

第 27 回日本化学療法学会総会 一般演題 II

会期 昭和54年6月7～9日

会場 福岡市民会館

会長 百瀬俊郎（九大教授）

101. β -Lactam 抗生物質の生体内分布に関する Physiological Pharmacokinetics

辻 彰

金沢大学薬学部製剤学教室

山名 月中

金沢大学医学部附属病院薬剤部

（目的） ヒトにおける抗生物質の感染臓器への移行性と、その部位における濃度の推移に関する薬動学的解明は化学療法上の残された課題の1つである。我々は生理的・解剖的に実体のある pharmacokinetic モデルによって、 β -lactam 抗生物質を動物またはヒトに投与後の血清中および各臓器の細胞間液中濃度の薬動学的予測を目的とした。

（方法） (1) 抗生物質は動脈血流によって各組織へ運ばれる。(2) 血清蛋白との結合は極めて速い平衡反応である。(3) 組織毛細血管中の遊離型抗生物質だけが毛細血管細孔を通して極めて速やかに組織細胞間液中に移行し、毛細血管中抗生物質と平衡に達する。(4) 組織間液中の蛋白との結合および細胞内への移行は無視できる。(5) 抗生物質の代謝・排泄は組織クリアランスによって行われ、肝における消失速度は肝細胞間液中濃度に依存する。また、腎排泄速度は糸球体濾過速度と能動分泌速度の和である。(6) 組織は極めてよく攪拌されており、各 compartment 内濃度は均一である。従って、組織静脈血濃度と毛細血管中濃度は等しい。(7) 骨髄濃度と血清濃度との比は1であり、遊離型抗生物質だけが骨皮質中に移行する。

以上の仮定に基づいて、心臓、筋肉、骨、皮膚および脂肪、腎臓、腸管、および肝臓を血管で結合した生体分布モデルを設定した。各組織毎に立てられた連立微分方程式は電子計算機を用いて数値積分(Runge-Kutta-Gill法)によって解いた。イヌおよびヒトの各組織体積、組織血流速度はとくに測定されていない場合は正常時における文献値を用いた。血清蛋白との結合率および肝・腎クリアランスはすべて報告値を本モデルに適した値に変換して用いた。

（結果および考察） 本モデルは生理学および解剖学的パラメータと蛋白結合、代謝、腎排泄等にかかわる生化学的パラメータとを組み合わせて薬物の体内動態を説明しようとするものである。

Ampicillin, Penicillin G, Nafcillin の Penicillin 系抗生剤と Cephalothin, Cephaloridine, Cefazolin, Cephaneone, Cefamandole の Cephalosporin 系抗生剤を例にとり、これらをヒトまたはイヌに one shot 静注後または constant infusion 後の動脈血中濃度、各臓器静脈血中濃度、尿中排泄率の physiological pharmacokinetics による計算値は報告実測値と極めてよく一致した。Cephalothin, Cefazolin, Cefamandole をヒトに静注後の骨組織中濃度および皮膚細胞間液中の濃度の予測値と報告実測値との一致はほぼ満足するものであった。

今回用いた physiological pharmacokinetic モデルは本質的には病態時における抗生物質のヒト生体内動態の予測の可能性を有しているので、患者個体に応じた合理的投与計画等の臨床上の応用が期待できる。

102. 高速液体クロマトグラフィによるセファロシンの代謝に関する研究

渡部 迪男, 小松 喬, 国井 乙彦

東大医科研病態薬理

（目的） 我々は肝障害時における抗生物質の体内動態を検討してきた。第 23, 24 回本学会で薄層クロマトグラフィおよび bioautography を用い肝障害ラットでは cephalothin (CET) の肝における代謝が低下することを報告した。今回はより正確な定量性を得るために高速液体クロマトグラフィ (HPLC) による胆汁および尿からの CET ならびにその代謝物 desacetylcephalothin (DACET) の分離定量法を検討し、この方法を用いて CET 投与後のモルモットの胆汁および尿を経時的に採取、HPLC で CET と DACET の濃度を測定し、その代謝に関して正常群と四塩化炭素による急性肝障害群との比較検討を行った。

（方法） HPLC 装置として Shimadzu LC-2 型を用い、NILSON-EHLE らの方法に準じて固定相として Waters の μ Bondapack C₁₈、移動相としてメタノール

と1%酢酸溶液(4:6)の混合溶液を使用, 検出には紫外外部吸収を用い254 nmで測定した。胆汁または尿のCETおよびDACETを抽出するために, それぞれ遠沈, 上清をdimethylformamideと等量混合し, 50°C 15分間incubate後, 再び遠沈しミリポアフィルター処理してHPLC用検体とした。クロマトグラム上のピークハイツを計測し濃度を算出した。

次に体重約400g前後のモルモットを, 四塩化炭素投与後24時間たった急性肝障害群と対照群とに分けCETを40 mg/kg投与, 経時的に総胆管カニューレーションで胆汁を, 膀胱直接穿刺で尿を採取し, 前記のように処理した。

(成績)

1. 本方法で, 胆汁中の紫外外部吸光物質の大部分は短時間でカラムから溶出し, 6.8分でDACET, 13分でCETが分離された。

2. 尿についても同様の傾向を示した。

3. CETおよびDACETのモルモットにおける胆汁内排泄濃度を検討すると四塩化炭素による急性肝障害群では対照群に比していずれも低く, また尿中排泄濃度では逆に両者とも急性肝障害群のほうが対照群よりも高い結果であった。

4. CET/DACET比を比較すると胆汁では肝障害群で明らかに高く15分, 30分値では1%以下の危険率で, 45分値では5%以下の危険率で有意差を認めた。他方, 尿では両群間に有意差を認めなかった。

(考按) bioautographyに比してHPLCでは少量の検体で短時間でCETとDACETの分離定量が可能であり, 臨床的応用も可能であると考えられる。

また第23, 24回本学会で報告したラットにおける肝ホモジネートを使って行った実験成績と考え合わせると急性肝障害モルモットにおいてCETからDACETへの肝での代謝率が低下していることが推察される。

肝胆道感染症を中心に肝障害時の化学療法は大切であるため, このような観点から肝障害時における種々の薬物動態の検討がさらに望まれる。

103. Cephalothin の生体内代謝に

関する研究

高速液体クロマトグラフィーを用いた
desacetyl 体の分離定量

宮地 繁・高崎 謙治

井本 隆・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

(目的) 従来, 抗生物質の代謝物を定量する方法とし

て, thin layer chromatographyによるbioautographyが用いられていた。この定量法は, agar上で阻止帯を作るため, 約18時間の培養を必要とした。私たちは, 第24回および25回本学会総会において, 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて, 血清中および尿中のCephalothin(CET)およびdesacetylcephalothin(DACET)の分離, 定量について報告した。今回, CET静脈内投与後の血清中CET, DACET濃度を, HPLCを用いて短時間で分離, 定量した。またbioassayによる血清中濃度と比較, 検討した。

(方法) HPLC装置には, 島津Du Pont HPLC 830型に, カラムとして, WatersのMicro-Bondapak C18(30 cm×4 mm)および島津のZorbax CN(25 cm×4.6 mm)を使用した。検出には, UV検出器の波長244 nmまたは254 nmで測定した。Eluentには, methanolと1%酢酸溶液15:40を使用した。

人血清中の代謝物の測定には, 5%ブドウ糖250 mlにCET 2g添加し, 1時間で点滴静注, 1g one shot静注あるいは2g one shot静注後, 経時的に採血した。血清の前処理として, 血清に2倍量のメタノールを加え, 10分間カクハン後, 遠沈上清を0.22 μmメンブランフィルターで濾過した。

(成績)

i) UV吸光性のある抗生物質では, 原物質(CET)と代謝物(DACET)を分離することが可能であった。検体として血清を用いた場合には, 血清中のUV吸光物質の干渉によって分離が困難になる。今回私たちが用いた方法によると, 血清中のUV吸光物質は, 短時間でカラムから溶出し, 次いで, DACET, CETの順に分離した。

ii) *in vitro*で, 血清にCET 60 μg/ml添加後, 18時間室温に放置すると, CETの吸光度は著しく低下し, DACETおよびLactone体が, わずかに増加した。

iii) カラムとして, Micro Bondapak C18を使用した成績からも, Zorbax CNのほうが, bioassayの値に近似していた。CET 2g one shot静注を例にとりあげると, HPLCによるCET濃度は, 15分で78.8 μg/ml, 30分で39.3 μg/ml, 45分で25.7 μg/mlであった。DACET濃度は, 15分で7.2 μg/ml, 30分で5.1 μg/ml, 45分で3.7 μg/mlであった。

(考案) HPLCを用いることにより, 血清中のCETおよびDACETを分離, 定量することが可能であった。また, この方法は, 短時間で血清中濃度が得られるためrapid assay法として, 臨床に用いることができる。

104. 顎骨領域感染症における Sulbenicillin の組織内移行に関する臨床的研究

中山栄雄

東北労災病院歯科口腔外科

(目的) 感染症の治療にあたって、化学療法の効果をあげるためには、使用する薬剤の血中濃度および病巣の移行濃度を把握する必要がある。さらに、これら薬剤の移行濃度は、他剤の併用により、体体内での吸収、排泄および化学変化などが影響を被り、薬剤の組織内移行濃度は変化してくるものである。この点から、抗生物質に各種の消炎酵素剤の併用が実施されている。最近、私もは口腔顎骨領域感染症について、Sulbenicillin (以下 SBPC) の単独投与および Serratiopeptidase (以下 TSP) の併用投与を行い、各例の病巣部の組織内移行濃度を測定し、比較検討を加えたので報告する。

(方法) 投与対象は東北労災病院歯科口腔外科の入院患者のうち、歯性嚢胞感染症(歯根嚢胞、濾胞過性歯嚢胞)および上顎洞疾患(歯性上顎洞炎、術後性上顎嚢胞)の各 20 例ずつ、計 40 例であった。各症例について、術前に SBPC 2g を静注法にて投与し、60 分後に摘出術を行い、嚢胞壁粘膜および上顎洞粘膜の一部を採取した。TSP 併用例は、両疾患群から、10 例ずつ、計 20 例をえらび、術前 5~7 日から、1日 6錠 3回に分けて、経口投与した。SBPC の移行濃度の測定は、薄層カップ法により、*Pseudomonas aeruginosa* を検定菌として、標準曲線法で実施した。

成績：組織内移行濃度についてみると、歯性嚢胞疾患の場合、SBPC 単独投与例では、2.0 $\mu\text{g/g}$ ~24 $\mu\text{g/g}$ の分布範囲を示し、平均値は 10.1 $\mu\text{g/g}$ であった。TSP 併用例では、7.13 $\mu\text{g/g}$ ~33 $\mu\text{g/g}$ の範囲で、平均値は 16.6 $\mu\text{g/g}$ であった。なお、単独および併用例について、*t* 検定を行ったところ、 $|t|=1.687$ を示し、有意の差は認められなかった。上顎洞疾患については、SBPC 単独投与例で、2.1 $\mu\text{g/g}$ ~29 $\mu\text{g/g}$ の分布範囲で、平均値は 8.8 $\mu\text{g/g}$ であった。TSP 併用例で、6.6 $\mu\text{g/g}$ ~27 $\mu\text{g/g}$ の範囲で、平均値は 13.5 $\mu\text{g/g}$ であった。同様に、*t* 検定は、 $|t|=1.457$ で有意の差は認められなかった。なお、SBPC の組織移行濃度について、無差別に 3 例をえらんで測定し、組織内移行濃度と比較したところ、それぞれ、血清濃度の 1/8, 1/9, 1/13 の移行濃度を示した。

(結論) 以上のように、顎骨領域感染症の歯性嚢胞および上顎洞疾患とも、平均値比較で、TSP 併用例のは

うが、SBPC 単独例より、SBPC の病巣組織内移行濃度は高い傾向が認められたが、有意の差は示さなかった。このように、SBPC 投与において、TSP 併用投与は、顎骨内病巣組織の移行濃度を、高め得ることが、観察されたが、蛋白分解酵素剤の投与期間および投与時間などについては、さらに、追求し、検討する必要がある。

105. 蛋白結合に関する研究 (第 1 報)

清水喜八郎・熊田徹平

東京女子医科大学内科

高田理恵子・高下 寛・林 敏雄・渡辺泰雄

中島良文・保田 隆・才川 勇

富山化学工業株式会社総合研究所

血清蛋白と薬剤との結合を論ずる場合に結合率だけでなく、その結合の強さや結合点における薬剤の相互作用が考えられる。演者らは抗生剤の定量法として、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用い、蛋白結合に及ぼす抗生剤の相互作用について検討を行なった。

使用薬剤として、ヒト血清蛋白結合率の高い CEZ, T-1551, APPC および Novobiocin を、血清蛋白として $5.8 \times 10^{-4} \text{M}$ のヒト血清アルブミンを用いた。また蛋白結合率測定には遠心限外ろ過法を用い、薬剤濃度測定にはすべて HPLC を用いた。

これら 4 薬剤の結合定数 K と最大結合量 n はそれぞれ、CEZ で 2.46×10^4 , 0.78 T-1551 で 2.16×10^4 , 0.87 APPC で 1.03×10^4 , 1.13 および Novobiocin で $6.17 \times 10^3 \sim 1.01 \times 10^6$, 9.97~2.32 であった。

まず n と K の値が同程度の CEZ と T-1551 の競合について検討したところ、CEZ に T-1551 を加えた時も、また T-1551 に CEZ を加えた時も、単独時に比べて結合率の低下が認められた。これらの競合の型を知る目的で klotz plot を作製したところ、単独時と併用時の直線は縦軸にかなり近い点で交わった。このことから CEZ と T-1551 の結合点は、かなり近い位置に存在しその大部分を共有していると思われた。

CEZ と APPC の競合を検討したところ、CEZ に APPC を加えても、CEZ の結合率の低下はほとんど認められなかった。Klotz plot を作製すると、2 直線は第 4 象限で交わり混合型の競合を示した。T-1551 と APPC の場合も同様の傾向を示し、従って CEZ または T-1551 とアルブミンとの結合は、APPC によって遊離しにくいと言える。この原因としては、結合様式の相違や結合力の差などが考えられるが、この点についてはさらに検討を加える予定である。

CEZ と Novobiocin の競合については、CEZ に No-

vobiocin を加えると CEZ の結合率の低下は認められたが、この時の Novobiocin の結合率はほとんど変化しなかった。これは CEZ と Novobiocin の結合部位が異なることと、CEZ に比べて Novobiocin の結合力がかなり強いためであると考えられた。この傾向は T-1551 においても同様であり、競合の型はいずれの場合も混合型であった。

106. 蛋白結合に関する研究 (第 2 報)

清水喜八郎・熊田徹平

東京女子医科大学内科

高下 寛・林 敏雄・高田理恵子

渡辺泰雄・保田 隆・才川 勇

富山化学工業株式会社総合研究所

薬物の併用による蛋白結合率の変動は薬物の吸収排泄に影響をおよぼすとともに、薬物の有効性あるいは毒性に対し重要な意義を持つ。この観点から蛋白結合に関し多くの報告はあるが、抗生剤の生体内における相互作用についての報告はほとんど見当たらない。

演者らは蛋白結合率の高い CEZ, APPC および T-1551 を用いウサギに併用投与を行ない、それらの血中濃度および尿中、胆汁中回収率について検討した。

ウサギ血清における *in vitro* での蛋白結合は CEZ と T-1551 では相互に競合し、いずれも結合率が低下した。また CEZ, T-1551 の結合率は、APPC によりほとんど影響を受けなかったが、APPC の結合率は CEZ および T-1551 により低下する傾向にあった。

そこで CEZ-T-1551, CEZ-APPC および T-1551-APPC の組み合わせでウサギに各 20 mg/kg を静注により単独あるいは併用投与し、血中濃度の推移について検討した。CEZ-T-1551 併用群の血中濃度は単独群に対し、CEZ, T-1551 とともに低く推移し、T-1551 の 15 分値までに有意差が認められた。CEZ-APPC, T-1551-APPC においては APPC の血中濃度は CEZ あるいは T-1551 の併用で低く推移し、5 分値で有意差が認められた。しかし T-1551 においては併用群と単独群の間にはほとんど差は認められず、CEZ において逆に、併用群の血中濃度が高く推移した。

次にこれらの血中濃度の差を究明する目的で CEZ と T-1551 を併用投与し、尿中および胆汁中回収率について単独投与と比較した。尿中回収率は CEZ, T-1551 とともに併用群は単独群に比べ高い傾向を示し、T-1551 の 0~15 分値において有意差が認められた。また胆汁中回収率は逆に併用投与で低い傾向を示し、その差は、T-1551 において大きいようであった。

さらに CEZ および T-1551 各 1g をヒトに単独あるいは併用投与し、血中濃度および尿中回収率について検討した。その結果、ヒトはウサギと同様の傾向を示し、T-1551 の血中濃度で 30 分値まで、尿中回収率では 0~1 hr 値において有意差が認められた。

以上の結果から、*in vitro* での成績は生体内の血中濃度に反映し、併用群と単独群の血中濃度の差は、各薬剤が血清中の蛋白に対し競合しそれらの遊離体が増加するため、尿中排泄速度が速くなった結果と推察される。

しかしながら、CEZ と APPC の併用投与で、CEZ の血中濃度が単独群に比べて高く推移した原因については、さらに検討が必要と考えられる。

107. 抗生物質の生体内濃度に Simulate した *in vitro* Model System について (2)

Two Compartment Model による新しい gradient な血清中濃度変化系と Cephalosporin 類の殺菌作用

村川 武雄・広瀬 俊治

深田志計実・西田 実

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

我々は、各種 β -lactam 抗生物質の殺菌効果を、それらの抗生物質の生体内濃度との関連において評価するため、ヒト血清中濃度に Simulate した Step wise の *in vitro* モデルを考案し、その結果を先に報告した。

今回は Two Compartment 理論を応用して、各抗生物質の血清中濃度に連続的に対応する *in vitro* モデルを考案したので、このモデルについて報告する。

このモデルは、Central Compartment と Tissue Compartment に相当する 2 つの容器 (A), (B), 両容器の medium を循環させるポンプ P_2 , および新しい medium を容器 (A) に供給するポンプ P_1 から構成される。各抗生物質の薬力学的パラメーターから、容器 (A), (B) の液量 a, b , ポンプ P_1, P_2 の流速 F_1, F_2 を次の式で求める。

$$F_1 = K_e \cdot a \dots\dots\dots (1)$$

$$F_2 = K_{12} \cdot a = K_{21} \cdot b \dots\dots\dots (2)$$

このモデルでは一定の速度で、medium がモデル外に排除され、菌濃度が稀釈されるので、それを補正する必要がある。補正係数は接種部位が容器 (A) である場合には (3) 式、容器 (A), (B) 同時に接種する場合には (4) 式になる。この補正係数 $f(t)$ を実測生菌数にかけることにより補正する。

$$f(t) = \frac{A+B}{Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}} \dots\dots\dots(3)$$

$$f(t) = \frac{\alpha - \beta}{(K_e - \beta)e^{-\alpha t} + (\alpha - K_e)e^{-\beta t}} \dots\dots\dots(4)$$

上述の原理に従い、容器 (A) に Co μg/ml 濃度の薬剤を含む medium を、(B) に薬剤 free の medium をそれぞれ所定量加えて、37°C の恒温槽中に浸し、マグネットスターラーで攪拌した。本装置で目的とする血清中濃度が精度よく再現されること、および補正係数の妥当性が確認された。MIC の異なる *E. coli* 3 菌株について、CEZ 250 mg、および 1g 静注時の血清中濃度変化系における殺菌性、そして CEZ、および外国で最近市販された Cefuroxime, Cefamandole, Cefoxitin を 1g 1 回静注した時の濃度変化系における殺菌性を比較した。

その結果、試験菌の MIC、薬剤の濃度変化に対応した興味ある殺菌曲線が得られ、試験菌の再発育は薬剤濃度が MIC 以下の濃度に低下後約 2 時間阻止された。

今回、新しく考案した上記モデルによって任意の薬剤の連続的な濃度変化の再現が可能で、かつ抗生物質の血清中濃度変化に対応した殺菌効果の評価に有用であると考えられる。

引き続き、点滴注入、筋注、経口、および繰り返し投与の条件における連続的な濃度変化モデルについて検討中である。

108. 抗生物質の生体内濃度に simulate した *in vitro* model system について (3)

血清中濃度変化系に接続した透析セル model

坂本 博・村川武雄
中本昭治・西田 実

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

薬剤の組織、体内移行については、主として動物実験の結果から移行性に関する種々の要因が議論されている。今回、我々は前報で報告した抗生物質の血清中濃度に simulate した *in vitro* system に flow type の透析装置を接続し、単純拡散による薬剤の移行性を評価するためのモデルを考案し、このモデルを応用した 2, 3 の実験成績について報告する。

まず flow type の透析モデルについて、透析膜の種類、透析セルの内容量と透析性について検討した。透析膜および透析セル容量を選択すると flow cell 側から透析セル内への移行を control することが可能である。

ついで実験動物およびヒトの浸出液、組織間質液の実

測値にほぼ対応するような flow type の透析セルを用い、主に血清中濃度変化と移行性の関係を検討した。この系を用いて、初期濃度を一定にして、半減期をかえた場合、半減期を一定にして初期濃度をかえた場合、さらに AUC を一定にして初期濃度、半減期ともに変化させた場合などの条件下で CEZ の透析セル内移行性を検討した。当然、初期濃度が高いほど、また半減期が長いほど透析セル内への移行濃度と持続性が大となるが、CEZ が最も効率的に移行するための至適条件が示唆された。そこで CEZ 1g を one shot 静注および点滴注入 0.5 時間と 1 時間時の血清中濃度モデルからの透析セル内移行を比較した。この成績では one shot 静注による移行が良く、薬剤濃度の持続よりも、初期に大きな濃度勾配を与える必要性が示唆された。

ついで血清タン白結合率の比較的高い CEZ と、低い CXM の薬剤間の移行性を比較した。タン白結合性は移行性に或る程度影響を与えるが、血清濃度の消長がより決定的な要因であると考えられる。

