

## 第 26 回 日本化学療法学会総会 一般演題

会 期 昭和 53 年 6 月 17~19 日

会 場 日本都市センターホール (東京都)

会 長 小酒 井 望 (順天堂大教授)

1. Pipemidic acid と Nalidixic acid  
の不完全交差耐性の機序井 上 了・山岸 純一  
中 村 信 一・清 水 当 尚  
大日本製薬総合研究所

目的: Pipemidic acid (PPA) は Nalidixic acid (NAL) 高度耐性菌にある程度の抗菌作用を示す。その機序を spontaneous に分離した耐性大腸菌を用いて遺伝学のおよび生化学的に調べた。

方法: PPA および NAL 耐性菌は大腸菌 KL-16 株 (Hfr) [MIC 値 ( $\mu\text{g/ml}$ ) は, PPA 1.56, NAL 3.13] から spontaneous に one-step で分離した。耐性遺伝子の位置は interrupted mating (HANE の方法), uninterrupted mating および  $P_1$  transduction (MILLER の方法) により決定した。DNA 合成系の耐性度および薬剤透過性は intact cell および EDTA 処理菌 (LEIVE の方法) における  $^3\text{H}$ -thymidine の冷トリクロール醋酸不溶性分画への取り込みにより調べた。

結果: 選択薬剤として NAL を用いた場合, 得られた耐性菌の MIC 値 ( $\mu\text{g/ml}$ ) は PPA ;  $<0.2\sim 25$ , NAL ;  $6.25\sim >100$  であった。選択薬剤として PPA を用いた場合, 得られた耐性菌の MIC 値は PPA ;  $3.15\sim 25$ , NAL ;  $6.25\sim >100$  であった。選択薬剤の如何にかかわらず多くの耐性菌の PPA に対する耐性度は NAL に対する耐性度より低く臨床分離株と同様の不完全交差耐性が認められた。NAL で選択した一部の耐性菌は NAL に高度耐性であるにもかかわらず, PPA に対しては親株より逆により感受性になっていた。これら耐性菌の中から 6 株を選び耐性遺伝子の mapping を行った結果 N-51 (MIC : PPA 25, NAL  $>100$ ), P-5 (PPA 12.5, NAL 25), P-18 (PPA 12.5, NAL  $>100$ ) は nal A (48min), N-21 および N-31 (PPA 0.39, NAL 100) は nal C (82min), そして N-24 (PPA 6.25, NAL 100) は nal D (82min) 変異を有していた。nal C および D は今回の実験で見い出された新しい nal 遺伝子である。nal A 変異菌では薬剤の作用部位への透過性には変化はなく DNA 合成系は PPA および NAL に耐性化していたがその割合は NAL のほうが概して著るしかった。nal C 耐性菌では透過性は PPA ではやや良好であり

NAL ではやや悪化していたが DNA 合成系は NAL には耐性化しており PPA には逆により感受性であった。nal D 耐性菌では DNA 合成系は両剤に耐性化していたが透過性は NAL の場合だけ悪化していた。

結論: nal 遺伝子には NAL および PPA 耐性を同時に支配するものと NAL 耐性だけを支配するものがある。不完全交差耐性はこのような遺伝子の差および DNA 合成系の耐性度や薬剤透過性の差で説明される。

2. *Proteus inconstans* におけるアミノグリコシド系抗生物質の耐性機構について佐藤 清・中村信雄・飯田孝男\*  
協和醸酵工業 K K 医薬研, 東研\*紺野昌俊・生方公子  
帝京大学医学部小児科

近年患者から分離される *Pro. inconstans* は, 感染症の起炎菌の中でまだ低い検出率ではあるものの抗生物質に対する感受性を調べると, GM に耐性を示す菌株が年々増加の傾向にある。とくに疾患別では慢性中耳炎の耳漏から検出される場合に著明である。本菌の性状については, 第 24 回本学会で紺野らに既に取り上げられているが, 今回われわれは, *Pro. inconstans* のアミノグリコシド系抗生物質の耐性機構を酵素的不活化の面から検討を加えたので, その結果を報告する。

〔材料と方法〕 (1) 被検菌株: 帝京大学で分離された臨床分離株 12 菌株。病巣別は耳漏, 尿分泌液, 便など。 (2) 薬剤感受性: 寒天平板希釈法。 (3) 粗酵素液抽出法: GM  $5\mu\text{g/ml}$  含 HI broth で培養した対数期の菌体を集菌, 洗浄, 超音波処理を行ない,  $100,000\times\text{g}$  上清を粗酵素液とした。 (4) 不活化の酵素反応: 梅沢, 三橋の方法に準じた反応系 (抗生物質, 粗酵素液, ATP, CoA, M/10 TMK, pH 7.8) を一定時間  $37^\circ\text{C}$  で incubate し, 残存力価を Bioassay で測定し不活化率を算出した。 (5) 不活化反応物の構造解析: (4) の系に準じて調製した GM-C<sub>1</sub> の不活化物を Amberlite CG-50 ( $\text{NH}_4^+$ ) により精製分離し, IR, Mass, PMR からその構造を決定した。

〔結果〕 (1) 被検菌株 12 株の各種アミノグリコシド

抗生物質に対する感受性を調べたところ、GM の内 MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  3 株, 100~200  $\mu\text{g/ml}$  7 株, 400 ml 以上 2 株であった。また KW-1062, DKB, FRM, M, BUT, SM など 100  $\mu\text{g/ml}$  を越える菌株が多かった。TOB には 25~50  $\mu\text{g/ml}$  10 株, 100  $\mu\text{g/ml}$  2 株を示し, KM では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  と 200  $\mu\text{g/ml}$  に分けて分布した。一方, AMK と Fortimicin A (1-A) だけには 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の範囲に分布して高感受性を示し, 本菌に有効な数少ない抗生物質であった。

2) 各菌株から抽出した粗酵素液の不活化を検討したところ, 12 株中半数以上の菌株に酵素的な不活化を認め, また, この反応により GM, KW-1062, TOB, DKB, M は抗菌力を消失するのに, AMK, FM(A) は何ら影響を受けなかった。この事実は(1)の MIC 結果をよく説明できるものと考えられた。なお KM は酵素的不活化が認められなかったことから透過性などの別の原因によるものと推測された。

3) 本菌の耐性機構には酵素的な不活化が関与していることが明らかになったので, 実際 GM-C<sub>1</sub> の反応不活化を取得し, その物質の化学構造を解析した結果, 2'-acetyl GM-C<sub>1</sub> であることが判明した。

結論] 今回実験に供した *Pro. inconstans* におけるアミノグリコシド系抗生物質の耐性機構は, 2'-NH<sub>2</sub> の酵素的アセチル化に起因するものと結論された。数種のアミノグリコシド系抗生物質は 2' 位に NN<sub>2</sub> 基を持つため, 本菌により不活化されるものと考察され, AMK と FA(A) だけは不活化を受けず良好な抗菌性を示した。

質問] 石田文太 (神奈川県開業)

若小児, 乳児の採尿方法, また 5 才以下の小児では尿の採尿が困難であるが, 適当な方法をお教え下さい。

### 3. *S. marcescens* の $\beta$ -ラクタム抗生物質耐性機構について

菅野雅元・沢井哲夫・山岸三郎

千葉大薬学部微生物薬品化学

臨床分離 *S. marcescens* 46 株を対象にその  $\beta$ -ラクタム抗生物質耐性の機構を検討した。CBPC, CFX 感受性を基準に, これら菌株を分類すると A) CBPC, CFX とともに高度耐性, B) CBPC 高度耐性, CFX 中等耐性, C) CBPC 感受性, CFX 中等度耐性, D) CBPC, CFX とともに感受性, の 4 グループに分類できた。各グループの代表株, T-26(A), T-42(B), T-34(C), T-33(D), の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生についての性質を調

べた。

T-26, T-42 はプラスミド支配の, Type I ペニシリナーゼと誘導性セファロsporinナーゼ(菌種特異的)の 2 種の  $\beta$ -ラクタマーゼを産生することが明らかとなった。T-26 および T-42 のセファロsporinナーゼ活性 (U/mg dry wt., inducer PCG 200  $\mu\text{g/ml}$ ) はそれぞれ 4.2 U, 0.1 U であった。T-34, T-33 は誘導性セファロsporinナーゼだけを産生し, その比活性はそれぞれ 0.7 U, 0.6 U であった。

次にこれらの代表株, T-26 の高温培養により得たプラスミド脱落株 (T-26 E1, セファロsporinナーゼだけを産生する), T-26 E1 から NTG 処理により分離されたセファロsporinナーゼ活性低下変異株, T-26 E1/2 (セファロsporinナーゼ比活性 0.15 U) および T-26 E1/1 (0.05 U) について, CER, CET, CEX, CEZ, CFX, CXM, ABPC, CBPC, PIPC, APPC に対する感受性を測定した。

以上の結果から, *S. marcescens* はペニシリナーゼ, セファロsporinナーゼの 2 種の  $\beta$ -ラクタマーゼの協力により全ての  $\beta$ -ラクタム抗生物質に対し高度耐性を獲得すること, *S. marcescens* における  $\beta$ -ラクタム抗生物質耐性の原因は  $\beta$ -ラクタマーゼにあり, とくにセファロsporinナーゼの寄与が大きいことが明らかとなった。

また沢井らの方法に従って T-26 について各種  $\beta$ -ラクタム抗生物質の細菌細胞表層透過性を測定したところ他の腸内細菌種に比べ, とくに高い透過障害は認められなかった。

次に T-26 E1 のセファロsporinナーゼを完全精製し, 16 種の  $\beta$ -ラクタム抗生物質に対する  $V_{\text{max}}$ ,  $K_m$ ,  $K_i$  値を測定した。*S. marcescens* のセファロsporinナーゼは典型的なセファロsporinナーゼの基質特異性を示した。また半合成ペニシリンはほとんど分解されないが高い親和性を示し, とくに Oxacillin, Cloxacillin にこの傾向が著しかった。

このことから Cloxacillin を酵素活性阻害剤として CET との相剰効果を検討したところ, T-26 E1/2 のような中等度のセファロsporinナーゼ活性を示す耐性菌には, 予想どおり強い相剰効果が認められた。

#### 4. 緑膿菌におけるアミノ配糖体耐性 R プラスミドの分離と性状について

小野寺昭一・町田豊平

慈恵医大泌尿器科

伊予部志津子・蓮田勝美・三橋進

群馬大学微生物

目的：Gentamicin(GM), Dibekacin(DKB), Tobramycin(TOB) 等のアミノ配糖体抗生剤の使用の増加に伴い、緑膿菌においてもこれら薬剤に耐性を示す菌の増加の報告が見られている。

今回、われわれは GM 耐性菌の分離頻度の高い 2 つの施設から得られた緑膿菌の臨床分離株 140 株を使用し、プラスミドレベルでの伝播と定着の可能性を見る目的で、R プラスミドの分離とその遺伝的性状について検討し、また同時に各菌についてフェージタイピングを行ない、R プラスミドの由来との関係を検討した。

方法：寒天平板希釈法により GM, DKB, TOB, AMK を用いて耐性検査を行ない、それぞれ、MIC 12.5 µg/ml 以上を耐性菌として選び本実験の供与菌として使用した。

接合伝達方法はプロス中で行なう方法と、Membrane-filter 上で行なう方法の 2 つを用い、接合伝達の受容菌としては、*Ps. aeruginosa* ML 4262 (met, ilv, his, trp, rif), ML 4600 (his, trp) を使用した。

フェージタイピングは坂本らの方法(1977)によった。

結果：GM 耐性菌の分離頻度は施設 A で 56%、施設 B で 38% と高いが、その中で接合による耐性伝達可能であった株の分離頻度は、施設 A で 69.5% に認められたのに対し、施設 B では耐性伝達株は全く認められなかった。

施設 A で分離された R プラスミドの耐性型を見ると、GM, DKB, TOB, SM, SA, Hg の型をもつものが 70% に認められた。これら R プラスミドの不和合性による分類では、P2 に属するものが約半数を占め、それらの R プラスミドは由来が同じである可能性が高い。また、各菌についてのフェージタイピングの結果との関係を見ると同じ R プラスミドを持ちながらフェージ型の同じものと違うものがあり、また、フェージ型も R プラスミドも同じものが認められた。

この施設における GM 耐性菌群と感受性菌群とのフェージ型の分布の比較では、GM 耐性菌群は、Dg 8, Dh 8, Dh 5 という 3 つのタイプで 75% 近くを占めるのに対し、GM 感受性菌群では、Hh 8, Hh 6, Fh 6 というタイプが 90% 近くを占め、その分布に明らかな差がある。

施設 B においては、アミノ配糖体耐性 R プラスミドは分離されていないが、アミノ配糖体耐性菌の耐性型とフェージタイピングの結果を見ると、この施設でも GM, DKB, TOB の 3 剤に TC, CM, SM, SA, KM の多剤耐性を伴うものが 37 株中 31 株を占め、そのフェージ型の結果では、Dh 8, Dh 5 と同じようなタイプの菌が 81% を占めた。

考察：施設 A においては、アミノ配糖体耐性は R プラスミド上にあり、その R プラスミドの性質から、この施設では耐性緑膿菌の伝播に加えて、プラスミドレベルでの伝播と定着の可能性が示唆された。施設 B ではアミノ配糖体耐性 R プラスミドは分離されていないが、耐性型とフェージ型の結果から、ある限られた耐性緑膿菌による伝播が示唆された。

#### 5. 臨床材料分離 *S. aureus* の薬剤感受性と Phage 型別率の年次的推移

青木義雄・堀井順子・堀誠

国立小児病院

化学療法の影響による、院内感染源の菌叢の変化がとりあげられてきており、日和見感染源としては、ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌群に、起因するものが多いといわれる反面、依然として、グラム陽性球菌、とくに黄色ブドウ球菌は、多剤耐性を帯びている菌が多いので、その占める位置は軽視できない。我々は、黄色ブドウ球菌の抗菌剤に対する感受性 Pattern と、Phage 分布等の、年次的推移について検討を続けてきたので、51 年度以降の、3 年間の Data について述べる。

〔供試薬剤〕 1) Macrolide (EM, LM, OM, SPM, CLDM, JM, LCM, NB)

2) Amino 配糖体 (KM, SM, GM, DKB)

3) Cephalosporin (CER, CEX, CEZ)

4) Penicillin (PC, MCIPC)

5) その他の薬剤 (TC, MC=Minocycline, CP)

〔実験方法〕 平板希釈法により、ほぼ 10<sup>8</sup>/ml 菌液を、多目的タイピングアパラーツを用い薬剤含有培地に接種 18 時間後に判定し MIC をきめ、その他の条件は日本抗微生物学会法にしたがった。

〔実験成績〕 1) Macrolide：この群の特徴は、MIC の低い群と、高い群との境界が明瞭な 2 峰性である。ただ MB だけが 1.5 µg/ml 以下に 91% の分布で、*in vitro* における抗菌力は最も強い。

2) Amino 配糖体：GM が低い MIC を示しており DKB がこれについている。KM は各年度高耐性を示すものが 50% と多く、SM は使用頻度に比例してかなり少ない。

Cephalosporin: 依然として CER の MIC は低に多く、殆んどが  $1.5 \mu\text{g/ml}$  以下であるが本年度のものに  $25 \mu\text{g/ml}$  のものが 2% 出現している。

Penicillin: PC は各年度共通した MIC であるが、 $1 \mu\text{g/ml}$  以上の株は、前 2 年間と比較して極めて少ない MCIPC は前年とよく類似しておりよい抗菌力を示している。

その他: TC は低濃度のものが多い反面  $50 \mu\text{g/ml}$  の耐性株の増加がめだつ。MC の抗菌力は TC に比べてはるかにすぐれており、各年度よい抗菌力を現しする。

入院、通院分離株に対する MIC  $25 \mu\text{g/ml}$  以上の状況について: 51 年度分離株では殆んどの薬剤にて入院株に多く、52 年度のものでは、SM, CP が株に多く、本年度分離株では SM, TC, CP が前年通院株に多く、SM では入院株に対して約 1.5 倍、約 2.5 倍、TC は僅少である。CEX, CEZ, GM, は通院株には皆無か出現しても極めて低率である。株に高い MIC を示している薬剤は、一般的に、古ら汎用されてきたものに多い傾向がみられる。

交差耐性:  $50 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性を有する各薬剤交差耐性は、Macrolide でも NB を除いた、7 剤相に全例交差耐性がある。Amino 配糖体では、SM いくに高率である。

Phage 型別率の推移: 本年度型別された Phage 前 2 年間に比較して 60% とやや低率であるが、Ⅲ, Ⅲ群, 混合群に多く、その傾向は、よく類似して

。お、本実験に用いた Phage は、慈恵医大臨床検査教室のご厚意により、分与をうけたものであること添え深謝する。

## Ⅱ. B 群溶連菌の薬剤感受性と型別との関連について

沢井 稔・高橋 洋子  
生方 公子・紺野 昌俊  
帝京大小児科

生児の敗血症や髄膜炎の起炎菌として注目されている B 群溶連菌は、米国では型別と病巣との関係が論議されているが、本邦では型別が必ずしも行なわれておらずことに型別と薬剤感受性との関係は、米国において明らかではないので、本研究を行った。

実験に用いた B 群溶連菌は、1976 年と 1977 年に帝京大検細菌検査室で分離した 97 株で、同一人からのものは除外してある。分離箇所は尿 56 株、咽頭 17 株、10 株、膿 5 株、分泌物 3 株、髄液 1 株、その他 5 株

であって、全材料からの検出率は 0.40% で、尿からの分離率が 0.69% とやや高い傾向を示していた。

各種薬剤に対する感受性は Heart infusion 寒天培地に 5% の割合に綿羊脱繊維血を加えたものを用いた寒天平板希釈法により測定した。また、型別に用いた抗血清は、神奈川衛検 宮本博士の御好意により標準株の分与を受け、ウサギを免疫して作製した。型別は Precipitation reaction により ring test を用いた。

薬剤感受性の結果は Tetracycline 耐性菌が最も多く、全体の 67% を占め、Chloramphenicol 耐性菌は 19.6%, Macrolides 耐性菌は 2.1% であり、Penicillin G や Aminobenzyl penicillin あるいは Cephalosporin 系薬剤に耐性の菌は 1 株も見出されず、この耐性 Pattern は、現在の *Streptococcus pyogenes* のそれよりも、肺炎球菌とそれに類似していた。

血清型別では、Ia が 9 株 (9.3%), Ib が 7 株 (7.2%), Ic が 28 株 (28.9%), II が 21 株 (21.6%), III が 28 株 (28.9%), R が 2 株 (2.1%), 型別不能が 2 株 (2.1%) と型別された。

この血清型別と分離箇所との関係をしらべたが、とくにどの臨床材料から特定の菌型が分離されるということは見出されなかった。

一方、この血清型別と薬剤耐性との間には、かなりの密接な関係があり、Ia では Tetracycline 耐性株は 2 株だけで、後は感性であり、Ib は 7 株全株が感性で、これは推計学的にも有意であった。Ic は Tetracycline と Chloramphenicol に同時耐性の株が 1 株、Tetracycline 単独耐性株は 19 株の他、Erythromycin にも耐性な株 2 株も Ic であったが、これは推計学的には有意ではなかった。II も Tetracycline と Chloramphenicol に同時耐性の株が 4 株、Tetracycline 単独耐性株が 13 株と、これも耐性菌が多かったが、推計学的には有意でなかった。

III は Tetracycline と Chloramphenicol 同時耐性株が 12 株と極めて多く、これは推計学的に有意に多く、Tetracycline 耐性株も 11 株と多かった。

early onset disease に多い Ia が感性菌で、late onset disease に多い III が耐性菌が多いという所見であった。



## 7. Coagulase 陰性 DNase 陽性ブドウ球菌に関する研究

清水喜八郎・熊田徹平  
東京女子医大第二病院内科

奥住捷子  
東大中央検査部

Coagulase 陰性 DNase 陽性ブドウ球菌は 1965 年に検討したときは、きわめてまれな菌であったが、近年増加傾向にあり私どもの成績では、約 20% に検出された。

3 施設での検出率をみると、その間にはかなりの差が認められ、その増加の原因は不明である。

今回は、石塚、田所らの方法により 26 株について、Ribitol の有無をしらべた。

Coagulase 陰性で DNase 陽性株 10 株、DNase 陰性株 16 株であり、DNase 陽性 10 株中 Ribitol 陽性 3 株、Ribitol 陰性 7 株、DNase 陰性株 16 株中 Ribitol 陽性 10 株、陰性 6 株であった。

NB 感受性と DNase 産生能と Ribitol の関係をみてみたが、とくに一定の傾向はないが、Coagulase 陰性、DNase (-)、Ribitol (+) 3 株あり、これらは *Staph. saprophyticus* の可能性が推定された。DNase 産生株が、DNase 非産生株に比して各種抗菌剤に対して感受性菌が多かったが、Ribitol 陽性の場合 DNase 陰性株において MCIPC、CER 耐性株が認められた。

Ribitol 陰性の場合、DNase 産生能の有無で、とくに感受性には差はないようであるが、*Staph. saprophyticus* として分離された 3 株は 1 株において Chloramphenicol 耐性を認めた以外は、各種薬剤により感受性をしめた。これらの菌株は 2 株は尿から  $10^5$  以上に、1 株は耳漏から検出されたものである。

これらの薬剤感受性の成績は、前回 *Staph. epidermidis* の薬剤感受性で、問題となった MCIPC、CER 耐性は DNase 陰性株に多いことが認められ、*Staph. saprophyticus* の耐性株の少いこととともに注目されるが、菌株数が少ないのでさらに検討を必要とする。

## 8. 本邦で分離された ABPC 耐性の *Haemophilus influenzae* について

生方公子・高橋洋子・紺野昌俊  
帝京大学医学部小児科

本邦では ABPC 耐性の *H. influenzae* は極めて少ないといわれているが、その原因については定かでない。今回私達は小児の急性気道感染症の患児の咽頭から、安定な ABPC 耐性を有する *H. influenzae* (TK 156 株)

を分離したのでその  $\beta$ -lactamase 産生能、プラスミド DNA の有無、耐性伝達等について検討した。

TK 156 株から常法に従って  $\beta$ -lactamase を抽出し、各薬剤の基質特異性を検討すると、PCG の水解率を 100 とした場合、ABPC 128, AMPC 110, Mezlocillin 119, Piperacillin 118 であったが、CBPC と SBPC の水解率は低く、PCase に対してやや安定であると思われた。PCase 耐性合成ペニシリンの MCIPC と MPIPC ではほとんど水解されず、セファロsporin 系薬剤では CER は ABPC と同様に水解されたが CEZ や CEX は比較的安定であった。また PCG, ABPC および CER の薬剤について Vmax, Km 値を測定したが、ABPC では酵素との親和性は PCG とほぼ同等であるが分解速度は倍近く速く、CER では親和性は約 1/10 であったが分解速度は PCG の 1/2 程度であった。上記の成績から TK 156 株の産生する不活化酵素は、RICHMOND 等の分類によれば Class III に属する RTEM 型であることが明らかとなった。

さらに ABPC の耐性因子が染色体外、すなわちプラスミド DNA 上に存在しているのか否かについて検討した。TK 156 株をアクリジンオレンジで 1 週間処理すると、ABPC 耐性の脱落は約半数の Colony で認められた。また TK 156 株と耐性を脱落させた TK 156 E 菌について DNA をラベルし、菌を溶菌させた後、超遠心によって環状 DNA を分離した。耐性菌では核 DNA とは別個に satellite ピークが認められ、耐性脱落株では認められず、耐性菌だけにプラスミド DNA の存在が示唆された。電子顕微鏡下に環状 DNA を観察した結果は、長さ  $14.8 \pm 0.58 \mu\text{m}$  となり分子量を計算すると  $30.6 \times 10^6$  ダルトンの大きさとなった。アイソトープラベルによる satellite DNA の割合は 3 回の実験の平均で 2.6% であり、GILLIS 等の成績による *H. influenzae* の核 DNA  $1.66 \times 10^9$  ダルトンを基に細胞あたりのプラスミド DNA の数を計算すると 1.4 個前後となった。なおこの ABPC 耐性を有するプラスミドは PTK156 と名付けた。

耐性伝達は、recipient に *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *E. coli*, *Pseud. aeruginosa* を用いて検討したが、混合培養による伝達は陰性の結果に終わった。

本邦で分離された ABPC 耐性の *H. influenzae* の性状について述べたが、 $\beta$ -lactam 剤の使用現況から考えて、今後この種の耐性菌の増加には、とくに注意が必要であると思われる。

$\beta$ -lactamase 産生 *Haemophilus influenzae* の分離と抗生物質感受性の検討

西岡きよ・荒井澄夫  
 本田一陽・滝島 任  
 東北大学第一内科

*infl.* は従来、抗生物質感受性の変動が少く、最も感受性を示す ABPC が、本菌感染の第 1 選択剤と長い間使用されてきた。しかしながら近年、欧米にて  $\beta$ -lactamase 産生 ABPC 耐性菌が相次いで分離治療上の大きい問題となっている。我々は、最近疫由来 *H. infl.* から本酵素産生による ABPC 耐性菌分離し、さらに本酵素陰性の耐性菌も存在すること出したので、その検討結果を報告した。

検査および方法

*infl.* は最近約 1 年半に当科で呼吸器感染症患者喀痰少量培養によって  $10^7$ /ml 以上分離された 121 株を、Fildes enrichment 加 BHI 培地を使用して測定した。使用抗生物質は ABPC, PIPC, Me-APPC, SBPC, TIPC, CMD, SCE 963, CS-1170, CER, CEZ の 12 種の  $\beta$ -lactam 系抗生物質で、対照として長崎大熱研内科から分与を受けた英国生株 (髄膜炎由来) 3 株を使用した。

結果

受性分布 ( $10^6$  cfu/ml 接種) : ABPC は 87% は  $78 \mu\text{g/ml}$  の MIC であったが 13% (8 症例由来)  $13 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  と耐性であり 2 群に分かれた。高感受性であったのは PIPC であり次いで Mezlo  $> \text{C} > \text{ABPC} > \text{TIPC} \approx \text{SBPC}$ , セファロスポリン系で  $\text{MD} \approx \text{SCE 963} > \text{CS 1170} > \text{CFX} > \text{CER} \approx \text{CEZ}$  の順で、前者は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  で 77% の株を阻止、ABPC に近しい MIC を示した。

生菌の検討 : ABPC  $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$  の 8 株につき、 $\text{C}$  法によって  $\beta$ -lactamase 検出を行ったところ、3 陰性、5 株陰性の結果であった。陽性 3 株中 2 株は急性呼吸器感染症由来、陽性 1 株と陰性 5 株は慢性呼吸器症の安定期喀痰由来であった。8 症例中 7 症例は  $\text{C}$ , AMPC, CEX のいずれかを使用している。両耐性は他の  $\beta$ -lactam 系抗生物質の感受性パターンで明かに異なり、陽性株は PIPC, Mezlo, APPC に耐性、 $\text{C}$ , SCE 963 に高感受性であるのに対し、陰性株はと全く逆の結果であった。対照 3 株は我々の陽性株と同一パターンであった。

浸透圧の影響 :  $\beta$ -lactamase 陰性 ABPC 耐性菌について低浸透圧培地 ( $176 \text{ m osmo/kg}$ ) での MIC を

BHI 培地 ( $399 \text{ m osmo/kg}$ ) と比較したところ、陰性株は両培地で  $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  を示し、SYKES らのいう Spheroplast 形成による Pseudoresistance ではないことが明らかになった。

まとめ

1. 3 例の *H. infl.* 呼吸器感染症患者喀痰から  $\beta$ -lactamase 産生 ABPC 耐性菌が分離された。
2.  $\beta$ -lactamase 陰性 ABPC 耐性菌が 5 例から分離された。
3. 両耐性菌はとくに PIPC, CMD において感受性が明らかに異なっている。
4.  $\beta$ -lactamase 陰性耐性株は慢性呼吸器感染症患者から長期間にわたり分離されているものばかりであり、その化学療法上からも、臨床的意義についてさらに検討を要すると考える。

10. *Serratia marcescens* に関する研究 (第 1 報)

収集菌の血清型について

慈 恵 医 大	上田 泰
日 大	石山俊次
予 研	坂崎利一・田村和満
岩 手 医 大	川名林治
東 邦 医 大	五島瑳智子
長 崎 大	原 耕平
川 崎 医 大	副島林造
東京都養育院	島田 馨
駒 込 病 院	佐久一枝
帝 京 大	紺野昌俊
岐 阜 大	西浦常雄
神 戸 大	石神囊次
岡 山 大	近藤捷嘉
名古屋市大	柴田清人
慈 恵 医 大	齊藤 篤
東京女子医大	清水喜八郎

*Serratia marcescens* の院内感染を追究するマーカーとして、いままでいろいろの方法がとりあげられているが、ルーチンに容易にとりいられる方法としてわたくしたちは血清型をとりあげ、その手技、信頼性、型分布について検討した。研究に供試した菌株は研究班で収集した約 1,500 株で、その型別には自製の抗血清を用いた。その成績を要約するとつぎのとおりである。

- 1) O 抗原としては、1 夜培養菌を  $121^\circ\text{C}$  で 15 分間加熱し、遠心洗浄した菌液が最適であった。
- 2) O 凝集反応にはのせガラス法、試験管法のいずれ

も応用でき、またマイクロタイター法でも十分な成績の得られることが確かめられた。

3) H抗原の決定は抗原作製が面倒なうえに、反応条件が複雑で、これをルーチンに用いるには今後の検討が必要である。

4) 供試菌のO群を由来ごとに区分すると、疫学調査には原則としてO群別だけで充分と判断された。

5) 供試菌 1,500 株は少なくとも 18 種以上のO群に大別されたが、その 50% 以上は O3, O8 および O17 によって占められた。

## 11. *Serratia marcescens* に関する研究 (第2報)

### 収集菌株の各種薬剤感受性について

慈恵医大	上田 泰
日大	石山俊次
予研	坂崎利一
岩手医大	川名林治
長崎大	原 耕平
川崎医大	副島林造
都立養育院	島田 馨
駒込病院	佐久一枝
帝京大	紺野昌俊
岐阜大	西浦常雄
神戸大	石神襄次
岡山大	近藤捷嘉
名古屋市医大	柴田清人
慈恵医大	齊藤 篤
東京女子医大	清水喜八郎
東邦大	五島瑳智子

全国 15 施設において、1977 年 11 月から、1978 年 1 月までに分離された *Serratia marcescens* 341 株、およびそれ以前 (1970~1976 年) に分離された 512 株について、各種抗菌薬 (CBPC, CEZ, CS 1170, GM, AMK, NA, DOTC, AB 206) 8 薬剤の MIC を測定し、各薬剤について新旧分離株の感受性分布の比較、臨床材料別の感受性分布の比較を行い、また耐性株についてはその検出率を臨床材料別、施設別について検討した。

### (成 績)

1. 8 薬剤のうち *in vitro* 抗菌力のもっともすぐれているのは AB 206 で、MIC 分布を累積で比較すると感性側から GM, NA, AMK, DOTC, CBPC, CS 1170, CEZ の順に分布している。

2. 新旧分離株の薬剤感受性の比較では、CEZ, CS 1170 は *Serratia* に対する抗菌力は弱く、大部分が耐

性を示すので、新旧間に差はみられない。もっとも差が大きいのが GM で、新しい菌株群の MIC 分布は、耐性側にあり、古い株との間に明らかな違いがある。次に耐性化傾向を示したのは NA, AB 206 であった。

*Serratia* は尿から分離されているものももっとも多く、次が喀痰、膿汁の順になっており、尿からの分離率が、他の臨床材料由来株に比べて耐性側に分布し、この傾向は NA, AB 206 にとくに著しかった。

3. 耐性株の検出率は、CBPC, CEZ, CS 1170 では MIC 100  $\mu$ g/ml 以上、GM, AMK, NA, AB 206 では 25  $\mu$ g/ml 以上、DOTC では 12.5  $\mu$ g/ml 以上を耐性株とした場合、新旧分離株における差は GM 耐性株の増加がもっとも著しく、次が NA, AB 206 であった。GM 耐性株の株の検出率は、臨床材料別では、尿がもっとも多く、膿汁、喀痰の順であり、また施設別による検出率の差が著しいことが注目された。AMK 耐性は GM 耐性と必ずしも交叉しないが、施設による検出率の差が大きく、また GM 耐性株の検出率と平行しなかった。

## 12. 臨床材料から分離した *Serratia* の血清型と薬剤感受性

吉崎悦郎・神木照雄

国立大阪病院臨床検査部

*Serratia marcescens* は感染防御能の低下した患者などに opportunistic infection や院内感染をおこすか、セファロスポリン系抗生物質投与患者からは、置換現象として *S. marcescens* がしばしば分離されるなど、最近、本菌による感染例の増加が指摘されている。当院においても 1977 年 10 月から 1978 年 1 月にかけて新生児および術後患者の尿路感染で院内感染と思われる事例に遭遇したので、それらを中心に O 抗原の同定および薬剤感受性テストを試みた。なお、抗血清は予研から分与を受け、マイクロタイター法で型別した。

新生児の便から分離された *S. marcescens* はいずれも色素産生性の感受性株で、それらの O 群はすべて O-5 であった。感染経路については不明であるが、調乳室の流しからも同一血清型の O 群菌が分離された。しかし、全例特殊な臨床症状もなく経過し、1 月 5 日以後は消失した。

術後患者にみられた尿路感染例では、分離菌のいずれもが色素非産生株で、1 例を除きその O 群は O-3 であった。これらの菌は GM 耐性で、その MIC は 100  $\mu$ g/ml 以上を示したが、AMK では 25  $\mu$ g/ml 以下で感受性であった。呼吸器感染由来株はほとんど型別不能で、そのうち色素産生株は、非産生株にくらべ感受性の弱さを示した。

*marcescens* はセファロスポリン系薬剤に耐性で、この薬剤がひん用される現状では、菌交代現象として分離されることはまれではない。本菌は弱毒菌病原菌となるケースは少ないにしても、多剤耐性菌増加している現状では、治療薬剤の選択に今一度注目を必要があると思われる。

### 臨床分離 *Citrobacter* 属の $\beta$ -lactam 系抗生剤に対する感受性

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋  
林 愛・那須 勝  
長崎大学附属病院検査部

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

同 第二内科

近年、臨床材料から検出されるグラム陰性桿菌は、*Citrobacter* 属の  $\beta$ -lactam 系抗生剤に対する耐性化が増加している。*Citrobacter* もその 1 菌であるが、これを Species レベルで検討を行ない、その特性について若干の知見を報告した。

*Citrobacter* 属の分類は、現在では *C. freundii*, *C. diversus*, *C. intermedius* (*C. amalonatica*) の 3 Species に分類するのが当を得ているものと思うが、今なお多い。

本報告は 1975 年から 1977 年に検出された *Citrobacter freundii* 66 株, *C. diversus* 37 株, *C. intermedius* を用い、各種の Cephalosporin 剤, Penicillin 剤に対する MIC を測定し、若干の基礎的検討を加えた。結果：

*Citrobacter* 属は、当検査部で検出されるグラム陰性の約 2.5% に検出され、各種臨床材料から検出さる主として尿、喀痰、膿から検出され、*C. freundii*, *C. diversus*, *C. intermedius* の検出は大略 23 : 5 : 1 合であった。

$\beta$ -lactam 系抗生剤に対する感受性成績は ABPC, CBPC, T-1220 では全菌種とも、12.5  $\mu$ g/ml に分布したが、*C. freundii* では ABPC を除いて ~12.5  $\mu$ g/ml および 100  $\mu$ g/ml 以上に 2 峰性のピークがあった。他の菌種は 100  $\mu$ g/ml 以上のピークがあった。セファロスポリン剤に対する感受性では、*C. freundii* は CER, CET, CEZ, CEX に対しては 1.56~3.13  $\mu$ g/ml から 100  $\mu$ g/ml 以上に MIC はあり、そのピークは 100  $\mu$ g/ml 以上にあった。

しかし、*C. diversus* 6.25  $\mu$ g/ml あるいは 3.13  $\mu$ g/ml にそのピークがあった。CMD に対しては、*C. freundii* では 3.13  $\mu$ g/ml および 100  $\mu$ g/ml 以上にゆるやかな 2 峰性のピークがあり、*C. diversus* では 1.56  $\mu$ g/ml に鋭い 1 峰性のピークがあった。CS-1170 に対しては、*C. freundii* は 0.78  $\mu$ g/ml から 100  $\mu$ g/ml 以上に分布し 100  $\mu$ g/ml ないしそれ以上にピークがあるのに比して *C. diversus* は 0.75~1.56  $\mu$ g/ml に鋭いピークがあった。T-1551 に対しても CMD, CS-1170 と同様 *C. freundii* は幅広く分布したが、*C. diversus* は 0.20  $\mu$ g/ml 以下にピークがあり、0.78  $\mu$ g/ml 以下で約 90% の株が阻止された。

菌種による  $\beta$ -lactamase の活性をバイオアッセイで測定したところ、*C. freundii* は ABPC および CEZ に対して 50  $\mu$ g/ml 以上に耐性があったが、その酵素活性は、Cephalosporinase だけを産生し、*C. diversus* は Penicillinase だけを産生する株が多かった。また *C. intermedius* は *C. freundii* と同様両薬剤に対して耐性であるが、酵素活性は Cephalosporinase および Penicillinase の両者を産生した。

以上、*Citrobacter* 属の菌種について  $\beta$ -lactam 系抗生剤の感受性について述べたが、Species レベルでその感受性に特徴があり、このことは臨床材料からの分離状況による差はわずかながら認められるが、 $\beta$ -lactamase の産生パターンにも差があり、菌種によるものと推察された。

### 14. 臨床材料から分離されたグラム陰性桿菌の Cephamycin 系抗生物質に対する感受性

富沢 磨須美

北海道健保北辰病院内科

天野昭彦・藤田貴子

同 臨床検査科

目的：最近開発された Cephamycin 系抗生物質は、従来の Cephalosporin の 7 位のところに OCH<sub>3</sub> が入ったもので、このことにより  $\beta$ -lactam 環の抵抗が強化されるため、従来の Cephalosporin に感受性のなかった Indole (+) *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* 等にも感受性を示すと言われている。

既に各施設から詳細な報告が発表されているが、私達の病院において、最近分離された *Serratia*, *Proteus* 等について、Cephalosporin 系抗生物質と Cephamycin 系抗生物質の感受性を比較検討したので報告する。

方法：薬剤感受性測定は、化学療法学会標準法によっ

た。

成績ならびに考案：最近6カ月間に当院において分離された *Serratia*, Indole (+) *Proteus* からそれぞれ50株を選び、Cefoxitin (=CFX), CS-1170, CEZ等のMICを比較した。*Serratia* については、菌量 $10^6$ /mlで、MICのpeakは、CFX 12.5~25 $\mu$ g/ml, CS-1170, 6.25~12.5 $\mu$ g/ml, CEZ>100 $\mu$ g/mlであった。また、Indole (+) *Proteus* については、MICのpeakは、CFX 3.12 $\mu$ g/ml, CS-1170, 3.12~6.25 $\mu$ g/ml, CEZ>100 $\mu$ g/mlであり、Cephamycim系抗生物質のほうが優れた抗菌力を示した。

従来 Cephalosporin 無効な症例に効果が期待される。

## 15. 患者由来大腸菌の薬剤感受性と生化学的性状の関連性について

徐慶一郎・稲福盛栄

大野義明・上原久子

関東通信病院微生物学検査科

近年使用頻度の高い薬剤、とくに $\beta$ -ラクタム剤に対する感受性の低下が、患者由来大腸菌について年を追って顕著になりつつある。

これら分離菌の薬剤感受性と生化学的性状からみた、生物型との関連性を知るため、以下の検討を行った。

1977年1カ年間に、各種材料(尿、膿、喀痰、咽頭粘液、胆汁、帯下、便など)から分離された大腸菌977株についてアナリタブ API (20) により同定検査を行う一方、1濃度ディスク(昭和)により10種薬剤(SM, TC, CP, KM, CER, AOP, NA, CL, GM, CBP)に対する感性検査を実施し、そのデータをコンピューター処理し、解析を行った。その結果をAPIコードで頻度順に並べると、A) 5144572型(22.7%)、B) 5144552型(17.7%)、C) 5144512型(10.7%)、D) 5044552型(8.7%)、E) 1144572型(4.0%)、F) 5144532型(3.5%)であった。なかでも、A), B), C) 各型の頻度が高く、その計は全体の過半数を占めていた。

これらを、さらに、由来検体別にその検出頻度を比較すると、上記のうち、代表3菌型の占める検出率に大きな差があり、胆汁由来株では、とくに低く、総平均51%に対し23.6%に過ぎなかった。

一方、由来検体別、薬剤感受性の比較では、胆汁由来菌においては、各種薬剤に対する感性が顕著に高く、これに比し、喀痰由来菌においては、明かに低かった。その総合平均感性率は、前者82.9%に対し、後者は、49.3%であった。

次に、APIコード別に、各薬剤感性率を比較すると、

5144512型では、凡ての薬剤に対し感性率が高く(総合平均感性率78.5%)に対し5144572, 5144532, 5044552の総合平均感性率は、それぞれ54.7%, 56.3%, 58.3%で有意に低値を示した。

さらに各薬剤毎に、感性率の最高および最低を示したコード型を検討すると、最高はCLを除き、すべて5144512型であり、また最低は、5144532型がSM, CP, ABP, CBPに対し、5044552型がKM, CER, CL, GMに対し、また1144572型がNAに対し、認められ、最高、最低値の差は、GMの17.2%を除き、凡て20%以上で、SM, CP, ABP, NA, CBPでは、40%以上の差が示された。

以上の成績から患者材料分離大腸菌の生物型と薬剤感性の間には、密接な関連性が認められた。とくにAPIコード5144512型菌は、すべての薬剤に対する感受性が高値を示す一方、5144572, 5144532, 5044552型など特殊の型では、薬剤感性値が明かに低値を示した。

また、由来検体別の薬剤感受性と検出菌の生物型パターンにも、それぞれに関連した相違のあることが、胆汁由来菌と、喀痰由来菌について示された。

生物型として、ラムノーズだけ(+)のもの、これ以外に、サッカローズ(+)もしくはメリビオーズ(+)のものとの間に、薬剤感性で、明かな相違が認められたことは、興味もたれる。

このような日常検査データーから得られる情報は、大腸菌の院内感染疫学究明に、寄与することが大であると期待される。

## 16. *Salmonella* の AB-206 など9種の新しい抗菌剤に対する感受性

高橋 勇

日本獣医畜産大

演者らは先に人、家畜、環境などから分離した *Salmonella* 3,341株のTC, SMなど一般抗菌剤9種に対する感受性試験の結果、これら薬剤に対する1~5剤耐性株が平均39%にのぼり、そのうち64%がR因子保有株(R<sup>+</sup>株)であることを明らかにした(第75~83回日本獣医学会)。今回はこれらのうち代表株を選び、AB206など9種類の抗菌剤に対する感受性を検討した。

材料と方法：菌株は人由来の49株、家畜由来の75株(牛、豚、鶏由来各25株)、保存標準株の合計149株で、*S. typhimurium* (44株)など分離頻度の高い10型を主体とし、他の多くの菌型も加えて計31菌型を用いた。これらには、TC, SM, SA, KM, CP, APCなどの1~5剤耐性株(71株、このうち61株はR<sup>+</sup>)が含まれるよう配慮した。抗菌剤はFOM(化療学会によ

標準略号を使用) など抗生剤7種と AB-206 など合成抗菌剤2種を用い、化療標準法により MIC を測定した。

成績: 各薬剤に対する MIC の分布の検査成績を一括し、値の小さなものから順にあげると次のとおりであった。

GM, AB-206, FOM の MIC はいずれも  $0.4\mu\text{g}$  を頂点とする1峰性分布を示し、前2者は鋭い峰を、FOM は幅広い峰を形成した。なお AB-206 の場合に  $>6.3\mu\text{g}$  の値を示した1株があった(後述)。

DKB, CER, PPA の MIC は  $3.1\mu\text{g}$  を頂点とする鋭い峰を作った。なお CER の場合に  $\geq 25\mu\text{g}$  を示す1株があり、PPA の場合には  $>12.5\mu\text{g}$  を示す1株が認められた(後述)。

SBPC の MIC は  $6.3\mu\text{g}$  を頂点とする鋭い峰を作ったが、 $\geq 50\mu\text{g}$  を示す5株があった(後述)。

CA (カルバチン酸誘導体) の MIC は  $6.25\mu\text{g}$  を頂点とするやや幅のある分布を示した。

以上のうちで、AB-206 と PPA に対して MIC がそれぞれ  $>6.3\mu\text{g}$  と  $>12.5\mu\text{g}$  を示した1株は、NA 耐性をもった株で、また CER と SBPC に対して MIC がそれぞれ  $\geq 25\mu\text{g}$  (2株) および  $\geq 50\mu\text{g}$  を示した株はいずれも APC 耐性をもった株であったことが注目された。しかしこれらの株を除いて、以上の8剤は TC, M, KM, CP などに対する1~5 剤耐性株 ( $R^+$  株が大部分) に対して一般の株とまったく同様に有効であった。

一方、MNC の MIC は明瞭な2峰性分布を示し、それぞれの頂点は  $3.12\mu\text{g}$  および  $>50\mu\text{g}$  であった。このうちで第2峰に属する  $\text{MIC} \geq 25\mu\text{g}$  の51株はすべて C 耐性を有する株であった。

以上とは別に8株の NA 耐性株について AB-206, PA, オキシリン酸に対する感受性を検討したところ、いずれにも交叉耐性を示した。

要するに今回の供試薬剤は従来の一般抗菌剤に対する耐性株も含んだ *Salmonella* に有効性が認められたが、MC は TC 耐性株には交叉耐性を示し、他の2,3の薬剤の場合少数の株が類似薬剤の耐性株に交叉耐性を示した点が注目された。

## 17. 各種臨床材料から分離された緑膿菌と薬剤感受性

佐藤 清・松宮 英視

北大病院検査部

斉藤 玲

北大病院第2内科

1. はじめに: 当検査部に細菌検査の目的で提出された検体の材料別内訳および緑膿菌分離状況とその薬剤感受性の近況を報告する。

2. 方法: 対象期間は1976年4月~1978年3月の2年間である。使用薬剤は Gentamicin (GM), Tobramycin (TOB), Cefsulodin (SCE-129), Apalcillin (APPC), の4種であり、1976年10月以降に分離された緑膿菌株について MIC の測定を行った。MIC 測定法は日本化学療法学会標準法に準じ、使用培地は Heart-infusion agar (Difco), Trypticase soy broth and agar (BBL) を使用した。なお菌数はほぼ  $10^8/\text{ml}$  である。

3. 結果: (1) 検体総数は1976年度8,781件、1977年度8,997件で、1977年度は前年度に比べ216件の増加であった。材料別内訳は1976年度で尿33%、喀痰30%、膿11%、血液5%、胆汁3%の順であり、1977年度で尿32%、喀痰29%、膿13%、血液5%、胆汁、耳漏各3%であった。1976年度の緑膿菌分離株数は460株で、由来材料別内訳は喀痰40%、尿27%、膿14%、耳漏6%、胆汁3%、1977年度では分離株数439株で、喀痰46%、膿17%、尿12%、耳漏8%、胆汁4%、血液1%の順であった。分離緑膿菌の由来材料別分布状況を両年度で比較すると、尿で減少傾向がみられ、喀痰、膿に若干の増加傾向がみられた。また、血液からは1976年度の0.2%に比べて、1977年が1%を示しており、注目される。(2) MIC の測定に851株を用いた。4薬剤間でそれぞれ比較すると、① GM: TOB, ② SCE-129: APPC の MIC の相関係数はそれぞれ0.734 および0.607であるが、③ GM: SCE-129, ④ GM: APPC, ⑤ TOB: SCE-129, ⑥ TOB: APPC の相関係数は0.137, 0.197, 0.228, 0.240であって、後4種の組合せ相互間に交差耐性は認められなかった。GM, TOB, SCE-129, APPC それぞれに対する感受性分布のピークは3.13, 1.56, 6.25,  $6.25\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また、累積感受性百分率はGM, TOBでは、 $6.25\mu\text{g}/\text{ml}$ で83, 84%, SCE-129, APPCでは、 $12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ で73, 75%であって、抗菌力の点で、後2者は前2者に比してやや低いが、感受性のピークは  $6.25\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、その抗菌力は評価されよう。4剤に対する高度耐性株数は、GM 耐性株26/851株、TOB 耐性株17/851株、SCE-

129 耐性株 103/851 株, APPC 耐性株 54/851 株であり, 2 剤耐性株では, GM:TOB 耐性株 10/851, GM:SCE-129, GM:APPC, TOB:APPC, における耐性株は各々 1/851 であり SCE-129:APPC 耐性株は 28/851 株で, 3 剤耐性株 TOB:SCE-129:APPC 4/851 株, 4 剤耐性株 GM:TOB:SCE-129:APPC 3/851 株であった。

4. 結語:(1) 過去 2 年間における臨床材料で最も多い検体は尿, 喀痰, 次いで膿, 胆汁, 耳漏であった。(2) 緑膿菌の分離された材料では喀痰, 尿, 膿, 耳漏, 胆汁の順で 1977 年度でとくに尿において若干減少傾向を示した。(3) MIC では 4 剤ともそのピークは 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以内で, ペニシリン系の APPC, セファロスポリン系の SCE-129 の *in vitro* での抗菌力は評価できる結果であった。

## 18. 緑膿菌に対する合成ペニシリンとマクロライド抗生物質 (MA) の併用効果について

河原条勝己・本間 遜

東大医科研細菌

目的: 山本らは, 緑膿菌の L-form は CBPC, PL, DKB, GM 等に感受性を失い, 逆に MA に感受性を示す。また抗生物質治療中の患者材料から高率に L-form が分離されると報告している (第 51 回日本感染症学会)。この事実は化学療法を行うに当たって親株および生成する L-form に有効な抗生物質の同時投与が必要なることを示唆する。今回, *in vitro* と *in vivo* で緑膿菌に対する CBPC と MA の併用効果を検討したので報告する。

方法: *in vitro*. 緑膿菌 IFO 3455 株を 0.5 M sucrose 加 BHI (S-BHI) に  $10^7$  個接種, 1 時間振盪培養後に CBPC, 3 時間後に MA である Medicamycin (MD) および Miokamycin (MOM; MD の誘導体) を添加し, 7 時間後に S-BHI agar で生菌数を調べ併用効果を検討した。

