

第 26 回 日本化学療法学会総会 一般講演 (II)

期 日 昭和 53 年 6 月 17~19 日
 会 場 日本都市センターホール (東京都)
 会 長 小酒井 望 (順天堂大教授)

142. 抗菌剤による女子急性単純性膀胱炎
 治療効果における dose response の
 研究: AB 206 での検討

熊本悦明・西尾 彰

札幌医大泌尿器科

疋田政博

釧路日赤病院

本間昭雄・青山竜生

旭川日赤病院

田宮高宏・高塚慶次

砂川市立病院

島村昭吾・大西茂樹

札幌通信病院

寺田雅生

王子総合病院

児玉直彦・加藤修爾

室蘭市立病院

島居恒明・藤田征隆

函館五稜郭病院

水戸部勝幸

酒田市立病院

三宅浩次

札幌医大公衆衛生

我々はかねてから薬剤の有効性を判定するには、臨床的に許容しうる範囲において薬剤の dose response を検討する必要があるという立場から、女子の急性単純性膀胱炎に投与薬剤量に何段階かの差をつけ、治療効果の検討を行っている。

その一部はすでに報告してあるが、今回 AB206 を用いて検討したところを述べる。AB 206 を 1 日 1,000 mg, 500 mg, 250 mg, 125 mg (分 4 投与) 3 日間投与し、それぞれの量の投与群の治療成績を UTI 治療効果判定基準に従って判定した。治療症例 211 例中、条件にかなった 147 例についての総合判定成績は下記のとおり

である。

投与量	著効 (%)	有効 (%)	無効 (%)
1,000mg/day	22 (59.5)	11 (29.7)	4 (10.8)
500mg/day	15 (45.5)	12 (36.4)	6 (18.2)
250mg/day	16 (41.0)	13 (33.3)	10 (25.6)
125mg/day	6 (15.8)	10 (26.3)	22 (57.9)

治療効果はきれいな dose response curve をえがけるような所見となった。細菌学的所見と有効度との関係も含めて、詳細な臨床的検討を報告する。

143. 尿路感染症における混合感染の意義
 について

第 1 報 臨床における実態と薬効からみた考察

兼松 稔・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

目的: 新しい抗菌薬剤の開発に伴って、尿路感染症における治療効果も向上して来たが、複雑性尿路感染症においては、今なお難治性のものが多い。その理由の 1 つに混合感染の存在が考えられ、実際混合感染の出現頻度は急性症に比べ慢性症に高い。これらのことから、尿路感染症における混合感染の意義について、主に薬効評価の点から検討した。

検討対象および方法: 対象とした疾患は well controlled study によって得られた慢性複雑性尿路感染症 654 例で、単独感染 548 例、混合感染 106 例である。投与薬剤は Penicillin 系薬剤 334 例、Aminoglycoside 系薬剤 100 例、合成抗菌剤 200 例である。UTI 薬効評価基準に従って、総合臨床効果、細菌尿効果、膿尿効果、細菌学的効果等をそれぞれ単独感染と混合感染とで対比し推計学的検討を加えた。なお慢性症においてはカテーテル留置例に混合感染の出現頻度が高いが、カテーテル留置例は薬効以外の因子の影響も多いため、今回の検討からは除外した。

結果: 総合臨床効果における著効率および有効率、膿尿効果における正常化率および改善率、細菌尿効果における消失率および減少率、以上いずれも混合感染例において有意に低値を示した。次に薬剤別の各種の効果を検討すると、Penicillin 系薬剤投与例ではいずれの効果も

混合感染例に有意に低値を示したが、他の薬剤では単独感染と混合感染との間に有意差を認めなかった。膿尿効果と細菌尿効果の両者によって総合臨床効果が判定されるが、細菌尿陰性化例における膿尿効果を検討してみると、単独感染と混合感染との間に有意差は認めなかった。従って今回の検討では、総合効果を左右するのは、主に細菌尿効果と考えられた。細菌尿の推移を MIC との関係から明確にするため、以後の検討を細菌学的効果について行なった。単独感染と混合感染における薬剤投与前の MIC 分布は、各薬剤とも有意差はなく、従って混合感染例が耐性側に片寄っているということもなかった。仮に MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下を感性菌、25~100 $\mu\text{g/ml}$ を中等度耐性菌、100 $\mu\text{g/ml}$ を越えるものを高度耐性菌として各群の細菌消失率を検討すると、全体としてみると単独感染と混合感染との間に有意差は認めなかった。しかしこれを薬剤別に細分して検討すると、Penicillin 系薬剤投与例の混合感染では、中等度耐性菌の消失率よりも感性菌の消失率が低く、また感性菌の消失率は単独感染に比べて有意の低値を示した。

結論：一般に混合感染では総合臨床効果が単独感染に比べて有意に劣っている。その理由は膿尿効果、細菌尿効果が劣っているためであるが、これはもっぱら Penicillin 系薬剤の成績が悪いためと考えられる。また混合感染において細菌尿効果が劣っているのは、感性菌に対する Penicillin 系薬剤の細菌消失率が低いためと考えられる。

144. 尿路感染症における合成 Penicillin Aminoglycoside 系薬剤の併用効果の検討

Pseudomonas aeruginosa に対する Ticarcillin と Dibekacin の協力作用の臨床的效果

鈴木 恵三
平塚市民病院(泌)

名出頼男・新村研二・藤田民夫
名古屋保健衛生大学(泌)

アミノ配糖体系薬剤と抗緑膿菌性ペニシリン剤との併用による有用性を、*P. aeruginosa* に起因する慢性複雑性 UTI に対する治療効果と、分離菌の感受性測定とにより検討した。

1) 抗菌力の検討。治験対象とした *P. aeruginosa* 12 株について、平板法による checker board 方式で MIC を測定した。薬剤はアミノ配糖体では、DKB と AMK を、ペニシリン剤では、TIPC と CBPC で、それぞれの組合せを用いて検討した。Synergism の有無だけでみ

ると、CBPC と DKB または AMK の組合せが 90% で、TIPC との組合せでは、73~83% とやや劣る成績を示した。しかし marked synergism という点では、TIPC と DKB との組合せが最も優れており、50% であった。これに対し、CBPC では 8.3% と、かなり切れ味の点では劣った。

2) 臨床的検討。*P. aeruginosa* による 6 例の慢性複雑性 UTI と 1 例の菌血症の計 7 例に対する DKB と TIPC を主にした治療効果を、尿中または血中の生菌の動向から検討した。症例は、いずれも single therapy では効果を示さなかったものを選んだ。5 日後の Combination therapy の成績は、細菌消失 4、不変 1、菌交代 2 (菌数不変) であった。結腸癌に続発した菌血症例では、1 日 TIPC 12g と DKB 200 mg の投与で 2 日後には、血中から細菌消失、4 日後には臨床症状の軽快をみた。なお治療前後の臨床検査成績と自覚的副作用はみられなかった。

以上の結果、アミノ配糖体系薬剤と抗緑膿菌性ペニシリンによる synergism を応用した併用療法は、*P. aeruginosa* 感染症に対し有用な治療手段と考えられた。

145. 緑膿菌性尿路感染症の化学療法にかんする研究

上田 泰・柴 孝也・斎藤 篤
大森雅久・山路武久・井原裕宜
北条敏夫

東京慈恵会医科大学第二内科

目的：緑膿菌性尿路感染症の感染成立および進展に関与する他菌種との共存状況を解析し、その細菌学的真姿を知る目的で諸検討を行ってきたが、今回はその後の成績の一部を報告する。

方法：緑膿菌優位な慢性腎盂腎炎症例の尿から同時に分離した緑膿菌と大腸菌を、Wistar 系ラットに対し両菌種を同時に膀胱内に接種 (菌量は両菌種とも $10^5/\text{ml}$ の 0.5 ml)、逆行性に実験的腎盂腎炎を作成し、経日的 (1, 3, 7 日目) に屠殺して尿および腎内生菌数を算定すると共に病理組織学的検討を行なった。生菌数の算定は緑膿菌には CEZ 50 $\mu\text{g/ml}$ 添加 BTB 培地を、大腸菌は SCE-129 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 添加 BTB 培地を使用し、100 倍希釈系列で行った。腎病理組織障害度は教室の方法により、腎盂粘膜から腎隆部に病変が限局するものを Grade 1 とし、皮質から髓質におよぶ広範な病変を示す Grade 4 にいたる、4 段階に分類した。

実験的腎盂腎炎ラットに対し GM 10 mg/kg、CEZ 20 mg/kg 1 日 2 回筋注による化学療法を実施し、同様の検討を行った。検討した緑膿菌に対する MIC は GM 50

$\mu\text{g/ml}$, CEZ 800 $\mu\text{g/ml}$, 大腸菌に対するそれは GM, CEZ とも 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

成績：実験的腎盂腎炎ラットの尿中生菌数は緑膿菌, 大腸菌とも 24 時間後に $10^8/\text{ml}$ まで増殖し, 以後大腸菌は漸次減少するものの, 緑膿菌は長く残存する傾向がみられた。腎内生菌数は尿中に比べ増殖はおそく, 24 時間後で両菌種とも $10^5/\text{ml}$ の order であり, 7 日後で緑膿菌は $10^6/\text{ml}$, 大腸菌は $10^2/\text{ml}$ の order であった。

腎内生菌数と病理組織障害度との関連は, 緑膿菌より大腸菌の菌数と比較的相関する傾向がみられ, 大腸菌が残存する例では Grade 3~4 と強い障害が認められた。

GM, CEZ をそれぞれ 12 時間毎に筋注し, 3, 7 日目で屠殺してその化学療法効果について検討した結果, GM 治療群では 7 日目で両菌種とも減少, あるいは消失し, 組織障害度も Grade 0~1 と軽度であった。CEZ 治療群は大腸菌だけ消失し比較的障害度の軽い群と, 両菌種ともに残存して組織障害度の強い群とに大別され, 複数菌の存在により腎組織障害が進展してゆく傾向が認められた。

考案ならびに結語：同一症例から分離された緑膿菌と大腸菌を用い Wistar 系ラットに対し, 膀胱内に接種し逆行性に実験的腎盂腎炎を作成し, GM および CEZ による化学療法を実施した。GM 治療群と CEZ 治療群の成績から, 緑膿菌だけより大腸菌との共存により強い腎組織障害度を示す傾向が認められた。

以上のことから, 複数菌の存在は感染の発症, 進展, ならびにその経過に大きく関与している可能性が考えられ, 複数菌による感染症の化学療法に何らかの示唆を与えるものと思われる。

146. 複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin (CFX) と Cefazolin (CEZ) の比較試験

名 神 襄 次・三 田 俊 彦
神戸大泌尿器科

百 瀬 俊 郎・熊 沢 浄 一
九州大泌尿器科

神戸大, 九州大泌尿器科, ならびにその関連機関 24 施設の合同研究として, 複雑性尿路感染症に対する CFX の有効性, 安全性および有用性を評価する目的で, CEZ を対照薬剤として well-controlled-comparative study (single-blind) によって比較検討した。

1977 年 7 月から 12 月までの 6 カ月間に, 年令 16 才以上の入院患者の治療前尿中細菌数 $10^4/\text{ml}$ 以上の条件を満たすものとした。薬剤は CFX, CEZ ともに 1g 力価

/vial としこれをいずれも 1 回 1.0g (vial) を 5%ブドウ糖液 500 ml に混じ, 1 日 2 回朝夕 2 時間かけて 5 日間点滴静注した。両剤は外観およびバイアルを振盪した時の感触のちがいないことから, blind による識別不能性を確保できないため, 二重盲検によらず, 次善の方法として well-controlled-comparative study としてデザインを行い, あらかじめコントローラーにより 4 症例分を 1 組として同数の CFX または CEZ を無作為にわりつけ, 各施設では割付けられた薬剤の若い番号から順に投薬し, 開封後は他の患者に使用しないこととした。判定は UTI 薬効評価基準に準じて行い, また薬剤割付からデータ解析にいたる試験経過について無作為かつ厳正に行なった。

結果および考察：総症例 191 例中評価対象 171 例について検討した。両群間に指導因子に有意差は認められなかった。総合臨床効果では CFX 群 84 例中著効 9 例, 有効 31 例, 無効 44 例, 有効率 47.6%, CEZ 群 87 例中著効 10 例, 有効 14 例, 無効 63 例, 有効率 27.6% で, 有効率において CFX 群の有意に高い結果を得た ($p < 0.05$)。疾患病態群別治療効果では, 第 2 群 (前立腺術後感染群) および単独感染群の小計においていずれも, CFX 投与群が CEZ 投与群より有意に高い有効率が認められた。カテーテル留置の有無では留置例で CFX 36.1%, CEZ 10.7% で CFX が有意に高く, 膿尿に対する効果では投与前膿尿 (Ⅲ) において CFX 投与群が有意に高い効果を与えた。起炎菌別臨床効果は, 単独感染例だけについて検討したが, その結果, CEZ 適応菌種群 (*E. coli*, *Klebsiella*, インドール陰性 *Proteus* 群) および *Pseudomonas* 群では両者間に有意差を認めなかったが, その他の菌種群 (*Serratia*, インドール陽性 *Proteus* 群, *Citrobacter* 他) では CFX の有効率が CEZ のそれより有意にすぐれていた ($p < 0.01$)。

副作用では CFX 群で 6 例 (6.4%), 9 件, CEZ 群で 5 例 (5.2%), 8 件に認められ両群間に有意差は認めなかった。

147. 女子再発性尿路感染症の再発予防に関する臨床的研究

1. Nalidixic acid の少量, 就寝前 1 回内服法の検討

林 陸 雄・藤 井 元 広
平 野 博・仁 平 寛 己
広島大学泌尿器科

頻回に再発をくりかえす尿路感染症例に対して, 膀胱内に尿が最も長時間とどまる夜間睡眠中における尿中細菌の増殖を抑制して, 逆行性膀胱感染の予防を目的とし, 薬剤の少量, 就寝前 1 回内服による長期間投与法の

臨床的検討を行なった。

対象は頻回に再発をくりかえす非複雑性尿路感染症例および複雑性尿路感染症例に対して、短期間の強力な化学療法により尿中細菌が消失したものを対象とした。非複雑性尿路感染症例は 80 例全例女子であり、複雑性尿路感染症は小児の VUR 15 例を含む、男子 16 例、女子 9 例、計 35 例である。方法は化学療法により細菌尿消失後、1 日 1 回、就寝前、排尿後、Nalidixic acid (以下 NA と略す) を投与した。投与量は成人には 1.0g、小児には 250 mg から 500 mg 内服させ、3 カ月から 6 カ月間継続した。非複雑性尿路感染症は無作為に NA を投与した群と、Placebo 群に分け、複雑性尿路感染症には全例 NA 投与し、再発について検討した。治療期間中は 2 週毎の自覚症状の聴取と尿検査、4 週毎の簡易細菌定量培養を行ない、再発例については尿の細菌学的検査を行なった。再発の判定は尿中細菌培養で 10^4 /ml 以上細菌尿が認められた場合に再発と判定した。副作用については自覚症状とともに治療前後と中間の 3 カ月目に末梢血検査、SGOT, SGPT, Al-pase, BUN, Scr の測定を行なった。

治療成績は、非複雑性尿路感染症における再発率は、NA 投与群は 3 カ月の時点で 3.8%、6 カ月では 7.0% と、Placebo 群の 25.9%、60.9% に比し有意に低く認められた。複雑性尿路感染症の再発率は、小児群では 3 カ月で 13.3%、6 カ月で 21.4% であり、成人群ではそれぞれ 25.0%、30.0% であった。複雑性尿路感染症全例では 3 カ月の時点で 20.0%、6 カ月で 26.5% の再発率であり、大半が 3 カ月までに再発がみられた。非複雑性および複雑性尿路感染症とも、予防的治療前の起炎菌は大半が *E. coli* で、その他は *Proteus*, *Klebsiella* が認められた。再発例の起炎菌は非複雑性尿路感染症の NA 群では 3 例全て *E. coli* であり、Placebo 群も大半が *E. coli* であった。複雑性尿路感染症では種々のグラム陰性桿菌が認められた。副作用は NA 投与 89 例中、薬疹がみられたもの 1 例、皮膚掻痒感が 1 例、胃部不快感が 5 例に認められた。また NA 投与による赤血球数、白血球数、血小板数の変動、また肝機能検査として SGOT, SGPT, Al-pase および腎機能検査として BUN, Scr の変動は軽度で、NA 長期間投与により臨床的問題となるものはなかった。

以上から再発性尿路感染症の再発予防治療として、少量の NA による就寝前、1 回内服、長期間投与法は、副作用も少なく、とくに女子の非複雑性尿路感染症には有効と考えられる。

ま と め 名出頼男

1) 慈恵医大内 松本文夫先生——

治療期間を 3 カ月としたり、6 カ月とした場合の再発率の差(慢性症)はないかとの質問で、3 カ月以内に再発が集中するため長期投与としていることと、再発の際の感染菌は、耐性大腸菌であったとの答であった。

2) 平塚市民病院泌尿器科 鈴木先生——

夜 1 回投与とした理由を問う質問で、答として、単純性症の再発(再感染)防止の意味だけでなく、転度から中等度の基礎疾患のある例で、この方法で再発防止を試みた段階であるとのことであつた。

3) 札幌医大泌尿器科 熊本悦明先生——

ナリデイキシン酸 1g 投与を少量と表現するのは誤解をまねき易いとのコメントであった。

148. 尿路感染症における薬剤感受性と臨床効果との相関について

第 1 報：急性単純性膀胱炎における検討

土井達朗・坂 義人
河田幸道・西浦常雄
岐大泌尿器科

われわれは今まで尿中細菌の消長と感受性成績の不一致に注目して、その実態を臨床症例によって明らかにするとともに、おもに感受性がないのに尿中細菌の消失をみる不一致について実験的に検討を加えてきた。

今回は、①はたして菌の消失と感受性には相関はみられるか、②感受性については原液接種、100 倍希釈液接種どちらで得られた MIC で検討したらよいのか、③耐性と感性の境界をどこにおくべきか、について検討してみた。

対象疾患はすべて女子急性単純性膀胱炎で、患者条件は UTI 薬効評価基準に従った。投与薬剤は ABPC とし、2g, 1g, 0.5g (各分 4) を 3 日間経口投与した。2g, 1g, 0.5g 投与群の細菌消失率はそれぞれ 97, 80, 83% であり、2g 投与群は 1g, 0.5g 投与群に比べて有意にすぐれた結果を示した。

これら症例から得られた菌株について感受性と消失率が相関するものかどうかについて検討してみた。消失株の MIC の累積分布と存続株の MIC の累積分布との開きを推計学的に検討すると原液接種、100 倍希釈液接種とも P_0 は 1.1×10^{-9} ときわめて強い有意の差がみられた。すなわち、消失率は感受性に応じて得られ、しかも原液接種と 100 倍希釈液接種との間に少なくともこれらの症例については差がみられなかった。

えられた菌株について原液接種での MIC 分布と 100 倍希釈液接種での MIC の分布の違いをみると、両者はほぼ同じ分布を示した。すなわち、急性単純性膀胱炎から得られた菌株では ABPC の MIC は接種菌量によって

ほとんど影響されず、このことが反映して、原液接種と100倍希釈液接種とで感受性と消失率に全く同じ相関を示したものと考えられる。また、原液接種、100倍希釈液接種とも6.25 μg にMICの高いpeakがあり、200 μg 以上にもう1つのpeakがあるので、MICが100 μg 以下を感性、200 μg 以上を耐性としてみた。

そこで、各投与群において原液接種でのMICが100 μg 以下の感性株と200 μg 以上の耐性株の消失率をみると、2g投与群では感性株と耐性株の間に消失率の差を認めないが、1g、0.5g投与群では両者の間に有意の差を示した。また、感性株では各投与群ともすぐれた消失率を示し、3群間に差を認めないが、耐性株では投与量が減少するとその消失率も悪化した。

149. 尿路感染症における β -lactamase の基礎的臨床的研究 (第1報)

岡元健一郎・大井好忠・川島尚志
鹿児島大学泌尿器科

百瀬俊郎・熊沢浄一・中牟田誠一
九州大学泌尿器科

江藤耕作・三好信行
久留米大学泌尿器科

Penicillin, Cephalosporin を代表とする β -lactam 系抗生剤の耐性機序として、薬剤破壊酵素 β -lactamase の関与が大きいといわれているが、今回複雑性尿路感染症における β -lactamase の意義について基礎的臨床的に検討をおこなった。

[実験方法ならびに材料]

