第 28 回日本化学療法学会総会 一般演題 III

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)

145. ヒト線維芽細胞インターフェロンの臨床応用

込田 暉夫・古江 尚
 小林 弘行・箱崎美砂子
 帝京大学医学部内科

ヒト線維芽細胞インターフェロンの投与経路別血中力価の推移を CPE 法を用い検索した。one shot 静注では、インターフェロン投与直後に活性値 321 IU/ml と最高になり、半減期は、15 分から 20 分であった。

点滴静注では、最高値 120 IU/ml で 60 分から 70 分で半減し、両者 6 時間で消失した。

しかし、筋肉内投与では、血中インターフェロンの活性を 24 時間経時的に観察したが、全く検出できなかった。

インターフェロンの血中力価の推移を参考に、悪性腫瘍例 10 例、B 型肝炎 1 例に投与を行なった。

投与方法は点滴静注を原則とし、1 回投与量 300 万単位を週 2 回から 7 回投与、なかには 600 万単位を点滴静注または、one shot 静注した症例も含まれている。

最高総投与量は現在 6600 万単位で、1 回投与量は 300 万単位から 600 万単位が可能である。

対象は 年令 5 歳から 68 歳、男性 6 例、女性 5 例、急性白血病 3 例、単球性白血病 1 例、悪性リンパ腫 3 例、肝がん 1 例、胃がん 1 例、大腸がん 1 例、B 型肝炎 1 例の計 11 例である。

副作用は軽度の一過性の発熱 9 例 (81.8%) に、悪寒 2 例 (18.2%)、神経痛様疼痛 1 例 (9.1%) に見られたが、他重篤な副作用は全く見られなかった。

免疫学的パラメーター、リンパ球数、T 細胞、B 細胞、PHA によるリンパ球幼若化率、IAP の変動を見たが、とくに有意な変化は見られなかった。

効果は、急性白血病 1 例に化学療法にインターフェロン投与を併用したところ、インターフェロン投与が契機で良好な反応が見られた。

悪性リンパ腫の 1 例に治療経過中、帯状包疹を併発、インターフェロン併用により短期間に疼痛の著明な改善が見られた。

しかし、他の症例では、インターフェロン投与によりみるべき反応は現在はない。

146. 乳癌における内分泌療法
—主として薬物的旧内分泌療法について—

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

目的：進行・再発乳癌に対する内分泌療法として、ホルモン産生源を除去する外科的内分泌法とホルモン剤を投与して病巣の縮少をはかる薬物的内分泌療法が行なわれている。今回我々には進行・再発乳癌に対して、Tamoxifen, Hexestrol, Medroxyprogesterone acetate (MAP) を投与し、その臨床効果および Estrogen Receptor との関係について検討した。

対象および方法：最近 4 年間に被った進行・再発乳癌のうち Tamoxifen 投与 32 例、Hexestrol 投与 22 例ならびに MAP の投与 16 例について検討した。乳癌組織の ER の測定は、sucrose density gradient 法ならびに bextrar coated charcoal 法により行い、治療の効果判定は UICC の判定基準に従った。

成績および考察：Tamoxifen 投与 32 例の効果についてみると、PR が 9 例 (28%) で軟部組織および骨転移に有効例が多かった。PR 9 例はすべて閉経後症例であり、平均有効期間は 6.3 カ月である。Tamoxifen の副作用については、たいしたものはなく、投与中止に至った症例はない。前治療との関係では、たとえ内分泌療法あるいは化学療法が無効であっても、その後の Tamoxifen 投与により約 20~30% の効果があった。閉経期と Tamoxifen の効果の間には関連性はなかった。腫瘍中の ER と Tamoxifen の効果では、ER (+) の 7 例中 PR が 4 例であり、ER (-) の 3 例はすべて無効であった。

Hexestrol の投与量は 60~90 mg/日であり、効果についてみると 22 例中 CR が 1 例、PR が 9 例と有効率が高く、病巣別には軟部組織に最も有効率が高く；続いて肺・肋膜である。Hexestrol の有効例の平均有効期間は 6.3 カ月である。閉経後年数と Hexestrol の効果との間には関連性を認めていない。副作用としては、消化器

症状2例、全例の60%に性器出血を認めた。ERとHexestrolの効果については、ER(+)の有効率は2/8(25%)、ER(-)の有効率は3/4(75%)であり、ERの有無とHexestrolの効果との間には関連性がなさそうである。

MAP投与16例のうち、初期の6例は1日600mgの投与を行ったが全例無効であった。その後1200mg/日に増量し10例に投与したところ、10例中5例にPRを認め、軟部および骨に有効例を多く認めた。また平均有効期間は5.4カ月である。ERと効果との関係では、ER(+)の3例中1例にPR、ER(-)の2例は無効であった。

ERの有無と卵巣摘の効果では、ER(+)の有効率は7/8(89%)と高く、ER(-)では1/12(8%)と有効率は低い。従ってERの測定により、かなりの程度、効果の予知は可能である。

一方、Tamoxifenの効果とERの間には、ある程度の関連性を認めた。

しかしHexestrolの場合はERの有無と治療効果との間に関連性がみられず、Estrogen Receptor系以外の作用機序のある可能性があり、現在実験腫瘍を用いて検討中である。

MAPも現在、作用機序については不明であるが、有効例もかなり認められ症例を重ねて検討したい。

147. 制癌剤投与により生じる肝細胞障害に対するCoenzyme Q₁₀の予防効果について

革島康雄・北出文男・岡田勝彦

山田真一・岡島邦雄

大阪医科大学一般・消化器外科

藤本守

同 第二生理学

悪性腫瘍患者に対する制癌剤の投与は、時にその副作用により有効量に達しえないことがある。そのため制癌剤の正常細胞への影響を知り、これを予防することは临床上必要である。われわれは制癌剤投与による肝細胞障害を病態生理学的ならびに組織学的な面から検討してきたが、今回、さらにCoenzyme Q₁₀(以下CoQ₁₀)併用による予防効果を検討した。

150gのWistar系雄Ratを用い、Mitomycin C(以下MMC)/mg/kg(i.v.)4日間、Adriamycin(以下ADR)1.5mg/kg(i.v.)4日間または5-Fluorouracil Dry Syrup(以下5-FUDS)20mg/kg(p.o.)7日間に

それぞれCoQ₁₀3mg/kgまたはplacebo(i.v.)を同期間併用し、投与終了後1mm以下のスライス肝を作製し、灌流液中にて保生した。直視下に二連型K⁺微小電極にて肝細胞を穿刺し、細胞膜電位(以下PD)と細胞内K⁺濃度(以下Ck)を同時に測定することにより、細胞内エネルギー代謝の面から細胞障害の程度を判定した。また肝の組織学的検討も行った。

対照群のPDは -27.1 ± 1.8 mV、Ckは134.8 ± 8.7 mMであった。MMC+CoQ₁₀群のPDは -25.9 ± 2.0 mV、Ckは132.2 ± 13.8 mM、MMC+placebo群のPDは -23.4 ± 2.2 mV、Ckは113.3 ± 11.0 mMであり、ADR+CoQ₁₀群のPDは -24.3 ± 3.2 mV、 -24.3 ± 11.0 mMでは138.6 ± 16.2 mV、ADR+placebo群のPDは -20.1 ± 2.1 mV、Ckは107.3 ± 9.6 mMであり、5-FUDS+CoQ₁₀群のPDは -25.1 ± 2.0 mV、Ckは130.1 ± 10.5 mM、5-FUDS+placebo群のPDは -21.5 ± 2.0 mV、Ckは116.7 ± 11.7 mMであり、各制癌剤ともCoQ₁₀併用によりPDおよびCkの低下が有意(p<0.001)に予防された。組織学的には、制癌剤投与により、細胞の膨化を主とした変性所見が認められたが、CoQ₁₀併用により、この膨化は抑制された。また、制癌剤投与によるSarcoma 180の腫瘍重量、およびAH-130担癌ラット、EHLRICH ascites carcinoma担癌マウスの延命効果にはCoQ₁₀の影響は認められなかった。

148. 担癌マウスの腫瘍と数種の臓器におけるUFT投与後の1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracilの細胞内局在について

藤本二郎・梶正博・大鶴実

高井新一郎・東弘・神前五郎

大阪大学医学部第2外科

UFTは、1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil(FTと略)とuracilとをモル比で1:4の割合で含む抗悪性腫瘍組成物である。私どもは可移植性腹水腫瘍(藤本: JNCI, 1973)を移植したC3Hマウスについて、その腫瘍やいくつかの健常臓器における³H-FTの細胞レベルの取り込みが、UFTとして投与した場合と³H-FT単独で投与した場合とでどのように異なるかをマイクロオートラジオグラフィにより検討した。

2群の担癌マウスの一方には³H-FT(比放射能138 μCi/mg)15.0mg/kgとuracil 33.6mg/kgを同時に、他方には³H-FT 15.0mg/kgだけを、それぞれ腹腔内注射した。このあと6, 12, 18, 24, および30時間後

に屠殺し、ただちに腹水、脳、肝、骨髄、脾、および胸腺を取り出し塗抹標本とした。これらの塗抹標本は n-ヘキサソ処理後乳剤適用を行なったが、このオートラジオグラムでは FT と FT 由来の 5-fluorouracil (FU と略) などの代謝物が混在して検出される。そこで腹水、肝、および骨髄については、さらに FT 由来の FU などの細胞内局在を検討するためクロロホルム処理を行ない、FT を除去してから乳剤適用を行なった。オートラジオグラムは適当な露出のものを現像し、メチルグリーンピロオン染色あるいはギムザ染色を行ない検鏡した。

腫瘍細胞については FT 由来の FU などの細胞内局在は核で、細胞質には銀粒子はほとんど認められなかった。さらに核内の銀粒子の大部分が核小体に偏在している所見が認められた。このような所見は UFT あるいは ³H-FU 単独投与後のいずれも 6 時間目から認められたが、UFT 群のほうが ³H-FU 単独群よりも取り込みが大きかった。すなわち、UFT 群のほうがラベルされている腫瘍細胞の比率が高く、さらに細胞 1 個あたりの銀粒子数が多かった。

担癌マウスに ³H-FU を投与した場合は、銀粒子は最初腫瘍細胞の核小体に一致して見られたあと、銀粒子は漸次細胞質にも蓄積するという現象が認められた。しかしながら、³H-FU 単独投与群、UFT 群ともに細胞質には銀粒子は非常に少なく、また時間の経過とともに細胞質内の銀粒子が増加するという所見は認められなかった。

脳、肝、骨髄、脾、および胸腺についてはいずれも、UFT 群、³H-FU 単独投与群ともに細胞レベルにおける FT あるいは FT 由来の FU などの取り込みを認めなかった。

149. 共同研究による 5-FU 錠投与例の検討

岡田 勝彦, 他
大阪癌化学療法共同研究グループ

5-Fluorouracil (5-FU) は胃癌、大腸癌、乳癌、肝癌等の固形癌とくに腺癌に有効な制癌剤であり、主に経静脈投与法が行なわれてきた。最近ドライシロップ (DS) による経口投与法が可能となり、長期投与による有効例が報告されている。5-FUDS は副作用が比較的少なく、かつ投与法が簡便であり、さらに胃壁の組織内濃度や、血中濃度が高く、長時間有効濃度を持続することから癌細胞に対する直接作用と血管性転移の抑制効果が期待されている。今回 5-FU の錠剤が開発され、大阪癌化学療法共同グループにおいて治験する機会を得たので著効例とともに報告する。

5-FU 錠と 5-FUDS の有効血中濃度の持続時間は 5-FU 錠のほうが長かった。

対象は進行癌 50 例で、うち腫瘍の計測が可能で、かつ本剤が一定期間単独投与された効果判定可能症例は 30 例で、また副作用評価可能症例は 39 例である。

投与法は 5-FU 錠 100 mg を食後 1 日 2~3 回連日投与した。効果判定可能症例 30 例の疾患別内訳は胃癌 16 例、結腸、直腸癌 9 例、乳癌 2 例、食道、肝、十二指腸癌各 1 例で、KARNOFKY の 1-A 以上を有効例とすると胃癌 18.8%、結腸、直腸癌 (44.4%) で全体で 23.3% と胃癌、大腸癌に有効例が多く認められた。総投与量と効果の関係では 18 g 以上の投与例に有効例が多かった。

副作用では消化器症状が最も多く、そのうち食思不振が 38.5%、悪心嘔吐 17.9%、下痢 10.3% で、他覚的所見では白血球および血小板減少が各 2 例 5.1% に認められた。副作用発現の比較では 5-FU 錠が DS に比べてやや多い傾向であった。

次に 5-FU 錠投与により著効を認めた胃癌症例を提示する。症例は 79 歳の女性で 14 年前胃癌 (Stage III) による胃部分切除術を受けた。術後から経過良好であったが S. 53 年 3 月頃から食思不振、心窩部痛、全身倦怠感を訴えたため胃腸透視、胃内視鏡検査を施行した。検査所見では吻合部口側に 2×1 cm の隆起性病変を認めた。胃生検で高分化型腺癌の診断を得たため 5-FU 錠 1 日 300 mg の投与を開始した。投与量が 37.5 g の時点での内視鏡では吻合部口側の癌病巣は消失し、同部位の生検でも陰性化を認めたため 5-FU 錠による著効例を判定した。癌病巣の消失と共に自覚症状の改善、体重の増加を認め 2 年 5 ヶ月現在経過良好にて健在である。

150. UFT の Phase II Study

鑑江隆夫・横山 正・中尾 功
大橋泰彦・古川一介・西 一郎
斎藤達雄
癌研究会附属病院内科

UFT (Uracil と FT-207 の合剤) の Phase II study を実施した症例は 23 例で、その内訳は胃癌 8、肺癌 4、大腸癌 2、乳癌 2、腎癌 2、子宮癌、肝癌、卵巣癌各 1 および原発巣不明腺癌 2 であった。いずれも進行癌で、術後再発例が 10、UFT 投与前に化療を受けたもの 13 (うち 10 例は弗化ピリミチン系制癌剤を使用)、化療 (-) が 10 であった。1 日投与量は 600 mg 3 回分割食後投与を原則とした。

臨床効果判定から除外された 10 例の内訳は、Borna-

nn IV 型胃癌 2, PS 4 が 2, 前治療後の休業日数不足 3, 投与日数不足 2, adjuvant chemotherapy 1 であった。効果判定可能症例は 13 例で, うち 2 例は癌性胸水だけが判定の対象となり有効 1, 無効 1 であった。残りの 11 例は PR 2, NC 7, PD 2 であった。PR の 2 例は化療の前治療 (-) で, 癌性胸水有効例も弗化ピリミジン系制癌剤の前治療 (-) であった。有効の 3 例はいずれも腺癌で, 乳癌術後再発 2 例, 大腸癌術後再発 1 例であった。ただし胃癌に対しての有効例が認められていないので今後この点が課題であろう。有効例における効果発現の時期から考えて投与開始後 2 カ月で効果を認めなければ, 次の化療に移るべきであろう。

副作用の面から, 骨髄毒性は弱く, 肝腎障害は全く認められなかった。消化器系副作用は 5-FU や FT-207 と比べて頻度は大差なく, 程度はやや軽い。21 例中食思不振 8 例 (38.1%) が最も多く, 悪心嘔吐 2 例, 全身倦怠感 2 例, めまい 1 例, 色素沈着 1 例, 白血球減少および血小板減少各 1 例であった。重篤な中枢神経系障害も認めなかった。食思不振に対する対策としては, 減量または一時休業で充分であり, 一過性で継続可能の場合もあり 1 日量 600 mg の長期間投与が可能である。

151. UFT (Uracil-Futraful) の臨床使用経験

中野陽典・塚原康生・木本安彦
清水敬生・南平 繁・熊西康信
早田 敏・太田 潤・大嶋一徳
藤田昌英・田口鉄男
大阪大学癌研外科

藤井らが, Futraful の抗腫瘍性が Uracil の添加により著しく高められることを報告して以来, 臨床での効果が期待されるようになった。我々のヌードマウス移植癌の Uracil-Futraful 4:1 合剤 (UFT) による治療実験では, Futraful 単独 100 mg/kg よりも UFT (Futraful 量 20 mg/kg) のほうがより有効であるという結果が得られた。これらの基礎実験に基づいて, 56 例の各種進行癌患者を UFT で治療した。小山・斎藤らの基準に従う効果判定可能例は, 胃癌 14 例, 乳癌 5 例, 大腸癌 3 例等, 計 29 例であった。これらの臨床効果は, 胃癌で CR・PR 各 1 例, 大腸癌, 甲状腺癌で PR 各 1 例と, 評価症例の奏効率 13.8% であった。

NC 例は 65.5% と多くみられたが, 中でも 1 年以上の長期にわたる NC 期間の進行胃癌例が注目された。

第 1 例は 60 歳女子, 胃癌再発閉塞性黄疸例である。PTC ドレーナージと Mitomycin, 5-FU の動注で寛解

が得られた後, UFT にて維持療法が行われ総量 88.4 g 投与し, 再発確認後 1 年 5 カ月の現在病状悪化のきざしはない。

第 2 例は, 34 歳女子胃癌手術不能例で, 開腹後, 両側卵巣に手拳大の転移があり, これは切除したものの原発胃癌は切除不能であった。腹水も存在し $P_2H_0N_2S_3$ であった。Mitomycin, 5-FU の動注療法で寛解が得られた後, UFT にて維持療法を行った。総量 100 g 以上投与し, 職場に復帰させ得た。手術不能と確診してから 2 年経過の現在元気に勤務している。

以上の 2 症例では, UFT がよく腫瘍の増殖を阻止していると考えられる。

UFT の使用例の副作用の判定可能例は 44 例で, 副作用のなかったもの 21 例, あったもの 23 例であった。

副作用の内訳は下痢 8 例, 嘔気 6 例, 食欲不振, 心窩部痛各 3 例, 口内炎 1 例とやはり消化器症状が主で, 他に色素沈着 6 例, 全身倦怠感, 浮腫, 眩暈等がみられた。

骨髄障害, 肝機能障害は認められなかった。

以上, UFT は Futraful 経口剤, 坐剤とその効果において大差なく, また副作用においても変わるところがなかった。ただ今回の治験では, 先行治療としてフ化ピリミジンが使用されている例が多く今後は先行治療の少ない症例で UFT の効果の検討がなされるべきと考えられる。

152. 水溶性ニトロソウレア系制癌剤, MCNU (NSC-D-270516) の作用機作

金丸龍之介・佐藤春彦・朝村光雄
横山正和・涌井 昭

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門

【目的】 水溶性ニトロソウレア系制癌剤, 1-(2-Chloroethyl)-3-methyl α -D-glucopyranos-6-yl)-1-nitrosourea (MCNU) は, マウス白血病 L 1210, P 388, Sarcoma 180, Lewis 肺癌等に高い抗腫瘍性を有する。この制癌剤の作用機作を, 培養細胞を用いて, 検討した。

【方法】 20% 仔牛血清添加 EAGLE MEM 培地にて培養した HeLaS₃ 細胞を用いた。DNA, RNA, 蛋白合成は, ^3H -TdR, ^3H -UR, ^3H -Leucine の取り込みから, また DNA 単鎖切断は, アルカリ性蔗糖密度勾配遠心法によった。不定期 DNA 合成は, オートラジオグラム法によってみた。アルキル化能およびカルバモイル化能は, 各々 ^{14}C -[Ethylene]-MCNU, および ^{14}C -[Glucose]-

MCNU の酸不溶性画分へのとり込みでみた。リボソーム RNA のプロセッシングは、 ^3H -UR でラベルした RNA の 10~30% 蔗糖密度勾配遠心のパターンからみた。また細胞の再増殖能は、コロニー形成能から判定した。

〔結果および考按〕 ^{14}C -[E]-MCNU の酸不溶性画分への取り込みは、添加直後から、24 時間まで経時的に、増加したが、 ^{14}C -[G]-MCNU は、殆んど、取り込みが認められず、この薬剤は、カルバモイル化能に比して、アルキル化能が極めて強いことがわかった。MCNU の DNA 合成阻害を経時的にみると、他のアルキル化剤と異なり、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ という高濃度でも、4 時間までは、殆んど阻害は認められず、5 時間後に、約 20% の合成阻害が認められた。しかし、RNA、蛋白合成阻害はみられなかった。細胞を、200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、24 時間処理すると、DNA 合成は、対照の 6.8% にまで抑制されるが、RNA、蛋白合成には、大きな阻害は認めない。細胞を、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で 60 分処理すると、24 時間後に DNA の単鎖切断が認められた。さらにオートラジオグラムによる解析により、著しい不定期 DNA 合成が認められた。しかし 48 時間後に至るも、DNA 単鎖の再結合は認められず、MCNU は、アルキル化により、DNA 単鎖切断を行い、不定期 DNA 合成をひきおこすが、その修復最終過程の Ligation に、影響を与え、切断 DNA の再結合を阻害すると考えられた。MCNU 処理後 24 時間目に、 ^3H -UR で 2 時間ラベルした細胞の RNA を hot-SDS-phenol 法で抽出し、5~30% の蔗糖密度勾配遠心法で分析すると、無処置細胞の RNA は、放射活性のピークが、OD パターンの 28 S, 18 S とよく一致し、リボソーム RNA がプロセスされていることを示したが、 ^3H -UR の取り込み阻害が、殆んどみられない、200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MCNU で、処理した場合にも、放射活性は、45 S, 32 S 部分に蓄積され、18 S 部分には低いピークがみられるだけで、28 S 部分には、ピークはみられず、リボソーム RNA、とくに 28 S RNA のプロセッシングが、著しく阻害されていることを示した。細胞のコロニー形成能は、30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で 50%、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で 90% 阻害された。

153. Cytosine deaminase (CDase) との併用による 5-Fluorocytosine (5-FC) の抗腫瘍効果について

西山 直志・河村 悌夫
河本 圭司・松村 浩
関西医科大学脳神経外科

伊藤 富由・大山 昭夫
同 微生物学教室

桂 樹 徹・坂井 拓夫
大阪府立大学農学部

抗真菌作用を有する 5-FC は 5-FU の誘導体であるが、5-FU への転移酵素 CDase を持たない人体内では抗腫瘍効果はなく大部分が代謝転換されずに排泄される。従って、投与した 5-FU が腫瘍内にも取込まれるならば、局所に酵素を留置することにより腫瘍内で 5-FU に転換され、全身的に副作用を与えることなく直接抗腫瘍効果が期待できる。このような作用機作を持つ新しい化学療法を開発するため、前回我々は 5-FC と酵素を用い培養細胞における殺細胞効果を検討し、5-FU とほぼ同様の効果が認められることを報告した。今回はさらに HeLa 細胞を用いて S 期同調を行ない、cell cycle の各時期にそれぞれ薬剤を接触させ経時的に細胞増殖率を算出すると共に、細胞周期動態を比較検討した。また、人脳腫瘍培養細胞についても殺細胞効果を検討した。さらに実験脳腫瘍における 5-FC の腫瘍内濃度ならびに 5-FU 濃度についても調べた。

