制癌剤の使用により改善されるものと推測される。

われわれは化学療法を行なった切除不能癌に対し化学療法の著効により切除し得た胃癌、直腸癌症例を経験しているが、それらの切除標本の組織所見ではいずれも変性に陥入った癌細胞周囲には、リンパ球様細胞の集積が著しく認められ、この所見は胃癌の間質反応の強いものとよく類似しており、抗腫瘍免疫の形態学的な表現と解している。

そこで DD 系マウスを用いて、EHRlich 腹水癌細胞 10^6 個をマウスの大腿皮下に移殖した群と移殖前に MMC $10 \mu\text{g/ml}$ と contact させ、その 10^6 個をマウス大腿皮下に移殖した群に分け、2 週後屠殺、それぞれの群の腫瘍周囲における細胞性間質反応を比較した。

EHRlich 腹水癌細胞だけを移殖した群の腫瘍周辺の間質反応はほとんど認められないが、移殖前 MMC と contact した群では癌巣周囲、癌巣内にも強いリンパ球様細胞の滲出が認められた。

結語：制癌剤によって癌細胞に変性がおこると宿主の抗腫瘍免疫能は亢進し制癌剤の影響を受けた癌細胞が Target となるように考えられる。したがって制癌剤が有効であることが第 1 の条件となろう。

いっぽう、現在臨床的に主として応用されている免疫療法は非特異的なものであるから、制癌剤の効果によっておこる宿主の抗腫瘍免疫能の亢進をさらに増強させる点にその有用性が期待されると考えている。

(コメント) 酒井克治 (大阪市大 2 外)

われわれの教室では、乳癌根治術後長期間 (5 年間) にわたる再発予防のための adjuvant chemotherapy を行なっている。これに cyclophosphamide をもちいているが、このさい lymphocytes が著明に減少する。しかし、PAA-test, PHA-test などで免疫低下を示すものはなく、リンパ球を減少させる制癌剤がすべて宿主の免疫抑制的にはたらくとは限らないと思われる。

(質問) 酒井克治 (大阪市大 2 外)

1. 制癌剤により damage を受けた癌細胞周囲のリンパ球様浸潤に関して、これを host が not self と recognize したために起ったものか、いわゆる単なる phagocytosis と考えられるか。

2. VCR 投与の際、末梢リンパ球数がとくに減少することを経験しておるが、そのような症例はあったか。

(回答) 藤本 茂

Cyclophosphamide (CPA) の乳癌症例に対しての投与で、リンパ球数と PHA 反応が増加したことに対して：

① CPA はリンパ球の内、とくに B-cell の抑制が主であり、T-cell の機能は余り抑制されないことと、

② Tumor response があったため、さらに T-cell

の機能が亢進したためと思う。

121. 非特異的免疫賦活剤の基礎的臨床的検討

——とくに OK-432 と PHA について——

宮崎 勝・伊藤健次郎・藤本 茂
赤尾建夫・伊藤文二・小谷野勝治
腰塚 格・橋川征夫・高橋 誠
石神博昭・南 智仁

千葉大学医学部第一外科

彦坂 泰治

八日市場国保病院

目的：担癌体の免疫機能が低下していることは周知の事実であり、これに対する制癌処置が往々にして、さらにそれを促進して host-tumor relationship を host に不利になるようにしている。このため host の免疫能を非特異的に向上させてより良い制癌療法を可能にする目的から Immuno-potentiator が取り上げられ、その 1 つとして Streptolysin S 由来の OK-432 が注目されるに至った。OK-432 の基礎的検討を私達は昨年の本総会で報告したが、今回は OK-432 に関するさらに詳細な細胞免疫学的検討を基礎と臨床にわたって行ない、かつ PHA との比較検討を行なったので報告する。

方法：実験 1 雄性 dd-mouse と EHRlich 腹水癌を用い、OK-432 あるいは PHA 投与後の細胞性免疫能を脾リンパ球の blastogenesis *in vivo* により測定した。細述すれば OK-432, PHA 投与後経時的に ^3H -thymidine $1 \mu\text{Ci/g}$ を ip 投与し、その 30 分後に断頭屠殺し脾を採取した。脾リンパ球 DNA 内の ^3H -thymidine の放射活性を Bray~liquid scintillation counter により測定し、CPM/mg DNA により比較検討した。

実験 2 ^3H -PHA を ip あるいは ic に投与した後経時的に脾と局所皮膚組織内の放射活性を実験と同様に測定した。

実験 3 消化器癌 17 例に対して OK-432 0.4~3KE を静脈内あるいは皮下に投与し、同時に 5-FU, MMC, CQ 等を主として併用した。投与症例の末梢血リンパ球数、PHA 皮膚反応、DNCB 反応、末梢血リンパ球の PHA による blastogenesis *in vitro* を経時的に測定した。PHA 皮膚反応は PHA-P (Difco) $5 \mu\text{g}$ を前腕屈側の皮内に投与し、その 24 時間後に発赤部分の直径 (90° に交叉する 2 つの直径の平均) を測定し、その直径から発赤を円として算出 (面積) した。PHA *in vitro* は協同研究者である南の方法によった。

結果：OK-432, PHA 投与により脾リンパ球 blast *in*

vivo は著しく上昇し、脾重量も増加した。いっぽう、MMC の併用により OK-432, PHA 共に投与 2~4 日後の上昇が抑制されたが、5~7 日後には明らかな上昇を見た。

³H-PHA は投与後脾リンパ球 DNA には集まらず RNA 分画内に高い放射活性を示した。とくに脾リンパ球 RNA 内放射活性は投与後急速に減少し、その 50% 減衰時間は 12 時間前後である。

さらに 3~4 日以後の脾リンパ球 RNA 内放射活性は極めて低く、この頃から PHA 投与による脾リンパ球 blast の上昇を見るのは興味深い。臨床的検討で OK-432 は非投与症例に較べて OK-432 投与例の末梢血リンパ球数、blast *in vitro* は著明に減少せず、免疫能の低下を抑制していると考えられた。巨大な肝転移を伴い末梢血中に癌細胞を認めた S 状結腸癌 (51 才, 男) に対して OK-432 と制癌剤 (MMC, 5-FU 等) の併用を行ない、入院 9 月後の現在生存している。本症例の OK-432 投与と細胞性免疫能、肝機能検査、腹部腫瘤等の経過について詳述する。

122. 抗腫瘍蛋白多糖体 PS-K による癌の化学療法

石 神 博 昭・伊藤健次郎・藤本 茂
赤 尾 建 夫・腰 塚 格・伊藤文二
小 谷 野 勝 治, 橋 川 征 夫, 高 橋 誠
南 智 仁・宮 崎 勝

千葉大学医学部第一外科

彦 坂 泰 治

八日市場国保病院

<目的> 姑息手術を悪性腫瘍に対して行なったにも拘らず永久治癒を見る症例があるのに対して、悪性化した 1 個の細胞が増殖して宿主を斃すという全く相反したことを私達は経験している。この相反する現象の解明には免疫能が重視されている。すなわち、宿主免疫能の増減がこれと密接に関係していると考えられている。担子菌類サルノコシカケ科に属するカララタケから得られた PS-K の抗腫瘍性は host-mediate と報告されているが、今回私達は PS-K 投与による担癌体の細胞性免疫の変動と抗腫瘍性に関する基礎的臨床的検討を行なったので報告する。

<方法> 基礎的検討としては dd-mouse~EHRlich 腹水癌を用い、PS-K 投与後の細胞性免疫を胸腺と脾リンパ球の blastogenesis *in vivo* として測定した。すなわち、PS-K 投与後経時的に屠殺、屠殺 30 分前に ³H-thymidine による pulse labeling *in vivo* を行ない、

胸腺、脾リンパ球の DNA 分画を SCHMIDT-THANN-HAUSER の変法により分画し、DNA 分画内放射活性を DNA 当たりとして測定した。この際 ³H-thymidine の投与量と屠殺時間の正確を期するため、胸腺、脾の TCA soluble fraction の放射活性を全て測定した。臨床的検討としては主に消化器癌 21 例に対して PS-K 3~6 g/日を経口投与し主に MMC, 5-FU, FT-207, CA, CQ 等を併用した。これらの症例について末梢血リンパ球数、末梢血リンパ球の PHA による blastogenesis *in vitro* (blast *in vitro*)、PHA 皮膚反応、DNCB 反応を経時的に行なった。Blast. *in vitro* は全て微量全血法により測定した。すなわち、末梢血 50 μ l, RPMI 1,640 100 μ l, PHA 100 μ g, ³H-thymidine 0.5 μ Ci を CO₂ incubator 内で反応させた。

<結果> 健常 mouse に PS-K を投与した場合、胸腺、脾リンパ球の blast. *in vivo* は明らかに上昇した。また、摘脾 mouse の胸腺リンパ球 blast. *in vivo* においても同様であった。担癌 mouse に PS-K を投与した場合は健常 mouse ほど胸腺、脾リンパ球 blast. *in vivo* は増加しなかった。摘脾担癌 mouse の PS-K に対する胸腺 T-cell の反応については検討中である。いっぽう、MMC 投与による胸腺、脾リンパ球 blast. *in vivo* の低下を PS-K は完全に回復はしない。21 例の消化器癌症例の PS-K 投与前の末梢血中リンパ球 blast. *in vitro* の平均値は 8.01 であり、PS-K 投与 1~2 月後の平均値は 24.21 であり明らかに上昇した。DNCB 反応、PHA 皮膚反応もこれとほぼ平行した成績を示したが、とくに PHA 皮膚反応のほうがより平行関係を示した (これは私達の PHA 皮膚反応の判定基準に左右されたかもしれない)。これら 21 症例の年齢について判定すると、50 才以下では PS-K に対して良く反応するのに対し、60 才以上の症例での反応は良好でない。さらに 32 才男性の切除不能胃癌症例 (S₃, P₃, N₃, H₁) が CQ, MMC, 5-FU と PS-K 併用により術後 13 月間生存したが、本症例の腹部腫瘤と細胞性免疫の興味ある消長を報告する。

(コメント) 螺 良 英 郎 (徳大三内)

担がん宿主の細胞性免疫能をふくめて、いったいどのような診断パラメーターを用いたらよいか問題が多い。

123. 各種制癌剤と嫌気性コリネバクテリウムおよび OK-432 の併用効果に関する研究

加藤 武俊・太田 和雄

愛知県がんセンター研究所化学療法部

近年、癌の免疫療法が注目され、多くの基礎的、臨床的研究が報告されている。われわれは化学療法と免疫療法の併用により治療効果の増強が得られないかについて、免疫賦活作用のあるとされている *Corynebacterium liquefaciens* のフェノール処理物質（以下、コリネ）および溶連菌製剤 OK-432 を、各種制癌剤ならびに多剤併用療法 MFC と併用し、L 1210 白血病に対する効果を検討した。

方法：L 1210 細胞 100 万個を BDF₁ マウス腹腔内に移植し、24 時間後から隔日 10 回コリネおよび OK-432 と各種制癌剤を腹腔内に同時投与した。

成績：L 1210 白血病に対してコリネ 20~1 mg/kg/day 単独、OK-432 200~10 K. E./kg/day 単独ではすべて延命率 25% 以下で無効であった。コリネ 20, 10, 5 mg/kg/day, または OK-432 200~10 K. E./kg/day と各種制癌剤の Optimal dose (Endoxan 80 mg/kg/day, Mitomycin C 2 mg/kg/day, Daunomycin 1 mg/kg/day, Adriamycin 1 mg/kg/day, 5-FU 25 mg/kg/day, 6 MP 40 mg/kg/day, Amethopterin 3 mg/kg/day, Cytosine arabinoside 20 mg/kg/day) との併用ではいずれも各制癌剤単独の延命率と同程度で、効果の増強は認められなかった。L 1210 に対して著しい効果を示す MFC とコリネまたは OK-432 との併用では、コリネ 20, 10, 5 mg/kg/day と MFC の 10 回同時投与ではいずれも効果の増強が認められ、とくに、コリネ 10 mg/kg/day では延命率 522.5% 以上とすぐれた効果が認められた。L 1210 移植 4 日前、1 日前、1 日後コリネ 50 mg/kg/day の 1 回投与と MFC の併用では、移植 1 日前投与で効果の増強を認めた。コリネ 10 mg/kg/day を MFC と交替 10 回投与、MFC を治療後連日 10 回投与においてもすぐれた効果増強を認めた。OK-432 200~10 K. E./kg/day と MFC の 10 回同時投与では OK-432 10 K. E./kg/day との併用でいくらか延命率が高いが著しい効果の増強は認められなかった。MFC にコリネ 10 mg/kg/day と OK-432 100 K. E./kg/day とを 10 回同時投与すると延命率 592.9% 以上と著しい効果の増強が認められた。

考察ならびに結論：L 1210 白血病に対してコリネおよび OK-432 は延命率 100% 前後の各種制癌剤との併

用では効果の増強は認められず、著しい効果を示す MFC 療法との併用において始めて効果の増強が認められた。このことは MFC により腫瘍細胞が著しく減少し、そのためマウスの生存期間が延長し、そこに始めて宿主在性薬剤の免疫賦活作用の効果があらわれ、化学療法の効果が増強されたものと考えられる。とくに異なった種類の免疫療法の併用によってもすぐれた効果の増強が得られ、今後免疫療法の併用に関する臨床的応用に示唆を与えるものと思われる。

(質問) 藤本 茂 (千葉大一外)

L-1210 に対して OK-432 は無効であるのに対して、*Coryne.* は 4 日前に投与すれば 50% 近い延命率を見ているが、*Coryne.* と OK-432 の間に質的な作用機作の違いがあると考えるか。

(回答) 加藤 武俊

10² のように少量の L 1210 を移植した場合、前投与により効果を期待できると思われるが、我々の行った 10⁶ 個という大量の移植では効果は出ないと思う。

124. 癌化学療法に於ける血清糖蛋白の意義

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)

癌化学療法において重要な点は、その化学療法が腫瘍に対して有効に作用しているかどうかを的確に評価する点にあると思う。われわれは、腫瘍の縮小、増大を客観的に評価する目的で、血清糖蛋白 (α_1 -Acid glycoprotein, α_1 -Antitrypsin, α_2 -Haptoglobin, α_2 -Ceruloplasmin) を測定し、癌化学療法効果判定基準の 1 つである LDH と比較検討した。また、抗癌剤の癌病巣内移行も重要な点であり、血清糖蛋白の上から見た組織内移行についても検討を加えた。

成績：1) 消化器癌における腫瘍の進展を Radical operation の可能であった A 群、non-Radical operation の B 群、さらに inoperable の C 群に大別し、術前の LDH を比較した。A と B の間に有意差はなく正常域にあり、C 群においても、肝転移を併なった症例では高値を示すが、肝転移を併なわない症例では軽度の上昇を認めるだけである。

2) α_1 -AG, AT は A, B, C と腫瘍の進行とともに上昇する傾向を認め、肝転移例では著しく高値を示す。

3) HP は、C 群において著しく高値を示す症例と低

値を示す症例が見られる。

4) CP は胆汁中から排泄される点から、肝転移症例では高値を示してくる。

5) 手術不能癌患者における化学療法の効果と血清糖蛋白の変動を検討した結果、有効例では上昇した血清糖蛋白が改善するが、悪化例では改善する傾向はなく、むしろ上昇する傾向が認められる。

6) 抗癌剤の組織内移行は、 α_1 -AG, α_1 -AT, HP の上昇ともない下降傾向を示す。しかし、CP が 40 mg/dl 以上の症例では組織内移行は良好である。

(コメント) 大 駈 泰 亮 (岡山大学第 2 内科)

α_1 -AG, α_1 -AT の変動は malignant lymphoma の化学療法効果とよく並行し、癌においてもいさおうパラレルであった。しかし癌の場合には短期間の治療では敏感な変動は認められないことが多く、化療効果の predictive な価値には疑問を持っている。従って化学療法の効果の把握は現時点においては腫瘍の消長を直接 check する以外にはなからうと考えている。

125. 進行癌手術後の化学療法の効果

神谷 厚・江崎柳節・林 順一
奥村恪郎・水野 勇・末沢 実
宮地洋二・田中 昭・伊藤民雄
柴田清人

名古屋市立大学第 1 外科

(研究目的) 癌の化学療法において抗癌剤の組織内移行が効果発現のための 1 要因であることは論をまたない。しかし一定量の抗癌剤を投与してもその組織内移行は必ずしも有効量に達しない場合も多い。また薬剤の移行量は腫瘍が増大するにつれて単位重量当りの移行量が減少する現象はしばしば認めるところである。そこで癌の進行とともに化学療法が効果を発揮しにくくなる背景として、2, 3 の因子を化学療法の面からと細胞性免疫の面から検討した。

(方法) 腫瘍内薬剤移行量の測定は Bioassay により、Glycoprotein の測定は Single radial immunodiffusion method によった。Lymphocyte blastoid transformation の測定は、FICOLL-ANGIO conray 法により分離し、PHA による幼若化能をみた。

(結果ならびに考察) 1) Glycoprotein は腫瘍の進展に伴い上昇し、これに反し Lymphocyte blastoid transformation は腫瘍進展とともに低下する傾向が認められる。

2) 腫瘍切除により上昇していた Glycoprotein は正常域に改善するが、腫瘍切除不能症例ではたとえ chemo-

therapy を施行しても改善はむづかしく、むしろ上昇する傾向が見られる。これは Glycoprotein が上昇している症例では、抗癌剤の組織内移行が低下してくる事実からも裏付けることが出来る。

3) α_1 -Acidglycoprotein, α_1 -Antitrypsin は Lymphocyte blastoid transformation との間にそれぞれ $r = -0.712$, $r = -0.667$ で逆相関を示し、もし α -glycoprotein が blocking factor の 1 つとするならば、進行癌では腫瘍減量手術後 (Reduction surgery) に化学療法が効き易くなるのが細胞性免疫の面からも肯定される。

4) 血清糖蛋白の上昇により抗癌剤の組織内移行は減少する傾向がみられる。

0) この血清糖蛋白の上昇を改善するには腫瘍減量手術 (Reduction surgery) が最も効果的であるが、その適応には充分注意を払う必要がある。われわれの教室では α_1 -AG 100 mg/dl 以下、 α_1 -AT 600 mg/dl 以下、PHA によるリンパ球幼若化率が SI 値で 40% 以上を腫瘍減量手術 (Reduction surgery) の適応とし、その適応を越えたものは、たとえ Reduction surgery を施行しても、細胞性免疫の術前レベルへの改善は望めず、むしろ著明に悪化する事実を認めている。

126. 抗生剤の髄腔内投与とその副作用について

神田竜一・中村紀夫・関野宏明
佐藤 醇・高橋洋一

東京慈恵会医科大学脳神経外科

脳神経外科領域での髄膜炎は、大部分が術後感染であり、そのためグラム陰性桿菌によるものが多く、治療上抗生剤の髄腔内投与がぜひとも必要である。われわれは臨床的に抗生剤を髄腔内に投与した時の髄液中の濃度を経時的に調べて治療効果を検討し、動物実験で、髄腔内投与による副作用について検討した。

臨床的研究では、術後、脳室あるいは腰部クモ膜下腔にドレーンを設置してある患者 24 例に、SBPC, GM, CER, CET の各抗生剤を髄腔内に投与し、投与部位および遠隔部位の髄液を 6 時間にわたって経時的に採取し、髄液内の抗生剤濃度を重層法により測定した。

SBPC, CER, CET 各 50 mg を脳室内に投与した 12 例の投与部位での最高濃度は、1,000~5,000 μ g/ml であり、2 時間後でも 150~300 μ g/ml であった。GM 8 mg の 4 例では、最高値は 400~900 μ g/ml、2 時間値は 40~170 μ g/ml であった。

腰部クモ膜下腔に各抗生剤を投与した 8 例の投与部位

での濃度変化は、やや低い値ではあるが、脳室内投与の場合とほぼ同様の变化を示した。

いっぽう、投与部位ではなく、遠隔部位での抗生剤の濃度変化は、SBPC 50 mg, GM 8 mg を脳室内に投与した5例で、腰部クモ膜下腔での髄液内濃度は4~6時間後に60~100 $\mu\text{g/ml}$ となった。また腰部クモ膜下腔からSBPC 50 mg を投与した4例の脳室内濃度の最高は20~40 $\mu\text{g/ml}$ であり、脳底部クモ膜下腔での濃度はSBPCの1例は約100 $\mu\text{g/ml}$ であり、GMの4例では50~60 $\mu\text{g/ml}$ であった。以上の結果から、抗生剤の髄腔内投与を行なった場合、髄腔内の各部位での濃度のおおよその見当がつき、起炎菌に対するMICがわかれば、理論的には抗生剤の治療効果を充分に予測することが可能である。

副作用に関する動物実験では、急性実験として、家兎の大槽内に既知の濃度のSBPC, GM, CER 0.3 ml を注入し、呼吸、脈拍、血圧、脳波を記録検討した。

SBPC 投与例では800 $\mu\text{g/ml}$ で呼吸数の増加、脈拍の低下が見られ、12,500 $\mu\text{g/ml}$ 以上になると血圧上昇、脳波上に δ 波、眼振、後弓反張の出現を認めた。GM, CER 投与例でも同様な傾向を示したが、後弓反張は見られなかった。

慢性実験では、11羽の家兎の大槽内に100~800 $\mu\text{g/ml}$ のSBPC, CER, GM を0.3 ml 7日間連日投与し、各抗生剤の脳組織に及ぼす変化について検索した。主な組織変化は、脈絡叢のうっ血、脳室内およびクモ膜下出血、クモ膜の部分的な肥厚であった。

抗生剤の髄腔内投与による副作用については、文献上、眼振、tremor 様痙攣、口角の twitching 等が見られる。われわれの動物実験では、最初に vital sign の変化が見られたが、臨床的には、脳幹部クモ膜下腔で vital sign に変化を起す濃度には達せず、脳組織変化でも脈絡叢からの出血と思われる脳室内およびクモ膜下出血が認められたが、とくに問題となるような臨床例は見られなかった。

(追加) 大久保 滉 (関西医大 I 内)

私は SM の髄腔内投与で痙攣をおこした経験がある。量の問題は重要であると考えます。

(コメント) 吉岡 一 (旭川医大)

ペニシリン、セファロスポリン系抗生剤注入時には死亡例、脊髄マヒなどの後遺症を残すことも報告されており、また私自身 CER 50 mg 注入で数時間に亘る持続性痙攣をおこした症例を経験したことがある。ペニシリン系、セファロスポリン系抗生剤の注入は慎重を要すると思われる。GM についても報告はすくないが、という立場に立って監視が必要と思う。

(コメント) 小林 裕 (神戸市立中央市民病院小児科)

1) くも膜下腔注入と脳室内注入との間の副作用の差についてお考えがあればお聞かせ願いたい。

2) 最近の抗生物質についての報告は少ないが、PCG, SM の髄腔内注入時の濃度、効果、副作用については実に多数の報告があり、副作用は決して軽視できない。髄腔内注入の治療の有効性を全く否定するものではないが、他の手段が全くない場合の止むを得ない手段として、あくまでも慎重を期する必要があると考える。

127. 抗生剤の血管透過性におよぼす影響

[I]の5 抗生物質 (大量および少量) の血管透過性におよぼす影響

右馬文彦・上田良弘・呉京修
岡本緩子・大久保 滉

関西医科大学第一内科

われわれは、これまで Evans blue, Rhodamin B を用い、抗生剤静注時の残留色素濃度の測定、蛋白、色素、抗生剤の3者間の競合についての超遠心処置による実験、Histamine, Bradykinin の皮膚血管透過性亢進作用におよぼす抗生剤の影響などについて検討してきたが、今回さらに urokinase の血管透過性におよぼす影響、抗生剤静注時のプロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、血小板凝集能、血小板粘着能におよぼす影響について検討した。

1) Evans blue (25 mg/kg) 静注の場合、抗生剤 400 mg/kg 静注群は対照とくらべ、残留色素濃度が低く、抗生剤 9 mg/kg 静注群でも対照とくらべ軽度の差を認めた。

2) Evans blue (5 mg/kg) 静注の場合、抗生剤 400 mg/kg 静注群では30分まで差を認め、9 mg/kg 静注群では15分まで差を認めた。

3) Rhodamin B (5 mg/kg) 静注の場合、抗生剤 400 mg/kg 静注群では30分まで差を認め、9 mg/kg 静注群でも10分まで差を認めた。

4) 血漿、色素、抗生剤混合液を超遠心し、その上清の色素濃度を測定、抗生剤の有無は上清の色素濃度にはほとんど影響しなかった。

5) Histamine, Bradykinin (皮内注射) の皮膚血管透過性亢進作用 (Evans blue による青斑の最大平均直径により測定) に対する抗生剤 (CBPC, SBPC, CET, CEZ; 400 または 9 mg/kg 静注) の影響は、Histamine については5分後に促進作用が強くなり、Bradykinin については30分後に促進作用が強かった。

6) Urokinase の血管透過性におよぼす影響 (Evans blue 残留色素濃度, ラットを使用) は Urokinase 200 u/kg 静注群と control 群との間には差はなく, 抗生剤 (CBPC, CET; 400 mg/kg) 静注群と, 抗生剤, Urokinase 併用群との間にも差はなく, 抗生剤を用いた 2 群とこれを用いなかった 2 群との間には 5 分, 15 分で差を認め, 30 分で軽度の差であった。Urokinase 500 u/kg, 1,000 u/kg 静注群と, Control 群との間には差はなかった。すなわち Urokinase 静注によっては血管透過性の亢進を示す成績は得られず, 抗生剤静注による透過性亢進は Urokinase の影響を受けなかった。

7) 抗生剤 (CBPC, CET; 400 mg/kg) 静注時のプロトロンビン時間, 部分トロンボプラスチン時間におよぼす時間 (ラット) は抗生剤静注 5 分, 30 分後ともに Control 群と差はなく, また *in vitro* の実験においても差は認められなかった。

8) 抗生剤 (CBPC, CET; 400 mg/kg) の血小板粘着能 (ラット), 血小板 ADP 凝集能 (ヒトの PRP に CBPC, SBPC, CET, CEZ を各 1,000 μ g/0.1 ml 添加) におよぼす影響でも control 群と差を認めなかった。

以上の成績から, 抗生剤大量静注はプロトロンビン時間, 部分トロンボプラスチン時間, 血小板粘着能, 血小板 ADP 凝集能にはとくに影響をあたえず, ただ血管透過性を亢進させるものであるということが出来る。

(追加) 岡本 緩子 (関西医大第 1 内科)

本実験を始めた理由について追加する。以前に外科と共同で剔出臓器について大量抗生剤投与時と少量抗生剤投与時の血中濃度: 臓器内濃度を比較した時, 前者は後者よりその割合が大であることが分った。また手術時に抗生剤の大量の投与を行なうと, いわゆるウーヅング (じわじわした出血) が見られる。これらのことが何によるものか, 凝固線溶系変化によるものか, あるいは血管側の因子によるものかを知ろうとしたからである。

(追加) 大久保 滉 (関西医大 I 内)

演者が述べたような抗生剤静注時の血管透過性の亢進は, ある面からいえば副作用であるが, 一面からみれば抗生剤の組織内濃度が高まるという利点もある。

(コメント) 山田 重男 (昭和大学薬理)

末梢血管拡張作用 (とくに毛細血管) をもつ Histamine および Bradykinin は血管透過性を亢進する。抗生物質による血管透過性の亢進には 2 つの因子が考えられる。その 1 つには, アミノ配糖体, マクロライド系抗生物質の或るものは体内臓器組織からヒスタミンを遊離する作用を有することを吾々は明らかにしている。したがって抗生物質による血管透過性の亢進は遊離ヒスタミ

ンによるかも知れない。他の 1 つは抗生物質自身の血管筋に対する直接作用が考えられるが, この両者の区別を明らかにする必要がある。とくに抗生物質の投与によってアナフィラキシー・ショックが想定されるものについては重要な問題と考えられる。

(回答) 大久保 滉

(機序について) 現在までは血管透過性亢進があるという事実の確定に努力してきたところであり, 機序についてはなお明らかでない。

(ヒスタミン遊離作用について) われわれが用いているのはペニシリン系とセファロスポリン系とであるが, これらにもヒスタミン遊離作用はあるであろうか (アナフィラキシー・ショックの場合は別として)。

128. セファロシンの抗原性に関する基礎的研究

原田 稔・竹内三津男
新家 泰子・江幡 光雄
塩野義研究所

ペニシリンやセファロスポリン薬物の免疫学的交叉反応性は臨床的に重要な問題であり, 動物レベルでも幾多の研究が報告されている。しかし, 動物レベルの研究例は, ほとんどすべてがウサギの IgG 抗体を用いた *in vitro* での解析であって, 他のクラスの抗体や細胞免疫についても同じかどうか, 種差や系統差はないか, あるいは, *in vitro* の結果と *in vivo* 反応は対応するか等の問題に関しては未だ明らかでないところが多い。われわれは, このような問題に答えるための 1 つの過程として, 実験動物としてラットを選び, IgE 抗体の関与する過敏症と IgG 抗体の関与する過敏症における数種薬剤間の交叉反応性を, Positive cross-reactivity とハプテン阻害の両面から比較検討した。さらに, PCG—抗 PCG 抗体の反応系による I 型皮膚過敏症について, IgG 抗体の関与する場合は交叉反応は著しく低く, IgE 抗体の関与する場合は一般に高いということ, および PCG 製剤のハプテン阻害は微弱であり, 強い阻害をもたらすには PCG-e-ACA を一価ハプテンとして用いなければならないことを報告した (日本アレルギー学会, 1975)。その後, CET について同様のことをしらべたところ, PCG 系での成績と類似したことも多かったが, 若干の相違点も観察された。以下, 類似点と相違点を記す。

〔1〕交叉反応性——抗 CET·IgE 抗体をもつように免疫したラットに能動皮膚アナフィラキシー (ACA) を誘発する場合, 対応抗原である CET·BSA と同等に, PCG·BSA や ABPC·BSA が強い交叉反応性を示した。

いっぽう、抗 CET-IgG 抗体をもつように免疫した動物での ACA 誘発に際しては、CET-BSA と CER-BSA は有効であったが、PCG-BSA や ABPC-BSA は反応を起し得なかった。PCA でも ACA と平行した成績が得られた。すなわち、抗 CET-IgE 抗体は、CET-BSA によっても PCG-BSA によっても PCA を起したが、IgG 抗体は、PCG-BSA とは反応しなかった。これらは PCG 系に関する前報とよく一致する。なお、ラット IgG 抗体での結果は、柴田ら (1967) による知見、すなわち、ウサギ IgG 抗体を用いるとき CET と PCG は互いに強く交叉するという事と食い違っており、同じ IgG 抗体であっても、種によって反応性に差異のあることを示している。

〔2〕ハプテン阻害——PCG-抗 PCG 抗体の実験系と異なって、CET-抗 CET 抗体の反応系では CET-ε-ACA だけでなく CET 自体によるハプテン阻害が著明であった。このことは、用いる抗体のクラスや、反応型が能動的であると受動的であるとを問わず観察された。さらに、側鎖部分 (Thienyl 酢酸) やセファロスポリン核部分 (7-ACA), あるいは種々のセファロスポリン系薬物の示すハプテン阻害の程度から、抗 CET 抗体 (とくに IgG) 分子の大多数の抗原結合部位は、CET 分子全体の Outline と相補的であるが、核部分とは大まかな対応をしているのに対して側鎖の構造とは厳密な対応関係にあると推定された。

(質問) 土屋 統 司 (武田薬品研究所)

CET-ε-aminocaproic acid の製法および構造はいかが。

(回答) 江 崎 光 雄

CET-ε-アミノカプロン酸は、CET の 2 倍量の ε-アミノカプロン酸の存在下アルカリ性で 2 時間反応させ、pH を下げた後塩析や溶媒沈んで反応物を得た。純度は約 70% で主反応生成物である。構造の確認は精製が難しいので充分に行っていない。

129. CET 投与による新生児未熟児の血圧変動に関する検討

南里清一郎・老川忠雄・菊池辰夫
原 典 良・砂川慶介・神吉耕三
白 井 泰 生・市橋保雄

慶応義塾大学医学部小児科学教室

今日、細菌感染症に対する抗生剤の大量投与療法は、広く行なわれており、その循環器系に及ぼす影響は、動物実験にては、すでに証明されている。我々は、いわゆる high risk neonate で呼吸管理を要する新生児、未熟

児の平均中心動脈圧を測定しながら、抗生剤の投与を行ない下記の結果を得た。昭和 50 年 8 月から昭和 51 年 4 月までの間、酸素投与を要し、呼吸管理が必要な、細菌感染、あるいは細菌感染を疑わせる 7 例に関して行なった。この 7 例は、在胎週数が 30 週から 41 週までで、生下時体重は、1,320g から 2,690g までであった。血圧測定は皮膚体温が 36.5~37.0°C に安定し、PaO₂ が 60~80 mmHg に保たれた生後 6 時間目から 8 日目の間に行なった。CET 投与方法は、50 mg/kg とし注射用蒸留水 2 ml にとかし 5 分間かけて静注した。血圧測定方法は、臍動脈からカテーテルを挿入し、横隔膜上の大動脈内に留置した。血圧測定は、投与前と投与後 2 時間行ない、測定間隔は、5~30 分間隔である。また測定はすべて安静状態とした。一部の症例では、CET 投与後 30 分、1, 2, 4 時間の CET 血中濃度を測定した。平均血圧下降の程度は、2.4~18.1% であり、最大下降時は 5~110 分の間であった。回復に要した時間は、60 分から 155 分であった。6 時間目測定の 4 例に関して言えば、下降の程度は、10~18.1% であり最大下降は 5 分~110 分であった。24 時間目測定の 3 例に関して言えば、下降程度は 6.1~15.9% で、その時間は 10 分~80 分であった。8 日目に測定した症例では、ほとんど血圧の変動がみられなかった。次に経時的に 2 回平均血圧の測定が出来た 2 例に関して言えば、症例 1 は、生後 6 時間、24 時間に血圧測定を行なったが、6 時間目測定では、18.1% の下降を認め、24 時間目測定では、8.2% の下降を認めた。この症例での CET の血中濃度は、投与後 30 分、1 時間で、生後 6 時間、24 時間ではほぼ同じであった。症例 2 は、生後 6 時間と 8 日の 2 回、平均血圧の測定を行なった。生後 6 時間目では、15.8% の下降を認め、8 日目ではほとんど下降は認められなかった。以上から生後 6 時間目と 24 時間目を比較すると、6 時間目のほうが平均血圧の下降は著しいように思われた。血中濃度と血圧下降との関係においては、今回の症例では、はっきりしない。なお対照例として、生食 2 ml を静注した例では、血圧の変動は、ほとんど認められなかった。われわれは、今回 50 mg/kg 5 分間静注を行なった際の平均血圧の変動に関して検討し、その結果、生後間もなく投与した症例において血圧下降の程度は著しいように思われた。新生児、未熟児を管理する上において、血圧の下降は、肺循環および腎循環に悪影響を及ぼすということは当然である。近年、耐性菌の出現に伴い、抗生剤の大量投与療法を行なう傾向にあるが、大量投与を必要とする場合には、前述の諸点を考慮して、今後とも検討を続けたい。

(質問) 大久保 混 (関西医大 I 内)

