

## 第 28 回日本化学療法学会総会 一般演題 II

期 日 昭和 55 年 6 月 19~21 日

会 場 東京プリンスホテル

会 長 中川圭一(東京共済病院長)

## 67. Eosin の EHRlich 腹水がん細胞に及ぼす影響

加藤幸一・相馬恵里子・田中真帆子

神奈川歯科大学細菌学教室

細胞の染色などに用いられている Eosin (yellowish, bluish) 溶液に、マウスの EHRlich 腹水がん細胞を浮遊させると、そのがん細胞の表面に液胞 (cytoplasmic vacuoles) の形成されることが判明したので、液胞形成の条件について 2, 3 の実験を試みた。

実験方法は、ddY 系のマウスの腹腔内に、あらかじめ EHRlich 腹水がん細胞を接種して、そのがん細胞の増殖をおこない、がん細胞接種後 10 日前後の時期に同マウスの腹腔内から、がん細胞の採取をおこなった。

他方、Eosin は生理的食塩水 (生食) あるいは HANK's BSS に溶解し、Millipore filter で除菌をおこない、使用目的によって生食あるいは、HANK's BSS で濃度の調整を試みた。

次にマウスの腹腔から採取した腹水を 100~1,000 倍に希釈し、その細胞浮遊液と Eosin 溶液を試験管内で混合する方法で、Eosin 溶液にがん細胞を浮遊させ、そうして、同がん細胞表面に形成されてくる液胞を顕微鏡下で測定観察した。

まず、Eosin の濃度と液胞形成能との関係を見ると、1.0~0.1% の Eosin の濃度で液胞が形成されるが、Eosin の濃度が 0.1~0.5% であると、その形成率が高い。

次にその液胞形成の時間をみると、がん細胞を同溶液に浮遊した後約 10 分頃から、細胞表面に隆起が認められるようになる。その隆起は次第に成長して円形となり、その 1 点が細胞と結合し、その液胞はほぼ 40~50 分間で、maximum の大きさに達する。また、その形成された液胞は無構造で細胞と比較すると光の透過性がよい。

細胞表面に形成される液胞数は一定でないが、比較的多く形成される場合 (10~15 個位) と少なく形成される場合 (5~8 個位) とがある。それらの液胞の大きさを Digital counter で計測してみると大きさもまちまちで、

15~16 $\mu$  から 3~4 $\mu$  に達し、液胞によっては細胞よりも面積が大きくなるものもある。また、それらの液胞はほぼ同時に出現してくる。

がん細胞を浮遊させる Eosin の濃度をあげていくと、Eosin yellowish では 10% の濃度、Eosin bluish では 1% の濃度付近から破壊される細胞が出現した。

## 68. 新しい有機シリコン化合物の各種固型癌に対する抗腫瘍性

八木紀江・福島弘司・豊島 滋

慶応義塾大学・医学部・薬化学研究所・化学療法部門

〔目的〕私共は生命過程で重要な役割を演じていると予想されている新しい有機シリコン化合物に着目し、種々の有効な生理活性の中で、とくに抗腫瘍活性について検討し、報告してきた。今回は、経口投与可能な抗癌剤を見出すことを目的として、4 種類の有機シリコン化合物、すなわち 4-trimethylsilybutybutyranilide (SDK-3), 1, 1, 1, 3, 5, 5, 5-Heptamethyl-3-(3-morpholinopropyl)-trisiloxan (SDK-6), Di-(trimethylmethoxy) phosphite (SDK-9), 2-Trimethylmethoxyiminobutane (SKD-11) を選択し、経口投与による有機シリコン化合物の各種固型癌細胞における抗腫瘍活性について報告する。

〔方法〕有機シリコン化合物は水に難溶性であるので 0.1% P-1570 (Sugar ester) に懸濁し、1/5 LD<sub>50</sub> 量を投与量として用いた。各種固型癌細胞としては、Sarcoma 180 (S 180), EHRlich Ascites Carcinoma (EAC), Lewis Lung Carcinoma (LLC), B 16 Melanoma, P 388 Leukemia の固型癌を主に用いた。抗腫瘍効果は、腫瘍細胞を皮下または皮内接種後 21 日目の腫瘍重量から算出した腫瘍増殖阻止率 (% Inhibition) と生存日数延長率 (% ILS) の両方を用い判定した。

〔成績〕私共は、約 40 種類の新規有機シリコン化合物の中から 4 種類の有機シリコン化合物、SDK-3, SDK-6, SDK-9, SKD-11 の抗腫瘍効果を検討した成績を次のように要約できる。

(i) S 180 の固型癌に対して SDK-3 は腫瘍増殖阻止率が 38.7% と 5-FU と同程度の効果を示し、SKD-

6 と SKD-9 は、各々 59.5%、70.2% と高い腫瘍増殖阻止率を示し、5-FU および FT-207 より優れた活性であった。一方、SKD-11 は有意な増殖阻加効果を示さなかった。

(ii) B16 Melanoma に対しては、SKD-6 の 46.8% 以外は、SKD-3 の 86.9%、SKD-9 の 84.4%、SKD-11 の 72.0% と顕著な抗腫瘍活性を示し、5-FU より優れていて、Endoxan と同程度の効果であった。

(iii) EAC の固型癌細胞に対して、SKD-3 だけが、29.4% の腫瘍増殖阻止率を示し、他の化合物は経口投与する限り抗腫瘍効果が認められなかった。

(iv) P388 Leukemia と Lewis Lung Carcinoma (LLC) に対しては、いずれの有機シリコン化合物にも有意な生存日数の延長が認められなかった。

(v) *in vitro* の 50% 細胞増殖抑制濃度 ( $IC_{50}$ ) からみると、SKD-11 は  $IC_{50}$  が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上で、他の化合物とは異なった作用機作によるものではないかということが示唆された。

〔考案〕以上、種々検討の結果から、有機シリコン化合物の中には、特徴的な抗癌スペクトルを有している化合物のあることがわかった。

とくに、固型癌に対し、経口投与により有効であることから、今後、経口投与可能な抗癌剤として期待できる有望な化合物であると考えられる。

## 69. BH-AC の体内分布と活性化について

藤田 浩・小川カツイ

鶴見大学歯学部

木村 藤代二

国立名古屋病院

BH-AC (behenoyl Ara-C) は cytidine deaminase に抵抗性を有し、長時間組織中に分布して、徐々に Ara-C を放出するデポ型の masked compound である。

今回、BH-AC およびその活性物質 Ara-C の体内分布動態をマウスとウサギを用い検討し、さらにこれらの組織乳剤による本剤の活性化と Ara-C の不活性化について実験した。

方法：BH-AC は高速液体クロマトグラフィーで、Ara-C は *Streptococcus faecium* を用いた bioassay 法で測定した。

結果：血中濃度；ウサギの BH-AC 血中濃度は静注後高値を示すが、組織への移行のため比較的速く減退し、50 分で 1/2、2 時間で 1/10、7 時間半で 1/100 となった。これに対し、BH-AC より産生された Ara-C は最高濃度は低い、投与後 10 時間に亘り持続的に分布

した。Ara-C を静注した場合、最高濃度は高いが、血中濃度は速かに下降し、8 時間で消失した。マウスでは同様の傾向を示すが、薬剤の回転がより速かであった。

組織内濃度；BH-AC は S.180 担癌マウスの肝、脾、肺、心、腎、腫瘍に高濃度、持続的に分布した。BH-AC から産生された Ara-C は脾、肝、腎、睾丸、筋肉、腫瘍の順に高値に、かつ Ara-C 自体を投与した場合より持続的に分布した。

排泄；尿へは BH-AC は排泄されないが、本剤から生じた Ara-C は高濃度排泄される。胆汁へは BH-AC は中等度に、本剤からの Ara-C は極めて高濃度に排泄された。

活性化；各種組織乳剤と BH-AC を混合し、Ara-C の産生を NADPH の存在下で検討した結果、ウサギでは肝、脾、腎で、マウスでは肝、脾、胸腺、睾丸、腫瘍 (S.180, P.388, L1210) で活性化され、Ara-C の上昇を来した。一方、Ara-C はウサギでは肝、マウスでは腎、小腸などで不活性化され、Ara-U を生じた。

考案：本実験の結果、BH-AC は体内組織中に滞留し、ある種組織 (マウスでは肝、脾、睾丸、腫瘍など) で徐々に Ara-C に転換される。生じた Ara-C はその組織だけでなく、全身血中へ流入し、長時間血中濃度を保ち、さらに各組織に分布する。Ara-C は S 期待異的、時間依存性であるので、この所見は本剤の抗腫瘍性の優位性を推測させる。

一方、BH-AC 自体の分布動態、BH-AC  $\rightarrow$  Ara-C、Ara-C  $\rightarrow$  Ara-U、Ara-C  $\rightarrow$  Ara-CTP への代謝は、動物の種や腫瘍の種類によつてかなりの変動がみられる。ヒトには Ara-C の deaminase が広く各組織に分布し、強い活性がみられている。このため、本剤のヒトへの応用にはヒトの臨床薬理学的観察が必要であり、現在検討中である。

## 70. アクラシノマイシン A のルイス肺癌肺転移抑制効果について

鶴尾 隆・矢守 隆夫

塚越 茂・桜井 欽夫

癌研・癌化学療法センター

アンスラサイクリン系の新抗腫瘍性物質アクラシノマイシン A (ACM) は同系のアドリアマイシンと比べ経口投与後消化管からの吸収が極めて良いという利点を有する。我々はこの点に注目し、経口投与による ACM の抗腫瘍効果を 3 種のマウス固型腫瘍 Colon Adenocarcinoma 2b (C26) および 38 (C38)、Lewis Lung Carcinoma (LL) について検討し、C26 および C38 に

において強い延命効果のあることを報告した。今回は ACM 経口投与による LL の肺転移抑制効果について報告する。

$5 \times 10^6$  個の LEWIS Lung 細胞を BDF1 マウスの腹腔皮下または後足趾皮下に移殖後 ACM を経口または腹腔内投与して、皮下腫瘍増殖抑制効果、延命効果ならびに移殖後約 20 日目の肺結節数を計測することにより肺転移抑制効果を調べた。また後足趾移殖後 10 日目に原発巣を切除したのち ACM を 5 日間連日投与して ACM の延命および腫瘍の肺転移抑制効果を調べた。

LL 肺転移の成立時期を調べた結果、肺転移の初期段階は腫瘍移殖後 8 日 (day 8) から 12 日 (day 12) にあることが判明した。そこでこの時期を中心に ACM の投与スケジュールを検討した。肺転移抑制効果は、ACM を day 8 から day 12 まで連日投与したとき最も高かった。このスケジュールで 1.3 mg/kg から 10 mg/kg の ACM を経口投与したときの肺の結節数は 1.3 mg/kg でコントロールの 73%, 2.5 mg/kg で 40%, 5 mg/kg で 27% と投与量に依存して減少し、10 mg/kg では毒性死が観察された。以上から、LL の肺転移に対して ACM を day 8 から day 12 に 5 mg/kg 経口投与したとき最大効果が得られた。また原発腫瘍増殖も同じく上記の投与量に依存して 30% から 60% の阻止がみられたが、有意の延命効果はみられなかった。

ACM の腹腔内投与では経口投与のはば 1/2 投与量で最大効果および毒性発現が見られた。最大効果は両者の間ではほぼ同等であった。また ACM の経口投与をアドリアマイシンの腹腔内投与と比較した結果、ACM はアドリアマイシンと同程度の LL 肺転移の抑制効果を示した。

原発巣の外科的切除と ACM の併用では 2.5~5 mg/kg で 20% 程度の生命延長が観察された。

以上、ACM 経口投与により、LL の肺転移は有意に抑制され、この抑制効果は ACM の腹腔内投与に較べた場合、勝るとも劣らぬ効果であることが示された。肺転移抑制効果は経口投与された ACM の肺への高濃度の分布に基づくものと考えられる。LL 担癌マウスにおいて肺転移および原発巣増殖の抑制が見られながら、有意の延命効果が認められなかった理由については今後さらに検討する必要がある。本研究成績は、ACM 経口投与の肺病および肺転移癌における臨床的応用の可能性を示唆するものと思われる。

〔追加〕

鶴見大歯学部 藤田 浩

ACM は ip, iv でよく吸収されている。経口で静注の 1/2 位が各組織に分布している。毒性も経口では静注で

1/2 位で、今の発表とよく似ていると思う。

## 71. 日内変動を利用したポリアミン代謝拮抗剤 (MGBG) の *in vivo* 抗腫瘍効果

高見 博・石引久弥・阿部令彦

慶応大学医学部外科学教室

生物は体内時計により生理的・内分泌的および精神環境的に一定のリズムで生活を営んでいる。我々はこの日内変動を利用した *chronochemotherapy* により、薬剤のより有効で毒性の少ない投与時期を検索しようと試みた。

使用した薬剤は methylglyoxal bis-(guanylhydrazine) (以下 MGBG) という polyamine 代謝拮抗剤である。この MGBG は細胞の蛋白・核酸合成促進作用を有する polyamine の合成系に介在し、Ornithine, Putrescine, Spermidine, Spermine と進む代謝経路で S-adenosyl-methionine decarboxylase を阻害し、spermidine と spermine の合成を block する。この polyamine 代謝産物およびその介在酵素は著しい日内変動をもっているため、この変動の peak に synchronize するように MGBG を投与すれば spermidine, spermine への合成は最大限に block されると考えられる。

実験方法：体重 20 g から 22 g の DBA/2 オスマウスを薬剤投与時期から 3 群に分けた。各群は MGBG 投与グループと control グループから成り、各グループは 8 匹とした。次に  $10^6$  個の L 1210 白血病細胞を第 1 群は 8 時に、第 2 群は 16 時に、第 3 群は 22 時に腹腔内に投与し、24 時間後の第 1 日目から白血病細胞投与と同時刻に 50 mg/kg の MGBG を連日腹腔内に投与した。コントロールのマウスには MGBG 投与と同時刻に同量の生食水を投与した。MGBG の抗腫瘍効果は白血病マウスの生存期間で検討した。日内変動を一定にするため、実験開始 3 週間前から、照明は 50 lux の白色蛍光灯を 8 時から 20 時までとし、室温は 23°C で一定にし、20% 蛋白の食物と水分は自由に与えた。

結果と結論：第 1 群の 8 時 MGBG 投与群と第 3 群の 22 時 MGBG 投与群の生存日数は各々  $19.7 \pm 1.8$  日、 $18.0 \pm 1.3$  日であるのに対し、第 2 群の 16 時 MGBG 投与群では  $22.4 \pm 0.5$  日となり、16 時投与群は 8 時および 22 時投与群より有意 ( $P < 0.01$ ) に生存日数の延長を認め、*chronochemotherapy* の有用性を示した。しかし、この生存期間の違いが、単に MGBG の抗腫瘍効果によるとは言いきれず、毒性の違い、あるいは MGBG の代謝、とくに不活化のリズムの違いなども考えなくてはならない。また腫瘍や宿主臓器の polyamine の合成

系の日内変動はまだ明らかでなく、今後これらの研究によって、より効果的で副作用の少ない投与方法を見つけたい。

## 72. BLM の剤型ならびに投与方法別体内分布とその臨床的意義について

高田 道夫

順天堂大学産婦人科学教室

1. 産婦人科領域扁平上皮癌の補助療法に用いられている BLM には、① その効果が一定でない。② 不可逆性病変である肺線維症が発生しやすい、などの欠点があるが、今回、子宮頸癌手術例に対する BLM の効果を遠隔成績の面から検討し、次の結果をえた。

1. BLM 全身投与例の内訳は、点滴静注 12 例、持続動注 7 例の計 19 例であり、その遠隔成績は、T<sub>2</sub> 6 例中 4 例、N<sub>2</sub> 5 例中 4 例が 2~4 年で死亡、T<sub>1</sub> 10 例、N<sub>1</sub> 8 例では 5 年生存率が 100% であった。2) BLM 局所投与例の内訳は、油性 BLM 子宮腔部局注 15 例、頸管へのベレット挿入 2 例、腔坐剤、軟膏 1 例の計 18 例であり、TNM 分類で T<sub>2</sub> 9 例、T<sub>1</sub> 9 例、N<sub>1</sub> 4 例、N<sub>0</sub> 14 例、M<sub>0</sub> 18 例の進行を示した全例において死亡例は認められなかった。

2. 手術、放射線治療に BLM を併用したこれら臨床成績を検討した結果、よりよい成績をうるための方策として BLM の剤型ならびに投与方法別に病巣濃度と血中濃度の比、この比に及ぼす反復投与の影響、大量 one shot 投与の影響を検討する必要を認め、検索結果として次の成績をえた。1) 腹部大動脈内持続動注での血中濃度は積算投与量が増加しても血中濃度は常に 0.2~0.4  $\mu\text{g/ml}$  と低く、子宮頸部病巣濃度は 0.8~1.0  $\mu\text{g/g}$  と上昇する傾向がみられたが、リンパ節濃度の上昇は認められなかった。2) 点滴静注の 1 回/日の反復では約 2  $\mu\text{g/ml}$  の最高血中濃度が反復出現したが、子宮頸部およびリンパ節の濃度は 0.2  $\mu\text{g/g}$  前後と低値に止まった。3) 子宮腔部への油性 BLM の局注では水性 BLM とは異なり、子宮頸部への停留、リンパ節への移行がすぐれ、15 mg、1 日 1 回、連日局注により 8~20  $\mu\text{g/g}$  の高濃度が測定されたが、病巣濃度と血中濃度との関連から 3~4 日間隔での 15 mg 局注が副作用が少なく無駄のない投与方法であると考えられた。4) 手術時に骨盤死腔内へ撒布する方法は水性、油性ともに血中への移行が速やかで、20  $\mu\text{g/ml}$  と高濃度に達することがあるため、常用すべき方法ではない。5) 子宮頸管への BLM ベレット (50 mg) の使用では、血中への移行は 1  $\mu\text{g/ml}$  前後と他の投与方法に比較して低く、頸部、腔壁への移行は 6~25

$\mu\text{g/g}$  とすぐれ、頸部の腔壁浸潤病巣に適した投与方法である。しかし、組織内濃度のバラツキが大きく、また無駄の多い投与方法といえなくもない。

3. 以上の成績を総合すると、常に、組織内濃度と血中濃度との比を高めうる投与方法を、その病態に応じ、また術前、術後あるいは放射線治療の前中後、といった時間との関連において適宜組合せて施行することにより、遠隔成績をさらに向上させようと考える。

〔質問〕

金沢大学泌尿器科 久住 治男

油性 BLM 製剤の局所使用に基づく副作用があるか。答 ない。

## 73. ヒト膀胱癌由来培養細胞 KK-47 に対する Bleomycin (BLM) および温熱の殺細胞効果について

中嶋和喜・久住治男・内藤克輔

三崎俊光・黒田恭一

金沢大泌尿器科

膀胱癌に対する BLM 加温熱療法は最近各施設で試みられているが、その基礎となる *in vitro* での膀胱癌細胞に対する BLM と温熱の併用効果については報告がみられない。当教室にて樹立された KK-47、130 細胞の細胞を用いて BLM と温熱の併用による殺細胞効果を colony 形成法を用いて検討した。方法はポリエチレン製短試験管に 300 個/ml の単離細胞悬浮液 5 ml を入れ、BLM 処理または温熱処理後、5% CO<sub>2</sub> にて 37°C、12~14 日間培養を行った。KK-47 細胞の温熱に対する感受性は 37°C におけるものを対照として、40、41、42、および 43°C について測定した。30 分間温熱処理における colony 形成率はそれぞれ 96.6、93.3、91.4、および 71.2% であり、2 時間処理ではそれぞれ 80.6、75.7、46.0、および 1.4% で、とくに 43°C と 42°C 処理の間に極めて大きい殺細胞効果の差が認められた。また KK-47 細胞の BLM に対する感受性は BLM 1, 3, 6、および 10  $\mu\text{g/ml}$  の濃度で測定を行った。30 分処理における colony 形成率は各濃度でそれぞれ 66.0、40.4、21.9、および 11.9% であり、90 分処理ではそれぞれ 52.5、17.4、9.5 および 3.9% であった。次に 37°C、30 分間の BLM 処理群を対照として第 1 群：43°C、30 分間の BLM 処理、第 2 群：37°C にて 30 分間 BLM 処理後、BLM を除去して 43°C にて 30 分間温熱処理した群、第 3 群：43°C で 30 分間温熱処理後、37°C にて 30 分間 BLM 処理した群、第 4 群：43°C で 30 分間 BLM 処理を行い、その前後に 30 分間ずつ計 1 時間の温熱処理を

付加した群、に分けて検討した。それによれば第4群の殺細胞効果が最も著しく、第2群が最も低く、第1および第3群はその中間の値を示した。以上の成績は膀胱癌治療に際し、温熱によりBLMの殺細胞効果を有意に増強するためには組織内の温度を正確に上昇させ、しかもかなり長時間の持続が必要であることを示唆するものと考えられた。

#### 〔質問〕

金沢大学泌尿器科 久住 治男

基礎的研究から臨床応用につき、とくに注意すべき点はあるか？

答 血流によって組織内温度の低下する可能性があること、温熱による殺細胞効果の発現までに40~60分間を要することなどが考えられる。

### 74. 泌尿器悪性腫瘍に対するVIB療法

吉本 純・松村陽右・朝日俊彦  
尾崎雄治郎・棚橋豊子・金重哲三  
津島 知靖・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科

泌尿器悪性腫瘍の23例にVincristine, Ifosfamide, Bleomycinの3者併用化学療法(以下VIBと略す)を施行した。23例中、進行膀胱癌が10例、睾丸腫瘍が4例、Papillomatosisが3例、Bleomycin抵抗性進行陰茎癌が2例、抗男性ホルモン療法後の進行前立腺癌が1例、その他3例である。Performance statusはGrade 0~3で、Grade 0および1が17例(74%)を占めている。

治療スケジュール: Vincristine 1 mg i. v. (Day 1, 2), Ifosfamide 30~50 mg/kg i. v. (Day 2~4), BleomycinあるいはPeplemomycin 5 mg i. m. (Day 1~6)を1コースとし、原則的に3週毎に施行した。Ifosfamide投与日には、輸液2,500 mlを投与し、尿量の確保に努めた。

治療: (1) VIB: 1~3コース(平均2コース)が施行されており、進行膀胱癌の5例には術前治療としてVIBを施行している。(2) 放射線療法: 併用例は6例でそのうち進行膀胱癌が4例を占めている。その照射線量は、1,200 rad~4,000 rad(平均2,617 rad)である。(3) 非特異的免疫療法: 主としてOK-432を18例に併用した。

結果: 小山・斎藤班試案の効果判定基準による効果判定可能症例は23例中15例である。進行膀胱癌9例中CR 1例、PR 4例を認めた。この有効5例中4例はLinacを併用しており、その線量は1,200~4,000 rad

(平均2,800 rad)である。CR症例はT<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>、移行上皮癌 grade IIIで、術前治療としてVIB 1コース、Linac照射3,000 radを施行、広基性乳頭状腫瘍の消失を認めた。また摘出標本の病理組織学的検討においても残存腫瘍細胞は全く認められなかった。その他、PRの認められた症例は睾丸腫瘍 choriocarcinoma 肺転移の1例、抗男性ホルモン療法後の進行前立腺癌の1例である。とくに前立腺癌症例はVIB 3コースにより、全身転移による疼痛の完全消失、腫大前立腺の著明縮小、Acid-phosphataseの正常化がみられた。なお、有効率は46.7%であった。

副作用: 放射線療法非併用例、併用例ともに食思不振、嘔気等の消化器症状および全身倦怠感、脱毛、発熱が高頻度に認められたが、いずれも中等度以下のものが多かった。leukopenia (2,000/mm<sup>3</sup>以下)が4例、ヘモグロビン2 g/dl以上の低下が8例、thrombocytopenia (5×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>以下)が1例、肝機能障害が1例に認められた。

結語: VIB・放射線併用療法は進行膀胱癌に有効である。また、VIBは進行睾丸腫瘍、進行前立腺癌に有効であると思われる。

### 75. ヌードマウス可移植性ヒト胆管癌(Ch-1)を用いた実験的化学・放射線療法

久保田哲朗・花谷勇治・山田好則  
中田 宗彦・露木 建・松本純夫  
熊井浩一郎・吉野肇一・石引久弥  
阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科学教室

ヌードマウス可移植性ヒト胆管癌(Ch-1)を用いて実験的化学療法と放射線療法をおこない、本実験系の各種治療実験モデルとしての有用性を検討した。

〈方法〉 マウスは実験動物中央研究所由来のBALB/cヌードマウスの雄を用い、1群3~5匹とした。腫瘍は、1978年5月16日に48歳の女性より樹立された胆管癌株(Ch-1;分化型腺癌)の継代11, 12, 13代目を用いた。3 mm角の腫瘍片2コを套管針によりマウスの背部皮下に移植し、腫瘍の長径および短径をsingle blind法により週3回計測した。測定毎にBattelle Columbus Laboratories Protocolにより、推定腫瘍重量(W<sub>i</sub>=長径×短径<sup>2</sup>/2)を計算し、治療開始時の推定腫瘍重量との比をRelative mean tumor weight(RW=W<sub>i</sub>/W<sub>0</sub>)とした。RW<1.0を(+)、Trw/Crw≤42%を(+)それ以下を(-)と判定した。治療は腫瘍移植

後2週目におこない、Mitomycin-C (MMC) 0.5, 1, 2, 3 mg/kg, Adriamycin (ADM) 5 mg/kg を0.2 ml の生理的食塩水に溶解し腹腔内 (MMC) または静脈内 (ADM) に投与した。放射線照射は Linac により、右大腿皮下に移植した腫瘍に対して、500, 1,000, 3,000, 5,000 rads/mouse を1回照射した。

<成績> 1/3 LD<sub>50</sub> 量による効果は、MMC で RW = 0.01 Trw/Crw = 0.2% と (++)、ADM で RW = 1.22 Trw/Crw = 29.9% と (+) であった。組織学的には、MMC では腫大変性し non-viable と考えられる腫瘍細胞の集塊を fibrosis がとり囲んでいる状態で固立がんセンター分類の Gr. III を呈したのに対して、ADM では腫瘍細胞の軽度の変性を認めたものの癌巣の破壊はみられず、Gr I と考えられた。MMC 量と腫瘍効果の間には Dose Response が認められ、最小有効量は 1 mg/kg 前後であった。照射による効果は 3,000, 5,000 rads/mouse 群では RW < 1.0 で (++) の効果が示された。1,000 rads/mouse 群では Trw/Crw = 38.8% と (+) の効果であり、MMC 1 mg/kg 群の 44.4% とほぼ同等の効果が認められた。照射量と腫瘍効果の間にも Dose Response が観察されたが、3,000 rads/mouse 以上では緩やかな Plateau となる傾向が示された。照射による組織学的効果は MMC による場合と基本的に同一であり、3,000 rads/mouse 以上で、Gr III の効果が認められた。

<考案> Ch-1 の移植率は 100% であり、体積倍加時間は 4.78 日と比較的早く、使用しやすい株である。また各種治療に対して良好な Dose Response を示すことから、胆管癌治療実験系として有用であると考えられた。

## 76. Dye uptake method によるヒトおよびラット膀胱癌由来細胞株に対する ADM, BLM, CDDP, 5FU, MMC の感受性の検討

橋本 治・上領頼啓・酒徳治三郎  
山口大学医学部泌尿器科

目的: *In vitro* における制癌剤感受性は癌細胞の生死をもって効果判定され、その判定法として種々の方法が考案されている。今回我々はヒトおよびラット膀胱癌樹立細胞株を使用し、neutral red を用いた dye uptake method にて各種制癌剤の cell cytotoxicity を測定し比較検討した。

方法: 細胞はヒト膀胱移行上皮癌から樹立された T 24 および MGH-U 1 細胞株、さらに BBN 誘発ラットの膀胱癌 BC-50 株を使用した。まず Limbro の multi

well plate を用い 2 ml の各 well に single cell suspension とした癌細胞の各種細胞数を分注し、10% FCS 加 Eagle's MEM 培地にて 24 時間培養増殖させたのち、培地を交換、さらに 24 時間培養した。続いて neutral red 溶液にて 2 時間培養後アルコール緩衝液で neutral red を溶出させ、細胞の dye uptake を Spectrophotometer 278 nm で測定した。このようにして細胞数による dye uptake 反応曲線を求めた。この結果から  $3 \times 10^4$  個の細胞数を同様に 2 ml の各 well に 24 時間培養増殖させた後、各薬剤を含んだ培養液を加え 24 時間培養した。続いて neutral red 溶液にて 2 時間培養後同様に dye uptake を測定した。薬剤としては Adriamycin (ADM), Bleomycin (BLM), Cis-diaminodichloroplatinum (CDDP), 5-Fluorouracil (5-FU), Mitomycin-C (MMC) を用いた。各薬剤に対する濃度反応曲線を求め、50% dye uptake を示す薬剤濃度を DU<sub>50</sub> とし、この値により薬剤の細胞障害性を比較検討した。

