

一般演題

1. β -lactam 系抗生物質と Mecillinam の協力作用について大槻 雅子・奥 亨・池田 克己
大脇 弘之・西野 武志

京都薬科大学微生物学教室

Mecillinam はグラム陽性菌に比べグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を有しているが、接種菌量により抗菌力が変動することが認められている。この欠点を補う意味で、また、形態学的な興味から Mecillinam (MPC) と Cephalexin (CEX), Ampicillin (ABPC) の併用効果について大腸菌、肺炎桿菌を用い検討した。

1. Chequer board titration method による併用効果について検討したところ、MPC と CEX あるいは MPC ABPC と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 MPC と CEX, MPC と ABPC 併用により殺菌作用の増強を認めた。すなわち、両剤を同時に作用させた場合に最も強い殺菌作用が現われ、薬剤の添加時期をずらせた場合にも協力作用が現われることを認めた。

3. 大腸菌 STO198, NIH 株を用い併用時の形態変化を観察したところ、位相差顕微鏡下では MPC の作用で菌体は少し膨化しながら分裂増殖し Spherical form を ABPC, CEX 作用では filamentous cell を形成した。一方、併用時には菌体は中央部が膨化し、spindle 状を呈し溶菌していった。走査電子顕微鏡下でもこのような併用時の溶菌過程の形態変化を立体的に捉えることができた。

4. マウス実験的感染症に対する治療効果を検討した。大腸菌 STO 198 株感染症では Pivmecillinam, (PVMPC) と CEX または ABPC の併用を、肺炎桿菌感染症では PVMPC と CEX の併用を行なった。いずれの場合においても PVMPC, CEX, ABPC 単独治療群に比べ併用治療群は非常に少い投与量で ED₅₀ 値が得られ、*in vivo* においても両剤の併用により協力作用が発現することを認めた。

以上、*in vitro*, *in vivo* および形態変化において MPC と CEX, ABPC 間の協力作用を確認することができた。

2. T-1220 を中心とするペニシリンの作用機序に関する電子顕微鏡的研究

飯田 恭子・平田 誠一・中牟田誠一*
小池 聖淳**

九州大学歯学部口腔細菌、医学部泌尿器*, 佐賀医大**

合成ペニシリン T-1220 は広域抗菌スペクトルを有し、この薬剤の抗菌作用が静菌的である点も他のペニシリンとは異なりペニシリンの作用機序を考える上で興味深い。われわれは、T-1220 の大腸菌に対する作用を形態学的に、また、生物学的に追求した。使用した菌は *E. coli* B/r の対数増殖期の菌で、T-1220 の 5~10 $\mu\text{g/ml}$ 添加で菌の分裂は阻害され伸長する。100 $\mu\text{g/ml}$ になると溶菌がみられる。この伸長した菌の中央部には細い架橋様構造が観察され、この部分では連続した細胞壁、原形質膜が観察される。この出現頻度は正常菌の狭窄頻度とよく一致している。この形態変化は ABPC による bulge 形成とは異なるものである。

同調培養菌に T-1220 を作用させると、どの時期でも直ちに分裂阻害がおこる。また、細胞壁ペプチドグリカン合成および架橋反応に対する影響をみると、ほとんど作用していないことがわかった。これらのことから、T-1220 は、細胞壁周縁部の合成には影響せず、隔壁形成だけを阻害し、分裂途上の菌に作用すると架橋構造を形成すると考えられる。T-1220 により伸長した菌から薬剤を除去すると約 20 分の lag の後分裂を再開するが、この lag の時期にクロラムフェニコールを添加すると分裂再開は阻止される。これは、T-1220 が分裂に必要な蛋白を不可逆的に不活化していることを示している。この薬剤の標的となる蛋白を検出するために、SPRATT の方法によりペニシリン結合蛋白 (PBPs) を検出すると、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 程度で PBP 3, 1 $\mu\text{g/ml}$ になると PBP 3 と 2, さらに濃度が増すと PBP 1 の阻害がみられる。この PBPs の感受性パターンは ABPC によるものとよく似ている。しかし、T-1220 によって、bulge 形成はみられない。PBP 3 は分裂、とくに隔壁形成に必須の蛋白といわれている。この蛋白の阻害がみられたことは、T-1220 が隔壁形成を特異的に阻害するという先の結果を支持するものである。しかし、PBP 2 は bulge 形成には関与せず、球形菌形成に必要であると考えられる。

[質問] 西野武志 (京都薬大微生物)

E. coli での同調培養系で、T-1220 は cell cycle に関係なく作用するという結果と、septation に関与すると言われている binding protein 3 に T-1220 は結合するという結果は矛盾するように思われるが、どのように考えたらよいか。

【解答】

飯田恭子 (九大歯細菌)

Cell cycle に関係なく分裂を阻害する作用は T-1220 だけでなく ABPC でも見られ、また Dr. MURRAY によっても同様の報告がなされている。

3. 白血球内細菌に対する S・T 合剤および RFP の効果

西山秀樹・前川暢夫

京大胸部研第1内科

笹田昌孝・山本孝吉・沢田博義

中村 徹・内野治人

京大第1内科

(目的) 白血病患者感染症は、しばしば重篤であり、その本態の解明と合理的な感染症化学療法確立は重大な課題である。我々は、白血病患者好中球の貪食殺菌能の低下が特殊感染症の一因となり得ること、抗菌剤の効果を菌と白血球の存在下に追求する必要性を指摘した。今回は、白血球内細菌に対して殺菌的に作用した Rifampicin(RFP) および SMX・TMP 合剤(S-T) につき、若干の検討を行なったので報告する。

(方法) 白血病患者の末梢血から得た白血球浮遊液に、*E. coli* NIHJ & TC-2 を加え培養し、白血球-細菌浮遊液を作製した。これに各々 RFP, SMX, TMP を加え白血球内細菌に対する殺菌効果を測定した。また白血球浮遊液(10%)に上記薬剤を加えて1時間培養し、白血球外液中および白血球内の薬剤濃度を *B. subtilis* に対する殺菌力により測定した。

(結果) 白血球内細菌に対する殺菌効果は、殺菌効果を示さなかった CET 単独添加群の生残菌数を 100% とすると、次のとおりであった。

CET(MIC)+	—	+S・T (10)	+S・T (100)	+RFP (10)
白血球内生残菌数 (%)	100.0	27.0	22.0	6.5

上記薬剤の白血球に対する有意な毒性は認められなかった。白血球内への上記薬剤の移行は表のとおりであった。

	S-T	TMP	SMX	RFP	CET
Initial concentration(μg/ml)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Final concentration(μg/ml)					
Extracellular	97.1	88.3	88.3	89.4	110.0
Intracellular	6.6	86.7	0.8	130.0	0

(考按) 白血球内細菌に対して S-T 合剤が示した殺

菌効果は、極めて高濃度に取り込まれた TMP によると考えられた。RFPも極めて高い白血球内への移行を示したが、これらの成績は、殺菌能の低下を示す白血病患者感染症に対して、上記薬剤の有効性を示唆するものである。現在 S-T 合剤による白血病患者感染症の治療を試み、有効例数例を認めている。病態特殊性に基づいた合理的な感染症化学療法を目的として、さらに検討を続けたい。

【質問】

岸田綱太郎 (京都府医大微生物)

白血病患者の白血球の機能が低下し殺菌能が正常のものより低いという御報告であるが、その際 NBT test は行なわれたか。私達はその点にも興味があるのでお教え頂きたい。

【解答】

西山秀樹 (京大胸部研)

今回は NBT test を行なってはいませんが、おそらく、氏の発言されたように AML と CML の一部では NBT positive の%は低下しているものと思われる。今後 NBT test についても検討を加えてゆきたいと考える。

4. 梅毒トレポネーマ Reiter 株の形態におよぼす 2,3 の抗生物質の影響について

小笹浩之・横田芳武・谷野輝雄
岸田綱太郎

京都府立医大・微生物

森岡宏行

京都府立医大・電頭

菅沼 惇

国立舞鶴病院

目的:

トレポネーマの抗生物質の作用による形態学的変化、およびその微細構造の追究を目的としている。従来から、我々はトレポネーマの電子顕微鏡的形態観察を行ってきた。とくに Cephaloridine (CER) およびその他 2, 3 の抗生物質による Cyst 様形態について報告してきた。今回は PC-G における Cyst 様形態について観察検討し、2, 3 の知見を得たので報告する。

方法:

材料は梅毒トレポネーマ Reiter 株を用い、培養は川田培地で、37°C 4 日間行ない、次いで種々の濃度の抗生物質を添加し、一定時間作用させた後、PBS (pH 7.3) にて遠沈洗滌を行ない、培地に再浮遊し直ちに 2.5% グルタルアルデヒドで固定し、位相差顕微鏡で観察を行った。一方、電子顕微鏡観察の場合はさらに 1% オスミウム酸で 1 夜固定し、エポキシ包埋によりその超薄切片

を作成し、その電顕像を検討した。

結果と考察：

トレポネーマにおける Cyst は、培地が古くなった時や、浸透圧、栄養物の不足等によって起るとされているが、抗生物質的作用によっても Cyst 様形態が出現する。その形成率は PCG が他の抗生物質 (TC, SM, CP, EM) より最も高かった。また、抗生物質無添加における Cyst と比較すると、しばしば膨化した形態や空胞化が観察された。以上、PCG によって形成される Cyst 様形態と古い培地において出現する Cyst とは形態学上の差があるように思われる。なお、両者が同一機序で形成されるかどうか今後さらに検討するつもりである。

〔追加〕 小池聖淳 (佐賀医大)

Cyst 形成についての電顕観察は超薄切片でおこなわれているが、シャドウィング法または走査電顕で Cyst 全体を観察するという方法を併用したほうが、よく理解できると思うが。

5. *Klebsiella pneumoniae* の indole 産生能と耐性伝達の相関性

高乗 仁・浅野英夫・村川武雄
西田 実

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

さきに我々は臨床分離の *K. pneumoniae* 総計 278 株中に、約 20% の indole 産生株が存在し、かつ産生株と非産生株の間で薬剤感受性に顕著な差異が認められることを報告した。この薬剤感受性の差異の原因を明らかにする目的で両群の薬剤耐性の性状を検討した。まず両群の薬剤耐性の pattern を chloramphenicol, tetracycline, kanamycin, cefazolin および cephaloridine の 5 薬剤について検討した。indole 産生能を持つ 53 株中、単剤耐性株が 38% と最も多く、続いて 3 剤耐性 (8%)、2 剤耐性 (6%) の順であったが、chloramphenicol と tetracycline にそれぞれ耐性を示めず株は全く存在しなかった。一方 indole 非産生株については、225 株中、4~5 剤耐性株が 14% と最も多く、続いて単剤耐性 (10%)、2 剤耐性 (10%)、3 剤耐性 (4%) の順であった。この耐性 pattern の差異は R-plasmid の関与を示唆しているため、両群の *K. pneumoniae* の薬剤耐性伝達能を *E. coli* CSH 2 (F⁻, nal^r) を受容菌として ampicillin および kanamycin 耐性について検討した。ampicillin 耐性の伝達は非産生株の 39 株中 19 株 (49%) において認められたが、産生株では 22 被験株の全株について耐性伝達を認めなかった。また kanamycin 耐性の伝達は 13 株の非産生株のうち 12 株 (92%) で認められたが、産生株では 7 被験株の全株につい

て伝達を認めなかった。一方、非産生株では両薬剤の耐性伝達と共に chloramphenicol および tetracycline 耐性の同時伝達が認められた。以上の結果は、多剤耐性 marker を持つものを含めて R-plasmid が特異的に indole 非産生株にだけ存在することを示めすが、このことは indole 産生株と非産生株間の感受性の差異を良く説明する。また産生株の β -lactamase の基質特異性が R-plasmid 保有・非保有のいずれの非産生株の β -lactamase のそれとも異なることを確かめ、両群の各種 cephalosporin に対する感受性の差異の原因も明らかにした。

6. インフルエンザ菌の保存と輸送および PC 耐性菌について

松本慶蔵・鈴木 寛・渡辺貴和雄
宇塚良夫・野口行雄・羅 士易
長崎大学熱帯医学研究所内科

呼吸器感染症の 3 大起炎菌はインフルエンザ菌、肺炎球菌、緑膿菌であることは、私共の喀痰定量培養の成績から明らかである。既に肺炎球菌の抗生物質感受性については報告し、インフルエンザ菌の抗生物質感受性については昨年の化療総会にて発表した。しかし最近抗生物質感受性を検討しているうちに PC 系統生物質に耐性の 3 菌株を分離した。そこで本菌研究の隘路となっているインフルエンザ菌の私共の保存継代法について紹介し、最近二重盲検法で必要となっている起炎菌の単一施設における検討のための輸送培地について報告することとした。

(1) インフルエンザ菌の継代保存法：1) FILDES 変法培地に 37°C 18 時間培養する。2) 生育した培地上のコロニーを十分に集め FILDES プイオンに浮遊する。3) 浮遊液は培養せずに -20°C に凍結し保存する。4) 使用時に凍結菌浮遊液を 37°C 18 時間培養 (解凍と増殖をかねる) 後 FILDES 変法培地に接種し継代する。5) 継代は 3 カ月毎に行なう。長期保存には凍結乾燥して保存する。(2) 輸送培地：FILDES 変法培地、血液寒天培地、チョコレート寒天培地、高層に本菌を穿刺して輸送すれば 1 週以上生育している。それは短期輸送に充分である。(3) 抗生物質感受性：東北大学第 1 内科、長崎大学熱研内科にて分離した病原性の明らかな 80~83 株について測定した。感受性の高い順に並べると、Piperacillin > ABPC \geq AMPC, CBPC, Ticarcillin, Apalcillin, SBPC > CP \geq TP \equiv DOTC, MNC \equiv GMG \equiv NA \geq EM > CET > CLDM \equiv CFT \geq CEZ \equiv CEX \equiv MFIPC。

最近分離した PC 耐性インフルエンザ菌 3 株につき英国由来の ABPC 耐性菌と比較した。ABPC の MIC 値は

≥10⁷/ml 1白金耳接種で前者は 6.25 μg/ml 後者は ≥400 μg/ml であった。接種菌量を減少させると MIC 値も低下していくが、私共の3株は感受性菌のパターンと類似していたが、英国由来株とは明確に相違し本質的な差異を認めた。

7. Gentamicin 耐性菌に関する検討

那須 勝・堀内信宏・林 敏明
朝長昭光・重野芳輝・長沢達郎
広田正毅・中富昌夫・森 信興
斎藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第2内科

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋
林 愛

長崎大学医学部附属病院検査部

Gentamicin (GM) が難治性細菌感染症の抗生剤として登場後、約8年間を経過した。最近、欧米および本邦でもGM耐性菌の増加傾向が指摘され、長崎大学病院でもその傾向が認められた。そこで昭和45年から昭和52年6月までに分離されたグラム陰性桿菌のうち、3濃度ディスク法(栄研)で(-)、(+)の菌種を耐性菌として、その分離推移を検討し、さらに最も耐性化の著しい *Serratia marcescens* は、0群血清型別による分布に検討を加えた。

1. GM耐性菌は年々増加し、昭和45年は3.6%、昭和52年1月～6月は15.5%を占めた。また当院での年間GM使用量は約330～390gであった。

2. 臨床材料別では、尿、膿、胆汁由来菌に耐性化は著明で、喀痰分離菌ではその傾向は少なかった。

3. 菌種では、大腸菌、*Klebsiella*、*Enterobacter* は最近とくに耐性菌の増加は認め難く、緑膿菌は昭和52年1～6月は耐性率はやや減少していた。*Proteus* 群、*Serratia marcescens* は耐性率は上昇し、とくに *S. marcescens* は昭和49年から耐性菌が出現し、昭和52年1～6月では63.4%が耐性菌で、尿由来株のうち81.3%がGM耐性菌が占めた。

4. GM耐性菌の他アミノグリコシド剤に対する感受性率は、KM、DKB、TOBはほとんど抗菌力を有せず、AMKに対して86.6%の株が感受性(3濃度ディスク法で(++)、(+++))を示した。

5. 重複例を除いたGM耐性 *Serratia marcescens* 71株の血清型別による検討では、8型に40.8%、17型に31%が分布し、病棟別にみると、泌尿器科は8型64.3%、婦人科は17型85.7%、内科は8型46.1%が主として分布した。すなわち1病棟においてGM耐性菌

が特異的に蔓延化している傾向が示唆された。

[質問]

松本慶蔵(長崎大熱研内科)

(1) 喀痰中グラム陰性桿菌がGMに耐性化し難い理由をどう考えられるか。

(2) (那須氏の答えに対し)

気道分泌物中のGMの分泌濃度は *in vivo* で必ずしも低くないことがPENNINGTONから、人では私共の研究報告があり、まだ充分明らかではないと考えられる。

[解答]

那須 勝(長大2内)

喀痰分離菌に何故GM耐性菌が少ないかという理由は、詳細には分らない。抗生剤の移行の良い検体から耐性菌の分離頻度は高い傾向はあるが。

8. 兵庫県立こども病院における尿中分離菌の統計的観察

吉田実央

兵庫県立こども病院泌尿器科

三田俊彦

姫路赤十字病院泌尿器科

片岡頌雄・山中 望・大島秀夫
石神襄次

神戸大学泌尿器科

今回我々は、昭和45年5月～昭和51年12月までの兵庫県立こども病院での尿中分離菌について統計的観察を行ない、併せて神戸大学付属病院でのデータと比較検討し、次のような結果を得た。

(1) 尿中総分離株に対するグラム陰性菌、グラム陽性菌の割合は成人、小児ともほぼ同様の傾向であった。グラム陰性菌では、*E. coli*、*Proteus* 属が成人に比べて小児に多く検出されたが、*Klebsiella* では成人と小児の間に特に差を認めなかった。

(2) 小児では成人に比べて、弱毒菌とされる *Enterobacter*、*Serratia* および *Pseudomonas* の検出が少なかった。いろいろの原因が考えられるが、腸管を用いた尿路変更術等が少ないこと、単純性尿路感染症の頻度が高いこと、従って入院期間も短かく院内感染が少ないこと、さらにカテーテル留置の頻度および期間が短いこと等も一因となっていると推察される。

(3) 7剤以上の耐性株は神戸大学では総分離株の約20%であり、それに比べて当院では6.3%と多剤耐性菌は少なかった。その原因も弱毒菌の少なかった原因と同様ではないかと推察される。

[質問]

熊沢浄一(九大泌尿器)

1) 使用抗菌剤は神戸大学泌尿器科と比較すると何か差異があるか。

2) 院内感染対策として何か特別の対策を講じておられるか。

〔解答〕 吉田実央 (兵庫県立こども病院泌尿器)

① 「主なる使用抗菌剤は何か」の御質問に対する解答

合成ペニシリン, セファロスポリン系統がどうしても多くなる。

② 「その使用方法は」

経口のほうが多いが、それ以外はすべて点滴静注である (ゲンタマイシンも含めて)。

院内感染防止の対策について

- i) 完全看護システムをとっており、外来者と接触が少なく、院内の手洗いが励行されている。その他、他の病院と変りはない。
- ii) また、口演でも述べたが入院期間が短かく、老人等に比してバイタリティーがあるためかとも推察する。

9. 九州大学泌尿器科における尿路分離菌の年次的変遷 (第8報)

