

第 25 回 日本化学療法学会総会 一般講演 (II)

期 日 昭和 52 年 6 月 9 日～11 日

会 場 岐阜市民会館 (岐阜市)

会 長 西浦常雄 (岐阜大学教授)

109. 腎盂腎炎における VUR の臨床的検討
(第 1 報)高本 均・鎌田日出男・平野 学
近藤捷嘉・荒木 徹・新島端夫

岡山大学泌尿器科

(目的, 方法) VUR を有する 1 次的腎盂腎炎症例を概観し, そのうち 6 カ月以上 follow up しえた症例につき, 長期化学療法および観血的療法の治療成績を, 尿路感染再発率に主眼をおき, retrospective に検討した。尿路感染再発の判定は 3 カ月を 1 区間とし, 1 回以上発熱, 膿尿または細菌尿を認めた例を陽性とし, いずれも認めなかった例を陰性とした。VUR の Grade は文部省科学研究班分類に従った。

(結果) 1968 年から 1976 年までの 1 次的腎盂腎炎症例は, 男 23 名, 女 149 名, 計 172 名で, そのうち 138 例に膀胱造影および排尿時膀胱造影を行ない, 78 例 (56.5%) に VUR を認めた。VUR 陽性例の性別は, 男 13 名, 女 65 名である。年齢別では 9 才以下が 39 名で全体の 50% を占め, 15 才以上では女性が圧倒的に多く, そのピークは 20 才代にある。VUR の患側はやや左側に多く, 両側例では Grade の高い例が多い。

以下は VUR 陽性 78 例中 6 カ月以上 follow up しえた症例における, 治療法別の尿路感染再発率の経過と再発率である。重複例があるので症例実数は 51 例である。

(1) 化療群 (6 カ月以上化療症例) 41 例: 尿路感染再発率は化療により著明に減少するが, 再発率の経過は, VUR 高度群 (Grade III-II_B) が VUR 軽度群 (Grade II_A-I_A) に比べ高い。VUR の経過でみると, VUR 不変・増強群が VUR 改善・消失群に比べやや高い経過を示している。化療群の再発率は 56.1% であり, VUR 高度群は 63.0%, VUR 軽度群は 35.7%, VUR 不変・増強群は 62.5%, VUR 改善・消失群は 47.1% であった。

(2) 休薬群 (6 カ月以上化療後, 6 カ月以上休薬症例) 17 例: 休薬後も尿路感染の再発をみる症例があるが, 化療前と比較すれば著明な減少を示している。再発率の経過は VUR 高度群が高く, VUR 不変・増強群がやや高い。休薬群の再発率は 47.1% で, VUR 高度群は

63.6%, VUR 軽度群は 16.7%, VUR 不変・増強群は 50%, VUR 改善・消失群は 40.0% であった。

(3) 手術群 (VUR 防止手術症例) 15 例: 11 例 14 尿管に LICH-GREGOIR 氏法を, 4 例 6 尿管に POLITANO-LEEDBETTER 氏変法を施行。VUR 再発は 5 例 5 尿管に認めたが, 3 例はその後消失した。尿路感染再発率は術後著明に減少し, 術後 6 カ月以後では発熱を認めていない。しかし萎縮腎のある例では, 膿尿, 細菌尿が持続している例が多い。手術群の再発率は 66.7% であり, VUR 再発例は 80.0%, VUR 消失例は 60.0%, 萎縮腎のある例は 71.4%, 萎縮腎のない例は 62.8% であった。

110. 尿路感染症における化学療法と菌の消長について

Klebsiella 感染症および *Proteus* 感染症

酒井 茂・西尾 彰・宮本慎一・熊本悦明

札幌医大泌尿器科

1971 年から 1975 年までの当科入院患者 1,575 例の尿から検出された *Klebsiella* は 121 株 (12.4%), *Proteus* は 140 株 (indol(+)) 83 株, indol(-) 57 株 (14.4%) であった。*Klebsiella* が検出された症例は 111 例 (7.0%), *Proteus* が検出された症例は 137 例 (8.3%) であった。このうち *Klebsiella* は 96 例, *Proteus* は 110 例を検討の対象とした。対象症例のほとんどは慢性複雑性尿路感染症症例である。

細菌出現時の状態をみると, *Klebsiella* は 35 株が細菌陰性から出現 (カテーテル留置中 66%) し, 25 株が他菌から交代して出現 (カテーテル留置中 72%) した。*Proteus* は, 31 株が細菌陰性から出現 (カテーテル留置中 84%) し, 50 株が他菌から交代して出現 (カテーテル留置中 74%) した。*Klebsiella* 出現前の細菌は *Serratia* が最も多く, *Proteus* 出現前では *Pseudomonas* が最も多かった。出現時使用抗菌剤は, *Klebsiella*, *Proteus* とともにペニシリン系とセファロスポリン系が大部分を占めた。

Klebsiella および *Proteus* の化学療法による菌の消長を消失, 交代, 不変の 3 群に分けて検討した。*Klebsiella*

は消失 33 株, 交代 27 株, 不変 29 株であった。消失群では, アミノ配糖体系薬剤は disk 法とよく一致した結果を示し, ペニシリン系薬剤は disk 法で(-)でも消失するものがあり, 尿中濃度が高いことによると考えられた。交代群では, カテーテル留置例が 81% を占め, *Pseudomonas*, *Proteus*, *E. coli* に交代するものが多かった。不変群は, ペニシリン系薬剤, 合成抗菌剤投与例に多く認められた。*Proteus* では, 消失 27 株 (indol(+)) 8 株, indol(-) 19 株, 交代 56 株 (indol(+)) 33 株, indol(-) 23 株, 不変 26 株 (indol(+)) 19 株, indol(-) 7 株) であった。*Proteus* では, 投与抗菌剤の種類に関わらず, 菌交代するものが多く, とくにカテーテル留置例では著明であった。また indol(+)*Proteus* では, 抗菌剤投与によっても不変のものが多く, 慎重に薬剤を選択する必要がある。

退院時までの種々の化学療法の結果としての菌の消長が明らかなのは, *Klebsiella* 検出例が 69 例, *Proteus* 検出例が 85 例 (indol(+)) 44 例, indol(-) 41 例) であった。これを留置カテーテルの有無で分け, 先に報告した *Pseudomonas*, *E. coli* と比較検討した。カテーテル留置例では, 各菌間に著明な差はなく, やはり菌交代に至るものがどの菌にも最も多く見られた。カテーテル非留置例では, indol(+)*Proteus* 以外の菌は, 消失するものが最も多く, *Klebsiella*, indol(-)*Proteus* は *E. coli* に次ぐ良好な結果であったが, indol(+)*Proteus* は菌交代が最も多く (56%) 認められた。

Klebsiella, *Proteus* に対しても, 複雑性尿路感染症症例では, 留置カテーテルの厳重な管理, 適切な抗菌剤の選択が必要であり, また宿主側の要因に対しても今後検討を加えたい。

111. 妊婦の無症候性細菌尿について (その 2)

高瀬善次郎・三上知治・白藤博子

川崎医科大学産婦人科学教室

われわれは, 先に本学会において 412 例の妊婦についての無症候性細菌尿についての報告を行なった。

今回, 290 例の妊婦について検してみると, 無症候性細菌尿は 6.9% であり, 疑細菌尿でも 14.5% と高率にみられている。

これら 290 症例のうち, 妊娠初期, 中期および後期の 3 回にわたり, 尿の定量培養を行ない得た 179 例を, 前回報告の 412 例と併せ, 合計 591 例の妊婦について検討した成績を報告する。

採尿は, カテーテルによって尿を採取し, 1 時間以内に, 定量培養を行なったものの成績である。

まず, 妊婦の無症候性細菌尿の頻度であるが, 細菌尿は 591 例中 32 例, 5.4% であり, 疑細菌尿は 60 例, 10.2% にみられた。

また, 妊娠月数がすすむにつれて, この頻度は高くなり, 妊婦の腎盂腎炎の発症が, 臨床的にも, 妊娠 5~6 カ月からおこりやすくなることと一致している。

今回追加の 179 例について尿沈渣中の白血球数, 赤血球数について検討してみたが, 菌数との間に, とくに有意の差は認められなかった。

主な検出菌は *E. coli* が最も多く, ついで α -*Strept.*, *Staph. epid.*, *Klebsiella*, *Proteus*, ブドウ糖非酵性グラム陰性桿菌群, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* などであった。

ところで, 無症候性細菌尿の治療は, 外来治療であり, 経口剤による治療が主体となる。そこで, Aminobenzyl-PC, Cephalixin, Nalidixic acid が一般に用いられる。

しかし, *Pseudomonas* の場合には, Carbencillin も用いられることがあるが, 腎盂腎炎の発症をみた場合の原因菌はその大多数が *E. coli* であり, その他 *Klebsiella* によるものである。

次に, 外来において治療した群と, 未治療群とにわけて, 腎盂腎炎の発症率について比較してみると, この発症は, 明らかに治療群のほうが減少している。

最後に, 妊婦の無症候性細菌尿は, KASS によると, 妊娠中毒症, 流産, 未熟児と関係があるといっているが, われわれの成績では, 全く関係はみられていない。

112. 前立腺疾患と尿路感染症について

宮村隆三

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

田原達雄

都立豊島病院泌尿器科

昭和 49 年から 51 年までの 3 年間に都立豊島, 東京共済, 社保埼玉中央病院の 3 病院で行なった前立腺肥大症, 膀胱頸部硬化症の術前, 術後の尿路感染症につき検討した。

1. 症例数は恥骨上式前立腺剔除術 139 例, TUR-P (経尿道的前立腺切除術) 42 例の計 181 例である。

2. 術前の尿培養陽性例は留置カテーテル群では 15/33 45.5%, 非留置群で 59/139, 42.4% であった。検出菌は留置群では *Pseudomonas* が一番多く, 非留置群では *Staphylococcus epidermidis* が多かった。

3. 術後のカテーテル留置期間は別出術では最短5日, 最長30日で8日間が一番多かった。TUR-Pでは最短2日, 最長21日で, 大部分が10日以内に抜去している。

4. 術後カテーテル留置中の尿培養陽性例は別出術35/71, 49.3%, TUR-Pで8/23, 34.8%であった。検出菌は別出術では *Klebsiella* が32.6%と一番多く, TUR-Pでは *Pseudomonas* が多かった。

5. 術後カテーテル抜去後第1回目の尿培養は別出術で52.5%, TUR-Pで41.7%が陽性であり, 別出術では *Klebsiella* が一番多く, TUR-Pでは *Pseudomonas* が多かった。

6. 術後尿中細菌の消失時期は別出術では1カ月以内が44%, 2カ月以内には73%が消失した。TUR-Pでは1カ月に大部分が消失した。

7. 術後尿中白血球が正常化する期間は別出術では3カ月以内に88.7%, TUR-Pでは2カ月以内に78%が正常化した。

113. 尿路感染症に対する Pivmecillinam と Amoxicillin との比較対照試験について

石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科

宮崎 重

大阪医科大学泌尿器科

黒田 守

関西労災病院泌尿器科

Pivmecillinam (以下 PMPC) は1972年 LUND らにより開発されたグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す経口用合成ペニシリン剤である。本剤の基礎的, 臨床的検討結果は第24回日本化学療法学会総会の Pivmecillinam シンポジウムで報告され, 1日150mg~400mgの少量投与で尿路感染に優秀な効果が認められている。今回, われわれは本剤の有用性を確認する目的で, Amoxicillin (以下 FAMPC) を対照薬として二重盲検法によって, 急性単純性膀胱炎, 難治性複雑性尿路感染症の2群について比較検討した。

急性単純性膀胱炎: PMPC 1回50mg, AMPC 1回2,500mg 1日3回分服投与し, 投与期間は7日間とし, 開始4(5)日, 8日目に各種観点から効果判定を行なった。その結果, 4(5)日目判定で, 主治医判定, 総合判定ともに推計学上 PMPC 優位の結果をえ, 頻尿, 細菌数においても有意差を認めた。さらに, AMPC耐性大腸菌に対する総合効果においては明らかに PMPC の効果

が優れていた。

難治性複雑尿路感染症: PMPC 1回100mg, AMPC 500mg 1日各4回, 5日間連続投与し, 投与直後の各種所見から両者の効果を比較検討した。なお, 総合判定はUTI研究会の判定基準に準拠して行なった。総症例148例, PMPC 74例, AMPC 74例で背景, 群間の等質性には有意差なく, 総合効果では判定可能の PMPC 53例中著効9例, 有効18例, 無効26例(有効率51%), PMPC 49例中著効7例, 有効12例, 無効30例(有効率38.8%)で PMPC 群の有効率が高いが, 推計学上の有意差は認められなかった。起炎菌別では症例数のもっとも多い大腸菌において, 推計学上も PMPC 有意の差を認め, 疾病別効果でも, 前立腺術後の前立腺床炎において PMPC 優位の結果をえた。また細菌数の消失減少効果においても PMPC は有意に優れており, とくに大腸菌において顕著にその傾向が認められた。

以上, 急性単純性膀胱炎, 難治性複雑尿路感染症の2群について PMPC, AMPC の効果を二重盲検法により比較検討したが, PMPC の投与量が AMPC の1/5にもかかわらず, 治療効果に有意差を認めたことは本剤の有用性を示すものであり, とくに AMPC 耐性大腸菌にも有効であったことは注目すべき点と考えられる。

114. 複雑性尿路感染症に対する T-1200 と Carbenicillin の二重盲検法による効果の比較

河村信夫・大越正秋

東海大

西浦常雄・河田幸道

岐阜大

熊本悦明

札医大

高安久雄

東大

町田豊平

慈恵医大

黒田恭一

金大

石神襄次

神戸大

新島端夫

岡大

仁平寛巳

広大

黒川一男

徳大

百瀬俊郎

九大

江藤耕作

久留米大

岡元健一郎

鹿児島大

田中恒男

東大保健学科

β -ラクタム系新抗生物質 T-1220 と, Carbenicillin (以下 CBPC) の尿路感染症に対する double blind study を行なった。対象は尿路に基礎疾患を有する成人の複雑性尿路感染症で, T-1220 は1日 2g, CBPC は1日 4g を, 共に2回にわけて静注により5日間投与した。効果の判定は UTI 研究会の薬効評価基準に従って行なった(この基準については, 演題 208 を参照されたい)。

総投与症例数 316 中, 脱落, 除外例を除き 244 例について効果の判定が可能であった。そのうち T-1220 投与例は 127 例, CBPC 投与例は 117 例であり, 患者の background については, とくに両群間に差異をみとめなかった。

総合効果は T-1220 投与の 127 例では著効 15, 有効 41, 無効 71 例で有効率 44.9% であり, CBPC 投与の 117 例では著効 14, 有効 18, 無効 85 で有効率は 27.4% であり, 著効率には差がないが有効率は T-1220 投与群が有意に高いという結果であった。またカテーテル非留置症例では, T-1220 投与群は有効率 42.6% でほぼ同等の有効率であるが, カテーテル留置症例では T-1220 投与群の有効率 37.9% に対し, CBPC 投与群では 10.7% で, 有意に低い有効率であった。しかしいずれの場合も, 著効率では両群間に差はなかった。

このほか細菌尿に対する効果および主治医の判定した有用性の点でも, ほぼ総合効果に一致した成績が得られているが, 膿尿に対する効果では両群間に有意差はなかった。

また自覚的な副作用および臨床検査の異常値発現頻度については, 両群間に有意の差はみとめられなかった。

115. 複雑性尿路感染症における Sulbenicillin と Gentamicin または Dibekacin の併用療法について

白岩康夫・平井庸夫・高橋美郎

福島県立医科大学泌尿器科学教室

福島医科大学付属病院他 10 機関に入院中の複雑性尿路感染症 113 例を対象とし, スルベニシリン (SBPC) の単独療法および SBPC とゲンタミシン (GM) またはディベカシン (DKB) の併用療法を行ない, 併用効果について比較検討した。

尿路感染症としては腎盂腎炎が約半数の 60 例をしめ, 膀胱および上部尿路の感染と思われたもの 17 例, その他があった。また, いずれも基礎疾患を有し, 前立腺肥大症, 神経因性膀胱, 尿路結石症の順に多く, その他多岐にわたった。半数以上のものがカテーテルを留置しており, 62.8% をしめた。初回分離菌は大腸菌, 緑膿菌, 変形菌の順に多く, 上位 3 者で 69.3% をしめた。

薬剤の投与は SBPC を 1 日 10g, 2 回に分けて静注し 5 日後に効果を判定した。SBPC が無効であった場合はこれにさらに GM 80 mg を 1 日 2 回に分けて, また DKB なら 100 mg を 1 日 2 回に分けて SBPC の点滴開始 1 時間後に筋注した。原則として SBPC 10g 投与後に併用療法を行なうことにしたが, SBPC 単独投与だけで症状が改善されることが意外に多かったため, 併用療法を最初から行なって比較のための資料としたものもある。投与形式をみると SBPC 単独療法 45 例, SBPC と GM または DKB 併用だけ 26 例, SBPC 投与後に併用療法 25 例, SBPC 後 GM その後併用 8 例であった。

効果判定は菌の消長, 臨床症状, 尿中白血球数を 3 つの柱とし, 著効, 有効, 無効の 3 段階評価を行なった。その結果, SBPC 単独投与群では著効 21, 有効 17, 無効 7 例となり, 著効有効を合わせた有効率は 84.4% であった。これを併用療法群でみると有効率は 92.3% であり, 併用療法の治療成績が優れていた。

また SBPC 単独投与の後に併用療法を行なった群では単独投与では有効率 40% であったものが併用により 84% と上昇している。さらに SBPC 単独投与でも次いで行なった GM 単独投与でも有効率 12.5% であったものが, 併用により 75% まで有効率が高まるなど, 明らかに併用効果を認めることができた。

併用療法の副作用は胃腸症状 4 例, 頭痛 1 例であった。血清 GOT, GPT では 50 以上を異常としてみたばあ, い両者共に上昇したものが 1 例, GPT だけの上昇が 1 例あった。BUN, クレアチニンについては BUN の軽度

上昇をみたものが1例あっただけで、全体としてはむしろ下降の傾向にあった。

以上のとおり、SBPC 単独とアミノ配糖体との併用療法を行なった結果、併用療法のほうが優れた治療効果をしめした。とくに単独療法で効果がない場合にも併用効果をみとめることができた。

116. 緑膿菌性腎盂腎炎の化学療法に関する実験的研究 (第3報)

大井好忠・川島尚志・角田和之

後藤俊弘・岡元健一郎

鹿児島大泌尿器科

緑膿菌を接種した家兎実験的腎盂腎炎の急性期から GM 1, 6, 8, 16 mg/kg, CBPC 40, 200, 400 mg/kg を1週間筋注投与した治療効果について前回までに本学会において MBC がよりよい指標となること、急性腎盂腎炎期の腎組織内抗生剤濃度は排泄遅延のためむしろ健腎よりも高値となり、適切な抗生剤投与によく反応することを報告した。前回の報告で治療効果が不十分であった GM 1.6 mg/kg, CBPC 40 mg/kg 投与群を中心に検索をおこない、緑膿菌による腎盂腎炎に対する適切な化学療法ならびに補助的療法について家兎実験的腎盂腎炎を用いて検討した結果について報告した。

1) 利尿剤との併用効果

Pseudomonas aeruginosa NCTC 10490 株を上行性に接種後フロセマイド 20 mg を3日間投与すると、対照に比し明らかな感染防止効果が得られ、緑膿菌の腎組織定着が抑制された。

本菌接種後フロセマイドを3日間投与し、接種48時後から GM 1.6 mg/kg, CBPC 20 mg/kg を単独投与した場合も、抗生剤単独投与より優れた治療効果が得られた。

2) 長期投与の検討

GM 1.6 mg/kg, CBPC 20 mg/kg の各単独投与では1週間治療をおこなっても不完全治癒であった。しかし2週間投与では CBPC 投与群では生菌の残存は1羽をのぞいてみとめられず、組織学的にも間質に僅かの細胞浸潤をみとめるだけであり治療効果が期待できた。GM 投与群では生菌が残存した。患側腎盂尿中濃度は CBPC では MBC の10.4倍に達したが、GM では2.4倍であった。

3) CBPC, GM の併用効果

それぞれ単独では不完全治癒しか得られない CBPC 40 mg/kg, GM 1.6 mg/kg を併用投与すると腎・腎盂尿中に生菌をみとめず、組織学的にも十分な効果が得られた。CBPC を 20 mg/kg に減量して1週間併用投与した群では1羽をのぞき生菌の残存がみとめられ、組織学的

にも不十分な治療効果であった。この量の併用投与における治療開始時の腎盂尿中濃度は1時間後には MIC, MBC を大きく上回るが、3時間以後は MBC に達しない。腎組織間濃度は皮質・髄質とも5時間後が peak となり排泄遅延を示す。皮質・髄質濃度ともに MIC, MBC より大であるが不完全治癒であり、CBPC 20 mg/kg と GM 1.6 mg/kg の1日1回投与では治療効果は期待できず、併用投与の場合でも CBPC 40 mg/kg, GM 1.6 mg/kg の使用が家兎実験的腎盂腎炎にたいして必要最小量と考えられた。

117. 泌尿器科領域における緑膿菌感染 (第1報)

鎌田日出男・平野 学・高本 均

近藤捷嘉・荒木 徹・新島端夫

岡大泌尿器科

金政泰弘

岡大細菌

目的：泌尿器科病棟における緑膿菌の疫学的調査のため、臨床分離株と環境分離株の血清型、Protease (以下 P_0) および Elastase (以下 E_0) 産生能、薬剤感受性パターンについて検討を加えた。また緑膿菌性尿路感染患者の病態把握のため、血清 OEP 抗体価と P_0 抗体価を測定し、臨床像との関連について検討した。

対象および方法：1976年6月から1977年3月に至る9カ月間の当科入院患者からの臨床分離111株および病棟外来からの環境分離46株について、東芝化学工業血清を用いてスライド凝集法にて型別判定を行なった。また P_0 , E_0 産生能は plate assay method にて検索した。環境分離株は NAC agar および種々の生物性状から緑膿菌と同定した。抗体価は、緑膿菌性尿路感染患者31名について、東大医科研から分与された緑膿菌抗体価測定用 OEP-HA 試薬, P_0 -HA 試薬を用いて Microtiter 法で測定した。

結果：臨床分離111株の血清型は、E型31株、K型26株、F型13株であった。とくにF型菌の P_0 , E_0 非産生株が76年10月に集中していたので、薬剤感受性パターンを参考にして疫学的検討を行なったところ、6症例に交差感染が疑われた。

環境検索は97カ所について行ない46カ所(47%)から緑膿菌を検出した。とくに看護婦詰所、検査室、洗面所の水道流しからは毎回、病室内水道流しからは散発的に検出された。1977年3月および4月の環境検出株を、血清型と薬剤感受性パターンで検討した。3月の汚物処理室と病室のK型菌、4月の病室と看護婦詰所および便

所のK型菌, 検査室の水道流しと検査台のE型菌は各々薬剤感受性パターンが類似しており, 同一と目された。

患者血清抗体価は, 上部尿路感染症で OEP 抗体価はほぼ 160×前後で変動していたが, P₀ 抗体価は 2~4 週目に高値を示すものがあった。上部尿路感染症例で発症 4 週以内のものについて, 抗体価と留置カテーテルの有無ならびに悪性腫瘍の有無について検討したが, 明瞭な関係がみられなかった。

118. 緑膿菌のエラスターゼ産生と尿路感染症の臨床的観察

宮本慎一・西尾 彰・酒井 茂
水戸部勝幸・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

(目的)

緑膿菌の産生するプロテアーゼ, エラスターゼの病原性について, 角膜感染の本間博士らの報告があり, 実験的腎盂腎炎では大井博士の報告がある。今回演者は臨床分離株における両酵素の産生を検討し, 緑膿菌尿路感染症における臨床症状と両酵素との関連を検討した。

(対象および方法)

緑膿菌は昭和 51 年 6 月から 52 年 5 月の間で当科入院患者の尿および糞便から分離した株を用いた。血清型別は東芝製免疫血清を使用した。プロテアーゼは 1% カゼイン, 0.02 M CaCl₂ 加普通寒天培地にて 3 日間観察, エラスターゼは 1% エラスチン加普通寒天培地にて 7 日間観察後, 透明帯を形成したものを陽性とした。

(結果)

(1) プロテアーゼを検討した 121 株ではプロテアーゼ非産生株はタイプ D, E, G に各 1 株ずつみられただけで, その検出率は全体で 97.5% であった。

(2) エラスターゼを検討した 126 株では 84.1% が産生株であり, 型別ではタイプ B が 15 株中 14 株, タイプ C が 22 株中 21 株と高い産生率であった。

(3) エラスターゼ産生株 (45 株) と非産生株 12 株で Gentamicin, Amikacin, Tobramycin についての感受性を検討したが差はなかった。

(4) 臨床症状として発熱をいちょうの指標として検討したが, 酵素の産生の差による発熱との関係には一定の傾向はみられなかった。

(5) 主たる感染部位が上部尿路感染の場合は発熱 (38°C 以上) をきたす傾向が強い。

血清型別において検討したが型別による差は不明であった。

(結論)

今回の検討では, 主たる感染部位が上部尿路感染では

発熱がおきやすいということ以外に緑膿菌の酵素産生 (エラスターゼ, プロテアーゼ) と発熱の間には明確な関係はみいだせなかった。この理由として, ①エラスターゼ, プロテアーゼの活性値と腎組織障害の程度の関係, ②緑膿菌が産生する他の酵素の毒性, ③Exotoxin の関与, ④宿主の抵抗力の差, ⑤臨床, エラスターゼ, プロテアーゼの毒性を表わす指標に何がよいかなどの問題があり, また経過を追った OEP 抗体価, プロテアーゼ抗体価, エラスターゼ抗体価の検討が必要になると思われる。

119. 経口制癌剤 (5FU誘導体) 投与時の吸収・組織内濃度ならびに臨床使用上の問題点

下山 孝・大浜 庸・大野忠嗣
田村和民・福田能啓・熊谷広一
筋師 満・森沢英一

兵庫医科大学第 4 内科教室

近年 5-FU およびその誘導体の経口投与が行なわれ, すぐれた臨床効果を挙げている。しかし, これらの薬剤がどこから, どの程度吸収され, またどのくらいの期間に亘って制癌効果が期待出来るかという点には未詳のことが少なくない。今回, これらの薬剤の組織内濃度, 吸収および空腸細胞障害とその防止などについて検討した。

正常および担癌ウィスター系ラットに 50mg/kg のフルエードを投与し 2~4 時間後に脱血死させ, 直ちに各臓器をとり出して, ホモジネートし, 薄層平板カップ法で組織内濃度を求めた。組織内濃度は胃, 血清, 脾, 心, 腎の順で, 肝は予想したより低濃度であった。正常白鼠に比し AH130 移植白鼠では濃度が低く, 経時的に減少傾向もみられたが, 腫瘍内でも血清と匹敵する濃度が得られ, 肝や腫瘍では 5-FU への転換が大きかった。

吸収実験では, 16 時間以上絶食した雄ラットに開腹下で消化管各部にエーテル麻酔下でカニューレを挿入し, 胃, 小腸, 大腸別に, また小腸では segment 別に閉鎖灌流した。別に *in vitro* で everted sac を作り, 漿膜側に Tyrode 液, 粘膜側に FT-207 を含む Tyrode 液を入れて吸収を検討した。臨床的に担癌患者に 4 重管チューブを挿入し, Treitz 帯から遠位 10cm の空腸 25cm の segment で, 500μg/ml の FT-207 生食溶液を 12ml/min. の速度で灌流し, steady state で, 40 分間, 10 分毎に吸収率を求めた。白鼠で閉鎖灌流時の吸収率をみると FT-207 は胃からは全く吸収されず, 小腸全体では, 90 分で 58%, 120 分で約 60% が吸収された。また, 直腸では 2 時間で 15% くらい吸収された。十二指腸 5cm, 空腸 10cm, 回腸末端から 90cm の各々の

segment で吸収をみると、FT-207 は十二指腸ではほとんど吸収されず、空腸 10cm では 30~40% が 90 分で吸収され、回腸 90cm では 60 分で 75~80% が吸収された。空腸と回腸を 10cm の segment とし、Plucose 添加での影響をみると、glucose 添加の有無に拘らず、空腸は回腸より速やかに FT-207 を吸収し、glucose を加えると空腸では FT-207 の吸収は増加する。everted sac を用いて transport の型式を検討すると、FT-207 の transport はウロバイン添加の影響を全く受けていない。すなわち、FT-207 は能動輸送ではなくて、むしろ passive diffusion に近い形で吸収されていくものと考えられる。癌患者空腸での 40 分の吸収を、経時的に 10 分毎にみると、いずれの 10 分でも吸収率はほぼ等しく、吸収率は 75% である。しかし、FT-207 を連続に投与した後の吸収率は 1 週間で 50% 前後、1 カ月では 30% にも低下する。

5-FU 誘導体の空腸障害による吸収低下を検討してみると、二糖類分解酵素、すなわちラクターゼ、シュークラーゼ、マルターゼ活性値は 5-FU 単独投与時に最も低値を示し、フルエードではそれより軽度であった。さらにこれら薬剤と同時に二糖類分解酵素合剤ガランターゼを投与すると障害作用は部分的に防止されているように思われる。従って、長期投与する場合には空腸障害に十分な注意が必要と思われる。

120. 5-FU 経口剤の消化器癌に対する応用と基礎的検討 (第 4 報)

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 経口剤の胃癌に対する効果を、1) ノードマウスへ移植したイヌ胃癌および主要臓器内 5-FU 濃度の経時的推移、2) イヌ胃癌およびリンパ節内の 5-FU-2-¹⁴C 濃度、3) イヌ胃癌生検組織の 5-FU 濃度の推移について検討した。

1) ノードマウスへ移植したイヌ胃癌および主要臓器内 5-FU 濃度の経時的推移

腰部筋肉内に移植癌をもつノードマウスに 5-FU dry syrup (以下 d.s.) を 100 mg/kg の割合に経口投与し、経時的に屠殺した。移植癌の 5-FU 濃度は、2 分後 1.61 μ g/g (3 匹平均)、30 分後 3.26 μ g/g (3 匹平均)、60 分後 3.14 μ g/g (3 匹平均)、120 分後 1.52 μ g/g (2 匹平均)、180 分後 trace (1 匹) であった。DMBA 誘発乳癌マウス、Sarcoma 180 担ガンマウスの腫瘍内濃度が 8~24 時間維持されているという報告より、短い傾向である。肝は、5-FU の分解を考慮に入れなければならない

いが、移植癌の経時的推移に似ており、2 分後 0.14 μ g/g、30 分後 3.59 μ g/g と高値をとり、その後漸減した。これに対し、胃、小腸では、胃：2 分後 565、30 分後 249、60 分後 10.3、120 分後 4.71、180 分後 2.64 μ g/g、小腸：2 分後 669、30 分後 29.2、60 分後 6.30、120 分後 8.66、180 分後 3.57 μ g/g と急速に減少した。

2) イヌ胃癌およびリンパ節内の 5-FU-2-¹⁴C 濃度 ENNG 投与による、われわれの方法 (実験胃癌。医学図書出版、東京、1975) で発癌し、幽門狭窄が生じたイヌ胃癌に ¹⁴C をラベルした 5-FU 溶液を経口投与した際の胃壁内濃度を検討した。

A. 犬 No. 1: ENNG 318 日間投与後の、Borrmann 3 型胃癌に 5-FU-¹⁴C 5.7 mg/kg を 20 ml の水に溶解し経口投与した。55 分後、切除胃の胃癌組織は 5-FU 2.62 μ g/g で健常胃組織 1.64 μ g/g より高値であった。

B. 犬 No. 2: ENNG 257 日間投与後の、II。様胃癌と Borrmann 1 型胃癌に 5-FU-¹⁴C 5.0 mg/kg を 20 ml の水に溶解し経口投与した。60 分後の剖検では、胃癌組織の表層 5.28 μ g/g、深層 2.41 μ g/g であり健常部組織の胃粘膜層 2.70 μ g/g、筋層・漿膜層 0.53 μ g/g より高値を示していた。さらに、脾周囲、腸間膜、腋窩、顎下、膝下リンパ節の 5-FU 濃度は 0.21~0.30 μ g/g であった。

3) イヌ胃癌の 5-FU 表層内濃度の推移

ENNG により発癌したイヌ胃癌 4 頭に、5-FU d. s. 100 mg を経口投与し、胃癌表層の 5-FU 濃度を測定した。この結果、測定値にばらつきがあるが少くとも 1 時間後までは、高濃度を維持すると考えられた。

以上の結果から、5-FU は経口投与した場合に胃癌に対して直接効果を発揮すると期待される。

(厚生省がん助成金を受けた)。

121. 5-FU の大腸内投与によるリンパ節内移行に関する検討

三浦誠司・高見 博・酒詰文雄

相川直樹・石引久弥・阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科学教室

大腸癌に対する化学療法の 1 つとしての抗癌剤大腸内投与方法について、われわれは正常ラットを用いて 5-FU 大腸内投与後の腸間膜リンパ節への移行動態を中心に基礎的な検討を行なった。

方法 動物実験に 24 時間禁食とした体重 300~400 g の Wistar 系雄性ラット、各群 5~7 頭を用いた。Nembutal 腹腔内投与麻醉下を開腹、5-FU 水溶液 50 mg (1 ml) を回盲弁の 2 cm 肛門側の上行結腸腔内に注入し、経時的に大腿静脈血、門脈血を採血して最高 6 時間

後に屠殺。抗癌剤注入部位の結腸壁、腸間膜リンパ節を剔出して流水洗滌、細切後4倍量のpH7.2 M/15PBSを加えてhomogenateし、4°C8時間静置後3,500回転15分間遠沈し、上清を *Staph. aureus* 209P を検定菌とする薄層平板cup法でBioassayした。血清は稀釈せず同様に濃度測定を行なった。リンパ節の標準曲線には大リンパ節PBS homogenate 4°C8時間静置後の遠沈上清を、また血清の標準曲線にはMoni-trol 1を用いた。なお、後述のヒト注腸例に近い条件をうるため、大腸内の圧や大腸部位による吸収の差を考慮して、腸管のloop結紮はしていない。

結果および考察 5-FU 50mg ラット大腸内投与後の門脈血中、末梢血中濃度の動きをみると、門脈血中5-FU濃度は4~7 $\mu\text{g/ml}$ と末梢血濃度の2~6倍の値をとり、この方法での門脈への薬剤吸収が非常によいことを示す。門脈血濃度が4時間後に再上昇するが、この理由としては、腸管内5-FUの拡がりによる吸収面積の増加、肝腸循環による小腸からの再吸収等を想定している。末梢血中5-FU濃度は30分後の2.6 $\mu\text{g/ml}$ をpeakとして4~6時間後にも約1.0 $\mu\text{g/ml}$ が証明された。これは大腸腔内の薬剤が持続的に血中に放出されているためであろう。次に同時に測定した腸間膜リンパ節、大腸壁内5-FU濃度の動きをみた。腸間膜リンパ節濃度は急上昇後plateauを形成して約5 $\mu\text{g/g}$ を示すが、90分をすぎると再上昇して4~6時間後には7~9 $\mu\text{g/g}$ となった。大腸壁濃度は90分までは80~160 $\mu\text{g/g}$ 、4~6時間後には70~90 $\mu\text{g/g}$ であった。リンパ節濃度(L)の動きをさらに知るため、末梢血濃度(B)、結腸壁濃度(W)と比較を試みた。まずL/B比の動きをみると、対照実験の5-FU 10mg 静注ラットではL/B \approx 1であるのに対し、大腸内投与例では90分まで2~3、4~6時間で7となる。次にL/W比をみると静注例でL/W \approx 1であるのと比べ、大腸内投与例では90分まで0.01~0.05、4~6時間で0.06~0.09と、以上いずれの場合にも時間とともに静注例と比べて優れたリンパ節移行をみとめる。以上にもとずき直腸癌、S状結腸癌臨床例に5-FU術前注腸投与を行なって切除標本の所属リンパ節濃度をみたが、リンパ節の位置、転移との関連については検討中である。

結語 ラット大腸内5-FU投与により静注よりすぐれた腸間膜リンパ節移行をみとめた。

122. 5-FU 坐薬の基礎的、臨床的検討

大山欣昭

千葉大学第一外科

大腸癌15例、胃癌5例の計20例に対して、5-FU坐

薬の投与を行ない、*Staphylococcus aureus* 209P を使用したbioassay法により、血中および腫瘍・粘膜・リンパ節等の組織内5-FU濃度を測定すると同時に、その副作用について検討を加えた。また切除不能直腸癌症例の5-FU坐薬投与前後の血中CEAを測定した。(1)末梢血およびdrainage静脈内5-FU濃度とリンパ節内濃度の比較から、5-FU坐薬の薬剤吸収は緩慢で、リンパ行性に行なわれると考えられた。(2)粘膜内5-FU濃度の比較から5-FUは挿入部位の上下約15cmの腸管内にとどまると考えられる。(3)腫瘍組織内には、血液、正常粘膜に比べ高い5-FUの取り込みを示した。(4)副作用は、下痢・肛門部不快感などの局所症状が主で、骨髄抑制等の重大な副作用は見られなかった。但し(200~400mgを2~3週間投与の場合)。(5)直腸周囲への癌浸潤が高度なための切除不能症例の血中CEAは5-FU坐薬400mg、2週間投与により下降した。

123. 閉塞性黄疸における癌化学療法の特異性

奥村恪郎・江崎柳節・舟橋国博

宮地洋二・水野 勇・神谷 厚

由良二郎・柴田清人

名古屋市立大学第一外科

目的 胆道系腫瘍では、黄疸を伴い、根治手術困難である症例に遭遇することが多く、化学療法にたよるを得ない場合が少なくない。しかし、閉塞性黄疸時には、他臓器腫瘍と異なるいくつかの要因、すなわち、胆汁鬱滞に伴う2次的肝障害、薬物の排泄遅延等が考えられる。そこで、胆汁排泄障害下での抗癌剤投与が、Host-Tumor Relationshipにどのような影響を及ぼすかを、血清糖蛋白の変動および、細胞性免疫能の変動を中心に検討を加えた。

方法 血清糖蛋白、 α_1 -Acid glycoprotein (α_1 -AG)、 α_1 -Antitrypsin (α_1 -AT)、Haptoglobin (Hp)、Ceruloplasmin (Cp)の測定は、single radial immunodiffusion methodにより行なった。

血中濃度測定は、臨床的に、閉塞性黄疸および非黄疸悪性腫瘍患者に、抗癌剤5FU 10mg/kg 静注し、15分、30分、1時間、2時間、3時間後に採血、ブ菌209P株薄層カップ法にて測定した。一方、組織内濃度は、VX₂腫瘍移植胆道閉塞家兎、非閉塞家兎を作製、5FU 25mg/kg 静注1時間後に脱血、同様に測定した。細胞性免疫能の測定は、PHA 幼若化能、および橋氏の微量測定法を用いてのT-13 cell subpopulationにて行なった。

結果 α_1 -AG および α_1 -AT と黄疸との間には、直接相関を求められなかったが、閉塞性黄疸患者では全体

に高値を示した。Hpと総ビリルビン値の間には、 $r = -0.305$ の逆相関が得られ、高ビリルビン症例では、肝機能障害および網内系機能低下症例が多いことが判る。Cpと総ビリルビンとの間には、 $r = 0.388$ の正相関が求められ、良性悪性に関係なく黄疸例において高値を示した。また、 α_1 -AG, α_1 -ATとリンパ球幼若化との間には、逆相関が得られた。抗癌剤5FUの血中濃度は、非閉塞群では投与後1時間にて測定不可能となるが、閉塞性黄疸群では、3時間後でも測定可能であり、組織内への取込みも大であった。

一方、副作用の検討では、肝障害増悪、自覚症状増多が著明であり、白血球減少症も著増した。細胞性免疫能の測定では、閉塞下化学療法群は、減黄後化学療法施行群と比べ、著明に免疫能の低下を来した。