結果: 薬剤別では MMC がいずれの細胞株に対しても高い細胞障害性を示し、ADM および CDDP が細胞株による差はあるが、MMC に次いで高い細胞障害性を示した。BLM, 5-FU は他の 3 剤に比して細胞障害性は低かった。細胞別では BC-50 株が T-24, MGH-U 1 細胞株より一般に高い感受性を示した。

考察: *In vitro* における制癌剤感受性測定法として種々の方法が行なわれているが、これらの方法には手技的に複雑なものや結果を得るまでに長期間を要するものが多い。Neutral red を用いた dye uptake method は FINTER が Interferon の定量に用いている。今回我々はこの方法に準じ制癌剤感受性を測定した。本法は簡便かつ短期間で結果が得られるという利点があり、さらに他法による T 24, BC-50 株に対する諸家の報告と同様の結果を得たことにより、充分正確な感受性検討法と考えた。さらに泌尿生殖器悪性腫瘍、とくに睾丸腫瘍に対し、最近その有効性が認められてきている CDDP の検討も行なった。CDDP は使用した全ての膀胱癌細胞株に対し比較的高い感受性が認められた。

## 77. ヌードマウス可移植性ヒト睾丸腫瘍に対する CDDP の効果

柳沢 宗利・町田 豊平  
三木 誠・小野寺昭一  
慈恵医大泌尿器科

目的: ヌードマウス可移植性ヒト睾丸腫瘍 (JTG-1) に対する Cis-diaminodichloroplatinum (以下 CDDP と略) の単独ならびに多剤併用の効果を検討し、非セミノ

一マ性睾丸腫瘍に対する化学療法の確立を目的とした。

方法: BALB/C を遺伝的背景にもつ雄ヌードマウスに、 $5 \times 5 \times 3$  mm の腫瘍片を移植し、移植後1週目から、4週目から分けて各種抗癌剤を投与した。投与薬剤は CDDP を中心として、その他に Vinblastine (VBL), Etoposide (ETP), Cyclophosphamide (CTX), Methotrexate (MTX) の4種を使用した。併用薬剤の組合せは、EINHORN の regime に準じた CDDP+VBL+BLM と CDDP+VBL+BLM+MTX, CDDP+VBL+CTX とした。

結果: CDDP 単独投与群で投与量に比例した腫瘍増殖抑制が認められ、移植後1週目からの投与より4週目からの投与で腫瘍増殖抑制効果が持続した。多剤併用群では CDDP 単独投与群よりも明らかに腫瘍増殖抑制が強く、中でも CDDP 4 mg/kg+VBL 0.1 mg/kg+CTX 2.0 mg/kg の併用群で最も著しい腫瘍増殖抑制が認められた。EINHORN の regime に準じた CDDP+VBL+BLM の組合せの BLM を CTX に変えた群でも、その腫瘍増殖抑制効果はほぼ同等であった。CDDP 単独投与では、腹腔内投与より皮下投与で著明な腫瘍増殖抑制効果が得られた。

考案: CDDP 単独投与 (3 mg/kg) で著しい腫瘍増殖抑制があり、再増殖も認められなかったとの報告があるが、移植後1週目からの CDDP 単独投与群 (2 mg/kg, 4 mg/kg) で、投与後5週目から腫瘍の再増殖傾向を認めた。この結果は実験モデルの差に由来するものと考えた。EINHORN regime に準じた CDDP+VBL+BLM 併用群で、CDDP 単独投与群より著しい腫瘍増殖抑制効果が得られた。さらに CDDP+VBL+BLM の BLM を CTX にかえた併用群で同等の腫瘍増殖抑制が得られたことは、臨床上 BLM の投与量に限界があることから、維持療法、再発腫瘍の治療にあたって、BLM に変えて CDDP+VBL+CTX の多剤併用療法が行える可能性のあることが示唆された。今後さらに CDDP を中心とした化学療法の検討が必要と考える。

## 78. CDDPによる尿路性器腫瘍の治療成績 (睾丸腫瘍 17 例を中心に)

赤坂雄一郎・町田 豊平・三木 誠  
稲葉 善雄・小野寺昭一・仲田浄治郎  
慈恵医大泌尿器科

1. 対象: S54 年5月から慈恵泌尿器科および関連病院に入院した患者のうち、過去の化学療法、放射線治療の無効例、再発例、本人の承諾の得られた症例で、非セミノーマ性睾丸腫瘍 17 例、膀胱腫瘍 4 例、腎盂腫瘍

1 例、陰茎腫瘍 1 例に対し CDDP 療法を行った。

2. 投与方法: 単独療法では CDDP 1日 25 mg (16 ~ 20 mg/m<sup>2</sup>) を 5% 糖液 500 ml に溶解し点滴静注 5 日間/週、3 週毎に 3 コース投与した。併用療法では、CDDP 25 mg に加え、VBL 10 mg 静注 2 回/週、3 週毎に 4 コース、および BLM 30 mg 静注 1 回/週、12 週間投与した。維持療法として VBL 10 mg 静注を 4 週に 1 回投与している。過去に放射線療法を受けた例や、骨髄抑制の強い例では VBL を 50% 減としている。

3. 結果: 単独療法では、腎盂腫瘍の 1 例に多少の腫瘍縮小効果を認めた以外、膀胱癌の 1 例、睾丸腫瘍の 3 例とも全く抗腫瘍効果を認めなかった。

併用療法では、膀胱腫瘍 3 例には全く抗腫瘍効果を認めず、陰茎腫瘍の 1 例に多少の腫瘍縮小効果を認めた。睾丸腫瘍の 14 例に対しては、CR 2 例 14%、PR 5 例 36% であった。PR の 2 例に対し残存腫瘍剔出を行い、Tumor free となった例は CR の 2 例を加え 28% であった。一方、無効症例も 2 例あり、かつ PR 例のうち 2 例にすでに再発を認めている。

4. 副作用: 当初懸念された腎機能障害に関しては、十分な hydration, 利尿剤の投与を行えば CDDP 375 ~ 500 mg は何ら問題なく投与可能であった。嘔吐等の消化器症状は 100% に認められた。CDDP 併用療法では VBL の使用に伴う骨髄抑制が 36% に認められ、2 例敗血症による死亡を経験した。

5. 考察: CDDP 併用療法は、単独療法や他剤に比し睾丸腫瘍に対しては高い有効率であるが、維持療法中の PR 症例のうち 2 例にすでに再発を認めている点、CR 率が EINHORN らの報告に及ばない点、或いは CDDP, BLM とも総投与量に限界がある点などから、寛解導入療法、維持療法、再発時の再投与方法等について、さらに合理的な使用方法等について検討中である。

## 79. 胃癌に対する Mitomycin C 単独および MFC 併用療法

熊井浩一郎・中田 宗彦・花谷勇治  
小林 米幸・斎藤 英夫・山田好則  
松本 純夫・久保田哲朗・吉野肇一  
石引 久弥・阿部 令彦  
慶応義塾大学外科

癌化学療法の普及により、現在では治療無施行群と対比して治療成績の評価を行うことがかえって難しくなっている。教室では、1969 年から 1975 年の間に、胃癌化学療法として Mitomycin C 単独および MFC 併用投与を行ったので、手術単独群と対比してその成績を報告し

た。

当時は randomized trial が行われていなかったので、対象症例を治療手術例、非治療手術例に区分し、それぞれの group で、手術単独群、MFC 併用群、MMC 併用群間の性、年齢分布および、治療手術群では stage 分布、非治療手術群では単開腹、吻合、造瘻、非治療切除の別を  $\chi^2$ -test にて検定した結果、各群間に有意の差は認められず、比較可能と考えられた。ただし、stage I 症例は、手術単独群に早期癌症例が圧倒的に多かったため 5% の早期癌例は、検討対象より除外した。

MFC 併用療法は、MMC 0.04 mg/kg、5-FU 5 mg/kg、Ara-C 0.4 mg/kg を太田らの方法に準じて投与し、5 回以上投与できた症例とした。平均投与回数は 10.5 回であった。MMC 症例は、0.12~0.4 mg/kg one shot 静注、週 1~3 回行い総量 20 mg 以上の症例とした。平均投与総量は 30.5 mg であった。治療成績の評価は術後生存率 (life table 法、KAPLAN-MEIER 法)、術後 disease free survival (FISHER) および再発率により行った。

治療切除例の術後累積生存率は、各群を一括した場合は、MFC、MMC の adjuvant 効果は明らかではなかったが、胃癌研究会規約による stage に区分して検討した結果、stage III の中等度進行例に補助効果の傾向がみられた。非治療手術例の検討では、各群生存率 (KAPLAN-MEIER 法) に差がみられず、現在の考え方からすると 1 回投与量、投与総量に問題を残しているものの、延命効果は得られなかった。

最近高カロリー輸液等患者管理技術の進歩により担当生存例が増えてきており、遠隔成績をたんに生存率で比較することに問題が生じてきている。そこで FISHER の方法に準じて再発なしの術後生存期間 (disease free survival) を指標として検討してみた。さらに再発率も算出し、再出阻止効果を検討した結果、stage I, II 症例では手術単独群と化療群間に差がなく、stage III 症例で有意差は得られなかったものの、化療群に良好な結果が認められた。

以上、胃癌手術単独例に対し、MMC 単独および、MFC 多剤併用療法の補助効果を検討した結果、治療切除例では、術後累積生存率、disease free survival、再発率において stage III の中等度進行例に効果が期待される成績を得た。非治療手術例では、今回の protocol では、延命効果 (KAPLAN-MEIER 法) は不十分であった。

## 80. 消化器癌に対する新 MFU 療法の検討

福田能啓・石渡淳一・山辺恭司  
里見建裕・久保明良・松永藤雄  
都立駒込病院内科

目的：さきの本学会で消化器癌に対する多剤併用療法の一つとして MFU 療法 (MFU-I) の成績を報告した。MFU-I は ACNU を 20 mg、MMC 4 mg、5-FU 500 mg それぞれ週 2 回で最初の 2 週を、それ以後は週 1 回とし 8 回を 1 コースとするものであるが、今回は、投与第 1 日目に ACNU 100 mg、MMC 10 mg、5-FU 500 mg を、さらに 3 日後に 5-FU 500 mg を追加し、その後 2~6 週まで 5-FU を週 2 回投与する新しい方式 (MFU-II) の成績を検討した。

方法および対象：主に手術不能または再発進行消化器癌症例を対象に MFU-II プロトコルを採用した。症例の内容は、胃癌 16 例、大腸癌 4 例、肺癌 3 例、食道癌 1 例、原発不明の腺癌による癌性腹膜炎 1 例の計 25 例である。年齢は 33 歳から 78 歳にわたり平均 60 歳であり、男性 13 例、女性 12 例で、前治療の有無については、有 13 例、無 12 例である。Performance status に関しては 3 以下が 19 例 (76%) である。治療効果は、厚生省がん研究助成金による固型がん化学療法直接効果判定基準 (案) によって判定し、さらに副作用についても検討した。

成績：胃癌症例では、PR 2 例、NC 8 例、PD 6 例で、大腸癌症例では、NC 2 例、PD 2 例で、肺癌症例では、CR 1 例、NC 2 例である。食道癌症例は 1 例が NC で、原発不明癌では 1 例が PD であった。有効例は、肺癌の PR 1 例と胃癌の PR 2 例だけであり、全体の 12% であった。MFU-I での有効例 19% (5/27) の成績と比べてやや低かったが、不変と判定された症例が 13 例、52% と目立っていた。自覚的副作用として、食欲不振 16%、悪心嘔吐 12%、出血傾向 12%、全身倦怠感 8%、下痢 8%、口内炎 4% であり MFU-I よりやや少なかったが、同じような傾向がみられた。白血球減少の出現頻度については、MFU-I と MFU-II とでは、 $3,000/\text{mm}^3$  以下となったのがそれぞれ、59%、32% であり、 $2,000/\text{mm}^3$  以下ではそれぞれ 33%、16% である。血小板減少の出現頻度では、 $10/\text{mm}^3$  以下でそれぞれ 78%、60%、 $5/\text{mm}^3$  以下では、48%、82% である。MFU-I に比して MFU-II では、白血球減少、血小板減少の出現頻度は軽度であった。MFU-II 治療前後での血清酵素の変動、尿素、窒素やクレアチニンの変動には特定の傾向はえられなかった。

考案：MFU-I と同様、MFU-II においても効果や副作用の発現に関しかなりの個体差を示唆する症例がみられたが、MFU-I にくらべ比較的休薬が少なく治療継続が可能なのは利点と考えられる。

## 81. 悪性リンパ腫に対する BCOP 療法の治療成績

佐藤方春・西原龍司・寺尾誠也  
上岡 博・林 恭一・岡 瞭  
中田安成・大野泰亮・木村郁郎  
岡山大学第 2 内科

われわれは、悪性リンパ腫の初回治療例に対し昭和 47 年 8 月から昭和 49 年 12 月までに、Bleomycin (BLM), Vincristine (VCR), Cyclophosphamide (CPA), Prednisolone (PS), の 4 剤を併用した BVCP 療法を行ない良好な治療効果を得ることができたが、Bleomycin が原因と考えられる interstitial pneumonitis が約 10% の症例に発症したため、昭和 50 年以後は、この副作用の軽減を加味して、同一薬剤を併用した BCOP 療法を行なってきた。BCOP 療法は、BLM 0.3mg/kg, VCR 0.03mg/kg をそれぞれ day 1, CPA 8mg/kg/day, PS 1mg/kg/day をそれぞれ day 1~5 に投与し 2 週間を 1 コースとしてくり返す方法である。今回、初回治療法として BCOP 療法を行なった 33 例の悪性リンパ腫症例に関して、その成績を報告する。対象症例は大多数 (30/33) が、Stage III 以上の進展期症例である。完全寛解率は、ホジキン病 78% (7/9), 細網肉腫 53% (9/17), リンパ肉腫 14% (1/7), 完全寛解期間はホジキン病 4.5 カ月以上から 21 カ月、中央値 12 カ月、細網肉腫 3 カ月から 47 カ月、中央値 23.5 カ月であった。Stage III 以上の症例の生存期間は、ホジキン病 3.5 カ月から 48 カ月以上、中央値 16.5 カ月以上、細網肉腫 2 カ月から 45 カ月、中央値 9.5 カ月であった。BCOP 療法により初回治療を受けた症例で 3 年以上生存し得た症例が、ホジキン病 3 例、細網肉腫 3 例の計 6 例あり、うち各々 1 例は治療中止後も、初回完全寛解を維持している。

進展期悪性リンパ腫の化学療法において、多剤併用療法が有用であることは周知のことであるが、Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone の 3 剤を併用した COP 療法、CVP 療法における諸家の報告をみると、diffuse histiocytic lymphoma に関する完全寛解率は 20 数%から 50 数%くらいであり、同じ 3 剤に、骨髄抑制のない Bleomycin を加えた、われわれの BCOP 療法の成績はいちおう満足される成績と考えられた。ただし、

Bleomycin によると思われる肺臓炎に関する対策は今後重要な課題となると考えられた。

## 82. 経口制癌剤外来長期投与例の検討

副 島 清 治  
弘前大学医学部第一外科教室

最近の癌化学療法は入院中心から外来における経口制癌剤長期投与の傾向を示しつつある。教室においても S 49 年から本方式を検討し、ある程度の効果を得ているので、現在までの症例を分析し、その有効、無効因子、効果の期待しうる因子などについて検討した。

症例は 1 年以上経過、外来経口制癌剤 2 カ月以上、FT 207 35g 以上投与例と少数の 5FUds 15g 以上投与例、計 123 例を検討した。うち治癒切除 44 例、非治癒切除、切除不能、再発など腫瘍の残存が推定または確定された症例 79 例であり、疾患別では胃癌 47 例、大腸癌 24 例、乳癌 18 例、甲状腺癌 12 例などであった。

粗生存率直接法による生存率は、1 年 67%、2 年 41%、3 年 36%、4 年 30%、5 年 25% を示した。うち治癒切除群は 1 年 93%、3 年 71%、5 年 80% であり、非治癒手術群は 1 年 52%、3 年 26%、5 年 11% であった。

組織像の観察では、管状腺癌は 61%、乳頭腺癌は 87% が 1 年以上生存し (生存群)、低分化腺癌は 67% が 1 年以内に死亡 (死亡群) し、全体では、いわゆる高分化型の 75% が生存群、低分化型の 57% が死亡群であった。

非治癒手術群 79 例の腫瘍残存因子と経過を比較観察すると、局所の腫瘍残存、所属リンパ節転移残存などの因子では、局所腫瘍例は 57% が生存群、頸部リンパ節転移例は 4/4 生存群、n>R 例は 5/7 生存群であった。

肝転移因子では、H<sub>1</sub> 3/4 死亡群、H<sub>2</sub> 4/5 死亡群、H<sub>3</sub> 6/8 死亡群で、全体で 24% が生存群に属したにすぎなかった。

漿膜転移因子では、P<sub>1</sub> 4/7 死亡率、P<sub>2</sub> 1/2 死亡群、P<sub>3</sub> 7/8 死亡群で、全体で 29% が生存群に属したにすぎなかった。

遠隔転移因子では、肺転移 6/7 生存群、骨転移 3/3 生存群、皮膚転移 1/1 生存群であった。

腫瘍の残存量を、明らかに多量の腫瘍を残した例を大量群、少量の腫瘍の残存を余剰なくされた例を中等量群、相対非治癒切除のように極めて少量の腫瘍の残存が推定された例を少量群と大別して観察した。大量群では 67% が死亡率、中等量群では 74% が生存群、少量群では 6/7 が生存群であった。

腫瘍の制癌剤に対する感受性の面からみると、感受性⊕例は85%が生存群、感受性⊖例では65%が死亡群であった。組織型別にみると感受性⊕高分化型は86%、感受性⊕低分化型も82%が生存群であったが、感受性⊖高分化型は5/9が生存群、感受性⊖低分化型は7/8が死亡群であった。

制癌剤腫瘍内濃度の面からみると、生存群は平均 FT 207 6.60 μg/ml, 5FU 0.059 μg/ml の濃度を示し、死亡群の平均濃度は FT 207 4.97 μg/ml, 5FU 0.044 μg/ml であった。組織型別にみても高分化型、低分化型ともに生存群が死亡群に比し高値であった。

制癌剤血中濃度の面では、生存群は平均濃度 FT 207 6.99 μg/ml, 5FU 0.047 μg/ml を示し、死亡群の平均濃度は FT 207 5.82 μg/ml, 5FU 0.040 μg/ml であった。組織型別にみると高分化型、低分化型いずれも生存群が死亡群に比し高値を示した。

### 83. FT-207, HCFU の生体内 5-FU 濃度に及ぼす各種ピリミジンの影響について

藤田 浩・小川カツイ  
鶴見大学歯学部

FT-207 (FT) 投与時の 5-FU 濃度に対し、各種の物質が影響をおよぼす。私どもは先に、フェノバルビタール (PB) とグルタチオン (GSH) が肝薬物代謝酵素の活性を増強し、FT からの 5-FU 濃度を上昇させることを報告した。藤井、田口らは各種の核酸塩基とくにウラシルが 5-FU の異化、不活性化を抑制し、FT との併用で 5-FU 腫瘍内濃度を上昇させ、抗腫瘍性の上昇を来すことを発表した。私どもは UFT の生体内動態を詳細に検討し、さらに FT とチミン、チミジンとの併用、HCFU と PB, GSH との併用、HCFU とウラシル、チミン、チミジンとの併用について、生体内 5-FU 濃度を中心として検討した。

方法：FT と HCFU はクロロホルム分別後、FT は高速液体クロマトグラフィーで、HCFU はアンパーライトで各画分を分離し、bioassay 法で測定した。5-FU は GC-Mas と bioassay 法で測定した。

結果：UFT (FT:ウラシル=1:4) 投与後の 5-FU 血中濃度は FU 単独群に比し、投与初期 (投与後 30~90 分) に上昇する。腫瘍内 5-FU 濃度は他の組織に比し高いが、脾、腎、消化管、肝などの正常組織も FT 単独群に比しかなり高くなる。UFT の 5-FU 血中、組織内濃度の上昇率は UFT の投与量が多ければ多いほど加速的に著明となる。FT あるいは UFT に PB+GSH

を併用すると、5-FU 濃度はさらに高くなる。

ウラシルの他、チミン、チミジンが FT からの 5-FU 濃度に影響する。チミジンは欧米で大量点滴静注で 5-FU と併用し用いられているが、経口投与では強い効果を示さなかった。チミンは FT との同時経口投与で、UFT より著明に強い 5-FU 濃度上昇効果を有した。

HCFU は PB, GSH の影響が少なく、本剤の活性化には自然分解が主で、肝がさほど関与しないことが示唆された。HCFU と各種ピリミジンとの併用で、チミン>ウラシル>チミジンの順で 5-FU 組織内濃度を上昇させた。

制癌実験 (S 180 皮下腫瘍に対する抑制率) においても、FT, HCFU とともに上記の生体内動態と一致する成績がえられた。

考按：FT, HCFU の生体内 5-FU 濃度にチミンが最も強い上昇効果を示した。UFT の効果はその投与量の減少に伴い、加速的に下降するので、FT あるいは HCFU のある範囲内ではウラシルよりチミンのほうが良い効果を示すことが考えられる。しかし、毒性の上昇を配慮しなければならない。また、HCFU の活性化には肝の薬物代謝酵素制癌剤が影響を与えないことから、本酵素活性の減弱した患者にも HCFU は効果を示すことが考えられる。

### 84. 術中空腸内 FH 水剤投与時の門脈、末梢静脈血中 FH, 5FU 濃度の推移

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。我々はかねてから胃癌手術中の血行性転移を防止するため 5FU の術中空腸内投与を行ってきた。今回は FH (1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil) 水剤を空腸内に投与した場合の門脈、末梢血中の FH, 5FU 濃度の推移を観察するとともに、実験的に大空腸管腔内および空腸動脈内 FH 水剤を投与し、空腸組織における FH の 5FU への活性化について検討した。

胃癌 8 症例を対象に術中に空腸内の FH 水剤 800mg を投与し、門脈本幹および末梢静脈から経時的に採血し、FH, 5FU 濃度を測定した。実験では雑種成犬を全床下に開腹し、1本の動脈脈だけで支配される約 15cm の有茎遊離空腸を作製し、その静脈血が体循環の入りないように、静脈は体外へ誘導し脱血の形をとったうえで、有茎遊離空腸内に FH 水剤 16 mg/kg を投与し、経時的に空腸静脈血中の FH, 5FU 濃度を測定した。さ

らに空腸組織における FH の 5FU への活性化を観察する目的で、次のような実験を行なった。雑種成犬を全麻下に開腹し、空腸をもちいて前の実験と同様な有茎遊離空腸を3カ所において作製した。まずそのひとつの有茎遊離空腸の動脈に FH 水剤を注入し5分経過後に体外へ誘導した空腸静脈から採血すると同時にその空腸を摘出した。残りの2つの有茎遊離空腸にも同様の操作を10分、15分後と行ない、空腸組織およびその静脈血中の FH、5FU 濃度を測定した。FH、5FU 濃度の測定法は Bioassay 法によった。

胃癌症例における術中空腸内 FH 水剤 800 mg 投与において、門脈血中では投与後の早期において FH、5FU ともに高値を示し、30分後からなだらかな減衰曲線を示し、末梢静脈血中 FH、5FU 濃度に近い値となるが、全経過の2時間において、門脈血中の 5FU 濃度は末梢血よりも高値であった。門脈および末梢静脈血中の 5FU 値は投与後5分では 0.058 および 0.025、10分では 0.027 および 0.031、20分では 0.047 および 0.035、30分では 0.035 および 0.031、120分では 0.025 および 0.021  $\mu\text{g/ml}$  であった。

実験では有茎遊離空腸内 FH 水剤投与により、その静脈血中の 5FU 濃度は、投与後 15 分では 0.96  $\mu\text{g/ml}$ 、60 分後では 0.4  $\mu\text{g/ml}$  と 15 分後にピークがみられた。また有茎遊離空腸の動脈内 FH 水剤投与では、空腸組織の 5FU 濃度は 5 分後では 1.74、10 分後では 1.51、15 分後では 0.693  $\mu\text{g/ml}$  であり、静脈血中 5FU 濃度も組織に比例した濃度がみられた。実験では FH 水剤が空腸組織を循環する過程で、その一部が 5FU に活性化されることを示している。

臨床例における門脈血中 5FU 濃度は末梢静脈血のそれと比較し、全経過を通じて高値を示し、とくに投与後の早期にその傾向が強かった。この事実は、投与 FH 水剤の自然分解も考慮されねばならないが、空腸粘膜における FH の 5FU への活性化が最も強く考えられ、実験的にはこれを裏付ける結果が得られた。

## 85. ニトロソウレア誘導体の抗腫瘍性に関する研究

枝浪謙一・小宮山寛機・梅沢 巖  
北里研製癌室

ニトロソウレア系の薬剤は L-1210 白血病や、Lewis lung carcinoma 等の実験腫瘍に対して優れた治療効果を示すが、副作用として骨髄毒性が現われる。これら毒性をより少なくするために種々の誘導体が合成されているが、グルコース基を導入することにより骨髄毒性が軽

減することが知られている。我々は新たにグルコースの C-3 位にクロロエチルニトロソウレアを導入した 3-[3-2 (chloroethyl)-3-nitrosoureido]-3-deoxy-D-glucopyranose (CNUG) を合成しその抗腫瘍作用について検討を行なった。

CDF、マウスに  $1 \times 10^5$  個の L-1210 白血病細胞或いは P-388 白血病細胞を腹腔内に移植し、24 時間後から CNUG を 1 回或いは 9 日間連続腹腔内に投与した。その結果 CNUG 1 回投与群では L-1210 P-388 ともに 2.5 mg/kg 以上の投与量で延命効果が認められ、L-1210 に対しては 40 mg/kg 投与群で 7 例中 6 例が完全に治癒し、また、P-388 に対しては 40 mg/kg 投与群で 7 例中全例が治癒し極めて優れた治療効果を示した。また CNUG は L-1210 に対して iv, po 投与でも有効であった。

一方、CNUG をアセチル化した Acetyl-CNUG およびクロロエチルニトロソウレアの代りにメチルニトロソウレアをグルコースの C-3 位に結合させた MNUG および Acetyl-MNUG について L-1210 に対する効果を調べたところ、Acetyl-CNUG では毒性が高く治療係数は小さくなった。また、MNUG、Acetyl-MNUG では著明な効果は認められなかった。

BDF<sub>1</sub> マウス皮下に  $5 \times 10^5$  個の Lewis lung carcinoma 或いは B-16 melanoma 細胞を移植し、その後種類の投与方法を用いて CNUG の治療効果を検討したところ、いずれの腫瘍にも CNUG を day 1 に 1 回 ip あるいは iv 投与した場合に最も優れた治療効果を示し、とくに Lewis lung carcinoma に対しては 40 mg/kg ip 投与群では 7 例中 6 例が、また、60 mg/kg iv 投与群でも 7 例中 6 例が完全に治癒した。

ddY マウス各種臓器に Sarcoma-180 を移植し、CNUG の効果を調べた。CNUG は腫瘍移植 24 時間後に 1 回 ip 投与を行なった。肺の Sarcoma-180 では対照群の MSD が 22 日であったのに対し、CNUG 40 mg/kg 投与群では 7 例中 6 例が治癒し、肺に腫瘍の増殖は認められなかった。また、肝、或いは腎に移植した場合、対照群は 11~16 日ですべてのマウスが腫瘍したのに対し、CNUG 投与群ではそれぞれ、7 例中 5 例、7 例中 4 例が 60 日以上生存し治癒した。一方、脳へ移植した Sarcoma-180 に対しても弱いながら制癌作用が認められた。

また、骨髄毒性を調べるため ddY マウスの腹腔内へ CNUG を投与し、経時的に末梢白血球数を測定した。その結果、CNUG による末梢白血球数の減少は Methyl-CCNU と比較してより軽度であった。