抗生剤未投与の複雑性尿路感染症患者の早朝尿を採取し、これに β -lactam 系抗生剤 ABPC, AMPC, CBPC, CER, CEX, ABPC+MDIPC を各々 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に加え、37°C で Incubate し 4 時間、7 時間後の力価残存率を測定し、各薬剤の β -lactamase に対する安定性を検討した。また分離菌に対する MIC, β -lactamase 産生の有無、および ABPC, CER に対する基質特異性の検討をおこなった。

同時に同一患者に β -lactamase inhibitor である MDIPC と ABPC 合剤を投与し臨床的效果の検討を合わせておこなった。

[実験成績]

複雑性尿路感染症患者 30 例から分離された菌は 37 株で、*E. coli* 8 株、*Proteus* 6 株、*Pseudomonas* 10 株、*Klebsiella* 2 株、*Serratia* 2 株、*Acinetobacter* 2 株、*Enterobacter* 5 株、*H. alvei* 1 株、*Alcaligenes* 1 株であった。うち 32 株 (86.5%) に β -lactamase の産生が

認められ、Penicillinase 産生株 8 株 (25%)、Cephalosporinase 産生株 14 株 (43.8%)、両者産生株 10 株 (31.3%) であった。

尿中の薬剤安定性試験では 4 時間後、7 時間後に力価の低下が著しい薬剤不活性化群は 17 例 (56.6%) に認められ、全例に β -lactamase の産生が認められた。検討をおこなった β -lactam 系抗生剤の安定性は、CEX > MDIPC+ABPC > CBPC > ABPC = AMPC \geq CER の順で 7 時間後、90% 以上の力価を維持しているのは CEX 20 例 (66.6%)、MDIPC+ABPC 18 例 (60%)、CBPC 16 例 (53.3%)、AMPC 14 例 (46.6%)、ABPC 13 例 (43.3%)、CER 13 例 (43.3%) で、コントロール群に比し明らかに力価の減少が認められた。薬剤不活性化群 17 例中、MDIPC+ABPC 併用による β -lactamase 阻害作用は 6 例 (35.3%) に認められ、ABPC の分解が抑制された。

MIC による検討では 37 株中 12 株 (32.4%) に MDIPC 併用効果が認められた。

MDIPC+ABPC 投与による臨床効果は UTI 薬効評価基準で判定すると、著効 7 例 (23.3%)、有効 5 例 (16.6%)、無効 18 例 (60%) で総合有効率は 12 例 (40%) にみられた。また薬剤不活性化群での有効率は 17 例中 8 例 (47.0%) で、非不活性化群の有効例 13 例中 4 例 (30.7%) より高く認められた。

150. 尿路感染症における血漿蛋白質の研究 (第1報)

後藤俊弘・大井好忠・岡元健一郎
鹿児島大学泌尿器科

目的：種々の感染症や炎症性疾患などでその変動が確認されていると考えられる各種血漿蛋白質の測定を行ない、これらの測定結果が尿路感染症 (UTI) の診断ならびに化学療法中止時期決定の parameter となり得るかどうかを検討した。

対象と方法：対象は当科を受診した UTI 患者 115 名 (男子 46 名、女子 69 名) で、正常健康人 20 名 (男子 7 名、女子 13 名) をコントロールとし、検体採取時には、血沈測定、検尿、尿中細菌培養も行った。Behring 社製のバルチゲンを使用し、single radial immunodiffusion 法によって、各検体毎に Prealbumin (TrPA), Ceruloplasmin (Cp), α_2 HS-Glycoprotein (α_2 HS), Transferrin (TF), β_1 A-Globulin (β_1 A, C3), β_2 -Glycoprotein I (β_2 GpI), β_2 -Glycoprotein II (β_2 GpII, C3-activator), IgG, IgM, CRP の 10 種類の血漿蛋白質濃度を測定した。

成績：対象とした UTI 患者は第 1 群急性単純性膀胱炎

20例、第2群慢性複雑性膀胱炎18例、第3群慢性腎盂腎炎でCRP陰性20例、第4群慢性腎盂腎炎でCRP陽性19例、第5群慢性腎盂腎炎の急性増悪30例、第6群急性腎盂腎炎27例の6つの群に分け、それぞれの血漿蛋白の測定値をコントロールと比較検討した。TrPAは第2群を除くすべての群で有意に減少したが、とくに第5、6群の発熱例で減少が著明であった。Cpはいずれの群でも有意に増加、 α_2 HSは第5、6群の発熱例で有意に減少、TFは第1群で増加、第3群で減少したが、その他では有意の変動を認めなかった。C3は第1群を除くすべての群で、 β_2 GpIIは第2群を除くすべての群でそれぞれ増加した。 β_2 GpIは慢性腎盂腎炎の3群において増加した。IgGはすべての群で増加したが、各群でかなり大きなばらつきがみられた。IgMは第2、3群を除く各群で増加した。各血清蛋白および血沈との間の相関を検討したところ、Cpと β_2 GpII、CpとC3、C3と β_2 GpII、TrPAと β_2 GpI、Cpと血沈との間に正の相関がみられ、 α_2 HSと β_2 GpII、CpとTrPA、血沈とTrPAとの間に負の相関がみられた。

これら血清蛋白の変動と臨床経過との関係を、第6群で検討したところ、発熱時より各血清蛋白が正常値に復するまでの期間は、 β_2 GpIは1週、 α_2 HSは2週、C3と β_2 GpIIは3週、TrPAとCpは4週間以内であったが、IgGおよびIgMは5週目も高値を示した。臨床経過のよくなかった第5群では、経過のよかった第6群に比べ、 α_2 HSの正常化が2週、C3の正常化が3週遅れ、Cp、 β_2 GpII、 β_2 GpIは5週目も高値を示した。

以上の成績から、TrPA、Cp、C3、 β_2 GpI、 β_2 GpIIなどの血清蛋白の測定は、CRPや血沈と同様、尿路感染症に特異的ではないが、上部尿路感染の診断、治療に有用であると思われる。

151. Freeze-Cracking 法による喀痰中細菌分離に関する研究 (予報)

清水辰典
札幌医大第3内科

L. D. SABATH

ミネソタ大学内科感染症部門

目的。呼吸器感染症において、喀痰中細菌を分離し、起原菌を確定することは非常に難しい問題であり、これに関しては喀痰洗滌法、経気管吸引法、気管支局所採痰法と喀痰内細菌定量培養法の併用、またACB法など多くの努力がなされて来ている。私共もこの問題を解明するためFreeze-Cracking法を考案し、若干の検討を行なった。

方法。コンテナに喀出された溶液にMethylen-blueまたはSafranin溶液を加え、喀痰表面が色素により被覆されるようにし、これをドライアイス+アセトン中に10~20滴入れて凍結させた後、喀痰を滅菌アルミホイールに包んで破碎し、色素に染まらない部分、とくに膿様部分を取り出しこれを培養した。対照としては、色素を加える以前と同じ喀痰を通常の方法で培養した。

結果。検体はM痰90(30%)、MP痰118(39.3%)、P痰92(30.6%)の計300で、喀痰のpHはM痰6.7、MP痰6.58、P痰6.52と膿様部分が多くなるに従ってpHの低下傾向がみられた。

通常法とFreeze-Cracking法の間には菌種数の差が認められたものは119例、差の認められなかったものは181例であった。差のあるもので通常法に菌が多く発育した例は112例、Freeze-Cracking法に多く発育した例は僅か7例であった。また発育菌量を比較したが、各菌種とも通常法に多く発育した。喀痰の性状別とMac培地における発育の差をみたが、とくに変わった傾向はみられないが、強いてあげるとP痰における通常法の発育がFreeze-Cracking法より多い場合、この比率がMおよびMP痰の場合より約10%少なく、またP痰の発育が通常法とFreeze-Cracking法と等しい場合、MおよびMP痰より10数%多いという結果が得られた。

分離菌についての正確な同定は行っていないが、G.N.B.が約60%に検出され、*Ps.aeruginosa*は疑も含めて26.6%に検出された。

今回の我々の報告は未だ予備的検討の段階であり、細菌に対するFreezeの影響、色素の影響、同一喀痰を通常法とFreeze-Crackingの両方に使用したための喀痰深部への表在菌混入の問題、培地への塗抹量の問題などなお多くの解決すべき事項が多いが、これについては今後の研究に待ちたい。

152. 肺炎患者109例の検討

とくにA.B型両インフルエンザ流行に際して

西田守治・西田直己
香城誠・香坂瑞代
金沢市西田医院

目的。近年肺炎の病態は著しく変わってきているが、ひとり抗生剤出現だけによるものとも思われず、老令化、治療、診断技術の進歩等とその原因には多種多様のものが想定され、今までに数多くの報告をみたが、インフルエンザA,B型両流行時およびその前後における1次医療機関からの報告が見当らず、今回私達はそれらを見る機会があったので報告する。

方法。昭和50年12月から同52年9月の22ヵ月間に

私達の診療所を訪れ、X線上肺炎と診断した患者109名に関し主として細菌の関与および薬剤耐性に関して検討し、その間にAおよびB型インフルエンザの流行を各1回経験した。

結果および考察。①年少者、高齢者で肺炎発症数は多いが、性差は認めなかった。②肺炎の発症頻度はA型インフルエンザ流行期に多く6.1%を示したが、B型インフルエンザ流行期および流行閉期では2%以下であった。③細菌の関与に関してはインフルエンザAB両流行期にはグラム陰性菌よりグラム陽性菌が有意であり、その菌種においてはA型インフルエンザ流行時は黄色ブドウ球菌が多く、その他においては肺炎球菌が多く溶連菌が少なかった。マイコプラズマに関しては流行時であった昭和50年12月から同51年12月に多く28~34%でありインフルエンザとの関係は認め難かった。④検出菌の薬剤に対する態度はそのほとんどが、EM, TC, CP, KMに対する多剤耐性型であり、セファロスポリンに関して中等度耐性を示した。

153. 慢性気道感染症における *Haemophilus* の意義

長期観察症例について

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

大阪市立大学医学部第1内科

当内科で経験した症例を基に、*Haemophilus* による気道感染症の特殊性を検討した。

A) 最近10年間の当内科入院呼吸器感染症患者263例の*Haemophilus* (以下Hと略す)感染、Hと他の菌の混合(以下H+ α と略す)感染、GPC感染、GNB(Hを除く)感染、GPC+GNB感染およびその他の6群に分け、感染症の種類、基礎疾患、年齢、性別、症状などについて比較検討し、以下の結果を得た。1) 263例中H感染45例、H+ α 感染28例、計73例、27.7%にHの関与がみられた。2) GPC感染が肺炎、肺化膿症、GNB感染が肺癌2次感染と肺炎、肺化膿症に多いのに対して、H感染はCOPD 2次感染、肺炎、肺化膿症が多く、H+ α 感染は肺癌2次感染が多い。3) 基礎疾患との関係ではH感染はCOPDに多数認められる。4) GPC、GNB感染は50才以上の男子の症例が多数を占めるが、H感染は30才から70才まで広く分布し、各年齢層とも男子の症例が多い。5) H感染はGPC感染、GNB感染に比較して、体温、白血球数、CGRなどからみて炎症反応の軽度の症例が多い。

B) Hによる感染を反覆しやすい慢性気道感染症のう

ち、2年6カ月~12年4カ月の長期間経過観察し得た気管支拡張症3例、慢性気管支炎4例、気管支喘息、肺気腫、肺線維症6例、計13例(20才~74才)を対象として、各感染増悪をH、H+ α 、GPC、GNBあるいはGPC+GNBによる場合に分け、症状ならびに化学療法効果などについて比較検討し以下の成績を得た。1) Hによる感染増悪63回、42.9%、H+ α による増悪29回、19.7%、合計147回の感染増悪のうち92回、62.6%にHの関与がみられた。2) 感染増悪時の体温は起炎菌により大差は認められないが、白血球数はGPC、GNBによる場合に比してHによる場合は少く、10,000以下が多く、CRPも(-)を示すことが多い。3) 気管支拡張症、慢性気管支炎の感染増悪の化学療法に際して、Hによる増悪の場合は33回中26回とかなり高率に症状の改善が認められたが、うち除菌し得たのは7回と低率である。一方、GNBによる増悪の場合は除菌効果は殆んど認められず、約3分の1は臨床的にも無効に終わった。4) 化学療法による症状軽快後、次の症状増悪までの期間は、GNBによる増悪の場合1週間以内の場合が多数を占めるが、Hによる増悪の場合は1カ月以上が最も多い。5) 急性増悪反覆時の起炎菌の推移は、気管支拡張症や気管支喘息では連続してHの場合が約50%を占める。慢性気管支炎では、連続してHによる増悪のみられることは39.4%とやや少く、Hより他の菌、あるいは他の菌よりHに菌交代のみられる場合がやや多い。

154. *Achromobacter xylosoxidans* 気道感染症の1例

谷本普一・岡野弘
虎の門病院呼吸器科

滝沢正子
同 細菌検査室

私共が日常経験する慢性気道感染症の起炎菌は、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *K. aerogenes* などで占められているが、最近、*Achromobacter xylosoxidans* の1例を経験したので報告する。

〔症例呈示〕

症例は66才の男性。39才から咳、痰が多く、64才から労作時息切れが生じた。昭和51年6月当科へ入院したが、著しい低酸素血症と閉塞性換気障害が認められた。1日痰量は約60mlで、*S. pneumoniae*と*H. influenzae*が検出されたが、2カ月後に本菌に菌交代し、臨床症状は増悪した。その感受性試験により、 10^{-11} の感受性を示したCL, CPなどを使用した効なく、種々の検討の結果、ST合剤を投与し、はじめて痰が著減し、症状も軽快した。しかしその後、*P. aeruginosa* 感染が

相わり、現在両者は共棲の形をとっている。

〔細菌学的検討〕

本菌は 30°C 48 時間の培養で heart infusion agar に発育し、その集落は 1 mm、正円形灰白色で湿潤し、粘りがある。SS 培地と NAC 培地に発育する。41°C で発育し、アシルアミダーゼ試験は陽性である。OF ブドウ糖培地での酸産生は弱くて遅い。染色標本でみると、菌体周囲に 4～8 本のゆるやかな波形の鞭毛が認められる。

〔考按〕

A.xylosoxidans は、1971 年敵内らにより、耳疾患患者の膿汁から分離、命名されたブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌である。そのわが国での分離株はすでに 50 株に達し、それによる術後脳室炎や敗血症が報告されているが、呼吸器感染症の報告はまだない。痰からの本菌の検出に関して、武田らは臨床材料からのブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌 682 株の 2.4% が本菌であるとし、痰からも 2 株検出している。当検査室でも、痰中から稀にはなく本菌を検出しているが、いずれも本症例のように、純培養のように多量に、また継続的に検出されたものはない。

つぎに菌交代について、菌交代を確認できた自験 18 例のびまん性汎細気管支炎中、8 例が *H. influenzae* から *P.aeruginosa* へ、4 例が 2～3 種類を経て *P.aeruginosa* へと菌交代しているが、本菌の出現ははじめてである。また *P.aeruginosa* と共棲の形も特異な特徴である。本菌のように各種薬物に耐性を示すブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌は、慢性気道感染症の菌交代のひとつとして、今後問題になる可能性を指摘しておきたい。本症例は、現在なお難治例ではあるが、薬物療法として ST 合剤が明らかに有用性を示している。

〔結論〕

1) *A.xylosoxidans* が、基礎疾患をもつ呼吸器疾患患者に、菌交代症の形で気道感染症を起こした。本菌は難治性気道感染症の起炎菌として問題になる可能性がある。2) 薬物療法では、ST 合剤が、治療効果に限界があっても有用である。

155. 小児科領域における Ciclacillin と Erythromycin の臨床効果と副作用の比較

西村忠史・広松憲二

大阪医大小児科

秋山義之

赤穂市民病院小児科

蒲生鉄男

大阪警察病院小児科

岡本健治・志野和子

奥村柔人・福家宏

大阪市立桃山病院小児科

西田勝

大阪府立病院小児科

藤井邦生・林正樹

大阪労災病院小児科

野呂幸枝・柳吉相

関西西大香里病院小児科

小林裕・森川嘉郎

神戸市立中央市民病院小児科

小谷泰・高島俊夫

済生会茨木病院小児科

高木勝正・本永正光

富岡暉・野村毅

枚方市民病院小児科

浅谷泰規・奥田敬

北摂病院小児科

小児科領域で従来広く使用されていた Macrolide 系抗生物質も、近年ブドウ球菌はもちろん、A 群溶連菌の耐性化が上昇傾向にあり、臨床治療面で、この点への考慮が必要となっている。

そこで我々は Macrolide 系抗生物質の中から、Erythromycin (EM) を、合成ペニシリンでは Ciclacillin (ACPC) をえらび、急性扁桃炎を対象に臨床効果、副作用の比較検討を行った。協力機関 10 施設に受診した急性扁桃炎は 273 例で、年齢は 1 才 6 カ月から 9 才、体重 12～24 kg の患児である。投与薬剤は Ciclacillin 細粒および Erythromycin ドライシロップで、1 回投薬分毎メタルパックで薬剤外観からの識別ができぬようにした。投与量は 1 日体重 kg 当り 25～50 mg、4 回に分服、

7日間投与した。

乱数表に基づき無作為割付けを行い、調査表を回収し、症例の採否を協議して後、開票した。

効果判定は、自重症状として発熱、咳嗽、咽頭痛、膿栓、膿苔、扁桃発赤腫脹および、臨床検査成績を投与前、3日後、7日後に観察し、3日後に改善をみたものを著効、7日後まで有効、7日間で改善のみられぬものを無効と判定した。このようにして臨床効果を評価し、また起炎菌の追跡できた症例について細菌学的効果を、そしてこの2つの判定をもとに総合効果を求めた。なお解析は61例を除く212例を対象とした。両剤間の背景要因の差異は χ^2 検定および順位と検定により偏りをみとめなかった。臨床効果はACPC群91.4%、EM群87.9%、細菌学的効果ACPC群86.8%、EM群70.5%、総合効果ACPC群90.5%、EM群87.5%、両薬剤間に有意差はなかった。*Staph. aureus*、*Strept. pyogenes*、*Strept. pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* の4種の菌が分離された患児につき同様の検討を行った。いずれの評価項目でもACPC群の有効率がたかく、とくに総合効果、臨床効果は、統計的にも有意水準50%で有意差がみられた。とくに症例の多い*Staph. aureus*、*Strept. pyogenes* についてみると *Strept. pyogenes* の分離されたものでは有効率ACPC群92.3%、EM群66.7%で有意差をみとめた。

Staph. aureus、*Strept. pyogenes* について両者の感受性相関をみると、両菌ともACPC感受性がEM感受性よりよく、とくに *Strept. pyogenes* では30株全株ACPC感受性(卅)であったが、EMでは(-)3株、(+)3株、(卅)2株であった。副作用は来院しなかった21例を除く126例について検討したが、発現率はACPC群2.4%、EM群9.5%でACPC群が有意に低く、とくにEM群の下痢9例に対しACPC群では3例であった。そしてこのことはACPCの速やかな腸管吸収性によって腸内細菌叢への影響の少いためと考えられた。

このACPC、EMの急性扁桃炎に対する比較試験によりACPCの治療上の有利性が明らかにされた。

156. 点滴用 Doxycycline の小児科領域における検討

佐藤 肇・中沢 進

新納憲司・藤井尚道

都立荏原病院小児科、昭和大小児科

近岡秀次郎

総合高津中央病院小児科

岡 秀

田園調布中央病院小児科

平間裕一・成田 章

昭和大第2薬理

新井蔵吉

昭和大臨床病理

本邦小児科領域において点滴用 Doxycycline についての報告はほとんどみられないので、吸収、排泄、臨床成績を中心に発表を行った。

〔血中濃度ならびに尿中排泄〕

点滴静注はソリタT3号100~200mlに溶解1~2時間かけゆっくり静注を行なった。4年5カ月、3年5カ月の小児に各々2.2 mg/kg~1.8 mg/kg 1時間で点滴静注を行った血中濃度はいずれも点滴終了時が最高値を示し2.4~1.6 $\mu\text{g/ml}$ 、後3時間目1.1~0.85 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後0.8~0.58 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度の持続がみられた。尿中回収率は6時間蓄尿で45~34%であった。9年7カ月の学童に約倍の4.2 mg/kg、同速度で点滴した場合peakは終了時にあり8.0 $\mu\text{g/ml}$ と高血中濃度を示した。次に4年8カ月、7年、6年、の3例の小児に3~2 mg/kgを2時間かけ点滴静注を行った場合の血中濃度は1時間点滴と同様peakは終了時にあり、4~3.4 $\mu\text{g/ml}$ 、後3時間目2.15~1.5 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後1.8~1.75 $\mu\text{g/ml}$ 、10時間後点滴をはじめて12時間目も1.23~0.85 $\mu\text{g/ml}$ と血中持続がみられた。同時に4年8カ月、6年の2例の尿中回収率は前者は12時間蓄尿で51.2%、6時間目まで23.4%、以後6時間27.8%であった。後者は24時間蓄尿で53%、6時間目まで24%、以後29%であった。