結語 悪性閉塞性黄疸は、著明に糖蛋白の異常を来し、この状況下での化学療法は、細胞性免疫能の低下を招来した。

このような閉塞性黄疸下での化学療法は、PTCD外胆汁瘻等、胆汁鬱滞解除を施行した後、行なうことが、宿主の免疫能を維持し、強力な化学療法に結びつくものと考えらる。

(この研究は、厚生省ガン研究助成金によった)。

124. 抗菌性抗癌剤の胆汁移行について

川辺隆道・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・村田郁夫
大橋 満・水足裕子

日本大学第三外科

石山俊次

同 総合医学部研究所

抗菌抗癌剤 5-Fluorouracil 5FU, Mitomycin C, FT 207, Chromomycin A₃の4剤について、ラット胆汁移行について、検討を行なった。SD系ラット、200g前後のものを3匹1群としエーテル麻酔下に開腹、胆管ドレナージ施行後各薬剤を与えた。

薬剤投与量は、経口投与群では5FU 100 mg/kg, FT 207 100 mg/kg 投与した。静脈内投与群では、5FU 100 mg/kg, Mitomycin C 20 mg/kg, Chromomycin A₃ 20 mg/kgを投与した。経口投与群では30分～6時間まで、静脈投与群では15分～2時間まで経時的に胆汁を採取した。濃度測定法は5FUでは *Staph. aur.* Jc-1を検定菌に cylinder plate methodにて測定、FT207では *Staph. aur.* 209p, cylinder plate methodにて、M, M. Cでは、*E. coli* B, paper disc methodにて、Chromomycin A₃では *B. subtilis* ATCC6633, paper

disc 法にて測定した。

測定結果は5FU静注群で15分値に67.7 μ g/ml経口群では、1時間値に16.0 μ g/mlと最高値を示した。4時間～6時間では測定出来なかった。FT207では、5FUと同様に1時間値に107.0 μ g/mlと最高値を示し、6時間値でも61.3 μ g/mlを測定することが出来た。

MMCでは、15分値が45.8 μ g/mlと最高値であり、1時間値で8.3 μ g/mlと減少した。

Chromomycin A₃では投与後30分に最高値があり、14.1 μ g/mlであった。2時間値では5.8 μ g/mlと減少は少なかった。

代謝に関して、Thin layer chromatographyを用いBioautogramを作製して、代謝物質を検討したが、5FUについて、主spotの下部に抗菌代謝物の存在を思わせるテーリングが見られた。

MMCについては、MMC主spotの他に原点にもspotを認めた。

(座長まとめ) 伊藤藤次郎 (千葉大外科)

121席 122席の両演者は大腸内に5FU投与の有効性とくにリンパ節濃度の高いことを強調されたが、順天堂大内科の栗原氏からこの臨床的使用法についてさらに研究を進めてもらいたいとの発言があった。

124席の胆汁内薬剤濃度の発表に対し鶴見大藤田氏からChr. A₃の値が低過ぎるのではないかと発言があった。

125. 癌患者における1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluoracil (FH)の血中および組織内濃度について

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫
天使病院外科

戸次英一

同 内科

太田公威・安部速郎

三井製薬生科研

癌化学療法に際し、抗癌剤の癌組織内濃度が測定出来れば極めて有意義であろう。臨床上ではこの研究はほぼ皆無に近く、血中濃度により推定しているのが現状である。

最近経口的に投与出来、副作用も少なく長期間連用可能な制癌剤が現われ使用されている。この際、充分な量の組織到達性があるか、また到達量の増加法、さらに胃癌等にて胃切除を受けた患者の制癌剤投与に当って、十分に吸収されるかは臨床上から、ぜひ解明したいところである。我々はFHを用い癌患者の術前に投与し、切除

した癌組織内の濃度を測定し、さらに胃切除後の数例に FH 内服後の血中濃度を測定し若干の成績を得たので報告する。

研究方法

FH カプセル「三井」を術前 24 時間 400 mg, 2 時間 30 分前 800 mg を頓用させ、手術にて癌組織切除後直ちに生食洗滌し、凍結した。この際、試料は 3g 以上採取を原則としたが、転移リンパ腺等では 1g 程度の採取で止むを得ぬこともある。癌臓器の血行遮断時に末梢血 5 ml をとり参考とした。

胃切除後患者の FH 血中濃度は術後 2~3 週間後の患者に FH 800 mg を頓用させ、30 分、1 時間、3 時間、6 時間および 12 時間後に末梢血 5 ml を採血し遠心分離後血清を試料とした。試料は -20°C に保ち三井製薬生科研に移送して測定に供した。

測定は *Staphylococcus aureus* 209P 株による Bioassay 法にて行なったが、組織破碎による FH から 5-FU への分解を阻止するため先ず 1N の HCl を 5~6 滴添加後、組織を破碎しエマルジョンとして、FH および 5-FU を測定した。

結果

FH 内服後の血中濃度は、胃全摘例ではピークは 1 時間値にあり 27.2~41.2 $\mu\text{g/ml}$ と高く、3/4 胃切除例および他部の癌の患者では 3 時間値にピークがあり 23.2~35.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし減少はゆるやかで 12 時間値にても、最高値の半量以上をしめた。この際、胃切除例で 2 例に FT207 を内服させ比較を試みたが、FH は FT207 に比してやや高値をしめた。しかし大差があるとは言えない。

興味あることは幽門癌にて幽門通過不能例に FH を内服させたところ、他に比してピーク値は 2 時間値で 12.5 mg/ml と低いが、かなりの量の血中濃度を認め、FH は胃からも吸収されることをしめた。

組織内濃度は、胃癌組織は 5.1~12.2 $\mu\text{g/g}$ の値を示し、正常胃壁より高値を認めた。乳癌では硬性癌は腺癌に比して低い値をしめすが、正常乳腺部よりはかなりの高値を認めた。しかし結腸癌では逆に正常結腸壁に比して癌組織内濃度は低値であった。

126. 制癌剤直腸内投与の基礎的・臨床的検討

—FT-207 坐剤について—

中野 明・渡辺博志・高田道夫
順天堂大学医学部産婦人科学教室

癌の化学療法の効果向上のため、各種制癌剤の Pharmacokinetics の立場に立って検討してきたが、今回は FT-207 坐剤を婦人科領域の悪性腫瘍、ことに肝転移症例に使用し、既に発表した経口投与法と比較しながら、その生体内動態と臨床成績を報告する。

(生体内動態)

坐剤 750 mg 1 回投与の血中濃度は、次第に上昇し、2~6 時間にわたり 20~30 $\mu\text{g/ml}$ と安定した濃度を維持し、800 mg 経口では最高値は 6 時間後にみられ、24 時間後でも 11 $\mu\text{g/ml}$ を示す。累積投与量の増加に伴う血中濃度は FT-207 では、坐剤と経口はほぼ同じであるが、Active form では坐剤のほうが多少高めである。腹水濃度を比較すると、概して坐剤のほうがすぐれ、Active form 濃度では 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す例が多い。肝転移例 4 例に 1 日 2g 坐剤投与した時の血中濃度の推移は、全身状態の良好なものでは高い血中濃度が維持されるのに対し、不良なものは低値を示し、濃度が、host 側の諸要因により影響されることが示唆された。さらに血中濃度と腫瘍内濃度の関係を見ると、坐剤では腫瘍内移行が高濃度で、しかも 1 日 1g より 2g 投与のほうがすぐれていた。経口投与ではそれほど高い値を示すものは少なく、坐剤 1g 投与群と共に、血中および腫瘍内濃度は、約 20 $\mu\text{g/ml}$ の安定した濃度が維持されていることが認められた。

(臨床成績)

坐剤投与例のうち、臨床効果の判定が可能な 7 例についてみると、1-A 以上のいちおう臨床効果が認められた症例は 3 例、42.9% であり、その内訳は卵巣癌 2 例、子宮肉腫 1 例で、経口投与の成績とはほぼ同様であった。副作用の発現頻度は、経口投与においてとくに食思不振、悪心、嘔吐、全身倦怠感が相対的に多く、坐剤では少なく、また副作用が全く認められなかったものは、経口投与で約 1/3、坐剤では約半数に認められた。

(症例)

症例 1. 39 才の卵巣癌で、病理診断は Papillary adenocarcinoma、術後 FT-207 経口計 128g、および MMC, END, TM 投与し寛解していたが術後 3 カ月目に肝シンチで肝転移を指摘され、坐剤 1 日 2g 連続投与したところ、肝腫大の消失、転移巣の縮小を認めた。

症例 2. 45 才の家婦で、約 6 年前に子宮肉腫の手術をし放射線療法を施行して 4 年間寛解していたが、一昨年 9 月に肝転移と診断され、FT-207 坐剤合計 82g 投与したところ、転移巣の縮小と全身状態の改善をみた例である。

症例 3. 2 年前に体癌の手術をし、1 年後に腹水と肝転移が認められ、坐剤 51g 投与により、腹水貯溜の抑制と肝転移巣の増大防止に効果を認めた例である。

以上、坐剤と経口における血中・腹水・腫瘍内濃度を比較検討し、7 例の肝転移例における坐剤の臨床効果と副作用について述べ、坐剤が有効と認められた 3 例についてその経過を簡単に紹介した。

127. 新しい弗化ピリミジン系 masked compound—FD₁ の生体内動態

藤田 浩・小川カツイ・加藤綾子
森田健一・山上邦夫・北里健二
安田昭男

鶴見大学細菌

木村禮代二

国立がんセンター

新弗化ピリミジン系の masked compound である FD₁; 1, 3-Bis (tetrahydro-2-furyl)-5-fluoro-2, 4-pyrimidindione は 5FU の窒素原子 N₁ と N₃ の部位に計 2 つのフランの結合した化合物である。FD₁ の生体内動態を紫外線法と bioassay 法にて、家兎、ラット、マウスを用いて検討し、FT-207 の経口投与と比較して、次の結果をえた。

1) 血中・組織内濃度 FD₁ は生体内において、FD₁ → FT-207 (N₁-FT) + N₃-FT → 5FU へと 2 段階に活性化されるにも拘らず、FT-207 を投与した場合より速く分解される。

そのため、FD₁ 自身の生体内濃度は速やかに下降するが、活性物質 (5-FU) の血中、組織内濃度は FT-207 投与後の 5FU より、投与早期は数倍高く、約 8 時間までは高値を示した。FD₁ は脂溶性 (油-水分配係数) が高く、消化管よりよく吸収され、血液-脳関門を容易に通過する。

2) 自然分解 FD₁ の N₃ のフランは比較的安定で、水溶液中、37°C、2 時間で約 2/3 が FT-207 (N₁-FT) に自然分解する。同様に、中間代謝産物の N₃-FT も比較的安定で、37°C、4 時間で約 2/3 が 5-FU へ分解する。

3) 肝ミクロゾームによる分解 FD₁ の活性化 (5FU への分解) は各種臓器中、肝が最も著明であった。そこ

で、ラット肝ミクロゾームに NADPH を添加し、FD₁ の *in vitro* での活性化を FT-207 と比較検討した結果、FD₁ は 3 ~ 4 倍高値の 5FU を産生した。

家兎に phenobarbital + GSH を前投与し、FD₁ を投与すると、活性物質血中濃度はさらに高くなった。

4) 毒性 FD₁ のマウス、ラットの経口投与における急性毒性値 (LD₅₀ = それぞれ 2,664, 1,730 mg/kg) は FT-207 のそれ (820, 1,225 mg/kg) に比し大きく、毒性が低い結果をえた。

考按 FD₁ は水に難溶性で脂溶性強く、経口、経直腸投与に適した薬剤である。FD₁ は肝ミクロゾームでの活性化や PB + GSH の誘導実験から、薬剤代謝酵素 P-450 で活性化されると考えられる。それに加えて、N₃ の部位のフランは自然分解され易い。

FD₁ は新しい 5FU の masked compound として、毒性低く、活性化は FT-207 より強く進行し、数時間に亘り活性物質の血中、組織内濃度がより高く、また、血液-脳関門の通過性があり、臨床応用への発展が期待される。

128. FT-207 投与に関する基礎的臨床的検討

(Phenobarbital, GSH による代謝の影響について)

腰塚 格・藤本 茂・赤尾建夫
伊藤文二・小谷野勝治・橋川征夫
南 智仁・石神博昭・高橋 誠
宮崎 勝・南宮邦彦・大山欣昭
小野和則・呉 正信・土屋俊一
尹 良純・伊藤健次郎
千葉大学第一外科

第 24 回本総会において phenobarbital (PB) と FT-207 の併用による効果増強の基礎的検討を報告したが、今回は PB に加え還元型グルタチオン製剤 (GSH) の併用効果についての基礎的臨床的検討を報告した。

実験方法 PB 100 mg/kg, GSH 500 mg/kg を ip にて連続 3 日間投与した mouse に labeled FT-207 を ip 投与、経時的に断頭屠殺し、肝 TCA soluble fraction, RNA, serum の radioactivity を計測した。

結果 ①肝 TCA soluble fraction 内薬剤濃度。FT-207 level は、投与後約 30 分から PB 群, PB + GSH 群での減少が著明で、その後少なくとも 2 ~ 5 時間に亘り control の各々約 1/2, 1/3 の level を示した。converted 5-FU level は、上述の FT-207 level を反映して、逆に control に比べ PB 群で約 2 倍, PB + GSH 群で 3 倍強の level を少なくとも 2 ~ 5 時間維持した。

②肝 RNA への 5-FU の incorporation

TCA soluble fraction 内 5-FU level と同様に PB 群で control の約 2 倍, PB+GSH 群で約 4 倍の incorporation を示した。

③serum 中の薬剤濃度

FT-207 level は, PB 群では control に比べ, やや低値を示したが, 肝 TCA soluble fraction 内濃度ほどの差はなかった。しかし 5-FU level は, PB 群では control に比べ約 2 倍の濃度を示した。また PB 30mg/kg×10 日間の前処置の場合においても, FT-207, 5-FU 共に PB 100 mg/kg×3 日間の前処置群と同様な濃度を示した。

④sarcoma 180 担癌 mouse の survival

PB+GSH+FT-207 (20 mg/kg) 群は, FT-207 (20 mg/kg) 単独群に比べ明らかに延命効果を示したが, PB+FT-207 群との差は著明ではなかった。なお, FT-207 単独群でも control に比べ延命効果を認めた。

臨床例における検討

PB 150 mg, GSH 900 mg, FT-207 600 mg を全て P. O にて PB, GSH は 5 日間投与した。FT-207 は一度に服用させ投与, 15, 30, 60, 120 分後に採血し, PB, GSH 投与前の各々に相当する時間の血清中 FT-207, 5-FU と比較した。測定は bioassay 法によった。症例は胃癌 7 例, 乳癌 2 例, 直腸癌 1 例である。

結果 FT-207 level の単純平均値は PB, GSH 投与後のほうが高値を示したが, 例数が少ないため, 意義付けは不明である。5-FU level は, PB, GSH 投与後のほうが, 明らかに高値を示し, これは基礎 data によく一致した。なお 10 例中 2 例は, 5-FU 濃度に殆んど差を示さなかった。

PB, GSH 併用による FT-207 の効果増強投与法の survival, side effect 等については, 症例を増やす計画を実施中であるので, 今後の検討に待ちたい。

129. FT-207 または cyclophosphamide と肝薬物代謝酵素誘導剤 phenobarbital の併用療法における臨床的知見

大平貞雄・前沢 祥・渡部一弘
北田一浩・佐久間正義・松岡 茂
齋藤達雄

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ので, 我々は cyclophosphamide (Endoxom: EX) および

1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207: FT) をとりあげ, これらの活性化要因として肝薬物代謝酵素 (cytochrome P-450) 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検討を行なって来た。

今回は, 臨床的に P-EX 療法 (phenobarbital=PB200 mg 3 日間連続投与後翌日 EX 500 または 750 mg one shot 投与, 以上毎週 1 クール施行) および P-FT 療法 (毎週 3 日間 PB 200 mg 投与し, FT800 または 1,200 mg を one shot にて静脈内または経口投与を連日施行) を施行し, それぞれ著効例をえたが, PB による副作用は殆んど経験されなかった。また, 本療法において EX および FT のそれぞれの活性化物質である normustard like substances および 5-FU の血中濃度の追究を行なったが, やはり PB 前処置時に高値で推移する傾向がみられた。

これら P-EX および P-FT 両療法の臨床経験を基礎として, EX および FT の併用療法に PB を加える P-FT-EX 療法を施行した。この際, FT の連続投与が EX の活性化に, また, EX の連続投与が FT の活性化に対する影響について, 活性化物質の血中濃度の面から検討を加えたが, 先行薬剤が後行薬剤の活性化を阻害する影響はみられなかった。また, この際, 尿中 D-glucuric acid 排泄量を測定したが, PB 投与で増加し, 中止で減少し, 肝 P-450 活性をよく反映する結果がえられた。このことは, 従来, 人では測定が極めて困難である, 肝 P-450 活性の間接的測定法として有用であることを示唆する結果である。

つぎに, masked compounds の活性化に対するもう 1 つの要因として, lipid peroxidation 阻害の問題をとりあげた。

実験的にラット腹腔内に FT 500 mg/kg を one shot で投与し, その活性化物質である, 5FU の血中濃度を経時的に追究したところ, 最も高い値は PB に vitamin E, glutathione または EDTA のような lipid peroxidation 阻害剤を前処置した群にみられ, ついで, PB 単独群, lipid peroxidation 阻害剤単独群の順となり, これらの群はいずれも無処置群に比して FT 活性化の増大が招来されている。

臨床的にも FT 800 mg を one shot で投与し, 経時的に 5FU の血中濃度の推移を追究したが, glutathione 2.4g 同時投与および vitamin E 1.5g 投与時に活性化の増大がみられ, PB 併用でさらに活性化の亢進が招来された。

以上, 我々は masked compounds の活性化に対する

PB および lipid peroxidation 阻害剤の影響について、実験的ならびに臨床的に検討を加え、その有用性を明らかにすることが出来た。

130. 肺癌に対する間歇的多剤併用療法の効果と宿主免疫能に及ぼす影響

金川修身・大野泰亮・中田安成
高杉健太・豊田勝士・藤井昌史
町田健一・中田康則・木村郁郎
岡山大学第Ⅱ内科

肺癌に対して試みつつある、間歇的多剤併用療法について、その臨床効果、ならびに宿主免疫能に及ぼす影響について検討した。

我々の用いておる combination chemotherapy は、cyclophosphamide 8 mg/kg IV, procarbazine 2 mg/kg per os, Methotrexate 0.2 mg/kg IM を Day 1~5 まで連日投与し、Vincristine 0.03 mg/kg IV を Day 1 に投与し、副作用の回復を待ってこのコースをくり返すという方法である。1 コースしか行ない得なかった症例もあるが、多くの場合は、2~6 コースの治療を行なった。

その治療効果は、腺癌 15 例中腫瘍径の 50% 以上の退縮 3 例、25% 以上の退縮 3 例。扁平上皮癌 13 例中 50% 以上の退縮が 3 例、25% 以上の退縮が 2 例。小細胞未分化癌 11 例中腫瘍の完全退縮 2 例、50% 以上の退縮 6 例、25% 以上の退縮 1 例。大細胞未分化癌 5 例中腫瘍の完全退縮 1 例、25% 以上の退縮 1 例。そして、組織型不明の 3 例において、50% 以上の退縮 1 例、25% 以上の退縮 1 例となっており、全体としては 51% の症例に臨床的効果が示された。

本療法の毒性としては、骨髄抑制、脱毛、消化器症状、全身倦怠、肝機能障害が主たるものであるが、これらは投与中止後比較的すみやかに消失した。また、投与期間日における白血球数の変動は、投与開始後約 14 日で最低となるが、21 日ではほぼ正常範囲内にまで回復した。白血球減少に伴う発熱は、白血球減少に伴って発熱の割合は増加するが、全投与例中 20% に見られるだけであり、これらの大部分は、抗生物質の投与により解熱した。

リンパ球と、T [E rosett forming cell] B [surface immunoglobulin positive cell] の変化は、投与開始後 7 日では、全て有意に減少するが、リンパ球数と T-リンパ球は、投与開始後 3~4 週後には、ほぼ投与以前の状態にまで回復した。

微量全血法による PHA response を経時的に観察すると、大多数の症例では、投与後 7 日目に著明に低下した

反応性は、3~4 週間後には、ほぼ投与前の状態にまで回復した。

しかし、P.P.D.skin test, P.H.A.skin test allogenic な肺癌抗原を用いた LMIT では、投与前後において、有意の変化は認められなかった。

Cyclophosphamide, Vincristine, Methotrexate, Procarbazine を組合わせた間歇的多剤併用療法の肺癌に対する有効性が示され、しかもその毒性は、一定の休業期間を置くことにより比較的すみやかに消失し、また、non-specific なパラメーターを用いた宿主の免疫能も、休業期間中にはほぼ投与以前の状態にまで回復することが示された。

131. L1210 白血病を用いての併用療法

—DCcM および DCM 療法について—

堀越 昇・細谷良子・藤本修一
稲垣治郎

癌研究会・癌化学療法センター臨床部

ヒト急性白血球の化学療法として、我国では、星野・太田等により考案された DCMP 療法、すなわち Daunomycin (DM), Ara-C (CA), 6 MP および prednisolone の 4 剤併用療法が広く行なわれ、よい成績をあげている。最近、Ara-C の構造類似体で、実験腫瘍に対し Ara-C より優れた抗腫瘍効果を示す cycloctidine (cyclo-C, Cc) が開発されたため、Ara-C の代わりに cyclo-C を用いた DCcM 3 剤併用療法の有効性を検討する目的で、L1210 マウス白血病を用いて、DCM 療法の抗腫瘍効果と比較した結果を報告する。

(方法・成績) L1210 細胞 10^6 個を BDF₁ マウス腹腔内に移植後、24 時間目から隔日に計 10 回、薬剤の腹腔内投与を行なった。薬剤の効果判定は、対照群に対する治療群の平均生存日数の延長率すなわち延命率と、60 日以上の長期生存マウスの出現率すなわち生存率で判定した。上記の投与スケジュールにおける Ara-C の至適投与量は 20 mg/kg/dose で、その時の延命率は 73% であるのに対し、cyclo-C の至適投与量は 150 mg/kg/dose で延命率は 298% であった。また、この延命率は現在白血病の治療に使用されている薬剤の中で最も高いものであった。cyclo-C と他の薬剤との 2 剤併用効果を、各薬剤の至適投与量の 1/2 量づつを併用して検討した結果、cyclo-C は Ara-C と同様に、6 MP または DM との併用において相乗効果を示した。DM と 6 MP の併用も相乗効果を示すため、DM, Cc, 6 MP の 3 剤併用療法は、DM, Ara-C, 6 MP を用いた 3 剤併用療法と同様に、互いに相乗効果を示す 3 薬剤を組み合わせた併用療法の 1

つになる。3剤併用療法の検討方法は、GOLDINが考案し星野が改良した“正三角形”方法で行なった。すなわち、正三角形の各頂点が至適投与量を用いた時の各薬剤の単独効果を表わすとした時、各辺はそれぞれの薬剤の2剤併用を表わし、三角形の内部は3剤併用を表わすことになる。また、2者および3者併用の各組み合わせにおける薬剤の総投与量は、全て、至適投与量になるように工夫されている。

DCcM 3剤併用療法の成績は、正三角形の中央部の3剤併用時、および cyclo-C と 6 MP の2剤併用の組み合わせに、他のものより優れた延命率を示した。DCcM療法において、最もよい延命率を示した組み合わせは、6 MP の至適投与量の3/4量と cyclo-C の1/4量の併用時で、延命率 511%、60日以上長期生存マウス 15匹中10匹をみた。次によい組み合わせは、正三角形の中央で、3剤の各1/3量ずつを併用した時で、延命率 461%、長期生存マウス 6匹をみた。また DCcM 療法の殆ど全ての組み合わせにおいて、DCM療法より高い抗腫瘍効果が認められた。非常によい組み合わせは両療法とも同じ傾向を示した。これらの成績を基に、現在臨床的に、DCcMP療法として、DCMP療法と比較検討を行なっている。

132. ブレオマイシンとマイトマイシン C-2 剤併用療法

馬島 尚・小黒昌夫・高木敏之
千葉県がんセンター血液化療科

ブレオマイシン (BLM) とマイトマイシン C (MMC) の2剤併用療法は放医研の宮本等により子宮癌の転移に有効であると報告されているが、我々は今回子宮癌に対する BLM-MMC 併用療法の治療経験を報告する。

組織診で子宮癌と確定した患者 8例に、BLM 5mg 筋注連続 5日おこない、第6日に MMC 10mg を点滴静注し、これを1クールとして、副作用としての骨髄抑制および BLM 肺症状群のない限り 8日の休薬の後、これをくりかえし、平均 2クールを行なった。

子宮癌 8例中 3例においては、肺、頸部および骨転移の完全寛解を認め、そのうち 1例 (第2例) においては原発も全く消失した、また他の 1例 (第5例) においては頸部転移の 50% 縮小を認めた。他の 4例においては治療効果は認められなかった。そのうち 1例 (第1例) は油性 BLM 単独、および MFC 3剤併用療法に耐性の患者であった。寛解期間についてはいまだ治験中であり将来の結果にまたなければならぬ。

副作用としては、栓球減少、軽度の白血球減少で、MMC 投与後 1週間以内に出現し、患者によっては長期

にわたり、この2剤併用療法の継続が出来なくなった。8例中 1例は 2クール後 BLM 肺症と思われる軽度な X線像を認めたが、ステロイド投与により回復した。その他の副作用として、発熱、脱毛、指の異物感が認められた。

子宮癌にたいしては単独で有効な薬剤はなく、我々の BLM-MMC 2剤併用療法では完全、不完全寛解を合計して 8例中 4例、50% にその効果を認めた。BLM-MMC 以外の組合せで、少量の BLM とメトツレキセート (MTX) の組合せが子宮癌に有効であるとの報告もあり、BLM の少量連続投与により何らかの癌の Condition を BLM が変えてひきつづく MMC の大量投与により強い抗癌性が生ずるものと考えられる。

同じ組織像の扁平癌でも我々の治験によれば、子宮癌で 8例中 4例 (50%) に有効であるが、頸部癌では 3例中に有効例はなく、抗癌剤は組織像の相似だけではその効果判定予想は困難であると考えられる。

133. 胃癌切除不能例の自然予後と化学療法の貢献度

吉川謙蔵・北岡久三・平田克治
三輪 潔

国立がんセンター外科

進行胃癌でたとえ姑息的とはいえ原発巣を切除出来たものは化学療法が施行されなくても約 20% の 1年生存率を示し、何らかの化学療法を施行することにより約 40% に向上することは既に発表した。しかし原発巣も切除不能であった症例はかつてはただ対症療法に任せられていたが、最近では積極的に化学療法が施行されるようになった。今回はこれら切除不能例の予後を調査し、化学療法施行によりどれほど生存期間の延長をきたしているかを明かにしたい。

対象は昭和 43年から 49年までの 7年間に当院外科に入院し、手術が行なわれた胃癌患者のうち切除不能に終わった 231例を選び、これから直接死亡 24例、消息不明 3例、放射線療法施行 15例を除いた 189例である。これを化学療法施行の有無により 2群に分け、さらに施行群より有効量と思われる化学療法が施行されなくて中止されたものを除外すると施行群 107例、非施行群 43例となった。この両群について平均生存期間、50%生存期間を算出し比較検討を試みた。

化学療法の種類は極めて複雑多岐にわたっているが、これをまとめると主たる投与法は FAMT を主体とする多剤併用療法と 46年秋以降に開始された FT207 の経口投与である。

その生存率は 3カ月が施行群 80.4%、非施行群 53.5

%, 6カ月がそれぞれ 40.2%, 20.9%, 1年生存率は 10.3%, 0% にすぎない。これら生存率は統計学的にいずれも有意差をもって施行群が優る。

また施行群の平均生存期間は 5.5 カ月、非施行群のそれは 3.3 カ月で約 2 カ月の延命効果を認め、これも統計学的に有意差を示す。

さらに 50% 生存期間をみると施行群 4.5 カ月、非施行群 2.5 カ月であった。ただ問題はこの延命効果の内容であろう。学問的にはともかくとして、どのような状態で生きているかが重要である。

次に 11 例の 1 年以上生存例の転移型式をみると全例胃癌取扱規約の S, P, N 因子に由来するもので、H 因子に由来するものは存在しなかった。すなわち、胃癌では臨床肝転移型ものは癌性腹膜炎型のものに比し生存期間が短く、化学療法も癌性腹膜炎型に有効率が高い。この傾向は非治癒切除例でも同様である。

最後に腫瘍効果との関連について一言ふれると、107 例の施行群のうち明かに他覚所見の改善を認めたものは 9 例にすぎない。しかし他覚所見の改善を証明できなくても 1 年以上生存したものが存在することも事実である。ここに胃癌の生物学的特性を無視することが出来ないゆえんがある。

結論として切除不能例に対する化学療法の成績は未だ決して満足すべきものとはいいがたい。しかし Survival からみると統計学的には有意差をもって施行群の成績が優る。

134. 消化器系腫瘍に対するアドリアマイシンの選択的動注法の検討

石渡淳一・大竹寛雄・早川和雄
久保明良・原 義雄・松永藤雄
東京都立駒込病院内科

消化器系進行癌に対する化学療法の 1 つとして抗癌剤の選択的～亜選択的動注法が行なわれているが、Adriamycin は抗腫瘍スペクトルが広く、組織との親和性が高い抗癌抗生物質であるので動注法に適していると考えられる。本剤の動注にかんする報告は少ないが、抗癌剤の副作用の予防と効果の増強という面から Adriamycin の選択的動注法について臨床的観察と併せて、Pharmacokinetics の面からその血中動態の基礎的な検討を行った。

対象は原発性肝細胞癌 7 例、転移性肝癌 6 例、胆のう癌 3 例、その他を含め計 18 例、延べ症例数にして 26 例である。患者の Profil をみると大多数の症例が前治療として何等かの化学療法を受けている。動注の方法は、生理食塩水に溶解した Adriamycin を SELDINGER 法のカテ

ーテルを介し、動脈撮影終了後に目的とする部位に対し選択的～亜選択的に one shot で注入する。Adriamycin の動注量は、体表面積当りでは 20～29 mg/m² 群が多く、体重当りでは 0.5～1.0 mg/kg 群が多い。動注直後の副作用と思われるものは、ほとんど無い。自覚的副作用としては、動注翌日に食欲不振を訴えたものが 1 例だけあったが、他覚的副作用としては、脱毛、骨髄抑制(軽度)、心毒性が認められた。しかしそれらの頻度は少なかった。投与量からみると、副作用や抗腫瘍効果は必ずしも投与量と平行していない。

抗腫瘍効果の著明なもの(腫瘍縮小 50% 以上)は、転移性肝癌とくに結腸癌原発症例に認められた。副作用のうち、骨髄抑制はほとんど無く、肝機能異常も認められなかった。

心毒性の面でも自覚症状を訴えたものはなく、単に心電図上 T 波の陰性化を呈したものが 2 例出現した。脱毛は 26 例中 5 例に出現し、そのうち 1 例が完全脱毛を呈した。腫瘍縮小 50% 以下と 50% 以上の症例を併せると、抗腫瘍効果は肝癌で 6/13、転移性肝癌で 4/8、その他の例で 2/5 であった。

動注後の末梢静脈血中 Adriamycin 濃度の経時的推移をみると、静注群にくらべ注入初期の濃度は高いが急速に減衰し 3 時間目頃から横這い状態となる。Adriamycin の同じ量を日数をおいて繰返し動注した場合の血中濃度では組織吸着に由来すると思われる影響はなかった。抗腫瘍効果の認められる症例ではほとんどその持続期間が短かく 3～4 週にすぎないので、動注の間の期間に他の抗癌剤の併用を検討する必要がある。Adriamycin の選択的動注法は、1 種の寛解導入手段として今後検討を重ねる価値があるものと考えられる。

(座長まとめ) 松永藤雄(都立駒込病院内科)

Adriamycin の大量静注の効果と mitomycin C のそれとの効果の比較、前者の量を 40 mg 以上の大量たとえば 60～70 mg などの使用の可能性などについて、floor から発言されたが、今後の経験により検討すると演者から回答があった。

135. 末期膀胱癌に対する Adriamycin 動注の経験

早原信行・堀井明範・安本亮二
佐々木進・前川正信

大阪市立大学泌尿器科

酒井克治

大阪市立大学第二外科

末期膀胱癌の 3 例に対し Adriamycin の間歇的 one

shot 動注を行ない、比較的良好な成績を得たので報告した。

症例1は50才の男、昭和51年1月26日に膀胱全摘(移行上皮癌, Grade III, Stage C) 回腸導管設置し術後MFC療法, Radiationを施行した。術後7カ月目頃から左坐骨神経痛様疼痛が生じ徐々に左大腿部に腫脹, 歩行困難を来たしたので、外側大腿回旋動脈枝からPEチューブを総腸骨動脈内に留置し, Adriamycinを1回20mg, 週2回の割で間歇的にone shot 動注した(Total 100mg)。60mg 動注頃から左大腿部の腫脹が減少し徐々に左右差が消失した。また神経ブロックの必要であった下肢疼痛も消失し歩行が可能となった。

症例2は67才の男、昭和49年9月26日に膀胱全摘(移行上皮癌, Grade III, Stage B₂) 直腸膀胱設置し術後MFC療法を施行した。術後13カ月目から肛門部痛, 頻尿があり, 徐々に左大腿部の腫脹, 歩行困難を来たしたので, AdriamycinをTotal 100mg 間歇的にone shot 動注した。60mg 注入頃から大腿部の腫脹が軽減し徐々に左右差が消失した。そして動注終了時には頻尿, 肛門部痛も軽減し軽快退院した。

症例3は72才, 男, 手術時膀胱周囲への浸潤が著明で, 膀胱全摘不能のため尿管皮膚瘻術および動注(Total 160mg)を行なった。注入後の膀胱造影, 膀胱鏡にて腫瘍の明らかな縮小を認めたが, 骨盤動脈造影で, 膀胱動脈末梢の血管構築にほとんど変化をみなかった。

これらの臨床効果は第1例は4カ月間, 第2例は6カ月間, 第3例は2カ月間再発しなかったのでKARNOF-SKYの効果判定基準によると3例共, 1-A以上の臨床効果を示したと思われる。

検査所見では骨髓系やSI値, PPDなどリンパ球系の抑制はほとんどなく, 副作用としては, 症例1において軽度の嘔気, 発熱, 口角炎を認めたが, 心電図上心筋障害は1例もみられなかった。

脱毛は症例1, 3において著明であったが症例2は禿頭病のため不明であった。

このように末期膀胱癌特有の下肢痛や腫脹に対して, 本法は比較的簡単に出来る有効な治療法であり, 腫瘍の縮小効果も期待し得ることを報告した。

136. 進行乳癌患者に対するアドリアマイシンを中心とした制癌化学療法と高カロリー輸液の併用

北村正次・富永 健・小野寺時夫
金子 甫・林 知雄・高橋 勇
伊藤一二

都立駒込病院外科

進行あるいは再発乳癌には, 内分泌療法とともに化学療法がしばしば有効である。我々は原則としてまず外科的ないし薬物的な内分泌療法を施行し, 一時効果が認められたが, 再燃して来たもの, および無効のものに対し, [A法] adriamycin 100mgを3~4週間隔で3回投与する方法, および[B法] adriamycin 40mgを6回, 間歇投与する方法を施行し良好な成績を得た。

なお, いずれの方法においてもcyclophosphamideまたはFT207を同時に経口投与した。今回は主として[A]法 100mg 投与群4例について, その効果と副作用について検討を加えた。

症例1は43才女性, Stage IVの全身骨転移を有する起坐不能の患者で, 卵巣後約2カ月有効であったが再燃し, 次の5FU, MMC, キロサイドの治療も無効であった。そこで adriamycin 100mg 3回投与と同時にFT経口および坐薬を投与したところ, 著明な骨の石灰化および腫瘍の縮小がみられ, 歩行可能となった。この間高度の食思不振を認め1日1,200calの高カロリー輸液を施行した。現在退院後約1年になるが, 再燃の徴候はない。

症例2は56才女性, Stage IVの進行癌で, 右内胸および右鎖骨下動脈へ5FUの持続動注および adriamycinの間歇投与を, さらにハロテストン, FT坐薬投与を行なったが効果は認められなかった。そこで adriamycin 100mg, 3回投与と同時にEndoxan 50mgを連日投与したところ, 著明な腫瘍縮小がみられた。しかしこの症例も高度の食思不振が認められ, 1日1,600calの高カロリー輸液を行なった。

症例3は46才女性, 右乳癌再発患者で, 他病院にて種々の治療を受けたが効果なく, 右前胸壁, 反対側乳房への浸潤および右上肢の著明な浮腫がみられた。この症例に対し, adriamycin 100mg 3回投与およびEndoxan 50mg/日, P.S.K. 3g/日の投与を行なったところ, 皮膚浸潤の著明な縮小, 右上肢浮腫の減少, レ線での骨石灰化等が認められ, 現在なお効果が持続している。

adriamycin 100mg 3回投与による4例の副作用についてみると, 脱毛および食思不振は全例にみとめられ, そのうち3例に高カロリー輸液を必要とした。

白血球に対する影響では、投与後約2週目で最低値を示し、その後徐々に上昇し、2週後にはほぼ正常範囲内に回復する。しかし、adriamycinの投与回数が増えるにつれ白血球の最低値が低くなり骨髄抑制が強くなる。

血小板では1例だけが2万に下降したが、他は著明な変化を認めていない。

心臓に対しては、現在のところ心電図上異常を認めた症例はない。

以上、進行再発乳癌に対するadriamycin 100mg 3回投与の効果は著明である。しかし、本法による副作用はかなり高度であるが、高カロリー輸液の併用によりadriamycinの大量投与を可能にする方法は試みるべきであると考えられる。

137. 乳癌 Adjuvant chemotherapy の効果

山崎靖夫・坪井重雄・梶原哲郎
松村功人・服部俊弘

東京女子医大第二病院外科

(目的) 乳癌手術後、予後を検討してみると手術だけでは限界がある。我々は、術後補助療法として主に化学療法を行ってきたが、成績の向上を認めたので手術症例の検討を行なうと共に、我々の投与方法とその成績、および副作用について述べる。

(方法) 教室では昭和36年4月から昭和51年6月までに110例の乳癌手術を行なった。そのうち5年以上経過した32例から5生率の検討を行ない、化学療法の効果を検討した。また現在までに110例中79例(71.8%)にAdjuvant chemotherapyを行なったが、それらの投与型式および副作用について検討した。

(結果) 5生率の検討ではStage I 16例中16例(100%)、Stage II 5例中4例(80%)、Stage III 7例中2例(29%)、Stage IV 4例中0例(0%)で、Stage I, IIの予後は非常に良く、Stage III, IVは全く良くなかった。次に化学療法を行なった27例の5生率をみると、Stage I, II 98%、Stage III 38%、Stage IV 0%で、Stage II, IIIにおいて成績向上を認めた。腫瘍の大きさから5生率をみるとT₁ 90%、T₂ 70%、T₃ 25%、T₄ 0%であり、リンパ節転移から5生率をみるとn₀ 98%、n₁ 85%、n₂ 60%、n₃ 25%であった。つまり、腫瘍径2cm以上、第2群リンパ節転移陽性例の成績は余り良くないことがわかった。従ってこのような症例には、全例Adjuvant chemotherapyを行ない、成績向上を期したいと考えている。

投与型式は1) MMC 1mg/kg 大量衝撃療法 20例、2) MMC 6~8 mg 週1回大量間歇療法 25例、3) 5FU または FT207 500 mg を週1~2回単独療法 20例、4)

MFC療法 14例である。また、これらの投与を行なった後、維持療法として5FU 500 mg を週1~2回投与したものの60例である。

これら各群の成績上の著明な差は認められなかった。化学療法を行なった79例の副作用を見てみると、白血球減少22例(23.5%)、AI-P 上昇18例(19.1%)、低蛋白血症12例(12.8%)、以下栓球減少(5×10⁴以下)、貧血、GOT、GTPの上昇などが主なものであった。

(座長まとめ) 酒井克治(大阪市大外科)

136に対しAdriamycin投与量が今日までの日本国内での報告のなかでは大量のように思われるが、安全限界はどれ位かとの質問があった。外国では75 mg/m³位がふつう一般にもちいられ、この報告での投与量は決して大量とはいえないとの意見であった。

137については分析された症例数がすくなく、もっと症例をふやして検討されたいとの意見があった。

138. 長期制癌化学療法を施された乳癌患者の免疫学的変動について

平尾 智・森本 健・上田隆美
藤本幹夫・酒井克治

大阪市立大学医学部外科学第2教室

(主任:白羽弥右衛門教授)