*in vivo*. (実験 1) ラット膀胱内に IFO 3455 株を接種して, 腎盂腎炎を作製し, 菌接種 18 時間後から CBPC 80mg を 4 回筋肉内投与し, ペニシリン含有 S-BHI agar で L-form 分離を検討した。

(実験 2) OEP, Protease toxoid, Elastase toxoid で軽度免疫したマウスの背部皮下に空気嚢を作り, この嚢内に IFO 3455 株の  $10^5$  個を 1% カラゲニン溶液と共に接種, 感染 5 時間後から CBPC (im) と MD あるいは MOM (oral) を同時連続投与し, 併用効果を検討した。

結果および考察: 1) *in vitro*. S-BHI 中で, CBPC を緑膿菌に作用させた時, 生菌数の減少はほとんどなく, 鏡検では大多数の菌が球形となり, 緑膿菌は spheroplast 化した。この CBPC によって生成した spheroplasts に MD あるいは MOM を作用させた場合, 生菌数の減少が認められた。

2) *in vivo*. (実験 1) CBPC 処理ラットからは, 親株はまったく認められないが, S-BHI agar 上に大小さまざまなフライドエッグ状の L-form を認めた。対照のラットでは,  $10^4$  個の親株を認めたが, L-form は分離されなかった。

(実験 2) マウス緑膿菌感染症に対して, CBPC 40mg と MD 10mg を 1 日 1 回 5 日間連続投与した時, 12 日後の生存率が CBPC 単独治療群で 20% であったのに対し, CBPC と MD 併用群では 68% の生存率が認められた。しかし, 12 日以降併用群のマウスが死亡し始めた。この死亡を防止するために, 連続投与期間を延長し, 10 日間継続して検討した。CBPC 単独治療群では 5 日目, MD あるいは MOM 単独治療群で 2 日目に全例のマウスが死亡したのに対し, CBPC と MD 併用群では 75%, CBPC と MOM の併用群では 50% のマウスが治癒し, 併用効果が認められた。なお, MD と MOM との間には, 有意差は認められず, 両者は同等の効果を示すものと考えられる。

以上の結果は, ヒトの慢性気管支炎, 慢性腎盂腎炎, あるいはウシの乳房炎等の緑膿菌感染症に対し, 親株に有効な抗生物質と同時に, 生成する L-form に有効な抗生物質の併用治療が有効である可能性を示唆するものであり, 今後, さらに検討を要する問題であると考えられる。

## 19. 1977 年の臨床分離肺炎桿菌, 緑膿菌のアミノ配糖体系抗生物質に対する感受性について

渡辺 彰・青沼清一・佐々木昌子

大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

近年, アミノ配糖体系抗生物質に対する耐性菌の増加が問題とされている。私共は 1977 年の当施設の臨床分離グラム陰性桿菌の中で最も分離頻度の高い肺炎桿菌と緑膿菌を対象に選び, アミノ糖系を主とする各種抗生物質の MIC を測定した。さらに 1973~74 年の同様の成績と比較検討した。またディスク感受性との相関につき考察を加えた。なお MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従い, ディスク感受性測定は 3 濃度ディスク法によるものである。

1977年の当施設での臨床分離株は3094株 (potential pathogens だけ、他に6037株の non-pathogens を分能)であった。由来検体の別は喀痰 2317株、膿汁 292株、尿 263株、喀痰以外の呼吸器 107株、便 54株、穿刺液 (胸水、腹水) 27株、その他 34株である。

3094株の内訳は、グラム陽性菌 1208株、グラム陰性菌 1857株、嫌気性菌 29株だった。グラム陽性では肺炎球菌 948株、黄色ブドウ菌 141株、表皮ブドウ菌 87株、β-連鎖菌 25株、腸球菌 7株の順に多い。グラム陰性ではクレブシエラ 641株、緑膿菌 291株、大腸菌 275株、シントロバクター 260株、インフルエンザ菌 111株、肺炎球菌 84株、緑膿菌以外の糖非醗酵グ陰桿菌 69株、トロバクター 61株、セラチア 25株の順に多く、その他 40株を数えた。

クレブシエラのうち肺炎桿菌は590株であり、そのうち70株 (全株が喀痰由来) についてMICを測定した。緑膿菌 291株のうち78株 (喀痰 59株、膿汁 11株、尿 8株) についてMICを測定した。

肺炎桿菌に対する抗菌力の順はGM (ピーク値は0.39 μg/ml)、TOB (0.78 μg/ml)、DKB (0.78~1.56 μg/ml)、AMK (1.56 μg/ml) であり耐性株 (MIC ≥ 12.5 μg/ml) はGM 8.3%、TOB・AMK 11.1%、DKB 12%を占める。前回はGM 10.4%、DKB 14% であり耐性株の増加はみられない。他の抗生剤ではCEZ > CER ≒ CET、および ABPC+MCIPC > CBPC ≒ SBPC の抗菌力の順を示した。

緑膿菌に対する抗菌力の順はTOB (ピークは0.78 μg/ml と 3.12 μg/ml の2峰)、DKB (1.56 μg/ml)、GM (3.12 μg/ml)、AMK (6.25 μg/ml) であり耐性株はTOB 5.5%、DKB 26.5%、GM 27.6%、AMK 36.2%を占める。前回はDKB 15.6%、GM 25% であり、とくにDKBで耐性株の増加が目立ち、当施設でDKBがGMに比し大量に使用され始めたことと相関する。

肺炎桿菌ではGMとAMKの間に感受性の相関を認め、これらとTOB、DKB群との間に一部に若干の解離を認める。

緑膿菌では他の3剤に高度耐性 (耐性菌は膿汁由来株が多い) でもAMKに良好な感受性を示す株が少数みられ、AMKの場合耐性菌による不活化の機序が異なる点に裏付けている。

ディスクで卍を示しながらMIC ≥ 12.5 μg/mlを示す株は、肺炎桿菌ではGM 2/35、DKB 4/48、AMK 4/7だが、緑膿菌ではGM 12/54、DKB 13/62、AMK 5/40と多数みられ、临床上問題となる。

なおCET、CEZではディスク法とMIC法との相関にさらにバラツキがみられる。SBPCでは比較的良好的な

相関を示す。

## 20. ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対する Suifamethoxazole (SMX) と Trimethoprim (TMP) の抗菌力ならびに両剤併用実験

小栗 豊子

順天堂大中検

小酒井 望

同 臨床病理

目的：ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (以下、非発酵グラム陰性桿菌と記す) の中には、種々の化学療法剤や消毒薬に対して抵抗性の強い菌種があり、このためこれらの菌種による感染症の治療および予防対策の確立は、研究者に課せられた大きな課題となっている。臨床材料由来の非発酵グラム陰性桿菌を用いてSMX、TMPの抗菌力を測定し、さらに両剤の併用効果を検討して、これらの菌種による感染症治療に際し、薬剤選定のための基礎的資料とするにある。

方法：使用菌株は1977年1月から現在までに各種臨床材料から分離された緑膿菌以外の非発酵グラム陰性桿菌10種類、228株を用いた。薬剤含有培地は7.5%ウマ溶血血液加MUELLER HINTON培地を使用し、10<sup>8</sup>/mlの菌液をタイピングアパラーツを用いて接種した。薬剤濃度はSMXは100 μg/mlから0.39 μg/mlまで、TMPは1.56 μg/mlから0.013 μg/mlまでの2倍連続希釈を用い、併用実験は一方の薬剤を縦軸の、もう一方を横軸の濃度勾配とするボックスを組み、薬剤含有培地を作製した。

成績：SMXに対しては*P. maltophilia*が最も感受性が強く、*Aci. anitratus*でも感性株が多かった。*P. cepacia*、*Flavobacterium*では12.5~100 μg/mlで発育が阻止される株が多く認められた。*Ach. xylosoxidans*では感性株と耐性株がはっきり区別されており、また、*P. putida*、*Alcaligenes*では100 μg/mlで発育を阻止されない株が多かった。TMPでは*Flavobacterium* sp.、*P. cepacia*において1.56 μg/ml以下にMICを有する株が多かったが、その他の菌種はこの濃度では発育が阻止されなかった。

2剤の併用実験では*P. maltophilia*、*P. cepacia*、*F. meningosepticum*、*Flavobacterium* sp.、*Aci. anitratus*においては、相乗的な併用効果が認められた。一方、*P. putida*、*Alcaligenes*では併用効果は殆んど認められなかった。*Ach. xylosoxidans*では併用効果が殆んど認められないもの他に、SMXに対し著しく



小さい MIC を示したものが、かなり認められた。

考察ならびに結論：緑膿菌以外の非発酵グラム陰性桿菌は、SMX, TMP の併用実験から、相乗作用を示した菌種が多く認められた。とくに常用抗生物質に耐性の傾向が著しい *P. cepacia*, *P. maltophilia*, *Flavobacterium* に対し強い抗菌力を示し、また *Ach. xylosoxidans* では SMX に対しかなり感性株が認められたことから、これらの菌種による感染症治療への可能性が示唆された。

## 21. *In vivo* 感染治療実験における分割投与と治療効果 (第2報)

五島瑳智子・小川正俊  
川崎賢二・桑原章吾  
東邦大学医学部微生物学教室

(目的)：第25回日本化学療法学会総会において、緑膿菌実験感染における分割投与と治療効果の関係を GM, SBPC の皮下投与について検討した成績を報告したが、今回は緑膿菌における SBPC, CBPC の治療効果を分割投与による血清中濃度との関係により検討した。

(成績と考察)：マウス緑膿菌感染の SBPC, CBPC の治療効果を生残率で表わし、投与回数と投与間隔および総投与量との関係を検討した。

マウス血清中濃度を常に MIC 濃度以上に持続させるように連続投与した場合と投与間隔において投与の生残率の差を SBPC, CBPC で行った。

SBPC を連続投与により 100% の生残率を得るためには、13.3mg 6回投与、総投与量 80mg を必要とした。

しかし間隔において投与した場合、総投与量 40mg として、20mg を 7, 8 時間間隔で 2 回投与、または 13.3mg を 3, 5, 7, 8 時間の 3 回投与により 100% の生残率を示した。

CBPC では総投与量 80mg を連続して投与しても 100% の生残率は得られず、20mg を 8 時間間隔で 2 回投与または 13.3mg を 5, 7, 8 時間間隔で 3 回投与した場合に 100% の生残率を示した。

以上の成績により MIC 濃度を持続させるより、間隔において投与したほうが少量の薬剤で治療効果をあげることが認められた。

投与間隔が治療効果に及ぼす影響を *in vivo* で検討するため SBPC を緑膿菌感染マウスに対し 3, 5 時間間隔、総投与量 80mg を 1 回、2 回、3 回分割投与により治療した。

1 回目の投与後にみられるマウス血液中の菌数の低下は、その時の投与量の大きいほど低く投与量に平行していた。

しかし菌が再増殖するまでに要する時間は 1 回投与がもっとも早く、2 回分割投与、3 回分割投与の順に遅い傾向を示した。

3, 5 時間間隔投与の場合、100% マウスが生存するのは 3 回分割投与だけで血中菌数は  $10^2$  cells/ml であった。

この実験で緑膿菌感染マウスを SBPC 投与により 100% 生存させるためにはマウス血液中の菌数を少くとも 21~24 時間  $10^2$  cells/ml 以下に抑制する必要があることが推察され、この条件を満たす投与方法のうち総投与量をもっとも少く、その中で投与間隔の長いことが最適な投与方法といえるであろう。

## 22. マウス実験的緑膿菌感染症に対する Dibekacin (DKB) の投薬方法と治療効果について

折笠義則・宮内慶之輔・吉田 隆  
岡本光子・数野勇造  
明治製菓 K K 中央研究所  
尾花芳樹・西野武志  
京都薬科大学・微生物

目的：近年、グラム陰性桿菌による重症感染症の増加に伴い、アミノ配糖体系抗生物質の使用頻度が上昇する傾向にある。その投薬方法は筋肉内投与 (im) が一般的であるが、強度の出血傾向を示す場合や瀰漫が著しい全身状態の悪化した症例、あるいは筋拘縮症などの要因に対処するため、静脈内投与 (iv) の必要性が高まりつつある。

我々は今回、DKB を用いてマウス実験的緑膿菌感染症に対する iv 投与の治療効果を im 投与の成績と比較検討したので報告する。

方法：①. ICR-JCL 系雄マウス、4 週令を用い、*Ps. aeruginosa* E-2 と Mucin とを混合したものを接種菌液として、マウス腹腔内に接種し、薬剤による治療を感染直後、1 および 4 時間後に 1 回だけマウス大腿部筋肉内および尾静脈内に行い、7 日目のマウスの生存数から LITCHFIELD-WILCOXON 法により  $ED_{50}$  を算出し、さらに有意差検定を行った。②. ①と同様の実験を ddY-SLC 雄マウス、4 週令を用いて行った。ただし、薬剤による治療は接種 1 時間後だけとした。③. ②の方法で得られるマウスを用いて投薬後、経時的に 1 群 3 匹のマウスの腹腔内と血中から菌を回収し、生菌数測定を行った。④. ②の方法で得られるマウスを用いて投薬後、経時的に 1 群 5 匹のマウスから経時的に採血を行い血清を分離し、薄層カップ法で血清中濃度を測定した。検定菌には

B では、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を、SBPC は *Sarcina lutea* ATCC 9341 を供した。

対照薬剤には SBPC を供した。

結果：①. ICR 系マウスを用いた実験的緑膿菌感染症に対する DKB の治療効果は各投与時間とも、iv 投与 im 投与の間に有意差を認めなかった。一方、SBPC においては接種 1 時間の投与で iv 投与が im 投与より成績が得られた。また、ddY 系マウスにおける実験も同様の結果が得られ、種差を認めなかった。

②. さらに、ddY 系マウスを用いて、接種 1 時間後の治療効果について解析を行ったところ、腹腔内および血中菌数も DKB では各測定時間とも、両群間に大差を認めなかったが、SBPC では im 投与のほうが、iv 投与より菌数の増殖抑制が強く認められた。SBPC の血中濃度は、im 投与が iv 投与より持続を示した。本論で得られた薬剤血清中濃度と ED<sub>50</sub> との関係を考えて、緑膿菌感染症に対する効果は、アミノ配糖体系抗物質では、筋注、静注にかかわらず、一定以上の血清濃度が得られれば同等に発現し、またペニシリン系抗物質での効果の発現には持続時間の長さが重要であるの中沢らの報告に一致した。

③. 以上のことから、DKB の場合は静注適用の場合点滴静注の場合も投与量が同一であれば筋注と同等治療効果を発現するものと考えられる。一方、SBPC は、血清中濃度が持続する点滴静注が好ましい投薬方と考えられる。

### 3. 実験的菌交代現象に関する研究 II

混合感染における  $\beta$ -lactam 系抗生剤の影響について

辻 明良・関口金雄・小川正俊

金子康子・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

私たちはこれまで抗菌薬投与による菌交代現象を基礎的解析するため、*in vitro* における大腸菌、緑膿菌、セチアの 2 種および 3 種の混合培養において、薬剤の添がそれぞれの菌の増殖にどのような影響をあたえるか報告してきたが、今回、*in vivo* 実験として、大腸菌緑膿菌を混合感染させたマウスの血中菌数を経時的に定し、CEZ 投与による影響を検討し、次の結果を得る。

1) 大腸菌をマウスの MLD に近い菌量とし、それに緑膿菌の菌量をかえた組合せをつくり、マウス腹腔内に混合感染したのち、1 時間目に CEZ を投与した群と未投与群の死亡率を比較した。CEZ 投与で大腸菌 10<sup>8</sup> cells、緑膿菌 10<sup>8</sup> cells/mouse 混合感染の死亡率は 83%

を示し、未投与群と比べ死亡率は低下したが、同じ菌量の緑膿菌単独感染と比べ、死亡率は高かった。この傾向は緑膿菌の菌量を減じた組合せでも認められた。

2) 大腸菌 3×10<sup>8</sup> cells、緑膿菌 2.8×10<sup>8</sup> cells/mouse の組合せで混合感染した場合、感染 1 時間目で大腸菌は血中に約 10<sup>8</sup> cells/ml、2 時間目で約 10<sup>7</sup> cells/ml 認められ、12 時間目まで維持された。緑膿菌は 1 時間目で約 10<sup>8</sup> cells/ml、それ以後、徐々に増加したが、マウス死亡時では大腸菌による感染死と考えられた。CEZ 投与群では感性である大腸菌は著明に減少したが、緑膿菌の菌数は大腸菌より増加し、菌交代がおり、12 時間目以降、未投与群と比べ増加した。CEZ 投与群の感染 18 時間目の死亡率は 77% を示し、菌交代による緑膿菌感染死となった。

3) 大腸菌 3×10<sup>8</sup> cells、緑膿菌 2.8×10<sup>8</sup> cells/mouse で混合感染させ、CEZ 投与群と未投与群の血中菌数の変動および死亡率を検討したが、CEZ 投与群では菌交代がおこらず、死亡率は 0% であった。

以上により、実験感染における菌交代現象は 2 種の菌が共存しないしは混合感染しても、それが一定の菌量に達しない限り発症しないことが確認された。また緑膿菌は単独では感染死をおこさない菌量でも、大腸菌との混合感染時には CEZ 投与で大腸菌が減少した後に、単独感染時を上回る血中菌数となり、マウスは死亡する。しかし、その時の血中菌数は単独感染で死に至る菌数より、少ないことが認められた。このことは大量の大腸菌の感染により、生体の防衛機能がフル回転し、緑膿菌に対する防衛力は一時的に低下するためと考えられる。

### 24. 実験的 *Pneumocystis carinii* 感染症における SMX-TMP の予防的、治療的効果

森 信興・長沢達郎・重野芳輝

朝長昭光・林 敏明・堀内信宏

広田正毅・中富昌夫・那須 勝

齊藤 厚・原 耕平

長崎大学第 2 内科

*Pneumocystis carinii* 肺炎(Pulmonary pneumocystosis) は原発性、続発性免疫能の低下状態時に発症する重篤な感染症であり、真菌症や Cytomegalovirus 感染症とともに、いわゆる Opportunistic infection として代表的位置を占めているにもかかわらず、*in vitro* での知見が得られないこと、本症が重症末期に発症するため確定診断が困難であり治療の時期を失してしまうなど多くの問題をかかえている。

我々が報告した臨床的事項についてその大要を述べると、1) 基礎疾患としては、血液リンパ網内系疾患が多い。2) 大量の副腎皮質ホルモン剤や各種制癌剤、免疫抑制剤が使用されており、続発性に液性、組胞性免疫の低下がみられる。3) 臨床症状は、発熱、呼吸困難ではじまり、胸部レ線上、スリガラス状陰影を呈し急速に呼吸不全に陥り死の転帰をとる。咳嗽、喀痰は少ない、などである。

Rat (Wistar 系) 150~200g に 25mg/Rat の Cortisone acetate を 2回/W の割合で筋注してゆくと 4~5週目から *Pneumocystis carinii* 肺炎が発症してくる (FRENKEL, 1966)。われわれの実験では 70~80% の発症をみた。

この実験系を 5群に分け、SMX-TMP の予防および治療の有効性を試みた。その結果、Pulmonary pneumocystosis は SMX-TMP の投与により確実に予防可能であり治療効果もみとめられることが判った。すなわち、人の常用量から換算して SMX 32mg/kg, TMP 6.4 mg/kg およびその 2倍量の群を作り、各々実験頭初から投与して予防効果を観察すると、8週目までの Survival rate は非投与群が 5% であるのに比べ各群ともそれを上まわり、2倍量投与群では 50% であった。

非投与群の死亡個体の剖検により *Pneumocystis carinii* 肺炎の発症を確認したあと第 5週目から SMX-TMP を投与して、治療効果を観察した。8週目までの Survival rate は非投与群に比べいづれも高く、かつ全例剖検により精査したにもかかわらず、投与群では *P. carinii* 虫体を発見出来なかった。このことから本剤は Pulmonary pneumocystosis に対して予防的、治療的効果があるものと考えられる。

最後に、本剤の組織濃度を Rat を使って測定したが、常用量、2倍量とも SMX では内服後 4時間に最高濃度に達し、血清、腎、肝、肺の順に高く、TMP では内服後 1時間に最高濃度に達し、腎、肺、肝、血清の順であった。

## 25. 肺炎桿菌性マウス実験肺炎における化学療法への解析

宇塚良夫・松本慶蔵・永武毅  
 大戸春美・渡辺貴和雄・鈴木寛  
 羅士易

長崎大学熱研内科

目的：急性肺炎の化学療法を解析するために、臨床例に近似し、化学療法解析に適する均一な実験肺炎モデルを確立し、第 25 回本学会総会で報告した。この実験系を用い、急性肺炎における有効な化学療法の確立と、治

癒に至る機序の解明を目的として以下の検討を行なった。

方法：噴霧感染装置にて、ddY マウス、オス、体重 12~15g 1回約 100 匹に *Klebsiella pneumoniae* B-54 株を  $5 \times 10^4$ /マウス肺 (約 500LD<sub>50</sub>) 吸入感染させ、肺炎を発症する 12 時間後から化学療法を行ない、肺炎病巣の変化、肺内生菌数、生存率、抗生物質濃度を指標として検討した。

成績：〔1〕CEZ 50mg/kg を 1回投与量とし、12 時間毎投与は無効。6 時間毎投与は延命効果だけ。3 時間毎では治療中は生存するが中止後肺炎死する。2 時間毎では 22 回投与で救命し得ず、67 回投与で治癒する (以上既報告)。1 時間毎投与では、肺内菌数は急速に減少し 100/マウス肺以下となり治癒する。〔2〕CEZ 1回投与量を 200, 400mg/kg と増し、2 時間毎に投与すると、投与量、投回数を増すほど、菌数、治療中止後の死亡率ともに減少する。400mg/kg 投与では、菌数減少は初期の急速相とそれに続く緩徐相を示す。〔3〕CEZ 400mg/kg に GM 0.1, 1, 10mg/kg をそれぞれ 1回投与量として併用すると、GM 量が増し、投回数が増すほど、化学療法中止後の死亡率が低下する。肺内菌数減少は 2 相性パターンがより明瞭である。〔4〕抗菌力のより高い Cephalosporin 剤 (A(SCE-963) : MIC 0.05 $\mu$ g/ml, B : 0.025 $\mu$ g/ml) を 50mg/kg 1時間毎投与すると、CEZ, A, B ともに肺内菌数の減少は前記の 2 相に続き、再び菌数が急速に減少する第 3 相を呈し、いずれも 10 回の投与で菌数は 100/マウス肺以下となり 100% 治癒する。3 薬剤ともに血中および肺内濃度は、10 回の投与中蓄積は認めず、かつ、常に MIC 値を上まわる濃度を持続する。〔5〕感染菌量を変えて CEZ 50mg/kg 1時間毎投与を行なうと、10 回投与にて、高菌量感染群の肺内菌数減少は 2 相性を示し、 $9.5 \times 10^2$ /マウス肺となり、中止後の死亡率は 3/6 であるが、低菌量感染群では、第 2 相の後に再び急速に減少する第 3 相を呈し  $3.7 \times 10^1$ /マウス肺となって 100% 治癒する。縦軸を対数として、菌数の動きを最もよく相関する回帰直線に分割すると、前者は 2 本、後者は 3 本となり、それぞれ 2 相性、3 相性が明瞭に示される。〔6〕〔1〕の成績について同様に回帰直線を求めると、12 および 6 時間毎は傾きが正けなわち増加)、3 時間毎で傾き 0、2 時間および 1 時間毎では 3 相の減少パターンを示し、1 時間毎のほうが第 1, 3 相の傾きが大き、第 2 相が短い。

結論：①肺炎治癒過程で肺内菌数は 3 相の減少パターンを示す。②治癒には肺内菌数が一定 (LD<sub>50</sub> 値と推定) 以下に減少することが必要。③早期に第 3 相に移行させることがより有効な化学療法手段と考える。

## j. 肺炎桿菌肺炎マウスの治療実験

主としてセファロスポリン系  
 抗生剤の効果について

田野吉彦・二木芳人  
 松島敏春・副島林造  
 川崎医科大学呼吸器内科

目的：気道障害マウスと健常マウスを用い、肺炎桿菌噴霧感染により肺炎作成を行なった後、CS-1170、CEZ、SCE-963による治療を実施し、主として、投与回数による治療効果の差異について検討した。

方法：ICR マウス、体重 20～22g を用い、エーテル麻酔下で1%ホルマリンを経鼻的に滴下吸引させ、5日ネブライザーを用いて肺炎桿菌の噴霧感染を行って感染 18 時間後から治療を開始し、7日間治療を継続し、14日まで経過を観察した。

結果：CS-1170 治療群では1回 120mg/kg、1日2回投与の場合、健常群、気道障害群ともに治療中半数以上死亡し、治療中止後は全例死亡した。1回 80mg/kg、3回投与では1回 120mg/kg 2回投与に比し治療中の死亡抑制が見られるが、治療中止後やはり高率に再死亡例を認めた。

CEZ 治療群では1回 90mg/kg、1日2回、1回 60mg/kg、1日3回の場合ともに、治療中半数以上が死亡し、治療中止後は全例死亡したが、1日 180mg/kg、1日1回では2回、3回分割投与群に比し治療中の死亡抑制がられた。これは CEZ の1回投与量が不十分なためではないかと考えられたので、1日投与量を 300mg/kg に増し、1日1回、2回、3回分割投与を行なった。その結果いずれの治療群でも治療中の死亡抑制が見られた。中止後は高率に再燃死亡が認められ、かつ3群間にくに差異はみられなかった。さらに再検討の必要があと考えている。

SCE-963 治療群では1回 120mg/kg、1日1回および1回 60mg/kg、1日2回投与の場合、健常群、ホルマリン群ともに治療中の死亡抑制を認めたが少数例に治療後の再燃死亡例が見られ、とくにホルマリン群において高率であった。しかし1回 40mg/kg、1日3回の場合には、健常群では治療中ならびに中止後も全例生存し、ホルマリン群でも、治療中の死亡例は見られず、中止後死亡するものも極めて低率であった。

SCE-963 で7日間治療し、治療中止 12時間後にマウスを屠殺し、肺の肉眼的所見ならびに肺内生菌数を検討した結果、120mg/kg 1日1回および 60mg/kg 1日2回投与では健常群、ホルマリン群ともに膿瘍を形成し、内生菌の残存が認められ、とくにホルマリン群で著明

であった。しかし1回 40mg/kg、1日3回投与群では、健常群、ホルマリン群ともに肉眼的病変は認められず、肺内生菌も少量にすぎなかった。

結語：実験的マウス肺炎桿菌肺炎に対する CS-1170、CEZ、SCE-963 による治療効果を検討した結果、1日投与量が同じでも、1日投与回数が1～2回より3回投与群で優れた成績が得られた。とくに気道障害マウスにおいてその傾向が著明であり、臨床的にも気道障害のある患者では治療に際し、1日投与量、投与回数についても充分考慮する必要があると示唆された。

27. *K. pneumoniae* による実験的マウス気道感染症 (4)

Cephalosporin の効果

西 武・土屋 皖司  
 武田薬品研究所

目的：*K. pneumoniae* 噴霧感染マウスにおけるセファロスポリン剤の薬効の検討。

方法、感染：*K. pneumoniae* DT-S (MIC, CEZ : 0.78  $\mu$ g/ml, SCE-963 : 0.05  $\mu$ g/ml) の  $10^8$  CFU/ml 菌液を nebulizer に入れ、1kg/cm<sup>2</sup> の圧力で 40 分間噴霧し ICR マウスを感染させた。薬剤投与と効果判定：感染後の一定時間に1回あるいは数回、CEZ または SCE-963 を皮下投与し、感染7日後あるいは8日後の生存率、肺からの菌回収を指標とし、薬効を判定した。

結果 3時間後1回投与：7日後生存率による ED<sub>50</sub> は CEZ : >800mg/kg, SCE-963 : 119mg/kg であった。18 あるいは 30 時間後から連投：CEZ は 320mg/kg を1日2回連投しても6日以内に全例死亡した。SCE-963 は 40mg/kg 連投により延命効果が認められ、160mg/kg 連投で8日後まで全例生存した。頻回投与・マウスに SCE-963 投与後の血中濃度の推移はヒトのそれに比し、ピークも低くかつ持続も短いので、血中濃度を持続させるために感染3時間後から30分間隔の頻回投与を行ない感染防御効果を検討した。7日後に約90%のマウスが生存する投与条件は SCE-963 では 160mg/kg × 1, 80mg/kg × 2, 40mg/kg × 4, 20mg/kg × 8 であった。CEZ では 160mg/kg × 8 で約半数が生存した。SCE-963 の 20mg/kg を30分間隔で8回投与すると 10 $\mu$ g/ml 前後の plasma 濃度が約4時間持続した。さらに感染が進行した時点からこのような方法で投薬し治療効果を検討した。投薬は午前8時から30分間隔で8回、また午後4時から同様のスケジュールで投薬し7日間行なった。感染18時間後から投薬した場合、SCE-963 は1回量 2.5mg/kg で延命効果が認められ、20mg/kg で全例生存し、肺から感染菌は全く検出されなかつ

た。CEZ は 160mg/kg ではほぼ同等の薬効が得られた。感染 30 時間後から投薬した場合、生残率を指標にすると 18 時間後から投薬した場合とはほぼ同等の薬効が得られたが、肺からの菌回収を指標にすると両薬剤とも薬効が劣り、7 日間の治療では不充分であることが推察された。

まとめ 感染 3 時間後、18 時間後および 30 時間後から CEZ と SCE-963 を種々な方法により投薬すると、いずれの場合も両薬剤の効力比は *in vitro* 抗菌力の比に近い約 8 倍の開きが認められた。マウスに SCE-963 を投与した際の血中濃度の推移はヒトに投与した場合のそれとは著しく異なり、ピークも低くかつ持続も短いので血中濃度を持続させるために 30 分毎に 8 回頻回投与し、薬効を検討した。感染 18 時間後から投薬を開始すると、1 回量 20mg/kg で完全な治療効果が得られ、この投与方法によると 10 $\mu$ g/ml 前後の plasma 濃度が約 4 時間持続した。血中から肺あるいは肺病巣への薬剤の移行はヒトとマウスで異なることも考えられ、マウス実験感染系での成績を直ちにヒトにおける治療法に結びつけることは出来ず、今後これらの点についての検討が必要と思われるが、マウスにおける治療実験を行うに際しては、少くとも血中濃度パターンを出来るだけヒトのそれに近づけることが望ましいと思われる。

## 28. 実験的家兎肺膿瘍に関する基礎的検討 (第 4 報)

混合感染肺膿瘍について

高松健次・三木文雄・浅井俱和  
川合道英・久保研二・寺田忠之  
河野雅和・塩田憲三

大阪市立大学医学部第一内科

ヒトの感染症に近似した実験感染モデルとして、黄色ブ菌の死菌液にて感作した家兎に、経気道的に生菌注入し、ブ菌膿瘍を作製し、種々検討を加え、さらに、グラム陰性桿菌による実験的肺膿瘍の検討を加えるため、肺炎桿菌にてブ菌と同様の方法により肺膿瘍作製を試みたが、黄色ブ菌の場合ほど高率に肺膿瘍を作製し得ないことを報告して来た。

今回は、ブ菌膿瘍作製の場合と同様、黄色ブ菌死菌と FREUND's incomplete Adjuvant にて 4 週間感作した家兎に、黄色ブ菌生菌 5mg と肺炎桿菌生菌 1mg を生食水 0.25ml に浮遊させ、FREUND's incomplete Adjuvant 0.25ml と混和し経気道的に注入、混合感染肺膿瘍を作製し、膿瘍の性状、膿瘍内菌数の推移などについて、ブ菌ならびに肺炎桿菌単独感染膿瘍の場合と比較検討した。また、2 週後から 4 週後まで PCG 10<sup>4</sup>u/kg/

day 投与により、ブ菌だけを攻撃した場合の影響についても検討した。

生菌注入後の経過：21 羽中、注入翌日、3 日後、22 日後に死亡した 3 羽を除外した残り 18 羽中、1 週後剖検の 4 羽中 4 羽、2 週後剖検の 5 羽中 3 羽、4 週後剖検の 9 羽中 6 羽、計 13 羽 62% に孤立性肺膿瘍の存在を認めた。この肺膿瘍作製成功率は、肺炎桿菌 5mg 単独感染時の 0.7%、黄色ブ菌 5mg 単独感染時の 37% と比較し、高率である。

膿瘍の肉眼所見：孤立性膿瘍は、軽度～高度の胸膜癒着を伴ない右肺下部に局限し、弾性硬の膿瘍壁に囲まれた内容物は、1 週、2 週後では軟クリーム状で、週を追って硬度を増し、4 週後 2 羽では、内容物の一部が壊されて出来たと思われる空洞の存在を認めた。周辺組織は、1 週、2 週では広範囲に浮腫状で充血した肺炎像を認めたが、4 週では、肺炎像は膿瘍近接部位に局限した。

膿瘍の組織所見：中心部は肺構造は崩壊し壊死に陥り、その周囲に肉芽組織の層が認められ、2 週、4 週後では明らかな線維化が認められた。膿瘍周辺組織には肺胞壁に多核球、リンパ球、組織球の浸潤の強い炎症像を認め、ブ菌膿瘍に比べて組織球浸潤が強く認められた。

肺内各部の生菌数：黄色ブ菌は 10<sup>8</sup> cells、肺炎桿菌は 10<sup>6</sup> cells 注入したにも拘わらず、膿瘍内膿中生菌数の平均値は、1 週後肺炎桿菌 3 $\times$ 10<sup>8</sup> cells/g、黄色ブ菌 2 $\times$ 10<sup>5</sup> cells/g と肺炎桿菌が多数を占め、以後週を追って黄色ブ菌は順次減少し、4 週後 4 羽中 3 羽で全く消失し、残る 1 羽も 10<sup>2</sup> cells/g と痕跡的に認めるだけであるが、肺炎桿菌は 4 週後でも 10<sup>4</sup> cells/g 存在した。膿瘍壁内と膿瘍周辺組織の生菌数も、膿内菌数の推移と同様、各時期で肺炎桿菌が優位を占め、とくに、膿瘍壁内に肺炎桿菌が優位を占め、とくに、膿瘍壁内に肺炎桿菌が多数残存する傾向が認められ、ブ菌単独感染時の膿瘍壁内菌数が少数である成績と、明らかな相異を示した。PCG 投与により黄色ブ菌は消失するが、肺炎桿菌数には著変を認めなかった。

## 29. *Pseudomonas* 属菌による実験的腎盂腎炎について (第 2 報)

大井好忠・小島道夫・後藤俊弘  
川島尚志・岡元健一郎

鹿児島大学泌尿器科

目的：現在 opportunistic pathogen として分離される *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia* の尿路にたいする病原性を家兎実験的腎盂腎炎の成立か

検討した。

実験方法ならびに材料：白色雄性家兔，体重 2~3kg，1群3羽として使用した。使用菌株は東邦大学微生物学教室から分与された *Ps. cepacia* TMS 393 株と *Ps. maltophilia* TMS 229 株である。家兔の右尿管下部から上行性に同菌液を接種した。別に前処置として，cyclophosphamide 2mg/kg, 5mg/kg 1週間筋注群，50, 100, 300mg 1回静注，cyclophosphamide 100mg 静注と prednisolon 100mg 筋注1回投与ならびに両者 30mg 静注3日間の諸群にわけ1群3羽とした。

実験成績：cyclophosphamide, prednisolon 100mg 1日間投与群において著明な末梢白血球・リンパ球の減少をみとめた。

前処置をしないで接種した場合 *Ps. cepacia*, *Ps. maltophilia* 接種群とも腎盂炎ならびに腎乳頭部に限局した軽微な腎盂腎炎の所見を得たが *Ps. cepacia* では back culture で起炎菌を証明し得なかった。cyclophosphamide 2mg/kg, 5mg/kg 投与群では  $10^6$ ,  $10^8$  接種群とも *Ps. maltophilia* 接種群の1羽に典型的上行性腎盂腎炎の所見を得た以外は無処置群同様軽微な腎盂腎炎の所見が得られたに過ぎなかった。cyclophosphamide 50, 100mg 1回静注群では炎症所見は増強され傍腎盂腎質には限局性小膿瘍の見られる動物も得られた。cyclophosphamide 100mg, prednisolon 1回投与群では *Ps. maltophilia* では髓質下部に限局性に小膿瘍，間質の細胞浸潤をみとめたが，*Ps. cepacia* 接種群では腎乳頭部の細胞浸潤に限定された。cyclophosphamide 300mg 1回静注群では遠位尿細管から集合管にかけて上皮細胞の変性が顕著にみられた。

cyclophosphamide, prednisolon 100mg 3日間静注群でも両菌接種群とも病変は腎髓質下部に局限しており，皮質には炎症所見はみられなかった。

結語：*Ps. cepacia*, *Ps. maltophilia* による家兔実験的腎盂腎炎の成立は他菌種に比較して軽微である。易感染性を高める目的で cyclophosphamide, prednisolon を前投与して接種すると腎盂腎炎の程度は増強されるが，炎症の波及範囲は髓質下部に局限し，皮質の炎症所見をみることは少ない。*Ps. maltophilia* のほうが *Ps. cepacia* より起炎性は強いと考えられる。

### 30. 慢性腎盂腎炎および腎結石発生に関する実験的研究（第1報）

菅田敏明・折戸松男

大川光央・黒田恭一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

〔目的〕 実験的に腎盂腎炎を作成し，腎盂腎炎と腎結

石形成の関連性について検討した。今回は第1報として，予備実験の結果を中心に報告する。

〔方法〕 体重 200g 前後の Wistar 系ラット，雌を使用し，2-bromoethylamine hydrobromide (BEA) をラット腹腔内へ投与し，腎乳頭壊死を惹起させ，両側腎臓型結石患者尿中から分離された *P. mirabilis* を経尿道的に膀胱内へ注入し，腎盂腎炎発症の有無と腎結石形成などを中心に観察した。

予備実験として

1) BEA 投与前の給水制限の有無と生存率の関係について検討した。

2) BEA 投与によるラットへの影響をみるため，投与量を 100mg および 150mg/kg の2群に分けて，投与後の尿量，BUN，血清クレアチニン値を測定し，また腎を組織学的に検索した。

3) 上行性感染を発症させるためには，膀胱尿管逆流 (VUR) 発生頻度が問題となるので，BEA 処置ラットにおける VUR 発生頻度を正常例と比較検討した。

4) 接種菌量による影響をみるため，菌量を  $10^8$ ,  $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^4$ /ml の4群に分け，腎盂腎炎発症率と生存率を検討した。

5) BEA 投与量による影響をみるため，投与量を 100mg および 150mg/kg の2群に分け，腎盂腎炎発症率と生存率を検討した。

〔結果および考察〕

1) 給水制限を行うと長期生存率が下がり，長期観察には不相当と考えられた。また，組織所見では，給水制限なしの群でも腎乳頭の障害が認められたが，程度は給水制限ありの群に比し全般的に軽微であった。

2) BEA 投与前の尿量は約 10ml/day であったが，BEA 投与の2群ともに 25ml/day 前後となり，有意の上昇が認められた。BUN 値は BEA 投与により両群とも上昇が認められ，150mg 群のほうが上昇程度は大きかった。クレアチニン値も両群ともに上昇傾向が認められたが，BUN ほど大きな上昇は認められなかった。BEA 投与4週間後の腎組織所見では，腎乳頭先端部の集合管上皮細胞の核は脱落し，細胞は無構造となり，集合管はその形態だけをとどめる凝固壊死像が認められた。

3) BEA 投与群の VUR 発生頻度は 51.4% で，正常群では 80% に VUR が認められた。

4) 腎盂腎炎発症率，生存率から，注入菌量は  $10^6$ /ml が妥当と考えられた。

5) 腎盂腎炎発症率は同程度であり，生存率からみて 100mg/kg が妥当と考えられた。この予備実験において，感染前の尿 pH の平均が 6.0 であったものが，感染4週間後の尿 pH の平均は 7.4 とアルカリ化を示し，

4週間生存例18匹中8匹(44.4%), 36腎中10腎(27.8%)に腎結石形成が認められ、赤外線分析の結果は7例がリン酸マグネシウムアンモニウム結石であり、3例が蛋白結石であった。なお、膀胱結石は18匹中1匹(5.6%)に認められた。

### 31. KW-1062 点眼液に関する研究

緑膿菌性角膜炎に対する治療実験

大石正夫・西塚憲次  
 本山まり子・小川武  
 新潟大学眼科

目的：アミノ配糖体系抗生剤、KW-1062 を点眼液として眼局所応用するための基礎的実験として、点眼治療効果を検討した。

方法：使用した点眼液は、塩化ペルザルコニウムを添加して KW-1062 を 3mg/ml を含む、0.3% KW-1062 水溶液で、無色透明、pH 7.4~7.5 である。実験動物は成熟モルモットを用いた。接種菌株は、角膜潰瘍患者から分離した、*Ps. aeruginosa* H<sub>1</sub> 株で、Elastase (+), Protease (+), KW-1062 に対する MIC は 1.56 μg/ml である。菌接種方法は、モルモットをエーテル下全麻して、角膜実質に 26 G 1/2 注射針で傷痕をつけたのち、Tryptosoybroth 培養菌液を結膜嚢内に滴下した。菌接種 12 時間後に角膜炎の発症を確かめて、次の 3 群に分けて 4 日間連日点眼治療した。

A 群：生食水を日中 1 時間毎点眼、Control 群

B 群：KW-1062 点眼液を日中 1 時間毎点眼

C 群：KW-1062 点眼液を 1 日 4 回点眼

経過観察には slit lamp を用いて角膜所見を 7 日間にわたり観察し、角膜病変の大きさおよび濁濁のつよさによりそれぞれ程度に応じて 0~+3 まで点数をつけて、病変指数であらわした。

成績：A 群では、3 日目に病変指数は最高値に達して、以後次第に減少して 7 日目には中等度の病変をのこした。B 群では、角膜病変は治療開始後すみやかに減少し、7 日までに最低の病変指数で改善されている。C 群では 2 日目まで病変はいったん増強するが、3 日目以降はすみやかに減少して、改善された。

以上から、0.3% KW-1062 点眼液による治療群では、Control 群に比べて明らかな治療効果がみとめられた。1 日 4 回点眼治療での効果は、1 時間毎点眼治療によるものより多少とも劣り、Control 群との中間位を示すものであった。

結論：0.3% KW-1062 点眼液は、緑膿菌性角膜炎にきわめてすぐれた治療効果がみとめられた。KW-1062 は *S. aureus* をはじめとするグラム陽性菌、グラム陰

性桿菌に広く抗菌作用をあらわすことから、本点眼液は各種細菌性眼感染症に対して有用な局所用製剤であると考えられた。

### 32. 家兎角膜ワクシニアに対する adenine arabinoside, trifluorothymidine, IDU および rifampicin の治療効果の比較

塩田洋・井上須美子  
 山根伸太・小川剛史  
 徳島大学眼科学教室

目的：種痘接種後、接種部からの偶発的 2 次感染により、眼瞼ワクシニアや角膜ワクシニアを引き起こすことがある。また、天然痘感染の際に角膜炎を併発し、重篤な視力障害を残すこともある。天然痘の自然発生がなくなり、種痘接種も中止されたが、人類が免疫を失った時に、突如として大流行が起ることも考えられ、これら角膜炎に対する治療薬を検討しておくことは意義のあることと考え、家兎角膜に vaccinia virus を感染させ、これに対する各種抗ウイルス剤の治療効果を比較した。使用した抗ウイルス剤は adenine arabinoside (ara-A), trifluorothymidine (F<sub>3</sub>T), 5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU) および rifampicin である。

方法：兎角膜へ、 $2.03 \times 10^8$  plaque forming units/ml の力価を持つ vaccinia virus (Lister 株) を接種したが、接種方法および治療効果の判定には、塩田によって改良された Corneal Epithelial Lesions Therapeutic Assay (CELTA) method を用いた。すなわち、5 群 24 眼の兎角膜に、ガラス毛細管を用いて 25 個所に vaccinia virus を接種した。48 時間後から、3% ara-A 眼軟膏 (8 眼), 1% F<sub>3</sub>T 点眼液 (4 眼), 0.25% IDU 眼軟膏 (4 眼) および 3% rifampicin 眼軟膏 (4 眼) を用いて治療しはじめた。対照群は、無治療の 4 眼とした。治療は昼間 2 時間おき、1 日 5 回、4 日間行った。その効果を調べるため、治療開始直前およびその後 24 時間ごとに、1% ローゼベンガル液を点眼し、接種部位にできた潰瘍の長さから、それぞれの部位に 0 点から 6 点の score をつけた。すなわち潰瘍の無いもの 0 点、1/4 周までの長さのもの 1 点、以下半周まで 2 点、3/4 周まで 3 点、全周まで 4 点、全周かつ円の半分が潰瘍となったもの 5 点、全面潰瘍となったもの 6 点とした。そして接種部位 25 個所の合計点を求め、その値を治療開始直前の値と比べ、% score とし治療効果判定の基準とした。

結果および考察：1) Vaccinia virus 接種 48 時間後

らわち治療開始時、各接種部位には円形の潰瘍が出現していた。2) 3% ara-A 眼軟膏で治療した眼は、4日治療で潰瘍が消失し、ara-A は家兎角膜ワクシニアに対し優れた治療効果を示した。3) 1% F<sub>3</sub>T 点眼液で治療した眼は、潰瘍が残っていたが対照眼より小さく、F<sub>3</sub>T はわずかな治療効果を示した。4) 0.25% IDU と 3% rifampicin 眼軟膏で治療した眼は、対照眼とは等しく潰瘍が広がっており、両薬剤は治療効果を示さなかった。5) Ara-A は、角膜ヘルペスに対しても優れた治療効果を持っており（昨年発表済み）、毒性が低いという利点等を考えると、我が国においても、ぜひ用いられるべき抗ウイルス剤であると考えられる。

### 3) 角膜ヘルペスに対する trifluorothymidine (F<sub>3</sub>T) の治療効果

塩田 洋・井上須美子  
徳島大学眼科学教室

目的：IDU は、herpes simplex virus (HSV) 角膜に対する唯一の化学療法剤として使われてきた。しかし IDU に対しては無効例、副作用等の報告があり、その角膜ヘルペスに対する効果は必ずしも満足するものではなく、新しい抗ヘルペス剤の出現が望まれている。Trifluorothymidine (F<sub>3</sub>T) は、pyrimidine nucleoside で新しい抗ヘルペス剤の 1 種である。今回は、F<sub>3</sub>T を用いて角膜ヘルペスに対するその治療効果を検討したので、動物実験および臨床例の結果を述べ

る。方法：家兎角膜への HSV 接種 (PH 株,  $1.15 \times 10^6$  /ml) および治療効果の判定には、塩田によって改良された Corneal Epithelial Lesions Therapeutic Assay (ELTA) method を用いた。すなわち、ガラス毛細管で角膜の 25 個所に HSV を接種し、48 時間後から片眼は 1% F<sub>3</sub>T 点眼液で、他眼はコントロールとして生水中で治療はじめた。治療は昼間 2 時間おき、1 日 5 回、4 日間行った。接種個所にできた潰瘍の長さから、両眼に 0 点から 6 点の score をつけた。そして、F<sub>3</sub>T 治療眼とコントロール眼とにおける 3% score の平均値を比較して効果を判定した。角膜ヘルペス基本型の患者に対しては、1% F<sub>3</sub>T 点眼液を 1 日 5 回点眼しながら経過を観察した。また、実質型角膜炎やブドウ膜炎患者には、1% F<sub>3</sub>T 1 日 5 回点眼と、ステロイド点眼を併用した。

結果および考察：HSV 接種 48 時間後の家兎角膜に接種部位はほぼ 4/3 周に渡り樹枝状潰瘍が認められ、コントロール眼の潰瘍が地図状潰瘍へ発展したのに、F<sub>3</sub>T 治療眼においては、潰瘍は著しく小さくな

って行き、治療 4 日後には消失し、ローズベンガル液で一部点状に染まるだけであった。樹枝状および地図状潰瘍のあった角膜ヘルペス患者の 9 眼に、1% F<sub>3</sub>T 点眼液を試みたところ、8 眼治癒し、潰瘍消失までの期間は平均 8.9 日であった。F<sub>3</sub>T の効かなかった 1 眼は、ara-A に切り換えて治癒した。一方、実質型角膜炎およびブドウ膜炎を呈した 7 眼は、F<sub>3</sub>T とステロイドとの併用（高濃度の場合には 0.1% ベタメサゾン 1 日 4 回点眼したこともある）により全例治癒した。途中潰瘍の再発は認められなかった。以上のことから、① 1% F<sub>3</sub>T 点眼液は、家兎角膜ヘルペスに対し優れた治療効果を示した。② 1% F<sub>3</sub>T 点眼液は、樹枝状および地図状角膜炎の臨床例においても有効であった。③ 1% F<sub>3</sub>T 点眼液とステロイド点眼液との併用は、実質型角膜炎やブドウ膜炎に対しても有効であった。かつ相当量のステロイドを、安全に局所投与できる可能性を示唆した。

### 34. Enveloped viruses に対する amphotericin B methyl ester (AME) の抗ウイルス作用 その 2

塩田 洋  
徳島大学眼科学教室

目的：Amphotericin B methyl ester (AME) は、1969 年米国 Rutgers 大学の SCHAFFNER 等によって合成された。昨年の本学会で、AME は、真菌だけでなく envelope を持つ herpes simplex virus (HSV) および vaccinia virus に対し、感染防止効果はあるが、治療効果は無いことを報告した。今回は AME の角膜透過性、短時間頻回点眼した場合の感染防止効果、および AME の作用機序の解析を試みた。

方法：家兎角膜への HSV 接種には microtrephination technique を用い昨年と全く同様に行った。AME 点眼液は、AME·HCl を蒸留水で 1% の濃度に溶かして作成した。治療は次の 3 通りに別けて行った。1) HSV 接種 70 分前から 10 分おき 7 回点眼。2) HSV 接種 5 分後から、15 分おき 10 回の頻回点眼。3) 両者を併用。以上の timing で、片眼に 1% AME を、他眼にコントロールとして蒸留水を点眼した。そして HSV 接種 48 時間後における AME 使用眼とコントロール眼との 50% 角膜感染濃度 (対数値) を求め、その差を感染防止効果とした。

結果：1) HSV 接種前に AME を点眼した場合、感染防止効果は無かった。2) HSV 接種 5 分後から AME を点眼した場合、感染防止効果は 0.84 であった。3) 接種前と接種後の両方点眼した場合、AME の感染防止効果は 0.94 であった。