このモデルで得られた成績はラットにおける両薬剤の Pouch 浸出液内移行とおおむね一致するが、さらにこの単純拡散モデルを応用した基礎検討を継続中である。

109. 薬剤の喀痰内移行と細菌の動態

中富 昌夫, 他 13 名
長崎大学第 2 内科

(目的) 新しい抗菌・抗生剤の開発によって細菌感染症の治療は容易となった。われわれはこれまでに慢性気道感染症をモデルとして、投与された薬剤の喀痰内移行と喀痰内起炎菌の動態について、治療開始直後から 10 時間くらいまでは時間的 (hourly) に、それ以降は原則として毎日 (daily) に検討した。気道感染症の場合でも、治療開始後比較的早期に起炎菌の減少ないし消失が見られることを報告してきた。今回はさらに症例を重ねて、喀痰内薬剤移行濃度 (ピーク値) と起炎菌に対する当該抗生剤の最小発育阻止濃度 (MIC) どの関連をみて、2, 3 の知見を得たので報告した。

(方法) 長崎大学第 2 内科に入院した慢性気管支炎患者に起炎菌が確定後に、抗菌剤を投与し、投与開始直後から各時間に全量の喀痰を滅菌シャーレに採取し、N-Acetyl L-Cystein を添加しホモジナイズした。BTB 寒天、血液寒天、チョコレート寒天などを使用して、各検体内の細菌数を計算した。残りの喀痰は -20°C に保存し、喀痰内薬剤濃度測定に供した。薬剤濃度の測定は ST 合剤を除いて、全例 Bioassay 法によった。各時間に分離された細菌に対する MIC を測定した。

(成績) インフルエンザ桿菌や肺炎双球菌では ABPC, PC-904, Minocycline, Chloramphenicol, SN-107, T 1551 および FK-749 などの抗生剤を常用量投与することによって, 早期に除菌することができる。喀痰内への移行はセファロスポリン, ペニシリン系では悪く, CP および MINO では良好であった。クレブシエラの検出された 27 才女子例に最初 CEZ 4g を, ついで 8g を投与したが除菌できなかった。クレブシエラに対する CEZ の MIC は 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$, 喀痰内移行は 4g で 4.9 $\mu\text{g/ml}$, 8g で 6.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。本菌は ST 合剤で除菌されたが, ST 合剤の喀痰内移行は 11.7 $\mu\text{g/ml}$, MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。大腸菌性気管支炎に SCE-963 1g を投与した。本菌に対する本剤の MIC は 0.4~0.7 $\mu\text{g/ml}$, 喀痰内移行は最高 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。除菌できず, ABPC 5g を one shot で投与したが, 大腸菌数には変化は無かった。ABPC の喀痰内移行は 0.01 $\mu\text{g/ml}$, MIC は 100 $\mu\text{g/ml}$ 未満であった。緑膿菌感染に対しては主に Cefsulodin と CBPC で検討した。60 才女子に CBPC 10g を点滴で投与した場合, 喀痰内移行は 0.3 $\mu\text{g/ml}$, 検出緑膿菌に対する MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。Cefsulodin 0.5g i.m. の場合の移行濃度は 0.86 $\mu\text{g/ml}$, MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で本菌は除菌されなかった。36 才女子に Cefsulodin 2g を点滴した場合, 喀痰内移行は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で, MIC は 1.56~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったが除菌された。2 年後に再び本剤 2g を投与して治療したが, 喀痰内移行濃度は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったが, MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ で除菌されなかった。

(考案) 喀痰内起炎菌の除菌のためには適切な抗菌剤を MIC を上回る濃度に投与することが大切で, 除菌(臨床効果)のためには喀痰内移行が MIC を上回ることが重要と考える。

110. 気道粘液溶解剤 NA 872 投与時の抗生物質肺中濃度の変化について

松前昭広・豊田小夜子
北里研究所

気道粘液溶解剤 Bromhexine を患者に投与した後に抗生物質を投与したとき, 患者の喀痰内抗生物質濃度が, 抗生剤単独と比較して 2 倍ほど高い報告が知られている¹⁾。本物質の活性代謝産物である NA 872 (*trans*-4-(2-amino-3,5-dibromo benzylamino) cyclohexanol hydrochloride) (一般名 Ambroxol)²⁾ もまた気道粘液分泌促進効果が知られ Bromhexine との相対的効果比較で約 1.6 倍の活性と作用持続が知られていることから

喀痰内抗生剤濃度も高いことが予想される。しかし両薬剤ともに動物実験では実証された成績が少い。NA 872 を入手した機会に上述の作用があるか否かを動物実験で確かめるために本実験を行ったので報告する。

NA 872 を 0.1% tween 80 水溶液に混入溶解した。ddY マウス 4 週令に本剤の最適作用量である 20 mg/kg を強制経口投与し, 30 分, 1, 2, 3 および 6 時間後に各種抗生物質を投与した。使用薬剤は EM 20 mg/kg, KM 40 mg/kg, TC 40 mg/kg, CER 20 mg/kg, ABPC 20 mg/kg を ip に, RFP 20 mg/kg を oral に投与した。対照として 0.1% tween 水溶液を投与した。前 5 者は 30, 60, 120 および 240 分毎に, 後者は 1, 2, 4, 8, 12 および 24 時間毎に断頭放血後開胸して肺を摘出, 生食水で洗浄後硝子製ホモジナイザーで磨砕し生食水を加えた上清と分離血清を検液として, それぞれの抗生物質検定法に基づく薄層 Disc 法で含有量を測定した。凝血を含む肺を除き 3 匹を 1 群とし 3~5 回繰返してその測定値を単純平均して成績とした。

NA 872 投与 0.5~3 h 後に抗生剤を投与したものは対照や 6 h 後投与群に比して血中濃度が高い傾向を示した。とくに NA 872 投与 0.5 h 後に抗生剤を投与した場合は 6 抗生剤中 3 剤において他よりも血中濃度が高く対照と 10 倍も高いものがあった。肺中濃度はいづれも対照に比較して高く, とくに EM, TC は血中濃度より相対的に高く, またその他の抗生剤においても比較的早い時間, 投与後 2 h までに対照より高く検出され 4 h 後では感知できなくなるものもあった。経口投与の RFP の血中濃度は NA 872 0.5 h 投与後 RFP を投与した群は 12 h 後までいづれよりも高いが肺中濃度に関しては NA 872 投与後 0.5~6 h 後に抗生剤を投与したもの, いづれも対照より高く, とくに NA 872 投与 0.5 h 後抗生剤を投与したものはいづれも 2 倍くらい高い肺中濃度を保った。成績に示さないが他の臓器内濃度は対照と等しいかやや高い傾向の臓器内濃度を示した。

今後はこれらの成績が感染動物にどのように現れるかを知るために 2~3 種の肺感染症に対して実験を行う予定である。また同時に Bromhexine の効果とも比較を行いたい。

- 1) 羽田回東, 他: 薬物療法 8: 2079~2084, 1975
- 2) JAUCH, VON R. *et al.*: *Arznein. Forsch.* 28 (1): Heft. 5 a. 904~911, 1978
- 3) PÜSCHMAN, S. & R. ENGELHORN: *Arznein. Forsch.* 28(1); Heft. 5 a. 889~898, 1978

111. 気管支・肺胞系における抗生物質の吸収に関する研究 (第3報)

野口行雄・松本慶蔵・井手 政利
山本真志・田口幹雄・渡辺貴和雄

長崎大学熱研内科

(目的) 気管支・肺胞系における抗生物質の吸収理論を確立し、局所化学療法に基礎を得ることを目的とした。

(方法) 1) 臨床実験: 呼吸器疾患患者の気管支内に抗生物質 (Sisomicin, ABPC, CEZ) を注入し、経時的に採血して血清中濃度を測定した。気管支内注入方法は Ödeman-Ledin green catheter (直径 2.4 mm), SAB catheter (直径 5 mm), Bronchial catheter (直径 5~6 mm) の3種の catheter を用いて比較した。

2) 動物実験: 体重 3 kg の家兎の前頸部を切開して気管を露出, 18 G のエラスト針 (長さ 70 mm) を穿刺後, 右または左の気管支に誘導, 抗生物質 (Sisomicin, ABPC, CEZ, TP) を注入した。抗生物質は濃度, 容量, 用量を一定にし, それぞれ容量, 濃度, 濃度・容量を変化させた溶液を注入して比較を行った。

濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし, 検定プレートによるカップ法で行った。培地は TP 以外は Trypticase soy agar (BBL) TP は DST agar (Oxoid) を用いた。標準曲線はリン酸緩衝液を用いて作製した。

(成績) 1) 患者気管支内における Sisomicin の吸収は Green ca. > SAB ca. > Bronchial ca. の順によく, 肺シンチグラムにおける Perfusion 低下部での吸収は不良であった。ABPC, CEZ の吸収は Bronchial ca. > Green ca. = SAB ca. の順によかった。

2) 家兎において Sisomicin は高濃度での吸収がよく, 容量の多寡は吸収に関与しなかった。ABPC, CEZ は多容量での吸収がよく, 高濃度溶液は低濃度よりやや吸収がよかった。TP は容量, 濃度の差によって吸収に差がなかった。

(考案) Green ca., SAB ca. による気管支内注入法は末梢気道・肺胞に主に注入する方法で, Bronchial ca. は主に区域気管支以下の比較的太い気管支内に注入する方法である。Sisomicin は肺胞から肺動脈によって主に吸収されると考えられる。ABPC, CEZ は主に気管支から吸収されると考えられる。

家兎において Sisomicin の吸収は濃度依存性の吸収, ABPC, CEZ の吸収は容量依存性の吸収, TP は用量依存性の吸収を示した。Sisomicin は濃度勾配による単純

拡散, ABPC, CEZ はナトリウム塩であり, 溶液中では陰イオンとして存在し, 正に荷電した生体膜の細孔を通して陰イオンが通過する電荷により制約を受ける拡散で, 濃度勾配の他に, 電位勾配あるいは膜電位が大きな影響因子であることを意味し, TP は脂溶性があり, 生体膜中の脂質層に物質が溶けて膜内を移動し, 他の側の水層にうつる脂質膜により制約を受ける拡散を意味するものと思われる。

112. 慢性気道感染症における抗生剤の喀痰内移行と治療効果

中川圭一・中沢浩亮・渡辺健太郎

木原令夫・鈴木達夫

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検査科

われわれは慢性気道感染症に各種抗生剤を投与した際の血中濃度および喀痰内濃度を測定するとともに, 2~3 の症例において起炎菌の MIC と喀痰内濃度を測定し, 治療効果との関連を検討した。

喀痰内濃度測定法は STOMACHER により喀痰を Homogenize したもので, あるいは 0.4% Pancreatin 液を喀痰に等容添加し液化したものを遠心沈澱した上清につき paper disc 法で測定した。

PC 系については SBPC, TIPC, Mezlocillin, PIPC につき喀痰内濃度を測定したが大部分大量点滴で投与し高い血中濃度がえられたためか 6.8~16.2 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度が示され, これらのうち PIPC の移行がすぐれていた。

Cephalosporin 系は CET, CFX, CFS, T-1551, FK-749, HR-756 について測定したが, 2g DI で投与したものが大部分であり, 13 回測定のうち 8 回は 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 前後あるいは N.D., 残りの 5 回は 3.9~8.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。8.0 $\mu\text{g/ml}$ 程度検出されたものが 2 回あったが, 両者とも血痰であった。これらのうちでは FK の移行が他剤に比しすぐれていた。

アミノ配糖体は KW-1062, TOB, AMK につき測定したが, TOB を除き 2.2~3.7 $\mu\text{g/ml}$ が喀痰内に移行し, 喀痰内濃度: 血中濃度は 17.2~31.8% で他剤に比し良好な移行率であった。

慢性気道感染症 3 例につき喀痰内濃度と起炎菌の MIC を測定し, 治療効果との関連を検討した。第 1 例 32 才 ♀ は 1 年以上前から入院し慢性気管支炎の病像を呈し急性増悪をくり返す Cystic Fibrosis と思われる症例で起炎菌は *E. coli*, *Pseudomonas* (以下 Ps.), 時に *Kleb-*

siellaである。E. coli 検出時には T-1551, FK-749, HR-756 が臨床的にも細菌学的にも有効であったが、これら薬剤の喀痰内濃度はHRを除けば、すべて各薬剤のE. coli に対するMIC以上の値を示した。しかしPs. 感染時には PIPC, CFS, KW-1062, TOB が投与されたが、投与薬剤のPs. に対するMIC以上の喀痰内濃度がえられたものはKW-1062 120 mg 筋注時だけであり、細菌学的にはすべて無効であった。第2例 35 才, ♀はPs. 感染のBronchiectasis でAMK 200 mg×2 IM/day, 次いで200 mg×2 DI/day で投与したところDI投与時にはPs. に対するMIC 3.13 μg/ml 以上の喀痰内濃度がえられたが、1日喀痰量200 ml 以上におよぶ重症例であったため無効であった。第3例 82 才♂もPs. 感染のBronchiectasis であるがCPS 2g DI+KW-1062 120mg×2 DI/day でPs. は消失したが臨床的には無効であった。

以上の結果から慢性気道感染症の治療に際しては起炎菌に対し感受性のある抗生剤を選択するとともに喀痰内濃度が投与薬剤の起炎菌に対するMIC以上に一定時間保つことが必要であり、単独投与で無効の際には2剤併用をも考慮すべきであろう。

113. 抗生物質の血中濃度と肺・ 気管支・喀痰内分布

坂本芳雄・渡辺哲造・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科

渡 辺 誠

東京厚生年金病院薬剤部

(目的) 呼吸器感染症において抗生物質の選択、投与量・投与方法の決定を合理的に行なうため、血中濃度と肺・気管支粘膜組織、喀痰中濃度を経時的に測定し、pharmacokinetic 理論にもとづいて解析した。

(方法) 喀痰量1日数百 ml の症例および気管切開を行なっている症例に、SBPC, CEC, ABPC, HR 756 などの抗生物質により治療を行なう際に、点滴静注後の血中濃度、および前者では喀痰、後者では気管内分泌物を経時的に採取してその濃度を測定し、相互の関係を求めた。また肺癌などの手術時、開胸後抗生物質の点滴静注を行ない、血中濃度と採取された肺・気管支粘膜内濃度の関係を検討した。以上の成績を慢性気管支炎、気管支拡張症など各種病態下と比較した。

(成績) (1) SBPC 静注時の症例は3例4回で、10 g 点滴2回, 5g 点滴1回であった。症例1は重症の気管支拡張症で、SBPC 10g を30分で点滴した際、最高血中濃度は800 μg/ml をこえ、半減時間1.12時間であっ

た。喀痰中濃度はほぼこれに平行しているが、最高濃度は10 μg/ml で、血中濃度より約2時間のおくれがみられた。症例2は慢性気管支炎で、気管切開部から分泌物を採取した。SBPC 10g および5g 点滴後血中濃度半減時間は1.81 および1.67 時間で、血中濃度と分泌物中濃度の関係は平行で、その比は約10:1、ピークのずれは約2時間であった。肺癌で気管切開している症例3にSBPC 10g 点滴を行うと、血中濃度の半減時間1.25 時間で、気管内分泌物中濃度の推移と平行せず、相互の関係は求められなかった。

(2) CEC を投与したのは2例で、症例1に6g 点滴した際の血中濃度半減時間は1.11 時間で、その推移は分泌物中濃度の推移と平行でなく、気管内分泌物中濃度の減退は血中濃度のそれに比べて遅く、そのピークは点滴終了後約1時間で、SBPC と異なった態度を示した。

肺癌で気管切開された症例4にCEC 2g 点滴後血中濃度の半減時間1.06 時間で、気管内分泌物中濃度との関係はみ出せなかった。

(3) 症例1にABPC 5g 点滴した際の両者の関係はやはり認められなかった。

(4) 症例1にHR 756 4g を点滴した際の最高血中濃度は低く、半減時間1.12 時間、喀痰中濃度の減退は血中濃度のそれに比して遅く、最高喀痰中濃度は点滴終了後1時間であった。

(5) 手術時に採取した肺組織濃度は、点滴終了の血中濃度ピーク時SBPC 10g 点滴で約25%、5g 点滴で約10%、CEC 4g 点滴で3~5%、2g 点滴で約10%であった。

(考察) SBPC, CEC, ABPC, HR 756 各種抗生物質の気管内分泌物ないし喀痰への移行は、血中濃度の推移と平行しているものもあれば血中濃度より分泌物中濃度の減退がおそいものもあり、また両者の関連の認め難いものもあった。このような違いの起こる原因としては、各種抗生物質の物理化学的性質に起因する組織移行性の差によると考えられる一方、肺炎、肺結核、慢性気管支炎、気管支拡張症など、主な炎症の場が肺実質と気道というように異なる場合の影響も考慮しなければならない。

血中濃度と気管内分泌物中濃度の推移が平行したSBPCについては、両者の比が10:1であり、また切除肺の組織内濃度が点滴終了時に血中濃度の1/10であったことを考えると、主として拡散にもとづいて移行しており、能動的分泌は余り関与していないと思われる。喀痰ないし分泌物中濃度のピークが、血中濃度のピークより約2時間遅れているのは、気管支内へ分泌されてから採取された部位までの気道内移動の時間も影響している

と考えられる。CEC, ABPC, HR に関しては両者の関係が SBPC と異なった。このように喀痰内移行の状況は、物質により、また病態によりことなるので、至適投与量、投与方法の設計を可能とする基本理論をつくることを目的として、さらに症例を重ねて検討したい。

(109~113) 加藤 康道 (座長)

各演題に対し活発な討議がおこなわれたが、110 席に対し阪市大内科 三木氏から実験データのばらつき程度の席に対し、また長崎大内科 斉藤氏から肺濃度上昇のメカニズムに対し質問があった。また 111 席に慈大内科 島田氏から喀痰の pH、薬剤の解離度につき、113 席に対し長崎熱研 松本氏から解析に炎症の時期その他の因子を考慮すべきとの指摘があった。

114. ウイルス—細菌混合感染系による マウスの実験的肺炎

深尾 孝司・松浦 真三
和田 透・佐藤孝三郎
塩野義製薬研究所

マウスの実験的肺炎感染症は肺炎桿菌 (*Kp*) や百日咳菌の噴霧感染系で行なった報告があるが、インフルエンザ菌 (*H. inf.*) のような弱毒性の菌による肺炎感染症は起こりにくい。そこで向肺性ウイルスの 1 つである HVJ (Hemagglutinating virus of Japan) と細菌との混合感染系で肺炎感染症の設定を試み、Cefamandole (CMD) と Tobramycin (TOB) の治療効果を調べた。

感染方法は気密 chamber 内にマウスを入れ、ウイルス液、または菌液を 30 分間噴霧感染させた。薬剤は細菌感染後 1, 3, 5 および 24 時間の 4 回注射を行なった。

1) 実験に用いた HVJ は弱毒性の伏見株で、 $10^{6.2}$ EID₅₀ のウイルス量を噴霧感染させると肺内の virus titer は 2~3 日でピークに達し、その後減少し、10 日目ではほとんど消失した。一方、consolidation の形成は HORSFALL の score で平均 0.7 の僅かな限局した病変が 6 日目でピークとして観察され、この時期に細菌を混合感染すると最も効率の良い相乗効果を認めた。そこで以後の実験はウイルス感染 6 日後に細菌を感染させた。

2) *Kp* については初期感染量が 10^4 CFU/肺の単独感染で致死率はほぼ 100% であるが、混合感染系では 10^2 CFU/肺の菌量でも同様な成績を得た。肺内細菌数を調べてみると混合感染群は単独感染群の 1/100 の菌量でも増殖過程は速やかで、マウスは単独感染に比べ 2 日ほど早く死亡した。混合感染における薬剤の治療効果は生存率から PROBIT 法で ED₅₀ 値を求めた。その結果、CMD: 110 mg/kg, TOB: 0.47 mg/kg であり、単独感

染時に比べかなり劣っていた。

3) *H. inf.* の場合、初期感染量を 10^8 CFU/肺に肺内の細菌数を経時的に調べた結果、混合感染群では 1~2 日目にピークを認め菌数は 10^6 CFU/肺に達し単独感染群と有意差を認めた。*H. inf.* では同時に肺の病変の程度を Lung Weight-Index (肺重量/体重) として表現すれば 4 日目に最も高い値が得られ、菌の増殖経過に遅れたピークを認めた。またウイルスと死菌噴霧群では L. W.-Index に有意の差を認めなかった。混合感染群で薬剤の治療効果を調べたところ、2 日目における肺内細菌数からみると CMD, および TOB の有効治療量は各々 8 mg/kg, および 4 mg/kg であった。4 日目の L. W.-Index でみると菌数を指標とした場合に比べいずれも有効量として高い値を示した。

4) 混合感染における肺炎感染症に対する薬剤の治療効果を、常法の腹腔内感染での治療効果と比較したところ、TOB では両肺炎症で大きな差はなかった。一方、CMD では肺炎感染症での有効量は腹腔内感染の約 10 倍量を要した。

115. 肺炎桿菌肺炎マウスの治療実験 肺内菌数の検討

田野 吉彦・二木 芳人
松島 敏春・副島 林造
川崎医科大学呼吸器内科

(目的) 気道障害マウスと健常マウスを用いて肺炎桿菌肺炎を作成し、抗生剤投与後の肺内細菌数を経時的に観察し、健常群と気道障害群の差異および投与方法による差異等について検討した。

(方法) ICR マウス、体重 22~24g を用い、エーテル麻酔下で 1% ホルマリンを経鼻的に滴下吸引させ気道障害マウスを作成した。5 日後にネブライザーを用いて肺炎桿菌の噴霧感染を行ない、感染 18 時間後に治療を開始しその後の肺内細菌数を経時的に観察した。治療は主として HR-756 40~80 mg/kg, GM 1~2 mg/kg 1 回投与或いは、HR-756 を同量 30 分毎分割投与した後、3, 6, 9, 12, 24 時間後に屠殺、肺内細菌数を測定した。また薬剤投与後の血中濃度も検討した。

(結果) 感染 18 時間後の肺内細菌数は、健常群、気道障害群ともに、 $2\sim 4 \times 10^4$ で未治療では、42 時間後 $1\sim 6 \times 10^8$ と速やかに増殖傾向を示した。健常群に HR-756 40 mg/kg 1 回投与では、6 時間まで減少傾向を示し肺内細菌数 2×10^2 となった。80 mg/kg 1 回投与では、さらに 9 時間まで減少し 7×10^0 であった。20 mg/kg を 30 分毎 4 回に分割投与では、12 時間まで減少傾

