

第 24 回 日本化学療法学会東日本支部総会 一般演題

期 日 昭和 52 年 10 月 19, 20 日

会 場 札幌市共済ビル (札幌市)

会 長 熊本悦明 (札幌医大教授)

1. 腎機能障害時における抗生剤(CTZ)の血中および排泄動態について

大川光央・竹前克朗・島村正喜
岡所明・平野章治・中下英之助
黒田恭一

金沢大泌尿器科

(目的) 泌尿器科領域で扱う尿路感染症は、尿流障害を生じさせる基礎疾患を有する複雑性、難治性のものが多く、そのため腎機能障害が高度な症例も少なくない。このような症例の治療に際して、投与された抗生剤の動態を把握することが抗生剤適正使用法につながる。今回は Ceftezole (CTZ) についてその動態を検討した。

(方法) 種々の腎機能障害を有する 20 症例に CTZ 2.0g を 5%ブドウ糖 500 ml (ただし透析患者については 200 ml) に溶解の上、点滴静注法により 2 時間で投与した。CTZ 点滴開始後、1, 2, 4, 6 時間目に採血、また 0~2, 2~4, 4~6 時間までの採尿を行ないその濃度を測定した。測定は paper disc 法で行ない、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を使用した。また腎機能の指標としては、24 時間内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) 値を用いた。

(結果) 血中濃度は点滴開始後 2 時間、すなわち点滴終了時にいずれも最高値を示した。また各時間における腎機能と血中濃度との関係について、血中濃度を対数変換して両者間の相関をみると、いずれも有意の逆相関関係が認められた。次に各症例の最高血中濃度以降の測定値から本剤の血中濃度半減期および消失速度定数を求め検討した。腎機能と血中濃度半減期との間には双曲線関係が、また消失速度定数との間には有意の相関関係が認められた。なお腎機能正常者における本剤の血中濃度半減期は約 0.7 時間であった。

尿中排泄の推移については、腎機能の低下に伴って本剤の尿中排泄量は低下するが、Ccr 10~20 ml/min. 程度までの排泄低下は比較的ゆるやかで、腎機能障害がそれ以下になると排泄量は急激に低下する傾向が認められ

た。

以上、本剤は血中濃度半減期が比較的短く、かつ尿中へ速やかに排泄されるのが特徴の 1 つであると考えられた。

2. CTZ と CEZ 投与後の血清中濃度の crossover test

透析中の慢性腎不全患者を中心に

中村一賀・加藤幹雄
斎藤博・佐藤威
東海大学腎センター山田善雄・近内寿勝
宮地繁・佐々木次郎
東海大学口腔外科

Cephalosporin 系抗生物質の Ceftezle (CTZ) および Cefazolin (CEZ) の抗菌 spectrum はグラム陽性菌、陰性菌の広い菌種域にわたっており、両剤との間に差は認められない。一方、両薬剤の吸収、排泄面から比較すると差が認められる。すなわち、CTZ は CEZ に比して、筋注後、速やかに peak に達し、尿中からの排泄もまた速いといわれている。

今回私たちは、予備実験として家兎を用いて両薬剤筋注後の血清中移行濃度を crossover test で測定した。さらに健康人 volunteer および透析中の慢性腎不全患者に対して、同様に crossover test を行なった。

1. 家兎の血清中移行濃度

CTZ の peak に達する時間は、CEZ より速やかであり、peak 値は CEZ より低い値を示した。

2. 健康人 volunteer の血清中移行濃度

CTZ の peak に達する時間は、CEZ より速やかであり、peak 値は CEZ と同等かやや低い値を示した。また経時的に比較すると、CTZ は筋注後 15 分までの短時間では CEZ より高く、30 分以後では CEZ より低く、血清中からの減少の速い薬剤であることが認められた。

3. 透析中の慢性腎不全患者の血清中移行濃度

透析中の慢性腎不全患者 5 名に、CTZ と CEZ 各々 0.5g 筋注の crossover test を行なった。peak に達する時間は、CTZ は 5 例中 4 例が 1 時間、CEZ は 5 例と

演題の番号は、必ずしも順を追っていません。欠落している番号は、共催の第 26 回日本感染症学会東日本地方総会の演題のものであります。

も2時間であった。Half life はCTZで26.5時間、CEZで32.16時間であり、CTZのほうが短時間であった。

まとめ

CTZはCEZよりも投与短時間で peak に達し、血清中からの減少も速やかな薬剤であり、慢性腎不全患者に於いて、CEZよりも扱いやすい抗生物質と考えられる。

3. 経口抗生剤の体内動態にかんする研究 腎不全時における血中濃度の変化

山路武久・上田 泰・斎藤 篤
大森雅久・柴 孝也・井原裕宣
松本文夫

東京慈恵会医科大学第二内科

目的：腎機能の程度による経口抗生剤の体内動態を知
5目的で以下の検討を行った。

対象ならびに方法：腎機能正常群 ($C_{cr} \geq 80$ ml/min) 7例、軽度障害群 ($30 \leq C_{cr} < 80$ ml/min) 10例、高度障害群 ($C_{cr} < 30$ ml/min) 13例の計30例に、Kanamycin (KM) および Fradiomycin (FRM) は1日1回1g、Amoxycillin (AMPC) は1gをそれぞれ3日間経口使用し、経時的に血中濃度、尿中排泄量を測定した。

成績：腎機能正常群における KM および FRM の血中濃度は2時間後に平均 $0.6 \mu\text{g/ml}$ で、腸管からの難吸収性が明らかであった。軽度障害群の血中濃度は正常群より2～3倍に上昇したが、高度障害群では KM で平均 1.5 、FRM で $3.3 \mu\text{g/ml}$ の peak 値を示し、24時間後でも前2群の peak 値以上の高値を示した。3日間連続使用では両剤とも腎機能正常群および軽度障害群では体内蓄積傾向は殆んど認められなかったが、高度障害群では2日目から血中濃度は上昇し、3日目には KM で平均 1.3 、FRM で $7.8 \mu\text{g/ml}$ に達した。一方、AMPC は腸管からの吸収は良好で、腎機能低下に従って血中濃度は漸次上昇した。しかし高度障害群でも高濃度長時間持続傾向は認められず、3日間連続使用でも殆んど蓄積傾向は認められなかった。

KM, FRM 内服1時間後の血中濃度は、各症例毎に検討すると $C_{cr} 20$ ml/min 以下の症例では2日目以降急激な上昇傾向がみられたが、AMPCではこの関係は著明ではなかった。

FM, FRM の1日平均尿中排泄量は腎機能正常群および軽度障害群ではそれぞれ 8.3 および 6.4 mg 程度と低率で、3日間ともほぼ同量が尿中に排泄された。高度障害群ではさらに低率で、しかも2日目以降に遅れて排泄される傾向にあった。AMPCは高度障害群では尿中排泄量は低率であったが、毎日ほぼ同量が排泄された。

結語：KM および FRM は経口使用といえども、患者腎機能の把握が重要で、とくに腎機能高度障害患者では厳重な注意が必要である。

4. 抗生物質の腎囊腫液内移行について

宮川征男・西沢 理・土田正義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

(目的) 単純性腎囊腫に感染が合併していると強力な化学療法を施行しても十分な治療効果を得ることが出来ず、遂には外科的治療を必要とする場合が殆んどであり、その理由として単純性腎囊腫内には抗生物質が到達し難いのではないかとということが考えられる。この点を明らかにするために単純性腎囊腫患者に抗生物質を静注した際の血中濃度、尿中濃度および腎囊腫液中濃度を測定した。

(方法および対象) 2名の右単純性腎囊腫患者に、Cefazolin sodium (CEZ) 2g を静注し、2時間後に血液、尿および腎囊腫液を採取し、おのおのの CEZ 濃度を測定した。CEZ 濃度の測定は Disc 法により、検定菌には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用いた。

(結果) 血中濃度 $62, 125 \mu\text{g/ml}$ 、尿中濃度 $2, 000, 8, 400 \mu\text{g/ml}$ に対し、腎囊腫液は $3.1, 3.2 \mu\text{g/ml}$ と極めて低かった。

(考案) 以上の結果から、単純性腎囊腫内には通常の方法では抗生物質は到達し難く、囊腫に感染が合併した際には、これまでの報告例が示しているように、化学療法だけでは十分な治療効果を挙げられないことが理解できる。

5. アミノ配糖体抗生剤の薬動学的研究 2. Amikacin と Kanamycin について

山作房之輔・鈴木康稔・樋口興三

水原郷病院内科

児 玉 寛 典

塩野義製薬(株)解析センター

平均体重 62.5 kg の健康成人志願者4名に crossover で Amikacin (AMK) 400 mg (平均 6.4 mg/kg), KM $1, 000$ mg (平均 16 mg/kg) を1回筋注し、1, 2, 3, 4, 6時間後の血中濃度を *B. subtilis* PCI 219 株を用い、血清標準液による薄層 Cup 法で測定し、computer による two compartment open model を用い、薬動学的解析を行なった。

吸収速度定数 (K_1) は症例間のバラツキがあり、平均 K_1 は AMK 2.0613 、KM 0.7553 であったが、外の薬動学定数は両剤間でおおむね近似で、ピーク濃度は

AMK 22~12, 平均 16.7, KM 42~28, 平均 32.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

症例ごとに AMK 400 mg を 8 時間間隔で反復筋注時の血中濃度推移を予測すると, 3 回目筋注以後は Plateau となり, 22~0.15 $\mu\text{g/ml}$ の間を推移し, 8 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度持続時間は全例 2.5 時間以上と計算された。

平均体重 61 kg の別の志願者 3 名に実際に AMK 400 mg (平均 6.6 mg/kg) を 8 時間間隔で筋注し, 1 回目, 5 回目の血中濃度を 30 分を加えて測定すると 2 例では 1 回目の定数を用いた 5 回目の予測ピーク値 18.63, および 15.89 $\mu\text{g/ml}$ に対して 5 回の実測値は 18.23, および 16.64 $\mu\text{g/ml}$ でよく一致した。他の 1 例は K_1 が 59.7232 と大きく, 1 回目のピークが 5 分後にあり 24.83 と計算され, 5 回目のピークは 25.57 と予測されたが実際のピークは 18.18 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 8 $\mu\text{g/ml}$ 以上の持続時間は 2,707 時間であった。

1 群 3 羽の家兎に AKM, および KM を連日 10 日間筋注した際の腎毒性比較実験を行なった。150 mg/kg, 300 mg/kg では両剤とも異常なく, 500 mg/kg 群では AMK の 1 羽は 8 日目に腎, 肝機能障害 AMK 蓄積を伴って死亡し, 他の 1 例も BUN 上昇を認めた。KM 群では 2 羽に BUN 上昇を認めたが死亡例はなく, AMK の腎毒性は KM よりやや強いが, ほぼ同等と判断された。

以上の成績から筋注時の薬動学的解析には筋注 30 分以内の 1, 2 点の濃度測定を要すること, AMK 400 mg, 8~12 時間間隔筋注の有効性と安全性が示唆された。

6. Clindamycin 2 phosphate の体内動態と口腔組織内濃度

宮地 繁・鮎瀬公彦・井本 隆
山田善雄・椎木一雄・佐々木次郎
東海大口腔外科

CLDM phosphate は, CLDM に磷酸塩をエステル結合させた注射用製剤で, それ自身にはほとんど抗菌活性がない。

1. 組織ホモジネートによる活性化の実験

家兎組織ホモジネートに 20 $\mu\text{g/ml}$ の CLDM phosphate を 10 倍量加えてエマルジョンとし, 経時的に酵素活性を阻止した。肝では, 30 分で 11%, 120 分で 45.6% の力価を示した。顎下腺は, 舌の 2~3 倍の力価を示した。組織ホモジネートと CLDM phosphate を 5:1 の割合で incubate すると肝は, 120 分の incubate で 77% の抗菌活性を示した。

2. 生体内代謝

家兎に CLDM phosphate 20 mg/kg 静注後の代謝物を, TLC を用いて bioautogram を作成した。摘出組織は肝, 顎下腺, 顎下リンパ節, 尿および血清であり, 投与後 30 分, 60 分ともに, CLDM に相当する R_f 値に代謝物を認めた。

3. 家兎の口腔組織内濃度

CLDM phosphate および LCM を各々 20 mg/kg 静注後の血清中濃度および組織内濃度を bioassay で測定した。血清中濃度は, 投与 1 時間までは LCM のほうが約 2 倍の高値を示したのに対して, 顎下腺では, 同程度または CLDM phosphate のほうが高い値を示した。

4. ヒトの血清中濃度

ヒト 6 例に CLDM phosphate 600 mg を 60 分間で点滴静注した際の血清中濃度を LCM 600 mg の点滴静注と比較した。結果は家兎の血清中濃度に類似しており, LCM のほうが約 2 倍の移行濃度を示した。

7. Ampicillin, Amoxycillin ならびに Talampicillin の triple crossover test

近内寿勝・後藤 潤・椎木一雄
東海大学医学部口腔外科

武 安 一 嘉
足利赤十字病院口腔外科

経口用ペニシリンのうちの広範囲スペクトルの Ampicillin, Amoxycillin および Talampicillin の 3 剤の血清中濃度の triple crossover test を健常 volunteer 4 名について行なった。3 剤の内服量は Ampicillin 500 mg, Amoxycillin および Talampicillin 250 mg とし, 朝食摂取 30 分後に内服し, 内服後 1 時間から 6 時間まで 1 時間ごとに採血を行なった。測定方法は Cylinder method で, 検定菌には *Micrococcus luteus* PCI 1001 を用いた。

〔実験結果〕

4 名の peak 時の濃度を比較すると, Amoxycillin は Ampicillin の 1.4~6.2 倍, Talampicillin は Ampicillin の 2.6~6.2 倍の濃度を示した。また Amoxycillin よりも Talampicillin のほうの移行がわずかに良好であった。Ampicillin の移行濃度は低く, pattern も平坦化していた。

VERBIST は抗生物質の吸収・排泄の差は, ①個々の血中濃度の peak 値の平均, ②1 時間から 6 時間までの平均血中濃度, ③9 時間までの尿中回収率の 3 つの基準で評価しているが, 私達は尿中回収率を行っていないので, 2 つの基準で評価すると, Ampicillin の半量投与

も Talampicillin の吸収は良好で、Ampicillin の 52~3.23 倍の吸収を示した。Amoxycillin は Ampicillin の 2.45~3.01 倍の吸収を示した。また Talampicillin は Amoxycillin よりわずかに吸収が良好であった。

peak に達する時間にズレがみられたが、これは食事によって薬剤の吸収が不安定になることや、薬剤および物の胃腸内通過時間および腸管からの吸収速度などの体差が原因と考えられるが、今後とも抗生物質の吸収に対する食事の影響について検討する予定である。

8. T-1220 の泌尿性器系組織濃度について

神田 静人・長谷川真常
富山市民病院泌尿器科

中村 武夫・岩佐嘉郎
富山県立中央病院泌尿器科

酒井 晃・菅田敏明
富山赤十字病院泌尿器科

渡辺 泰雄
富山化学総合研究所

臨床上同一起炎菌による感染症でありながら尿路系と器系、また各臓器における抗生剤の効果が異なる症例しばしば経験する。そのような意味から抗生剤がその的臓器へどの程度移行するかは興味深い問題であり、今回われわれは T-1220 を用い各臓器への薬剤移行性を検討した。

検討の対象とした臓器は泌尿器科手術あるいは生検法で得られる腎、尿管、膀胱、前立腺、睪丸、副睪丸でそれぞれ採取 2 時間前から T-1220 2g を点滴投与し終了あるいはさらに持続点滴をつづけながら採取し、同時に血中濃度測定用の血液を対側静脈から採取した。採取材料は血液、尿の混入をさけるため生食水で洗浄した上、結保存した。T-1220 薬剤濃度は *M. luteus* ATCC 341 を検定菌とするペーパーディスク法で行なった。

結果、摘出腎については皮質、髓質に分け、また排泄と腎盂撮影にて腎盂腎杯の造影されない症例は腎機能低下例として検討し、それぞれの臓器について組織濃度/血清濃度比をまとめその移行性を検討した。尿路系における血清比は腎皮質：2.31±0.31、腎髓質：1.89±0.77 と機能正常例では血清濃度より高いが機能低下例では皮質：0.58±0.06、髓質：0.52±0.04 と低く尿管：0.40±0.03、膀胱：0.39±0.04 と低値を示した。性器系における血清比は針生検で得られた前立腺癌組織：0.41±

0.12、前立腺摘除術で得られた前立腺肥大症組織：0.29±0.04、副睪丸：0.26±0.04、睪丸：0.17±0.03 の順で尿路系に比べ低値を示した。対照薬剤としてセファロスポリン系から CEZ、同じペニシリン系から CBPC を用い検討したがこれらの薬剤には有意の差を認めなかった。また正常例として行なったイヌにおいては腎髓質濃度が高く認められた以外ヒトと同傾向にあり、性器系への移行は尿路系に比べ低値を示した。

9. 化学療法剤の臓器移行性について (第 2 報)

とくに ^{14}C -Cefoxitin の動態

中山一誠・岩本英男・岩井重富
鷹取睦美・川辺隆道・村田郁夫
大橋 満・水足裕子・石山俊次
日本大学医学部第 3 外科
同 総合研究所

SD 系、雄、成熟ラットに、 ^{14}C -labeled Cefoxitin (7.0422 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ の放射活性を有する) を、3.0 $\mu\text{Ci}/\text{rat}$ に Cold cefoxitin を補足して、20 mg/kg をラット右大腿部に筋注し、その臓器移行性および血清移行性について、*Staphylococcus aureus* MB 2786 を検定菌とする Paper disc 法にて測定した。使用培地は HIA (栄研) を用いた。同時に同一サンプルについて、放射活性を Liquid Scintillation Counter により測定した。その結果 ^{14}C -Cefoxitin の濃度は Bioassay および Radioassay とともに腎に最も高く、次いで肝、血清、筋肉、肺、心、脾、脳の順であるが、Bioassay では、心、脾、脳は測定不能であった。Bioassay と Radioassay では類似の臓器移行性を示したが、濃度値では Radioassay のほうが 1.5~2.0 倍高い値を示した。これは Radioassay では β -Lactam Ring の開裂したもの、あるいは Decarbamyl-Cefoxitin 等と一緒に放射活性として測定しているためと考えられる。胆汁中への移行は、早期から、良好であり、15 分で平均 60.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、1 時間でピークとなり 110 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6 時間でも 13.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が測定できた。代謝に関しては胆汁における Bioautogram、尿における Bioautogram、Radioscanning で、代謝されることなく排泄されることが証明できた。

10. 腎障害ラットにおける Cefoxitin の体内動態に関する研究

佐々野博・采 孟・藤本輝男

立沢晴男・小河秀正

第一製薬株式会社研究所

新規半合成セフェマイシン系抗生物質である Cefoxitin (CFX) の体内動態を実験的腎障害ラットと正常ラットで比較検討した。

〔方法〕 体重 170~180 g の雄性 Wistar 系ラットに CFX-¹⁴C 40 mg/ml/kg を等張緩衝液として静脈内注射し、経時的に血中濃度、尿中および胆汁中排泄を検討した。腎障害のモデルとしては、GOLDBLATT らの方法により作製した片腎摘出対側腎動脈狭さくラットおよび *Ec. coli* による上行性尿路感染症ラットを用いた。これらのラットの腎機能の異常は、BUN 値および PSP 排泄能により確認した。

〔結果・考察〕 腎盂、髄質の化膿性炎と皮質の膿瘍形成を主徴とする感染ラット (severe group) では、腎盂に限局した病像を主徴とするラット (mild group) および対照群と比較して、CFX の尿中排泄は、静注後 2 hr まで減少しており、この期間中の血清中濃度と胆汁中排泄が、逆に増大していた。しかしながら、この尿中排泄の遅延は、2 hr 後には回復した。腎動脈狭さくラットにおいては、対照群と比較して全時間を通じ CFX の血中濃度は上昇し、尿中排泄は 1/2 に減少し、代償性に胆汁中排泄が 2 倍に増大した。両実験系における排泄パターンの相違は、腎の代償的機能の差によるものと考えられる。さらに、severe group の感染ラットおよび腎動脈狭さくラットにおいては、投与後 6 hr までの尿中および胆汁中への総排泄率は、mild group の感染ラットと対照群の総排泄率とほとんど等しいことが明らかとなった。

すなわち、CFX の尿中排泄が腎障害により抑制されると、代償性に胆汁中排泄が増大すると結論された。

質問：加藤康道（北大二内）腎機能障害時 イヌでは TC 系では肝胆道からの積極的排泄がみられるが、PC、KM ではこういう代償はみられない。本剤ではどうか。

回答：佐々野博（第一製薬研）本剤の場合は積極的な代償作用と考える。

11. 抗生物質の胆汁中濃度に関する研究

斎 藤 玲

北大第 2 内科

加藤 紘之・秋山 三郎

島崎 孝志・奥山 茂樹

北大第 2 外科

胆道感染症に対する抗生物質の選択は、胆汁中から得られた細菌に対する薬剤感受性の高いものを選ぶと同時に、胆汁内移行が高い薬剤を選ぶことが重要である。胆汁内移行の良否は、主として動物実験から得られた結果によるもので、ヒトの場合は異なり、とくに胆道の通障害や、肝機能障害を伴う時は、極めて悪くとなると考えられる。外科的に胆道にドレナージを行なった患者について、薬剤の胆汁内移行をみたので報告する。

方法：北大第 2 外科において、胆道にドレナージを行なった患者に対し、Cefazolin および Carbenicillin を投与し、その後の胆汁中濃度を測定した。患者は、ほとんどすべて悪性腫瘍をもち、肝機能障害も著明なものであった。Cefazolin 投与例 13 例、Carbenicillin 投与例 8 例であった。薬剤は Cefazolin 2g、Carbenicillin 5g を点滴静注で投与を行なった。検体採取は、胆汁はドレーンから流出するものを取り、3 時間と 6 時間の 2 回に分けて採った。さらにそれぞれの時間で採血を行ない、血中濃度をみた。検体の濃度測定は、Cefazolin は結核菌 ATCC 6633、Carbenicillin は緑膿菌 NCTC 10490 を検定菌とする、薄層平板カッまたはディスク法によった。

結果：3 時間目の血中濃度、胆汁中濃度の比をみると、Cefazolin は大部分が 1 以下で、血中を上回る胆汁中濃度は得られていない。数回検討を行なった症例で、ドレナージ後肝機能の改善をみたものでも、胆汁中濃度の上昇がみられたものはなかった。Carbenicillin では、高い胆汁中濃度が得られた症例が 1 例あったが、他は Cefazolin と相似の結果であった。各検体の平均濃度は、Cefazolin は血中で 3 時間 29.4 μ g/ml、6 時間 10.8 μ g/ml で、胆汁中は、9.8、3.9 μ g/ml であった。Carbenicillin では、それぞれ、29.9、7.3 と 40.8、6.7 であった。

悪性腫瘍が基礎にあり、肝機能障害のある患者の胆汁内移行は、極めて低かった。

追加：国井乙彦（東大医科研内科）抗生剤の胆汁内排泄は病巣の状態および程度により異なり、DC 系は一般に排泄率はかわらないが、CE 系では悪くなる印象をうけている。

追加：加藤康道（北大二内）一般に胆汁排泄は種差も

で、動物の成績がそのままヒトにあてはまるとは限らない。

2. 抗生物質の胆汁内移行に関する検討 くに閉塞性黄疸における閉塞解除前後の動態を中心に

福島靖彦・高田忠敬・羽生富士夫

東京女子医科大学消化器病センター

胆道感染症に対する抗生剤療法において、現在なお大きな問題が残されている。

1つは胆道感染症起炎菌に対する感受性の有無であり、もう1つの問題は各種薬剤の胆汁内移行の問題である。

今回は、とくに閉塞性黄疸を伴う条件下での抗生剤の胆汁内移行の問題を中心に、胆汁排泄量と抗生剤の胆汁移行につき検討し報告した。

我々が今まで述べてきたとおり、完全閉塞の状態においては、血中濃度をいくら上げてても抗生剤の胆汁中への移行は全くみられず、閉塞を解除した後においては、肝能が改善されるよりも早く、抗生剤は胆汁中に移行してくる。それも、胆汁排泄量を 300 ml/day 以上に保て、胆汁中の抗生剤濃度は充分な高値を示す。

さらに、急性閉塞時における抗生剤の胆汁内移行をみると、肝門部胆管癌では4時間の閉塞で、抗生物質胆汁中へ移行しなくなっているが、乳頭部癌のようものの存在する症例においては、4時間の閉塞だけで完全閉塞とならず、抗生物質の胆汁内移行がその時点血中濃度と同様に高値を示していた。このことは、胆うが、緩衝帯として作用し、4時間では完全閉塞になかったものと考えられる。

以上により抗生剤の胆汁内移行は胆汁流出状況と最も関があり、完全閉塞では全くみられず、閉塞を解除し、1日胆汁排泄量を 300 ml 以上に保てば、抗生剤の速な充分量の移行がみられ、ここに、閉塞性黄疸を伴った、胆道感染症の抗生剤療法の適応と限界、さらに閉塞解除法としての PTCD の意義を痛感するものである。

質問：斎藤玲（北大二内） その場合胆汁排泄と肝機能の関係はどうか。

回答：福島靖彦（東大医大外科） 排泄量と肝機能とは関係ない。但し悪性腫瘍などの場合は除外してある。また動物実験では GM などは胆汁濃度が低いが、ヒトではいい。

13. Dibekacin の組織内濃度について

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫

天使病院外科

戸 次 英 一

同 内科

目的：最近耐性菌等の現況から、Dibekacin (DKB) 等の Aminoglycoside 系の抗生剤の使用頻度が増加して来ている。DKB の組織内濃度は諸家により検索されているが、外科的疾患における炎症組織内濃度の測定は稀なようである。我々は DKB の炎症組織内到達濃度の検索を行なうために、虫垂炎等に際し、術前筋注した DKB の摘出組織内濃度を検索し、さらに濃度と炎症程度との相関を調べ、若干の知見を得たので報告する。

測定方法：手術前 30 分に DKB 100 mg を筋注し、術中血行遮断時に末梢血 5 ml を採取してコントロールとし、摘出臓器採取後直ちに -20°C にて凍結保存し、材料を明治製菓薬品開発研究所に送付して、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 による Bioassay 法により測定した。

結果：急性虫垂炎 27 例、胆石症 7 例等、38 例について検索を行なった。

炎症を伴わない胃潰瘍等では、血中濃度 $9.92 \mu\text{g/ml}$ に対し、胃壁および同時に摘出した虫垂では trace と極度に低く、虫垂炎等にも、炎症状態の軽度のものは 0 ~ trace ないし $2 \mu\text{g/g}$ 以下であり、炎症の高度のものは $4 \sim 9 \mu\text{g/g}$ の高値をしめした。

胆石症において、胆汁濃度および摘出胆嚢壁濃度を測定したが、胆嚢壁は虫垂と同様の傾向を示し、炎症に相関を認めた。胆汁内濃度は閉塞性黄疸では A 胆汁の移行は極めて悪いが、胆汁の排泄の良好なものは $7 \mu\text{g/ml}$ の高値を認めた。また B 胆汁は A に比して高値をしめすものが多く、B 胆汁の量はおおよそ血中濃度の 60% の値を認めた。

一般に抗生剤は炎症組織内濃度は、炎症との正の相関をしめすようであるが、DKB はこの傾向が極めて明瞭に認められる。

追加：三橋進（群大微生物） GM は細胞内にとり込まれており、炎症などで組織の破壊があると遊離してくると思われる。

追加：加藤康道（北大二内） Aminoglycoside は腎、肝、筋肉などの組織に強く結合するので通常の測定法では組織内全濃度の測定が困難である。

14. CER, GM の協力効果について

林 弘 美

都立府中病院内科

小松 喬・国井乙彦・真下啓明

東大医科研内科

(目的) β -lactamase 産生性の CER 高度耐性菌に対して CER と微量 GM との併用効果について検討を行った。(方法) 臨床分離のグラム陰性桿菌のうちディスク法で CER 耐性, GM 感受性の株 90 株について化学療法学会の標準法で MIC を求め, CER 3, 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上, GM 1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のもの 34 株について CER 3, 200~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, GM 12.5~0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ までの 2 倍希釈系列の各組合せで協力効果の有無をみた。協力効果のあった *Ps. aeruginosa* の 1 株について CER 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$, GM 0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の同時併用で, 24 時間までの経時的な viable cell counts と残存 CER 濃度を *B. subtilis* を検定菌として Cylinder plate 法で測定した。 β -lactamase 活性への影響をみるために GM 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を添加, および無添加条件で 24 時間の振盪培養を行い, 上清と cell bound enzyme と沈澱破壊成分について microiodometry で β -lactamase 活性を比較した。(結果) 各濃度の組合せで 34 株中 15 株に協力効果が認められた。そのうちでも協力効果が明瞭であった *Ps. aeruginosa* の 1 株での経時的な生菌数の変化は CER, GM 併用で 2 時間より減少し 4 時間で 0 となった。上清中の CER 残存量も 24 時間で CER 単独が 0 に比べ併用では 54.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だった。 β -lactamase 活性は GM 無添加の沈澱破壊成分では生菌あたり $1.6 \times 10^{-5} \mu\text{g}/\text{L}/\text{H}$ で沈澱蛋白あたりでは $2.3 \times 10^4 \mu\text{g}/\text{L}/\text{H}/\mu\text{g}$ だったが GM 添加の沈澱破壊成分や他の成分ではすべて活性は 0 だった。(結論) 使用した菌株については CER の MIC 以下の濃度でも GM 微量併用で増殖抑制をし CER の分解抑制が認められた。微量の GM を使用することにより生菌数も蛋白量もある程度抑制されたが沈澱破壊成分における β -lactamase 活性は著名に抑制された。この菌株については上清中にも cell bound 分画中にも認められなかった。できあがった β -lactamase に対する多量 GM の影響はなかった。

15. 各種 aminoglycoside 系抗生剤別にみた β -lactam 系抗生剤との緑膿菌に対する併用効果の比較検討

小 林 芳 夫

慶大内科

富 岡 一

同 中 検

目的: 緑膿菌に対する aminoglycoside 系抗生剤と β -lactam 系抗生剤あるいは polypeptide 系抗生剤の *in vitro* における併用効果については, 既に報告した。今回はその研究の一環として緑膿菌に対し gentamicin (GM), dibekacin (DKB), amikacin (AMK) と, sulbenicillin (SBPC), carbenicillin (CBPC), ticarcillin (TIPC) の間にみられる相乗作用を各種 aminoglycoside 系抗生剤別に比較検討してみた。

実験材料ならびに方法: 血液培養検体を含む各種臨床検体から分離, 同定した緑膿菌を SBPC では 25 株, CBPC, TIPC では 22 株を用い, 平板希釈法にて併用効果を検討した。接種菌液には Bacto-heart infusion broth による 1 夜培養菌液の phosphate buffered saline solution による 100 倍希釈菌液を用いた。

結果: GM と SBPC, AMK と SBPC の緑膿菌に対する相乗効果はほぼ同等であった。すなわち GM 単独の MIC の 1/4 の濃度の GM の併用により発育阻止に必要な SBPC の濃度が SBPC 単独の MIC の 1/2 になる株が 25 株中 9 株, 1/4 になる株が 16 株であった。AMK 単独の 1/4 の濃度の AMK の併用では発育阻止に必要な SBPC の濃度がその単独の MIC の 1/2 になる株が 8 株, 1/4 になる株が 14 株, 1/8 になる株が 2 株であった。これに対し DKB と SBPC とでは, DKB 単独の MIC の 1/4 の濃度の DKB の併用により, SBPC の発育阻止に必要な濃度が, SBPC の MIC の 1/2 になる株が 5 株, 1/4 になる株が 16 株, 1/8 になる株が 4 株で, GM, AMK より優れた相乗効果が認められた。MIC の 1/2 あるいは 1/4 の濃度を併用した場合でも DKB の併用が, GM, AMK の併用効果よりすぐれている株が数多く認められた。CBPC と TIPC についても GM と DKB の相乗作用について比較検討した。DKB, GM の MIC の 1/2 の濃度を併用した場合, CBPC では 22 株中 13 株, TIPC では 14 株に対し DKB が GM に対しすぐれた相乗作用を示していた。

16. Beta-lactam 系抗生物質と Amino-glycoside の併用

ABPC+MCIPC と DKB の分離定量について

佐々木昌子・渡辺 彰

大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

目的：第 23 回本学会東日本支部総会において、著者、ABPC+MCIPC のグラム陰性桿菌（肺炎桿菌および緑膿菌）に対する併用効果について報告した。今回は BPC+MCIPC 感性、DKB 耐性菌、および DKB 感性、BPC+MCIPC 耐性菌を使用し、ABPC+MCIPC と KB 共存時における、それぞれの薬剤の分離定量の試をおこない、2, 3 の知見を得たので報告する。

実験方法：使用菌は *Sarcina lutea* ATCC 9341, KB-R, *E. coli* NIHJ-DKB-R, *Staph. aureus* FDI 209 ABPC+MCIPC-R および *Pseud. aeruginosa* RS-I がある。*Sarcina lutea* ATCC 9341 DKB-R および *coli* NIHJ-DKB-R は DKB 含有 HIA で、*Staph. aureus* FDI 209 P-ABPC+MCIPC-R は、ABPC+MCIPC 含有 HIA 上で、連日継代培養して作製したそれぞれの耐性菌である。薬剤の定量は、薄層 Cup 法でこない、寒天は、Nutrient agar (Difco) + NaCl を用し、薬剤の稀釈はクエン酸緩衝液 (pH 6.5) であった。

結果および考察：*Sarcina lutea* ATCC 9341-DKB-R による Cup 法では、ABPC+MCIPC 0.05~1.56 $\mu\text{g}/\text{l}$ では、単独、DKB 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 併用、共に同一直線にあり、DKB の影響がみられなかった。同様に *E. coli* NIHJ-DKB-R においては、ABPC+MCIPC 3.12~0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ までは DKB 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の影響はみられなかった。*Staph. aureus* 209 P-ABPC-MCIPC-R による DKB の定量では DKB 0.1~3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では単独、BPC+MCIPC 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 併用、共に同一直線上にあり、ABPC+MCIPC の影響はみられなかった。同様 *Pseud. aeruginosa* RS.1 においては、DKB 6.25 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に ABPC+MCIPC 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を併用し、BPC+MCIPC による影響をみとめなかった。

17. 新アミノ配糖体 Amikacin の小児科領域における静脈内投与に関する検討（その 1）

佐藤 肇・平間裕一・成田 章

新納憲司・藤井尚道・小島碩哉

中沢 進

都立荏原病院小児科、昭和大小児科

近岡 秀次郎

高津中央病院小児科、昭和大小児科

岡 秀

田園調布中央病院小児科、昭和大小児科

森 本 敬 三

都立荏原病院産婦人科

従来アミノ配糖体系抗生剤は筋注用として広く使用されて来たが筋硬縮症の問題が重要視されるようになり諸外国においても既に GM 等、重症感染症の治療に際して静注で使用されている。私達は動物実験の成績からではあるが Amikacin の静脈内投与も可能と思われたので主として小児に点滴静注を行ない血中濃度ならびに臨床成績、副作用等に関検討を加えたので報告した。

（血中濃度）3 mg/kg 1 時間で点滴静注した場合、生後 12 日目の新生児と 9 年 2 カ月学童に行っているが両者とも Peak は終了時にあり各々 13.5~25.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で新生児は点滴終了後徐々に低下し、後 7 時間値は 0.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。学童では急激な下降がみられ終了時間値は 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。4 mg/kg を 2 カ月乳児に 2 時間 45 分でゆっくり点滴した場合 Peak は終了時にあり 14 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以後 1 時間 9.5, 2 時間 3.5, 5 時間 0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、また 1 年 1 カ月幼児に同量 1 時間点滴で Peak はやはり終了時にあり 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以後 1 時間 4.5, 5 時間 0.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また生後 3 日目の新生児に 3 mg/kg 静注時の血中濃度は 30 分 17.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で以後徐々に低下し 8 時間後も 3.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高濃度を示した。

