

第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会 一般演題

会期 昭和 54 年 12 月 6, 7 日

会場 大阪商工会議所国際会議ホール

会長 酒井克治 (大阪市大教授)

1. B 群溶連菌の各種抗生剤感受性

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
 寺本 忠司・貫名 正文
 小出 道夫
 神戸市環境保健研究所細菌部

〔目的〕 新生児化膿性髄膜炎の主な起炎菌は B 群溶連菌と大腸菌である。本症では菌判明前から化学療法を開始しなければならないから、その第 1 次選択剤はこの両者に鋭い抗菌力を持つことが必要である。大腸菌に対する抗菌力は新抗生剤についても既に充分検討されているが、B 群溶連菌の成績はまだみられないので、以下の検討を行った。

〔方法〕 臨床材料由来 B 群溶連菌 (血清型は Ia 3 株, Ic 2 株, III 8 株, III R 3 株, III-Ic 2 株, 型別不能 2 株, 計 20 株) を Todd-Hewitt Broth 3 ml にて 1 夜増菌 (菌量: 10^8 /ml) し, 16 種抗生剤の 2 倍稀釈系列を含む Heart Infusion Agar (pH 7.4) にマイクロプランター (Model MIT-P, Sakuma) にて接種, 37°C, 24 時間培養後判定した。

〔成績〕 MIC 分布のピーク値は, PCG 0.025, CTX, EM 0.05, ABPC, FK 749, T 1551 0.1, CET, CEZ 0.2, CEC 0.4, CBPC, DMPPC 0.8, CEX, TC 1.6, CP 1.6~3.1, 6059 S 6.3, KM 100 μ g/ml で, EM, TC には高度耐性株, CP には中等度耐性株がみられた。PCG, CTX, ABPC, FK 749, T 1551, CET, CEZ の 7 剤の 95% 発育阻止濃度は 0.2 μ g/ml 以下であった。

〔考察〕 以上の成績から, B 群溶連菌に対する抗菌力は PCG が最も優れていたが, 大腸菌に対する抗菌力も総合すると, CTX, FK 749, 次いで T 1551 が有力で, これら 3 剤が, ABPC に代り, 新生児化膿性髄膜炎の第 1 次選択剤となり得る可能性が示唆された。(B 群溶連菌の血清型別は東邦大 五島教授を通じ, 東邦大公衆衛生学教室の村井貞子博士に依頼した)。

2. 臨床材料から分離された *Escherichia coli* に対する β -lactam 系抗生剤の薬剤感受性

二永英男・吉崎悦郎・神木照雄
 国立大阪病院臨床検査部

目的: 尿路感染症の主要起炎菌である *E. coli* が, ペニシリン系薬剤に対して耐性化の傾向にある。そこで 1972 年および 1979 年に, 当院で尿から推定原因菌として分離された *E. coli* 185 株について, Ampicillin, Sulbencillin および Cephalexin の薬剤感受性を測定し, その変動を調べた。

方法: 測定方法は日本化学療法学会の指定する方法に従った。使用培地 Mueller Hinton Agar (BBL)。

成績: 1972 年では, Ampicillin の 100 μ g/ml 以上の耐性菌が入院由来株で 13%, 外来由来株で 16% に認められ, また, Sulbencillin では入院, 外来とも 16% であった。1979 年では, Ampicillin で 100 μ g/ml 以上の耐性を示した株は入院由来で 29%, 外来由来で 36% に認められ, Sulbencillin でも入院で 29%, 外来で 38% に耐性菌が認められた。一方, Cephalexin では 1972, 1979 年の両者に耐性株は認められなかった。

考察: β -lactam 系薬剤のうち, Ampicillin および Sulbencillin では 1972 年に比べ, 1979 年の入院, 外来由来耐性株が約 2 倍に増加し, これらの株に対しては, β -lactamase 産生が認められた。

3. 外科領域分離緑膿菌の感受性の推移とその重症感染症の検討

石川 周・花井拓美・松垣啓司
 品川長夫・由良二郎
 名古屋市立大学第 1 外科

近年, 緑膿菌感染症は優れた抗緑膿菌剤の出現とあまって減少傾向にある。しかしながら, いったん発症した重症緑膿菌感染症の予後は必ずしも良好ではない。今回, 外科領域における過去 10 年間の抗緑膿菌剤の投与

頻度と分離緑膿菌の感受性の推移を比較検討し、さらに最近における重症緑膿菌感染症について検討を加えた。

抗緑膿菌剤の投与頻度は1971年からCBPC・GMが各増加し、1976年からはDKBが急激に増加し、1978年ではDKB, CBPC, GM, SBPCの順に高頻度に使用されるようになってきている。これらの期間に外科病棟から分離された緑膿菌221株の感受性(MIC)を測定すると、ペニシリン系(CBPC, SBPC)では耐性菌増加傾向はなくCBPCで5.3~14.3%, SBPCで4.0~10.5%に認められた。これに対してアミノ配糖体系では、1972年までは耐性菌を認めなかったが1973年以後、耐性菌が出現増加し、1977年から1978年ではGM, DKB, TOB, AMKとも15%前後に耐性菌を認めるようになった。

一方、最近の緑膿菌を分離した重症感染症8例について検討した結果、肺合併症が多くみられた。基礎疾患として悪性疾患が多く、術前のコバルト照射、抗癌剤投与、さらには過大な手術侵襲などの複雑な背景因子が存在するため、有効な抗緑膿菌剤、輸血、免疫グロブリン剤の投与などにもかかわらず4例が感染合併症にて死亡している。したがってこれら背景因子の存在する症例においては、術前術後の感染合併症に対する十分な配慮が必要であると考えられた。

4. 当教室における臨床分離菌およびその感受性について(第1報)

森 幸三・加藤鋭一・南条邦夫・加藤政仁
永坂博彦・北浦三郎・武内俊彦
名古屋市立大学第1内科

山本 俊幸
名古屋市厚生院

過去3年間の当科入院患者における各種感染症の背景因子と臨床分離菌について検討した。対象は呼吸器、尿路、胆道系感染症で、年齢は60歳以上が各々53%, 65%, 69%であった。肺炎症例では99例中73%が基礎疾患にCOLD, 肺癌などの呼吸器疾患を有し、尿路感染症は63例中47例に基礎疾患が認められ、そのなかでも脳血管障害・糖尿病・各種の癌が多かった。また47%に尿カテーテル留置がなされていた。PTCD施行例は49例で41例が癌であった。肺炎は起炎菌を推定できたものが52%, 不明のもの36%, PAP12%であり、起炎菌を推定できたなかでグラム陰性桿菌の占める割合は全体で80%あった。*Klebsiella*との混合感染が比較的多く、宿主側の因子も関与して緑膿菌の分離頻度が15%と高かった。尿路感染症はグラム陰性桿菌が81%を占

め、*E. coli*は26%であった。尿カテーテル留置例では、むしろ*E. coli*は少なく緑膿菌、*Proteus*, *Serratia*の分離頻度が高かった。PTCD例は開始時の菌陽性率が29%あり、全検出菌中グラム陰性桿菌の分離頻度は85%で*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, 緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌の分離頻度が高かった。これらの感受性に関して3濃度ディスク法で[+]以上を感受性ありとして検討した。*E. coli*はβ-ラクタム系に50%耐性を示した。*Klebsiella*はCER, CEXに比較的良好的な感受性を示した。indole(+)*Proteus*はCBPCに80%耐性を示した。*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*ではGM以外は耐性を示すものが多かった。*H. influenzae*はABPCに100%の感受性であった。緑膿菌ではGM, CLに良好な感受性を示したが、CBPCには60%耐性であった。他の*Pseudomonas*は、さらに耐性の頻度が高かった。

5. *Acinetobacter calcoaceticus* に関する研究

尾花芳樹・井上千佳・北川明子・後藤光成
仙波昌三・西野武志・谷野輝雄
京都薬大・微生物

近年ブドウ糖非発酵菌などの弱毒菌による院内感染、菌交代症が問題になってきているように思われる。今回、非発酵菌の中で特に注目されつつある*A. calcoaceticus*を取り上げ*in vitro*および*in vivo*の検討を加えたので報告する。

方法および結果:(1)感受性は化療学会感受性測定法に準じ、β-ラクタム系、アミノ配糖体系、テトラサイクリン系薬剤、化学療法剤など合計21種について検討した結果、アミノ配糖体系、テトラサイクリン系薬剤、コリスチンに高い感受性を示した。(2)病原性の検討はマウスを用い、腹腔内接種(mucin無添加および添加)、静脈内接種時のLD₅₀値を求めた。その結果、全般的に病原性が低いという結果であったが、mucin添加では供試菌40株中約1/3にあたる株ではLD₅₀が10⁵~10⁶ cells/mouseを示し、LD₅₀が10⁸~10⁴ cells/mouseを示す株も3株認められた。(3)感染治療実験では治療効果は*in vitro*抗菌力と非常によく一致しており、テトラサイクリン系、アミノ配糖体系薬剤、コリスチン、ポリミキシンBなどが良好な成績であった。

考察:*A. calcoaceticus*に関する*in vitro*および*in vivo*の検討を加えた結果、化学療法にはテトラサイクリン系、アミノ配糖体系薬剤、コリスチンなどが有効と思われる。またこの菌種は一般に弱毒菌とされている

が、マウスに対する致死作用を有しており、さらにその病原性などに関する研究が期待される。

6. インフルエンザ菌型別の意義

宍戸春美・渡辺貴和雄・草野都子

鈴木 寛・松本慶蔵

長崎大学熱研内科

西 岡 き よ

東北大学第一内科

インフルエンザ菌のABPC耐性株は、欧米各地から多数分離されているが、本邦では極めて少なく、最近、生方ら、西岡らから報告されただけである。一方、KILIAN (1976年)によりヘモフィルス属の生物型別が提唱されて以来、インフルエンザ菌の生物型別と臨床的意義について欧米から次々と報告されている。本邦では、血清型別を含めたインフルエンザ菌の型別の意義について詳細に検討した報告はない。そこで、私共は、呼吸器感染症の喀痰由来および髄膜炎の髄液由来のともに病原性が明確なインフルエンザ菌について、薬剤感受性、血清型別、生物型別を行い、相互の関連性および臨床的意義について考察を加え、興味ある新知見を得たので報告する。

血清型別成績：呼吸器由来株では、Nontypable が、93株中、68株(73%)と最も多く、a~f全ての血清型が認められた。髄膜炎由来株では、11株中、b4株、c1株、Nontypable 6株であった。

生物型別成績：呼吸器由来株では、Vが246株中、126株(51%)と最も多く、次いで2, 1, 3, 4の順であった。髄膜炎由来株は、11株中、8株がIと大部分を占め、III, IV, Vが各1株であった。

薬剤感受性と生物型別： β -lactamase 産生 ABPC 耐性菌8株では、Iが6株、IIが2株とIに多く、非 β -lactamase 産生 ABPC 耐性菌3株は全てIであった。

エコロジーからみたインフルエンザ菌感染症の型と生物型別：Vは全て、本菌感染症を繰り返すエコロジカルI型の患者から分離され、Vと本菌感染症エコロジカルI型との強い関連性を示唆した。

以上の成績から、インフルエンザ菌の型別、とくに生物型別は、本菌の生態学的、疫学的ならびに臨床的意義を考察する上で、有用な手段であると考えられる。

7. 最近1年間に神戸大学で検出された尿中分離菌についての統計的観察

志田健太郎・黒田壽二・伊谷 淳

小川隆義・石神喜次

神戸大学医学部泌尿器科

1978年1月~12月までの1年間に当院中央検査室にて検出された尿中分離菌を集計し、年次の菌検出率の変遷、感受性の動向を集計した。今回、全検出菌中、グラム陽性菌は、全体の12.3%、グラム陰性菌は、81.6%であった。グラム陽性菌においては、前年とくらべ、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*が減少していた。グラム陰性菌では、前年に比し、*Serratia*が減少していたことが、最も注目すべき点であった。*Serratia*感染に関し、泌尿器科入院患者のうち、その基礎疾患、手術前後の感染率、検出前の使用抗生剤を集計した結果、Riskの悪い患者に対する、抗生剤投与による菌交代現象を示唆する結果を得た。各検出菌の薬剤感受性に関しては年々耐性菌の増加が目立ち、尿路感染症治療の困難を示唆していた。今回の集計においてもグラム陰性弱毒桿菌の増加がめだち、これについて、使用薬剤、宿主側因子の影響等を考えているが、今回結論を得るまで至っていない。

8. 当院における尿中分離検出菌の現況

一尿路感染症外来患者について一

浅井 賢

西宮市、浅井産婦人科クリニック

当院における尿路感染症外来患者の尿中分離菌について、3年間にわたり分離検出菌ならびに薬剤感受性について、ある程度追跡調査したので報告する。

患者の年齢ならびに季節別受診状況は、1976年98例、1977年89例、1978年88例の計275名について、年齢別では1976年では20歳台が多く、1978年では31~50歳台に増加している傾向がみられ、受診季節別では1978年では4~6月に多いようである。

分離検出菌については、約30%前後に2種類以上の分離検出菌を認め、今回の調査では外来患者についてであるが、*Serratia*こそ認めなかったが、少数例ながら*Enterobacter*, *Acinetobacter*などの β -Lactamase産生のグラム陰性の特殊桿菌がみられたことからその起炎菌決定には充分の検査が要であり、各分離検出菌の薬剤感受性検査に於いても多剤耐性を示すものも多くみられ、同時に菌種独自の薬剤感受性パターンを示すことも

うかがわれ、その治療にあたって、たとえば第1選択薬剤の決定にあたっては今いっそうの配慮が望まれる。

9. 尿路感染症に関する臨床的研究

藤井元広・畑地康助・仁平寛己

広島大泌尿器科

目的：尿路感染症（UTI）の起炎菌およびその薬剤感受性の動向は本症の治療上重要であると考えられ、当院におけるUTIの起炎菌の発現頻度および薬剤感受性について検討した成績を報告する。

対象および研究方法：広島大学医学部付属病院泌尿器科において1978年1月から12月までの1年間に、尿路感染症で尿の細菌学的検査にて尿中細菌数が 10^5 /ml以上認められたものを対象とした。各種化学療法剤に対する薬剤感受性試験は1濃度ディスク法にて行なった。当科での最近4年間の起炎菌の分離頻度の推移も合わせて報告する。

成績

1) 158症例（外来73症例、入院85症例）から211株（外来85株、入院126株）を分離した。全分離菌のうちグラム陰性桿菌（GNB）が85%を占めた。分離菌別にみると、外来では*E. coli* (61.2%)が最も多く、ついで*Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Klebsiella*の順であり、入院では*Serratia* (19.8%), *Pseudomonas* (16.7%), *Proteus* (16.7%), *E. coli* (13.5%)の順であった。4年間の推移は、外来では*E. coli*の増加と、*Proteus*の減少が認められ、入院では*Serratia*の著増とともに分離菌の多様化が認められた。

2) 感受性試験の成績は総じて入院由来株のほうが低い感受性率であった。*E. coli*は、GM, DKB, CEXに80%以上の感受性率を示し、ABPC, CBPCには50~75%の中等度の感受性率であった。*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*はPC剤, CEP剤には低い感受性率であるが、GM, DKBには80%以上の感受性率を示した。*Serratia*はMINOに高い感受性率を示すが、GM, DKBには50%前後であった。

3) *E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*および*Serratia*の各種薬剤に対するMICを測定し、その累積百分率から70%を占めるMIC (70% MIC値)を求め、感受性試験の成績と比較した。ABPC, CBPCの各菌種の70% MIC値は100 μ g/ml以上であり感受性試験の成績を反映していた。またDKB, GMの*Serratia*に対する70% MIC値は100 μ g/ml以上で、AMKの12.5 μ g/mlと比較してDKB, GMの*Serratia*に対する抗菌力の低下が認められ、感受性試験の成績を反映していた。

10. 泌尿器科領域における *Serratia* 感染症の実態と対策

上領 頼啓・酒徳治三郎

山口大学医学部泌尿器科学教室

1973年から78年までの6年間に山口大学医学部付属病院泌尿器科において尿から分離された*Serratia*は967株でありこれらについて臨床的に観察を行ない下記のよな結果を得た。

1) 1973年から74年は分離総数は緑膿菌が第1位であったが1975年からは*Serratia*が第1位となった。とくに1975年は*Serratia*が全分離菌の81.5%とpeakに達した。