尾形 信雄

九州大学泌尿器科

近年化学療法剤の開発には、目覚ましいものがあるが、それに伴ない、病原菌の種類や感受性などに変化が見られる。

我々は、泌尿器科の立場から尿路感染症の起炎菌の変遷について、既に1959年から7回にわたり報告してきた。

今回第8報として、1975~1976年の外来患者と1976年の入院患者の尿路分離菌について前回までの成績と比較検討し報告する。

外来では球菌系の減少と桿菌系の緑膿菌、変形菌、セラチアの増加が認められた。入院では近年セラチアが増加してきた以外大きな変化はない。

薬剤感受性については、全体的に外来のほうが、入院に比べて感受性率が高く、GMで感受性率の低下が目立ち、とくに腸球菌、緑膿菌、変形菌で認められた。

10. 尿路感染症における分離菌の種類とその薬剤感受性

南里和成・山口秋人・原孝彦

原三信

三信会原病院

今回の検索対象は昭和51年1月から昭和52年9月までの1年9カ月に当院泌尿器科外来および入院患者の中

から尿路感染症と診断し、尿中細菌数が 10^5 /ml以上認められた分離菌の種類を検索した。

1. 外来由来分離菌株

この期間に分離した尿中菌株数は1,395株 (男性747株, 女性648株)で、その内訳はグラム陰性桿菌群1,245株 (89.2%), グラム陽性球菌群150株 (10.8%)であった。さらに分離頻度順にみると、男性では *E. coli* 175株 (23.4%), *Pseudomonas* 148株 (19.8%), *Proteus* 群133株 (17.8%), *Serratia* 87株 (11.6%)で *Serratia* の増加が特長的であった。女性では *E. coli* 443株 (68.3%) が断然多く、次いで *Proteus* 群40株 (6.2%), *Klebsiella* 29株 (4.5%) など *Serratia* は7株 (1.1%) と低かった。

2. 入院由来分離菌株

総数2,105株 (男性1,601株, 女性504株)でその内訳はグラム陰性桿菌群2,015株 (95.7%), グラム陽性球菌群90株 (4.3%)であった。分離頻度をみると男性では *Proteus* 群701株 (43.8%), *Pseudomonas* 346株 (21.6%), *Serratia* 250株 (15.6%) の順で、とくに *Serratia* の著増が判明した。女性では *Proteus* 群211株 (41.1%), *E. coli* 100株 (19.4%), *Pseudomonas* 67株 (13.0%) が上位を占めている。

グラム陽性球菌群は外来、入院由来ともに *Enterococcus*, *Staphylococcus* などが分離されているがその頻度は低かった。

3. 月間別に分離菌変動をみると、外来では、*E. coli* が高頻度に分離されている。*Proteus* 群と *Pseudomonas* では月間別変動はほとんどなく、*Serratia* は51年12月頃から増加の傾向をみた。

入院では *Proteus* 群が各月間とも高頻度に分離され、*Pseudomonas* は51年8月頃から減少の傾向をみせ、逆に *Serratia* が51年9月頃から急速に増加を示している。

4. 薬剤感受性: ABPC, CBPC, CEX, CEZ, GM, DKB, AMK, CL, ND の9薬剤について主な分離菌別にその薬剤感受性を調べその特長と論じた。

〔質問〕 熊沢浄一 (九大泌尿器)

Serratia の分離率が最近減少しているのは使用抗菌剤も関係していると報告されたが具体的にはどのような薬剤であろうか。

〔解答〕 南里和成 (三信会原病院)

Serratia が52年6月以降減少しはじめた原因の1つは、この時期に *Serratia* に抗菌力をもつといわれている、CFX, CS1170 を使用したこともその原因の1つといえるかもしれない。

11. 嫌気性菌の薬剤感受性試験法

B. fragilis のディスク法と MIC

沢 赫代・沢村治樹・川瀬晴美
神田郁子・川出真坂

岐阜大附属病院中検細菌

渡辺邦友・江崎孝行・甲畑俊郎
今村博務・望月 泉・二宮敬宇
上野一恵・鈴木祥一郎

岐阜大微生物

B. fragilis 50株を用い、寒天平板希釈法によるMIC測定、1濃度ディスク法による阻止円の直径の測定および3濃度法を実施した。今回検討した薬剤は、CP, LCM, CLDM, TC, MINO, CEZの6剤であった。1濃度ディスク法における阻止円の直径は先に報告した*C. perfringens*の場合と同様に、ある程度相関していた。その評価を金沢らに従って行なうと、CPでは阻止円の直径を25mm (MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に相当), CLDMでは25mm (MIC 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に相当), LCMでは25~30mm (MIC: 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に相当), TCでは30mm (MIC: 6.25 $\mu\text{g/ml}$), MINOでは25mm (MIC: 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に相当) 付近に臨牀的に有効、無効の境界点をいちおう設定し、活用できる。CEZでは境界点を設定できなかった。またTCに関しては、1濃度ディスク法が3濃度ディスク法より優れていた。

〔質問〕 青河寛次 (神戸中央病院婦人科)
嫌気性菌の Disc 法が好気性菌の場合のようにうまくゆかぬ最も重要な因子は。

〔解答〕 渡辺邦友 (岐阜大医微生物)
嫌気性菌の場合には、特殊な培養環境、例えば CO₂, 培地中の還元剤などの影響が、好気性菌の場合にさらに加わると考えられる。

12. 食品から分離した *Clostridium* の抗生剤に対する感受性について

小林とよ子・今村博務・望月 泉
江崎孝行・甲畑俊郎・渡辺邦友
二宮敬宇・上野一恵・鈴木祥一郎

岐阜大学微生物学教室

143 検体の食品 (ハム・ソーセージ類, 冷凍食品, 魚肉練り製品) から分離した *C. bifermentans*, *C. perfringens*, *C. sporogenes*, *C. felsinicum*, *C. ghoni*, *C. putrificum* など121株の *Clostridium* を用いて各種抗生剤に対する感受性値を測定した。

使用薬剤は PCG, ABPC, CEZ, EM, CLDM, Metronidazole, DOTC, TP, CP, RFP, KM, DKB の12剤である。

C. bifermentans 38株では、PCG, ABPC, EM, CLDM, DOTC, Metronidazole は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMIC値を示した。CEZ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下, TP は 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$, CP は 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。KM, DKB に対しては、全菌株が耐性であった。*C. perfringens* 30株は、PCG, RFP, ABPC, CEZ, EM, CLDM, Metronidazole に対して感受性。DOTC に対しては2峰性の感受性分布を示し、耐性獲得を暗示した。

C. sporogenes では PCG, ABPC, CEZ, EM, Metronidazole, DOTC に対しては感受性。しかし、CLDM, およびEMに対しては耐性株がみとめられた。

その他の *Clostridium* では、PCG, ABPC, CEZ, DOTC, CP に対して感受性。EM, CLDM, TP に対しては耐性株がみとめられた。

以上、供試菌株すべてに対して感受性値の高い薬剤は PCG, ABPC, Metronidazole, CEZ。感受性値の低い薬剤は KM, DKB である。DOTC, EM, CEZ は耐性株がみとめられた。CP, TP は *Clostridium* に対しては、他の薬剤に較べて抗菌力が若干低かった。

〔追加〕 谷野輝雄 (京都府医大微生物)

各種のクロストリディウムに対して、各種薬剤の中ペニシリンが最も効果があるのは、次のように簡単に考えてよろしいか。

クロストリディウムはペプチドグリカンを大量細胞壁にもっているグラム陽性菌でグラム陰性菌がもっているリポポリサッカライドからなる外膜をもっていない。従ってペニシリンが直接ペプチドグリカンに作用しているから。

13. 急性閉塞性化膿性胆管炎における検出菌についての考察

土井孝司・石川 周・高岡哲郎
恵美奈 実・鈴木芳太郎・鈴木一也
由良二郎・柴田清人

名古屋市立大学第1外科

急性閉塞性化膿性胆管炎は外科的感染症のなかでもとくに重篤なもので、その予後はきわめて不良な疾患であり、Endotoxin Shock ならびに D.I.C へと進展し、不幸転帰をとるものも多い。

我々の教室では胆道系感染症における起炎菌に関して以前から報告してきたが、今回急性閉塞性化膿性胆管炎の起炎菌について検討したので報告する。

教室における急性閉塞性化膿性胆管炎症例は13例で

あり、9例は胆石症に、4例は悪性腫瘍に合併したもので、その5例(38.5%)が死亡している。これらの症例における起炎菌は、好気性菌についてみると、大腸菌が最も多く、*Klebsiella*, 緑膿菌, *Serratia* 等が認められる。しかし嫌気性培養をも行なった最近の4例についてみると全例の胆汁中から好気性菌と嫌気性菌を同時に分離しており、3例には血液培養にても好気性菌と嫌気性菌を分離している。胆汁中から証明した嫌気性菌は、*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, Anaerobic GNR であり、血液からは *Bacteroides* 2株と Anaerobic GNR を証明している。なお、嫌気性菌が検出されたこれら4例はすべて Endotoxin shock におおきり、2例が D.I.C を合併して死亡している。

かように重篤な臨床経過を示す急性閉塞性化膿性胆管炎においては、嫌気性菌が混合感染として検出され、これがその病態をより重篤にしている可能性があるため、その治療にあたっては嫌気性菌をも考慮に入れた強力な化学療法が必要である。なお外科的処置に加えて抗ショック療法等を積極的に施行する必要があることはいうまでもない。

〔質問〕 白羽弥右衛門(大阪市大2外)

とくに嫌気性菌の胆管炎における意義を強調しておられるが、胆汁内抗生剤自体の推移についてお調べになっていたら御高示下さい。

〔解答〕 土井孝司(名市大1外)

(1) 症例2の胆汁中移行については検討していない。

(2) 胆石内、胆嚢壁に関する嫌気性菌は今後検討したい。

(3) やはり術前 PC、セファロスポリン系アミノ配糖体系投与時に菌交代をおこし、重症になると考えられる症例が多い。

〔追加〕 上野一恵(岐大微生物)

- 胆石、胆汁の両方から嫌気性菌は検出されたか。
- 嫌気性菌(Cephalosporin)が検出された症例で、検出前の使用薬剤(Cephalosporin系抗生剤、CBPC)が関係すると思われるか。検出菌である *Bacteroides* はこの両剤に自然耐性である。

14. 嫌気性菌による婦人骨盤内感染とその化学療法

青河寛次*・皆川正雄*・杉山陽子**
山路邦彦**

*社会保険神戸中央病院産婦人科

**近畿母児感染症センター

産婦人科領域における嫌気性菌感染とその化学療法に

ついては、先に Nitroimidazole 系投与の臨床意義を第23回本学会総会で発表したが、今回は、その後の若干成績を報告する。

a) 臨床分離株の感受性分布

主に子宮癌病巣から分離した嫌気性菌は、*Peptococcus*: 23株, *Peptostreptococcus*: 9株, *Veillonella*: 7株, *Clostridium*: 6株, Non-sporulating G.P.B.: 4株, *Bacteroides* spp.: 48株, *Fusobacterium*: 3株である。

これら諸種嫌気性菌の Thiamphenicol(TP) 感受性分布は、*Peptococcus* では極めて幅広いが 0.78~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に 73.9% が存し、一方、*Peptostreptococcus*, *Veillonella* は $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$, *Clostridium* は 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC である。*Bacteroides* spp. も 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。

Metronidazole(MN) 感受性分布は、全般に狭い範囲に鋭い MIC を示すようであり、*Peptococcus*: 0.4~1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Peptostreptococcus* の大部分も $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、*Bacteroides* spp. の MIC は 0.4~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Bacteroides spp. の諸種抗生物質感受性分布を比較すると、CLDM が最も鋭い MIC を示すものの耐性株出現の兆しがみられ、TC, EM 耐性株の出現はかなり目立ちはじめた。しかし、TP, MN 耐性株は今測定株ではみとめなかった。

b) 臨床成績

嫌気性菌を血液から3例、膿から3例、尿から1例検出した婦人骨盤内感染は、*Bacteroides* 単独だけが3例で、他の4例は *Staphylococcus*, *E. coli*, *Klebsiella* との共存例である。これら諸症例に、TP: 2.0~1.0g/day \times 3~10日 内静筋注、MN: 1.0~0.5g/day \times 6~15日 内服したところ、いずれにも化学療法効果をみとめた。

〔質問〕 松本慶蔵(長崎大熱研内科)

(1) 第1症例において出現した *Cryptococcus* (++) は本剤投与により招来される別現象と考えられるか、またそのような報告があるか。

(2) 本症例で分離された *Cryptococcus* は呼吸器に対し病原性をもったと考えられるか。

〔解答〕 青河寛次(社保神戸中央病院)

1) Nitroimidazole系物質の投与により、腔内真菌が出現し易いことは事実である。

2) 本例では、*Cryptococcus* が病原性をもちえたとは考えがたい。

15. ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌の 薬剤感受性について

清村友子・黒川幸徳・松井由美
中川とよみ・山田洋子・山口司
上田 智

川崎医科大学附属病院中央検査部

近年、化学療法の普及、治療の進歩等により感染症は大きく変ぼうしている。とくに、弱毒菌と言われてきたブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌による感染症が注目を浴びるようになってきた。そこで、我々は、その薬剤感受性パターンを知り、同定の目安に、また、診療に役立てたいと考え、当院における1977年2月から、1977年8月までのブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌の各種薬剤感受性について検討したので報告する。

薬剤感受性試験は、1濃度ディスク法で、ABPC, SB-PC, DKB, GM, TC, CP, PL, CERの8剤について行ない、(一)(+)を耐性、(++)(卍)を感受性とした。

グラム陰性桿菌の検出率は32%であり、ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌中では、*Pseudomonas aeruginosa*が最も高く41%であった。次いで、*P. cepacia*が17%、*Acinetobacter calcoaceticus*が12%であった。薬剤感受性を菌種別に比較すると*P. aeruginosa*はABPC, CERに耐性であり、GMには高い感受性を示していた。*P. cepacia*は、GMをはじめほとんどの薬剤に耐性で、TC, CPにだけ感受性があった。*A. calcoaceticus*については、ほとんどの薬剤に高い感受性を示していたが、CERには耐性であった。

〔質問〕 齋藤厚（長崎大2内）

*Ps. cepacia*の尿からの検出が特に多いか

① ある1つの病室、病棟から、多数出たのではないか。

② 検出菌の量(10^5 /ml以上)は如何。

〔解答〕 津村友子（川崎医大附属病院）

*Acinetobacter calcoaceticus*の感受性が良いのはどうしてかと言うことであるが、そこまではちょっとわからない。

16. 外科領域におけるブドウ糖非醗酵 グラム陰性桿菌感染症について

石川 周・高岡哲郎・土井孝司
鈴木芳太郎・由良二郎・柴田清人
名古屋市立大学第一外科

近年、グラム陰性桿菌感染症の増加傾向に伴い、緑膿菌以外のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌の分離頻度も増

加傾向にあり、その重症感染例も少数ながら見られるようになってきている。そしてこれらの菌の多くは現在常用抗生剤として投与することの多いセファロスポリン系、ペニシリン系、そしてアミノ配糖体系の各薬剤に対して耐性を示すものが多く、その化学療法が問題となっている。今回、我々は外科領域におけるこれら感染症について、その分離頻度、背景、病原性および治療について検討した。

1976年1月から1977年11月までに教室の入院症例から分離したブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌は、総数92株で、*Ps. aeruginosa* 52株、*Ps. cepacia* および *Acinetobacter* が各々12株、次いで *Ps. maltophilia* 5株、*Ps. putida* および *Alcaligenes* spp. の各3株の順となっていた。分離材料としては、膿汁が最も多く、全体で37株であった。次いで胆汁22株、尿中12株、喀痰の9株の順であり、*Ps. cepacia* においては、開心術後ICUに入室した3例に、心のう内ドレーンから検出し、院内感染が考えられた。

緑膿菌を除いたブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌検出症例の基礎疾患としては、悪性腫瘍が36例中19例と多く、いわゆる opportunistic infection としての背景がしめされていた。また、これらの菌は各種抗生剤に耐性なものが多く、そのうち *Ps. cepacia* が最も悪く、わずかにCPに感受性を示したにすぎなかった。逆に *Acinetobacter anitratus* はGMはじめアミノ配糖体系に比較的良好的な感受性を示していた。セファロスポリン系(CEX, CER)には、全株感受性を示さなかった。

これらの菌の病原性を検討した結果、主な分離菌として検出した場合にも全身症状としての発熱を起こした症例は26例中9例と少なく、これらの菌の存在が常に強い全身症状を示すとは限らない傾向であった。臨床例でDKBとMNCが有効であった2例を報告した。

17. 臨床材料から分離されたブドウ糖非 醗酵グラム陰性桿菌の薬剤感受性

沢村治樹*・沢 赫代*・川瀬晴美*
神田郁子*・川出真坂*・渡辺邦友**
江崎孝行**・甲畑俊郎**・今村博務**
望月 泉**・二宮敬宇**・上野一恵**
鈴木祥一郎**

*岐阜大学附属病院中検細菌

**岐阜大学医生物

1976年11月から1977年7月の約8カ月間に当検査室に於いて、臨床各科材料からブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌102株分離した。菌種は、*Ps. aeruginosa* が最

も多く、102株中60株、ついで *Ps. cepacia* 18株、*Ps. maltophilia* 4株、*A. xylosoxidans* 3株、*A. anitratus* 2株、*A. faecalis* 1株、*Pseudomonas* sp. 11株、*Flavobacterium* sp. 1株である。これらの菌株は泌尿器科由来株が最も多くついで膿、胆汁であった。これらの菌株を用いて各薬剤に対する MIC 値を測定した。*Ps. aeruginosa* は、TOB に対して最も感受性が高く、ついで DKB, KW-1062, GM, BB-K 8 の順であった。

Ps. cepacia および *Ps. maltophilia* は CP, NA に感受性で、ABPC, TC, CEZ, CER, GM, SBPC などに対しては、100 µg/ml 以上の耐性を示した。これらの成績は、TC, CL, NA, GM などに比較的感受性であるという諸家の成績とことなっている。このことは病院における使用薬剤と関連するものと考えられる。

〔質問〕 谷野輝雄（京都府医大微生物）

抄録から拝見すると、*Acinetobacter* が他の菌に比べて、感受性が高いとあるが、何かその理由について御意見をもちでしたら、お教え下さい。

〔質問〕 斎藤 厚（長崎大2内）

ブドウ糖非醗酵 GNR の感受性をみる時 DOTC, MINO についてはぜひ検討して頂きたい(数少ない有効薬剤の1つなので)

〔解答〕 石川 周（名市大1外）

Acinetobacter が GM 等に感受性が良好である理由については検討していないが、臨床的には、比較的とりあつかいやすい菌という印象である。

〔発言〕 由良二郎（名古屋市大1外）

ブドウ糖非醗酵の GNB 検出状況は各施設ともほぼ同様の成績のようであるが、外科領域では膿胆汁に多く見られる。近年 TC, CP が副作用や耐性化の問題から、投与される機会が少なくなったこと、癌患者における抵抗性の減弱などがその背景に存在するが、HIBITEN等の消毒剤に対して抵抗性を示すものもあり、本菌の院内感染に対しとくに留意する必要がある。*Acinetobacter* は比較的感受性の良好なものが多いが、他のものは耐性の強いものが多い。しかし MNC, PC に比較的感受性を示すものがあり、その効果が期待される。岐大から *Ps. cepacia* が総て TC に耐性であるとの発表があったが、MNC についての感受性試験が望まれる。