向が持続し、肺内菌数 10 以下となった。気道障害群についても同様に、HR-756 80 mg/kg 1 回投与と 20 mg/kg 分割投与について検討したところ、治療開始時の肺内菌数 4.5×10^5 とやや多かったが 1 回投与で 3 時間後 2.2×10^3 まで減少するがその後速やかに増殖するに對して、分割投与では、6 時間まで減少し、肺内菌数 7.8×10^2 となり、健常群と同様に、1 回投与と分割投与に差異が認められた。HR-756 40 mg/kg と GM 1 mg/kg の併用効果について検討したところ、健常群は、1 回投与後 24 時間まで減少傾向を示し肺内菌数も 10 以下となった。気道障害群では、12 時間まで減少し、肺内菌数 10 以下となったが 24 時間後には、 3×10^2 と増殖傾向を示した。しかし GM 2 mg/kg 1 回投与での減少持続時間は、健常群が 12 時間まで、気道障害群が 6 時間までといずれも併用投与に比べて、減少持続時間が短かった。HR-756 40 mg/kg および 80 mg/kg 1 回注射後、15 分、30 分、60 分後に採血し全血にて血中濃度を測定した結果、15 分後にピークに達し、それぞれ 40 mg/kg 17.0 r, 80 mg/kg 29.3 r であった。その後は速やかに減少し、60 分後は 40 mg/kg 0.39 r 以下、80 mg/kg 1.56 r であった。

(結語) ① 健常マウスと気道障害マウスを用いて、肺炎桿菌肺炎に対する HR-756 の治療効果を、経時的肺内菌数測定により検討した。② HR-756 80 mg/kg 1 回投与と同量 30 分毎分割投与では、分割投与の場合明らかに、肺内菌数の減少と増殖開始時間の延長が認められた。③ HR-756 40 mg/kg と GM 1 mg/kg 併用でも併用効果が認められた。④ 気道障害マウスでも、ほぼ同様の成績であったが、健常マウスに比し肺内菌数の減少割合が少なく、増殖開始時間も短縮する傾向がみられた。

116. *K. pneumoniae* による実験的

マウス気道感染症

Cephalosporin 剤の治療効果と *in vitro* 抗菌力との関連性

西 武・中尾 雅文

近藤 正熙・土屋 皖司

武田薬品研究所

CTM は CEZ より、とくにグラム陰性菌に対し著しく低い MIC を示すが、接種菌量により抗菌力が変化しやすく、薬剤処理により細菌が伸長化する薬剤濃度幅が CEZ より広いことなどが指摘されている。両剤のこれら *in vitro* 抗菌作用の相異がマウス *Klebsiella* 肺炎における治療効果に如何に反映されるかについて検討し

た。

(方法) 感染: *K. pneumoniae* DT-S 10^{10} /ml 菌液を 1 kg/cm^2 の圧力で 40 分間噴霧し Sic: ICR マウスを感染させた。治療効果の判定: 感染 30 時間後から投薬を始め、毎日午前 8 時と午後 4 時から各 30 分毎に 4 回、10 日間皮下投与した。マウスの死亡経過を観察すると共に投薬終了の翌日、生残マウスの肺内菌数を定量培養した。薬剤の体内濃度の測定: CTM, CEZ 濃度は、それぞれ *P. mirabilis* ATCC 21100, *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法により測定した。溶菌、殺菌作用: 対数増殖期の TSB 培養菌液に薬剤を添加し、biophotometer により濁度の変化を測定すると共に生菌数を測定した。形態変化の観察: *in vitro* 薬剤処理菌は位相差および光学顕微鏡により、肺内感染菌は肺を凍結割断し、走査型電子顕微鏡により観察した。

(結果) 治療効果: 11 日後のマウス生残率、あるいは生残マウス肺での除菌率を指標とすると CTM は CEZ より各 16, および 8 倍強い効果を示した。薬剤の体内分布: 肺からの同等の除菌率を示す CTM 80 mg/kg, あるいは CEZ 640 mg/kg を 30 分毎に 4 回皮下投与後の血漿、肺、肺洗滌液中の薬剤濃度は投与量に對し、各部位とも CEZ では CTM の約 10 倍の高濃度を示した。肺内菌数の消長: 上記投薬を感染 30 時間後から行なうと両薬剤投与群とも投薬開始 1 時間後から肺内菌数は減少しはじめ、4 時間後には約 1/100 となり、以後次の投薬開始時点の感染 38 時間後までこの菌数を保持した。*in vitro* 殺菌、溶菌作用: 10^7 /ml, あるいは 10^8 /ml 菌液に添加すると CTM は CEZ より各 8~16, 2~4 倍強い作用を示した。形態変化: *in vitro* で伸長化菌が出現する CTM の濃度幅は CEZ より広がった。感染 30 時間後から CTM 80 mg/kg あるいは CEZ 640 mg/kg を 30 分毎に 4 回皮下投与した際の肺内菌の形態変化は溶菌像が主であったが、38 時間後(投薬開始 8 時間後)にはいづれの薬剤投与によっても病巣部位により伸長化菌が観察された。

(まとめ) *In vitro* で観察される種々な抗菌作用は *in vivo* でも観察されるが、感染肺病巣における菌密度にはほぼ対応すると考えられる 10^8 /ml 菌液における薬剤間の *in vitro* 抗菌力の差が、そのままマウス実験肺炎における治療効果の差にはならず、また治療効果が得られる投薬を受けたマウスにおいても、投薬後時間の経過とともに肺病巣に伸長化菌が観察されたが、*in vitro* において伸長化菌が出現する薬剤濃度幅の大小が、マウス実験肺炎における薬剤間の治療効果の差に反映されなかった。

117. *Pneumocystis carinii* の培養に 関する基礎的研究

森 健・日比野順子・泉 昭
渡辺一功・池本秀雄
順天堂大学医学部内科

(目的) *Pneumocystis carinii* 肺炎は、opportunistic infections の1つとして注目されているが、これを惹起する *P. carinii* は、容易に培養できない。今回我々は、実験ラットに本肺炎を発症させ、その肺組織を用いて組織培養を行ない、経時的に固定し、この微生物の存否および形態の変化について検討した。

(方法) Wistar 系ラット(約 200g の雄)に tetracycline シロップ (500 mg/l) を飲ませ、cortisone 25 mg/回を週 2 回筋注し、体重減少を指標として殺戮し、その肺を実験に用いた。すなわち肺組織を細切し、数回 phosphate buffer saline で洗い、細片組織片を 0.25% trypsin で 1 晩氷室内で攪拌し、この液をメッシュで濾過し、濾液を 800~1,000 rpm で 10 分間遠沈したのち、上清をすて、培養液 (Eagle に PC 500 iu/ml, SM 0.1 mg/ml, amph B 2.4 μ g/ml 含有) に浮遊させ、1 昼夜氷室に保存した。翌日再度遠沈し、上清をすて培養液に再浮遊させた。再浮遊に用いた培養液には、新たに培地 1 ml につき 100 μ g の Vitamin E (DL アルファ・トコフェロール) を加えたものを用いた。このようにして作製した細胞液を 37°C で培養後 3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、13 時間、24 時間、48 時間、96 時間にそれぞれ固定し、これを電顕 (H-500 型) を用いて観察した。ただし今回は細胞数の算定は充分に行っていない。

(結果) いずれの場合にも cyst の存在が認められ、しかも 96 時間培養後のものにおいても、cyst の細胞膜、原形質、intracystic body などの形態は良く保たれていた。しかし培養 13 時間後および 24 時間後のもののなかには、退行性的変化と思われる所見を示すものが認められた。また 4 時間培養後、13 時間培養後のものでは、一部に形態が cyst とは異なり、*Candida* あるいは *Cryptococcus* または *Arthroderma* の構造と類似しているものが認められ、あるいは contamination によるものではないかと考えられた。

またこの実験では培養 24 時間以前では、細胞は培養液中を浮遊した状態であるが、48 時間以後では、細胞は培養瓶の底に定着して増殖を始める。cyst はこの細胞に附着して生存するものようである。

(考按) PIFER 等 (Pediat. Res. 11: 305~316, 1977)

は、鶏の胎児肺上皮細胞を培養し、それに *P. carinii* 肺炎を発症させた実験ラット肺あるいは臨床例の肺から作った細胞液を加えて培養し (培養液には Medium 199 を使用)、cyst を 10~100 倍の数に増殖させ得たと報告している。我々は培養液 (Eagle) に Vitamin E を加えて実験を行ない、実験ラット肺から作った細胞液だけで培養し、いちおう培養 96 時間後まで、cyst は生存しているものと考えられた。

Vitamin E は試験管内での細胞の寿命を延長させるといわれているが、本実験でも cyst の生存期間を確かに延長しているのではないかと考えられ、96 時間培養後にも cyst が認められたことは注目に値し、今後さらに検討してゆく必要があると考える。

118. 実験的肺炎ラットにおける抗生物質 の体内動態に関する研究 (第 1 報) ACPC と Serratiopeptidase との併用の場 合

荒谷春恵・建石英樹・禰宜田純子
広島大学医学部薬理学教室

(目的) 感染病巣における抗生物質濃度は、その治療効果と直結する問題である。今回は、実験的肺炎ラットでの ACPC の肺臓内移行と、消炎酵素剤の1つである Serratiopeptidase (S-P) の影響を検討した。

(方法) Wistar 系雌性ラット (6 W-1 群 5 匹) を、噴霧装置内に入れ、*K. pneumoniae* NK 31 5 \times 10¹¹ を適用した。

気管および肺臓内生菌数は、1 時間で 10⁵~10⁶/g であった。その後、気管内生菌数は漸減するが、肺臓内生菌数は 6 時間で減少し、24~48 時間では 10⁶~10⁷/g と増加した。また、開胸所見などから、肺炎とみとめた。しかしながら、72~96 時間後の死亡率は僅少であった。したがって、本実験での肺炎は、軽症~中等症と考えられる。

K. pneumoniae 噴霧 48 時間後のラットに、Serratiopeptidase (S-P) 20 mg/kg を経口投与し、1 時間後に ACPC 50 mg/kg を経口投与した。なお、健常ラットおよび感染ラットに ACPC 50 mg/kg を経口投与したものを、対照群とした。

上述の 3 群のラットについて、ACPC 投与後、0.5, 1.0, 2.0 および 4.0 時間の血清、肝臓、腎臓、肺臓および十二指腸濃度を、*B. subtilis* PCI 219 株を試験菌とした、生物学的法により測定した。

(結果)

1) 血清内濃度での T/2 は、健常群で 1.44 時間、感染

(ACPC 単独)群および S-P 併用群で 1.22 時間で著明な差はみられない。一方, Initial level はそれぞれ 40.83 $\mu\text{g/ml}$, 88.63 $\mu\text{g/ml}$ および 56.14 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 臓器内濃度は血中濃度とほぼ比例した消長をしめた。

しかしながら, 肺臓内濃度は, 30 分値で, 健常群 $-3.4 \pm 0.33 \mu\text{g/g}$, 感染 (ACPC 単独) 群 $-6.0 \pm 1.42 \mu\text{g/g}$ および S-P 併用群 $-13.6 \pm 2.65 \mu\text{g/g}$ で, あきらかに S-P 併用群で病巣内移行の増大がみられた。なお, 2 時間後には上述の 3 群はほぼ同一程度となった。

血清内濃度との比では, S-P 併用により, 3~4 倍となった。

3) 尿中排泄は, 健常群 -19.68% , 感染 (ACPC 単独) 群 -14.78% および S-P 併用群 -16.86% で, 3 群の間には著明な差はみられなかった。

(考按) 実験的肺炎ラットでの病巣内 ACPC の移行は, S-P によりあきらかに増加した。これは血清内濃度以外の因子によるものと考えられる。

119. 実験的家兎肺膿瘍に関する 基礎的検討 (第 5 報)

混合感染肺膿瘍について

高松健次・三木文雄・浅井俱和・川合植英
久保研二・寺田忠之・河野雅和・塩田憲三
大阪市大第一内科

生体内での混合感染あるいは菌交代症成立の様相を明らかにすることを目的として, 家兎肺内に経気道的に *S. aureus* (以下 *S. a.* と略す) を *K. pneumoniae* (以下 *K. p.* と略す) を混合して注入することにより混合感染肺膿瘍を作製し, 病巣各部位の *S. a.*, *K. p.* それぞれの生菌数の推移を追跡し, *in vitro* での両菌混合培養時の生菌数の推移と対比し, 一部の家兎では PCG により化学療法を行なった場合の病巣内両菌生菌数の変動を観察した。

(方法) *S. a.* 死菌 10 mg と FREUND's incomplete Adjuvant にて週 1 回, 4 週間感作した家兎に, 最終感作 1 週後に *S. a.* 10^9 CFU と *K. p.* 10^8 CFU を混合して 0.25 ml の生食水に浮遊させ, 0.25 ml の FREUND's incomplete Adjuvant と混和し, 経気道的に注入, 菌注入 1, 2, 3, 4 週後に脱血屠殺し, 病巣各部位における *S. a.* と *K. p.* それぞれの生菌数を, 110 番培地と PCG 5 U/ml 添加 HIA を用いて測定した。一方, HIB を用いて *S. a.*, *K. p.* をそれぞれ単独あるいは混合して 37°C で培養し, 経日的に一部を採取し, 同様の方法で両菌の生菌数を測定した。

(結果) 菌注入 34 羽中 25 羽に, 孤立性肺膿瘍を作製し得た。菌注入 1 週後の病巣内生菌数は, 膿瘍内容物, 膿瘍壁, 周辺組織それぞれ *S. a.* 3×10^5 CFU/g, 9×10^4 CFU/g, 6×10^3 CFU/g, *K. p.* 8×10^4 CFU/g, 3×10^3 CFU/g, 9×10^2 CFU/g と各部位とも *S. a.* 生菌数が *K. p.* 生菌数より多く, 前回報告した *S. a.* 10^9 CFU と *K. p.* 10^8 CFU 注入時とは異なり, *S. a.* 優位の肺膿瘍を作製し得た。菌注入 2, 4 週後, *S. a.* は各部位ともわずかに減少するに止まるが, *K. p.* は 2 週後 5 羽中 4 羽で消失, 4 週後には全例消失する。以上の成績を前回報告した *S. a.* 10^9 CFU と *K. p.* 10^8 CFU 注入による *K. p.* 優位の肺膿瘍内生菌数の推移と比較すると, *S. a.* 生菌数は 1 週後では *K. p.* 注入菌量 10^8 CFU と 10^6 CFU の間に大差を認めないが, 2 週以後は *K. p.* 10^8 CFU 注入群に比して 10^8 CFU 注入群での菌量の減少が速やかで, 4 週後には消失する例が多い。*K. p.* 生菌数は 10^6 CFU 注入群に比して 10^3 CFU 注入時に病巣各部位からの減少が速やかで, 10^3 CFU 注入群では 2 週後 5 羽中 4 羽, 4 週後全例で病巣内 *L. p.* は消失した。

in vitro において *S. a.* 10^9 CFU/ml と *K. p.* 10^3 CFU/ml の濃度で混合し培養すると, *K. p.* は 24 時間後 10^8 CFU/ml に増加し, 以後ほぼ同一の生菌数が持続するのに反し, *S. a.* は速やかに減少消失し実験的肺膿瘍内での両菌の生菌数推移と逆の成績が得られた。

以上のように実験的混合感染肺膿瘍では *in vitro* とは異なり, 劣性な菌は, *S. a.*, *K. p.* の如何を問わず速やかに減少し, 優性な菌の単独感染に移行する傾向が認められた。これには宿主感染防禦力が関与すると考えられ, 今後その機序の解明を試みたい。

S. a. 10^9 CFU, *K. p.* 10^8 CFU を肺内に注入した家兎に, 菌注入 1 週後から 2 週後まで PCG 10^4 U/kg/day 筋注し, 病巣内 *S. a.* を一過性に減少させたが, *K. p.* の菌数にはとくに変化なく, 菌交代症を惹起させ得なかった。

120. 化学療法による実験肺炎治療 過程の解析

宇塚良夫・永武 毅・穴戸春美
渡辺貴和雄・松本慶蔵
長崎大学熱研内科

(目的) 重症肺炎の有効な化学療法体系確立の手段として, 均一な致死性肺炎桿菌性マウス実験肺炎系を開発作製し, 第 25 回本学会総会以来数次に亘って検討成績を報告し, 治療に至る条件と, 特異的な 3 相性肺内菌数減少パターンを明らかにした。(Chemotherapy 27: 109,

1979. 医学のあゆみ 109: 430, 1979)。今回は、この3相性パターンを動かし、より効率の良い化学療法を求めるとともに、3相性の解明を目的に検討した。

方法: ddY マウス, オス体重 10~15g 1回150匹を噴霧感染装置に入れ、肺炎桿菌 B-54 株を吸入感染させ、肺炎発症後化学療法を行ない、経時的に1群3匹を脱血屠殺して肺を摘出し、肺内生菌数、抗生物質濃度を測定した(詳細は前著参照)。

成績: [1] CEZ と GM の併用効果: ① CEZ (MIC; 1.56 $\mu\text{g/ml}$) 50 mg/kg 1.5時間 毎投与, および GM (MIC; 0.39 $\mu\text{g/ml}$) 1 mg/kg 1.5時間 毎投与はいずれも単独投与で有効であり, 2剤の併用は GM 単独の効果に近く, 併用効果は明瞭でない。② GM を 0.1 mg/kg とすると, 併用効果が認められるが, GM 単独でも肺炎は治癒する。③ GM のマウス血中濃度は 1 mg/kg 投与で 15分後 2.5 $\mu\text{g/ml}$, 60分後検出不能, 肺内濃度はすべて検出不能 (<0.2 $\mu\text{g/ml}$) であった。④ Biophotorecorder による *in vitro* 実験で GM 1/10 MIC と CEZ の併用で明瞭な増殖抑制効果を認める。⑤ さらに *in vivo* の条件に近づけ, CEZ 16 および 64 MIC と GM 1/50 MIC を併用し, 30分後に β -lactamase から CEZ を分解する方法でも明らかな併用効果を認める。⑥ 肺炎マウスにおいて, CEZ 50 mg/kg 1回皮下注により, 肺内菌数は1時間まで減少するが, その後再増加し, 3時間で投与前の菌数に達する。GM 0.01 mg/kg を併用すると, 肺内菌数は3時間後にも再増加を認めない。⑦ CEZ 50 mg/kg 1.5時間 毎投与に, GM 0.01 mg/kg を 6, 3, 1.5時間毎にそれぞれ併用投与すると, 6時間毎併用でも明らかな併用効果を認め, 併用回数を増すほどその効果は大きく, 1.5時間毎併用では, 第2相も傾斜し, 早期に治癒する。GM 0.01 mg/kg 単独投与では無効である。[2] 第2相の成因の解明: ①本菌は GM 100 MIC との5分間の接触で速やかに殺菌され, 菌数は4桁低下する。② CEZ 50 mg/kg 1.5時間 毎投与で第2相にある感染 30時間後に GM を噴霧吸入させ, 約 10 μg /マウスを投与すると, 肺内生菌数は直ちに1桁半の低下を示すが, 第2相は消失せず, ほぼ平行なパターンを描いて第3相に移行する。

結論: [1] 本実験肺炎系において, GM 0.01 mg/kg の微量併用でも明瞭な併用効果を認めたことから, 重症肺炎における β -lactam 剤と Aminoglycoside 剤との併用は, 後者の併用投与量を減量することにより, 副作用を回避しなおかつ併用効果を得る可能性が示唆される。[2] 3相性肺内生菌数減少パターンを特徴付ける第2相の成立要因は, 1つは気道内において薬剤と接触し難い菌であるが, さらに他の因子も存在することが明

確となった。

121. 非結核性急性膿胸の臨床的検討

倉沢卓也・戸川真一・坂東憲司
西山秀樹・川合 満・久世文幸
中西通泰・前川暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科 I
望月吉郎・網谷良一・種田和清
岩田猛邦・松原恒雄

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

(目的) 非結核性急性膿胸の臨床像, 治療法に関し自験例を検討し, 報告する。

(症例) 対象は, 昭和48年4月から同54年1月の間に, 京大胸部研内 I および天理病院呼吸器内科に入院, 主に内科的治療を施行した 27才~72才の男 17例, 女 2例で, 細菌性膿胸 16例, 真菌性膿胸 3例の計 19症例である。

(結果)

①自覚症状: すべて, 比較的重度の症状を有し, 高熱 15例, 胸痛 11例, 大量の膿性痰 8例, 呼吸困難 5例等で, 発病-入院期間は入院中合併の 3例を除き, 1週~9週, 平均約 5週で, この間に抗生剤投与を受けていた症例は, 14例であった。

②背景因子: 発病と何らかの関連のあると思われる既往症は, 肺結核・胸膜炎 8例, 糖尿病, 肺癌各 3例, 気管支喘息 2例, 気胸, SLE, ベーチェット病各 1例, 5例は比較的長期のステロイド投与をうけていた。また真菌症例は, 3例とも肺結核術後ないし気胸術後状態であった。

③原因菌: 胸水分離菌は, 嫌気性菌 5例, G(-)桿菌 3例, G(+)球菌 1例, G \ominus 桿菌 + G \oplus 球菌 2例, 嫌気性菌 + G \oplus 球菌, 嫌気性菌 + G(-)桿菌各 1例, *Aspergillus* 2例, *Candida* 1例で, 菌陰性は 3例であった。*in vitro* 感受性は, *Pseudomonas* 群に一部耐性傾向をみた他はすべて多剤感受性を示した。

(治療) *Aspergillus* 例の 1例を除き, すべて入院 3日以内に抗生剤の投与が行なわれているが, Cephalosporin 系 9例, Cephalosporin + Aminoglycoside 系 4例, Penicillin + Aminoglycoside 系 2例, Tetracycline 系, Aminoglycoside 系, Macrolide 系各 1例である。また, 細菌性膿胸のうち, tube drainage 施行例 (D \oplus) は 10例, 非施行例 (D \ominus) は 6例である。D \ominus では, 死亡, 手術例各 1を除き, 治療期間は 18~47日, 平均 32日, D \oplus Z では, 手術, 死亡各 2例を除き, 治療期間, 35~72日, 平均 49日, ドレナージ期間は, 平均 46

日であった。

(考按) 膿胸治療は、原因菌の分離とその感受性検査に基づく強力な化学療法の実施とともに、遺残腔を早期に消失させ肺の再膨張を計ることが肝要で、持続排膿のためのチューブ・ドレナージは、効果的と考える。