〔臨床成績〕

腺窩性扁桃炎2例、急性気管支炎9例、マイコプラズマ肺炎3例、マイコプラズマ胸膜炎1例、気管支肺炎6例、気管支肺炎に尿路感染を合併した症例および腎炎経過中に気管支肺炎を合併した症例各々1例、尿路感染2例、計25例に使用してみた。年令は5カ月~14年まで1日2回12時間毎1~2時間かけ点滴静注、投与量は3

6 mg/kg/日で大部分は 4~5 mg/kg/日であり投与日は 2 例を除き 8 日以内であった。25 例中気管支炎の例および尿路感染を併発した気管支肺炎を除き、有効上の成績をあげることができた。とくにマイコプラズマ肺炎および腎炎経過中の気管支肺炎は著効をおさし、とくに後者は尿所見の改善を見ない中の投与で腎臓を心配したが結果は順調でなんら心配することなく肺および腎炎のほうも軽快した。以上 25 例の投与前後の血液一般、尿一般、AL-P, BUN, GOT, GPT 等検査を行ったが GOT, GPT の上昇が 1 例に認められた以外、とくに異常所見はみられなかった。なお血管痛、胃腸症、発疹等の副作用には遭遇しなかった。さらに症例を繰り返すことにより、さらに臨床効果を期待することができるのではないと思われる。

57. 小児慢性呼吸器感染症とその化学療法

上原すゝ子・寺嶋 周・中村 明
野口博史・沖本由理・菅谷直子
黒崎知道

千葉大学小児科

私どもは十数年来洗嗽喀痰を用いて小児の呼吸器感染症の原因菌を検索してきたが、今回は慢性呼吸器感染症の原因菌とその化学療法について報告した。

原因菌は慢性気管支炎のうち単独群 45 例では *H. influenzae* が 43 例 (うち 21 例に *S. pneumoniae* が関与)、*S. aureus* は 2 例である。気管支喘息に合併した 11 例では *H. infl.* 9 例 (*S. pn.* 合併 4)、*S. pn.* 単独 2 例: 先天性食道閉塞術後に合併した 2 例でも原因菌は *H. infl.* 2 例であった。気管支拡張症では 4 例全例が *H. infl.*、中 2 例は *S. pn.* を伴い、瀰漫性細気管支炎の 1 例でも *H. infl.* 感染が主体であった。要するに慢性呼吸器感染症で原因菌の認められた症例の 93.4% に *H. infl.* が関与し、その 47.4% に *S. pn.* が関与していた。また superinfection として慢性気管支炎では *Pseudomonas* 4、*Klebsiella* 2、*E. coli* 1、*Enterobacter* 1、喘息+気管支炎では *Pseudomonas* 1、気管支拡張症には *Proteus*、汎細気管支炎では *Ps.* 1 が認められた。

H. infl. の血清型別を検査した 59 例では、48 例が type 6 で、型別不能の多い成人例とは対象的である。

原因菌の決定時期は慢性気管支炎では初診時 33.3%、1 カ月までに 75.6% であり、その遅れには化学療法の影響も大きい。原因菌の決定まで化学療法を行わず、急性増悪期に適合抗生剤を充分投与することが望ましい。*H. infl.* を主とする episodes に対する化学療法剤の除菌効果をみると、喘息の合併を含む慢性気管支炎では 31%、気管支拡張症、汎細気管支炎では 46.2%、37.2%

に過ぎない。一方、*H. infl.* 有意検出例では無治療での自然消失は殆んど望めない。再燃については次の機会に述べる。GNR による菌交代症は ABPC 大量療法中に突発し易い。*Ps.* 4 例と AMPC 投与中の 1 例は早期治療により軽快した。しかし汎細気管支炎の 1 例では院外にて ABPC 長期投与後に発症、かなりの時日を経て再来院し難治性の *Ps.* 感染が持続している。菌交代症の防止には喀痰細菌叢の頻繁な観察が必須である。

H. infl. を除菌し難い例もあることから、原因菌とみられる喀痰由来の *H. infl.* に対する ABPC 等の MIC を検討している。増菌および感受性測定には FILDERS 変法培地を用い、化学療法学会標準法に準じて行った。*H. infl.* 10⁸/ml 接種に対する ABPC の MIC は 0.39 μg/ml をピークに大部分が 0.78 以下であり、10⁹/ml 接種では 0~2 管下回っていた。慢性呼吸器感染症の中 1976 年の喀痰由来 2 株が 10⁸/ml で、100 μg/ml を示した。76-1A 株は再検により 10⁹/ml で ABPC の MIC 400, 10⁸/ml で 50, 10⁷/ml で 6.25, 10⁶/ml で 3.13 μg/ml であり、ABPC 低感受性株と考えられた。これは先天性食道閉塞術後も気管支炎が持続している 5 才児例で、ABPC 無効、CP でいったん寛解した。他の 76-SH 株は 17 才気管支拡張症例で、ABPC は無効となり ST 合剤で一時的消失した。菌の発育が極めて悪く再検討中である。両側とも 1、2 年後に再検出された *H. infl.* は ABPC 感性であった。

慢性呼吸器感染症の主体をなす *H. infl.* の ABPC 感受性の推移について、いっそうの監視が必要である。

158. マイコプラズマ肺炎にたいする Clindamycin の臨床効果

阪田保隆・西山 亨・中島哲也
石本耕治・富永 薫・本廣 孝
山下文雄

久留米大学医学部小児科

1976 年 1 月から 1978 年 5 月までの 2 年 4 カ月間に当科で経験したマイコプラズマ肺炎 50 例にマクロライド系類似の薬剤である CLDM と第 1 次選択剤である EM を投与し、その臨床効果および副作用の比較検討を行なった。投与剤型はほとんどがドライシロップで、1 日投与量は両剤ともに 50 mg/kg、7 日間以上投与例を対象とし、CLDM 投与群は男児 15 名女児 16 名計 31 名で、EM 投与群は各々 15 名、4 名計 19 名でともに 10 才以下児が多く、当科受診前の化学療法剤の投与ではセファロスポリン系薬剤が多い傾向で、受診後の両剤の投与期間は比較的長期にわたり、CLDM、EM の 3 週間以上投与例は各々 32%、58% で、投与後、1 週間以内で発熱

およびラ音聴取は消失したが、咳嗽は遷延化例が多く、CLDM, EM 各々 11 例 39%, EM 5 例 28% で両剤間に有意差なく、ESR, CRP 正常化でも 3 週間以上の遷延化例は CLDM 1 例, EM 6 例であったが有意の差はなかった。胸部レントゲン写真の経過では 7 日での有効率は CLDM 群, EM 群各々 64%, 50% で、改善に 3 週間以上要した例は各々 5 例, 9 例で有意差はなかった。主要症状および CRP・ESR の消長でみた臨床効果判定では、CLDM 群で投与開始 7 日での有効率 22 例 82%, 14 日, 21 日で全例有効以上, EM 群で 7 日有効率 75%, 14 日 79%, 21 日で無効例はなく, 14 日判定で CLDM の有効率が高いが有意差なく, 胸部レントゲン所見を加えた総合効果判定でも CLDM 群で 7 日での有効率 56%, 14 日 82%, 21 日 85% で, EM 群 7 日で 55%, 14 日 57%, 21 日では不明 6 例をのぞくと無効例はなく, 3 判定日でのみ限り, 両剤間に有意の差はみられなかった。副作用では両剤ともに悪心 1 例で下痢例はなく, 本疾患によるものかどうか不明であるが好酸球増多が各々 5 例, CLDM に服用拒否が 4 例あった。本疾患の自然治癒傾向を考慮すれば, 明確な薬剤効果判定は困難であるが, 臨床効果では両剤間に有意差はみとめられなかった。

討 論 要 旨 小林 裕

No. 155: 特になし

No. 156: 特になし

No. 157: *H. influenzae* と *S. pneumoniae* 両者が検出された症例の状況は? (小林)

(答) その症例の全期間にわたって交互にあるいは共生して出現したものである (上原)

広域 PC 投与により除菌が難しくなる, あるいは菌交代を起こすことに対する防止手段は? (小林)

(答) 初回の適確かつ十分な治療が 1 つの重要な手段であると考えている (上原)

No. 158: 発病後治療開始までの期間は EM, CLDM 両群間同様か (関西医大 大久保)

(答) 検討していない (演者)

大久保: 非常に大切な点と考える

159. 耳鼻咽喉科領域における偏性嫌気性菌感染症について

栗山一夫・馬場廣太郎
奥沢裕二・古内一郎
独協医科大学耳鼻咽喉科

化学療法の発展は, 同時に原因菌の変遷をもたらした。

従来は病原菌としての意義すらも疑われていたブドウ

糖非酵性グラム陰性桿菌や無芽胞嫌気性菌などに対する関心の高まりがそれを裏付けている。

咽頭は腸管とならんで, 偏性嫌気性菌の最も多く検出される器官であり, また中耳および鼻腔に近接している。

そこで外来および入院患者について, 無芽胞偏性嫌気性菌の検出率を検討するとともに, 併せて薬剤感受性の測定を行った。

方法: 使用培地は主として GAM 半流動高層培地「ニッスイ」, GAM 寒天培地「ニッスイ」を用い, 嫌気培養は Gas Pak 150 Large Anaerobic System “BBL” により行った。また MIC による感受性測定にはそれぞれ力価の明瞭な抗生剤の結晶粉末を使用して行った。

成績: 無芽胞偏性嫌気性菌の検出率は慢性副鼻腔炎では 28.7%, 慢性化膿性中耳炎では 5.4%, また扁桃周囲膿瘍では 37.5% であった。

その内訳は, 慢性副鼻腔炎では *Bacteroides fragilis* が最も多くて 51 例, 次いで *Peptococcus* sp. 23 例, *Peptostreptococcus* sp. 19 例, それに私どもでは同定不能であった 13 株の 106 例であった。

また慢性中耳炎では *B. fragilis* 12 例, *Peptococcus* sp. 2 例であり, そのほか扁桃周囲膿瘍では *B. fragilis* によるものだけ 3 例を検出した。

薬剤感受性は ABPC, CER, LCM, EM, JM, DOTC, MINO の 7 種について検討したが各種検出菌について平均した抗菌力が認められたのは LCM, MINO, DOTC であり, β -lactam 群である ABPC, CER は *B. fragilis* に対しては強い抗菌力は認められなかった。

上述のように嫌気性菌はその病巣によって, 検出率にかなりの相異が認められる。

そして副鼻腔炎では 28% 以上の検出率であったにもかかわらず, これが原因菌と考えられる症例には 1 例も遭遇しなかった。

しかし一方, 中耳炎では嫌気性菌の検出率が 5.4% であるにもかかわらず, 14 例中 3 例は種々の角度から検討した結果, 同菌を原因菌とし得るものであった。

このように, 検出頻度の高いことが必ずしも原因菌として成立する密度の高さを示しているわけではない。

扁桃周囲膿瘍のように完全な閉鎖病巣は別として, むしろ非常在性であって, 通常は嫌気性菌が検出されない器官から検出された時のほうが原因菌である確率が高いように思われる。

60. マクロライド耐性肺炎球菌を検出した急性中耳炎症例

後藤重雄・河村正三

市川銀一郎・杉田麟也

順大耳鼻科

小栗豊子・吉村千萩

同 中検

肺炎球菌は、急性中耳炎において、最も検出頻度の高い菌である。従って、この菌の薬剤感受性については、耳鼻科領域でも関心のもたれるところである。

最近、当科外来においてマクロライド系薬剤に耐性を示す肺炎球菌が3株検出された。その中で肺炎球菌が原菌と思われた急性中耳炎の症例を提示するとともに、当科外来における肺炎球菌103株の3濃度ディスク法における薬剤感受性試験成績と39株におけるMICを測定したので報告する。

マクロライド耐性肺炎球菌を検出した急性中耳炎症例は、3才の男子で発熱と両側耳痛を訴えて来院したものである。両側の鼓膜切開後、耳漏、鼻咽頭および扁桃から細菌検査を施行したが、両側耳漏および鼻咽頭から同薬剤感受性をもつ肺炎球菌が検出された。

この肺炎球菌はEM, JM, LM, LCMの4剤に、3濃度ディスク法で(-)を示し、そのMICも、4剤とも100 µg/ml以上の高度耐性を示していた。その他の薬剤では、PCGとABPCに非常に低いMICを示しており、セファロsporin系ではCEZが0.10 µg/mlと低いMICを示していた。この症例はABPC1日520mgの経口投与9日間にて治癒している。

次に当科外来で検出した肺炎球菌の薬剤感受性試験成績を報告する。3濃度ディスク法で測定したのは103株である。マクロライド系薬剤(EM, JM, LM, LCM, CLDM)は前述のように3株の耐性株が検出されたのに対し、全株中における10以上を示す株の割合は97.1%であった。PCG, MCIPC, ABPC, CEZの4種薬剤は全株が10以上の感受性を示していた。

さらに、103株の中の39株につき11薬剤のMICを測定した。その結果、マクロライド系薬剤では、3株の耐性株を除くと、EMとCLDMが非常に低いMICを示していた。JMとLMは0.2 µg/ml、LCMは0.39 µg/mlのMICを示す株が最も多かった。

ペニシリン系2剤(PCGとABPC)では、ともに0.025 µg/mlのMICを示す株が最も多かった。ところが、セファロsporin系2剤(CEZとCEX)では、CEZが0.1 µg/mlのMICを示す株が最も多く、全株が0.2 µg/ml

以下のMICを示したのに対し、CEXになると、ほとんどの株が1.56 µg/mlないし3.13 µg/mlのMICを示すようになり、両者の間に明らかなMICの差異がみられた。

以上、MICの面からは、肺炎球菌検出例に対しては、ABPC, EMおよびCLDMなどの使用が好ましいと考えられたが、マクロライド系薬剤では、耐性株が今後さらに増加することも予想されるので、この点について十分な注意が必要であると思われた。

161. 急性化膿性中耳炎と上気道の細菌の関係

杉田麟也・河村正三

市川銀一郎・後藤重雄

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科

大部分の急性化膿性中耳炎は、上気道の急性炎症が原因となる。従って、中耳と上気道との細菌の間には密接な関係があるはずである。ところが、現在まで上気道の細菌と中耳の細菌とを比較した報告は極めて少なく、またいずれの報告も中耳と上気道との間に深い関係をみいだしていない。

今回、われわれはこの点について再度検討を加え若干の知見を得たので報告する。

対 象

新鮮な急性化膿性中耳炎で、当科受診以前に化学療法をうけていない症例である。

実 験 方 法

初診時に中耳、鼻咽頭、口蓋扁桃から検体を採取した。中耳からは、自然穿孔をきたしている場合は耳漏を、未だ穿孔をおこしていない症例では鼓膜切開をおこなって流出した中耳貯留液を滅菌綿棒を使用して採取した。口蓋扁桃からは扁桃表面を広範囲につよくこすり粘液を採取した。鼻咽頭からは、滅菌綿棒の先端を90°に曲げ経口腔的に患耳側の耳管咽頭部付近に挿入し粘液を採取した。

結 果

① 急性化膿性中耳炎165例から8種、178株の菌を検出した。検出率は肺炎球菌45%、*H. influenzae* 24%、β溶連菌8%、黄色ブドウ菌8.5%などであった。

② 鼓膜切開例と自然穿孔例とでは黄色ブドウ菌および肺炎球菌の検出率が異なった。

	切開例	自然穿孔例
肺炎球菌	60%	30%
黄色ブドウ菌	9%	28%

X² 検定の結果、1%の危険率で切開例からは肺炎球菌が、自然穿孔例からは黄色ブドウ菌が出やすいといえた。

③ 60例で中耳と鼻咽頭, 扁桃の菌の一致率を比較した。

	完全一致	部分一致	不一致
中耳と鼻咽頭	70%	20%	10%
中耳と扁桃	50%	22%	28%

完全一致だけ, あるいは完全一致と部分一致をあわせた一致率でも, 5%の危険率で鼻咽頭のほうが扁桃よりも中耳との一致率が高かった。

④ 急性中耳炎の原因菌を検索する目的で, 鼻咽頭の細菌を検査することは非常に有意義である。

⑤ 抗生物質の第1選択剤は ABPC である。

162. 各種 β -lactam 抗生物質のペニシリン結合蛋白に対する親和性について

奥村和夫・横田 健

順天堂大学, 医, 細菌学教室

β -lactam 抗生物質は細菌細胞壁の主成分, ムレイン合成の最終段階に関与する酵素, Carboxypeptidase を阻害して抗菌力を現わすことが知られている。

SPRATT 等は菌細胞内膜に複数のペニシリン結合蛋白 (penicillin binding protein: pbp) が存在することを発見し, これらは機能が異なるとともに各種 β -lactam 系薬剤に対する親和性を違うことを明らかにした。

本研究は6種の Cephalosporin 誘導体, すなわち, CER, CEZ, CEX, CET, CEG および CXM の *E. coli* NIHJC-2 の pbp に対する親和性とそれによる同菌の形態変化との関係を検討したものである。

pbp に対する親和性が最も強いものは CXM で, この薬剤の親和性は pbp 3, 1a, 1b, 2, 4 の順である。隔壁合成に関与する No. 3 の蛋白にとくに強い親和性があるので, 1/16 MIC のこの薬剤含有培地中で培養された菌は著明な filament 形成を示す。高濃度では溶菌が見られる。CEZ は CXM につく強い親和性を pbp に示し, 親和性の順序は 1a, 2, 1b, 3, 4 である。したがってこの薬剤は高濃度では溶菌を示すが, 低濃度の菌細胞の形態変化は著明ではない。両者に次いで親和性を pbp に示したものは CER, CET で, どちらも親和性の順序は 1a, 1b, 3, 2, 4 または 4, 2 の順である。

両者とも高濃度で溶菌を起こし, 低濃度では filament 形成が見える場合もある。pbp に対する親和性が最も低いものは CEX と CEG で, 前者の親和性の順序は 1a, 4, 2, 3, 1b で, 後者のそれは 3, 1a, 4, 1b, 2 の順であった。

MIC との関係を見ると必ずしも上記の順序どおりではないが, これは各薬剤の *E. coli* 外膜通過性, すなわち Crypticity の差によるものと考えられる。

近年の研究によれば Carboxytranspeptidase の阻害が必ずしも直接溶菌に結びつくものではないことが知られているので, 今後は各 pbp に対する各種 β -lactam 薬剤の親和性とその殺菌作用の関係を追求する必要がある。事実としては pbp の 1b, 1a を強く抑える薬剤は殺菌作用が強い傾向にあるが, これとムレイン水解酵素との関係はまったく不明である。この点の検討を今後行いたい。

163. 緑膿菌における β -lactam 系抗生物質の作用機序の研究

中牟田誠一・熊沢浄一・百瀬俊郎

九州大学泌尿器科

平田 誠一

九州大学歯学部口腔細菌学

飯田 恭子

佐賀医科大学微生物学

小池 聖淳

佐賀医科大学

近年, 抗緑膿菌抗生物質が多数開発されている。これらのうち β -lactam 系抗生物質の carbenicillin (CBPC), sulbenicillin (SBPC), ticarcillin (TIPC), piperacillin (PIPC), mezlocillin (MEPC), aparcillin (APPC), cefsolodin (SCE-129) について, *Ps. aeruginosa* PAO-1 を用い, その作用機序について検討を加えた。この菌に対する MIC は, CBPC 100 μ g/ml, 以下 SBPC 50, TIPC 25, PIPC 12.5, MEPC 25, APPC 3.13, SCE-129 1.56 であった。抗菌作用を見ると, CBPC, CBPC, TIPC は, 10 μ g/ml では菌の増殖は止まり濁度の増加が見られ菌は伸長した。100 μ g/ml 以上で生菌数は減少し菌の死が見られた。PIPC, MEPC, APPC, SCE-129 では, 100 μ g/ml でも生菌数の減少は見られず, 濁度は control とほぼ同様に増加し菌の死はなく分裂阻害にて伸長を示した。次に, Penicillin-Binding Protein (PBP) について, SPRATT の方法に準じ検討を加えた。正常に増殖した菌から得た膜に各種 β -lactam で前処理し 14 C-PCG との結合拮抗を見ると, CBPC, SBPC, TIPC では, PBP 3, 1a, 1b の順に親和性を示し, PIPC, MEPC, APPC では, PBP 3, 1a, 2, 4 の順に SCE-129 では, PBP 3, 1b の順に親和性を示した。菌に β -lactam を作用させ filament 化した菌から得た膜に直接 14 C-PCG を結合させ拮抗を見ると, CBPC, SBPC, TIPC では, PBP 3, 4, 1a, 1b の順に, PIPC, APPC では 3, 4, 1a, MEPC では 3, 4, 2, 5, 1a, SCE-129 では, 3, 1b, 4 の順で親和性を示した。走査型電顕像で形態変化を見ると,

