

一般演題

1. 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 Sulbenicillin の大腸菌に対する効果

大槻雅子・平井芳美・尾花芳樹
西野武志・谷野輝雄
京都薬大・微生物

〔目的〕 私どもは化学療法剤の投与方法に関する実験的解析について一連の研究を行い報告してきた。すなわち、緑膿菌感染症に Sulbenicillin を用いた場合には単投与に比べ頻回治療を行ったほうが治療効果が優れ、またセファロスポリン、セファマイシン系抗生物質を大腸菌、肺炎桿菌感染症に用いた場合には同一薬剤でも使用菌種が異なると治療効果にも差が生じることが判った。今回は Sulbenicillin の効果を大腸菌の菌株を変えて検討し、2, 3 の知見を得たので報告する。

〔方法〕 *E. coli* ST 0198, *E. coli* No. 29 に対する Sulbenicillin (SBPC) の効果をマウス実験的感染症に対する治療効果、薬剤治療時のマウス腹腔内菌数の変化、*in vitro* の殺菌作用、drug free 時の再増殖抑制効果などの面から検討した。

〔結果および考察〕

in vivo での治療効果は *E. coli* ST 0198 と *E. coli* No. 29 で異なり、*E. coli* ST 0198 を用いた場合には分割投与による治療効果に差はなく、*E. coli* No. 29 を用いた場合には分割回数が増すと治療効果も良好となり、治療に要する総投与量は減少した。マウス腹腔内菌数の変化においてもこれを裏付ける成績が得られた。次いで、*in vitro* での殺菌作用を比較すると、*E. coli* ST 0198 に比べ *E. coli* No. 29 のほうが短時間内の殺菌作用が劣っていた。また、薬剤除去後の増殖抑制効果は菌種間で若干差が認められた。

以上、SBPC の投与方法について大腸菌を2株使用して検討した結果、菌株により異なる成績が得られ、この差は *in vitro* での短時間内殺菌作用等が大きく関与しているものと思われる。現在までに得られた投与方法に関する実験成績を総合的に判断すると、*in vitro* での短時間内の殺菌作用を検討することにより、その薬剤の最適な投与方法をある程度推測できるものと思われる。

2. 家兎の実験的急性化膿性胆管炎における嫌気性菌の意義について

花井拓美・松垣啓司・石川 周
土井孝司・品川長夫・由良二郎
名古屋市立大学第一外科学教室

我々は胆道感染症時の嫌気性菌および好気性菌の混合感染時における嫌気性菌の重要性を報告してきた。そして家兎を使用し総胆管結紮後、総胆管内に *Bacteroides*, *E. coli* を単独接種および混合接種し、実験的急性化膿性胆管炎を作成して、それぞれの生存期間および胆汁中の経時的菌数変化を検討した結果、生存期間では *E. coli* *Bacteroides* 単独接種群、それぞれ 30 時間前後、36 時間前後であったのに対して、混合接種群では 12 時間前後ともっとも短いこと、そして菌数変化では、*E. coli* について見ると単独接種群と混合接種群では菌数の差は見られなかったが、*Bacteroides* に関しては、混合接種群のほうが単独接種群より菌数が多いということを先の総会で発表した。そこで今回、同様に実験的急性化膿性胆管炎を *E. coli*, *Bacteroides* それぞれ単独接種群、*E. coli*, *Klebsiella* 混合接種群および *E. coli*, *Bacteroides* 混合接種群で作成し、血液中の細菌数とエンドトキシンの検索を行なった。その結果、混合接種群は早期に血液培養が陽性化し、そして早期エンドトキシン陽性化傾向のあることが判明した。次いで家兎の総胆管を 24 時間完全閉塞状態とした後、1 時間総胆管ドレナージをし、総胆管内に *E. coli*, *Bacteroides* 10^6 , 0.2 ml それぞれ単独接種および 0.1 ml ずつ混合接種し、急性化膿性胆管炎を作成し、前述の結果と同様の結果を得ており、急性化膿性胆管炎における嫌気性菌との混合感染は単独感染より病態を悪くする可能性があることを示唆する。

3. 家兎における実験的胆嚢炎の研究 (第3報)

とくに弱毒菌による胆嚢炎について

松垣啓司・花井拓美・石川 周
高岡哲郎・土井孝司・品川長夫
由良二郎

名古屋市立大学第一外科

近年、Opportunistic Infection としての弱毒菌による感染が増加傾向にある。しかし、これら弱毒菌単独では病原性は少なく、これらの菌による発症、また分離、検出には何らかの背景因子があると考えられる。弱毒菌感

染の病原性、および背景因子について、実験的胆嚢炎を作成し、検討した。

〔実験方法〕

体重 2 kg の白色家兎（雄）の胆嚢管を結紮し、単独、混合の菌液 0.1 ml を胆嚢内へ注入、72 時間後の胆嚢、肝臓の病理学的変化、胆嚢内容の生菌数を計算し、検討した。使用菌株は *E. coli*, *Klebsiella*, *Ps. aeruginosa*, *Serratia marcescens* 臨床分離保存株および東邦医大微生物学教室から分与いただいた *Ps. cepacia* TMS 393 株を使用した。

〔結果〕

単独接種では *E. coli*, *Klebsiella* は 72 時間後、生菌数は 10^8 /ml を保ち、胆嚢炎から肝膿瘍形成も見られた。*Ps. aeruginosa*, *Serratia* は 10^7 /ml であっても炎症は胆嚢内にとどまっていた。*Ps. cepacia* では 10^3 /ml 以下であり炎症所見は見られなかった。*Serratia*, *E. coli* 混合感染群, *Serratia*, *Klebsiella* 混合感染群の, CEZ 投与治療群と、非治療群と比較すると、*E. coli*, *Klebsiella* は菌数に変化は見ない。*Serratia* は治療群のほうが非治療群に比べて生菌数は増えていた。*E. coli*, *Ps. cepacia* 同時接種では混合感染は起しえなかった。*E. coli* 単独接種 48 時間後、*Ps. cepacia* 接種にて *Ps. cepacia* は定着した。治療群、非治療群において *E. coli* は 10^9 /ml で変化を見なかった。*Ps. cepacia* も 10^4 /ml であり変化は見なかった。非治療群は、肝臓内に炎症の波及があるが、治療群では胆嚢内にとどまっていた。

4. 気道傷害マウスの肺炎桿菌による肺感染実験

松島敏春・二木芳人

田野吉彦・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

反復性の呼吸器感染症を最も来し易い病態は気道の器質的傷害のように思われる。この physical barrier が非特異性感染防御機構としてどれだけの役割をはたしているかを検討するために、ICR マウスに 1% ホルモンを経鼻的に吸引させ、気道傷害マウスを作り、その動物に今回は *Klebsiella pneumoniae* B-54 体を吸引または噴霧感染させ、肺炎形成をみる実験を行なった。

まず、エーテル麻酔下に経鼻的に吸引させる場合には、 9×10^6 , 2.4×10^5 , 2.4×10^4 , 2.4×10^3 の B-54 浮遊液を 4 滴吸引させると、濃度が高い場合は気道傷害マウス群、対照マウス群ともに死亡するが、濃度が低くなるにつれ気道傷害マウス群で死亡が多く、対照群で死亡が少なく、その差が明らかとなった。この場合の肺内生

菌数をみると、約 10^8 個吸入した時には両群とも菌数は増殖をつけ死に至ったが、約 70~80 個を吸入した場合には、気道傷害マウス群では肺内菌数が日時と共に増加して行くのに対し、対照群では減少して行き 0 となるものが多かった。

ジェットネブライザーにより噴霧した場合にも (1.2×10^9 液 10 分間吸入, 6.1×10^7 液 10 分間吸入, 1.8×10^7 液 5 分間吸入), 吸入菌量が少ないほど、気道傷害マウス群と対照マウス群との死亡数の差が明らかとなった。すなわち、1% ホルモンによる気道傷害を有するマウス群では対照健全マウス群よりも、B-54 株による肺感染を来しやすく、死亡し易かった。また、その差は菌量が少ないほど、著明であった。

しかし、この気道傷害マウスが易感染性となるのは、単に physical barrier の損傷だけによるのか、その他の因子も関与しているのかは今後検討する必要がある。

5. 実験肺炎を場とする化学療法の解析

治癒過程における肺内生菌数の動態

永武 毅・松本慶蔵・宇塚良夫

大戸春美・鈴木 寛・渡辺貴和雄

長崎大学熱研内科

目的：重症グラム陰性桿菌性肺炎の化学療法解析を臨床例に即して行なうには実験肺炎モデルによる検討が最良との考えから、致死性肺炎桿菌性マウス実験肺炎系を作製し、第 25 回本学会総会以来その検討を行なってきた。今回は、肺炎治癒過程における肺内細菌の動態を中心に検討し、急性肺炎の化学療法の基本を明らかにする目的で以下の実験を行なった。

方法：マウス ddY オス体重 10~15g 1 回約 100 匹を用い、肺炎桿菌 B-54 株を吸入感染させ、肺炎を発症する 12 時間後から化学療法を行ない、経時的に 1 群 3 匹を脱血屠殺し、肺炎病巣の変化、肺内生菌数、抗生物質濃度、生存率を指標として検討した。

成績：(1) 500 LD₅₀ 感染において、CEZ (MIC 1.56 μ g/ml) 50 mg/kg を 1 回投与量とすると ① 2 時間毎投与で 60 回以上、1.5 時間毎で 25 回以上、1 時間毎で 10 回以上の投与にてそれぞれ治癒する。② いずれにおいても肺内生菌数減少は、急速、緩徐、急速の 3 相パターンを示す。③ 投与間隔短縮により、第 1 相の傾きが急峻となり、第 2 相の持続時間が短縮する。④ さらに 30 分毎投与とし、投与期間中肺内 CEZ 濃度を 15 MIC 以上に保つても 3 相パターンを維持する。⑤ 第 3 相にはいると肺炎は治癒する。(2) 治療開始時肺内生菌数が多くなると、第 2 相が延長し、治癒が遅延する。(3) GM

(MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$) の併用は、第1相の急峻化、第2相の短縮、治療期間の短縮をもたらし、GM 0.01 mg/kg 1.5 時間毎の少量併用でも認められる。

結論：(1) 化学療法による肺炎治療過程において、肺内生菌数減少は3相のパターンを示す。(2) 第2相を短縮し早期に第3相に移行させることがより有効な化学療法手段である。(3) 以上から、急性グラム陰性桿菌性肺炎の化学療法においては、可能な限り①早期の治療開始、②より抗菌力の高い β -lactam 剤の使用、③投与間隔の短縮、④ Aminoglycoside 剤 (GM 等) の併用、が推奨される。

6. 家兎ブドウ球菌性髄膜炎における 抗生剤の髄液中移行に関する研究 (第5報)

2, 3 の新セファロsporin系抗生剤の髄液中濃度
半減期および髄液中移行量について

森川嘉郎・春田恒和・藤原 徹
小林 裕

神戸市立中央市民病院小児科

(目的) 近年、 β -lactamase 産生菌による感染症が増加し、化膿性髄膜炎の治療においても従来からよく使用されている Ampicillin (ABPC) では無効であることがしばしば経験されるようになった。そこでわれわれは Cephalothin (CET), Cefamandole (CMD), Cephacetrile (CEC) および Cefmetazole (CMZ) について髄液中濃度半減期、髄液中移行量を測定した。

(方法) 白色健常家兎の大槽内に黄色ブ菌 (209 P 株) $10^8/\text{ml}$ 浮遊液 0.5 ml を注入し、24 時間後に実験に供した。各抗生剤 100 mg/kg One shot 静注後同一個体から 15 分毎に髄液、血液を採取し濃度を測定した。測定法は Paper disc 法である。CET, CMD, CEC では検定菌として *B. subtilis*, CMZ では *M. luteus* を使用し、標準曲線には CMZ では pH 6.0, 他の3剤では pH 7.0 の磷酸緩衝液を使用した。血中、髄液中濃度半減期は最小2乗法で求め、髄液中移行量率は髄液中濃度曲線下面積 (AUC CSF) と AUC serum の比から求めた。