1) CET 以外の抗生剤ではこのような血圧降下がみられることはないか。

2) このような血圧降下の機序としては、代謝の遅延よりは発育不完全な循環系あるいは神経系に対する障害であろうと考えるが如何。

(回答) 南里清一郎

1) 今回、CET 以外では行なっていないのでその点に関してはわからないが動物実験では SM 等で血圧降下がみられている。

2) 文献的には、心筋そのものに作用するのではといったものもあるが、はっきりした機序はわからない。

130. アミノ配糖体抗生物質の腎および肝ミクロソームにおよぼす影響

平田 耕造・森田一喜朗

国立福岡中央病院

百瀬 俊郎

九大医学部泌尿器科

平田 寿恵・加藤敬太郎

九大薬学部生理化学

〔目的〕 アミノ配糖体抗生物質の腎毒性機構解明のために、ラット腎および肝ホモジネートを用いて KM とリボソームとの結合について検討した。

〔方法〕 実験 1 雄性ウイスター系ラットを 24 時間絶食後、腎、肝を摘出し、腎は皮質を分離して 0.45 M 蔗糖液 pH 7.0 で、肝は 0.25 M 蔗糖液 pH 7.0 でそれぞれホモジネートとした。この材料を分画遠心し、10,000 g の上清を得、それぞれに ^3H -KM を添加し、DALLNER 法に準じて滑面および粗面ミクロソームを分離した。ついで Deoxycholate 処理を行なって内容物、膜、リボソームに分画し、リボソーム画分はさらに等張 KCl 液でよく洗い、各画分中の ^3H -KM 量を測定した。

実験 2 ラット腎皮質からミクロソームを分離し、0.45 M 蔗糖液 (0.68 mM EDTA 加) pH 7.0 中で種々の濃度の ^3H -KM と incubate し、直ちに超遠心分離で上清と沈渣に分け、各々の ^3H -KM 量を測定した。

実験 3 上述の沈渣 (ミクロソーム) を BRITTON-ROBINSON の広域緩衝液中に懸濁して pH 4~10 までの 7 種の懸濁液を作り、超遠心分離をくり返して洗い、最終的にミクロソーム中に残存する ^3H -KM 量を測定した。

〔成績と考案〕 腎、肝ともに ^3H -KM の結合は粗面ミクロソームに強く、滑面ミクロソームの約 5~6 倍であり、とくにリボソーム分画では滑面ミクロソームの 20 倍以上の比放射活性であり、粗面ミクロソーム中の約

70% が残存していた。またすでに報告したように、*in vivo* においては肝での KM のとりこみが低く、リボソームとの結合もきわめて僅かであったが、*in vivo* の結果は、臓器濃度の差によるものであることが今回の *in vitro* 実験によって証明出来た。また結合した KM は、DOC 処理によっても、KCl 液で洗ってもほとんど遊離されず、大部分がなおリボソーム中に残存していることが明らかになった。

薬剤濃度とミクロソームとの関係では、薬剤濃度に対する依存性があることが認められた。pH による影響は、用いた緩衝液には数種の塩を含むため、塩の影響を考慮に入れる必要があるが、pH 5~6 で遊離され難く、これより酸またはアルカリ側になると、結合した KM が遊離され易くなることがわかった。

(質問) 新井 蔵吉 (昭和大臨床病理)

臓器内濃度の測定において臓器移行濃度の測定を行なっていたら、その結果を知りたい。私は実験動物に犬を用いて行なった結果は、脾臓には他の臓器と同様に相等量の移行濃度を認めた。脾液にはほとんどの化学療法剤の移行濃度は極めて微量であった。著者は微生物学的測定を行なった結果において、pH 等においては同様な結果であった。

カナマイシンは培地素材に影響されて極めて測定値が安定しないことを追加する。

(回答) 平田 耕造

1) 脾臓移行について：脾臓内濃度の測定は行なっていないが、肝臓内濃度が腎内濃度に較べて、極度に低いことからみて、脾臓の KM 濃度も極めて微量ではないかと考える。

2) KM 定量法について：われわれは radioassay を行なったので、培地との関係はない。

131. セファロスポリン系抗生物質使用中にみられた急性腎不全 (続報)

島田 馨・稲松孝思

東京都養育院付属病院内科

昭和 48 年の本学会東日本支部総会で、CET 1 日 12 g 点滴中、急性尿管細管壊死で死亡した 74 才の症例を報告した。今回はその後に見られたセファロスポリン使用中の急性腎不全例のうち、剖検で腎の組織学的検査を行なってある 6 例を報告する。

症例 1 80 才、女子。CET 1 日 1 g 37 日間筋注、その間、Furosemide 1 日 20~60 mg 5 日間の筋注をきっかけに急性腎不全となり死亡。腎尿管の管腔拡大と尿管上皮の一部壊死。

症例 2 77才, 男子。CER 1日 2g の筋注と, Furosemide 1日 20mg の静注を 34 日間行ない急性腎不全で死亡。腎は強度の急性尿細管壊死。

症例 3 86才, 女子。CET 1日 6g と Furosemide 1日 40mg を 9 日間点滴, 死亡。腎は尿細管腔の拡大と上皮の部分的壊死。

症例 4 72才, 女子。CET 6~7g と CBPC 10g を 9 日間点滴, 血清 Ca が 7.1 mEq/l あったので Furosemide 20~200 mg を 7 日間点滴したが死亡。左腎は腎腫瘍のため機能廃絶, 右腎は代償性肥大 (260g) と強度の急性尿細管壊死があるが, 腎への Ca 沈着は少なくとも部分的に認められた程度。

症例 5 88才, 女子。CET 4g と CBPC 4g, Furosemide 60~80 mg を 9 日間点滴, 急性腎不全で死亡。腎は尿細管腔の拡大と上皮の部分的壊死。

症例 6 65才, 女子。CEZ 1日 3g 7 日間の筋注で急性腎不全で死亡。本例に Furosemide は使用していない。腎は尿細管腔は軽度拡大はしているが上皮の壊死はなく, 臨床経過と病理組織像の間に不一致がみられた。

なお, この 6 症例でセファロスポリン投与前に血清 Cr 値が上昇していたものは症例 5 (Cr : 1.9 mg/100 ml) の 1 例だけであった。

以上 6 例について急性腎不全をおこした要因を推定すると, 高令, Furosemide 併用, CER の長期使用, 腎機能障害例への投与などの因子があげられよう。したがって老年者にセファロスポリンを使用する際には, その適応を慎重に選択し, 腎機能, 薬剤投与量や投与期間に充分考慮を払うとともに, Furosemide の併用は避ける必要がある。

132. Furosemide と Kanamycin との併用による内耳・腎障害の激化について

大谷 巖・大槻好正
尾股文夫・大内 仁
福島医大耳鼻咽喉科学教室
斉藤 武 郎
同 第一病理学教室

目的 : Furosemide は Ethacrynic acid と同様に強力な塩類排泄性利尿剤であるが, 内耳においては血管条に作用を及ぼすことが知られている。いっぽう Kanamycin などのアミノ配糖体薬剤は, 内耳外有毛細胞に特異的な障害を起してくる。このような異なった作用機構をもつ 2 種の薬剤を併用すると, 内耳障害の増強する

ことが知られているが, その本態については解明されていない。本研究は家兎を使用して上記 2 種薬剤併用時の内耳障害の病態を系統的に追求するとともに, その本態を解明するため, Kanamycin の血液, 髄液, 内耳液 (外リンパ液) 移行に対する Furosemide の影響を追求し, さらに腎などに及ぼす影響を病理組織学的に検討した。

方法 : 病理組織学的検索。1 群には Kanamycin (KM) 200 mg/kg を, 2 群には Furosemide (FM) 30 mg/kg を, 3 群には同量の KM と FM を, 4 群には生食水 4 ml/kg をそれぞれ 5 日から 10 日間注射した。1 群では 30 日間の注射も行なった。投与後一定期間後に断頭し, 内耳外有毛細胞の状態を位相差顕微鏡下に観察した。腎はホルマリン固定後 H-E 染色, PAS 染色, Azan 染色, PAM 染色, Fibrin 染色などに観察した。KM の血液・髄液・内耳液中濃度の測定。KM 群と KM・FM 併用群とに, それぞれ前述の投与量を 1 回注射し, 注射 4 時間および 24 時間後に各液中の KM 濃度を Bioassay 法により定量した。

成績 : 内耳所見の注目すべき点は KM および FM の単独投与では外有毛細胞に障害を起さない量であっても, これらの薬剤を併用すると高度の障害が惹起されたことである。KM の濃度は 4 時間値および 24 時間値とも, 血液, 髄液, 内耳液の全てで, 併用群が KM 群の約 2 倍の濃度を示していた。腎所見は FM 群および KM 10 日投与群までには, 対照群に比較して著差を認めなかった。KM 30 日投与群では近位尿細管上皮に軽度の変性を認めた。いっぽう併用群では近位尿細管の障害は高度で, 上皮細胞の腫大, 核の減少, 胞体の硝子滴変性, 細胞剥離, 壊死, 再生, 石灰沈着などの種の障害像が認められた。また併用群では尿細管内に PAS 陽性物質が多数認められ, 糸球体の高度の充血と Bowman 嚢内出血が認められた。

考按 : 単独では内耳障害を起さない量の KM と FM を併用すると高度の障害が惹起され, 7 日間併用による内耳障害の程度は, KM 単独 30 日投与群に匹敵していた。併用時の高度の内耳障害は, 併用により惹起される激烈な腎障害による KM の排泄障害が主な原因であると考えた。KM と FM の併用による腎障害については, LAWSON *et al.* (1972) の報告をみるにすぎないが, FM が主に腎障害患者に使用される薬剤だけに, 上記実験条件下に内耳だけでなく, 激烈な腎障害の発現する事実は, 臨床における併用時の腎障害の発現について重大な関心を払う必要性を示唆するものと考えられる。

133. 抗生剤の腎毒性にかんする研究 (続報)

Furosemide との併用の腎に及ぼす影響

上田 泰・斉藤 篤・松本文夫
嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也
山路 武久・三枝幹文・井原裕宜
東京慈恵会医科大学第二内科

目的

心疾患、あるいは腎疾患に合併した細菌感染症に、しばしば抗生剤と利尿剤の併用が行なわれるが、これら両系剤の相互作用による生体への影響については、従来等閑視されている。

今回、われわれは抗生剤と利尿剤の併用が腎に如何なる影響を及ぼすかを知る目的で、以下の動物実験を行なった。

方法

検討抗生剤には単独使用でも軽度の腎毒性を有する Cephaloridine および Cefazolin の 2 剤、利尿剤には Furosemide を選び、Wistar 系 rat (1 回投与実験) および白色家兎 (10 日間連続投与実験) に、それぞれ単独あるいは併用投与した際の腎障害の程度について比較検討を行なった。

なお 50% Glycerol 3 ml/kg 投与によって作製した腎障害動物についても同様の実験を試みた。

1 回投与実験、10 日間連続投与実験とも実験群は以下のとおりである。

- (1) Cephaloridine
- (2) Cephaloridine+Furosemide
- (3) Cephaloridine+Furosemide+Glycerol
- (4) Cefazolin
- (5) Cefazolin+Furosemide
- (6) Cefazolin+Furosemide+Glycerol

両系剤の使用量は 1 回投与実験では Cephaloridine, Cefazolin 各 1,000 mg/kg, Furosemide 50 mg/kg, 10 日間連続投与実験では Cephaloridine, Cefazolin 各 400 mg/kg, Furosemide 20 mg/kg である。

成績

1. Cephaloridine または Cefazolin を Furosemide と併用することにより、両 Cephalosporin 剤単独使用時に比べて腎毒性の増強が認められた。

2. 腎障害存在下での両 Cephalosporin 剤と Furosemide の併用は、腎毒性をよりいっそう増強させた。

3. 腎毒性の程度は Cefazolin 使用群よりも Cephaloridine 使用群においてとくに顕著であった。

結語

抗生剤と利尿剤の併用は臨床的にもしばしば用いられるが、とくに腎障害患者に対しては多少とも腎毒性を発揮する抗生剤と利尿剤の併用は避けるべきであると考えられる。

(コメント) 上田 泰 (慈大第二内科)

利尿剤と抗生剤の併用による腎毒性の発生の問題は重視の要がある。しかし、抗生剤の併用といっても、どの抗生剤でも毒性発現が同一かというところではないようである。これらの問題は臨床的にも極めて重要であるので慎重かつ、十分な検討が必要と思う。

134. 臨床材料から分離された肺炎球菌の 抗生物質感受性

小栗 豊子
順天堂大中検
小酒 井 望
同 臨床病理

〔目的〕

肺炎球菌は呼吸器感染症、髄膜炎をはじめ、中耳炎、結膜炎などの起炎菌として重要であるが、菌株の長期保存が困難なためか本菌種の薬剤感受性に関する報告は少ない。最近の分離株を用い、肺炎球菌の薬剤感受性の現状を調査し、本菌感染症治療の薬剤の選定の資料とするにある。

〔方法〕

使用菌株は昨年 12 月から本年 5 月までに当検査室において喀痰、咽頭粘液、膿・分泌物、髄液などから分離した 112 株である。薬剤感受性測定は 5% 馬脱線維素血液加ハートインフュージョン寒天を用いる寒天平板希釈法により行なった。使用薬剤は PCG, CER, CP, TC, EM, LCM のほか、TP, DOTC, JM, OL, SPM, MDM, CLDM を用いた。集計に際しては同一患者で頻りに分離された場合は 1 株とした。感性、耐性の限界は各々の薬剤につき MIC 分布から推定した。また TC, EM, CP については以前に測定した成績と比較して感受性の推移を検討した。

〔成績〕

PCG では全菌株が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であり、CER では 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。その他の薬剤の MIC はすべて 2 峰性分布であった。CP 耐性株 (MIC は $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) は約 45% に認められ、TC 耐性株 (MIC は $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$) は約 60% 認められた。マクロライド剤耐性株は 112 株中 3 株 (2.7%) 認められた。この中 2 株は TC, EM, OL, JM, SPM, MDM,

LCM, CLDM に交差耐性を示したが、1株は CP, JM, SPM, MDM にだけ耐性を示した。1剤以上に耐性を示した菌株では TC-CP の2剤耐性株が最も多く(約41%)、TC にだけ耐性の株(約16%)がこれに続いていた。CP にだけ耐性の株およびマクロライド剤耐性株は少なかった。CLDM は LCM に比べ優れた抗菌力を示し、また DOTC と TC よりも優れた抗菌力を示した。CP, TP はほぼ同じ抗菌力かまたは CP のほうが優れていた。

薬剤感受性の推移では、TC では1963年10月から1964年2月まではすべて感性であったが、1967年7月から1968年3月まで、および1970年7月から1970年12月までの成績では耐性株はわずかながら増加しており、さらに今回は著明に増加していた。CP では1963年10月から1964年2月までの成績では耐性株が認められなかったが、今回の成績では著明に増加していた。EM では1968年1月から4月までおよび1970年7月から1971年6月までの成績では耐性株は認められなかったが、今回の測定では少数の耐性株が認められた。

〔結論〕

肺炎球菌は PCG, CER には強い感性を示したが、TC, CP には耐性株が多いこと、また、マクロライド剤耐性株が出現しており、これらは多剤耐性の傾向が強いことが注目された。

(質問) 松本 慶蔵(長崎大, 熱研内科)

- 1) 接種菌量での差はあるか。
- 2) 血清型は検討しているか。

(回答) 小栗 豊子(順天堂大中検)

感受性測定の際は接種菌量をかえて測定していない。血清型別は行っていない。

(質問) 長谷川純男(東北大学抗酸菌病研究所 小児科)

JM, MDM 耐性, EM, OL 感受性株の LCM, CLM 感受性はいかが。

(回答) 小栗 豊子

LCM, CLDM には感性であった。

(質問) 出口 浩一(東京総合臨床検査センター 研究部)

マクロライド耐性の株は定型的な性状を有していたか。例えば、オプトヒンに対する感受性を失っているとか、中央部がカンボツしたコロニーでなかったとか。

(回答) 小栗 豊子

多くの性状については調べていないが、通常の同定では他の肺炎球菌との間に相異点は認められなかった。

135. 昭和50年度に臨床材料から分離されたA群溶連菌およびB群溶連菌の薬剤感受性

高橋 洋子・生方 公子
紺野 昌俊・藤井 良知
帝京大学医学部小児科

〔目的〕 A群溶連菌のマクロライド系薬剤に対する多剤耐性化の傾向、またその薬剤耐性は溶連菌から誘発される phage によって伝達される事実に基づき、昭和50年度中に小児の臨床材料より分離されたA群溶連菌について、また最近小児科領域において注目を集めているB群溶連菌について調査した。

〔方法〕 菌の同定は BERG Y's manual に準じて行ない、抗血清を用いた群別は BBL 製の抗血清を用いて行なった。

〔結果〕 A群溶連菌の薬剤感受性は CER と PCG にはすべて感性であった。TC, CP は接近した2峰性分布を示し、マクロライド系およびリンコマイシン系薬剤では感性株と耐性株とが半々くらいである。耐性型でみると、TC, CP およびマクロライド系薬剤に耐性の株は63株中25株(47.2%)、TC と CP の2剤に耐性の株は5株(9.4%)、TC 単独耐性は11株(20.8%)で、感性菌は22.6%であった。薬剤耐性型とT型別および溶原性の有無との関係を見ると、TC, CP, Mac 系薬剤耐性の株は T-12 型に溶原性を有している。TC, CP 耐性型は、5株中、T-1 型2株、T-3 型1株、B-3264 型1株、この耐性型の菌が検出され、Indicator strain として T-12 型菌を用いたところ溶原性は認められなかった。TC 単独耐性株では T-12 型のものは溶原性が認められ、T-22 型1株と B-3264 株では溶原性は認められなかった。全体で73.6%が溶原性を有していたが、T-12 型以外に indicator strain があれば、ほとんどの溶連菌が溶原性を有していると考えられる。また、今まで T-12 型からの phage は、T-12 型だけ溶菌したが、今回は T-1 型を溶菌するものがみつかった。いっぽう、T-1 型、T-3 型、T-28 および B-3264 型から誘発した phage が、T-1 型および T-12 型菌の一部を溶菌するという現象があり、これらの関係は今後 T-12 型以外の溶連菌への薬剤耐性伝達の上に大きな示唆を与えるものと思われる。次にB群溶連菌の薬剤感受性は、PCG および CER に対しては耐性菌はなかった。TC と CP に対しては2峰性分布を示し、耐性菌が多いのが目だった。マクロライド系薬剤、リンコマイシン系薬剤に対しては、ほとんどの菌が感性菌であった。耐性型でみると

TC, CP 2 剤耐性が 49 株中 8 株で 16.3%, TC 単独耐性が 17 株で 34.7%, CP 単独耐性が 1 株で, TC, CP いずれかに耐性を示す株は検出菌の 53% であった。最後に B 群溶連菌の CP 耐性について, CP 耐性は CP の不活化酵素によるものではないかと考え調べた。薄層クロマイにより展開させたところ, control とした chloramphenicol 本体, 1 および 3 acetoxy-CP および Diacetoxy-CP と同様の個所に発色の強弱はあるが, スポットがみられ, CP 不活化酵素を有するものと推察された。

(質問) 河野 恵 (東京薬大)

A 群溶連菌の薬剤耐性について

- 1) 各薬剤耐性は誘導性を示すか,
- 2) CP の不活化産物は 3-*o*-アセチル CP と 1,3-di-*o*-アセチル CP の何れが main であるか。
- 3) PC に対し, 未だに感受性であるのが極めて興味あることと思うが, 何か speculation を持たれるか。

(回答) 紺野昌俊

1. マクロライド, CP は誘導耐性を示す。
2. CP の不活化産物は, 先づ 3-*o*-アセチル CP が産生され, 長時間処理しておくとも 1,3-di-*o*-アセチル CP となる。
3. PC にまだ感受性があるのは不思議であるが, 現在の A 群溶連菌の同定法で行なう限りは PC 耐性は出ないと考えている。ということは PC 耐性菌は, 既に A 群という性状を失っているとも考えられるからである。

136. *Staphylococcus epidermidis* B 群 溶連菌の薬剤感受性

清水喜八郎

筑波大学内科

奥住捷子・長野百合子

東大中検

横田健・山本達男

順天堂大細菌

各種臨床材料からの *Staphylococcus epidermidis* の分離頻度が近年増加傾向にあり, とくに昭和 40 年代の後半から著明である。

Staphylococcus epidermidis の各種抗菌剤に対する感受性の *Staphylococcus aureus* と異なる点は, MCIPC, DMPPC に高度耐性株がかなり認められることである。外来由来株と入院由来株に分けてみると, MIC 12.5 μ g/ml 以上を示すものは, 外来由来で 22.6%, 入院由来で 42% と後者に多く, その株の半数は cephalosporin 剤に対して MIC 12.5 μ g/ml 以上を示した。

ディスク法における成績でも *Staph. aureus* は 313 株中 4 株 (1.3%), *Staph. epidermidis* では 209 株中 49 株 (23.4%) に認められ, 約 20% は入院患者由来であった。

昭和 51 年分離 *Staph. epidermidis* 87 株を BAIRD-PARKER の分類によって, Biotype に分けると, Biotype 1 が 48 株, 2 型はなく, 3 型 9 株, 4 型 11 株であった。

Biotype 1 は DNase 陽性は 1 株だけであったが, Biotype 3, 4 型においては 77.7%, 54.5% と DNase 陽性株が多いことが注目された。Biotype 別の薬剤感受性を調べてみると, Biotype 1 のパターンにはとくに特徴を認めなかった。

Biotype 3, 4 は少数株でその傾向ははっきりしない。Biotype 3 で EM, CP, CER などに耐性菌が少い傾向があるが, なお検討を要する。

Coagulase(-), DNase(+) のものだけについてみてみたが, とくに大きな差を認めなかった。Methicillin, Cloxacillin 耐性の mechanism について検討中であるが, 従来の考え方では説明できない株も認められた。

臨床材料分離 B 群溶連菌について, 薬剤感受性を調べたが, A 群溶連菌同様 PCG, ABPC, CER では耐性菌は認められないが, CP, TC, Macrolide 剤で耐性菌が認められた。

(質問) 桑原章吾 (東邦大微生物)

- 1) DNase(+) の *S. epidermidis* が増加した原因はどこにあるであろうか。
- 2) DNase(+) の *S. epidermidis* の血清殺菌力に対する感受性は DNase(-) のそれと差があるであろうか, 差があるとすれば, この種の感染症原因菌の増加の要因の 1 つになり得ると思う。

(回答) 清水喜八郎

- 1) その原因については, 今のところ手掛りはない。
- 2) 血清殺菌力に対する差については検討してみたいと思う。

137. 眼科領域における *Staphylococcus aureus* の薬剤感受性, 耐性 (1975 年度の成績)

西塚憲次・小川 武

本山まり子・大石正夫

新潟大学眼科学教室

目的: 眼感染症の起炎菌として, *Staphylococcus aureus* は従来と同様現在でもなお検出頻度のもっとも高いものである。

このたび、1975年度に眼化膿症患者から分離した *Staphyl. aureus* について、各種抗生剤に対する感受性耐性を検査したので、その成績を報告する。

方法：検査菌株は、1975年1月から10月までに主として前眼部化膿症患者から分離した Coagulase 陽性菌 100株である。薬剤感受性は日本化学療法学会標準法により検査し、薬剤の耐性限界は耐性ブドウ球菌研究会における限界濃度に準じた。検査薬剤、PCG, DMPPC, SM, CP, TC, EM, JM, KM, AKM, GM, CER, CEX, TOB, DKB, LCM の 15 薬剤について各々の感受性分布ならびに耐性状況をみた。

結果：耐性株の最も多いのは PCG の 78% で、以下 KM の 53%, SM 38%, JM 28%, CP, LCM 15%, DKB 13%, EM 12%, TOB 8%, TC, GM 4%, CEX, DMPPC, AKM 3% と続きもっとも耐性株の少なかったのは CER の 2% であった。これらの値は通年と比べあまり大きな変動はなかったが、KM の 53% は明らかな増加であり、また、DMPPC の 3% は例年 0~1% であったのに対しわずかな増加ではあったが今後注意が必要と思われた。

これら耐性株を重耐性の面から見ると、全薬剤に感性を示した株はわずか4株にすぎず単独耐性 17 株、2 剤耐性 34 株、3 剤耐性 20 株、4 剤耐性 11 株、5 剤耐性 6 株、6 剤耐性 3 株、7 剤耐性 1 株、8 剤耐性 2 株、9 剤、10 剤耐性株が各々 1 株の内容であった。

各薬剤の組合せで目立ったことは、単独耐性では PC が圧倒的に多く、2 剤耐性では PC-KM の組合せが多く、次いで PC-JM の組合せが多く見られた。3 剤耐性では PC-SM-KM の組合せが 9/20 を占め最も多く認められた。3 剤以上の重耐性株では PC-KM の組合せに SM を加え、次いでマクロライド系薬剤を加えた形の耐性組合せがもっとも多く認められた。

138. 最近の膿胸の病原となった黄色ブドウ球菌の抗生剤感受性とフェージ型

吉岡 一・藤田 晃三
丸山 静男・滝本 昌俊
旭川医科大学小児科

昭和 47 年 10 月から昭和 50 年 6 月までの 3 年間に北海道各地の病院で治療を受けた小児の膿胸から分離されたコアグラエゼ陽性ブ菌 52 株についてしらべた。抗生剤感受性は、ミュラーヒントン培地を基礎培地とした平板希釈法で行ない、接種菌量は 10^5 とした。抗生剤は常用のもの 20 種で、濃度は $128 \mu\text{g/ml}$ から $0.063 \mu\text{g/ml}$ まで 2 倍希釈で行なった。フェージ型別は群大微生物学

教室から昭和 50 年 10 月に分与された 22 種のセットを用い、National Reference Center の記載する方法に従った。

結果：フェージによる型別率は 69.2% で、I 群は 9 株 17.3% (type 52 8 株, 52/52 A 1 株), 80/81 型 27 株 (52/80 1 株, 52/80/81 22 株, 52/52 A/80/81 2 株, 52/53/80/81 1 株, 52/53/54/80/81 1 株) で、II 群, III 群はみとめず、型別された株のすべてが I 群、または I 群 52 型を含む 80/81 型であった。型別不能株は 16 株 (30.8%) であった。抗生剤感受性は、MIC $128 \mu\text{g/ml}$ 以上のものは、PCG に対しては 92.3%, KM 82.7%, SM 84.6%, CP 75.0%, TC 98.1%, EM 96.2%, LCM 86.5% と高度耐性株のしめる百分率はひじょうに高かった。これに反し、DMPPC, MPIC などペニシラーゼ耐性合成ペニシリン、セファロスポリン抗生剤、および GM に対しては高度耐性株はみとめられず、おおむね全株が $4 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で抑制された。抗生剤に耐性の場合には多剤耐性の傾向が強く、以上の 7 剤全部に耐性を示すものは 32 株 (61.5%)、6 剤耐性株は 42 株 (80.8%) であった。フェージ I 群のもの、80/81 型のもの、型別不能株の 3 者の耐性傾向を比較すると、いずれもが等しく高度耐性を示し、型による差はみとめなかった。個々の抗生剤のうち、興味ある態度を示したのはミノマイシンと SBPC であって、両者とも高度耐性といえるものはみられず 1 峰性分布を示し、前者は $8 \mu\text{g/ml}$ で、後者は $32 \mu\text{g/ml}$ の濃度で全株が抑制された。

考案：以上の成績を考察のため、他の成績と比較した。北大病院の病巣由来株は 1965 年から 1972 年までの期間に耐性は飛躍的に上昇し、その TC, SM, CP, EM などに対する耐性率は 20~40% 台から 70% 前後となった。これとほぼ同年の 1971 年、米国のある大学病院小児の膿胸からの分離ブドウ球菌はこれとくらべ、耐性率がきわめて低く、PCG 40%, TC 10%, EM 5% などであった。米国では抗生剤投与は日本よりもはるかに慎重であるので、これから想像すると、日本では抗生剤投与が容易に行なわれていることと、耐性ブ菌の出現率の高いことと関係があるのではないかと推論された。

結論：最近各地で多発した乳幼児のブドウ球菌性膿胸は抗生剤高度耐性の、80/81 型を含むフェージ I 群菌によっておこった、ひとつの感染症の流行として把握することが可能と思われた。これの原因として、抗生剤の広範な投与傾向が一役をかつていることが推測された。

(質問) 小林 裕 (神戸市立中央市民病院小児科)

ただいま示された年度別膿胸数はすべてブ菌性であったか。もしないとすればブ菌およびその他の菌の率を示

されたい。もしグラム陰性菌が含まれているとすれば、第1選択として PC-ase 耐性 PC だけを用いることに不安がある。

(回答) 吉岡 一

コ陽性ブドウ球菌を分離したのは膿胸症例中 55.5% であった。次に頻度の高いのは肺炎双球菌、レンサ球菌の順で、分離された菌はほとんどがグラム陽性球菌であった。グラム陰性桿菌が初回の穿刺で分離されることはきわめて稀である。約 30% の症例では菌の分離が不成功であった。

(質問) 桑原章吾(東邦大微生物)

抗生物質の過剰使用と北海道における膿胸の多発とはどのような因果関係に在るのであろうか。

(回答) 吉岡 一

抗生物質の消費量の増大と膿胸の多発を結びつける明確な論拠は示すことができない。しかし分離されたブドウ球菌がきわめて多剤耐性であったこと、膿胸例数の増大と全国的な抗生剤の消費量の急増の時期がたまたま一致したこと、それと、ひとつのコミュニティから分離される細菌の耐性傾向は、そこでの抗生剤投与傾向を反映するという一般原則からこのことを推論した。

139. カナマイシン耐性黄色ブドウ球菌について

生方公子・沢井 稔

紺野昌俊・藤井良知

帝京大学医学部小児科

清水喜八郎・奥住捷子・長野百合子

東大中央検査部

小林 裕・森川嘉郎

神戸市民病院小児科

1970年の日本小児科学会・小児感染免疫研究会において、私達は KM 耐性の黄色ブドウ球菌による膿胸等の重症感染症が目立ち始めたことを報告している。今回の報告は、帝京大学小児科、東大中検、神戸市民病院小児科で分離された KM 耐性黄色ブドウ球菌の phage 型、prophage 型および各種薬剤に対する感受性を調べ、合せて KM 以外のブドウ球菌のそれと対比しながら、KM 耐性ブドウ球菌の疫学的一端を調べようとしたものである。

昭和 50 年度中に帝京大学小児科で分離された KM 耐性菌 27 株(膿胸 5 例、化膿性髄膜炎 2 例、肺炎 1 例、肺膿瘍 1 例を含む)、東大中検で分離された KM 耐性菌を無作為に選出したもの 26 株、神戸市民病院小児科で 4 例の膿胸から分離されたもの 4 株の計 57 株を対象

とした。比較のための対象となった KM 耐性以外の菌は、昭和 50 年度中に帝京大小児科で分離した急性感染症からの 145 株である。

KM 耐性菌は、ほとんどが CER, MCIPC および GM 以外の薬剤全てに高度耐性を示した。中で注目されたのは、 10^8 /ml 菌接種では、PCG に高度耐性を示す株が CER に対して 6.25~12.5 μ g/ml の中等度耐性を示すことであり、それらの菌は分離菌の 25% も占めていた。TC, CP および EM に対する耐性率は著しい変動はないようである。KM 耐性は 17.6% と高率であったが GM に対しては耐性菌は認められなかった。薬剤耐性型でみると、最も多い型は PCG, TC, CP, EM, KM の 5 剤耐性型で、KM 耐性菌 31 株中 24 株、その他の耐性型でも KM 耐性を含むと 3 剤同時耐性以上の多剤耐性型を示しているのが特徴であった。

Phage 型は、KM 耐性菌は I 群に型別されるものが多く、3 施設合計で 57 株中 38 株 (66.7%)、次いで型別不能が 9 株 (15.8%) で、従来多剤耐性菌に多く見られた 80/81 に関連する phage 型を示すものは僅かに 4 株 (7.0%) にしか過ぎないことが注目され、KM 耐性以外の菌の I 群 12 株 (8.3%)、型別不能株 79 株 (54.5%) とは明らかな相異が認められた。

Prophage 型では、KM 耐性菌は 80/81 を含む混合群が 30 株 (52.6%)、III 群が 15 株 (26.3%)、I 群と III 群の混合群が 8 株 (14.0%) という割合であった。いっぽう、参考とした KM 耐性以外の菌では、prophage 型は III 群が 61 株 (42.1%) と多く、型別不能株が 31 株 (24.1%) で 80/81 を含む混合群は 23 株 (15.9%) であった。

この KM 耐性菌は、臨床上、有効薬剤が PC 耐性ブドウ球菌用合成ペニシリンと GM だけという憂慮すべき重要な問題を含んでおり、この現象が全国的な傾向なのか、さらにはこの菌の病原性の特異性等について、今後全国的な調査が必要と考えられる。

(質問) 吉岡 一(旭川医大)

カナマイシンの耐性ブドウ球菌という演題で、とくにカナマイシン耐性という形質を他の形質より重要視しておられる、あるいは決定的な形質とみておられる理由を説明されたい。

註：たとえば TC 耐性、PCG 耐性、ファージ型などのほかの特徴より重要視せねばならない理由である。

(回答) 生方公子

最近の重症ブドウ球菌感染症から分離されたブドウ球菌が、多くカナマイシン耐性を示していた他に、これらの菌が従来の多剤耐性菌と異なり、PC と EM と密接に結びついて耐性が導入されること、プロファージ型が従

来の多剤耐性菌が 80/81 あるいは 80/81 にⅢ群を溶菌するものが多かったのに対し、これらの KM 耐性菌は 80/81 の他にⅠ群を特異的に溶菌すること、それは phage 型の上でもⅠ群と示され、従来のこの耐性型の菌と異なることによる。

(追加) 小林 裕

私の所では菌決定前の第 1 選択としては CEZ 等の広域のもので出発している。菌決定後はその成績とそれまでの臨床経過から継続ないし変更する。只今の 139 席の KM 耐性菌の症例では、Drainage と胸腔内への GM または全身投与剤の注入を併用はしたが、全身的には DMPPC または CEZ を用いて治癒した。

140. KM 耐性黄色ブドウ球菌から誘発した phage による薬剤耐性の導入

生方公子・紺野昌俊・藤井良知
帝京大学医学部小児科

最近 KM に耐性を示す多剤耐性黄色ブドウ球菌による膿胸等の重症感染症が目立ち始め、臨床におけるこの種の感染症の治療に重要な問題を提起している。私達はそれらの多剤耐性が、phage によって伝達可能であることを見出し、報告した。

エチジウム・プロマイド処理による薬剤耐性の除去実験では、検討した 8 株すべてで、PCG, EM および KM の同時耐性脱落が認められ、その頻度は 0.4% から 32.9% と高率であった。耐性脱落後の MIC は、PCG 0.2 $\mu\text{g/ml}$, EM 3.13 $\mu\text{g/ml}$, KM 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。いっぽう CP 耐性の脱落は 2 株に認められたが、その頻度は低く、また TC の脱落は、調べた範囲内では見い出されなかった。これらの耐性菌では、PCG, EM, KM の 3 剤耐性は細菌内に密接な形で細胞質性耐性因子として存在し、しかも比較的不安定な状態で存在することが推測された。

