

第 27 回日本化学療法学会総会 一般演題 I

会期 昭和 54 年 6 月 7, 8, 9 日
 会場 福岡市民会館
 会長 百瀬俊郎(九大教授)

1. *in vivo* におけるアミノ配糖体抗生剤の運動神経末梢に対する作用

久納保夫・山田重男
 昭和大学薬学部薬理学教室

〔目的〕 演者らは、昨年の本総会ならびに第 27 回日本薬理学会北部会においてアミノ配糖体抗生剤は、ラット横隔膜神経筋標本ならびにカエル坐骨神経-縫工筋標本を用いた *in vitro* の実験において神経筋接合部を遮断し筋麻痺をきたすことを報告した。今回は *in vivo* の実験としてウサギ前脛骨筋標本を用いて、運動神経に対する作用を観察したのでその成績を報告する。

〔供試薬物〕 アミノ配糖体抗生物質として、Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Sisomicin (SISO), Amikacin (AMK) を生理食塩水に溶解し耳静脈から投与した。

〔実験方法〕 雄性ウサギ 1.0~1.5 kg を用い、前脛骨筋標本を作成した。刺激条件は、電圧: 4 V, freq: 0.5 Hz, duration: 0.1 m sec で行ない惹起される前脛骨筋の収縮を FD ピックアップ(日本光電 ST-IT)を用いて記録した。

〔実験結果〕 SM 10 mg/kg 投与では無作用であったが、50 mg/kg 投与では神経刺激による前脛骨筋の収縮は徐々に減少し、2 分後には約 50% の減少が認められた。100 mg/kg では、投与後直ちに著明な筋収縮の減少が認められ、2 分後には筋収縮は完全に消失した。しかし本作用は徐々に回復に向い 20 分後には正常に戻った。KM 50 mg/kg 投与では無作用であったが、200 mg/kg では 5 分後に約 30% の減少が認められた。GM 50 mg/kg では約 10% の減少、100 mg/kg では筋収縮は完全に消失しその作用は 15~20 分間持続した。DKB 100 mg/kg では投与 3 分後で約 45%、200 mg/kg 投与では 1 分後には 100% の減少が認められた。しかし本作用は 20 分後には回復が認められた。SISO 10 mg/kg では無作用であったが、50 mg/kg では 75% 減少し、100 mg/kg では 100% の減少が認められた。しかしこの抑制は時間の経過とともに回復が認められた。AMK 200 mg/kg では 20 分後に約 20% の減少が認められ

た。これら抗生剤による作用機序を明らかにするため、抗コリンエステラーゼ剤 eserine および Ca との関係を検討した。SM, GM, DKB および SISO による遮断作用は eserine 1 mg/kg による筋興奮を抑制した。また抗生剤により神経筋接合部が遮断された所に Ca 100 mg/kg および eserine 1 mg/kg を投与すると拮抗が認められた。

〔考察〕 アミノ配糖体抗生剤 SM, GM, SISO および DKB は *in vivo* では *in vitro* 実験と同様の遮断作用を示す。本作用は投与量からみても比較的大量であり、本来の選択的な筋弛緩薬塩化ツボクラリン、塩化サクニルコリンなどとは異なっている。本抗生剤による遮断作用に対しては、eserine および Ca が拮抗するものと思われる。

2. モルモット気管筋収縮に対するステロイド剤および抗生剤の影響

成田章・平間裕一
 山田重男・上条一也
 昭和大学医学部第二薬理学教室
 佐藤肇・中沢進
 昭和大学医学部小児科学教室

〔目的〕 *in vitro* における喘息の実験モデルとしてモルモット気管筋を用い agonist による気管筋の収縮に及ぼすステロイド剤および抗生剤の影響を観察した。

〔供試薬物、実験方法〕 実験に使用した抗生剤は kanamycin (KM), ampicillin (ABPC), cefazolin (CEZ) である。ステロイド剤として hydrocortisone sodium succinate (HSS) を選んだ。気管筋の agonist として acetylcholine chloride (ACh) および histamine dihydrochloride (His) を用いた。

実験には体重 300 g を有する健康な雄性のモルモットを用い、無麻酔下で放血致死させた後、気管を露出し声帯直下から、気管分岐部までを摘出し、気管鎖標本を作成した。標本は 37°C に保温し、Tyrode 液で満たしたマグヌス管中に懸垂し、95% O₂+5% CO₂ で通気して実験を行った。気管筋の収縮の記録は等張性キモグラフィオンにハーベルを介して行った。agonist の投与方

法は累積的方法で行い、その結果から dose-response curve を作成して効果を判定した。

〔結果〕 ① agonist による収縮に対する抗生剤の作用：ACh 濃度 (g/ml) の 1×10^{-3} の収縮を最大収縮 100% として以下割合で示すと 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} はそれぞれ 0%, 10%, 60%, 80%, 100%, 100% という結果が得られた。His. もほぼ同様の結果である。agonist 濃度 1×10^{-5} で収縮させ、抗生剤を 1×10^{-4} , 5×10^{-4} , 1×10^{-3} で作用させると KM は ACh の収縮に対して 10~16% の緩解を、His. には 16~51 の緩解を示した。ABPC は ACh の収縮に対して 0~43% の緩解を示したが His. には無作用だった。CEZ は agonist の収縮に対して無作用だった。また、3 種の抗生剤 1×10^{-3} を前処置 30 分後の agonist の累積的投与による収縮はその影響をうけなかった。

② agonist の収縮に対する HSS の作用：ACh 1×10^{-5} の収縮に対して HSS 1×10^{-3} , 1×10^{-4} は運動的に作用し 3~5 時間で 90% 緩解した。また HSS 1×10^{-4} 前処置 30 分後の agonist の累積的投与では、その収縮を著明に抑制し最大収縮では agonist 単独の場合の 80~85% に抑えた。

③ 抗生剤+HSS 前処置による agonist の作用：抗生剤 1×10^{-3} と HSS 1×10^{-4} 投与 30 分後の ACh 1×10^{-8} ~ 1×10^{-3} の収縮は HSS だけの場合と比較して低濃度 1×10^{-8} , 1×10^{-7} でよりよく抑制され、とくに KM と ABPC で顕著であった。His. の場合は HSS 単独の前処置と差がなかった。

〔考察〕 気管筋に対する agonist の作用におよぼすステロイド剤はその収縮をよく緩解した。抗生剤は KM が ACh と His. の両方を、ABPC が ACh の収縮を緩解した。ステロイド剤と抗生剤の併用は前処置で agonist の収縮を抑制したが ACh で顕著であった。この結果からステロイド剤には直接気管筋攣縮と緩解する作用があり抗生剤にも同様の作用が一部あると思われる。このような作用機構は不明であるが現在実例数を増すと共に、アドレナリン作動性薬物との併用についても検討中である。

3. Apalcillin による生体高分子合成阻害について

木崎容子・野口 浩・小松敏昭
住友化学 K K 医薬事業部(生科研)

Apalcillin (APPC, PC-904) は、グラム陽性、および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し、幅広く、かつ強い抗菌力を示す半合成ペニシリンである。ペニシリンは一般

に細菌細胞壁、とくに最終段階であるペプチドグリカンの架橋反応を阻害することによって、細菌を死に至らせると考えられている。一方、APPC は DNA 合成阻害作用の知られるナリジクス酸 (NA) と類似の複素環を側鎖にもつことから、これらと似た作用を合わせもつ可能性も考えられた。そこで APPC を用いて核酸、蛋白、ペプチドグリカン等の生体高分子の生合成に及ぼす影響を検討した。さらに側鎖にあたる NCA, NCPG による影響も合わせ検討したので報告する。

E. coli NIHJ JC-2, *P. aeruginosa* PAO 2142 の 2 菌種について、生菌を用いた *in vivo* の系で検討した。前駆体として TdR, UR, Leu, DAP を用い、それぞれ DNA, RNA, 蛋白、ペプチドグリカン画分への取り込みを調べた。分画法は常法による。ただしペプチドグリカンへの取り込みは、PARK らの方法に準じて検討した。

i) APPC による生体高分子合成阻害 (*in vivo*)

E. coli NIHJ JC-2 に APPC 1 または 10 $\mu\text{g/ml}$ を作用させると生菌数の減少が観察されたが、生体高分子合成への影響はなかった。100 $\mu\text{g/ml}$ を作用させると OD₆₅₀ の減少、DAP のペプチドグリカンへの取り込みの阻害が初期から見られた。核酸、蛋白合成の阻害はなかった。

ii) NCA, NCPG による生体高分子合成阻害 (*in vivo*)

NA は 10 $\mu\text{g/ml}$ において OD₆₅₀、生菌数の減少と共に DNA 合成が阻害され、蛋白およびペプチドグリカン合成にも弱い阻害が認められた。*P. aeruginosa* でも検討したが、APPC, NCA, NCPG による生体高分子合成阻害作用は認められなかった。

iii) *in vitro* ペプチドグリカン合成系の阻害

APPC は、*E. coli* 由来の D-Ala-CPase IA, IB および TPase を ID₅₀ として、それぞれ 0.4 $\mu\text{g/ml}$, 0.9 $\mu\text{g/ml}$, 3 $\mu\text{g/ml}$ で阻害した。以上に示した *in vivo*, *in vitro* の実験から、APPC および側鎖の NCA, NCPG による DNA 合成阻害の可能性は否定された。一方、APPC は従来のペニシリン同様、cell-free の系でペプチドグリカン架橋反応および、それに伴うアラニンの遊離を低濃度で阻害することが明らかにされ、作用機作は従来のペニシリンと大差ないと思われる。

4. Bicyclomycin および Globomycin の大腸菌に対する抗菌作用について

奥 亨・西野武志・谷野輝雄
京都薬大・微生物

目的

Bicyclomycin および Globomycin はそれぞれユニークな化学構造をもった抗生物質で、グラム陰性菌に対して抗菌力を有し、両剤ともに細菌細胞の外膜に存在する lipoprotein 生合成系に作用することが報告されている。私共は形態学的な面から検討を行ったので報告する。

結果および考察

1) Bicyclomycin はグラム陰性菌、とくに大腸菌、赤痢菌、サルモネラ菌およびサイトロバクターに対して抗菌力を示し、緑膿菌、変形菌およびセラチアに対して抗菌力を示さなかった。Globomycin は Bicyclomycin と同様の傾向を示した。

2) Bicyclomycin は接種菌量の影響を受けにくく殺菌的に作用した。しかし、殺菌作用発現までに長時間を要した。他方、Globomycin も殺菌的に作用するが、Bicyclomycin と比較して強力であった。

3) 薬剤処理菌は無処理菌と比較して、EDTA 添加により溶菌率が増大し、MgCl₂ の添加によりそれが抑制された。Globomycin 処理菌の場合、0.5 M sucrose の添加によっても溶菌率を抑制することはなかった。

4) Bicyclomycin の殺菌作用は、*lpo*⁺ 菌と *lpo*⁻ 菌との間で差があるかどうか不明であるが、Globomycin の場合、両者間で差が認められた。

5) Bicyclomycin 作用菌はやや伸長化の後、増殖が停止した。また濃度の上昇と共に伸長度が抑制され、一部の作用菌は Spheroplast(?) 形成後溶菌するのが認められた。透過電顕観察でも同様の像が認められ、Spheroplast 様構造が、lipoprotein 欠損株において認められる bleb と類似の構造であることが判明した。また、Filamentous cells の内部では Septum 形成がおこっており、Septum 形成に何らかの阻害作用を有していると思われる。Globomycin 作用菌は、Mecillinam 作用時に認められる像と類似しており、peptidoglycan 生合成系に対して何らかの影響を及ぼすのかも知れない。

5. サリチル酸アニリン誘導体の抗菌作用について

伊藤 富由・谷村 英紀
山本 典己・大山 昭夫

関西医大

小沢 勇夫・竹内 烈・濱田 喜樹
名城大・薬学

サリチル酸アニリン誘導体、とくにハロゲン誘導体の中には抗細菌、抗真菌作用ならびに駆虫作用を有する化合物がすでに報告されている。吾々は今回新しく合成した誘導体と、すでに報告されている誘導体を置換基別に区分してその抗菌活性を比較検討した。

成績

1. 5 halo salicylic acid-2'-methyl-4'-haloaniline 誘導体

グラム陰性菌 *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* に対し MIC は 100 μg/ml であったがグラム陽性菌の *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* に対し、MIC は 0.8 μg/ml またはそれ以下であった。一方、抗真菌活性は C-5 位に F を置換した誘導体に高い活性を認め *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epi-dermophyton* 属に対して 0.8 μg/ml 発育を阻止したが *Candida*, *Aspergillus* 属に対しては無効であった。

2. 3, 5-dihalo salicylic acid-2'-methyl-4'-haloaniline 誘導体

mono ハロゲン誘導体と同様グラム陽性菌に対し、抗菌活性を示した。

抗真菌作用は mono ハロゲン誘導体と同程度の活性を示し、しかも *Candida*, *Aspergillus* に対しても 25~50 μg/ml で発育を阻止した。

3. 3, 5-dihalo salicylic acid-2', 4'-halo aniline 誘導体

前 2 者の誘導体に較べ抗細菌、抗真菌作用はやや劣った。

以上のようにサリチル酸アニリン誘導体にハロゲンを置換した化合物の抗菌活性はサリチル酸側のハロゲン置換基により影響を受け易く、C-5 位に F を置換した誘導体に強い活性を認め、Griseofulvin の活性と同程度か或いはそれ以上であった。

6. Cefmetazole およびその構造類似体の抗菌作用について

宇津井幸男・菅原真一
三共株式会社中央研究所

近年 LORIAN^{1,2)}らは β -Lactam系抗生剤の sub-MIC における抗菌作用を詳細に研究しており、また STAPLEY³⁾らは7位に環状置換基のない抗生剤は *Enterobacter* に対し sub-MIC においては filamentation を起こし難いとも報告している。私どもは Cefmetazole (CMZ) とその構造類似体の低濃度域における抗菌作用を明らかにするため大腸菌に対する殺菌作用と形態変化とを検討した。

E. coli No. 29 株を HIB 中で振とう培養し対数期途上に CMZ, R-44922(CMZ の3位を carbamoyloxy 基で置換), R-45656(CMZ の7 α H 体)および CEZ を添加し経時的に生菌数に及ぼす影響を検討した結果、濃度に応じた菌数曲線が得られたが、1/2 あるいは1 MIC 添加においては CMZ が最も鋭い殺菌作用を発現した。薬剤添加時の生菌数(100%)に対し99.9% 殺菌所要時間は高濃度(5~10 MIC) 添加時には1~2 時間と各薬剤間に差はみられなかった。

1 MIC 添加時には CMZ が約3 時間と最も短時間であり他薬剤では4~5 時間を要した。1/2 MIC 添加時には CMZ だけが99.9% 殺菌を達成し得たが他薬剤では達成できず再増殖を許した。

各薬剤の1/16~16 MIC を含む HIA に対数期途上の菌液を塗抹し位相差顕微鏡を用いて経時的に観察したが、1.56 μ g/ml 2 時間作用の場合 CMZ と CEZ は菌体の伸長化を起こすとともに溶菌像を観察し得たのに対し、R-44922 は菌体の伸長化を起こしただけで溶菌像は観察されなかった。

1/8 MIC 以下の場合 CMZ だけが菌体の伸長化を起こしたが、他薬剤作用菌はほとんど intact form のまま分裂増殖するのが観察された。

3位に carbamoyloxy 基を有する R-44922 は CMZ は比べて低濃度域(\leq 1/2 MIC)における殺菌能が劣り菌体の伸長化も起こし難かった。*Enterobacter*, *E. coli* の菌種差はあるが単に7位だけでなく3位置換基の相違によっても低濃度域における形態変化の差のあることが明らかとなった。

また cephamycin 系の CMZ と cephalosporin 系の R-45656 とは Penicillin-binding protein への結合様式に差があるが、低濃度域における殺菌能は R-45656 のほうが CMZ よりも劣りまた形態変化も起こし難いこ

とが明らかとなった。

文 献

- 1) LORIAN, V. *et al.*: Current Chemotherapy. Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy, 1: 72~78, 1977
- 2) LORIAN, V.: Bull. N. Y. Acad. Med. 2nd Ser. 51: 1046~1055, 1975
- 3) ZIMMERMAN, S. B. & E. O. STAPLEY: Antimicrob. Agents & Chemoth. 9: 318~326, 1977

7. 合成セファロスポリン Cefsulodin の抗菌作用について

尾花芳樹・西野武志・谷野輝雄
京都薬大・微生物

目 的

Cefsulodin(CFS)は我国で開発された抗緑膿菌性セファロスポリンであり、Sulbenicillin(SBPC)類似の構造を有している。この物質は緑膿菌に特異的に作用し、他のグラム陰性菌に対する抗菌力はひじょうに弱いと報告されている。そこで今回、SBPCを比較薬剤として、CFSの大腸菌に対する作用について検討を行ったので報告する。

方法および結果

1) 各薬剤に対する感受性は日本化学療法学会感受性測定法に準じ、また抗菌作用形式は常法の混釈法により生菌数測定を行った。緑膿菌および大腸菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)はCFSがそれぞれ3.12および50 μ g/ml, SBPCが50および12.5 μ g/mlであった。また抗菌作用形式は両薬剤ともに緑膿菌、大腸菌に対して殺菌的作用を有していた。

2) 温度感受性変異株 *E. coli* K 12 N 167(予研阿部博士分与)を用いて、CFSおよびSBPCの感受性時期を検討した。同調化させた菌に薬剤を添加し、20分毎に生菌数を測定したところSBPC作用では無処理菌の分裂時期直前(約100分で2分裂)までは強い生菌数の減少は認められず分裂期に強い殺菌性が認められた。またCFSでは殺菌作用は cell cycle のひじょうに早い時期から起こり、薬剤添加直後から強い殺菌性が認められ、分裂期まで継続的であった。次に薬剤作用時期を変えて検討した結果、SBPCは分裂前後(約80~100分)に高い感受性を示すところがあり、CFSではいずれの時期も同じように高い感受性を示すことが認められた。またこの条件下で各薬剤処理(30分間)を行った菌を薬剤除去後1/15 MPBS(pH 7.2)に浮遊させて溶菌度を測定したところ、SBPC処理ではとくに分裂期の菌に最も溶菌度が高くなる傾向が認められた。しかしながら

CFS 処理では各時期でほとんど差はなく、いずれの時期においても溶菌度が高くなっていた。

3) 薬剤作用による大腸菌の溶菌に対する sucrose 添加の影響では、SBPC 処理菌では 10%、CFS では 20% sucrose により溶菌が起こり難くなる傾向が認められた。培養温度の影響では、いずれの薬剤処理菌も 30° より 42° のほうが溶菌しやすくなっていた。また pH の影響では、アルカリ性 (pH 8.0) のほうが pH 6.0 あるいは 7.0 よりも溶菌しやすい傾向にあった。

まとめ

Cefsulodin は緑膿菌に特異的に作用する薬剤であり、大腸菌に対しては弱い抗菌力 (MIC) しか示さない。しかしながら大腸菌に対して MIC よりも低い濃度が殺菌性を示し、また短時間内の殺菌性および溶菌性が Sulbenicillin に比べひょうに強いという特徴を有している。これらの作用は SBPC のそれとは異なり cell cycle のいずれの時期にも作用するためと考えられる。また CFS の溶菌系への作用は SBPC のものとは若干異なることが考えられ、さらに検討を加えている。

8. ヒト白血球の貧食殺菌作用からみたセファロスポリン系抗生物質の効果

高島 俊夫・広松 憲二
田吹 和雄・西村 忠史
大阪医科大学小児科

新しいセファロスポリン系抗生物質の基礎的検討でえられた特徴が非特異的感染防禦能としての白血球貧食殺菌作用のもとで、どのように現れるかについて検討した。

実験方法は、QUIE の法を modify し、被検菌として、大腸菌、肺炎桿菌のそれぞれ β -lactamase 産生株、非産生株を用いた。なお下記の式で相対的殺菌増強係数 K を求めた。

$$\begin{aligned} a &: \text{Bacteria} + \text{Antibiotics} \\ b &: \text{Bacteria} + \text{Antibiotics} + \text{PMN} \\ c &: \text{Bacteria} \\ P &: \text{Bacteria} + \text{PMN} \end{aligned}$$

$$K = \log \frac{c}{b} - \log \frac{c}{a} = \log \frac{a}{b}$$

$$\left(K' = \log \frac{P}{b} - \log \frac{P}{a} = \log \frac{a}{b} \right)$$

結果

1) β -lactamase 産生株である大腸菌と非産生株大腸菌を用いて、Cefaclor と Cephalexin の薬剤濃度と殺菌効果係数の関係は、6 時間培養で、 β -lactamase 産生株ではどの薬剤濃度においても Cefaclor と Cephalexin

の間に殺菌効果係数に差はなかった。 β -lactamase 非産生株においては、1 MIC, 1/2 MIC 濃度において、Cefaclor が、Cephalexin より殺菌効果係数は優れていた。肺炎桿菌を用いた実験でも大腸菌の場合と同様の結果であった。

2) 培養時間を 4 時間でみると、6 時間培養とは異なり、大腸菌、肺炎桿菌ともに、 β -lactamase 産生、非産生株にかかわらず、1 MIC 濃度で Cefaclor のほうが Cephalexin より、殺菌効果係数はすぐれていた。

3) 添加血清を被検菌で吸収した実験系では、薬剤濃度 1 MIC~1/8 MIC まで Cefaclor が Cephalexin より殺菌効果係数はすぐれていた。

4) 短時間、すなわち 1 時間薬剤で処理した菌を用いて白血球内外菌数の推移をみると、白血球内外菌数とも Cefaclor が最も菌数減少があった。同時に実験した CGP 9000 は Cephalexin とほぼ同様の殺菌力であった。

5) 従来の Cephalexin を 0 とした殺菌効果係数の比較は、大腸菌、肺炎桿菌ともに、 β -lactamase 非産生株では、4 時間培養、6 時間培養ともに、Cefaclor が 1 MIC, 1/2 MIC において最も殺菌効果係数が良く、Cefadroxil, CGP 9000 は Cephalexin とほぼ同様の殺菌効果であった。 β -lactamase 産生株に対しては、4 時間培養では 1 MIC において Cefaclor が明らかにすぐれた殺菌効果係数であったが、6 時間培養では、薬剤濃度に関係なく、Cefaclor, Cefadroxil, CGP-9000 は Cephalexin と同様の殺菌効果係数であった。

6) 注射用薬剤である、Cefotaxime, FK 749, Cefuroxime について Cefazolin の殺菌効果係数を 0 にして同様の検討を行うと、大腸菌、肺炎桿菌ともに β -lactamase 非産生株の場合は、1 MIC, 1/2 MIC において、Cefotaxime, FK 749 がすぐれた殺菌効果係数を示し、Cefuroxime は Cefazolin とほぼ同様の効果係数であった。 β -lactamase 産生株では 4 時間培養では非産生株と同様の傾向があったが 6 時間培養では、Cefaroxime, FK 749, Cefotaxime の 3 者がともに Cefazolin よりすぐれた効果係数を示した。

9. *Haemophilus influenzae* に対する Cefotiam の抗菌作用について

生方 公子・高橋 洋子・沢井 稔
斎藤 洪太・紺野 昌俊

帝京大学医学部小児科学教室

Cefotiam は従来の cephalosporin 系薬剤に比較すると、*H. inf.* に対しても抗菌力が優れ、しかも ABPC 耐

性の *H. inf.* にも感性菌同様の MIC を示すといわれている。一方、penicillin 系薬剤の *H. inf.* に対する殺菌作用は必ずしも優れておらず、その主因は *H. inf.* が本来浸透圧に対して抵抗性を有していること、spheroplast 化しても比較的容易に regrowth することにあると考えられる。それらのことから、私達は Cefotiam の *H. inf.* に対する殺菌作用を ABPC 感性菌と β -lactamase 産生性の耐性菌を用いて、薬剤添加後の生菌数の変動、その際の菌の形態変化、penicillin binding protein (PBP) に対する親和性、あるいは菌体外膜透過性の上から検討した。

薬剤添加後の生菌数の変動では、感性菌では極めて優れた殺菌効果を示し、同時に行なった ABPC, APPC の殺菌効果よりも優れていた。しかしながら、耐性菌に対しては殺菌効果は必ずしも優れておらず、ABPC に対しては多少抑制効果がみられるという結果であった。

さらに各種薬剤を作用させた際にみられる菌の形態変化と薬剤濃度との関係を調べると、Cefotiam では PIPC や APPC 同様に広い薬剤濃度幅で filament の形成が見られ、とくに他剤と異なる点は filament が MIC 以下の濃度でみられたことである。このような現象は ABPC 耐性剤についての観察でもほぼ同様であった。しかしながら位相差顕微鏡下の観察では、感性菌では溶菌した細胞が多数観察されるに対し、耐性菌では時間の経過に伴い、形成された filament の先端からの regrowth 像、spheroplast からの regrowth 像が観察された。このような形態変化の相異は、究極的には β -lactamase の影響に他ならないが、本菌から抽出した β -lactamase による Cefotiam の加水分解速度は、UV 法では K_m 値は 1328 μ M、 V_{max} は 0.17 となり、本菌の産生する不活化酵素には Cefotiam は比較的安定であった。

PBP に対する親和性の成績では、 14 C-PCG の結合を 50% 阻止する薬剤濃度をモル比で比較すると、Cefotiam は *H. inf.* の PBP 3 に対して APPC や PIPC について強い親和性を示し、PBP の 1A, 1B に対しても強い親和性を示した。

一方、沢井および ZIMMERMAN らの方法に準じて *H. inf.* における各薬剤の外膜透過定数を求めると、Cephalosporin 系薬剤は *E. coli* のそれに比して 10 倍 order が高く、薬剤の透過は極めて優れているという結果であった。

Cephalosporin 系薬剤であっても外膜の透過が良く、PBP の 3 に対して親和性の強い薬剤の場合には、 β -lactamase に対して比較的安定であれば、MIC より低い濃度からでも filament が形成されるものと考えられ

る。従って、ABPC 感性菌に対しては、PIPC や ABPC について cefotiam は cephalosporin 系薬剤の中でも臨床効果は十分に期待できると考えられた。

10. 9, 3''-diacetyl-midecamycin の代謝に関する研究 I

代謝の基礎的研究

庄村知子・染谷佐和子

村田信二郎・梅村甲子郎

明治製菓中央研究所薬物代謝室

(目的): 9, 3''-diacetyl-midecamycin (以下 MOM と略記) は Midecamycin (以下 MDM と略記) の diacetyl 誘導体で、3'' 位にアシル基を導入した点に構造上の特徴がある。MOM はその *in vitro* の抗菌力は親物質 MDM とほとんど差がないが、*in vivo* ではかなり優れた有効性を示したので、その理由を解明するためその体内挙動、とくに代謝研究を行なった。

(方法): 1) 代謝物の検索——ラット、マウスおよびヒトの尿から AcOEt で抽出、TLC で展開 (CHCl₃: MeOH=10:1) 後、硫酸発色させデントグラムを作成した。

2) 代謝物の分離精製、構造推定——ラット尿、胆汁およびヒト尿から 1) と同様に代謝物を抽出、向流分配法、各種クロマトグラフ法により分離精製し、MASS, NMR, UV および CD スペクトラム等により構造を推定した。

3) *in vitro* 代謝速度——ラット肝ホモジネート (1~5%) に各物質を溶解 (200 μ g/ml), 37°C にインキュベートし、経時的にサンプルをとり、抽出定量して代謝速度を算出した。

4) 臓器内濃度の測定——臓器 2g に生理食塩水 6 ml を加えてホモジネートをつくり、AcOEt 25 ml で抽出後に 1 度逆転抽出し、さらに再度 AcOEt に抽出したのについて、TLC のデントメトリーにより定量した。各臓器に既知量の各物質を加え、試料と同様に処理して得た検量線により、臓器内濃度を算出した。

(結果と考察): 1), 2) MOM のラットとマウスの代謝は類似し、その主な経路は MOM \rightarrow Mb 1(9-acetyl-4''-depropionyl-4''-acetyl-MDM) \rightarrow Mb 2(4''-deacetyl-Mb 1) \rightarrow Mb 3(14-hydroxy-Mb 2) \rightarrow Mb 9a(4''-depropionyl-14-hydroxy-MDM) であった。一方、ヒトは MOM \rightarrow Mb 1 \rightarrow Mb 12(4''-depropionyl-4''-acetyl-MDM) \rightarrow Mb 6(4''-depropionyl-MDM) \rightarrow Mb 9a が主な代謝経路と見られた。

3) MDM では 4'' 位が 1 ステップの反応で脱アチル

化されるに対し、MOM では 3' 位の acetyl の転位があるため 2 ステップの反応となり、また acetyl 基の代謝反応速度の遅い故もあって、4' 位にアチル基をもつ代謝物が持続的に存在した。

4) ラットに MOM を 200 mg/kg 経口投与した場合、肺、脾、肝、腎などの臓器内濃度は、いずれの代謝物においても血中濃度よりはるかに高かった（数個～十数倍）。

以上のように、MOM は新たに導入された 2 つの acetyl 基の脱アシル化による代謝遅延効果、および血中濃度に比べて各代謝物の臓器内濃度がはるかに高くなるという良好な臓器移行性、これら各相ともなつて *in vivo* の有効性の増大に大きく寄与しているものと推察された。

11. 9, 3''-diacetyl-midecamycin(MOM) の代謝に関する研究 II

MOM, および代謝物の抗菌活性

桐生美左子・中林光子・岡本一
石井孝弘・渡辺忠洋・吉田隆
折笠義則・宮内慶之輔・數野勇造
明治製菓中央研究所化学療法室

(目的) : 9, 3''-diacetyl-midecamycin は midecamycin から誘導したマクロライド系抗生物質で、その代謝研究の過程から幾つかの代謝物質が明らかにされ、代謝系ならびに各代謝物の化学構造も決められた。従つてこれらの代謝物を抗菌活性の面から検討することは MOM についての治療効果を解析する上で重要な意味があると考え、MOM ならびに主な代謝物について *in vitro*, *in vivo* における抗菌活性を Mdm と比較し興味ある知見を得た。

(材料・方法) : 1) 抗菌スペクトラム 明治製菓中央研究所保存の標準菌株ならびに臨床分離株を対象とする好気性菌および嫌気性菌について試験管内抗菌力を日本化学療法学会最小発育阻止濃度測定法に準じ MIC(μ g/ml) を求めた。2) マウス実験的感染症に対する治療効果 使用動物は ICR 系, ♂, マウス(4 W 令)で、1 群 10 匹として用いた。用いた菌株はブドウ球菌 (Smith. S-424), レンサ球菌 (T-23), および肺炎球菌 (Type I. 1 P-692) で、マウス腹腔内感染系、ならびにマウス経鼻感染系を作成し、菌接種直後各試料を 1 回経口投与後 14 日間 (ブドウ球菌だけ 7 日後) の観察による生存マウス数から ED₅₀ 値を求めた。

(結果・考察) : 1) 抗菌スペクトラム 試験管内抗菌力を検討したところ MOM は嫌気性菌および好気性菌

においてはグラム陽性菌とグラム陰性菌のうち百日咳菌に対して Mdm とほぼ同等の抗菌力を示した。また MOM の代謝物も MOM と同様の抗菌スペクトラムを示したが、MOM の MIC 値に比し若干大きい値であった。しかし以下に述べる生体内抗菌力の結果から考察すると有意な抗菌力を有していると解釈される。2) マウス実験的感染症に対する治療効果 MOM 投与のブドウ球菌感染症、レンサ球菌感染症および肺炎球菌感染症 (腹腔内感染系, および経鼻感染系) のそれぞれに対する治療効果を Mdm 投与群と比較すると約 1.75 倍, 1.93 倍, 8.2 倍と優れた ED₅₀ 値を示した。また MOM の代謝物も (Mb-1, Mb-2, Mb-12) 各投与群とも MOM 投与群とほぼ同等の ED₅₀ 値を示し、いずれも Mdm 投与群に比べ強い治療効果を示した。このように MOM およびその代謝物は *in vitro* で示す抗菌力については Mdm とほとんど同等であったが、生体内で示す抗菌力では、いずれの供試菌株に対しても MOM が Mdm に優れていた。また MOM および代謝物は他の薬剤耐性菌株に対しても抗菌力を発揮した。

(結論) : 試験管内抗菌活性について MOM および MOM の代謝物は Mdm と同等の抗菌活性を示した。しかしマウスを用いた実験的感染症にみる治療効果に関しては MOM および MOM の代謝物投与群が Mdm 投与群に比べいずれの供試菌株についても優れた ED₅₀ 値を示した。このことは MOM および Mdm 共試験管内では同等の抗菌力を示しながらも生体内にあっては、MOM の代謝物のそれぞれが MOM と同等の抗菌性を発揮するからであり、MOM の生体内抗菌力はその総和として表現されるものと推察する。

また MOM は他の薬剤耐性菌に対しても抗菌性を示した。

12. 9, 3''-diacetyl-midecamycin(MOM) の代謝に関する研究 III

ヒトにおける吸収、代謝、排泄

深谷一太

東大医科研内科

庄村知子・染谷佐和子

村田信二郎・梅村甲子郎

明治製菓中央研究所薬物代謝室

鬼海庄一郎

明治製菓薬品開発研究所

健康成人男子 6 名に MOM と MDM とを 1 週間間隔にて空腹時および食後に cross over 法により投与したときの血中・尿中濃度を測定した。Bioassay は M.

luteus を用いる薄層カップ法により、標準曲線は pH 8.0 緩衝液とコンセーラの 1:1 溶液で薬剤を希釈して作製し、血清・尿はそのまま検体とし原物質 equivalent として濃度値を求めた。

MOM の空腹時投与と食後投与のさいの血中濃度の差は比較的少く、ピーク値はともに投与後 30 分の早い時間にあることが示された。

MOM 投与後の血液中には代謝物 Mb-12(4''-acetyl, 9,3''-deacetyl 型), Mb-6(4''-deacetyl Mb-12), Mb-9a(14-Hydroxy Mb-6) がみとめられ、Mb-2(9-acetyl, 3'',4''-deacetyl 型)がわずかにみられたが、原体 MOM と Mb-1(3'' の acetyl が 4'' に分子内転移し最初に生ずる型)は検出されなかった。

MOM は小腸粘膜の上皮細胞に存在する脱アシル化酵素により Mb-1 を経て主に Mb-12 となり、血流へ移行するものと推察される。中間代謝物の生成は拡散を大きくする可能性を考えさせる。Mb-12 は MDM と 4'' 位が propionyl の代りに acetyl になっただけで基本構造は同一であり、以後の代謝過程は MOM と共通しているものと考えられる。MOM は MDM より 2 個 acetyl が加わっていることも吸収を良くしたと考えられる。一方、MDM では原体がそのまま血中にみとめられる。

両者の血中代謝物の比較として同一代謝段階の物質の前段階物質に対する比率をみると、MOM のほうが小で MOM のほうが前段階物質が比較的長く血中に存在し、acetyl のほうが propionyl に比して脱アシル化が進みにくいことが示された。

尿中の代謝物の分別定量成績も血中の場合と類似していた。代謝物の累積総排泄率から薬効力学的解析により、消化管からの吸収速度定数、代謝をふくめた総消失速度定数を各個人について各投与時に検討した。食後投与における MOM と MDM の総排泄率の間、およびそれぞれの吸収定数の間により相関がえられた。また消失定数は 3 つのパラメーターのうちでもっとも個人差が少いことが示唆された。吸収のよい人は MOM でも MDM でも良好であり、排泄率にみられるばらつきの原因は個々の吸収における個人差に由来することが示唆された。MOM の空腹時と食後投与時の個人別検討では消失定数だけよい相関を示した。

13. 外科領域における 9,3''-diacetyl-midecamycin(MOM) の臨床試用成績

川島正好・政田明德・北野福男

城東中央病院外科

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美

平尾 智・森本 健

大阪市立大学医学部外科学第 2 教室

川 畑 徳 幸

芦原病院外科

佐々木武也

藤井寺市立道明寺病院外科

沢 田 晃

大阪市立桃山市民病院外科

土 居 進

大阪市立北市民病院外科

新しく開発されたマクロライド系抗生物質 9,3''-diacetyl-midecamycin(MOM とする)を外科領域において試用し、その治療効果および至適投与量などについて検討した。

本剤が投与された症例は外科領域における皮膚・軟部組織感染症で、癰・よう 23 例、膿瘍 25 例、感染粉瘤 14 例、癬疽・蜂巣炎 23 例、その他創傷感染など 7 例の計 92 例であった。

これらの症例に対して、本剤 1 日 600 mg 投与群(A 群とする)と 900 mg 投与群(B 群とする)の 2 群を無作為的に設定し、MOM を 1 日 3 回に分け、毎食後に経口投与した。投与期間は 7 日間を原則としたが、最短 3 日間から最長 20 日間におよぶものもあった。92 症例中、A 群は 45 例、B 群は 47 例であった。

臨床効果の判定には、炎症症状あるいは菌の消失を目安にして、これらが 3 日以内に消失したものを著効、5 日以内を有効、7 日以内をやや有効、それ以上の日数を要したもの、あるいは効果のみられなかったものを無効とした。この判定基準に従って疾患別に治療効果を検討すると、癰・ように対しては A 群 9 例中、著効 5 例、有効 4 例、B 群 14 例中、著効 4 例、有効 5 例、やや有効 3 例、無効 2 例であった。膿瘍では A 群 13 例中、著効 7 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 2 例、B 群 12 例中、著効 3 例、有効 7 例、無効 2 例、感染粉瘤では A 群 7 例中、著効 2 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例、B 群 7 例中、著効 3 例、有効 4 例、癬疽・蜂巣炎では A 群 13 例中、著効 9 例、有効 4 例、B 群 10 例中、著効 4 例、有効 5 例、やや有効 1 例、その他創傷感染な

どではA群3例中、著効1例、有効1例、やや有効1例、B群4例中、著効1例、有効2例、やや有効1例の結果がえられた。以上の成績を総合すると、A群45例中、著効24例、有効15例で有効率86.7%、またB群47例中、著効15例、有効23例で有効率80.9%となり、両群間に有意差がなく、ともに良好な成績がえられた。したがって、MOM 1日600mg投与においてはほぼ満足できる臨床効果をあげることができた。

また、92例中69例の病巣から83株の菌が分離され、*Sta. aureus*が40株、*Sta. epidermidis*が15株、その他未同定のグラム陽性球菌が5株となり、これらは全体の72.3%を占めていた。69例中52例はグラム陽性球菌単独の感染症であり、この52例中45例、86.5%はMOMによく反応し、有効例と判定された。

細菌学的効果が追求できた66例中53例で菌の陰性化がみられ、除菌率は80.3%であった。

なお、副作用としてはA群に発疹1例、B群に便秘および口内炎がそれぞれ1例ずつにみられた。いずれの症例も、副作用の程度は軽く、本剤の投与を中止するにはいたらなかった。