(結果) 血中、髄液中濃度半減期はそれぞれ CMD : 23 分, 29 分; CMZ : 24 分, 21 分; CEC : 21 分, 51 分; CET : 14 分, 20 分, 最高髄液中濃度とそれに達する時間は CMD : 22.65 $\mu\text{g/ml}$, 30 分; CMZ : 12.6 $\mu\text{g/ml}$, 30 分; CEC : 14.86 $\mu\text{g/ml}$, 15 分; CET : 2.75 $\mu\text{g/ml}$, 15 分であった。2 時間までの髄液中移行量率は CMD : 13.7%, CMZ : 9.6%, CEC : 19.9%, CET : 3.3% であった。

(考案) 臨床上効果の認められている ABPC の血中、髄液中濃度半減期と髄液中移行量率は 25 分, 52 分, 16.8% で CEC はこれに近い値であった。CMD は移行率はよいが半減期が短かく、CEZ は移行率では劣るが、半減期は非常に長かった。髄膜炎での有効性は MIC 以上の濃度が維持される時間と関連するところが多いと思われ、従って想定する菌の MIC および以上の抗生剤の性格を考慮して投与量、投与方法を決定することが必要と考えられた。

7. 家兎ブドウ球菌性髄膜炎における 抗生剤の髄液中移行に関する研究 (第6報)

アミノ配糖体抗生剤について

春日恒和・森川嘉郎・藤原 徹
小林 裕

神戸市立中央市民病院小児科

(目的) アミノ配糖体は髄液中移行が不良で、全身投与だけでは有効髄液中濃度を得にくいといわれている。しかし髄腔内注入を併用するとしても、全身投与でより良く移行するものを選べばより良い臨床効果をあげることができ、あるいは髄腔内注入量を減量できるのではないかと考えられ、このような見地から各種アミノ配糖体について全身投与時の髄液中移行を比較検討した。

(方法) 髄膜炎家兎は既報のように作製し、アミノ配糖体各 5 mg/kg 筋注後、39 分毎に2時間まで同一個体から連続して血液、髄液を採取した。濃度測定は HIA (pH 8.0), *B. subtilis* ATCC 33 を検定菌とする disc 法を用い、標準曲線は pH 8.0 1/15 MPBS 稀釈にて作製した。

(結果) 得られた結果は、1/2, 1, 1/2, 2 時間の順に、各時間髄液中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)、髄液血清比百分率 (%) は下記のとおりであった。

AMK 0.87, 8.1; 0.98, 11.5; 0.65, 11.2; 0.50, 12.5;
GM 0.80, 6.8; 1.40, 11.5; 1.66, 19.1; 1.77, 37.7;
TOB 1.37, 7.0; 1.97, 14.7; 1.91, 19.9; 1.95, 31.0;
DKB 0.24, 1.5; 1.15, 9.5; 1.16, 13.3; 1.16, 15.3;
Sisomicin 0.80, 6.3; 12.8, 11.2; 1.61, 17.1; 1.43, 33.3; KM は髄液中に全く検出されなかった。

(考察) 髄液中濃度は1時間以降高いほうから TOB, GM, Sisomicin, DKB, AMK の順序で変動なく、その値は上位4剤が 1~2 $\mu\text{g/ml}$ の間でほぼ一定して推移した。髄液血清比百分率は KM, AMK を除く4剤は時間と共に上昇し、また薬剤間の差が認められるようになった。2 時間では高いほうから GM, TOB, Sisomicin,

DKB, AMK の順序であった。両者を考え合わせ、順位をつけると、GM と TOB がほぼ同等で比較的優れており、次に Sisomicin, DKB が続き AMK はやや劣っていた。いづれにしても臨床上的使用量では有効な髄液中濃度を得難く、髄腔内注入を要すると考えられる。さらに毒性と関連して可能な最高血中濃度と MIC を含めて検討する必要があるが、以上の成績からは GM と TOB が比較的優れていた。

8. 血中濃度からみた抗生剤投与方法の検討

沢江 義郎
九大医療技術短大
滝井 昌英
福岡大第2内科

われわれは本学会総会において、Dibekacin, Amikacin のアミノグリコシッド系薬剤について、1時間かけて点滴静注するとき得られる血中濃度は、健康成人の cross over の場合に、筋注によって得られる成績と大差ないことを報告してきた。今回はセファロスポリン系薬剤である Cefamandole (CMD), SCE-963, Cefametzole (CMZ) について、同様の実験を行ったので報告する。

CMD については、健康成人3名に 1g をソリタ液 200 ml に溶解して1時間かけて点滴静注したとき、平均で点滴終了時に 50.4 $\mu\text{g/ml}$ のピークとなり、1時間後には 7.5 $\mu\text{g/ml}$ となった。1g の筋注では30分後に 49 $\mu\text{g/ml}$ のピークとなり、点滴静注とほぼ等しい値であったが、2時間後まで 12.2 $\mu\text{g/ml}$ で、4時間後には 1.5 $\mu\text{g/ml}$ と減少した。生物学的半減時間はいずれも 0.67~0.69 時間であったが、AUC の値は筋注のほうが大きくなった。

SCE-963 の場合、3名の平均で点滴静注では終了時に 40 $\mu\text{g/ml}$ のピークとなり、急速に減少して、1時間後に 7.7 $\mu\text{g/ml}$ となったが、2時間後も 4.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。1g の筋注では30分後に 33 $\mu\text{g/ml}$ のピークとなり、2時間後も 10.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、1名でピークが 17.6 $\mu\text{g/ml}$ と低く、排泄の遅延したものがみられた。いづれにしても、生物学的半減時間は 0.96 時間と大差なく、AUC も 55 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ とすべて近似した値であった。

CMZ の1g の点滴静注では3名の平均で終了時に 84 $\mu\text{g/ml}$ のピークとなり、1時間後 27, 2時間後 2.7 $\mu\text{g/ml}$ となったのに対し、筋注では15分後に 104 $\mu\text{g/ml}$ と高いピークが得られ、2時間後 25.5, 4時間後 6.6 $\mu\text{g/ml}$ となっており、筋注のほうが明らかに早期に高いピークが得られた。

セファロスポリン系薬剤の 1g の筋注では個人差によるバラツキがあるが、1時間かけて点滴静注により得られる血中濃度と大差がなかった。

9. 犬腎リンパ液中の抗生剤濃度について

藤井元広・相模浩二・林 睦雄
田中求平・中野 博・仁平寛巳
広島大学医学部泌尿器科

目的：腎組織内濃度の動態は、腎組織液に由来する腎リンパ中濃度が指標となると考えられ、ampicillin (以下 ABPC) のリンパ液中濃度と腎組織内濃度について検討した。

対象と方法：雑種成犬 17 匹を対象とした。麻酔下に胸管リンパ (TDL) および左腎の腎門部リンパ (HL), 腎被膜下リンパ (CL) と、尿は分腎尿を採取し、左腎静脈血 (RV) と大腿動脈 (RA) はその中間時に採血した。ABPC は、priming dose として9匹に 5 mg/kg, 8匹に 20 mg/kg の1回静注後にひき続いて 5 mg/kg, 20 mg/kg をそれぞれ生食水 500 ml に溶解し1時間で点滴静注し、15分間隔で4~7回の検体採取後、左腎を摘出し、皮質、髄質、乳頭部に区分し 1/15 M 磷酸緩衝液 (pH7.0) を4~5倍量加えてホモジネートした。ABPC の濃度は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper disc 法にて測定した。

成績：血中濃度は constant infusion により、5 mg/kg 群で RA は 15.69~16.43 $\mu\text{g/ml}$, RV は 9.92~10.63 $\mu\text{g/ml}$ を、20 mg/kg 群ではそれぞれ 47.47~55.24 $\mu\text{g/ml}$, 37.73~45.86 $\mu\text{g/ml}$ を変動し、dose-response とともに経時的に安定していた。リンパ中濃度は、5 mg/kg 投与群では HL は 6.98~7.74 $\mu\text{g/ml}$, CL は 7.65~9.92 $\mu\text{g/ml}$, TDL は 13.60~14.98 $\mu\text{g/ml}$ を、20 mg/kg 投与群ではそれぞれ 27.07~29.36, 31.50~35.40 $\mu\text{g/ml}$, 33.07~37.12 $\mu\text{g/ml}$ の範囲の変動を示した。対応する血中濃度に対する比の平均では、HL/RA (n=12) は 0.527 \pm 0.186, HL/RV は 0.754 \pm 0.262, CL/RA (n=9) は 0.748 \pm 0.250, CL/RV は 1.030 \pm 0.394, TDL/RA (n=14) は 0.877 \pm 0.393, TDL/RV は 1.218 \pm 0.611 であり、HL は CL より低い傾向で、CL は RV に近似していた。

腎組織内濃度は両群とも血清の 1.5~2.5 倍であった。一般に HL は髄質の、CL は皮質の組織内濃度に由来し、HL と CL を同時に測定した症例での皮質/髄質比、CL/HL 比が、それぞれ 1.299, 1.256 とほぼ近似し、腎リンパは腎組織内濃度を反映していると考えられた。

10. Amphotericin B 経口投与の 婦人体内移行

青河寛次・杉山陽子
近畿母児感染症センター

実験目的：腸管内真菌の異常増殖が真菌症への進展に Infections-source としての役割を演じているという立場から、近年、産婦人科領域で好用されている Amphotericin (AMPH) B 経口投与の体内移行を追求した知見を報告する。

実験方法：Candida albicans shibuya を被検株とする高山氏の比濁法を用い、検体処理についても同氏の方法に準じた。被検対象は、非妊婦人：16例、妊婦：11例で、AMPH を 2,000 mg 単回投与と、100~200 mg × 4/day × 2~10 日間連続投与である。

実験成績：

1. 非妊婦人における体内移行：AMPH 2,000 mg という多量を単回投与したが、血中濃度は全くみとめず、尿中濃度は3例中1例に微量検出したにすぎないが、糞便内排泄は投与当日：610.1 mg/day、後第1, 2, 3, 4日：380.9, 138.7, 47.8, 13.9 mg/day みとめ、投与中止後も遅くまで排泄され、78.9% 回収率である。

100~200 mg × 4/日 × 2~10 日間連続投与では、血中濃度・尿中排泄を検出せず糞便内濃度は高値をえた。

2. 妊婦における体内移行：妊娠 6~8 カ月婦人に 100 mg × 4/日 × 5~10 日間投与を6例に、妊娠 10 カ月婦人に、200 mg × 4/日 × 2~5 日間投与を5例に観察したが、非妊婦人同様、血中濃度、尿中排泄をみとめず、糞便内濃度は高かった。

200 mg × 4/日 × 5 日投与時には、投与第1日：54.2 mg/day、投与終了日：645.0 mg/day、後第1, 2, 3, 4日：859.3, 182.4, 44.2, 12.3 mg/day である。

結び：AMPH 経口投与は、腸管内真菌の異常増殖を抑制するのに十分な安定した薬剤濃度を示すと共に、全身移行による副作用の可能性が極めて稀と考えられる。

とくに、今回の吾々の所見から、妊婦投与時に胎児側移行が全く無く、胎児への影響は無いものと推定されるが、その安全性の確認にはさらに深い研究が必要であり、決して妊婦への投与を推奨するものではない。しかし、実際に臨床応用されている本剤の生体への影響を判断する1つのてがかりを与えるものと考えられる。

11. 抗生物質の扁桃組織移行濃度

実験的家兎扁桃炎の作成ならびに ABPC 移行濃度

波多野努・和田健二・本堂 潤
加藤滋郎・鈴木康夫・和田正樹
馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

現在までに我々は、各種抗生物質の扁桃組織移行濃度を人ならびに正常家兎について報告してきた。今回は家兎に実験的扁桃炎を作成し、ABPC 筋肉注射時の扁桃組織移行濃度を測定して若干の成績を得たので報告する。

扁桃炎作成にあたっては、扁桃からの病巣分離黄色ブドウ球菌を用い、モルモットに敗血症を起こさせ、死亡寸前または死亡したモルモットの心臓内血液を培養し virulence を高めた菌を使用した。