（臨床成績）2 カ月~3 年 1 カ月までの百日咳 4 例、百日咳肺炎 1 例、計 5 例に 1 日量 4~9 mg/kg、分 2, 6~7 日間点滴または One shot 静注を行ない、レブリーゼ発作消失まで 6~4 日、肺炎では 7 日間かかったがいずれも有効以上の成績であった。また急性尿路感染症（ほとんど腎盂腎炎）9 例に 1 日量 4~6 mg/kg 分 2 で点滴静注を行った。起因菌は *E. coli* 6 例、*Proteus* 群 3 例であったが細菌学的にも著効 6 例、有効 3 例と良い成績をあげることができた。以上、14 例中 13 例に投与

前後の腎、肝機能等の検査を行なっているが異常値はなく、また過敏反応、血液検査所見異常、耳鳴等々の副作用には遭遇しなかった。

質問・回答

国井：アミノ配糖体の静脈内投与は Sepsis 系の重症感染症で行なわれることがあり、やはり ototoxicity が心配であるが、その点は如何。

佐藤：幼少児ではその点検査ができないが、年長児では注意してやりたいと考える。

21. *Bacillus cereus* による SBE の 1 例

熊田徹平・清水喜八郎・本多祥之

目黒雅俊・渡辺晴雄

東京女子医大第二病院内科

症例は 34 才男子で、10 年前前から心不全をきたし、8 年前僧帽弁狭窄の診断にて、閉鎖式交連切開術を施行、昨年再び心不全症状が出現し、昭和 52 年 1 月、僧帽弁置換術を施行した。その後、発熱が持続、2 月上旬意識障害と左不全片麻痺が出現。血液培養からグラム陽性桿菌が検出され、CBE と診断された。当科転科後 Lincocin 1,800 mg 静注、Dibekacin 100 mg 筋注、CET 2.0 g では効果なく、分離菌の MIC 測定にて最もすぐれていた Erythromycin 1,800 mg/日を分 3 静注にて投与したところ、発熱、CRP、BSR とともに改善、以後血液培養は陰性化した。分離菌は Carbohydrate の Fermentation では Glucose, Maltose が (+), Lactose, Mannitol, Arabinose は (-), Citrate 培地では発育せず、VP 反応陽性、Hemolysin 陽性、硝酸塩の還元陽性、ゼラチン水解陽性、6.5% NaCl 加 Trypto-Soy Broth で発育せず、TSB 培地による嫌気性培養で発育する、などの性状から *Bacillus cereus* と同定された。

本菌の MIC は PCG, MCIPC, ABPC, CEZ では、50 ないし 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、GM 12.5 $\mu\text{g/ml}$, KM 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、MINO 1.6 $\mu\text{g/ml}$, LCM 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で EM が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と最も良い MIC を示した。

グラム陽性有芽胞好気性の *Bacillus* は広く自然界にみられ、*B. anthracis* 以外は汚染菌とされることが多いが、近年いくつかの報告がみられている。とくに、*Bacillus cereus* は PC 系および Cephalosporin 系の抗生剤に耐性であり、基礎疾患を合併した症例において敗血症その他の報告があり、本菌も "Opportunistic pathogen" として今後注意を必要とするものである。治療は Erythromycin が最も良い MIC を示し、その静脈内投与が有効であったので報告した。

27. 成人マイコプラズマ呼吸器感染症の臨床像と Mydecamycin 使用に関する検討

菊池典雄・菅野治重・小林章男

千葉大中検感染症

石原運雄・加藤繁夫・木内夏生

岩間章介・森 義雄

千葉労災病院内科

福永和雄・西村弥彦

キッコーマン総合病院内科

(目的)

成人のマイコプラズマ・ニューモニエ呼吸器感染症の臨床像、および、マクロライド系抗生剤の Mydecamycin の臨床効果につき検討した。

(方法)

1976 年 7 月末から 1977 年 1 月末までの約半年間に急性呼吸器症状を主訴として千葉労災病院を訪れた 15 才以上の成人 108 名に対し寒冷凝集素反応を施行した。CF 抗体価が有意の上昇を示したものをマイコプラズマ・ニューモニエ感染例とし、その臨床像を検討した。26 例に Mydecamycin 600~1,200 mg/日、3~4 回の経口投与を行い、その臨床効果についても検討した。

(結果)

マイコプラズマ・ニューモニエ感染と診断できたのは肺炎 17 例、肺炎以外の気道炎 15 例であった。気道炎例は CF 抗体価、寒冷凝集素価が肺炎例に比べ低値の傾向にあり合併症も少なかった。肺炎例では白血球増多、赤沈亢進の程度が重い症例が多かった。また特殊合併症の頻度が以外に高く発疹、肝機能障害が 4 例 (24%)、扁桃炎 3 例 (18%)、チアノーゼを併った重症例、胸膜炎合併、糖尿、嘔声、再感染例が 2 例 (12%)、血痰、耳閉塞感が 1 例であった。また、関連病院で直接クームス陽性の溶血性貧血疑診例、高度胸水貯留例が各 1 例あった。Mydecamycin の治療効果は、肺炎例のうち、同剤単独および不適合抗生剤から同剤への変更例の計 12 例につき検討してみたが、発熱は 2 日目で半数が、4 日目には全例が下熱した。レ線陰影は 2 週以内に 8 例 (66%) が消失したが、咳嗽に対しては、3 週以内に 9 例 (75%) が消失したのに対し、6 週以上に及ぶものも 2 例にみられた。また、チアノーゼを呈した重症例に対しても、同剤の経口で急速に治癒した場合もあり、他の MC 系 TC 系抗生剤と同様にマイコプラズマ・ニューモニエ感染の治療に有効と思われる。

28. 急性中耳炎と *Mycoplasma pneumoniae*

杉田 麟也・後藤 重雄
市川銀一郎・河村 正三
順天堂大学医学部耳鼻咽喉科

小酒井 望
同 臨床病理学

(目的) 小児の急性中耳炎の原因菌は、*H. influenzae*, 炎球菌, 溶連菌, 黄色ブドウ球菌が大部分を占める。しかし鼓室内貯留液を培養しても病原菌を検出できないにもかかわらず中耳炎症状がつづく症例がある。われわれは、種々の検査所見からマイコプラズマにより引きおられたと強く考えられる中耳炎を経験したので報告する。

(対象) 昭和 52 年 1 月から 3 月までに経験した急性中耳炎症例のうちマイコプラズマが原因と考えられた 6 である。われわれの診断基準は、①胸部聴診および胸レントゲン検査で肺炎所見がなく、耳痛、発熱を伴い、鼓膜所見で中耳炎を示す所見があること、②マイコプラズマに有効な抗生物質の投与で症状の改善が顕著なもので、③寒冷凝集素価上昇 (64 倍または経過をおって上) か、マイコプラズマ抗体価が上昇しているもの、④常の好気および嫌気性培養で病原菌を検出できないものである。

(結果) 同期間の急性中耳炎 40 例中 6 例 (15%) にマイコプラズマ中耳炎と思われる症例が存在した。

(考察) マイコプラズマ肺炎に中耳炎もしくは鼓膜炎合併することは知られている。しかし、耳痛、発熱とう急性中耳炎症状が主体となり、肺の所見が著明でな症例の報告はほとんどみられない。急性中耳炎症例にし ABPC や CEX を投与しても耳痛、発熱が続く場合は、マイコプラズマ中耳炎をも考えて治療する必要がある。

今後、上咽頭および中耳からマイコプラズマを証明し、またマイコプラズマ抗体価との関係を検討してゆきたい。

13. 緑膿菌の血清型別と各種抗生剤に対する感受性 (第 2 報)

佐藤 清・松宮 英視
北大病院検査部
斎藤 玲
北大病院第 2 内科

当検査室で 1976 年 10 月～1977 年 3 月に分離された

Ps. aeruginosa について、各種抗生剤の抗菌力を比較検討した。

I. 実験材料および方法

1. 北大病院検査部で各種臨床材料から分離された *Ps. aeruginosa* 215 株を使用した。

2. 使用した薬剤は GM, DKB, Sisomicin (SISO), Tobramycin (TOB), BB-K 8, KW-1062 および CBPC, PC-904, T-1220, Ticarcillin (TIPC), BAY+1353 の 11 剤である。感受性測定用培地は Heart-infusion agar (Difco), Trypticase soy broth & agar を用い、被検菌は 10^8 /ml とし判定法その他は日本化学療法学会標準法に準拠した。

II. 実験結果および考察

1. GM と DKB を比べると DKB では $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に多く分布し、GM では $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布があり、E 型においては両薬剤とも $6.25 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ に一様に分布し、この型の耐性傾向がみられた。また、両薬剤の MIC の相関係数 (r) は 0.816 であった。

2. GM と TOB における r は 0.842 であり、GM と DKB の組合せとはほぼ同様であった。

3. GM と SISO : SISO では $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に多くの株が分布し TOB の場合に類似している。E 型においては $1.56 \sim > 200 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布しているが、E 型に対する SISO の MIC は 2 峰性であって、GM, DKB, TOB と異なっている。

4. KW-1062 と GM では、 r は 0.772 であるが、E 型は KW-1062 の高濃度側に分布していることが注目される。

5. BB-K 8 と GM の r は 0.625 で相関係数がやや低い、E 型を含めて BB-K 8 の $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ のややせまい範囲に分布していることがその原因と考えられる。

6. GM と PC-904, TOB と PC-904 の r は 0.192 と 0.214 であって全く異なった MIC 分布を示し、E 型についても同じ傾向が認められる。

7. 本実験に供したアミノ配糖体抗生剤の相関率とペニシリン系抗生剤の相関率について検討した。便宜的に相関率 ($r^2 \times 100$) が 50% 以上、50～25%、25% 以下の 3 群にわけてみた。50% 以上の組合せは、GM : DKB, GM : TOB, GM : KW-1062, DKB : TOB, DKB : KW-1062, TOB : SISO, TOB : KW-1062, の 7 組合せ (5 薬剤) で、 r は $0.75 \sim 0.84$ であった。BB-K 8 と上記 5 剤の組合せにおける相関率はいずれも 25～50% (r は $0.53 \sim 0.63$) であって、本剤が抗菌力の点である程度異なっていることを示唆している。また、SISO : GM あるいは DKB も r が $0.68 \sim 0.70$, 相関率 25～50% で

あった。

一方、ペニシリン系ではPC-904 : T-1220, PC-904 : TIPC, T-1220 : TIPC の組合せでは相関率が25~50% (r は0.55~0.60)であったが、その他の組合せでは25%以下であって、交差耐性の程度が低いことが知られた。

34. 臨床材料から分離されたブドウ糖非 醗酵グラム陰性桿菌群の薬剤感受性 および2,3の本菌群による感染症の 症例について

穴 戸 春 美
国立仙台病院小児科

千 葉 和 男
同 研究検査科

平 山 隆・正宗良知
菊 地 秀・菊 地 金 男
同 外科

最近、緑膿菌以外のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌群による病院感染、opportunistic infectionの存在が指摘され、また、本菌群の各種臨床材料からの分離頻度の増加が報告されている。これは、本菌群が常用抗生剤および常用消毒剤に耐性で、かつ免疫能低下、カテーテル留置など全身ないし局所抵抗力の減弱した患者が増えていることに起因していると考えられる。国立仙台病院における各種臨床材料からの本菌群の分離状況ならびにその薬剤感受性を明らかにするとともに、当院で遭遇した本菌群による感染症の症例について報告する。

1976年11月~1977年7月の5,176検体中、緑膿菌236株に対し、*Acinetobacter anitratus* 53株, *Flavobacterium* 34株, *Alcaligenes* 10株, *Achromobacter xylosoxidans* 10株, *Ps. putida* 9株, *Ps. putrefaciens* 9株, *Ps. maltophilia* 4株, 計129株の本菌群が分離された。材料別にみると、各菌種とも尿からの分離が多く、次いで喀痰、膿、胆汁、血液、髄液の順であった。本菌群の全分離株129株について日本化学療法学会標準法に準じABPC, CBPC, CER, EM, TC, MNC, DOTC, DKB, TOBに対するMICを測定した成績では、MNC, DOTCが本菌群に対し抗菌力が優れ、中でもMNCはMICのPeak値と比較してDOTCと同程度ないし4倍の抗菌力を有し、当院でも最近使用量の増加しているCephalosporin剤、広域合成PC剤、抗緑膿菌Aminoglycoside剤には大部分が耐性であった。

症例1 A.B., 49才, 男。胃癌再発・癌性腹膜炎にて入院。大動脈カテーテルからMMC, 5-FU, Ara-C 動注

療法中、発熱、悪寒戦慄を認め動脈血培養にて *Acinetobacter anitratus* (MNC に対する MIC が $0.39 \mu\text{g/ml}$) が $4 \times 10^4/\text{ml}$ 分離された。MNC 200 mg を1日2回点滴静注し、顕著な効果を得た。本剤投与15日目において血中濃度推移および尿中排泄を測定した成績を添え報告した。

症例2 T.S. 69才, 男。直腸癌にて直腸切断術、MNC 動注療法を受けた。膀胱炎症状を呈し、尿から *Flavobacterium meningosepticum* (MNC に対する MIC が $0.78 \mu\text{g/ml}$) が $1.4 \times 10^5/\text{ml}$ 分離され、MNC 100 mg を1日2回点滴静注し、効果を得た。

36. *Achromobacter xylosoxidans* の臨 床細菌学的検討

猪 狩 淳・小酒井 望
順大臨床病理

小 栗 豊 子・掛川ひとみ
同 中 検

最近各種臨床材料から、しばしば *A. xylosoxidans* が分離されるようになった。順大病院中検で1976年8月から1977年6月までの11カ月間に臨床材料から分離された本菌について各種化学療法剤に対する感受性分布をしらべ、検出例について臨床的背景を検討した。

〔1〕 臨床材料別分離例数、件数

上記11カ月に臨床材料から分離された *A. xylosoxidans* は27例40株で、そのうち尿由来株は10例19株、膿由来株9例9株、喀痰由来株は7例11株、気管洗浄液1例1株であった。なお全40株のうち単独で分離されたのは膿由来の4株、喀痰由来の1株で、ほかはMixed culture の1つとして分離された。

〔2〕 各種化学療法剤に対する感受性分布

1976年分離株に対する各種化学療法剤のMIC分布から、MINO, DOTC, CL, NAの順に感性を示す株が多く、次いでABPC, SBPCの順であるが、セファロスポリン剤、アミノグリコシド剤、マクロライド系剤には耐性株が高頻度に認められた。

〔3〕 検出例の検討

本菌による感染例と考えられたものは慢性化膿性中耳炎の3例で、患者の耳漏から単独で分離された。他の尿、喀痰分離例はmixed culture の1つとして分離されたもので原因菌とはいえない。しかし、これらの例は慢性消耗性疾患、術後例、抗腫瘍剤、ステロイド、抗生物質の長期投与例でもあり、中には本菌検出前から気管カニューレ、尿道留置カテーテルを装着している例もある。

〔結語〕以上の結果は *A. xylosoxidans* が opportunistic infection または nosocomial infection の原因菌となり得ることを示唆しているものと考える。

37. 1976 年 40 施設から分離した耳漏由来菌種の検出率、および *Proteus mirabilis*, *P. inconstans* の各種薬剤感受性の比較

金子康子・辻 明 良
小川正俊・五島瑳智子
東邦大微生物

目的：1976 年に全国 40 施設から分離した、耳漏由来菌のうち、とくに *Proteus* の検出率と、各種薬剤に対する感受性を測定し、検出頻度と、感受性分布のパターンに菌種による特徴がみられたので報告する。

結果：各菌種分離頻度は、*S. aureus* が一番多く 259 (25.1%)、次に *S. epidermidis* 136 株 (13.2%)、*Pseudomonas* 110 株 (10.6%)、*P. inconstans* 102 株 (2%)、*P. mirabilis* 90 株 (8.7%) であり、その他菌種は、*Corynebacterium* (4.1%)、*Acinetobacter baumannii* (3.7%)、*Moraxella* (1.6%)、*P. vulgaris* (1.6%) などであった。

ABPC に対する感受性分布は、*S. aureus* より *S. epidermidis* のほうがよい感性を示し、両菌種とも、CBPC のほうが CBPC よりわずかにすぐれていた。

また、GM, PPA に対する感受性は、*S. aureus*, *S. epidermidis* では、ほとんど差がなく、両菌種とも、GM が PPA よりすぐれていた。

P. mirabilis, *P. inconstans* のペニシリン系薬剤に対する感受性を比較すると、*P. mirabilis* では PC-904 がもっとも MIC が小さく、ABPC, CBPC, SBPC はほぼ同程度である。*P. inconstans* では、SBPC がよく、PC-14, ABPC の MIC は大きい。*P. mirabilis* では、セファロスポリン系薬剤に対する感受性は良好であるが、*P. inconstans* では、CEZ, CEX, CFT の効果は低く、EZ, CEX には、ほとんど耐性であって、セフェマイシン系の CFX だけにすぐれた抗菌力がみとめられた。*M. AMK* では、 10^8 , 10^6 接種とも、*P. mirabilis* の *M. AMK* に対する感受性が高く、*P. inconstans* は、GM より、*M. AMK* に対する感受性が良好であった。なお、*P. inconstans* では、40% 程度が GM に耐性化傾向がみられた。以上、耳由来分離菌種は、*S. aureus* がもっとも多く、グラム陰性菌では、*P. inconstans* と、*P. mirabilis* の分離頻度の高いことが特徴的であった。また、*P. inconstans* と *P. mirabilis* では、薬剤感受性パターンに明らかな違いがみとめられた。

39. グラム陰性桿菌の感受性分布(第 4 報)

中川圭一・渡辺健太郎・鈴木達夫
東京共済病院内科

横 沢 光 博
同 検査科

われわれは本学会において昭和 46 年度から 4 回にわたりグラム陰性桿菌の各種薬剤感受性分布について報告してきたが、今回は昭和 51 年 9 月から 52 年 8 月までに本院内科の臨床材料から分離された *E. coli* 68 株、*Klebsiella* 88 株、*Pseudomonas* 110 株について各種薬剤感受性分布を検討したので過去の成績と比較して報告する。

E. coli についてみると本年度は MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が ABPC においては増加傾向がみられるが CP においては減少している。CER, CEZ の感受性は年次的に MIC の値が少しずつ大きくなる傾向がみられる。*Klebsiella* についてみると ABPC の MIC はほとんどが 100 $\mu\text{g/ml}$ であり逆に CP, TC の MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株は大幅に減少している。CER, CEZ の感受性には大きな変化はないが本年度はわずかに感受性な低下しているように思える。*Pseudomonas* においては CBPC の MIC は例年と同様で GM の MIC の分布も大きな変化はないが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株が増加の傾向にある。DKB の MIC は GM よりやや優り、AMK の MIC はピークが 6.25 から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で他剤よりやや感受性が悪く、TOB は最も低い MIC を示した。GM の MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の *Pseudomonas* に対しては DKB, TOB はほぼ同じ MIC を示したが AMK は明らかに MIC が低く 12.5 から 50 $\mu\text{g/ml}$ の間が多かった。本院における各種抗生剤の使用量を年次的にみると PC 系、セファロスポリン系が急速に増加し、アミノグリコシド系の使用頻度も増加している。逆に CP は使用量が激減し、TC 系は全年度を通じて使用量が少い。近年 CER, CEZ の感受性が低下する傾向にあるが、CER, CEZ 耐性株に対して CFX, CS-1170 などのセフェマイシンが優れた感受性を示した。

40. 市立酒田病院泌尿器科入院患者から分離された細菌の感受性について

水 戸 部 勝 幸
市立酒田病院泌尿器科
宮 崎 実・大内純達
同 検査科

当院泌尿器科入院患者 281 名 (1976.1~1977.6) 中 97 名 (34%) に細菌検出で陽性をみた。これらの菌種は、

まだ同定が不十分なのでGNRが最も多く、*Enterobacter*, *Klebsiella* の群, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Proteus* の順であった。

これらの細菌をディスク法による感受性の程度でみると、ABPC>80%, TC>20%, KM>60%, CP>50%, CER>70%, NA>30%, CL>30%, GM>10% に(一)を示した。年度による特別の差はなかった。

一方、同一患者からくり返し検出される例では、初回分離株と最終分離株の間で明らかに感受性低下のあるものが多かった。これは主に投与薬剤による直接的影響を思わせる所見であった。しかし、なかには逆に感受性の良好なものにかわるばいもみられた。これは、たまたま生じる菌交代の結果とも考えられる。

46. 嫌気性菌の感受性ディスク(1濃度)法に関する検討

金 沢 裕

豊栄病院内科

倉 又 利 夫

新潟鉄道病院薬剤科

嫌気性菌感染症が日常臨床で広く取り上げられ、またすでに臨床分離嫌気性菌中に耐性株の存在もすくなくみられるようになった。したがって日常検査として感受性ディスク法は嫌気性菌の面でも重要性を加えている。すでに渡辺ら(岐阜大微生物)はスチールウール法、GAM 培地を適用した実験条件下で嫌気性菌感受性測定法の規準化を試み、まず基本的方法としての稀釈法の実験条件について検討し、さらに進んで *Clostridium perfringens* と嫌気性球菌について1濃度法が成立することを認め、その際のそれぞれの判定基準について報告し、その方面における有用な資料を提供した。

嫌気性菌の日常検査としてのディスク法の問題点は、1) 菌種により発育速度が著しく異なること、2) 日常検査としての嫌気性的環境や使用培地などが最近まで検討過程にあったことなどに存在したと考えられる。私どもは臨床検査としての観点から、1) 最近普及度の高い Gaspak 法、2) GAM 寒天培地を使用し、3) 24時間判定の実験条件にかなうように検討した。臨床材料から分離されることの多いと考えられている *Peptococcus* 3 種 7 株、*Peptostreptococcus anaerobius* 4 株、*Eubacterium* 2 種 3 株、*Propionibacterium acnes* 4 株、*Actinomyces israeli* 1 株、*Bifidobacterium adolescentis* 4 株、*Clostridium* 7 種 13 株、*Veillonella* 2 種 6 株、*Fusobacterium* 4 種 11 株、*Bacteroides fragilis* 4 亜種 43 株、他に *Bacteroides* 2 種 4 株、計 100 株を用い 24 時間で判定可能な阻止円形成と接種菌液調

製法または接種法の関係を検討した。分離培地上からのコロニーを、1) 1 白金耳を GAM broth 1 ml に浮遊しその 1 白金耳を、2) その 1 滴 ($\div 0.025$ ml) を、3) 10 白金耳を 1 ml の割に浮遊しその 1 白金耳を平板(9cm 直径)にいずれもガラス玉法で接種しディスク法を行ない、24時間後に測定を行う際の阻止円境界の鮮明度を比較した。その結果、*Propionibacterium* 4 株、*Actinomyces* 1 株を除いては 24 時間で充分な阻止円をうることができた。その際の阻止円の鮮明度は、*Clostridium* と *Bacteroides* の一部株では、1) 法が鮮明度が最もすぐれている傾向がみられたが、その他の菌種を加えて全般的に観察すると、3) 法が鮮明度が最もすぐれている結果を示したので今後は、3) 法を実施することとした。なお *Propionibacterium* は 48 時間培養では充分な阻止円を示す傾向がみられた。しかし *Actinomyces* ではディスク法として判定可能な阻止円はみられなかった。今後は阻止円径と稀釈法 MIC との関係を検討し、感受性測定の基準に及びたいと考えている。

47. 通性嫌気性菌に対する各種抗生物質の嫌気条件下における抗菌力

佐藤謙一・長田恭明

第一製薬(株)研究所

(目的) 感染病巣によっては、そこから種々の偏性嫌気性菌が分離されることから推定されるように、一部病巣内は嫌気条件下にあると言える。従って各種抗菌剤の通性嫌気性菌に対する病巣内活性を考える場合も、嫌気条件下の試験が必要となる。今回、各種抗生物質の前臨床評価の一環として、臨床分離の通性嫌気性菌に対する抗菌性を、好気、嫌気両条件下で比較検討を行った。

(材料と方法) 使用菌株は、*E. coli*, *Klebsiella* sp., *Pr. mirabilis*, *Pr. vulgaris*, *S. marcescens*, *S. aureus* および *S. epidermidis*, 各 19~25 株、薬剤は、CFX, CEZ, CET, CER, ABPC, GM および TC を用いた。抗菌試験は日本化学療法学会標準法に準拠し、5%馬血液加 *Brucella* 寒天培地を用い、嫌気培養はスチールウール法で行った。なお接種菌量および菌の発育速度の影響を考慮し、両条件下での各菌種の発育速度を GAM 液体培地を用いた方法により比較した。

(結果) CFX は、いずれの菌種に対しても、嫌気条件下で、好気下より高い活性を示し、とくに *Pr. mirabilis* および *Staphylococci* に対して、この傾向が顕著であった。CEZ, CET および CER は、*Pr. mirabilis* に対して、ABPC, TC は *S. marcescens*, *Staphylococci* に対し、いずれも嫌気条件下でより高い活性を示した。一方、GM は、いずれの菌種に対しても、好気条件下で

の活性が高い傾向を示した。発育曲線の比較では、両条件下で差はなかった。従って、これら両条件下での各薬剤の活性の差については菌の発育以外に、発育環境における生理および薬物の作用機作の相互関係から検討する必要がある。

48. *Staphylococcus epidermidis* の臨床材料由来株および健康人由来株における生物学性状と薬剤感受性の比較

潮田 弘・辻 明良
小川 正俊・五島瑳智子
東邦大・医・微生物

坂井 千三・寺山 武
都研研・微生物

化学療法の発達、生体側の要因の変化などにもなり、細菌感染症の原因菌は変貌しつつある。近年、opportunistic infection の原因菌として、グラム陰性菌の検出率の増加とともに、グラム陽性菌では臨床材料から *S. epidermidis* の検出率の上昇傾向が注目されている。本菌の定義ないしは分類上の位置は度々変動しており、臨床材料由来 *S. epidermidis* と健康皮膚由来株との間にも培養所見などにおいて微妙な差が認められる。

その実態を明らかにするために、臨床由来株および健康人由来株の生化学的性状ならびに薬剤感受性を比較検討した。

マニット食塩カンテン培地あるいは卵黄を3%に加えた同培地を分離培地として用い、*S. epidermidis* と推定した菌株についてブドウ糖発酵試験を行なった。その結果、臨床株 171 株中 115 株 (67.3%) が、健康人株 54 株中 120 株 (73.2%) がブドウ糖を発酵したが、約 90% は非発酵菌で、*Micrococcus* の範疇のものであった。

このブドウ糖発酵株について生化学的性状を精細に調べるとともに、BERGEY's Manual (8th) の分類をもとに分類した結果、臨床株では Biotype 1 が多く、健康人株では NT (型所属不明) 株が多数みられ、両由来株に誤りが認められた。

また、薬剤感受性は臨床株では TC 耐性 (48.7%) が最も多く、ついで EM 43.5%, CP 38.3%, KM 36.5%, SM 33.0% などで、ABPC, MCIPC, CER, GM, AMK 耐性株は数%であった。健康人株ではふん便由来株に耐性株が比較的多くみられたが、鼻前庭、手指由来株は数%と、臨床由来株との間に明らかな相違が認められ

た。

49. びまん性汎細気管支炎における菌交代症の検討

守永真一・荒井信吾・蒲田英明

岡野 弘・谷本普一

虎の門病院呼吸器科

滝 沢 正 子

同 細菌検査

当科に入院したびまん性汎細気管支炎 42 例中 30 例 (男 23 例, 女 7 例) を対象とした。平均年齢は 56.4 才、発症からの平均経過年数 13.5 年、当院での観察期間の平均は 4 年 2 カ月である。起炎菌の決定は、経気管吸引法か、喀痰培養で 3 回以上連続して (≧) 以上を認めたものとした。その結果、菌交代症発現を認めたもの 22 例、非交代例 8 例であり、本症においては高頻度に認められる。その菌種の変化は *H. inf.* および *D. pneumoniae* から多くの症例では 1~2 回の菌交代症を呈し、最終的にはその殆んどが難治性緑膿菌気道感染症をおこす。交代症の誘発因子を検討したが、ステロイド剤および抗生剤の使用の有無は統計的な有意差を認めず、また肺機能障害の程度とも相関しなかった。今回は菌交代発現機序を明らかにできなかったが、今後に残る重要な課題である。菌交代時、臨床的には、たん量、赤沈、CRP などの一般的炎症所見の変化が参考になる。

50. 高令者肺炎における菌交代現象と菌交代症

渡 辺 彰・斎 藤 園 子

大泉耕太郎・今 野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

〈目的および方法〉我々は、1971 年~1975 年の 5 年間に経験した計 104 例の高令者肺炎 (60 才以上、肺化膿症を含み、肺癌 2 次感染を除外) の全体像について、第 25 回本学会総会で報告した。この 104 例から、継続して喀痰細菌培養を行なっていて細菌学的に評価し得る 64 例を抜き出し、菌交代現象および菌交代症の実際例について考察を加えた。

〈結果〉① 64 例中、病原性菌の消失をみて改善したもの 5 例、同一菌の持続的検出をみたが改善したもの 11 例、菌交代現象を示したもの 48 例であった。この 48 例中、菌交代症となったものは 4 例であり、他の 44 例は臨床症状の増悪はなく順調に改善している。②菌交代現象を示した 48 例で、計 66 回の菌交代がみられた。菌交代前の菌種は、*Diplo. pn.* 23 株、*H. infl.* 20 株、*Kleb.*

pn. 9 株, *S. aureus*, *Proteus*, *Ps. aerug.* が各々 2 株, 不明病原性菌 8 株であった。菌交代後では, *Kleb. pn.* 33 株, *H. infl.* 9 株, *Diplo. pn.* 8 株, *Proteus*, *Ps. aerug.* が各々 4 株, *Enterobacter* 2 株, 不明菌 6 株であり, G(−)桿菌, とくに *Kleb. pn.* に交代する傾向が顕著である。③菌交代現象 66 回のうち, *Diplo. pn.* → *Kleb. pn.* の 13 回, *H. infl.* → *Kleb. pn.* の 12 回が多いが多様な菌交代の様式がみられる。④*Kleb. pn.* に交代した 33 例中 2 例だけが菌交代症となった。*Ps. aerug.* に交代した 4 例中 2 例が菌交代症となり高率である。他の菌種による菌交代症はなかった。⑤投与抗生物質との相関でみると, 延べ数でペニシリン系投与 43 例中 4 例, セファロスポリン系投与 28 例中 1 例, アミノ配糖体系投与 10 例中 1 例, TC 系投与 7 例中 1 例が菌交代症の例である。⑥4 例の菌交代症に対し, 抗生物質を主にアミノ配糖体系に切替えて 3 例では順調な改善を得たが, 肺線維症を基礎に持つ 1 例ではその効果に限界があり *Kleb. pn.* が消失せず次第に呼吸機能の悪化をみて死亡した。

51. グラム陰性桿菌に菌交代した重症肺感染症に対するペニシリン系薬剤とアミノ糖系薬剤の併用療法

林 泉
いわき共立病院呼吸器科

佐々木昌子・今野 淳
東北大抗研内科

ペニシリン系薬剤とアミノ糖系薬剤の併用療法が, グラム陰性桿菌に対して効力を発揮するであろうことは最近の話題の 1 つであるが, ABPC, MCIPC と DKB, さらに SBPC と DKB または GM の併用により *in vitro*, *in vivo* において極めて良い成績を示したので報告する。

Chequer board titration method で Combined action index を調べた。

ABPC, MCIPC と DKB の併用で 17 株の *Klebsiella* に対し 14 株に, *Pseudomonas* では 6 株中全株に, また, SBPC と DKB では 16 株中 9 株に, *Pseudomonas* では 9 株中 8 株にそれぞれ併用効果が見られた。

生長曲線においても ABPC, MCIPC と DKB の併用により著明な併用効果が見られた。

以上の基礎データから我々は, 菌交代現象によりグラム陰性桿菌が出現し, 重篤な肺混合感染を示した患者に Viccillin S 2 g 1 日 2 回 5 % Glucose 250 ml と共に点滴注を行い, 同時に DKB 100 mg 1 日 2 回筋注を併用した。また, SBPC 10~20 g 1 日 2~4 回 5 % Glucose

250 ml と共に点滴注を行い, 同時に DKB 100 mg 1 日 2 回または GM 80 mg 1 日 2 回を筋注した。

Proteus, *E. coli*, *Enterobacter* は 1~2 週間で, *Klebsiella*, *Pseudomonas* は 2~3 週間で大部分が菌消失を見た。胸部 X-P 上でも 2~4 週間で大半が病巣の消失を見た。自他覚所見でも速やかに改善を示し, 従来の重症肺感染症より明らかな好成績であった。

(結語) 従来, 菌交代現象によるグラム陰性桿菌感染症は難治とされ, 菌の消失が困難であり, 長期間重篤な経過をたどる場合が多いが, ABPC, MCIPC と DKB の併用, SBPC と DKB または GM の併用は極めて良い成績を期待できると思われる。

52. 尿路感染症における化学療法と菌交代について

酒井 茂・西尾 彰
宮本 慎一・熊本 悦明
札幌医大泌尿器科

1971 年から 1975 年までの 5 年間の当科入院患者 1,575 例の尿から検出された *Ps. aerug.*, *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* の 5 菌種について, 化学療法と菌交代につき集計し, 若干の検討を加えた。

この 5 年間の入院患者の尿から分離された細菌の主なものは, *Ps. aerug.* 218 株 (21.5%), *E. coli* 147 株 (14.5%), *Proteus* 141 株 (indole 陽性 82 株, indole 陰性 59 株) (13.9%), *Klebsiella* 118 株 (11.6%), *Serratia* 57 株 (5.6%) であった。

化学療法の効果をみるために, 菌の最終的な消長を, 消失・交代・不変の 3 群に分けて症例毎に集計したところ, 菌交代に至った症例は, *Ps. aerug.* 63 例 (41%) (カテーテル (+) 53 例), *E. coli* 36 例 (46%) (カテーテル (+) 31 例), *Proteus* 48 例 (56%) (カテーテル (+) 37 例), *Klebsiella* 27 例 (39%) (カテーテル (+) 20 例), *Serratia* 13 例 (38%) (カテーテル (+) 8 例) となり, いずれの菌もカテーテル留置例で, 菌交代に至るものが多く, 症例の 44~69% が菌交代に至った。これに対し, カテーテル非留置例での菌交代は, indole 陽性 *Proteus* 以外では, 20~35% の頻度であった。

次に各菌が他の菌に交代する場合の, 使用抗菌剤, 留置カテーテルの有無および交代して出現して出現した菌種を, 1 培養期間 1 株として集計した。菌交代の頻度は, *Ps. aerug.* 70 株 (38%), *E. coli* 36 株 (38%), *Proteus* 56 株 (indole (+) 33 株, indole (−) 23 株) (51%), *Klebsiella* 27 株 (30%), *Serratia* 16 株 (33%) となり, *Proteus* だけが 50% 強の菌交代を起こし, 他は 30% 台であった。

次に入院中の尿路感染症において菌交代を認めた 135 例において、日常検査の結果から貧血の有無、血清総蛋白、腎機能、肝機能について検討したが、いずれの検査からも一定の傾向は認めなかった。また 135 例のうち悪性腫瘍例は 44 例 (32.6%) であった。菌交代症の指標として 37.5°C 以上の発熱は、135 例にみられた 223 回菌交代のうち 69 回 (30.9%) であった。手術と菌交代との関係は、手術施行例 126 例のうち、術前 20 例、術後 103 例、手術の前および後の双方に認められたもの 10 例で、菌交代は術後でしかもカテーテル留置例に高頻に認められた。

53. 老人の尿路感染症における起因菌の消長と投与薬剤との関連について

中 内 浩 二

東京都養育院付属病院泌尿器科

島 田 馨

東京都養育院付属病院内科

老人の尿路感染症の特長の 1 つとして、起因菌の存続期間が一般に短かく、他の菌種と頻繁に入れ代わる傾向のあることを、かつて、報告したことがあるが、今回はこれらの起因菌の消長を投与薬剤との関連において検討してみた。