方法および結果：酵素は *E. coli* K₁₂ 株菌体から抽出、精製して用いた。酵素活性をみるため 5-FC に酵素を添加して吸光度を測定したところ、脱アミノ化され 5-FU に変換されることが確かめられた。HeLa 細胞において 5-FC 或いは酵素単独投与では効果を認めなかったが、両者併用で 24 時間接触させると、5-FC 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で細胞数の著明な抑制がみられた。Flow cytometry による histogram 上でも 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で cell cycle は完全に停止した所見を得た。次に cell cycle の各時期に及ぼす影響をみるため、HeLa 細胞を用いて 1×10^{-8} M 濃度の thymidine を 2 回繰返し接触させ S 期同調を行なった。まず各 cell cycle time 決定のため、thymidine 除去直後から経時的に sampling を行ない DNA histogram を求め検討した。その結果、S 期約 5 時間、G₂M 期 5 時間、G₁ 期 12 時間であった。これら各時期に 5-FC 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と酵素を 5 時間作用させた後細胞増殖をみると、G₁、G₂M 期に接触させたものでは徐々に

増加がみられたが、S期のものでは増加はみられなかった。一方、これらの DNA histogram の変化をみると、S期に接触させたものでは 96 時間後でも G₁-S 移行期に集積されていた。さて人脳腫瘍 8 例の培養細胞を用い薬剤を 24 時間接触させ、96 時間後殺細胞率を検討すると、5-FU 100 μ g/ml の濃度において悪性腫瘍平均 71%、良性腫瘍 66% であった。in vivo においては EA-285 株化脳腫瘍細胞を rat 脳内に移植し、実験脳腫瘍を作製した。5-FU 250 mg/kg を腹腔内投与し、bioassay により 2 時間後の 5-FU 腫瘍内濃度を測定するとほぼ 160 μ g/ml であった。また、酵素局所投与併用例では、転換された 5-FU は 80 μ g/ml に達した。

考案：組織培養下の HeLa 細胞ならびに人脳腫瘍細胞において顕著な殺細胞効果が得られ、flow cytometry を用いた細胞周期動態の面からも主として合成期に作用し、5-FU と同様であることが示された。in vivo においては、5-FU は充分実験脳腫瘍内に取込まれ、酵素局所投与により 5-FU に転換されることが確認された。今後、腫瘍内濃度の経時的測定を行ない、投与方法等の検討を重ねると共に、延命効果についても実験を行っていく予定である。

154. 末期胃癌患者における肝薬物代謝酵素活性と 1-Hexylcarbamoyl-5-Fluorouracil(HCFU) の臨床効果

樋口 富彦・安藤 精章
滋賀県立成人病センター内科

中村 徹・内野 治人
京都大第 1 内科

〔目的〕末期胃癌患者における合理的な癌化学療法施行を目的として、末期胃癌患者（再発、試験開腹症例を除く）において、アンチピリン代謝を指標として肝薬物代謝酵素活性を測定すると共に、主に肝薬物や代謝酵素によって 5FU へ代謝される 1(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT 207) と随時、随所で 5FU を放出しうる 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) の臨床効果を比較検討した。〔方法〕手術可能胃癌患者 15 例と末期胃癌患者 7 例にアンチピリンを投与し、血中半減期 (+1/2) 等を求め肝薬物代謝酵素活性とした。また末期胃癌 11 例には FT 207、同じく 11 例には HCFU の 600 mg 3 回分割投与をそれぞれ行ない、10 例には化学療法を施行せずそれぞれ診断時からの生存率を算定した。

〔結果〕手術可能胃癌症例と末期胃癌症例の t1/2 と metabolic clearance rate (MCR) の平均値 $\pm$ SD はそ

れぞれ 10.8 $\pm$ 3.5 hr, 17.2 $\pm$ 3.9 hr, 47.8 $\pm$ 21.4 ml/hr/kg, 20.8 $\pm$ 4.0 ml/hr/kg と求められ末期胃癌のそれは手術可能症例に比して有意の高値 (p<0.01), 有意の低値を示した (p<0.01)。なお apparent volume of distribution (aVd) は両群の間に有意の差を認めなかった。また血清アルブミン値と t 1/2 の間には有意の負の相関 (n=22, r=-0.490, p<0.05) が認められ、低栄養状態を肝薬物代謝酵素活性低下との密接な関係が示唆された。以上の成績から末期胃癌患者においては肝薬物代謝酵素活性が低下していることが示唆された。そこで化学療法非施行群、FT 207 投与群、HCFU 投与群の生存率を比較検討するにあたって、3 群の間の背景因子を検討した。年齢、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、アルブミン値のうち、年齢、アルカリフォスファターゼ値についてはその平均値で 3 群の間で有意差をえられなかった。また性についても、各群において男女比は類似の値を示した。GOT については HCFU 使用例のそれは他の 2 群に比して有意の高値 (P<0.05, P<0.05), GPT についても HCFU 使用例のそれは FT 207 使用例に比して有意の高値を示した (P<0.05)。そこで 3 群についてそれぞれの生存曲線を比較すると、化学療法非施行群と FT 207 投与群とのそれはほとんど分離せず経過した。一方、非施行群や FT 207 使用群と HCFU 使用群とを比較すると 100 日前後までは両群は分離し、それまでは HCFU 投与群の生存率が高いことが示された。HCFU 使用群の生存率は非施行群とは 100 日まで FT 207 使用群とは 80 日まで有意の高値を示した (P<0.05, p<0.05)。なお FT 207 の平均投与量は 44.4 g HCFU のそれは 32.4 g であった。HCFU 投与症例、中 2 例に軽度の熱感と尿意頻度を認めただけで重大な副作用はなかった。〔結語〕末期胃癌患者における HCFU 投与群と対照群との生存率の比較において HCFU は延命に寄与することが明らかになった。さらにこれら症例において肝薬物代謝酵素活性の低下が認められたことから随時随所で 5FU を放出しうる HCFU は末期胃癌患者に対して、より合理的な抗腫瘍剤である。

155. 消化器癌患者の免疫賦活剤投与による免疫動態の検討

南 智仁・藤本 茂・赤尾建夫
伊藤文二・橋川征夫・高橋 誠
石神博昭・宮崎 勝
千葉大学医学部第1外科

担癌宿主は多くの場合、免疫能が低下しており、さらに侵襲を伴う外科療法と、これに対する補助として用いられる化学療法・放射線治療なども免疫反応に抑制的に作用する。このため、我々は消化器癌手術前後に、免疫化学療法を行っているが、今回は、胃癌患者 50 例、大腸癌患者 25 例に adjuvant としての免疫化学療法を施行した。対照は化学療法だけの 25 例の胃・大腸癌患者である。化学療法は術当日 MMC 0.6 mg/kg, 術後 2 週から FT もしくは FU 投与とした。Immunomodulator としては、Levamisole をいわゆる「3 投 11 休」の術前術後投与（胃癌 20 例）、Lentinan, SPG は術後 1～2 週から投与開始し、Lentinan は 1 mg 連日、もしくは 5 mg 週 2 回投与（胃癌 15 例、大腸癌 10 例）で、投与期間は 1～4 週とした。免疫学的指標として、リンパ球数、T 細胞数、B 細胞数、IgG・FcR⁺T 細胞数、PHA-LP 反応、PHA 皮内反応、PPD 皮内反応、血清 IAP (Immunosuppressive acidic protein)、IgG、IgA、IgM を手術前後にわたり検索した。Levamisole 投与群は治癒切除症例 (15 例) において手術 1 週後のリンパ球数、T 細胞数、PHA-LP 反応の低下を抑制した。非切除症例 (S 例) は対照群と有意差を認めなかった。Lentinan・SPG 投与群は治癒切除症例 (Lentinan: 20 例, SPG: 16 例)・非切除症例 (Lentinan: 10 例, SPG: 9 例) とともに術後 3～5 週にリンパ球数、T 細胞数、PHA-LP 反応の有意上昇を認めた。PHA 皮内反応、PPD 皮内反応は各群間に有意差を認めず、治癒切除症例において術後 1 週に低下し、術後 3～5 週で術前値に戻った。IgG・FcR⁺T 細胞数の術前値は胃・大腸癌とも stage IV 以上で有意上昇し、非切除症例の T cell 比は 9% 以上を示すものが 85% をしめた。その術前後の消長では、治癒切除・非切除とも手術や薬剤による影響を見出せず変動を認めなかった。IAP の術前値では胃・大腸癌とも stage IV 以上で有意高値を示し、IgG・FcR⁺T cell と正の相関、PHA-LP 反応と負の相関を認めた。その術前後の消長では、治癒切除例で術後 1 週に有意上昇し、術後 3～5 週で術前値に戻り、また非切除例では術前後にわたり高値を示し、薬剤による影響は認められなかった。B 細胞数、IgG、IgA、IgM では、手術や薬剤によ

る影響を認め得ず、正振範囲内の変動であった。副作用は Levamisole で 3 例（発疹・味覚異常）、Lentinan で 3 例（アナフィラキシー様発作・発疹）、SPG では 0 であった。

156. MH134 担癌 C3H マウスに対する各種免疫賦活剤の至適投与量

岡 哲秀・三輪恕昭・小野 稔
北川堯之・守安文明・三村 久
折田重三
岡山大学第1外科

目的；担癌生体に対する免疫賦活剤を用いる非特異的免疫療法では、免疫賦活剤の投与量が成績に影響を与えるものと思われる。

また抗癌剤と併用する場合、これらの薬剤の相互の投与タイミングにも問題のあるところと思われる。

我々は Ge/132, SPG, NK 421, LMS の各薬剤を用い、MH 134 担癌 C₃H mouse に対する抗癌効果、dose response について若干の検討を加えた。また、この中で SPG をとりあげ、最も effective と思われた薬剤濃度を用いて、MMC との併用治療を試みた。

方法；第 1 に薬剤量に関しては、MH 134 腫瘍を i. p. 移植した後、Ge/132 を 10, 50, 100 μg/kg, SPG を 2, 10, 50 mg/kg, NK 421 を 1, 10, 25 mg/kg, LMS を 0.1, 1, 10 mg/kg の各濃度を 1 回量として死亡まで連日、i. p. 投与した。また SPG ではさらに、0.4, 10, 250 mg/kg/day を各々 1 回量として連続 10 回 i. p. 投与した。

第 2 に、抗癌剤との併用による投与タイミングに関しては、MH 134 tumor 5×10⁵ cells/mouse を 1 群 10 匹の mouse 背部に s. c. 投与し、MMC 1 mg/kg を 3 日後に投与した。SPG は 1 回量 10 mg/kg/day とし、群により投与開始時期をずらして連続 5 回、tumor より離して s. c. 投与した。

結果；MH 134 tumor を i. p. 投与した mouse に対する NK 421, LMS の延命効果は、期待したほど多くなく、SPG, Ge 132 では、若干の延命効果が認められた。また薬用量についてみると、NK 421 では、大量投与に期待できる傾向があらわれ、SPG, Ge 132, LMS では少量使用群では延命効果弱く、大量では、むしろ効果の減弱をみ、本実験における中間濃度使用群に、より effective な結果の出る傾向をみた。SPG で行なった追加実験でも、中間濃度によりよい成績が見られた。

MMC を併用した免疫化学療法での成績をみると、平均生存日数でみて、MMC 単独投与群と、SPG 単独投与

群では、両者にはほとんど差はなかったが、control に比し、若干の延命をみた。また tumor 移植翌日から SPG を投与開始したものは、SPG 単独投与群に劣る傾向があり、MMC に併用して5日目から治療開始したものに、最も良好な結果をみた。これは、control に対して平均生存日数で約 14 日間の差であった。

これら一連の実験は、preliminary なものであるが、免疫賦活剤を用いての担癌生体の治療においては、その投与量の選択、抗癌剤との併用にあつては相互の投与タイミングが、やはり重大であることを示唆しているように思われた。

157. 担癌マウスにおける ADCC, NK 活性に及ぼす Cepharanthin の影響

小野 稔

岡山大学医学部第一外科

(目的) すでに我々は、EHRlich 担癌マウスにおける Cepharanthin の抗腫瘍効果を報告した。そこで今回は、Cepharanthin の作用をより明確にする目的で、担癌マウスの脾細胞を用いて Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), Natural Killing (NK 活性) に及ぼす影響を検討した。

(方法) C3H-MH 134 腹水肝癌を同系マウス背部皮下に 10^6 個移植し、次の3群、①腫瘍移植翌日から Cepharanthin 5mg/kg 連日 10 日間経口投与、②腫瘍移植 10 日目から同様に投与、③生理食塩水経口投与対照群に分け、各群の脾細胞の ADCC 活性、NK 活性を ^{51}Cr release assay を用いて測定した。標的細胞は ADCC assay では、ウサギ抗ヘマトリ赤血球 (CRBC) 抗体で感作した CRBC を用い、NK assay にはマウス胎児肺線維芽細胞を用いた。E/T=5:1 (ADCC), E/T=100:1(NK) とし、37°C, 5% CO_2 -incubator で、それぞれ 12 時間、18 時間培養したのち、遊離された ^{51}Cr の放射活性を測定し、下記のように計算した。

$$\% \text{ Lysis} = \frac{\text{cpm Experimental} - \text{cpm Spontaneous}}{\text{cpm Total} - \text{cpm Spontaneous}}$$

× 100

(成績) 担癌 4 日目頃から脾に ADCC 活性の上昇が認められた。この ADCC 活性は担癌、非担癌のいずれにおいてもプラスチックシャーレ付着処理により上昇し、ナイロンカラム通過細胞に活性上昇を見た。抗 Thy-1.2 抗体処理を行なうと、非担癌群の場合は活性にはほとんど変化が見られないのに対し担癌の場合は明らかに活性の低下がみられた。この ADCC 活性は Cepharanthin 投与により担癌 5 日目から対照群に比して 20% の活性増強を示し、この傾向は Cepharanthin の投与時

期に差はみられなかった。プラスチックシャーレ付着細胞を排した non-adherent 細胞分画では担癌対照群に比して Cepharanthin 投与群のほうにより強い活性上昇を認めた。この Cepharanthin による活性の増強は effector 細胞の抗 Thy-1.2 抗体処理により著しく減じ、非担癌群と同じレベルとなる。

次に担癌の NK 活性は非担癌群に比べて低下を認めた。Cepharanthin 投与で担癌群の低下した NK 活性を上昇させる傾向を示した。抗 Thy 1.2 抗体処理により、NK 活性は非担癌群で活性の低下を示し、担癌群は逆に上昇を認めた。Cepharanthin 投与では非担癌群と同じレベルまで活性の低下を示した。

(考案) 抗 Thy-1,2 抗体処理により担癌群の ADCC 活性が半減することから担癌脾細胞における ADCC 活性の上昇は Thy-1 抗原を有する細胞に起因すると考えられる。NK 活性に及ぼす抗 Thy-1.2 抗体の影響で非担癌群で活性の低下、担癌で活性の上昇を認めた。その原因はまだはっきりしないが、ひとつに担癌において Thy-1 抗原を有する NK サプレッサーの存在が推定される。そして、Cepharanthin 投与により、抗 Thy-1.2 抗体で処理したリンパ球の ADCC 活性、NK 活性はいずれも強く減弱した。このことから Cepharanthin が、Thy-1 抗原保有細胞の Killer 活性を賦活する働きがあると考えられた。

158. BBN 膀胱発癌に対する Lentinan の効果

大田原佳久・鈴木和雄・田島 惇

藤田公生・阿曾佳郎

浜松医科大学泌尿器科

Lentinan は抗腫瘍性多糖体で、非特異的免疫増強物質として、各種実験的腫瘍について制癌作用のあることが証明されつつある。今回 BBN [N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosoamine] によるマウス膀胱発癌過程が Lentinan 投与により、どんな影響をうけるか、とくに組織学的に検討した。

実験は ICR 系、マウス、雄 (5 週令) を用い、第 I 群は対照群として水道水を自由飲水で飼育した。第 II 群は BBN 0.025% 水溶液を 10 週間自由飲水後、水道水で飼育。第 III 群は II 群同様条件で飼育すると同時に Lentinan 1 mg/kg を週 2 回の頻度で実験開始から 30 週間頸部皮下注射を行なった。

各群いずれも 30 週目で屠殺し、10% ホルマリン固定後、膀胱は sagittal に半切し、肉眼的観察、および H-E 染色標本による組織学的検討を行なった。

肉眼的および組織学的な腫瘍性病変の発生をみた。

肉眼的にはⅡ群における腫瘍性病変の発生率が明らかに高く、またⅢ群に比較して1匹の膀胱における発生数も多く、大きさも粟粒大から5mmくらいまでと大きいものが目立った。組織学的にもⅢ群に比較してⅡ群で多発の傾向がみられた。一般に病変が多発し、しかも各々が異なった組織像を呈する傾向がみられたため膀胱半分の連続切片観察による検討を行なった。その結果もやはりⅡ群での腫瘍性病変の発生が高かった。またⅡ群においては癌と診断したものの数が多かったことと、それらの組織への浸潤度、細胞異型性も強く、悪性傾向が強かった。一方、Ⅲ群では腫瘍性病変の発生が低いのと同時に、組織へのリンパ球をはじめとする細胞浸潤が強く、リンパ球集積像を数多く観察した。

BBN 膀胱腫瘍の発生率が Lentinan 投与群で低いことは、Lentinan が腫瘍発生の抑制に関与している可能性を示唆していると思われる。また Lentinan 投与群で悪性腫瘍の発生率が低いことは、Lentinan が悪性化を予防する可能性も考えられる。さらに連続切片においてリンパ球集積像が Lentinan に多いということは、Lentinan が細胞性免疫を亢進させることを示唆するものと考えられる。

159. レンチナンのマウス同系腫瘍に対する抗腫瘍効果および化学療法との併用効果について

守山 稔・三輪恕昭・小野二三雄
大橋勝英・三村 久・折田 薫三
岡山大学第1外科

レンチナンは細胞性免疫賦活剤の1つであり、その抗腫瘍効果は基礎的に、また臨床的に種々検討されつつあるが、まだ解明されるべき多くの課題を有している。

我々は C₃H マウスの皮下に MH 134 腫瘍を移植し、レンチナン単独効果、および化学療法との併用効果を比較検討した。

まず MH 134 腫瘍 1×10⁶ 個マウス背部皮下に移植しレンチナン単独で連続 10 回腹腔内投与をした場合の投与量別、投与時期別の効果を検討した。その結果、腫瘍移植翌日から①0.5mg、②1mg、③2mg、④5mg(各/kg)を各々連続投与すると②③群に最も良好な腫瘍増殖抑制傾向が見られた。次に投与量を 1mg/kg とし、時期別に①移植前、②移植翌日から、③移植 8 日目から投与を開始すると、③群に最も増殖が抑制された(抑制率 33%)。

次に化学療法として、とくに MFC 療法を取り上げ、

レンチナンとの併用効果を検討した。MFC 各薬剤は、成人 1 回投与の 2.5 倍量をその投与量とし、すべて腹腔内投与とした。その結果、腫瘍移植第 2 週目に同時併用した群において、MFC 先行投与群および各薬剤単独投与群より良好な生存日数の延長を認めた。しかし、併用した 2 群間に有意の差は認められなかった。

160. マウス同系腫瘍に対するレンチナンと化学療法剤の併用効果

椎尾 剛・吉浜 隆・原 清松
土屋芳晴・弓狩康三
味の素 K K, 生物科学研究所

目的；レンチナンの抗腫瘍作用については、まず、同種移植腫瘍に対する検討を行い、次いで発癌予防効果を明らかにし、最近ではマウス自家腫瘍に対しても化学療法剤との併用を適切に行うことにより有意に延命させ得ることを報告している。これらの知見をさらに深めるため均一系である同系腫瘍について検討を行なった。

方法；抗腫瘍作用：MM 102~C₃H/He マウス系、B₁₆ melanoma~BDF マウス系、および、Lewis lung carcinoma~C₃H/BL/6 マウス系を用いた。腫瘍は全て皮下移植した。効果判定は延命効果および毎週の腫瘍サイズ測定によった。遅延型皮膚反応：ASHERSON らの方法に準じた。

成績および考察：MM 102 腫瘍細胞 3×10⁶ 個をマウス腰部に皮下移植後、7 日目に cyclophosphamide (CY) 100 mg/kg、1 回、腹腔内投与した場合、腫瘍サイズの増加は著明に抑制された。しかしながら延命効果は見られなかった。CY 投与後、2 週目からレンチナン 0.5 mg/kg/日、20 日間、腹腔内投与した併用群では延命効果も有意に認められた。レンチナンを併用した試験群では遅延型皮膚反応が高く維持されていた。FT 207 とレンチナンの併用では腫瘍増殖抑制、延命効果、共に併用効果が認められた。

B₁₆ melanoma 実験系についてもレンチナンを CY と同時期に併用するよりは CY 投与後、2 週目からレンチナンを併用した試験群が最も延命した。

これらの結果は先に報告したマウス自家腫瘍における結果とも、よく一致している。

一方、Lewis lung carcinoma 実験系においてはレンチナン単独投与によって有意な抗腫瘍効果が得られた。この実験系では CY とレンチナンの併用至適時期は広く、同時期併用群、CY 投与後 2 週目からレンチナンを併用した試験群、共に延命効果が認められた。

(座長総括)

岡山大学第一外科 三輪 恕昭

演題 158 から 160 は、レンチナンを用いる免疫療法についての演題であった。免疫療法の効果の有無についてはありとするもの、無いとするもの相対化するが、その要因は後の 2 題にみるとおり、化学療法との併用のタイミングも大きいと思われる。

演題 158 では発癌剤にレンチナンを併用すると発癌率が抑制されるとのことであり、レンチナンは腫瘍発生前から投与開始したほうが良いとのことであった。演題 159 では Slow growing tumor である MH-134 腫瘍に対する多剤化学療法 MFC とレンチナンとの併用効果を見たもので、両剤の同時併用が有効との結果であった。演題 160 では前演題に類似した化学療法（とくに Cyclophosphamide, CY）とレンチナンの併用タイミングを見た結果で、レンチナンを CY 投与 2 週、3 週後から投与すると良好な結果が得られるとした。愛知がんセンター太田先生からその機序は何かとの質問があった。演者は両薬剤の相互関係によるものですべての制癌剤で同様な結果が必ず得られるとは限らないとした。徳島大塚良教授から、免疫療法を行なう人全体への希望として、お互いに成績が比較し易いような実験法の統一への努力、なるべく多くの immune parameter の活用、実験を primary tumor だけに限定せず幅広く行なうべきではないかとの提案があった。

161. 進行頸癌患者に対する癌免疫化学療法の意義

長谷川和男・大津文子・宮崎義彦

北浦 豊・武内久仁生

兵庫県立病院がんセンター婦人科

再発癌を含めた進行癌は局所的なものでなく、転移や浸潤の存在する全身的な疾患と考えられる場合が多く、これらに対する局所的手段での治療は困難を極める。

最近、これら進行癌に対し癌免疫学的アプローチが一方方向性として行なわれつつあり、癌患者の宿主免疫能に注目して治療法の改善がなされている。そこで我々も、いわゆる腫瘍免疫の立場から、進行子宮頸癌患者に対し癌免疫化学療法を行ない、末梢血リンパ球数、T細胞数および PPD, PHA skin test 等の免疫パラメーターをもって治療患者の免疫能推移を検索し、その意義について検討した。