薬剤耐性の導入実験には、KM 耐性黄色ブドウ球菌 4 株 (TK 506-630, TK 507-719, TK 512-200, TK 512-215) を donor として用いたが、薬剤耐性型はほとんどが PCG, TC, CP, EM, KM の 5 剤耐性である。Phage 型は、それぞれ 29/52 A/79, 29/52 A/79, 52, 29/52/52 A/80/81 であり、prophage 型は、3 株はⅠ群、Ⅲ群と 81 の propagating strains を溶菌する混合群であるが、TK 512-215 だけは型別不能株である。Recipient として選んだ 5 株は、使用した薬剤全てに感性の菌で、donor から誘発した phage により溶菌を受けるものを選んだ。Phage 型はⅠ群、Ⅰ/81、Ⅲ群の菌である。実験方法は、donor 株を mitomycin C で処理して、phage を誘発

し、型のとおり transduction を実施した。KM 耐性の導入は、TK 512-200 株からの phage で recipient とした株への薬剤耐性の導入が可能であった。導入された耐性型と頻度をみると、主に TC 単独耐性 10^{-6} 、CP 単独耐性 10^{-6} および PCG, EM, KM の 3 剤耐性の同時導入は 10^{-7} ~ 10^{-8} 程度であった。PCG, EM, KM が同時に導入された株の中には、TC や CP 耐性を伴った株は認められなかった。なお再導入は、頻度は低いが可能であった。

KM 耐性を含む上記 3 剤耐性が、黄色ブドウ球菌由来のどの phage によって運ばれるかという点も検討した。方法は、誘発した phage を硫酸セシウムを用いて、密度勾配遠心後分画し、各々の分画を透析して phage の分離を試みた。最も phage 量の多い分画は、密度 1.369~1.378 で、この部分の phage で TC, CP はそれぞれ 10^{-6} の頻度で、KM 耐性を含む 3 剤耐性は 10^{-8} の頻度で伝達が可能であった。この部分の phage は、形態的には hexagonal head phage であった。結局 TC や CP 耐性を運ぶ phage と、PCG, EM, KM の 3 剤耐性を運ぶ phage は同一の phage と解され、ただ phage 粒子中に取り込まれる mini-plasmid の頻度の差が transduction の差になっていると推測した。

141. 抗癌剤の蛋白結合に関する検討

高見 博・石引久弥
村山信篤・阿部令彦
慶応義塾大学医学部外科学教室

目的 抗癌剤の血中から腫瘍組織内への移行動態の把握は抗癌剤の作用機序解明とより良い臨床効果を得るために必要である。われわれは抗癌剤の血清蛋白結合・解離、および荷電性が関与していると考え、蛋白結合特性を薬剤の荷電性の面から分析、さらにこれに基づいた組織内への薬剤移行促進手段の基礎的検討を行なった。

方法 抗癌剤として Bleomycin, 5-FU, Mitomycin C, Adriamycin をとりあげ cellulose acetate film を用いた電気泳動を行ない、albumin の peak 位置の測定、抗癌剤の bioautogram を作製、各薬剤の albumin に相対易動度を求めた。4 薬剤の血清蛋白結合率は cellulose tube を使った平衡透析法で測定した。次に白金微細電極を中心部におく直径 3.3 cm, 1.5% 寒天球を作製、各薬剤濃度 10, 5, 1 $\mu\text{g/ml}$ を含むヒト血漿蛋白溶液中で対極を 10 cm 離して 1 mA の定電流を 2 および 4 時間通電した。寒天球の中心面を水平に薄切し、両極間の軸に沿って 3 mm 立方の寒天柱を作り、薄層寒天平板法で薬剤濃度を測定し、泳動効果をみた。

結果 4 剤の電気泳動後の bioautogram では、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で Bleomycin -12.7 mm , 5-FU 1.5 mm , MMC -0.5 mm , Adriamycin -5.5 mm で、濃度による変化がみられた。Albumin と薬剤の抗菌スポットの相対易動度は 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で Bleomycin -1.61 , 5-FU $+0.19$, MMC -0.055 , Adriamycin -0.61 であった。各薬剤の血清蛋白結合率は 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で Bleomycin 24.1% , 5-FU 59.5% , MMC 67.2% , Adriamycin 58.7% であり、Bleomycin, 5-FU, MMC は濃度が高まるにつれて減少傾向を示したが、Adriamycin では逆に増加傾向を示した。4 剤の寒天球内への電気泳動による移行は 5, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で泳動しない対照球に比べ外側より Bleomycin で 5~6 倍, 5-FU で 1.2~1.6 倍, MMC で 2.5 倍から 3 倍, Adriamycin で 2.3~7 倍と移行増加促進がみられた。

考察 以上、抗癌剤 4 剤の電気泳動特性およびそれを応用した寒天球内への泳動による薬剤移行促進を検討したが、血清蛋白分画との結合は安定しているとは考えにくかった。したがって今後種々の溶液中におけるこれら薬剤の解離、可逆性を含めた蛋白結合の本態に関して検討をつづきたい。

142. 各種抗生物質の蛋白結合と新生児高ビリルビン血症との関係

第 1 報 円 2 色性測定による基礎的研究

地蔵本博章・岩田辰夫・栗山 馨

塩野義製薬研究所

紺野昌俊・藤井良知

生方公子・斉藤洪太

帝京大学小児科

新生児にサルファ剤を使用すると、核黄疸を誘発する可能性があることはよく知られている。その成因としてはサルファ剤が新生児の血清蛋白に結合しているビリルビンを追い出し、血中の遊離ビリルビンが増大するためであると言われているが、その発症機序の詳細は必ずしも明確にわかっているわけではない。抗生物質の中でも蛋白と種々の強さで結合する物質があるが、これらの薬剤が新生児高ビリルビン血症におよぼす影響を検討することは、その安全性の面からも重要と思われる。われわれは Human Serum Albumin (HSA) と Bilirubin (BR) の結合に及ぼす薬剤の影響を吸収スペクトルおよび円 2 色性スペクトルによって検討した。遊離ビリルビンは 440 nm に、蛋白に結合したものは 460 nm に吸収極大を示すことから、HSA-BR 溶液への薬剤添加による BR の遊離は 460 nm の吸光度の変化 ($\Delta\text{OD}_{460\text{nm}}$) によ

て推定した。この場合、遊離した BR はコロイド状で溶液中に存在するため、遠心前と後の吸光度の比較によって遊離し始める濃度がより明確に示された。また遊離 BR は溶液中で円 2 色性を示さないが、HSA-BR 溶液は 460 nm に正、410 nm に負の CD 吸収帯を示す。この溶液に各種薬剤を添加した時、ある薬剤濃度以上で 460 nm および 410 nm の CD 帯の強度の減少がみられ、これは BR が HSA から追出されたことを意味する。この薬剤濃度は吸収スペクトル法で求めた値とよく一致し、CD スペクトル法は遊離 BR がコロイド状で浮遊する影響を受けない点で優れていると思われる。HSA-BR (1:1) 溶液に対する各種薬剤のこの濃度と、その薬剤の HSA への結合常数および結合 site の数を表 (略) に示す。一般に結合常数の大きな薬剤ほど、BR を遊離させる力が大であると言えそうであるが、CEZ, oxacillin, sulfisoxazole についてみると、その結合常数と BR を遊離する強さとは逆である。このことは BR の遊離は結合常数だけでなく、site の数、その性質を考慮に入れる必要があることを意味している。すなわち HSA は BR に対して少なくとも 3 つの結合 site をもち、そのうちより弱い結合を示す 2 つの site との競合が、これらの薬剤の結合常数から考えて重要と推定される。BR が第 2 の site に結合している場合 (HSA-BR 1:2)、一般に BR を遊離させる濃度が低くなることが表からわかる。事実、核黒疸誘発の危険性を認められている Novobiocin, Sulfisoxazole では、その遊離させる濃度は明らかに臨床用量の範囲に近い。しかし CEZ, CET は低下はするが、臨床用量から考え、かなり高濃度であり、その危険性は少いと思われる。

いっぽう、新生児のビリルビン量は多くても HSA の 0.7 モル当量であることを考えれば、第 2 の site に BR を移行させる物質が存在する筈である。オレイン酸も BR を HSA から遊離させることが認められているが、HSA-BR-Oleate 1:1:2 系での薬剤の添加では、オレイン酸の影響はそれほど大きくない。したがって今後 BR の第 1 の site と競合結合して BR を第 2 の site に移行させる物質を単離、同定することが必要であろう。

143. 各種抗生物質の蛋白結合と新生児高ビリルビン血症との関係

第2報 円2色性測定の臨床への応用

紺野昌俊・藤井良知

生方公子・斉藤洪太

帝京大学小児科

地蔵本博章・岩田辰夫・栗本 馨

塩野義製薬研究所

第1報に述べたとおり、円2色性(CD)による光学的測定法が、臨床面に応用できるかということが主目的である。

主として、新生児重症黄疸で交換輸血を行なった際の排出血液から得た血清(THS)を使用し、その他新生児血清(NHS)、Au抗原を有していない肝炎(学童)の血清(HHS)、成人の血清(AHS)を用いた。

THSのCDスペクトルは460nmに正、410nmに負のCD吸収帯を示し、第1報の基礎実験に用いたヒト血清アルブミンとビリルビン混合物(HAS)のそれと全く同じと見られるパターンを示した。NHSでも同じようなCDスペクトルが見られたが、血清中ビリルビン値に比例して、その強度は低い。HHSは血清中のビリルビンはほとんどが直接型のビリルビンであり、それらのビリルビンは、460nmまたは410nmの波長には反映されない。AHSについてはNHSよりも、さらに平坦なパターンを示した。

以上のことから、基礎実験でのHASでの測定結果は、ほぼ、血清中の間接型のビリルビンと蛋白との結合状態を示すものと考えられた。THSやNHSでの間接型ビリルビンとCDの吸収の強さは、間接ビリルビンの濃度よりも、間接ビリルビンと同検体中のアルブミンとのMol比に強い相関を示し、ほぼ一直線の関係を示した。

THSにサルチル酸、サルファ剤、Cefazolin, Cephalothin, Cephaloridin, Ampicillin, Carbenicillin, Sulbenicillin, Oxacillin等添加時のCDの変化は、基礎実験に用いたHASとほとんど同じ変化を示し、相違があるとすれば、HASの際よりも、低濃度の薬剤処理で何等かの変化が蛋白結合の上に見られる。

しかし、この変化が現われるのは、臨床で見られる血中濃度よりかなり高濃度であることも事実である。

この結果は、同一検体で調べたO'DELLのSpectrophotometerを用いた $\% \Delta OD_{460}$ による測定法でのビリルビンの遊離とほぼ同一の結果であったが、それでもCDでは変化の少なかったCBPCやSBPCでは ΔOD_{460}

の測定では、比較的低濃度で変化が見られる等の不一致点もあり、蛋白との結合状態も、CDの上には大きな因子として反映されるものと考えられる。

さらに、ビリルビン以外にアルブミンに結合している物質との競合が問題となり、それらの物質と抗生物質の競合が、そしてその結果さらに生ずるビリルビンとの競合が問題となり、今後、Reserve Albumin Binding Capacityのさらに低い新生児期の血清でしらべてみる必要がある。

144. 腎疾患における抗生物質蛋白結合の研究

第2報 尿素症例について

庭山昌俊・武田 元・鈴木康稔

川島士郎・岩永守登・蒲沢知子

山作房之輔・木下康民

新潟大学第2内科

抗生剤の蛋白結合は、薬剤の吸収、排出、不活性化に重要な関係がある。私どもは腎疾患における抗生剤の蛋白結合を検討した結果、CEZとMCIPCの結合率がUremia血清で著明に減少することをすでに本総会に報告している。今回はUremiaでみられる結合率低下の原因を解明するため、Cephalosporin系抗生剤からCEZを選び、血清蛋白、Creatine, Creatinine, Urea濃度に対する結合率の影響と、ゲル濾過法により蛋白結合の可逆性につき検討したので報告する。1)蛋白濃度の結合率の影響、Moni-trol血清で9~1g/dlの血清蛋白濃度を作成しCEZ(10 μ g/ml)と混合後incubateし、遠心限外濾過法で結合率を測定した。9~2g/dlでは結合率は89~75%、1g/dlでは49%で蛋白濃度2g/dl未満で著明な低下がみられた。2)Creatine, Creatinine, およびUrea濃度の結合率の影響、CreatineならびにCreatinineを最終濃度1, 5, 10, 25, 50, 100mg/dlになるように正常血清に加え、Ureaは1, 5, 10, 50, 100, 500, 1,000mg/dlを加えCEZの結合率を測定した。Creatine 1~50mgは結合率は87~81%、100mg/dlでは71%。Creatinine 1~50mg/dlでは79~72%、100mg/dlでは64%であった。Urea 1~1,000mg/dlでは86~78%であり、著明な低下はみられなかった。3)結合の可逆性、Uremia血清とCEZ(500 μ g/ml)を混合し、incubate後、Sephadex G 100を担体としたColumn chromatographyをおこなった。CEZ活性は蛋白部分にはほとんどみられず、大部分遊離型CEZとしてみられた。以上の実験結果から、血清蛋白濃度、Creatine濃度、Creatinine濃度、Urea濃度は臨床上

遭遇する範囲内では結合率にたいした影響を与えないと思われ、結合率低下の原因は何らかの結合阻害物質または競合物質の出現が窺われ、現在検討をすすめている。

(追加) 大久保 晃 (関西医大 I 内)

われわれも抗生剤の蛋白結合を生物学的活性の変化によって観察したが、その成績によると抗生剤の種類によって態度が著しく異なり、TC、PCG は数時間で活性が下り、24° までに回復するのに JM では添加直後に活性が極端に下り以後不変であり、CEZ では漸減する。このような変化は 0°C でもみられ、きわめて微妙な蛋白との相互作用によるものであろうと考えている。

145. 抗生剤の体内動態に対する高ビリルビン血症の影響

— 蛋白結合率を中心として —

久保研二・三木文雄・尾崎達郎
浅井俱和・川合植英・寺田忠之
塩田憲三

大阪市立大学医学部第一内科

抗生剤と血清蛋白との結合が高ビリルビン血症の存在により大きく影響を受けることは、すでに本学会において発表した。今回、結合の強さ、離れやすさに、高ビリルビン血症がどのように影響を及ぼすかについて検討した。

実験方法：

体重 3 kg 前後の家兎を用い、採血後、総輸胆管を結紮し、48 時間後に高ビリルビン血症の存在を確認した後再び採血し、それぞれ血清を分離し、以下の 3 法で MCIPC と CEZ の結合率を測定した。A) 血清に抗生剤を添加、37°C、1 時間放置後、結合率を測定 (最終抗生剤濃度：100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、B) pH 7.6 M/15 磷酸緩衝液にて 10 倍に希釈した血清に抗生剤を添加、37°C、1 時間放置後、結合率を測定 (最終抗生剤濃度：10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、A') 無希釈血清に抗生剤を添加、37°C、1 時間放置後、pH 7.6 M/15 磷酸緩衝液にて 10 倍に希釈し、結合率を測定した (最終抗生剤濃度：10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。なお血清蛋白結合率は遠心限外濾過法により測定した。

成績と考察：

1) 正常家兎血清における MDIPC の結合率の平均は A：97.3%，B：94.0%，A'：94.3% であり、CEZ の結合率は A：94.4%，B：88.7%，A'：90.4% であり、MDIPC、CEZ ともに B より A' がやや高い値を示し、1 度血清蛋白と結合すると、希釈してもその結合はやや離れ難いことが示唆された。

2) 総輸胆管結紮により高ビリルビン血症を惹起させ

た場合の結合率の変化は MDIPC は 97.3% が 94.9% に低下し、CEZ は 94.4% が 78.6% と大きく低下する。すでに報告した PCG の高ビリルビン血症発症に伴う結合率の低下の成績と対比した結果、血清ビリルビン値の上昇に伴う結合率の低下の程度は正常血清との結合率の高さとは無関係といえる。

3) 高ビリルビン血症の存在のもとにおける A、B、A' 各測定法での結合率を比較すると、MDIPC では A の平均 94.9% に対して、B の平均 78.5% とかなり低い値を示すが、A' の平均は 79.5% であり、B と A' に大差は認められない。CEZ では A の平均 78.6% に対して B の平均 62.3% と低い値を示し、A' の平均は 55.9% とさらに低い値を示した。

以上、高ビリルビン血症の存在による結合率の低下は薬剤によりかなり、その態度を異にすることを認め、MDIPC と蛋白との結合の離れやすさには高ビリルビン血症はとくに影響が認められないが、CEZ ではビリルビン濃度の高い条件で蛋白と接触した場合には結合率の低下とともに、結合の離れやすさも影響されることを示唆する成績を得た。

146. Amoxycillin の腸チフス・パラチフスに対する治療効果

石本耕治・西山 亨・中島哲也
富永 薫・本広 孝・山下文雄
久留米大学医学部小児科学教室

目的

Amoxycillin は 1970 年、英国ビーチャム社研究陣により開発された合成ペニシリンで、抗菌スペクトラムは Ampicillin と類似し、内服できわめて吸収がよく、Ampicillin と同量の内服で Ampicillin の 2~3 倍の血中濃度が認められるといわれている。Ampicillin は最近、Chloramphenicol と共に腸チフス、パラチフスの第 1 次選択剤とされている。そこで Amoxycillin が本症に対し有効であるかどうかを知る目的で使用した。

方法

昭和 50 年 11 月から 51 年 2 月までに経験した 4 例の腸チフス、パラチフスを対象とし、小児 1 例には 1 日量 200 mg/kg、成人 1 例では 4 g/日、他の 2 例には 10 g/日、分 4、経口で 4 週間投与した。

結果ならびに考察

4 g 投与例の 1 例に薬疹が出現し、抗ヒスタミン剤との併用で投与を行なったが、再排菌がみられ、他 3 例では菌陰性化後、再排菌はみられず治癒した。再排菌例は 1 日の投与量が原因したと思われる、充分量の投与により

腸チフスおよびパラチフスに有効であると思われた。

(コメント) 紺野昌俊(帝京大小児科)

腸チフスに CP が第 1 選択剤としての意味は MIC の他に細胞内にとりこまれるということが大きな意味を持っていると考える。その点 ABPC は CP に替って第 1 選択とは考えにくい。

もし Amoxicillin が有効と考えるなら、Amoxicillin の細胞内濃度を知る必要があるように考える。

(質問) 中沢進(昭大小児科)

今までの成績から Amoxicillin がチフス性疾患に対する first choice の薬物と取扱われるかには疑問がある。今後の検討をお願いしたい。

(回答) 石本耕治

CP を第 1 次選択剤とすべきと思うが、副作用面と再排菌のことを考えて ABPC を使用しておる。

147. 小児病原大腸菌性下痢症に対する Bicyclomycin 細粒の使用経験

富永 薫・石本耕治・中島哲也
西山 亨・沖 重美・本広 孝
山下文雄

久留米大学医学部小児科学教室

[目的] 近年、細菌性下痢症の治療は、数多くの化学療法剤の出現により著しい進歩をとげているが、その反面再排菌は決して少なくなく、また投与期間中に薬剤によっては耐性化がみられることがあり、よりすぐれた薬剤の出現が望まれてきた。

私達は最近、藤沢薬品で開発された、まったく新しい化学構造を有する Bicyclomycin は、細菌性赤痢に対して有効であったことから、小児の下痢症の起炎菌として重要な病原大腸菌による下痢症に本剤を投与して、その対症効果、除菌効果、副作用および薬剤感受性の検討を行なったので報告する。

[方法] 菌検索は病原大腸菌の分離培地に DHL 寒天培地を使用し同定を行なった。

[結果ならびに考察]

Bicyclomycin 細粒を小児病原大腸菌性下痢症 13 例および C 群 *Salmonella* と病原大腸菌混合感染 1 例に 50~100 mg/kg/日、分 4、5 日間経口投与し、臨床的、細菌学的検討を行なった。

除菌効果は有効率 77% と比較的良好な結果が得られた。投与量別では 50 mg 投与群で有効率 81% で、70 mg、100 mg 投与群では例数が少なく投与量別には検討が行なえなかった。

Salmonella と病原大腸菌混合感染 1 例は有効であっ

た。また持続排菌、再排菌はそれぞれ 1 例であった。臨床経過からみた効果は 1 例だけ判定ができ、著効で、総合効果は 8 例中著効 4 例、有効 3 例、有効率 87.5% と良好であった。抗菌力は KM に比較し 4 倍低かったが、MIC 100 μg/ml 以上は 1 株で、KM の 7 株に比べて低率であった。副作用はとくに認められず、病原大腸菌性下痢症に対しても有用であると思われる。

(質問) 小林章男(千大検査部)

病原大腸菌症は散発か集団発生か。何か月間に分離されたか。この菌の同定の根拠を示されたい。

(回答) 富永 薫

① 9 カ月間の下痢患者から分離した。

② DHL 寒天培地から 5 つコロニーを釣菌し 3 つ以上、EPEC 検出例を対象とした。

③ 北里の病原大腸菌診断用 OK 血清を用いて、本菌の型別を行なった。

(コメント) 中沢進(昭大児科)

ご成績から Bicyclomycin の *Salmonella* に対する治療効果の判定には本症には再排菌の多いところからみて、さらに症例を追加して検討されたい。

148. 新生児重症細菌感染症の臨床ならび に治療の検討

小谷 泰・広松 憲二
高島 俊夫・西村 忠史
大阪医科大学小児科

新生児細菌感染症は個体のもつ感染防禦能の未発達と相まって臨床面でも困難な問題が多く、その治療に苦慮している現状である。

そして近年起炎菌種の変化に加え、解剖学的にも生理的にも発達段階にある新生児では、宿主の生理的条件は難治感染症の 1 つの大きな要因となっている。

今回、演者らは 1967 年以後に経験した敗血症 15 例、髄膜炎 6 例、肺炎 22 例、膿胸 2 例につき、治療の問題点および細菌学的検討を加え報告した。

日令分布では生後 15 日未満症例は 45 例中 22 例で、敗血症 10 例、髄膜炎 2 例、肺炎 10 例であった。

次に各疾患における菌種をみると、敗血症では緑膿菌 9 例、*Klebsiella* 2 例、*Staph. aureus* 2 例、*Staph. epidermidis* 2 例で、髄膜炎では大腸菌 4 例、検鏡により確定したグラム陰性桿菌 1 例、菌不明 1 例で、膿胸では *Staph. aureus* 2 例で、肺炎では *Staph. aureus* 9 例、緑膿菌 4 例、連鎖球菌 2 例、*Klebsiella*、大腸菌、*Staph. epidermidis* 各 1 例で 4 例は不明であった。

すなわちグラム陽性菌 18 例、グラム陰性菌 22 例、

不明5例であり、これを生後15日未満の新生児についてみると、グラム陽性菌6例、グラム陰性菌13例で、日令の幼若なものほどグラム陰性菌が多いことがわかる。

基礎疾患を有している症例と有していない症例の予後を見ると、敗血症では9例中7例、髄膜炎では2例中1例、肺炎では3例中1例に、すなわち基礎疾患を有している症例15例中9例が死亡しており、基礎疾患を有している症例の予後の悪いことがわかる。

治療については、投与方法と予後についてみると、敗血症では同一症例に2剤併用が多く、1日4回および6回の静注例と生存例がみられており、死亡例では2~3回の静注を行なっているが、致命的な基礎疾患を有していた。

投与量と予後については、髄膜炎症例で髄液移行の悪いGM、KMの使用が多かったこと、持続点滴など投与量よりも投与方法にも問題があり予後は悪かった。

治療開始までの期間と治療薬剤に対する起炎菌の感受性および予後との関係は、敗血症では治療開始までの期間が短いにもかかわらずかなり予後が悪いが、これは基礎疾患を有している症例に多く、起炎菌もグラム陰性桿菌によるものが多かった。

しかし、臍胸では感受性のある薬剤の早期治療が予後を良くしている。

以上、早期診断、早期の適正な化学療法を行なうのは当然であるが、とくに敗血症、髄膜炎では起炎菌はグラム陰性桿菌が主体となっており、これに加え基礎的要因の存在とあいまって難治感染症の意義は大きく、その致死率は極めて高い。

(コメント) 吉岡 一(旭川医大)

新生児幼若乳児の髄膜炎の起炎菌はB群溶連菌、*E. coli*、肺炎双球菌などが中心的なものである。治療法はABPCの大量療法を中心として予後が従来よりはるかに改善されて来ており、治療に十分な検討を加えることで、今後もその改善が期待できるものと思う。

(質問) 小林 裕(神戸市立中央市民病院小児科)

髄膜炎から検出された4株の大腸菌のABPC感受性は如何。

(回答) 小谷 泰

陰性であった。

(質問) 紺野昌俊(帝京大学小児科)

肺炎のまとめに *Streptococcus sp.* とあったが、それ以上の同定は判っていないか。B群溶連菌はなかったか。

(回答) 小谷 泰

検査室からの返事で、これ以上の同定は行なっていない。

今回の症例にはB群溶連菌は含まれていない。

149. Sulbenicillin 坐剤の小児科領域における臨床的検討

近岡秀次郎・平間祐一・小島碩哉
藤井尚道・佐藤肇・中沢進
岡 秀

都立荏原病院小児科、昭和大学小児科、
田園調布中央病院小児科、高津中央病
院小児科

〔目的〕薬物の投与方法としては従来散剤、錠剤、シロップ剤等として内服によるものがほとんどで、注射による投与方法も広く行なわれて来ている。今回私共は他の粘膜からの薬物投与方法(直腸内投与方法)としてSBPC坐剤を使用し、各種小児疾患に対する臨床効果の検討を行なってみた。

〔使用方法〕使用したSBPC坐剤は1個中に500~1,000mg含有のものであり、本剤を1日3~4回、直腸内に挿入する方法を用いた。

〔臨床効果〕1年9カ月~7年までの急性扁桃炎患者に、1回500mg1日3回投与8例、1回1,000mg1日3回投与4例、計12例に使用した。投与日数は2~5日間、投与総量4.5~9.0gで12例中、11例が2~3日目で解熱軽快し、1例だけ4日目になり解熱を見ている。なお12例中1例に軽い腹痛、下痢を見、2例に挿入直後、排便とともに坐剤を何回も排出した患者がいたが、中止するほどでなかった。腺窩性扁桃炎の1例(2年♀)は1回500mg1日3回、3日間投与で主症状の好転をみた。急性気管支炎の1例(2年2カ月♂)は1回1,000mg1日3回の投与を行なったが、坐剤が大きいためか、投与直後毎回排出し3日間使用したが症状好転するにいたらず中止せざるを得なかった。急性尿道炎の1例(5年♀)は1回1,000mg1日3回の投与を行なったが、3日目から挿入をいやがるため1日2回の挿入に変え、計4日間使用して3日目に主症状の好転をみた。4年2カ月、6年1カ月の大腸菌による急性膀胱炎例は1回500mg1日3~4回、4~5日間の投与で菌は消失、再排菌を見ず軽快している。また *Proteus mirabilis* による7年5カ月の急性膀胱炎例も1回1,000mg1日3回の挿入で、3日目には尿所見正常となり、7日目には尿培養上原因菌が消失した。以上18例中、17例に本剤の直腸内投与による臨床効果を認めることが出来たが、ほとんどの症例に挿入後の異和感があり、18例

中3例に坐剤挿入後頻回の排出があり、1例に腹痛、下痢があり、1例に肛門痛をみたことでもあるので、今後一般的の使用に際しては剤型、基剤、Sulbencillinの含有量その他についての一連の検討が必要であることを今回の臨床的検討から痛感させられた次第である。

(コメント) 藤井良知(帝京大学)

炎症例は経口投与ですむものであろう。四頭筋拘縮症の問題から筋注に代り得る方法が現在必要なのであって、座薬形態が軽症、中等症感染症に広く使用されては経口剤の濫用と同じことになりかねない。本年5月の小児科学会総会教育講演で詳しく述べたが座薬にも多くの問題点がある。現在経口に代りうるもの程度にはなっているが、その実用は筋注に代えうる見通しがついてからにしたいと考えている。

150. 小児科領域における抗生物質直腸内投与の検討(第1報)

沢井 稔・生方 公子
紺野 昌俊・藤井 良知
帝京大学小児科

〔目的〕 小児科領域においては、大腿四頭筋拘縮症の問題などから、抗生物質も静注・点滴静注が繁用されるようになった。しかし、これらの投与方法には自ら限度があり、直腸内投与により、これらの一部を解決出来ないかと考えた。今回、検討した薬剤は、武田薬品で試作されたSBPCの坐薬であるが、この坐薬については、全国の小児関係の医療機関で研究会が組織され、その臨床評価に関する総合的な判断は、代表の藤井により、別の機会に述べられるであろう。ここでは、当教室で検討した事項の中から、特異的であると考えられた現象について、報告したい。

〔方法〕 SBPCの坐薬は、SBPCを1gおよび500mg含有のものである。本剤の投与が適当と考えられる小児に投与して、血中濃度および尿中濃度を測定したが、坐薬の吸収には直腸内の糞便の存在が大きな要因となると考えられたので、出来る限り自然の状態(無処置群)と、浣腸を施行して直腸を空にした状態(浣腸群)の2方法についてcross overを行なった。濃度測定方法は、鳥居・川上の重層法、検定菌は溶連菌、標準薬の希釈はpH 7.4のphosphate bufferである。

〔結果と考察〕 学童は1gの坐薬を使用した。無処置群では血中濃度は平均1時間で7.2 μ g/ml、2時間2.8 μ g/ml、4時間ではほとんど証明されなくなる。浣腸群では平均1時間で17.0 μ g/ml、2時間で7.6 μ g/ml、4時間で2.2 μ g/mlとなり、浣腸群のほうが高い

値を示した。しかし、個々の症例を検討すると、測定値にバラツキも多く、一定の相関は得られなかった。乳幼児では500mgの坐薬を使用したが無処置群では、平均1時間が15.6 μ g/ml、2時間で7.6 μ g/ml、4時間で1.3 μ g/mlであったのに対し、浣腸群では、1例に高い値を示した以外、すべての症例は学童とは異なり、極めて低い値を示した。尿中への排泄は、血中濃度の高低とほぼ比例する。このように血中濃度にバラツキが多く、学童と乳幼児では逆な現象もみられたことから、I-Pを行なう症例に、あらかじめバリウムを含む同一剤型の坐薬を直腸内に挿入して、経時的にX線でその溶解度をしらべていくと、幼児では浣腸後、直腸内に空気が混入して空洞を生じ、坐薬の直腸粘膜面に接する面積が減少し、溶解されにくい現象が、しばしば見られることに気がついた。いっぽう、糞便が存在すると坐薬は速やかに溶解するが、薬剤が直腸粘膜に接し易いかということも必ずしも断言できない。このような問題を考える時、坐薬の直腸内での溶出速度、充満性、粘膜への接触、さらには剤型によっては異物感が強いための再排泄、あるいは使用量が限定される等、今後、検討すべき項目は多い。

151. 小児科領域におけるCiclacillinとAmpicillinの治療効果と副作用の比較

—Double blind controlled studyによる比較—

蒲生 鉄男
大阪警察病院小児科
辻野 儀一

大阪市立小児保健センター附属病院第二内科

岡本 健治・志野 和子
奥村 柔人・福家 宏
大阪市立桃山市民病院小児科
下辻 常介・稲田 徹
大阪通信病院小児科
荒木 正義・林 正樹
大阪労災病院小児科
野呂 幸枝・畑 埜典子
関西医科大学香里病院小児科
小林 裕・春田 恒和
神戸市立中央市民病院小児科
浅谷 泰規
北摂病院小児科
杉山 武浩・大橋 真

浜本芳彦・丸山 剛

田附興風会医学研究所北野病院小児科

高木勝正・富岡 暁

枚方市民病院小児科

西村忠史・小谷 泰

大阪医科大学小児科

目的：小児細菌感染症の化学療法において、しばしば経験される下痢発現は治療上の1つの問題となっている。Ampicillin は従来この点が使用上の隘路ともなっている。さて Ciclacillin は上部消化管からの吸収が速やかで、腸内細菌叢への影響が少ないため、下痢ら胃腸障害の軽度なことが指摘されている。この点を明らかにするため Ciclacillin(ACPC) と Ampicillin(ABPC) の2重盲検比較試験を試み、同時に臨床効果についても検討した。

研究方法：小児急性扁桃炎、急性尿路感染症について、臨床効果ならびに副作用を ABPC を対照薬剤として、多施設2重盲検法にて比較検討した。

対象は昭和50年2月から8月までに、11施設を受診した10才以下の扁桃炎、尿路感染症患児である。投与薬剤、すなわち ACPC および ABPC 細粒は、いずれも1g中100mg力価含有で、両剤は外観、臭味の点で識別出来ぬようにした。用法、用量については、1日体重kg当り50mg(力価)を3回に分けて投与、投与期間は7日間までとし、適宜粒剤またはシロップ剤として与えた。

なお調査表は、回収後、全員協議のもとに内容を検討し、症例の採否を決定後開封した。

効果判定は、薬剤評価としては、自他覚症状を経日的にチェックし、臨床効果、細菌学的効果、さらに両者を考慮した総合効果を検討し、副作用としては、下痢に注目、下痢の有無、また便回数、便性状から評価を行なった。

研究成績：総症例226例中、薬剤未服用者、他抗生剤併用患者は除外し、ウイルス感染症の疑いあるものは副作用の評価にだけ採用した。解析対象は208例である。治療効果は尿路感染症は例数が少いため、扁桃炎についてだけ行なった。総合効果は ACPC 群 88.4%、ABPC 群 91.7% の有効率でほとんど差なく、臨床効果も同様であった。細菌学的効果は ACPC 群 60.0%、ABPC 群 70.0% で、統計的に有意差はなかった。副作用、とくに下痢発現率は ACPC 群 9.6%、ABPC 群 29.8% で、ACPC は ABPC に比し下痢は少く、有意差 ($p < 0.01$) が認められた。便回数、便性状から下痢症状の程度を比較すると、ACPC 群では ABPC 群に比し軽度のものが

多く、統計的にも有意差がみられた。下痢発現について、年齢、性別、合併症の有無、栄養法などの要因別比較検討を行なった。とくに年齢的には ACPC 群ではどの年齢層でも下痢発現は 10% 程度で年齢差はなかったが ABPC 群では低年齢層ほど下痢発現率はたかく、乳児期には 40.0% を占めた。

結語：急性扁桃炎、尿路感染症を対象に、ACPC、ABPC の2重盲検比較試験を行なった。臨床効果については両者に差はみられなかったが、副作用、とくに下痢発現は ACPC では ABPC に比し少く年齢的にも ABPC が乳児に多いのに比し ACPC では 10% 程度で年齢差はみられなかった。なお臨床効果が有効で副作用のない場合を有用性ありとし、それ以外を有用性なしとして両剤を比較すると、有用性ありは ACPC 群 80.8%、ABPC 群 68.7% であった。

(質問) 藤井良知(帝京大学小児科)

ACPC 群の下痢発生頻度が低い真の理由をどのように考えられるか。

(回答) 西村忠史

薬剤そのものの作用よりは、本剤の上部腸等からの易吸収性により腸内細菌叢への影響の少いことが原因と思う。

(質問) 本広孝(久留米大学小児科)