2~3 kg の白色家兎を用い、クロロホルム麻酔の後、小児用頸部食道鏡を改良したものを使用し直視下に長針にて扁桃周囲に左右各 0.25 ml づつ菌液を注入した。早いものは1回の注入で翌日急性扁桃炎を起こし、隔日の菌接種で遅くとも3回目の注入後には急性扁桃炎を起こす。

急性扁桃炎を起こした家兎に 50 mg/kg の ABPC を大腿部に筋肉注射を行ない、30分後に失血死させ血清ならびに扁桃への移行濃度を測定した。扁桃への移行濃度は正常家兎3例平均で 8.1 μg/g、扁桃炎惹起家兎3羽平均で 12.6 μg/g で、炎症惹起群のほうが高い値を示した。

12. 各種抗生剤の肝障害（ラット） における体内分布（第3報）

前原敬悟・間瀬勘史・米津精文
上田良弘・岡本緩子・大久保凜
関西医科大学第一内科

われわれは、CCl₄（以下 CL）および Galactosamin（以下 GalN）を用いて急性、慢性肝障害を誘起したラットに CBPC, CEZ を投与、これら抗生剤の体内分布につき報告した（第25回化療総会、第25回化療西日本総会）。今回 CL 急性、慢性肝障害に GM 投与例を追加、また α-Naphthylisothiocyanate（以下 ANIT）胆汁うっ滞型肝障害ラットと同様の実験を行なった。〔方法〕 Wistar 系雄ラットに ① CL 急性肝障害は 20% CL オリーブ油液 5 ml/kg 皮下注、② CL 慢性肝障害は 50% CL オリーブ油液 1 ml/kg を週2回、12週間投与、③ GalN 急性肝障害は GalN 1g/kg 腹腔内投与、④ ANIT 肝障害は ANIT 100 mg/kg をオリーブ油懸

濁液とし経口投与した。それぞれ肝障害剤投与後 24 時間、48 時間後に CBPC (100 mg/kg, 10 mg/kg), CEZ (100 mg/kg, 10 mg/kg), GM (100 mg/kg) を筋注し逐時的に 1/2°, 1°, 2°, 4° 後に臓器を 20% ホモジネートとし、帯培養法で抗生剤の体内分布を測定した。〔結果〕① CL 急性肝障害: GM 100 mg/kg i. m. の時、肝の 2°, 4° 値に对照に比べ GM が著明に停滞。② CL 慢性肝障害: GM 100 mg/kg i. m. の時、肝で 1° 以後に有意に停滞。③ GalN 急性肝障害: GM 100 mg/kg i. m. の時、肝内濃度は对照の 20 倍以上になり、4° 値まで著明に停滞。①②③とも腎、脾、血では大きな差はなかった。④ ANIT 肝障害: a) CBPC 100 mg/kg, 10 mg/kg i. m. の時、肝内濃度は両者とも著明に对照より低く、血液では高濃度となった。腎では 10 mg/kg 投与でやや高かった。b) CEZ 100 mg/kg, 10 mg/kg i. m. ともに肝内濃度は对照より低く、腎、血では差がなかった。c) GM 100 mg/kg i. m. の時、肝、腎、脾で著明に高濃度だった。〔考按〕前回、CBPC, CEZ の実験で肝内濃度が低いのは肝内微小循環障害と考えられたが、GM はこれに反する動態を示し、その機序は今後さらに検討を加える必要がある。

13. 慢性複雑性尿路感染症に対する CS-1170 の臨床効果

二重盲検比較試験

熊沢浄一・百瀬俊郎

九州大学泌尿器科

坂本公孝・大島一寛

福岡大学泌尿器科

江藤耕作・三好信行

久留米大学泌尿器科

近藤 厚・中野信吾

長崎大学泌尿器科

池上奎一・植田 寛

熊本大学泌尿器科

石沢靖之・妹尾康平

宮崎医大泌尿器科

岡元健一郎・大井好忠

鹿児島大学泌尿器科

大 沢 炯

琉球大学泌尿器科

セファマイシン系新抗生物質 CS-1170 の慢性複雑性

尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、Cefazolin を標準治療薬とする二重盲検法で比較検討を行なった。

九州 8 大学医学部泌尿器科を中心とする関連病院 44 機関で入院治療した成人男女の尿中細菌数が 10^4 /ml 以上の慢性複雑性尿路感染症例を対象とした。

CS-1170, Cefazolin ともに 1 回 1g の 1 日 2 回、計 1 日 2g を連続 5 日間の静注投与を行なった。総投与症例は 248 例 (CS-1170, 125 例, Cefazolin 123 例) であった。主治医判定と UTI 薬効評価基準に基づく判定の 2 つの方法で検討した。主治医判定では総合臨床効果の有効率において両群間に有意差を認めなかったが UTI 薬効評価基準による判定では CS-1170 群が Cefazolin 群よりも有意に高い総合有効率を認めた ($p < 0.05$)。

主治医による有用性の判定では両群間に有意差を認めず、副作用の発現率においても両群間に有意差を認めなかった。

14. 小児科領域における Cefamandole の検討

藤井良知・篠崎立彦

帝京大学

西村忠史・広松憲二・高島俊夫

田吹和雄

大阪医科大学

堀 誠・河野三郎・黒須義守

木谷信行・豊永義清

国立小児病院および慈恵医科大学小児科

中沢 進・近岡秀次郎・岡 秀

佐藤 肇・新納憲司・平間裕一

成田 章・中沢進一・鈴木博之

岩崎章亘

昭和大学・都立荏原病院および協力施設

由良二郎・鶴賀信篤・橋本 俊

林 周作・伊藤 実・成田 洋

名古屋市立大学第一外科

岩井直一・佐々木明・二村淳子

宮津光伸・大須賀民子

名鉄病院

川村正彦・魚住君枝子・牧 貴子

田内宣生・高嶋芳樹

名城病院

近藤銈造・久野邦義・小出照子
山口英明・小川昭正・西川和夫
安城更生病院

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和
藤原 徹
神戸市立中央市民病院

宮尾益英・高橋洋三
徳島大学

山下文雄・阪田保隆・西山 亨
中島直也・富永 薫・石本耕治
本広 孝
久留米大学

Cefamandole の成人における臨床試験ならびに安全性の資料をもとに 11 機関の小児科の協力によって本剤の検討を行い、小児における Cefamandole の Pharmacokinetics, 臨床検討成績について述べた。Cefamandole の吸収、排泄に関しては 31 例の小児を対象にしらべた。点滴静注 14 例では 25 mg/kg を 30 分、1 時間それぞれ 3 例、30 mg/kg を 1 時間 5 例、2 時間 3 例で検討した。点滴終了時は前者でそれぞれ平均 $105 \pm 4.7 \mu\text{g/ml}$, $34.3 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$, 後者ではそれぞれ平均 $59.0 \pm 6.9 \mu\text{g/ml}$, $30.3 \pm 8.9 \mu\text{g/ml}$ であり終了後 3 時間では殆ど血中に証明されない。one shot 静注は 20 mg/kg 2 例, 25 mg/kg 10 例, 30 mg/kg 5 例計 17 例で検討した。静注後 15 分では 25.30 mg/kg それぞれ $124.5 \pm 9.1 \mu\text{g/ml}$, $112.5 \pm 12.5 \mu\text{g/ml}$, 20 mg/kg, 30 分後で $41.0 \mu\text{g/ml}$ であり、濃度低下は速かで 4 時間後では $0.2 \sim 0.4 \mu\text{g/ml}$ 程度であった。なお尿中回収率は点滴静注 5 例, one shot 静注 7 例でしらべたが静注後 8 時間まで前者で平均 $68.2 \pm 8.6\%$, 後者 $68.2 \pm 14.1\%$ であった。

臨床検討は 251 症例について実施されたが、他剤併用などを除き 221 例を解析対象とした。疾患別では咽頭扁桃炎 16 例, 気管支炎 14 例, 肺炎 104 例, 肺化膿症 7 例, 敗血症 6 例, 髄膜炎 2 例, 尿路感染症 28 例, その他 44 例である。年齢は乳幼児 175 例, 学童 46 例で、投与量は 221 例中 164 例が 1 日 50~110 mg/kg (最高 324 mg/kg), 投与方法では静注 164 例, 点滴静注 57 例で 1 日 3~4 回に分割投与された。臨床効果は 91% の有効率で、起炎菌, 炎症所見の明らかな 122 例でも 88% を示した。気道感染症, 尿路感染症では 91~100% の有効率がえられた。細菌学的効果は 83% の有効率で *Staph. aureus* 96%, *E. coli* 90% であったが *H. influenzae* では 64% であった。重症度と 1 日投与回数別臨床効果を見ると重症例では投与回数を 1 日 3, 4 回とすると,

それぞれ 64%, 89% の有効率で 2 回投与では 50% であった。なお中等度では有効率は 3~4 回投与で 93% であった。副作用は総投与症例 251 例中 22 例(8.8%), 延例数 24 例(9.6%)で、発疹, 好酸球増多がそれぞれ 5, 6 例で最も多く血清トランスアミラーゼ上昇 7 例であった。

以上 221 例の小児各種感染症に Cefamandole 1 日 50~100 mg (重症例 100~200 mg/kg), 3~4 回の分割静注, 点滴静注による治療を行い 91% (起炎菌, 炎症所見の明らかなもの 88%) の有効性をみとめた。

15. 抗生物質併用に関する基礎的研究 (第 6 報)

CBPC と CLDM のばあい

荒谷春恵

広島大学医学部薬理学教室

生体内動態を中心とした抗生物質の併用作用について、今回は CBPC と CLDM のばあいを、ウサギの血中濃度を中心に検討し、つぎの成績を得た。

1) CBPC および CLDM-phosphate (PO_4) を 50 mg/kg 静脈内に one shot で適用した際の血中濃度は、併用群ではあきらかに高値をしめし、CBPC ではその傾向が著明であった。

0~1 時(直線的に血中から消失)での half life は、CBPC では CLDM- PO_4 の併用により延長し、その際の Initial level は 1.3~3 倍、および CLDM- PO_4 では 3.5 倍となった。

2) 尿中排泄(0~6 時間)は、CBPC では CLDM- PO_4 の併用により増加した。一方、CLDM- PO_4 では CBPC の併用によりあきらかに減少した。なお、CLDM の代謝物質の排泄については、未検討である。

3) Albumin との結合率を遠心限外濾過法により検討した。20~200 $\mu\text{g/ml}$ での結合率は CBPC で 80% および CLDM-hydrochloride (HCl) では 70~56% である。これにそれぞれ 100 $\mu\text{g/ml}$ を併用した場合、CBPC では併用例で約 20% 低下したが、CLDM-HCl では濃度比により差がみられた。

したがって、CBPC は CLDM-HCl によって結合が解離され、それは競合的相互作用によるものであることを確かめた。一方、CLDM-HCl では、アルブミン以外のタンパク分画との結合を示唆する結果を得た。

4) 先に報告したウサギ血中濃度の消長での、ABPC と DKB, MNC と GM および CLDM- PO_4 の各併用群を比較すると、ABPC, MNC および CBPC (酸性抗生物質) では、Initial level でそれぞれ増加するが、一方、塩基性抗生物質では、DKB および GM では減少

し、CLDM-PO₄では増加し、これはその物理化学的性状(脂溶性)に由来するものと思惟される。

16. Sulfamethoxazole と Trimethoprim の *Nocardia* に対する作用について

俵 勝 也

塩野義製薬研究所

Nocardia 菌株に対する Sulfamethoxazole (SMX) と Trimethoprim (TMP) の単独および併用時の *in vitro* ならびに *in vivo* 抗菌作用について基礎的検討を試み、以下の成績を得た。

I. *in vitro* 抗菌力

Mueller-Hinton 培地(馬浴血液, 7.5% 添加)を使用し, *N. asteroides* および *N. brasiliensis* に対する作用を checker board titration 法および disk 法により検討したところ, 両剤間に相乗的作用のあることが見出された。

そこで 11 種 18 株の *Nocardia* に対する 両剤の併用効果を agar dilution 法による各種配合比毎の合剤の MIC から, FIC index にもとづいて比較したところ SMX/TMP 1:1 配合剤において最大である結果を得た。