われわれは昭和44年以降、乳癌根治術施行例に対して、術後1~2カ月目からcyclophosphamide(CPA)の内服を始め、5年間これを継続している。その遠隔成績はすでに化学療法学会でも発表してきたとおり、CPAの内服療法群の成績が良好であった。

今回は、制癌剤の長期間投与による乳癌患者の免疫能の変化を調べるため、ツ反応、末梢血リンパ球の幼若化率および免疫グロブリンを測定したので結果を報告する。

ツ反応の陽性率は、手術前乳癌例で59.5%、CPA 12~25g投与例88.9%、CPA 25g以上投与例77.8%、制癌無投与例83.3%であった。すなわち、手術前乳癌にはツ反の陰性者が多かったが、根治術後には陽性率が高くなり、しかも長期補助制癌化学療法を施行しても、この陽性率はほとんど変らなかつた。

末梢血中のリンパ球幼若化率は、コットンカラムを用いて、単球、顆粒球および一部のリンパ球などの粘着性細胞群を除き、主として小リンパ球群を分離し、その5×10⁶個を含むリンパ球浮遊液0.5mlにマイトゲンとしてPHAないしConAを加えて測定した。

PHAを用いた場合のSIは、良性疾患群25~180、平均96.3、乳癌術前群9~150、平均53.4。術後1~2カ月群47~171、平均97.6。長期制癌化学療法群14~82、

平均 54.6 であった。乳癌術前群の SI は低値を示したが、なかには術後にこれらが改善されて高値を示すものもみられた。しかし制癌剤を長期間投与されたのちには SI 値は低下傾向を示した。ConA を用いた場合の SI も、PHA をもちいた場合とほぼ同様の傾向を示した。

免疫グロブリンにおいては、CPA 20g 以上を投与されたのちにも IgG および IgA 値はほぼ正常域内の変動を示すにすぎない。しかし IgM 値は CPA 20g 以内投与によっても減少する傾向がみられた。

139. 抗癌剤の膀胱壁透過性について

—5FU, MMC, Bleomycin の膀胱内移行について—

永田一夫・桐山喬夫・広中 弘
酒徳治三郎

山口大学医学部泌尿器科

尿路変更術後や腎機能不全状態のように尿液から、isolate された状態での全身投与による膀胱癌化学療法については、その基礎的データは皆無と云ってよい。このため、われわれは実験的にこのような特殊状態を作り、薬剤の生体内動態を調べるとともに、膀胱壁を通して膀胱内へ直接的に移行してくる薬剤の濃度を測定することにより膀胱への concentration の状態を推定し、薬剤選択の参考にするために本実験を行なった。

(方法) 実験動物として体重 350~400g の Wistar 系雄ラットをもちいた。A群) 両腎摘除群では、両腎を摘除し、尿道を結紮して、注射針にて膀胱内に生食水約 0.5 ml を注入した。5FU 10 mg/kg, MMC 2 mg/kg, Bleomycin 6 mg/kg を静注した後、経時的に脱血死させ、血液、膀胱内容液を採取し、寒天平板ディスク法にて濃度測定を行なった。B群) 片腎摘除および反対側尿管瘻群では、まず右尿管を露出し実体顕微鏡下でこれに外径 0.024 インチのポリエチレンチューブ (Clay Adams 社) を挿入し尿管瘻とした。次いで反対側腎摘除を施行し、以下 A群と同様の操作を行なった。

(結果および考察) 5FU では血中濃度は A群, B群とも投与後 3 時間前後で消失している。尿中回収率は 6 時間で 3.7% であった。一方、膀胱内容液濃度の peak は A群では 6 時間後、0.36 μ g/ml, B群では 3 時間後、0.28 μ g/ml であった。これらのことから、5FU は腎の有無にかかわらず容易に組織内にとりこまれ、代謝され不活性化されており、したがって膀胱へのとりこみも比較的好く行なわれ、組織内活性も 3~6 時間にわたって持続していると推測される。MMC では血中濃度は両群とも 3 時間余りでほとんど消失する。尿中回収率は 6 時間で 0.83% であった。このことは 5FU 同様、MMC も排泄によるより主に組織内での不活性化により血中か

ら消退していることをしめしている。膀胱内容液は両群とも微量検出されるだけであった。Bleomycin では、血中濃度は 3, 6 時間後 A群はそれぞれ、9.8, 7.6 μ g/ml B群は 3.9, 2.0 μ g/ml であった。尿中回収率は 6 時間で 8.9% であった。これは、5FU, MMC と比べて対照的であり、Bleomycin は組織への吸着が遅く、その排泄に腎が大きな役割をはたしていることをしめしている。膀胱内容液については、A群で 12 時間後に検出されただけであったが、B群では 3, 6 時間後に検出されたものもみられた。

このように、あきらかに膀胱内腔への抗癌剤の移行は認められるが、膀胱組織内への取り込みと膀胱内腔への移行とは必ずしも平行するとは考えられず、この点も含めて今後さらに検討していきたい。

140. 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法

甲斐祥生

昭和大学藤が丘病院

今村一男・吉田英機・丸山邦夫
菅 孝幸

昭和大学

化学療法が目覚ましい発展に伴ない、膀胱腫瘍に対する化学療法も種々行なわれ、非観血的治療としてその有効性が論じられている。

われわれは、今回、Adriamycin (以下、ADM と略) の膀胱腔内注入療法を行なったので、その治療効果について検討した。

症例は、男性 11 例、女性 4 例の 15 症例である。年齢はすべて 40 才以上であった。

これらを、ADM 40 mg を生理食塩水 40 ml で混和して 1 ml 当り 1,000 μ g とし、5 日から 10 日間加療した I 群と、ADM 60 mg に生食水 30 ml を混和して 1 ml 当り 2,000 μ g として 5 日間連続注入した II 群と、ADM 60 mg と生食水 30 ml の、1 ml 当り 2,000 μ g の濃度で、10 日間、連続注入した III 群に、それぞれ 5 例ずつ分けて検討した。

なお、副作用予防の意味で、同時に、II 群には、デキサメタゾン 25 mg の膀胱内注入を、III 群には、強力ミノファゲン C 20 ml の静注を行なった。I 群には何も行なっていない。

効果の判定は、著効 (腫瘍の消失ないし 90% 以上の著明な縮小)、有効 (腫瘍の 50% 以上の縮小)、無効 (腫瘍の大きさ不変の場合と、多少の効果はみられても、少なくとも有効とは認め難いもの) の 3 段階とした。

その結果、I群は、著効1、有効0、無効4、II群は著効2、有効2、無効1、III群は、著効2、有効1、無効2となり、全体での有効率は53%となった。

著効例の組織学的診断は、乳頭腫4例、移行上皮癌1例であり、無効例では、ほとんどが移行上皮癌であった。

副作用は、6例には全く認められなかったが、残り9例には、程度の差こそあれ、頻尿、排尿痛、血尿等の膀胱尿道刺激症状が現れている。しかし、全身的な重篤な合併症は皆無であった。

なお、予防的措置の効果としては、無措置群よりも、何等かの処置を行なったもののほうが有効であり、デキサメソロン注入のほうが、強力ミノファゲンCの注射よりも優れていた。

腫瘍の大きさは、米粒大から拇指頭大であったが、やはり、大きさの小さいほうがその縮小効果は大きいようである。

今後の問題として、ADMの濃度、注入方法（期間・間隔・滯溜時間）、再発防止、副作用予防の措置等、解明しなければならない点が多々あるが、症例数を増すことによって、1つのラインが出来てくるものと思われる。

141. 細胞性免疫能賦活剤 Levamisole の尿路器悪性腫瘍に対する効果について

大田黒和生・鈴木茂章・津ヶ谷正行

新美明達・杉浦 弑・辻村俊策

井上四郎・近藤常郎

名古屋市立大学泌尿器科

RENOUX & RENOUX (1971) が報告して以来、その細胞性免疫能回復作用が注目されている Levamisole (tetramisole の左旋性光学活性体) を膀胱腫瘍 13、前立腺腫 2、その他、腎、尿道、睪丸、会陰部腫瘍各 1例、計 19 例に投与(1日3錠 150 mg 隔日投与、40日分服用を1クールとした)したのでその成績について報告した。細胞性免疫能の判定にはPHAスキンラスト、DNCB、T.B. cell ratio を指標とした。

腫瘍剔除不能であった 6 例中、Levamisole 単独治療例は 2 例で 1 例は癌死、化学療法、放射線療法に追加した例は 4 例だが、そのうち 2 例が癌死している。一方、腫瘍剔除症例(膀胱腫瘍に対する水圧療法も含む)は 13 例で腫瘍残存、ないし再発 5 例、腫瘍残存なく、再発もない例 8 例がその内容だが、いずれも、現在、健在である。PHAスキン・ラスト等による細胞性免疫能が Levamisole 投与前より良好でその状態が持続していた例は 8 例あり(腫瘍剔除不能であるが生存 1、摘除後残存、

再発 3、剔除後再発なし 4) そのいずれも現在生存中である。免疫能陽性化した 2 例は腫瘍摘除不能例だが現在生存中である。一方、免疫能の低下、ないし、陰性化した 8 例についてみると、腫瘍摘除後再発あり、生存中のものは 5 例で、摘除不能であった残る 3 例はいずれも癌死している。

癌死した症例では Levamisole 投与後、急激に局所腫瘍周囲組織の破壊や、転移巣の増大をみた例があり、固型腫瘍の残存、再発症例に対しての投与には充分注意する必要があると考えられた。しかし、腫瘍を含む臓器の根治的剔除、周囲リンパ腺廓清を行なった症例では術後、3カ月以上経過している現在、(Levamisole 投与 2クール) 再発なく、健全生活を送っている。我々の投与法は他の研究グループと異なっているため、投与方法自体にも問題がある可能性は否定できないが、総体的な印象としては固型腫瘍そのものに対しての治療効果は期待できないという結論である。

今後、使用するとすれば、根治的手術を施行した症例に対しての再発予防を目的に、或いは他の化学療法、放射線療法で低下した細胞性免疫能を或る程度回復させることを目的にすべきであると思う。今後は CWS や PSK 等の細胞性免疫能賦活剤との効果比較、細胞性免疫能判定基準の設定が問題である。なお、Levamisole 投与中に見られた副作用は発疹例 1、下痢 1 の 2 種 2 例であったが、いずれも投与中止により回復している。

142. マウスを用いてのヘルペス 2 型ウィルスの 1 次スクリーニング法ならびに数種の化合物の抗ウィルス効果

藤田晴久・桜井敏晴・豊島 滋

慶大・医・薬研・化療

人の cervical carcinoma と Herpes virus hominis type 2 (HVH-2) の関連が指摘されて以来、人の HVH-2 感染に対する抗ウイルス化学療法剤の開発とその実験方法の確立が望まれている。GLASGOW や OVERALL らは、Cotton Pellet にウイルス液をしみ込ませ、これをマウスに経腔的に感染させる実験系を発表している。われわれも本方法を試みたが、cotton pellet の挿入は意外に繁雑で時間的にも数を処理出来ない、比較的多くの感染ウイルス量を要するなどが明らかとなった。そこでわれわれは、(i)ウイルスをマウスの静脈内感染を行なった場合、(ii)ウイルスをマウスの腹腔内感染を行なった場合、(iii)ウイルス液を cotton pellet にしませ経腔的に感染させた場合について比較検討し、これに基づき既知の代表的抗ウイルス剤と私どもの化合物中から選ば

れた化合物の抗ウイルス効果を示し最も効果的な実験系について考察してみたい。

HVH-2 は、HeLa 細胞で増殖させたものを用いた。使用したマウスは ddY 系の雌性マウス、約 5 週令のものを用いた。一般に HVH-2 をマウスに感染させると、マウスは麻痺を起し順次死亡する。この麻痺の発現数と死亡数およびそれぞれの発現日数と平均生存日数の延長の割合で抗ウイルス効果の程度が判定される。

いずれの感染経路によっても感染ウイルス量によってマウスは感染後 4~5 日頃から麻痺を発現し始め、感染 7 日頃から死亡し始める。静脈内感染と腹腔内感染では 10^4 pfu/0.1 ml/mouse の感染ウイルス量でマウスは 10 日前後で全例死亡する。そしてこの際、雌雄の性別による相異は、認められなかった。一方、経腔内にウイルスを感染させた場合、10 日前後で全例死亡させる感染ウイルス量は、 10^5 pfu/0.1 ml/mouse を必要とした。

これらの各実験群を用いて既知の抗ウイルス剤を作用させると、いずれの感染経路に対しても抗ウイルス効果は同一で、感染ウイルス量に依存して発現された。

以上の結果から、*in vivo* で HVH-2 の抗ウイルス効果を判定する 1 方法としてウイルス量、および操作の易しさから考えると、マウスの腹腔内感染が、最も簡単で効果的な方法と考えられる。

143. プレオマイシンの作用機転、とくにその細胞動態におよぼす影響について

藤本二郎・植松昌雄・小林一郎
天方大弼・高井新一郎・東 弘
神前五郎

大阪大学医学部第 2 外科

試験管内発癌により発生した C3H マウスの可移植性腹水腫瘍 (藤本: JNCI, 50, 79, 1973) を用い、プレオマイシン (BLM) の作用機転を細胞動態の面から検討した。なお実験は移植 10 日目以後で腫瘍が stationary phase にある時期におこなった。

担癌マウスにおける 37.0 および $111.1 \mu\text{g/g}$ BLM の ip 投与は腹腔内腫瘍細胞数の減少を起すが、BLM 投与後 48 時間以後は未処置対照と同程度の増殖を示す。そして腫瘍の分裂指数は 37.0 あるいは $111.1 \mu\text{g/g}$ BLM 投与のあと、それぞれその直後あるいは 12 時間後から増加し、20 あるいは 40 時間後にいったん投与前の水準に戻ったあと再び増加する。ところが $37.0 \mu\text{g/g}$ BLM 投与後の細胞周期を chase method により調べたところ、BLM 投与により細胞周期は変化を受けないので、BLM 投与による分裂指数の増加は部分同調によるものではな

い。

担癌マウスに $^3\text{H-TdR}$ を頻回に ip 投与することにより、増殖腫瘍細胞をまんべんなくラベルしておいてから 37.0 および $111.1 \mu\text{g/g}$ BLM を ip 投与する。このあと標識指数を経時的に求めると、両群とも BLM 投与後 2 ないの 12 時間は未処置対照に比較し有意に高い値を示した。これは BLM 投与により増殖腫瘍細胞が相対的に増加したことを示しており分裂指数の第 1 のピークとよく符号する。したがって BLM は増殖細胞よりもむしろ非増殖細胞にその殺作用が強いと考えられる。

In vivo で腫瘍細胞をあらかじめ $^3\text{H-TdR}$ で持続標識しておき、 $37.0 \mu\text{g/g}$ BLM を投与したあと 5 時間後に分裂指数の第 1 ピークの見られる時期に、さらに $^{14}\text{C-TdR}$ で持続標識する。このマテリアルについて二重標識オートラジオグラフィにより、2 種のプリカーサーのとりこみを分析したが、BLM 投与群と非投与群との間に有意差を認めなかった。したがって分裂指数の第 1 のピークに相当する時期には増殖腫瘍細胞と非増殖腫瘍細胞との間の相互の移行は増加していない。

BLM 投与のあと 20 時間以後で分裂指数がいったん正常範囲まで下降している時期に、上述の二重標識オートラジオグラフィによる分析を行なった。その結果 BLM 投与により $^3\text{H-TdR}$ および $^{14}\text{C-TdR}$ の両方でラベルされる細胞が減少し、あとでラベルした $^{14}\text{C-TdR}$ で標識される細胞が増加していることがわかった。これは BLM 投与により非増殖腫瘍細胞が分裂増殖を開始したことを示しており、このため分裂指数の第 2 のピークが形成されると考えられる。すなわち BLM 投与による腫瘍細胞数の減少が誘因となって、非増殖腫瘍細胞のうちで潜在的に分裂能力のあるものが増殖相へ復帰する。その結果 BLM 投与 48 時間以後に腫瘍細胞数の増加がおこる。

144. F. M. F. による制癌剤の作用機序に関する研究 第 3 報

MFC 療法を中心に

高本 滋・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

御供泰治

名古屋市立大学医学部第 2 内科

DNA 瞬間自動測定装置 (F. M. F.) を用い、各種制癌剤の作用機序を細胞回転の立場から解明することを目的とした。今回は胃癌等に優れた効果を示す MFC 療法に注目し、単剤および併用投与時の影響を検討した。細胞は人羊膜由来の FL 株を用い、移植後 2 日 (増殖期) および 14 日 (安定期) に各薬剤を加え 24, 48 時間後の影

響を F.M.F. による DNA パターンの変化から検討した。なお細胞数の計測およびラジオオートグラフ ($^3\text{H-TdR}$) を併用し考察を加えた。薬剤は MC, 5-FU, CA および各薬剤 1/3 量づつ併用 MFC の 3 剤 4 種類の種々濃度を検討した。増殖期投与の MC 0.05, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ (以下, 略) では G_2 の増加を示した。5.0 では S の増加を示し, これは Labeling Index (L.I.) でも確認された。5-FU 0.1 では S の増加を示したが, 1.0, 10.0 と濃度をあげるに従って著明な G_1 の増加を示した。L.I. では各濃度とも対照に比し著明な上昇を示した。CA 0.1, 1.0, 10.0 でも 5-FU とほぼ同じ結果を示した。ただ 0.1 48 時間で 5-FU は対照と同じパターンに戻ったのに比し, CA では変化が進み G_1 の著増を示した。MFC 低濃度 (1/3 \times 0.05, 0.1, 0.1) では軽度 S の増加を示したが, 10, 100 倍と濃度をあげるに従って G_1 の著増を示した。ただ 48 時間 10 倍濃度示は G_2 の増加を示した。L.I. は 10 倍濃度までは各単剤と同様対照に比し高値を示したが, 100 倍濃度では単剤に比し 2% と著明な低値を示した。次に安定期投与では, 5-FU, CA の高濃度で僅かに S, G_2 の減少を示しただけで, 総じて単剤, 併用時とも DNA パターンではほとんど変化を示さなかった。以上の結果から, MC は G_2 の増加, 高濃度で S の増加, また L.I. の上昇を示したが, これは MC が G_1 に感受性が強いといわれること, また G_2 および S 期を延長させることとよく一致する。5-FU, CA は低濃度で S の増加を, 濃度をあげるに従って G_1 の著明な増加を示したが, これは S 期の延長作用および高濃度での G_1 -S 移行期の block 作用によるものと考えられ DNA 合成の initiation の抑制を示唆する結果と思われる。ただ 5-FU 高濃度で L.I. が CA に比し高値を示したのは, salvage 経路の増加によるものと思われる。また, 低濃度 48 時間で CA が 5-FU と異なり G_1 の増加に進行したことは, 時間依存性薬剤ということと関連し今後検討する必要がある。MFC では, 5-FU, CA の効果が主であったが一部 MC の効果も見られた。高濃度での L.I. が 1/3 量づつの併用にもかかわらず各単剤の L.I. に比し著明な低値を示したことは興味深い。また安定期の各薬剤投与では細胞回転から見てほとんど変化は見られなかった。以上 MFC の効果は G_2 を蓄積する MC と 5-FU, CA のように G_1 を蓄積するという相対する薬剤の併用, また S 期延長を来す MC と S 期特異性をもつ 5-FU, CA の併用等によるものと考えられる。また細胞回転から治療を考える時, 先ず細胞数を減少し, 増殖集団を増加させることが化学療法を効果的にする上に重要と思われる。

145. 癌化学療法における好中球機能

河野通昭・香西勝人・斎藤 紀

川原久須二・螺良英郎

徳島大学医学部第 3 内科

悪性腫瘍性疾患では感染症死が問題である。腫瘍自体による宿主の感染防御能の低下に加えて, 抗腫瘍剤による抵抗性低下が感染症を誘発しているのではないかと考えられる。

好中球機能, とくに殺菌能についてこれまで, NBT (nitro blue tetrazolium) test, MPO (myeloperoxidase) 活性を中心に研究してきたが, ステロイド剤投与による好中球機能低下に際して, 加熱死菌カンジダ, OK432, Levamisole 等の投与による好中球機能賦活の効果も検討してきた。

今回担癌ラットを用いて好中球機能の変動を NBT 還元能, MPO 活性を指標として, 経時的に測定し, また好中球機能賦活因子についても検討した。

Donryu 系ラットの尾静脈から, AH130, AH109A を 10^7 コ/Rat 投与し, 50% survival がそれぞれ 17 日, 15 日である担癌動物を作成し, 腹腔動脈から採血し, 6% デキストランで白血球を分離した。NBT 還元能は GIFFORD 法により, MPO 活性は, *o*-dianisidine により測定し, 細胞あたりの活性として表わした。

AH 130 静注ラットの好中球機能は 5 日目の初期では変化はなく, 以後低下し, 15 日目の末期においては, NBT 還元能は 48%, MPO 活性は 68% と低下した。AH 109 A でも同様の変化が見られた。この担癌動物に dexamethasone 2.5 mg/kg を投与すると, NBT 還元能は著明に低下し, 末期では, 担癌自体による低下にステロイド投与の影響が加わり, 正常好中球の 5% にまで NBT 還元能が低下した。

Levamisole, OK 432 は, immunopotentiator として臨床に用いられているが, 担癌ラットに Levamisole 2.0 mg/kg, OK432 33.3 KE/kg を投与すると, 7 日目の初期では, NBT 還元能には変化なく, MPO 活性は上昇が認められる。一方 14 日目の末期では, NBT 還元能がやや上昇したが正常の還元能には回復していない。MPO 活性はほとんど影響がなかった。

以上 AH130, AH 109 A 静注により作成した担癌ラットは, 続発性免疫不全状態における好中球機能を知る上で有用な動物モデルであると考えられる。

146. Microplate を用いる制癌剤感受性試験

肺癌培養細胞での薬剤感受性の検討

長瀬千秋・寺松 孝

京都大学結核胸部疾患研究所胸部外科

我々は制癌剤の投与に際し、その選択と投与量を把握するためにマイクロプレートを用いる新しい制癌剤感受性検査法を開発した。

我々の方法は、マイクロプレート (Falcon's Microtest II) の well の中で制癌剤と癌細胞を一定時間 incubate し、その後制癌剤を除いて普通の medium (agar を含むこともある) の中でさらに incubate して、well の底面に出来る癌細胞のマイクロコロニーの数を、薬剤作用群とコントロール群でその比をとって生残率を求めるものである。生残率 0.1 未満を薬剤有効、0.1 から 1 までをやや有効、1 に等しいものを無効とした。検査薬剤は 14 種である。

まず樹立肺癌細胞株で検討したが、LK-14 (大細胞癌) (倍加時間 1 日) と OAT-3 (小細胞癌) (14 日) との比較では、3 日間の薬剤作用時間のもとでは、前者がはるかに高い感受性を示した。つまり、増殖速度の早い細胞ほど薬剤に対して感受性が高いと思われた。次に同じ増殖速度 (倍加時間 2 日) をもつ同じ組織型由来の GCC-1 と GCC-2 (ともに巨細胞癌由来) で比較すると、両者の薬剤感受性の間に微妙な差異がみられた。つまり、組織型が同じでも薬剤感受性は同じとは限らず、薬剤感受性に関して言えば、個々の癌はそれぞれ特有の癌相をもっているように見える。次に、LK-15 (腺癌由来) と、それが株化後 5 カ月に transform された LK-15 (tr-1) とで薬剤感受性を比較したが後者のほうがはるかに高感受性を示し、長期継代培養を重ねると、薬剤感受性が高まることが観察された。従って、臨床に制癌剤感受性試験を応用する場合には、培養開始後なるべく早期の細胞を、また、出来るなら初代培養での細胞を用いるべきであろうことが示唆された。(これは株化成功率の低さと、早く臨床に応用することの必要性とからも言えることである)。

そこで初代培養での細胞について検討したが、ほとんどの癌細胞は培養開始後 1~2 週間は増殖してマイクロコロニーを作る性格をもつ。これを本法に応用すればよい。

こうして我々は肺癌症例について数例に感受性試験を行ない、臨床に応用してきた。LK-25 (腺癌) は感受性がやや低かったが、LK-38 (扁平上皮癌) はより高い感

受性を示し、とくにプレオマイシンが効果をもつことが注目された。肺癌肺転移例 (MK-1) では全く薬剤の効果はなかった。これら患者は未だ生存中であるが、今後再発時にこれらの検査結果が参考となろう。THY-2 (悪性胸腺腫) ではきわめて高感受性を示し、とくに効果の高い CA, MMC, ActD, VCL を実際に投与しており、そ径リンパ節転移の縮小をみている。骨肉腫の肺転移例 2 例について行なったが、両者においてかなりの感受性の差異がみられ、OS-1 で効果のないプレオマイシンが OS-3 に有効と判定された。前者には有効な ActD, ALM, VCL を投与、後者には ActD, BLM を投与しており、肺転移巣の抑制効果を認めている。

147. ヌードマウスを応用した制がん剤感受性試験のこころみ

谷 忠憲・原田達司・野村英樹

新本 稔・服部孝雄

広島大学原医研外科

制がん剤感受性試験をより生体に近い条件下に行なう目的で、ヌードマウスに移植したヒト悪性腫瘍を用いた、*in vivo* での感受性試験をこころみた。

ヌードマウスを用いる場合には、ヒト悪性腫瘍がマウスに生着することが必須条件となるが、マウスで速やかに生着、増殖する腫瘍は少く、われわれの成績でも肉眼的増殖 (直径 1cm 大に増殖したもの) のみられたものは 64 例中 17 例 (26.7%) と少いのが現状である。しかし、これらの腫瘍も組織学的にはかなりの症例で生着がみられ、われわれの成績では 64 例中 55 例の 86% がん細胞の生着が確認された。この値は条件の改善によって、さらに向上することが期待される。

この組織学的に生着したがん細胞を利用して、われわれは制がん剤感受性試験をこころみた。すなわち、手術時採取したヒト悪性腫瘍を小ブロックとしてヌードマウスの皮下に移植したのち、3 日目に MMC 3 mg/kg 1 回、5-FU 25 mg/kg 3 回連日、EDX 300 mg/kg 1 回をそれぞれ腹腔内投与した。さらに 5 日後移植腫瘍を摘出して組織標本を作成し、がん細胞の障害度を大星らの組織学的判定基準を用いて判定した。判定は Grade III および IV を感受性 (+)、Grade 0~II は感受性 (-) とした。

本感受性試験法を 64 例にこころみ、70% の 45 例が判定可能であった。各制がん剤の有効率は MMC の有効率が最も高く 33%、5-FU は 29%、EDX は 22% であった。また、これら制がん剤の感受性は疾患によって差がみられ、胃がんには MMC、結腸がんには 5-FU が有効であった。

感受性試験の成績と臨床効果を対比し、感受性試験の有効性を検討した。すなわち、感受性のある制がん剤を用いたものを適応群、感受性のない制がん剤を用いたものを非適応群として、両群の術後生存率を比較した。適応群の術後生存率は非適応群に比べて明らかに高く、12カ月では $p < 0.05$ で有意な相関が得られた。50% 生存期間を比較しても非適応群が 8.1 カ月であるのに対し、適応群は 24 カ月以上と著明な延長がみられた。

このような臨床効果は Stage IV の胃がんだけを選んでは対比しても同様の傾向であった。

以上のように、ヌードマウスを用いた *in vivo* 法の制がん剤感受性試験は、臨床効果とも相関が有意であり有望な方法と考えられる。しかし、移植や判定に関連していくつかの問題点もあり、今後症例を重ね検討してゆきたいと考えている。

148. ヌードマウスに移植した人ガンに対する制癌抗生物質およびヒトインターフェロンの効果

横田芳武・岸田綱太郎・松尾昭夫
京府医大・微生物

川俣順一
阪大・微生物病研究所

ヌードマウスに移植されたヒト腫瘍は原腫瘍の性質をよく維持するために、ヒト腫瘍の治療モデルとしてその特性が活用されている。今回、我々はヌードマウス(BALB/c-nu/nu)に移植されたヒト胃癌およびヒト神経芽細胞腫に対する制癌抗生物質およびヒト白血球インターフェロンの治療実験を行なったので報告する。

(方法)

1) ヌードマウス継代のヒト胃癌(H-8)をヌードマウスの右側背部皮下に移植後、腫瘍の生着を確認(平均20日後)し、マイトマイシンC(MMC) 2.5 mg/kg/mouseを連続6日間腹腔内投与した。一方、ヒト白血球インターフェロン(HL-IF)は25,000 Iu/mouseを3~4日間隔で6回腹腔内投与した。効果の判定は腫瘍の増殖の度合と治療開始約35日後の腫瘍重量と大きさを無処置群と比較した。

2) ヌードマウス継代ヒト神経芽細胞腫(Goto株)をヌードマウスの皮下に移植後、1)と同様腫瘍の生着を確認(平均25日後)し、アドリアマイシン(ADM), 5 mg/kg/mouseを連続10日間静脈内投与した。HL-IFの投与方法および効果判定は、1)と同様な方法で行なった。

なお1), 2)の実験系ともに、同一方法で2~3回行

なった。

(結果)

1) ヒト胃癌に対する効果: MMCおよびHL-IFともに無処置群にくらべて腫瘍の増殖を強く抑制し、腫瘍重量の抑制率は前者で71~78%, 後者で38~43%であった。しかし、HL-IF投与群ではマウスによっては無処置群とほぼ同じような腫瘍の増殖を示した。一方MMC投与群はHL-IF投与群のようなことはなく、平均した抑制を示した。

2) ヒト神経芽細胞腫に対する効果: ADMおよびHL-IFともに腫瘍の増殖を抑制し、腫瘍重量の抑制率は前者で80~82%であったが、後者では40~88%と一定の抑制率を示さず、マウス個体間の抑制率にもばらつきがみられた。

(考察)

ヌードマウスに移植されたヒト胃癌およびヒト神経芽細胞腫に対するMMC, ADMおよびHL-IFの制癌効果は著明であった。とくにMMCおよびADMの腫瘍抑制率はともに高率であった。しかし、HL-IF投与でマウス個体間あるいは実験間で腫瘍抑制率にばらつきがみられた。このことはHL-IFの本質と考えられる。すなわち、HL-IFは一般に細胞増殖抑制作用は有しているが、殺細胞作用はなく、細胞に対する種々の作用も非常に穏和であるためと思われる。このことはさらにその本質を追求する予定である。現在組織学的検索を行なっている。さらに投与方法の検討および制癌抗生物質とヒトインターフェロンの併用効果について検討する予定である。

149. 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5報)

西田 伝・永野 勲・副島清治
弘前大学医学部第1外科

腫瘍治療成績向上を目的とし、術後外来長期経口制癌剤投与について追究中であるが、長期投与例について、腫瘍他、各組織内濃度と、効果および副作用発現を併わせて検討した。

検索方法は、術直前、FT207カプセル400mg,あるいは5FUドライシロップ200mgを症例別に投与、テスト的に術中腫瘍他、各組織内濃度を測定、外来において長期に同一の経口制癌剤を投与し、効果と副作用について検討した。

検索症例は、3カ月以上投与しえた症例で、FT207 29例、5FU 17例で、FT207の平均投与期間は約9カ月、平均投与量は145.4g, 5FUの平均投与期間は約6カ月、平均投与量は37.2gである。

有効と考えられたものは、胃癌5例他5例で、10例中8例が腺癌であり、腫瘍縮小等の明らかな効果を見た症例の、効果発現までの平均投与量は33.8gであった。

FT207投与例の副作用は、39例中17例、43.6%にみられ、50g未満で副作用をみたものは8例、25.5%、100g以上では8例、50%であった。また、副作用の59%が消化器症状であり、次いで発疹、色素沈着が7例にみられた。

5FU投与例の副作用は、20例中11例、55%にみられ、消化器症状は副作用のうち63.6%を占め、症状発現までの平均投与量は23.3gであった。

FT207投与例の日常生活における血中濃度を測定したが、日常服用されている1回200mg投与後で、5例中3例に検出され、FT207濃度は、5および3.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、活性物質5FU濃度も、0.033、0.025を示し、術中テストと同量の400mg経口投与後も検討したが、9例中4例に検出され、FT207濃度は、6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、活性物質5FU濃度は、0.04、0.025、0.025、0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と、FT207および活性物質5FU濃度も、術中テスト平均11.65、0.049 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比し、いずれも低濃度であった。また、5FU投与例の日常生活における血中濃度は、100mg投与後では5例とも検出されず、200mg投与後でも19例中4例に検出されただけで、値も、0.04、0.03、0.025、0.025と低濃度を示し、術中テストの平均値0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 値と比し、低値を示した。また、同一症例について比較しても、FT207症例ともども、術中テストに比し低濃度であった。

外来長期経口制癌剤投与例の、効果と副作用発現について、術中テストにおける腫瘍他、各組織濃度と比較してみたが、まだ症例も少なく、また、投与期間も短いため、結論を出すにいたらない。さらに効果と副作用発現等について観察中である。

150. 新制癌剤 Sporamycin の体内分布と腫瘍および正常臓器に及ぼす影響

梅沢 巖・小宮山寛機・杉本研一
北里研究所

Sporamycin は *Streptosporangium pseudovulgare* から産生される分子量約9,000の高分子ペプチド抗生物質でS-180、L-1210などを始めとした数種のマウス腫瘍に制癌作用を示す。そこで臨床応用への可能性をしらべる目的でSporamycinの体内動態をしらべさらに各臓器および腫瘍に対する影響をDNA合成能を指標として検討したので報告する。

Sporamycin 50 mg/kg をマウスのivにより注入し、経時的に尾静脈から paper disk 上に採血し *S. aureus*

を被検菌としてその抗菌力価から血中濃度を測定したところ30分後にはほとんど検出されなかった。次にSporamycinを200 mg/kg iv注射し10分および30分後に放血致死させて、臓器を摘出し氷冷下で臓器homogenateを作成してdisk法で抗菌活性を測定した。その結果、腎および肺に高濃度検出された。一方Sporamycinの尿中への排泄は著るしく10分後ですでに10,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上検出された。

マウス臓器および腫瘍homogenateを作成しこれにSporamycinを加えて2分し一方は37°Cに他方は氷水中に放置して経時的に抗菌活性を測定し不活性化を検討した。その結果、肝、腎、脳では37°C 1hrで著るしい失活が、また脾、肺、血液、Lewis肺癌、B-16 melanoma、S-180などでは中等度の失活が見られた。これらの失活は0°Cでも観察され、とくに肝、腎などで著るしかったが、腫瘍では軽微であった。

次にBDFマウスの同一個体の左右皮下にそれぞれB-16 melanoma およびLewis肺癌を移植して10日後にSporamycin 5および2.5 mg/kgをiv注射したあと6、24、48、72時間目に ^3H -TdRをiv注射し1時間後に屠殺して各臓器のDNAを抽出してDNAに取り込まれた ^3H -TdRの量を測定した。その結果、腎、小腸、脾およびB-16 melanomaでは薬剤投与6時間後に ^3H -TdRのDNAへの取り込みは著るしく抑制された。48時間後ではいずれの投与量でも回復したが、B-16 melanomaに対する抑制は持続した。

次にL-1210細胞を $1 \times 10^6/\text{mouse}$ ipに移植し4日後に各濃度のSporamycinをipに投与して経時的にL-1210細胞DNAへの ^3H -TdRの取り込みをしらべた。その結果、取り込みの抑制は薬剤投与後8時間で最も強く以後時間の経過に伴って低濃度(0.16 mg/kg)では取り込みが増したが、高濃度では持続した。以上述べたようにSporamycinは血中から速やかに消失し、また腎および肺以外の臓器内貯留は少なく速やかに尿中に排泄されるが、2.5 mg/kgの投与で各臓器に強いDNA合成阻害を引き起す。従って強い阻害が見られた臓器に発生した腫瘍に対して効果のあることが期待出来る。興味あることは、同一個体に移植された2種類の腫瘍間でSporamycinの感受性に違いの見られたことから、治療の対照となる腫瘍によっては優れた効果を発揮するものと考えられる。

151. N-Ethylcarbaminomethyl-L-serine (A748) の抗腫瘍効果

藤田晴久・桜井敏晴・豊島 滋

慶応大学・医学部・薬化研・化学療法部

私どもはこれまで多くのアミノ酸関連化合物の抗腫瘍効果について検討を加えて来て、2つの有効な抗癌性アミノ酸関連化合物 (A-145, isoleucine 誘導体) と (A-924, citrulline 誘導体) について報告して来た。今回はさらに A-748 (N-Ethylcarbaminomethyl-L-serine) の抗腫瘍効果について報告したい。使用した細胞は AH41C, AH60C, EHRlich, Sarcoma 180 の各腹水型および結節型, L-1210, SR-61 および P388 の各白血病細胞である。各腹水型細胞に対しては細胞移植後 24 時間目から 1 日 1 回, 5 日間の腹腔内投与を行なった。また結節型に対しては細胞接種 24 時間後から投与を開始する群と結節癌確立後から投与を開始する実験を行なった。A-748 はとくに EHRlich 細胞に対して強い抗腫瘍効果を示した。すなわち, A748 の 1/5LD₅₀ 量の投与群では EHRlich 腹水型に対して細胞接種後 90 日以上生存したマウスは 60% に達し, これらは完全に始癒していた。S-180 の腹水型には 187% ILS, AH41C に対しては 160% ILS, AH60C に対しては >50% ILS であった。また L-1210 に対しては 36% ILS, SR-61 には 36% ILS, P388 に対しても 40% ILS であった。EHRlich 固型癌に対して癌細胞接種 24 時間目から投与を開始すると 76% の増殖阻止, 確立された結節癌に対しては 64% の阻止を示した。一方, S-180 結節癌に対しては初期投与群で 56% の阻止, 後期投与で 44% の阻止を示した。以上のように A748 は, とくに EHRlich 癌に対して強い抗腫瘍効果を示したが, 他にも既知の抗癌剤に感受性を示さない腹水肝癌 AH41C や AH60C にも有効である点興味あるものである。

152. 脳腫瘍に対するニトロソウレア系抗癌剤 ACNU の効果と投与方法の検討

中川秀光・堀 正治・早川 徹

最上平太郎

大阪大学医学部脳神経外科

脳腫瘍に対する化学療法として, 最近ニトロソウレア系制癌剤が有効であるとの報告が多い。今回私達は, 本邦で開発されたニトロソウレア系制癌剤 ACNU を用い, 実験的脳腫瘍に対する抗腫瘍効果と, その放射線との併用効果について検討を加えた。脳腫瘍は C₅₇BL マウスに Methylcholanthrene で誘発した悪性グリオーマで, そ

れを皮下継代移植した腫瘍と, その腫瘍細胞を単層細胞培養法として継代したものである。*in vitro* の実験では Medium に ACNU を 5 μg/ml, 10 μg/ml の添加をしたところ細胞増殖は著明に抑制された。その際 ³H-thymidine と ³H-uridine の酸非可溶性分画への取込みも阻害を受けた。*in vivo* の実験では皮下移植腫瘍の大きさを経時的に計測したところ, 1mg/kg の ACNU 隔日 5 回投与では軽度腫瘍の増殖を抑制するだけであったが, 5 mg/kg, 10 mg/kg の隔日 5 回投与では 4~6 週間で腫瘍の消失を認めた。しかし 10 mg 例では体重減少が著しく副作用が強い。次に 10 mg/kg の ACNU を 4 週間毎の間歇投与では腫瘍の増殖は対照に較べて著明に抑制するが縮少はしない。20 mg/kg での同じ間歇投与では 12 週間目に腫瘍の消失を認めた。しかし 20 mg 例ではやはり体重減少がみられ, 副作用を無視出来ない。次に放射線との併用効果を見るためにまず皮下移植腫瘍に 620 rads と 1240 rads の 1 回照射を試みたところ, 軽度腫瘍増殖抑制が認められただけで, 縮小はしなかった。