CBPC, SBPC, TIPC を作用すると菌は filament 様に伸び、3, 4カ所に“くびれ”が見られ、PIPC, MEPC, PPC, SCE-129 では、filament 様に伸長している他は明らかな変化は見られなかった。

以上まとめて見ると、構造式、抗菌作用、PBPへの親和性、形態変化で抗緑膿菌 β -lactam 系抗生物質を分類すると大きく2つのグループに別けられた。CBPC, SBPC, TIPCで作用させると、菌の死が見られ、PBPには、1a, 1b との親和性が強く、伸長した菌に“くびれ”が見られた。PIPC, MEPC, APPC, SCE-129 で作用させると、菌の死は見られず分裂阻害が生じ、PBPには3, 1a, あるいは1b, 2, 4 との親和性があり、菌の伸長だけでなくに著明な変化は見られなかった。

PBPについては、1a, 1b, 双方に親和性のある薬剤は、dose を増量すると菌の死が見られ、1a あるいは1bの片方だけに親和性のある薬剤は菌の著明な死は見られず、3は菌の分裂に関与していた。

64. Amoxycillinの殺菌作用機序について

高乗 仁・信貴康孝・村川武雄

藤沢薬品中研化療

β -lactam 剤は殺菌的に作用する特徴を有する抗生剤であるが、その殺菌速度は β -lactam 剤の種類により異なることが知られている。Amoxycillin は Ampicillin の化学構造に関しては極めて類似しているが Ampicillin と比較して殺菌作用が強い性質を持つことを中沢、ROLLINSON, SUTHERLAND らが報告している。Amoxycillin と Ampicillin の間の殺菌作用の相違を明らかにする目的で、1) 外膜透過性、2) Penicillin Binding proteins (PBPs) に対する結合性、3) 溶菌酵素に対する効果について検討した。

1) 外膜透過性について： β -lactamase 分解活性を利用して外膜透過性を評価する沢井、ZIMMERMANN らの方法に従って、*E. coli* および *Pr. mirabilis* の外膜に対する Amoxycillin と Ampicillin の膜透過定数を求めた。*E. coli* に対する透過定数は Amoxycillin が 3.23×10^{-8} /min mg protein) に対して Ampicillin は 2.21 であり、*Pr. mirabilis* については Amoxycillin が 2.55 に対して Ampicillin は 0.67 といずれの菌種についても Amoxycillin が Ampicillin よりも優れた透過性を示した。このことは Amoxycillin が Ampicillin よりも作用点における濃度が高いことを示す。

2) Penicillin Binding Proteins に対する結合性： β -lactam 剤の殺菌活性が PBPs に対する結合性の様式と相関していることが報告されているので、Amoxycillin と Ampicillin の PBPs に対する結合性を SPRATT

の方法に従って ^{14}C -PCG との拮抗により評価した。*E. coli* および *Pr. mirabilis* について検討したが両薬剤間に顕著な相違は認められなかった。

3) 溶菌酵素に対する効果：薬剤作用時における *E. coli* の溶菌酵素活性の変動を検討した。薬剤接触後、溶菌酵素活性の上昇が認められたが、Amoxycillin を作用させた場合、溶菌が認められる以前の初期の時点で、Ampicillin に比較して、溶菌酵素活性のより早い上昇が認められた。

Amoxycillin は PBPs に対する作用に関しては Ampicillin と差異は認められないが、Ampicillin より優れた外膜透過性が間接的に溶菌酵素活性に対してより強い stimulation の効果を与え、その結果優れた殺菌活性を示すことが1つの可能性として考えられる。

165. Amoxycillin の殺菌活性と *In vivo* 効果

上村利明・岡田直彦・松本佳己

村川武雄・西田 実

藤沢薬品中研化療部門

Amoxycillin (AMPC) は Ampicillin (ABPC) と化学構造が類似し、抗菌スペクトルおよび種々の臨床分離菌に対する抗菌力もほぼ等しいことが知られている。しかし、両薬剤の殺菌力は中沢、COMBER & SUTHERLAND, ROLINSON らの報告によって Amoxycillin が優れることが明らかにされている。これらの報告は *E. coli* の特定株に対する検討結果であるため、我々は AMPC の殺菌力の特性が臨床分離株全般に適用するかどうか、また感染マウスに対する皮下投与時の *in vivo* 効果に反映するかを検討した。

まず、*E. coli* 12株、*P. mirabilis* 10株に対して、HI-broth 中で薬剤を2時間接触させた後の99%殺菌濃度を求めた。*E. coli* では5/12株(42%)、*P. mirabilis* では6/10株(60%)においてAMPCがABPCより優れた殺菌効果を示した。また、殺菌効果におけるAMPCの優位はMIC~2、MIC濃度範囲で認められる現象であり、薬剤濃度が4MICになると両薬剤の殺菌効果はほぼ同じとなった。一方、COMBER & SUTHERLAND らの報告では、AMPCの殺菌力の特性は *E. coli* cell に対する Spheroplast 形成能が強いとしているが、我々はこの現象に加えて、ELKHOLY らが ABPC について報告した方法によって PCG 処理による Spheroplast を調製し、PCG-induced Spheroplast に対する AMPC の溶菌効果を検討し ABPC より優れることを認めた。

また、マウスにおける *E. coli* 2株、*P. mirabilis* 2株、*S. aureus* 1株についての皮下注射時の防御効果は

全株とも AMPC のほうが優れる傾向となった。さらに感染マウスに対する皮下投与後の血液中殺菌性を検討した結果、生菌数の減少効果は AMPC が強く、この効果は生死による防御とは対応した関係にあった。

以上の結果から AMPC と ABPC の MIC 値はほぼ同等であっても、AMPC の *in vitro* でみられる殺菌効果の特性は *in vivo* における感染治療効果に反映することが明らかになった。

166. Piromidic acid, 3'-Hydroxypiromidic acid の抗菌作用に関する研究

西野武志・出村政嗣・富井由文

京都薬大微生物

Piromidic acid (PA) は生体内で β -Hydroxypiromidic acid (HPA) となり未変化の PA とともに尿・胆汁中に排泄される。この代謝物である HPA が PA と比べてグラム陰性菌に対して秀れた抗菌作用を示す点に着目し、*E. coli* に対する両剤の抗菌作用について種々の角度から検討した。

E. coli NIH JC-2 株に対する HPA, PA の殺菌作用は、Chloramphenicol (CP), Sodium azide, Monoiodoacetic acid (MIA), 2-4-Dinitrophenol (DNP) の静菌剤により減弱或いは停止された。すなわち HPA (or PA) を先に、静菌剤をあとから作用させた時、PA の殺菌作用は CP や MIA で次第に減弱され、Sodium azide, DNP で阻害されたのに対し、HPA のそれは DNP でだけ阻害された。作用順序を逆にした時或いは同時作用時では、HPA・PA の殺菌作用は DNP, CP の存在下では阻害されたが、MIA, Sodium azide の存在下では 1 時間の lag の後殺菌作用を示した。電子伝達系に組み込まれている Cytochrome b_1 や、その窓口として重要な基質である NAD (P) の合成量には直接作用していない点と、CP 以外の 3 つの静菌剤がエネルギー産生系の阻害剤である点からみて、HPA・PA の殺菌作用発現が酸化的リン酸化と何らかの関係があると考えられる。酸化的リン酸化の脱共役剤である DNP と Sodium azide を用いた時の HPA・PA の殺菌作用の違いからみて、両剤の酸化的リン酸化との関係は全く同じではないと思われる。

一連の脱水素酵素の産生に及ぼす HPA・PA の影響についてみると、両剤は MIC 濃度 (HPA : 125 μ g/ml, PA : 50 μ g/ml) で 5'-Nucleotidase の産生を抑制することが認められた。他の脱水素酵素 (Alkaline, Acid-phosphatase, ATPase etc.) の産生には何の影響も与えなかった。

この菌に浸透圧ショックをかけた場合、 β -galactosi-

dase と Inorganic pyrophosphatase の産生が促進されたが、普通の条件下では何の影響も受けなかった。両酵素はリン酸の供給とリン酸の受容体としてのグルコースを供給する酵素であるが、浸透圧ショックという過激な条件でだけ見られた現象であるから、殺菌作用そのものとの関係は無いと思われる。

浸透圧ショックをかけた場合、前述の一連の加水分解酵素のうち Cyclic phosphodiesterase (3'-Nucleotidase) の産生が抑制されること、および普通の条件下で 5'-Nucleotidase の産生が抑制されることから、両剤が RNA の代謝回転に何らかの影響を与えているものと考えられるが、殺菌作用との関連性については、さらに検討を要する。

167. Piperacillin による大腸菌の分裂阻害について

飯田 恭子

佐賀医科大学微生物

平田 誠一

九州大学歯学部口腔細菌

中牟田 誠一

九州大学医学部泌尿器

小池 聖淳

佐賀医科大学

半合成ペニシリン、piperacillin は、大腸菌の分裂を阻止し菌を伸長させるが、これらの中には、伸長した狭窄をもつ菌と、なにも変化のない伸長菌がみられ、ampicillin による bulge 形成とは異なることを昨今の本学会西日本支部総会において報告した。今回は、piperacillin による分裂阻害の機序を解明することを目的とし形態学的に、また、生物学的に追求した。使用菌は *E. coli* B/r で、M-9 培地で同調培養を行い、各時期に薬剤を添加し、時間毎に菌数測定および走査型電顕試料とした。ペニシリン結合蛋白は SPRATT の方法に準じ、 14 C-penicillin, 14 C-piperacillin の結合を電気泳動法により検出した。我々の同調培養系では約 50~55 分の世代時間を示し、piperacillin を添加すると、どの時期においても直ちに分裂を止め伸長化がおこる。0, 20, 30, 35 分に薬剤を添加し、120 分後に伸長菌の形態を観察すると、0 分では狭窄のない伸長菌が 99.5% であるが、35 分では 51% に伸長した狭窄をもつ菌が現われる。これは薬剤作用前の狭窄をもつ菌の数とよく一致し、このことは piperacillin が分裂周期の全ての菌に作用し、直ちに分裂を阻害することを示し、とくに分裂途中の菌では、分裂の進行を止め、狭窄部を横に伸長さ

ると考えられる。これは、この薬剤が細胞壁ペプチドグリカン合成、架橋に影響を与えないことから支持される。次に piperacillin の target protein を ^{14}C -penicillin との拮抗により検出すると、PBP_s 3>2,7>1 の順に感受性であった。また、PBP_s の ^{14}C -piperacillin に対する感受性においても同結果が得られ、分裂に関与するといわれる PBP 3 が piperacillin により阻害されることが示された。piperacillin により伸長した菌は薬剤を除去することにより、約 20 分の lag のあと、急速に分裂を再開するが、lag の間に chloramphenicol (CAM) が存在すると分裂再開は阻止される。これは、分裂再開のためには新たな蛋白合成が必要であり、この蛋白が piperacillin により不可逆的に不活化されていることを示している。伸長菌から薬剤を除去し、0, 10, 20, 30, 40 分後の菌および薬剤除去後の各時間に CAM を添加し 60 分後の菌の envelope における PBP_s を検出すると、両者は同じ pattern を示した。すなわち薬剤除去後 0 分で、すでに PBP 2 は出現し、PBP 3 は 10 分後から出現してくる。このことから PBP 2 は分裂再開には関与せず、PBP 3 は薬剤除去後に合成され、分裂再開に関与するようである。しかし分裂再開は、20 分後から始まり、PBP 3 の出現する時間との間にずれがあるが、これは合成される PBP 3 の量的なことによるものであろうと考えられる。

168. *Haemophilus influenzae* に及ぼす各種抗生剤の殺菌効果について

柳瀬義男・斎藤洪太・高橋洋子
生方公方・紺野昌俊
帝京大学小児科

目的：従来から *Haemophilus influenzae* 感染症には ABPC が第 1 選択剤とされてきたが、その反面、ABPC 耐性菌による感染でないにもかかわらず、本菌による化膿性髄膜炎が ABPC 療法にて遷延および再発することが報告されており、また我々も本菌による膿胸症例に Mezlocillin, Apalcillin, ABPC といった抗生剤を使用し、同様の経験をした。この *H. influenzae* 感染症に対するペニシリン系抗生剤による治療上の問題点を解明するため、本菌に及ぼす各種抗生剤の作用につき以下検討を行った。

方法：最近当院にて臨床から分離された本菌 76 株について、接種菌量 $10^8/\text{ml}$ と $10^6/\text{ml}$ の場合について MIC を測定した。また膿胸症例から分離された TK 133 株について、PCG, ABPC, AMPC, Mezlocillin, Apalcillin, Piperacillin と CP および KM の及ぼす作用を増殖曲線と形態変化について観察した。

結果：すでに諸家も報告しているとおり、本菌の MIC を測定する際は、とくにペニシリン系およびセファロスポリン系抗生剤においては、接種菌量が多い場合には判定が著しく困難であるので、 $10^6/\text{ml}$ の値をもって MIC 値とした。現在臨床使用されている PCG, ABPC, SBPC および CBPC では、大部分が $0.2\sim 0.78\ \mu\text{g}/\text{ml}$ に存在する 1 峰性の分布を示した。Mezlocillin および Piperacillin では ABPC より 2~4 管 MIC が良好であった。CP は大部分が $0.2\sim 0.78\ \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しており、また KM は全株が $1.56\sim 6.25\ \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、GM では KM より 1~2 管 MIC が優れていた。次にペニシリン系抗生剤と CP および KM が TK 133 株に及ぼす殺菌作用を検討した。これらのペニシリン系抗生剤においては、増殖曲線からみる限りでは ABPC が最も強い作用を有すると思われたが、菌の減少はそれほど急速ではなかった。一方、ペニシリン系抗生剤に比較して、CP および KM では生菌数の減少は極めて急速であった。ペニシリン系抗生剤の作用を形態変化からみると、いずれも $1/8\sim 1/4$ 倍の MIC 濃度から菌がフィラメント形成を始め、このフィラメント形成の幅は ABPC および AMPC では比較的短いが、Mezlocillin, Piperacillin および Apalcillin では MIC の 16~64 倍の濃度までもフィラメント像が観察された。それ以上の濃度ではスフェロプラストの像だけを呈するようになるが、ペニシリン系抗生剤ではかなりの高濃度においても、このスフェロプラストが溶菌してゆく像は観察することはできなかった。以上のとおり、生菌数の変動と形態変化からながめた限りにおいては、ペニシリン系抗生剤の *H. influenzae* に対する殺菌力は決して強いものとはいえず、ペニシリン系抗生剤による治療中に本菌感染症の経過の遷延、再発につながるものと考えられた。今後は、CP およびアミノ配糖体系抗生剤も、その副作用を慎重に留意しながら、重症感染症には投与する意味があるのではないかと思われる。

169. インフルエンザ菌のペニシリン結合蛋白について

斎藤洪太・生方公方・紺野昌俊
帝京大学小児科

インフルエンザ菌感染症には、Ampicillin が第 1 選択薬剤として使用されるが、その作用機序の上から見ると、必ずしも殺菌的でなく、菌は spherical form を形成するだけで、容易に溶菌に至らない。このことは、MIC の判定が容易でないということだけではなく、臨床的にも時に遷延あるいは再発する原因となることが、最近の欧米の文献に見られている。この作用機序の相違を

知る目的の一環として、本研究を行った。

病巣から分離したインフルエンザ菌2株 (Type 6), β -lactamase を産生する ABPC 耐性菌1株, 同菌から ABPC 耐性を脱落させた株1株の計4株を用いて SPR-ATT の記載する方法により, 細菌の Membrane fraction を抽出し, *E. coli* K-12 株のそれを対照として, [14 C]-benzyl-penicillin の結合状態ならびに他の Penicillin 系薬剤および Cephalosporin 系薬剤との競合をしらべた。

インフルエンザ菌のペニシリン結合蛋白は大腸菌のそれと大差はないが, Protein 1a と 1b が大腸菌のように近接せず, かなり離れた位置に認められる。Protein 2 は変らないが, Protein 3 はやはり2層に分離される。そして, この2層の間には, Benzyl penicillin と他の Penicillin 系薬剤や Cephalosporin 系薬剤との競合状態には目立った差はなく, ほぼ同じ態度を示している。Protein 4 は大腸菌のそれとほぼ同じ位置に見られるが, その位置から上方, Protein 3 との間に, 極めて微量であるが, もう1つ別の Penicillin を結合する蛋白が認められた。Protein 5, 6 は大腸菌と変らない。

Aminobenzyl Penicillin 耐性菌の Penicillin 結合蛋白も, 感性菌のそれと大差はない。ただ, Protein 5, 6 への Benzyl penicillin の結合状態は悪く, β -lactamase で分解されることが想像された。ただ, Carbenicillin と Sulbenicillin と競合させたものでは, Protein 5, 6 への Benzyl-Penicillin の結合が強く見られ, この耐性菌の β -lactamase は Carbenicillin や Sulbenicillin を分解し難いことから考えても, おそらく β -lactamase の inhibitor として作用していることがうかがわれた。

また, β -lactamase 耐性の CS-1170 を競合させたものでは, Benzylpenicillin とは異なり CS-1170 が Protein 5, 6 へ強く結合することが観察された。

しかし, インフルエンザ菌のペニシリン結合蛋白に対する各種 Penicillin 系 Cephalosporin 系薬剤の結合状態は, 大腸菌のそれとの間に大差はなく, インフルエンザ菌がこれらの薬剤の作用で Spheroplast はないが溶菌しないのは, Osmotic pressure に強いことが1番の要因と思われた。

170. 抗生物質作用時における *Haemophilus influenzae* の電子顕微鏡学的観察

高橋洋子・生方公子・紺野昌俊

帝京大小児科

H. influenzae に対する ABPC, CP および KM の殺菌作用について経時的に電子顕微鏡下に観察した。使用

菌株は化膿性髄膜炎由来の *H. influenzae* type b TK-167 株である。

低濃度 (MIC 付近) の ABPC で処理した菌は filament 状になるだけで細胞質や細胞壁にはほとんど損傷はみられず, それ以上の高濃度処理では, 大部分の細胞は大きな spheroplast を形成し, 細胞質内には大小の空胞が形成されるが, リボゾームの凝集は認められず, 細胞壁の損傷も弱く完全に欠損している個所は見出されない。CP を最小発育阻止濃度である 1.56 μ g/ml で1時間作用させた時には, 薬剤無処理に較べ, 核質部分が細胞の中心部は凝集し, 細胞質内には電子密度の多少高い凝集様の構造と膜を欠いた空胞が出現する。2時間後には, さらに長軸の末端の位置に大きな空胞が出現する。また細胞内リボゾームの解体もみられる。3時間後には変化はさらに著明となる。KM を MIC である 3.13 μ g/ml の濃度で1時間作用させると, 長軸の末端の細胞質部分に電子密度は中程度の極小微細な物質でつまつたような構造が出現する。しかし他の部分には著明な変化は認められない。KM 使用后2時間目には長軸の末端に電子密度の高い比較的大きな粒子が出現し, その他の細胞質は全体的にきわめて希薄になる。3時間後には長軸の細胞壁が失われ, 溶菌していく像が見られ, ほとんどの細胞が溶菌して細胞壁だけ残っている像が観察された。

ここで問題となるのは ABPC の作用によって生じた spheroplast がなお viability を有しており薬剤を除去すると再増殖するのではないかということである。そのことを証明するために ABPC で induce した spheroplast からの再増殖の有無を位相差顕微鏡ならびに電子顕微鏡下で観察した。ABPC を 10 μ g/ml の濃度で4時間作用させた後, 薬剤を除き再増殖用の培地に移して2~3時間経過すると約半数の細胞は細胞壁が剥離し, そのような細胞はもはや viability は失なっていると思われるが, 一部の細胞では, 細胞壁にはほとんど損傷がみられず, 細胞実質が細胞の周辺部に散在し細胞壁の一部が突出し, その中には細胞実質がつまっている。突起部の拡大像をみるとまわりにはほぼ完全に細胞壁が認められ, また細胞実質も薬剤無処理の場合とほぼ同じであった。さらに時間が経過するとこの突起部は親の spheroplast から分裂し, 分裂をくりかえしながら元の正常な大きさの桿菌へと戻ることが観察された。