以上のことから、MOMは外科領域における皮膚・軟部組織感染症に対し、良好な治療効果が期待でき、しかも1日投与量は600mgでも充分と思われた。

14. 産婦人科性器感染症における Sulbenicillin(SBPC) の検討 (その1)

産婦人科分離菌株の SBPC 感受性および臨床的検討

高瀬善次郎
川崎医科大学(産)
一戸喜兵衛
北大(産)
土門洋哉
札幌厚生病院(産)
高見沢裕吉
千葉大(産)
松田静治
江東病院(産)
小原達哉
東京共済病院(産)
稲垣正暢
都立大塚病院(産)
網野栄作
下谷病院(産)

塩島令儀
横浜市大(産)
林茂
川崎市立川崎病院(産)
後藤忠雄
静岡県立中央病院(産)
萩原克美
掛川市立総合病院(産)
遠藤幸三
金沢赤十字病院(産)
矢吹朗彦
石川県立中央病院(産)
野田克己
岐阜大(産)
青河寛次
社保神戸中央病院(産)
山口竜二
奈良県立医大(産)
山田文夫
大阪市立母子センター(産)
山野修司
徳島大(産)
平林光司
国立福山病院(産)
土光文夫
広島市民病院(産)
西村博通
山口県立中央病院(産)
郡田義光
小倉記念病院(産)
久保田健二
国立長崎中央病院(産)
上野一恵
岐阜大附属嫌気性菌実験施設
出口浩一
東京総合臨床検査センター
播金収
奈良県立医大中央検査部

対象と方法：婦人科感染症を大別して、子宮内感染症、骨盤内感染症、外性器感染症に属するものを対象として、SBPC 1日2~10gを3~4回に分けて静注または点滴静注にて投与した。起炎菌の検査は東京総合臨床検査センターで分離同定、MIC測定を行ない、嫌気性菌については岐阜大附属嫌気性菌実験施設で同定、MIC

測定を行なった。

結果：総例 92 例中 86 例を集計対象とした。子宮内膜炎では 95.2%，子宮傍結合織炎 50%，ダグラス窩膿瘍 66.7%，骨盤腹膜炎 93.3%，および骨盤死腔炎 86.4% の有効率であり，起炎菌別ではグラム陽性菌による感染症においては 100% の有効率をしめし，グラム陰性菌では *Serratia* に対しては 33.3% と悪い成績であったが，*Enterobacter*，*Proteus* では，それぞれ 66.6%，57.1% となり，*Klebsiella* では 76.9%，*E. coli*，*Citrobacter* および *Pseudomonas* では 80.0～100% と良い成績をしめた。また，嫌気性菌，とくに *Bacteroides*，*Peptostreptococcus* には 95.2～100% とすぐれた有効率をしめた。

また 1 日投与量 5g と 10g とをみると，明らかに dose response がみられ，無効率も，28.6% から 6.9% に改善されていた。

副作用については，皮内反応によってアレルギーの有無は全例に陰性であることを確めている。また検査値の異常変動としては 86 例のうち 5 例において GOT，GPT の上昇がみられたが，とくに処置することなく，全例軽快した。一般的に SBPC 投与によると考えられる重篤な副作用は全くみられていない。

考察：SBPC は産婦人科性器感染症の主な起炎菌である *E. coli* を主体としたグラム陰性桿菌および嫌気性菌に強い感受性を有し，有効な抗生剤と考えられる。

15. 産婦人科性器感染症における Sulbenicillin(SBPC) の検討 (その 2)

SBPC の血中および子宮各部の組織内濃度シミュレーション…死腔浸出液中の濃度

水田栄治・西川正夫・畚野 剛

武田薬品中央研究所

野田克己・早崎源基・岩 砂 真一

三上敬信・加藤隆治・白木信一郎

岐阜大産婦人科

(目的) 生体内での薬物の挙動を薬動学的に解析する場合，薬物の実測濃度データが容易に得られる血中濃度を用いるのが普通であるが，血中以外の生体内各組織での薬物濃度変化について知るためにはこれらと血中濃度変化との関係を明らかにしておく必要がある。今回産婦人科領域における感染症に関する研究に関連して，スルベニシリンを点滴静注した時の骨盤死腔浸出液および女性内性器におけるスルベニシリン濃度の実測値を血中濃度データと併用して解析し，各組織部位での濃度と血中濃度との関係について検討した。まず子宮を切除され

た患者にスルベニシリンを点滴静注した時の死腔部内浸出液中濃度を血中濃度データと共に compartment curve で解析し，妥当な model simulation を作成した。

(解析方法) 血中および死腔浸出液中濃度について同一の症例で経時的に 6 点ずつ測定した 5g/2 hr 点滴 5 例，および 10g/2 hr 点滴 5 例の実測データを用いて各個体別に two compartment model で解析した。点滴時の濃度曲線は点滴中と点滴終了後では異なり，点滴終了後の濃度曲線は第 1 compartment では 1 式，第 2 compartment では 2 式で示され， A_1 と A_2 および B_1 と B_2 の間には関数関係が

$$C_1 = A_1 e^{-\alpha t} + B_1 e^{-\beta t} \quad (1)$$

$$C_2 = A_2 e^{-\alpha t} + B_2 e^{-\beta t} \quad (2)$$

ある。式中 t は点滴終了後の経過時間である。

今回 1 式で示される第 1 compartment の薬物濃度 C_1 が血中濃度に相当し，第 2 compartment の薬物濃度 C_2 (2 式) が死腔浸出液中の薬物濃度に相当するとして解析した。すなわち 1 式および 2 式で求めた計算値がそれぞれ血中および死腔浸出液中のスルベニシリン濃度に最もよく一致するように， $\alpha, \beta, A_1, B_1, A_2$ および B_2 を各症例について求め，simulation curve を作成した。

(結果) 各症例について求められた α, β, k_{el} および V_1 の平均値を求め，これらの平均値から算出した A_1, B_1, A_2, B_2 および α, β の平均値を用いて，5g/2 hr 点滴に対して平均血中および死腔浸出液中濃度曲線を得た。10g/2 hr 点滴に対しても同様な曲線を得，いずれも実測値の平均値とよく一致した。平均 simulation curve を作成する時に用いた薬動力学定数は $\alpha = 0.98$ (0.91)， $\beta = 0.34$ (0.26) hr， $V_1 = 9.7$ (11.2) l，プラズマクリアランスは $CR = 151$ (160) ml/min であり，死腔浸出液中の最高濃度は 50 (97) $\mu\text{g/ml}$ ，その到達時間は 2.9 (3.1) hr と求められた。() 内は 10g/2 hr 点滴時の値を示す。

16. 産婦人科性器感染症における Sulbenicillin(SBPC) の検討 (その3)

SBPC の血中および子宮各部の組織内濃度
シミュレーション…子宮各部の組織内濃度

水田栄治・西川正夫・畚野 剛

武田薬品中央研究所

土門洋哉・万 豊・児玉百樹

札幌厚生病院(産)

高見沢裕吉・阪口禎男・天神弘遠

千葉大学(産)

小原 達也

東京共済病院(産)

遠藤幸三・深江 司・前川道郎

金沢赤十字病院(産)

矢吹 朗彦

石川県立中央病院(産)

野田克己・早崎源基・岩砂真一

三上敬信・加藤隆治

岐阜大(産)

山田 文夫

大阪市立母子センター

土光 文夫

広島市民病院

(目的) 前報では 5g/2 hr 点滴 5 例および 10g/2 hr 点滴 5 例の経時的に測定された濃度データを用いて血中および死腔浸出液中の標準濃度曲線を作成した。今回は子宮摘出予定患者にスルベニシリンを点滴静注しながら手術を行ない、摘出時点で測定された子宮各部の組織内濃度データを用いて解析し、卵巣、卵管および子宮内各部位での simulation curve を作成した。

(解析方法) 死腔浸出液の場合とは異なり卵巣、卵管および子宮各部の組織内濃度は 1 人の患者について経時的に測定することが不可能である。しかし点滴開始から子宮摘出までの時間は各患者によって異なるので各患者について子宮摘出時測定された組織内濃度データをつなぎ合せて解析に用いた。個々のデータはそれぞれ個体差を持っていると考えられるので、各症例の適当な時間に血中濃度を測定し、それと標準血中濃度曲線から計算して得られるその時の濃度との間のずれをその症例の個体差とみなし、組織内濃度のずれが血中濃度のずれと比例すると考えて組織内濃度の補正値を求めた。卵巣、卵管および子宮各部の組織内濃度の補正値を前報の血中および死腔浸出液中の標準濃度曲線上にプロットするとい

れの曲線とも異なる濃度変化を示す部位(卵巣および卵管)のあることを知った。そこでこれを別の compartment に属するものと仮定し three compartment model による simulation を行なった。

すなわち血中および死腔浸出液中の標測濃度曲線とよく一致し、かつ卵巣または卵管中の濃度データの補正値によく一致するように three compartment model で解析し、血中および死腔浸出液中の薬物濃度に対する解析精度は変わらず卵巣および卵管中の薬物濃度をかなりよく説明しうる simulation curve を得た。続いて子宮底部、子宮頸部、子宮内膜および子宮動脈血中の濃度変化を解析した。

(結果) このような解析の結果 (1) 子宮底部および頸部では血中と相似の濃度変化を示し点滴終了時に最高濃度に達しその後急速に減少していく傾向があり、これらの部位は血中と同じ第 1 compartment に属すること、(2) 卵巣、卵管および子宮内膜ではスルベニシリンの濃度は点滴終了後 15 分程度で最高に達しその後すみやかに減少する傾向がみられ、これらの部位は第 2 compartment に属すること、(3) 死腔浸出液では前記 2 グループにくらべて薬物の授受が遅く、各 compartment を薬物授受の速さの順にならべるため第 3 compartment に属することが明らかになった。また子宮動脈血中濃度は正中静脈血中濃度と全く一致した。

17. 女性内性器および骨盤死腔に於ける SBPC の組織移行性に関する検討

三上敬信・加藤隆治・岩砂真一

早崎源基・白木信一郎・野田克己

岐阜大学産婦人科

産婦人科領域での骨盤内感染症および子宮頸癌術後の死腔炎、あるいはその予防には、現在種々の抗生剤が使われているが、その使用に当っては、血中抗生剤濃度を参考としているのが現状である。今回我々は、SBPC を用いて子宮およびその付属器における抗生剤移行濃度と骨盤死腔浸出液移行濃度を経時的に測定し 1 知見を得た。また、そのデータを解析するに当り非連続的な測定値を連続的な変化として simulation curve で近似表現し、その濃度パターンを検討した。

単純性および広汎性子宮全摘術を施行した 46 例を対象とし、全例とも術前検査に異常を認めない者を選び、炎症が疑われるものは除外した。投与方法は、SBPC 5g 投与、SBPC 10g 投与全例にビギーバッグを使用し、自動点滴注入ポンプを用いて、正確に 2 時間で終了するようにした。組織移行濃度については、点滴開始後両側

子宮動脈を結紮した時間を各組織の最終移行濃度とし、卵巣、卵管、子宮底筋層部、子宮腔部の4カ所から標本を採取した。骨盤死腔浸出液移行濃度については、1, 2, 3, 4, 6, 8の各時間毎に吸引採取した。移行濃度測定には、*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490による薄層カップ法にて行った。

肘静脈血中濃度は5g投与10g投与ともPeakの出現時間は、点滴終了時であり、その値は各々230 $\mu\text{g/ml}$, 418 $\mu\text{g/ml}$ であった。骨盤死腔浸出液移行濃度は、peakの出現時間とその値は、5g投与で点滴終了から52分後50.2 $\mu\text{g/ml}$, 10g投与で62分後97.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、子宮動脈血中濃度は肘静脈血中濃度と一致した。卵巣、卵管については、peakの出現時間は5g投与例、10g投与例で各々一致し、点滴終了から各々13分後、18分後であった。その値は卵巣では5g投与で67 $\mu\text{g/g}$, 10g投与で111 $\mu\text{g/g}$ であり、卵管では各々76 $\mu\text{g/g}$ と137 $\mu\text{g/g}$ であった。子宮底筋層部と子宮腔部についてはpeakの出現時間は5g投与、10g投与とも点滴終了時にあり、その値は子宮底筋層部では5g投与で98 $\mu\text{g/g}$, 10g投与で137 $\mu\text{g/g}$ であり、子宮腔部では各々119 $\mu\text{g/g}$ と200 $\mu\text{g/g}$ であった。以上の結果を検討すると、卵巣卵管、子宮底筋層部、子宮腔部への抗生剤移行濃度は同一の態度をとるのではなく、部位によって反応態度が異なることが分った。すなわち、卵巣卵管と子宮底筋層部、子宮腔部の2つのTypeに分けることができる。前者は後者よりも、やや遅れて濃度peakを示し、その減少もゆるやかであり、後者は濃度peakは血中濃度peakと一致して出現し減少も速やかな傾向を示す。これは興味深い点であり、子宮腔部が他に比して高い移行性を示すことを合せて、今後も検討を続けたいと考える。今回はSBPC 1剤についてだけsimulation curveを作製し検討したが経時的測定が不可能な組織移行濃度を表現する場合、経過を図示し、また一定時期で濃度を想定できる等、有用な方法であると考えられ、他剤への応用も試みたいと思う。

18. 5-FU 血中濃度と投与条件

中津 喬 義

川崎市立井田病院慢性疾患部

癌患者に5-FU Dry Syrup(DS)と徐放性5-FU Capsule(Capsule)を投与し、その血中濃度が投与条件によってどのように変化するかを検討した。

方法：各群とも同一患者にcross overして5-FU 8 mg/kgを経口投与した。DSは常水100 mlに溶解し、

Capsuleは同量の水で服用した。両剤は朝食前空腹時(食前)と朝食1時間後(食後)に投与し、DS食後投与に併用したAceglutamide Aluminium(Glupal) 1gはDSを溶解した液で服用した。採血間隔は薬剤服用後15, 30, 45, 60, 120, 180分後とし、検査期間中患者は仰臥位で安静を保ち、飲食を禁止した。5-FU濃度測定にはBioassay法を用いた。

成績：(1) DSの食前・食後投与群の対象患者は9例であった。5-FU血中濃度の推移にはある程度の個体差がみられたが、平均値において食前投与群は15分、30分後が1.51 $\mu\text{g/ml}$ および1.47 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し、以後は急速に減少して180分後にはtraceとなった。一方、食後投与では15分、30分後は0.30 $\mu\text{g/ml}$ および0.27 $\mu\text{g/ml}$ であったが、以後の減少は緩徐で180分後では0.02 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(2) Capsuleの食前、食後投与群の対象患者は12例であった。5-FU血中濃度の平均値では食前投与群において15分後0.59 $\mu\text{g/ml}$, 60分後0.83 $\mu\text{g/ml}$ の2相性のpeakを示し以後急速に減少して180分後にはtraceとなった。食後投与群では30分後0.40 $\mu\text{g/ml}$ で最高となるが、45分後から180分後まで0.17~0.21 $\mu\text{g/ml}$ で減少はみられず、なお長時間の持続が示唆された。

(3) DSおよびCapsule食後投与群の対象患者は10例であった。5-FU血中濃度の平均値はCapsule群では15分後0.15 $\mu\text{g/ml}$ となりその後は180分まで0.17~0.22 $\mu\text{g/ml}$ と殆んど一定した推移をたどりなお長時間の持続を示唆したのに対し、DS投与群では15分後1.02 $\mu\text{g/ml}$ で最高値を示すが以後は漸減し、180分後では0.06 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(4) DS食後投与とGlupal併用および非併用群の対象患者は8例であった。両群とも5-FU血中濃度は平均値において15分後に最高となり、併用群0.57 $\mu\text{g/ml}$, 非併用群0.41 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後両群とも漸減して180分後は共に0.02 $\mu\text{g/ml}$ であった。

考察および結論：癌患者に5-FUをcross overして投与し、血中濃度の推移を追求するとDS, Capsule両群とも食前投与では高いpeakを示した後、漸減する。食後投与ではpeakは低く減少も緩徐であるがCapsule群では明らかな持続性を示し、既に発表した成績と一致する。またGlupalの併用投与は5-FUの吸収に殆んど影響を与えないと考える。

19. 胃切除症例における Futraful 腸溶顆粒の血中動態

鎌野俊紀¹⁾・栗原 稔²⁾・丸山俊秀²⁾

岸野 洋¹⁾・水上 健¹⁾・工藤 猛¹⁾

城所 働¹⁾・宮坂圭二²⁾・泉 嗣彦²⁾

1) 順天堂大学消化器外科

2) 同 内科(消化器)

胃癌の治療薬として FT 207 製剤が臨床的に広く用いられている。そして最近では上部消化管系統の副作用の軽減をはかった FT 207 腸溶顆粒 (FT-G) が注目されてきている。われわれも共同研究者の丸山が報告 (日瘡治: 14, 164, 1978) しているように, FT 207 胃溶剤にくらべ, 副作用が半減して効果が同等であることを見出している。一般に FT 207 製剤の血中動態に関しては, 手術不能胃癌, すなわち胃切除術を受けていない症例で検討されている。しかし胃切除術後, 長期におよぶ補助化学療法に FT 207 製剤を使用する立場からは, 胃切除症例での血中動態の研究が望まれる。そこで今回われわれは胃切除術を受けた症例について, FT-G の血中動態を明らかにする目的で, 同一症例について術後 2~3 週目, および約 1 年後の 2 度にわたって検討した。研究対象は本学で胃切除術を受けて, その後著明な消化管閉塞のない 24 症例 (胃全剝, 空腸挿入術 11 例, 胃亜全剝, Birlloth I 法 13 例) を対象とした。FT-G 投与時期は手術前の食前および食後投与手術後 2~3 週目の食後投与, そして手術後約 1 年目の食後投与の 4 通り 1 時間おきに 8 時間まで採血した。その結果, 胃全剝症例では術後 2~3 週, 1 年後ともに 1 時間で最高血中濃度 (40 $\mu\text{g/ml}$) を示し, 漸次下降している。しかし胃亜全剝症例では術後 2~3 週目で, 術前投与の場合と同様に 3~5 時間で最高血中濃度を示している。ところが術後 1 年目では 1~2 時間で最高血中濃度を示し, 胃全剝症例に近い傾向を示している。5-FU 濃度に関しては胃全剝, 胃亜全剝の術式, および術後 2~3 週, 約 1 年後の経過時間による大きな影響は受けていなかった。また FT-G の長期投与例では未だ症例が少なく, 一定の傾向をつかむにいたってはいないが, 5-FU 濃度としては 0.02~0.06 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。術後補助化学療法として長期に 1 日 400 mg \times 2 回 (計 800 mg/日) 投与した際の副作用は嘔気, 嘔吐 10%, 食欲不振 25% を認めしたが, 造血障害は認めなかった。以上の結果から FT-G は胃切除術後の補助化学療法剤として有効な薬剤と考えられる。

20. HCFU 投与時の CSF 中の HCFU および 5-FU の濃度の変化と脳腫瘍内濃度

末吉貫爾・篠原義賢・魚住顕正

千葉県がんセンター脳神経外科

馬 島 尚

同 血液化学療法科

われわれは, 昭和 53 年 7 月以来 HCFU 300 mg の経口投与後の CSF 内と脳腫瘍および, 正常脳組織内の濃度の測定をおこなってきた。

対象は, 千葉県がんセンター脳神経外科に入院した脳腫瘍患者 10 例であり, CSF 内濃度は 5 例, 腫瘍内濃度は 5 例において測定され正常脳組織内濃度は 3 例において測定された。CSF は, 脳室腹腔物合術により設置されたシャントバルブから採取された。脳腫瘍および, 正常脳組織内濃度は, 手術時に採取された材料を用いた。

CSF の経時的測定は, HCFU 注入前, 注入後 1, 2, 3, 5, 7, 24 時間の 7 回行なわれた。その平均値と, 同時に採取した血液の濃度を比較してみると, HCFU fraction の濃度は, 注入後 1 時間値だけ, 血中濃度を上まわるが, それ以後は常に低く, 5-FU では, 血中濃度を上まわることはなかった。

藤田, 河野らの報告による, FT-207 1,600 mg 投与後の CSF 内の FT-207 と 5-FU の濃度と比較してみると, FT-207 では 2 時間以後, 5-FU では 1 時間以後 24 時間まで, CSF 内濃度が血中濃度を上まわっている。最高値絶対数値も, FT-207 で 23.0 $\mu\text{g/ml}$ であり, 5-FU は 0.07 $\mu\text{g/ml}$ と高く, HCFU 投与では, HCFU は 1.13 $\mu\text{g/ml}$, 5-FU は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と低い。

脳腫瘍内濃度および, 脳腫瘍摘出時に切除を必要とした周辺の正常脳組織の濃度も, 凍結後 Bioassay 法で定量された。肺癌脳転移の第 7 例は, 2 カ月の間において, 右後頭頂葉と, 左前頭葉の 2 カ所から採取測定された。

以上の結果を HCFU fraction と 5-FU の濃度を縦軸に, 時間を横軸にとりグラフを作ったところ, 脳腫瘍内では HCFU fraction の濃度は, 脳腫瘍の悪性度に比例しているようであったが, 同一肺癌脳転移も, 日時, 部位を異にすると, 同じ値を示さないことがわかった。さらに正常脳組織内では HCFU fraction は一定の濃度を示さなかった。

5-FU では, さらにはげしく, 同一肺癌の 2 回の測定で, 正常脳組織と脳腫瘍内の濃度が逆転したり, 正常脳

組織内濃度はばらばらの値を示した。

しかしいずれにせよ、HCFU 300 mg の経口投与では CSF 内、脳腫瘍内、正常脳組織内とも、HCFU、5-FU 濃度ともに低いことが判明した。従って、HCFU は、脳腫瘍の治療には有効ではないが、他腫瘍の治療に際し、中枢神経系の副作用が出現し難いと思われる。

21. 抗腫瘍剤の胆汁内動態について

小島 誠一・鎌田 常明
菅野 久義・菊地 金男
国立仙台病院外科

肝胆道膵系の癌は進行した状態で来院する例が多く、根治手術可能な例は甚だ少ない。従って、治療成績の向上に抗腫瘍剤の果す役割はひじょうに大きい。われわれは肝胆道膵癌に対する有効な抗腫瘍剤の種類、投与方法を検討する目的で、抗腫瘍剤の胆汁内の動態について検索した。

胆嚢癌、胆管癌、膵頭部癌で PTC-Drainage または外胆汁瘻造設例を対象とし、5-FU : 500 mg, FT-207 : 800 mg, Mitomycin C : 10 mg をそれぞれ one shot で静注、FD-1 : 300~600 mg を経口的に投与し、胆汁を経時的に採取してこれら薬剤の胆汁内濃度を測定した。5-FU, FT-207, MMC の測定には薄層 cup 法、FD-1 とその遊離物質は HPLC 法および GC-MS 法を用いた。5-FU の胆汁内濃度は静注 30 分後が最も高く、平均 $3.27 \pm 1.058 \mu\text{g/ml}$ で、以後比較的緩徐な下降がみられた。FT-207 の胆汁内濃度は 30~60 分後に最高値を示し、3 時間後も 20~30 $\mu\text{g/ml}$ の値を維持している。活性化された 5-FU は FT-207 に比較し 30 分のずれはあるが類似の変動曲線を示し、肝機能高度障害例は比較的平坦な推移を示した。MMC の胆汁内濃度の推移は、30 分後に最高濃度 $1.15 \mu\text{g/ml}$ を示し、60 分後に一時上昇する症例もみられ、かつ緩慢な減少曲線を描いた。FD-1 は血清内濃度より高濃度に胆汁内へ排泄され、また長時間に亘り高濃度に維持された。

次に 5-FU, FT-207, MMC 静注後 30 分の肝組織内濃度を検索した。5-FU では平均 $0.381 \mu\text{g/g}$, FT-207 は $0.271 \mu\text{g/g}$ であり、胆汁内濃度との比較では 5-FU は胆汁内が高く、FT-207 は逆に肝組織内濃度のほうが高かった。MMC は全例検出されなかった。

最後に高度の肝機能障害例に対し、抗腫瘍剤と還元グルタチオン (GSH) およびフェノバル (P.B.) を併用し、抗腫瘍剤単静注時と胆汁内濃度を比較した。5-FU 単独時と 5-FU+GSH 併用時では、60 分までの胆汁内濃度に差は認められないが 90 分以後では GSH 併

用時が高濃度を維持し、持続時間も長かった。次に FT-207 単独静注時と FT-207+P.B. 併用時とを比較した。FT-207 としては単独静注時のほうが高濃度に検出されたが、活性化された 5-FU の濃度では、静注後 30 分までは両者に差は認められないが、60 分以後は P.B. 併用時が高濃度に維持された。

以上、5-FU, FT-207, Mitomycin C および FD-1 の胆汁内動態について検討したが、いずれの薬剤も諸家の報告に比べてかなり高濃度で胆汁内に排泄されることが認められた。中でも FT-207 および FD-1 投与時には活性化された 5-FU が長時間に亘り持続的に胆汁内に証明され、胆道癌には有効と思われる。また肝胆道膵癌のはば全例が肝機能障害を伴っており、抗腫瘍剤のより一層の効果を計るため、GSH や P.B. との併用が望ましいと考える。

22. 新 5-FU 誘導体投与時の主要代謝物とくに 5-FU の血中濃度について

大野忠嗣・細見基信・森沢英一
田村和民・鹿野真勝・里見匡迪
下山 孝

兵庫医科大学第 4 内科
丸中 照 義
大鵬薬品研究所

制癌剤の開発は目覚ましく、特に経口制癌剤の出現により入院・外来を問わず癌患者に対し汎く容易に投与可能になった。中でも 5-FU 誘導体は現在最も多く投与されている薬剤の 1 つである。

今回、われわれは 5-FU 誘導体の内の FD-1-E および HCFU についてその代謝物の血中動態を中心として検討したので報告する。

FD-1-E 投与対象症例の内訳は胃癌 12 例を含む男 21 例、女 12 例の計 33 例である。FD-1-E の吸収をみるために、四重管チューブを Treitz 帯の口側 25 cm の部位でバルーンで固定し、その 23 cm 間での吸収をみた。FD-1-E の吸収は約 75% であった。FD-1-E 1 日 400 mg, 600 mg 長期投与可能例で経時的血中 5-FU 濃度の変動をみた。FD-1-E 1 日 400 mg 投与では 4 週以上投与しないと有効血中濃度 $0.05 \mu\text{g/ml}$ は得られない。600 mg 投与では 2 週目で $0.043 \mu\text{g/ml}$ となり、3 週目には $0.058 \mu\text{g/ml}$ と有効血中濃度が得られた。FD-1-E 1 日 600 mg 長期投与可能例の主要代謝物の血中濃度をみてもみると、血中 FD-1 濃度は 2 週目までは $0.04 \mu\text{g/ml}$ にとめられるが 3 週以後にはほとんど検出できなかった。FT-207 濃度は各週ともにほぼ一定で 4~5

$\mu\text{g/ml}$ であり、3-FT 濃度もほぼ一定で $4\sim 5 \mu\text{g/ml}$ であった。FD-1-E 投与時の副作用を1日 400 mg, 600 mg 投与群と比較してみると悪心・嘔吐が最も多く、とくに 600 mg 投与群で頻度が高い。肝障害、神経症状、骨髄抑制も 600 mg 投与群に多くみられた。

HCFU の分離測定法は FD-1-E と同様に行い、最後にクロロホルム相と水相を合わせて 56% メタノール溶液で抽出し、高速液体クロマトグラフィーで測定した。充てん剤は Nucleosil 10 C₁₈ 10 μm でカラムは $4\times 250 \text{ mm}$ 、波長は 254、流速 1.8 ml/min、Rauge $\times 0.08$ 、Buffer は 56% メタノール溶液で分析した。HCFU 1 回 100 mg 負荷後の血中 HCFU と 5-FU 濃度の経時的変動をみると HCFU 濃度は 30 分では血中に認めず、2 時間で約 $2.3 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し、漸減し 4 時間で約 $1 \mu\text{g/ml}$ 、8 時間で約 $0.4 \mu\text{g/ml}$ であった。他方、5-FU 濃度は 30 分目から血中出现し始め 60 分で約 $0.3 \mu\text{g/ml}$ とピークになり以後漸減して 2 時間で約 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間以降ほとんど検出されない。

FD-1-E は 5-FU 誘導体共通の消化器症状だけでなく、神経症状出現頻度が多く投与に際し注意がいる薬剤とされているが、われわれは経時的に主要代謝物の血中濃度を測定し、FT-207 濃度を marker にして $10 \mu\text{g/ml}$ 以上になった時にその投与を直ちに中止し、経過観察するか他の薬剤に変更している。この投与方法である程度副作用を防止できると考えている。また、投与量は最初の 2~3 週間は 1日 600 mg を投与し、血中 5-FU 濃度が $0.05 \mu\text{g/ml}$ を越えた時期に 1日 300~400 mg に減量し血中 5-FU 濃度が $0.04\sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ になるように心がけている。さらに減量して 1日 200 mg を長期投与した例では血中 5-FU 濃度は $0.02 \mu\text{g/ml}$ 前後となり維持量は 300~400 mg が望ましい。HCFU は症例数も少なく、測定法も不十分であるので、今後測定法を検討し、症例数を重ね投与量・投与方法を決定したいと思う。

23. U-FT および U-FD₁ の生体内動態

藤田 浩・小川カツイ・島田 徹
丸中照義・木村禎代*

鶴見大学歯学部細菌

* 国立名古屋病院

FT-207(FT) は 5-FU の masked compound であること、phenobarbital と glutathione の併用が肝における 5-FU の産生を促進することを私共は発表してきた。

最近、藤井、田口らは FT と uracil の併用は産生された 5-FU の不活性化を抑制し、腫瘍内 5-FU 濃度の上昇と抗腫瘍性の上昇がみられることを発表した。これに関し、私共はウサギとマウスを用いて、FT および U-FT(FT:uracil=1:4, モル比) 経口投与後の血中、組織内の薬剤濃度の消長を検討した。併せて、FD₁ および U-FD₁ についても検討を加えたので報告する。

実験方法: FT, FD₁, 3-FT の定量は高速液体クロマトグラフィー、5-FU は GC-MS と bioassay 法により行った。

結果:

血中濃度; ウサギに U-FT(FT 20 mg/kg, uracil 44.8 mg/kg) および U-FD₁(FD₁ 20 mg/kg, uracil 44.8 mg/kg, 1:5.4 合剤) を経口投与した結果、5-FU 血中濃度はそれぞれの薬剤の単独 (20 mg/kg) 群に比し、U-FT では最高 6.9 倍、U-FD₁ では最高 5.5 倍高値を示した。しかし、5-FU 血中濃度が高いのは投与初期だけであって、5 時間以降は同様となる。また、FT のほうが FD₁ よりも、uracil 併用による 5-FU 上昇効果が大きい。

組織内濃度; V-X₂ 担癌家兎、Lewis 肺癌担癌マウス、S.180 担癌マウスに、100 mg/kg の FT を投与し、uracil を 1:1, 1:2, 1:4 と併用すると、uracil の配合比が上昇するにつれて、5-FU 濃度は著明に上昇し、1:4 合剤では正常、腫瘍組織とも区別なく、FT 単独群に比し、5~34 倍高い 5-FU 濃度を示した。

投与量を減少し、FT 20 mg/kg, 7.5 mg/kg 群では全体に、uracil 併用による 5-FU 濃度の上昇倍率は低くなるが、2~8 時間の測定では、腫瘍組織が高く、脾、肝、腎、消化管でも比較的高い上昇倍率を示した。

結論:

1) 5-FU の血中、組織内濃度は U-FT のほうが FT より高いが、その 5-FU 濃度上昇率は UFT の投与量が多ければ多いほど増加する。

2) 5-FU の最高濃度は U-FT のほうが FT より高いが、その比率は血中も腫瘍内も同様である。

3) 5-FU の分布量 (CXT) では、その比率は血中よりも腫瘍内が大きい。

4) U-FT の 5-FU 組織内濃度上昇効果は、投与後各種の時間において、腫瘍組織に高いが、脾、消化管、腎、肝組織もかなり高い。

5) FD₁ と uracil との併用効果は U-FT に比し弱い、FD₁ はもともと 5-FU 産生が多く、これにさらに uracil の効果が重なるため、併用は有意義であると考えられる。

24. 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil の細胞内局在におよぼす Uracil の影響について

藤本二郎・立岡寿比古・大鶴 実
小林一郎・植松昌雄・高井新一郎
東 弘・神前五郎
大阪大学医学部第2外科

1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (以下 FT と略) と Uracil (以下 U と略) の同時経口投与は FT の抗腫瘍効果を増強することが田口、藤井らの動物実験により明らかにされている。私どもは C3H マウスの可移植性腹水腫瘍(藤本: JNCI, 1973) につき, ^3H -FT の細胞レベルにおける取り込みが, 同時に投与された U によりどのような影響をうけるかをマイクロオートラジオグラフィにより検討した。

2群の担癌マウスの一方には ^3H -FT(比放射能 15.0 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ および 139 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) 15.0 mg/kg, と U 33.6 mg/kg(モル濃度では FT:U=1:4)を同時に, 他方には ^3H -FT 15.0 mg/kg だけを, それぞれ腹腔内注射した。このあとさまざまな時間間隔で各群のマウスから腹水を採取して, ただちに塗抹標本を作製した。

腫瘍細胞の塗抹標本は各群の各時間ごとに数枚ずつ作製したが, この塗抹標本を2組に分け, 一方には *n*-ヘキサンで, 他方はクロロホルムでそれぞれ1時間前処置したあとデッピング法により乳剤適用を行った。この実験は *in vivo* であるから投与された FT は 5-fluorouracil(以下 FU と略)に転換される。FT と FU のいずれも *n*-ヘキサンに不溶であるので, *n*-ヘキサン前処置のオートラジオグラム(以下 ARG と略)では FT とそれ由来の FU の両方の局在が示される。一方, FT はクロロホルムに可溶であるが, FU は不溶であるので, クロロホルム前処置の ARG では FT 由来の FU だけの局在が示される。

2段階の比放射能の ^3H -FT について, その細胞レベルにおける取り込みが U によりどのような影響をうけるかを検討した結果について述べる。*n*-ヘキサン前処置の ARG においてもクロロホルム前処置の ARG においても, ^3H -FT 単独投与群および ^3H -FT と U の併用群のいずれにおいても ^3H -FT 投与後 12 時間で核および細胞質に銀粒子の蓄積が認められた。そして *n*-ヘキサン前処置の場合でもクロロホルム前処置の場合でも, ^3H -FT と U の併用群は ^3H -FT 単独投与群よりも細胞内取り込みが大きく, この傾向は ^3H -FT の投与後早期に著明であった。さらに ^3H -FT 投与後 30 時間になる

と, ^3H -FT 単独投与群では細胞内取り込みは認められなくなるが, ^3H -FT と U の併用群ではなお取り込みが認められた。

n-ヘキサン前処置のグループとクロロホルム前処置のグループとで, ^3H -FT の細胞内局在ならびにその時間的推移にほとんど差異を認めないうえに, ^3H -FT を投与してから 12 時間後にはじめて取り込みを認めたことから, 投与された FT は FU に転換されてから腫瘍細胞内に取り込まれるものと考えられる。そして FT と U の同時投与は腫瘍細胞内における FT 由来の FU の濃度を上昇させ, かつ長時間にわたり維持する作用があるものと考えられる。

25. FT-207 腸溶顆粒 (FT-G) の臨床第 1 相試験

馬島 尚・小黒昌夫・高木敏之
千葉県がんセンター

FT-207 の経口投与法は簡便であり, 長期間の継続投与が可能であるなどの利点を持っているが, 悪心嘔吐, 食欲不振などの消化器症状が少なからず出現する。

FT-G は従来のカプセル剤とは異なり, 腸溶顆粒とすることで消化器系副作用を軽減することを目的として開発された経口剤で, 本剤の溶出試験では pH 4.5 ではほとんど溶出が認められず, pH 6 では約1時間で 100% 溶出することが確認された。

今回われわれは, FT-G の耐薬性と, 少数例ではあるが本剤の血中動態の検討を併せて実施し興味ある知見を得たので報告する。

FT-G 800~1,200 mg 連日投与では, 1,200 mg 投与の1例が下痢のため中止された他は, 全例悪心嘔吐もなく継続投与できている。一方, 1日投与量が 1,600 mg 以上では食欲不振, 悪心嘔吐が出現し, 2,000 mg 投与例では白血球減少もみられ, 継続投与は困難であった。したがってわれわれは FT-G の連日経口投与における MTD は 1,600 mg であると推定しており, 1日 1,200 mg 以下では比較的 safely に連日投与ができている。

FT-207 経口投与の成績は1日 800 mg 未満では有効率が低下するものと考えられ, 一方, 副作用, とくに消化器系副作用については1日 800 mg 以上の投与にて, 食欲不振, 悪心嘔吐の症状が高率に出現する。

これらの成績とわれわれの FT-G の結果を比較して考えれば, FT-G では1日 1,200 mg 投与が殆どどの患者に可能であり, 従来の FT-207 経口投与に比して明らかな耐薬性の向上が認められた。

この治験では骨癌4例中1例に明らかな効果が認められ、また、FT-Gは経口投与後速やかに吸収されることが、血中動態の検討から推察され、この点からも、抗腫瘍効果は十分に期待できると考えられる。

以上を総合すれば、FT-Gは従来のFT-207経口投与剤よりも明らかな耐薬性の向上が認められ、また腸管から容易に吸収されて血中に移行すると考えられる。したがって、癌化学療法における維持療法剤としては、従来のものよりもさらに使用しやすい有用な薬剤と考えられる。

まとめ

1. FT-GのMTDは1,600 mg/body/dayであり、1,200 mg/body/dayの連日投与は比較的安全である。
2. FT-Gは経口投与後速やかに吸収され、5-FU血中濃度が長時間維持される。
3. 6例の判定可能な進行癌患者のうち1例にKarnofsky 1-A(PR)の効果がみられた。

26. FD-1-Sの臨床治験

横山正和・涌井 昭

東北大学抗酸菌病研究所

臨床癌化学療法部門

斉藤 達雄

癌研究会附属病院内科

5-FUのmasked compoundである新抗癌剤FD-1[5-Fluoro-1,3-bis(tetrahydro-2-furanyl)-2,4-pyrimidinedione]をsustained release formとしたFD-1-SのPhase II Studyを、当部門を含む10施設の共同研究により行なった。すなわち胃癌20例、大腸・直腸癌10例を含む各種固型癌46例に対して、本剤600 mg/日または900 mg/日を2~3分服で連日投与した。