対象は東京都養育院付属病院にて加療中の尿路感染症症例のうち、長期間、ほぼ連続的に培養検査を行った 30 人の平均年齢 74 才の老人で、全員なんらかの基礎疾患を持つものである。

各症例の経過から、培養・薬剤投与・培養の組合せを 1 つの course と考え、先行する培養で分離されながらの培養で分離されない菌種を陰性化、先行する培養で分離菌と異なる菌種をのちの検査で分離した場合を再発と考え、いずれの場合にもこの間に投与された薬剤が責任をもつと考えた。検討を容易にするために薬剤を抗生物質群、合成抗菌剤群、無投薬群の 3 群に大別した。この結果、検討に値する course の数は総計 703 回、このうち分離菌に異同を認めたものは約半数の 358 回であり、さらに、そのうち陰性化は 221 回、308 菌種、再発は 246 回、307 菌種に認められた。各薬剤群間で陰性化、再発の頻度を比較するため、各薬剤別に陰性化については先行培養の際の分離菌の総数で陰性化菌種数を除き、再発については course 数で再発菌種数を除してみた。この結果、起因菌陰性化に関しては抗生物質が最も有効であるが、再発抑制については抗生物質、合成剤に差が認められず、また、無投薬時の再発が極度に多いようである。ほかに、各薬剤群につき陰性化菌種、再発菌種各々の構成、薬剤感受性を調べた。

結論として、抗生物質は起因菌陰性化に最も有力であるが、再発抑制には合成剤と差がないことから、とくに老人のように副作用の問題が重要な場合には、抗生物質の有効な利用と共に、早期の合成剤への切りかえが必要ではないかと考える。

54. 抗生剤の腸内細菌叢に及ぼす影響

南里清一郎・老川忠雄・菊池辰夫

原 典 良・砂川慶介・神吉耕三

白 井 泰 生・山下直哉・市橋保雄

慶応義塾大学医学部小児科学教室

山 下 亮 子

北里研究所付属病院小児科

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来たが、今回、各種抗生剤を経口投与した場合の腸内細菌叢に及ぼす影響を、臨床例および動物実験について検討したので、ここに報告する。臨床例：感染症で入院中の患児に、ABPC、ACPC、CEX、EM を投与し、投与前、投与開始後 2～3 日目、および投与終了後 2～3 日目に便を採取して、糞便内の細菌の同定および菌数計算を行った。動物実験：無菌マウスに、*E. coli*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* の 3 種の菌を経口感染させた A 群と、3 種に加えて *Bacteroides* を感染させた B 群とに、上記抗生剤を 5 日間連日投与し、連日糞便中の菌数計算、それに 5 日目の抗生剤投与後 6 時間目に殺して、腸管各部の菌数計算を行った。臨床例：好気性菌では、ABPC 投与例は、*E. coli*, *Streptococcus* が減少傾向を示し、*Klebsiella* が増加傾向を示したが、投与中止により、菌数は、投与前とほぼ同じになった。ACPC 投与例は、いずれの菌も大きな影響は受けなかった。嫌気性菌については、ABPC 投与例では、*Bacteroides* 等に菌の減少がみられたが、ACPC 投与では著明な変動はみられなかった。動物実験：A 群では、ABPC 投与例は一部に便中の菌数の減少がみられ、5 日後の腸管各部の菌数の減少がみられた。ACPC 投与例は、便中の菌数に変動はみられず、5 日後の腸管各部においては、胃・十二指腸では、対象群にくらべ菌数は減少したが、それ以下の腸管では、菌数に変動がみられなかった。B 群では、ACPC、CEX 投与例においては、菌数の変動は、みられず、ABPC 投与例は、菌数の減少が A 群ほど著明ではなかった。EM 投与では、*Bacteroides* が腸管各部で著明に減少した。抗生剤の腸内細菌に及ぼす影響に関しては、薬剤の吸収、菌の感受性、同時存在菌等の影響を考慮する必要がある。

55. 外科手術時における腸内細菌叢の変動について

岩井重富・中山一誠・岩本英男
鷹取睦美・川辺隆道・水足裕子

日大第3外科

石 山 俊 次

同 総合医学研究所

外科手術々前抗生剤使用および外科的腸管侵襲による腸管内細菌叢への影響の検索を目的として、好気、嫌気性菌数をもとめ比較検討した。対象は健康成人、胃腸疾患々々、および肥満症患者から得た胃腸管内容と便である。胃腸管内容は、手術時穿刺法を用いて得た。検体は総て10% glycerol 液にて10倍稀釈し、 -75°C で保存した。これらを0.05% cystein 加、0.5% peptone 水で $10^1 \sim 10^7$ 稀釈し、各々の稀釈液の0.1 ml を各種培地に塗抹した。使用培地は Blood Agar ならびに各種抗生物質を利用した選択培地で、*Staph. cc*, *Strept. cc*, *f. Strept. cc*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Candida* に対応するものを使用し、嫌気性菌では、Blood Agar ならびに Neomycin, Kanamycin, Vancomycin, Rifampicin 等の抗生物質含有血液培地、および Rogosa Agar, FM 変法培地を使用した。(結果要旨) 1. 上部腸管から下部腸管へと総菌数の増加が認められ、下部腸管および便では $10^{11}/\text{ml}$ に達する。2. 下部腸管および便では、嫌気性菌数は常に好気性菌数の10倍から1,000倍の菌数である。3. 胃十二指腸液での主要菌種は、*Strept. cc*, *Candida*, anaerobic G(+)cc, *Lactobacillus*, *Staph. cc* であり、下部腸管においては *Bacteroides*, *E. coli*, *Strept. cc*, anaerobic G(+)cc, *f. Strept. cc* である。便では、*Bacteroides*, *E. coli*, *Strept. cc*, *f. Strept.*, anaerobic G(+)cc, *Lactobacillus* 等である。4. 術前抗生剤使用例(Neomycin, Silfa 剤併用)では、嫌気・好気性菌の比率は大混乱におちいり、*Strept. cc*, *E. coli*, *Lactobacillus* の著明な減少があるが、これに対し *Clostridium*, *Candida* の著しい増加がおこる。5. 術前総腸管洗滌で例では、洗滌液内細菌叢中、洗滌液量に比例して *Lactobacillus*, *E. coli*, *Strept. cc*, *f. Strept. cc* の減少が認められるが、*Staph. cc* の著明増加が出現する。6. 十二指腸回腸末端部吻合術後症例の便では、*Lactobacillus* が、健康成人便に比して、きわめて菌数が多く、*Strept. cc*, *f. Strept. cc* は少ない。

菌交代(要望演題)のまとめ

松本文夫・河村信夫

菌交代は化学療法の宿命的副現象であり、化学療法上

重要な問題点であることは今さらいうまでもない。しかし菌交代あるいは菌交代症に対する臨床的評価は研究者によって異なり、一致した見解が得られていないのが現実である。本学会において要望演題としてとりあげられた理由もこの点にあると考えられる。本セッションは、内科系、外科系にわけて討論された。

内科系では呼吸器感染症に関する演題であったが、呼吸器感染症は原因菌の決定が極めて困難なことから、49, 50両演題とも原因菌の決定に格別の配慮と適確な菌交代症の criteria を設定して、検討したことから、菌交代症と判定し得た症例は少なく、類似の傾向を呈していた。しかし両演題は対象疾患が異なる点から菌交代症の質的(交代菌種)な差はみとめられた。汎細気管支炎を検討した49席では、緑膿菌に交代するものが多く、この特徴についての討論もなされたが、明確な理由は今回の討論では得られなかった。

52, 53席では複雑性尿路感染症の起因菌の交代の問題が論じられたが、交代後の菌種と、その間に行なわれた化学療法、カテーテル留置症例の菌交代、老人の尿路感染症の菌交代等、いずれも臨床に直結した問題が統計的にとりあげられた。

54, 55席は抗生剤投与と腸内細菌叢の問題で、感染症治療中に起る腸管内細菌の変動は、とかく忘れられがちであるが、今回その程度についてのデータが呈示されて、多くの示唆を与えた。

菌交代症の実態はいまだ明確化されていないために多くの問題点を残しているが、上田泰教授は病巣内での既存細菌と交代菌との間に interaction が存在している可能性をアメーバ赤痢におけるアメーバと大腸菌との関連性などで指摘し、菌交代症については細菌相互の関連性を検討する必要があることを示唆され、今後の菌交代症に対する研究課題を提起された。

56. 経中心静脈栄養法における細菌および真菌感染の検討

元村祐三・春山克郎・佐藤和英
相川直樹・横山稔太郎・石引久弥
阿部令彦

慶応義塾大学外科

富岡 一・内田 博

同 中検細菌科

経中心静脈栄養法は、外科領域における手術前後の管理に重要な役割をはたしているが、菌血症、敗血症がその合併症として大きな問題となっている。この発生原因の究明および予防対策のために次のような検索を行っ

。1つは輸液回路の各部位における細菌培養、いま1つは、内因性のものとしての原疾患およびこれに伴って生じた感染巣との関係、さらに1つは臨床的な面から、臨床的示標としての発熱との関係、使用薬剤等による分離菌の相違等について検討した。その結果、発熱のられた症例において、カテーテル汚染は55%にみられ、このうち30%に血中に細菌が検出された。またこの血液培養陽性例において、カテーテル先端部分分離菌、感染巣分離菌は一致率が高く、これらの汚染源から血中への細菌の遊出が考えられた。また輸液回路から汚染は接続部および皮膚からの細菌の侵入があるものと思われる。最後に真菌陽性例においては広域抗生剤投用例が多かった。

58. 市立酒田病院泌尿器科入院患者の尿路感染予防について

水戸部 勝幸

市立酒田病院泌尿器科

宮崎 実

同 検査室

大内 純達

同 看護部

1975年10月から1977年6月まで泌尿器科に入院し患者320名のうち、56例に院内感染と思われる症例みた。これらの大部分は尿路に留置カテーテルを施行したものであった。

この56例は病棟が3階から5階へ移転した1976年10の前後で、検出菌に若干の差をみた他は、感染をひきこすまでの期間、発生頻度に差はあまりなかったという。

環境の汚染は、泌尿器科患者の有無により少し変化するように思われた。

感染の予防は決定的絶対的方法をもたないが、注意深工夫により、感染の発生遅延が可能であることがわかった。

79. 最近の新開発抗生剤にみられる副作用の検討

関根 理・薄田芳丸・青木信樹

信楽園病院内科

昭和49年以降、当院で治験に関与した新開発抗生剤、52年6月末現在で13品目、対象患者は延218例である。

治験期間中、あるいは終了後に、何らかの臨床的異常

所見、または検査上の異常所見を来したものは45件、20.7%であり、内訳は腎機能に関するもの3、肝機能が11、血液に関するもの18、アミノ配糖体系薬剤使用後聴力に異常を認めたもの4、発疹、発熱など臨床的なもの9である。血液に関するものは全例が好酸球増多であった。

これらのうち、基準疾患、合併症、併用薬剤の影響などを勘案して、明らかに治験薬剤による、あるいはその可能性を否定しきれない異常な腎が1、肝が7、聴力が2、臨床的なものは7となる。末梢血好酸球増多は発疹、肝障害を伴ったものが各1例であり、他は全く異常所見を伴わないものであった。かりに単なる好酸球増多を除外し得るならば、副作用と考えられるのは17例(7.8%)に19件(8.7%)が認められたことになる。

副作用の判定に関しては、当然のことながら治験対象薬剤の安全性、有用性に影響するものであり、患者のその後の治療方針を左右するものであるだけに、基礎疾患、合併症、既往歴、臨床経過、併用薬剤などを勘案して、とくに慎重でなければならないところと思われる。

80. DoxycyclineによるBUN上昇例について

武田 元・矢田省吾・庭山昌俊

岩永守登・蒲沢知子・田中 容

木下康民

新潟大学第二内科

従来、DOTCは腎外排泄がほとんどで、腎不全患者に常用量を投与しても、血中蓄積は生じず、また、TCなどのように前腎性のBUN上昇は生じないであろうと言われてきた。

最近、私共はDOTC 200 mg/日の経口投与により、BUNと血清無機燐の上昇を認めた1例を経験したので、報告し、注意を促したい。

症例は35才の女性で、糖尿病性腎症のため、腎機能は著しく低下し、Ccrは11~21 ml/min、DOTC投与前のBUNは54 mg/dl、血清無機燐4.6 mg/dl、血清クレアチニン2 mg/dl前後であった。DOTC投与11日目には、BUN 89 mg/dl、血清無機燐6.4 mg/dlとなり、投与14日目にはBUN 103 mg/dlと著明な上昇を認めたが、血清クレアチニン、Na、K、Caには変動がなかった。15日間投与を中止したが、その3日後にはBUN 55 mg/dl、血清無機燐1.8 mg/dlと低下していた。

このように、DOTCでも前腎性のBUN上昇が生じるので、腎不全患者に投与する際には警戒すべきである。

82. 細胞壁の微細構造と合成阻害剤の影響

有路文雄・佐々木昌子・今野 淳

東北大抗研内科

結核菌および *B. megaterium* を用いて CS および PC 等いわゆる細胞壁合成阻害剤が菌体におよぼす影響を細胞化学的技法を用いて電顕観察を行った。

LUFT の方法に準じてルテニウムレッド (RR) 染色を行うと細胞壁と膜系が染色されるが、結核菌の細胞壁ではその最内層だけが染色され、一方 *B. megaterium* ではその全層が染色される。また膜系と細胞壁にみられるこれら RR の被染物質はリゾチムに感受性で、これはペプチドグリカンの存在を示すものと思われた。なお、結核菌ではリゾチム単独では作用しないのでリパーゼで前処置を行った後その効果をみた。

50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の CS, 12 時間作用の結核菌および 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の ABPC, 20 分作用の *B. megaterium* では細胞壁はほぼ正常に観察されたが、隔壁の周囲とこれに連続したメソゾームが著明に膨化し、RR によりそこに強い電子密度の増加が観察された。すなわちペプチドグリカンがメソゾームを介して細胞壁あるいは隔壁にとりこまれる段階で薬剤が作用し、合成阻害が起ってそこに未架橋の前駆物質が蓄積したものと思われた。

次いでペプチドグリカンの融解が顕著となり、ABPC, 2 時間作用の *B. megaterium* では細胞壁の完全な崩壊があり、プロトプラストの形成が多数みられた。しかしまた結核菌では細胞壁の構造が特異で、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の CS, 48 時間作用菌では最内層の断裂、崩壊があり、そこに存在するペプチドグリカンの融解がみられたが、菌体はさらに表面構造によって支えられ、長時間にわたってプロトプラストの形成はみられなかった。

83. アミノ配糖体系抗生物質の毒性学的研究

佐 藤 喜 一

金沢医大

横田正幸・小滝益三・小枝武美

明治製菓中央研究所

周知のように聴器毒性を有する各種のアミノ配糖体系抗生物質を用いて動物実験を行ない、その成績を報告し、また聴器毒性の評価基準について考察を加えた。

(材料および方法) 350 g 前後のモルモット 164 匹を使用し、それぞれ体重 kg 当り VSM 200 mg, 400 mg, KM 50 mg, 100 mg, 200 mg, DKB 25 mg, 50 mg, 100

mg, GM 25 mg, 50 mg, 75 mg, BB-K 8 50 mg, 100 mg, 200 mg, TOB 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg を 35 日間連続筋注した。なお対照として生食水の筋注を続けた。それぞれの動物は純音 10 KHz と 15 KHz で 90 dB の音の高さに対する耳介反射試験をうけ消失しているかどうかを確認した。最後に WITTMACK 固定液で心臓から還流固定が施こされ、ついで側頭骨を摘出された。取り出した側頭骨を通法によりセロイジン連続切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色を行ない光顕的に蝸牛有毛細胞の変化について病理組織学的に検索した。

(成績) 耳介反射消失例は TOB 100 mg, GM 75 mg, KM 200 mg, BB-K 8 200 mg の順に多かった。蝸牛有毛細胞の変化は、GM 50 mg, 75 mg, TOB 100 mg 群にコルチ器の消失が蝸牛 2 回転以上 (高度障害) にみられた。また第 1 回転部まで進んだ中等度の障害例が VSM 400 mg, KM 200 mg, DKB 100 mg, GM 50 mg, 75 mg, BB-K 8 200 mg, TOB 100 mg 群に少数例みられた。蝸牛基底回転部に限局している軽度障害の例が各投与群に僅かつつみられた。

(考案) 聴器毒性を評価する場合、①聴器毒性があるかどうか、②投与方法、とくに投与のルート、および量と期間、③聴器毒性の強弱の比較が可能かどうかの問題がある。今回の実験成績から LD-50 値の 0.15 倍から 0.2 倍の投与量の実験が聴器への病的変化の色々な障害を現わし聴器毒性を評価する適切な量であることが推定できた。

84. 抗生物質アミノ配糖体製剤の腺毛運動に対する作用

成田 章・平間裕一・上条一也

昭和大・医・薬理

山 田 重 男

昭和大・薬・薬理

佐 藤 肇・中 沢 進

都立荏原病院小児科, 昭和大小児科

カエル口蓋粘膜腺毛運動に対するアミノ配糖体製剤の作用はおおむね抑制的であった。また追加実験で行った塩化リゾチムと 3 種抗生剤の併用では、抗生剤の抑制作用はみられなかった。

(実験方法) カエルを断頭し口蓋粘膜を剥離しそれを運動測定器上に固定し、一定時間栄養リンゲル液に静置後実験を行った。実験は約 1.5 cm 4 方の粘膜上に 2 mg 前後の重さのコルク片が 25~40 秒で走る速度を 100% のコントロールとし薬剤注入により速度が促進または抑制される度合を % で表わした。薬剤の濃度は 10^{-4} , 10^{-5}

10^{-6} g/ml を用い、薬剤の pH、リンゲル液の温度は本実験の適範囲内にたった。

(実験薬物、結果) SM, KM, DKB, VSM, AMK, JM, AKM, GM の 8 種類、薬剤の濃度による差異は 1 KM, DKB の 3 剤を基準に考えると 10^{-6} g/ml では KB だけ 20~30% の軽度抑制、 10^{-5} g/ml では SM で ~30%, KM, DKB では 30~50% の抑制、 10^{-4} g/ml は SM, KM で 40~50% の抑制、DKB で 50~60% 抑制であった。8 種抗生剤の 10^{-4} g/ml での作用を比べると、だいたい 30~60% の抑制を示し数回のリンゲル液の洗浄で回復したが、FRM では薬剤注入初期に時的に促進し以後 5 分~10 分後では 50~60% の抑制を示し洗浄後も回復は悪かった。

(まとめ) アミノ配糖体製剤のカエル口蓋粘膜に対する作用はコントロールのパラつき等を考慮に入れると 10^{-4} g/ml の濃度では抑制的に働くと言える。

35. 実験的緑膿菌性眼内炎に対する Dibekacin と Pyocyanbulin の併 用効果

大石 正夫・西塚 憲次

本山まり子・小川 武

新潟大学眼科

緑膿菌性眼内炎に対して、Dibekacin (DKB) 単独投与抗緑膿菌グロブリン、Pyocyanbulin の併用投与による治療実験を行い、抗生剤・グロブリン併用効果を検討した。

実験方法：モルモット眼の硝子体内に緑膿菌を注入接して、緑膿菌性眼内炎を発症させた。

DKB 単独治療群では、菌接種 6 時間後から DKB 5 g/kg 1 日 2 回筋注した。

併用治療群は、菌接種 1 時間、3 時間に Pyocyanbulin それぞれ 150 mg/kg/day 筋注、DKB は 1 時間、6 時間後に各々併用筋注した。

また Pyocyanbulin 0.05~0.1 ml を結膜下注射して所投与による併用効果についても検討した。

治療はすべて 3 日間行ない、7 日間の経過観察で全眼球炎に進行、眼球穿孔に至る程度により効果を比較した。

結果：DKB 単独治療群では、治療開始 2 日までに全眼球炎に進行して 7 日目までに 4 眼中 3 眼が眼球穿孔した。

Pyocyanbulin 併用群では病状の進行は緩徐で、眼球穿孔眼は DKB 単独投与群に比べて少なく、明らかに相乗効果がみとめられた。

また Pyocyanbulin の併用の開始時間がはやい群で、

併用効果はすぐれているようであった。

Pyocyanbulin の結膜下注射による眼局所投与による併用効果が、全身投与時に比べて良好の傾向がみられた。

86. 実験的骨髄炎に関する研究

とくに抗生物質の骨病巣内濃度と治療効果について

小早川宏典・伊丹 康人

上野 博嗣・中島 公和

東京慈恵会医科大学整形外科

化学療法を行うに際し、臓器内、とくに病巣内への、抗生物質の移行の実態を知ることが重要である。我々はこれらの点を究明する糸口として、実験的骨髄炎の作製法、およびそれを用いての PCG, MPIPC による治療効果については第 19 回本学会、第 21 回本学会総会にて報告した。今回はジベカシンを用いて、急性期、慢性期の各病期において、骨髄炎病巣を有する脛骨と、正常脛骨への、抗生物質の移行を測定するとともに、それぞれの病期に、ジベカシンによる治療を開始した場合の治療効果の差異について検討した。実験的骨髄炎は、ブドウ球菌を浸み込ませた、3 mm の保菌網糸をマウス脛骨に挿入し作製した。このマウスに、菌接種直後、3 日目、および 4 週目の各病期から、ジベカシンを 1 日 2 mg、2 分割投与を行った。菌接種直後から治療を開始した群では菌数は段階的に減少するが、実験的骨髄炎が、慢性期に移行したと考えられる、菌接種後 4 週目から治療を開始した群では、ほとんど菌の減少はみられず、抗生物質単独による治療効果は期待できなかった。血中濃度、骨中濃度の測定には、トリチウムラベルジベカシンを使用し、Radioassay 法を用いた。血中への移行は、菌接種後 3 日目群と 4 週目群では、ほぼ同様のパターンを示すか、骨中への移行についてみると、菌接種後 3 日目群では右脛骨すなわち骨髄炎脛骨は、左脛骨すなわち正常脛骨に比べ、高い値を示していた。また菌接種後 4 週目群では、ほとんど左右差はなかった。このように、慢性化膿性骨髄炎を有する脛骨全体への抗生物質の移行は決して不良とは言えなかった。しかしながら、治療効果が著しく劣っているという事実は、慢性化膿性骨髄炎病巣の特殊環境を裏づけるものと言えよう。すなわち、病巣周辺を厚い膠原線維にかこまれ、投与された抗生物質が病巣内への移行を阻止されているものと推察される。今後は病巣周辺の抗生物質の分布について詳細な検討を加え、報告する予定である。

87. ラット Pouch 内実験的感染系における抗生剤の効果

第1報 T-1220 および 2, 3 の β -lactam 系抗生剤について

渡辺泰雄・西田亨子・山本恵美子
林 敏雄・保田 隆・才川 勇
富山化学工業(株)総合研究所

一般に抗生剤の *in vivo* 評価に手技上の問題からマウス腹腔内に菌を接種するマウスの全身感染系が用いられている。私共はそのマウスの感染部位である腹腔内濃度は血清中濃度の推移と比較的類似している結果を得ている。またラット Pouch 内への薬剤濃度を調べ、それへの移行性は悪く比較的持続することを報告している。このようにマウスの腹腔内濃度とラット Pouch 内濃度の推移は異なっていることから、実際の臨床面の複雑性を考えると簡略化されたマウスの系だけで薬剤を評価することは必ずしも満足した結果を期待できないものと考えられる。そこでラット Pouch 内のような限局された部位での薬剤の移行性および推移は臨床的にも重要と考え、その Pouch 内に菌を接種し局所感染モデルを作製した。今回私共はラット Pouch 内での T-1220 の薬効を CBPC および ABPC と比較検討し、2, 3 の知見を得たのでその成績を報告する。

〔方法〕 SELYE の方法に準じてラット (Wistar 系 3 150~180 g) の背部皮内に無菌炎症を作成し、8 日後に Pouch 内に菌 (大腸菌, 緑膿菌, ブドウ球菌) を接種した。そして菌接種 1 時間後に薬剤 (T-1220, CBPC, ABPC) を筋注し経時的に Pouch 内の生菌数を測定した。また薬剤濃度測定は Paper disk 法で行なった。

〔結果および考察〕 Pouch 内での殺菌性はおおむね *in vitro* の成績が反映していることがわかった。ブドウ球菌の場合、投与量が多くなるにつれてその殺菌性は低下する現象が認められた。すなわちこの現象は HEAGLE が *in vitro* 実験で報告している "Paradoxically reduced activity" であり臨床的にも起こる可能性を示唆するものである。一方、大腸菌, 緑膿菌の場合、投与量に応じた殺菌性を示し、その殺菌性には頭打ちの傾向が認められた。しかし生体内では *in vitro* で期待されるよりも強い効果が生ずるようである。

88. Cefoxitin の実験的腎尿路感染症に対する化学療法効果

Cefazolin との比較

采 孟・田中紀子
佐藤謙一・小河秀正
第一製薬(株)研究所

〔目的〕 新規半合成 cephamycin 系抗生物質 Cefoxitin (CFX) の腎尿路感染症への適応研究の一環として、ラットに作成した上行性腎盂腎炎に対する本剤の化学療法効果を cefazolin (CEZ) と比較した。

〔実験方法〕 ラット (Slc-Wistar, ♂, 8 w, 体重 170 ~180 g) をネンブタール麻酔下で開腹、膀胱切開後、直径 2~3 mm のビーズ玉を封入し、*E. coli* 0143, 905-65 株の 3% ムチン平等浮遊菌液 (10^8 CFU/ml) の 0.2 ml を 1/5 針を用い膀胱内接種した。感染後 3 日目から、CFX あるいは CEZ を 40 mg/kg の割合で 1 日 3 回連続 5 日間静脈内投与し、最終投与 24 時間後に屠殺解剖した。両薬剤の治療効果は、腎病理組織像の改善、腎からの接種菌の回収、BUN 値の改善を指標として判定した。

〔結果〕 CFX は腎盂および乳頭部から腎髄質におよぶ滲出性・化膿性炎症に対し、CEZ と同等の優れた治療効果を示した。すなわち両薬剤投与群では非投与群に比し、明らかに進行性の滲出炎症像は消退して線維性組織に移行し、腎からの菌分離陰性で、BUN は正常ラットと同等であった。しかし、両薬剤とも髄質、皮質に形成された膿瘍に対しては顕著な改善効果は認められなかった。

〔考察〕 以上の成績は、CFX の急性細胞浸潤部への移行は充分であるが、膿瘍部への移行は乏しく、膿瘍部の起因菌を殺すに充分な薬剤の移行が得られなかったためと思われる。この点については、現在、microradiography を用い確認を急いでいる。

89. 慢性細菌性前立腺炎の研究 各種抗菌性薬剤の臨床効果

鈴木 恵三
平塚市民病院泌尿器科
長久保一朗・星長 清隆
立川共済病院泌尿器科
名出 頼男
名衛大泌尿器科

目的 前立腺液 (PF) への各種抗菌性薬剤の濃度移行の差が、どのように臨床的效果の差として認められるか

検討した。対象は、慢性細菌性前立腺炎で、同一症例一定の間隔において、経口的抗菌性剤（3剤）を2週ないし4週間投与した。

検討事項 1. 対象疾患、慢性細菌性前立腺炎患者で、増悪を認めない chronic stationary phase にある診断した症例。2. 投与薬剤、Nalidixic acid (NA), pimetix acid (PPA), Sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP) 3. 投与方法、量、投与期間。いずれも経口投与。NA, PPA は 1.5g/日、SMX-TMP は 4T/日。期間は2週ないし4週で、1剤終了後間隔を1～2週おいた。投与順序は、原則として NA→PPA→SMX-TMP とした。4. 基礎・臨床的検討事項、(i) 腎の PF への濃度移行、(ii) 投与前後の前立腺液内の生性 IgA の動向、(iii) 投与前後の前立腺液中の生菌数動向。

成績 PF への移行は、NA, PPA Ig 内服1時間後ではそれぞれ $<1.0 \mu\text{g/ml}$, $9.9 \mu\text{g/ml}$ であった。SMX-TMP を 4T 内服後の同一条件では、SMX は $8.73 \mu\text{g/l}$ 、TMP は $9.17 \mu\text{g/ml}$ であった。

治療成績を局在性 IgA の動向からみると、PPA と NA の成績では、PPA 治療群では治療後ほとんどが IgA の値を示しているのに対し、NA 群では、化学療法未施行（コントロール群）とほとんど同じようなパターンを示し、上昇した。SMX-TMP と PPA とを比較するとほぼ同一の傾向がみられ、治療後下向をみるものがあった。NA と SMX-TMP とでは、PPA と NA の治療成績にみられたとほぼ同様の結果であった。細菌学的効率をみると、PPA, SMX-TMP が 75%、NA が 15% であった。

考察 PF への濃度移行は、PPA と SMX-TMP がほぼ同じレベルで、NA に比しかなり高濃度に移行する。末効果も PPA と SMX-TMP では、ほぼ一致した結果で、NA に比して優れた成績をみた。このことは、濃度移行の差がかなり臨床的效果に反映した結果と思われる。

0. 長期カテーテル留置患者の臨床・細菌学的検討

塚田 修・岸 洋一

上野 精・新島 端夫

東京大学泌尿器科

泌尿器科においてはやむを得ず長期にカテーテルを留置し外来通院している患者が多い。カテーテル留置による2次的な尿路感染において腎尿管カテーテル群と膀胱カテーテル留置群にわけ菌種の差、混合感染の菌検出率、薬剤感受性につき検討した。カテーテルを留置し外

来通院している症例は腎尿管カテーテル群 21 例、膀胱カテーテル留置群 19 例である。全症例3カ月以上カテーテルを留置しており、長期の抗生物質の投薬はしていない。腎尿管カテーテル群の分離菌は *Proteus* が多く、次いで *Pseudomonas*, *Serratia*, *Str. faecalis* の順に検出率が高かったが、*E. coli* は少なかった。膀胱カテーテル留置群の分離菌は *Str. faecalis*, *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* がほぼ同率に認められたが *Pseudomonas*, *Serratia* は少なく上部尿路分離菌の検出率と異なっていた。カテーテル留置による混合感染は約3/4に認められ、腎尿管カテーテル群に3種、4種以上の混合感染が多かった。腎尿管カテーテル群での混合感染17症例のうち *Proteus* が15症例に認められ単一菌感染も含め上部尿路感染に *Proteus* の検出率が高かった。薬剤感受性をみると、*Proteus* は GM (89%), KM (82%), NA (75%) に感受性が認められたがペニシリン系薬剤には約半分が耐性であった。*Pseudomonas* は GM に感受性があり *Serratia* も GM, KM に感受性があるが CEX, CEZ, ABPC に耐性であった。*Str. faecalis* は ABPC に92% 感受性を認めたが LCM, EM には耐性であり CEX, CEZ でも感受性が低かった。長期サルファ剤投与例と非投与例では分離菌の検出率に差は認めなかった。

91. 複雑性尿路感染症に対する薬効についての Amikacin と Gentamicin との比較

河田 幸道

岐阜大泌

市川 篤二

国立病院医療センター

辻 一郎

北大泌

熊本 悦明

札幌大泌

穴戸 仙太郎

東北大泌（仙台社保病院）

中野 巖

国病医療センター

高安 久雄

東大泌

川井 博

日医大泌

高井 修道

横市大泌

大越 正秋

東海大泌

名出 頼男

名保衛大泌

西浦 常雄

岐大泌

黒川 一男

徳大泌

新島 端夫

岡大泌

百瀬 俊郎

九大泌

寺脇 良郎

信大細菌

佐久間 昭

東医歯大臨床薬理

目的：Amikacin（以下 AMK）の尿路感染症に対する治療効果および副作用を客観的に評価する目的で、Gentamicin（以下 GM）を基準薬とし二重盲検法により比較検討を行なった。

対象および方法：対象とした症例は、16才以上の入院患者の複雑性尿路感染症患者で、薬剤投与開始時の尿中白血球数が $10 \times /\text{hpf}$ 以上で、かつ尿中生菌数が $10 \times /\text{ml}$ 以上のものとした。

AMK は 1 回 200 mg（力価）、GM は 1 回 40 mg（力価）をそれぞれ 1 日朝・晩の 2 回 5 日間筋肉内投与した。

効果の判定は、UTI 研究会の薬効評価基準に従って行なった。

結果：総症例数 212 例中、除外 24 例、脱落 14 例を除く 174 例について効果の判定が可能であった。これら 174 例の内訳は AMK 群、GM 群とも 87 例であった。また、患者の背景を構成する諸因子について両群間の比較検討を行なったが有意差は認められず、比較可能と考えられた。

総合臨床効果は、AMK 群 87 例中著効 16 例、有効 35 例、無効 36 例で著効率 18.4%、有効率（著効を含めた）58.6%、GM 群 87 例中著効 13 例、有効 34 例、無効 40 例で著効率 14.9%、有効率（著効を含めた）54.0%と著効率、有効率のいずれも AMK 群が優っていたが

推計学的有意差は認めなかった。膿尿に対する効果および細菌尿に対する効果についても総合臨床効果と一致した成績であった。

また、有効性、副作用等を総合的に判定した担当医師の有効性判定についても総合臨床効果とほぼ一致した成績であった。

副作用および臨床検査の異常値発現頻度についても両群間に推計学的有意差は認めなかった。

以上の成績から、AMK は複雑性尿路感染症に対し GM とほぼ同等な効果が期待できる薬剤と考えられた。

92. Piperacillin (T-1220) の泌尿器感染症に対する臨床的検討

酒井 晃・菅田 敏明

富山赤十字病院泌尿器科

中村 武夫

富山県立中央病院泌尿器科

西野 辰平

黒部市民病院泌尿器科

昭和 52 年 1 月から 6 月までに、富山赤十字病院、富山県立中央病院、黒部市民病院の各泌尿器科において泌尿器感染症の起炎菌として分離された緑膿菌は 23 株であった。これらに対する T-1220、CBPC、SBPC、GM、DKB の MIC につき比較検討した。接種菌量 10^6 cells/ml でみると、T-1220 では 18 株 (78.3%) が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下で、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上のものは 3 株 (13.0%) であったのに対し、CBPC では $25 \mu\text{g/ml}$ 以下は 1 株 (4.3%) だけで、17 株 (73.9%) が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上で、SBPC では $25 \mu\text{g/ml}$ 以下が 6 株 (26.1%)、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上が 11 株 (47.8%) という成績で、接種菌量 10^8 cells/ml の場合も同様の傾向がみられ、PC 系薬剤中では T-1220 が最も強い抗菌力を示した。一方、アミノグリコシド系薬剤である GM、DKB は、接種菌量 $10^6/\text{ml}$ 、 $10^8/\text{ml}$ のいずれにおいても、これら PC 系薬剤よりも強い抗菌力を示し、T-1220 は既存の抗緑膿菌性 PC 系薬剤とアミノグリコシド系薬剤の中間的位置の抗菌力を有していると考えられた。

これら 23 株中 11 例につき、T-1220 の臨床治療成績を検討した。対象はいずれも複雑性尿路感染症例で、急性症状を伴う 2 例を除く 9 例は、臨床症状をほとんど有さない慢性症であった。

薬剤投与量は 1 日 6 g（2 例は 4 g）とし、朝夕 2 回に分割し、1 回量を 5% ブドウ糖など 500 ml に溶解の上 120 分をかけて点滴静注した。

効果の判定は、投薬 7 日目における尿所見と細菌学的

の2点(急性症では臨床症状も含め)から総合判定した。その結果、著効4例、有効6例、無効1例という結果が得られたが、治療成績とMICの間には有意の関わりは全くみられず、尿路内カテーテル留置群に比して非留置群に著効例、有効例が多くみられた。副作用として、11例中1例に肝障害を思わせるGOT, T, Al-Pの上昇がみられた。

3. 新抗生物質 Sisomicin の試験管内抗菌力と化膿性中耳炎に対する局所的応用に関する検討

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

新抗生物質 Sisomicin は、米国シェーリング社研究陣 *Micromonospora inyoensis* から分離産生された新しい aminoglycoside 系抗生物質である。Sisomicin の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で標準菌株に対してグラム陽性、陰性菌に強い抗菌力を有し broad spectrumを示した。耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対して $\leq 0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性が分布し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。病巣分離の *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* などは $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に MIC の分布がみられ、*Pseudomonas aeruginosa* 60 株は $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の $0.78 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。Sisomicin 10 mg/ml 水溶液の安定性は、 5°C , 37°C 保存で調、pH および抗菌力価は 16 日間では変動はみられなかった。