ABPC 使用例は低年齢になるにしたがい、下痢の頻度が高くなるようであるが、その原因は。

(回答) 西村忠史

乳児期が下痢頻度が最もたかくなっているが気道感染症による dysergasy に加えて本剤による腸内細菌叢への影響の少いことが原因と思われる。

152. 抗結核剤3剤併用時の *Mycobacterium intracellulare* に対する試験管内制菌効果について

久世文幸・武田貞夫・前川暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科学 1

〔目的〕 *Mycobacterium intracellulare* は *in vitro* における抗結核剤に対する感受性が低く、臨床的にも抗結核剤による治療効果はとぼしい。耐性検査の結果を参照し多少でも感受性のあると思われる抗結核剤を併用し治療効果を期待しているのが現状である。このような抗結核剤の併用の意義を *in vitro* で検討するため、8種類の3者併用術式をとり上げ、単独使用時の効果と比較したのが本実験である。

〔方法〕 *M. intracellulare* 症患者からの分離株 20 株と米国 Trudeau Institute から送付された約 20 株を

対象とした。3者併用術式には SM·PAS·INH, SM·INH·EB, KM·INH·EB, KM·TH·CS, RFP·INH·EB, RFP·INH·CS, RFP·KM·EB, VM·TH·RFP の8種類を検討した。薬剤の混合比は 1:1:1, すなわち等量混合である。培地は Dubos Tween Albumin 液体培地を用い、倍数希釈法で行なった。初管の薬剤含有量は 100 $\mu\text{g/ml}$ である。判定は 37°C で培養 2 週後におこない MIC で示した。接種菌量は約 0.05 mg である。併用術式と同時に単独使用時の MIC を求め比較検討した。

〔結果〕全体として観察した場合、単独薬剤使用時より 3 剤併用時のほうが制菌力は多少ともすぐれており、単独では制菌力の弱い 1 次薬の組合せでも制菌力の増強がみとめられる菌株があった。組合せた 3 剤の中で最も感受性のある薬剤使用時よりも試験管系列で 2 管以上制菌力の増強がみられた菌株(本邦分離株)は、KM·INH·EB で 85%, SM·INH·EB で 75% にみとめられた。RFP を含む 4 種類の 3 者併用は他の組合せと比較すると制菌力としてはややすぐれているが、RFP 単独と比較すると、上記の基準で、RFP·INH·CS は 50%, RFP·KM·EB は 55%, RFP·INH·EB は 65%, VM·TH·RFP は 45% に制菌力の増強がみられたに止った。

〔考察〕*M. intracellulare* 症に対する抗結核剤使用の意義は現在なお明らかにされたとは言い難い。しかしながら症例によっては明らかに進行性で何らかの治療が早急に必要の場合がある。今回の私共の実験は厳密な意味で併用効果を明らかにしたものではないが、単独薬剤使用よりは 3 剤の組合せが有利な場合が多いことを示唆している。制菌力からみた場合、RFP を含む併用術式が多少とも他の術式にすぐれ、また 1 次薬を含むものとしては、SM·INH·EB と KM·INH·EB の 2 術式が比較の有利であると思われた。

153. Rifampicin と P-Aminosalicylic acid との Interaction

中川 英雄・砂原 茂一
国立療養所東京病院

〔目的〕1971 年 BOMAN (Sweden) は、Rifampicin (RFP) と p-Aminosalicylic acid (PAS) を同時に内服すると、RFP の血中濃度が上らなくなるを見出し、RFP と PAS との interaction を指摘した。しかし最近の報告で、彼の研究では bentonite 顆粒 PAS を用いていたため、その顆粒基材によるもので、PAS 自身によるものではないと訂正している。この一連の研究では、しかし薬物の投与方法、測定法および剤形分析等に未だ不備な点があるため、さらに人の RFP 代謝をふま

えた、より厳密な追試検討を行なう必要を認めた。〔方法〕: 血中および尿中の RFP と PAS, また尿中の RFP 代謝物をも、すべて化学的に定量した。RFP は 450 mg を朝食前 30 分に、また PAS は PAS-Na, PAS-Ca, PAS-Al および PAS-bentonite (Ferosan 製, Sweden) 等の各種剤形を用い、それぞれの 10 g を、RFP と同時に、また RFP を 1 回に、PAS だけを 3 回に分服する等の諸条件で投与し、また RFP 単独内服試験は、PAS 併用試験後 1 週以上の間隔をおいて行なった。RFP の血中濃度推移は、内服後 2, 4, 6, 8 の各時間採血で調べ、PAS 併用時には PAS の血中濃度も求めた。RFP と PAS の各尿中排泄 pattern を、内服後 12 時間までを 2 時間ごとの採尿で調べ、以後 12 時間を蓄尿として 1 日排泄量を求め、検討に供した。試験内服者は健康な男、女各 6 名を選び、いちおう性別検討も加えた。〔成績〕: (1) RFP を PAS と同時に内服すると、4 時間以内の血中 RFP 濃度は、RFP 単独内服の場合に比し、著しく低下する。この PAS の影響は、PAS 塩の形、また顆粒剤形等によってかなり差があり、PAS-Na で最も小さく、PAS-bentonite で最も大きい。(2) 尿中に排泄される RFP 量も、PAS の同時内服で、血中 RFP 濃度の低下と密に相関し、著しく減少し、その程度は PAS-bentonite で最も強く、PAS-Ca, PAS-Na の順で低下する。(3) PAS 同時内服時の RFP 血中濃度は 4~6 時間で速やかに上昇し、その上昇 curve は RFP 単独内服時のその下降 curve と交叉し、PAS 投与による RFP の吸収阻害と遅延化の傾向を明示する。(4) PAS 剤 10 g を 3 回に分服すると、RFP に対する吸収阻害は軽微である。(5) PAS の吸収は剤形の如何を問わずむしろ速やかに、また RFP が同時に投与されても著しい低下はみられない。〔考察〕: PAS-bentonite 内服では胃腸障害(悪心、腹痛、下痢等)が試験者のほとんどにみられたので、RFP の腸管吸収に多少の支障を来たすことも考えられる。PAS-Na は水溶性であるが、PAS の Ca, Al 塩および bentonite 顆粒は、中性、酸およびアルカリ水溶液のいずれにも難溶であるため、このような薬剤が同時に大量に服用されるだけに、剤形による影響が当然考えられ、RFP と PAS との interaction は複雑である。〔結論〕: 大量の PAS を RFP と同時に内服すると、腸管での RFP の吸収障害を招き、対象に比し、血中濃度は著しく低くなり、結果として、RFP の尿中排泄も明らかに減少する。PAS の RFP 吸収障害は、PAS の剤形によってかなり相違し、PAS-bentonite で顕著で、PAS-Na で少ない。

(質問) 薄田 芳丸 (信楽園病院)

EB, INH の血中濃度は簡単に調べられるのか。

(回答) 中川 英雄

血中および尿中 INH は我々の考案した化学的定量法(微量定量法)で比較的容易に求められるので、その代謝を明らかに出来るが、著しい個人差のあることを知っておくべきである。EB の人体内代謝については、私自身未だ何も手がけていないので、残念ながら何も申し上げられない。

154. 腎不全者における化学療法の検討

第3報 透析者における結核の化学療法

薄田芳丸・関根 理・青木信樹

高橋昭二・平沢由平

信楽園病院

私達は約450名の透析患者を経験しているが、このうち15名に結核の発症をみている(リンパ節結核4例、腰椎カリエス1例、粟粒結核1例、胸膜炎2例、肺結核7例—このうち4例は胸膜炎を伴っていた)。うたがいのあるものを含めると約20名になる。結核の化学療法をおこなった症例は発症した15名のうち14名と、結核の既往のある患者で悪化予防のため抗結核薬を投与した数名を合せると約20名に達する。透析者における結核の化学療法については文献により一定せず確定した基準はない。文献や私達の研究をもとに治療した症例について臨床検討を行ない、透析者における結核の化学療法の基準を考えてみた。

RFP 450 mg~300 mg/日連日は14例、1例だけに一過性のトランスアミナーゼの上昇、他は副作用なく有効。

INH 0.4 g/日連日は4例、このうち長期間投与の2例に下肢のしびれ。1例に発疹。0.2 g/日連日は6例、2例に下肢のしびれ。0.1~0.15 g/日連日は10例、とくに副作用はなかったが、0.1 g/日連日では効果が弱いようである。

EB 1.0 g/日連日は1例、短期間で発疹をおこし中止。0.75 g/日連日は2例、2例とも視力障害をおこし中止。0.5 g/日連日は5例、1例に視力障害を訴えているが続行中、1例に発疹あり中止。0.25 g/日連日は4例、1例に白血球減少がみられたが中止後改善した。

SM 1.0 g/日連日が1例あったが1週後脳出血で死亡した。1g 週1回は1例で副作用なく有効。0.5 g 週3回は1例で回転性めまいのため中止、その後軽快したがなお持続している。0.5 g 週2回は3例ですべて副作用なく有効であった。

KM 1g 週2回は1例で聴力低下を来して中止、1g 週1回は1例で耳鳴と発疹をきたしたので中止。

以上から、RFP 0.3~0.45 g/日連日、INH 0.1~0.2

g/日連日、EB 0.25~0.5 g/日連日、SM、KM は0.5 g 週1~2回が比較的安全に使える量と考えられる。

腎不全という重症な病態のあることを考え、なるべく有効性の高い薬剤であるRFP、INH、EB、KM、SMなどを最初から組合せて使うのがよい。透析開始時に所見のある人は高率に悪化する危険性があるので、INH単独ではなく、数剤を組合せて6カ月以上やったほうがよい。治療期間については、一般の結核より必ずしも長期間やる必要はないが、今後検討を重ねる必要がある。

(質問) 葉田野 博(杏林大眼)

1. EBを使用して視力障害をきたした患者の頻度と投与量の関係は如何。

2. 視力障害をおこす恐れのあるEBを使用しなくてはならない理由。

(回答) 薄田芳丸

1. EB 1g/日連日は1例、短期間で発疹をおこし中止、視力障害はなかった。0.75 g/日連日は2例、2例とも視力障害をおこした。0.5 g/日連日は5例で1例に視力障害を訴えた(続行しているがとくに悪化はしてないし、眼底所見もとくに変化ない)、0.25 g/日連日は4例で全例に視力障害をみていない。

2. EBだけでなくINH、SM、KMなども腎不全時には使用しないほうが安全かもしれない。そうすると腎不全時の結核には十分な治療ができず、なおせるものもなおらなくなる可能性がある。腎不全時の結核の化学療法には一般的に抗結核作用の強いと考えられているRFP、INH、EB、SM、KMの適当量を数剤組合せて使うとよい。

155. 嫌気性菌による膿胸症例について

渡辺 一功・森 健

泉 昭・池本秀雄

順天堂大学内科

小酒井 望

順天堂大学臨床病理

小栗 豊子

順天堂大学中検

近年、抗生剤の開発により膿胸症例は減少しており、その起炎菌も1930年以前の肺炎球菌全盛の時代から、最近のブドウ球菌、グラム陰性桿菌の時代へと大きく変化してきたが、膿胸の治療の原則は昔も今も変りがない。

今回われわれはこれまでに13例の嫌気性菌を胸水中から分離した症例を経験したので報告した。

嫌気性菌は人体各部の常在菌叢の重要な構成菌であり、しかも好気性菌よりもはるかに多く分布しており、

重篤な感染症をおこすことが報告されているが、まだ本邦での報告例は嫌気性菌培養の複雑さのためか少ないようである。

13 症例の内訳は男性 12 例、女性 1 例と圧倒的に男性に多く、年齢も 40 才以下には少なく、大半が 50 才以上である。

次に胸水から分離された嫌気性菌は球菌が多く、なかでもグラム陽性球菌である *microaerophilic streptococcus* が 7 例、次いで *Peptostreptococcus* 2 例、*Peptococcus* 1 例である。

桿菌ではグラム陰性桿菌である *Fusobacterium* sp. が最も多く、3 例に分離した。

嫌気性菌の検出状況を見ると、嫌気性菌だけを分離した症例は 9 例と最も多く、このうち 5 例は *microaerophilic streptococcus* であり、この他は *Veillonella*, *Peptococcus*, *Fusobacterium* sp. である。2 種類の嫌気性菌を分離した症例は 2 例、3 種類、4 種類の嫌気性菌を分離した症例は各 1 例である。

好気性菌との混合感染例は 1 例だけであり、*microaerophilic streptococcus* と *Klebsiella* を検出した症例である。

基礎疾患との関連は判然としなかったが、酒客に多い傾向がみられた。

治療は全て排膿と嫌気性菌にたいする全身性、または局所的化学療法を施行し、13 例中 12 例を救命しえた。膿胸の治療は排膿などの外科的処置なしには化学療法の効果は充分期待できない。

剖検例は 53 才男性で、数日間の感冒症状に続いて突然の左胸痛、同時に咳嗽、喀痰が出現、某医にて左胸膜炎の診断を受け、胸水の細菌培養にて一般的気性菌、結核菌陰性（嫌気性菌培養は施行せず）のため SM による治療が開始され、効果ないため KM に変更したが悪臭ある喀痰、全身衰弱のため本院に転入院したが全身状態がはなはだ悪く入院後数時間に死亡した症例である。

本症例は胸水から *Fusobacterium* sp. を分離したが、嫌気性菌感染を疑わせる臨床症状がありながら初期の化学療法の失敗により死亡した症例で深く反省された症例である。

剖検所見は左肺は全面に線維性癒着、肺前面は高度に虚脱、肺後面は S_6 を中心に $9 \times 5 \times 3$ cm 大の膿瘍を認め、下葉に著明な肺炎像を認め、右肺にも著明な気管支肺炎像を認めた。化膿性心外膜炎をも合併していた。

今後さらに症例を追加し、検討したいと考えている。

(質問) 中村 功 (山口県立中央病院内科)

膿胸における嫌気性菌の果す役割が大であると思われるので、今回報告された 13 例を経験された期間と、そ

の期間内の好気性菌だけによる症例数および菌陰性の症例数をお知らせ願いたい。

我々は最近 4 年間に経験した膿胸 9 例中 7 例が嫌気性菌によるもの(嫌気だけ 5 例、嫌気+好気 2 例)、好気だけ 1 例、菌陰性 1 例で、膿胸の病原菌としては嫌気性菌が好気性菌より普通で、かつ重要であることを報告している。

(回答) 渡辺 一功

1. 13 症例は約 10 年間の症例である。

2. 好気性、嫌気性の膿胸症例の比ははっきりしないが、嫌気性菌の症例のほうが多いと思う。

(質問) 清水 保夫 (岐大泌尿器)

Microaerophilic streptococcus の定義について教示されたい。

(回答) 渡辺 一功

Microaerophilic streptococcus の分類は問題のあるところかと思う。しかし ZINSSER の細菌学にも streptococcal disease のセクションに嫌気性とあり、FINEGOLD も嫌気性菌に入れている。むしろ専門家のご意見をお聞かせ頂きたい。

156. 2, 3 抗生剤による気管内注入療法

伊藤 章・小田切繁樹・本多淳郎
池田大忠・山崎隆一郎・福島孝吉
横浜市大医学部第一内科

抗生剤の水溶液を連日あるいは隔日に気管内に注入し、適切な体位をとらせることによって患部に流入させ、病巣局所の抗生剤の高濃度を維持して強力に化学療法を目的とする治療法、すなわち気管内注入療法をわれわれの教室では肺化膿症、気管支拡張症に対して行なっている。そして、気管内注入の際に採取された口腔常在菌の混じっていない気管痰により起炎菌を決定し、球菌の場合には PC を、桿菌の場合には TM または KM を注入して治療を行なっている。PC, TM, KM については西川が ABPC, CER, LCM, GM については演者がすでに本学会で報告した。今回は CEZ, CTZ, CBPC, SBPC による治療例を経験し、これらの抗生剤の気管内注入後の吸収、排泄状況を検討したので報告する。測定法は *B. sub.* ATCC 6633 または、*B. sub.* PCI 219 株を用いる Disc 法または Cup 法にて行ない、注入前、注入後、2, 4, 6 時間に尿、喀痰、血液を採取し、測定した。CEZ 1,000 mg, CTZ 1,000 mg 注入例は、ほぼ同じ傾向を示し、2 時間後に喀痰、尿、血清とも最高濃度を示し、次第に減少しているが、6 時間後では CTZ のほうが CEZ より喀痰中減少が著しかった。喀痰中回

取率は CEZ 21.1% に対し、CTZ 15.6% であったが、尿中では逆に CTZ 6.4%、CEZ 4.3% であった。CBPC 1,000 mg 注入では注入後 2 時間で喀痰中濃度は 14,000 $\mu\text{g/ml}$ で 6 時間後回収率は 42.1% と投与量の半分近くが回収されており SBPC 1,000 mg 注入でも 2 時間後 7,400 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間回収率は 41.8% とほぼ同じ傾向を示した。ただ 6 時間後の喀痰中濃度が SBPC は 100 $\mu\text{g/ml}$ と著減していたが、CBPC は 820 $\mu\text{g/ml}$ 認められた。これを以前発表した ABPC 100 mg 注入の場合と比べてみると、投与量が少いにもかかわらず、2 時間後尿中濃度は CBPC、SBPC より高く、回収率は尿 9.1%、喀痰 7.6% と CBPC、SBPC よりはるかに少ない。喀痰量が少いために、吸収が良好なためではなかろうかと考えられた。CER についても 500 mg 注入でありながら 2 時間後の尿中濃度は 1,000 mg 注入の CTZ、CEZ より高く、喀痰中で 58.0% 回収され CEZ、CTZ の 3~4 倍で、尿中回収率も 2 倍以上であった。

気管内注入後では、1/2~2 時間後に喀痰中に高濃度に認められ、尿中も 1~2 時間で最高となる。血清中へも 1/2~2 時間後に認められるが、KM、TC を除けば 3 $\mu\text{g/ml}$ 以下で低い。

回収率では、ABPC の喀痰中回収率が CBPC、SBPC と比べて少く、CER は、尿、喀痰とも CEZ、CTZ の 2~3 倍回収されるが、最高血中濃度との間には相関は認められなかった。

筋注による喀痰中移行も、症例によりかなりの個人差があるといわれており、今回検討した例数も少く、注入後の吸収、排泄状況も各薬剤数例のものが多いため、さらに症例をふやして検討してみる必要があるだろう。しかし、今回までに用いた抗生剤は、注入を行なうには、充分使用し得る抗生剤であろうと考えられた。

高度耐性株による肺化膿症、気管支拡張症には、病巣部に高濃度に薬剤が触れるため試みてよい方法であろう。

(質問) 羽田 回 (大阪市立桃山病院感染症センター)

1) 気管内注入ではどのあたりの下部気道まで抗生剤が滲透していると考えられるか。

2) 局所投与時の喀痰内抗生剤濃度が果してどの程度病巣内濃度を反映すると考えるか。

3) 代表症例にて、気管内注入と全身投与の併用療法がなされているが、局所投与が実際のどの程度効果ありと考えるのか。

(回答) 伊藤 章

1. 重症例には、全身投与と併用することもあるが、原則として、気管内注入単独で良好な治療成績を得てい

る。

2. 注入後、適切な体位をとらせるため、病巣部にまで充分到達していると考えられる。教室の西川が行なった家兎への実験では KM 30 mg/0.5 ml を右下葉肺を目的として注入すると 30 分後 7.13 mg/g で、12 時間後でも平均 375 $\mu\text{g/g}$ の濃度が得られており、充分病巣へは到達すると考えられる。

(質問) 菊池 辰夫 (慶大小児科)

1. 私達もネブライザーで投与するエアゾル療法の有効さを認めておる。CL の気管内注入の経験あれば教えて頂きたい。

2. 気管内注入療法の前処置について教えて頂きたい。

(回答) 伊藤 章

1) コリスチンについては経験がない。

2) 方法は甲状環状軟骨間を木村式ルンバル針にて穿刺して気管内に針先を入れ、ピストンをつなぎ、オムニカインにて気管を麻酔後、20 ml の蒸留水にといた薬を注入し、注入後病変部へ流入させるため適切な体位をとらせる。咳、痰をしばらく我慢させる。刺戟の強い薬剤でなければ充分注入可能である。副作用は、とくにない。

157. 最近経験した肝膿瘍について

東 朋 嗣・青木隆一・赤尾 満

羽田 回・杉山 茂彦

大阪市立桃山病院感染症センター

過去 3 年間に経験した肝膿瘍 6 例は全例男性、年齢は 22~73 才、4 例が消化器疾患の既往を有する。現病歴；入院前発熱期間は 3 日~50 日で、全例発熱以外に著明な自覚症状はない。入院時理学的所見；4 例に右心窩部、右季肋部の軽度圧痛、3 例に右背部叩打痛、3 例に肝 1/2~1 横指腫大を認めただけで 2 例は全く無所見である。合併症；糖尿病、慢性気管支炎各 1 例、1 例は入院後吐血したが胃透視では異常を認めない。

入院時検査成績；白血球数は 1 例を除いて 10,700~16,300 と増多を示す。赤沈値は 1 時間 30 mm を最低として全例中等度以上促進、CRP は全例 3+ 以上である。黄疸指数は全例 6 以下である。GOT は最高 74、GPT は最高 60 でほとんどの症例は正常値を示す。ALP は 1 例を除いて 15.4~35.0、LAP は 1 例で 410、LDH は 1 例で 740 と高値を示すほかは正常。血液培養は 1 例に肺炎桿菌を検出したほかは全て陰性。胆汁培養は 3 例実施したが A 胆汁だけで検出菌と肝膿瘍起炎菌との関連は疑問である。糞便中赤痢アメーバは全例陰性。胆の

う造影は3例に実施し2例は入院時テレパークで撮らず後にビリグラフィンで正常、1例はテレパークで正常。入院時胸部レ線像では1例に右胸水貯溜を、1例に右横隔膜の軽度挙上を認めたほかは異常なし。全例肝シンチグラムと臨床症状から肝膿瘍と診断した。

第1例は常用量程度の化学療法では症状改善されず外科に転科した。第2例は老令のためか経過がやや異なり、2回入院したが共に ABPC 1g+MCIPC 1g の投与で軽快した。第3, 第4例は比較的早期に診断確定し、外科と連絡をとりつつ CBPC 20g 1日1回点滴、夜間に GM 160mg または DKB 100mg 分2筋注併用療法を行なったところ化学療法だけで治癒した。第5例は血液培養で肺炎桿菌を検出し、敗血症として CEZ 10g 1日1回点滴と夜間に GM 160mg 分2筋注併用療法で下熱した頃に黄疸を痕跡程度に認め肝シンチで診断確定し、化学療法だけで治癒した。第6例は当初から肝膿瘍を疑いつつ CEZ 4g, CBPC 16g 分2点滴したが無効、診断確定後、前3症例と同様の化学療法を施行したが無効で、外科に転科し経皮経管排膿術を受け赤痢アメーバを検出した。

CBPC 20g, CEZ 10g を 5% TZ 500ml で2時間点滴した血中濃度は、前者では2時間で平均 978 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 8時間でも 71.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 後者では2時間で平均 454 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 6時間でも 71.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と長時間高値を持続した。Aminoglucoicid 系と CBPC の同時投与は効果を減弱させると言われているので、1日1回の大量点滴で昼間をカバーし夜間に GM, DKB 等を筋注併用する方法は効果的と考える。

総括：過去3年間に6例の肝膿瘍を経験し、うち3例を CBPC 20g または CEZ 10g の1日1回点滴静注と、夜間に GM 80~160mg, または DKB 100mg 分2筋注併用療法で内科的に治癒させた。最近の海外旅行事情から今後アメーバ肝膿瘍に注意を要する。

(質問) 岩本英男(日大第3外科)

① 肝膿瘍を発症する前状態について、すなわち、何らかの疾患にあるいは手術に引続いて発症しているのかどうか。

② 肝シンチ上、multiple space occupying lesion を呈したものはあるか。

③ 肝移行性の低いといわれる Aminoglycoside 系抗生剤を使用しているが、その使用により効果があつたと判定されるものがあつたかどうか。あれば、炎症が存在する場合の肝移行を示して興味がある。

(回答) 東朋嗣

① 全例単発性陰影欠損であつた。敗血症と考えた第5例は多発性陰影欠損を予測したがこれも単発性であつ

た。

② 第4症例のように CBPC 20g 単純投与して下熱せず、7日目から GM 80mg を併用して後下熱しており、GM 併用は有効であつたと考える。

③ 関連ある先行疾患と考えられるのは第2例が胆道炎、第5例の肛門周囲膿瘍切開だけである。

158. 小児骨髄炎に対するホスホマイシンの治療効果

西山 亨・富永 薫・石本耕治

中島哲也・本広 孝・山下文雄

久留米大学医学部小児科学教室

ホスホマイシンはアメリカの Merck 社とスペインの CEPA 社の共同で開発された新しい抗生物質で、その Na 塩は静注用として、第22回日本化学療法学会西日本支部総会で、その有用性が論じられ、私たちは静注用ホスホマイシンを主として呼吸器感染症に使用したが、有効率は 14% でひじょうに悪いと報告した。しかし、本剤は簡単な化学構造をもち、各種細菌の細胞壁合成を阻害し、広い抗菌スペクトルを有し、ラットによる実験において、軟部組織および骨への移行がよいことから、私たちは本剤を小児骨髄炎に使用し、その臨床効果および副作用の検討を行なった。

症例は昭和50年2月から昭和51年5月までの16か月間に当科に入院した骨髄炎6例および骨髄炎を疑った2例、計8例で、1才未満男児2例、1~5才男児1例、女児2例、6才以上男児1例、女児2例である。症例8例中7例ワンショット静注し、1例は30分かけて点滴静注し、平均 306 mg/kg/日分4, 8~77日平均32日間の投与を行なった。部位は右上顎骨1例、左上腕骨1例、左鎖骨1例、左上肢2例、左肘関節1例、左脛骨1例、左下腿1例であつた。8例中6例に動脈血の好気性および嫌気性培養を行ない、*Staphylococcus aureus* および *Pseudomonas aeruginosa* が各々1例検出、1例は局所から *Staphylococcus aureus* が検出され、本剤使用により菌消失した。治療効果判定基準は、本剤投与中に自覚症状の消失、他覚所見の正常化がみられたものを著効とし、いずれか一方だけの場合に有効とし、いずれもみられない場合無効とした。8例中著効はなかつたが、全例有効であつた。副作用としては血管痛2例、発疹1例がみられたが、本剤投与中止することなく発疹の消失をみたことから本剤に起因するとは断定できなかった。血液生化学検査で GOT, GPT の上昇1例、GOT だけの上昇1例で、前者は血清肝炎に起因し、本剤によるものとはいへなかつた。BUN の上昇および電解質の

異常は認められなかった。以上の事実から本剤は骨髄炎に対して有用な薬剤と思われるが、症例がまだ8例と少ないので、今後症例を増し、本剤の副作用に留意しながら骨髄炎への有用性を論じたいと思う。

(質問) 大戸輝也(慈恵医大整形外科)

ホスホマイシンの投与期間が10日前後の短期間のものがあるが、われわれの経験ではその程度の期間では、局所の炎症症状が消失しないものが多い。この点症例ではどうであったか。またその後何か他の抗生物質を投与されたかどうか、2点についてお聞きしたい。

(回答) 西山亨

短期間に臨床症状は改善し、しかも血管確保が不能のためにCER, CEZに変更した。

159. 化膿性骨髄炎に対する抗生剤間欠的投与法の検討

吉田宗彦・伊丹康人・大戸輝也
杉山義弘・西川聖人・林竜一郎
小早川宏典・笠間公憲・山本勝
中島公和

慈恵医大整形外科

化膿性骨髄炎は整形外科領域における代表的感染症であり、しばしば慢性化し、再発、再燃を繰返し、ついには癌化するものもみられる。この再発、再燃を防止する目的で、われわれは手術療法の有無にかかわらず、症状軽快後、抗生剤の間欠的投与法を行ってきた。

このたび、昭和43年1月から昭和47年12月までの5年間に取扱った化膿性骨髄炎299例の遠隔調査を行ない、これらの手術後5年、非手術例では初診から5年以上を経過したものについて、その臨床成績を比較検討し、われわれの教室で行なっている抗生剤間欠的投与法の意義を検討したので報告する。

この抗生剤間欠的投与法とは症状軽快の条件として、全身および局所の急性炎症症状消失、臨床検査所見として、赤沈値の改善:1時間値15mm以下、白血球数の正常化およびCRPの陰性化が満されたとき開始する。

初めの3カ月は1カ月に1週間、常用量を連続投与し、その都度、前期の検査を施行し、症状に変化なければ、次の9カ月は2ないし3カ月に1週間、さらに次の12カ月間は6カ月に1週間と同様に投与、検査を行ない、最後に骨シンチスキャンニングを行ない全検査に異常を認めなければ、抗生剤の投与を中止している。

遠隔調査は299例中106症例で、うち27例は5年未満であった。5年以上経過した79例中、血行性骨髄炎61症例、骨折後骨髄炎18症例で、骨髄炎症状を有

するものは前者5例、後者で1例である。

骨髄炎後遺症として、瘢痕4例、関節障害12例、下肢長差3cm以上のもの3例、その他、神経障害あるいは循環障害として軽度のシビリ感や、長時間歩行後の浮腫を10例みられた。この後遺症は経過が長期にわたるためか、日常生活上にさほど支障の訴えはない。

全く愁訴のないものは血行性骨髄炎39例、63.9%、骨折後骨髄炎5例27.8%である。後者が少ないのは大学病院という特殊性から、陳旧性で複雑かつ大なる外傷が多いためと思われる。

骨髄炎症状を呈するもの原因としては、1. 手術適応であるにも拘わらず、手術を拒否しつづけているもの、2. 本人の意志による治療の不徹底、の2点が挙げられる。

因みに、発症から当科を訪れるまでの期間をみると血行性骨髄炎では141例中5年以上が4分の3をしめ、10年以上が半数である。また、骨折後骨髄炎でも52例中44例が受傷後2週以上経過してから当科に来院している。

当科に来院までの再発をみると4分の3が2回以上であった。

以上のような症例を当科における一定の治療方針のもとで治療した結果、前述のようなわれわれの治療方針にのり得なかった6例を除き、全例再発の傾向を認めなかった。そこで、化膿性骨髄炎の治療における抗生剤間欠的投与法は再発、再燃防止法として優秀なものと考えられる。

160. 慢性涙囊炎の治療によっておこる起炎菌の変遷について

徳田久弥・葉田野博
杏林大学眼科

慢性涙囊炎の保存療法である涙囊洗浄に抗生剤を使用することによりおこるメリット、デメリットを明らかにするため涙囊炎の起炎菌の変遷について検討した結果、次のような成績を得た。

1. CP+CLまたはDKBで涙囊洗浄することにより、起炎菌が消失することが多い。
2. しかし時に *Candida* のように真菌の発生を見、菌交代現象もおこる。また起炎菌が全く消失しないこともある。
3. 生食で洗浄した時は、その全例において起炎菌の消失が認められない。しかし *Candida* のような真菌の発生はない。
4. 全症例に CP+CL 複合点眼液を使用した点眼

液だけでは結膜炎，眼瞼縁炎の合併症は防止できても，慢性涙囊炎を治癒することはできない。

5. 慢性涙囊炎に対し抗生剤を使用すると，その起炎菌は2種から数種にわたり変遷する。

6. 涙囊から検出された菌は，いずれも使用した抗生剤に高い感受性を有するが，感受性試験の成績に比して効果は良くない。

(質問) 大石正夫(新潟大・眼)

涙囊内分泌物の採取方法について，特別な採取器具を用いられたか。

(回答) 葉田野 博

涙囊内の洗滌液の採取は涙囊に直接洗滌針を入れて採取する場合もあるが，多くは結膜囊に逆流した液を採取しておる。とくに特別な方法は用いていない。

161. 眼感染症における大量投与療法の臨床的検討

大石正夫・西塚憲次

本山まり子・小川 武

新潟大学眼科教室

目的：眼感染症に対する抗生剤の大量投与療法に関する基礎的検討として，薬剤の眼内移行の成績については本学会ですでに報告して来たところである。

本療法は他科領域と同様，重篤な難治性眼感染症に適応されるべきものと考えられる。

私共はこれまで，適時症例を選択して本療法を施行しているもので，今回はそれらの臨床的評価について述べたいと思う。

方法：症例は全25例である。角膜潰瘍，強膜膿瘍各2例，眼窩蜂窩織炎3例，化膿性虹彩毛様体炎5例，および全眼球炎13例である。原因菌は *Ps. aeruginosa* が7例でもっとも多く，その他，GNB 3例，*Staph. epidermidis* 4例，*Corynebacterium* 2例，*Staph. aureus* 1例，嫌気性菌2例などがある。

使用薬剤および投与量は，CBPC, SBPC は1回5~15g, Cephalosporin系薬剤は1回4g, Fosfomycin 1回4g 点滴静注した。

なお，併用薬剤として，Steroid 剤，非ステロイド消炎酵素剤の全身投与が行なわれている。

結果：全眼球炎の症例で最も効果が不良で，13例中6例，約半数が無効で眼球内容除去で失明している。

起炎菌別にみると，*Ps. aeruginosa* によるものは，7例中5例，すなわち71.4%が無効である。そしてこの5例中4例が全眼球炎の症例で，残りの1例が角膜潰瘍である。その他の起炎菌では，GNB, *Pneumococcus* の

各1例に無効例がある。

以上，臨床効果を総括すると，著効6例，有効7例，やや効5例，および無効7例の結果が得られた。

副作用：CET 投与の1例およびSBPC投与の3例，計4例に全身発疹がみられた。今回とくに症例が多かったSBPCについて，薬剤投与時，投与中，および投与後のGOT, GPT, BUNの変動をみると，GOT, GPTに一過性に多少高値を示した例があったが，投与終了後はほぼ正常値にかえった。BUNにはとくに異常値を示したものはなかった。

考察：眼科領域における抗生剤大量投与療法には，なお投与量，投与方法(局所療法との併用など)，副作用および本療法の適応と限界について検討すべき点が多い。今後さらに症例を重ねて検討してゆきたいと思う。

(質問) 中沢昭三(京都薬大)

今日午前の演題で発表したとおり，SBPCの抗菌作用はMICを上廻る高さが問題でなくむしろ菌との接触時間が大切である。ぜひ臨床的にも参考とされたい。

(162. 取り消し)

163. 瘡瘡に対するTC系抗生物質療法の作用機序(その1)

徳田安章・外間治夫

東京医大皮膚科

尋常性瘡瘡に対するTC系抗生物質の少量投与療法の有効性はANDREWS(1951年)以来SULZBERGER(1961), WILLIAMSON(1968), BAER(1960)等30余の報告が内外にあり，現在疑問の余地がないといえよう。

いっぽう，わが国では抗生物質療法の再評価の趨勢が急で，最近では瘡瘡がTC療法の適応症から除外され，僅かに膿皮症としてその痕跡を止めるにすぎないと伝えられる。しかも薬効評価委員に皮膚科医が全く参加していないとも聞いている。今や世界的に最も有効とされるTCが独りわが国だけ使用を禁止されようとする傾向にあることはなほ残念である。

瘡瘡の抗生物質療法において最も問題になる点は，投与量が一般化学療法の原則に比し常識的には首肯し難い少量投与で有効とされることである。CUNLIFFE & CORTDRILLのモノグラフ(1976)によると，1)炎症局処でTCが濃縮される，2)原因因子として重要な *Corynebacterium acnes* に対する抗菌作用が大，3)菌体外のLipaseを抑制する，4)毛囊，脂腺排出管の角化抑制，5)TCは脂腺を介して排泄される，等があげられる。われわれは今回以下の諸項目について検討した。