2) 入院患者において*Serratia*が最も多く分離された疾患は子宮癌根治手術後の尿管腔瘻であり、次いで前立腺肥大症であった。膀胱癌は22.8%で全体では低い分離率を示したが、入院患者総数は最も多く、*Serratia*の分離総数も第1位であった。

3) 各手術による術後の*Serratia*分離率では前立腺術後が54%を示した。TURは20%であったが分離総数は38株と最も多く検出された。

4) 手術前後の分離率の比較では術後に圧倒的に多く検出された。また過去4年間の総手術件数937例のうち184例(19.6%)に*Serratia*が分離された。術前は陰性であったにも拘らず手術を契機にかなりの頻度で、*Serratia*が出現した。

5) カテーテル留置の有無による分離率では留置群に圧倒的に多く出現した。

6) 留置日数と分離率の関係では、10日以上留置すると確実にそれは高くなった。

7) *Serratia*に対する薬剤の感受性ではCPが最も高く、ABPC, CERは全く感受性を示さなかった。

8) 16例の*Serratia*感染症にST合剤の投与を行なったところ、細菌学的消失率は56.2%であった。

9) 入院患者から分離した*Serratia* 25株についてSulfamethoxazoleとTrimethoprimをそれぞれ単独とそれを配合した場合のMICを測定した。TMPの配合した場合のMICは0.3~1.2 μ g/mlに大部分が分布しており、両剤の協力作用が認められた。

11. セラチアによる尿路感染症

水之江義充・中牟田誠一
熊沢 淳一・百瀬 俊郎
九州大学医学部泌尿器科

目的) 近年菌交代現象, 院内感染における主要な菌としてセラチアがクローズアップされてきた。われわれは尿路感染菌としてのセラチアの現況と, その分離率が上昇してきた要因を把握する目的で臨床的立場から若干の検討を行なった。方法) 1976年1月1日から1978年12月31日までの当科外来および入院患者からセラチアが検出された119例を対象として臨床的検討を行なった。成績) 入院外来別では, 入院88例, 外来31例に検出された。基礎疾患別にみると, 腫瘍36例(上部6例, 下部30例), 水腎症23例, 前立腺肥大症19例, 尿路結石15例に高頻度に検出された。分離状況は, 単独分離54例, 混合分離65例であった。留置カテーテルの有無でみると, 有りが83例, 無しが36例。手術前後でみると, 前が24例, 後が95例。セラチアの分離前の抗菌剤の使用については, 使用ありが90例, 無しが14例, 不明15例であった。内分けは, セファロスポリン系42剤, ペニシリン系22剤, サルファ剤16剤等であった。セラチア分離後の使用抗菌剤は, セファロスポリン系42剤, ペニシリン系29剤, ST18剤等であった。細菌学的効果を見ると, 消失26例, 減少4例, 不変28例, 菌交代21例, 不明40例であった。消失症例に用いられた抗菌剤はST8, CEX4, Ft4, その他13, であり, セラチアに感受性のない薬剤が3分の2を占めていた。考案) 尿路におけるセラチア感染症は, 投与薬剤の関与と共に宿主側の条件もかなりのウェイトを占めていると思われる。

12. 尿路感染症における *Serratia* の研究

川島尚志・大井好忠・後藤俊弘
小島道夫・岡元健一郎
鹿児島大学泌尿器科

1962年以降の教室における尿路感染症患者からの細菌分離頻度の推移では1977年以後 *Serratia* の増加は著明であり, 1978年ではその頻度は16%におよび, *E. coli* についた。

Serratia 感染症85例の検討では男子に多く, 高齢者に多い傾向がみられた。感染部位別には膀胱, 腎, 前立腺床の順であった。留置カテーテル設置例では尿道留置例に多く, 非留置カテーテル例でも下部尿路感染症に多

くみられた。疾患別には前立腺肥大症を基礎疾患とする尿路感染症に多く分離された。*Serratia* 出現前無菌であったものは17.6%であり, 菌出現前の菌叢としてはグラム陰性桿菌, とくに *Pseudomonas aeruginosa* と *Klebsiella* が多かった。

単独感染は87%にみとめられ, 混合感染は少ないが, 他の腸内細菌科の細菌または *Pseudomonas aeruginosa* との混合感染がみられた。治療による *Serratia* の消失は新セファロスポリン剤によるものが大部分であった。尿路変向術を施行している症例で常時 *Serratia* が分離されても臨床症状が発現しない場合もあるが, 良性疾患でも尿路に閉塞がある場合には発熱がみとめられ, 尿路閉塞のように局所的悪条件が *Serratia* 感染における症状発現のひきがねになると思われた。

昭和52年1月から54年10月までに分離された *Serratia* 105株の Serotype について検討した。105株中82株が型別可能であった。年次別には52年は2型, 53年は2型, 3型, 54年は3型, 4型が多く分離された。また99症例において感染部位別, 留置カテーテルの有無および臨床症状, とくに発熱の有無と Serotype との関連について検討した成績について報告した。

13. *Bacteroides* の β -lactamase 活性 — β -lactamase 産生に影響する諸条件—

村田加寿美・諸星俊郎・甲畑俊郎
二宮敦宇・森次保雄・鈴木祥一郎
岐阜大学医学部微生物学教室

臨床材料から分離され, β -lactamase 活性値を測定した *B. fragilis* group 70株のうち, β -lactamase 活性値の高い *B. fragilis* 1株と β -lactamase 活性値の低い *B. fragilis* 1株を用いて, その産生に影響を及ぼす培養条件について検討した。

糖不含 GAM ブイヨン, 粗酵素を用いて, macroiodometric 法で測定した。

グルコースを0%, 0.3%, 1%を加えた培地で培養し, それぞれの β -lactamase 活性を比較した結果, グルコースが不含培地での β -lactamase 活性が高い傾向があった。

培養温度による影響では30°Cと37°Cについて検討した。 β -lactamase 活性の高い株では, 30°Cのほうが37°Cより活性値が高い傾向にあり, そのピークは12~16時間であった。 β -lactamase 活性の低い株では12時間以後において差はなかった。

さらに β -lactamase 活性値の高い株の酵素を精製した。その分子量は40,000, 等電点は4.6であった。

PCG に対する K_m 値は $6.25 \times 10^{-6} M$, CER に対する K_m 値は $1.78 \times 10^{-6} M$ であった。また、セファロスポリン類、ペニシリン類によって誘導がかからず構成型セファロスポリナーゼと考えられた。

14. *Bacteroides* 属菌の 20 化学療法剤に対する感受性

那須 勝・伊折文秋・餅田親子
猿渡勝彦・林 愛

長崎大学医学部附属病院検査部

渡辺謙一・重野芳輝・戸田ゆみ子
仲宗根恵俊・張 景弘・泉川欣一
広田正毅・中富昌夫・斉藤 厚
原 耕平

長崎大学医学部第 2 内科

1976 年 1 月から 1979 年 9 月までに患者から分離された 105 株の *Bacteroides* species (*B. fragilis* 82, *B. distasonis* 8, *B. thetaiotaomicron* 5, *B. vulgatus* 4, *B. ovatus* 3, others 3) の化学療法剤感受性を、寒天平板希釈液 (agar dilution technique) で測定した。Carbenicillin と Ticarcillin は、 $50 \mu\text{g}$ or less/ml でそれぞれ 75%, 80% の株を阻止し、piperacillin, apalcillin もほぼ同様の結果を示した。Amoxycillin は、 $6.25 \mu\text{g}$ or less/ml で 13% 阻止した。Cefoperazone は、Cefazolin とほぼ同様の抗菌力を有し、Cefotaxime と FK749 は前 2 者よりも強い活性を示した。Cefoxitin は、Cefmetazole と同様か、やや強い抗菌活性を示した。Tetracycline は、 $6.25 \mu\text{g}$ or less/ml で 37%, minocycline は 99% を阻止し、後者は前者よりはるかに強い抗菌活性を示した。Chloramphenicol は、thiamphenicol とほぼ同様の抗菌活性を示し、 $6.25 \mu\text{g}$ or less/ml で 95% を阻止した。Rifampicin は、 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性菌が 2 株みられたが、その他の株は $0.39 \mu\text{g}$ or less/ml で阻止された。Erythromycin, Clindamycin および Lincomycin は、大部分の株を $6.25 \mu\text{g}$ or less/ml で阻止したが、 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性菌がそれぞれ 15%, 13%, 13% みられた。Clindamycin 耐性の 14 株は、1977 年分離の 3 株 (abscess 由来), 1979 年分離の 11 株 (abscess 由来 5, peritoneal fluid 由来 4, wound 由来 1, genitourinary site 由来 1) であった。Metronidazole は、全株を $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ で阻止した。併試した *Bacteroides* の species 間での感受性の差は、著明なものはないものと考えられた。

15. 抗生剤と関連をもつ下痢便から *Clostridium difficile* の分離と、その毒素産生能について

小林とよ子・磯野美登利

渡辺 邦友・上野 一恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

抗生剤投与による偽膜性腸炎および腸炎患者の下痢便から *Clostridium difficile* の分離と毒素産生能について検討した。

偽膜性腸炎 2 名, 下痢患者 5 名の下痢便から *C. difficile* を $10^3/\text{g}$ 以上に検出した。また健康者 5 名からも *C. difficile* が検出されたが、菌数は 1 名を除いて $10^2/\text{g}$ 以下であった。1 名は $10^6/\text{g}$ であった。

これまでに演者らが人の下痢便および健康便から分離した *C. difficile* 18 株について HeLa 細胞, 家兎の皮膚血管透過性の亢進および De のテストによって毒素産生能を検討した。HeLa 細胞に対しては健康者由来の 2 株を除いて、16 株に Cytotoxicity がみられた。血管透過性の亢進は 18 株中 10 株が陽性であった。このうち、2 株は健康者由来株であった。

De のテストでは 18 株中 5 株が陽性で、多量の暗赤色混濁した液体の貯留がみられた。

薬剤感受性では CEZ, CFX に高度耐性で VCM, MET に対して感受性であった。

16. マウス実験肺炎における抗生物質吸入療法への解析

野口行雄・松本慶蔵・宇塚良夫

永武 毅・田口幹雄・吉田俊昭

力富直人・宮崎昭行・渡辺貴和雄

長崎大学熱研内科

秋共はこれまで抗生物質の気管支肺胞系における吸収についての研究を行い報告して来たが、今回、教室で確立されたマウスの致死性肺炎桿菌性肺炎を場として抗生物質の吸入療法への解析を行ったので報告する。

方法: 10g の雄 ddY 系マウスに肺炎桿菌 (MIC: GM $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$, CEZ $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$) を噴霧感染させ、12 時間および 24 時間後に GM $400 \text{mg}/10 \text{ml}$ または CEZ $1.6 \text{g}/10 \text{ml}$ のエロゾル治療を行い、経時的に肺内菌数を測定し、抗生物質の肺内濃度と血中濃度の測定を行った。

成績: 肺内菌数は GM 治療群においてエロゾル治療後急速な菌数減少があり、12 時間後治療で 100%, 24 時間後治療で 85% の治癒率を得た。CEZ 治療群において

は、急速な菌数減少はなく、12時間後および24時間後の治療ののちも、コントロールの肺炎死のパターンと類似の経過をたどった。治療率はそれぞれ27%、0%であった。肺内濃度、血清中濃度はGMでそれぞれ27.4、10.8 $\mu\text{g/ml}$ 、CEZでそれぞれ348、28.5 $\mu\text{g/ml}$ のピーク濃度を得た。この値から、マウス肺内にとりこまれた薬剤量を計算するとGMでは10 μg 、CEZでは60 μg になった。感染の有無で肺内濃度・血清中濃度に差があるか否かを検討したが、GMでは差がなかった。CEZでは肺内濃度に差はなかったが、血清中濃度は感染群にやや高い濃度が得られた。

考案：マウス実験肺炎を場として、抗生物質のエロゾル吸入療法を行い、GMの効果が著しく優れているという成績を得た。GMとCEZのMICとMBCに差はもちろんあるが、マウス肺における吸入薬剤の吸収と病巣への分泌に両剤間に差があることを示唆する成績と思われた。

17. 肺炎桿菌肺炎マウスの治療実験

—肺内菌数の検討(第2報)—

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の肺炎桿菌肺炎を作成し、抗生剤を一定時間毎に間隔投与した場合の効果について検討した。

方法：気道障害マウスおよび肺炎桿菌肺炎の作成は前回同様で、感染18時間後CTX, GMを用いて1日3回1～2日間投与の経時的肺内菌数ならびに死亡率を検討した。

成績：健常マウスにCTX 40mg/kg 6時間毎3回投与(以下、1日投与)は、24時間後に肺内菌数 4×10^7 となり、その後は速やかに増殖する。12時間後さらに6時間毎3回投与(以下、2日間投与)では、30時間後に肺内菌数10以下となり6時間継続したがその後は増殖し全例死亡する。そこでCTX 80mg/kgにすると、24時間後に肺内菌数10以下となり1日投与で12時間継続、2日間投与で36時間継続するが、死亡率60～80%であった。CTX 40mg/kgとGM 1mg/kgの併用では、12時間後に肺内菌数10以下となり1日投与で48時間まで継続し、死亡率60%であった。さらに治療を延長するとCTX 80mg/kg 5日間で死亡率30%、併用では3日間投与で20%に減少した。気道障害マウスについて同様の実験を行った。CTX 80mg/kg 1日投与では24時間後肺内菌数10以下となりその後速やかに増殖

する。2日間投与で12時間継続したがその後増殖し全例死亡する。CTX 40mg/kgとGM 1mg/kgの併用では24時間後に肺内菌数10以下となり1日投与で6時間継続したが全例死亡する。2日間投与では48時間継続し死亡率80%であった。さらに治療を継続するとCTX 80mg/kg 5日間投与で60%、併用5日間投与で40%に減少した。

結論：①肺炎桿菌肺炎マウスの治療に対しては、肺内菌数が10以下に減少しても治療を中止すれば健常群でも再燃増殖してくる。さらに治療の継続が必要である。②治療開始後、肺内菌数の減少(<10 CFU/lung)が急峻であるほど治療中止後、再燃増殖するまでの時間が延長する。③同一治療において気道障害群は、健常群に比べて明らかに肺内菌数の減少が緩やかで且つ再燃増殖するまでの時間の短縮が認められる。

18. 実験的家兔緑膿菌性肺炎に関する基礎的検討

米津精文・間瀬勲史・前原敬悟・上田敏彦
上田良弘・右馬文彦・岡本緩子・大久保 晃
関西医科大学第一内科

〔目的〕感染防御力の低下した宿主における呼吸器感染症の起炎菌として、グラム陰性桿菌が多いことが知られている。その中でも難治性である緑膿菌性肺炎の実態と治療に関する基礎的検討を目的として実験的家兔緑膿菌性肺炎の作製を試みた。

〔方法〕実験動物として雌性白色家兔(2.2～2.9 kg)を用いた。使用菌株は薬沢薬品中央研究所保存の*Pseudomonas aeruginosa* No. 8 および No. 93 を用いた。これらの菌株をHeart infusion 寒天斜面培地に接種し37°C 1夜培養後増殖した菌苔を白金耳でかきとり滅菌生理食塩水で目的とする菌数を含有するように菌液を調製した。家兔を背臥位に固定した後乳児用喉頭鏡下で経口的にカテーテル(外径1.35 mm)を挿入し菌液1 mlを注入した。

接種後1, 3, 7, 14日目に、*Ps. aeruginosa* No. 8を接種したものは3日目に屠殺し無菌的に解剖し両側肺を摘出し肉眼的観察、組織学的検索、細菌学的検索(生菌数測定、細菌同定)を行った。

〔成績〕*Ps. aeruginosa* No. 8を接種し3日目に屠殺したものでは肉眼的病変を認めず肺組織から*Ps. aeruginosa*を認めなかったがNo. 93 (7×10^7 個)を用いた場合にはほとんど常に右下葉に肺炎形成を認め、1, 3, 7, 14日目では右下葉の重量は漸次減少し、1, 3, 7日目では病変部から*Ps. aeruginosa*を認め、その生菌数

も漸次減少し、14日目では4羽中1羽を除き、*Ps. aeruginosa* は認めなかった。組織学的にも1日目では白血球の浸潤を認めたが3, 7, 14日と治癒傾向を示した。1.1×10⁷個接種したものでは3日目では肉眼的病変を認めず、1.1×10⁸個以上の接種では肉眼的病変を認め生菌数は5×10⁴個/g以上であった。

家兔血液、血清の *Ps. aeruginosa* No. 8 および No. 93 に対する殺菌能には差が認められ No. 8 のほうが菌数減少が著明であった。