まず、正常婦人と進行頸癌患者の免疫能の検索を、上述のパラメーターで行なったところ、子宮頸部においては病期の進行とともに、とくにⅡ期以上の進行頸癌患者

において、正常婦人と比べて末梢血リンパ球数、T細胞数、PPD skin test の陽性化率の低下および PHA skin test の反応の減弱が有意に認められ、細胞性免疫能の低下していることが推察された。そこで次に我々はこれらの成績をもとに進行頸癌患者に手術療法、放射線療法および制癌剤の内腸骨動脈内注入法（いわゆる動注法）を行ない、同時に OK-432 を用いた癌免疫療法を併用して、これらパラメーターで経過的に免疫能推移を追跡検討し、治療効果と比較した。

動注療法群では治療後の T細胞数の回復傾向は手術療法、放射線療法群よりやや遅延することが認められ、制癌剤の免疫能に及ぼす影響が強いことがうかがわれた。また、その後の追跡検討では治療法の如何に拘わらず、T細胞数が著明に減少し、治療前の 50% 以下となってしまふものは再発、死亡症例であり、治療効果良好症例では治療前の 50% 以上を回復維持していることが認められた。この傾向は PPD, PHA skin test でも同様の結果が得られ、これら反応でも免疫能推移をある程度把握することが可能で治療管理上、有効なパラメーターとなりうることを示唆された。

さらに動注療法群について癌免疫療法併用群と非併用群の現在までの生存率を比較したところ、治療 6 カ月、1 年、2 年後の時点で併用群の比率が高率で延命効果のあることが認められた。また、再発、再燃症例に対しても免疫療法を併用した治療を行なったところ、細胞性免疫能の変動推移が比較的安定しているものは臨床的経過も良好で、不安定な推移を呈するものは経過不良であった。

以上のことから、再発を含めた進行頸癌患者では細胞性免疫能が低下しているが、免疫療法を併用した治療を行ない、その賦活効果が認められたと考えられる症例は比較的予後良好であるが、免疫能が回復維持しない症例は予後不良であることが推察され、この意味から、免疫能推移を把握して治療の方向づけを行ない、適宜癌免疫療法を併用することは有意義であると考えられた。

162. 尿路生殖器癌患者に対する PSK と CQ による免疫化学療法の検討

川井 博・根本 総

中神 義三・陳 洋水

日本医科大学泌尿器科

我々は、尿路生殖器癌患者の remission cases と思われ症例に寛解維持療法として、PSK と CQ を投与しているが、これらの投与前と投与後の経過について免疫パラメーターとして IgGfCr⁺ T cell や mitogen の Con

A/PHA による反応性比率, 遅延型皮膚反応 PPD や PHA skin test, 末梢血のリンパ球数, 白血球数および CEA 等の測定を行ない, その変動について検討した。

検討対象は, 尿路生殖器癌患者 34 例で, 男性 27 例, 女性 7 例。T 分類で $T_1 \sim T_2$ 15 例, T_3 19 例, T_4 の症例は含まれなかった。

control として CR だけを投与した症例と PSK と CQ を併用し投与した群を比較検討した。

これらの結果, PPD と PHA について, PSK と CQ の併用群は反応性回復を示し, control は反対に低下する傾向がみられた。

リンパ球数と白血球数では一定の値を保持し, control 群は, 徐々に低下する傾向がみられた。

mitogen による Con A/PHA の反応性比率や, IgG FcR⁺ T cell では正常範囲に上下し, control 群では上昇する傾向を示した。

血中 CEA (Sandwich 法) では多くの症例で 2.5 以下であり, 正常範囲に変動しており, 2 例だけは上昇の傾向を示した。control はやや上昇傾向を示すが, 一般に 2.5 以下が大部分であり特別異常を示すパターンは示さなかった。

これらを総合的にみると抗癌剤 CQ は, 免疫抑制作用や白血球減少, 胃腸障害等が非常に少ない薬剤といわれているが, CQ だけを長期投与した場合やはり副作用として徐々に発現することがみられ, 反面 PSK と CQ を併用した場合は宿主の免疫能を正常範囲に反応性回復し CQ の副作用を防止する傾向がみられたと思われる結果が得られた。

PSK は T cell に作用し担癌宿主の非特異的免疫能を正常範囲にたかめる作用があり, 癌の再発を防止するためにも長期投与が可能で, 化学療法剤と併用投与することは癌の集学的治療の寛解維持療法の 1 つとしてよい方法ではないかと考えた。

なお, PSK と CQ の併用による効果については長期に follow し結論されることで今回は議論できないので, 今後症例を加え検討してゆきたいと考えている。

163. 腫瘍抗体結合 neocarcinostatin (NCS) による immunochemotherapy の試み 第 2 報 結合物の抗体活性

阿部 申次・浅野 健夫

岡山市市民病院内科

佐藤融司・坪田輝彦・木村郁郎

岡山大学医学部第 2 内科

我々は第 26 回日本化学療法学会総会において, 腫瘍

抗体 NCS 結合物 (NCS-immune IgG) を WSCD 存在下に作成し得ることを報告した。この場合, 結合反応後も NCS の薬理活性は結合前に比し低下せず, さらにこの結合物の抗体活性も, 蛍光抗体法を用いて比較した場合, 結合前の immune IgG (ヒト白血病由来株細胞 NALL-1 免疫家兔血清から精製した IgG) に比して低下していなかった。

今回は, ヒト補体存在下での NCS-immune IgG の細胞障害について $^3\text{H-TdR}$ up take inhibition test および ^{51}Cr release test を用いて検索した。NCS-immune IgG は immune IgG に比して著明に補体依存性細胞障害作用が低下していた。次に, 抗補体蛍光抗体法を用いて NCS-immune IgG および immune IgG の補体結合性を比較したところ蛍光陽性細胞は immune IgG を用いた場合に, 有意に多く認められた。これらの結果, 化学的結合反応により immune IgG の補体結合部位が障害されることが強く示唆された。

抗体結合 NCS は細胞膜の抗原と結合するために細胞内に入ることが出来ないが (Cancer Immunol & Immunother, in press, 1980), この結合物は NCS と同程度に NALL-1 細胞の capping を抑制することが観察された。抗体結合抗癌剤が capping を抑制すると報告は我々の知る限りではこれが最初である。癌細胞は抗体と反応後, capping し, さらに抗原を stripping することにより免疫学的攻撃から逃れることが知られているが, 我々の NCS-immune IgG は capping-stripping を抑制することにより極めて有効に癌細胞を攻撃することが期待される。

164. 免疫賦活剤レバミゾールの抗腫瘍効果

小林 努・三輪恕昭・中村憲治

守安文明・三村 久・折田薫三

岡山大学第 1 外科

近年, 癌の免疫療法が脚光をあび, 各種の免疫賦活剤の基礎的, 臨床的検討が行なわれている。しかしながら免疫賦活剤の投与量, 投与時期, 制癌剤との併用方法について, いまだ未解決の問題も多いと思われる。

すでに我々は, レバミゾールのもつ抗腫瘍効果について, 基礎的, 臨床的に, 種々の検討を行なってきた。すなわち $\text{C}_3\text{H}/\text{He}$ 雄性マウスと同系腫瘍 MH 134 を用いた動物実験では, 腫瘍細胞をマウス皮下に移植して, 10 日目からレバミゾールを 10 回投与した場合, 最も延命ならびに増殖抑制効果がみられた。

今回我々は, レバミゾールの至適投与量と, 制癌剤 MFC との併用療法のタイミングについて, 動物実験で

検討した。

実験 I

マウスは C₃H/He 雄性マウス、7～8 週令を用い、腫瘍は同系マウス腹水肝癌 MH 134 を用いた。マウス背部皮下に 10⁶ 個の腫瘍細胞を移植し、0.5 mg/kg、1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg、50 mg/kg のレバミゾールをそれぞれ 10 回、腫瘍細胞移植後 10 日目から、皮下に投与し、生存数と腫瘍径を、経時的に測定した。

実験 II

同じく、C₃H/He 雄性マウスと同系腫瘍 MH 134 を用いた。マウス背部皮下に腫瘍細胞を移植し、MFC (Mitomycin-C 0.5 mg/kg、5-Fluorouracil 62.5 mg/kg、cytosine arabinoside 5 mg/kg) を移植後 7 日目に 1 回腹腔内投与し、レバミゾールは、5 mg/kg の濃度として、移植後 5 日目、7 日目、9 日目、11 日目から、それぞれ 10 回連日皮下注射を行なった。対照群として、MFC 単独療法群、生食水注射群を設定し、経時的に生存数と腫瘍径を測定した。

結果

実験 I、レバミゾール 5 mg/kg 投与群の平均生存日数は 36.6±8.2 日、1 mg/kg 投与群では、32.9±9.2 日と有意に生存日数の延長が認められた。対照群の平均生存日数は 22.3±8.7 日であった。腫瘍の増殖抑制効果は、いずれの群にも認めなかった。

実験 II、無処置対照群の平均生存日数 21.8±4.2 日に対し、MFC 投与後 2 日目から、レバミゾール投与を開始した群の平均生存日数は 37.2±8.3 日と、有意に延長した。またこの群では、若干の腫瘍増殖抑制効果も認められた。

165. 産婦人科悪性腫瘍に対する NK 421 (ベスタチン)の治療効果の検討

岡部一裕・清水孝順・秋谷 清
東京医大産婦人科

従来、子宮頸癌の根治療法としては手術療法、放射線療法 2 種類があり、体癌、卵巣癌の主な治療法は手術療法であって、化学療法、放射線療法は補助的療法として行なわれて来た。しかし近年、各種の化学療法剤、免疫療法剤の登場とその治療効果により、従来の治療法は検討をせまられている。

今回、我々は梅沢らによって新しく開発された新免疫療法剤 NK 421 (ベスタチン)を単独または放射線、化学療法と併用し、その治療効果を検討した。

治療対象は子宮頸癌 23 例、うち I 期 7 例、II 期 11

例、III 期 5 例、卵巣癌 10 例うち II 期 2 例、III 期 7 例、転移性卵巣癌 1 例である。

治療方法は免疫療法単独、免疫療法と放射線療法、免疫、化学療法および免疫・化学・放射線の 3 者併用療法の 4 種類である。

免疫療法としてベスタチン 1 日 30 mg を 3～4 週連日経口投与、放射線療法は Linac にて 20～30 gry を照射、化学療法は Bleomycin 300 mg を持続動注法にて、または Oil-Bleomycin 90 mg を局注にて投与し、卵巣癌例にはエキスノン 30 mg を点滴静注にて投与している。

これらの症例のうち手術可能例では治療効果を検討するため、摘出標本を組織学的に検討した。この結果、ベスタチン単独投与例では、非投与例と比較すると間質には小円形単核細胞の浸潤が著明で、癌細胞の比較的小さなものである。ベスタチンによる抗腫瘍性効果と考えると、興味ある所見である。ベスタチンと放射線の併用例では放射線単独症例と比較すると癌細胞の変性が強く認められた。ベスタチンと Bleomycin 90 mg の局注例でも同様の所見を得た。ベスタチンと化学・放射線の 3 者併用療法例においては間質の強い小円形細胞浸潤と癌細胞の強い変性を認めた。

また、我々は治療例において PHA、Con A 幼若化率、T cell count、IgGfcr⁺ T cell 等の免疫学的検索を行ない治療に伴う変化を検討した。この結果、T cell および PHA、Con A にて同様の成績を得た。すなわち治療前後の比較において、放射線あるいは化学療法だけの例に比較して、ベスタチン併用例では不変か増加の傾向を示した。これは治療中の免疫機能の低下を抑制しているものと思われる。また副作用について検討した結果、ベスタチン併用例では、非併用例と比較して副作用が軽減される傾向があり、ベスタチン単独療法においても副作用はほとんど見られなかった。

以上の成績から、本剤の投与は化学療法、放射線療法と併用することにより、抗腫瘍性効果を増強するとともに治療に際しておこりうる免疫機能低下を防止・抑制して治療効果を高めることが期待され、今後の癌治療の一環として使用する価値があると考えられる。

166. OK-432 腫瘍内大量投与の臨床的検討

折出 光敏・中西 幸造
新本 稔・服部 孝雄
広島大学原医研外科

われわれは、再発、あるいは、進行期がんに対し、多剤併用化学療法に加え、持続的免疫療法と、全麻酔下に積極的に開腹し、再発あるいは、手術可能な原発巣に、OK-432, 100 KE の大量腫瘍内投与を行なっている。OK 大量腫瘍内投与は、直接的殺細胞効果、宿主の非特異的免疫能の向上、腫瘍細胞の変性等による腫瘍抗原性の増強の3点に、その期待がもたれる。多剤併用化学療法として、MFC, MFU, MFA のいずれかを全例に投与し、OK 大量投与以外の持続的免疫療法として、一部の症例に OK 少量, Levamisole, Lentinan, *Corynebacterium parvum* のいずれかを投与した。今回 149 例 (判定可能 126 例) の再発、あるいは進行期がん症例を、OK-432 大量腫瘍内投与の有無を比較検討した。

厚生省判定基準による PR 症例は、MFC 群 15%, MFU 群 16%, MFA 群 6% であった。OK 大量を除く持続的免疫療法の有無で、比較すると、*Corynebacterium* 投与例では PR 症例は増加するが、OK-432 少量, Levamisole, Lentinan 投与例では減少し、一定の傾向はなかった。OK 大量の有無で比すると非 OK 大量群では、65 例中 6 例 9%, OK 大量群では、61 例中 12 例 20% と、成績は向上する。全症例を化学療法だけの群 (C群)、これに持続免疫療法を併用した群 (C+I 群)、OK 大量投与と化学療法の群 (大量+C群)、さらに持続的免疫療法を併用した群 (大量+C+I 群) の 4 群で比較すると、PR 症例は C群:14%, C+I 群:5%, 大量+C 群:17%, 大量+C+I 群:23% となり、OK 大量腫瘍内投与後化学療法に併せ持続的免疫療法を追加することで、成績の向上が期待できる。

6 カ月での累積生存率は、C群:0%, C+I 群:11%, 大量+C 群:17%, 大量+C+I 群:39% で、50% 生存期間は、それぞれ 2.9 カ月、3.1 カ月、4.1 カ月、4.6 カ月であった。

治療経過中の、末梢白血球、血小板の推移、あるいは、PPD, PHA, DNCB の各 Skin Test の推移、末梢リンパ球の幼若化率の推移には、この 4 群の治療法による差はなかった。

以上、OK-432 大量, 100 KE の腫瘍内投与が、これに併用される持続的免疫療法と共に、再発、あるいは進行期がんの治療成績向上に有用であることを報告した。

167. 尿路性器癌に対する免疫化学療法の研究 第 8 報

膀胱癌に対する OK432 と免疫パラメーターの変動

中神 義三・根本 総
陳 洋水・川井 博
日本医科大学附属第一病院泌尿器科

松本 恵一
国立がんセンター泌尿器科

淡輪 邦夫
河北総合病院泌尿器科

最近、膀胱癌の集学的治療法は色々な組合せで検討されているが、我々は外科的療法、抗癌剤による化学療法、非特異的免疫療法等を併用し、検討を行なっている。

我々は、膀胱癌患者 51 例について手術療法および導入から強化完結療法として Adjuvant immunotherapy OK 432 と強力な化学療法を行なっているがこの導入から強化完結療法の終了までの期間について各種免疫パラメーター (リンパ球数, PPD, PHA skin test, Tr, Con A/PHA による反応性比率, CEA 等) を測定し、OK 432 投与前と投与後の変動を control 群と比較検討した。

検討対象は、膀胱癌患者 51 例で control 群は 18 例、OK 432 投与群は 33 例であった。T 分類では T₁ 1 例、T₂ 13 例、T₃ 31 例、T₄ 5 例であり、転移例は 8 例であった。

手術療法は、TuR, Bt, TUC 部分切除、膀胱全摘、尿路変更術等で、化学療法は、ADM, FAMT, FT 207, MMC 等であった。

この統計処理を行なうに当り control 群と OK 432 投与群の子後に及ぼす back ground factor には有意差がないことが確かめられたので両群の免疫パラメーターを比較し得たのである。

これらの結果は、リンパ球数では反応性回復の傾向がみられ、PPD や PHA skin test では、細胞性免疫能の回復がみられ、mitogen による Con A/PHA や IgG FcR⁺ T cell は control 群と明らかな有意差をもち、反応性回復が認められ CEA も高値を示したものが正常領域に回復した値を示した。

総合的には膀胱癌患者に対する OK 432 を加えた集学的治療の導入療法から強化完結療法の終了までの各免疫パラメーター、リンパ球数、PPD, PHA skin test, Tr, mitogen による反応性比率、CEA 等の測定の結果

は統計的に有意差が認められたと考えられた。

従って、担癌宿主における非特異的免疫能をたかめながらより効果的な外科的治療や強力な化学療法を行なうためには Immunopotentiator OK 432 による adjuvant immunotherapy はより重要な役割を果たしているのではないかと考えられた。

168. 女子下部尿路感染症における尿・尿道・膣の細菌学的検討

酒井 茂・中嶋 久雄
西尾 彰・熊本 悦明
札幌医科大学泌尿器科

(目的) 女子下部尿路感染症の発症あるいは再発の要因の1つとして、“Intraital bacteria”の重要性が注目されており、我々もこれに関する検討の1つとして、尿・尿道・膣の細菌学的検討を行なった。

(対象および方法) (1) 正常対照群: 当院産婦人科不痼症外来を受診した婦人のうち過去1年間に尿路感染症の既往がなく、かつ検尿・尿培養正常で抗菌剤の投与を受けていない54例について、尿・尿道・膣の細菌学的検討を行なった。

(2) 膀胱刺激症状候群: 1976年10月から1979年12月までの間に、膀胱刺激症状を主訴として当科外来を受診した546例について、尿・尿道・膣の細菌学的検討を行なった。尿は、総菌数 10^4 /ml以上を陽性とし、尿道・膣は、滅菌綿棒で擦過した検体をBTB乳糖カンテン培地に塗布し、Colony形成の有無をみた。また同時に、尿道 smear を鏡検した。

(結果および考察)

(1) 正常対照群では、尿道は11例(20.4%)、膣は10例(18.5%)で細菌陽性であり、菌種は *E. coli* とグラム陽性球菌であった。

(2) 膀胱刺激症状候群の検索では、尿・尿道・膣ともに細菌陰性のものが321例(58.8%)であったが、残りの225例では、尿・尿道・膣から細菌を検出した。その検出菌種は、尿では、グラム陰性桿菌が90%以上であった。尿・尿道・膣とも、最も検出頻度の高い菌種は *E. coli* であり、尿で73.5%、尿道で57.7%、膣で56.1%であった。尿道・膣では、グラム陽性球菌の頻度が増加し、およそ25%であった。尿中細菌陽性の場合、尿道・膣とも細菌陽性のことが多く、43/63(68.2%)であった。しかも、この場合、検出菌種が一致することがほとんどであった。同時に検索した尿道 smear 中白血球は、尿細菌の有無にかかわらず、陽性のことが多く、尿所見を正常例でも、膀胱刺激症状を有する症例では、尿

道 smear 中白血球陽性の頻度が高く、尿道における炎症の存在が示唆される。

尿道・膣細菌の検出と、過去1年間の尿路感染の既往との関係では、これらの間に有意な相関は認められなかった。

170. 尿路感染症の Nalidixic acid 治療後の再発について

UTI 再発研究会

大越 正秋, 他
東海大学泌尿器科

NA 2g 分4 3日間および7日間投与して、急性単純性膀胱炎を治療し、UTI 薬効評価基準に従って、著効および有効と判定された症例につき、7日後再検査し、再発の有無を調査した。

対象は全国103施設の協力を得て集計された808例で、うち脱落除外例を差引き606例につき検討した。投与終了後7日後の再検査まで、NA 1g 毎晩投与 (NA 1g 群) と抗菌薬無投与 (観察群) に分け、再検査の時点で再発「あり」「疑」「なし」の3つに判定した。

なおその際の有効率は UTI 基準で著効60.0%、有効25.6%、無効14.4%、副作用発生率2.5%であった。その有効率を起炎菌1種のものとは2種のものとは比較すると、有意に後者が低かった。

再発につき検討して判明した主な事項は、次のとおりである。

1. NA 2g 投与後の無再発率は NA 1g 追加投与なしの場合、3日投与で77.2%、7日投与で92.8%であった。

2. 著効例の再発率は「疑」19.2%、「あり」3.6%で、NA 1g 群のほうが観察群より低かった。なお起炎菌1種の症例に限ると、いっそうその差が明瞭となった。

ただしこの NA 1g という量が、再発防止のための量としては多すぎて、治療を10日間続けたことになったのかもしれない。

3. 有効例(著効例を除く)の再発率は、「疑」51.5%、「あり」7.6%で、著効例の場合より遙かに高く、やはり NA 1g 群のほうが観察群より低かった。

4. 尿中細菌の残存と再発

3日目の薬効評価の時点で、有効例につき検討すると、そのとき細胞が0となっていた群のほうが、多少とも残存していた群より再発率が低かった。

以上から、NA 2g 分4で急性単純性膀胱炎を治療する場合、3日間投与より7日間投与のほうが確実にあ

り、NA 1g を7日間追加すれば、いっそう再発が少なくなるといえる。

ただしこれは NA の場合であり、他の薬剤にも通用するものかどうかは別の問題であろう。

また再発について検討するためには「治癒」の条件を一定にしなければならず、さらにここで仮にきめた「疑」についても、その条件の決定はむずかしく、多くの問題が残されている。

本実験は今後再発ということについて研究する場合の予備実験の意味においては有意義であるといえよう。

171. 大腸菌の尿路上皮細胞への付着性と抗生剤の影響

広瀬 崇興・岡山 悟
西尾 彰・熊本 悦明
札幌医科大学泌尿器科

目的：尿路感染症の発症機序は、未だいろいろな立場から検討されているが、基本的には侵入細菌が尿路感染粘膜に付着し、その後、colonization, invasion を経て発症に至ると考えられている。その意味で近年感染成立の第1段階として、細菌の付着が盛んに検討され、一部では、細菌の付着能を Virulence の尺度として考えられている。我々はすでに、カテーテル留置や分泌型 IgA 添加などの付着能の影響について報告しているが、今回は上皮細胞への細菌の付着能に対して、抗生剤がいかなる作用を及ぼすかを、*in vitro* で検討したので報告する。

方法：(細菌)急性膀胱炎患者から分離された大腸菌を使用した。液体培地に16時間増菌し、4,000回転15分遠沈後PBSにて洗浄し 10^7 個/mlになるように調整した。(上皮)膿尿のない女性の中間尿を採取し900回転10分間3回PBSにて洗浄した上皮細胞を使用した。(付着実験)上皮細胞(10^5 個/ml)と大腸菌を混和し、それに抗生剤として、CEX, ABPC, GMをそれぞれ1/2 MIC, 1 MIC, 2 MICになるように添加した。なおMICは $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。その後、 37°C 1時間incubationし900回転10分間の遠沈でPBSにて4回洗浄、沈査をGram染色し、40個の上皮細胞に付着している細菌数をcountし平均値を算出した。