1) *Propionibacterium acnes* に対する TC 系(DO・TC, MINO, TC) の抗菌作用: 文献に述べられているとおりの強い感受性が認められた。しかし 2 月間の MINO 療法を行なった 1 例に就き, TC, DOTC の MIC を, 治療前後の採取菌株につき検索したところ, 治療前は大半が $0.4 \mu\text{g}$, 治療後のものは $>100 \mu\text{g}$ であった。これは耐性化したとも考えられるが, いっぽう, はじめからこれらの菌の混在していたことが考えられる。そこで, Comedo を磨砕して, 定量培養を行なったところ 2 峰性の感受性パターンが認められた。これを直接法と称している。治療につき指針を得ようとするれば, この方法によるべきと考える。

2) Comedo 内の TC 濃度

MINO, DOTC 共に連日, 隔日投与の Comedo にて $0.1\sim 1.0 \mu\text{g}/\text{mg}$ の濃度が得られた。TC 少量投与の有効の所以はこの高濃度に求められよう。

3) TC の Lipase 活性の直接的阻害作用, $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 程度の濃度で直接的阻害効果が認められ, かつ紫外線により増強されることを認めた。

(質問) 松田 静治 (順天堂大産婦人科)

痤瘡と痤瘡感染とはどう異なるか。また TC の少量投与の意義は単に *Corynebacterium* を対象とするれば問題と思うが如何。

(回答) 徳田 安章 (東京医大)

痤瘡において, その発生病理は *Coryne*. 増加→Lipase 産生増加→中性脂肪からの不飽和脂肪酸の遊離の増加→毛孔の狭小化→皮脂の毛孔内蓄積→痤瘡成立と解されるのが定説である。故に *Coryne*. を制御することが治療の眼目であり, その故に世界的に TC 剤が first choice とされる所以がある。また痤瘡の 2 次感染は *Coryne*. の存在が化膿菌発育に抑制的とする実証もあるが, 他方遅延型免疫の低下も重要であり, 抗生剤は 2 義的と考える(臨床免疫 3; 431)。

(質問) 岩本 英男 (日大第 3 外科)

少量の使用でも comedo 中の TC 濃度がひじょうに高くなることは興味があるが, comedo 中の *Coryne*. 以外の細菌の消長はどうであるか。

(回答) 徳田 安章 (東京医大)

NOBLE ら, CUNIFFE ら, Kligman らのモノグラフや STRAUSS, POCHI の広範な研究で, 痤瘡発生病理の主役を演ずるのは *Propionibacterium* とされている。我々の研究でも数量的に該菌が大部分を占め, TC 療法によりいち早く表皮菌, *Micrococcus* が消失するが, 痤瘡は残存することを認めている。いっぽう表皮菌は BAIRD-PARKER 分類によることとなり, 今後 FO 試験併用による再検討を要すると考える。

164. 原虫性疾患の化学療法における予後因子

青河 寛次・皆川 正雄
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

目的:

細菌感染症の再発に比べ, 原虫性疾患とその化学療法がどのような特徴を示すかを明らかにするため, Nitroimidazole 系物質による *Trichomonas vaginalis* (*T. vag.*) 感染の臨床成績を例として, その予後因子を分析した。

方法:

1. 今回の主な対象は, Metronidazole (MN) 250 mg 錠錠, 500 mg/day 内服の 10 日間 Kur 例に限り, その 1 次成績・遠隔成績を集計した。

2. 原虫検出は, 鏡検法ならびに培養法(10% 血清加 SYS 培地, 37°C , 72 時間)を用いた。

3. 原虫の薬剤感受性は, SYS 培地を用いる希釈法により, 37°C , 48 時間後 MIC を測定した。

4. Estrogen activity 測定は, 陰 Smear の Glycogen Index (BEST-CARMIN 法), または尿 Estriol 定量(免疫学的法)によった。

成績:

1. 諸種投与方法からみた 1 次効果は $91.1\sim 98.0\%$ と著差ないが, しかし, 原虫再現については相当なひらきがあり, 局所単独療法: 39.7% , 全身単独療法: 22.2% , 併用療法(♀だけ): 13.0% , 併用療法(♀・♂): 5.4% である。

2. 原虫再現部位は, 大部分が陰だけであり, 若干例に陰と他部位との併存をみとめた。そして, 投与経路と原虫再現部位との間には, 相関性のあることが示唆される。

3. 再現症例から分離した *T. vag.*: 50 株の MN 感染性は, $0.2\sim 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ である。

4. 抗療症例のうち, Estrogen activity 低下時に原虫再現を来さなくなる事例をえたが, これは, Estrogen 低下婦人に対する接種実験が Estriol 負荷によりはじめて成功した事実と併せ注目される。

結論:

1. *T. vag.* 感染の化学療法は, 男女の性・尿路にわたる広域感染としての性質上, 系統的治療により, はじめて原虫再現を著しく抑制できる。

2. 薬剤耐性は, 原虫再現に関係ない。

3. 本症における原虫再現には, Estrogen level からみた生体因子の関与する可能性がある。

考察:

原虫の Life cycle からみて, その化学療法には細菌と異なる諸種の予後因子の関与が推定される。とくに, *T. vag.* 感染における estrogen 因子が, その発症だけでなく, 予後にも影響する点は, まことに興味ある所見である。

(質問) 高田 道夫 (順天堂大産婦人科)

腔トリコモナス症の発症頻度が幼少期と成熟婦人とでことなるのをエストロジェン機能と直結させるのは危険であり, 感染機会の多寡のほうがより重要である。またエストロジェン機能が発症, 再発に関係するとのべているが, エストロジェン機能のよい婦人における非再発例と再発例の差をどのように考えるか, また再発因子には他の要因があまりにも大きく関与していて演者のような結論をつけるのは無理ではないか。

(回答) 青河 寛次

Estrogen activity が原虫感染の予後因子のひとつとなりうるという probability を示唆したものであり, これ以外にも重要な予後因子もとうぜんありえよう。

(質問) 高瀬善次郎 (川崎医大産婦人科)

症例 1, 2 は Estrogen との関連は逆ではないか。実験動物においても, *Tri. vag.* 感染をおこさせる場合, 去勢を行ってから Estrogen を投与すると, 感染がおこり易くなる。

抄録にある Estrogen 低下時に再発が起りにくくなるというのは, 理論的に反対のような気がするがどうか。

(回答) 青河 寛次

1. 子宮癌術後例における Estriol 負荷による感染実験と, 卵巣腫瘍術後における難症治癒例とは, 現象のあらわれ方は逆であるが, しかし, 原虫感染成立と Estrogen activity とが密接に関係するという点では, 同一義である。

2. Estrogen activity は感染成立に間接的に働らくものと推定しており, そのパラメーターとしては G. I. が最も関係深い。

165. Nitroimidazole 系薬剤投与による腔内細菌の消長と吸収ならびに腔内移行に関する検討

松田静治・丹野幹彦・柏倉 高
順天堂大産婦人科, 江東病院産婦人科

病的帯下の大きな原因の1つである腔トリコモナス感染に対する Nitroimidazole 系抗トリコモナス剤の経口

投与は優れた治療法として確立され, 最近 Single dose 投与も試みられている。われわれは今回 Metronidazole と Tinidazole を用い, 服用による腔内細菌への影響を検索するほか吸収, 排泄ならびに腔内移行状態を検討した。

1. 実験方法: 薬剤投与前後の腔内細菌の消長を好気性, 嫌気性培養により追究した。吸収, 排泄, 腔内移行実験には TAYLER の報告に準じ, ポーラログラフにより測定した。

2. 成績:

1) Metronidazole, Tinidazole の投与後腔トリコモナスの消失に伴い, 嫌気性菌の減少, 消失および治療後の出現および好気性菌の変動がみられるものや, 初回培養陰性例など各種の Pattern が認められた。

2) Metronidazole 250 mg, Tinidazole 200 mg 1 回投与後血中濃度は 1~3 時間後最高濃度に達する傾向がみられ, 9 時間後も 4~5 $\mu\text{g/ml}$ の値を示す。両剤 2,000 mg の Single dose では約 50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度値が得られ, 24 時間後約 20 $\mu\text{g/ml}$ で 3 日後には消失する。

3) 常用量 (両剤 1 日 400~500 mg) 7 日間の投与では連日同時刻の採取例ではほぼ一定した濃度維持 (5~12 $\mu\text{g/ml}$) が得られ, 蓄積傾向は認められない。また両薬剤間における血中濃度の消長にもほぼ一致がみられた。

4) 尿中排泄は連日投与で Metronidazole 約 37%, Tinidazole 約 18%, 2,000 mg Single dose では 72 時間まで, 前者が約 40%, 後者が約 48% である。

5) 2,000 mg Single dose 投与後の腔内移行 (72 時間まで測定) をみると測定値にばらつきがみられるが, タンポン内に 300 μg の濃度を有するものもみられた。ただ本実験では両薬剤の移行差は明確にできなかった。その他 Tinidazole 投与群で 2 例に月経血への移行を証明した。

(質問) 青河 寛次 (社保神戸中央病院)

T. vag. 感染のさいの併存細菌の臨床意義についての御見解は。

(回答) 松田 静治

従来トリコモナス感染に伴う共存細菌の臨床的意義は指摘できないもので, 今回の実験では抗原虫剤の治療後のカンジダの出現などを含めて特徴ある所見を見出せなかった。ただ嫌気性菌を中心に細菌叢の変動からみた場合, 興味あるパターンがみられることは強調できる。

(追加) 張 南薫 (昭和大学)

Tinidazole 2,000 mg 経口投与後の腔内移行に関する検討

目的: Tinidazole 2,000 mg を経口的に 1 回で与えた

場合の腔内への移行を経時的に調べ、1回投与療法の有効性の根拠を得るため。

対象。膣炎で通院治療中の患者 10 名。

使用薬剤。Tinidazole 500 mg 錠 4 錠計 2,000 mg。

用法：患者に投薬前日から約 24 時間。同一規格の綿球（吸収前重量平均 0.75200±0.05461g, 吸収平均量 11.46390±0.17534g の綿球）を挿入し、これを Control とした。その後、再び、綿球を後陰門蓋部に挿入して、投薬し、服薬は夕食後ただちに 4 錠 (2,000 mg) を服用させた。服薬翌日 (20~24 時間以内)、第 2 日 (40~48 時間内)、第 3 日 (65~72 時間内) に来院させ、綿球を抜き、これをサンプル瓶に納めて直ちに冷凍庫に入れ凍結させた。腔内は洗滌せず、清拭後、直ちに次の綿球を挿入した。

Tinidazole の定量。TAYLOR ら(1969)の方法に準拠してポーラログラフィ法により定量した。

成績。バラツキがあるが、0~24時間内に 1.56~10.47 $\mu\text{g}/\text{Tampon}$ の濃度が検出され、平均値は 4.387 $\mu\text{g}/\text{Tampon}$ であり、24~48 時間内では 0.03~6.02 $\mu\text{g}/\text{Tampon}$ 、平均 2,086 $\mu\text{g}/\text{Tampon}$ 、48~72 時間では微量、0.168 $\mu\text{g}/\text{Tampon}$ が検出された。

この濃度は、Tinidazole の *Trichomonas vaginalis*, *T. foetus* に対する MIC 0.13~1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を上廻るものと考えられ、腔内には、2,000 mg 1 回内服により 48 時間以上にわたり、*T. vaginalis* に対する充分な殺虫濃度が移行することは明らかである。

166. 肝薬物代謝酵素活性と masked compounds(cyclophosphamide, FT-207)の活性化に関する実験的ならびに臨床的研究

大平貞雄・前沢 祥・入野田侑宏
渡部一弘・北田一浩・佐久間正義
斉藤達雄

東北大学抗酸菌病研究所
臨床癌化学療法部門

Masked compounds は生体内において、それぞれの活性化物質に代謝されて、はじめて制癌活性を示すが、ここでは cyclophosphamide(CPM と略)および 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT と略)をとりあげ、これらの活性化の要因として肝薬物代謝酵素(cytochrome P-450, P-450 と略)の関与性を明らかにすると共に、当該酵素活性の操作により、masked compounds の制癌効果増強を計ることを目的として実験的ならびに臨床的に種々の検討を加えた。

肝マイクロソーム P-450 と CPM および FT の基質差スペクトルは、それぞれ SCHENKMAN 分類の Type I および Type II を示し、その活性化に肝 P-450 が関与することを推定した。

さらに、FT を含む incubation mixture において、FT の活性化に対する肝マイクロソームおよび NADPH の影響について検討したところ、この両者の存在下で、FT の活性化物質である 5-FU の濃度が上昇することを証明したが、この実験成績と、先に述べた基質差スペクトルの成績から、FT は肝マイクロソーム中で NADPH を electron donor とする electron transfer chain により活性化されることを推定した。

また、吉田肉腫ラットにおいて、経日的に cytochrome P-450 および NADPH cytochrome C reductase の低下と共に、aniline hydroxylation および aminopyrine N-demethylation の両者も低下し、CPM および FT の活性化も、これらと軌を一にすることを明らかにした。しかし、肝 P-450 の inducer である phenobarbital の前処置を加えると、上記諸項目が上昇し、masked compounds の活性化には肝 P-450 の inducer の併用が有意義であることを明らかにした。

ついで、正常ラットまたは吉田肉腫ラットに CPM または FT を投与し、それぞれの活性化物質である normustard-like substances または 5-FU の血中濃度の推移を追求したところ、これらの濃度は、phenobarbital 前処置時に対照に比し高値を示し、かつ、それが長時間持続することを明らかにした。

これらの実験結果にもとずいて、吉田肉腫、AH 66 F には CPM を、また AH 130 皮下移植ラットには FT を投与し、延命効果または腫瘍縮小効果について検討を加えた結果、肝 P-450 の inducer の前処置が制癌効果増強上有用であるとの結論をえた。

臨床的にも、各種癌患者に phenobarbital 前処置を加えた後、CPM または FT を投与し、それぞれの活性化物質である normustard-like substances および 5-FU の血中濃度の推移について検討したところ、先の実験成績と同様の成績がえられ、かつ、それぞれ著効例を経験することが出来た。

以上、実験的にも、また臨床的にも、CPM または FT のような masked compounds の活性化には、肝 P-450 を中心とする drug metabolizing enzymes が重要な因子であることが明らかにされたが、この inducer の前処置が制癌効果増強上、有意義であるとの結論をえた。

(質問) 藤本 茂 (千葉大第一外科)

Phenobarbital の dose response を教示されたい。

(回答) 大平貞雄

Phenobarbital はラットの場合、30 mg/kg 投与では肝 cytochrome P-450 に対する induction は不充分であり、50 mg/kg と 80 mg/kg では induction のかかり方が同程度であるので、我々は 50 mg/kg を採用している。マウスではもっと多くても良いと思われる。

(質問) 藤田 浩 (鶴見大学)

私共も FT-207 で PB による血中濃度 (活性物質) の上昇、S. 180 に対する制癌効果の増進の結果を得ている。

P-450 酵素に対し、FT-207 そのものは induction の作用を有するか、5-FU は P-450 を抑制するかの点につき御意見をうかがいたい。

(回答) 大平貞雄

5-FU は反復投与すると、ラットで肝 Cytochrome P-450 を inhibit するが、FT は反復投与すると本酵素をむしろ少し induce する傾向がみられる。これから考えると、FT は反復持続投与が望ましいと思われる。

(質問) 伊藤健次郎 (千葉大一外)

臨床例で FT 206 などの効果増強のため Phenobarbital を 200 mg/day を繰返しお使いになり、何か患者に障害はなかったか。

(回答) 大平貞雄

臨床的に phenobarbital は 1 日 200 mg、毎週 3 日間連続投与し、これを反復している。Phenobarbital 投与により、とくに重篤な副作用は経験していない。むしろ末期癌で Klage reich の場合は好都合のほうが多いようである。

167. 癌化学療法における腫瘍内制癌剤濃度の意義について (第 4 報)

西田 伝・稲葉 馨

永野 叡・副島 清治

弘前大学第一外科

癌化学療法の適応決定のため、制癌剤感受性、制癌剤の腫瘍内到達性、蓄積性に関して追究中である。今回は 5-FU ドライシロップの腫瘍内濃度を中心として臨床的に検討した。検索症例は、胃癌 39 例を含む悪性腫瘍 60 例、甲状腺腺腫 6 例を含む良性腫瘍 14 であった。検索方法は、術直前 5-FU ドライシロップ 200 mg 経口投与、術中、腫瘍、転移リンパ節・肝等の各組織を採取、組織は 0.2 g/ml の乳化剤として 5-FU 濃度を測定した。測定方法は、藤田らの *Staphylo. aureus* 209 P を用いた Bioassay 法に従った。

血中濃度では、1 時間までの 31 例平均 0.037 $\mu\text{g/ml}$ 、

2 時間までの 37 例平均 0.052 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間までの 33 例平均 0.061 $\mu\text{g/ml}$ で、5-FU 濃度は良い持続性を示し、0.03 ないし 0.1 $\mu\text{g/ml}$ を示す症例は全体の 80% を占めた。胃癌症例では、腫瘍内濃度は平均 0.062 $\mu\text{g/ml}$ 、正常組織内濃度は平均 0.04 $\mu\text{g/ml}$ 、転移リンパ節内濃度は平均 0.063 $\mu\text{g/ml}$ 、正常リンパ節内濃度は平均 0.072 $\mu\text{g/ml}$ で、正常組織内濃度が、腫瘍内、転移リンパ節内、正常リンパ節内濃度に比して低い傾向を示した。腫瘍内濃度においては、32 例中 2 例が 0.77、0.66 等の著しい高値を示し、0.2 ないし 0.1 $\mu\text{g/ml}$ を示したものは 5 例 15.6%、0.1 ないし 0.03 $\mu\text{g/ml}$ を示したものは 22 例 69%、検出されないもの 3 例 9.4% であった。胃癌以外の悪性腫瘍では、各組織内濃度は胃癌症例に比して全体として低く、腫瘍内濃度は平均 0.038 $\mu\text{g/ml}$ であった。良性腫瘍においてはほとんどが甲状腺腺腫の症例であるが、腫瘍内濃度は平均 0.07 $\mu\text{g/ml}$ であった。

制癌剤の副作用発現の場として問題となる、肝、骨髄、小腸内の 5-FU 濃度も検討した。肝内濃度は 34 例平均 0.165 $\mu\text{g/ml}$ であったが、5 例の著しく高値を示す症例も含まれ、これら 5 例を除いた 29 例平均は 0.081 $\mu\text{g/ml}$ 、骨髄内濃度は 38 例平均 0.111 $\mu\text{g/ml}$ で、同様に 5 例の著しく高値を示す症例が含まれ、これら 5 例を除く 33 例平均は 0.058 $\mu\text{g/ml}$ であった。

小腸内濃度においても著しく高値を示す症例が 2 例あり、この 2 例を除く 22 例平均は、0.052 $\mu\text{g/ml}$ であった。肝内および骨髄内に著しい高値を示す症例が約 14% に認められることは、肝障害、骨髄障害発現の可能性を考慮すべきことと考えられた。

腫瘍内濃度と血中濃度の同時間における比較では、ほぼ平行するもの 39%、血中濃度が腫瘍内濃度に比して高いもの 34%、腫瘍内濃度が血中濃度に比して高いもの 27% と、症例により各々差異を示した。

これらの結果と予後との関連、および肝、骨髄、小腸内濃度と副作用発現との関連について興味深く観察中である。

(質問) 中津 喬義 (川崎市立井田病院)

試料採取は全麻下に行なわれたのか。麻酔の影響に対する考察は如何。

(回答) 西田 伝

全身麻酔の制癌剤腫瘍到達性に与える影響は、全く否定することは出来ないが、血中濃度について少数例ではあるが、全身麻酔前に測定した成績は、全身麻酔下の成績と著変を示していない。また、5-FU の投与方法 (溶解液の量、直接胃内チューブ投与、経口投与等) と腫瘍内濃度との関連について現在検討中である。

(質問) 栗原 稔 (順天堂大消化器内科)

5-FU の血中および組織内濃度で trace のものや、
いっぽう、たいへん高値を示すものが認められている理由について、ご意見は。我々も次席で述べるように同様な傾向を観察しているので Host に原因を求めるべきか、Bioassay であるために起るのか、教えていただきたい。鶴見歯科大の藤田教授にもお教えいただきたい。

(回答) 西田 伝

腫瘍内濃度の値が個人により差異を示すのは、宿主個人の代謝能力 (制癌剤の賦活能, 分解能, 異化作用等) がおのおの異なるからと考えている。

(追加) 藤田 浩 (鶴見大学)

腫瘍内 5-FU の濃度は私共の測定でもかなりの変動がある。

その理由の1つとして考えられるのは、5-FU の catabolism (5-FU→dihydro-5-FU→β-alanine+CO₂+NH₃) の強弱のあることと、5-FU の取込量に強弱のあることなどである。

168. 5-FU 経口剤の消化器癌に対する応用と基礎的検討 (2)

宮坂圭一・栗原 稔・泉 嗣彦
山谷文夫・白壁彦夫
順天堂大学内科(消化器)

われわれは、5-FU ドライシロップの臨床成績と、犬を用いて、5-FU ドライシロップを経口投与した場合の門脈内濃度の経時的推移と、テトラガストリン刺激の胃粘膜濃度に及ぼす影響について検討した。

1. 臨床成績

1 カ月未満の投与中止例、術後投与例を除き、かつ測定可能な腫瘍を有する胃癌症例 25 例を対象とした。東京癌化学療法研究会の効果判定基準に従うと、腫瘍縮小率 90% 以上の著効例 4 例、腫瘍縮小率 50% 以上 90% 未満の有効例 4 例で、有効率は 32.0% であった。

2. 5-FU ドライシロップ経口投与時の犬門脈内濃度の推移

5-FU ドライシロップを経口投与した場合、きわめて速やかに血中に出現するため、小腸からだけでなく胃粘膜からも吸収があるのではないかと考え、犬の噴門部と幽門部を鉗子で遮断し、漿膜側から胃壁を貫いて 5-FU ドライシロップ 100 mg (100 ml 水道水に溶解) を注入し、脾静脈から門脈内に挿入したカテーテルを通じて、経時的に採血し、5-FU 濃度を測定した。雑犬 9 頭の平均では、ピークの濃度が 0.100 μg/ml 以下の低値群と、それ以上の高値群に分けられた。低値群 5 例の平

均値では、5 分後 0.016, 15 分後 0.025, 30 分後 0.048 μg/ml (ピーク) を示し、以後漸減している。しかし 120 分後から再びなだらかな上昇を示した。

3. 5-FU 胃粘膜内濃度に及ぼすテトラガストリン刺激の影響

5-FU ドライシロップ 100 mg を投与した場合、5-FU 胃粘膜濃度が症例によっては高値を示すもの、低値を示すものとバラツキがみられる原因の1つに胃液分泌が影響するのではないかと考え検討した。実験方法は、犬に 5-FU ドライシロップを経口投与した後、テトラガストリン 4 μg/kg を皮下注、すでに発表した方法 (癌と化学療法 3:143, 1976) で経時的に胃粘膜組織片 8 個を採取し、薄層カップ法で 5-FU 濃度を測定した。雑犬 8 頭の平均値を示すと 20 分後 102.2, 40 分後 155.0, 60 分後に 159.3 μg/g (ピーク) を示した後、漸減することがわかった。これを無刺激群と比較すると、無刺激群では 20 分後に 371.4 μg/g と高いピークを示すのに対し、刺激群では、60 分後の 159.3 μg/g がピークである。すなわち、刺激群では、無刺激群に比べ、ピークを示すのが遅れ、120 分後で比較すると約 50% 低い 5-FU 濃度を示すことがわかった。

4. 結語

以上のわれわれの成績から、5-FU ドライシロップは、小腸だけでなく胃壁からも速やかに吸収され、門脈に入り効果を発揮することが期待される。さらに、胃粘膜への 5-FU 吸着濃度は、胃液分泌により若干低下するとはいえ、長時間にわたり存在し、胃癌に直接作用を發揮すると考えられる。

(追加) 藤本 茂 (千葉大第一外科)

5-FU oral therapy は胃癌と大腸癌では考え方が違って来る。すなわち、前者では 5-FU の topical therapy としての投与という面と、operable, inoperable に拘らず低酸～無酸であるので、5-FU の denaturation は問題はないと思う。いっぽう、大腸癌の場合、胃は intact であるので胃液の pH が問題となって来る。このため食直後の投与が良いと考えられる。

169. 5-Fluorouracil と FT-207 の長期経口投与による消化器癌症例の生存率に関する検討

橋川 征夫・伊藤健次郎・藤本 茂
赤尾 建夫・伊藤文二・腰塚 格
小谷野勝治・高橋 誠・南 智仁
石神博昭・宮崎 勝

千葉大学医学部第一外科

彦坂 泰治

八日市場国保病院

われわれは 5-FU, FT-207 の経口投与を 1970 年以来、主に手術による腫瘍切除例に対して、adjuvant chemotherapy として行なった。その投与基準の大意は、1) 胃癌・大腸癌の主腫瘍と転移リンパ節は、完全に切除し得たが漿膜浸潤 S(+) の認められた症例と転移リンパ節を十分に廓清し得なかった症例に対しては FT-207 を投与した。2) 胃切除の際 OW(+), あるいは ow(+) 症例に対しては 5-FU を投与した。3) 胃・大腸の主腫瘍は切除したが、肝転移があり肝動脈内 polyethylene tube 挿管が行なわれなかった症例と、胃幽門部・幽門前庭部に主腫瘍があり現在までの統計的観察より肝転移の頻度が高い症例に対しては、5-FU を投与した。4) 切除不能胃癌症例に対しては、5-FU と FT-207 を同時に投与した。5) 肝転移のない切除不能大腸癌に対しては、FT-207 を投与した。投与はほとんどの症例で 5-FU, FT-207 とともに 1 日 1 回の投与とし、胃・大腸癌切除可能症例に対しては夕食直後の服用とした。しかし切除不能胃癌に対する 5-FU 投与は 2~3 回/日とした。投与中入院患者では 1 回/週、外来患者では 1~2 回/月の一般検査を行ない、投与量その他について検討した。

投与対象は胃癌 138 例(切除可能 127 例, 切除不能 11 例)と大腸癌 25 例である。投与期間は 2~3 年である。投与量の平均は、切除可能胃癌が 5-FU 46g, FT-207 138g, 切除不能胃癌はそれぞれ 11g, 58g である。大腸癌の平均投与量は、5-FU 30g, FT-207 145g であるが、直腸癌に術後照射を併用していることと、症例数が少ないので、今回の検討から除外した。このため、検索対象は投与開始後、3 年以上経過した切除可能胃癌 89 例である。遠隔成績については、以下のような結果を得た。1) 切除可能胃癌全体においては、術後 2 年、3 年における adjuvant 群と同じ時期の adjuvant 未施行の対照群の間は、 $P < 0.05$ をもって有意差を認めたが、術後 5 年では有意差なしと判定された。2) 漿膜浸潤のな

い S₀ 群について、両群は $P < 0.9$ をもって有意差なしと判定された。3) S₁ または S₂ の漿膜浸潤を有する両群間の比較は、術後 2, 3, 5 年の比較検定で、 $P < 0.005$ をもって有意差ありと判定された。4) 他臓器へ浸潤の及んでいる S₃ 群は、症例が少ないので厳密な意味での統計的処理は出来ないが、50% 生存期間は、adjuvant 群の 18 月に対して対照群では 9 月であった。5) 胃切除時、断端に癌病巣の残った症例については、対照群が 18 月で全例死亡したのに対し、投与群は 42 月後の現在、8 例中 3 例が生存しており、その 50% 生存期間は、対照群の 9 月に対し投与群は 25 月と明らかな延長を示した。6) 切除不能胃癌においては、投与群の 50% 生存期間は、対照群より 4~5 月延長しており、投与の有用性が認められた。

(質問) 中津 喬義(川崎市立井田病院)

1) 胃断端癌遺残に対し、よい成績をみせて頂いたが、組織学的な遺残部位から分けるとどのような結果になるのか。

2) 放射線療法を加えた場合、単独照射の効果と差があるか。

3) 眩暈、発疹はどちらの薬剤によるものか。

(回答) 藤本 茂

OW(+) 症例で生存している 8 例のうち 3 名は全て microscopic OW(+) である。私達の 8 名の経験では submucosa に浸潤する症例は、成績が良くない。

170. 産婦人科領域悪性腫瘍に対する制癌剤投与法の基礎的検討

——とくに 5-FU および FT-207 の投与法別組織内移行について——

中野 明・高田道夫・古谷 博

順天堂大学医学部産婦人科教室

癌の化学療法にあたり、その効果を如何にして高めるかということは、私達臨床医の最大の課題であるが、その効果が薬剤側要因と宿主側あるいは腫瘍側要因により左右されることも事実である。適切な制癌剤の選択は化学療法の原則であるが、その原則の臨床応用が困難な現状では、投与法の検討、すなわち薬剤が如何に癌組織内へ移行到達するかという、いわば Pharmacokinetics の立場に立った薬剤側からの検討が化学療法の増強策と思われる。そこで私達は、今回 5-FU と FT-207 をとりあげ、これらの生体内動態を検索して投与法の基礎的検討をしたので報告する。

実験方法は、Bioassay-薄層カップ法で、試験菌は *Sf. aureus* 209 P 株とし、FT-207 とそれから出現する 5-

FU 主体の active form の分別にはクロロホルム分別法を使用した。

成績

1. 5-FU : ① 200 mg 経口投与と 250 mg one shot 静注時の血中濃度推移はほぼ同様である。② 投与量別の血中濃度は、100 mg では消失は早い、300 mg になると2時間でも測定可能である。③ 卵巣腫瘍内投与では、血中への移行は、時間ごとに上昇し、腫瘍内での停留時間も長い。④ 体液・組織内濃度は、one shot 静注、ついで経口投与がすぐれ、持続動注ではほとんど測定されない。

2. FT-207 : ① 連日経口投与時の FT-207 と Ac. F. 濃度をみると、血中での安定性をうかがわせ、Ac. F. も constant な値が測定された。② 経口投与と静脈内投与法別の腹水内濃度は、良好で、両者に著差は認めないが、反復投与しても濃度の上昇はみられない。③ 800 mg 投与 2~4 時間後の組織内濃度は、内性器およびリンパ節とも、とりこみは良好であるが、正常組織と癌組織間には著差は認められない。④ 術前4時間に 800 mg 経口投与した例では、FT-207, Ac. F. ともに各組織で高値を示したが、Ac. F. は FT-207 と比較すると 1/15~1/20 程度である。⑤ 坐剤1日 2g 連続投与すると、FT-207, Ac. F. ともに経口法や静注法にもみられない高濃度を示す。⑥ 坐剤投与後の組織内濃度は、経口法や静注法にもおとらない移行が認められる。

以上から、time dependent の性格をもつ 5-FU や FT-207 のピリミジン代謝拮抗物質は、いかに腫瘍細胞との接触時間を長くするかということが問題であり、その点、血中濃度と組織内移行からみると、5-FU は、間欠的静脈内投与および経口法がすぐれている。また腫瘍内注入は今後有用な投与法と思われる。FT-207 は、血中での安定度はすぐれており、経口法、静注法にほぼ差はなく、直腸内投与がややすぐれているとの印象をうける。したがって、FT-207 の投与法は緩解維持療法として有用であり、今後は、5-FU と FT-207 との併用、患者の状態に応じた投与法の選択が充分期待できると思われる。

(質問) 酒井克治 (大阪市大2外)

ご報告のなかで 5-FU continuous infusion の場合の濃度がきわめて低いが、chronofusor をもちいた場合 5-FU はほとんど測定できないと思われる。

したがって、他の投与法時の組織内濃度成績と比較することはむづかしいと思われるが。

(回答) 高田道夫

たしかに持続動注時の動・静脈血における 5-FU 濃度は低く、one shot 動注、one shot 動注法のほうが血

中濃度、腫瘍内濃度も高い。しかし悪性卵巣腫瘍の発育速度、癌塊の形成状況からみて、上記投与法でえられる腫瘍内濃度では十分な臨床効果が期待できない。

5-FU の卵巣腫瘍内直接投与を行なったのは組織内濃度をたかめ、血中濃度の延長効果をねらったもので、すぐれた臨床効果のみられた症例を経験している。

171. Oil Bleomycin の生体内動態

藤田 浩・小川カツイ

秋本 英生・木村禧代二

鶴見大学歯学部細菌、国立がんセンター病院

通常の (Regular) Bleomycin を静注すると、高値の最高血中濃度を示し、がん組織や皮膚、肺、腎などに高濃度分布するが、尿へ約 80% の薬剤が排泄されるため、体内での薬剤の持続時間が短い。下山らはブレオの殺細胞作用は薬剤濃度と作用時間が共に関係すると述べている。本剤の筋注は以前から行なわれていたが、さらに時間を持続させるため、木村らにより Depo 型ブレオとして 2 種の Oil suspension が考案された。その組成は市販のブレオをオイル A は卵黄油、オイル B はゴマ油中に浮遊させたもので、分散剤として、Aluminum monostearate を用いている。

結果 : 1) 血中濃度 ; 患者、家兎、マウスに Regular および Oil A, B を筋注し、比較検討した結果、Oil B の最高血中濃度は Regular 筋注の約 1/2 であったが、投与後 2 時間で両血中濃度は逆転し、以後 24 時間にわたり Oil B が 1.5~数倍高値を示した。Oil A は筋注後比較的速かに吸収され、Regular に近い最高血中濃度を示した後、Regular と Oil B の中間の血中濃度曲線を示した。それぞれの面積から計算した血中薬剤総量は Oil B > A > Regular であった。

2) 組織内濃度 ; マウス、ハムスターの皮膚、肺、腎の濃度を比較した結果、血中濃度の動向と一致して、筋注 2 時間後は Oil A が 24 時間後は Oil B が Regular より高値を示した。

3) 腫瘍内濃度 ; S. 180, EHRlich がん接種マウスに 3 種の剤形を筋注し、皮下腫瘍へのブレオの分布をしらべた。投与早期 (30 分後) では Regular 筋注、静注が高値を示したが、投与後、2, 6, 24 時間では両腫瘍とも表面活性作用のある Oil A が高値を示した。24 時間中の腫瘍内濃度曲線の面積は Oil A > B > Regular im > Regular iv の順であった。

4) 腫瘍内投与 ; 頭頸部、皮膚科領域のがんなど、直接注射可能な場合は Systemic に遠隔の筋肉内に注射するより、直接腫瘍内にオイル Suspension を注入し、高

濃度の薬剤を長時間作用させるほうが有利と考えられる。S. 180 皮下腫瘍内に3種のプレオを注射し、腫瘍内濃度を5日間にわたって測定した結果、明かにオイルのほうが Regular より高値を示した。とくに吸収のおそい Oil B が長時間高値を示した。

考按: Depo 型プレオとして2種類のオイル浮遊液を考案し、生体内動態を Bioassay 法で検討した。その結果、筋注後の血中、腫瘍中の総薬剤分布量は吸収のおそいオイルのほうが Regular より高いこと、表面活性作用のある卵黄油の Oil A は腫瘍内濃度が高いこと、局所すなわち腫瘍内投与後の腫瘍内濃度は吸収のおそいゴマ油の Oil B が極めて高い値を持続することが判明した。