171. 緑膿菌の菌膜でみた DKB の影響 その電顕観察

有路文雄・佐々木昌子・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

DKB の使用下で緑膿菌の菌膜に顕著な形態変化の起

ることは多くの報告があり、周知の事実であるが、一方、私達はSMやKMを作用させた結核菌ではメソゾームと細胞質の形態変化は著明であるが、細胞壁や細胞質膜には認むべき変化は観察できなかつたこと、さらに肺炎桿菌にDKBを作用させた観察では細胞質の変化は顕著であるが、緑膿菌でみられるような細胞壁の変化は比較的起りにくいことを報告している。今回は緑膿菌で分離した菌膜構造に直接薬剤の影響がみられるかどうかを電顕下に観察した。

Heart infusion broth に培養した *Pseudomonas aeruginosa* IAM 1007 を生食水に懸濁し、Sorvall Ribi Cell Fractionator にかへ 15,000 psi で菌体を破壊し、800×g, 20分遠心、上清を10,500×g, 30分遠心し、その沈渣に菌膜粗画分を得た。これを生食水に懸濁し、1晩4°Cに放置した後、これに10 µg/ml および50 µg/ml のDKBと硫酸KMを加え、4°Cと37°Cで浸漬し、継時的にその一部を陰性染色により電顕観察した。なお、生食水で4°C, 1晩放置した全菌についても同様の観察を行った。

4°Cではいずれの場合も著明な変化はみられなかつた。37°CでDKBを作用させたものでは、30分後のもので細胞壁の表面からある種の物質が溶出している像が観察され、部分的に表面構造の欠損がみられた。1時間のものでは細胞壁の表層構造に著しい欠損があり、あるものは菲薄な膜となっており、さらに破壊像もみられた。2時間作用のものでは菌膜構造はほとんど破壊され、残存した断片は表層構造が欠損し、内層が露出し菲薄な膜構造を呈していた。なお濃度差は余り顕著ではなかつた。また硫酸KMでは余り著明な変化は見られなかつた。

全菌では、DKB 30分で菌体周囲に物の溶出像がみられ、菌体表面は粗となっており、1時間作用菌ではこの変化はさらに著明で、表面に突起形成や部分的な菌膜の破壊像もみられた。さらに2時間作用菌では溶菌が著明であり、かつ細胞壁の表層構造に欠損がみられた。この場合も硫酸KMでは著明な変化はみられなかつた。また *Klebsiella pneumoniae* 602でも同様の観察を行ったが基本的に緑膿菌と同じであるが、表層構造の破壊や溶菌現象は比較的起りにくいように思われた。なお、全菌については全てその都度グラム染色を施し、光顕観察を行い、染色性や菌体の膨化あるいは溶菌の程度を比較しているが、ほぼ電顕観察を支持するような結果を得ている。

以上、DKBが緑膿菌で直接細胞壁に作用しているように思われた。しかし菌種によってその起り方にかなりの違いがあり、この現象は細胞壁の構成と密接な関係を

もつものと思われる。

172. Pentamidine 投与による *Pneumocystis carinii* の電顕下の形態学的変化について

森 健・泉 昭・渡辺一功
池本秀雄

順天堂大学医学部内科

目的：*Pneumocystis carinii*は現在のところ培養が困難で、治療薬剤のおよぼす影響を *in vitro* で追求することは難しい。そこで *in vivo* での *P. carinii* に対する pentamidine の影響を、臨床例および実験ラットについて電顕を用いて検討した。

方法：臨床例は未治療のまま *P. carinii* 肺炎で死亡した症例（60才、65才いずれも男性）と、急性リンパ性白血病の治療中に *P. carinii* 肺炎を発症し、pentamidine 5日間投与後に死亡した症例（3才、女児）を、また cortisone を投与して *P. carinii* 肺炎を発症させた Wistar 系ラットの pentamidine 治療群および無治療群について、それぞれの肺内における病原体の形態学的差異を電顕的に追求した。電顕材料は無治療症例2例のホルマリン固定した肺を、1%オスミウム酸で約1時間再固定したものを、その他のものでは全て肺を2%グルタルアルデヒドで約2時間固定したのち、1%オスミウム酸で再固定したものをを用いた。

結果：臨床例では無治療例に比べて pentamidine 5日間投与後のものでは、cyst は肺胞腔内を充満して存在するものの、個々の cyst のうち、厚膜型の cyst の中では intracystic body の空胞化およびその周辺の細胞質の消失が著明な変化として認められたほか、薄膜型の cyst の核あるいは核様物質の硝子化を認めた。一方、実験ラットでは pentamidine 2日間投与では余り強い変化はみられないが、4日間投与後の厚膜型の cyst では細胞質の空胞化、intracystic body の内部構造の不明瞭化などの変化を認めた。7日間投与後のものでは、cyst が肺胞腔を充満する像は少なく、肺胞壁に存在し、厚膜型の cyst では細胞質の空胞化、細胞膜の3層構造の変化がみられた。11日間投与後のものでは、cyst は肺胞壁に散在する程度で、しかも厚膜型の cyst を殆んど認めず、薄膜型の cyst では細胞質の空胞化が目立った。さらに14日間投与後のものでは、肺胞壁、間質のいずれにも cyst を認めなかつた。

考按：pentamidine 投与による *P. carinii* の変化は、臨床例では intracystic body, 核あるいは核様物質、細胞質に強く、実験ラットでもその変化は日を追って強かつた。しかし細胞膜の変化は著しくなかつた。従って、

pentamidine は細胞膜に直接作用するのではなく、細胞内にとり込まれて後、作用を発揮すると考えられた。また *P. carinii* 肺炎の治療には、pentamidine を10~14日間投与することが推奨されているが、今回の研究でも11~14日間投与することにより、病原体に強い影響を及ぼすことが確認された。

173. 抗生物質併用に関する基礎的研究

第5報 ABPC と DKB のばあい

荒谷 春恵

広島大学医学部薬理学教室

抗生物質併用時の体内動態を、ウサギおよびラットについて、生物学的半減期、体内分布および尿中排泄などを中心に検討した。

ABPC は 50 mg/kg および DKB は 5 mg/kg を静脈内に適用し、併用群では、10分間隔で投与した。生物学的活性を枯草菌 PCI 217 株を検定とした薄層カップ法で測定するに先立ち、前報と同様に、濾紙電気泳動法で分別した。その回収率は ABPC では 84.4% および DKB では 72.4% であった。

結果：

1) 血中濃度 (5~60 分) での half life は、単独投与群 (ウサギ) で、ABPC -16.15 分および DKB -21.72 分であるのに対し、ABPC 前処置群では 19.14 分と 25.48 分ではほぼ 20% 延長したが、一方、DKB 前処置群では 14.32 分と 18.94 分でやや短縮している。

その際の Initial level は、ABPC ではほぼ 30% 増加した。同様の傾向をラットでもみとめた。

2) 尿中排泄はウサギ (0~6 時間) およびラット (0~24 時間) のいずれの場合にも、併用群では減少した。

3) 体内分布では、いずれの併用群でも十二指腸内濃度が高く、また、ABPC 前処置群では、肝臓および肺臓内濃度が持続性となる傾向がみられた。

4) 蛋白結合を超遠心限外濾過法により検討したが、ABPC の結合率は、DKB の併用により僅かに減少し、その際非結合型薬物の増加から、酵素・基質間の反応での競合的相互作用がみられ、一方、DKB の結合率は ABPC の併用により、増加または減少の 2 相性の変化がみられ、それは、DKB/ABPC の比によるものであり、不活性化は主役ではないものと考えられる。

考察：第 1~4 報で述べた SBPC, CEC および MNC と GM の併用の場合と同様に、ABPC は aminoglycoside 系薬物の併用により、遊離型薬物の増加—それは蛋白結合を介して half life を延長し、しかも、臓器内移行を亢めるが、とくに、ABPC 前処置のそれが効果的である

ものと考えられる。

なお、血中では ABPC と蛋白との結合を DKB は競合的に拮抗するが、DKB の蛋白結合に対する ABPC の作用は、2 つ以上の因子によるものであろう。

174. β -lactam 抗生物質と AG の併用 SBPC と DKB のマウスに対する影響

佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳

東北大抗研内科

昨年度、本学会総会において、我々は SBPC と DKB の併用例について報告した。そのさい、肝機能、腎機能、電解質、耳血所見等の変化を数例にみとめた。その原因として基本病変の変化、感染による変化が主役を演じているものと思われるが、これら薬剤の生体に対する直接作用も無視できないものと考え、今回は、非感染マウスに SBPC, DKB を単独および併用投与し、その影響について、体重変化、病理組織学的変化、血清生化学検査について検索し、2, 3 の知見を得たので報告する。

方法および結果：ddT マウス、4 週令、 16.5 ± 0.83 g 1 群 24 匹とし、以下の薬剤を連日 0.2 ml 皮下投与した。薬剤は生食コントロール、SBPC 200 mg/kg, SBPC 1,000 mg/kg, DKB 2 mg/kg, DKB 2 mg/kg+SBPC 200 mg/kg, DKB 2 mg/kg+SBPC 1,000 mg/kg, DKB 20 mg/kg, DKB 20 mg/kg+SBPC 200 mg/kg, DKB 20 mg/kg+SBPC 1,000 mg/kg の 9 群に分け、SBPC は蒸留水に、DKB は生食水に溶いて皮下注した。

生食コントロール、SBPC 200 mg/kg, DKB 2 mg/kg, SBPC 200 mg/kg+DKB 2 mg/kg 群における体重増加を比較すると、SBPC+DKB 群において最も体重増加が思わしくなかった。また、SBPC および SBPC+DKB 群では下痢を示したものが数匹あった。

組織学的検索は、生食コントロール、SBPC 1,000 mg/kg, DKB 20 mg/kg, SBPC 1,000 mg/kg+DKB 20 mg/kg の 4 群についておこなった。肝における変化は、いずれの群においても、肝細胞の単細胞壊死、および小円型細胞集簇小葉が散在性にみられたが各薬剤間の差はなかった。腎においても、一部限局性尿細管壊死、萎縮性尿細管と再生尿細管がみられたが、各群間の差はみられなかった。

血清生化学検査は DKB 4 週令、 16 ± 1 g を使用し、生食、SBPC 1,000 mg/kg, DKB 20 mg/kg, SBPC 1,000 mg/kg+DKB 20 mg/kg 群において比較した。S-GOT, Al-P, BUN において各群間に差をみとめなかった。S-GPT では SBPC 1,000 mg/kg で投与 14 日目に上昇例が 2 検体あった。

まとめ：マウス体重変化においては、SBPC+DKB 群で体重の増加が悪かった。しかし不痢による影響、肝、腎炎による影響も無視できないと考える。

マウス肝、腎組織に対しては、生食、SBPC、DKB、SBPC+DKB 群間に差をみとめなかった。

マウス血清生化学では SBPC 群で S・GPT の一部上昇がみられたほかは、各群間に異常変化はみられなかった。

最後に、病理組織の作製をいただいた野村正治氏に感謝いたします。

175. *Serratia, Klebsiella* に対する種々 抗菌剤の協力作用

高橋公毅・菊地典雄
菅野治重・小林章男
千葉大中校

近年、セラチアの分離が増加し、クレブシエラの検出もかなり多くなっている。そこでセラチアとクレブシエラに対する抗菌剤の併用効果を検討した。

感受性デスク培地およびミューラーヒントン培地を使用し、ST 合剤を使用するときには馬溶血液を混合した。

(1) Chess board 法で2種の抗菌剤を種々濃度に組合せ添加し、平板とし、レプリカ法で被検菌の1夜培養液に多数株接種し、1夜培養後菌の発育していない抗菌剤の最小濃度の組合せ点をプロットし図に表わした。(2) 経時的菌数の推移をセラチアを用いて ST 合剤と AMK を種々の濃度に組合せて、馬溶血液加ブイオン中で検討した。

初めにセラチア 27 株に対する ST 合剤と AMK の協力作用を検討した。ST 合剤は TMP 量で以下表現するが SMX との比は 1:20 であった。TMP 0.3~1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にそれぞれ MIC をもち、AMK 6.3~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に MIC をもつセラチア 19 株に対してこれらのそれぞれの MIC 以下の濃度で相乗作用がみられた。もっともよい相乗効果のみられた株の FIC 係数は 0.13 で、最も相乗効果の小さい株でも FIC 係数は 0.5 であった。TMP 耐性セラチアに対しても AMK を加えることで相乗効果が 8 株中 4 株に認められた。

次にセラチアに対して AMK と ST 合剤の協力作用を経時的に観察した。TMP 0.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ または AMK 6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を単独に作用させても 6 時間の間接種時と同数 $10^4/\text{ml}$ 生存した。しかし、この両剤を併用して作用させると 6 時間目に菌は消失していた。また TMP 0.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と AMK 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の単独では菌の発育がみられた。しかし、この両剤の混合によって 24 時間で菌は消失していた。

AMK 3.2~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と CEZ 1.6 と 6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に MIC をもつ比較的感受性のクレブシエラに対して、この両剤の合併で相乗作用が認められ FIC 係数の最小のものは 0.19 で、最高のものは 0.63 であった。CEZ の MIC が 50 μg 以上/ml のクレブシエラに対しても AMK を 0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 加えることで CEZ の MIC を 1/4 以下にした。

緑膿菌に対する GM と PIPC の合併効果おれ線は下にとつを示し、セラチア、クレブシエラの合併効果おれ線は上にとつを示し、後者群よりも著しい相乗効果があるとすいそくされ、多くの株は FIC 係数は 0.31 であった。

以上、セラチアに対しては、AMK と ST 合剤で、クレブシエラに対しては、AMK と CEZ に新しい表現法により多数株で相乗作用がみられた。しかし、この相乗作用も緑膿菌に対する GM と PIPC (T-1220) の相乗作用よりは弱いようであった。

176. 緑膿菌に対する Aminoglycoside 系 抗生剤と抗緑膿菌性 Penicillin 剤と の併用効果の比較検討

小林芳夫・富岡 一
慶応義塾大学内科

目的：DKB が GM に比し緑膿菌に対し *in vitro* において CBPC、SBPC、TIPC のいずれの場合にも優れた併用効果を示すことは既に報告した。今回はさらに TOB と、DKB、GM と SBPC、TIPC との併用効果、また新しく開発された抗緑膿菌性抗生剤との緑膿菌に対する併用効果を比較検討した。

実験材料ならびに方法：被検菌株は血中由来の 27 株の緑膿菌を使用し、平板法で行なった。接種菌液は、Bacto-heart infusion broth による 24 時間培養菌液の PBS による 100 倍稀釈菌液を使用した。

結果：27 株の緑膿菌を用い、SBPC と GM、DKB、TOB の併用効果を Combination Index (C.I.) で比較した。SBPC と GM、あるいは SBPC と TOB では C.I. が 6 以上の株 9 株、3~5 の株が 16 株であったのに対し、DKB と SBPC では C.I. が 6 以上の株 13 株、3~5 の株が 12 株であった。各株に対する C.I. の相関を検討したが、GM と DKB の比較では、GM と SBPC の C.I. が 6 以上で DKB と SBPC の C.I. が 5 以下である株は 5 株であるのに対し、DKB と SBPC の C.I. が 6 以上で GM と SBPC の C.I. が 5 以下である株は 9 株と DKB が GM より SBPC との併用効果は優れていた。TOB と DKB の比較では、DKB と SBPC の C.I. が 6 以上で TOB と SBPC の C.I. が 5 以下である株は 8 株、

TOBとSBPCのC.I.が6以上でDKBとSBPCのC.I.が5以下である株は4株であったが、C.I.が5以下の株ではDKBよりTOBの併用効果が優れている株が多く認められ、DKB, GM間で認めたほどの差をDKB, TOB間では認めなかった。

次にGM, DKB, TOBのMICの1/2, 1/4, 1/8併用時のSBPCのMICの低下率で比較検討した。MICの1/2のDKBの併用によりSBPCのMICが1/16以下に低下する株が27株中12株であるのに対し、1/2のMICのGMの併用では5株とDKBが優れていた。しかし1/2のMICのTOBの併用ではSBPCのMICの1/16以下になる株は9株でDKBとTOBでは大きな差を認めなかった。またMICの1/4, 1/8併用時にはこれら抗生剤間で大きな差を認めず、C.I.による併用効果の優劣はMICの1/2併用時の成績を反映していた。同様の検討を23株の緑膿菌を用いTIPCで検討した。MICの1/2のGMの併用によりTIPCのMICが1/8以下に低下する株が14株であるのに対し、DKB, TOBのMICの1/2の併用時には19株認めた。しかしMICの1/4併用時にはこういう差を認めなかった。

27株の緑膿菌を用いMICの1/2併用時のDKB, GMの併用効果をTIPC, Mezlocillin, Piperacillin, PC-904を用いて比較検討したが、これらいずれの場合にもGMのMICの1/2併用時MICが1/16以下になる株が各々、7, 13, 4, 10株であるのに対し、1/2のMICのDKBの併用では14, 23, 13, 14株とDKBが優れていた。またこれら新抗緑膿菌性Penicillin剤相互の比較ではMezlocillinがGM, DKBいずれの併用の場合にも最も優れた併用効果を示した。

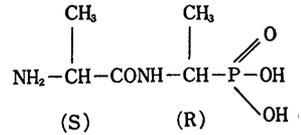
177. 新細胞壁合成阻害剤 Alaphosphin (Ro 03-7008)

第1報：各種尿路感染症に対する *in vitro* 抗菌ならびに協力作用について

有沢幹雄・丸山博巳

日本ロシュ研究所・微生物学化学療法部

Alaphosphin (Ro 03-7008) (Alp, S-alanyl-R-1-aminoethyl phosphonic acid) は、ALLEN¹⁾により創意合成された、新しいタイプの抗菌物質で、右に示すような類ペプチド(peptide mimetic)構造を有する。本物質は、細菌のLL-dipeptide permeaseを介して菌体内に能動蓄積されて後水解されて生じたD-Ala フォスホン酸誘導体が細胞壁合成を阻害することにより、大腸菌他多くのグラム陰性桿菌に強い抗菌活性を示すこと、他のβ-lactam系薬剤をはじめとする細胞壁合成阻害剤と交叉耐性がないこと、また、それらと併用すると、



in vitro, *in vivo*において顕著な協力作用(potential)が見られること等の特徴としている。今回、我々は本物質の *in vitro*における効力をさらに追求する目的で、尿路感染症11属484株について、その活性を、PCG, ABPC, CEZと比較、またそれらとの協力作用について検討した。

方法：被検菌には、1976年に関東地区18病院で使用済Urotubeから回収した尿路感染症²⁾ *E. coli* 143株他、計484株を使用した。Alpは、alaを含むHI寒天培地や感性ディスク培地では活性低下がみられるため、感受性測定はSDM寒天を用いる平板希釈法にて行なった。被検菌の接種は、生理食塩水で 10^6 cells/mlに希釈した菌液から多目的Typing apparatusを使用して行ない、18時間37°C培養後、日本化学療法学会感受性測定法に準拠して判定を行なった。対照として用いた *S. aureus* 209P (JC-1), *E. coli* NIHJ (JC-2) 株の本物質感受性は、各々50 μg/ml ± 1.3 希釈段階、1.56 μg/ml ± 2.5 希釈段階であった。使用薬剤は、Alp (英国Roche社製)、PCB, ABPC, CEZおよびAlpと後3者との配合剤である。

結果：1) Alpは、*E. coli*に対してとくに強い活性を示し、MIC₅₀は、CEZ, 1.56, ABPC, 3.13, PCG, 25 μg/ml に対し、0.39 μg/ml であり、12.5 μg/ml では92%の株が阻止された。用いたβ-lactam系薬剤との交叉耐性はみられなかった。2) *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Str. faecalis* に対して中程度の活性 (MIC₅₀; 6.25~12.5 μg/ml) を示し、*Klebsiella* でCEZ, *Str. faecalis* でABPC, PCGにやや劣る以外は、全て4剤中で最高の活性を示した。とくに、使用β-lactam系薬剤に全く感受性を示さない、*Serratia*, *Enterobacter* に対する活性は注目される。*Staphylococcus* に対する活性は、3剤より劣っていた。3) 上記2)のグループにあってもβ-lactam系薬剤との交叉耐性はとくに認められず、総じて約70%の菌株は、Alp感受性であった。4) 上記1), 2)の菌に対しては、*Str. faecalis*を除き、1:4または4:1で3種のβ-lactam系薬剤と併用する時、その10~40%の株に、高~中程度の協力作用 (FIC index ≤ 0.5) が認められた。5) Alpは、インドール陽性 *Proteus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* には無効であり、*Pr. mirabilis* もその約1/4が感受性を示すに過ぎなかったが、これらのグル