結果：CEX作用による付着数の変化は、10検体行ないcontrolでは平均28個、1/2 MIC添加では15個、1 MICでは13個、2 MICでは11個。ABPC作用による付着数の変化は、controlでは平均21個、1/2 MIC添加では12個、1 MICでは9個、2 MICでは7個。GM作用による付着数の変化は、controlでは平均33個、1/2 MIC添加では24個、1 MICでは14個、2 MIC

では13個。以上から3薬剤において、同様な付着減少作用がみられた。一方、生菌数は1時間。各薬剤作用では、 10^7 個/mlレベル以下にはならず、また生菌数だけを 10^6 , 10^7 , 10^8 個/mlと変化した実験では、その間でほとんど付着数に変化はなく、1時間作用では生菌数は、付着数に影響を及ぼすほど減少していないことがわかった。また、ABPCにおいて、64 MICまで濃度を高めたところ、さらに減少傾向は強まり、dose responseの作用が示唆された。

考察：文献的には、付着機序は、上皮細胞表面のmannoseなどのreceptorと細菌表面のlectinなどのligandが分子レベルで結合するためにおこるとされているが、今回の成績から判断するとこのligandの生成および機能に対して抗生剤がなんらかの作用をおよぼしていることが推測される。しかしながらそのメカニズムが抗菌作用機序の異なる β -lactam系およびAminoglycoside系の各抗生剤において、同じなのかどうかは、今後の検討課題である。

172. 高知県立中央病院泌尿器科における尿中分離菌の統計

近藤 捷嘉・藤田 幸利
高知医科大学泌尿器科

高本 均・亀井 義広
高知県立中央病院泌尿器科

昭和54年1月から同年12月までに高知県立中央病院泌尿器科を受診した外来および入院患者を対象とし、尿路感染症からの分離菌について以下の検討を行った。尿路感染症の原因菌としての判定基準は、菌数 10^4 個/ml以上で、分離時の尿中白血球数1視野10個以上とした。

分離菌の総数は172株で、グラム陰性桿菌が138株、約80%、グラム陽性球菌が34株、約20%である。菌種別には、*E. coli*が60株で全体の約1/3を占めている。以下、*Pseudomonas* sp. 21株、*Klebsiella* sp., *Staphylococcus epidermidis*ともに17株などである。

外来と入院に分けると、外来では*E. coli*が約50%を占めている。入院では*Pseudomonas* sp. が最も多く、ついで*Staphylococcus epidermidis*である。単純性感染例では*E. coli*が約2/3であり、複雑性感染例では*E. coli*について*Pseudomonas* sp. がみられる。*Staphylococcus epidermidis*は全体で17株みられたが、2株を除き全て単独分離された。*Serratia*は入院患者の複雑性感染例だけにみられたが、7株と少数で、散発的であ

る。

薬剤感受性は3濃度ディスク法(栄研)で行ない、一部は濃度ディスク法(昭和)にて行なった。比較的多く分離された *E. coli*, *Pseudomonas* sp., *Serratia*, *Klebsiella* sp. について検討した。

E. coli は全体に良好な成績である。だが、複雑性感染例からの分離株は、単純性のそれに比して感受性が低い。*Pseudomonas* sp. では GM, PLB, AMK, PPA などが良好な感受性を示し、GM 耐性菌も1株だけであった。*Serratia* では GM, AMK は全株に感受性を認め、NA は比較的良好的な成績であった。逆に NINO はほとんどの株で耐性であった。*Klebsiella* に対してはアミノ配糖体系抗生剤および ST 合剤は全株に感受性を認めた。

173. 尿路感染症分離菌とその薬剤感受性について

金子 裕憲・阿部 定則

国沢 義隆・西村 洋司

三井記念病院泌尿器科

森 伴雄・上原良子・多田信子

三井記念病院中央検査部

昭和52年1月から54年12月までの3年間に当科を受診した外来患者の中で、尿沈渣中の白血球が1視野に10個以上認められ、さらに尿培養で菌数が 10^4 /ml以上の尿路感染症を対象とした。

薬剤感受性はディスク法を用い、桿菌については ABPC, CBPC, KM, GM, TC, CER, CP, NA, 一部のものでは DKB, AMK を使用し、球菌については ABPC, KM, TC, CER, CP, EM, JM, LCM を使用し、(卍)および(卍)を感受性株とした。

3年間に延べ753症例から890株を分離した。大別するとグラム陰性桿菌群722株(81.1%)、グラム陽性桿菌群2株(0.2%)、グラム陽性球菌群166株(18.7%)であった。分離頻度の高いものを列挙すると、*E. coli* 47.6%, *Proteus* 11.3%, *Streptococcus faecalis* 9.0%, *Pseudomonas aeruginosa* 7.4%, *Staphylococcus epidermidis* 6.1%, *Serratia* 4.6%, *Klebsiella* 4.3% であった。

これらの菌種について各薬剤に対する感受性株の占める割合を調べた。*E. coli* ではいずれの薬剤でも感受性の占める割合は多かったが、*Pseudomonas aeruginosa* では GM を除いて感受性株は少なかった。*Proteus* のインドール陰性株は TC を除いて感受性株が多いが、インドール陽性株は KM, GM, NA 以外では感受性株は半数

以下であった。*Serratia* は全般に感受性株が少なく、GM に約半数の感受性株がみられただけであった。*Klebsiella* は ABPC と CBPC に感受性株が少なかった。*Streptococcus faecalis* は KM, TC, LCM に感受性株が少なかった。*Staphylococcus epidermidis* はいずれの薬剤でも感受性株が多かった。

次に対象を UTI 薬効評価基準(第2版)に準じて8グループに分け、各分離菌頻度、薬剤感受性を調べた。グループAおよびA'は *E. coli* が大半を占め、いずれの薬剤にも高い感受性を示した。グループ1は *Streptococcus faecalis* が最も多く、アミノグリコシッド系薬剤に感受性が高かった。グループ2は *Serratia* が最も多く、GM だけに感受性が高かった。グループ3および4は *E. coli* が最も多くアミノグリコシッド系薬剤に感受性が高かった。グループ5および6は *Proteus* が最も多く、やはりアミノグリコシッド系薬剤の感受性が高かったが、グループ3および4に比べ全般的に感受性が低かった。

174. 複雑性尿路感染症分離菌と薬剤感受性について

信州大学泌尿器科5年間の統計

内山俊介・渡辺健二・小平 潔

信州大泌尿器科

1975年から1979年までの5年間にわたって、信州大学附属病院泌尿器科入院患者のうちから、複雑性尿路感染症症例をえらび、その分離菌の推移と薬剤感受性について集計し、検討を加えた。分離菌について培養同定し、3濃度ディスク法により感受性の検索を行ない、ディスクで1以上を感受性株として集計した。分離菌株数は1975年79株、76年99株、77年93株、78年117株、79年106株、5年間の総計は494株であった。各年度ともグラム陰性桿菌が80%前後を占めた。

グラム陰性桿菌の菌種別頻度については、1975年から77年の3年間は緑膿菌の分離件数が最も多く、それぞれ27株、19株、27株であったが、1975年初めて2株分離されたセラチアが年々増加し、1978年には31株(26%)、79年には23株(22%)が分離されて、緑膿菌をおさえ1位となっている。緑膿菌の分離率は両年とも18%であった。変形菌属は最近2年間、増加傾向を示し、79年には全体の16%を占めている。大腸菌は各年度10%台である。次にクレブシエラ、エンテロバクテラが位置した。グラム陽性菌では腸球菌が大部分で10から15%の分離率であった。

カテーテル留置群では、緑膿菌、クレブシエラ、変形

菌属、セラチアのいわゆる弱毒菌が多数を占めた。

抗菌剤の感受性成績では、緑膿菌は CER に全く耐性、合成ペニシリンでは ABPC に全く耐性であるが CBPC, SBPC には比較的感受性、DKB, GM に中等度感受性、AMK に高度感受性であった。セラチアでは GM, AMK に中等度感受性、ST に高感受性、NA で年々感受性が高まりつつある。インドール⊕変形菌では ABPC, CER に高度耐性、他の薬剤には中等度から高度感受性を示した。大腸菌では合成ペニシリン、CER に耐性株が増加しつつある。アミノ配糖体、NA, ST では中等度から高度感受性を示した。クレブシエラは PC に全く耐性、アミノ配糖体、NA, ST に高度感受性を示した。エンテロバクタはセファロスポリン系薬剤に高度耐性を示した。腸球菌は合成ペニシリン、CP に高度感受性を示した。

以上、我々の施設でも諸家の報告とほぼ同様の結果が得られたが、このような多剤耐性弱毒菌に対する対策として、環境の整備、消毒薬の効果の再検討、医療スタッフへの啓蒙、抗菌剤の適切な使用等があげられる。これらの対策を通じて、今後、分離菌の頻度、感受性にどのような変化があらわれるか検討を続ける予定である。

175. 泌尿器科領域の創部感染に関する臨床的検討

上原口弘・清水俊和・井谷 淳
田寺成範・岡田泰長・羽間 稔
梅津敬一・黒田泰二・守殿貞夫
石神襄次

神戸大学泌尿器科

我々は 1967 年から 1978 年までの 12 年間に神戸大学医学部附属病院泌尿器科における手術症例を対象とし、創部感染と尿路感染、手術時間、手術術式および年令との関係を検討したので報告する。〔対象および方法〕手術症例 3,366 例中、経尿道的操作を加えた 304 例、検査目的などの小手術 522 例をのぞく、2,583 例を対象とし、そのうち尿路手術的侵襲を加えた症例（以下、尿路手術群とする）は 1,593 例、尿路に手術的侵襲を加えなかった症例（以下、尿路外手術群とする）は 945 例であった。創部感染は尿路手術群において 1,593 例中 98 例（6.2%）であり、尿路外手術群では 945 例中 36 例（3.8%）であった。〔結果〕尿路手術群 98 例のうち術前尿路感染を認めた症例 65 例（尿中分離菌株数 71 株）で、1974 年以後 *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* の検出率の低下、*Serratia*, *P. aeruginosa* の増加が認められた。尿路手術群創部感染例における分泌物中分離菌は

148 株で主な菌種は *S. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* であり、グラム陰性菌 66%, グラム陽性菌 34% で、術前尿中分離菌との一致例は 65 例中 37 例 56.9% であった。術式別では、腎および腎盂切石術、恥骨後式前立腺摘除術において、術前尿路感染を認めた症例とくに創部感染率の上昇を認め、他の術式においても同様の傾向であった。また手術時間、年令ともに創部感染例は非感染例に比し高値となっていた。

〔まとめ〕尿路手術群創部感染例において術前尿路感染を高率に認めたことは、尿路手術において術前尿路感染が創部感染の大きな因子となっているものと考えられる。創部感染例の手術時間、年令も非感染例に比し高値であったが、同一術式においては年令および手術時間と創部感染率に相関を見ないことから、いちがいには高令、長時間手術に創部感染が多いとは言えないようである。

176. 尿路感染症におけるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の臨床的検討

平野 学・石戸則孝・宮田和豊
高本 均・荒木 徹・大森弘之
岡山大泌尿器科

〔目的〕近年、緑膿菌以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌（以下、非発酵菌）の増加が注目され、尿路感染症からも検出率が高まってきている。そこで最近 4 年間における当科入院の尿路感染症あるいはその疑いのある患者からの非発酵菌の検出状況、薬剤感受性ならびに検出時の臨床的背景を検討したので報告する。

〔方法〕1976 年 1 月から 1979 年 12 月までの当科入院患者の尿培養で菌数 10^4 /ml 以上のもの、ならびに 10^5 ml 以上で 10^5 /ml 未満でも尿中白血球数 10/hpf 以上を認め尿路感染症が疑われるものについて集計した。また検出頻度の高い菌種については各種化学療法剤に対する感受性を検討した。薬剤感受性は昭和 1 濃度ディスク法により(卅), (卅)を感受性あり, (+), (-)を感受性なしとした。さらに非発酵菌検出症例について、その臨床的背景も検討した。

〔結果〕非発酵菌の年度別検出頻度をみると、1976 年 (0.5%), 1977 年 (1.3%), 1978 年 (2.3%), 1979 年 (14.8%) と年度と共に検出率は上昇していた。1979 年度分離の 50 株の内訳をみると、*Ps. putida* が最も多く 19 株、次いで *Acinetobacter* 16 株、以下 *Ps. putrefaciens*, *Flavobacterium meningosepticum* 各 4 株、*Ps. maltophilia* 3 株、*Ps. cepacia*, *Alcaligenes faecalis* 各 2 株の順であった。

薬剤感受性は *Acinetobacter* では MINO, AMK,

TC, NA, TOB の順に, *Ps. putida* では AMK, MINO, TOB に, *Ps. cepacia* では MINO, NA に, *Flavobacterium meningosepticum* では MINO, NA, TC の順にそれぞれ高感受性を示した。

非発酵菌検出時の臨床的背景をみると, いずれも尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症から分離されており, カテーテル留置中が 78%, 術後症例が 72% であった。また分離直前に使用されていた化学療法剤は大部分が β -lactam 系抗生剤であった。さらに 48% が混合感染の形で分離されていた。

非発酵菌分離以後に尿培養が再検され, 入院中に非発酵菌の動向, 経過を追求し得た 36 株についてみると, 消失 7 株, 菌交代 25 株, 存続 4 株で, 菌交代を細菌学的に消失と見なすと 36 株中 32 株 (88.9%) が消失した。

(考按) 尿路感染症における非発酵菌の検出率は年度と共に上昇の傾向がみられ, その背景として泌尿器科的術後のカテーテル留置例に対する β -lactam 系抗生剤の多用が考えられた。薬剤感受性では MINO が最も優れていた。

今後, 非発酵菌の増加が予想されるが, その対策としては, 基礎疾患の除去, カテーテルの早期抜去など宿主側条件の改善が第 1 であると考えられる。

177. 尿路感染症におけるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌

中牟田誠一・熊沢浄一・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (以下, 非発酵菌) は元来弱毒菌と見なされていたが, 近年尿路感染症の起炎菌として尿中から分離されてきた。九大泌尿器科入院患者からの分離菌の年次的変遷を昭和 46 年から 53 年までを見ると, ブドウ球菌, 大腸菌, クレブジエラ, 変形菌は減少し, セラチアは増加した。緑膿菌は 24% から 11.8% へ減少し, その他の非発酵菌は 20% 台へ増加した。非発酵菌の内訳 (昭和 52~53 年) は, *Ps. aeruginosa* 123 株, *Ps. maltophilia* 5 株, *Ps. cepacia* 13 株, *Pseudomonas* 属 15 株, *Alcaligenes* 6 株, *Acinetobacter* 27 株, *Flavobacterium* 2 株, その他未同定菌 53 株で全分離菌株中 28.9% であった。

使用抗菌剤との関連を見るため, 昭和 46 年と 54 年の入院患者の使用量を調べた。PCG は使用されず, ABPC は 1/100 に減少したが, CBPC は 1.8 倍増加し AMPC, SBPC が新たに使用されていた。CER, CEG は使用されなくなり, CET は 30% 減少したが,

CEZ は 3 倍, CEX は 2 倍増加し, 新たに CEP, CEC, CED が加わった。EM は 2.8 倍増加し, TC は 1/3, CP は 1/5 へ減少し, SM, KM, RSM は使用されず, GM は 1/4 に減少し, DKB, AMK, TOB が新たに使用された。NA は変わらず NF は使用されず新たに PA, PPA が加わった。薬剤使用量の変遷と緑膿菌の減少やセラチア, 非発酵菌の増加との関連があるように思われた。

臨床的背景を見ると 2 年間の全入院患者中非発酵菌分離症例は 29% であり留置カテーテル有が *Ps. aeruginosa* 例では 65.8%, *Acinetobacter* 例では 25.9% で全体では 54.7% であった。分離時の発熱は *Ps. aeruginosa* 例では 68.8% が, *Acinetobacter* 例では 85.2%, 全体では 78% が 37°C 以下であった。これらの症例は, 前立腺肥大症, 膀胱腫瘍などの基礎疾患を有したもののや, 腎臓, TUR-P などの術後症例で複雑性尿路感染症であった。54.8% は単独感染であったが, 混合感染菌としてセラチア, *P. rettgeri*, エンテロバクター, 腸球菌が多く分離された。分離時使用抗生剤は, ペニシリン系 16.2%, セファロスポリン系 41.6%, アミノ配糖体系 17.9% であり, CET, CEX, GM, CBPC が多く使用されていた。薬剤感受性を見ると, 緑膿菌は, SM, DKB, GM, TOB に中等度, AMK, CL, PL には高度感受性を示し, *Ps. cepacia* と *Acinetobacter* は同様な感受性パターンであり, ペニシリン系, セファロスポリン系, アミノ配糖体系抗生物質には, ほとんど感受性がなく, CP, ST に高度感受性を示した。

非発酵菌は近年尿路からの分離率が増加しており, 薬剤感受性が悪く治療に困窮することが多く, 今後注目すべき菌種である。

178. 複雑性尿路感染症における表皮ブドウ球菌

水之江義充・中牟田誠一

熊沢 浄一・百瀬 俊郎

九州大学医学部泌尿器科

竹 森 絃 一

同 中央検査部

目的: 複雑性尿路感染症における表皮ブドウ球菌の意義をたしかめるため, その検出状況と検出症例の臨床的検討を行なう。

方法: 1979 年に九大泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症の尿中からどの程度表皮ブドウ球菌が検出されたかを検討した。ついで検出した症例の臨床的検討を行なった。

成績：入院患者の全検出株は315株であり表皮ブドウ球菌は15株(4.8%)検出された。単独分離は6例、混合分離は9例であった。単独分離6例全例に自覚症状は認められず、混合分離9例中3例に発熱、膀胱刺激症状、尿道不快感が認められた。表皮ブドウ球菌分離の背景をみると、留置カテーテル有りが11例、無しが4例。手術前が12例、後が3例。薬剤使用無しが9例、有りが6例であった。基礎疾患をみると、前立腺肥大症、尿道下裂が各々2例、腎結石、VURが各々2例等であった。

まとめ：表皮ブドウ球菌は複雑性尿路感染症の起炎菌としては考えにくく、術後、あるいは持続的な化学療法後の菌交代現象として出現するとも考えにくいように思われた。

考按：尿路感染症、とくに複雑性尿路感染症の起炎菌はグラム陰性桿菌が著明に増加し、グラム陽性球菌系は減少している。しかし、球菌系が全く認められなくなった訳ではなく腸球菌はごく軽度ながら増加の傾向を示している。ブドウ球菌、とくに表皮ブドウ球菌は著しい減少を続けてきたが、ここ数年はほぼ同程度の検出率を示している。尿路における表皮ブドウ球菌についてはその病原性を疑問視するむきが強い。とくに複雑性尿路感染症例では混合感染菌として認められることが多いので、いっそう判断しがたい。最近開発された新抗菌剤の中にはグラム陰性桿菌には極めてすぐれた抗菌力を認めるにもかかわらずグラム陽性球菌にはそれほどでもないものがある。このような薬剤を使う機会が多くなれば菌交代現象を発現しやすい複雑性尿路感染症では、グラム陽性球菌による感染持続の可能性が生じる。果してこのような現象が生じるものか、慎重に観察を行う必要がある。そのためにはグラム陽性球菌の現況をまず把握しておく必要があり、その第1歩として表皮ブドウ球菌について検討報告した。

179. 緑膿菌感染症にかんする研究(続報)

—長期間観察しえた

緑膿菌性尿路感染症についての検討—

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田基五郎

大森雅久・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二内科

笹野和憲・近藤正照・土屋院司

武田薬品工業中央研究所

私達は狭義スペクトラムの Cefsulodin を緑膿菌性尿路感染症に臨床使用した際、緑膿菌と他のグラム陰性桿菌が混在している症例では、Cefsulodin の使用により緑膿菌は消失ないしは著減したにもかかわらず、他菌種の残存する症例の多いことを経験した。その後、同一症例から検出された緑膿菌と大腸菌を用いた *in vitro*、および *in vivo* での検討成績から緑膿菌性尿路感染症では複数菌の共存・共棲によって発症する可能性のあることを本学会に発表した。今回、長期にわたり観察しえた緑膿菌性尿路感染症の1症例を中心に、混在する少数他菌種との共存関係について諸種の検討を行った。

症例ならびに細菌学的検討項目：無動無言症のため約10年間当院入院中の男性患者から1978年1月から翌年1月までの約1年間に緑膿菌とともに検出された大腸菌あるいは変形菌属について、それらの細菌学的特性(Serotype, Phage type, Protease, Elastase, Hemagglutination, Hemolysin)を解析するとともに、これら諸菌種の常用抗生剤に対する感受性を測定し、併せて Serotype との関連性についても検討を加えた。

成績：症例は入院以来急性増悪をくりかえし、その抗生剤使用歴は Penicillin 剤 (CBPC, SBPC, TIPC, PIPC, APPC, MZPC 総量 1316g), Cephalosporin 剤 (CER, CFS, CEZ, CPZ, SCE 1365 総量 209g), Amino 配糖体剤 (GM, DKB, TOB, AMK, SAGA, SISO, NTL, KW-1070 総量 57175mg) である。緑膿菌の Protease あるいは Elastase 産生能は全株(廿)~(卅)であった。Serotype は type A あるいは型別不能株がほとんどで、その他 F, G, I 株が検出された。Phage type については、Serotype で type A 株は Ah 8, Ah 6, 型別不能株は Ae 5, Ah 5 であった。Serotype A, および型別不能株に大別した抗生剤感受性は、Amino 配糖体剤 (GM, DKB, AMK) では型別不

能株のそれは、type A に比べ1~2段階あるいはそれ以上耐性側によっていた。Penicillin 剤 (CBPC, SBPC), Cephalosporin 剤 (CEZ, CTM, CFS) では差は認められなかった。

以上、長期間観察しえた緑膿菌性尿路感染症を提示し、本症例から検出された緑膿菌と、これに混在する少数他菌種についての若干の細菌学的特性を検討した。緑膿菌は Serotype, Phage type とともに一定の菌型がある期間検出され、次に新しい菌型に変化し続ける傾向を認めたが、これらの変化と臨床 episode との間には関連性を明確にしえなかったが、緑膿菌性尿路感染症の発症・進展の基本にかかわる問題であり、今後、なお継続し検討する予定である。

180. 緑膿菌の産生する細菌発育阻害物質について

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

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

目的：緑膿菌の産生する細菌発育阻害物質の探求。

方法：大腸菌は 0-111 株、緑膿菌は新妻株（尿路感染症から分離、教室でも長期継代中の株）および、臨床分離株を用いた。緑膿菌培養液は、ミリポアフィルター 450 μ m を用い作製し大腸菌発育に対する影響は、汙液と培地の混液中での増殖を 540 nm での吸光度の変化で追跡した。今回、臨床分離株腸内細菌、および球菌を用いて発育阻害能力の有無、およびその程度を検索し、さらに緑膿菌尿路感染症を有する患者から得られた細菌尿汙液中の大腸菌発育阻害物質の有無を検討した。