ACNU 10 mg/kg と放射線 620 rads を併用した場合には, ACNU 10 mg/kg 単独治療群と較べて, 腫瘍縮小開始が早期に出現する傾向があるが, 腫瘍の最大縮小率はほとんど同じである。しかし併用線量を 1240 rads にすると ACNU 単独群より腫瘍縮小効果が著明となり, 約 3 週間で 70% の例で腫瘍の完全消失が認められる。30% のマウスでは再び増大傾向を見せる。次に頭蓋内移植腫瘍に対する効果を生存率によって検討した。2.5 × 10⁶ コの腫瘍細胞を右頭頂葉の脳内に注入して, 1 週間後に実験に供した。移植率は 100% である。対照群の Median survival time は 2.5 週, ACNU 10 mg/kg 単独または放射線 1240 rads 照射単独療法では 4.5 週であった。それに比較して, ACNU 10 mg/kg に 1240 rads の放射線を併用した場合は 9.5 週とその延命効果は著明である。またの 50% マウスではその後死亡例はなく, これらには副作用も全く認められなかった。次に皮下移植腫瘍に ACNU 10 mg/kg と放射線 620 rads を 1 週間に 1 回で 4 回の照射を行なったところ, 約 4 週間にて全例の腫瘍消失を認めた。また体重減少等の副作用はほとんどなく, 観察期間内の死亡例はない。これらの結果から ACNU は実験的脳腫瘍に対して, 強い抗腫瘍効果を有し, その効果は放射線との併用で増強することが明らかとなった。今後は ACNU の投与方法や放射線の照射方法を改良することにより, さらに有効な脳腫瘍の補助療法が期待される。

153. Nitrosourea の Phase I Study

市橋秀仁・近藤達平
名古屋大学医学部第二外科

Nitrosourea に属する ACNU, methyl-CCNU, BCNU の3種について Phase I Study を行なった。

ACNU は日本で合成された薬剤である。現在までに16例につき投与を行なった。投与症例は胃癌の再発とか肝転移例が多くそのほか Malignant lymphoma, Malignant melanoma, Seiomysarcom などが含まれる。初期の投与量は 0.2 mg/kg を1回投与して以後の副作用の発現を観察したが殆んど現われなかった。従って漸次増量して最近では 2~3 mg/kg を主として1~2週間隔で経静脈的に投与を行なった。副作用の主なものは嘔気、嘔吐、食思不振などの消化器系の障害と、白血球数減少、血小板数減少の造血系障害であった。投与量の増加とともに副作用の発現は多くなって来る。消化器系の症状は多少個人差がみられるが、白血球数減少は dose dependency が強く総投与量が 400 mg 以上になると 3000 以下の白血球数は必発した。血小板数も 400 mg 以上投与例で減少が見られた。両者とも、投与中止後間もなく回復した。両者の投与開始後に最低値になる時期を観察すると、白血球数の最低値の時期は平均 57 週、血小板数の最低値の時期は 43 週であり、血小板数の減少が白血球数減少よりも 1.4 週先行した。そのほか赤血球数や肝機能には障害はみられなかった。胃癌の肝転移症例で投与前すでに Alkaline-phosphatase が高値を示した5例中4例は投与後に値が下降した。とくに肝動脈内の留置カテーテルから one-shot に投与した例は全身投与例よりも効果が著明であった。しかし投与中止後、値は再び上昇した。

Methyl-CCNU は8例であり、全症例とも外来通院で経口投与を行なった。投与間隔は 10 mg は週3回、50 mg 以上は週1~2回投与した。また維持療法を目的とした症例に対しては 50~100 mg を月1回投与した。副作用は ACNU と同様に消化器系の訴えと造血障害であり、投与量の多い症例にみられた。600 mg 以上で白血球や血小板の減少が見られたが、ACNU でみられたように必発ではなかった。Malignant lymphoma の1例は白血球数 1000、血小板数 9000 となり入院治療を要した。

BCNU は 200 mg 経静脈に 3例投与した。そのうち1例に投与静脈の血管痛が発現した。

Nitrosourea の効果につき観察した結果、ACNU は15例中1例に1カ月以上病気の進行停止が見られたほか4例が KARNOFSKY の効果判定基準の O-A から O-C

の範中であり、methyl-CCNU は8例中の6例は効果判定可能であり、1-B 2例、1-A 1例、O-C 1例で50%は何らかの効果が見られた。BCNU の1例の脳転移症例は投与により一時的に意識が改善された。

以上、副作用の面から観察した臨床投与量は ACNU は 100mg を 2~3 週間隔で、methyl-CCNU は 50~100 mg を週1~2回投与が適当と考えられる。

154. 悪性腫瘍に対するアクラシノマイシンの臨床的研究

中尾 功・古川一介・鑑江隆夫
原島三郎・横山 正・大橋泰彦
金 孟和・西 一郎
癌研内科

稲垣治郎・堀越 昇
癌研化療センター

古江 尚・込田輝夫
帝京大学医学部内科

Anthracycline 系の新抗癌剤を臨床的に消化器癌を主とする悪性腫瘍患者に投与して次の結果を得た。

投与例は 20 mg 隔日投与例 22 例、20 mg 或いはそれ以上連日投与を行なったもの 8 例、計 30 例であり、総量 300 mg を目標にした。内訳は胃癌 9 例、腸癌 3 例、肺癌 4 例、乳癌 2 例、子宮癌 3 例、ほか 9 例である。うち初回治療例は 13 例であった、また投与総量 300 mg 以上の症例は 11 例である。

臨床効果は軽度ながら他覚的改善がみられたものは、隔日投与群で 6 例、連日投与群で 3 例であり、腹水の減少等が主なものである。腫瘍の 25% 以上の縮小がみられたものは乳癌の 1 例であり、肝転移腫瘍の縮小、腹水の消失をみており、薬剤の投与総量は 590 mg であった。

副作用は先づ消化器系副作用として嘔吐、悪心そして食慾不振であるが、隔日投与群で 7 例、連日投与群で 1 例にみられた。個人差が多く、殆ど初回投与時からみられ、また投与量の増量により嘔気が増悪する例はみられなかった。その他流涎、脱毛、心電図の変化も少数例にみられ、また耳鳴、顔面紅潮、血栓性静脈炎が 1 例で観察された。

白血球ならびに粒球減少は隔日投与群では比較的軽度であったが、連日投与群ではそれぞれ 4 例、3 例にみられた。いずれも 150 mg 以上の投与総量であり、うち 3 例は前治療に引き続き投与を行なった症例である。貧血は隔日投与群に多くみられたが、連日投与では余り著明でなかった。

肝機能障害は軽度の上昇を認めたものは 9 例になり、

LDH, Alkal. P. γ -GTP の上昇が主であり, Isoenzyme の検索では悪性腫瘍型, 閉塞型を示した。

免疫学的検索では, 皮膚 PPD 反応, リンパ球の幼若化現象等は特別の動きはみられなかったが, T-cell が Aclacinomycin 投与後増加するのが観察された。一方, B-cell の減少はそれほど定型的ではなかった。この所見は薬剤の脾への集積は関係することと思われるが, その臨床的意味づけには慎重を要する。

7例の剖検例では, 肝, 心ならびに腎に関しては, 褐色変性, 混濁腫脹等がみられたが, 薬剤の影響よりは, 癌進展に伴なうものと考えられる。骨髄は症例により違いがあり一概に言いきれないが強い低形成は余りみられなかった。消化器系にはとくに器質的な変化はみられなかった。生殖器系に関しては1例にてAspesmatogenesisがみられたのが注目に値する。

以上, Aclacinomycin A は臨床的に確かに有効な薬剤であり, 今後投与方法, 適応等に検討を加えてゆく必要があると考えられる。

155. *Corynebacterium anaerobium* 578 株の全菌体および細胞壁分画の毒性に関する検討

中島健一・藤井雅志・館脇正泰
高松和郎・長沢徹郎・坂本俊雄
坂部 孝

日本大学医学部第三外科学教室

目的 嫌気性コリネバクテリウムは近年その抗腫瘍性の特性により, 癌の非特異的免疫療法剤として注目され, すでに臨床使用されている。我々の教室では第23回日本化学療法学会東日本支部総会において発表したとおり, *Corynebacterium anaerobium* 578 株の全菌体および細胞壁分画が, マウスの実験腫瘍に対し抗腫瘍効果を有することを認めた。しかし本菌の臨床使用に際し, 高頻度の副作用が報告されている。今回我々はマウスの急性毒性に関する実験を行なったので報告する。

材料および方法 *Corynebacterium anaerobium* 578 株で Whole cell は 60°C 30 分加熱, 2%ホルマリン24時間処理後凍結乾燥, 細胞壁分画は超音波破碎したものを粗細胞壁分画 C. C. W., トリプシン, プロナーゼ処理したものを除蛋白分画 E. T. C. W., メタノール, クロロホルムから抽出したものを脱脂分画 D. C. W. とした。

結果および考察 ICR 系における急性毒性実験にて, Whole cell 静脈内投与の場合, 3 mg/mouse にて死亡例出現し, LD₅₀ は約 4.5 mg/mouse であった。1 mg/mouse 程度の投与では過呼吸, 立毛, 自発運動減少な

どが 24~48 時間持続した後正常に回復した。腹腔内, 皮下投与では 7 mg/mouse 投与でも死亡例はなかった。また, C. C. W., D. C. W. 投与の場合急性毒性においては Whole cell との差は見られなかった。幼若マウスの体重変化は 1 mg/mouse の Whole cell D. C. W. とともに1日目で減少するが以後増加し, 2週後に対照群に復帰した。また臓器重量は脾臓および肝臓に著明な増加がみられた。

ウサギにおける発熱試験では, Whole cell, C. C. W., D. C. W. とともに1時間以内に 1.0°C 以上の発熱が見られたがいずれも24時間以内に正常体温に復帰しており, 発熱は一時的なものであった。また筋肉内投与では発熱は見られなかった。

モルモットの皮下投与における局所反応では, 硬結が長期にわたり持続した。しかし 2 mg 程度の投与では, 組織学的に筋組織の変性, micro abscess 等の所見はなかった。

我々の教室で行なった抗腫瘍実験では, D. C. W. が最も効果があり, Dose response では 100~200 μ g/mouse で最も効果があった。今回の実験で, D. C. W. 100~200 μ g/mouse の投与では静脈内, 腹腔内, 皮下投与とも急性毒性はほとんど見られなかった。

今後, 慢性毒性につき検索する予定である。

156. 各種制癌剤と各種免疫賦活剤の併用効果に関する研究 (第2報)

加藤武俊・太田和雄
愛知がんセンター研化療

目的) 近年, 免疫療法が注目され, 多くの免疫賦活剤が報告されている。我々は化学療法との併用によるこれら薬剤の臨床応用を検討することを目的とし, 臨床予言性が高く, Syngeneic な腫瘍 L₁₂₁₀ 白血病を用いて前本学会にて溶連菌製剤 OK-432 および *Corynebacterium liquefaciens* のフェノール処理剤 (コリネ) と制癌剤の併用について報告したが, 今回は各種免疫賦活剤による比較を行なった。方法) L₁₂₁₀ マウス白血病細胞 100 万個を BDF₁ マウス腹腔内に移植, 24時間後から各種制癌剤を隔日 10 回腹腔内に投与した。また各免疫賦活剤は制癌剤と同時にまたは連日投与を行ない, 投与部位は腹腔内または筋肉内に行なった。今回用いた免疫賦活剤およびその用量はカラタケ菌蛋白多糖体 ATSO (10 mg/kg/day), PSK (10 mg/kg/day), スエヒロタケ菌多糖体 SPG (1 mg/kg/day), 駆虫薬のレバミゾール (5 mg/kg/day) および OK-432 (10K·E/kg/day), コリネ (10 mg/kg/day) である。結果) 免疫賦活剤の抗腫瘍効果 L₁₂₁₀ 細胞 100 万個および 1 万個腹腔内移植における各免疫賦

活剤の移植 24 時間後から隔日、筋肉内投与では、いずれの免疫賦活剤も 100 万個移植および 1 万個移植でも抗腫瘍効果は認められなかった。各種制癌剤との使用効果 Mitomycin C (MC), 5 fluorouracil (5 FU), Cytosine arabinoside (Ara-C) に各免疫賦活剤を同時投与した。制癌剤は我々の実験系における optimal dose, すなわち MC 2 mg/kg/day, 5 FU 25 mg/kg/day, Ara-C 20 mg/kg/day を用いた。いずれの免疫賦活剤併用群もそれぞれ制癌剤単独の延命率 (約 100% 前後) とほぼ同程度で、効果増強を認めなかった。MFC 併用療法との併用、我々の実験系で著明な延命効果を示す MFC 併用療法に各免疫賦活剤を併用した。免疫賦活剤は MFC と同時に腹腔内および筋肉内投与した。MFC 療法は延命率 367% 以上で著明な延命効果を示したが、ATSO の併用 (筋肉内) では 500% 以上、SPG の併用 (筋肉内) では 400% 以上、OK-432 の併用 (筋肉内) では 459.6% 以上、コリネの併用 (腹腔内) では 421.3% 以上、レバミゾールの併用 (腹腔内) では 480.9% 以上といずれも延命率が伸び効果増強を認めた。次いで MFC と ATSO の併用において ATSO の投与時期を MFC 療法の前半、後半および治療後に連日 10 回投与を行なったところ、いずれも効果増強を示したが、とくに MFC 治療後半投与では著明な効果増強がみられた。考察) OK-432 コリネと制癌剤の併用について前本会総会にて報告したとおり、他の免疫賦活剤においても同様、Syngeneic な移植腫瘍 L₁₂₁₀ 白血病に対して、我々の実験系で 100% 前後の延命率を示す制癌剤との併用では効果増強は得られず、著明な延命効果を示す MFC 併用療法にて効果増強が得られ、また ATSO の併用で MFC 治療の後半の時期での投与で著しかった。これらは MFC 療法により腫瘍細胞の数が著しく減少し、生存期間が延長され、宿主介在性の免疫療法の作用する場が生ずることによってその免疫療法の効果が始めて発揮されたのではないかと考える。

157. ピンパニールのマウス感染防禦機能に対する影響

野垣兼朗・横田 健
順天堂大学医学部細菌学教室

(目的) 悪性腫瘍の患者は本来細胞免疫能が弱い上に放射線療法やステロイド使用によりそれがさらに低下し、末期には感染症で死亡するものが多い。本研究は悪性腫瘍に対する免疫促進剤として開発されたピンパニールが感染成立機序に如何なる変化を与えるか検討するため宿主動物の食菌能に対する影響をマウスを用いて検討した。

(方法) 生体内における食菌能の強弱はブドウ球菌 Smith diffuse type および *Ps. aeruginosa* 701 の細胞を 4~6 週令のマウス腹腔内に $5\sim 2.5 \times 10^8$ 接種し、24~48 時間の生死から判定した。

試験管内における多核白血球 (PMN) およびマクロファージ (Mφ) の殺菌食菌能はウサギまたはマウスを、グリコーゲン、流動パラフィンまたは滅菌したチオグリコロート培地で誘導した腹腔の PMN, Mφ を洗い集め、*in vitro* でブドウ球菌 Smith diffuse type の細胞を加え 37°C 3~4 時間培養し生残菌数と NBT 反応の強弱から判定した。なお、この時生菌計算前に PMN または Mφ を低張処理して、殺菌物質を放出させたあとの生残菌数や β-glucuronidase 活性の変化についても検討した。

(成績) ブドウ球菌 Smith 株はその compact type をマウス腹腔内に 1×10^8 接種しても食菌されて生残するが、莢膜をもった diffuse type を $2.5\sim 5 \times 10^8$ 接種すると、食菌され難いため 48 時間以内にその半数が死亡する。マウスをピンパニール 0.1~2.5KE 腹腔内投与で 3 日間前処理すると diffuse type のブドウ球菌に対する感染防禦能が著明に上昇した。効果は若干劣るが静脈内前処置でも感染を防禦した。これらの効果は Zymosan よりかなり強い。また、緑膿菌に対してもピンパニールの腹腔内前処置により、著明に感染防禦能が上昇した。ピンパニールを筋肉内前処理したウサギから採取した Mφ は無処置動物から得た Mφ より試験管内における食菌能も上昇している。また PMN の殺菌能も若干ながら上昇していた。ピンパニール 0.5 KE/ml を *in vitro* で同時添加した場合、PMN の殺菌力は明らかに上昇し、低張処理した場合も同様の効果が認められた。この時、培養液中の β-glucuronidase は約 2 倍に上昇していた。

マウス腹腔内のピンパニール前処置で誘導させた Mφ は *in vitro* でもブドウ球菌 Smith diffuse type の細胞の取込みが対照群 (チオグリコロート培地で誘導) Mφ より多く、この時の Mφ の NBT 還元能も約 3 倍上昇していた。

(考察) ピンパニールは悪性腫瘍に対する細胞免疫能を上昇させるだけでなく、感染防禦機能の最も重要な機構である食菌能も上昇させる効果が明らかになった。

従って末期ガン患者の terminal infection の予防に対する効果が期待される。

158. Amphotericin B と制癌剤および免疫刺激剤との併用効果に関する実験的研究

藤田 浩・加藤綾子・島田 徹
小川カツイ

鶴見大学細菌

木村禧代二

国立がんセンター

MEDOFF ら、桑野らによる Amphotericin B と各種化学療法剤 (Rifampicin, Tetracycline, BCNU, 5FU など) との真菌および癌細胞に対する併用効果の成績、斎藤らによる免疫機能に及ぼす実験成績から、Amphotericin B は細胞膜に作用し、細胞の内、外からの透過性を高めたり、B-cell に対し、mitogenic な作用をしたり、直接細胞障害作用を示したりすることが想定される。

私共は癌化学療法および免疫療法と Amphotericin B との関連性について、薬剤の生体内動態、宿主の免疫機能および抗腫瘍性から検討し、次の結果をえた。

1) S.180 担癌マウスに Amphotericin B を投与後、5FU, BLM, ADM を投与し、これら制癌剤の組織内濃度を測定し、対照群に比し、制癌剤の組織への取り込みを促進するか否かにつき検討した。その結果、Amphotericin B 投与群は非投与群に比し、5FU 濃度を腫瘍組織だけでなく、各種正常組織においても上昇させた。BLM と ADM はこういう効果は示さなかった。

2) Amphotericin B 自身の体力分布を *Candida albicans* を用いる bioassay 法で検討した。S.180 担癌マウスで、脾>肺>腎>肝>血清>心>腫瘍>筋肉>皮膚……の順に分布した。

3) Amphotericin B は羊赤血球免疫後のマウス脾の PFC (IgM, IgG とも) 数を上昇させる効果を示した。また、Carbon clearance を軽度促進させた。

4) S.180 に対し、Amphotericin B は5~7日間投与で、単独で軽度の抗腫瘍性を示した。また、*in vitro* で S.180 細胞に Amphotericin B を作用したあと、マウスに接種した場合、腫瘍の重量が減少し、直接障害性も示された。

5) S.180 接種マウスに対し、Ampho+5FU および Amph+嫌気性コリネバクテリウム、Amph+5FU+嫌気性コリネバクテリウムは併用効果を示し、抗腫瘍性の著明な上昇を示した。

考按 以上の結果、Amphotericin B はある種制癌剤 (5FU) の組織内濃度を上昇させ、併用により制癌効果

を増強させたが、ある種制癌剤ではこういう効果がみられなかった。この 5FU の取り込みの促進は癌組織だけでなく、正常組織も等しくみられたことは注意を要する。

Amphotericin B は嫌気性コリネバクテリウムと著明な併用効果を示した。これは Amphotericin B の脾の高濃度分布、PFC 数の増加、carbon clearance の促進作用と関係があるかもしれない。

以上の所見は Amphotericin B が癌化学療法、免疫療法の両方に亘って影響を及ぼすことを示唆している。

159. 癌治療に於ける Immunorefreshment and Immunostimulation Chemotherapy の意義とその基礎的検討

宮地洋二・江崎柳節・舟橋国博
奥村恪郎・水野 勇・神谷 厚
由良二郎・柴田清人

名市大第1外科

(研究目的) 近年、いわゆる免疫賦活剤 (Immunostimulants) の癌化学療法への併用は、めざましいものがあり、驚異的とさえ言える。しかし、その効果、投与方法については、いまだ疑問な点が少ない。我々は従来、癌患者に於いて、血清 α_1 Antitrypsin (以下 α_1 AT) が、腫瘍の進行とともに増加し、一方では、リンパ球の幼若化能が低下し、両者の間には統計的処理により逆相関の見られるところから、 α_1 AT を一種の細胞性免疫の Blocking factor であると考えて来た。このことを明らかにするため、我々は FITC で label した抗 α_1 AT 抗体を用いて膜蛍光抗体直接法により検索した結果、Carcinomatosis の症例に於いて蛍光陽性リンパ球を確認することが出来た。この蛍光陽性細胞は、頻回の P. B. S. による洗浄で陰性化することが出来る。この事実から、何らかの有効な物質で、リンパ球を coating している α_1 AT を除去出来ればリンパ球を refresh できたことになり、併用する免疫賦活剤の効果を増強できると考えられる。このための refresher として、heparinoid である Dextran sulfate (D.S.) を使用して免疫賦活剤との併用療法に関する基礎的検討を行なった。

(実験方法) 動物実験として、白色家免 VX₂ 腫瘍を用いた。D.S. 投与量は実験動物では、100mg/kg、臨床例では 60 mg/kg を使用した。D.S. 投与後、末梢リンパ球数、T cell subpopulation (橋氏法)、 α_1 AT (single radial immunoassay)、血清シアル酸 (WARREN 氏法)、尿中シアル酸 (同変法) の測定を行なった。免疫賦活剤として Levamisol を併用した。

(結果) D.S. 投与により、著明なリンパ球数の増加が見られ、とくに T cell の増加が見られた。血清 α_1 AT は減少を示し、血清シアル酸の著減を見た。また、それとともに、尿中シアル酸の増加を見た。また白色家兎 VX₂ に於いて Levamisol + D.S. 群に於いて、Levamisol 単独群に比し、有為の PHA 幼若化能の増大を見た。

(考察) GRAHAM CURRIE は、癌患者のリンパ球を培養液で頻回洗浄すると、リンパ球の腫瘍細胞障害性が出てくると報告しているが、我々の抗 α_1 AT (FITC) 抗体での検索でも、P.B.S. 単独頻回洗浄で、蛍光陽性細胞の著減を見ている。今回の実験で、D.S. の使用により血清糖蛋白の低下を見たが、尿中へのシアル酸の速やかな排泄も見られ、A.G. MORREL によれば、脱シアル化された糖蛋白は、血清中から速やかに失なわれることから、D.S. が Polyanion として、シアル酸の遊離を促進しているものと考えられる。

文 献

- 1) G. CURRIE: Brit. J. Cancer 28: 25, 1973
- 2) A. G. MORREL: J. B. C. 246: 1461, 1971

(厚生省癌研究助成金による。)

160. 婦人性器癌に対する OK-432 の検討成績について

紅露 純・中尾愷仁・小林一彦
大田明生・根岸能久・秋谷 清
東京医科大学産婦人科

婦人性器癌患者を対象に溶連菌製剤 OK-432 の単独治療ならびに他制癌併用による化学療法、放射線との併用療法について臨床的検討ならびに免疫学的その他、諸検査による検索を加えたのでその成績を報告する。

(治療対象と治療方法)

治療対象は卵巣癌 24 例、子宮頸癌 22 例、体部癌 4 例、計 50 例で治療方法は OK-432 単独投与 5 例、Linac 併用例 20 例、Linac, BLM 3 者併用例 10 例、エスキノン併用例 10 例、FT-207 併用例 5 例である。OK-432 の投与方法は主として筋注投与を行ない、すなわち 0.2KE を隔日 5 回、次いで 0.5KE を隔日 5 回、さらに 1.0KE を隔日 5 回筋注投与し患者の一般状態を見ながら 2.0KE まで増量しこれを維持量とした。

他制癌剤は、エスキノン、FT-207、BLM 持続動注法、を使用した。放射線照射は原則として Linac 1 日 200 rads を週 5 回、総量 3000 rads~5000 rads とした。

(臨床成績) 治療成績の検討方法は 1 次効果は卵巣癌患者では腹水の増減、腫瘍の大きさの変化、T-cell の増減、PHA 幼若化率変動、リンパ球、白血球、血清 LDH アイソザイム M/H 比の変動について検索し、子宮

癌ではこれら諸検査に加え局所所見の変化も検討した。

その結果 1 次効果を見ると化学療法併用例では 15 例中 7 例が良好であった。放射線療法併用例では子宮癌に於いて 15 例中 9 例が良好で卵巣癌では 5 例中 3 例が良好であった。

放射線療法と BLM 併用例では子宮癌に於いて 10 例中 7 例が良好であり、また OK-432 単独療法では 5 例中 1 例が良好であった。全症例 50 例中 T-cell 増加は 29 例、PHA 幼若化率増加は 24 例に見られた。臨床経過について見ると良好 23 例、寛解 12 例、死亡 15 例であった。以上の成績から子宮頸癌では放射線との併用療法が、また卵巣癌では他制癌剤との併用療法が 1 次効果および治療後の臨床経過からみて、治療効果があると思われる。

161. 化学療法剤存在下の白血球貪食能にあたるリゾチームの影響について

天野正道・大森弘之・田中啓幹
川崎医科大学泌尿器科

(目的) 生体の感染防御機構の 1 つである白血球の貪食能と殺菌能に及ぼす 10 種の化学療法剤の影響を検討し、約半数の薬剤で機能低下を認めた成績をすでに本学会で報告した。我々は今回卵白 Lysozyme を取り挙げ、化学療法剤存在下で貪食能を亢進させる作用が維持されるかどうかを *in vitro* で検討した成績を報告した。

(方法) 1) 使用菌株 *Staphylococcus aureus* 209P 株、菌数 1×10^8 /ml。2) 使用化学療法剤 CBPC, CER, ABPC, TC, GM, KM, PRM, CP, NA, SMZ の 10 種で、0.02~2000 μ g/ml の 6 濃度で検討した。3) 好中球、正常人と 2 次性腎盂腎炎患者から採血、Dextran にて分離、 6×10^6 /ml。4) Lysozyme 卵白 Lysozyme を使用、濃度 5 μ g/ml。5) 分注、反応、*St. aureus* (0.1 ml)、好中球 (0.1 ml)、HBSS (with or without chemotherapeutic agent, 0.4 ml)、HBSS (with or without Lysozyme 0.4 ml) の割合で分注した。各試験管を 37°C で振盪温置し、30 分後に好中球を遠沈分離し、HBSS で洗浄後、プルースタンにて染色、鏡検した。5) 貪食能の判定基準、好中球 1 個あたりに取り込まれた細菌数とした。

(実験成績) Lysozyme 添加 (以下 Lz(+)) と略す) の値と無添加 (以下 Lz(-)) と略す) の値を各々の条件下で比較した。

1) 正常人と 2 次性腎盂腎炎患者の好中球の化学療法剤を加えない条件下での貪食能は、両者で Lz(+)) が Lz(-)) に比し亢進を示したが、統計学的有意の差は認めなかった。

2) 正常人好中球の化学療法剤存在下で Lz(+)) と Lz

(一)の差が統計学上有意の差 ($p < 0.05$) であったのは、CER (2000 $\mu\text{g/ml}$), ABPC (200, 2000 $\mu\text{g/ml}$), TC (20 $\mu\text{g/ml}$), GM (2~200 $\mu\text{g/ml}$), PRM (2~200 $\mu\text{g/ml}$), CP (2 $\mu\text{g/ml}$), NA (0.02~2000 $\mu\text{g/ml}$) であった。

3) 同様に腎盂腎炎では、CBPC (2000 $\mu\text{g/ml}$), CER (0.2, 20~2000 $\mu\text{g/ml}$), TC (200, 2000 $\mu\text{g/ml}$), PRM (2~2000 $\mu\text{g/ml}$), CP (2000 $\mu\text{g/ml}$), NA (20 $\mu\text{g/ml}$) であった。

(考察) 化学療法剤存在下においても、Lysozyme は白血球の貪食能を亢進させる作用を維持することが、多数の薬剤で認められたが、その作用程度が薬剤の種類、濃度で異なる成績を示したのがなぜか今後検討を加えたい。正常人と腎盂腎炎患者の成績は異なり、臨床上の参考にするためには感染を有する条件下での実験の必要を痛感した。今回の実験の最終目標は臨床化学療法剤と Lysozyme の併用療法の有効性の検討であるが、臨床応用のためには今後さらに検討を加える必要があると考えている。

162. 抗生物質の存在下における好中球によるグラム陰性桿菌の貪食殺菌作用の生体内意義

峯 靖弘・野々山重男・西田 実

藤沢薬品・中央研究所

目的 先に我々は、ウサギ好中球によるグラム陰性桿菌の *in vitro* 貪食殺菌作用が、新しい β -lactam 抗生物質、Nocardicin A または Carbenicillin (CBPC) の存在下で増強されることを報告した。今回このような *in vitro* で観察された現象が感染動物における *in vivo* でも反映するものかどうかを検討した。

方法 供試菌として *Pr. mirabilis* No. 3 および No. 60 株を用いた。殺菌作用は通常の Colony 形成法で行なった。貪食殺菌能は、ウサギ腹腔内に glycogen を注入後、4時間目に腹腔から採集した好中球を種々濃度の CBPC を含む HANKS 溶液に $10^7/\text{ml}$ になるように浮遊させ、 $10^6/\text{ml}$ の菌を接種後 37°C で4時間 incubation し、残存総生菌数を測定した。CBPC による菌の前処理は、CBPC を 200 $\mu\text{g/ml}$ 含有する HANKS 溶液中で4時間 incubation 後、遠心し、新鮮な incubation medium に浮遊させた。マウス感染実験は、約 10^8 コの前処理菌を腹腔内に接種し、経時的に採血し血中の生菌数を測定した。ウサギ感染実験は、耳静脈内に約 10^9 コの菌を challenge し、同時に 20 mg/kg の CBPC を筋注後、経時的に血中の生菌数を測定した。

結果 *Pr. mirabilis* No. 3 および No. 60 株は、

HI medium 中において CBPC に対する感受性 (MIC, 殺菌作用) に差を認めないが、全血、新鮮血清または好中球の存在下で、両株の CBPC による殺菌のうけ方が異なり、*Pr. mirabilis* No. 60 株は No. 3 株にくらべ殺菌をうけ易い。CBPC で前処理した両株の HI-broth 中での増殖性に差はないが、全血中では No. 60 株だけ明らかな増殖抑制をうけた。さらにこれをマウス腹腔内感染系で再現させると、No. 3 株は CBPC 前処理菌、無処理菌の血中の生菌数の挙動に大差を認めないが、No. 60 株は無処理菌にくらべ前処理菌の生菌数は明らかな低下を示した。またウサギ感染治療実験で両株に対し CBPC 治療群と無治療群の血中における生菌数の挙動を比較すると、No. 3 株は両群にそれほど大差を認めないのに反し、No. 60 株は無治療群にくらべ著明な生菌数の低下を示した。

考察 CBPC と *Pr. mirabilis* を用いた系で、培地中では CBPC 感受性に差がない菌株であっても、全血、血清、好中球が *in vitro* で存在すると CBPC に対する感受性が著しく増強される株と、かわらない株があり、この現象は *in vivo* 感染系においても反映された。また CBPC でたとえ lethal effect をうけなくとも、好中球による貪食殺菌作用に sensitive となるような damage をうけるものと推定され、これは菌株間に差があるものと考えられる。

このような抗生物質の生物学的性状は、CBPC や Nocardicin A のような *in vitro* 抗菌活性が弱い抗生剤については、無視しえないものと考えられる。

163. 白血病感染症の化学療法

笹田昌孝・沢田博義・中村 徹
内野治人

京大、第1内科

西山秀樹・前川暢夫

京大、胸部研第1内科

目的 白血病感染症の特殊性を白血球貪食殺菌能の面から検討し、合理的な感染症化学療法に資すること。

方法 白血病患者から得たヘパリン加血から白血球浮遊液を作成し、好中球濃度 $5 \times 10^6/\text{ml}$ に調整した。前日から回復培養した大腸菌 (NIH Jr JC 2 株) を好中球の倍数となるように加え人 AB 型血清 10% 存在下に培養を開始し、経時的に全生菌数、白血球内生菌数をコロニー形成数により算定した。同時に塗抹標本を作成し白血球の貪食状態を顕微鏡下に観察した。また白血球に貪食された菌に対する諸種抗菌剤 (ABPC, CBPC, SBPC, CET, CER, CEZ, KM, GM, CP, PLB, RFP, ST 合剤) の殺菌効

果を検討するため、白血球に菌を貪食させ、白血球外の菌を洗浄除去した後、同菌に対して薬剤が 10 倍の MIC となるように加えて 37°C で 60 分培養し、培養終了後の生菌数を測定した。また白血球外の菌を十分に殺菌した条件下に ST 合剤の白血球内生菌に対する殺菌効果を検討した。一方、白血球と菌の混合浮遊液に於ける抗生剤の殺菌効果を検討するため、薬剤濃度と作用時間の異なった条件下で経時的に生菌数を測定し、比較検討した。

結果 11 例の急性白血病および 7 例の慢性骨髄性白血病について行なった好中球の貪食殺菌能は培養 60 分に於いて下記のとおり成績であった。

＜正常＞＜急性白血病＞＜慢性骨髄性白血病＞			
貪食率	55.8±13.2	44.8±12.0	33.2±5.8 ⁺
貪食指数	2.91±0.56	2.56±0.40	2.1±0.4 ⁺
殺菌率	98.8±1.4	94.4±2.7 ⁺	87.9±18.4

(+ : 有意差あり $p < 0.01$)

上記のとおり、慢性骨髄性白血病に於ける貪食率、貪食指数の低下と、急性白血病に於ける殺菌率の低下が有意であった。また一部の症例に於いては白血球に貪食された菌が、長時間の培養により白血球内で著明な増殖を来した。白血球に貪食された菌に対する諸種抗生剤の殺菌作用は rifampicin および ST 合剤を除いた薬剤に於いてほとんど認められなかった。菌と白血球の混合浮遊液に於ける抗生剤の殺菌効果について、薬剤濃度と作用時間に関する検討で、薬剤濃度が高い場合、全生菌数と白血球内生菌数のすみやかな減少を認めたが 60 分後薬剤除去しその後培養を継続することにより、やがて白血球内に生残した菌は増殖を示し、低濃度の薬剤を持続的に加えた群に比し 20 時間後には、全生菌数および白血球内生菌数がともに凌駕した。

結論 白血病患者好中球の貪食殺菌能に低下を示す場合があること、白血球に貪食された菌は抗生剤の作用を受け難いこと、白血球内に生残した菌が長時間の培養により増殖し、白血球外に遊出した症例のあること、これらの所見は白血病感染症の特殊性に果す可能性が大と考えられ、このような病態をふまえた合理的な感染症化学療法が重要と考えられる。

164. 呼吸器疾患患者における白血球機能についての検討

田野吉彦・松島敏春・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

我々は、呼吸器疾患を有する入院患者の上気道細菌叢の推移について検討した結果、とくに慢性閉塞性肺炎患(以下 COLD と略す)および肺癌患者において、入院日数の増加とともにグラム陰性桿菌類の出現率の高くなる

傾向を認め本学会に発表した。

今回、これら、COLD、肺癌患者および呼吸器感染症患者を対象に白血球機能について検討した。さらに一部症例について、リゾチーム投与前後における白血球機能の影響についても検討を加えたので報告する。

実験方法 使用菌株、*Staph. aureus* 209P を 24 時間培養し、QUIE の方法に基づいて好中球を採取した。一定数の細菌とオプソニンに好中球遊液を加えたもの(A)と好中球浮遊液を加えないもの(B)とし、37°C 3 時間振盪後、生菌数の測定をした。同時に(A)をチュルク液に染め、検鏡し、貪食好中球の百分率をみた。殺菌能効果は、 $K = \log \frac{B}{A}$ として判定した。

定量的 NBT 試験については、BAEHRER らの方法に基づいて、latex 粒子を加えないものと加えたものについて、それぞれホルマザンの抽出液を分光光度計にて、O. D. を測定し、その差 $\Delta O. D.$ を求めた。

結果および考察 正常人 18 人の貪食能および殺菌能の平均は、それぞれ 52%、1.273 であった。肺癌 24 人のそれは、39%、0.978、COLD 21 人のそれは、39%、0.967、呼吸器感染症 15 人のそれは、43%、1.233 であった。肺癌および COLD は、正常人に比べて貪食能、殺菌能ともに有意に低下をしていた。呼吸器感染症では、正常人と有意差を認めなかった。

実験対象者の年齢分布は、正常人の平均年齢 26 才と若いものに対して、肺癌 65 才、COLD 52 才、呼吸器感染症 57 才と高年齢者が多かった。正常人に比べて肺癌、COLD の貪食、殺菌能の低下の理由として年齢的因子が考えられた。

肺癌患者について、抗癌剤投与群 10 例と非投与群 14 例に分け、抗癌剤の白血球機能に及ぼす影響について検討した。貪食能は、非投与群の平均 43%、投与群の平均 36% と低下傾向にあり、殺菌能も、非投与群の平均 1.086、投与群の平均 0.887 とやはり低下傾向がみられた。これから抗癌剤の白血球機能に及ぼす影響が示唆された。

定量的 NBT 試験の結果では、正常人 11 例の $\Delta O. D.$ の平均 0.072、肺癌 9 例のそれは 0.093、COLD 9 例のそれは、0.068 と有意差はなかった。呼吸器感染症 9 例の $\Delta O. D.$ の平均は、0.259 と著明に増加しており、NBT 還元能の亢進がみられた。しかし、感染の軽快とともに $\Delta O. D.$ は低下する傾向がみられた。

主として肺癌および COLD 患者を対象にリゾチーム 1 日 300 mg を 3 分割し、4~5 日間経口投与し、その前後の白血球機能について検討した。貪食能、殺菌能、NBT 還元能はともにリゾチーム投与後に亢進傾向がみられたが有意差はなかった。

165. 術後創化膿について 第12報

術中術後好中球食菌能と殺菌能と免疫グロブリンの変動について

加藤繁次・橋本正夫・田中豊治
納賀克彦・竹中能文・小島正夫
東京歯科大学外科

術後創化膿を宿主の防禦機構の側から予防し得ないものかとの考えから、好中球の食菌能、NBTテスト、免疫グロブリンの術中術後の手術侵襲に対する変化について追求した。好中球 NBT テストは PARK 法変法、白血球食菌能測定法としては HIRSCH, HOLMES 法変法を用いた。手術による食菌好中球%の変動をみると、術中やや増加し、第1日に下降し、以後余り変化がないが、これを食菌好中球絶対数からみると、術中上昇し、第1日に最高となり、3日目に下降、8日目に正常化している。さて好中球 NBT 陽性率の変動をみると、術中の陽性率はやや減少気味となり、手術第1日はやや上昇を示し、術後7日目では、正常化するが、それほど著明な変化は認められない。これを NBT 陽性好中球絶対数からみると、術中からやや上昇し、術後第1日目が最高を示し、3日まで下降し、7日目に正常化する傾向を認めた。さて術中 Dexamethason 100 mg 1回点滴投与による食菌好中球%の変動は、術中著明な上昇を示し、食菌好中球絶対数も同様であった。また Dexamethason の NBT 陽性率に与える変化は、非投与例では術後第123日とゆるやかな上昇を示すのに比し、投与例では第1日目の上昇は同様であるが、2日目にすでに正常値にもどっている、NBT 陽性好中球絶対数も同様であった。またミドリ十字製 γ -Globulin 2.5g 術前日1回投与による食菌好中球%の変動では、術後3日から7日にかけてやや上昇を認め、 γ -Globulin 投与後の食菌好中球絶対数の変動は、2日目に高く、3日目にある程度下降があり、7日目にかけて上昇する。また、 γ -Globulin 投与例での NBT 陽性好中球絶対数の変動では、第2日目が高値を示し、ピークがやや遅れる、同じく食菌好中球絶対数でも1日ずれて第1日にピークを示す結果を得た。同じく IgG に対する γ -Globulin の影響は、術後の減少が対照例のように認められなかった。 α_1 α_2 Globulin に於いて、術後1日2日3日やや上昇を示し、7日で正常化する。 β , γ , IgA, IgM, IgE 等の Globulin には殆んど7日以内は変化を認めなかった。

以上、手術侵襲時に白血球数は増加するが、個々の好中球の機能はそれほど変化はなく、血中好中球数の増加により、感染防禦機構がいとままれてるように思え

る。また Dexamethason の術中1回投与は、食菌では投与した術中に食菌能が高まり、NBT テストでも対照に比し1日前に早くピークが来る。それにひきかえ、 γ -Globulin の投与では、NBT 陽性好中球絶対数は逆にピークが非投与例に比し1日遅れて高くなり、食菌好中球絶対数もピークが1日～2日ずれ、3日以後は対照に比しやや増加する傾向がある。また IgG は γ -Globulin の投与で術後の減少が少ないという結果を得た。