さらに ENV で induce したマウス肺自家腫瘍に対す

る効果を調べたところ、80 mg/kg を 13 回に分割投与した場合、30% の増殖抑制作用が見られ、これはブレオマイシン、エンドキサソシとほぼ同程度の活性であった。

以上のように CNUG は各種マウス腫瘍に優れた制癌効果を示した。

## 86. プリン代謝拮抗性・経口制癌物質 CAM に関する検討

椎尾 剛・中瀬 崇

野見 薫子・弓狩 康三

味の素(株)生物科学研究所

CAM は *Penicillium brevicompactum* により産生されるミコフェノール酸 (MPA) の誘導体 (Ethyl O-[N-(P-carboxyphenyl)-carbamoyl]-mycophenolate) である。

目的: CAM の制癌用途での特性を明らかにするため抗腫瘍作用、免疫機能への影響および若干の作用機作検討を行った。

方法: 抗腫瘍作用: L 1210~BDF<sub>1</sub> マウス系, S-180 腹水癌~ICR/CRJ マウス系での延命効果, MM 102 固型癌~C3H/He マウス系, S-180 固型癌~ICR/CRJ マウス系, EHRlich 固型癌~ICR/CRJ 系での腫瘍増殖阻止効果を検討した。遅延型皮膚反応: ASHERSON らの方法に準拠した。

組織培養: Hela S<sub>2</sub> 細胞および L 929 細胞を用いた。

成績および考察: CAM は経口投与で高い抗腫瘍効果を示し固型癌, 白血病, 等に有用であることが示唆された。SWEENEY らは MPA が L 1210, S-180 腹水癌, 等に効果がないことを報告しているが, CAM はこれらの腫瘍に対しても有意な抗腫瘍効果を示した。また, CAM の経口経路による投与条件は比較的自由度が高く, 少量長期連続投与, 大量間歇投与いずれも良好な抗腫瘍効果が得られた。後述のとおり CAM は代謝拮抗性を示すものであるが間歇投与でも可能であることは興味もたれる。定着した MM 102 固型癌に対しても, かなりの抗腫瘍効果が見られた。

一方, 免疫機能への影響は比較的少なく充分に抗腫瘍効果が得られる投与量においても遅延型皮膚反応を指標とする細胞性免疫には, ほとんど影響を及ぼさなかった。白血球数, 血小板数への影響も比較的少なく, 投与後, すみやかに回復した。

CAM は de novo 合成系での GMP への経路を阻害し, DNA および RNA 合成を阻害する結果が得られた。

## 87. Cefalotin Sodium の血中濃度に simulate (3回) した *in vitro* model system による菌数変化

加藤 博・西村欣也・永井修吾

真山三賀雄・伊藤昌男・安田正俊

塩野義製薬株式会社

臨床応用面で有用な知見を得るため, Cefalosporin C 系抗生物質投与時の血中濃度にできるだけ近い濃度を培地中に simulate し, 培地中の細菌数の変化を測定する実験を行ってきた。今回 CET の血中濃度に simulate した時の菌数変化および化療法 MIC を測定し, また同時に藤井良知博士の報告をヒントに, 細菌の菌集団 (population) の感受性分布も測定し報告する。

CET 2g, 2時間点滴静注時の血中濃度に simulate した CET 濃度を ABM 3培地中に作り出し, 9~11時間の間隔で3回作用させ, 菌数の変化を Colony count 法で測定した。被験菌株は化療法 MIC それぞれ 12.5, 25, および 50 µg/ml の *E. coli* JC-2, No. 2200, No. 2506 の3株を使用した。その結果,

JC-2 は CET 1回目作用で殺菌効果が著明であった。その後 CET 濃度 0 になると再増殖はみられたが, 2回目作用で完全に殺菌された。

No. 2200 株は CET 1回目作用での殺菌効果は JC-2, 同様著しく, 毎回の CET 作用ごと生菌が消滅したかのように思われたが, 3回目作用後 CET 濃度 0 となって 12 時間で菌数が 10<sup>8</sup> cfu/ml となった。

No. 2506 株は CET 血中濃度最高値の 32 µg/ml より MIC が高い株であるが, CET 作用ごと菌数は減少したが, その程度は弱く1回目作用で 10<sup>7</sup>, 2回目 10<sup>6</sup>, 3回目 10<sup>5</sup> の減少にとどまった。3回作用後6時間で 10<sup>6</sup> cfu/ml に達した。このように菌株のそれぞれの MIC が高くなるにつれて, 菌数減少程度が弱くなる傾向がみられた。No. 2200, 2506 株で CET を作用しても, その程度, 菌数の減少度が少なくなる現象があったので, これを究明するため, 実験途上で, 実験使用菌, CET 作用後初菌量にもどった時点, CET 作用1回, 3回目作用後最高菌数に達した時点の菌集団の MIC と感受性分布の変化について検討した。

No. 2200 株においてはいずれの時点でも, 菌集団の MIC は 25 µg/ml であり, 感受性は 400 µg/ml まで分布していた。これは対照の菌集団のそれらと殆んど一致していた。

No. 2506 株において, 対照の MIC は 50 µg/ml で感受性は 200 µg/ml まで分布していたが, CET 7回目,

3回目作用以後最高菌数まで達した時点の MIC はともに  $400 \mu\text{g/ml}$  で、感受性も  $400\sim 800 \mu\text{g/ml}$  と分布し、MIC と同様、対照よりも明らかに低感受性側に変化していた。

以上から結論として

(1) 被験菌は CET 感受性から見ると、種々の感受性を示す菌集団 (population) から構成されていた。

(2) 治療法 MIC はこれら菌集団のうちほぼ  $10^4$  cfu/ml 以上存在している菌集団中で最も感受性の低い菌群の示す値にほぼ一致していた。

(3) CET 1回目作用と 2, 3 回目作用での菌数減少パターン、MIC および感受性分布は No. 2200 株では変化していなかったが、No. 2506 株では変化が認められた。

(4) CET の反復作用による菌数減少パターンおよび MIC の変化は、CET による selection の結果、菌集団 (population) の感受性分布が変化したことによるものと考えられた。

## 88. Cefoperazone(T-1551)に関する研究 (続報)

一体内動態と臨床検討一

薄田芳丸・関根 理・青木信樹  
清水武昭・湯浅保子・若林伸人  
林 静一・渡辺京子  
信楽園病院

目的：(1)腎障害、肝障害患者における体内動態をあきらかにする。(2)臨床使用上の要点をさぐる。

方法：(1)各種腎機能障害および閉塞性黄疸解除後の患者に本剤を投与した後の血中、尿中、胆汁中濃度をしらべた。(2)68 例の臨床使用経験を検討した。

成績と考案：(1)本剤の尿中排泄は他のセファロスポリン系抗生剤に比して少いが、尿中濃度は临床上充分高い濃度が得られた。胆汁中濃度は他のセファロスポリン系に比し著明に高い濃度が得られた。血中濃度半減期は、腎機能が正常に近い場合は他のセファロスポリン系抗生剤に比し長く、腎機能低下による延長は少く、肝障害による延長がみられた。(2)本剤は感染部位や起炎菌が明らかでない重症例にも信頼して使える有用な薬剤と考えられた。

## 89. Cephaloridine の家兎点滴静注時の薬動学的検討

山田 善雄・井本 隆  
東海大学医学部口腔外科

目的

Cephalosporin 系抗生物質 Cephaloridine (CER) を用いて、家兎 (NZW) に静脈内持続注入後の血中濃度を経時的に測定し、薬動学的解析を行った。

実験方法

実験動物として 4羽の家兎 (NZW) 2.9~3.3 kg を用い、 $33 \text{ mg/kg}$  を片側耳静脈から infusion pump にて、2時間かけて持続投与し、投与開始後、1/3, 2/3, 1, 1 $\frac{1}{2}$ , 2 $\frac{1}{2}$ , 2, 2 $\frac{1}{2}$ , 3, 4, 5 時間および 6 時間に採血し、bioassay 法により測定した。すなわち paper disc 法で検定菌は ML 9341 株、培地は PC seed agar pH 6.6、血中濃度の標準液はウサギ血清を用いて稀釈した。

薬動学的解析は鳥居薬品研究所にて、YHP 9845 S, ディスクトップ computer を用いて、one compartment open model と two compartment open model にて行った。

結果

家兎の血中濃度は点滴終了時にピーク濃度に達し、その濃度は  $76 \mu\text{g/ml}$  から  $54 \mu\text{g/ml}$  で、1羽だけが 1 時間 20 分でピーク濃度に達し  $72 \mu\text{g/ml}$  であった。以後暫時減少し 6 時間では  $2.13 \mu\text{g/ml}$  から  $3.80 \mu\text{g/ml}$  であった。

薬動学的解析は one compartment open model と two compartment open model にて行った。家兎 4羽の薬動学 parameter は平均値で one compartment open model では、 $K_{el}=1.554 \text{ h}^{-1}$ ,  $V_d=0.444 \text{ l}$ , half life は 0.451 時間であった。

Two compartment open model の平均値では、 $\alpha=14.827 \text{ h}^{-1}$ ,  $\beta=0.692 \text{ h}^{-1}$ ,  $K_{12}=4.729 \text{ h}^{-1}$ ,  $K_{21}=9.692 \text{ h}^{-1}$ ,  $K_{el}=1.097 \text{ h}^{-1}$ ,  $V_1=0.401 \text{ l}$ ,  $V_2=0.193 \text{ l}$ , half life は  $\alpha$  phase で 0.099 時間、 $\beta$  phase で 1,008 時間であった。

以上の結果から one compartment open model より two compartment open model のほうが、より実測値に近い curve を画いていた。

今後家兎を用いて組織内濃度の pharmacokinetic の特性を検討していくつもりである。

## 90. 新半合成 $\beta$ -lactam 系抗生剤 6059-S (oxacephem) の腎排泄機序にかんする研究

嶋田甚五郎・斉藤 篤・大森雅久  
柴 孝也・山路武久・井原裕宣  
北条 敏夫・宮原 正

東京慈恵会医科大学第2内科

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

中 村 益 久

塩野義製薬研究所

新半合成  $\beta$ -lactam 系抗生剤 6059-S (oxacephem) の腎からの排泄機序をビーグル犬、カニクイザルおよび家兎について腎クリアランス法ならびに stop flow 法にて検討した。

実験材料ならびに方法：実験動物には雄のビーグル犬 (9~10 kg) 12 頭、雌のカニクイザル (3.2~3.3 kg) 2 頭ならびに雄の家兎 2 羽を用いた。いずれの動物も奇生虫陰性、生化学検査値正常の健常動物であった。

ビーグル犬の手術処置は pentobarbital Na (30 mg/kg を前肢静脈内に投与) で麻酔し、気管切開後に左側腹切開により後腹腔腔に入り左輸尿管を分離し、尿を体外に導き採取した。血圧測定は右大腿動脈にカニューレを挿入した圧トランスジューサー (日本光電 MP-4 T) にて行なった。採血は右腕頭静脈から行なった。

腎クリアランス実験は primary dose としてイヌリン 40 mg/kg を注射し、引き続き sustaining 溶液を infusion ポンプにより 3 ml/min/dog の速度で注入した。sustaining 溶液には 10 w/v% mannitol-0.9% NaCl-0.12% inulin (溶液 I) を用いた (mannitol 100 g, NaCl 9 g を脱イオン水に暖めながら溶解し、5% inulin 溶液 24 ml を加えて全容量を 1.0 l とした)。6059-S は primary dose として 1 mg/kg B.W を静注するために 20% 6059-S 溶液 0.20 ml (40 mg) に溶液 I 3.8 ml を加えて 20 倍希釈した溶液 (1% 濃度, 10 mg/kg) を調整し、0.1 ml/kg B.W 静注した。また、6059-S の血中濃度が変化したときの腎クリアランスを知る目的で 6059-S の infusion rate を 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 および 8.0 mg/kg B.W など段階的に変えて測定した。

Probenecid は 30 mg/kg B.W (6% 溶液 0.5 ml/kg B.W) を単回静注し、その効果をみた。

Stop flow 実験には腕頭静脈から primary dose として para-amino hippurate 20 mg/kg B.W および Cre-

atinine 100 mg/kg B.W を投与し、sustaining 液には 15 w/v% mannitol-0.9% NaCl-0.25% creatinine-0.1% PAH を用い、5 ml/min/10 kg B.W の速度で注入した。

6059-S の primary dose は 10 mg/kg B.W, sustaining は 5.0 mg/kg B.W/hr で行なった。

他動物の実験もほぼ本法に準じて行なった。なお、蛋白結合率は visking tube を用いた限外濾過法にて行ない、6059-S の濃度は *E. coli* 7437 による Band-culture 法にて検定した。

成績および総括

ビーグル犬を用いた腎クリアランス法では 6059-S の糸球体濾過量と実測した 6059-S 尿中排泄量は等しかった。また、C free 6059-S/Cinulin は  $0.98 \pm 0.009$ , probenecid 併用時は  $1.14 \pm 0.10$  と併用前後の間に有意差はなかった。

Stop flow 法による検討では、6059-S の排泄機序はビーグル犬、カニクイザルは糸球体濾過、家兎では尿細管分泌が主であることが示唆された。

6059-S のビーグル犬血漿との結合率は 40% であった。

## 91. 腎機能障害時における ceftizoxime (FK749) の血清中および尿中排泄動態に関する研究

岡 所 明・菅田 敏明  
大川 光央・黒田 恭一  
金沢大学泌尿器科

宮城 徹 三 郎  
石川県立中央病院泌尿器科

佐 藤 隆  
石川県立中央病院腎臓内科

本邦で開発された新しい半合成セファロスポリン系抗生剤 ceftizoxime (FK 749) の血清中および尿中排泄動態と腎機能との関係について検討を試みた。

種々の程度の腎機能を有する 33 例に対して、本剤 500 mg を筋注後、0.5, 1, 2, 4, 6 時間目に採血し (高度障害例では 24 時間目も採血)、0~2, 2~4, 4~6 時間までの採尿を行った。濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法にて行い、標準希釈液の調整には血中濃度はヒト血清、尿中濃度は 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。薬動学的解析は FACOM 230-38 電子計算機により非線形最小二乗法プログラムを用い、one-compartment open model に従って行った。腎機能の指標としては 24 時間クレア

チエンタリアランス (Ccr) を用いた。また、33 例を腎機能障害程度により、Ccr 90 ml/min 以上の group I, 90 未満 60 ml/min 以上の group II, 60 未満 30 ml/min 以上の group III, 30 ml/min 未満の group IV の 4 群に分け、group 別検討も行った。

最高血中濃度は group I および II では 30 分後、group III では 1 時間後、group IV では 2 時間後にみられ、その平均濃度はそれぞれ、14.7, 20.5, 23.5, 34.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。腎機能の低下に伴い最高血中濃度は上昇し、かつ血中濃度の下降は遅延化する傾向が認められた。

6 時間までの累積尿中回収率は group I では平均 77.6% であったが、腎機能の低下とともに尿中排泄も低下し、group IV では平均 12.7% であった。Ccr と 6 時間までの累積尿中回収率との間には、Ccr が大きくなるにつれて Ccr 軸に平行に近づく曲線的関係が認められた。

Ccr と分布容積の間には相関関係が認められなかった。

Ccr と消失速度定数 (Kel) との間には有意の相関関係が認められ ( $p < 0.001$ )、その回帰直線方程式は  $Kel = 0.0202 + 0.00483 \times Ccr$  であった。

Ccr と血中濃度半減期 ( $t_{1/2}$ ) との間には双曲線関係が認められ、group I~IV の  $t_{1/2}$  はそれぞれ平均 1.45, 1.58, 2.62, 22.7 時間であった。

Ccr と body-clearance, renal-clearance, 血中濃度曲線下面積 (AUC) との間にはいずれも有意の相関関係が認められた。

本剤の Kel と Ccr との関係式から DETTLI のいう無機能腎患者の消失速度定数比 ( $Q_0$ ) を計算すると 0.044 で、CER, CET, CEZ と近似した値であった。

## 92. 健康成人ならびに腎機能障害患者における Dibekacin 静脈内持続注入時の薬動学的研究

山作房之輔・鈴木 康稔

水原郷病院内科

血行疾患患者などにアミノ糖抗生剤の点滴静注が行なわれるが、老人や腎機能障害を伴う場合の dibekacin (DKB) 点滴療法の基礎的検討として健康成人志願者 4 名、患者 7 名に持続注入器により DKB を定速度で静脈内に注入し、bioassay で測定した血中濃度について two compartment open model による薬動学的解析を行い、併せて、radio immuno assay (RIA) 測定値とも比較した。点滴療法が水負荷を伴うので creatinine clearan-

ce (Ccr) 40 ml/min 以上の患者を対象とした。

志願者に cross over で 100 mg 1 時間注入と 50 mg 1 時間注入を行った際の注入終了時の平均最高血中濃度は 8.4  $\mu\text{g/ml}$  と 4.4  $\mu\text{g/ml}$  で dose response を認めた。100 mg 筋注時のピークは 6.8  $\mu\text{g/ml}$  で、同量の注入時ピークより低値であったが、2 時間目以後の  $\beta$  相の血中濃度は概ね一致した。志願者の同一採血時点における 100 mg 注入時の血中濃度 ( $y$ ) と 50 mg 注入時の血中濃度 ( $x$ ) の間には  $y = 1.8x$  の関係がみられた。

被検者を  $125 < Ccr < 145$  の志願者、 $95 < Ccr < 115$  の 2 名、 $55 < Ccr < 65$  の 3 名、 $45 < Ccr < 50$  の 2 名の 4 群に分けて 50 mg 1 時間注入時の平均血中濃度を比較すると、血中濃度半減期 ( $T/2$ ) は Ccr の低下に伴って延長し、志願者群の平均 1.84 時間に対して Ccr 45~50 ml/min 群では 11.8 時間に延長した。しかし注入終了時のピーク濃度は志願者群の平均 4.4  $\mu\text{g/ml}$  患者は 5.8~3.4, 平均 4.6  $\mu\text{g/ml}$  で、4 群間に大差なかった。

50 mg 注入群の Ccr と DKB body clearance (Cb) の間には  $Cb = 0.465 \cdot Ccr + 14.5$ 、Ccr と DKB の  $\beta$  相の  $T/2(\beta)$  の間には  $\beta = 0.00305 \cdot Ccr + 0.00154$  の関係がみられた。 $C_{max} = \text{Dose}/Cb (1 - e^{-kel t})$  の公式の Cb に前式の Cb を、kel に前式の  $\beta$  を代入して Ccr と注入終了時のピーク濃度 ( $C_{max}$ ) を計算した際にも Ccr 低下に伴う  $C_{max}$  上昇はみられず、我々が検討した範囲の Ccr の患者では実測値、計算値とも低腎機能下でも  $C_{max}$  の上昇をみなかった。

ヘマトクリット (Ht) と Ccr の間には 0.1% 以下の危険率で 0.866 の高い相関係数がみられ、 $Ht = 0.103 \cdot Ccr + 28.3$  の関係があった。Ccr 低下に伴う Ht 値の低下が分布容積を増し、 $C_{max}$  を上昇させない 1 因と考えられた。

50 mg 注入時の平均尿中回収率 (6 時間) は志願者群では 64%、 $45 < Ccr < 50$  群では 37% (8 時間) で、尿中排泄減少が低腎機能者の  $T/2$  延長の主因であった。

対応する全血中濃度において RIA 測定値 ( $y$ ) と bioassay 測定値 ( $x$ ) の間には相関係数 0.926 で  $y = 1.16x + 0.02$  の関係を認め、DKB 血中濃度チェックの目的には RIA 法は bioassay 法と同様に有用と考えられた。

### 93. 腎機能障害時における cinoxacin の血清中および尿中排泄動態に関する研究

大川光央・菅田敏明・沢木 勝  
岡所 明・川口光平・高野 学  
黒田恭一

金沢大学泌尿器科

(目的) 新しく主として尿路感染症治療薬として開発されたキノロン系経口合成抗菌剤 cinoxacin を、種々の程度の腎機能を有する 18 例に経口投与した際の血清中および尿中排泄動態を検討したので報告する。

(方法) 対象は健康成人ボランティア 6 例を含む種々の程度の腎機能を有する 18 例(男子 14 例, 女子 4 例, 年齢は 22~82 歳, 平均 59.0 歳)であった。方法は、空腹時本剤 400 mg を経口投与後 1, 2, 3, 4, 6 および 8 時間目に採血し、また 0~2, 2~4, 4~6 および 6~12 時間までの採尿を行った。濃度測定は、蛍光法を用いた化学的定量法にて行い、また薬動学的解析は one-compartment open model に従った。なお腎機能の指標としては、24 時間内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) を用い、血清中濃度、尿中排泄および薬動学的パラメータとの関連性について検討した。

(成績) 健康成人例における free cinoxacin の最高血中濃度は、投与 3 時間後に得られ平均 8.5  $\mu\text{g/ml}$  で、血清中濃度半減期は平均 70 分と計算された。腎機能障害時の血清中濃度はかなりのばらつきがみられたが、腎機能の低下に伴い上昇する傾向が認められ、Ccr と最高血清中濃度および 6 時間値との間には有意の負の相関関係が認められた。また腎機能の低下に伴い血清中濃度は遷延化する傾向が認められ、血清中濃度半減期は Ccr の低下に伴い延長し、両者間には双曲線関係が認められた。また消失速度定数 (kel) と Ccr との間には有意の相関関係 ( $p < 0.001$ ) が認められ、回帰直線方程式  $kel = 0.167 + 0.00432 \cdot Ccr$  が得られた。

健康成人例における投与 6 時間および 12 時間までの free cinoxacin の平均累積尿中回収率は、それぞれ 55.8% および 61.8%、また cinoxacin conjugate まで含めた total cinoxacin の平均累積尿中回収率は、それぞれ 85.1% および 95.2% であり、本剤の主排泄経路が腎であることが確認された。腎機能障害時の尿中排泄量は腎機能の低下に伴い減少し、free cinoxacin および total cinoxacin の 0~6 時間および 0~12 時間排泄量と Ccr との間にはいずれも有意の相関関係が認められた。

以上の成績から、Ccr 30 ml/min 程度までの腎機能低下例では血清中濃度半減期の延長も軽度で、かつ尿中濃度も薬効が期待できる濃度を保っていることから、投与方法の調節は必ずしも必要ではないが、それ以下の高度障害例では正常者の 25~50% 程度の減量が必要であると考えられた。

### 94. 抗生剤の体内動態にかんする研究 (続報)

—実験的腎盂腎炎病巣内での  $^{14}\text{C}$ -Ceftizoxime ( $^{14}\text{C}$ -CZX) の動態—

嶋田基五郎・斉藤 篤・大森雅久  
柴 孝也・山路武久・井原裕宣  
北条 敏夫・宮原 正

東京慈恵会医科大学第 2 内科

上 田 泰  
東京慈恵会医科大学

細菌感染は host-parasite の関係でさまざまな病態を呈し、抗菌剤の移行分布も多彩であろうことが想像される。これらをもふまえて、私達は実験的細菌性腎盂腎炎マウスに放射性同位元素を標識した抗菌剤 (CEZ, SBPC, PIPC, PPA) を投与し、その感染腎内の局在濃度を macro-autoradiogram で観察し、かつその黒化度を autoscanning microscope photometer を用いて定量測定した成績について本学会に報告してきた。すなわちこれら抗菌剤は感染腎の急性炎症細胞浸潤領域には迅速に移行し、かつ長時間残存するが壊死巣や膿瘍あるいは萎縮腎への移行分布は極めて低いことを明らかにしてきた。

今回はマウスの実験的腎盂腎炎病巣内での  $^{14}\text{C}$ -ceftizoxime ( $^{14}\text{C}$ -CZX) の移行分布と生菌数の動態を経時的に測定し、かつ  $^{14}\text{C}$ -tobramycin (TOB) の感染病巣への移行分布をも合せ検討したので報告する。

〔実験方法および材料〕

実験的腎盂腎炎動物は週令 4 週 20 g 前後のオスの ICR mouse を用い、ベントバルビタール麻酔後直視下に右腎に *E. coli* 41 の trypticase soybroth での over night 培養菌液を生食で 100 倍希釈したものを 0.025 ml ( $1 \times 10^8$ ) 27 gauge 針で直接穿刺接種して作成した。

感染惹起後 24 時間、48 時間、7 日ならびに 1 か月の感染マウスに thiazolin 基の第 3 位に  $^{14}\text{C}$  を標識した CEX (5.0  $\mu\text{Ci/mg}$ ) と  $^{14}\text{C}$ -TOB (0.89  $\mu\text{Ci/mg}$ ) 2 剤を 20 mg/kg の割合に尾静脈から投与し、経時的に macro-autoradiography 法にてこれら 2 剤の感染腎内動態を検討した。

また、同時に感染腎の病理像、生菌数の経時的変化ならびに CEX 20 mg/kg 1 回静注時の感染腎内生菌数の経時的推移を heart infusion agar にて定量測定した。

#### 成績および結論

腎病理所見：感染惹起 24 時間後では穿刺部位に軽度の出血巣がみられるが、間質には多核白血球の著しい滲潤がみられたが尿管はいまだ intact に保たれていた。7 日後では間質増生、尿管上皮の脱落、扁平化、尿管腔の拡大ならびに、白血球円柱の存在などがみられ、30 日後では糸球体の硝子化、BAMNAN 嚢のセンイ化など萎縮腎の様相を呈した。

腎内生菌数：腎内に接種された菌量  $3 \times 10^8$  は 2 日後  $2.2 \times 10^7$  と peak に達し、7 日後  $70 \times 10^6$  とほぼ平衡状態が続き、以後漸減して 30 日では  $1.8 \times 10^8$  となった。感染惹起後 24 時間で CZX 20 mg/kg を 1 回静注した場合、腎内細菌数は 1~5 時間後では 1/10 に減少するがそれ以後では再増殖する。

感染惹起後 7 日で単回治療した場合、菌数の減少はみられない。

感染腎内における抗生剤の分布：急性炎症巣では高濃度に移行するが、intra-renal obstruction を伴う壊死巣や萎縮腎では低濃度であった。

結論：抗生剤の感染巣内動態および単回治療時の病巣内細菌数の動態から考え、化学療法はなるべく感染早期に開始することが望ましい。

### 95. 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

黒須義宇・豊永義清・堀 誠  
慈恵医大小児科

アミノグリコシド系抗生物質は現在、筋注だけが適応とされているが、出血傾向、重症感染症などの場合、静注使用しなければならないことがある。最近静注使用の臨床例が増加しつつあり、薬動学的基礎が確立する前に臨床が先行した感がある。とくに小児科では筋注の制約から、静注が行われやすい状況にあるため、今回ブライマイシンの静脈内投与に関する若干の検討を行ったので報告した。投与量は kg あたり 1.5 mg の筋注および 30 分、1 時間点滴、3 mg の 30 分および 1 時間点滴である。測定法は *B. subtilis* ATCC 6633 検定菌とする Agar-Well 法を用い、標準液は P.B を使用した。

#### <結果>

筋注では 30 分値でピークが得られ  $3.9 \mu\text{g/ml}$  を示したが 15 分値とは殆んど変らない結果であった。1 時間

は  $2.7 \mu\text{g}$ 、2 時間 1.8、6 時間でも  $0.3 \mu\text{g}$  残っていた。T 1/2 は 80 分であった。同じ量と 30 分で点滴静注を行った場合、終了時に得られたピーク値は  $4.9 \mu\text{g}$  で、1 時間以降は筋注のときと殆んど同じ濃度推移をとった。60 分点滴はやや誤差が多く、今後再検する予定であるが、1 時間後のピークは  $6.4 \mu\text{g}$  を示し、この値での T 1/2 は 72 分となった。

つぎに 3 mg/kg 30 分点滴では終了時  $11.5 \mu\text{g}$  となり PDR での  $12 \mu\text{g/ml}$  以下にせよとの勧告に近い値をとり、1 時間  $8.2 \mu\text{g}$ 、2 時間  $4.1 \mu\text{g}$  で T 1/2 は 77 分であった。また 60 分点滴例では終了時  $8 \mu\text{g}$ 、1 時間後  $3.7 \mu\text{g}$  とやや低く経過し、6 時間後では  $0.5 \mu\text{g}$  となった。T 1/2 は 74 分であった。

<結果> 今回行った点滴静注では 3 mg/kg 30 分点滴が必要最低条件であると考え、これ以上の量、これより短い注入速度では  $12 \mu\text{g}$  以上に上昇する危険があることが示唆された。