ープであっても、他 β -lactam 系薬剤のどれかとの併用による協力作用のみられる株が、数 %~30% 認められた。

考察: Alp が多くの尿路感染菌に対し、高度の *in vitro* 抗菌作用を有し、他 β -lactam 系薬剤との併用により協力作用を示すことを確認した。これら各属中の種毎の感受性の差、他薬剤耐性パターンからみた比較、併用比の変化と協力作用の程度についても考察した。

文 献

- 1) J.G. ALLEN *et al.*, Nature, 272, 56, 1978
- 2) 丸山他, 臨床検査, 22, 87, 1978

178. 消毒薬の殺菌効果 作用時間と濃度の関係について

関口金雄・辻 明良・金子康子
五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

Opportunistic infection の原因菌として、グラム陰性桿菌検出率の増加が注目されているが、その原因の1つとして消毒薬の殺菌効果が問題となっている。

我々は、これまでに、各種消毒薬の殺菌効果について検討してきたが、今回、消毒薬の基礎的検討として、①使用濃度と作用時間との関係、②血清を添加による殺菌効果の変動、③Chlorhexidine gluconate と Ethanol の相互作用、について検討した。

(成績) ①Phenol, Cresol, Povidone iodine, Irgasan などの殺菌効果は、菌種間の差が小さく、ほとんどの菌株が常用濃度以上の希釈で殺菌され、短時間の接触で殺菌された。Benzethonium chloride, Chlorhexidine gluconate の常用濃度で、グラム陽性は殺菌されたが、グラム陰性のブドウ糖非発酵菌、腸内細菌のほとんどが殺菌されなかった。Chlorhexidine においては、半数以上の菌株が、常用濃度の5倍以上の濃度を要した。Glutaraldehyde や Alkildi (aminoethyl) glycin は、時間と濃度の間に相関性がみられ、接触時間が長ければ、高希釈液でも殺菌される。②消毒薬の有機物汚染のモデルとして、馬血清を5%添加した成績では、用いた菌(*P. aeruginosa*, *P. cepacia*)に対し、無添加群との間に殺菌効果の変動がみられた消毒薬は、Benzethonium chloride, Povidone iodine, Alkildi (aminoethyl) glycin であった。とくに、Povidone iodine は、血清無添加群に比し16~32倍以上の濃度でないと殺菌効果がなかった。③*P. aeruginosa*, *P. cepacia* は Chlorhexidine に対し、常用濃度の5倍以上の濃度でないと殺菌されない。しかし、Chlorhexidine の250倍希釈(常用濃度)液に Ethanol を20%加えたものでは、3~4分間の接

触で両菌株とも殺菌された。

以上、我々が行なった実験は基礎的検討であり、実際の状況とは異なるが、これらのデータをふまえた上で、用途に応じた使用法を設定することが必要である。

179. Dip-slide system の改良について (第1報)

Culture pipet (仮称) の試作と成績

桐山雷夫*・広中 弘・永田一夫

山口大学泌尿器科

*(現, 京都大学泌尿器科)

目的: 定量培養法の簡便法として、dip-slide が登場してきた。dip-slide は単に簡便であるばかりでなく、採尿から検査開始までの time lag がなく、膀胱尿そのものの菌数を反映しうると考えられる。そこで尿中に存在する抗生物質の dip-slide の成績に及ぼす影響を検討した。併せてこの抗生物質の影響の少ない dip-slide system を試作してみる。

方法: 従来の数種類の dip-slide system のなかから、対照として1969年 MACKAY-SCOLLAY が発表した、Bacturcutt を選んだ。まずこれの付着尿量を秤量し、付着尿量・培地量比を求めた。この比を小さくする目的で Culture pipet (仮称) を試作した。これは内径6mmのピペットの内面に厚さ1.5mmに培地を張り付けたものである(Culture pipet 6)。さらにこの付着尿量・培地量比を小さくする目的で内径9mmのピペットの内面に厚さ3mmに培地を張り付けたものも作製してみた(Culture pipet 9)。使用した培地は Bacturcutt のものと同じにし、抗生物質は Cefaloridine (CER) を使用し、使用した細菌は、CER に対する MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ *E. coli* 2098である。

成績: Bacturcutt は細菌浮遊液 ($10^8/\text{ml}$) 中に4MICの抗生物質(この場合 CER 100 $\mu\text{g/ml}$) が混在していても細菌数の検索が可能であった。これに対し、Culture pipet 6 では CER 400 $\mu\text{g/ml}$ すなわち16MICの抗生物質が存在しても菌数の算出が可能であった。またこの Culture pipet 6 は、*E. coli* 2098 を over-night culture したブイヨンから任意に希釈してえた $10^2/\text{ml}$ ~ $10^8/\text{ml}$ の細菌浮遊液を検体として算出した成績は、従来の定量培養法の成績と比例し、102検体中 false negative および false positive はそれぞれ2検体(1.97%) ずつであった。したがって臨床的にも充分役立つものと考えている。しかし培地量をました Culture pipet 9 でも Culture pipet 6 と同じく16MICの抗生物質の存在下までだけ菌数の検出が可能であった。

考察: KASS の提唱以来、尿路感染症の診断には定量

培養法が不可欠となった。手技が複雑なのと、時間を要するため、これに代る簡単な方法として、まず chemical screening methods が発表されてきた。Dip-slide, system は MACKEY and SAUDYS の報告以来類似のものが数種類発表されている。その成績は賛否両論に分れている。Dip-slide は尿中に混在する抗生物質に敏感に影響される。われわれが試作した Culture pipet は 16 MIC までの混在なら菌数の検出が可能であるが、さらにこれを少くとも 50 MIC 位にまで高めるため現在工夫している。

180. 数種抗生剤の運動神経末梢に対する作用

久納保夫・中村哲也・大幡久之
丸山郁夫・馬屋原敬民・山田重男

昭和大学薬学部薬理学

平田裕一・成田章・上条一也
昭和大学医学部第二薬理学

中 沢 進
都立荏原病院小児科

〔目的〕 BRAZIL ら (1957) は、アミノ配糖体抗生剤である Streptomycin, Kanamycin は、神経筋接合部を遮断することを報告している。今回演者らは, Gramicidin, Colistin, Colistin sodium methanesulfonate, Bacitracin および Rifampicin などについて, *in vivo*, *in vitro* の場合について検討した。

〔方法〕 *in vitro* : 摘出ラット横隔膜神経筋標本を BÜLBRING 法に従い作成し、コンデンサー刺激から筋直接刺激の場合は 67 V、神経刺激の場合 6 V で行った。*in vivo* : ウサギ前脛骨筋標本を作成し、神経刺激は矩形波刺激を用い、電圧 4 V, freq 0.5 Hz, duration 0.1 msec の条件下で行った。端板電位 (epp) の観察には蛙坐骨神経一縫筋標本を作成し隔絶箱を用いて電気生理学的に観察した。

〔供試薬物〕 Gramicidin hydrochloride (GR), Colistin sulfate (CL), Colistin sodium methanesulfonate (CL-M), Bacitracin (BC), および Rifampicin (RFP) の各純末を栄養液に溶解し用いた。

〔結果および結論〕 *in vitro* : GR 10^{-4} g/ml では投与直後から緊張上昇がみられ、20分後には神経刺激による収縮 (IDC) は 100%、筋直接刺激による収縮 (DC) は 40% 減少された。CL 5×10^{-4} g/ml では 30 分後では IDC は 100%、DC は 30% 減少された。CL-M 5×10^{-3} g/ml では 80 分後では DC, IDC ともに 20% の減少を示した。

BC 10^{-3} g/ml では、10 分後では IDC, DC ともに 20% の減少が見られた。RFP 3×10^{-4} g/ml では緊張は直ちに上昇し、投与 90 分後では IDC は 100% の減少を示し、120 分では DC は完全に消失した。これら抗生剤による神経筋接合部遮断作用に対する Ca^{++} および eserine の影響を観察した結果、いずれの場合もその影響は認められなかった。*in vivo* : GR 0.1 mg/kg 以上で軽度の減少が認められ、5 mg/kg では投与後約 20 分で IDC は完全に消失した。CL 1 mg/kg では IDC は僅かに減少し、50 mg/kg では IDC は直ちに減少し始め 2 分後では完全に消失した。CL-M 10~50 mg/kg では 30~40 分後には収縮高は 15% 程度減少された。BC 50 mg/kg では軽度の減少が認められた。RFP 1~50 mg/kg では、投与 30~40 分後には収縮高の減少が認められ、さらに緊張の上昇も観察された。端板電位の観察の結果、CL 5×10^{-4} g/ml では 5 分後に著明な epp が観察され、GR 1×10^{-4} g/ml, BC 1×10^{-3} g/ml, RFP 3×10^{-4} g/ml などでは投与後約 15~20 分頃から著明な epp が認められた。以上の結果から、GR, CL, RFP は神経筋接合部に対して *in vivo* および *in vitro* において非選択的遮断作用を示す。GR は脱分極性、CL は非競合的作用を有る。

181. 新プレオマイシン誘導体 NK-631 の生体内動態について

藤田 浩・島田 徹・小川カツイ
鶴見大歯学部細菌

木村 禧代二
国立がんセンター病院

NK-631 はプレオマイシン酸のカルボン酸と N (3-アミノプロピル)- α -フェネチルアミンの 1 級アミノ基を脱水縮合した誘導体である。家兎、マウスに NK-631 および regular Bleomycin (R-Bleo) を静注し、生体内動態を比較検討した。

方法 : *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた薄層カップ法にて測定した。本菌に対する NK-631 の抗菌力は R-Bleo より約 1.5 倍強い。

結果 : 血中濃度 ; 家兎に 5 mg/kg 静注後、最高血中濃度は両剤とも同様の値を示したが、NK-631 は R-Bleo に比して、血中濃度の減少の速度がおそく、30~120 分後は 1.4~1.5 倍、3~4 時間後は 2.5~4.9 倍、その後はさらに高倍率に NK-631 が高値を示した。血中濃度の面積 (C×T) は NK-631 が 2.4 倍多いことが判明した。

ビーグル犬に同量の薬剤を投与後、NK-631 の血中濃度は常に R-Bleo より高値を示し、とくに、投与後 30 分~4 時間では NK-631 は 1.4~1.6 倍高値を示した。

組織内濃度；家兎に 100 mg/kg 静注，30～120 分後において，NK-631 の組織内濃度は R-Bleo に比し，1.5 倍前後高値を示し，腎，皮膚，陰茎，肛門，気管，口腔扁平上皮組織（口唇，口蓋，頬粘膜，舌，口腔底，歯肉）などに高濃度分布した。NK-631 は胃の分布が高いことが最初注目されたが，われわれの測定では NK-631 の胃組織内濃度は R-Bleo より 2.1 倍高いが，その絶対値はなお，腹部臓器中で低い部類にランクされた。

S.180 担癌マウスにおいて，NK-631 の組織内分布パターンは家兎と同様であったが，両剤の濃度差はさらに著明となり，かつ NK-631 は長時間持続した。

不活性化；NK-631 とマウス組織乳剤を混合し，37°C 2時間 incubate し，抗菌活性から，不活性化率を算定した。その結果，本剤は肝，脾，睾丸，腎組織によって中等度に，肺で軽度に不活性化された。NK-631 の不活性化率は R-Bleo に比し低率であった。

考按：新プレオマイシン誘導体 NK-631 の血中，組織内濃度は予想外に高く，かつ長時間持続した。プレオマイシンの殺細胞作用は濃度および時間の両方に依存性であることから，この成績は本剤の抗腫瘍性の上昇を期待しうるものである。

副作用に関し，NK-631 の実験的肺線維症の発生は，R-Bleo よりむしろ低いといわれているが，本剤の皮膚，粘膜に対する反応はその高濃度長時間分布から，より強くなることが予想される。

182. 子宮頸癌に対するプレオマイシン 頸管坐薬の応用について

藤本 高久・金尾 昌明
本庄 英雄・岡田 弘二
京都府立医科大学産婦人科

現在，子宮頸癌の治療において，化学療法は補助的療法であるが，その効果も認められている。しかし副作用や病巣内濃度の点から投与方法には，より一層の工夫が必要である。

その点，局所投与は全身投与に比べ，病巣内濃度も高くなり，副作用の予防が期待される。最近我々は局所投与の1方法として，BLM 頸管坐薬を使用する機会を得たので，所属リンパ節への薬剤移行，血中濃度，尿中回収率，副作用について検討した。

BLM 頸管坐薬は，長さ 4cm，直径 3mm で1本につき 50 mg 力価の BLM を含有し徐放性になっている。

坐薬挿入器は，金属性で内筒と外筒からなる。

この BLM 頸管坐薬を，手術を前提とした子宮頸癌患者に，術前数日間に 150 mg または 100 mg の投与を行い，術中 en bloc で採取したリンパ節それぞれの半分を

検体とし，*Subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層平板ディスク法で，BLM 濃度を測定した。血中濃度は，投与前，投与後 1，2，4 時間に採血を行い，その血清を検体とした。尿中濃度は，投与前，投与後 2 時間まで，4 時間まで，12 時間までの尿を検体とし，12 時間の尿中回収率を検討した。その結果，150 mg 投与群は 6 例中 5 例に，0.46 から 1.50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で BLM はリンパ節に取り込まれており，100 mg 投与群は 6 例中 3 例が 0.55 から 0.92 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で取り込まれていた。一方，血中濃度はすべて測定限界（0.18 から 0.22 $\mu\text{g/ml}$ ）以下であった。血中濃度が低い点は全身的な副作用予防の点で好ましいことと思われる。尿中回収率は 12 時間で約 5% であった。

副作用は，13例中 3例に膀胱外陰炎が認められ，発熱は 1例，37.5°C 以下の体温上昇は 6例，頭痛は 1例認められた。

今後の改良点として，次の点が考えられる。

坐薬挿入器は金属性であり，彎曲がないので，極端な子宮の前屈や後屈には使用困難であり，頸管内に腫瘍があったり，頸部病変が出血しやすい状態であれば使用困難であり，今後の改良が期待される。投与量および投与間隔や併用療法は今後の検討課題ではあるが，手術不能症例に対して，本坐薬は有用性が期待される。

183. Neocarzinostatin (NCS) の臓器内 濃度について

島田 徹・小川カツイ・藤田 浩
鶴見大学歯学部細菌部

NCS の生体内動態の特性として次のことが明らかにされている。

最高血中濃度は高いが，半減期は約 7 分で血中濃度は速やかに下降する。本剤は尿中排泄が高く，NCS は腎，膀胱，皮膚，肺，骨髓，胃，脾に高濃度分布する。本剤は肝，睾丸，腎，小腸，脾組織により中等度に不活化され皮膚，肺，血球などでは不活化されがたい。

肝による不活性化は Cu，Zn，Fe により抑制，SH 物質により促進される。今回は家兎を用い，さらに多種類の臓器について NCS 濃度を測定し，さらに NCS の微量定量についても検討した。

結果：*Sarcina lutea* を用いる Bioassay 法の測定の結果，家兎口腔組織の NCS の分布は耳下腺，顎下腺に極めて高濃度に分布し，次いで口蓋，頬粘膜，口唇，舌，歯肉，口腔底の順に Bleomycin と匹敵する高濃度が検出された。歯髄には，かなりの高濃度が，上顎骨，下顎骨には投与直後，中等量が分布した。

全身組織では腎，膀胱，皮膚，胃，脾，骨髓などの他

に直腸、肛門にはすべての臓器の中でも高位に属する薬剤分布を示し、消化管の上部と下部に極めて高い濃度の薬剤分布がみられるという興味ある成績をえた。

現在までNCSの定量はBioassay法で測定されているが本法は、体液、臓器中の活性薬剤を定量する方法として大きな意義を有するが感度に限界があるため、少投与量における薬剤運命の追求が困難である。そこでNCSが高分子蛋白であることを利用して免疫学的測定法による定量を試みた。NCS抗体はモルモットにFREUND's complete Adjuvantとともに免疫して製し、NCS感作血球はGlutaraldehyde固定後、NCSを作用させ作製した。各種組織乳剤の上清をマイクロプレート上で稀釈し、NCS抗体を加え、一定時間後に、NCS感作血球を加え、その感作血球凝集阻止反応によりNCSを定量した。家兎に1 mg/kg, 0.1 mg/kg 静注後、血中濃度の半減期はBioassayによる測定値と同様の値を示したが、より長時間にわたり測定された。本法はBioassay法より10倍鋭敏でICRマウスに10 mg/kg 静注後の組織内濃度は腎、陰茎、肛門、皮膚、胃、直腸、肺に高値を示し、一部の臓器に両測定法の不一致がみられた。顎口腔領域では口唇、舌、顎、咬筋の順に分布した。NCSに各種物理化学的処理を加え、両測定法にて検討した結果、抗菌性を示す活性部位と抗原性を示す活性部位が一部、異なるのではないかと思われる成績を得た。

考按：以上の成績から唾液腺、口腔扁平上皮組織、直腸、肛門への高濃度分布が判明し、これらの臓器から発生した癌に対する臨床応用を検討するとともに、少投与量における、微量定量も検討していきたい。

184. 新 5-FU 誘導体(FD-1-E)の吸収と 5-FU 血中濃度

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

兵庫医科大学第4内科

川口安郎
大鷲薬品技術研究部

新しく開発された経口5-FU誘導体FD-1腸溶剤(FD-1-E)を犬、ラット、担癌患者に投与して、その代謝産物であるFT-207, 3-FT, 5-FUおよびFD-1の血中動態について検討したので、その成績を述べる。

実験方法は血漿1 mlに生食1 mlを加え5N-HClでpH 2.0に調整。クロロホルム20 ml 2回で抽出し、クロロホルム層は高速液体クロマトグラフィーでFD-1, FT-207, 3-FTを、水層はガス・マスで5-FUを測定し

た。

ラットでFD-1の吸収をみると、胃では投与後30分で約60%、2時間で約80%以上、小腸では30分で90%以上が吸収されている。

犬にFD-1, FT-207を経口投与し、血中FD-1, FT-207, 3-FT, 5-FU濃度の経時的変動をみると、FD-1投与群では血中FD-1濃度は1時間に約50 μg/mlのピークを示し、2時間で半減し、4時間では微かに認められるにすぎない。FT-207は2時間で約100 μg/mlのピークを示しそれ以後漸減して行くが8時間でもかなりの高濃度を網持している。3-FTは微量認められるにすぎない。5-FUは2時間まで急増し約1.0 μg/mlに達し、以後4時間まで高濃度を維持するが8時間では急減している。FT-207投与群では血中FT-207濃度は2時間で約150 μg/mlのピークに達し以後漸減するが8時間でも高濃度を維持している。5-FUは非常に低値で約0.02 μg/mlにすぎない。

臨床的にFD-1を投与した患者の内訳は胃癌6名、大腸癌3名、食道癌3名、肝臓癌2名、卵巣癌、乳癌および乳頭部癌各1名の計17名である。対象患者にFD-1 200 mg 経口投与後の血中FD-1, FT-207, 3-FT, 5-FU濃度の経時的変動をみると犬とはほぼ同じような傾向がみられた。すなわち、血中FD-1濃度は1時間に0.06 μg/mlのピークを有し以後漸減している。FT-207は2時間まで急増して1.9 μg/mlに達し以後プラトーに8時間まで高濃度を維持している。3-FTは4時間まで漸増し、1.1 μg/mlに至り以後漸減している。FT-207投与群では2時間で8 μg/mlに達し以後漸減して行くが8時間でも6 μg/mlの高濃度を維持している。5-FUは1時間で約0.02 μg/mlにすぎず4時間ではほとんど認められない。

長期投与例では総量2.8 gで血中5-FU濃度は0.02 μg/ml, 5.6 gで0.022 μg/ml, 8.4 gで0.023 μg/ml, 11.2 gで0.036 μg/ml, 20 g以上では0.05 μg/mlであった。

以上、5-Fu誘導体投与時の血中5-FU濃度を中心にその成績を述べた。FD-1-Eを患者に投与してみると原疾患によるのか患者自身に基づくものか不明であるが、FT-207, 5-FUの濃度は著るしい個人差を示した。