166. Amoxicillin の実験的抗トレポネーマ作用について

大久保暢夫・柴田 実・柏木義勝
善養寺 浩

都立衛生研究所細菌第2研究科

深井孝治

杏林大学病理学教室

Amoxicillin (AMPC) の抗トレポネーマ作用を実験的に検討した。

実験には、*Treponema pallidum* Nichols 株、対照薬剤としては、Ampicillin (ABPC) および Dicloxacillin (MDIPC) を供試した。

最初に TP₁ を一部改変して、これらの薬剤のトレポネーマに対する MIC を *in vitro* で測定した。その結果、AMPC の MIC は 0.5 μ g/ml、対照の両薬剤のそれはそれぞれ 0.1 μ g/ml であった。なお、MIC を決定した後、それぞれの薬剤の MIC でトレポネーマを処理し、これを家兎の背皮内に接種して10日間観察し、梅毒性丘疹の形成の有無から、その完全な死滅を確認した。

in vivo の実験では、家兎の背皮内および睪丸実質内にトレポネーマを接種し、背皮内感染群では梅毒性膿疱疹の、睪丸感染群ではその実質炎の発症を確認してから治療を開始した。薬剤は全て 100 mg/kg/day で、これを1日2回に分割し、連続5日間経口投与した。従って投与総量は各薬剤とも 500 mg/kg である。

背皮内感染群では、梅毒性膿疱疹の肉眼的改善からその薬剤の治療効果を判定したが、ABPC が治療最終時点で既にその炎症症状の大幅な消褪をみせたのに対して、AMPC では皮膚疹の消褪にやや遷延性が認められた。MDIPC はこれら両薬剤の中間の治療効果を示した。

睪丸感染群では、無処置対照群の病理組織学的所見が、睪丸実質の壊死、浮腫、精細管の萎縮等高度な組織荒廃像を示したのに対して、治療群は治療終了後10日の時点で、精細管の高度な萎縮は残存しながらも、間質の限局性円形細胞浸潤、線維化等、明らかな修復機転が認められた。これらの病理組織学的所見はすべての薬

剤に共通であって、薬剤間にとくに大きな差は認められなかった。

167. 各種薬剤感受性度による *Treponema hyodysenteriae* の代謝特異性の検討

新井俊彦

慶応義塾大学医学部微生物学教室

Treponema kyodysenteriae は血液寒地培地上で安定に継代可能な唯一の *Treponema* である。そこで、この株を用いて一般に継代培養が困難なためにしらべられていない *Treponema* の代謝特異性を各種代謝阻害剤に対する感受性によって検討した。また、この結果、*Treponema* の生体膜活性が細菌よりむしろ真核細胞に近い成績を得たので合成化学療法剤の選択毒性のスクリーニング試験に利用できるかどうかを Nalidixic acid 誘導体を用いて検討した。

薬剤感受性試験は 5% 馬血液加 Trypticase soy agar (BBL) 上で本学会の基準最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に準じて BBL の Gas Pak による嫌気条件下でおこなった。試験に対照として、*Staphylococcus*, *Clostridium*, *E. coli*, *Bacteroides* および *Candida* を同時に用い、それぞれの阻害剤に対する相対的感受性度の違いから特異性を推定した。

DNA 合成阻害剤では、Mitomycin C には全ての対照と同様に高い感受性を示したが、Nalidixic acid, Furazolidone には抵抗性であり、Ethidium bromide, Chloroquine に高い感受性を示した。RNA 合成阻害剤では、Rifampicin, Actinomycin D には抵抗性で α -Amanitin にも感受性ではなかった。蛋白合成阻害剤では *Candida* と異なり、Chloramphenicol, Tetracycline にやや感受性で Erythromycin, Puromycin にもやや感受性だったが Emetin にも必ずしも感受性を示さなかった。呼吸系阻害剤では対照の全ての菌と異なり Azid と Antimycin に高い感受性を示した。細胞壁および膜の阻害剤では Ampicillin に全く感受性がなく、Colistin にも抵抗性であったが、Chlortrimazole には高い感受性を示した。

これらの成績から DNA 合成阻害剤の標的への到達をゆるす機構は真核細胞に近く、RNA ポリメラーゼも細菌のものとはまったく異なることがわかった。しかし、蛋白合成系は必ずしも真核細胞の核とは同じでなく、真核細胞中に類似物を求めるとすればミトコンドリアの系に近いと考えられる。また、呼吸系、細胞膜系ともに真核細胞に近いものであることがわかった。全体として真核細胞のミトコンドリアと類似の代謝系をもっていると考えられる。

次に、この *Treponema* と *Staphylococcus*, *E. coli* について合成抗菌剤の例として各種 Nalidixic acid 誘導体の MIC を比較した。Nalidixic acid 誘導体は一般に *E. coli* に効き *Treponema* には効かないが、抵抗性といってもそれぞれの薬剤によって MIC 値は異なる。臨床成績が充分比較できるほどに得られなかったので、得られた成績を一般的に意味づけることはできないが、いずれにしても目的とする細菌と、*Treponema* の MIC 値の比が大きいものほど安全性は高いと考えてよいのではなかるうか。

168. Amoxicillin (AMPC) による梅毒の治療

AMPC 梅毒研究会

(代表：小野田洋一)

AMPC は副作用の少ない合成 PC であり抗トレポネマ作用をもっているため、当然梅毒に対する治療効果をあげることと考えた。全国の 8 医療機関と 1 基礎研究機関が協力して AMPC 梅毒研究会を結成し、2 年間にわたり、基礎、臨床面から梅毒に対する治療効果の追求を行なった。この結果、次のようなことが判明した。

Alphabet 順による研究会のメンバーは、三木吉治 (愛媛大医学部)、皆見紀久男 (皆見医院)、中村準之助 (北海道健保北辰病院)、岡本昭二 (千葉大医学部)、小野田洋一 (都立台東病院)、笹井陽一郎、丸田宏幸、井上和彦 (久留米大医学部)、白取昭 (市立札幌病院)、津上久弥 (府立万代診療所)、善養寺浩、大久保暢夫 (都立衛生研究所) および深井孝治 (杏林大短大病理) である。

AMPC の効果を確実に知るため、診断法および検査法の基準、その投与方法と投与後の検査法についても一定の方式を決め、各機関ともこれによって患者の経過を観察した。

効果判定法は梅毒血清反応法の定量検査によってその変動する数値の状況を基準におき、臨床効果も参考とした。

はじめ 93 症例について追求を開始したが、途中の脱落や条件不足の症例が 7 例生じたため、最終的には各機関の症例を総合して 86 例の追求ができた。

この結果、初期梅毒症例に対しては著効 100%、早期梅毒症例に対しては著効 96.3%、有効 3.7%、晩期梅毒症例に対しては著効 50%、有効 23.4%、成人先天性梅毒症例に対しては著効 33.3%、有効 26.7% の成績をあげることができた。

このことから、AMPC 内服投与により梅毒治療がきわめて効果的に行なえる、ということを経験の結果か

ら証明できた。

この研究に当って本会ではその副作用の発現の有無にも重点をおいた。追求した 93 例中発疹を生じた者 3 例、嘔気 1 例、舌苔 1 例、Herxheimer 現象 1 例、および GOT, GPT の一過性上昇をみた者が 9 例あった。このうち 1 例は Herxheimer と GOT, GPT 上昇を同時に観察されているので、14 例 15.1% に異常がおきたことを観察した。

発疹 3 症例のうち 1 例は、再度の投与時には発症をみていない。GOT, GPT 上昇の 9 例では投薬中が 3 例、投薬終了時が 4 例、休薬期間中 2 例となっているが、この現象が 1 クール時におきたもの 6 例、2 クール時が 1 例 3、クール時が 2 例となっていて、これらはいずれもその後は正常値となっている。

以上のことから、AMPC は投薬によって副作用類似の現象をみることもあるが、これは直接の原因とは考えられない。副作用そのものは軽微とすることができるが、いちおうの注意をすることも必要と考える。

(座長) 徳田安章 (東医大皮膚科)

AMPC の晩期潜伏梅毒の有効率が 60% であったのは大変良い成績である。他の駆梅毒剤療法と比較してそのランク如何という質問が大越教授 (東海大泌) からあり、在来の抗生剤に類をみない有効性が認められたとの返答があった。

一般に梅毒の治療は極めて制約が多く (制度上の)、一日も早く本剤の使用の認められるのを渴望するものである。

169. ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対する各種抗菌薬の *in vitro* 抗菌作用、および TC, DOTC の感染治療実験について

新美博仕・野口晏弘

台糖ファイザー薬理研究所

川崎賢二・小川正俊・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

(目的)

グラム陰性桿菌感染症の増加に伴い、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の臨床分離例が漸増している。これらの菌に対し、常用抗菌薬であるペニシリン系、セファロスポリン系薬剤はほとんど無効であり、実際にこれらの感染が生じた時に確実に効果の期待できる抗菌薬についての基礎的検討は未だなされていない。

今回私共は、現在日本で臨床材料から分離されている菌種について、各種抗菌薬の *in vitro* 抗菌作用を調べ、

その中の数薬剤を選び *in vivo* での抗菌作用をマウス実験感染治療効果について検討し報告した。

(方法)

感受性測定は常法の日本化学療法学会感受性測定法に従った。

使用菌種は、*P. cepacia*, *P. maltophilia*, *A. xylosoxidans*, *A. faecalis*, *F. meningosepticum*, *A. calcoaceticus* の 6 菌種である。

使用薬剤は、ABPC, CBPC, SBPC, PC-904, TC, DOTC, MNC, GM, TOB, DKB, AMK, SIS, KW-1062, NA, PPA の 15 薬剤である。

マウス感染治療実験には、感受性測定により治療効果の期待できるテトラサイクリン系から TC, DOTC, アミノ配糖体から GM を選び使用した。

(結果および考察)

感受性測定による MIC 値分布では、これらの菌はテトラサイクリン系にもっとも感性であり、DOTC, MNC が優れていた。アミノ配糖体系には耐性からやや感性の範囲にあり、ペニシリン系には耐性を示した。しかし、接種菌量を 10^6 /ml に減量すると、*P. maltophilia*, *A. xylosoxidans*, *A. calcoaceticus* では、アミノ配糖体系、ペニシリン系薬剤の MIC がより感性側に移動した。

また、*P. cepacia* はテトラサイクリン系以外の薬剤に高度耐性を示した。

マウス感染治療実験でもほぼ同様の結果を得たが、これらの菌のマウスに対する菌力は弱く、実験感染を成立させるためには、 $10^6 \sim 10^7$ cells/mouse をムチン添加で腹腔内へ接種することになり、ED₅₀ 値もそれに従って高い値となる。これらの菌種の感染モデルの設定には何らかの工夫が必要と思われる、現在検討中である。

170. *Pseudomonas maltophilia* の薬剤感受性と検出例の検討

猪狩 淳・小酒井 望

順天堂大学臨床病理

小栗豊子

同 中検

順天堂大学病院臨床検査室で昭和 51 年 7 月から昭和 52 年 1 月までの 7 カ月に臨床材料から分離された *Ps. maltophilia* について各種抗生剤に対する感受性分布をしらべ、検出例について臨床的背景を検討した。

(1) 臨床材料別分離件数

上記 7 カ月間に分離された *Ps. maltophilia* の総数は 58 例の患者から 84 株である。

材料別にみると、喀痰が最も多く、約 50% を占め、尿、膿、胆汁、腔分泌物、創傷の順で、血液、髄液からの分離株はなかった。

(2) 抗生剤に対する感受性分布

ABPC, SBPC, CBPC, CEZ, KM, GM, DKB, AMK, LCM, CLDM, CP, TC, MINO, DOTC の MIC を日本化学療法学会標準法により測定した。

感性を示す頻度の最も高かったものは MINO, DOTC で全株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に MIC を示した。次いで CL で約 50%, CP では 40% の株が MIC $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下を示した。他の抗生剤ではほとんどの株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以上に MIC をもち、とくに ABPC, CEZ, KM, LCM, CLDM では全株が 400 ないし $400 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。

(3) 検出例の検討

検討し得た *Ps. maltophilia* 検出例 21 例につき、基礎疾患、抗生剤投与の既往の有無などをしらべた。

21 例中 3 例だけが単独で検出され、あとの 19 例は mixed culture の 1 つとして検出された。なお、単独検出例のうち 2 例が胆汁から分離され、1 例は膿孔からの膿であった。

検出例はほとんどが入院中の患者で、大手術後の例、重篤な全身消耗性疾患例で、2 例を除き抗生剤の投与が検出前になされ、検出時も投与中の例であった。また抗癌剤、ステロイド剤もあわせて投与されている例もあった。

(4) 結語

1. *Ps. maltophilia* の検出件数は増加の傾向にあり、喀痰、尿からの分離頻度が高い、また mixed culture の 1 つとして分離される場合が多く、単独分離は極くわずかである。

2. 日常使用頻度の高い抗生剤に耐性を示すことが多いが、MINO, DOTC には感性を示す株が多い。

3. 検出例は外科手術後、重篤な消耗性疾患例が多く、抗生物質投与例にも分離される。本菌がこれら疾患の起原菌とするには問題があり、今後の検討が必要と思われる。しかし、将来本菌による感染症が増加してくることは予想されよう。

171. グルコース非醗酵菌の消毒剤に対する感受性

西岡きよ・荒井澄夫・本田一陽

滝島 任

東北大学医学部第一内科

近年、臨床材料からの緑膿菌以外の非醗酵菌の検出頻度が増加しつつあり、これらによる感染の報告もみられるようになった。当教室においてこれらの菌の分離例を

検討してみるとその殆んどは胸水の持続ドレナージ、気管カニューレなどの処置をうけており外因性感染の要素が大きいと考えられるため、これらの菌の常用消毒剤に対する感受性を知ることは感染予防上極めて重要なことと考え、MIC の測定および殺菌力試験を行なった。使用菌は 5 症例の胸水および気道分泌物（カニューレ採取）から分離した *A. xylos.*, *Flavo. meningo.*, *Ps. aeruginosa*, *Ps. alkali* の 4 種 12 株で消毒剤は塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロルヘキシジン、チメロサルおよび PVP-I を用いた。MIC では塩化ベンザルコニウムが全株 $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 、塩化ベンゼトニウムは *A. xylos.* では $800 \sim 1600 \mu\text{g/ml}$ 、他の菌種は $200 \mu\text{g/ml}$ 、クロルヘキシジンでは *F. meningo.* が $100 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ と最も高く、*A. xylos.* は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。チメロサルは *Ps. aerugi.* 以外はすべて $\geq 0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。次に常用濃度での殺菌力試験を行なったところ *F. meningo.* は 0.02% クロルヘキシジン液で 10 分処理しても生菌数 $10^8 \rightarrow 10^6/\text{ml}$ だけの減少であり、さらに MIC では低値を示した *A. xylos.* は菌数減少が全くみられない強い抵抗性を示した。*Ps. aerugi.* (MIC: $25 \mu\text{g/ml}$) は $10^8 \rightarrow 10^4$ であった。0.1% 塩化ベンザルコニウム、1% PVP-I では全株ともに完全に殺菌された。さらにクロルヘキシジン濃度 0.05~1% で *F. meningo.*, *A. xylos.* の殺菌状態をみたところ 1% 液 (10 mg/ml) でも $10^8 \rightarrow 10^4 \sim 10^5$ 程度の菌数減少だけで完全に殺菌されなかった。*A. xylos.* では MIC の 1600 倍でも殺菌作用は不充分ということになる。なお、殺菌力試験のさい中和剤による消毒剤の不活化処理を行なわないと消毒剤の有効性を過大に評価する危険性があることも実験で示した。

考察およびまとめ

これまでクロルヘキシジン耐性菌として *Ps. cepacia* が知られており、汚染消毒液を介して本菌感染がおこった報告もあるが、今回の我々の実験結果から *F. meningo.* もこれと同様クロルヘキシジン耐性であることが明らかとなった。

また、*A. xylos.* は MIC で示される静菌作用と殺菌作用の間に大きい開きがあり、実際には適切な方法による殺菌作用の検討が重要であると考ええる。

クロルヘキシジンは抗菌スペクトルが広く毒性の少ない消毒剤として病院内において広く用いられてきたが一方で耐性菌を選択し院内に定着させる要因の 1 つになっている事実も明らかである。消毒剤の効果を再検討し使用方法も考えなおす必要があると考ええる。

(座長まとめ) 川名林治 (岩手医大細菌)

ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌は、現在最も注目され

ている問題の1つであり、各演者の内容も、それぞれ臨床細菌学的に興味深いものであった。

No. 169 の川崎らの発表は、各種抗菌剤の *in vitro* および *in vivo* の実験で、実地臨床にも注目すべきものであると思われた。

No. 170 の猪狩らは *Ps. maltophilia* の薬剤感受性と検出例の検討で、今後この方面の研究に1つの方向性を与える貴重なデータである。これらに富岡、五島らの質疑がなされた。川名から猪狩に、順天堂中検での臨床材料からの検出頻度をお伺いし、*Acinetobacter*, *Ps. maltophilia*, *P. cepacia*, *Acromobacter xy*, *Flavob. mening.* などが多いということであった。

No. 171 の西岡らは、消毒剤の MIC と殺菌効果のデータを示した。現在、院内感染防止の点からも、どの消毒剤がよいか、あるいはその効果判定法など、多くの関心がよせられ熱心な討議が、五島、名出、川名らからおこなわれた。今後、この領域の研究の進展をぜひ期待したい。

172. 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4報)

青木隆幸・志摩 清・徳永勝正
福田安嗣・田宮二郎・浜田和裕
徳臣晴比古

熊本大学医学部第1内科

我々はこれまでに緑膿菌のマクロファージ活性に与える影響について検討し、GNB の中でもとくに緑膿菌が Mφ 酵素活性に強い影響を与えることを報告した。さらに生菌では NCTC 10490 株 (血清型 A), IID 1210 株 (G 型), IID 1130 株 (H 型), *Ps* 24 株 (H 型) について酵素活性 (β -galactosidase, acid-phosphatase), NBT 還元能に与える影響を検討し、前者は活性を高めるが、*Ps* 24 株は逆にそれらを抑制し、10490 株の菌体内毒素は生菌と異なりそれらを抑制し、*Ps* 24 株のそれは逆に高めることを報告した。また、前者の菌体内毒素のほうが後者と比べて貪食能、*in vivo* での酵素活性等に対して抑制的に作用をすることを報告した。今回は、両者の菌体内毒素、培養濾液および抗生剤で処理した濾液について細胞性免疫の1つとして、マクロファージの random migration, MIF 活性に及ぼす影響を検討したので報告する。

実験方法は、菌を TC Medium 199 に 37°C, 24 hr 培養した上清と、培養液に 10 MIC 濃度 DKB 3 時間添加後の上清を濾過して用いた。菌体内毒素はフェノール小抽出法によった。マクロファージは、肺胞 Mφ および PEC を用いた。

結果は、NCTC 10490 株 (A 型) は、肺胞および腹腔 Mφ ともその migration に対し、対照<菌体内毒素<抗生剤添加濾液<培養濾液の順に抑制的に作用したが、*Ps* 24 株 (H 型) は対照とほとんど差を認めなかった。MIF 活性に与える影響は現在検討中である。

このように菌体内毒素をはじめとして、培養濾液、抗生剤処理した濾液が Mφ に強い影響を与え、しかも菌種により差を認めることは、緑膿菌感染症の治療に際して充分考慮すべきことと考えられる。

173. 実験的緑膿菌感染症の治療およびマクロファージの機能におよぼす OEP 抗体各分画と Gentamicin の影響について

原中勝征・松尾峰子・里見信子
真下啓明

東京大学医科学研究所内科

緑膿菌共通抗原 OEP を用いマウスで免疫血清を作成し、その IgG および IgM 分画のマウス脾由来マクロファージの緑膿菌と OEP 被覆 Latex 粒子の食作用に与える効果を調べ、同時に Gentamicin の影響も調べた。

実験方法 マクロファージは 4 週令 DDY マウスの脾臓から MOSIER らの方法で取り出し $1 \times 10^6 / \text{mm}^3$ で使用した。免疫 IgM および IgG は Sephadex G 200, Column 2.5×100 を用い OEP で免疫したマウス血清から分離した。最初のピークで OEP-HA 価が零になるまで IgM 分画、次のピークで再び零から上昇し零まで至る OEP 抗体の分画を IgG とした。対照の血清は正常マウス血清の IgM, IgG を各々の等量蛋白量を用いて使用した。これらの IgG, IgM は MCFARLANE らの方法で ^{125}I ラベルした。免疫 IgG, IgM は HA 価 10U を反応系へ入れた。Latex は OEP で被覆した。反応系は抗体の働きが抗原、マクロファージの何れとの反応が主に食作用に重要な結合するかをみるために、抗体と緑膿菌および OEP 被覆 Latex 粒子と反応させた後にマクロファージに食菌させて Counting し、その対照に最初にマクロファージと抗体を反応させて Counting した。その結果は緑膿菌と OEP 被覆 Latex 粒子は抗体と結合し、食菌され最終的にマクロファージの Count 数が著明に高値を示した。その順序は、Gentamicin を加えた免疫 IgG との反応が最大数を示した。IgM でも Gentamicin を加えると Count 数が多くなる。Gentamicin の作用は特異抗体と緑膿菌の結合に影響を与えているようである。Latex に対する食作用の結果は緑膿菌と同様 IgG 抗体の効果が大きい。マクロファージと抗体の結合は特

異, 非特異抗体の別なく, 緑膿菌および OEP 被覆 Latex に比べ低値を示した。

結論 OEP 抗体 IgG, IgM のマクロファージの食菌能に及ぼす Opsonin 効果は, 緑膿菌と IgG 抗体および IgM 抗体の結合比が 1 対 1 であることから HA 価および蛋白量の点から比較すると IgG のほうがより効果的であった。

特異抗体の Opsonin 作用の機序は, 抗体が緑膿菌および OEP 被覆 Latex 粒子との結合によりマクロファージへの取り込みが促進されており, 抗原との結合が最も重要であると考えられる。

Gentamicin の食菌作用に及ぼす機序はマクロファージと了じめ接触させておいても促進させず, 緑膿菌と抗体の結合力を高める何らかの効果を持つものと思われる。

174. 慢性細菌性前立腺炎の研究

抗菌性薬剤の前立腺液内移行の検討

鈴木恵三

平塚市民病院泌尿器科

長久保一郎・星長清隆

立川共済病院泌尿器科

名出頼男

名衛大泌尿器科

目的と方法 慢性細菌性前立腺炎に対する化学療法の 1 つの指標として, 各種抗菌性剤の前立腺液内への移行を, 主として, いわゆる前立腺炎と診断した患者について行なった。検体は, 前立腺マッサージによって得た前立腺圧出液 (Expressed prostatic secretion, EPS) と血液である。尿中濃度も測定したが参考にとどめた。

検討事項 被検薬剤, 投与量, 投与方法は以下のとおりである。(1) Ampicillin (ABPC), (2) Ticarcillin, (3) Cefazolin (CEZ), (4) Nalidixic acid (NA), (5) Pipemidic acid (PPA), (6) Erythromycin (EM), (7) Sulfamethoxazole-Trimethoprim (SMX-TMP), (8) Kanamycin (KM), (9) Amikacin (AMK) の計 9 剤である。(1)~(3)は, 2g を one shot 静注, (4), (5)は 1g 内服, (6)は 100 mg 内服, (7)は SMX-TMP の錠剤を 4 錠 (SMX, 800 mg, TMP, 160 mg) 内服, (8)と(9)は筋注で, それぞれ 1g と 400 mg である。投与後 0.5~1 時間内に検体を採取した。(1)~(3)と(7)については, 24 時間後の濃度も測定した。測定方法は, (7)だけ chemical assay で, 他の 8 剤は bioassay である。各薬剤とも 5~6 名について検討し, 平均値を求めた。

結果 0.5~1 時間後の EPS 内の濃度は, (1) 0.19 $\mu\text{g/ml}$, (2) 2.2 $\mu\text{g/ml}$, (3) 5.5 $\mu\text{g/ml}$, (4) 1.0 > $\mu\text{g/ml}$, (5) 9.9 $\mu\text{g/ml}$, (6) 1.0 > $\mu\text{g/ml}$, (7) SMX, 9.18, TMP, 8.73 $\mu\text{g/ml}$, (8) 13.1 $\mu\text{g/ml}$, (9) 6.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。(1)~(3), (7)の 24 時間後の濃度は, (1) 0.049 $\mu\text{g/ml}$, (2) 5.5 $\mu\text{g/ml}$, (3) 0.65 $\mu\text{g/ml}$, (7) SMX, 0.3 > $\mu\text{g/ml}$, TMP, 2.42 $\mu\text{g/ml}$ であった。

考察 各薬剤間にかなり濃度移行に差を認め, 同種系の薬剤でもその差が顕著なものがある。PC-Cephalosporin 群の薬剤についてみると, CEZ \geq Ticarcillin \gg ABPC の順に濃度移行差を認めた。同じ Penicillin 剤でも ABPC と Ticarcillin では, 後者が約 10 倍の濃度移行を示した。また ABPC, CEZ が 24 時間後には 1/5, 1/8 と濃度が低下したのに対し, Ticarcillin では約 2 倍強に増加した。Aminoglycoside 系剤では, KM と AMK が同じ態度の移行を示し, PC-Cephalosporin 群より高い濃度を検出した。以上の注射製剤について対血清比をみると, ABPC 0.7%, Ticarcillin 3%, CEZ 5% であった。KM は 15%, AMK は 16% とこの 2 剤では差をみなかった。

内服薬では SMX-TMP と PPA がほとんど同レベルで優れた移行を示したのに対し, EM, NA ではいずれも測定限界以下であった。

175. 慢性細菌性前立腺炎の研究

抗菌性薬剤の前立腺組織内への移行の検討

長久保一郎・星長清隆

立川共済病院泌尿器科

鈴木恵三

平塚市民病院泌尿器科

名出頼男

名古屋保健衛生大学泌尿器科

橋本俊広・倉片康雄・日浦謙一郎

永尾伸一

ビーチャム薬品研究所

慢性前立腺炎は細菌感染によって起るものその他の原因によるものがある。これらの細菌性前立腺炎の治療にあたっては, 起因菌の感受性も大切であるが, 前立腺組織内の濃度が高い, 有効な薬剤を使用することが治療の重大な点である。いたずらに抗生剤を使用し, 前立腺炎をこじらせてしまって, その経過が数年にわたるものも少なくない。我々は抗生剤が前立腺組織内に, いかに移行するかを知る目的で, ラットを使用しての動物実験と, ヒトの病的な前立腺 (主として, 前立腺肥大症, 膀

膀胱頸部硬化症、前立腺癌)の組織を経時的に経尿道的前立腺切除術(TUR-P)を施行し、その濃度を測定した。

実験動物は体重300~370gの雄ラットを1群2匹として使用した。Ticarcillin, Cefazolin, Ampicillin, Erythromycinは100mg/kgを静注し、15分、30分、60分、120分後の血中濃度および前立腺組織内濃度を測定した。Ticarcillin, CEZ, EM, ABPCでは血中濃度はTicarcillinがやや低く、前立腺組織内濃度は、ABPCが1~2時間後に低下をみた。NAおよびPPAは100mg/kgの割合で経口的に投与したが、PPAはNaより血中および前立腺組織内濃度は高値を示した。次いでヒト病的前立腺組織を経時的にTVRにて切除した結果では、Ticarcillin, CEZ, ABPCは手術前に2g静注した後であり、CEZがやや高値を示したが、3者共ほぼ同様の値を示した。また3者とも、静注後1時15分後では20 μ g/g以下であった。SMX 800mg, TMP 160mg内服後の前立腺組織内濃度は、SMXは4時間15分~4時間45分で、TMPは4時間~4時間30分でピークを示した。また26時間45分後でもSMXは4.6 μ g/g, TMPは1.9 μ g/gを示し、52時間後でも0.2 μ g/gが残存した。EM 800mg経口投与後では前立腺組織内濃度は4~4時間30分で最高となり、3.1 μ g/gであり、血中濃度と平行した。NAとPPAを1000mg内服後では、NAは2時間30分後に、PPAは2時間15分後にピークを示したが、ヒトの病的前立腺組織は、ラットの前立腺組織に比して差が認められなかった。

今回は7種の薬剤の動物実験およびヒトの病的前立腺について比較検討を行なったが、前立腺肥大症、膀胱頸部硬化症、前立腺癌という特殊な状態にもあり、動物実験と一致しない点もあったが、今後検討を加えたい。

176. 化学療法剤の前立腺組織および精液内移行に関する研究(続報)

桜木 勉・足立望太郎・中野信吾

齊藤 泰・近藤 厚

長崎大学泌尿器科

細菌性前立腺炎の治療には化学療法を行なう必要があるが、どのような化学療法剤が前立腺組織および前立腺液に高く移行するかを検討する目的で、我々は第23回、24回本学会総会でCEXおよびDOTCについて、またST合剤の動物実験について報告した。今回はST合剤のヒト前立腺組織および精液への移行、EMの犬前立腺組織および前立腺液内移行について検討した。方法はST合剤では前立腺肥大症患者24例に術前SMX 800mg, TMP 160mgを経口投与し、前立腺摘出時に同時に採血した。薬剤投与から摘出までの時間は2, 3, 4, 5, 6, 12,

23~25時間で各群3~5例となった。また成人正常男子に同量を経口投与し、2, 4, 6, 12, 24時間目に採血および精液を採取、各群3例とした。SMXの測定はBRATTON MARSHALL法により、TMPの測定は、SCHWARTZらの蛍光光度法の変法により測定した。EMでは体重7~24kgの雑種雄犬を用い、各群3例とし50mg/kgのEMを経口投与し、1, 2, 3, 4時間目に前立腺の摘出および採血を行ない、また精液癌を作成した犬に同量の薬剤を経口投与し各群3例とし1, 2, 4時間目にピロカルピン刺戟により腺液の採取および採血を行ない、カップ法によりその濃度を測定した。結果はST合剤では血中濃度はSMXの最高値が52.0 μ g/ml(4時間)、TMPの最高値が2.22 μ g/ml(4時間)であり、前立腺組織内濃度はSMXの最高値が20.6 μ g/g(5時間)、TMPの最高値が6.89 μ g/g(6時間)であり、精液内濃度はSMXの最高値が6.5 μ g/ml(6時間)、TMPの最高値が5.75 μ g/ml(4時間)であった。前立腺組織/血清比の平均値はSMXが0.366, TMPが3.82であり、精液/血清比の平均値はSMXが0.151, TMPが2.90であった。EMでは最高値は2時間目で血中濃度が1.3 μ g/ml, 前立腺組織内濃度が2.2 μ g/g, 前立腺液内濃度が8.9 μ g/mlであった。前立腺組織/血液比の平均値は1.49, 前立腺液/血液比の平均値は4.4であった。

細菌性前立腺炎においてその治療にあたり充分な前立腺組織および前立腺液内移行があり、感受性のある薬剤の選択が必要である。TMPは前立腺肥大症患者の前立腺ではあるが、臨床投与量で3.91~8.43 μ g/g(投与後2~6時間)と血中の約3倍の前立腺組織内移行を示し、精液内にも投与後4時間目の最高時には血中の約3.7倍と良好に移行し、薬剤移行の点からいえばST合剤は細菌性前立腺炎の治療に有効と思われる。またEMも犬ではあるが前立腺組織内移行は血中の約1.5倍、前立腺液内移行は血中の約4.4倍と良く移行を示した。

(座長まとめ) 名出頼男(名保大泌尿器科)

鹿島大泌尿器科大井先生からの質問は、前立腺組織内薬剤のレベルを測定する意義を問われたもので、長久保(演者)、座長(共同研究者)は、肥大症、癌、慢性炎を含め、前立腺組織内濃度を測定するという作業は、細菌性前立腺炎の薬剤治療を考える上での1つの資料としての意味はあると考える。これが直接治療薬剤の選択を決定するというような短絡的な考え方ではない。また鹿島大で、腎感染モデルを作製した上で行なわれているような系は、当然前立腺炎に於いても必要な方法と考えられるが、モデル作製作業それ自体1つの動物選択を含め大きな仕事であろう。

177. 抗生物質併用に関する基礎的研究 (第4報)

荒谷春恵

広島大学医学部薬理学教室

体内動態を中心に、抗生物質の併用作用を検討しているが、今回は、Minomycin (MNO) と Gentamicin (GM) とを、ラット (Wistar 系) およびウサギ (Flemish Giant 系) で、併用した際の、biological half life, 体内分布、胆汁排泄および尿中排泄ならびに血清蛋白との結合について検討した。

MNO は 10 mg/kg および GM は 5 mg/kg をそれぞれ静脈内に、併用群では 10 分の間隔で注射した。採血は最終注射後、5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 180, 240 および 300 分で行ない、ラットでは血清およびウサギでは血漿 (ペパリン) について、また、臓器、尿および胆汁中の生物学的活性は、枯草菌 PCI-219 株を試験とした、薄層カップ法で測定した。

MNO と GM の分別は、濾紙電気泳動法で行ない、Bromphenol blue に対する relative mobility から、MNO と GM の回収率は、単独例と併用例とは、同一であることをたしかめた。

1) ラットにおける half life (血中濃度) (5~60 分) は、MNO で 31.92 分に対し、GM 前処置群では 25.86 分、GM 後処置群では 29.30 分であり、その際の Initial conc. は増加している。一方、GM の half life は 10.86 分に対し、MNO 前、後処置により延長した。なお、30~240 分での MNO の half life は、GM 前処置によりやや短縮し、GM 後処置により延長した。

尿中排泄は、ほぼ half life をうらわずける結果であった。

つぎに、体内分布では、MNO の肝臓および十二指腸内濃度は、GM の併用により、高濃度となり、peak も早くみられた。

2) ウサギでの half life および Initial conc. (血中濃度) は、ラットの場合とほとんど同一傾向であった。胆汁内排泄は併用群で増加の傾向をしめし、MNO では約 1.3 倍となった。

胆汁内濃度と血中濃度との比は、MNO では約 36 倍であるのに対し、GM では約 1.0 倍であり、MNO と GM の体内動態の大きな差がみられた。

3) 限外濾過法 (Amicon CF-25) による血清蛋白、albumin との結合率は、MNO と GM の濃度がほぼ同一程度の場合には、MNO の結合率には変化はみられないが、MNO の濃度が小さくなるにしたがい、結合率は低下し、一方、GM の結合率は増加する。

その際の蛋白部分の MNO と GM との濃度から、このような結合率の変化は、MNO と GM との濃度比に、強く影響されることを確かめ得た。

以上のことから、MNO の体内動態に対し、GM は、MNO の蛋白結合を低下させることにより、遊離型 MNO を増加させ、その結果、臓器内濃度を高め、また、胆汁内排泄も増加するものと推測される。一方、GM の蛋白結合は増加した。

したがって、MNO と GM 併用に際しては、治療効果だけでなく、副作用をも含めて、投与量あるいは併用方法は吟味されるべきであろう。

178. 大腸菌に対する Ampicillin と Mecillinam の協力作用に関する研究

西野武志・山岸純一・中沢昭三

京都薬大微生物

(目的)

今回私共は大腸菌に対する Ampicillin と Mecillinam 間に見られる協力作用について、主として位相差顕微鏡ならびに電子顕微鏡を用いて形態学的に検討を行なった。

(方法)

使用菌株および薬剤 菌株としては大腸菌 NIH および ST-0198 株を用い、薬剤としては Mecillinam (MC) と Ampicillin (ABPC) を使用した。

増殖曲線に及ぼす影響 Biophotometer を用いて経時的に生菌数測定をおこなった。

形態観察 経時的に倒立位相差顕微鏡を用い、16 mm film により観察を行なった。表面形態については薬剤作用後、一定時間ごとに集菌し、KELLENBERGER の方法で固定後脱水し、臨界点、乾燥を行ない、JSM-35 走査電子顕微鏡により観察した。

(結果および考察)

1. Chequer board titration method により MCA と ABPC の併用で両剤間に協力作用が認められた。

2. 増殖曲線に及ぼす影響では MC 0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と ABPC 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を同時に添加した場合がもっとも強い協力作用を示した。MC の濃度 0.1, 1, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を併用した場合についても検討を行なったが、協力作用に殆んど差が認められなかった。

3. 位相差顕微鏡による観察では ABPC 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を作用させた場合、時間の経過と共に著明な filamentous cells を形成した。MC 0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 作用では 1~2 回分裂後、菌体は spherical form を形成し、異常分裂像も観察することができた。両剤を同時併用した場合、菌はまったく分裂せずにやや伸長化した後に菌体中央部が

膨化して、spindle form を形成し、溶菌した。

4. 走査電子顕微鏡による観察では ABPC 単独作用時の filamentous cells および MC 単独作用時の spherical cells や異常分裂像を立体的に捉えることができた。同時併用した場合の spindle cells 表面には、くぼみが認められ、spheroplast 様構造や著しい溶菌像も観察できた。ABPC を先に作用させ 1 時間後に MC を併用した場合、同時併用に比べ菌体の elongation が著しく、逆に併用した場合、菌体は殆んど elongation せず、spherical form を形成した。

5. マウス実験の大腸菌感染症について検討した結果、ABPC 0.125 mg/mouse と Pivmecillinam 0.0078 mg/mouse を同時経口投与することにより協力作用が認められた。

Penicillin や Cephalosporin 系薬剤と MC との併用効果については既に D. GREENWOOD, L. TYBRING, BALTIMORE や紺野らによって報告されているが、今回私共の形態学的な観察からも MC と ABPC との併用効果が著明に認められた。

179. Amikacin と Colistin の相互作用に関する *in vitro* での検討

小林芳夫

慶応義塾大学内科

富岡 一

同 中 検

目的

Amikacin (AMK), Gentamicin (GM) が、*P. aeruginosa* に対し、Colistin (CL) との間に拮抗的に作用することについては既に報告したが、GM 耐性グラム陰性桿菌の高率にみられる昨今、これらに原則的に抗菌力を認める AMK と CL 両者間のこの関係について、さらに検討をすすめるため、今回は GM 耐性 *Klebsiella* および GM 耐性 *E. coli* を用いて GM 耐性 *P. aeruginosa* と比較検討した。

実験材料ならびに方法

1976 年慶応病院中検細菌室にて各種臨床材料から分離された GM 耐性 *Klebsiella*, GM 耐性 *E. coli* および 1975 年同室にて細菌尿から分離された GM 耐性 *P. aeruginosa* を用いた。AMK と CL の相互作用の検討には平板希釈法および Hole Plate 法を用いた。

結果

AMK 1.56 $\mu\text{g/ml}$ は 26 株中 21 株の *Klebsiella* の発育を阻止したか、0.39 $\mu\text{g/ml}$ の CL の併用により 18 株の、0.78 $\mu\text{g/ml}$ の CL の併用により 17 株の発育阻止に

とどまった。また CL 3.13 $\mu\text{g/ml}$ は 5 株の発育を阻止したに過ぎなかったが、0.78 $\mu\text{g/ml}$ の AMK の併用により 14 株、1.56 $\mu\text{g/ml}$ の AMK の併用により 25 株の発育を阻止した。このことは AMK と CL の間に *Klebsiella* に対し、拮抗および相加作用が認められることを示している。そこで各々の株につき検討すると、AMK と CL が拮抗的に作用した株 10 株、拮抗および相加的に作用した株 2 株、相加的に作用した株 6 株、併用作用の全く認められなかった株 8 株であった。しかし Hole Plate 法では明らかな拮抗作用を認めることは出来なかった。GM 耐性 *P. aeruginosa* に対しては Hole Plate 法により明らかな拮抗作用が認められた。この差は拮抗的に作用する CL の濃度が *Klebsiella* に対しては単独の MIC の 1/8~1/16 であるのに対し、*P. aeruginosa* に対しては単独の MIC の 1/2~1/8 と比較的高濃度であるためと考えられた。*E. coli* では 2 株に対し拮抗的に 1 株に対し相加的に、残る 6 株に対してはいずれの作用も認められなかった。Hole Plate 法でも拮抗作用は認められなかった。

結論

AMK と CL のように同一菌種でも菌株により相加あるいは拮抗と異なった併用作用を認める場合、多数の株の併用効果の検討が出来る平板希釈法の有用性を認識した。

AMK と CL の拮抗の程度は *P. aeruginosa* に対するほど、*E. coli*, *Klebsiella* に対しては強くなく、菌種間に差異のあることが明らかとなった。また同種菌株間でも作用に差異が認められた。