測定値を基に作製した理論値、筋注例では one compartment model、また点滴では two compartment model で解析した結果では 3 mg/kg 30 分の例を除いてよく相関した値が得られた。今後さらに投与条件を整理してより有効な投与方法を検討する予定である。

### 96. 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 3 報)

Amikacin について(2)

豊永義清・黒須義宇・堀 誠  
東京慈恵会医科大学小児科

(目的) 周知のようにアミノ配糖体系抗生物質は高い血中濃度をとる場合、腎障害、聴神経障害をおこしやすいことから、静脈内投与を避け、筋肉内投与が適応とされている。しかし、小児科領域においては反復する筋肉内投与もまた、筋硬縮症の問題を提起する。我々は、Amikacin の筋注と点滴静注時の血中濃度推移を、昨年 (1979 年) の東部化療において、学童期の小児について検討を行い、3 mg/kg、6 mg/kg の 2 群に分け推移を検討した結果、1 時間点滴静注がほぼ筋注後の血中濃度推移と同様であり、6 mg/kg でも PDR に述べられている  $35 \mu\text{g/ml}$  を越えず安全範囲であったことを報告した。今回、幼児、乳児、新生児について同様の検討を行ったので報告した。

(方法) 当科に入院中の幼児 4 名、乳児 6 名、新生児 3 名に対して Amikacin を治療目的として投与した。投与量は筋注ならびに静注とも体重 kg あたり 3 mg であ

り、新生児に対しては、静脈内投与における安全性が確立していないので、筋注だけについて検討した。血中濃度の測定は投与開始後 15 分から経時的に 6 時間まで採血し、濃度の測定は、Disk 法を用いた。薬動学的解析は筋注例では One compartment model 理論、点滴静注例では、Two compartment model 理論 (Loo-Ris-GELMAN) について解析した。

(結果) 筋注例にて、学童の濃度推移と比較して、乳児、新生児を比較した際、濃度のピーク値は、学童が一番高く、 $11.7 \pm 0.89 \mu\text{g/ml}$  であったが、乳児は  $11.47 \pm 1.31 \mu\text{g/ml}$ 、新生児  $9.88 \pm 1.15$  と年齢が下がるにつれ低い傾向を示したが、ほぼ 2 時間値が  $5 \sim 6.5 \mu\text{g/ml}$  と一致した値を示し、その後の推移は、年齢が小さいほど、高い濃度推移を示し、新生児例の 6 時間値は、 $2.96 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$  であり、半減期も 3.28 時間と延長していた。点滴静注例は、乳児、幼児、学童の 3 群を比較した。各群とも点滴終了時がピーク値で、学童期  $11.1 \pm 2.87 \mu\text{g/ml}$ 、幼児期  $10.36 \pm 1.93 \mu\text{g/ml}$ 、乳児期  $7.94 \pm 0.46 \mu\text{g/ml}$  と年齢が下がるにつれ、ピーク値が低い傾向を示したが、2 時間以後の推移は、学童期がわずかに高い値を示したが、ほとんど同様であり、6 時間では  $0.5 \mu\text{g/ml}$  前後の値を示し、半減期も、1.1~1.3 時間の範囲であった。

## 97. Tobramycin 静脈内投与時の血中濃度に関する研究

稲松孝思・浦山京子・島田 肇

東京都養育院付属病院内科

山田 秀雄

塩野義製薬

(目的) アミノ配糖体の静脈内投与が必要な場合がある。TOB を被験薬として、筋注投与時に匹敵する血中濃度の得られる静脈内投与方法を明らかにする目的で以下の検討を行った。

(方法) 平均年齢 22.4 歳、平均体重 63.3 kg の若年健康成人ボランティア 4 名を対象として、体重 1 kg あたり 1 mg の TOB を 48 ml の生食に溶解し、持続注入ポンプを用いて静脈内に投与した。また同量の TOB を腎筋内に筋注投与し、経時的に採血した。各々の検討は 1 カ月以上の期間において、クロスオーバーにて行った。

血中濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Paper disk 法によった。

解析は、静脈内投与時は two compartment model にて行い、各々の薬動学的パラメーターを求めた。

(成績)

60 分間かけて静脈内に TOB 1 mg/kg を投与した時の血中濃度の推移は、20', 40', 60', 80', 100', 120', 180', 360', 480' においてそれぞれ、 $2.3 \pm 1.0$ ,  $3.2 \pm 0.9$ ,  $4.6 \pm 1.0$ ,  $3.2 \pm 1.4$ ,  $2.2 \pm 0.6$ ,  $1.6 \pm 0.5$ ,  $1.0 \pm 0.1$ ,  $0.4 \pm 0.2$ ,  $0.2 \pm 0.1 \mu\text{g/ml} \pm \text{SD}$  であった。30 分間かけて静脈内に投与した場合は、15', 30', 60', 90', 150', 240', 360', 480', においてそれぞれ  $3.1 \pm 0.2$ ,  $5.3 \pm 0.7$ ,  $3.2 \pm 0.5$ ,  $2.7 \pm 0.2$ ,  $1.5 \pm 0.3$ ,  $0.8 \pm 0.1$ ,  $0.4 \pm 0.1$ ,  $0.1 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  であった。実測値を two compartment model にあてはめて得られた薬動学的パラメーターの平均は、 $k_{12} = 0.79 \text{ hr}^{-1}$ ,  $k_{21} = 1.29 \text{ hr}^{-1}$ ,  $k_{22} = 0.7 \text{ hr}^{-1}$ ,  $V_c = 8.5 \text{ l}$ ,  $\alpha = 2.45 \text{ hr}^{-1}$ ,  $\beta = 0.375 \text{ hr}^{-1}$  であった。得られたパラメーターを用いて、2 分間、5 分間、15 分間、120 分間、360 分間かけて静脈内に投与した時の血中濃度のピーク値を予測すると、それぞれ、7.6, 7.4, 6.6, 3.3,  $1.7 \mu\text{g/ml}$  であった。

同じ対象に TOB 1 mg/kg を 15 分間かけて静脈内に投与した時の血中濃度は、8', 15', 30', 60', 90', 120', 240', 360', 480', においてそれぞれ、 $3.3 \pm 0.5$ ,  $6.5 \pm 1.0$ ,  $4.6 \pm 1.2$ ,  $3.1 \pm 0.4$ ,  $2.3 \pm 0.4$ ,  $1.6 \pm 0.3$ ,  $0.7 \pm 0.2$ ,  $0.4 \pm 0.1$ ,  $0.1 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  であり、上記パラメーターから予測される値とよく一致する成績であり、シミュレーションの妥当性が確認された。

筋注投与時の血中濃度は、15', 30', 45', 60', 90', 120', 180', 240', 360', においてそれぞれ、 $4.7 \pm 0.8$ ,  $5.0 \pm 0.3$ ,  $4.8 \pm 0.5$ ,  $4.6 \pm 0.9$ ,  $4.1 \pm 0.9$ ,  $2.8 \pm 0.7$ ,  $1.8 \pm 0.4$ ,  $1.2 \pm 0.2$ ,  $0.5 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  であった。この成績を静注時のシミュレーションから得られる血中濃度の推移と比較すると、ピーク値は 30 分から 60 分かけて静脈内に投与した時と一致し、ピーク直後の血中消失過程はやや遅延し、4 時間以後は、120 分間かけて静脈内に投与した時と類似した血中消失過程をたどった。

(考按)

TOB 1 mg/kg 筋注投与時と同様の血中濃度を得るためには、30 分~60 分かけて静脈内に投与すればよいことが確認された。血中濃度と毒性との関係はまだ論議のあるところであり、静注投与法の安全性についてはさらに検討が必要であろう。

## 98. Radioimmunoassay による Netilmicin の動態と薬力学的検討

中山一誠・秋枝洋三・田島華陽  
川口 広・西本章子・石山俊次  
日本大学医学部第3外科

化学療法剤の体内濃度を迅速かつ正確に微量定量し、臨床応用する目的で Netilmicin の血清中濃度を Radioimmunoassay にて検討した。

### 方法

Netilmicin 原末を滅菌蒸留水を用いて、1,000 µg/ml に調製した後、Moni-trol I を用いて 1, 2, 4, 8, 16 µg/ml に希釈し Moni-buffer で 1:101 に調製したものを、control とした。Moniter-Science 社製；Netilmicin Radioimmunoassay kit の試薬による調製を行なった後、ウェル型シンチレーションカウンターで測定した。検体も同様に、Moni-buffer で 1:101 に調製し検液とした。

### 結果

男子健康成人3名に、Netilmicin 75 mg 筋注時の成績は、投与後 30 分でピークとなり、平均 6.9 µg/ml、6 時間後で 0.7 µg/ml の濃度が測定できた。また、同様に、男子健康成人3名に、Netilmicin 100 mg/筋注時の成績では、投与後 30 分でピークとなり、平均 7.7 µg/ml、6 時間後でも 0.73 µg/ml の濃度を得た。また、同一サンプルを、Bioassay にて測定した成績との相関性を求めた。その結果、75 mg 筋注時では、その相関係数は、0.946 であり、100 mg 筋注時では、0.961 であった。これから RIA と Bioassay との両者において、深い相関関係が見られた。

RIA の成績を用いて、One compartment open model method により Pharmacokinetic parameter を求めた。

75 mg 筋注時の成績では、75 mg 筋注時では、平均で  $K_a$ (hr<sup>-1</sup>) 21.8,  $K_{el}$ (hr<sup>-1</sup>) 0.46,  $V_d$ (l/kg) 0.083,  $T_{1/2}$ (hr) 1.61,  $AUC$  (µg·hr/ml) 15.36,  $T_{max}$ (hr) 0.32,  $C_{max}$  (µg/ml) 5.83 である。

100 mg 筋注時の成績では、平均で、 $K_a$ (hr<sup>-1</sup>) 9.5,  $K_{el}$ (hr<sup>-1</sup>) 0.47,  $V_d$ (l/kg)  $T_{1/2}$ (hr) 1.48,  $AUC$  (µg·hr/ml) 17.56,  $T_{max}$ (hr) 0.42,  $C_{max}$  (µg/ml) 6.87 であった。

### 結論

Radioimmunoassay は、再現性が良く、操作も簡単であり、しかも短時間で測定可能である。また、他のアミノ配糖体抗生物質との交叉反応性はなく、使用する検体量も極めて微量で定量可能であることから、モニターし

ながら、Netilmicin を投与できる。

以上から、Radioimmunoassay は、臨床に、有用な1方法であると考ええる。

## 99. 抗生物質の血清中濃度より組織内濃度の解析について

広瀬 俊治・坂本 博  
村川 武雄・西田 実  
藤沢薬品工業中央研究所

抗生物質の血清中濃度とともに、組織、浸出液など感染部位における薬剤の動態は、感染の治療に重要な意味をもつことは周知のとおりである。薬剤の血清中濃度と対応して、組織内濃度の解析をする手段として、Perfusion model があるが、Perfusion model では血流量、分配率、組織重量、クリアランス値など、多くの生理学的データを必要とする。そこで、Compartment 理論による血清中濃度解析を応用して、より簡便に組織内濃度を解析する方法を検討した。

理論；血清中から組織への薬剤の移行が受動輸送であると仮定し、その速度定数を  $K$  とする。そして移行に関与する血清中濃度と組織内濃度の相対的な比率を移行率  $F$  として考え、さらに血清中濃度変化が組織から血清中への薬剤の流れによって影響を受けないと仮定する。以上の仮定に基づき、2つのパラメーター、 $K, F$  を導入すると、組織内濃度変化は次式のような微分方程式で表わされる。

$$\frac{dC_T}{dt} = K \cdot (F \cdot C_S - C_T) \quad (1)$$

$C_T$ ：組織内濃度  $C_S$ ：血清中濃度

血清中濃度は、Compartment 理論に基づき、予め解析した回帰式を用いる。例えば、I.V. 投与後の血清中濃度を Two-compartment model で解析した場合、回帰式は

$$C_S = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} \quad (2)$$

となり、(1)式に(2)式を代入すると、

$$G = K \cdot F \cdot \left\{ \frac{A}{K - \alpha} e^{-\alpha t} + \frac{B}{K - \beta} e^{-\beta t} - \left( \frac{A}{K - \alpha} + \frac{B}{K - \beta} \right) e^{-kt} \right\} \quad (3)$$

の組織内濃度式が得られる。組織内濃度の実測値を(3)式に回帰して、 $K, F$  を求める。他の投与条件の組織内濃度も同様にして解析する。

結果；CEZ 20 mg/kg をラットに筋注した時の組織内濃度について解析した結果、実測値は理論式によく回帰された。移行速度  $K$  は、腎、肺において極めて高く、それぞれ 70.2, 61.7 hr<sup>-1</sup>、ついで肝で 17.8 hr<sup>-1</sup>、ポーチ浸出液では、0.387 hr<sup>-1</sup> とかなり遅い。一方、移行率

Fは腎で最も高く0.89, ついで肝0.27, 肺と浸出液が約0.2となった。

産婦人科領域において, CEZ 2g I.V. および FK 749 1g I.V. 時の組織内濃度について解析した結果, CEZの移行速度は $1.0\sim 2.0\text{ hr}^{-1}$ , 移行率は0.12~0.3となり, FK 749の移行速度は $5.3\sim 20.0\text{ hr}^{-1}$ , 移行率は0.4~0.5となった。FK 749のほうがCEZより速やかに, より高率に血清中から組織へ移行した。

K, Fが種々の投与条件において変化しないと仮定すれば, その投与条件で得られた血清中濃度からK, Fを用いて, 組織内濃度を予測することが可能であり, この仮定の当否については現在検討中である。

## 100. 6059-Sの人組織内濃度について

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  
天使病院内科

加藤 博・松田 繁雄  
塩野義製薬製造部薬研開発部門

化学療法施行時の人体内における吸収排泄の動態は, 血中濃度の推移, 尿中からの排泄動態について検索されている。しかし, より有意義であるのは, 炎症組織内濃度の動態である。Oxacephem系抗生物質6059-Sを用いて, 急性虫垂炎17例, 胆石胆嚢炎9例, 胃十二指腸潰瘍5例, 腸閉塞症4例, 腹壁瘻孔2例, 痔瘻1例, メッケル憩室炎穿孔1例, その他6例の計45例の患者の手術に際して, 術前6059-S 500mg筋注を41例, 1g筋注を4例に行ない, 採取した各種臓器組織内の6059-Sの量を測定した。試料の採取はなるべく経時的採取を心掛けた。

測定法は*Escherichia coli* 7437を検定菌とする大型平板Agar well法である。

胆嚢炎における総胆管内胆汁6059-S濃度は500mg筋注後2~2時間半でピークに達し, 高値をしめたものは $195.0\text{ }\mu\text{g/ml}$ をしめた。胆嚢内胆汁6059-S濃度は肝嚢管閉塞例においても $20.1\text{ }\mu\text{g/ml}$ に達していた。胆嚢壁内濃度は炎症程度に比例し, 炎症の強いものでは筋注後2.5時間で $8.50\sim 9.50\text{ }\mu\text{g/g}$ に達していた。

急性虫垂炎の虫垂内濃度は, 炎症程度に比例し, 炎症軽度のものは500mg筋注後 $2.00\sim 6.75\text{ }\mu\text{g/g}$ , 炎症中等度では $3.15\sim 7.30\text{ }\mu\text{g/g}$ , 高度のものは $5.35\sim 8.05\text{ }\mu\text{g/g}$ であった。

胃潰瘍穿孔による急性腹膜炎の膿性腹水内濃度は, 500mg筋注後2時間40分で $8.81\text{ }\mu\text{g/ml}$ , その5分後で $11.3\text{ }\mu\text{g/ml}$ を認め, 長時間に亘って上昇することをしめた。メッケル憩室炎穿孔の腹水内濃度は1g筋注後50分で $30.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ のピークをしめたが, 1時間28分後でも $18.7\text{ }\mu\text{g/ml}$ の値を認め, 長時間高濃度を保つことが認められた。漿液性の多い腹水では高濃度の移行をしめたが, 濃厚粘稠な膿汁では移行は低値にとどまった。

これらの症例のうち, 胆嚢炎の8例は術前6059-Sによる治療を行ない, うち5例は500mgの筋注を1日2回施行し, 3例は1gの点滴静注を1日2回施行, 著効1例, 有効7例の成績を得た。腹膜炎の7例は術後6059-Sによる治療を行なったが, メッケル憩室炎の1例だけはやや有効であったが, 他の6例は著効3例, 有効3例の成績を得た。やや有効の1例を除いて6059-S 500mg 1日2回の筋注を行なった。

起炎菌の判明したものは6例で*Klebsiella pneumoniae* 1例, *Escherichia coli* 5例であり, そのMICは*Klebsiella*では $10^8$ で $0.39\text{ }\mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$ で $0.2\text{ }\mu\text{g/ml}$ を得, *E. coli*は全例 $10^8$ で $0.2\text{ }\mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$ で $0.1\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった。この数値は炎症組織内濃度に比較してかなりの低値であり, このことから6059-Sは500mg 1日2回の筋注にて十分な臨床効果が期待できると言える。

## 101. 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9報) アンピシリンの投与法による髄液中移行の変化について

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〕 化膿性髄膜炎の化学療法においては, 使用抗生剤の髄液中濃度が起炎菌に対する最小発育阻止濃度を越えると同時に, その持続時間の長いことも重要であると考えられる。そこで我々は抗生剤投与法の面から, 適正な方法を知る目的で, Ampicillin (ABPC) について, 黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎を用い, single shot 静注時, 1時間および2時間点滴静注時の髄液中移行を比較検討した。

〔方法〕 白色健常家兎大槽内に黄色ブドウ球菌 2099 株浮遊液 (10g/ml) 0.5ml を注入することにより髄膜炎家兎を作製し, 24時間後実験に供した。ABPC 100mg/kg single shot 群 (5羽), 同量1時間点滴群 (5羽), および2時間点滴群 (3羽) の3群に分け, 投与開始後同一個体から連続して2時間までは15分毎に, その後3時間までは30分毎に (ただし2時間点滴群では3時間ま

で15分毎)髄液、血液を採取した。濃度測定法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper disc 法で、標準曲線には pH 7.0 1/15 M 磷酸緩衝液を用いた。濃度半減期は、最小二乗法で求めた。

〔結果〕各群の平均値曲線における髄液中移行の各パラメーターは、single shot 群、1時間点滴群、2時間点滴群の順に以下のとおりであった。最高血中濃度(それに達する時間): 274 (15), 150(60), 134  $\mu\text{g/ml}$  (105分)。最高髄液中濃度(それに達する時間): 19.3 (30), 7.24 (60), 5.10  $\mu\text{g/ml}$  (135分)。血中濃度半減期: 23.3, 26.0, 31.0分。髄液中濃度半減期: 29.9, 48.1, 64.6分。半減期の髄液血清比: 1.28, 1.85, 2.08, 1時間までの曲線下面積髄液血清比百分率: 10.4, 3.0, 1.6%, 同2時間まで: 10.8, 4.7, 2.6%, 同3時間まで: 11.1, 5.5, 3.5。

最高髄液中濃度は single shot 群が最も高く、曲線下面積髄液血清比百分率も single shot 群が最も大きい値を示したが、髄液中濃度半減期および血中濃度半減期との比は、2時間点滴群が最も長く、大きい値を示した。

〔考察〕以上の結果から、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必要があるが、一方、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必要がありと考えられた。しかしどの程度の血中濃度の維持でどの程度髄液中濃度が維持できるかの判断は困難である。むしろ血中濃度を一時的にも上昇させ、より高い髄液中濃度を得ることが優先されなければならないと考えられ、さらに Bioavailability の点からしても、本症の化学療法投与方法としては、ABPC に関しては single shot のほうが優れていると考えられた。今後他の薬剤についても検討したい。

## 102. ゲンタマイシン髄腔内注入時の髄液からの排泄について

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〕我々はこれまで黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎を用い、抗生剤の全身投与時の髄液中移行について検討してきた。全身投与時の髄液中濃度は、血中から髄液中への移行と、髄液中から血中へ排泄 (elimination) の総和を表わしている。今回、髄液中から血中への排泄動態だけを知る目的で、Gentamicin (GM) を選び、髄膜炎家兎および非髄膜炎家兎を用い、髄腔内注入時の炎症の有無による髄液中濃度推移の相異を検討した。

〔方法〕白色健常家兎大槽内に黄色ブドウ菌 209 P 株浮

遊液 ( $10^8/\text{ml}$ ) 0.5 ml を注入することにより髄膜炎家兎を作製し、24 時間後実験に供した。GM 0.5 mg を大槽内に注入し、0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48 時間後に同一個体から連続して髄液を採取した。濃度測定法は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper disc 法で、標準曲線には pH 8.0 1/15 M 磷酸緩衝液を用いた。髄液中濃度半減期は最小二乗法で求めた。髄膜炎群、非髄膜炎群各 8 羽の家兎を用いた。

〔結果〕各群の髄液中濃度平均値は投与後、0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48 時間の順に以下のとおりである。髄膜炎群: 263, 156, 101, 49.9, 32.6, 14.2, 6.12, 1.25  $\mu\text{g/ml}$ 。非髄膜炎群: 225, 129, 71.7, 37.3, 20.9, 10.3, 4.98, 1.12  $\mu\text{g/ml}$ 。髄膜炎群の髄液中濃度半減期は投与後 0.5~12 時間までで 2.92 時間、投与後 12~48 時間までで 10.30 時間、非髄膜炎群は同様に、2.77 時間、11.23 時間であった。髄膜炎群の髄液中濃度はすべての採取ポイントで非髄膜炎群より高く、さらに、投与後 12 時間までの半減期も、髄膜炎群のほうが若干長く、GM の髄液中から血中への排泄は炎症のあるほうが遅れる印象であったが、その差はごくわずかなものであり、明確な結論は出し得なかった。

〔考察〕SPECTOR らは家兎を用いた実験で、PCG の choroid plexus における集積が、炎症により抑制されることから、髄膜炎時は、髄液から血中への排泄は遅れると述べているが、一方、RAMMELKAMP & KEEFER は人において、PCG 髄腔内注入時の濃度推移を検討し、髄膜炎の場合のほうが早く消失すると述べており、髄液中からの排泄機序に関して、異なる意見がある。今回我々はこの点について、予備実験として GM について検討したが、明確な結論は出し得なかった。今後、 $\beta$ -lactam 剤についても実験を重ね、検討する予定である。

## 103. 腹腔浸出液中への抗生物質の移行に関する臨床的検討

花谷 勇治・石引久弥・山田 好則  
露木 建・中田宗彦・久保田哲朗  
熊井浩一郎・吉野肇一・阿部 令彦  
慶応義塾大学医学部外科

目的および方法: 開腹手術後の腹腔浸出液中への抗生物質の移行を検討した。胃癌手術終了時に正中創上部から左横隔膜下にバルンカテーテルまたはセイラムサンプルチューブを挿入留置し、15 cm 水柱圧で持続吸引し排液を無菌的に採取した。浸出液が高度血性で、術後出血が著しい症例、縫合不全による腹膜炎症例は除外した。抗生物質は CET, CEZ, CMD, T-1551, 6059-S, HR

756, SCE-1365, CEC, SBPC, CBPC, ABPC, T-1220 を用い、1回投与量は CMD は 1g, T-1220 は 4g, SBPC, CBPC は 5g, 他は 2g とし、1日 2~3回, one shot 静注または点滴静注した。抗生物質濃度測定には、それぞれの薬剤に適した検定菌によるディスク法または薄層カップ法を用いた。なお、標準曲線作成には M/10 リン酸緩衝液を用いた。

成績：胃癌で胃切除術を施行した 78 例を対象とした。浸出液量は術後第 1 日目平均 159 ml で、2 日目以後は急激に減少した。また第 1 日目の浸出液量は胃全剝群 210 ml, 亜全剝群 128 ml で、両者の間に推計学的有意差を認めた。浸出液中のアルブミン濃度は術後 3 日間では大きな変動はなく、平均 2.6 g/dl で、血中の約 60% の濃度であった。浸出液中の抗生物質濃度は、6059-S (29.8  $\mu\text{g/ml}$ ), SBPC (23.3  $\mu\text{g/ml}$ ), T-1551 (19.1  $\mu\text{g/ml}$ ), T-1220 (16.7  $\mu\text{g/ml}$ ), SCE-1365 (13.9  $\mu\text{g/ml}$ ), CEZ (11.9  $\mu\text{g/ml}$ ), CEC (8.6  $\mu\text{g/ml}$ ) などでは比較的高濃度を示したが、他剤は 5  $\mu\text{g/ml}$  以下と低値であった。また多くの薬剤では 3 日間を通じて抗生物質濃度に大きな変動を示さなかったが、6059-S, SBPC では術後第 1 日目に高濃度で以後急激に濃度が低下する特異的な変動パターンを示した。浸出液中のアルブミン濃度と抗生物質濃度を同時に測定した 12 例につき検討した結果、両者の間にはある程度の関連がうかがわれたが、推計学的に有意の相関関係はみとめられなかった。

考案：胃癌手術後、全身投与した抗生物質の腹腔浸出液中への移行を検討したが、浸出液中の抗生物質濃度およびその経日的変動パターンには薬剤による特異性が認められた。浸出液中の抗生物質濃度は、血中濃度、腹腔腔への移行、再吸収および代謝などの複雑な要素を含んでおり、さらに詳細な検討が必要であると考えた。

## 104. 犬腎リンパ液中の抗生剤濃度について (第 3 報)

セファロチンについて

藤井元広・畑地康助・仁平寛巳

広島大学・泌尿器科

目的：われわれは雑種成犬の腎リンパ液中の ampicillin (ABPC), gentamicin (GM) の経時的変動とその腎組織内濃度との関連について報告した (第 26 回化療西日本総会, 第 27 回化療総会)。今回は cephalothin (CET) について同様の実験を行い、ABPC, GM と比較検討したので報告する。

対象と方法：実験方法は既報のとおりである。CET は priming dose として 5 mg/kg の 1 回静注後にひき続いて 5 mg/kg を生食水 500 ml に溶解し 1 時間で点滴

静注し、15 分間隔で 5~8 回の検体採取後、左腎を滴出し、皮質、髓質、乳頭部に区分し 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を 4 倍量加えてホモジネートした。CET の濃度は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper disc 法にて測定した。腎組織内濃度は腎皮質部の 20%、ホモジネートの遠沈上清を作製した標準曲線にて補正した。

成績および考按：CET の血中濃度は、動脈血中濃度 (AP) 10.80~13.79  $\mu\text{g/ml}$ , 腎静脈血中濃度 (RVP) 5.45~7.92  $\mu\text{g/ml}$  の経時的な変動であった。腎内部リンパ液中濃度 (HL) は 5.40~10.04  $\mu\text{g/ml}$  の、腎皮膜下リンパ液中濃度 (CL) は 6.25~8.45  $\mu\text{g/ml}$  の変動であり、胸管リンパ液中濃度 (TDL) より低い傾向であった。

リンパ液中濃度と対応する AP との比は、TDL/AP が 0.698~0.832 (平均) と最も高く、ついで CL/AP 0.571~0.652, HL/AP 0.448~0.587 の順の変動であった。RVP/AP は 0.478~0.558 で AP は RVP の約 2 倍高値であった。

各犬の TDL/AP, CL/AP, HL/AP の平均値はそれぞれ 0.799, 0.640, 0.531 であり、HL/AP と CL/AP には有意差は認められなかった。

腎組織内濃度 (平均) は、皮質 30.49  $\mu\text{g/g}$ , 髓質 20.79  $\mu\text{g/g}$ , 乳頭部 63.20  $\mu\text{g/g}$  であり、皮質と髓質の間には有意差はなかった。AP に対する比はそれぞれ 3.075, 2.010, 6.637 であり、皮質/AP と髓質/AP にも有意差は認められなかった。

今回の CET の成績と ABPC および GM のそれと比較検討すると、各リンパとそれに対応する AP との比は各抗生剤とも HL/AP, CL/AP は 1.0 以下に分布し、HL/AP と CL/AP に統計学的に有意差は認められなかった。腎組織内濃度と AP との比は、各抗生剤とも 1.0 以上であり、GM において皮質/AP が髓質/AP より有意に高値であった。皮質および髓質の腎組織内濃度と腎リンパ液中濃度との比では、ABPC, GM および CET とも腎リンパより皮質、髓質のほうが高く、皮質/HL, 皮質/CL は 3.0 前後に分布した。髓質/HL および髓質/CL は、GM と ABPC, CET に有意差があり ( $P < 0.05$ ), GM の髓質/腎リンパがもっとも低値であった。HL と CL とが同時に採取できた犬での CL/HL と皮質/髓質との比較では、CL/HL は ABPC, GM, CET と類似し 3 者間に差はなかった。一方、GM の皮質/髓質は ABPC, CET より高く、皮質が髓質の 3 倍であった。