122. 人工呼吸管理下の呼吸器感染症の 抗生物質吸入療法

山下直哉・老川忠雄・菊池辰夫・原 典良
砂川慶介・加藤達夫・郡建男・南里清一郎
秋田博伸・堀田昌宏・岩田 敏・市橋保雄
慶応義塾大学医学部小児科

小児科領域においても気管内挿管のもとに長期人工呼吸管理を行う機会が多く、これに伴ない緑膿菌をはじめとしてグラム陰性桿菌による呼吸器感染症が惹起されている。このような場合、従来我々は抗生物質の大量静脈内注射や筋肉内注射を中心とした治療を行っていたが、期待する効果を得られない症例を数多く経験している。その要因の1つとして起炎菌の存在する局所への抗生物質の到達が不十分であることが考えられる。また、治療に際して使用することの多い Aminoglycoside 系の薬剤は、その副作用を考えると大量にしかも長期に使うことが不可能である。諸家の報告でも、呼吸器局所からの吸収は無く、またはあっても少量と言われている Aminoglycoside 系の抗生物質を Bird Respirator に組み込んだ Micronebulizer を用いて気道内に直接投与し、局所の濃度を高める試みを行い、その効果を報告する。

報告する4例の患者は低出生体重児2例、細菌性髄膜炎1例、先天性筋疾患1例であった。いずれの症例においても、その疾患の経過中、気管内挿管のもとに人工呼吸管理が行われていた。気管分泌物中に緑膿菌を中心としてグラム陰性菌の検出とともに胸部理学所見、レ線写真等の悪化を示した。原則として、まず、抗生物質の全身投与を行い、その効果が少ない場合、GM, TOB, CL 等の抗生物質をネブライザー投与してみた。他剤との併用、理学療法、また基礎疾患の改善等の多因子を考慮しなければならぬが、ネブライザー抗生物質投与は有効と思われた。

次に、CL, GM, TOB を比較的大量に気管内挿管をした健康家兎にネブライザー投与を行い投与後の血中濃度、臓器内濃度の測定を行ってみた。結果はいずれの場合も各抗生物質は検出限界以下であった。

ネブライザー投与を行うと、数日で投与抗生物質に耐性の菌が出現することもあり安易に行くと新たな呼吸器感染症へと導く危険があると思われ、全身状態、肺理学所

見、レ線写真などから総合的にその適応を決めなければならぬ。

我々の経験は少ないが従来治療に困難が多かった人工呼吸管理下に惹起される呼吸器感染症に対する治療の1手段として今後さらに検討を加えて行きたい。

123. DKB 点滴静注による臨床的検討

二木芳人・田野吉彦
松島敏春・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科

(目的および方法) DKB を経静脈的に投与した場合の本剤の体内動態について検討し、さらに呼吸器感染症患者に使用した場合の臨床効果、副作用の有無について検討した。健康成人ボランティア4名に、クロスオーバー法でDKB 100 mg 筋注、One shot 静注、点滴静注、さらに50 mg 点滴静注を行い、各々の血中濃度、尿中濃度の測定を行った。安全性を含めてこれらの結果をもとに、肝・腎機能正常の呼吸器感染症患者6例を対象に、50 mg および100 mg の1日2回点滴静注で本剤を投与し、体内動態を測定するとともに、臨床効果、使用前後における生化学的検査、聴力検査を行って副作用発現の有無につき検討を行った。さらに実験的肺炎桿菌肺炎マウスを用いたDKB 2 mg/kg の1回筋注投与および同量の30分毎4分割投与を行ない肺内菌数を算定することによる治療効果を比較した。

(成績) ボランティアにおいては、筋注に比して点滴静注では、最高血中濃度ならびに血中濃度の持続は、投与量ならびに点滴時間を変えることには比較的容易にコントロールできるのではないかと考えられた。尿中排泄率も筋注の場合と著差なく、副作用の発現も認められなかった。臨床例は呼吸器感染症で6例、年齢は20~80才(平均58才)である。4例は50 mg 1日2回、2例は100 mg 1日2回で各々1時間点滴で4~10日間使用した。4例については同時に血中濃度を測定したが、ボランティアの成績に比し、最高血中濃度はやや高く、また血中濃度の持続は長い傾向を認め、尿中排泄率もやや低かった。臨床成績は有効3例、やや有効2例、無効1例の結果であったが、やや有効、無効の3例は、起炎菌の上で適切な対象でなかったとも考えられた。これら6例は80才の高齢者も含まれていたにもかかわらず、71才の症例で使用後軽度の聴力低下(20 db 以下)を認め、他は副作用と考えられる症状、検査値の異常は認められなかった。動物実験の結果は治療後12時間までの肺内菌数には差を認めなかったが、24時間後では2.0 mg/kg 1回投与と群よりも同量の4分割投与と群において、す

ぐれた増殖抑制効果が認められた。

(結果) DKB の経静脈投与をボランティア4名、ならびに呼吸器感染症例6例に行い、その体内動態、および臨床効果、副作用の出現の有無を検討したが、点滴静注法では、筋注投与法に比較して、投与量、投与時間の調節によって、適正な最高血中濃度および有効血中濃度の持続が比較的容易であると考えられた。動物実験の成績からも有効血中濃度を持続させることにより効率の良い治療効果が期待し得るものと考えられた。臨床的にも適応症例では良好な治療効果が認められ、副作用の面でも、比較的安全であろうと考えられる成績であった。今後さらに使用期間、使用量など慎重な検討が必要であると考えている。

124. リファンピシン (カネボウ) を使用した肺結核の初回治療成績

大 里 敏 雄

日本結核病院協会医療研究班

(目的) リファンピシン (RFP) は結核の治療に広く用いられるようになり、初回治療においては初期強化短期治療の主役として INH および SM あるいは EB との併用がすぐれた効果を挙げている。PRF は従来2社から発売されていたが、その後カネボウ薬品から新たに発売された。この RFP はそれまでのものと生産される会社が異なり、その抗菌力、治療効果、および副作用について検討を行うことが必要であると考えられたので本研究を実施した。

(研究方法および研究成績)

(1) 試験管内の抗菌力を Dubos 液体培地を用いて9株について検討した結果、MIC は 0.01~0.04 $\mu\text{g/ml}$ を示し、他社製品の MIC と同様であった。また1%小川培地を用いての成績も他社の製品と差はみとめられなかった。

(2) 治療研究は昭和52年5月から53年6月の間に本研究に参加した12病院に入院した本治療肺結核患者のうち、塗抹陽性のものを対象とし SM, INH, RFP の治療を行なった。SM は週2日筋注、INH 0.4~0.5g (分2), RFP は 0.41g (分1) 経口投与を原則とした(投与量は年齢、体重によって適宜減量した)。この治療成績を分析可能な110例についてみると、培養陰性化率は3カ月で87.1%、6カ月で全例に陰性化がみとめられた。学会病型によってI型とそれ以外のものに分けてみると、I型は陰性化が遅れる傾向がみとめられたが、5カ月以降は全例陰性化した。

副作用の分析は1カ月以内の副作用による脱落6例、

非定型抗酸菌症の3例を加えた119例について行なった。副作用のみとめられたものは27例、22%、副作用による中止例は13例10.9%で、原因薬剤は SM, RFP の両剤によるもの2例、RFP によるもの16例(中止5)、SM によるもの8例(中止6)であり、その頻度および副作用の種類は従来の報告ととくに異なる成績ではなかった。

(3) 治療前に分離された菌株は結核予防会結核研究所に集め、SM, INH, RFP 3剤の耐性検査を実施した。検討したものは108株であるが、そのうち5株(4.6%)に耐性(初回耐性)がみとめられた。薬剤別にみると SM 耐性3、INH 耐性1、SM, INH の2剤耐性1であった。

(結論) RFP (カネボウ) について検討した結果、従来の製品に比べてとくに差はみとめられなかった。

125. 呼吸器感染症に対する Cefamandole の臨床評価

Cefazolin を対照とする二重盲検比較試験

(班 長) 今野 淳

(小委員会) 長浜文雄・松本慶蔵・斉藤 玲

平賀洋明・大泉耕太郎

セファマンドール二重盲検比較試験研究班

新しく開発された注射用 Cephalosporin 剤である Cefamandole (CMD) の抗菌力、吸収排泄、臨床効果ならびに安全性については、すでに1978年の本学会総会の新薬シンポジウムにおいて報告された。

今回、本剤の有効性、すなわち臨床効果と安全性を客観的に評価する目的で、Cefazolin (CEZ) を対照薬とした二重盲検法による比較試験を行なったので、その成績を報告する。

参加施設は東北・北海道地区の46施設で、対象はこれら施設に入院中の16才以上の患者で細菌性肺炎・肺化膿症または慢性気道感染症で、有効性・安全性の評価可能なものとした。

投与量は CMD; CEZ ともに1日4gを2回に分けて点滴静注とし、投与期間は原則として2週間とした。

臨床効果、有用性の判定は主治医判定に基いて行なう一方、小委員会において点数による判定をも併せて行ない、また細菌学的効果判定も可能な限り実施した。

集積総症例数は232例で、うちコントローラーおよび小委員会採択例はそれぞれ225および205例であった。両剤間で背景因子の偏りを検討したが、性・年齢、基礎疾患、合併症等については有意な偏りは認められず、初期症状において細菌性肺炎・肺化膿症の CMD 群に咳嗽

の強いもの、喀痰量の多いもの、また慢性気道感染症で CMD 群に赤沈値の高いものが多く含まれる傾向を示した。

小委員会採択の 205 例について細菌性肺炎・肺化膿症 (A 群) と慢性気道感染症 (B 群) に層別し臨床効果を CMD, CEZ 両剤間で比較すると、A 群に対する CMD の有効率 (著効・有効を含む) が 77% (59/77) に対し CEZ の有効率は 67% (48/71) であり、10% の差で CMD の有効率が優れていたが、推計学的に有意ではなかった。A 群をさらに軽症、中等症、重症の重症度別に層別した場合、中等症における著効率が CMD 32%、CEZ 18% と CMD 群で有意に高い傾向を示した。

A 群のうち原発性のものについて臨床効果をみると、著効率は CMD 41%、CEZ 34% であり、CMD 群が有意に高い傾向を示し、菌陰性化率においても CMD 56%、CEZ 34% であり、CMD 群で有意の差をもって高率であった。また A 群のうち先行抗菌物質なしの群における臨床効果をみると、著効・有効を併せた有効率は CMD 群で有意の差をもって高率であった。

分離菌のうち MIC を判定し得た主な株について、MIC の累積分布を両薬剤間で比較すると、*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Enterobacter* の何れに対しても CMD の MIC は CEZ に比べより低いほうに傾いていた。

次いで、コントローラー委員会採択の 225 例について解析を行った結果、著効・有効以上の有効率は CMD 68% (79/116)、CEZ 61% (66/109) であり、CMD 群が高い有効率を示したが推計学的に有意ではなかった。

重症度別に層別した場合、中等症において CMD の著効率が 28%、CEZ 14% であり CMD 群が有意に高率であった。

集積症例 232 例のうち、副作用症状 (発疹・四肢冷感・胃腸症状その他) の発現をみたものは CMD 5% (6/120)、CEZ 5.4% (6/112) で両群間に差をみず、末梢血・肝腎機能検査で異常を認めたものは CMD 13.3% (16/120)、CEZ 13.4% (15/112) で両群薬剤間で差はなかった。

主治医判定による有用性についてみると、A 群において、極めて有用と判定された例が CMD 33% (28/84)、CEZ 18% (15/82) であり、CMD 群で有意に高い傾向を示した。

以上、CEZ を対照薬として、CMD の呼吸器感染症に対する治療効果および安全性について二重盲検法による比較試験を行った結果、CMD は有用性の高い薬剤であると結論された。

126. 急性単純性膀胱炎に対する Cefaclor と Cephalexin との比較対照試験について

石神襄次・三田俊彦・大野三太郎

神戸大学医学部泌尿器科

宮崎 重・金田州弘

大阪医科大学泌尿器科

古沢 太郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

米国 Eli Lilly 社で開発された経口 Cephalosporin 剤 Cefaclor (CCL) の急性単純性膀胱炎に対する有効性、安全性を評価する目的で CEX を対照薬として二重盲検法で比較検討し、併せて再発についても検討を加えた。

(方法) 年令 16 才~69 才の急性単純性膀胱炎患者で、初診時排尿痛を有し、尿中白血球が 1 視野 10 個以上、尿中生菌数が $10^4/\text{ml}$ 以上の外来患者を対象とした。投与方法は CCL を 1 日 750 mg 分 3、CEX は 1 日 1,000 mg 分 4 投与とし、各々 3 日分投与した。臨床効果は UTI 薬効評価基準 (第 2 版) に準拠して判定し、さらに著効例、有効例については投薬終了後 7~8 日目に可能な限り予後経過を観察し、Key Open 前に作成した再発の規定 (試案) にもとずき再発の有無を判定した。

(成績) 総症例数 310 例中、除外または脱落の 71 例を除く 239 例が効果判定可能であった。総合臨床効果は CCL 群 116 例中著効 70 例、有効 43 例、無効 3 例で著効率、有効率各々 60.3%、97.4% に対し、CEX 群 123 例中著効 82 例、有効 36 例、無効 5 例で著効率、有効率各々 66.7%、95.7% で有効性に関して両薬剤間に有意差を認めなかった。副作用検討症例は初診時以後来院しなかった 7 例を除き、CCL 群 151 例、CEX 群 152 例の計 303 例であった。自覚的副作用は CCL 群 151 例中 2 例、CEX 群 152 例中 2 例でいずれも胃腸障害で重篤なものはなく、また臨床検査値について検討し得た両群各々 34 例では血液検査、肝機能、腎機能検査のいずれにおいても薬剤の影響と思われる異常は 1 例も認めず、安全性に関しても両薬剤間に有意差を認めなかった。再発検討症例は著効 152 例中の 105 例、有剤 79 例中の 42 例で、著効の CCL 群 48 例中 1 例 (2.1%)、CEX 群 57 例中 5 例 (8.8%)、また有効例の CCL 群 22 例中 4 例 (18.2%)、CEX 群 20 例中 2 例 (10.0%) に再発が認められたが、いずれも有意差を認めなかった。

(考案) 今回の急性単純性膀胱炎を対象とした比較検討において CCL は 1 日 750 mg 分 3、CEX 1 日 1,000

mg 分4投与で臨床効果に有意差を認めず、いずれも95%以上の高い有効率を示し、副作用、再発についても有意差を認めなかった。

以上のことから、CCLは1日750mg分3投与でCEXの1日1,000mg分4と同等の有効性、安全性が認められ、CCLは1日750mg分3投与で急性単純性膀胱炎に対して十分な臨床効果が期待できるものと考えられる。

127. 複雑性尿路感染症に対する Mezlocillin および Carbenicillin による二重盲検比較治療成績

札幌医大：熊本悦明・西尾 彰 北大：辻 一郎
弘前大：舟生富寿 岩手医大：大堀 勉
秋田大：上田正義 東北大：折笠精一 東京総合臨床検査センター：出口浩一

私達は、Bayer社で開発した新しい合成ペニシリン剤である Bezlocillin につき、Carbenicillin を対照薬として、二重盲検法にて比較試験を行ったので、その成績を報告した。

(方法) 対象は、複雑性尿路感染症で Mezlocillin, Carbenicillin とともに、1日2.0g 朝夕2回の、計4.0gを5日間投与した。対象条件、薬効の判定等他の詳細は、UTI研究会の薬効評価基準(第2版)に準拠した。

(結果) 薬剤の投与は、Mezlocillin 99例、Carbenicillin, 104例の計204例であるが、薬効評価の対象となったのは、除外、脱落を除いた Mezlocillin 投与の81例、Carbenicillin 投与の75例、計156例である。これらの両群につき、背景因子に差のないことを確認した上で、次の成績を得た。

(1) 総合効果を UTI の疾患病態群別に層別して検討すると、第1群では Carbenicillin にやや有効例が多い。しかし第3群では、5%の危険率で、Mezlocillin 群に有意に高い有効率が認められた。(2) 膿尿に対する効果では、両薬剤間に有意の差は認めなかった。(3) 細菌尿に対する効果は、疾患病態群別に検討すると、第3群で、5%の危険率で Mezlocillin に有意に高い菌消失を見た。カテーテルの有無で層別すると、カテーテル非留置群で Mezlocillin 群に1%の危険率で有意に高い細菌学的効果を認めた。また EDA 方法で判定した場合には、さらに大きな差(0.1%の危険率)が認められた。MIC 累積曲線と菌消失率を比較した場合、その差は Mezlocillin 群のほうが小さく、とくに100 μ g/ml以上の部分において著明であった。菌種別に検討すると、*E.*

coli において、Mezlocillin 群に有意に高い菌消失が認められた。(4) 副作用は、200例において検討された。自覚症状は Mezlocillin 群で4例6件、Carbenicillin 投与群で5例5件認められ、各群2例ずつ投与が中止された。一方、臨床検査値の異常動は Mezlocillin 投与群で6例8件、Carbenicillin 投与群で12例15件認められたが、いずれも軽度であった。これら副作用の発生には推計学的に有意の差は認めなかった。

以上、今回の二重盲検比較試験の結果では、Mezlocillin が Carbenicillin に比して、複雑性尿路感染症の治療上、有意に有効であると判断された。

128. 複雑性尿路感染症に対する Cefamandole と Cefazolin の臨床効果の比較

坂 義人・河田幸道・西浦常雄
岐阜大学医学部泌尿器科
他17機関

新セファロスポリン系抗生剤 Cefamandole (CMD) の複雑性尿路感染症に対する臨床効果と安全性を客観的に評価する目的で二重盲検法による比較試験を行った。対照薬として、抗菌スペクトラム、抗菌力が Cefamandole と類似し、かつ現在広く使用され、その臨床評価が一定している Cefazolin (CEZ) を選び、16施設とその関連機関において実施した。細菌学的検討は岐阜大学微生物学教室にて、また推計学的検討は東京医科歯科大学難治研臨床薬理部門において行った。投与方法は両剤とも1回1.5gを20mlの生理食塩水に溶解して、1日2回、5日間、one shot 静注した。

総投与症例数は CMD 投与群138例、CEZ 投与群135例であったが、このうち臨床効果の判定が可能であった症例は CMD 投与群101例、CEZ 投与群100例であった。薬剤の力価検定、除外脱落率、および各種の背景因子などに関しては両群間に有意の偏りは認められず、両群の比較が可能と判定された。総合臨床効果は CMD 投与群では著効15例、有効33例、著効+有効率47.5%(48例)で、CEZ 投与群では著効18例、有効25例、著効+有効率43.4%(43例)となり、著効率、著効+有効率ともに両群間に有意差を認めなかった。また客観的評価とは別に治療担当医による評価も行ったが、両群間に有意差を認めなかった。膿尿に対する効果および細菌尿に対する効果は CMD 投与群では各々39.6%(正常化+改善率)、44.6%(陰性化+減少率)、CEZ 投与群では各々34.3%、36.4%となり、両群間に有意差を認めなかった。従って、症例全体に対する CMD の総合臨床

効果、膿尿および細菌尿に対する効果は CEZ と同等とすることができる。これらの症例を UTI 薬効評価基準に従って 1～6 群に分けて検討すると、第 6 群の著効＋有効率に有意差がみられ、CMD 投与群のそれは 80.0%、CEZ 投与群は 33.3 と CMD 投与群が有意に高い値であった。第 6 群に関しては細菌尿に対する効果でも CMD 投与群の陰性化＋減少率 80.0% と CEZ 投与群の 26.7% に比し有意に高い値を示したことに依ると思われた。副作用に関しては検討可能症例全例について検討したが、自覚的副作用は CMD 投与群 7.2% (10/138 例)、CEZ 投与群 5.3% (7/133 例) で、また、臨床検査成績の異常は CMD 投与群 4.8%、CEZ 投与群 8.1% に認められたが、いずれも両群間に有意差を認めなかった、副作用はいずれも一過性で重篤なものは認めなかった。有用性の判定は両群全く同等で有意差を認めなかった。60% 以上の「有用性あり」と評価された症例は CMD 投与群 66%、CEZ 投与群 61% と、CMD 投与群がわずかに高い有用性の評価であったが、有意差ではない。

以上の成績から、CMD は複雑性尿路感染症に対する治療薬として、CEZ とほとんど同等か、あるいはカテーテル非留置の混合感染例に対しては CEZ より有効性の高い安全を薬剤と考えられる。

129. 各種抗生物質の嫌気条件下での MIC について

中島 洋・中山一誠・岩井重富
鷹取睦美・杉山博昭・佐藤 毅
水足裕子・石塚裕美子・坂部 孝
日本大学第 3 外科

我々は各種効生物質評価の 1 手段として、好気性および通性嫌気性菌に対しては、好气的条件下での MIC を測定しているが、臨床上各種の検体から多種の偏性嫌気性菌が検出され、また上記の好気性および通性嫌気性菌の混合感染も認められることから、感染病巣が嫌气的条件下である場合も少なくないと思われる。このような理由から、嫌气的条件下での各種抗生物質の MIC を検討しておく必要性を感じた。第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会において、CBPC、SBPC、CS 1170、CEZ、KM、DKB、GM、TOB の各種抗生物質と外科系臨床分離株、*S. aureus*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. cloaca* および *P. aeruginosa* に対する両者の MIC を比較検討し、アミノグリコシド系抗生物質が嫌气的条件下において、好气的条件下より抗菌力が低下することを認め、通性嫌気性菌および好気性菌に対し、嫌气的条件下での MIC

の変化は、菌種よりは薬剤の種類によって異なり、これはその薬剤の菌への作用機序が関係するものとの予測を行った。今回は臨床分離菌および各種抗生物質を追加し発表した。

使用菌株は外科系臨床分離株で *S. aureus*、*E. coli*、*K. pneumoniae* で普通寒天中に好气的に保存しておいたものである。使用抗生物質は ABPC、EM、CET、CEX、CER、AMK、LCM、CLDM、MINO である。MIC 測定は日本化学療法学会標準法に準じたが、前培養には Peptone (Difco) 水を用い、使用培地は Heart Infusion Agar である。嫌気培養には嫌気ジャー (BBL) を用い、90% 水素、10% 炭酸ガス置換を行った。

前回と同様、各菌種別には、一定の傾向はつかみがないが、薬剤別にみると前回予測したように、PC 系では好気嫌気条件下での MIC の差は認められないが、Cephalosporin 系ではやや抗菌力の低下が認められるものがあり、Aminoglycoside 系での AMK ではやはり 2～3 段階の抗菌力の低下があった。MINO、EM、LCM、CLDM については、主として *S. aureus* での検討ではほとんど差が認められなかった。

抗生物質評価の手段の 1 つとして MIC の測定は重要であるが、生体内での抗生物質の作用条件に一致したものでなく、なお多くの相異があるものと思われる。好気性菌の嫌气的条件下での MIC 測定も必要と考え多種の菌について、各種抗生物質の抗菌性を検討した。その結果、セファロスポリン系では多少の抗菌力の低下傾向が認められ、アミノグリコシド系抗生物質では強い抗菌力の低下を認めた。