考察: HSV 接種 70 分前から, 1% AME を 10 分おき 7 回点眼しても効果が無かったということから, AME の角膜上皮細胞内への透過性は悪いと考えられる。したがって細胞内で増殖中の HSV や, mature になり cell to cell に拡がっている HSV に対しては, AME は到達できず, 抗ウイルス作用を及ぼすことができないことになる。故に, でき上がった角膜潰瘍に対しては, AME は治療効果が無かった (昨年発表), という裏付けになる。また, これらデータは, AME が, HSV の envelope にかみつき不活化するという解釈に対し, 何ら矛盾がない。なお, HSV 接種 5 分後から, 1% AME を 1 時間おき 1 日 10 回, 2 日間点眼した場合の感染防止効果は 1.09 であった (昨年発表) が, これは今回得られた感染防止効果 0.84 や 0.94 に近い値である。

結論: 1) AME は, 細胞内への侵入が悪く, したがって角膜透過性は悪い。

2) AME は, 細胞外の HSV に対しては有効であるが, 細胞内の HSV に対しては無効である。

3) AME は, 15 分おき 10 回の頻回点眼をすれば, 1 時間おき 1 日 10 回の点眼を 2 日間にわたって点眼した場合とほとんど等しい HSV 感染防止効果を示した。

### 35. 新しい HB ウイルス消毒剤, N<sup>α</sup>-Cocoyl-L-arginine ethyl ester DL-pyroglutamic acid salt (CAE)

杉本喜憲・豊島 滋

慶応義塾大学・医学部

薬化学研究所・化学療法部門

〔目的〕 HB ウイルス感染の防止は, 実際上, きわめて大きな意味をもつが, HB ウイルスの手軽な感染実験系が確立しておらず, *in vitro* での HB ウイルスの増殖も成功していない現状においては, HB ウイルスの消毒は, 抗原性の消失を指標として, 感染性を判定する以外に方法はない。私達は, 既に, 迅速でかつ, 適確に, HB ウイルスを不活性化化する消毒剤のイルガサン DP-300 を見出し, 報告してきた。今回は, イルガサンとは異なる消毒効果を持つ水溶性物質, CAE を見出したので報告する。

〔方法〕 HB 表面抗原の不活化は, 精製 HBs 抗原を薬剤 (HBs 抗原) と室温で所定時間反応させた後, 稀釈して反応を停止する方法で行なった。残存 HBs 抗原活性は, ラジオイムノアッセイにより, 評価した。

〔結果および考察〕 イルガサン DP-300 は, 中性付近の水に難溶なので, 水溶性でしかも, イルガサンに劣らない不活化効果を有する消毒剤を見出すことを目的として, 約 500 種のアミノ酸関連化合物のスクリーニングを

行なった。その結果, CAE, N-Acetyl-L-cysteine, N--Palmitoyl-L-proline·Na 塩が, 消毒剤として有効であったが, とくに, CAE の最小有効量は 0.03% ときわだつた不活化効果を示した。また, 0.25% CAE を用いると, 1 分以内に大部分の HBs 抗原を不活化した。このことは, CAE が, 手などの洗滌に適していることを示す。CAE の効果は, 次亜塩素酸ソーダと匹敵し, その上, 金属に対する腐蝕性などないので, 現在では, CAE が最もすぐれた HB ウイルス消毒剤と考えられる。

CAE の HBs 抗原に対する物理化学的効果を CsCl density gradient analysis と電子顕微鏡学的観察を行なって検討した。HBs 抗原を CAE で処理すると, CAE 濃度を高めると密度が増加し, 単純タンパク質の挙動をするようになった。CAE 処理した HBs 抗原を電子顕微鏡で観察すると, 抗原粒子状形態はなくなり, 凝集塊として認められた。

### 36. Fluorene 化合物の白血病ウイルス抑制, Splenomegaly 抑制 と Interferon 誘導との関係

豊島 滋・藤田晴久

福岡真理子・桜井敏晴

慶応大学薬化学研究所化学療法部門

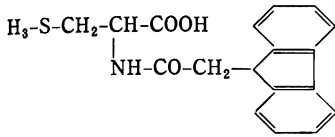
Tilorone は 2,7-Bis(2-(diethylamino)ethoxy)fluorene-9-one-dihydrochloride で Fluorene 基を含む低分子の interferon inducer として知られている。Tilorone を白血病ウイルス接種マウスに投与すると, 脾内ウイルス量の減少と巨大脾形成の抑制を来すことが知られている。

私共は Fluorene およびその類似基を含む化合物を合成し, Tilorone よりさらに interferon 誘導力のつよいものを見つけたれば, 白血病の抑制に有効なものがえられるであろう。そして, interferon の誘導がこのような効果の発現に不可欠なものかどうかを調べることができるかと判断し実験を行った。

Tilorone は培養した L-1210 細胞の 50% 抑制を 1.3 μg/ml で行い, 同時に IF の力価を 160 unit/ml まで上昇する。これに反して, 今回, 私共が検討した化合物の中で, interferon を 10 unit/ml 以上誘導するものはなく, そのいくつかは 50~100 μg/ml で L-1210 の増殖を抑制した。

これらの化合物はマウスにおいて, Friend ウイルス投与後 1 日目から 1 回投与する時は, 巨大脾形成と, 脾内のウイルス量の減少を示すいくつかのものをえた。A-285, A-336, A-337 がその作用が最も強かったが, とくに A-336 はすぐれた効果を発現した。この化合物

Fluoroacetyl 基をもつもので



の構造をもっている。A-336 の巨大脾形成抑制は 100 ng/kg/day の投与で 71.3%，その時の脾内ウイルス量の抑制は 55.5% であった。このことはウイルス増殖の抑制がいくぶん巨大脾抑制に比し弱いようであるので、この点をさらに検討した。A-336 の 10 μg/ml の投与でウイルス増殖の抑制は 24.5%，20 μg/ml で 40.4%，10 μg/ml では約 50% であった。

以上のことから、今回示唆されたのは、(1) 今回検討された Fluorene 基含有化合物には interferon 誘導能と Tilorone と異ならない。(2) それにも拘らず脾内ウイルス量の抑制がある。(3) Tissue culture でこのことは、interferon 誘導によらない別の機構がある。(4) 脾内ウイルス量の抑制より、巨大脾形成の抑制が最も強い点を見ると、ウイルス増殖抑制とて、別の機構が考えられる。(5) Fluorene 化合物の作用機作は interferon 誘導がその総てでなく、Fluorene 関連化合物であっても、別の機構により効果を発現するものがあることが示唆された。

### 37. エンドキシンショックに関する実験的研究 (第 3 報)

加藤政仁・北浦三郎・菅 栄  
永坂博彦・南条邦夫・森 幸三  
加藤錠一・山本俊幸・武内俊彦  
名古屋市立大学第一内科

我々は先の本学会総会で、ラットにおいて endotoxin 静注による血漿 Histamine の上昇、および Steroid 前投与によるその抑制について報告した。今回はこれを *in vitro* で証明するため、ラット腹腔 mast cell を分離し、endotoxin の作用、および Steroid 前投与による影響を、遊離する Histamine の変動から観察した。Endotoxin は *E. coli* O 55 : B 5 および *S. typhosa* 1901 を使用し、mast cell は gelatin-Veronal-Buffer (pH 7.3, Ca<sup>++</sup> 0.15 mM, Mg<sup>++</sup>/mM, 0.1% gelatin) をエーテル麻酔下にラット (Wistar 8 200~250 g) 腹腔内に約 10 ml 注入し、軽くマッサージ 2 分後に開腹して採取した。反応系はすべてこの Buffer を使用し、また mast cell の自然崩壊を減じるため、ポリエチレノビニールチューブを使用した。Histamine の抽出は Moore の変法にて行ない、蛍光法にて定量した。mast cell に対する endotoxin の作用は、直接作用、および

補体を介する作用について検討し、同時に、Steroid 前投与による影響についても検討した。補体はモルモット乾燥血清 200 CH<sub>50</sub> のものを使用した。

#### 結果

補体の非存在下で mast cell に *E. coli* endotoxin を作用させた結果は、Endotoxin を 100 μg から 5 mg まで増量したが Histamine 遊離の増加はみられなかった。補体を介した endotoxin の作用をみる実験法は以下のように行った。補体 1 ml に各濃度の endotoxin 液 0.1 ml (対照は生食 0.1 ml を使用) を加え、GVB にて全体を 2 ml とし、37°C, 40 分間、よく攪拌して incubate した。この活性化した補体 2 ml に mast cell 液 1 ml, および GVB 1 ml を加え、37°C, 60 分間静置後、5 分間氷冷し、冷凍遠心 (500 G, 15 分間) した。その上清 2 ml を用いて Histamine を測定した。対照群の Histamine 遊離率は 14.6 ± 7.6% であった。*E. coli* endotoxin の投与量による差をみると、10 μg で 14 ± 4.3%, 25 μg で 19 ± 4.1%, 50 μg で 15.8 ± 6.4%, 100 μg で 34.3 ± 7.6%, 500 μg で 37.4 ± 8.1% の遊離率であり、100 μg 以上の投与量で Histamine 遊離の上昇がみられた。次に Steroid 投与の成績では、*E. coli* endotoxin 100 μg 投与 5 分前に hydrocortisone 100 μg の前投与により、その遊離率は 14.0 ± 12.6% と、明らかな Histamine 遊離の抑制がみられた。*S. typhosa* endotoxin を用いて同様の実験を行った結果は、10 μg で 19.5 ± 7.4%, 25 μg で 34.6 ± 8.8%, 50 μg で 43.8 ± 10.9%, 100 μg で 44.5 ± 11.7%, 200 μg で 45 ± 9.6% の遊離率を示し、*E. coli* endotoxin に比し、少量で Histamine 遊離の上昇がみられた。hydrocortisone 100 μg 前投与後の *S. typhosa* endotoxin 100 μg の遊離率は 16.1 ± 12.0 であり、*E. coli* endotoxin と同様 Histamine 遊離が抑制された。

### 38. Endotoxin shock に関する研究

(第 9 報) とくに Insulin の動態を中心として

中山一誠・岩井重富・川辺隆道  
大橋 満・村田郁夫・水足裕子  
日大第 3 外科

石 山 俊 次  
同 総合研究所

目的 : Endotoxin shock の病態生理を解明する目的にて、実験的に Endotoxemia (内毒素血症) を作製し検討した。

方法 : Endotoxin は Difco 社製、*E. coli* Endotoxin (No. 127 : B 8) を使用した。動物は、SD 系、雄、成熟

ラット、生後 4~5 週令、体重 180~300 g のものを用いた。血液の線溶ならびに凝固系については、SD 系ラットに *E. coli* Endotoxin を 5 mg/kg、尾静脈から静注し Insulin は Radioimmuno assay にて、その他赤血球数、白血球数、血小板数、Prothrombin time については Quick 1 段法、Prothrombin 量は OWREN 法、Fibrinogen の定量は SHARP 法にておこなった。その他、第 V 因子、第 VII-X 複合体、第 VIII 因子、第 IX 因子を経時的に測定した。線溶系に関しては Thrombelastogram を測定した。Chemical mediator への影響を見るため、Histamine および Serotonin の定量をおこなった。Histamine の定量方法は SCHORE らの方法により抽出をおこない、さらに尾崎・種田等の方法による Cellex-P を用いた Column Chromatography によった。Serotonin の定量には、BOGDANSKI らの方法により蛍光測定をおこなった。肝ライソゾームへの影響については、Acid-phosphatase および、Alkaline-phosphatase を用いた。Acid-phosphatase については、BARKA & ANDERSON 法により、Alkaline phosphatase については、クエン酸鉛法を用いた。

結果：血小板は減少し、各凝固因子も時間の経過とともに延長した。Histamine は血清濃度は上昇し、Serotonin は減少した。Insulin の濃度は投与後、10, 20, 30 分で低値を示した。

### 39. 薬剤アレルギーに関する基礎的研究 (11)

Benzylpenicillin の重合化について

西村葉子・竹内良夫・林 宜之  
山地幸雄・木村義民

日本医科大学微生物学免疫学教室

Benzylpenicillin(PCG) が重合化した PCG polymer は penicillin allergy の発症に関与する抗原の 1 つとして考えられている。

私達はこれまでに PCG 水溶液を放置することにより形成される polymer は rat に対して感作原性があり、えられた抗血清は rat の Passive cutaneous anaphylaxis(PCA) 反応を惹起することを報告した。また PCG polymer 含有薬剤である市販の procaine PCG suspension を rat に感作した結果、benzylpenicilloyl-(BPO)-protein 結合物と polymer に特異的な homocytotropic antibody を産生することを確認し、以上の抗原性を有した PCG polymer は一般的にはアルカリ条件下で重合化が高まると報告されている。

今回、私達は、従来の方法とは別に pH の異なる各種溶媒で PCG を溶解し、polymer が短時間に形成される

か否か、さらに放置した PCG 水溶液の PCA 惹起能について検討した。

結果 1) 各種溶媒中における PCG polymer の形成状態

pH を 5, 7, 9 に調整した生理食塩水、水、リン酸緩衝液に PCG 1 mg/ml の割合で溶解し 0 hr~4 hr までの PCG の変化を transmittance % で測定した。320 m $\mu$  では、pH 5 の溶液で PCG の変化が著しく増加した。次いで、at random に選択した輸液 5 種類について PCG を溶解し、その変化を同様に検討した。電解質液、代用血漿液、糖類液のうち糖類液中に放置した PCG の変化が著しく進行した結果がえられた。上記の溶媒のうち、saline、5% ブドウ糖液中に 4 hr 放置した PCG を Sephadex G-25 を使用してゲルろ過した結果、kav. 0.75 と 0.85 を中心とする polymer が検出され、それらは original PCG の約 0.1% に相当する量であった。

2) PCG 水溶液の PCG 誘発原性について

あらかじめ作製した抗 BPO-BSA ウサギ血清をモルモットに感作し、放置した PCG 水溶液を challenge 抗原とする PCA 反応を行った。Control の PCG polymer は 10  $\mu$ g 以上で PCA を誘発した。1% PCG/saline 0~4 hr 放置液、または、1% PCG/5% ブドウ糖液 0~4 hr 放置液を 1 ml challenge した結果、前者は 4 hr 液で、後者は 2 hr 液で PCA 反応が陽性となった。

考察 以上の結果から、PCG polymer は、酸性条件下で比較的すみやかに形成され、original PCG の約 0.1% が 4 hr 以内に重合化することが確認された。さらに、この溶液は、モルモット 3 hr PCA を induce する能力があり、10  $\mu$ g 以上の PCG polymer の存在がこの反応を陽性化した。今回の実験では、ヒトの I 型アレルギーに関与する homocytotropic antibody との反応については報告しなかったが、いずれにしても、輸液等に PCG 製剤を添加する際に polymer の形成およびそのアレルギー誘発性に充分の注意を払う必要があることが示唆された。

### 40. 抗生剤のショック誘発能の検定に関する研究 (第 1 報)

$\beta$ -lactam antibiotics のショック  
誘発能の検討

村中正治・小泉一弘

五十嵐 宏・鈴木修二

東京大学物療内科

薬剤の抗原性には、抗体の産生を促す immunogenicity と、症状を誘発する allergenicity がある。本研究は、 $\beta$ -lactam 抗生剤のもつ allergenicity の 1 つであ

5 アナフィラキシーショック誘発能を、動物モデルを用いて検定するシステムを確立しようとするところみである。こういうところみは  $\beta$ -lactam 抗生剤単独の注射でショックを誘発する動物モデルの作製によってはじめて可能となる。

方法：既報の方法に準じて7種の  $\beta$ -lactam 抗生剤 PC-I~PC-IV, Cephalosporin-I~Cephalosporin-III) と種々の蛋白質との結合物で Hartley 系モルモットを免疫し、各抗生剤に対する高力価の homocytotropic antibody を産生させた。ショック誘発能の検討は、これらの  $\beta$ -lactam 抗生剤、PCG を Sephadex G 10 で2回ゲル濾過し、高分子量の夾雑物を除いた gel-filtered PCG およびこの gel-filtered PCG 溶液をアルカリ条件下に保存したアルカリ処置 PCG について実施した。アナフィラキシー誘発としては、感作モルモットに各抗生剤を直接静注する active systemic anaphylaxis, 高力価の抗血清を正常マウスに passive transfer 後抗生剤を静注する passive systemic anaphylaxis, および感作モルモットから摘出した気管を用いて作製した気管鎖を *in vitro* で抗生剤を添加したさいの気管鎖の収縮を anaphylaxis のめやすとする試験管内気管収縮反応 (Active tracheal anaphylaxis, ATA) によった。

結果：(1) 1群6匹づつの感作モルモット群に5種の市販 PCG 製剤のいずれかを静注し各群少くとも1匹以上に典型的なアナフィラキシー症状の誘発がみられた。他の3種の semisynthetic PCG および1種の cephalosporin 系薬剤にもショック誘発能はみとめられた。

(2) 高力価の抗 PC 抗血清を passive transfer した正常モルモットに PCG を投与したさい、systemic anaphylaxis はその一部で誘発された。

(3) 4種の PC 製剤、1種の cephalosporin 系薬剤の添加により ATA 反応は誘発された。

(4) gel-filtered PCG のショック誘発能は systemic anaphylaxis, ATA のいずれに対しても低下の傾向がみられたが、完全には消失しなかった。こういう gel-filtered PCG 溶液をアルカリ性 (pH 8.5~11.0) にすると、そのアナフィラキシー誘発能は急速に亢進した。

まとめ：上記の成績は、各  $\beta$ -lactam 抗生剤に対する homocytotropic antibody を保有する動物モデルを用いて、これらの抗生剤のショック誘発能をその製造過程において、動物実験の段階においてではあるが、検定するシステムを作りえたことを示すものである。

## 41. 抗生物質による Allergic pneumonitis とと思われる2症例

末友 祥正・向井隆一郎  
豊田 貫雄・高田三千尋  
大分県立病院第3内科

症例1は15才♂で ALL の診断で昭和52年5月19日から VEMP を使用、完全寛解に導入させたが、7月28日から発熱したため、翌日から CBPC, CEZ, GM を使用した。7月31日から乾性咳嗽が出現、8月1日の胸写上両側全肺野にスリガラス状陰影を呈した。次第に息切れ、呼吸困難が出現し捻髪音を聴取した。8月1日から  $O_2$  吸入を開始した。8月8日の胸写上スリガラス状陰影が増強した。Pa $O_2$  40.3, PaCO $_2$  39.2, 血沈 176 mm, 血液像で好酸球 14% あった。8月8日から MINO を加え10日から CBPC を中止したところ解熱し急速に自覚症状および胸写上の改善をみた。

症例2は37才♀で ALL の診断で昭和52年6月17日から VEMP を使用、不完全寛解中の8月9日から発熱が出現した。MINO を使用するが解熱せず8月17日から CEZ に変更し、20日から SBPC を併用した。8月25日から息切れが出現、次第に動悸、呼吸困難が出現した。8月27日の胸写上強度のスリガラス状陰影を呈した。 $O_2$  吸入下で Pa $O_2$  22.3, PaCO $_2$  26.8, 血沈 140 mm であった。MIWO を再使用し SBPC を中止、デキサ 10mg (i.v) を使用したところ急速に自覚症、胸写上の改善をみた。以上、2症例は CBPC, SBPC の使用と期を同じくして胸写上特徴あるスリガラス状陰影を呈したこと、その中止により急速に軽快したこと、症例2はステロイドが効果があったこと、症例1の好酸球増多を呈したこと等により、CBPC および SBPC による Allergic pneumonitis と考えられる。

## 42. 抗生剤の副作用にかんする研究 —広域合成 penicillin 剤の血液凝固能 におよぼす影響について—

上田 泰・大森雅久・斎藤 篤  
柴 孝也・山路武久・井原裕宣  
北条敏夫・小林正之・松本文夫  
東京慈恵会医科大学第二内科

目的：近年、難治性感染症の増加に伴い、広域合成 penicillin 剤が大量使用される機会も多くなり、これら薬剤の副作用が注目されている。本剤大量使用時の副作用として出血傾向の報告が注目されているが、その発現機序についてはいまだ明らかでない。今回、我々は広域合成 penicillin 剤による出血傾向の発現機序の解明を目

のとして本剤の血小板機能、血液凝固因子におよぼす影響について検討したので報告する。

対象ならびに方法：Ccr 10ml/min 以下の慢性腎不全患者を対象に、carbenicillin (CBPC), sulbenicillin (SBPC) を1日 4.0~6.0g 4日間使用前後の血小板数、出血時間、ca 再加凝固時間、prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), thrombin time (TT), 血小板凝集能、血小板粘着能などを検討した。また *in vitro* で CBPC, SBPC, を各々 500, 1000, 2000  $\mu\text{g/ml}$  になるように加えたさいの血小板機能、血液凝固因子におよぼす影響についても同様に検討した。

成績：慢性腎不全患者に CBPC, SBPC を1日 4.0~6.0g 4日間使用後の出血時間は DUHE 法で 6~10 分以上と明らかな延長が認められた。この際の CBPC, SBPC の血中濃度は 267.4~473.4  $\mu\text{g/ml}$  と高値を示し、血中濃度の高い症例ほど出血時間の延長する傾向が認められた。また全例に血小板凝集能、血小板粘着能の低下が認められた。しかし、血小板数、ca 再加凝固時間、TT は正常であったが、PT, PTT の軽度延長した症例も認められた。CBPC, SBPC をそれぞれ 500, 1000, 2000  $\mu\text{g/ml}$  になるように加えた *in vitro* の検討でも、血小板凝集能、血小板粘着能ともに 500  $\mu\text{g/ml}$  で軽度、1000  $\mu\text{g/ml}$  以上で明らかな低下が認められた。PT は対照に比較して 500  $\mu\text{g/ml}$  で  $84.6 \pm 4.6\%$ , 1000  $\mu\text{g/ml}$  で  $86.2 \pm 8.9\%$ , 2000  $\mu\text{g/ml}$  で  $67.6 \pm 5.5\%$  と延長が認められた。また PTT も同様に 500  $\mu\text{g/ml}$  で  $55.0 \pm 13.3$  秒, 1000  $\mu\text{g/ml}$  で  $54.4 \pm 7.9$  秒, 2000  $\mu\text{g/ml}$  で  $60.3 \pm 16.9$  秒と延長が認められた。しかし TT は各濃度で  $25.0 \pm 3.4$ ~ $24.1 \pm 3.2$  秒と対照群と比較して有意の差は認められなかった。また CBPC と SBPC との間には各検査値に差はみられなかった。

考案ならびに結語：Penicillin 剤使用時の出血傾向については 1947 年 FLEMING, FISH らの報告以来、McCLURE, ANDRASSY ら多くの報告がある。しかしその発現機序は明らかでなく、血小板機能の障害、fibrinogen~fibrin 転化の抑制、antithrombin III 活性、PT, PTT の延長などが考えられている。我々の検討では血小板凝集能粘着能の低下に加え、*in vitro* で PT, PTT の延長が認められた。これらの成績から、広域合成 penicillin 剤 (CBPC, SBPC) は血小板凝集能および粘着能を低下させ、それに加え PT, PTT の延長により血液凝固第 1 相に関する凝固因子を抑制して、その結果出血傾向をきたす可能性が示唆された。それゆえ広域合成 penicillin 剤を大量使用するさいには、このような副作用にも注意する必要がある。

(質問) 岡本纒子 (関西医大第 1 内科)

血小板の形態的变化は見られているか。

演者；答

今回、それについては見ていない。

(質問) 大久保 晃 (関西医大第 1 内科)

(1) 注射回数との影響はどうであったか。

吾々は 1 回投与では余り変化がないという成績を得ているが。

演者；いずれも 4 回投与後の成績である。

(2) 血管に対する影響も考えられる成績を吾々は得ている。これらのことは凝固因子だけでなく血管透過性の変化をも考える必要があると考える。

#### 43. セファロシンによると思われる白血球減少症をきたした 1 例

大村 一郎・白石 元治

国家公務員共済組合新小倉病院内科

沢江 義郎

九州大学医療技術短期大学部

セファロsporin 系抗生物質は、比較的副作用が少なく日常臨床には頻用されているが、われわれは CET の副作用によると思われる白血球減少症の 1 例を経験し、患者血清中に抗 CET 抗体を証明しえたので報告する。

症例：29 才 女性

主訴：発熱、胸痛

家族歴：父親に原因不明の貧血と白血球減少症がある。

既往歴：22 才時、肺結核

現病歴：昭和 52 年 12 月 2 日から発熱、頭痛、咽頭痛があり、5 日からは胸痛、呼吸困難が出現し、12 日、胸部レ線にて左胸水を指摘され新小倉病院内科に入院した。

入院後、胸水から化膿性レンサ球菌が検出された。CEZ 1 日 3g 12 日間、ついで PCG 1 日 1,200 万単位 10 日間の投与にて解熱したが、CET 1 日 6g に変更したところ、11 日目から再び発熱がみられ皮疹が出現した。CET 投与開始時には、白血球数 7,400、好中球 67%、好酸球 0% であったが、CET 投与 16 日目には白血球 1,500、好中球 48%、好酸球 13% となった。骨髄は、有核細胞数 7 万で Myeloblast から Stab までは正常であるが Seg は 1.2% と著減していた。赤血球数、血小板数、腎機能、肝機能には著変はみられなかった。CET の副作用による白血球減少症と考え CET を中止したところ、その日から解熱し、5 日後には白血球 6,200、好中球 63%、好酸球 5% と速やかに改善された。

以上の経過から、CET の副作用による白血球減少症と

えられ、CET 投与中止後の患者血清について、PHA, NA, PHA 抑制反応および白血球凝集反応による抗体検索を行った。

PHA 抗体価は、CET 64 倍、PCG 32 倍、CER 32 倍、Z 16 倍であり、PCA 抗体価は、CET 16 倍、PCG 8 倍、CEZ 2 倍であった。各薬剤による PHA 抑制反応で、CET 8 倍、PCG 8 倍、CER 32 倍、CEZ 8 倍であった。また CET による白血球凝集反応は陽性であった。

以上のとおり、本患者血清は CET および PCG に高 PHA 抗体価を有し、それぞれ CET、PCG により強 PHA 反応抑制が認められたので、患者血清中に CET および PCG に対する抗体の存在が確かめられた。患者、CET、PCG いずれも使用しているため、2 種類の抗体が存在する可能性といずれか 1 つの抗体による交差反応の可能性があり、さらに検討する必要があると思われる。

#### 14. 抗生剤の腎毒性に関する研究 (第 10 報)

セファロスポリン系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤の併用時の腎障害について

田中 容・武田 元・庭山昌俊  
岩永守登・蒲沢知子・木下康民  
新潟大学第二内科

Cephalothin (CET) と Gentamicin (GM) の併用によると思われる腎障害の臨床報告がいくつかなされてい。他方、動物実験では CET が GM の腎毒性を防ぐという成績が発表されている。われわれは以前に CET と GM または Tobramycin (TOB) の併用により、腎障害の増強する可能性があるという動物実験成績を報告したが、その後、さらに実験を重ねたので、その成績を報告する。

家兎を用いて、CET、Cefazolin (CEZ)、CS-1170、Cefuroxime (CFX)、Cefamandole (CMD)、の各 2 g/kg 静注群、GM 50mg/kg 筋注群、CET 2g/kg と GM 1mg/kg 併用群、CEZ、CS-1170、CFX、または CMD 3g/kg と GM 50mg/kg 併用群、TOB 50mg/kg 筋注群、CEZ または CMD 1g/kg と TOB 50mg/kg 併用群、Sisomicin (SISO) 50mg/kg 筋注群、CET または CEZ 1g/kg と SISO 50mg/kg 併用群、の 17 群に分けて、10日間連日注射を行い、体重変動、尿所見、血清クレアチニン値、腎組織像などについて比較検討した。

その結果、Cephalosporin 単独では蛋白尿の出現をみながらも、血清クレアチニン値の明らかな上昇を認めないほどの腎障害を生じなかったが、その腎組織像

では薬剤間に少し差違があり、CET や CS-1170 静注群では、ほとんど腎傷害がみられないのに対して、CEZ や CMD 静注群では尿管上皮細胞の空腔変性や尿管腔内の硝子様円柱がところどころに認められた。

次に、GM 50mg/kg 筋注群と、Cephalosporin 1g/kg または 2g/kg と GM 50mg/kg 併用群とを比較検討した。GM 単独では血清クレアチニン値の上昇を全く認められず、腎組織像ではほとんど異常がないか、または一部の近位尿管上皮細胞の空腔変性を認める程度であるのに対し、併用群では、実験中に蛋白尿や血尿の出現するもの、また血清クレアチニン値の著明な上昇を認めるもの、あるいは実験途中で死亡するものもあり、腎組織像では、尿管上皮細胞の空腔化、腫大、壊死、尿管腔内の硝子様円柱がみられる等の強い傷害像の認められるものがあった。

また、TOB と SISO も同様の検討をした結果、GM 群、TOB 群、SISO 群の腎傷害の差違は、GM の腎毒性が最も強く、SISO、TOB はそれより弱い。一方、Cephalosporin を中心に考えてみると、CEZ の腎毒性は CET よりも高く、Aminoglycoside の併用により尿管細管がより強く傷害されるものと考えられた。

以上のとおり、動物実験ではセファロスポリン系とアミノ配糖体系の抗生物質を併用すると、腎障害が増強することは明らかであった。また、両薬剤を 5 日間以上併用した臨床例 47 例について検討したが、臨床投与例では、ほとんど腎毒性を認めなかった。したがって、両薬剤の併用は常に危険を伴うわけではなく、おそらく、宿主側に腎障害を生じ易い因子が加わっている時には、注意を要すると思われる。

#### 45. アミノ配糖体系抗生物質による腎障害にかんする研究 (第 2 報)

永坂博彦・北浦三郎・菅 栄  
加藤政仁・南条邦夫・森 幸三  
加藤錠一・山本俊幸・武内俊彦  
名古屋市立大学第一内科

グラム陰性桿菌による難治感染症に対し、アミノ配糖体系抗生物質は有力な薬物であるが、その副作用として聴器毒性、腎毒性が問題となっている。我々は腎毒性を研究する目的で Gentamicin (GM) 腎障害ラットを用い、尿中 lysozyme、 $\beta$ -n-acetyl-Glucosaminidase、 $\alpha$ -L-Fucosidase 等の測定をおこない、腎組織像と比較検討した。

方法は Wistar 系雄性ラットを用い、GM 40mg/kg/day、10日間、20日間各 6 例、20mg/kg/day、10mg/kg/day、生食水、20日間各 5 例に皮下投与し、24 時間

尿を経日的に氷冷下に採取した。尿浸透圧は氷点降下法、尿蛋白量は Biuret 法の変法を用い、 $\beta$ -n-acetyl-Glucosaminidase、 $\alpha$ -L-Fucosidase は濃縮、透析後 PNP を結合した基質を用い、1 分間に遊離する PNP の n mol にて 1 日量として表わした。lysozyme は OSSER-MAN の lysoplate 法により、卵白 lysozyme を標準として表わした。血中尿素窒素は RABA キットにより測定した。

尿量、尿浸透圧は各群とも明らかな変動を示さなかった。尿蛋白は各群とも軽度の増加がみられ、40mg 投与群では 10 日目に頂値に達し、以後減少する傾向がみられた。 $\beta$ -n-acetyl-Glucosaminidase は生食投与群以外各群とも経過とともに増加し、dose response を示した。40mg 投与群では 12 日目に 729 nmol/min/day と前値の 3 倍に増加し、以後減少した。10 日間投与群では中止後速やかに前値に復した。20mg 投与群でも同様の傾向がみられた。 $\alpha$ -L-Fucosidase は 20mg 投与群、40mg 投与群では経過とともに増加し、40mg 投与群では 12 日目に 46.3 nmol/min/day で前値の 6 倍を示し以後減少した。中止群では速やかに減少した。lysozyme は生食投与群、10mg 投与群では明らかな変動を示さないが、40mg 投与群では前値 20  $\mu$ g/day に対し 4 日目 94  $\mu$ g/day、10 日目 6300  $\mu$ g/day と前値の 300 倍に達する増加を示した。以後減少し、中止群では 10 日目に前値に復した。血中尿素窒素は経過とともに上昇し、dose response を示した。40mg 投与群では 10 日目に 26.2 mg/dl、20 日目に 38.7 mg/dl に上昇し、10 日間投与群では中止後 10 日目にもなお 27.4 mg/dl を示した。40 mg 投与群の腎組織像では、経過に応じて近位尿管上皮の空胞変性、壊死、が強くみられるが基底膜は残存し再生像が混在して来る。20 日目には近位尿管はかなり再生している。糸球体にはほとんど変化を認めない。尿中の各 lysosomal enzyme が経過とともに増加し、再び減少したことはこの形態学的変化を反映していると考えられる。しかし血中尿素窒素は経時的に上昇傾向を示した。我々の結果では尿中 lysozyme が、GM 腎障害の程度に応じ著増を示すことから、GM 投与中本酵素を測定することにより障害の程度を推定しようと考えられる。

#### 46. Rifampicin による急性腎不全の 1 例

中沢 了一・関根 理  
信楽園病院内科

近年、抗結核剤として広く使用されている rifampicin (RFP) には種々の副作用が報告されている。アレルギー症状もその 1 つであるが、われわれは本邦第 2 例目と

われる、アレルギー反応による急性腎不全の 1 例を経験したのでその概要を報告し、RFP 再投与における注意を改めて喚起したい。

症例 47 才、男性。昭和 28 年、肺結核として SM、PAS 治療をうけた。昭和 46 年、某医にて RFP、INH、EB 治療をうけたが、5~6 回服用後悪心、嘔吐のため中止した。昭和 50 年 RFP 150mg を服用後 2 時間で悪心、嘔吐、発熱、下痢、腰痛、浮腫、乏尿をみたが自然利尿があって軽快した。服用を中止していたが、昭和 52 年、RFP 150mg 服用後同様の症状があり、無尿となつて入院した。

入院時に BUN 110mg/dl、Cr 15.6mg/dl、動脈血 pH 7.270、CRP(5+)、WBC 9100(E<sub>0</sub> 2%)、 $\beta$ <sub>2</sub>-MG 8.9mg/dl、IgE 1050 IU/ml、Bence-Jones 蛋白陰性、尿中 RFP  $\geq 2 \mu$ g/ml、胸部 X線像は 6 II<sub>3</sub>、喀痰中結核菌は塗抹陰性、培養陽性、肺活量 55%、1 秒量 40% であった。急性腎不全として腹膜透析 2 回、血液透析 5 回を施行して軽快した。入院後 41 日目の腎生検像は、30 コの糸球体のうち 1 コは硝子化、1 コは虚脱気味で係蹄腔も狭いが残りの糸球体には proliferation を認めなかった。尿管管ではごく focal な vacuolar degeneration を示すものと、少数の hyaline droplet を持つものがみられ、その他に focal に萎縮があり、その部に間質の軽度の増加を認めた。血管系には著変をみなかった。蛍光抗体法では、IgG、IgA、IgM、IgE、 $\beta$ <sub>2</sub>-MG、fibrinogen、K、 $\lambda$ 、C<sub>1</sub>q、すべて陰性であった。電顕像では近位尿管管、上皮細胞の胞体内に大小不同の顆粒状物質を認めた。RFP の patch test は陰性、MIF assay は陽性であった。

NESSI らの報告によると、1974 年までに 36 例の RFP による急性腎不全例があり、このうち 21 例が透析を必要とし、1 例が消化管出血で死亡している。透析を必要とした 21 例のうち、RFP 服用が持続していたもの 2 例、間歇投与 5 例、不明 1 例、残りの 13 例はいったん RFP 中止後再投与後におこしている。

なお、本症例のように急激に発症する急性腎不全とは異なるタイプの腎障害が最近報告されている。GABOW、BANSAL、WARSINGTOR らによる、light chain proteinuria を伴う insidious renal failure (急性間質性腎炎、蛍光所見陽性) の報告がそれである。したがって RFP の投与例には血中 Cr および尿の検索が必須と思われる。

## 7. 担癌動物の感染における好中球機能と真菌菌体および多糖体の影響

河野通昭・田岡清三郎

徳島県立中央病院内科

香西勝人・森久・螺良英郎

徳島大学第3内科

悪性腫瘍性疾患においては、宿主依存性感染症の発症その後の重要な因子である。我々は感染防御の初期心として重要な好中球機能の賦活作用について、真菌体あるいは OK-432, Levamisole を用いた結果を報告してきた。

今回担癌動物での Zymosan, Schizophyllan glucan (PG) の影響について好中球殺菌能を指標として検討を行った。

ラット血液からデキストランで白血球を分離し NBT 還元能, Myeloperoxidase 活性 (MPO), 黄色ブドウ球菌を用いた *in vitro* の殺菌能により好中球機能を測定し

正常ラットに対して SPG 5mg/kg を腹腔内投与する MPO 活性は約 40% 上昇するが NBT 還元能はむしろ低下し、大量 (50mg/kg) では MPO 活性も低下する *in vitro* 殺菌能は 1 日後では増強の傾向が見られ AH 109 A を接種して作成した担癌動物では、末期好中球機能の低下が起るが、Zymosan 50mg/kg の投与で MPO 活性は低下しない。NBT 還元能は上昇が見られず、SPG 5mg/kg の投与では軽度の上昇が見られ、殺菌能 (*in vitro*) には Zymosan 投与によっても変化は認めなかった。この条件で大腸菌を静注投与で感させた場合には、MPO 活性は、生食対照に対して Zymosan, SPG の前投与で上昇が見られ、正常動物にする大腸菌感染の反応と同様であった。

以上、Zymosan の前処置は好中球機能を亢進させる。担癌動物においても同様の効果が見られる。SPG は MPO 活性を上昇させるが、NBT 還元能はむしろ低下していた。大腸菌感染では、Zymosan, SPG ともに好中球の反応を上昇させた。多糖体 (SPG) と Zymosan の好中球に対する賦活作用を比較した場合、後者の作用が強い結果を得た。

宿主感染防御能の低下した状態での感染症発症の防止好中球機能を賦活することが有用であるが、今後菌体各成分の影響や投与時期、投与期間の検討が必要と考

## 48. 植物多糖体 SPG の免疫学的検討

赤尾建夫・藤本茂・橘川征夫

伊藤文二・腰塚格・高橋誠

南智仁・石神博昭・宮崎勝

沖本光典・雨宮邦彦・大山欣昭

呉正信・姫野雄司・土屋俊一

遠藤文夫・ラマドール・セレスタ

伊藤健次郎

千葉大学第一外科

Immunopotentiator であるスエヒロタケ由来の多糖類 SPG について、基礎的、臨床的検討を試みた。

1) 基礎実験: EL-4 lymphoma bearing C57 Bl/6 mouse の SPG 投与による生存率の検討: Control group は  $1.5 \times 10^5$  個の lymphoma を i.p. 移植した群と、あらかじめ 200 個の lymphoma を皮下に移植した後  $1.5 \times 10^5$  個の lymphoma を i.p. 移植した 2 群とした。SPG 投与群は、SPG 1mg/kg 連日 4 日投与群と、4mg/kg 1 回投与の 2 群とし、4mg 投与群はさらに 200 個の lymphoma をあらかじめ皮下に移植した群としない群に分けて、 $1.5 \times 10^5$  個の lymphoma を i.p. 移植した後、生存率を比較した。結果: 4mg/kg SPG 投与と 200 個 tumor cell 皮下移植した群で生存率の延長を見た。

2) MLC を利用した Cytotoxic lymphocyte に対する SPG の影響: Cytotoxic lymphocyte は  $50 \mu\text{g/ml}$  の MMC にて処置した C57 Bl/6 mouse の spleen cell を stimulator とし、C3H/HE mouse の spleen cell を responder として One way MCC を施行し誘導した。target cell は Con A 800mg/ml にて 48 時間処置した後  $^{51}\text{Cr}$  を take させた C57 Bl/6 mouse の spleen cell を使用し、 $^{51}\text{Cr}$  release による % Cr release を算出した。また Cytotoxic lymphocyte と target cell ratio は 20 : 1 とした。SPG その他 PS-K, CMS, OK-432 等の immunomodulator を MIC の start から種種の濃度で添加し、Cytotoxic lymphocyte に対する Activate の有無を検討した。結果: SPG 始め他の immunomodulator はいずれの濃度においても、Cytotoxic lymphocyte を Activate しなかった。理由として、mouse の spleen cell 内にある Killer cell, suppressor cell 等の T cell subset のいずれにも、これら immunomodulator が activate するためと考えられた。

3) 臨床: 30 名の消化器癌患者に対し、SPG 20~340 mg 平均 120mg の投与を試み、PHA に対するリンパ球幼若化能 (S.I.)、末梢リンパ球数、副作用について検討した。10mg/day 投与時では、30mg 投与時 S.I. の上昇が見られたが、有意の増加ではなかった。リンパ球



数も有意の増加は見られなかった。20mg/day 投与群では、60~80mg 投与時、120mg 以上投与時の両方において、投与前後において、S.I. の上昇が見られたが、有意の増加ではなかった。リンパ球数も有意増加は見られなかった。30mg/day 3日連続術前投与後には、levamisole 100mg 3日連続術前投与群、薬剤非投与群と比し、術後3~14日にかけて、有意のS.I.の上昇を見たが、リンパ球数は変化を見なかった。以上からSPGのdose dependentの傾向の存在、S.I.に対するSPGの作用が長期に持続することが示唆された。副作用では、GOTクレアチニンともに投与前後において変化を見ず、shock 様症状1名、注射局所の発赤、疼痛が1名であった。

(質問) 螺良英郎 (徳大第3内科)

1. SPG 前投与→tumor cellの皮下注→lymphoma cell i.v.のシステムでみておられるのは何か adjuvant effect を考えてのことか。

2. PHAのstimulation indexでもってSPGのpotentiatorを云々されるのは問題があると思う。

#### 49. Staphage lysate (MUDD) の Immunopotentiator 作用 (第2報)

徳田安章・東ちえ子・柴田敦子  
東京医大皮

金 兌 貞  
同 細菌

Staphage lysate (SPL) は故 MUDD 教授により創製された I, III 型バクテリオファージで 1ml に  $10^8 \sim 10^9$  の活性 phage を含有する。

我々は昨年の本学会総会において、次の諸点を報告した。

1) 成人アトピー皮膚炎、疣贅患者の PPD 反応を増強させる。

2) 膠原病 (とくに SLE) 患者の PPD 反応を約 30% に増強させる。

3) 青年性扁平疣贅に本剤を 0.2ml 週2回皮下注により約 65% に有効であった。

4) この場合の Interferon (IF) 定量で有意の増量は認められなかった。

5) 家兎腹腔内 Mφ のバクテリオファージ殺菌率の増強を認めた。今回は以上に引き続いて以下のような検討を施し、その作用機序についての若干の知見を得た。

1) 家兎、マウスに SPL を静注 (0.3ml) し、血中 IF の消長を検討した。比較に用いた黄色バクテリオファージ 209 P 株、A 100 株、B 243 株の生菌  $5 \times 10^8$ /ml 0.2ml では、静注

7時間でピークに達し、以後急速に減量。SPL では24時間にピークがあった。これは IF 誘導剤、ウイルスの場合に類似している。

2) Blastoid Transformation: プラズマ細胞様リンパ球に、mitogen として PHA, SPL, バクテリオファージ Cowan 株, 3A 株, 大腸菌 phage の Te, 表皮バクテリオファージ conjugate し  $^3\text{H}$ -Thymidine による Stimulation ratio を測定した。その結果は  $A_3 > \text{PHA} > \text{SPL} > \text{Cowan}$  で他は殆んど 0 であった。

3) 2) と同一の系における IF の産生を検したところ PHA  $>$  SPL  $\approx$  Cowan であった。

4) MIT (2) と同一のリンパ球を用い、MIT を HENNEY 法で検討した結果、SPL において強い抑制効果を確認した。

〔結語〕以上から SPL には Immunopotentiator 作用および IF-induction 作用があり、両者はパラレルであった。

#### 50. 緑膿菌に対する白血球食菌能とくに抗生物質と抗体の関係

高橋俊夫・広松憲二  
小谷 泰・西村忠史  
大阪医大小児科

私共は、緑膿菌に対する白血球食菌能は、血清 OEP 抗体により促進されることを明らかにしてきた。今回は抗緑膿菌抗生物質として、GM, CBPC を選び、白血球の緑膿菌食菌に及ぼすこれら薬剤とガンマグロブリン併用による影響をしらべた。

CBPC と抗緑膿菌グロブリン (OEP-HA 価 256 倍) との併用効果は CBPC 1 MIC で最も著明にみられた。GM についての同様の検索は、GM  $1/4$  MIC で最も著明にみられた。

抗緑膿菌グロブリン量による GM, CBPC との併用効果は抗緑膿菌グロブリン濃度により差が生じ、GM では 8 倍稀釈すなわち 1.87% 蛋白濃度、CBPC では 4 倍稀釈すなわち 3.75% 蛋白濃度で原血清添加時と差がみられなくなった。

普通ガンマグロブリン (OEP-HA 価 16 倍) について GM, CBPC への添加効果をしらべると、GM, CBPC とともにどの条件下においてもグロブリン添加による食菌促進はみられなかった。

Opsonin として添加された新鮮血清の OEP 抗体価の違いが食菌能に影響するかどうかをみると、GM 1 MIC においては添加血清の OEP 価が 32 倍の時は抗緑膿菌グロブリンの添加効果は著明に現れなかったが、OEP 抗体価の低下により差が出るようになった。この傾向は

IPC  $1/4$  MIC においても現れた。抗緑膿菌グロブリン、普通ガンマグロブリンと GM、IPC との併用効果を添加血清の OEP 抗体価 32 倍、4 倍以下について併用効果係数をみても、抗緑膿菌グロブリンの場合は、OEP-HA 価の低い時は、4, CBPC に対するグロブリン添加効果が強く現れ、MIC においても  $1/4$  MIC においても CBPC と GM のに差がなかった。しかし OEP-HA 価が高くなると、生物質とグロブリンの併用効果は明瞭に現われなくなり、普通ガンマグロブリンの場合などの条件下において併用効果はみられない。各種ガンマグロブリン、即ちラスミン処理静注用グロブリン (OEP-HA 価 8 倍)、プシン処理静注用グロブリン (OEP-HA 価 4 倍)、Intact ガンマグロブリン (OEP-HA 価 16 倍) 抗緑膿菌グロブリン (OEP-HA 価 32 倍) について、GM、CBPC の併用効果を補体添加のもとにしらべた。5% 蛋白濃度で比較した。ペプシンならびにプラスミン処理グロブリンでは、GM、CBPC 単独添加時と変わらず、Intact ソグロブリンの場合はやや添加効果がみられ、抗緑膿菌グロブリンの場合は明らかに差があった。ただペプシン処理グロブリン、プラスミン処理グロブリンの場合フラグメントの除去が食菌作用に影響を与えると思われるが、各グロブリンの OEP 抗体に差があったので、後 OEP 抗体を同一にして FC フラグメントの有無が菌に与える影響をしらべたい。

## 1. マウスの盲腸内細菌叢と盲腸内容の揮発性脂肪酸組成におよぼす各種抗生物質投与の影響 II

静脈内注射による影響

今井章浩・森下けい子  
武田薬品工業株式会社  
中央研究所 生物研究所

〔目的〕 われわれは第 25 回総会において、各種抗生物質をマウスに経口投与後の盲腸内細菌叢および盲腸内の揮発性脂肪酸 (VFA) 組成の変化について報告し、今回は静脈内注射による影響について検討した。  
〔方法〕 PCG, ABPC, SBPC, CBPC, CEZ, CER, T, KM および EM をそれぞれ 5mg ずつ、1日2 (朝, 夕), 計5回, Slc : ddY マウスに静脈内注射。最終注射後5時間にマウスを屠殺し、前報告と同様盲腸内細菌叢および盲腸内容の VFA 組成の変化を調べた。また、各薬剤を同様にマウスに静脈内注射し、最終注射後5時間にマウスを屠殺し、血漿、胆汁中および七管各部位の薬剤濃度を *Bac. subtilis* ATCC 6633 皮検菌とする薄層カップ法により測定した。

〔結果〕 1) PCG, ABPC, SBPC および CBPC 注射群では盲腸内細菌叢に著しい変化がみられ、fusiform bacteria は検出できなかった。acetic acid の濃度は減少し、propionic, n-butyric acid は消失し、furfural が検出された。2) CEZ 注射群では著しい個体差がみられ、SBPC 注射群とはほぼ同一のパターンを示すものもあった。その他の CEZ 注射群, CER, CET および KM 注射群では盲腸内細菌叢に変化がみられ、EM 注射群では *Bacteroidaceae* は検出できなかったが、いずれの注射群とも fusiform bacteria は検出された。VFA 組成に変化がみられたが、furfural は検出できなかった。3) 胆汁中にはいずれの注射群とも薬剤濃度が検出された。盲腸内薬剤濃度は PCG, ABPC, SBPC, CBPC, KM および EM 注射群では検出されたが、CEZ, CER および CET 注射群では検出できなかった。

〔考察〕 抗生物質をマウスに静脈内注射後の盲腸内細菌叢および盲腸内容の VFA 組成の変化の差は注射後の盲腸内薬剤濃度およびそれらの抗菌スペクトルムの差によるものと思われる。また、furfural の産生は嫌気性菌群、とくに *Lactobacilli* の菌数の減少と fusiform bacteria の消失に相関するようと思われる。

## 52. 尿路感染治療にともなう腸内細菌叢の変動

南里清一郎・秋田博伸・堀田昌宏  
村瀬雄二・山下直哉・神吉耕三  
白井泰生・砂川慶介・岩田崇  
市橋保雄

慶応義塾大学医学部小児科学教室

我々は、抗生剤の腸内細菌叢に及ぼす影響について種種検討を行ってきたが、現在、小児科領域において広く使用されている ABPC, CEX を経口投与し、投与後の腸内細菌叢に及ぼす影響、すなわち、便中の各種細菌の菌数の変動と、昭和44年から昭和52年までの4年間に慶応病院および関連病院において経験した尿路感染症100例のうち、ABPC, CEX を経口投与した場合の菌交代との関連について検討を行った。尿路感染症および気道感染症にて入院した小児に ABPC, CEX を経口投与した。投与量は、いずれの薬剤も体重 kg あたり 40~50mg を1日量とし、分3にて投与した。投与期間は、原則として1週間とした。投与前、投与中、投与後に便を採取して糞便中の細菌の同定および菌数計算を行った。投与後の便中の菌数は、ABPC 投与の場合、*E. coli*, *Streptococcus* が減少し、*Klebsiella* が増加した。CEX 投与の場合、*E. coli* が減少し、*Streptococcus* は変動を認めず、*Enterobacter* が増加した。次に、昭