FD-1-Sの副作用は、悪心・嘔吐が最も多かったが、そのほか食思不振、腹痛などの消化器系副作用は投与例の約半数(54%)に認められた。その発生頻度を疾患別にみると胃癌に最も高く、消化器以外の癌で低かった。投与法別にみると、900 mg/日・分3投与では消化器系副作用のため投与を中止せざるをえなかったものが全体の約半数にあり、ことに胃癌例でこの傾向が著しかった。600 mg/日・分2あるいは分3投与法でも約半数に認められたが継続投与可能な例が多かった。消化器系副作用は投与後早期(1~2日後)に現われるものが多く、殆んどは1週以内に発現していた。そのほか全身倦怠感(1例)や肝機能異常(2例)があったが、腎毒性、白血球減少($<4,000/\text{mm}^3$)、血小板減少($<100,000/\text{mm}^3$)の認められたものはなかった。いわゆるCNS-toxicity

は4例にみられた。そのうち2例は一過性の眩暈だけであったが、1例は900 mg/日を28日間投与後、次第に傾眠、見当識障害を呈し、他の1例は600 mg/日を58日間投与後、尿尿の失禁、運動失調、無欲状態を呈した。しかしこれらはいずれも約2カ月後に回復した。

臨床効果を、2週あるいは総投与量8.4g以上投与した症例に限定してみると、Karnofsky's categoriesによる判定可能34例については0-0 17例、0-A 5例、0-B 2例、0-C 3例(胃癌1例、耳下腺癌2例)、I-B 1例(胃癌)、II 6例であり、0-C以上の例は総投与量9.0~18.9gの時点で効果の発現をみた。しかし厚生省小山・斎藤班の測定可能病疾の縮小効果による基準では、効果判定可能28例について、Partial response 1例(胃癌)、Stable 15例、Progression 12例であった。

以上からFD-1-Sで最も頻発する副作用は消化器系の副作用で、ことに胃癌に多く、900 mg/日投与がしばしば困難であった。その発現様式から、消化器系副作用は、おもに末梢性の機序に由来するものと推定した。肝障害は少数例にみられたが腎機能異常例はなく、骨髄抑制も軽微なものと考えられた。しかし、CNS-toxicityは臨床治験の段階ではじめて認められたものであるが、その性格上きわめて警戒すべきもので、われわれの症例でいずれもreversibleではあったが、本剤の臨床応用に制約を与える最も重大な副作用と考えられた。

本剤の抗腫瘍効果に関して、上述の副作用による制限のため、全例に必ずしも充分量が投与されたといいがたいが、現在一般の使用段階にある他の弗化ピリミジン系抗癌剤に比較して、より高い有効性を示唆する成績は得られなかった。

27. 共同研究によるFD-1 E, Sの臨床成績の比較検討

船坂元克・山本 繁・入交信広

佐藤 博・有森 茂・長尾忠美

清水洋三・服部隆延・古江 尚

秦野日赤(内科・外科)、杏雲堂病院 外科

東海大学第4内科、帝京大学内科

FD-1は最近新しく開発された5-FUの誘導体で、毒性が低く、活性体の高い5-FU血中濃度が得られることがその特徴である。我々はpH 6.0で溶解するように作られた腸管型顆粒に50例、徐放顆粒1時間型23例の進行固形癌に投与し、第1期試験を中心とし、その中枢神経系副作用を中心に比較検討した。

投与法は原則として1日400 mg(分2)、副作用がなければ1日600 mg(分3)を、できるだけ長期間続ける

方法を行った。

副作用は両群とも初期には消化器症状が出現し中枢神経系副作用は遅れて出現する。また FDIS 群に多いように思われる。しかしこの副作用は軽度で休薬後 1~2 週後に症状は消失する。

効果については第 1 相試験という比較的不十分な投与方法、投与量のため解明は困難であるが、FD-1 群に 19.5% FD-IS 群に 36.4% に有効例が認められた。とくに胃癌患者に有効例が多く見られた(15 例中 5 例 33.3%)。

中枢神経系副作用についてはさらに基礎的な究明が必要となろう。

28. 制癌剤治療による X 線、内視鏡、生検所見の改善——早期胃癌の化学療法——

栗原 稔・宮坂圭一・丸山俊秀
山谷文夫・泉 嗣彦

順天堂大学内科(消化器)

鎌野俊紀

順天堂大学外科(消化器)

徳島 馨

徳島診療所

心不全、肺不全、手術拒否、高令などの理由で早期胃癌 6 例に制癌化学療法を実施した。第 1 例(II a 型, 72 歳, 男)は、フィルム計測上 13 mm の II a が、5-FU dry syrup を 1 日量 300 mg で 1.5 カ月間、腹部膨満による 5 カ月間の休薬後 5 カ月間の再投与で完全消失、生検陰性となり、そのまま引続いて 1 年 8 カ月間投薬、その後休薬して 1 年 1 カ月間経過観察中であるが再発の徴候はない。第 3 例(II a 型, 72 歳, 女)は、5-FU dry syrup 300 mg/日を 1.5 カ月間、Futraful capsule 600 mg/日を 11.5 カ月間、5-FU 錠 100~300 mg/日を 1 年 5 カ月間投与したところ、隆起は平低化し中心が陥凹した。第 5 例(II a 型? 88 歳, 男, 生検では異型上皮)は、5-FU 錠 300 mg/日を 99 日間投与したところ、同一条件下に撮影のフィルム計測上 53% 縮小した。第 6 例(II a 型, 77 歳, 男)は、5-FU 錠 300 mg/日を 3.5 カ月間投与、食欲不振で一時休薬、23 日後から Futraful 1,500 mg/日を 2 カ月間投与したところ、不整形陥凹 II c 型と診断できる所見に変化した。陥凹が治療対象となった第 2 例(II c 型, 76 歳, 男)は、Futraful capsule 600 mg/日を 9 カ月間、5-FU 錠 300~400 mg/日を約 8 カ月間使用後、II c 型の辺縁および内部の凹凸が減少、白苔も減って粘膜面がスムーズになった。しかし、この変化は一過性で再増悪したため、5-FU emulsion を 4

カ月間試みたが改善の徴候は認めていない。

第 4 例(II c+III 型, II a 型, 69 歳, 男)は、5-FU 錠を 1 年 5 カ月間、5-FU emulsion を 3 カ月間投与したが、両病変ともに改善の徴候は認めていない。6 例を通じて副作用は、第 4 例を除いて、食欲不振や腹部膨満感、白血球減少、血小板減少を認めたが、休薬によりその回復も速やかで、再治療が可能であり、最短 7 カ月、最長 3 年 7 カ月を経過しているが、全例元気に生存している。

なお、今回、5-FU emulsion について我々が従来から犬胃粘膜濃度を 5-FU dry syrup, 5-FU 錠について測定した同じ方法で 5-FU 濃度を測定したところ、5 頭の平均で 20 分後 214.5, 40 分後 318.1, 60 分後 239.6, 120 分後 214.5, 180 分後 109.5, 300 分後 68.5, 360 分後 76.4($\mu\text{g/g}$)で、5-FU dry syrup に比べ高値を示した。従って、血中濃度が低く、胃内滞留性がよい本剤の性質から直接効果が期待されるので、長期投与が可能と考え症例を重ねて検討したい。

(25~28)

涌井 昭(座長)

第 25 席、馬島氏の FT-G が従来の FT-207 経口投与剤より大量投与が可能であるとの発表に対し、久保氏(国立名古屋病院)から、FT-G の副作用、ことに肝障害の有無について質問があったが、少数例の検討であるが、そのような副作用はみられなかったとの回答があった。

また、副作用に関し FT-G 800 mg/日投与で投与症例のほぼ 12% に主として消化器系副作用がみられたとの栗原氏の追加があった。さらに、FT-207 と FT-G との間で、血中濃度の推移の上で差がみられたか否かの座長の質問に対し、2 例の検討であるので、確定的ではないが、両者の間に著差はみられないと思うとの返答があった。

第 26, 27 席の横山氏、舟坂氏の FD-1 の臨床成績についての発表に対し、両氏の間で CNS-toxicity の発生頻度に関し議論がかわされたが、これは今後本剤の臨床応用に制約を与える重大な副作用であるとの認識で意見の一致をみた。

第 28 席、栗原氏の発表に対し、中津氏(川崎市立病院)から、抗癌剤投与による早期胃癌の縮小例の組織所見、ことに線維化の程度および肉眼上の癌巣の消失を cure と考えてよいかとの発言があったが、これに対し、演者から、線維化については生検所見からは確診が得られぬこと、2 については悪性サイクルの存在を考慮すると治癒と断定することは出来ないとの回答があった。

29. Mitomycin C 胸腔内投与時の体内動態

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：癌性胸膜炎患者に対する抗癌剤局所療法の合理的、効果的な投与方法を知るため、Mitomycin(以下MMC)を胸腔内に投与し、コンパート・モデルを用いて体内動態を観察した。また、胸部CTあるいは剖検所見を対比させ、MMCの動態と胸膜病との関係について検討した。

方法：肺癌6例、血管肉腫1例に合併した悪性胸膜炎患者に、MMC 10 mg を胸腔内に注入し、経時的に胸水、血液、尿を採取し、これらのMMC濃度を薄層カップ法により測定した。4例についてはCT検査を行ない、胸水貯溜の状態をしらべ、3例は本検査を行ってから2カ月以内に死亡したので、剖検時胸腔、肺を肉眼的に観察した。CT検査を行った1例は開胸手術の前後に本検査を行った。使用したCT装置はGE, CT/T 7,800の第3世代である。データは当センターのFACOM 230-80 コンピューターを用い、FOSS, FLETCHERらの計算法に基づくプログラムにより分析した。

成績

1) 胸水中MMC濃度の推移；MMC減衰曲線と、CT、剖検所見から3群に分類された。第1群は3例で、減衰曲線は1相で表わされ、半減期は平均1.2時間であった。胸水による肺拡張不全は著明でない症例であった。第2群は4例で、胸水の持続吸引によっても肺は再膨張せず、強く萎縮し、胸腔の大部分は胸水によって占められた例である。半減期は平均9.3時間と延長していた。第3群は血管腫の肺、胸膜転移の1例で、減衰曲線は2相で表わされた。胸水は血性で、剖検により巨大な肺転移巣に壊死がみられ、胸腔と交通していたと思われる特殊な例であった。

2) 血中MMC濃度の推移：胸腔内投与10分後には、MMCは血中出现し、2時間以内に最高値に達し、その後はゆるやかに減少する傾向を示した。血中最高濃度は1群の0.03 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3) 尿中排泄：4例の24時間までの尿中排泄量は投与量の1.7%であった。

結論：悪性胸膜炎9例の胸腔内にMMC 10 mg を投与し、その体内動態を観察するとともに、胸部CTあるいは剖検所見を対比させ検討した。

1) 胸水中MMC減衰曲線は1相で表わされる。

2) 胸膜炎側の肺が強く萎縮し、胸膜の肥厚が著明な例では、胸腔からのMMCの抑制がみられる。

3) 胸腔からの薬剤の吸収機構を解析する上で、胸部CTは有用な検査法である。

4) 胸腔内投与後10分後にはMMCは血中出现し、2時間以内に最高値に達する。

30. 悪性卵巣腫瘍における化学療法効果の増強策に関する検討

高田道夫・深間内一孝・古谷博

順天堂大学医学部産婦人科学教室

(目的) 悪性卵巣腫瘍において、経静脈投与、経口投与だけでは原発巣の増悪、播種、転移を抑制できない症例にしばしば遭遇する。より強力な治療を施行すれば副作用の発現によりかえって病態を悪化させることが少なくない。臨床効果の増強の1方策としては腫瘍内濃度/血中濃度の比を高めることが必要であり、今回はこのような目的から、経静脈投与、経口投与以外の方法による各種の制癌剤投与を試み、体内動態を追及した。

(方法) 1. 制癌剤投与形式、悪性卵巣腫瘍17例を対象に、1) 選択骨盤内動脈撮影時におけるADRのone shot子宮動脈内注入、2) 開腹時MMC腹腔内注入、5分後の洗滌、3) MMCの腫瘍内注射を施行した。2. 制癌剤の濃度測定、1) 各投与方法を施行後に血中濃度の推移、腫瘍組織濃度、子宮組織濃度、腹水濃度を測定した。2) ADRの濃度測定には蛍光光度計によるchemical assayを、MMCの濃度測定には*E. coli* BMNを検定菌とするbioassayを用いた。

(成績) 1. ADR 10 mg をone shotで悪性卵巣腫瘍患者の子宮動脈に注入した際の血中濃度は30分後に0.2~0.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し、その後は急速に減少して、3~4時間で半減し、以後8時間まで殆んど変動を示さず、その後長期間(8~14日)にわたり0.09~0.15 $\mu\text{g/ml}$ を維持した。また、子宮動脈内注入から8~14日後に開腹した際の剔出材料の測定濃度は卵巣において0.96~0.66 $\mu\text{g/g}$ 、子宮において0.96~0.52 $\mu\text{g/g}$ 、腹水において0.24~0.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、他の制癌剤にはみられない組織親和性を示した。このことは細胞毒性の比較的強いADRの副作用を抑えて腫瘍効果を増強しうきわめて当を得た投与方法であり播種・転移の予防、治療にも役立つ。2. MMCを腹水が貯溜した悪性卵巣腫瘍患者の腹腔内に10~20 mg/(200 ml 生理食塩水)の濃度で散布し、5分経過後に500~4,000 mlの生理食塩水で洗滌し、術後長期間腹水の再貯溜を防止しえた例の血中濃度は、散布後12時間までは測定限界を下まわる

低濃度、14~48 時間後においては 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で変動し、10 mg/200 ml で撒布後 2,000 ml 以上の生理食塩水で洗滌した例では 48 時間経過まで測定限界の下限を示した。術後の腹水再貯溜を制禦しうる副作用の少ない治療法としてすぐれている。

3. 腹壁または腔門蓋を介して悪性腫瘍内に MMC を注入した際の腫瘍内濃度は 6 mg 以上の局注において、0.02~0.8/g に達する有効濃度が測定された。また腫瘍内局注時の血中濃度は 8 mg 局注ではじめて 0.47 $\mu\text{g/ml}$ の 1 時間値を示し、約 2 時間で測定不能となった。その際の腹水濃度は 2~3 時間で 2.4 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度に達した。これらの腫瘍ならびに腹水の濃度は静注法では得難い濃度であり、臨床に試用しうる投与方法である。

(考案) これらの方法を case by case で適宜経静脈投与、経口投与に併用することは、臨床上きわめて有意義であると考えられる。

31. アンチピリンの血中半減期からみた 癌患者の肝薬物代謝酵素活性

樋口 富彦

滋賀県立成人病センター内科

中村 徹・内野 治人

京大第一内科

〔目的〕 われわれは日常 肝薬物代謝酵素によって代謝されると考えられている種々の抗腫瘍剤の投与を行っており、そこでより合理的な癌化学療法の実施のために、胃癌患者と膵頭部癌患者におけるアンチピリンの代謝を観察し、癌患者における肝薬物代謝酵素活性を検討した。〔方法〕 組織学的に診断した 手術可能胃癌 10 例 (Group 2)、末期胃癌 3 例 (Group 3)、姑息的手術を行えた膵頭部癌 3 例 (Group 4) と対照とした胃 12 指腸潰瘍患者 5 例 (Group 1) にアンチピリンを投与しアンチピリン代謝を検討し、アンチピリン血中半減期 ($t_{1/2}$)、metabolic clearance rate (MCR) 等を算出した。〔結果〕 Group 1, Group 2, Group 3, Group 4 の間に、年齢、身長、体重、24 時内因性クレアチニンクリアランスで有意差を認めなかった。しかし、血清アルブミン値については Group 3 の平均値 \pm SD は 3.0 \pm 0.1g/dl と求められ、Group 1 の 4.1 \pm 0.4g/dl に比して有意の低値を示した ($P < 0.01$)。また Group 4 の血中ビリルビン値のそれは 13.41 \pm 5.56 mg/dl と求められ Group 1 の 0.46 \pm 0.16 mg/dl に比して有意の高値を示した ($P < 0.01$)。アンチピリンの代謝動態から求めた Group 1 から Group 4 までの $t_{1/2}$ の平均値 \pm SD は、それぞれ 9.3 \pm 1.5 hr, 10.4 \pm 3.0 hr, 21.5

\pm 3.2 hr と 17.1 \pm 5.0 であり、Group 3 のそれは Group 1 のそれに比して有意の延長を ($P < 0.001$)、さらに Group 4 のそれも Group 1 のそれに比して有意の延長を示した ($P < 0.05$)。Group 1 と Group 2 の間には有意差はえられなかったが、Group 2 の 3 症例は Group 1 の平均値 \pm 2 SD を正常範囲としたとき有意の延長を示した。他方、各群の zero time におけるアンチピリン濃度 (Co) や apparent volume of distribution (aVd) には有意差は認められなかった。Group 1 から Group 4 までの MCR の平均値 \pm SD はそれぞれ 52.6 \pm 13.4 ml/hr/kg, 52.4 \pm 21.3 ml/hr/kg, 22.8 \pm 5.0 ml/hr/kg と 22.6 \pm 3.9 ml/hr/kg であり、Group 3 のそれは Group 1 のそれに比して有意の低下を ($P < 0.02$)、さらに Group 4 のそれも Group 1 のそれに比して有意の低下を示した ($P < 0.05$)。これら症例におけるアンチピリン血中半減期の延長は主として MCR の変化によることが示唆された。今日低栄養状態と肝薬物代謝酵素活性との関係が明らかにされており、そこで胃癌患者におけるアンチピリンの $t_{1/2}$ と血清アルブミン値の関係を求めると、相関係数は -0.626 となり有意の負の相関がえられた ($P < 0.05$)。〔結論〕 癌患者におけるアンチピリンの血中半減期からみた、肝薬物代謝酵素活性は、症例間に著明な差異があり、対照より有意に延長する症例が認められ、低蛋白血症を有する末期胃癌患者や、黄疸を有する膵頭部癌患者で顕著であった。種々の抗腫瘍剤は本酵素によって代謝されるので、われわれの成績は、癌の化学療法の実施において、併用療法、投与量につき新たな治療観点を提供しうるものと考えられる。

(29~31)

柚木 一雄(座長)

29 席で、胸水中 MMC 濃度の減衰曲線が Adriamycin のそれと異なることに対し、藤田氏(鶴見大)から、Adriamycin は胸腔から吸収され難いので当然の結果であろうというコメントがあった。

30 席: Adriamycin 投与後の血中濃度は、投与後次第に減少し、4~5 日後に再び上昇するという rebound 現象の起る理由として、藤田氏(鶴見大)は、(1) Entero-hepatic circulation, (2) 組織に吸着された Adriamycin の elution が考えられるが、本研究の場合、後者の現象が大きであろうというコメントがあった。

31 席: アンチピリンの血中半減期と血清アルブミン値が負の相関にあるという点について、座長から、アルブミンは transport protein であるが、アンチピリンとの結合性が低いことを考慮すれば、血中アルブミン低下は、肝機能の低下、惹いては、Cyt. P 450 の活性低下をも示唆しうるものであるかとの質問に対し、臨床検査

上肝機能低下を認めない例でも、血中アンチピリン半減期の延長することが多いので、この問題の解釈は甚だ困難であるとの答弁があった。また、石渡氏（都立駒込病院）は、アンチピリンの腸管吸収を問題にする必要があるとの追加があり、演者もこの点に関しては同様の意見を述べた。

32. Methotrexate と Adriamycin の 順次併用による制癌効果増強作用の flow cytometry による検討

植松昌雄・東 弘・高井新一郎
藤本二郎・奥田 博・小林一郎
大鶴 実・立岡寿比古・神前五郎
大阪大学医学部第二外科

代謝拮抗剤の低濃度長時間処理により癌細胞集団を cell cycle 上の特定の phase に集積させた上で、その phase に specific に作用する第2の制癌剤で短時間処理すれば、制癌効果の増強が期待できる。この観点に立ち、cell cycle time 24時間 ($G_1: 12^{\circ}$, $S: 8^{\circ}$, $G_2M: 4^{\circ}$) の人 Hodgkin 病胸水由来培養細胞 RPMI 3236 を用いて Methotrexate (MTX, $2^{-4} \mu M$, 24時間処理) と Adriamycin (ADM, 0.05~0.1 $\mu g/ml$, 1時間処理) の組合せを作り、ADM→MTXの順に処理を行なうと相加的な効果しか得られないが、MTX→ADMの順に処理を行なうと相加効果以上の強い殺細胞効果が認められた。

この制癌効果の増強される機構を解明するために各々の薬剤処理を受けた細胞群を DNA 蛍光色素 Propidium Iodide 液に移したのち、Bio/Physics 社製 Cytofluorograf 4800 A を用いて relative DNA content histogram の経時変化を追求した。

a) MTX 処理直後には S 期の初期に細胞の集積が見られ、処理終了後の6時間目には集積の peak は S 期後半に移り、12時間目には G_1 期に移っており、その細胞回転は無処理群の S 期 G_2M 期の通過時間とよく合致している。

b) ADM 処理直後は無処理群と同じ histogram を示し、時間の経過とともに G_2 期への集積がみられ、23時間目には一部の細胞が G_1 期に移って細胞回転が再開する。

c) ADM→MTX 処理直後には ADM による G_2 期の peak と、MTX による S 期初期の peak の2峰性を示す。時間の経過につれて G_2 期にはほとんどの細胞が集積し、18時間後には一部の細胞が G_1 期に移行し、細胞回転の再開がみられた。

d) MTX→ADM 処理直後には、S 期初期に細胞が

集積している。12時間目には peak は G_2 期に移動し、18~36時間目にかけて G_2 期に相当する DNA 量より多い DNA を持った細胞群が多く見られるようになる。そのうち、この peak の低下とともに異常に少ない DNA 量をもつ細胞群がみられ、細胞崩壊を来しているものと推定される。48~72時間後には、 G_1 期相当部分に小さな peak が出現し、細胞回転のわずかな回復が見られた。

まとめ：MTX の低濃度 24 時間処理にひきつづいて、ADM 1 時間処理を加えると、その逆の順序に処理した場合に比べて、明らかに強い殺細胞効果をみとめた。この現象は、MTX→ADM 処理の場合、逆の順序処理に比べて、より強い G_2 block が起り、多数の細胞に致死効果を与えるためであることを flow cytometry を用いて明らかにした。

33. Adriamycin 長期投与により惹起される副作用と、CoQ₁₀ および Verapamil の予防効果の検討 (第2報)

堂前尚親・沢田博義・田嶋政郎
江口 忠・内野治人
京都大学第1内科
松山栄一・松田博子・小西与承
京都大学第3内科

Adriamycin (ADR) は、種々悪性疾患に秀れた抗腫瘍効果を有する抗生物質である。しかし、ADR の副作用、とくに心筋傷害は、最終的に心不全を来し、本剤の充分量の投与を制限し、その結果、抗腫瘍効果をも減ずることになる。ADR の副作用発現機構の解析と、より合理的かつ有効な投与法の開発に資するため、家兎に ADR 副作用発現のモデル動物作成を試みると共に、Coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) および Verapamil によるこれら副作用の予防効果を検討した。対象家兎は New Zealand White Rabbit, 雄 7.5 kg を使用し、A 群は ADR 1.0 mg/kg, B 群 ADR 1.0 + CoQ₁₀ 0.5 + Verapamil 0.15 mg/kg, C 群 ADR 1.0 + CoQ₁₀ 7.5 mg/kg とし、それぞれの薬剤およびその組み合わせを週3回静注投与した。各群家兎の生存率は、C 群に比し、A, B 群では早期に死亡する家兎が多く、体重減少は A, B 群では ADR 総投与量 20 mg/kg から急激な減少を来したが、C 群では増加傾向を示した。A, B 群家兎では、ADR 総投与量 20 mg/kg 頃から著明な脱毛を認めたが、C 群家兎の脱毛は軽度であった。赤血球数、Hb、白血球数、血小板数は、ADR 総投与量 13 mg/kg 頃から、A, B, C 群ともに同様な減少傾向を示し、3 群には差は認めな

った。血清酵素学的検索では、GOT, GPTの上昇は3群とも軽度であったが、LDH, CPKはA, B群ではADR総投与量の増加と共に異常高値を示したが、C群ではその上昇を認めなかった。心電図は、A群では、低電位、平底T波、逆転T波を認める家兎が多く、1羽に心室性期外収縮も認めた。B群でもA群とはほぼ同様の傾向を示したが、C群では1羽にT波の逆転を認めるだけであった。A, B群の全屠殺家兎には著明な心臓の水貯留を認めたが、C群家兎は心臓の水貯留はなかった。左心室筋の透過電顕的検索では、A群家兎には、心筋細胞内空胞化、Z-bandの走行の乱れ、Myocytolysisの所見、心筋細胞内の異物沈着などの所見と、Mitochondriaの変性を示す種々の所見が認められた。また、心筋毛細血管内皮細胞の細胞質には、多数の空胞を認めた。これらの変化はB群家兎でもほとんど全てを認めたが、C群家兎ではMitochondriaの軽度の変性所見以外は、ほぼintactな構造を保っていた。家兎におけるADR慢性心毒性モデル動物の作成法および、CoQ₁₀により、ADR誘発心筋症、脱毛を防禦しうる可能性を報告した。さらに、ADR誘発心筋症のPathogenesisとして、MitochondriaにおけるATP産生障害と心筋内毛細血管系への作用が重要な要因であろうと考えた。CoQ₁₀とVerapamilの併用投与は、必ずしも有効でないとの結果を得たが、両者を混注投与した今回の実験方法に問題点があり、さらに検討中である。以上、CoQ₁₀によるADR副作用の防禦の可能性について報告した。

34. Neothramycinの生体内動態について

藤田 浩・島田 徹・小川カツイ
久松 充・瀬崎正次・草間 健
鶴見大学歯学部細菌

Neothramycin (NTM) は梅沢らにより発見された pyrrolo(1, 4) benzodiazepine 系の抗癌抗生物質で、DNA 依存性の RNA および DNA 合成を阻害する。本系に属する Anthramycin, Sibiromycin に比して、NTM はとくに DNA との結合速度がおそく、RNA 合成をより強く阻害し、毒性が最も低いことが特徴である。NTM は実験的にかなり広い抗癌スペクトルを有し、毒性が低く期待されうることから、われわれは本剤の生体内動態を検討した。

実験方法：NTM の微量定量には、アセトンで溶出後、高速液体クロマトグラフィーで蛍光検出器を用いた。

結果

血中濃度：マウスに NTM 10 mg/kg, iv 投与 5 分後の血中濃度は 19 μ g/ml, 半減期 12 分；ウサギに NTM 10 mg/kg, 1 mg/kg 投与 5 分後の血中濃度は 43 および 4 μ g/ml, 半減期は 15~18 分であった。この NTM 血中濃度の消長は ADM, NCS, MMC より長く、BLM, L-Asp などより短い。

組織内濃度：S.180 担癌マウスおよび正常家兎の NTM 組織内濃度は頭頸部では唾液腺、口腔扁平上皮組織に高く、胸部では肺が最も高く、心、食道とつずき、腹部では腎、膀胱が極めて高く、陰茎、脾、胃、小腸もかなりの高値を示した。腫瘍内濃度は持続する傾向を示した。

一般に NTM の臓器内濃度は比較的速く減退し、2 時間値は 10 分値の数分の 1 となる。消化管吸収；NTM は経口投与で一部吸収される。経口 30 分後の血中濃度は静注の 1/4.5 であった。経口では肝、胃の濃度が高い。排泄；NTM は尿と胆汁の両方に大部分が抱合体として高濃度に排泄され、本剤の体内からの消失の主因をなす。

組織乳剤による吸着、不活性化；マウスの各種組織乳剤と NTM との接触実験で、2 時間後の回収率は各組織とも 50% 前後を示し、特定の臓器による著明な不活性化はみられなかった。

考 按

NTM の生体内動態のパターンは従来の制癌剤と異なった位置にあると思われる。一部、アントラサイクリン系薬剤と似た点があるが、NTM は血中濃度が長く観察され、組織への吸着速度がおそく、排泄が速い。

現在 NTM の臨床治験が緒についたばかりであるが、本剤は Anthramycin, Sibiromycin に比し、低毒性で、実験的に心、中枢神経系への副作用や局所障害性が軽微で、骨髄抑制を全く来さないことなどから、単剤あるいは他制癌剤との併用において、臨床への発展が期待される。

(32~34)

仁井谷久暢(座長)

32 番について

抗癌剤による flow cytometry の histogram の変化は、生残している細胞についてみているもので、MTX 24 時間処理後、2 時間の間隔をおいた ADM 1 時間処理が histogram 上 G₂ 期後方に位置する細胞を集積してくるからといって、この結果だけで MTX に続く ADM 処理が細胞障害の最適条件と考えられるかということについて討論が行なわれた。

また G₁ 期の前方 (2C の左) に現われるものをどう理解するか、この rule out の可否が問題とされた。

33 番について

CoQ₁₀+Verapamil は CoQ₁₀ 単独より ADM の心毒性予防に対して劣ることが述べられたが、投与した CoQ₁₀ の dose が CoQ だけの場合は 2.5 mg/kg であるのに対して、Verapamil との併用の場合は 0.5 mg/kg なので比較にならないことが指摘されたが、演者の実験結果では ADM と CoQ₁₀ 0.5 mg/kg を投与した場合と、ADM と CoQ₁₀ 0.5 mg/kg+Verapamil を投与した場合では全く変化がなく、今回の実験でむしろ ADM+CoQ₁₀ 2.5 mg/kg がすぐれた心毒性の予防になりうるということが明かにされた。

34 番について

新しい抗癌抗生物質 Neothramycin (NTM) は、その生体内動態をみると同じ Anthracycline 系の薬剤より血中濃度が長く維持されるにも拘らず、組織への吸着は遅く、しかも一方では排泄が速やかであることが明かにされ、副作用の点でも他の Anthracycline より低いことが期待される成績が述べられた。しかし演者らが考案した高速液クロによる NTM の測定手技によると尿、血清からの NTM の回収率は 90% 以上であるが、組織と mix した場合の回収率は約 50% であることが討論され、適正な組織内濃度を反映しているか否かについてなお検討の余地が残された。

35. 宮崎医科大学泌尿器科における尿路分離菌と、その薬剤感受性(第1報)

永友和之・妹尾康平・石沢清之

宮崎医科大学泌尿器科

宮崎医科大学附属病院は開院以来、1年を経過した。ここで、1978年1月から12月までの1年間に、当院外来を受診し、尿路感染症と診断され、あるいはそれを予測された患者を対象にして行なった尿路分離菌、およびその薬剤感受性について報告する。

尿中分離菌は93株で、大別するとグラム陽性球菌系は17株(18.3%)で、グラム陰性桿菌系は76株(81.7%)であった。そのうち分離菌の最も多いものは *E. coli* で21株(22.6%)、以下 *Proteus* 属(12.9%)、*Pseudomonas*(11.8%)、*Klebsiella*(11.8%)であった。その他には *Staphylococcus*、*Enterococcus*、*Serratia* などが各々数%ずつ分離された。

疾患別にみると、上部尿路感染症では、*E. coli* が第1位で、次いで *Proteus* 属、*Klebsiella* の順であるのに対し、下部尿路感染症では *E. coli* に次いで *Pseudomonas* と *Staphylococcus* が第2位となっている。

また、*Staphylococcus*、*Enterococcus* などのグラム陽性球菌の占める割合が、上部尿路感染症に比して増加している。

これら分離菌の各種化学療法剤(16種)に対する感受性成績を検討した。

E. coli では、GM、CER、CEZ、CEX、PB、CL に高度感受性を示し、ABPC、CBPC、KM、SM、AKM、CP に中等度の感受性を示した。

Proteus 属では、CP に44%の感受性があるだけで、GM でも20%の感受性で、その他の14剤は全て高度耐性であった。

Pseudomonas は PB、CL が高度感受性、GM、SBPC に中等度感受性、ABPC、CBPC、CER、CEZ、CEX には高度耐性を示した。

Klebsiella は GM に高度感受性、CER、CEX、CEZ、KM は中等度の感受性であった。*Staphylococcus* では GM、セファロスポリン系薬剤が、*Enterococcus* ではペニシリン系薬剤が、強い感受性を示した。

ほかに入院患者の尿中分離菌、およびその薬剤感受性についても、合わせて検討を加えた。

36. 尿路感染症分離 *Klebsiella*、*Proteus* の薬剤感受性

内科 松本文夫・小林千鶴子

小児科 黒須義宇

中 検 高橋孝行・杉浦英五郎

神奈川県衛生看護専門学校附属病院

尿路感染症における *Klebsiella*、*Proteus* 両菌種の分離頻度は大腸菌のそれに比べ、低率であるが、これら菌種は抗菌剤に抵抗性を示す菌株が少なくない。

私達は一地方病院での primary care としての上記2菌種による尿路感染症に対する薬剤選択基準を知る目的で、薬剤耐性 pattern について検討した。

対象とした菌株は *Klebsiella pneumoniae* 25株、*Proteus mirabilis* 21株、*Proteus vulgaris* 2株、*Proteus morgani* 1株、計49株で、検討薬剤は SM、TC、CP、KM、ABPC、CER、CET、CEZ および GM であり、化療標準法によって感受性を測定した。

Klebsiella pneumoniae の諸抗菌剤に対する感受性分布は、SM、CP 両剤では約10%、TC、CER、CET、CEZ ではほぼ20%の菌株が50~≥100 μg/ml の感受性を示し、KM、GM 耐性株は検出されなかった。β-lactam 抗菌剤耐性株の患者背景別検出頻度を検討すると、A群すなわち initial uncomplicated case 以外の各群で高率に検出され、B群 initial instrumentation case、D

群 recurrent-complicated case では約半数の菌株が耐性であった。また外来、入院別でみると、入院後発症した症例においても同様、約半数の菌株が耐性であった。

Proteus 属の薬剤感受性分布は *Klebsiella pneumoniae* とほぼ同等であったが、ABPC 耐性株が約 1/3 に検出され、TC 耐性株が 24 株中 14 株と高率に検出されたことが目立った所見であった。また、*Proteus* 分離例の患者背景別 β -lactam 抗菌剤耐性株の検出状況には一定の傾向はみとめられなかったが、外来、入院別では後者において β -lactam 抗菌剤耐性株が高率に検出されたのに対して、前者では ABPC 単独耐性株がほとんどであり、逆転の傾向がみとめられた。

以上、私達一地方病院の 1978 年度における尿路感染症由来 *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* 属の抗菌剤耐性 pattern を要約すると、*Klebsiella pneumoniae* は Cephalosporin 剤に約 30%、*Proteus* 属はほとんどが *Proteus mirabilis* であったが、ABPC に 30% 強、Cephalosporin 剤に約 15% が耐性であった。また、病院感染と思われる症例、instrumentation 施行症例あるいは recurrent case での分離菌株の約半数は β -lactam 抗菌剤耐性であることが判明した。これらの成績は薬剤の使用傾向との関連性で注目されるものと考えらる。

37. 最近 10 年間の整形外科領域における検出菌とその感受性の推移

笠間公憲・伊丹康人・吉田宗彦
上野博嗣・小早川宏典・山本勝
中島公和

東京慈恵会医科大学整形外科
町田勝彦・伊藤一広
同 中央検査部

1969 年から 1978 年までの 10 年間に、教室において、化膿性疾患の病巣から検出された菌の推移と、薬剤耐性の変化について調査し検討を加えた。検体は、穿刺あるいは手術時に病巣から直接採取したもの、または、瘻孔、開放創などから採取したものであるが、常在菌が少数検出された場合には、これを雑菌とみなし除外した。検出菌については、菌種の同定、3 濃度ディスク法による感受性検査を行なった。判定は規定に従い、(卅)、(卅)、(+), (-) の 4 段階で行ない、(+), (-) を耐性とした。

最近 10 年間に検出された菌は、1221 検体であった。グラム陽性球菌は全検出菌の 48% であり、*Staph. aureus* が 32.0% と大半を占めていた。グラム陰性桿

菌は 51.4% と全検出菌の半数以上を占めていた。緑膿菌は 22.9%、*Klebsiella* は 6.2%、*E. coli* は 3.6%、*Proteus* は 3.1% であった。検出菌の年次推移をみると、ブ菌の検出率が徐々に減少し、グラム陰性桿菌の検出率が次第に増加しており、1973 年以後は全検出菌の 50% を超えるようになった。グラム陰性桿菌のなかでは、緑膿菌の増加が著明で、とくに、最近 2 年間では全検出菌の 30% を占めている。

ブ菌の薬剤耐性率は、1971 年以後徐々に減少する傾向を示し、とくに、CER, MIPIC の耐性発現率は非常に低くなっていた。グラム陰性桿菌については、緑膿菌、*Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus* の 4 種について比較検討したが、全般的に多剤耐性菌が多く、グラム陰性桿菌感染症に対する化学療法の困難性を示唆している。しかし、なかでは GM, DKB, CL, CBPC が良好な感受性を示した。

次に、これらの検出菌のうちから、整形外科の代表的疾患である骨髄炎の患者から検出された菌について検討した。骨髄炎では、菌の検出されない症例がしばしばあり、菌の検出される症例でも、菌種の同定、感受性検査の結果が判るまでは起炎菌不明のまま抗生剤の投与を余儀なくされる。このような場合、骨髄炎検出菌の推移を考慮して、投与すべき抗生剤の選択をする必要がある。

骨髄炎患者から検出された菌は 1969 年から 1978 年までの 10 年間に 122 検体であった。血行性骨髄炎 48 検体、外傷後骨髄炎 74 検体である。ブ菌は、血行性骨髄炎で 70.8% と大半を占めるが、外傷後骨髄炎では 41.9% と少なかった。外傷後骨髄炎では、グラム陰性桿菌が 39.2% と多くなっており、とくに、緑膿菌の検出率が高かった。

次に、ブ菌、緑膿菌について薬剤感受性を調べ、血行性および外傷後骨髄炎について比較検討した。ブ菌においては、外傷後骨髄炎から検出された菌は、血行性のものに比べて高い耐性率を示した。CER, MIPIC は血行性、外傷後ともに感受性良好であり、血行性では KM, CP, LCM, EM も比較的良好的な感受性を示した。緑膿菌では、CP, TC, KM には耐性率が 70~80% と高いが、GM, DKB, CL, CBPC には比較的良好的な感受性を示した。

(35~37) 河村信夫(座長)

35 に対して、座長から質問。

Pseudomonas の分離が大変多いが何か原因があるか。

答：%を出した時の分母が検体数であるので *Pseudomonas* の感染のある症例では、何回も培養したため、このような高率になったと思われる。

37 に対して、名出氏から質問。

Pseudomonas が血行性に骨髓に達するといわれたが、origin は?