130. 各種抗菌剤による *Bacteroides fragilis* の形態学的変化について

真山三賀雄・永田 弘・渡辺芳浩
塩野義製薬研究所

(目的) *B. fragilis* に対する抗菌剤の作用機序解明の一助、ならびに抗菌剤の characterization の一環として形態学的変化を検討した。

(方法) 試験菌として *B. fragilis* SS *fragilis* R-1-20 および参考として *E. coli* K-12 を用い、薬剤を約 10^8 /ml の対数増殖期の試験菌に液体培地の中で作用させ、位相差顕微鏡観察によって検討した。さらに薬剤含寒天平板上でも作用させて検討した。試験培地には modified Wilkins 等の培地を用いた。培養は anaerobic chamber (N_2 : 80%, H_2 : 10%, CO_2 : 10%, 37°C) で行った。使用薬剤は CLDM、CP、TC、EM、metronidazole、mecillinam、CEZ、CET、CER、ABPC、CEX、

CBPC および SBPC である。また参考としてこれら薬剤の MIC を測定した。

成績と考察：CLDM, CP, TC, EM は *B. fragilis* に形態変化を与えないが metronidazole は filament 形成を示した。mecillinam を作用させると *B. fragilis* (200~50 $\mu\text{g/ml}$) は *E. coli* と同様に ovoid cells を形成した。CEZ (200~625 $\mu\text{g/ml}$), CET (200~12.5 $\mu\text{g/ml}$), CER (100~12.5 $\mu\text{g/ml}$), を作用させると *B. fragilis* は ooid 様形態を与えるが *E. coli* には bulge を伴った filament を形成し両者の形態変化は著しく異なることが判明した。() 内の数字は *B. fragilis* に作用させた濃度である。ABPC, CEX, CBPC, SBPC を作用させると *B. fragilis*, *E. coli* とともに bulge を伴った filament 形成を示したが, ABPC, および CEX の場合は高濃度で *B. fragilis* に大きなふくらみを伴った短い filament 様形態を与える点で, *E. coli* の場合と若干異なると思われる, CBPC, SBPC は両者に同様な形態変化を誘起した。*B. fragilis* にみられるこれら以外の形態変化に spheroplast 様形態, 溶菌様形態がみとめられた。試験した β -lactam 抗生物質においては *B. fragilis* をほとんど溶菌する濃度と MIC は大きく違わないことが示された。*B. fragilis* に β -lactam 抗生物質を作用させた場合に形成される bulge は, 薬剤含寒天平板上で作用させた場合に著明に形成されることが判明した。SPRATT (1975) が報告した β -lactam 抗生物質の *E. coli* の penicillin binding proteins (PBPs) に対する affinity と対応させた *E. coli* に作用する形態変化は私達の実験においてもほぼ再現された。今後, 薬剤作用数時間の殺菌作用と形態変化の関係を検討する必要がある。*E. coli* の PBPs に対する β -lactam 抗生物質の affinity とそれに対応する形態変化を考え合わせると, *B. fragilis* にも PBPs が存在することが推定され, *E. coli* と *B. fragilis* のそれに affinity の異なる β -lactams および同じである β -lactams が存在することが推測される。

131. 耳鼻咽喉科領域における偏性嫌気性菌感染症について (続報)

栗山 一夫・馬場広太郎
奥沢 裕二・古内 一郎
独協医科大学耳鼻咽喉科

1977年6月から1978年9月までの1年4カ月間に細菌検索を行った外来および入院患者について, 無芽胞偏性嫌気性菌(以下, 嫌気性菌)の検出比率を検討するとともに, 同菌に対する抗微生物薬感受性(ABPC, CEZ,

EM, LCM, MINO, DOXY, TP)ならびに血清免疫グロブリン値(IgG, IgA, IgM, IgE)について検討した。

対象疾患は慢性副鼻腔炎, 化膿性中耳炎, 咽頭感染症の3疾患で, 検出菌量が 10^5 cells/ml以上のものを対象とした。

嫌気性菌の検出頻度は *Bacteroides* sp. (28.7%), *Peptococcus* sp. (20.3%), *Peptostreptococcus* sp. (19.8%), *Veillonella* sp. (8.4%), *Fusobacterium* sp. (6.8%), *Eubacterium* sp. (4.6%)のほか同定不能株 11.4%であった。

薬剤感受性は全般的に TP>LCM>MINO>EM の pattern を示した。しかし β -lactam group (ABPC, CEZ) はグラム陽性球菌以外では耐性化傾向が認められた。

血清免疫グロブリン値については, 検出菌種や感染様式との間において, はっきりとした関連性が認められなかったものの, 急性中耳炎では IgM が, また慢性中耳炎では IgG が高値を示すという急・慢性炎症における一般的傾向は認められた。

ところで今回最も興味をもったのは, 1970年に発表された名古屋市立大学馬場教授の論文中の嫌気性菌の検出率とわれわれの得た成績との間に, 検出菌種によってはかなりの変遷がみられたことである。

すなわち馬場によれば, グラム陽性菌である *Peptococcus* sp. および *Peptostreptococcus* sp. が 79.7% を占め検出率第1位である一方, グラム陰性桿菌の *Bacteroides* sp. は 10.9% に留まっている。

このような菌種検出率の変貌を招いた最大の原因は 1960年代後半から使用量が増加の一途をたどっている抗グラム陽性球菌薬剤である β -lactam 系抗生剤 (Ampicillin, Cephalexin etc.) によるものと考えられる。

次いで *Bacteroides* sp. などに高い抗菌活性を有しながら, 汎血球減少症などの副作用のためにきびしい適応制限を受けた CP およびその合成同族体 TP の使用の大幅な減少もその一因であろう。

今回の検討では, 血清免疫グロブリンに関しては感染様式との間に十分な関連性は認められなかった。

132. 家兎の実験的急性化膿性胆管炎における嫌気性菌の意義について (第2報)

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

(目的) 家兎の実験的急性化膿性胆管炎を作成するため, 総胆管を 24 時間完全閉塞状態とした後, *Bacteroi-*

des, *E. coli* をそれぞれ単独接種および混合接種し、経時的に胆汁中菌数変化、血液培養、エンドトキシン定量を行なったところ、胆汁中の菌数で、*Bacteroides* が混合群で、単独群より菌数増加があり、また、混合群で早期血液培養陽性化、血中エンドトキシン早期陽性化傾向が見られた。そこで今回、さらに、急性化膿性胆管炎における好気性菌と混合感染時の嫌気性菌の意義を検討するために、次の実験を行なった。

(方法) 健康な 2 kg, ♀家兎を使用し、24 時間、総胆管閉塞後、正常胆道圧 6~8 cm H₂O まで胆汁ドレナージ後、リトコール酸を滅菌した 10% oxgall に懸濁させ、その 0.3 mg を総胆管内へ緩徐に注入し、さらに 24 時間、総胆管閉塞状態とし、再度、同様に胆汁ドレナージをし、*Bacteroides fragilis* 10⁶/ml, *E. coli* 10⁶/ml を 0.2 ml それぞれ胆道内へ単独接種、および 0.1 ml ずつ混合接種を行ない、経時的に胆汁中生菌数、胆汁の pH、酸化還元電位、血清中 T.B. を測定し、細菌接種後 18 時間の肝組織を各細菌接種群につき、比較検討した。

(結果) 胆汁中細菌の変化は、*E. coli* では、単独接種群、混合接種群差が見られなかったが、*Bacteroides* においては、混合群で菌数増加が高かった。胆汁中 pH は、正常家兎胆汁 pH 8.25~8.6 に対し、総胆管閉塞、リトコール酸胆道内注入により、軽度低下を示し、細菌接種後 18 hr までの pH は、*E. coli* 群で、pH 低下が見られたが、*Bacteroides* 群では、軽度上昇を示した。混合群では、ほとんど変動しなかった。胆汁中の細菌接種後 18 時間までの酸化還元電位 (ORP) は、前述の総胆管閉塞、胆道内リトコール酸注入により、正常胆汁の ORP 120 mV に対し、90 mV と低下し、*E. coli* 単独接種群では、±0 mV まで低下した。*Bacteroides* 単独接種群は変化なく、混合群では、*Bacteroides* の増菌に伴い、ORP はむしろ上昇を示した。次に、肝の組織学的検索の結果は、総胆管 5 日間閉塞後の肝組織が、肝細胞壊死などの肝実質障害が中心であるのに対し、前述の総胆管閉塞し、リトコール酸胆道内注入後の肝組織はグリソンにおける胆管新生が、中心であった。さらに細菌接種 18 hr の肝組織は、*E. coli* 単独接種群、*Bacteroides* 単独接種群ともに、胆管新生、肝実質障害が強い傾向にあった。*Bacteroides*, *E. coli* 混合接種群では、さらにその傾向が強くなり、liver abscess が散見された。以上の結果から、胆汁中では、通性嫌気性菌の増菌に伴い、pH の低下、ORP の低下が見られ、*Bacteroides* がより増殖し易くなり、臨床例におけると同様、混合感染としての *Bacteroides* の存在は、急性化膿性胆管炎の病態をより重篤にしていると結論した。

133. 抗生物質の胆汁内移行に関する研究 (第 2 報)

胆汁酸代謝と関連して

信楽園病院 外科 清水 武昭
同 内科 関根 理・薄田芳丸
青木信樹・渡辺京子
新潟大学第 1 外科 吉田奎介・川口英弘
村山裕一

われわれは抗生剤の胆汁内移行についての検討を行なっているが、胆汁中抗生剤濃度の測定が検体の採取条件、とくに胆汁酸の腸肝循環との関連によって左右されることに着目し、昨年の本学会東日本支部総会において、Cefamandole (CMD) の胆汁中移行と胆汁酸代謝との関連についての報告をした。今回は Cefazolin (CEZ), Minocycline (MNC), T-1551, SN 107 についての報告をする。

(方法) 胆嚢摘出術、総胆管切開術、T チューブドレナージを施行した総胆管結石症の患者を対象とした。T チューブは術直後から 7 日目まで開放、10 日目から完全に閉鎖し、24 日目前後に抜去した。術直後、7 日目、21 日目に抗生剤の点滴静注を行ない、前後 10 時間にわたって採血、採胆汁を行って抗生剤濃度、胆汁酸濃度を測定した。

(結果) 胆汁中胆汁酸濃度はケノデオキシコール酸、デオキシコール酸、リトコール酸、ウルソデオキシコール酸で 7 日目に有意に低下し、21 日目には術直後と同程度に回復した。レンチン、コレステロール等の主な胆汁内成分は第 7 病日で減少傾向を示したが、有意の差をみとめなかった。

CEZ 2g 2 時間投与例 3 例平均では胆汁中最高濃度比で、術直後 21 日目と比較し、第 7 病日で 84% の減少、10 時間回収量では 89% の減少を示した。T-1551 では胆汁酸の腸肝循環のみだれていない術直後、第 21 病日では胆汁内濃度、10 時間回収量ともに CEZ の 10 倍以上の値を示したが、第 7 病日では術直後と比較し、最高濃度比で 97%、10 時間回収量では 99.7% の減少を示し、CEZ の第 7 病日における胆汁内移行濃度と大きな差は無かった。MNC 100 mg 投与例では 2 例検討したが、第 7 病日と術直後第 21 病日との間に有意の差をみとめなかった。SN 107 投与例では、胆汁内濃度、10 時間回収量とも第 7 病日に減少傾向を示した。

(考按) T チューブが開設されている術後第 7 病日、すなわち胆汁酸の腸肝循環の乱れている時期に胆汁中移行が減少すること、胆汁酸腸肝循環が正常化している 21

病日には胆汁内移行も回復することについては CEZ, T-1551 と同様の結果を得た。抗生剤の胆汁中移行には抗生剤自体の特異性の他に、生体側の胆汁酸代謝との密接な関連が想定される。MNC については今後とも検討をかさねてみたい。

抗生剤の胆汁中濃度に関する報告にはとかくばらつきが多いが、胆汁酸代謝のどのような条件における測定かを明記すべきであると考えられる。

134. 各種抗生剤の門脈内投与後の胆汁中移行について

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

術後胆道感染症の予防に、抗生剤の術中門脈内投与が有益かどうか検討する目的で、家兎の門脈内に各種抗生剤を投与したのちの血中および胆汁中移行を測定し、静脈内投与時と比較検討した。

1) CEZ 50 mg/kg 投与群

非閉塞黄疸（以下、正常）家兎の門脈内に CEZ 50 mg/kg 投与後の血清中濃度は 15 分後にピーク値 197.3 $\mu\text{g/ml}$ を示し、胆汁中濃度は 30 分後にピーク値 76 $\mu\text{g/ml}$ を得た。一方、静脈内投与後の血清中濃度は 15 分後に 197.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し門脈内投与時とかわらなかったが、胆汁中濃度は 30 分後 216 $\mu\text{g/ml}$ と低くなっていた。閉塞黄疸（以下、黄疸）家兎の門脈内投与後の胆汁中濃度は 30 分後 287.7 $\mu\text{g/ml}$ で、正常家兎のそれに比べると低くなっていたが、静脈内投与後の胆汁中濃度（3 時間後 9.2 $\mu\text{g/ml}$ ）よりはるかに高値になっていた。

2) TOB 5 mg/kg 投与群

TOB 5 mg/kg を正常家兎の門脈内に投与したのちの血清中濃度は 15 分後にピーク値 15.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し、胆汁中濃度は 1 時間後にピーク値 7.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。静脈内投与後の血清中濃度は 15 分後 18.7 $\mu\text{g/ml}$ と門脈内投与よりやや高値であったが、胆汁中濃度は 3.9 $\mu\text{g/ml}$ にすぎなかった。一方、黄疸家兎の門脈内投与では胆汁中濃度は 3 時間後に 6.7 $\mu\text{g/ml}$ に達した。正常家兎に比べて移行は遅延する傾向がみとめられた。

3) SBPC 50 mg/kg 投与群

SBPC 50 mg/kg を正常家兎の門脈内に投与すると、その血清中濃度は 15 分後にピーク値 57.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、3 時間後には 0.8 $\mu\text{g/ml}$ となった。胆汁中濃度も 15 分後にピーク値 457.5 $\mu\text{g/ml}$ を示したが、3 時間後も 16.8 $\mu\text{g/ml}$ がえられた。一方、静脈内投与でも高い胆汁中濃度がえられるが、ピークは 15 分後で 239 $\mu\text{g/ml}$

であった。

4) CET 50 mg/kg 投与群

CET 50 mg/kg を正常家兎の門脈内に投与したのちの血清中濃度は 15 分後にピーク値 27.9 $\mu\text{g/ml}$ をえたが、2 時間後に測定できなくなっていた。胆汁中濃度は 15 分後にピーク値 122.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、3 時間後にも 2.2 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。静脈内投与では血清中濃度は 30 分後にピーク値 37.1 $\mu\text{g/ml}$ をえたが、やはり 3 時間後には測定されなかった。胆汁中濃度は持続するが、ピークは 30 分後で 11.7 $\mu\text{g/ml}$ にすぎなかった。

以上、4 種類の抗生剤を比較すると、(1) 各薬剤とも門脈内投与によって胆汁中移行は良好となる、(2) SBPC, CEZ, CET では血清中濃度をはるかに上まわる高い胆汁中濃度がえられた、(3) TOB も胆汁中移行は良好となるが、血清中濃度以上にはならない、(4) 胆道系に閉塞がある状態でも、門脈内投与により胆汁中移行を高めることができる、ただし (5) TOB ではその移行は遅延される、という結果がえられた。

135. 各種抗生剤の肝障害（ラット）における体内分布（第4報）

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

（目的）われわれはかねて臨床例について肝障害により抗生剤の血中濃度が変動することをみているが、さらに肝障害時における抗生剤の体内分布を系統的に検討するために動物実験を行った。四塩化炭素（以下 CCl_4 ）、Galactosamin（以下 Gal N）、および α -naphthylisothiocyanate（以下 ANIT）を用いて急性、慢性肝障害を惹起したラットに諸種抗生剤（GM, CEZ, CBPC）を投与してその体内分布を検討した。

（方法）A) 肝障害ラットの作成（Wistar 系雄）

①急性 CCl_4 肝障害：20% CCl_4 in olive oil 皮下注。24 時間後抗生剤筋注。

②慢性 CCl_4 肝障害：50% CCl_4 in olive oil 皮下注。2 回/週、12 週間、13 週目に抗生剤筋注。

③急性 Gal N 肝障害：

a) severe dose；1g/kg 腹腔内投与、48 時間後抗生剤筋注。

b) necrotic dose；400 mg/kg 腹腔内投与、20 時間後抗生剤筋注。

c) non-necrotic dose；200 mg/kg 腹腔内投与、20 時間後抗生剤筋注

④急性 ANIT 肝障害；ANIT 20 mg/ml in olive oil.

100 mg/kg, 経口投与, 48 時間後抗生剤筋注。

B) 抗生剤の臓器内濃度は, 臓器を燐酸緩衝液で 20% ホモジネートとし, 枯草菌による帯培養法で測定。C) Gal N, CCl₄ 急性および慢性肝障害ラットについては組織学的に肝障害の程度を 3 段階に分類して抗生剤の肝内濃度 (1 時間値) との関係を検討した。

(結果, 考按) ①GM; 肝に集積し, その程度は GalN > ANIT > CCl₄ (急性) > CCl₄ (慢性) の順で高値であった。腎では ANIT の場合だけ対照群より高値を示した。血中濃度は全て差がなかった。②CEZ; 肝内濃度は GM と逆に障害群より低値を示し, 腎, 血では差がなかった。③CBPC; 肝内濃度は GalN, ANIT, CCl₄ (急性) で対照群より低値であった。腎では高い傾向はあったが差はわずかであった。血中濃度は Gal N 障害でだけ対照群より高値を示した。④Gal N, CCl₄ 急性, 慢性の組織学的な障害程度と抗生剤の肝内濃度との関係では GM は障害の強さに応じて肝内濃度が高く, CEZ は CCl₄ 急性障害の場合に, CBPC は Gal N 障害の場合に障害が強くなると肝内濃度が低下した。⑤Gal N の necrotic dose, non-necrotic dose による障害の場合にも GM は障害が強くなると肝内濃度が上昇, CEZ, CBPC は低下する傾向を示した。以上の成績は同じく腎を主要排泄路とする抗生剤についても, 実験的肝障害時に体内分布, ことに肝内濃度が抗生剤の種類によって著しく異なることを示している。とくに GM については, 肝の障害程度がその肝内濃度の上昇に反映することは興味ある所見と考えられる。今後この実験系である程度併存すると考えられる腎障害についても検討する予定である。

136. 胆道感染症の化学療法 (VI)

Pivmecillinam の胆道感染症に対する適応について

谷村 弘・日笠頼則
京都大学第 2 外科

Pivmecillinam は欧州においては数多くの治験例が得られ, 本邦においても, すでに尿路感染症に対しては本剤 200 mg/日にて, その有用性が確認されているが, 胆道感染症に対する適応については, 殆んど検討されていない。本剤の胆汁中移行, 組織内濃度など基礎的検討も併せ, 胆道感染症への応用の可能性を検討した。

(方法) 最近 7 カ月間に京都大学第 2 外科および関連施設に入院した胆道感染症のうち, 主として手術前で内服可能な症例を中心に, 42 例に対して, Pivmecillinam を 1 日 300~800 mg を 3~4 分割にて服用させ, その臨床的効果と細菌学的効果を検討した。

さらに, 胆嚢摘出術を必要とした 20 例において, 術直前に 200~400 mg を内服させ, 開腹時に胆嚢組織, 胆嚢胆汁および総胆管胆汁中の薬剤濃度を測定し, 血中濃度と比較検討した。また T 字管挿入 10 例において, 血中濃度と胆汁中濃度の経時的推移および CEX, ABPC との比較をも検討した。

(成績)

1) PMPC 200 mg では, 最高胆汁中濃度 (4 例平均) は, 投与後 1~2 時間目にみられ, 1.85 μg/ml。最濃度の比では胆汁中濃度は血中濃度の 2.6 倍を示した。

2) 薬剤 500 mg 1 回服用後の cross over 比較試験では, 最高胆汁中濃度は PMPC 8.96 μg/ml であり, ABPC 3.07 μg/ml, CEX 6.83 μg/ml と比較して, PMPC が優れていた。

3) 胆嚢胆汁中への移行は, 200 mg で 0.76~15.4 μg/ml, 400 mg で 0.32~19.8 μg/g であり, かなり高濃度になっていた。しかし, 胆嚢組織内移行は, 服用後 90 分の血中濃度が 2.5 μg/ml 以上になった症例だけ 0.18~0.75 μg/ml 検出可能であった。

4) これらの基礎事実により, 臨床治験例では体重 kg あたりの服用量別に 5 群に分けて検討した。平均 4.9 mg/kg 群 8 例では, 有効率 37.5%, 平均 6.9 mg/kg 群 7 例では有効率 57.1%, 平均 7.0 mg/kg (1 日 400 mg) 群 8 例では有効率 75.0% であり, 平均 8.8 mg/kg 群 8 例の有効率 87.5% と dose response が認められた。

したがって, 臨床的効果も, 内服量 1 日全量として群別するのではなく, 体重 kg 当たり投与量として判定した。その結果, 体重当たり 8.0 mg 以上の使用群で 87.5% の臨床的効果が得られた。

5) *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* 単独感染がそれぞれ 7 例, 3 例, 3 例であり, グラム陰性桿菌混合感染例が 5 例, *Bacillus* を検出したもの 1 例であった。起炎菌別臨床効果は, *E. coli* での有効率は 85.7%, *Klebsiella* では 100%, *Enterobacter* では 66.7% であり, ABPC, CEX 耐性菌にも効果がみられた。

6) 臨床的効果を検討した 42 症例中, 胃腸障害 4 例, 発疹 1 例が認められた。

137. 胆石症の胃・十二指腸内細菌と胆汁内細菌および創面菌との関連について

田中豊治・加藤繁次・納賀克彦
三浦誠司・島津 弘

東京歯科大学外科

一般に肝、胆道系感染症およびそれらの術後感染予防としての化学療法は術前十二指腸液B胆汁または術中、胆嚢および総胆管内胆汁についての菌検索に基き、それらの菌感受性および投与抗生剤の胆汁内移行性等を充分考慮して実施されることが重要であるといわれている。今回、われわれは十二指腸液B胆汁内細菌と何らかの関連を有すると思われる胃、十二指腸内細菌について検討を加え、それら検出菌の胆道感染ならびに術後合併症に対する影響について若干の知見を得たので報告する。