これらの協力作用は *N. asteroides* の増殖曲線に及ぼす両剤共存の影響からも証明された。

II. *in vivo* 抗菌力

N. asteroides を JCL-ICR マウスに 5-LD₅₀ (3.6 × 10⁷ CFU) 静脈内接種するとマウスは肺, 腎, 脳, 心筋, 脾および腹膜等に多数の膿瘍を形成し死亡する。

そこでこの実験感染系を用いて両剤の併用効果を検討したところ, 各種配合比による ST 合剤はマウス生存率の増加, 平均生存日数の延長を示し, いずれも協力作用のある結果が得られたが, 配合比間における併用効果には顕著な差異は認められなかった。

さらに SMX/TMP 5:1 配合剤について併用効果を臓器内菌数推移からも検討したが, その菌数減少効果は, TMP とは異なり, 単独でもかなりの治療効果を示す SMX のそれと比較して大差は認められなかった。

17. SMX-TMP が奏効した *Pseudomonas maltophilia* による慢性気道感染症の 1 例

重野芳輝・朝長昭光・長沢達郎

藤田紀代・堀内信宏・広田正毅

中富昌夫・那須 勝・斎藤 厚

原 耕平

長崎大学医学部第 2 内科

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋

林 愛

長崎大学医学部中央検査部

近年, 弱毒性グラム陰性桿菌による感染症が目され, 緑膿菌以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群による感染症も散見されるようになってきた。今回私達は, *Pseudomonas maltophilia* による慢性気管支炎例で ST 合剤が奏効した症例を経験した。症例は 58 才女性。臨床診断は, 慢性気管支炎, 遷延性肝炎, 菌状息肉症。既往に慢性副鼻腔炎がある。咳嗽と膿性痰が著明で発熱を頻発して入院。喀痰からは毎回ムコイド型緑膿菌が検出され時に増悪をくり返した。経過中, 両鼠径部に菌状息肉症が出現し総量 4,000 rad のリニアック照射を行ない, さらに遷延化した血清肝炎の増悪時にプレドニソロン総量 2,410 mg の投与を行なった。その後, 喀痰中に *Pseudomonas maltophilia* が出現しはじめ, やがて *Ps. aeruginosa* から *Ps. maltophilia* へと菌交代をおこし, 定量培養にて 10⁷/ml 以上に検出された。同時に蛍光抗体法による Antibody coated bacteria (ACB) の観察にても小桿菌が多数認められ, 起炎菌であることが明らかとなった。本菌に対し, 感受性の高い DOTC, MNC を使用したが若干菌数の減少傾向を示しただけで除菌するにはいたらなかったが ST 合剤使用し, 7・gl. との併用にて奏効し *Ps. maltophilia* は消失した。この期間中は臨床症状, 喀痰量 CRP. 血沈ともに変動が少なく臨床的にもおちついた時期であった。本患者における *Ps. maltophilia* に対する各抗生物質の MIC 値は MNC が最も低値で 0.39 μg/ml であり, MNC の喀痰内移行濃度は 3~4 時間後に最高値 0.82 μg/ml を示したが臨床的には無効であった。一方, ST 合剤の *Ps. maltophilia* に対する MIC 値は 6.25 μg/ml であり TMP 量に換算すると約 0.3 μg/ml で, 本患者の喀痰内移行濃度は TMP 量で 2~4 時間後に最高値 1.9 μg/ml とはるかに MIC 値を上回っていた。

18. Fosfomycin-Na により薬効を奏した難治敗血症の2例

河野雅和・浅井俱和・久保研二
高松健次・三木文雄・塩田憲三
大阪市立大学医学部第一内科

ホスホマイシン Na (FOM-Na) 以外のほとんどすべての抗生剤が無効あるいは副作用のために投与不可能であった敗血症2例に FOM-Na の大量投与を行い、救命し得たので報告する。

第1例：36才，女子。昭和49年頃からSLEを発症，昭和52年3月下旬からPrednisoloneにて治療中，4月下旬から下腹部膨満ついで39°C内外の弛張熱出現，CEZ, Cefuroxime 無効，GMにて一時解熱，この時期に血液および便から*Sal. typhimurium*を分離したためCPに変更した。副作用を懸念し，13日間39gにてCPを中止，中止後再び39°C台の弛張熱出現，Bacampicillin 1日1g 27日間つづいてABPC 1日10g 43日間投与しても血沈改善せず，そけい部痛持続のまま退院した。以後外来観察中，10月下旬から再び39°C台の弛張熱出現，ABPC, CPにて解熱せず，骨盤部レントゲン像にて，両股関節裂隙消失を認めた。右股関節穿刺液（淡黄色膿性）から*Sal. typhimurium*を分離，GMに変更しても*Sal. typhimurium*を継続して分離するため，11月中旬右大腿骨頭切除および右骨盤臼蓋部掻爬を施行，同時にSBPCつづいてGMの全身投与および局所灌流を追加したが，再び高熱出現のためFOM-Na 1日6gに変更し，左大腿骨頭切除および左骨盤臼蓋部掻爬も施行し，FOM-Naの投与を43日間，計258gにて中止した。中止後現在まで発熱もなく，感染症状もない。

第2例：42才，女子。既往にペニシリンアレルギーあり。昭和52年11月中旬から37°C台の微熱，12月初旬から悪寒を伴う39°C台の弛張熱出現，臨床的に敗血症と診断，CS-1170, PRM-TC, KW-1062にて解熱せず，CPに変更，解熱したが造血障害出現のため，19日間57gで中止した。CP中止後再び39°C内外の弛張熱出現，EMにても解熱せず，FOM-Na 1日4gに変更，翌日には解熱，以後52日間，計206g投与した。中止後現在まで発熱もなく，感染症状もない。なお2例ともFOM-Naの副作用は認められなかった。

19. グラム陰性杆菌感染を伴う婦人科手術ならびに分娩後に続発したDICを思わせる異常出血

皆川正雄・柄川二郎・青河寛次
社会保険神戸中央病院産婦人科

G. N. B. による骨盤内感染を伴った婦人科手術ならびに分娩後に続発したDICによると思われる異常出血に遭遇し，その臨床所見を比較的詳しく追求できた自験3例を報告する。

1. 先行感染は，慢性骨盤腹膜炎術後に発症した*Proteus mirabilis*による敗血症，早期破水→子宮内感染の*Bacteroides* および*Bacteroides*・*Peptostreptococcus*を分離したものである。前者は，G. N. B. 敗血症によるショックの可能性が極めてつよい。

2. 術後敗血症によると思われるDICは，術後3日目に手術侵襲からかなり連発し，一方，分娩後出血の2例はその直後に発生した。

3. 強度出血にかかわらず血沈値の異常亢進を2例にみとめず，また，フィブリノーゲン量，Euglobulin 溶解時間，FOPが明らかに異常値を示す点は，線溶能の亢進を裏付けるものである。

4. アミノ配糖体・セファロsporin C・合成ペニシリンなど，抗生物質投与とDICとは直接影響がなかったと考えられる。

5. 産科感染を伴う2例は良好な予後をえたが，婦人科手術後のDICによる異常出血例は腎不全のため死亡した。感染を伴うDICないし異常出血時における化学療法については，今後なお充分な検討が望まれる。

6. G. N. B. 感染——エンドトキシン・ショック——DICとは一連の関連が推定され，自験3例のうち，敗血症の1例でこれを示唆する所見があり，産科感染の2例では不詳だった。

20. *Bacteroides* を検出菌とする子宮癌根治手術後の骨盤死腔炎に対するThiamphenicol Glycinate Injectionの基礎的検討および治療効果について

本村竜太郎・増崎英明・一瀬俊介
山辺 徹

長崎大学産婦人科

子宮癌根治術後における骨盤死腔炎の分離菌として*Bacteroides fragilis*が検出されることが多く，その病因的意義も大きい。

私どもは、このような *Bacteroides fragilis* が検出された骨盤死腔炎に対して、Thiamphenicol glycinate injection (以下 TP-G と略) の治療効果を明らかにする目的で検討したので、報告する。

子宮癌根治術後の患者に TP-G 2g 静注投与後の血清中および骨盤死腔浸出液中への経時的な濃度推移は、血清では 30 分後の測定時間で 60.7 $\mu\text{g/ml}$ 、骨盤死腔浸出液中では 2 時間後の測定時間で 27.0 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、両者ともゆるやかに減少した。なお、骨盤死腔浸出液中への移行比率は血清中の 34~55% であった。

一方、骨盤死腔から分離された *Bacteroides fragilis* (15 株) に対する TP-G の MIC (10^6 cells/ml) は 1.56~13.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。したがって、骨盤死腔浸出液中への移行濃度が *Bacteroides fragilis* に対する MIC を上まわる、いわゆる投与有効率は 100% であった。

子宮癌根治術後の骨盤死腔炎で *Bacteroides fragilis* が検出された 6 症例に対して、TP-G (1 日量、1~2g) 点滴静注投与を行なったが、臨床的效果は全例とも有効であった。細菌学的に TP-G 投与前後における骨盤死腔分離菌の菌量の変化では、投与後 *Bacteroides fragilis* が消失したものが 2 例、減少したものが 3 例および不明 1 例 (*Proteus* 出現のため) で、またその他の混合分離菌の過半数にも減少がみられた。1 例を挙げると、TP-G 2g 静注投与後の骨盤死腔浸出液中濃度は 2 時間後に 30.0 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、9 時間後には 8.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、TP-G 投与前の分離菌は *Bacteroides fragilis* および *E. coli* でともに 10^4 cells/ml 程度であったが、9 時間後には *Bacteroides fragilis* 10^2 cells/ml および *E. coli* 10^3 cells/ml レベルに減少していた。なお、TP-G の MIC は *Bacteroides fragilis* 6.25 $\mu\text{g/ml}$ および *E. coli* 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

21. 細菌性肺炎および肺化膿症を対象とする SCE-963 の臨床評価

Cefazolin を対照とする二重盲検比較試験

SCE-963 呼吸器感染症研究班

松本慶蔵・斎藤 玲・志摩 清・加藤康道
松井克彦・中山一朗・富沢磨須美・木下与四男
小坂志朗・金子善郎・山崎紀一・金沢知博
高橋 寛・馬場英行・林 雅人・伊藤政志
光井庄太郎・伊藤隆司・吉田 司・高杉良吉
滝島 任・荒井澄夫・工藤国夫・鈴木隆一郎
中村 隆・立木 楷・横山紘一・飯野正典
後藤興治・木村久男・滝沢敬夫・大谷信夫
沢江義郎・嘉村末男・武内玄信・中原典彦
長沢健一・岩崎 栄・徳臣晴比古・下村建二
三嶋 功・賀来隆二・勝田和夫・赤塚 譲
竹迫良雄・弘 雍正・立石徳隆・金子定邦
野津手晴男

目的；SCE-963 (SCE) が1日 2g 投与で肺炎および肺化膿症に有効であることは、すでに本年の第 26 回日本化学療法学会総会で報告した。今回 SCE の細菌性肺炎および肺化膿症に対する臨床上的有用性、すなわち臨床効果と副作用を Cefazolin (CEZ) と比較して評価するため、二重盲検法による比較試験を行なったので報告する。

対象および方法；対象は年令 16 才以上の中等症以上の肺炎または肺化膿症で、有効性・安全性の評価が可能なものとした。

SCE は1日 2g, CEZ は1日 4g を2回に分けて、約 1 時間の点滴静注により原則として 14 日間投与した。効果判定は主として総合臨床効果、点数化による判定を行ない、細菌学的効果も可能な限り実施した。

結果；総症例 123 例中効果判定可能症例 101 例を解析対象とした。背景因子については問題となる偏りは認められなかった。総合臨床効果では、SCE 群著効 20 例、有効 25 例、やや有効 3 例で無効例はなく、有効率 94% で、CEZ 群著効 12 例、有効 28 例、やや有効 9 例、無効 4 例で有効率 75% で有意に SCE 群が CEZ 群よりすぐれるという結果であった。点数化による臨床効果においても、ほぼ同様の結果で、有意に SCE 群のほうがすぐれていた。副作用は SCE 群 6 例、CEZ 群 14 例に認められ、概括安全度の解析結果では、SCE 群が CEZ 群より安全性が高い傾向 ($p < 0.1$) を認めた。