以上から腎組織液に由来する腎リンパ液中の ABPC, GM, CET の濃度は対応する AP より低く、従来の腎

ホモジネート法による腎組織内濃度との関連から、腎リンパの動態から腎での抗生剤の組織剤の移行性が類推できた。

### 105. T-1551 の前立腺組織内移行に関する検討

宮田和豊・石平則孝・櫻橋豊子  
高本 均・平野 学・荒木 徹  
松村陽右・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科

近 藤 淳  
岡山赤十字病院泌尿器科

難 波 克 一  
岡山市立岡山市民病院泌尿器科

片 山 泰 弘  
玉野市立玉野市民病院泌尿器科

目的：一般に抗生剤の前立腺への移行は前立腺肥大症摘出組織内濃度を測定している。しかし前立腺肥大症組織への移行は正常前立腺への移行と異なる可能性がある。Cephalosporin 系抗生剤である T-1551 を前立腺肥大症に投与し、前立腺移行と組織像の関連性を検討した。

対象と方法：前立腺肥大症患者 29 人に T-1551 1g を摘出前 30 分、60 分、120 分あるいは 240 分前に静注し恥骨上式前立腺摘除術を施行した。摘出組織は直ちに左右別に組織内濃度および病理組織標本用ブロックに供した。T-1551 静注前および前立腺摘出時に採血、血清濃度用とした。-20℃ に凍結保存の前立腺組織は融解後 pH 7.0、1/15 M P.B.S. を加えホモジネート、3,000rpm、10 分間遠沈、その上清を同 P.B.S. で、検体血清はヒト血清でそれぞれ適宜希釈し T-1551 濃度測定用試料とした。測定方法は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とした薄層 paper disc 法で施行した。培地は *Micrococcus* 用培地を用い、標準曲線は pH 7.0、1/15 M P.B.S. (組織内濃度)、ヒト血清 (血清濃度) にて作製した。

結果：T-1551 の血清濃度は静注後 30 分に、peak を示し  $126.45 \pm 9.46 \mu\text{g/ml}$  で以後低下した。前立腺組織内濃度は静注後 60 分群に peak があり  $39.57 \pm 5.97 \mu\text{g/g}$ 、前立腺組織内濃度/血清濃度は  $0.344 \pm 0.028$  であり、以後組織内濃度は緩やかに低下した。

前立腺肥大症の病理組織は全例、myoglanclular hyperplasia を示したが筋性組織の多い筋性優位型、腺性組織の多い腺性優位型およびほぼ等しい筋腺同等型に分けた。組織内濃度は 30 分群で筋性優位型は  $44.50 \pm$

$5.35 \mu\text{g/g}$  で、腺性優位型の  $25.70 \pm 4.64 \mu\text{g/g}$  より有意に高い移行を示したが筋腺同等型の  $27.05 \pm 1.59 \mu\text{g/g}$  とは有意差検定に至らなかった。60、120 および 240 分群は症例数が少なく検定できなかったが、筋性優位型がやや高く移行し、腺性優位型および筋腺同等型はほぼ同等の移行を示した。摘出重量を左右別に 10g 以下と以上に分け移行を検討したが差は認めなかった。組織像上重症感染を認めた症例は少ないため検討できなかった。

考察：T-1551 は前立腺組織へ比較的良好な移行を示した。前立腺肥大症の組織像のうち今回の我々の分類では筋腺同等型が正常前立腺組織に近いと考えられる。筋性優位型は、やや高い移行を示すがその他の型は、ほぼ同等の移行であり、前立腺肥大症組織を用いても正常前立腺への移行と同じではないかと推定される。

### 106. ヒト前立腺液への抗菌剤移行の検討 —第 5 群 CEPs の 5 剤について—

鈴木 恵 三  
平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・藤田民夫・置塩則彦  
山越 剛・浅野晴好・玉井秀亀  
名古屋保健衛生大学泌尿器科

目的：最近開発された第 5 群の CEPs 系抗菌剤 5 剤について、ヒト前立腺液 (PF) への濃度移行を測定した。

方法：(1) 被検薬剤：Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX), Cefprozime (CZX), 6059-S (59-S), SCE-1365 (SCE) の 5 剤である。(2) 被検対象：慢性前立腺炎または Prostatitis の患者に、各薬剤を 1g、one shot 静注し、1 時間後に前立腺マッサージを行い PF を採取した。検体数は 4~9 で、平均濃度を比較した。PF の pH は 6.0~7.2 である。測定方法は、全て bioassay による。

成績：概要は下の表に示したとおりである。

薬 剤	PF 内濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	範 囲 ( $\mu\text{g/ml}$ )	血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	PF 濃度/ 血中濃度
1 CPZ	2.20	0.98~3.91	85.9	0.03
2 CTX	1.05	0.39~1.68	84.8	0.12
3 CZX	1.38	0.86~2.24	35.3	0.04
4 59-S	1.59	0.33~4.52	45.2	0.04
5 SCE	0.28	0.1~0.9	16.4	0.02

考察：血中濃度では、 $\text{CPZ} > 59\text{-S} > \text{CZX} > \text{SCE} > \text{CTX}$  の順で差がみられた。PF の濃度は SCE では他の 4 剤より明らかに低かったが、他の 4 剤では  $1.05 \sim$

2.20  $\mu\text{g/ml}$  とさほど大きな差を認めなかった。この種の検討では、薬剤によって血中濃度と PF の濃度ピークには、ずれがみられることもあり、この成績だけでは妥当な評価を下し得ないが、(1) 全般に血中濃度に比較して移行が低い、(2) SCE を除くと、血中濃度の高いものが、やや PF への移行が優れている傾向をみるが、あまり大きな差ではない、といえる。

臨床的応用を考えると、これらの抗菌剤の MIC は、とくに *E. coli*, *K. pneumoniae* といった菌種に対して極めて低いことから、こうした菌に基づく細菌性前立腺炎には、この程度の濃度移行でも、有用であると思われる。

## 107. 肝におけるペニシリン誘導体結合蛋白質の解析

小松 喬・西谷 肇・岩田 晃一郎  
渡部 迪男・国井 乙彦  
東大医科研内科

ARIAS らにより見い出された ligandin は、分子量約 4.5 万、等電点 pI 8.9 の塩基性蛋白質で、ビリルビン、BSP、ICG などの色素や種々の陰イオン性薬物の血液から肝へのとり込み、あるいは肝内での薬物の運搬体として重要な役割をしていると考えられている。今回われわれは、この ligandin に注目し、ヒト肝におけるペンシルペニシリン (PCG) あるいはその誘導体であるペニシロイックアシド (PCA) との結合蛋白質について検討した。

〔実験方法〕  $^{14}\text{C}$ -PCG は RCC 社 (59.5 mCi/mmol),  $^{14}\text{C}$ -PCA は  $^{14}\text{C}$ -PCG をアルカリ溶液にして作成。sulfobromophthalein sodium (BSP), indocyanine green (ICG) は第一製薬社製を使用。ヒト肝は、肝炎患者がなく死亡直前に抗生剤や BSP, ICG などの薬剤を使用していない患者の Autopsy 例から得た。ヒト肝を 0.25 M sucrose pH 7.4 0.01 M リン酸緩衝液で 20% ホモジネートを作成し、11 万 G で超遠心した上清を使用。この上清 (蛋白量 150~270 mg) に BSP (5~10 mg), ICG (5 mg),  $^{14}\text{C}$ -PCG ( $5 \mu\text{Ci}$ ) をそれぞれ加え、37°C で incubate 後 sephadex G 100 によるゲル濾過パターンを検討した。またヒト肝 11 万 G 上清を 0.01 M pH 7.4 のリン酸緩衝液で透析後、同一の緩衝液で平衡化した CM-sephadex に通し、アルブミン分画 (FrI) を溶出後、0→0.3 M NaCl の gradient elution にて吸着蛋白質を液出し、これらの蛋白質と  $^{14}\text{C}$ -PCA との結合性を検討したが、蛋白溶液を pH 10 に合わせた後、 $^{14}\text{C}$ -PCA を加え 4% PCA にて沈殿させ、この沈殿溶液を

Whatman glass filter (GF/C) にて濾過し液体シンチレーターにて glass filter に付着する放射活性を測定した。また SDS-slabgel 電気泳動および Radioautography にて、 $^{14}\text{C}$ -PCA と結合するヒト肝の結合蛋白質の分子量を測定した。

〔実験成績ならびに考察〕  $^{14}\text{C}$ -PCG, BSP, ICG とヒト肝 11 万 G 上清の Sephadex G-100 ゲル濾過パターンを比較すると、 $^{14}\text{C}$ -PCG は主なピークが 2 峰性を示し、BSP, ICG は 1 ピークを示すが、ICG は BSP,  $^{14}\text{C}$ -PCG と異なり同量のヒト肝 11 万 G 上清の蛋白量でも Free の形のピークが出現しないことから ICG の肝での結合 Capacity は他の 2 者よりも大であることが推定される。 $^{14}\text{C}$ -PCG の 2 ピークは、分子量的に 1 つはアルブミンであり、他はアルブミンよりも分子量の小さい蛋白質と結合しているが、この両者とも PCA および glass filter での濾過の成績から共有結合をしていないことが判明した。また PCA は pH 10 のアルカリ条件では共有結合する蛋白質が存在することが判ったが、CM-sephadex および sephadex G-100 の溶出するパターンから  $^{14}\text{C}$ -PCA と結合する蛋白質は肝では 3 種類あり、SDS 電気泳動および Radioautography から分子量が、6.8 万、4.5 万、3.9 万であり、分子量 6.8 万はアルブミン、4.5 万は ligandin、3.9 万は 8 protein に相当するものと考えられる。今後 PCA と結合する ligandin あるいは 3.9 万の蛋白質の性状について、さらに検討を加えたいと考えている。

## 108. 心不全時における抗生剤投与方法の検討

秋田 博伸・城崎 慶二・服部 春木  
堀田 昌宏・山下 直哉・南里 清一郎  
砂川 慶介・木村 和弘・小島 好文  
辻 敦敏・老川 忠雄・岩田 崇  
小佐野 満・市橋 保雄  
慶大小児科

抗生剤の投与方法は、投与する患者の病態に適した方法でなくてはならない。腎不全、肝不全時における検討は以前に多く報告されているが、心不全時における検討は我々が調べた範囲では充分でないと思われる。今回我々は実験的に心不全状態の犬を作製し、コントロールの犬との抗生剤投与後の血中濃度推移を比較検討し、さらに臨床例でも検討する機会を得たので報告する。

方法：体重 10 kg 前後の犬の左、右大腿動、静脈を用いて動静脈瘻を作成し、数日後 X-P 上心拡大を確認し、咳嗽等の症状を呈するようになった犬を心不全と判断した。この犬と同等の体重で、無処理の犬とに ABPC

25 mg/kg を筋肉内投与し投与後 30 分, 1, 2, 4 時間目に採血し, 血中濃度測定を行った。

臨床例では心不全症状を呈した乳児 3 例, 心不全症のない乳児 3 例について ABPC 25 kg/mk を筋肉内投与し, 投与後 30 分, 1, 2, 4 時間目に血中濃度推移を測定した。コントロールとしては先天性心疾患で心不全症状のない乳児で抗生剤を必要とした症例に同様の測定をした。

結果: ①心不全群 (n=3) の犬の血中濃度推移は 30 分値 16.8  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間値 12.4  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間値 9.0  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間値 2.7  $\mu\text{g/ml}$  で半減期 80 分であった。

②心不全のない犬の血中濃度推移は 30 分値 20.0  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間値 14.0  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間値 6.3  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間値 2.1  $\mu\text{g/ml}$  で, 半減期は 65 分であった。

③臨床例の心不全例 (n=3) の血中濃度推移は 30 分値 8.6  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間値 8.2  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間値 6.3  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間値 1.9  $\mu\text{g/ml}$  で, 半減期は 90 分であった。

④臨床例の非心不全例 (n=3) の血中濃度推移は 30 分値 9.1  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間値 8.8  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間値 6.6  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間値 0.9  $\mu\text{g/ml}$  で, 半減期は 60 分であった。

考按: 我々は抗生剤の適切な投与方法を検討し報告してきたが, 今回心不全時の抗生剤の血中濃度を検討する機会を得て, 次のような傾向を認めることができた。すなわち, 犬と臨床例ともに, 心不全群はコントロール群と比較すると, 半減期が延長し, peak 値が低値を示した。これは心不全時の hemodynamic の異常に起因する肝機能, 腎機能の低下, 末梢循環不全によると考えられるが, この傾向は生後 3 日以内の未熟児に抗生剤を静脈内投与した時と類似の傾向を示したことは興味深く思われた。しかし, 今回の結果だけでは症例が少なく明確なことは言えないと思われ, 今後さらに症例を増して検討したいと思う。

## 109. 蛍光偏光法による血中ゲンタマイシンの簡易・迅速測定法

松田聖士・加藤直樹・坂 義人

河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

目的: 血中ゲンタマイシン (GM) 濃度を迅速かつ正確に知ることができれば臨床的に有効な GM の使用が可能になる。このため, 従来の生物学的測定法に加えて Radioimmunoassay が実用化されているが, 放射性同位元素を使用する際に生ずるさまざまな問題が随伴する。この難点を避けるために Enzyme immunoassay などが考案されている。我々は蛍光偏光性 (あるいは蛍光

偏光解消法) による GM 濃度測定が十分に信頼できるとの結果が得られたので報告する。

方法: 蛍光分子の軸が at random に分布している系に直線偏光励起光を当てると入射光と平行な軸をもつ蛍光分子ほど強く励起される。励起エネルギーを吸収した蛍光分子は, 励起されてから蛍光を出すまでに n sec (ナノ秒) の時間を要し, その間にブラウン運動などで蛍光分子の軸に変化が起こり, 系から発した蛍光は被励起分子の軸の偏りに応じた偏光性を示す。この偏光性の度合いを測定する。このためには蛍光性の度合いを測定する。このためには蛍光偏光装置を利用し, 血清中の GM と FITC (Fluorescein isothiocyanate) を抱合した GM-FITC とが抗 GM 抗体と互いに, 別々に結合する。GM-FITC の蛍光度の変化は検体中に含まれる GM 濃度と逆比例するのでこれより定量が可能である。

成績: 血中 GM 濃度 1  $\mu\text{g/ml}$  ~ 12  $\mu\text{g/ml}$  まで定量可能であった。測定値は Bioassay との相関性がよく, 再現性にもすぐれ, 操作は簡易で短時間で測定可能であった。また, 他種のアミノ配糖体系抗生物質との交叉反応性はなく, 使用する検体量もきわめて微量でよい。

考察: 蛍光法の 2 大特長は特異性と鋭敏性である。これら 2 つの特性を活かした, GM の簡易迅速測定法としての本法はひじょうに有用である。欠点は測定範囲が比較的小さいこと, 特殊な装置を必要とすることである。この点は現在, さらに検討中である。

## 110. 経口抗生剤の使用方法にかんする検討 (第 1 報)

—とくに服用時の水分量について—

森田 雅之・平林 哲郎

神奈川県衛生看護専門学校付属病院薬剤科

杉浦英五郎・高橋 孝行

黒須 義宇・松本 文夫

同 感染科

目的: 経口抗生剤を使用する際, 患者に対して服用時間は指示するが, 吸収に影響をおよぼす服用時の水分量の指示はほとんどなされていないのが現状である。一方, 患者サイドも抗生剤服用時に十分な水分量で服用しているか疑問である。

私達は経口抗生剤の吸収におよぼす服用時の水分量の影響を知る目的で, 吸収性が良好な AMPC と, 不良とされている ABPC を対象薬として, 以下の実験系で諸検討を行った。

対象と方法: 健康成人男子 4 名に空腹時および食後 5 分以内に ABPC, AMPC それぞれ 500 mg を水 30 ml

あるいは 150 ml で経口使用し、内服 30 分、1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度と 2, 4, 6 時間の尿中排泄率を cross over 法により測定した。また、検体の濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするカップ法により行ない、標準液は血清、尿両者とも磷酸緩衝液で作成した。

成績：1) ABPC；空腹，食後使用とも，本剤の吸収性は服用時の水分摂取量によって影響されなかった。また，本剤は食事による影響を受けやすく，ピーク値の低下とピーク時間の遅延がみられた。2) AMPC；空腹，食後使用とも，服用時の水分摂取量を増量すると吸収が速められる傾向が認められ，とくに空腹使用では血中濃度推移とピーク値で個体差が小となる傾向がうかがわれた。また，本剤は食後 150 ml で服用しても空腹使用時の血中濃度に比べピーク時間の遅延がみられた。

考按：薬剤の経口使用時の吸収におよぼす因子として最も重要なものは生体側の因子である。その代表的なものは胃内容物の十二指腸への排出速度であり，経口使用された薬剤が吸収の活発な部位である十二指腸へすみやかに移動することが，吸収効率をあげるための必要条件とされている。

私達は今回の検討では，経口抗生剤服用時に水分摂取量を増量すると，とくに AMPC 空腹使用時において吸収が速まることと，血中濃度の個体差が小となる傾向が示唆された。このことは服用時の水分摂取量の増量によって薬剤の胃から十二指腸への排出が促進され，かつその排出速度に個体差が小となることその因子として考えられた。一方，ABPC では AMPC と異なり，服用時の水分摂取量の増量による吸収効率の上昇傾向は認められなかった。このことは AMPC と同様の実験系で，しかも両剤はともに同等の剤型であることを考慮すると，腸管からの吸収がその吸収効率に関与したものと考えられる。

結語：1) AMPC はとくに空腹使用時に，服用時水分摂取量を増量すると，個体差が小となる傾向が示唆された。2) ABPC は空腹時，食後使用ともその吸収性は服用時の水分摂取量によって影響されなかった。3) 両剤とも食後使用では，空腹時使用に比べ水分摂取量に関係なく，ピーク時間の遅延が認められた。

## 111. 臨床分離グラム陰性桿菌に対する Minocycline と Amikacin の *in vitro* 併用効果

渡辺 彰・青沼 清一・大沼菊夫  
佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳  
東北大学抗酸菌病研究所内科

<目的> 我々は併用療法の種々の可能性を検討する一環として，第 27 回化療総会で Minocycline と Dibekacin の併用が大腸菌，肺炎桿菌，エンテロバクターに，Minocycline と Sulbenicillin の併用がセラチアと緑膿菌に対して相乗効果を示すことを報告した。今回は Minocycline と Amikacin の併用効果を観察して比較検討した。

<方法> 対象は当施設分離の緑膿菌 15 株，大腸菌 18 株，肺炎桿菌 25 株，セラチア 29 株と磐城共立病院で院内感染を惹起したセラチア 20 株，計 107 株である。寒天平板希釈チェス盤法により MINO と AMK (100, 50, ..., 0.20, 0.10, 0 µg/ml) を互いに組合せ含ませた Heart Infusion Agar (榮研) に，Trypticase Soy Broth (BBL) で 1 夜培養した菌液の 10<sup>4</sup> CFU 量を接種した。1 夜培養後菌発育を阻止する最小濃度の組合せ点を求めた。併用効果は 1 株毎に isobologram を作図して判定し，また FIC 係数を求めて判定した。次に大腸菌と肺炎桿菌各 1 株，セラチア 2 株を任意に選び，Heart Infusion Broth (Difco) に 10<sup>4</sup> CFU 量接種後 2.5 時間後に薬剤を添加して 0, 1, 2, 4, 6, 24 時間後の生菌数を測定した。薬剤濃度は MINO と AMK の各 MIC 値単独，MINO の 1/2~1/128 MIC 値単独と AMK の 1~1/8 MIC 値単独およびその併用，対象，の計 6 系列を作成した。

<成績> 寒天平板希釈チェス盤法の成績を次の表に示す。

	相乗	相加	拮抗	平均 FIC 係数
緑膿菌	6	9	0	0.63
大腸菌	13	5	0	0.43
肺炎桿菌	19	6	0	0.43
セラチア I*	5	21	3	0.75
セラチア II**	7	13	0	0.56

\* I；抗研分離株

\*\* II；磐城共立病院分離株

生菌数測定に使用したセラチアのうち 1 株は平板法で拮抗作用を認めたが，AMK 1 MIC 単独に対し MINO 1/128 あるいは 1/32 MIC を併用した場合には生菌数

の増加を認め、液体培地法でも拮抗作用を認めた。他の大腸菌、肺炎桿菌、セラチア各1株は平板法で相乗効果あるいは相加作用を認めたが、各 MIC 値以下の低濃度の MINO と AMK の併用で各 MIC 値単独と同等あるいはそれ以上の増殖抑制効果を認めた。

〈考察〉 MINO と AMK の併用は大腸菌、肺炎桿菌に対して相乗効果、セラチアと緑膿菌に対して相加作用を示した。この成績は MINO と DKB の併用の成績とほぼ一致しており、Minocycline とアミノ配糖体系抗生物質の併用に共通してみられる有用な併用効果と考えられる。

## 112. 肺炎桿菌における CEZ と DKB の併用に関する電顕観察

青沼清一・有路 文雄・大沼 菊夫  
渡辺 彰・佐々木昌子・大泉耕太郎  
今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

目的：緑膿菌に SBPC を作用させた場合、まず菌の伸長があり次いで Peptidoglycan 層の融解が起こるが外膜は残る。分離した細胞壁で、DKB が外膜に直接破綻的に働くことを確認し、さらに緑膿菌に SBPC と DKB を併用した場合、両者の作用が相まって容易に溶菌すること、さらに単独ではその効果が現われない低濃度の条件でも両者を併用した場合は、菌は伸長する一方、細胞壁の破綻が強く起こることを報告してきた。今回は肺炎桿菌について CEZ と DKB の併用効果を形態的に観察した。

方法：Heart infusion broth で *Klebsiella pneumoniae* PCI 602,  $10^7$ /ml の菌液を作製し、これに最終濃度が CEZ 12.5, 3.13 (MIC), 1.56  $\mu$ g/ml, DKB 12.5, 1.56 (MIC), 0.78  $\mu$ g/ml, CEZ 3.13  $\mu$ g/ml+DKB 1.56  $\mu$ g/ml, CEZ 1.56  $\mu$ g/ml+DKB 0.78  $\mu$ g/ml となるように薬剤を加え、37°C 2時間振盪培養し、遠沈洗滌した後、グラム染色で電顕観察を、酢酸ウラン染色および超薄切片で電顕観察を行った。

結果：DKB 8 MIC 2時間作用で蛋白合成阻害を思わせる像とともに、部分的に外膜の膨隆あるいは破損している像も見られた。DKB の 1 MIC および 1/2 MIC では外膜の変化は殆んど見られなかった。CEZ 1 MIC 2時間作用で菌は伸長せず膨化し部分的に細胞壁の破損も見られるが、溶菌像は著明ではなかった。CEZ 4 MIC では以上の変化がより著明であった。また CEZ 1/2 MIC では菌の伸長が著明であり溶菌像は見られなかった。CEZ 1/2 MIC と DKB 1/2 MIC 同時併用 2時間作

用では菌は伸長せず、そのまま膨化・溶菌していた。これを超薄切片で見ると、菌体から細胞壁は全く消失し、さらに細胞質膜の破裂によって菌体内内容物が流出している像が見られた。また菌体のまわりに細胞壁の遺残と思われる像も見られた。なおそれぞれの場合、グラム染色による光顕観察では電顕観察を支持するものであった。

考察：以上、肺炎桿菌において 1/2 MIC の CEZ で菌の伸長が起こるが、これに 1/2 MIC の DKB を同時併用した場合、菌の伸長は見られず、そのまま膨化・溶菌している像が見られ、とくに細胞壁の欠損が目された。これらの変化は MIC 以上の CEZ あるいは DKB を作用させた場合と同様か、あるいはそれ以上の形態的变化を示すものであった。CEZ の Peptidoglycan に対する作用と、DKB の外膜に対する作用とが相まって細胞壁の破綻から溶菌していくものと思われた。また DKB による外膜の損傷が CEZ の Periplasm 内への浸透を増強している可能性が示唆された。

## 113. 緑膿菌の耐性上昇抑制に対する SBPC と DKB 併用の意義

佐々木昌子・大泉耕太郎・渡辺 彰  
青沼 清一・大沼 菊夫・有路文雄  
今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

抗生物質併用の目的は、抗菌力の強化、耐性上昇の抑制、および副作用の軽減である。緑膿菌における、SBPC、CBPC と AG<sub>8</sub> 併用時の抗菌力の強化については、すでに基礎的、臨床的に確認されている。今回は耐性上昇の抑制に対する併用の意義について以下の実験をおこなった。すなわち、*Ps. aeruginosa* IAM 1007 (MIC SBPC 200  $\mu$ g/ml, DKB 0.39  $\mu$ g/ml) および臨床分離株 *Ps. aeruginosa* No. 43 (MIC SBPC 100  $\mu$ g/ml, DKB 1.56  $\mu$ g/ml) を使用し、継代培養による耐性上昇および耐性菌選択に対する SBPC と DKB の影響について検討した。

1) 継代培養による耐性上昇：SBPC の耐性上昇は、1/2 MIC 単独および SBPC, DKB 併用して発育阻止する濃度以下の組み合わせで出発し、SBPC 濃度を2倍ずつに増加した培地に継代培養し、耐性を上昇させた。DKB に対する耐性上昇も同様な実験系でおこなった。結果は耐性上昇開始後の曲線の傾きは、単独と併用の場合に差はなかったが立ちあがり時間、すなわち初代生育に要する時間は、併用の場合延長した。さらに1夜培養菌の生菌数を測定したところ、SBPC 1/2 MIC に DKB を

0.1, 0.2, 0.39, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  併用した場合、生菌数は  $3 \times 10^6$ ,  $2 \times 10^4$ ,  $1 \times 10^3$ ,  $< 200/\text{ml}$  と減少し、立ちあがり時間の併用による延長は、生菌数の差で説明された。DKB 1/2 MIC に SBPC を併用した場合も同様な成績であった。

2) 耐性菌選択に対する影響: SBPC 1MIC, DKB, 1MIC および SBPC 1/4 MIC+DKB 1/4 MIC 含有 HIB 中で  $10^5/\text{ml}$  の菌を培養し、継続的に生菌数および SBPC または DKB 1MIC 耐性菌の数を測定した。結果は SBPC 単独では  $2 \times 10^5/\text{ml}$  の出発菌が1夜で  $1 \times 10^5/\text{ml}$  となり、そのうち SBPC 耐性菌は  $9 \times 10^3/\text{ml}$  であった。DKB 単独では1夜で生菌数は  $4 \times 10^5/\text{ml}$  となり、DKB 耐性菌は  $3 \times 10^3/\text{ml}$  であった。しかし、併用した場合は、生菌数は  $5 \times 10^5/\text{ml}$  となり、SBPC 耐性菌は  $7 \times 10^3/\text{ml}$ , DKB 耐性菌は  $4 \times 10^3/\text{ml}$  であり、SBPC, DKB 単独でみとめられた耐性菌の増加がみられなかった。すなわち、単独では耐性菌の選択がおこなわれるのに対し、併用では耐性菌の出現が抑制された。

以上から、緑膿菌に対する、SBPC と DKB の併用は、菌に対する直接作用の増強のほか、耐性菌の選択抑制という面からみてもきわめて有意義であるといえる。

#### 114. Cefsulodin と Mecillinam との *in vitro* および *in vivo* 併用効果について

近藤正熙・岩日朋幸・土屋院司

武田薬品工業・中央研究所

目的: 抗緑膿菌作用を有する cefsulodin と従来の penicillin とは異なる作用機作を有する mecillinam との併用効果を *in vitro* および *in vivo* において検討した。

方法: MIC は TSA を用いる化療標準法に準じて  $10^8$  および  $10^9$  CFU/ml の接種菌量で測定した。殺菌作用は約  $10^5$  CFU/ml 菌液に所要濃度の薬剤を加えて培養し、一定の時間毎に生菌数を測定した。感染防御効果は Slc:ICR, 4W, 雄マウスに 5% mucin 菌液 0.5 ml を腹腔内に接種し、薬剤は皮下に感染直後1回投与した。

*In vitro* 寒天平板希釈法および感染防御実験における併用効果は checkerboard dilution 法および fixed combination (cefusulodin:mecillinam=5:1 および 10:1) により、さらに *in vitro* 殺菌作用における併用効果についても検討した。