AMK と CL の拮抗作用は Hole Plate 法では *P. aeruginosa* に対しては認められたが、*Klebsiella*, *E. coli* では認められなかった。

180. 単一および集塊緑膿菌に対する Carbenicillin, または T-1220 (Piperacillin) と Gentamicin の相乗作用

小林章男・高橋公毅

千葉大検査部

従来、細菌に対する抗生剤の作用は、ブイヨンに浮遊した単一菌に対し検討されてきた。しかし生体的では菌は集塊をなし膿瘍を作っていると考えられる。そこで寒天培地内に集塊緑膿菌を作り、これに対する抗生剤の単独または合併作用を検討した。初めに単一緑膿菌に対する GM と T-1220 の相乗作用を、平板にこれら抗生剤を chessboard 法で組み合わせ 18 株の臨床分離緑膿菌を接種し、菌発育の有無から検討した。これら菌株の

平均 MIC は T-1220 で 3.4, GM で $0.7 \mu\text{g/ml}$ であった。この両剤を組み合わせることによって T-1220 で $1/4 \sim 1/16$, GM で $1/2 \sim 1/8$ にそれぞれ MIC が低下し、明らかに相乗作用がみられた。集塊菌は次のようにして作った。

緑膿菌 1 夜培養液に、長さ 3cm の縫糸を入れ菌をよく吸収させこの縫糸をシャーレ内の感受性培地に封じこみ、3 時間培養し、この上に GM と T-1220 または CBPC を種々の濃度を含んだブイヨンを加え、 37°C で培養し、2 日ごとに抗生剤液は交換し、4, 6 日後に縫糸を取り出し、含んでいる菌数を測定した。この集塊菌に対しては、GM $12.5 \mu\text{g/ml}$, または T-1220 $100 \mu\text{g/ml}$ を単独に 6 日作用させても、緑膿菌は縫糸内に接種時と同数 10^8 生存した。しかし GM $6.3 \mu\text{g/ml}$ と T-1220 $12.5 \mu\text{g/ml}$ を合併して作用させると 6 日間で菌は消失していた。

これに反し、この菌の単一状態に対する GM の MIC は $0.8 \mu\text{g/ml}$, T-1220 のそれは $3.2 \mu\text{g/ml}$ で、GM 0.2 と T-1220 $0.4 \mu\text{g/ml}$ の合併 24 時間作用で菌の発育はみられなかった。

同じ集塊緑膿菌に対し、CBPC $100 \mu\text{g/ml}$ または GM $12.5 \mu\text{g/ml}$ 単独では、6 日間作用でも接種菌数を減ずることはできなかった。しかし CBPC $100 + \text{GM } 1.6 \mu\text{g/ml}$ の合併では、6 日間作用で縫糸中菌を消失させることができた。

次に、抗生剤合併の時期をずらして作用させた。前述縫糸中緑膿菌に CBPC を 8 時間作用させ縫糸を寒天ごと小片に切り出し、60ml の GM 含有ブイヨンにとりこみ 48 時間 37°C で培養し、縫糸中の菌数を測定した。また GM で前処置し CBPC を作用させる実験も行なった。CBPC $400 \mu\text{g/ml}$ を 8 時間作用させ GM を $10 \mu\text{g/ml}$ 48 時間作用させると縫糸中の菌は消失した。同様に CBPC $100 \mu\text{g/ml}$ で処理し、GM $6.3 \mu\text{g/ml}$ 48 時間作用させたときは、接種菌数 10^8 を 10^{-4} に減少させていた。これに反し、GM $10 \mu\text{g/ml}$ を 8 時間作用させ、ついで CBPC $400 \mu\text{g/ml}$ を 48 時間作用させたときは、同じ接種菌数を 10^{-2} に減少させたが、GM $6.3 \mu\text{g/ml}$ で前処置し、CBPC $100 \mu\text{g/ml}$ 48 時間作用させたときには 10^{-1} に減少させただけであった。

以上、縫糸に菌を含ませ集塊菌とし、これに抗生剤を作用させることで、GM, CBPC, T-1220 単独作用では無効、合併で有効なことを知った。また CBPC 前処置後 GM を作用させたほうが抗菌力が強かったことをみた。

181. 家兎腎切片の Hippuran uptake からみた Aminoglycosides の腎毒性

沼田正紀

大阪医科大学泌尿器科学教室

D. J. DAHLAGER

Pigshospitalet (Copenhagen, Denmark)

目的 Aminoglycoside の腎毒性の機構を *in vitro* で解明し、同剤が障害腎に与える影響を検討する。

方法 家兎腎皮質薄切片を cross-Taggart 液に 20 uci 125 I-Hippuran ($3 \mu\text{mol/l}$ Hippuran) と各種の Aminoglycosides を濃度別 ($10 \sim 2000 \mu\text{g/ml}$) に溶解した培養液の中で 60 分間培養し、切片の Hippuran uptake を測定した。家兎の 1 側尿管を結紮して障害腎を作り、両側腎切片の Hippuran uptake を比較した。

結果 (1)腎切片の Hippuran uptake は培養液の pH 7.4 が最適であり、酸・塩基性に傾むくほど減少する。(2)Aminoglycosides を溶解すると培養液の pH は変化した。Streptomycin, Dihydrostreptomycin, Kanamycin (I 群) は極めて小さい変化であり、Gentamicin, Neomycin (II 群) は酸性になり、Amikacin, Tobramycin (III 群) は塩基性となった。(3)Aminoglycosides 付加後の培養液の pH の変化が腎切片の Hippuran uptake に重大な影響を与えた。すなわち、I 群では軽度の減少を認めるだけであるが、II 群では著明に抑制され、III 群では完全にブロックされる。(4) Aminoglycosides と Hippuran との間に拮抗作用を働かず、これらの薬剤は Hippuran (PAH) の transport system と異なった系路を有する。(5)24 時間の尿管閉塞による腎機能障害は、Hippuran uptake からみると 33.2% であった。障害腎の Hippuran uptake は抗生剤の種類、濃度、培養液の pH を変えても無処置側腎と同様の傾向にあり、両者は平行関係にあった。

考案 諸家の報告と今回の実験から Aminoglycosides の腎毒性の機構について次のように仮説した。Aminoglycosides はまず活性のまま糸球体で濾過される。ついで近位尿管において、尿管細胞内へ受動的な過程で移動する。そして細胞内に入った薬剤は尿管の細胞代謝を障害するが、このさい腎組織の pH が重大な関係を有する。また、障害腎については、腎機能、とくに尿管にダメージを受けたのではあるが Aminoglycosides との間に特別の親和性、感受性は生じなかったと言うことを示唆するものと思われる。

182. Pentamidine isethionate の副作用に関する基礎的研究

森 健・小松勝彦・泉 昭

渡辺一功・池本秀雄

順天堂大学医学部内科

目的 Pneumocystis carinii 肺炎は、日和見感染症の1つとして、最近注目されている疾患であるが、この肺炎の特効薬とされている pentamidine は、副作用の比較的強い薬剤とされている。そこでこの薬剤の肝、腎、脾に対する影響を追求する目的で、ラットに投与し、経時的に殺戮し、病理学的に検討した。

方法 Wistar 系ラットに長期間 tetracycline シロップ(500 mg/L)を飲ませ、cortisone acetate 25 mg/回を週2回筋注すると、肺内に Pneumocystis を容易に認めるようになるが、このように処理して約6カ月経過したもの(対照群)、およびこれに pentamidine isethionate 4 mg/kg/日を連日筋注し(pentamidine 投与群)、4日後、7日後、11日後、14日後に殺戮した。ただし1匹は注射4日目に筋注直後ショック死した。これらの肝、腎、脾を顕微鏡で観察した。

結果 対照群では、肝に散在性の壊死像がみられたものがあつたほかには、とくに変化なく、腎、脾にも異常はみられなかった。

pentamidine 投与群では、4日目にショック死したものでは、肝、腎、脾のいずれにもうっ血像がみられた。そのほか、殺戮したものでは変化は肝に強く、4日目のもものでは、肝の脂肪化がみられ、7日目では、核の空胞化、巨核細胞や basophilic な細胞の出現、11日目のもものでは、うっ血像および foamy cell が認められた。また14日目のもものでは、散在性に壊死像がみられたほか basophilic な細胞の出現をみた。腎では、7日目のもにうっ血像、11日目のもものでは、尿細管に蛋白様物質を貯留している像がみられたが、その他では、変化はみられなかった。さらに脾では、とくに変化は認められなかった。

考按および結語 対照群に比して、肝では、一定の変化はないものの、うっ血、basophilic な細胞、巨核細胞や foamy cell の出現など薬剤によると考えられる肝障害の像がみられ、腎では、尿細管に変化がみられた。とくに、pentamidine 筋注後ショック死したラットでは、肝、腎、脾にうっ血がみられたが、あるいはこれは、誤まって血管内に注入したため、血中濃度が急上昇したため、急激な血圧低下を来たしたものではないかと考えられる。

本薬剤は、今回の実験でみられたように、常用量の投与でも、肝、腎に対する影響が強く、臨床例でも、高窒素血症、肝機能障害などの副作用の報告があり、この薬剤の投与が直接死因に関与しているのではないかとする報告もみられることなど、使用にあたっては、充分に注意し、何らかの副作用がみられた場合は、直ちに中止する必要がある。

183. 抗生剤大量長期投与による猿の慢性毒性に関する基本的検討

新美裕成・羽田 回・足立利率

山城靖司・保井英憲・東 朋嗣

赤尾 満・青木隆一・杉山茂彦

大阪市立桃山病院感染症センター

目的 抗生剤大量長期投与時の慢性毒性に関する動物実験はヒトになるべく近いサルの実験が理想的と考えられるが、全て野生ザルを対象とするためにパラツキが大きく薬剤の影響をみるのが容易でない。今回、私達は CEZ 大量長期投与によるサルの慢性毒性に関する実験を行ない、この点につき基本的考察を加えたので報告する。

実験方法

1. 使用動物。インドネシア産カニクイザルの雄8頭、体重3~4 kg。
2. 使用薬剤と方法。CEZ を20% 溶液として静脈内投与。
3. 投与期間と投与量。Control 群は生食水、投与群は100, 200, 400 mg/kg/day 各2頭として、1日1回、2カ月間投与。
4. 検査項目。造血器機能(RBC, WBC, Hb, Ht, 血液像, 血小板, 網状赤血球数, 直接クームテスト, 骨髄像, 肝機能(T.P, A/G比, γ -グロブリン, TTT, ZTT, GOT, GPT, ALP, LDH, CHE, γ -GTP, CHO, LAP)・腎機能(尿蛋白, 尿沈渣, BUN)。
5. 観察期間 投与前1カ月, 投与中2カ月, 投与後5カ月の計8カ月間に10~15日毎に各上記検査を施行。

結果

1. CEZ 投与前の1週から4週まで4回にわたって行なった8頭のサルの成績では、個体間のパラツキに比べ同一ザルのパラツキが少ない項目が大部分を占めた。
2. 実験ザルの血中 CEZ 濃度と尿中排泄率では大部分ヒトと類似のパターンを示す成績を得た。
3. GOT では Control 群においても変動のみられる成績であるが、400 mg 投与群で投与直後90から160, 166 mIUと一過性に上昇し、投与中止後約80 mIU に速やかに回復する成績を得た。

4. GPT では Control 群に比べ全ての投与群で正常値以下に低下し、投与中止後、100, 200 mg 投与群では速やかに回復し、400 mg 投与群では若干の上昇がみられた。

5. γ -GTP では 200 mg 投与群の 1 頭で投与後上昇がみられたが、5 カ月目から下降した。

6. CHO は各投与群とも若干の上昇がみられた。

7. LAP の 400 mg 投与群では 50 mIU から 96 mIU 程度の上昇があり、投与中止後速やかに減少した。

8. 直接クームテストでは 200 mg 投与群に 1 頭 400 mg 投与群に頭の陽性化がみられたが投与後の観察期間中に陰性化した。

9. 上記以外の造血器、肝、腎機能検査は全て異常のみられない成績であった。

考察 抗生剤大量投与による慢性毒性のサルの実験では、同一ザルについての長期観察がバラツキも少なく薬剤の生体に及ぼす影響をみる上ではグループ別の検討から容易ではないかと考えられ、この点につき剖検所見も含めて、さらに検討する予定である。

184. 数種抗生剤の運動神経に対する作用

岩永弘秋・馬屋原敬民・山田重男

昭和大学薬学部薬理学教室

我々は昨年第 24 回総会および第 27 回日本薬理学会北部会において、2, 3 アミノ配糖体およびセファロスポリン系抗生剤の神経筋接合部に対する作用について報告した。今回、さらに含 N 芳香族、テトラサイクリン系、およびポリペプチド系抗生剤について検討したのでその成績を報告する。

(実験方法) 体重 150~200 g の雄性 Wistar 系ラットを用い、BÜLBURING 法に従いラット横隔膜神経筋標本を作成した。栄養液は 37~38°C に保温し、95% O₂+5% CO₂ で飽和した Krebs-bicarbonate 液を用いた。神経および筋に対する刺激はコンデンサー刺激装置を用い、筋刺激 67.5V、神経刺激 6V で 15 秒交互に行ない、惹起される収縮を張力トランスジューサーを介してペンレコーダーに記録した。

(薬物) 薬物はバシトラシン、クロラムフェニコール、グラミジシン、リファンピシシンおよびテトラサイクリンの純末を栄養液に溶解して用いた。

(実験結果) バシトラシン 10⁻³g/ml では投与後 30 分ごろから筋および神経刺激による収縮は減少し始め、90 分ごろには神経刺激による収縮は完全に消失し、筋刺激による収縮も 30% 程度抑制された。本作用は洗浄により回復しなかった。クロラムフェニコール 10⁻³g/ml は筋および神経刺激による両収縮を抑制し、投与後 10

分ごろには約 40%、50 分ごろには約 10% 程度に抑制した。洗浄により回復しなかった。グラミジシン 10⁻⁴g/ml により初期に筋および神経刺激による収縮は増強され緊張の上昇が観察された。その後、神経刺激による収縮は抑制され、投与後 30 分ごろには完全に消失した。筋刺激による収縮は軽度抑制された。リファンピシシン 3×10⁻⁴g/ml 投与により投与後 25~30 分ごろから緊張の上昇が始まり 90 分ごろに最高に達し、神経刺激による収縮は完全に消失し、筋刺激による収縮も 50% 程度抑制された。120 分ごろには緊張の下降が観察され、それと共に神経刺激による収縮が観察された。テトラサイクリン 10⁻³g/ml 投与により両刺激による収縮は 60 分後に約 30~40% 抑制された。エゼリン 10⁻⁷g/ml はグラミジシン 10⁻⁴g/ml の作用を軽度に増強した。グラミジシン 5×10⁻⁵g/ml の作用に対して Ca 2.25 mM は何ら影響を与えなかった。

(考察) クロラムフェニコール、テトラサイクリンは筋細胞に作用すると思われる。バシトラシン、グラミジシンおよびリファンピシシンは神経刺激による収縮を完全に抑制するので神経筋接合部に作用すると思われる。グラミジシンは初期に神経刺激による収縮を増大したのち抑制する。また、エゼリンにより増強されることなどから脱分極性の遮断を有すると思われる。

185. PC 系抗生物質の血小板へ及ぼす影響

菊池正夫・松田茂義・村木宏行

池田康夫・外山圭助・長谷川弥人

慶応大学医学部

渡辺清明・安藤泰彦

同 中検

CBPC の大量投与後の出血傾向の報告が最近注目されてきたが、その出血傾向発現機序についての詳細は不明の点が多い。我々は 67 才、男性の RCS の患者で、CBPC 32g、CEZ 8g、GM 120 mg、を投与中出血時間の著しい延長をみた症例を経験した。抗生剤投与中 Ivy bleeding time は 25 分以上と著しく延長し、患者の血小板凝集は、ADP、epinephrine、collagen とともに著明に低下した。抗生剤中止 7 日後 bleeding time は 8 分と正常化し、血小板凝集能の改善がみられた。この症例にみられる出血時間の延長、血小板凝集能の低下の機序を検討するために以下の *in vitro* の実験を行なった。CBPC の血小板凝集に及ぼす影響を各種濃度により検討した。方法はクエン酸加多血小板血漿を各種濃度の CBPC と incubate 後 4 μ MADP、2 μ g epinephrine、16 倍稀釈 collagen を加えて、シエンコ型凝集計にて血小板凝集を

観察した。その結果明らかに血小板凝集の抑制のみられる最少濃度は 2.5mg/ml であった。血小板機能抑制が CBPC だけにみられるかを検討するために、他の PC 系薬剤と比較した。PC 系薬剤として、SBPC, PCG, ABPC, AMPC を使用し、最終濃度を各々 5 μ M, 1 μ M とした。ADP 4 μ M による血小板凝集は PCG, ABPC, AMPC では 1 次凝集の低下と 2 次凝集の欠如がみられたのに対し、本濃度では SBPC, CBPC では明らかな血小板凝集の抑制はみられなかった。CBPC, PCG を使用し、MILLS らの方法により血小板のセロトニン放出に及ぼす影響を検討したところ、CBPC, PCG 50mM ではセロトニン放出の完全な抑制を認めたが、ADP 濃度を 10 μ M と増加した場合、PCG 5mM ではセロトニン放出は Control の 35% から 3.6% と著減したのに対し、CBPC 5mM では放出の抑制は軽度であった。血小板粘着能は MUSTARD らの方法に従い、家兎大動脈壁への ^{51}Cr 標識血小板の付着により測定した。方法は ^{51}Cr で家兎血小板を標識し、0.35% 中アルブミンを含む Tyrode solution に浮遊させた。一方、脱血死した家兎の胸部大動脈を取り出し、結合織除去後反転し、下半分をメスで血管内壁を傷つけた。この血管を前述の標識血小板浮遊液中で 1 分間 60 回転、10 分間回転させ、血管内壁へ血小板を付着させ、各動脈片の放射活性を測定し、血小板付着の多寡を観察した。その結果 non-damage, damage の動脈内壁への血小板の付着はともに Control に比べて CBPC 10mg/ml の存在下では著しい低下を示した。PRP に Calcium と Thrombin 添加による clot retraction に対しては CBPC は 10mg/ml の濃度では影響を考へなかった。

結語。以上、我々は大量の CBPC 投与中による出血時間の延長の機序の解明に *in vitro* で実験を行ない、その結果 CBPC をはじめとする PC 系薬剤が高濃度で血小板凝集を抑制すること、また CBPC が血小板放出反応、家兎大動脈内膜への血小板の粘着を著しく阻害することを報告した。

186. 抗生物質投与が副腎皮質機能に及ぼす影響

藤山武久・日時信之・金沢元美
矢内原巧・張 南薫・武田重三
新井蔵吉・中山徹也

昭和大学医学部産婦人科学教室

(目的) 抗生物質投与が副腎皮質機能にどのような影響を及ぼすかについては、いまだ明らかでない。この点をきゅうめいするために、非妊婦人に抗生剤 (CER) を投与し経時的に採血し、血中および尿中の CER と血中

Cortisol および ACTH を測定し興味ある結果を得たので報告する。〈方法〉23 才～49 才までの非妊婦人 8 例を対象に午前 9 時に CER 1g を筋注した後、投与 8 時間後までは 1 時間ごとに、投与 12 時間まで採血を行なった。尿中 CER については投与後 12 時間まで測定した。対照として CER 投与前日の午前 9 時から午後 9 時までの 4 時間ごとに、および新たに 6 例の非妊婦人に生理的食塩水を筋注し、CER 投与時と同様に経時的に採血し、血中 Cortisol と ACTH を測定した。なお Cortisol 測定は CPBA, ACTH は科研化学の ACTH \cdot RIA キットを、また CER は *Staphylococcus aureus* FDA-209P 株による重層法で行なった。

(結果) (1) 血中 CER ($\mu\text{g/ml}$) は筋注後 1 時間で 45.9 とピークに達し以後急減する。(2) 尿中 CER ($\mu\text{g/ml}$) は血中と同様 1 時間後に 3158.6 と尿中排泄は急増し以後急減する。(3) 血中 Cortisol ($\mu\text{g/dl}$) は、生食筋注の対照群では、一般的に従来言われているとおり、朝 9 時の値が高く、午後 5 時～午後 9 時にかけて低値を示し、その間わずかな日内変動が認められる。これに対し CER 筋注群の Cortisol は、投与前値が 5.9 ± 2.1 で投与 2 時間後には有意に低下し (3.4 ± 2.0)、ついで急増して投与 3 時間後には最高値 7.4 ± 3.0 となり、その上昇率には有意差があり、以後漸減した。血中 ACTH ($\mu\text{g/ml}$) は、CER 投与群では投与後徐々に上昇し、投与 4 時間～5 時間後に最高値を示し、推計学的にも投与前値 (89.8 ± 37.3) と比べて投与 3 時間後には 152 ± 44.3 と有意差の上昇を認めた。これに対し対照群の ACTH は、午後 0 時および午後 5 時に高い 2 峰性の変動を示しただけで、CER 筋注群にみられるような変動は認められなかった。(5) さらに CER 筋注後の ACTH および Cortisol の変動を比べてみると、筋注直後には、Cortisol が一過性な低値を示すと共に ACTH は上昇を開始するが、ACTH が有意差の上昇を示す 3 時間後には、これと呼応して Cortisol にも明らかな上昇が認められた。このような CER 筋注群にみられる変動は対照群には認められなかったことから、以上の ACTH および Cortisol の変化は CER 投与が副腎皮質機能に影響を与えた結果であることが示唆される。

(結論) CER 投与後の血中 Cortisol および ACTH 値の経時的変動から、CER が副腎皮質機能に何らかの影響を与えることを示唆する結果を得たが、その機序としては、抗生物質そのものの副腎への直接作用等が、考えられるが、この点についてはさらに今後検討を要する。

187. 抗菌性薬剤の副作用に関する検討

経口剤の長期投与の際の肝・腎機能検査値について

岡田敬司・鮫島正継・河村信夫
大越正秋

東海大・泌尿器科

鈴木恵三

平塚市民・泌尿器科

抗菌性薬剤が登場してくるときには副作用の検討が必ず行なわれるが、その薬剤が広く使用されている段階での副作用に関するまとまった報告は少ない。今回われわれは AMPC, IPABPC, CEX を 3 カ月以上最長 3 年半にわたって投与した 81 症例について BUN, Cr, GOT, GPT, Al-p, LDH, プロトロンビン時間の変動を観察し検討した。

対象は外来通院患者で男性が 90% をしめ、平均年齢は 51.8 才、対象疾患は慢性細菌性前立腺炎、慢性尿路感染症で、薬剤の平均投与量は約 1.5g、薬剤間に差は認めなかった。各項目別にみると単独薬剤と 2~3 剤交互投与群との間に殆んど差がなく、全症例を前記 3 剤に集約できる。その結果は AMPC 37 例, IPABPC 32 例, CEX 28 例の 97 例である。BUN は AMPC 投与群の 21.6% に上昇があり、他剤の 3~4 倍となっている。GPT 上昇は 3 剤ともに 25% 程度、GOT 上昇は AMPC 24.3%, CEX 17.9%, IPABPC 9.4%, Al-p 上昇は、AMPC, IPABPC で 30% 前後であった。これらは殆んどが一過性軽度のもので 1 カ月以上異常値が続くものは、投与期間が長いほど多くなっている。また、BUN 30, Cr 2.0, GOT 60, GPT 60, LDH 310, Al-p 15 以上の症例を集めてみると、やはり投与期間が長いほど、比較的高値を示す症例も増加している。とくに、投与期間が 12 カ月を越えると、このような症例が増加する傾向にある。

しかしながら 3 剤のうち CEX だけはこのような症例が少なく、比較的安きに長期継続投与が可能と考えられる。また AMPC, IPABPC についても十分な注意の上でなら、長期投与が可能と考えられる。なお、これらの全症例において薬剤投与中止以外の処置を必要とするものはなかった。

188. 抗菌性抗生剤の免疫抑制

島田 憲・桜井道郎・渡辺豊昭
野村節夫

諏訪赤十字病院外科

抗菌性抗生剤は臨床に必須の薬剤の 1 つであり、また我国でのその使用量は莫大なものである。それだけにこの抗生剤の不都合な作用についても配慮をおこたってはならない。核酸合成阻害または蛋白合成阻止作用を有する抗菌性抗生剤も免疫抑制作用を有することは必定である。著者等は、臨床でポピュラーに使われる代表的抗生剤が、ヒト免疫応答プロセスに及ぼす抑制作用を、PHA 反応抑制で検討した。

(実験) 末梢リンパ球に PHA を加えて培養すると抗原シグキを受けたと同様な態度でリンパ球は、非特異的に免疫活動を開始し blast 化し増殖しはじめる。この定量判定には H^3 -TdR の DNA へのとり込みをカウントし、PHA によって対照の何倍の DNA 合成が行なわれたかを示す。Stimulation index 値 (S.I. 値) で表現する。

この PHA 反応に、さらに PHA と同時に各種抗菌性抗生剤 (X) をそれぞれ添加することにより、PHA だけの添加時の SI(P) 値を添加抗生剤がどの程度抑制したかを SI(P) 値抑制率*で算出して検討した。

①ヒト末梢リンパ球は、末梢血から CONRAY-FICOLL による比重遠沈法で分離。②培養、25% FCS 加 TC-199 Medium を用い、最終濃度がリンパ球は 2×10^5 /ml、PHA は 30 μ g/ml となるよう調整し、37°C で 4 日間培養し、0.5 μ ci/ml を 3H -TdR を最後の 24 時間加えた。③抗菌性抗生剤の添加、臨床使用用 1 バイアルまたは 1 アンプルがそれぞれに臨床的等力価と仮定し、臨床で患者 1 個体に 10 バイアル投与したと総重量当り同程度の量を実験等に添加した。④判定 Stimulation index 値* (SI 値) を用いた。

(結論) SI(P) 値抑制率は以下のとおりである。マイナスの数値の大きいほど免疫抑制は強いことを意味すると考えることが出来る。

①ケフリンは -99%, ②セボランは -95%, ③セフアメジンは -40%, ④TC は -96%, ⑤エリスロシンは -66%, ⑥リンコシンは -15%, ⑦CM は -37%, ⑧ABPC (ピクシリン・ソルシリン) は -37%, ⑨SBPC (リラシリン) は -19%, ⑩CBPC (カーベニシリン・ゼオペン) は -6%, ⑪パーサペンは +5%, ⑫SM は -18%, ⑬KM は -7%, ⑭GM (ゲンダシン) は -9%, ⑮パロモマイシンは +2%, であった。

*Stimulation index 値 (SI 値)

$\frac{\text{PHA リンパ球培養の cpm}}{\text{対照の cpm}}$

$$* \text{SI(P) 値, 抑制率} = \frac{\text{SI (PHA+X)} - \text{SI (P)}}{\text{SI (P)}} \times 100$$

(座長まとめ) 三木文雄 (大阪市大第一内科)

186 席 CER 投与後の血中 cortisol と ACTH の変動パターンから、直ちに CER による皮質抑制とそのフィードバックによる ACTH 分泌増加と断定し難く、CER 投与後の cortisol, ACTH 変動機序について、さらに検討が必要であろう。

187 席 抗生剤長期投与時の副作用についての貴重な報告であり、大越教授から副作用発現率が一見非常に高くみえるが、このなかには、正常値をわずかに越えた検査異常値も多く、また抗生剤投与中止後、正常値に復することが追加された。肝機能異常のうち、アレルギー性のものの有無についての加藤康道氏の質問に対して、アレルギーの関与はないと回答された。また6~12カ月以上の長期投与例に異常検査値の出現が高率である点について、長期投与を必要とする宿主の影響は無いと、鈴木恵三氏から回答された。

188 席 抗生剤添加量を vial 単位でなく、正確な量で実験を行なうことが、科学的研究の条件として必要と考える。

189. 重症ブドウ球菌感染症から分離した多剤耐性黄色ブドウ球菌の新しいプラスミド (pTU512) について

生方公子・紺野昌俊・藤井良知

帝京大学医学部小児科

笹津備規・河野 恵

東京薬科大学第2微生物

目的 演者らの中、帝京大学小児科グループでは、重症ブドウ球菌感染症から分離される黄色ブドウ球菌 (以下ブ菌と略) のほとんどが、カナマイシン耐性を含む多剤耐性菌であったことから、それらの菌の特徴を疫学的、および細菌学的に検討し、第24回日本化学療法学会ならびに第23回東日本化学療法学会で報告して来た。今回の報告は、これらの菌からプラスミド-DNA を分離し、電子顕微鏡を用いて DNA の大きさを調べることにより、従来のブ菌の薬剤耐性プラスミド-DNA との相異を明らかにしようとしたものである。

実験方法 Donor 株には、膿胸から分離した PCG, TC, CP, EM および KM の5剤に高度耐性を示す TK 512-200 株, recipient 株には用いた薬剤すべてに感受性を示す菌で、またプラスミド-DNA を保有しない

MS353株を使用した。前回報告した実験方法に従って、まず donor 株から recipient 株に薬剤耐性を導入し、形質導入株 T (pTU512) 株を得た。この株を ^3H -thymidine でラベルし、菌体を溶菌した後、密度勾配平衡遠心によりプラスミド-DNA を分離し、電子顕微鏡により観察を行なった。

結果と考察 TK512-200 株から MS353 株への薬剤耐性の導入では、前回の報告と同様に PCG-EM-KM 3 剤耐性遺伝子の 100% 連関導入が $1.0 \times 10^{-7} \sim 1.3 \times 10^{-6}$, TC 耐性が 8.3×10^{-6} , CP 耐性が 1.1×10^{-5} , TC-CP 耐性が $4 \sim 5 \times 10^{-7}$ の頻度で見られた。得られた導入株の中、PCG-EM-KM 耐性を形質導入した株を T (pTU512) としたが、この株からプラスミド-DNA を分離した。結果は核 DNA とは別に明瞭なサテライトピークを認めた。つぎにこの DNA を電子顕微鏡で観察し、数多くの環状 DNA 分子を確認した。そのうちの 21 個について環状分子としての長さを測定したが、長さは $14.4 \pm 0.6 \mu\text{m}$ であり分子量に換算すると 29.8×10^6 ダルトンという今までに報告のない非常に大きな DNA であることが判明した。現在のところ、この新しいプラスミド DNA は、その大きさから推測して、PCG DNA 分子と KM DNA 分子の組み換え体であり、同一プラスミド上に PCG-EM-KM の3剤耐性遺伝子が連関して存在するようになったものと想像している。

190. *Candida* 感染 モルモット腹腔マクロファージの遊走に対する抗真菌剤の影響

神戸俊夫・近藤 譲・阿多実茂

名古屋大学医学部医真菌研究施設

生体の感染防禦機構は極めて複雑であり、その詳細は必ずしも明らかにはされていない。とくに真菌感染防禦機構については殆んど解明されていないのが現況である。

真菌感染は原発性よりはるかに続発性が多く、基礎疾患である血液疾患、癌、結核症などにはいずれも細胞性免疫の低下が共通する。また、自己免疫疾患や移植の際のステロイドホルモン、免疫抑制剤の投与なども真菌発症の誘因となる場合が少なくない。宿主主体の免疫能力の低下、とくに細胞性免疫の不常は真菌発症の重要な基盤である。

私共も真菌発症機転に関する一連の研究において真菌感染防禦における細胞性免疫の重要性を認め先般報告してきた。今回は細胞性免疫のエフェクターであり生体免疫反応発現にも極めて重要な役割を果たすマクロファ

ージに注目し、真菌細胞性免疫機構の一端を明らかにする目的で抗真菌剤とマクロファージ遊走との関連性について調べた。

方法 正常モルモット、*Candida albicans* (2×10^8 , i. v.) 感染モルモット、Azathioprine ($100 \mu\text{g}/\text{g}/\text{day} \times 7$, i. p.) 処置モルモットおよび Azathioprine 処置 *Candida albicans* 感染モルモットの以上 4 群のモルモット腹腔からマクロファージを分離しこれを毛細管に詰め抗真菌剤 Amphotericin B, Clotrimazole および 5-Fluorocytosine を $0 \sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ の割合に添加した培養液で 24 時間培養し、マクロファージの遊走を比較検討した、また、上記モルモット腹腔由来のマクロファージを抗真菌剤で 0, 4, 8, 12 および 24 時間経時的に培養した後のマクロファージの遊走について観察した。

結果 正常モルモット、*Candida* 感染モルモット腹腔から分離のマクロファージの遊走は高濃度でいずれの抗真菌剤の場合にも遊走阻害が認められるが一般血中濃度付近では遊走阻害はあるが著明なものではない。しかし、Azathioprine 処置もしくは Azathioprine 処置 *Candida* 感染モルモット腹腔マクロファージでは抗真菌剤により強い遊走阻害が認められこの阻害は低濃度抗真菌剤でも観察された。一方、抗真菌剤との培養時間を経時的に変化させた場合には Azathioprine 処置もしくは Azathioprine 処置 *Candida albicans* 感染モルモット腹腔由来のマクロファージは抗真菌剤と 4 時間培養した場合にも強い遊走阻害を示した。

Azathioprine 処置あるいは *Candida* 個体のマクロファージの状態は極めて複雑であり、マクロファージ自体薬剤や感染により活性化されたため抗真菌剤による障害を受け易くなるのかも知れない。

191. 実験的胆嚢炎における細菌の変動

とくに嫌気性菌を中心に

土井孝司・石川 周・高岡哲郎
 恵美奈実・鈴木芳太郎・西 秀樹
 鈴木一也・品川長夫・由良二郎
 柴田清人

名古屋市立大学第 1 外科教室

(主任・柴田清人教授)

(研究目的) 我々は胆道系疾患における嫌気性菌の検出状況について報告して来た。その結果 *Bacteroides* が最も多く検出された。また重症胆道感染症である閉塞性化膿性胆道炎ではそのいずれも起炎菌として、好気嫌気性菌が混合で検出された。我々はこの事実を重視し、胆道系に何らかの原因で閉塞状態がおこりそこに感染が合併した場合において、その胆汁中から分離される嫌気性

菌の意義とその動態を明らかにするため、実験的嫌気性菌混合胆嚢炎を作成し検討した。

(胆嚢炎作成方法および薬剤投与方法) 白色家兎の胆嚢管、胆嚢動脈を確認し、胆嚢管を結紮する。このとき胆嚢動脈を結紮しないよう注意する。大腸菌、*B. fragilis* の単独接種はそれぞれ 10^6 オーダー/ml 0.2 ml, 混合接種の場合はそれぞれの菌液の 0.1 ml ずつ計 0.2 ml を注入する。薬剤投与時間は胆嚢炎惹起 6 時間, 24 時間, 48 時間, 72 時間目に GM $10\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$, CLDM $70\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ を筋注投与した。

(総括) 大腸菌単独および *B. fragilis* 単独接種においても胆嚢炎は惹起されるが、家兎を死亡させることはない。一方、混合接種胆嚢炎では全例が死亡した。死亡原因は胆嚢炎の穿孔による急性腹膜炎および敗血症によると思われる。組織学的には胆嚢壁全体に広範な壊疽炎を認め、胆嚢漿膜に急性腹膜炎像が認められた。しかし GM, CLDM をもちいた治療群では死亡する家兎は 1 例も認められず、組織学的にも明らかな差が認められた。だが GM あるいは CLDM 単独治療群では細菌学的な治療効果は有効であるとはいききれず、組織学的にも胆嚢粘膜の上皮は保たれているものの絨毛状皺壁構造は非常に減弱しているか、ほとんど消失しており、erosion, あるいは ulcer を形成する部分も所によって認められた。しかし GM, CLDM 混合治療群では粘膜下組織への炎性細胞浸潤は比較的強いが、粘膜の絨毛状皺壁構造は比較的よく保たれており、細菌学的にも治療効果は非常に有効であった。

(結語) 術中胆汁中から最も多く分離された好気性菌の大腸菌と嫌気性菌の *B. fragilis* をもちい、その単独あるいは混合接種により胆嚢炎を惹起させ、その病態および治療効果について検討した。これらの単独接種胆嚢炎にくらべ、混合接種胆嚢炎ではその病態は非常に重篤であり、その治療にあたっては好気性菌ばかりでなく嫌気性菌をも考慮した化学療法が必要であることが判明した。

192. 病原性の明確な肺炎球菌の抗生物質感受性

渡辺貴和雄・松本慶蔵・鈴木 寛

宇塚良夫・岩崎温子

長崎大学熱研内科

目的 肺炎球菌は呼吸器感染症、ことに急性呼吸器感染症の最も重要な起炎菌で、私共の年次の起炎菌変動の成績でみると 25~30% に達している。抗生物質の開発進展により、本菌への関心が一時薄まりつつあったが、最近抗生物質耐性化が指摘され、再び本菌の抗生物質感

受性の検討が必要となってきた。そこで、私共は新抗生物質に対する感受性分布と菌型の現況把握を目的とし検討を加えた。

方法 対象型株は、1975年5月～1976年12月までに慢性呼吸器感染症の喀痰から $\geq 10^7$ /ml に分離された肺炎球菌 54～64 株で、明らかに臨床的対応が認められた。

検討抗生物質は、PCG, ABPC, AMPC, PC-904, Piperacillin, Ticarcillin, CER, CEX, CEZ, CFX, CP, TP, DOTC, EM, CLDM, JM, ST 合剤の 17 薬剤である。

薬剤感受性測定は、5%馬脱纖維素血液加ハートインフュージョン培地を用いて化学療法学会標準法に準じ接種菌量を 10^6 /ml とした。

血清型別は Difco 製の抗血清により膨化試験にて判定した。

成績 ①AMPC, PC-904 と PCG, ABPC, Piperacillin の感受性分布のピークは $0.013 \mu\text{g/ml}$ と $0.025 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれ見られ、Ticarcillin の感受性ピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ で他の PC 系に比して、低い感受性分布であった。しかしこの系に軽度耐性菌 1 株が認められた。CER の感受性は $0.025 \mu\text{g/ml}$ をピークとする感受性分布で、PC 系とはほぼ同様な分布を示した。この系にも軽度耐性菌 1 株を認めた。DOTC では、2 峰性を示す分布で、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ ～ $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークをもち $12.5 \mu\text{g/ml}$ ～ $1.56 \mu\text{g/ml}$ にわたる 1 群と、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下で 0.1 ～ $0.05 \mu\text{g/ml}$ にピークをもつ、1 群に分かれ、前者は耐性菌である。JM では、すべて $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で 1 峰性を示し、耐性菌を認めなかった。CLDM も JM 同様耐性菌を認めず、すべて $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。CP, TP では DOTC 同様 2 峰性であったが、1 群は 25 ～ 6.25 , 200 ～ $25 \mu\text{g/ml}$ でピークはそれぞれ $12.5 \mu\text{g/ml}$ と $200 \mu\text{g/ml}$ にあり、他の 1 群は、いずれも、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ ～ $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ で、ピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ と $3.13 \mu\text{g/ml}$ にみられた。すなわち CP, TP では著明な耐性菌群が認められた。

結論 ①PC 系に軽度耐性菌 1 株以外に耐性菌は認めなかった。抗菌力の順は PC-904≒AMPC>ABPC≒Piperacillin≒PCG>Ticarcillin。

②Cephalosporin C 系は 1 株の耐性菌以外に耐性菌は認めなかった。抗菌力の順は、CER>CEZ>CFX>CEX。とくに CER の感受性分布は PC 系薬物に類似した。