〔考按〕 1) 菌株により感染惹起能に差がある。2) *Ps. aeruginosa* No. 93 による実験的肺炎は感染実験モデルとして用い得るものと考えられる。

19. 家兎を用いた上行性実験的腎盂腎炎 (発症と経過)

蟹本雄右・出口 隆・藤本佳則
堀江正宜・河田幸道・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

家兎を用いて上行性実験的腎炎を作製し、経時的に体重、体温、末梢血中白血球数被験菌に対する血中抗体価、尿中細菌数、膿尿等の推移を測定し、同一接種菌量における各種被験菌に対する腎盂腎炎の発症と経過について比較検討を行った。

被験菌による腎盂腎炎の発症をみると、いずれの指標にもいろいろの形で反映された。とくに *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* による腎盂腎炎ではその変化は体重減少、発熱、白血球増多、血中抗体価の上昇のいずれの指標にも反映されるが、膿尿、細菌尿の変化は、*P. mirabilis*, *P. aeruginosa* は2週間を越えても維持されるが、*E. coli* によるものでは減少を示すものもあり、自然治癒傾向の差が推察された。また *Serratia* では血中抗体価の上昇は認めるものの体重減少、発熱、白血球増多は認めず、膿尿、細菌尿の変化も一過性のものであった。さらに *S. epidermidis*, *S. faecalis* による変化は全体に乏しく、血中抗体価の上昇も少なく、膿尿、細菌尿も1週間から2週間の間に軽度の出現を認めるだけであった。

20. Endotoxin Shock に関する実験的研究 (第4報)

加藤 政仁・森 幸三
永坂 博彦・武内 俊彦
名古屋市立大学第1内科
山本 俊幸
名古屋市厚生院

endotoxin shock の mechanism に chemical mediator および補体系の関与が考えられ、またその治療として Steroid 大量投与が推奨されている。今回我々は Steroid の endotoxin および補体に及ぼす影響について検討した。*E. coli* endotoxin および *S. typhosa* endotoxin をラット (Wistar 系雄性 200~300g) に 10 mg/kg 静脈内投与した場合、両者ともに5分後の血漿 Histamine が1.5倍に上昇し、Hydrocortisone 200 mg/kg 前投与によりその上昇が抑制されることを観察した。血清補体価を *S. typhosa* endotoxin 投与後経時的に測定した結果、投与前は 78±18 であったが、5分後 39±8, 15分後 30±6 と著明に減少、以後回復傾向を示した。次に、*in vitro* の実験として、ラット腹腔 mast cell を分離し endotoxin の作用および Steroid 前投与による影響を遊離する Histamine の変動および補体価の変動から検討した。補体価は *S. typhosa* endotoxin 1 μg 投与で 90%, 25 μg で 10% 以下まで賦活化により消費された。一方、*E. coli* endotoxin では 100~250 μg で 85~70%, 500 μg で 65% と賦活化消費の程度が軽度であった。なお、この賦活化消費は Steroid 前投与にて抑制されなかった。mast cell からの Histamine 遊離は、*S. typhosa* endotoxin 25 μg, *E. coli* endotoxin 100 μg にて上昇を示し、hydrocortisone 前投与により抑制が認められた。以上の結果から hydrocortisone が mast cell より Histamine 遊離を抑制するのは補体賦活化を抑制するのではなく、mast cell に防禦的に作用するものと思われる。

21. Cephalixin と Mecillinam の協力作用について

大槻雅子・西野武志・谷野輝雄
京都薬大・微生物

われわれは、大腸菌、肺炎桿菌に対して Cephalixin (CEX) と Mecillinam (MPC) が協力作用を示すことを *in vitro*, *in vivo* において確認し、報告してきた。今回、これらの協力作用の発現についてさらに検討を加え

たので報告する。

〔方法〕 *Escherichia coli* K-12, *Escherichia coli* ST-0198 を用い、スフェロプラスト形成能、透過型電子顕微鏡観察、ペニシリン結合蛋白質、溶菌との関連性について検討を行った。

〔結果〕 1. CEX, MPC 単独作用ではスフェロプラスト形成はほとんど認められないのに反し、併用時にはスフェロプラスト形成能が増強されていた。2. 透過型電子顕微鏡を用いた形態観察では位相差顕微鏡、走査型電子顕微鏡観察で得られた形態変化が裏付けられたが内部構造に著明な変化は認められなかった。3. ペニシリン結合蛋白質(PBPs)中、CEX 単独作用時には 1A, 3, 1Bs, 4 に、MPC 単独作用時には 2 に親和性が見られた。併用時には PBP 1A, 2, 3 への親和性が見られた。また、各薬剤で処理した membrane を用いて同様に検討した結果、併用時に PBP 2 と 3 に単独作用に近い親和性が認められた。4. 薬剤処理菌の buffer 中での溶菌活性は、単独処理で大きな活性を示さない濃度の併用で急速に溶菌が開始した。CEX と MPC の併用で spindle cells を形成した大腸菌は osmotic shock を受けやすく、溶菌系の活性も増強された。 β -lactam 剤の主な作用標的が PBPs といわれているがそれ以外の因子、とくに溶菌系の解明が望まれる。

22. ラットにおける Tobramycin 投与時の尿中 N-Acetyl- β -D-glucosaminidase(NAG) および Lysozyme(LEZ) 活性の Cephalothin 併用による低下について

中村益久・田村孝子・川畑友二・宮田研司
塩野義製薬研究所

TOB (60 mg/kg, 皮下) による腎障害に対する CET (1 g/kg, 腹腔内) 併用の影響を、尿中 NAG および LEZ を指標として、SLC-SD 雄ラットに 9 日間連続投与して検討した。実験は control 群 (I), TOB 投与群 (II), CET 投与群 (III) および TOB+CET 併用群 (IV, 1 群 10 匹) で、その結果、1. 尿中 NAG は Day 2 で I 群 268 ± 17 , II 群 $404 \pm 33^{**}$, III 群 244 ± 25 , IV 群 300 ± 28 mIU/24 hr であった。Day 9 では I 群 223 ± 14 , II 群 $1,054 \pm 144^{***}$, III 群 199 ± 14 , IV 群 $445 \pm 64^{**}$ mIU/24 hr (**P<0.01, ***P<0.001) であった。2. 尿中 LEZ も同様の傾向を示し、II 群では高値を、III 群および IV 群では低値を示した。3. 尿浸透圧は Day 2 で I 群 $2,170 \pm 78$, II 群 $1,852 \pm 120^*$, III 群 $2,035 \pm 205$, IV 群 $1,841$

$\pm 88^{**}$ mOsm/kg H₂O, Day 9 では I 群 $2,108 \pm 96$, II 群 $1,253 \pm 167^*$, III 群 $2,091 \pm 242$, IV 群 $1,290 \pm 90$ mOsm/kg H₂O であった (*P<0.05)。4. 24 hr 尿排泄量は、I 群≠III 群<IV 群<II 群であった。5. 体重増加率は、I 群≠II 群>IV 群≠III 群であった。6. 解剖時 (Day 10) の BUN は、II 群でだけ高値を示し、血中クレアチニンには全群とも変化はなかった。7. 解剖時 (Day 10) の腎重量は I 群≠III 群<IV 群<II 群であった。

浸透圧を除いてこれらの成績は、TOB の腎への影響を CET が抑制していることを示唆している。

23. Cefotiam(CTM) と他薬剤の併用療法に関する実験的研究

渡辺繁徳・森 賢治・重野秀明・林 敏明
宇都宮明剛・岩永正明・内藤達郎
長崎大学熱研病原細菌部門

最近次々と開発されている β -lactam 系薬剤に対し、なお多くの株が高度の耐性を示す *Enterobacter* および *Serratia* について、2 薬剤の併用による抗菌力の増強を試みた。高度の耐性を示す菌は多量の β -lactamase を産生する。従って、菌の β -lactamase 産生を抑制することにより β -lactam 系薬剤の抗菌力を強めるという考えのもとに実験を行なった。使用した薬剤は、CTM, GM, RFP であり、菌株は、CTM に高度耐性 (MIC: 1,600~3,200 μ g/ml) を示す臨床分離株 *Enterobacter* と *Serratia* である。

結果と考案: RFP の低濃度 (1/2 MIC) 存在下で培養するといずれの菌も β -lactamase の産生が抑制され、とくに *Enterobacter* の場合、CTM を基質としたとき、菌体量当りの活性は約 40 分の 1 となった。GM の低濃度 (1/2 MIC) 存在下で培養した場合では抑制は全くみられず、むしろ増強させている場合が多かった。この結果は、checker board 法による寒天平板上での成績にも現われ、RFP-CTM の併用の場合のほうが GM-CTM の併用の場合に比べて優れていた。また、液体培地中における併用においても、killing curve で同様に RFP-CTM の併用が明らかに優れていた。以上の結果から、多剤に高度の耐性を示す菌に対する RFP-CTM の併用効果が示唆され、今後、併用療法をみなおす必要があると思われる。

24. ゲンタマイシンの抗菌力に関する研究

森 賢治・渡辺繁徳・重野秀明・林 敏明
宇都宮明剛・岩永正明・内藤達郎
長崎大学熱研病原細菌部門

ゲンタマイシン (GM) の pH による抗菌力の変動、CTM との併用効果について大腸菌 5 株について検討した。

pH 6.0, 7.0, 7.5 に調整した Heart infusion broth に各々 4MIC 量の GM を加え大腸菌 5 株を接種して生菌数と上清中の GM 残存力価を観察した。pH 7.5 では殺菌されたが、pH 6.0 では GM 力価が有意の低下を示さないにもかかわらずすべて増殖した。GM と CTM の併用効果についてみると、chess board 法では相乗効果を認めたがブイヨン培養では効果を認めない場合が多かった。

従って臨床上の使用に際しては病巣の pH は充分考慮されるべきであり、併用効果の判定に当っては chess board 上の成績を唯一の根拠とするべきではないと思われる。

25. 感染症迅速診断へのガスクロマトグラフィの応用

久保研二・三木文雄・高松健次
河野雅和・別府敬三・塩田憲三
大阪市立大学医学部第 1 内科

東 朋 嗣
桃山病院感染症センター

Gas liquid chromatography (GLC) を感染症の迅速診断に用いる試みは MITZUKA らにより開拓され我が国では上野らにより検討されている。私共は今回、諸種疾患患者の髄液、胸水および心のう液中の低級脂肪酸を GLC により分析し、その分析パターンについて検討したので、その成績を報告する。

(1) 風疹髄膜炎 2 例、その他の漿液性髄膜炎 3 例、結核性髄膜炎 4 例の計 9 症例の髄液の GLC 分析パターンは風疹髄膜炎では VFA で 2 例ともイソ吉草酸と retention time 4.16 min にピークを認め、NVFA では乳酸にピークがみられたが、乳酸値は 0.22 と 0.29 mmol/L と低値であった。漿液性髄膜炎では特徴的なパターンはみられず乳酸値は 0.17 より 0.49 mmol/L に分布した。結核性髄膜炎では VFA で特徴的なパターンはないが乳酸値は 0.34 から 1.97 mmol/L と他の疾患より高い値を

示した。結核性髄膜炎の 1 症例では治療経過とともに乳酸値の低下する事実が認められた。

(2) 結核性胸膜炎 4 例、膿胸 1 例、肺炎に伴う胸膜炎 2 例、RA による胸膜炎 1 例、癌性胸膜炎 1 例の計 9 症例の胸水の GLC 分析パターンは症例数も少なく、疾患別の特徴は不明であるが、結核性膿胸、*Bacteroides* と *Peptostreptococcus* の膿胸のように炎症所見の強い症例では胸水中の乳酸値がそれぞれ 4.13 と 3.13 mmol/L と高値を示した。

(3) 2 例の癌性心外膜炎、1 例の結核性心外膜炎の心のう液では癌性心外膜炎の 2 例はともに 4.21 と 3.92 mmol/L と高い乳酸値を示し、一方、結核性心外膜炎では 1.91 mmol/L と癌性心外膜炎のほぼ 1/2 の乳酸値であった。

以上、検体採取後約 1 時間で検査できる GLC による体液中の脂肪酸の分析は感染症の迅速診断の一助となりうると考えられ、とくに髄膜炎については診断的価値が高いと考えられた。胸膜炎、心外膜炎については今後症例を増し検討したい。

26. 人白血球食菌能からみたセファロスポリン系薬剤の効果 (第 2 報)

広松憲二・高島俊夫・田吹和雄・西村忠史
大阪医科大学小児科

生体の感染防禦機構を背景として薬剤効果をみることは、薬剤の評価をより生体条件に近い場ととらえることができる。そこでセファロスポリン系抗生剤についてこの点を明らかにするため非特異的感染防禦としての白血球食菌能をとり上げ、この面からの検討を行った。

QUIE の方法を modify し、人白血球を用いて食菌、殺菌作用をしらべた。被検菌として *E. coli*, *K. pneumoniae* の β -lactamase 産生、非産生株ならびに *S. aureus* を用い、対照薬剤としては、既存のセファロスポリン系抗生剤の他、経口剤として Cefaclor, CGP-9000, Cefadroxil, また注射剤として Cefuroxime, Cefotaxime, FK-749, 6059-S を選び、培養は 6 時間まで行った。

経口剤では、 β -lactamase 非産生 *E. coli*, *K. pneumoniae* では、1/2 MIC, 1 MIC で 4 時間、6 時間培養とも Cefaclor が最もすぐれ、 β -lactamase 産生株 *E. coli*, *K. pneumoniae* では 1 MIC 濃度 4 時間培養では Cefaclor がやはりつよい菌障害性を示していた。6 時間培養では各薬剤ともほとんど差がみられなかった。*S. aureus* ではグラム陰性桿菌ほどではないが、若干差がみられた。注射用セファロスポリン系抗生剤では、

E. coli, *K. pneumoniae* いずれの株でも CEZ の効果係数を 0 としたとき, Cefotaxime, FK-749, 6059-S の効果係数は高く, とくにそれらの 1 MIC, 1/2 MIC 濃度添加で著明であった。Cefuroxime の効果は, CEZ と同様であったが, β -lactamase 産生の *E. coli*, *K. pneumoniae* を用いた 6 時間培養では前 3 剤と同様の効果が示された。このような薬剤による効果の特徴は, 吸収血清使用時, すなわち, 抗体除去下において Cefaclor の優位性が CEX に比べ明瞭にみられた。また白血球:菌の比率を 1:100 にし, 白血球を減らした場合, 6059-S では 4 時間, 6 時間培養のいずれの場合も 1 MIC 濃度添加時で, CEZ に比べ効果係数は高くなり, 著明な薬剤効果がみられた。

27. 感染化学療法における免疫グロブリンの臨床応用

青河 寛次・皆川 正雄
社会保険神戸中央病院産婦人科

感染症の化学療法における免疫グロブリンの併用は, その有用性が推定され, 臨床応用されているものの, その適応や臨床効果の判断については, 必ずしも明確ではない。これは, ①重症感染における補助療法としての性質上, 避けがたいものであるが, 同時に, ②有用性の決め手となる免疫学的パラメーターが確立されていないこと, にも問題がある。

今回は, 細菌感染の化学療法に反応しにくかった若干の自験症例に, Pepsin 処理免疫グロブリン静脈内投与した臨床成績につき, いくらかの考察と反省をこころみた。すなわち, 悪性腫瘍または産科における難治感染, 8 例に, 分離菌の感性化学療法を行なったが, 期待した臨床効果をえにくかったものを, 対象とした。末梢血白血球数, ことに好中球の絶対数, 血清蛋白量, Im-9-A などのチェックは, 本剤の適応を考えるさい, minimum の検査項目である。また, その臨床経過中, NBT, PHA, リンパ球の Subpopulation, ASO, CH₅₀ などのパラメーターの推移を追求した。しかし, 生体防衛機序のホメオスタジスの全容を, これら限られた検査成績から測定するのは不可能であり, 免疫グロブリン併用の臨床意義については, 今後さらに検討する必要がある。

28. 腎盂腎炎の免疫学的研究 (第 5 報)

ラット腹腔 M ϕ の貪食殺菌能

平野 学・石戸則孝・宮田和豊
高本 均・荒木 徹・大森弘之

岡大泌尿器科

(目的) 細菌感染症における防御免疫はオプソニン効果や補体溶菌反応による液性免疫と, 活性化 M ϕ の貪食殺菌能亢進による細胞性免疫とが考えられる。我々は, *in vitro* の種々の条件下でラット腹腔 M ϕ の貪食能を比較し, *Proteus mirabilis* (以下 *P. m.*) における感染防御免疫を検討した。