18. マウスの実験感染における混合感染モデルについて——混合感染と薬剤治療（第2報）

上村利明・松本佳巳・西田 実
藤沢薬品中央研究所

抗生物質の *in vivo* における有効性は一般にマウスの

実験感染症、主として単独菌による感染に対する治療効果によって評価されている。われわれは臨床面における感染の多様性を実験感染に反映させる1つの試みとして、マウスの背部皮下に2種の菌を混合接種すると、単独接種に比べて致死効果が増強される組合せが存在することを報告した。

今回は混合皮下接種によって致死効果の増強される組合せ、すなわち *P. aeruginosa* No. 8 株と *E. coli* No. 2 株の 1:1 混合液を 10^8 /マウス接種した混合感染に対して、抗生物質の治療効果がどのように変化するかについて検討した。治療薬剤として CBPC 0.4 mg/マウス、または 2 mg/マウス、GM 0.2 mg/マウスまたは 1 mg/マウスを1日2回、3日間腹腔内に投与した。

まず、薬剤の治療効果を生存率でみた場合、*P. aeruginosa* No. 8 + *E. coli* No. 2 の混合接種に対する CBPC および GM の治療効果はともに単独感染の場合より著明に低下した。

一方、菌を接種した皮下組織または肝に侵襲して定着した菌数を測定した。両試験菌の単独および混合接種時の皮下接種部位における生菌数は、両薬剤の所定量の投与でほとんど減少せず、両群間に差は認められなかった。また、肝組織内の生菌数は両薬剤の治療によってともに減少したが、単独感染時に比較して、混合感染時は菌の残存傾向が強かった。

〔質問〕 松本慶蔵（長崎大）

単独菌接種と2種混在する接種の両者で各々の菌の増殖を増すのか、それとも増殖は影響はないが毒性だけ増加するのか、いずれであるか。

〔解答〕 西田 実（藤沢薬品中研）

1) 毒性が増強した *Pseudomonas* と *E. coli* は培地では相互に影響を与えない。

2) 動物実験における毒性の増強は、*Pseudomonas* からの好中球の貪食殺菌の阻害因子の放出のためと考える。

〔質問〕 斎藤 厚（長崎大2内）

1) 一方の菌が他方の菌の増殖を抑制するかどうか。
2) 増殖を抑制しなければ、増殖後においては、一方が他方を殺す現象はみられないか。

〔解答〕 松本佳巳（藤沢薬品中研）

臓器レベルの定着性は混合接種することによって上る。但し、背部の接種部位においては0~72時間（感染後）では大きな差異はみられない。

In vitro の増殖性は Nutrient broth 中で検討したが、使用した *P. aeruginosa* No. 8 株と *E. coli* No. 2 株とも、混合接種して培養しても、単独の増殖状態と変化がみられない。

19. 細菌性肺炎のモデル (第3報)

松本慶蔵・宇塚良夫・永武毅
鈴木寛・玉置公俊・井手政利
長崎大学熱研内科

急性肺炎の化学療法に関しては、その基礎的実験として、腹腔内菌接種法によっては到底これを解析することができないとの観点から、噴霧感染によるマウスの実験肺炎系を確立し、昭和52年胸部疾患学会総会に報告し、そのうち100%死亡する *Klebsiella pneumoniae* B-54株による肺炎を用いた化学療法検討成績の一部を第25回本学会総会で報告したが、今回はそれ以後の成績について報告する。

1. 本噴霧感染装置により、約100匹のマウスに同時に同一菌量をテイクさせることが可能で、噴霧菌液濃度(Y C.F.U./ml)と肺内定着菌量(X C.F.U./マウス肺)は $\log Y = 0.823 \log X + 5.23$ である。菌液濃度は吸光度計で調整している。

2. 本実験系の LD_{50} は 9.7×10^7 /マウス肺である。

3. 約500 LD_{50} をテイクさせると、12時間後から肺内菌数の急速な増加と肺炎形成を認め、48~72時間で100%死亡する。この系を用い、12時間後から下記薬剤の皮下注射を行ない肺内菌数を中心に検討を行なった。

(a) CEZ 50 mg/kg を1回投与量とし、(i)12時間毎投与：コントロールと同じ。(ii)6時間毎投与：36時間まで菌増殖抑制、その後コントロールと同じ増殖曲線で72~121時間で死亡。(iii)3時間毎投与：138時間後までの治療中、肺内菌数は 10^4 C.F.U./マウス肺に抑えられ死亡するものはないが、肺炎は明白に存在する。(iv)2時間毎投与：22回の投与で菌は 10^8 まで減少するが、治療中止後増殖し、中止後30時間で死亡する。67回投与では、96時間まで肺内菌数は 10^8 であるが、100時間以後肺炎病巣は縮小し、130時間で菌は <10 となる。治療中止後36時間でも菌は検出不能で、肺炎は治癒した。

(b) CEZ 50 mg/kg + GM 0.5 mg/kg の3時間毎投与では菌数減少は速やかで13回(48時間)投与で菌数は 10^2 C.F.U./マウス肺以下に減少する。治療中止後48~72時間で半数が死亡したが、100時間後も生存したマウスで肺炎の治癒を認めた。

[追加] 宇塚良夫(長崎大熱研内科)

①第25回本学会総会に報告したとおり、50 mg/kg, 200 mg/kg, 800 mg/kg と増量すれば1回の投与で菌数を抑制する時間は2時間から6時間に延長するが、臨床例に近づける目的から1回投与量を50 mg/kg としてお

り、大量投与による治療は試みていない。②CEZ 50 mg/kg 投与時のこの系のマウスにおける血中および肺内CEZ濃度ならびに15~30分毎の菌数の動きについても前回報告しているが、肺内はCEZ投与後1.5時間で検出不能となり、肺内菌数はCEZ投与後減少して1~2時間で最少となり、3時間後に投与前の値に回復する。ゆえに治癒させるにはそれ以下の投与間隔が必要である。血管・血流の豊富な肺においてはCEZの濃度上昇・消失も速やかであり、その点で腹腔内感染と差が出るものと考えられる。

20. *Pseudomonas* 属菌による実験的腎盂腎炎の成立について (第1報)

大井好忠・川島尚志・後藤俊弘
小島道夫・岡元健一郎
鹿児島大学泌尿器科

化学療法の普及と条件の悪い宿主の生存とが相俟って、いわゆる opportunistic infection の機会が多くなり、opportunistic pathogen として最近ではブドウ糖非酵糖グラム陰性桿菌が問題視されるようになった。ブドウ糖非酵糖グラム陰性桿菌のうち、*Pseudomonas* 属菌の尿路にたいする病原性を検討する目的で、実験的腎盂腎炎の成立を家兎を用いて検索した結果について報告した。今回は第1報として、*Ps. cepacia* TMS 393, *Ps. maltophilia* TMS 229株を用いた成績についてのべた。

両菌を30°C 1夜培養し、その100倍稀釈液を家兎右尿管から上行性に接種し、尿管に軽く狭窄を作成したのち、1週間後に屠殺した。*Ps. cepacia* 接種群では腎・腎盂尿に生菌をみとめず、病理組織学的に軽度の腎盂腎炎の成立をみとめたただけであった。*Ps. maltophilia* 接種群でも腎・腎盂尿中生菌を3羽中2羽にみとめたものの腎盂腎炎の成立は極めて軽微であった。Endoxan 2 mg/kg, 5 mg/kg 1週間筋注射与した後、*Ps. cepacia* 10^8 , 10^9 /ml 接種した場合にも、生菌を証明するに至っても組織学的所見の増強はみられなかった。Endoxan 2 mg/kg 投与後 *Ps. maltophilia* を接種した場合、3羽中1羽に典型的腎盂腎炎の成立をみとめ、腎・腎盂尿中生菌も 10^8 以上に達した。Endoxan 5 mg/kg 投与例でも1羽は腎盂腎炎は成立した。しかし *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Serratia* に比し腎盂腎炎の成立頻度・程度ともはるかに劣った。そこで Endoxan 50 mg, 100 mg/rabbit を静注後に *Ps. maltophilia* を 10^8 接種したところ程度の差はあれ、全例(6羽中)に腎盂腎炎の成立をみた。各群1羽ずつ典型的腎盂腎炎をみとめた。本菌による腎盂腎炎は髄質とくに集合管ないし遠位尿管周囲の細胞浸

潤を主病変とすることが多いという印象を得た。

〔発言〕 志摩 清 (熊大一内)

先生の腎臓瘍作成の御研究は前から興味深く拝聴しておる。

今回の Cyclophosphoridase (CY) を用いられた実験で 100 mg/kg でも lesion の作成はあまり程度が強くないように思えるが。

おそらく CY 100 mg/kg では low dose で suppressor T cell だけを抑制し B cell 系には作用していないように思う。

300 mg~1g/kg 使用されると B cell 系にでも充分作用し活性免疫の低下により腎臓瘍も強いものが作製されるものと思う。

21. 各種抗生剤の白血球機能に及ぼす影響 (第2報)

白血球の Random mobility に及ぼす影響

朝長昭光・渡辺繁徳・林 敏明
堀内信宏・中富昌夫・広田正毅
森 信興・那須 勝・有藤 厚
原 耕平

長崎大学第2内科

我々は、第23回本学会総会において、各種抗生剤の好中球機能に及ぼす影響を、とくに NBT 還元能の面から検討し報告したが、今回は白血球の Random mobility について検討を加えたので報告した。

(方法) CLAUSEN の方法に準じ、Agarose-Agar plate を用いた。すなわち、1.1% Agarose-Agar 加 HEPES-TC 199 の plate に径 3 mm の well を作製した。健康成人から、ヘパリン加静脈血 50 ml を採血し、デキストラン添加後、leukocyte rich plasma を分割採取し、Hanks 液にて洗滌後、馬血清と共に、HEPES-TC 199 で浮遊液とした。この白血球浮遊液 9 μ l と種々の濃度の抗生剤 1 μ l とを上記 well 内に注入し、overnight incubation 後、白血球の Random mobility を観察した。各種抗生剤の濃度は、ペニシリン系 (PCG, ABPC, AMPC, CBPC, SBPC) およびセファロsporin 系 (CER, CET, CEZ); 0.1, 10, 100 μ g/ml, SM·KM; 0.1, 10, 50 μ g/ml, GM; 0.1, 1, 10 μ g/ml, JM·RFP; 0.1, 10, 100 μ g/ml, EM; 0.1, 1, 10 μ g/ml, TC·LCM·CP; 0.1, 10, 50 μ g/ml, CL; 0.1, 1, 10 μ g/ml の範囲において検討した。

(結果) 対照群に比し、白血球 Random mobility が 10% から 15% 減少したものの、PCG, ABPC, CBPC, SBPC, AMPC, CET, SM, KM, GM, EM, REP の 11 種

類。16% から 20% の減少をみたもの、CER, CEZ, JM の 3 種類。21% から 25% の減少をみたもの、TC, LCM, CL, CP の 4 種類であった。また、低、中、高濃度の 3 種において、濃度差をみてみたが、はっきりした濃度差による遊走面積における減少の違いは認められなかった。

(考案) これは、単なる非特異的な薬理学的作用によるものか、LMIF の関与によるものか不明であるが、抗生剤の抗原性については明瞭ではなく、これらの lymphokine が overnight incubation で、どれほど induce されるかも不明であり、また、本実験系からしても、後者の可能性は乏しいものと思われる。

〔追加〕 朝長昭光 (長崎大2内)

濃度差における Random mobility の減少の差は、一見、データ上、一部の抗生剤において差があるように思われるものがあつたが、遊走面積測定上、いくつかの誤差が生じるが、その該差範囲内と考えられ、濃度差はないと判定した。

22. 緑膿菌に対する小児白血球の食菌能、とくに抗生物質と抗体の影響

高島俊夫・広松憲二・小谷 泰
西村忠史

大阪医大小児科

難治性感染症の治療ではその基礎疾患によって化学療法だけでもってしても効果は期待出来ぬことも多く免疫療法の併用らが試みられている。今回我々はヒト白血球の緑膿菌食菌能について、抗緑膿菌抗生物質として CBPC, GM を選びそれらの薬剤の存在下で γ -グロブリン添加による食菌能への影響がどのように現れるかを検討した。実験方法は QUIE らの方法を modify して行なった。

ヒト白血球の緑膿菌食菌能は CBPC 1 MIC 存在下で抗緑膿菌グロブリンの効果が最も著明に現れた。GM では 1/4 MIC 添加時が最も著明であった。また CBPC, GM 存在下での抗緑膿菌グロブリンの量による添加食菌能への影響は、抗緑膿菌グロブリン濃度により差がみられる。

一方、CBPC, GM 存在下での普通 γ -グロブリンの食菌促進効果は、CBPC, GM いずれの条件下においてもみられず、抗緑膿菌グロブリン添加時と明らかにならなかつた。

Opsonization における血清 OEP 抗体価の違いは、GM, CBPC 存在下での抗緑膿菌グロブリンの添加効果に影響を及ぼし、添加血清の OEP 価の低下により GM 1 MIC でも食菌能促進効果が現れ、この傾向は CBPC 1/4 MIC でも同様である。すなわちヒト白血球の緑膿菌食

菌能において抗緑膿菌薬剤 GM, CBPC 存在下でのグロブリンの影響は抗緑膿菌グロブリンにおいて著明にみられたが、薬剤濃度との関係には添加血清抗体の存在も影響するようであった。

〔質問〕 広田正毅 (長崎大2内)

先生の実験系には血清を添加してあるか。

〔解答〕 天野正道 (川崎医大泌尿器)

血清は加えていない。したがってオプソニンを加えていないことになる。

23. 化学療法剤存在下の白血球殺菌能にあたるリゾチームの影響について

天野正道・田中啓幹・大森弘之
川崎医科大学泌尿器科

化学療法剤の感染防御能への影響を解明することの重要性にかんがみ、白血球機能を取り挙げ、遊走能、貪食能、殺菌能に与える化学療法剤の影響について検討し、取り挙げた薬剤の半数で機能低下を認めた。次に卵白リゾチームを取り挙げ、化学療法剤存在下で貪食能を亢進させるか否かを *in vitro* で検討し、検討した延べ20薬剤中2/3に亢進作用が維持された。

今回、白血球殺菌能についても同様にリゾチームが化学療法剤存在下の白血球殺菌能を亢進させる作用が維持されるか否かを *in vitro* で検討した。

〔実験方法〕 1) 使用菌株: *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株, 菌数 1×10^8 /ml. 2) 使用化学療法剤: CBPC, CER, ABPC, TC, GM, KM, PRM, CP, NA, 濃度 0.02~2.00 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の5濃度. 3) 好中球の採取: 正常人, 2次性腎盂腎炎患者から採血, Dextranにて分離し HBSS に浮遊, 1×10^6 /ml. 4) Lysozyme: 卵白 Lysozyme 使用, 濃度 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 5) 分注, 反応: Ps. (0.1 ml), 好中球 (0.1 ml), HBSS (with or without Chemotherapeutic agent 0.4 ml), HBSS (with or without Lysozyme 10.4 ml) を分注, 各試験管を 37°C 振盪温置 3 時後の 1 ml 中の残存生菌数を求めた. 6) 好中球殺菌能に及ぼすリゾチームの影響の判定基準: 峯の方法にて $k = \log(a \cdot p / b \cdot c)$ a: 化学療法剤+細菌, b: 好中球+化学療法剤+細菌, p: 好中球+細菌, c: 細菌で K with Lysozyme と K without Lysozyme を比較した。

〔実験成績〕 正常で, ABPC, GM, CER で著明に, CP, NA で中等度の殺菌能亢進をリゾチームの影響で示し, 腎盂腎炎では CER, ABPC, KM, PRM, NA で軽度の亢進を示した。

24. 腎不全患者尿の抗菌作用とその因子 (2)

加藤直樹・栗山 学・鄭 漢彬
河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

腎不全患者尿の抗菌作用に関して, 前回報告した, *S. aureus*, *E. coli* に加え, 今回は *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *S. epidermidis* に対する抗菌作用を検討した。その結果, *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* に関しては慢性腎不全患者尿のほうが健常人尿に比べ, 8時間目または12時間目まで菌が増殖しやすい傾向にあったが, 24時間目では差がみられなかった。*P. mirabilis* に対しては, 健常人尿とは異なり, 明らかに細菌増殖抑制的に作用するものがみられた。*S. epidermidis* の場合は, *S. aureus* の場合と同様に, 大部分の慢性腎不全患者尿は細菌増殖抑制的または殺菌的に作用した。*P. mirabilis* と *S. epidermidis* の形態学的変化を走査型電子顕微鏡で観察したところ, 前者では, 長径がより長くなり filamentous になったものが多くみだされ, 球形に変形したのも時にみられた。後者では, 表面が粗雑になり, 桑の実状を呈するものや, 球形を保持できなくなっているものが多くみられた。抗菌因子として, *S. epidermidis* では, リゾチームが主体をなすようであるが, 健常人尿そのものにリゾチームを添加しても効果がみられ, しかも Egg White Lysozyme でも多少の効果がみられる所見は, *S. aureus* とは異なるものである。また, 健常人尿を希釈し, 浸透圧を下げた場合は, Egg White Lysozyme, Human Lysozyme いずれでも菌の増殖はみられなかった。*P. mirabilis* に対する抗菌因子に関しては, 検討を加えてないが, 尿中のリゾチーム濃度と抗菌力とが平行しない点は尿中の他の因子, つまり慢性腎不全患者尿中に多く検出される免疫グロブリンなどが影響しているのか今後の問題と思われる。

〔質問〕 志摩 清 (熊大1内)

Lysozyme の由来について

尿中に出現する白血球マクロファージからも release されるので, 腎不全で Lysozyme の高い場合の尿中の細胞の種類について。

〔解答〕 加藤直樹 (岐大泌尿器)

すでに知られているように尿細菌の再吸収機能が低下している renal failure patient では low molecular protein である Lysozyme は尿中に多く検出される。その Lysozyme の由来は, 多核白血球などの崩壊によるものかなどは不明のようで, 演者らも調べていない。

25. *Serratia marcescens* の尿路感染例における抗体価測定について

厚 繁 男・成瀬 順・青木 紀生
社会保険中京病院検査部

大島 伸一・浅野 晴好・小野 佳成
社会保険中京病院泌尿器科

藤田 民夫・名出 頼男
名古屋保健衛生大学泌尿器科

Serratia marcescens の尿路感染例の免疫学的反応を知る目的で、血中抗体価の測定および Antibody Coated Bacteria (以下 ACB と略す) の検出を試みた。

対象材料; *Serratia marcescens* が尿から分離された患者の尿、血清およびその菌株。

検討内容; 血中抗体価の測定は、最初 MCCABE らの蛍光抗体法を用いたが、終末点を決定し難く定量が困難であったため、ゲル内拡散法および凝集素価法を試みた。

ゲル内拡散法は、固定した菌を加えたアガロース平板の穴に、患者血清を入れ、反応後抗ヒト IgA, IgM, IgG ヤギ血清を添加して沈降リングの出現を観察するという方法で、①添加する患者血清量の変化、②ゲル内に混合する菌量、③反応の特異性、④正常人血清を用いた反応沈降リングの分布について検討した。また凝集素価法には、使用する菌のK抗原除去の問題、および他患者からの菌株を用いた場合、および正常人血清にその測定値について検討した。ACB の検出については、THOMAS らの方法を用い、観察像および菌結合抗体の分布について検討した。