③CP に耐性菌 54%, TP に耐性菌 60%, DOTC に耐性菌 66% が認められた。この 3 剤に耐性を認めたもの 50.8% であった。

④CLDM>EM>JM EM に対しては軽度耐性菌 1 株を除き耐性菌はなかった。

⑤ST 合剤に耐性菌の存在がみられた (34%)。

⑥血清型別は 3 型が 5 株、型別不能が 49 株であった。

193. 実験的 Endotoxemia の病態生理について

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

日本大学医学部第 3 外科

同 総合医学研究所

Endotoxin shock の病態生理を解明する目的で実験的 Endotoxemia (内毒素血症) を作製し検討した。Endotoxin は Difco 社製 *E. coli* Endotoxin 0127・B₃ を使用した。動物は、SD 系成熟雄ラット生後 4～5 週令、体重 180～300g のものを用い、Endotoxin を 5mg/kg 尾静脈から静注した。Endotoxin の消光に関しては、Limulus test により半定量的に測定した。Endotoxin 5mg/kg 静注時の濃度は最高 $1.0 \mu\text{g/ml}$ を示した。腸間膜微小循環への影響についてはラット腸間膜について、光学顕微鏡下で一部、毛細ガラス管により出血させると Control に比し、出血が持続的かつ血小板は集塊となって血流中に流される。血液凝固系への影響では血小板の減少が著しく、Prothrombin time の延長、Prothrombin 量、Fibrinogen 第 5, 第 7・10 複合体、第 8, 第 9 因子等いずれも時間の経過とともに減少した。とくに第 8 因子の減少は著明であった。Thrombelastogram では反応時間 r は短縮し、以後は正常値より強く延長し凝固速度 K も同様のパターンを示した。最大振幅 ma についても投与後から常に短縮している。従って最大弾性度 me も常に下降を示した。Chemical mediator への影響では、Histamine は、Endotoxin 投与後、血清および、小腸の濃度の上昇と、肺内濃度の減少が著しかった。Serotonin については、血中内濃度の減少と、肺、小腸内濃度の上昇を認めた。血液生化学への影響では Rapid Blood Analyzer を使用した成績では、総蛋白、アルブミン、ZTT, TTT, GOT, GPT, LDH, LAP, Alkali-phosphatase, 血糖, 尿窒素, 総ビリルビン, コレステロール, クレアチニン, Acid-phosphatase, 乳酸, ビルビン酸等、病的な変動を示した。

肝ライソゾームへの影響については、電顕組織化学的検討の結果、Endotoxin 投与後、Acid-phosphatase の Lysosome 内での活性化と肝組織内への Release が著明に認められた。Alkali-phosphatase については Kupper 細胞内 Lysosome および細胆管絨毛部に活性が観察された。

194. エンドトキシンに関する実験的研究

南条邦夫・菅 栄・加藤政江・永坂博彦
北浦三郎・山本俊幸・武内俊彦

名古屋市第一内科

花之内基夫

名古屋市立東市民病院病理

目的 グラム陰性桿菌による敗血症に際し、しばしばみられるエンドトキシンショックでの臓器障害は肺、腎等に出現しやすい。一方、肝障害時の腹水中にもエンドトキシンは証明され、こういう肝障害時には腸管で産生されたエンドトキシンは門脈を経て肝に至り、RES系で清浄化されると考えられる。従って肝に対するエンドトキシンの直接の影響をみる目的で、剔出肝灌流による実験を行なった。

方法 肝ドナーはウィスター系雄性ラット (300~350g) のものを用い、エンドトキシンはDifco製の*E. coli*, 055 B5 のものを使用し、従来我々が行なっている灌流装置で行ない、灌流液は Krebs-Henseleit Buffer (pH 7.5) 200 ml に Glucose 480g, Dextran 9.0g, Heparin 1,000 単位を加えたものを使用した。予備灌流後エンドトキシン 2mg/dl 投与群と対照群について肝灌流流量、胆汁排泄量、ZCG 半減期、ならびに GOT, GPT について比較し、併せて組織学的に検討を加えた。

成績 肝灌流液流量は対照群では灌流 50 分間を通して 30ml/min. 前後と著変はなかったが、エンドトキシン投与群 (以下、実験群) では、投与後 5 分で 21.8 ± 3.66ml/min. と減少を示し、35 分後も減少したままであった。胆汁排泄量は灌流液流量と同様の傾向を示し、エンドトキシン投与後排泄量は減少した。GOT, GPT については、実験群、対照群共に経時的に増加傾向を示し、実験群においてより強度であったが、いずれも正常範囲内の変動に留まった。ZCG 半減期においても対照群 3.06 ± 0.22 min. 実験群 9.66 ± 4.96 min. で著明な遅延を示した。

組織学的には光顕レベルで対照群に比べ実験群では肝細胞索の乱れ、Kupffer cell の膨化腫大あるいは破壊を認め、Sinusoid には破壊された細胞成分がみられた。肝細胞には一部萎縮を認めるが破壊はほとんどみられなかった。電顕レベルでは光顕においてみられたとおり Sinusoid に破壊された細胞成分が充満し、一方、肝細胞には一部空泡化がみられた。

まとめ

1. エンドトキシン投与により肝灌流液流量、ならびに胆汁排泄量は減少した。

2. GOT, GPT 値は両群共に増加傾向を認めたが、正常範囲内の変動に留まった。

3. ZCG 半減期はエンドトキシン投与により遅延した。

4. 組織学的には Kupffer-cell の障害および Sinusoid に破壊された細胞成分が認められた。

195. Endotoxin shock 時における血清補体価の変動

高岡哲郎・水野 章・石川 周
土井孝司・鈴木芳太郎・鈴木克昌
鈴木一也・品川長夫・由良二郎
柴田清人

名古屋市立大学第1外科

(主任：柴田清人教授)

Endotoxin shock に関して、最近リムルス法にて、Endotoxin の定性、定量を容易に行なうことができ、診断において著しい進歩を示している。しかし Endotoxin shock 時における免疫学的検索に関してはまだ充分解明されていない。このため肝胆道系疾患において、血中 Endotoxin 陽性かつ Shock 症状を呈し、Endotoxin shock と判定した症例において、その免疫学的動態を検索する目的で、血清補体価 (CH₅₀)、C₃ 値、C₄ 値、IgG、IgM、*E. coli* に対する自然抗体価 (E-T)、*Klebsiella pneumoniae* に対する自然抗体価 (K-T)、緑膿菌に対する自然抗体価 (OEP-T) を測定したところ、興味ある所見が得られたので報告すると共に、家兎を用いて実験を行なったのであわせて報告する。なお、CH₅₀ は Mayer 法、C₃ 値、C₄ 値、IgG、IgM は Single Radial Immunodiffusion 法、E-T、K-T、OEP-T は間接凝集法にて測定した。

結果

1) 家兎において、Endotoxin (*E. coli* 026, B6) one shot 静注により、CH₅₀ の低下を認めた。

2) Endotoxin 10 mg/kg, 5mg/kg, 3mg/kg 投与群において、経時的 CH₅₀ を測定したところ、CH₅₀ は下降傾向を示し、3~12 時間位にて全例死亡した。しかし 0.5 mg/kg, 0.05 mg/kg 投与群では、投与後一時低下した CH₅₀ は徐々に上昇傾向を示し、全例 7 日間以上生存した。

2) 肝胆道系疾患における Endotoxin shock 症例は 6 例あり、そのうち 3 例は軽快、3 例は死亡した。Endotoxin shock 時およびその後の CH₅₀ を経時的にみると、死亡 3 例のうち 2 例は、shock 時低下したまま回復傾向を示さず 1 例は、1 度回復傾向があるが再び低下

していく傾向を認めた。それに対し、生存3例のうち2例は shock 時低下した CH_{50} が徐々に上昇回復していく傾向を示し、また他の1例は shock 時においてもあまり低下を示さず上昇していった。

4) C_3 値, C_4 値は, CH_{50} とほぼ同様の傾向が認められた。

5) IgG, IgM, E-T, K-T, OEP-T に関しては, 今回, とくに一定の傾向は認められなかった。

結語

Endotoxin shock 時において, CH_{50} の変動が実験的にも, 臨床的にも認められた。そして shock 後における経時的 CH_{50} , C_3 値, C_4 値の変動と予後との関係をみると, CH_{50} , C_3 値, C_4 値が shock 後回復上昇していく時には, 予後良好であり, 回復しないか, また1度回復傾向があるが再び低下傾向を示す時には予後不良であった。以上, Endotoxin shock の発現において, 補体系反応の関与が充分推察され, かつ Endotoxin shock 後において, CH_{50} を経時的に測定することは予後判定の上で非常に意義があると思われた。

196. 外科領域のエンドトキセミア

水野 章・石川 周・高岡哲郎
土井孝司・鈴木芳太郎・鈴木一也
西 秀樹・品川長夫・由良二郎
柴田清人

名古屋市立大学第一外科

グラム陰性桿菌感染症が増加し, そのエンドトキセミアおよび敗血症が数々認められている。LEVINらが提唱して以来, リムルステストによるエンドトキシンの定性, 定量が可能となったので, 我々は外科領域を中心に, 臨床例に応用し, 報告を重ねてきている。今回は9例の熱傷症例を加え, 総計34例の外科的症例のリムルステスト陽性例をまとめたので報告する。全陽性例の各種検体から分離された細菌を検討すると, その約70%がグラム陰性桿菌であり, 中でも *Klebsiella*, *E. coli*, *Pseudomonas* が多くを占めていた。疾患別にみると術後縫合不全に伴う汎発性腹膜炎が7例中6例, また, 肝胆道系感染症は14例中12例と陽性数も陽性率も高値を示した。ことに前者は死亡率も高かった。次に, 治療期間中に顕著な発熱を示した熱傷症例15例にリムルステストを施行し9例に陽性を認めた。陽性例の中の6例は熱傷創面積50%以上の広範囲熱傷例でかつ Deep Dermal Burn 面積25%以上の高深達度熱傷例であり, 創からは緑膿菌を中心としてグラム陰性桿菌が検出された。

次に当教室に於いて経験した典型的な症例を3例報告する。

症例1 69才, 膀胱癌, 尿管形成術後縫合不全, 敗血症, 術後11日目に顕著な発熱と血圧低下をきたし, 動脈血培養にて *Serratia* を認め, リムルステスト陽性であった。ステロイド, 輸液, FFP, 輸血, 抗生剤などにより全身状態を改善し再手術にて救命しえた。

症例2 68才, 胆石症, 化膿性胆管炎, 顕著な発熱, 血圧低下と共にリムルステスト陽性が証明されたので臨床診断に従い, 早期に総胆管切開術およびTチューブドレナージ術を施行し, 十分な排膿により救命しえた。

症例3 下腿動脈血栓症術後腸管壊死, 血栓除去, 血管吻合術後2日目に突然血圧低下, リムルステスト陽性で腸管壊死をきたし小腸部分切除, 大腸全摘術を施行したが2日後に死亡した症例で, 各種検体から細菌は検出されず, 自己腸管内由来の endogenous Endotoxemia と考えられた。

以上まとめると, 胆道系感染症はエンドトキセミアに移行しやすいが早期診断が可能であり, また感染巣が比較的限局しているため, 早期治療に努めれば予後もさらに改善されると考える。エンドトキシンの濃度と臨床症状および予後は必ずしも一致しておらず, むしろ宿主側の病態, あるいは感染巣の状態に影響されるようであった。熱傷例の重症度とリムルステスト陽性との間には大きな相関が認められた。グラム陰性桿菌の中でも *Klebsiella* が最もエンドトキセミアを伴いやすいことを認めた。

197. 白血病治療中の感染症とその対策 (第1報)

感染症の予後を左右する因子について

糸資 寛・林 直樹・佐藤允副
黒川和泉・森山美昭・武田 元
木下康民

新潟大学第2内科

目的 急性白血病の寛解導入時に併発する感染症を分析し, その予後を左右する因子について, host側から検討し, その要因を追求した。

方法 過去2年間当科入院25名の急性白血病を対象とした。抗白血病剤の大量間歇投与により, 対象患者の末梢白血球数は, 全例で延べ35回が, 1,000以下となった。35回の著しい白血球数減少時の感染の有無, その重症度と, 治療効果を左右する host側の要因を分析した。感染症は3日以上持続する 38°C 以上の発熱, 血沈, $\gamma\text{-gl.}(\alpha_2)$ の亢進, CRPの陽性, 起因菌, 感染巣の有無から retrospective に判定した。治療はアミノ配糖体を中心に, CEZ, SBPC, CBPC, その他の2者ないし3

者投与が行なわれた。一部重症例には、白血球輸血 (10^{10} cells/回) が併用された。

成績 63 回の抗白血病剤の投与で末梢白血球数が、1,000 以下となった 35 回のうち、明らかな感染を認めたのは 28 回 (80%) で、未感染 7 回であった。感染 28 回のうち、治療失敗は 6 回あった。感染における起原菌の検出率は、34.1% であり、検出菌は、*Pseud. aerug.*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, などの他、*Clostridium*, Fungi であった。とくに、敗血症は全感染例の 18.2% に認められ注目すべき所見であった。中でも *Clostridium* による敗血症は注目された。白血球 1,000 以下の減少時の未治療群と治療群のうち、治癒、非治癒群における host 側の要因を比較検討した。白血球の回復は全体的にみると、1 週間以内に回復する群と、2 週間以上を要する群に大別され、後者は化学療法だけでなく、頻回の白血球輸血を必要とした。さらに host 側の要因を検討すると、感染症の予後は、白血球数、顆粒球数、 γ -gl. レベルでは有意差なく、むしろ病的細胞の有無、リンパ球、単球、血小板が治療効果を左右する重要な因子であった。事実、感染群では、血小板輸血によっても、血小板数の回復が悪く、その消費が著しい。血小板の細菌貪食による消費も示唆される。感染に対する化学療法は、アミノ配糖体を中心に、CEZ, SBPC, CBPC などを併用したが、全て 50% 以上の有効率であり、中でも、アミノ配糖体、CEZ, PC 系の 3 者併用が有効であった。

総括 BODEY らの指摘のとおり、感染症の致死率は、顆粒球の減少に関連するとの報告が多いが、白血球数が 1,000 以下の場合、顆粒球数より、むしろ血小板数、リンパ球、単球や病的細胞の有無に、予後は著しく左右されることが、私共の検討から明らかとなった。従って、適当な抗生物質の投与はもとより、血小板、単球などの補充も、この種の感染症には、考慮せねばならない。

198. S-6437 の基礎的、臨床的検討

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和
神戸市立中央市民病院小児科

本剤は Cephalexin (CEX) の 70% に腸溶 coating を施し、血中濃度の延長をはかった S-6436 の小児用製剤である。本剤の有用性を評価するために、家兎、小児における吸収排泄、小児細菌感染症に対する使用成績を検討し、若干の知見を得たので報告する。

(対象および方法)

1) 家兎血中濃度。体重 2 kg 前後の白色健常家兎を用いた。本剤 100, 200 mg (力価) および本剤中の腸溶顆粒だけ 100 mg (力価) を 1 回経口投与し、経時的に

採血して血中濃度を測定した。

2) 小児における吸収排泄。3 例の学童に本剤約 25 mg/kg (力価) を 1 回経口投与し、経時的に採血するとともに、12 時間までの尿を集め測定した。

濃度測定法は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする Well diffusion 法で、Standard は pH6.0 PBS で作製した。測定下限濃度は 0.5 μ g/ml であった。

3) 臨床検討。扁桃炎 10 例、尿路感染症 5 例に本剤を投与した。対象の年齢は 2~11 歳にわたっていたが、大部分は幼児であった。投与量は一般に 1 日 40~60 mg/kg (力価) 分 2, 投与日数は 7 日であった。起炎菌は扁桃炎では A 群 β 溶連菌 3, 黄色ブ菌 4, 不明 3 例、尿路感染症ではすべて大腸菌で、いずれも感染株であった。投与前後に諸種の検査を行ない、効果判定の補助とするとともに、副作用を点検した。

効果判定は 3 日以内に主要症状所見がすべて消失したものを著効、7 日以内を有効、他を無効とした。ただし 3 日以内に起炎菌が消失しなかった場合は他の所見の如何に拘らず無効とした。

(成績および結論)

1) 家兎に経口投与すると、腸溶顆粒は溶触しにくく、その吸収率は約 30% にすぎず、このような製剤の検討には家兎は全く人体のモデルになり得ないことが判明した。

2) 小児 3 例に約 25 mg/kg 1 回経口投与時の血中濃度は、推移にかなりの個体差はあるが、平均 30 分 2.04, 1 時間 5.98, 2 時間 4.9, 4 時間 3.5, 6 時間 3.0, 8 時間 1.29 μ g/ml で、CEX に比べて peak は低いが、持続は明らかに長かった。12 時間までの尿中回収率は 80.7% であった。

3) 臨床効果は扁桃炎 10 例中著効 8, 有効 1, 無効 1 例、尿路感染症 5 例中著効 4, 有効 1 例、全体として著効 12, 有効 2, 無効 1 例で、有効率 93.3% であった。

副作用として発疹 1 例、一過性の貧血 1 例が認められた。他に軟便 2 例、下痢 1 例があったが、いずれも軽度かつきわめて一過性で、投与続行に支障はなかった。

本剤の味と匂いは小児に充分受入れられるものと考えられた。

4) 以前の成績から、本剤は有用な新製剤で、CEX 適応症で頻回投薬の困難な症例に、とくに利点を有すると考えられる。

199. 化学療法剤の生体内代謝 (第7報)

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

日本大学医学部第3外科
同 総合医学研究所

CLDM-phos はそれ自体わずかに抗菌力を持つに過ぎないが、生体内に入ると、Alkali-phosphatase により、エステル結合がはずれ Clindamycin となる。さらに Clindamycin は生体内で代謝され、その生体内代謝物として抗菌活性のある2つの物質、N-Demethyl-Clindamycin (N-D-CLDM) と Clindamycin sulfoxide (CLDM-sulf) を生じ、その抗菌スペクトルは、グラム陽性菌に対しては、CLDM と N-D-CLDM はほぼ同等の抗菌力を示し、CLDM-sulf との比較では、CLDM の抗菌力が約7~10倍優れている。

血中濃度測定には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする Cylinder plate method でおこなった。

600 mg 筋注群；血中濃度は、投与後30分で最高値を示し、平均 $7.43 \mu\text{g/ml}$ 、6時間でも $2.55 \mu\text{g/ml}$ を示した。尿中濃度は、1時間でピークとなり平均 $331.3 \mu\text{g/ml}$ 、6時間でも $114.5 \mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示した。6時間までの尿中回収率は 9.16% であった。

600 mg 静注群；血中濃度は投与後15分で、最高値を示し、平均 $10.29 \mu\text{g/ml}$ 、6時間でも $2.68 \mu\text{g/ml}$ を示した。尿中濃度は30分で最高値を示し、平均 $773.3 \mu\text{g/ml}$ 、6時間でも $104.0 \mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示した。唾液中濃度は30分でピークとなり平均 $3.57 \mu\text{g/ml}$ 、6時間で平均 $0.46 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。

臓器内濃度；成熟SD系ラット3匹1群にCLDM-phos を 20 mg/kg 筋注し、その臓器移行を検討した。その結果、投与後15~30分でピークに達し、筋肉（注射側）、肺、肝、腎、脾、血清、筋肉（非注射側）、心、脳の順であった。

生体内代謝；Thin layer chromatography を用い Bioautogram を作製した。Adsorbent として東京化成 Spot film (Silicagel) を用い、Solvent としては CHCl_3 : $\text{CH}_3\text{OH} = 6 : 1$ の系を用いた。CLDM-phos は Rf 値 0.05 と、Rf 値 0.8 に2つの Spot を認めた。一方、CLDM の Rf 値は 0.8、N-D-CLDM の Rf 値は 0.25、CLDM-sulf の Rf 値は 0.6 にそれぞれ one spot を示した。人尿についての検討では、CLDM-phos は生体内で完全に代謝されることを認め、CLDM、N-D-CLDM、および CLDM-suls の Rf 値の部位にそれぞれ、抗菌活性のある spot

を認めた。

200. Lysozyme と抗生物質の併用に関する基礎的研究

今岡 誠・松本慶蔵・鈴木 寛
羅 士易

長崎大学熱研内科

(目的)

FLEMING による lysozyme の発見以来その抗菌性が注目され、かつその細菌細胞膜融解作用により抗生物質との併用効果も中沢等や私共により報告されて来た。ブ菌感染マウスを場に新抗生物質を単独或いは lysozyme と併用投与することにより、併用効果の有無を検討することを目的とした。なお *in vitro* においても検討を行った。

(方法)

実験動物、ddY 系マウス 4週令

接種菌、*Staphylococcus aureus* 42

投与薬剤、Clindamycin (経口用、静注用)、CED, CEX, PC-904 T-1220 および lysozyme

1) 接種菌量の検討：2%ムチン加 Heart infusion broth にて 18 時間培養の *Staph. aureus* $42 \times 10^4 \text{ ml}$ ~ 10^8 ml 菌液 0.4 ml を腹腔内接種し 24 時間の死亡率を算出した。

2) ブ菌感染マウス治療実験：1) で決定した菌量の菌液をマウス腹腔内に接種し、同時に各抗生物質を筋注或いは経口投与し、それら単独投与群と lysozyme 併用投与群および未治療群において生存日数を観察した。

3) M. I. C. に及ぼす lysozyme の影響：Brain heart infusion agar に lysozyme 1, 5, 10 mg 添加し、*Staph. aureus* $42 \times 10^6 \text{ ml}$ を画線培養した場合の CED における M. I. C. を検討した。

(結果)

1) 接種菌量 10^8 ml では5匹全数が死亡し、 10^7 ml 以下接種群では全数が7日以上生存し以後の実験には 10^8 ml の菌液 0.4 ml を接種菌量とした。

2) 各抗生物質とも lysozyme との併用効果を認め、とくに低投与群で著明に現われ、例えば Clindamycin 50 mg/kg 筋注群での平均生存日数は単独投与群で 5.8 日、併用投与群で 6.8 日であった。lysozyme 単独経口投与を菌接種前に行なっても生存日数に差は認められなかった。

3) *Staph. aureus* 42 に対する CED 単独の M. I. C. は $6.25 \mu\text{g/ml}$ で、3.13においては10コのコロニーの発育を見たが、Clysozyme 1 mg 添加では $3.13 \mu\text{g/ml}$ に5コのコロニー、5 mg 添加では M. I. C. $3.13 \mu\text{g/ml}$,

10 mg 添加では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ におけるコロニー数は 5 mg 添加群に比し著明に少なく併用効果を *in vitro* でも証明し得た。連続投与の場合の検討および lysozyme の経口投与の感染症における意味も明らかにしたく考えている。

201. 腎不全患者尿の抗菌作用とその因子(1)

加藤直樹・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

栗山 学

埼玉県腎センター

1. 目的

一般に腎不全患者は感染防禦能の低下から易感染性の状態にあると考えられている。しかし尿路感染症に関しては、カテーテル留置等で感染を惹起しやすい状態にある症例が多いことを考えあわせると必ずしもその発生率は高くない。今回は慢性腎不全で血液透析を行なっている患者から尿を採取し、*E. coli*, *S. aureus* の増殖程度を観察し、細菌増殖抑制因子と考えられるものとの関連を検討した。

2. 方法

尿；透析患者尿は 24 時間尿の一部を、健常人尿は都度尿を用いた。尿は 12,000 rpm, 30 分間冷却遠心後 0.45 μ のミリポアフィルターを用いて濾過滅菌し、実験に供した。保存は -20°C で行なった。

尿殺菌能；菌は *S. aureus* 209 P と *E. coli* NIHJ JC 2 を用いた。尿の殺菌能観察は菌を最終的に 2×10^2 コ/ml になるよう尿中に接種し、経時的に生菌数を測定することにより行なった。

Lysozyme の定量；Lyso-plate 法により測定し標準曲線には卵白 Lysozyme を用いた。

補体；尿をポリエチレングリコールを用いた透析濃縮法で約 100 倍に濃縮し M-パルチゲンで C3c および C4 を定量した。

免疫グロブリン；IgG・IgM・IgA は Single-radial-immuno-diffusion method で S-Ig A は Enzyme-Linked-Immuno-Solvent-Assay method で定量した。

3. 結果

(1) 腎不全尿 (RF-U) に *E. coli* を 10^2 コ/ml になるように接種するとほとんど全部が 24 時間後には 10^7 コ/ml に増殖した。

(2) *S. aureus* を 10^2 コ/ml になるように接種したときは、大部分が菌の消失をみた。

(3) IgG・IgM・IgA は 1 $\mu\text{g/dl}$ 以上、S-IgA は 1 $\mu\text{g/dl}$ 以上の値を示したが、含有量の多い尿が必ずしも抑制的に働くとは限らなかった。

(4) 補体は全例とも検出されなかった。

(5) RF-U 中には健常人尿中にはみられない抗菌作用を示す Lysozyme が検出された。

(6) pH は 5~8 の間でバラつき、浸透圧は健常人より低い 100~400 mOs の間であった。

(7) bentonite 処理により特異的に Lysozyme を除かれた RF-U 中で、*S. aureus* は健常人尿中と同じように増殖した。

(8) 健常人尿に Human-Lysozyme または卵白 Lysozyme を各々 100 $\mu\text{g/ml}$ になるように添加したが、*S. aureus* の増殖は抑制されなかった。

(9) 健常人尿の pH と mOs を RF-U のそれと合せて Human-Lysozyme を添加すると (100 $\mu\text{g/ml}$)、*S. aureus* の増殖は抑制された。

4. 考察

RF-U において *S. aureus* は増殖しにくくその抑制因子として、尿中 Lysozyme が低い浸透圧の下で作用するためと考えられる。

202. 過去 6 年間における尿路感染症からの分離菌に関する検討

平野 学・陶山文三・鎌田日出男

高本 均・近藤 捷嘉・荒木 徹

新島端夫

岡大泌尿器科

1971 年 1 月から 1976 年 12 月までに岡山大学泌尿器科において、尿路感染症あるいはその疑いのある患者に対して行なった尿培養成績について報告する。

この 6 年間に 7,379 回の尿培養を行ない、7,205 株が分離された。これらの菌株のうち尿中細菌数、尿中白血球数の 2 点から考えて、尿路感染症の病原菌と推定された 3,248 株について検討した。

3,248 株のうちグラム陰性桿菌は 2,868 株 (88.3%)、グラム陽性球菌は 380 株 (11.7%) であった。

外来患者から分離された菌株は 1,183 株で、菌種別にみると *E. coli* が最も多く 495 株 (41.8%)、以下 *Proteus* 属 191 株 (16.1%)、*Pseudomonas* 182 株 (15.4%)、*Klebsiella* 78 株 (6.6%)、*Enterococcus* 74 株 (6.3%) などであった。

入院患者から分離された 2,065 株についてみると、*Pseudomonas* が最も多く 734 株 (35.5%)、以下 *Proteus* 属 460 株 (22.3%)、*E. coli* 285 株 (13.8%)、*Cloaca* 162 株 (7.8%)、*Enterococcus* 115 株 (5.6%) などであった。

単純性感染症に限ってみると *E. coli* の占める割合は 65.3% と著明に高くなっている。一方、複雑性感染症

についてみると *E. coli* の割合が減少し (17.3%), *Pseudomonas* (31.9%), *Proteus* 属 (21.8%) などが多くなっている。

疾患別にみると上部尿路感染症では *Pseudomonas* が第1位で、次いで *Proteus* 属, *E. coli* の順であるのに対し、下部尿路感染症では *E. coli* が第1位を占めている。

最近 Opportunistic pathogens として注目されてきた *Serratia* は 1976 年の外来で 4.6%, 入院で 9.4% を占め、次第に増加の傾向にある。

これら分離菌の年次的変遷をみると外来十入院 (= 総分離菌), 入院, 複雑性感染例においては *Pseudomonas* の占める割合が次第に増加する一方, *E. coli* の割合が相対的に減少しつつある。外来, 単純性感染例においては *E. coli* が優位を占めており, ことに単純性感染例では *E. coli* の割合がむしろ年次的に増加する傾向にある。

各種薬剤に対する感受性成績の年次的変遷をみると, *E. coli* では GM, CEZ, CER, CBPC, NA などが良好な感受性を示し, 特別な年次的変動は認められない。*Proteus* 属では GM に対する感受性が 1971 年より 1975 年まで次第に下降を認め, 1976 年には再び上昇する傾向を示す点は注目される。*Pseudomonas* には, やはり GM が一番良好な感受性であるが, その他では, CBPC が比較的良好的な成績である。1976 年に分離された *Serratia* の感受性をみると Penicillin 系, Cephalosporin 系薬剤にはほとんど耐性を示すが, GM, AKM, MINO, CP などには良好な感受性成績であった。

203. 臨床分離緑膿菌の各種抗生剤に対する感受性の推移

石川 周・高岡 哲郎・土井 孝司
鈴木芳太郎・鈴木一也・西 秀樹
品川長夫・由良 二郎・柴田 清人
名古屋市立大学第一外科

(目的) 近年, 緑膿菌感染に対して種々の有効な抗生剤が投与されるようになり, その頻度は減少し, 予後も良好となる傾向にある。しかしその反面, 耐性緑膿菌の増加傾向も認められる。今回我々は, 教室における入院患者に対して投与された抗生剤と, 分離緑膿菌の薬剤感受性の推移に関して検討した。

(材料および方法) 臨床分離緑膿菌は, 昭和 44 年から 51 年までの 183 株で, 薬剤感受性は, 本学会標準法に従って最小発育阻止濃度 MIC を求め, 原液接種とした。使用抗生剤は, CBPC, SBPC, T-1220, SM, KM, GM, DKB, AMK, TOB, CL, PL-B の 11 剤である。

(結果) 当教室の昭和 44 年から年次的投与抗生剤の頻度をみると, セファロスポリン系は常に最も多く投与されているが, 合成ペニシリン, アミノ配糖体では, 昭和 46 年から CBPC, GM の投与が増加し, 51 年では, SBPC, DKB と共に, セファロスポリンに次ぐ投与頻度となっていた。CL, PL-B はほとんど投与されていなかった。

これらに対して, 分離緑膿菌の耐性株は, CBPC にやや増加傾向あり, SBPC では増加傾向なし, また, GM, DKB, TOB は, いずれも著明な増加傾向あり, AMK はやや増加傾向にあった。昭和 50 年から 51 年の株の耐性株は, CBPC, SBPC で 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上 14.3%, 4.0%, GM, DKB, TOB, AMK で 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は各々 14.3%, 12.2%, 17.8%, 4.1% であった。SM, KM に関しては両者とも 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株がほとんど年次的変化はみられなかった。また CL, PL-B ではいずれも良好な感受性を示していた。交叉耐性に関して, GM, DKB, TOB の 3 剤には認められたが, この 3 剤と AMK との間には認められなかった。

(考察) 投与抗生剤と分離緑膿菌の感受性を検討した結果, GM, DKB, TOB が著明に耐性株の増加傾向が見られた。AMK は GM 等と交叉耐性は認められなかったが, 年次的に, やや増加傾向にあることは, 今後の投与方法に注意が必要である。

204. 尿路感染症の化学療法にかんする研究

感染部位別原因菌の薬剤感受性とその臨床効果

上田 泰・大森 雅久・松本 文夫
齊藤 篤・嶋田甚五郎・柴 孝也
山路武久・井原裕宣

東京慈恵会医科大学第二内科

尿路感染症の診断, 治療にさいし感染部位を決定することはきわめて重要である。今回私達は FAIRLEY 法および Antibody-coated bacteria (ACB) の証明により感染部位を決定しえた症例について原因菌の分離頻度, 諸抗生剤に対する感受性および薬剤感受性と臨床効果の関連性を検討し, 上部尿路感染症, 下部尿路感染症で差異があるか否かを検討した。

対象ならびに方法 対象は FAIRLEY 法, ACB 法により感染部位を決定しえた内科系尿路感染症 125 例である。これら症例の原因菌について広域合成 Penicillin 剤, Cephalosporin 剤, Aminoglycoside 剤に対する感受性を化学療法学会標準法により測定した。また原因菌の感受性と臨床効果の関連性についても検討した。

結果 FAIRLEY 法により感染部位を決定しえた症例は 69 例で, 上部尿路感染症 32 例, 下部尿路感染症 37

例であった。また ACB 法により感染部位を決定しえた症例は 56 例で、上部尿路感染症 20 例、下部尿路感染症 36 例であった。

内科系尿路感染症の原因菌は大腸菌が最も多く 72 株 (57.6%)、次いで肺炎桿菌 20 株 (16.0%)、緑膿菌 19 株 (15.2%)、変形菌 9 株の順で、その他 *Cloaca*, *Citrobacter*, *Serratia* などが分離された。これを上部尿路感染症、下部尿路感染症にわたる検討でも原因菌の分離頻度は同様の傾向にあり、感染部位別原因菌分離頻度に大きな差異は認められなかった。

大腸菌に対する諸抗生剤の感受性は上部尿路、下部尿路感染症分離菌とも Ampicillin 0.4~100 $\mu\text{g/ml}$, Carbenicillin 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$, Cefazolin 0.4~50 $\mu\text{g/ml}$, Gentamicin 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、両感染症の間に感受性 pattern の差は認められなかった。肺炎桿菌については大腸菌とはほぼ同等の傾向であったが、緑膿菌では Gentamicin, Tobramycin など上部尿路感染症分離菌のほうが感受性が鈍な傾向が認められた。菌感受性と臨床効果との間には上部尿路感染症、下部尿路感染症とも高い関連性が認められた。しかし一部症例では原因菌の感受性が良好であっても無効例があり、これらの症例は尿路に何等かの基礎疾患を有していた。

考察ならびに結論 FAIRLEY 法、ACB 法によって感染部位を決定し、原因菌の分離頻度と諸抗生剤に対する感受性を検討した成績では原因菌の分離頻度、大腸菌、肺炎桿菌の諸抗生剤に対する感受性は上部尿路、下部尿路感染症とも同様で差は認められなかった。緑膿菌では上部尿路感染症分離菌のほうが薬剤感受性は鈍な傾向であった。これは緑膿菌性上部尿路感染症は慢性型が多く、すでに多くの抗生剤が使用されたためと考える。菌感受性と臨床効果はよく相関したが、複雑性尿路感染症では原因菌の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であっても無効例が認められた。これらの成績から尿路感染症の大部分は上行性感染であることを示唆するものであり、また化学療法の実施にさいして好感受性、好腎集中性薬剤の選択の重要性を示唆するものとする。

205. 尿路感染症に関する免疫学的研究 (第 2 報)

Antibody coated bacteria の検討

中下英之助・島村正喜・大川光央
黒田恭一

金沢大学泌尿器科

(目的)

尿路感染症の部位診断として、近年尿中 antibody

coated bacteria の証明が感染部位決定に有用であると報告が散見される。我々も第 19 回日本腎臓学会で尿路感染症 (前立腺炎を含む) に対して ACB の検討を行ない報告した。今回さらに症例をかさねるとともに、一部症例について抗体ならびに血中免疫グロブリン測定を行なったのでその成績を報告する。

(方法)

対象は尿路感染症患者 62 例 (腎盂腎炎 39 例、膀胱炎 11 例、前立腺炎 12 例) である。

対象症例は尿中分離菌数が $10^5/\text{ml}$ 以上で膿尿が認められるものとし (ただし前立腺炎は VB_3 (STAMEY 法) にて $10^3/\text{ml}$ 以上、かつ白血球数 $10/\text{F}$ 以上または EPS にて clump のあるもの)、また男子は中間尿、女子はカテーテル尿、前立腺炎症例は VB_3 を検体に供した。

方法は THOMAS らの方法に従い、FITC 標識抗ヒトグロブリンヤギ血清 (Hyland 製)、一部症例には FITC 標識抗ヒト IgG, IgA, IgM ヤギ血清 (Hyland 製) を用い、蛍光抗体直接法にて観察した。

血中免疫グロブリンの測定は IgG, IgA, IgM を Tri-Partigen (Behringwerke 製) を用いて行なった。

(結果)

1) 腎盂腎炎 39 例中 31 例 (79.5%)、前立腺炎 12 例中 10 例 (83.3%) が ACB 陽性であった。膀胱炎症例は全例 ACB 陰性であった。

2) 抗体分析は ACB 陽性の 27 例 (腎盂腎炎 20 例、前立腺炎 7 例) に行ない、IgG は全例陽性であった。IgA は腎盂腎炎 5 例、前立腺炎 3 例に陽性であり、IgM は腎盂腎炎 8 例、前立腺炎 1 例に陽性であった。

3) 血中免疫グロブリン値と抗体分析値との間にはとくに相関は認められなかった。

(考察)

ACB 法は女性の場合上部尿路感染症と下部尿路感染症との鑑別診断に有用な検査法と考えられる。しかし男子症例においては前立腺炎で高率に陽性となることから STAMEY の 3 杯分尿法などの検査法との併用が必要である。血中免疫グロブリン値と抗体分析値の間には有意の相関は認められなかったことから、ACB は局所の感染巣で産生された抗体で直接細菌が coat されることが考えられる。

206. ACB 検出に関する免疫学的考察

蟹本雄右・波多野紘一・加藤直樹
河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

1974 年 THOMAS らにより考案された Antibody-Coated-Bacteria (ACB) はその後尿路感染症における部

位診断法としての有用性が多くの人により追試され、最近国内でもいくつかの報告がなされている。私達は昨年の化療西日本支部総会において主に部位診断法としての精度、菌種による検出率の差異、検体尿の保存方法における ACB の検出等について報告を行なった。今回私達は動物実験に基づき ACB 検出の意義、ACB 産生部位について検討を行なった。

実験方法

(1) 実験的腎盂腎炎

家兎(4~5 kg)を麻酔下に開腹し *E. coli*, *Proteus mirabilis* 菌液を 1×10^6 に調整し菌液 0.2 ml を1側の尿管から逆行性に注入、その後膀胱近接部で尿管を結紮した。24 時間後にこの結紮を解除し、排菌の持続する腎盂腎炎を作製した。

(2) 実験的膀胱炎

家兎(4~5 kg)を同様に開腹し上記菌液と共にガラス玉を膀胱内に入れて作製した。

(3) マクロファージの抽出

健康モルモット(400~500 g)の腹腔内に 0.1% グリコーゲン流動パラフィンを約 30 ml 注入し、24 時間後に腹腔内浸出液を採取し、GVB で洗浄し、マクロファージを取り出した。

結果

(1) 家兎においても FITC labeled 抗ウサギγ-Gロブリンを使用することでヒトと同様に ACB の検出は可能であり、その精度もヒトの場合と同様であった。

(2) 腎盂腎炎家兎の腎組織内の免疫グロブリンの局在を蛍光抗体法によって行ない、粘膜下、間質内に免疫グロブリンの沈着を認めた。

(3) セルモットから得られたマクロファージを用い上部尿路由来菌および下部尿路由来菌の貪食率を比較し、オプソニン効果としての ACB の意義について検討を行ない、上部尿路由来感染菌は比較的貪食されやすい傾向を認めた。またこれは補体成分を添加することにより顕在化された。

結語

尿路感染症の部位診断法として有用であるとされる ACB 検出に関して、動物実験に基づき免疫学的検討を行ない、ACB 現象は上部尿路感染に対する生体の局所的な感染防禦反応によるものと思われた。

207. 細菌尿の消長における薬剤の尿中濃度と MIC との関係について

土井達朗・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

一般に化学療法剤は主として腎から排泄され、尿中濃

度は血中濃度よりはるかに高いことが多い。尿路感染症では投与薬剤は組織内濃度として作用する以外に、尿中濃度として局所からも作用し、他の感染症に比して、より効果的であると考えられる。しかし、薬剤の感受性が良好であるにもかかわらず、尿中に細菌が存続し、あるいは感受性がないのに、尿中の細菌が消失する症例に出会うことが日常少なくない。そこで我々は現在までに細菌尿の消長におよぼす化学療法剤の尿中濃度と MIC との関係について、主に統計的な検討を行ない、MIC がある一定程度以上高くなると、尿中細菌の消失率が有意に低くなることを見出し、この MIC の borderline を critical range と名付け、ABPC, PPA, GM, TOB 投与症例について検討を行なってきた。今回、我々は症例の追加をおこなったので、報告する。

なお、解析の対象となった症例は検査方法、判定方法等をすべて統一した、いわゆる well controlled study によるもので、消失率を観察した細菌は尿路感染症で原因菌と目されたものだけである。菌交代は原因菌の消失として取扱った。

まず、1日量 2g PC-A を5日間経静脈の投与した慢性尿路感染症 137 例(PC-A 群)と1日量 2g PC-B を5日間経静脈の投与した慢性尿路感染症 127 例(PC-B 群)についてそれぞれの critical range を算出した。PC-A 群では $400 \mu\text{g/ml} \sim 200 \mu\text{g/ml}$ から $3.13 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の間にあり、PC-B 群では $800 \mu\text{g/ml}$ 以上から $12.5 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の間に認められた。次に感染部位別に critical range を算出してみると、PC-B 群では腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺感染症症例とも、今回我々の行った薬剤の希釈段階の間には、求められなかった。

PC-A 群の腎盂腎炎では $400 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ から $3.13 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の間にあり、膀胱炎では $100 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ から $12.5 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の間にあり、前立腺感染症では $50 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ から $3.13 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の間にみられた。