和 49 年から昭和 52 年までに慶応病院および関連病院において経験した尿路感染症 100 例について検討した。原因菌は、*E. coli* が 73 例と最も多く、以下、*Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* と続いた。年令分布および男女差であるが、生後 6 カ月までは、圧倒的に男児に多く、6 カ月から 1 才くらいでは、女児のほうがやや多くなり、1 才から 7 才くらいまでは、圧倒的に女児に多くなり、それ以後は、男女差がやや接近するようである。次に ABPC を経口投与した場合に菌交代を起こした症例を検討してみると、23 例中 *Klebsiella* に菌交代を起こしたもの 12 例、*E. coli* に菌交代を起こしたものの 1 例、*Pseudomonas* に菌交代を起こしたものの 1 例である。CEX を経口投与した場合に菌交代を起こした症例を検討してみると、15 例中 *Enterobacter* に菌交代を起こしたものの 3 例、*Enterococcus* に菌交代を起こしたものの 3 例、*Pseudomonas* に菌交代を起こしたものの 2 例である。その他の薬剤を含め本 100 例中菌交代を起こしたものは 30 例である。尿路感染症の多くは、便中の細菌が、外尿道口から侵入し上行性感染により生ずると考えられているが、我々の今回の結果では、6 カ月～7 才までにおいて、女児に圧倒的に多いということは、解剖学的にみても上行性感染が示唆され、また、原因菌の 73% が嫌気性菌をのぞいた腸内細菌の中で、最優位の *E. coli* であることも上行性感染を支持するものである。ABPC 経口投与後の便中の *Klebsiella* の増加と、ABPC 経口投与による尿路感染症の菌交代が一致し、CEX 投与による *Streptococcus* の *E. coli* に対する相対的増加、および *Enterobacter* の増加が CEX 投与による尿路感染症の菌交代に一致している。以上から抗生剤投与による便中の細菌の変動と、尿路感染症の菌交代との関連が強く認められ、また、上行性に感染が起ころうことを示唆するものである。今後、菌交代を起こさないような薬剤の使用および投与方法に関して検討していくつもりである。

### 53. 感染症における抗生剤と細菌の動態

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

長崎大学第 2 内科

各種感染症において、投与された薬剤とその起炎細菌との関連、すなわち薬剤の起炎菌に対する影響をみるために、呼吸器感染症、尿路感染症あるいは腸管感染症について検討し、2, 3 の知見を得たので報告する。

腸管感染症のモデルとしてエルトールコレラを、尿路

感染症としてセラチアによる慢性膀胱炎を、また呼吸器感染症としては緑膿菌慢性気管支炎を選んだ。

実験方法：各感染症症例に薬剤投与直後から、経時的に、10 時間前後に亘って、コレラ水様便、尿、喀痰を全量採取した。各検体は直ちに生菌数を測定し、残りの検体は  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存して薬剤濃度測定に供した。なお喀痰には N-acetyl L-cystein を 1% 以下に加えて水様化した。コレラ菌の計算には TCBS 寒天(栄研)を、セラチアおよび緑膿菌には BTB 寒天(栄研)を使用した。薬剤濃度測定は Bioassay 法にて行い、最少発育阻止濃度 (MIC) は化学療法学会標準法で測定した。

実験成績：エルトールコレラ菌を Rice water stool に  $10^7\sim 10^8/\text{ml}$  台に証明された 9 例にフララジン 250 mg 1 回経口投与後の菌数は、早いものでは 2 時間目、遅いものでも 4 時間目から菌数の減少が見られ、4~5 時間頃から便中から検出されなくなるが、早いものでは 5 時間目頃から菌数の再上昇が見られた。エルトール菌に対するフララジンの MIC は  $0.39\ \mu\text{g}/\text{ml}$  以下であった。

セラチア慢性膀胱炎の 4 例にセファマイシン系 CS-1170 投与後の本剤とセラチア菌数の関係は、本剤投与前のセラチア菌数の少いものほど早期に減少する傾向がうかがわれたが、MIC が高い例(たとえば  $1600\ \mu\text{g}/\text{ml}$ )では菌数に変化はみられなかった。この MIC  $1600\ \mu\text{g}/\text{ml}$  の例を除いて残り 3 例は数日後から除菌された。

緑膿菌慢性気道感染症の 4 例に抗緑膿菌製剤 Cef-sulodin を投与後、 $10^6\sim 10^8/\text{ml}$  台に証明されていた緑膿菌は、MIC が低い菌でも薬剤投与量が少なければ喀痰内菌数にはほとんど変化が見られなかった。MIC が  $1.56\ \mu\text{g}/\text{ml}$  で残り 3 例 (MIC  $0.78\ \mu\text{g}/\text{ml}$ ) より高くても 2 倍量の本剤投与で、早期に菌数の減少が見られていた。4 例中 2 例は治療持続によって 1 週間以内で緑膿菌は除菌された。

考察：腸管感染症の尿路感染症では薬剤の病巣移行は容易であり、したがって治療効果すなわち起炎菌への影響が早期に見られた。しかも、使用薬剤の起炎菌に対する MIC がかなり高くても良好な結果が期待できると考えられた。

一方、呼吸器、とくに気道感染症においては喀痰内への薬剤の移行が制限されるため喀痰内起炎菌の減少に緑膿菌には時間を要し、MIC が高いものの除菌は困難であった。

以上から、適切な抗生・抗菌剤を適量投与した場合、今回検討した 3 感染症における薬剤と細菌の動態は根本的には同様な様相を呈するものと考えられた。

#### 14. 過去5年間に経験した Infective Endocarditis の臨床的検討

阿部博幸・横須賀努・林田憲明  
桜井秀彦・加納達二・家本 武  
西条敬・中田八洲郎・北村和夫  
順天堂大学内科

阿部 正 視  
同 小児科

渡辺 幹 夫・田中 淳  
同 胸部外科

目的：細菌感染による心内膜炎は、抗生物質治療の進めにもかかわらず、依然としてしばしば遭遇する重篤な疾患である。しかも、臨床症状の多様化と起因菌の変遷より、今日では acute および subacute bacterial endocarditis を一括して infective endocarditis と呼んでいる。今回過去5年間に経験した15例の infective endocarditis について、臨床経過分析から治療開始の時期、治療内容、治療期間等が予後に及ぼす効果について討した。

方法：対称となった症例は6才から69才までの男7、女8名の15症例で、これを基礎疾患により先天性疾患群（6例）、弁膜疾患群（6例）、その他の疾患群（3例）に大別し、発症年齢、誘因、初発症状、起因菌、治療法、治療経過、転帰などについて分析した。

結果：感染誘因として、扁桃炎、風邪様症候群、何らの外科的処置があげられるが、各群間での差異はない。熱から当院入院までの未治療期間は各群でそれぞれ平均2日、2カ月26日、1カ月21日であったが、未治療期間と予後との間に相関関係はみいだせなかつた。

起因菌は15例中10例（67%）に証明され、*Streptococcus viridans* group 6例（*S. sanguis*, *S. mitis*, 菌株同定不能例）、*Staphylococcus aureus* 1例、microphyllic *Streptococcus* 1例、*Pseudomonas aeruginosa* 1例、*Corynebacterium*（心内膜から）1例であった。分離菌は、ペニシリン系、セファロスポリン系、テトラフェニコール系、テトラサイクリン系、マクロライド系の抗生剤に良好な感受性を示し、化学療法の有効性を示唆している。

症例では十分な化学療法を行ない得ると考えられたにもかかわらず、先天性心疾患群で3例、その他の群でそれぞれ1例、計5例の死亡例を経験した。これらの死亡の起因菌はそれぞれ異なっており、起因菌の特異性による死亡と言ひ難い。

死亡した5例はいずれも重篤な心不全、脳血管障害、出血傾向などの重大な合併症を有しており治療の主体が宿主側にあることが再認識された。

一方、治癒させ得た9例のうち4例（44%）に外科治療を併用しており、手術時期は化学療法開始後1.5カ月から8カ月にわたっている。9才女児の1例は Small VSD に合併した感染により生じた大動脈弁閉不全による心不全に対して、VSD 閉鎖術とともに大動脈弁置換を行った。また化学療法不成功例として69才女性があげられ、*Pseudomonas* に感染したペースメーカー・カテーテル電極を開胸下に抜去し、心外膜電極を装着して感染を治癒させた。他の2例では感染治癒後に大動脈弁置換術と VSD 閉鎖術を各々行なった。

考按：治癒例の平均治療期間は3カ月であり、死亡例では1カ月半に満たない。早期にシネアンジオグラフィによる精査とともに外科治療の可能性を検討すべきである。

#### 55. 抗生物質脳室灌流により治癒させ得た重症脳室炎（髄膜炎）の3例

市来崎 潔・石山直巳  
志沢 寿郎・戸谷重雄  
慶応大学脳神経外科

石 引 久 弥  
同 外科

脳外科領域の術後感染症として重要なものに、水頭症など髄液循環障害のある患者に行われる短絡術後の髄膜炎（脳室炎）がある。短絡術は、手術時間は短い、異物を挿入することなどから、術後感染の危険が高く、予防的な抗生剤投与にかかわらず、10~20%に髄膜炎の発生をみる。その起炎菌は、皮膚常在菌あるいはグラム陰性桿菌（以下 GNR）が多く、我々の症例では83.3%が GNR であった。中枢神経系の特殊性から、血中投与では髄液中の抗生剤濃度が GNR の MIC に達し得ないことが知られており、髄腔内あるいは脳室内投与がなされてきた。

我々は従来方法（短絡管の抜去、全身および脳室内抗生剤投与）には治癒し得なかつた小児重症脳室炎3例に WHANG らの方法に準じて脳室灌流を行い好結果を得たので報告する。

脳室灌流に際しては、手術室にて麻酔下に両側側脳室前角に内径約3mmのシリコンチューブを1本ずつ挿入し、頭蓋内圧に異常をきたさないように、注入側および排出側面液をセットした。灌流液には、リンゲル液または生食水580mlに、GM 40~50mg または Colistin

50万単位の割合で混和したものを、500~1000ml/day 使用した。灌流は髄液所見の改善を目標にして、8~14日間施行した。

症例①は水頭症の4カ月の女児。短絡術後に感染し、その起炎菌は *Flavobacterium*, GM (卅) であった。症例②は、髄膜瘤と水頭症を合併した生後1日の女児。腰仙部の手術創から感染し、その起炎菌は *E. coli*, GM (卅), CL (卅) と *Klebsiella*, GM (卅), CL (卅) であった。症例③は、水頭症を合併した diencephalic cyst の3カ月の男児。短絡術後に感染し、その起炎菌は *Proteus mirabilis*, GM (卅) であった。

3例とも灌流開始後、髄液所見の著明な改善をみ、脳室心耳短絡術を施行し、順調に経過している。

脳室炎は、脳室内隔壁形成、多房性 cyst の形成、中脳水道の炎症性閉塞などを来し、抗生剤の拡散を妨げ、治療を困難にすると同時に、治療後も痙攣発作の残存、発育遅延などを遺す極めて重要な病態である。したがって可能な限り早期に対処する必要がある。従来我々は抗生剤の脳室内投与で治療し得なかった症例に脳室灌流を行って来た。脳室内に直接抗生剤を注入することは、痙攣誘発や脳組織損傷の可能性があることから賛否両論があり、また投与薬剤や投与量に関しても一定の基準はない。脳室灌流は抗生剤を one-shot で注入するとは異なり、副作用が少く、我々は、発熱、tremor、口角の twitching 等の合併症を認めていない。今回、灌流液としてリンゲル液あるいは生食水を用いたが、髄液組成にできるだけ近いものを用いる必要があろう。

以上、我々は脳室灌流は、重症の脳室炎の有力な治療手段であると考えている。

## 56. *Bacteroides* の $\beta$ -lactamase 活性

村田加寿美・甲畑俊郎・江崎孝行

今村博務・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

*Bacteroides* の  $\beta$ -lactamase 活性について PINKUS の報告以来、*B. fragilis*, *B. melaninogenicus*, *C. ramosum*, *C. clostridiforme* などによる  $\beta$ -lactamase 産生の報告がみられる。演者らは臨床材料および新たに本実験に供するため健康人糞便から分離された *Bacteroides* の  $\beta$ -lactamase 産生を調べた。

方法：供試菌株は臨床材料から分離された *B. fragilis* group 71 株、その他の *Bacteroides* 9 株、計 80 株と健康人糞便から分離された *Bacteroides fragilis* group 48 株、その他の *Bacteroides* 22 株を用い、MIC 測定法は教室常法の寒天平板法を用いた。

$\beta$ -lactamase 測定法：macroiodometric 法により本酵素活性を測定した。

結果および考察：

### (1) 臨床材料由来株

CET に対して 12 株 (15%) は  $50\mu\text{M}/\text{h}/\text{ml}$  以上の高い  $\beta$ -lactamase 活性を示し、とくに *fragilis* group の 5 株では  $100\mu\text{M}/\text{h}/\text{ml}$  以上の活性を示した。41 株 (51%) は  $1.0\sim 10\mu\text{M}/\text{h}/\text{ml}$  で、20 株は  $1.0\mu\text{M}/\text{h}/\text{ml}$  以下であった。CET の MIC が  $100\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の高い MIC を示した 3 株で  $\beta$ -lactamase 活性を測定できなかった。

PCG に対しては 48 株 (60%) が  $0.1\mu\text{M}/\text{h}/\text{ml}$  以下の  $\beta$ -lactamase 活性を示し、 $1.0\mu\text{M}/\text{h}/\text{ml}$  以上の活性を示す株は 8 株 (10%) だけであった。PCG に対して  $0.5\mu\text{M}/\text{h}/\text{ml}$  以上の  $\beta$ -lactamase 活性を示す株はすべて  $100\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の MIC であった。

*B. fragilis* 15 株について、さらに各薬剤を基質として  $\beta$ -lactamase 活性を調べた結果、CFX, SBPC, ABPC, PCG, T-1551, HR 756, CEZ, CMD, CET の順で *Bacteroides* の産生する  $\beta$ -lactamase に安定であった。

### (2) 健康人糞便由来株

CET に対して  $100\mu\text{M}/\text{h}/\text{ml}$  以上の  $\beta$ -lactamase 活性を示す株はなく、*B. fragilis* 4 株のうち 3 株は  $0.01\sim 0.5\mu\text{M}/\text{h}/\text{ml}$  の活性であった。57 株 (81%) の株が  $100\mu\text{M}/\text{ml}$  以上の MIC を示し、 $\beta$ -lactamase 活性が  $1.0\mu\text{M}/\text{h}/\text{ml}$  以上を示す株に対してすべて CET の MIC は  $62.5\mu\text{g}/\text{ml}$  以上を示した。

*Bacteroides* の  $\beta$ -lactamase 活性は Cephalosporinase 型と考えられる。 $50\mu\text{M}/\text{h}/\text{ml}$  以上の強い  $\beta$ -lactamase 活性を示す株はすべて臨床材料由来株であり、臨床由来株の  $\beta$ -lactamase 活性は、糞便由来株に比し強い。

臨床由来株は健康人糞便由来株に比し、有意な  $\beta$ -lactamase 活性を示すことが推計学的処理でも証明された ( $p=0.0007$ )。

## 57. Clindamycin に対する *Bacteroides fragilis* の耐性獲得に関する研究 (第3報)

Clindamycin 服用後の糞便内 Clindamycin 耐性 *Bacteroides fragilis* の由来

今村博務・江崎孝行・甲畑俊郎  
渡辺 泉・渡辺邦友・二宮敬宇  
上野一恵・鈴木祥一郎  
岐阜大学医学部微生物学教室

我々は Volunteer による実験で、CLDM 常用量を 7 日間服用したヒトの腸管内 *B. fragilis* は CLDM に耐性となり、この CLDM 耐性 *B. fragilis* は腸管内で安していることを報告した。この短期間の CLDM 服用に現われる CLDM 耐性 *B. fragilis* の由来を明らかにするため以下の実験を行なった。

### 方法

- 1) 教室常法を用い、CLDM 服用前および服用後に分された *B. fragilis* の各種生化学的性状を比較検討し。
- 2) 糖分解を標識として、*B. fragilis* の CLDM 感受性株と耐性株の混合培養による CLDM 耐性の伝達の無を検討した。
- 3) 同一人から分離された *B. fragilis* の CLDM 感受性株と耐性株について、交叉吸収試験により抗原構造分析した。

### 結果

- 1) CLDM 服用前の CLDM 感受性株と、CLDM 服用後の CLDM 耐性株との間には、主要な生化学的性状差を認めないが、ribose の分解や、starch の加水分解性状が異なった。
- 2) CLDM 感受性株と耐性株の混合培養による耐性伝達は認められなかった。
- 3) *B. fragilis* ss. *fragilis* の抗血清に対する homologous な凝集価は、1:320 と高い値を示した。さらに CLDM 感受性株の抗血清は、耐性株の抗原と 1:80 ないし 1:160 の凝集価で、homologous な凝集の 1/2~1/4 の価であった。

CLDM 感受性菌と耐性菌の交叉吸収試験の結果、感受性菌と耐性菌の交叉吸収試験の結果、感受性菌と耐性菌とは、抗原構造が異なるが、耐性株のあいだには、抗原構造の違いは認められない。

### まとめ

CLDM 服用前後に糞便から分離した CLDM 感受性および耐性の *B. fragilis* は、1) それぞれ生化学的性状若干異なること、2) 耐性の伝達が行なわれなかった

こと、3) 抗原構造が感受性菌と耐性菌とで異なることなどから、CLDM の服用によって、感受性菌が耐性を獲得するのではなく、腸管内に存在する CLDM 耐性株が、CLDM 服用により、菌交代現象を起こしたものと考えられる。

## 58. 胆道系重症感染症における嫌気性菌の意義について

花井拓美・松垣啓司・石川 周  
土井孝司・恵美奈美・由良二郎  
柴田清人

名古屋市立大第1外科

我々は胆道系における胆汁中の嫌気性菌の検出状況について報告して来たが、教室の昭和 51 年 2 月から昭和 53 年 5 月までの術中胆汁中の検出菌は、嫌気性菌では、*Bacteroides* が 14 例と最も多く、次いで *Peptostreptococcus* 11 例、*Peptococcus* 7 例の順であった。また、嫌気性菌および好気性菌を通じて見ても、*E. coli* 31 例、*Klebsiella* 20 例、*Enterobacter* 15 例について第 4 位と高い検出率であった。本総会で我々は家兎における実験的胆のう炎について報告し、その結果、嫌気性菌単独接種あるいは、好気性菌単独接種あるいは、好気性菌単独接種胆のう炎のほうが、細菌学的に、そして病理学的に見て、その病態がより重篤であり、胆のう混合感染時における嫌気性菌の重要性を指摘した。また教室の最近 2 年間の急性化膿性胆管炎が 13 例あり、その 4 症例に、嫌気、好気両培養を行なっているが、その全例に、嫌気性菌および、好気性菌を分離しており、急性化膿性胆管炎の混合感染時の、嫌気性菌の重要性が考えられたので、家兎を用い、閉塞性黄疸を作成し、その総胆管内へ好気性菌および、嫌気性菌を接種し、その病態を検討した。

## 59. *B. fragilis* の Chloramphenicol 耐性株について

岡田 淳・小酒井 望  
順天堂大学医学部臨床病理

小 栗 豊 子  
同 中 検

嫌気性菌の中で分離頻度が高く、種々抗生物質に耐性株の多いのは *Bacteroides* である。私共は過去 10 年来 MIC を測定し、感受性の推移を追っているが、1976 年以前の分離株では、 $\geq 25 \mu\text{g/ml}$  の耐性株は 3% 弱にすぎず、 $> 100 \mu\text{g/ml}$  の高度耐性株は全く見られなかつ

た。今回、腹膜炎から敗血症を併発した患者の膿、腹水、血液から分離された *B. fragilis* が Chloramphenicol (CP) および Thiamphenicol (TP) に高度耐性を示したので報告する。

患者は 46 才男性で、虫垂炎の術後、小腸穿孔性腹膜炎を併発し、緊急開腹術を施行、術後発熱が続き、ドレーンからの膿、腹水および血液の培養にて腸内細菌を主とした多種類の好気性菌と共に *Bacteroides* が分離された。これらの *Bacteroides* のうち、術後 3 日目の膿、腹水および血液から分離された *B. fragilis* ss. *fragilis* のディスク法による感受性は CP, TP とも全て (-) 耐性であった。MIC は CP に対して膿由来株で 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、腹水由来株で 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、一方、血液由来株では 400  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の高度耐性を示した。また TP に対しては 3 株とも >400  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。他の抗生物質に対しては、LCM には 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、CLDM には 0.39 ないし 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であったが、ペニシリン系薬剤、セファロスポリン系薬剤、テトラサイクリン系薬剤の全てに高度耐性であった。患者は SBPC の大量投与、LCM, MNC 等の併用によって下熱寛解し、術後 3 カ月後に軽快退院した。本症例では、穿孔性腹膜炎により腸管内の細菌が腹腔内に侵入し、CP 耐性の *Bacteroides* が血液中に入り、敗血症を引き起こしたものと考えられる。CP に対する耐性化がどのような時期になされたかは不明であるが、術後 2 日目までの膿や下熱後の膿から分離された *Bacteroides* は CP に感性であったことは興味深い。CP 耐性の機序は周知のとおり、CATase (Chloramphenicol acetyl transferase) によって CP が Monoacetyl CP と Diacetyl CP に分解され、不活化されるためであるとされている。CP の不活化酵素である CATase は R 因子をもつ菌に存在すると言われているが、*Bacteroides* の R 因子の存在は今なお明確に証明されておらず、また CATase については今回測定するに至らなかった。またこの不活化酵素は TP にも作用し、TP を耐性化するが、TP 耐性化の機序が CP と同一であるとするのは問題である。というのは TP 耐性株の中に CP 感性のものがあり、TP と CP の MIC の違いを CATase だけでは説明できない。想像しうる理由としては CATase 以外の不活化酵素の存在、両薬剤が細菌に作用する際の膜の透過性の差などが挙げられる。基礎的事項を含め今後検討したいと考えている。

## 60. Metronidazole の嫌気性菌に対する抗菌力

岡田 淳・小酒井 望

順天堂大学医学部臨床病理学教室

小栗 豊子

同 中検

Metronidazole は周知のとおり、*Trichomonas* の治療薬として開発された薬剤であるが、無芽胞グラム陽性桿菌を除いた嫌気性菌に優れた抗菌活性を有することがわかり注目されている。国内でも岐阜大・上野らによって種々嫌気性菌に対する MIC が報告され、嫌気性菌感染症に対する有用性が示唆されたが、残念ながらいまだ充分な臨床応用をみるに至っていない。今回私共は本院中央検査室で各種の臨床材料から分離された嫌気性菌について、Metronidazole の MIC を測定し、他の抗生物質の抗菌力との比較検討を行ったので報告する。

対象とした菌株は、*Peptococcus* 45 株、*Peptostreptococcus* 11 株、*Veillonella* 6 株、*Clostridium* 4 株、無芽胞グラム陽性桿菌 22 株 (*Propionibacterium* 2 株、*Bifidobacterium* 4 株、*Lactobacillus* 4 株、*Eubacterium* 3 株、他の GPR 9 株)、*Bacteroides* 137 株、*Fusobacterium* 8 株の計 233 株である。接種菌量は約  $10^8$  コ/ ml で、*Bacteroides* 47 株については  $10^6$  コ/ ml でも検討した。

グラム陽性球菌 (*Peptococcus* および *Peptostreptococcus*) の MIC は 0.78~1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にあり、大部分は  $\leq 6.25$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  であったが、約 10% の菌株が  $\geq 50$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  の耐性株であった。*Veillonella*、*Clostridium* は全て  $\leq 3.13$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  および  $\leq 6.25$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。また GPR は *Bifidobacterium*、*Eubacterium* で MIC の小さい菌株もあったが、36% は  $\geq 25$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  の耐性株であった。一方 *Bacteroides* 137 株に関しては、MIC の peak は 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、 $\leq 12.5$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  の菌株が 83.9% を占めていた。これらを菌種別に比較すると *B. frag.* ss. *frag.* 74 株のうち  $\geq 25$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  は 9 株 (12.2%) も *in vitro* の抗菌力としては CLDM に匹敵する成績である。他の菌種については株数が少ないが、*B. clostridioformis* で 6 株中 4 株が  $\geq 50$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  の耐性株であった以外比較的優れた抗菌力を示した。一方 *Fusobacterium* 8 株は全て  $\leq 6.25$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  の MIC であった。また CP, LCM, CLDM の抗菌力と比較するため、LCM, CLDM の高度耐性 (>100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) の *Bacteroides* 22 株について CP と Metronidazole との MIC の相関をみたところ 3 株を除いて Metronidazole のほうが抗菌力が良く、LCM や CLDM の耐性株にも有効であることを示唆し

いた。

以上、今回検討した223株の臨床分離嫌気性菌について、GPRを除いてかなり優れた抗菌力を示した。 $\geq 25$   $\mu\text{g/ml}$ のいわゆる耐性株の出現頻度も少なく、また上、FINEGOLD, CHOWらの成績とも殆んど同じであった。このようにCP, CLDMに匹敵する抗菌力を有し、性株の出現の著しい *Bacteroides* にも小さいMICをすことから、*Bacteroides* による重症感染症の治療薬として大いに期待できる薬剤であると考えられる。

### 31. 最近2年間に神戸大学で検出された尿中分離菌についての統計的観察

山口 欽也・黒田泰二・片岡頌雄  
大野三太郎・三田俊彦・石神襄次  
神戸大学医学部泌尿器科

我々は、1976, 1977年の2年間に神戸大学付属病院中検査部で検出された尿中分離菌株について検討するとともに、第64回日本泌尿器科学会総会で教室の三田が告示した1967~1975年までの統計と一部比較検討した上で併せて報告した。

最近2年間の分離株総数は、1976年3,789株、1977年5,502株で、*Serratia*, *E. coli*, *Proteus* 属の順に、グラム陰性菌が全体の85%以上を占めていた。過去11年間におけるグラム陰性菌の年次的変遷を見ると、近年 *Serratia*, *Proteus* 属, *Pseudomonas* が増傾向にあった。一方、これらとは対称的に *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* の検出率は次第に低下し、とくに *E. coli* は1977年には15.9%と10年前の1/2以下であった。

最近2年間の泌尿器科における尿中分離菌を、外来と院内、術前と術後に分けて検討してみると、術後 *Serratia* が26%と高率に検出されたが、外来および術前で比較的多く検出された。

*Serratia* の耐性をみると、1972年に9薬剤中7剤以上の耐性を示したものが80%以上と、他のいずれの種よりも多いが、最近2年間では14薬剤中8剤以上耐性を示したものは20%で、むしろ *Klebsiella*, *Pseudomonas*, インドール産生の *Proteus* に多く、耐性株がみられた。

薬剤との関係では、合成ペニシリン、セファロスポリン系薬剤の使用頻度と、*Serratia*, *Pseudomonas* の検出率との間に関連があると思われる。

### 62. 泌尿器科外来における尿路感染菌の統計的観察

加藤直樹・松田聖士・長谷川義和  
鄭 宏基・寺沢聰介・伊藤文雄  
坂 義人・河田幸道・西浦常雄  
岐阜大学泌尿器科

我々は尿路感染菌の年次的変遷を検討する目的で、岐阜大学泌尿器科外来における過去7年間の尿中細菌培養成績について検討した。なお期間は、1971年から1977年であるが、1971年だけは、6月以降の下半期の集計結果である。尿路感染菌としての判定は、菌数が $10^5$   $\text{cfu/ml}$ のもの、および、 $10^4$   $\text{cfu/ml}$ でも膿尿をとまなうものをこれに加えた。

急性症の原因菌は7年間を通じ、グラム陰性桿菌としては *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, グラム陽性球菌としては、*S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. faecalis* の合計6菌種にほぼ限られていた。その中で *E. coli* は毎年70~80%と感染菌の大半を占めるが、近年若干の減少傾向がみられ、相対的に *S. epidermidis* の増加がみられた。この傾向が一時的なものかどうか、今後の検討に興味を持たれる。慢性症では逆にグラム陽性球菌の減少がみられ、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌とインドール陽性 *Proteus* の増加が目立った。*Serratia* は1975年から分離され、年々増加しているが、最高値を示す1977年で4.7%であった。グラム陽性球菌としては、*S. faecalis* が1972年から1974年に高い分離率を示したが、以後多少減少している。しかし依然として、*c. coli* に続く分離率を示している。慢性症における混合感染率は増加してきており、1972年に14.8%であったものが、1977年には2倍以上の32.1%であった。混合感染菌としては、インドール陽性 *Proteus*, *S. faecalis*, *S. epidermidis* の分離率が高く、逆に *E. coli* は単独感染菌としての分離率が高かった。

薬剤感受性に関しては、まずディスク法における感受性を検討した。*E. coli* については、ABPCに対する耐性率が漸次増加しているのに対し、TC, CPに対するそれは減少しているのが注目される。これは薬剤の使用頻度による影響と考えられるが、KM, GMに対しては、まだとくに目につく傾向はみられなかった。他菌種に関しては株数が少ないことから傾向をうかがうことしかできないが、ほぼ *E. coli* と同様の傾向であった。ABPC, CEZ, TC, CP, KM, CL, NA, NFの8剤を対象として多剤耐性化傾向を検討すると、*P. mirabilis* に3剤以上耐性菌の増加傾向がうかがえる程度で他菌種では特別な変化はみられなかった。この外、*E. coli* に対する



ABPC, CEZ の MIC を検討すると ABPC に関しては 100 $\mu$ g 以上の MIC を示す菌の増加による耐性化傾向が年をおいてみられた。CEZ については MIC のピークが 1976 年と 1977 年で 3.13 $\mu$ g から 6.25 $\mu$ g に移行しただけで、とくに著明な変化はみられなかった。

### 63. 脊髄損傷患者の尿路感染と感染菌の変遷

院内感染に関連して

山 博

星ヶ丘厚生年金病院検査部

山 田 薫

同 泌尿器科

辻 本 兵 博

同 内科

脊髄損傷患者に合併した複雑性尿路感染尿から分離される菌の消長について第 24 回本学会総会に報告した。その後の菌叢変遷と、*P. aeruginosa* および *S. marcescens* の血清型との関連において、菌交代現象ならびに病棟内感染について検討した。

脊損患者尿からの分離菌は、*P. rettgeri* が 49 年 40.4% から、52 年には 20.4%、また *P. aeruginosa* は 49 年の 25.6% から 52 年では 10.9% といずれも減少した。これらは 50 年 4 月から緑膿菌に対する対策として、ポリミキシン B (50 万 $\mu$ /50ml) 溶液による膀胱洗浄を実施した結果である。しかし菌交代現象として、49 年度には検出されなかった *P. morgani*, *S. marcescens* がそれぞれ 14.0% と 22.8% とに増加した。

院内感染に関連して、尿から分離した *P. aeruginosa* の血清型の分布を検討した。50 年度の脊損尿には F 型が 68% と大半を占め、一般尿では F 型が 15%、他の型も 15~20% と種々の型にわかれていた。52 年でも脊損尿では F 型が 57% と過半数を占めていた。*S. marcescens* の O 抗原に対する血清型は脊損尿では、4 型 42.5%、10 型 25.2%、B 型 21.8% と 3 種に分散している。一方、一般尿や喀痰からの分離株ではまちまちの分布であった。

病室別の、患者における血清型の分布を検討した結果、*P. aeruginosa* では各室ともほぼ F 型に統一されていたが、自排尿者および回腸導管造設術をうけた人では、患者相互間の感染が起りにくいため、他の血清型を示していた。*S. marcescens* では、4, 10, 13 型が認められるが一定の傾向はえられなかった。前回には病院内感染はなく、脊損病棟内での感染が主体であると報告したが、*S. marcescens* の血清型の成績では 51 年度の *P.*

*aeruginosa* についての成績と同じ結果をえている。また *P. aeruginosa* 型別の変遷からは個々病室内での患者相互間感染がより重視されるべきではないかということを示唆する成績をえた。また医師および看護婦の処置(洗浄など)による感染は極めて少ないという結果をえた。

血清型に関連して、*S. marcescens* について各種抗生剤に対する MIC 測定を検討した。最も抗菌力の強かった AMK について例示したが、いずれの抗生物質についても血清型と MIC の間に相違は認められなかった。

### 64. 尿から検出した大腸菌の多剤耐性頻度

福島修司・斎藤 清・山崎 彰

横浜市立市民病院泌尿器科

鈴木 充・鈴木 佳子

同 検査科

尿路感染症の起炎菌として大腸菌は日常の診療に係ることが多いので、大腸菌の耐性分布の年次的推移を知ることが外来診療では必要なことである。そこで、過去 3 年間の外来患者尿から検出した大腸菌に対し、感受性分布を調査し、そのうち多剤耐性頻度について報告した。

昭和 49 年 10 月から 52 年 9 月までの 3 年間に当科外来に初診した未治療の尿路感染症患者を対象とし、これら患者から女性は導尿により、男性は中間尿により検体を採取した。尿の培養には血液寒天、DHL 寒天を使用し、感受性試験には感受性培地(日水)を使用した。検出された大腸菌に対し、1 濃度 Disc (昭和)による感受性を検査し、ABPC, TC, KM, CER, SM, CL, ft, NA, GM の 9 種類薬剤に(一)と判定したものを耐性として集計した。

1 剤耐性では CL, GM の耐性株数は少なく、一方で SM は目立って多く、ABPC, TC も比較的多い。2 剤耐性では 15 種の薬剤組合せが出現し、そのなかで TC・SM の組合せが多く、ABPC・SM と ABPC・CER の組合せもやや多くなっていた。3 剤については 17 種類の薬剤組合せが現れたが、そのなかで ABPC, CER, SM の組合せが多くみられた。4 剤については 11 種類の薬剤組合せがみられ、そのなかでは ABPC, TC, CER, SM の組合せが多くなっていた。5 剤耐性は 7 種の薬剤組合せがみられ、6 剤耐性は 1 種だけの薬剤組合せであって、いずれも目立って多いものはなかった。

9 種薬剤全部に(十)以上の判定を得た感受性株は比率では最も高く 49 年 10 月からの 1 年間で 43.67% であり、50 年 10 月からの 1 年間で 45.63%、51 年 10 月からの 1 年間で 59.32% と全株数の中で比率は上昇してい

。これに対し、1 剤耐性株は 27.22%, 24.27%, 19.49% と少しずつ低下し、2 剤耐性株は 12.03%, 13.11%, 4.41% とわずかな上昇がみられた。4 剤耐性株も株数少ないが、5.70%, 4.85%, 3.39% と少し低下している。

薬剤別では、1 剤だけに耐性をみると、SM, TC が率であったが、年を追って低下しているのに対し、3PC は増加してきている。2 剤では TC, SM の組合が、43.5%, 35.5%, 24.0% と年々低下している。これに対し、ABPC, CER は 15.2%, 37.1%, 52.0% と昇している。

このように薬剤としては ABPC が耐性株の増加となって現れ、これに CER が加わって多剤耐性として出現する比率が増加してきていることがわかった。

しかし、全体としては全 9 種感性株の比率は徐々に増がみられている。

## 5. *Treponema hyodysenteriae* のペニシリン抵抗性

新井俊彦

慶応義塾大学医学部微生物学教室

*Treponema hyodysenteriae* は寒天平板上で安定に継可能な唯一の *Treponema* であり、薬剤感受性および化学的性状をしらべることができる貴重な材料である。われわれは昨年の本学会で各種抗生物質に対する感性を報告し、他の細菌、真菌との比較から *Treponema* 代謝特異性を報告したが、そこで、この *Treponema* 本学会の標準 MIC 値測定法ではまったくペニシリン抵抗性であることを見出した。しかし、ペニシリンはまで、*Treponema* の特效薬として使用されてきてお、この *Treponema* に対しても、梅毒ほどではないが効という報告がある。したがって、この *Treponema* ペニシリンに抵抗性の結果を与える機序を検討した。まず、接種菌量を変えて MIC 値が変るかどうかを検した。*Treponema* は 5% 馬血液加 Trypticase soy ar (BBL) 上で Gas Pak 法 (BBL) 嫌気条件下に 3~ 日培養したものを Trypticase soy broth に浮遊させ、MIC 値の測定は 2 倍希釈系列に Ampicillin あるは Penicillin G を含む上記寒天培地に、*Treponema* 遊液の 10 倍液階希釈液をスポットしてしらべた。その結果、ペニシリンの MIC 値は接種菌量によって大きく異なることが解った。すなわち、 $10^8$  個生菌以上のストでは  $6400 \mu\text{g/ml}$  以上であるが、5 個以下では  $2 \mu\text{g/ml}$  であった。

この結果から次の 2 つの可能性が考えられる。すなわち (1) この *Treponema* は  $\beta$ -lactamase をもってい

て、接種菌量が多いこと、培地のペニシリンを分解して高い MIC 値を与える、(2) われわれはこの *Treponema* の発育をその産生する溶血素による溶血斑で判定している。ペニシリンは *Treponema* に静菌的に働いて、溶血素の産生を止めるが、接種菌量が多いとわずかに産生される溶血素によって溶血斑が形成されて高い MIC 値を与える。

まず、(1) の可能性をしらべるために、偏性嫌気性の *Bacteroides* で  $\beta$ -lactamase の抽出に用いられている方法で *Treponema* から同じ分画を得て、 $\beta$ -lactamase 活性をしらべた。しかし、活性は *Bacteroides* の 4 分の 1 以下であった。したがって、(1) の可能性は否定される。すなわち、ペニシリンは、それ自体では *Treponema* に対して静菌的にしか働かないと考えられる。したがって、生体内でのペニシリンの有効性は、ペニシリンの作用を受けた *Treponema* が生体の酵素あるいはその他の抗菌作用をもつ物質によって破壊されることによると考えられる。なお、液性抗体はこの *Treponema* に対する生体側の抗菌作用に関係していないことが示唆されている。

## 66. *M. intracellulare* に対する Aminoglycoside 系抗生物質の試験管内阻止力

内藤祐子・久世文幸・前川暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科 1

〔目的〕 結核菌以外の抗酸菌によって発症する非定型抗酸菌症の原因菌のなかで、本邦で最も分離頻度の高い *M. intracellulare* は抗結核剤に感受性が低く、その治療に困難なことは周知のことである。有効な化学療法剤の出現が望まれているが、現時点では、一般抗生物質も含めたより広範囲な薬剤のスクリーニングも重要な課題であると考えられる。その一環として現在使用可能な Aminoglycoside 系抗生物質 10 種 (SM, KM, AKM, DK-B, AMK, AMD, GM, VSM, LVM, TOB) を主とし、それに加うるに 3 種類の Peptide 系抗生物質 (TUM, CPM, VM) を対象とし、*M. intracellulare* 15 株に対する試験管内阻止力の検討を試みた。

〔方法〕 判定培地には Dubos Tween Albumin 液体培地を使用し、接種菌量は  $0.1 \text{ mg/ml}$  菌液  $0.1 \text{ ml}$  (約  $0.01 \text{ mg}$ ) である。薬剤含有培地は初管  $100 \mu\text{g/ml}$  を倍数希釈で 14 管作成し 20 管目を薬剤を含まない対照培地とした。 $37^\circ\text{C}$  2 週間培養後 MIC を判定した。

〔結果および考察〕

今回検討した *M. intracellulare* は本邦分離株と米国株がほぼ半数づつ含まれているが、本邦分離株は総体的

にみて米国株より感受性が一段と低いのが注目された。理由は現在のところ明らかでない。

本邦株、米国株ともに、いわゆる抗結核剤として現在多用されている SM, KM, VM, CPM, LVM 等からは、TOB, GM 等いわゆるグラム陰性桿菌を対象に開発された薬剤により高い感受性が認められた。

今回検討した薬剤についてその臨床的な有効性を *M. tuberculosis* の感受性を参考して推定すると、*M. tuberculosis* における SM, KM 級の MIC をもつ菌株は米国株に限られており、本邦株のほとんどはこれより感受性が低い。

以上のデータから *M. intracellulare* の試験管内感受性に関しては、従来から使用されて来た抗結核菌 SM, KM 等以外に相対的により阻止力の高い Aminoglycoside 系薬剤 GM, TOB 等が存在することは明らかで、今後のスクリーニングにとって参考になると考えられる。しかし本邦株に関するかぎり *M. tuberculosis* に対する SM, KM 級の薬剤は今回検討した薬剤の中には見出し得なかった。従ってこの結果からただちに GM, TOB 等を臨床で使用することの意味はそれほど大きくないと思われるが、より広範囲に *M. intracellulare* の薬剤感受性に関するスクリーニングを進める意義は認められると考える。

## 67. 淋菌の薬剤感受性とその治療について

齋藤 功

東京共済病院泌尿器科

本邦における淋疾の動向は確かでない。この疾患の動態を知るには、外国文献に多くを頼らねばならない現況である。そこで自験例を中心に淋菌性尿道炎の詳細を述べると共に、最近の欧米での動向につき文献的考察をおこなった。

結果：

1) 自験 26 例は昭和 50 年から 53 年 5 月まで当院泌尿器科外来を受診したもので、ABPC 5 例、AMPC 7 例の内服治療と Cefuroxime 1 回筋注 (750mg~1500mg) 13 例で、3 日後および 7 日後判定で ABPC 投与群 1 例に無効例をみているが、他は全例著効であった。

2) 26 例から薬剤感受性を施行し得た 21 株についてみると、PC 系、モファロスポリン系、TC 系いずれも感受性は良好で、MIPIC の 79%、CER 84% 以外はすべて 100% 感受性であった。

3) 最近の欧米での淋菌の PC 感受性をみると 1950~1970 年の間、漸次感受性低下をみてきたが、ここ 4~5 年ややプラトーとなり、0.5 $\mu$ g/ml 以上のいわゆる高度耐性菌もむしろ減少している傾向がみられている。

4) 治療法については、依然 PC は有効な薬剤であるが、今日 probenecid と併用で 2.4~4.8 mega unit の大量投与が普通となっている内服薬では ABPC, AMPC がやはり probenecid と併用で 2~3g, 1 回投与法が多く用いられ良い結果を得ている。

また、PC 耐性、アレルギー、他抗生剤の毒性などの問題がある時には、テトラサイクリンの使用がすすめられる。

5) post gonococcal urethritis (PGU) としてここ数年 chlamydial infection による尿道炎の問題が注目されているが、今後淋疾治療は現疾患を治すだけでなく、PGU の予防までを含めた治療が必要であろう。

## 67'. 国内での $\beta$ -Lactamase 産生淋菌 (PPNG) の検出について

小野田 洋一

都立台東病院

小原 寧・山井志朗・新川隆康

下田裕子・宮本 泰

神奈川県衛研

芦 沢 正 見

国立公衆衛生院

われわれは数年来、新しく分離した淋菌の薬剤感受性調査と  $\beta$ -Lactamase 産生能の試験を行ってきた。1977 年中に分離した 45 株のなかに、1 株の R-plasmid に支配される Penicillinase ( $\beta$ -Lactamase) 産生淋菌 (PPNG と略) があるのを確認したので、この患者の症状とその菌の性状について検討した。

患者は 30 才の男性会社員で、'77 年 9 月 28 日から 30 日の間 Bangkok に旅行し、この間に性病の感染の機会をもっていた。

この患者は Penicillin-allergy であるというため KM 注射と Sigamycin 内服とにより治療して治癒させた。この患者から検出された淋菌が  $\beta$ -Lactamase 産生淋菌であった。この性質をもった淋菌が日本国内で発見されたのははじめてのことである。

国内で感染した患者から同様の菌が検出できれば、PPNG が定着したことを意味するので、今後この種の淋菌がしばしば発見されるようになれば問題である。

## 68. 2 次拡散による抗生物質測定法の検討

滝本昌俊・長 和彦・吉岡 一

旭川医大小児科

目的：抗生物質の体液内濃度を bioassay によって調

する場合、その測定値には、測定者による大きなばらつきがあり、抗生物質の体内動態を検討する上で、大きな障害となっている。演者らは bioassay による測定値再現性を高める目的で、現在広く行なわれている2次散法について、抗生物質の膠質（寒天）内単純拡散の理学的検討を行った。

方法：抗生物質が寒天内を単純拡散するという前提のもとに、抗生物質濃度と阻止円の径との関係を表わす一元的な数式を計算した。また実際に阻止円を作ってみ、抗生物質濃度と阻止円の径の間にこの数式に示される一般的な法則が存在するか否かを検討した。

結果：拡散の方程式からすると、抗生物質濃度の対数阻止円の径の間には、2次式の関係がある。また、実点は回帰計算によって得た2次曲線によくのり、回帰線との比較でも、2次曲線のほうがぶれが極めて少ないことが証明された。抗生物質の種類により2次曲線の曲の度合が大きく違うことが観察された。

考按：Penicillin などのように標準曲線の彎曲度の大きいものでは、回帰によって計算された2次曲線を使っほうが、測定値のぶれが著しく少なくなるように思われる。

### 39. ミクロプランター（菌液接種装置）

による MIC の測定について

田中徳満・三橋 進

群馬大微生物

薬剤耐性菌の蔓延しておる現況において、病巣由来細菌の各種抗生剤に対する感受性値の測定は臨床、化学法剤の開発上きわめて重要な意味をもっている。また開発された新薬の *in vitro* における細菌学的評価、薬剤耐性菌の疫学的研究、検査室、研究室における最小発阻止濃度 (MIC) の測定はまた重要な業務の一つといえる。しかしこのような重要性をもつ MIC の測定において、測定に用いる培地はもちろんのこと、培地に接種される被検株の菌量によりその MIC 値は変動する。したがって MIC 値を正確に測定するためには正確な菌数、正確な量測定すべき培地に接種することが必要である。

吾々は既に  $10^8/ml$  の菌量より  $10^6/ml$  またはそれ以下の菌量を接種に使うほうが測定値に変動の少ないことを報告してきた (Chemotherapy, 1969)。

1974年、化学療法学会において MIC 測定法の改訂が行なわれ、約  $10^8/ml$  の菌液およびその 100 倍希釈菌液 (約  $10^6/ml$ ) の 2段階の菌液を用いて測定することが規定された。しかし被検株が多い場合には菌液を 100 倍希釈することすら容易ではない。

今回吾々は正確に一定量の菌液を多数、同時に接種することを目的として次の装置を考案した。

(1) 被検菌を 27 株まで同時に接種可能である。

(2) 被検菌をプランターでくみあげ 0.5ml に接種すると 100 倍希釈され、その変動は 10% の範囲におさまることを知った。

(3) 同一接種棒を用いくり返し接種しても、各回における接種菌量はきわめて一定であった。その変動中は 10% におさまった。

(4) 10 本の接種棒を用いて同時に接種してもきわめて等量に接種され、各棒の間の変動は 10% の範囲におさまった。

(5) またミクロピペットを用いて色素液を濾紙上に滴下し、液量と拡散した色素の直径との関係を見ると、一定の相関性が認められた。したがって接種棒の検定方法を濾紙その他の方法により改良することによって接種棒間の変動を抑え、より正確な測定が行ない得るものと思われる。

プランターの試作にあたりご協力下さった群大医・中央工作室の諸氏に感謝致します。

### 70. 連続流動培養法による抗菌性薬剤の効果の検討 (第2報)

岡田敬司・大越正秋

東海大泌尿科

昨年の東部化療学会では尿路系にシミュレートさせたと考えられる連続流動培養装置を用い、臨床分離株である *E. coli* を用いて、GM, ABPC, NA, 各々の 1MIC, 4MIC, 16MIC の濃度の薬剤を持続的に接触させ、菌数の変化を観察した。ABPC, NA では 16MIC の濃度で菌の消失をみたが、GM では 1MIC の濃度で菌が消失した。今回はより臨床に近い形として vessel 内に 4, 16, 64MIC の濃度の GM, ABPC, NA を 1 回注入し、前回と同じ *E. coli* を使用し、菌数の変化を観察した。使用した培地も前回と同じ veal infusion broth で流量も 20% と同様にセットした。*E. coli* に対する MIC は GM 1.56  $\mu g$ , ABPC, NA はともに 6.25  $\mu g$  であった。

vessel 内の薬剤濃度は NA で測定したが、最初の 2 時間程度は急激に濃度が下り、その後はほぼ直線的に下降し、9 時間程度で MIC 値以下となる。

GM の場合 64MIC の濃度を 1 回注入しても、菌数が数十個まで減少したあと再び増殖を始めるが、低濃度に比して立ち上り時間が延長してくる。また薬剤濃度が上るにしたがって菌の減少度が大きくなる。

ABPC の場合も同様に薬剤濃度が上るほど立ち上り時間が遅れてくる。本剤の場合、最初の 6 最間ほどは 64

MICの高濃度にもかかわらず、4, 16MIC濃度における場合よりも菌数の減少の仕方が遅くなっていることがGMと異なる。NAの場合もGM, ABPCの場合と同様に、菌数の減少度、立ち上り時間が薬剤濃度によって異なってくる。

GM, ABPC, NAのいずれの場合でも64MICを1回注入しただけでは菌の消失は見られなかった。

この実験系では、薬剤の生体内での代謝や生体の防御機構などの問題が含まれてはいないが、尿路感染症に用いられる薬剤が殆んどそのままの形でかなり高濃度で尿中に排泄されること、尿が持続的に流れる状態あるいは尿中の薬剤濃度の減少の仕方が、ある程度まで生体における場合にシミュレートされたのではないかと考え、カテーテル留置症例などの臨床例に関して現在検討を行っている。

## 71. 嫌気性菌の感受性ディスク法（1濃度）に関する検討（続報）

金 沢 裕

豊栄病院内科

倉 又 利 夫

新潟鉄道病院薬剤科

嫌気性菌の感受性測定法として1濃度ディスク法が成立するかを検討した。

*Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Bifidobacterium*の10属100株について、Gas-Pakシステムによる嫌気環境、GAM培地使用の条件下で実験を行なった。GAM平板上のコロニー1白金耳を0.1mlのGAMブイオンに浮遊させ、その1白金耳量をガラス玉で拡げる方法、およびその400倍希釈液を接種菌液とする希釈法を行なった。ABPC, CER, GM, CP, TC, CLM, EMについて阻止円直径と希釈法MICの関連を測定可能な阻止円形成の時間（1夜：16時間内と24時間の2グループ）との関連で検討した。ついで好気性菌で調製されている阻止円径とMICから求められた1次回帰直線との関係を観察した。それぞれ16時間判定可能な菌の坐標は普通判定標準直線を、24時間で始めて判定可能なものの坐標は遅延判定直線を中心にそれぞれ存在する傾向が明らかであった。したがって好気性菌と同様の基準が適用される可能性が推定された。ついで好気システムと嫌気システムにおける培地中の薬剤の濃度分布を、ディスク静置6, 12時間で測定した。その結果、好気条件のディスク培地（pH 7.4）と嫌気条件のGAM