上記のように SCE が CEZ よりもすぐれる理由について若干の考察を行ない、肺炎および肺化膿症に対し

て、SCE は CEZ の 1/2 量で、CEZ より有用性の高い薬剤であると結論された。

22. 術後感染症に対する SCE-963 と cefazolin の比較試験

SCZ 比較試験班

由 良 二 郎

名古屋市立大学第一外科

川畑徳幸・白羽弥右衛門

芦原病院外科

目的；SCE-963 は新しい注射用セファロsporin 剤である。そのグラム陰性菌に対する抗菌力は、従来のセファロsporin 剤より数倍強く、かつ抗菌スペクトルは *Enterobacter*, *Citrobacter*, indole 陽性 *Proteus* にまで拡大されている。

今回、国内外科 51 施設が協同して、グラム陰性菌の分離頻度が高い術後感染症に対する本剤の治療効果、安全性について CEZ を対照薬とする比較試験を行なったので、その結果を代表してここに報告する。

対象および方法；年令 16 才以上で、全身療法を必要とした中等症以上の術後創感染 (A 層) および術後限局性腹膜炎あるいは術後死腔感染 (B 層) 例で、試験薬または対照薬剤以外の抗菌性化学療法剤が無効であった症例を対象とした。SCE-963 は1日 2g, CEZ は1日 4g を2回に分け、それぞれ約 1 時間で点滴静注し、A 層例には 7 日間、B 層例には 14 日間投与した。臨床効果は、局所所見、腹部所見および全身症状の改善度から判定した。

結果；総症例 215 例中、プロトコル適合症例 168 例について、その臨床効果を判定したところ、有効率は A 層の SCE-963 投与群 89.1% (41/46), CEZ 投与群 67.4% (29/43) となり、有効率については有意の差が見出された。B 層の有効率は、SCE-963 群 81.6% (31/38), CEZ 群 70.7% (29/41) であった。なお、副作用は、CEZ 群において発疹の頻度が高いようであった。

さらに、層別解析の結果を含め、試験の方法論等を中心に報告する。

23. Cefotiam (SCE 963) の慢性複雑性尿路感染症に対する二重盲検法による Cefazolin (CEZ) との比較成績

百瀬俊郎・熊沢浄一
九州大学泌尿器科

石神襄次・三田俊彦
神戸大学泌尿器科

Cefotiam (以下 SCE 963) は武田薬品中央研究所で開発されたグラム陰性菌へ強い抗菌力を有する注射用セファロスポリン剤である。本剤の有効性, 安全性および有用性を評価する目的で, 慢性複雑性尿路感染症に対して CEZ を対照薬とした二重盲検比較試験を実施したのでその成績を報告する。

対象は年令 16 才以上の尿中白血球 1 視野 10 個以上, 尿中細菌 10^4 個以上の慢性複雑性尿路感染症とした。投与薬剤は SCE 963 1日 2g と CEZ 1日 4g であり, 朝, 夕 2 回にわけ 1 時間の点滴静注により投与した。投与期間は 5 日間とし, 効果判定は UTI 薬効評価基準にもとづき, それに主治医の主観的な治療効果および有用性判定も加えた。

総症例数は SCE 963 群 95 例, CEZ 群 96 例であり, 両群間の背景は等質であった。

全症例を一括した総合臨床効果, 有用性判定では SCE 963 群がややすぐれており, SCE 963 群の膿尿の改善率は CEZ 群に比し高い傾向を示した。層別解析では, ほとんどの層について SCE 963 群は CEZ 群よりもすぐれており, とくに前立腺術後感染症群の膿尿の改善率において SCE 963 群が有意にすぐれていた。細菌学的検討ではエンテロバクター, シトロバクターの消失率において SCE 963 群が高かった。副作用および一般臨床検査値の変動例は SCE 963 群 6 例 (6.3%), CEZ 群 8 例 (8.3%) で, 重篤なものはない。

以上から SCE 963 は慢性複雑性尿路感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられた。

24. 慢性気道感染症から分離した *Haemophilus aphrophilus* の β -lactamase 産生能

堀内信宏・重野芳輝・長沢達郎・朝長昭光
藤田紀代・広田正毅・中富昌夫・那須勝
齋藤厚・原耕平

長崎大学医学部第 2 内科

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋・林愛
長崎大学医学部中検

Haemophilus influenzae の β -lactamase 産生による ABPC 耐性株の増加が欧米で指摘されているが, 我国でも本年 4 月の本学会総会ではじめてその報告がなされた。一方, *Haemophilus aphrophilus* (*H. aphrophilus*) はその分離頻度も極めて少ないことから耐性菌の報告はなされていない。我々は長期間観察している慢性気管支炎患者から 1 年以上にもわたり, *H. aphrophilus* を分離し, 気道感染菌としての意義を充分に確認しえたが, 本菌は ABPC をはじめとして多くの抗生剤に耐性で難治性であった。本菌の β -lactamase 産生能と β -lactam 系抗生剤に対する感受性について報告した。

MIC 測定は DST を基礎培地とした FILDES の消化血液寒天培地を用いた。特種菌量は 10^8 /ml と 10^9 /ml の両者で行ない, 使用薬剤は ABPC, CBPC, CER, CEZ などの β -lactam 系抗生剤の他, EM, LCM, KM, AKM, GM, TOB, CP, NA, SMX-TMP についても検討した。 β -lactam 系抗生剤や LCM, CP, SMX-TMP においては $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示した。また EM, KM, AKM, GM, TOB, NA も $12.5\sim 25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。このように被検 *H. aphrophilus* は β -lactamase 産生株であることは十分に示唆されたが, それを確認するためにヨード法および生物学的測定法により検討を加えた。CATLIN による rapid iodometric method により本症例から分離された *H. aphrophilus* では β -lactamase の存在が認められた。次に生物学的測定を行った。酵素粗液を用いての薬剤の不活化測定は PCG, ABPC, SBPC, CET, CER, CEZ の 6 種の抗生剤について検討し, 酵素希釈濃度により β -lactamase 活性度を表した。本症例の昭 53 年 2 月 13 日分離株での β -lactamase 活性は, ABPC, CET, CER では $10\sim 100$ 倍に, PCG, SBPC では $100\sim 1,000$ 倍に, CEZ では $1,000\sim 10,000$ 倍にみられた。本症例の 3 月 10 日分離株においても SBPC では $1,000\sim 10,000$ 倍にみられ, 他の抗生剤は $100\sim 1,000$ 倍にみられ, とともに β -lactamase 活性が認められた。なお *H. aphrophilus* が分離された他

症例では、ヨード法、生物学的測定のいずれにおいても β -lactamase は認められなかった。

25. 嫌気性菌の産生する β -lactamase II

β -lactamase 活性におよぼす諸因子の検討

村田加寿美・甲畑俊郎・江崎孝行・小林とよ子
渡辺 泉・二宮敬宇・鈴木祥一郎

岐大医, 微生物

渡辺邦友・上野一恵

岐大医, 嫌気性菌実験施設

臨床材料から分離された *B. fragilis* 15 株を用いて、種々の β -lactam 系抗生剤に対する β -lactamase 活性を、本年 6 月の日本化学療法学会総会において報告した。

今回はその 15 株のうち CET に対する β -lactamase 活性が CEZ より高い 1 株 (V 284-3 株) と CET に対する β -lactamase 活性が CEZ より低い 1 株 (V 328-1 株) の 2 株を用いて、嫌気培養法、培養温度、培養時間による β -lactamase 産生への影響を検討した。

(1) 嫌気培養法による影響

2 株のいずれにおいても、Anaerobic glove box 法、Gas pak 法、Steel-wool 法の 3 つの間での大きな差は認められなかった。

(2) 培養温度による影響

V 284-3 株では、25°C, 30°C, 37°C 培養では 30°C, 37°C 培養菌にわずかに β -lactamase 活性値が高かった。また V 328-1 株では 25°C 培養菌が酵素活性が最高値で、30°C, 37°C と温度が上がるにつれて β -lactamase 活性は急激に減弱した。

(3) 培養時間による影響

V 284-3 株では 12 時間で β -lactamase 活性はピークに達し、V 328-1 株では 8 時間でピークに達した。

26. 混合感染症における血中抗体価の検討

とくにカテーテル留置症例について

堀江正宣・前田真一・清水保夫
河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

慢性カテーテル留置患者にみられる混合感染症の実体については現在のところ、不明な点が多く、とくに混合感染症から分離される菌が全て等しく起炎菌になり得ているかどうかという点は非常に興味深い問題である。今回は主として血中抗体価を測定することによって、混合

感染症の意義を若干検討してみた。

方法は、尿中検出菌に対する抗体価を人 O 型新鮮血球を用いた Indirect hemagglutination 法により、抗原抽出は加熱法 (100°C 120 分) に基づいた。以上の方法により次の知見を得た。

(1) 血中抗体価は高抗体価をとる傾向にあるものと低抗体価をとるものがあるように菌種間でやや差を認めた。すなわち、*E. coli*, *Citrobacter*, *Serratia* では、最高血中抗体価の平均が 1024 以上を示し、*P. aeruginosa* も比較的高抗体価を示した。反対に NF-GNR, *S. faecalis* は低抗体価を示した。

(2) カテーテル留置部位別検討では、上部尿路留置が一番高く、次いで尿道留置、下部尿路留置の順であった。

(3) 菌量と抗体価の関係は必ずしも明らかではないが、菌量の増加と共に高抗体価をとる傾向を認めた。また反面、充分な菌量にもかかわらず抗体価が低いものも散見された。(4) 薬剤耐性による抗体価の差は認めなかった。(5) Overnight culture 後に患者血清を加えた間接蛍光抗体法による分離菌別の R-ACB (仮称 Remaked ACB) の観察では、今回の検討では、全例陽性で血中抗体価との間に相関を認めなかった。(6) 血中抗体価の推移については、抗体価の上昇様式に、急増型と漸増型があるように思われた。(3) (5) (6) については今後の検討が必要であると考えている。

27. 複雑性腎盂腎炎における Antibody coated bacteria の意義

湯浅正明・上間健造・藤村宣夫・黒川一男
徳島大学泌尿器科

近年尿路感染症における Antibody coated bacteria (ACB) の存在が注目され感染部位の診断法として多くの報告がなされている。ACB とは、細菌抗原と生体内で産生された菌種特異性を有する免疫グロブリンとが反応した結果であると考えられるが、一方腎盂腎炎では尿中に多量の免疫グロブリンが存在するといわれており ACB における抗体と密接な関連を有すると考えられる。我々は、同一患者の尿中分離菌と免疫グロブリンとで ACB を作製しうることを見出し、このことを用いて複雑性腎盂腎炎 (腎膿、尿管皮膚膿) の混合感染症例において、個々の菌種における生体側の免疫応答状態を検討した。

蛍光染色法は THOMAS らの方法に準じ、fluorescein 標識抗ヒト IgG を用いた。

22 検体中、菌 2 種類 10, 3 種類 10, 4 種類 2 検体であり、1 種類だけ ACB となったのは 10 検体、全ての菌が ACB となったのは 10 検体であった。これらの結

果を直接混合感染か混合汚染かの問題に結びつけるわけにはゆかないが、その一端を示すものと思われる。

28. 感染を合併した重症熱傷における液性免疫の変動について

安藤正英・安藤幸穂

長野県厚生連佐久総合病院形成外科

由良二郎・石川 周

名古屋市立大学医学部第1外科

目的

1970年 ANDREW らは、熱傷患者の血清免疫グロブリンの変動に着目し、 γ -globulin は受傷後数時間は正常であるが、その後急速に低下、48時間で最低となり、この低下は、熱傷創からの滲出によるものと報告した。

方法

われわれは、Hyland immunoplate technique にしたがって、液性免疫を定量し、他の外科的手術例における変動を対照として選び、両者間の値の差を測定した。血中免疫グロブリンの値は、成人と小児とにおいて、差が認められるため、2者に分類して比較した。