急性および慢性化膿性中耳炎35例に対して Sisomicin 10 mg/ml 点耳液で耳浴療法を行ない臨床治療効果を検討した。Sisomicin 点耳液の治療効果は、有効 24 例、やや有効6例および無効5例となり、その有効率は有効およびやや有効例を加算すると 30 例 85.7% の好成績がえられた。とくに本点耳液使用にさいして臨床的に副作用発現は認められず本剤は局所的応用でたかい臨床効果期待されるものと思われる。

4. 寒天平板法による β -lactam 抗生剤の殺菌効果と静菌効果

増 田 剛 太・富 岡 一

慶大内科

寒天平板法を用い β -lactam 系抗生剤の殺菌力の定量を検討した。

〈実験方法、成績〉被検菌の1夜培養液の菌数計算をしない、グラム陰性桿菌(大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌、

エンテロバクター、セラチア)および黄色ブドウ菌で $10^9 \sim 10^{10}/\text{ml}$, グラム陽性球菌(表皮ブドウ菌, α -および β -溶連菌, 腸球菌)で $10^6 \sim 10^9$ のオーダーの生菌数値をえた。グラム陰性菌について $0.001/\text{ml}$ の白金耳を用い, $1,000 \times$ 希釈液を2段階抗生剤濃度を有する寒天平板上に接種した(接種菌数は $10^3 \sim 10^4$ のオーダー)。これら平板を1夜 37°C に培養し MIC を測定した後, 平板上に β -lactamase 溶液を散布して抗生剤を不活化し, さらに 37°C で培養を行ない, 形成された菌集落数を算定した。そして菌集落数が接種菌数の $1/1,000$ 以下となる(形成された集落数数個~数 10 個のオーダー)最小抗生剤濃度を 99.9% 殺菌濃度 (MLC) と定義し検討をすすめた。グラム陰性菌では一般に MLC が MIC とほぼ一致した。これに対しグラム陽性菌では MLC が MIC と同等かあるいはやや高値を示す傾向がみられた。腸球菌に対する Benzyl-penicillin, Ampicillin の MLC は MIC に比べて1管程度高値であった。本菌では抗生剤が高濃度となるに従って残存菌数の増加がみられた。この現象は液体培地において抗生剤が一定濃度を超えるとその殺菌力が逆に低下するという EAGLE 効果が固型培地においても存在するためと解釈された。溶連菌では菌原液, $10 \times$, $100 \times$ 希釈液について実験をすすめた。 α -溶連菌においても MLC が MIC に比してやや高値であった。しかし2日間培養後 β -lactamase 処理をすると残存菌数は著明に減少し, MLC, MIC 両値はほぼ一致し, 長時間抗生剤存在により殺菌率が上昇することが確認された。

95. 抗生剤の time of exposure に関する実験 (I)

松崎輝宏・井本 隆・鮎瀬 公彦

後藤 潤・椎木一雄・佐々木次郎

東海大口腔外科

抗生物質の感受性を測定する方法として MIC が利用されている。また近年これに加えて MBC も利用されるようになった。しかしながら、臨床において Cephalosporin 系の抗生物質を投与する際に、急速静注法あるいは点滴静注法を用いるにしても、1回投与では効果の期待できる濃度を持続できるのは僅かに1時間から3時間にすぎない。1日に2~3回の静注投与が施行されたときに抗生物質療法を必要とする患者が抗生物質の恩恵に浴さない時間が1日の半分以上を占めていることが多い。そこで私達は、系列希釈した抗生物質の液体培地に検定菌を注入し、1時間および3時間 37°C で培養後に、その液体培地から一部を抗生物質を含有していない液体培地に移し菌が Optical density から判定して液体培地が混濁をあらわし始めるまでの時間を菌の立ちあがりに

要する時間として測定した。

(実験方法) 検定菌として *Staphylococcus aureus* 209 P を Cephalosporin 系抗生剤の系列希釈液として調整した HI broth (Difco) 10 ml に 10^6 個/ml の $10 \mu\text{l}$ を加え 37°C にて 1 時間および 3 時間 shaking しながら培養し、その $10 \mu\text{l}$ を別の broth 10 ml に移動して再び 37°C で shaking しながら培養して東洋科学製の Biorecorder で、density が T-0.05 から T-0.10 にまで増加する曲線を記録した。

(実験結果)

Cephalosporin 系抗生物質 5 剤、CTZ, CEZ, CET, CER, CEPR の Time of exposure で 15 時間以上菌の発育を抑制する濃度は、CTZ, CEZ は exposure 1 時間で $25 \mu\text{g/ml}$, 3 時間で $25 \mu\text{g/ml}$, CET は 1 時間で $50 \mu\text{g/ml}$, 3 時間で $12.5 \mu\text{g/ml}$, CER は 1 時間で $6.25 \mu\text{g/ml}$, 3 時間で $1.56 \mu\text{g/ml}$, CEPR は 1 時間で $25 \mu\text{g/ml}$, 3 時間で $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

96. 連続流動培養法による抗菌性薬剤の効果の検討 (第 1 報)

岡田 敬司・大越 正秋
東海大泌尿器科

In vitro における抗菌性薬剤の薬剤感受性をしらべる一般的な方法としてディスク法、平板法、比濁法がある。これらの方法を臨床効果と結びつけて考えるとき、未だ論議の余地が多い。今回われわれはより生体に近い条件として Urodynamics を考慮した連続流動培養法を用い、細菌と薬剤を対峙させて細菌の消長を経時的に観察した。

本報では、治療標準法により MIC を測定したのち、連続流動培養法と振盪培養による細菌の経時的消長を蛋白合成阻害剤としての GM, 細胞壁合成阻害剤として ABPC, DNA 合成阻害剤として NA を MIC の 1, 4, 16 倍の濃度を加えて行った。ABPC, NA に対する臨床分離株の *E. coli* の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$, GM には $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、ABPC, NA に対しては連続流動培養法では MIC の 16 倍濃度で効果があり、GM では MIC 値で菌の消失をみた。そこで最近使用されることの少ない、蛋白合成阻害剤である CP を使用したが、この場合も MIC $50 \mu\text{g/ml}$ の濃度で菌の消失をみた。また振盪培養では ABPC, NA ともに 16 倍濃度で効果なく、GM では 1 倍、4 倍濃度で多少菌の減少をみたが 16 倍濃度で始めて菌の消失をみた。連続流動培養法では、薬剤濃度と菌の減少の度合に対応がみられ、また耐性獲得が早いとされる NA ではそのことが実験的に確かめられたと考えられる。

なお併用培地は全て Difco のものを使用した。

以上のことから持続的に尿の流れる状態に *simulated* した連続流動培養法によって、薬剤の作用機序別に尿路感染症に対する抗菌剤の効果の差異を見出すことができたと考える。

103. 制癌剤の臓器移行性について

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

日本大学医学部第三外科

* 同 総合研究所

SD 系、雄、成熟ラット生後 3~4 週令、体重 $100 \sim 130 \text{g}$ のものに Walker Carcinoma 256 を 10^6 個、右大腿筋肉内に注入し、移植後、10 日目に 5FU 100mg/kg を経口および静脈内投与し、投与後、15 分、30 分、1 時間、および 2 時間に、3 匹 1 群として、断頭血後、各臓器を剔出し 5FU の臓器内濃度を測定した。

その結果、5FU 100mg/kg 経口投与群では、投与 15 分で腎が最も高く次いで血清、脾、心、胸腺および筋肉、肺、腫瘍内の順であった。腫瘍内濃度は投与後 30 分でピークとなり、 $45.6 \mu\text{g/ml}$ を示し、この濃度は、最高濃度値と比較すると、腎、血清、脾の次に位し高い濃度で移行することが証明し得た。

一方、静脈内投与群では、全て投与後 15 分にピークとなり、血清中濃度が最も高く、次いで腫瘍内濃度、腎、筋肉、脾、心、肺の順であり、腫瘍内濃度は、血清中濃度とほとんど同等の値で移行する。生体内代謝を検討する目的で Paper Chromatography を用い Bioautogram を作製し検討した。その結果、今回の実験では 5FU は代謝されることなくそのままの抗菌活性の型で移行することを証明し得た。

104. Aclacinomycin による肺癌の治療

中井祐之・石川哲子・大泉耕太郎
富樫秀生・今野 淳*
岡 捨 己**

* 東北大学抗酸菌病研究所内科

** 微生物化学研究所

Aclacinomycin は 1974 年、梅沢らによって開発された Anthracycline 系の抗癌性抗生物質で同系の Adriamycin に比較し抗腫瘍性はほぼ同等で、副作用、とくに心臓毒性が低いことが特徴とされる。動物実験で肺内分布が高いとされ、人における肺癌領域における有効性が期待されるところである。

我々は 1976 年 12 月から肺癌に対する本剤の有効性を

するため原発性および転移性肺癌に対して単独投与による治療試験を開始した。

投与対象：投与対象は 17 例（男 10，女 7），原発性肺癌 14 例，転移性肺癌 3 例である。

投与方法：初期には 1 回 20 mg，週 3 回点滴静注，後は 20 mg からスタートし副作用のない限り 20 mg ずつ増量し 60 mg 週 2 回点滴静注する方法に転換した。

成績：100 mg 以上投与し得たものを仮に評価可能とすると 11 例がその対象となりそのうち 3 例に胸部 X 線画上改善所見が認められた。1 例は総投与量 160 mg だったが他の 2 例では 400~500 mg の投与量に達し、改善の徴候が認められ本剤の最小有効投与量を示すものと考えられた。投与方法は初期の 1 回 20 mg よりも、40~60 mg 投与で早期に総投与量を必要まで引き上げる方法がより有効であるように思われ

用化学療法を追加することにより予期以上の効果をあげている。今回は化学療法を行なった 12 例につき検討を加えた。対象は、Seminoma 1 例，Embryonal. Ca 6 例（成人 5，小児 1），Terato. Ca 2 例，Chorio. Ca 3 例で、いずれも化学療法施行時明らかな転移を認め、現在死亡したもの 6 例，生存中のもの 6 例で最長は 5 年を経過している。以下、代表的症例につき報告する。症例 1，44 才，左睪丸腫瘍（Seminoma）初診時既に腹部腫瘤を触知し、縦隔洞への転移を有した患者で、Endoxan を主に投与しさらに Bleomycin，Vinblastin を投与、その後放射線治療 2,600 rads 行なった。現在、腫瘍再発なく 1 年を経過し外来通院中である。症例 2，29 才，左睪丸腫瘍（Embryonal. Ca）やはり初診時既に左側腹部腫瘤触知し根治手術不能（試切で Embryonal. Ca + Terato. Ca）。Actinomycin D 1 クールと Co⁶⁰ 3,000 rads 施行、その後さらに Actinomycin D，Vincristin，Endoxan 併用療法 3 週間で腫瘤消失。以後、外来的に追求、5 年経過し現在も健全である。症例 3，23 才，（Embryonal. Ca）左除睪術後、後腹膜リンパ節廓清施行転移を認めた症例で、Bleomycin，Actinomycin D，Vinblastin 3 者併用療法施行し 1 年 5 カ月後の現在外来通院中である。症例 4，26 才，（Embryonal. Ca）右除睪術施行時既に肺、後腹膜リンパ節転移あり、Bleomycin，Actinomycin D，Vinblastin の 3 者併用、さらに Bleomycin，Vinblastin の大量投与施行。肺転移消失、リンパ節転移の著明な縮少をみたが、再度転移巣の増大、骨転移認められ 7 カ月後死亡した。症例 5，18 才，（Terato. Ca）左鰐卵大睪丸腫瘍で左側腹部手拳大腫瘤あり、約 1 カ月間の Bleomycin，Actinomycin D，Methotrexate 併用で腫瘤の縮少をみたので、後腹膜リンパ節廓清施行、さらに Bleomycin，Actinomycin D，Vinblastin 併用投与を行なった。初診 4 年後の現在 6 カ月毎の Actinomycin D，Vinblastin 投与を繰り返し腫瘍再発なく健在である。

本剤の副作用で重視すべきものは注射当日の消化器症状、総投与量が多くなって発現する骨髄障害である。者は 17 例中 5 例でそのために投与中止にいたっておおむね服すべき課題の 1 つであろう。総投与量の少ないも多い現段階では骨髄障害を示したのは 1,000 mg 以上投与した 1 例だけであった。危惧された心臓への副作用は EKG 上軽微な T 波の変化を示したものが 2 例あつたが重篤なものではない。

今後さらに症例を重ね本剤の肺癌領域における有用性を検討したい。

5. 睪丸腫瘍の化学療法について

有門 克久・平野 哲夫

北大泌尿科

従来我々は睪丸腫瘍にたいしては、高位除睪術後、腫瘍組織型と Stage に応じ放射線治療 and/or 後腹膜リンパ節廓清を追加していたが、最近 5 年間はさらに多剤併

誌上発表: AB-206

1. ^{14}C -AB-206 の動物における吸収・分布・排泄

吉 武 彬・川原 一夫

住友化学工業(株)生物科学研究所

井 沢 昭 雄・小 松 敏 昭

同 医薬事業部研究開発センター

(目的) 新合成抗菌剤 AB-206 の生体内動態を知る目的で実験動物に AB-206 の ^{14}C 標識体を投与し、 ^{14}C 濃度の追跡を行った。

(方法) 実験動物として雄性的 ICR 系マウス, SD 系ラット, ビーグル犬を用い, 12 時間絶食後, ^{14}C -AB-206 (50 mg/kg) を経口投与した。経時的に血液, 尿, 糞, 胆汁(ラットだけ)を採取し ^{14}C 濃度推移を測定した。マウス, ラットは経時的にと殺し ^{14}C 体内分布を測定した。また, 未変化体 (^{14}C -AB-206) 濃度はラジオ薄層クロマトグラフィーにより測定した。

(結果) 血清中の最高 ^{14}C 濃度はラット, イヌでは投与後 1 時間に見られ, 各々, 45 および 42 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, マウスでは 30 分に見られ 42 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。これらの ^{14}C 濃度の中で未変化体の占める濃度は各々, 28, 27, 37 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。ラット, マウスの体内分布に関しては, 血清中濃度より高い値を示した組織は肝・腎 (1.1~1.8 倍) であり, 心・肺・脾・骨髄等はやや低く (0.4~0.8 倍), 脳・脊髄は最も低い値 (0.2~0.3 倍) を示した。各組織とも, 24 時間後には 1 $\mu\text{g}/\text{g}$ の ^{14}C 濃度となった。ラットとイヌは ^{14}C 排泄パターンが類似しており, 48 時間までに投与量の 20~30% の ^{14}C が尿中に, 60~70% が糞中に排泄された。他方, マウスでは尿中に約 70%, 糞中に約 30% が排泄された。ラットの胆汁中には 24 時間までに約 40% の ^{14}C が排泄されたが, 胆肝循環は殆んど認められなかった。24 時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量に対して, ラットで 2%, イヌで 3%, マウスで 7% であったが, 糞中への排泄は殆んど認められなかった。また, ラットの胆汁中への未変化体の排泄率は投与量の 5% であった。

2. AB-206 の動物における代謝について

吉 武 彬・川原 一夫

住友化学工業(株)生物科学研究所

井 沢 昭 雄・小 松 敏 昭

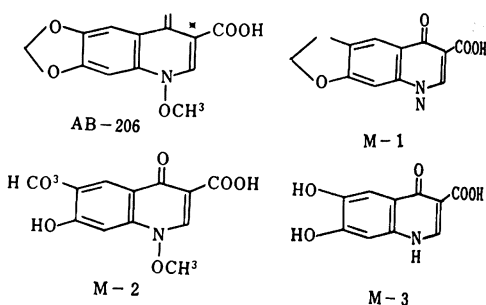
同 医薬事業部研究開発センター

(目的) 新合成抗菌剤 AB-206 の代謝経路を知る目的

で ^{14}C -AB-206 を実験動物に投与し, 採取した血清, 尿, 糞, 胆汁中の代謝物の分析を行った。

(方法) 雄性的 ICR 系マウス, SD 系ラット, ビーグル犬を用い, 12 時間絶食後, ^{14}C -AB-206 (50 mg/kg) を経口投与した。血清, 尿, 糞, 胆汁(ラット)を採取し, ラジオ薄層クロマトグラフィー, 高速液体クロマトグラフィーにより分析を行った。各代謝物は単離精製した後, 機器分析により構造推定を行い, 別途合成した標品と比較同定した。

(結果) 単離同定された代謝物は未変化体 (AB-206), M-1, M-2, M-3, および, 各々のグルクロン酸抱合体であった。各代謝体の定量値は種によって異っていた。

Fig. 1 AB-206 の代謝物の構造 (*印: ^{14}C 標識位置)

血清中の主代謝物は各動物とも, 未変化であり血清中 ^{14}C 濃度の 70~80% を占め, 他は AB-206 のグルクロン酸抱合体であった。尿中の主代謝物は AB-206 のグルクロン酸抱合体であり, 投与量に対し, ラットで 17%, マウスで 32%, イヌで 7% であった。他に各種共, AB-206 (2~7%) および M-1 (2~7%) が尿中に排泄されていた。糞中の主代謝物は各種共, M-1 であり投与量の 6~11% であったが, M-2, M-3 も少量検出された。胆汁中の代謝物は M-2 および M-3 の各グルクロン酸抱合体と未変化体であり各々投与量の 12, 7, 5% であった。

3. AB-206 のヒトにおける代謝について

吉 武 彬・川原 一夫・梅田 勲

住友化学工業(株)生物科学研究所

小 松 敏 昭・井 沢 昭 雄

同 医薬事業部研究開発センター

石 神 襄 次・三 田 俊 彦

神戸大学泌尿器科

(目的) 新合成抗菌剤 AB-206 のヒトにおける動態・代謝を知るために, 健康成人に AB-206 を投与し, 血清・尿中の代謝産物の定量を行った。

(方法) 健康成人男子 6 名に非絶食時 AB-206 500

を1回経口投与し、経時的に血清・尿を採取した。
試料は溶媒抽出、 β -グルクロニダーゼ加水分解
処理を適宜施した後、高速液体クロマトグラフィー
による定量を行った。強塩基性陰イオン交換樹脂カラム
（SAX）を用いクエン酸-硝酸ナトリウム水溶液
（pH 5.0）により溶出した。

（結果） 前報に実験動物において見出された代謝体
について報告しているが、ヒトにおいては、非抱合体とし
て AB-206、M-1 およびグルクロン酸抱合体として AB-
206、M-2 が見出された。8時間までの尿中に未変化体
（B-206）として投与量の平均 2.2% が、また、主代謝
として AB-206 の抱合体が約 20% 排泄されていた。
実験動物とヒトの顕著な相違は、第 1 に、前者では M-1
AB-206 と殆んど同量排泄されるのに反し、後者では
僅しか排出されなかったこと、第 2 に、前者の胆汁中
に見出され尿中には見出されなかった M-2 の抱合
が後者の尿中に投与量の約 2% 検出されたことであ
る。ヒト血清中には未変化の AB-206 とその抱合体だけ
は見出された。AB-206 濃度は投与 2 時間後にピークに
なり平均 6.0 $\mu\text{g/ml}$ となり、6 時間後には、0.8 $\mu\text{g/ml}$
になった。AB-206 の抱合体濃度はそれに比べ低く、ピ
ーク時で AB-206 濃度の 1/10 の程度であった。

4. AB-206 の Bioassay による体内分 布と排泄

井沢昭雄・入江健二・小松敏昭

住友化学工業(株)医薬事業部研究開発センター

吉 武 彬

同 生物科学研究所

（目的） 新合成抗菌剤 AB-206 の体内分布、排泄を
Bioassay により検討した。

（方法） マウス（ICR 系雄）、ラット（SD 系雄、6 週
齢）、ビーグル犬（体重 10~15 kg）、赤毛ザル（体重 3
~4 kg）の絶食後 0.5% CMC 液に懸濁した AB-206 を
10~50 mg/kg 経口投与した。経時的に尿、血清、胆
汁、各臓器を採取し、*E. coli* Kp を用いた Bioassay に
より AB-206 濃度を測定した。なお標準液は血清中濃度
の場合各動物血清を、その他は 1/15M 磷酸緩衝液
（pH 7.4）を用いた。

（結果） 上記の動物に 10 mg/kg 経口投与後の最高血
中濃度は投与後 0.5~1 時間に 5~10 $\mu\text{g/ml}$ のかなり
一致した濃度を示し、ナリジクスの約 1/2 であった。
また尿中へは投与後 24 時間以内に 1.4~6.5% が抗菌活
性を保って回収された。ラットにおける胆汁中への排泄
は 50 mg/kg 経口投与後 2~4 時間に 91 $\mu\text{g/ml}$ のピー

ク濃度に達し、42 時間以内に約 5% が抗菌活性を保
って回収された。臓器への分布は腎に最も高いが血清中濃
度の約 1/2 であり、次いで肺が高かった。肝には測定し
た臓器中最も低い値しか検出されず、血清中濃度の 1/6
~1/10 であった。ラットの消化管中には盲直腸部まで
抗菌活性が認められたが、糞中にはほとんど検出されな
かった。

5. 新合成抗菌性物質 AB-206 の抗菌活性

井沢昭雄・木崎容子・小松敏昭

住友化学工業(株)医薬事業部研究開発センター

（目的） AB-206 [5, 8-dihydro-5-methoxy-8-oxo-
1, 3-dioxolo (4, 5-g) quinoline 7-carboxylic acid] の
in vitro および *in vivo* 抗菌活性を検討した。

（方法） *in vitro* の抗菌活性の検討は日本化学療法学
会標準法に準じて行ない、*in vivo* 抗菌活性は ICR マウ
スに対する腹腔内感染系を用い、薬剤を経口投与するこ
とにより検討した。

（結果） AB-206 はグラム陰性菌の内、腸内細菌群、
Haemophilus 属、好塩ビブリオ、*Acinetobacter* を含
む *Neisseria* 属等に強い抗菌活性を示し、*in vitro* では
ナリジクスの 8~16 倍、ピロミド酸の 32~64 倍強力
であった。さらに AB-206 は緑膿菌、ブドウ球菌、
Clostridium 属等にも抗菌活性を有し、これらの対照薬
に比しより強く、かつより広い抗菌スペクトラムを有し
ていた。

AB-206 の抗菌活性は培地の種類、pH (6~8)、接種菌
量等による影響をほとんど、またはわずかし受けず、
またヒト血清蛋白との結合率および不活化率は共にナリ
ジクス酸におけるそれらより小さい。

マウスを用いた実験感染系における AB-206 の抗菌活
性は大腸菌、肺炎桿菌、変形菌（2 種）、*Serratia* 対
し、AB-206 は感染後 1, 2 または 3 回投与によりナリ
ジクス酸の 1/4~1/2 の ED₅₀ 値を示し、*in vivo* におい
ては 2~4 倍強い活性であった。また 1 回投与でも 2 お
よび 3 回分割投与に匹敵する ED₅₀ 値を示した。AB-206
は緑膿菌の感染にも防禦効果を示し、その ED₅₀ 値は腸
内細菌群の 5 種に対する値の約 10 倍大きい値であ
った。*in vitro* で抗菌活性を有しない溶連菌には 300 mg/
kg の投与でも防禦効果を示さなかった。

6. AB-206 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について

長手尊俊・倉茂達徳・三橋 進

群馬大微生物

新合成化学療法剤 AB-206 の抗菌作用、マウス感染治

療効果等について検討を行ったので報告する。

(方法および結果)

I) 臨床分離株に対する抗菌力：種々臨床分離株 812 株について Nalidixic acid (NA) と Piromidic acid (PA) との抗菌力を調べた。 10^6 cells/ml 1 白金耳の接種では AB-206 の MIC peak は *E. coli* (125 株) では $0.39 \mu\text{g/ml}$, *Proteus* (187 株) $0.20 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, *Klebsiella pneumoniae* (200 株) $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, *Serratia* (100 株) $0.78 \mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* (150 株) $12.5 \mu\text{g/ml}$, *Staphylococcus aureus* (50 株) $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。AB-206 は NA と比較するとグラム陰性菌に対し 4~16 倍の強い抗菌力を示した。また NA が無効な *Pseudomonas* および *Staphylococcus* に対しても比較的強い抗菌力を示した。また AB-206 は NA 耐性菌 ($100 \mu\text{g/ml}$ 以上) に対しても強い抗菌力を示した。

II) 殺菌作用：*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* および *Pseudomonas* それぞれ 25 株を用い、液体培養法にて AB-206 の MIC と MBC を比較検討した。比較薬剤として NA を用いた。接種菌量は 10^6 cells/ml にて行った。AB-206 は MIC peak と MBC peak がほぼ一致し、NA と同様に強い殺菌作用を示した。また各薬剤を用いて経時的に生菌数を測定した実験においても同様の結果がえられた。

III) マウス感染治療効果：*E. coli*, *Klebsiella* および *Proteus* を用いて ICR-JCR マウスに対する AB-206 の ED_{50} を求めた。対照薬剤として NA を用いた。*E. coli* ML 4707 (MIC : AB-206, $0.39 \mu\text{g/ml}$, NA $1.56 \mu\text{g/ml}$) はその MLD 3×10^6 cells/mouse の菌を腹腔に感染させた。感染 1 時間後に 1 回経口投与した。AB-206 の ED_{50} 値は 8.99 mg/kg , NA のそれは 19.0 mg/kg であり、約 2 倍の *in vivo* 抗菌活性を示した。*Proteus* ML 4731 に対しては NA に比べ 2.4 倍、*Klebsiella* ML 4730 に対しては NA に比べ 4 倍の強い抗菌活性を示した。

7. 最近臨床材料から分離した各種病原細菌の AB-206 原受性について

小酒井 望・小栗豊子・吉村千秋
掛川ひとみ

順大臨床病理・中検

私どもは 1976 年および 1977 年 6 月までに本院中検に提出された各種臨床材料から分離された下記病原細菌に対する AB-206 の MIC を測定し、NA, PA, PPA, あるいは 2, 3 抗生剤のそれと比較した。

(1) 黄色ブドウ球菌 133 株に対する MIC は $3.13 \sim$

$6.25 \mu\text{g/ml}$ で NA のそれ ($25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$) よりも小さい。しかし GM, CEZ よりも MIC は大きい。

(2) *H. influenzae* 103 株に対する MIC は $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ で、ABPC とほぼ同じで、NA のそれ ($0.3 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$) より小さい。

(3) *Enterobacter* 79 株に対する MIC は、3 株を除き $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、3 株は $50 \mu\text{g/ml}$ であり、NA のそれは $1.56 \sim >400 \mu\text{g/ml}$ と広く分布していた。なお AB-206 は GM をはじめ常用抗生剤よりも強い抗菌力を示した。

(4) *Serratia* 90 株に対する MIC は $0.2 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ と広く分布するが、2 峰性であり、NA のそれ ($0.2 \sim >400 \mu\text{g/ml}$) よりも小さい。なお AB-206 は GM はじめ常用抗生剤よりも強い抗菌力を示した。

(5) ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌群 (*Pseudomonas*, *Flavobacterium*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Acinetobacter*, *Mima*, *Comamonas*) 100 種に対する MIC は、菌属によって差があるが、 $0.39 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ に分布し、NA のそれは $1.56 \sim >400 \mu\text{g/ml}$, PA のそれは $1.56 \sim >400 \mu\text{g/ml}$, PPA のそれは $6.25 \sim >400 \mu\text{g/ml}$ で、これら 4 剤の中では AB-206 が最も強い抗菌力を示した。

8. AB-206 に関する細菌学的評価

尾花芳樹・和田美智・西野武志
中沢昭三

京都薬大微生物

Nalidixic acid (NA) および Pipemidic acid (PPA) を比較薬剤として、合成化学療法剤 AB-206 の評価を行い、次のような成績を得た。

1. 抗菌スペクトラムでは、グラム陽性菌群に対しては、NA, PPA よりも優れ、またグラム陰性菌群に対しても、NA, PPA より 2~4 倍優れた抗菌力を示すが、緑膿菌では PPA より若干劣っていた。

2. 臨床分離株に対する感受性分布を 10^6 cells/ml の菌液について検討したところ、ブドウ球菌では $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, 大腸菌では $0.78 \mu\text{g/ml}$, 肺炎桿菌では $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, 変形菌 (Indole(+)(-)菌を含む) では $0.39 \mu\text{g/ml}$, セラチアでは $1.56, 115, >100 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する感受性分布であり、いずれの菌種についても、NA, PPA より優れていた。緑膿菌ではピークが $50 \mu\text{g/ml}$ であり、PPA に比べ若干劣っていた。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響では、培地 pH, 馬血清添加、接種菌量による大きな影響はなく、3 剤とも同じような傾向を示した。

4. 大腸菌, 肺炎桿菌, 緑膿菌, セラチアの増殖曲線

及ぼす影響では、薬剤作用の菌量が 10^7 cells/ml の場合、MIC以上の濃度で殺菌作用を認めた。

5. 自然耐性菌出現頻度について、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌、セラチアを用いて検討した結果、選択濃度10MICでは、耐性菌出現頻度は、NA やPPA よりも少なかった。

6. *in vivo* 実験的マウス感染防禦実験では、大腸菌、炎桿菌、緑膿菌、セラチア感染の場合、NA、PPA に比べ2倍以上良い ED_{50} 値を示した。また緑膿菌感染の場合の分割投与効果を検討した結果、2時間間隔で薬剤投与しても投与総量 (ED_{50} 値) はほぼ一定していた。

7. 緑膿菌感染マウスを併用し、本剤およびPPAの尿、腹水内濃度について検討を行ったところ、本剤の尿が数十倍高い値を示した。

9. AB-206 の腎排泄挙動について

神谷 昇・赤木和由・奥村勝彦
堀 了平

広島大総合薬学科薬剤学教室

(目的) 新たに開発された抗菌剤 AB-206 について、の体内動態研究の一環として腎挙動に関する検討を行った。我々は先に、薬物のネフロン中での挙動を解析するため、糸球体濾過、尿管分泌、尿管再吸収をそれぞれ定量的に解析し得る方法を確立し、家兎、犬、人および患者における Cephalexin, Ampicillin, Sulfathiazole の腎排泄機構を明らかにしてきた。今回は、法を用いて AB-206 およびその関連化合物の腎動態を析し、有効性、安全性の基礎的知見を得ることを目的とした。

(方法) 実験には犬および家兎を用い、薬物1回投与の非定型的腎クリアランス値を測定した。また、定型腎クリアランス実験に分泌阻害を組合せた実験も行った。糸球体濾過速度の測定には Inulin を用いた。また、蛋白結合率の測定は限外濾過法によった。AB-206 およびその類似化合物は高速液体クロマトグラフィーにより定量した。得られた結果は、先に提出した方法により計算機を用いて解析した。

(結果) 非定型的腎クリアランス実験をもとにして薬物の腎挙動の定量的解析を行なった結果、AB-206 は糸球体においてその高い蛋白結合のため濾過量が少く、かつ尿管において分泌および再吸収をうけることが観測された。とくに再吸収は顕著であり、濾過、分泌される AB-206 の 90% 以上が再吸収される。これらの事実 AB-206 の血中濃度持続の1因であろうと思われる。また、これらの結果を他の AB-206 類似化合物の腎挙動と比較検討した。

10. 新合成抗菌剤 AB-206 の研究

加藤 康道・斉藤 玲・石川清文
富沢磨須美・中山一朗・矢島 戔
北大第2内科および関連病院

(目的・方法) AB-206 はキノリン核をもつ新しい合成抗菌剤で、NA、PA 類似の抗菌スペクトルをもつが、とくに緑膿菌を含む GNB に対し抗菌力がすぐれ、また毒性も著明でないという。本剤の臨床評価をみるため、以下のとおり吸収排泄、治療効果を検討した。

1. 腎肝機能障害のない比較的高令者5例に本剤を250 mg または 500 mg 食後投与し血中濃度、尿中排泄をみると、250 mg では最高血中濃度は $10 \sim 1.5 \mu\text{g/ml}$ で6時間目には測定限界以下となり、尿中濃度は最初低く2~6時間目では数 $10 \mu\text{g/ml}$ となり6時間目までの回収率は4~5%であった。500 mg 投与ではピークはやや高く、6時間目でも $4 \mu\text{g/ml}$ を示した例があった。尿中排泄は250 mg と類似し、回収率は2~5%である。個々の血中濃度面積と尿中回収率の間には必ずしも平行関係はなく、吸収の個人差も大きい。なお測定は *E. coli* Kp を検定菌にカップ法で行い、血中は Monitrol I, 尿は pH 7.4 Buffer で換算した。両者には大差がみられたが、これは蛋白結合率が大きいためと考える。

2. 現在9例 (U.T.I. 6, R.T.I. 3) につき臨床治療効果を検討中である。症例は基礎疾患をもつ高令者が多く、U.T.I. では急性3、慢性複雑性3で、*E. coli* 4例、緑膿菌または *Enterococcus* が2例に検出された。投与量は250 または 500 mg 1日4回1週間で急性症はいずれも有効だったが、慢性症では無効1例あり、本例はDMおよび膀胱瘻を造設した例で緑膿菌、*Enterococcus* を検出し治療により *C. albicans* の菌交代をおこした。R.T.I. 3例では気管支感染2で *H. influenzae*, *E. coli* などが検出されたが共に有効であった。DMに左膿胸をおこした例は *E. coli* が検出され、AB-206 経口とGMの局注を行ったが無効であった。これら全症例の血液検査、肝、腎機能には著明な変化なく、2例に胃腸障害を訴えたが投与中止に到らなかった。

(結果) 本剤は臨床的に充分使用可能であるが、副作用その他につき今後さらに検討を加える必要がある。

11. AB-206 の臨床的検討

村木良一・今高国夫・藤井俊有
中野昌人・滝塚久志・金井豊親
岡山謙一・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科

近年住友化学により開発された AB-206 はグラム陰性

菌に対し強い抗菌力をもつ合成抗菌剤である。今回、我々は AB-206 を腸管感染症、尿路感染症、気道感染症に投与し、臨床的検討を行ったので報告する。

(投与方法) 投与量は 1 日 1.0~2.0g で 3~4 回に分服させた。投与期間は 3~14 日、平均 7 日間であった。

(成績) 対象疾患は腸管感染症 9 例、尿路感染症 5 例(急性腎盂腎炎 2 例、急性膀胱炎 3 例)、気道感染症 6 例(咽頭炎 1 例、急性気管支炎 3 例、肺炎 2 例)、計 20 例である。疾患別効果では腸管感染症は 9 例全例有効、尿路感染症は 5 例中 1 例有効(腎盂腎炎は 2 例中 1 例有効、膀胱炎は全例無効)、気道感染症は 6 例中 4 例有効(咽頭炎 1 例、気管支炎 3 例中 1 例、肺炎は 2 例とも)であった。

起炎菌別効果ではブドウ球菌、大腸菌、クレブシエラの各々は 2 例中 1 例に有効で *Citrobacter* の 1 例も有効であった。結局、計 7 例中 4 例に効果を認めた。副作用としては 1 例にめまい、はき気を認めた。末梢血(赤血球、白血球、ヘモグロビン)、肝機能(GOT, GPT, Al-P)、腎機能(Scr, BUN)は全例投与前後とも正常範囲内であった。AB-206 の起炎菌に対する MIC は大腸菌の 2 例は 0.39 と 0.72 でブドウ球菌は 100 以上、クレブシエラは 0.39 であった。

以上の結果から腸管感染症は比較的效果が得られたが、尿路感染症での除菌効果は思わしくなかった。しかし気道感染症も、とくに肺炎の 2 例に効果をみたことは、今後検討されるべきものと思われた。

12. AB-206 に関する研究

真下啓明・国井乙彦・深谷一太
小松 喬

東大医科研内科

AB-206 は新しい合成抗菌剤であり、従来の Nalidixic acid, Pipemidic acid に比して、*E. coli* をはじめ *Klebsiella*, *Serratia* 等を含む多くのグラム陰性腸内桿菌に対してすぐれた抗菌力を有すると言われている。