結果：腸内細菌は *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *E.coli* を用い、control として *Pseudomonas* 新鮮分離株を用いた。その結果、当然のことながら *Pseudomonas* に対しては発育阻害は認められず、*Serratia* は、この物質に対し、感受性が低い傾向が認められたが、他の腸内細菌に対しては、程度の差はあるものの、いずれに対しても、発育阻害が認められた。次に球菌に関しては、同じく臨床分離株 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, control として *E.coli* を用いた。*Staphylococcus faecalis* に対する発育阻害は、わずかであるが、*Staphylococcus* に対しては顕著な発育阻害を示した。以上のとおり、緑膿菌発育阻害は、大腸菌だけではなく、他の腸内細菌や球菌に対しても起こり得る可能性があると考え

る。

次に臨床症例において *in vivo* でこの種の物質の産生が行われているかを検索した。臨床症例は、尿中に緑膿菌を含む混合感染を有する症例で、尿汙液作製時以前少なくとも、1週間以内に抗菌薬剤の投与されていない症例を選んだ。control としての健康者尿と Trypto-soy broth 混液中での *E.coli* 発育を見た。その結果、*in vivo* においては、混合感染から菌交代の結果、緑膿菌単独感染に移行した症例では、尿中の発育阻害物質の産生は強く、大腸菌との混合感染が持続した症例では、この物質の産生の弱い傾向が見られた。

考按：尿路感染症では、菌交代あるいは、混合感染と呼ばれる2種以上の菌の尿路内共存状態がしばしば見られる。我々は、このような、生体内共存、および選択現象の理解を助けるため、緑膿菌、大腸菌を用い、試験管内混合培養を行なって大腸菌発育阻害物質について生態学的検討を行なっている。今回の検討の結果、この物質は、大腸菌だけでなく、腸内細菌、球菌などにも発育阻害作用を有し、*Serratia*, *Streptococcus faecalis* など臨床上治療困難な、混合感染原因菌には、感受性が低い傾向が見られた。また *in vivo* においても、この物質の産生が認められたがまだ症例は少く、今後症例を重ねて検討する必要がある。

181. 尿路感染症由来と他の諸感染症分離緑膿菌の感受性について

高橋 孝行・杉浦英五郎
中 検

松浦敬三郎・松本 文夫
黒 須 義 宇

感染科

神奈川県衛生看護専門学校付属病院

尿路感染症の起炎菌のうちで緑膿菌の占める割合は比較的 low、われわれの病院での2年間の観察でも331例中17例5.1%にすぎない。しかし分離された大部分はカテーテル留置例や排泄異常を伴っているものが殆んどであり、その多くは大腸菌などの菌交代をおこしているものであった。このような背景因子を有しているもので治療は薬剤選択に苦勞する場合が多く、適切な抗生剤の早期使用のガイドラインが必要である。今回私達は PC 系から TIPC, PIPC, CBPC, CEP 系から CFS, CTX, CPZ, CZX, 6059-S, AG 系から GM, TOB, AMK, DKB, NTL を選び、尿路以外から分離された菌を含む75株について MIC の検討を行なったので報告

した。

1. 緑膿菌が分離された部位で最も多かったのは、褥瘡を含む皮膚軟部感染症が最も多く、ついで喀痰、尿の順であった。

2. 初回から緑膿菌が分離された尿路感染症は、2/17であり、15/17はカテーテルが挿入されていた。また大腸菌、カンジタ等から菌交代を起したものが多かった。

3. MICの最も優れていたものはPC系ではPIPCで、全例100 μ g以下で阻止された。ついでTIPC、CBPCであったが200 μ g以上のものが数株あった。CER系ではCFSが優れた感受性を示し、ついでCPZ、6059 S、CTX、CZXの順であった。200 μ g以上の株はPC系同様であった。AG系ではGMが安定した抗菌力を示し25 μ gの1株をのぞき、他は6.3 μ g以下であった。AMK、TOBはほぼ同様なMICを示しDKBはこれより2~3管おとる結果となっていた。NTLは、広い範囲に分布したMICであった。またDKBで1株50 μ gであったのをのぞき他のものには、全て25 μ g以下であった。

血清型別ではB型が最も多く、ついでM、G、A、I、Eであり、尿由来でもM、Gが多く、ついでB型であった。これらの型別感受性は特に一定の傾向が示されなかった。

結論

緑膿菌は本来弱毒菌であり宿主の抵抗力減弱に乗じて病原性を発揮する菌であるが、今回の検討では大部の例が、器械的な操作によって感染されたと考えられ、また、血清型分類から大きなパターンの変化がないことから院内獲得感染の要素が強いものと考えられる。

182. *Serratia marcescens* による尿路感染症 第2報

Serratia のRプラスミドについて

小野寺昭一・町田豊平・岡崎武二郎

東京慈恵会医科大学泌尿器科

緒言：われわれは、第26回本学会東日本支部総会において、尿路感染症から分離された *Serratia marcescens* 44株の各種薬剤感受性、O抗原血清型別の成績から、*Serratia marcescens* による院内感染が示唆された成績を報告した。今回は *Serratia* のRプラスミドの分離とその遺伝的性状、とくに *Serratia* のRプラスミドの宿主域に関する検討を行ない、プラスミドレベルでの院内感染について検討を行なった。

実験方法：接合伝達方法は、主に early stationary phase の供与菌と受容菌を L-Broth 中で約2時間、静

置して混合培養する方法により行なったが、伝達頻度が低い場合、あるいは耐性伝達株が得られない場合には、Membrane filter 法によって行なった。すなわち、供与菌と受容菌を混合した菌液を Millipore filter を通して Membrane 上に集菌し、Membrane を BTB plate 上で1夜培養後、新鮮な L-Broth 中に懸濁した。その後、適当な希釈を行なった上、選択平板上に拡げて、再び1夜培養し耐性伝達株を得た。

成績：対象とした44株のうち、*E. coli* C¹¹⁵を受容菌として行なった1次伝達により耐性伝達可能であった株は9株(20%)であった。伝達されたRプラスミドの耐性型は、SM、SA、KM、ABPCが3株、SM、SA、KMが3株、SM、SA、KM、ABPC、GMが2株、SM、SA、KM、GMが1株であった。これらの耐性伝達株の中で2次伝達可能なものについて、Rプラスミドの遺伝的性状の検討を行なった。まず、*Serratia* の臨床分離株から *E. coli* C¹¹⁵ への1次伝達では、対象となった5株とも 10^{-6} ~ 10^{-7} という低い頻度で、TC、CPを除く殆ど薬剤耐性を伝達した。次いで、*Serratia* のRプラスミドを獲得した *E. coli* C¹¹⁵ を供与菌とし、*E. coli* C¹¹⁵を受容菌として行なった2次伝達では、 10^{-3} ~ 10^{-5} という比較的高い伝達頻度で耐性を伝達した。しかも得られた耐性伝達株の耐性型は、*E. coli* C¹¹⁵ と同じ耐性型を示していることから *E. coli* に移った *Serratia* のRプラスミドは、*E. coli* 間で比較的安定して伝達されることが示唆された。次に、*E. coli* C¹¹⁵ を供与菌とし、当教室で分離した *Klebsiella pneumoniae* の Rifampicin 耐性株を受容菌として、*Serratia* のRプラスミドの伝達を行なった。この場合の伝達頻度は Broth 中で行なった場合、 10^{-5} ~ 10^{-6} と低頻度であったが、Membrane filter 法を使用した場合は10倍から1,000倍高い頻度で伝達可能であった。

考察：近年、*Serratia* による感染症の増加が問題になっているが、その病原性については未だ疑問の点も多いとされている。しかしながら今回の実験の成績は、*Serratia* 自身の病原性が弱くても、多剤耐性を有する *Serratia* のRプラスミドが菌種を越えて伝達し、病原性の強い菌に多剤耐性の形質を与える可能性があることを示唆するものであり、*Serratia* 感染症の臨床的重要性を改めて示すものであると考えられた。

183. Minocyclineによるセラチア尿路感染症の治療成績

宮本慎一・田宮高宏・高塚慶次
砂川市立病院泌尿器科

砂田 常典・横内 好之
同 検査科

目的：セラチア尿路感染症における Minocycline の有効性を検討した。

対象と方法：当科入院ないし外来通院患者で、尿中菌数 10^5 /ml 以上のセラチア尿路感染症患者 27 名に Minocycline を投与した。内訳は 49~90 歳の男 26 名と 4 歳女兒 1 名である。

Minocycline の投与量は、経口剤は 1 日 100~200 mg, 小児の 1 例では 1 日 3.8 mg/kg で、投与日数は 5~14 日である。投与方法は、経口投与が 24 名、点滴静注 1 名、点滴静注後経口投与したものが 2 名である。

MIC 測定：Minocycline を投与した患者から分離されたセラチアの薬剤感受性を、Minocycline, Gentamicin, Pipemidic acid, Miloxacin について測定した。MIC の測定法は本学会標準法に従い、18 時間培養液の原液接種と 100 倍希釈液接種にて測定した。

結論：1. Minocycline のセラチアに対する MIC は 12.5 μ g/ml にピークがあり、Miloxacin, Pipemidic acid より優れた感受性であった。

2. 27 例のセラチア尿路感染症患者に Minocycline を 5~14 日投与し、16 例、59% においてセラチアの消失をみた。

3. MIC が 25 μ g/ml 以上の症例では、菌消失をみなかった。

4. MIC が 12.5 μ g/ml 以下の症例でも、カテーテル留置例では非留置例にくらべて菌消失率は低かった。

5. MIC が 12.5 μ g/ml 以下の症例では、10~14 日間 Minocycline を投与したほうが、5~9 日間投与した症例よりも菌消失率が高かった。

6. Minocycline が投与される前に投与されて、セラチア尿路感染症に無効であった抗菌剤および症例数は 8 剤、22 例であり、このうち Minocycline に変更してこれが有効であったものは 13 例であった。このうち Gentamicin が無効であったものが 4 例あり、いずれも Minocycline が有効であった。

184. 長期カテーテル留置患者における尿路感染症の検討

熊坂 義裕・中畑 久
今村 憲午・武部 和夫

弘前大学 3 内科

工藤 肇
弘前大学中核

若井 芳美・西田 実
藤沢薬品中央研究所

目的：最近、留置カテーテルによる尿路感染の対策が各方面で検討され、とくに closed system や間歇的自己導尿法等の普及により効果をあげているが、留置が長期にわたる場合は、開放式持続導尿法に頼ることが多く、治療に窮する場合が多い。今回、我々は、開放式持続導尿法によるカテーテル留置が 20 カ月以上にわたった神経疾患患者も対象に、尿路感染の検討を行なうと共に、難治性緑膿菌尿路感染症を呈した 1 例につき、死亡するまでの 59 日間、毎日尿細菌培養を施行し、分離菌のマウスに対する毒性、緑膿菌の薬剤感受性の推移、血清型別等を検討したので報告する。

対象および方法：昭和 52 年以降弘前大学第 3 内科入院の神経疾患患者 4 例 (Shy-Drager 2 症候群 3 例, anterior spinal artery 症候群 1 例) を対象とし、原則として 1 週に 1 度尿細菌培養を施行した。難治性緑膿菌尿路感染症の 1 例は、Shy-Drager 症候群の 60 歳女性例である。なお薬剤感受性の測定は、日本化学療法学会標準法に準じ、また毒性試験は、ICR 4 W 令、体重 2.1~2.5 g のマウスを用い、分離菌を Try soy 斜面寒天で 1 夜前培養後生理食塩水に懸濁し、右腎直接接種による腎臓瘍作成の有無、腹腔内接種による LD₅₀ 値によって判定した。

結果：4 例から観察期間中に 16 菌種 359 株を分離した。菌種別頻度では、症例 1 では、*Klebsilla pneumoniae*, 症例 2, 3 では、*Proteus mirabilis*, 症例 4 では、*Pseudomonas aeruginosa* が最も多かった。混合分離率では、症例 2 の 54.5% を筆頭に、症例 3 が 35.2% 症例 1 が 22.2%, 症例 4 が 14.3%, 全体で 30.7% であった。4 例とも著しい菌の変遷を示し菌種は、8 菌種から 12 菌におよんだ。菌数は、 10^5 個以上検出されることが多かったが、尿沈査白血球数との相関は少なく、無症候性に経過することが多かった。難治性緑膿菌尿路感染症例より、59 日間に 7 菌種 113 株 (うち緑膿菌 54 株, *P. mirabilis* 14 株, *P. morganii* 12 株, *K. pneumoniae*

11 株, *E. coli* 10 株, *C. freundii* 10 株, *E. aerogenes* 2 株) を分離した。経過中, 5 菌種の混合感染もみられた。緑膿菌の GM 感受性は, 分離日より異なり 3.13 から 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上と著しい幅がみられたが, 血清型別は, すべて E 型であり菌交代は考えにくい成績だった。これら 7 菌種のマウスに対する毒性は, ほぼ近似していたが, 緑膿菌が, 腎感染で, 10^8 個 cells/mouse の単位でも 6 匹中 4 匹以上に腎膿瘍を作成, また全身感染にても LD₅₀ 値が $1.1 \sim 1.3 \times 10^7$ 個 cells/mouse と分離菌の中では, 毒性が比較的, 強いような対象を受けた。

考察 カテーテル留置例に, 緑膿菌, あるいは, インドール陽性変形菌, セラチア等の難治性の菌種が, 最終的に感染菌として存続することが知られているが, 本例にとっても緑膿菌は, 感染菌として最も対処すべきであったことが推察された。

185. 尿路変更患者における Antibody-coated bacteria の検討

湯浅 健司・福川 徳三
藤村 宣夫・黒川 一男
徳島大学泌尿器科

尿路感染の感染部位決定法における ACB の有用性について, 今回我々は尿路変更患者 40 例(腎瘻造設者 20 例と回腸導管造設者 20 例)について尿中分離菌ならびに ACB を検索した。尿中分離菌の同定定量は徳島大学泌尿器科で行なった。ACB の検索は THOMAS 法に従い, re-coating ACB は当教室の湯浅の方法にて検索した。腎瘻群では 20 例すべてに ACB 陽性, 回腸導管群では 20 例中 8 例 (40%) に ACB 陽性であった。また菌種別にみた re-coating ACB 陽性率は *Pseudomonas aeruginosa* 19 株中 10 株陽性 (52.5%), *Proteus* 属が 28%, *Streptococcus faecalis* が 33.3%, GNB 14.3%, *Serratia marcescens* 60% (3/5), *E. coli* が 40% (2/5) であった。

一番 ACB 陽性率の高い *Pseudomonas* 17 株について血清型との対比を行なったが ACB との相関はみられなかった。腎瘻群と回腸導管群の最近 1 年間の外来通院における臨床経過について検討してみたところ, 腎瘻群においては急性増悪を示す指標の有無にかかわらず全例に ACB は陰性であり, 回腸導管群にて ACB 陽性となった例では, 発熱, 水腎症の発生など臨床病態の異常を合併していた。

以上から, 複雑性尿路感染症における ACB の有用性等について検討考察を行なった。

186. 泌尿器新領域における敗血症の臨床統計

岡崎武二郎・町田 豊平
小野寺昭一・鈴木 博雄
慈恵医大泌尿器科

昭和 48 年 10 月から昭和 55 年 1 月までの約 6 年間に, 当教室において 20 症例の敗血症を経験したので, その臨床統計を報告する。

敗血症 20 例の診断の内訳は血液培養陽性例が 12 例, 臨床的に Septic shock をおこし敗血症と診断された症例が 7 例, 病理解剖で敗血症と診断された症例が 1 例であった。Septic shock をおこしたのは 20 例中 16 例 80% であり, 敗血症による死亡例は 20 例中 13 例 65% であった。

性別は男性 15 例, 女性 5 例, 年齢は 40 歳以上の中高年齢層に集中していた。

血液培養を実施した症例は 20 例中 15 例で, このうち 12 例 80% に起炎菌が検出された。血中分離菌はすべてグラム陰性桿菌で, *Klebsiella* 5 株, *Serratia* 3 株, *Enterobacter* と *E. coli* がそれぞれ 2 株, *Pseudomonas* 1 株の合計 13 株であった。血中分離菌と敗血症発症前の尿中分離菌を比較すると, ほとんどが一致していた。血中分離菌が証明されていない 8 症例について尿中分離菌から敗血症の起炎菌を推定し, 敗血症 20 例の起炎菌の年次的変遷を検討すると, 昭和 50 年以前は *Klebsiella*, *Pseudomonas* が多く, 昭和 51 年以降は *Serratia* の増加が目立った。

血中分離菌の薬剤感受性は 9 株について検討した。ABPC, CBPC, CEZ など従来の β -ラクタム剤に対しては全株感受性がなく, 一方, CL は *Serratia* を除いて, また GM は *Enterobacter* を除いて良い感受性を示した。

基礎疾患は悪性疾患が 13 例, 良性疾患が 7 例で悪性疾患に敗血症の発症が多かった。死亡率は悪性疾患で 62%, 良性疾患で 71% で差はなかった。

手術と敗血症の関係では, 術後敗血症が 20 例中 13 例で過半数を占めていた。回腸導管造設術, 尿管皮膚移植術など尿路変更術のあとに敗血症の発症と死亡が目立った。尿路の手術 12 例のうち 7 例に術前から尿路感染があり, このうち 5 例は死亡しており, 尿路汚染手術の危険性を示していた。

敗血症の focus は 20 例中 19 例が尿路であったが, 1 例は尿路感染がなく病理解剖でも focus がはっきりしなかった。腎を focus とする症例が 20 例中 13 例で半

数以上を占め、このうち 11 例 85% が死亡していた。前立腺を focus とする症例は 5 例で、このうち死亡例は前立腺手術後の症例 1 例だけで、他の 4 例は尿道留置カテーテルに関連する前立腺炎からの敗血症であったが 4 例とも治癒した。

敗血症発症前に腎不全あるいは糖尿病、免疫不全などの重症合併症を有した症例が 20 例中 6 例あり、これらは全例死亡例で、重症合併症を有する患者に敗血症が発症すると予後が悪いという結果を示した。

最後に、抗癌剤投与により白血球減少を来とし、免疫不全状態で敗血症を発症し死亡した単丸腫瘍の 1 例を報告した。

187. 当科におけるいわゆる Urosepsis 症例の検討

村上 信乃

旭中央病院泌尿器科

昭和 50 年 1 月から昭和 54 年 12 月までの 5 年間の当科の総入院患者 1,625 名中、悪悪、発熱あるいは著明な白血球増多の症状と共に、血液細菌培養が陽性であったもののうち、その原因が尿路にあると考えられる 27 例(発生率 1.7%)を対象として種々検討した。

1) 年齢は 31 歳から 80 歳まで分布したが、60 歳以上の高齢者が大部分を占めていた。

2) これらの基礎疾患は 8 例が non iatrogenic なものであったが、19 例はブザーなどの泌尿器科的処置や手術後に発生した iatrogenic なものであった。

3) 手術後に Sepsis が発生した 16 例の術式について検討したが、膀胱腫瘍に対する膀胱全剝出術 10 回腸導管造設が 8 例、前立腺に対する手術 6 例、その他 2 例と比較的限られた術式に Sepsis が発生した。とくに膀胱全剝は同じ期間に全部で 25 例施行したが、そのうちの 8 例が Sepsis となっており、他の術式と比較して有意にその発生頻度の多い術式であった。

4) 起因菌ではセラチア 8 例、クレブジラ 6 例、大腸菌 3 例と 2 例の真菌を除いて全例グラム陰性桿菌であった。

5) 院内感染と思われるもの 20 例、尿中細菌と血液培養の細菌が一致したもの 22 例、ショックを併発したもの 9 例、死亡したものが 4 例(死亡率 14.8%)であった。

6) Sepsis 発生時に何らかの抗菌剤も使用していなかった無治療なものが 6 例で、治療中ではあったが起因菌の感受性テストの結果と一致しない不適正な抗菌剤を使用中であったものが 15 例であった。残りの 6 例は適

正な抗菌剤を使用中にもかかわらず Sepsis となった例で、うち 4 例がショックを併発した。

7) 死亡した 4 例、血小板減少などの凝固異常を伴ったもの 5 例、発熱しなかった 2 例すべてがショックを併発した。

188. 臨床有効濃度 (CEL) からみた複雑性尿路感染症の背景因子の検討

土井達朗・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

CEL の概念をもちいて、薬効の立場から複雑性尿路感染症に対する細菌学的効果に影響を与える背景因子を検討した。

検討対象症例は PPA 投与例 159 例、CIPC 投与例 151 例、CBPC 投与例 140 例でいずれも患者条件、検討方法、効果判定方法などが統一された単独感染例である。各投与例において薬剤投与後、消失、存続および菌数に関係なく菌交代した投与前分離菌の MIC 分布を比較してみると、投与後に菌交代した症例における投与前分離菌の MIC 分布は消失例のそれとほとんど差を認めず、いずれも存続したものに比べて有意に感性側に偏った分布を示した。そこで、感受性の良好な細菌は消失するはずであるとの考えにたち、菌数に関係なく菌交代も消失にいて、消失率を求めた。各薬剤投与例の消失率と感受性分布曲線から CEL を求め、この CEL 値より低い MIC 値の細菌を臨床的に感性菌、高い MIC 値の細菌を耐性菌とすると、PPA 投与例では MIC 値 12.5 μg 、CIPC 投与例では 50 μg 、CBPC 投与例では 400 μg 以下の症例が感性側症例となった。各薬剤投与例とも感性側の消失率は耐性側のそれに比べて有意にすぐれ、MIC に応じた細菌学的効果がえられた。しかし、MIC から期待される細菌学的効果に不一致を示すものもかなりあるため、不一致を来す宿主側の因子(性、年齢分布、感染部位、UTI 疾患病態群、カテーテル留置の有無および留置部位、カテーテル非留置例の感染部位および基礎疾患)を調べたところ、感性側では認められず、耐性側では女子例が消失しやすいという以外にはっきりしたものは認められなかった。つぎに、投与前分離菌の消失率の比較では、感性側では *E. coli* はより消失しやすく、緑膿菌は存続しやすかった。耐性側では *Serratia* は存続しやすく、*Proteus indole* (+) は消失しやすかった。この 4 菌種において疾患病態群の消失率を比べてみると、差は認められなかった。同じ感受性でも菌種によって効果に差がみられた。耐性側で女子例の消失率がすぐれていたのは耐性側でより存続しやすい *Serratia* が女子例に少なく、より消失しやすい *Proteus*

indole (+) が多い傾向にあるという菌種の分布の差によるものと思われた。

尿路感染症に対する細菌学的効果に影響を与える背景因子を CEL の概念をもちいて検討した結果、①いずれの宿主側の背景因子のいかんにかかわらず、MIC に応じた細菌学的効果がえられた。②MIC から期待できる効果に不一致を示すものもかなりあるため、その不一致を来たす宿主側の因子を検討したところ、感性側には認められなかった。耐性側では女子例の消失率がすぐれていたが、これは男子例と女子例における分離菌菌種分布の差によるものと思われた。③分離菌菌種の消失率の検討で緑膿菌は感性でも存続しやすく、*Proteus indole* (+) は耐性でも消失しやすかった。すなわち、同じ感受性でも菌種によってその効果に差がみられた。