答：ブ菌の消滅に交代して、抗生剤の投与の仕方が原因して到達すると思われる。

38. 血中検出菌の動向と最近の血中由来主要グラム陰性桿菌の抗生剤感受性

小林芳夫・富岡 一・内田 博
慶大内科・中央検査部

目的：敗血症に対する抗生剤療法研究の一環として、今回は 1960 年から 78 年までの血中検出菌の動向を調査し、さらに血中由来主要グラム陰性桿菌 (GNR) に対する各種抗生剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。従来から問題とされている *P. aeruginosa* に対する CBPC の Disc 感受性成績についてもあわせて検討した。

材料と方法：慶応病院中央検査部微生物室細菌において血液培養検体から分離・同定した株を 1960 年から 78 年まで菌種別に調査した。また 1977 年から 78 年にかけて血中から分離した *E. coli* 23 株, *K. pneumoniae* 23 株, *E. cloacae* 10 株, *S. marcescens* 12 株, および *P. aeruginosa* 26 株, 計 94 株に対する主要抗生剤の MIC を標準法により測定した。接種菌液は Bacto-heart infusion broth による 1 昼夜培養菌液の PBS による 100 倍稀釈菌液を用いた。また 1975 年から 78 年にかけて血中から分離した *P. aeruginosa* 25 株の CBPC に対する Disc 感受性成績は、トリディスク栄研, 昭和ディスク, Bacto-disc および BBL disc を用い KIRBY BAUER により検討した。

結果：すでに指摘したとおり、血中由来株のうち GNR の占める割合は 1970 年以降目立ちはじめ、1974 年には 126 株中 52 株が GNR であったが、77 年から 78 年にかけてもこの傾向は変わらず 77 年には 143 株中 42 株, 78 年 168 株中 65 株を GNR が占めていた。なお *S. aureus* も 73 年以降各年毎に 6~10 株検出されていた。また混合感染例の増加が目され 1976 年以降毎年 20 件前後認められるようになってきていた。

次にこれら GNR を菌種別に検討すると 77 年から 78 年にかけて混合感染例を含めると *E. coli* 39 株, *K. pneumoniae* 36 株, *P. aeruginosa* 33 株, *E. cloacae* および *S. marcescens* 35 株が検出され現在もなおこれら菌種や敗血症の主要菌種であった。混合感染例の主要菌種では GNR の他では *Enterococcus* の増加が目立っていた。

1977 年および 78 年血中分離 GNR の抗生剤感受性成

績では、GM 耐性 (MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上) 株が、13 株認められ 9 株までが MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株であった。これら 13 株の GM 耐性株のうちわけは、*S. marcescens* 5 株, *K. pneumoniae* 4 株, *P. aeruginosa* および *E. cloacae* 各 2 株であった。GM 耐性 *S. marcescens* に対する AMK の MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で 5 株中 4 株に対し 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上と GM 感受性株に比し MIC の高いのが注目された。CBPC, SBPC, TIPC の *E. coli*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力は TIPC が最も優れていた。しかし *S. marcescens* は 10 株までが TIPC の MIC 1600 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株であった。Cephalosporin 系抗生剤の *E. coli*, *K. pneumoniae* に対する抗菌力は Cefotiam が最も優れていた。

CBPC の *P. aeruginosa* に対する Disc 成績は、栄研, 昭和 Disc とともに大多数の株が MIC と不一致であったが、Bacto disc および BBL disc とはよく一致し、本菌に対する CBPC の disc は 100 μg 含有 disc が望ましいと考えられた。

39. 呼吸器感染症から分離された起炎性の明らかなグラム陰性桿菌の抗生物質感受性

西岡きよ・荒井澄夫・本田一陽
会田 博・滝島 任
東北大学第一内科

喀痰定量培養法によって得られた呼吸器感染症の推定起炎菌の近年の動向と、主なグラム陰性桿菌の抗生物質感受性の現状について検討結果を報告した。

菌株：喀痰定量培養によって $\geq 10^7/\text{ml}$ 分離され、有意菌と判定した次の 6 菌種を用いた。*H. infl.* 155 株, *P. aeruginosa* 100 株, *Klebsiella* 43 株, *Enterobacter* 41 株, *Serratia* 34 株, *E. coli* 39 株。

抗生物質：菌種によってやや異なるが、ABPC, SBPC, PIPC, CEZ, CMZ, CTM, T 1551, HR 756, FK 749 の β -lactam 系と、GM, TOB, SISO, DKB, AMK のアミノ配糖体系薬剤で、*H. infl.* は CP をも加えた。MIC 測定は化療標準法に従い 10^8 菌接種によって判定した。

結果

1. 起炎菌の動向

起炎菌別症例数を 1971 年と 78 年で比較すると、前者では、*S. pneumo.* (39%) > *H. infl.* (24.4%) = GNR (enteric) > GNR (NFB 6.1%) の順であったものが、78 年は *H. infl.* (36.8%) > GNR (enteric. 23.6%) > GNR (NFB, 18.9%) > *S. pneumo.* (13.2%) となり、非酸酵

菌の増加が目立っている。ただし、*P. aerugi.* 以外は定着することは極めて稀であり、その意義の判定は慎重を要すると思われる。腸内細菌では *Klebsiella* が最も多く、*E. coli*, *Enterobacter*, *Serratia* がこれに次いで同程度で検出され、特定の菌の増減はみられなかった。

2. 抗生物質感受性

H. infl. 155 株中 16 株(3 症例由来)は、 β -lactamase 産生菌で、ABPC に $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、PIPC, SBPC にも高値であったが、セファロスポリン系新薬には極めて低い MIC ($\leq 0.05 \sim 0.2$) であった。また、 β -lac. 陰性で ABPC に $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した株が 5% に見られた。CP は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で 99.7% の株を阻止したが、1 株は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であり、当教室では最初の耐性菌であった。

P. aeruginosa は被検株の 75% を阻止する濃度でみると、 β -ラクタム系では APPC > T 1551 > PIPC > HR-756 > SBPC の順となり、SBPC の 7 年前の成績と比較して、とくに耐性化は認められなかった。アミノ配糖体系では 2% に耐性菌が見られた。*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *E. coli* についてみると、全般には PC 系よりセファロスポリン系新薬が小さい MIC 値を示した。またアミノ配糖体系では耐性菌の出現が極めて少く、4 菌種 157 株中 1 株(*E. coli*, GM: $12.5 \mu\text{g/ml}$) だけであった。

まとめ: 呼吸器感染症の起炎菌として、グラム陰性桿菌が徐々に増加しているが、薬剤感受性でみると、*H. infl.* の ABPC 耐性菌増加と CP 耐性菌の出現以外には、耐性化傾向は著明ではなかった。

40. *Proteus* 5 菌種の薬剤感受性と人血清の殺菌作用

——とくにインドール陽性 *Proteus* 4 菌種の差について——

金子康子・小川正俊・五島瑛智子
東邦大医微生物

Proteus 属の菌種をインドール反応により、インドール陽性 *Proteus*, 陰性 *Proteus* とよぶ習慣がある。インドール陰性の菌種は、*P. mirabilis* だけなので、菌種は明確にわかるが、インドール陽性の菌種には、*P. vulgaris*, *P. morgani*, *P. rettgeri*, *P. inconstans* の 4 菌種があるため、どの菌種を指しているか不明の場合がある。また、臨床上也もっとも分離頻度の高いのは、*P. mirabilis* で、多くの常用抗菌薬に対して感受性であるのにくらべて、インドール陽性の菌種は分離頻度も、*P. mirabilis* より少く、薬剤に抵抗性の菌株が多いことか

ら、インドール陽性株と一括したよび方が一般化されたと考えられる。

今回、我々は、*Proteus* 5 菌種に対する各種薬剤の感受性分布の成績、正常人血清の殺菌作用に対する感受性の検討結果から、インドール陽性 *Proteus* を菌種別に扱う必要性をみとめた。

P. mirabilis は、ペニシリン系、セファロスポリン系、アミノ配糖体系に対し、もっとも感受性が高かった。インドール陽性の菌種では、*P. vulgaris*, *P. rettgeri* が、ペニシリン系セファロスポリン系に耐性傾向を示し、*P. vulgaris* では、CEZ などのセファロスポリン系薬剤に耐性であった。しかし、 β -lactamase に安定のセファロスポリン HR 756, T-1551 には、他の菌種同様感受性を示した。セファマイシン系は、*Proteus* 5 菌種に対する抗菌力が強く、感性側に分布した。

人血清に対する殺菌作用は、*P. mirabilis*, *P. vulgaris* は約半数が殺菌されにくい菌種であり、*P. inconstans* は、もっとも殺菌されやすい。

P. rettgeri, *P. morgani* は、その中間にあることが示された。以上のように人血清による殺菌作用は、菌種によって異なる傾向がみられ、中には菌株によって差のあるものもみとめられた。

発育における培地 pH の影響をしらべたところ、pH 5.4 では、各菌種とも立ち上がり時間が遅く、*P. vulgaris*, *P. morgani*, *P. rettgeri* では、25 時間まで発育が認められなかった。pH 6.0~8.2 までは、各菌種とも培地 pH による影響はみとめられなかった。

以上、抗菌薬感受性、ヒト血清の殺菌作用、発育における培地 pH の影響において、*Proteus* 5 菌種間に差がみとめられた。

(38~40)

沢江義郎(座長)

38 番では表皮ブ菌が常在菌としてすべて除外されているが、無視できない場合があるかも知れない。39 番では β -lactamase 陽性 *H. influenzae* の疫学的分布が問題とされた。40 番では血清殺菌作用のメカニズムの討論が行われた。

41. Cefazolin を中心とした Cephalosporin 系薬剤の感受性分布

沢江義郎

九大医療短大

竹森紘一・横田英子・筒井俊治

小森須美子・藤井シズエ

九大病院検査部

最近の Cephalosporin 系抗生剤の開発と進歩にはと

くにめざましいものがあるが、これまで常用されている Cefazolin をはじめとする Cephalosporin 系薬剤にも未だ捨てがたい抗菌力があると思われる。そこで、われわれは九大病院検査部にて日常しばしば分離される数種の菌種について、Cefazolin (CEZ), Ceftezole (CTZ), Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER) の MIC 分布を検討したので報告する。

昭和 51 年 11 月から昭和 53 年 6 月までの間に、九大病院に提出された各種病材から分離された *S. aureus* 390 株, *E. coli* 407 株, *Klebsiella* 437 株, *Enterobacter* 359 株, *Pr. mirabilis* 137 株について、日本化学療法学会標準法により MIC を測定した。接種菌液はトリプトソイブイオン 1 夜培養原液 (10^8 cells/ml) と生理食塩水による 100 倍希釈液 (10^6 cells/ml) を用いた。

S. aureus では、CEZ の MIC の大部分は 10^8 のとき $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ (以下、単位は省略), 10^6 のとき $0.39 \sim 1.56$ であったが、約 2% に耐性菌が認められた。CTZ は 10^8 では CEZ と大差なかったが、 10^6 のとき 1 段階すぐれた MIC であった。CET は 10^8 でも 3.13 以下が 98% で、0.78 が最多であった。CER は 10^8 では 6.25 以下にひろく分布したが、 10^6 では 96% が 0.2 以下とすぐれていた。*E. coli* では、CEZ は 10^8 のとき 3.13 が最も多く、12.5 以下が 62% と 4 剤のうち最もすぐれていた。 10^6 では 1.56 が最も多く、85% が 12.5 以下であった。CTZ は 10^8 のとき 6.25 が最多で、12.5 以下は 60% であったが、 10^6 では 90% と CEZ よりややよい成績であった。CET の大部分は 10^8 で 25 以上、 10^6 で 6.25 以上と劣る成績であった。CER は CEZ と CET の中間の成績であった。

Klebsiella では、CEZ は 10^8 のとき 3.13 にピークがあり、12.5 以下は 60% で、 10^6 では 83% であった。CTZ は 10^8 のとき CEZ よりやや劣ったが、 10^6 では 1.56 にピークがあり、CEZ より 1 段階すぐれていた。CET, CER は 10^8 でも 6.25 にピークがあり、劣る成績であった。CEZ, CTZ の MIC の大きいものは Indole 陽性の *Klebsiella* が大部分であった。

Enterobacter では、4 剤とも 10^8 でも 100 以上が大部分であった。

Pr. mirabilis では、CEZ の大部分が 10^8 で 12.5 以上、 10^6 では 3.13 以上であった。CTZ は 4 剤のうち最もすぐれ、12.5 以下が 10^8 で 66%、 10^6 で 90% であった。CET, CER は両者の中間であった。

これらの成績をさらに層別解析を試みたが、入院患者由来のものに耐性が多く、診療科別では泌尿器科の *E. coli*, 小児科の *S. aureus* に耐性が多かった。材料別では膿由来の *S. aureus* に耐性が多く、*E. coli* では

喀痰、咽頭粘液由来のものむしろ耐性が少なかった。

42. グラム陰性桿菌感染症に対する TIPC の臨床効果、ならびに *in vitro* における抗菌効果の比較検討

外科 片岡和男・北村元男
津村真・松三彰

臨床検査科 笠原和恵・森安惟一郎・堀 雅子
薬局 酒井律江

岡山済生会総合病院

当院外科領域における検出菌 351 菌株のうちグラム陰性菌は 81.2% と高率を示している。グラム陰性桿菌に抗菌力を有するといわれるペニシリン系抗生剤のうち、CBPC, SBPC, TIPC について、最近分離した検出率の高い菌を対象に MIC 値を日本化学療法学会標準法を用いて測定した。

(1) グラム陽性菌では、*S. faecalis* については SBPC が他の 2 剤に比して、やや良好な結果がみられた。

(2) *E. coli* については、TIPC の MIC 値が他の 2 剤に比して良好な結果を示した。しかし、3 剤とも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上耐性のものが 38% あった。*K. pneumoniae* については、TIPC においてわずか 26% のものが 50 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示したにすぎず、大半は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性がある。

(3) *S. marcescens*, *E. cloacae* の抗菌力は、TIPC, SBPC, CBPC の順である。*S. marcescens* は TIPC で大半が 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値であるが、3 剤とも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を有するものが約 40% ある。*E. cloacae* は 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示すものが、TIPC において 80%、SBPC に 50% が認められた。

(4) *P. aeruginosa* では TIPC がやや良好な傾向ではあるが、3 剤の間に有意の差はみられず、3 剤とも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を有するものが 30% ある。*P. cepacia* については、3 剤とも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を有するものが 70% を占めている。

(5) 術後感染症で CE 系抗生剤、他の PC 剤で効果のみられなかった症例に TIPC を使用した症例 10 例のうち著効 4 例、有効 4 例、無効 2 例である。著効、有効例の検出菌は *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *E. coli*, *S. faecalis*, *S. aureus* で、MIC 値は 0.19 $\mu\text{g/ml}$ から 50 $\mu\text{g/ml}$ である。無効例は *E. coli* の 100 $\mu\text{g/ml}$, *P. cepacia* の 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。著効例の 3 症例の臨床経過は次のとおりである。

症例 1 71 才、男。中部食道癌の術後 12 病日、縫合不

全のため頸部のドレーンから排膿を認めた。術後 CEZ, SBPC, GM を使用しており、検出された *P. aeruginosa* の MIC 値は, CBPC 50 $\mu\text{g/ml}$, SBPC 25 $\mu\text{g/ml}$, TIPC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり, TIPC 1日 6g 使用し, 極めて良好な経過をとり治癒した。

症例 2 51才,男。術後消化性潰瘍に対して胃再切除・十二指腸瘻造設の患者で, 排膿から検出された *P. aeruginosa* および *S. fecalis* に対して, TIPC を使用し良好な結果であった。

症例 3 28才,男。頸部リンパ節急性炎症に著効を示した。

症例 1, 2 は *P. aeruginosa* の感染症であり, TIPC の使用で著効を得たものである。

43. 当院における臨床分離緑膿菌の各種薬剤に対する感受性について

田中 寛・汐見敬子・生駒京子
脇 慎治・岡本一也・小張一峰
浜松医療センター
岩 永 正 明
長崎大熱研

我々は昭和 51 年以来, 当院における臨床分離菌の各種抗生剤に対する感受性を定量的に検査してきたが, 対象となる施設, 地域, 年次などの要因でその感受性がかなり異なることを認め, これらの検査は全国広範囲な地域において経時的に追跡されるべきであると述べてきた。今回我々は昭和 53 年に当院で臨床材料から分離した緑膿菌 130 株について各種抗緑膿菌抗生剤の抗菌力を検討した。材料と方法: 使用薬剤はゲンタマイシン (GM), ディベカシン (DKB), アミカシン (AMK), スルベニジリン (SBPC) および新たに開発された β -lactam 系抗緑膿菌剤 APB (APPC), ピペラシリン (T-1220), セフスロジン (CFS) の 7 種類を用いた。MIC の測定は日本化学療法学会法に準じて行ない接種菌濃度は約 $10^8/\text{ml}$ およびその 100 倍希釈液の 2 種類を使用した。結果と考察: アミノグリコシド系 3 剤 (GM, DKB, AMK) で MIC が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下を示した株は GM に対して 93/130 (72%), DKB で 53/130 (41%), AMK では 1/130 (0.8%) であったが, MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌は GM で 11/130 (8.5%), DKB で 14/130 (10.8%), AMK では 0/130 であり GM, DKB に高度の耐性を示したこれらの株は AMK に対して 1 株を除き全て 3.13 および 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止された。 β -lactam 系抗緑膿菌剤 APPC, T-1220, CFS ではいずれも MIC のピークが 1.56~3.13

$\mu\text{g/ml}$ にありそれぞれ同様の抗菌力を示したが全体的にみて T-1220 が 1 管劣っているようであった。MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株はそれぞれ 9 株, 10 株, 8 株であった。これに対し SBPC では MIC のピークが 50 $\mu\text{g/ml}$ にあり, MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が 31/130 (24%) であった。耐性の度合を昭和 51 年の結果と比べると GM 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 51 年には, 6/111 (5%) であったのが 53 年では 19/130 (15%), DKB 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものが 51 年には 8/111 (7%), 53 年では 19/130 (15%) と増加しており SBPC でも MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株をみると, 51 年で 9/111 (8.8%) であったものが 53 年では 31/130 (24%) となっていた。なお, GM, DKB 耐性株と β -lactam 系新薬耐性株は殆んど一致しており, 検体別ではやはり尿分離株の耐性頻度が高く喀痰分離株では稀であった。血清型別分布は B 型 16 株, E : 36, F : 14, G : 21, H : 11, I : 12, その他 : 20 であったが, 耐性株は E 型および H 型に集中しており他の型では稀であった。E 型は 9/36 (25%), H 型は 7/11 (64%) が GM に対して 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したが E 型の 9 株は全て 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株であり, H 型の 7 型は 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ の中等度耐性株であった。さらに E 型の高度耐性 9 株のうち 7 株が同一の病棟から検出されたことは病棟内感染の可能性を強く示唆しているものと考えられた。

44. 緑膿菌色素ピオメラニンの抗生物質活性におよぼす影響について

新井 武 利
昭和薬大微生物

〔目的〕 M. BARZA らは合成メラニンがアミノ配糖体系抗生物質や TC の *Sarcina lutea* に対する抗菌力を抑制すると報告している。我々は今回緑膿菌の褐色色素であるピオメラニン (pm) を緑膿菌培養液から抽出し, 各種抗生物質に対する影響を検討した。

〔方法〕 pm は藪内らの方法に準じた。すなわち臨床分離の緑膿菌 pm 産生株 No. 17 の培養液から pm を銅塩として分離し, アンモニウムに溶解後, 透析, Sephadex 処理し, 溶出液を酸性として pm を沈澱させて分離した。対照として放線菌メラニン (Am), 人毛髪メラニン (Hm) を分離抽出して用いた。MIC は日本化学療法学会標準法にて測定し, 使用薬剤は CBPC, GM, KM, CP, TC, CL であった。

〔結果・考察〕 臨床分離の緑膿菌 12 株について pm 100 $\mu\text{g/ml}$ 添加した場合の MIC を pm 非含有の場合と比較したところ, CBPC, GM では 1~2 管 MIC が大

となり、緑膿菌の感受性低下がみられた。KM はこれらより著明ではなく、CP, TC では pm の影響は認められず、CL では半数の株が1管 MIC が低下した。

臨床分離の黄色ブドウ球菌(ブ菌) 10 株について同様の実験を行なったところ、GM では著明ではないが、他の使用薬剤に対しては pm 共存により 1~5 管 MIC が低下し、ブ菌の感受性の増大が認められた。ブ菌 209-P, 大腸菌 NIHJ·JC·2, 枯草菌 ATCC 6633 に対する pm の抗菌力を生菌数によって検したところ、ブ菌では pm 濃度の増加に伴ない生菌数が低下し、1 mg/ml では非含有の場合の約 20% であり、pm はブ菌に対し弱い抗菌力を示し、ブ菌の pm による感受性増大の1因となっているものと思われる。なお大腸菌、枯草菌に対する pm の抗菌力は認められなかった。

臨床分離大腸菌 9 株の各薬剤に対する感受性におよぼす pm の影響を同様に検したところ、CP 以外の使用薬剤に対する MIC が低下し、とくに CBPC では 3~5 管の低下がみられ、その影響は著明であった。

緑膿菌 No. 18 株、ブ菌 209-P, 大腸菌 NIHJ·JC-2 を用いて各薬剤の抗菌力におよぼす pm の影響を生菌数にて比較したところ、pm 100 μ g/ml にて KM, TC, CP, CL の緑膿菌に対する抗菌力は影響を受けないが、GM では 74 倍、CBPC では 20 倍の生菌数が認められ、明らかに抗菌力の低下がみられた。大腸菌、ブ菌では CBPC, GM において生菌数は約 1.5~2% と低下し、これらの薬剤の抗菌力の増大が認められた。以上の結果から pm は菌交代現象に関与しているのではないかと思われる。

Am では緑膿菌の CBPC, KM, GM に対する MIC が 1~2 管大となり、大腸菌、ブ菌では CBPC に対し 1~2 管 MIC が低下した。Hm では緑膿菌の GM, 大腸菌、ブ菌の CBPC, KM, GM に対する感受性の低下が認められ、pm の場合のような感受性増大はみられなかった。

〔結論〕 緑膿菌の CBPC, GM 感受性は pm の存在で低下し、大腸菌やブ菌の感受性は pm によって増大する。

45. 臨床材料分離黄色ブ菌の薬剤感受性と Phage 分布率の年次の推移

堀井順子・青木義雄・堀 誠
国立小児病院

目的：1968 年以来、各年度の小児感染症の臨床検査材料から分離された、黄色ブ菌の抗生物質に対する抗菌力と、Phage 分布率について検討を続けた。その結果、黄色ブ菌が、抗生物質に対して示した MIC の変貌、感

性群および、耐性保有群各々に分布された、Phage の消長等の推移について、最近 3 年間の成績を述べる。

実験対象：1) 供試菌株——感染症の臨床検査材料から分離された、黄色ブ菌の有意菌株、各年度 100 株。

2) 供試薬剤——Macrolide, Cephalosporin, Aminoglycoside, Tetracycline, Penicillin, Chloramphenicol の 20 種。

実験方法：1) MIC——平板希釈法により、諸条件は、日本化学療法学会標準法改定案に、したがった。

実験結果：1) 感受性 Pattern. Macrolide 群。MIC は、ほぼ 6.25 μ g/ml に峽のある 2 峰性で、感性群、耐性群は明らかに 2 分されている。感性と耐性の分布比率は、経年次的に減少の傾向がみられる。この群では NB の抗菌力が、とくに優れている。

Aminoglycoside, 3 剤。GM の抗菌力は、依然優れている。SM, KM は各年度共通した形の MIC の分布であり、KM に比較し SM の高耐性株の分布は少ない。CP の MIC も年度的に酷似した鋭い 1 峰性で、25 μ g/ml 以上の耐性保有株は、15% 前後と少ない。

Cephalosporin 5 剤。抗菌力は、CER, CEZ, CEX の順であり、また耐性株の分布は、前年度のものと比較し、CER の減少に対し、他の 2 剤は約 10% の増加があり、これは CER の副作用との関係も類推される。新薬 CEM, CXM, 2 剤の抗菌力は、CEM が優れている。

TC 系。TC に比較し MINO の抗菌力は、優れており、3.12 μ g/ml 以下に全例の分布がある。TC は本年度分離株では 1.56 μ g/ml 以下に多いが、耐性保有株の分布には著変がない。

PC 系。MCIPC の抗菌力は優れており、耐性株の分布は極めて少数である。PCG の MIC の形は多峰性で各年度共通し、高耐性株の分布は少数ながら、減少傾向がみられる。

2) 入院、通院患者別の耐性分布率。患者別耐性保有株の分離頻度の推移は、全体として、通院株に比較し入院株に多く、Macrolide 系で約 1.5 倍、KM 2 倍、GM 5 倍、CEX, CEZ 3~5 倍と、入院株に多発している。

3) 患者別の交差耐性分布率の推移。感性、軽度耐性群および、1 剤耐性では通院株に多く、2~5 剤に交差耐性のものは大差なく、6 剤以上の多剤に交差するものは、入院株に著明に多い。

4) Phage 型別率。年次的に不能群、Ⅲ群が多く、Ⅲ群の血清型では、54 が最も多い。混合群では、Ⅰ群とⅢ群の混合が多く、Ⅳ群に型別されたものはない。

5) 入院、通院株の Phage 分布。本年度分離株において、Ⅲ群の分布率は、通院株に比較して、入院株に約 4 倍と多い。Ⅰ群、Ⅱ群、混合群、不能群は、いずれも

通院株に多い。

結論：1) 20 種類の抗生物質を用いた、抗菌力測定の結果は、*in vitro* において、NB, GM, CER, CEM, MINO, MCIPC の各剤が、優れている。

2) 入院、通院患者の耐性保有度は、全般的に、入院株に多発している。

3) 交差耐性。6 剤以上の耐性株は、入院株に多い。

4) Phage 型別率の推移。各年度、Ⅲ群、不能群が多く、Ⅲ群での血清型は 54 がとくに多い。

46. 最近分離された百日咳菌の薬剤感受性

渡辺貴和雄・糸戸春美・松本慶蔵

長崎大学熱研内科

田崎啓介

田崎小児科医院

最近、百日咳ワクチン接種率の低下により、再び百日咳の流行が各地で報告され、疫学的ならびに臨床的に問題となっている。一方、近年における化学療法剤の開発は著しく、とくに β -lactam 剤では新しい側鎖の導入により抗菌スペクトラムの拡大と抗菌力の増強がめざましい。そこで私共は百日咳に対する新しい化学療法の可能性を求めため、その第 1 歩として、薬剤感受性測定法の検討を行ないつつ、 β -lactam 剤を中心として 25 種類の抗菌剤の MIC を測定したので報告する。

〔方法〕

供試菌株は、最近、主として長崎市在住の百日咳患児から分離した百日咳菌 23 株である。接種菌液は馬血液を 15% に含む Bordet-Gengou ブロス (自家製) で 37°C, 18 時間培養し、 10^8 /ml となった菌液を同ブロスにて 10 倍、100 倍希釈し、 10^7 /ml, 10^6 /ml となった菌液を用いた。薬剤含有平板培地は、馬血液を 15% に加えた Bordet-Gengou アガーベース (Oxoid) または馬血液を 10% に加えた感受性ディスク用培地 (栄研) を用いた。菌の接種には、タイピング、アパラーツを使用し、判定は 37°C, 72 時間培養後に行なった。

〔成績〕

ABPC および CP, 10^7 /ml 1 白金耳接種時の MIC に対する薬剤含有平板培地の影響を検討し、2 つの培地間にはほとんど差はなく、かつ Bordet-Gengou のほうがパラツキが少ないので、以下の測定は Bordet-Gengou を用いることにした。接種菌量による MIC の変動を、 10^8 , 10^7 , 10^6 /ml の 3 段階について検討した。PIPC, ABPC, T-1551, CEZ の成績では、前 2 者は、共に 10^8 , 10^7 /ml の分布はほぼ同様で、 10^6 /ml では MIC 値に明

らかな上昇が見られた。後 2 者は、接種菌量による影響が少ないものの、 10^8 /ml 接種で、 10^8 , 10^7 /ml に比べ 2 倍の MIC 上昇が認められ、 10^6 /ml 1 白金耳接種で以下を検討した。

PCs 系抗生剤の百日咳菌に対する抗菌力は、PIPC ($\leq 0.003 \mu\text{g/ml}$) \gg ABPC ($0.39 \mu\text{g/ml}$) $>$ PCG \equiv SBPC ($0.78 \mu\text{g/ml}$) \gg MCI PC ($12.5 \mu\text{g/ml}$) の順となり、ABPC より PIPC が百日咳菌に対して強い抗菌力を有していた。CEPS 系抗生剤では、従来の CEPS 剤 (CER, CEZ, CEX) の MIC が $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ と高いのに比し、最近開発された T-1551 ($0.013 \mu\text{g/ml}$) \gg SCE-1365 \equiv 6059-S ($0.1 \mu\text{g/ml}$) $>$ HR-756 ($0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$) と非常に優れた抗菌力を有していた。TCS 系 (Doxy, MINO) AGS 系 (GM, DKB), MLS 系 (EM, JM) および CP, NA, MLX, ST では大部分の菌株が、 $0.1 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ 程度の MIC を示した。

〔まとめ〕

最近長崎市の百日咳患児から分離された百日咳菌 23 株の抗生剤感受性を測定し、次の結果を得た。1) 測定培地の検討：15% 馬血液加 Bordet-Gengou agar (Oxoid) と 10% 馬血液加感受性ディスク培地 (栄研) に差はなかった。2) 接種菌量の検討： 10^8 /ml では 10^6 /ml に比べ 2~8 倍の上昇が見られた。3) 抗菌力の順は PCS 系で PIPC \gg ABPC $>$ PCG \equiv SBPC \gg MCIPC, CEPS 系では、T-1551 \gg SCE-1365 \equiv 6059-S $>$ HR-756 \gg CXM, CEZ \equiv CTM $>$ CER \equiv FK-749 \gg CEX であった。

47. *Yersinia enterocolitica* ならびに *Yersinia pseudotuberculosis* の化学療法剤感受性について (続報)

金 沢 裕

豊栄病院内科

倉 又 利 夫

新潟鉄道病院薬剤科

さきにわれわれは、*Y. enterocolitica* 70 株と *Y. pseudotuberculosis* 27 株について β -lactam 抗生剤 13 種を含む計 36 種の常用化学療法剤の MIC 分布を求め、また代表的薬剤に対する耐性獲得についても検討し、さらに人および動物分離株の一部には耐性株のみられることなどを報告した (Jap. J. Antibiotics 29: 366, 1976)。本菌感染症に対して有効な治療法を確立するには新しい化学療法剤の本菌に対する抗菌力を検討する必要があると考えられる。そこで今回は *Y. e.* (reference 株および人分離株) 60 株, *Y. p.* (同様) 13 株について、おもに β -lactam 抗生剤など新しく開発されつつある計

22種のMIC分布を求めた。測定方法としては化学療法学会標準法(改変)での接種菌液調製が実際には困難な点があるので、これに近い条件で実行し易い方法として25°C, 24時間培養MH brothをMac Farland No. 1/2に調製し、その100倍希釈液をHH変法感性ディスク用培地に接種し、25°C, 24時間培養後に判定した。その成績を累積度数グラフの90%発育阻止MIC値を指標として求め、MIC($\mu\text{g/ml}$)値の低い、すなわち抗菌力の強いほうから順に示した。PC剤ではPivmecillinam(*Y. e.* 0.78, *Y. p.* 0.098) < Mezlocillin, Piperacillin < Apalcillinの傾向があった。経口セ剤としては*Y. e.*, *Y. p.* 共通にCefaclor(*Y. e.* 12, *Y. p.* 1.5) < Cefatrizine < Cefradine, CGP 9000 < Cefadroxilであった。Cephamycin系ではCefmetazol, Cefoxitin(*Y. e.* 50~25, *Y. p.* 3.1~1.5)と近似した値がえられた。その他の新セ剤では*Y. e.*にはSCE-1365(0.19) < 6059-S < FK-749, Cefotiam, Cefotaxime(0.78) < Cefacetril < T-1551 < Cefuroxim, Cefamandol, CTZ, Cefsulodinの順で、*Y. p.*にはFK-749(0.012) < SCE-1365, Cefotaxime(0.024) < Cefotiam, 6059-S < T-1551 < CTZ < Cefuroxim < Cefacetril < Cefamandole, Cefsulodinであった。また合成剤としてのMiloxacinも従来のNA系剤に比し多少低いMICを示す傾向がみられた(*Y. e.* 0.39, *Y. p.* 0.19)。 β -lactamaseを強く産生する*Y. e.*は β -lactam抗生剤に耐性傾向を示すことが、われわれの成績をふくめて明らかにされていたが、今回の結果から新しい β -lactam抗生剤、とくに新セ剤の一部は、*Y. p.*はもちろん*Y. e.*を含めて*Yersinia*に強い抗菌活性を示すことが明らかにされ、本菌感染症治療上一步を進めうる可能性がうかがわれた。われわれはさらに*Y. e.*の β -lactamaseの性状検索を行ないPC,セ剤の両者を不活化するRichmond class IIIに相当することを報告したが、次回には新 β -lactam抗生剤の強い抗菌力を β -lactamaseとの関連で検討する予定である。

48. *Campylobacter fetus* subsp.

*jejuni*によると思われる下痢症とそれからの分離菌の薬剤感受性について

吉崎悦郎・神木照雄
国立大阪病院
坂崎利一・田村和満
国立予防衛生研究所

サルモネラやシゲラなどの既知病原菌が検出されない腸炎および下痢症の原因菌として、BUTZLER *et al.* が

Campylobacter fetus subsp. *jejuni* を報告して以来、本菌による下痢症は各国で注目されてきた。イギリスでは本菌による腸炎はサルモネラによるものよりも多いといわれ、また最近アメリカでは水系感染による約2,000名に及ぶ流行例や家族内感染例がCDCから報告されている。われわれは散発性腸炎を対象に下痢便を定量培養し、原因菌検索を行っていたところ、検査した34症例中7症例が*Campylobacter*腸炎と診断されたので、分離菌の性状とABPC, CBPC, CET, CP, CLDM, EM, GM, TCおよびNAの9薬剤に対する感受性について報告する。

患者にはいずれも下腹部痛と1日7~10数回の水様下痢がみられ、*C. fetus* subsp. *jejuni*はそれらの大便から $10^7/\text{ml}$ 以上の菌数で分離された。各分離菌は*Campylobacter*の特徴的な形態を示し、オキシダーゼ陽性、カタラーゼ陽性で、普通の方法ではいずれの糖からも酸を産生しなかった。これらに加えて酢酸鉛紙法で硫化水素を産生し、42°Cで発育するが、25°Cでは発育せず、また、1%グリシン加ブルセラ培地で発育することから、分離菌はいずれも*C. fetus* subsp. *jejuni*と同定された。

薬剤感受性テストでは 10^8 CFU/mlを接種菌量としたときは、CLDM, EM, GM, TC, CPおよびABPCに中等度ないし高度の感受性で、CET, NAおよびPLにはむしろ耐性であった。しかし、 10^8 CFU/ml接種の場合にはそのMICは 10^8 CFU/ml接種に比べ、いずれも1~2段階高かった。

*C. fetus*は培養条件がややむずかしく、下痢便からは特殊な選択培地と培養環境を与えなければ分離が困難なため、多くの下痢症例で見逃がされているものと思われる。しかし、われわれの今回の経験からみて、本菌による下痢症はかなりの頻度で発生していることが考察され、下痢症のルーチン検査の対象に本菌を加える必要がある。本菌の感染症にはマクロライド系薬剤やCP, ABPCなどが有効と思われる。

49. 連続流動培養法による抗菌性薬剤の効果の検討(第3報)

岡田敬司・大越正秋
東海大学医学部泌尿器科学教室
小沢敦
同微生物

目的

第24回日本化学療法学会東日本支部総会および第26回日本化学療法学会でわれわれは尿路にシミュレートさ

せたと考えられる連続流動培養装置を用い、尿路感染症由来の *E. coli* に対する ABPC, NA, GM の効果を日本化学療法学会標準法による MIC と対比し考察を加えた。

方法

連続流動培養装置を使用し、veal infusion broth を培地として使用した。culture vessel 内に臨床分離株の *P. aeruginosa* を接種し、経時的に接種菌の消長を追跡し定常状態に達した後に MIC の 4, 16, 64 倍濃度となるよう NA あるいは GM を vessel 内に投入し、薬剤濃度と菌の消長をしらべた。

さらに *P. aeruginosa* が定常状態になってから前述の *E. coli* を加えた場合とその逆の場合、さらに両菌種を同時に vessel 内に接種した場合についても菌の消長に関して検討した。

成績

MIC の 4, 16, 64 倍の濃度の GM の添加は *E. coli* に対してのほうが *P. aeruginosa* にたいするよりも抗菌作用が強くあらわれる傾向が認められた。しかし菌の消長に関しては両菌種に類似した様相がみられ、培養試験管から薬剤が消失しても数時間の間は菌数の著明な増殖は認められなかった。これに反し NA 添加後の *E. coli*, *P. aeruginosa* の消長の様相は類似していたが、培養試験管からの薬剤消失後、比較的短時間に菌の増殖が認められ、GM の場合と趣を異にしている結果が得られた。

一方、*E. coli* と *P. aeruginosa* の混合培養系における GM, NA 添加において、増殖抑制効果はそれぞれの菌種の単独培養系に GM, NA を添加した場合の各菌種にたいする効果に比較して減弱している成績が示された。

考察

連続流動培養における環境は *in vivo* のように宿主側からうける種々の抵抗、攻撃因子の関与はないにしても、一般の静置培養条件とも異なっていて *in vitro* と *in vivo* の中間的性格を示しているといえよう。

われわれは、このような環境条件を尿路感染症の症例に類似性を求め、化学療法薬剤の作用効果について検討を企てた。その結果 GM, NA の添加に伴う *E. coli*, *P. aeruginosa* の菌数の消長のパターンに差が認められたが、これは GM と NA との抗菌作用機序の相違と関連して発現されているように思われる。また両菌種の混合培養系における抗菌作用が単独培養系に比して減弱している傾向がみられたが、これらの機構についてはさらに今後検討を加えねばならない。

50. 種々条件における抗生剤のグラム陰性桿菌に対する MIC の変動

高橋 公毅・小林 章男

千葉大検査部

感染症の治療で原因菌に対する抗生剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を知ることは必須である。しかしこの MIC は種々の測定条件によって影響されることが知られている。今回はこれらの影響について検討し、一部についてはその機序に考察を加えた。

1) 接種菌量の影響：MÜLLER-HINTON(M. H) 平板での *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli* および *Serratia* に対する CET, ABPC, CBPC, TC の MIC に対する接種菌量の影響は大きく、 10^9 /ml 接種から 10^6 /ml 接種で $1/2 \sim 1/8$ 以下の MIC の低下がみられた。これらの菌に対し GM, AMK では影響は少なく、とくに *Klebsiella*, *Enterobacter* は接種菌量の影響を受けにくかった。すなわち菌種によって差がみられた。

2) 上述の諸菌で、M. H. 培地での MIC と Nutrient (N) 培地でのそれとを比較すると GM, AMK, TC, ABPC では M. H 培地での MIC が 2~4 倍 N 培地より高い MIC を示した。CET では両培地で等しい MIC, CET, CBPC では N 培地でむしろ MIC が高かった。