臨床分離の各種グラム陰性桿菌の感受性を日本化学療法学会法で測定した。

本剤はまた経口投与により、尿中および胆汁中に充分抗菌活性を示す濃度に排泄され、かつ、いくつかの代謝物も排泄されることが知られている。そこで四塩化炭素肝障害ラットに本剤を経口投与し、尿中、胆汁中排泄およびその代謝物を高速液体クロマトグラフィによって測定し正常ラットと比較した。さらに臨床使用を 9 例に試み、血液透析療法中の 1 例では血中濃度、尿中排泄を測定した。

(結果) 感受性検査成績ではブイヨン 1 夜培養原液塗

抹時と 100 倍稀釈塗抹時の MIC の移動は平板 1~2 枚程度で、MIC 値は PPA に比して、*Pseudo. aerug.* 等はほぼ同程度のものが多く、*E. coli*, *Klebsiella* では、1~3 枚程度優るものが多かった。四塩化炭素肝障害ラットでは、胆汁排泄からみると AB-81 への転換が減少し、尿中排泄からみると AB-206 の glucuronide および AB-81 の glucuronide が減少し、AB-206 の free 体が相対的に増加している傾向が認められた。肝障害ラットでは本剤およびその代謝物(AB-81)のグルクロン酸抱合と、AB-206 への代謝が低下するものと考えられる。

臨床的には上部尿路感染症 5 例、下部尿路感染症 4 例に使用し、4 例有効、3 例無効、2 例では判定不能であった。血液透析療法中の 1 例で、GOT, GPT, Al-P の上昇を認めた以外には、とくに副作用は認められなかった。

13. AB-206 にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤
大森雅久・柴 孝也・山路武久
井原裕宣

慈恵大上田内科

新合成抗菌剤の AB-206 について以下の臨床的検討を行った。

1. 抗菌力

臨床分離の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 50 株および *Serratia marcescens* 12 株に対する AB-206 の最小発育阻止濃度(MIC)を Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA) のそれと比較検討した。

E. coli に対する本剤の MIC は大部分が 0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、NA, PPA より 3~4 段階すぐれていた。*Kl. pneumoniae* に対する本剤の MIC 分布も大部分が 0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、NA, PPA より 4~5 段階すぐれた抗菌力を示した *Ps. aeruginosa* に対しては 0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 分布であり、PPA より 1~2 段階すぐれた成績であった。また *S. marcescens* は全株が本剤 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育を阻止された。

2. 血中濃度

健康成人 3 例に本剤 500 mg, 1 回経口使用した際の血中濃度は 2 時間後に peak 値 2.9~5.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減して 6 時間後には痕跡~0.3 $\mu\text{g/ml}$ となった。

3. 臨床成績

内科系感染症 10 例(尿路感染症 9 例、急性胃腸炎 1 例)に本剤を 1 日 0.75~2.0g, 3~14 日間使用し、尿

感染症6例, 急性胃腸炎1例の計7例に有効の成績をえた。副作用として眩暈, 発疹がそれぞれ1例に認められた。

14. AB-206 の臨床的検討

中川圭一・小山 優・栗塚一男

木原令夫

東京共済病院内科

AB-206 は住友化学研究所で合成された新しい化合物で広い抗菌スペクトルを有し, *Haemophilus* 属に対してもすぐれた抗菌力を示すことが知られている。

われわれは成人における上気道感染症に対する本剤の臨床効果をみる目的で臨床実験を行なったので報告する。

臨床実験例は急性咽頭炎 20 例, 急性扁桃炎 3 例, 急性気管支炎 1 例の 24 例である。

本剤投与前に 23 例において咽頭粘液培養を行なったが, normal flora を除くと *H. influenzae* 5 例, *H. parainfluenzae* 10 例, *H. haemolyticus* 1 例, β -hemolyt. *Strept.* 3 例, *Staph. aureus* 3 例, *Klebsiella* 1 例の結果をえた。

これらの症例は本剤を1日 1g (250 mg $\times$ 4) 4~7 日(平均 5.4 日)投与し著効 5 例, 有効 14 例, やや有効 3 例, 無効 3 例の成績をえた。やや有効例の検出菌は, *Klebsiella*+*H. parainf.* 1 例, *Staph. aureus* 1 例, *H. parainf.* 1 例であり, 無効例は normal flora 1 例, β -hemolyt. *Strept.*+*H. parainf.* 1 例, *Staph. aureus* 1 例であった。なお副作用は1例もなく, 検査所見において GOT, GPT が上昇したものが1例にみとめられたが, 投与中止後間もなく正常に復した。以上の結果から, AB-206 は上気道感染症に対する治療剤として有用性のあるものと思われる。

15. AB-206 の臨床的検討

伊藤 章・山崎隆一郎・福島孝吉

横浜市大第一内科

長谷川 英之

藤沢市民病院呼吸器科

栗原 牧夫

市立三浦病院内科

AB-206 は, ナリジキク酸の類縁化合物で, グラム陰性菌, 一部のグラム陽性菌, 嫌気性菌, マイコプラズマ等に活性を示し, 従来のナリジキク酸, ピロミド酸に對してもはるかにすぐれた抗菌力を示すとされている。

そこで今回, 本剤を臨床的に用いる機会を得たので,

これらの成績について報告する。

当内科入院および外来患者 9 例に本剤を投与した。対象症例は, 尿路感染症 5 例, 腸管感染症 2 例, 呼吸器感染症 2 例で, 外来 2 例, 入院 7 例である。尿路感染症 5 例中 4 例は基礎疾患を有しており, 慢性尿路感染 3 例, 急性尿路感染 3 例である。

投与量は, 1 回 500 mg, 1 日 3 回投与を原則とし, 投与期間は 5 日から 12 日間である。検出菌は, 種々のグラム陰性桿菌が単独あるいは混合して検出されているが, 細菌学的には, 3 例で消失, 減少 1 例, 不変または菌交代 3 例, 不明 2 例であった。臨床的には, 著効 3 例, 有効 2 例, 無効 4 例で, 著効例の中には, NA で無効で, 本剤で著効を示した慢性尿路感染症も 1 例認められ, 興味深い症例であった。臨床検査値の異常としては, GOT 上昇が 1 例で認められ, 副作用として, 嘔気を訴えたため 5 日目で他剤に変更した例が 1 例ある。

臨床分離菌の抗菌力についてはなお検討中であり, 臨床的にもさらに症例をふやして検討中である。

16. AB-206 の基礎的, 臨床的検討

東 冬彦・関田恒二郎・小花光夫

入交昭一郎・藤森 一平

市立川崎病院内科

当院臨床検査室において各種臨床材料から分離した各種細菌に対する AB-206 の MIC を検討した。

E. coli に対しては 17 株全例が 0.4 μ g/ml 以下で発育が阻止され, NA, ABPC, CER, CET, CEZ などに比してかなり強い抗菌力を示した。*Klebsiella* に対しては, 5 株とも 0.78 μ g/ml 以下の MIC を示し, 耐性菌はなかった。*E. coli* の場合と同様に AB-206 が最も抗菌力が強く, CEZ がこれにつづいた。*Serratia* に対しては 5 株中 3 株で 0.4 μ g/dl 以下の MIC であり, NA よりも強い抗菌力を示した。

臨床的には, 当院外来あるいは入院患者, 計 8 例に AB-206 を投与した。症例の内訳は急性腎盂炎 7 例, サルモネラ腸炎 1 例である。腎盂腎炎の原因菌は *E. coli* 5 例, *St. viridans* 1 例, *Micrococcus* 1 例であった。サルモネラ腸炎はネズミチフス菌が原因菌であった。投与量は基礎疾患に慢性腎不全を有する 1 例には 1 日 1.0 g とし, 他は 2.0 g を投与した。投与期間は 5~7 日がほとんどであるが, 1 例で 14 日間にわたっている。効果としては急性腎盂腎炎 7 例全例に細菌学的にも, 臨床的にも有効で, 消化器症状などの副作用は認めなかった。サルモネラ腸炎に対しては無効であった。

AB-206 投与前後で末梢血, 肝機能, 腎機能について 6 例において検討した。末梢血では 4 例に白血球増多症

を認めたが、AB-206 投与後いずれも正常化した。肝機能は投与前後で異常を認めなかった。腎機能については、1 例において血清クレアチニン、BUN の上昇を認めた。この例は慢性腎不全に急性腎盂腎炎を併発した例であるが、初診時すでに血清クレアチニン 2.8 mg/dl であり、AB-206 (1.0 g/日) 投与前から血清クレアチニンの上昇傾向を認めており、AB-206 投与中に海外旅行などして安静が充分守られていない。また血清クレアチニン、BUN は AB-206 投与中止後も上昇をつづけたので、おそらく原疾患の増悪によるものと考えられる。

17. AB-206 にかんする基礎的ならびに臨床的研究

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

大阪市大第一内科

住友化学において合成された AB-206, 5,8-dihydro-5-methoxy-8-oxo-1,3-dioxolo (4,5-g) quinoline-7-carboxylic acid について検討を行い、以下の成績を得た。

1. 抗菌力：臨床分離菌の AB-206 に対する感受性を日本化学療法学会標準法により測定した。*Staph. aureus* 26 株の感受性のピークは原液接種では 12.5 μ g/ml, 100 倍稀釈液接種では 6.25 μ g/ml に認められ、*E. coli* 29 株中 27 株は 1.56 μ g/ml 以下の感受性を示し、そのピークは原液接種で 0.78 μ g/ml, 100 倍稀釈液接種で、0.39 μ g/ml に存在し、*Klebsiella* 30 株は原液接種では 0.2~25 μ g/ml の間に幅広く分布するが、100 倍稀釈液接種では、30 株中 28 株は 3.12 μ g/ml 以下の感受性を示し、そのピークは 0.78 μ g/ml に存在する。*Proteus* 30 株中 1 株は 100 μ g/ml 以上の耐性を示すが、他は接種菌量に関係なく 0.39 μ g/ml にピークを示し、*Pseudomonas* 30 株も、原液接種では 50 μ g/ml に、100 倍稀釈液接種では 25 μ g/ml に感受性のピークを示す。

2. 臨床成績：急性膀胱炎 1 例、慢性膀胱炎 4 例、慢性腎盂腎炎 1 例、計 7 例の尿路感染症に AB-206 1 日 0.5~2.0 g を投与した。対象患者はいずれも全身性の基礎疾患を有する患者である。AB-206 投与により著効 2 例、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 2 例、判定不能 1 例の成績を得た。とくに副作用は認められなかった。目下、さらに症例を追加して検討中である。

18. AB-206 の臨床的検討

大久保滉・岡本緩子・呉 京修
右馬文彦・上田良弘・前原敬悟
関西医大第一内科

(目的) Nalidixic acid にくらべ、グラム陰性菌、一部のグラム陽性菌、嫌気性菌にもすぐれた抗菌力を有し、Nalidixic acid 耐性菌にも活性を有する新合成化学療法剤 AB-206 を臨床例に使用し、その有用性を検討したので報告する。

(方法) 気道感染症 4 例、尿路感染症 2 例の計 6 症例に AB-206 1 日 1,500 mg~2,250 mg (1 日 3 回おおよそ 4 回) を 4 日~9 日間投与した。

(結果) 気道感染症：喀痰から *Streptococcus pneumoniae* を検出した 1 例、*Klebsiella* を検出した 1 例の 2 例は無効であったが、 α -haemolytic *Streptococcus* を検出した 2 例はともに有効であった。

尿路感染症：尿中から *E. coli* を検出した 2 例ともに有効であった。6 症例中 4 例有効、2 例無効であった。副作用は全症例とも認めなかった。以上から臨床的に有用な薬剤であると考ええる。

19. 血便を主訴とする急性大腸炎に対する AB-206 の経口投与時の治療効果と糞便内濃度について

赤尾 満・足立利幸・青木隆一
橋本 博

市立大阪桃山病院感染症センター

Nalidixic acid 類縁化合物で、現在市販されている類縁化合物より、とくにグラム陰性菌に対して有効な AB-206 経口剤について、急性大腸炎に対する治療効果と下痢患者に経口投与した場合の AB-206 の糞便内抗菌活性について検討した。

血便を主訴とした急性大腸炎 17 例の患者に 1 日 2.0 g 5 日間投与した。但し子供 2 例は、投与量を 1.0 g とした。その結果、細菌性赤痢 3 例の大人 2 例は、重症にもかかわらず、臨床効果および除菌効果ともに有効であったが、12 才の症例は、投与量が 1.0 g のためか、投与終了時までには、臨床効果、除菌効果ともに有効に思えたが、投与終了後 6 日目から血便を排泄し無効とした。しかし菌は陰性であった。サルモネラ症 2 例においては、*Sal. arizonae* の検出された症例は症状も改善され、除菌効果も投与終了後 1 カ月追跡しても菌陰性であったが、小人の *Sal. typhimurium* は、臨床効果は有効であったが除菌効果は無効であった。他の 12 例は、病原菌

明であったが、臨床効果において、血便消失は投与後平均 2.0 日、軟便および有形便形成は投与後平均 2.4 日、優れた成績であり、すべて有効であった。副作用は軽度の腹痛を服用後認めたが投与中止するに至らずに投与終了後消失した。

上記症例中の 5 例について、AB-206 経口投与時の便内の抗菌活性を測定した。その結果、各症例の経便の糞便内濃度の最高値は、58.3 $\mu\text{g/g}$, 67.7 $\mu\text{g/g}$, 3.9 $\mu\text{g/g}$ および 2.4 $\mu\text{g/g}$ であった。以上のことから、AB-206 の糞便内抗菌活性は、AB-206 そのものか、また M_1 , M_2 のものか、現在調査中である。また 5 例のうち、3 例は 10 $\mu\text{g/g}$ 以下であったが、操作中线の影響による力価の低下および糞便による不活化をえられ、今後検討の予定である。

2). AB-206 に関する基礎的、臨床的研究

副島林造・松島敏春・田野吉彦

川崎医大内科

(目的ならびに実験方法) AB-206 について、患者分種細菌に対する試験管内抗菌力を測定し、Nalidixic acid と比較した。さらに 5 例の患者に 250 mg ないし 500 mg 経口投与し、30 分、1, 2, 4, 6 時間後に採血し *E. coli* を指示菌とし平板 cup 法により血清中濃度を測定した。また 5 例の呼吸器感染症患者に使用して、その効果、副作用について検討した。

(結果) *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* の大部分の株は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が認められ、Nalidixic acid に比し極めて優れた抗菌力が認められた。*Serratia marcescens* については 8~200 $\mu\text{g/ml}$ と幅広い感受性分布を示し、*Pseudomonas aeruginosa* では、すべて 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度で発育を示した。

経口投与後の血清中濃度は、1 時間後に最高値を示し、250 mg 1 回投与の場合 3.0~3.6 $\mu\text{g/ml}$, 500 mg 投与の場合 12.0~20.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、2 時間後はそれぞれ 3.2 $\mu\text{g/ml}$, 10.0~17.0 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 1.8~2.1 $\mu\text{g/ml}$, 2.1~4.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、MIC から考えて呼吸器感染症に対する投与量は 1 回 500 mg が適当であろうと考えられた。

慢性気管支炎、感染性気管支拡張症など 5 例の呼吸器感染症患者に、1 日 1.5~2.0 g, 10~14 日間使用した結果、有効 3 例、やや有効 1 例であった。副作用は全例に認められなかった。

21. 抗菌物質 AB-206 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における評価

原 耕平・那須 勝・中富昌夫
斉藤 厚・長沢達郎・重野芳輝
堀内信宏・広田正毅・森 信興
飯田耕三・藤原恒夫

長崎大第二内科

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋
林 愛・糸賀 敬

同 検査部

今回、本邦で開発された抗菌性物質 AB-206 を入手する機会を得たので、本剤の各種の臨床材料由来菌に対する抗菌力を Nalidixic acid (以下 NA) と比較し、呼吸器系感染症例へ投与した場合の臨床効果やその他 2, 3 の検討を加えたので報告する。

1. 抗菌力：教室保存の標準株 22 株および最近の臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus* 54 株、グラム陰性桿菌 665 株 (*Salmonella* 36, *Cit. freundii* 38, *Cit. diversus* 24, *Cit. amalonatica* 10, *E. coli* 53, *Shigella* 45, *Kl. aerogenes* 54, *Ent. aerogenes* 54, *Ent. cloacae* 54, *Serratia marcescens* 54, *P. vulgaris* 13, *P. mirabilis* 41, *P. rettgeri* 22, *P. inconstans* 16, *P. morganii* 43, *Ps. aeruginosa* 54) の計 741 株について、本学会標準法 (接種菌量 10^8 ml) によって本剤と NA の最小発育阻止濃度 (MIC) を求め、両剤を比較した。供試した全株に対して、AB-206 は NA より 2~4 段階希釈低い MIC 値を示した。さらに、ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌群についても検討中である。

2. 呼吸器感染症への応用

本院第二内科を受診した外来患者および入院症例において、比較的症状が緩慢な慢性気道感染症 3 例 (慢性気管支炎+細菌性肺炎 2, 気管支拡張症 1) に AB-206 1 日量 1.5 g, 分 3 投与を 7~11 日間行なって、その臨床効果を検討した。起炎菌は、1) *H. influenzae*, 2) *H. influenzae*+*Ps. aeruginosa*, 3) β -*streptococcus* であったが、全例除菌効果はみられず、症状、炎症所見の改善は認められなかった。副作用はとくに認めなかった。さらに症例を増して検討中である。

その他、本剤の吸収・排泄についても検討中である。

22. AB-206 に関する基礎的、臨床的研究

松本慶蔵・鈴木 寛・宇塚良夫

罹 士易・玉置公俊・渡辺貴和雄

長崎大熱研内科

新合成抗菌剤 AB-206 について病原性の明確な臨床分離菌に対する抗菌力と実験動物組織内分布および臨床例における血中濃度、尿中濃度と喀痰中濃度を検討し、次の結果を得た。

1) インフルエンザ菌 53 株の AB-206 に対する感受性を日本化学療法学会標準法にしたがい測定したところ、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ にピーク (62.3%) を有する 1 峰性分布を示し最高 $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

大腸菌 7 株の本剤に対する感受性は、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に 6 株が分布し $0.39 \mu\text{g/ml}$ に 1 株分布した。肺炎桿菌 19 株の感受性分布は $0.78 \mu\text{g/ml}$ にだけみられた。

2) AB-206 の臓器内分布を Wistar 系ラットを用いて 50 mg/kg になるように経口投与し検定菌 *E. coli* Kp 株を用い、標準曲線はヒト血清希釈および $1/15$ MPBS pH 7.2 にて作製し、薄層カップ法にて経時的に検討した。血清、肺、腎の順に臓器内濃度を認め、ピークはすべて 2 時間にあり 12.9, 4.4, $1.3 \mu\text{g/ml}$ の値で血清、肺は 6 時間でも測定可能であったが、肝では全く本剤を検出できなかった。

3) 慢性肺気腫重症例で時に右心不全を惹起する 66 才の男子症例に AB-206 を 1.0 g 1 回服用させて血中、尿中、喀痰中濃度を測定した。

血中濃度は投与後 2 時間まで出現せず、4 時間で $7.6 \mu\text{g/ml}$ とピークになり 8 時間でも $2.3 \mu\text{g/ml}$ であり、尿中濃度も 2 時間まで 0.89 mg 、2~4 時間 6.2 mg 、4~8 時間 12.8 mg 、計 20 mg (2%) の排泄で血中濃度と尿中濃度は平行した。

ただし喀痰中濃度は 5 回の経時的検討で 2 時間まで $2 \text{ 回} < 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、約 5 時間で $0.47 \mu\text{g/ml}$ 、次回 $< 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間 $0.60 \mu\text{g/ml}$ と不定であった。

臨床効果は現在検討中である。

23. 外科における AB-206 の臨床的検討

石山俊次・中山一誠・岩井重富

鷹取睦美・川辺隆道・大橋 満

村田郁夫・水足裕子

日大総合医学研究所

同 第三外科

Nalidixic acid の誘導体である AB-206 について臨床的検討をおこなった。使用症例は外来症例 13 例、入院

症例 1 例、計 14 例である。外来症例中 2 例は感染予防として使用した。年齢別では 10 代 2 例、20 代 8 例、30 代 3 例、50 代 1 例で、最小年齢は 14 才、最高 53 才であった。性別は男子 11 例、女子 3 例であった。疾患別内訳は、膿瘍 3 例、創感染 2 例、急性大腸炎 2 例、毛嚢炎、蜂窩織炎、急性虫垂炎、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎の各 1 例、および感染予防の 2 例である。1 日使用量は $1,000 \text{ mg}$ 2 例、 $1,500 \text{ mg}$ 14 例で、投与日数は最小 3 日から最高 7 日間使用した。総使用量は最小 4.5 g から、最高 10.5 g であった。起炎菌については 12 例中 9 例検索をおこない、*Staph. aur.* 3 例、*E. coli* 3 例、グラム陰性桿菌 1 例、*Neisseria* と α -*Streptococcus* の混合感染 1 例および菌陰性の 1 例であった。効果判定については、教室の判定基準にしたがい判定した。

その結果、12 例中有効 10 例、無効 2 例であった。無効症例は *Staph. aur.* を検出した創感染の 1 例とグラム陰性桿菌を検出した慢性腎盂腎炎の 1 例である。副作用に関しては 14 例中とくに異常と認める副作用はなかった。

24. 外科領域における AB-206 の基礎的、臨床的検討

柴田清人・由良二郎・品川長夫

鈴木一也・鈴木芳太郎・土井孝司

恵美奈実・石川 周・高岡哲郎

早川義秋

名古屋市大第一外科

新しいキノリン誘導体の抗菌物質である AB-206 について、基礎的、臨床的検討を加えたのでその成績について報告する。

(1) 臨床材料分離株に対する抗菌力

教室保存外科病巣分離株の *E. coli* 17 株、*Klebsiella* 8 株、*Ps. aeruginosa* 19 株について 本学会標準法に従い、本剤と nalidixic acid (以下 NA と略す)、piperimidic acid (以下 PPA と略す) に対する最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を測定し、3 剤を比較検討した。原液接種において、*E. coli* に対して MIC のピークは、AB-206 $0.8 \mu\text{g/ml}$ 、PPA $3.2 \mu\text{g/ml}$ 、NA $6.3 \mu\text{g/ml}$ と AB-206 が優れた感受性を示した。*Klebsiella* では、MIC の分布がパターンは *E. coli* とほぼ同様で、AB-206 がもっとも優れていた。*Ps. aeruginosa* に対しては、NA は全株 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、AB-206、PPA も、17 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC と、あまり良い抗菌力は示さなかった。

(2) 尿中移行について

健康成人 3 名に AB-206 250 mg を早朝空腹時 1 回経

投与し、血中濃度、尿中濃度を測定した。測定方法、*E. coli* Kp株を検定菌とする薄層カップ法により、標準線には、血清は Monitrol I、尿中は、pH 7.0 の phosphate buffer を用いた。血中濃度のピークは、投後1時間で平均 2.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中濃度は、量によって差があるが、3名のピークは、11.5 $\mu\text{g/ml}$ から 33.0 $\mu\text{g/ml}$ にあり、6時間までの尿中回収率は平均 12.8% であった。

(3) 外科的感染症への応用

外科的感染症の5例に1日 250 mg 4回、7日間投与した。腎部瘤、創感染各1例、慢性尿路感染症3例であった。臨床効果は、著効1例、有効2例、やや有効1例、効1例であった。副作用は全例認めなかった。

25. 外科領域における AB-206 試用経験

川畑 徳幸・上田 隆美・藤本 幹夫
酒井 克治・白羽 弥右衛門・沢田 晃
佐々木 武也・政田 明徳

市立大阪北市民病院、大阪市大第二外科
桃山市民病院、道明寺病院
城東中央病院

(目的) 新抗菌剤 AB-206 を健康成人に経口投与して、その吸収・排泄を検討した。また、これを外科領域の各種感染症例に試用して、臨床治療成績、副作用などを検討した。

(結果) (血清中濃度) AB-206 250 mg ずつを1群2男、2女の2組の健康成人男子にそれぞれ食前、および食後に経口投与したところ、その血清中濃度は食前、食後ともピークが1時間後にあらわれ、それぞれ平均 3.55 $\mu\text{g/ml}$, 3.5 $\mu\text{g/ml}$ を示したのち、4時間後まで測定可能であった。つぎに1回 500 mg ずつ、cross over して投与したところ、食前投与時はピークが1時間後または1時間後にあらわれ、平均値のピークは2時間後で、1.95 $\mu\text{g/ml}$ を示したのち、4時間後まで測定可能であった。しかし、1回 500 mg 食後投与例では症例間でかなりのばらつきがみられた。

(尿中排泄量) AB-206 250 mg 投与後8時間の尿中排泄量は平均 9.46 mg (3.78%) であり、500 mg 投与後のそれは平均 13.56 mg (2.71%) であった。

(臨床成績) AB-206 を各種外科的感染症19例に投与した。投与量は1回 50 mg、1日4回、投与期間は5日～15日間であった。対象疾患は瘤2例、蜂巣炎2例、膿瘍5例、感染粉瘤、股関節結核2次感染、甲状腺癌壊死部2次感染、直腸癌術後創感染各1例、胆管炎2例、感染性脾嚢胞1例、術後尿路感染症3例であるが、本剤を投与したところ、著効2例、有効9例、やや有効2例、無

効6例の結果をえた。また、これの症例のうち16例で病巣から菌が分離されたが、そのうち6例(31.6%)で除菌効果がみとめられた。

副作用として1例で胃部不快感、悪心、嘔吐(1週間に発現)、他の1例で便秘がみられた。

26. AB-206 の胆汁排泄について

中間 輝次・古沢 悌二・伊藤 英明

久留 哲夫・中山 文夫

九大第一外科

(目的) 胆道感染症における化学療法では細菌感受性の他に、胆汁中への移行性が極めて重要である。ここではヒトにおける抗菌剤 AB-206 の胆汁中排泄、dose response 等を検討した。

(方法) 総胆管結石症3例において術後8日目～13日目の総胆管ドレナージ胆汁と、手術不能胆のう癌1例の経皮経肝の胆道ドレナージ(PTCD) 12～14日目の胆汁を使用した。胆汁ドレナージ量は24時間で120～440 ml である。AB-206 を朝食30分後に、500 mg または1,000 mg を投与し、1時間毎に胆汁を採取した。

定量方法は *E. coli* Kp 株による Disc/plate 法で、標準溶液は 1/15 Mol リン酸緩衝液 (pH 7.2) とし、被験胆汁は原液のまま、同緩衝液で4個希釈したもので、胆汁中の抗菌活性を測定した。

(結果・考察) AB-206 の500 mg 投与群4例での peak 濃度はそれぞれ 7.0, 12.8, 3.6, 10.2 $\mu\text{g/ml}$ で、その peak は各々 9, 6, 2, 2 時間後にみられた。また1,000 mg 投与群3例での peak 濃度はそれぞれ 1.5, 60.0, 12.6 $\mu\text{g/ml}$ で、その peak は各々 8, 3, 6 時間後であった。

なお排泄持続時間は500 mg 投与群では5 $\mu\text{g/ml}$ 以上3時間、2 $\mu\text{g/ml}$ 以上4～6時間であった。

すなわち AB-206 の胆汁中排泄は通常の胆道感染菌の MIC に比してかなり良好に行われることがいえる。AB-206 の胆汁中への排泄の程度ならびに pattern には症例によりかなりの差異が認められた。AB-206 の胆汁中への排泄は胆汁採取方法が partial drainage のため症例により、また日により胆汁排泄量ならびに胆汁採取量に差がみられ、また肝機能や腸管の吸収能力も影響すると思われる。500 mg, 1,000 mg 投与の3症例においては胆汁中排泄は dose response が認められた。

27. 外科領域における AB-206 の臨床効果

山本泰寛・古原 清・志村秀彦

福岡大第一外科

我々は AB-206 を総胆管結石の術後に総胆管ドレーナージを施行していた症例に 500 mg 1 回経口投与し、血清中濃度、胆汁中排泄および尿中回収を経時的に測定した。血清中濃度は投与後 3 時間目に 6.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間目に 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間目に 7.5 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示し、24 時間目には 1.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度となった。また胆汁中排泄は 1/2 時間目から 1.5 $\mu\text{g/ml}$ となり、4 時間目では 26.9 $\mu\text{g/ml}$ の濃度となり、6 時間目には 38.3 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示し、24 時間の胆汁中回収率は 4.86% で尿中における 24 時間回収率は 1.80% であった。次いで当科に入院した術後感染症の 17 例に AB-206 を 1 日 250 mg を 4 回経口投与を 3 日から 28 日間投与し、次のような臨床成績を得た。著効 7 例、有効 7 例、無効 3 例で有効率は 82.4% であった。胆道感染症 5 例中著効 2 例、有効 2 例、無効 1 例、腹壁術後感染症 4 例中有効 2 例、無効 2 例、胃術後 3 例中著効 1 例有効 2 例、その他腎盂炎、脾膿瘍、肺炎、直腸術後、リンパ腺膿瘍の各 1 例づついずれも有効であった。検出菌は *Kl. pneum.* 5 株、*E. coli* 3 株、*Micrococcus* 3 株、*Pseud.* 1 株、*Acinetobac.* 1 株、 α -*Streptoc.* 2 株、*Staphyloc. aur.* 1 株の 7 種 16 株で *Kl. pneum.* 1 株と *Micrococcus* 2 株に無効で他はすべてに有効であった。副作用は、GOT、GPT に使用後中止例が 1 例に認められたが、これは胆嚢癌の症例であり、また BUN の上昇も 2 例にみられたが、これらの症例はいずれも癌末期疾患であった。

クレアチニンの上昇例は認めなかった。その他、とくに副作用と思われるものは認めなかった。副作用および無効例は宿主側に問題となる。皮膚癌、胆嚢癌の末期、糖尿病を伴った瘻孔という点があったがほぼ満足すべき臨床効果を得た。

28. AB-206 基礎的、臨床的検討

西尾 彰・酒井 茂・宮本慎一

熊本悦明

札幌医大泌尿器科

こんど本邦で新しく開発された抗菌剤 AB-206 につき検討を加え、以下のような結果を得たので報告する。

1) 抗菌力：尿路感染症分離の *E. coli* 104 株、*Klebsiella* 71 株、*Proteus* 109 株、*Pseudomonas* 79 株について MIC を測定した。各菌種の $10^8/\text{ml}$ における MIC は *E. coli* では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella* では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*Proteus* では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*Pseudomonas* では

12.5 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ に peak が認められた。 $10^9/\text{ml}$ では $10^8/\text{ml}$ に比し同じか 1 段階程度低くなる傾向が見られた。

2) 吸収・排泄：2 名の健康男子に 500 mg と 250 mg を非空腹時に crossover で投与し、その血中濃度、尿中排泄について検討した。500 mg 投与の場合、最高血中濃度は 2 時間後に 3.9 $\mu\text{g/ml}$ で、8 時間後にはほとんど検出されなかった。一方、250 mg 投与の場合には、2 時間後に 1.6 $\mu\text{g/ml}$ と最高血中濃度を示したが、6 時間後には trace であった。一方、尿中排泄は、500 mg 内服の場合 5.8%、250 mg 内服の場合は 4.4% であった。

3) 臨床成績：急性単純性尿路感染症 26 例、慢性複雑性尿路感染症 16 例の計 42 例に本剤を投与し、その臨床効果および副作用を検討した。単純性尿路感染症では、感染菌の種類 (*E. coli*, *Proteus*, *St. aureus*) を問わず全例に有効ないし著効の効果が認められた。一方、慢性複雑性尿路感染症では、著効 2 例、有効 7 例、無効 7 例で有効率 56.3% であった。慢性複雑性尿路感染症の場合、*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* 等のいずれの感染菌の場合にもその効果は著明ではなかった。これを投与量の面から見ると、1.0 g/日以下の 9 例では、有効ないし著効が 4 例であるが、1.125 g/日以上 の 7 例では、有効ないし著効が 5 例となり、投与量が増加するに従い臨床効果は上昇する傾向が認められた。

29. 尿路感染症に対する AB-206 の使用経験

岡田敬司・河村信夫・大越正秋

東海大泌尿器科

(目的) AB-206 はキノリン誘導体の新しい抗菌物質で、グラム陰性桿菌の多くに強い活性を有し、ナリジクス酸耐性菌にも活性を有するとされている。今回われわれは AB-206 を使用する経験を得たので尿路感染症に対する効果を検討した。

(方法) 主として外来通院患者に 1 日量 1,000~2,000 mg を分 4 で投与した。対象疾患は急性膀胱炎 20 例、慢性膀胱炎 3 例、慢性腎盂腎炎 5 例、その他 3 例の計 31 例である。UTI 研究会の規準により、急性疾患では薬剤投与 3~4 日目に、慢性疾患では 5~6 日目に効果を判定した。

(結果) 急性膀胱炎では著効 12 例、有効 3 例、無効 2 例 (有効率 88.2%)、慢性膀胱炎では有効 1 例、無効 2 例、慢性腎盂腎炎では著効 1 例、無効 4 例 (有効率 25%) であった。

その他の疾患は UTI 研究会の規準により判定しなかった。起炎菌は主として *E. coli* で 19 例中 16 例に有効

ったが、*Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *Enterococcus* には無効であった。

た副作用は 31 例中 1 例に軽度の胃腸障害を認めたで、継続投薬可能であった。

尿路感染症に対する AB-206 の基礎的、臨床的検討

大川光央・池田彰良・川口正一

岡 所明・平野章治・宮崎公臣

黒田恭一

金沢大泌尿器科

目的) Nalidixic acid (NA) 類縁化合物である AB-206 は、とくにグラム陰性菌に対して有効な新抗菌剤で、同薬剤について基礎的、臨床的検討を行なった。その成績を報告する。

方法) 1. 血中濃度および尿中排泄：健康成人男子について、3 例は空腹時、3 例は朝食後同薬剤 250 mg を経口投与後の血中濃度および尿中排泄量を測定した。

2. 臨床効果：対象は尿路感染症患者 37 例で、疾患別は急性単純性膀胱炎 25 例、慢性複雑性膀胱炎 9 例、急性複雑性膀胱炎 2 例、慢性複雑性腎盂腎炎 1 例であった。

3. 抗菌力：上記対象患者尿中分離菌のうち 34 株 (*E. coli* 27 株, *S. aureus* 2 株, *S. marcescens* 2 株, その他 3 株) について日本化学療法学会標準法に従い、AB-206, NA および Piromidic acid (PA) の MIC を、菌量 10^8 および 10^6 cells/ml にて測定した。

結果) 1. 血中濃度および尿中排泄：空腹時の血中濃度は 2 例で 1 時間値が最高濃度 (4.68, 2.32 $\mu\text{g/ml}$) を示し、他の 1 例は 4 時間値が最高濃度 (4.78 $\mu\text{g/ml}$) を示した。食後群の血中濃度は 1 例で 2 時間値が最高濃度 (2.95 $\mu\text{g/ml}$)、他の 2 例は 4 時間値が最高濃度 (2.65, 4.4 $\mu\text{g/ml}$) を示した。6 時間までの尿中回収率は空腹群 2.18%, 食後群 2.61% であった。2. 臨床効果：用量は単純性 1g/日、複雑性 2g/日とし、投与期間 5 日での UTI 薬効評価基準による有効率は、急性単純性膀胱炎 88%, 慢性複雑性尿路感染症 40% であった。な副作用として、胃痛、めまい、悪心および頭痛が各例ずつ認められたが、いずれも軽度、一過性のものだった。3. 抗菌力：検討株数の最も多かった *E. coli* 27 株に対する MIC は、両接種菌量とも 0.2~50 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピーク (各 3 株) が認められ、また NA および PA に比し全般的に小さい値を示した。

31. 泌尿器科領域における AB-206 の基礎的、臨床的検討

波多野紘一・河田幸道・西浦常雄

岐阜大泌尿器科

(目的) 新しい抗菌剤 AB-206 の尿路感染症に対する有効性を検討する目的で、臨床分離株に対する抗菌力、臨床効果の検討を行った。

(方法と結果)