以上、2種のオイル Suspension を症例に応じて、全身的または局所的に使用することは、臨床効果を高めるために意義があると考えられる。

(追加) 高田 道夫 (順天堂大産婦人科)

1. 現在までに子宮頸癌に対する Oil-BLM を宮腔部局注例はほぼ 20 例であるが、現在までのところ呼吸機能障害が従来の regular type のものにくらべて高いという結果はえられていない。Oil-BLM の局注では腫瘍内あるいは淋巴節濃度からみて、投与間隔を長くできる特徴があり、最高血中濃度は regular の場合とほぼ同様で、持続時間が長いという点から考えると、かえって副作用を軽減でき、しかも無駄のない、腫瘍効果の高い投与方法と考える。

2. われわれは昭和 49 年から演者の B に相当する Oil-BLM を子宮頸癌、卵巣悪性腫瘍に直接局注している。最高血中濃度の発現は他の全身投与方法にくらべておそいが時間の経過とともにその関係が逆転し、高濃度がえられ、反復注射により、さらに高濃度がえられる。

また局所癌病巣内濃度、淋巴節内濃度は 40 $\mu\text{g/g}$ にも達し、反復投与によってさらに良好な結果が認められ、組織学的効果は 15 mg 6 回局注頃から著明に発現して、従来の成績にはみられない組織効果が得られている。

(質問) 馬島 尚 (千葉県がんセンター)

油性プレオマイシンはデポ効果を有し、持続した血中濃度をしめすことは、Regular プレオマイシンに比較して、効果もあるが、また反面、副作用も増加すると思われるが、動物実験レベルで、副作用増加のサインはあるか。

(回答) 藤田 浩

オイルプレオは Regular に比し、血中、腫瘍中の総薬剤分布量が多いので、抗腫瘍性の増大と共に副作用の増強も注意を要する。

しかし 15 mg 週 1~2 回の投与量で、患者の肺機能(拡散、肺活量)を国立がんセンターで測定した成績ではオイルの筋注はレギュラーに比して、とくに肺機能が下がるということとはなかった。

172. Craniopharyngioma に対する Bleomycin の効果

小柏元英・岡田純一郎・田中泰明

大門 勝・竹内 一夫

杏林大学脳神経外科

Craniopharyngioma は良性腫瘍であるので、摘出を行なうのが原則である。しかしその局在が視床下部、第3脳室に近接し、かつ手術後はいっそう増悪をきたし易いので、手術後の機能障害なしに全摘することは困難である。本腫瘍は上皮性腫瘍であるため、組織学的類似性から扁平上皮癌に効果をもつとされている Bleomycin (BLM) が有効であろうと考えられ、いくつかの報告がされてきた。

今回われわれは craniopharyngioma の成人充実性腫瘍に対して全身投与を行ない、意識障害などの神経症状に対して効果を認めた。さらに小児の嚢胞性腫瘍に対して局所投与を試み、嚢胞の縮小、神経症状の改善を認め、BLM の補助療法としての有用性を示した。

症例 1 34 才、女。昭和 48 年視力障害にて発症、視床下部障害、頭蓋内圧亢進を示し、第3脳室腫瘍と診断した。昭和 49 年 7 月脳室経路にて充実性腫瘍の生検を行ない、craniopharyngioma と診断した。その後短絡術、内分泌補償療法を行ない退院した。昭和 50 年 1 月短絡管閉塞により意識障害、視床下部障害が出現したので、短絡管再建術、内分泌補償療法を行なったが効なく、無動性無言症に移行した。4 月上旬から BLM 投与を合計 100 mg 行なったところ、4 月下旬から意識障害改善し、歩行可能となり退院し、有意な生活を送っている。

症例 2 5 才、女兒。4 才 4 カ月頃から体の發育遅延にて発症、尿失禁、発熱、傾眠、頭蓋内圧亢進が出現し入院した。頭蓋内圧亢進が著明のため頭頸術にて OM-MAYA's reservoir を装着しようとして脳室穿刺を試みたところ、嚢胞穿刺となり、内容液ならびにレ線検査にて cystic craniopharyngioma と診断した。そこで直達手術前に BLM の嚢胞内投与(合計 30 mg)を行なったところ、全身状態、神経症状の著明な改善ならびに嚢胞の縮小を認めたので、直達手術により腫瘍の亜全摘を行なった。この時行なった BLM 局所投与による腫瘍組織内濃度測定にて、BLM の組織内移行を確認した。

Craniopharyngioma に対する BLM の投与方法には全

身投与と局所投与がある。前者による BLM の腫瘍内とり込みは、ひじょうに少ないとされるが、第 1 例のように、他のあらゆる治療に抵抗する場合でも BLM が奏効する例がある。

いっぽう、嚢胞性の場合、局所投与は極めて有望で、嚢胞の形態の縮小、臨床症状の改善、腫瘍組織の崩壊像、BLM の組織内移行を証明した。

このように他の上皮性腫瘍に対する全身ならびに局所投与による組織学的変化と共通した組織像を示したことは、craniopharyngioma が他の脳腫瘍と異なり上皮性腫瘍である特異性に基き、BLM の有用性の根拠となるものと考えられる。

(質問) 馬島 尚 (千葉県がんセンター)

Bleomycin は Blood Brain Barrier を通過しないと考えられ、また多数の報告があるが (脳腫瘍を含んで)、Bleomycin は脳腫瘍に到達したとは考えられないのに、何故に脳腫瘍は縮小したのであろうか。

(回答) 小柏元英

脳腫瘍では血液脳関門は破壊されているので、薬物は当然脳腫瘍中に入る。しかし、Bleomycin の効果は腫瘍特異性より臓器特異性によると考えられ、上皮性腫瘍に効果を示す。このことは血液脳関門がないとされ、かつ、血液豊富な髄膜腫には Bleomycin が効果ないことでも分る。さらに嚢胞内投与を行えば Bleomycin は腫瘍に直接とり込まれるので腫瘍は縮小したと考える。

173. Cycloctidine 単独持続的投与法による成人急性白血病寛解導入効果

坂井保信・今井邦之

井深田鶴子・佐々木常雄

東京都立駒込病院化学療法科

衣笠恵士・小野沢康輔・斉藤祺一

同 内科

木村禧代二・近田千尋・坂野輝夫

下山正徳・北原武志・湊 啓輔

井上雄弘・竹中武昭

国立がんセンター病院内科

河村 節子

弘前大学医療技術短大

Cycloctidine 単独持続的導入療法を成人急性非リンパ性白血病 18 例に試みた。

症例は 1973 年 2 月～1975 年 3 月に国立がんセンター病院に、また 1975 年 10 月以降東京都立駒込病院に入院した。末期および 2～3 例の特殊例を除く全成人急性白血病症例で AML 17 例、ErL 1 例である。最初

5 例は Schedule A (q 12 h shot i. o. 20 mg/kg/d 2～3 w)、後 14 例 (1 例重複例あり) は Schedule B (Continuous i. v. 10～20 g/kg/d 10 d～2 w 出来れば繰返し投与) とした。ただし本年 2 月以降は peroxidase 陰性例を除き、また prednisolone 普通量併用とした。初回治療例 8 例、平均 2, 3 回目の導入療法である。

寛解率は A 群 CR 2 例、PR 1 例、B 群 CR 6 例、PR 2 例で寛解導入に要した日数と、Cyclo C の量はそれぞれ PR 導入まで 17 日、8 g、CR まで 37 日、16 g であった。寛解期間は強化療法を行なった 2 例を含め 116, 97, 88, 85, 80, 56, 43, 18～34 (PR 例)、15 (PR 例) 日と必ずしも長くなかった。

寛解率をペルオキシダーゼ反応別にみると、陽性群 CR 8/12, PR 2/12, 陰性群 CR 0/6, PR 1/6 と大きな差がみとめられた。

血液学的副作用については全例に WBC, RBC, PL 減少がみられ平均最低値はそれぞれ 1,500, 220 万, 0.7 万であり、それぞれ平均 22, 17.5, 14 日後に最低となり、11, 318, 17 日で 3,000 以上, 300 万以上, 10 万以上に回復する。骨髄障害に関係したと考えられる重篤な副作用の少ないことが Ara C との比較上注目される。またリンパ球減少が少なかったことも特徴の 1 つであった。

一般的副作用については耳下腺部疼痛、たちくらみがほとんど必要であるが終了後直ちに消失し、消化器症状は軽度である。B 群に肺臓炎が疑 1 例を含めて 4 例にみとめたことは注意を要する。

次治療の効果について検討すると VEMP およびこれに類似の VCR を中心とする次導入療法が CR 7/12 PR 2/12 と高成績を示したことは興味深い。生存期間は Cyclo C 開始から中央値 6 カ月、診断確定から 10 カ月であった。

このような結果から、持続的投与法により、Cyclo C は成人 AML とくにペ反応陽性例に、単独でもかなりよい成績をあげる可能性が充分にあるといえよう。

しかし cure という点ではものたりない感じがあり、今後、強化療法について薬剤の選択とタイミング、また他剤との併用スケジュールが今後の課題である。

また Continuous 群の肺臓炎、手技上の簡易化、たちくらみ対策等が本投与法を Phase VII Study にすすめる上の問題点であろう。

日本で開発された本剤がとくに日本に多い AML にこのような投与法とペルオキシダーゼ反応という簡単なふるいわけにより、重篤な副作用なしに高い寛解率をもたらすことは、極めて喜ばしいことであり、今後検討を続けていきたい。

174. 40497-S(4-Hydroperoxyisophosphamide) による制癌剤感受性試験とその使用経験

市橋 秀仁・近藤 達平
名古屋大学医学部第二外科

腫瘍に有効な薬剤を選択するためには個々の腫瘍に対して薬剤の感受性を予め知る必要がある。*In vitro* の薬剤感受性試験の1つの障害は *in vitro* で活性を示さない薬剤があるということである。Endoxan は *in vitro* で全く活性を示さず、生体内に入るとはじめて活性化される、いわゆる Masked compound であり、以前は Endoxan の効果を Nitromin を使用して判定して来たが Nitromin と Endoxan の spectrum は必ずしも一致しなかった。新合成薬剤の 40487 は Endoxan の活性化物質であり 40497 は Endoxan の関連化合物で 40487 と 40497 はほとんど同じ抗腫瘍 spectrum を有している。

ここで 40487, 40497 を使用して腫瘍に対する Endoxan の感受性を *in vitro* で予知出来るか否かを検討した。Swiss マウスに EHRlich 腹水癌を移植して Endoxan, 40487, 40497 を1回 i.p. に投与して抗腫瘍効果を観察した結果、40487, 40497 は Endoxan の約 1/20 量と同等の効果を示した。次に *in vitro* の感受性試験における 40487, 40497 の量を決定するために *in vitro* で 40487, 40497 の各濃度と EHRlich 腹水癌とを作用させ Triphenyl tetrazolium chloride の Formazan 生成を観察した結果、40487, 40497 の 50 μ g で抑制が現われ 5 mg までほぼ直線的に下降した。40487, 40497 の測定可能範囲は 50 μ g から 5 mg までであり Endoxan 5 mg の 1/20 量 200 μ g を使用すれば Endoxan の効果を *in vitro* で判定が可能であった。各実験腫瘍 YOSHIDA Sarcoma, Hepatom AH-130, WALKER carcinoma, EHRlich carcinoma, Sarcoma 180 について感受性試験を SDI 法で行なった結果、抗腫瘍 spectrum は alkylating agent の Nitromin とよく一致していた。

胃癌組織で 40497 を使用して感受性試験を行なった結果 50%, 結腸・直腸癌では 50% が有効と判定された。

40497-S を臨床例の進行癌すなわち胃癌再発例 4 例, 進行胃癌 3 例, 進行直腸癌 2 例に 2 mg/kg から 35 mg/kg まで投与した。効果は I-A 2 例, O-A 1 例, O-C 1 例でその他は無効であった。副作用は 1 例に血管痛, 1 例に脱毛, 1 例に発熱が見られたが造血系に対する障害は軽微であった。また GOT, GOT に対してもほとんど

影響はなかった。

175. 多発性骨髄腫のメルファラン治療

相馬 隆・河野通律・早川 裕
小泉 宏・原田契一・島田佐仲
藤森一平

市立川崎病院内科

多発性骨髄腫の特効薬とされるメルファランは最近わが国でも市販を促進する動きが出て来たが、長年入手困難であったためその治験例はわが国ではまだ多くはない。われわれは市立川崎病院内科において昭和 46 年から現在に至る 5 年間に 8 例の多発性骨髄腫 (IgG 5 例, IgA 2 例, BJ 1 例) にメルファランを使用し、その成績をまとめたので報告する。対象は 41 才から 81 才までの男 3 例, 女 5 例であった。投与法はメルファラン 0.23 mg/kg/日内服に PSL 40~80 mg 内服を 4 日間併用投与し、6 週間休薬期間において再投与する大量間欠投与を主とし、メルファラン 2~4 mg/日の少量持続投与を行なった症例も 1 例あった。エンドキサンは使用しなかった。骨の疼痛を訴えた 6 例中 5 例に疼痛の消失を認めた。血清 M 蛋白の減少は 7 例中 4 例に認められ、血清クレアチニンの改善が 2 例中 2 例に認められた。ベンスジヨンス蛋白型の 1 症例では全経過中 BJ 蛋白の尿中排出は軽減せずレ線で骨破壊像の著明であった 7 例はいずれもレ線所見の改善を認めなかった。副作用では骨髄抑制作用だけで大量間欠投与例では、白血球の減少傾向が軽度であった。

以上、われわれは主として大量間欠投与法を行ない骨髄抑制作用が少なく疼痛の改善に対しては早期に効果が見られた。今後さらに患者の寿命に対する効果を見るため、長期の投与による観察が必要であり、将来さらに多数の症例が得られれば少量持続投与法と比較検討したいと思う。

176. Carbazilquinone による卵巣癌の治療成績

中尾 愷仁・秋谷 清・根岸能之
大田 明生・小林一彦・紅露 純
東京医科大学産婦人科教室

研究目的 産婦人科領域における悪性腫瘍のうち、卵巣癌およびその他の卵巣悪性腫瘍は婦人科医にとって子宮癌に次いで重要な疾患にもかかわらず、早期発見が不可能で手術またはかなり進行した状態で診断されるケースが多く従って本邦だけでなく欧米でもその年次死亡率

は全く減少を見ていない。現在、卵巣悪性腫瘍の治療法に関しては手術式、放射線照射法に関してはなお論議があり、化学療法についてはその価値はほとんど明らかにされていない。今回われわれは新しく抗癌剤として開発されたアルキル化剤でカルバジルキノン誘導体であるエスキノンならびに溶連菌製剤ピシパニールを卵巣癌患者に使用し検討したので報告する。

研究方法 エスキノン投与方法は、静注は1回2mg 週2回点滴静注で、総量30mg を目標とした。経口投与は1日1mg 連日総量30mg、腹腔内投与は腹水穿刺時腹腔内2~6mg 注入した。ピシパニールは0.2KEから隔日筋注し5回ごとに投与量を倍増し、2.0KEを維持量とした。

研究結果 (1) 1次効果の検討。治療効果のうち1次効果については治療開始前後の腹囲の変化、腹水貯溜の状態、腫瘍の大きさの変化、細胞診等を検討し、さらにわれわれが子宮頸癌の治療効果の判定に用いているLDH(M/H比)とリンパ球T-cell B-cellの増減も併せ検討した。結果は著効3例、有効10例、無効1例であり、静注法がもっとも効果が認められた。(2) 副作用の検討、白血球減少はエスキノン単独例では9例中7例にピシパニール併用例では5例中2例認められ、肝機能低下(GOTの上昇)を見たものは5例に認められ、悪心嘔吐4例、発熱2例、その他出血傾向、脱毛、口内炎等の合併症は認められない。(3) 治療後の経過：治療後の経過は経過良好9例、死亡5例である。

考按 今回われわれは主として、手術、放射線療法後の再発例にエスキノンおよびピシパニールを用いて腹水貯溜その他患者の所見が明かに改善し、白血球減少を認めたが、その他重篤な副作用の発現は認めない。

以上の検討成績からエスキノンならびにピシパニールの併用は、放射線手術療法後の再発例、ことに腹水貯溜の著明な症例に対し、他抗癌剤に見られない優れた効果が認められ、さらに反復治療も可能である等、今後このような症例に使用する価値が充分あると考える。また症例1のように、ある程度進行した症例にFirst choiceに使用し、Stage upして手術その他の根治治療を可能に示るか否かを今後症例数を増して検討したいと考えている。

(質問) 大 熨 泰 亮 (岡山大学第2内科)

いちおう ovarian ca に対しては alkylating agent が active であるとされているが、esquinon は先生の data から ovarian ca に明らかに有効な薬剤と思われる。

もし他の alkylating agent と比較した先生の data があれば教示して戴きたい。

(回答) 中 尾 愷 仁

① 明らかに腹水貯溜に対してその消褪を見る。

② 腫瘍組織に対しては、腫瘍の縮小および退行性変化が見られる。

(追加) 秋 谷 清 (東医大)

他の制癌剤は進行した卵巣癌または再発卵巣癌に対して従来その効果が明かでなかったが、今回の治療法では、まず第1に腫瘍組織に対して組織学的に細胞、核の壊死、類壊死、空泡変性等の退行性変化が明かであった。第2に腹水の貯溜例に対して30mg 前後で消失または明かな軽減がみられ、全身状態、自覚症状の改善が明かであった。

治療中死亡した4例に剖検を行なったが、肺、大網その他に転移を認め、それらに対する効果は組織学的にみて原発巣に比べ抗腫瘍性効果はその程度が弱い。

177. 各種悪性腫瘍に対する adriamycin, vincristine, ifosfamide 併用(AVI)療法について

町田健一・大熨泰亮・安原尚蔵
杉山元治・占部康雄・高杉健太
藤井昌史・村上直樹・白髭勇一
木村郁郎

岡山大学第二内科

瀬 崎 達 雄

国立岡山病院内科

研究目的：Adriamycin(ADM)は広範な抗腫瘍スペクトラムと強力な抗腫瘍効果を持つ有用な薬剤であるが、骨髄抑制、心毒性などがdose limiting toxicityとなることが知られている。今回は抗腫瘍効果の増強と副作用の分散を図ることを目的に本剤と作用機序を異にする、vincristine(VCR)とcyclophosphamide(CPA)の誘導体であるifosfamide(IFA)を併用した多剤併用療法を試み、その臨床効果と毒性を検討した。

対象および方法：対象は悪性リンパ腫17例(細網肉腫10例、リンパ肉腫4例、ホジキン病3例)、肺癌6例、乳癌2例、子宮頸癌、卵巣癌、甲状腺癌、膀胱癌、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維黄色肉腫、骨肉腫各1例の計33例であり、悪性リンパ腫は1例を除きいずれも再治療例である。年齢は17才から78才に分布し、その中央値は45.7才であり、男女別では男23例、女10例である。投与方法は原則としてADM 0.5mg/kg、VCR 0.025mg/kg、IFA 25mg/kgを同時に週1回投与し、悪性リンパ腫においてはprednisolone 1mg/kgを一定期間併用した。現在までの症例には最低4回、最高16

回の投与が行なわれている。

成績：まず悪性リンパ腫について述べる。対象とした17例は1例を除きいずれも再発ないし他治療不応の症例であったが、9例(53%)が完全寛解に、4例(24%)が部分寛解に導入されており、あわせて77%の症例に寛解効果が得られている。完全寛解例の寛解期間は8週から52週以上、平均22週以上であり、再発例もしくは他治療不応例を対象としたことを考えると有用な治療法であると思われる。他の固形腫瘍についてみると、腫瘍の完全退縮は小細胞型未分化肺癌、乳癌の各1例に見られ、部分退縮は子宮頸癌、小細胞型未分化肺癌、横紋筋肉腫、骨肉腫の各1例に認められている。血液学的副作用としては貧血(Hb 2.0g/dl以上の減少)が18例(55%)、白血球減少(3,000/cmm以下)が12例(36%)に認められたが、栓球減少(10^5 /cmm以下)は2例に出現したにすぎなかった。その他のdelayed toxicityとしては脱毛がほとんどすべての症例に見られ、VCRによる末梢神経炎症状が11例(33%)に認められたが、ADMによる心毒性としては洞性頻脈が3例、不整脈が1例に出現しただけであり、口内炎も4例にとどまった。Acute toxicityとしては悪心、嘔吐、食欲不振などの上部消化器症状が約半数の症例に認められたが、ほとんどの症例で投与の続行が可能であった。

考案および結論：再発あるいは他の多剤併用療法に不応の悪性リンパ腫に対し本療法は有用であり、また症例数が不十分ではあるが、小細胞型未分化肺癌、乳癌、各種の間葉系悪性腫瘍に対しても試みるべき治療法と考えられる。治療量の割に血液障害が軽微であったが、これはCPAに代って骨髄抑制作用の軽いIFAが用いられていることによるものと思われる。

(質問) 坂井保信(東京都立駒込病院化療科)

VCRとAdriamycinを別々に使って無効だった例に両者を併用したら効いたという症例があったらどうか。

併用療法は患者の全生涯を考えて有効なものが意味があるということを考えに入れて検討をすすめてほしい。

(回答) 町田健一

対象とした悪性リンパ腫は、1例を除きいずれも、放射線、BEMP、VEMP療法あるいは当教室で初回治療に実施しているBVCP療法に不応もしくは再発例である。ADMを単独使用した症例はいなかったが、BLM、VCR、CPAなどに耐性と考えられる症例にAVI療法は有効であった。

178. フトラフル、マイトマイシン、ピシバニール併用療法の臨床治験 (第1報)

船坂元克・草間 洋・入交信広

斉藤克浩・上杉和孝

新潟県立十日町病院外科・内科

(目的) われわれは、再発癌、手術不能癌、および術後再発予防の目的にて、フトラフル(F)、マイトマイシン(M)、およびピシバニール(P)の併用投与を行ない、興味ある結果を得たのでここに報告する。

(方法、結果) 投与法は(F)1,200mg(M)4mg/2回/週、静脈内投与、(P)0.25単位連日筋肉内投与。投与例は胃癌26例、結腸癌6例、直腸癌1例、肝臓癌2例、その他2例、計37例であった。臨床的に判定可能な症例は、胃癌14例、結腸癌4例、直腸癌1例、肝臓癌2例、その他2例、計23例であった。このうち有効と認められた症例は、胃癌4例(4/14)、結腸癌2例(2/4)、その他2例(2/2)で、有効率は(8/23)34.8%であった。8例中(P)併用群7例で、明らかに併用群に有効例が多かった。37例における副作用では白血球減少9例、貧血および血小板減少1例であった。白血球減少9例のうち、(P)併用群4例、非併用群5例で、両者の間には差を認めなかった。免疫動態を検討するため(P)併用群、非併用群について、投与前、中、後の末梢リンパ球数を見たが、両者には差が認められず、有効例および無効例についても差を認めなかった。

(考察) フトラフル、マイトマイシン、ピシバニールの併用療法を再発癌、手術不能癌23例に対して行なった。有効率は8/23(34.8%)でピシバニール併用群に高率に認められた。副作用に関しては、併用群、非併用群で差を認めなかった。併用群は非併用群に比べて有効率も高く、副作用も重篤でなく、有用な療法と考える。この療法の免疫的な面についてはさらに症例を重ねて検討していきたい。

179. 肺癌に対する cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, procarbazine 併用療法の試み

大熨泰亮・杉山元治・占部康雄
高杉健太・藤井昌史・町田健一
村上直樹・白髭勇一・木村郁郎
岡山大学第2内科

各組織型の肺癌に対し procarbazine (PCZ), methotrexate (MTX) の有効性が報告されているが、本邦において用いられることは少ない。PCZ, MTX に vincristine (VCR) と cyclophosphamide (CPA) を加えた4者併用療法はすでに Swiss group によって肺癌に対する有用性が報告されている。

今回われわれは同じ薬剤の組合せであるが、投与方法を大幅に変え、多剤間欠療法の形で行なった治療成績を報告する。

対象はいずれも術不能の肺癌症例で、現在までに 21 例に対する検討が行なわれた。年齢は 26 才から 77 才でその中央値は 59 才、男 17 例、女 4 例である。組織型は扁平上皮癌 9 例、線癌 3 例、未分化癌 9 例（うち小細胞癌 4 例）である。VCR 0.03 mg/kg を day 1 投与、CPA 8 mg/kg、PCZ 2 mg/kg をそれぞれ day 1 から day 5 まで、MTX は 0.5 mg/kg を day 2 および day 4（症例によっては day 1 から day 5 まで 0.2 mg/kg 投与）に投与し、これを 1 コースとした。原則として VCR と CPA は静注、MTX は筋注、PCZ は内服としたが、外来症例においては VCR 以外は内服とした。5 例を除きいずれも 2~5 コースの治療が行なわれたが、21 例中腫瘍の完全退縮は小細胞癌、多形性未分化癌の各 1 例に、腫瘍径 50% 以上の退縮は扁平上皮癌、大細胞癌の各 1 例と小細胞癌の 2 例に、25% 以上の退縮は扁平上皮癌と大細胞癌の各 1 例に認められた。すなわち 21 例中 8 例（38%）に明らかな臨床効果が示されたが腺癌には有効性は認められなかった。効果の発現は多くの症例で 1 コース終了後認められ、2 例では 3 コース終了後腫瘍は完全に消失した。

本療法の血液学的副作用として貧血が 24%、白血球減少が 43% に出現したが、栓球減少は 14% にとどまった。白血球数、栓球数の回復は多くの症例で 1 コース終了後 2 週間の間に認められた。したがって大多数の症例において 3 週 1 回の治療が可能であった。その他 24% の症例に一過性の肝機能障害が出現し、脱毛、末梢神経炎、口内炎などが若干の症例に見られた。自覚的副作用として消化器症状が 71% の症例に見られたが、2

コース目には若干軽減する傾向が示された。

以上のとおり、本療法は未分化癌、扁平上皮癌に有用な治療法と思われるが、各薬剤の投与量、投与間隔などについてはさらに検討する必要がある。しかし本療法で非可逆性の副作用が招来された症例はなく、多くの症例で 3 週 1 コースの治療が可能であり、また VCR 以外の薬剤は内服投与が可能なることから外来治療に適するものと思われた。

180. Nitrosourea 系新抗癌剤 1-(4-amino-2-methyl-pyrimidine-5-yl) methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride (ACNU) の Phase I および Phase II study

横山正和・檜森 巽・北田一浩
杉山善助・斉藤達雄
東北大学抗酸菌病研究所
臨床癌化学療法部門

目的：最近、欧米で nitrosourea 系抗癌剤が有望視されているが、われわれは本邦で開発された ACNU について Phase I および Phase II study を行なったので報告する。

方法：ACNU を静注により、同一症例には同量を 6 週間隔で反復投与した。Initial starting dose は 10 mg/body としたが、各投与レベルで安全性を確認して 1 回投与量を増し、20, 30, 40, 50, 100, 150, 200 mg/body のレベルまで検討した。投与例は、消化管癌を主とする各種悪性腫瘍 82 例である。投与前および後、約 1 週間隔で血液像、血液化学検査を施行し、臨床効果は当部門ならびに KARNOFSKY 基準によって判定した。

結果：(1) ACNU 初回投与後、白血球減少例 (<4,000/mm³) は、10~100 mg/body の各投与レベルで 30~40% の例にみられたが、150 mg/body では 50% (10/20)、200 mg/body では 82% (9/11) と頻度が増大し、投与後の白血球数の減少程度も著しかった。減少例の白血球数最低値は、全例平均で投与 36 日後にみられ、4,000/mm³ 以上に回復するのに平均 12 日を要した。血小板減少例 (<100,000/mm³) は、10~100 mg/body の各投与レベルで 20~40% にみられたが、150 mg/body では 63% (12/19)、200 mg/body では 64% (7/11) と頻度が増大し、投与後の血小板数の減少程度も著しかった。減少例の血小板数最低値は、白血球の場合より 10 日早く、全例平均で投与 26 日後にあったが、100,000/mm³ 以上に回復するのに要した日数の平均は 13 日で、白血球とはほぼ同様であった。反復投与によって、白血球、血小

板数最低値への到達日数の短縮および正常値への回復の遅延はないようであるが、反復投与で蓄積毒性を示すと思われる例もみられた。(2) ACNU による悪心・嘔吐は 150 mg/body 以上の投与例の約半数にみられた。また GOT, GPT の一過性上昇は 50 mg/body をのぞく 30 mg/body 以上の投与レベルで各 1 例みられたが、尿蛋白出現, BUN 上昇例はなかった。(3) 切除術後投与および投与後経過 6 週未満例を除外した 54 例について効果をみると, ACNU の有効例は 30 mg/body 投与の十二指腸癌(腺癌) 1 例以外, いずれも 150 mg/body 投与例で, 大腸癌(腺癌), 肺癌(腺癌) 各 1 例および Hodgkin 病 3 例 (nodular sclerosis, うち 2 例は Carboquone, VEMP, bleomycin, procarbazine に耐性化) が有効と判定された。

総括: (1) ACNU の prime toxicity は, 投与 3~5 週後の delayed myelosuppression で, その作用は 150 mg/body 以上で明瞭であった。白血球, 血小板ともに減少し, 血小板は白血球に 1~2 週先行して減少するが, いずれもほぼ 2 週で回復した。(2) 消化器系副作用は 150 mg/body 以上でみられた。腎毒性は証明されなかったが, 少数例に肝機能異常が認められた。(3) 以上の投与方法による ACNU の safety maximal tolerated dose は, 150~200 mg/body (≒3~4 mg/kg) と推定した。(4) 抗腫瘍効果は多く 150 mg/body にみられ, 腸癌, 肺癌および Hodgkin 病に有効例をえた。(5) ACNU は, 一部他抗癌剤と交叉耐性を示さぬことを示唆する症例がみられた。(6) 以上から, ACNU は, BCNU, CCNU, Me-CCNU と毒性パターン, 抗腫瘍スペクトルが類似するものと考えられた。

181. 新制がん剤 ACNU の臨床経験

山県司政・新本 稔・寺尾 紘
谷 忠憲・服部孝雄
広島大学原医研外科

新制がん剤 ACNU の間欠大量投与と MMC, 5-FU との併用投与を検討した。

始めに間欠大量投与について。

ACNU の投与法は 100 mg を週 1 回点滴静注とし, Total dosis 500 mg を目標とした。対象症例はおもに MFC 療法などの無効であった末期がん患者 12 例である。ACNU を 500 mg 投与し得たのは胃がん 2 例, 直腸がん, 食道がん, 乳がん各 1 例の 5 例, 400 mg 投与は胃がん 2 例, 膵がん 1 例の 3 例, 300 mg 投与は胃がん 2 例, 200 mg 投与は胃がんの 2 例である。投与中止の理由は血小板減少, 白血球減少, がん進行による全身

状態悪化のためなどである。

制がん効果の認められたのは, 500 mg 投与した直腸がんおよび食道がんの 2 例と, 胃がんの 1 例で, KARNOFSKY の効果判定基準によれば O-C となった。

副作用については, 自覚的には著明なものは認めなかった。

末梢血液像では, 白血球減少は比較的少なく, 2,000 以下になったものが 2 例あったが投与前の 50% 以下になったものは 1 例しか認めなかった。

血小板減少は白血球減少に比べて強く, 5 万以下になったものは 3 例あり, さらに 200 mg 投与で, 投与前の 50% 以下になったものが 7 例あった。

赤血球数およびヘモグロビン値にはほとんど変化を認めなかった。

血液生化学の面では, ACNU 投与によって GOT, GPT の上昇を認めたものが 1 例あるだけであった。Al-ph, LDH についても増悪は認められなかった。

蛋白分画像, 免疫皮内反応 (ツベルクリン反応, PHA 皮内反応, DNCB 皮内反応), リンパ球反応 (PHA, PWM) などには著明な変化は認めなかった。

次に MFU 療法について。

MMC 2 mg, 5-FU 500 mg に ACNU 500 mg を併用し, 週 1 回点滴静注を原則とした。10 回を目標としているが現時点では 3~9 回平均 5.4 回である。対象症例は 11 例 (胃がん 8 例, 大腸がん, 直腸がん, 子宮がん各 1 例) でこのうち 3 例 (胃がん) は腹部大動脈内から持続動注した。なお血小板減少の傾向の危惧のため, ACNU を 50 mg (6 例) から 40 mg (5 例) に減量した。

制がん効果は 1-A と判定した子宮がん症例と O-C と判定した胃がん症例があり, MFC 療法と比較して大差を認めなかった。

血小板減少傾向は 7~8 回目投与頃に認められたが, MFC と比べて差はなかった。

白血球減少は 5~6 回目投与頃あらわれたが, MFC と比べて大差はなかった。

肝機能検査 (GOT, GPT, Al-ph, LDH) については著変を認めなかった。

ACNU 単独投与では血小板減少の傾向が印象的であったが, 他剤との併用 MFU では比較的副作用が少なく, 今後さらに症例を経験し, 検討したいと思う。

(質問) 武正勇造 (国立病院医療センター)

MFC と MFU 療法を比較するとき, MFU の MMC は 2 mg, ACNU は 50~40 mg であり, MFC の MMC は 4 mg, CA は 40 mg とすると, ACNU 50~40 mg は CA 40 mg とだいたい同じくらいの副作用を呈する

ことになるか。

(回答) 山県 司政

MFU の ACNU 40~50 mg が MFC の CA 40 mg と同じ程度の副作用があるかどうかは症例数が少ないため何とも言えないが、MMC を 2 mg に減量しているのは ACNU の副作用を懸念したからである。

182. 固形癌に対する ACNU の臨床的研究

鑑江隆夫・中尾 功・古川一介

横山 正・古江 尚

癌研究会附属病院内科

稲垣治郎・堀越 昇

同 化療センター臨床部

われわれは 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象として、その単独使用および MMC および 5-FU との併用療法を施行した (以下 MFU 法と略す)。

1) まず ACNU の単独使用 9 例では、投与方法として当初は週 3 回 10~20 mg の少量を、さらに 1 回量を 60~150 mg とし、週 1 回から最近では 4~6 週の間隔で、総量最高 320 mg 投与した。臨床効果は KARNOFSKY の基準で、O-C 3 例、O-B 1 例、O-A 1 例、無効 4 例であった。副作用としては、一過性の食思不振、嘔気を訴えたもの 4 例、白血球減少および粒球減少を各々 2 例に認め、しかもその出現がやや遅延して 3~4 週頃に出現することが特徴であった。肝機能障害、腎機能障害はとくになかった。

2) さらに ACNU の効果増強と副作用の軽減を目的として MFU 法を実施検討した。

MFU 法は対象 41 例で、投与方法は間けつ点滴静注法で、1 回量 MMC 4 mg、5-FU 500 mg、ACNU 20~50 mg とし、投与間隔は第 1 および第 2 週は週 2 回、その後週 1 回を原則とした。

MFU 法の有効率は、drop out 5 例を除外して、36 例中 1-A 10 例、1-B 3 例、すなわち 36.1% を示した。胃癌 (原発巣) だけでも 17 例中 6 例に有効であった。有効例では、その効果の発現は 2 週終り頃から始まり、その持続は平均 2 カ月余りとなっている。組織学的には、有効例は肺癌の 1 例を除き何れも腺癌であった。