胆石症の術前胃液内菌検索では検索 42 症例中、菌陽性であったものは 33 例 78.6% で胃、十二指腸疾患の 92.9% よりも低い値を示している。しかし検出菌種は胃、十二指腸疾患のそれと類似し緑連菌、口在性ナイゼリア等の口腔内常在菌および大腸菌、肺炎桿菌等が多い。次いで胆石症の術前十二指腸内細菌検索では検索 23 症例中、菌陽性であったものは 19 例、82.6% で術前胃内のそれよりも菌陽性率が高い。結石部位別では 3 群の間に特徴的な差異を認めなかった。検出菌種としては全体に肺炎桿菌、緑連菌、マイクロコッカス、大腸菌等が多い。術前胃および十二指腸内細菌と胆嚢内または総胆管内胆汁細菌との関係を見たと検索 24 症例中、同一菌種を示した症例は 10 例、42% となり、胆管内細菌が術前胃および十二指腸内細菌と密接に関連していることを示している。術後 3 日目までの胃ゾンデからの胃内菌検索では検索 16 症例中、全例が菌陽性となり、しかも酵母菌類以外は口腔内常在菌よりも腸内細菌群が多いことから術後の腸管麻痺が腸内細菌の変動に何らかの影響をおよぼすものと思われる。術前、胃、十二指腸内細菌と閉腹時腹腔内および創面菌との関係では検索 27 症例中、同一菌種を示したものは 4 例、14.8% と非常に低率である。これに反して、胆嚢および総胆管内胆汁細菌と閉腹時腹腔内および創面菌との関係では検索 17 症例中、同一菌種を示したものは 12 例、70.6% と胃、十二指腸内細菌との一致率に比して高い値を示している。次いで術前に投与した抗生剤が術中胆汁中胆汁内細菌に対してどのような感受性を示すが、2~3 の検討を加えた。すなわち胆石症 25 症例中、CEZ, CET を術前に使用して術中胆汁内細菌が陰性であったものは 5 症例、20%、

CBPC, IPABPC 使用例では 6 例、24% が菌陰性であった。一方、術前に抗生剤を使用しても術中胆汁内細菌が陽性であったものは 7 例認められたが内 6 例の胆汁内細菌が術前投与抗生剤に対する感受性が陰性であった。しかし術前に抗生剤を投与しなくても術中、胆汁内細菌が陰性の症例はいずれも胆嚢結石群で胆管炎症状に乏しく術前から胆道感染は全くなかったものと推測される。

138. 胆道感染における胆汁中 Anti-body-Coated Bacteria (ACB) 検出の意義

岩田滉一郎・小松 喬
深谷 一太・国井乙彦
東京大学医科学研究所内科

胆道感染症の診断に際し胆汁あるいは十二指腸液から分離された菌が原因菌であるか、常在菌あるいは混入菌で感染症とは関係のないものなのかしばしばその判断に迷う。我々は THOMAS 等の方法に準じ胆汁および十二指腸液中の ACB の検出を試み、その臨床的意義を検討した。

(方法) 対象は東大医科研内科および外科で得られた 53 例、72 検体である。検体の採取法は、MELTZER-LYON 法、PTC および PTCO, 手術時の胆嚢穿刺等でできるだけ無菌的に採取した。検体の一部は細菌学的検査に使用し残りを ACB 検査用とした。ACB 検査は尿における方法とほぼ同様であるが最初の遠心を 2,000~3,000 rpm で行い洗液はラベル血清との反応の前後にそれぞれ 5 回繰返した。判定は今回はいちおう各視野の Bacteria の 10% 以上に intensity (+) 以上の ACB が認められた場合を陽性とした。

(結果) ACB 検査と胆汁培養を同時に行った 69 検体のうち 23 検体が ACB 陽性でそのうち 18 検体が菌が分離された。一方、ACB 陰性 46 検体のうち 18 検体で菌が分離された。ACB test と臨床診断の相関をみるため発熱、上腹部痛、白血球数、肝機能検査等を取りあげ検討を行った。53 例中 ACB 陽性例は 18 例でそのうち発熱例は 14 例で ACB 陰性 35 例中の有熱例 14 例に比較し 5% 以下の危険率で有意差がみとめられた。上腹部痛や筋性防禦と ACB test とは相関はみとめられなかった。白血球増多例の割合は 1% 以下の危険率で有意に ACB 陽性群に多かった。肝機能異常群も同様であった。また菌の培養された 25 例における ACB test と発熱との関係を見ると 5% 以下の危険率で陽性例に発熱例の割合が多い。以上の臨床所見をもとにした臨床診断と ACB test の関係を見ると陽性例 18 例中 13 例が胆嚢炎、胆

管炎であり、一方、陰性例 35 例ではわずか 3 例で上記診断がつけられただけであった。ACB の immune globulin class の分類は 16 検体について行った。これではどの class も同程度の頻度でみとめられ IgG 12/16, IgA 14/16, IgM 12/16 であったがこれは尿路感染症における ACB と趣を異にする。またこの分類と臨床所見との間には一定の関係は認められなかった。今後症例を増して検討したい。

分離菌は従来のようにグラム陰性桿菌が大多数を占めている。とくに ACB 陽性例では 76% がグラム陰性桿菌であった。一方、ACB 陰性例のうち菌分離に成功した 13 例ではグラム陰性桿菌は 46% で *Staphylococcus*, *Candida* の多いのが目についた。この 13 例中 11 例は MELTZER-LYON 法による検体採取を行っており白血球増多例は 1 例もなく発熱例もわずか 3 例であった。このことから ACB 陰性で培養陽性の場合常在菌あるいは混入菌で病的意義が少いと判断するのは妥当と考える。しかし非特異蛍光、胆道感染における ACB 出現の機序、ACB 陽性培養陰性例の検討など解明されていない問題もあり、今後症例を重ねて検討したい。

139. 家兎における実験的胆嚢炎の研究 (第 4 報)

松垣啓司・花井拓美・石川 周
高岡哲郎・土井孝司・品川長夫
由良二郎

名古屋市第一外科

①実験目的：最近の外科的重症感染症の起原菌を見ると、従来から病原性を示さないと言われている弱毒菌の混合感染によるものが増加傾向にあり、大きな問題となっている。このため我々は、これら弱毒菌感染の背景因子を検索するため実験を行った。

②実験方法：体重 2 kg の白色家兎、雄の胆嚢底部に小切開を加え、各種菌液中に 3 時間静置した径約 1 mm の活性炭、数コを胆嚢内に入れ 2 日、7 日、12 日と、経時的に胆嚢穿刺を行い、胆汁中生菌数の変動、12 日後の胆嚢の病理学的変化について検討した。使用菌株は *E. coli*, *Klebsiella*, 弱毒菌として *Serratia marcescens*, *Ps. aeruginosa* の臨床分離保存株を使用した。

③実験結果：単独感染群では *E. coli*, *Klebsiella* 菌数は 2 日、7 日、12 日とも平均 10^6 /ml, *Serratia* 菌数は 10^7 /ml, *Ps. aeruginosa* 菌数は $10^8 \sim 10^7$ /ml であった。肉眼的に *E. coli*, *Klebsiella* 単独感染群は日数がたつにつれ炎症所見は強くなり、また一部に肝膿瘍の形成も見られた。しかし *Serratia*, *Ps. aeruginosa* 単独感

染群はそれに比べると軽度であった。

E. coli, *Serratia* 混合感染群は CEZ 治療 (200 mg/kg/日 10 日間) により *E. coli* 菌数は平均 10^8 /ml から 10^7 /ml, 10^6 /ml と減少する。また *Serratia* 菌数も平均 10^5 /ml から 10^4 /ml, 10^3 /ml と減少する。*Klebsiella*, *Ps. aeruginosa* 混合感染群は CEZ 治療により *Klebsiella* 菌数は平均 10^7 /ml から 10^6 /ml, 10^5 /ml と減少する。また *Ps. aeruginosa* 菌数も平均 10^8 /ml から 10^7 /ml と減少傾向を示す。

個体の抵抗力を減弱させる目的で Endoxan (15 mg/kg/回 3 回) 使用し同様の実験を行った。*E. coli*, *Serratia* 混合感染群は CEZ 治療により、*E. coli* 菌数は平均 10^8 /ml から 10^7 /ml と減少傾向にある。しかし *Serratia* 菌数は Endoxan を使用しない群に反して、平均 10^4 /ml から 10^5 /ml と増加傾向を示した。*Klebsiella*, *Ps. aeruginosa* 混合感染群は CEZ 治療により、*Klebsiella* 菌数は平均 10^8 /ml から、 10^7 /ml, 10^6 /ml と減少した。また *Ps. aeruginosa* 菌数は Endoxan を使用しない群に反して、平均 10^7 /ml から 10^8 /ml と増加傾向を示した。

④結論：弱毒菌混合感染時、弱毒菌は宿主の抵抗力が正常の時には主病原菌とはならない。しかし、抵抗力が減弱している時には主病原菌となり得ると考えられる。

140. Circulating Endotoxin の肝 Lysosome に対する障害と ^3H - Hydrocortisone の移行について

中山一誠・岩井重富・川辺隆道
大橋 満・村田郁夫・石山俊次
日本大学医学部第 3 外科学教室

Difco 社製 *E. coli*, Endotoxin 0127-B8 を使用した。使用動物は Sprague Dawley 系ラット、体重 180 ~ 200 g を用いた。性別は全て雄性ラットを使用した。Endotoxin は 5 mg/kg を尾静脈から静注した。肝ライソゾームについて、とくに Acid-phosphatase と Alkaliphosphatase について電顕組織化学的に検討した。Acid-phosphatase については BARK-ANDERSON 法に従い、Alkaliphosphatase に関しては、クエン酸鉛法にて行なった。

^3H -labeled Hydrocortisone の肝ライソゾームへの取り込みについては Dipping 法により Microautoradiography を作製した。

Acid-phosphatase の活性はコントロール群では円型あるいは多少ダ円型をしており、その中に Acid-phos-

phatase 活性が散在しているのに対して、Endotoxin 投与群では、ライソゾーム内の活性増加と、一部細胞質への遊出が認められた。一方、Alkali-phosphatase 活性に関しては、コントロール群では、グリソン翰血管内に活性が見られたのに対して、Endotoxin 投与群では、Kupffer 細胞内のライソゾームに活性が見られ、さらに類洞壁にも著明な活性が認められた。

³H-Hydrocortisone の取り込みについては肝ライソゾームばかりでなく、ミトコンドリアおよびマイクロボディにもその移行が認められた。

(141~143) 新 本 稔 (座長)

〈141〉 尿中への MMC の排出は計測していないこと、また血管内から MMC は出て、腫瘍組織内に入ることを他の実験でたしかめているとのことであった。また、necrosis におちいった部からの出血はあるかないかの間に対して 2 カ月後に腎摘した症例でも、そのような副作用はなかったということである。

〈142〉 Embolization を行ってから何日目に腎摘をするのかという問に対してはあまりおそくないほうがよいだろう、2 週間ぐらいがよいのではないかということであった。また、副作用（とくに疼痛）のために手術が早くなったという例はなかったということである。

〈143〉 質疑応答なし。

141. 各種臓器に対するマイクロカプセル化抗癌剤の動脈内注入法に関する実験的研究

根本良介・熊谷郁太郎・森 久
西本 正・加藤哲郎

秋田大学医学部泌尿器科

マイクロカプセル化抗癌剤の動脈内注入法は抗癌剤としての局所化学療法と塞栓物質としての腫瘍動脈塞栓術の 2 つの治療効果を目的としたものである。本学会では本法を腎臓、肝臓、骨盤臓器を対象とした薬剤動態と、腎動脈に用いた場合の塞栓効果について動物実験により検討した。

マイクロカプセル化マイトマイシン C (MMC-m. C.) は平均粒径 224 μm のエチルセルロース被膜内に 80% (w/w) の割合で MMC 原末を封入したもので生食に浮遊すれば血管造影用 Kifa red catheter を用いて目的とする臓器に注入できる。

1) 組織内濃度と末梢血濃度の測定：MMC-m. C. を雑種成犬の腎臓、骨盤内臓器、肝臓にそれぞれ注入し、末梢血中と組織内の MMC 濃度を測定した。肝臓に対する注入経路は脾静脈からカテーテルを挿入し門脈経路に

より行った。組織内濃度は注入後 4~5 時間後に摘出した組織ホモジネートから測定し、コントロールとして市販の注射用 MMC を用いた。なお注入量は腎臓、骨盤内臓器には 1 mg/kg、肝臓へは 2 mg/kg 用いた。

2) MMC-m. C. の塞栓効果：雑種成犬の片側腎に、イ) MMC-m. C., ロ) MMC を含まない blank capsule, ハ) blank capsule + 注射用 MMC, ニ) 生食水をそれぞれ腎動脈に挿入した血管カテーテルを経て注入した。注入 5 日後に腎摘し、病理組織および血管像から塞栓効果を検討した。

MMC-m. C. をそれぞれの臓器に注入したときの MMC の全身循環血中の生物学的活性はコントロールに比べ腎臓で 45%、肝臓で 35%、骨盤臓器で 48% といずれも低値を示した。組織内濃度の平均は腎臓で 0.035 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓で 0.03 $\mu\text{g/g}$ であった。骨盤臓器内は膀胱 0.12 $\mu\text{g/g}$ 、前立腺 0.12 $\mu\text{g/g}$ 、直腸 0.10 $\mu\text{g/g}$ で、コントロールではいずれの臓器からも MMC は検出されなかった。MMC-m. C. の塞栓効果は病理組織学的にも、血管造影にても各群の中で最も強く、カプセルによる物理的塞栓と MMC による cytotoxic な塞栓の相乗効果が認められた。

以上のように、MMC-m. C. の動脈内注入法は組織内で MMC 活性を長時間維持し、全身循環への MMC の流出を抑える局所化学療法の特性をもち、いっぽうではカプセルによる物理的塞栓効果と MMC による cytotoxic な塞栓効果による相乗で腫瘍動脈塞栓術としての効果が期待できた。

142. 腎腫瘍に対するトランスカテーテルエンボリゼーション

水戸部 勝幸
市社酒田病院泌尿器科

4 例の腎腫瘍患者に本法を施行した。臨床的な効果として、手術時間の短縮、血尿消失が著明であった。出血量は減少できなかった。

副作用として、全例発熱、一過性高血圧、一過性血中クレアチニン上昇、腹痛等を認めた。しかし重篤な結果にはいたらずに終わった。腹部腫瘍は手術拒否 2 例に於いて、4~5 週目に触知しなくなり、Echogram でも、縮小が明らかであった。

Embolization に際して、抗癌剤の意義は明らかではないが、閉塞腎における造影剤の消腿時間の遅延から想像して、腎内に高濃度残存することにより、より強く細胞を障害しうる可能性があると考えられる。

143. 抗癌剤胆道内投与法に関する 基礎的, 臨床的研究

棚田文雄・水野 勇・宮地洋二
奥村恪郎・由良二郎

名古屋市立大学第1外科学教室

胆道系悪性腫瘍は, 切除不能例が多く, 進行した閉塞性黄疸も加わり, 予後は極めて不良である。しかも抗癌剤の全身投与では, 腫瘍内への移行量は少なく, 薬剤の副作用も, 黄疸例では, 強く発現する。我々は胆道内に抗癌剤を投与して, 腫瘍に直接, 接触させ, 抗腫瘍効果の増大, さらに副作用の軽減を目的として, 基礎的, 臨床的に検討を加えた。抗癌剤胆道内投与による, 肝, 胆道系への影響を見るために 2 kg 家兎を使用し, Adriamycin 5 mg/kg/ml 総胆管内に注入し, 1 時間結紮後開放とした。投与後 24 時間, 1 週, 2 週後の肝機能を測定し, 同時に肝, 総胆管, 十二指腸の組織学的変化について検討した。

肝機能では, Adriamycin 投与群と生食コントロール群, 共に 24 時間値で軽度, 上昇するが 1 週後, 共に正常化していた。組織学的には投与後 1 週, 2 週の肝, 総胆管, 十二指腸のいずれも炎症, 変性等の所見はみられなかった。総胆管癌患者の無菌胆汁を用いて, 胆汁による Adriamycin の不活性化について検討した。37°C incubation 後, 3 時間までは活性を維持するが, 6 時間後から活性は低下した。Adriamycin 胆道内投与と静注投与における各組織への移行の比較を見るために ^3H -Adriamycin 20 μCi , 2.2 mg を胆道内投与, ならびに静注投与し 3 時間後の各組織内濃度を比較した。胆嚢, 総胆管等, 胆道系組織への移行は胆道内投与群のほうが, 静注群に比べ, はるかに高値を示すのに反して, 心臓内濃度は, 胆道内投与群のほうが極めて低い値を示した。このことは Adriamycin の最大の副作用である心毒性はほとんど無視し得るものであった。Adriamycin の腫瘍内移行を見るために 200 g ラットの総胆管末端部に吉田肉腫細胞 10^7 個 0.1 ml を移植し胆道悪性腫瘍の実験モデルとした。移植後 4 日で腫瘍は総胆管を巻き込み, 総胆管は完全に閉塞され, 拡張した。移植後 4 日目のラットを開腹し, 拡張した総胆管内に Adriamycin 5 mg/kg 0.1 ml 注入した群と同様のラットに下大静脈内に同量の Adriamycin を静注した群のそれぞれ投与後 5 分, 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間, 3 6 時間の血中濃度と腫瘍内濃度を比較した。投与後 1 時間の腫瘍内濃度は, 静注群では 10 $\mu\text{g/g}$ 以下となるが, 胆道内投与では, はるかに高く, 55 $\mu\text{g/g}$ を示した。血中濃度

では胆道内投与と静注投与では同様のパターンを示すが, 胆道内投与のほうが 5 分値で 5 分の 1 の低値を示した。閉塞性黄疸で来院した乳頭部癌 2 例, 総胆管癌 2 例に手術前 2 時間前に Adriamycin を外胆汁嚢から注入し, 各組織内濃度と血中濃度を測定した。最高血中濃度は 0.02 $\mu\text{g/ml}$ で胆嚢が最も高く, 総胆管, 腫瘍, リンパ節の順であった。Adriamycin 胆道内投与では, 肝胆通系への障害はほとんどなく, 腫瘍内への移行量も多いのに反して血中への移行は少なく副作用も激減し, 投与方法も容易で患者の苦痛もなく臨床的に有効な投与方法と考える。

144. L 1210 マウス白血病に対する N^4 - behenoyl (1- β -D-arabinofurano- nosyl)cytosine (BH-AC) の抗腫 瘍効果について

加藤武俊・太田和雄

愛知県がんセンター, 研, 化療

(目的) BH-AC は桜井等により合成された arabinofuranosyl cytosine (Ara-C) の N^4 -acyl 誘導体で, L 1210 白血病に対し高い抗腫瘍効果を示し, 化学療法係数が大きく, 投与計画に依存せず, 総投与量に依存し, cytidine deaminase による不活化を受けないなどの特長を持つと報告されている。そこで我々は L 1210 白血病を用いて腹腔内, 静脈内そして脳内移植に対する BH-AC の抗腫瘍効果および骨盤障害を Ara-C と比較検討した。

(方法) 18~22 g の BDF₁ マウスに L 1210 細胞を腹腔内移植では 100 万個/マウス, 静脈内, 脳内移植では 1 万個/マウス移植した。治療はいずれも移植 24 時間後から開始, 薬剤は腹腔内に投与した。効果判定は延命率にて行った。また骨髄障害は正常 BDF₁ マウス (雄) に BH-AC 50, 5 mg/kg/day または Ara-C 200, 20 mg/kg/day を 1 日 1 回連続 6 日間腹腔内に投与し, 末梢白血球数を計測し比較した。

(結果および考察) 腹腔内移植に対して移植 24 時間後から 1 日 1 回隔日 10 回投与では Ara-C は 50~400 mg/kg/day で延命率 63.6~172.7% と有効で, BH-AC は 10~80 mg/kg/day で延命率 91.2~564.4% 以上と著効を示した。さらに移植 24 時間後 1 回投与では Ara-C が 400 mg/kg でも延命率 19.0% と無効であったが, BH-AC は 50~400 mg/kg で延命率 57.1~321.4% 以上と著効を示し, Ara-C より著しく優れた。静脈内移植に対しても移植 24 時間後から 1 日 1 回隔日 10 回投与では Ara-C 100~400 mg/kg/day で延命率 50.0~

148.1% と有効で、AH-AC は 40~80 mg/kg/day で延命率 170.0~370.0% 以上と著効を示し、Ara-C より優れた。脳内移植に対しては移植 24 時間後から 1 日 1 回隔日 10 回投与では Ara-C は 100~400 mg/kg/day で延命率 79.1~230.2% と有効で、BH-AC も 40~80 mg/kg/day で延命率 163.6~121.8% と Ara-C とほぼ同程度の効果を認めた。

他方、骨髄障害を末梢血の白血球数の減少を指標として BH-AC の持続投与による影響を検討したところ Ara-C 200 mg/kg/day では白血球数、血小板数は対照の 50% 以下の減少を認めたが、抗腫瘍効果で勝る BH-AC の 50 mg/kg/day では白血球数、赤血球数でわずかに減少、すぐ回復し、骨髄障害は Ara-C に比べ少ないと思われる。

以上、BH-AC は難治性の system の L1210 白血病に対しても高い抗腫瘍効果を示し、骨髄障害が少ないことから臨床応用に示唆を与える成績と考える。

145. BH-AC と ara-C, Cyclo-C との L1210 白血病における効果の比較および各種代謝拮抗剤との併用効果について

杉原卓朗・町田 智・星野 章
安城更生病院内科, 化学療法科

(目的) ara-C の depot 型である N⁴-behenoyl (1-β-D-arabinofuranosyl) Cytosine (BH-AC) と、ara-C (CA), Cyclo-C(CC) の抗腫瘍効果の比較、さらに、BH-AC と各種制癌剤との併用を行い、CA のそれとの比較検討を行った。

(方法) マウス L1210 白血病細胞 10⁵ 個を BDF₁ マウス腹腔内へ移植し、24 時間後 day 1 に 1 回および各種投与スケジュールにより制癌剤を腹腔内に投与し ILS および 60 日生存率により効果を判定した。