(方法) グリコーゲン誘発のラット腹腔浸出細胞から M ϕ monolayer を作製, これに Eagle MEM へ 10⁶/ml 浮遊の *P. m.* を添加, 貪食させ, 経時的に培養上清を採取, 残存菌数を測定した。また, 血清添加の効果を検討するため, ラット血清 10% 添加群と非添加群を設け, 以下の 4 系列を用いて比較検討した。

(a) Control: *P. m.* だけ, (b) Serum alone: *P. m.* + Serum, (c) M ϕ alone: *P. m.* + M ϕ , (d) M ϕ + Serum: *P. m.* + M ϕ + Serum

(結果) M ϕ による *P. m.* の貪食が効果的に行なわれるためには血清の存在が必要であることがわかった。また, M ϕ による貪食は培養 90 分辺りから発現するが, 120 分, 180 分の段階では, Normal serum 添加群に比し, Immune serum 添加群の貪食が有意に亢進していた。M ϕ の貪食は添加血清の非働化により著明に阻害されるが, 培養 360 分後になると, Normal M ϕ に比し Immune M ϕ がより強い増菌阻止効果を示した。

(考察) *P. m.* 感染における M ϕ の貪食能は, 血清のいわゆるオプソニン効果にその多くを依存するものと考えられる。しかし, 非働化血清添加時には Normal M ϕ に比し Immune M ϕ が強い増菌阻止効果を示し, これは *P. m.* 感染による M ϕ の感作を示唆する可能性もあり, 今後さらに検討を進める予定である。

29. FK 749 (Ceftizoxime) の健康成人における Pharmacokinetics と *in vitro* kinetic model における殺菌性

広瀬俊治・坂本 博・村川武雄・西田 実
藤沢薬品工業(株)中央研究所

FK749 の殺菌効果を, その血清中濃度との関連において評価するため, さきに報告した *in vitro* kinetic model を応用して検討した。この目的のため, FK749

を健康成人に1g静注時の血清中濃度を two compartment model に基づき、非線形最小2乗法により解析したところ、実測値は、 $C=97.0e^{-0.033t}+48.1e^{-0.004t}$ の式に回帰できた。さらに得られたパラメーターを用いた理論式から尿中累積回収量、および膀胱内尿中濃度を算出した。これらの理論値は実測値とよく一致した。すなわち、FK749の血清中濃度は two compartment model によく適合し、そのパラメーターを用いて、血清中濃度、および尿中排泄量の予測が可能である。つぎに、各種投与条件における静注、および点滴注入時の血清中濃度を予測した。これらの予測値から、薬剤が一定濃度以上に血中に持続する時間を、各投与条件について算出した。薬剤濃度は投与量の倍数に応じ増加するが、一定濃度以上、例えば $6.25\mu\text{g/ml}$ 以上の持続時間は1g静注時で3.8時間となる。しかし投与量が2倍量になっても、持続時間は、その約1.4倍、4倍量では1.7倍で、投与量の倍数には比例しない。FK749の血清中濃度を一定濃度以上持続させるには、このような薬動学的特性を考慮し、有効な投与条件を決定することが必要である。次にFK749を0.5~2g、1回静注時の血清中濃度を再現する kinetic model を既報のように作製し、FK749の殺菌効果を検討した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* を試験菌とした場合、0.5g静注の系で8時間にわたり、再増殖が認められなかった。*E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens* では、FK749のMICが、 10^8 と 10^6 の接種でかなり異なるが、 10^6 接種で、MICが $10\mu\text{g/ml}$ 以下、 10^8 接種で $25\mu\text{g/ml}$ 以下の弱毒菌に対しては、2g静注の系で殺菌的に作用し、8時間にわたり、再増殖を認めなかった。さらに、この model を透析セルを結合した model を用いて、その殺菌性とMICの関係を検討予定である。

30. 高齢者における Cefprozime (FK-749) の薬物動態について

稲松孝思・佐藤京子・島田 馨
東京都養育院附属病院内科

新しい Cephalosporin 系抗生剤である Cefprozime の高齢者における投与方法を設定するため、高齢者における薬行動態を検討した。

対象は血清クレアチニン値が 1.2mg/dl 以下の高齢者13名で、平均年齢79歳、体重43kg、クレアチンクリアランス 39.6ml/min である。対照として若年ボランティア5名、平均年齢34歳、体重62kgを用いた。

Cefprozime 1g を20mlの生食に溶解し5分間かけて静脈内に投与後、経時的に採血、採尿を行った。濃度

測定はディスク法を用い、検定菌は *Bacillus subtilis* ATCC6639, スタンダードには血中濃度測定にはブール血清、尿中濃度測定にはpH7のリン酸緩衝液を用いた。データの解析は two compartment open model を用いた。

投与後15分、30分、60分、2時間、4時間、6時間の血中濃度は、高齢者群において、80.1, 65.2, 54.5, 39.5, 24.7, $16.8\mu\text{g/ml}$ 、若年者群においては64.3, 46.0, 31.0, 16.4, 4.9, $2.2\mu\text{g/ml}$ であった。6時間までの尿中回収率は高齢者群で66.5%、若年者群で83%であった。

排泄速度定数、 β 相半減期、0時間値、分布容量は高齢者群において、0.386/hr, 3.68時間、 $112.8\mu\text{g/ml}$, 17.1Lであり、若年者群においては1.26/hr, 1.39時間、 $139.0\mu\text{g/ml}$, 18.7Lであった。排泄速度定数、 β 相半減期は2群間に有意差があり、分布容量、0時間値には有意差はみとめられなかった。排泄速度定数、半減期と、クレアチンクリアランス値との間には有意の相関がみられた。血清総蛋白が 6g/dl 以下の患者で0時間値が低く、分布容量が大きい傾向がみられた。

得られた Parameter を用いて予測を行うと One shot 静注後12時間目の血中濃度は $5.3\mu\text{g/ml}$ 、2時間持続点滴投与時のピーク値は $59.4\mu\text{g/ml}$ 、12時間後の濃度は $6.3\mu\text{g/ml}$ であった。

以上の成績から高齢者においては、主として、潜在する腎機能低下のため、Cefprozime の血中濃度の持続は長く、1日2回の投与で臨牀的に要求される血中濃度の維持が可能であると言える。

31. 小児科領域におけるアミノグリコシド系薬剤の静脈内投与に関する薬動学的研究 (第2報)

Tobramycin について

豊永義清・黒須義彦・堀 誠・国分義行
東京慈恵会医科大学小児科

高橋孝行

神奈川県衛生看護専門学校附属病院、中検

4歳4カ月から11歳までの14名に、TOBを体重kgあたり 1.5mg ならびに 3mg を30分点滴、7時間点滴静注を行い薬動学的解析を試み、以下の成績を得た。

1) 1.5mg/kg , I.M.

ピークは、筋性後15分ないし30分で、平均 $3.9\mu\text{g/ml}$ 、6時間値は $0.3\pm 0.2\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 1.5mg/kg , 30分点滴静注

ピークは、点滴終了時(30分)、平均 $4.9 \pm 0.57 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、6時間 $0.8 \pm 0.22 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。

3) 1.5 mg/kg, 60 分点滴静注

ピークは、点滴終了時(60分)、平均 $6.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、6時間では、 $0.5 \mu\text{g}$ であった。

4) 3 mg/kg, 30 分点滴静注

点滴終了時がピークで、 $11.5 \pm 0.22 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、6時間では $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ の値を示した。

5) 3 mg/kg, 60 分点滴静注

1時間値がピークで $8.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、6時間では $0.5 \pm 0.07 \mu\text{g}/\text{ml}$ という値を得た。

(考案)

以上のような結果から、TOB 点滴静注は、1.5 mg/kg の 30 分点滴および 1 時間点滴で血中濃度推移には大きな差はなく、臨床上一つれの方法でも有効と思われる。しかし 3 mg/kg の 30 分点滴においては PDR の基準に近い値となり、若干の危険があると考えられる。しかし、60 分点滴では、この基準を大きく下回っており、かつ現在までの分離菌の感受性を上回り、臨床上有効と考えられる。

32. Dibekacin 点滴静注による血中濃度

沢江 義郎

九大医療短大

金子 隆

九大小児外科

われわれは Dibekacin (DKB) を 1 時間かけて点滴静注したときの血中濃度が筋注によって得られる血中濃度と大差のないことを、すでに本学会総会において発表している。今回は DKB 50mg を 30 分間で点滴静注したときの血中濃度および尿中排泄量を、同量を cross over で筋注したときの成績と比較したので報告する。また、小児に DKB 1mg/kg 量を 1 時間かけて点滴静注したときの血中濃度を測定したので、併せて報告する。

健康成人 5 名に、DKB 50mg をソリタ T-3 液 200 ml に溶解して 30 分間で点滴静注したときの血中濃度の平均値は、点滴開始後 15 分に $4.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ となり、点滴終了時に $4.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ のピークとなった。その後は減少して、30 分後 3.3、1 時間後 2.6、2 時間後 1.7、4 時間後 $0.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、6 時間後は $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。一方、DKB 50mg の筋注では、15 分後に $4.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ に上昇し、30 分後 $4.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ とピークになった。その後は減少し、1 時間後 3.7、2 時間後 1.8、4 時間後 0.6、6 時間後 $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。この両者の経時

的変動はほぼ一致していた。薬動力学的係数は点滴静注時で $Vd: 10,445 \text{ L}$ 、 $\beta: 0.452 \text{ hr}^{-1}$ 、 $T_{1/2\beta}: 1.53 \text{ hr}$ 、 $B_{\text{max}}: 5.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。このときの尿中排泄量は、点滴静注の場合、点滴終了時まで 10mg、2 時間後までに 35mg、6 時間後までに 49.8mg で、ほぼ 100% が排泄された。筋注の場合、2 時間後までに 26mg、4 時間後までに 39mg、6 時間後までに 47.9mg であった。

5 歳と 7 歳の小児 2 名に、DKB 1mg/kg 量を 1 時間かけて点滴静注したときの血中濃度は、個体差があり、点滴終了時に 4.6 と $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ のピークであり、30 分後 2.2 と $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、1 時間後 1.0、 $0.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 時間後 0.6、 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、4 時間後 $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

なお、DKB の血中、尿中濃度測定法は *B. subtilis* を試験菌とする薄層 Cup 法で、標準溶液の希釈には血清のとき Moni-Trol I を用いた。

33. 虫垂組織内の化学療法剤濃度について

とくに炎症程度との関連について

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫・三上二郎
天使病院外科

戸次英一・平沢貞子・阿部 弘
同 内科

葛西 洋一・中西 昌美
北大第一外科

炎症組織内抗生剤濃度は、正常組織に比して高濃度であるとされているが、炎症程度との関連をみるために本研究を計画した。外科的に切除する人体組織のうち、炎症程度の軽いものより壊死に陥った炎症組織まで切取可能な疾患は、急性虫垂炎以外にはない。そこで虫垂に着目し、虫垂組織内の抗生剤濃度を検索した。術前または術中に抗生剤を投与し術中摘出した各種組織内濃度を検索した。経口または静注投与例は、ばらつきが大きく経時的検索が不可能のため筋注例で検索した。

DKB 100mg 筋注による虫垂炎時の虫垂組織内濃度は、軽症例では trace~ $2.95 \mu\text{g}/\text{g}$ 、中等症は trace~ $6.19 \mu\text{g}/\text{g}$ 、重症では $1.76 \sim 8.85 \mu\text{g}/\text{g}$ であった。CMD 500mg 筋注例では軽症は trace、中等症 $3.0 \sim 6.0 \mu\text{g}/\text{g}$ 、重症で $1.76 \sim 8.85 \mu\text{g}/\text{g}$ であった。6059-S 500mg 筋注では軽症で $2.0 \sim 2.75 \mu\text{g}/\text{g}$ 、中等症で $3.15 \sim 7.90 \mu\text{g}/\text{g}$ 、重症で $4.87 \sim 8.05 \mu\text{g}/\text{g}$ であった。

また虫垂炎以外の腹部炎症性疾患で開腹時虫垂を切除

した例の虫垂内抗生剤濃度は、外見上充血、浮腫等の症状がある虫垂でも、胆嚢、卵管、腹水等の炎症組織に比べて低濃度であった。

以上のことから炎症程度と虫垂内抗生剤濃度は正の相関があると言える。

一方、腹部臓器癌の手術時に虫刺を摘出した症例で、1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil を術前または術中、経口あるいは静注にて投与した例の各種組織内濃度を検索すると、虫垂内抗生剤濃度は、大網膜、非転移リンパ腺などの非癌組織と等しく、癌組織、転移リンパ腺に比べて低濃度をしめした。このことから抗生剤は癌組織に親和性が、抗生剤は炎症組織に親和性があると言える。

34. Cefamandole のヒト胆汁中濃度とその生体内動態

鶴田 聰・松下京子・寺住隆史

椿 健一・佐竹健三

熊本大学病院薬剤部

遠山紘一・松岡孝之

熊本大学病院第二外科

胆道感染症患者に対する抗生物質使用法の検討を行っている。まずこの症例で多く見いだされる *E. coli*, *K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌の CEX, CET, CEZ および CMD に対する感受性を検討した結果、CMD に対してもっとも高いことが明らかとなった。CMD 1g を経皮的胆管ドレナージ施行患者（6名）に静注し、その血中濃度と胆汁中濃度を測定して CMD の胆汁中への移行性を検討すると共に血中濃度については one compartment model で健康人（6名）との比較も行った。その結果、健康人血中濃度はほぼ一定のパターンで生体内半減期 ($t_{1/2}$) が 37.2 ± 6.8 min, 患者の血中濃度は個人差が大きく $t_{1/2}$ は 51.7 ± 18.3 min と長い半減期を得た。これは年齢による腎機能低下か、疾患など種々の原因があると思われる。患者の胆汁中濃度のうち静注後4時間まで経時的採胆が可能だった10例では、胆汁中濃度のピークは $14.1 \sim 363.4 \mu\text{g}$ と個人差が大きく、その到達時間も $30 \sim 120$ min と症例によって異なることがわかった。一般に肝機能障害の存在は薬物の胆汁中移行を阻害するとされており、また胆汁流出阻害によっても抗生物質の胆汁中移行の程度が低下すると言われている。そこで CMD 投与時の Al-P, GOT, GPT, PTCD チューブからの流出量および総ビリルビンを最高胆汁中濃度との相関を調べた。Al-P, GOT, GPT とは相関は

少ない、流出量が多いと最高胆汁中濃度は高い傾向がみられるが相関係数 (r) は低かった。しかし総ビリルビンとは高い相関 ($r = -0.8484$) と ($P < 0.05$) が得られ総ビリルビン値が高いほど CMD の最高胆汁中濃度は低いことがわかった。今後、他の抗生物質でも胆汁中濃度とビリルビンとの関係を検討したい。

35. 経皮的胆管ドレナージ法による APPC の胆汁内移行について

佐伯憲二・加生忠洋・長岡祥二

社会保険久留米第一病院

高尾 賢治・加地 正郎

久留米大学第一内科

目的

薬剤、とくに化学療法剤の体液中移行を知ることは、その効果において重要な要素の一つである。現在胆汁内への移行を知る方法としては、十二指腸ゾンデ法、術中、術後のT字管による方法があるが、この方法は正確性に欠けることや術中術後の特殊な状況下にだけ行えるということで、それぞれ問題を含んでいる。

そこで私どもは今回の症例に対し、正確でかつ安定した時期に胆汁採取が可能である経皮的胆管ドレナージ法を行うことにより APPC の胆汁中移行を知り、また肝機能、白血球数との関係を検討した。

成績

1) APPC 1g One shot 静注後、血中濃度は投与後30分値が $115 \pm 37 \mu\text{g/ml}$ であったが、360分値 $39 \pm 15 \mu\text{g/ml}$ と低下した。胆汁中濃度は投与後60分から増加傾向を示し240分で最も高値を示し、その後漸減した。

2) 胆汁中最高濃度、血中最高濃度に対する胆汁中最高濃度の比は、Transaminase, S-Bilirubin, 白血球が異常値を示す例に比較し、正常値を示す例が高値を示した。

結論

1) APPC は投与方法に関係なく、胆汁中移行は迅速かつ良好であった。

2) 胆汁中濃度は静注の場合60~120分、点滴静注の場合180分に最高値を示す例が多かった。

3) APPC の胆汁中移行には、肝機能、白血球増多の有無が関与するものと考えられた。

4) 以上のことから、APPC は胆道感染症に効果的な化学療法剤であると考えられた。

36. 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)