MFU 法の副作用は、食思不振、嘔気 6 例、頭痛および発熱各々 1 例、出血 3 例 (うち 2 例は放射線照射および MMC 動注を併用)、肝機能異常 2 例で、最も重要視されるのは白血球減少および粒球減少が何れも半数に見られた。その特徴は効果の発現よりかなりおくれて投与

5~6 週に出現すること、粒球減少が白血球減少よりやや早目に最低点に達すること、しかも共に他の併用法より高率に、とくに粒球減少に著明である点である。しかしその回復は 2 週間程度で比較的早く、蓄積は強くないものと思われた。

3) 他の併用法に比較して、その有効率は遜色ないが、遅延する骨髄抑制が問題点であり、さらに副作用の軽減と寛解期間の延長等を期待して、MFU 法の投与方法の改善と共に、一部 OK-432 との併用も目下検討中である。

183. 消化器癌における ACNU の臨床的検討

石渡淳一・早川和雄・飛田祐吉

久保明良・原 義雄・松永藤雄

東京都立駒込病院

ACNU は、1-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride の略でアルキル化剤としての作用を有する新制癌物質である。われわれはこの ACNU による主として消化器癌の治療効果および副作用について、ACNU と MMC、5-FU との併用群 (MFU) を中心に、ACNU 単独群も含めて検討した。対象は進行癌患者総数 40 例中で MFU 群は 20 例である。20 例中胃癌が 13 例で 10 例が肝転移を伴っていた。ACNU 単独投与群では投与総量が 60 mg 以上の症例で制癌効果が出現したものがあつた。MFU 群は、ACNU 20 mg に MMC 4 mg、5-FU 500 mg を加え、最初の 2 週間は週 2 回、以後週 1 回の投与で 8~10 回を目標に 1 クールとした。MFU 群 20 例中 7 回以上投与し得たのは 11 例、3 回で中止したものの 2 例であった。制癌効果は KARNOFSKY の criteria によれば、O-A が 5 例、O-B 3 例、O-C 2 例、1-A 3 例、1-B 2 例であり、1-A 以上の成績を示したものは 5 例であった。

7 回以上投与し得た 11 例では 1-A 以上が 4 例になった。主な副作用としては、全身倦怠感、食欲不振が多く前者が 10 例、後者が 4 例で、一過性の徐脈が 1 例みられた。白血球数の変動をみると、ACNU 単独群と MFU 群共に投与開始後 6~8 週で最低値を示すものが多かったが、血小板数の場合両群共 4~5 週目、早いものでは 3 週目から最低値を示すものが多かった。血液生化学的所見では大きな変動を示したものはほとんど無く、ACNU 投与によって肝機能検査所見が悪化したと考えられる症例は無かった。ただし 51 才男子の胃癌に肺肝転移を伴った症例で 1-B と判定された例では、

MFU 投与後に血清 Alkaline phosphatase, LDH, GOT, GPT が著しく低下し, 他の他覚的改善所見と平行したものがあつた。また BUN, 尿酸, creatinine 値もすべて正常範囲に止まり, 蛋白尿, 糖尿の発現もみたものは 1 例もなかつた。

以上, ACNU 投与で臨床症状の面からは投与初期における副作用はあまり著明ではないが, 単独投与群, MFU 群共に投与開始後 4~5 週頃から骨髄抑制が遅れて発現する点から他の Nitrosourea 系薬剤と同様注意が肝要と思われる。MFU の制癌効果の面からは, 従来の合併療法とはほぼ同じ成績を得た。

(コメント) 馬島 尚 (千葉県がんセンター)

Nitrosourea 系抗癌剤は ACNU, BCNU, CCNU, Methyl CCNU および TCNU, Streptozotocin を含んで Maximum Tolerated Dose が広いことが特色の 1 つであり, 使用上とくに注意を要する。

誌上発表 (184~209)

184. Pivmecillinam および Mecillinam の抗菌作用について

土屋 皖司・山崎 俊幸
中尾 雅文・松岡 昌義
武田薬品工業株式会社
中央研究所・企画開発本部

目的: Pivmecillinam は mecillinam と共に, LUND & TYBRING により報告された新合成ペニシリンである。両ペニシリンは多くのペニシリンと異なり 6 位側鎖が amidino 結合になっており, かつ pivmecillinam は mecillinam の 3 位側鎖に pivaloyloxymethyl がエステル結合したものである。経口投与された pivmecillinam は, 生体内で mecillinam となって抗菌作用を示す。したがって *in vitro* 抗菌作用は主として mecillinam について, *in vivo* 抗菌作用については pivmecillinam を経口投与して検討した。

方法: MIC 測定は化学療法学会法に準じて寒天培地希釈法で行なった。殺菌作用は定量培養法により検討した。感染予防効果 ($ED_{50} = \text{mg/kg}$) は実験的マウス腹腔内感染症において感染直後に 1 回薬剤を投与し, 7 日後の生存動物数から求めた。

結果: Pivmecillinam および mecillinam はグラム陰性菌には ABPC より強い抗菌力を示すが, グラム陽性菌に対するそれは ABPC より弱い。Mecillinam の抗菌力は多くの菌種で接種菌量, 培地 pH, 食塩含量などにより変化した。接種菌量により MIC が変化する要因は, 各菌種により一様でない。形態変化, 殺菌作用発

現までに要する世代数, 耐性細胞出現率, β -lactamase 産生能などが種々な程度に組み合わせられている。Mecillinam の殺菌作用は培養条件により異なり, 菌増殖の著しい状態でより強い作用を示した。Pivmecillinam は, 各種グラム陰性菌による実験的マウス腹腔内感染症で ABPC より強い予防効果を示し, さらに ABPC 耐性菌感染マウスにおいても明らかな予防効果を示した。

まとめ: Pivmecillinam および mecillinam はグラム陰性菌に強い抗菌力を示す。これらペニシリンの抗菌力は接種菌量により著しく変化するが, 10^6 CFU/ml 菌液で感受性を示す菌種による腹腔内感染マウスにおいて強い予防効果を示した。

185. Pivmecillinam の実験動物における吸収・体内分布・排泄について

土屋 皖司・山崎 俊幸
畚野 剛・松岡 昌義
武田薬品工業株式会社
中央研究所・企画開発本部

目的: Pivmecillinam は経口投与により実験的マウス感染症において予防効果を示し, 生体内では mecillinam に転換して抗菌作用を示すと考えられる。各種実験動物に pivmecillinam は経口投与, mecillinam は静脈内投与し, 吸収・体内分布・排泄について検討した。

方法: マウス, ラット, ウサギおよびイヌを用いて, *E. coli* NIHJ を検定菌とする cup 法で mecillinam 相当量を求めた。

結果: 各種動物組織と pivmecillinam と混合すると pivmecillinam は速やかに mecillinam になった。マウスでは pivmecillinam 100 mg/kg 経口投与により最高血中濃度は 30 分後にみられ, 8 時間後にも検出できた。肝および腎濃度はほぼ同程度で血中濃度より高く, 肺および脾濃度は低かった。ラットでは pivmecillinam 100 mg/kg 経口投与により最高血中濃度は 30 分後にみられ, 8 時間後も検出できた。肝および腎濃度は血中濃度より高く, とくに肝濃度は腎濃度の数倍に達した。肺および脾濃度は低かった。尿中には 24 時間後までに約 10% が排泄された。ウサギでは pivmecillinam 100 mg/kg 経口投与により最高血中濃度は 30 分~1 時間後にみられ, 8 時間後にも検出できた。腎濃度は血中濃度より高かったが, 肝, 肺, 脾濃度は低かった。尿中には 8 時間後までに約 13% 排泄された。また mecillinam 20 mg/kg 静脈内投与により 6 時間後までに尿中に 66%, 胆汁中に 2.7% 排泄された。イヌでは pivmecillinam 100 mg/kg 経口投与により最高血中濃度は 1~2

時間後にみられ、8時間後にも検出できた。Mecillinam 20 mg/kg 静脈内投与により6時間後までに尿中に66%、胆汁中に4.6% 排泄された。

まとめ：Pivmecillinam は、臓器と混合すると速やかに mecillinam に変化した。Pivmecillinam の経口投与によりマウスおよびラットでは30分後、ウサギおよびイヌでは1~2時間後に最高血中濃度を示し、その後徐々に低下した。Pivmecillinam 経口投与による尿中排泄率は約10%であったが、mecillinam を静脈内投与すると約66%が尿中へ、約2~4%が胆汁中に排泄されるので、本剤の主排泄経路は尿路と考えられる。

186. Pivmecillinam の生体内動態について

土屋 皖司・畚野 剛
常盤 知宣・植村 家頭

武田薬品中央研究所，野村総合研究所

(目的) 合成ペニシリン Pivmecillinam は生体内でエステルアゼにより Mecillinam に転換され抗菌力を表わす。われわれはこの薬物の生体内動態を明らかにするため、 ^{14}C -Pivmecillinam を用いラットでの吸収、分布、代謝、排泄の研究を行なった。

(方法) 実験動物は S. D. 系雄性ラット (200~250 g) を用いた。 ^{14}C -Pivmecillinam は、methylene amino 部位の炭素を標識したものを、水溶液として経口投与した (29.2 mg/kg)。尿中代謝物は高速液体クロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーにより分析した。

(結果) 血漿中放射能濃度は投与後15分で最も高く、その後速やかに減少した。放射能の組織内濃度は胃腸管系に最も高く、次いで、肝、腎、甲状腺、副腎、肺、骨髓、脾、心、筋肉、精巣、眼球、脳の順である。この薬物の主排泄経路は糞中排泄で48時間までに投与量の74.6%に達した。なお、胆管瘻ラットで投与後30時間までに投与量の約10%の放射能が胆汁中に排泄された。いっぽう、48時間までに投与量の24%が尿中に排泄された。投与後4時間までの尿中に含まれる放射性代謝物は高速液体クロマトグラフィーにより3つの放射能ピーク (P-1, P-2, P-3) に分画された。それぞれのピークは Mecillinam 関連化合物の合成標準品の溶出位置との比較により、6- β -formamido penicillanic acid (N-formyl APA), 6- β -[hexahydro-1 H-azepin-1-yl]-methyleneamino] penicilloic acid (mecillinam penicilloic acid), および Mecillinam と推定され、さらに、各ピークを濃縮し2種類の薄層クロマトグラフィーにより CO-クロマトグラフィーを行ない標準品と代謝物の Rf 値が

一致することから、それぞれ上記の化合物であることを確認した。Pivmecillinam は尿中に検出されなかった。4時間までの尿中の各代謝物の量比は、Mecillinam 45.8%、Mecillinam penicilloic acid 14.2%、N-formyl APA 22.4% であり、未回収放射能は約12%であった。4時間から8時間までの尿中にも同様の代謝物が認められ、それぞれの量比は、Mecillinam 33.4%、Mecillinam penicilloic acid 14.2%、N-formyl APA 41.6%、未回収放射能9%であった。

187. PIV-Mecillinam および Mecillinam に関する細菌学的評価

中 沢 昭 三・西野武志・後藤直正
米永かつみ・横手昌子
京都薬大・微生物

Ampicillin (ABPC) を比較薬剤として、*in vitro* の実験においては Mecillinam を用い、*in vivo* においては PIV-Mecillinam を使用して検討を行ない、次のような成績を得た。

1. 抗菌スペクトラムはブドウ球菌などのグラム陽性菌では Mecillinam は ABPC に比べて高い MIC 値を示したが、グラム陰性菌に対しては反対で、たとえば大腸菌などに対しては Mecillinam は ABPC よりも約10倍くらい強い抗菌力を示した。しかし緑膿菌に対しては無効でその MIC 値は $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床分離大腸菌に対する感受性分布では、約 10^8 cells/ml を1白金耳接種した場合 ABPC 耐性 ($>100 \mu\text{g/ml}$) の6株に対して Mecillinam も $50 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の耐性値を示した。しかし約 10^6 cells/ml を1白金耳接種した場合にはこの耐性株はいずれも $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に感性化された。またこの時の分布は Mecillinam は $0.19 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、ABPC、Amoxicillin (AMPC) はいずれも $3.12 \mu\text{g/ml}$ にピークを有していた。また肺炎桿菌に対する感受性分布では、 10^6 cells/ml 接種した場合 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に感性化される株が約20%存在した。しかし大腸菌の場合と異なり $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株も約40%存在した。変形菌 (Indole (+), (-) を含む) に対する感受性分布は、 10^6 cells/ml 接種した場合、Mecillinam は $50 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、ABPC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示した。

3. マウス実験的感染症に対する治療効果では、ABPC 感受性大腸菌 No. 29 の場合、 10^6 cells/mouse を i. p. 接種し2時間後、経口投与により治療をおこなった

ところ PIV-Mecillinam の ED_{50} は 0.0096 mg/mouse, ABPC は 0.795 mg/mouse であり, PIV-Mecillinam のほうがひじょうに優れた効果を示した。しかし接種菌量をかえて接種した場合, 1.5×10^8 cells/mouse 接種ではその ED_{50} 値は PIV-Mecillinam が >16 mg/mouse, ABPC が 5.4 mg/mouse であり, *in vivo* においても *in vitro* 同様菌量の影響を受けることが判明した。また ABPC 耐性大腸菌 No. 33 の場合, ABPC, AMPC の DC_{50} 値はいずれも >16 mg/mouse であったが, PIV-Mecillinam は 0.14 mg/mouse という ED_{50} を示し, ABPC 耐性大腸菌に対して有効であることが判った。また PIV-Mecillinam の治療時期による影響では感染直後に治療をおこなったほうが良い効果を示した。

4. Mecillinam に対する耐性変異株の出現率について検討をおこなったところ, 同じ大腸菌でも菌株によって差が見られ, 多いものでは 10^4 個に1個の割合で $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株が認められたが, 全く含まれない菌株も存在した。またそれらの耐性株について病原性の検討をおこなったところ, いずれも原株より弱くなっていることが判った。

5. ABPC 耐性菌 (3株) および感受性大腸菌 (1株) を使用して, Dicloxacillin と Mecillinam の併用効果について検討をおこなったところ, box 法と増殖曲線に及ぼす影響で協力作用が認められた。また肺炎桿菌においても協力作用が見られた。

188. FL-1060 に対する基礎的検討

川辺晴英・斉藤和子・沢田洋介
福岡義和・久保田民子・井上邦雄
布施愛索・三橋進

群馬大学医学部微生物学教室

新合成ペニシリン FL 1060 について抗菌作用, β -lactamase に対する安定性, マウス感染治療効果等について検討を行なったので報告する。

方法および結果

I) 臨床分離株に対する抗菌力: 臨床分離の *Salmonella*, *Proteus* groups, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis* の9菌種25株について FL 1060 と Ampicillin (ABPC) との抗菌力を調べた。 10^6 cells/ml 1白金耳の接種では, *Salmonella*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* の菌種において FL 1060 の MIC は ABPC よりも勝っていたが, その他の菌種では同等もしくは劣っていた。そこで FL 1060 が有効であった大腸

菌と *Klebsiella* について菌株をふやして同様に行なった。感受性試験培地には Heart Infusion agar (栄研) を用いた。なお, 対照薬剤として ABPC, Cephazolin (CEZ) を置いた。 10^8 cells/ml を1白金耳接種した時の50%阻止は FL 1060 は $50 \mu\text{g/ml}$ であった。 10^6 cells/ml を1白金耳の接種においては, FL 1060 の MIC ピーク ($0.8 \mu\text{g/ml}$) に比し, CEZ, ABPC は各々 $3.1 \mu\text{g/ml}$ および $12.5 \mu\text{g/ml}$ を示した。次に *Klebsiella pneumoniae* 100株を用いて同様に感受性分布を調べた。 10^8 cells/ml の菌液を用いた場合では, FL 1060 の MIC はすべて $100 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した。次に接種菌量を 10^6 cells/ml 1白金耳にすると FL 1060 は $0.8 \mu\text{g/ml}$ に MIC ピークを示した。その時の CEZ, Cephalexin (CEX) のそれは各々 $3.1 \mu\text{g/ml}$, $6.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ を示した。

II) 殺菌効果: 大腸菌 25株を用いて FL 1060 の MIC と minimum bactericidal concentration (MBC) を比較検討した。 FL 1060 では, MIC ピークに比し MBC ピークがかなり高い濃度でずれ, この薬剤は殺菌的よりむしろ静菌的に作用しているものと思われた。対照薬剤として用いた CBPC, ABPC は, MIC と MBC のピークはほぼ一致した。さらに各薬剤を作用して経時的に生菌数を測定した実験においても同様な結果が得られた。

III) β -lactamase に対する安定性: 大腸菌の産生する I 型 Penicillinase (PCase) に対しては, ABPC よりもやや弱い傾向を示した。 II 型 PCase に対しては, ABPC, FL 共によくこわれた。黄色ブドウ球菌の PCase, 緑膿菌の PCase や Carbenicillinase (CPCase) に対しては全く安定であったが, これらの β -lactamase を産生する菌に対し, FL 1060 は無効であった。なお, 大腸菌の産生する Cephalosporinase (CSase) には安定であった。

IV) マウス感染治療効果: CEZ 耐性大腸菌を用いて, ICR-JCR マウスに対する FL 1060 の ED_{50} を求めた。 $MLD 6 \times 10^7$ cells の菌を腹腔感染させた。感染直後に1回薬剤を皮内注射した。 FL 1060 の ED_{50} は 8.75 mg/kg , CEZ および ABPC のそれは共に 100 mg/kg であった。しかし, FL 1060 は薬剤量を増しても生存率には余り変動が見られなかった。なお, 用いた *E. coli* の MID は FL 1060 $3 \mu\text{g/ml}$ 以下, CEZ $100 \mu\text{g/ml}$, ABPC $200 \mu\text{g/ml}$ である。

V) 要約: FL 1060 は大腸菌, *Klebsiella* にとくに有効であった。その作用は静菌的であり MIC の測定値に菌量の影響を大きくうけた。 β -lactamase に対する FL 1060 の安定性は, PCase の I, II 型により分解をうけるがブドウ球菌の PCase, 緑膿菌の PCase および

CPCase に対しては全く安定であった。しかしこれら菌種に対して FL 1060 は無効であった。大腸菌を用いたマウス感染治療実験では FL 1060 の効果は認められたが、dose response が弱く、この薬剤の殺菌作用の低さを反映しているものと思われた。

189. Pivmecillinam に関する研究

斎藤 玲・石川清文・加藤康道

北海道大学第2内科

富沢 磨 須美

札幌北辰病院内科

中山 一 朗

札幌鉄道病院内科

目的：Pivmecillinam は6位の側鎖が amidino 結合になっている特異な化学構造の新合成ペニシリンである。本剤は経口投与後、腸管粘膜内のエステラーゼにより3位の pivaloyloxymethyl ester が加水分解され、mecillinam となり、抗菌作用を発揮するといわれる。本剤の吸収、排泄および内科的感染症に対する臨床効果を検討したので報告する。

方法：1) 吸収・排泄：5名の健康成人男子 Volunteer に pivmecillinam 200 mg 1回および2回連続投与し、血中濃度および尿中排泄をみた。空腹時投与と食後投与の cross-over で検討を行なった。

薬剤濃度測定は *E. coli* NIHJ 株を検定菌とする薄層平板カップ法およびディスク法で行なった。培地は Bacto antibiotic assay medium 4(Difco) を用い、標準曲線は mecillinam の血清および pH 7.0 の磷酸緩衝液希釈を用いた。

2) 臨床的検討：尿路感染症 26例(同一症例3例を含む)、内訳は急性膀胱炎 18例、慢性膀胱炎 6例、その他2例と、胆道感染症5例に本剤を投与し、その臨床効果を検討した。1日投与量は 400, 800, 1,200 mg で、それぞれ4回に分服した。

結果：1) 吸収・排泄：血中濃度および尿中排泄を5例の平均値でみる。1回投与では、空腹時の血中濃度の peak は1時間で 2.6 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間で 2.39, 6時間で 0.05 であった。食後は、peak は1時間で 1.71, 2時間で 1.66, 6時間で 0.04 であった。空腹時投与のほうが高く、かつ持続する成績であった。尿中排泄は、6時間までの排泄率で、空腹時が 44.3%、食後が 30.6% で前者がよい成績であった。

2回連続投与の結果は、血中濃度で空腹時は、1回目の peak が1時間で 1.42 $\mu\text{g/ml}$ 、2回目も1時間で 2.48 であり、4時間では 0.26 であった。食後では、1

回目の peak は2時間で 1.92, 2回目も2時間で 1.91 で、6時間で 0.42 であった。尿中排泄率は2回の合計で10時間までの観察で、空腹時で 49.2%、食後で 48.6% となり、両者間に差はなかった。

2) 臨床効果：尿路感染症で、尿中からの検出菌は、大腸菌 9例、*Klebsiella* 10例、*Proteus rettgeri* 3例、*Proteus mirabilis* 1例、*Providencia* 1例、*Enterobacter* 2例であった。細菌学および臨床的な総合効果では、急性膀胱炎は 16例が有効で、やや有効は2例であった。慢性膀胱炎とその他の計8例では、有効4例、やや有効3例、無効1例であった。なお、投与中止後再排菌を認めたものが7例あった。胆道感染症の検出菌は、大腸菌3例、*Klebsiella* 2例で、やや有効2例、無効3例であった。副作用は、食欲不振、下痢が各1例あったが、共に投薬は継続された。薬剤投与の前後で、GOT, GPT, AL-P, RBC, Hb, WBC, BUN, 血清クレアチニン等の測定を行なったが、GPT 上昇が1例に認められただけであった。

190. Pivmecillinam に関する研究

真下啓明・深谷一太・国井乙彦

東京大学医科学研究所内科

目的・方法：Pivmecillinam は合成ペニシリンのもつアシル結合がアミディノ結合に変った独特の化学構造を持っている新抗生物質であり、経口投薬後腸粘膜のエステラーゼにより加水分解をうけて Mecillinam となって抗菌力を発揮する。本物質に対する評価の一端として、各種グラム陰性桿菌の臨床分離株の感受性測定を治療標準法にて行ない、また臓器ホモジネートによる Pivmecillinam から Mecillinam への転換の様相について薄層クロマトグラフ・バイオオートグラフ(溶媒系、酢酸エチル：酢酸：水=5:2:1, 検定菌 *E. coli* NIHJ, 東京化成スポットフィルム・シリカゲル)により検討を行なったので、それらの成績について報告する。

結果ならびに考察：Mecillinam に対する感受性値は接種菌量に支配されることが多く、菌量を減らした時 $>100 \rightarrow 0.2 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$ という株がかなり認められた。いっぽう、MIC 値がほとんど変動せず $>100 \mu\text{g/ml}$ に止まる株もまれならぬみられた。MIC 値の小きくなる株は大腸菌に多かった。ABPC との相関では本物質が優れているものと、ABPC が優れているものと相半ばしたが、接種菌量を減らすと本物質に対する MIC が小さくなるものが多かった。なお被検 36 株中 6 株において、2倍段階希釈平板上に1段階ないしそれ以上飛ばして集落の生育を認めるいわゆる skip phenomenon を呈し

た。また Mecillinam 5 または 50 μg を含ませたディスクを希釈菌液塗抹平板上におくと、形成阻止円の内部にかなりの数の孤立集落の発生を認めた。

Pivmecillinam 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ になるように pH 7.0 M/15 磷酸緩衝液または HI ブイオン中に溶解しておくとして 1 時間後には Mecillinam のスポットを認め、後者においてより大であった。pH 6.0 同上緩衝液では変化をみなかった。イヌ・ウサギ・ラット・マウスの肝または腸ホモジネート 200 倍希釈のもの、Pivmecillinam 1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を等量混合して 37°C に置き、経時的にメタノールを添加して反応を止め、産生された Mecillinam の量を阻止円の大きさから、マウス 30 分の値を 100% として求めた。マウス・ラット・ウサギで速やかであったが、イヌでは遅かった。同様の実験を腸ホモジネートについて行なったところではラット・マウスで速く、次いでウサギであり、イヌでは 30 分後 Mecillinam の産生を認めなかった。マウス肝・腸ホモジネートについて本物質と Pivampicillin とについて加水分解の速度を比較すると、後者でやや速やかに作用を受ける傾向を示した。またコルヒチン前処置 (100 $\mu\text{g}/100\text{g}$ 3 日筋注) マウス腸では無処置の際よりいくぶん反応が遅い傾向を示した。

以上から Pivmecillinam の Mecillinam への転換、Mecillinam の抗菌力についての検討から、本物質が Mecillinam として抗菌作用を生体内で示すことが伺われた。

191. Pivmecillinam の臨床的検討

渡辺健太郎・小山 優・木原令夫
中川 圭一・横沢光博
東京共済病院内科

新しく開発された新抗生剤 Pivmecillinam を尿路感染症 9 例、胆道感染症 3 例に投与した成績について報告する。尿路感染症のうち急性膀胱炎 3 例、急性腎盂腎炎 2 例においては 1 日投与量 200~400 mg で臨床的にも細菌学的にも 4 例に有効であった。有効例の起炎菌は *E. coli* であったが、無効例は *Proteus morgani* して、糖尿病による神経因性膀胱の合併があった。慢性膀胱炎 4 例においては、1 日投与量は 200~600 mg で、臨床的には 4 例中 2 例に有効、細菌学的には 1 例だけ有効であった。4 例中 2 例は留置カテーテル施行中のものであった。胆道感染症では胆石に合併した急性胆のう炎 3 例に、1 日 300~800 mg を投与したが、臨床的効果は 3 例中 2 例にみられ、細菌学的には 1 例だけ有効であった。副作用としては 600 mg 以上投与した 2 例において

食欲不振、胃部膨満感、悪心などがみとめられた。

本剤は吸収されてから Mecillinam となるが、このものの抗菌力は、*E. coli* に対しては 0.2~0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示す株が大部分であり、200 mg 投与で血中濃度の Peak は 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後となり、尿中排泄率も 6 時間までに 50% 前後、胆汁中排泄は 200 mg 投与で 4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度となるので、本剤は尿路および胆道感染症に有用性のある薬剤と考えられる。

192. FL-1039 にかんする基礎的・臨床的研究

山本俊幸・春日井将夫・北浦三郎
松浦伸夫・加藤政仁・菅 栄
永坂博彦・武内俊彦
名市大第一内科

新しく開発された合成ペニシリンである FL-1039 について基礎的ならびに臨床的に検討した結果について報告する。基礎的事項としてはラットにおける血中および臓器内濃度を測定し、ラット剔出灌流時の胆汁中移行について観察した。臨床的には主として尿路感染症に使用し、その臨床効果、副作用について検討した。血中および臓器内濃度については体重約 200 g の雄性ウイスターラット (1 群 3 匹) を用い、本剤 20 mg/kg 経口投与時の血中 (動脈血、門脈血) および臓器内濃度 (肺、肝、腎) の時間的推移を、*E. coli* NIHJ を検定菌とする平板ディスク法によって測定した。血中濃度では動脈血、門脈血いずれも投与後 30 分にピークを認め、以後漸減し 6 時間後には測定不能であった。その値は動脈血において 30 分 1.53 \pm 0.29 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、1 時間値 0.97 \pm 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 時間 0.13 \pm 0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4 時間 0.02 \pm 0.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、門脈血においてはそれぞれ 3.17 \pm 0.61 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、1.67 \pm 0.46 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.27 \pm 0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.02 \pm 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と門脈血が高値であり、動脈血の約 2 倍であった。臓器内濃度でも血中濃度の推移と同様投与後 30 分にピークを認め以後漸減し、6 時間後も測定可能であったが、肺では 4 時間目以後は測定不能であった。その値は肝で最も高値であり腎の約 5 倍の濃度を示し、体内分布としては肝>腎>門脈血>動脈血>肺の順であった。胆汁中移行については MILLER や BRAUER によって考案された Liver-perfusion aeration apparatus の改良型を用いるラット剔出肝灌流を行ない、灌流 3 時間目まで 1 時間ごとに胆汁中濃度を測定し、胆汁中排泄量を算出した。濃度測定は前述の方法で行なった。灌流時の胆汁中濃度は 5 例の平均で 1 時間目 340.8 \pm 27.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 時間目 405.6 \pm 62.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3 時間目 285.2 \pm

23.6 $\mu\text{g/ml}$ と2時間目にピークを認めた。胆汁中排泄量は1時間 224.2 \pm 45.3 μg , 2時間目 245.9 \pm 31.1 μg , 3時間目 181.7 \pm 13.1 μg であり, 3時間の総量としては 651.7 \pm 81.7 μg で, 回収率は 8.3% であった。この値は従来同種の方法で行なった他のペニシリン剤に比較して明らかに低値であった。

臨床的には 17 例の尿路感染症に使用し著効 4 例, 有効 4 例, 無効 9 例の成績であった。症例の内訳は急性膀胱炎 2 例, 慢性膀胱炎 12 例, 急性腎盂腎炎 2 例, 慢性腎盂腎炎 1 例であり, 急性症はいずれも著効を示した。投与量は 1 日 200 mg であり, 投与日数は 3 日から 16 日間 (平均投与日数 4.8 日) であった。副作用としては 2 例に軽度の下痢を認め, 9 例にアルカリ性ホスファターゼ値 (AL-P) の上昇を認めた。この下痢は投与終了後短時に軽快し, AL-P 上昇の 7 例は投与終了後正常化した。他の 2 例についてはなお高値が持続し現在追跡調査中である。

193. Pivmecillinam の臨床応用にかんする検討

三木文雄・尾崎達郎・浅井俱和
川合暲英・久保研二・寺田忠之
塩田憲三

大阪市立大学医学部第 1 内科

〔目的・方法〕 Pivmecillinam の臨床有用性を検討する目的で, 諸種の病巣から分離した *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* および *Pseudomonas* の Mecillinam に対する感受性分布を日本化学療法学会標準法により測定し, 空腹健康成人に 1 回 50 mg あるいは 200 mg を経口投与した場合の血清中濃度の推移ならびに尿中排泄量を, *E. coli* NIHJ を検定菌としたカップ法にて測定した。さらに, 尿路感染症 7 例, 胆道感染症 1 例, 気道感染症 1 例に本剤 1 日 200~800 mg を投与し, 治療効果ならびに副作用の有無について検討した。

〔結果〕 *Staph. aureus* の本剤に対する感受性は悪く, $10^8/\text{ml}$ 接種では 90% が 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の MIC, $10^9/\text{ml}$ 接種でも 80% 以上が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す。*E. coli* は $10^8/\text{ml}$ 接種では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが存在するが, $10^9/\text{ml}$ 接種では 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示す株が多い。*Klebsiella* は $10^8/\text{ml}$ 接種では MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が 80% 以上を示すが, $10^9/\text{ml}$ 接種では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す株が多い。*Proteus* も $10^8/\text{ml}$ 接種では 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す株が多いが, $10^9/\text{ml}$ 接種では MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 80% 以上を占める。

血清中濃度のピークは, 経口投与 1 時間後に認められ, 50 mg 投与時は 0.35 $\mu\text{g/ml}$, 200 mg 投与時には 1.05~2.1 $\mu\text{g/ml}$ を示す。6 時間内の尿中回収率は 40% 内外を示し, 尿中濃度は 50 mg 投与時には 53~80 $\mu\text{g/ml}$, 200 mg 投与時には 200~350 mg に達する。

急性単純性膀胱炎 4 例中 3 例有効, 慢性膀胱炎 1 例は無効, 腎盂腎炎 2 例は有効, 1 例の胆嚢炎も有効, 大腸菌による肺炎は無効の臨床成績を得たが, 細菌学的効果を追究し得た 6 例ではすべて起炎菌の消失を得られなかった。副作用として, 1 日 800 mg 投与 7 例中 2 例に悪心あるいは下痢の消化器症状が出現し, 1 例に好酸球増多が認められた。

〔考察〕 本剤は従来の合成ペニシリンに比して, グラム陰性桿菌に対する抗菌力は強いが, 抗菌力に対する接種菌量の影響が大きい。投与量を 1 日 800 mg とした場合, 消化器障害が比較的高頻度に認められるので, 副作用を防止するためには, より少量投与を余儀なくされるが, 本剤経口投与時の血清中濃度の成績からみて, 排泄臓器である尿路および胆道以外の感染症に対する効果は期待し難く, 事実 1 例ではあるが, 大腸菌性気道感染症は無効に終わった。尿路感染症においては, かなりすぐれた臨床成績を得たが, 細菌学的に有効の成績を得ることが出来なかった。以上の成績から, 本剤は比較的単純な尿路感染症が, その主な投与対象ではないかと考えられる。

194. Pivmecillinam の臨床的検討

上田良弘・右馬文彦・呉 京修
岡本緩子・大久保 滉

関西医科大学第一内科

〈目的〉 グラム陰性桿菌に特異的な抗菌力を示すといわれている新合成ペニシリン, Pivmecillinam を 8 例の尿路感染症に使用し, その効果を検討した。

〈方法〉 起炎菌, グラム陽性菌 4 例, グラム陰性菌 4 例の尿路感染症に, 1 日 200 mg, 一部 300 mg の Pivmecillinam を 4 日~11 日間投与した。

〈結果〉 6 例に有効, 1 例は反復投与して有効, 1 例は無効であった。

〈副作用〉 他の 1 例 (急性大腸炎) を加えた全 9 例中 4 例に赤血球数, ヘモグロビン値の減少を認めた。赤血球の減少率は 10% 程度 2 例, 14% 1 例, 20% 1 例で, 追跡し得た例では, 投与中止後回復を認めた。

以上, 8 例中 7 例に有効であり, 臨床的には有用な薬剤であると考えられるが, その使用にあたっては, 副作用, とくに血液学的な検索が重要であろう。

195. Pivmecillinam に関する基礎的研究, ならびに尿路感染症への応用

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

長崎大学医学部第2内科

猿渡勝彦・餅田親子

伊折文秋・林 愛

長崎大学医学部検査部

新しく開発された Pivmecillinam (FL-1039) は、経口用合成ペニシリン剤である。本剤そのものの抗菌活性は比較的弱く、内服後腸管の非特異的エステラーゼにより加水分解されて Mecillinam (FL-1060) となり、抗菌作用を発揮するものとされる。

今回私達は、本剤を入手する機会を得、各種臨床材料分離菌に対する抗菌力や健康成人に投与した場合の吸収、排泄状況ならびに尿路感染症の症例に投与し、その臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

1. 臨床材料分離株に対する抗菌力

教室保存の標準株 21 株と最近当院で分離したグラム陰性桿菌 513 株 (*E. coli* 81, *Kl. aerogenes* 81, *Serratia marcescens* 212, *Pr. vulgaris* 22, *Pr. mirabilis* 50, *Pr. rettgerii* 14, *Pr. inconstans* 11, *Pr. morgani* 42) の計 534 株について、本学会標準法に従い本剤と ABPC の MIC を測定し、両剤を比較した。また、*E. coli*, *Kl. aerogenes*, *S. marcescens*, *Pr. mirabilis* については、接種菌量 $10^6/ml$ と $10^8/ml$ の両者を用いて行ない比較した。FL-1039 の抗菌力は FL-1060 よりやや劣った。 $10^8/ml$ 接種による FL-1060 と ABPC の比較成績では FL-1060 は *E. coli*, *Kl. aerogenes*, *Pr. vulgaris*, *Pr. mirabilis* に対して、ABPC よりやや強い抗菌力を示したが、他の株ではほとんど両剤とも $100 \mu g/ml$ 以上に分布した。 $10^6/ml$ と $10^8/ml$ 接種群の比較では、*E. coli* では前者で $0.78 \mu g/ml$ 、後方で $50 \sim 100 \mu g/ml$ 以上にピークがあり、*Kl. aerogenes* では、前者で $3.13 \mu g/ml$ と $100 \mu g/ml$ 以上の 2 峰性を示し、後方で $100 \mu g/ml$ 以上、*Pr. mirabilis* では、両者とも $25 \sim 50 \mu g/ml$ にピークがあった。すなわち、接種菌量により MIC の差が著明にみられた。