培地（pH 7.3）の薬剤濃度分布はほとんど差のないことがたしかめられた。ついでモデルケースとしてCS1170ディスクについて好気性菌19種109株と、嫌気性菌8属24株を用いて上記の菌浮遊液1白金耳を1枚の平板に拡げるディスク法と、その400倍希釈液を接種する希釈法を6回ずつ繰返し行ない、希釈法MICの平均を正確なMICとして阻止円径との関係を求めた。その結果はいずれのグループでも両者の間に十分な相関がみられ、好気性菌、嫌気性菌およびその両者を加えた3つの回帰式には有意差はみられなかった。

*Actinomyces*, *Propionibacterium*では24時間以内の阻止円形成が不能であったが、その他の嫌気性菌の多くについてはGas-Pak, GAM寒天培地を用いるディスク法の判定に好気条件ディスク培地（MUELLER-HINTON変法）システムが適用されるものと推定された。

## 72. MICからみた1濃度、3濃度ディスク法の感受性成績の比較について

菅野治重・菊池典雄・小林章男

千葉大検査部感染症

目的：臨床分離菌の抗生剤に対する感受性試験として広く利用されているディスク法には1濃度法と3濃度法の2種がある。両ディスク法の比較検討のため、当院における臨床分離株94株を用いてMIC値と各ディスク法の成績との相関を求めた。

実験方法：今回は1濃度法には昭和薬品の、3濃度法には栄研のディスクを使用した。菌の1夜培養液を共通に用いて、1濃度法では1夜培養液を10倍希釈し、規定の1小白金耳量を培地に接種し、ガラス玉にて拡散後ディスクを置き、16時間培養後阻止円の直径を測定した。3濃度法では1夜培養液0.05mlを培地に接種し、コンラージ棒にて拡散後ディスクを置き、16時間培養後阻止円の有無を判定した。培地の厚さを一定に保つため、1濃度法には日水製の、3濃度法には栄研製の、市販の感受性ディスク用生培地を使用した。抗生剤はPC系、CEP系、TC系、アミノ糖系等、合計16剤を使用した。実験は4剤を除き1回だけの結果であるが、NH株のMIC値と阻止円の値とをコントロールにとり、実験の有効性を判定した。

結果：ディスク法を評価する時、臨床上最も問題となるのはディスク法で3+となりながら、MIC値がその抗生剤の常用量での最高血中濃度を越える株の頻度、false susceptibility、つまり偽感受性の頻度であると考え、この点から抗生剤を2つのグループに分類した。まず偽感受性の頻度の少ない抗生剤にはABPC, CER, CET, CEZ, GM, TOB, DKB, CPがあった。しかし

のグループでも20以上の株の分布に両ディスク法の差がられ、1濃度法では20以上の株のMIC分布は10の分に近く、3濃度法では20以上の株のMIC分布は30の布に近かった。この傾向はGM, DKB, CET, CER強くみられた。次に偽感受性の頻度が多くみられた抗剤には3つの型があった。第1はMIC値とディスクの成績との相関自体の悪いもので、AMK, CEXにみれた。第2はMIC値とディスク法の成績との相関自体は悪くないが、30の判定基準のMIC値がその抗生の常用量での最高血中濃度を越えているため偽感受性頻度が高くなるもので、TC, DOT, MNOにみられた。第3は同じMIC値を示す株でも菌種によりディスク法の成績に差がでるもので、CBPCは腸球菌で阻止円大きく、緑膿菌で小さくなる傾向があり、SBPCは逆緑膿菌で阻止円が大きく、腸球菌で小さくなる傾向があり、ST合剤でもSBPC同様の傾向がみられた。以上つの現象は特に1濃度法ででやすかった。なお今回の験では感受性の定義が現在決定されていないため、仮抗剤の常用量での最高血中濃度を基準としたが、臨的には最低の基準と思われ、さらにきびしい基準が必要と思う。抗剤の性格、投与方法、感染部位等を考慮し感受性の定義を決定する必要があり、今後検討してゆたい。

### 73. 千葉大学病院における血中分離菌種とその薬剤感受性

菊池典雄・菅野治重・小林章男

千葉大中検感染症

久保勢津子

同 中検細菌検査部

種々要因により菌血症の頻度は増加の一途を辿っているが、第1選択の抗剤を決定することは治療効果の面からも重要な点である。そこで私共は1973年から1977までの過去5年間における菌血症の起炎菌の分離頻度およびその変遷と、一部菌種に対して、現在繁用されている各種抗剤につき薬剤感受性(MIC)を検討してみる。薬剤感受性被検菌は、1975年5月から1977年5月までの2年間に分離された大腸菌29株、クレブシエラ株、緑膿菌11株、セラチア10株、および黄色ブドウ球菌株であり、使用薬剤はグラム陰性桿菌に対しては、M, TOB, DKB, AMK, ABPC, CBPC, SBPC, CET, 3Z, CER, TC, MINO, DOTおよびST合剤の14剤あり、黄色ブドウ球菌に対しては前記薬剤以外にPCG, MP-C, DMPPCを加えた。MIC測定は本学会指定の方法に従い、菌液は約 $10^6$ /mlとし平板希釈法にて測定した。

培地は、ミューラーヒントン寒天を用い、ST合剤には7%の溶血馬血液を添加して用いた。結果は次のとおりである。①5年間の菌血症症例数は356例であり、各年の入院患者1,000人あたりの罹患数は1969年の4.8人に対し8.41~13.1人と著明に増加した。②グラム陰性桿菌分離例は、多種菌分離例も含めると、全症例の約70%に及んだ。③各菌種の分離頻度は(単菌分離例においては)グラム陰性桿菌では、大腸菌、緑膿菌、クレブシエラ、エンテロバクター、バクテロイデス、プロテウス、セラチアの順であり、グラム陽性菌では表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、腸球菌の順であった。なお多種菌分離例においてグラム陽性菌では、腸球菌の分離が最も多かった。④大腸菌、クレブシエラは、ここ数年1位、2位を占めている(1973年、1975年は緑膿菌が第1位)。⑤この2、3年では、緑膿菌が減少したのに対しセラチア、バクテロイデスの増加が目立った。⑥GMは大腸菌、クレブシエラ、緑膿菌の全てに対し $6.3\mu\text{g/ml}$ 以下のMICであったが、セラチアに対しては、約30%の菌株でMICは $50\mu\text{g/ml}$ 以上であった。TOB, DKBは大腸菌、クレブシエラ、セラチアに対しGMよりやや抗菌力が劣るが、緑膿菌に対してはTOB, GM, DKBの順であった。AMKは大腸菌、クレブシエラ、緑膿菌に対しては、GM, TOB, DKBより抗菌力はやや劣るが、セラチアに対しては、すべてが、 $6.3\mu\text{g/ml}$ 以下であった。⑦セファロsporin系は、緑膿菌、セラチアに対しすべて高度耐性であった。大腸菌、クレブシエラでは抗菌力はCEZ, CER, CETの順であり、CEZは大腸菌の約22%、クレブシエラの約30%、CETは大腸菌の約52%、クレブシエラの約55%の株に対し $25\mu\text{g/ml}$ 以上であった。⑧合成ペニシリン3剤は大腸菌の約50%とクレブシエラのはほとんどに高度耐性であった。⑨ST合剤は大腸菌、クレブシエラの95%、セラチアの90%、および緑膿菌の10%の株に対しTMP濃度で $0.6\mu\text{g/ml}$ 以下であった。最後に多剤耐性であるセラチア感染症の増加は今後に残された大きな問題であることを強調したい。

### 74. 最近10年間における細菌感染症の菌の変遷について

とくに胆道感染症、敗血症について

上田良弘・池島重太・橋本満義

前原敬悟・米津精文・右馬文彦

呉京修・岡本緩子・大久保滉

関西医大第一内科

我々は以前から各種臨床材料から分離された細菌を集計、種々検討を加え報告してきた。今回、1974年から

1977年までの4年間本学附属病院中検において胆汁および血液から分離された細菌を集計し、胆のうの場合は過去に報告した1961年、65年、69年、70年、73年の各集計、血液の場合は1967年、73年の集計と比較検討したので報告する。

血中分離菌では近年 GNR が増加する傾向がみられ、とくにこの2~3年 GNR 中での菌の多様化がみられた。また *Staphylococcus epidermidis* の増加の傾向、および中心静脈カテーテル留置例に *Candida* の増加する傾向がみとめられた。

胆汁分離菌では依然、*E. coli*, *Klebsiella* が主流ではあるが、近年その他の GNR も増加してきている。また十二指腸ゾンデの B-胆汁と PTC drainage, T tube からの胆汁の間で分離される GNR の種類にある程度の差があり、前者には *E. coli*, *Klebsiella*, 後者には *Pseudomonas*, *Proteus* が比較的多かった。

胆汁分離菌中、*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* の各薬剤感受性を1濃度ディスク法の結果で検討した。*Klebsiella* では ABPC, CBPC に対してはもちろん約70~80%が耐性株で、CET, CEZ にも約40~50%の株が耐性を示した。GM 耐性株はほとんどみられなかった。*E. coli* の場合、ABPC, CBPC では50%以上耐性の株であり、CET, CEZ 耐性の株も20%前後認められた。GM 耐性株は少なかった。*Pseudomonas* も GM 耐性株はほとんどみられなかった。

最後に今回の集計中、比較的長期にわたり細菌と化学療法が観察しえた2症例を示す。第1例は手術不能な胆のう癌の症例で、PTCD を施行。*E. coli*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. coli* と菌交代をおこした胆道感染症を合併、最終的に *E. coli* による敗血症で死亡した例で、その経過および化学療法、細菌の感受性を検討した。第2例は十二指腸潰瘍でビルロートⅡ法、cholecysto-jejunostomy の既往がある症例の再発する胆道感染症、横隔膜下膿瘍に対する化学療法とその限界(最終的に外科的処置が有効であったと考えられる)について考察した。

以上、最近4年間の血液および胆汁分離菌を集計し、その感受性を検討し、また過去に報告した集計を含め約10年間の変遷を比較した。その結果 GNR の増加の傾向とその種類の多様化がみられた。一方、症例についても若干の検討を加えた。基礎疾患に対する治療の進歩は、それに合併する感染症の像をも複雑にし、その化学療法もまた複雑化する傾向にある。敗血症はもとより、胆道感染症においても、以前にもまして起炎菌の決定、およびその菌の感受性検査の成績を考慮することが重要であると考えられる。

## 75. *Pseudomonas cepacia* 感染の臨床的検討

田野吉彦・二木芳人  
松島敏春・副島林造  
川崎医大呼吸器内科

天野正道  
同 泌尿器科

黒川利徳  
同 中央検査部細菌検査室

目的：近年 Opportunistic infection の起炎菌としてブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌が問題になっているが、我々は、これらの菌の分離頻度について検討すると共に主として、*Pseudomonas cepacia* 感染の臨床的検討を行なった。

方法ならびに成績：S 52.2~53.4 までの各種検体からの分離率をみると、*Ps. aeruginosa* は、膿から約17%と最も多く、次いで喀痰5%、尿4%であった。*Ps. cepacia* は膿から8%、尿7%であり、喀痰からは0.7%と少なかった。しかし、血液からは、4%と高い分離率を示し注目された。*Ps. putida*, *Ps. maltophilia* は、各検体ともに分離率は低く、膿から *Ps. putida* を2%認める以外は、すべて1%以下であった。*Acinetobacter* は、喀痰、咽頭から多く認められ、それぞれ3.4%、2.9%であった。

S 52.2~53.4 までの血液培養から分離された46株について検討してみると、ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌が23株を占めており、その中でも *Ps. cepacia* が13株と最も高率であった。しかし、血液培養により、*Ps. cepacia* が分離された10例について臨床的検討を行った結果、明らかに Sepsis と考えられたものは、わずか3例にすぎず、他の7例は血液培養から1回だけ分離されたもので、分離された時期ならびに病棟が類似していることなどから、器具あるいは消毒薬等からの Contamination と考えられるものであり、現在その原因を検索中である。

*Ps. cepacia* について各種抗生物質の感受性をディスク法で検討した成績では、*Ps. aeruginosa* と異なり、GM, CBPC に耐性であり、DOTC, MNC ならびに CP に感受性を示し NA も約半数が感受性を示した。しかし、寒天平板希釈法により検討した成績では、DOTC の MIC は、6.25 μg/ml 以上で大部分が100 μg/ml 以上であり、MNC では、25 μg/ml にピークを示す MIC 分布であった。これに対し PC-904, T-1220 は 3.13 μg/ml 以下の極めて低濃度で発育阻止を認めるものが約15

にみられた。

*Ps. cepacia* 感染症例に対する化学療法の効果について検討した。DOTC, MNC に Disc 法で感受性が認められても臨床的には十分な効果の得られないものが多かった。*Ps. cepacia* による膿胸の 1 例では、MNC により菌効果が得られなかったが T-1220 使用により菌陰性し、膿汁も消失し有効であった。また重症熱傷に敗血を合併した 2 才の男児は、T-1220 は、無効であった PC-904 に変更したところ有効であった。

吉語：*Ps. cepacia* では、いわゆる Pseudobacteremia 考えられるものが多く血液培養に際して十分な汚染防止が必要である。さらに *Ps. cepacia* 感染に対する化学療法剤の選択は充分慎重に行なう必要があり T-1220, PC-904 などは、いちおう効果の期待し得る化学療法剤であると考えられた。

## 6. 子宮付属器溜膿腫からの検出菌の推移について

高瀬善次郎・白藤博子  
川崎医大産婦人科

目的：子宮付属器炎、付属器溜膿腫などにおいては、前に原因菌など細菌学的検索が不可能な疾患である。膿瘍を形成したものにおいては、化学療法と手術併用するので、術後の細菌学的検索は可能である。しかし、単なる子宮付属器炎においては、ほとんど手術はなわれず、化学療法だけにより治療が行なわれる。そこで、子宮付属器炎の治療は、膿瘍を形成したような溜膿腫からの術後の検出菌から推定するほかはない。

そこで、1966～1977 年の 12 年間に細菌学的検索を行な得た付属器溜膿腫 32 例についての検出菌を、1965 以前のものと比較検討した。

方法：臨床診断により、付属器溜膿腫としたものについて、術前、5～7 日間化学療法を行ない、その後、付器摘除術を行ない、摘出標本から菌の培養（好気性、気性）を行なった。

結果：32 例中菌の検出し得たものは 20 例であり、12 は培養陰性であった。好気性菌は *E. coli* が最も多く株であり、ついで *Klebsiella* 3 株、*Proteus mirabilis* 2 株、*Staphylococcus* 2 株その他であり、嫌気性は、*Streptococcus*、*Staphylococcus* 各 2 例、Gram-) Bac. 1 株その他であった。

考察：1965 年以前に比較して、*Staphyl.* の減少、グラム陰性桿菌の増加が著るしく、嫌気性菌においては、ほとんど変化はみられない。これは他の感染症と同様であった。

## 77. いわゆる“Narrow-spectrum antibiotics”をめぐる 2, 3 の臨床課題

青河寛次・皆川正雄・柄川二郎  
社会保険神戸中央病院産婦人科

杉山陽子・山路邦彦  
近畿母子感染症センター

目的：感染症の化学療法は、病巣内の起炎菌に対し抗菌効果を発揮できれば充分であり、それ以外の微生物やそれ以外の部位で作用する必要はなく、これはむしろ demerit な場合すらありうる。このことは、target microorganism に限って言えば“Narrow-spectrum antibiotics”こそが望ましいはずである。そこで、このような抗生物質投与時に、臨床上果してどのような事実を来すものか、若干の観察を試みた。

方法：

1) 使用薬剤“Narrow-spectrum antibiotics”の厳密な定義には合致しないが、上記目的に比較的近い示例として Nitroimidazole 系物質と Cefsulodin を仮にとりあげた。

2) 観察事項 Mixed infection や弱毒菌感染のさい、スペクトルの狭さが分離菌の病原判断の目安となるかどうか？ また、病巣以外の生体菌叢への影響はどうか？ 菌交代の状況は？ などを、検討した。

成績：

1) 嫌気性菌感染における併存菌株をみると、*Peptococcus*、*Peptostreptococcus*、*Bacteroides* spp. などの嫌気性菌と好気性菌、または、嫌気性菌相互を 2 種以上検出する場合がかなり高率にある。

2) Nitroimidazole 系物質は、好気性細菌には抗菌力が無く、嫌気性細菌に特異な抗菌作用を示すので、嫌気性菌と好気性菌併存のさい、病原意義の決定が臨床上可能な症例を経験できた。

3) 抗緑膿菌性セファロスポリンである Cefsulodin は、臨床例でも *Pseud.* 以外の GNB に抗菌作用を及ぼしにくく、感染の伝播経路を明らかにできた症例をもえた。

4) Cefsulodin 投与時における Non-*Pseudomonas* の推移をみると、GNB や真菌の存続ないし菌交代が目立ち、これは重症感染症例における宿主因子の影響が関与すると推定される。また、Nitroimidazole 系投与時には、真菌出現が約 10% にみとめられる。

むすび：

“Narrow-spectrum antibiotics”の臨床応用は、起炎菌を指標とする化学療法本来の目的に合致したものであり、将来はこのような形での化学療法が望まれる。しか



し、それには、Mixed infection や菌交代など、いくつかの重要な臨床課題がのこされており、今後の検討が必要である。

## 78. 腹式子宮単純全別術後の感染に対する治療方針の検討

田部井徹・加来隆一・田淵 徹  
野村秀夫・我妻 堯  
国立病院医療センター産婦人科

目的：腹式単純子宮全別術は産婦人科領域で頻度の高い手術であるが、術後感染症の動態ならびに化学療法に関する詳細な研究はない。

術後感染の発現状態とそれに対する治療法を見出すために以下の検討を加えた。

方法：子宮筋腫のため上記手術を受けた 59 症例のうち、術後 3 日間 Cefalothin 2g×2 (点滴静注)+Cefaloridine 1g×1 (筋注)/日 (8 時間毎) を投与した B 群 (37 例) と Cefalothin 2g×1/日 (点滴静注) の A 群 (22 例) につき熱型および細菌学的検索を中心として臨床効果を比較検討した。

成績：両群の患者の年齢、体重、身長はほぼ等しく、また手術時間、出血量もほとんど差がなかった。B 群の Febrile Morbidity (術後 24 時間を除き 38°C 以上×2 の発熱例の頻度：2/37：5.4%) は A 群 (6/22：27.3%) に比べ著しく低値を示した。さらに B 群の各病日毎の最高体温は A 群に比べ有意に低く、且つ B 群は速やかに平然に復帰した。術後各病日における最高体温が 37°C 以上を示した症例の頻度は、B 群に比べて A 群が明らかな高率を示した。また両群とも術後 1 日目の白血球数は術前の約 2 倍に増加し、5 日目には A 群のほうが B 群に比べ有意に高値を示し、かつ B 群のほうが早期に正常化した。

両群の血清 CPR・血沈値は術後 3 日目に最高で以後下降した。両群とも、術前の尿中細菌は、主として、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus* であり、その出現率は約 20% であった。術後 A 群は 36% に細菌を認めたのに比べて、B 群は全く検出されなかった。一方、術前の膈分泌物中における細菌は主として *E. coli* であり、出現率は約 25% であった。術後の出現率は約 3 倍に増加したが、その意義に関しては現在検討中である。術前後の GOT, GPT および LDH の変動はほとんど認められなかった。

結論：腹式子宮単純全別術後の熱型、白血球数の動態、血清 CRP、血沈値の変動や膈・尿中細菌の推移を知るとともに、SHAH-EAGLE 理論に基づく B 群の投与方法が、術後感染の予防・治療という点で臨床的に有効であるこ

とを証明した。

## 79. 広汎性子宮癌根治術後における骨盤死腔炎に対する予防的化学療法に関する検討 (第 2 報)

本村竜太郎・河野 通久  
福居 兼実・山辺 徹  
長崎大産婦人科

目的：子宮癌根治術後の骨盤死腔炎に対する化学療法剤の点滴静注による予防的投与効果について、私どもは第 25 回化学療法学会総会において発表した。今回は one shot 静注による投与効果を検討し、その差異を比較した。方法：Sulbencillin (SBPC), Ampicillin (ABPC), Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER) および Cefazolin (CEZ) の 5 群の 2g one shot 静注 (3 分前後) 後の経時的な血中および骨盤死腔浸出液中の化学療法剤濃度を測定した。また、上記の化学療法剤について骨盤死腔から検出した教室保存の好気性菌 (*Escherichia coli*, *Serratia*, *Enterococcus* など) および嫌気性菌 (*Bacteroides* など) 計 120 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。結果および考察：1) 骨盤死腔浸出液中への移行濃度は 2~4 時間後に peak に達し、SBPC 8.1±0.7, ABPC 35.3±6.8, CET 10.6±1.6, CER 44.5±6.5 および CEZ 82.0±8.0 μg/ml で、最高血中濃度の 25~75% であった。2) 点滴静注投与に比べて、ABPC, CER, CEZ は骨盤死腔浸出液中への移行濃度が増したが、CET は逆に減少した。また、半減期の短縮は ABPC, CER にみられ、CET, CEZ はほとんど不変であった。3) 骨盤死腔浸出液中の移行濃度が検出菌に対する MIC を上まわる、いわゆる投与有効率は SBPC 16.7%, ABPC 46.9%, CET 22%, CER 71% および CEZ 80% であった。

(座長まとめ) 松田静治

76 の演題 (高瀬氏) で付属器溜膿腫の検出菌について報告があり、付属器炎での菌検出不能が指摘されたが、藤井理事長からこういう疾患でも現行では菌が分離されないと適応症にならないのは問題であるとの発言があった。今後症例に基づく内生殖器感染の特異性独自性をもつと強調する必要があることが痛感される。

## 80. CS-1170 の小児科領域における検討成績

CS-1170 小児科領域研究会  
藤井 良知・沢井 稔  
帝京大

吉岡 一・滝本昌俊  
長 和彦・南部春生  
旭川医大および協力施設

永松 一明  
市立札幌病院

泉 幸雄・青山隆蔵  
弘前大

市橋保雄・砂川慶介・南里清一郎  
慶応大

市橋治雄・宗玄俊一・柳沢公二  
杏林大

中沢 進・近岡秀次郎・佐藤 肇  
藤井尚道・小島 碩哉・新納憲司  
鈴木博之・岡 秀・平間裕一  
成田 章

昭和大, 都立荏原病院および協力施設

堀 誠・河野三郎  
黒須義宇・豊永義清  
国立小児病院および協力施設

南谷幹夫・八森 啓  
中沢秀夫・友利典子  
都立駒込病院

岩井直一・佐々木 明・宮津光伸  
名鉄病院

川村正彦  
名城病院

西村忠史・広松憲二・高島俊夫  
大阪医大

小林 裕・森川嘉郎・藤原 徹  
春田恒和・寺村文男・四宮敬介  
山本勇士・南 陽一郎  
神戸中央市民病院および協力施設

本広 孝・富永 薫・石本耕治  
中島哲也・西山 享  
久留米大

佐橋 佳郎  
三共生産技術研

を産生する耐性菌に対しても強力に作用する広領域抗生物質である。

その高い有効性と安全性が成人について確められたので、将来本剤が小児重症感染症に対し必要な抗生物質となりうるとの判断から、小児科領域における研究会を組織し各種感染症に使用し、検討してその評価を行った。

臨床成績：幼児および学童を中心に呼吸器感染症、敗血症、髄膜炎、腎尿路系感染症、その他計 80 症例につき検討した。

投与方法は主に 1 日量として 40~100mg/kg を 2~3 回に分けて静注または点滴静注で投与した。

起炎菌と推定した分離菌は *Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus*, *H. influenzae*, *Staph. aureus* 等が多かった。

有効率は呼吸器系感染症 79%, 敗血症 100%, 化膿性髄膜炎 67%, 腎尿路系感染症 92% であり、ことに敗血症、髄膜炎などの重症感染症に有効例が多いのが印象的であった。

その他の疾患を含める全症例での平均有効率でも、ほぼ 80% の成績が得られており、副作用で特別のものはない。

さらに症例を加えて検討しているので、臨床効果、副作用について、その成績を併せて報告する。

また糞便中での安定性ならびに消化管を通しての糞中移行についても検討している。

(追加) (座長) 藤森一平

藤井教授の成績のほかに、*Serratia* を検出した 2 カ月の男児の髄膜炎 1 例に CS-1170 を大量投与し、治癒させた例の追加があった。投与量は CS-1170 を 76mg/kg 1 日 6 回静注、4 日目で症状所見正常化し、20 日間投与した。副作用はなかった。

追加者：神戸中央市民病院小児科 小林 裕。

## 81. 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の予防と治療について

石川 周・花井拓美・松垣啓司  
由良二郎・柴田清人  
名古屋市立大学第一外科

高木 卓爾  
同 第二外科

外科領域におけるブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌(以下非醗酵 GNR と略)による感染症の予防と治療について検討した。

1976 年 1 月から 1978 年 5 月までの教室入院症例から分離した非醗酵 GNR は総数 56 株で、そのうち *Ps.*

目的：CS-1170 は Cephamycin 系新抗生物質で  $\beta$ -ctamase に対するつよい抵抗性から多くの lactamase

*cepacia* 17株と最も多く次いで *Acinetobacter anitrat*us 15株, *Ps. maltophilia* 7株, *Alcaligenes* 5株, *Achromobacter xylosoxidans* 4株, *Ps. putida*, *Ps. fluorescens* の各3株の順であった。これらの分離症例の基礎疾患としては、悪性疾患が27例と多く、opportunistic infection であると考えられた。しかしながら全身状態の良好な疾患にも分離されたが、必ずしも病原性を示さないことが多かった。分離材料については、膿汁からのものが最も多く次いで胆汁、喀痰の順であり、また *Ps. cepacia* では開心術後の心嚢内ドレーンから4株、脳室ドレナージ後の髄液から3株が検出され、これらの感染予防の重要性が必要となった。

感染予防として分離状況を検討すると、ICU から *Ps. cepacia* が8株も検出されておりこれを時期的にみた場合も、連続的に4株、3株と検出される場合が多く、明らかに院内感染と考えられ、その予防対策の必要性を認めた。

消毒剤に対する効果は、*Ps. cepacia* などは常用濃度の0.02% クロールヘキシンに抵抗性を示し、消毒剤の選択が問題となっている。

薬剤感受性では、3濃度ディスク法によって測定した場合、*Ps. cepacia* が最も悪く、CP, NA にやや感受性のある傾向にあった。しかし *Acinetobacter anitrat*us では逆に KM, TC, GM, CL に良い感受性であった。また ST 合剤の1濃度ディスクに対する *Ps. cepacia* 4株の感受性は、3株が(卅)、1株が(卅)と良好な感受性を示し、本剤の *Ps. cepacia* に対する有用性が今後検討されるべきであると考えられる。

## 82. 痤瘡における TC 系抗生物質の作用機序 (第5報)

外間治夫・徳田安章・伊藤祐成  
東京医大皮膚科

数年来 TC 系抗生剤の有効性の機序について検討してきたが、今回も前に引き続き、初めに Comedo 中の *Propionibacterium acnes* の数を示した。この方法は Comedo の重量を化学天秤で測定し、Williamson 液 10 ml 加え、乳鉢で磨砕し、その 0.1 ml を GAM 培地に広げ、嫌気ジャーにて 37°C 7日間培養し、発育したコロニー数を Count した。すなわち Comedo 1 mg 中の *P. acnes* の菌数を示した。症例は 19 才から 37 才までの 20 例で、多いのは 25 万個から少ないので 1 万個までのバラツキがある。菌は生物学的性状と形態学的特徴から *Propionibacterium acnes* (I 型菌) と *Propionibacterium granulosum* (II 型菌) に分けられ、その比率を治療前で見ると I 型が 90% と圧倒的に多く、治

療と共に I 型は減り II 型の占める割合が多くなる傾向があった。

Mino 投与による Comedo 内濃度であるが、Comedo 1 mg 内の Minocycline 濃度を投与方法によって比較した。連日投与 15 例、隔日投与 5 例の測定結果で、連日では 1 週間目に 6.37  $\mu$ g/mg から 0.11  $\mu$ g/mg で、主として 1.05  $\mu$ g/ml から 0.3  $\mu$ g/mg の範囲内に多い。

Mino 投与方法と治療効果は、Mino 100~200 mg 連日投与で 36 例中 30 例有効、有効率 83%、無効 6 例、副作用として胃腸障害 7、めまい 2 例、100 mg 隔日投与で 31 例中 27 例有効、無効 4 であった。すなわち連日と隔日投与でその効果にほとんど差がなかった。

稀釈法による MIC 測定用の培地にレプリカ法を応用したもので、Mino 200  $\mu$ g からの 2 倍稀釈で GAM 培地をつくり、レプリカ法を用いて、同一例の治療前、治療中、治療後の各 Comedo の *P. acnes* の数をみた。つまり Comedo 内の *P. acnes* の最小阻止濃度の分散を検討した。

蛍光抗体直接法を用いて、I 型菌と II 型菌の同定を試みた結果、可能であった。

## 83. 妊娠時における Cefazolin の投与方法に関する検討

母子化学療法研究班 (班長: 藤井良知)  
松田 静治・浅野 定・市橋保雄  
岩井直一・一戸喜兵衛・小林 裕  
柴田清人・清水哲也・高瀬善次郎  
張 南 薫・中 沢 進・西村忠史  
藤井良知・堀 誠・本村竜太郎  
八木沢行正・山田文夫・山下文夫  
吉 岡 一

Cephalosporin 系の母子に対する適正投与量については既に本学会でも一部薬剤につき当研究班の報告を行って来た。今回は Cefazolin (CEZ) の妊婦血清中濃度および母子間移行について検討し、妊娠時母体への投与方法を提唱した。検討症例は妊婦、産婦、褥婦計 150 例で 1.0~2.0 g の筋注、静注、点滴静注 (30 分、1 時間、2 時間) を行い、濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Disc 法 (一部カッブ法) で実施し、その結果を得た。

1) 健常妊婦の血清中濃度推移は非妊婦とはほぼ同様であるが、半減期は若干非妊婦に比し長い。妊婦、非妊婦に 1.0 g を静注して得られた血清中濃度平均値をもとに two compartment モデル式に回帰し、薬動学的パラメーターを求め、血清中濃度推移を算出すると、モデル

求めた予測値と実測値は一致した。

) 妊婦血清中濃度  $50\mu\text{g/ml}$  の維持時間は  $1.0\text{g}$  投与 1 時間点滴  $>30$  分点滴  $>$  静注  $=2$  時間点滴の順となし、 $12.5\mu\text{g/ml}$  維持時間では、2 時間点滴  $>$  1 時間点滴  $>$  0 分点滴  $>$  静注の順となる。また比較的長時間血清中濃度が維持可能な  $25\mu\text{g/ml}$  では *E. coli* の 70% を発酵阻止し得ることが予想され、濃度維持の長いことが本剤の 1 つの特色とも思われる。

) 本剤の臍帯血移行は投与法に拘らず良好且つ速やかに胎盤より  $1/2\sim 1/4$  の胎児移行を示し、平均移行率は  $10\sim 30\%$  である。産婦に投与後の新生児血清中濃度の消長は  $6\sim 8$  時間まで臍帯血濃度と同程度の値を示すものがあり、排泄に時間がかかる。

) 羊水移行も筋注、静注、点滴ともスムーズで  $5\mu\text{g/ml}$  以上に達するものがあり、持続投与で上昇する傾向が認められる。しかし羊膜腔内に直接注入した場合母体血への移行は低く  $1\text{mg/ml}$  以下である。

) 乳汁中への移行は他の *Cephalosporin* 剤と同様く、 $2.0\text{g}$  静注で  $1.5\mu\text{g/ml}$  以下、 $0.1\text{g}$  (筋注、静注) では  $1\mu\text{g/ml}$  以下である。

) 妊婦に対する投与量として腎機能に異常がなければ通常には通常の成人と同じでよく、通常 1 日量  $1.0\sim 1.5\text{g}$  を分 2 投与し、症状に応じ  $2.0\sim 4.0\text{g}$ 、重症では  $1\text{g}$  まで増量する (産婦、褥婦もこれに準ずる)。しかし胎児への安全性を考慮し、投与期間もなるべく控え目し、妊婦への過量投与は厳に慎まねばならないことが当然である。投与法自体も筋注の頻度の高い現状では、点滴も含めて、その時々ケースに応じた選択が可能であると考えられる。

#### 4. 新生児、未熟児における Cefazolin 投与の検討

母子化学療法研究班 (班長: 藤井良知)

堀 誠・浅野 定・市橋保雄  
岩井直一・小林 裕・柴田清人  
高瀬善次郎・張南薫・中沢 進  
西村忠史・藤井良知・松田静治  
松田正二・八木沢行正・山下文夫  
吉岡 一

各研究班所属機関において治療または感染予防の目的で Cefazolin (CEZ) を投与し、血清内濃度をモニターした 135 例と、アンケート調査により臨床効果、副作用を検討した 119 例の臨床成績にもとづき、新生児、未熟児に対する CEZ の投与法につき検討を行った。

CEZ 血清内測定例は  $25\text{mg/kg}$  one shot 静注例が大

部分で、測定法は *B. subtilis* を用いた paper disc 法による血清希釈測定法が最も多く、FUJII-GROSSMANN 法、Cup 法も少数ある。Standard は主に人血清希釈により作成された。

血清内濃度測定例は新生児 81、乳児 20、幼児 24、学童 10 の計 135 例である。本剤  $25\text{mg/kg}$  one shot 静注後、未熟児では生後 3 日以内、 $4\sim 7$  日、8 日以上の子に分けて解析を行ったところ、30 分値は生後日数に関係なく約  $100\mu\text{g/ml}$  の血清内濃度がえられたが、その後の推移は幼若な者ほど持続が長く、半減期はそれぞれ  $5.0, 4.1, 3.3$  時間であった。新生児では生後 3 日群において 30 分値が  $120\mu\text{g/ml}$  とやや高く、その後の推移も新生児に類似した成績を示すが、生後  $4\sim 7$  日、8 日以上群では 30 分後約  $100\mu\text{g/ml}$  の血清内濃度がえられるが、その後の推移は速やかで、半減期はそれぞれ  $5.1, 2.4, 2.3$  時間であった。乳児では 30 分後  $90\mu\text{g/ml}$  で、その半減期は 2.2 時間であったが、その推移は新生児 4 日以上群に近い推移を示した。幼児、学童では静注後血清中濃度は速やかに上昇するが、その後の低下は速やかで半減期はそれぞれ  $1.3, 1.4$  時間であった。

これらの実測値から薬動学的解析を行ったところ、モデル式に回復した値と実測値とはよく適合した。さらに点滴静注 (30 分  $\sim$  1 時間)、測管注入群の血液内濃度の推移を検討したところ、3 者ともほぼ同様の推移がみられた。さらに本剤  $25\text{mg/kg}$  12 時間毎に反復静注した場合ほとんど蓄積傾向が認められないことが推定された。

以上の実測値およびモデル式から推定した血清中濃度を勘案して、小児に対する Recommendation を行うと、1) 未熟児、新生児には  $CEZ 25\text{mg/kg}$  を 1 日 2 回静注する。ただし未熟児、生後 3 日以内の新生児では、さらに減量も考えられる。2) 乳児、幼児、学童では  $CEZ 25\text{mg/kg}$  1 日 3  $\sim$  4 回静注するのが適当と思われる。しかし重症例においては、主治医の判断により増量、他剤との併用などを考慮する必要がある。

次に、CEZ の臨床成績、副作用を新生児 20、乳児 46、幼児 44、学童 9 の計 119 例につき検討した。各群の投与量は今回の Recommendation 量よりもやや多い量で使用されていたが、総合的に判断すれば Recommendation 量は CEZ の適応となる、一般的感染症に対し妥当のものと思われた。症例はかなり重症なものも含まれていたが、主治医の判定により有効とされたものは、119 例中 108 例であった。無効例 11 例のうち 3 例は不適合菌種または不適合菌種または不適合疾患によるものである。CEZ による副作用と評価されたものは 3 例であるが、これらはいずれも血清 GOT、GPT の上昇

など既知のものであった。

## 85. ペニシリンの新しい超高感度の血中濃度測定法の開発に関する研究

金丸哲宏・若松秀樹・北川常広  
長崎大・薬

加藤弘巳・矢野三郎

富山医薬大・内科

浅沼克次

日生病院内科

近年ラジオイムノアッセイにより、ある種のホルモンや薬剤の血中濃度を超高感度に測定することが可能となったが、この方法を種々の薬剤に適用するには様々の問題点を含んでいる。今回我々は、これらの問題点を解決する1つの試みとして、ペニシリン(PC)を取り上げ酵素免疫測定法(EIA)を開発し、服用時における血中濃度測定を試みた。PCは不安定なβ-ラクタム環を有し、これが開環し、蛋白質のリジン-ε-アミノ基とアミド結合をする。この複合体で作製した抗血清は、PCよりもβ-ラクタム環の開いたペニシロイックアシッドに強い特異性を有する抗血清を与えるので、PCに対する特異性の高い抗血清を作製する必要があった。そこでPCの不安定なβ-ラクタム環を開環することなく、その多数を牛血清アルブミンに結合させる方法をまず開発した。

方法は、架橋剤MBS(1-2)を用いてアンピシリン(ABPC)にマレイミド基を中性の水溶液中で導入し、次いでBSAのジスルフィド結合をチオール基に切断した還元BSAとの付加反応による3行程の反応で行なった。この際、不安定なβ-ラクタム環をこわすことなく結合させ、アンピシリン-BSA複合体を作製した。得られた複合体は、セファデックスG-100カラムを用いディスク電気泳動でほぼ単一になるまで精製できた。これを家兎に注射し、抗ABPC血清を得た。ABPCの酵素標識は、抗血清作製に用いたMBSと免疫的にクロスしないと思われる新架橋MPGSを用いて、緩和な条件下に2行程の操作で行なった。標識体は、セファロース6Bカラムで精製し、その酵素活性のピーク分画をEIAに用いた。EIAは競合結合法による2抗体法で行なった。

この結果、標準測定線から4μg~1μgのABPCが測定できた。本測定法の特異性は、市販のペニシリン類とセファロスポリン類および、ABPCを*E. coli*から調製したペニシナーゼでβ-ラクタム環を開環したペニシロイックアシッド誘導体を用いて検討した。この結果から明らかにセファロスポリン類やペニシロイックアシッドを区別することが判明した。以上の知見のもとにアン

ピシリン250mgカプセルを男6名、女7名に服用させ、経時的に採血して、その50μl中の濃度を測定した結果、いずれも2~3時間目にピークを示した。

なお、本実験の信頼性の試験として、血清50μlに種々の量のABPCを加えた時、16%の範囲内での変動係数を示した。

- 1) T. KITAGAWA, T. AIKAWA; J. Biochem. (Tokyo) 79, 233 (1976)
- 2) T. KITAGAWA, T. FUJITAKE; J. Biochem. (Tokyo) 83, 1493 (1978)

## 86. 抗生物質の臓器移行濃度測定に関する基礎的検討

和田健二・馬場駿吉・波多野 努  
名市大耳鼻咽喉科学教室

従来から抗生物質の臓器内移行濃度測定に際し用いられてきた薄層カップ法と、我々がウサギの扁桃、上顎洞粘膜への抗生物質の移行濃度測定の目的で開発し、用いてきた、微量でも測定可能であるSmall pore法との信頼性の比較を、以下の事項を指標に行なった。なお試験薬剤としてABPCを使用した。

①阻止円の大きさ。②阻止円のばらつき。③Standard curve上からの各濃度値平均のばらつき。

カップ法との比較に先立ち、まずSmall pore法の検体量の最適量を定めるため、6通りの大きさの異なる穴を作り、試験菌に*B. subtilis* ATCC-6633  $10^8$  cell/mlを使用し、pH 7.4 0.1M phosphate bufferにてABPCの25μg/mlから0.19μg/mlまでの倍数希釈液を作成し、4°C 12時間の拡散と、37°C 8から10時間の培養で、各々のStandard curveをとってみた。その結果、0.046mlの場合が適量であることが分かった。また阻止円の大きさと検体量との関係をもてみると、0.04mlで充分大きな阻止円が得られることが分かった。

次に、検体量を0.04mlとしたSmall pore法と、カップ法とを同様の実験方法でStandard curveをとり比較したところ、阻止円の大きさ、ばらつき、Standard curve上のばらつきの3点ともSmall pore法のほうが勝っているという結果を得た。ただし0.19μg/ml以下および6.25μg/ml以上の濃度域では、各濃度値が直線上から下方へはなれてしまうという問題が残った。

次に、ABPCのヒトの血清、上顎洞粘膜および扁桃臓器移行濃度測定を、Small pore法とカップ法と比較した。その結果、血清では、Small pore法で測定した場合が、カップ法で測定した場合の2倍強という値を得た。上顎洞粘膜、扁桃では、ほぼ同程度の値を得た。

に、血清を buffer にて 5 倍に希釈したものを Small e 法にて測定し、血清をそのまま測定したものと比べてみたところ、阻止円の直径が 3cm から 4cm のある検体が、3cm 以下あるいは 4cm 以上のものには高い値となり、同一検体が必ずしも同一の値に帰結とは限らないことが分かった。このことは、検体の抗菌活性を充分反映できる濃度条件を見つけて測定することが大切であると考えられる。

次に、上顎洞粘膜、扁桃臓器を、① Glass homogenizer により、② Insonator により、③ Glass homogenizer+Insonator により抽出し、それぞれを Small e 法で測定し、比較したところ、Insonator で抽出した検体が、最も高い値を示した。

## 7. パーソナルコンピューターによる Pharmacokinetics に関する研究

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

日大第三外科

八 田 秀 夫

キャノン

目的：化学療法剤の研究も臨床薬理学 Clinical Pharmacology の導入により、Pharmacokinetics がとくに重視されつつある。我々も今回、ソフトウェアを作り、Sulbenicillin, Carbenicillin, Ticarcillin の静脈の動態について検討した。

方法：健康成人 5 名にクロスオーバー法にて、Sulbenicillin, Carbenicillin, Ticarcillin をそれぞれ、1 週間隔で、2000 mg 静注し、投与後、 $1/8$ ,  $1/4$ ,  $1/2$ , 1, 2, 4 時間に採血し、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を基準とする Bioassay system にて濃度を測定した。

Pharmacokinetics に関しては、最小 2 乗法を利用してソフトウェアを作製し、Two compartment open del method から、キャノン、パーソナルコンピューターを用い、Pharmacokinetic parameter を測定した。

結果：Sulbenicillin の Peak concentration CP は  $1.1 \mu\text{g/ml}$ , K 12; 0.99, K 21; 0.40, Kel; 1.16,  $t_{1/2}$ ; 7.71 であった。Carbenicillin については、CP;  $1.1 \mu\text{g/ml}$ , K 12; 0.06, K 21; 0.40, Kel; 0.03,  $t_{1/2}$ ; 5.86 であった。Ticarcillin については、CP 480  $\mu\text{g/ml}$ , K 12; 1.59, K 21; 1.17, Kel; 2.22, Vd 4.15 だった。

## 88. 化学療法剤の臓器移行性について (第 3 報)

$^{14}\text{C}$ -labeled piperacillin について

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

日大第三外科

石 山 俊 次

同 総合研究所

感染症の治療に関しては、病巣部位組織における薬剤濃度が重要な要素である。生体内各臓器における抗生剤濃度を知るために、放射性同位元素標識 Piperacillin について、臓器移行性および生体内代謝を検討した。

方法：臓器内濃度は、SD 系雄性ラット、体重 150~180g のものを 3 匹 1 群として、 $3 \mu\text{Ci/rat}$  (Piperacillin 20 mg/kg) 筋注投与し、投与後 15 分、30 分、1 時間、2 時間に断頭瀉血した後、臓器を剔出し、生理食塩水で洗浄後、2~3 倍量の 99% エタノールを加えてホモジナイズし、その上清について Bioassay および Radioassay で測定した。Bioassay は *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とし、HIA 培地を用いた Paper disc 法で、Radioassay はパックード製液体シンチレーションカウンターにより測定した。

生体内代謝については SD 系雄性ラット、体重 300g 前後のものに  $^{14}\text{C}$ -labeled Piperacillin  $5 \mu\text{Ci/rat}$  (Piperacillin 20 mg/kg) 筋注投与し、採取した 0~2 時間の尿と胆汁について TLC にて展開した後、Radioautogram および Radioscanning を行って検討した。尿は自然排泄尿、胆汁は総胆管ドレーンからのものである。TLC は BuOH: AcOH:  $\text{H}_2\text{O}$  = 10: 1: 5 の上層を展開溶媒とし、Spot film (シリカゲル) を支持体として 10cm 展開した。このシートをサクラ A type film に接触感光させて Radio autogram を、また Aloka 製 TLC Radioscanner にて Radioscanning chart を作製した。

結果： $^{14}\text{C}$ -labeled Piperacillin の臓器内濃度はほとんどの臓器で筋注後 15 分値で最高値を示し、以後すみやかに減少して、投与 2 時間後の Bioassay では腎臓だけが測定可能で、他の臓器からは検出されなかった。また Bioassay, Radioassay とともに腎臓にいちばん高く、15 分値で各々 106.8, 57.0  $\mu\text{g/g}$ , 30 分値で 29.1, 32.7  $\mu\text{g/g}$ , 1 時間値, 9.06, 15.3  $\mu\text{g/g}$ , 2 時間値 0.57, 3.09  $\mu\text{g/g}$  という濃度を示し、次いで肝臓に高く、Bioassay, Radioassay 値は各々 15 分で 23.4, 34.5  $\mu\text{g/g}$ ,

30分で9.27, 23.4  $\mu\text{g/g}$ , 1時間で0.24, 6.15  $\mu\text{g/g}$ , 2時間後ではRadioassayだけ検出され0.84  $\mu\text{g/g}$ であった。また血清はBioassay, Radioassay値は各々, 15分で7.8, 22.5  $\mu\text{g/ml}$ , 30分で2.54, 15.3  $\mu\text{g/ml}$ , 1時間で0.96, 5.10  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間ではRadioassayだけ測定され1.02  $\mu\text{g/ml}$ であった。その他の臓器では筋肉, 肺, 脾臓, 心臓の順であった。

生体内代謝に関しては $^{14}\text{C}$ -labeled Piperacillin筋注投与後のラット尿および胆汁からは, RadioautogramおよびRadioscanningの結果, Piperacillinだけ検出され, 代謝物は認められなかった。また同時施行の *M. luteus* ATCC 9341株を検定菌とするBioautogramによってもPiperacillinの単一の阻止帯だけが認められた。

## 89. RadioassayによるCTZの体内分布の検討

山田善雄・近内寿勝・後藤 潤  
鮎瀬公彦・椎木一雄  
東海大学口腔外科

Cephalosporin系抗生物質CTZ (Ceftazol)の体内分布を検討するため, 口腔組織内濃度をliquid scintillation spectrometerを用いたradioassayにより測定した。

### 実験方法

実験動物としてWistar系ratを用い, $^{14}\text{C}$ -CTZ(比放射能1  $\mu\text{Ci/mg}$ , 活性価900  $\mu\text{g}$ (力価)/ $\text{mg}$ ), 20  $\text{mg}$ (力価)/ $\text{kg}$ を筋肉注射し, 15, 30, 60, 120および180分後に瀉血死させ, 口腔組織として歯肉, 舌, 顎下リンパ節, 顎下腺, 耳下腺ならびに口腔組織と比較するため血清, 肝, 腎を採り実験に供した。また同一試料の血清および $^{14}\text{C}$ 標識を行っていないCTZ 20  $\text{mg}$ (力価)/ $\text{kg}$ 筋注投与してratの口腔組織についてbioassayを行ないradioassayと比較した。

### 測定方法

Radioassayは摘出組織をSample oxidizerにて燃焼処理したのちliquid scintillation spectrometerで放射能を測定した。またbioassayはcylinder methodで, $^{14}\text{C}$ -CTZ投与のsampleの血清は検定菌 *Micrococcus luteus* ATCC 9341, 培地はHIA (Difco) pH 7.2を, CTZの各組織濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633, 培地はPenassay assay agar (Difco) pH 6.6を用いた。

### 実験成績

Radioassay:各組織の移行パターンは類似しており, 歯肉は60分, その他の組織は30分にピークとなり,

以後ほぼ平行して減少した。ピーク時の濃度を比較すると腎が最も高く185  $\mu\text{g/g}$ , ついで血清77.7  $\mu\text{g/g}$ >肝27.4  $\mu\text{g/g}$ >歯肉26.8  $\mu\text{g/g}$ >顎下リンパ節20.4  $\mu\text{g/g}$ >舌17.6  $\mu\text{g/g}$ >顎下腺14.5  $\mu\text{g/g}$ >耳下腺13.5  $\mu\text{g/g}$ の順で腎および血清においては高濃度の移行がみられたが口腔組織への移行は血清の20~25%程度でありおのの口腔組織間には著明な差を認めなかった。

Bioassay:各組織とも30分でピークとなり, 以後ゆるやかに減少した。ピーク濃度を比較すると腎155  $\mu\text{g/g}$ >血清42.2  $\mu\text{g/g}$ >舌15.1  $\mu\text{g/g}$ >歯肉14.0  $\mu\text{g/g}$ >顎下リンパ節12.9  $\mu\text{g/g}$ >顎下腺11.7  $\mu\text{g/g}$ >肝11.6  $\mu\text{g/g}$ >耳下腺10.0  $\mu\text{g/g}$ の順で, 肝における低値を示した以外は, その移行パターンはradioassayと類似した。

血清の $^{14}\text{C}$ -CTZとCTZのbioassayを比較すると, ピーク濃度で約10%の減少はあったがほぼ同様のパターンを示した。

## 90. 抗生物質の腹水移行と腹膜炎の化学療法

谷村 弘・瀬戸山元一・日笠頼則  
京都大学医学部第二外科

腹膜炎の起炎菌は, 殆んどすべて腸管由来であり, 常に2, 3の菌種の混合感染であると考えられるので, 直ちに広範囲抗菌スペクトルの抗生物質による治療を開始しなければならない。

今回, われわれは広範囲抗菌スペクトルをもち, 大量投与が可能な抗生物質として, SBPCを選び, それによる腹膜炎の治療を行い, その際, 静脈内に投与した抗生物質が果して腹水中に十二分に移行し, 有効に作用していたかどうかを, 術後10日間, 腹腔ドレーンを挿入した腹膜炎27症例について検討した。