アンピシリンの single shot 静注および1時間点滴静注時の髄液中濃度半減期と髄液中移行率の変化について

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〕化膿性髄膜炎の化学療法での適正な抗生剤投与方法を知るためアンピシリン(ABPC)を選び、家兎化膿性髄膜炎において single shot 静注時と1時間点滴静注時の髄液中濃度推移を薬動学的に比較検討した。

〔方法〕白色健常家兎大槽内に黄色ブ菌(209P株)を注入し、24時間後に実験に供した。ABPC 100 mg/kg single shot 静注家兎と100 mg/kg 1時間点滴静注家兎の2群に分け、抗生剤投与後同一個体から2時間までは15分毎に、その後3時間までは30分毎に髄液、血液を採取し濃度を測定した。使用家兎は各群とも5羽とした。測定法は *B. subtilis* を検定菌とし、標準曲線には pH 7.0, 1/15 M 磷酸緩衝液を使用したディスク法である。

〔結果〕血中、髄液中濃度半減期は single shot 静注家兎: 22.9分, 35.6分, 1時間点滴家兎: 23.3分, 50.4分。最高髄液中濃度とそれに達する時間は single shot 静注家兎: 19.8 μ g/ml, 30分, 1時間点滴家兎: 7.38 μ g/ml, 66分。最高血中濃度とそれに達する時間は single shot 静注家兎: 274 μ g/ml, 15分, 1時間点滴家兎: 158 μ g/ml, 54分。AUC 髄液血清比百分率は投与後0.25~3時間で single shot 静注家兎: 11.1%, 1時間点滴家兎: 5.5%であった。single shot 静注に比較して1時間点滴静注では髄液中濃度は長いかわりに、最高髄液中濃度は低く、AUC 髄液血清比百分率も小さかった。

以上のことから髄液中濃度を高めるためには一時的にも血中濃度を高くすること、また髄液中濃度を維持するためには血中濃度の持続を長くすることが必要と考えられた。しかし ABPC でどの程度の血中濃度とその持続があれば、高い髄液中濃度を長く維持できるかはこれまでの実験だけでは不十分なので、今後点滴時間などの条件を変えて検討する予定である。

37. Cephalosporin 系の新抗生剤の羊水感染に対する投与効果について

本村竜太郎・森 広康・山辺 徹
長崎大学産婦人科

〔目的〕近年登場してきた cephalosporin 系の新抗生剤 [cefmetazole(CMZ), cefamandole(CMD), FK-749, 6059-S) について、異常(前期)破水に続発する羊水感染の予防あるいは治療効果をしりたい。

〔方法〕CMZ は 500 mg, その他は 1,000 mg を妊婦に静注投与し、羊水中濃度を測定した。また、羊水感染あるいは前期破水を併発した妊婦の羊水中から分離したグラム陰性桿菌 14 株 (*E. coli* 5 株, *Klebsiella amnigenes* 3 株, *Proteus sp.* 3 株, *Citrobacter freundii* 2 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株) およびグラム陽性球菌 8 株 (*Staphylococcus sp.* 5 株, *Streptococcus faecalis* 2 株, α -*streptococcus* 1 株) に対する各剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

〔成績および考察〕1) 各剤の羊水中濃度の最高値は、投与2~3時間後にみられ、CMZ 6.0, CMD 9.4, FK 749 13.7 および 6059-S 12.7 μ g/ml であった。2) 胎児血中移行率では、CMZ は母体最高血中濃度の 22.1%, CMD 13.3%, FK 749 27.9% および 6059-S 26.9% であった。3) 各剤の羊水中濃度が羊水中分離菌に対する MIC を上まわる、いわゆる投与有効率は CMZ 72.7%, CMD 77.2%, FK-749 81.8% および 6059-S 86.3% であった。

38. 5-FC(5-Fluorocytosine) の抗腫瘍作用について とくに cytosine deaminase との併用効果

西山直志・河本圭司・河村悌夫・松村 浩
関西医大, 脳外科

伊藤 富由・大山 昭夫
関西医大, 微生物

坂井 拓夫
大阪府大, 農学部

抗真菌作用を有する 5-FC は 5-FU の誘導体であるが、その転換酵素を持たぬ人体内では大部分が代謝変換されることなく排泄される。しかし、真菌細胞内では転換酵素 Cytosine deaminase により 5-FU に転換され、核酸合成を阻害することで抗真菌作用を発揮する。従って 5-FU の全身投与を行い、外部から腫瘍内に留置管を

介して酵素を注入すれば、腫瘍内で5-FUに転換され、直接抗腫瘍効果を得ることが可能と思われる。今回我々は5-FUと酵素を用い組織培養細胞の殺細胞効果を検討した。

方法：HeLa細胞および1代継代されたヒト脳腫瘍細胞を用い、 5×10^5 cells/mlの細胞浮遊液とし、Falcon plastic flaskに4 ml分注し、37°C, CO₂培養器で24時間静置培養した。単層培養確認後、対照群、5-FC単独群、酵素単独群、5-FCと酵素併用群に分け、24時間薬剤を接触させた後PBSで洗浄し薬剤除去後、再び4日間培養した。効果判定のために細胞のcountを行い、各薬剤濃度における殺細胞率を算出した。また、細胞周期動態をみるため薬剤処理細胞をpropidium iodideで染色し、Flow cytometryによりDNA histogramを求め検討した。

結果：酵素は*E. coli* K₁₂株菌体内から抽出、精製して用いた。5-FCを基質として酵素を添加し経時的に吸光度を測定したところ、5-FCは脱アミノ化され5-FUに変換されたことが示された。HeLa細胞における5-FUおよび5-FCと酵素併用群との殺細胞率を比較すると、各濃度においてはほぼ同じ殺細胞作用を認めたが、5-FCおよび酵素単独群では効果はみられなかった。1 μg/mlの濃度では薬剤除去後徐々に細胞数の増加がみられたが、10~50 μg/mlでは著明な抑制が認められた。Flow cytometryによるhistogramでは、薬剤除去96時間後1 μg/mlの濃度ではcell cycleが再開され、25~50 μg/mlでは完全に停止している所見が得られた。人脳腫瘍細胞においては、10 μg/mlの濃度で25~40%、50 μg/mlでは50~74%の殺細胞効果が認められた。

39. 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracilの抗腫瘍効果増強に関する基礎的研究

藤本二郎・立岡寿比古・大鶴 実・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

オートラジオグラフィによる1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT と略)の細胞内局在の検討については従来本学会で報告してきた。今回は細胞レベルにおけるFTの取り込みの促進について検討を加えたので報告する。

腹水腫瘍移植マウスにActinomycin-D (AD と略) 200 μg/kgの前投与を行ってから³H-FT (比放射能 130 μCi/mg)の投与を行ったあと、腫瘍細胞を取り出して

オートラジオグラフを作製し、ADの前投与を行わない場合と比較した。³H-FTの投与後2時間でAD前投与のほうが腫瘍細胞核内の銀粒子数が多いことが認められた。腫瘍移植マウスを用いて、①FT 98.0 mg/kg × 6回 ip, ②AD 200 μg/kg × 2回 ip, および③その半量ずつのADとFTの併用、の3群の治療効果を比較したところ③が最も優れており、相加効果以上の併用効果が認められた。

Uracil (U と略)とFT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。腫瘍移植マウスに³H-FT 15.0 mg/kgとU 33.6 mg/kg (モル濃度ではFT:U=1:4)を同時に投与したあと腫瘍細胞を取り出してオートラジオグラフを作製し、³H-FT単独投与の場合と比較した。³H-FT単独投与および³H-FTとUの同時投与のいずれの場合においても、³H-FTの投与後12時間で腫瘍細胞の核および細胞質に銀粒子の蓄積が認められたが、³H-FTとUの同時投与のほうが³H-FT単独投与の場合よりも細胞内取り込みが著明であった。

40. FT207坐剤の吸収経路とその血中濃度

福田和馬・小松原正吉・田中 聰・寺本 滋
岡山大学第2外科

消化器癌手術時の癌化学療法のひとつに、消化管内抗癌剤投与方法がある。我々はかねてから術中の血行性肝転移を防止するために、5FU, FT207製剤を空腸内に投与している。

今回はFT207坐剤を投与し、門脈、下大静脈の吸収経路とともに、末梢血中の5FU濃度を測定し、術中化学療法におけるFT207坐剤の特性を観察した。

空腸内FH水剤800mgを投与した胃癌5症例の5FU濃度は、門脈血で10分後に、末梢血で20分後に最高値を示し、各々0.07, 0.035 μg/mlであったが、30分後から門脈末梢ともに漸減し、投与後2時間で門脈血中の5FU濃度は0.025 ± 0.01 μg/mlであり、末梢血もほぼ同様であった。

空腸内投与により、5FUならびにFTは一過性に高濃度を得たが、持続性が乏しいため、濃度の持続性を期待し、FT207坐剤の直腸内投与を試みた。

坐剤投与は、1回投与方法 (FT207坐剤800mg)と連日投与方法 (術前FT207坐剤750mgを1日1回6日間、術当日1回投与)を行なった。1回投与方法では5FU濃度は門脈、下大静脈、末梢血においてほぼ同濃度を示す、かつ持続性であった。連日投与方法では5FU濃度は1回投与と同様な推移を示し、1回投与方法と比較し高濃

度が持続し、その濃度は $0.01\mu\text{g/ml}$ 前後であり、ほぼ 24 時間にわたり持続していた。

一方、空腸内投与方法では 5FU 濃度は $0.03\sim 0.05\mu\text{g/ml}$ を示しており、坐剤投与方法では連日投与方法でも $0.01\mu\text{g/ml}$ 前後にとどまった。

41. 1-Hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HC-FU) の人癌組織内濃度について Urokinase の併用による検討

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫・三上二郎
天使病院外科

戸次英一・平沢貞子・阿部 弘
同 内科

葛西 洋一・中西 昌美
北大第一外科

癌化学療法に際して、癌組織内の抗癌剤濃度を測定することは極めて有意義である。また抗癌剤の癌組織内濃度を増加させる薬剤として、Urokinase (UK) が広く用いられている。UK と内服抗癌剤の併用にも同様の効果が認められるか否かを検討するために本研究を試みた。HC-FU は最近開発された 5-FU の誘導体の 1 つであるが、内服にて長期連用の可能な薬剤として期待されている。胃癌 14 例、乳癌 7 例、直腸癌 2 例、その他 3 例、計 26 例の癌患者の手術前に HC-FU 600 mg を頓用させ、術中抽出した各種組織内の HC-FU、および 5-FU 濃度を測定した。このうち胃癌 4 例、乳癌 3 例の手術中に UK 30,000 国際単位を静注して、同様の検索を行なって比較検討した。内服剤であるためか数値のばらつきが大きいが、単独内服群では FH, FT-207 等に比較してとくに 5-FU 値が癌組織において高値を認めた。胃癌では腫瘍中心部よりも周辺部に高値を認めたが、5-FU 値で $0.1\sim 0.2\mu\text{g/g}$ の値をしめすものが多かった。乳癌の数値はやや低濃度であったが、試料採取後に稀塩酸を加え活性低下防止処理をしなかった例が多く、今後検討を要すると考えている。UK の併用例では、とくに胃癌において高値をしめすものが多く、腫瘍中心部よりも周辺部が高い傾向はあるが、中心部での 5-FU 値で $0.38\sim 1.56\mu\text{g/g}$ を認め、周辺部の 5-FU 値では $5.53\sim 10.71\mu\text{g/g}$ に適していた。乳癌組織でも、その 5-FU 値で $0.03\sim 0.05\mu\text{g/g}$ になっており、UK の併用は HC-FU においても、全般に組織内濃度の増加を認めるが、とくに癌組織内の抗癌剤濃度が著明に高値となることを認めた。従って UK を併用することは、静注による抗癌剤投与方法においても、内服による投与方法と同様に、癌組織内抗

癌剤濃度を高めて有用であると言えよう。

42. 腎の transcatheter embolization 時に同時投与した adriamycin の生体内動態の基礎的検討

中 野 博

厚生連広島総合病院泌尿器科

小 野 浩・仁平 寛己

広島大学泌尿器科

目的：腎癌の効果的な化学療法を行うため、薬剤の投与方法の検討として、経カテーテルの腎動脈閉塞術に同時投与した制癌剤の生体内動態を rat を用いて検討した。

方法：adriamycin を生食水に溶解し、 2.5mg/ml とし、これを rat への投与方法により A 群： 5mg/kg を静脈内に 1 回投与、B 群： 1mg/kg を腎動脈内に gelatin sponge とともに 1 回投与して腎硬塞を起させた場合の以上 3 群に分けて検討した。試料は血清、腎、肝、前立腺、膀胱、リンパ節を経時的に採取し、試料中の adriamycin 濃度は蛍光分析法で測定した。

成績：腎組織中の adriamycin 濃度は A 群と B 群はほぼ同様の level を示したが C 群は A および B 群に比較して約 3～6 倍の高値を維持していた。腎からの adriamycin の消失速度は投与方法による差は大きくなかった。他の臓器では adriamycin 濃度は B 群と C 群はほぼ同様の level を示したが、A 群は B および C 群よりも常に 2～20 倍の高値を示した。

考案：C 群の投与方法を行えば、静脈内投与の場合の $1/15\sim 1/30$ の投与量で、静脈内投与の場合と同じ腎組織内濃度が得られる。すなわち静脈内投与時の腎組織内の adriamycin 濃度を目標にして、C 群の投与方法を行えば、血清も含めて腎以外の他臓器での adriamycin 濃度ははるかに低値となり、副作用も少くなると考えられる。

43. HCFUの血中濃度および臨床使用成績

上田隆美・森本 健・平尾 智
藤本幹夫・浜中良郎・酒井克治
大阪市立大学第Ⅱ外科

前田 貞邦・佐々木武也
藤井寺市立道明寺病院

土 居 進
大阪市立北市民病院

蝶野 慎治・町田 圭弘
町田胃腸病院

川島正好・政田明德・松本敬之助
城東中央病院

沢 田 晃
桃山市民病院

森 本 譲
森本外科病院

1975年に合成された5-FUのマスク型化合物の1つであるHCFUの血中濃度および臨床試用したので報告する。

乳癌術後患者2名にHCFU 600mgを食後に経口投与させた後の血清中HCFU濃度は4時間後にピーク値平均11.92 μ g/mlがえられた。一方、5-FU濃度のピークは2時間後で平均0.91 μ g/mlであった。また、同一患者2名にHCFU 300mgを食後に経口投与させた後の血清中HCFUおよび5-FU濃度のピークは共に2時間後に認められ、各々平均5.66 μ g/ml、0.52 μ g/mlであった。すなわち、HCFU経口投与によって高い5-FU血中濃度が得られしかもかなり長時間にわたって持続する。

進行癌あるいは再発癌31症例に本剤を試用した。対象疾患のうちわけは、胃癌13例、乳癌8例、結腸直腸癌6例、膀胱癌および甲状腺癌各々1例、原発不明癌2例である。本剤1日投与量を300~600mgとし3分割して食後に内服させた。投与期間は4週以上を目的とした。31症例のうち評価不能5例を除いた26例について臨床効果を判定した。斎藤・小山等の判定基準によると、胃癌11例中2例(18%)、乳癌5例中2例(40%)、結腸直腸癌6例中4例(66%)、膀胱癌1例中1例に効果を認め有効率は26例中9例、すなわち34%となる。これら有効例は本剤9.1mg/kg/day以上で、投与日数70日以内、総投与量50g以内の症例に認められた。本剤投与時の全身状態と臨床効果の関係では、P. S. 2の症例に有

効例が多かった。本剤投与後の副作用としては、尿意頻数が6例(40%)と最も多く、その他、下痢4例(27%)、熱感2例(13%)、便秘、肝機能障害および色素沈着が各々1例認められた。しかし、尿意頻数、熱感、便秘は一過性で投与後1ないし2週間にて消失した。

以上、本剤は高い血中濃度が得られるだけでなく、結腸直腸癌にすぐれた効果を認めた。

44. 婦人悪性々器腫瘍におけるBleomycinとMitomycin併用療法経験

青河 寛次・柄川 二郎
社会保険神戸中央病院産婦人科

杉 山 陽 子
近畿母児感染症センター

肺転移を主とする末期子宮頸癌に対し、BleomycinとMitomycin Cの連続的併用(B-M療法)を行ない80%に完全寛解をえた、との宮本氏(1977)の発表を追試中であるので、その成績を述べる。