結果

成人の30%以上の熱傷例における、血中IgGの変動は、受傷後24~48時間で急激に低下、4週後に正常に復する。この過程は、植皮術等の外科療法によってほとんど影響されない。これを胆道感染を伴った症例と比較すると、IgGが極めて低く、類似した感染症であっても、熱傷の感染と胆道感染では異なった傾向を示すことが判明した。対照の胃潰瘍手術例と熱傷とは同様の変動が認められた。またIgM, IgAは、IgGと同様に、受傷時急激に低下するが、1~2週で正常に復し、対照とはほぼ同様の経過を示した。

小児では、形成外科手術例をcontrolとし、10%以上の熱傷と、5%以下の熱傷を比較した。IgGは成人とほとんど同じであるが、重症、軽症熱傷間には、値の差はあるが類似した変動が認められ、回復は成人より早く、この傾向はIgMも同様である。IgAはcontrolと軽症間に差はないが、重症例で急激な低下後に上昇し、2~5週に至るまで高値が認められた。

結論

成人・小児のいずれにおいても、熱傷受傷後24~48時間に、急激な免疫グロブリン(IgG, IgM, IgA)の低下があり、その後徐々に回復するが、この過程は、ひき続き施行される外科的処置によっては、ほとんど影響されない。

29. 抗生物質添加時における白血球食菌能について

とくに Cefaclor と Cephalixin の比較

高島俊夫・広松憲二・田吹和雄・西村忠夫

大阪小児科

非特異的感染防御機構である白血球食菌系にセファクロール(CCL)、セファレキシン(CEX)が添加された場合、その最終的殺菌効果にどのような変化がみられるかをヒト白血球を用いて検討した。実験方法はQUIEらの方法をModifyした。

大腸菌に1/2MICのCCLとCEXを添加した場合培養後2時間、4時間ともに残存生菌数に差はみられないが、白血球単独添加時より殺菌作用はすぐれていた。添加濃度を1MICにすると2時間、4時間培養ともヒト白血球+CCLが最も強い殺菌作用を示した。肺炎桿菌の場合も1/2MICではCCLとCEXの間に差はみられず1MICでは4時間培養でヒト白血球+CCLが最も強い殺菌作用を示した。

4時間目をチェックポイントとして両薬剤濃度と殺菌効果の関係を新鮮ブール血清添加でみると、大腸菌の場合1MIC、1/2MICにおいてCCLがCEXより優れた殺菌効果があるが、1/4MIC、1/8MICでは両者間に差はみられなかった。同様の実験を肺炎桿菌で行うと1MIC添加時はCCLがCEXより殺菌効果がすぐれていたが、1/2MIC以下では両薬剤間に差はなかった。

被検菌で添加血清を吸収して同様の検討を行うと、大腸菌、肺炎桿菌ともにCCLがCEXより明らかに優れた殺菌効果を示した。

被検菌に β -lactamase産生株を用いて同様の実験を行うと、 β -lactamase産生大腸菌の場合4時間培養では非産生株の場合は1/2MICにおいてみられた差がこの場合はみられず、1MICだけに差がみられた。さらに培養時間を6時間に延ばすと、4時間目までみられた両薬剤間の殺菌効果の差はみられなくなった。 β -lactamase産生肺炎桿菌を用いた場合、4時間培養では前回の非産生株とほとんど同様の結果で両薬剤の差は1MICだけにみられたが6時間培養までみると、CCL, CEXとの間に差はみられなくなった。このことはCCLがCEXより β -lactamaseの影響をうけやすいことを示すのかもしれないが、今後さらに β -lactamase産生の面からもこの点をチェックし、薬剤接触時間との関係等も検討したい。

30. 各種抗生剤の白血球遊走能に及ぼす影響 (agarose plate 法) 第1報

黒田泰二・守殿貞夫・石神襄次

神戸大学泌尿器科

中尾実信

神戸大学第3内科

三田俊彦

姫路赤十字病院泌尿器科

目的

われわれは、抗生剤の感染防御機構に及ぼす影響を、白血球機能の first step として重要な chemotaxis をとりあげ、従来の BOXDEN らによるミリポアフィルターを用いた方法より、簡便な agarose plate 法にて検討したので報告する。

対象

20 才代から 70 才代まで、各年代 5 人ずつの健康成人、計 30 人を対象とし、採取した白血球を実験に供した。

方法

ROBERT D. NELSON の方法に準じ、agarose plate を作製し、ステンレスパンチ ($\phi 3$ mm) で well を直線上に 3 mm 間隔で 3 つ作り、放射状に 6 か所作製。中央の well に $5 \times 10^5/10 \mu\text{l}$ に調製した白血球浮遊液 $9 \mu\text{l}$ と、CBPC, CER, GM, TC, CP, の各薬剤をそれぞれ 0.39, 3.12, 25, 100, 500 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に調製し、その各濃度の抗生剤 $1 \mu\text{l}$ とを注入。外側 well には *E. coli* NIHJ JC-1 株から作製した遊走因子、内側 well には HANKS 液を注入。37°C ふらん器内に 2 時間放置し、メタノール洗浄、ホルマリン固定、ライト染色した後、遊走した細胞の距離を $\times 40$ 顕微鏡下にて測定した。測定に際し、遊走因子に向け遊走するものを positive chemotaxis, HANKS 液へのそれを negative chemotaxis (random mobility) とした。なお control として中央の well に抗生剤無注入時の chemotaxis を測定した。

結果

年代別では 50 才~60 才代より高齢者に positive および negative chemotaxis の軽度低下がみられた。control に比し、薬剤注入時では CBPC, CER, GM での positive および negative chemotaxis は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で低下傾向を示し、TC でのそれは 3.12~100 $\mu\text{g/ml}$ で著明に低下したが、500 $\mu\text{g/ml}$ ではやや増加傾向がみられた。CP では 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上で低下が認められた。

まとめ

蛋白合成阻害剤である TC, CP は共に走化性反応を著明に抑制したが、GM では緩徐であった。今後尿路感染症においてこれら 5 薬剤の白血球遊走反応に及ぼす影響を検討していきたい。

31. 癌患者における 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil の組織内濃度について

中村 孝・橋本伊久雄・三上二郎

天使病院外科

戸次英一・平沢貞子・阿部 弘

同 内科

葛西洋一・中西昌美・沢田康夫

北大第一外科

癌手術患者に 1-(2-terahydrofuryl)-5-fluorouracil の内服剤を 36 例、静注剤を 18 例に用い、術前または術中 800 mg を投与し、切除した各臓器組織内の濃度を測定した。さらに術後患者の内服剤投与による吸収状態の検索を 20 例について行なった。使用薬剤は FH (三井製薬) のカプセルおよび細粒、F-5 FU (台糖ファイザー) のカプセルおよび静注剤である。濃度測定は藤田の方法に準じ、これらの研究所にて行なった。

<結果> 1) 癌組織内濃度はカプセルよりも細粒が高く、静注剤ではさらに高値を認めた。また吸収もカプセルよりも細粒が速やかである。2) 癌腫中心部濃度は周辺より高い傾向があり、正常組織はさらに低値をしめすものが多い。この傾向は乳癌で著明であった。3) 癌の種類では Scirrhus および未分化型の癌腫内濃度は分化型に比して低値をしめす。4) 良性疾患では腫瘍組織内濃度は低く、とくに 5-FU 値は測定限界以下のものが多い。5) 静注剤において、単独使用群よりも、Urokinase 併用群が癌組織内濃度の高値をしめし、とくに 5-FU に高値を認めるが、正常組織での 5-FU はむしろ低値をしめした。6) 静注剤による乳房切断時の皮下脂肪内濃度動態は静注開始後 2 分で測定可能となり、静注終了後 5 分でピークに達し、30 分で減少に向った。しかし癌組織では 1 時間値にても高値を持續しており、2~3 時間の観察では減少傾向の動態を測定できなかった。7) 術後、外来通院患者中、切除不能例および再発例では血中濃度は高値をしめし、治療切除患者にて再発予防の目的で内服させている患者および副作用の強い患者の血中濃度は、とくに 5-FU において低値をしめした。

32. 5-FU と FD-1 の細胞内局在について

藤本二郎・立岡寿比古・大鶴 実・小林一郎
植松昌雄・天方大弼・高井新一郎・東 弘
神前五郎

大阪大第2外科

試験管内発癌により発生した C3H マウスの可移植性腹水腫瘍(藤本; JNCI, 1973) を用い *in vivo* において腫瘍細胞を ^3H 標識の 5-FU (以下 FU と略) あるいはその誘導体 FD-1 (FD と略) でラベルした。そしてその細胞の塗抹標本からオートラジオグラム (ARG と略) を作製し FU と FD の細胞内局在を検討した。

^3H -FU (比放射能 6.5 mCi/mmol) でラベルした腫瘍細胞の塗抹標本を *n*-hexane で前処置しておいてから dipping 法により ARG を作製した。この ARG を methylgreen-pyronin 染色して検鏡した。 ^3H -FU 投与後 1 時間では銀粒子は核内に見られるが、そのほとんどが核小体に一致して認められた。 ^3H -FU 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、FU は核小体のリボゾーム RNA 前駆体に取り込まれると考えられる。そして FU を取り込んだリボゾーム RNA と考えられるものは細胞質へ移動し、リボゾームに入るのではないかと推定される。

^3H -FD (比放射能 4.8 mCi/mmol) でラベルした腫瘍細胞の塗抹標本について、wire loop 法による乾燥剤刺適用を行い ARG を作製した場合は、 ^3H -FD の投与後 18 時間ではじめて核内に銀粒子が認められた。しかし ^3H -FD の投与後に見られる、これらの銀粒子は ^3H -FD そのものとこれに由来する ^3H -FT-207, ^3H -3-FT および ^3H -FU などの活性物質によるものである。クロロホルムに対し FU は不溶であるが FD, FT-207, および 3-FT は可溶であるので、標本をクロロホルムで前処置することにより ^3H -FD, ^3H -FT-207, および ^3H -3-FT を除去したのち ARG を作製した。 ^3H -FD に由来する ^3H -FU による銀粒子は ^3H -FD の投与後やはり 18 時間で、はじめて核内に認められた。したがって FD は FU などの活性物質に転換されてから腫瘍細胞に取り込まれると考えられる。 ^3H -FD でラベルした腫瘍細胞の標本から *n*-hexane 前処置 dipping 法により ARG を作製し、methylgreen-pyronin 染色した場合は ^3H -FD 投与後 8 時間で ^3H -FD 由来の ^3H -FU によると考えられる銀粒子が核小体に一致して認められた。

33. FT-207 腸溶顆粒の血中濃度と臨床使用成績

上田隆美・森本 健・平尾 智
藤本幹夫・酒井克治

大阪市立大学医学部第II外科

今回われわれは、消化器系副作用の軽減を目的として開発された FT-207 腸溶顆粒 (以下、FT-G と略す) を使用する機会を得たので、その血中濃度、臨床効果および副作用について報告する。

FT-G の血中濃度

FT-G 400 mg を、乳癌術後患者 2 名に、空腹時経口投与させ、6 時間後までの血中濃度を測定した。FT-207 として測定されたピーク値は、2 時間後平均 18.77 $\mu\text{g/ml}$ であり、5-FU 濃度値のピークはややおくれ、6 時間後平均 0.040 $\mu\text{g/ml}$ であった。5-FU としては低値ながら比較的長時間の血中から証明された。

FT-G の臨床効果および副作用

今回の対象症例は 18 例であったが、効果判定できた症例は、胃癌 4 例、直腸癌 3 例、乳癌 2 例、肺癌、甲状腺癌およびメラノーマが各々 1 例の 12 例である。副作用は、他剤併用を除外した 16 症例につき検討した。効果判定は、Karnofsky および 癌治療学会効果判定基準に従った。Karnofsky 判定基準では、1-A が 1 例 (直腸癌) 8.3%、0-C が 2 例 (胃癌、メラノーマ) 16.7%、0-B1 例、0-A1 例、0-07 例となり、0-C 以上を有効とすれば、その有効率は 25.0% であった。また、癌治療学会効果判定基準では、軽快 3 例 25.0%、不変 5 例 41.7%、悪化 4 例 33.3% であった。これら有効例は全て初回治療例であり、1 回投与量 1,200 mg 群に多く、効果発現までの総投与量は平均 25g であった。副作用としては、全身倦怠感および肝機能障害が各 1 例に認められたが、とくに消化器系副作用は 1 例もみられず、また血液所見からみても、FT-G による副作用は軽微であった。