1) 対象とした腹膜炎は虫垂炎, 子宮付属器炎, 十二指腸潰瘍穿孔, 腸閉塞または外傷により惹起されたもので, 男15例, 女12例である。これらの症例にSBPC 5  $\text{g}$ , 1日1~3回, 各々2時間の点滴静注を行い, ドレーンの挿入部位別に排出される膿性腹水の1日量から, 一部採取してSBPC濃度の測定を行った。

2) SBPC 5  $\text{g}$ の術前投与により, 開腹直後に採取した腹水中に112  $\mu\text{g/ml}$ の移行を認めた。

3) SBPC 5  $\text{g}$ を1時間で点滴静注投与した際の腹水中濃度の経時的な変化は, 投与1時間後に最高値(94.7  $\mu\text{g/ml}$ )を示し, 2時間後では72.2  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間後は56.8  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間後は17.4  $\mu\text{g/ml}$ と50  $\mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度を4時間以上にわたって維持していた。

4) SBPC 5  $\text{g}$ , 1日2回, 毎日投与した際の経日的な腹水移行の推移は, 手術翌日には12.7~90.2  $\mu\text{g/ml}$ (平

51.7  $\mu\text{g/ml}$ ) の高濃度の移行を認め、その後次第に腹膜炎の回復とともに腹膜を介する腹水中への移行は漸し、5日目は平均 1.7  $\mu\text{g/ml}$ 、7日目には SBPC 5g、日2回投与にも拘らず、殆んど腹水中移行を認めなかつた。

i) 小児例でも、SBPC 183mg/kg 投与にて、腹水中2日目 26.0  $\mu\text{g/ml}$ 、5日目 5.9  $\mu\text{g/ml}$  と成人例と同一濃度が得られた。

j) Winslow 孔、回盲部、Douglas 窩の各ドレーン入部位別に排出腹水中への移行性を比較検討したが、立による相異は認められなかつた。

k) 十二指腸瘍瘍穿孔例と、腸閉塞による小腸穿孔例において、いったん腹膜炎症状の改善とともに SBPC 腹水移行が減少したものが、再び白血球増加、発熱な腹膜炎の再燃を思わせる時期に SBPC もそれと平行するように再び高濃度に腹水移行を認め、またその回復とともに完全に検出しなくなった。

3) 以上の結果から、腹膜炎時の抗生物質の腹水移行・腹膜炎の回復と比例して、濃度は低くなっていくことを示し、炎症が強いときほど腹水中に高濃度の移行がられることは、腹膜炎に対する抗生物質の経静脈投与合目性を示唆しているといえる。

## 1. 胆道感染症に対する化学療法、とくに 抗生剤の組織移行について

街 保敏・大森国雄・津田勇平  
藤本幹夫・木下博明・酒井克治

大阪市大第二外科学教室

白羽 弥右衛門

大阪市立芦原病院

最近7年間に急性胆嚢炎 28 例と急性胆管炎 89 例を験したが、これら症例の胆汁内検出菌をみると *E. coli* 最も多く、ついで *Klebsiella*, *Enterococcus* の順にっていた。また最近2年5ヵ月間の胆道系手術症例から採取された胆汁中の検出菌でもほぼ同様な結果を得た。したがって、胆道感染症に対する化学療法には、*E. coli* などのグラム陰性桿菌に有効な薬剤で、胆汁内移に優れ、しかも副作用の少ないものを選択、投与すべきである。しかし、実際には抗生剤の胆汁中での抗菌作用は接触時間によって異なり、またその移行は、胆道の塞程度によってかなり左右されるものと考えられる。そこで、まず胆汁中の *E. coli* に対する CEZ の殺菌効を接触時間別にみると、MIC 3.13 の *E. coli* に対して、CEZ が殺菌効果を充分発揮するためには、MIC 上の CEZ が胆汁中に3時間以上持続する必要がある

た。つぎに、術前肝障害のない胆石症 14 例にあらかじめ ABPC あるいは CEZ それぞれ 4g を 30 分間で点滴静注しておき、手術中の一定時間に肝組織、胆嚢壁および胆汁中に移行した抗生剤濃度を *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disc 法にて測定した。その結果、点滴静注 30 分後の CEZ は ABPC に比べて肝、胆嚢壁によく移行したが、胆嚢胆汁への移行は低かった。しかし、90 分後の総胆管胆汁では両者に差がみられなかつた。すなわち、抗生剤の種類によって臓器分布が経時的にも多少異なるようであった。胆嚢管閉塞例における胆嚢胆汁への抗生剤の移行は、非閉塞例に比べてきわめて悪かった。また、総胆管結石あるいは十二指腸乳頭炎を合併し、術中の manometric study で胆汁の流出障害を来していた症例では抗生剤の胆汁移行は不良であった。そこでさらに、閉塞性黄疸例について PTC および PTC D 施行前にあらかじめ CEZ および CET を投与しておき、胆管閉塞解除前後の胆管胆汁内 CEZ および CET を経時的に測定したところ、PTC 時には抗生剤が胆管胆汁中にほとんど認められず、PTC D 施行後でもきわめて低かった。したがって、胆道の完全閉塞を併なつた胆道感染症には胆汁移行の良否よりも、炎症の場である胆道壁への直接作用および菌血症の予防や治療効果を期待し、血中濃度のよい抗生剤を大量に使用することが必要である。また重篤な症状を伴なつたものには、化学療法とともに細菌およびエンドトキシンの供給源を観血的処置によって速かに処理することが治療の原則であると考えられる。

## 92. 閉塞性黄疸時における抗生物質の体内動態

小松 喬・岩田滉一郎・林 弘美

国井乙彦・真下啓明

東大医科研内科

〔目的〕我々は第 23 回本学会総会以来、肝障害モデルラットを作り、種々の抗生物質の体内動態を追求してきたが、今回は閉塞性黄疸モデルラットを作製し、アンピシリン (ABPC) の体内動態を正常群、 $\text{CCl}_4$  肝障害群とで比較検討した。また総胆管閉塞を解除し閉塞性黄疸を改善した際に閉塞時とは ABPC の体内動態がどのように変化するかを観察した。また臨床的な閉塞性黄疸時の ABPC の体内動態についても若干の検討を加えた。

〔方法〕 $\text{CCl}_4$  による急性肝障害、肝硬変モデルラットは前回報告したのと同様の方法で作製。閉塞性黄疸のモデルラットは、体重約 300g 前後の Wistar 系雄ラットの総胆管に挿入したカテーテルを体外に導き 1 日間栓をして閉塞性黄疸を作製。またこのラットのカニューレ



の栓をとり胆汁うっ滞を解除し、1日後、2日後のものを実験に供した。これらのラットに ABPC 40mg/kg を筋注し、4時間までの血清、胆汁を採取し、また筋注後6時間、24時間の尿を採取してこれらの ABPC 濃度を *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするカップ法あるいはディスク法で測定。同時にこれらのラットの肝組織像、血清 GOT, GPT, Al-Pase, ビリルビン値などの肝機能検査の比較を行なった。また臨床的な閉塞性黄疸患者に ABPC 500mg を筋注(経口)投与した際の血清、胆汁、尿中の濃度を経時的に測定した。

〔結果および考察〕 ①, CCl<sub>4</sub> 肝障害時にみとめられた血清 GOT, GPT, Al-Pase, ビリルビンの上昇は1日間総胆管閉塞時にはさらに上昇を示し、閉塞を解除すると下降した。②, 1日間の閉塞時の肝組織像は、胆栓や胆管の増生などの所見は著しくないが、淡明壊死などの所見が肝のところどころに認められた。③, 肝硬変では血清 ABPC 濃度は著しく高値を示すが、総胆管閉塞時にはさらに高値を示し、血中半減期も延長する。また閉塞解除1日後、2日後は血清レベルは減少する傾向を示した。④, 閉塞時には ABPC の胆汁排泄は他群に比し著しい減少を示し、閉塞を解除すると増加する。閉塞解除2日後には正常時レベルにまで改善する。⑤, ABPC の尿中排泄はこれとは逆に、閉塞時には増加し、閉塞を解除すると減少する。⑥, 臨床的な閉塞性黄疸の患者に ABPC を筋注投与した1例では、血清 ABPC 濃度はとくに異常高値を示さなかったがこれは閉塞性黄疸解除状態で測定したものであり、病期・病態の上からの検討がさらに必要である。また経口投与した1例では胆汁 ABPC 濃度は非常に低値を示した。以上、ラットにおけるような閉塞性黄疸の経過と ABPC の体内動態について今回は臨床例では検討できなかったが、ラットと同様の体内動態を示す可能性があり、閉塞性黄疸時の抗生剤投与に際しては、投与方法、投与量などにも配慮を要すると考えられる。

### 93. CEX 食後投与と空腹時投与の体内移行濃度の再検討

井本 隆・伊藤知博・宮地 繁

佐々木次郎・松崎輝宏

東海大学医学部口腔外科

セファレキシン 500mg (力価) 経口投与後の、血中濃度に対する、食事の影響について、ボランティアによる、cross over 実験を行なった結果を報告した。

実験方法：ボランティアは男性3名、女性3名の計6名で、男性の平均体重は 53.5kg, 平均年齢は 25 才で、女性の平均体重は 53.0kg, 平均年齢は 25 才で、3カ

月以内に検診を受けた結果、異常はなく、重要疾患の既往のない、中等度の体格のヒトであった。

第1回目は、実験前日の夕食後から、禁食させ、当日は朝 9:00 にセファレキシン 250mg (力価) のカプセル、2 cap を 100ml の水とともに内服させ、15分、30分、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、6時間、および8時間の10回にわたり、2ml ずつ肘静脈から採血した。この間、水 180ml を2時間、4時間、6時間後に飲ませ、800 cal の昼食を4時間後に摂取させた。

第2回目に、第1回目の実験から、1週間後に、実験当日、朝 8:30 に 640cal の朝食を与えた後、9:00 に1回目同様に、セファレキシンを内服させた。採血、およびその後の食事、水分摂取は1回目の実験と同様に行なった。

採血された血液は、約2時間、室温で放置し、遠心分離にて血清だけを取り出し、それぞれ同日に、bio-assay を開始した。bio-assay は Penassay assay agar (pH 6.6)、検定菌は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を用い、cylinder method で行なった。標準液は 1/15 M PBS (pH 6.0) にて階段希釈したものを使用した。

結果は、6例の平均では、第1回目実験の空腹時投与では、最高値は1時間後で 14.5 μg/ml, 第2回目実験の食後投与では、最高値は2時間後で 13.7 μg/ml で、全体の変動傾向は、食後投与のほうが遅れて変動した。しかし、各個人においては、空腹時投与のほうが、最高値の高いもの3例、ほぼ同じもの2例、食後投与のほうが高いもの1例であり、変動傾向も、空腹時および食後投与の両者とも、同じ傾向のもの3例、食後投与のほうが遅れるもの2例、全く異なった傾向のもの1例であった。

尿中回収については、3例だけ行なったが、特徴ある結果は得られなかった。

まとめ

平均的には空腹時投与と食後投与に大きな差はないが、各個人にあっては、食事の影響は異なっていると思われる。

### 94. 肺胞気管支系の抗生物質の吸収に関する研究(第2報)

野口行雄・松本慶蔵・井手政利

渡辺貴和雄・鈴木 寛・玉置公利

長崎大学熱研内科

本研究の目的は、気管支肺胞系における抗生物質の吸収理論を確立し、また吸入療法の基礎を得ることである。私共は第25回本学会総会において *Sisomicin* の

について報告したが、今回は Sisomicin の症例をとし、Ampicillin の症例を新たに加え、また動物実験成績を併せて報告する。

方法：1) 患者気管支内に SAB catheter にて噴霧注射、気管支造影用カテーテル (Bronchial catheter)、Leman-Ledin green catheter にて注射器で注入する方法で Sisomicin または Ampicillin を注入し、注射後1, 2, 3時間に採血、薄層カップ法で血清中濃度を測定した。濃度は体重当たりの投与量に対する比 (吸収係) で比較を行った。

2) 家兎の前頸部を切開して気管を露出し 21G エラステック針で穿刺後 Sisomicin または Ampicillin を注入し経時的に採血し同様に濃度を測定した。

成績：1) Sisomicin の吸収は注入法の差により、SAB ca. > SAB ca., Bronchial ca. となった。肺シンチグラムで Perfusion の低下を示す部分へ注入した場合には、その吸収が悪かった。Ampicillin 注入例は吸収係、肺シンチ所見がほぼ正常であった患者であったが、吸収は Bronchial ca. > Green ca. であった。Sisomicin 注入例でほぼ同様の患者の場合 Green ca. > Bronchial ca. であった。

2) 家兎の実験で Sisomicin 50 mg を 10 ml, 5 ml, 2 ml で注入した場合、その吸収は 1 ml > 5 ml > 10 ml であった。吸収の開始は 1 ml 注入が最も遅かった。Sisomicin 100 mg, 20 mg, 10 mg を 2 ml で注入した場合、吸収係数は 100 mg > 20 mg > 10 mg であった。Ampicillin 250 mg を 10 ml, 5 ml, 1 ml で注入した場合は、その吸収は 10 ml > 5 ml > 1 ml であった。Ampicillin 500 mg, 100 mg, 50 mg を 2 ml で注入した場合、吸収係数は 500 mg > 100 mg > 50 mg であった。

結論：1) 患者において Sisomicin の吸収は肺動脈が吸収に関与し、肺胞から吸収されることを示唆した。Ampicillin の吸収は、気道の末梢で行なわれるのではなく、比較的太い気管支で行なわれることを示唆し、Sisomicin の吸収とは異なる態度を示した。

2) 家兎における Sisomicin の吸収は気道の末梢で散らばることによって吸収されることを示唆した。Ampicillin の吸収は、吸収に関与する面積が大きいほど吸収がよくなり、Sisomicin の吸収とは異なる態度を示した。

## 95. 抗生剤の体内分布にかんする研究

Aminoglycoside 剤の腎内濃度

上田 泰・斉藤 篤・山路武久  
大森雅久・柴 孝也・井原裕宣  
北条敏夫・松本文夫

東京慈恵会医科大学第二内科

目的

難治性 gram 陰性桿菌感染症の増加に伴い、Aminoglycoside 剤使用の機会は増しているが、本系剤は腎を主要排泄臓器としているために、その使用に際しては腎への影響を常に考慮する必要がある。

我々は Aminoglycoside 剤の腎内貯留状況を知る目的で、以下の実験的検討を行った。

方法

体重 200g 前後の雄 Wistar 系 rat に gentamicin (GM), sisomicin (Siso) 各 10 mg/kg, amikacin (AMK) 20 mg/kg および streptomycin (SM) 100 mg/kg を、それぞれ 1 回ずつ筋注した際の腎内濃度を経時的に測定し、血中濃度、尿中濃度、他臓器内濃度などとの比較を行った。また GM, Siso, AMK については、1 回使用時と同量を 7 日間連日筋注した際の腎内蓄積性をも併せて検討した。

各濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とした薄層 cup 法により、標準液作製には pH 8.0 リン酸緩衝液を用いた。

結果

GM, Siso, AMK は筋注 1 時間後に、それぞれ 93.8  $\mu$ g/g, 100.3  $\mu$ g/g, 124.0  $\mu$ g/g の腎内濃度がえられたが、6 時間後もなお 89.4  $\mu$ g/g, 110.6  $\mu$ g/g, 86.0  $\mu$ g/g の高値をとり、以後は 84.4 時間, 69.1 時間, 68.5 時間の半減期をもって極めて緩徐に腎内から消退した。腎内におけるこれらの長時間貯留傾向は、腎髄質よりも皮質においてとくに顕著であった。なお血中からは 2 日目以降まったく検出されなくなったのに、尿中濃度はわずかながらも 7~14 日間にわたり測定可能であった。

一方、SM の腎からの半減期は 17.6 時間と短かく、1 日目以降の腎皮質および髄質内濃度は他の 3 剤より明らかに低値を示した。また 3 日目以降は尿中からは検出されなかった。

考案ならびに結語

Aminoglycoside 剤が長時間腎内に貯留される事實は、WAHLIG, ALFTHAN, LUFT によって指摘されており、本系剤が有する腎毒性との関連において、多くの議論がなされている。

今回の我々の検討でも、aminoglycoside 剤のなかで

は腎に対する毒性が比較的少ない SM 以外の aminoglycoside 剤 (GM, Siso, AMK) は、いずれも類似の腎内濃度推移をとり、とくに腎皮質内に高濃度に貯留されること、また連続使用によって、腎内蓄積性がみられることなどの結果がえられた。

以上の成績は、aminoglycoside 剤の臨床使用に際し、また本系剤の腎毒性機序を解明するうえでも有益な示唆を考えてくれるものとする。

## 96. セファロスポリンとアミノグリコシド併用時の腎組織内濃度の検討

石川清文・斉藤 玲  
上村裕樹・加藤康道  
北海道大学第二内科

〔序〕 Cephalosporin 系と Aminoglycoside 系抗生物質の併用により、臨床的には腎障害が増強するとの報告が多い。これには腎組織—とくに皮質—内への Aminoglycoside 剤の蓄積が関与しているとの考えがある。私達は Rat を用いて Gentamicin (以下 GM) の腎内濃度に対する Cephalothin (以下 CET) の影響を調べた。〔実験 1〕体重 190~330 g の雄の Wistar 系 Rat 10 匹を 5 匹づつ 2 群に分け、毎日 1 回、5 日間、1 群は GM 10 mg/kg と CET 400 mg/kg とを同時に、他の 1 群は control として同量の GM を大腿部筋肉内に注射し、最終投与後 20 時間目の腎組織内および血中 GM 濃度を測定した。検定菌は *Ps. aeruginosa* NCTC 10490、培地は Difco antibiotic medium 5 を用いた。Standard は 1/15 モル、pH 8.0 のリン酸バッファーにて作製した。腎内濃度は同じバッファーにて 5 倍に希釈して測定した。GM 腎内濃度は単独投与時、77.5~100.0、平均 92.0  $\mu$ g/g、CET 併用時、47.0~82.5、平均 60.5  $\mu$ g/g で、併用時により低く、推計学的に 5% の危険率で有意差を認めなかった。また、血中濃度は単独群で 30~47、平均 36  $\mu$ g/ml、併用群で 30~46、平均 38  $\mu$ g/ml と差を認めなかった。〔実験 2〕Rat 3 匹に CET を実験 1 の 1/2 量、すなわち 200 mg/kg 併用投与した場合、腎内 GM 濃度は平均 85.5  $\mu$ g/g と CET の影響は見られなかった。〔実験 3〕実験 1 と同量の GM、CET に加えて、Furosemide 4 mg/kg を同時投与し、GM 濃度を測定した。腎内濃度は CET 非併用群 160~235、平均 193  $\mu$ g/g、CET 併用群 85~175、平均 128  $\mu$ g/g と CET 併用群でより低値を示し、5% の危険率で有意差を認めた。血中濃度は測定限界値以下であった。〔考按〕近年重症感染症に際し、時に Aminoglycoside 剤と Cephalosporin 剤の併用が行なわれる。この場合、臨床例では腎障害増強の報告が多い。これに反し、Rat での

実験的検討例では、Cephalosporin 剤が防禦的に働くか、または少くとも障害の増強は見られないとの報告が多い。Rat の場合、例えば、GM、CET に対する感受性は人体に比べ低く、各々、7.5 mg/kg、500 mg/kg 以下では殆んど腎障害は無いものと思われる。このため、充分量の CET 投与が可能となり、詳細は不明であるが、GM の尿細管上皮細胞内への Transport を妨げ、その限りにおいて CET の併用が防禦的な意味を持ち得ると考えられる。一方、本実験で 200 mg/kg の CET 投与量では腎内 GM 濃度の低下が見られなかったように、臨床的に GM の腎内濃度に影響を及ぼし得る CET 量の投与は困難と思われ、むしろ CET の腎毒性が加わって障害が増強される可能性も考えられる。

## 97. Carbenicillin (Gripenin) 5g 急速点滴時の血中および前立腺内濃度

三品輝男・渡辺 決・大江 宏  
都田慶一・荒木博孝・藤原光文  
小林徳朗・田中重喜・近藤和秀  
前川幹雄

京都府立医科大学泌尿器科

目的：Carbenicillin (Gripenin) 5g を 30 分間に急速点滴静注にて投与した時の血中および前立腺内濃度を測定し、本剤が急性および慢性前立腺炎治療に用いるか否かを検討した。

方法：手術 3 日前から一切の抗生物質もしくは抗菌剤の投与を中止した前立腺肥大症 11 例を 5 群に分け、それぞれ前立腺摘出が行われる予定時刻の 1, 2, 3, 4 および 5 時間前に Gripenin 5g の点滴が終了するように計画した。各群の症例数は各 2 例としたが、3 時間前投与の群だけ 3 例とした。なお Gripenin 5g の点滴には、全例 30 分間を要した。

点滴開始前、終了直後および前立腺摘出時に採血し、血清分離後、冷凍保存した。各資料内の Gripenin 濃度は、*Pseudomonas aeruginosa* NCTC-10490 を検定菌とする Disc 法にて測定した。

結果：Gripenin 5g/30 min. 点滴終了直後ならびに点滴終了 1, 2, 3, 4 および 5 時間後の血清内 Gripenin 濃度はそれぞれ 260.3  $\mu$ g/ml, 113.2  $\mu$ g/ml, 84.5  $\mu$ g/ml, 74.7  $\mu$ g/ml, 22.0  $\mu$ g/ml および 27.5  $\mu$ g/ml であった。一方、同点滴終了 1, 2, 3, 4 および 5 時間後の前立腺組織内濃度はそれぞれ 78.0  $\mu$ g/g, 48.2  $\mu$ g/g, 12.5  $\mu$ g/g, 1.3  $\mu$ g/g および 24.5  $\mu$ g/g であった。

Gripenin の前立腺組織内濃度 (T) と血清内濃度 (S) との比を各症例ごとに計算した結果、1) T/S 比 20% 以下の L グループ、2) T/S 比 40~100% の M グループお

3) T/S 比 100% 以上の H グループに分けることができた。病理組織学的に L グループは腺構造少く、間質多い、fibromuscular type を、M グループは腺構造多 cystic structure を、H グループは腺構造多く inflammation の所見を呈した。

経直腸的超音波断層法により計測された各症例の推定前立腺重量と T/S 比との関係を見ると、大きい前立腺ほど T/S 比が高いように思われた。

結語：

1) Gripenin は経静脈的投与により前立腺組織内に行す。

2) Gripenin 5g/30 min. 点滴終了 5 時間後における前立腺組織内 Gripenin 濃度は、緑膿菌以外のグラム陰性菌およびグラム陰・陽性球菌の MIC を凌ぐことができた。

3) 腺構造が多いか、炎症所見のみられる前立腺組織内には、とくに高濃度の Gripenin が移行するように思われたが、この点に関しては前立腺重量との関係も否定できず、何故各症例の間で、本剤の前立腺組織内への移りが相違するののかという問題は、今後さらに検討を続ける必要がある。

4) Gripenin の経静脈的投与は、その前立腺組織内へ移行するという点からみれば、前立腺炎の治療に好適であるといえる。

### 3. Cefazolin の前立腺組織への移行

三軒久義・藤永卓治・森本鎮義

国立大阪南病院泌尿器科

北川道夫

和歌山医大泌尿器科

対象は前立腺肥大症 27 例、膀胱癌 3 例の患者から手術的に摘出した前立腺組織 30 検体で PSP test 15 分値 % 以下または BUN 25 mg/dl 以上のものは除外した。去、術前に CEZ 3.0g を生理的食塩水 500ml に溶解して 60 分かけて点滴静注した。点滴終了後 0 分から 7 週の間前立腺を摘出し、同時に採血し、血清を分離し前立腺と共に測定まで  $-20^{\circ}\text{C}$  以下で凍結保存した。測定方法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disc 法である。結果、前立腺組織内濃度の最高は点滴終了 20 分後の  $183.0\mu\text{g/g}$ 、最低は 6 時間 30 分後  $3.0\mu\text{g/g}$  であった。Prostate/Serum Ratio は 0.10 から 0.83 の範囲にあり、その平均は 0.33 であった。各名の患者から得られた血清中濃度と前立腺濃度を経的に片対数グラフ上にプロットし、回帰直線を求める。血清中では  $\log C = -0.0020t + 2.3354$  ( $r = 0.8291$ )、前立腺では  $\log C = -0.0024t + 1.8739$  ( $r = 0.7405$ ) とな

った。この時の半減期は血清中で 149 分、前立腺で 129 分である。次に CEZ 3.0g 点滴により 1.5 時間にわたり  $50\mu\text{g/g}$  以上の濃度が前立腺に検出されるので、この濃度における *E. coli* に対する殺菌作用を検討した。方法は前立腺の 15% ホモジネートを作成し、CEZ の  $50\mu\text{g/ml}$  と  $10^6/\text{ml}$  の *E. coli* を接種し、経時的に生菌数を測定した。先ず  $50\mu\text{g/ml}$  を添加して経時的に菌数変化をみると、3 時間後には殆んど菌が殺菌された。次に  $50\mu\text{g/ml}$  で 1 時間接触させ、1 時間後に  $\beta$ -lactamase により CEZ を不活化した後の *E. coli* の再増殖性を調べたところ、元の生菌数レベル  $10^6/\text{ml}$  に回復するのに約 6 時間を要した。考察：前立腺への CEZ の移行は、点滴終了後 6~7 時間にわたって *E. coli* の 90% 阻止するに十分な濃度であり、また再増殖性の実験結果も考慮に入れると、前立腺手術後および細菌性前立腺炎の化学療法としては、CEZ 3.0g 60 分点滴で 1 日 2 回 (12 時間間隔) が適当と考えられる。まとめ：1) 30 名の患者から得られた前立腺組織内の CEZ の濃度の 1 次回帰直線は  $\log C = -0.0024t + 1.8739$  であった。2) 前立腺と血清の濃度の比は 0.10 から 0.83 までの範囲にあり、平均 0.33 であった。3) 前立腺手術後および細菌性前立腺炎の化学療法として CEZ 3.0g 1 日 2 回が適当と考えられた。

(まとめ) (座長) 松本文夫

96 席に対して慈恵医大上田内科 山路武久氏から、Gentamicin の腎内濃度は Cephalothin の併用使用により低下傾向を示し、この事実が Gentamicin, Cephalothin 併用時における腎組織障害度の軽微化にも関連する可能性のあることが追加された。また上田泰教授から Gentamicin, Cephalosporin 剤併用使用による Gentamicin の腎内濃度と腎障害についてはさらに詳細な検討が必要であり、興味をもつ研究者のいっそうの研究が切望される旨の発言があった。

### 99. 高齢者における化学療法 (第 2 報)

CET およびその代謝物 (DACET) に関する薬動学的検討 (1)

尾熊隆嘉・中清水 弘

吉田 正・山田秀雄

シオノギ研究所

稲松孝思・島田 馨

東京都養育院内科

Cephalothin (CET) 投与時の体内動態は、主として、その抗菌活性によって検討されている。CET の一部は代謝され、抗菌活性を有する Desacetylcephalothin

(DACET)として存在することが報告されている。したがって、通常の Bioassay ではこの両者を区別せず測っていることになる。今回、この両者を分離定量することにより、CET の体内動態をより詳細に検討することを試みた。

血中 Cr 値、BUN 値正常な高令者 8 例に CET 2g を一定速度で 2 時間点滴投与し、血液、および尿を採取し、Thin Layer Chromatography による Bioautography にて CET、DACET を分離定量した結果、DACET が僅かながら血液中に存在することが明らかになった。そこで、CET、DACET の体内動態の概略を示すモデルを考察し点滴投与時の血中濃度、累積尿中排泄量の時間的推移を示す数式を求めた。測定値に対する各数式の当てはめには computer による繰り返しを含む最小 2 乗法を用いて行ない、一部 Hybrid 型のパラメーターを含め、各薬動学的パラメーターを求めた。その結果、求めたパラメーターから算出した計算値と測定値とは良い一致を示した。したがって、高令者に関しては、各パラメーターを用いることにより、CET、DACET の血中濃度、尿中排泄量の推移を予測する可能性が示唆された。この可能性を検討する目的で、高令者に CET 1g を 2 時間で点滴投与した場合を想定し、CET、DACET の血中濃度、尿中排泄量の時間推移を予測計算し、実際に、高令者に同一投与条件により投与した時の実測値との比較検討を行なった結果、両者はほぼ一致し、予測の可能性、およびモデルの妥当性が示された。

以上のとおり、活性代謝物 DACET を分離定量することにより、CET、DACET の体内動態をより詳細に検討すること、さらに、モデル化により体内動態を予測することが可能となった。

(質問) 佐々木次郎 (東海大)

成績の中での Des 体の量が多いと考えるが、検体処理時のアセトンの影響があるのではないか。

(答) 吉田 正 (シオノギ研究所)

アセトンによる影響はないと考える。

(追加) 中山一誠 (日大外科)

検体処理の方法を考慮すべきではないか。例えば、シクロルメタンを用いて行なうとよい。

## 100. 高齢者における化学療法 (第 3 報) CET およびその代謝物 (DACET) に 関する薬動学的検討

稲松孝思・島田 馨

東京都養育院内科

山田秀雄・尾熊隆嘉

シオノギ研究所

〈目的〉 高令者に対して Cephalothin (CET) を静脈内に投与した時の体内動態を知る目的で、血中、尿中の CET およびその代謝物である desacetyl cephalothin (DACET) を分離定量し、薬動学的な解析を行い、若年者群の成績と比較検討する。

〈方法〉 対象は高令者群 (血清 BUN, クレアチニン正常の入院患者 8 名, 平均年齢 76.9 才, 平均体重 42.6 kg, 平均クレアチニンクリアランス 40.3 ml/min), 若年者群 (健康成人ボランティア 4 名, 平均年齢 24.3 才, 平均体重 62.0 kg) の 2 群である。CET 2g を生理食塩水に溶解、持続注入ポンプを用いて 2 時間かけて静脈内に投与し、経時的に採血、採尿を行った。CET、DACET の分離定量法、解析モデルおよび薬物動態を示すパラメーターの算出方法については第 2 報で述べた。

〈結果〉 高令者群において CET 血中濃度の実測値 120' 後すなわち投与終了時に 88.1  $\mu$ g/ml のピーク値をとり、以後半減期 45.4 分のスピードで減少していく。若年者群では、120' 後に 33.7  $\mu$ g/ml のピーク値をとり、半減期は 13.4 分であった。DACET の実測値は、高令者群では、135 分後すなわち投与終了後 15 分 12.4  $\mu$ g/ml のピーク値をとり、半減期は 27.9 分、若年者群では 120 分後に 7.1  $\mu$ g/ml のピーク値をとり、半減期は 13.9 分であった。

尿は回収率は高令者群では 2 時間までに、39.6% (CET として 28.3%, DACET として 11.3%), 6 時間までに 75.7% (CET として 47.2%, DACET として 28.5%) であった。若年者群では 2 時間までに 72.0% (CET として 47.7%, DACET として 24.3%), 6 時間までに 85.4% (CET として 53.7%, DACET として 31.6%) であった。

理論式にもとづいて各々のパラメーターを算出し、2 群間で比較すると、CET の尿中への排泄速度定数 ( $k_{10}$ )、CET の尿以外の経路による消失速度定数 ( $k_{12}+k_{1d}$ )、DACET の排泄速度定数 ( $k_{20}+k_{2d}$ ) のいずれも高令者群では小さく、5% の危険率で 2 群間に有意差が認められた。CET の分布容積 ( $V_1$ ) には 2 群で有意差は認められなかった。

各症例ごとに得られた CET の尿中への排泄速度定数

とクレアチニンクリアランスの間には高い相関がうたれた。

考察) 以上の結果から, CET 2g/2hr 静脈内投与によって, 高齢者群では若年者群に比較して, CET, CET ともに高い血中濃度となること, それが主として尿中への排泄遅延によることが明らかとなった。

CET は腎から効率よく排泄される薬剤であり, その動態は, 加齢に伴う潜在性腎機能低下の影響を受けると考えられる。他薬剤でも同様の傾向を示すかは, 後の検討が必要であろう。

## 1. 腎機能障害時における抗生剤 (CS-1170) の血中および排泄動態に関する研究

大川光央・折戸松男・菅田敏明  
島村正喜・沢木 勝・中下英之助  
黒田恭一

金沢大学医学部泌尿器科

目的: CS-1170 は, セファマイシン系抗生剤で,  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を有するとされている。また筋注, 静注により高い血中濃度が得られ, 体内で代謝を受けずに活性型のまま高率に尿中へ排泄されるといわれている。われわれは, 本剤の腎機能障害における血中ならびに排泄動態について検討したので報告する。

方法: 対象は健康成人 4 例を含む種々の程度の腎機能障害を有する 21 例で, 腎機能の指標として 24 時間内因クレアチニンクリアランス (Ccr) を用いた。21 例を腎機能障害程度により, 90 ml/min 以上 4 例 (group I), 90 未満 60 ml/min 以上 3 例 (group II), 60 未満 30 ml/min 以上 6 例 (group III), 30 未満 10 ml/min 以上 3 例 (group IV), 10 ml/min 未満 5 例 (group V) に分け, group 別検討に供した。方法は CS-1170 1.0g 5% ブドウ糖あるいは生食水 200 ml に溶解の上, 1 時間かけて点滴静注し, 点滴開始後 1, 2, 4, 6 時間目血中濃度および 0~2, 2~4, 4~6 時間の尿中濃度を測定した。なお濃度測定は, *Micrococcus luteus* ATCC 11411 を検定菌とする薄層カップ法で行った。

本剤の薬動学的解析は, IBM 375/125 電子計算機より, くり返しつき最小 2 乗法プログラムを用い one compartment open model にしたがって行った。

結果: 1) 血中濃度はいずれの group でも点滴終了時 1 時間値が最高であった。また group I~V の血中濃度半減期はそれぞれ平均 0.85, 1.1, 3.9, 4.6, 14.3 分と計算され, 腎機能の低下とともに延長した。なお腎機能と消失速度定数 ( $k_{el}$ ) との間には有意の相関関係

が認められ,

$$k_{el} = 0.024 + 0.0074 C_{cr}$$

の回帰直線方程式が得られた。2) 尿中排泄量を点滴開始後 6 時間までの尿中回収率で見ると, group I~V でそれぞれ平均 75.1, 62.9, 52.6, 24.9, 8.0% で腎機能の低下とともに減少した。3) group I~V の分布容積はそれぞれ平均 10.9, 6.3, 11.0, 12.3, 9.2 L で腎機能と分布容積の間には有意の関係は認められなかった。なお group II が低値を示したが, 他 group に比し体重が少なかったことが 1 因と考えられた。4)  $C_{cr}$  と本剤の血清クリアランスおよび腎クリアランスの間にはいずれも有意の相関関係が認められた。

考按: 種々の腎機能を有する症例に CS-1170 を点滴静注した際の動態を one-compartment open model にしたがって薬動力学的手法により解析し, 血中濃度の持続を支配する消失のパラメータである消失速度定数と腎機能の 1 つの指標である  $C_{cr}$  との間には有意の相関関係が認められたが, 血中濃度の高さを支配するパラメータである分布容積の間には有意の関係は認められなかった。また本剤の主排泄経路は腎であることが確認された。

## 102. Amikacin 点滴静注による血中濃度

沢江 義郎

九州大学医療技術短大

八田 喜弘

国立九州がんセンター内科

近年, 急性白血病や悪性リンパ腫など出血傾向の著明な症例や末期癌症例に, グラム陰性桿菌による感染症の合併をみることがしばしばであり, アミノグリコシッド系抗生剤の静脈内投与が望ましい場合が増加している。われわれは第 24 回本学会総会において, Dibekacin の点滴静注により得られる血中濃度を筋注によるものと対比した成績を報告したが, 今回は Amikacin (AMK) について検討したので報告する。

28 才から 33 才, 体重 59~68 kg の健康男子 3 名について, AMK を Cross over して投与した。AMK 200 mg の筋注時は, 注射前, 注射して 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後に, ソリタ T-3 液 200 ml に AMK 200 mg, 400 mg を溶解し, 1 時間かけて点滴静注した時は, 注射開始前, 開始後 30 分, 点滴終了直後, 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後に採血した。さらに AMK 200 mg を 30 分間で点滴静注したときも同様に採血した。また, 注射開始時から終了後 6 時間までの全尿を採取し, 尿量測定, 尿検査を施行した。血清および尿中の AMK 濃度は *B. subtilis* を検定菌とする標準カップ法により行い, 標準

曲線の作成にはコンセーラ、および pH 8.0, 1/15M リン酸緩衝液を用いた。

AMK 200mg の筋注では、3名の平均の血中濃度は1時間後に 16.8 $\mu$ g/ml のピークとなり、2時間後 9.5, 6時間後 1.5 $\mu$ g/ml であった。AMK 200mg を1時間かけて点滴静注したときは、点滴終了時にピークとなり、平均値で 15.7 $\mu$ g/ml であり、1時間後 10.2, 6時間後 0.9 $\mu$ g/ml で、両者の血中濃度曲線はほぼ一致した。AMK の尿中排泄量は筋注では2時間までに 50%, 6時間までに 95% で、点滴ではそれぞれ 70%, 95% と点滴時間を考慮すると一致した。

つぎに、点滴時間を 30 分と短縮したときの血中濃度をみたところ、点滴終了時に 25.3 $\mu$ g/ml の鋭いピークが得られ、1時間後 10.6, 2時間後 7.0, 6時間後 1.1 $\mu$ g/ml であり、血中濃度の低下が促進された。しかし、尿中排泄量は点滴終了2時間後までが 63%, 6時間後までも 84% と低下していた。

AMK 400mg の1時間点滴静注では終了直後に 39.1 $\mu$ g/ml のピークがあり、1時間後 20.0, 6時間後 2.0 $\mu$ g/ml で、明瞭な Dose-response が認められた。尿中排泄量は2時間までに 73%, 6時間までに 89% であった。

いずれの場合も尿所見には明らかな変化は認められなかった。

以上のことから、AMK を 200ml の輸液に溶解し、1時間かけて点滴静注したときには、筋注と同様に使用し得ると考えられる。

### 103. アミノ配糖体抗生剤の薬動学的研究. 3

Tobramycin の1回筋注ならびに静脈内持続注入時の血中濃度について

山作房之輔・鈴木康稔  
水原郷病院内科

井上俊昭・後藤昌司  
塩野義製薬

平均体重 61.6 kg の健康成人男子 4 名に cross over で TOB 100mg の筋注, 100mg をそれぞれ 30 分, 1 時間, 2 時間かけて自動注入機により等速度で静脈内に注入した際の血中濃度を *B. subtilis* PCI 219 株を用い、ヒト血清稀釈液を標準液とする薄層 cap 法により測定した。測定値は one compartment open model を用い、computer により薬動学的解析を行なった。各群の parameter は表のとおりであった。

(表 1)

	Ka	Kel	Vd
100 mg 筋注	3.6~9.4	0.53~0.71	10.6~16.7
100 mg/30 分注入		0.52~0.92	9.9~11.4
100 mg/1 時間注入		0.65~1.07	8.8~13.2
100 mg/2 時間注入 (2 例だけ)		0.57~0.61	10.0~11.1

また、計算上の血中濃度ピーク ( $C_{max}$ ) と 3.13 $\mu$ g/ml 以上の持続時間はそれぞれ

(表 2)

	$C_{max}$	>3.13 $\mu$ g/ml
100 mg 筋注	4.33~7.62	1.23~2.12 時間
100 mg/30 分注入	7.74~8.43	1.67~2.02 時間
100 mg/1 時間注入	5.36~7.50	1.24~2.01 時間
100 mg/2 時間注入	5.37~5.78	2.02~2.22 時間

で、1時間で 100 mg を注入した際の血中濃度が筋注に近似と思われたが、各個人による個人差がみられたので、各群ごとの血中濃度を平均し、解析して  $C_{max}$  と >3.13 $\mu$ g/ml 持続時間を求めた。

(表 3)

	$C_{max}$	>3.13 $\mu$ g/ml
100 mg 筋注	6.41	1.83 時間
100 mg/30 分注入	8.14	1.84 時間
100 mg/1 時間注入	6.81	1.63 時間
100 mg/2 時間注入	5.64	2.18 時間

となり、 $C_{max}$  では1時間注入が、>3.13 $\mu$ g/ml 時間では30分注入が筋注に近似であった。

次に筋注群 4 名の parameter の平均を求めると  $Ka$ : 6.2,  $Kel$ : 0.59,  $Vd$  12.4 となり、この平均 parameter により血中濃度を計算すると  $C_{max}$ : 6.30 $\mu$ g/ml, >3.13 時間 1.70 時間となり、表 3 の平均血中濃度から求めた  $C_{max}$ , >3.13 $\mu$ g/ml 時間と概ね一致した。静脈内注入群の 3 群 10 例の平均 parameter は  $Kel$  0.69,  $Vd$  10.6 となり、この平均 parameter により 100mg, 95mg, 90mg を 1 時間で注入した際の  $C_{max}$ , >3.13 時間を計算すると

	$C_{max}$	>3.13 時間
100 mg/1 時間注入	6.81	1.74 時間
95 mg/1 時間注入	6.47	1.66 時間
90 mg/1 時間注入	6.13	1.54 時間

となり、95 mg/1 時間注入が筋注時に最も近似であった。

以上を総合すると、われわれの検討した 3 種の静脈内注入法の中では 100 mg を 1 時間で注入する方法が最も筋注時の血中濃度と近似と考えられた。

## 1. Tobramycin の点滴静注時における体内動態

斎藤 玲

北大第二内科

aminoglycoside 系抗生剤は、筋注投与が通常行なわれている。しかし、患者の状態によっては、筋注が不可行な時や、また静注に頼らざるを得ないこともある。そこで、その神経毒性や腎毒性のため、血中濃度を一定レベル以上に上げることは危険を伴うものであり、Penicillin、Cephalosporin 系抗生剤のように大量使用することはできない。そのため、静注を行なう時は、点滴静注により、投与量、投与時間を慎重に行なうべきである。Tobramycin を用いて、点滴静注を行ない、その血中濃度の推移を測定し、さらに compartment model にて解析を試みた。

方法：健康成人男子 5 名（年齢 21～26 才，体重 58～75 kg， $C_{cr}$  正常）に、Tobramycin 60 mg を cross over で 1 時間および 2 時間かけて点滴静注を行ない、同時に血液および尿を採取した。薬剤濃度測定は、*subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層平板デュープ法で行なった。得られた成績について、シオノギ研（山田秀雄，尾熊隆嘉）で、解析を行なった。

結果：1 時間点滴静注時における血中濃度の推移は、測定値でみると、20 分 2.41  $\mu\text{g/ml}$ ，40 分 4.23，1 時間終了時 4.95 と最高を示した。1 時間 20 分 4.03，1 時間 40 分 2.53，2 時間 1.68，3 時間 1.31，5 時間 0.66，7 時間 0.20 であった。尿中排泄率は 8 時間で 57.6% であった。この成績は、既に報告した、8 名の腎機能正常者における、60 mg 筋注時のものと近似の値であった。2 時間点滴静注では、40 分 1.11  $\mu\text{g/ml}$ ，80 分 2.19，1 時間終了時 3.06，2 時間 20 分 2.25，2 時間 40 分 1.34，3 時間 0.81，4 時間 0.27，8 時間 0.08 であった。尿中排泄率は 8 時間で 63.7% であった。

この成績から、one compartment method により、 $t_{1/2}$  減時間 は 60 mg/1 hr 43.5 分，60 mg/2 hr 56.3 分， $t_{1/2}$  減少率は 0.955，0.739，分布容積は 6.62，9.33 L であった。

血中濃度の推移は、1 時間点滴の場合は、two compartment model による解析のほうが、残差平方和が各例とも小さくなり、one compartment model より、よりよく当てはまっていた。2 時間点滴の場合は、残差平方和は両 model にて殆んど差がなかったが、各パラメーターの標準誤差から、one compartment model のほうが、よりよく当てはまると考えられた。点滴時間の差により、血中濃度パターンとの差が生ずることの要因は不明であり、さら

に検討を要する課題である。

## 105. 抗生剤点眼液の投与回数による房水内移行、結膜嚢濃度の変化について

葉田野 博・徳田 久 弥

杏林大学眼科（主任：徳田久弥教授）

目的：現在使用されている抗生剤点眼液が何回点眼されるとどの程度房水内に移行するのか、また結膜嚢にどれだけ残留するのか、さらに血液にどのくらい吸収されるのかについては一部の薬剤をのぞいては意外に知られていない。これらのことを知ることは疾患に対する適応を知る上で重要なことと思われる。そこで、これらのことを知るため家兎を用い検討した。

方法：使用薬剤は CP+CL，EM+CL 点眼液と GM 点眼液で現在市販されているものである。これらの点眼液を家兎の 1 眼に 1 回だけ 0.01 ml を、1 分毎 5 回、総点眼量 0.05 ml，5 分毎 5 回、総点眼量 0.05 ml を点眼し、点眼後 5 分，15 分，30 分に血液および両眼の房水を採取し、その抗生剤の移行濃度を測定した。また同時に結膜嚢残留濃度を測定した。

測定方法は *B. subtilis* PCI 219 を指示菌とする薄層カップ法、結膜嚢残留濃度はメーバーディスク法にて行なった。我々の方法では最小測定可能濃度は GM，EM 0.1  $\mu\text{g/ml}$ ，CP は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  である。

### 結 論

- 0.01 ml 1 回の点眼では CP+CL，EM+CL，GM いずれの点眼液でも房水内には移行はしない。
- 0.01 ml を 1 分毎に 5 回あるいは 5 分毎に 5 回の点眼では、EM+CL に多少房水内移行が認められるが CP+CL，GM は認められない。
- 0.01 ml を 1 分毎 5 回、あるいは 5 分毎 5 回の点眼では、その血清内移行は EM+CL，CP+CL，GM いずれの場合も認められ、とくに CP+CL に著しい。
- いずれの点眼法でも点眼液の結膜嚢残留は認められ、1 分毎 5 回が他の点眼法より若干濃度が高い。

## 106. KW-1062 点眼液に関する研究 1

眼組織内移行

大石 正 夫・西 塚 憲 次

本山 まり子・小 川 武

新潟大学眼科

目的：アミノ配糖体系抗生剤、KW-1062 を点眼液として眼局所応用するために基礎的検討を行った。

方法：本剤の 0.3% 水溶液を家兎眼に 5 分毎 5 回点眼して、30 分，1 時間，2 時間，4 時間および 6 時間後に



眼球を摘出して、各眼組織内濃度を測定した。なお、今回は健常眼での測定の他に 10% NaOH による角膜腐蝕眼を作製して炎症眼における移行も比較検討した。

濃度測定には *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする、薄層平板カップ法によった。

結果：

i) 健常眼。外眼部組織には 0.09~6.78  $\mu\text{g/g}$  の移行濃度で、眼瞼、強膜、球結膜、外眼筋および角膜の順に移行がみとめられた。前房水内には 0.19~0.54  $\mu\text{g/ml}$ 、硝子体には極めてわずかの移行が認められたにすぎず、他の眼球内部組織には移行は証明できなかった。

全身血中にはわずかな移行がみとめられたにすぎない。

ii) 炎症眼。外眼部組織へは 0.14~60.68  $\mu\text{g/g}$  の範囲で高い移行濃度を認めた。とくに角膜には 1.36~60.68  $\mu\text{g/g}$  でもっとも高濃度が証明された。前房水へは 0.5~68.25  $\mu\text{g/ml}$  でやはり高い濃度がみとめられた。その他の眼球内組織へは、虹彩毛様体 0.12~2.59  $\mu\text{g/g}$  とかなりの移行を示したが、その他はいずれも低濃度であった。

全身血中へは 0.03~0.66  $\mu\text{g/g}$  の移行濃度をみとめた。

iii) 比較。炎症眼においては、健常眼よりも移行濃度が高い傾向がみられ、いずれの組織にも健常眼の数倍から数 10 倍、組織によっては 100 から 200 倍もの高い移行濃度がえられた。とくに角膜組織に 252 倍の高濃度がみられたことは注目すべきことである。

考按：0.3% KW-1062 点眼液の点眼により主として外眼部組織へ移行することが知られた。とくに炎症眼においては健常眼よりはるかに高濃度の移行が証明され、内眼部組織へもかなりの移行を認め良好な成績であった。KW-1062 の抗菌作用と考えあわせて、緑膿菌をはじめ、グラム陽性、陰性菌眼感染症に対する有用な局所用製剤となりうるものと考えられた。

## 107. 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 4 報)

2, 3 の抗生剤の髄液中濃度半減期および髄液中移行量について

森川嘉郎・春田恒和  
藤原徹・小林裕  
神戸市立中央市民病児小児科

(目的) 我々はすでに本学会で家兎ブドウ球菌性髄膜炎において抗生剤投与後 30 分, 1 時間, 2 時間での髄液, 血中濃度および髄液血清比を求めて抗生剤の髄液中への移

行について報告してきた。また他の研究者も同様の方法を用いている。しかし、このように検体採取のポイントの少ない実験法では髄液中移行に関して抗生剤間の細い優劣を論じるには不十分であることが多いように思われた。そこで今回は検体の頻回採取によって、Cefazolin (CEZ), Carbenicillin (CBPC), Ampicillin (ABPC), の髄液中濃度半減期と髄液中への移行率ともいうべき値を算出し、これらの薬剤の Bioavailability の検討を行った。

(方法) 白色健常家兎 (体重 2kg 前後) の大槽内に黄色ブドウ菌 (209P 株) を注入し、24 時間後に実験に供した。ABPC, CBPC, CEZ を 100mg/kg one shot 静注し、同一個体から 15 分毎に髄液, 血液を採取し抗生剤濃度を測定した。測定法は *B. subtilis* を検定菌とした paper disk 法で、標準曲線には pH 7.0 磷酸緩衝液を使用した。血中, 髄液中濃度半減期はこれらの濃度減少が 1 次反応速度式に従うとして最小 2 乗法で求めた。また髄液中移行率は髄液中濃度曲線下面積 (Area Under Curve: AUC (CSF)) と略すと AUC (serum) の比から求めた。

(結果) 最高髄液中濃度とそれに達する時間は ABPC: 4.45  $\mu\text{g/ml}$ , 30 分; CBPC: 9.54  $\mu\text{g/ml}$ , 15 分; CEZ: 9.2  $\mu\text{g/ml}$ , 45 分であった。また血中, 髄液中濃度半減期は ABPC: 25 分, 52 分; CBPC: 18 分, 23 分; CEZ: 43 分, 116 分であった。2 時間までの髄液中移行率 (AUC(CSF)/AUC(serum)) は ABPC: 16.8%, CBPC: 11.6%, CEZ: 7.3% であった。