1. 婦人悪性々器腫瘍: 36例(うち、扁平上皮癌: 25例、腺癌: 9例、その他: 2例)に、BLM: 5mg \times 7日+MMC: 10mg \times 1日を1kurとした。
2. 腫瘍面積の縮小を指標とし化学療法効果を判定したところ、

A) B-M 2kur \rightarrow 子宮癌根治手術: 効果を確認できなかった。

B) B-M kurだけを行なった群のうち、

(a) 子宮頸癌1, 2期: 5~8kurで3例中2例、

(b) 子宮頸癌3期: 3~6kurで9例中2例、

(d) 子宮癌術後再発: 3~8kurで10例中2例、

にそれぞれ化療効果をみとめたが

(c) 子宮頸癌4期: 1~3kur 6例

(d) 悪性卵巣腫瘍: 3~4kur 3例

では、効果をみとめなかった。

3. 臨床症状の改善は、腹水減少と性器出血、血尿の好転が目立った。

4. 副作用としては、胃腸症状、全身倦怠、口内炎、頭痛、発熱、脱毛などが、臨床検査では白血球減少があったけれども、大部分の症例ではkurを継続できた。

5. B-M療法の子後を見ると、化学療法だけを行なった31例中、1年生存: 9例、死亡: 19例、2年後には6例中、生存: 4例、死亡: 2例である。手術を含む全例については、1年生存: 31例中13例、2年生存: 10例中8例である。

6. 婦人悪性々器腫瘍におけるB-M療法の自験成績

では、宮本氏らのような極めて優れた結果をえられないみこみであるが、しかし、有力な癌化学療法のひとつと考えられる。

45. 胃癌術後、補助化学療法の検討

松本博城・白羽 誠・川合秀治・須藤峻章
笠原 洋・陳 世沢・梅村博也・久山 健
近畿大学第二外科

目的 胃癌根治術後、MFC療法を8~10回行ったあと、原則として5週目から1年間、5FUDS 300 mg/日を投与する群(C群)と、それにPSK 3g/日を付加する群(IC群)との間に臨床上的どのような差異を生ずるかを比較検討した。

方法 症例は無作為に選択し、先述の術後補助療法を行なった。C群7例、IC群10例で、両者の投与期間の差異、白血球数、リンパ球数および、好中球/リンパ球比について術後約1年間にわたって追跡、比較検討した。

成績とまとめ

I 投与期間の比較。術後C群の平均投与期間は8.4カ月、IC群は10.3カ月であった。両者に有意の差はなかった。

II 白血球数の比較。両群とも、ほぼ3,000以上を示し有意差はなかった。

III リンパ球数の比較。両群とも、ほぼ25%以上、絶対数で1,500以上を示し、有意差はなかった。

IV 好中球/リンパ球比の比較。術後ほぼ1年で、C群でその変動が大きく、4以上を示す者は、なんらかの障害のために本療法を継続することはできなかった。一方、IC群は、C群に比較して有意の差($P < 0.05$)で変動が軽微であった。好中球/リンパ球比が破綻を来たさず、そのバランスがよく保たれたことは、生体の免疫抵抗力を維持する上で、免疫付加療法はなんらかの影響をおよぼしているものと推察される。

46. 膀胱癌に対するネオカルチノスタチン(NCS)の膀胱腔内注入の経験

和田誠次・西尾正一・前川正信
阪市大泌尿器科

中西 純造・川喜多順二
豊中市病泌尿器科

膀胱癌に対する非観血的治療法が、最近、種々考案されているが、我々はネオカルチノスタチン(NCS)の膀

胱腔内注入を行ない、興味ある所見を得たので報告する。

対象および方法：対象は手術目的にて入院した膀胱癌患者10名で、方法は原則としてNCS 6,000単位、ウロキナーゼ 6,000単位を生食40ないし60 mlに溶解して、1時間以上膀胱内に貯留させ、これを連日、または隔日、合計5から10回施行した。NCS注入総量は、3,000単位から6,000単位である。注入前後における膀胱鏡所見、組織学的所見および自覚的所見について検討した。

結果：膀胱鏡所見で腫瘍の壊死1例、白苔化3例、浮腫化2例、組織学的所見で腫瘍細胞の脱落壊死、または変性7例、出血巣6例、間質の浮腫3例、小円形細胞浸潤9例が認められ、満足すべき結果が得られたと考えられる。副作用としては、排尿痛4例、頻尿3例、血尿4例などの膀胱刺激症状が認められたが、熱発、肝機能障害などの副作用はみられず、また、血液所見でNCSに由来すると思われる重篤な副作用はみられなかった。

8連球菌を用いて濃度既知のNCS標準曲線より、NCS注入後の膀胱組織内の濃度を求めると、腫瘍部で深部筋層まで、かなりの濃度でNCSが浸透しているのがわかった。また、NCS注入後の血中抗NCS抗体は、いずれの症例においても検出されなかった。

NCS膀胱腔内注入は膀胱癌に対する根本的な治療法とはいいがたいが、患者にとって負担が少なく、外来でも施行できる長所があり、術前の処置および術後再発の予防など、補助療法として有用であると考えられる。

47. 大腸癌における免疫抑制酸性蛋白(IAP)およびCEA測定の意義

平山 隆・菊地 秀・森 芳正・菊地金男
国立仙台病院外科

我々は石田らのImmunosuppressive acidic protein (IAP)に着目し、大腸癌患者の血清IAP量、CEA量を測定し、癌の進行度、術後の経過および予後との相関、さらに胃癌、大腸癌患者のIAP、CFA値とPPD反応との相関について検討したので報告する。方法 IAP値の測定はSingle radial immunodiffusion (SRID)法にて、CEA値の測定はダイナボット社のCEA-RIAキットを用いて測定した。結果 IAP 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上、CEA 45 ng/ml以上を陽性とする、大腸癌においてはIAP陽性例中32例(67%)が陽性で、CEAは48例中25例(48%)が陽性であった。IAPは癌の進行に伴い増量を示し、CEAは遠隔転移を有する症例において高い陽性率を示した。PPD反応および予後との関係ではPPD反応の直径が15 mm以内でIAPが500 $\mu\text{g/ml}$ 以上の例では

30 例中 22 例 (73%) が 1 年以内に死亡し、CEA では 2.5ng/ml 以上で PPD 反応直径 15mm 以内の 24 例中 21 例 (88%) が 1 年以内に死亡した。

術後の経時的測定で、治療切除が行われた場合、IAP は術後 4 週目頃には正常に復帰し、CEA は切除後直ちに正常に復帰するようである。非治療切除の場合は、IAP, CEA とも正常には復帰しなかった。考案 CEA は tumor の消長を数的に客観的に表現でき、IAP は、P. S. を数的に簡易に表現できる利点があり、これらの同時測定は術後化学療法あるいは免疫化学療法の Parameter として大いに有用であると思われた。

48. MLC suppressor cell に対する Levamisole の効果

野上浩実・三輪恕昭・日伝晶夫
田中紀章・小長英二・折田薫三
岡山大学医学部第 1 外科

(目的) 同種抗原で、前感作された脾細胞が MLC (mixed lymphocyte culture) 反応を抑制することは、RICH らにより報告されているが、われわれはこの suppressor cell に及ぼす Levamisole (LMS) の影響を検討した。

(方法) MLC は responder に C57BL, stimulator に BALB/C の脾細胞を使用した。suppressor としては、あらかじめ BALB/C の脾細胞 2×10^7 を C57BL の foot pad へ接種して感作された 4 日目の脾細胞を用い、control 群とした、さらに上記の foot pad injection の日から連日 4 日間、LMS 1.25 mg/kg 皮下注したものを LMS 処置群とした。MLC は 4 日培養とし、最後の 24 時間の ^3H -thymidine の取り込みを測定した。

(結果) C57BL の BALB/C に対する one way MLC の stimulation index (SI) は 9.58 で、これに control suppressor cell を加えると SI は 1.06 と著しく抑制されるが、LMS 処置脾細胞を suppressor として用いると、SI は 8.16 で抑制効果は著しく減弱された。なお LMS の感作前投与群および感作前後投与群では上記のような効果は認められなかった。従って LMS は suppressor 優位の状態で投与された場合にだけ suppressor 機能を減弱させる効果があるものと思われる。また LMS の dose response を検討すると 1.25 mg/kg 前後の時には suppressor 機能減弱効果を発揮するが、それより低薬量すぎても高薬量すぎても suppressor 機能には影響を及ぼさなかった。

49. 各種免疫賦活剤の実験的検討

一免疫化学療法による観察を中心に—

三戸敏正・田中通久・村上直樹
中田安成・木村郁郎

岡山大学第 2 内科

目的: LEWIS lung carcinoma を用いての肺転移実験系において、各種免疫賦活剤 (免剤) 単独投与あるいは制癌剤の併用が、肺転移および腫瘍増殖抑制、延命効果、遅延型皮膚反応に及ぼす影響を検討した。

方法: BDF₁ マウスを使用し、①後肢足趾に $2 \times 10^5 \sim 10^6$ の細胞を移植。翌日から免剤を腹腔内注射後 day 8 に移植肢を切断。day 28 に肺表面転移結節数を検討した。② $2 \times 10^5 \sim 10^6$ の細胞の右腋窩皮下に移植後免剤を投与し、腫瘍径の計測と day 20 の肺転移数を数えた。③後肢筋肉に 1×10^6 の細胞を移植後 day 7 に Cyclophosphamide, ACNU の併用投与を行ない、その前後に免剤を投与し、腫瘍径に生存日数を見た。④後肢筋肉に 1×10^6 の細胞を移植後 day 8 に塩化ビクリルで感作し、day 9 に Cyclophosphamide を投与。投与前後に免剤を使用し、day 15 に耳朶に塩化ビクリルで再感作を行ない 24 時間後に耳朶の厚さを測定した。使用した免剤は Bestatin, Levamisole, PS-K, OK-432, SSM, Lentinan であった。

結果: ①足趾移植実験では 5×10^5 個移植時に免剤投与群では肺転移抑制傾向が見られた。②腋窩移植実験では PS-K, Lentinan, OK-432 投与群で腫瘍抑制効果と肺転移抑制効果を認めた。③制癌剤と免剤併用実験では、各種免剤の投与時期により、腫瘍増殖抑制効果および延命効果に著しい差異が生じた。④遅延型皮膚反応において、免剤の投与により拒癌および化学療法による免疫能低下が改善された。

考案: 今回の実験により、拒癌状態や化学療法により免疫能が低下していること、またその状態が免剤の投与により改善されることが判明した。また化学療法に免剤を併用する場合、その併用時期により治療効果に著しい差異が生じることが判明し、このことは、いわゆる免疫化学療法を行う際に、免疫療法の時期が非常に重要であることを示していると思われる。

50. 最近5年間における敗血症の検討

右馬文彦・間瀬勘史・米津精文
前原敬悟・上田良弘・岡本綾子
大久保 汎

関西医科大学第一内科

現在グラム陰性桿菌敗血症が血液疾患、悪性腫瘍など抵抗力の減弱する疾患に増加し、その基礎疾患の病態から、敗血症の治療を困難にしている。今回われわれは過去5年間に経験した自験例に検討を加えた。

われわれが経験したのは20症例である。基礎疾患は白血病6例、再生不良性貧血2例、SBE4例、肝硬変、胆のう癌、Hydronephrosis, Meningitis, Tonsillitis, Asthma bronchiale, Hypertension 各1例、不明1例であった。

原因菌は *Klebsiella* 5, *E. coli* 3, *Pseudomonas aeruginosa* 2, *Pseudomonas cepacia* 3, *Achromobacter* 1, *Enterobacter* 1, *Streptococcus* 4, *Staphylococcus* 3, *Candida* 1 とグラム陰性桿菌が65%をしめていた(3例では重複感染)。

各薬剤に対する感受性をみると、*Klebsiella* ではABPC, CBPCにすべて耐性でCEZ, CETにも1株の耐性がみられた。*Pseudomonas aeruginosa* 2株はCEZ, CET, ABPCにすべて耐性であり、*Pseudomonas cepacia* はCET, CEZにすべて耐性、ABPC, GMに3株中2株の耐性を示した。他のグラム陰性桿菌もPC系, CEPs系に耐性を示した。しかしグラム陽性菌はすべて感性であった。

菌別に治療効果をみると、*Klebsiella*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては無効が多かったが、これらの基礎疾患は血液疾患、悪性腫瘍の症例であり、基礎疾患別に治療効果をみても白血病、再生不良性貧血、悪性腫瘍で効果は悪く、SBEを含めた他の疾患では全て有効であった。

これら敗血症の治療に関しては原因菌の感受性はもとより、基礎疾患の病態をも考慮する必要が大きいと考えられる。

51. 血液疾患に合併した重症感染症に対するアミカシンの静脈内投与の経験

植田高彰・波内俊三・園田 隆
田窪孝行・中村博行・柴田弘俊
正岡 徹・吉武淳介・石上重行
大阪府立成人病センター化学療法内科

アミノグリコシド系抗生物質は、腎毒性などの点から、静注はほとんどされないが、血液疾患においては、注射部位の出血・壊死が多いことから、筋注は行なえない。われわれは、昭和53年1月から54年8月までに経験した100回の感染症に、AMKを単独または他の抗生物質と併用で、点滴静注し、その効果および副作用につき検討した。投与対象：各種急性白血病37例、慢性白血病10例、悪性リンパ腫7例、再生不良性貧血2例の56例にみられた100回の感染症である。投与量：1日400~600mgが最も多く、最大投与量は1,200mgである。投与期間：2~42日、平均13日である。感染症の種類：敗血症8例、敗血症の疑い61例、肺炎20例、その他11例である。起因菌の種類：グラム陰性桿菌77例、グラム陽性球菌15例、真菌6例である。真菌を除く全ての菌の、AMKの感受性試験は(++)であった。併用薬剤は、SBPC, CBPC, CEZ, CER, SMX+TMPがほとんどである。

効果：4日以内に解熱した著効例は29回、有効例は43回で、重症感染症に72%の有効率を示した。血中濃度：500mgを2時間で点滴静注したときの最高血中濃度は、約40 μ g/mlであり、200mgを60分間で点滴静注したときのそれは、約16 μ g/mlで、点滴終了後4時間目でも3~4 μ g/mlの血中濃度が得られた。半減期は、いずれも約60分であった。

副作用：聴器・前庭機能障害は1例もなく、AMKによると思われる肝・腎機能障害もみられなかった。

以上、アミカシンの静脈内投与は、筋注の場合のように疼痛、注射部位の出血・壊死などもみとめられず、かつ副作用がほとんどなく安全であり、これを含む併用療法は、血液疾患に合併する重症感染症に対して、有効であると思われる。

52. 子宮癌術後の感染症の変遷

伊藤将史・金尾昌明・岡田弘二
京都府立医科大学産婦人科教室

子宮癌根治手術後の尿路感染症について教室の過去18年間の症例について統計的考察をおこなった。S36.1~

S54.6までの653例中、尿路感染症を認めたものは70%におよび、このうちの64.9%は膀胱炎、35.1%は腎盂腎炎であった。膀胱炎の発生頻度はS36~S40は、43.4%、S41~S45は43.6%、S46~S54.6では46.0%と、この18年間あまり変化はない。これに対して腎盂腎炎の発生頻度は、S36~S40に36.6%であったものが、S41~S45では30.9%とやや減少、さらにS46~S54.1では14.5%にまで減少してきている。この腎盂腎炎の減少数は、尿路感染症の減少数にほぼ相当する。

これら尿路感染症から分離された細菌についてみると、この18年間 *E. coli* が50%以上を占めていることには変わりはないが、*Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter* などの増加が認められる。一方、S49~S54.6までの子宮癌根治手術後の骨盤死腔液からの分離菌をみると、*Proteus* が8.6%、*Klebsiella* が10.9%をしめ、またグラム陰性桿菌だけでなく *Streptococcus faecalis* が16.8%におよび、尿路感染症の場合と若干異なった傾向をしめしている。

E. coli の薬剤感受性をみると近年婦人科領域で多用されたABPC、CETなどの薬剤の感受性低下が著明であり、S44~S48までの *E. coli* 113株の39.8%に有効であったABPCの感受性は、S49~S54では10/98、10.2%に低下し、CETの感受性も19.5%から12.2%と低下を認める。GM、KM、NA、CLはいまだに50%前後の感受性を維持し、ミノマイシンなども有効である。このような傾向は *Klebsiella* にも認められる。尿路感染症全般についてふりかえると、*Pseudomonas* の漸増がめだち、泌尿器科領域のそれと同じ傾向になりつつあると思われる。新薬の知識を得ると同時に既にある薬剤をうまく使いこなすことも大切であることが本調査から示唆された。