結果; ゲル内拡散法において、添加する患者血清量を多くすると、出現する沈降リングの直径は小さくなった。またゲル内に混合する菌量は、その量を多くすると、沈降リングの直径は、いくぶん小さくなった。そして反応の特異性は、何らかの形で非特異的要素を除去すれば、高くなると考えられるが、現在のところは、あまり特異性が高くない。正常人血清を用いた沈降リングの分布は IgA, IgM, IgG とも比較的幅広い分布を示した。

凝集素価法による使用菌のK抗原除去の有無は、測定値にあまり影響を与えなかった。また他の患者の菌株を用いた場合には、低値を示す場合を認め、正常人血清 65 名にては全て 4 倍以下であった。ACB については、その陽性像は、連鎖状または不規則に凝集し鮮明な像として観察され、IgA には陽性を示さなかった。

〔質問〕 志摩 清(熊大1内)

(1) primary response の場合 B cell よりプラズマ

細胞より IgM 後に IgG, さらに secondary response の場合は主として IgG が release される。そこで局所での ACB も初期は IgM で後期、また再燃時には IgG が Bacteria に附着していると考えられる。

(2) ACB 陽性は上部および下部尿路感染との鑑別になるか。

〔解答〕 名出頼男(保健衛生泌尿器)

我々の呈示した症例は、種々の条件から、異なった菌株による Cross infection の多いもので、ACB が陰性化するのには、dominant な株が変わるため、その度毎に primary response を起すため、IgG による ACB (我々の見た例では ACB 陽性はすべて IgG 抗体によるものであった) が出現するまでは ACB 陰性という現象が続くものと考えられる。

26. ACB, 血中抗体価測定による

Serratia marcescens 尿路感染症患者の免疫学的反応の動的分析について

藤田 民夫*・石出 頼男*・原 繁 男**
成瀬 順**・青木 紀夫***・大島 伸一***
浅野 晴好***・小野 佳成***

* 名古屋保健衛生大学泌尿器科

** 社会保険中京病院検査部

*** 社会保険中京病院泌尿器科

Serratia marcescens による上部尿路感染症患者の免疫学的背景を動的に分析した。方法は患者尿中の、Antibody coated bacteria の検出、患者血清中の抗 *Serratia marcescens* 凝集素価測定および共同研究者の原の考案した免疫拡散法による IgG, IgA, IgM 各分画の抗 *Serratia marcescens* 抗体の測定を臨床的経過を追いつつ複数回行ない、それらを分析した。

ACB の陽性化は初回感染群 7 例中 6 例に認めその陽性化までの日数は 3 日, 8 日, 19 日, 22 日, 26 日とバラついた。再燃例 3 例(4 回)の ACB の観察では 1 日, 1 日, 4 日, 9 日と全例に陽性化し若干後者の陽性化が早かった。また、ACB 陽性者の ACB 陰性化までの日数は 12 日から 24 日間とある程度の幅がみられた。また、免疫拡散法による抗体価の上昇が見られたにも拘らず ACB の陽性化しない 1 例も観察された。以上から ACB の *Serratia marcescens* による上部尿路感染症患者尿中での高い陽性率が確認されたとは言え、その陽性化のパターンが患者間で極めて異なることが解かった。そのため ACB 検出を localization study としての screening 法とするためには、本法を極めて頻繁に行なうことが望ましい。

血中抗体価測定により ACB 陽性時には必ず高い抗体価を示し(主として IgM 分画の上昇)たが, ACB 陰転後も高い抗体価を示すことが多かった。

ACB 反応と血中抗体価の動きに不相關を示す症例が一部にあったが, その理由として1つには血中抗体価の推移だけで局所の免疫反応を知ることはできないということと, 他には ACB 検定の対象となった菌体と測定された抗体間での特異性に差がある可能性があるということによると思われた。今後はさらに *Serratia marcescens* による上部尿路感染症の免疫学的分析の際, ACB 陽性となった菌株を使用しての抗体価測定を行ない, その推移を観察することによってその本態の詳細が明らかにされよう。

〔質問〕 齊藤 厚(長崎大2内)

1) 血中抗体価は早期に IgM, おくれて IgG が上昇してくることは当然であるが IgG でみた ACB が早期に陽性となり, おくれて陰性化するという現象は如何お考えか。

2) いったん, 陽性になった ACB が, 数日間で陰性化しているが, 感染が持続しているのにどうして, そのような現象がおこるのか。

〔解答〕 藤田民夫(名古屋保健衛生大泌尿器)

1) 尿中 ACB は IgG であって primary response による抗体上昇は Systemic な Immunological response と local response との相違によると思われる。

2) localization study (上部尿路, 下部尿路) の鑑別。他の報告(THOMAS *etc.*)では上部尿路に ACB の検出率が高く, 下部尿路では ACB 陰性である。このことによって localization study が可能であるといっている。

27. 急性白血病に合併した敗血症とその治療

大野 竜三・江崎 幸治・加藤 幸男
山田 一正

名古屋大学第一内科

急性白血病に合併する重症感染症の検討を目的とし, その予後の重篤な点および起炎菌ははっきり同定しうる点から敗血症だけをとりあげ検討した。1969年から1977年まで当教室に入院した成人急性白血病患者のうち, 47症例に 52例の敗血症の合併をみた。発生件数は年々増加し, 40症例は過去5年間に発症したものである。起炎菌は *Pseudomonas* 14, *E. coli* 13, *Klebsiella* 6, *Serratia* 5, *Aeromonas* 4, *Acinetobacter* 3, *Ent. cloacae* 2例などグラム陰性桿菌が 55種中(3例が混合感染) 49種 89%と圧倒的に多数を占めた。その他

Staph. aureus 1, 嫌気性菌 3, *Cryptococcus* 2, *Candida alb.* 1例であった。敗血症発生時の併発感染症は肺炎 16, 肛門周囲膿瘍 8, 皮下組織炎・筋炎 8, 歯肉炎・口腔内炎 6, 明らかな併発感染症を認めなかったものの 18例であった。敗血症発生時の末梢血好中球数は 0であったもの 17例を含め, 45例は 500/cmm 以下であり, 中央値は 40/cmm であった。これらの敗血症に対し, CET, CEZ (以上 8g/日), CBPC, SBPC (以上 20g/日), GM (160mg/日), DKB (200mg/日)を中心とした抗生物質大量併用投与を熱発直後から開始し, また無効の場合 48時間毎に交替使用した各種抗生物質効果の充分でない時は, Celltrifuge 等から白血球を分離し輸注した。治癒率は抗白血球療法施行前発生した敗血症例 3/3, 初回寛解導入期発生例 18/21, 再発時寛解導入期発生例 5/6, 強化療法施行後発生例 2/2 で計 28/32 であったが, 白血病のコントロールが不能となった終末増悪期に発生した例では 4/20 であった。したがって, 急性白血病に合併する敗血症はグラム陰性桿菌によるものが多く, かつ高度の顆粒球減少状態にあるため重篤であるが, 寛解導入期に発生するものは, 抗生物質大量併用投与, 白血球輸血などのエネルギーな治療により, 大部分は治癒可能と考えられる。

〔質問〕 加藤康道(北大2内)

1) CET または CEZ と Aminoglycoside を併用される場合, 副作用の観点から CEZ 8~12g の投与量は問題がないか。

2) Fever の Episode の場合血中菌検出率はどの程度であるか, 御教示願いたい。

〔解答〕 大野竜三(名大1内)

(1) 通常使用量より確かに大量であるが, 敗血症患者の末血成熟顆粒球数はわずか 40/cmm であったことからこのような大量がぜひ必要であると思われる。そのため重篤な副作用はとくに認めていない。

(2) 頻回に静脈血培養を行なっているが, 白血病患者の感染症中菌血症の証明できる症例の頻度は決して高くない。

〔解答〕 堀内 篤(近畿大3内)

急性白血病の敗血症を疑わせる例から動静脈血培養による菌の検出率は, 80%と高率のデータを出しているところもあるが, 多くは 50% 以下で検出率は低い。

28. 血液疾患に合併した帯状疱疹に 対するインターフェロンの投与経験

植田高彰・田窪孝行・柴田弘俊
長谷川義尚・中村博行・正岡 徹
吉武淳介

大阪府立成人病センター

ヒト白血球から作製されたインターフェロン (I. F.) は、骨肉腫やウイルス感染症に有効とされるが、その精製や大量生産の困難さから未だ臨床の応用は十分に為されていない。われわれは、最近2年間に、血液疾患治療中にみられた帯状疱疹患者7例にヒト I. F. を投与し、著効をみとめた。原疾患の内訳は、急性白血病寛解期にみられたもの4例、急性白血病再発後にみられたもの1例、悪性細網症1例、再生不良性貧血1例である。帯状疱疹の部位は、1例は顔面、1例は殿部から下肢、他の5例は胸部である。発病後3日目に I. F. を投与した1例以外は、5~10日目に I. F. を投与したが、その時の病巣の広がり大きく、背部から前胸部まで半身に及ぶものがほとんどであり、顔面のものは右前額から眼瞼、眼球結膜に至るものであった。いずれの症例も疼痛が著明であった。I. F. の投与方法・量は、5~15万単位を1回量とし、生理食塩水 5~30 ml に溶解し、罹患部周辺数10カ所に皮下注射し、のこりを帯状疱疹の水疱をつぶし全体に散布した。これを1~2回くりかえした。1例では1,000万単位を投与した。結果：鎮痛剤に Alleviatin, Tegretol などを併用したが、I. F. 投与全症例で疼痛の緩和が著明で翌日から疼痛が消失したものが多い。眼球結膜に至った症例も、視力障害を来さなかった。ごく初期に投与した例では、病巣の広がりがみられずに治癒したが、その他の症例では I. F. 投与後1~2週間目に完全治癒をみた。血液学的所見では、発病時にリンパ球の減少が存在したものが多いが、一定の変化はみられなかった。結語：帯状疱疹合併患者7例に I. F. を局所投与し、全例で有効であった。ことに疼痛に対して劇的な効果を見た。血液疾患においては、帯状疱疹などのウイルス感染症を合併することが多く、しかも重症ないしは致命的となることが多い。この点から I. F. は今後きわめて重要な影割を果たすと考えられる。

29. 5-FU とフトラフルの細胞内 局在について

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

大阪大学第2外科

マイクロオートラジオグラフィにより制癌剤の細胞内局在を検討する場合、標識制癌剤の比放射能が低いうえに、ほとんどの制癌剤が水や有機溶媒に可溶性であるため、実験操作中に目的とする標識制癌剤が溶媒中に拡散してしまい、その検出が困難であることが問題となる。

私どもは従来、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, 1973)を用い *in vivo* において腫瘍細胞を標識制癌剤でラベルし、その塗抹標本について wire loop 法による乾燥乳剤適用を行なうことにより数種の制癌剤の細胞内局在を検討してきた。今回は 5-FU (FU と略) とフトラフル (FT と略) の細胞内局在について報告する。

^3H -FU (比放射能 3.8~7.6 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) を担癌マウスの体重 1.0g あたり 1.0 μCi ずつ腹腔内投与した。 ^3H -FT (比放射能 21.9 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) は別の担癌マウスに、 ^3H -FU と同じ mol 濃度になるように投与した。このあと経時的に腹水を採取しオートラジオグラムを作製した。

^3H -FU の投与後 30 分でまず核内に銀粒子がみられ、ついで投与後 4 時間では核だけでなく細胞質にも銀粒子がみられるようになった。

^3H -FT の投与後 1 時間で細胞質ないしは核に銀粒子がみられ、2 時間以後では主として核に銀粒子が認められた。しかし ^3H -FT の投与後にみられる、これらの銀粒子は ^3H -FT そのものとそれに由来する ^3H -FU などの活性物質の両者によるものである。クロロホルムに対し FT は可溶であるが FU は不溶であるので、標本をあらかじめクロロホルムで処理して ^3H -FT を除去したのちオートラジオグラムを作製した。 ^3H -FT に由来する ^3H -FU などによると考えられる銀粒子は ^3H -FT の投与後 4 時間で核に認められた。そしてこの所見は前述の ^3H -FU の細胞内局在と一致している。

30. 癌患者における FH:1-(2 tetrahydrofuryl)-5 Fuluorouracil 細粒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

経口抗癌剤の組織内濃度の測定は、人癌組織では極めて困難ではあるが、有意義なものと考ええる。我々は FH カプセルを用い、術前投与した FH の癌組織内濃度を測定し報告したが、今回さらに FH の細粒を入手し、同様の研究を行ない若干の知見を得たので報告する。

FH 細粒は動物実験によりカプセル剤より吸収の速いことを認めているので、細粒 800 mg を手術前 1.5 時間前に内服させ、手術時摘出臓器を生食洗滌し、また臓器血行遮断時の末梢血を採取し血清を得、直ちに -20°C に凍結保存した。また、幽門狭窄症の患者に FH 細粒を内服させ、30分～6時間の採血を行ない、さらに術前悪性腫瘍を疑われ、病理学的に良性腫瘍と判明した患者の腫瘍内 FH 濃度を測定した。

幽門狭窄症を有する患者に投与した例は、正常胃に比して低値ではあるが、血中濃度の上昇を認め、定型的な 1 例は 30 分、1 時間、2 時間、3 時間および 6 時間値が、それぞれ 7.5, 11.1, 12.9, 13.6, 17.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり本剤はかなり長時間に亘って胃壁から吸収され、血中に存在することが認められた。

細粒の血中濃度および癌組織内濃度はカプセルに比して高い値をしめし、本剤はカプセル剤より吸収が良好であり、組織内移行も従って高くなることを認めた。

良性腫瘍に投与した例では、FH 濃度は癌組織と大差はないが、FU 濃度は 0.008 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以下であって、本剤が良性腫瘍では 5-FU に分解することが極めて少ない点を認めた。

人体の癌組織で一定量以上の均一に近い腫瘍を得る機会は極めて少ない点から考へ、ばらつきが多いが、これらの数値は治療上も極めて有意義なものと考えられる。

〔質問〕 藤本二郎 (阪大 2 外)

FH 由来の 5-FU の腫瘍組織内濃度について

(1) FH 由来の 5-FU は体液内では早期に出現するが、腫瘍細胞内へのとりこみは時間的にかなり遅れて起るのではないかと。

(2) FH 由来の 5-FU の腫瘍組織内濃度は、腫瘍組織内の血管の管腔や細胞間隙に存在するものが高濃度であるため、腫瘍細胞内のとりこみを正確に反映していない

のではないかと。

以上の 2 点につき御教示賜りたい。

〔解答〕 中村 孝 (天使病院)

大阪大学藤本先生から腫瘍の局所の 5FU のとりこみはかなり遅れるのではないかと、組織内の血液および細胞間液内の量も測定しているのではないかととの質問あり、内服後の時間からみて局所の 5FU 量はほぼ測定出来るものとする。症例では血液および細胞内液を除外することは不可能であり生食等を注入するとかえって因子を複雑にするため我々は表面に附着した FH を生食にて洗滌するだけに止めている。

31. 癌化学療法の効果増強に関する検討

神谷 厚・宮地洋二・水野 勇
奥村 恪郎・江崎柳節・由良二郎
柴田 清人

名古屋市立大学第 1 外科

癌の進行に伴い、抗癌剤の癌病巣内移行の低下が認められ、その背景因子の 1 つとして癌の進行に伴う血漿中凝固線溶因子、血清糖蛋白の増加があげられる点について我々は報告してきた。ここでこのような担癌体における特殊な凝固線溶動態、血清糖蛋白の変動を把握し、これを逆利用した線溶療法を行なうことが抗癌剤の癌病巣内移行を亢進させ、ひいては癌化学療法を有効にするものと考え、種々の検討を行なった。また線溶療法を施行するにおいて、血漿中 plasmin inhibitor の意義についても合わせて検討したので報告する。

(1) 癌の進行に伴い、血漿中 Fibrinogen, α_1 -Antitrypsin, α_1 -X, Ceruloplasmin は階段状に増加するのを認めた。 α_2 -Macroglobulin, Plasminogen は顕著な変動は示さず、末期癌症例において前者では著明な高値を後者では著明な低値を示すものが認められた。

(2) 抗癌剤 (5-FU) の癌病巣内移行量と上記血漿因子との間には、Ceruloplasmin を除いて逆相関関係が認められ、上記血漿因子の増加が抗癌剤の癌病巣内移行をはばんでいる可能性が示唆された。

(3) Urokinase, Dextran sulfate を使用することにより、一過性に上記血漿因子の正常域への改善傾向が認められ、抗癌剤 (5-FU) とこれらの薬剤の併用により、抗癌剤の癌病巣内移行が 2 倍～10 倍に亢進することが認められた。

(4) Plasmin inhibitor である α_2 -Macroglobulin が高値を示す症例では、抗癌剤の癌病巣内移行の面で Urokinase の効果が期待できない事実が認められた。

〔質問〕 佐野開三 (川崎医大外科)

抗癌剤に UK を併用するときの適量はどの位であろう

か。case by case で考えねばならないと思うが。

〔解答〕 神谷 厚 (名市大1外)

動物実験では、UK は高単位使えば使うほど、有効であることを認めている。我々の教室では、癌化学療法施行時 UK 12,000 単位を併用している。

32. 末期癌，主として再発癌に対する化学療法

堀谷喜公・山本康久・佐野開三
川崎医科大学消化器外科

消化器癌も一部を除いては curative resection が出来る症例が飛躍的に多くなったものの、手術不能癌あるいは再発癌の症例も依然として多い。これらの診療も決してゆるがせには出来ず、化学療法の重要な対象となりうる。

1973年12月から1977年8月までの当科における消化器癌291例でこのうち末期癌は胃癌37例、結腸癌6例、直腸癌8例、肝癌5例、胆管癌2例、膵癌4例の62例、再発癌は胃癌14例、十二指腸癌1例、結腸癌4例、直腸癌1例、胆道癌2例の22例である。

末期癌57例と再発癌14例に対して化療を行ない、末期癌には5FuまたはMMC単独療法あるいは5Fuと他剤の併用療法を、とくにMF療法とMFC療法を多く用いた。

再発癌では5Fu単独療法とMF療法が多い。再発癌の化療群では1年生存率は25%で、非化療群は再発後7カ月で生存0となる。再発癌化療例の有効例は3例(21%)で、局所再発および肝転移例にみられたが、癌性腹膜炎を来した例には無効であった。

胃癌のStage IIIの3例に術後1年以内の再発がみられAdjuvant Chemotherapyをより有効にするため、外来での慎重な診療が必要と考える。再発癌の非化療群の化療を行なえなかった理由として悪液質、黄疸、腸閉塞等が多かった。

末期癌および再発癌の化療の副作用は、化療を行なった71例中、白血球減少8例、血小板減少と肝機能障害は各4例、食欲不振5例、悪心、嘔吐7例などが多い。5Fu単独療法では白血球および血小板減少はなく、FT207は消化器障害は1例だけであった。MF療法では50%の高率に何らかの副作用がみられた。47才男の胃癌再発例で、胃全摘後2度にわたり姑息的外科的治療とともに化療、放射線療法を併用し、再発後2年8カ月現在生存で、5Fuによる化療を行なっている症例も供覧した。

〔質問〕 酒井克治 (大阪市大2外)