3) M. H ブイオン、人尿3検体、人血漿2検体における GM の *E. coli* に対する MBC を調べたところ、M. H での MBC は $3.2 \mu\text{g/ml}$ にかかわらず尿での MBC は 3.2, 50, 100 $\mu\text{g/ml}$ 、血漿では 1.6, 3.2 μg を示した。同様 GM の *Ps. aeruginosa* に対する MBC は M. H で 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 、尿で 50, 100, 100 $\mu\text{g/ml}$ 、血漿で 12.5, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MBC を示した。CET の M. H ブイオンでの *E. coli* に対する MBC は 32 $\mu\text{g/ml}$ であったが、尿では 32, 63, 63 $\mu\text{g/ml}$ 、血漿では 250, 250 $\mu\text{g/ml}$ の MBC であった。TC の M. H ブイオンでの *E. coli* に対する MBC は 125 $\mu\text{g/ml}$ であったが、尿では 250, 1000, 1000 $\mu\text{g/ml}$ 、血漿では 1000, 1000 $\mu\text{g/ml}$ の MBC を示した。

このように菌発育支持体でそれぞれ MBC が異なるので、この支持体での pH, Ca, Mg, Na, Cl, K 含有をそれぞれ調べ前述の MBC との関係のみた。その結果 1) GM が *E. coli*, *Ps. aeruginosa* に対し M. H で N より高い MBC が得られたのは、M. H でより多量の NaCl が含まれるためと思われた。2) 発育支持体の pH が等しい時は、GM の *E. coli* に対する抗菌作用は Ca, Mg の含有量に関係はないが、GM の *Ps. aeruginosa* に対

する抗菌作用は高 Ca, Mg 含有で抗菌力が減少されるようであった。3) GM の抗菌力は発育支持体の低 pH で抗菌力が減少させられる。4) CET の *E. coli* に対する抗菌力は発育支持体の pH が陽イオンにはあまり影響をうけぬようであった。5) TC の *E. coli* に対する抗菌力は Mg の含有で抑制されるようであった。以上、発育支持体の化学的性状によって、抗菌剤の菌種への作用が種々に影響されていた。従って MIC を測定する時は、発育支持体の成分はなるべく人の生理的狀態に近いことが望まれる。

51. 液体培地法および寒天平板法による β -Lactam 抗生剤殺菌力の比較

増田剛太・矢島太郎
中村毅志夫・柳下徳雄
東京都立駒込病院感染症科
佐久一枝
同中検

<目的> Compromised host における細菌感染症は極めて難治性であり、その治療に大量の抗菌剤が用いられる。これら抗菌物質の選択にあたって *in vitro* での抗菌力の測定が重要な決定因子となり、そのさい、殺菌力の測定が望ましいが、実際には、多くの場合、静菌力 (MIC) で代用される。われわれは寒天平板を用いた殺菌濃度測定法により、多数の被検菌株、 β -lactam 抗生剤間でその 99.9% 殺菌力を測定し、その値を従来法 (液体培地法) での静菌および殺菌力、また寒天平板法による静菌力と比較検討した。さらに抗生剤作用時間の変動による殺菌効果をも検討した。

<実験方法> 液体培地法は従来法に従いが、2段階濃度抗生剤希釈系列をつくり、被検菌を 10^8 CFU/ml に接種した。これら被検菌浮遊抗生剤溶液群は 35°C に培養し、3 h, 6 h, 18 h, 42 h 後に 0.001 ml の接種棒を用い、 β -lactamase で処理した寒天平板上に被検菌液を移行接種した (菌数変化がないと仮定すると 10^8 CFU/inoculum)。これら平板を 35°C の培養器中で1夜培養し、各接種面に形成された菌集落数と初期接種菌数の比から 99.9% 殺菌濃度を算出した。MIC は液体培地で 18 h 後に肉眼的混濁をみとめない最小濃度とした。寒天平板法においては 4組の2段階濃度抗生剤含有平板を作製し、 10^8 CFU/inoculum に被検菌を接種し、 35°C に培養後、3 h, 6 h, 18 h および 42 h の時点で β -lactamase を平板上に散布し、抗生剤を不活化し、さらに1夜培養後に形成された菌集落数と初期接種菌数の比から 99.9% 殺菌濃度を求めた。MIC は非酵素処理平

板上で 35°C に 18 h 培養後、菌集落を全く認めない最小抗生剤濃度とした。

<実験成績> 抗生剤の殺菌力は、抗生剤の作用時間が長くなるに従い増加した。*E. coli*, *Klebsiella* sp., *P. aeruginosa* では MIC, 殺菌濃度ともに液体培地法において、寒天平板法による値より高値を示した。 α -streptococcus では静、殺菌濃度とも、液体培地法で寒天平板法におけるより低値を示した。その理由として液体培地 (heart infusion broth) 内でこの菌種が塊状を形成する傾向があり、このために見かけ上の生菌数が減少したためと解釈された。なお、液体培地法で残存菌を証明する場合、寒天平板を β -lactamase 処理することによって、より高濃度抗生剤溶液中から生菌が証明された。

<考按> 3 h, 6 h という短時間抗生剤接触時の殺菌効果は従来の MIC 値よりはるかに劣った数値を示した。実際の抗生剤投与にさいし考慮すべき点と考える。18 h, 42 h 接触時のそれは MIC に近似した数値を示した。また MIC, 殺菌濃度はグラム陰性菌において液体培地法>寒天平板法を示し、 α -streptococcus で逆転した成績を得た。

52. 進行乳癌に対する「CAMF」療法

近藤彰徳・久保完治
国立名古屋病院

目的：手術不適の原発進行乳癌、局所再発例および遠隔転移に対する「CAMF」療法の phase II 研究を行なった。

方法：昭和 51 年 5 月から昭和 53 年 12 月までの 33 名を対象とし、先行治療のあるものは、4 週以上の休止期間をおいた。投与スケジュールは [CTX 100 mg/m²/day (p. o.) \times 6 on d. 3~d. 8] + [ADM 50 mg/m² (i. v.) on d. 1] + [(MTX 20 mg/m² + 5 FU 500 mg/m²) (i. v.) \times 2 on d. 3, d. 8] の 28 日ごとの反復である。高齢者などでは ADM 50 mg/body に減量した。腫瘍縮小効果は UICC(1975) によった。

成績：2 回以上反復評価可能なもの 30 例で CR 3, PR 14, NC 7, PD 6, 奏効率 57%, 効果持続期間は 32 週であったが、この内、先行化療のない 18 例の奏効率は 72% の高率であった。反復回数は平均 3.6 回、効果発現時期は平均 7 週である。病巣別奏効率は原発巣 (8/14), 軟部組織 (6/10), 肺転移 (2/4), 骨転移 (3/7) であった。また閉経と奏効率をみると、閉経前 (5/10), 閉経期 (7/8), 閉経後 (7/12) で閉経期に高い奏効率がみられた。骨髄抑制や消化器症状が limiting factor と

なるが、強い脱毛が全症例に見られた。白血球数は投与後2週で最低に達し、4週で投与値に戻る。赤血球系、血小板にも同様の傾向があるが、軽度である。悪心・嘔吐等の消化器症状は強いものが多いが、controlableであった。

考察：CAMFを術前導入および術後補助療法として用いる、いわゆるサンドウィッチ式のPerisurgical化学療法は今後有力なものと思われる。CAMFの投与回数と腫瘍容積の縮小効果を片対数曲線で調べると、4回までは、直線的に下降し、以後横ばいの傾向となる。我々は、4回までのCAMF投与にて導入療法を終了し、その後は、mildな化学療法を長期間続けることが有利であり、先に述べた毒性の面からも4回以上続けることは賢明でないと考ええる。ADM 500 mg/m²まで使用可能と考ええるなら、残り4 cycleは再燃時の再導入に用いるのがよいと思われる。

結語：30例の進行期乳癌患者にCAMF療法を行ない57%の奏効率が得られたが、先行化療歴のない18例では72%の奏効率であり、効果持続期間は平均35週強であった。

53. 進行再発乳癌に対するアドリアマイシンの治療成績の検討

北村正次・富永 健・金子 甫
林 和雄・高橋 勇・伊藤一二
東京都立駒込病院外科

Stageの進んば乳癌では根治手術を施行しても、術後局所および遠隔転移がかなりの率に発生する。これらの再発防止のために、Stage III、およびStage IIでもリンパ節転移の高度な症例に対して根治手術後にアドリアマイシンを中心とした補助化学療法を施行している。一方、手術不能な進行および再発乳癌の治療には重々の方が用いられているが、内分泌療法や他の化学療法で反応しない症例に対してアドリアマイシンの大量療法を施行している。

アドリアマイシン投与方法として、[A]法はアドリアマイシン40 mgの間歇的静脈内投与を計6回行い、同時にcyclophosphamide 50 mg/dayあるいはFutrafal 600 mg/dayを投与する方法である。[B]法はアドリアマイシン100 mgの間歇的静脈内投与を3回行い、同時にcyclophosphamide 50 mg/dayあるいはFutrafal 600 mg/dayを経口投与する方法である。

最近4年間に扱ったアドリアマイシン投与症例は62例であり、[A]、[B]のスケジュールを終了した症例は48例である。この内訳は、[A]法では術後補助化学療

法23例、進行再発癌8例であり、[B]法では進行再発癌17例である。

術後補助化学療法施行例は32例で、アドリアマイシン6回終了例はStage II 4例、Stage III 23例である。これらの症例のうち腋窩リンパ節転移4個以上の症例21例とアドリアマイシン非投与群で腋窩リンパ節転移4個以上の30例とのdisease freeの率を術後18カ月まで比較したが有意差を認めなかった。

進行再発乳癌に対して行った治療成績では、[A]法の8例中、partial responseは4例、no changeは4例であった。[B]法では、complete response 1例、partial response 10例、no change 6例であった。[A]法の有効率は4/8(50%)、[B]法の有効率は11/17(65%)であった。転移部位別有効率では、局所軟部転移、および肺、肝転移に高く、骨転移には有効率が低かった。平均有効期間では、[A]法が12カ月、[B]法は7.9カ月であった。

[A]法および[B]法の副作用では、脱毛は[A]、[B]ともに全例みられた。消化器症状では[A]法が87%、[B]法が94%であるが、[A]法では症状が軽度であるのに対し、[B]法では食事摂取不能な症例が約65%にみられ、これらの症例に対しては高カロリー輸液を施行した。白血球減少(3000以下)では、[A]法が61%、[B]法が100%に認められ、高度な白血球減少の場合は白血球輸注を施行した。血小板減少(5000以下)では[A]法はなく、[B]法では47%にみられた。しかし、[A]、[B]法ともに重篤な心毒性を認めた症例はなかった。

以上の成績から[A]法は外来患者に施行可能であり、[B]法は高常の消化器症状および骨髄抑制等の副作用が発現するため、入院管理が必要で、高カロリー輸液あるいは白血球輸注、血小板輸注の必要な場合もある。しかし、[A]法[B]法は内分泌療法や他の化学療法に反応しない場合にも有効率は高く、従来の化学療法にみられない効果をあげている。一方、根治手術後の補助化学療法としての[A]法の成績は、まだ施行症例数および経過観察期間が短いためその有効性を論ずるには至っていない。

54. 抗エストロゲン製剤タモキシフェンの臨床使用成績およびエストロゲンレセプターとの関係について

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

我々は阪神乳腺研究グループの一員として昭和52年から、進行、再発乳癌を対象に非ステロイド性抗エストロゲン製剤タモキシフェンを使用する機会を得たので、その臨床成績と若干の知見を報告する。

本剤が投与されたのは原発進行乳癌3例、再発乳癌12例で、本剤投与前1カ月以内に他の治療を受けたものは除外した。

本剤投与方法は1日20mgを朝夕2分して内服させ、1カ月後においても効果がみられない時は40mgに増量することを原則とした。

本剤が投与された症例は14例で、部分効果(PR)3例、不変(NC)8例、進行(PD)2例、不明1例となり、有効率23.1%であった。副作用は発汗、下痢が1症例に認められたにすぎない。有効例を述べる。症例1。53才女。左乳癌StageⅢで定型乳切後、局所再発をきたし、タモキシフェン投与を行ったところ腫瘍縮小がみられ、4カ月の有効期間が得られたのでPRとした。副作用はなかった。症例2。46才女。両側乳房腫瘍、骨転移のあるStageⅣ乳癌で、まずEDXで治療を行ったところよく反応したが、白血球減少あり中止、後タモキシフェン投与を行った。EDX中止当時、残存していた右腋窩リンパ節、左乳房腫瘍は6カ月後に触れなくなった。その後2年間投与を続けているが、骨転移巣も徐々に改善されている。副作用として一過性の発汗、下痢を認めた。

症例3。66才女。StageⅢの左乳癌定型乳切後左鎖上リンパ節、局所皮膚に再発をきたし、まずEDXおよびエストロゲン剤を投与し、腫瘍の縮小をみたが、食思不振、性器出血のためエストロゲン剤を中止した。その後タモキシフェン20mgを投与したところ左鎖上リンパ節は消失した。9カ月後の現在、心嚢液貯留と左胸水を認めている。

タモキシフェン投与患者のホルモン動態をしらべると、血中・尿中エストロゲンは閉経後の患者で、一過性に上昇する例をみとめた。閉経前患者では長期間投与を続けるとエストロゲン、とくにE₂が低下し閉経となった。血中LH、FSHは閉経前患者では高値となり閉経後のパターンとなる。閉経後の患者ではとくに変化はな

い。PRLは閉経前後両群において徐々に低下するが、全て正常範囲内であった。

乳癌のホルモン療法においてER、PgRの有無は重要であり、これを今回の症例中5例について検討した。ER、PgR両者とも1.0fmol/mg cyt. prot.以下の1例は本剤が無効であったが、他の4例はERがすべて10.0fmol/mg cyt. prot.以上であったにもかかわらず臨床的には不変であった。しかし、中止後、増悪し、有効性を否定できない。

タモキシフェンはPgRと結合した³H-R 5020をほぼ同濃度で解離させることがわかった。この現象がPgR assayにどのような意味をもつのか今後さらに検討したい。

55. 膀胱腫瘍に対する局所注入療法(第1報)

安本亮二・山本啓介・岩井省三
杉村一誠・西島高明・西尾正一
岸本武利・前川正信
阪市大泌尿器科

1974年、当教室の早原が膀胱腫瘍に対するBCG局所注入療法を発表して以来、諸家により各種薬剤による局所注入療法が行われて来た。私達は7例の膀胱腫瘍患者にAdriamycin(ADM)を局注し、1)抗腫瘍効果、2)組織像の経時的变化、3)組織内濃度分布、および4)副作用について検討した。

[結果]

1) 効果判定は大星の分類で行なった。著効2例、有効2例、やや有効1例、無効2例で、有効率71.4%でその効果は局注ADM総量に相関した。

2) 組織像の経時的变化として、局注後1週間後腫瘍表面は浮腫状・粗造を呈し、一部壊死部もみえた。組織所見では、間質浮腫と腫瘍基底膜の膨化がみられた。約3週間後腫瘍は消失、その部に白苔の付着をみた。約8カ月の膀胱鏡所見では、局注部に向かって“粘膜集中像”が観察されたが、白苔の付着や腫瘍の再発は認めなかった。

3) ADMは1~5mg/mlの濃度にして、腫瘍または腫瘍基底部の2ないし4カ所に注入した。ADM10mg注入後18日目の組織内濃度分布を調べてみると、腫瘍内1.74、粘膜下層3.00、筋層2.88、漿膜0.84、正常膀胱壁0.66(μg/g)と高濃度のADM蓄積をみた。

4) 副作用は内視鏡操作による尿道刺激症状だけでADMそのものによる副作用はなかった。

[結論]

本法は膀胱腔内注入療法と同様、補助的療法にすぎないが、その利点として根治的治療前に無麻酔下に高濃度の抗腫瘍剤を注入し、より一層の抗腫瘍効果が期待できる点ならびにその後の治療操作を容易にできる点であると考える。

56. 制癌剤膀胱内注入による膀胱腫瘍再発予防効果の検討

Thio TEPA および Mitomycin C の効果について

木下英親・村井 勝・畠 亮
木村 哲・田崎 寛
慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室

目的

制癌剤膀胱内注入による膀胱腫瘍再発予防効果を、thio-TEPA および Mitomycin C(以下 MMC) について検討した。

対象および方法

1965 年以来、慶応義塾大学病院泌尿器科で治療した膀胱移行上皮癌のうち、膀胱保存手術 (TURBT, TUC, 膀胱部分切除術) を行った後、定期的に制癌剤の膀胱内注入をうけた 137 例 (以下、注入群とし内 87 例は thio TEPA 注入群, 50 例は MMC 注入群) と、制癌剤注入を行なわなかった 37 例 (以下、対象群) について手術後の再発率を Actuarial method で算出しその有意差を推計学的に検討した。治療はすべて初回治療の例に限った。注入液は、thio TEPA は 15 mg または 30 mg を、MMC は 6~30 mg を生食 30 ml に溶解したもので、月 1 回の注入を行った。

結果

1. 制癌剤膀胱内注入の効果

thio TEPA, MMC の両注入群とも対象群に比べて再発率の低下がみられた。thio TEPA と MMC の注入薬剤による再発率は推計学的に有意の差はみられなかったが、MMC では 2~5 年までの再発については、thio TEPA に比べて明らかな低下がみられた ($P < 0.05$)。

2. 病理組織学的悪性度による再発率

low grade (BRODERS の分類で grade 1, 2), high grade とともに、制癌剤膀胱内注入により再発率の推計学的に有意な低下がみられたが薬剤による差はなかった。

3. 腫瘍数と膀胱内注入との関連

単発と多発に分けて検討したところ、単発例で 2 年ではあきらかに注入群に再発率の低下がみられた ($P < 0.01$) が、5 年では再発率は低下するが有意とはいえなかった。多発例では注入群のほうが再発率が低いとい

えた ($P < 0.01$)。薬剤による差はなかった。

4. 手術法と再発率

膀胱部分切除術では MMC 注入群、対照群が少ないため、膀胱内注入による再発率の検討が行なえずその有効性は示し得なかった。TURP 術後の注入群は対象群に比べて再発率の低下がみられた ($P < 0.01$) が薬剤による差はなかった。

4. MMC 注入群では 2 年以後の再発は明らかに少ないが、thio-TEPA 注入群では注入中にもかかわらず 2~5 年の間も再発が生じており MMC との差と考えられた。膀胱内注入を終了後の再発は thio TEPA 5 年以前終了後で 11 例中 2 例、5 年間注入終了後再発は 18 例中 1 例で両者に差はなかった。注入期間についてさらに検討の必要があると考えられた。

57. 各種抗癌剤の膀胱癌再発予防に関する実験的研究

上 領 頼 啓

山口大学医学部泌尿器科学教室

膀胱腫瘍の 1 つの特徴として、たとえ low grade, low stage の腫瘍でもしばしば再発がみられ、とくに TUR を含めた外科的治療後には約 60% に 2 年以内に再発がみられると言われている。術後の化学療法は腫瘍の再発防止に有効であり、とくに薬剤の膀胱内注入療法はすぐれた方法である。そこで効果のある薬剤の選択が重要となり、このためには適切な動物実験 model を用いた検討が必要である。しかしこれらに関する実験的報告は少ない。今回種々の薬剤を用いてラット移行上皮癌に対する再発予防効果を検討した。

方法 1. 腫瘍の膀胱内発育に関する検討

Chapman R 4909 ラット移行上皮癌を Fisher 344 ラットから摘出し、これを小さく mince して trypsin-EDTA 液で single cell suspension を作りこれを HBSS(-) で 1×10^6 , 1×10^5 , 5×10^4 cells/ml 含まれるよう調整し、それぞれの浮游液を♀の syngenic rat の膀胱壁に 50 μ l inoculate した。2, 4, 6 週に屠殺し膀胱をホルマリンで固定し重量を測定した。さらに膀胱の組織学的検索を行なった。

II 種々薬剤の膀胱内注入効果

I の方法で 1×10^6 cells/ml の細胞浮游液を作成しこれを膀胱壁に 50 μ l inoculate し翌日から連続 4 日間、薬液 0.2 ml を金属カテーテルで膀胱内に注入した。注入後尿道を hair clip ではさみ、1 時間薬液を貯留させた。6 週後屠殺し、ホルマリンで固定しその重量を測定した。使用した薬剤は ADM, Thiotepa, MTX, cyclo-

phosphamide (CP), phosphoramidate mustard (PM), nitrophenol mustard (NM) である。

Ⅲ CP, PM, NM の膀胱内注入および全身投与による効果の検討

上記Ⅱの実験結果から膀胱腫瘍の再発予防に対する実験 model としての有用性が確認されたので同様の方法で CP, PM, NM の効果を膀胱内注入と全身的投与で比較検討した。

成績Ⅰにおいては腫瘍は2週で対照群を除き全群に発生した。しかしこの時期膀胱重量には各群で有意の差はみられなかった。6週になると 1×10^8 cells/ml 群で平均重量は $5.07g \pm 1.34$, 1×10^9 群で $2.60g \pm 0.09$, 5×10^4 群で $2.00g \pm 0.65$ とははっきり有意の差を示した。病理学的検討では移植後2週では腫瘍の stage に各群で相違がみられた。Ⅱにおいては thiotepa は 0.3 mg/kg 投与し 18 匹のうち 1 匹だけが強度の膀胱出血で死亡したが残り全例に腫瘍の発生を認めなかった。ADM は 7.0 mg/kg, 0.5 mg/kg をそれぞれ 20, 13 匹に投与し, 7.0 投与群は 20 匹のうち 12 匹が膀胱出血で死亡し, 残り 8 匹のうち 3 匹に腫瘍が発生した。また 0.5 投与群は 13 匹全ては腫瘍が発生しその重量は $2.42g \pm 1.30$ で対照群に比べ腫瘍の増殖抑制効果はみられるが, これを臨床におきかえると明らかに腫瘍の再発である。MTX は 4.5 mg/kg, 0.5 mg/kg をそれぞれ 11 匹に投与し, 前者では 2 匹死亡し残り 9 匹のうち 7 匹に腫瘍が発生し後者は全例に腫瘍が発生し重量も対照群と有意差はなかった。CP, PM, NM では high dose では副作用が顕著で, とくに PM は 11 匹中 10 匹が 6 週までに死亡した。PM, NM は $50, 12.5, 5.0$ mg/kg 投与し全例に腫瘍の発生はなかった。CP は $35, 8.8, 3.5$ mg/kg 投与し, 3.5 投与群で 7 匹中全てに腫瘍の発生を認めたが対照群に比べ有意の差で腫瘍の発育抑制効果を認めた。Ⅲにおいては CP は膀胱内注入群より全身的投与群のほうが腫瘍の発育阻止効果は高かった。PM, NM では CP とは逆に膀胱注のほうが全身的投与より発育阻止効果は高く, PM と NM では有意の差はみられなかった。

考案 対照群における腫瘍の発生は 100% で膀胱腫瘍再発の mechanism を考えるとき, この実験 model は再発予防に対する化学療法の検討に適したものと言える。thiotepa は腫瘍の再発を完全に阻止したが ADM, MTX はその効果は低かった。

PM の膀胱内注入は low dose において副作用もなく腫瘍の再発予防に有効な薬剤と思われる。NM の膀胱内注入および CP の全身投与もまた再発予防には効果的な薬剤である。しかし文献を検索したかぎりでは PM, NM

の膀胱内注入に関する報告は見られない。

(55~57) 梶 亮(座長)

Adriamycin の局注療法は有効であることは認められるが TUR との組合せをどのようにしていくか, MMC, Thio-TEPA の膀胱内注入療法との比較はどうか, といった問題が残されている。また adriamycin の局所刺激症状が強いことは, ラットの実験腫瘍での結果からも明らかなることであり, 臨床応用での demerit にならないかという不安がある。

MMC, Thio-TEPA の膀胱内注入療法は再発予防に有効であることはすでに確立された概念であるが, 抗癌剤自体の oncogenesis を考える時, 長期の使用にも問題があって, いつまで続けるかが難しい。慶大から長期予後調査から年がいちおうの目安になるとの結果の提示がなされたが, 結論づけるまでにはもう少し, 多症例, 多施設での検討を加える必要があると思われる。

種々の臓器癌の定期判定, 予後予測を目的とした細胞性および液性免疫学的パラメーターについての報告があった。各演者はそれぞれの検討されたパラメーターが有用であることを述べたが, 免疫能の判定は深重に行う必要があり, 細胞性免疫の面では cell function をさらに追求しなければならぬ(徳島大 螺良), IAP については手術との関連, 産生機構, acute phase reactant との区別など(九州大 神代, 慶大 松本)の検討が今後行われなければならないなどの意見が出された。

58. 胃癌の併用化学療法

—基礎的臨床的検討—

文 鏞彦・久保田哲朗・松本純夫
山田好則・石引久弥・阿部令彦
慶応義塾大学医学部外科学教室

<要旨> ノードマウス可移植性ヒト胃・結腸癌を用いて実験的化学療法を行ない, Mitomycin C(MMC) と N_1 -(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の併用効果を検討した。臨床的応用として, 胃癌術後患者の Adjuvant Chemotherapy に MMC と FT-207 を用い, 3 年生存率と副作用を観察し, 両剤併用の有用性を示した。

<研究方法> ノードマウス可移植性ヒト癌は 2 種類の胃癌(St-4; 低分化型腺癌, St-15; 膠様腺癌)と結腸癌(Co-3; 分化型腺癌)を用いた。マウスは BALB/c ノードマウスの雄を用い SPF 下で飼育した。腫瘍ブロックを背部皮下に移植し, 薬剤は移植後 24 時間目から 0.2 ml の生理的食塩水に溶解し腹腔内へ投与した。

MMC は 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3 mg/kg を週 1 回計 4 回, FT-207 は 15, 30, 60, 90 mg/kg を連日投与した。併用効果を観察するために、両剤の最小有効量の半量を合併投与した。

薬剤の効果判定には ①腫瘍の増殖曲線, ②腫瘍重量比, ③腫瘍の組織像を用いた。

臨床投与は昭和 50 年 5 月から 15 カ月間慶大外科で行なわれた 46 例の胃切除を対象とし手術施行順に乱数表を用いた封筒法により A 群 (Mitomycin C 術当日 20 mg, 翌日 10 mg i.v.) と B 群 (Mitomycin C 20, 10 mg 投与後術後 4 週目から FT-207 600~800 mg/day 3 カ月経口投与) にわけ, A 群を active control とした。

<研究結果> St-4, St-15, Co-3 は MMC に対して Dose response を示した。FT-207 は St-4 に対しては無効であったが St-15, Co-3 に対しては Dose response を示した。MMC の最少有効量は St-4 は 2 mg/kg, St-15 は 0.2 mg/kg, Co-3 は 1 mg/kg であり, この 1/2 量と FT-207 の無効量を併用投与した結果 St-4 においては相乗効果, St-15, Co-3 は相加効果が見られ, MMC と FT-207 の併用は消化管原発腺癌に有用と考えられた。臨床投与の A 群 26 例, B 群 20 例の背景因子 14 項目について均一性の検定を χ^2 -test により行なったが両群において背景因子の分布に推計学的有意の差は認められなかった。両群の 3 年生存率は A 群 68.9%, B 群 88.3% であり, 腫瘍径 6 cm 以上, 未分化型, INF γ の因子においては B 群が A 群より有意の差をもって 3 年生存率が高く, 副作用は両群の間に差がなかった。

<結語> 1. ノードマウス可移植性の 3 種類のヒト消化管原発腺癌は MMC と FT-207 の単独投与に Dose response を示し, 併用投与にて相乗相加効果を示した。

2. 胃癌術後の補助化学療法においても MMC と FT-207 の併用投与群が MMC 単独投与群より高い生存率を示し, とくに未分化型, INF γ , 6 cm 以上の大きさの因子の 3 年生存率は両群の間に有意の差がみられた。

3. 副作用は両群の間に差がなく, 併用療法は進行した胃癌の術後補助化学療法として, 有効と考えられた。

4. ノードマウス可移植性ヒト癌を用いた実験系が, 臨床における制癌剤効果の予測が可能であることを示した。

59. 消化器癌に対する 5-FU, Adriamycin, MMC 併用療法 (FAM) の検討 (続報)

石渡淳一・福田能啓・里見建祐
大竹寛雄・久保明良・松永藤雄
東京都立駒込病院内科
原 義 雄
東京都立荏原病院内科

進行消化器癌に対する 合併療法として 5FU, Adriamycin (ADR), Mitomycin C (MMC) の 3 剤による FAM 法の変法として FAM' 法を試み, FAM と比較検討した。FAM は 5FU 500 mg/m², ADR 30 mg/m², MMC 10 mg/m² を第 1 日に 3 剤, 8 日に 5FU, 28 日に 5FU + ADR, 35 日に 5FU を投与して 1 コースとするが, FAM' では 5FU の投与をさらに第 14 日と 21 日に加えたものである。副作用と悪化がなければ第 56 日目からコースを繰返す。FAM の 23 例に対し 20 例に FAM' を施行した。20 例の内訳は胃癌が 15 例を占め, 肺癌が 2 例と少ない点を除いて症例の profile としては FAM 群とほぼ同様であった。効果としては胃癌 14 例中 2 例が PR, 8 例が stable, 4 例が悪化と判定された。副作用は FAM' より FAM にやや頻度が高かったが FAM 群で肺癌症例が比較的多いためと考えられた。FAM' は胃癌以外の消化器癌症例では, コースを重ねることも可能で有効と考えられる。

60. MFA (MMC, 5-FU, Aclacinomycin-A) とレンチナンの併用に関する臨床的研究

黄哲 治・山県司政・折出光敏
西廻和春・谷 忠憲・新本 稔
服部孝雄
広島大学原医研外科

われわれは再発または末期癌患者に対して MFA 療法 (MMC, 5-FU, Aclacinomycin-A) と MFA-L 療法 (MFA+レンチナン) を行なっている。今回 MFA と MFA-L の 2 群について検討を行ったので報告する。投与方法は MMC 4 mg, 5-FU 500 mg, Aclacinomycin A 80 mg を点滴静注で行ない, 初めの 4 回は週 2 回, その後週 1 回投与し, 10 回を目標とする。レンチナンは 5 mg/kg を連日週 6 回 one shot 静注する。対象は胃癌 18 例, グラヴィツ腫瘍 1 例, 計 19 例であった。そのうち MFA が 13 例, MFA-L が 6 例に施行され

た。投与回数は MFA が 4.8 回, MFA-L が 4.0 回であった。自覚的副作用については両群ともに悪心嘔吐等の症状が多く出現した。末梢血液像は両群ともに白血球と血小板の減少をきたした。リンパ球の絶対数では MFA-L 群が MFA 群に割って高値を示している。免疫学的パラメーターの面から検討してみた。まず皮膚反応についてみると PPD, SK-SD, CD では治療中の反応値は MFA-L 群が高く, また DNCB の陽転率でも MFA-L 群が MFA 群より高率であった。末梢リンパ球幼若化反応をみると, PWM による反応では MFA-L 群が MFA 群に比べて高値であったが PHA による反応ではかえって低値を示した。臨床効果を KARNOFSKY の判定基準でみると O-C 以上のものは MFA 群では 12 例中 1 例 (8.3%), MFA-L 群では 5 例中 1 例 (20%) となっており, また, 日本癌治療学会の判定基準でみると軽快例は MFA 群が 8.3%, MFA-L 群が 0% となっていた。50% 生存期間は MFA 群が 2.3 カ月, MFA-L 群が 0.7 カ月であった。次に MFA 療法と以前われわれが行なった MFC 療法 (MMC, 5-FU, キロサイド) と MFU 療法 (MMC, 5-FU, ACNU) の 3 者について自覚的副作用, 臨床効果を比較検討した。MFA 療法では悪心嘔吐が高頻度に出現したが, MFC, MFU 療法では発熱が比較的高率にあらわれた。KARNOFSKY の判定基準でみると O-C 以上では MFC が 0%, MFU が 28.5%, MFA が 0%, 日本癌治療学会の判定基準でみると軽快例では MFC が 20%, MFU が 14.3%, MFA が 0% となっており, MFC, MFU の両群のほうが有効例が多かった。平均投与回数では MFC が 7.9 回, MFU が 5.8 回, MFA が 4.5 回と MFC, MFU, MFA の順に投与回数が減っていた。今回 MFA 群と MFA-L 群の両群について検討した結果ではレンチナンを加えた MFA-L 群の皮膚反応が治療中やや高値を示しているが白血球減少, 血小板減少の軽減と自覚的副作用の軽減はあまり得られなかった。臨床効果についても両群に差を認めなかった。以上, われわれの MFA とレンチナンの使用経験を報告したが, MFA 療法では骨髄抑制と消化器症状が強かったことが印象的であった。

61. 固型癌に対する MFU 療法

MF 療法との比較

中尾 功・大橋泰彦・鑑江隆夫

古川一介・横山 正・原島三郎

西 一郎・斎藤達雄

癌研病院内科

われわれは抗癌剤の効果増強と副作用の軽減を目的と

して MFU 療法を検討した。MMC 0.08 mg/kg, 5-FU 10 mg/kg そして ACNU 0.4~0.8 mg/kg を週 1~2 回投与する法を MFU-I 法とし, MMC 0.2 mg/kg を隔週, 5~2u 5 mg/kg を連日投与, そして ACNU 2 mg/kg を 6 週に 1 度投与するを MFU-II 法として, 消化器癌を主とする固型癌患者を対象にして検討した。MFU 法を施行したものの 35 例中 KARNOFSKY の基準で I-A 以上の有効例は 10 例 29% であり, うち胃癌は 4 例, 組織癌は 9 例が腺癌であった。また MFU-I に OK-432 を併用したものは 14 例で, I-A 以上の有効例は 5 例 34%, うち胃癌は 2 例, 腺癌は 4 例であった。MFU-A 法を施行したものは 20 例で, I-A 以上の有効例は 6 例 30%, うち胃癌は 3 例, また組織癌は 5 例が腺癌であった。それらを小山・斉藤班の判定基準に従って判定すると, MFU-I で PR が 21 例中 6 例 21%, MFU-I-O で 8 例中 3 例 38%, MFU-II 法で 10 例中 3 例 30% であった。以上の成績に則り, ACNU の併用の意義を明らかにする目的で, 胃癌を対象にして封筒法により厳密な検討を行なった。方法として MFU-II 法を採用し, これから ACNU を抜いた MF 法との Controlled trial を行なった。判定可能例は手術不能胃癌 15 例および術後再発胃癌 7 例の計 22 例である。施行症例は MFU 法 11 例, MF 法 11 例であり, 平均年齢は MFU 群 53.3 才, MF 群 51.9 才で有意の差はない。PS は 2 以上のもの MFU 群で 27%, MF 群で 45% で MF 群に PS が高い傾向をみるが有意の差はない。薬剤投与量は, MMC 投与量は MFU 群で平均 27.8 mg, MF 群で 30 mg, 5-FU 投与量は MFU 群で 8,750 mg, MF 群で 9,182 mg であるが有意の差はない。ACNU の投与量は平均 103 mg であった。臨床効果は KARNOFSKY の基準で, O-B 以上は MFU 群で 5 例 45%, MF 群で 1 例 9%, O-C 以上は MFU 群で 4 例 36%, MF 群で 11 例 9%, I-A 以上は MFU 群で 3 例 27%, MF 群で 1 例 9% で, O-B, O-C 以上の両者の間に有意の差がみられた。小山・斉藤の判定基準で PR は MFU 群で 3 例, MF で 0 であった。次に副作用であるが, 嘔気, 食欲不振などの消化器系の副作用は両群間に著差はみられないが, 白血球減少の出現率は 3,000 以下では MFU 群, MF 群の間に有意差はみられないが, 1,000 以下の減少例は MFU 群にだけみられた。また粒球減少の出現率は 10 万ならびに 3 万以下とも MFU 群に高率であった。生存期間については MFU 群において長期生存例が比較的多くみられた。

以上, MFU 群は MF 群に比較して PS が低い例が多いこと, 有効率の高いこと, 生存期間の比較的最長ことを考え合わせて, ACNU を効果増強の目的で併用す

ることは有意義であると推測された。

62. 子宮頸癌患者の細胞性免疫能からみた免疫療法の検討

長谷川和男・大津文子・出口正喜

矢守征雄・武内久仁生

兵庫県立病院がんセンター

〔目的〕 近年、制癌剤のめざましい開発により婦人科領域の進行癌治療においても放射線療法とともに癌化学療法は種々の投与法の工夫などにより完全寛解への導入も時として可能となっている。しかし最近では制癌剤や放射線による宿主免疫能の低下もまた問題視されるようになり、これが癌の再燃、再発にもつながるといわれる。そこで我々は最近注目されている免疫療法を導入し、その効果を検討した。

〔方法〕 正常婦人および子宮頸癌患者の免疫能の検索を末梢リンパ球数、FB細胞の分画および PPD, PHA skin test で行ない、その成績をもとに、手術療法（根治手術を施行後、摘出骨盤内リンパ節に転移を認めたもの）、制癌剤の内腸骨動脈内注入法（動注法）あるいは放射線療法だけを施行したいわゆる進行頸癌患者 30 例について、免疫療法として OK-432 を併用し、その細胞性免疫能の推移を検索し、その効果を比較検討した。

〔成績〕 まず子宮頸癌 0 期および 1 期の早期癌においては正常婦人の細胞性免疫能と類似していることが推察されたが、Ⅱ期以上のいわゆる進行癌においては末梢リンパ球数や T-cell 数の減少および PPD, PHA 反応が減弱することが認められた。また正常婦人と癌患者とでは非特異的免疫皮膚反応である PPD および PHA test において、やや異なる結果がみられた。

次に進行癌患者に免疫療法として OK-432 を併用し、手術療法、動注療法および放射線療法群の治療前と治療 1 カ月後の時点での細胞性免疫能を検索すると動注療法および放射線療法群はいずれも、その免疫能の低下を認めたが、手術療法群では必ずしも低下せず、一部の症例では増強するものも認められた。さらに 3 群を長期にわたって T-cell 数の動勢について検討してみると、動注療法群は手術療法群および放射線療法群よりも T-cell 数の回復が遅延しており、15 週以降にその回復傾向がみられる症例が多かった。またどの群においても再発または死亡症例は T-cell 数が著明に減少し、治療前の 50% 以下となる傾向がみられ、また治療効果良好群は 50% 以上回復維持するものが多いことがうかがわれた。

さらに動注療法群について OK-432 投与群と非投与

群について、その生存率を比較したところ、投与 6 カ月後の時点では投与群 100% に対し、非投与群は 50% 以下、12 カ月の時点では投与群 60% に対し、非投与群 40% で投与群にやや延命効果のあることが認められた。

〔考案〕 進行癌患者においては一般に免疫能が低下するといわれるが、子宮頸癌進行患者においても、T-cell 数の動勢や PPD, PHA test における我々の検索で細胞性免疫能が低下していることがみられ、細胞性免疫機作が関与していることが推察される。さらに正常婦人と子宮頸癌患者では T-cell の質的な差、つまり最近問題となっている T-cell の subsets の問題が含まれているのではないかとうかがわれる。