副作用は17例中2例に悪心嘔吐をみとめたにすぎず、投与後割合早期に現われる。今回の成績から、我々はFD-1-Eによる直接作用が主であると考ええる。

FD-1-Eは吸収が割合速やかで、血中5-FU濃度は投与量および投与期間の工夫により0.05 μg/mlの有効血中濃度が期待され、持続時間も長く副作用も少ないように思われる。5-FUが強い抗癌性を有するとすれば、

FD-1-E は他の 5-FU 誘導体に比し、より強い抗癌性が期待される。

185. 癌化学療法における腫瘍内制癌剤濃度の意義について (第 1 報)

副 島 清 治

弘前大学医学部第 1 外科

術後外来長期経口制癌剤投与による癌治療成績の向上を目的として、その適応について追究中である。その 1 手段として、経口制癌剤の腫瘍到達性、血中持続性について検討中であり、外来通院症例の通院時の経口制癌剤血中持続性、経口制癌剤の術中血中濃度と通院時血中濃度の意義、経口制癌剤の宿主免疫能におよぼす影響、経口制癌剤が効果を示したと考えられる症例、全く効果を示さなかった症例の比較、長期投与の副作用などについて検討した。

外来通院時の FT 207 capsule 400 mg 経口後の血中濃度は 30 分後 3.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下 44%, 4.8~10 $\mu\text{g/ml}$, 51% を示し、活性物質 5FU 濃度は 0.03 $\mu\text{g/ml}$ 以下 78% で、平均は FT 207 4.71 $\mu\text{g/ml}$, 5FU 0.030 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 カ月間隔の動的変動は FT 207 では 2 $\mu\text{g/ml}$ の幅以内にあるものが 69% であり、5FU では全例 0.02 $\mu\text{g/ml}$ の幅以内であった。

外来通院時の 5FU dry syrup 200 mg 経口後の血中濃度は、30 分後 0.04 $\mu\text{g/ml}$ 46%, 0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ 39% を示し、平均 0.052 $\mu\text{g/ml}$ を示した。6 カ月間隔の動的変動は、0.02 $\mu\text{g/ml}$ の幅以内 43%, 0.03 $\mu\text{g/ml}$ 以上 35%, 0.04 $\mu\text{g/ml}$ 以上 21% であった。

術中癌病巣摘出時に測定した血中濃度と、外来通院時の血中濃度とを比較すると、FT 207 では術中と外来通院時がほぼ同程度のもの 71%, 5FU 活性物質では 77% を示した。5FU 投与時では術中と外来通院時がほぼ同程度のもの 60% であった。

経口制癌剤外来長期投与時における宿主免疫能におよぼす影響について観察すると、宿主細胞性免疫能におよぼす影響として PHA 皮内反応では、化学療法群 11~20 mm 35%, 21 mm 以上 25% に対して対照群は 42%, 34% であり、PPD 皮内反応では化療群 \oplus 54%, \oplus 14% に対して対照群は 65%, 6% であり、PHA, PPD 両群の間に著変を認めなかった。体液性免疫能におよぼす影響として Immunoglobulin では、化療群 IgG 高値例 74%, IgA 正常値例 55%, IgM 高値例 52% であるのに対して対照群ではおのおの 73%, 73%, 59% と両群の間に著変を認めなかった。

経口制癌剤が投与された進行癌で 1 年以上生存しえた症例をみると、進行度は残存癌細胞の少ないと考えられ

る症例が多く、組織型は少数の低分化癌を含む分化型多く、併用として OK 432, ^{60}Co 照射などが施行されている。経口制癌剤を 1 カ月以上は投与しえたが全く効果を示さなかった症例では、残存癌細胞の多量、低分化型の例多く、9 カ月以内に死亡した。有効例と無効例の制癌剤血中濃度は、有効例に高値例が多く平均も無効例に比して高い傾向を示した。

外来長期経口制癌剤投与の副作用は、FT 207 では発疹、色素沈着が多く、副作用発現時期も広いが、5FU は消化器症状が多く、副作用発現は初期に多い。副作用発現例と副作用のない例の制癌剤血中濃度は、FT 207, 5FU とともに副作用発現例に高値を示す症例がみられ、平均もやや高い傾向を示した。

186. 5-FU の外分泌液への移行動態

山谷文夫・栗原 稔・宮坂圭一

丸山俊秀・泉 嗣彦

順天堂大学消化器内科

目的：われわれは末期消化器癌の化学療法を基礎的、臨床的に検討 (第 23 回以来本学会で毎年報告) してきた。今回は雑犬を用い 5-FU の外分泌液 (胃液、胆汁、脾液) への移行動態について検討した。

実験 I : 5-FU の胃液への移行。(方法) 体重約 10 kg の雑犬 5 頭をネブタール麻酔下に、tetragastrin 4 $\mu\text{g/kg}$ を筋注し、同時に 5-FU 100 mg を静注後、10 分間隔で 60 分まで胃液、末梢血を採取し、*Staphylococcus aureus* 209 P 株を用いる藤田の Bioassay 法で測定した。

(結果) 5-FU の胃液への移行を平均値でみると、5-FU 静注後 10 分で 0.38, 20 分で 1.0 (ピーク), 30 分で 0.32, 40 分で 0.25, 50 分で 0.24, 60 分で 0.24 $\mu\text{g/ml}$ と漸減する傾向にある。同時採血の 5-FU 血中濃度は、10 分後 2.5 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示した後漸減している。tetragastrin 刺激で 1 時間に胃液に移行した 5-FU 総量を累計で検討すると、犬により個体差を示しているが、各々、57.1, 32.3, 18.7, 3.7, 14.2 $\mu\text{g/hr.}$ であった。人の胃液でも同じ検討を試みたが、5-FU 500 mg を静注した 1 例では 10 分後 0.26, 20 分後 4.80, 30 分後 4.04, 40 分後 1.12, 50 分後 0.84, 60 分後 0.50 $\mu\text{g/ml}$ であった。60 分間の 5-FU の胃液移行総量は 109 $\mu\text{g/hr.}$ であった。5-FU 250 mg を静注した 1 例では、5-FU の胃液移行総量は、86 $\mu\text{g/hr.}$ であった。

実験 II : 5-FU の胆汁、脾液への移行。(方法) 体重約 10 kg の雑犬をネブタール麻酔下に開腹し、十二指腸上行脚、胆嚢胆管を結紮後、catheter を総胆管、脾管に挿入した。secretin を 2~4 単位/kg/hr. の割合に点滴静

注し、5-FU 100 mg を静注後、胆汁、脾液、末梢血を10分間隔で60分まで採取し、5-FU 濃度を実験Iと同様に測定した。(結果)5-FU の胆汁への移行を平均値でみると、5-FU 静注後10分で8.2, 20分で7.8, 30分で4.8, 40分で1.5, 50分で0.6, 60分で0.3 $\mu\text{g}/\text{mg}$ であった。5-FU の脾液への移行を平均値でみると、5-FU 静注後10分で10, 20分で3.7, 30分で0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 40分以後 trace であった。同時採血の5-FU 血中濃度は10分後15.6, 20分後3.0, 30分後1.3, 40分後0.8, 50分後0.7, 60分後0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と tetragastrin 刺激の場合より明らかに高値を示した。5-FU の移行量を累計で検討すると、secretin 刺激1時間で胆汁に移行した総量は、各々、11.6, 8.1, 26.4, 17.3, 35.8 $\mu\text{g}/\text{hr}$. であった。同じく1時間に脾液に移行した5-FU 総量は、13.5, 18.5, 16, 16.8, 18 $\mu\text{g}/30$ 分で40分以後はどの犬も trace であった。

考察:5-FU 静注後の外分泌液への移行について、胃液では tetragastrin, 胆汁、脾液では、secretin 刺激を加えるという条件下において、胃液、胆汁、脾液中に5-FU が速やかにしかも高濃度移行することを明らかにすることができた。とくに胃液への移行は、人においても5-FU が高濃度であることが判明した。このことが、5-FU が胃癌に対して有効な1因であることを示唆していると考えたい。なお、secretin 刺激を加えた場合に、犬の5-FU 血中濃度が、gastrin 刺激の場合より明らかに高値を示したのは興味深く今後も検討を加えたい。

187. 5-FU の大腸内投与によるリンパ節内移行に関する検討

三浦誠司・高見 博・小平 進

石引久弥・阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科教室

大腸内5-FU 投与による腸間膜リンパ節への移行に関して、昨年度の本学会で正常ラットを用いた実験的検討について報告したが、今回は臨床例について基礎的検討を行ったので報告する。

方法)5-FU 濃度の測定には、*Staphylococcus aureus* 209 P を指示菌とする薄層平板 cup 法による bioassay を用いた。対象は直腸癌、結腸癌根治手術例、計16例である。5-FU 水溶液 1,500 mg (30 ml) を直腸癌では開腹1時間前に注腸投与、結腸癌では開腹直後に腫瘍を含む結腸を loop 結紮して腔内注入した。末梢血、切除標本の所属リンパ節、健常大腸壁、腫瘍を採取して5-FU 濃度を測定した。リンパ節は半割を用いて、最大径切片における癌転移が占める面積の割合をしらべた。

結果)所属リンパ節5-FU 濃度は、mean \pm S. E. で表

わすと、直腸癌 $13.3 \pm 1.9 \mu\text{g}/\text{g}$, 結腸癌 $23.6 \pm 3.6 \mu\text{g}/\text{g}$ で結腸癌の濃度が有意に高く、これは loop 結紮による内圧上昇に伴うリンパ流増加によるものと考えた。これらの濃度は、諸家の報告からみて、組織学的効果を得るに足る量と考えた。血中濃度は、0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を最高値として12時間以内に測定範囲以下となるものが多かった。これに比べリンパ節5-FU 濃度ははるかに高く、リンパ行性の移行が考えられた。リンパ節の位置別に5-FU の濃度のちがいをみると Epi-, Paracolic node で濃度が高く、Intermediate node でやや下り、Principal node で再び高い傾向を示すが、臓器採取までは時間があるためか、全体として平均化された分布を示した。Principal node で濃度が高いのはリンパ流の集中によるものと考ええる。次にリンパ節癌転移の程度によってみると、転移がリンパ節断面の2/3以上のリンパ節での濃度は、1/3以下のリンパ節より常に有無に低い濃度を示した。この傾向は Epi-, Paracolic node 中で比較を行っても、Intermediate node の中でみても同様であった。転移高度のリンパ節で5-FU 濃度が低いことに関して検討を加える目的で、リンパ節転移モデルを作製して5-FU 移行をみた。体重150~200g のドンリュウ・ラットの上行結腸漿膜下に腹水肝癌 AH-7974, 1×10^6 コを移植し、2週間後に再開腹し上行結腸腔内に5-FU 水溶液 50 mg (1 ml) を注入し、1時間後に屠殺して腸間膜リンパ節を採取、半割して bioassay と H-E 染色による癌転移程度の検索を行った。転移は30例中17例にみられたがヒト大腸癌と似て結節状転移が殆んどであった。リンパ節5-FU 濃度は、転移2/3以上のリンパ節で $2.46 \pm 1.38 \mu\text{g}/\text{g}$, 1/3 以下で $8.28 \pm 1.72 \mu\text{g}/\text{g}$ で、転移高度のリンパ節で低かった。

また我々の臨床例では、腫瘍内濃度は必ずしも健常大腸壁内濃度より高値とはならなかった。以上より、転移高度リンパ節で5-FU 濃度が低いのはリンパ節等の機械的閉塞によると思われる。

188. 5-FU とフトラルールの細胞内局在の比較

藤本二郎・植松昌雄・小林一郎

天方大弼・高井新一郎・東 弘

神前五郎

大阪大第2外科

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

が問題となる。

私どもは従来、試験管内発癌により発生した C3H マウスの可移植性腹水腫瘍(藤本: JNCI, 1973) を用い *in vivo* において腫瘍細胞を標識制癌剤でラベルし、その塗抹標本について wire loop 法による乾燥乳剤適用を行うことにより数種の制癌剤の細胞内局在を検討してきた。今回は 5-FU (FU と略) とフトラフル (FT と略) の細胞内局在について報告する。

^3H -FU (比放射能 6.5 Ci/m mol) を担癌マウスの体重 1.0g あたり 0.001 m mol ずつ腹腔内投与した。 ^3H -FT (比放射能 4.1 Ci/m mol) は別の担癌マウスに、 ^3H -FU と同じ mol 濃度になるように投与した。このあと経時的に腹水を採取しオートラジオグラムを作製した。

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

つぎに、塗抹標本を *n*-hexane で前処置しておいてから dipping 法によりオートラジオグラムを作製したところ、 ^3H -FU の投与後 1 時間では銀粒子の大部分は核小体に一致して認められた。さらに ^3H -FU の投与後 12 時間では、銀粒子は核小体だけでなく細胞質にも認められるようになった。したがって、5-FU はまず核内に入り、つぎに核小体のリボゾーム RNA 前駆体にとりこまれるものと考えられる。そして 5-FU をとりこんだリボゾーム RNA と考えられるものは細胞質中へ移動し、リボゾームに入るのではないかと推定される。

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

189. 内科領域における癌の化学療法に関する研究

FT-207 腸溶顆粒の使用経験

藤原克昌・島 勲・安武晃一

安積孝悦・大沢 清・入江一彦

兵庫県立病院がんセンター内科

FT-207 は、本邦においてカプセル剤として考案され、投与方法が容易であること、副作用が比較的少ないことなどから、臨床の場で広く使用されるようになった。我々は最近開発された顆粒剤 (pH 6.0 で FT-207 を放出するよう調整された腸溶剤) を各種進行癌に投与し、次の事項について検討した。

I. 血中濃度

カプセル (胃溶剤) と顆粒剤の比較 (Cross over 法) を行った。胃溶剤 (8 例)、顆粒剤 (6 例) を 1 回 800 mg 投与し、30 分、1 時間、4 時間、8 時間、12 時間後の血中 FT-207、5-FU 濃度を測定した。顆粒剤はカプセル剤に比較し、投与 1 時間後までは FT-207、5-FU 濃度がやや低く、立ち上りがやや遅いようであるが、その後は両剤ともほぼ同様の濃度曲線を示した。

II. 臨床効果

進行癌 18 例に顆粒剤 (1 包、0.8g, FT-207 として 400 mg) 800~1,200 mg を連日投与し、20g 以上を投与した 16 例について臨床的效果を観察した。16 例の内訳は、胃癌 9 例、直腸癌、肝癌各 2 例、子宮癌 3 例および乳癌、甲状腺癌の各 1 例であった。

KARNOFSKY 基準では、O-B 以上は 7 例 (43.75%) で、そのうち I-A は 2 例、I-B は 1 例であった。すなわち I-A 以上は 16 例中 3 例 (18.75%) 認めた。なお癌治療基準では軽快 4 例 (25%) であった。

III. 副作用

投与症例 18 例中 7 例に消化器症状、1 例に白血球減少を認めた。1 日投与量別では、1,200 mg 投与例 (13 例) では 7 例に、800 mg 投与の 5 例では 1 例に口内炎を認めただけであった。

以上、新開発の FT-207 顆粒剤を進行癌患者に投与し、カプセル剤と Cross over 法にて FT-207、5-FU の血中濃度を測定し、カプセル剤とほぼ同等の血中濃度を得、さらに臨床的效果について観察したが、カプセル剤と同等の有効例を得た。ただ副作用、とくに上部消化管症状はカプセル剤投与時より出現率はやや低く、副作用出現状況からみて顆粒剤はカプセル剤より 1 日投与量を増すことができるのではないかと考えられる。

190. Adriamycin の尿路腫瘍組織内濃度の検討

小野 浩・中野 博・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科

目的：尿路癌患者に種々の方法にて Adriamycin (ADM) を投与し、血中、腫瘍内、尿路組織内の濃度の対比を検討した。

方法および対象：膀胱癌、腎癌、腎盂癌、計 19 例に対して ADM 60 mg あるいは 10 mg を静注し経時的に血中 ADM 濃度を測定し、一定時間後に手術的に腫瘍を摘出し、腫瘍、腎、尿管、膀胱、前立腺、リンパ節中の ADM 濃度を測定した。腎癌患者 9 例に対して腎動脈 catheter から ADM 20 mg を含ませた Spongel にて腎動脈の閉塞を施行し、閉塞直後および 30 分後の末梢血と腎静脈血を採取し ADM の濃度を測定した。またこのうち 5 例に対して 24 時間から 30 日後に腎摘出術を行い腫瘍および腎、動脈中の血栓中の ADM 濃度を測定した。雑種成犬に ADM 5 mg/kg を静注投与し経時的に血中 ADM を測定、一定時間後に屠殺し尿路臓器組織中の濃度を測定した。ADM の濃度は fluorescence assay により測定した。

結果：犬に ADM 5 mg/kg を静注投与した場合の血中濃度の推移は Two phase を示し、おのおの半減期は distribution phase で 15.5 分、elimination phase 65 分であった。尿路組織内濃度をみると、投与後早期に組織にとり込まれ、腎皮質、腎髄質に有意に高く、ついで前立腺、膀胱壁の順であった。時間の経過に従って組織中の ADM も減少が認められたが血中濃度の低下に比してゆるやかであった。尿路癌患者に ADM 60 mg を静注投与した時の血中濃度は犬の場合と同様の推移を示し、10 mg 投与の場合も同様のパターンとなり、ADM の血中濃度は dose response が認められた。尿路腫瘍および尿路組織内の濃度については腎癌組織内濃度よりも腎組織内濃度のほうが高値を示したが、膀胱癌は膀胱壁および膀胱粘膜よりも高濃度を示した。犬と比較して腎皮質と腎髄質との濃度差が認められなかった。腎癌では壊死におちいつている部分はそうでない部に比して ADM 濃度は低値を示した。腎癌患者に対して ADM 20 mg を含ませた Spongel にて腎動脈の閉塞を施行した場合、腎静脈血 ADM 濃度は末梢血 ADM 濃度より直後、30 分後とも高値を呈し、30 分後の末梢血濃度は ADM 10 mg 静注症例の 30 分後の末梢血濃度とほぼ同値を示し、局所投与の目的を満足していると考えられた。閉塞後の摘出腎および腫瘍内の濃度は 24 時間後摘出例では腫瘍内 9.72 $\mu\text{g/g}$ 、腎皮質 21.9、腎髄質 52.4 と高濃度の ADM

を認めたが 17 日以降の摘出では症例によりかなりのばらつきを認めた。これらのばらつきは、閉塞がうまくいったかどうか、あるいは閉塞後の recanalization の状態とも関係するものと考えている。30 日後腎摘症例で腎動脈中の血栓から 41.05 $\mu\text{g/g}$ の高濃度の ADM を検出した。

191. 悪性胸膜炎患者における Adriamycin の生体内動態

本間 威・小室康男

西島昭吾・吉田清一

埼玉県立がんセンター内科

目的) 悪性胸膜炎患者の胸腔内に Adriamycin (以下 ADR) を投与し、その体内動態を検討し、局所療法に関する基礎的資料を得ようとした。

方法) 患者は肺癌 11 例(腺癌 6 例、小細胞癌 3 例、扁平上皮癌 2 例)、線維肉腫 1 例、悪性胸腺腫 1 例に合併した胸膜炎 13 例で、胸水中には全例悪性細胞陽性であった。ADR 20 mg を 5 例に、40 mg を 8 例に胸腔内投与し、経時的に胸水、血液、尿を採取し、ADR 濃度を蛍光法により測定した。データの分析は FOSS らの computer program により実測値に fit した回帰曲線を求めた。

結果) ①胸腔内投与後 8 時間までの胸水中 ADR 減衰曲線は、6 例が one compartment で、7 例が two compartment で表わされた。前者および後者の slow compartment の半減期はいずれも平均 9 時間であった。24 時間後の胸水には、ADR 注入直後の濃度の 19% (平均) が残存し、胸腔内に注入された ADR は長時間にわたり高濃度に維持されていた。減衰曲線から得られた注入直後の胸水中濃度は、胸水量によって異なり、最低 10.7 $\mu\text{g/ml}$ 、最高 70.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

②血中への移行は、胸壁内投与後 2 時間以内にピーク値に達するが、0.18 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。24 時間後でもなお測定可能であった。胸腔内濃度と血中濃度との間には相関はみられなかった。

③胸腔内投与後 24 時間までの尿中排泄量は、投与量の平均 7.3% であった。

結論) 以上の成績と、我々が行った悪性胸膜炎に対する ADR 局所療法の成績(第 18 回日本肺癌学会総会発表)から、ADR 胸腔内投与 1 回量は 40 mg 以下で充分効果が期待でき、副作用予防の点からも妥当な量であると考えられる。