34. 抗癌剤胆道内投与の基礎的検討

棚田文雄・水野 勇・宮地洋二
奥村恪郎・由良二郎

名市大第 I 外科教室

胆道系悪性腫瘍は、切除不能例が多く、予後は、極めて不良である。その化学療法に際しても、抗癌剤の全身投与による腫瘍内への薬剤移行量は少なく、薬剤の副作用も重大な問題となる。われわれは、胆道内へ抗癌剤を投与して、直接腫瘍に接触させ、抗腫瘍効果の増大さら

に副作用の軽減を目的として、基礎的な検討を続けている。Adriamycin 5 mg/kg 1 cc に総胆管内注入し、1 時間閉塞し開放して、1 日後、1 週後、2 週後の肝機能を測定したが、生食群と有意の差はなく、組織学的にも、異常なかった。十二指腸にも組織学的に異常はなかった。Adriamycin と細菌培養陰性人胆汁を混合し、37°C で incubate し、Bioassay 法で Adriamycin の活性の変動を見ると、3 時間まで活性を維持するが、6 時間後から著明に不活化されたが生食群も同様に不活化された。次に Adriamycin の組織内における抗腫瘍効果濃度を吉田肉腫腹水腫瘍細胞を用い CO₂ 静置単層培養法により求めると LD₅₀=0.09 µg/ml であった。Adriamycin 5 mg/kg 静注群と 5 mg/kg/ml 総胆管内注入群との組織内濃度を比較検討した。総胆管は完全結紮とし、Spectrofluorometer で測定した。血中濃度では、静注後 10 分で 36 µg/ml となり、以後急激に下降した。総胆管内注入群では 30 分まで 0.4 µg/ml 以下で 1 時間後から徐々に上昇しはじめた。肝組織内濃度では、静注群では 50 µg/g から徐々に下降し、総胆管注入群では 30 µg/g から徐々に上昇した。心組織内濃度では静注群は 30 分後 42 µg/g となり徐々に下降、総胆管内注入では 2 時間まで 0.4 µg/g 以下で以後徐々に上昇した。Adriamycin の最大の副作用である心毒性に関して、適切な注入時間をとれば、静注群よりはるかに軽減されると考えられた。われわれはまだ抗腫瘍剤の総胆管内注入療法は検討中であるが、局所を高濃度一定に保ち、全身への副作用を軽減させ、とくに胆管癌のような、総胆管内腔と接触面の大きい腫瘍にはとくに有効でないかと考えられた。さらに切除率の向上と、延命効果について検討して行くつもりである。

35. 肺癌に対する Neocarzinostatin 療法の検討

大藪泰亮・中田康則・林 恭一
三宅賢一・木村郁郎

岡山大学第 2 内科

胃癌、膵癌などの消化器癌、膀胱癌あるいは白血病などに対する Neocarzinostatin (NCS) の効果が報告されている。動物における組織内分布の検討で、肺には比較的高濃度の NCS が分布することが知られているが、肺癌に対する治験報告は少ない。現在われわれは若干の肺癌症例に本剤の投与を試み、種々の角度から検討を加えているのでその成績を報告したい。NCS は cell cycle の上でいくつかの作用点を有すること、しかも濃度依存性がありそうなこと、尿中排泄がすみやかに血中濃度の持続が短かく、巨大分子であるところから peripheral

compartment への移行が少ないことが類推される、などの諸点を考慮して以下の治療スケジュールで NCS を投与した。すなわち 0.6 mg/kg (30 mg/body) という比較的大量を 5 日間に分割投与 (1 日量 0.12 mg/kg) する方法であり、これを 1 course として毒性の回復を待って、原則として 3 週 1 course の割で治療を加えた。また初回 course で毒性の少ない症例においては次回 course からは投与量を増加した。現在までに 8 例の症例 (扁平上皮癌 5, 腺癌 3) に本療法を実施したが、course dose は最高 1.2 mg/kg (60 mg/body) に達した症例がある。総投与量は最小 25 mg から最大 220 mg (中央値 100 mg) であり、治療効果は扁平上皮癌の 1 例が部分効果、5 例が不変、2 例が増悪と判定された。有効例では投与総量 25 mg で効果が発現し、75 mg で部分効果の評価を得た。3,000/cmm 以下の白血球減少は 3 例に、100,000/cmm 以下の血小板減少は 2 例に出現しただけであり、急性毒性として上部消化器症状が多くの症例にみられたが tolerable であった。

現在症例を重ねて検討するとともに、血中濃度の推移などから、より効果的な投与スケジュールを検討中である。

36. 悪性リンパ腫既治療例における adriamycin, vincristine, ifosfamide, prednisolone 併用療法

林 恭一・大藪泰亮・岡 瞭・豊田勝士
佐藤方春・片岡幹男・近藤 昭・田中通久
木村郁郎

岡山大学第 2 内科

悪性リンパ腫既治療例に対する治療はしばしば困難である。われわれは、再発例あるいは他治療にて完全寛解に導入し得なかった症例に対し、adriamycin, vincristine, ifosfamide, prednisolone 4 剤併用療法 (AVIP 療法) を行なっているので、この成績を報告する。対象は再発例 17 例と完全寛解導入不能例 20 例の計 37 例である。投与法は adriamycin 0.5 mg/kg, vincristine 0.025 mg/kg, ifosfamide 25 mg/kg をそれぞれ週 1 回, prednisolone 1 mg/kg を 1 週間連続隔週投与する方法と、adriamycin 1.2 mg/kg, vincristine 0.03 mg/kg, ifosfamide 50 mg/kg をそれぞれ day 1 に、prednisolone 1 mg/kg を day 1—7 に投与し、3 週を 1 コースとしてくりかえす方法の 2 通りを行なった。両者の効果を総合すると、ホジキン病 5 例中 2 例 (40%)、細網肉腫 22 例中 8 例 (36%) に完全寛解が得られ、その寛解期間はホジキン病 2 例でそれぞれ 6 カ月以上と 37 カ月以上、2 例とも寛解中であり、非ホジキンリンパ

腫では最短 2 カ月から最長 39 カ月以上、中央値 4 カ月で、うち 2 例は 34 カ月以上の長期寛解中である。非ホジキン病例における AVIP 療法開始時からの生存期間は、完全寛解例では最短 3 カ月から最長 40 カ月以上、中央値 13.5 カ月以上で、3 例が 20 カ月以上にわたり生存中であり、非完全寛解例では最短 2 カ月から最長 20 カ月、中央値 5 カ月であった。副作用として、骨髄抑制、脱毛、消化器症状、末梢神経障害が高頻度にみられたが、いずれも tolerable であった。以上から、この治療法は再発例あるいは他治療不応例に対し有用と考えられた。

37. 細菌増殖に及ぼす薬剤濃度と接触時間についての検討

田野吉彦・二木芳人・松島敏春・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科

目的；細菌の増殖に及ぼす薬剤濃度と接触時間について、どのくらいの薬剤濃度およびどのくらいの時間菌と薬剤とを接触させれば細菌増殖に対してより効果的であるかを知る目的で試験管内実験をおこなった。

方法；*Klebsiella* B-54 株および *E. coli* NIHJ JC-2 株を用い、Cephalosporin 系薬剤あるいはアミノ糖系薬剤の一定濃度を 37°C で一定時間接触させた後、生食水で洗浄し薬剤の影響を除去した後、Biophotometer を用いて菌の増殖状況を経時的に観察し再増殖開始時間を求めた。

成績；*Klebsiella* B-54 に対する CEZ の効果は、接触時間が長いほど再増殖開始時間の延長が認められ、8 MIC, 16 MIC 1 時間接触より、4 MIC 4 時間接触のほうが増殖抑制効果が良かった。CS-1170 については、1 MIC 3 時間接触は、4 MIC 1 時間接触に比べて明らかに増殖抑制時間の延長がみられ、1 MIC 3 時間接触と 16 MIC 1 時間接触は、ほぼ同値であった。*E. coli* NIHJ JC-2 に対する CEZ の効果についても接触時間を長くするに従い増殖抑制効果が認められ、8 MIC 4 時間接触は、16 MIC, 32 MIC 1 時間接触より長い増殖抑制効果を認めた。すなわち、*Klebsiella* B-54, *E. coli* NIHJ JC-2 に対する Cephalosporin 系薬剤の効果は、有効濃度を高めるより薬剤接触時間を長くすることにより優れた増殖抑制効果を認めた。*Klebsiella* B-54 に対する GM の効果は、薬剤濃度を高めることにより明らかにより長い増殖抑制効果を認めるが接触時間を長くするほど抑制効果は良く、2 MIC 1 時間接触より 1 MIC 2 時間接触のほうがより長い増殖抑制時間を認め、1 MIC 3 時間と 4 MIC 1 時間接触とはほぼ同等の値であった。DKB について同様に検討したが、GM と同様の結果が得られ

ず、同じアミノ糖系薬剤でも薬剤間で異なるのかどうか今後検討したい。*Klebsiella* B-54, *E. coli* NIHJ JC-2 に対する CEZ と GM の併用効果についても検討したが、併用効果は認められなかった。

38. *Haemophilus* 属菌の MIC 測定における基礎培地の検討

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

重野芳輝・堀内信宏・中富昌夫
齋藤 厚・原 耕平
同 第二内科

Haemophilus 属菌、とくに *H. influenzae* は、気管支拡張症や、慢性気管支炎、慢性びまん性汎細気などに併発した気道感染に関与し、重要な役割を演じていることは衆知のとおりである。近年本菌の ABPC 耐性株が目ざされ、2, 3 の報告が本邦でもなされている。しかし、本邦においては、本菌属の MIC 測定の標準法がなく、測定に用いる基礎培地はまちまちである。私達はこのような見地から基礎培地の統一をはかる目的で、現在 *Haemophilus* 用に使用される培地を用いて MIC を測定し、若干の知見を得たのでその結果について報告した。

[材料および方法]

被検株は、各種臨床材料から分離した *H. influenzae* 39 株、*H. parainfluenzae* 56 株 (含 *H. parahaemolyticus*)、*H. haemolyticus* 4 株、*H. aphrophilus* 1 株、*H. paraphrophilus* 3 株、*H. segnis* 5 株の 6 菌種 108 株を用い、使用薬剤は、EM, CP, MNC, CEZ, CEX, CCL, ABPC, SBPC, GM, AMK, の 10 薬剤を用いた。

基礎培地は FILDERS の消化血液寒天培地 (基礎培地、TSA, BHIA, NHM, MH, DST)、チョコレート寒天培地 (基礎培地；TSA, MH)、5% ウサギ血液加 TSA 寒天培地、5% 綿羊血液加 NHM 寒天培地の 9 培地を用い、接種菌量は 10^6 cells/ml で行なった。

[結果]

各種薬剤において基礎培地によって成績にバラツキがみられ、MIC 分布の低い培地から順にまとめると、EM では、 $BHI \leq TSA \approx DST \approx MHA < NHM$, CP では $TSA \approx BHI \approx DST \approx MHA \leq NHM$, GM, AMK では $DST \approx MHA < TSA \approx BHI < NHM$, MNC では $BHI < TSA \approx MHA \leq DST < NHM$, CEX, CCL, CEZ では、 $BHI \approx TSA \leq DST \approx MHA \leq NHM$, ABPC, CBPC では $BHI \leq TSA \approx MHA \leq DST < NHM$ の順で MIC は右寄りに分布し

た。アメリカでは本菌属の菌種の MIC 測定の標準法として、培地中の金属イオン、とくに、 Mg^{++} イオンの濃度を規制した MÜLLER HINTON Agar に Hemin および NAD を添加した培地が推奨されているが、私達の成績でも 5% に Fildes 消化血液を加えた MHA または DST 寒天培地が他の培地に比較して安定した成績が得られ、本菌の MIC 測定の基礎培地として推奨できるものと思われた。