53. 老人外科における術後感染症

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

近年、社会構成の高年令化に伴い、高年令者への手術適応は拡大されている。しかしその術後経過は必ずしも良好とは言えない。そこで我々は、70才以上の高年令者の術後感染症を検討した。

最近5年間の集計では総計207例に手術(全麻)を施行している。部位別には、腹部消化管手術が103例と圧倒的に多く、次に肝胆脾臓手術39例、胸部非開胸手術24例となっている。

術後感染症の頻度は207例中83例15.9%である。しかし良性疾患115例中9例7.8%であるのに比べ、悪性疾患92例中24例に発生し、その頻度も26.1%と高頻度である。

感染症の種類は、創感染14例、呼吸器感染9例、尿路感染8例、術後腹膜炎4例、吻合部膿瘍2例、遺残膿瘍2例であり、一般症例のそれと比べると、創感染の割合が減少し呼吸器感染の割合が増加している。

術後感染の死亡率を見ると、術後腹膜炎は100%、重症感染症60%、肺炎50%となり、とくに予後不良である。

臨床検査値を比較すると、赤血球数、H. b., H. t., T. P., Albuminは有意の差をもって感染症例のほうが低値を示した。

分離菌の種類を見ると、G. N. R. では *Klebsiella* 13株、*E. coli* 9株、*Enterobacter* 6例、以下 *Ps. aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Ps. cepacia* となっている。一般症例と比較すると、老人では、*E. coli* より *Klebsiella* が多く検出されている。

54 小児科領域におけるCefadroxilの検討

藤井良知・篠崎立彦・小牧久美子
帝京大小児科

西村忠史・広松憲二・高島俊夫・田吹和雄
大阪医大小児科

吉岡 一・滝本正俊・丸山静男
旭川医大小児科

永松 一明
市立札幌病院小児科

泉 幸雄・藤田 誠
弘前大小児科

市橋保雄・堀田昌宏・服部春木
慶応大小児科

市橋 治雄・菅谷 憲夫
杏林大小児科

堀 誠
国立小児病院

黒須 義宇・豊永 義清
慈恵医大小児科

南谷 幹夫・八森 啓
都立駒込病院感染症科

中沢 進・佐藤 肇・近岡秀次郎・山口 剛

昭和大小児科

上原すず子・寺島 周・黒崎知道

千葉大小児科

岩井 直一・宮津 光信

名鉄病院小児科

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和

神戸市立中央市民病院小児科

第27回日本化学療法学会における Cefadroxil (CDX) の臨床検討ならびに安全性の資料をもとに小児科領域における Cefadroxil の評価を13機関の共同研究で行った。本剤の抗菌力に関しては既に発表された成績と同様であったが、吸収、排泄に関しては CDX 1回 10 mg/kg, 20 mg/kg を空腹時食後に投与し検討した。10 mg/kg 投与では、血中濃度ピークは空腹時投与では1時間後、食後投与で2時間後でそれぞれ平均 14.8 μg/ml, 12.3 μg/ml で半減期はそれぞれ 1.40 時, 1.67 時間であった。20 mg/kg 食後投与では、血中濃度ピークは2時間後で 24.7 μg/ml, 半減期は 2.06 時間で、dose response がみられた。尿中排泄は、空腹時 10 mg/kg 投与で8時間までに平均 79.5% の排泄率をみ 36.8% が2時間までに排泄された。

臨床検討は540症例について行なわれたが、評価にたえる43例を解析対象とした。年齢は1~5才が最も多く、次いで6~10才で、男児233例、女児197例であった。1日投与量は CDX シロップ用細粒 20~40 mg/kg 243例、41~60 mg/kg 180例で、1日最高量は 88.7 mg/kg (腎盂腎炎) であり、7~14日間の投与が最も多く、次いで4~5日間であった。疾患別臨床効果は扁桃炎 92.9%、咽頭炎 84.9%、気管支炎 83.7%、猩紅熱 100%、尿路感染症 91.6% で、430例中著効 54.0%、有効 37.9% で、有効率は 91.9% であった。

起炎菌ならびに炎症所見の明らかな症例をとりあげても同様で 93.8% の有効率を示した。起炎菌別臨床効果ではグラム陽性菌群 94.4%、グラム陰性菌群 92.2% で、とくに溶連菌では 99.3% の有効率で、大腸菌 93.8%、ブドウ球菌 80.8% であった。一方、細菌学的効果では菌消失率はグラム陽性菌 98.0%、グラム陰性菌 75.6%、全体で 91.8% であり、溶連菌 97.5%、ブドウ球菌 90.7%、大腸菌 86.7% の消失率であった。副作用としては副作用解析対象 540例中嘔吐、下痢それぞれ6例、多形紅斑、結膜充血、口内炎それぞれ1例、計15例(2.8%)、GOT, GPT 1号6例、GOT 1号4例、GPT 1号1例、好酸球増多1例、計12例(2.2%)であった。以上

の成績から本剤は、小児細菌性感染症の軽中等症に対し1日 20~60 mg/kg 投与で有効な成績を上げることができ、とくに溶連菌、インフルエンザ菌、大腸菌感染症に有効であった。

55. 小児領域における T-1551 の検討

藤井 良知・小牧久美子

帝京大

泉 幸雄・青山 隆蔵

弘前大

中沢 進・佐藤 肇・平間裕一・近岡秀次郎

昭和太

堀 誠・黒須義子・豊永義清

国立小児病院

近藤 銈造・山口 英明

安城更生病院

岩井 直一・大須賀民子

名鉄病院

井沢 道・神谷 斎・谷本康夫

三重大

西村忠史・広松憲二・高島俊夫・田吹和雄

大阪医大

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和

神戸市立中央市民病院

岡本 喬・大原 克明

高松赤十字病院

古川 正強・平尾 文男

香川小児病院

宮尾益英・黒田泰弘・田中 弘

徳島大

松田 博・吉田 哲也

愛媛大

山下文雄・本広 孝・富永 薫

久留米大

14施設の共同研究の結果、pharmacokinetics は小児も成人と同様 T_{1/2} は 100 分程度と長く、尿中6時間排泄は 35% 前後と低く、静注・点滴静注はほぼ同じ傾向を示した。分析可能な臨床例 256 例は乳児 22% を含め乳幼児が約 85% を占め、新生児 6 例を含む。1日投与量

は94%が50~200 mg/kg, 最高360 mg/kg, 投与回数は3~4回が約88%, 最大総投与量75g。

RTIでは肺炎107例につき89%が有効以上を示すが臍胸では2/7である。百日咳90%の有効率で増加傾向のある本疾患に有効と思う。RTI全体の有効率は83.3%, UTIは単純性94%, 複雑性60%, 全体として85.4%の好い成績である。軟部組織感染症78.6%, 敗血症2/3, 化膿性髄膜炎4/9(やや有効以上を含めると8/9)である。腸炎の有効率80%と高いのは特異的であり、糞便中へのT-1551の排泄を測定すると連日静注で最高値2,834 µg/gに達しており胆汁排泄の多いこと、分解を受け難く吸収もされないためと思われる。

完全除菌率で見るとG(-)桿菌には甚だ優れており、*H. inf.*は14例全例、*E. coli* 22/25、*Klebsiella* 7/9、*Proteus* 属3/4、*Enterobacter*、*Serratia*も4例全例が除菌され、病原性大腸菌、*Salmonella*、*Campylobacter*も消失している。ただし緑膿菌は3/7であった。G(+)球菌は68.6%とやや低目であるが、溶連菌、肺炎球菌は11/13、黄葡萄菌11/17が除菌され、その他2~3種の菌を検出した9例中8例は除菌され抗菌領域は広い。菌減少まで加えると88.5%の細菌学的有効率で菌交代は3例だけであった。CEPs, PCsから本剤に変更して始めて有効であったもの30/46を含め、全体として本剤の変更が有意であったものが37/56に達した。副作用に発疹、好酸球増加がやや多いように思われるが特別なものはない。百日咳への有効性、細菌性腸炎への有用性、活の状態で糞便中に排泄される事実、化膿性髄膜炎への有効性などが新しく明かにされたがT-1551は小児領域でも成人同様有用な物質であろう。

56. 小児化膿性髄膜炎に対する Cefotaxime の臨床評価

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和

神戸市立中央市民病院小児科

藤井 良知・日黒 英典

帝京大医学部小児科

堀 誠・黒須義字・豊永義清

国立小児病院・慈恵医大小児科

岩井 直一

名鉄病院小児科

喜多村勇・浜脇光範・尾崎 寛

高知医大小児科

化膿性髄膜炎の現行化学療法は耐性菌の増加によって

有用性が低下し、有力新抗生剤の出現が要求されている。本剤は本症起炎菌の大部分に強い抗菌力を示し、家兎髄膜炎においてABPCに匹敵する髄液中濃度AUC、CEZに勝るAUC髄液血清比百分率が得られたので、臨床検討を行った。

症例は生後13日~3才の13例、起炎菌*H. influenzae* 3、*H. parainfluenzae*、*E. coli*、*S. pneumoniae*、*S. epidermidis*、 α -*Streptococcus*は各1、不明5、投与量は1日78~300 mg/kgを3~6回に分割、one shotまたは30分~2時間で点滴静注した。

効果判定基準は、1週間以内に起炎菌、症状消失、髄液糖量正常化、細胞数100/cmm前後以下となったものを著効、それより遅れても後遺症なく治癒すれば有効、その他を無効とした。13例中著効8、有効3、無効2例、有効率84.6%であった。無効の2例の起炎菌は*S. epidermidis*、 α -*Streptococcus*各1であったがいずれも水頭症のためShunt施行中感染を惹起した、無効でも当然と考えられる症例であった。著効の2例に後遺症を認めたと、治療開始遅延が主因と考えられた。副作用はなく、検査値異常は4例に認められたが、追跡不能の1例を除き一過性であった。

血中、脳室液中濃度を継時的に測定した1例での血中濃度T1/2は40.5分、髄液中124.4分、T1/2髄液血清比は3.07であった。4例で測定した本剤50 mg/kg静注後の髄液中濃度は1.3~13.2 µg/mlで、同じ例で測定したABPC静注後の値と比べて遜色がなかった。この最も低い値1.3 µg/mlを検出菌のMICと比較しても、*Haemophilus*約50倍、*S. pneumoniae*3倍、*E. coli*25倍であった。なおB群溶連菌に対するMICは0.05 µg/ml以下で、ABPCよりすぐれ本剤の有用性が期待される。投与量、方法、他の新CEPsとの優劣など、なお検討の余地はあるが、以上の成績から本剤は小児期全体の第1選択剤となりうると考えられた。

57. 胆嚢炎および腹膜炎における Cefoperazone (T-1551)

の基礎的臨床的研究

平沢貞子・阿部 弘・戸次英一

天使病院内科

沢田康夫・橋本伊久雄・中村 孝・三上二郎

同 外科

中西 昌美・葛西 洋一

北大第一外科

急性胆嚢炎および胆管炎患者の6例にGram陰性桿

菌に対して低い MIC を有し β -lactamase 抵抗性の Cefoperazone (T-1551) を用い、内科的治療を施行し、著効 1 例、有効 3 例、やや有効 2 例の成績を得た。著効、有効例は胆石症、やや有効例は脾臓腫および胆嚢癌、肝門部転移例であった。Cefoperazone は 1 回 1~2 g、1 日 1~2 回の点滴静注を 5~11 日間施行した。この 6 例の手術時に Cefoperazone 1 g を静注して組織内濃度を検索した。測定法は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする Paper Disk Bioassay 法である。A 胆汁内濃度は極めて高濃度をしめし、胆汁排泄型抗生剤と言われるように、静注後 10 分にて 51.0~220.0 $\mu\text{g/ml}$ に達し、10 分後 11.7 $\mu\text{g/ml}$ の 1 例は 15 分後 71.4、20 分後 140.6、30 分後には 1,010 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。他の高濃度の例では 45 分後に 2,550.0 $\mu\text{g/ml}$ を認め、この時の血中濃度は 139.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。B 胆汁濃度は胆嚢管非閉塞例では 680.0 $\mu\text{g/ml}$ に及び、胆嚢管内濃度も 48.0~52.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆嚢管閉塞例では上昇は遅れるが、30 分後には中等度の上昇を B 胆汁内に認めた。

一方、虫垂炎穿孔による腹膜炎 6 例の術中に Cefoperazone 1 g を静注して組織内濃度を検索した。胆汁性腹水内濃度は静注後 10 分で、21.0~23.0 $\mu\text{g/ml}$ となり次第に上昇し、1 例では 210.0 $\mu\text{g/ml}$ に達した。虫垂内濃度も高値をしめすが、経時的に採取した例で 20 分後の尖端部 50.3、30 分後の穿孔壊死部で 11.3、その他の部で 54.3、38 分後の虫垂根部で 60.3 $\mu\text{g/g}$ と経時的に上昇を認めた。この 6 例は術後 1 回 1~2 g、1 日 2 回の点滴による治療を 3~5 日間行なったが、著効 3 例、有効 3 例の結果を得た。

起炎菌として *E. coli* および *Klebsiella* を 4 例から得たが、その MIC は 10^8 にて 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

この結果から Cefoperazone は急性胆嚢炎および腹膜炎に対して極めて有効な薬剤であると言える。

58. *Mycoplasma pneumoniae* に対する MOM (=9, 3'-di-o-acetyl-midecamycin) の基礎的検討

村谷良昭・岩崎博円・小森宗敬
 富田弘志・重野芳輝・中富昌夫
 那須 勝・泉川欣一・原 耕平
 長崎大学第 2 内科

Mycoplasma pneumoniae (以下 *M. pn.*) 感染症の化学療法は、その細菌学的特徴から、マクロライド系、

テトラサイクリン系抗生剤を中心に、行なわれてきた。しかしながら有効な抗生剤の投与にもかかわらず、頑固な咳嗽など臨床症状が、長期にわたり持続したり、他の一般細菌との重複感染を惹起したり、また長期にわたり気道に菌体が残存することが明らかにされるにつれ、その化学療法的重要性とともに、新しい薬剤の開発が待たれている。

今回、私達はマクロライド系抗生剤 Midecamycin の新誘導体である MOM の *M. pn.* に対する基礎的検討を行い、次のような成績を得たので報告した。

抗菌力：*M. pn.* に対する MOM の MIC を、他のマクロライド系抗生剤と比較検討した。使用菌株は *M. pn.* F. H. Mac 株および臨床分離株で検討の結果、MOM の MIC は 0.015 $\mu\text{g/ml}$ から 0.03 $\mu\text{g/ml}$ と低濃度であった。EM は 0.0035~0.0075 $\mu\text{g/ml}$ とより低い濃度を示し MOM と JM は、ほぼ同程度の MIC を示した。

発育抑制効果：MOM を 2MIC, MIC, 1/2MIC 添加した PPLO 培地に *M. pn.* を接種し、培養後、経時的に菌数測定してその効果を対照薬剤 JM およびコントロール群と比較検討した。その結果、MOM は各濃度添加群ともかなりの抑制効果を認め、殺菌的作用を示すかのような成績を得たが、JM 群においては、強い抑制効果を示さなかった。

血中および喀痰中濃度：MOM 200 mg を経口投与後 *Micrococcus luteus* ATCC 9341 による Cup 法にて測定し、血中濃度 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下、喀痰濃度 0.14~0.54 $\mu\text{g/ml}$ で有効な喀痰移行濃度を示した。

実験的 *M. pn.* 症に対する治療効果：実験的にハムスターに *M. pn.* 症を例成し、経口的に MOM (9 mg/ml) を投与し経時的に肺内菌数を測定し、その効果を検討した。対照薬剤として、JM を用いた。その結果、MOM は、JM よりもやや有効な成績を得た。

臨床成績：19例の *M. pn.* 症 (肺炎 16 例、気管支炎 3 例) に MOM 600~900 mg/day を、投与し、胸部 X 線、臨床症状、血液学的検査にてその効果を検討し著効 12 例 (63.2%)、有効 6 例 (31.6%)、無効 1 例 (5.2%)、有効率 94.7% であった。