190. 6059-S の複雑性尿路感染症に対する臨床評価

Sulbenicillin を対照とした比較試験

坂 義人・西浦 常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

他、15 施設およびその関連施設

6059-S の有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、Sulbenicillin を対照薬として、16 の研究機関で well controlled study を行なった。6059-S は 1 回 1g を、また SBPC は 5 倍量の 1 回 5g を 1 日 2 回、5 日間点滴静注した。総投与症例数は 244 例であったが、6059-S 投与群の 108 例、SBPC 投与群の 102 例が効果判定の対象となり、両群の除外、脱落等に有意差は認められなかった。UTI 薬効評価基準にもとづく総合臨床効果は 6059-S 投与群の有効率 73.1%、SBPC 投与群の有効率 47.1% と、6059-S 投与群が有意に高い有効率であった。主治医による判定でも同様に有意差が認められた。

病態群別効果は、単独感染の第 2 群、第 4 群および混合感染の第 5 群では 6059-S 投与群が有意にすぐれていた。同様に単独感染全体でも 6059-S 投与群が有意にすぐれていた。

膿尿に対する効果は、正常化率だけ 6059-S 投与群がすぐれ、細菌尿に対する効果は、陰性化率および陰性化 + 減少率ともに 6059-S 投与群が有意にすぐれていた。

個々の菌種別に細菌学的効果を見ると、*Klebsiella* に対しては 6059-S 投与群が有意に高い消失率を示した。*S. faecalis* その他の GPB 以外のすべての菌種に対して 6059-S 投与群のほうが高い消失率であったため、全体の細菌消失率は 6059-S 投与群のほうが有意に高くなっ

た。

自覚的副作用は 6059-S 投与群に 1 例（胸部不快感）、SBPC 投与群に 3 例（発疹、そう痒感、発熱）みられたが、いずれも一過性のもので両薬剤群間に有意差は認められなかった。臨床検査成績では GOT、GPT、Alpase で 6059-S 投与群 2 件、3 件、1 件、SBPC 投与群で 3 件、4 件、2 件の異常値発現件数がみとめられたが、いずれも一過性で重篤例はみられず、また両群の発現頻度に差はみられなかった。

臨床効果と副作用などを総合的に考慮して主治医が評価した有用性の判定でも、6059-S 投与群に有意に高い評価が与えられた。

以上により、6059-S は幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力に基づき、すぐれた臨床効果を発揮するとともに、副作用の少ない安全な薬剤と考えられる。

191. 複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime と Cefazolin の臨床効果の比較（二重盲検法）

大川光央・徳永 周二・庄田良中

川口正一・中下英之助・黒田恭一

金沢大学泌尿器科

中村 武夫・岩佐 嘉郎

富山県立中央病院泌尿器科

酒井 晃・萩中 隆博

富山赤十字病院泌尿器科

神田 静人・池田 彰良

富山市民病院泌尿器科

長谷川 真常

長谷川医院

小島 明・長野 賢一

礪波厚生病院泌尿器科

美川郁夫・平野章治・元井 勇

厚生連高岡病院泌尿器科

江尻 進・竹前 克朗

高岡市民病院泌尿器科

宮城徹三郎・大滝三千雄

石川県立中央病院泌尿器科

北川 清隆

公立石川中央病院泌尿器科

亀田 健一・田谷 正

市立小松総合病院泌尿器科

板谷 興治

向病院泌尿器科

南後 千秋・岡所 明

福井赤十字病院泌尿器科

島田宏一郎・鹿子木基二

福井県立病院泌尿器科

藤田 幸雄・宮崎 公臣

塚原 健治・西野 昭夫

藤田病院泌尿器科

田中 恒男

東京大学保健管理

上野 一恵・渡辺 邦友

岐阜大学嫌気性菌実験施設

(目的) 新半合成セファロsporin系抗生剤 cefotaxime (CTX) は β -lactamase に対して安定で, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* などの従来のセファロsporin系抗生剤耐性株や, indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens* などにも抗菌力を有することから, 尿路感染症にも効果が期待されている。われわれは複雑性尿路感染症に対する本剤の有効性と安全性を, cefazolin (CEZ) を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

(方法) 投薬量および投薬方法は, 臨床分離株の MIC 値の分布, 体内動態, 尿中抗菌価などの成績から, CTX の 1 日 2g, CEZ は 1 日 4g とし, これを朝, 夕 2 回に分け緩徐に one shot 静注し, 投薬期間は 5 日間とした。なお臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版) に従った。

(成績) 総症例数は 301 例で, うち除外 35 例, 脱落 2 例で臨床効果判定例は CTX 投薬群 131 例, CEZ 投薬群 133 例であった。患者の背景因子の比較では, 性別, 年齢, 体重, カテーテル留置の有無など両群間に有意の差は認められなかった。総合臨床効果の比較では, CTX 投薬群が著効 35 例, 有効 52 例, 無効 44 例で有効率 66.4%, CEZ 投薬群は著効 21 例, 有効 35 例, 無効 77 例で有効率 42.1% となり, 有意の差 ($p < 0.001$) で CTX 投薬群の有効性が高いとの成績が得られた。また膿尿に対する効果および細菌尿に対する効果の検討で, いずれも CTX 投薬群が有意にすぐれている成績が得られた。さらに主治医による治療効果および有用性判定についても, CTX 投薬群で有意にすぐれた成績が得られた。

自他覚的副作用は CEZ 投薬群の 2 例に発現し, 1 例は下痢, 1 例は 1 回目静注後まもなく口内異常感, 顔面

紅潮, くしゃみが発現したが強力ミノファゲン C 静注により速やかに消失した。また臨床検査値異常は CTX 投薬群の 5 例に GPT 上昇 2 件, GOT 上昇 3 件, アルカリフォスファターゼ上昇 1 件, CEZ 投薬群の 4 例に GOT 上昇 3 件, アルカリフォスファターゼ上昇が 2 件みられた。しかしその発現率に有意の差は認められず, また全例投薬終了 7 日後には正常値に復した。

以上の成績から CTX は複雑性尿路感染症の治療薬として有効かつ安全性の高い薬剤であると考えられた。

192. メトシリン耐性ブドウ球菌 とくに 30°C 培養による検討

小林章男・渡辺正治・久保勢津子

橋由紀子・大島祐子・高橋 信二

千葉大学医学部附属病院検査部

ANNEAR (1968) らの報告に従い, 30°C で感受性検査を行なうことにより, DMPPC (メトシリン) 耐性ブドウ球菌をより有効に選択しえたので, 分離状況と感受性成績を加え報告する。

MPIPC (オキサシリン) のほうが, DMPPC より安定との理由から, ペニシリン耐性ペニシリン剤の代表ディスクとして, ディスク感受性試験にルチーンに用いた。また臨的に DMPPC 耐性 CNS 感染症 5 例, CPS が 2 例でみられた。

MPIPC ディスク (昭和) では, 表皮ブドウ球菌で, 37°C 卍, 30°C ー, を示した株が 10 株, その他温度差で感受性成績の異なった株が 8 株みられた。高感受性株, 高耐性株では, 温度差による成績のぶれは認められなかった。これらの株に対する DMPPC の MIC は, 37°C と 30°C で MIC に 2~8 倍の差がみられ, 30°C でより高い MIC を示した。この場合でも高感受性株では, MIC の温度による差は認められなかった。DMPPC ディスクでは, 温度差による成績の差はみられるものの, MPIPC ディスクのような幅広い差はみられなかった。DMPPC ディスクで 37°C 卍, 30°C ー の株が 3 株, 37°C 卍, 30°C + の株が 2 株みられ, それらの株は 37°C の MIC が 6.25 μ g/ml 以上で, NCCLS の基準 ($\geq$ B μ g/ml) からみて非感受性株に入った。37°C または 30°C で 12.5 μ g/ml 以上の MIC を示した株を耐性菌とすると, 被検表皮菌 144 株中 17.4% に耐性菌がみられた。黄色ブドウ球菌では, MPIPC, DMPPC ディスク共に著しい温度差はみられなかったが, DMPPC の MIC では, 2~8 倍の差がみられ, 被検株 118 株中 3.4% に耐性菌がみられた。

これら DMPPC 耐性ブドウ球菌の検出率を検体別に

みると、被検表皮ブ菌中尿で 6.6%，膿で 31.6%，体腔液で 40%，血液で 27.3%，髄液で 20% に分離され、黄色ブ菌では尿で 1 株、膿で 3 株分離された。

これら DMPPC 耐性ブドウ球菌について CET に対する MIC を 37°C, 30°C で測定したところどちらかの温度で、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し耐性菌と思われた株が表皮ブ菌で 2 株、黄色ブ菌で 4 株検出された。DMPPC 耐性黄色ブ菌 4 株中 3 株は CET 耐性、1 株は 37°C 感性、30°C 耐性であった。

DMPPC 耐性および感性ブドウ球菌の他薬剤への感受性をディスク法でしらべると、耐性ブドウ球菌では、PCG, LCM, EM, GM に耐性の株が多く、TC, CET では耐性株は、ほとんどみられなかったが、感性ブドウ球菌は、比較的多くの他の抗菌剤に感性であった。

DMPPC 耐性および感性ブドウ球菌の 30°C と 37°C における DMPPC 種々濃度ブイオン 20 時間培養での生存数は、感性株の場合 30°C, 37°C でほとんどかわらないが、耐性株の場合 37°C より 30°C のほうが生菌数のはるかに多いことがわかった。

30°C と 37°C で DMPPC の感受性が違う以上、DMPPC などペニシラーゼ耐性ペニシリン剤を日常検査で用いるとき、30°C で感受性検査を併用することは、意義があるように思われた。

193. 臨床材料から分離された GM 耐性黄色ブドウ球菌について

紺野 昌俊・生方 公子
帝京大学医学部臨床病理学

佐々木有字子・川上小夜子

帝京大学医学部附属病院中央検査部細菌検査室

昭和 54 年 1 月から昭和 55 年 1 月までの 1 年間に当病院中検で扱った黄色ブドウ球菌 1,287 株の中、Gentamicin に耐性を示した 67 株 (5.2%) の分離状況、各種薬剤感受性、phage 型等について報告する。

薬剤感受性は日本化学療法学会標準法 phage 型は RTD の標準フェージを用いたが、型別不能の菌については 100 RTD による再検を行なった。

GM に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株 67 株のうちわけは、膿汁から 14.8%，耳漏 10.6%，糞便 7.0%，喀痰 4.6%，尿 3.9%，咽頭 2.3% であった。

そして、これらの GM 耐性株は、GM 感性株に比して、PCG に対しても耐性を示す株が極めて多く、また、耐性ブドウ球菌用の Methicillin, Oxacillin に耐性を示す株も多い。また、Cephalosporin にも軽度の耐性を示す株も多い。これらの耐性菌から β -lactamase を抽出し

て、基礎特異性をしらべたが、今までのところ、とくに Methicillin や Oxacillin を分解する β -lactamase は見出されておらず、Methicillin 耐性や Oxacillin 耐性は β -lactamase によるものとは考えられない。

この他、GM 耐性菌は、Tetracycline, Chloramphenicol および Macrolide 系物質にも高度耐性を示し、アミノ配糖体の Kanamycin, Dibekacin とは完全な交叉耐性を示すが、Amikacin には 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示す機会が多いが、GM 感性のブドウ球菌が Amikacin に対して示す 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC に比しては高い MIC を示していた。

phage 型は 1975 年頃、小児に流行した KM 耐性菌が phage 型 I 群菌が多かったのに対して、現在の KM 耐性菌で phage 型 I 群を呈するのは 20% 程度、あとは型別不能である。それに対し、GM 耐性菌は、phage 型は III 群を含む混分群であるものが 50% を占めていた。

そして、これらの GM 耐性菌の中で、prophage 型が 80/81 を示す TK 505-053, TK 505-068 の 2 株を用いて、MS 353 での耐性導入を試みたところ、いずれも耐性の導入は可能であるが、PC, FM, KM および GM の耐性が同時に導入できる株 (TK 505-053) と、PC, FM, KM の 3 剤耐性とは別に、KM と GM だけの耐性が導入できる株 (TK 505-068) の 2 つの Type の異なる菌が存在する可能性があることが判った。私達は、先に PC, FM, KM の耐性が同時に導入可能な R-プラスミドの報告をしているが、今回のこれらの株のプラスミドならびにアミノ配糖体に対する不活性酵素については、この秋の学会で報告する。

194. 黄色ブ菌の薬剤感受性と Phage 型別率の年次的な推移の検討

青木 義雄・堀井 順子
小坂 諭・堀 誠
国立小児病院

1968 年以降、各年度小児の細菌感染症から分離された黄色ブ菌のうち、無作為的に有意の 100 株を抽出して、常用抗菌剤の感受性その他について検討をおこなってきた。これらのうち最近 3 年間の data について述べる。

薬剤： β -lactam 抗生剤を主とした 20 種類。

方法：1) MIC 測定、化療学会法改定案に準拠しておこなった。

2) Phage, 国際ブ菌型別委員会設定の型別用 phage を用いた。

結果：1) 薬剤感受性—a) ML 4 剤, EM, CLDM,

JM, NB, この群では NB 以外は 2 峰性の分布で、感性群は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (以後、単位省略) と耐性群は 100 以上とに集中しており、3.12~50 の低、中耐性株は少数である。NB の 1.6 以上の分布はとくに少ない。

b) CEPs 8 剤、抗菌力は CER, CMD は優れている。本年度の分離菌についても、前者 6.25, 後 12.5 以下に全例の分布である。CEZ, CEX, CXM はいずれも分布の形は類似している。

CMZ, CFX, CFT 3 剤は本年度から供試したものであるが、我々の実験での抗菌力は、CMZ がやや優位であるといった印象をうける。

c) PCs 3 剤、MCIPC の抗菌力は各年度優れている。PCG, ABPC との比較では、100 以上の高耐性株は 13:22% の分布率であり、後者に多発がみられ、本剤の使用量との相関であろう。d) others, NINO に優れた抗菌力がみられている。各年度 0.37 以下の低濃度側に集中があり、耐性値 12.5 の分布は、78 年度分離中のものに 1% の分布を認めただけである。TC の 6.25 以下は、年齢により差があるが、100 以上は 40% 強の分布である。KM の 100 以上の分布は各年度約 50% である。GM は 1.56 以下に集中しているが、本剤の 50 以上のものも、経年次的には漸増の傾向がみられている。CP の MIC 分布の形は、各年度よく類似しており、50 以上のものは約 10% で、76 年度以前との比較では、半数以下とその分布率は極めて少ない。

2) 入院、通院別耐性分布—25 以上に耐性のある薬剤に対しては、各年度入院株に多くの分布があり、とくに GM, CEPs, ABPC では、年度により 2~5 倍の分布率である。TC, CP 2 剤では、通院株に多い年度もある。

3) 交差耐性—25 以上の耐性株で交差を有するものの分布は、5 剤以下では両由来株に大差はみられない。しかし、6 剤以上多剤の交差耐性株の分布は、1.5~4 倍と入院株に多くの分布がある。

4) phage 型別率—78 年以降の型別可能群は 50~60% であり、そのうち III 群は約 30% であり、phage 型は 54 が首位をしめている。混合群、II 群、I 群、雑群の順であり、その差が型別不能群である。IV 群の型別は認めない。

まとめ: NB, CER, CMD, CMZ, CFT, MCIPC の各剤の抗菌力が優れており、とくに、 β -lactamase 難産性系統の薬剤に多い。耐性株および 6 剤以上多剤の交差耐性株は、ともに入院由来株に多発している。phage 型別率では、型別不能群は 50~60% であり、III 群が多い。

195. 臨床材料からの *Streptococcus agalactiae* (B 群溶レン菌) の検出率と薬剤感受性の推移

小栗 豊子

順天堂大学付属病院中検

小酒井 望

同 医学部臨床病理

目的

St. agalactiae (B 群溶レン菌と記す) は各種臨床材料から分離されて、近年、新生児の髄膜炎の原因菌として注目されている。私共は 1971 年から 1979 年までの 9 年間に各種臨床材料から分離した B 群溶レン菌の検出率と薬剤感受性の推移について検討した。

材料および方法

材料は上記の期間に当検査室で扱った各種臨床材料である。検出率は年度別、材料別に行ない、培養陽性検体数に対する B 群溶レン菌検出数の百分率で示した。B 群溶レン菌の同定はグラム陽性レンサ球菌でヒツジ血液寒天上でせまい β 型溶血を呈する S 型の集落を形成し、BTB 乳糖寒天培地、SF 培地、pH 9.6、ブイオンのいずれにも発育せず、B 群溶レン菌免疫血清 (市販品) に凝集するものを本菌種とした。薬剤感受性測定は 5% 血液加 Heart infusion 寒天を用いる寒天平板希釈法により行ない、 $10^5/\text{ml}$ の菌液をマイクロプランターにて接種した。使用薬剤は PCG, CER, CP, TC, EM, LCM を用いた。EM (LCM も含む) および CP 耐性株については沈降反応による型別を実施した。なお型別については神奈川衛研 宮本博士らの指導および抗血清 (I_a, I_b, I_c, II, III, R, X) の分与を受けた。

成績

B 群溶レン菌の検出率は尿中菌数が $10^5/\text{ml}$ 未満であった尿から最も多く検出され (2~6%), 咽頭粘液、尿 (菌数は $10^5/\text{ml}$ 以上) がこれに次ぎ (2~3%), 痰、膿・分泌液では 1~2% の検出率であった。検出率の年次的推移では著明な差は認められなかったが、尿ではわずかに増加しているように思われた。薬剤感受性では PCG, CER はすべての株が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。TC, CP, EM, LCM では耐性株が認められ、TC 耐性株は 1971 年に既に 71% に出現していたが、CP 耐性株は 1972 年以後、EM (LCM) 耐性株は 1973 年以後出現した。これらの耐性株は 1975 年をピークに近年やや減少の傾向が認められた。1979 年分離株では CP 耐性株は 22 株 (11%) に認められ、21 株は TC にも耐性を示し、血清型は III_R 型であった。残りの 1 株は

EMにも耐性を示し、Ⅲ型であった。このほかにEM耐性株は2株認められ、1株はTCにも耐性を有するⅢ_R型、もう1株はLCMにも耐性を有し、型別不能株であった。

考察ならびに結論

B群溶レン菌は各種臨床材料から検出されたが、とくに尿路、上気道からの材料が多かった。CP, TC, EM (LCM) 耐性株は最近減少傾向にあるが、一方、PCs, CEPsの使用頻度が高まるにつれ、耐性株出現に注目する必要がある。

196. β -lactam 剤を中心とした肺炎球菌の抗菌物質感受性と血清型別——呼吸器病原性の明確な臨床分離株について

渡辺貴和雄・宍戸春美・松本慶蔵

山本真志・宮崎昭行

長崎大学熱研内科

〔目的〕 1971～1978年の呼吸器感染症例の喀痰定量培養法により $\geq 10^7$ /mlに分離された起炎菌の年次的変動に関する私共の成績では、肺炎球菌は年次的にやや減少傾向にあるが、約18～20%を占め、依然として重要な位置にある。PCs, CEPsの β -lactam剤の使用量は増大傾向にあり、また新骨格を有する β -lactam剤も臨床応用されつつある。このような背景のもとに、私共は、 β -lactam剤を中心に肺炎球菌に対する*in vitro*抗菌力を測定し、耐性株および血清型別について検討した。

〔方法〕 1978年1月～1979年12月の2年間に慢性呼吸器感染症を中心とした呼吸器感染症39症例から分離された病原性の明確な肺炎球菌を対象とした。薬剤は、最近開発された薬剤を含めた β -lactam剤を中心とし29種類のMICを測定した。測定法は、本学会標準法に準じた寒天平板希釈法で行ない、薬剤含有培地は5%馬血液加HI培地を用い、接種菌量は 10^6 /mlとした。肺炎球菌の血清型別は、肺炎球菌抗血清セット(Difco)を用いた膨化試験により判定した。

〔成績〕 PCsのMIC分布は2峰性を呈しMIC分布上、明確に3株の耐性菌を認めた。また、高感受性菌群のPCG, PIPC, APPC, ABPC, AMPCと低感受性菌群のMCIPC, SBPC, TIPCの2つに大別された。②CEPsでは必ずしも明確な2峰性分布を示さぬが、PCsで認められた耐性菌のMICは高いほうに分布する傾向にある。aminothiazol基と(Syn) methoxyimino基を同時に有するCTX, CZX, SCE-1365は、PCGと同程度でCephem環剤中最も好感受性であった。7 α -methoxy Cephem環剤、すなわちCMZ, YM-09330は低感受性

であった。③TCsではMINO, DOXYともに0.1～0.2 μ g/mlと1.56～12.5 μ g/mlとの2峰性分布を示した。④CP, TPにMIC分布上耐性株を認めた。⑤MLSには耐性株を認めなかった。⑥血清型別は、マウス腹腔内接種後の再分離菌、非接種菌群共に膨化は認められなかった。

〔考察〕 前回の報告(松本慶蔵, 他: Chemotherapy 25: 2988～2992, 1977)に比し耐性株の増加が認められ、かつ非 β -ラクタメース耐性菌と考えられる。また、最近開発された β -lactam剤のうち極めて好感受性の薬剤はあるが、一方で低感受性の薬剤もあるので、今回の成績は、肺炎球菌性呼吸器感染症の治療や β -lactam剤による本菌への菌交代の出現など、今後の呼吸器感染症化学療法上重要な留意すべき問題点を示唆する。

197. 小児臨床材料から分離されたインフルエンザ菌の抗生物質、とくにABPC感受性

上原すゝ子・寺嶋周・中村明

沖本由理・黒崎知道・野口博央

菅谷直子・岩田裕子・難波真実

千葉大学小児科

近年欧米におけるABPC耐性インフルエンザ菌(以下、イ菌)の増加に鑑み、われわれは十数年来の小児イ菌感染症研究の一環として、本菌の抗生物質、とくにABPC感受性検査を行ない、その年次推移をみた。

イ菌は1976～1979年に千葉大学小児科(一部県下関連病院)の小児臨床材料から分離同定したもので、髄液7, 血液5, 関節液2株を除くと、呼吸器由来で、洗浄喀痰145, 鼻咽腔38, 咽頭粘液16, 計213株である。被検菌を消化馬血液液体培地にて増菌後、菌数を 10^6 , 10^8 /mlに調整した。ABPC, MINO, CEX, PIPC, およびPCGを倍数希釈した消化馬血液加寒天平板上に、被検菌液をマイクロプランターにて接種、37 $^{\circ}$ C, 18時間後MICを判定した。