39. 緑膿菌とセラチアに対する Minomycin の抗菌力および臨床効果の検討

高本 均・鎌田日出男・平野 学
近藤捷嘉・荒木 徹・大森弘之
岡山大学泌尿器科

(目的) 最近当科における *Pseudomonas* sp. と *Serratia* sp. の disc 感受性が良い。そこでこれら菌種に対する Minomycin (MINO) の効果を基礎的、臨床的に検討した。(対象および方法) ① 1978 年 1~9 月までの尿路生殖器感染症由来の *P. sp.* 180 株 (*P. aeruginosa* 170 株) と *Serratia* sp. 110 株の各種化学療法剤に対する感受性率 (disc 11 以上)。② *P. sp.* (1973~78 年) および *Serratia* sp. (1976~78 年) の年次別感受性率。③ *P. aeruginosa* 51 株と *Serratia* sp. 40 株の MINO と GM に対する感受性相関。④ 健康成人男子 2 名の MINO 100 mg 2 時間点滴での血中、尿中濃度。⑤ 点滴静注用ミノマイシン 200 mg/day, 5~7 日間点滴投与における複雑性尿路感染症 (*P. aeruginosa* 感染 8 例, *Serratia* sp. 感染 7 例) に対する効果, および投与前、後分離菌に対する MINO と GM の MIC と disc 感受性との相関。(結果) ① MINO は *P. sp.* の 78.5% の株に感受性あり, TOB, GM より良い。*Serratia* では 53.2% に感受性あり, AMK, GM より良好。② MINO と TC に対し *P. sp.* の感受性株が最近 2 年間に急増している。*Serratia* sp. はやや下降傾向にあるものの 50% 以上の株が感受性あり。③ MINO は GM より劣り, *P. aeruginosa* は全株 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上, *Serratia* sp. は 40 株中 24 株が 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。④ 血中濃度は 2 時間目がピークで平均 1.37 $\mu\text{g/ml}$, 尿中濃度は 4~6 時間がピークで平均 12.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。⑤ *P. aeruginosa* 感染 8 例中有効 2 例, 無効 6 例。*Serratia* sp. 感染 7 例中著効 1 例, 有効 1 例, 無効 5 例。*P. aeruginosa* 8 株の disc 感受性は全て 11 以上で, そのうち 4 株が消失あるいは減少。*Serratia* sp. は 7 株中 3 株が 11 以上の感受性で, そのうち 2 株が消失, 減少した。MINO に対し *P. aer-*

uginosa の 11 感受性株は 25~50 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, disc から求められる MIC 値とずれを認めた。一方, MINO に対する *Serratia* sp. および GM に対する *P. aeruginosa* と *Serratia* sp. の disc 感受性と MIC はよく一致していた。

40. 当院における尿からの分離菌種に関する 2,3 の検討

藤原 徹・小林 裕
神戸市立中央市民病院小児科

松井幸子・西川千歳
同 看護科

寺本忠司・貫名正文・小出道夫
神戸市環境保健研究所

(目的) 尿路感染起炎菌の種類は患者のもつ種々の条件で異なる。そのうち患者の年齢, 外来・入院別, 病棟の性格等との関連につき検討した。

(対象) 昭和 52 年 1~12 月までの尿培養検体で菌数が $1 \times 10^4/\text{ml}$ 以上およびそれに相当すると考えられる塗抹で菌多数のものを陽性検体とし各種条件別に比較検討した。

(結果) 外来での分離菌を成人と小児とで比較すると成人のほうが小児よりも菌種がやや多いが, いずれも大部分が *E. coli* で成人 74.3%, 小児 64.4% であった。入院での菌を成人と小児とで比較すると, 外来に比べ *E. coli* の減少と菌の多様化がみられ, 成人にその傾向が著明であった。小児における入院菌は大部分が外来治療困難な尿路感染を入院させたもので, 入院の菌も外来と同じく一般社会で獲得したものである。一方, 成人では尿路感染で入院することは少なく, 入院の菌は大部分が入院後に獲得した菌である。成人について外来と入院とを比較すると, 入院のほうで *E. coli* 以外の菌の頻度が高く菌種も多様で外来で分離されない *P. aeruginosa* が認められた。そこで成人での入院の菌の多様性について産婦人科病棟と脳出血や血液疾患の多い A-内科病棟をとりあげ検討すると, 菌の分布は産婦人科病棟では *E. coli*, 内科病棟では *P. aeruginosa* が第 1 位であった。*P. aeruginosa* が検出された患者の病室と菌分離時期を調べたが, これらの病棟で *P. aeruginosa* による特別な汚染が起ったものではなかった。留置カテーテルの関与では両病棟あわせ *P. aeruginosa* 分離患者 15 名中 11 名が留置例であった。抗生剤使用状況は A-内科病棟のほうが使用量は多量であるが, CBPC, SBPC にとくに差がみられた。以上の結果, 成人における外来と入院での分離菌の違いは, 成人と小児という年令的要因よ

りも、各病棟での抗生剤使用状況、病棟の性格等の環境的要因がより大きく関与していると思われた。

41. 九州大学泌尿器科における尿路分離菌の年次的変遷 (第9報)

水之江義充・中牟田誠一
熊沢浄一・百瀬俊郎
九州大学泌尿器科

尿路感染症の治療に際しては宿主側に関しても考慮しなければならないが、まずその起炎菌の変化に対する認識が重要である。われわれはすでに1959年から8回にわたり起炎菌の分類とその薬剤感受性について報告してきた。

今回は第9報として1977年度の外来・入院患者の尿路分離菌について前回までの成績と比較しその変遷について報告する。

1977年1月から12月までの1年間に当科外来に受診、あるいは入院し、尿路感染症と診断されるか、それを予測された患者の一部を対象とした。外来患者の尿中分離は254株でこのうち球菌系は14.9%、桿菌系は85.1%であり近年桿菌系の分離率が増加して来たが、ここ数年はほぼ横這状態にある。このうち、大腸菌、変形菌、緑膿菌が各々20~22%程度、そのほかは腸球菌、クレブシエラ、セラチア、アシネトバクターが各々数%ずつ分離された。

入院患者の尿中分離は425株で、1971年から1977年まで年度別に調べたが、著明な変化はセラチアが1973年から増加してきたことと、アルカリ糞便菌が減少して見られなくなったことである。他の菌種については分離頻度はほぼこの7年間で変化はないようである。

各種化学療法剤に対する感受性率では、全体的に外来のほうが入院に比べて感受性率が高く、セラチア、変形菌に対するGMの感受性率の低下が目立った。今回初めて統計をとったSTが大腸菌、変形菌、エンテロバクターにかなりの感受性を示しているのが興味深く思われた。

42. 尿路感染症における *S. faecalis* の臨床的意義についての統計的考察

説田 修・前田真一・長谷川義和・清水保夫
岐阜大学泌尿器科

1975年から1977年の3年間の外来および入院患者における尿路感染症について統計的考察を行い、*S. faecalis* の病原的意義を検討した。

その結果、*S. faecalis* は急性症よりも慢性症、慢性症でも外来症例よりは入院症例において分離頻度が高くなり、入院の慢性症例では15.8%で、*E. coli* の15.0%、NF-GNRの15.5%を抜いて1位であった。また、全分離株中に占める混合感染株の比率は72.8%で、分離頻度の高い7菌種 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, NF-GNR, *S. epidermidis*, *S. faecalis*) のうち *S. faecalis* が群を抜いて高かった。

また、その発生について、われわれの検討した範囲内では集団発生はなく、季節的には2月および7月に多かったが、全菌種でもほぼ同様の傾向であった。また、*P. aeruginosa* と比較して検討したところ、抗生剤の多種使用例やカテーテル留置と関係のある症例に多い点は共通していたが、抗生剤・カテーテル留置と関係のない症例にも発生が見られたのが特徴であった。さらに、先行感染菌・混合感染菌としては *E. coli* が多く、感染持続期間は約2週間以内で、*P. aeruginosa* より菌交代を起しやすく、交代菌としてはNF-GNRの比率が高いこと等がうかがわれた。

また、病原性については判定が難しいが、菌の消失と膿尿の改善との間に正の相関関係が見られること、および、*P. aeruginosa* では熱発例9例のうち、単独感染の5例で38°C以上の熱発が見られたのに比し、*S. faecalis* の熱発例12例では、38°C以上の熱発例がなかったことから、病原性は臨床的に存在するが、*P. aeruginosa* に比し軽度であろうと考えられた。

43. 急性咽頭炎と急性化膿性中耳炎の合併症における各病巣の原因菌と抗生剤感受性について

栗山一夫・馬場広太郎
奥沢裕二・古内一郎
独協医科大学耳鼻咽喉科

化膿性中耳炎と咽頭感染症の原因菌については、耳管の介在によって連絡しているということのほか、以前は細菌の検索技術が充分発達していなかったこともあって、多くの症例で原因菌の一致をみた。

しかし最近では広域抗菌剤の多用や、免疫抑制剤による影響、さらには以上の理由にも起因する検出菌種の多様化も加わって、原因菌の不一致例にしばしば遭遇する。

そこで今回は、原因菌と思われるものの一一致例を、耳漏と扁桃上窩から採取した粘液について検討した。

なお局所治療は、耳漏については滅菌綿棒による清拭と乾ガーゼ挿入にとどめ、薬剤の全身投与による経過観察だけを行なった。

その結果、咽頭では炎症症状の消褪や菌の陰性化をみる例も多く、ほぼ満足すべき結果が得られたが、耳漏については減少傾向こそみられたものの、完全停止は1例もなく、薬剤全身投与終了後もなお充分炎症状態を持続するに足る菌量の検出例をしばしば経験した。

したがって、解剖学的にみて血管分布の少ない骨性器官である中耳の病変に対しては、抗菌剤の全身投与に併せて、局所投与の必要であることを痛感した。

44. 小児臨床由来緑膿菌の様相

広松憲二・高島俊夫・田吹和雄・西村忠史

大阪医大小児科

今回演者らは1976年から本年にいたる臨床由来緑膿菌について血清型別、Protease, Elastase 産生能の検討を行ない、さらに抗緑膿菌抗生物質感受性についても測定を行なったので報告する。

対象は1976年7月から1978年11月までに分離された緑膿菌150株で、方法は感受性測定は日本化学療法学会標準法に準じて行ない、対照薬剤はGM, TOB, AMK, DKB および CBPC を用いた。血清型別、Protease, Elastase 産生能は緑膿菌研究会の方法にて行なった。

感受性については、 10^8 /ml 菌液接種では感受性ピークは GM 1.56 μ g/ml, TOB 0.78 μ g/ml, AMK 3.13

μ g/ml, DKB 1.56 μ g/ml で4剤を比較した場合、その抗菌力は TOB>DKB \ge GM>AMK の順であったが、50 μ g/ml ないしそれ以上を示す株は AMK で最も少ない傾向であった。また CBPC ではその感受性ピークは50 μ g/ml であった。一方、年次別の感受性成績をみると、アミノ配糖体、CBPC ともその傾向にはほとんど差を認めなかった。

GM 耐性株 (≥ 25 μ g/ml) 10株の Cefsulodin, Piperacillin, Apalcillin, Mezlocillin に対する MIC では Mezlocillin の抗菌力は最も劣っていたが、他の3剤にはほとんど差が認められなかった。分離材料別に菌をみると尿由来が67株(45.3%)と最も多く、次いで分泌物32株、喀痰の順であった。また血清型別の頻度としてはG群が最も多く37株(25.0%)で、次いでI, B, E群の順であった。年次別にみても同様の分離頻度であったが、1978年度はやや型分布が拡がっている傾向であった。この血清型別の分離頻度の多いG, I, B, E群のアミノ配糖体に対する感受性は、E群で感受性は良かったが、E群では低い傾向にあった。これは、GM, TOB, DKB ではよく類似した傾向にあったが、AMKでは他の3剤に比し、E群で感受性は優れていた。最後に Protease, Elastase 産生能をみると、両酵素産生株は133株(89.3%)であり、両酵素非産生株は3株(2.0%)であった。