制がん剤投与群と非投与群の1年生存率に大きな差がみられるのは、非投与群の宿主が制がん剤を投与できな

いほど悪液質の状態に陥っていたためと考えてよろしいか。

〔解答〕 堀谷喜公 (川大消化器外科)

再発癌の非化療例は入院時に悪液質、腸閉塞、黄疸等で全身状態があまりにも悪く主治医が化療を行なえないと判断したもの。これらは長期生存は望めない。

33. 進行・再発乳癌に対するEDX治療，とくにEDXによる卵巣機能障害が，好影響を与えたと考えられる3症例について

森本 健・上田隆美・平尾 智
藤本幹夫・酒井克治
大阪市立大学医学部外科学第2教室

まへの本学会でEDX投与によって無月経になった乳癌患者の血中エストロゲン、プロゲステロン、LH、FSH値が自然閉経後例や卵摘後例と同様なpatternを示しており、EDXによってmedical oophorectomyが行なわれたと考えてよいことを報告した。今回は閉経前の進行・再発乳癌例にEDX投与を試みたところ、無月経化とともに著明な病状の改善を認められた3症例を報告し、そのホルモン動態について考察した。

症例1 46才女。昭和52年1月腰背部痛と両側乳房腫瘍を訴え来院、両側腋窩・鎖上にリンパ節が触知され、全身に骨転移を認めた。EDX投与をはじめたところ、リンパ節触知不能、乳房腫瘍縮小、腰背部痛消失と無月経化とを認め、血中・尿中エストロゲンの著明な低下がみられた。症例2 43才女。昭和48年4月右乳癌拡大根治術をうけたのち、5FU内服をつづけていたところ、昭和50年1月右胸鎖関節部にクルミ大腫瘍が出現、胸部レ線像上右胸水があり、乳房再発と診断して、EDX投与をはじめた。3カ月後無月経になり、腫瘍縮小、胸水消失を認め、血中エストロゲン、LH、FSHは閉経後のpatternを呈していた。症例3 40才女。昭和46年5月右乳癌拡大根治術をうけ、放射線療法を追加された。昭和49年3月腰痛出現、レ線で頭蓋・骨盤・腰椎に脱灰像がみつかった。FT-207投与で改善を認めず、EDX投与に変更したところ、2カ月後に無月経化、alk-P-ase減少、疼痛軽減をきたした。休業後一時病状が悪化した。再開によって再び軽快した。EDX投与後の血中エストロゲン、LH、FSH値は閉経後patternを呈していた。

抗腫瘍剤の作用主体がmedical oophorectomyであったかどうかはなお確かでない。今後EDXの抗腫瘍効果とホルモン・レセプターとの関連を追求したいが、ホルモン療法に対する反応性を予知できない症例に対して

EDX 投与は1つの方法と思われる。

〔追加〕 酒井克治 (大阪市大2外)

進行・再発乳がんの治療には、ホルモン療法(外科的、ホルモン療法、ホルモン剤内服によるホルモン療法)が first choice と考えられているが、EDX による癌化学療法は閉経前乳がん例にホルモン療法をかねた制がん化学療法と考えられ、試みられてよい治療法の1つと思われる。

34. 新しい制癌剤 FD-1 の臨床試用成績

藤本幹夫・森本 健・上田隆美

平尾 智・酒井克治

大阪市立大学医学部外科学第2教室

FD-1 は FT-207 の pyrimidine 核 N₃ にもう1つのフラン基が結合したもので、enzymatic あるいは spontaneous にフラン基がはずれ、FT-207 と 3-furanyl-5-FU になり、さらにこれらが同様の作用をうけて5-FU となるとされている。したがって、FT-207 に比べて高い血中5-FU 濃度がえられ、しかも持長する。われわれは癌患者3例に FD-1 150 mg 内服後の清中および胆汁中濃度を測定した。その結果、FD-1 初回投与例では血清中5-FU 病度は 0.03~0.05 $\mu\text{g/ml}$ を示し、胆汁中5-FU 濃度も血清中とはほぼ同じ値を示した。ところが、FD-1 治療中の患者では血清中 FT-207 濃度が 10 $\mu\text{g/ml}$ 前後の異常高値を示し、逆に血清中5-FU 濃度は 0.01~0.02 $\mu\text{g/ml}$ と低くなっていた。これは FD-1 を 3-furanyl-5-FU あるいは FT-207 を 5-FU に活性化する酵素に限度があるためと推定される。

現在までに本剤が投与された末期あるいは再発腺癌症例は 19 例で、そのうちわけは甲状腺癌4、乳癌6、胃癌3、胆道・膵癌4、結腸・直腸癌2例である。1日投与量別に効果をみると、A群(1日 200 mg 投与群)3例中には有効例がみられず、B群(200→400→600 mg 投与群)4例中2例、C群(300→600 mg 投与群)5例中1例、D群(1日 600 mg 投与群)7例中2例が Karnofsky 基準 0-C 以上の効果があったと判定された。B、C 群ともに1日 600 mg に増量してはじめて効果がみられており、1日量として 600 mg が必要と考えられる。疾患別の効果をみると、甲状腺癌4例中1例、乳癌6例中1例、胃癌3例中2例、結腸・直腸癌2例中1例が Karnofsky 基準 0-C 以上と判定された。

副作用として、食欲不振、悪心・嘔吐などの消化器症状を訴えたものが9例(47.4%)にみられたが、造血臓器や肝・腎機能に対する障害は軽度であった。今後、投与量、投与方法、剤型などを工夫すれば、さらにすぐれた効果が期待される。

〔質問〕

田村陽一(山口労災外科)

FT-207 よりも血中 5FU 濃度が高くなるようであるが、FD-1 投与による免疫能への影響は如何。臨床的に、末梢リンパ球の減少などは。

〔解答〕

藤本幹夫(大阪市大2外)

FD-1 使用症例の免疫能検査は充分行っていないが、臨床免疫低下をおもわすような症例は経験していない。リンパ球数の減少もみとめていない。

35. 抗生物質の体内動態における

蛋白~組織結合について(第1報)

Acetone による除蛋白について

荒谷春恵

広島大学医学部薬理学教室

生物学的方法による抗生物質の体内消長の検討にあたり、Homozenate の作製法などが種々論じられている。

50% Acetone 処理による除蛋白の際の血中濃度および臓器内濃度について検討した。

1) 健常ウサギに Minocycline 10 mg/kg, Ampicillin 50 mg/kg, Mezlocillin 50 mg/kg, Gentamicin 5 mg/kg および Dibekacin 5 mg/kg を耳静脈から注射した際の生物学的半減期および初期濃度(IL)を算出した。Minocycline では磷酸緩衝液処理群(B群)で3倍および Acetone 処理群(A群)で20倍と初期濃度があきらかに増大した。Minocycline の蛋白結合率がほぼ99%であるので、Acetone 処理により、その結合は解離されたものと考えられる。Ampicillin ではA群とB群に差はみられないが、Mezlocillin では初期濃度はA群で50%増加した。Gentamicin および Dibekacin では10~30% A群の初期濃度が増加した。したがって、Acetone により血中での蛋白結合はほとんど解離するものと推定される。

2) 健常 Wistar 系ラットに Minocycline 10 mg/kg および Mezlocillin 100 mg/kg を尾静脈から適用した際の、血中および臓器内濃度を検討した。

初期濃度はA群でそれぞれ増加したが、ウサギの場合に比べその程度が低く、したがって、種による差がみられた。

3) 蛋白結合率との関係をみると、初期濃度はB群で逆相関およびA群で正の相関をしめた。

4) Minocycline のラット臓器内濃度は、A群であきらかに大であり、血中濃度の場合に比べ、臓器親和性が大であることがうかがわれる。

〔質問〕

村川武雄(藤沢薬品中研)

(1) リン酸 buffer 処理、トン処理を実施して血清

中濃度を測定しておられるが、それらの値と、血清希釈のスタンダードを用いて測定した時の値を比較するとどうなるか。

(2) 抗生物質の抽出性は抗生物質それぞれの脂溶性などにより異なり、それぞれの抗生物質に応じた溶媒を用いるのがよいと思われるが、この実験でとくにアセトンを用いた理由は。

(追加) 血清中の総濃度を測定するには血清希釈の標準液で Bioassay すると測定できることとアイソトープを用いる実験、その他から我々は確認している。

[解答] 荒谷春恵 (広大薬理)

1) Serum を用いた Standard curve を用いた際は、Acetone 処理群よりやや低値であった。

2) Acetone を用いたのは、極性などよりも抗菌作用に対する影響が少ないからである。

36. 家兎ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する研究 第3報

アンピシリンの髄液中濃度半減期推定のこころみ

森川嘉郎・春田恒和・藤原 徹
小林 裕

神戸市立中央市民病院小児科

(目的) 化膿性髄膜炎の治療においては、使用する抗生剤が髄液中に充分移行することが1つの重要な条件であるが、我々がおこなってきた家兎ブドウ球菌性髄膜炎で抗生剤投与後3つの時点での髄液中濃度、髄液血清比を比較する方法では抗生剤間の優劣決定は困難であった。すなわち同一量の抗生剤を投与しても、血中濃度が薬剤によってちがうため、たんに髄液中濃度だけの比較では意味がなく、また血中濃度半減期が薬剤によって異なり、しかも髄液中濃度半減期がより長い場合、検体採取時間によって髄液血清比が大きく変化し、この百分率の比較もまた意味がないと考えられた。そこでABPCを選び、髄液中移行度の評価法の1つの試みとして、髄液中濃度半減期および髄液中移行量ともいうべき値を算出してみた。

(方法) 白色健常家兎(体重2kg前後)の大槽内に黄色ブドウ球菌209P株の菌液0.5mlを注入し、24時間後に実験に供した。ABPCは100mg/kg one shot 静注後同一個体から経時的に髄液、血液を15分ごとに2時間45分まで採取し濃度を測定した。測定法は*B. subtilis* ATCC 6633を検定菌としたPaper disc法で、標準曲線はpH7.0、磷酸緩衝液を使用した。血中、髄液中濃度半減期は最小2乗法で求め、髄液中移行量は2時間45分までの髄液中濃度曲線にかこまれた面積(Area Under

the Curve: AUCと略す)と血清AUCの比から求めた。

(結果) ABPC 100 mg/kg one shot 静注後の15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165分の血中濃度の6羽の平均値は72.3, 34.5, 25.6, 15.8, 8.4, 5.19, 3.58, 2.37, 1.76, 1.75, 1.06 $\mu\text{g/ml}$ で、半減期は25分、髄液中濃度は3.89, 4.45, 3.80, 3.32, 2.84, 2.21, 1.75, 1.31, 1.26, 0.93, 0.79 $\mu\text{g/ml}$ で半減期は52分、2時間45分までの髄液AUCと血清AUCから求めた髄液中移行量は17.8%であった。この髄液中濃度半減期と髄液中移行率を指標とすれば、抗生剤間の髄液中移行度の比較は可能と考えられた。

37. 薬剤の髄液内移行に関する実験的研究

徳永勝正・浜田和裕・坂本文比古
福田安嗣・志摩 清・徳臣晴比古
熊本大学第一内科

目的。各種抗生剤の髄液内移行を主として人の中枢神経感染症において、その投与方法、炎症の有無、程度、薬剤の分子量および蛋白結合率との関係について検討を行ない、報告してきたが、今回は家兎に実験髄膜炎を惹起させ、各種抗生剤の移行の問題について検討し報告した。

方法。ニュージーランド白家兎、体重3~4kgに抗生剤を静注、もしくは筋注を行ない、1時間ないし2時間後に大槽穿刺法にて髄液を採取した。実験髄膜炎は、*E. coli* (10^4 コ/0.1)を大槽穿刺法にて注入し、2日後に薬剤を投与し、髄液を採取し、薄層平板カップ法(変法)にて形のとおり濃度測定を行なった。

成績。正常家兎での髄液内濃度は、SBPC 0.7~3.6 $\mu\text{g/ml}$ (血中比3.6%)、CBPC 1.1~2.2(5.6%)、ABPC 0.5(5.7%)、PCG 検出不能(以下ND)、CER 0.7~3.8(38%)、CP ND、MITC 0.1~0.2(30%)、DOTC 0.1~0.9(13.4%)、DMTC ND、KM 2.3~4.8(5.4%)、SM 1.1~2.6(3.3%)、GM 0.1~0.3(1.1%)、RFP 0.3(4%)。一方、髄膜炎家兎では、ABPC 2~9.5(58%)、CBPC 0.4~4.0(50%)、SBPC 1.6~2.0(7.8%)、PCG 0.1(3.1%)、CER 5.6~32(24.3%)、CP 15(39.5%)、DOTC 2.0~0.5(5.1%)、MITC 0.4~0.6(6.6%)、KM 35~45(50.8%)、SM 11~14(10.6%)、GM 1.6~12(33%)であった。正常家兎の髄液内濃度、血中比と分子量、蛋白結合率との相関を見たが、余り相関を示さなかった。

アミノグリコシッド系抗生剤 6剤を100mg正常家兎に筋注した。SMND, KM 0.2(1.1%)、DKB 0.1~0.5(0.8%)、AMK 0.2~0.6(1%)、GM 0.4~0.9(3.1

%), KW-1062, 0.6~0.9 (4.3%) であり, 各々の分子量, 蛋白結合率, CH₃基, NH₃基等について相関を検討したが, 有意差を得るにはいたらなかった。

まとめ. 各種抗生剤の髄液内移行を分子量, 蛋白結合率, メチル基, アミノ基の数等との相関を見たが, 余り関連がないように思われた。今後は, 脂溶性, イオン化傾向等についても検討して行きたい。

〔質問〕 小林 裕 (神戸市立中央市民病院小児科)

只今の御成績では, アミノ配糖体の髄膜炎家兎における髄液血清比百分率はかなり高かったが, もしそうとすると, アミノ配糖体の全身投与だけで髄膜炎治療が可能のように思われる。しかしこれは基礎実験および臨床両面との今までの報告と異なっているように考えるが, この点どのように御成績を解釈しておられるか。

〔解答〕 徳永勝正 (熊大1内)

アミノグリコシッド系抗生剤は, 人の場合は, やはり低いようであるが, 髄膜炎家兎では高い値が出ている。臨床的にも, 炎症のある場合は十分に使用出来ると考える。

38. 化学療法剤の胆汁中移行に かんする実験的研究 (第3報)

菅 栄・南条邦夫・永坂博彦
加藤政仁・北浦三郎・山本俊幸
武内俊彦

名古屋市立大学第1内科

ペニシリン系抗生物質 (PCG, ABPC, AMPC, CBPC, MFI) の胆汁中移行に関しては, 第21回本学会総会でその成績を報告したが, 今回, 新合成注射用ペニシリン PC-904 の胆汁中移行に関して, 正常肝および四塩化炭素慢性障害肝について, MILLER-BRAUER によって考案された Liver-Perfusion-Aeration-Apparatus の改良型を用いて, ラット別出肝灌流を行なった結果について報告する。正常肝では, 胆汁中濃度は, 灌流1時間目, 5,203±964 μg/ml, 2時間目, 2,250±977 μg/ml, 3時間目, 119±99 μg/ml であった。胆汁中排泄量は0~60分 3,108±876 μg, 60~120分 1,404±517 μg, 120~180分 70.8±60 μg で灌流3時間目までの胆汁中総排泄量は 4,583±887 μg となり排泄率は 64.6% であった。慢性障害肝では, 胆汁中濃度は, 1時間目 3,872±1,070 μg/ml, 2時間目 3,152±897 μg/ml, 3時間目 1,446±467 μg/ml, 胆汁中排泄量は, 0~60分 1,366±343 μg, 60~120分 1,228±328 μg, 120~180分 536±190 μg で, 総排泄量は 3,040±682 μg で, 排泄率 47.2% であった。

39. 各種抗生剤の肝障害 (ラット) における体内分布 (第2報)

前原敬悟・上田良弘・右馬文彦
呉 京修・岡本緩子・大久保 混

関西医科大学第一内科

これまで四塩化炭素 (CL) あるいは Galactosamin (GaIn) を用いた急性肝障害ラットにおける各種抗生剤の体内分布について報告したが, 今回さらに CL による急性, 慢性肝障害ラットについて CBPC, CEZ の体内分布を対照群 (オリーブ油) と比較した。結果: I] 急性肝障害: ④ CEZ—大量投与では肝の 1/2°, 1° 腎の 2°, 4°, で対照群より低値を示し, 少量投与では腎の 1/2°, 1°, 2°, 脾の 1/2°, 1°, 血の 4° で高値を示した。⑥ CBPC—大量では肝の 1/2°, 1°, 2°, 腎の 2° で対照群より低く, 少量では肝の 1/2°, 1° だけが低かった。II] 慢性障害: ④ CEZ—大量では 2° の肝, 血液の濃度が対照より低く, 腎では著差はなかった。少量でも肝, 脾, 血は同様の傾向を示したが, 腎の 2° 値は対照より低かった。⑥ CBPC—大量では肝の 1/2° で対照より高く, 腎でも 1/2° は高かったが 4° 値は低値となった。少量では肝の 1°, 腎の 1/2° で対照群より低値であったが, 腎は 2°, 4° に停滞傾向を示した。III] 生化学データ ④急性障害: GOT, GPT, AIP が対照群より有意に高く, BUN, 血清クレアチニンも有意に高かった。⑥慢性障害: GOT, GPT の上昇は急性群より軽度であったが, AIP は高度に上昇した。

また総蛋白が低下したが BUN, クレアチニンには有意差はなかった。IV] 臓器重量: 急性障害では肝重量が増加し, 慢性障害では体重増加が少なく肝脾重量比の増大がみられた。

V] 組織像: ④急性障害: 中心静脈周辺に肝細胞傷害がみられた。⑥慢性障害: 人の肝硬変乙型に類する像がみられた。急性障害腎では尿細管上皮の空胞変性がみられたが慢性障害ではこれが修復され濁腫腫脹の像であった。考按: GaIn 障害と同様, CL 急性, 慢性障害でも肝内濃度が低値であったのは肝内微小循環障害によると考えられるが, 腎障害も多少存在し, CL による脂質, 蛋白代謝異常などによる蛋白結合率の変化等も実験結果に影響したかと考えられ, 今後さらに検討を加える。

40. 無腎ラットにおける KM の胆汁内排泄と肝毒性の検索

広中 弘*・永田 一夫*・桐山 啓夫*
酒徳治三郎*・上 領 頼 啓**

* 山口大学泌尿器科

** ウィスコンシン大学人体腫瘍学科

両腎摘除時の KM の血中濃度と肝組織内濃度の推移、胆汁内回収率および各種肝機能検査成績について検討した。

エーテル麻酔下に、200g 前後の雄性 Wistar 系ラットの両腎を摘除し、ただちに 40 mg/kg の KM を筋注した。胆汁採取は胆管カテーテル法で行ない、血液は腹部大動脈を穿刺採血、肝は脱血死後摘出した。KM 濃度の測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした寒天平板ディスク法で行なった。GOT, GPT は UV 法, LAP は *p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド法, γ -GTP は γ -グルタル- α -ナフチルアミン基質法, Al-P はフェニルリン酸法, 5-Nucleotidase は CAMBELL 法で測定した。