1. 抗菌力：尿路感染症由来の *E. coli* 50 株, *P. aeruginosa* 25 株について、化療標準法にしたがい、AB-206, NA の MIC を測定した。*E. coli* に対する MIC の peak は原液接種で、AB-206 は 0.4 $\mu\text{g/ml}$, NA は 6.3 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、100 倍希釈菌液接種では、NA は 1 管強い抗菌力を示したが、AB-206 は変化を認めなかった。

P. aeruginosa では、NA は全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であったが、AB-206 は、10 倍希釈菌液接種で 25 $\mu\text{g/ml}$ に peak を認めた。

しかし約 30% は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった。

2. 臨床的検討：急性単純性膀胱炎 10 例、慢性複雑性膀胱炎 12 例、慢性複雑性腎盂腎炎 5 例の計 27 例に対し、AB-206 250 mg $\times$ 4 を、3~14 日間投与、臨床効果ならびに副作用の検討を行った。効果判定は UTI 研究会の判定基準に準じて行った。このうち 2 例は副作用のため、1 日で投与を中止したので薬効評価は 25 例に対して行った。

急性単純性膀胱炎は、著効 7 例、無効 3 例、慢性複雑性膀胱炎は、著効 5 例、有効 1 例、無効 4 例、慢性複雑性腎盂腎炎は、著効 2 例、無効 3 例であった。有効率はそれぞれ、70%, 60%, 40%, 全症例では 15/25, 60% であった。

なお、緑膿菌は 4 例あったが全例無効であった。

副作用は、下痢、めまいで投与を中止した症例が各 1 例、投与を続行したが食欲不振、嘔気、GOT の軽度上昇を来したものが各 1 例認められた。

32. 慢性複雑性尿路感染症に対する AB-206 の効果

竹内秀雄・町田修三・吉田 修

京大泌尿器科

(目的) 慢性複雑性尿路感染症に AB-206 を使用し、その効果を調べた。また MIC を測定しその効果との関係を検討した。

(方法) 9 症例に対し 7 日間 1g/日投与した。9 症例の内訳は第 3 群 6 例 (全例感染を伴った腎結石症) およ

び第4群3例（尿道狭窄2例，膀胱腫瘍1例）である。臨床効果の判定はUTI薬効評価基準によった。MIC測定は化療標準法によった。

（結果） 総合臨床効果は第3群6例中1例有効，5例無効，有効率17%，第4群著効1例，有効1例，無効1例，有効率は67%で，総合有効率は33%であった。起炎菌別にMICとの関係を見ると，*E. coli* 1例（MIC 10^6 /ml 接種 AB-206 0.20 μ g/ml，NA 1.56，PA 6.25）は著効，*Proteus mirabilis* 1例（AB-206 1.56，NA 50，PA >100）で有効，*Serratia* 2例中1例（AB-206 12.5，NA >200，PA >200）で有効，1例（AB-206 50，NA >100）は無効，その他 *Pseudomonas* 2例（1例は AB-206 12.5，NA >100，他の例は MIC 測定せず），*Klebsiella* 1例（AB-206 50，NA >100），*Proteus morganii* 1例（AB-206 6.25，NA >100，PA >100），*Proteus vulgaris* 1例（MIC 測定せず）は無効であった。

副作用は10例投与中1例に上腹部不快感あり投与中止し，これを除外した。臨床検査上では全例に異常を認めなかった。

（まとめ） 慢性複雑性尿路感染症に対し AB-206 1g/日投与の効果調べたが，総合有効率 33% であった。抗菌力は NA, PA より大であった。さらに症例数を増やし検討する。

33. AB-206 の尿路感染症治療成績

古 沢 太 郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

新しい合成抗菌剤 AB-206 を尿路感染症患者に投与して，それらの臨床成績を検討した。

対象。尿路感染症症例を急性単純性膀胱炎と慢性複雑性膀胱炎の2群に分け，前者群では1日750mg分3，前7日間投与とし，投与開始後3～4日目ならびに投与中止翌日（8日目）の自ならびに他覚所見を投与直前のもものと比較検討し，後者群では1日2,000mg分4，7または14日間投与を行い，投与開始後8日目または15日目の自ならびに他覚所見を同様に比較検討した。

（臨床成績）

1) 急性単純性膀胱炎症例14例（♀12）（25～73才）：臨床効果は3～4日目では全例が有効以上の成績を来し，8日目では1例が菌交代のため増悪したので14例中13例（92.85%）が有効以上を示した。しかし，投与中止後7日間以内での再発が14例中2例（14.28%）にみられた。

2) 慢性複雑性膀胱炎症例16例（♂10）（16～85才）：臨床効果は有効以上の成績を示したものは7例で，副作

用のため投与を途中で中止した1例を除いた効果判定可能であった15例の46.66%であった。

副作用の出現は，後者群で毎内服後頭がふらつくという訴えのため3回の服薬以後中止した例が1例あった。

34. 尿路感染症に対する AB-206 の使用経験

出村 愷・野田春夫・宮崎 重

大阪医大泌尿器科

（目的） AB-206 は住友化学研究所で合成された新しい抗菌剤であり，とくにグラム陰性菌に対して強い抗菌力をもっている。

今回，尿路感染症に対して本剤を使用し，本剤の有効性および副作用を検討したので，その臨床成績を報告する。

（方法） 対象患者は尿路感染症27例（急性膀胱炎24例，急性尿道炎1例，急性腎盂腎炎1例，慢性腎盂腎炎2例の28疾患27例）に対し，1錠中に250mgを含有する錠剤を1日1g分4で経口投与した。胃腸薬以外には併用薬剤を使用しなかった。投与期間はすべて1週間で，判定は1週間後に行った。薬効判定はUTI研究会の基準に従った。

（成績） 27例中脱落2例をのぞいた25例について検討した。

（1） 起炎菌および菌種別にみた細菌学的効果：起炎菌としては，*E. coli* 19株，*Prot. mirabilis* 3株，*Enterococcus*， α -*Streptococcus*，*Staphylococcus* それぞれ1株であった。

細菌学的効果は25株中菌消失20株（80%），減少2株，不変3株で，このうち，*E. coli* についてみると19株中消失18株（95%），減少1株であった。

（2） 臨床的效果

25例中著効17例，有効4例（以上有効率84%），無効4例であった。このうち，急性膀胱炎については23例中著効17例，有効4例（有効率91%），無効1例であった。

（3） 副作用

食欲不振1例，頭痛1例で副作用の発現率は8%であった。なお，投与前後に測定したGOT，GPT，BUN，その他血液学的所見に異常を認めなかった。

（まとめ） 尿路感染症27例に対して，AB-206を投与し，その臨床効果を検討した。脱落2例をのぞいた25例中有効率84%（急性膀胱炎に関しては有効率91%）であり，また，*E. coli* については95%の菌の消失を認めた。副作用は2例（8%）であった。

泌尿器科領域における AB-206 の臨床成績

黒田泰二・片岡頌雄・三田俊彦
石神襄次

神戸大泌尿器科

36. AB-206 の基礎的、臨床的検討

鎌田日出男・平野 学・高本 均
近藤捷嘉・荒木 徹
岡山大泌尿器科

AB-206 について基礎的、臨床的検討を行なった成績を報告する。

1) 抗菌力：尿路感染症から分離したグラム陰性桿菌 124 株、グラム陽性球菌 6 株に対する AB-206 および NA の MIC を化学療法学会標準法に従い測定し比較した。原液接種にて、*E. coli* 30 株中 23 株が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり、*Proteus mirabilis* 29 株でも全株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し強い抗菌力を示した。しかし *Serratia* および *Pseudomonas* では大半が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった。本剤と NA の感受性相関をみると、いずれの菌株においても本剤のほうが良好な成績を示した。

2) 吸収、排泄：健康成人 1 名に AB-206 250 mg を 1 回空腹時に内服させ血中濃度、尿中排泄を測定した。方法は *E. coli* Kp 株を検定菌とした薄層カップ法で、標準曲線は pH 7.0 Phosphate Buffer により作成した。血中濃度の peak は内服後 1 時間で $7.2 \mu\text{g/ml}$ 、以後急速に低下し 6 時間目で trace となった。6 時間までの尿中回収率は 2.4% であった。

3) 臨床成績：本剤投与総数 36 例中、除外脱落症例を除いた 23 症例に対し UTI 薬効評価基準に準じて効果判定した。急性単純性膀胱炎 7 例中著効 5 例、有効 2 例で総合有効率 100% であった。

慢性尿路感染症 16 例中、単独感染が 15 例のうち著効 3 例、有効 1 例、無効 11 例で総合有効率は 31% であった。

副作用では 36 例中 4 例に胃腸症状（胃部不快感 3 例、下痢 1 例）を認めた。他の 1 例ではめまいを訴え投薬を中止したところ、消失した。臨床検査成績では、1 例に白血球数の軽度減少を認めた。なお発疹、ショック等のアレルギー症状は認めなかった。

37. 尿路感染症に対する AB-206 の使用経験

藤村宣夫・湯浅正明・上間健造
黒川一男

徳島大泌尿器科

泌尿器科領域における尿路感染症 55 例に本剤を使用した。疾患群は単純性尿路感染症 30 例、複雑性尿路感染症 25 例で投与方法は 1 日 1,500 mg を 3 分服させ、

吸収、排泄>

本剤を健康成人男子 3 名に 2 週間連続投与し、その期間適宜血中濃度、尿中濃度、血液化学および副作用について観察を行った。投与量は 1 回 250 mg を 1 日 4 回 30 分に服用させた。1 日目と 14 日目の血中濃度を測ると、1 日目は最高値で $4.26 \mu\text{g/ml}$ であるのに、14 日目では 1 例 $8.74 \mu\text{g/ml}$ と高値を認めたが、他の血中濃度がそれ以下であり蓄積傾向は見られなかった。3 例の平均値でも両日間に有意差はなく、投与後 2 週間値と比較した経日変化でも同様であった。尿中濃度および初回服用後 24 時間までの尿中回収率でも、と有意差はなかった。2 週間投与前後の血液検査、肝臓検査および腎機能検査でもとくに異常値を示す症例なかった。その他、胃腸症状等の自覚症状についても行ったが副作用と思われる所見は見られなかった。以上のことから、健康成人では 2 週間連続投与を行っても蓄積傾向および副作用等の心配のない薬剤と思われる。

臨床成績>

本剤を単純な尿路感染症 70 例、複雑な尿路感染症 24 例、計 94 例に投与し、治療効果は前者で、著効 44 例、有効 15 例、無効 11 例で有効率 84.2%、後者で、著効 10 例、有効 7 例、無効 6 例で有効率 75.0% であった。菌別治療効果ならびに菌消失率は、単純な尿路感染症の約 80% を占める *E. coli* では、55 例中、著効 41 例、有効 10 例、無効 4 例で有効率 92.7%、菌消失率 76.3% であった。複雑な尿路感染症では、*E. coli* 9 例で、有効 9 例と有効率、菌消失率ともに 100% であった。菌別治療効果は、単純な尿路感染症では、1 日 750 mg 投与で、菌数は減少しても、消失しない症例が 28 例中、1 例認められたことから、1 日 1,000 mg の投与が必要と思われる。複雑な尿路感染症では各投与量ごとの症例が少なく明らかなことは言えないが 1 日 1,000~2,000 mg の投与量が必要かと思われた。副作用は消化器症状 1 例、全身倦怠感 1 例だけに認められたにすぎなかった。

投与日数は全例7日間としたが、55例中3例は副作用のため本剤の投与を途中で中止したため52例について臨床効果を検討した。

臨床効果は単純性尿路感染症では29例中著効18例、有効5例、やや有効5例、無効1例で有効率は79.3%、複雑性尿路感染症では23例中著効4例、有効7例、やや有効1例、無効11例で有効率は47.8%、両者を合せると有効率は65.4%であった。

また、起炎菌別効果は主なものでは *E. coli* 86.9%、*Klebsiella* 57.1% の有効率をみた。

副作用は6例に発現し、投与を中止した3例では、めまい1例、口がしびれる1例、胸やけ1例で、その他には胃部不快感2例、食欲がない1例がみられたが本剤の投与を中止するには至らなかった。

GOT, GPT, Al-P は28例について検討したが、全例に本剤の影響と考えられるような異常変動は認められなかった。

38. AB-206 による尿路感染症の治療経験

熊沢浄一・松本哲朗・百瀬俊郎

九大泌尿器科

新経口化学療法剤 AB-206 を各種尿路感染症 21 例に投与した。著効 14 例、有効 3 例、無効 4 例であり、細菌学的には菌消失 17 株、存続 7 株であった。急性単純性膀胱炎には 1 日 1g 以上の投与が有用であった。副作用は胃腸障害を訴えたものが 2 例認められた。

39. 尿路感染症における AB-206 の基礎的、臨床的検討

大井好忠・角田和之・川 畠 尚 志

永田進一・後藤俊弘・岡元健一郎

鹿児島大泌尿器科

陣内謙一・小 畠 道 夫

佐賀県立好生館病院

基礎的検討

1. 抗菌力

尿路感染症から分離した緑膿菌 122 株、大腸菌 20 株、クラブシエラ 4 株、エンテロバクター 9 株、サイトロバクター 2 株、プロテウス 1 株、ブ菌 8 株にたいする AB-206 の感受性を日本化学療法学会標準法で測定した。接種菌量は 10^6 /ml である。

緑膿菌にたいする MIC のピークは $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ にあり、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ までは 78.7%、 $50 \mu\text{g/ml}$ までに 98.4% が分布した。大腸菌にたいする MIC のピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり、NA より 1 段階すぐれ、他菌種で

も NA よりも数段階すぐれている。

2. 吸収・排泄

健康成人 1 例に食後 500 mg 1 回投与した時の血中濃度は 5 時間値 $2.5 \mu\text{g/ml}$ と漸増しており、6 時間までの尿中回収率は 4% であったが、2 時間までの尿中濃度は $56 \mu\text{g/ml}$ に達した。

2 例に 250 mg 1 回食前、食後に投与した 6 時間までの尿中回収率は食前投与で 2.5%、食後で 3.8% であった。

3. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎 26 例、急性単純性腎盂腎炎 3 例、慢性複雑性膀胱炎 11 例、計 40 例に本剤を 1 日量 0.5~2.0g 投与した。効果判定は UTI 薬効評価基準による。急性単純性膀胱炎では著効 73.1%、有効 19.2%、無効 7% であり総合有効率は 26 例中 24 例 (92.3%) であった。急性腎盂腎炎 3 例中著効 1 例、有効 2 例で総合有効率 100% であり、慢性複雑性膀胱炎では総合有効率は 11 例中 6 例 (54.5%) であった。細菌学的効果は 40 例中 27 例 (67.5%) にみとめられ、大腸菌の除菌率は 86.4% であった。1 例に GOT, GPT, 1 例に GOT の上昇をみとめたが担癌体であり、本剤による影響とは考えられなかった。

40. 尿路感染症に対する AB-206 の臨床応用

松田静治・柏倉 高・円野幹彦

順大産婦人科、江東病院産婦人科

(目的) AB-206 の臨床評価を行うため、その抗菌作用と臨床成績を検討した。

(方法) 尿路感染症由来株を中心に各種臨床分離株に対する AB-206 の抗菌力を化療標準法で行うほか急性および慢性の尿路感染症 17 例に 1 日 1.0g、4~7 日間投与し、臨床効果と細菌学的効果を検討した。

(成績)

1) *E. coli* 25 株の AB-206 感受性分布は (菌量 10^6 /ml) は MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下のものが多く、NA, PPA に較べて MIC は数段低い。*Klebsiella* では PPA と類似した成績が得られたが、*Proteus* 群では NA, PPA に較べて本剤の抗菌力が優り、*Pseudomonas* においては PPA に較べ MIC がやや鈍な結果が得られた。

2) *E. coli* を主とする単純性尿路感染症 (膀胱炎、腎盂腎炎) 13 例における本剤の有効率は約 90% で、*Proteus* に起因する例にも奏効したが、慢性膀胱炎に対する効果は約 50% と低い結果を得た。

3) 副作用としては特記すべきものを認めていない。

41. 産婦人科領域の尿路感染症に対する AB-206 の効果

岡田弘二・金尾昌明・藤本高久

京都府医大産婦人科

われわれはすでに Nalidixic Acid (NA), Piromidic Acid (PA), Pipemidic Acid (PPA) について産婦人科領域の主として尿路感染症患者に使用し、その有用性について本学会で報告してきたが、今回住友化学からこれらの薬剤と類縁でありながら、より抗菌力のすぐれた AB-206 の提供を受けたので、22 例の尿路感染症患者に使用してみた。投与対象は京都府立医科大学産婦人科および国立舞鶴病院産婦人科の入院患者 13 例、外来患者 9 例で、全例尿路感染症例である。入院患者は、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、絨毛上皮腫等悪性腫瘍 11 例、子宮筋腫の術後が 2 例である。それに対して外来患者は子宮癌術後の 3 例を除き重篤な基礎疾患を有していない。起炎菌は *E. coli* の 13 例を筆頭にほとんど腸内細菌である。

投与量は 1 回 250~500 mg, 1 日 3~4 回の経口投与で、期間は 4~14 日で投与総量は 4,000~21,000 mg である。U. T. I. 研究会の効果判定基準を参考にして評価すると、著効 13 例、有効 1 例、無効 8 例で、有効率が 33.6%と低いのは、対象が入院患者で重篤な基礎疾患を有するものが多く含まれたからと思われる。

副作用として、1 例に Fainting (飲むとフラフラする)、2 例に Epigastralgia, 1 例に Nausea, 1 例に Transaminase の軽度の上昇をみた。

42. AB-206 に関する研究

青河寛次・皆川正雄

社会保険神戸中央病院産婦人科

山路邦彦・杉山陽子・中山 洋

近畿母子感染症センター

化学療法剤 AB-206 の臨床評価を、その抗菌作用、体内移行、臨床成績の 3 点から検討中であるので、その所見を報告する。

1. 抗菌作用：臨床分離 186 株の本剤感受性分布を、agar-plate 法により測定した。*St. aureus* の 91.4% は 1.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Kleb. sp.* の 76.7% は 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* の 94.0% は 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に、*Proteus gr.*, *Enterobacter* の大部分は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以上で存在した。これら菌株の多くは、Nalidixic acid よりもするどい MIC をえた。

2. 体内移行：*E. coli* Kp 株による薄層 Cup 法を用

い、ヒト体内濃度を測定した。

健康婦人に 250 mg 内服で 1~2 時間値：4.9~6.1 $\mu\text{g/ml}$ で peak level を示し、4~6 時間まで血中にみとめた。一方、高ビリルビン血症患者では高い薬剤移行を呈した。

3. 臨床成績：無症候性細菌尿：5 例中全例、急性単純性膀胱炎：10 例中 9 例、慢性膀胱炎：4 例中 2 例、複雑性尿路感染：3 例中 1 例に有効であった。けっきょく、AB-206 750~2,000 mg/日 $\times$ 5~14 日間投与で 22 例中 17 例に有効だった。

副作用としては、頭重感、食思不振が 2 例にあった。

誌上发表：BAY f 1353

43. BAY f 1353 (Mezlocillin) に関する薬理学的研究

第 1 報 一般薬理作用

山中康光・河野静子・建石英樹

荒谷春恵

広島大薬理

新合成 penicillin である BAY f 1353 (Mezlocillin) の一般薬理作用を検討した。循環器系に対する作用は、ウサギ—血圧、心電図、血管透過性、血管灌流および摘出モルモット心房について、平滑筋に対する作用は、摘出ウサギおよびモルモット腸管、摘出モルモット気管、摘出ラット子宮さらにウサギ呼吸、ウサギ角膜反射を指標とした局所麻酔作用、マウスを用いた筋麻痺作用、ならびに雄性健常 Wistar 系ラットに 25, 50 および 100 mg/kg 適用した際の尿中電解質ならびに尿所見について検討した。

BAY f 1353 は循環器系に対し 100 mg/kg 適用しても血圧に変化なく、さらに acetylcholine や adrenaline 感受性にも変化を与えなかった。心電図所見は 400 mg/kg 適用しても影響はみられず、心房に対しても 5×10^3 g/ml で影響せず、耳殻血管に対し、 5×10^{-2} g/ml 以上の量で血管拡張作用をしめし、皮膚血管透過性に対し、1,000 μg の適用によりわずかに亢進する傾向をしめした。平滑筋に対する作用は、腸管の自動運動および筋緊張に対し 2×10^{-3} g/ml までほとんど影響なく、気管筋緊張に対し 10^{-3} g/ml でわずかに低下がみられ、非妊および妊娠ラット子宮に対し、それぞれ 10^{-3} g/ml および 2×10^{-3} g/ml で抑制した。骨格筋に対しては 10 g/ml まで筋麻痺作用はみとめられず、局所麻酔作用も 2×10^{-1} g/ml の適用でまったくみとめられなかった。尿中電解質排泄および尿所見に対しても 100 mg/kg 適用によりほとんど変化はみられなかった。

このような作用は MIC の数十倍以上の高濃度でみられ、carbenicillinのそれと比べると概して同一傾向、同程度であった。

44. BAY f 1353 (Mezlocillin) に関する薬理学的研究

第2報 生体内動態

荒谷春恵・山中康光・建石英樹

河野静子

広島大薬理

BAY f 1353 の生体内動態を、ラットおよびウサギについて、half life、臓器内分布、尿中、胆汁内排泄、代謝物質、胎仔内移行および蛋白結合、分配係数について検討した。BAY f 1353 を健康雄性 Wistar 系ラットに静注、筋注時の体内分布および尿中排泄、健康雄性ウサギに静注時の血中濃度、尿中排泄および胆汁内排泄ならびに自家妊娠ラットの胎仔内移行について、*B. subtilis* PCI 217 株を試験菌とする薄層カップ法で生物学的活性を測定した。代謝物質に関しては酢酸-*n*-ブチル：*n*-ブタノール：酢酸：磷酸緩衝液 (pH 6.0) = 50 : 9 : 25 : 15 の上清を展開溶媒として薄層クロマトグラフィーにより、ラット尿および糞便抽出液で検討した。

BAY f 1353 の 50 mg/kg 適用時の血中濃度での生物学的 half life はラットで 5.73 分 (iv) および 11.59 分 (im) ならびにウサギでは 59.23 分 (持続注入) および 19.91 分 (one shot) であった。投与量を増すと half life も延長した。筋注時の筋肉内濃度における half life は 10.16 分であった。臓器内濃度はほぼ 15 分で peak に達し、十二指腸や腎臓では血清内濃度より高い値をしめした。尿中排泄率はラット (24 時間) で 35.05 % (iv) および 14.71 % (im) ならびにウサギ (6 時間) で 21.88 % (持続注入) および 33.55 % (one shot) であり、その大部分がほぼ 1 時間前後に排泄される。胆汁内排泄率はウサギ (6 時間) で 24.39 % (持続注入) および 18.46 % (one shot) で、peak は 0~30 分であった。

したがって、BAY f 1353 は血中から比較的速度やかに臓器内に移行し、尿中および胆汁内に排泄される。主な排泄路は尿および胆汁内であり、腸管からの再吸収はほとんどないものと考えられる。尿中には BAY f 1353 だけであるが、糞便中には BAY f 6296 (lactam 環開裂物質) がほとんどであった。

ラット胎仔内にはほぼ 10 % (臍帯血) が移行した。蛋白結合率はほぼ 60 % であった。

45. BAY f 1353 (Mezlocillin) の嫌気性菌に対する抗菌作用

望月 泉・渡辺 邦友・今村博務

江崎孝行・甲畑 俊郎・二宮敬宇

上野一恵・鈴木祥一郎

岐阜大微生物

新しい半合成ペニシリンである Mezlocillin の嫌気性菌に対する抗菌作用を、*in vitro* および *in vivo* で検討したので報告する。

Mezlocillin の *B. fragilis* 39 株に対する MIC は、すべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*Fusobacterium* 属 33 株に対しては 2 群に分れる。すなわち、*F. russii*, *F. necrophorum*, *F. necrogenes* および *F. nucleatum* の菌種に対しては、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、その他の *Fusobacterium* に対しては 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。一方、グラム陽性菌では、*Clostridium* 13 株には、すべて 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、無芽胞グラム陽性菌の 10 株には 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。またグラム陽性球菌では、17 株中 16 株に対して、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であった。

本剤と ABPC, CBPC, CEZ および CLDM との比較では、*Fusobacterium* に対する抗菌力は、ABPC, CBPC, CEZ および CLDM より若干劣るが、*Bacteroides*, 嫌気性グラム陽性桿菌および球菌に対しては、ABPC, CLDM と同等で、CBPC, CEZ より優れていることを認めた。自然耐性 mutant の分布を、*F. varium* と *Ps. anaerobius* を用いて、Mezlocillin の 62.5 $\mu\text{g/ml}$ から 1,000 $\mu\text{g/ml}$ まで観察したが、接種菌量 10^6 CUF/ml 以下では、自然耐性 mutant の出現は認められなかった。

以上のような Mezlocillin の *in vitro* での抗菌作用が、*in vivo* ではどのように反映されるかについて、マウスにおける実験的嫌気性菌感染症 (*F. necrophorum* S-45 を用い、マウス皮下に膿瘍を形成させた) に対する治療効果を検討したが、本剤は有効な臨床効果を得た。

46. BAY f 1353 (Mezlocillin) に関する細菌学的検討

平井芳美・西野武志・中沢昭三

京都薬大微生物

Mezlocillin は Ampicillin (ABPC) から誘導された新しい合成ペニシリン系抗生物質である。比較薬剤として ABPC, Carbenicillin (CBPC) を用いて細菌学的検討を行なったので、その成績について報告する。

1. グラム陽性、陰性菌群に対して幅広い抗菌スペクトラムを有していた。また、緑膿菌に対しても抗菌力を示した。

2. 臨床分離株に対する感受性分布では、ブドウ球菌の場合、感性和耐性の2峰性のパターンを示し、ABPC耐性株には、ほとんど抗菌力を示さなかった。大腸菌、エンテロバクター、肺炎桿菌、セラチア菌、変形菌等のグラム陰性桿菌では、ABPC、CBPCより優れた抗菌力を示し、菌量が少くなると、さらにその傾向は著しくなった。緑膿菌に対しては、CBPCと同様な抗菌力を示した。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響では、馬血清添加、および接種菌量が多くなると、抗菌力の減弱が認められた。

4. 増殖曲線に及ぼす影響を大腸菌、緑膿菌を用いて検討した。菌量 10^8 cells/ml で作用させると MIC 以上の濃度で殺菌作用が認められたが、 10^8 cells/ml では静菌作用しか認められず、CBPCよりも菌量の影響を受けやすかった。

5. Gentamicin, Dibekacin との併用により、著明な協力作用が認められた。

6. ペニシリン、セファロsporin耐性大腸菌から抽出した β -lactamase に対しては、ABPC とほぼ同様に不活化を受けた。

7. マウス実験の感染症に対する治療効果は、その ED_{50} 値より、大腸菌、肺炎桿菌では ABPC よりやや劣り、CBPC とほぼ同様であった。緑膿菌では CBPC よりやや劣ったが、分割治療により ED_{50} 値は減少し、CBPC とほぼ同等となった。

8. 位相差顕微鏡、走査電子顕微鏡による形態観察では、Mezlocillin を作用させたところ、菌は著しく伸長化し、殺菌作用が認められる時期においても CBPC 作用時にみられた典型的な spheroplast 様構造を観察することができなかった。

(18株), *Achromobacter xylosoxidans* (11株) に対する Mezlocillin の最小発育阻止濃度 (MIC) を化学療法学会の標準法にしたがい測定した。接種菌液は Heart infusion broth の1夜培養菌液の BPS による 100 倍希釈菌液を用いた。比較対照薬剤として ABPC, AMPC, CBPC, SBPC, CEZ を使用した。

結果: *E. coli* に対する Mezlocillin の MIC は 13 株に対し $25 \mu\text{g/ml}$ 以上であったが、残る 23 株に対しては $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下 $\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ (13 株) に認められ、ABPC, SBPC, CBPC より抗菌力は優れていた。しかし CEZ より抗菌力は劣っていた。*Klebsiella* に対しては 5 株に対し $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であったが残る 12 株に対しては $1.56 \mu\text{g/ml} \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の MIC で、peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ (5 株) に認められた。抗菌力は CEZ に比し劣っていた。*Enterobacter* 24 株に対する Mezlocillin の MIC は 1 株に対し $400 \mu\text{g/ml}$ 以上であったが残る 22 株に対しては $1.56 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し 17 株に対しては $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ (7 株) に認められた。この成績から Mezlocillin は SBPC, CBPC より抗菌力が優れている。*Ps. aeruginosa* に対する Mezlocillin の MIC は 6 株に対し $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であったが、残る 24 株では $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ で peak は $12.5 \mu\text{g/ml}$ (13 株) に認められ、CBPC より優れ SBPC とほぼ同等の抗菌力であった。*Ps. maltophilia* では 15 株に対し $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC で 3 株に対し $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。しかし *Ps. cepacia* 16 株に対しては $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC で peak は $3.13 \mu\text{g/ml}$ (8 株) であった。また *Achromobacter xylosoxidans* 11 株に対しても $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC で $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に peak (9 株) を認め、ABPC, AMPC, SBPC より優れた抗菌力を認めた。

48. BAY f 1353 (Mezlocillin) に関する研究

斎藤 玲・加藤 康道
北大第2内科

富沢 磨須美
札幌北辰病院内科

中山 一朗
札幌鉄道病院内科

木下 与四夫
札幌通信病院内科

新しいペニシリン系抗生物質 Mezlocillin について、体内動態および臨床効果について検討を行なったので報

47. BAY f 1353 (Mezlocillin) に対する基礎的検討

富岡 一・小林芳夫・長谷川弥人
慶大中検、内科

新しく開発された Mezlocillin につき基礎的検討を加えた。

実験材料ならびに方法: 1972 年から 1975 年までに慶応病院中検微生物において血中から分離した *E. coli* (36 株), *Klebsiella* (17 株), *Enterobacter* (13 株), *Ps. aeruginosa* (30 株), と他病巣から分離した *Enterobacter* (11 株), *Ps. cepacia* (16 株), *Ps. maltophilia*

告する。

1) 体内動態

方法：62～80才の高令の患者9名について本剤の投与後の血中濃度および尿中排泄をみた。投与方法、投与量は、点滴静注が4g 1例、2g 5例で、いずれも1時間かけて行なっている。one shot 静注は2g 3例で、5分間で行なった。各採取検体の濃度測定は、枯草菌 ATCC 6633株を検定菌とする薄層平板ディスク法で行なった。標準曲線は、血清は Moni-Trol 血清稀釈、尿は pH 7.0 BSS 稀釈を用いた。

結果：点滴静注の血中濃度は、4g で終了時 340 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、120分後でもなお 110 $\mu\text{g/ml}$ であった。2g は5例で、終了時 155～250 $\mu\text{g/ml}$ で、120分後で 36～85 $\mu\text{g/ml}$ であった。one shot 静注は3例で、15分後 220～340 $\mu\text{g/ml}$ で、120分後は 47～180 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率は、3～5時間で、23.3～53.0% であった。

2) 臨床効果

方法：尿路感染症 12例、呼吸器感染症 6例、胆道感染症 2例の計 20例に本剤を投与し、その臨床効果を検討した。投与量は1日 4g を2回に分け、主として点滴静注で投与した。投与期間は7日間が主体であるが、41日間におよんだものもあった。

結果：尿路感染症では、有効 6例、やや有効 5例、無効 1例で、急性のものに良い効果を示した。呼吸器感染症は有効 4例、やや有効 2例であった。胆道感染症は有効 1例、やや有効 1例であった。全体で有効例 11例で、有効率は 55% であった。副作用として特別のものは認められなかった。本剤の投与前後に、種々の臨床検査を行なったが、GOT, GPT の上昇が1例に認められた。

49. BAY f 1353 (Mezlocillin) に関する

基礎的、臨床的検討

荒井澄夫・西岡キヨ・本田一陽

滝島 任

東北大第一内科

新合成 PC 剤、BAY f 1353 について検討し、以下の成績が得られたので報告する。

I. 抗菌力：呼吸器由来臨床分離菌の MIC は以下のとおりであった。

(1) *Hemophilus influenzae* 47 株中 43 株で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下、4 株が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で ABPC, SBPC に比較し低い値を示した。

(2) *E. coli* 26 株中 19 株が 1.56～12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ABPC, SBPC よりやや低い値に分布したが、ABPC, SBPC 同様 > 100 $\mu\text{g/ml}$ を示すものが7株あっ

た。

(3) *Klebsiella pneumoniae* 20 株中 16 株が 3.13～12.5 $\mu\text{g/ml}$ に、また 2 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 、2 株が > 200 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、CER, CET とほぼ同程度、ABPC, SBPC よりやや低い値を示した。*Klebsiella ozaenae* は5株とも $\leq 0.39\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CER, CET より低い値であった。

(4) *Enterobacter* 16 株中 11 株が 1.56～12.5 $\mu\text{g/ml}$ に、5 株が 25～100 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。

(5) *Pseudomonas aeruginosa* 50 株では 6.25～12.5 $\mu\text{g/ml}$ が9株、25～50 $\mu\text{g/ml}$ が4株であり、> 100 $\mu\text{g/ml}$ が17株と SBPC より高い値に分布を示した。

II. 臨床的検討

東北大第一内科入院の 19 才～71 才の男 9 人、女 3 人に投与を試みた。対象疾患は Acute pneumonia 4例、Lung abscess 1例、Pyothorax 4例、Chronic obstructive lung disease type B 2例、Acute pyelonephritis 1例で、いずれも難治性呼吸器感染症か、Pulmonary tuberculosis, Malignancy, Diabetes mellitus などの重症基礎疾患を有するものである。投与法はいずれも静脈内点滴で 3g×2/日、2g×2/日、4g×1/日、2g×1/日、また Pyothorax の1例では 3g×2/日胸腔内点滴投与をした。投与対象となった分離菌と菌学的臨床的有効率は以下のとおりである。*Klebsiella pneumoniae* 2例 (1/2), *Pseudomonas aeruginosa* 2例 (2/2), *Pseudomonas maltophilia* 1例 (0/1), *Achromobacter xylosoxidans*, *Flavobacterium meningosepticum* 1例 (1/1), *Corynebacterium* (0/1), 起炎菌不明 5例 (2/5)。投与期間は、8日～36日であるが、この間肝機能検査で GOT, GPT 上昇が2例に認められ、1例に発熱がみられた。

50. BAY f 1353 (Mezlocillin) の基礎的

研究ならびに呼吸器感染症に対する臨床的研究

渡辺 彰・佐々木昌子・大泉耕太郎

今野 淳

東北大抗研内科

林 泉

いわき市立総合警域共立病院呼吸器科

(目的および方法)

新合成ペニシリン BAY f 1353 はグラム陰性桿菌、とりわけ *Kleb. pneumoniae*, *H. influenzae* 等に対する抗菌力が強いと言われ、その臨床的応用が期待されている。本剤の基礎的ならびに臨床的研究として以下の検討を行

った。

1) 化学療法学会標準法で測定した臨床分離 *Kleb. pneumoniae* 17 株, *Ps. aeruginosa* 11 株, *Serratia* 4 に対する MIC を同時測定した CBPC, SBPC, CEZ の MIC 比較検討した。

2) 呼吸器感染症 10 例に本剤を投与し、臨床効果を察した。

(結果)

1) *Kleb. pneumoniae* に対する MIC 分布では 25~100 $\mu\text{g/ml}$ と 200 $\mu\text{g/ml}$ の 2 つのピークがみられる。BPC, SBPC より 3~4 段階優れ、CEZ に近い抗菌力を示す。*Ps. aeruginosa* に対する MIC は全株で 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、高度耐性を示す株が多い。CBPC, SBPC より 1~2 段階劣る。*Serratia* に対する MIC は全株とも 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布した。