イ菌に対するABPCのMICは 10^6 /ml接種では0.39 μ g/ml(以下、単位略)をピークとする1.56以下および12.5以上の2峰性を示している。 10^8 /mlでは0.2をピークとする0.78以内に大部分が入り、1.56以上の16株(7.5%)は、すべて β -lactamase産生菌であった。CPのMICのピークは 10^6 /mlで0.78, 10^8 /mlで0.38～0.78にあった。

MINOでは 10^6 /mlで1株を除き0.2をピークとする0.78以下に含まれるが、 10^8 /mlでは分散が大であった。PIPCでは 10^6 /mlで63%がMIC 0.05以下である

が、3.13 以上の耐性株も 5/43 に認められた。CEX では $10^6/ml$ で 12.5~25 を中心に 200 以上も多数を占め、 $10^5/ml$ では 6.25~12.5 に集中していた。PCG の MIC は 0.78, 200 以上とその中間に分散している。

イ菌 $10^6/ml$ 接種時の MIC の累積百分率をみると、PIPC が優れ、MINO, ABPC, CP, そして CEX の順であるが、ABPC と PIPC には耐性菌が目立つ。

ABPC と PIPC の MIC の相関をみると、PIPC のほうが抗菌力が優れているが、明らかな交叉耐性があり、耐性株の MIC はほぼ同等であった。なお ABPC と CP の MIC には相関なく、ABPC-CP 2 剤耐性株はなかった。

イ菌に対する ABPC の MIC の年次推移では、1972~74 年 (保存 15 株) には耐性株はなく、1976 年に耐性 2 株が出現、1977 年にはその持ち越しだけで、1978 年と共に新耐性株はみられなかったが、1979 年には耐性は 13 株に急増した。CP の MIC は各年次でかなり類似している。

イ菌 $10^6/ml$ 類種で ABPC の MIC 1.56 以上を示す耐性株は、血液・関節膿各 1、洗浄喀痰 11 (うち 9 株は呼吸器感染症の原因菌)、鼻咽腔 3、咽頭 2 から検出され、血清型別を検査できたもののうち、type b 4, a, c 各 1、および non-typable 9 株であった。

今回われわれはイ菌が原因菌として有意義な小児臨床材料を中心に感受性検査をすすめ、ABPC 耐性菌が、1976 年から散発し、1979 年来急増して、呼吸器感染はもとより、全身感染症にも及んだことを報告した。耐性菌分布についての全国的 surveillance が望まれる。

198. ABPC耐性インフルエンザ菌の迅速判定法の検討

黒崎知道・中村 明・沖本由理

寺島 周・上原すゝ子

千葉大学医学部小児科

1973 年後半から欧米にて Ampicillin 耐性 *H. influenzae* type b による髄膜炎が出現し、治療上問題となっておる。我国でも Ampicillin 耐性 *H. influenzae* type b による化膿性関節炎および、髄膜炎が出現し、今後本菌による全身感染症の増加が予測され、その際、簡便で迅速に β -lactamase 産生の有無を判定する方法が必要である。臨床分離された *H. influenzae* 92 株について、ヨード法を応用したスライドテストと、セファロスポリン 87/312 を用いた変色基質法にて、 β -lactamase 産生の有無を検討すると同時に Ampicillin の MIC と比較検討したので報告する。

(方法)

(1) スライドテスト (ヨード法), ROSENBLATT の方法 (1978) に従いスライドグラス上に、ペニシリン・ヨード混合液 1 滴々下し、被験菌 1 ユーゼ攪拌し、0.4% Soluble Starch 液 1 滴々下し、5 分後に判定する。陽性：白色、陰性：紫色。

(2) 変色基質法, セファロスポリン 87/312 を用い Broth method にて行なった。

(3) 抗生剤感受性試験 平板希釈法にて行なった。被験株は消化血液液体培地で 18 時間培養したものを使用し、菌数は、 $10^6/ml$ に調整して使用した。

(成績と考察)

セファロスポリン 87/312 にて、 β -lactamase 産生を確認した株数は 21 株であった。21 株ともステロイドテスト陽性であり、ABPC に対する MIC は、1.56 $\mu g/ml$ 以上であった。0.78 $\mu g/ml$ 以下の株は全株とも陰性であった。 β -lactamase 産生株の 5 種の抗生剤の MIC は、ABPC 1.56~25, PIPC 1.56~12.5 と耐性を示すが、CP 0.39~0.78, MINO 0.2~0.78, 6059-S 0.05~0.1 と感性であり、多剤耐性は認められなかった。抗生剤感受性の結果は、培養後 2~3 日経過しないと得られないが、 β -lactamase 産生株検出の迅速かつ信頼しうる方法は ABPC 耐性株を予測するのに有用である。セファロスポリン 87/312 は、 β -lactamase 活性の迅速な検出に特異性が高く信頼しうるとされているが、まだ市販されておらず日常検査でルーチンに使用できないのが実情である。ROSENBLATT らの方法は我々の検討でも信頼しうる方法である。そして固型培地より直接コロニーを使用できるため、髄膜炎等、培地上に純培養状に培養された場合には 1 夜で ABPC 耐性か否か判定できる。簡便であり、試薬の入手も容易であり、変色が鋭敏であることから考えるとルーチンの検査に適していると考えられる。しかし、白金耳にとる菌量が少ないと β -lactamase 産生株でも変色せず、false-negative になることがあり、細菌 1 ユーゼが充分にとる必要がある。

199. 1978 年~1979 年分離 *S. marcescens* の抗生物質感受性および接合性 R プラスミドの分離

川原 薫・木村光子・池田達夫

江田 亨・木村貞夫

帝京大学医学部細菌学教室

1978 年 10 月から、1979 年 9 月までの、臨床分離 *S. marcescens* 301 株のうち、277 株が、SM, CP, TC, KM, GM, ABPC, NA, AMK, TOB, DKB のいずれ

かに耐性であり、それらのうちの、接合性Rプラスミド（以後Rプラスミドと称す）保有菌の割合は、122株、44%に達した。耐性株を由来別にみると、尿由来のものが、169株と最も多く、ついで喀痰由来57株、膿由来37株、その他19株の順であった。これらのうちで、Rプラスミドの分離率は、尿由来のものが60.4%でもっとも高く、ついで膿由来の31.2%であったが、喀痰由来のものは、15.8%と低く、尿由来のものと好対照であった。

アミノ配糖体系抗生物質5剤について、薬剤別に耐性菌の頻度をみると、KM (63.4%), DKB (58.8%), TOB (42.4%), AMK (33.0%), GM (27.8%)の順であるが、そのうちで、Pプラスミドによる耐性菌の占める割合は、KM (62.6%), GM (61.1%), TOB (32.6%), DKB (26.3%), AMK (6.3%)の順となっている。とくにAMKについては、他の薬剤が、耐性化率とプラスミド分離率が比較的平行しているのに反し、耐性化率が高いにもかかわらず、プラスミドの分離率が低くなっている点に興味がある。

セラチア原株の耐性型では、施設間でかなりの差がみとめられた。総合的には、KM, AMK, TOB, DKBの4剤耐性型が27.0%と最も多く、ついで、KM, GM, AMK, TOB, DKB 5剤型の22.0%, KM, GM, TOB, DKB, 4剤型の18.9%の順であった。そして、全体の69.3%にあたる88株は4剤以上に耐性で、これらアミノ配糖体系薬剤間に、交叉耐性が多いことを示している。

Rプラスミドの耐性型では、5剤のうちでAMKを欠くKM, GM, TOB, DKB型が最も多かった。また、ここでも施設間の差は大きく、ある病院では、全てが3剤以下の薬剤に耐性のプラスミドであり、他の病院からは、KM, GM, TOB, DKB型とKM単剤型の2型しか分離されなかった。これらのプラスミドについては、さらにいくつかのアミノ配糖体系抗生物質に対する感受性をしらべ、酵素学的検討を今後行なう予定である。

また、比較的短期間（約20日間）に、同一施設から分離された、12のRプラスミドが、同一の不和合群(A-C)に属した例を示した。

200. *Serratia marcescens* の産生するフェージについて

森下 英夫

新潟大・医・泌尿器

寺尾 通徳

新潟大・医・細菌

新潟大学病院中央検査室および泌尿器科において分離した *S. marcescens* 222株について、O抗原型別を行うとともに、とくに色素産生性の20株およびPenicillin耐性の13株の計33株について、MIC測定とともに、フェージ産生および感受性による型別を試みた。

方法：MIC測定は化学療法学会標準法に準じ、約 10^6 /mlの菌を薬剤含有寒天平板に1白金耳接種し、37℃1昼夜培養後判定した。血清型別は東芝化学のO抗原型別用抗血清を用い、1昼夜培養菌を120℃で15分間加圧処理した後、凝集反応の有無により判定した。

フェージ型別はMitomycin Cによりフェージ誘発を行い、フェージ測定用寒天平板上に各菌とともに接種し、37℃1昼夜培養後、ブラック形成の有無により判定した。フェージの形態は 10^{11} /ml以上に増殖させた精製フェージにつき、電子顕微鏡を用い、酢酸ウランのネガティブ染色法で検討した。

結果：総数222株のO抗原型別では0-2型、0-3型が多く、次いで0-8型と0-12型が多数を占めていた。とくに泌尿器科についてみると、1977年には入院由来8株中5株が0-12型であり、1978年2月から6月は0-3型、7月から8月にかけては0-2型が集中していた。また他科における尿由来株について調べてみても、ある血清型に集中する傾向がみられた。

1977年度の色素産生株は102株中8株であり、うち2株はフェージに感受性を示さなかった。また2株はフェージの産生パターンが同一であったが、分離した由来によるはっきりした特徴はみられなかった。

1978年度の色素産生株は122株中12株であり、2つのフェージに対しブラック形成のみられる菌株が多かった。とくに第2内科由来の4株中3株および第1内科由来の3株中2株は、その感受性パターンが類似していた。

Penicillin系に耐性でNAに感受性のある13株では、6株にフェージ感受性がみられなかった。第1外科で分離された3株はみな0-1型であり、うの2株は同一な感受性パターンを有していた。

ブラック形成のみられたフェージ液を 10^{11} ~ 10^{12} /mlに増加させ、電顕像を撮った。その形態は頭部だけのも

のと、頭部と尾部を持つオタマジャクシ様のものがあり、頭部は円形～不規則な六角状で直径約 120 nm、尾部は約 250×30 nm であった。

考按：一部の菌株においてファージ感染のパターンは類似または同一であったが、多くの菌株では明確な関連はみられず、パターンも様々であった。しかし病院感染を追求する際、その一助となり、今後検討される必要があるだろう。

201. グラム陰性菌の感受性分布 (第5報)

渡辺健太郎・中川圭一・鈴木達夫

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検査科

われわれは過去4回にわたり本学会において臨床分離のグラム陰性桿菌の感受性分布について報告し、*E. coli* の ABPC, CER, CEZ に対する耐性率は漸次増加, CP, TC に対する耐性率は漸次減少の傾向がみられ、*Klebsiella* においてもほぼ同様の傾向にあり、*Pseudomonas* においても GM 耐性菌が漸次増加している事実を指摘した。10年目の今回は54年4月から55年2月までに分離した *E. coli* 65株、*Klebsiella* 68株、*Pseudomonas* 108株につき、前2者に対しては ABPC, CER, CEZ, CP, TC, GM の感受性を、*Pseudomonas* に対しては GM, DKB, AMK, netilmicin, CBPC, PIPC の感受性分布を52年度以前に報告した成績と対比検討した。*E. coli* の ABPC $\geq$ 100 μ g/ml の耐性株は 33.8% と 50年、52年度よりやや減少、CER, CEZ も ABPC とほぼ同様の減少傾向がみられ、CPTC も 52年度よりさらに減少していた。*Klebsiella* の ABPC $\geq$ 100 μ g/ml の耐性株は 70.6% と 50年度とほぼ同様であった。CER, CEZ は 52年度よりやや減少し、CP, TC はほぼ同様であった。CEZ $\geq$ 25 μ g/ml の株は *E. coli* 6株、*Klebsiella* 5株であったが、これについて CMZ, 6059-S, T 1551 の感受性は *E. coli* では CMZ は 6株中4株、6059-S は 6株すべて、T 1551 は 6株中2株がよい感受性を示した。*Klebsiella* では CMZ, 6059 S ではすべてよい感受性を示したが、T 1551 は 5株中1株がよい感受性を示しただけであった。また GM $\geq$ 12.5 μ g/ml の株は *E. coli* 3株、*Klebsiella* 1株であったが、これについて AMK, KW 1070 の感受性は *E. coli* の1株を除き他の株はすべてよりすぐれた感受性を示した。

Pseudomonas では CBPC $>$ 100 μ g/ml の8株について検討したが、これに対する PIPC の感受性は8株中4株にすぐれた感受性がみられた。また、GM 耐性株 MIC $\geq$

12.5 μ g/ml の株は4株であったが、これについて AMK, netilmicin の感受性は $>$ 100 μ g/ml の1株に AMK がすぐれた感受性を示したが、他の株は両剤ともに GM よりよい結果が得られなかった。また当院の各種薬剤の年度別購入量を検討したが、Penicillin 系, Cephalosporin 系, Aminoglucoiside 系の薬剤は、50年は47年、49年に比し2～3倍に急速に増加し、51年はさらに増加しているが、53、54年は若干の増加で、54年は53年より若干 Cephalosporin 系が増加した程度である。これに比し Chloramphenicol, Tetracycline は減少しつづけ、54年は前者は0、後者はごく少量のままであった。50年、52年度までの各種薬剤に対する感受性の変化は投与薬剤の使用量に関連している面が大きい要因をなすものと考えていたが、54年度は必ずしも平行しておらず、今後各方面から検討する必要があり、また年度を追って今後ともに検討するつもりである。

202. 尿路感染症の原因菌と考えられる *E. coli* および *Klebsiella* の経口抗菌剤に対する感受性 (第1報)

小 酒 井 望

順天堂大学医学部臨床病理

小 栗 豊 子

同 付属病院中検

永 井 龍 夫

札幌医科大学中央検査部

熊本 悦明・酒 井 茂

同 泌尿器科

茂 田 士 郎

福島医科大学細菌学

入 久 己・安藤泰彦・内田 博

慶応義塾大学医学部中央検査部

岡 本 緩 子

関西医科大学第1内科

神 木 照 雄

国立大阪病院臨床検査部

那 須 勝

長崎大学医学部検査部

目 的

化学療法剤の選択は原因菌を検出し、その感受性成績に基づいてなされるべきであるが、臨床の実際において

は、原因菌が不明のまま抗菌剤を投与することになる場合も少なくない。尿路感染症に対しても同様であり、経口抗菌剤が適用されるような軽、中等度の感染症においては、その頻度はますます増大する傾向にある。そこで私共は尿路感染症から分離される頻度が最も高い *E. coli*, *Klebsiella* などを対象とし、全国的な規模でこれらに繁用される経口抗菌剤に対する感受性を検討し、治療薬剤選択の指標とすることを目的とした。

対象および方法

菌株は上記7施設の内科、泌尿器科、中検にて尿から分離された *E. coli* 360 株, *Klebsiella* 190 株, *Citrobacter* 92 株, *P. mirabilis* 46 株を用いた。これら菌株の由来患者の臨床的背景についても若干の検討を加えた。薬剤感受性測定は本学会標準法により行ない、菌の接種は 10^6 /ml の菌液をマイクロプランターにて接種した。使用薬剤は MPC, ABPC, CEX, NA, PPA, SMT, ST 合剤 (SMX 対 TMP を 20 対 1 の割合に混合) を用いた。なお、サルファ剤については 7.5% ウマ溶血血液加 MUELLER HINTON 寒天を使用した。薬剤の濃度は ABPC は 0.10~1600 μ g/ml, ST 合剤は SMX は 0.10~200 μ g/ml, TMP は 0.005~10 μ g/ml, その他の薬剤は 0.10~400 μ g/ml とした。

成績

E. coli では MPC の抗菌力が最も優れており、0.10 μ g/ml 以下で 52% の株が発育を阻止された。次いで PPA, NA, CEX の順に MIC のピークは大きい側に移動した。ABPC では 6.25 μ g/ml に MIC のピークを認め、この濃度以下で 51% の株が発育を阻止された。SMT では 400 μ g/ml 以上の MIC を示した株が多かった。ST 合剤では SMX の MIC についてみると、0.39~6.25 μ g/ml の間で発育を阻止された株が多かった。

Klebsiella においても MIC のピークを比較すると、MPC の抗菌力が最も優れ、PPA, NA, CEX の順に MIC の大きい部分に移行した。なお、PPA, NA の抗菌力はほぼ同等であると思われた。SMT, ABPC では耐性株が多かった。ST 合剤の抗菌力は MPC, PPA の中間であり優れていた。*Citrobacter* の感受性はほぼ *Klebsiella* と同様の傾向が認められた。

P. mirabilis では ST 合剤の抗菌力が最も優れており、ABPC がこれに次ぎ、PPA および NA, CEX の順であった。MPC は約 20% の株が 3.13 μ g/ml 以下で発育を阻止されたが、これより大きい MIC を示した株は CEX に比べやや劣っていた。SMT ではすべてが 50 μ g/ml 以上の MIC 値であった。

今回は長期に亘る研究の初年度であり、調査カードの

記載不備等で患者の臨床的背景については充分な解析は行なうことができなかったが、尿路感染症名で膀胱炎、腎盂腎炎が殆んどであり、各菌種の 80~90% は単独に検出された。

203. 緑膿菌以外の非酸酵菌の血液検出例とその薬剤感受性

猪狩 淳・小酒井 望

順天堂大医学部臨床病理

小栗 豊子

同 中検

私共は第 27 回日本化学療法学会および第 14 回緑膿菌研究会において *Pseudomonas cepacia* が opportunistic pathogen となりうることを強調した。今回は臨床材料から検出された *P. cepacia* に対する抗細菌剤の MIC 分布をしらべ、さらに血液から検出された症例の臨床的背景をしらべた。

〔方法および成績〕

①抗細菌剤に対する感受性分布：1979 年 1 年間に本院中検で各種臨床材料から分離された *P. cepacia* 124 株について抗細菌剤の MIC を日本化学療法学会標準法により測定した。測定に供した薬剤は PCs 剤 (SBPC, PIPC, APPC, TIPC), TCs 剤 (TC, DOXY, MINO), AGs 剤 (GM, TOB, AMK), CEPs 剤 (CFS, CTM, CPZ, CFX, CZX, CTX) である。PCs では大部分が SBPC, TIPC の場合 ≥ 400 μ g/ml に、PIPC では 12.5~50 μ g/ml, APPC では 25~100 μ g/ml に MIC をもつ株であった。TCs では TC で 121 株中 1 株を除きすべて ≥ 200 μ g/ml の MIC をもち、一方、DOXY, MINO ではそれぞれ 6.25~50 μ g/ml, 1.56~12.5 μ g/ml にほとんどの株が MIC をもった。AGs の場合、GM では 0.39 μ g/ml ~ ≥ 400 μ g/ml に MIC は分布しているが、67% の株が 50~100 μ g/ml に MIC をもった。TOB は 50 μ g/ml に峰をもつ 1 峰性の分布となり、被検株の 63% が 50 μ g/ml の MIC を示した。AMK では菌株の 67% が 25~50 μ g/ml に MIC をもった。CEPs では大部分の株が CTM, CFS で ≥ 400 μ g/ml, CPZ では 100~200 μ g/ml, CFX では 50~100 μ g/ml, CMZ では 12.5~25 μ g/ml, CTX では 12.5~50 μ g/ml に MIC を示した。CZX の場合、MIC は 1.56~ ≥ 400 μ g/ml に分布するが、ほとんどが 3.13~12.5 μ g/ml の MIC を示した。

②血液検出例の臨床的背景：1979 年 1 年間に緑膿菌以外の非発酵菌が血液から検出されたのは 68 例。うち *P. cepacia* が 53 例, *F. meningosepticum* 4 例, *A.*

lwoffi 3例, *P. putida*, *Alcaligenes* sp. が各2例で, その他の非発酵菌が4例。このうち同一菌種が2回以上検出された例は *P. cepacia* の11例であった。この11例の菌検出時の臨床的背景をしらべた。大手術後7例, 腎不全(糖尿病と腎盂腎不全合併)1例, AML 1例, くも膜下出血1例である。11例中9例はすでに抗細菌剤の投与を受けていた。また8例はカテーテルあるいはドレーンなどの操作が加えられていた。

【結論】

P. cepacia に対しては MINO, CZX がすぐれた抗菌力を示し, 次に DOXY の順であった。また *P. cepacia* は opportunistic infection, nosocomial infection の原因菌となりうる。

204. 血液から *Ps. cepacia* が検出された症例の臨床的検討

福島 孝吉・伊藤 章
進藤 邦彦・松村恵理子
横浜市大医学部第一内科

神永 陽 一 郎
同 中央検査室細菌部

横浜市大病院において, 1978年, 1979年の2年間に, 血液から *Ps. cepacia* が検出された61例を対象に, 臨床的検討をした。月別検出状況では, 院内の11科の病棟から毎月検出。61例のうち, 59例は入院中に菌検出された。1例を除く60例は, 各々基礎疾患を有し, 血液疾患以外の悪性腫瘍14例, 白血病等の血液疾患11例, 腎不全11例であった。各症例の年齢分布は, 10歳代を除いて各年齢層にみられた。*Ps. cepacia* 検出回数は, 1回だけ検出例46例, 頻回検出例は2回が多かったが, 中には8回, 9回検出例もあった。血液から *Ps. cepacia* が検出される前の治療, 処置をみると, 抗菌剤使用は67%, ステロイド剤, 抗癌剤使用が各々28%あった。放射線治療を受けている例も1例みられた。このような症例は, 次の処置を受けていた。尿留置カテ(23例), 透析(12例), 手術, ドレナージ(8例), その他, 動静脈留置カテ, 気管切開, 気管内挿管等の処置をうけた後1~2週して, 血中から菌が検出された。また, 抜管後, 心臓カテーテル検査後数日以内に, *Ps. cepacia* が検出, 明らかな誘因と考えられた症例もあった。

次に, 血中から *Ps. cepacia* が単独検出されたのは49例, 他の菌が同時に検出されたのが3例, 他の菌が先行して検出されたのが2例, 他の菌が後に検出された例が7例あった。他材料からの *Ps. cepacia* 検出は, 痰, 尿, 膿等にもみられ, 血液だけからの検出は37例であっ

た。

Ps. cepacia 検出時の臨床検査成績では, 各々白血球数10200, 血沈69nm/1時間, 体温38.6°C, CRP陽性が多かった。

菌感受性は, 49例で検討したが, ディスク法で, S-T, NA, SBPC, CP, MINO 以外には感受性なく, 平板希釈法では, CEZ, TC, GM の MIC は100 µg/ml 以上, T-1551, CP, SBPC, NA, MINO が中等度, CXM と FK 749 の MIC は, すぐれていた。