KM の血中濃度は 3 時間目に平均 164 μ g/ml と peak を示し、以後ゆるやかに減少し 72 時間後も 32 μ g/ml で、血中濃度半減期は 30.7 時間と腎機能正常時の約 10 倍に延長した。胆組織内濃度は磷酸緩衝液で 20% ホモジネートをつくり測定した。1 時間後に平均 18.3 μ g/g, 24 時間で平均 34.5 μ g/g と peak に達し、その後は非常にゆるやかに下降、48 時間でも 30.0 μ g/g と高い濃度を保っていた。胆汁内回収率は、KM の他に、腎、肝両方から排泄される ABPC、肝からだけ排泄される OLM についても測定した。KM では正常ラットは 0、無腎ラットでは 6 時間までに 0.3~0.8%、平均 0.6%、24 時間までで 1.0~2.1%、平均 1.6% の回収率であった。ABPC は正常群で 6 時間、4.5~12.8%、平均 9.0%、24 時間 4.5~13.5%、平均 9.5% が、無腎群では 6 時間 26.1~40.0%、平均 32.2%、24 時間 28.2~47.4%、平均 36.3% と正常群の約 4 倍の回収率であった。OLM は、正常群と無腎群との間に有意の差は認められず、6 時間 4.1~8.5%、平均 5.3%、24 時間 6.6~14.7% 平均 10.3% であった。各種腎機能検査の成績は、48 時間までの経過ではあるが、対照群との間に有意の差は認められなかった。肝の病理組織学的変化もみられなかった。

〔質問〕 加藤康道 (北大 2 内)

興味ある成績であるが、KM などは肝組織との結合度が高いとされているが、回収率は何%程度か。

〔解答〕 広中 弘 (山口大 泌)

今回は、肝組織内回収率は測定していない。

〔追加〕

山本俊幸 (名市大 1 内)

私共はすでにラット別出肝灌流時の KM の胆汁中移行について報告したが、灌流 3 時間の胆汁中回収率は 0.25 % であり、灌流後の肝組織内残存率は低値であった。

〔追加〕

松本慶蔵 (長崎大熱研内科)

東北大学第一内科在任中、両側腎摘出腎患者(結核)に SM 0.1g 筋注時の血中濃度推移は筋注 3 時間後に peak は下り、人工透析 8 時間ではほとんど体外に排出されたが、次回同一例での同様実験し、人工透析時間 3 時間で途中故障した時、一時下降の血中濃度は上昇した。two compartments の故と考えた。(医学のあゆみに記載)。ABPC を両側腎摘出者に投与したところ血中濃度はゆるやかに下降した。これは肝排泄によるものと考えた。人の臨床例として追加する。(東北大第 2 外科との共同研究)。

41. 各種抗生物質のヒト血清、扁桃および上顎洞粘膜移行に関する研究

和田 健二*・波多野 努*・馬場 駿吉*
本 堂 潤**

* 名古屋市立大学耳鼻咽喉科

** 名古屋市立東市民病院耳鼻科

最近の各種抗生物質の進歩にはめざましいものがある。中でも同じ投与量で高い血中濃度が得られる ABPC の各種誘導体や、CBPC, SBPC などのような広い spectrum を有し、gram 陰性菌にも効果を示すものや、各種の新合成セファロスポリン C 系抗生物質や、各種の新しい Amino-glycoside 系抗生物質、等々が次々と開発されていく現状である。このように多種多様な抗生物質があふれている時代に、われわれの扱う耳鼻咽喉科領域感染症に対してどのような抗生物質が最も適しているかを判断することは非常にむずかしくなっている。その判断の根拠となるものはやはり「原因菌たり得るものに対する MIC が小で、病巣への高い移行濃度が期待でき、何よりも副作用の少ないもの」であろう。今回われわれは、新しく開発された種々の抗生物質の治験の機会に恵まれ、それらのヒト血清、扁桃および上顎洞粘膜移行に関する若干のデータを得たので、従来われわれが発表してきたものに加え報告し、少しでも日常診療の役に立てればと考える次第である。

〔質問〕

大久保 滉 (関西医大 1 内)

(1) 成人と小児とで差があったようであるが、それは何に由来すると考えられるか。

(2) 炎症のある場合とない場合とで組織内移行に差があると考えられるが如何。

〔解答〕

和田健二 (名市大医)

正確には体重当りの常用投与量を与え、比較しなければいけないのであるが、カプセルや錠剤のような内服薬の場合は不可能なので、できるだけ条件を合わせるようにした。したがって15歳で大人と小供を区切ったのは、便宜上のものである。小供の場合のほうが体重当りの投与量が多くなっているため、全体に移行が良い結果が出たようである。

炎症組織での検討はしていない。扁桃は正常の場合で、上顎粘膜は慢性炎症変化がみられるものの場合を測定してある。

〔追加〕 馬場駿吉 (名市大耳鼻)

気道系への組織移行は一般に低値であるので、薬剤投与方法に種々の工夫を要することをあらためて認識させられた。

42. 抗生剤の喀痰内移行と細菌の動態 (第2報)

中富昌夫・林 敏明・朝長昭光
重野芳輝・伊藤直美・長沢達郎
堀内信宏・森 信興・広田正毅
那須 勝・斎藤 厚・原 耕平
長崎大学第2内科

化学療法剤の発達によって感染症の治療は比較的容易となったが、一方においては慢性気道感染症や重症末期肺感染症、あるいは老人や免疫低下時の感染症の治療にはしばしば困難を感じる現況である。

肺感染症において、投与された薬剤の喀痰内移行と喀痰中細菌(起炎菌)の動態についての短時間内(hourly)の検討の報告は少ない。

われわれは1977年6月の第25回日本化学療法学会総会において、慢性気道感染症患者をモデルとして、種々の抗生剤投与後の喀痰内移行濃度と細菌数の消長について報告したが、今回はさらに症例を重ね薬剤の投与方法、投与量などに検討を加えて報告する。

(方法)

インフルエンザ桿菌、肺炎球菌、緑膿菌、クレブシエラあるいは大腸菌が喀痰中に検出される慢性気道感染症患者に、経口、筋注または経静脈的に薬剤を投与して、経時的に(hourly)喀痰を採取し、一部の例については血清も採取した。喀痰は直ちに細菌数の測定に供し、一部は血清と共に -20°C に保存し、薬剤濃度測定に用いた。濃度はカップ法で測定した。

(結果)

(1) ヘモフィルス桿菌や肺炎球菌はかなり早期に喀痰中から消失する傾向であった。

(2) クレブシエラ、大腸菌あるいは緑膿菌は治療の早期には、かなり大量の薬剤の投与によっても消失させることは困難であったが、ある菌では1週間以上の連続投与で消失した。

(3) 以上から、化学療法の期間には菌種による差違があるものと考ええる。

(4) これらの結果は上記菌種による急性の肺感染症にも応用できるものと考ええる。

さらに症例を重ねて検討したいと考えている。

43. 血液透析時の抗生剤血中濃度について (第2報)

大前博志・黒田泰二・片岡頌雄
守殿貞夫・石神襄次
神戸大学泌尿器科

三田俊彦
姫路赤十字病院泌尿器科

原 信二
神戸市

(目的) 透析条件と抗生剤血中濃度推移との関連性について、我々は、第25回化学療法学会で、CET血中濃度が血流量、および限外濾過圧に影響されることを報告した。今回、さらに透析条件のうち各種ダイアライザーのCET血中濃度推移に及ぼす影響について検討したので報告する。

(対象) 慢性血液透析患者12名

(Ccr=0.5~10 ml/min. B. W.=48~72 kg)

(方法) CET 2.0gを注射用蒸留水20 mlに溶解し、血液透析開始直後に3分間かけて静脈側回路から注入した。注入後5', 15', 30', 1°, 3°, 4°後動脈側回路から採血し、血中濃度を、*B. subtilis* PCI-219株を検定菌とした薄層カップ法にて経時的に測定した。

(透析条件)

透析器はKolff型ダイアライザー

① (EX-25, 透析面積 1.0m²)

hollow fiber型ダイアライザー

② (AHFK-K-11, 透析面積 1.1m²)

③ (AHFK-K-12, 透析面積 1.6m²)

Kiil型ダイアライザー

④ (Gambro, 透析面積 1.02m²)

使用した。なお、血流量200 ml/min. および、透析器流量500 ml/min. を一定にし、限外濾過圧だけ0 mmHgと100 mmHgの2つに分けそれぞれにおける血中濃度と半減期を測定した。

(結果) 各条件下での血中濃度は、投与直後ピークに

達し、限外濾過圧 0 mmHg の時、(1)で 124 $\mu\text{g/ml}$ 、(2)で 123 $\mu\text{g/ml}$ 、(3)で 118 $\mu\text{g/ml}$ 、(4)で 127 $\mu\text{g/ml}$ で、以後経時的に漸減し 4 時間後には(1)で 79 $\mu\text{g/ml}$ 、(2)で 44 $\mu\text{g/ml}$ 、(3)で 19 $\mu\text{g/ml}$ 、(4)で 40 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお KUNIN、山作らの方法で出した半減期は限外濾過圧 0 mmHg の時(1)で 7.11 hr. (2)で 2.72 hr. (3)で 1.56 hr. (4)で 2.4 hr. であった。

44. 持続性 Cephalexin の小児における 吸収・排泄および尿路感染症に たいする治療効果

本 広 孝・阪田保隆・西山 亨
中島哲也・石本耕治・富永 薫
山下文雄

久留米大学小児科

新しく持続性の面で開発された Cephalexin (CEX) 顆粒、すなわち S-6437 顆粒をその内容に含まれている腸溶顆粒を小児各々 5 例に 25 mg/kg、朝食後 30 分に経口投与し、吸収・排泄を測定、尿路感染症 22 例に S-6437 顆粒を 1 日平均 52 mg/kg、分 2 で朝、夕食後 30 分に投与したところ、つぎの成績をえた。

1. 両剤型ともに血中濃度は従来の CEX と同等の血中濃度がえられ、持続時間の延長がみられたが、吸収面で S-6437 顆粒が腸溶顆粒にくらべ良好であった。
2. 尿中濃度は両剤型ともに 12 時間は持続していたことから尿路感染症に良好な臨床効果が期待される。
3. 尿中回収率は両剤型とも低率であったが、これは尿量が少なかったことに 1 因があると考えられた。
4. 尿路感染症 22 症例に S-6437 顆粒を投与しての有効率は、臨床効果で 79%、細菌学的効果 95%、総合効果は 96% とよい成績がえられた。
5. 本剤投与症例から分離された *E. coli* 16 株の CEX にたいする感受性は接種菌量 10^8 、 $10^6/\text{ml}$ とともに MIC 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ 域に 14 株、2 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。
6. 副作用としては 1 例に末梢血好酸球の増加がみられたが、胃腸障害、発疹出現例はみられず、GOT、GPT、ALP、LPH、BUN および Creatinine への影響はなかった。

以上から、S-6437 顆粒は CEX と同等の有効性と安全性をもち、服用回数が少なくすむ利点がある薬剤といえる。

〔発言〕 大井好忠 (鹿大泌尿器科)

尿路感染症の効果判定については、UTI 薬効評価基準を使用されるようおすすめする。

〔解答〕 本 広 孝 (久大小児)
薬剤投与期間中に臨床症状、尿所見、起炎菌が陰性化した場合に著効と、ややゆるい判定基準である。

45. SBPC 坐剤の小児における検討

岩井直一
名鉄病院小児科
鈴木千鶴子
名古屋大学

川村正彦・牧 貴子・田内宜生
名城病院小児科

小児では、有熱時に嘔吐等があつて、抗生剤の経口投与が困難な場合がある。そういった場合、筋注が極力、避けられる傾向にある近年、軽症~中等症感染症では、直腸内投与が簡便で有用な 1 つの投与方法と考えられる。

武田薬品から SBPC 坐剤が試作され、3 カ月から 13 才の小児に、心臓カテテル検査の予防投薬として、また、若干の軽症~中等症感染症に使用した。

血清濃度、尿中濃度測定は緑膿菌を検定菌とする薄層カップ法により、標準薬の稀釈は血清に対しては人血清を、尿に対しては pH 7.0 磷酸 buffer によつた。

試作された SBPC 坐剤には Isocacao butter を基剤とする旧固形剤と、排出が多いために界面活性剤を加えて改良した軟膏剤、および、それを Coating した新固形剤の 3 種がある。

それら 3 種の坐剤を検討した結果は次のようであつた。

(1) 軟膏剤、旧坐剤、新坐剤の順に吸収が早いと考えられた。ピークは旧坐剤では 20~30 分、軟膏剤ではもう少し早い時期にあり、新坐剤では 20~30 分から 60 分くらいまで、血清濃度が維持されるようであつた。旧坐剤と新坐剤ともに、投与量の増加につれピーク値は高くなる傾向はつかめたが、両者のピーク値の高さに差はないようであつた。

(2) 同一時間に測定した、肘静脈、肝静脈、下大静脈の血清濃度から、本剤も、門脈経由と下大静脈経由で吸収されていると考えられた。

(3) 挿入 30 分までの肝静脈の血清濃度は、下大静脈より常に高く、その推移は肘静脈の推移と似たものであつた。

(4) 旧坐剤、新坐剤ともに、連投時にかんりの挿入後の排出がみとめられた。排出した坐剤の性状が、旧坐剤は 20 分位で溶け、新坐剤はそれより少し遅れるようであつた、旧坐剤の連投時の挿入後 30 分の血清濃度は

毎回毎回かなりのばらつきみられた。殊に 15 分以内に排出するような場合には、上りが悪いように思われた。

(5) 尿路感染症 2 例, 急性気管炎 4 例に使用し, 尿路感染症の 1 例, 急性気管炎の 3 例に有効であった。

〔質問〕 青河寛次 (社保神戸中央病院産婦人科)
坐薬排出までの経過時間は, どの程度までであれば, 有効血中濃度をうると考えてよいか。

〔解答〕 岩井直一 (名鉄病院)
心臓カテーテル検査は, 麻酔をかけた症例では排出が非常に少なかったようである。

〔発言〕 由良二郎 (名市大 1 外)
直腸内投与により門脈血中濃度が高いことを報告し, 肝胆道系疾患に対する本投与方法の有用性について述べたことがあるが, 坐薬の排泄が多いというものの, 今後充分検討されるべき所である。

〔質問〕 西村忠史 (大阪医大小児科)
血中濃度測定において, 坐剤排出がなく正確に行なわれているが, 技術的に何か工夫されたのであるか。

〔解答〕 岩井直一 (名鉄病院)
① 投与量とピーク値との間には相関がみとめられたと報告した。

② 坐剤の完全にとける時間は旧坐剤は 20 分位, 新坐剤は 30 分位である。

ピーク値に近づくにつれて, 肝静脈と下大静脈の差は小さくなるようである。

この 2 つの点をみても, 30 分位, 直腸内にとどまっておれば, かなりの吸収があると思われる。

46. 小児科領域における PC-904 の評価

西村忠史・小谷 泰・広松憲二
大阪医科大学小児科

吉岡 一・滝本昌俊
旭川医科大学小児科

永松 一明
市立札幌病院小児科

泉 幸雄・工藤真生・青山隆茂
弘前大学小児科

藤井良知・紺野昌俊
帝京大学小児科

市橋保雄・南里清一郎・砂川慶介
慶応義塾大学小児科

堀 誠・黒須義守・豊水義清
東京慈恵会医科大学小児科

中沢 進・近岡秀次郎・佐藤 肇
定岡啓三

昭和大学荏原病院小児科

南谷幹夫
都立駒込病院小児科

岩井直一・鈴木千鶴子
名鉄病院小児科

川村昌彦
名城病院小児科

小林 裕・春田恒和
神戸市立中央病院小児科

山下文雄・本広 孝・富永 薫
石本耕治

久留米大学小児科

PC-904 の小児科領域における評価を全国 13 施設の協力のもとに行なったのでその成績について述べた。本剤の抗菌力に関しては既に発表された成績と同様であり, 成績は小児における PC-904 の吸収, 排泄と臨床検討結果からまとめた。PC-904 20 mg/kg (Solita T₃ 50 ml に溶解) 1 時間点滴静注 4 例では血中濃度ピークは 1 時間終了時で平均 66.7 μg/ml, 1 時間後 24.9 μg/ml, 5 時間後では 3.1 μg/ml で 6 時間までの排泄率は 19.4% であった。なお静注は 25 mg/kg 5 例で検討したが, 濃度ピーク 122.3 μg/ml, 6 時間後では 1.1 μg/ml で, 尿中排泄率は 6 時間まで 25.4% であった。家兎黄色ブドウ球菌髄膜炎における PC-904 の髄液移行は, 静注後 2 時間までは 5.3~7.5 μg/ml, 血清との濃度比は 2.8~13.8% で MCIPC と類似傾向で髄液中残存は長く, ABPC, CBPC に比較すると移行は劣る傾向にあった。臨床検討は 162 例であったが 3 例を除外し解析対象は 159 例で, 乳幼児が 95 例であった。主治医の効果判定では呼吸器感染症 75 例中有効 61 例 (81.3%), 敗血症 18 例中有効 8 例 (44.4%), 尿路感染症 41 例中有効 21 例 (51.2%) で, 全例 159 例中有効 105 例 (66.0%) で, 内科領域での 63.6% とほぼ同程度であった。起炎菌の明らかな 89 例についての効果判定では有効率は呼吸器感染症 75.9%, 敗血症 62.5%, 尿路感染症 51.3% で, 全例では 61.8% であった。敗血症, 肺炎, 尿路感染症らの緑膿菌感染症 16 例での有効率は 62.5% で, 基礎疾患合併例は 11 例であった。これらでの投与量は 1 日 60~120 mg/kg, 86.5% で 1 日 3~4 回の点滴が行なわれた。起炎菌別細菌学的効果ではグラム陽性菌 93.8%, 陰性菌 72.7% の消失, 減少率をみた。なお臨床的無効例 15 例中 14 例は, 種々の基礎疾患合併症を有した。前治療抗生剤無効例 41

例に対する臨床効果は 53.7% で、有効抗生剤が使用されていた 21 例の細菌学的効果は、消失率 62%, 減少率 9.4% であった。副作用は 26 例にみられ、発疹, GOT 上昇それぞれ 6 件で最も多く、血圧低下 1, 全体として 162 例中 26 例, 16.7% であった。

さて投与例数 159 例, 起炎菌の明確な 89 例からの臨床効果は有効率 61.8% であったが、本剤の性質上、種類の基礎疾患合併例は 48.3% を占めた。今回の成績からも投与量は 1 日 60~120 mg/kg (重症 150~200 mg/kg), 3~4 回の分割投与が妥当と思われたが、髄膜炎では増量の必要もあり、新生児期の適応を含め今後の問題である。副作用に関しては充分の配慮が必要であり、緑膿菌感染症を含め疾患をしぼり、その適応を考えることが本剤の有用性に結びつくと考えられる。

47. 小児骨髄炎に対するホスホマイシンの治療効果 (続報)

西山 亨・阪田保隆・中島哲也
富永 薫・石本耕治・本広 孝
山下文雄

久留米大学小児科学教室

ホスホマイシンはアメリカの Merck 社とスペインの CEPA 社で共同開発された新しい抗生物質で、その Ca 塩は経口剤として、第 22 回日本化学療法学会総会、Na 塩は静注用として第 22 回日本化学療法学会西日本支部総会でその有用性が論じられた。

私達は小児骨髄炎に対して静注用ホスホマイシンを大量投与し、その治療効果を検討し、第 24 回日本化学療法学会で報告したが、6 例を追加したので前回と合わせて成績を報告する。