結果: *In vitro*: グラム陽性菌および グラム陰性菌の 12 菌種について checkerboard dilution 法, fixed

combination 法および killing kinetics 法により検討し、多くの菌種において相乗あるいは相加作用を認め、一部の菌種では両薬剤を併用しても耐性を示す indifferent な菌株を認めたが、拮抗作用は認められなかった。*S. marcescens* における併用効果についてやや詳細に述べる。*S. marcescens* IFO 12648 および TN 66 では checkerboard dilution 法により  $10^8$  および  $10^9$  CFU/ml 接種菌量において FIC index がいずれも 0.5 以下であり相乗作用を示した。*S. marcescens* 臨床分離株 36 株における fixed combination 法による FIC index は一部の菌株では 2 から 0.5 で相加作用を、大部分の菌株では 0.5 以下で相乗作用を認めた。なお indifferent な株も少数認められた。*S. marcescens* IFO 12648 では killing kinetics 法においても各薬剤単独では菌数の増加抑制の認められない濃度を併用すると著明な菌数の減少が起こり、相乗作用を認めた。

*In vivo*: *S. marcescens* TN 66 腹腔内感染マウスに checkerboard dilution 法により cefsulodin と mecillinam を投与し、各々単独では効果を示さない投与量 (cefusulodin 50 mg/kg, mecillinam 100 mg/kg) においても両剤の併用により 50% 以上の生残マウスを認めた。さらに一定の混合比における ED<sub>50</sub> 値から求めた最も低い Fractional effective dose (FED) index は 0.355 (cefusulodin 1 : mecillinam 2) で強い相乗効果を認めた。Cefsulodin 100 mg/kg, mecillinam 200 mg/kg を投与した TN 66 腹腔内感染マウスにおける腹腔内および血中菌数の増加は各々単剤投与により僅かに抑制されただけであるが、両剤の併用により菌数の増加は著明に抑制された。

考察: 抗菌スペクトラムの異なる cefsulodin と mecillinam の併用は相加的抗菌スペクトラムの拡大だけでなく、それぞれの薬剤が単独では抗菌作用を示さない菌株に対しても抗菌作用を示した。しかし、これら菌株の中には両剤の併用によっても高い耐性を示す株もあり、今後両剤併用による相乗作用の機作の検討とともに併用効果のみられない菌株の性状についても検討する予定である。

## 115. 悪性腫瘍患者に伴う敗血症

堀越 昇・稲垣浩郎・井上雄弘  
高野康雄・小林 直・名倉英一  
室崎志朗・岡部健一・小川一誠  
斎藤達雄

癌研病院化学療法科 兼 癌化学療法センター臨床部

目的：悪性腫瘍患者に伴う敗血症または菌血症の実態を把握し、今後の治療計画を確立するために retrospective な検討を行った。

対象および方法：7年間(1973~1979年)の癌研病院における血液培養の成績から、陽性症例について臨床的な検討を行った。

成績：血液培養陽性の頻度は5.6% (1,136回中64回陽性)であった。症例数は49例、Aplasia 2例以外は全て悪性腫瘍症例であった。今回は悪性腫瘍47症例延べ62回の敗血症について検討した。性・年齢は、男性19・女性28、中央値52歳(8~81歳)であった。基礎疾患は、造血器腫瘍20例(43%)、固型癌26例(55%)であり、AMLと乳癌の合併が1例であった。疾患別では、AML 12例、胃癌7例、リンパ腫・大腸癌各5例、子宮癌4例、卵巣癌3例、骨髄腫・乳癌各2例、CML・肺癌・肝癌・胆のう癌・前立腺癌・肉腫各1例であった。細菌学的には、1種類の菌55回、複数菌7回(2種6回、3種1回)に検出された。分離菌の内訳では、グラム陰性菌55回(89%)、グラム陽性菌5回(7.1%)、嫌気性菌7回、真菌3回であった。グラム陰性菌では、*E. coli* 全体の26%、ついで *Klebsiella* 16%、*Pseudomonas* 14%、*Enterobacter* 13% の順であった。感染巣は25例(53%)に判明しており、呼吸器7例、尿路5例、中耳の感染症2例等であった。白血球数との関係では、成熟好中球1,000未満は17例23回に敗血症がおこり、うち固型癌は2例だけであった。一方、白血球1万以上でも、17例22回に敗血症をみた。血培採血時の体温は、39℃台が最も多く43%、ついで38℃台25%、40℃台17%であった。体温上昇の pattern では、急峻な上昇を37%にみた。敗血症の発症直前の抗生剤の抗与有無と予後との関係は、投与群(29例)では、早期に死亡する症例が多く、3週以上の生存例は少なかった。非投与群(13例)では、これと反対の関係にあった。血圧の変動をショックの指標としてみると、17例に低下がみられた。死亡までの期間(血培採血後)は、21日以内の死亡25例、14日以内21例、7日以内17例、3日以内13例であった。単独の菌による敗血症のうち、症例数の比較的多かった *E. coli*、*Klebsiella*

および *Pseudomonas* の3種とショックおよび予後についても検討し、症例数は各々10, 8, 5例、ショックは30, 38, 20%にみられた。予後では、*E. coli* による症例が早期に死亡し、予後が悪かった。

考按：敗血症を伴った悪性腫瘍症例は、進行した末期の症例が多く、悪性腫瘍自身を control することが、予後に最も関係するものと思われる。しかし癌患者の死因のうち、大きな割合を占める感染症についても、その予防・治療の向上を計ることは大切であり、これらの敗血症の成績をふまえ、悪性腫瘍の治療、感染症に役立てたい。

## 116. 血液疾患に合併した菌血症100例の治療経験

植田高彰・正岡 徹・波内俊三  
園田 隆・田窪孝行・柴田弘俊  
中村博行・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

目的：急性白血病に合併する敗血症の実態を明らかにし、本症の予防、治療の確立に資する。対象：昭和49年から54年までの6年間に、50例の血液疾患治療中に合併した菌血症100例である。基礎疾患は、慢性骨髄性白血病の急性転化を含めて、各種急性白血病が47例を占める。これらにつき、起炎菌、起炎菌の由来、好中球数、治療成績等を検討した。

成績：①起炎菌の種類：*P. aeruginosa* 22例、*Klebsiella-Enterobacter* 17例、*E. coli* 17例で、この3者で60%を占める。またグラム陰性桿菌は、合計70例であった。真菌は11例であった。②起炎菌の由来：発症前に起炎菌と同じ種類の菌が検出されていたのは42例あり、このうち糞便から検出されていたのは50%を占める。次いで上部呼吸器(含嗽水)である。③好中球数との関係：グラム陰性桿菌菌血症を発症した時点での好中球数は、平均466/cmmであり、100未満のものは、60%をこえる。500/cmm以上のものは、17%にすぎなかった。一方、解熱時の好中球数は平均754/cmmであるが、100未満のものは53%、500以上のものは、29%である。好中球数100未満で発症した菌血症のうち、30%が、100を越えてから解熱している。④治療成績：治療は、Aminoglycoside、Cephalosporin、合成ペニシリンの2者および3者併用が最も多く、 $\gamma$ -globulin製剤や顆粒球輸血を適宜、併用している。グラム陰性桿菌菌血症では、評価し得た58例中42例、72%で有効であった。菌血症全体では、81例中56例、69%で解熱をみている。⑤合併感染症：肺炎、尿路感染症、肛門周囲膿

瘍が多い。肺炎を合併した例は、全例とも死亡した。合併感染症を有する菌血症の治療成績は悪く、25例中8例、32%で解熱をみただけである。⑥発熱日数：有効例では、55例の平均が9.96日で、無効例では、30例平均16.10日であった。無効例は、すなわち死亡したことを示し、*P. aeruginosa*, *Klebsiella-Enterobacter*, *E. coli* 菌血症症例は、それぞれ、平均13.29日、12.33日、14.50日であり、いずれも発症後2週間前後で死亡することを示している。

結論：以上のことから、①好中球数が極端に少ない時には、強力な感染症の予防および治療が必要である。②起炎菌の70%は、グラム陰性桿菌である。③起炎菌は、常在菌叢由来のものが多く、④好中球数が極端に少ない時でも治療が有効であることが多い。また、顆粒球数の増加をはかることも必要である。⑤他の感染症を合併したときには、治療が奏効しないことが多く、とくに肺炎の予防が必要と思われる。

#### 117. 菌血症に対する投与抗菌製剤の検討

増田 剛太・中村毅志夫  
矢島 太郎・清水 長世  
都立駒込病院感染症科

玉川 重徳  
同 臨床検査科

<目的> 菌血症に対する投与抗菌製剤の効果を検討するため、駒込病院で1976~1978年に経験した菌血症例を分析した。

<方法・成績> 症例数149(151 episodes)の年齢分布は1~90歳で、50~70歳台が全体の約2/3を、基礎疾患は血液疾患+固型腫瘍がやはり全体の2/3を占めた。検出菌株総数は180株で、グラム陰性桿菌(GNB)では*E. coli*(23株)、*Klebsiella*(19株)、*Serratia*(14株)、*P. aeruginosa*(12株)の検出頻度が高かった。*Salmonella*(16株)も多く分離されたが、そのうちわけは*S. typhi* 10株、*S. paratyphi A* 4株、その他が2株であった。グラム陽性菌としては*S. epidermidis*(15株)が最も多く、*S. aureus* 7株がこれに次いだ。*Candida*は26株検出されたが、その大部分が消化管腫瘍を基礎疾患とした症例からだけであった。shock発現率はGNB(36%)で、グラム陽性菌(16%)に比較し、高頻度であった。なお、*Salmonella*でshockを伴った症例は証明されなかった。

ついで、GNB菌血症(*Bacteroides*を含む)の生存期間を指標とし、抗菌製剤の効果の検討をこころみた。菌検出7日以内死亡例を無効、8日以上生存例を有効と定

義した(なお、1日以内死亡例は検対象から除外した)。In vitroの抗菌力成績から、有効と判定される抗菌製剤が1剤投与されていた症例では17/23例(74%)で有効、2剤投与されていた症例では24/25例(96%)が有効であり、これら2群間の有効率は統計的に有意であった( $P < 0.05$ )。さらに、抗菌製剤のカデコリーについて検討した。好気性GNBについて、アミノグリコシド投与群での有効率は36/47(77%)で、非投与群での10/16例(63%)に比し、高率であった。しかし、これら両者間では統計的有意差が証明されなかった。

<結論> 菌血症を対象として、抗菌製剤の臨床効果を、とくに、GNBに注目し、その菌検出以後の生存日数を指標として解析した。投与された薬剤のうち、in vitro成績での有効抗菌製剤数の増加と共に、臨床での有効率が増加したことは、菌血症に対する化学療法において、併用療法の優位性を示すものと考えられた。また、好気性GNBに対して、アミノグリコシド剤の投与が非投与群に比較して、すぐれた傾向を示した。

#### 118. 亜急性心内膜炎の抗生剤治療と血清発育阻止試験

渡辺一地・日比野順子・椎名和彦  
泉 昭・森 健・池本秀雄  
順天堂大学医学部内科

小酒井 望  
順天堂大学医学部臨床病理

小栗 豊子  
順天堂大学中核

感染症の化学療法に際して、従来起炎菌のMICおよび抗生剤の血中濃度が1指標としてとりあげられている。敗血症あるいは細菌性心内膜炎といった全身性感染症には抗生剤の血中濃度そのものよりも、抗生剤を含んだ患者の血清自体の起炎菌に対する抗菌力を直接測定するほうが宿主側の要因を加味するという意味でより合理的である。

1949年、SCHLICHTERらは亜急性心内膜炎(SBE)の治療に対してtube dilution methodによる血清抑制試験(Serum Inhibition Test: SIT)を施行している。今回我々は4例のSBEにSITを施行したので、その結果を報告した。

方法は(1)患者から分離した起炎菌をBrain heart infusion brothに37℃、18時間培養し、(2)抗生剤投与後の患者血清をBrain heart infusion brothで倍數希釈し、これらの試験管に増菌した菌液を原則として $10^6$

tube, および  $10^3$ /tube 接種し,  $37^\circ\text{C}$  で 24 時間培養後に各希釈別の 1 白金耳を血液平板にまき,  $37^\circ\text{C}$  で 24 時間培養して, 培養後のコロニーの有無で何倍まで菌の発育を阻止しているかを判定した。

症例は 4 例で, 男子 1 例, 女子 3 例, 年齢は 30 歳から 33 歳, 平均 31.5 歳, 起炎菌別では *Streptococcus sanguis* 2 例, *Streptococcus sp. (viridans group)* 1 例, *Pseudomonas cepacia* 1 例である。

接種菌量は  $10^3$ /tube より  $10^5$ /tube のほうがより臨床に近い状態と考え, 接種菌量の少ない  $10^3$ /tube (*P. cepacia* では  $10^2$ /tube 接種) で SIT の成績を判定した。

症例 1 は 31 歳, 女子, MSR に合併した *St. sanguis* による SBE で, penicillin G (PCG) 200 万に点滴後の SIT は 2 時間で 128 倍, 4 時間で 16 倍, 6 時間で 4 倍と菌の発育を抑制し, 臨床的にも有効であった。症例 2 は 33 歳, 男子, PDA に合併した *St. sanguis* による SBE で, PCG 290 万 U 点滴, さらに点滴終了後 2 時間で PCG 80 万 U 節約の SIT は 2 時間, 4 時間, 6 時間後ともに 128 倍まで菌の発育を抑制し, 臨床的にも有効であった。症例 3 は 30 歳, 女子, MSR, AR に合併した *Streptococcus sp. (viridans group)* による SBE で, ペニシリン過敏症のため cefazolin (CEZ) 2.0 g, 1 日 4 回の治療を試みた。CEZ 2.0 g 投与後の SIT は 2 時間で 1,024 倍以上, 4 時間で 512 倍, 6 時間でも 64 倍と菌の発育を抑制し, 臨床的にも有効であった。症例 4 は 32 歳, 女子, MSR のため僧帽弁置換術をうけた症例で, *P. cepacia* による SBE の症例である。ceftizoxime (CZX) 2.0 g, dibekacin (DKB) 100 mg 投与後の SIT は 2 時間後 16 倍, 4 時間, 6 時間後は 8 倍と菌の抑制を示すが, 臨床的には無効であった。

SIT の成績について SCHLICHTER らは経験上, 患者血清を 8 倍以上希釈しても菌が殺菌されるのを有効血中濃度の条件としているが, PCG 感受性の菌にはよく一致するが, 耐性ブドウ球菌, グラム陰性菌などでは一致せず, 今後の検討が必要である。しかし, このような場合には抗生剤の併用療法が多く行われるので抗生剤の選択, 投与量の決定などに SIT は有力な示唆を与えてくれるものと考えられる。

## 119. 感受性成績と臨床効果の不一致例の検討

—細菌性心内膜炎例について—

沢江 義郎・岡田 薫  
九州大学医学部第一内科

滝井 昌英・児玉 武利  
福岡大学医学部第二内科

近年のめざましい抗生物質の開発により, 各種の抗生剤が使用可能となっている。ところで, 使用薬剤の選択にあたって, 起炎菌の検出と薬剤感受性成績が大きな手がかりとなることは当然であるが, この薬剤感受性成績が高感受性であるにもかかわらず, 予期した臨床効果の得られないことがある。こういう症例として, 最近経験した細菌性心内膜炎の 2 例を報告する。

第 1 例は 29 歳の男子で, 6 日前から  $40^\circ\text{C}$  の発熱と血尿があり入院した。入院時は心尖部に逆流性収縮期雑音が聴取され, 白血球増多, 血沈亢進, CRP 4+ があった。入院後 EM 1.2 g/6 日間の使用で一時的解熱傾向にあったが, 再び高熱をきたし, 血中から *S. aureus* が検出された。心エコー図から僧帽弁の多量エコーが認められ, 乳頭筋の機能不全ないし腱索断裂による弁膜症と判明し, ABE と診断された。そこで, 薬剤感受性成績で (卅) であった SBPC を 20~30 g/日, さらに 3 日後から DKB 200 mg/日の併用が行われたが, 8 日後も全く効果なく, CET 8 g/日に変更されたところ次第に解熱し, 検査成績も徐々に改善した。しかし, 微熱がとれず, 血沈亢進と CRP 1+ があり, 25 日間の使用により白血球, とくに顆粒球の減少が認められた。そこで CEZ 2 g/日に減量されたが効果なく, CLDM 1.2 g/日の内服により解熱し, 検査成績も正常化し, 治療させることができた。本症例では, ディスク法による薬剤感受性成績が PCG 耐性菌に対しても SBPC (卅) と表現されることに問題があると思われる。なお, 本症例の血清中に PCB で CET, SBPC に対する弱い抗体が検出された。

第 2 例は 44 歳の女子で, 3.5 カ月前の抜歯後から全身倦怠感と熱感があり, 10 日前から下肢の浮腫が著明となり入院した。入院時  $40^\circ\text{C}$  の発熱と白血球増多, 血沈亢進, CRP 4+ などがあり, 大動脈弁閉鎖不全症に SBE の合併と診断された。血液から *S. sanguis* が検出され, すべての薬剤に高感受性であったため, CZX 1 g を 1 日 4 回静注により治療を開始した。MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  で, 血清中 CZX 濃度は 30~90  $\mu\text{g/ml}$  に維持され, 血清発育阻止試験によっても 40 倍以上に抗菌力が証明されたにもかかわらず, 8 日間の投与で解熱しなかつた。

った。しかし、白血球は正常化し、CRP 1+ となり、血中からも菌検出はできなかったことから、Drug fever が関係していたのかも知れない。この例では PC-G+SM に変更したが効果なく、ABPC 8g/日の点滴静注が有効であった。

## 120. 最近5年間における急性白血病に合併した感染症の検討

上田良弘・間瀬勘史・米津精文  
前原敬悟・藤竹英樹・右馬文彦  
岡本緩子・大久保 晃

関西医大第一内科

### <目的>

昭和50年から本年までの約5年間、当科に入院したAML 25例、ALL 9例、AMoL 13例、APL 7例、赤白血病1例、CMLのBlast crisis 6例の計61例の白血球の感染症像を検討したので報告する。

### <方法、結果>

61例中82%の症例に計117回に発熱エピソード(38℃以上の発熱を2日以上認めた場合、但しsteroid使用だけで解熱したものは除外)を認めた。その内訳は肺炎、R.T.I.が39%、菌の分離された敗血症が14.5%、F.U.O.が28%で、平均1例に1.9回の発熱を認めた。起炎菌では*Ps. aeruginosa*、*E. coli*、*Klebsiella*の3菌種が多く、肺炎の場合は多彩な菌種がみられた。各感染症の好中球数の変動を発熱初日と解熱時と比較すると敗血症、F.U.O.では500以下で発熱する例が多く、肺炎では好中球数に関係なく発熱していた。一方、解熱時には正常化する傾向がみられた。しかし発熱初日の好中球数と死亡例とは一定の傾向を示さなかった。今回集計した白血球の死亡率は67.2%で、死因を分類すると出血22%、感染が29%、出血+感染が41.5%で感染の関与した死亡率は70%をこえた。感染死の場合、肺炎と敗血症を併発した時は90%が死亡して出血の合併も多かった。敗血症、肺炎、F.U.O.の死亡率は約30%であった。また複数の菌を分離した感染症および複数の感染巣を認めた感染症の死亡率は各々その数が増えると著明に上昇した。

菌検索の結果の判明する前の初回治療の有効性を見ると、敗血症では有効率は低かったが、肺炎、F.U.O.の有効率は比較的良かった。さらに治療が無効であった例のその後判明した起炎菌を検討した。PCs単独では*Klebsiella*、CEPs単独では*Ps. aeruginosa*が多いのは当然としても、PCsとAGs併用無効例でも*Klebsiella*、CEPsとAGs併用無効例でも*Ps. aeruginosa*が分離さ

れることが多く、また2菌種、3菌種による混合感染が増加する傾向がみられた。一方、*E. coli*、*Klebsiella*、*Ps. aeruginosa*に対するAGsの感受性は今回の集計では耐性菌はみられなかった。すなわち、AGsの併用効果は、投与量に問題があるのかもしれないが、期待に反して不十分であった。

### <結論>

1) 白血病に合併する感染症は、治療前、好中球著減時、治療抵抗期に多発し、とくに混合感染、肺炎+敗血症例に死亡率が高い。2) 起炎菌が判明するまでは、*Ps. aeruginosa*、*E. coli*、*Klebsiella*等GNBを対象とした広域化学療法を開始すべきである。しかし起炎菌究明に全力を注ぎ、いたずらに多剤併用療法を長期に行うべきではない。3) bioclean systemの活用、各種成分輸血等による宿主条件の改善、とくに出血の予防等、いっそう総合的な治療が必要であろう。

### 討論 (120~124)

旭川医大小児科 吉岡 一:CEPsないしPCsとAGsの3者と2者の効果で差がなかったというのが多かったが、それでは2者だけのほうが腎障害などを考えればよいのか、21席の演者はAG系を使わない2者併用を行っているか。

癌研化療センター 稲垣治郎:AG系を併用した例もあるが、今回の報告はCEZとSBPCの併用例をとりあげたが、当方では2者でも3者でも差はなかった。

関西医大 大久保晃:腎障害についてはCEPsのうちCERはとくに注意を要するが、CETでも1日8g以上は注意が必要で、CEZはCETより腎障害性が高いと考えられる。その1日8g/日の使用にはかなりの注意を要する。

成人病センター 正岡 徹:悪性腫瘍および白血病の抗菌療法は原因不明の感染が多いので、目標をどこに置くかということがむずかしい問題である。それによって効果が大変ちがってくる。

### 関西医大 第I内科

岡本緩子(座長):白血病や悪性腫瘍に感染が加ったばあい、感染巣および菌がはっきりしている時は割に治療がやりやすく、しかも有効率がよくなる。かつ1者または2者で充分のこともある(耐性菌を除いて)。しかし原因不明で難治性なばあいは、やむを得ず3者を使うようになるであろうが、このような疾患時には生化学的検査では捉えられにくい腎障害、腎の腫瘍浸潤、脱水などがある可能性があり、予想外の急性腎不全死を招くおそれがあることは考えておくべきであろう。

しかも、基礎疾患による生体側因子の変化(免疫能

をも含め)により化学療法剤の効果が左右されるであろうし、2者と3者とで差が認められなかったというのも、その辺の複雑性がからんでいるのかも知れない。

## 121. 悪性腫瘍患者における白血球減少時の抗生物質療法

稲垣治郎・堀越 昇・井上雄弘  
高野康雄・小林 直・名倉英一  
室崎志朗・岡部健一・小川一誠  
斎藤達雄

癌研究会付属病院化学療法科 兼 癌化学療法センター

急性白血病をはじめとして悪性腫瘍患者の死亡の第1は感染症である。現在の癌化学療法ではその効果を充分に期待するにはある程度の白血球減少を来たすのは不可避であるのが実情である。従って、癌化学療法の成績向上のためには感染症、とくにグラム陰性桿菌による感染症を克服することが不可欠である。今回、白血球減少患者を対象にその感染症に対して抗生物質の併用療法を試みたのでその結果を報告する。

対象および方法：固型腫瘍、造血器腫瘍およびその類群疾患を有し、好中球数  $1,000/\text{mm}^3$  以下で、体温  $38^\circ\text{C}$  以上の患者を対象とした。ただし、明らかな腫瘍熱、輸血、薬剤による発熱は除外した。発熱時直ちに血液、尿、喀痰、咽頭その他の培養を施行し、抗生物質療法を開始した。投与薬剤、投与方法は sulbenicillin 5g, cefazolin 2g をそれぞれ 5% ブドウ糖溶液 100ml に溶解し、6時間毎に点滴静注した。48~72時間後に本療法が無効の場合は細菌学的検査などの結果を踏まえ他療法に変更した。効果判定は感染症の徴候が全く消失し、5日間以上の解熱があれば complete response (CR), 感染症の改善は認められるが完全には消失していない場合または完全に解熱した状態が5日未満の場合を partial response (PR), その他を no response (NR) とした。

成績：1例の再生不良性貧血患者以外はすべて悪性腫瘍患者で、25例、36回の発熱において本療法の効果判定が可能であった。原疾患では急性白血病が8例、17回の発熱で最も多く、次いでリンパ腫、肺癌の順であった。効果判定可能36回の発熱のうち14回に感染症が証明されたが残り22回は原因不明熱であった。14回の感染中 CR は6回 (43%), PR は1回 (7%) に得られた。原因不明熱22回中 CR 12回 (55%), PR 4回 (18%) であった。全体として CR 50%, PR 14% で PR 以上の効果は64% であった。また、本療法開始後3週以内に感染症で死亡した患者は2例だけであった。

感染症は肺炎が最も多く、尿路感染症、菌血症の順であった。同定された菌はすべてグラム陰性桿菌であった。感染症発症時および効果判定時の好中球数と本療法の臨床効果の関係を調べてみるといずれの時点においても感染症、原因不明熱にかかわらず好中球数と臨床効果の間には一定の相関関係は認められなかった。

考察およびまとめ：本療法により全体で64%の臨床効果をおさめ、白血球減少時にも充分効果を發揮することが認められた。また、本療法開始後、早期に感染症で死亡した症例がごく少数であったことは NR と判定された症例においてもある程度の効果が得られ、白血球数の回復を待って CR に到達させることが期待でき、本療法の有用性が示唆された。今後、さらに積極的に細菌学的検査を施行し、また、無効例についてさらに詳細な分析を行い、より有効な抗生物質療法を確立し、ひいては癌化学療法の治療成績の向上に努めたい。

## 122. スルベニシリンとアミカシンの2者併用による顆粒球減少時の発熱または感染症の経験的治療

三比 和美・服部 理男  
埼玉がんセンター血液科

目的：悪性腫瘍の制癌剤治療後に発症する顆粒球減少による発熱または感染症に対して、SBPCとAMKの2者併用による経験的治療を行ない、副作用および効果について検討した。

対象：昭和53年3月以来、埼玉がんセンターに入院した急性白血病20例、悪性リンパ腫8例、CML急性転化1例、多発性骨髄腫2例、固型腫瘍8例で、延べ71回の発熱または感染症が対象となった。年齢は平均41歳、男女比25:14、治療開始時顆粒球  $1,000/\text{mm}^3$  以下は60/71で、そのうち  $100/\text{mm}^3$  以下は40例あった。平均顆粒球減少期間 ( $<1,000/\text{mm}^3$ ) は24日で、平均抗生物質投与期間は  $9 \pm 6$  日であった。なお、白血球輸血は緑膿菌敗血症に2日間行なっただけで、その他はいっさい行っていない。顆粒球  $1,000/\text{mm}^3$  以下に減少した患者に対しては、感染予防手段として、吸入および腸管滅菌法を使用した。使用した薬剤は Metacolicymycin, Kanamycin, Polymyxin B, Trimethoprim/Sulfamethoxazole (T/S) 等の薬剤を単剤または2剤で使用した。このような腸管滅菌法は48例に行なわれており、そのうち TIS の服用は21症例であった。

方法： $38.5^\circ\text{C}$  以上に発熱した患者に、SBPC 5.0g/回を6時間毎に1日4回、AMK は 150mg/回を同じく6時間毎に1日4回、いずれも30分以上かけて点滴静注

した。腸管滅菌としての T/S は1日4錠, Metacolicin は1日1,200万単位, Polymyxin B は1日400万単位経口投与した。

成績：発熱の原因として起炎菌の判明したものは16/71 (22.5%) で、治療効果は12/16 (75.0%)、臨床的に感染部位の認められた例は30/71 (42.2%) で、効果は22/30 (73.3%)、原因不明熱は25/71 (35.2%) で、効果は22/25 (88.0%) であった。全体では、56/71 (78.8%) の効果があった。起炎菌が判明した症例に対する効果は、大腸菌 5/6、緑膿菌 3/3、エンテロバクター 0/2、クレブシラ 2/2、アルカリゲネス 2/2 であった。また、治療開始の顆粒球が  $100/\text{mm}^3$  以下で 33/41 (80.4%)、 $101\sim 500/\text{mm}^3$  で 9/15 (60.0%)、 $500/\text{mm}^3$  以上では 14/15 (93.3%) の効果があった。治療開始時顆粒球  $100/\text{mm}^3$  以下でもその後顆粒球が前値に比し  $100/\text{mm}^3$  以上上昇する症例では 25/27 (92.6%) で、顆粒球の上昇が認められなかった症例でも 8/14 (57.1%) の効果があった。