以上、我々がこれまでに算出した critical range についてまとめてみると、

- ① line となる場合と range となる場合とがある。
- ② 同一薬剤であれば急性症と慢性症とでは差が認められない。
- ③ 急性症では耐性菌が少ないためか、上限が決めにくい場合がある。

208. 慢性複雑性尿路感染症に対する薬効評価基準について

UTI研究会

河村信夫, 大越正秋 (東海大), 西浦常雄, 河田幸道 (岐阜大), 熊本悦明 (札医大), 西村洋司 (三井記念病院), 斉藤豊一 (虎の門病院), 生亀芳雄 (関東通信病院), 名出頼男 (名保大), 石神襄次 (神戸大), 新島端夫 (岡大), 黒川一男 (徳大), 百瀬俊郎 (九大)

我々はすでに急性尿路感染症の薬効評価基準を作成し、本学会でもそれを発表した。今回は、さらに進んだ作業として、慢性複雑性尿路感染症における薬効評価基準の作成を試みた。

この基準の作成に当っては、

- ① なるべく急性症の薬効評価基準と共通の部分を増やす。
 - ② 多くの機関で評価が行なえるような示標をとりあげる。
 - ③ なるべく簡単にする。
- 等に心がけた。

患者条件は、尿路に基準疾患を有する慢性複雑性尿路感染症患者で、①16才以上、②投与前尿沈渣中白血球数10⁴コ/Hpf以上、③投与前尿中生菌数10⁴コ/ml以上の3つの条件をみとすものとした。

投薬期間は5日間とし、判定は投薬終了日またはその翌日に行なうものとした。また疾患を主たる感染部位およびカテーテルの有無によって分類して集計することにした。自覚症状は示標にはとりあげぬことにした。

膿尿については、正常化、改善、不変の3段階にわけて判定し、細菌尿については陰性化、減少、菌交代、不変の4つにわけて判定することとし、混合感染の場合は総菌数によって判定を行なうことにした。

総合効果の判定は、この2つの示標により、下表のとおり行なうよう定めた。

細菌尿	膿尿			細菌尿に対する効果
	正常化	改善	不変	
陰性化	著効	有効	有効	%
減少	有効	有効	有効	%
菌交代	有効	有効	無効	%
不変	無効	無効	無効	%
膿尿に対する効果	%	%	%	総合有効率 %

(座長まとめ) 斉藤豊一 (虎の門泌尿器科)

200. *in vitro*に於いても明らかな結論が得られたか否

か、さらに臨床的にも効果があるか否か、Lysozymの経口によっては併用効果がないのは何故か等について、岡山大金政氏、座長からの質問があった。

201. 腎不全患者を治療する機会は今後ますます増加することであり、感染症に興味ある医師にとってはこの問題に関心を持たざるを得ない。S. aureusは腎不全尿中に於いては発育せず、E. coliは発育し易いということはGNBが尿路感染症において%が高くなっていることに関係があるか否か等の追加があった。

202, 203. 統計的な示説であり、どこのクリニックでもほぼ同じ傾向と思われる。感受性の推移については使用された薬剤との相関関係はないようであるとの追加があった。

204, 205, 206. ACBを取扱っている演題である。ACBは今後も尿路感染症を研究してゆく上に重要なポイントである。前立腺炎の場合にその意義は大きい、前立腺炎のさいに細菌の採取法、診断法については問題のある点であり、この方面の研究の進歩と相まってACBの研究をすすめてゆく必要がある。

207. MICがある一定程度以上高くなると尿中細菌の消失率が有意に低くなるとは当り前のように考えられるが、これを細かく数字にあげて検討してみせられると改めて考えさせられることである。

208. UTI研の薬効評価基準については大筋では同意出来ても細部については個々人でも問題がある所である。再発、菌交替について如何に薬効と結びつけるかという質問があり、今後検討するとの返答があった。

以上始めての試み——示説に対しての公開追加討論——は有意義であったし、とくに細かいテーブル、図、グラフ等のある演題は短い時間で口演させるより、じっくり時間をかけて供覧させたほうが有意義であると信じている。この試みを敢えて始められた西浦会長の行き方は大賛成である。私の担当した199~208について得る所があったとしたら座長としてはこんなに嬉しいことはない。また、つまらなかったという御批判があったら小生の不勉強、不手際によるものでお詫びする。

209. N-Ethylcarbaminomethyl-L-serine (A-748)の急性および亜急性毒性

富岡晴代・桜井敏晴・杉本喜憲

永沼真理子・藤田晴久・瀬戸淑子

豊島 滋

慶応義塾大学医学部薬研・化学療法

今日までの抗ガン剤は白血球減少を始めとする血液系の毒性が多く、さらにその他の色々の臓器に対し毒性を発現するので治療に必要な充分な量を頻回に投与する

ことが出来なかった。私共は今日までに多くのアミノ酸関連化合物について抗腫瘍効果を検討して来たが、その中で見出されて来た抗腫瘍性化合物は従来の抗ガン剤と異なり生体に対する毒性が極めて少ないものである。今回は *in vivo*, *in vitro* で著明な抗腫瘍効果を有する N-Ethylcarbaminomethyl-L-serine (A-748) のマウスにおける急性および亜急性毒性について検討したので報告する。使用したマウスは ICR-JLC 系の雄、5~6 週令である。A-748 は 0.1% CMC の懸濁液として用いた。マウスに対する急性毒性試験は、腹腔内投与、静脈内投与および経口投与について行ない、1 回投与で 9 日目の生存率から LD₅₀ を決定した。亜急性毒性試験では、1/5.5 LD₅₀ (233 mg/kg), 1/27 LD₅₀ (46.6 mg/kg) および 1/135 LD₅₀ (9.3 mg/kg) の A-748 をそれぞれマウスの腹腔内へ 30 日間連続投与し、体重の推移、血液学的変化、血清の生化学的変化、白血球分画、臓器重量ならびに病理組織学的変化について観察を行なった。対照群として無処理群と 0.1% CMC 投与群をおいた。

実験結果は次のとおりである。マウスに対する急性毒性は、腹腔内投与で LD₅₀=1,275 mg/kg, 静脈内投与で LD₅₀=620 mg/kg, 経口投与で LD₅₀=5,600 mg/kg と毒性は少ない。亜急性毒性試験では 1/27LD₅₀, 1/135LD₅₀ 投与群では体重、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン値、白血球分画、臓器重量の異常な変化、病理組織学的変化および肝ならびに腎機能障害を示唆する変化は対照群と比較して認められなかった。一方 1/5.5 LD₅₀ 投与群では、対照群に比較し、体重増加率、白血球数の僅かな減少、GOT の僅かな増加や BUN の僅かな減少がみられたが、これらは著明な変化ではなかった。

従って全般的に言えば A-748 は今までの抗ガン剤に比べ低毒性である。抗腫瘍効果との関連において興味もたれる。

210. N-Ethylcarbaminomethyl-L-serine (A-748) の細胞培養に於ける細胞増殖抑制

瀬戸淑子・豊島 滋

慶応大学医学部薬化学研究所化学療法部門

今日までに私達のグループにより見出された抗腫瘍性アミノ酸関連化合物は他の抗ガン剤に比較して一般に細胞毒性の低い新しい型の抗腫瘍性物質である。その抗腫瘍性効果は、培養された腫瘍細胞の増殖抑制効果の結果と必ずしも一致しない。一方これまでに得られた L-1210 白血病細胞に対する効果についての検討の結果は培養 L-1210 細胞の細胞増殖を 100% 抑制するに要する薬物濃度は 20 μg/ml 以下のものは *in vivo* においても

有効なものも多く認められた。今回、このようにして得られた抗白血病効果を示す serine 誘導体の中からとくに N-Ethylcarbaminomethyl-L-serine (A-748) についてさらに詳細に検討した結果について報告する。使用した腫瘍細胞として L-1210, EHRlich, Sarcoma 180, AH 41 C, HeLa の各細胞である。また他の細胞として L 細胞および KB 細胞も用いた。これらの細胞に対する増殖抑制作用、macromolecule へのとり込みの抑制を中心に検討した。A 748 の各細胞に対する 50% 増殖抑制濃度 (IC₅₀) は Sarcoma 180 に対して 12.5 μg/ml, L-1210 に 15 μg/ml, HeLa に 20 μg/ml, AH41 C に 27 μg/ml, EHRlich に対して 42 μg/ml, L-細胞に対して 43 μg/ml であった。

これを macromolecule への合成の抑制でみると、いずれの細胞に対しても DNA 合成が最も強く抑制され、次いで RNA, そしてタンパク合成の順であった。L-1210 細胞に対する DNA 合成の 50% 抑制量は 20 μg/ml, EHRlich 細胞に対しては 40 μg/ml, Sarcoma 180 細胞に対しては 22 μg/ml であった。

211. 癌の進行と抗癌剤の癌病巣内移行ならびに凝固線溶因子の意義について

神谷 厚・江崎柳節・舟橋国博

奥村恪郎・宮地洋二・水野 勇

由良二郎・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、最も重要な点は、感受性薬剤をより高濃度癌病巣内に送り込む点にある。しかし腫瘍の進行に伴って抗癌剤の癌病巣内移行が低下する現象がみられ、その背景因子として我々は血漿中の凝固線溶因子、α-糖蛋白の面から検討を加えた。また、それらの薬剤到達性の阻害因子を除去ならびに正常化する目的で、手術(腫瘍切除)ならびに線維素溶解酵素併用による効果についても合わせて検討を加えた。

(研究材料, 方法)

① 抗癌剤の癌病巣内移行は各種癌患者において、手術執刀直前に 5 FU 500 mg を one shot 静注し、1 時間後に腫瘍摘出、それを *Staphylococcus aureus* 209 P 株による薄層 Cup 法にて測定した。

② 各種癌患者からヘパリナイズにて採血した血漿から、Single radial immunodiffusion method を用いて、α₁-Antitrypsin, Fibrinogen, Ceruloplasmin, Plasminogen, α₂-Macroglobulin, α₁-X の 6 種の血漿因子を測定した。

③ 線維素溶解酵素としては、Urokinase(UK) 12000 単位静注, Dextran Sulfate (D.S.) 60 mg/kg 点滴静

注を施行した。

(成績)

① 抗癌剤 (5FU) の癌病巣内移行は、胃癌、結腸直腸癌、乳癌の各々について stage の進行により検討すると、stage の進行に伴って低下する傾向を認めた。

② 担癌生体の α_1 -Antitrypsin, Fibrinogen, Ceruloplasmin, α_1 -X は腫瘍の進行に伴って階段状に増加する。担癌生体の α_2 -Macroglobulin は末期癌患者において著明な高値を示す症例がある。また Plasminogen はとくに腫瘍の進行とは関連を示さないが、末期癌患者において著明な低値を示す症例がみられる。

③ 抗癌剤の癌病巣内移行とこれらの血漿因子との間には Ceruloplasmin を除いて明らかな逆相関がみられ、この事実はこれらの血漿因子が抗癌剤の癌病巣内移行を妨げる要因の1つとなっていると考える。また Ceruloplasmin が高値を示す症例では、たとえ他の血漿因子が高値を示しても抗癌剤の癌病巣内移行が良好であることは興味深い。

④ 手術 (腫瘍切除) ならびに線溶酵素の使用により、これらの血漿中阻害因子を除去ならびに正常化する事実が認められた。

⑤ 線溶酵素と抗癌剤の併用により、抗癌剤の癌病巣内移行の上昇が認められた。

⑥ α_1 -Antitrypsin, Fibrinogen が高値を示す症例でも、線溶酵素併用により、抗癌剤の癌病巣内移行は高値を示すのが認められた。しかし α_2 -Macroglobulin が高値を示す症例では線溶療法は奏効せず、これらの protease inhibitor の再検討が必要であろう。

(この研究は厚生省癌研究助成金による。)

212. 抗癌剤、抗菌剤の臍移行に関する研究

酒詰文雄・高見 博・尾形佳郎

石引久弥・阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科学教室

目的 抗癌剤、抗菌剤の臍液と臍組織への移行を検索する目的で、我々は正常ラットを用いて経時的に2時間まで観察し、さらに抗癌剤を臍臓支配動脈である腹腔動脈近傍の腹部大動脈に投与し、1時間までの臍移行効果をも実験的に検討した。

方法 雄性 Wistar 系ラット (約 400g) を用い、エーテル麻酔下で開腹、総胆管を切開し細いナイロン糸をガイドとして経十二腸的に微細チューブを総胆管に挿入し、セクレチン (15 unit/kg) を負荷し、0~1時間または1~2時間の臍液および1時間後または2時間後の臍組織を採取した。腹部大動脈内投与群では開腹し腹腔動脈分岐部から1cm 上部の腹部大動脈から各薬剤を投

与し同様にして0~1時間の臍液、1時間後の臍液を採取した。抗癌剤としては5-FU (100 mg/kg), MMC (6 mg/kg), Chromomycin A₃ (0.2 mg/kg), 抗生剤としては、CEZ (500 mg/kg), ABPC (500 mg/kg) の各薬剤を使用した。薬剤の臍移行効果の指標として、臍液排泄率 [臍液排泄量 (μ g)/投与薬剤量 (μ g) \times 100 (%)], 臍液移行率 [臍液中濃度 (μ g/ml)/最高血中濃度 (μ g/ml) \times 100 (%)], 臍臓停滯率 [臍臓内濃度 (μ g/wet \cdot g)/臍液中濃度 (μ g/ml)] とした。

結果 5-FU 静注後15分、1時間、2時間の末梢血中濃度はそれぞれ 129 ± 43 (mean \pm S. E.), 104 ± 18 , 37 ± 15 μ g/ml で、臍液中濃度は0~1時間では 53 ± 9 μ g/ml, 1~2時間では 17 ± 9 μ g/ml で臍組織内濃度は1時間では 83 ± 8 μ g/wet g, 2時間では 38 ± 9 μ g/wet g であった。大動脈内投与群の1時間では、臍液中濃度、臍組織内濃度はそれぞれ 73 ± 10 μ g/ml, 99 ± 15 μ g/wet g であった。

Chromomycin A₃ 静注後1時間、2時間の血中濃度および臍液中濃度は痕跡程度であった。臍組織内濃度は1時間 0.36 ± 0.18 , 2時間 0.47 ± 0.30 μ g/wet g であった。大動脈内投与群では臍液中濃度は痕跡、臍組織内濃度は 2.3 μ g/wet g であった。

MMC 静注後15分、1時間、2時間の血中濃度はそれぞれ 5.1 ± 2.1 , 0.36 ± 0.33 , 0.51 ± 0.06 μ g/ml で、0~1時間、1~2時間の臍液中濃度はそれぞれ 0.71 ± 0.18 μ g/ml, 1時間、2時間の臍組織内濃度は痕跡、0であった。大動脈内投与群では臍液中濃度 1.78 ± 0.68 μ g/ml, 臍組織内濃度は痕跡であった。5-FU 大動脈内投与、静脈内投与後0~1時間、静脈内投与後1~2時間の臍液排泄率は 1.86 ± 0.56 , 1.49 ± 0.99 , $0.32 \pm 0.30 \times 10^{-2}$, 臍液移行率は 55 ± 20 , 42 ± 8 , 17 ± 10 で、臍臓停滯率は 1.34 ± 0.16 , 1.60 ± 0.20 , 2.50 ± 1.10 であった。Chromomycin A₃ では、臍液排泄率、臍液移行率が低く臍臓停滯率が非常に高かった。MMC では臍移行効果が最も低かった。ABPC, CEZ の臍移行効果は臍液排泄率は低く、臍液移行率は5~10% で臍臓停滯率は5~6であった。

結論 5-FU, Chromomycin A₃, MMC, CEZ, ABPC の0~2時間の臍移行効果を実験的に検討した。抗癌剤の腹部大動脈内投与は静脈内投与に比較し、5-FU では1.2倍、Chromomycin A₃ では6.4倍の臍組織内上昇を示した。MMC では軽度ではあったが上昇傾向がうかがわれた。抗菌剤 CEZ, ABPC の静脈内投与後の臍移行は低かった。

213. 担癌マウスに対する Mitomycin C と Sulbenicillin の併用効果について

吉田 勇・尾花芳樹・西野武志
中沢昭三

京都薬科大学微生物学教室

現在、悪性腫瘍の化学療法において、弱毒菌感染などの合併症予防のために、各種抗生物質が制癌剤とともに大量に使用されている。今回これら抗生物質と制癌剤の相互作用を検討するため、ペニシリン系抗生物質 Sulbenicillin (SBPC) と Mitomycin C (MMC) を用いて、抗菌作用、移植腫瘍に対する作用ならびに形態面から検討を行ない、次のような成績を得た。

1. 抗菌作用では、大腸菌、ブドウ球菌を用い、Chequer board titration 法および生菌数測定法で検討した結果、いずれの菌を用いた場合にも、両薬剤間に著明な協力作用が認められた。

2. EHRlich 癌細胞を用い、*in vitro* での殺細胞作用、細胞数変化を検討した結果、わずかではあるが死細胞数に差が認められ、両薬剤は協力的に作用していた。また Cell Agar Plate 法 (CAP 法) で殺細胞効果をさらに詳細に検討した結果、MMC 単独と併用群では明らかに有意な殺細胞帯の差が認められた。

3. EHRlich 腹水癌マウスを用い、薬剤を1回投与(癌細胞移植5日目に1回投与する)および連続投与(癌移植24時間後から1日1回7日間連続投与する)した場合について、マウスの延命効果、移植癌細胞数の変動、癌細胞の形態変化などを検討した結果、延命率では30%の差が認められ、また癌細胞は大きく膨化し、細胞数も減少していた。これらのことから、担癌マウスを用いた *in vivo* の系においても協力作用が認められた。

4. 健常マウスを使用し、MMC の急性毒性を検討した結果、MMC 単独投与に比べ SBPC を併用した群のほうが、毒性は明らかに高まっていた。

以上のように Sulbenicillin と Mitomycin C は抗菌作用、*in vitro* における癌細胞に対する作用および *in vivo* における移植腫瘍に対する作用において協力的に作用することが認められたが、その反面、急性毒性も高まっており、さらに検討を加えなければならないと考えている。

214. 固型癌に対する Carboquone, FT-207 2者併用療法—とくに経口連日投与について

檜森 巽・高橋 弘・斎藤達雄

東北大学抗酸菌病研究所

臨床癌化学療法部門

I. はじめに：われわれはこれまでわが国で合成開発された ethyleneiminoquinone 系抗癌剤 carboquone (CQ) の臨床における有用性につき数度にわたって報告してきた。しかし CQ 単独投与では、多くの抗癌剤と同様有効率が30%を越えず、その治療成績には自ずと限界がある。すなわち、自験例での有効率はそれぞれ、iv 連日投与で12.9%、経口連日投与で21.7%、iv 間歇投与で29.4%に留った。CQとFT-207がともに経口投与でも有効であり、しかも両者の併用で相加効果が実験的に認められること、血管確保の困難な症例や外来通院中の患者にも用い得ること等に着目し、かつ近い将来、固型癌においても経口投与による多剤併用療法が広く行なわれるようになることを予測して、CQとFT-207による2者併用連日経口投与を試みた。

II. 投与対象・投与方法：末期および術後固型癌患者25例、悪性リンパ腫2例、計27例に29回の治療を行なった。CQ 1.0~1.5 mg/日毎朝食後1回、FT-207 600~800 mg/日を1日3~4回に分けてそれぞれ服用させた。CQの総投与量30 mgを総投与量最低限の目標として、可能なかぎり投与を持続した。

III. 結果：臨床効果判定可能例 (CQ 初回投与例) は CQ 1.5 mg/日を含む投与群 (I群) で6例、CQ 1.0 mg/日を含む投与群 (II群) では11例であった。効果判定基準は当部門、癌治療学会、および KARNOFsky 判定の3種を用いた。I群では有効率 (部門判定) 50% (3/6)、軽快率 (学会判定) 33.3% (2/6)、I-A 以上 (KARNOFsky 判定) 33.3% (2/6) であり、II群では有効率 36.4% (4/11)、軽快率 27.3% (3/11)、I-A 以上 27.3% (3/11) であった。症例が少ないので問題は残るが、I群のほうによりすぐれた効果が認められた。しかし、白血球減少、食思不振等の副作用は、I群においてそれぞれ 58.3%、41.7% にみられ、これはII群のその約2倍の頻度であった。I群、II群を合せた全判定可能例の有効率は 41.2% (7/17) であった。

投与期間を規制した CQ の総投与量は効果判定可能例において、I群では平均 62.9 mg (19.5~108 mg)、II群では平均 61.5 mg (25~188 mg) であった。

IV. 考案・結論：CQ・FT 2者併用経口投与は CQ 単独経口投与よりすぐれた有効率が得られ、両者併用の効

果がみられた。CQ 1.5 mg/日を含む併用群において、CQ 1.0 mg/日併用群より高い有効率が得られたが、副作用発現率も高かった。

215. 進行膀胱癌の術前制癌剤多剤併用療法について

朝日俊彦・松村陽右・新島端夫
岡山大学泌尿器科

昭和 42 年までの当教室における膀胱全摘症例で、化学療法あるいは放射線療法を併用したものの実測 2 年生存率は 33.4% と、満足すべき成績は得られていない。

今回、我々は制癌剤多剤併用療法を、1) 抗腫瘍効果の確認、2) 予後改善、の 2 点に注目しつつ、術前から積極的かつ系統的に施行した。使用した薬剤は Futraful, Oncovin, Bleomycin, Endoxan, Mitomycin C の 5 剤である。Futraful は 600 mg 連日内服を原則に、Bleomycin は筋注、他は One shot 静注として 1 週間で 1 クールとした。Futraful 内服例で胃腸症状の強いものには静注あるいは坐薬を使用した。併用療法中はとくに重篤な副作用は認めなかった。

膀胱全摘症例で術前から制癌療法を施行したのは 13 例で、うち 8 例は放射線療法を併用した。また、非特異的免疫療法剤である OK-432 は最初の 3 例には使用していない。

以上の 13 例に対して、膀胱鏡検査、膀胱造影、経腹壁の超音波診断等の諸検査による抗腫瘍効果の検討を行った。その結果 2 クールではほとんど効果が認められないが、3 クール以上施行することによって効果を認めることが出来た。

化学療法、放射線療法、OK-432 の 3 者同時併用療法を断行した症例 6 例では、7 クール、⁶⁰Co 5000 rad 照射の術前療法がなされ、腫瘍の著明な縮小を認められたが、術後の創傷治癒の遷延も認められたので、以後の 6 症例に対しては、5 クール、3000 rad に OK-432 の併用投与を原則とした。その結果 5 例にいちおう満足すべき効果が認められた。なお、症例 13 は化学療法 3 クール終了時に効果発現を認め、計 9 クール投与した時点で、膀胱鏡検査にて最早腫瘍を認めることが出来なかった。しかし全摘標本では筋層内に腫瘍細胞の散在性残存を認めた。

以上の結果から、我々は現時点においては、制癌療法だけによって膀胱癌の完全治癒を期待するのは時期尚早との感をいただいているが、本治療法が進行膀胱癌に対して効果的であると考えている。しかし、5 クール、3000 rad でも症例によっては創傷治癒の遷延を認めた症例もあり、個々の症例により最適量の検討が必要であると考えられるが、この 13 例では結論を下せなかった。

2 年以上経過した 9 症例のうち 5 例が生存中であり、実測 2 年生存率は 55.6% で対照群 (33.4%) より良好な成績となっている。

一方、予後改善策としては、術前・術後だけでなく、維持療法を施行する必要性を感じ、現在 Futraful と、OK-432 あるいは PS-K の外来投与を行っており、経過良好な症例を認めている。しかし維持療法の継続期間等、今後に残された問題は多い。

216. 非特異的免疫治療剤の投与方法に関する検討 (手術と投与開始時期との関係)

桃井知良・市橋秀仁・殿村邦彦
寺部啓介・赤塚 聡・大倉国利
小島 卓・梅田哲正・亀井秀雄
近藤達平

名古屋大学第 II 外科

名大第 II 外科教室胃癌 stage IV 症例で、リンパ球の幼若化率が、著しく免疫賦活剤で改善された症例が見られ、生存日数も有意差をもって延長が見られた。また、免疫療法を行なった症例も含め、免疫的パラメーターが良好なもの、または、上昇する症例は、一般に術後経過が良好であることは他学会において発表してきている。以上の観点から、今回は、PHA 皮内反応、*in vitro* PPD Test, PPD 皮内反応などのパラメーターを用い、非特異的免疫療法が、手術だけ、化学療法だけ、と比較しての、問題と、また免疫化学療法の場合、術前後投与と術後からの投与に関する検討を、加えた。悪性腫瘍患者 120 例のうち、手術だけ群 40 例、化学療法併用群 28 例、PS-K+化学療法 29 例、OK-432+化学療法 23 例であった。また全症例 Blind method で施行した。また、術直後から、3 週目までは、一般に細胞性免疫能の低下を認めるが、術前 1 週目から、非特異的免疫能賦活剤の投与を開始した症例では、各検査法とも、術後 2 週目で 30~50% が予想される低下を示さず、正常に近い値を維持しているのに比し、術後からの投与群では、10~18% が正常に近い値を示したにすぎなかった。手術だけ群 13~18%、化学療法群 19~21%。術後 4 週目では、術前投与群 47~66%、術後投与群 21~45%、手術だけ 7~33%、化学療法 7~31% と術前投与群だけ高率に低下を示さず上昇がみられた。また、経過不良例数の占める割合も少なかった。さらに、術前、術後 2、4 週の各症例毎の経過パターンにより、検討を加えた。各パラメーターとも、術後上昇または、術前後、陽性維持のみられるパターンでは、術前免疫療法群が、48~83% と多くの割合を占めるのが観察された。術後投与群 25~50%、手術だけ群 24~27%、化学療法 14~26% であった。また

術後2, 4週下降, または術前後陰性のパターンでは, 化学療法群に, 39~81%と高率に認められ, とくに, 術後2週目から陰性化するものが多く認められた。また, このパターンには, 全治療群とも, 経過不良症例が多く認められた。さらに術後2週目から陰性化するパターンでは, 手術だけ19~40%, 術後免疫療法で, 25~42%と比較的多くみられた。さらに, 術前と術後4週陽性または術後2週陰性のパターンでは, 手術だけ群, 化学療法群, 術後投与群に24~27%位で認められたが, 術前後投与では, 少なかった。以上の結果から術直後, 臨床的に癌の転移, 増殖がおこることが, しばしば経験されること, また術直後の細胞性免疫能の低下は, 癌の増強促進だけでなく, 細菌, ビールスなどの感染症に対しても, 好ましくない。さらに, 癌抗原または癌関連抗原が手術内に除去され, 宿主に対して, 免疫的抵抗能を, 獲得させるに足らない細胞数に減少させられることが考えられ, 抗原の存在が充分に考えられる術前に免疫賦活剤を投与して, 免疫的抵抗能を獲得させるほうが望ましい。そこで非特異的免疫療法の投与は, 術前からの投与のほうが, 各種パラメーターの結果からも, 術後2, 4週目に, 免疫能の低下を防ぎ, 経過不良症例も少ないことから, 推奨される。

217. 消化器癌症例に対する Adjuvant immunochemotherapy の検討

藤本 茂・赤尾建夫・小谷野勝治
伊藤文二・腰塚 格・橘川征夫
高橋 誠・石神博昭・南 智仁
宮崎 勝・雨宮邦彦・大山欣昭
小野和則・呉 正信・土屋俊一
尹 良紀・伊藤健次郎

千葉大学医学部第1外科

PS-KあるいはOK-432と5-FU, FT-207, MMC, CQ, CAなどとの併用による immunochemotherapy 施行例の臨床的検討について報告する。

対象症例は71例でありOK-432の平均投与量は117KE(25例), PS-Kは769g(46例)である。これら症例は3群に分け, A群: non-curative 手術施行消化器癌症例の内, 自覚的改善を見ない17症例, B群: non-curative 消化器癌症例の内, 他覚的改善あるいは免疫学的指標の改善の見られた11症例, C群: curative 手術施行消化器癌症例で adjuvant immunochemotherapy が施行された34症例, とした。対照としてはほぼ同時に adjuvant chemotherapy だけを施行した症例群としたが, これらの間は厳密な randomized study ではない

いが, 対象と対照症例の平均年齢はそれぞれ54.1才, 55.3才である。

immunologic evaluation は末梢リンパ球数, 末梢リンパ球のPHAによる幼若化能(SI), 遅延型皮膚反応を用いた。リンパ球幼若化能は $50 \mu\text{l} \times 6 = 0.3 \text{ ml}$ の全血を用い ^3H -thymidineのDNA内への取り込み率測定によった。これは血清を共に cultivate するため血清中のいわゆる inhibitory factor を共に検討し得ると同時に繰返し測定出来るという利点がある。

リンパ球数は治療1月後においては治療前値と有意増減を示さないが, A群ではその後 $P < 0.01$ の有意減少を示した。SIは治療1月後にSTUDENT t-valueでA群4.72, B群3.33, C群5.94の有意増加を見たが, A群は4月間の経過後は $P < 0.01$ において有意減少した。DNCB反応はA群において陰性化が治療中増加したが, χ^2 testによる $P < 0.2$ であり有意増とは言えなかった。PS-KとOK-432の間における各指標の相違は, χ^2 testによりA群0.70, B群 > 0.90 , C群 > 0.95 となり有意差を認めなかった。

A群とB群の生存率はB群のほうが優れており, 50%生存期間はB群の対照=5.2月, B群=10.5月であるが, A群とA群の対照間には差が見られなかった。C群の36月間における生存率と adjuvant chemotherapy だけのC群の対照のそれとの間には, 全く有意差を認めなかった。

以上, adjuvant immunochemotherapy の評価は完全な randomized study により下されるべきものであるが, さらにC群の症例数が増加してC群を2つの subgroup (A, B群のように)に分けて行なうべきであろう。

218. Levamisole に関する免疫学的検討

藤本 茂・赤尾建夫・橘川征夫
腰塚 格・伊藤文二・小谷野勝治
高橋 誠・南 智仁・石神博昭
宮崎 勝・雨宮邦彦・大山欣昭
小野和則・呉 正信・土屋俊一
尹 良紀・伊藤健次郎

千葉大学医学部第1外科

1-2, 3, 5, 6-tetrahydro-6-imidazo-(2, 1-b)thiazolである levamisole (LMS) は, immunopotentiating activity を持つと報告され, その基礎的臨床的検討が行なわれているが現在これに関しての報告は少い。私達は先にLMSの基礎的知見を報告したが, 今回はさらに詳細な基礎的検討と臨床 data についての検討を加えたので報告する。

(基礎的検討) inbred C57B1/6 mouse spleen cell を mitomycin C 処理したものを stimulator とし, C3H/He mouse spleen cell を responder とした one-way mixed lymphocyte culture (MLC) を行ない, その C3H/He cell の blastogenic transformation と cytotoxic lymphocyte activity を測定した。spleen cell の transformation は細胞 DNA への ^3H -thymidine の取り込みにより, cytotoxic lymphoc. activity は ^{51}Cr release assay によった。target cell は C57B1/6, spleen cell を con A により処理した suppressor cell を用いた。MLS における transformation に対して LMS は 0.25~2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度において促進を示した。一方, C57B1/6 cell を用いない C3H/He だけ—unstimulated lymphocyte culture—の場合は, 全く賦活作用を示さないことから, これらの条件下では LMS は immune response を 200% だけ enhance した。次に, LMS と PHA-P, Con A, PWM を併用することによりこれら plant mitogen により activate された状態と LMS の interaction について検討した。これら plant mitogen の内 PWM により刺激を受けたリンパ球に対してだけ, LMS はこれをさらに亢進させた。さらに, 本剤と OK-432, PS-K との *in vitro* transformation に対する協同作用を MLC と unstimulated-LC において検討したところ, 相乗作用も明確な相加作用も認められなかった。

(臨床的検討) 消化器癌 28 例に対して LMS と制癌剤の併用による immunochemotherapy を, 末梢リンパ球数, リンパ球幼若化能 (SI), 遅延型皮膚反応を parameter として行なった。LMS 50~100 mg/日の投与後 SI は著明に上昇したが, リンパ球数の増加は著明ではなかった。現在 LMS を用いた症例中顕著な tumor regression は見ていないが, 切除不能胃癌 ($\text{H}_3\text{P}_2\text{N}_2$) で胃空腸吻合術に終った 1 症例は, 術後 6 月経た現在腫瘍増大を見ていない。以上, 臨床例の LMS 投与前後の SI の変動, plant mitogen activated cell に対する本剤の影響, OK-432・PS-K との併用成績から本剤はリンパ球に対して “multiclonal” に働きかけると推定した。

219. MFU 療法 (Mitomycin-C, 5-Fluorouracil, ACNU) と Levamisole の併用についての臨床的検討

山県司政・新本 稔・浜井雄一郎
大屋正章・池田 宏・服部孝雄
広島大学原医研外科

水溶性ニトロソウレア系制がん剤 ACNU と Mitomycin-C および 5-Fluorouracil を併用した MFU 療法は,

MFU 療法に近い効果が期待できた。しかし MFU 療法は血小板減少あるいは白血球減少などの副作用も伴うことが多い。駆虫剤として知られている Levamisole が immunomodulator として注目されている。MFU 療法にこの Levamisole を併用した MFU-L 療法は, Chemoimmunotherapy として有意義な治療法であろう。そこで末期がん患者を対象に, MFU 療法と MFU-L 療法について, 主として免疫学的パラメーターを用いて比較検討した。

方法: MFU 療法: MMC 2 mg, 5-FU 500 mg, ACNU 40 mg を最初の 2 週間は週 2 回, 点滴静注し, その後は 1 回とし, 8 回以上投与を目標とした。症例は 17 例 (胃がん 14 例, その他のがん 3 例) である。

Levamisole 単独投与: 1 日 150 mg で 3 日間連日経口投与し, 4 日間休薬した。最高 4 週間にわたって投与した。症例は 7 例 (胃がん 3 例, 乳がん 3 例, 結腸がん 1 例) である。

MFU-L 療法: 最初の 2 週間は MFU を週 2 回投与し, その次の 2 週間に Levamisole を投与する。さらにもう 1 回, MFU+Levamisole を行なった。現在までに 12 例 (胃がん 10 例, その他のがん 2 例) に施行した。

結果: Levamisole 単独投与では, 白血球ならびにリンパ球数の軽度上昇がみられ, DNCB 皮内反応が陽転化したものが 2 例あった。副作用としては 1 例が食欲不振を訴えただけであった。MFU 療法と MFU-L 療法を対比した成績については, 3 種の皮内反応のうち DNCB は, MFU 療法では陽転率が 10.0%, MFU-L 療法では 75.0% と, 後者が高い。「ツ」反応は MFU 療法では, 下降するが, MFU-L 療法では投与前値に復帰した。PHA は両者とも下降傾向であった。PHA, PWM による末梢血リンパ球幼若化反応では, MFU 療法と MFU-L 療法ともに下がる傾向であった。血清蛋白分画では, MFU-L 療法が MFU に比べて Albumin の減少傾向ならびに γ -globulin の上昇傾向が少なかった。免疫グロブリンでは, MFU, MFU-L 療法ともに IgA の上昇傾向が認められたが, IgM および IgG は MFU-L 療法に上昇傾向が強かった。白血球数は, MFU-L 療法が減少傾向が小さかったが, リンパ球数および血小板数の推移は, 両療法ともほとんど同じ傾向であった。肝機能検査値はほとんど両療法ともに変化がなかった。副作用は上部消化管に伴うものが多いが, 全く訴えなかったものが MFU-L 療法では 50%, MFU 療法では 17.6% と少ない。臨床効果については, 症例数が少なく, さらに検討を要するのであるが, MFU-L 療法では日本癌治判定軽快が 4 例 (44.4%), KARNOFSKY 判定 O-C 以上が 3 例 (40.0%) で MFU 療法の, それぞれ 3 例 (25.0%),

4例(33.3%)にくらべて若干成績が良かった。

220. OK-432 の免疫学的検討

酒井俊助・加藤直樹・清水保夫
河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

(目的)

尿路系腫瘍患者に対して治療法的一端として直接抗腫瘍作用、宿主介在作用、白血球減少防止作用の3作用があると考えられているOK-432を投与し免疫学的検討を加えた。

(対象および方法)

腎腫瘍6例、膀胱腫瘍のhigh grade群14例、膀胱腫瘍のlow grade群5例の尿路系腫瘍患者に対してOK-432などを投与しリンパ球のTB cellの比率およびツ反、カンジダ皮内テストで検討を加えた。治療前のT cellの比率はコントロール群と比較するといずれの群も低下がみられる。B cellの比率はコントロール群と比較するといずれの群も全体に高値を示しているがT cellが減少しB cellが増加する症例またはT cellが減少しB cellも減少する症例もみられ、T cellほどB cellは一定のpatternを示していない。ツ反、カンジダ皮内テストでもコントロール群と比較すると陰性率が高くみられる。

(結果および考察)

腎腫瘍患者5例の治療によるT cell率の変動をみると術後5例中3例は放射線療法、抗癌剤の全身投与だけで残りの2例はそれらにOK-432の併用をしたが、OK-432は放射線療法、抗癌剤による免疫能の減弱を防止しうるほどの効果は認められなかった。しかし放射線療法、抗癌剤投与終了後から術後3カ月までの間の経過はOK-432投与なしの3例ではいずれもT cellの減少がみられたのに対しOK-432の投与の2症例で1例は増加し、1例は不変であった。次に入院中はツ反の皮内テスト、退院後はPPOを抗原にした*in vitro*によるツ反で経過をみるとT cellの場合と同様であった。カンジダの皮内テストも同様であった。膀胱腫瘍のhigh grade群14例の治療によるT cell率の変動をみると、手術施行例は腎腫瘍の場合と異なり術後のT cell率は術前と比較すると全体に軽度の上昇しかみられない。術後から抗癌剤の膀胱注入だけの症例とOK-432の併用症例を比較すると後者のほうがT cellの増加率が大きい症例が多かった。なおOK-432の併用にもかかわらず減少がみられた2症例はいずれも再発がみられた症例であり、また末期癌のため、手術不能の症例もOK-432の投与で減少がみられた。このことからOK-432は腫瘍切除後投与

した場合には免疫能を増強するように思われた。ツ反ではT cellほどはっきりした傾向がなかったがカンジダの皮内テストではT cellの場合と同じ傾向が認められた。膀胱腫瘍のlow grade群5例の治療によるT cell率の変動をみると5例中1例に温水療法とOK-432を併用した症例でT cell率の増加が認められ腫瘍の消失も認められた。以上から腎腫瘍の場合術後明らかな免疫能の増強がみられ、術後の放射線療法、抗癌剤の全身投与により免疫能の著明な減弱がみられるが、OK-432の併用で防止しうるまでには至らなかった。膀胱腫瘍の場合には腫瘍の残存がある場合にはOK-432の投与では免疫能の増強が認められないが、腫瘍切除後の投与では明らかな増強が認められた。

(座長まとめ) 小山善之(国立病院医療センター)

209, 210のN-Ethylcarbaminoethyl-L-serineの演題については北里大学秦教授からこの中間の薬は動物実験で抗腫瘍効果が出て臨床に应用すると効果が余らないというものが多くどうかという点が討議された。

213, MMCとSulbenicillinの併用効果については北里大学秦教授から他のPCでも同様の結果が出るか、また作用機序はどうかとの質問がありABPCなどでも同様の傾向がみられること、走査電顕による細胞表面の変化等が示された。

214, 固型癌に対するCQとFT-207の2者経口併用療法に対し千葉大学藤本氏からMMCとFT-207経口の成績について質問された。順大消化器科栗原氏も同様の質問が出て、演者からそれについては発表するほどの症例を持ち合せていない旨の答があった。それにつづいて癌化学療法の効果判定の問題について栗原氏から座長に対し質問が出、外国で認められるdataを出さなければ国内でいくらやっても延びて行かないこと、そのためには延命効果を最終的には出す必要があり、その方法はUICCが決めているControlled trialに進まなければならない。ただControlled trialを行なうのは必ずしも容易ではないことを述べた。

218, 219題についてはlevamisoleの使い方および副作用についての質問があり、夜間発熱は見られなかった旨の答えがあった。なおlevamisoleについては座長から先日のlevamisole研究会の結論、すなわち将来はcontrolled trialに進むべきであるが、今暫くは各臨床家が慎重に本剤の投与法を研究する必要があることを紹介した。