症例は昭和 50 年 2 月から昭和 52 年 9 月までに当科に入院した骨髄炎 10 例および骨髄炎を疑った 4 例、計 14 例で、そのうち 12 例はワンショット静注し、2 例は 30 分点滴静注を 200~440 mg/kg/day, 平均 312 mg/kg/day, 分 4, 8~77 日, 平均 32 日間投与した。部位は上腕骨 2 例, 大腿骨 3 例, 鎖骨 3 例, 脛骨 1 例, 上顎骨 1 例, 上肢 2 例, 下肢 2 例であった。本剤使用時、動脈血から *Staphylococcus aureus* および *Pseudomonas aeruginosa* が各々 1 例, 局所から *Pseudomonas aeruginosa* 1 例が検出され、本剤使用により菌の消失がみられた。

本剤による効果判定では、著効はなかったが、13 例に有効、1 例に無効で、有効率は 92.8% であった。

副作用では血管痛 3 例, 発疹 1 例がみられたが本剤投与と中止することなく発疹の消失により本剤に起因するとは断定できなかった。

血液生化学的検査では GOT, GPT, LDH の著明な上昇 1 例, GOT だけの軽度の上昇 1 例, ALP の軽度上昇 1 例で、初めの例は血清肝炎に起因し本剤によるものとはいえなかった。BUN, Na, K, Cl の異常はみられなかった。

以上の成績から本剤は骨髄炎に対して有用な薬剤と思われるが、症例がまだ 14 例と少ないので今後も症例をふやし、本剤の副作用に留意しながら、骨髄炎への有用性を論じたいと思う。

〔質問〕 小林 裕 (神戸市中央市民病院小児科)

(1) 骨髄炎の本剤による治療について、点滴と One Shot 静注のいずれがよいと考えられるか。

(2) ほとんどの例で One Shot 静注をされたとのことであるが、本剤を大量急速静注する場合、血清 Na の一過性の上昇が懸念されるが、この点のチェックはされたか。

〔解答〕 西山 亨 (久留米大小児科)

1. ワンショット静注だけしか検討していないので、わからない。30分点滴静注しているのは投与量が多いためである。

2. FOM-Na を投与直後から電解質をチェックした例があるが、異常値はみられなかった。

48. 肺炎に対する Cefoxitin と Cefazolin の薬効比較試験成績

三木文雄・久保研二・塩田憲三
大阪市立大学第 1 内科

加藤康道・斎藤 玲・中山一朗
富沢磨須美

北海道大学第 2 内科および関係施設

立野誠吾・清水辰典
札幌医科大学第 3 内科

長浜文雄・中林武仁・斎藤孝久
国立札幌病院内科

武部和夫・豊田隆謙・松永宗雄
中園 誠・平井一郎・増田光男
今村憲市・工藤幹彦
弘前大学第 3 内科

木村 武・川名林治・吉田 司
天野克彦
岩手医科大学第 2 内科

滝島 任・荒井澄夫・本田一陽
西田キヨ

東北大学第1内科
 今野 淳・大泉耕太郎・渡辺 彰
 東北大学抗酸菌研究所内科
 山作房之輔・鈴木康稔
 水原郷病院内科
 関根 理・青木信樹
 信楽園病院内科
 大山 馨・松田正毅・清水隆作
 富山県立中央病院内科
 清水喜八郎
 東京女子医科大学内科
 勝 正孝・藤井俊宥・岡山謙一
 金井豊親・滝塚久志・今高国夫
 村木良一・中野昌人・奥井謙一
 国立霜ヶ浦病院内科
 中川圭一・鈴木達夫・渡辺健太郎
 小山 優
 東京共済病院内科
 上田 泰・斎藤 篤
 東京慈恵会医科大学第2内科
 真下啓明・国井乙彦・深谷一太
 東京大学医科学研究所内科
 北本 治・小林宏行
 杏林大学内科
 可部順三郎・末原幹久・石橋弘義
 国立医療センター内科
 島田 馨・稲松孝思
 東京都養育病院内科
 谷本普一・荒井信吾
 虎の門病院呼吸器科
 池本孝雄・渡辺一功
 順天堂大学第3内科
 藤森一平・東 冬彦・富井正邦
 川崎市立川崎病院内科
 福島孝吉・伊藤 章
 横浜市立大学第1内科
 後藤幸夫・小沼 賢
 東海通信病院内科

山本俊幸・北浦三郎
 名古屋市立大学第1内科
 前川暢夫・中西通泰
 京都大学結核胸部疾患研究所内科
 大久保 滉・岡本緩子・呉 京修
 右馬文彦・上田良弘
 関西医科大学第1内科
 西沢夏生
 国立泉北病院内科
 辻本兵博・山口防人・丸山博司
 星ヶ丘厚生年金病院内科
 副島林造・直江弘昭・松島敏春
 田野吉彦・小林武彦・溝口大輔
 川崎医科大学呼吸器内科
 栗村 統・玉木和江・佐々木英夫
 国立呉病院内科
 木村直躬・池上 隆・大田信弘
 河面博久・吉見達也
 広島赤十字病院内科
 螺良英郎・河野通昭
 徳島大学第3内科
 沢江義郎
 九州大学第1内科
 志麻 清・徳永勝正・福田安嗣
 浜田和裕
 熊本大学第1内科
 原 耕平・那須 勝・中富昌夫
 斎藤 厚・石川 寿・明石光伸
 提 恒雄・泉川欣一
 長崎大学第2内科および関係施設
 松本慶蔵・鈴木 寛・宇塚良夫
 長崎大学熱帯医学研究所臨床部門

細菌性肺炎に対する Cefoxitin (CFX) と CEZ の治療効果と両薬剤の副作用の比較検討を目的として、全国37施設で、中等症以上の細菌性肺炎を対象として、single blind 法により比較試験を実施した。各施設での受診順に、無作為割付順序に従い、CFX または CEZ を、それぞれ 2g ずつ1日2回、原則として14日間点滴静注した。計画症例数到達後、全患者の投薬前後の胸部レ線フィルムを1カ所に集め、患者名、撮影日を伏せて小委員

会で陰影の範囲と性状を基に各フィルムに点数を付与し、一方、患者の症状、検査成績を記載した調査表をコントローラーの下に集め、投与薬剤名と主治医による効果判定の記載部分の切り取りを受け、該調査表と前記胸部レ線点数の推移を基にして、小委員会において臨床効果ならびに副作用有無を判定した。一方、治療前の各症状と治療に伴う各症状の改善パターンを基にして、点数による重症度と治療効果判定を実施した。

薬剤投与154例中、プロトコル違反34例を除外した120例(CFX 63例, CEZ 57例)について、患者の背景因子、臨床効果の両薬剤群間比較を実施し、副作用は150例(CFX 76例, CEZ 74例)について、両薬剤群間比較を実施した。

患者の背景因子として、脱水症状がCEZ群に多く有意差を認めた以外、他の症状、重症度、年齢、性別、体重など、いずれも両薬剤群間に有意差を認めなかった。臨床効果は、CFXでは著効4、有効29、やや有効10、無効20、CEZでは著効5、有効35、やや有効10、無効5、判定不能2で、両群間に有意差が認められたが、重症、中等症、軽症と層別した場合には両薬剤群間に有意差はなく、マイコプラズマ肺炎、PAPを除外した細菌性肺炎でも両薬剤群間に有意差は認められなかった。各症状の改善度では、体温が3日後、7日後、14日後いずれもCEZがすぐれ有意差が認められた以外、他の症状では有意差なく、副作用についても、両薬剤群間に有意差を認めなかった。

〔発言〕 前川暢夫(京大胸部研1内)

正しい薬効評価に関連して多くの問題があげられるが、演題48~50の演題に見られる対象疾患が肺炎、慢性気道感染症あるいは呼吸器感染症といった表現のように微妙な違いが見られる。対象疾患の絞り方についても慎重な配慮がさらに望まれるものと考ええる。

49. 慢性気道感染症に対するPC-904とCarbenicillinの薬効比較試験成績

三木文雄・川合 隼英・塩田 憲三
大阪市立大学第1内科

加藤康道・斎藤 玲・中山 一朗
富沢磨須美
北海道大学医学部第2内科および協力施設

長浜文雄・中林武仁・鏡 雄一
国立札幌病院呼吸器科

渡辺 彰・大泉耕太郎・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

武田 元・川島 士郎
新潟大学医学部第2内科

関根 理・青木 信樹
信楽園病院内科

山作房之輔・鈴木 康稔
水原郷病院内科

清水喜八郎
東京女子医科大学内科

藤井俊宥・村木良一・今高国夫
滝塚久志・中野昌人・岡山謙一
金井豊親・奥井謙一・勝 正孝
国立霞ヶ浦病院内科

真下啓明・国井乙彦・深谷一太
東京大学医科学研究所内科

上田 泰・斎藤 篤
東京慈恵会医科大学第2内科

中川圭一・小山 優・渡辺健太郎
鈴木達夫・本島新治
東京共済病院内科

可部順三郎
国立東京医療センター呼吸器科

島田 馨・稲松孝思
東京都立養育院付属病院内科

谷本普一・荒井信吾
虎の門病院呼吸器科

北本 治・小林宏行
杏林大学医学部第1内科

池本秀雄・渡辺一功
順天堂大学医学部第3内科

福島孝吉・伊藤 章・山崎隆一郎
栗原牧夫・長谷川英之
横浜市立大学医学部第2内科および協力施設

河野通律・東 冬彦・入交昭一郎
藤森 一平

川崎市立川崎病院内科

大川 馨・清水隆作
富山県立中央病院内科

後藤幸夫・小沼 賢
東海通信病院内科

山本俊幸・北浦三郎・菅 栄
名古屋市立大学医学部第1内科

前川暢夫・中西通泰・山田栄一
京都大学結核胸部疾患研究所内科学第1および協力施設

大久保 滉・岡本 緩子・吳 京 修
右馬文彦・上田良弘・前原敬吾
牧野 純子
関西医科大学第1内科

西沢夏生・河村正一
国立泉北病院および協力施設

辻本兵博・山口防人
星ヶ丘厚生年金病院内科

螺良英郎・河野通昭・河野知弘
徳島大学医学部第3内科および協力施設

副島林造
川崎医科大学内科

藤井千秋・菊地武志
中国中央病院内科

沢江義郎
九州大学医学部第1内科

原 耕平・斎藤 厚・中富昌夫
那須 勝・森 信興・堀内信宏
泉川欣一・堤 恒雄・竹下潤一郎
岡 六四・吉雄幸治・中野正心
池 辺 璋・林田正文・石川 寿
岩崎博円
長崎大学医学部第2内科および協力施設

松本慶蔵・鈴木 寛・宇塚良夫
岩崎温子
長崎大学熱帯医学研究所臨床部門(内科)

慢性気道感染症に対するPC-904とCBPCの治療効果と両薬剤の副作用の比較検討を目的として、全国31施設で、発熱、膿性痰、白血球増多など感染症状の明確な慢性気道感染症を対象としてsingle blind法により比較試験を実施した。各施設での受診順に、無作為割付順序に従い、PC-904 1g または CBPC 2g を、それぞれ1日2回、原則として14日間点滴静注した。計画症例到達後、患者の症状、検査成績を記載した調査表をコントローラーの下に集めて投与薬剤名と主治医による効果判定記載部分の切り取りを受け、該調査表と同時に提出さ

れた胸部レ線フィルムを基として、小委員会において臨床効果および副作用有無の判定を行ない、しかる後、コントローラーにより投与薬剤Key-codeが開封された。

薬剤投与142例中、プロトコール違反16例を除外した126例(PC-904 67例、CBPC 59例)について患者の背景因子、治療効果の両薬剤群間比較を実施し、副作用は141例(PC-904 75例、CBPC 66例)について比較した。背景因子として、PC-904群に呼吸困難、チアノーゼ、低PaO₂、高PaCO₂が多く、PaCO₂に於いて有意差が認められた以外、他の症状、重症度、年齢、性別、体重など、いずれも両薬剤群間に有意差を認めなかった。起炎菌は、PC-904群に混合感染が多く有意差が認められた。なお、PC-904群に*Hemophilus*が、CBPC群に*Pseudomonas*がやや多数存在したが両群間に有意差を認めなかった。

PC-904投与67例中著効0、有効40、やや有効7、無効19、判定不能1、CBPC投与59例中著効3、有効32、やや有効15、無効7、判定不能2の臨床効果は両群間に有意差なく、重症度で層別して臨床効果を比較すると、重症では有意差なく、中等症ではCBPC>PC-904、軽症ではPC-904>CBPCと有意差が認められた。起炎菌別の臨床・細菌学的効果、各症状の改善度はいずれも両薬剤群間に有意差がなかった。副作用として、PC-904群に発熱・発疹がやや多く出現したが、両薬剤群間に有意差はなかった。

50. 呼吸器感染症に対する T-1220 (Piperacillin) と Ampicillin の二重盲検法による薬効比較試験成績

深谷一太

東京大学医科研内科

中川圭一・可部順三郎・渡辺健太郎
木原令夫・小山 優
東京共済病院内科

加藤康道・斎藤 玲・中山 一朗
富沢磨須美
北海道大学第2内科および関連施設

清水辰典

札幌医科大学第3内科

長浜文雄・中林武仁
国立札幌病院呼吸器科

木村 武・川名林治・吉田 司
白井康雄

岩手医科大学第2内科および関連施設

滝島 任・荒井澄夫

東北大学第1内科

今野 淳・大泉耕太郎・渡辺 彰

東北大学抗酸菌病研究所内科

勝 正孝・藤井俊宥

国立霞ヶ浦病院内科

成田光陽・小林章男・丸山佳子

千葉大学第1内科および関連施設

真下啓明・深谷一太・国井乙彦

東京大学医科学研究所内科

上田 泰・斎藤 篤・松本文夫

東京慈恵会医科大学第2内科および関連施設

清水喜八郎

東京女子医科大学内科

島田 馨

都立養育院附属病院内科

本間日臣・稲富恵子・渡辺一功

順天堂呼吸器内科および関連施設

谷本普一

虎の門病院呼吸器科

北本 治・小林宏行

杏林大学第1内科

藤森一平・松岡康夫

川崎市立川崎病院内科

福島孝吉・伊藤 章・山崎隆一郎

横浜市立大学第1内科

関根 理・薄田芳丸・青木信樹

信楽園病院内科

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

高頭正長・岩田文英・亀山宏平

厚生連長岡中央総合病院内科

大山 馨・金木美智子・日比輝彦

富山県立中央病院第1内科

中村善紀・宮沢 健

国立松本病院内科

山本俊幸・菅 栄・北浦三郎

名古屋市立大学第1内科および関連施設

後藤幸夫・小沼 賢

東海通信病院内科

鳥飼勝隆

名古屋保健衛生大学内科

前川暢夫・中西通泰・坂東憲司

西山秀樹・山田栄一・賀戸重允

石橋達雄・中井 準・岩田猛邦

京都大学結核胸部疾患研究所第1内科

塩田憲三・三木文雄・浅井俱和

大阪市立大学第1内科

大久保 滉・岡本緩子・右馬文彦

上田良弘・前原敬悟

関西医科大学第1内科

辻本兵輔・山口防人・津田能康

星ヶ丘厚生年金病院内科

西沢夏生・河村正一

国立泉北病院呼吸器科および関連施設

副島林造・田野吉彦・小林武彦

川崎医科大学呼吸器内科

木村直躬

広島赤十字病院内科

栗村 統・佐々木英夫・玉木和江

国立呉病院第2内科

品川晃二

中国中央病院第1内科

螺良英郎・河野通昭・川原久須二

高杉 緑

徳島大学第3内科

村上 光・村越裕一・重見運平

中西幸三

松山赤十字病院内科

柳瀬敏幸・沢江義郎・佐藤信義

亀田志郎

九州大学第1内科

杉山浩太郎・石橋凡雄・高本正祇

九州大学医学部附属胸部疾患研究施設呼吸器科

原 耕平・那須 勝・中富昌夫

斎藤 厚・小江俊行・堀内信宏

福田 博英

長崎大学第2内科

泉川 欣一・堤 恒雄

佐世保市立総合病院内科

岡 六 四・与那城敏夫

大村市立病院内科

松本 慶蔵・今岡 誠・宇塚良夫

鈴木 寛・井手政利・森 民春

長崎大学熱帯医学研究所臨床部門

木村 久男

福島労災病院内科

徳臣晴比古・志摩 清・福田安嗣

浜田和裕・徳永勝正・青木隆幸

賀来隆二・杉本峯晴・古賀秀雄

山口 伝・石坂和夫・赤塚 護

大場昭男・安藤正幸

熊本大学第1内科および関連施設

〔目的〕

呼吸器感染症（細菌性肺炎・慢性気道感染症）に対する T-1220 の臨床効果と副作用の ABPC を対象薬としての比較検討。

〔方法〕

昭和51年10月から52年6月までに全国42研究機関およびその関連施設に受診した呼吸器疾患の患者を対象とした。投与薬剤は T-1220 2g/vial, ABPC 1g/vial を使用し, T-1220 または ABPC を1回1vial 1日2回12時間毎に, ほぼ2時間を要して点滴静注した。

総合判定は, 1例毎に各主治医が重症度および治療効果, 副作用, 有用性の判定を行ない, 別に, 調査表回収後, 小委員会にて対象の適否, 重症度, 臨床効果, 副作用の判定を行なった後, 開鍵した。

〔結果〕

総症例297例中小委員会採用症例は228例で, T-1220 群117例中著効9例, 有効68例, やや有効13例, 無効27例, ABPC 群111例中著効4例, 有効61例, やや有効14例, 無効32例で両群間に有意差は認められなかったが, 細菌性肺炎では T-1220 群35例における有効率は77.2%, ABPC 群33例では有効率60.6%であり, T-1220 群に有意な傾向を示した。慢性気道感染症では, T-1220 群38例中有効20例, やや有効7例, 無効11例, ABPC 群46例中著効1例, 有効20例, やや有効8例, 無効17例で両群間に有意差は認められない。しかし臨床症状別にみると, 細菌性肺炎では胸部レ線, 咳嗽, 喀

痰量, 慢性気道感染症では喀痰性状, 呼吸困難, チアノーゼ, 胸部ラ音の改善度ですぐれた効果を示した。なお, コントローラー採用例においても同様な傾向を示した。

副作用は T-1220 群7件, ABPC 群15件に認められ, また検査値異常についても両群間に有意差は認められない。

有用性では, 全症例および細菌性肺炎, 慢性気道感染症において有意の傾向を示した。

なお, 本試験の背景因子において, 両群間にとくに有意な偏りは認めなかった。

51. 腎盂腎炎における VUR の臨床的検討 (第2報)