副作用：副作用として、肝機能障害 (SGOT 55 IU/l 以上) または黄疸 (1.2 mg/dl 以上) を来した例は 19/71 (26.7%) であった。これに反して、腎機能障害 (クレアチニン 1.5 mg/dl 以上) をきたしたものはわずか 1例 (1.4%) にすぎなかった。

結論：SBPC と AMK の 2者併用療法は、腎機能障害をきたす例は極めて少なく、しかも臨床効果も充分認められた。腸管滅菌法はこのような良い成績をうるために少なからず関与していることが示唆された。

## 123. PC-904 (APPC) による急性白血病併発感染症の治療

厚井文一・原 雅道・川久保和子  
足立富郎・坂野 誠・浜崎 和英  
頼 敏裕・高橋 功・喜多嶋康一  
木村郁郎

岡山大学医学部第2内科

(目的) PC-904 (以下 APPC) は我国において新合成されたペニシリン剤であり、*P. aeruginosa* に対して GM に匹敵する抗菌力を有するとともに、*Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* 等のグラム陰性菌に対しても CBPC, SBPC に比しより強い抗菌力を有するとされている。今回、急性白血病に併発する難治感染症に対し本剤を使用し、その有用性を検討した。

(対象および方法) 急性白血病を中心とした 14 例における 14 回の感染エピソードを対象とした。投与量は  $2\sim 3\text{g}\times 3/\text{day}$ , iv. drip とし、効果判定は下熱または感

染巣の消失をもって有効とした。14 例のうち、APPC 単独投与例 10 例、アミノ配糖体との併用 4 例であった。

(結果) 14 例のうち、投与第 1 日目に APPC に起因する薬疹を呈したため中止された 2 例を除く 12 例につき検討を加えた。この内訳では、初回治療 8 例、前治療のあるもの 4 例、さらに APPC 単独投与 8 例、アミノ配糖体との併用 4 例である。それぞれの有効率は、初回治療例 66.7%、前治療例 33.3% と前者においてより高い有効性が認められた。一方、APPC 単独投与例では 37.5%、アミノ配糖体との併用投与例で 75.0% と後者に有効例の頻度が高い結果を得た。副作用として薬疹が 14 例中 5 例、37.5% と高頻度に認められた。平均 7.4 日目に認められ、1 例が尋麻疹型、4 例が全身性紅斑であった。全症例から分離された *P. aeruginosa* 8 株について APPC, CBPC, SBPC, GM に対する MIC の分布を検討したところ、菌量  $10^6/\text{ml}$  では APPC と GM の MIC ピークはほぼ 1 管しか違わない、優れた抗菌力を有しているが、 $10^9/\text{ml}$  では 8 株中 7 株までが  $200\ \mu\text{g}/\text{ml}$  以上となり大幅な抗菌力低下がみられた。

(結論) 急性白血病のように極度に宿主防御機構が破綻した状況下での APPC の投与は、感染症発症のごく初期、すなわち感染菌の菌量の少数の時期に、あるいは好中球減少時の感染予防として行なわれると最も有効性が期待できるのではないかと考えられた。一方、感染症が遷延し、感染巣が拡大した時期では効果は期待し難く、アミノ配糖体との併用投与がなされるべきと思われる。

また、APPC に起菌すると思われる薬疹が 37.5% にみられたが、これまで報告された急性白血病 46 例の投与報告ではわずか 1 例であり、今後とも症例の集積が必要であると考えられた。

## 124. SMX-TMP 合剤による白血病患者感染症の治療成績

西山 秀樹・前川 暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所第1内科

山本孝吉・笹田 昌孝・上田孝典

小西 博・内田三千彦・沢田博義

中村 徹・内野 治人

京都大学医学部第1内科

私達は、すでに S-T 合剤が白血球内に高濃度に移行すること、また、このことが機能の低下した白血球を持つ患者の感染症に対し有効な化学療法剤たり得る可能性を発表して来た。今回、白血病患者感染症に本剤を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

症例は非リンパ球性白血病患者 16 名で、計 22 回の S-T 合剤投与を行った。投与量は 4~9 錠/日で、2 回を除いては、他の抗生剤無効例に追加投与または単独投与した。効果判定は本剤投与後数日で解熱したもの、または自覚的、他覚的局所症状の改善が認められたものを有効とし、それ以外のものを無効とした。22 投与例中、効果判定可能例は 21 例で、そのうち有効 15 例、無効 6 例で、有効率は 71.4% であった。感染部位としては、上気道感染が 6 例で最も多く、次いで肛門周囲膿瘍の 4 例、歯ぎん炎 2 例、敗血症 1 例、不明熱 8 例で、各各有効率は、66.7%、100%、0%、0%、87.5% であった。分離菌では *P. aeruginosa* 6 例、*Klebsiella* 4 例、*Enterobacter* 2 例、*E. coli*、*Stp. aureus*、*Stp. viridans*、*Str. faecalis* 各 1 例で、グラム陰性桿菌が 86.7% を占めた。グラム陰性桿菌分離例に対する S-T 合剤の有効率は 69.2% であった。また *P. aeruginosa* 分離例および *Klebsiella* 分離例に対する有効率は各々 66.7%、75% と高い有効率を示した。本剤投与による副作用は薬疹による投与中止例および白血球減少例が各 1 例ずつ認められた。

S-T 合剤は広い抗菌スペクトラムを持つ薬剤であり、とくに TMP は強い抗菌力を有するとともに、白血球内に高濃度に移行しうる薬剤である。今回の白血病患者感染症に対する S-T 合剤の臨床投与成績は、有効率 71.4% と良好な成績であった。また、本剤が他の多くの抗生剤無効例に対して投与されたことを考え併せると S-T 合剤の有効性は、いっそう卓抜なものと思われる。ことに、*P. aeruginosa* 分離例に対し 66.7% の有効率を示したことは注目に値する。白血病患者の感染症発症の要因には、好中球数の減少、免疫能の低下、治療薬剤の影響等が挙げられるが、さらに好中球機能の低下が易感染性、難治性の 1 因である可能性も考えられる。この点で、機能の低下した白血球を持つ患者の感染症に対して、白血球内に高い移行性を有する S-T 合剤の使用価値は考慮されるべきものと思われる。今後とも、白血病の病態特殊性をふまえて、合理的な感染症化学療法を追求したい。

## 125. 抗生剤の集中点眼療法に関する基礎的検討

西塚 憲次  
水原郷病院眼科

大石正夫・本山まり子・小川 武  
新潟大学医学部眼科

目的：眼感染症の点眼療法において、抗生剤点眼液の

至適濃度は規定されているが、点眼方法及び治療効果との関係についての検討は殆んどなされていない。今回、集中点眼法について基礎的実験を行い、他の点眼方法及び比較検討した。

方法：使用抗生剤は 0.3% GM 点眼液と 1% SBPC 点眼液の 2 剤である。

1) 眼内移行；家兎眼を 10% NaOH 液で処理して角膜上皮損傷眼を作製して、これに 1 時間毎 12 点眼と 5 分毎 5 回の集中点眼を行い、各眼組織内への移行をみた。

2) 治療実験；家兎眼に *Ps. aeruginosa* を角膜ポケット法により接種し、12 時間後から、各点眼液を 1 時間毎に 12 回点眼した群と、5 分毎 6 回を朝夕に集中点眼した群とに分けて治療効果を比較した。

成績：1) 眼内移行；1 時間毎点眼では一定濃度の維持という点で有効であり、集中点眼の際には、すみやかに最高の移行濃度がえられる点で有利であった。

2) 治療実験；GM では集中点眼のほうが治療効果がよりすぐれており、SBPC では逆に 1 時間毎点眼のほうが有利であった。

考按：今回の実験で、GM 点眼液では集中点眼療法が、SBPC 点眼液では 1 時間毎頻回点眼のほうが有利であった。このことは、最も効果的な点眼療法を行うには、薬剤の特性に応じた点眼方法が規定される必要があり、集中点眼療法がその 1 つであることを示すものである。

## 126. 抗生物質の局所投与における眼内移行に関する検討

葉 田野 博  
いわき市立常盤病院眼科

有 本 啓 三  
杏林大学眼科

柴 田 崇 志  
金沢医科大学眼科

眼感染症の治療法としての抗生剤の局所投与法はよく効を奏するため日常さかに行なわれる方法である。今回われわれは球後注射、テノンのう内注射、結膜下注射の 3 法のうちどの方法が眼感染症に有効かを知るため、GM、DKB、AMK を家兎眼に投与し、房水内濃度、硝子体内濃度を 1 つの指標として検討した。

投与量は各抗生剤とも 2.5% 溶液 0.2 ml を 1 回の注射に用いた。その結果、次の成績を得るにいった。

### I. 房水内移行に関して

1. 房水内移行濃度を高めるには3方法のうち結膜下注射が最良の方法である。

2. 球後注射ではGM, DKB, AMKとも房水内移行が悪く, 移行は120分にわずかに認められる。

3. テノンのう内注射では, いずれの抗生物質も120分にわずかに認められ, その移行パターンは球後注射の場合と同様である。

4. DKBの球後注射, テノンのう内注射の場合はGM, AMKより房水内移行が悪い。

## II. 硝子体内移行について

1. 硝子体内濃度を高めるには球後注射が最良の方法である。

2. 球後注射による硝子体内移行の良好な薬剤はGMとDKBでAMKは濃度が低い。

3. テノンのう内注射では30分後に硝子体内移行が認められ, GM, AMKでは濃度が高い。

4. 結膜下注射でもGM, AMKの場合は硝子体内移行がわずかに認められるが, DKBは認められない。

以上の結果, 結論として角膜・前房におよぶ感染症には従来どおり結膜下注射が良く, 硝子体内に感染がおよんだ時は球後注射で併用するのが良く, テノンのう内注射はこれらの2方法にくらべ特長のない方法と思われた。

## 127. Cefoperazone の眼局所投与による眼内動態

本山まり子・大石 正夫

新潟大学眼科教室

Cefoperazone は本邦で開発された新しいセファロスポリン系抗生剤で, グラム陽性菌, 陰性菌に広い抗菌作用を示し, とくに緑膿菌にすぐれた抗菌力をあらわす特長を有する。

今回私共は, 本剤の眼感染症に臨床応用するための基礎的検討として, 眼局所投与時における眼内移行について検討した。

1. 実験方法: 実験動物は2.5 kg~3.0 kgの白色成熟家兎を用いた。投与方法は点眼と結膜下注射である。すなわち, 本剤を生理食塩水に溶解調製した0.5%液を5分毎5回点眼して, 1/2, 1, 2, 4時間後に眼球を摘出して, 眼組織内濃度を測定した。結膜下注射は50 mg/0.25 mlを輪部より3 mmの球結膜下に注射し, 1/2, 1, 2, 4, および6時間後に同様にして眼組織内濃度を測定した。

濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とした薄層カップ法により行った。

2. 実験成績: 1) 点眼, 眼瞼 0.27~9.80  $\mu\text{g/g}$ , 強膜 0.66~7.86  $\mu\text{g/g}$ , 角膜 0.46  $\mu\text{g/g}$  だけにわずかの移行をみたにすぎない。

2) 結膜下注射, 1/2時間値は外眼部で外眼筋が1727.0  $\mu\text{g/g}$ を示し最高で, 結膜 859.6  $\mu\text{g/g}$ , 眼瞼 804.1  $\mu\text{g/g}$ , 強膜 349.6  $\mu\text{g/g}$ , 角膜 91.0  $\mu\text{g/g}$ の順であった。眼球内部では, 網膜 195.8  $\mu\text{g/g}$ , 視神経 186.1  $\mu\text{g/g}$ , 虹彩 95.8  $\mu\text{g/g}$ の移行濃度を示した。血中 9.8  $\mu\text{g/ml}$ , 前房 6.3  $\mu\text{g/ml}$ , 硝子体, 水晶体では5.8  $\mu\text{g/g}$ , 5.3  $\mu\text{g/g}$ であった。1時間値で外眼筋 3049.5  $\mu\text{g/g}$ , 視神経 375.2  $\mu\text{g/g}$ , 網膜 195.8  $\mu\text{g/g}$ と移行濃度の peakを示し, 角膜, 強膜, 虹彩, 前房水は1時間, 2時間値とも, ほぼ類似の値を示した。4時間後視神経では1/2時間値の約1/15, 外眼筋は1/9と激減し, 他はいずれも1/2から1/5へと減少した。各組織内移行と本剤の抗菌力からみると外眼筋はもちろんのこと, 眼球内部組織へも, 1/2~6時間では有効濃度が移行していることが知られた。

以上の結果から本剤の結膜下注射は緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌および陽性菌による眼感染症に対してきわめて有用性の高い局所療法であると考えられた。

## 128. Cefmetazole の眼内移行ならびに臨床的検討

大石正夫・本山まり子・小川 武

新潟大学医学部眼科

西塚 憲 次

水原篤病院眼科

Cefmetazole の眼科臨床応用のために, 本剤の眼内移行の動態を検討し, 眼感染症に使用して臨床効果について検討した。

### 実験方法

1) 眼内移行: 白色成熟家兎に, 本剤 50 mg/kgを1回筋注ならびに静注して, 前房水内濃度の経時的変動をみた。また, 前房水内濃度の peak 時に眼球摘出して, 眼組織内濃度を測定した。濃度測定は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法によった。

2) 臨床実験: 各種眼感染症症例に, 本剤 0.5 gを筋注, ならびに 1.0~2.0 g/日静注または点滴静注して, 臨床効果を検討した。

### 実験成績ならびに考按

#### 1) 眼内移行

##### (1) 前房水内濃度

筋注後1時間で peak 値 2.6  $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を認めたが, 4時間後は測定不能であった。房水/血清比は

peak 時で 9.29% である。

静注によれば、1/2 時間後に 4.1  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値がえられて以後急減し、4 時間後には証明できない。房血比は peak 時で 9.53% である。

これらの成績は、CEZ 50 mg/kg 筋注時ならびに CEC 50 mg/kg 静注時のそれに類似するものであった。

## (2) 眼組織内濃度

筋注 1 時間では、外眼組織には 2~8  $\mu\text{g/g}$ 、眼球内部へは 0.1~4  $\mu\text{g/g}$  の移行濃度を証明した。

静注 1/2 時間では、外眼組織へは 7~40  $\mu\text{g/g}$  (筋注時の約 3~5 倍高) と眼球内部に 0.2~12  $\mu\text{g/g}$  (筋注時の 2~3 倍高) の組織内濃度を認めた。

これらは従来の Cephalosporin 剤と同様の傾向であり、本剤の全身投与によって外眼組織、眼球内部組織ともそれぞれ有効濃度が移行することが知られた。

## 2) 臨床成績

症例は、*S. aureus*, *S. epidermidis* が検出された外麦粒腫 3 例、*Klebsiella*, *S. aureus* による眼瞼膿瘍 2 例、GNR, *S. epidermidis* 性角膜潰瘍 3 例、*Str. fecalis* による眼窩感染 1 例および *S. epidermidis* による後発感染 1 例の計 10 例である。

本剤筋注による軽症例には全例有効に作用し、静注、点滴静注症例では 3 例に有効、2 例やや有効、1 例無効の結果がえられた。無効 1 例は *Str. fecalis* 例である。

副作用として、全例本剤の皮内反応陰性であった。その他、肝腎機能、血液検査で異常値を示したものはなく、アレルギー性反応等はみられなかった。

以上の結果から、Cefmetazole は眼感染症に対して有用な注射用抗生剤であると考えられた。

## 129. *In vitro* における新しい抗ヘルペス剤の比較研究

井上須美子・大串淳子・塩田 洋

徳島大学医学部眼科学教室

目的: Herpes simplex virus による角膜炎の治療薬としては IDU がよく知られているが、IDU の効果には限界があり、新しい抗ヘルペス剤の出現が望まれている。今回私達は IDU を対照とした trifluorothymidine ( $F_3T$ ), arabinofuranosylthymine (ara-T), arabinofuranosyl-guanine (ara-G) の *in vitro* における抗ヘルペス作用を比較検討した。これらの薬剤はいずれもウイルスの核酸合成を阻害することによって抗ヘルペス作用を現わす。この中、とくに ara-T については、ara-T がウイルスによって誘発された thymidine kinase によってだけ磷酸化されて ara-TTP に変化し、それがウイルスの

DNA polymerase を阻害し、その結果ウイルスの DNA 合成だけを抑制して宿主細胞の代謝系に影響することがないと言われており、従って副作用の少ない抗ヘルペス剤になる可能性がある薬である。

実験方法: 細胞は VERO 細胞、ウイルスは Herpes simplex virus pH 株 (1 型) を用いた。まず VERO 細胞を直径 60 mm のシャーレに単層培養した。その上に  $1.24 \times 10^8$  pfu/ml 力価ウイルス液を 0.2 ml ずつ 1 時間接触させて感染させた後、各薬剤を 0.5% メチルセルローズ・1% 仔牛血清入りの MEM で希釈して重層した。3~4 日間 37°C で培養を続け形成された plaque の数をクリスタルバイオレットで染色して数えた。各薬剤は 10 倍希釈法の手備実験で plaque 抑制効果を示すおおよその濃度を求めておき、本実験では 0% と 100% 阻止との間に少くとも 3 段階の濃度が入るような希釈を用いて、薬剤濃度と plaque 形成阻止率との曲線を求めた。コントロールには薬剤を含まない培地を用いた。各濃度について 3~4 枚のシャーレを用いて plaque の平均値を求めて計算した。

結果: 各薬剤ともに、濃度が高いほど plaque 形成阻止率はほぼ直線的に高くなり、dose-response line を示した。Line の傾きは IDU と ara-G とはゆるやかな傾きを、 $F_3T$  と ara-T は急な傾きを示した。各薬剤の 50% plaque 形成阻止濃度は、IDU  $1.0 \times 10^{-6} M$  ( $3.5 \times 10^{-4} \mu\text{g/ml}$ ),  $F_3T$   $2.2 \times 10^{-6} M$  ( $6.5 \times 10^{-4} \text{mg/ml}$ ), ara-G  $8.6 \times 10^{-6} M$  ( $2.4 \times 10^{-3} \mu\text{g/ml}$ ), そして ara-T は  $5.8 \times 10^{-6} M$  ( $1.5 \times 10^{-2} \text{mg/ml}$ ) であった。また各薬剤ともに plaque 形成を 100% 阻止する最小濃度では、肉眼的には cytotoxic な所見を見られなかった。

要約: 1) 実験に用いた各薬剤 ( $F_3T$ , ara-T, ara-G, IDU) は、herpes simplex virus に対し dose-response line を示し、抗ヘルペス作用のあることがわかった。2) 50% plaque 形成阻止濃度は小さいほうから、IDU,  $F_3T$ , ara-G, ara-T の順であった。3) Ara-T, ara-G もヘルペス感染症に対し臨床に應用できる可能性があると思われる。

## 130. 家兎角膜ワクシニアに対する adenine arabinoside 5'-monophosphate (ara-AMP) の治療効果

塩田 洋・井上須美子

山根 伸太・小川 剛史

徳島大学医学部眼科学教室

目的: 種痘接種が中止され、天然痘の自然発生がなくなったとは言え、人類がこれらウイルスに対する免疫を

失なった時、突如として大流行が起こることも考えられ、これらウイルスに対する治療薬を検討しておくことは、意義のあることである。私達はこのような観点から、本学会においてこれまで、adenine arabinoside や、hypoxanthine arabinoside の vaccinia virus に対する治療効果について報告して来た。今回は、adenine arabinoside 5-monophosphate (ara-AMP) の vaccinia virus に対する治療効果を、兎を用いて検討したので報告する。

方法：兎角膜へ vaccinia virus (Lister 株) を接種した。接種方法および治療効果の判定には、Corneal Epithelial Lesion Therapeutic Assay (CELTA) method を用いた。すなわち兎角膜の 25 個所に、ガラス毛細管を用いて virus を接種し、接種 48 時間後から 1 眼を 1% ara-AMP 眼軟膏で、他眼は vehicle で治療しはじめた。治療は 1 日 5 回、4 日間行なった。接種個所にできた病巣の症状を 0 点から 6 点に分類し、接種部位 25 個所の合計点を求め、その値を治療開始直前の値と比べる値とし、治療効果判定の基準とした。

成績：(1) Vaccinia virus 接種 48 時間後、すなわち治療開始時、各接種部位には円形の潰瘍が出現していた。(2) Ara-AMP 眼軟膏で治療した眼は、4 日間の治療で角膜潰瘍はほとんど消失していた。(3) Vehicle 治療眼 (コントロール眼) は、治療 4 日後大きな角膜潰瘍を形成していた。

結論：Ara-AMP は、家兎角膜ワクシニアに対し、優れた治療効果を持っている。

### 131. *Clostridium difficile* の毒素産生能に及ぼす諸因子について

小林とよ子・磯野美登利  
渡辺 邦友・上野 一恵  
岐阜大学嫌気性菌実験施設

*Clostridium difficile* の各種薬剤に対する感受性および毒素産生におよぼす培養条件と各種の抗生剤添加による影響およびヒト血清中の *C. difficile* の毒素の中和抗体の保有状態について検討した。

健康者、下痢患者、偽膜性腸炎由来株および VPI からの分与株の計 34 株を用いて、21 剤の化学療法剤の感受性を検討した結果、ABPC、AMPC に対し、良好な感受性を示したが、SBPC では 6.25  $\mu$ g 以上であった。EM および TC では 2 峰性の感受性分布を示した。NA、GM および CS に高度耐性であったが、VCM、MTN および RFP には感受性であった。

加熱による *C. difficile* の毒素産生に及ぼす影響の検

討では、37°C での培養液中の毒素量と、その培養液をさらに酸素環境下で、45°C、5 時間作用させた毒素量では、後者のほうが 100~1,000 倍、CPE の上昇が認められた。抗生剤添加による影響の検討では、毒素産生株は 0.1~5  $\mu$ g 添加により、10 倍~1,000 倍 CPE の上昇が認められた。この薬剤濃度の各菌株の MIC 値とは、一定の関係は認められなかった。

ヒトの血清中の *C. difficile* 毒素に対する中和抗体の保有状態の検討では、被検者 42 名中 9 名 (21.4%) に 8 倍以上の中和抗体を認めた。一部の血清では 1,000 倍以上の中和抗体を 2 例に認めた。

### 132. 臨床材料から *Bacteroides* 検出の際の Fluoretec の検討

安達桂子・上条仁子・荒木 泉  
田中高久子・柳沢悦子  
東京都養育院付属病院細菌検査室

嫌気性菌の分離および同定には、多くの時間が費やされているのが現状である。今回、私達は嫌気性菌の中で分離率の高い *Bacteroides fragilis* group と *B. melaninogenicus* を迅速に推定する検査法として、蛍光抗体による Pfizer Diagnostics Division の Fluoretec について検討を行った。

Fluoretec F の試薬は、ヒトおよびウサギ  $\gamma$ -グロブリンを Rhodamine-B でラベルした Prestain 液、Fluorescein でラベルした抗 *Bacteroides* 多価血清 (*B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, *B. distasonis*, *B. ovatus*) であり、Fluoretec M は、Fluorescein でラベルした抗 *B. melaninogenicus* 多価血清を用いる。

*Bacteroides* 標準株 17 株での検討では、Fluoretec F で *B. fragilis* と *B. thetaiotaomicron* は強い蛍光、*B. vulgatus*, *B. distasonis*, *B. ovatus* は弱い蛍光を示し、*B. melaninogenicus*, *B. oralis* は染色されなかった。Fluoretec M では、*B. melaninogenicus* 以外の *Bacteroides* は染色されなかった。臨床分離の *Bacteroides* 101 株も標準株とはほぼ同様の結果であり、Fluoretec F ではほとんどの *B. fragilis* は強い蛍光、*B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, *B. distasonis*, *B. ovatus* も約半数が強い蛍光を示し、残りの半数は弱い蛍光であった。*B. melaninogenicus* 13 株中 2 株も Fluoretec F で弱い蛍光を示した。Fluoretec M では、*B. melaninogenicus* の 13 株中 10 株が蛍光陽性、*fragilis* group の中では *B. distasonis* と少数の *B. fragilis* が非特異的な蛍光を発した。

*Staphylococcus aureus* の非特異反応は、Prestain を 15 分以上行えば除去されるはずであるが、30 分、60 分

でも除去されず、検討した *S. aureus* 28 株の全株が Fluoretec F で、7 株が Fluoretec M で蛍光を発し、*S. epidermidis* にも陽性株がいくつかみられた。しかし、實際上 *S. aureus* は球菌、*Bacteroides* 多形性の小桿菌であるため、強拡大の観察によって鑑別が可能であり、さらにグラム染色を併用すればより容易と思われる。

臨床検体 144 について Fluoretec F と培養の結果を比較した中で、不一致は 25 検体であった。そのうち、Fluoretec F 陽性、培養陰性 12 検体中 10 検体は *S. aureus* による蛍光であり、その不一致はわずか 2 検体にすぎなかった。また Fluoretec F 陰性、培養陽性の不一致 13 検体では、9 検体が 100 コロニー以下の *Bacteroides fragilis* group が検出されたものであった。

結論：Fluoretec F は検体中に *Bacteroides fragilis* group の存在を迅速に推定でき、また嫌気培養で分離したコロニーの簡易同定にも用いることができるため、その迅速性は臨床検査上、大きな価値があると思われる。

### 133. Gas Chromatography と Chromato Pack 併用による嫌気性菌脂肪酸の半定量化

川口 広・中山一誠・秋枝洋三  
田島華陽・西本章子・石山俊次  
日本大学医学部第 3 外科

嫌気性菌感染症の迅速診断に Gas chromatography が導入され、嫌気性菌感染症の有無、および、菌種の推定が可能となってきた。そこで我々は、Chromato-Pack を併用して、低級脂肪酸のピーク面積により定量化を行う実験を行なったので報告する。

#### 材料と方法

標準菌株としては、岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設から分与された 20 菌種を用いた。培養は、GAM 半流動高層培地で、37°C、48 時間培養後の培養菌液を用いた。また、臨床材料については、検体そのものを、被検液として用いた。標準脂肪酸としては、酢酸プロピオン酸、正酪酸、イソ酪酸、正吉草酸、イソ吉草酸、正カブロン酸、イソカブロン酸、乳酸、コハク酸の合計 10 種について検討を加えた。Gas Chromatography には、島津社製 GC-6 AM を、computer analyzer として Chromato-Pack を用い、検出器として、F. I. D. を備えた。

#### 結果

標準低級脂肪酸において、酢酸 18.5 (mV·sec)、プロピオン酸 37.3、イソ酪酸 76.3、正酪酸 69、イソ吉草酸 57.7、正吉草酸 49.9、イソカブロン酸 14.9、正カブ

ロン酸 18.9、乳酸 5.8、コハク酸 4.9 であった。*B. fragilis* (GM-7000) では、酢酸 31.9、プロピオン酸 14.7、イソ吉草酸 23.7、乳酸 0.8、コハク酸 22.3 である。

次に臨床材料において、虫垂穿孔による、汎発性腹膜炎の症例で、穿孔後 5 日間経過しており、虫垂切除不能のため、ドレナージだけを施行した。胆汁の Gas chromatogram の脂肪酸パターンにより、*B. fragilis* による嫌気性菌感染を疑い、broad spectrum である SCE-1365 を投与した後日の培養の結果、*E. coli* と *B. fragilis* が検出できた。その胆汁の Gas chromatography による低級脂肪酸パターンは、酢酸 4.9、プロピオン酸 22.2、イソ吉草酸 0.4、乳酸 1.1、コハク酸 0.2 であり、*B. fragilis* であると思われた。

#### 結論

Gas chromatography は再現性も良く、また、Chromato-Pack を併用することで、そのピーク面積から、微量定量が可能である。しかも、操作が簡単で短時間で測定可能であることから、嫌気性菌感染症の迅速診断に有用な 1 方法であると考えられる。

### 134. 嫌気性菌 *Bacteroides fragilis* による Chloramphenicol と Thiamphenicol 不活化の差異について

紀藤恭輔・長洲毅志・瀬戸尚典  
エーザイ微生物研究室

島田 馨

東京都立養育院付属病院内科

目的：細菌による Chloramphenicol (CP) および Thiamphenicol (TP) の不活化は Chloramphenicol acetyltransferase (CATase) によるアセチル化が临床上最も重要な機構と考えられている。我々は *Bacteroides fragilis* による CP, TP の不活化機構を検討した結果、上記の他に CP の場合はニトロ基の還元による不活化も高い割合でおこることを見出したので報告する。