2. 健康成人における吸収、排泄

健康成人男子 3 名 (年齢 31~35 才, 体重 62~70 kg) に、FL-1039 100 mg 空腹時に内服させ、経時的に採血、採尿し、*E. coli* NIHJ を検定菌としたカップ法で

測定した。血中濃度は、1 ないし 2 時間目にピークがあり、平均 2 時間目に $0.62 \mu g/ml$ の値を得、6 時間目には測定不能となった。尿中には 1 ないし 2 時間目に $175 \sim 390 \mu g/ml$ の濃度レベルを得、6 時間までに平均 38.7% が回収された。

3. 尿路感染症への応用

急性膀胱炎 3 例、慢性膀胱炎 1 例、慢性腎盂腎炎 2 例の計 6 例に 1 日量 150 mg 分 3 投与を 7~21 日間行なった。起炎菌は、*E. coli* 4 例、*Ps. aeruginosa* 1 例、*Kl. aerogenes* 1 例であった。自覚症状、尿中細菌の消失、尿所見などから総合的效果判定を行なったが、*E. coli* を起炎菌とした 4 症例は全例著効をみた。副作用は、血中ビリルビン値が軽度上昇した例が 1 例あったが、その後正常化した。なお現在検討中である。

196. FL-1039 および Amoxycillin の胆汁中移行と胆道感染症に対する効果

脇 慎治・内村正幸・武藤良弘
門野 寛・林 輝義・鮫島恭彦
石垣実弘・室久敏三郎・岩永正明
高平好美・小張 一峰

県西部浜松医療センター 外科, 内科

(目的) 胆道感染症は 2 次的に胆道壁の障害と細菌感染を伴い重篤な症状を見る疾患で、胆汁中にグラム陰性桿菌を主体とする細菌が高率に分離される。そのため治療にあたっては化学療法剤の選択は、血中移行とともに、胆汁中に高濃度に排泄される抗生剤の選択が要求される。今回胆道感染の抗生剤選択を目的に、グラム陰性菌、とりわけ大腸菌および肺炎桿菌に強い抗菌力を有する FL 1039 および Amoxycillin (AMPC) について胆汁中移行について、cross-over 経口投与により比較検討した。

(方法) 胆嚢および総胆管結石の手術後、総胆管を切開、T 字管を留置した症例で、術後約 2 週間を経過し胆汁流出のほぼ一定した全身状態の良好な症例を用い、抗生剤の移行を検討した。さらに臨床的検討に際しては急性胆管炎で経皮的に胆管ドレナージを施行した症例について経時的に細菌の変化をみた。

薬剤投与。FL 1039 は FL 1060 として 100 mg 含有錠剤および AMPC 250 mg 含有カプセルを早朝空腹時に投与し、cross-over の際は少なくとも 2 日間の間隔をおき測定した。薬剤投与前、投与後について、採血と同時に T 字管から流出胆汁を採取測定した。

(結果) FL 1039 100 mg, AMPC 250 mg を cross-over 投与した際の最高血中濃度は前者で投与後 2 時間

目に見られ、平均 $0.90 \pm 0.46 \mu\text{g/ml}$ であり以後漸減しほぼ8時間後に血中から消失する。また胆汁中の濃度は投与後1時間目に最高値に達し、その濃度は $3.45 \sim 5.35 \mu\text{g/ml}$ で平均 $4.03 \pm 0.79 \mu\text{g/ml}$ となり血中濃度の最高値に比べ4.4倍の移行が認められた。また投与後8時間までの尿中排泄は平均 $28.37 \pm 8.44\%$ であった。後者 AMPC では血中濃度は胆汁中濃度とともに投与後2時間目に最高値に達し、血中濃度は $2.79 \pm 0.49 \mu\text{g/ml}$ で胆汁中濃度は $0 \sim 4.72 \mu\text{g/ml}$ で平均 $1.87 \pm 2.08 \mu\text{g/ml}$ となり最高血中濃度と比べ0.67倍の移行である。投与後8時間までの尿中排泄は $37.30 \pm 28.29\%$ であった。

(考察) FL 1039 100 mg, AMPC 250 mg を cross-over 投与し、血中濃度および胆汁中濃度と投与後8時間までの尿中排泄について比較検討した。FL 1039 は胆汁中濃度対血中濃度の濃度比は4.4倍であるのに対し、AMPC のそれは0.67と、前者で胆汁中移行は良好であった。しかし尿中排泄はFL 1039 の 28.37% に対しAMPC は 37.30% と後者に良好である。さらに臨床症例の効果についても報告する。

197. 外科領域における Pivmecillinam の基礎的、臨床的検討

柴田清人・由良二郎・品川長夫
西秀樹・鈴木芳太郎
名古屋市立大学第一外科教室

Pivmecillinam (FL-1039) について、基礎的、臨床的検討を加えたのでその成績について報告する。

抗菌力：外科病巣分離の黄色ブドウ球菌 21 株、大腸菌 38 株、変形菌 30 株、*Klebsiella* 40 株について本剤に対する感受性分布を Ampicillin (ABPC) および Cephalexin (CEX) に対する感受性分布と比較した。黄色ブドウ球菌については、FL-1039 は ABPC, CEX と比較しその抗菌力は劣っているが、大腸菌については、FL-1039 が最も良好な感受性を示した。変形菌については、ABPC, FL-1039, CEX の順であり、*Klebsiella* については、CEX, FL-1039, ABPC の順に感受性は良好であった。

吸収、排泄：家兎3例について本剤の 50 mg/kg を1回筋注投与し、血中濃度ならびに胆汁中濃度を測定した。3例平均の血中濃度は、投与後30分で $3.8 \mu\text{g/ml}$ とピークを示し、1時間で $2.8 \mu\text{g/ml}$ 、2時間で $1.9 \mu\text{g/ml}$ 、4時間で $1.6 \mu\text{g/ml}$ 、6時間で $1.4 \mu\text{g/ml}$ であり、胆汁中濃度は投与後1時間で $6.0 \mu\text{g/ml}$ 、2時間で $4.5 \mu\text{g/ml}$ 、3時間で $5.2 \mu\text{g/ml}$ 、4時間で $5.8 \mu\text{g/ml}$ 、5

時間で $10.6 \mu\text{g/ml}$ 、6時間で $7.5 \mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度のピーク値は血中濃度のピーク値の約2.8倍であり、本剤の胆汁中移行は良好であった。6時間までの胆汁中回収率は3例平均で 0.20% であった。

臨床成績：軟部組織の急性化膿性感染症を主体とする外科的感染症の14例に使用した。著効2例、有効7例、やや有効1例、無効2例、判定不能2例であった。副作用として下痢と悪心を訴えた2例があった。

198. 外科領域における FL-1039 の臨床使用成績

藤本幹夫・上田隆美・平尾智
酒井克治・白羽弥右衛門
大阪市立大学医学部外科学第2教室
川畑徳幸
大阪市立北市民病院外科
沢田晃
大阪市立桃山市民病院外科
政田明德
城東中央病院
佐々木武也
藤井寺市立道明寺病院外科

新合成ペニシリン FL-1039 の体液内濃度ならびに臨床使用成績について報告する。

(1) FL-1039 の体液内濃度

健康成人4人に FL-1039 50 mg あるいは100 mg を早朝空腹時に経口投与したのちの血清中濃度ならびに尿中排泄量を測定した。なお、測定にあたっては、検定用菌を *E. coli* とする薄層平板カップ法を用い、working standard の希釈には pH 7.0 の 0.1 M phosphate buffer 液を使用した。

FL-1039 50 mg 内服後の血清中濃度は30分後にピーク値平均 $0.66 \mu\text{g/ml}$ を示し、その後漸減して6時間後平均 $0.01 \mu\text{g/ml}$ となった。尿中は8時間までに 26.34 mg (52.68%) が排泄され、そのうちの約半量は2時間までに排泄された。

FL-1039 100 mg 内服後の血清中濃度は1時間後にピーク値平均 $1.31 \mu\text{g/ml}$ を示し、6時間後には平均 $0.07 \mu\text{g/ml}$ となり、50 mg 投与時にくらべて約2倍の血清中濃度を示していた。尿中へは8時間までに 43.31 mg (43.3%) が排泄された。

(2) 臨床使用成績

(a) 胆道感染症

胆道感染症12例(胆のう炎5例、術後胆管炎6例、化膿性胆管炎1例)に、本剤1日 $100 \sim 400 \text{ mg}$ を投与

し、著効2例、有効5例、やや有効3例、無効2例という結果をみた(有効率83.3%)。

(b) 尿路感染症

尿路感染症10例(急性膀胱炎8例、急性腎盂腎炎1例、尿管結石術後尿路感染1例)に本剤1日200~400mgを投与し、著効1例、有効3例、やや有効3例、無効3例という成績をえた。

(c) その他の外科的感染症

前述の胆道および尿路感染症以外の外科的感染症17例(口内炎1例、術後縫合不全による瘻孔形成5例、術後創感染1例、虫垂穿孔性腹膜炎4例、軟部感染症1例、肛門膿瘍5例)に、本剤1日200~400mgを投与した。その結果、著効2例、有効9例、やや有効3例、無効3例となり、有効率82.4%であった。

(3) 副作用

胆道感染症12例中1例にGOT値の上昇がみられた。尿路感染症10例では、胃部不快感、嘔気、ヘルペスが各1例ずつみられた。それ以外の外科的感染症17例中1例に嘔気のみみられた。

GOT値上昇がみられた1例は肝硬変症を合併しており、これが何らかの影響をうけたのではないかと考える。ヘルペスは本剤投与10日目頃から出現したが、本剤によるものかどうかは明かでない。胃部不快感、嘔気はいずれも程度が軽く、休薬には至らなかった。

199. 尿路感染症に対する Pivmecillinam の検討

熊本悦明・西尾 彰・宮本慎一
田中正敏・酒井 茂・星川明子
札幌医科大学泌尿器科

Pivmecillinam はグラム陰性桿菌、とくに大腸菌に対し強い抗菌力を持つ合成ペニシリンである。本剤について基礎的、臨床的検討をおこなったので、その成績を報告する。

(1) 抗菌力 日本化学療法学会標準法に従い、点状接種法を用いて、病巣由来の大腸菌、緑膿菌、変形菌、肺炎桿菌のMICを測定した。

大腸菌では、 10^8 /ml接種にて $100 \mu\text{g/ml}$ と $>1,600 \mu\text{g/ml}$ に大きなピークがあり、 10^6 /ml接種では $0.2\sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ と、 $3.13\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。

緑膿菌では、 10^8 /ml接種にてすべて $>1,600 \mu\text{g/ml}$ であり、 10^6 /ml接種では $400\sim >1,600 \mu\text{g/ml}$ に分布し、変形菌においては、 10^8 /ml接種では $800 \mu\text{g/ml}$ に10%が、 $>1,600 \mu\text{g/ml}$ に90%が分布していた。 10^6 /ml接種では $100\sim >1,600 \mu\text{g/ml}$ に大半が分布してい

た。肺炎桿菌では 10^8 /ml接種では $>1,600 \mu\text{g/ml}$ が90%、 10^6 /ml接種では大半が $400\sim >1,600 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。

(2) 吸収、排泄 健康人3名に本剤200mgを空腹時投与した時の血中濃度は、1時間後に $0.9\sim 2.3 \mu\text{g/ml}$ のピークがあり、6時間後に $0.1\sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ の血中濃度であった。6時間までの尿中回収率は42.2~59%であった。同様に健康人3名に本剤400mgを投与した後の血中濃度は、やはり1時間後に $3.7\sim 5.4 \mu\text{g/ml}$ のピークがあり、6時間後に $0.3\sim 0.9 \mu\text{g/ml}$ であった。6時間までの尿中回収率は38.6~49.6%であった。軽度腎機能障害者2名に本剤100mg投与後の血中濃度は、1時間後に $0.7\sim 1.1 \mu\text{g/ml}$ のピークがあり、6時間後に $0.05\sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。12時間までの尿中回収率は23%であった。

(3) 臨床成績 女子急性膀胱炎患者9名に本剤1日200mgを3~7日間投与した。著効6例、有効3例、無効0例であった。

起炎菌別には、大腸菌7例では著効4例、有効3例、無効0例、ぶ菌1例は著効、起炎菌不明例は著効であった。

複雑性尿路感染症10名に本剤1日200~1,200mgを3~14日間投与した。著効2例、有効5例、無効3例であった。起炎菌別には、大腸菌5例のうち著効1例、有効3例、無効1例。肺炎桿菌2例では有効1例、無効1例、緑膿菌1例は無効、グラム陰性桿菌2例では著効1例、有効1例であった。

200. Pivmecillinam の泌尿器科領域における使用経験

河村信夫・大越正秋
東海大学医学部泌尿器科学教室

Pivmecillinam は、経口投与できる新しい合成ペニシリンで、グラム陰性桿菌、とくに大腸菌に対し強い抗菌力を持つといわれる。泌尿器科的感染症に対し、効果を検討してみた。

60例に投与し、脱落を除き30例につき検討し得た。そのうち32例には200mg/day、分4を3~4日間投与し、他の7例には200mg1回投与を試みた。

急性の女子の単純性膀胱炎に3~4日間投与した27例では、有効25例、無効2例であった。効果判定は、前年度の化学療法学会総会においてわれわれが発表したUTI研究会の効果判定基準により行なった。

200mg1回投与の7例では、3例に有効、4例無効であった。

細菌菌種別に効果をみると、*E. coli* については 19 例中 16 例有効、*St. epidermidis* 10 例には全例有効、*Klebsiella* 3 例は全例有効、*Proteus* 5 例中 3 例有効、*N. gono.* 1 例無効、*E. coli*+*Klebsiella* 1 例無効であった。

副作用は 2 例に認められ、共に軽度の胃腸障害であった。

以上から考え、Pivmecillinam は急性単純性の尿路感染症に対しては、200 mg、3~4 日投与で 90% 以上に有効であるが、慢性複雑性尿路感染症に対しては、これに比して効果が落ちるようである。しかし 200 mg では副作用が少ないので、安心して使用できる。200 mg 1 回投与方法では、有効例が少ないことから、この量は 1 回投与量としては少なすぎるのであろうと考えられる。

201. 尿路感染症に対する Pivmecillinam (FL-1039) の基礎的、臨床的検討

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

名出 頼 男・阿曾 五月

名古屋保健衛生大学泌尿器科

目的：Pivmecillinam (以下、FL) は、最近開発された経口合成ペニシリンの 1 つである。本剤は、ABPC、AMPC に代表される従来の広範囲抗菌スペクトラムを有する抗菌剤とは、抗菌スペクトラムにおいて異なる特長を有すると言われている。すなわち、従来の合成ペニシリンに対し耐性を示す GNB に強い抗菌力を持つという。今回、われわれは FL を尿路感染症に対し投与し、基礎的、臨床的検討を行なったので成績を述べる。

方法・成績：対象疾患は尿路感染症 66 例である。臨床成績の概略は表(略)に記した。投与日数は、急性症で 2~8 日、慢性症で 4~7 日である。

副作用は 1 例で (200 mg 投与)、胃痛、めまいの訴えがみられた。感受性の検討は症例から分離した *E. coli* 20 株について、FL、ABPC について行なった。FL に対する MIC は $\leq 0.2 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示したものが 18、これに対し、ABPC には $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ のものが 7、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示したものが 10 株であった。

総括：1. 少量投与 (1 日 3~10 mg) の検討では、ABPC に感受性を示した *E. coli* による感染では全例に有効であった。この結果、FL の急性単純性下部尿路感染症の ED₅₀ は $\leq 3 \text{ mg/日}$ であると考えられた。2. 従来のペニシリン、セファロスポリン無効例 6 では、FL で全例有効を認めた。これは *in vitro* の感受性の差異

とよく一致した結果であった。3. 上部尿路感染症には、下部感染に比し効果がやや劣った。この点に関しては投与量を中心に今後さらに検討を要する課題である。

202. Pivmecillinam (FL-1039) の基礎的ならびに臨床的検討

堀江 正 宣・塩味 陽 子

河田 幸 道・西浦 常 雄

岐阜大学泌尿器科

新しいペニシリン系抗生物質 Pivmecillinam (FL-1039) の尿路感染症に対する有効性を検討する目的で、臨床分離株に対する抗菌力、尿中排泄、代謝および臨床効果の検討を行なって、以下の結論を得た。

1. 抗菌力

E. coli に対する MIC の peak は、原液接種では、FL-1039 50 $\mu\text{g/ml}$ 、FL-1060 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に、ABPC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に認められたが、100 倍希釈液接種では、FL-1039 で 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、FL-1060 で 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に peak を認め、*E. coli* に対する本剤の抗菌力は菌数により著しく影響を受けるものと思われた。

Klebsiella では、上記 3 剤とも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 70% 以上が集中し、菌数による影響も *E. coli* の場合ほど著明ではなく、また *P. mirabilis* においても peak は同様で、菌数による影響も少なかった。

Biophotometer による検討では、FL-1060 は 1/8 MIC の低濃度でも 18 時間まで *E. coli* NIHJ JC 2 の増殖を抑制しており、また CEX との間に著明な相乗効果が認められた。

2. 尿中排泄、代謝

FL-1039 の尿中回収率は 6 時間までに 35% であり、また尿中にはすべて FL-1060 として排泄され、TLC において FL-1039 は認められなかった。

3. 臨床効果

急性尿路感染症における有効率は 15 mg/D 投与群 67%、300 mg/D 投与群は 100% であった。また、慢性尿路感染症では 150 mg 投与群 23%、300 mg 投与群 57% の有効率であった。いずれも、300 mg 投与群のほうが、より高い有効率を示した。

いっぽう、副作用の発現率は 150 mg 投与群が 6%、300 mg 投与群が 16% であったが、出現を認めた 4 例中 3 例までは胃腸障害であった。

以上から、Pivmecillinam は、主に急性または単純性尿路感染症に対して用いられるべき薬剤であると考えられた。

203. 尿路感染症に対する Pivmecillinam の基礎的および臨床的研究

三田俊彦・片岡頌雄・石神襄次
神戸大学医学部泌尿器科学教室

新合成ペニシリン pivmecillinam (Pivaloyloxymethyl 6 β -[(hexahydro-1H-azepin-1yl)-methylecamino]-penicillanate hydrochloride) について基礎ならびに臨床的検討を行なったのでその概略を報告する。

1) 抗菌力

臨床分離 *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* に対する mecillinam の抗菌力を ABPC の抗菌力と比較した。*E. coli* では、接種菌量 10⁸/ml 時は 0.2~>100 μ g/ml に幅広く分布し、ピークは >100 μ g/ml に認め、いっぽう ABPC のピークは 12.5 μ g/ml に認めたが、10⁶/ml 接種では ABPC のピークは 6.25 μ g/ml と 1 管程移動しただけに対し、本剤のピークは 0.39 μ g/ml と大きく移動した。次に *Klebsiella* では本剤に対し 10⁸/ml 接種ではほとんど >100 μ g/ml であるのに対し 10⁶/ml 接種では 0.39~>100 μ g/ml と広い分布を示し、また *Serratia* でも 10⁸/ml 接種では全株 >400 μ g/ml が 10⁶/ml 接種では 0.78~100 μ g/ml にも数株認められ、接種菌量による MIC の同様の変動傾向がみられた。

2) 吸収, 排泄

健康成人 2~3 例について、本剤 1 回 50 mg, 100 mg, 200 mg 投与時の血中濃度、尿中排泄率を検討すると同時に、一部の症例で食事の影響をも検討した。血中濃度のピークは 1~2 時間後にあり、50 mg 投与で平均 1.48 μ g/ml, 100 mg 投与で 1.6 μ g/ml, 200 mg 投与で 1.95~2.47 μ g/ml 認め、6 時間でもわずかに認めた。また尿中排泄率は平均 46.1~69.9% で、食事の影響はほとんど認められなかった。

3) 臨床成績

単純な尿路感染症 37 例、複雑な尿路感染症 14 例の計 51 例に Pivmecillinam を使用した。単純性では 37 例中著効 29 例、有効 8 例で有効率 100% であった。いっぽう、複雑性では 14 例中著効 3 例、有効 3 例、無効 8 例で有効率 42.9% で、両群あわせると有効率 84.3% であった。

起炎菌別にみると、51 例中 34 例が *E. coli* で、その菌消失率は 91.2% で、また *Klebsiella* は 5 例で 40% の消失率であった。

1 日投与量と治療効果をみると、単純性では 1 日 100~400 mg 投与で全例著効または有効で 1 日 100~200 mg 程度の投与量が適当かと思われた。いっぽう、複雑

性は 14 例と症例数が少ないため、明確なことは述べられないが、1 日 200~800 mg 投与した感じでは 300 mg/day 以上は必要かと思われた。

副作用については、51 例中胸やけを訴えた 1 例と、口渇感および全身倦怠感を訴えた 1 例の計 2 例 (3.9%) に認めた他は複雑性について検討した臨床検査上も異常は認めなかった。

204. 複雑性尿路感染症における Pivmecillinam の使用経験

林 睦雄・中野 博
広島大学医学部泌尿器科

(目的) 複雑性尿路感染症に対し、グラム陰性桿菌、とりわけ大腸菌に有効と言われる合成ペニシリン製剤である Pivmecillinam を使用したので、その治療効果について検討した結果を報告する。

(方法) 複雑性尿路感染症例を対象とし、投与量によって 2 群に分けた。第 1 群は 38 才から 86 才までの男子 11 例、女子 1 例の計 12 例で 1 日 200 mg, 4 回分服, 7 日間投与、第 2 群は 16 才から 76 才までの男子 9 例、女子 5 例の計 14 例で 1 日 400 mg, 4 回分服, 7 日間投与である。投与前後および投与終了後 7 日目と 3 回にわたって検尿、尿中細菌定量培養および薬剤感受性試験を行ない、かつ自覚症状の経過について検討するとともに、一部の症例では最初の内服後の Pivmecillinam の尿中濃度を測定した。臨床効果の判定は自覚症状、膿尿、および尿中細菌数のいずれにも改善のみられたものを有効とし、そのうち尿中細菌数が 10²/ml 以下となったものを著効とした。いずれにも改善のみられないものを無効、一部に改善のみられたものをやや有効とした。副作用については、アレルギー様症状、胃腸症状とともに、末梢血液像、腎機能検査 (BUN, Scr), 肝機能検査 (T, Bi, GOT, GPT, ALP) の変動をみた。

(成績および考察) 膿尿および尿中細菌数の改善は、尿路症状の改善に比しやや劣っていた。細菌学検査では、治療前に分離し得た菌株は両群で 29 株、このうち *E. coli* が 7 株と最も多くみられ、6 株が著効であった。*Pr. mirabilis*, *enterococci* および *Ps. aeruginosa* ではやや効果が劣り、その他のグラム陰性桿菌では良好であった。Mecillinam に対する MIC では、大半の菌株は 100 μ g/ml 以上の耐性を示したが、*E. coli* は他の菌株に比し感受性が高く、とくに接種菌量が 10⁶/ml でその傾向は顕著であった。また尿中濃度と治療効果では、尿中濃度の高いものに有効例が多くみられた。臨床的総合所見からみた Pivmecillinam 投与による治療効果は

第1群では著効3例, 有効5例, やや有効3例, 無効1例で66.7%の有効率, 第2群では著効5例, 有効3例, やや有効6例, 無効なしで57.1%の有効率を示し, 両群の総合では61.5%の有効率であった。副作用としては74才の女性1例に内服3日目に胃症状のため中止した脱落例がみられた以外, アレルギー症状その他の副作用と思われるものは認められなかった。Laboratory data では第2群において1例貧血の増悪した例がみられた以外, 問題となる種のもの認められなかった。本症例の多くは下部尿路の手術後の症例であり, 尿路粘膜の傷害残有例が多いにもかかわらず50%以上の治療効果がみられ, とくに *E. coli* に対し高い感受性を有しており尿路感染症例に対し有効かつ安全な薬剤と思われる。なお今後症例を追加して発表する予定である。

205. 尿路感染症に対する Pivmecillinam の基礎的, 臨床的検討

近藤 捷嘉・平野 学
鎌田日出男・新島 端夫
岡山大学医学部泌尿器科

目的: 新しい Penicillin 系抗生剤である Pivmecillinam の有用性を検討するため以下の実験を行なった。

方法: 尿路感染症から分離したグラム陰性桿菌96株, グラム陽性球菌6株について Mecillinam の抗菌力を測定した。方法は日本化学療法学会標準法に従い, 接種菌量は 10^8 個および 10^6 個とした。また同時に Ampicillin の抗菌力を測定し, Mecillinam との感受性相関を検討した。次に, 健康成人1名に Pivmecillinam 200 mg を1回内服させ, 内服後6時間までの血中濃度, 尿中排泄を測定した。方法は *E. coli* NIHJ 株を検定菌とした薄層カップ法で, 標準曲線はいずれも pH 7.0 Phosphate Buffer により作成し, それぞれの濃度は Mecillinam として測定した。次に種々の尿路感染症68例に Pivmecillinam を投与し, 本剤の臨床効果を検討した。薬剤は1日150~400 mg とし, 3~14日間連日投与した。臨床効果の判定は臨床症状, 尿中白血球, 尿培養成績の3点から行ない, それぞれ著効, 有効, 無効とした。以上の判定結果から疾患別, 分離菌別に臨床効果を検討した。副作用については胃腸症状, 発疹などの有無とともに, 血液像, BUN, GOT, GPT についても調査した。

結果: Mecillinam の抗菌力をみると 10^8 個接種では *E. coli* 30株中10株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布しているが, 10^6 個接種では30株中24株が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり, 他の菌株でも 10^6 個接種で数段階成績がよ

くなっている。 10^6 個接種の成績で Mecillinam と Ampicillin の感受性相関をみると, *Staphylococcus aureus* を除き, いずれの菌株でも前者のほうが数段階良好な成績である。血中濃度では内服後1時間目にピークがあり, $1.7 \mu\text{g/ml}$ であり, 6時間では trace となっている。尿中排泄をみると6時間目までの尿中回収率は35.1%であった。

臨床効果について疾患別にみると, 単純性感染症では53例中52例が著効あるいは有効で有効率はきわめて高いが, 複雑性感染症では15例中7例が著効あるいは有効であり有効率は低くなっている。分離菌別にみると *E. coli* 38株中37株が有効以上となっているが, 他のグラム陰性桿菌ではかなりの無効例がみられる。これら分離菌のうち抗菌力を測定しえた株では Mecillinam 10^6 個接種の成績が臨床効果とよく相関しており, $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下の21株中20株が有効以上であった。副作用では68例中3例において胃腸症状(胃部不快感2例, 軽度下痢1例)を認めたが, 投与を中止した例はなかった。血液検査では1例において投与後 GPT の軽度上昇を認めた。

結論: Pivmecillinam は Ampicillin に比してグラム陰性桿菌に対する抗菌力がすぐれており, 臨床的にも比較的少量で相当の効果をえた。とくに単純性尿路感染症には有用な薬剤と考えられる。副作用については投与量が少く, さらに検討を要するものとする。

206. 各種膀胱炎に対する FL-1039 の使用経験

藤村宣夫・福川徳三・黒川一男
徳島大学泌尿器科

泌尿器科領域の各種膀胱炎39例に FL-1039 を使用し, 分離菌の感受性ならびに臨床効果について検討したので報告する。対象患者の内訳および有効率は急性単純性膀胱炎では8例中100%, 慢性単純性膀胱炎では18例中83.3%, 慢性複雑性膀胱炎では13例中46.6%であった。

細菌学的効果では *E. coli* は21株とも消失し, *Klebsiella* は7株中, 消失4, 存続3, *Proteus mirabilis* は3株中, 消失1, 存続1, 交代1(*Enterococcus*), *Staphylococcus epidermidis* は2株とも消失, *Enterobacter* は2株中, 消失1, 存続1, *Citrobacter* は2株中, 消失1, 交代1(*Proteus mirabilis*), *Serratia* は2株とも存続した。

ついで, 起炎菌の MIC を35株について測定し, 細菌学的効果ならびに臨床的效果と対比したところ 10^8

$\mu\text{g/ml}$ の MIC と相関関係があることが分った。

207. 尿路感染症に対する Pivmecillinam (FL-1039) の使用経験

熊沢浄一・稗田 定・百瀬俊郎

九州大学泌尿器科

(目的) 新化学療法剤, Pivmecillinam(FL-1039) の臨床的, 細菌学的効果を検討する目的で各種尿路感染症例に投与した。

(方法) 九州大学泌尿器科を受診した症例のうち各種尿路感染症を有する 30 例に FL-1039 を経口投与し, 尿中細菌, 尿所見, 自覚症の推移を検討すると共に副作用の有無, 程度も観察した。

(結果ならびに考察) 30 例のうち 4 例は再来しなかったため脱落例とした。急性単純性膀胱炎 12 例に対しては 1 回 50 mg 1 日 4 回 (200 mg/日) 3 日間投与 8 例, 1 回 100 mg 1 日 3 回 (300 mg/日) 3 日間投与 4 例ともに著効を呈していた。

複雑性尿路感染症には 1 回 50 mg 1 日 4 回 (200 mg/日) 投与 1 例, 1 回 100 mg 1 日 4 回 (400 mg/日) 投与 7 例, 1 回 200 mg 1 日 3 回 (600 mg/日) 投与 6 例の 14 例を検討したが著効 2 例, 有効 2 例, 無効 10 例の臨床効果を示していた。

尿分離菌の推移をみると *E. coli* 8 株は 3 株が消失して 2 株は存続, 1 株は *Serratia* に菌交代していた。*Proteus vulg.* 1 株は消失したが, *Klebsiella* 2 株, *Enterobacter* 1 株, *Serratia* 1 株, *Pseudomonas aer.* 3 株はすべて存続していた。*Enterococcus* 3 株のうち 2 株は消失したが 1 株は *Serratia* に菌交代していた。

FL-1039 投与前後の BUN, GOT, GPT 末梢赤血球数, 白血球数も可能な限り検査したがすべて正常値範囲内の変動であった。

300 mg, 400 mg, 600 mg 投与各 1 例づつに悪心を認めたが投与は中止していない。

以上から, FL-1039 は各種尿路感染症, とくに急性単純性尿路感染症に極めて有用であることが判明した。

208. 尿路感染症に対する Pivmecillinam の使用経験

境 優一・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

目的: 尿路感染症に対する, Pivmecillinam の臨床的効果検討のため。

方法: 当科外来を受診した, 男性 8 例, 女性 26 例の

尿路感染症に対して, 臨床的効果を検討した。対象疾患は, 急性単純性膀胱炎 12 例, 急性複雑性膀胱炎 4 例, 慢性単純性膀胱炎 1 例, 慢性複雑性膀胱炎 8 例, 急性複雑性腎盂腎炎 1 例, 慢性単純性腎盂腎炎 1 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 7 例であった。投与方法は, 1 日投与量 100 mg 2 例, 150 mg 4 例, 200 mg 1 例, 300 mg 11 例, 400 mg 10 例, 600 mg 6 例とし, 投与日数は, 原則として, 5 日ないし 7 日とした。効果判定は, 自覚症状の改善または消失, 尿中白血球の減少または消失, 尿中細菌の減少または消失の 3 項目のうち, すべて満足するものを著効, 2 項目だけを有効, 1 項目だけをやや有効, 3 項目とも改善のみられなかったものを無効として判定した。また, 起炎菌の接種菌量を $10^6/\text{ml}$ と $10^8/\text{ml}$ に分け, 各々の MIC を測定し, 臨床効果と比較検討した。なお, 本剤投与による副作用検索のため, 自覚症状の間診, 可能な限りの血液, 生化学的検索を行なった。

結果ならびに考察:

起炎菌としては, *E. coli* 12 株, *Staph. aureus* 6 株, *Staph. albus* 1 株, *Cloaca* 7 株, *Pseudomonas* 5 株, *Proteus vulgaris* 3 株を検出した。次に MIC と臨床効果では, *Staph. aureus*, *Staph. albus* いずれも接種菌量による MIC の変化はほとんどなく, 耐性値を示すが, 臨床的効果は全例有効であった。*E. coli* では, 10 株中, 接種菌量の差によって耐性値から感受性値に変化した 1 株を除いて変化は少く, 10 株中 8 株に高感受性を示し, 10 例中 9 例に有効であった。*Cloaca* では 7 株中 2 株に接種菌量による MIC の著変を認め, 接種菌による MIC と臨床効果は, 相関がみられなかった。*Proteus* および *Pseudomonas* では, 7 株中全例耐性値を示し, 接種菌量による差は認められず, 臨床効果とはほぼ相関がみられた。疾患別効果では, 急性感染症では, 17 例中全例有効 (100%) で, 慢性感染症では, 17 例中 8 例有効 (47%) であった。また, これを単純性と複雑性に分け, 1 日投与量との関係を見ると, 前者では投与量の多少にかかわらず全例有効 (100%) であるが, 後者では, 20 例中 11 例が有効 (55%) であった。とくに 600 mg 投与 4 例中 3 例が無効であった。総合効果としては, 34 例中 25 例有効 (73.5%) であった。副作用としては, 投薬を中止するような自覚症状を訴える症例はなく, 投薬前後の血液, 生化学的検査にては, 著変を認める症例はなかった。本剤を臨床的に使用する際, *Proteus*, *Pseudomonas* 感染による複雑性尿路感染症に対しては, ほとんどその効果は期待できないが, 急性単純性膀胱炎に対しては, 従来の内服剤と異なり, 100~150 mg というきわめて少量にてその効果が期待でき, 臨床的に有用であると考える。

209. 尿路感染症にたいする Pivmecillinam の基礎的臨床的検討

坂本日朗・岡元健一郎・大井好忠
角田和之・陣内謙一・川島尚志
池村紘一郎・後藤俊弘・小嶋道夫
鹿児島大学泌尿器科学教室

Pivmecillinam について検討したので報告する。

1. 血中濃度, 尿中排泄

健康成人 2 名に本剤 100 mg を内服させ, 経時的に採血, 採尿を行ない測定した。血中濃度は 2 時間後に最高値 1.04 $\mu\text{g/ml}$ をしめた。8 時間までの尿中排泄率は 47.1% であった。

2. 病巣分離菌にたいする MIC

病巣分離の *E. coli* 66 株について検討した。3.12 $\mu\text{g/ml}$ にピークをしめたが, 1/3 は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった。

3. 臨床成績

対象: 急性単純性膀胱炎 30 例, 慢性複雑性膀胱炎 8 例の計 38 例である。

検討事項: 自覚症状, 尿中白血球, 尿中細菌培養および副作用。

投与方法: 急性膀胱炎には 1 日 200 mg 分 4, 慢性膀胱炎には 1 日 600 mg 分 3 の内服。

成績: 急性単純性膀胱炎 30 例中, 著効 20 例, 有効 8 例, 無効 2 例であった。慢性複雑性膀胱炎 8 例では 1 例に有効であったが他の 7 例は無効であった。

自覚的副作用は全例みとめられなかった。