(成績) BH-AC の単独投与では、day 1 の 1 回投与 400 mg/kg で、ILS 452.6% 以上、60 日生存 3/5、300 mg/kg で 571.1% 以上、60 日生存 3/5、200 mg/kg では、542.1% 以上、3/5 と著しい延命効果を認めた。化学療法係数 (CI) は 32 以上であった。CA day 1 の 1 回投与にては、2,000 mg/kg で ILS 89.5%, 1,500 mg/kg で 100%, 1,000 mg/kg は 68.4%, 以下 ILS 50% 以下で、CI は 10 前後であり、60 日生存は無く BH-AC に比較し非常に劣っていた。C-C は、2,000 mg/kg で ILS 102.6%, 1,500 mg/kg で 76.3%, 1,000 mg/kg 60.5%, 以下 ILS 50% 以下と低く、CI は 10 以上であり、60 日生存は認められず BH-AC に比し抗腫瘍効

果は劣っていた。day 1~day 5 の 5 日間連続投与においては、BH-AC では 100 mg/kg 投与で ILS 359.0% 以上、60 日生存 2/5、75 mg/kg で 589.7% 以上、5/4、50 mg/kg で 320.5% と著しい延命効果を認め、最少有効量は 5 mg/kg 以下でかなり低いところにあると思われる。CA では 80 mg/kg で 76.9%, 40 mg/kg 61.5% で以下 ILS は 50% 前後で BH-AC に比して劣っていた。CC でも 500 mg/kg で 266.7%, 250 mg で 130.8%, 100 mg/kg で 100% で BH-AC に比して劣っていた。次に、BH-AC および CA と各種代謝拮抗剤の day 1~day 5、5 日間連続併用実験では、BH-AC 10 mg/kg の day 1~day 5 投与で ILS 100.0%, CA 20 mg/kg で 68.4%, その他の各種代謝拮抗剤の Optimal dose での MTX, 6MP, 6TG, 5FU, CC の ILS はそれぞれ 100% 前後であり、これらの薬剤と BH-AC および CA と 1/2 量を day 1~day 5 まで併用した。BH-AC の併用では、全例相加効果であった。CA との併用では、6MP との併用で相加効果以上の効果が認められ、他は相加効果であった。BH-AC および CA と抗生物質、アルキル化剤等の各種薬剤との day 1、1 回投与の併用では、BH-AC+ADR で、ILS 669.2% 以上、60 日生存 5/5、BH-AC+NCS 210.3%, BH-AC+GANU 546.2% 以上、60 日生存 4/5、BH-AC+DCNU 556.4% 以上、4/5 と秀れた成績を示した。CA との併用では、CA+MMC が ILS 564.1% 以上、4/5 を示した以外、BH-AC とほぼ同様の結果が得られ、BH-AC は、各種制癌剤との併用においても、CA と比較し、優るとも劣らない薬剤であると思われる。

146. BH-AC(N⁴-behenoyl(1-β-D arabinofuranosyl) cytosine) 単独投与による急性白血病的治療効果および固型腫瘍における 5 日間連続投与による副作用について

小原寛治・神谷 修・杉原卓朗
道家義和・西塚陽子・星野 章

安城更生病院内科, 血液科, 化学療法科

BH-AC は Ara-C の Depot 型と考えられ、難水性脂溶性であり、*in vitro* では Cytidine diaminase に対し抵抗性の DNA 合成阻害剤である。我々は BH-AC の phase II-III study として、単独投与により急性白血病に良好な結果を得たので報告した。また固型腫瘍に対する phase I study の一端として、短期連続使用により、その副作用を検討し報告した。

急性白血病に対して、100~200 mg を 1 日 1~2 回点

滴静注を10日間持続し、その後数日間の休薬後5日間を用いる方法によった。

使用例6例の年齢は16~69才(平均53才)であり、病型はAML 4例, ALL および EL 各1例であった。CR 3例(AML 2, ALL 1), PR 1例(AML), 無効2例(AML, EL)であった。CR例でのBH-ACの寛解までの使用量は4,400~6,000 mgであった。無効例はトトロラストによると思われるAML例およびDCMP前治療不完全寛解のELであった。有効例は白血球数4,000~80,000/cm³の初回治療例であった。CR 3例の血液学的経過を見ると、網赤血球は6~8日で消失し、投与終了後20日前後に分利が認められた。血小板は治療開始後平均23日でnadiaとなり、その回復には約10日を要した。顆粒球のnadiaは血小板からほぼ10日余り遅れて出現し、1,000以上への回復には治療開始から40日を要した。骨髄は治療後15日前後がnadiaとなり、CRに入るまで50日近くを要した。本剤によると思われる副作用はとくに認めなかった。BH-AC単独投与によって寛解が得られたことは、本剤が白血病治療剤として極めて有望な薬剤であることを示唆している。

固型腫瘍への応用として、副作用を検討した。胃癌・皮膚癌・甲状腺癌・腎癌および不明の扁平上皮癌の6例に対し、4~12 mg/kgの5日間連続投与を行い、副作用として次の結果を得た。白血球数・血小板数は10 mg/kg以上では各々2,000以下、10万以下となり10 mg/kg以上では骨髄障害は必発と考えられる。1例に一過性のアルカリフォスファターゼの上昇が見られた以外に肝機能障害はなく、腎・心・肺に異常なし。38°C代の一過性発熱が3/6に認められ、発疹が1例に見られた以外に重篤な副作用は骨髄障害だけであった。

(結論)

1. BH-ACは白血病治療剤として有望であり、単独投与により3/6に完全寛解が得られた。
2. 5日間連続投与により10 mg/kg以上では骨髄抑制が強く見られる。その他の副作用は一過性であり、重篤なものはなかった。

(144~146) 星野章(座長)

Behenoyl-Ara C (BH-AC)は1回投与連続投与、ip-ip, iv-iv, ip-icのいずれの投与方法においてもAra-C, Cyclo-Cよりすぐれた効果を示すことが、演者らの報告によって示された。

これらの結果に対し、京大中村徹雄からBH-ACはdeaminase活性の高い白血病の細胞、血漿により不活化されず、deaminase耐性を示しこのdeaminase耐性の現象はCyclo-Cと同様であり、*in vivo*においては体内に永く滞留しており徐々に放出される。またBH-

ACの形のままで細胞内に取り込まれ、徐々にAra-Cを排出するとの追加発表があった。

Behenoyl-Ara Cの臨床成績について白血病治療において、成人の急性骨髄性白血病に対してすぐれた寛解効果を示し、発熱、食欲不振等の副作用が少ないことが報告された。癌研化療センター名倉英一先生からBH-ACはAra-Cに比してその寛解効果、白血病細胞の減少速度はどうかの質問があり、BH-ACはAra-Cに比して白血病細胞減少速度はAra-Cより遅いように思われるが、単独投与の寛解率はAra-Cより高いように思われ、Ara-Cよりも使い易いとの印象があると答えられた。

また座長 星野はBH-AC研究会での全日本における最近の成績では数十例の急性白血病におけるBH-AC単独投与の寛解率は約38%であり、Ara-Cとのそれより高いと思われると追加があり、BHACは白血病治療において有効なすぐれた薬剤であろうとの結論がなされた。

147. Lewis lung carcinoma を用いた ifosfamide およびそれを導入した多剤併用療法の検討

村上直樹・大熨泰亮・田中通久

三戸敏正・木村郁郎

岡山大学第2内科

(目的) cyclophosphamide(CPA)の誘導体のひとつであるifosfamide(IFA)は、われわれの臨床試験ではいくつかの腫瘍に対し有効であったが、CPAとの比較において効果的であるか否かは結論ができなかった。そこで、Lewis lung carcinomaを用いて両者の効果を比較するとともに、nitrosoureaあるいは*cis*-platinumとの併用についても検討した。

(方法) 動物は8~10週令のBDF₁雄性マウスを用いた。tumorは細切の上、浮遊細胞とし、生細胞10⁶個を大腿筋肉内に移植した。1回投与はday 7に、分割投与はday 7から5日間腹腔内に投与した。

(成績) 本腫瘍のCPAとIFA1回投与のoptimal dose(OD)をみると、CPA 300 mg/kgで% ILS 125, IFA 600 mg/kgで104と両薬剤間に差は認められなかった。また5日間投与ではCPA 100 mg/kgでは% ILS >137, IFA 200 mg/kgでは>142と両薬剤に差はなかった。しかし1回投与に比べて薬剤の総投与量を増すことが可能で、% ILSの若干の改善があった。次に水溶性のnitrosourea剤であるACNUのODは60 mg/kgで% ILS 50であり、BCNUのOD 45 mg/kgの% ILS 25に比べて効果的であった。次にCPA 250 mg/kgまたはIFA 500 mg/kgにACNUのODの1/3量である

20 mg/kg を併用したところ、CPA と ACNU の併用では % ILS >164 に比べ、IFA と ACNU の併用で >204 と若干すぐれていた。次に ACNU 20 mg/kg に種々の量の IFA を併用してみたところ、IFA 400 mg/kg との併用では % ILS >192 で、60% が cure した。同じ実験における平均腫瘍径の経時的推移をみると、併用群に明らかな寛解期間の延長が認められた。また CPA 150 mg/kg, ACNU 40 mg/kg の単独投与あるいは両者併用における白血球数の推移をみると、いずれの群においても、day 4 あたりに最低値があり、day 8 あたりで回復した。次に骨髄毒性が乏しいといわれている cis-platinum との併用について検討を加えた。IFA 500 mg/kg と ACNU 20 mg/kg 併用群で 80% が治癒したが、これに cis-platinum の併用量を増すにつれ毒性が出現し、GOLDIN らが L 1210 で認めたような併用効果は Lewis lung carcinoma の系では認められなかった。IFA あるいは ACNU の minimum effective dose に本剤を加え、その併用効果を検討してみる予定である。

(まとめ) Lewis lung carcinoma を用い、臨床条件に近い established tumor に対し、IFA, CPA あるいはそれを中心とする多剤併用療法の効果を検討した。CPA の誘導体である IFA と CPA の効果の比較では、この系においては 1 回投与においても、分割投与においても IFA の有用性は認められなかった。次にこれらと ACNU との併用を行ったところ、ともに著明な併用効果が認められ、今後臨床において検討する価値があらうかと思われた。

148. 悪性リンパ腫に対する多剤併用療法；寛解期間、生存期間からの評価

佐藤方春・西原龍司・林 恭一
岡 暁・中田安成・大野泰亮
木村郁郎

岡山大学第 2 内科

(対象と方法) 教室で 1972 年以降に取り扱った進展期の Hodgkin 病および diffuse non-Hodgkin lymphoma を対象に多剤併用療法の成績を総括した。治療法としては、初回例に対しては、vincristine (VCR) 0.025 mg/kg, day 1; bleomycine (BLM) 0.3 mg/kg, day 2; cyclophosphamide (CPA) 8 mg/kg, day 3; prednisolone (PS) 1 mg/kg, day 1~7, 投与を毎週くりかえす BVCP 療法と、VCR 0.03 mg/kg, day 1; BLM 0.3 mg/kg, day 1; CPA 8 mg/kg, day 1~5; PS 1 mg/kg, day 1~5; 投与を 2 週ごとにくりかえす BCOP 療法を行なった。またこれらの初回治療法、あるいは他治

療法によって完全寛解に導入できなかった症例および再発例の計 41 例に対し、adriamycin (ADM) を導入した AVIP 療法を試みた。AVIP 療法の投与法は、ADM 0.5 mg/kg, day 1; VCR 0.025 mg/kg, day 1; ifosfamide (IFA) 25 mg/kg, day 1; PS 1 mg/kg, day 1~7; を毎週くりかえす方法 (regimen I) と、ADM 1.2 mg/kg, day 1; VCR 0.03 mg/kg, day 1; IFA 50 mg/kg, day 1; PS 1 mg/kg, day 1~5; を 3 週ごとにくりかえす方法 (regimen II) の 2 通りを行なった。

(結果) 初回治療例に対する効果は Hodgkin 病細網肉腫について BVCP, BCOP 療法間に明瞭な差はないため、両者を総合してのべる。完全寛解率は Hodgkin 病 67% (10/15), 細網肉腫 70% (19/27) と満足すべき成績であったが、リンパ肉腫では 25% (2/8) とその効果は乏しかった。完全寛解期間は Hodgkin 病で 3~65 カ月以上、中央値 11 カ月、細網肉腫 2.5~56 カ月以上、中央値 8 カ月、また III 期以上の生存期間は Hodgkin 病 2.5~67 カ月以上、中央値 27.5 カ月以上、細網肉腫ではそれぞれ 3~55 カ月以上、18.5 カ月以上であった。AVIP 療法の完全寛解率は、Hodgkin 病 56% (4/7), 細網肉腫 39% (9/23), リンパ肉腫 27% (3/11), 完全寛解期間は Hodgkin 病で 2~43 カ月以上、中央値 9 カ月以上、細網肉腫で 2.5~44 カ月以上、中央値 4 カ月以上、リンパ肉腫で 2.5~8 カ月、中央値 4 カ月であった。AVIP 療法開始後の生存期間は Hodgkin 病では 2.5~45 カ月以上、中央値 14 カ月以上、細網肉腫では 2~45 カ月以上、中央値 7 カ月以上、リンパ肉腫では 1~20 カ月、中央値 6.5 カ月であった。1976 年 1 月までの症例で、3 年以上 follow up し得た 25 例の中、3 年以上の完全寛解を維持し得た症例が 7 例あるが、これらの症例はいずれも BVCP, BCOP, AVIP による強化治療が行なわれており、すべての治療中止後 27 カ月から 55 カ月間の follow up で全例再発をみていない。

(結論) BVCP, BCOP 療法は進展期 Hodgkin 病および細網肉腫に有効であったが、リンパ肉腫に対する効果は比較的乏しかった。AVIP 療法は他治療不応例あるいは再発例にも効果的であることから、とくに non-Hodgkin リンパ腫に対して初回療法として用い得る併用療法と考えられた。

149. 悪性黒色腫・肉腫に対する DTIC を含む併用療法の臨床治験

井上雄弘・稲垣治郎・堀越 昇・名倉英一
上岡 博・室崎志朗・小林 直・藤本修一
小川一誠・斎藤達雄

癌研化学療法科兼癌化学療法センター臨床部

(目的) 悪性黒色腫およびその他の肉腫に対して新抗癌剤 DTIC [5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)-imidazole-4-carboxamide] を含む併用療法をおこなったのでその結果を報告する。DTIC はその作用機序の詳細は不明であるが、RNA および蛋白合成を DNA 合成に比して強く阻害し、cell cycle nonspecific なアルキル化剤であると考えられている。

(成績)

1) 悪性黒色腫 7例に対して DTIC 200 mg/m² 5日間連続、点滴で静注、ACNU 100 mg/m² を第1日目に同時に点滴静注し、これを6ないし8週ごとにくりかえした。全例評価可能で PR 2例(初回治療例) MR 3例、Progression 2例であった。効果のあった2例はそれぞれ肺および腹部腫瘍の50%以上の縮少を認めた。嘔気、嘔吐等の胃腸症状は全例に認められたが多くは第1日目に最も甚だしく、以後は慣れる現象がみられた。1例に GOT 3,460 mu/ml, GPT 1,365 mu/ml の肝機能障害が認められたが、1カ月後には正常に復した。血液毒性としては白血球減少は2相性で3週と5週後に減少し、6週には回復傾向がみられた。血小板減少の nadir は4週であり回復は急速である。

2) 悪性黒色腫以外の肉腫～胎児性および成人の横紋筋肉腫、胃平滑筋肉腫の肝転移、前立腺の Mesonephrosarcoma、悪性胸腺腫の各1例、計5例に対して DTIC 200 mg/m² 5日間連続、点滴静注、Adriamycin 40 mg/m² と Cyclophosphamide 500 mg/m² をともに第1日目に点滴静注しこれを3週ごとにくりかえした。全例評価可能で PR 1例、MR 1例、Stable 2例、Progression 1例であった。PR 例は Mesonephrosarcoma の1例で、巨大な肝腫脹が3コース終了時全く触知されなくなり(肺病巣は判定不能)、効果は2カ月間持続した。血液毒性では血小板は1週後、白血球は2週後に nadir になるが回復は早く3週ごとの治療が可能であった。脱毛が全例に認められた。

(考察および結論) DTIC は腫瘍スペクトラムの比較的狭い薬剤であるが、悪性黒色腫・軟部肉腫に対しては最も有効な薬剤である。主な毒性は胃腸障害、肝障害、骨盤抑制作用、脱毛等の皮膚障害、インフルエンザ様症

状等である。我々の症例では嘔気・嘔吐は投与第1日目に最も強く、次第に減少する特異な傾向を示し十分に耐えられた。また肝障害は注意すべきであるが一過性であった。骨髄抑制、脱毛は軽度から中等度である。よって DTIC 200 mg/m² 5日間は投与可能な量であり、本邦の症例と欧米の症例間の毒性の差は比較的少ないとの印象である。今後症例を重ねて DTIC を軸とする有用な併用療法を確立したい。

(DTIC は米国 NCI の contract NOI-CM-22054 により供給されたことを感謝し、また本研究の費用の一部は厚生省がん研究助成金 52-13, 53-5 により援助されたことを感謝します。)

150. 尿路性器癌に対する NEO 療法

松本 恵一

国立がんセンター

(目的) 尿路性器癌の進行症例の治療上有用性のある化学療法がない現在、Neocarzinostatin (NCS) の膀胱、腎に高い分布をみる事が知られているため、NCS を取入れた多剤併用化学療法を主として膀胱癌に施行し、さらに腎盂癌、腎癌、前立腺癌などにも応用し臨床効果を検討する。

(対象および方法) T3以上の膀胱癌、Stage IVの腎盂癌、Stage IVの腎癌、前立腺癌を対象とし、NCS 1,000 U, Endoxan 300~500 mg, Oncovin 0.5 mg (NEO 療法) を週1回点滴静注する。なお、MDS、ウロキナーゼ、非特異的免疫療法剤の併用を行なった。

(結果)

1) 膀胱癌

13例の進行膀胱癌に本療法を行い、長期 control できた症例が2例、疼痛消失2例、腫瘍による水腎の著明改善2例、肺転移巣の消失1例などの効果がみられた。副作用は白血球減少1例、貧血4例、悪心、蕁麻疹が各1例にみられた。死亡は5例、うち癌死2例であった。投与回数は8回から26回までで、ほとんどの症例が10回以上連続可能であった。

2) 腎盂癌

症例は2例である。1例は後腹膜腫瘍の縮小が認められた。1例は無効であった。副作用は悪心、全身倦怠感などの自覚症状を呈したが、諸検査所見からは特記すべきものはみられなかった。

3) 腎癌

症例は2例である。全例改善を示す所見は得られなかった。1例は癌死した。副作用は造血管傷害が認められた。

4) 前立腺癌

Stage D の 4 例, Stage C 2 例, Stage B 1 例, 計 7 例に施行した。Stage B の症例では治療後生検で癌巣を証明し得なかったことは、少なくとも原発巣がかなり縮小したことを裏付けるものと考えられる。生検で Grade II ~ A までの組織学的効果を示したものの 3 例, 疼痛消失 3 例, 水腎の著明な改善 1 例が認められた。副作用としては、悪心、白血球減少などがみられた。

(考按) 一般に行われている多剤併用法に比して本法は個々の投与薬剤量が非常に少量であることが特徴であり、しかも効果を認めることができた。多くの症例が連続長期間の治療が可能であると同時に、化学療法の宿命である造血障害も軽度であったことは特筆すべきよこびである。従って、本療法は寛解導入と維持療法を兼ねた治療法といえるように思われる。

(結語) NCS を base とした多剤併用化学療法は尿路癌、とくに膀胱移行上皮癌に対する有効性、前立腺癌にも効果を示すことが認められた。

151. 家兎ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する研究

(第 7 報)

数種のセファロスポリン系抗生剤の髄液中濃度半減期および髄液中移行量について

森川嘉郎・春田恒和

藤原 徹・小林 裕

神戸市立中央市民病院小児科

(目的) 化膿性髄膜炎の治療においては髄液中抗生剤濃度が起炎菌の MIC を十分に越え、しかもその時間が長いことが重要であると思われる。本実験ではこの点を明らかにするため Cephalothin (CET), Cephacetrile (CEC), Cephaloridine (CER), Cefuroxime (CXM), T-1551, HR 756 以上 6 剤のセファロスポリン系抗生剤について家兎化膿性髄膜炎において髄液中濃度半減期および髄液中、血中濃度曲線下面積 (AUC) から髄液中移行率を算出し、これらの薬剤の髄液中移行に関する検討を行った。

(方法) 白色健常家兎の大槽内に黒色ブ菌 (209 P 株) 10^8 /ml 浮遊液 0.5 ml を注入し、24 時間後に実験に供した。各抗生剤を 100 mg/kg one shot 静注し同一個体から 15 分毎に髄液、血液を 3 時間まで採取し、濃度測定した。測定法はディスク法である。検定菌として CET, CEC, CER, CXM では *B. subtilis*, HR 756, T-1551 では *M. luteus* を使用し、標準曲線には CXM では pH 6.0, 他の 5 剤では pH 7.0 の磷酸緩衝液を使用

した。血中、髄液中濃度半減期は最小二乗法で求め、髄液中移行率は AUC csf と AUC serum の比から求めた。

(結果および考察) 上述の 6 剤に昨年の本学会で発表した臨床で効果も認められている Ampicillin (ABPC) と Cefazolin (CEZ) を加えた成績は次のとおりである。血中、髄液中濃度半減期および髄液中濃度半減期と血中濃度半減期の比は CET: 14 分, 20 分, 1.4; CEC: 21 分, 51 分, 2.4; CER: 42 分, 70 分, 1.7; CXM: 23 分, 43 分, 1.9; HR 756: 29 分, 48 分, 1.7; T-1551: 46 分, 62 分, 1.3; CEZ: 43 分, 116 分, 2.7; ABPC: 25 分, 52 分, 2.1 であった。最高髄液中濃度とその時間は CET: 2.75 μ g/ml, 15 分; CEC: 14.86 μ g/ml, 15 分; CER: 21.3 μ g/ml, 30 分; CXM: 22.9 μ g/ml, 15 分; HR 756: 6.09 μ g/ml, 30 分; T-1551: 14.86 μ g/ml, 15 分; CEZ: 9.2 μ g/ml, 45 分; ABPC: 4.45 μ g/ml, 30 分であった。投与後 2 時間までの髄液中移行率は CET: 3.3%; CEC: 19.9%; CER: 17.0%; CXM: 19.6%; HR 756: 11.7%; T-1551: 17.4%; CEZ: 7.3%; ABPC: 16.8% であった。化膿性髄膜炎では通常極端に高い髄液中濃度は得られないので有効髄液中濃度が維持される時間は髄液中濃度半減期に左右されやすく、髄液中移行を評価するに当っては最高髄液中濃度あるいは髄液中移行率よりむしろ髄液、血中濃度半減期比が重要と思われる。この点から ABPC, CEZ の他に CEC, CER, CXM, HR 756 もかなり有望な薬剤と考えられた。また対象とする菌の MIC が非常に低い HR 756, T-1551 の場合には T-1551 のように髄液、血中濃度半減期比が小さくても MIC 上の髄液 AUC が大きくなることが期待できるのでこの 2 剤もすぐれていると考えられた。しかし CET は本実験における指標のすべてが劣っており、また CER は指標は比較的すぐれてはいるが、腎毒性の面で大量長期投与を要する化膿性髄膜炎の治療には不適である。