方法：GAM 液体培地中での 1 夜培養菌液に 200 µg/ml の CP または TP を含む同培地を等量加え 37°C で培養した。培養後遠心分離にて菌体を除き、bioassay には上清液をそのまま、TLC, HPLC にはその酢酸エチル抽出物を試料とした。

CP の不活化物は TLC で検出した。

CP と同様ニトロ基をもつ Metronidazole についても若干の検討を加えた。また菌液の代わりにラット腸管内容物を用いて、TP および CP の不活化を検討した。

結果：*B. fragilis* の CP, TP 感受性株について両薬剤

の残存活性を測定した結果、TP ではほぼ 100% 活性を保持したが、CP は 3 時間目で 37%、6 時間目で 25% まで活性が低下した。

一方、耐性株では TP は 3 時間目で 65%、6 時間目で 53% まで活性が低下したが、CP は 3 時間目で既に活性が認められなかった。耐性菌による TP の不活化物はアセチル体であり、またアセチル化以外の CP にだけ生じる不活化はニトロ基の還元によることが確認された。Metronidazole も *B. fragilis* により不活化をうけることが確かめられた。

ラット腸管内容物の懸濁液を用いて 18 時間培養後の残存する TP, CP を定量した結果、TP は 96% が安定であったが、CP は全く検出されなかった。

考察：アセチル化による TP の不活化が、3 時間目で 35% であるのに比べ、ニトロ基還元による CP の不活化は 63% におよんだ。またラット腸管内容物中のおそらくは嫌気性菌のもつ nitro reductase によって CP は著しく不活化をうけた。このことと腸腸中で *B. fragilis* の濃度が  $10^7 \sim 10^8$  cells/ml 存在するという TALLY らの報告を考えあわせると、*B. fragilis* の感染症において CATase による不活化と同様、ニトロ基還元による不活化も臨床で考慮されるべき問題と推察される。

### 135. 抗生剤のショック誘発能の検定に関する研究 (第 3 報)

動物モデルによる PCG 製剤の抗原構造の解析

村中正治・小泉一弘・鈴木修二

東京大学医学部物療内科

上野逸夫

武田薬品工業中央研究所

目的：既報の方法 (J. Allergy Clin. Immunol., 62: 276, 1978, 第 26 回日本化学療法学会総会抄録集, p. 78, 1978) で作成した動物モデルを用いたペニシリン(PC) アナフィラキシーとヒトの PC ショックとの異同を検討する目的で、同実験系における抗原構造の解析を行った。

方法：①PCG および PC-蛋白結合物 (BPO-protein) のいずれに対しても高い抗体活性を有する homocytotropic antibody (A 抗血清) と、BPO-protein に対しては高い抗体活性 ( $\gamma_{1a}$ ,  $\gamma_{1b}$ ,  $\gamma_2$ , IgE) をしめすが、PCG とは反応しない抗体 (B, C, D 抗血清) を既報の方法で作成し、A', B', C', D' 4 群のモルモットを受動感作した。②PCG と近似あるいは共通の分子構造を保有する Ampicillin, Carbenicillin, Cephalothin, Phenylacetamide cephalosporanic acid (FK-1: PCG と同一の側鎖をも

つセフアロスポリン系抗生剤), Benzylpenicilloate など 15 種の化学物質、およびそれらと蛋白との結合物をえらび PCG の抗原構造を解析する材料とした。③各種化学物質の抗原性の検討には、PCA 反応, PCA 阻止試験, passive systemic anaphylaxis, 試験管内気管収縮反応を用いた。

結果：①A 抗血清と他の抗血清 (B, C, D) の抗体間には、PCP アレルギーにおいてもっとも多く見出される抗 BPO 抗体 (Antibenzylpenicilloyl antibody) の BPO 基に対する affinity の強さについて差はみとめられなかった。②4 群の感作モルモットの中で、PCG と反応して各種の I 型アレルギー反応を誘発したのは A' 群モルモットだけであった。③感作モルモット群に対して、PCG とほぼ同一の惹起抗原性をしめたのは、PCG の分解産物である Benzylpenicilloate, Benzylpenilloate, 1 価の BPO-ハプテンである BPO-EACA (PCG と  $\epsilon$ -Aminocaproic acid の結合物)、および Ampicillin であった。④PCG の母核である 6-APA, 側鎖である Phenylacetyl-glycine, および FK-1, Carbenicillin, Sulbenicillin, Cephalothin はいずれの抗血清とも反応しなかった。⑤Benzylpenilloic acid は A 抗血清と強く反応したが、同剤もきわめて近似した分子構造をもつ 2-Phenylacetoaminomethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid に抗原性はみとめられなかった。

結論：本実験系における PCG の抗原構造は、ヒトの PC ショックにおけるそれ (PCG-derived minor antigenic determinant) ときわめて類似し、PC ショックの動物モデルとして、PC 製剤はじめ  $\beta$ -lactam 系抗生剤の抗原性の検定に用いると判断された。

### 136. Monomeric PCG による IgE 誘発能について

竹内良夫・西村葉子・木村義民

石井洋二・林 宣之

日本医科大学微生物学免疫学教室

ペニシリンアレルギーに関与する抗原型は製剤の分解・変性物に由来することは良く知られた事実で、多くの報告がある。これらの抗原型とは別に薬剤添加物である carboxymethyl cellulose (CMC) とペニシリンの結合物による抗原性出現については SCHNEIDER らによって報告されている。しかしながら、現時点においてはこれらの結合物作製中に immunogenic なペニシリン polymer が形成されたことにより、免疫反応が生じた可能性が考えられ、これを昨年の本学会で報告した。その結果、私共は PCG polymer が関与しない短時間内の

incubate により生ずる PCG-CMC 混合物の抗原性を再検討した過程でこれは、モルモットに感作原性があり、高力価の感作血球凝集抗体を産生することが確認された。

そこで今回は、抗 PCG *Ascaris* IgE type 抗体で感作された PCA 反応において challenge 抗原として PCG と CMC を種々の条件で混合し、それら抗原の PCA 誘発能について検討した。

結果 1. at random に選んだ 3 メーカーの CMC にも PCA 誘発増強作用がみられた。この際、PCG と CMC は 30 分以上 incubate することが必要であった。2. PCA 誘発に必要な CMC 濃度は 0.2% 以上、2% 以下であった。3. 同様に PCA 誘発に必要な PCG 量は 2 mg 以上で、増量と共に PCA titer が増強された。4. PCG-CMC 混合物を 30 分以上 incubate することにより出現する PCA 誘発物質を薄層クロマトグラフィーで検討した結果、Rf 0.52 の物質が検出された。以上の結果は PCG polymer が関与しない免疫反応であった。

考察：実験動物におけるペニシリンアレルギーの研究で、*in vitro* で carrier protein を介することなく PCA を誘発する抗原型はペニシリン polymer と PCG 分解物の一部であるとされている。今回の実験で明らかにされた PCG と CMC の混合物による PCA 誘発は興味深い現象であるがその構造はあきらかではない。元来 CMC はカルボキシメチル基の置換率が 0.7 であることから、置換されていない binding site に PCG の結合も考えられた。事実、1978 年に皮膚蛋白に結合した CMC によるアレルギーも報告されていることから、こういう process による抗原性発現がヒトの場合にもありうると考え、報告した。

### 137. Glucaron によるアミノ配糖体抗生物質誘発腎症の抑制 (第 2 報)

遠藤久男・松原秀三・岡崎博司  
中外製薬(株)総合研究所

アミノ配糖体抗生物質 (AG) は優れた抗菌力を有しながら重篤な副作用のため臨床応用が制限される。我々は昨年の本学会東日本支部総会において Sodium D-glucaro-1,4-lactone (SLNa) が Kanamycin の毒性量投与によって惹起されるラットの急性腎炎を著明に抑制することを報告した。しかし、SLNa は非経口剤であるので、今回はその関連化合物ですでに膀胱癌再発防止剤として臨床使用される Glucaron (2,5-di-O-acetyl-D-glucaro-1,4,6,3-dilactone) を用い、同様の検討を行った結果、本剤も AG 誘発腎症を著明に抑制することが証

明された。

急性腎症は 24 時間給水制限した Wistar 系ラット (体重 300 g 前後) に Dibekacin (DKB) 200~240 mg/kg を筋注投与して惹起した。Glucaron (75~600 mg/kg) はその 1 時間前に経口投与した。DKB 投与後経時的に眼底静脈叢から、または断頭によって採血し、DKB 濃度および BUN 濃度を測定した。抗生物質濃度は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするディスク拡散法によって、また BUN 濃度は Uni-graph を用いて定量した。感染治療実験は *E. coli* C-11 を用い、その 10<sup>8</sup> コを、予じめラットの背部に作成した炎症 pouch に感染し、2 時間後に DKB 100 mg/kg を筋注して、その 3, 6, 24 時間後の浸出液中の生菌数を測定した。Glucaron はこの場合 1,000 mg/kg の大量を DKB 投与 1 時間前に経口投与した。*in vitro* 抗菌力試験は化痰療法に基づき、Glucaron を 1.0~500 μg/ml 混釈した寒天平板上で行った。

Glucaron は DKB 240 mg/kg の筋注投与によって誘起される腎症を投与量に応じて抑制した。その最小有効量は 75~150 mg/kg であった。その際、血中 DKB 濃度は速やかに減少し、Glucaron の排泌促進作用が確認された。そこで、DKB 130 mg/kg を 1 日 2 回 3 日間連続投与し、日毎に血中 DKB 濃度を測定すると、Glucaron 併用群 (600 mg/kg) でその蓄積が有意に抑制された。炎症 pouch 内感染 *E. coli* に対する DKB の殺菌効果は Glucaron 1,000 mg/kg の併用によって全く影響されなかった。また、Glucaron は DKB の *E. coli* C-11, *Ps. aeruginosa* J-166 および *St. aureus* 209 P に対する *in vitro* 抗菌力に対しても全く影響しなかった。

### 138. 抗生物質と腎毒性 (*in vitro*)

平田耕造・上田豊史・百瀬俊郎  
九州大学医学部泌尿器科

平田 寿 恵  
九州大学薬学部

〔目的〕 アミノ配糖体抗生剤は、腎近位尿細管上皮細胞にとりこまれ腎毒性を発現するが、今回われわれはこの種の薬剤のうち Netilmicin (NLT) と Gentamicin (GM) とを用い、*in vitro* の実験系で、これら薬剤の腎リボソーム機能、およびリソゾーム膜におよぼす影響について比較検討した。

〔方法〕 ラット腎皮質から DOC 処理によりリボソームを分離し、基質に <sup>3</sup>H-Leucin を用い、ATP, GTP の存在下で Pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate の系を用いて蛋白合成を行わせる。この系に種々の濃度の

NTL, GM を加えて反応させ、10% TCA で反応停止後酸不溶性分画中にとりこまれた  $^3\text{H}$ -Leucin の量を測定し対照と NTL, GM 添加群とのとりこみ量の差を比較検討した。

腎リソゾームは腎皮質から分画遠心にて分離し、標識酵素としては Acid phosphatase, N-Acetylglucosaminidase をえらび、NTL, GM 添加後のこの酵素の Available 活性, Soluble 活性を測定し、これらの全活性に対する比を算出しリソゾーム膜の変性の指標とした。

〔結果〕 NTL, GM はいずれも腎リソゾームの合成能を抑制し、 $^3\text{H}$ -Leucine のとりこみを阻害し、その程度は薬剤濃度に依存していた。

また NTL と GM では前者は後者の 1/3 程度の阻害を示した。

リソゾーム膜については、両薬剤ともいずれも膜の透過性を増大し、顆粒からの蛋白の遊離も増加したが、Soluble 活性の増加は比較的軽度であった。この影響は薬剤添加すぐに認められ、経時的に増大することが認められた。また NTL と GM との比較については、前者は後者の 1/2~1/3 程度の強さを示した。

〔考案〕 アミノ配糖体抗生剤は腎リソゾームの蛋白合成能を直接阻害し、またリソゾームの膜の透過性を増大し、顆粒の変性をもたらすことが明らかになった。また NTL は GM に比してその作用が弱く、ほぼ 1/3 程度の強さを示した。

### 139. 抗生物質による腎障害と尿中酵素の検討 (第1報)

和田光一・田中 容・武田 元  
庭山昌俊・岩永守登・森本隆夫  
藤沢知子

新潟大学第2内科

今回我々は腎組織由来の酵素である、N-acetyl- $\beta$ -D-glucosamidase (NAG) と Alanine amino peptidase (AAP) の尿中排泄を経時的に測定することにより、ヒトにおける Aminoglycoside 剤単独投与の場合と、Cephalosporin 剤との併用投与の場合の腎障害について、比較検討を試みた。

尿中 NAG の測定は1日蓄尿した尿の一部を遠沈し、上清液を使用した。酵素反応は基質として、P-nitrophenol-N-acetyl- $\beta$ -D-glucosamidase を用い、37°C で反応させ、生成した P-nitrophenol を 405 nm で比色測定した。

尿中 AAP の測定は同様にして得られた上清液を用い、L-alanine-P-nitroanilide を基質として、25°C 30

分で反応させ生成した P-nitroaniline を 405 nm で比色測定した。

投与薬剤は Aminoglycoside 系から、Tobramycin (TOB) を1日 120 mg 筋注で投与し、Cephalosporin 系から、Cephalothin (CET) を1日 4g 点滴静注として投与した。併用患者においては両剤は同時投与とした。

今回の抗生剤投与の対象疾患は肺炎、尿路感染症、不明熱であり、22例について検討したが、そのうち抗痙攣等、腎障害をおこすと考えられる薬剤を投与されている症例、腎疾患を有する症例、高度脱水を有する症例は除外した。以上の条件で測定結果をまとめると次のような結果となった。

TOB 単独投与群においても、TOB-CET 併用群においても、尿中の NAG-AAP は全例上昇を示している。そして、TOB 単独投与群では投与前に比し、投与5日目、6日目の平均値の上昇率は NAG で 1.8 倍、AAP で 4.8 倍であり、TOB-CET 併用群での上昇率は NAG で 2.0 倍、AAP で 4.6 倍であった。またその両群に有意差はみられなかった。一方、CET 単独投与群では NAG-AAP の上昇は全くみられなかった。

次に、TOB の血中・尿中濃度と尿中 NAG-AAP の関係を見ると、TOB の初回投与に対し、NAG は TOB の血中・尿中濃度と相関して、上昇・下降を示していた。さらに8日間連続投与した後は、血中・尿中濃度が低い時点でも NAG-AAP は高値をとっていたが、TOB の血中・尿中濃度が上昇するのに伴ない、さらに NAG-AAP は上昇を示した。

これらの結果から、TOB-CET 併用時における尿中 NAG-AAP の排泄増加は TOB そのものの作用がほとんどであると我々は推察した。

DELLINGER らは動物実験において、TOB 25 mg/kg, CET 400 mg/kg という大量投与の結果、組織学的にみて、CET が TOB の腎毒性を protect すると報告しているが、一般臨床使用量において観察したところでは、併用により腎障害が減少するとは思われなかった。しかし、同時に少なくとも腎障害を増強することもないと考えられた。

### 140. 抗生剤の腎毒性に関する研究 —Hydration と腎障害について—

田中 容・武田 之・庭山昌俊  
岩永守登・蒲沢知子・和田光一

新潟大学医学部第2内科

私共は長年の間、家兎を用いて各種抗生剤の腎毒性実

験を行ってきたが、その際、家兎の飼料として、「おから」を用い、それ以外に水などは一切与えなかった。ところが、飼料を固形に変え、自由に水を与える条件下で実験を行ったところ、過去の成績とかなり異なったものが得られたので、その成績を報告し、腎毒性実験における Hydration の度合の重要性について述べる。

家兎を 1) 固形飼料と自由に水を与える群と 2) 「おから」しか与えない群に分け、それぞれの群の家兎に netilmicin, gentamicin, dibekacin 100 mg/kg/日 を 10 日間連日筋注し、尿所見、血清クレアチニン、腎組織像などを比較検討した。

1 群では、各抗生剤投与家兎で蛋白尿の出現をみたものの、血清クレアチニンの上昇を認めず、腎組織像における変化はほとんどなく、3つの抗生剤の腎障害に明らかな差違を認めなかった。他方、2群の家兎に同条件で抗生剤を投与したところ、gentamicin と dibekacin を投与した家兎はすべて実験途中で死亡し、強い尿管障害を示した。また、netilmicin を投与された家兎はすべて実験終了まで生き残ったが、軽度の血清クレアチニンの上昇を認め、腎組織像でも 1 群の netilmicin 投与家兎がみられなかった尿管障害像を示した。

すなわち、固形飼料と水で飼育した家兎に netilmicin gentamicin, dibekacin をそれぞれ 100 mg/kg, 10 日間連日筋注した場合には、それらの尿所見、血清クレアチニン、腎組織像などから腎毒性の程度に明らかな差違を認めることができなかったが、「おから」で飼育した場合には、腎障害が増強し、腎毒性の差違が明らかとなった。

このことから、Hydration の程度がアミノ配糖体系抗生物質による腎障害の重要な誘発因子となっていることが推定され、また、動物実験では、些細な実験条件の違いにより、結果が著しく異なることも示唆された。

## 141. Nephrotoxicity of Aminoglycoside Antibiotics

Effect of W. I. T. on GM induced Kidney Damage

金田 州弘・羅 成奎

沼田 正紀・宮崎 重

大阪医科大学泌尿器科

目的：片腎障害家兎に Gentamicin (GM) を 2 週間連続投与すると、健側腎に明らかに尿管障害を生ずることは既に報告した(第 27 回本学会)。今回は、この GM による障害腎に温阻血(W. I. T.)を与えた時の影響を、腎切片の  $^{125}\text{I}$ -Hippuran uptake の面から検討した。

方法：片側腎に障害を与える方法として、家兎の左側

尿管を結紮切断して急性水腎症を作り、GM 20 mg/kg を連続 2 週間投与した。GM 連続 2 週間投与後、*in situ* で右腎動脈の血流を遮断して、30, 60, 90, 120 分の温阻血を与えた。その後、これらの腎について皮質切片を作製し、これを Cross-Taggart 液に 20  $\mu\text{Ci/l}$   $^{125}\text{I}$ -Hippuran を含んだ培養液中で 60 分 incubation した。incubation 後、腎皮質と培養液(1 ml)とを 60 秒間 Gammascintillation counter でそれぞれの radioactivity を測定し、腎皮質切片の Hippuran uptake は切片(s) と培養液(M)の radioactivity の比で表わした。

$$S/M \text{ ratio} = \frac{\text{counts/min/gr. wet cortical slices}}{\text{counts/min/ml incubation medium}}$$

control 群としては、正常家兎に *in situ* で同様の方法で温阻血を与えた後、腎皮質切片の  $^{125}\text{I}$ -Hippuran uptake を測定した。

結果：正常家兎の腎切片の S/M ratio は 15.0~20.0 であった。左側尿管を結紮切断し GM 20 mg/kg を 2 週間連続投与した家兎では、右腎の S/M ratio は平均 11.2 となり、確実に腎障害を来す。この腎に *in situ* で 30, 60, 90, 120 分の温阻血を与えると、90 分までは S/M ratio に変化はないが、120 分で有意に低下した。一方、正常家兎に *in situ* で同様の温阻血を与えた時、90 分までは正常範囲であったが、120 分で有意に低下した。しかし、S/M ratio の温阻血時間による経過は両群ともに、低下の割合は同じ程度であった。片腎障害家兎に GM 2 週間連続投与後休薬すると、血液化学的検査および組織学的所見は改善傾向をみることは、既に報告したが、GM による障害腎に温阻血を与えると、それが 60 分でも血流再開後 1 週間の BUN, Creatinine は全例上昇し、組織学的には糸球体にまで変化が認められた。

結語：1) 片腎障害家兎に GM 20 mg/kg を 2 週間連続投与した時生ずる障害腎に温阻血を与えると、その直後では control 群とほぼ同程度の影響を受ける。しかし、血流再開後の腎機能の回復の点では irreversible な影響を受けたものと考えられる。2) 薬剤による腎障害が考えられる臨床例に、手術および脱水等の腎障害を助長させる因子を与える場合は、より慎重でなければならないと考える。

## 142. 抗生剤の副作用に関する検討

—抗生剤と血液凝固能および経口 Vit. K 剤の  
治療成績について—

重野芳輝・後藤 純・古賀宏延  
渡辺謙一・福田義昭・田中 光  
張 景弘・藤田紀代・山口恵三  
原田孝司・泉川欣一・中富昌夫  
広田昌毅・那須 勝・斎藤 厚  
原 耕平

長崎大学第2内科

本邦においては、腎不全患者におけるペニシリン製剤の投与により、血液凝固能が延長した報告が、第26回本学会において上田・大森らによりなされたが、その他の抗生剤使用と血液凝固能に関してはとくに報告がない。今回、私達はとくに悪性腫瘍や肝疾患を有しない呼吸器感染症を中心として、抗生剤投与の際の血液凝固能との関連について、主にプロトロンビン時間（活性度%）と部分トロンボプラスチン時間（秒）について検討した。当教室における過去3年間の呼吸器感染症の患者を中心に、retrospectiveにPTが測定してあった62症例について、抗生剤の使用量別に4段階（抗生剤非投与群、少量投与群、中等度投与群、長期大量投与群）にわけ、PTおよびPTTを比較したが、多少の差はあれ、ほとんどが正常値を示した。経口抗生剤1~3週間投与例20例の投与前後におけるPT、PTTの推移は、とくに有意な変化はみられず、1例にPTTだけが32秒から41秒へと延長した症例がみられた。なお、本例の肝機能は正常であった。その他の症例でも経口剤投与前後における肝機能は、1例に軽度の一過性のGPTの上昇がみられたが、本例のPT、PTTは正常であった。また、対照として経口抗結核剤（RFP, EB, INH）投与群において検討したが、いずれも正常値を示していた。一方、静注ないしは筋注により抗生剤を投与した群23例について、投与前、投与後1週ごとに5週目までのPT、PTT値の推移をみたが、投与前正常値から、投与1週間後に70%以下の低値を示したものが2例にみられた。そのうちの1例は、軽度の肝機能障害を有していたが、投与前後における肝機能は比較的安定した時期であり、前値が正常値から1週間後にPT 65%と延長し、点滴中止後しだいに改善傾向を示した。いずれの2例とも抗生剤との関係が疑われた。その他、前値は不明ながら、1週間後にPT値80%以下を示したものが3例あり、また正常値の範囲内ながらも明らかな延長傾向を示すものが数例にみられた。しかも、PT、PTTの異常を認めた症

例においてそのほとんどは肝機能は正常であった。一方、週2回人工透析中の慢性腎不全患者3例に対し、透析後CBPC 5gを1回静注し、投与前・投与後1, 3, 10日後にPT, PTTを測定したが、2例において静注後10日目にPT 76, 79%, PTT 90, 98秒と著明に延長した。以上のように、経口抗生剤では軽度の変化はみられるものの、全体的に抗生剤の使用等にはあまり関係なく、静注・筋注群において早期（1~2週）に低下する傾向がみられた。抗生剤の種類との関係は、まだ不十分であるが、一般に多剤併用例、合成ペニシリンないしセファロスポリン系等の広域スペクトル抗生剤使用例において低下するものが多い傾向にあった。なお、今回の検討期間中には、とくに異常値を示した症例がみられず、Vit K剤の使用は検討できなかったが、今後検討する予定である。

## 143. 各種抗生剤の血小板凝集能におよぼす影響

間瀬勘史・米津精文・前原教悟  
上田良弘・右馬文彦・岡本緩子  
大久保 滉

関西医大第1内科

近年、重篤な感染症に対して、大量の抗生剤が投与されるようになったが、それに伴い抗生剤の止血機構に対する影響を検討した報告が散見されるようになった。そこで我々もこの点について抗生剤大量静注が血管透過性に及ぼす影響等を検討してきたが、さらに各種抗生剤の血小板凝集能について追求したので報告する。

（方法）Sienco社の血小板凝集計を用い、凝集惹起物質としてADP 3 $\mu$ M, 10 $\mu$ Mおよびcollagen 1 $\mu$ M, 3 $\mu$ Mのそれぞれ低濃度と高濃度を用い、最大凝集率および5分後凝集率を測定した。

クエン酸加血液を1,000回転10分遠沈して、PRPを作製、さらに沈渣を3,000回転20分遠沈してPPPを作製した。PRPにPPPを加えPRP中の血小板数を約30万に調製して用いた。抗生剤は、現在臨床で大量投与の行われているペニシリン系およびセファロスポリン系を主に用い、それぞれ最終濃度2,000, 1,000, 500 $\mu$ g/mlについて検討した。

なお、抗生剤の溶解およびコントロールには生食水を用いた。

（結果）

CBPC, SBPCについては、最終濃度2,000 $\mu$ g/mlにて低濃度のADP, collagen凝集は、有意な低下を認めた。セファロスポリン系については、CEZに比べてCET

2,000 µg/ml において ADP, collagen 凝集ともに有意な低下を認めた。さらに最近開発された cefotaxime, ceftiozime, cefamandole, 6059 S 2,000 µg/ml についても検討したが, cefamandole, 6059 S では共に有意な低下を認めた。

さらに, 近年ペニシリン系およびセファロスポリン系抗生剤に加えて, アミノグルコシド系の抗生剤を併用することが多くなってきており, そこでゲンタマイシンについても検討したところ 500 µg/ml において, ADP, collagen 凝集能ともに有意な低下を認めた。

また, 50% TZ, 10% NaCl においても凝集抑制を認めたので, PRP にそれぞれの抗生剤を加えて浸透圧を測定したが, とくに有意な関係は見い出せなかった。

(考按)

以上の結果は, 臨床的な血中濃度とは, かなりの隔りがあるが, 腎機能障害時には高濃度となる可能性があり, 今後併用療法との関係も含めて検体を増加して, さらに *in vivo* においても検討する予定である。

なお, その機序については, 不明な点が多く今後形態学のおよび物理化学的な方面から検討する予定である。

#### 144. Pivmecillinam によると思われる末梢神経障害の3例

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

Pivmecillinam (PMPC) によると思われる末梢神経障害を3例経験したので報告する。

症例 1. 35 歳, 主婦, 50 kg。臨床診断, 急性膀胱炎。初診, 昭和 51 年 8 月 26 日。本剤を 100 mg, 26, 27, 30 日それぞれ 1 回ずつ内服。最後の内服から約 10 時間して, 歩行中下腹部全般にわたる腫張感を覚え, 間もな

く筋肉様の疼痛に変わる。その後 1 時間, 疼痛がさらに強くなり, 起立不能となる。四肢末端部の冷却感と両手のシビレ感を認め, 硬直を伴っていたので物が握れない状態であった。全身的には軽度の悪感(体温 37.5℃)を感じる程度で著変はない。初発症状をみて約 4 時間後鎮痛剤の投与を行い 5 時間後, 咳部症状はとれた。しかし両手, 両下肢のシビレは残存した。その後は無処理で 7 日後に全快した。

症例 2. 32 歳, 主婦, 57 kg。臨床診断, 尿道症候群。初診, 昭和 54 年 10 月 15 日。初診時から 12 月 25 日まで, 消炎剤または精神安定剤だけ投与したが, その後就寝前 PMPC 50 mg 1 回投与 (Varidase 2 錠併用) 内服後 3 日頃から口唇にシビレのような感じを覚え, もやもや感を伴う。両手先と両足のシビレを軽度覚えるが, 運動障害は全くなし, とくに増強することなく 2 週間内服した。中止後 1 週間で顔のシビレ感は完全に消失したが, 軽度の異和感だけ残る。中止後 20 日間で症状はほぼ全快した。

症例 3. 22 歳, 会社員(女性), 50 kg。臨床診断, 腎盂腎炎。本剤を 1 日 200 mg を 4~5 日内服したところ, 右下肢と右手指先の軽度のシビレ感を覚えたが, 内服を継続。約 10 日後, 右大腿筋のシビレ感とつれる感じを生じ, 同時に右手指先のシビレと冷感が増し, 右手指先を曲げるのがつらい感じがあった。自主的に投与中止。3 日後手のシビレと運動障害は消失。5 日後下腿の症状もとれ全快した。

以上 3 例において末梢血, 血液生化学で投与後特筆すべき異常をみない。症例(1)と(3)で Fe が低かっただけである。今回の例では, いずれも可逆的であるが, 中止後全治するのに日時を要する点が特異的で, 発生頻度は極めて低いが注意を要する。発症機序は現在不明。