(考察) 一般論としては髄膜炎の治療では最高髄液中濃度が高く、髄液中濃度半減期が長く、髄液中移行率の高い薬剤が理想的であるが、3 薬剤間では髄液中濃度は CBPC, CEZ, ABPC, 半減期は CEZ, ABPC, CBPC, 移行率は ABPC, CBPC, CEZ の順に良好で、3 項目とも 1 位になる薬剤は異なり、いちがいにはどの薬剤が優れているかは決定困難であった。とくに AUC からみた移行率は MIC を越えた部分でないと意味がなく、したがって想定する菌についても考慮する必要がある。しかしながら ABPC は髄液中濃度は低いものの、髄液中濃度半減期がかなり長く、髄液中移行率も高く、とくに髄液中濃度のバラつきが小さい点から全体的にはすぐれた薬剤であると考えられた。

いずれにしても髄膜炎治療上重要なことは抗生剤これらの性質を知った上で、髄液中濃度が起炎菌の MIC を十分に越え、かつ長時間維持できる投与量、投与方法を決定することと考えられた。

## 18. 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析

緑膿菌に対する Pipemidic acid, AB 206 および Polymyxin B の効果

尾花芳樹・西野武志  
京都薬大微生物

既に我々の教室ではマウス実験的緑膿菌感染症を対象 Sulbenicillin, Carbenicillin などの合成ペニシリンあるいは Gentamicin, KW-1062 などのアミノ配糖体生物質の治療効果を投与方法の面から解析を行ってきてり、その結果、治療効果を左右する因子は Sulbenicillin, Carbenicillin のように有効濃度の総維持時間を必とするグループと Gentamicin, KW-1062 のように有効濃度の高さを必要とするグループに大別してきた。今、緑膿菌に有効な化学療法剤 AB 206, Pipemidic acid (PA) とペプチド系抗生物質 Polymyxin B (PLB) 投与方法に関する実験的解析を試みたので報告する。

(1) 感染治療実験では、菌液を腹腔内に接種し感染時間後、各種投与スケジュールによって経口投与あるいは皮下投与し、生残率および腹腔内菌数の消長を検討した結果、AB 206 1, 2, 3 回の治療効果 ( $ED_{50}$  値) マウス当たりそれぞれ 1.77mg, 2.08mg, 1.58mg であり、PPA のそれは 2.89mg, 2.50mg, 3.20mg であり頻回投与の効果変動はほとんど認められず、また B の場合は、それぞれ 0.237mg, 0.376mg, 0.289mg であり頻回投与の治療効果は単投与に比べ若干悪くなる傾向にあった。さらに腹腔内生菌数の消長を検討した結果、1 回投与では 3 剤ともに投与量に応じた増殖抑制時間 (lag time) と生菌数の減少を認めた。また頻回投与では AB 206, PPA は 2.50mg/mouse, PLB では 3mg/mouse と総投与量を一定にし、それぞれ 1, 2, 6 回分割して投与したが、その結果、AB 206 および PPA では 1 回投与も 2, 4, 6 回の頻回投与も生菌数の少率や lag time の長さはほとんど変わりがなかった。しかしながら PLB では生菌数の減少率などは 1 回投与が最も良く、2, 4, 6 回の頻回投与では、ほとんど菌数の減少は認められなかった。

(2) 感染菌を用いた時の腹腔内薬剤濃度を測定した結果、3 剤ともに投与 1 時間後にピークが認められ、長時間 (3~5 時間) において持続的であった。

(3) *In vitro* 抗菌力は 3 剤ともに 30~120 分で強殺菌性を示した。

以上のようなことから、合成化学療法剤 AB 206, PPA およびペプチド系抗生物質 PLB の治療効果を最大限発揮させるためには、これらの薬剤は比較的持続性が

あるため、有効濃度の総維持時間よりもむしろ有効濃度の高さが重要な因子となりうることを示唆される。しかしながら AB-206, PPA などは *in vitro* 抗菌力の結果から、あまり dose response がないため、その点を考慮した上での投与量の決定がポイントになると考えられる。また PLB の場合は毒性が非常に高いため、この点も充分考慮しなければならないと思われる。

## 109. 化学療法剤の投与方法に関する研究

大腸菌、肺炎桿菌に対するセファロスポリン、セファマイシン系抗生物質の効果

大槻雅子・宇津井幸男  
平井芳美・西野武志  
京都薬大微生物

目的：私どもは化学療法剤の投与方法に関する実験的解析について一連の研究を行ない報告してきた。今回、大腸菌、肺炎桿菌に対するセファロスポリン、セファマイシン系抗生物質の効果について検討したので報告する。

方法：E. coli ST-0198, K. pneumoniae に対する Cefazolin (CEZ), CS 1170, SN 107, Cefamandole (CMD) の効果をマウス実験的感染症に対する治療効果、肺炎桿菌感染時の薬剤のマウス腹水中濃度、薬剤治療時のマウス腹腔内菌数の変化、殺菌作用、薬剤除去時の菌の再増殖等の面から検討した。

結果および考察：マウス実験的感染症に対する治療効果を投与間隔を 1 時間、投与回数を種々組み合わせて検討した結果、大腸菌感染症の場合には 4 薬剤とも投与回数を増しても治療に要する総投与量に大きな変化は認められなかった。一方、肺炎桿菌の場合には投与回数を増すほど治療に要する総投与量は減少し、この傾向は SN 107 治療時に顕著であった。次に、肺炎桿菌感染時のマウス体内における薬剤濃度の推移を検討した。各薬剤を mouse 当たり 1, 0.5, 0.25mg 1 回皮下治療した場合、いずれの薬剤も投与量に応じた腹水中濃度が得られ、0.25mg/mouse 投与時には 60~90 分の間、有効腹水中濃度が維持されていた。薬剤治療時における腹腔内菌数の消長は、大腸菌の場合総投与量を  $ED_{50}$  付近とすると薬剤投与による菌数の減少はほとんど見られず、薬剤が生体内に残存していないと思われる 6~9 時間後から菌数の減少が認められた。肺炎桿菌を用いた場合の腹腔内菌数は大腸菌感染時とは異なり、SN 107, CMD では投与回数が増すと薬剤投与により減少した菌の再増殖は抑制され、lag time も長くなった。しかし、CEZ, CS 1170 ではこの作用は少し弱いようであった。最後に *in vitro* での抗菌作用を殺菌作用の面から検討した。大腸菌と肺炎桿菌を用いた場合の殺菌作用を比較するといずれの薬

剤も肺炎桿菌を試験菌とした場合のほうが、殺菌作用は劣り、とくに SN 107, CMD では 10 MIC 濃度 1 時間作用では菌的な作用しか認められなかった。また、薬剤作用後 1, 2, 4 時間目に薬剤を除去すると、大腸菌、肺炎桿菌いずれの場合も 10 MIC 濃度作用においてある程度の lag が認められた。

以上、CEZ, CS 1170, SN 107, CMD の大腸菌肺炎桿菌感染症に対する治療効果は *E. coli* ST-0198 を用いた場合、必ずしも頻回投与により有効濃度を長時間維持する必要はなく、1 回に適当量を投与する方法でも充分治療効果が期待でき、*K. pneumoniae* 感染症の場合には最小有効濃度を長時間維持することにより治療効果は良くなると思われる。このような *in vivo* の効果は *n vitro* の短時間殺菌作用、薬剤除去時の菌の再増殖抑制効果を検討することによって、ある程度の推測を得ることができると思われる。

## 110. 腎不全時の化学療法に関する研究 (続報)

教室考案の Aminoglycoside 剤使用法を用いての臨床的検討

上田 泰・山路武久・斉藤 篤  
大森雅久・柴 孝也・井原裕宣  
北条敏夫・松本文夫

東京慈恵会医科大学第二内科

目的：

我々の考案した腎不全時の aminoglycoside 剤使用公式の有用性については既に本学会で報告した。今回は gentamicin (GM), dibekacin (DKB), tobramycin (TOB) および amikacin (AMK) について教室考案の使用公式から算出した初回量および維持量を腎不全患者の感染症に使用し、その臨床成績を検討した。

対象ならびに方法：

対象は腎機能低下を呈する感染症患者 22 例 (男 18 例, 女 4 例) で、年齢は 25~79 (平均 48.7) 才, 体重は 38~63kg, creatinine clearance (Ccr) は 7~69 ml/min である。感染症は尿路感染症 12 例, 肺炎 6 例, 腹膜炎 3 例, その他 2 例で、原因菌は *E. coli* 3 例, *K. pneumoniae* 7 例, *Ps. aeruginosa* 6 例, *S. marcescens* および *C. freundii* 各 2 例, その他 3 例, また各原因菌に対する使用抗生剤の MIC は 0.4~6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

患者体重および Ccr から GM (2 例), DKB (2 例), TOB (5 例), AMK (13 例) の初回量および維持量を算出し、各剤を 8 時間または 12 時間間隔で 6~40 日間筋注した。各抗生剤使用中は随時血中および尿中濃度を測

定した。

成績：

本法を用いた臨床成績は 22 例中著効および有効例をあわせて 14 例であったが、薬剤間での差はみられなかった。腎機能別にみた臨床効果では Ccr 30ml/min 以下の症例が効果の不十分な傾向があったが、高度腎機能低下症例にも本法が有効な例もみられた。無効例は 5 例で、その全てに重篤な基礎疾患が存在した。感染症別臨床効果の検討では尿路感染症 2 例および肺炎 3 例に無効例があったが、その他の感染症は全て有効であった。尿路感染症で臨床的には有効であったが細菌学的に無効の 3 例は全て尿流障害を有していた。

抗生剤の使用間隔と臨床効果の検討では、8 時間間隔使用では 15 例中 11 例, 12 時間間隔では 7 例中 3 例に有効例がみられた。

各抗生剤使用中の血中濃度の peak 値は GM, DKB, TOB では 8~10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , AMK では 9~20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であったが、trough 値は 4 剤とも 2~5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で各薬剤間に著明な差はみられなかった。尿路感染症例においては各抗生剤の尿中濃度は原因菌に対する MIC 以上の値が得られた。

考按ならびに結語：

GM, DKB, TOB および AMK を教室考案の使用公式を用いて 22 例の腎不全を有する感染症例に使用した結果、14 例が有効~著効を示したが、腎機能高度低下症例に効果不十分な傾向がみられた。一方、重篤な基礎疾患を有する症例では当然のことながら無効例が多く、化学療法成果の期待できない一面もみられた。

各抗生剤とも連続使用によっても体内蓄積はみられず、しかも有効血中濃度は維持されており、本法は臨床面でもその有用性が実証された。しかし本法は 8 時間間隔よりも 12 時間間隔使用例に無効例が多い傾向があり、使用間隔についてはさらに一層の検討を要しよう。

## 111. 手術後感染防止における抗生剤の局所使用の意義

佐藤 毅・依光好一郎・岩井重富  
鈴木俊明・平良勝彦・長沢徹郎  
高松和郎・白 東 弘・大島聰彦  
坂部 孝

日本大学第三外科学教室

我々は以前から、上腹部消化管手術後の感染防止を目的とした腹腔内注入法につき研究してきた。すなわち術中に腹腔内に、抗生剤を注入し、術後全身性には使用しない局所使用群と、全身性に 1 日 2g づつ、術後 5 日間使用した全身使用群とについて、術後感染の頻度を検

した結果、両群ともほぼ同じ感染率であった。ゆえに感染予防的抗生剤使用法としては、局所使用でも有効効果があるとの結論に達し、第 21 回本学会総会に報告した。そこで今回は、抗生剤を 1g 腹腔内に注入することによる術後感染防止の効果を検討する目的で、二重盲法を行ったのでその成績を報告する。二重盲検法は明治製菓薬品部に依頼し、識別不能の ABPC 1g おぼんニットール 1g のサンプルを作成してもらい、術終了時に各薬剤を 50cc の生水に溶解して、腹腔および腹壁創内に注入した。なお対象症例は年令 65 以下、心電図上に変化なく、また著しい低蛋白血症、血のないものとした。

対象症例は、抗生剤使用群 66 例、偽薬使用群 65 例、合計 131 例である。そのうち男性は両群とも 39 名づつ、女性は抗生剤群 27 名、偽薬群 26 名であった。両群について、年令別分布、宿主条件を検討したところ、認めなかった。しかし術後感染頻度では、抗生剤群 4 例 (6.0%)、偽薬群 65 例中 15 例 (22.7%)、抗生剤群の感染頻度は有意に少なかった。また感染の別頻度においてもいずれも抗生剤群に低率であった。各疾患別術後感染頻度では、偽薬群の胃悪性疾患例および胆道系疾患に高率であった。両群の術後 9 日目まで温度表を作り検討してみると、抗生剤群では術後 4 日で平熱にもどるのに対し、偽薬群では前者にくらべ 1 日遅れて平熱にもどることがわかった。白血球数に前後の検討を加えてみると、偽薬群では術後 3 週間経過してもなお抗生剤群に比べ高く、1000 近い開きがあった。両群において術後の S-GOT および  $\alpha_1$  グロブリン分画を検討してみたところでは、感染がある、なしかわからず、特色は見出されなかった。

これらの成績から、術後感染防止に使用される抗生剤の効果は明らかであるが、前回の我々の臨床実験成績とあわせると、手術中に 1g 程度の局所投与で充分その効果を達することが可能であるとの結論に達しここに示した。

## 急性白血病治療中の感染予防

腸内殺菌と感染症の頻度について

植田高彰・正岡 徹・柴田弘俊  
田窪孝行・中村博行・吉武淳介  
大阪府立成人病センター

急性白血病治療中の白血球減少時の合併感染症を防止するための感染予防法につき検討した。症例は、寛解療法中の急性白血病患者であって、昭和 49 年から 52 年の 4 年間に、一般病室において抗生物質などの含吸入・内服 (腸内殺菌) を行なった 54 例である (感

染予防施行群)。対照としては、昭和 44 年から 48 年までに入院し、上記の処置を行なわなかった急性白血病患者 42 例をとった (未施行群)。

感染予防の方法：昭和 46 年から 52 年までの 7 年間に、血液培養陽性例は 92 例である。このうち、*P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *E. coli* などのグラム陰性桿菌血症が 74% を占めていることから以下の薬剤を使用した。含嗽；KM 1g, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50ml, AMPH-B syrup 5ml を滅菌蒸留水 500ml に溶解し、1 日で全量を使用する。吸入；KM 0.1g, AMPH-B 5mg を 1 日 2 回、ネブライザーで吸入する。内服；PL-B 100mg, (KM 0.5g), Nystatin 100 万単位を 1 日 3~4 回内服し、多剤耐性 *Str. fecalis* 製剤を 3~4g 併用投与した。

成績：感染症の定義；血液培養陽性例、尿細菌培養陽性例などの起炎菌の確定している症例以外では、輸血や薬剤の反応による発熱を除き、原則として 2 日以上 37.5°C 以上の発熱をみた症例を感染症を合併したとみなした。5 例を除き 49 例で感染症の発症をみた。ほとんどの症例が菌血症、または菌血症の疑い (血液培養を施行しなかったか、または陰性であったが、患者の Resident flora から検出していた菌に対して化学療法を行ない有効であった例) であった。感染予防施行群および未施行群の入院日数は、それぞれ 3,799 日、および 3,032 日であった。これらのうち、好中球数 500/cmm 以下の日数は、2,178 日 (57.3%)、および 1,609 日 (53.1%) であった。好中球 500 以下の日数のうちで感染症を発症した日数は、それぞれ 637 日 (29.2%) および 565 日 (35.1%) で、有意の差がみられた。さらに好中球数 100/cmm 以下の病日について検討すれば、感染予防施行群では 998 日 (26.3%) あり、このうち感染症をみたのが 356 日、35.7% である。これに比して、未施行群では、663 日 (21.9%) のうち 308 日、46.5% に感染症の発症をみ、より顕著な傾向を示した。無菌室入室群では、総入室日数の 77.6% の 432 日において好中球 500 以下で、このうち 82 日、19% で感染症の発症がみられた。また、これらの患者の完全寛解率および感染症死亡率は、感染予防施行群では、75.9% および 11.1%、未施行群では、42.1% および 28.6% であった。

結語：抗生物質の予防的投与は、耐性菌やより難治性の細菌感染症を来す危険性があることから、確かに多くの問題を含んでいる。しかし、強力な抗白血病剤の投与が長期生存への大きな要素である今日、数週間という短期間に、しかも目標とする菌をかなりしばって抗生物質予防的投与を行なうのは、かなり意味のあることと考えられる。

### 113. 術前・術中における胃内細菌叢の菌数について

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

胃全剝後の術後縫合不全による腹膜炎や腹腔内膿瘍等は疾患の予後を左右する重大な合併症である。今回、われわれは、それらの動態について何らかの知見を得る目的で術前・術中での胃内細菌叢の菌数を主体に若干の検討を加えた。術前胃液菌検査では総計 119 例中 110 例、92.4% が菌陽性となった。胃液内菌種では緑連菌が 66 株と最も多く、次で口在性ナイセリア 44 株、酵母様菌類 27 株と、いわゆる口腔内常在菌の検出率が高い。術前胃液内菌種と菌数との関係では緑連菌 65 株中、菌数が 300 以上の株は 32 株、49.2% で肺炎桿菌の 5 株、41.7%、口在性ナイセリアの 15 株、37.5%、酵母様菌類の 4 株、15.4% よりもやや高い値を示している。疾患別に分類すると胃癌が 42 株、59.2% と最も多く、次で胃潰瘍 19 株、26.8%、十二指腸潰瘍 10 株、14.1% となっている。胃・十二指腸疾患の術前胃液をヒスタミン法に準じて採取し、その酸度をテッペルミカエリス法にて測定、分類すると、十二指腸潰瘍に高酸度症例が多く、胃癌の 14 症例、38.9% が無酸を示している。酸度と菌種との関係では、胃癌の無酸度症例に菌検出率が高く、その主な菌種は緑連菌が 9 株、次で口在性ナイセリア、肺炎桿菌となっている。胃癌の胃液内細菌数を高酸と無酸とで比較してみると 300 以上の菌数を示す菌株は 1 株を除いてすべて無酸度症例に属し、総計 23 株中 13 株、56.6% であるのに比し高酸度症例では総計 20 株中 7 株、5% が 300 以上の菌数を示すにすぎない。胃・十二指腸疾患の創面菌はマイクロコッカスが 9 株と最も多く、次で白色ブドウ球菌 8 株、ペプトコッカス 7 株となっている。創面菌と菌数との関係では本施設がとくに創感染予防に力を入れているためか検出菌株のほとんどが 200 以下の菌数となり、200 以上の菌株はわずかに 4 株、8.3% にすぎない。創面菌の菌数を良性疾患群と悪性疾患群とで比較すると菌数が 200 以上の菌株は、すべて悪性疾患群に属し、菌数が 100 以上の場合でも 20 株中 17 株、85% が悪性疾患に含まれる。術中、胃断端および十二指腸断端での検出菌種と菌数との検討では、胃断端での菌検出率が十二指腸断端よりも高い。菌数に関しても胃断端検出菌の 32 株、39.5% が 100 以上の菌数を示すのに比し十二指腸断端検出菌では 6 株、17.9% にすぎない。胃断端での検出菌株と菌数を良性疾患群と悪性疾患群とで比較すると菌検出率は良性疾患群よりも悪性疾患

群に高く 300 以上の菌数を示す菌株は悪性疾患群で 11 株、85% であるのに比し良性疾患群では 2 株、15% となっている。

以上から、とくに無酸度胃癌の胃全剝手術等では、術後縫合不全や腹腔内膿瘍等を惹起し易いので、術中での切除断端および吻合部の消毒や縫合操作に際して、胃内細菌を腹腔内に播種させないように、細心の注意を払うことが重要である。

### 114. N-Ethylcarbaminomethyl-L-Serine (A-748) の *in vivo* における抗腫瘍性

桜井敏晴・藤田晴久・豊島 滋  
慶応大薬研・化療  
佐藤 博・市村宏子  
佐々木研・病理

毒性の少ない制癌剤の開発を目的として私どもは、これまで多くのアミノ酸関連化合物の合成を行い、その抗腫瘍性を検討して来た。今回は A-748 (N-Ethylcarbaminomethyl-L-Serine) の抗腫瘍効果について報告する。

用いた腫瘍細胞株は、EHRlich carcinoma, Sarcoma-180, L-1210 leukemia, SR-61 leukemia, P-388 leukemia (以上マウスの移植腫瘍細胞)、AH-41C, AH-66, AH-130, AH-272, AH-414, AH-7974, AH-60C, AH-13, AH-109A, AH-66F, AH-44(以上ラット腹水肝癌細胞)である。抗腫瘍性の評価は、平均生存日数の延長または、固型癌重量の抑制で求めた。

その結果、A-748 のマウスにおける抗腫瘍スペクトルは、233mg/kg/day の 5 日間連続腹腔内投与で、腹水癌の EHRlich carcinoma に対して 190% 以上、Sarcoma-180 に対して、187% 以上、L-1210 に対して 40%、SR-61 に対して 40%、P-388 に対して 26.5% の平均生存日数の延長であった。また固型腫瘍の EHRlich carcinoma に対しては、76% の抑制、Sarcoma-180 に対しては、56% の抑制であった。

一方、ラット腹水肝癌系に対しては、A-748 の 233mg/kg/day の腫瘍細胞接種 3 日目から 10 日間の腹腔内投与を行うと、AH-66, AH-414 に対して、70~80% のラットが治癒し、AH-41C, AH-130, AH-272, AH-13 に対して、著しい延命効果を示し、さらに、有効率 (ILS>100%) は、AH-7974, AH-60C, AH-44, AH-66F に対してであった。

このように、A-748 は、強い抗腫瘍効果と、広い抗腫瘍スペクトルを示した。

## 5. A-748(N-Ethylloxycarbonylamino-methyl-L-serine)による担癌マウスの正常および腫瘍細胞における DNA 合成阻害と抗腫瘍活性

富岡晴代・福島絃司・豊島 滋  
慶応大学・医学部・薬化学研究所  
化学療法部門

目的] 我々は A-748 (N-Ethylloxycarbonylamino-thyl-L-serine) が種々の腫瘍細胞に対して抗腫瘍効果を示し、かつ *in vitro* での組織培養細胞では RNA, バク合成阻止よりも DNA 合成阻止のほうが優先的であることを報告した。今回は A-748 の有効な投与スケジュールを探索するための1つの手段として、マウス骨髄細胞、十二指腸粘膜、脾臓、腫瘍細胞における A 合成に及ぼす A-748 の影響について検討したので与する。

方法] 動物は♀CD-1 (ICR) マウスを用い、腫瘍細胞としては EHRlich 腹水細胞を用いた。DNA 合成阻害は [<sup>3</sup>H]-Thymidine をマウスに静注し、1時間後の A への [<sup>3</sup>H]-Thymidine のとり込みを測定し、無処置と A-748 処置群とで比較し判定した。

結果および考察] (1) EHRlich 担癌マウスにおいて腫瘍の DNA への [<sup>3</sup>H] TdR のとり込み阻止の程度は A-748 投与後 48 時間まで、正常組織に比較し有る大きかった。この程度は A-748 の投与量に依存し、傾向が 500mg/kg と 700mg/kg, ip の両投与量がわられた。(2) 正常組織における DNA 合成の抑制については、とくに Spleen において著しく抑制された。このことは腫瘍細胞の増殖と共に Splenomegaly のことと関係があり、正常マウスでの DNA 合成阻害を認めないことから明らかである。さらに A-748 の処置によって腫瘍細胞 (EHRlich ascites carcinoma 180, P 388 Leukemia) の平均生存日数に何ら影響を与えなかったことと、A-748 の処置による正常マウスの Spleen weight と Spleen の細胞数に対して無処置群との間に有意な差を認めることができなかつた。従って、A-748 による Spleen の DNA 合成阻害は A-748 が Splenomegaly を抑制することと関係していると考えられる。(3) A-748 は白血球数および骨髄細胞数を Mitomycin-C, Cyclophosphamide ほどで減らすが減少させた。しかし、Bone marrow における A 合成が 24 時間で完全に正常に回復していることと影響は軽微であると予想される。(4) A-748, 500 mg/kg 以上腹腔内投与による EHRlich ascites carcinoma に対する抗腫瘍活性は、腫瘍移植後 2 日目ないし

4 日目に 1 回投与では % ILS が 150% 以上の活性を有しているが、6 日目では 700mg/kg, ip でもほとんど効果のないことがわかった。一方、腫瘍の DNA 合成阻害が A-748 投与後 24 時間目でも 70% 以上維持されている点から 6 日目の担癌マウスに 3, 6, 12hr ずつ 2 回投与したところ生存日数が有意に延長した。以上のことから A-748 は正常細胞よりも腫瘍細胞に対し強くかつ持続した DNA 合成阻害を示すことが明らかとなり、かつ腫瘍細胞での DNA 合成阻害の回復などの知見から有効な A-748 の投与スケジュールを探す1つの手段を示した。

## 116. 種々の人癌培養細胞に対する抗腫瘍性アミノ酸化合物の増殖阻止効果

福岡真理子・藤田晴久・豊島 滋  
慶応義塾大学医学部 薬化学研究所  
化学療法部門

A-145(N-ethyloxy carbonyl aminomethyl-L-isoleucine), A-748(N-ethyloxy carbonyl aminomethyl-L-serine) は、可移植性実験腫瘍に対し広い抗腫瘍スペクトルを持ち、しかも生体に対する毒性の極めて少ない化合物である。A-145 は現在 phase II study が行なわれている。これら化合物の人癌に対する効果を、種々の培養人癌細胞を用いて検討し、また、さらにその作用機序に関するいくつかの知見を得たので報告する。用いた細胞は胃癌 5 株、神経芽腫 2 株、乳癌 1 株、白血病 1 株、肺燕麦細胞癌 1 株である。参考標準抗腫瘍剤として、ACNU, Bleomycin (Bleo), 5FU, Ara C, Mitomycin (MMC), Methotrexate (MTX) を用いて効果の比較を行った。A-145, A-748 は 50 μg/ml でこれら人癌細胞の増殖を完全に阻止し、50% 増殖阻止濃度 (IC<sub>50</sub>) は約 25 ± 10 μg/ml である。この効果は、ほぼ一定で、用いる人癌細胞の種類による変動は少なかった。これに対し、ACNU, 5FU, Bleo, Ara C は用いる細胞により IC<sub>50</sub> の変動が比較的大きかった。MMC, MTX は IC<sub>50</sub> は約 0.005~0.05 μg/ml の範囲にあり、細胞種による変動は少なかった。これら化合物の IC<sub>50</sub> と細胞の doubling time との間に、明らかな相関関係はみられていない。A-145 の殺細胞効果を、燕麦細胞癌 (OAT 株) で軟寒天培養法を用いて調べたところ、明らかな濃度依存性の殺細胞作用を示した。しかしその作用の発現には 2 時間以上の時間を要し、時間依存性もあるが、5FU, Ara C などの代謝拮抗剤とは明らかに異なり、アルキル化剤などの group に属するようである。A-145 は、DNA, RNA, 蛋白合成のうち、DNA 合成を最も良く抑えることは、すでに報告されているが、その time course を

みると、殺細胞効果の発現に先立って DNA の合成が抑制されることが観察されたが、DNA 合成阻止だけで A-145 の作用を説明することはできない。さらに DNA 瞬間自動測定装置で、DNA の distribution pattern に対する影響を調べた。A-145, A-748 処理後、わずかに s 期および 4n 付近の細胞の増加がみられたが、その変化は極めて軽度であった。これらの結果は、A-145, A-748 は細胞周期のある特定時期だけを抑えることではないことを示していると思われる。これら化合物の作用についてはさらに検討を進める予定である。

## 117. ヌードマウス可移植性ヒト胃癌を用いた実験的化学療法 (併用療法 I)

文 鏞 花・久保田哲朗・松本純夫  
石引久弥・阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科学教室

### 〈目的〉

ヌードマウスに移植した 2 種類のヒト胃癌を用いて併用療法を中心とした実験的化学療法を検討した。

### 〈材料および方法〉

体重約 20g, 5~6 週令の雄のヌードマウス (BALB/C, nu/nu) の背部に人の胃癌 St-4 (低分化型腺癌) および St-15 (膠様腺癌) の腫瘍 2mm 角 2 コを皮下移植し、翌日から Mitomycin C は週 1 回, FT-207 は連日、腹腔内に投与した。腫瘍容積を週 2~3 回計測し、腫瘍移植後 28 日目に重量を計り、対照群と治療群の推計学的比較を行ない、腫瘍の組織学的所見も比較検討した。

### 〈結果〉

1. St-4 に対する MMC 単独投与時の T/C 比 (対照群に対する治療群の重量との比) は MMC 1mg/kg ; 100.6%, 2mg/kg ; 34.9%, 3mg/kg ; 24.8%, FT-207 単独投与時は 90mg/kg 群は無効でありそれ以上の量では死亡例が多く抑制効果は認められなかった。

2. St-15 においては MMC 0.1mg/kg ; 51.4%, 0.2mg/kg ; 18.6%, 0.5mg/kg ; 14.2% で 0.2mg/kg 以上の量は有効であり, FT-207 30mg/kg ; 69.1%, 60mg/kg ; 65.3%, 90mg/kg ; 68.1% で 60mg/kg 以上の量は有効で 30mg/kg 以下の量は無効であった。

3. St-15 の MMC の最小有効量 0.2mg/kg では腫瘍の regression が見られたが FT-207 の有効量 (60mg/kg, 90mg/kg) には腫瘍増殖の抑制だけであった。

4. St-4 に対し MMC の最小有効量 2mg/kg の 1/2 量と無効であった FT-207 60mg/kg の併用投与の結果 T/C 比 22.8% であり、重量、組織学的変化ともに相乗効果を示した。

5. 一方、St-15 においては各剤最小有効量の 1/2 量 MMC 0.1mg/kg と FT-207 30mg/kg の併用投与にて T/C 比 52.3% であり、腫瘍の重量に対しては MMC 0.1mg/kg 単独投与時とほぼ同一の抑制効果であったが組織学的に見ると MMC 単独投与時は対照群に似た所見を示すが、併用投与時は腫瘍細胞の産生した粘液を間質が囲む状態で viable な腫瘍細胞はなかった。

6. St-4 に対し MMC と FT-207 60mg/kg の併用投与時 MMC 4mg/kg 1 回投与と 1mg/kg 4 回の間断投与とは T/C 比 19.6%, 22.8% で両者に推計学的差がなく、1 回投与時だけ体重減少が見られた。

### 〈結論〉

単独投与における腫瘍増殖抑制効果は制癌剤の投与量との間に dose response が認められた。MMC と FT-207 に対する制癌剤感受性は St-15 が St-4 より高く、併用効果は St-4 において St-15 より顕著であった。

併用療法において、MMC 1 回投与と間断投与との間に有意の差はなかった。

組織学的変化と腫瘍の容積、重量は必ずしも関連が見られなかった。

移植腫瘍による本実験モデルは化学療法に対する反応を評価しやすく、併用療法の開発検討に有効であると考えられた。

## 118. Vaccinia virus (PVL) 前処置後の吉田肉腫腹水癌に対する不飽和脂肪酸エステル抗腫瘍作用について

渥美理  
湯河原厚生年金病院外科

青木孝好  
青木クリニック

近年、癌化学療法の進歩にともない、腫瘍免疫が注目され始めて来たのは周知の事実である。今回われわれは Virotherapy に着目し、PVL 前処置後の吉田肉腫腹水癌に対し、不飽和脂肪酸エステルを投与した結果、単独投与に比し極めて興味ある所見を得たので報告する。

### 1) エールリッヒ腹水癌に対する実験

d. d 均一系 20g の雄性マウス各群 5 匹ずつとして、移植後 7~10 日目のエールリッヒ腹水癌腹水約 0.05cc を無菌的に腹腔内に移植後 5 日目からエステル 300mg/kg 当量を 0.2cc の生理食塩水に溶解 1 回量として、1 日 1 回 7 日間連続腹腔内に投与した。

なお、対照群は生理食塩水 0.2cc を注射し、体重および延命表を示した。

### 2) 吉田肉腫腹水癌に対する実験

無菌的操作により毛細ガラス管で腹腔内穿刺を行っ腹水を採取し市販雑系 100g の雄性ラット各群 5匹の腹腔内に約 0.1cc の腹水を注入、移植後 5 日目エステル 100mg/kg 当量を 0.3cc の生理食塩水に浴し 1 回量とし、1 日 1 回 7 日間連続腹腔内に投与した。なお、対照群は生理食塩水 0.3cc を注射し、体重および命表を示し、吉田肉腫細胞 2000 個中の有糸分裂数変化を示した。

1) PVL 前処置後の吉田肉腫腹水癌に対する実験  
市販雑系 100g の雄性ラットに PVL 抗原を 0.02cc ウスダスト用注射器使用) 15 日間皮下に連続投与し無菌的操作により毛細ガラス管で腹腔内穿刺を行腹水を採取し、各群 5 匹ずつとし、腹腔内に約 0.1 の腹水を移植、5 日目にエステル 100mg/kg 当量を 0.3cc の生理食塩水に溶解し 1 回量とし、1 日 1 回 6 日間連続腹腔内に注射した。

なお、対照群は生理食塩水 0.3cc を注射し、体重および命表、吉田肉腫細胞 2000 個中の有糸分裂数の変化を示した。

結論)

PVL 処置群と無処置群を比較した結果、Mitosis において明らかに有意差を認め、治療開始後 4 日目に Onco-is、6 日目には腫瘍細胞は殆んど消失したことは、er と PVL の併用療法が腫瘍細胞に対し何等かの関与している事実を裏付けたものとして注目してよいであろう。

なお、今後さらに実験を重ね臨床面に応用したいと思

## 9. 抗癌剤 N-Ethylcarbaminomethyl-L-isoleucine (A-145) のラジオイムノアッセイ系の確立

杉本喜憲・豊島 滋  
慶応義塾大学・医学部  
薬化学研究所・化学療法部

目的] 我々の研究室では、既に、毒性の低く、かつ、ある抗癌スペクトルを有するイソロイシン誘導体の A-145 について報告してきた。しかしながら、鋭敏かつ簡便な A-145 の定量法が、確立してないため A-145 の体内での代謝、各臓器への分布、排泄などの検討は困難であった。そこで、微量の A-145 を特異的に測定すること目的として、A-145 のラジオイムノアッセイ (RIA) の確立を試みた。

方法] A-145 と BSA の conjugate を水溶性カルボイミド触媒存在下で調製し、FREUND の完全 adjuvant と乳化して、家兎に皮下注することによって、A-

145 の抗血清を得た。RIA は、 $[^{14}\text{C}\text{-Ile}]$  A-145 を、試料との共存下で、抗血清と反応させる拮抗法を用い、B と F の分離は、硫酸沈澱の繰返して行なった。

[結果および考察] 家兎抗血清の力価は、12,800 倍稀釈で統計学上有意味な A-145 結合能を示すレベルで、通常は、1,000 倍稀釈となるようにして用いた。100ng の  $[^{14}\text{C}\text{-Ile}]$  A-145 を用いると、試料中 A-145 の検出限界は、10ng/assay tube であった。A-145 の抗原抗体反応は、4°C、2 日間で平衡に達し、至適な pH は 7.5~8.5 あった。A-145 は、アルカリ側のほうが安定なので、RIA においては、0.05 M Tris-HCl (pH 8.5) 緩衝液を用いた。抗血清の反応特異性を調べたところ、N-Ethylcarbaminomethyl 基を有するグリシン、L-セリン、L-バリン、L-ロイシンなどの誘導体は、A-145 の抗原抗体反応に無関係であった。N-クロロエチル-L-イソロイシンも阻害しなかったが、N-プロピル-L-イソロイシン、N-イソプロピルカルバミノメチル-L-イソロイシンは、やや阻害した。L-バリン、L-ロイシンの阻害の程度は低かったが、L-イソロイシンは、A-145 と同じくらい反応した。試料を前もって処理せず、直接稀釈することにより、endogenous L-イソロイシンを無視できるかどうかを知るため、まず、マウス血漿中および、EHRlich 固型腫瘍中の A-145 含量を timecourse をとって検討した。ip で、A-145 投与後 30 分目に血漿、腫瘍中ともに A-145 レベルは、ピークに達し、以後、減少して、血漿中では 3 時間後、腫瘍中では 6 時間後には測定できなくなった。したがって、A-145 の RIA 系は、充分、生体試料への適用が可能となったので以後、他臓器への分布などの検討をする予定にしている。

## 120. 新抗生物質 Saframycin の研究

高橋勝弘・石黒公子  
岡本嘉六・新井 正  
千葉県がんセンター研究所、化学療法部

Saframycin 群抗生物質は *Streptomyces lavendulae* によって生産される satellite antibiotics であり、これまでに A, B, C, D および E が単離同定されている。これらは異項環キソンの抗生物質である mimosamycin が 2 分子結合したユニークな母核を共有する抗生物質群である。このうち Saframycin A は最も強い生物活性を有するが、今回はその抗腫瘍作用について報告する。

抗腫瘍作用は EHRlich 腹水癌、マウス白血病 P 388 および L 1210、ヌードマウスに移植した人の子宮頸癌 2 株、胃癌、黒色腫ならびに oat cell carcinoma について検討した。マウスの実験腫瘍に対する効果は NCI の方法に準じて求めた。



Saframycin A は L1210 白血病細胞の主として RNA 合成を阻害するが Actinomycin D とは異なり核質と核小体の RNA を共に阻害する。またその阻害は RNA polymerase の不活化ではなく DNA の template activity の低下であり試験管内の実験では Saframycin A がジチオスレイトールによって環元されることが活性化に不可欠であった。

Saframycin A の抗腫瘍作用は投与量と投与スケジュールによって著しく左右されるが、これまで得られた成績では 0.5~1.5mg/kg の腹腔内投与で EHRlich 腹水癌では 60% の治癒、P388 および L1210 白血病ではそれぞれ 215%, 183% の生存期間延長をみた。またヌードマウスに移植された子宮頸癌、胃癌に有効であった。

## 121. マウス・ヒト白血病細胞における 6-Thioguanine (6-TG) の作用機序とくに 6-MP との比較

内田三千彦・山本孝吉・田嶋政郎  
笹田昌孝・沢田博義・中村徹  
内野治人

京大第1内科

樋口富彦

滋賀県立成人病センター内科

6-MP の同族体である 6-TG は動物移植腫瘍やヒト白血病に対して抗腫瘍効果を有することが報告されている。我々はマウス白血病細胞である L-1210 細胞を使って基礎的検討をおこない、ヒト白血病細胞について生化学的に両薬剤を比較検討して臨床的使用法を考察した。L-1210 細胞 Homogenate において 6-MP, 6-TG のいずれも HX からの IMP 産生を拮抗的に抑制し、抑制効果は 6-TG においてより著明であった。Mg イオン、PPPP 存在下に 6-TG を Homogenate と孵置すると TGMP が産生され、6-MP の TIMP への変換と類似の反応であった。次に L-1210 細胞浮遊液に  $^{14}\text{C}$ -6MP を添加して incubate 後酸可溶性分画を Dowex-1 カラムクロマトで溶離分画したところ、Thio-X・Thio-UA・TIMP の出現がみられ、 $^3\text{H}$ -6TG を添加すると Thio-X・Thio-UA・TGMP の peak が認められた。細胞内においても Hypoxanthine-Guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT ase) による活性化が存在した。不活性化機序として 6-MP は XOD ase によって酸化され、6-TG は Guanase によって脱アミノ化されることを我々は先に報告したが、細胞内においても同様の不活性化機序の存在することが確かめられた。以上の検討

から 6-TG, 6-MP の抗腫瘍効果には HGPRT ase 活性が関与すると考えられるため、ヒト白血病細胞の HGPRT ase 活性を検討した。L-1210 細胞の HGPRT ase 活性は  $0.413 \mu\text{mol/hr}/2 \times 10^7 \text{ cells}$  であるが、ヒト白血球、慢性骨髄性白血病、急性白血病 (骨髄性+単球性) の HGPRT ase 活性はそれぞれ、0.255, 0.243, 0.177  $\mu\text{mol/hr}/2 \times 10^7 \text{ cells}$  といずれも低値を示し、とくに急性白血病では正常白血球、慢性白血病に比して危険率 5% 以下で有意の低値であった。L-1210 細胞で IMP 産生量を約 50% 阻害するのに要する濃度は 6-TG で 0.2 mm, 6-MP で 2.5 mM であった。この濃度でヒト白血病細胞の IMP 産生に対する阻害効果を検討すると、慢性白血病では 6-TG によって  $73.6 \pm 22.3\%$  の産生量となり、急性白血病の  $69.8 \pm 15.1\%$  と比して有意な差は認められなかったが、慢性白血病で阻害効果にかなりばらつきが見られた。6-MP では慢性白血病で  $65.9 \pm 20.1\%$ 、急性白血病で  $70.8 \pm 12.6\%$  でやはり有意の差はなかったが、両薬剤とも明らかに抑制効果を示した。HGPRT ase と阻害率との関係では、急性白血病では全く相関しないが慢性白血病では 6-TG で相関係数  $-0.40$ 、6-MP で  $-0.55$  で非常に弱い相関が認められた。ヒト白血病細胞において 6-TG は 6-MP より低い濃度で IMP 産生を抑制したが、EHRlich 細胞では IMP 産生反応と TIMP 産生反応とに discrepancy があると報告されており、TGMP 産生量と TIMP 産生量の比較も必要と思われる。さらに XOD ase, Guanase 活性の薬理的耐性機序を考える上に重要であり、今後検討したい。

## 122. 弗化ピリミジン——とくに FD-1 の体内代謝に関する検討

藤本 茂・赤尾建夫・伊藤文二  
橋川征夫・腰塚 格・高橋 誠  
石神博昭・南 智仁・沖本光典  
宮崎 勝・雨宮邦彦・大山欣昭  
呉 正信・土屋俊一・姫野雄司  
R. D. セレスター・遠藤文夫  
伊藤健次郎

千葉大学医学部第1外科

5-FU の新誘導体である FD-1 は 1,3-bis(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidinedione であり、5-FU の 1 位と 3 位の N に tetrahydro-furanyl が 1 つづつ結合したものである。FD-1 投与時の肝内代謝を FT-207 投与時と比較すると同時に、肝 microsome cytochrome P-450 induction をも併せ検討したので報告する。

雌性 dd-mouse, FD-1 (経口), FT-207 (経口), sodium barbital (腹腔内) を使用した。FD-1, FT-207 は 100 mg/kg, PB 50 mg/kg × 6 日とした。薬剤投与後経口断頭屠殺して肝・腎を採取し, pH 2 前後で chloroform 処理を行い water phase と chloroform phase と分離した。chloroform phase は  $-20^{\circ}\text{C}$  で, water phase は室温で evaporate した後, chloroform phase chloroform : dioxane = 9 : 1 (v/v), water phase は benzene : acetone = 5 : 4 (v/v) を展開溶媒とした Thin layer chromatography により展開した。Kieselgel 60 (Merck 社) による TLC での Rf は FD-1 = 0.81, FT-207 = 0.35, 3-furanyl-5-FU = 0.18 であり, また, 5-FU の Rf = 0.3 である。chloroform phase に Rf = 0.4 近くに spot が現れているが, 少量のため定量不可能である。各薬剤あるいは中間代謝産物は, 270 m $\mu$  の紫外吸収により, 5-FU の一部は *Staphylococcus aureus* 3-P 株による bioassay を併用することにより, それを測定した。

FD-1 投与により肝内薬剤濃度中 water phase 内 5-FU は FT-207 投与時の 3~6 倍に増加し, PB 前処置よりさらに 2~3 倍となった。FD-1 の肝における半時間は 45 分前後であり, 5 時間で測定不能となる。FD-1 由来の FT-207, 3-furanyl-5-FU は投与 30 分~1 時間後に最高値を持ち, その後漸減した。両者はほぼ 1 の割合で産生される。

FD-1, FT-207 投与時の腎内薬剤濃度については, FD-1 は FT-207 の約 30% であり腎からの排泄の少ないことが判明した。

以上から, FD-1 投与後の 5-FU 生成増加の因子としては, 以下が挙げられる。

1. FD-1 は FT-207 と比べて腎からの排泄が少ない。
2. FD-1  $\rightarrow$  FT-207, FD-1  $\rightarrow$  3-furanyl-5-FU の代謝は, FT-207 or 3-furanyl-5-FU  $\rightarrow$  5-FU の代謝より早く行われるため, FD-1 投与に際しては, FT-207, 3-furanyl-5-FU から成る大きな 5-FU 前駆物質 pool が生ずる。
3. FD-1  $\rightarrow$  FT-207, 3-furanyl-5-FU  $\rightarrow$  5-FU の代謝は cytochrome P-450 (肝 microsome) が直接関係している。

## 123. 5-FU カプセルに関する基礎的臨床的検討

遠藤文夫・藤本 茂・赤尾建夫  
伊藤文二・橘川征夫・腰塚 格  
高橋 誠・石神博昭・南 智仁  
沖本光典・宮崎 勝・雨宮邦彦  
大山欣昭・呉 正信・土屋俊一  
姫野雄司・ラマドーザ・セレスター  
伊藤健次郎

千葉大一外

弗化ピリミジンは消化器癌, 乳癌に対して高い感受性を有しており, その作用機序も下山・木村両博士により time dependent の type II に属する薬剤であると言われており, 腫瘍細胞との長い接触時間が望まれる。そのために私達はより良い tumor response を得る目的から, 第 1 にその投与経路を検討して来た。今回は, これらの一環として slowly absorbed type の 5-FU カプセルを基礎と臨床の面から検討したので報告する。

対象は千葉大学第 1 外科とその関連病院に入院した消化器癌 21 例・乳癌 8 例の合計 29 例である。投与量は 4.2~9.1 mg/kg であり, 投与期間は平均 39 日である。投与総量の平均は約 14 g である。また消化器癌のうち胃切除術を受けたものは, これらの症例から除外した。

実験結果から 5-FU カプセルと FT-207 の投与後の血中濃度 (5-FU として  $\mu\text{g/ml}$ ) の time course は類似しており, 5-FU カプセルで 7.2~11.4 mg/kg, FT-207 で 14~23 mg/kg と, やや大量に投与した場合は血中濃度の最高値は共に 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以上であり, 0.05  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度は両剤ともに 3 時間前後持続していることが注目された。

副作用は appetite loss を主とする GI toxicity が 29 例中 6 例 21% に見られた。leucopenia は 2 例 7% にだけ見られた。5-FU カプセルの投与量との関係では, GI toxicity の見られた 6 例の投与量の平均は  $7.9 \pm 0.9$  mg/kg であり, toxicity の見られなかった 23 例の投与量の平均は  $6.8 \pm 1.5$  mg/kg であった。したがって 7 mg/kg が dosage limit と考えられた。

次に重篤な副作用を来した 1 症例について報告する。左側乳癌の 76 才の女性で, 根治的乳房切断術を行なった後 5-FU dry syrup 300 mg を数日投与し, その後 5-FU カプセル 300 mg (7.2 mg/kg) を連日投与したところ, 第 30 病日から dysphagia epigastralgia が出現し, nausea, vomiting, diarrhea と共に腹痛が増強したため開腹術施行したところ, 空腸の口側約 70~80 cm に亘っての腸管の膨満と瀰漫性発赤が認められ,

Treitz 靱帯から肛門側 1m の部位に WITZEL 法による腸瘻を造設し閉腹した。約半月にて経過良好で退院した。

しかしながら本剤は主に空腸上部から持続的に吸収されるためその投与方法を選ぶことにより 5-FU dry syrup より高い腫瘍効果を得られるものと期待しており、今後症例を重ねて検討して行きたいと思う。

## 124. 5-FU 坐剤の基礎的・臨床的検討 第 2 報

鎌野俊紀・岸野 洋・水上 健  
順天堂大学消化器外科

栗原 稔・宮坂圭一・山谷文夫  
丸山俊秀・泉 嗣彦  
同 消化器内科

我々は直腸癌、胃癌のダグラス窩転移を対象に直接作用を期待して、5-FU 坐剤の直腸内投与について、基礎的臨床的に検討を加え、その一部を癌治療学会、癌学会に報告してきた。すなわち臨床的に 100~200mg の高濃度の 5-FU 坐剤を用いると肛門部の刺激症状が強くなり、連続投与が難しく、投与を中止せざるをえなかった。そこで 5-FU の 1 回投与量をへらして副作用の軽減を図る必要があると考え 50mg 含有坐剤を検討してみた。まず基礎的検討として正常ビーグル犬に 50mg 含有坐剤を投与すると、投与後 6 時間で肛門から 5~15cm の領域で 20~40 $\mu$ g/g と高値を示した。また DMH 実験大腸癌を用いた実験でも腫瘍内の 5-FU 濃度は近傍正常組織の約 1.4 倍の高値を示した。以上の基礎的検討をもとにして、50mg 含有坐剤の臨床応用を試みてみた。まず直腸癌症例で肛門から約 30cm までの腫瘍を対象に 5-FU 坐剤 50mg を 1 日 1~2 回術前投与してみたところ、予期したように粘血便、下痢、肛門部痛などの刺激症状を軽減させることに成功した。そして同時に検討した腫瘍内 5-FU 濃度は、投与後 1 時間で 1.7~71.0 $\mu$ g/g と高値を得た。また腫瘍周囲リンパ節にも 1.3 $\mu$ g/g の組織内 5-FU 濃度が、また開腹時に採血した上直腸静脈血でも 2.0 $\mu$ g/ml と認められた症例もあり、この用法、用量でも充分 target である部位への直接効果が期待されると考えた。高橋らが指摘するように、直腸癌を対象とした術前投与により再発予防効果の可能性も考えられる。しかし、我々の検討した範囲では、肛門から約 40cm 離れた腫瘍内には 5-FU 濃度は検出されなかった。

次に胃癌のダグラス窩転移症例にも 50mg 含有坐剤の適用を試みた。1 日 1~2 回の投与は可能だがとくに

1 回の用法では連日長期間の投与でも全く副作用を認めなかった。

効果を論ずるには時期尚早だが Partial remission を示した症例が 12 例中 1 例に約 3g 投与の時点で認められた。すなわち、同時条件で撮影した注腸 X 線写真で比較すると、5-FU 坐剤使用前には直径 0.7cm の狭窄が、治療後には直径 1.2cm に拡張し、便通異常が改善し、腹部膨満感も消失した。本剤の直接作用による局所効果と考えられる。しかし、腹水貯溜などの対策として Systemic な療法との併用も必要と考える。