152. 家兎ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する研究 (第 8 報)

アミノ配糖体抗生剤の髄液内動態について

春田恒和・森川嘉郎

藤原 徹・小林 裕

神戸市立中央市民病院小児科

(目的) アミノ配糖体は髄液中移行が不良で全身投与だけでは有効髄液中濃度を得にくいといわれている。しかし髄腔内注入を併用するとしても、全身投与でより良

く移行するものを選べば、より良い臨床効果をあげることができ、あるいは髄腔内注入量を減量できるのではないかと考えられる。このような見地から各種アミノ配糖体の全身投与時の髄液中移行および髄液内動態について検討した。

(方法) 髄膜炎家兎は既報のように作製し、アミノ配糖体各 5 mg/kg 筋注後 30 分毎に 2 時間まで同一個体から連続して血液、髄液を採取した。さらに髄液内動態を知る目的で同量筋注後 30 分毎に 3 時間まで以後 1 時間毎に 6 時間まで検体を採取し、半減期および曲線下面積(AUC)を算出した。濃度測定は HIA (pH 8.0) を培地とし、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper disc 法を用い、標準曲線は 1/15 M pH 8.0 PBS 稀釈により作製した。

(結果および考察) 2 時間までの実験で得られた結果は各時間血中濃度、髄液中濃度($\mu\text{g/ml}$)、髄液血清比百分率(%)は以下のとおりである。AMK: 1/2 時間 10.7, 0.87, 8.1, 1 時間 8.5, 0.98, 11.5, 1 $\frac{1}{2}$ 時間 5.8, 0.65, 11.2, 2 時間 4.0, 0.50, 12.5, GM: 1/2 時間 11.8, 0.80, 6.8, 1 時間 12.2, 1.40, 11.5, 1 $\frac{1}{2}$ 時間 8.7, 1.66, 19.1, 2 時間 4.7, 1.77, 37.7, TOB: 1/2 時間 19.6, 1.37, 7.0, 1 時間 13.4, 1.97, 14.7, 1 $\frac{1}{2}$ 時間 9.6, 1.91, 19.9, 2 時間 6.3, 1.95, 31.0, DKB: 1/2 時間 16.4, 0.24, 1.5, 1 時間 12.1, 1.15, 9.5, 1 $\frac{1}{2}$ 時間 8.7, 1.16, 13.3, 2 時間 7.6, 1.16, 15.3, Sisomicin: 1/2 時間 12.6, 0.80, 6.3, 1 時間 11.4, 1.28, 11.2, 1 $\frac{1}{2}$ 時間 9.4, 1.61, 17.1, 2 時間 6.4, 1.43, 22.3, KM: 1/2 時間 14.0, ND(not detected), 0, 1 時間 7.5, ND, 0, 1 $\frac{1}{2}$ 時間 5.1, ND, 0, 2 時間 3.8, ND, 0。以上の結果から、KM を除く 5 剤の中で、AMK は明らかに劣っていたが、他の 4 剤の優劣はつけ難かった。次に 6 時間までの実験で得られた結果は、最高血中濃度、最高髄液中濃度($\mu\text{g/ml}$)、とその時間(分)、血中濃度半減期(分)、髄液中濃度半減期(分)、AVC 髄液血清比百分率(6 時間までの%)の順に以下のとおりである。GM: 13.2, 1.17, 120, 77.6, 236.4, 21.4, AMK: 16.2, 0.42, 60, 50.4, 68.5, 4.3, TOB: 27.3, 2.25, 90, 57.7, 103.3, 14.5, DKB: 17.0, 1.26, 90, 70.0, 132.1, 14.5, Sisomicin: 18.8, 3.08, 60, 64.1, 86.0, 23.8。髄液最高濃度の順位が 2 時間までの結果と一部異なっているが、これは Sisomicin 群の中で極端に高値を示した個体があったためと解釈される。以上の結果から、AMK は 2 時間までの結果と同様に劣っていた。GM, TOB, DKB, Sisomicin はそれぞれに優れた特徴がみられ、この 4 剤間ではやはり優劣をつけ難かった。いづれにしても本実験における血中濃度は臨床上毒性の面

から最大限あるいはそれを越えた濃度であるにもかかわらず、髄液中濃度は 2 $\mu\text{g/ml}$ 前後以下であり、アミノ配糖体の使用対象となるグラム陰性桿菌に対しては、全身投与だけでは充分でなく、髄腔内投与が必要と考えられた。

153. アラビノシルチミンのマウス-ヘルペス性脳炎に対する治療効果

町田治彦・市川雅常

国中 明・吉野 宏

ヤマサ醤油

アラビノシルチミン(以下アラ T)の *in vitro* での抗ヘルペスウイルス(以下 HSV)活性はアラ A や IDU のそれよりも強く、宿主細胞として用いたヒト胎児肺由来 2 倍体細胞に対する増殖抑制活性は著しく弱い(Antimicrob. Agents & Chemoth. 印刷中)。今回、*in vivo* の抗ウイルス活性の検定として HSV 脳内接種マウスでの脳炎に対する治療効果を他剤と比較し、さらに投与方法についても検討した。また投与後の血中濃度および毒性についても調べた。

① i. c. 投与では 10 mg/kg でアラ T は死亡率の減少がみられ、アラ AMP 2.5 mg/kg, アラ C 10 mg/kg とともに有効だった。IDU 5 mg/kg は無効だった。(感染当日から 3 日間投与)。

② 感染後 4 時間から 12 時間毎、9 回 i. p. 投与ではアラ T 100 mg/kg, アラ AMP 50 mg/kg は死亡率の減少および/または平均生存日数(21 日以内に死亡したマウスについてだけ計算)の増加がみられたが、IDU, アラ C はいずれの投与量でも無効だった。

③ 12 時間毎、100 mg/kg のアラ T の i. p. 投与の回数を変えた実験では、5 回(治療期間として 2.5 日間)以上の投与で有効で、3 回では無効だった。一方、感染後 12 時間に 1 回 i. p. 投与した場合、アラ T 800 mg/kg で延命効果を示し、1,600, 3,200 mg/kg では延命効果と死亡率減少の両方がみられた。

④ アラ T の i. p. 投与での最少有効量は、40 mg/kg \times 2/日 \times 4.5 および、60 mg/kg \times 2/日 \times 2.5 で総投与量は各々 360, 300 mg/kg だった。

⑤ 320, 3200 LD₅₀ と感染量を増した場合、アラ T i. p. 投与により死亡率の低下はみられなかったが、著しい延命効果がみられ、200 mg/kg \times 2/日処理群の平均生存日数は対照群のそれの約 2 倍であった。

⑥ 200 mg/kg のアラ T の i. p. 投与後の血中濃度は、15 分後 185 $\mu\text{g/ml}$ と高い値を示した後、急減し、8 時間後では約 1 $\mu\text{g/ml}$ だった。半減期は 0 ~ 4 時間で 40

分、4～8時間で180分だった。一方、尿中へは約83%が4時間以内にアラTのまま排泄されたが、12時以降も微量の排泄を認めた。

⑦アラTの急性毒性はi.p.投与で $>10\text{g/kg}$ 、s.c.投与では雄 7.5g/kg 、雌 $>10\text{g/kg}$ だった。副作用としては大量投与群で体重減少と、雄では胸腺萎縮が観察されたが、その他には顕著なものはなかった。また $1\text{g/kg} \times 2/\text{日} \times 9$ では毒性は認められず、 2g/kg では約半数が死亡した。HSVに対する最少有効量と LD_{10} の比(治療係数)は9回投与では >25 、1回投与では9.4と高い値が算出された。

以上の結果から、アラTはマウスのHSV-脳炎に対し著しい治療効果を示し、毒性も極めて低いので新しい抗ウイルス剤として発展する可能性が大きい。今後、臨床に近い感染モデル実験系で効果を確認し、薬効を拡大したいと考えている。

154. 新セファロスポリン系製剤 Cefuroxime 小児科領域における基礎的臨床的研究

平間裕一・岩崎章宜・鈴木博之
中沢進一・成田章・新納憲司
佐藤肇・中沢進

都立荏原病院・昭和大学小児科

近岡秀次郎

総合高津中央病院小児科

岡秀

田園調布中央病院小児科

Cefuroximeはgram negative bacteriaによって産生される殆ど β -lactamaseからの破壊に対して、非常に安定性を誇る新しい半合成セファロスポリン系製剤である。今回、我々はこの新しいセファロスポリン系製剤であるCefuroximeが小児科領域に有用なものかどうかを検討したので報告する。

抗菌力については、各種セファロスポリン系製剤に対する最近分離した170株のA群溶連菌についての感受性分布と比較すると、本剤が全株 $0.025\mu\text{g/ml}$ 以下のMICであり、penicillin Gに匹敵するものであった。

薬力学的な検討については、one shot 静注と点滴静注における血中濃度と尿中回収率について述べる。 750mg (30mg/kg)のone shot 静注による2例では30分で $30\sim 40\mu\text{g/ml}$ 、1hrで $9.2\sim 10.1$ 、2hrsで $5.2\sim 5.4$ 、4hrsで $0.78\sim 1.4$ 、6hrsで $0.21\sim 0.74\mu\text{g/ml}$ であった。0～6hrsまでの尿中回収率は $61.3\sim 96\%$ で

ある。血中半減期は平均して1.02hrsであった。60分ならびに70分点滴静注例では $25\sim 50\text{mg/kg}$ を対象にした血中濃度および尿中回収率であるが、 25mg/kg の70分点滴例をみると先に述べたone shot 静注の血中濃度に類似した血中濃度の消長を呈した。血中半減期は60分例で0.65hrsで、70分例では0.7hrsであった。

one shot 静注および点滴静注による臨床成績では腺窩性扁桃炎、急性気管支炎、急性肺炎、膿胸、急性尿路感染症、腹膜炎、細菌性発疹症をしてサルモネラ感染症の48例に使用した結果をまとめてみた。

この成績から臨床的には46例に有効以上の評価を得、細菌学的には20例中の17例(85%)に有効以上という高率の結果であった。この臨床症例中興味のある膿胸とサルモネラ感染症について臨床経過を中心に説明を加えた。

以上の各種小児科領域で使用したCefuroxime連続投与についての使用前と後におけるGOT、GPT、BUNそしてAL-Pについての検査値をみたが、特別な異常値を呈したものはなかった。

(結論) Cefuroximeを新生児・未熟児を除いた小児科領域の各種感染症に使用してみたわけであるが、比較的高い血中濃度と比較的長い血中半減期が得られ、さらに0～6hrsまでの尿中回収率が高率で副作用が殆んどみられなかった観点から判断して使用しやすいし、かつ有効な抗生物質との印象を受けた。新生児・未熟児に関してはこれからの検討が必要であることを強調しておく。

155. 小児科領域における Ampicillin-Cloxacillin 等量配合剤の点滴静注投与に関する検討

佐藤肇・平間裕一・成田章

都立荏原病院小児科

近岡秀次郎・中沢進

昭大小児科・総合高津中央病院小児科

従来筋注用として球桿菌混合感染症の治療に使用され有効であった合成PC Ampicillin(ABPC)とCloxacillin(MCIPC)等量配合剤は両薬剤による協力、相乗作用により強力な抗菌作用をもつことが予想され、今回小児科領域において点滴またはone shot 静注時の基礎的研究の一部として両剤の血中濃度の分離定量、使用法と臨床効果、連続静注時の肝腎機能に及ぼす影響等を検討し報告した。

(血中濃度)

a) 配合剤 100mg/kg を1時間点滴静注時の血中濃度の平均(6例)値は点滴終了時がもっとも高くMCI-

PCでは30分31, 1時間終了時150.5, 後1時間50, 後3時間9.1 μ g/mlでABPCでは各々22.7, 98.1, 36.1, 6.6 μ g/mlであった。

d) 配合剤50 mg/kgを1時間点滴静注時の血中濃度はaに比べ約半分のレベルでやはり点滴終了時がもっとも高くMCIPCでは30分42.7, 1時間終了時44.1, 後1時間18.5, 後3時間1.4 μ g/mlでABPCでは各々26.4, 31.7, 7.62, 0.7 μ g/mlであり、いずれもMCIPCの方がABPCに比べ高値を示した。

(臨床成績) 膿窩性扁桃炎5例, 急性気管支炎7例, 気管支肺炎10例, 急性頸部淋巴節炎2例, プ菌性発疹症, サルモネラ下痢症, 化膿性髄膜炎各1例, 計27例の1カ月~18年までの小児に1回150~2,000 mg 1日2~4回, 3~46日投与で著効17例, 有効8例, やや有効1例, 無効1例の良い成績をおさめた。とくに2年7カ月小児の重症肺炎(気胸, 無気肺併発)では1回量500 mg 1日3回点滴静注で10日目にはほとんど軽快している。また18年の *Strepto. pneumoniae* による化膿性髄膜炎例では, 1回2,000 mg 1日4回の点滴静注で46日間, 計260g投与で, とくに副作用の発現もなく軽快している。

(副作用) 各種疾患27例に合剤を点滴またはone shot静注し前述のような良い成績をおさめることができたが1例にGOT, AL-Pの軽快上昇がみられた他, 血液, 尿, 腎, 肝機能その他の副作用と思われるものには遭遇しなかった。

(考察) ABPCとMCIPCの等量合剤を小児に点滴静注し血中濃度の分離定量を行った結果, 両者の血中濃度のpeakは点滴終了時にあって高く終る5時間目まで測定可能な血中濃度を示した。また100~200 mg/kg/日(1日2~4回に分割投与)の点滴またはone shot静注で27例中2例を除き有効以上の臨床成績をおさめ, また1例GOT, AL-Pの上昇をのぞき, 肝腎機能その他諸検査に悪影響を及ぼさなかった。

156. Tobramycin 静脈内投与法の検討

秋田博伸・岩田 崇・原 典良
砂川慶介・南里清一郎・山下直哉
堀田昌宏・森川良行・小佐野 満
市橋保雄

慶大小児科

広瀬 誠・清水俊一
横須賀共済病院小児科

小児科領域では近年グラム陰性桿菌による重症感染症の増加にともない aminoglycoside 系薬剤の使用される

頻度が増加し, その使用期間も長期間となってきた。そのため小児科領域では四頭筋短縮症等の問題もあり, 静脈内投与が必須となってきた。しかし, aminoglycoside 系薬剤は聴力障害, 腎障害等の重篤な副作用があり, その発現と血中濃度のpeak値との関連性を考慮され筋肉内投与が適応とされている。そこで, 今回我々は Tobramycin (以下 TOB) を家兎に筋肉内投与した時と種々の静脈内投与した時の血中濃度推移の結果を検討し, 筋肉内投与した時と同様な血中濃度推移を示す静脈内投与法を決定し, それに基づいて臨床例での TOB の筋肉内投与と静脈内投与時の血中濃度推移を比較検討したので報告する。

(対象と方法) ①家兎に TOB 2.5 mg/kg を筋肉内投与, one shot 静脈内投与, 15分, 30分, 60分点滴静注した時の, それぞれの例について投与後, 5, 15, 30, 60, 120, 240分後の血中濃度を測定した。血中濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし Agar well 法で行なった。標準曲線の作製にはウサギ血清を希釈液として使用した。

②当院また関連病院において感染症, 心臓カテーテル検査を目的として入院した例につき感染治療, 感染予防の目的で TOB 2.5 mg/kg を筋肉内投与, 30分または60分点滴静注し, それぞれについて原則として投与後30分, 1, 2, 4, 6時間後の血中濃度を測定した。血中濃度測定は前述と同様の方法で行った。標準曲線作製にはモニター血清を希釈液として使用した。

(結果) ①家兎に TOB 2.5 mg/kg を種々の方法で投与した時の血中濃度推移を比較検討した。それによると30分, 60分点滴静注時のpeak値は6.1 μ g/ml, 5.6 μ g/mlで, 筋肉内投与時の5.6 μ g/mlとはほぼ同様の値を示した。15分点滴静注, one shot 静注時のpeak値は12 μ g/ml以上を示した。

②乳児における60分点滴静注時のpeak値は5.2 μ g/mlであり, 2時間値3.0 μ g/mlであった。

③幼児における30分点滴静注時のpeak値は10.2 μ g/ml, 2時間値1.8 μ g/ml, 60分点滴静注時のpeak値は9.4 μ g/ml, 2時間値3.1 μ g/mlであった。

④学童における30分点滴静注時のpeak値は8.6 μ g/ml, 2時間値4.4 μ g/ml, 60分点滴静注時のpeak値は9.7 μ g/ml, 2時間値5.3 μ g/ml, であった。筋肉内投与時, 投与量を最高60 mgとした例ではpeak値6.2 μ g/ml, 2時間値2.8 μ g/mlであった。投与量100 mgの例ではpeak値11.4 μ g/ml, 2時間値4.6 μ g/mlであった。

(考察) ①家兎の実験では30分, 60分点滴静注時のpeak値は筋肉内投与時と同様の値を示した。しかし

3.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度の持続を見ると 60 分点滴静注時のほうが長く、より筋肉内投与時に近い血中濃度推移を示した。臨床例でもほぼ同様の傾向が見られたが、60 分点滴静注法のほうが筋肉内投与時に近い血中濃度推移を示した。

②投与量を最高 60 mg として投与したほうが、peak 値を安全域の範囲におさえられると考える。

157. Amikacin の静脈内投与法の検討

堀田昌宏・老川忠雄・南里清一郎

山下直哉・木村和弘・市橋保雄

慶大小児科

松尾武夫・山田善三郎・城崎慶治

東歯大市川病院小児科

(目的) 各種抗生剤の開発に伴い、グラム陰性桿菌による難治性感染症が増加し、アミノ配糖体系抗生剤の使用も増加している。小児科領域においては現在筋注を繰り返し行うことは問題となっており、静脈内投与が好ましい。しかるにアミノ配糖体系抗生剤の副作用の、とくに高い血中濃度で起こしやすい腎障害、聴神経障害を筋注と同程度におさえる意味において、今回 Amikacin の筋注と静注の血中濃度の推移を比較検討したので報告する。

(方法) まず動物実験で、体重 2.2~3.9 kg の家兎を用い、体重 kg 当り 2.5 mg を投与量とし、筋注、30 分点滴静注、60 分点滴静注を施行し、体重 kg 当り 5 mg を投与量とし、筋注、30 分点滴静注を施行した。血中濃度の測定は、投与開始後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間目に行った。臨床的に投与の対象となった小児は、心臓カテーテル検査の患児と感染症患児で、前者は本剤を予防的に投与し、後者には治療目的にて本剤を投与した。小児への投与量は体重 kg 当り 2.5 mg とし投与方法は筋注、30 分点滴静注、60 分点滴静注の 3 群に分け、血中濃度の測定は、投与開始後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間目に行った。血中濃度測定方法としては、*B. subtilis* PCI 219 を検定菌とし、pH 8 に調整した普通寒天培地を用い、paper-disk 法で測定し、Amikacin の標準曲線は、モニトロール血清を用いて作製した。

(成績) 家兎における実験で、体重 kg 当り 2.5 mg 投与のピーク値は筋注で 10.33 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分点滴静注で 16.9 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分点滴静注で 13.6 $\mu\text{g/ml}$ であり、体重 kg 当り 5 mg 投与では筋注で 14.68 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分点滴静注で 29.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。これを目安に小児への投与を 30 分点滴静注、60 分点滴静注と筋注を比較検

討した。筋注の 1 時間値は、乳児で 5.4 $\mu\text{g/ml}$ 、幼児で 5.6~8.3 $\mu\text{g/ml}$ 、学童で 9.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。30 分点滴静注でのピーク値は、幼児で 6.3~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、学童で 25.0~26.0 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分点滴静注でのピーク値は、乳児で 9.0~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、幼児で 6.3~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、学童で 15.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。学童の場合には、体重が多く Amikacin の量も多くなるので、30 分点滴静注、60 分点滴静注ではピークが高くなったが、その他は筋注での血中濃度の推移に近かった。

(考案) アミノ配糖体系抗生剤は、副作用として腎障害、聴神経障害があり必要以上に血中濃度を高くすることは禁忌とされているが、一方、小児に繰り返し筋注を行うことも問題となっている。我々はこれらの問題の解決策としての Amikacin の静脈内投与方法について検討を行ったが、今回の実験では、30 分点滴静注、または 60 分点滴静注を行えば、筋注とほぼ同様の血中濃度の推移が認められた。以上のことから、本剤を静脈内投与するには、30~60 分かけて投与するのが適当と思われる。

(154~157) 小林 裕 (座長)

154 に対して：藤井良知

1) A 群溶連菌の型別はいかが。

(答) まだしておらない。

2) CXM の小児科領域におけるまとめは秋の東日本支部総会に発表予定である。

155 に対して：小林 裕 (座長)

MCIPC, MPIPC の髄液中移行は低いとされており、只今の合剤の髄液中濃度の分離定量成績は世界最初で貴重なものと思うが、やはり低いようである。したがって、髄膜炎に合剤を使用した場合、主投はやはり ABPC が演じていると考えるので、菌判明後は ABPC にしばって増量するほうが望ましいと思う。私共は以前合剤を約 3 週間静注して、皮内反応の陽性化、アレルギー様反応を認めた経験があるが、演者の経験はいかが。

(答) 治療終了時陽転したものはなかった。

156, 157 に対して：座長

(質問) 静注と筋注とどちらがばらつきが大きいか。

(答) 30分値では静注のほうが大きい印象である。

アミノ配糖体系静注の研究は、勇気のいる、しかも必要な研究で、貴重なものと思う。しかしこのような専門家の集りでは乱用につながる心配はないと考えるが、それ以外の方々に安易に使えろという印象を与えないことが大切だと思う。ばらつきの点からいっても、静注時は、単に過大血中濃度による副作用の面ばかりでなく、過小血中濃度による効果不足の面も考慮に入れて、さらに細心な研究をお続け下さるよう期待する。