以上から、MOM は、*M. pn.* 感染症に対して有効な薬剤と考えられた。

59. 急性気道感染症を対象とした CGP-9000 と Cephalexin の比較試験成績

塩田憲三・三木文雄・久保研二

河野雅和・高松健次

大阪市立大学第一内科

加藤康道・斎藤 玲・富沢磨須美・中山一朗

佐藤幹弥・阿部守邦・徳中弘之・吉谷秀一

小島愛司・桜庭喬匠・木下与四男・石川清文

北海道大学第二内科およびその関連施設

長浜 文雄・斎藤 孝久

国立札幌病院呼吸器科

武部和夫・工藤幹彦・増田光男・平井一郎

斎藤広志・今村憲市・藤岡 譲・馬場恒春

熊坂義裕・中畑 久

弘前大学第三内科およびその協力施設

今野 淳・大泉耕太郎・渡辺 彰・佐々木昌子

青沼清一・大沼菊夫・玉木 重・林 泉

東北大学抗酸菌病研究所内科およびその協力施設

関 根 理

信楽園病院内科

山作房之輔・鈴木 康稔

水原郷病院内科

勝 正孝・安達正則・相馬 隆

国立霞ヶ浦病院内科

真下 啓明・山岡 澄夫

東京厚生年金病院内科

上田 泰・斎藤 篤・嶋田甚五郎

東京慈恵会医科大学第二内科

中川 圭一・小山 優

東京共済病院内科

池本秀雄・渡辺一功・森 健

泉 昭・日比野順子

順天堂大学内科

谷 本 普 一

虎の門病院呼吸器内科

小林 宏 行

杏林大学第一内科

可部順三郎・末原幹久・石橋弘義

国立病院東京医療センター呼吸器科

岡井 乙彦・深谷 一太

東京大学医科学研究所内科

藤森一平・関本敏雄・東 冬彦・河野通律

川崎市立川崎病院内科

福島孝吉・伊藤 章・進藤邦彦

栗原牧夫・山崎隆一郎

横浜市立大学第一内科およびその協力施設

山本俊幸・加藤政仁・永坂博彦・森 幸三

北浦三郎・南条邦夫・加藤錠一

名古屋市立大学第一内科およびその協力施設

大 山 馨・鈴木 国功

富山県立中央病院内科

前川暢夫・中西通泰・松原恒雄・網谷良一

小田芳郎・内平文章・中井 準

京都大学結核胸部疾患研究所

内科第一およびその協力施設

辻 本 兵 博

星ヶ丘厚生年金病院内科

大久保 晃・岡本緩子・上田良弘

右馬文彦・前原敬吾

関西医科大学第一内科

栗村 統・佐々木英夫・玉木和江・森岡裕介

国立呉病院内科

副島林造・田野吉彦・二木芳人

川崎医科大学呼吸器内科

螺良英郎・滝下佳寛・香西勝人

後東俊博・仁井昌彦・田村正和

徳島大学第三内科

沢 江 義 郎

九州大学第一内科

原 耕平・斎藤 厚・那須 勝・中富昌夫

泉川欣一・石川 寿・岩崎博円・奥野一裕

中野正心・池部 璋・石崎 颯・堤 恒雄

木谷崇和・松本武典・明石光伸・石野 徹

岡 六四・朝長昭光・藤岡利生・今村由紀夫

長崎大学第二内科およびその協力施設

松本 慶藏・玉置 公俊

長崎大学熱帯医学研究所臨床部門

徳臣晴比古・志摩 清・福田安嗣・徳永勝正
浜田和裕・石坂和夫・竹迫良雄・弘 雍正
立石徳隆・賀来隆三・樋口定信・中原典彦
富田達夫・野津手晴男

熊本大学第一内科およびその協力施設

全国 30 施設とその関連施設に於いて実施した急性気道感染症（急性咽頭炎，急性扁桃炎，急性気管支炎）を対象とした CGP-9000（以下 CGP と略す）と CEX の有効性と安全性にかんする二重盲検比較試験成績を報告する。

明確な感染症状の存在により抗生剤投与が必要と認められる 16 才以上の症例を対象とし，CGP は 1 回 250 mg ずつ，朝・昼食後と就寝前の 1 日 3 回，CEX は 1 回 250 mg ずつ，朝・昼・夕食後と就寝前の 1 日 4 回投与し，CGP 投与群には夕食後に inactive placebo を加えて識別不能とした。薬剤投与は 7 日間とし，自覚症状，所見は毎日記録し，薬剤投与前後に臨床検査を実施した。主治医による重症度，臨床効果，有用性の判定と平行して，主治医判定記載部分を切り取られた調査表を基に，小委員会で採用，除外の決定，重症度，臨床効果，細菌学的効果，副作用有無の判定を実施した。

全症例 329 例（CGP 163 例，CEX 166 例中），小委員会で解析対象とした 275 例（CGP 134 例，CEX 141 例）では，咽頭炎，扁桃炎が CEX 群に，気管支炎，肺炎が CGP 群に多く，疾患分布に有意の偏りが認められ，それに伴い初診時症状においても一部有意差が認められた。小委員会判定臨床効果は，CGP 投与 134 例中著効 19，有効 66，やや有効 25，無効 21，判定不能 3，CEX 投与 141 例中著効 14，有効 83，やや有効 23，無効 16，判定不能 5 で，両群間に有意差は認められず，疾患別，重症度別に層別しても，臨床効果に有意差を認めなかった。副作用解析対象 314 例中，何らかの副作用，臨床検査値異常の出現例は，CGP 投与 154 例中 22 例，CEX 投与 160 例中 27 例で，両群間に有意差はみられず，コントローラー採用 303 例（CGP 147 例，CEX 156 例）における主治医判定臨床効果，有用性についても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上，CGP 1 日 750 mg 投与は，CEX 1 日 1,000 mg 投与に比し，急性気道感染症に対する有効性と安全性の両面で，有意差の無い成績を得た。

60. 急性扁桃炎，急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する CGP-9000 の薬効評価—Cephalexin との二重盲検比較試験

馬場 駿吉・本堂 潤
名古屋市立大学耳鼻咽喉科

三辺 武右衛門
関東通信病院耳鼻咽喉科

河村 正三
順天堂大学耳鼻咽喉科

三宅 浩郷
東海大学耳鼻咽喉科

関谷 忠雄
国立名古屋病院耳鼻咽喉科

田中 恒男
東京大学保健学科

新経ロセファロsporin 剤 CGP-9000 (CGP) の急性扁桃炎，急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する治療効果と安全性を Cephalexin (CEX) を比較対照薬とする二重盲検法により比較検討した。

すなわち，東京地区と名古屋地区の合計 14 施設で行い，主として外来患者で中等症以下の成人男女を対象とした。CGP は 1 日 750 mg を 3 回に分け（これに placebo 1 回を加える），CEX は 1 日 1,000 mg を 4 回に分け 6 日間投与した。効果判定は主治医効果判定（全般的改善度）および統一効果判定（小委員会による）により行った。

総症例 344 例中，効果判定可能症例 303 例を解析対象とした。主治医効果判定（最終全般的改善度）と統一効果判定はそれぞれ，扁桃炎では CGP 群 93.0% (66/71)，80.3% (57/71)，CEX 群 95.5% (63/66)，84.8% (56/66)，急性中耳炎で CGP 群 83.3% (45/54)，75.9% (41/54)，CEX 群 85.4% (41/48)，79.2% (38/48)，慢性中耳炎急性増悪症で CGP 群 72.4% (21/29)，58.6% (17/29)，CEX 群 68.6% (24/35)，54.3% (19/35) であり，いずれも有意差はなかった。副作用は CGP 群 4 例，CEX 群 2 例で有意差なく，いずれも軽度な胃腸障害で，投与を中止するほどのものではなかった。

以上の結果から，CGP は 1 日 750 mg 分 3 投与で，CEX 1 日 1,000 mg 分 4 投与と同等の優れた効果が得られるものと結論できた。

61. 急性膀胱炎の化学療法 (NA・ST 合剤比較試験)

夏目 紘・小幡浩司・本多靖明
伊藤博夫・坂田孝雄・安藤 正*
安積秀和**

名古屋第一日赤泌尿器科, 名古屋第二日赤泌尿器科*,
名古屋掖済会病院泌尿器科**

女子急性単純性膀胱炎患者に対し Wintomylon 6tal/日または Bacta 4tal/日 3 日間投与し両者の UTI 判定を行ったが両者有効率 100% で有意差をみなかった。

3 病院の外来を受診した急性膀胱炎患者に対し NA または ST を交互に投与し, 効果を比較検定した。

総対象は NA 47 例, ST 40 で各々 5 例, 9 例の脱落で結局 42 例と 31 例, 総計 73 例を比較検討した。

単独感染は NA 32 例, ST 26, 2 種混合感染は NA 10, ST 5 例で 88 株の菌を分離固定した。E. coli 67 株, St. faec. 8, Proteus 4, Kleb. 3, などである。NA 投与 E. coli 32 株の NA に対する MIC は 0.78, 13 例, 1.56, 13 例などで, ST 投与 E. coli 22 株の ST に対する MIC は 0.78, 7 例, 1.56, 11 例などであった。

有用性, 排尿痛, 膿尿の変化では両者に有意の差をみなかったが, 尿中細菌消失率では NA 36 例 (85.7%), ST 31 例 (100%) で 10% の危険率で ST が優れていた。しかし単独感染, 混合感染とに分けて比較すると差はない。

UTI 判定では, NA 著効 29 例, 有効 13, 無効 0, ST 著効 21, 有効 10, 無効 0 で差はない。単独感染では NA 著効 23 例, 有効 9, 無効 0, ST は 18, 8, 0, 混合感染では NA 6, 4, 0, ST 3, 2, 5 例で差をみない。なお NA 投与群 2 例で 7 日目に再発をみた。

62. 細菌性気管支炎に対する Cefaclor (CCL) および Cephalexin (CEX) の二重盲検比較試験

斎藤 玲
北海道大学第二内科
松本 慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科
長浜 文雄
国立札幌病院呼吸器科
木村 久男
福島労災病院内科

CLX 比較試験研究班 28 施設

明らかな感染症状を有する軽症～中等症の細菌性気管支炎を対象として, CCL と CEX の有効性, 安全性および有用性について二重盲検法により比較検討した。CCL 群は 1 回 250 mg 1 日 3 回とプラセボ 1 回, CEX 群は 1 回 250 mg 1 日 4 回内服とし, 原則として 3 日以上 10 日間以内の投与とした。重症度, 臨床効果, 有用性は主治医判定に基づき, それぞれ小委員会で確認後, 両剤の群間比較解析を行なった。総計 239 症例が集積され, 除外 2 例を除く評価対象例では両薬剤群間の背景因子にとくに問題となる偏りは認められなかった。主治医の当初の診断名に基づき, 急性気管支炎 [A 群] 159 例, 慢性気管支炎 (慢性肺気腫 15 例を含む) [B 群] 78 例に層別して比較した。総合臨床効果は, 疾患 A 群では CCL 群 77 例中著効 13, 有効 44 で有効率 74%, CEX 群 82 例中著効 17, 有効 47 で有効率 78% と薬剤間に差を認めなかったが, 疾患 B 群では CCL 群 42 例中著効 2, 有効 26 (有効率 67%) に対し CEX 群 36 例中著効 1, 有効 16 (有効率 47%) と CCL の優れる傾向が認められた。細菌学的には A 群で約 1/3, B 群で約 2/3 の症例で起炎菌が把握されたものの, 菌の消長について薬剤間の差は認められなかった。副作用は, CCL 群 119 例中 5 例, CEX 群 118 例中 4 例で認められたが, 頻度, 内容の差はなく, 臨床検査所見上も薬剤間の差は認められなかった。有用率は, 疾患 A 群では CCL 群 69%, CEX 群 72% の有用率を示して差はなかったが, 疾患 B 群では CCL 群 69% に対し CEX 群 47% と明らかに CCL の有用性が優れる成績であった。

63. 小児急性化膿性中耳炎に対する Cefaclor の薬効評価-Cephalexin との二重盲検試験

馬場駿吉・本堂 潤・和田健二
波多野 努・村井兼孝

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

伊藤 博隆
名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

林 裕一
渥美病院耳鼻咽喉科

武藤 順子・野田 勝
名古屋第二日赤病院耳鼻咽喉科

内田 敏夫
春日井市民病院耳鼻咽喉科

月山 昌夫
東海通信病院耳鼻咽喉科

河合 肇
一宮市民病院耳鼻咽喉科

大屋 靖彦
名古屋市立桑市民病院耳鼻咽喉科

丸尾 猛
昭和病院耳鼻咽喉科

欄 哲郎・都築 賢
更生病院耳鼻咽喉科

Cefaclor (CCL) の小児急性化膿性中耳炎に対する薬効評価を行なう目的で、Cephalexin (CEX) を比較対照薬とする二重盲検比較試験を行なったので、その結果を報告した。

すなわち、対象は体重 5 kg 以上の小児の急性化膿性中耳炎患者であり、薬剤として、CCL 群では CCL 細粒 1g (100 mg 力価) と偽薬細粒 1g, CEX 群では CEX 細粒 1g (100 mg 力価) を用意し、体重 5~12 kg 未満では CCL 1日 300 mg 力価 (朝、昼就寝前の 3 回実薬、夕に偽薬 1 回), CEX 1日 400 mg 力価 (朝、昼、夕、就寝前の 4 回), 体重 12 kg 以上ではこの 2 倍量を同様に投薬内服できるよう準備した。両剤あるいは偽薬の識別不能性の保証、両群間のランダム配置はもちろんコントロールにより実施された。なお投薬期間は原則として 6 日間とした。

有効性の判定には CCL 群 65 例, CEX 群 59 例, 計 124 例を採用した。背景因子の解析ではとくに本試験の判定に大きな影響を及ぼすと考えられる偏りはなかった。

開票の結果は、主治医判定では有効率 CCL 86.2%, CEX 78.0%, 小委員会による統一効果判定では CCL 89.2%, CEX 84.7% で両者間に有意差はなかった。層別臨床効果では、単独、混合感染別、MIC 値別、分離菌種別、重症度別、局所処置の有無、年齢別、体重別などにつき検討したが、検分菌の MIC 値が $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の場合に CCL が優れている傾向がみられたが、その他のほとんどの項目では両者に有意差をみなかった。なお、副作用は両群とも全くみられなかった。

以上の結果から、CCL は CEX の 3/4 量 (1日 3 回

投与) で小児急性化膿性中耳炎に対し同等の優れた臨床効果が得られるものと結論した。

64. 皮膚急性感染症に対するセファクロール vs. セファレキシン二重盲検臨床試験

CCL vs. CEX 二重盲検試験班

班長：野原 望 (岡山大学皮膚科)
口演者 荒田次郎 (岡山大学皮膚科)

目的：CCL と CEX の皮膚急性感染症に対する臨床効果、副作用、有用性を二重盲検法により 12 施設皮膚科での成績をもとに比較検討した。

試験方法：①試験薬剤。1 カプセル 250 mg 含有。CCL, CEX とも 1 カプセル 1 日 4 回 (朝、昼、夕、就寝前)。但し、CCL の夕内服分は、プラセボ。②対象疾患。癬、癬、癬腫症、毛包炎 (ニキビは除く)、蜂窩織炎、リンパ管炎。③薬剤効果の判定。3, 5, 7 日目の効果判定日とし統一判定 (疼痛、発赤、浮腫範囲を点数で判定したもの)、主治医判定を行った。

結果：症例総数 148 例。効果判定対象 CCL 65 例, CEX 63 例, 除外例 CCL 4, CEX 5, 脱落例 CCL 6, CEX 5 例。

主治医判定 (CCL (CEX) で表わす)。著効 3 日目 25% (33.9%), 5 日目 46.7% (50.0%), 7 日目 65.7% (69.7%), 有効以上 3 日目 78.8% (87.9%), 5 日目 82.2% (88.1%), 7 日目 80.0% (97.0%), 総合、著効 53.8% (49.2%), 有効以上 83.1% (82.5%)。

統一効果判定 (CCL (CEX) で表わす)。著効 3 日目 13.5% (10.7%), 5 日目 40.0% (28.6%), 7 日目 54.3% (63.6%), 有効以上 3 日目 63.5% (53.6%), 5 日目 73.3% (81.0%), 7 日目 80.0% (97.0%), 総合、著効 58.5% (54.0%), 有効 84.6% (85.7%)。

以上の効果は両薬剤間には推計学的に有意差はなかった。また有用性、副作用の発現頻度も同様であった。

以上から、CCL 250 mg 1 日 3 回は、急性皮膚感染症において、CEX 250 mg 1 日 4 回と同等の効果および有用性を有すると考えられた。