動注療法や放射線療法群は手術療法群より免疫能の低下が著明であり、その回復には長期を要するとみられる。また T-cell 数が治療前の 50% 以上回復維持するものが治療効果良好群に多いことから、免疫賦活効果の認められた症例は予後の良いことが推察される。

また動注療法群においては免疫療法を併用した症例が比較的延命効果のあることが認められた。

これらのことから婦人科領域の進行癌治療において細胞性免疫能を十分に考慮し、免疫療法を併用することは有意義であると考えられる。

63. 膀胱癌に対する制癌剤多剤併用化学療法

—細胞性免疫能の推移について—

棚橋豊子・藤田幸利・松村陽右

朝日俊彦・公文裕巳・大森弘之

岡山大学泌尿器科

我々は昭和 49 年以降、進行性膀胱癌を中心として、制癌剤多剤併用 (FOBEM) 療法を行っており、初診時免疫能が担癌患者で低下していること、FOBEM 療法施行後 2 年以上生存している症例では、半年以内死亡群に比し免疫能の改善が認められること、などを報告してきた。今回、我々は FOBEM 療法開始後 4 年を経過したので免疫療法の意義について、PPD, PHA 皮膚テスト 2 者の推移で検討した。非特異的免疫療法剤としては OK-432, PS-K を使用した。FOBEM 療法と免疫療法同時施行群 25 人中、2 年以上生存例は 12 人 (48%)、FOBEM 療法だけの群 11 人中、2 年以上生存例は 6 人 (54.5%) であり、免疫療法の効果については明らかではなかった。FOBEM 療法の施行時期についての検討では、手術前後群と手術後だけの群の間に、生存率、免疫能の推移に関して明らかな差を認めず、両群とも 2 年以上生存例

では免疫能の改善を、半年以内死亡例では免疫能の悪化を認めている。維持療法としては FT-207 と免疫療法剤の併用例が最も多く、他に FT-207 単独、免疫療法単独や無処置の例がある。FT-207 と免疫療法併用した群 16 人中 11 人 (68.7%) が 2 年以上生存しており、免疫療法併用のない FT-207 単独群 4 人中 2 人 (50%) に比し高い生存率を示す。FT-207 と免疫療法併用群の PPD および PHA 皮膚テストの推移は、2 年以上生存例では改善傾向を認め、それ以内に死亡した例では悪化を示していた。これらのことから、PPD および PHA 皮膚テストは簡単でもあり、これらの推移は膀胱癌患者においても治療法の適否、ひいては予後の推測を行うに有用であると考えられる。

64. 癌免疫化学療法における免疫学的パラメーターとしての IAP 測定の意義

平山 隆・菊地 秀・芳賀 隆
菅野久義・菊地金男

国立仙台病院外科

松田好史・田村啓二・石田名香雄
東北大学細菌学教室

Immunosuppressive acidic protein(IAP) は松田らにより癌患者血清中に特異的に発見された等電点 3.0~3.3、分子量 59,000、約 10% の糖を含む糖蛋白で、リンパ球の PHA 反応抑制活性、マウスで SRBC に対する抗体産生抑制活性を持つことが報告されている。我々は IAP が癌免疫化学療法のパラメーターとして役立つか否か、MIF, PPD 反応と対比し、検討したので報告する。

IAP 濃度は SRID 法にて測定し、MIF は Clausen, J. E. の改良変法を用いた。

正常人 200 例、各種癌疾患 223 例について検索したわれわれの成績では正常人は平均 356 $\mu\text{g/ml}$ であるが、癌疾患においては 614~1,000 $\mu\text{g/ml}$ の高値を示し、とくに肝、胆道癌、白血病に著明な上昇がみられた。胃癌患者 125 例の IAP 値を進行度別にみると Stage の進行と共に IAP 値は上昇し、Stage IV では正常人の約 3 倍量に達し、進行度と正の相関を示す傾向がみられた。

消化器癌 84 例の IAP 値と PPD 反応および予後の関係を調べてみると 1 年以内の死亡例は殆んど全例が IAP 量 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、PPD 反応の発赤最大径 20 mm 以下の患者であり、IAP と PPD とが予後判定のパラメーターとして役立つ結果を得た。次に消化器癌を

対象に MMC, 5FU, Adria. などの併用投与を行ない IAP, MIF を測定した。IAP の変動は有効例、無効例とも治療効果と明らかな相関を示した。しかし MIF は数例を除き明らかな相関は認められなかった。また各種進行癌 16 例について癌化学療法剤に加え OK 432 を併用投与し、IAP 濃度、MIF を経時的に測定してみたところ、IAP は有効例において漸次下降し無効例では上昇したが有効例は下降しても 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上にとどまった。MIF は有効例でも 50% を超える例は少なく、治療効果の微妙な変動をモニターできなかった。

癌化学療法に際しては宿主の免疫状態の把握が必要であり、繰り返し容易に検索が出来て、しかも再現性の高い患者の免疫状態を知り得るパラメーターの開発が望まれている。IAP は正常人にも検出され癌特異的とはいえず、癌の診断にはなお検討の余地を残しているが、その経時的測定は癌患者の Performance status および予後をよく表現し、MIF, PPD 反応との同時測定は治療効果および予後判定のパラメーターの 1 つとして役立つものと思われる。

65. 担癌マウスの免疫応答におよぼす腫瘍切除と levamisole(LMS) の影響

小野 稔・藤原良一・守安文明
田中紀章・三輪昭恕・万波徹也
小長英二・折田薫三

岡山大学医学部第一外科

<目的> すでに我々は Levamisole(LMS) の抗腫瘍効果、ならびに延命効果を報告した。そこで今回は LMS の作用を明確にする目的で、MIF, ADCC, MICC に及ぼす影響を検討した。<方法> C3H/He(δ) マウスを使用し、背部皮下に MH 134 肝癌細胞 1×10^6 個移植し、これを下記の 3 群に分けた。①腫瘍移植对照群、②腫瘍移植翌日から LMS 1.25 mg/kg 連日 10 日間皮下投与群、③腫瘍移植 11 日目から LMS 1.25 mg/kg 連日 10 日間皮下投与群。次に④群として MH 134 細胞 1×10^6 個マウスの foot pad に移植し、7 日目に腫瘍切除、10 日目から LMS を連日 10 日間投与した。MIF test: 腋窩リンパ節細胞を用い、direct capillary tube assay で測定し、Migration Index(M.I.) は、次式で表わし、これを MIF 活性とした。

$$\text{M.I. (\%)} = \frac{\text{Average migration area of experimental lymphoid cell}}{\text{Average migration area of normal lymphoid}} \times 100$$

ADCC assay: Effector cell にマウス脾臓を用い、Target cell には、あらかじめマウス抗ニワトリ赤血球

(CRBC) 抗体で処理した ^{51}Cr 標識 CRBC を用いた。24 時間, 37°C , 5% CO_2 で培養し, 放射活性を測定した。MICC assay : ADCC assay に準じ, Mitogen に PHAP を使用した。ADCC, MICC 活性は下記のとおり算出した。

$$\% \text{Lysis} = \frac{\text{cpm Experimental} - \text{cpm Spontaneous}}{\text{cpm Maximum} - \text{cpm Spontaneous}} \times 100$$

<結果> MIF 活性は, 対照群において, 腫瘍移植後 3 日目から出現し, 5 日目に最大となり, その後減弱し 14 日目には認められなくなった。これに対し腫瘍移植後, 翌日から連日 10 日間 LMS を投与すると, 活性の出現は遅延し, 10 日目になって強い活性を認め, 長く維持された。次に移植後 11 日目から 10 日間 LMS を投与した群は, 対照群が完全に MIF 活性が消失した 16 日目以後 23 日目頃まで持続した。ADCC, MICC 活性は, 正常マウス群に比し腫瘍対照群は強い活性を示し, LMS を 11 日目から投与すると 16 日目から 20 日目において, 腫瘍対照群に比べ, さらに強く活性を示した。なお MICC 活性において, LMS 投与群は, 投与 3 日目では, かえって低い活性を示した。④群における MIF 活性は, 腫瘍切除すると早く消失し, LMS を投与しても, その影響は認められなかった。ADCC, MICC 活性への影響もまた, 切除後 3 日目には早くも腫瘍対照群に比して強い低下が見られ, 低下状態を維持した。LMS 投与群は, 切除群とほぼ同じ kinetics を描き, LMS の活性増強の効果は認められなかった。

<考察> これらのことから, LMS は担癌初期では, リンパ球の活性を低下させ, 担癌の進行している状態では, リンパ球の活性を増強する。さらに, 腫瘍を切除した場合には, リンパ球の活性は低下している。このように正常に近い状態のマウスに LMS を投与しても, その効果は認められなかった。以上から, LMS は immunomodulator として, 有用な薬剤であると考えられる。

66. Levamisole の子宮頸癌患者における手術療法および放射線療法時の併用効果

門元則達・森 秀弘・中野 隆
山田新尚・白木信一郎・野田克己
岐阜大産婦人科

癌患者の免疫能, とくに細胞性免疫能の低下は, 周知の事実であり, さらにその治療に際しても, 宿主免疫能を低下させることが多く, 故に, 治療を行なう場合, 腫瘍免疫学的立場から担体免疫能を把握し, その落ち込み

を防ぐことが重要となる。そこで私共は, 近年その免疫賦活化作用が注目され, とくに immunorestitutive な作用をもつといわれる Levamisole を, 子宮頸癌患者の手術療法および放射線療法に併用し, 治療前, 治療中, 治療後の免疫能の推移を, Levamisole 併用群と非併用群において比較検討した。また, ^{60}Co 1 回全身照射 C3H/He mouse に Levamisole を投与した実験系においても, その細胞性免疫能への影響をみた。

対象は, 子宮頸癌患者 57 症例, 免疫学的パラメーターとしては, 免疫グロブリン, DNCB test PHA skin test, PHA リンパ球幼若化反応を用い, immunopotentiator としての Levamisole は, AMERY らの投与方法に従い, 150 mg/day 3 投 11 休を原則とした。一方, 基礎的検討においては, 6 週齢の C3H/He mouse を使用し, ^{60}Co 200 rads 1 回全身照射翌日から, Levamisole を腹腔内に隔日 5 回投与し, 照射後 3 日目から経時的に PHA, ConA, PWM に対する mouse 脾細胞の response をみた。

放射線治療開始と同時に Levamisole を併用し始めた群では, PHA リンパ球幼若化反応において, 非併用群に比し, コバルト照射による反応低下がやや緩慢となった。しかし, 免疫グロブリン, DNCB test, PHA skin test においては, とくに両群間に差を認めなかった。一方, 動物実験系においては, Levamisole を投与しても, mitogen に対する response でみる限り, 照射による免疫能低下を軽減させるに至らなかった。

また, 術前から Levamisole を併用した場合, PHA リンパ球幼若化反応で, 非併用群の S.I. は, 術後 1 週目 14.3 ± 10.0 (mean ± S.D.) 術後 2 週目 14.6 ± 11.5 術後 4 週目 30.5 ± 12.0, Levamisole 併用群では, 術後 1 週目 37.4 ± 7.3 術後 2 週目 37.7 ± 5.4 術後 4 週目 43.5 ± 12.8 となり, 術後 1 週目, 2 週目および 4 週目共に, Levamisole 併用群において有意に反応の低下が軽減された ($P < 0.05$)。なお, 術前から Levamisole を継続投与した群においては, 非併用群ならびに放射線治療開始と同時に投与を始めた群に比し, 照射終了時に高い S.I. を示し, 照射後 4 週あるいは 6 週で上昇傾向を認めた。

子宮頸癌の手術および放射線療法は, 共に有効な治療法であるが, 他方, 術後および放射線照射による宿主免疫能低下時に, 残存腫瘍細胞の増殖あるいは転移等を来す可能性が考えられ, これら宿主の腫瘍免疫における defense mechanisms の低下を防止することは, 手術および放射線による治療効果をより高めるものと思われる。

以上, Levamisole を併用した私共の成績からは, 術

後の免疫能低下を軽減し、照射後の早い上昇傾向が認められ、その併用は有意義なものではないかと考えられる。

67. 嫌気性コリネバクテリウムの臨床使用 (第1報)

副作用を中心として

中島健一・藤井雅志・大塚英二
片岡浩平・長沢徹郎・坂本俊雄
坂部 孝

日本大学医学部第3外科学教室

嫌気性コリネバクテリウム (*Propionibacterium acnes*) の諸菌株が、免疫刺激性、抗腫瘍性を有することは各種実験腫瘍において証明されており、その一部はすでに臨床使用されている。当教室においても *Corynebacterium anaerobium* 578 株の全菌体およびその細胞壁分画につき検討し、優れた抗腫瘍効果を認めている。今回臨床使用を開始するにあたり、パイロットスタディとして末期癌患者 10 例を対象とし、副作用および免疫能を検討したので報告する。

対象は胃癌 4 例、結腸癌 4 例、乳癌 2 例でいずれも Stage IV の末期癌患者である。今回臨床使用したものは *Corynebacterium anaerobium* 578 株の全菌体で、60°C 30 分加熱処理し、凍結乾燥後の死菌体 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg を生理食塩水 1 ml に溶解し、左上腕外側に筋肉内投与した。

副作用として局所の疼痛が最も多く、2 mg 投与で 25 回中 5 回、4 mg で 11 回中 4 回、6 mg で 2 回中 1 回、8 mg では 19 回中 12 回に疼痛の出現を認めた。発熱は 2 mg で 25 回中 4 回、4 mg 11 回中 3 回、6 mg 2 回中なし、8 mg 19 回中 10 回の発現をみた、他の副作用では戦慄を来したものが、8 mg で 2 例認められたが、頭痛、嘔心、その他の消化器症状は認められず、また副作用のための投与中止例はなかった。

白血球数は投与前の平均が $6,600 \pm 2,089/\text{mm}^3$ であるのに対し投与後の平均では $9,007 \pm 4,371/\text{mm}^3$ と増加した。また好中球、リンパ球、単球はそれぞれ 30%, 17%, 20% の増加であり、特異的に 1 種類の血球を増加させた所見はなく、著明な左方移動も認められなかった。

皮内反応では、PPD および PHA を用い検索した。結果は PPD で +~+ 2 例、-~- 3 例、+~- 4 例、-~+ 1 例、PHA では、+~+ 2 例、-~- 2 例、+~- 1 例、-~+ 2 例、であった。T-cell, B-cell の変動では、T-cell は投与前の平均が 67.35% であり投

与後は 40.80% となり、B-cell は投与前 35.92% 投与後は 59.02% となり、細胞性免疫の低下を示唆する結果となっている。免疫グロブリンの変動では、IgG, IgA, IgM とも軽度の上昇を示したが、投与前後で有意の差は認められなかった。

今後多くの免疫機能検査法を行ない、また動物実験による成績も参考と臨床応用をすすめる予定である。

68. ヒト白血球インターフェロン・サンプル全身投与時の副作用について (I)

今西二郎・岸田綱太郎

京都府立医大微生物

インターフェロンは抗ウイルス作用をもった物質であることから種々のウイルス疾患の予防や治療に試用されている。また、最近、インターフェロンに抗腫瘍作用のあるところから、骨肉腫を始めとして、いろいろな悪性腫瘍にも試用されている。外国での報告をみる限り副作用に関しては重大なものではなく、一過性の発熱と血液像の変化があるにすぎない。わが国でのインターフェロンの全身投与例は未だ少なく、副作用についてのまとまった報告はあまりない。今回、5~6 症例にインターフェロンを全身投与し、その時の種々の副作用について検討する機会を得たので、その結果について報告する。

投与したインターフェロンはヒト白血球にセンダイウイルスを感染させて得たもので、種々の方法で濃縮および精製したものを用いた。比活性は約 $5 \times 10^4 \sim 5 \times 10^5$ 国際単位 (IU)/mg 蛋白で、パイロジェン試験ですべて陰性のものを用いた。

患者は骨肉腫肺転移 3 例、白血病 1 例、骨髄線維症 1 例、肺癌 1 例、口腔癌 3 例、SSPE 1 例で、口腔癌は動脈局所灌流にて、その他の癌は、筋注あるいは静注にて投与した。

発熱については、筋注の場合 3~6 時間をピークとして発熱した。しかし、個体差が大きく、同一 LOT のサンプルでも 40°C 以上発熱する者もあれば、37°C 代のももあった。発熱は一過性であり、9~12 時間後には元の状態に復した。静注のほうが、発熱の経過は早い傾向にあり、何回もくり返し投与しているとすでに発熱の程度は下がる傾向がみられた。また、ステロイド剤や抗癌剤を投与中は、発熱は抑えられた。現在のところ症例数が少ないので確定はできないが、性、年齢、疾患による差は認められなかった。

血液像については、赤血球、血小板、Hb, Ht にとくに異常はみられなかった。しかし、白血球については、投

と後、数日以内に一過性の白血球減少症がみられた。中でも多核白血球の減少が主であった。また、これとは反対に投与 1~3 カ月後に多核白血球の増多を認めることもあった。

その他、腎機能、肝機能等についてとくに異常は認められなかった。

以上から、インターフェロン、サンプルによる副作用としては、外国の例と同じように、一過性の発熱、血液像の変化があるだけであり、重大なものは何もないといえよう。

発熱や一過性の白血球像の変化がインターフェロン自体にあるのか、サンプル中の爽雑物質によるのかは明らかではない。

(65~68) 三輪 恕 昭(座長)

この session では免疫賦活剤である Levamisole, *Corynebacterium*, Interferon について発表がなされた。

第 65 席では、MH-134 腫瘍移植後に ①Levamisole だけを投与した場合、②腫瘍切除を加えた場合、③腫瘍切除に加えて Levamisole を投与した場合の MIF, ADCC, MICC 活性の変動が検討された。Levamisole を腫瘍移植後早期から投与すると MIF 等の活性は初期には抑制されるが、後強い活性をもたらす、腫瘍移植後一定期間して投与すると長期に活性を持続させたが、腫瘍を完全に切除してしまった場合には活性は消失し、同時期からの Levamisole の投与は効果がなかったとし、進行担癌体に Levamisole が有効なことを示した。Levamisole の分散投与より一括投与のほうがよいのではないかとの質問に対して演者から、Levamisole の抗腫瘍効果が明確に得られた投与方法を今回そのまま用いたとの回答があった。Levamisole の投与方法でどれがよいかは未だ確定されておらず、臨床応用の意味から分散投与も意味があり、今後の研究が待たれよう。

第 66 席では Levamisole の放射線療法の手術侵襲に与える影響が報告された。Levamisole を放射線療法開始前から継続投与しても parameter の改善はみられず、動物実験でも同様な傾向がみられた。しかし、手術前から継続投与した場合には手術侵襲による細胞性免疫能の低下が著しく防止された。また、手術前から放射線療法後まで Levamisole を投与すると、放射線療法後の細胞性免疫能の改善がみられたとした。細胞性免疫能増強効果としてみられた Levamisole の効果と臨床効果との関係に関する質問に対して、演者から 観察期間が短いので両者の関係についてはまだみていないとの回答があった。

第 67 席では末期癌患者に対する *Corynebacterium*

の phase 1 study としての副作用と、免疫能に及ぼす影響が報告された。本剤の副作用としては局所の疼痛が最も多く、投与量の増加に比例し、次いで発熱が半数にみられたが短時間のもので、処置を要するものは少ないとのことであった。検査成績では、投与回数に応じて非炎症性の白血球の増加がみられ、T, B-cell では前者には抑制的に、後者には増強に働くが、皮内反応、immunoglobulin への影響はないとのことであった。より効果のある i. v., s. c. 等の投与方法も行なわれたとの発言があった。

第 68 席は、interferon の phase 1 study : 副作用に関する報告であった。本剤の副作用はまず投与後 3 時間をピークとする発熱であったが、その発熱は一過性で、回数を増す毎に頻度が少なくなり、抗癌剤、ステロイド剤併用時には起りにくく、purify すれば起りにくいことから、その原因は薬剤中の不純成分によるものであろうとのことであった。また、一過性の顆粒球減少を主とする白血球減少がみられるが、数日内で正常に復するもので、骨髄抑制を伴わないようだとのことであった。

69. PSK(クレスチン) のヒト末血好中球 NBT-還元能に及ぼす *in vitro* 作用

島田 寔・小林 克・桜井道郎
渡辺豊昭・野村節夫

諏訪赤十字病院外科

(目的) 細菌性多糖体である Endotoxin がヒト末血好中球の Nitroblue tetrazolium (以下 NBT と略す)-還元能を *in vitro* で強く stimulate する事実になぞらえて、やはり多糖体の 1 つである PSK (植物性蛋白多糖体) が *in vitro* でヒト末血好中球 NBT-還元能にどのような作用を及ぼすかについて検討した。

(方法) 1. NBT-テストの意義: 好中球の貧食殺菌能を酵素活性を指標として検討する好中球機能検査法の 1 つである。原理は、感染等により機能が活性化した好中球に Redox 化合物である黄色の NBT を *in vitro* で作用させると、胞体内にとりこまれた黄色の NBT は還元され水に不溶の dark blue の還元 Formazan を形成し胞体内に沈着するので、機能の活性化した好中球を形態的に分別することが出来る。2. NBT-テスト手技の種類: a. 全血を用いる PARK の原法, b. BOEHNER 法, 分離白血球について NBT と反応させ、産生された還元 Formazan を抽出し、光電比色的に定量測定するもの。c. GIFFORD 法: 我々が用いている手術である。末血をガラス表面に滴下し、好中球の付着性を利用して

ガラス表面に好中球を付着させ、他の成分は洗滌し、分離した adherent 好中球をガラス表面に付着させたままヒト血清加 NBT(0.12%) medium を反応させ、乾燥、固定、サフラニンにて核後染色し、マウント後検鏡して活性型の NBT-好中球の出現率を算定する。

3. エンドトキシンによる Stimulated NBT-テスト: NBT-テストに先立ち好中球分離のプロセスの 37°C, 25 分間エンドトキシンを末血 0.5 ml 当り 10 µg 添加すると、好中球の NBT 還元能は stimulate されて殆どどの好中球は活性化した NBT-好中球となりその出現率は 96% と上昇する。この現象は 1970 年 PARK により報告され NBT-テスト偽 negative と真 negative の鑑別に利用されている。

4. 材料: 健康成人 9 名 (19~24 才) の末血を用いた。

5. PSK 添加: adherent 好中球分離過程の 37°C, 25 分間, 末血 0.5 ml 当り 10 µg および 1 µg の 2 群を作った。

(結果および結論) 1. 健康成人の末血 adherent 好中球の NBT-好中球出現率は平均 23.1% であった。2. PSK 添加群: PSK はその添加量に比例して adherent 好中球の NBT-還元能を stimulate し、NBT-好中球出現率の増加が観察された。これを推計学的に検討すると、PSK 1 µg 添加の場合でも $P < 0.01$ という低い危険率で、また 10 µg 添加では $P < 0.001$ という極めて低い危険率で対応する同時に行った同一検体非添加対照の場合の NBT-好中球出現率にくらべ、有意の増加が認められた。従って PSK は *in vitro* においてヒト末梢血好中球の NBT-還元能を強く stimulate することができる。

70. Lentinan の抗腫瘍効果に関する実験的検討

折出光敏・山県司政
黄 哲治・服部孝雄
広島大学原医研外科

目的: 我々は、Lentinan と Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamide (以下 MMC, 5-FU, CPM) の併用効果の、実験的検討を行ったので報告する。

方法: ddY マウス (8~10 週齢) に、Sarcoma-180 腫瘍を、 2×10^6 コ/0.2 ml 腹腔内接種し、延命効果を検討した。また 2×10^6 コ/0.05 ml を右側 footpad に接種し、健側との footpad の厚みの差で、抗腫瘍効果を検討した。Lentinan の投与方法は、1 mg/kg を連日 5 日間投与とし、投与開始時期を、腫瘍接種後、2 日目か

ら、5 日目から、7 日目からの 3 通りとした。皮下固形腫瘍には、腫瘍接種後、2 日目から、5 日目からの 2 通りとした。MMC は 1 mg/kg を腫瘍接種後 2 日目に 1 回、CPM は 200 mg/kg を同じく 2 日目に 1 回、5-FU は 25 mg/kg を、2 日目から、連日 5 日間投与とした。薬剤はすべて腹腔内投与とした。

結果: 腹水型腫瘍における併用効果は、MMC との併用が最もすぐれ、Lentinan を腫瘍接種後 5 日目から投与した併用群が、よく併用効果を示した。Lentinan の 2 日目からの併用群は、MMC 単独投与群とほぼ同じ成績で併用効果はなく、Lentinan の 7 日目からの併用群は、むしろそれぞれの単独投与群よりも成績不良であった。5-FU との併用は Lentinan の 5 日目からと 7 日目からの併用群がほぼ同じ成績で、併用効果はあると思われるが、2 日目からの併用群は、併用効果はなかった。CPM との併用はとくに併用効果を認めなかった。皮下固形腫瘍における併用効果は、MMC と Lentinan の 5 日目からの併用群、5-FU と Lentinan の 2 日目からの併用群が著効を示した。CPM との併用効果は少なかった。また C3H マウスと、これに syngeneic な MH-134 腫瘍系において、Lentinan の単独投与を、腹水型、皮下固形腫瘍に対し、投与時期、量、経路、および投与回数につき検討したが、抗腫瘍効果は認めなかった。

考察: Lentinan は、正常動物の免疫能に与える影響は殆どなく、担がん、あるいは制がん剤により低下した免疫能を回復させる、と言われている。MMC との併用において Lentinan の腫瘍接種後 2 日目からの投与群は、その併用効果に乏しく、5 日目からの投与群に併用効果を認めることは、このことを裏づける。Lentinan の 7 日目からの投与群は、5-FU との併用を除き併用効果はなく、あまりにがんが進行した段階では Lentinan の抗腫瘍効果は低いものと思われる。5-FU との併用では、Lentinan の 7 日目からの併用も効果を認め、このことは、併用する薬剤で Lentinan の至適投与時期が異なることを思わせ、今後、他の免疫賦活剤との併用を含め、さらに検討を重ねてゆきたい。

71. Schizophyllum と制癌剤または免疫抑制剤との併用作用

小松信彦・木村賀津子・阿部志津子
昭和大学医学部細菌学教室

担子菌 *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) の産生するグルカンである Schizophyllum (SPG) は皮下移植 Sarcoma 180 に対して細胞媒介性抗腫瘍作用を発揮する。諸種の制癌剤のなかには免疫抑制剤としても作

用するものもあるので、それらが SPG の抗腫瘍作用に対してどのような影響を及ぼすかについて検討した。

実験方法

Sarcoma 180 細胞 (200 万個) を ddY 系マウス (各群 10 匹) の鼠径部に移植し、次のような投与方法に従って SPG と各薬剤を腹腔内に注射した。第 1 群は細胞移植の翌日から SPG 2 mg/kg を連続 5 日間投与した。第 2 群は薬剤単独で連続 5 日間後処置、第 3 群は SPG と薬剤の同時併用 5 日間後処置、第 4 群は細胞移植前に隔日 3 回薬剤単独前処置、第 5 群は薬剤隔日 3 回前処置後に細胞を移植し、その後 SPG 5 日間後処置を併用したもので、第 6 群は無処置対照とした。各群とも細胞移植から 21 日後に固型腫瘍を摘出して、対照群の腫瘍重量と比較し阻止率を算出した。

実験結果

1) SPG と薬剤後処置の併用において、mitomycin C, bleomycin, adriamycin, 6-mercaptopurine, azathioprine, cytosine arabinoside, futraful, cyclophosphamide, picibanil, prednisolone および dexamethazone と SPG の間にある程度の併用効果ないし増強傾向が認められた。

2) SPG と actinomycin D, chromomycin A₃, methotrexate, 5-fluorouracil および PSK (後処置) との併用では、SPG の効果の増強も低下も見られなかった。

3) SPG との併用 (後処置) で、SPG の抗腫瘍効果が低下したのは抗リンパ球血清の場合だけであった。

4) 薬剤単独後処置で有効であったもの: mitomycin C, bleomycin, adriamycin, 6-mercaptopurine, azathioprine, cytosine arabinoside, methotrexate, futraful, 5-fluorouracil, cyclophosphamide, picibanil, PSK および dexamethazone。

5) 薬剤単独後処置で無効であったもの: actinomycin D, chromomycin A₃, prednisolone および抗リンパ球血清。

6) 薬剤単独前処置ではほとんどすべて無効であった。

7) 薬剤前処置に SPG (後処置) を併用した場合は、SPG の効果に対してほとんど無影響であった。

考察

抗リンパ球血清以外には SPG の抗腫瘍作用を抑制するものは見られず、たとえある種の制癌剤が免疫抑制的に作用するとしても、SPG の細胞性免疫強化作用によって、それらの制癌効果がある程度補強されるものと思われる。

72. BALB/C ヌードマウスおよびヘテロマウスを用いた Immunopotentiator の作用機序の検討

山田好則・久保田哲朗・松本純夫
文 鋪彦・熊井浩一郎・石引久弥
阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科学教室

<目的> BALB/C ヌードマウス、ヘテロマウス双方に移植可能な同系腫瘍を用い、OK-432, SSM の効果およびその作用機序の検討を行った。

<方法> マウスは BALB/C ヌードマウス (nu/nu) と、これと無毛および胸腺発現の形質だけを異にするヘテロマウス (nu/+) である。腫瘍は Methylcholanthrene 誘発の線維肉腫である同系腫瘍 KKN-1 および NC-2 を用いた。薬剤は OK-432 (1 K.E./匹) と SSM-A (0.2 ml/匹) で、腫瘍移植前後の各 5 日間、計 10 日間腹腔内投与した。2 mm 角の腫瘍片を皮下移植後、経時的に計測を行い、対数増殖期の終わる 2~3 週目にマウスを屠殺して腫瘍および脾の重量測定と組織学的検索を行った。また、有効例のヘテロマウスの脾細胞を用い PHA 幼若化率を測定した。

<結果> ①ヘテロマウスに移植された KKN-1 に対する OK-432 の効果は屠殺時の腫瘍容積で T/C 27.0%、腫瘍重量では T/C 32.9% と有意の抑制を認めた。KKN-1 に対する SSM ではそれぞれ 59.4%、41.5%、また、NC-2 に対する OK-432 でもそれぞれ 41.7%、48.3% であった。②上記の組合せをヌードマウスで行った場合には腫瘍容積、重量とも T/C が 70~100% で抑制効果は認められなかった。③腫瘍の組織学的検索でもヘテロマウスにだけ抗腫瘍効果が認められた。とくに OK-432 は KKN-1, NC-2 両腫瘍に対し国立がんセンター分類の II b の効果を示した。④OK-432 の有効であったヘテロマウスの脾細胞により行った PHA 幼若化率 (S.I.) は、48.9 で、正常マウスの 9.0、担癌無治療マウスの 20.6 に対し増強が認められた。

<考案および結論>

①OK-432, SSM はヘテロマウスにおける腫瘍移植前後の単独投与で抗腫瘍効果を認めた。②胸腺-T細胞の欠如するヌードマウスでは上記の薬剤は無効であり、ヘテロマウスにおける PHA 幼若化率の結果とあわせ、OK-432 のような薬剤の作用機序に胸腺の果す役割が示唆された。特異的免疫能の動態についても現在検討中である。③本実験系は Immunopotentiator の検索系として有用であると考えられた。

73. 共同研究によるSSM(結核菌体抽出物質)の癌免疫療法

—丸山ワクチンの客観評価を目指して—

服部隆延¹⁾²⁾・込田暉夫¹⁾・清水洋三³⁾
有森 茂³⁾・山本 繁⁴⁾・佐藤 博⁵⁾
松崎 淳⁵⁾・船坂元克⁶⁾・入交信広⁶⁾
遠藤 健⁷⁾・上杉和孝⁸⁾・桑原和則⁹⁾
佐藤 博¹⁰⁾

- 1) 帝京大第二内科
- 2) 服部内科
- 3) 東海大第四内科
- 4) 泰野赤十字病院内科
- 5) 杏雲堂病院外科
- 6) 新潟県立十日町病院外科
- 7) 幸病院外科
- 8) 細木病院外科
- 9) 高知県立中央病院外科
- 10) 佐々木研究所病理

癌免疫療法として数年来 BCG およびその抽出物が試みられている。丸山等は早くから人型結核菌体抽出物質である「丸山ワクチン」を十数年来用いているがその評価については定かでない。そこでそのワクチン(以下SSMとする)の癌治療に対する効果をできるだけ客観的に評価することを目的として2年前から共同研究を行ってきたので報告する。

胃癌, 大腸癌, 肺癌等の末期癌100例を対象として投与した。SSMは原則としてB(0.2 µg/ml)を1日おきに皮下注射し, 同時に併用薬剤としてMMC, 5-FUの多剤併用療法を行った。観察項目として, 直接腫瘍効果, 生存日数, 一般臨床検査および免疫能としてPPD, PHA反応を経時的に測定した。

SSM投与後2カ月未満に死亡した症例, 中断した症例を除くと, 単独群17例, 併用群69例であった。単独群では舌癌再発例1例に直接腫瘍効果を認めただけであったが, 併用群においては13例, 19.1%に効果を認めた。内わけとして胃癌32例中7例, 大腸癌20例中3例が主たるものである。また疼痛の軽減等の自覚的改善例は胃癌10例, 大腸癌3例等にみられた。

末梢リンパ球数の増多はSSM併用群で51%, 血清γ-globulin値の上昇例は25%あった。SSM併用によるPPD改善例は39%, PHA改善例(投与前値と投与後値の差5mm以上)は48.7%が経時的測定において認められた。

次に生存日数についてである。投与後2年以上生存例

はSSM単独群では舌癌の1例だけ, 併用群では胃癌3例, 肝癌1例あり, 1年以上生存例では胃癌9例, 大腸癌5例, 肝癌, 乳癌各々1例, その他2例(子宮癌, 卵管癌)に認められた。これを胃癌について分析してみると次のようになった。末期胃癌32例中1年生存率は9例, 28%あり, 2年生存率は3例, 9.4%となったのである。別に我々が行ったMMC, 5-FUの多剤併用群の1年生存率は1.5%であり, 2年生存例はなかった。また興味深い点は, SSM他剤制癌剤併用群において, 1年以上生存例9例中7例が直接抗腫瘍効果が得られないまま生存している点である。

免疫療法単独では末期癌を治癒させることは困難である。SSMでも同様である。我々のSSMとMMC, 5-FUの併用療法によっても直接抗腫瘍効果の増強は得られなかった。しかしながら生存日数の延長は明らかに認められた。とくに胃癌において1年生存率, 2年生存率の大幅な延長があった。今後SSMは制癌剤との併用によって末期癌患者の生存日数の延長を期待すべきものと考えらる。

74. MH 134 hepatoma cell に対するOK-432の抗腫瘍効果と担癌マウスの免疫応答に及ぼす影響の検討

守安文明・小野 稔・藤原良一
田中紀章・三輪恕昭・万波徹也
小長英二・折田薫三

岡山大学医学部第一外科

(目的) OK-432を用いた免疫化学療法の動物実験モデルを作製して, 免疫賦活剤OK-432の抗腫瘍効果と免疫学的指標に及ぼす影響を, MIF・ADCC・MICCを用いて検索した。

(方法) C3Hマウス背部皮下に, MH 134 hepatoma cellを 5×10^5 個移植後, 4日目から4群に分け治療を開始した。(1) Control群は, 生食0.3ml/匹をi.p.に, (2) MFC群はMMC 0.2mg/kg・5-FU 25mg/kg・CA 2mg/kgをi.p.に, (3) OK-432群は, 生食0.3ml/匹をi.p.に, OK-432 50KE/kgをs.c.に, (4) MFC-O群は, MMC 0.2mg/kg・5-FU 25mg/kg・CA 2mg/kgをi.p.に, OK-432 50KE/kgをs.c.に隔日10回投与した。そして, 腫瘍径と平均生存日数を測定すると同時に, 上記4群から任意に各群2匹を選び, その脾細胞を採取し, 週2回経時的にMIF・ADCC・MICCを測定した。MIFはdirect capillary tube assayにて測定し, % migration indexは次式のように算出した。

$$M. I. (\%) = \frac{\text{average migration area of experimental lymphoid cell}}{\text{average migration area of normal lymphoid cell}} \times 100$$

ADCC は, effector cell に C3H マウス脾細胞を用い, target cell に ^{51}Cr 標識ニワトリ赤血球を使用し, 抗体としてマウス抗ニワトリ赤血球血清を加え, 24 時間培養後放射性活性を測定した。MICC は, effector cell-target cell とともに ADCC と同じものを使用し, PHA と共に 24 時間培養後放射性活性を測定した。そして, % lysis を下式にて算出し, ADCC・MICC 活性とした。

$$\% \text{ } ^{51}\text{Cr release} = \frac{\text{cpm Experimental} - \text{cpm Spontaneous}}{\text{cpm Maximum} - \text{cpm Spontaneous}} \times 100$$

(結果) (1) 腫瘍径では, OK-432 群は Control 群とはほぼ同様に漸増していた。MFC 群・MFC-O 群では, 腫瘍移植後 16 日頃から腫瘍縮小傾向を示していたが, 治療終了後 MFC 群では急速に腫瘍増大するのに比較して, MFC-O 群では増大傾向が緩徐であった。(2) 平均生存日数では, MFC-O 群が最も長く, OK-432 群・MFC 群・Control 群の順であった。(3) 脾細胞の MIF 活性は, Control 群・OK-432 群では, 腫瘍移植後 4 日から 14 日まで活性を有し, その後活性が消失するが, 腫瘍移植後 21 日目に再び軽度 MIF 活性増強し, 以後再び活性が消失していた。MFC 群では, ほぼ全経過を通して強い活性は認められなかった。MFC-O 群では, 腫瘍移植後 21 日まででは活性強くなく, 25 日以後他群と比較して MIF 活性がやや増強していた。(4) ADCC 活性は, Control 群・OK-432 群では腫瘍移植後早期から高値を維持していたが, MFC 群・MFC-O 群では腫瘍移植後 11 日目から急速に低下していた。(5) MICC 活性は, Control 群・MFC 群では腫瘍移植後 7~11 日目に強い活性を有していたが以後減弱していた。OK-432 群では 11 日以後も高い活性を維持していた。MFC-O 群では腫瘍移植後 14 日目まで活性の延長を認めた。

(考察) OK-432 の作用は, ①抗癌剤との併用により癌細胞数を減少させた後に, 宿主介在作用が期待できると思われた。②特異的細胞性免疫能には, ほとんど影響を及ぼさないように思われた。③ADCC 担当細胞には, あまり強い影響を及ぼしていないように思われた。④MICC 担当細胞を activate する作用を持っていることが示唆された。

75. 尿路性器癌に対する免疫化学療法の研究 第 7 報

ADM と OK 432 の併用療法に関する検討

中神義三・陳 洋水・川井 博

日本医科大学附属第一病院泌尿器科

淡輪 邦夫

河北総合病院泌尿器科

癌に対する免疫化学療法は, 免疫賦活剤と抗癌剤とをどのようなタイミングで投与するか, また, 化学療法と併用して, その抗癌剤の副作用を防止することができるかどうかは, 重要な課題であろう。