192. 担癌体における肝薬物代謝酵素 (cytochrome P-450) 活性の推移と制癌剤投与法の検討

前沢 祥・大平 貞雄・渡部一弘
北田一浩・佐久間正義・松岡 茂
斉藤達雄*

東北大学抗酸菌病研究所
臨床癌化学療法部門
* 癌研内科

肝マイクロソームの cytochrome P-450 を中心とした薬物代謝酵素により代謝される制癌剤の投与に際しては、悪性腫瘍患者における本酵素活性の変動を考慮に入れた投与法の確立が必要である。このためには、担癌体における肝 P-450 活性の程度に応じて、選択すべき制癌剤を決定し、さらに必要に応じて肝 P-450 の誘導または阻害を計る操作が適正に行なわれるべきである。しかし、臨床的には肝 P-450 活性の経時的測定は極めて困難であるので、これに代りうるものとして尿中 D-glucuronic acid 排泄量を測定し、肝 P-450 活性の指標としての意義について検討した。

方法：制癌剤は masked compound として FT-207, non-masked compound として Carboquone を選び、前者においては、臨床的に FT を i. v. にて one shot で投与後その活性化物質である、5-FU の血中濃度と尿中 D-glucuronic acid 排泄量との相関について追求するとともに FT の活性化に対する肝 P-450 の誘導剤の影響について検討を加えた。次に、後者については実験的に AH 130 移植ラットおよび sarcoma 37 移植 DBA マウスについて、肝 P-450 の阻害剤として SKF-525 A および Chloramphenicol の前処置後 Carboquone を投与し、抗腫瘍効果におよぼす影響について検討した。

結果および考察：担癌体においては、肝 P-450 を含む薬物代謝酵素活性が経時的に低下するが、これらに masked compound である FT を投与する際には、その活性化を計るため、肝 P-450 の誘導剤の前処置が有用であるが、non-masked compound である Carboquone の投与に際しては、逆に肝 P-450 の阻害剤の前処置が有用であることを実験的に担癌ラットおよび担癌マウスにて確かめた。前述したとおり、臨床的には癌患者における肝 P-450 活性値の測定は極めて困難であるので、ヒトと同じく glucuronic acid pathway を有するモルモットにおいて、尿中 D-glucuronic acid 排泄量が肝 P-450 活性を反映することに着目し、人においても D-glucuronic acid が肝 P-450 の指標となり得るかを検討した。その結果、 β -glucuronidase assay 法による MARSCH

の原法から求めた尿中 D-glucuronic acid 排泄量は、FT 投与後経時的に採血し、薄層カッパ法で求めた FT の活性化物質 5-FU の血中濃度 (FT 投与 1 および 4 時間目の peak および 5-FU 濃濃面積) と有意の相関が認められた。

以上のとおり、担癌体における肝 P-450 活性の程度に応じて、選択すべき制癌剤を決定し、さらに必要に応じて肝 P-450 の誘導または阻害を計る操作が適切に行なわれるべきであるが、臨床的には、尿中 D-glucuronic acid 排泄量は肝 P-450 活性の指標となり、masked compounds を投与する際には、尿中 glucuronic acid 排泄量の測定は意義あるものとする。

193. 乳癌患者の CPA 治療時にみられる血中および尿中性ホルモンの動態

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

閉経前乳癌患者に cyclophosphamide (以下 CPA) 治療を行うと全例無月経となり、卵巣機能障害がおこるものと推定される。そこで今回は閉経前乳癌患者に CPA を投与したときの血中および尿中性ホルモンを経時的に測定し、障害のあらわれる時期やあらわれ方、他の内分泌臓器への影響などについて検討を加えた。

CPA 投与方法：術中・術後の 3 日間 CPA 10 mg/kg を静注し、術後 1~2 カ月目からは CPA 錠 100 mg を 40 日間内服させ 2 カ月間休薬する。これを 1 クールとして 5 年間にわたってくりかえす。この CPA 治療が行われた閉経前乳癌患者は全例 2~4 クール後に無月経となった。無月経発現時期は 40 才台患者のほうが早く、平均 5.1 カ月で、この時期には血中 estrone (E_1) および estradiol (E_2) 値が著明に減少し、逆に LH, FSH が高値を示した。30 才台患者ではやや遅れ、平均 10.1 カ月であった。しかし、年齢に関係なく estriol (E_3) 値は治療前から低値のものが多く、変化としてとらえられなかった。血中 progesterone 値には一定の傾向がみとめられなかった。尿中 estrogen 量は血中 E_1 , E_2 の低下とともに減少した。また、prolactin は手術後一過性に上昇するが、その後は正常値を維持した。Carbazilquinone (以下 CQ) 投与例にも同様の変化がみとめられたが、5-FU 投与例には何ら変化がみとめられていない。

CPA 閉経後 1 年以上経過例、自然閉経後患者、卵摘後患者の 3 群について、そのホルモンパターンをしらべると、3 群とも同様のパターンがみられた。ちなみに、CPA 閉経群の各種ホルモン平均値をみると、血中 LH 130.8 mIU/ml, FSH 118.9 mIU/ml, E_1 24.4 pg/ml,

E₂ 23.5 pg/ml, E₃ 10 pg/ml 以下, prolactin 4.94 ng/ml, progesterone 0.44 ng/ml, 尿中 estrogen 6.68 μg/day であった。すなわち, CPA によって, medical oophorectomy が期待できると推定される。

CPA 閉経後 1 年以上経過した患者に LH-RH テストを試みたところ, LH, FSH 値は自然閉経後患者と同様の変動を示した。すなわち, 下垂体機能には何ら障害のないことが判明した。また, 下垂体由来の成長ホルモン (GH) や甲状腺刺激ホルモン (TSH) にも異常がみとめられなかった。

CPA 閉経後 2 年以上経過した 35 才乳癌患者の卵巣組織は全体に萎縮しており, 原始卵胞はほとんどみられないばかりか, 卵胞の成熟過程を示すものはなく, 白体がみとめられるにすぎなかった。一方, 副腎組織には全く異常をみとめなかった。

以上の結果から CPA には卵巣に相当する作用があることが判明した。CQ にも同様の効果が期待される。このような制癌剤を閉経前乳癌患者に使用した場合, 制癌剤本来の効果以外に, 外科的ホルモン治療と同様の効果も期待できるものと考ええる。

194. 固型腫瘍に対する MFU 療法

投与方法の検討

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

癌研究会附属病院内科

臨床的に悪性腫瘍に対する多剤併用療法研究の一環として, MMC, 5-FU そして ACNU の 3 者併用療法を検討した。既に成績の一部を報告した MMC 0.08 mg/kg, 5-FU 10 mg/kg そして ACNU 0.4 mg/kg の週 1~2 回投与を MFU-I 法とし, MMC 0.2 mg/kg を隔週, 5-FU 5 mg/kg を連日, ACNU 2 mg/kg を 6 週毎に投与するのを MFU-II 法とし, OK-432 は 0.2~2.0 KE 週 3 回の筋注投与を行なった。対象は内科的治療の対象となった消化器系癌を主とする末期癌で, MFU-I 法 38 例, それに OK-432 を併用したもの (MFU-I-0) 14 例, MFU-II 法 20 例の計 72 例である。

MFU-I 法施行例を KARNOFSKY の判定基準により判定すると I-A 以上の有効例は判定可能例 35 例中 10 例 29% であり, その内訳は胃癌 4 例, 乳癌 2 例, その他肺癌, 卵巣癌各 1 例そして原発不明癌 2 例である。組織像は小細胞性未分化癌の 1 例を除いて腺癌であった。次に MFU-I-0 法 14 例では I-A 以上の有効例 5 例 36% であり, その内訳は胃癌 2 例, 腸癌, 肺癌そして子宮癌の各 1 例である。組織像は 4 例が腺癌であった。MFU-II 法

を施行した 20 例では I-A 以上の効果のみられたものは 6 例 30% であり, その内訳は胃癌 3 例, 腸癌, 乳癌そして子宮癌の各 1 例である。組織像は 1 例を除いて 5 例が腺癌であった。

以上の成績を腫瘍計測可能症例で検討すると, MFU-I 法では 21 例中 6 例 28%, MFU-I-0 法では 8 例中 3 例 37%, MFU-II で 10 例中 3 例 30% に PR が認められており, 有効率の上で余り差はみられないと考えられる。効果の発現時期は約 2 週間, 効果の持続期間は 6~8 週間であり, MFU-II 法において効果の発現の早い傾向がみられた。

次に副作用であるが, 悪心嘔吐, 食思不振の消化器症状は MFU-I 法で 4 例 11%, MFU-I+0 で 1 例 7% であるが, MFU-II 法で 5 例 25% であり, ACNU の投与量の増加が関係すると思われる。白血球減少を 3,000 未満でみると, MFU-I 法で 19 例 50%, MFU-I-0 法で 8 例 57%, MFU-II 法で 10 例 50%, 栓球減少を 10 万未満でみると, MFU-I 法で 20 例 53%, MFU-I-0 法で 8 例 57%, MFU-II 法で 10 例 50% でありその出現率において著差はみられない。また白血球数 1,000 未満のものは MFU-I 法で 3 例 10%, MFU-I-0 法で 4 例 29%, MFU-II 法で 1 例 5%, 栓球減少を 3 万未満でみると MFU-I 法で 7 例 25%, MFU-I-0 法で 6 例 43%, MFU-II 法で 5 例 25% であり, MFU-II 法で骨髄抑制は比較的軽度と思われる。

以上, MFU 療法は悪性腫瘍, ことに腺癌の症例に有用な併用療法であり, うち MFU-II 法は効果の発現が比較的早く, かつ血液学的副作用も比較的軽度で臨床に安心して使用できる投与方法と考えられた。

195. Ifosfamide に関する phase II study

大 熨 泰 亮・豊 田 勝 士
中 田 康 則・木 村 郁 郎
岡山 大 第 2 内 科

瀬 崎 達 雄・上 田 暢 男
国立岡山病院内科

目的: Cyclophosphamide の誘導体のひとつである ifosfamide (IF) について phase II study を行った。対象と方法: 対象は肺癌 40 例 (腺癌 15, 扁平上皮癌 9, 小細胞癌 15, 大細胞癌 1), 転移性子宮頸癌 3 例, 神経芽細胞腫, 胎児性癌, 乳癌, 原発不明転移性扁平上皮癌各 1 例の計 47 例で, いずれも手術不能の進行癌である。年齢は 35~77 歳 (中央値 60 歳), 24 例には前治療として化学療法が行われている。IF の投与スケジュールとしては ① 20 mg/kg 週 2 回投与, ② 50 mg/kg の 3 日連続投与, 3 週 1 回, ③ 40 mg/kg の 5 日連続投与, 3 週 1

回、の3つの方法が試みられた。IFによる出血性膀胱炎に対処するため、本剤投与中は多量の水分摂取を行わせた。成績：総量 10g 以上投与した症例について、IFの臨床効果を見ると、肺癌では扁平上皮癌7例中1例(14%)、腺癌 12例中1例(8%)、小細胞癌 13例中6例(41%)、すなわち 33例中8例(24%)に明らかな腫瘍縮小効果が認められ、小細胞癌の1例では完全退縮が得られた。その他に子宮頸癌3例中2例と胎児性癌の1例に部分退縮が認められた。スケジュール①では肺扁平上皮癌の1例に効果が得られただけであり、他の有効例は②、③において認められた。毒性としては軽～中等度の膀胱炎が②、③において1/3の症例に出現したが、血液毒性は軽微であった。結論：IFの間歇投与は肺癌(とくに小細胞癌)と転移性子宮頸癌に active であり、また上記の方法では血液毒性が軽微であるので、さらに増量が可能と思われた。

196. MFU と OK-432 腫内大量投与または Levamisole の併用に関する臨床的研究

黄 哲治・山県司政・新本 稔
峠 哲哉・谷 忠憲・原田達司
広島大学原医研外科

われわれは再発または末期がん患者に対する化学療法としては MFU 療法 (Mitomycin-C, 5-FU, ACNU) あるいはこれにレバミゾールを加えた MFU-L 療法を行っている。さらに全麻下で開腹する機会があった症例に対しては OK-432 の 100 K. E. を腫瘍内に投与している。従って MFU 群, MFU-L 群, OK+MFU 群, OK+MFU-L 群の4群である。これらを比較検討した結果について報告する。

MFU は Mitomycin-C 2mg, 5-FU 500mg, ACNU 40mg を点滴静注で初めの4回まで週2回、その後週1回投与し、8回以上を目標とした。MFU-L は MFU を週2回2週間投与し、次の週にレバミゾールを1日 150mg あて3日間投与し4日間休養する形で2週間投与し、これをくりかえすを原則とする、従って MFU は8回、レバミゾールは 150mg を 12回投与する。症例は胃がんが34例、その他のが6例、計40例である、MFU が12例、MFU-L が14例、OK+MFU が9例、OK+MFU-L が5例である。自覚的副作用についてみるとレバミゾール投与群が非投与群に比べて出現率が低い。赤血球、白血球、血小板ではレバミゾール投与群の減少傾向が少ない。リンパ球数もレバミゾール投与群が比較的高値を示す。免疫能の面から検討してみると、まずツツ反応、PHA 皮内反応ともにレバミゾール投与群が反応値

が高い傾向であった。DNCB 皮内反応は MFU 群では陽転率が1例もなく、MFU-L 群が 5/6 (83.3%)、OK+MFU 群が 2/4 (50%)、OK+MFU-L 群が 1/1 (100%) とレバミゾール投与群の陽転率が高かった。*in vitro* の PHA, PWM によるリンパ球幼若化率もレバミゾール投与群が高値を示した。とくに OK+MFU-L 群の PHA による反応が治療前より上昇していた。臨床効果を KARNOFSKY の判定基準でみると O-C 以上は MFU 群が 28.6%、MFU-L 群が 30%、OK+MFU 17%、OK+MFU-L 群が 60% と OK+MFU-L 群がもっともよかった。日本癌治療学会の判定基準でみると OK+MFU-L 群は軽快が 80%、MFU-L 群は軽快が 50% とレバミゾール投与群がよい結果を示した。生存率曲線を見ると 50% 生存期間は MFU 群が 2.8 カ月、MFU-L 群が 3 カ月、OK+MFU 群が 1.5 カ月、OK+MFU-L 群が 7.3 カ月とレバミゾール投与群に生存月数の延長を認めた。以上、MFU 群, MFU-L 群, OK+MFU 群, OK+MFU-L 群の4群を比較検討したが、レバミゾール投与群が非投与群に比べて副作用が少なく、末梢血液像に対する影響が少ない。さらに皮内反応とくに DNCB の陽転率が高く、PHA, PWM によるリンパ球幼若化反応が高値を示すなどの点からレバミゾールの投与によって免疫能を回復させて制がん効果を増強させることがうかがわれた。

197. 家兎 VX₂ 腫瘍に対する Levamisole の能動免疫療法の効果

松村 功人・山崎 靖夫
梶原 哲郎・坪井 重雄
東京女子医大第2病院外科

目的：癌の免疫療法において抗腫瘍効果、延命効果をあげるために MMC で処理し非活性化させた VX₂ 腫瘍を使って能動免疫療法を試みた。

方法：VX₂ 腫瘍 10⁷~10⁸ 個家兎大腿に移植する1週間前に I 群；コントロールとして無処置群, II 群；MMC で処理した VX₂ 腫瘍 10⁷~10⁸ 個皮下に投与した群, III 群；II 群の家兎にさらに1週間後同様に同量の MMC で処理した VX₂ 腫瘍を投与した群, IV 群；耳介に 10⁷~10⁸ 個移植その後1週間目に移植側耳介を切断した群の合計4群を作り、各群の家兎に VX₂ 腫瘍移植後1週目から隔日6回耳静脈から A：生食 1ml, B：Levamisole 2mg/kg, C：Levamisole 2mg/kg+MMC 0.2mg/kg, D：MMC 0.2mg/kg の4つの薬剤投与グループを設けその各々の腫瘍発育曲線、延命効果、検血、生化学検査、死後剖検、病理組織診による転移率等を検討した。結果：延命効果では I 群生食投与グループが 44 日と最も短かく IV 群の薬剤併用群が 82 日と最も長かった。ま

たⅢ群とⅣ群の薬剤併用群に各々1例ずつの治癒例が得られた。腫瘍発育曲線を描くと能動免疫療法を施行した群では3週から6～7週目頃まで腫瘍発育抑制傾向がみられた。リンパ球数では Levamisole 投与を行なったうちの60%に軽度上昇がみられた。結語：①能動免疫療法は腫瘍発育抑制効果はあるが延命効果をもたらすまでには行かない。②Levamisole は能動免疫効果を増強させ腫瘍発育抑制効果をもたらす、いくぶん延命効果がある。③Levamisole に MMC を併用することにより腫瘍発育抑制効果および延命効果が著明になる。④Levamisole は MMC で減少した白血球、血小板、赤血球、リンパ球等を正常値に返す作用がある。

198. 卵巣悪性腫瘍の化学療法 とくに放射線および免疫療法との併用治療の検討

五味 秀樹・三谷 一・富久尾信
小吉 伸洋・紅露 純・中尾愷仁
奴田原裕一・小林一彦・中村文武
佐藤 博己・根岸能之・秋谷 清
藤原幸郎

東京医科大学産婦人科学教室

婦人科悪性腫瘍のうち卵巣癌は他の悪性腫瘍、例えば子宮癌に比べ治療効果が少く治癒率も極めて悪い。これは、早期発見が難しく大部分が進行癌として発見されるためと思われ、本教室 10 年間の成績でも進行期で II_bより進行した卵巣癌は、いままでの治療法では I 期および II_a 期に比べ 5 年生存率が極めて低い。そこで我々は化学療法、放射線療法および免疫療法の 3 者併用療法により卵巣悪性腫瘍の生存率改善を期待し種々の検討を試みたので報告する。

〔対象および方法〕 対象は卵巣癌 30 例である。治療法のうち放射線療法は Linac 外照射 1 回 200 rads, 総量 4,000 rads～5,000 rads。化学療法剤エスキノン は 1 回 2 mg 点滴静注週 2 回総量 30 mg を 1 クールとした。免

疫療法剤 OK-432 は筋注を原則とし 0.2 KE, 0.5 KE, 1.0 KE をそれぞれ隔日 5 回行い、患者の状態により 2.0 KE まで増量、これを維持量とし総量 100 KE～200 KE 行った。

〔成績〕 治療効果の検討は腫瘍の大きさ、移動性の変化、また、腹水の増減を観察し、1 次効果の検討は、その他 T-cell, B-cell の増減、PHA 幼若化率の変動、血清乳酸脱水素酵素、ヘキソカイネース、耐熱性アルカリフォスファテイス等も検索し判定の資料とした。エスキノンと OK-432 併用治療例は 10 例で、進行期別には I 期 1 例、II 期 3 例、III 期 6 例であった。1 次効果は良好 4 例、不良 6 例である。エスキノンまたはネオカルチノスタチンと放射線治療および OK-432 の 3 者併用治療例は 6 例で、進行期別には I 期 2 例、II 期 2 例、III 期 2 例であった。1 次効果は良好 3 例、不良 3 例である。Linac と OK-432 併用治療例は 5 例で、進行期別には I 期 3 例、II 期 1 例、III 期 1 例であった。1 次効果は良好 3 例、不良 2 例である。ネオカルチノスタチンと OK-432 併用治療例は 7 例で、進行期別には I 期 1 例、II 期 1 例、III 期 5 例であった。1 次効果は良好 2 例、不良 5 例である。以上の症例の治療前後における免疫学的反応では、T-cell は多数の症例に増加を示し、PHA 幼若化率も上昇の傾向を示した。1 次効果を一括すると、放射線と OK-432 併用治療例は 5 例中良好 3 例、死亡 2 例。エスキノンと OK-432 併用治療例は 10 例中良好 3 例、緩解 1 例、死亡 6 例。ネオカルチノスタチンと OK-432 併用治療例は 7 例中良好 2 例、死亡 5 例。エスキノンまたはネオカルチノスタチンと OK-432 と放射線治療との 3 者併用治療例は 6 例中良好 3 例、死亡 3 例であった。

〔結語〕 以上、卵巣癌に対する化学療法は放射線療法または免疫療法を併用することによりすぐれた効果を認めた。免疫療法を併用した場合の副作用は軽度で、かえって放射線または化学療法単独治療時の障害が軽減されると思われる。卵巣癌、ことに II 期、III 期の治療に際し、本治療法は期待されうる価値があるものと考え、今後さらに検討を続けるつもりである。