以上、5-FU 坐剤 50mg 製剤 1 日 1~2 回の用法であれば、長期間投与が必要な直腸およびその周辺領域の癌に有用な薬剤と考える。

## 125. FD-1 腸溶剤の臨床経験

佐藤 博・松崎 淳  
杏雲堂病院外科

船坂 元克  
秦野日赤外科

山本 繁・入交信広  
同 内科

有森 茂・清水洋三  
東海大第 4 内科

込田暉夫・服部隆延・古江 尚  
帝京大内科

我々共同研究班は、大腸薬品により開発された。新抗癌剤 FD-1 腸溶剤に関する Phase I study を中心とした臨床的研究を行ったのでここにその成績を報告する。この薬は、5Fu の誘導体で 5Fu の 1 位と 3 位の NK Tetra hydro furanyl 基が各々 1 個ずつ結合したもので、毒性が低いにも拘らず、5Fu 血中濃度が高値を示すことが明かになっている。

我々の用いた剤型は pH 6.0 で溶解するように作られたもので、投与法は原則として 1 日 400mg を分 2、1 週間投与し、副作用がなければ 1 日 600mg 分 3 投与として、4 週間以上投与を目標とした。50 例の癌患者に投与した。症例によっては、1 日 800mg、900mg を長期に 4 カ月以上も投与した例もあった。癌患者の 70% は消化器系の癌であった。

主な副作用を検討すると、消化器系の副作用：嘔気、嘔吐、食欲不振、等が主なものであった（嘔気、嘔吐 30%、食欲不振 26%）。全症例の 52% 副作用を認めた。

しかしながら、消化器系の副作用は比較的軽度のものであり、止むを得ず中止したのは 10 例（20%）であっ

血系の副作用は極めて軽度であり、僅かに胃癌の症例に長期投与例に血小板 70,000 以下になったのが 1 例であった。

以上の副作用は何れも可逆的であり、投薬の中止により速に消失した。

溶解型の剤型は、カプセル型（以前に検討した剤型）であり、4 週以上投与例が多いことも判明した。

嘔吐、嘔気等の副作用は、胃粘膜の直接刺激症状によるもので、FD-1 の剤型を工夫することにより副作用は極めて軽微になるものと考えられる（坐薬によるものでは、殆んど消化器系の副作用がない）。

また、これらの副作用は服用後 7 日以内の比較的早期に出現することも特徴的であるように思われる。2~3 週以上出来た例は、その後も 4 週以上長期にわたり投与されるように思われた。

また、このような不十分な研究にも拘らず、22 例中 4 例 (18.2%) に有効例を認めた。何れも再発進行癌であったが、4,500mg (総計)~130,600mg (総計) で効果を認めた。

以上の諸点から、また FD-1 腸溶剤は、従来の 5Fu、FT 207 に比し、高い生体内血中濃度を示す Data から、FT 207 と異った治療効果を示すことも期待できると考えられ、今後の臨床検討を加える価値のある薬剤であると考えられる。

## 進行・再発乳癌患者に対する Adriamycin の治療成績

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：酒井克治教授)

われわれは昭和 47 年以来進行あるいは再発乳癌例にて Adriamycin (ADM) を投与し、その臨床成績を述べてきた。

脈内投与した例は広範囲に転移を認めた症例で、1 回量 0.4~0.8mg/kg を 1 日 1 回 2~3 日間連日 one shot で静注し、その後 2~3 週間休薬する方法を 2~3 回くりかえした。また局所進行乳癌例あるいは肺、骨、局所など比較的限局した再発例には動脈内投与した。ADM 1 回量 0.4~0.6mg/kg とし、週 2~3 回 one shot 注入してきたが、最近では 1 回量を 10mg に減らし、週 3 回または連日 one shot 注入している。

ADM の臨床効果を KARNOFSKY 基準に従って判定すると、静注 19 例では O-O: 6, O-A: 1, O-B: 0, O-C: 1, 1-A: 2, 1-B: 5 例となり、O-C 以上を有効とす

ると、有効率 63.1% となった。転移部位別腫瘍縮小効果は局所ないし皮膚 5/8, 肺・肋膜 2/8, 鎖上部 3/3, 他側乳腺 3/3, 脳 0/2, 肝臓 1/1 例であった。すなわち、ADM は肺肋膜あるいは脳転移に対して効果を得にくいようであった。動注 6 例の臨床効果を KARNOFSKY 基準に従って判定すると O-O: 2, 1-A: 2, 1-C: 1, 判定不能 1 例で有効率は 60% であった。ADM 有効例における効果発現時期は早く、静注例では大部分 1 クール目に、動注例では 3 回注入後に何らかの効果がみとめられた。したがって、ADM の効果をうるには少くとも 60mg 以上の投与が望ましい。

ADM の副作用として、静注 19 例では白血球減少 8 例 (44%), 貧血 5 例 (29%), 粒球減少 1 例 (5%), 悪心・嘔吐ならびに食欲不振 7 例 (38%), 脱毛 15 例 (83%), 口内炎、発熱、色素沈着の各々 2 例 (10%), 肝機能障害 1 例 (5%) がみられた。白血球数は静注後 2 週目に最も減少し、3 週目には投与前値まで回復していた。他に静注時動悸を訴えた例があったが心電図上に異常はみとめなかった。いずれにしろ造血器障害と脱毛は必発の副作用であった。しかしこれらの副作用は一定の休薬期間ののちにはすべて改善された。動注例では発熱と局所痛を訴えたものが多く、長期間にわたる ADM の動注にたえないものもあったが、静注例にみられた脱毛、骨髄障害などの副作用の頻度は少なかった。

ADM は進行・再発乳癌の寛解導入剤として期待される薬剤の 1 つであると考えられる。

## 127. 消化器癌に対する Adriamycin, Mitomycin C 2 剤併用による選択的または亜選択的動注法の検討

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

Adriamycin の間歇的 one shot 動注による選択的または亜選択的肝動脈内注入の肝腫瘍に対する効果は、演者らがすでに報告したとおり、Adriamycin (ADR) の静注よりも副作用は遙かに少ないが、その抗腫瘍効果の持続が短い。今回は ADR に Mitomycin C (MMC) を併用し、さらに維持療法として Ftoraful を経口投与することにより制癌効果の増強を検討した。ADR+MMC 併用動注群は肝細胞肝癌 9 例、転移性肝癌 10 例、計 19 例である。ADR 20~30mg/m<sup>2</sup>, MMC 4~6mg/m<sup>2</sup> を “one shot” 動注した結果、19 例中 8 例に骨髄抑制、食欲不振は 19 例中 5 例、その他脱毛、心電図異常、口内炎が各 1 例出現した。抗腫瘍効果は、細胞肝癌ではあま

り著明でなかったが、胃癌肝転移 5 例中 2 例、大腸癌肝転移症例に認められた。ADR+MMC 併用動注は、転移性肝癌症例の寛解導入に有効と思われる成績を得た。

## 128. Adriamycin 投与によって引き起こされる副作用と $C_0Q_{10}$ の予防効果の検討

沢田博義・田嶋政郎・堂前尚親  
笹田昌孝・内田三千彦・山本孝吉  
中村 徹・内野治人  
京大第一内科

小西與承・松山栄一・岡崎仁志  
京大第三内科

(目的) Adriamycin (ADM) は血液癌、固型癌に使用され、広く有用性が認められている抗生物質である。家兎に本剤の長期投与を行い脱毛、心筋障害等の副作用発現のモデル動物作成を試み、同時に Coenzyme  $Q_{10}$  投与による副作用防禦の可能性を検討した。

(方法) 家兎 (New Zealand white, 体重 2.5 kg, male) 8 羽を 4 群に分け (各群 2 羽) 各群にそれぞれ (A) ADM 1 mg/kg, iv/day, (B) ADM+ $C_0Q_{10}$  0.15 mg/kg, iv/day, (C)  $C_0Q_{10}$  0.15 mg/kg, iv/day, (D)  $C_0Q_{10}$  の溶解剤 iv をそれぞれ週 3 回投与した。投与後、1 カ月ごとに ECG 検査を行い ADM 投与総量 35 mg/kg に達した後、各群とも ECG, 生化学検査 (GOT, GPT, CPK) を実施すると同時に左心室筋の光顕、電顕による組織学的検査を行った。

(結果) ADM 投与家兎では投与量 25 mg/kg ごろから脱毛が著明に認められたが  $C_0Q_{10}$  併用家兎では脱毛の程度は軽いか、ほとんど認められなかった。また ECG にて ADM 投与群では投与回数の増加に従って心臓数の減少, PR 間隔および QT 間隔の延長等が認められたが、 $C_0Q_{10}$  併用群では同様な傾向を示すものの、その発現にはより多くの投与が必要でかつ程度も軽かった。QRS complex の異常は両群とも ADM 30 mg/kg 以上の大量投与後にはじめて認められた。ADM 35 mg/kg 投与後の左心室筋の電顕像では 100 Å のうず巻状の filament が心筋線維に接して増生しており、心筋細胞核の変生、心筋の Z band の流れが波うち、また埋没し、幅広い正常物質が認められた。また、ミトコンドリアの膨化とクリスタの乱れ、心筋細胞中に異物の出現、心筋内にミトコンドリアの変生によって生じたと思われる巨大な空胞の出現等の ADM による典型的な心筋障害像が得られた。一方、 $C_0Q_{10}$  併用群の左心室筋電顕像では変化は軽く、ADM 投与群に比し著明な差異を示した。(C)(D)

群では諸検査とも特別の異常は認めなかった。一方、培養 L-1210 細胞の増殖曲線を用い ADM の殺細胞効果に及ぼす  $C_0Q_{10}$  の効果を検討したところ、ADM の殺細胞効果を  $C_0Q_{10}$  は減弱せず、むしろ若干増強させる結果が得られた。

(考察) 我々の用いた方法は ADM の慢性中毒モデル動物作成法として有用と思われる。また  $C_0Q_{10}$  の併用投与は ADM の副作用の発現を遅延させることが示唆された。

## 129. ACNU の脳腫瘍とくに嚢胞液中のとり込みについて

原 充弘・竹内一夫  
杏林大学脳神経外科

脳腫瘍の化学療法では、薬剤が血液・脳関門を確実に通過することが重要である。このような制癌剤の中で、今回われわれは水溶性 ACNU を用い血中、脳脊髄液 (csf)、脳腫瘍組織中の薬剤濃度の追試を行うと同時に脳腫瘍内嚢胞液 (cyst) に対する ACNU のとり込みを pharmacokinetics にて分析した。

対象例は Glioblastoma-3, Astrocytoma-1, Meningioma-1, 転移性脳腫瘍-1。ACNU 投与方法は全例静注。投与量：50 mg 1 例, 100 mg 4 例。cyst および csf の採取方法：Glioblastoma 例では手術時経皮質的または経皮的に穿刺を行い採取。転移性脳腫瘍および Meningioma 例では Ommaya's tube をそれぞれ手術時に脳室および cyst 中へ挿入し、Ommaya's Reservoir から経皮的に採取。採取したそれぞれの検体は中村らの方法に従い氷冷下 1.2 シクロロエタンで抽出し、高速液体クロマトグラフィーで定量した。定量限界は 40 ng/ml。

この中、pharmacokinetics で解析出来た例は血液も cyst 3, cst 1 である。血液に関しては花野らの two compartments open model を、また cyst, csf は BM-DP-3R の Program を用いた one compartment model で計算した。

Vd: 薬物が存在する csf, cyst の容量, kel: csf, cyst からの消失速度定数, kt: 移行速度定数,  $V_1$ : 肝・腎と部位で血液と同じ挙動を示す肝・腎,  $V_2$ : 分布された組織 (血液と挙動が異なる),  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ :  $V_1$  と  $V_2$  間のそれぞれの移行定数,  $C_{max}$ : 濃度最大値,  $T_{max}$ : 濃度最大値の時間,  $[AUC]_0^\infty$ : 濃度曲線下面積値。

結果は、血中での ACNU 半減期 ( $t_{1/2}$ )  $\alpha=0.044 \sim 0.069$ , すなわち 2.6~4.1 分で分布速度が非常に速い。また  $V_1 < V_2$  で組織への移行性が大きい。

cyst 中の ACNU 濃度は、投与量が 2 倍になれば、2 倍以上の濃度値を示す。また  $kt > kel$  であり移行速度が

速度より速い。Peak 時間 ( $T_{max}$ ) は 48 分で csf の既報データ 37 分、われわれの M.O. 例の 30 分と遅い。また cyst の  $C_{max}=0.23\pm 0.08\mu\text{g}/\text{ml}$ 、csf の  $C_{max}=0.16\mu\text{g}/\text{ml}$  で cyst のほうが高い。以上のことから、髄腔内や嚢胞内へ直接 ACNU を投与せずとも、静注で投与量を再検討することにより、脳腫瘍組織における有効濃度が得られると考えられる。

## 3). FT 207 とニトロソウレア系化合物併用により悪性グリオーマの延命効果

末吉貫爾・魚住顕正・大里克信

千葉県がんセンター脳神経外科

馬 島 尚

同 血液化学療法科

秋 本 優

松戸市立病院脳神経外科

細 井 湧 一

国立習志野病院脳神経外科

渡 辺 義 郎

川崎製鉄組合病院脳神経外科

加藤 誠・有賀直文・国保能彦

成田赤十字病院脳神経外科

渡 辺 攻

千葉労災病院脳神経外科

磯部 勝見・中村 孝雄

高島 常夫・小野 純一

君津中央病院脳神経外科

泉 屋 嘉 昭

清水厚生病院脳神経外科

我々は昭和 50 年以後、Nitrosourea 系化合物に、副作用の少ない、作用機序の異なる FT 207 を坐薬で併用し、脳腫瘍患者に投与している。今回はその延命効果について報告した。

対象は、千葉県がんセンターおよび共同発表者の施設で、Nitrosourea 系化合物と FT 207 の併用療法を受けた 25 例の脳腫瘍患者のうちの 10 例の malignant glioma について検討した。

コントロールとしては、千葉県がんセンターに入院し、脳腫瘍摘出術、放射線療法を受け、化学療法を受けなかった malignant glioma 7 例である。

FT 207 坐薬を、脳腫瘍患者に使用するに先立ち FT 207 と、5FU の脳腫瘍内濃度を測定した。

6 例の malignant glioma の手術に際し、FT 207 坐薬を挿入、30 分、60 分、90 分、120 分、150 分および 240 分後に血液 5ml と、脳腫瘍 1g 以上を採取し、Bioassay 法で定量した。結果は、750mg 挿入では、FT 207 は、30 分後  $24\mu\text{g}/\text{g}$ 、60 分後  $22\mu\text{g}/\text{g}$ 、90 分後  $30.5\mu\text{g}/\text{g}$ 、120 分後  $33\mu\text{g}/\text{g}$  であり、5FU は、30 分後  $0.15\mu\text{g}/\text{g}$ 、60 分後  $0.315\mu\text{g}/\text{g}$ 、90 分後  $0.18\mu\text{g}/\text{g}$ 、120 分後  $0.315\mu\text{g}/\text{g}$  の脳腫瘍内濃度を示し、血中濃度より高い値であった。

150mg 挿入では、FT 207 は 30 分後  $35.5\mu\text{g}/\text{g}$ 、60 分後  $30.5\mu\text{g}/\text{g}$ 、90 分後  $17.6\mu\text{g}/\text{g}$ 、120 分後  $31.4\mu\text{g}/\text{g}$ 、150 分後  $37.8\mu\text{g}/\text{g}$ 、240 分後  $7.5\mu\text{g}/\text{g}$  であり、5FU は、30 分後  $0.117\mu\text{g}/\text{g}$ 、60 分後  $0.108\mu\text{g}/\text{g}$ 、90 分後  $0.232\mu\text{g}/\text{g}$ 、120 分後  $0.118\mu\text{g}/\text{g}$ 、150 分後  $0.111\mu\text{g}/\text{g}$ 、240 分後  $0.02\mu\text{g}/\text{g}$  の脳腫瘍内濃度を示した。この値は 30~150 分までは、いずれも血中濃度より高く、240 分では血中濃度より低い値であった。

Nitrosourea 系化合物は、BCNU と MCCNU の 2 者が使用され、BCNU 5 例、MCCNU 19 例、BCNU 次いで MCCNU になったもの 1 例について副作用が検討された。

投与方法は Nitrosourea 系化合物を 6 週間に 1 回、FT 207 坐薬は Nitrosourea 系化合物を投与した日から、2 週間、朝夕、750mg ずつ投与した。

副作用の嘔吐については、25 例中 9 例にみられた。骨髄抑制については、白血球  $1000/\text{mm}^3$  以下、血小板  $5\times 10^4/\text{mm}^3$  以下の高度なものはなかった。S-GOT、S-GPT、Urea N 等については、治療を必要とするほどの変化はみられなかった。

延命効果については、症状初発時からの平均生存月数で 9 カ月、初回入院時からの平均生存月数で 14 カ月、初回脳腫瘍摘出術からの平均生存月数で 16 カ月と延長を認めたが、統計学的に有意差を認めなかった。1 年から 5 年の生存率も常に併用化学療法施行群のほうが高いが、統計学的に有意差なく、延長の傾向を認めたにすぎなかった。

## 131. Established LEWIS 肺癌を用いたニトロソ尿素誘導体の抗腫瘍活性の比較 1

ACNU と Me-CCNU の比較

藤本修一・名倉英一・上岡 博

堀越 昇・稲垣治郎・小川一誠

癌研究会・癌化学療法センター臨床部

目的：L 1210 マウス白血病に対し高い抗腫瘍活性を示すニトロソ尿素誘導体を、固型腫瘍に適用する場合の有効性を立証する実験腫瘍系の開発を目的とした。

方法：今回は、SCHABEL らが用いた LEWIS 肺癌について検討した。C 57 BL/6 マウスの大腿部筋肉内で継代された 10~11 日目の LEWIS 肺癌を用い、trypan blue 非染色細胞数として 50 万個を BDF<sub>1</sub> マウスの右体側胸部皮下に移植後、腫瘍サイズが 100~200mm<sup>2</sup> に達する時期(7~8 日目)に薬剤を腹腔内または尾静脈内に投与した。抗腫瘍効果は、腫瘍の退縮率、退縮期間、および担癌マウスの延命率で判定した。

結果：ACNU と Me-CCNU を比較検討した。

腹腔内 1 回投与：至適投与量は両薬剤とも 500mg/kg で、その時の退縮率、退縮期間、および延命率は ACNU で 43%、7 日間、31% であるのに対し、Me-CCNU では 62%、12 日間、52% と、Me-CCNU のほうがやや優れた成績を示した。また、25mg/kg 投与では、Me-CCNU 投与群では退縮率 76%、退縮期間 8 日間、延命率 106% と顕著な抗腫瘍効果が認められたが、ACNU 投与群では対照群に比べ、腫瘍の増殖抑制は僅かに認められたが、腫瘍の退縮および生命延長は全く認められなかった。

腹腔内 2 回投与：最も毒性の低かった 1 週間隔投与で両薬剤を比較したところ、ACNU は 50mg/kg/day で退縮率 64%、退縮期間 11 日間、延命率 33% の最高の抗腫瘍効果を示したが腫瘍の消失および治癒マウスは 1 例も認められなかった。一方、Me-CCNU は、30mg/kg/day で 6 匹中 5 匹のマウスで腫瘍の消失が認められ、そのうち 3 匹は 44 日以上再発が認められず、延命率は 152% 以上であった。

静脈内 2 回投与：ACNU の抗腫瘍効果を腹腔内投与と静脈内投与と比較したところ、1 回投与では、静脈内投与のほうがやや優れた抗腫瘍効果を示したが大きな差異は認められなかった。一方、1 週間隔の静脈内 2 回投与では、40mg/kg/day の投与量で、6 匹中 5 匹のマウスで腫瘍の消失が認められ、そのうち 3 匹は 44 日以上再発が認められず、延命率は 152% 以上であった。以上の成績から、ACNU は established LEWIS 肺癌に対し、静脈内投与でより高い抗腫瘍効果を示し、その効果は、Me-CCNU の効果に匹敵するものであった。

考察：難治性の腫瘍である established LEWIS 肺癌に最も高い抗腫瘍効果を示すと報告されている Me-CCNU と、本邦で開発された水溶性のニトロソ尿素である ACNU との比較を行なった。ACNU は静脈内投与で高い抗腫瘍効果を示し、Me-CCNU と同数の治癒マウスが認められた。以上の成績は ACNU が Me-CCNU と同様に固型腫瘍における高い抗腫瘍性を発揮することが示唆された。よって今後の臨床の場での両者の有効性の比較に興味もたれる。また、我々は LEWIS 肺癌を用いて種々の Analogue compound の有効性を比較する

ことから、臨床上の有効性を予言する可能性を研究して行きたい。

## 132. 共同研究による ACNU および OK-432 併用の臨床治験

青梅市立総合病院外科 石井好明

服部消化器内科 服部隆延

東京がん化学療法研究会(代表者：古江 尚)

1) 各種進行癌 101 例に ACNU 3mg/kg 1 回あるいは 2mg/kg 2 回静注を試み(総投与量平均 181mg)、半数に OK-432 週 3 回筋注(平均投与期間 7.2 週)を併用した。

2) 腫瘍効果：腫瘍の消長を計測できた 69 例の有効率(縮小率 25% 以上)は 16% で、有効例は各種の癌および肉腫から得られた。ACNU 単独投与群 36 例の有効率は 14%、ACNU、OK-432 併用群 33 例では 18% であったが、両者の差は有意と言えなかった。

3) 1 年生存率：ACNU 投与後 1 年以上追跡できた 87 例の 1 年生存率は 14% であった。単独群 42 例の 1 年生存率は 10%、併用群 45 例では 18% であったが、両者の差も有意と言えなかった。しかし、腫瘍効果有群 11 例の 1 年生存率 45% は、無効群 50 例の 12% に対して有意の差が認められた。

4) ACNU 後 1 年生存例の、発症から ACNU 注射までの期間は(中央値 26 カ月)、1 年以内に死亡した例の ACNU 前経過(中央値 15 カ月)より長い傾向が見られた。また、ACNU 前経過が 3 年以上、1 年以上、1 年未満にわけて ACNU 後 1 年生存率を見ると、それぞれ 24、13、9% となり、ACNU 前の経過が長いほうが、1 年生存率が高い傾向が見られたが、これらの差は有意と言えなかったため、さらに検討を要する。しかし、元来腫瘍の増殖速度が遅い場合、或いはこれまでの治療の結果、進展が遅くなった場合は(ACNU 前経過が長いほど、手術・放射線、化学療法を受けている例が多くなっている)、ACNU による腫瘍効果が見られなくとも、長く生存する例があると思われる(ACNU 前経過は、腫瘍効果とは無関係であった)。

5) 自覚的副作用：ACNU の副作用として嘔気・嘔吐が 32%、食欲低下が 25% に見られ、OK-432 の副作用として発熱が併用群の 30% に見られたが、何れも過性であった。

6) 他覚的副作用：白血球・赤血球・血小板の総数減少がほぼ半数に見られた。OK-432 併用によって、これら骨髄抑制が緩和されたとは言えなかった。また、肝腎機能検査異常が 10~30% に見られたが、むしろ、原病の進行による所見と思われた。

7) 結論: ACNU により 16% の腫瘍効果有効例を 1 年生存率は 14% であり、一過性の消化器症状と髄抑制が見られたが、OK-432 併用による効果促進・作用緩和を明らかに認めることはできなかった。

### 3. 1-(2-chloroethyl)-3-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1-nitrosourea (GANU) の抗腫瘍効果

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

ニトロソ尿素誘導体は実験腫瘍に対して著しい抗腫瘍効果を持つが、臨床においては骨髄障害が dose limiting factor となっている。新水溶性のニトロソ尿素誘導体 GANU は実験腫瘍に対して他のニトロソ尿素誘導体同傾向の抗腫瘍スペクトラムを示し、とくに L 1210 白血病に対し著しい抗腫瘍効果 (i. p.-i. p.) を有し、骨髄障害が弱いことが報告されている。今回我々は L 1210 白血病で種々の移植法を行い水溶性ニトロソ尿素誘導体 GANU と比較した。また人固型癌のモデルといわれる Lewis 肺癌に対する効果および骨髄障害についても検討した。

(方法) BDF<sub>1</sub> マウスを用い、L 1210 白血病は i. p. 量が L 1210 細胞 100 万個、i. v. または i. c. 移植は 5 万個移植した。Lewis 肺癌は Lewis 癌細胞 200 万を鼠蹊部皮下に移植した。治療は移植後種々の time schedule で腹腔内投与した。骨髄障害は BDF<sub>1</sub> 雄マウスに GANU 20mg/kg, ACNU 40mg/kg を腹腔内投与し、末血球数を計測した。

(結果) L 1210 白血病の腹腔内移植に対して移植 24 時間 1 回投与では 20mg/kg で延命率 431.6% 以上、5mg/kg で 476.3% 以上と著効を示し、移植 5 日後 1 回投与でも 30mg/kg で 68.4% と有効で、ACNU をはじめ他のニトロソ尿素誘導体とほぼ同程度の効果を示した。移植 74 時間後から 1 日 1 回隔日 10 回投与では 5mg/kg/day で延命率 518.4% 以上と著効を示し、他のニトロソ尿素誘導体よりやや優れた。静脈内移植に対して移植 2 時間後 1 回投与では 20mg/kg で 166.0% 以上、10mg/kg で 66.0% 以上と著効を示したが、ACNU に比べ有効濃度範囲が狭かった。脳内移植に対して移植 24 時間後から 1 日 1 回隔日 10 回投与では 5mg/kg/day で延命率 30% と劣った。Lewis 肺癌に対しては移植 24 時間後から 1 日 1 回隔日 10 回投与では 5mg/kg/day で 6.9%、移植 7 日後から 1 日 1 回連日 10 回投与では 2.5mg/kg/day で 35.0% の延命効果は劣った。副作用の検策として末血球数の

推移では赤血球数、粒球数は GANU および ACNU 両者とも対照と差なく、白血球数が ACNU で 4 日まで有意に減少したのに対し、GANU はやや減少したにすぎなかった。しかし体重推移は ACNU が白血球数と類似のパターンを示し 4 日後から徐々に回復したが、GANU は 10 日まで徐々に減少し、その後回復した。

(考察) GANU は Lewis 肺癌に無効であるが、L-1210 白血病に対し ACNU および他のニトロソ尿素誘導体とはほぼ同程度の抗腫瘍効果を示した。しかし脳内移植に対しては無効で、水溶性のため脳-血液関門を通過出来ないためと思われる。GANU 20mg/kg 投与による末血白血球数の減少は ACNU に比し弱く、骨髄障害は弱いと思われるが、体重減少は 10 日まで続き他の臓器への毒性が考えられる。

### 134. F. M. F. による制癌剤の作用機序に関する研究 (第 7 報)

Aclacinomycin を中心に

高本 滋・太田和雄

愛知県がんセンター研究所化学療法部

F. M. F. (DNA 瞬間自動測定装置) を用いて、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。今回は新しい抗癌性抗生物質 Aclacinomycin (ACM) に注目し、他の抗生物質との比較、検討を行った。細胞は人羊膜由来の FL 株を用いた。0.5~1×10<sup>5</sup> 個/ml の細胞を移植、2 日後に種々濃度の ACM を持続または 1 時間接触させ、24, 48 時間後の影響を F. M. F. による DNA ヒストグラムのパターンの変化から検討した。なお、同時に細胞数の計測、オートラジオグラフ (<sup>3</sup>H-TdR) を併用し考察を加えた。

ACM 持続接触 24 時間では、軽度増殖を抑制し始める 0.05  $\mu$ g/ml 以上の各濃度でパターンに殆んど変化を示さず対照とはほぼ同様の 2 峰性パターンを示した。また 48 時間でも同じ結果を示し、本剤は細胞回転の進行に与える影響は少ないと考えられた。ただし増殖を完全に抑制する 0.5  $\mu$ g/ml 以上の濃度では、2 峰性パターンを示すにもかかわらず、L. I., M. I. が 0 に近い値を示すことから、この濃度以上では細胞回転の進行停止作用を示すものと考えられた。また 1 時間接触でも 24, 48 時間ともに殆んどパターンの変化を示さず、持続接触時とはほぼ同じ結果を示した。ただし 48 時間 0.5  $\mu$ g/ml では部分的ではあるが G<sub>2</sub> の蓄積を示した。しかしこれは同濃度 24 時間ではみられず、また 48 時間でもこの前後の濃度においてもみられないことから非常に限られた濃度における作用と考えられた。以上、ACM は、細胞回転の進行に及ぼす影響は少なく、また比較的低い濃度から



細胞回転の進行停止作用を示すものと思われる。

一般に抗癌性抗生物質は多かれ少なかれ  $G_2$  蓄積作用を示すが、その中でも完全な  $G_2$  蓄積を示す群と部分的な蓄積に留まる群の2群に大別される。ACMと同じ Anthracycline 系に属する Adriamycin, Daunomycin は前者に分類される。これら2剤は低濃度より  $G_2$  蓄積傾向を示し、増殖を抑制する  $0.5 \mu\text{g/ml}$  では完全な  $G_2$  蓄積作用を示す。さらに高濃度  $5.0 \mu\text{g/ml}$  では細胞回転の進行停止作用を示す。一方、Chromomycin A<sub>3</sub> および Actinomycin Dなどは後者に属し、持続あるいは1時間接触でもあまり細胞回転の進行に影響を与えず、狭い濃度の範囲で軽度の  $G_2$  蓄積作用を示すだけである。またこれら薬剤は前者の薬剤に比較し相対的に低い濃度から細胞回転の進行停止作用を示す。これら後者の薬剤に共通して言えることは、いずれも RNA 合成を主とする薬剤であることである。

以上のことから ACM は細胞回転の立場からみる限り、完全な  $G_2$  蓄積作用を示す他の Anthracycline 系薬剤とは異なる作用をもっており、むしろ RNA 合成阻害剤とされる抗生物質に類似した作用機序をもつと考えられる。なお、本剤も RNA 合成阻害作用が強いとされており、これと細胞回転に及ぼす影響との関連については、今後さらに検討の必要があると考ええる。

### 135. Aclacinomycin A の吸収、分布、不活性化の特性について

藤田 浩・小川カツイ・加藤綾子  
鶴見大歯学部細菌

木村 禧代二  
国立がんセンター病院

Aclacinomycin A (ACM-A) は梅沢らにより発見された3個の糖の付いた新しい anthracycline 系抗生物質である。われわれは血中、組織内濃度、消化管からの吸収、排泄、不活性化などの生体内動態を検討し、いくつかの興味ある所見がえられたので報告する。

実験方法：ACM-A およびその代謝物はクロロホルム・メタノールで抽出し、不活性化代謝物を含む全 ACM-A 濃度をスペクトル法 (435 nm) で測定、活性 ACM-A 濃度を bioassay 法 (*B. subtilis* ATCC 6633) で測定した。代謝物の詳細な定量にはシリカゲル TLC ヘスポットし、展開後、2波のトマトスキヤナーで分別定量した。

結果：血中濃度；ACM-A の血中濃度は他の Anthracycline 系薬剤のそれと類似している。

静注後、血中濃度は極めて速かに下降、いったん消失

し、数時間後に再上昇の山を示す。

組織内濃度；ACM-A は静注後、極めて速かに組織中に吸着され高濃度分布を示す。S-180 接種マウスおよび佐藤肺癌接種ラットに、ACM-A は脾、肺に最高濃度に、次いで胸腺、腎、心、脾などに高値に分布した。肝、腎、心、消化管などは代謝物が多い。S-180 皮下腫瘍中薬剤濃度は高値を示さなかったが、佐藤肺癌中濃度はかなりの高値を示した。血液-脳関門を一部通過可能である。ACM-A は胆汁に高度に、尿に中等度に排泄される。

吸収；ACM-A は経口投与後、消化管からかなりよく吸収される。また、ip 投与後、腹腔から極めてよく吸収される。本剤は脂溶性を有するため、これら生体膜を比較的容易に通過すると考えられる。

不活性化；ACM-A は肝で最も強く、心、睪丸、腎などで中等度に不活性化され aglycone を生じるが、肺、脾、腫瘍組織や煮沸肝乳剤では不活性化されがたい。肝での分解は NADPH 依存性の酵素反応によると考えられる。

考按：ACM-A の生体内動態の特性として、血中濃度の早期下降と rebound、肺、脾への高濃度分布、良好な消化管吸収、血液-脳関門の一部通過性、肝、心などにおける強い不活性化が挙げられる。

他の anthracycline 系抗生物質と比較して最も顕著な差違は ACM-A は各種の膜（消化管、腹膜、血液-脳関門など）を比較的容易に通過可能なことと、本剤が肝、心、腎、睪丸などで比較的速く代謝されることである。

このような性質から、本剤の経口投与の可能性が期待され、また、本剤の蓄積毒性、心毒性が比較的低いことが説明される。

(答) 藤田 浩 (鶴見大)

Aclacinomycin は Anthracycline 系の抗生物質であるが、Adriamycin とかなり違った作用機序がある。藤田氏の生体内動態の研究から、Adriamycin に比べて不活性化が強く、代謝が早いことから、投与方法として Adriamycin の大量間歇投与方法と違って、ある程度頻回しかも充分量の投与が必要であることが示された。

## 16. 進行胃癌症例を中心とした Aclacinomycin A の基礎的, 臨床的検討

熊井浩一郎・石引久弥・相川直樹  
 斉藤英夫・山田好則・小林米幸  
 中村修三・松本純夫・春山克郎  
 文 鋪 菰・高田 肇・久保田哲朗  
 吉野肇一・中川自夫・阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科学教室

Anthracycline 系抗腫瘍性抗生物質 Aclacinomycin (ACM) を, 進行胃癌症例を中心に投与し, 臨床効果, 作用を検討するとともに, 免疫学的変動を基礎的, 臨床的に追求した。

投与方法は, 腹膜播種を主体とする進行胃癌 12 例, 胆管癌, 結腸癌各 1 例の計 14 例に対して ACM 20 mg 連日 7 日間腹腔内投与を 1 クールとし, 1 週間の休期間を置いて反復投与した。他の根治手術不能および発胃癌 14 例に対しては, 腹腔内投与にかえて静脈内 e shot 投与として, 同様の protocol で行い, 半数の例には溶連菌製剤 OK-432 を併用した。

臨床効果の判定は, KARNOFSKY's category および本癌治療学会効果判定基準により行い, 腹腔内投与で腹水量, 腹水細胞診も指標とした。腹腔内投与例, クールを完了または反復しえた 9 例中, 姑息切除例は, 胃癌(スキルス)に 1-C, 軽快が 1 例が認められ, 試験開腹例では有効例はなかった。腹膜播種型再発胃癌に O-C 1 例, O-A 1 例, 結腸癌に 1-A 1 例認められ, これらの response は, 1 クール終了後か 2 クール途中までに認められた。腹水は, 貯留のみらた 8 例中 5 例に減少または消失し, 腹水細胞診の改善 7 例中 4 例に認められたが, 腹水貯留のない症例で, 注入時に腹膜刺激症状が強く, 4 例にイレウス症状みられ適応を選ぶ必要があるとともに, 腹水 control は, systemic な制癌療法への移行が必要であった。脈内投与例では, クールを完了し判定可能であった 10 例中, 単独投与群では, 胃癌非切除例に肝転移の縮少し O-C, 軽快の 1 例が得られただけであったが, OK-432 併用群では, 姑息切除例, 再発例にそれぞれ 1-A 1 例認められ, 噴門癌非切除例に O-A がえられた。ACM 投与総量はクール続行の関係から 140 mg~340 mg でやや不十分であった。副作用は, いずれの投与方法においても, 悪心, 嘔吐, 食欲不振等の消化器症例が目ち, 骨髄抑制は, 発生頻度, 程度とともに軽度であった。

腹腔内投与時における腹水中の ACM 濃度は, 静脈内投与時の速かな血中濃度の減衰とは対照的に長時間高値

を示した。

腹腔内投与の有効であった腹膜再発の胃癌の 1 例を供覧したが, 本症例では臨床経過に一致して, 末梢血リンパ球数, その T/B subpopulation PHA, PPD 免疫皮膚反応等の parameter の好転がみられた。これら parameter からみた免疫学的変動は, ACM は, MMC 等他の抗癌剤と対比した場合, 免疫抑制は軽度で *in vitro* でも 0.01  $\mu\text{g/ml}$  の濃度では, リンパ球幼若化を促す成績が得られた。

## 17. アクラシノマイシンの臨床的検討

山縣 司政・新本 稔・浜井雄一郎  
 名草幸博・池田 宏・中野 章  
 服部孝雄

広島大学原医研外科

われわれは, 末期または再発がん患者 28 例に対して, アクラシノマイシン (以下 ACM-A) の点滴静注と持続動注の 2 通りの方法を検討した。

ACM-A 静注法は, 20~60 mg から投与開始し 100 mg を週 1 回間歇投与した。症例は胃がん 5 例, 結腸がん 3 例, 肺がん 3 例, その他 4 例の計 15 例である。1,000 mg 以上投与したものは 3 例ある。ACM-A 動注法は, 腹部大動脈の腹腔動脈分枝部付近に留置したチューブから 1 日 20 mg あてにポンプを用いて持続的に注入した。症例は胃がん 10 例, その他 3 例の計 13 例である。1,000 mg 以上投与したものは 2 例ある。

自覚的副作用は静注例では, 悪心・嘔吐が 9 例 (60.0%) と最も多く訴えており, その多くは 1 回投与量が 80 mg 以上になると発現した。脱毛は 1 例 (6.7%) と少なく, 動悸は 1,000 mg 以上投与をうけた 2 例 (13.3%) に認めた。動注例は非常に副作用が少なかった。

骨髄機能抑制については, 白血球, リンパ球, 血小板のどの低下症もほとんど認めなかった。肝機能 GOT, GPT, LDH, Al-ph も悪化傾向は認めなかった。

免疫抑制は, 皮内反応 (PPD, DNCB, PHA), *in vitro* のリンパ球幼若化反応 (PHA, PWM) について検討した。PPD は 400 ng 投与後いったん低下するが再び上昇傾向を示した。リンパ球幼若化反応 PHA も 400 mg 投与後いったん低下するが再び上昇傾向を示した。PWM は少し低下傾向が強かった。

ACM-A 投与後の血中および組織内濃度を TLC-クロマトスキャンナー法により測定した。1 例 (胃がん) は動注 460 mg 後, 開腹時に標本を採取した。血中からは検出されなかったが肝 (正常部 16.2  $\mu\text{g/g}$ , 腫瘍部 23.9  $\mu\text{g/g}$ ) には検出され, 正常部よりも腫瘍部に多かった。2 例目 (膵がん) は ACM-A 440 mg 動注後に標本を採

取した。脾からは 24.7  $\mu\text{g/g}$ , 肺・肝・脾・腎からは trace に検出された。3例目(悪性リンパ腫)は ACM-A 100mg 静注 2 時間後に採取した。脾(13.4), 肝(12.1  $\mu\text{g/g}$ )に多く検出された。

臨床効果は KARNOFSKY の判定規準で、静注例 O-C 2 例(16.7%), 1-A 1 例(8.3%), 動注例 O-C 2 例(28.6%), 1-A 1 例(14.3%)と動注例が少し成績が良かった。日本癌治療学会の規準では、軽快が静注例 2 例(16.7%), 動注例 4 例(57.1%)とやはり動注例の成績が良い傾向がうかがえた。

ACM-A は以上のように副作用(自覚的・骨髓抑制・免疫抑制)が少なく、組織内にも移行することがうかがえ、今後さらに検討していきたい。

### 138. Anthracycline 系抗腫瘍性抗生剤 Aclacinomycin A の臨床経験

横山正和・佐藤和朗・涌井 昭

東北大学抗酸菌病研究所

臨床癌化学療法部門

斉藤達雄

癌研究会附属病院内科・化学療法科

各種悪性腫瘍を対象として、*Streptomyces galilaeus* の培養液から得られた Aclacinomycin A の Phase I および preliminary Phase II study を行なった。

方法：投与症例は胃癌 12 例を含む各種固型癌 26 例, Hodgkin 病 2 例, 脂肪肉腫, 中皮腫および単球性白血病各 1 例, 計 31 例である。Aclacinomycin A は one-shot 静注で, (I) 10~60mg/日(多くは 20~30mg/日)隔日週 3 回投与(17 例), (II) 50mg/日, 3~4 日連続, 2 週間隔で反復投与(5 例), (III) 50~60mg/日, 2 日連続, 1 週間隔で反復投与(9 例)した。臨床効果は KARNOFSKY's categories および日本癌治療学会基準によって判定した。

成績：Aclacinomycin A の総投与量は、第 I 法で 90~610(平均 370)mg, 第 II 法で 300~700(平均 450)mg, 第 III 法で 320~1150(平均 551)mg であった。

副作用のうち、悪心・嘔吐は全体の 29%(9/31)に、食思不振は 19%(6/31)にみられた。悪心・嘔吐は投与 5~8 時間後に出現し、投与当日あるいは翌日まで持続したが、比較的少量(10~20mg/日)でもみられるものの、1 回投与量の増大とともに増加の傾向があり、従って隔日投与例より、間歇投与例で頻度が高い傾向にあった。一過性の肝機能異常は、II 法の 2 例に、心電図異常は I, III 法の各 1 例(T 波平低ないし逆転, 心室性期外収縮)に、注射局所の paravenous infiltration は、初

期に行なった I 法の 2 例にみられたが、下痢, 口内炎, 脱毛, 腎機能異常の出現した例はなかった。白血球減少( $<4,000/\text{mm}^3$ )は I 法に 5 例, II 法に 3 例, III 法に 6 例みられ、全体での頻度は 47%(14/30)であったが、血小板減少( $<100,000/\text{mm}^3$ )はそれぞれ 5 例, 1 例, 2 例で、全体の 28%(8/29)にみられた。これら症例の白血球減少出現時の総投与量は 150~800(平均 395)mg, 血小板減少出現時の総投与量は 250~577(平均 399)mg であったが、投与中断後、最低値から、いずれも平均 8 日で回復した。

臨床効果判定可能 26 例中, KARNOFSKY's categories による他覚所見の改善は, O-B 1 例(中皮腫, I 法), O-C 1 例(anaplastic cell ca., 原発巣不明, 頸部リンパ節転移, I 法)および I-A 1 例(卵巣癌, adenoca, II 法)であり、癌治基準での軽快は 2 例(前記 O-C, I-A 例)であった。ほかに単球性白血病例で、末梢および骨髓血中白血病細胞の減少と脾腫の縮小がみられた。

考察：Aclacinomycin A の副作用は、消化器系のものが比較的多く、肝機能異常も少数例に認められたが、主な dose-limiting toxicity は骨髓抑制と考えられた。なお本剤は心毒性を有する可能性が指摘されているが、この点に関しては、他 anthracycline 系抗腫瘍剤との比較を含めて、今後の検討が必要とされる。また、われわれは上述のような腫瘍型に臨床効果を認めたが、今回の成績を基にして、本剤の抗腫瘍スペクトルについて、さらに検討を加える予定である。

### 139. 腫瘍抗体結合 Neocarzinostatin (NCS) による Immunochemotherapy の試み(第 1 報)

抗体結合 NCS の作製とその生物活性

阿部 申次・古林太加志・坪田輝彦  
大賢 泰亮・木村 郁郎

岡山大学第 2 内科

本木 宏昭  
科薬抗生物質研究所

Neocarzinostatin は細胞膜の receptor に作用することによって、その毒性効果を発揮すると考えられている unique な抗腫瘍剤である。NCS と腫瘍抗体を chemical に結合させると、抗体分子の carrier 作用により NCS は腫瘍細胞膜に selective に集まり、腫瘍細胞だけを死滅させうる可能性がある。

今回、我々は water soluble carbodiimide (WSCD-HCl) を用い抗体結合 NCS を作成し、その薬理活性および抗体活性を検討したのでここに報告する。

我々の教室で株化した null-cell type ALL 細胞株 ALL-1 を 4 回家兎に静注して得た、家兎抗 NALL-1 血清から硫酸塩析法および DEAE-cellulose chromatography を用いて IgG を精製した。NCS と immune  $\gamma$  を WSCD·HCl の存在下に 17 時間室温、遮光下で芯させた。反応後に Sephadex G-200 chromatography により分画を行い、4 つの major peak を得た(分画 1, 2, 3, 4)。分画 1, 2 の peak に一致して、*Sarcinaea* の増殖抑制活性も上昇しており、また free IgG 分画 2 にやや遅れて出現する。これらの結果は分画 2 NCS-IgG で分画 1 はその polymer と考えられた。分画 4 は free NCS で分画 3 はその polymer である。

抗 NCS 抗体および抗家兎血清抗体を用いた CLUHLONY 法および immunoelectrophoresis により分画 1, 2 は NCS と IgG を含むことが示された。分画 3 は free IgG よりわずかに陰性が減少しており、ことは NCS と IgG が結合したためと考えられた。分画 2 が NCS-IgG であることが確認された。

<sup>125</sup>I 標識抗 NCS 抗体および FITC もしくは TRITC 標識抗 NCS 抗体を用いた膜蛍光抗体法により、抗体結合 NCS は NALL-1 細胞膜と特異的に反応し、NCS 腫瘍抗体の作用により、細胞膜に局在することが示された。

試験管内細胞毒性試験、<sup>3</sup>H-TdR 取り込み抑制試験により抗体結合 NCS は free NCS と同等あるいはそれ以上 NALL-1 細胞に対し、cytotoxic であることが示された。

さらに、抗体結合 NCS は free NCS に比して熱安定性が高く、かつ 10 回以上の凍結融解によっても力価の下を認めず、安定な化合物であることが確認されている。

以上の実験結果は抗体結合 NCS は、NCS 活性と抗体結合の両方を充分保有している安定な結合物であることを示しており、膜作用性抗腫瘍剤 NCS を用いた immunochemotherapy の可能性を示唆する。

可移植性ヒト白血病細胞を用いた動物実験が現在進行中である。

## 0. Neocarzinostatin の臨床的研究

平山 隆・正宗良知・菊地金男

国立仙台病院外科

Neocarzinostatin (NCS) は 10700 の高分子で、濃度依存性であり、時間依存性でもある特殊な抗腫瘍剤であるが、固型腫瘍に対する投与方法については未だ一定の見解はない。よって NCS の適切な投与方法を検討するた

め癌疾患例について NCS の静注、経口投与、局注を行ない、血中濃度、組織内濃度、尿中排泄量を測定すると共に進行消化器癌を対象とし、NCS 単独投与例と他剤併用投与例について臨床効果、副作用を比較した。なお NCS は *Sarcina lutea* を用いた Bioassay 法により測定した。

血中濃度は静注例では投与後 30 分値、経口投与例においては 1 時間値が最高となるが、以後漸減し、静注例では 3 時間後、経口投与例は 6 時間後に消失した。尿中には 5 時間後に、one shot 例が 62%、点滴例では 35% 排泄された。6000 単位投与時の胃正常部、腫瘍部および所属リンパ節における NCS の組織内濃度は概ね 4.0  $\mu\text{g/g}$  を示し、経口投与でも静注例とほぼ同一の測定値を示した。乳腺組織では経口、静注とも胃組織より低濃度であったが胃、乳腺組織とも静注に Protease を併用すると単独投与より高濃度を示した。癌巣内局注時の所属リンパ節内濃度は 0.7  $\mu\text{g/g}$  以上を示す例が多かった。

全国の 21 施設が参加している NCS 消化器癌研究班では NCS 投与例 138 例について臨床的検討を行なったが、胃癌 86 例中 KARNOFSKY 分類 1-A 以上は 6.5% であるのに比し、肺癌では 45 例中 1-A 以上は 27% であった。投与方法別にみると NCS 単独では 1-A 以上が 1 例、4.2% であるのに比し、NCS 2000 単位と 5FU 250mg を併用し、連日投与した併用投与例では 1-A 以上 9 例、24.3% で、うち 8 例は肺癌であったことは注目される。臨床効果と総投与量との関係は単独投与では 4 万単位以上、併用投与例では 3 万単位以上の症例に有効例が多かった。

副作用としては白血球減少が 21%、食思不振 21%、悪心、嘔吐 11.6%、発熱 10%、その他、肝機能障害、全身倦怠感が若干の例にみられ、単独投与では造血障害、発熱の頻度が高く、併用投与例では消化器障害が多かった。副作用の発現頻度と総投与量との関係は、単独、併用投与の別なく、総投与量 2 万単位未満では消化器障害、発熱、肝障害、発疹などが発生し、4 万単位以上で白血球減少の頻度が高かった。

以上の成績から 5CS の適切な投与方法としては、1) 2000~4000 単位の点滴静注、2) SFU または FT 207 との併用、3) 手術時腫瘍周囲への局注が考えられるが、さらに胃癌の非切除例に対する経口投与も試みるべき投与方法であると考えられる。

## 141. 膀胱癌に対する Neocarzinostatin (NCS) の使用経験

朝日俊彦・池 紀征・西 光雄  
藤田幸利・大森弘之

岡山大学泌尿器科

膀胱癌に対する化学療法は全身投与法と膀胱腔内注入療法に大別出来る。我々は従来から進行膀胱癌に対しては全身投与法を、表在性膀胱癌に対しては膀胱腔内注入療法を積極的に施行して来た。

今回、我々は NCS を各種膀胱癌に対して、全身投与法および膀胱腔内注入療法を施行し、その効果について検討した。

### 1) 膀胱腔内注入療法について

膀胱腔内注入スケジュールは Adriamycin に準じて3日連続を1クールとし、2週間連続計6回注入とした。1回の注入量は NCS 30mg/ml とした。対象とした症例は6例で、うち5例は表在性膀胱癌であった。しかし、膀胱鏡検査で腫瘍が50%以上縮小した症例は得ることが出来なかった。

### 2) 全身投与法について

#### A) 大量間歇投与

投与スケジュールは2日間で25mgのBleomycinを静注し、3日目および5日目にNCS 4mgおよびCitarabine 100mgを静注した。対象とした症例は5例のうち4例は進行膀胱癌で3クール投与を原則とした。これらの症例も全例抗腫瘍効果を認め得なかった。

#### B) 少量連日投与

投与スケジュールは1日1mg(NCS)を連日静注し、1週間を1クールとした。1クール施行後効果判定をした6例中3例に抗腫瘍効果が認められた。有効の3例はすべて表在性膀胱癌で、無効であった3例中2例は進行膀胱癌であった。

一方、NCS 静注と Adriamycin の膀胱腔内注入を併用した症例は10例を数えた。うち4例はNCS投与が無効であったため静注したもの、5例は両者を同時に行ったもの、1例は Adriamycin 静注が無効で、その後NCSを投与したものである。これらの症例では7例が有効と判定された。しかし、少量連日投与を施行した16例中、有効であった3例は膀胱鏡所見で治療中止後1ヵ月頃まで腫瘍の縮小傾向が認められた。

以上の結果から、膀胱癌に対してはNCSの少量連日投与で効果が期待出来、しかもその効果が多少遅れて出現する傾向を有することが明らかとなった。