我々は, 抗癌剤 ADM の大量投与と免疫賦活剤 OK 432 の併用により, 担癌宿主の非特異的免疫能の変動と副作用の防止について検討したので報告した。

検討対象は, 膀胱癌 10 例と他の尿路性器悪性腫瘍 9 例および control として ADM だけを投与した症例等で, 約 20 例を選んで対象とした。

検討方法は, 各症例とも手術操作により腫瘍を剔除したのち, 再発予防を目的として, ADM 50 mg を 2 日間, 計 100 mg を全身投与し, 併せて Immunopotentiator OK 432 2.0 KE/日を毎日上腕三角筋部に皮内投与した。

検討項目は, 末梢血のリンパ球数, 白血球数, 免疫パラメーターとして mitogen の PHA, Con A によるリンパ球幼若化率からの反応性比率と IgG FcR⁺ T cell の測定を行い, 副作用の脱毛等について検討を行った。ADM の投与は 10% LMD 500 ml 中にウロキナーゼ 12000 単位と ADM 50 mg を含ませゆっくりと点滴静注する方法をとった。

検討結果は, 一般に ADM は DNA 依存 RNA 合成を阻害し, また, 非特異的免疫能を強く抑制する作用があることが知られており, したがって ADM 投与による白血球減少, 脱毛等が強くあらわれるといわれている。しかし, 非特異的免疫療法剤である OK 432 を併用することにより, 担癌宿主の非特異的免疫能を低下させるのを防止しながら ADM を大量投与できることが, これらの結果から認められた。

すなわち, 白血球減少, リンパ球数の減少はみられるが, その程度は強くなく, 投与 2 週後には, 反応性回復が認められた。

免疫パラメーターの mitogen ConA/PHA における反応性比率でも ADM 投与後, 2 週後には反応性回復を示した。IgG FcR⁺ T cell の場合は, 投与前は 10% 以下であったが投与後増加し, 2 週後には反応性回復に

より 10% 以下に低下する傾向がみられた。

副作用については、胃腸障害は 2~3 日続くが軽度で、白血球減少も軽~中等度で 2 週後には OK 432 による反応性回復を示している。脱毛については、ほとんどの症例で 10~30% 程度の脱毛にとどまり、ADM 単独投与の際における脱毛状態と比較すると改善され、脱毛を防止する傾向がみられた。

癌の治療法として制癌剤 ADM と Immunopotentiator OK 432 の併用により効果的なタイミングで投与されるならば、副作用を防止するだけでなく、効果的な治療法として存在価値が認められるのではないかと考えている。

76. 消化器悪性腫瘍に対する免疫化学療法の研究 第 3 報

胃癌術後患者に対し 5-FU PO 200 mg/day
または FT 207 600 mg/day と OK-432 の併
用療法に関する検討

高橋正人・川田良得・小川泰史
大谷広澄・田中宏治・松野正孝
和田輝洋・金内秀士・庄司 佑
日本医科大学第 2 外科教室

消化器悪性腫瘍、とくに胃癌に対し免疫療法として、Immunopotentiator OK-432 の皮内投与法を検討してきたが、今回は胃癌の各 stage の患者に対し、主として術後の再発防止を目的として、FT 207, 600 mg/day または 5-FU P. O 200 mg の化学療法と Immunopotentiator OK-432 の併用療法を行ない、その担癌宿主の非特異的免疫能の変動と、化学療法による副作用の白血球数、リンパ球数の減少を防止することができるかどうかについて検討を加えた。すなわち、Immunopotentiator OK-432 は担癌宿主の T cell, macrophage に作用し、suppressor T cell の機能を賦活すると言われており、このことから非特異的免疫能を高め、また副作用を防止することができれば、制癌効果をより高めるために、大量多剤併用療法が容易になり補助療法として、よりいっそう意義があるのではないかと考えたためである。

検討対象は胃癌患者、総計 21 例で stage I, II の A 群 10 例、stage III, IV の B 群 9 例、control として各群から、免疫療法を施行しない各 1 例を選んだ。化学療法としては FT 207 600 mg/day または 5-FU P. O 200 mg/day を術後 2 週目から投与、免疫療法として OK-432 を上腕三角筋部に 3 回/W 2 K. E ずつ、術前から皮内投与を行なった。検査項目は、末梢血中の白血球数、リンパ球数および免疫パラメータとして mitogen によ

るリンパ球幼若化率の反応性比率と IgG FcR⁺ T cell の測定を行なった。

担癌宿主の非特異的免疫能は、OK-432 を併用することにより、化学療法独自よりも低下せず、mitogen ConA/PHA の反応性比率は反応性回復がみられ、1.0 に近づく傾向がみられた。これは Suppressor T cell の機能を Immunopotentiator OK-432 を併用することにより、正常域に回復させようとする傾向がみられた。また IgG FcR⁺ T cell においては、その値が強く増加していないことが認められた。副作用としての白血球数の減少についても、ある程度防止できているように思われる。これらのことから、Immunopotentiator OK-432 を化学療法剤と併用することは、担癌宿主の非特異的免疫能を賦活し、化学療法剤の投与を容易にし、それらの副作用の防止に役立ち得る傾向があるように思われた。今後は control 群を含め、症例を重ね、検討を増していくと共に、他覚的副作用への検討を加えていきたいと思っている。

(72~76)

鳥巢要道(座長)

72 番の演題は BALB/C のヌードマウスとヘテロマウスに同系腫瘍を移植したモデルに OK 432, 丸山ワクチンを投与したときの効果をのべているが、岡山の三輪氏から OK-432 を腫瘍移植前に投与することの意義について質義があり、また東海大 有森氏は T 細胞が腫瘍細胞をやっつける比率についての質義があった。

動物実験の成績がそのまま臨床へ移行するわけではないが免疫療法剤の作用機序を解析する 1 つのモデル実験であろう。

73 の演題は丸山ワクチンの客観的評価を目指しているもの実験開始から日が浅く母集団の取扱い方、免疫学的パラメーター、症例の時間的推移等、今後の検討が待たれる。

74 番 MH 134 hepatoma cell に対する OK-432 の影響をみたものであるが免疫学的実験手技を組合せて実際外科医が臨床を行なう上でどのような免疫化学療法を行なうかを念頭においたモデル実験であろう。

75, 76 は対象例が 75 では膀胱癌、76 では胃癌と異なるがいずれも制癌剤の副作用の防止およびその制癌効果をよりよく発揮させるためにも免疫増強剤の併用が有効とのべた点に共通点が見出せる。

77. 点眼薬の眼内 bioavailability と化学療法効果に関する研究

西塚 憲次・小川 武
 本山まり子・大石 正夫
 新潟大学眼科教室

目的：眼感染症の化学療法で、局所療法の主体をなすものは点眼薬である。点眼回数と治療効果との関連性は薬剤の抗菌力のほかに、眼病巣内への移行濃度が大きく影響するものである。これを明らかにするため、今回点眼による眼内 bioavailability を検討したものである。

方法：家兎眼角膜を 10% NaOH 水溶液で腐食して炎症眼をつくり、これに 0.3% Gentamicin 点眼液(以下 GM)、および 1% Sulbencillin 点眼液(以下 SBPC)を 1) 1回、2) 5分毎 5回、3) 1時間毎 12回点眼の 3群に分けて角膜、前房水、虹彩、強膜、硝子体の各組織内濃度を測定した。濃度測定には、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層平板カップ法によった。

結果：1) 1回点眼群では角膜および前房水へは GM、SBPC とともに 30 分で Peak 値に達して、以後漸減し 6 時間後もなお移行濃度を示した。その他の組織にも移行が認められた。2) 5分毎 5回点眼群では両薬剤とももともと高濃度の組織内移行をみとめた。3) 1時間毎点眼群では両剤ともある程度レベルまでは蓄積効果を認めた。これら 3群の各眼組織内濃度のうち眼感染症でもっとも重要と思われる角膜組織内濃度に注目し、有効時間と最高移行濃度をみると以下のとおりになる。

i) 有効時間、角膜感染症では高頻度に起炎菌となる緑膿菌を想定して、GM 3.5 $\mu\text{g/g}$ 、SBPC 50 $\mu\text{g/g}$ 以上を仮りに有効濃度とすると、GM では 1回点眼で 1時間、5分毎 5回点眼で 4時間、1時間毎の点眼では点眼継続中の全時間が有効時間であった。SBPC の場合は 5分毎 5回点眼で 1~2 時間の有効時間となるが、その他の点眼方法では有効濃度に達しない。ただし起炎菌がブドウ球菌の場合などは 1回の点眼でも 1~2 時間の有効時間が期待できる。ii) 最高移行濃度、1回点眼群は GM で 6.47 $\mu\text{g/g}$ 、SBPC で 43.8 $\mu\text{g/ml}$ 、5分毎 5回点眼群は GM で 62.0 $\mu\text{g/g}$ 、SBPC で 216.4 $\mu\text{g/g}$ 、1時間毎点眼群では GM 8.31 $\mu\text{g/g}$ 、SBPC 40.6 $\mu\text{g/g}$ となり Peak 値の高さという点では GM、SBPC とともに 5分毎点眼群が圧倒的な高値を示した。

化学療法効果の点で有効濃度の持続時間が重要な場合と、Peak 値の高さが重要な場合とがあることが知られている。このようにして投与回数と眼内 bioavailability との関連を解明することにより、治療効果にもっとも有

効適切な点眼療法を理論づけることができるものと考えられる。

78. 抗生剤点眼液の房水内移行および結膜囊残留濃度に関する研究

葉田野 博・上田萬利子・戸塚とし子
 杏林大学眼科学教室

GM 点眼液、CP+CL、EM+CL 複合点眼液の 3種を使用し、家兎の正常眼にそれぞれ 1滴 (GM 点眼液: 0.05 ml, CP+CL と EM+CL 複合点眼液: 0.02 ml) を 1回だけ 1分毎 5回、5分毎 5回点眼し、その房水内移行濃度および結膜囊残留濃度を測定した。その成績は次のとおりである。

1. 点眼後の房水内移行濃度

① 現在使用されている点眼びんによる 1滴の点眼ではどの点眼薬も房水内移行は認められない。

② 頻回点眼すると房水内に移行が認められるが、その点眼法は EM+CL、GM の点眼液では 5分毎 5回、CP+CL 点眼液では 1分毎 5回で房水内移行が良好となる。

2. 点眼後の結膜囊残留濃度

① 現在使用されている点眼びんからの 1滴点眼では、いずれの点眼薬も点眼後 30 分まで結膜囊に残存する。

② 頻回点眼すると、EM+CL 点眼液は 1分毎 5回、CP+CL、GM 点眼液は 5分毎 5回では結膜囊残留濃度が高い。また点眼後 5分に多く認められた。

79. 緑膿菌性角膜炎に対する DKB 点眼液の治療実験

大石 正夫・西塚 憲次
 本山まり子・小川 武
 新潟大学眼科教室

目的：アミノ配糖体系抗生剤、3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) を点眼液として眼局所応用するための基礎的実験として、点眼治療効果を検討した。

方法：DKB 点眼液は、塩化ベンザルコニウム、塩化ナトリウムを添加して DKB を 3 mg/ml に含む、0.3% DKB 水溶液で、無色透明、pH 6.5~7.0 である。実験動物は成熟モルモットを用いた。接種菌株は、燥床分離の *Ps. aeruginosa* H₁ 株で、Elastase (+)、Protease (+)、DKB に対する MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ である。菌接種方法は、モルモットをエーテル吸入全麻し、角膜実質に 26 G 1/2 注射針で傷痕をつけたのち、

Tryptosoybroth 培養菌液を結膜嚢内に滴下した。菌接種 12 時間後に角膜炎の発症を確かめて、次の 3 群に分ち 4 日間連日点眼した。

A 群：生食水を日中 1 時間毎点眼 (Control 群)

B 群：DKB 点眼液を日中 1 時間毎点眼

C 群：DKB 点眼液を 1 日 4 回点眼

経過観察には slit lamp を用いて角膜所見を 7 日間わたり観察し、角膜病変の大きさおよび濁濁のつよさの程度に応じて、それぞれ 0~+5 まで点数をつけ病変指数であらわした。

結果：A 群では 3 日目に病変指数は最高値に達して、以後は次第に減少して 7 日目に中等度の病変をのこした。B 群では、角膜病変は点眼治療開始后からすみやかに減少して、7 日までに最低の病変指数で改善された。C 群では 2 日目まで病変はやや増強するが、3 日目以降は次第に減少して軽度の病変をのこして治癒した。

以上の成績から、0.3% DKB 点眼液による治療群では、Control 群に比べて明らかに治療効果がみとめられた。1 日 4 回点眼治療による効果は、1 時間毎頻回点眼治療におけるより多少とも劣るものであった。

結論：0.3% DKB 点眼液は、緑膿菌性角膜炎にすぐれた治療効果を示した。さらに DKB は *Staph. aureus* をはじめとするグラム陽性菌、およびグラム陰性桿菌に広く抗菌作用をあらわすことから、DKB 点眼液は各種細菌性眼感染症に対して有用性のたかい局所用製剤であると考えられた。

80. 家兎角膜ヘルペスに対する adenine arabinoside 5'-monophosphate (ara-AMP) の治療効果

塩田 洋・山根伸太・井上須美子

今井睦子・小川剛史

徳島大学医学部眼科学教室

目的：*Herpes simple virus*(HSV) の感染による角膜ヘルペスは、しばしば治療に抵抗し、また再発を繰り返して視力低下を来たす重篤な眼感染症の一つである。我が国に於いては、5-iodo-2'-deoxyuridine(IDU)が唯一の化学療法剤として使われて来た。しかしその効果には限界があり、新しい抗ヘルペス剤の導入が望まれている。このような観点のもとに、私達は本学会に於いてこれまで、adenine arabinoside や trifluorothymidine の角膜ヘルペスに対する治療効果について報告して来た。今回は、adenine arabinoside 5'-monophosphate (ara-AMP) の家兎角膜ヘルペスに対する治療効果について報告する。

方法：兎角膜への HSV 接種および治療効果の判定には、塩田によって開発された Corneal Epithelial Lesion Therapeutic Assay method (角膜上皮傷害治療効果分析法)を用いた。すなわち、兎角膜の 25 個所にガラス毛细管を用いて HSV を接種した。接種 48 時間後から、一眼は 1% ara-AMP 眼軟膏、3% ara-AMP 眼軟膏で、他眼は vehicle で治療しはじめた。治療は昼間 2 時間おき、1 日 5 回、4 日間行なった。接種個所にできた病巣の症状を 0 点から 6 点に分類し、接種部位 25 個所の合計点を求め、その値を治療開始直前の値と比べ%値とし治療効果判定の基準とした。

成績：(1) 治療開始時 (HSV 接種 48 時間後)、各接種部位にはほぼ 3/4 周に亘り樹枝状潰瘍が出現していた。(2) 3% および 1% ara-AMP 眼軟膏は、治療開始 2 日間は優れた治療効果を示したが、その後角膜びらんを形成した。(3) 3% ara-AMP 眼軟膏は、1% ara-AMP 眼軟膏よりも治療効果は優れていたが、治療 4 日後の角膜びらん形成もより強かった。

考案：(1) Ara-AMP は、優れた抗ヘルペス作用を持っているが、家兎角膜に対し毒性がある。(2) 角膜ヘルペスの治療には、ara-AMP を短期間 (1~2 日) 投与し引き続き毒性の少ない抗ヘルペス剤 (例えば trifluorothymidine) に切り換えるのが、良い方法のように思われる。

81. 家兎角膜ワクシニアに対する hypoxanthine arabinoside (ara-Hx) および rifampicin の治療効果

塩田 洋・山根伸太・井上須美子

今井睦子・小川剛史

徳島大学医学部眼科学教室

目的：昨年の本学会で、私達が vaccinia virus に対して adenine arabinoside(ara-A) および trifluorothymidine が有効であることを発表して間もなく、英国パーミングムで天然痘が発生し、pox viruses に対する抗ウイルス剤の必要性が認識された。今回私達は、hypoxanthine arabinoside(ara-Hx) の vaccinia virus に対する治療効果を、兎を用いて実験したのでその結果を報告する。なお昨年、rifampicin(RFP)は角膜ワクシニアに対して治療効果が無いと報告したところ、角膜潰瘍が治らなかったのは RFP の毒性によるものではないかとの疑義も生じたので、潰瘍が治らなかったのは、RFP に抗ウイルス作用が無いためか、毒性によるものであったかを再検討したので、この結果も併せて報告す

る。

方法：(1) 治療実験：兎角膜へ vaccinia virus (Lister 株) を接種した。接種方法および治療効果の判定には、塩田によって開発された Corneal Epithelial Lesion Therapeutic Assay method (角膜上皮傷害治療効果分析法) を用いた。すなわち兎角膜の 25 個所に、ガラス毛細管を用いて vaccinia virus を接種した。接種 48 時間後から、一眼を 3% ara-Hx 眼軟膏もしくは 0.6% RFP 眼軟膏で、他眼は vehicle で治療しはじめた。治療は 2 時間おき、1 日 5 回、4 日間行なった。接種個所に出来た病巣の症状を 0 点から 6 点に分類し、接種部位 25 個所の合計点を求め、その値を治療開始直前の値と比べ % 値とし治療効果判定の基準とした。(2) 毒性実験：角膜に何ら異常の無い家兎の 4 眼を、3% RFP 眼軟膏で昼間 2 時間おき、1 日 5 回、4 日間治療した。毎日細隙灯で組織障害の有無を観察した。

成績：(1) Vaccinia virus 接種 48 時間後、すなわち治療開始時、各接種部位には円形の潰瘍が出現していた。(2) 3% ara-Hx 眼軟膏で治療した眼は、4 日間の治療で潰瘍が消失した。その治療効果は、昨年報告した 3% ara-A 眼軟膏とほぼ同じであった。(3) 0.6% RFP 眼軟膏で治療した眼では、しだいに潰瘍が大きくなって行き、コントロール眼と同じ所見を呈した。(4) 3% RFP 眼軟膏の毒性実験を行なった眼は、細隙灯検査では何ら異常を示さなかった。

考案：(1) Ara-Hx は、家兎角膜ワクシニアに対し優れた治療効果を持っており、臨床的に応用できると思われる。(2) Ara-Hx の家兎角膜ワクシニアに対する治療効果は、ara-A とほぼ同程度である。(3) Rifampicin は、家兎角膜ワクシニアに対し治療効果を持っていない。

(77~81) 大石正夫(座長)

78. 点眼液の pH による点眼時の眼刺激性、角膜透過性(眼内移行)の影響についての討論がなされた。

80. Ara-AMP 点眼により角膜びらんがみとめられる。これは正常に復するものであるがその期間については検討していない。

82. 殺菌レベルでみた Gentamicin と β -Lactam 抗生剤の併用効果

増田剛太・中村毅志夫
矢島太郎・柳下徳雄
東京都立駒込病院感染症科
早矢仕治郎・山崎悦子
同 中 検

<目的> Compromised host における細菌感染症は極めて難治性であり、その治療に大量の抗菌製剤、とくに殺菌性抗生剤が用いられる。これら抗生剤は、単独よりもむしろ penicillin 系、cephalosporin 系製剤と aminoglycoside 系製剤、とくに gentamicin (GM) というような組合せで併用して用いることが多い。その併用効果の試験管内評価法として、主として静菌レベルでの仕事が多いが、本来は殺菌レベルでの検討が望ましいと考える。我々は寒天平板を用い、多数菌株に対する GM と β -lactam 抗生剤の併用効果を静菌および殺菌レベルで検討した。

<実験方法> 2段階希釈 GM と β -lactam 抗生剤の組合せを有する寒天平板を作製した。まず、被検菌数を算定した後、生菌数 $10^8 \sim 10^4$ /inoculum を各平板上に接種した。これら寒天平板は 35°C 、18 h 培養後、その表面を β -lactamase で処理し、平板上の β -lactam 抗生剤を不活化した後、再び 35°C で 1 夜培養し、平板上に形成された集落数と、初期接種菌数との比から 99.9% 殺菌効果を生ずる両抗生剤濃度を求めた。また、従来法に従がい、 β -lactamase 未処理平板上に 18 h 後も全く集落を形成しない最小抗生剤濃度を MIC と定義した。併用効果の判定にあたっては、各抗生剤単独の最小殺菌濃度(または MIC) A, B を求め、ついで最も効果的な両抗生剤の組合せでの各抗生剤濃度を A', B' とし、 $A'/A+B'/B$ を算出し、その値を >1.0 、 $1.0 \sim 0.5$ 、 <0.5 に分類し、各々の併用効果を拮抗、相加、相乗効果と定義した。なお今回の実験における GM 濃度は各被検菌の MIC 以下に限定した。

<実験成績> *E. coli* (26 株) に対する GM の単独 MIC は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ 、CET の MIC は $3.13 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ であった。静菌レベルで検討すると 4/26 株に、殺菌レベルでは 8/26 株に相乗効果を認めた。*Klebsiella* sp. (27 株) に対する GM の単独 MIC は $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、CET の MIC は $3.13 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ であった。併用効果は静菌レベルで 6/27 株に、殺菌レベルでは 7/27 株に相乗効果をみとめた。*P. aeruginosa* (36 株) に対する GM の単独 MIC は $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ 、

CBPC の MIC 50~1600 $\mu\text{g/ml}$ であった。静菌レベルでは 1/36 株に相乗効果を示しただけであったが、殺菌レベルで検討すると 9/36 株が相乗効果を示した。残りの菌株の大部分は静、殺菌レベルともに相加効果を示したが、ごく少数の菌株間では拮抗効果もみとめた。同様な実験系により、3 h 抗生剤作用時の効果を殺菌レベルで検討し、さらに多数菌株間に相乗効果を認めた。

〈考按・結語〉 寒天平板法を用い、GM と β -lactam 抗生剤の併用効果を殺菌レベルで検討し、従来から行なわれている殺菌レベルより、さらに多くの菌株において相乗効果のみとめた。

83. 緑膿菌における SBPC と DKB の併用に関する電顕観察

青沼清一・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

昨年の本学会で DKB が緑膿菌の細胞壁、とくにその外膜構造に直接作用することを報告した。一方、SBPC を作用させた緑膿菌では菌体が伸長した後ペプチドグリカン層は融解するが、外膜は壊れ難い事実がある。今回、緑膿菌に対する SBPC と DKB の併用効果について形態学的検討を加えた。

方法： *Pseudomonas aeruginosa* IAM 1007 を HIB 7 ml に $10^6/\text{ml}$ 接種し 37°C で 2 時間培養した後、(i) SBPC 200 $\mu\text{g/ml}$ を加え 37°C で 2 時間浸漬し、その後さらに DKB 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を加え 2 時間浸漬、(ii) SBPC 100 $\mu\text{g/ml}$ +DKB 0.39 $\mu\text{g/ml}$, SBPC 50 $\mu\text{g/ml}$ +DKB 0.39 $\mu\text{g/ml}$, SBPC 25 $\mu\text{g/ml}$ +DKB 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を加え、それぞれを 37°C で 2 時間浸漬した後、光顕および電顕観察を行なった。なお、それぞれの濃度で SBPC および DKB 単独作用のものを対照とした。光顕用材料はサフラニン染色を行ない、電顕用材料は 0.5% 酢酸ウラン水で陰性染色を行ない透過型電顕で観察した。

結果：DKB 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を 2 時間作用させたものでは菌体表面に突起形成や部分的に菌膜の破損を示すものが見られた。DKB 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を 2 時間作用させたものでは外見上特記すべき変化は見られなかった。SBPC 200 $\mu\text{g/ml}$ を 2 時間作用させたものでは著明なフィラメント形成を示しており、溶菌像を示すものは極めて少なかった。SBPC 50 および 25 $\mu\text{g/ml}$ を 2 時間作用させたものでは、正常な分裂像を示すものと共に不完全な隔壁形成を併せて菌体の伸長したのものも見られた。SBPC 200 $\mu\text{g/ml}$ を 2 時間作用させた後さらに DKB 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を加えて 2 時間作用させたものでは伸長し

た菌が膨化し、溶菌像が著明となり、また菌体表面に突起形成を示すもの、菌膜の破損を示すもの、あるいは菌体表面から菌体成分の溶出像を示すものなどが見られた。SBPC と DKB を同時併用したものでは、いずれの場合も単独作用のものと比較して菌体の伸びが長く、かつ菌体の膨化、溶菌像が著明となり、さらに菌体表面の突起形成、菌膜の破損、菌体成分の溶出像を示すものが見られた。とくに SBPC 25 $\mu\text{g/ml}$ と DKB 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の併用例でも上記の形態変化が見られたことは注目に値すると思われる。なお光顕的に広範囲に観察した結果も電顕的観察結果を支持するものであった。

考按：SBPC で伸長した菌に DKB を作用させると菌膜の破壊が強く起こることから、SBPC で菌体が伸長し、さらに菌膜破壊の起こる段階で DKB が補助的に働くことが考えられた。また同時併用例で SBPC の濃度が極めて低い条件でも菌体の伸びが著明なことから、DKB による外膜の軽度な破壊が何らかの意味で SBPC の作用を増強させていることも考えられるが、この点に関しては、さらに検討を続ける予定である。

84. Carbenicillin と Aminoglycoside 併用における基礎的、臨床的研究

佐々木昌子・大泉耕太郎・渡辺彰
青沼清一・今野淳
東北大抗酸菌病研究所内科

重症難治感染症においては、起因菌不明のまま、あるいは起因菌の薬剤感受性を知らないまま、PC 剤あるいは AG 剤等の broad spectrum な薬剤を併用することがある。たまたま起因菌が PC 剤と AG 剤の併用効果が明らかな緑膿菌の場合は問題ないとしても、それ以外の菌種に対しては、はたして有効なのか、あるいは拮抗作用をもつことがないのかをしらべる目的で、緑膿菌を含む各種臨床分離菌における PC 剤と AG 剤の協力作用について検討した。PC 剤としては CBPC を AG 剤としては DKB および AMK を使用した。あわせて CBPC と AG 剤の臨床使用例における成績をのべた。

実験方法：菌の感受性は日本化学療法学会 MIC 測定法に従い、CBPC、AG それぞれ 2 倍希釈による checker board dilution をおこない、併用効果の有無を検討した。

結果：連鎖球菌、インフルエンザ桿菌においては、CBPC の MIC は十分に低く、臨床的には CBPC 単独で、菌の発育を阻止しうる。緑膿菌、セラチアでは相乗効果がみられた。ふ菌、肺炎桿菌、*Enterobacter*、*Acinetobacter* は DKB の MIC 値が低く、臨床的には

DKB が主として作用するものと思われる。大腸菌、肺炎桿菌、*Enterobacter*、*Acinetobacter* では CBPC と DKB 併用では、拮抗作用を示す菌がみられた。

CBPC と AMK の併用では、ぶ菌、緑膿菌、セラチア、大腸菌で相乗効果をもとめ、拮抗作用を示したのは、ごく一部の株だけであった。

臨床例は、肺癌、肺結核等を基礎疾患とする難治感染症症例 19 例に CBPC と AG を投与した。投与開始時の起因菌は、緑膿菌、大腸菌、肺炎桿菌、肺炎球菌、起因菌不明のもの等であった。この細菌学的効果は、菌消失 2 例、菌交代 8 例であり、うち 4 例は菌交代症をおこした。総合効果は有効例 19 例中 10 例 (52.6%)、やや有効 2 例 (10.5%)、無効 7 例 (36.8%) で、有効、やや有効を合すると 63% となり、ある程度の臨床効果が得られた。副作用は GOT、GPT 上昇、発疹、嘔吐各 1 例であった。

結論：CBPC と AG の併用効果を期待できるのは、緑膿菌とセラチアに限られ、他の菌種では、CBPC あるいは AG 単独の効果により、感染を防御している場合が多い。また反って拮抗作用を示し、感染症をひき起している場合もある。したがって明らかに併用効果を示す菌を対象とする場合を除いては、併用での投与は十分に注意して、必要最小限にとどめるべきである。

85. Amikacin, Tobramycin の大量点滴静脈内投与を中心とした急性白血病の感染症治療

厚井文一・頼敏裕・依光聖一
北川中行・時岡正明・高橋 功
喜多嶋康一・木村郁郎

岡山大学第 2 内科

目的：急性白血病の治療中に発症する重症感染症の起原菌はグラム陰性菌が多数を占め、現状ではこれらに対しアミノ配糖体が最も優れた抗菌力を有し、できるだけ大量投与を必要とする。また急性白血病ではその出血傾向のため本剤は静脈内投与することが望ましい。しかし投与量、投与時間と腎毒性についての一貫した結論は得られていない。今回は、アミノ配糖体の大量を点滴にて投与し、その効果と至適投与方法を検討する。

対象：急性白血病 23 例に発症した 28 回の感染症を対象とした。

方法：Tobramycin(TOB) 120~180 mg または Amikacin(AMK) 300~400 mg にセファロsporin 剤 2~3 g、ペニシリン 剤 6~10 g を加えて 1 回量とし 8 時間間隔で 2 時間で投与した。

成績：有効率は TOB 使用群 10/11(90.9%)、AMK 群 10/17(50.8%)、全体で 20/28(71.4%)であったが、感染症別では肺炎 6/10 に比し敗血症では 5/5 で、肺炎例は難治であった。しかし基礎疾患である白血病の病態別にみると、白血病治療有効例だけでは TOB 群 8/9 (88.9%)、AMK 群 8/11(72.7%) と差は認められなかった。起原菌として 17 株が証明され 10 株 (58.8%) が治療により消失し、*P. aeruginosa* が 6 株と最も頻度が高かった。有効率と感染症経過中の好中球数の変動はよく一致し増加した群 10/12(83.3%) に比し、減少あるいは不変の群は 10/16(62.5%) と差がみられた。また、起原菌 16 株について 1 濃度ディスク感受性 計または 卍 を感受性ありとすると、アミノ配糖体だけ感受性の場合の菌の消失率は 2/5 に比し、アミノ配糖体を含む 2 剤または 3 剤に感受性の場合 7/9 と大であり、併用効果が存在することが示唆された。TOB の使用日数、使用総量、体重当りの投与量はそれぞれ、10 日、4g、7.2 mg/kg/day であり、AMK のそれは、11 日、12g、18.0 mg/kg/day で、腎毒性をクレアチニン、BUN の変動でみると、クレアチニンの上昇はなく、BUN 上昇 2 例が認められたが、腎機能異常による変化ではなかった。体重 60 kg の健康成人に TOB 120 mg を筋注、1 時間および 2 時間点滴を実施した。筋注時ピークは 30 分で 7.5 μ g/ml、その T 1/2 は 1.7 h、1 時間点滴では 9.7 μ g/ml、0.6 h、2 時間点滴では 7.0 μ g/ml、0.9 h であった。同様に AMK 400 mg では、筋注時ピークは 24.2 μ g/ml、T 1/2 は 2.0 h、1 時間点滴では 29.0 μ g/ml、0.8 h、2 時間点滴では 26.8 μ g/ml、0.9 h であった。すなわち急速に点滴静注すると毒性域に達する可能性があり、1 時間以上 2 時間で点滴する今回の方法が最も良いと考えられた。また、今回の投与量で 10 日間は腎毒性の心配なく使用可能であることも示されたと考えられる。今後、投与量、投与方法、日数を変えてなお検討を加える必要があると思われる。

86. 大腸菌と緑膿菌の実験的混合感染における Cefazolin, Cefsulodin の治療効果について

辻 明良・金子康子・五島瑳智子
東邦大学・医・微生物学教室

私共はこれまで抗菌薬投与による菌交代現象を基礎的に解析するため、*in vitro* および *in vivo* 実験について検討し、先の本学会総会において、大腸菌と緑膿菌をマウスに混合感染させ、Cefazolin 投与により大腸菌から緑膿菌へ菌交代がおこり、マウスが死亡することを報

告した。

今回、この混合感染系を用いて、緑膿菌に有効であるとされている Cefsulodin の単独投与および Cefsulodin と Cefazolin の併用投与における治療効果、マウス血中菌数の変動について、比較検討した。

大腸菌 (MLD に近い菌量 9×10^8 cells/mouse) と緑膿菌 (3.5×10^6 cells/mouse) を混合感染させたマウスに Cefsulodin を投与した場合、5 mg 投与で大腸菌、緑膿菌ともマウス血中菌数の減少がみられた。感染後 4 時間目から、大腸菌は増加傾向を示し、死亡マウスは大腸菌による敗血症死となった。Cefazolin 投与では生残率は 0% で 6 mg 投与により、大腸菌の血中菌数は減少し、緑膿菌による菌交代がおり、マウスは緑膿菌による敗血症死となった。

Cefsulodin, Cefazolin 同時投与群では両菌とも著明な血中菌数の減少が認められ、Cefazolin 投与後、Cefsulodin を投与する群では大腸菌の菌数の減少は著明であったが、緑膿菌のそれはゆるやかであった。Cefsulodin 投与後 Cefazolin を投与する群では大腸菌、緑膿菌の減少が著明であったが、7 時間目では両菌とも血中に約 10^2 cells/ml にとめられた。

特殊な条件下における混合感染、すなわち大腸菌に有効で緑膿菌に無効な薬剤投与により、大腸菌から緑膿菌へ菌交代をおこす条件下において、薬剤の投与方法の検討を行なったが緑膿菌だけ有効とされている Cefsulodin は大腸菌にも *in vivo* である程度効果を示し、Cefazolin との併用投与では、同時投与群が一番治療効果がすぐれていた。次いで Cefsulodin 投与後 Cefazolin を投与する群がそれにつく傾向であった。しかし、この成績は Cefsulodin が大腸菌にも抗菌作用を有するためと思われ、今後、Cefsulodin が無効の大腸菌をえらび、他の薬剤との併用効果を検討したいと考えている。

87. 静菌剤・殺菌剤の併用に関する実験的研究

林 敏明・重野秀明・宇都宮明剛

岩永正明・内藤達郎

長崎大学熱研・病原細菌学部門

目的：抗生剤の併用療法は日常行なわれているが、その相乗効果が明らかなのは極く少なく、多くの不明のまま併用投与がなされている。従って最小限その併用が逆効果をもたらさないという証拠をもちたいと考えた。我々は静菌的、殺菌の各種抗生剤を単独または併用して種々のグラム陰性桿菌に液体培地中で作用させ、生菌数の変化を時間的に追求した。材料と方法。使用薬剤：

CP, RFP, GM, AMPC, SBPC, SCE 963 の 6 種を用いた。供試菌株：臨床分離株である *E. coli* 773, *En. cloacae* 1 と 391, *Kleb. pneumoniae* 44, *Pro. morgani* 338, *Citro. freundii* 358, *Sal. enteritidis* および *Ps. aeruginosa* G 8 を用いた。培養は Heart infusion broth に 1 夜培養したものを同じ培地で 100 倍に希釈し、種々の濃度の薬剤を加え 2, 4, 6, 8 時間目の CFU を生菌数として測定した。結果：GM は 4 MIC の濃度を加えた場合菌種によりその抗菌パターンは著しく異なり、*E. coli* では GM 投与後も生菌数の増加がみられ、*En. cloacae* では短時間に急速に減少を示した。その他の菌では両者の中間的態度を示した、RFP では 4 MIC の濃度ではどの菌に対しても中等度の殺菌効果を認めた。SCE 963 では 4 MIC 濃度で *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter* で 10^{-2} ~ 10^{-3} 程度の生菌数の減少を示したが *Proteus* は菌数の増減がなく、*Enterobacter* は増加を示した。併用では①相乗効果を認めるもの、②併用により殺菌効果が減弱するもの、③同じ併用でも 2 剤の投与順序により逆の結果となるものに分けられた。例えば、*Ps. aeruginosa* G 8 に対して SBPC, RFP はそれぞれ 10 MIC, 2 MIC で殺菌効果がなく、両者を併用すると殺菌効果がみられた。SCE 963 に高度耐性株である *En. cloacae* 391 に 1 MIC の RFP と 0.1 MIC の SCE 963 を併用すると殺菌効果が出現した。*Sal. enteritidis* では 2 MIC の CP では静菌的に 2 MIC の AMPC に対しては殺菌的に作用した。この両者を併用するとその結果は減弱した。*E. coli* 773 では 4 MIC の RFP でも静菌的で、4 MIC の SCE 963 では殺菌的であるが RFP を先に投与すると菌数の減少がみられず、逆に SCE 963 を先に投与してその後 RFP を加えると SCE 963 単独の場合よりも殺菌効果は増強した。考案：単剤使用では殺菌性と言われる β -lactamase 系抗生剤でも液体培地中での抗菌力は菌種によりかなりバラツキがみられた。これは β -lactamase の産生能の違いや壁の透過性に起因するものと思われる。また、GM でみられた各菌の態度も不活化物質や壁透過性から考えねばならないだろう。2 剤併用では抗菌力が低下する場合は静菌剤を先に投与した例で多くみられておりこれはいわゆるアンバランスグロースが抑えられたためと思われる。一方、*En. cloacae* 391 でみられた現象はセファロスポリン剤が MIC 以下の濃度でも壁に障害を与え、その後の RFP の侵入を容易にしたのか、 β -lactamase 産生の機構に RFP が障害を与えた結果によるものと考えられた。

88. マクロライド系抗生物質とテオフィリンの相互作用に関する実験的研究

水谷 明

愛知県立看護短大内科

鶴見介登・藤村 一

岐阜大薬理

気管支拡張薬として喘息の治療に用いられているテオフィリンは、マクロライド系抗生物質との併用についてその血中半減期が遅延され、単独投与に比し有意に高い血中濃度を呈することがヒトで報告されている。このような薬物相互作用はテオフィリンの作用、とくに副作用の面から重視されねばならない。そこでこの問題を実験的に検討してみた。

被検薬はマクロライド系抗生物質として、oleandomycin phosphate (OMP), triacetyloleandomycin (TAO), erythromycin base (EM) および erythromycin stearate (EMS) を用い、テオフィリンと共に使用に当っては 0.5% tragacanth gum 液に懸濁液とし化合物重量として動物に投与した。

1) まずテオフィリンのマウス致死量 (LD₅₀) におよぼすマクロライド併用の影響をみたところ、抗生物質の 1 回投与 (500 mg/kg, p. o.) ではいずれのマクロライドも有意な影響を認めなかった。上記用量の 5 日間連続経口投与後におけるテオフィリン致死量は TAO および EM の併用により両性のマウスで毒性が減弱される傾向にあり、とくに EM 連投マウスでは有意な差が認められた。従ってマウスにおけるテオフィリンの毒性は、予期に反してマクロライドの連投後減弱される傾向にあり、少くとも毒性の増強される成績は得られなかった。