高本 均・鎌田日出男・平野 学*

近藤捷嘉・荒木 徹

岡山大学泌尿器科

* 呉共済病院泌尿器科

(目的) VUR を有する1次的腎盂腎炎の長期化学療法はどの程度の期間行なうべきかを検討した。(方法) 症例数44例, 男6例, 女38例, 年齢4カ月~55才, 平均17.2才, 治療期間6~51カ月, 平均19.3カ月, 主な化学療法剤 (SA, NA), VUR Grade II_a-I_a 15例, III-II_b 29例である。尿路感染再発の判定基準, ①尿路症状を有する発熱, ②膿尿, 細菌尿陽性, ③問診, アンケートによる尿混濁, 発熱。以上1つ以上あれば再発とした。この基準に従い, 治療中および休薬後の各症例の6カ月間における尿路感染平均再発回数を求めた。治療中の平均再発回数を VUR の Grade, 消長および治療期間別に検討した。44症例のうち6カ月以上治療後休薬し, 10カ月以上経過観察した17症例につき, 休薬後の平均再発回数を VUR Grade, 治療期間, 休薬前尿路感染(-)期間別に検討した。(結果) 治療中の平均再発回数: VUR Grade III-II_b 群0.67回, II_a-I_a 群0.21回。治療期間6~12カ月群0.64回, 13~51カ月群, 0.43回, VUR 不変, 増強群0.6回, 改善, 消失群0.41回, 休薬後の平均再発回数: VUR Grade III-II_b 群0.46回, II_a-I_a 群0.80回, 治療期間6~12カ月群0.33回, 13~35カ月群0.31回, 休薬前尿路感染(-)期間1~6カ月群0.6回, 7~29カ月群0.13回であった。(結論) 治療中の尿路感染再発回数は, 治療期間, VUR 消長よりも, VUR Grade に関係している。休薬後の再発回数は, 治療期間とは関係なく, VUR Grade と休薬前感染(-)期間に関係している。以上から長期治療により7カ月以上尿路感染を認めなければ, いちおう治療を中止して良いと考える。また治療中良好でも, 休薬により再発を繰返

す VUR II_b 以上の例は、VUR 防止術の適応と考える。今後さらに症例を増して検討の予定である。

52. 泌尿器科領域における緑膿菌感染 (第 2 報)

鎌田日出男・高本 均・近藤 捷嘉
荒木 徹

岡大泌尿器科

平野 学

呉共済病院泌尿器科

1974 年 1 月から 1977 年 6 月までの 3 年半の、当科入院患者 931 名中、201 名 (22%) に緑膿菌 (以下 *Ps.* と略す) による尿路感染が発生した。発症平均年齢は 55.4 才で、中高年齢層に多く発症が認められた、性別発症頻度は男 22%、女 21% とほとんど性差は無かった。*Ps.* の初回検出時は単独感染がほとんどであった。反覆検出例も加えた全 *Ps.* 分離株の感受性の年次別変遷をみると、PLB では常に約 80% が、GM、DKB では約 50% が感受性を示した。

Ps. 検出状況は、入院時既感染 31 例、入院後感染 170 例 (85%) であった。また、カテーテル留置あるいはカテーテル操作による感染は全体の 64% を占めた。検出例は全て複雑性感染で、その基礎疾患は膀胱腫瘍 64 例、前立腺肥大症 31 例、尿路結石症 25 例等であった。入院後感染 170 例中、手術前 30 例、手術後 140 例と術後感染例が多かった。手術別感染率をみると、膀胱前立腺部の下部尿路手術では、232 例中 63 例 (27%)、上部尿路手術では腎瘻をおく腎切石術あるいは腎部分切除術 (36%) の外は 10% 前後であった。これらもカテーテルの留置期間、管理方法が *Ps.* 感染率を高めることを示唆している。また 103 例 (51%) は *Ps.* 感染前に 2 種類以上の抗生剤投与を受けていたが、多くは Cephalosporin 系、Penicillin 系であった。

〔質問〕 中富昌夫 (長崎大 2 内)

(1) 緑膿菌と他の菌種たとえばセラチアなど検出された場合、その治療を施行後一方 (セラチア) が消失し、緑膿菌は存続するが、カテーテル抜去後短時間で消失することがある。

先生方の場合 2 種以上の菌が検出されたものが約 1/3 (?) 以上あり、これは緑膿菌がただ存在するというだけではなからうか。

また、Pure な infection の場合 1 種の菌種だけ検出されることが多いと思うが。

(2) 尿路の起炎菌の決定ではやはり定量培養 (10⁵/ml またはそれ以上) を要求されるのではなからうか。

〔質問〕 中牟田誠一 (九大泌尿器)
PLB、CL の感受性が悪いが、臨床で使用されているか。

〔解答〕 鎌田日出男 (岡大泌尿器)
PLB は創部洗浄にだけ使用しており、膀胱洗浄には使用していない。PLB、CL の使用状況は非常に少ないと思う。

〔解答〕 近藤捷嘉 (岡山大泌尿)
岡大中検における尿定量培養は菌数総数としてあらわされており、混合感染の場合それぞれの菌種の分離定量培養は行なわれていない。しかし、いずれの菌株が有意のものか、あるいは多いかと判定されており、*Pseudomonas aeruginosa* が有意のものとしてされている場合、本菌の感染症と考えている。

〔解答〕 鎌田日出男 (岡大泌尿)
混合感染例で *Pseudomonas* が起炎菌であることの判定。混合検出時、岡山中検では菌の優劣により、多い順に菌名が報告されている。*Pseudomonas* が第 1 番目に位置しているときに *Pseudomonas* 感染とした。

53. *Serratia* による尿路感染症の検討 (第 1 報)

近藤 捷嘉・荒木 徹・高本 均
鎌田日出男・大森弘之・平野 学*

岡山大学泌尿器科

* 呉共済病院泌尿器科

Serratia は院内感染菌として注目されており、すでに多くの報告がある。岡大泌尿器科では 1974 年 9 月から 1977 年 10 月までに尿路感染症から分離した *Serratia* は 65 例 115 株である。*Serratia* 感染患者の多くは他報告者の指摘するように、高令者であり、基礎疾患、尿路カテーテルを有している。さらに本菌分離前に投与された抗生剤は PC 系、Cephalosporin C 系が多くみられた。

Serratia 感染例の月別頻度をみると、1976 年までは月 5 例以内であった。1977 年 4 月には 9 例と多数の症例がみられたため、その対策として全例に Closed drainage system を施行し、また、医師、看護婦の手洗いをさらに厳重に行なうこととした。以後 *Serratia* 感染例は減少し 8 月には 0 となった。

分離した *Serratia* に対するディスク感受性成績をみると、GM (82.3%) が最もよく、MINO (44.1%)、TC (35.7%) においても比較的良好であった。Aminoglycoside 系抗生剤について MIC を測定した。GM が最もよく、peak は 1.56 μg/ml にあり、100 μg/ml 以上の耐性株は認められなかった。以下 Amikacin、Sagamicin の順であった。

Serratia 感染例に対する抗生剤の効果を見ると、UTI 薬効評価基準に合致する 49 例中著効 7 例、有効 13 例で有効率 40.8% であった。本菌の消長をみると、消失 20 例、菌交代 29 例で、*Pseudomonas aeruginosa* への交代が最も多く認められた。

〔質問〕 那須 勝（長崎大 2 内）

長崎大学病院での尿路分離 *Serratia* の GM 耐性菌は約 80% にみられる。先生の成績はかなり感受性が良好であるが、GM はどの程度泌尿器科領域で使用されているか。また GM 耐性菌が少ないのは、GM 使用量と関係があるかどうか。

〔解答〕 近藤捷嘉（岡山大泌）

岡大泌尿器科における Gentamicin の使用量は少ない。Gentamicin の使用量と GM 耐性株の増加が平行するかどうかかわからない。

54. 膀胱炎に対する抗生剤の膀胱内注入療法（とくにポリミキシン B の注入について）

江本 侃一・相戸 賢二・伊東 健治
浜ノ町病院泌尿器科

当院入院患者 14 例について膀胱内にポリミキシン B (PL-B) を 50 ml 注入し、その血中、尿中濃度について検討した。

PL-B の濃度 0.2, 0.1, 0.05% の溶液を注入、その後 30 分、1 時間、2 時間、7 時間、24 時間の血中濃度をみた。0.2% では 1 時間値に 2 u/ml の濃度を示した。7 時間値にも痕跡的に認められるものが 3 例あったが、大きな意義は認められなかった。0.1%, 0.05% で膀胱から吸収したとは考えられない。

尿中濃度は注入後 1 時間とその膀胱 1 回後の自然排尿（約 1 時～2 時間後）について測定した。各例のパラツキが多いので一定の傾向は述べることはできない。ただ、自然排尿の濃度がかなり高いことは、なお創病巣からの侵出か、残存によるものかであろう。

連日 7 日間の 1 日 2 回の注入の血中濃度は午後の注入前に既に血中濃度の上昇をみたものがありこれは腎機能障害であり、連日注入法は腎機能障害例には注意を要するといえよう。

膀胱障害度と血中、尿中濃度と相関はここにはつきり述べる差異は認められなかった。

全回の報告で PL-B 0.1～0.05%、濃度 50 ml 注入が適当であり、これ以上の濃度は刺激で臨床的に使用できない。

54〔追加〕 抗生剤の膀胱内注入に関する基礎的検討

(1) ポリミキシン B

三田 俊彦・大野三太郎・藤井 昭男・石 神 襄次
（神戸大学医学部泌尿器科）

抗生剤の膀胱内注入に関する基礎的、臨床的検討を行っているが、今回は犬の膀胱内にポリミキシン B 液を注入時の血中濃度および膀胱組織内濃度の推移について検討した。

1 群 3 匹とし、犬正常膀胱に 0.5%, 0.1%, 0.05% 濃度のポリミキシン B 液を 20 ml 注入し 15 分～60 分そのまま保持させ注入後 1 時間、2 時間、4 時間の血中濃度を測定した。

その結果 0.5% 注入群の 1 例に 1 unit/ml 以下の定量限界に近い値がみられた以外は検出し得なかった。

次に第 19 回日本化学療法学会総会において私達が報告した方法にもとずき実験的膀胱炎犬を作製し、同様に 1%, 0.1%, 0.05%, 0.01% 濃度のポリミキシン B 液を 20 ml 注入し、30 分～60 分そのまま保持させ注入後 1, 2, 4 時間の血中濃度および 4 時間後の膀胱組織内濃度を測定した。臨床的に使用されることのない著しい高い濃度の 1% 液 20 ml (167 万単位) を注入、1 時間保持した場合の血中濃度のピークは 1 時間後に 9～55.5 unit/ml 認め、4 時間では 0.7～9.8 unit/ml であった。しかし 0.1% 以下ではいずれの群も血中には認めなかった。

また膀胱組織内濃度は 1% 注入群で 5.2～248.4 unit/g 検出されたが、0.1% 以下では 12 匹中半数の 6 匹で検出されず、残り 6 匹に 20.7～1.56 unit/g 認め、個体差が大きく注入したポリミキシン B 液の濃度、保持時間との関連は明らかでなかった。

55. 複雑性尿路感染症に対する PC-904 と Sulbenicillin との比較対照試験について

石 神 襄次¹・宮 崎 重²・古 沢 太 郎³
西 浦 常 雄⁴・鈴 木 祥 一 郎⁵・柴 田 清 人⁶

神戸大学泌尿器科¹

大阪医科大学泌尿器科²

京都第二赤十字病院泌尿器科³

岐阜大学泌尿器科⁴

岐阜大学微生物学⁵

名古屋市立大学第一外科⁶

15 施設の研究で、複雑性尿路感染症に対する新合成ペニシリン剤、PC-904 の有効性および有用性を、Sulbenicillin (以下、SBPC) を対照薬剤として比較検討した。

UTI薬効評価基準の条件を満たす複雑性尿路感染症の患者に、Envelope MethodによりPC-904 1日2g, またはSBPC 1日4gを5日間点滴静注し、次の結果を得た。

(1) UTI薬効評価基準に準じて評価し得た症例は、PC-904群52例, SBPC群49例であった。投薬前の種類の患者背景因子の分布は両群間に有意の差がなかった。

(2) UTI薬効評価基準による膿尿に対する改善率, あるいは細菌尿に対する陰性化率などは両群の間に有意の差が見られなかった。また、膿尿と細菌尿に対する効果を総合した有効率は、PC-904群では46.2%(24/52), 一方SBPC群では42.9%(21/49)で、この場合も両群間に有意差がなかった。

(3) 細菌学的検討の結果では、投薬前に最も多く分離された*E. coli*について、PC-904群の菌消失率が82.4%(17株中14株), 一方SBPC群のそれは40%(15株中6株)で、PC-904群での消失率が統計的に有意に高かった($F_p=0.034$)。

(4) PC-904群では、SBPC群に比し、体温に対する改善率が劣り、また投薬後の出現細菌株数が多かった。その他の観察項目については、両群間に有意の差がなかった。

(5) 両群とも少数例に白血球数の増加, GOT, GPT値の上昇など、投薬後の臨床検査値に軽度の異常が見られたが、それらの発生率は両群間で有意の差がなかった。また、投薬を中止しなければならぬような副作用の発生はなかった。

(6) 薬剤の効果と副作用の観点から評価した主治医による有用性判定の結果は、両群の間に有意の差がなかった。

56. 熱傷の創感染に対する Silver sulfadiazine 軟膏の使用効果

分離菌と薬剤感受性を中心に

安藤正英

長野県厚生連佐久総合病院形成外科

安藤幸穂

同 皮膚科

1967年FOXらによって合成されたSilver Sulfadiazine軟膏は、Silver nitrate溶液, Sulfamylon軟膏などとともに、熱傷局所の緑膿菌感染に対する薬剤である。われわれは、熱傷局所にこのS.S.軟膏を使用し、創の治療効果ならびに細菌学的検索を行なった。FOXらによると、S.S.軟膏の特徴として、free of infectionを

げているが、われわれの使用経験では熱傷56例中22例は無菌的に治癒したが、残りの34例には多数の分離菌が証明された。対照として皮膚の感染症(挫創感染, 膿瘍 etc.)を選びこれから検出された分離菌と比較し、菌種ならびに薬剤感受性の面で検討を加えた。

菌種は対照例で、*St. aureus* 12株, *St. epidermidis* 6株, *Enterobacter* 6株で、熱傷のoutpatientsでは、*St. aureus* 16株, *St. epidermidis* 13株, *Enterobacter* 6株が、inpatientsでは、*St. epidermidis* 13株, *St. aureus* 13株, *E. coli* 11株, *Enterococcus* 11株がみられ、ことに重症熱傷例では、*Pseudomonas* 17株, *Candida* 14株, *St. aureus* 13株, *Enterobacter* 13株, *Aspergillus* 12株, *St. epidermidis* 11株, *Klebsiella* 11株, *E. coli* 9株が最終的に検出される頻度が高かった。

薬剤感受性の点では、*St. aureus*の対照で、CBPC, CER, 熱傷のoutpt. CBPC, CER, 熱傷のinpt. CBPC, CER, CET, 重症例でCBPC, CER, CETの各薬剤に感受性が高く、*St. epidermidis*の対照で、CBPC, CER, 熱傷のoutpt. CER, 熱傷のinpt. で比較的感受性が認められるものとしてCER, GM, 重症例でABPC, CBPC, CERの各薬剤に感受性が高いことが認められた。さらに熱傷の重症例でしばしば検出される*Pseudomonas*はGM, *Enterobacter*は大部分の薬剤に耐性, *Klebsiella*はGM, *E. coli*はGMに感受性が認められるが、他の薬剤にはほとんど感受性がなく、抗菌力が弱いと考えられるS.S.軟膏であっても長期使用は充分考慮する必要がある。しかし緑膿菌に対する効果はすぐれており、中断時以外にはほとんど検出されず、治療面でもescharの融解が良好で、疼痛の消失、電解質の変動がない等の利点が証明された。以上から、臨床的には良好な薬剤と考えられる。

57. Econazole に関する研究

青河寛次・皆川正雄・板川二郎*

山路邦彦・杉山陽子**

* 社会保険神戸中央病院産婦人科

** 近畿母児感染症センター

Imidazole系抗真菌物質であるEconazole(1-2,4-dichloro- β -P-chlorobenzoyloxy-phenethyl imidazole, ECZ)の臨床評価をするため、その抗菌作用ならびに臨床成績を検討したので、報告する。

a) 抗菌作用

われわれの標準保存株におけるECZのMICは、*Candida albicans*などに3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、*Torulopsis glabrata*, *Cyptococcus*, *Aspergillus*にはこれ

よりも若干鋭い。この MIC は, Clotrimazole, Miconazole などに近似している。*Trichomonas vaginalis* には MIC : >100 $\mu\text{g/ml}$ である。*St. aureus*, *B. subtilis* には *Candida* に似た強い抗菌力を示すが, *E. coli* には弱い。諸種の嫌気性菌には, 好気性の G. P. C. に近いが, 或いは若干高い MIC である。

臨床分離株の感受性分布は, *Candida albicans* : 3.12~25 $\mu\text{g/ml}$, *Torulopsis glabrata* : 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Trichomonas vaginalis* : ~>100 $\mu\text{g/ml}$ である。また, *St. aureus* : 3.12~25 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* : ~>100 $\mu\text{g/ml}$ に対し, *Peptococcus anaerobius* の MIC は 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ である。

b) 臨床成績

膣外陰真菌感染 : 48 例に ECZ 50mg 錠 (一部には 1% ECZ クリーム併用) したところ, 真菌消失を 3~15 回投与で全例にみとめ, 主訴の改善を 4~15 回投与で 92.8% に, 主な他覚所見の好転を 4~18 回投与で 94.3% に呈した。

ECZ 5日間連続投与した standard case : 25 例では, 1次有効率 : 96%, 再発率 : 第 10 日—12%, 第 15 日—16% である。

この ECZ 経膣投与効果は, 他の主な抗真菌物質にひといし臨床成績である。

58. Tinidazole 経口 1 回投与療法の 抗トリコモナス作用

Metronidazole との二重盲検法による比較試験について

高瀬善次郎

川崎医科大学産婦人科学教室

〔目的〕

Tinidazole 2,000 mg あるいは 1,800 mg の 1 回経口投与療法は, 従来の抗トリコモナス剤での治療に比較し

て, 薬剤投与総量の減少, 投薬治療期間の著しい短縮と, それに伴う服薬法の簡便化, 配偶者同時治療のやり易さが考えられる。

今回の二重盲検比較試験計画に先立つ一般臨床試験で, 1 回投与による膣トリコモナスに対する効果と安全性が認められ tinidazole 2,000 mg 1 回投与と tinidazole 1,800 mg 1 回投与との間には明確な差は認められなかったので tinidazole のこの 2 群と metronidazole 250 mg 1 日 2 回 10 日間連続投与法 (総量 5,000 mg) とを二重盲検比較試験で抗トリコモナス作用, ならびに安全性を比較検討した。

〔研究方法〕

tinidazole 2,000 mg 錠, 1,800 mg 錠, metronidazole 錠のそれぞれの実薬および placebo の外観その他を識別不能とし, 配偶者にも同量投与した。

〔効果判定〕

被験薬の tinidazole は実薬投与期間が 1 回, 1 日だけであるのに対し対照薬の metronidazole 10 日間の連続投与であるため比較は投薬開始日を 0 日とし実薬の投与終了後の経過同日数間で行ない, 効果判定は投薬終了後 7 日目をもってした。検査は 4 日目, 7 日目, 14 日目, 24 日目, 1 カ月後の 6 回行ない, 鏡検と培養を併用しトリコモナス原虫の有無を確認した。

〔成績〕

tinidazole 2,000 mg 投与群と metronidazole 投与群ではいずれの検査日でも有意の差はなかったが tinidazole 1,800 mg 投与群では 7 日目, および 14 日目でその消虫率は低かった。副作用は tinidazole 2,000 mg 群で 13.6%, 1,800 mg 投与群で 10.5% に対し metronidazole 投与群では 19.8% に発現した。効果, 副作用の点からみて, tinidazole 2,000 mg 1 回投与法は優れた治療法であると考えられる。