2) 臨床成績: ①呼吸器感染症 10 例(急性肺炎 6 例, 肺胸 2 例, 肺結核の混合感染 1 例, 肺癌の 2 次感染 1 例)に本剤を投与した成績は著効 5 例(肺炎 4 例, 肺胸 1 例), 有効 4 例(肺炎 2 例, 肺胸 1 例, 肺結核混合感染 1 例), 無効 1 例(肺癌 2 次感染例)であった。②著効ないし有効の計 9 例中 6 例で起炎菌(*Diplo. pn.*, *Staph. aureus*, β -*Str. haemo.*, *H. influ.*, *Kleb. pn.*, *Fusobacterium*—肺胸 1 例で—が各々 1 例ずつ)を同定でき、いずれもこれを消失させ得て臨床的にも改善を示した。他の 3 例では有意の菌を検出できなかったが、臨床的には改善が得られた。無効例は *Serratia* を起炎菌とする肺癌の 2 次感染だが細菌学的にも臨床的にも改善が得られなかった。③発疹出現で投与を中止した 1 例(著効例)があった以外には副作用は認められなかった。

51. BAY f 1353 (Mezlocillin) に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・青木信樹
若林伸人・林 静一・渡辺京子
信楽園病院感染症科

新合成ペニシリン BAY f 1353 (Mezlocillin) について臨床的検討を行った。

1. 腎機能障害時の血中濃度: Ccr 72 ml/min の軽度障害 18.5, 7.3 ml/min の高度障害各 1 例, 慢性血液透析を受けている腎不全例の透析日と非透析日それぞれ 2 例に, Mezlocillin 2g を one shot 静注したときの血中濃度を測定した。

全例 peak は静注後 1 時間で 200 $\mu\text{g/ml}$ 前後である。Ccr 72 ml/min の症例は腎機能正常者と同様の推移であった。高度障害の 2 例は相似た経過で、5 時間後 100 $\mu\text{g/ml}$ 前後、8 時間後 50 $\mu\text{g/ml}$ 前後と高値を維持し

た。腎不全例は 5 時間の血液透析を受けたときの 2 例の平均で、5 時間後 18.5, 8 時間後 3.7 $\mu\text{g/ml}$ と速やかな低下がみられた。非透析日の 2 例の平均は 5 時間後 53.0, 8 時間後 26.6 $\mu\text{g/ml}$ と透析日よりも高値ではあるが、高度障害の 2 例よりも低値であった。

2. 臨床治験: 呼吸器感染症を中心に検討を行った。1 日量は 4g から 20g までで、原則として 1 日 2 回の点滴静注で投与した。

重症例での効果は投与量を増しても明らかではなく、軽症例に有効のことが多かった。臨床および検査上の副作用は認められなかった。

52. BAY f 1353 (Mezlocillin) の臨床経験

金 沢 裕
豊栄病院内科

新合成 PC 剤 BAY f 1353 の臨床効果について検討した。

1) 31才, 男子, 化膿性髄膜炎, 両側中耳炎で局所療法に加えて CEX, 100 mg 内服後に頭痛, 高熱, つづいて意識障害, 不穏状態をもって入院。髄液は側臥位圧 480 mmH₂O, 白色濁濁, 多核白血球無数, 肺炎球菌を純培養状に検出した。本剤 4.0~5.0g を 6 時間毎に点滴静注し 13 日間にわたり計 195g を使用した。本剤投与開始翌日から意識回復がみられ 3 日目の髄液から菌検出不能, 5 日目から平温となり全治退院した。本剤 4.0g 2 時間にわたる点滴静注後の血中濃度は直後 52.5 $\mu\text{g/ml}$, 30 分後 23.5 $\mu\text{g/ml}$, 90 分後 20.25 $\mu\text{g/ml}$, 240 分後 0.5 $\mu\text{g/ml}$ で髄液中濃度は本剤使用開始 3~11 日目にも点滴静注終了後 150~210 分後に検したが 3.2~0.82 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

2) 47才, 男子, 気管支拡張症の急性増悪, 両側肺の多発性気管支拡張症(いわゆる, 蜂窩肺)で、しばしば抗生剤の内服を行っていたが DOTC, 200 mg/日内服中に高熱, 悪臭喀痰の増量, 呼吸困難をもって入院。体温 39.4°C, 喀痰 1 日量 100 ml あり本剤 2.2g×2/日, 点滴静注を 8 日間にわたり施行した。治療開始後 5 日目から平温, 8 日目には喀痰量 10 ml と減量し軽快した。治療開始前の喀痰から *E. coli* (TC 耐性) を純培養状に検出した。2 例とも本剤に起因すると思われる腎機能障害, 造血能抑制作用はみられず, 自他覚的にもアレルギーを含めての副作用は経験されなかった。

53. BAY f 1353 (Mezlocillin) に関する臨床的研究

真下啓明・国井乙彦・深谷一太

東大医科研内科

BAY f 1353 (Mezlocillin) はバイエル社で開発された新しい半合成ペニシリンで、緑膿菌をふくむグラム陰性桿菌に対してよい抗菌力を有する。本剤について行った諸検討成績について報告する。

臨床分離各種グラム陰性桿菌の感受性を日本化学療法学会法により測定した。ブイヨン1夜培養原液接種時と100倍希釈液接種時のMIC値はかなりの差違を示し、後者においては全被検株に対してMIC値は50 $\mu\text{g/ml}$ 以下となった。100倍希釈液接種時のCBPC, TicarcillinのMIC値との相関では本剤は両者より優れた抗菌力を示した。T-1220との比較では一般的にやや劣るようであった。

本剤の体液濃度測定用標準曲線の作製は、*M. luteus*, *E. coli*, *B. subtilis*などを検定菌として可能であった。緩衝液希釈時とコンセーラ、モニトールを用いて希釈したときの曲線のずれは僅かであった。以下*B. subtilis*を使用し、緩衝液希釈標準曲線を用いて測定した。

健康成人男子3名に本剤2gをone shot 静注したときの血中濃度は平均して15分190, 30分137, 60分54, 120分16 $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤2gを250mlの生理食塩液に溶解して1時間点滴静注したときの血中濃度は30分64, 60分90, 90分51, 120分31 $\mu\text{g/ml}$ であり、4時間までの尿中回収率は50.0%, 0~2, 2~4時間の尿中濃度はそれぞれ7, 267, 3, 900 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床的には急性白血病エンテロバクターによる敗血症1例、緑膿菌感染のある慢性気管支炎+肺せんい症1例、脳炎患者で気管切開口からの喀痰に緑膿菌をみとめる1例の3例に使用した。第1例はSisomicin, CP, ST合剤との併用であったが有効、第2, 3例では緑膿菌の消失をみず無効と判定された。副作用はみとめなかった。

54. BAY f 1353 (Mezlocillin) にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斎藤 篤

大森雅久・柴 孝也・山路武久

井原裕宣

慈恵大上田内科

新しく開発された広域合成Penicillin剤であるMezlocillinについて臨床的検討を試み、以下のような成績を

えた。

1. 抗菌力

臨床分離の*Pscherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 各50株および*Serratia marcescens* 10株に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、他の広域合成Penicillin剤のそれと比較検討した。

*E. coli*に対する本剤のMICは0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのpeakは3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあった。本剤の*E. coli*に対する抗菌力はTicarcillinとほぼ同等、Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC)より1~2段階すぐれていた。*Kl. pneumoniae*に対する本剤のMICは1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、T-1220, PC-904とほぼ同等、CBPC, SBPCより3~4段階すぐれていた。*Ps. aeruginosa*に対しては6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、CBPC, SBPCより1段階すぐれ、Ticarcillinと同等の抗菌力であった。*S. marcescens* 10株のMICは0.4~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下のMICを示す株が6株認められた。

2. 臨床成績

Mezlocillinを内科系細菌感染症4例(胆のう炎1例、急性腎盂腎炎1例、慢性腎盂腎炎2例)に使用した。1日使用量2.0ないし4.0gを静注あるいは点滴静注に使用し、使用日数は5~14日間であった。*E. coli*を原因菌とする胆のう炎および急性腎盂腎炎、*Kl. pneumoniae*を原因菌とする慢性腎盂腎炎の各1例は有効の成績をえたが、*Ps. aeruginosa*を原因菌とする慢性腎盂腎炎には無効であった。

副作用としては全例に特記すべきものは認められなかった。

55. BAY f 1353 (Mezlocillin) の臨床的研究

中川圭一・本島新司・橋本 嘉

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検査科

MezlocillinはBayer株式会社において開発された新しい半合成PCで、CBPCに類似の構造を有し、その抗菌スペクトル、抗菌力はCBPCと、ほぼ同様のことが知られている。

われわれは本剤につき若干の基礎的検討を加え、9例の感染症に使用したので、これらの成績について報告する。

臨床分離の*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*に対する抗

菌力はCBPCより若干すぐれているが、*Ps. aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae* に対してはCSPCと同程度であった。3名の健康成人に2g静注した際の血中濃度は、3例の平均で注射後30分80.7 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後44.0 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後13.2 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後2.1 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後traceであった。

尿中排泄率は3例の平均で6時間までに59.1%が排泄され、注射後2時間までに53.6%が排泄された。また1例の気管支拡張症の患者に本剤6gを5%グルコース500mlに溶解し2時間かけて点滴静注した際の血中濃度および喀痰中濃度を測定した。血中濃度は点滴終了時の2時間後に640 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4時間後24.0 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後15.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。喀痰中濃度は2時間後4.0 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後10.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床実験例は急性肺炎4例、気管支拡張症の感染1例、尿路感染症4例の計9例で、肺炎に対しては1日4~10gを2~3回に静注あるいは点滴で4~21日間投与し、有効2例、やや有効1例、無効1例の結果を得、気管支拡張症の2次感染には1日12gを2回にわけ点滴注入で7日間投与し有効であった。尿路感染に対して1日投与量4gで5~13日間投与し有効3例、無効1例の結果をえた。副作用としては発疹が1例、GOT、GPTの軽度上昇例が1例みとめられた外、特記すべきものはなかった。

56. BAY f1353 (Mezlocillin) の基礎的な らびに臨床的検討

入交昭一郎・小花光夫・美田誠二
松岡康夫・東冬彦・島田佐仲
藤森一平

市立川崎病院内科

新しく開発された半合成ペニシリン、BAY f1353について基礎的ならびに臨床的検討を加えたので報告する。

基礎的検討：各種病巣から分離された各種細菌33株についてBAY f1353の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。*E. coli* 7株ではMIC 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 1株、1.6 $\mu\text{g/ml}$ 5株、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ 1株であった。*Klebsiella* 7株では6.3 $\mu\text{g/ml}$ 3株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 1株、25.0 $\mu\text{g/ml}$ 1株、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ 2株であった。*Serratia* 6株では1株MIC 1.6 $\mu\text{g/ml}$ を示した他、5株はすべて $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であった。*Pseudomonas* 8株は1.6 $\mu\text{g/ml}$ 2株、6.3 $\mu\text{g/ml}$ 2株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 3株、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ 1株であった。*Staph. aureus* 5株ではMIC 0.4 $\mu\text{g/ml}$, 1.6 $\mu\text{g/ml}$, 6.3 $\mu\text{g/ml}$ の各1株と12.5 $\mu\text{g/ml}$ 2株であった。

この成績を既存のペニシリン系抗生剤 ABPC, CBPC, SBPC, 3剤と比較した。本剤は*E. coli*, *Klebsiella* に対しては対照3剤より抗菌力が高く、*Pseudomonas* に対してはABPCよりややすぐれていたがSBPC, CBPCとは差がなかった。*Staph. aureus* では、本剤と3剤との間に差は認めなかった。高度耐性株の*Serratia* に本剤にだけMIC 1.6 $\mu\text{g/ml}$ を示した1株があった。

臨床例の検討：本剤投与症例は各種感染症8例(男女各4例)で年齢は18才から94才、平均49.6才である。疾患の内訳は急性肺炎4例、慢性気管支炎、慢性腎盂腎炎、慢性膀胱炎、急性前立腺炎各1例である。原因菌は急性肺炎の1例と慢性気管支炎で*Haemophilus*, 慢性膀胱炎で*Proteus mirabilis*, 慢性腎盂腎炎で*E. coli*が検出された他は不明であった。投与法は1日2.0gを8時間毎に1日3回計6.0gを静注した。投与日数は12~18日であるが、慢性腎盂腎炎の1例では投与2日目から熱発し、検出菌が*E. coli*から*Diplococcus*となったため投与を中止した。他の7例はすべて、臨床症状に改善が認められ、著効1例、有効4例、やや有効2例であった。副作用は1例に薬疹を認めたが投与中止で速やかに消退した。

57. BAY f1353 (Mezlocillin) の基礎的、 臨床的検討

大山 馨・全木美智子・日比輝彦
松田正毅・清水龍作

富山県立中央病院内科

BAY f1353について基礎的、臨床的検討を行って次のような結果を得た。

1. 臨床分離株146株に対してBAY f1353, ABPCおよびCERの最小発育阻止濃度を比較した結果、BAY f1353は被検グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に広く作用することが認められ、*Enterococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* および *Ps. aeruginosa* に対して、ABPC, CERよりやや強い抗菌力を示すことが認められたが、*Klebsiella* に対するBAY f1353の抗菌力は接種菌量が $10^8/\text{ml}$ では低下を示した。

2. 臨床的には呼吸器感染症に対しては軽症、中等症を主な対象として10例に投与したが、7例(70%)に効果がみられた。無効3例の中2例は基礎疾患を持った*Klebsiella*による肺炎であり、1例は*Pseudomonas*による肺炎で、投与中副作用のため中止したものである。

尿路感染症5例に対しては4例に効果がみられた。無効の1例は*Klebsiella*の感染によるものであった。

3. 副作用としては1例に投与中エオジン細胞の増多

を認め、投与を中止した以外特記すべきものはなく、とくに大量投与によっても臨床検査値および一般状態に対して影響はみられなかった。

58. BAY f 1353 (Mezlocillin) の基礎的、臨床的検討

大久保滉・岡本緩子・呉 京修
右馬文彦・上田良弘・前原敬悟
関西医大第1内科

Mezlocillin に対し以下の検討をおこなったので報告する。

(抗菌力) 化療標準法: *Staph. aureus* に対する本剤の MIC は 0.2~100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、CBPC と大きな差はない。*E. coli* に対しては 3.1~6.2 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示すが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株もみられ、この傾向は菌液を 100 倍希釈しても変わらない。ABPC, CBPC との相関では大多数の株において本剤のほうが MIC が低いが、3 剤ともに 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が 8 株みられた。*Proteus mirabilis* に対する MIC は 1.6~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の間に多く分布し ABPC, CBPC にやや相関する傾向を示した。*Klebsiella*, *Pseud. aeruginosa* ではほとんどの株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。

(吸収、排泄) i) 健康成人 4 名に Mezlocillin 1g を静注した時の血中濃度 (serum standard), 尿中排泄 (buffer standard) を枯草菌 ATCC 6633 を用いる帯培養法で測定した。15 分後の血中濃度は平均 54 $\mu\text{g/ml}$ で 6 時間後には測定限界以下となった。尿中回収率は 6 時間までで平均 37% であった。ii) ラットに Mezlocillin 40 mg/kg 筋注した場合の臓器内濃度 (buffer standard) を枯草菌 ATCC 6633 を用いて帯培養法で測定した結果、肝、血、腎、肺、脾の順であった。同様の測定方法を用い、ラットの臓器エマルジョンに Mezlocillin を 2 mg/ml, 20 mg/ml になるように添加した時の 24 時間後の回収率は 2 mg/ml の場合、肝、腎、脾で約 50%, 20 mg/ml の場合ほとんどの臓器で約 70~80% と他の同系抗生剤に比してやや低かった。

(臨床) 上気道感染症 5 例、敗血症 1 例、不明熱 2 例の計 8 例に投与し、その有用性を検討した。1 日使用量 4~8g, 使用期間は 6~12 日間である。結果、有効 4 例、やや有効 3 例、無効 1 例であった。なお副作用は全例とも認めなかった。

59. BAY f 1353 (Mezlocillin) にかんする基礎的ならびに臨床的研究

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

大阪市大第一内科

半合成ペニシリン Mezlocillin (BAY f 1353) について検討を行い、以下の成績を得た。

1. 抗菌力: 臨床分離菌の Mezlocillin に対する感受性を日本化学療法学会標準法により測定し、同時に測定した CBPC に対する感受性と比較した。*Staph. aureus* 42 株の感受性のピークは原液接種では 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍稀釈液接種では 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に存在し、CBPC よりほぼ 2 段階低い MIC 分布を示す。*E. coli* は原液接種の場合 36 株中 18 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示し、感受性のピークも 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と DBPC より鈍な感受性を示すが、100 倍稀釈接種では 3.12 と 25 $\mu\text{g/ml}$ に 2 峰性のピークを示し、高度耐性株はなく、CBPC よりすぐれた感受性を示す。*Klebsiella* 21 株は原液接種では CBPC と同様に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す株が大多数であるが、100 倍稀釈液接種では抗菌力が増強し、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に感受性のピークが認められる。*Proteus* 28 株の感受性分布は CBPC とほぼ等しく、原液接種では 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍稀釈液接種では 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に感受性のピークを認める。*Pseudomonas* 21 株に対する Mezlocillin の抗菌力も CBPC より 1~2 段階強く、原液接種では 25~100 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍稀釈液接種では 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ に感受性のピークが認められる。

(吸収排泄) 成人に Mezlocillin 4g を one shot 静注した場合の血清中濃度は 15 分後 180 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 46 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 18 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 4 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 trace を示す。6 時間内の尿中回収率は 38% で、うち 37.5% は 2 時間内の回収である。

(臨床成績) 敗血症 1 例に対して 4g 1 日 3 回、*Hemophilus* による慢性気管支炎に 2g 1 日 3 回、感染を伴った肺癌に 2g 1 日 2 回の投与 (いずれも点滴静注) を行い、前 2 者は有効、第 3 例目は無効の成績を得た。副作用として、2 例に発熱、1 例に GOT, GPT の上昇を認めた。目下症例を増して検討中である。

60. BAY f 1353 (Mezlocillin) の内科的感染症への応用

辻本兵博・山口防人・丸山博司

星ヶ丘厚生年金病院内科

BAY f 1353 はドイツで開発された広範囲スペクトラムを有する新合成ペニシリン製剤である。我々は呼吸器感染症を中心に本剤の臨床的検討を行なったので報告する。研究対象は呼吸器感染症 7 例（肺炎 2 例、肺膿瘍 2 例、気管支拡張症 2 例、肺気腫に感染を合併したもの 1 例）、その他内科的感染症 3 例（リンパ節炎 1 例、胆嚢炎 1 例、不明熱 1 例）である。

投与方法は電解質溶液 200 ml に本剤 2g を溶解し、1 日 2 回点滴静注を行なった。投与期間は 4 日～23 日間（おおむね約 2 週間）である。

不明熱の判定保留 1 例を除きいずれの症例も有効であった。肺炎の 1 例は、胸部 X 線像で全肺野に散布影があり、CER が投与されていたが、呼吸困難を訴えるようになった。本剤投与により呼吸困難は消失、陰影の吸収をみ、著効をえた。気管支拡張症の 1 例は、FOM、KM の使用に拘らず 38℃～39℃ の発熱、呼吸困難を訴え 1 日約 300 ml の喀痰を喀出していた。本剤投与 2 日目に発熱、喀痰量も減少し、著効をえた。胆嚢炎の 1 例は 76 才の男性で 39℃ の発熱、黄疸、右季肋部痛が持続し、重症感染症であった。本剤使用により翌日には解熱し、全身状態も回復した。本剤が胆汁排泄が非常によいことと関係しているかもしれない。

副作用は 1 例に投与 21 日目から発熱、発疹が出現、同時に白血球減少、顆粒球減少、GOT、GPT の上昇が認められた。投与中止により約 1 週間で正常に復した。

以上のように、有効率 100% に近い結果をえたが、これは偶然の結果かどうか症例が少ないので今後の検討にきたい。

61. BAY f 1353 (Mezlocillin) に関する研究

副島林造・松島敏春・田野吉彦

川崎医大内科

（目的ならびに実験方法）BAY f 1353 について、患者分離各種細菌に対する試験管内抗菌力、点滴静注後の血清中濃度ならびに喀痰内濃度について測定した。さらに呼吸器感染症患者 5 例に使用して、臨床効果ならびに副作用について検討した。

（結果）BAY f 1353 の試験管内抗菌力は、*Staphylococcus aureus* に対しては ABPC より劣っており、は

ば CBPC と同程度であるが、*E. coli*、*Proteus mirabilis* に対しては CBPC よりやや優れていた。さらに *Proteus vulgaris*、*Serratia marcescens* に対しては 0.78～400 μg/ml と幅広い感受性分布を示した。

血清中および喀痰中濃度は、*Bacillus subtilis* PCI 219 株を指示菌として平板 Cup 法により測定した。2g を 1 時間かけて点滴静注した 4 例では、いずれも点滴開始 1 時間後に最高値を示し、64～108 μg/ml（平均 85.0 μg/ml）であり、2 時間後は 30～45 μg/ml（42.0 μg/ml）、4 時間後 15.0～16.0 μg/ml（15.6 μg/ml）、6 時間後 1.2～4.0 μg/ml（2.3 μg/ml）であった。4g 点滴静注の 1 例では、1 時間後 182 μg/ml、2 時間後 57 μg/ml であった。喀痰中最高濃度は、2g 投与の 3 例では 2.0～5.2 μg/ml、4g 投与の 1 例では 7.5 μg/ml であり、喀痰内移行は良好であるように考えられた。

臨床観察例は感染性気管支拡張症 2 例、肺膿瘍、びまん性汎細気管支炎、マイコプラズマ肺炎各 1 例の 5 例である。投与量は 1 回 2g、1 日 2 回投与を原則としたが、1 例を除き有効であった。無効の 1 例は緑膿菌感染の気管支拡張症であるが、1 回 4g に増量してやや有効であった。また肺膿瘍の 1 例は *Proteus vulgaris* によると考えられる症例であるが、4 日目から解熱、白血球数も正常化し有効であった。全例に副作用は認められなかった。

62. 敗血症に対する BAY f 1353 (Mezlocillin) の使用経験

栗村 統

国立呉病院内科

土井 秀之

同 検査科

我々は、BAY f 1353 を敗血症の 5 例に使用した。その内わけは腸チフス 2 例、*α-Streptococcus* による敗血症が 2 例、*Pasteurella gellinarum* による敗血症が 1 例である。

腸チフスについては、1 例には 1 日 12g を与え、他の 1 例には 1 日に 4g を与えたが、共に効果は見られなかった。

α-Streptococcus による敗血症の 1 例は、71 才の女性で、眼窩蜂窩織炎および軽度の髄膜炎を伴っていた。BAY f 1353 を 1 日 12g を 3 回にわけて点滴静注し、39 日間使用した。体温は 1 週後には平熱となり、頭痛、眼痛も 1 週後には軽快した。第 79 病日まで観察したが、再発の徴なく退院した。肝機能、腎機能、血液像についても、その経過中には異常所見は見られなかった。*α-*

Streptococcus による他の1例は、45才の男性で、大動脈弁口狭窄と合併したもので、右前頭葉に径約4cmの脳膿瘍を合併していた。BAY f 1353 を1日に12g、3回に分けて点滴静注により投与した。体温は第5病日に平熱となった。頭痛は第23病日頃までつづきそれ以後は消失した。肝機能、腎機能および血液像にも異常はなく、脳シンチグラムで脳膿瘍の消失を確認した。

Pasteurella gallinarum による敗血症は、54才の女性で、大動脈弁狭窄と合併した例である。BAY f 1353 を1日4g、2回にわけて点滴静注で投与した。第4病日から平熱となり、諸検査もとくに異常なく経過していたが、第23病日に全身に掻痒性の発疹をみたので、投与を中止した。その4日後から、再発熱があり、血中から再び *P. gallinarum* を分離することが出来た。

まとめ：1) 腸チフスには、1日4gでも、また12gでも効果はなかった。2) α -*Streptococcus* による敗血症2例は1日12gの投与で治癒した。3) *P. gallinarum* による敗血症例については1日4gでは不充分で、この例では発疹のため投与を中止せざるを得なかった。

63. Penicillin 系抗生物質 BAY f 1353 (Mezlocillin) に関する基礎的研究 ならびに呼吸器感染症への応用

原 耕平・中富昌夫・那須 勝
斎藤 厚・長沢達郎・重野芳輝
堀内信宏・広田正毅・森 信興
飯田耕三・藤原恒夫

長崎大第2内科

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋

林 愛・糸賀 敬

同 検査部

今回入手した新 Penicillin 系抗生物質 Mezlocillin について、以下の基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

1. 抗菌力：教室保存の標準株 20 株および臨床材料分離菌 777 株 (*Staphylococcus aureus* 53, *Salmonella* 36, *Cit. freundii* 53, *Shigella* 46, *E. coli* 90, *Kl. aerogenes* 54, *Ent. aerogenes* 43, *Ent. cloacae* 43, *Serratia marcescens* 104, *P. mirabilis* 52, *P. vulgaris* 25, *P. rettgeri* 22, *P. inconstans* 15, *P. morganii* 42, *Ps. aeruginosa* 99) の計 797 株についての本剤と Carbenicillin (CBPC) の最小発育阻止濃度を本学会規定の方法（接種菌量は 10^8 /ml）で測定し、両剤の抗菌力を比較した。

全般に Mezlocillin は CBPC と同等かやや抗菌力は優

れていた。

2. 血中濃度：腎機能正常の呼吸器系患者2例について、5%糖液 500 ml とともに本剤 4g を2時間かけて点滴静注した場合の血中濃度を、*Sarcina lutea* PC1-1001 を検定菌とした Cup 法で測定した。点滴終了時に最高値 160 μ g/ml に達し、点滴終了後急速に下降し26時間目には 1.2 μ g/ml の値を得た。

3. 呼吸器感染症への応用：呼吸器感染症 10 例（肺炎・気管支炎 7、肺化膿症 1、慢性気管支炎 2）に本剤 4g を1～2回に分けて10～14日間、250～500 ml の溶液とともに点滴静注した場合の治療効果を検討した。肺炎・気管支肺炎 7 例中 4 例著効、2 例有効、1 例無効、肺化膿症 1 例は有効、慢性気管支炎 2 例はやや有効の結果を得た。好酸球増多が2例、発疹が1例にみられたが、投与中止するほどではなく、投与中止後速やかに正常に復した。

64. BAY f 1353 (Mezlocillin) に関する基礎的、臨床的研究

松本慶蔵・鈴木 寛・野口行雄

宇塚良夫・渡辺貴和雄・永武 毅

長崎大熱研内科

ABPC 類似の新抗生物質 Mezlocillin について、インフルエンザ菌（イ菌）に対する抗菌力およびラット組織内濃度を測定し、また慢性呼吸器感染症に対する試験を行い、うち1例に血中濃度および喀痰中濃度測定を行なったので報告する。

1) 抗菌力：病原性の明確な呼吸器由来イ菌 19 株について、FILDES 変法培地による寒天平板希釈法で 10^6 /ml 接種にて行なった MIC の範囲は、0.05～0.1 μ g/ml でピークは 0.1 μ g/ml であった。従来最も優れた抗菌力を有している ABPC のピーク 0.39 μ g/ml より2段階希釈すぐれていた。英国旧来 ABPC 耐性イ菌 5 株、バライ菌 1 株の MIC は 25 μ g/ml であった。

2) 臓器内濃度：ウィスター系ラット 1 群 3 匹に本剤 100 mg/kg を筋注し、時間毎に脱血屠殺後の臓器ホモジネートを、薄層カップ法にて測定した。ピークは15分後にあり、血清 (78.5 μ g/ml)、肝 (48.8)、腎 (48.8)、肺 (24.2) の順で高く、肺への移行もよいことが示された。2時間後には、抗菌活性は認めなかった。

3) 臨床：慢性気管支炎 7 例、気管支拡張症 2 例に本剤 2g 1 日 1 回 5～10 日間点滴静注を行った。イ菌感染 5 例、肺炎球菌感染 1 例、混合感染 3 例で、イ菌、肺炎球菌の消失、混合感染においては喀痰膿性部分の減少・消失があり、全例に臨床症状の改善が認められ、有効であった。副作用は認めなかった。イ菌感染の慢性気管支

炎1例で、血中濃度の測定を行った。2g 2.5 時間の点滴静注で、点滴終了時にピーク濃度 28.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。この症例の喀痰中濃度を測定したが、点滴終了後 7.5 時間にピーク濃度 0.34 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

(結論) 1) Mezlocillin はイ菌に対して高い抗菌力を有し、MIC は ABPC より 2 段階希釈優れていた。

2) ラット組織移行実験で肺への移行がよいことが示された。

3) 本剤はイ菌感染が中心の慢性呼吸器感染症に 1 日 1 回 2g の投与で有効であると結論された。

65. 小児科領域における新注射用半合成ペニシリン BAY f 1353 (Mezlocillin) に関する基礎的、臨床的研究

成田 章・平間裕一・小島碩哉
新納憲司・藤井尚道・佐藤 肇
中沢 進
都立荏原病院小児科、昭和大小児科

近 岡 秀 次 郎

高津中央病院小児科、昭和大小児科

岡 秀

田園調布中央病院小児科、昭和大小児科

ABPC 誘導体でグラム陰性菌に対する広範囲に強い抗菌力を有する Mezlocillin を使用し、小児科領域における各種検討を行ない、その成績について報告する。

(血中濃度ならびに尿中排泄率)

生後 1 カ月男児の化膿性髄膜炎症例に 100 mg/kg を 50 ml の Solita 液に溶解、2 時間かけ点滴静注を行った。15 分後 17, 30 分 51, 1 時間 84, 終了時 120 $\mu\text{g/ml}$ と peak を示し、その時のリコール中濃度は 3.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。後 1 時間 96, 3 時間 42, 6 時間 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で 3 時間までの尿中排泄率は 17.1% であった。第 2 例は、1 年 7 カ月男児に 100 mg/kg を 100 ml の Solita 液に溶解 2 時間で点滴静注を行った。30 分 17.5, 1 時間 36, 終了時 42 $\mu\text{g/ml}$ と peak を示し、後 1 時間 23, 3 時間 4 $\mu\text{g/ml}$ で 6 時間目は測定不能であった。

(臨床成績)

1 カ月～10 年 1 カ月までの小児 20 例に点滴および one shot 静注による治療を行った。化膿性髄膜炎 1 例、腺窩性扁桃炎 (壊疽性) 1 例、百日咳 1 例、麻疹脳症および肺炎 5 例、マイコプラズマ肺炎 1 例、水痘肺炎 1 例、気管支肺炎 8 例、サルモネラ下痢症 2 例であった。使用量は 1 日 67～385 mg/kg 分 2～3 であったが髄膜炎、気管支肺炎の一部を除き大部分 1 日 100～150 mg/kg を使用している。喀痰からの分離菌は常在菌が多か

った。サルモネラ下痢症の 1 例は 6 日間使用したが除菌されず、他の 1 例は 4 日目には菌陰性となり症状もとれ有効であった。他の 18 例中麻疹脳症、マイコプラズマ肺炎各 1 例の判定不能および無効症例を除き、有効以上 (著効 12 例) の成績であった。また尿、末梢血、血液生化学検査でとくに異常値を認めず下痢腹痛の 1 例を除き (中止に至らず) 発疹等の過敏反応には遭遇しなかった。

66. 小児科領域における BAY f 1353 (Mezlocillin) の検討

西村忠史・小谷 泰・高島俊夫
広松憲二

大阪医大小児科

小児科領域における BAY f 1353 に関する基礎的、臨床的検討を行ったので、その成績について報告する。

抗菌力については、*Staph. aureus* 32 株の感受性ピークは、 $10^6/\text{ml}$ では 1.56 $\mu\text{g/ml}$, $10^8/\text{ml}$ では 100 $\mu\text{g/ml}$ にあった。なお比較として CBPC についてみると $10^6/\text{ml}$ では 6.25 $\mu\text{g/ml}$, $10^8/\text{ml}$ では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

P. aeruginosa では感受性ピークは、 $10^6/\text{ml}$ では 25 $\mu\text{g/ml}$, CBPC では 50 $\mu\text{g/ml}$, $10^8/\text{ml}$ では 25～100 $\mu\text{g/ml}$, CBPC では 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。

E. coli の感受性ピークは、 $10^6/\text{ml}$ では 0.78～3.13 $\mu\text{g/ml}$, CBPC では 6.25～100 $\mu\text{g/ml}$ 以上濃度にあり、 $10^8/\text{ml}$ では 1.56～3.13 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ ないし以上濃度、CBPC では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ ないし以上濃度にあった。

Klebsiella の感受性ピークは $10^6/\text{ml}$ では 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CBPC では 100 $\mu\text{g/ml}$ ないし以上濃度にあり、 $10^8/\text{ml}$ では本剤、CBPC ともに 100 $\mu\text{g/ml}$ ないし以上濃度にあった。

次に吸収・排泄では健康小児 7 例を対象にしらべた。投与量および方法は 11.4～50 mg/kg を one shot 静注で行い、血中濃度ピークはいずれも 15 分で、170 $\mu\text{g/ml}$ ～22 $\mu\text{g/ml}$ で、以後急速に下降し、4 時間では殆んど血中には証明されなかった。

2 例に 50 mg/kg の点滴静注を行った。血中濃度ピークは 1 時間点滴終了時で 72～73 $\mu\text{g/ml}$ で、5 時間では血中には殆んど証明されなかった。

尿中排泄率は one shot 静注例では、6 時間まで 12.4～44.4%, 点滴静注例では 52.6～75.7% であった。

臨床効果は、肺炎 5 例、髄膜炎 1 例、尿路感染症 1 例、大腸炎 1 例、計 8 例で、有効 6 例、無効 1 例、判定不能 1 例で、投与量は 1～4g で投与方法は one shot 静注 5 例、点滴静注 3 例であった。なお副作用と思われるものはなかった。

67. 小児科領域における BAY f1353 (Mezlocillin) の基礎的、臨床的検討

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和

市立神戸中央市民病院小児科

富沢貞造・中村凱次・長沖 武

丸山 繁・小西行郎・小西 薫

押田喜弘・本家一也

福井赤十字病院小児科

小児に対する本剤の有用性を知るため、以下の諸項目について検討した。

(方法) 1) 感受性: 臨床分離 GNR 計 23 株に対する本剤, T-1220, ABPC, CBPC, SBPC の MIC を化療法に準じて測定, 接種菌液には原液, 10^{-2} , 10^{-4} の 3 種を用いた。2) 髄液中濃度: (i) 家兎。大槽内に黄色ブドウ菌を接種 24 時間後に本剤 100 mg/kg を 1 回静注, 経時的に測定した。(ii) 臨床例。本剤にて治療中の *H. influenzae* 髄膜炎 4 例にて髄液検査の際その一部につき測定, 同時に採血した場合は血中濃度も測定した。測定には Well diffusion 法を用いた。3) 臨床検討: 2 カ月~10 才の小児細菌感染症 27 例に本剤 88~540 mg/kg を 3~4 回に分割, one shot または点滴静注, 効果および副作用を観察した。

(結果) 1) 本剤は *K. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa* にも抗菌力を示したが, *E. coli* の広域 PC 耐性株には耐性であった。また T-1220 と同様, 接種菌量による差が著明であった。2) 家兎髄膜炎における血中, 髄液中濃度および髄液血清比百分率は投与 1/2, 1, 2 時間後それぞれ 85.1, 8.5 μ g/ml, 10%, 20.9, 7.3 μ g/ml, 35%, 2.9, 3.1 μ g/ml, 106%, 患児では治療開始後 2 週間以内, 投与後 1 時間で 0.9~26 μ g/ml, 同時血中濃度の 10~50% で, 本剤髄液中移行は ABPC と同等またはやや勝ると考えられた。3) 肺炎 9, UTI 10, 化膿性髄膜炎 4, 敗血症 1, 腸炎 2, リンパ節炎 1, 計 27 例中無効は肺炎 2, 腸炎 1 例だけで, 有効率 88.9%, 著・有効例の起炎菌は *S. aureus* 1, *E. coli* 6, *Enterobacter* 1, *Proteus* 2, *Ps. aeruginosa* 3, *H. influenzae* 4, 不明 7, 無効例では *Sal. typhimurium* 1, 不明 2 例であった。副作用は 7 例 8 件にみられ, 発疹 2, 薬剤熱 3, GOT 軽度上昇 3 例であった。以上から本剤は有用な新抗生剤で, とくに髄膜炎に対して試みる価値ありと考えられた。