2) 毒性を含めて薬物作用は薬物の血中濃度に依存する場合が多い。テオフィリンのラット血中濃度推移に対して、マクロライド (250 および 500 mg/kg/day, p. o.) を 14 日間連投した場合、雄ラットではいずれのマクロライドにも影響を認めず、少くともマクロライドによってテオフィリン濃度が高くなることはなかった。一方、雌ラットでは OMP, TAO および EM の高用量投与群にテオフィリン血中濃度の有意な低下が認められた。この実験で、肝重量や血清 GOT, GPT に異常はみられず、濃度低下は肝障害によるものとは思われなかった。

3) 血中濃度測定実験で初回のマクロライド投与後 1 時間ならびに 1 週間連投後 1 時間目に hexobarbital-Na 100 mg/kg を腹腔内注射し睡眠持続時間を測定比較した。ラットにおける hexobarbital-Na の睡眠時間に性差のあることはすでによく知られた事実であり、雌のほ

うが雄よりも明らかに長い睡眠時間を呈した。マクロライドの 1 回投与で雌雄のラットの睡眠時間に影響を与えなかったが、7 日間連投後では雄ラットに影響を認めなかったものの雌ラットでは TAO および EM に睡眠時間短縮の傾向が認められた。このことは雌のラットでマクロライドのあるものによってテオフィリンの代謝が促進されているように思われた。

以上の成績から、マクロライド、とくに TAO や EM は肝における代謝酵素の誘導を惹起し、テオフィリン代謝を促進する傾向のあることが示唆された。これはヒトでの報告と矛盾する結果であるが、動物実験での成績を直接ヒトに外挿するには問題もあり、今後さらに検討を続けたい。

89. 抗生剤のショック誘発能の検定に関する研究 (第 2 報)

β -lactam 抗生剤の交叉抗原性の検討

村中正治・小泉一弘・田所憲治

東京大学療内科

目的 本研究は、7 種の β -lactam 系抗生剤に対する IgE 型抗体を用いた PCA 反応を場として、これらの抗生剤相互間におけるアナフィラキシー (PCA) 誘発抗原としての交叉抗原性を検討し、これらの抗生剤中に存在するアナフィラキシー誘発物質の本態を追求することを目的として実施された。

方法 ① 検討に用いた抗生剤は、PCG, ampicillin (ABPC), piperacillin (PIP), cephalothin (CET), cephacetrile (CEP), cefuroxime (CEF), および cefazolin (CFZ) の 7 種である。別にこれらの抗生剤の各々と蛋白質との結合物を作成し免疫抗原および誘発抗原とした。また penicillin および cephalosporin C の母核である 6-aminopenicillanic acid (6-APA), 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA), および 6-APA, 7-ACA と蛋白質との結合物を誘発抗原に使用した。

② 既報の方法に準じて BALB/c マウスに作製した各抗生剤に対する高力価の IgE 抗体でラット皮膚を感作した後各抗生剤の一定量 (PCG にして 2 万単位相当) を静注し、PCA 値を測定した。③ 抗 CET 抗血清で感作したラットにあらかじめ PCG, CET, BPO-BSA, CET-BSA, CER, CEZ, ABPC, 7-ACA-BSA, 6-APA-BSA のいずれかを静注し、6 時間後 CET を Evans blue とともに静注し、PCA inhibition test により CET とこれらの抗生剤との交叉抗原性を検討した。

結果 ① IgE-mediated PCA 反応を場として各抗生剤間の交叉抗原性を検討した結果、PCG が抗 ABPC

血清と、ABPC が抗 PCG 血清および抗 PIP 血清と反応して PCA 陽性となった以外、各抗生剤は他のそれと交叉抗原性をしめさず、各抗生剤の誘発抗原としての特異性はきわめて高いと判断された。② PCA inhibition test により CET は CER, BPO-BSA と高い交叉抗原性をもつことが判明したが、PCG, ABPC, CEZ, 6-APA, 7-ACA のいずれとも抗原性を共有しないか、しても低いと判定された。

考案 上記の成績は、検討した7種の β -lactam 系抗生剤のすべてが、免疫学的に特異性の高いショック誘発能を保有していることを示す。同系薬剤のショック誘発能の検定に応用しようとする。

90. Minocycline と DKB および SBPC との *in vitro* 併用効果の検討

渡辺 彰・佐々木昌子・青沼清一
大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

<目的> 従来、 β -lactam 系薬剤とアミノ配糖体系薬剤には併用効果があることが知られ、我々も佐々木等が本学会で報告してきたが、最近の他の薬剤での検討はまだ充分ではない。我々は一連の研究の一環として Minocycline (MINO) に対して Dibekacin (DKB) および Sulbenicillin を組合せ、その *in vitro* 併用効果について検討を加えた。

<方法> 1) MIC に及ぼす影響;臨床分離の *E. coli* 18株, *K. pneumoniae* 28株, *E. cloacae* 12株, *S. marcescens* 3株, *S. liquefaciens* 1株, *P. aeruginosa* 15株, *P. fluorescens* 2株, *A. calcoaceticus* 6株の計85株を対象とし、化療標準法に基づき、checker board dilution method により、100, 50, ……0.20, 0 $\mu\text{g/ml}$ (SBPC は 1,600 $\mu\text{g/ml}$ から) の範囲で感受性を測定した。接種菌量は 37°C TSB 24時間培養液の 0.005 ml 接種とし、感受性測定は HIA を用いた。併用効果の有無は Combined action index(CAI) を1株毎に求め、CAI 4 以上を併用効果ありとし、3 以下は相加ないし平均作用とした。また薬剤単独での MIC 以上の濃度で併用して発育を少しでも認めた場合は全て拮抗作用とみなした。2) 増殖曲線に及ぼす影響;1)において併用効果を認めた菌のうち *E. coli* No. 70, *K. pneumoniae* No. 44, *P. aeruginosa* No. 6, *A. calcoaceticus* No. 4 の計4株の HIB 接種後の対数増殖期に薬剤を添加して 0, 1, 2, 4, 6, 24時間後の濁度を測定し、24時間後の生菌数を測定した。薬剤濃度は対象、MINO と DKB の各 MIC 値単独添加、MINO の 1/4~1/32 MIC 値単独添加とDKB

の 1/4 MIC 値単独添加およびその同時併用の計6系列を作成した。

<結果> 1) MIC に及ぼす影響;各菌について併用効果、相加ないし平均作用、拮抗作用を示した株数を順次列举する。① MINO と DKB の併用;*E. coli* 18株中併用効果あり16株, 相加作用1株, 拮抗作用1株, *K. pneumoniae* は22株対6株対0, *E. cloacae* は11-0-1, *Serratia* は2-1-1, *P. aeruginosa* は11-3-1, *P. fluorescens* は2-0-0, *A. calcoaceticus* は1-3-2であった。② MINO と SBPC の併用;*E. coli* は8-3-7, *K. pneumoniae* は14-7-7, *E. cloacae* は6-2-4, *Serratia* は4-0-0, *P. aeruginosa* は11-1-3, *P. fluorescens* は1-0-1, *A. calcoaceticus* は3-2-1であった。2) 増殖曲線に及ぼす影響;*E. coli* No. 70, *K. pneumoniae* No. 44, *P. aeruginosa* No. 6 では各々 1/4, 1/16, 1/32 MIC の MINO と 1/4 MIC の DKB の併用で薬剤添加後殺菌作用がみられ、24時間後生菌数は各々 0/ml, 10^4 /ml, 10^3 /ml となった。この時対象は全て 10^8 ~ 10^9 /ml, 各薬剤の単独添加群は各々 10^8 ~ 10^7 /ml であり、併用の著明な効果がみられた。しかもこれは各々 MIC 値単独添加時の 10^4 ~ 10^6 /ml 台より良好であった。

<まとめ> MINO と DKB では多数の株に併用効果を認め、MINO と SBPC では腸内細菌科を中心に拮抗作用を示す株が多くみられる。セラチアと緑膿菌ではDKB よりも SBPC との併用が優れている。MINO と DKB の各 MIC 以下の低濃度の併用で、MIC 単独の場合よりも著明な増殖の抑制がみられ、殺菌的に働く。

91. 薬物の体内動態に関する研究(1)

ゲンタマイシンの小動物中の体内動態の解析研究

金丸哲宏・永野弘子・北川常廣

長崎大・薬・微生物薬品化学

相川 忠 臣

長崎大・医・生理

(目的)

従来、医薬品の体内動態を解析するには、大型の実験動物を用いれば、経費の低廉化、実験の簡易化をはかることも可能であろう。

そこで今回、我々は、アミノ配糖体に属する抗生物質で、腎臓や第8脳神経に副作用を示すが、臨床的に注射薬として広く用いられているゲンタマイシンを取り挙げ、ラットにおける血中濃度測定を試みた。

(方法)

ゲンタマイシンの測定は、我々の開発した高感度の酵

素免疫測定法を応用した。本測定法で、1~100 ng のゲンタマイシンが測定範囲に入るように抗血清 1 万倍希釈液 100 μ l、酵素標識抗原 300 倍希釈液 50 μ l を用いた。また 2 抗体法を用い、インキュベーション時間は、1 時間と 3 時間とした。まず血液とヘパリンの影響を検討した。実験動物としては、体重 200 \pm 20 g のハウィスター系ラットを用い、麻酔下で頸動脈にカテーテルを挿入後、ヘパリンを注入した。経時的に 50 μ l を採血し、その 10 μ l を用いて測定した。カテーテルの洗浄は、血液 2~3 滴を流出させ行なった。投薬法としては、①大腿筋肉注射、②大腿静脈注射の 2 法で行ない、③腎結紮ラットにおいて大腿静脈注射を検討した。投与量として、人に対する 1 mg/kg と同条件で行なった。

(結果)

血液の影響はほとんどなく、ヘパリンでは、5 ng 以下で 15% 内の変動を示し、時間が進むにつれて少々低く見積る危険性があることを示した。

① 大腿筋肉注射では、投与後 10~20 分にピークを示し、その値も 1~2 μ g/ml を示し、3 時間以上 0.1 μ g/ml の有効濃度を上回っていた。この系では、個体差が大きいものの、上の結果をみた。

② 大腿静脈注射では、投与後約 5 分まで急激な血中濃度の減少をきたし、濃度を対数にとると、最高値が 0 分で 12 μ g/ml と推定され、5 分前後に変曲点を有する 2 直線関係が得られた。この系では、排泄に関わるものが個体差として表われた。

③ 腎結紮ラットにおける大腿静脈注射では、濃度を対数にとると、正常ラットの場合と同様 5 分前後に変曲点を有し、0 分値が 12 μ g/ml と推定された。これも 2 直線関係であったが、腎排泄が止められたために、排泄を示す直線の傾斜がほとんどなくなった。

(考察)

我々の開発したゲンタマイシンの酵素免疫測定法で 11 回にわたる血中濃度の追跡が生理食塩水等を注入することなしにできた。また分布・拡散期と排泄期ならびに、ほとんどが腎排泄であることを確認した。実験小動物による体内動態の基礎研究である血中濃度測定を行ない、今回その当初の目的をいちおう達成することができた。

92. エンザイムイムノアッセイ法によるゲンタマイシン測定法

血中および尿中濃度測定とその臨床応用

鈴木英彦・加藤弘巳・浅沼克次
矢野三郎

富山医科薬科大学医学部第一内科

金丸哲宏・北川常廣

長崎大学薬学部微生物薬品化学

ゲンタマイシン (以下 GM と略) は、臨床的に巾広く注射薬として使用されているが、副作用として腎毒性および耳毒性を有するため臨床的に血中濃度測定の必要に迫られることが多い。従来測定法は主に生物学的方法によっていたが、近年 Radio immunoassay 法や、Enzyme immunoassay 法等の開発が進んでいる。今回我々は新しい Enzyme immunoassay 法により、健康成人 20 例および、各種臨床疾患患者 5 例において 60 mg 筋注後の血中および尿中濃度測定を行い検討を加えたので報告する。

<方法> GM に架橋剤 MBS を導入し、そのマレイミド基と還元 BSA のチオール基とを反応させ GM-BSA 複合体をえた。この免疫原を常法に従い家兎に免疫し、抗血清を作成した。酵素標識 GM の作成には、MBS と免疫学的に交叉しない新架橋剤 MPGS を用いて β -ガラクトシダーゼと結合させ作成した。上記 2 者を用いて 2 抗体法による酵素免疫測定方法を行なった。被検血清は 10 μ l、尿は稀釈尿 10 μ l を用いた。抗 GM 抗血清は 10,000 倍希釈 (血清) ないし、500 倍希釈 (尿) を用いた。それぞれ 1~100 ng/tube, 5~1,000 ng/tube の間で標準曲線がえられた。

<成績>

測定内変動係数は高および低濃度でそれぞれ 12.1% ($n=8$), 9.5% ($n=8$)。測定間変動係数は 10.1% ($n=5$), 9.3% ($n=5$) であった。60 mg 筋注後の血中濃度移行は、30, 60, 120 分値で平均 3.75, 2.8, 1.6 μ g/ml であり、従来の成績とほぼ同様であった。注射部位による血中濃度に差が見られた。腎部と肩では前者のほうが血中濃度が高かった。30, 60, 120 分値の各平均値は、腎部 4.3, 3.3, 1.25 μ g/ml に対し、肩では 2.0, 1.65, 1.0 μ g/ml と有意に低値を示した。尿中排泄は 6 時間で 100% 排泄を示す成績がえられた。各年齢における血中濃度の頂値は 20 才台で高い傾向が見られた。Bioassay 値との比較では、X 軸に Bioassay 値、Y 軸に EIA 値を取ると $Y=0.44 X+0.38$ となり、相関係数 $r=0.72$ であった。

抗血清の特異性はすぐれており、ABPC, CEX, KM, TOB, AMK, DKB のいずれとも全く交叉が反応を示さなかった。

＜考察＞

本法は、微量の試料によって GM の濃度測定が可能であり、他剤併用時も、特異的に GM の測定ができる。注射部位により異なる薬剤吸収態度を示したことは临床上注目すべき成績と考えられる。また年齢と頂値の相関では 20 才台で高い傾向が見られたが、明瞭な相関関係はえられなかった。健康成人においても血中濃度のバラツキは大きく、個人差が顕著なことを示している。

Bioassay 値と本法との測定値の相違については今後検討が必要と思われる。

93. 犬リンパ液中の抗生剤濃度について 第 2 報

ゲンタミシンについて

藤井元広・相模浩二・林 陸雄
田中求平・中野 博・仁平寛巳
広島大泌尿器科

目的：尿路感染症の治療において抗生剤の腎組織内濃度が重要であり、腎リンパは腎組織液を反映すると考え、われわれは第 26 回化学療法学会西日本支部総会で雑種成犬の腎リンパ液中の ampicillin 濃度の経時的な変動とその腎組織内濃度との関連について報告した。今回は ampicillin とネフロンでの薬物移行の異なる Gentamicin (GM) について検討した。

対象および研究方法：対象は雑種成犬 9 匹で、ペントバルビタール麻酔下に全身のヘパリン化ののち胸管、左側の腎門部リンパ管および腎被膜下リンパ管に径 0.9～1.0 mm の polyethylen tube を挿入して各リンパ液を採取した。左腎静脈血および大腿動脈血は各リンパ液採取の中間時に採血し、屈は両側尿管から採取した。GM は priming dose として 1mg/kg を one shot 静注后ひきつづいて 1 mg/kg を生理食塩水 500 ml に溶解し 1 時間で点滴静注した。15 分間隔で検体を 5～8 回採取したのちすみやかに左腎を摘出し、皮質、髄質、乳頭部に区分し、1/10 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) で 5 倍希釈しホモジネートした。GM の濃度は、antibiotics medium 5 (pH 8.0) を培地とし、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper disc 法にて測定した。標準曲線は、血中濃度は各犬の自己血清を、リンパ液中濃度は胸管リンパ液を、尿および腎組織内濃度は 1/10 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) を使用して作製した。

成績および考察：GM の血中濃度の経時的な変動は、

動脈血液中濃度 (AP) は、6.0～7.45 $\mu\text{g/ml}$ 、腎静脈血液中濃度 (RVP) は 5.52～6.15 $\mu\text{g/ml}$ の範囲の変動ではほぼ一定していた。AP/RVP 比は 1.20～1.31 で AP のほうが高値を示した。

リンパ液中濃度は、胸管リンパ液中濃度 (TDL) は 3.5～18.0 $\mu\text{g/ml}$ 、腎門部リンパ液中濃度 (HL) は 1.60～15.62 $\mu\text{g/ml}$ 、腎被膜下リンパ液中濃度 (CL) は 4.41～16.08 $\mu\text{g/ml}$ であり、priming dose 投与后 30～45 分経過すると一定した範囲の変動を示しており、これからの成績は 30 分以後の各測定値について検討したものである。

リンパ液中濃度と対応する動静脈血濃度比は、AP に対しては HL および CL ともに 1.0 以下に、TDL は 1.0 に近似した。一方、RVP に対しては、HL は 1.0 に近似し、CL は 1.0 以上となり CL は RVP より高値であった。

GM の腎組織内濃度は、皮質 9.25～58.0 $\mu\text{g/g}$ (平均 29.22 \pm 15.48 $\mu\text{g/g}$)、髄質 2.30～15.9 $\mu\text{g/g}$ (平均 8.50 \pm 5.11 $\mu\text{g/g}$)、乳頭部 3.6～38.5 $\mu\text{g/g}$ (平均 15.87 \pm 11.20 $\mu\text{g/g}$) であり、AP に対する比では、皮質 1.7～6.5、髄質 0.5～3.5、乳頭部 0.5～4.1 で髄質は血中濃度に近似していた。

各リンパが同時に採取できた 6 匹において、対応する各リンパ液中濃度の比は、HL/CL は 1.0 以上で CL は HL より高く、HL/TDL、CL/TDL はともに 1.0 以下に分布していた。腎リンパのうち、HL は髄質の、CL は皮質の腎組織液を反映しているが、我々の成績でも CL/HL は 1.0 以上で CL は HL より高値であり腎組織内濃度を反映していた。しかし皮質/髄質は平均 3.73 \pm 1.10 と CL/HL よりも高い値を示したが、これは GM の近値尿管細胞内への蓄積傾向が強く、細胞から腎リンパへの移行が少ないためと考えられた。

94. 高齢者における化学療法 第 4 報

Tobramycin に関する薬動学的検討

稲松孝思・佐藤京子・島田 馨

東京都養育院附属病院内科

山田秀雄・尾熊隆嘉

シオノギ研究所

(目的) 高齢者に対し Tobramycin (TOB) を筋注した場合の血中動態を知る目的で以下の検討を行なった。

(方法) 若年ボランティア 4 名 (平均年令 22.5 才、平均体重 63.3 kg、平均ヘマトクリット値 46%) および高令入院患者 6 名 (平均年令 71.5 才、平均体重 47.3 kg、平均ヘマトクリット値 35.4%) に対し TOB 1 mg/kg を

腎筋内に筋注し、1分間マッサージ後、経時的に採血した。また同じ若年ボランティア、および高令入院患者5名(平均年齢78才、平均体重44.4kg、平均ヘマトクリット値34.7%)に対しTOB 1mg/kgを生食水に溶解、持続注入ポンプを用いて1時間かけて静脈内に投与し経時的に採血した。血中濃度測定は薄層平板ディスク法(培地:Difco AM-5, pH8, 検定菌:*Bacillus subtilis* ATCC 6633, スタンダード:コンセーラ, pH8)によった。筋注投与時のデータをone compartment modelにあてはめ、消失速度定数(k_{el}), 吸収速度定数(k_{ab}), 半減期($T/2$), 分布容量(V_d)を算出した。

(成績) TOB 1mg/kgを筋注投与した時のピーク値は若年者群では $5.19\mu\text{g/ml}$, 高令者群では $3.35\mu\text{g/ml}$ と、高令者群では有意に($P<0.001$)低値を示した。ピーク時間は両群とも30分~45分にあった。6時間後には若年者群では $0.53\mu\text{g/ml}$, 高令者群では $0.71\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し高令者群でやや高値を示すが有意差はなかった。 k_{el} は若年者群で 0.44hr^{-1} , 高令者群では 0.30hr^{-1} と、高令者群で有意に($P<0.02$)消失速度の遅延を認めた。半減期は若年者群で96分, 高令者群で147.5分であった。分布容量は若年者群で9.73L, 高令者群で12.49Lであり、体重1kgあたりの分布容量は高令者群では有意に($P<0.01$)大きい。 k_{ab} には2群間に有意差を認めなかった。各症例の k_{el} とクレアチニンクリアランスには有意の正相関を認めた。各症例の体重1kgあたりの分布容量とヘマトクリット値には有意の負相関を認めた。若年者群4例にクロスオーバーにて1mg/kgのTOBを筋注および静脈内持続投与(1時間)した時の血中濃度の推移を比較すると、ピーク値、消失過程ともほぼ同様であった。高令者群について同様の比較を行なうと、筋注時にはピーク値低く、その後の消失過程はほぼ同様であった。

(考案) TOB 1mg/kgを筋肉内に投与した場合、高令者群ではピーク値は0.65倍低く、半減期は1.54倍長い。高令者に対するTOBの1回投与量は若年者と同量、投与間隔は1日2回がいわゆるの基準になると思われる。

従来アミノ配糖体を高令者に筋注投与した場合、血中濃度の上昇が悪く、筋注部位からの吸収が遅延するためと説明されているが、ヘマトクリット低値などの他の要因も考慮に入れる必要があると思われる。半減期の延長は加齢に伴い潜在する腎機能低下によると思われる。

95. アミノ配糖体抗生剤の薬動学的研究 4

Ribostamycin の筋注, ならびに点滴静注時の吸収排泄

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

梅村甲子郎

明治製菓中央研究所

有効・中毒量の幅が比較的狭いアミノ糖剤のGentamicin群, Amikacinの薬動学をすでに本学会に報告したが、今回は1回量の多い群の中からRibostamycinを選んで検討した。

健康成人5名にcross overして500mg 1時間定速度点滴, 500mgと1gの筋注を行ない枯草菌を検定菌とする薄層カップ法により血中, 尿中濃度を測定し, 筋注群はone compartment model, 点滴群はtwo compartment modelにより解析した。

筋注時の血中濃度を解析して得られたパラメーター($n=15$)の平均値は $k_a: 2.32 \pm 1.23(\text{S. D.})$, $k_{el}: 0.47 \pm 0.11$, $V_d: 16.29 \pm 3.56$, $T/2: 1.56 \pm 0.40$ で、点滴時の該当するパラメーター($n=5$)の平均は $\beta: 0.51 \pm 0.15$, $V_d: 13.78 \pm 2.86$, $T/2\beta: 1.43 \pm 0.44$ で k_{el} , V_d は点滴, 筋注例ともおおむね近似であったが、筋注時の k_a は大きなばらつきが認められた。1g, 500mg筋注, 500mg 1時間点滴時の平均血中濃度から計算した最高血中濃度はそれぞれ36.3, 33.1, $22.2\mu\text{g/ml}$ となった。500mg 点滴時のピークは同量の筋注群より高値であったが β phaseに入ると筋注群と等しい推移を示した。筋注群では1gと500mg群のピークの比は約1.5であったがピークの計算に大きな影響を与える k_a のばらつきが大きいのでdose responseを示す他の指標につき検討した。両群の $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度持続時間は4.3と2.5時間で約1.7の比となり、1g筋注時には $25\mu\text{g/ml}$ 以上の持続時間は2.7時間で、500mg筋注群の $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の持続時間とほぼ等しかった。ピークと投与量の相関係数は0.897, $12.5\mu\text{g/ml}$ 群の以上の持続時間内の相関係数は0.931, 500mg群の $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の持続時間と1g群の $25\mu\text{g/ml}$ 以上の持続時間の相関係数は0.919でピークと投与量の相関が最も低かった。RSMのbody clearanceの平均は 118.7 ± 24.5 で、腎クリアランスの平均は $99.7 \pm 21.6\text{ml/min}$ となりbody clearanceの84%であった。両者の相関係数は0.801であった。

500mgを8時間間隔で4回筋注し、1回目のパラメー

ターからシミュレーションした4回目の推定血中濃度と4回目の実測値とは大差なく、この投与方法では蓄積を認めなかった。

500 mg の定速度1時間点滴時のパラメーターにより500 mg one shot 静注、時間を変えての点滴時の血中濃度をシミュレーションし、30分以内の短時間点滴やone shot 時はピークが高過ぎて毒性の点で問題があるが、1時間から2時間の点滴ではピークは33.1~24.8 $\mu\text{g/ml}$ となり、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度持続時間は2.40~2.54 時内ではほぼ妥当な血中濃度になった。

薬動学的解析を目的として点滴静注を目分量で行なった際の血中濃度は不確実となるので、自動注入装置、あるいは輸液制御装置による定速度注入必要性を述べた。

96. マウス実験的感染症に対する DKB 坐剤の治療効果

折笠義則・宮内慶之輔・吉田 隆
中林光子・岡本 一・桐生美左子
数野勇造

明治製菓中央研究所

鬼海庄一郎

明治製菓薬品開発研究所

尾花芳樹・西野武志

京都薬大・微生物

目的：グラム陰性桿菌症の増加に伴い、アミノ配糖体系抗生物質の使用頻度が上昇する傾向にあるが、その投薬方法は、筋肉内（以下、I.M.と略す）投与が一般的である。しかし、強度の出血傾向を示す場合や、羸瘦が著しい全身状態の悪化した症例、あるいは筋拘縮症などの要因に対しては I.M. 以外の投薬方法が求められている。我々はすでに第26回本総会において、静脈内投与に関し報告したが、今回は、さらに、投薬の簡便さをも併せ考慮し、経直腸（以下、P.R.と略）投与によるDKB坐剤の治療効果を、マウス実験的感染症を用いて、I.M. 投与の成績と比較検討したので報告する。

方法：*Ps. aeruginosa* E-2, *Ps. aeruginosa* IAM 1007, *E. coli* No. 29, *Kleb. pneumoniae* 602 を用い、マウス腹腔内感染系を作製し、各菌液接種直後、DKB坐剤を4週令のICR-JCL系、♂マウスの直腸内に挿入器を使って挿入し、肛門部に坐剤排出防止器具をつけ、1時間後に、この器具を取りはずし、以後、生存率を観察した。一方、I.M. 投与も接種直後に行ない、生存率を観察した。観察期間は7日目の生存数からED₅₀を算出した。さらに、*Ps. aeruginosa* E-2 感染マウスを使

用して、P.R. および I.M. 投与による血清中濃度を経時的に測定し、また、同マウスを使用して両投与方法による腹腔内の生菌数を経時的に測定し、治療効果との関連を検討した。

成績および考案：マウス実験的感染症に対するDKB坐剤、P.R. 投与の治療効果には、I.M. 投与の場合と同様にDose responseが認められ、ED₅₀でみると、*Ps. aeruginosa* E-2の場合は、P.R. 投与が0.28 mg/mouse, I.M. 投与が0.1 mg/mouseで、*Ps. aeruginosa* IAM 1007の場合は、P.R. 投与が0.25 mg/mouse, I.M. 投与が0.091 mg/mouse, *E. coli* No. 29の場合は、P.R. 投与が0.165 mg/mouse, I.M. 投与が0.080 mg/mouse, *Kleb. pneumoniae* 602の場合は、P.R. 投与が0.14 mg/mouse, I.M. 投与が0.066 mg/mouseであった。すなわち、これらの菌株に対するP.R.のED₅₀は、I.M.のED₅₀の2~3倍程度に収まっており、本実験によってDKB坐剤の有用性が認められた。

感染マウスによる腹腔内生菌数の消長においては、P.R. と I.M. のパターンが類似しており、薬剤の血清中濃度は、ED₅₀相当量を投与すると、両投与方法のAUCはほぼ同じであり、総吸収量が同一であることが判った。さらに、いずれの投与方法でMICもを越える血清中濃度を認めたが、両者間のパターンには相違が認められ、治療効果発現に関し、筋肉内投与では血清中濃度の高さが、経直腸投与では有効血清中濃度の維持時間が関与していることが明らかとなった。なお、有効血清中濃度と維持時間との関係は、*in vitro*において、各薬剤濃度での生菌数の変化を経時的にみた実験結果から窺うことができた。

97. 化学療法剤の臓器移行性について (第5報)

とくに ¹⁴C-Cefoxitin と ³⁵S-Cefmetazole の動態

中山一誠・岩井重富・鷹取睦美
秋枝洋三・川村弘志・石山俊次

日本大学医学部第3外科学教室

Sprague-Dawley系、雄、成熟ラット生後4~5週令、体重180~300gのものをを用い、3匹1群として¹⁴C-labeled Cefoxitin, ³⁵S-labeled Cefmetazoleをそれぞれ3.0 $\mu\text{Ci/rat}$, 20 mg/kg (hot+cold) 筋注し、投与後、15分、30分、1時間、2時間に断頭瀉血した後、各臓器を別出し、生理的食塩水にて洗浄後、2~3倍量の99%エタノールを加えHomogenizeし遠沈後、その上清を被検液としてBioassayとRadioassayにてその臓

器内濃度、および血清中濃度を測定した。BioassayはCefoxitinは *Staph. aur.* MB 2786 株を Cefmetazole は *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とした。Radioassayはトルエンおよびデオキサン系 scintillator を加え、Packard 製 Liquid Scintillation counter により測定した。生体内代謝に関しては TLC および Bioautogram, Radioscanning を施行した。その結果、 ^{14}C -Cefoxitin の臓器内濃度は、腎、肝、血清、筋肉、肺の順に濃度を示した。Bioassay と Radioassay では類似の臓器内分布を示した。代謝に関しては、ラット尿において代謝されなく排泄されることを証明した。

^{35}S -Cefmetazole の臓器内濃度は Cefoxitin と同様な分布を示した。代謝に関しても生体内で代謝されることなく排泄される。

98. 股関節手術に対する感染予防に用いた Cefazolin の血腫、骨組織への移行

斎藤英彦・牧 裕・祖父江牟婁人
中村 滋・中屋愛作・田 島 達 也
新潟大学整形外科

最近の股関節周囲の手術では、金属や HDP、骨セメントなどの異物を挿入する手術が多くなっているが、これらの手術に対する感染予防は手術の成否を左右する重大な問題である。抗生物質の投与が感染予防に重要な役割を果たすことが BOYD, PAVEL らによって確認されているが、私たちはこれらの手術に際し CEZ を予防投与している。この薬剤の投与量、投与方法のちがいによる手術創部の血腫中、骨組織中濃度の変化や血中濃度と血腫中、骨組織中濃度との相関関係などの問題点を解明し、股関節周囲の手術の感染予防に適した CEZ の投与量、投与方法を決定しようというのが本研究の目的である。

〔研究方法〕 股関節全置換術、大腿骨頭置換術、大腿骨々切り術、大腿骨頸部骨折接合術、股関節固定術を行なった患者 28 例を 1g 静注群 (15 例)、2g 静注群 (8 例)、2g 点滴静注群 (5 例) の 3 群に分けて CEZ を投与し、経時的に静脈血、手術創内血腫を採取し、可能な症例については皮質骨および海綿骨も採取した。

各サンプルの濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を試験菌とし、Disc 法を用いて行なった。

〔結果〕

① 各群の測定値およびそれから得られた回帰式、半減期を示す。

② 血腫中濃度はいずれの群でも投与終了後 1 時間半以降、血清濃度を上まわり、減少傾向もゆるやかであった。とくに 2g 点滴群の血腫中濃度は 3 群中最もゆるや

かで、高濃度が長時間持続した。

③ 血清中濃度と血腫中濃度の相関関係は経時的に異なるが、平均するといずれの投与方法でも血腫中濃度が血清中濃度の約 1.3 倍であった。

④ 骨組織中濃度は明瞭な dose response がなく血清中濃度との一定の相関関係を見つけることは困難であったが、皮質骨は血清濃度の 1/10、海綿骨は血清濃度の 1/3~1/5 がいちおうの目安となる。

〔考察およびまとめ〕 いずれの投与方法でも術中、術後を通じて *Staphylococcus aureus* の臨床分離株に対する CEZ の平均 MIC を大きく上まわる血清中、血腫中濃度が得られるが、2g 点滴静注法では創閉鎖後貯留する血腫中に 3 法中最も高濃度の CEZ が移行する。

骨組織中濃度では 1g 静注法で 0~1 $\mu\text{g/g}$ の低値を示す症例が数例あった。CEZ 1g 静注法の骨組織中濃度の半減期が 42 分であるという CUNHA の発表からして、1日 1g、3回静注の場合の 8 時間サイクルの後半は MIC を下まわる濃度になるものと推測される。

以上の点から 3 者の中では 2g 点滴静注法が股関節周囲の手術の感染予防に最も適した投与方法ではないかと考える。

99. 抗生剤の炎症部位移行について

林 敏雄・境 妙子・荒木春美
熊野克彦・保田 隆・才川 勇
富山化学総合研究所

感染症の治療における抗生剤の選択と投与量の決定には、薬剤の生体内動態を知ることが重要である。しかしながら、起炎菌に対する感受性が優れ、かつ薬剤の血清中濃度が高い場合でも十分な治療効果の得られないことがあり、生体側の宿主抵抗性ならびに薬剤の組織移行性の悪さなどが考えられている。

今回、我々は抗生剤の炎症組織への移行性を知る目的で、抗炎症剤のスクリーニングに用いられる paper disc granuloma 法を用い、各種 β -lactam 系抗生剤の実験的炎症組織への移行性を検討した。

抗生剤として、セファロスポリン (CS) 系では CEZ, CTZ, CER, T-1551 を、ペニシリン (PC) 系では ABPC, CBPC, PIPC, MPIPC を使用した。paper disc granuloma は、Wistar 系雌性ラットの背部を切開し、paper disc を挿入後 5, 8, 11 日間にわたり肉芽を形成させた。これらの日に薬剤を投与し経時的な薬剤濃度推移を Bioassay により測定した。

血清と Disc 中浸出液の蛋白結合率を比較したところ、血清の結合率に比べ浸出液では、いずれも低い値を示し

ていた。

Disc 挿入後の日数と CEZ および ABPC の移行率の変化を、筋注および静注で比較した。CEZ の移行性は投与方法および肉芽形成日数の間に大きな差を認めなかったが、ABPC では、5, 8 日目の肉芽組織ならびに Disc への移行率の変動がみられた。さらに Disc 挿入後 5 日目のラットに CEZ および ABPC 40, 100, 250 mg/kg の筋注および静注で移行率を比較したが、血清比は各投与群で近似した値を示し、投与量は検出限界の問題も含め 100 mg/kg が適当と考えられた。Disc 挿入後 5 日目に各薬剤 100 mg/kg を筋注し、CS 系は CEZ の血清比を 100 とした時の、PC 系は ABPC の血清比を 100 とした時の相対的な移行率を算出した。CS 系の薬剤の Disc 中への移行は CER がにも優れ、次いで T-1551 であった。肉芽組織へは T-1551, 次いで CER が良い移行性を示していた。PC 系薬剤では、Disc 中へは PIPC が最も良い移行性を示し、ABPC と CBPC は同等であった。肉芽組織および筋肉組織へは相関した移行率を示したが、4 薬剤ともに大きな差を認めなかった。

今回、実験的炎症モデルとして paper disc granuloma 法を用い薬剤の移行性について検討した結果、肉芽組織ならびに筋肉組織では CS 系の各薬剤で移行性の差が認められたのに対し、PC 系薬剤ではその差は少なかった。しかし、Disc 中濃度ならびにその血清比では薬剤による移行性の差が認められた。これは、Disc 中浸出液の蛋白による影響が考えられ、実際の濃度および血清比には補正值が必要であろうと思われる。

今後、測定時間、他の抗生剤での移行率の変化等について、十分な検討を加える予定である。

100. 数種の β -ラクタム環抗生物質の消化管吸収

梅庭和敏・荻野 修・宮崎勝巳
有田隆一

北大病院・薬剤部

(目的) 両性イオン型 β -ラクタム環抗生物質は、その脂溶性が極めて低いにもかかわらず、消化管から速かに吸収されることが知られており、従来の pH 分配仮説では、その吸収性を説明することは難しく、脂溶性とは別の因子の関与が示唆される。また、経口投与の重要性が見直されている今日、これら非脂溶性薬物の消化管からの吸収機構を知る意味は大きい。従って、本研究では、これら薬物の吸収機構を解明する一環として、経口セファロスポリン系抗生物質のうち、主にセファレキソン(CEX)とセフラジン(CED)の消化管吸収を検討した。

(方法) 実験は、ウィスター系雄性ラットを用い、*in situ* 小腸還流法、loop 法、ならびに反転腸管法によって、これら薬物の吸収性ならびに吸収機構について比較検討した。また、その小腸粘膜親和性については、セファデックスで分画した粘膜中可溶性高分子との結合性をゲル平衡法にて比較し、考察を加えた。薬物の定量は、新たに開発したケイ光法を用いて行なった。

(成績) *in situ* 還流法、loop 法による吸収実験の結果、これら薬物は、アンピシリン(ABPC)、アモキシリン(AMPC)等のアミノペニシリンに比べ、その吸収性は優れており、従来の血中濃度測定値を裏付けた。次に、反転腸管法による膜透過性、組織蓄積性を検討した結果、CEX, CED は、ABPC の 2 倍以上の蓄積性を示し、膜透過に及ぼす組織蓄積性の寄与が示唆された。このことから、粘膜側薬物濃度を 50~500 μ g/ml で検討したところ、両薬物とも蓄積性は、濃度に対して直線的に増加したが、CED の膜透過には、飽和現象が認められ、LINEWEAVER-BURK プロットによる直線性を示した。そこでさらに、反転腸管の粘膜側(M)、漿膜側(S)薬物濃度を一定にした条件下における膜透過性を検討したところ、CED は、低濃度になるにつれ、S/M 比は、1 以上の値を示した。次に、この輸送機構を検討する目的で代謝阻害剤(DNP, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, Ouabain)の影響を反転腸管を用いて検討したところ、DNP による CED の膜透過性阻害、ならびに CEX, CED の組織蓄積性阻害が認められた。また、低温(27°C)下においても、両薬物の透過性と蓄積性の阻害が認められた。次に、小腸粘膜中可溶性高分子との結合を pH 6.4, 7.4 において検討した結果、経口的に高率に吸収される CEX, CED, AMPC の結合性は、pH 7.4 の条件で有意に高く、しかも、その結合性は、低温条件下において、有意に減少した。

(考案) 以上、これら非脂溶性薬物の吸収には、粘膜中可溶性高分子との結合をも含めた小腸組織との高い親和性が寄与しており、とくに、セフラジンについては、特殊な輸送機構の関与も強く示唆された。

(97~100) 品川長夫(座長)

演題 97~100 は、化学療法剤投与時の臓器移行性および代謝についての報告である。これらは感染予防および治療にあたり薬剤選択の 1 つのめやすとなる。演題 99 については、disc 挿入部位の病理学的変化についての質問があり、感染病巣と非感染病巣(化学的炎症だけ)の区別を明らかにする必要性を指摘された。また細菌感染部位への移行度検討の必要もある。演題 100 は、小腸粘膜からの抗生剤吸収機構についての報告である。直腸内投与も試みられており、大腸粘膜での吸収機構についても今後検討されるものであると考える。