68. 小児の感染症に対する BAY f1353 (Mezlocillin) の臨床的検討

福井 昭・浜脇光範・日野千恵子

塩田康夫

高知県立中央病院小児科

BAY f1353 (Mezlocillin) は, ドイツ・バイエル社が開発した新しい半合成ペニシリンで, グラム陽性菌, 陰性菌に対して, Ampicillin や Carbenicillin とほぼ同等ないしそれ以上の抗菌力を有している。演者らは, 本剤を用いて小児の感染症を治療し, 臨床的, 細菌学的効果, 副作用などについて検討を行なったので, ここに報告する。

対象は, 昭和 51 年 7 月から翌年 2 月までの間に当院を受診した新生児から 13 才 6 カ月までの小児, 計 24 例である。

対象疾患は, 扁桃炎 2, 咽頭炎 1, 気管支炎 4, 肺炎 6, 感染性気管支拡張症 1, 百日咳 1, 溶連菌症 1, 化膿性髄膜炎 2, 膀胱炎 2, 腸炎 2, 顔面の蜂窩織炎 1 および創傷感染 1, 計 72 種の感染症である。

分離菌は, *H. influenzae* 7, *Pseudomonas* 5, *Pseudomonas*+*E. coli* 2, *Klebsiella* 2, *St. aureus* 1, β -*Streptococ.* 1, *Serratia marces.* 1 であった。

以上の症例に対して, 本剤 56~306 mg/kg を, 10~20 ml/g に溶解して, 1 日 2~3 回に分け, 3~14 日 (平均 7.5 日), one shot でゆっくり静注した。使用後の主な経過は, 次のようである。

1. 臨床的效果は, 改善 18 例, やや改善 4 例, 変化なし 1 例, 不明 1 例であった。

2. 細菌学的効果は, 消失 16 株, 減少 2 株, 不変 1 株, 再発 1 株で, このうち *H. influenzae* は 7/7, *Pseudomonas* は 3/5, *Klebsiella* は 2/2, *Serratia* は 1/1 が消失している。

3. 以上をまとめた総合評価は, 著効 12 例, 有効 8 例, やや有効 2 例, 無効 1 例, 不明 1 例でその有効率は 20/23 (87.0%) である。

4. 本剤は, 使用量が 201 mg/kg 以上のとき, 臨床効果はすぐれていた。

5. 副作用としては, 静注時に一過口中苦味感を訴えた 2 例と, 使用後に血清 GOT 値が軽度上昇した 1 例がみられた。

本剤は, 小児の感染症治療に有効である。

39. 外科における BAY f 1353 (Mezlocillin) の基礎的および臨床的研究

石 山 俊 次

日大総合医学研究所

坂部 孝・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・杉山博昭
水足裕子

日大第3外科

ドイツ・バイエル社で開発された新しい広域性合成ペニシリンである Mezlocillin について、その抗菌力、吸収、排泄、代謝および臨床効果を検討した。外科病棟から分離された各種病原菌に対する Mezlocillin の抗菌力を見ると、まず黄色ブドウ菌 (53 株) は Mezlocillin 0.8~5 $\mu\text{g/ml}$ で 32 株 (60.4%) が発育を阻止されるが、10 $\mu\text{g/ml}$ 以上耐性株も 20 株 (37.7%) あり、いわゆる 2 峰性分布を示し、これは ABPC とほぼ同等の成績と考えられる。大腸菌 (54 株) は Mezlocillin 1, 56~13 $\mu\text{g/ml}$ で 38 株 (70.4%) が発育を阻止され、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上耐性株は 11 株 (20.4%) であり、CBPC よりやや優れた成績である。肺炎桿菌 (26 株) は、その全株が CBPC には 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上耐性であるのに反し、Mezlocillin では 6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止されるものが 14 株あり本剤の特長のひとつと考えられる。緑膿菌 (53 株) においても Mezlocillin は CBPC よりやや優れた、その 50~100 $\mu\text{g/ml}$ で 41 株 (77.4%) が阻止された。

健康成人男子 3 名に Mezlocillin 1.0g を静注し、血中および尿中濃度を試験菌 *B. sub.* ATCC 6633 を用いてカップ法にて測定した。血中濃度は 15 分後 48.2 $\mu\text{g/ml}$, 30 分後 26.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 13.4 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 4.4 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 1.4 $\mu\text{g/ml}$ および 6 時間後 0.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、尿中濃度は 15 分後 8,267 $\mu\text{g/ml}$ と最も高く以後漸減し 6 時間後までの尿中回収率は 45.4% であった。

Mezlocillin の人尿中代謝物を Bioautography を用いて検討した。溶媒系は *n*-ブタノール、酢酸および水 (12:3:4)、支持体は Eastman Chromatogram 6061 silicagel および試験菌は *B. sub.* ATCC 6633 である。その結果、人尿中には Mezlocillin だけが存在し抗菌性代謝物は認められなかった。

SD 系ラットを用いて臓器内濃度、胆汁および脾液中濃度を測定した。臓器別では肝に最も高く、次いで腎、心、血清および肺の順であり、胆汁中濃度は極めて高く

脾液中濃度は低かった。外科感染症 6 例に Mezlocillin を使用し、肺炎桿菌による菌血症に有効だった 1 例を含め 4 例に有効であり無効 2 例であった。

70. 外科領域における BAY f 1353 (Mezlocillin) の基礎的、臨床的検討

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

名古屋市大第一外科

新しい半合成ペニシリン系抗生物質である BAY f 1353 (Mezlocillin) について、基礎的、臨床的検討を加えたので、その成績について報告する。

(1) 臨床材料分離株に対する抗菌力

外科病巣分離株の保存株である *Staphylococcus aureus* 24 株と *E. coli* 26 株, *Ps. aeruginosa* 39 株について本剤の感受性を本学会標準法に従って最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を測定し、Carbenicillin (以下 CBPC と略す) のそれと比較した。*Staph. aureus* については、 10^8 , 10^8 個/ml 接種においては、CBPC と BAY f 1353 は同様の MIC 分布パターンを示した。*E. coli* については、CBPC と比較して約 1 段階差をもって、本剤は良好な MIC を示した。*Ps. aeruginosa* に関しても、CBPC とほぼ同様な分布パターンを示した。

(2) 胆汁中移行について

家兎 3 羽について胆汁中移行を検討した。投与量は 20 mg/kg を筋注。測定方法は、検定菌を枯草菌 ATCC 6633 とする薄層カップ法で行った。標準曲線は、血清用には Moni-Trol、胆汁には家兎胆汁を用いた。

血中濃度は 30 分後にピークを示し、平均 40 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度は、2 羽が 0~1 時間に、1 羽が 1~2 時間の間にピークがあり、血中濃度の 6~8 倍の値を示していた。また 6 時間後にも相当高値を示していた。6 時間までの回収率は平均 12.5% と家兎における移行はきわめて高いものであると思われた。

(3) 外科的感染症への応用

外科的感染症の 7 例に使用した。肛門膿瘍 3 例、創感染 2 例、虫垂穿孔性腹膜炎 1 例、肺感染症 1 例である。臨床効果は、著効 1 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。副作用は全例認めなかった。

71. 外科領域における BAY f 1353 (Mezlocillin) の臨床使用成績

澤 田 晃

市立大阪桃山市民病院外科

白羽弥右衛門・酒井克治・藤本幹夫

上 田 隆 美・平尾 満

大阪市大第二外科

川 畑 徳 幸・土 居 進

市立大阪北市民病院外科

佐々木 武也

市立藤井寺道明寺病院外科

政 田 明 徳

城東中央病院外科

新半合成広域ペニシリンである BAY f 1353 (Mezlocillin) は、グラム陽性球菌ならびにグラム陰性桿菌に対して強い抗菌作用を有し、とくに外科領域の感染症において多くみられる *E. coli*, *Klebsiella* あるいは *Pseudomonas* 等に対するその抗菌力に大きな期待がよせられている。われわれは、本剤の体内濃度を測定するとともに、これを臨床例に試用したので、その結果をあわせてここに報告する。

Mezlocillin の体内濃度は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定用菌とする薄層平板カップ法を用いて測定した。Mezlocillin 2g を 5%ブドウ糖液 200 ml を溶解し、4 例の感染症患者にそれぞれ 30 分かけて点滴静注した後の平均血清中濃度は、点滴終了直後にピーク (172.5 $\mu\text{g/ml}$) を示し、以後急速に低下して 4 時間後には 11.4 $\mu\text{g/ml}$ になった。また 1 例で測定された点滴静注終了後 4 時間までの尿中排泄量は 988 mg で、これは投与量の 49.4%に相当する。

本剤が使用された外科的感染症は 27 例で、そのうちのわけは表在性感染症 3 例、深部膿瘍 3 例、虫垂炎ならびに胃・十二指腸潰瘍の穿孔による腹膜炎 4 例、胆道感染症 8 例、術後創感染症 6 例および泌尿器感染症 3 例である。これらに対して本剤を 1 日量として 4~6g を 2 回ないし 3 回に分割、それぞれ 1~2 時間かけて点滴静注した。投与期間は 5~16 日、平均 9.2 日で、総投与量は 20~78g、平均 41.5g であった。臨床効果は著効 9 例、有効 7 例、やや有効 8 例、無効 3 例となり、やや有効以上の症例は 24 例で、その有効率は 85.2% となった。副作用としては、紅斑型皮膚発疹が本剤 54g 投与後の 1 例に出現した。しかしこれは休薬後 2~3 日で痕跡を残さず消退した。また 3 例において GOT, GPT, AI-P の

上昇を認めたが、このうちの 1 例では投薬終了後すみやかに正常値にもどり、また他の 2 例では原疾患がすでに肝機能障害を示す重症例であったためか、あるいは本剤の副作用であったかは判定することは困難であった。

72. 外科領域における BAY f 1353 (Mezlocillin) の基礎的、臨床的検討

石井哲也・横山 隆・岸大三郎

竹田眞圓

広島大第一外科

新しく開発された抗生物質 BAY f 1353 について、基礎的ならびに臨床的に検討した結果を報告する。

抗菌力：病巣分離の *E. coli* 24 株, *Enterobacter* 7 株, *Serratia* 3 株, *Pseudomonas aerug.* 5 株, *Klebsiella* 8 株に対する感受性分布を日本化学療法学会標準法により測定した。*E. coli* では 6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、6.25, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の両者に peak を有する 2 峰性分布で、SBPC, CBPC とほぼ同等の抗菌力を示した。他のグラム陰性桿菌に対する MIC は *Klebsiella* では全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上, *Pseudomonas aerug.* では 50 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、SBPC とほぼ同様の分布を示した。

胆汁中濃度：胆嚢十二指腸瘻の術後、総胆管に T 字管を挿入した 67 才、女性の症例で、本剤を 2g、1 時間で点滴静注し、胆汁を 1 時間毎採取、測定した。結果は 2 時間目に最高濃度 1,070 $\mu\text{g/ml}$ に達し、8 時間後も 32 $\mu\text{g/ml}$ 検出され、極めて良好な胆汁中移行を認めた。

臨床的検討：外科的感染症 9 例に使用し検討した。結果は著効 1 例、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例、判定不能 1 例であったが、認むべき副作用は認められなかった。

73. BAY f 1353 (Mezlocillin) の基礎的、臨床的検討

宮本慎一・酒井 茂・西尾 彰

熊本悦明

札幌医大泌尿器科

新合成ペニシリンである Mezlocillin の基礎的、臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離菌について MIC を測定した。*Pseudomonas aeruginosa* (53 株) では 100 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、25~400 $\mu\text{g/ml}$ に分布している。*E. coli* (50 株) では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークがある。*Klebsiella pneumoniae* (50 株) では接種菌量を減ざると発育が阻止される株がみられた。2. 吸収排泄：Mezlocillin 2g

静注したときの血中濃度はピークが15分で、150 $\mu\text{g/l}$ に達し、以後漸減し、6時間後には trace である。中回収率は6時間まで約50%であった。3. 臨床成績：複雑性尿路感染症患者20名に Mezlocillin を投与した。著効5, 有効5, 無効10, 有効率50%である。 $\times 2/\text{日}$ 投与群(10例)と $2\text{g} \times 3/\text{日}$ 投与群(10例)の間でその有効率に差はみられなかった。起炎菌のICが100 $\mu\text{g/ml}$ 未満のものはすべて著効～有効であった。

4. 尿路感染症に対する BAY f1353 (Mezlocillin) の臨床的検討

木村 哲・岡田敬司・河村信夫
大越正秋

東海大泌尿器科

われわれは新合成 ABPC 誘導体 BAY f1353 をバイエル社から供与を受け、22例の尿路感染症例に使用する機会をえたので報告する。

症例は29才～84才の男16例、女6例で、治験対象病名は急性膀胱炎9, 慢性膀胱炎10, 急性腎盂腎炎1, 慢性腎盂腎炎1である。これらの症例の多くは膀胱置カテーテル処置を受けているが、本剤の投与開始前原則として抜去した。尿を材料とした起炎菌は *E. coli* 14, *Klebsiella* : 2, *Proteus* : 3, *Pseudomonas* : 2, *aphylococcus* : 1 等であった。投与法は全例静注によった。投与量は1回2.0g, 1日3回(6.0g), 7日間連続投与とした。投与中は原則として他のどのような薬剤併用もさけ、且つまた、7日投与終了後の7日間(第日まで)は、薬剤の投与はいっさい中止して14日後最終判定の諸材料をとった。以上の対象および投与法よった結果、以下の成績をえた。著効3, 有効および有効12, 無効7。今回の治験22例には副作用は認められなかった。

5. 泌尿器科領域における BAY f1353 (Mezlocillin) の基礎的臨床的検討

鄭 漢彬・説田 修・河田幸道
西浦常雄

岐阜大泌尿器科教室

Mezlocillin は西ドイツ・バイエル社にて開発された合成ペニシリン系薬剤である。我々は教室保存標準菌株の本剤に対する MIC を ABPC, CBPC, CEF, CEZ 対象として測定した。*Pseudomonas* では他4剤が原液種および100倍希釈液接種にても、50 μg または100 μg 上の耐性であったが、Mezlocillin では3.16 μg 前後

の MIC であった。本剤では原液および100倍希釈液における感受性には大きな変化はみられなかった。

健康成人1名を用いて ABPC を対照として Mezlocillin の尿中排泄, 尿中回収率を測定した。尿中回収率は ABPC 24.1%, Mezlocillin 26.7% と有意の差はみられなかった。また基礎疾患膀胱腫瘍の慢性複雑性膀胱炎の患者に Mezlocillin 2g を1回静注し, 尿中排泄とその起炎菌の菌数の消長を経時的観察した。投与前 *Proteus* sp. (MIC 3.12 μg) $10^7/\text{ml}$ であったが、2時間後 $10^5/\text{ml}$ で24時間後も 10^5 で持続していた。同様に前立腺肥大症術後4カ月の患者(残尿無し)に2g 1回静注を行なった。投与前 *Pseudomonas aeruginosa* (MIC 12.5 μg), $10^7/\text{ml}$ であったものが、24時間に $10^5/\text{ml}$ と減少し、24時間後では消失していた。両者の起炎菌の消失の差は、前者が基礎疾患が現存するのに比して、後者は基礎疾患が存在しない単純性の膀胱炎であることによると考えられる。

臨床的に13症例に使用した。急性腎盂腎炎, 慢性複雑性腎盂腎炎の4例はすべて著効, 留置カテーテルの設置してあった慢性複雑性膀胱炎の9例では1例だけ著効, 8例は無効であった。全体としては83%の有効率であった。臨床的には著明な副作用は認めていない。投与前後における肝機能の指標としての GOT, GPT, AL-P では投与によると思われる変化を認めていない。また腎機能の指標としての BUN, Cr にも著明な変化をみとめなかった。

76. 尿路感染症に対する BAY f1353 (Mezlocillin) の基礎と臨床経験

真弓研介・片岡頌雄・三田俊彦
石神襄次

神戸大泌尿器科

今回、私達は新しい合成 PC 系抗生物質である BAY f1353 (Mezlocillin) を使用し臨床的知見を得たので2～3の基礎的検討を加え報告する。

基礎的検討

① 血中濃度：3例の健康成人に本剤2gを2時間で点滴静注し血中濃度を測定した。測定方法は、*B. subtilis* PCI-219 株を検定菌とし薄層カップ法を用いモニタールを標準曲線に使用した。結果は2時間後にピークを示し、平均76 $\mu\text{g/ml}$ を認め、4時間後10 $\mu\text{g/ml}$ 認めた。

② 尿中排泄率：血中濃度測定と同一症例で、同時に測定した。測定方法は0.1Mリン酸緩衝液を標準曲線とした以外は血中濃度と同様である。結果、尿中回収率は2時間までに32%, 8時間までに48.5%であった。

臨床的検討

尿路に基礎疾患を有する複雑な尿路感染症 30 例に使用した。年齢は、41 才から 76 才で男 23 例、女 7 例であった。投与方法は 1 回 2g 1 日 2 回点滴投与で、投与日数は 5 日から 7 日であった。結果は著効 6 例、有効 12 例、無効 12 例で有効率 60% であった。対象とした疾患は膀胱炎が 7 例、腎盂腎炎が 23 例であった。起炎菌別治療効果では、*E. coli* が 12 例中 8 例、*Klebsiella* が 8 例中 3 例、*Serratia* が 6 例中 3 例有効であった。*Pseudomonas* は 5 例中有効 0 であった。全症例グラム陰性菌感染症例であった。副作用については使用前後の臨床検査所見に異常は認めず、自覚的にも発疹、下痢等の特記すべきものは認めなかった。

77. BAY f 1353 (Mezlocillin) の基礎的、臨床的検討 (第 1 報)

高本 均・鎌田日出男・平野 学

近藤捷嘉・荒木 徹

岡山大学泌尿器科

新しい半合成ペニシリンである Mezlocillin につき、基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

(1) 抗菌力：尿路感染症から分離、保存した *Staph. aureus* 6 株、*E. coli* 32 株、*Klebsiella* 20 株、*Prot. vulgaris* 13 株、*Prot. mirabilis* 29 株、*Serratia* 29 株、*Pseudomonas* 23 株につき、本剤の抗菌力と、CBPC との感受性相関を検討した。 10^8 /ml 接種の成績では、*Staph. aureus* は $0.39 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ にあり、CBPC と同程度の感受性を示した。*E. coli* は 10 株が $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり、他の 22 株は $0.39 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。CBPC で $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す 5 株は、本剤では $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示した。*Klebsiella* は $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CBPC より 3 ～ 5 段階優れていた。*Prot. vulgaris* は $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、*Prot. mirabilis* は $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、いずれも CBPC よりやや優れていた。*Serratia* は $0.39 \mu\text{g/ml}$ と $6.25 \mu\text{g/ml}$ の 2 つにピークが見られた。CBPC で $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す 17 株が、本剤では $3.12 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示した。*Pseudomonas* は $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布するが、そのピークは $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ にあり、CBPC に比べ 1 ～ 2 段階優れていた。 18°C 接種では全菌種とも 1 ～ 4 段階高い MIC 値を示した。

(2) 吸収、排泄：4 名の患者に本剤 2.0g を静注し 6 時間までの血中濃度、尿中排泄を測定した。4 名の平均血中濃度は、15 分値 $109.5 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間値 $49.3 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間値 $0.4 \mu\text{g/ml}$ であった。6 時間までの平均尿

中排泄率は 53.1% であった。

(3) 臨床成績：複雑性尿路感染症 20 例に、1 日量 $2.0 \sim 4.0 \text{g}$ を 5 ～ 9 日間にわたって静注投与し、15 例 (5 例は除外、脱落) につき UTI 薬効評価基準に準じて判定した。著効 4 例、有効 5 例、無効 8 例であった。副作用は嘔気、嘔吐 2 例、発疹 1 例、GOT 上昇 2 例、GPT 上昇 2 例、Al-P 上昇 2 例を認めた。

78. BAY f 1353 (Mezlocillin) の基礎的臨床的検討 (第 2 報)

高木 均・鎌田日出男・平野 学

近藤捷嘉・荒木 徹

岡山大学泌尿器科

新しい半合成ペニシリンである Mezlocillin を使用し、人の腎および前立腺組織内濃度を、血中濃度、尿中排泄とあわせて測定したので報告する。

(1) 対象、方法：腎結石患者 3 名と前立腺肥大症患者 5 名に、Mezlocillin 2.0g を 5% ブドウ糖液 20ml に溶解し、手術時静注にて投与した。血中濃度、尿中排泄の測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした薄層カップ法で行い、標準曲線は pH 7.0 PBS により作成した。腎および前立腺組織内濃度の測定は、各組織片 1.0g に生食水を加え、ホモジナイズし、 4°C 24 時間静置後、遠沈し、上清を検体として薄層カップ法で測定した。

(2) 結果：腎組織内濃度は、静注後 15 ～ 60 分後に腎阻血を行い、 $5.6 \mu\text{g/g} \sim 106.7 \mu\text{g/g}$ であり、血中濃度は $50 \sim 82 \mu\text{g/ml}$ であった。また 6 時間までの尿中排泄率は $32.3 \sim 52.2\%$ であった。前立腺組織内濃度は、静注後 15 分値は $8.8 \sim 18.8 \mu\text{g/g}$ であり、30 分値は $9.2 \sim 11.2 \mu\text{g/g}$ 、75 分値は $3.7 \mu\text{g/g}$ であった。また静注後 15 分値の血中濃度は $72 \sim 135 \mu\text{g/ml}$ 、30 分値は $60 \sim 105 \mu\text{g/ml}$ 、75 分値は $32 \mu\text{g/ml}$ であった。前立腺組織内濃度はその時の血中濃度の $10.7 \sim 15.3\%$ の値であった。

79. BAY f 1353 (Mezlocillin) の尿路感染症に対する治療経験

熊沢 浄一・百瀬 俊郎

九大泌尿器科

新合成ペニシリン BAY f 1353 (Mezlocillin) を各種尿路感染症 17 例に投与した。著効 6 例、有効 2 例、無効 9 例であった。細菌学的には菌消失 7 例、菌不変 9 例、菌交代 1 例であった。なお副作用は全例認められなかった。

80. BAY f 1353 (Mezlocillin) の産婦人科領域における基礎的、臨床的検討

松田静治・松本治朗・古谷 博
順大産婦人科

丹野幹彦・柏倉 高
江東病院産婦人科

(目的) 新しいPC系薬剤である Mezlocillin について抗菌力、吸収、体内移行などの基礎的検討を行うほか臨床応用を試みた。

(方法) 臨床分離株を用い *in vitro* における感受性試験を化療標準法で行い、類似の PC 系薬剤と比較するほか静注、点滴後の血中濃度の推移、経胎盤移行の状況をカップ法にて測定した。産婦人科領域感染症への臨床応用では投与方法別の効果を検討した。

(成績)

1) 各種被検菌のうち *E. coli* に対する本剤の MIC 分布のピークは $1.56 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ にあり、*Pseudomonas* においても $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ のものが多く、*Klebsiella*, *Pseudomonas* では 100 倍希釈で MIC が低くなる傾向を認めた。

2) 2.0g 1 時間点滴では終了時血中濃度のピークが認められ、さらに臍帯血、羊水にも移行が認められた。

3) 本剤の臨床応用を 1 日量 4.0g 点滴投与を主にその他静注 (1 日 4.0g) により検討した。対象は骨盤内感染症 (子宮付属器炎、子宮内感染など) および尿路感染症、計 15 例で約 75% の有効率を収めた。

81. BAY f 1353 (Mezlocillin) に関する研究

青河寛次・皆川正雄
社会保険神戸中央病院産婦人科

中山 洋・杉山陽子・山路邦彦
近畿母子感染症センター

合成ペニシリン Mezlocillin の臨床意義を明らかにするため、その抗菌作用、吸収排泄および臨床成績を検討したので報告する。

1. 抗菌作用

化療学会標準法に準じ、臨床分離株の感受性分布を測定したところ、CBPC に近似した傾向であり *St. aureus* は $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に 64.7%, *E. coli* は $3.12 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に 68.6% が相当し、*Pseudomonas aer.* の 47.4% は $100 \mu\text{g/ml}$ 以下である。*Bacteroides* も $3.12 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の優れた MIC をえた。

2. 吸収、排泄

静脈内投与で高い血中濃度をえたが、比較的早い濃度推移を呈した。血中濃度は明らかな dose response をみとめたが、尿中排泄 (0~6 時間) は 50% 前後である。腎機能低下例では、血中濃度の prolongation と尿中回収率の減少を来した。胎児側移行は、母体血の $1/4 \sim 1/3$ 前後である。

3. 臨床成績

産婦人科感染症: 14 例に Mezlocillin: $4.0 \sim 2.0 \text{ g/day}$ 静脈内投与したところ、骨盤腹膜炎、子宮付属器炎、術後感染、尿路感染などの 9 例に有効だった。投与中発熱を出した 1 例以外に、特記すべき副作用は経験しなかった。

82. 産婦人科領域における BAY f 1353 (Mezlocillin) の基礎的および臨床的検討

本村龍太郎・牛丸敬祥・黄 宏駿
河野通久・谷口忠臣・三浦清樹
山 辺 徹
長崎大産婦人科

私どもは産婦人科領域において Mezlocillin に関する基礎的および臨床的検討を行ったので報告する。

臨床検体から分離した教室保存株に対する Mezlocillin の MIC の分布は次のとおりであった。すなわち、*E. coli* (30 株) $25 \sim 200$, *Proteus* (20 株) $1.56 \sim 12.5$, *Serratia marcescens* (15 株) $0.78 \sim 100$, *Citrobacter* (10 株) $1.56 \sim 50$, *Enterococcus* (20 株) $0.78 \sim 3.13$, および *Staphylococcus epidermidis* (10 株) $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれ分布していた。

妊婦 (14 例) における Mezlocillin 1g の one shot 静注後の体内移行分布 (母体血、臍帯血および羊水) を検討した。静注 40 分後の測定開始時に母体血中濃度は $38 \mu\text{g/ml}$ で peak をしめし、臍帯中の移行率はほぼ 30~70% であった。また、羊水中には 3~4 時間後に $8.1 \mu\text{g/ml}$ 移行し、peak に達した。

臨床成績では前、早期破水を合併した妊婦の子宮内感染症 4 例の全例に有効であった。骨盤内感染症 4 例にも全例とも有効であった。妊婦に合併した急性腎盂腎炎 2 例と子宮癌根治術後の尿路感染および尿路感染症 12 例のうち、術後の膀胱一腔嚢を有する複雑性尿路感染症の 1 例を除けば、全例に有効であった。また、敗血症 2 例のうち、*Bacteroides* を原因菌とする敗血症性流産には有効であったが、*Klebsiella* を原因菌とする子宮癌根治術後の敗血症には無効であった。

以上から、有効率は 91.7% (24 例中 22 例) であった。

83. 新合成 Penicillin 剤 BAY f1353 (Mezlocillin) に関する基礎的、臨床的研究

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

新抗生物質 BAY f 1353 (Mezlocillin) は、バイエル薬品研究所で新規に開発された broad spectrum の半合成 Penicillin 剤である。

Mezlocillin の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で標準菌株のグラム陽性、陰性菌に対して強い抗菌力を示した。化膿性中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株と病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* について抗菌力を調べた。

Mezlocillin 血中濃度は、薄層カップ法で 0.5g, 1g を cross over で one shot 静注後 15 分から 6 時間までの血中濃度を測定した。また 1g 静注 1 時間後に摘出したヒト口蓋扁桃および上顎洞粘膜の組織内移行濃度も測定し、biophotography で摘出組織片の抗菌活性化を裏づけした。

耳鼻咽喉科領域の代表的な急性感染症に対して Mezlocillin を 1 日 1～2 回、1～2g one shot 静注療法を行ない臨床効果を検討した結果、きわめてすぐれた治療成績がえられ、とくに臨床的に副作用が認められなかったので報告した。

84. 耳鼻咽喉科領域における BAY f 1353 の検討

和田健二・波多野努・馬場駿吉

名古屋市大耳鼻咽喉科

内 藤 雅 夫

名保衛大耳鼻科

半合成ペニシリン研究中に開発された BAY f 1353 につき、今回我々は研究の機会を得たので、その結果を報告する。

抗菌力は、当教室感染症病巣由来の保存菌株につき検討した。*Staphylococcus aureus* 34 株では、 $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ と $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の 2 峰性であり、CBPC, ABPC よりやや劣る結果を得た。*Staphylococcus epidermidis* 14 株では、ABPC, CBPC よりやや良い結果を得た。*Pseudomonas* 11 株では、ABPC より良く、CBPC と同等の結果を得た。*Proteus* 24 株では 3 者とも同等の結果を得た。

血中ならびに組織移行濃度については、5 例に行な

い、2g 静注後 30 分の血中濃度は $4.4 \sim 33 \mu\text{g/ml}$ (平均 $17.4 \mu\text{g/ml}$) を示した。

上顎洞粘膜への移行は 3 例に行ない、 $7.2 \sim 33.6 \mu\text{g/g}$ (平均 $16.2 \mu\text{g/g}$) の高値を示した。扁桃への移行は、2 例行ない $2.1, 1.2 \mu\text{g/g}$ (平均 $1.7 \mu\text{g/g}$) を示した。上顎洞粘膜への移行が極めて良好であった。臨床成績について、扁桃周囲膿瘍 2 例、急性顎下腺炎、顔面外傷後右涙嚢膿瘍・急性喉頭蓋軟骨膜炎・仮性真珠腫性中耳炎の急性増悪症各 1 例について、2g 静注 1～2 回/日を行ない、また喉頭全摘術ならびに食道形成術後の創部膿瘍 1 例について、4g 点滴静注 1～2 回/日を行ない、著効 4 例、有効 2 例という良い結果を得た。とくに著明な副作用は認めなかった。

85. 眼感染症に対する BAY f 1353 (Mezlocillin) の基礎的、臨床的検討

大石正夫・西塚憲次・本山まり子

小川 武

新潟大眼科

新しい合成 PC, ABPC 誘導体である BAY f 1353 (Mezlocillin) の眼科的応用のために、基礎的、臨床的検討を行った。

(実験方法)

1. 教室保存株に対する抗菌作用、ならびに臨床分離の *Ps. aeruginosa*, *S. aureus* の感受性を検査した。

2. 眼感染症患者 2 例に、本剤 4.0g を 1 回点滴静注したときの血中濃度を測定した。

3. 家兎に 500 mg/kg 1 回静注して、前房水内および眼組織内濃度を測定した。

4. 臨床的に各種眼感染症に対して、本剤を 1 回 2.0g, 1 日 1～3 回 one shot 静注、または 1 回 4.0g を 1 日 1 回点滴静注に、2.0g 静注を追加して治療効果を検討した。

(結果)

1. 本剤はグラム陽性、陰性菌に高感受性を示して、広い抗菌スペクトルをあらわすことが知られた。

Ps. aeruginosa 20 株は $25 \mu\text{g/ml} \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ の範囲に分布して、 $50 \mu\text{g/ml}$ に 8 株、40% が分布の山をなした。*S. aureus* 20 株は $0.4 \mu\text{g/ml} \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に広く分布してみられた。

2. 血中濃度は点滴終了時すなわち 1 時間後に $96 \mu\text{g/ml}$ および $120 \mu\text{g/ml}$ の最高値がえられ、以後比較的すみやかに減少して 4 時間後 $15.2 \mu\text{g/ml}$, 5 時間後 $3.9 \mu\text{g/ml}$ であった。

3. 家兎眼の前房水内へは 1 時間後 $4.8 \mu\text{g/ml}$ の peak 値に達して 6 時間後には trace であった。房血比

1時間後で36.36%であった。注射1時間後に外眼部組織に比較的高い移行濃度を示し、眼球内部にもかなり移行がみられた。

4. GNR, *H. influenzae*, *S. aureus*, *D. pneumoniae*, *Streptococcus*, 嫌気性菌を検出した各種眼感染症一麦粒腫, 眼瞼膿瘍, 急性, 慢性涙囊炎, 角膜浸潤, 角膜潰瘍, 化膿性虹彩毛様体炎, 眼窩蜂窩織炎の症例に有効に使用した。

副作用として, 肝腎機能検査に異常値を示したものはなく, アレルギー反応もなかった。

86. BAY f 1353 (Mezlocillin) の眼科領域における検討

徳田久弥・葉田野博
杏林大眼科

萱場忠一郎
市立常磐病院眼科

BAY f 1353 を検討し, 次のような結果を得たので報告する。

1) 教室保存の黄色ブドウ菌 44 株に対する MIC 分布は, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に集中するが, その分布は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にわたっている。

2) 家兎に 50 mg/kg iv 後 30 分から 6 時間にいたるまでの 6 時点にて血清内および房水内濃度を測定すると, 両者とも 30 分にピークがあり, 血清内濃度は 38.0 $\mu\text{g/ml}$, 房水内濃度は 21 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また両者とも 4 時間後にはほとんど移行が認められず, その半減期はきわめて短かい。

3) 家兎の結膜下に 5% 溶液 0.2 ml を注射して房水内移行をみると, 1 時間で 10 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間で 14.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 50 mg/kg iv よりも房水内移行が良い。

4) 家兎に 50 mg/kg iv にて投与し, その後 30 分にて眼組織内移行をみると, 角膜, 網内絡膜虹彩への移行は房水内移行より劣り, 硝子体への移行は全く認められない。一方, 強膜眼筋, 結膜への移行は房水のそれより良好であった。

5) 5% 溶液を家兎眼に 1 分毎 5 回点眼しその房水内移行をみると, 点眼後 5 分から 30 分の間では殆んど移行は認められなかった。

6) 9 人の健康な成人 Volunteer に 5% 溶液を 1 分毎 5 回点眼し, その 5 分後の眼の刺激症状を観察したが, 全く刺激症状は認められなかった。

7) 10% 溶液を家兎の前房内に注入し, その刺激症状

をみると, 4 日後には虹彩炎の症状もなく, 角膜の混濁は認められず, 眼に対する毒性は, ほとんど認められなかった。

8) 臨床治験は現在検討中である。

87. 口腔領域の各種急性感染症に対する BAY f 1353 (Mezlocillin) の臨床成績

天笠光雄・増尾勝己・結城勝彦
佐藤建夫・西村公延・永井譲次
清水正嗣

東京医歯大, 歯, 第一口腔外科

吉田 広・道 健一・上野 正
昭和大学, 歯, 第一口腔外科

ドイツ・バイエル社で新しく開発された半合成ペニリン BAY f 1353 (Mezlocillin) は基礎的研究で副作用は少なく, 広範囲抗菌スペクトルと強力な抗菌力を有するとされ, 臨床的效果が期待されているが, 未だその報告は少ない。今回われわれは本剤を口腔外科領域の各種急性感染症患者に使用し, 臨床効果を検討したので報告する。

対象は昭和 51 年 10 月～52 年 6 月の 9 カ月間に東京医科歯科大学第一口腔外科において入院加療を行なった。9 例 (男 8 例, 女 1 例) で, 年齢は 12 才～71 才である。診断名は下顎骨髄炎 2 例, 口底蜂窩織炎 3 例, 骨髄炎 + 口底蜂窩織炎 2 例, 骨髄炎 + 軟口蓋膿瘍 1 例, 伝染性単核症例 1 で, そのうち 3 例は下顎骨骨折を合併していた。投与方法は 1 回 1～4 g, 1 日 1～2 回点滴静注 (2～8 g/日) とした。効果判定は日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準検討委員会の報告書の判定基準に従って, 投与後 3 日目および 5 日目にしない, 主治医の主観的判定もあわせて行なった。

投与期間は 3～9 日で, 総投与量は 6～30 g で, 併用療法として切開排膿を行なったものは 4 例であった。治療効果は 3 日目で, 0.1～0.67, 5 日目で 0.28～0.47 であった。3 日目のもので 0.70 以下を有効, 0.35 以下を著効とすると著効 4 例, 有効 4 例, 不明 1 例であった。また主治医の判定では, 著効 4 例, 有効 3 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。膿汁から得られた分離菌は *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Streptococcus viridans*, *Micrococcus*, *Corynebacterium* であり, 副作用としては 1 例 (発疹) が認められただけであった。