治療経過は, 死亡17例中6例が, 敗血症によると思われた。1回だけの菌検出例に, 感受性のある抗菌剤未投与でも軽快した例があり, その臨床的意義が疑われた。

最後に, 29歳女性の SBE 症例を示す。とくに既往歴もなく, 発熱を主訴として来院時, 入院直後, 入院中の3回, *Ps. cepacia* が血中から検出。心エコー図で僧帽弁前尖の疣贅を認めた。S-T 内服, MINO 静注, SBPC 点滴を87日間施行して, 疣贅の著明な縮小とともに, 臨床的改善をみ, S-T, MINO, AM-715 の内服にきりかえて退院。4カ月後の現在も再発がみられない。*Ps. cepacia* による SBE の1治癒例を報告した。

宿主側に重篤な疾患がある場合, 弱毒菌が重症感染を起すことも考えられる。とくに *Ps. cepacia* は, 薬剤耐性で, 消毒薬にても死滅せず, 今回の検討でも, 院内感染の可能性が考えられる症例があり, 今後, 処置時等, 十分な配慮が必要と思われる。

205. 新しい Thienamycin 誘導体 N-Formimidoyl Thienamycin の *in vitro* 抗菌力について

今朝洞忠孝・橋爪照隆・朝日良成
日本メルク万有研究所

1976年, Merck Sharp & Dohme 社の J. S. KAHAN 等により *Streptomyces cattleya* の培養液から単離された Thienamycin はペニシリン母核の1位の硫黄が炭素におきかわった des-thio-carbapenem 核を有する全く新しいタイプの β -lactam 剤であった。また, この特異的な構造ばかりでなく緑膿菌を含む広範囲の菌種に対して強い抗菌力を有する点からも集目を集めた。しかし物理化学的安定性に問題があり実用化は困難であった。

今回はその後の化学修飾の結果得られた新しい誘導体の1つである N-Formimidoyl Thienamycin (MK 0787) の *in vitro* での抗菌力を, 標準菌株58株および臨床分離菌2156株を用いて検討した。操作および判定は全て日本化学療法学会感受性測定法に基づき寒天平板

法にて行なった。比較薬剤としては Cefoxitin, Cefazolin, Carbenicillin および Amikacin を用いた。

主な標準菌株に対する MK 0787, Cefoxitin, Cefazolin, Carbenicillin および Amikacin の 10^6 CFU/ml 菌液接種での MIC 値は *S. aureus* FDA 209-P (0.013, 1.56, 0.2, 0.78, 0.39), *S. pyogenes* Cook (0.006, 0.78, 0.1, 0.39, 50), *St. faecalis* ATCC 10541 (1.56, 25, 100, 50, 100), *St. pneumoniae* type I (0.003, 0.78, 0.1, 0.78, 50), *E. coli* NIHJ JC-2 (0.05, 3.13, 1.56, 12.5, 3.13), *C. freundii* (0.1, >100, >100, 6.25, 6.25), *K. pneumoniae* PCI 602 (0.1, 0.78, 0.78, >100, 1.56), *E. cloacae* 963 (0.1, >100, >100, 6.25, 3.13), *S. marcescens* ATCC 9986 (0.2, 50, >100, 25, 6.25), *P. vulgaris* OX-19 (0.78, 6.25, 12.5, 1.56, 12.5), *P. mirabilis* NCTC 6195 (0.39, 6.25, 6.25, 1.56, 6.25), *Ps. aeruginosa* IFO 3445 (0.39, >100, >100, 50, 6.25), *Ps. maltophilia* (25, 50, >100, 25, 6.25), *A. calcoaceticus* ATCC 14987 (0.1, >100, >100, 100, 1.56), *B. fragilis* GM 7000 (0.05, 6.25, 6.25, 25, >100) および *C. difficile* 11011 (1.56, 100, 25, 25, >100) であった。同様に用いた 5 剤の主な臨床分離株に対する 10^6 CFU/ml 菌液接種での 90% 阻害値は *S. aureus* (248 株) (0.025, 12.5, 6.25, 100, 25), A 群 *Streptococci* (60 株) (0.0015, 0.78, 0.1, 0.2, >100), *St. faecalis* (155 株) (1.56, >100, 50, 100, >100), *St. pneumoniae* (23 株) (0.003, 1.56, 0.05, 0.39 >100), *N. gonorrhoeae* (15 株) (0.1, 1.56, 3.13, 12.5, 12.5), *H. influenzae* (61 株) (3.13, 12.5, 25, 0.78, 12.5), *E. coli* (220 株) (0.1, 6.25, 12.5, >100, 6.25), *C. freundii* (80 株) (0.2, >100, >100, >100, 12.5), *K. pneumoniae* (208 株) (0.2, 12.5, 25, >100, 6.25), *E. cloacae* (150 株) (0.2, >100, >100, >100, 6.25), *S. marcescens* (167 株) (0.78, >100, >100, >100, 100), *P. vulgaris* (39 株) (3.13, 12.5, >100, >100, 12.5), *P. mirabilis* (102 株) (3.13, 12.5, 25, >100, 12.5), *Ps. aeruginosa* (197 株) (3.13, >100, >100, >100, 25), *Ps. maltophilia* (52 株) (>100, >100, >100, >100, >100), *Ps. cepacia* (42 株) (25, >100, >100, >100, >100) および *A. calcoaceticus* (84 株) (0.39, 100, >100, 50, 25) であった。

MK 0787 は *Ps. maltophilia* と *Ps. cepacia* を除きグラム陽性菌に対しては 0.0015~0.78 $\mu\text{g/ml}$ にて, グラム陰性菌に対しては 0.05~3.13 $\mu\text{g/ml}$ にて検討したほとんどの菌の成育を阻止した。

とくに本剤は 1) *Ps. aeruginosa* に対して aminogly-

coside 剤と同等もしくはそれ以上の抗菌活性を有する。2) 従来 β -lactam 剤が無効であった *St. faecalis* に対しても強い抗菌活性を有する。3) *Enterobacter*, *Citrobacter* および *Serratia* に対して強い抗菌活性を有する。4) β -lactamase 生産菌に対して強い抗菌活性を有する。

206. 化学療法の動向と薬剤耐性菌

新井俊彦・小松洋子・小松貞男

慶応義塾大学医学部微生物

小林章男

千葉大学医学部中検

目的: わが国の化学療法は 1975 年を境にして, 多種薬剤の平行使用から, β -lactam 剤だけの大量多用に移行した。そこで, この変化によって耐性菌およびその耐性を与えている R プラスミドにどのような変化がおきているかをしらべた。

方法: 抗生剤投与の影響を受けやすい大腸菌を選び, 1978 年秋に東京および近郊の 5 つの地域基幹病院の中検で分離されたものを臨床材料別に集めた。薬剤感受性は各種薬剤を含む感性ディスク培地を用いた平板希釈法によってしらべ, 耐性菌については, その耐性が大腸菌 K-12 株に接合によって移るかどうかをしらべた。そして得られた成績を, われわれと共通の病院を含む材料についてすでに発表されている 1971 年の成績を比較した。

成績: 1978 年の材料で, 耐性菌, 接合 R プラスミドの検出率ともに地域別, 材料別で大差のないことがわかった。耐性菌の検出率そのものは変わってはいなかったが, サルファ剤耐性菌が減少し, β -lactam 剤耐性菌が著しく増加して, 耐性薬剤の組合せは多剤化していた。一方, 接合性 R プラスミドでは, かつて単剤耐性では少なく, 多剤耐性化したかたが多かったが, どんな組合せのものでも同様に検出されるようになっており, それにともなって, 耐性遺伝子の解離によって少数の薬剤耐性しかもたない接合 R プラスミドが増えて来ていることがわかった。

考察: β -lactam 剤の大量多用が耐性菌におよぼす効果が明らかにされた。すなわち, 耐性菌の検出率が増える一方, β -lactam 剤耐性が加わることによって多剤耐性化がみられる。しかし, その遺伝子を担う R プラスミドでは遺伝子の解離がおこり, 少数薬剤に耐性で接合能をもつものが増える一方, 多剤耐性で接合能を失うものも出てきている。

207. 当院における過去6年間の細菌分離状況と薬剤感受性パターンの変遷

川西正泰・沖本二郎・二木芳人
 田野吉彦・松島敏春・副島林造
 川崎医科大学呼吸器内科

松本 昇・黒川 幸徳
 同 中央検査部

目的および方法) 1974年1月から1979年8月までの間に当付属病院中央検査部において細菌学的検査のなされた入院患者についての総検体数は約32,000であった。今回我々は、これらについて検査材料別に細菌の分離状況を集計し、開院以来6年間の当院における各種細菌の分離率の変遷を検討するとともに、各種抗生剤に対する感受性パターンについても年次別、検体別に調査して耐性菌の出現状況などについて検討した。

結果) 検体別の分離率では、喀痰咽頭培養においてはいずれの年度も *Klebsiella pneumoniae* が21~27%で最も多く、次いで *Pseudomonas aeruginosa*, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus* など多かった。尿中分離菌では、*E. coli*, *Klebsiella p.* などグラム陰性桿菌群の分離率がやはり高く、1977~78年には *Ps. cepacia* が一時的に高率に分離されているが、1979年では再び1%以下に減少している。これは病棟で使用していたヒビテン消毒液中に本菌が増殖していたことが判明しており増加の1因となっていたと考えられる。また、尿中および咽頭喀痰培養の双方ともに、最近とくに *Ps. aeruginosa* および *Serratia m.* の漸増傾向が認められており、咽頭喀痰由来の *Pseudomonas* は、1974年2.2%の分離率であったものが、1979年では12.6%と、*Klebsiella* について高率となっている。その他、胆汁・膿などの検体からも同様に弱毒菌の増加傾向が認められていた。血液培養からの分離菌も年々増加を認めるが、その主体はやはりグラム陰性桿菌群で *Serratia* 等は同一症例からの頻回の分離が増加の原因で、これはその難治性を示唆するものであると考えられた。その他 *Stap. epidermidis* が主に *compromised host* においてその分離率を高めて来ていた。

薬剤感受性については、disc法の判定で(++)以上のものを感受性ありとして集計したが、咽頭喀痰由来の菌種ではやはり *Ps. aeruginosa*, *Serratia m.* など近年増加傾向を示すものにおいて、GM, DKBなどのアミノ配糖体系抗生剤を含む多くの抗生剤に耐性を示す株も認められた。その他 *Klebsiella p.* や *Staphylococcus aureus* についてもGM耐性株の出現がわずかながら認めら

れた。しかし全体的には当院における各種耐性菌の分離率は決して高いものではないと考えられ、アンピシリン耐性の *H. influenzae* も現在まで認められていない。

208. 東京都臨床衛生検査技師会微生物検査研究会主催の感受性試験実態調査の統計学的検討

大川 三郎・安達桂子・川上小夜子
 坂上ノリ子・佐野和三・横沢 光博
 紺野昌俊

日大板橋病院, 都養育院病院, 帝京大病院, 東大病院, 駿河台日大病院, 東京共済病院, 帝京大学

(目的) 臨床検査レベルにおける検出細菌の各種抗生物質に対する感受性検査の精度については、古くから桑原らの全国的統計、金沢らの反論、あるいは、本学会のイブニングカンファレンス等において何回も論議されてきた。中検の実際の業務の中では検査法がそれぞれの施設で別個に行なわれており、ディスクの種類も、新しい抗菌剤の開発に伴ってますます増加し、検査のため多くの時間を費している現状である。今回我々は、その実態を調査するため東京都臨床衛生検査技師会微生物検査研究会に登録した60施設について感受性テストのサーベイを2回行ない、その成績を検討したので報告する。¹⁾²⁾

(方法) 使用菌株は、*E. coli*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *P. stuartii*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia* の計8菌株で、使用薬剤ディスクは、ABPC, SBPC, CEZ, KM, GM, AMK, CP, TC, NA の計9種である。感受性検査法は各施設のルーチン法で行なった。細菌の感受性測定値は、検査法によりかなり値が異なることが知られているので、我々は今回のサーベイで条件を一定にするため規定法を設け、それについても検討した。集計は、-, 1+, 2+, 3+, 4+, の4段階表示で、各菌、各薬剤、日常法と規定法、および栄研と昭和ディスクについて比較した。集計したデータは、その一致性について χ^2 テスト、t-テスト、U-テストによる順位検定で、そのPの値が5%以下を2つ以上示したものを有意差があると判定した。同時に感受性テスト法の実態調査も行なった。

(結果) 日常法と規定法の比較においては、あきらかな有意差は認められなかったが、日常法が規定法より再現性が優れていた。栄研3濃度ディスクと昭和ディスクの精度についての比較では、菌および薬剤により異なったけれど栄研ディスクのほうが優れていた。

感受性テスト法の調査の結果、接種菌濃度、接種菌量などは、各施設様々な方法で行なわれていた。日常使用

しているディスクの種類総数は 40 薬剤あり、1 施設平均 10 種類で、同系列の薬剤を 2 つ以上使用している施設が多数あった。以上のことから、我々検査室サイドは、ディスクの精度管理、ディスクの種類選択、および感受性テスト法の統一を全国的な規模で、かつ国際的に適用する基準を設定することを強く要望する。

209. MS-2 research system を用いて得た抗菌剤存在下での発育曲線

藪内英子・伊藤富由・大山昭夫
関西医科大学微生物学教室

MS-2 (Abbott) の research system は一連 11 このセルから成るキュベットに液体培地を分注して被検を接種し 35°C で振盪培養し、培養液の濁度変化を波長 670 nm の光で 5 分毎に測定しその結果をコンピューターで処理して磁気テープに記録し、培養完了後に発育曲線として描出する実験装置である。我々はこの装置を試用する機会を得たので、*Escherichia coli* 12 株、*Pseudomonas aeruginosa* 9 株、および *Pseudomonas cepacia* 6 株の発育曲線に対する minocyclin と sulbenicillin の影響を検討し、各菌株について MS-2 での MIC と寒天平板希釈法 (化療学会標準法) での MIC を比較した。

heart infusion broth (Difco) を用い MINO と SBPC の各々について 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.2 $\mu\text{g/ml}$ まで 2 倍希釈 10 段階系列を作りその 1 ml ずつをリサーチ・キュベットの各セルに分注した。最後のセルは対照として薬剤不含培地を容れた。被検菌株は HI broth 30°C 20 hr 培養菌液を 100 倍希釈しその 0.1 ml を各セルに接種した。培養開始直後から記録装置を動作させ 18 時間続けた。

薬剤不含培地での発育曲線は *E. coli* では培養開始 2.5 hr、*P. aeruginosa* では 4 hr、*P. cepacia* では 5.5 hr 後から立上り始めた。OD 上昇が全く認められなかったセルでの薬剤濃度の最低値をこの方法での MIC とし、培養 6 hr、12 hr、および 18 hr の 3 時点における変化をしらべ、またその 18 hr 値と寒天平板希釈法で 100 倍希釈菌液を接種して得た MIC とを比較した。*E. coli* と *P. aeruginosa* に対する MINO の MIC と *P. aeruginosa* に対する SBPC の MIC はいずれも MS-2 のほうが平板法より 1~3 段階低く、*E. coli* に対する SBPC と *P. cepacia* に対する MINO の MIC は MS-2 と平板法とが一致する株と MS-2 のほうが 1 段階高い株とが同数であった。

MS-2 が描出する発育曲線は総菌数の変動を表わしており、集落算定で得られる発育曲線のように生数数の

推移を反映しているとは言えない。けれども analysis module 1 台で 8 本のキュベットの 88 このセル内容について 5 分毎に OD を測定しており、従って MS-2 は手作業ではとうてい不可能な大量かつ精細な作業を自動的に遂行している。曲線の立上りは被検菌の発育増殖を意味しており、抗菌剤の希釈系列を用いた場合、前述のように MS-2 での MIC を設定することは妥当と考えられる。平板希釈法では常に一定期間培養した後にその終末の所見だけを観察判定しているが、MS-2 では培養を停止するまでの過程を記録し考察することが出来る。MS-2 と平板法との MIC を比較すると、菌種によって両者がかなりよく一致するもの、MS-2 での値が低いもの、平板法のほうが低いものなどがあり、また SBPC に抵抗して発育する菌の場合、*P. cepacia* のように曲線がひたすら立上るものと *P. aeruginosa* のように、いったん下降し再度上昇するものとある。これらの事実は耐性菌の耐性機序と抗菌剤の作用機序がいずれも菌種によって相違していることの現われと考えられる。これらの意義については今後さらに検討したい。

210. MIC 値測定法に関する検討——とくに接種菌量と測定法による差について

徐慶一郎・稲福盛栄・駒瀬登志子
関東通信病院微生物学検査科

MIC 値の測定値が、接種菌量によりかなり大きく変動することが知られているが、この変動は、菌種と薬剤の組合せ、使用培地 (とくに寒天と液体培地) 測定術式の相違によっても差が認められるので、1) 従来使用の寒天平板希釈法と、2) 将来の自動化と共にとり入れられるべき液体培地希釈法の両者につき、接種菌量に関連して検討を行なった。

測定方法として、前者は、化学療法学会指定の標準法に準じ、また、後者は、MIC-2000 システムによるマイクロタイター希釈法により実施した。

使用培地は、N 社製感受性測定用液体および寒天培地で、組成は、MULLER HINTON 改良培地である。被検菌は、*E. coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Staph. aureus* 各 25 株で、いずれも、群大三橋教授から分与のものである。被検薬剤は、PCG、ABPC、PIPC、CEX、CEZ、CEFOTIAM、TC、EM、KM、GM、SA の各薬剤で、*E. coli* については、ABPC、CEX、TC、GM、SA を、*Kl. pneumoniae* には、PIPC、CEFOTIAM、KM、TC、NA を、また、*St. aureus* には、PCG、CEZ、EM、KM、TC の各組合せで検討を行った。

その結果、1) 接種菌量による MIC の変動は、液体培

地、固型培地を問わず認められ、とくに *E. coli* と SA, *Klebsiella* と PIPC, *Staphylo*, と PCG の組合せでは、その変動が顕著であった。この他、*E. coli* と TC, *E. coli* と GM, *E. coli* と CEX, *Klebsiella* と Cefotiam, *Klebsiella* と TC, *Staphylo*, と KM においても、接種菌量による MIC 値の変動が、多少ながら認められた。とくに固型培地において、 10^9 /ml 菌量接種に際して著明であった。

寒天培地と液体培地使用の比較では、各種薬剤に対する耐性分布曲線のパターンが、よく一致し、両者にかなり良好な相関が得られることが認められた。

上記の成績から、接種菌量の指定が、MIC 値測定の前提条件であることが示された。

211. Autovac MTS と日本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度 (MIC) 測定値の比較検討

佐竹幸子・池田政勝・河喜多龍祥

東海大学医学部附属病院中央臨床検査部

I. 目的

臨床細菌検査室において、MIC 測定は操作が繁雑であるため、日常検査としては一般的に用いられていない。今回 MIC を比較的簡単に測定できる Pfizer 社の Autovac MTS を使用する機会を得たので、本学会標準法と Autovac MTS による MIC 測定値との比較検討を行なったので報告する。

II. 方法

本学会標準法に従って実施し、感受性測定用培地は日本の感性ディスク用培地を、増菌培地は BBL の Trypticase Soy Broth を使用した。

Autovac MTS による MIC 測定は、使用説明書に従って菌浮遊液を作製し、5 時間振盪培養後に判定した。プロスは、Mg イオン濃度を 30 mg/L, Ca イオン濃度を 60 mg/L に調整している Autovac 専用のものを使用した。

薬剤は Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC), Cephalothin (CET), Gentamicin (GM), Kanamycin (KM), Tetracycline (TC), Chloramphenicol (CP), Clindamycin (CLDM), Methicillin (DMPPC), Penicillin G (PCG) の 10 薬剤を用い、ブドウ球菌 222 株、腸球菌 39 株、*Pseudomonas* 属菌と *Acinetobacter* 属菌 110 株、腸内細菌 433 株、合計 804 株について行った。

III. 成績

Autovac で得られた成績が、本学会標準法の成績の ± 希釈段階に入っているものを一致とみなすと、ブ

ドウ球菌で CET 71%, GM 80%, TC 92%, CLDM 72%, DMPPC 96%, PCG 31%, 腸球菌で CP 85%, CET 97%, ABPC 97%, TC 90%, *Pseudomonas* 属菌と *Acinetobacter* 属菌で CBPC 83%, CP 92%, KM 90%, CET 97%, GM 56%, ABPC 97%, TC 92%, 腸内細菌で CBPC 83%, CP 91%, KM 86%, CET 89%, GM 93%, ABPC 88%, TC 89% の一致率であった。

Pseudomonas 属菌と *Acinetobacter* 属菌の GM において、不一致となった株の多くは、本学会標準法で 0.39 から 1.56 μ g/ml の株が Autovac で 3 から 12 μ g/ml の耐性側によった成績であった。

IV. 考案

Autovac による MIC 測定値は、*Pseudomonas* 属菌の GM, ブドウ球菌の PCG を除いて現在我国で広く使用されている本学会標準法と良い一致率を示した。さらに Autovac は測定操作が簡便であり、培養時間 5 時間という利点もあり、臨床細菌検査室で日常法として使用できる方法であると考えられる。なお、*Pseudomonas* 属菌における GM の MIC 値は、培地中の 2 価陽イオンの影響が考えられる。現在の本学会標準法は、培地中の 2 価陽イオン濃度についてとくに規定はなく、このことは今後に残された問題であろう。

212. 臨床応用を目的とした感受性ディスク法の研究 (続報): ディスク法による殺菌濃度 (MLC) の測定法

金 沢 裕

豊栄病院内科

倉 又 利 夫

新潟鉄道病院薬剤科

目的: 化学療法剤感受性測定成績は普通最小発育阻止濃度 (MIC) で表現され臨床応用に役立っている。しかし生体防御能の低下した宿主における感染、または白血球呑食能のおよび難い部位の感染 (細菌性心内膜炎など) ではさらに強力な化学療法が要望され、殺菌濃度 (MLC) が治療効果に大きく関係すると考えられる。したがって一般臨床検査として MLC 近似値の測定が可能であれば臨床上に極めて有用であると考えられる。そこで日常検査として広く行なわれているディスク法の応用としての MLC の簡易推定法を試みた。

実験材料: 供試菌株としては *S. aureus* 5, *S. epidermidis* 1, *S. pyogenes* 4, *S. pneumoniae* 2, *S. viridans* 6, *S. faecalis* 3, *E. coli* 4, *K. pneumoniae* 2, *E. aerogenes* 1, *S. enteritidis* 2, *S. boris-morbificans* 1, *C.*

freundii 2, *S. marcescens* 2, *P. aeruginosa* 4, *P. cepacia* 2, *A. xylosoxidans* 1, *A. calcoaceticus* 3, *Alcaligenes* sp. 1, 計 46 株を使用, 感受性ディスクとしては, 1 濃度ディスク (昭和) の ABPC, CER, EM, CL, DM, GM, TC, CP, CL, NA, ST 合剤の 10 種を, 使用培地としては 5% 血液添加, 非添加の MUELLER-HINTON 変法 (感受性ディスク培地) (日水) を用いた。

実験方法: 各菌株毎に 2 倍希釈法で各薬剤の MIC を測定し, 一方ディスク法で阻止円直径を測定した。ついでこれらすべての平板について新しい培地に emblo equipment 社の replicator を用い, 浮紙レプリカ法を行ない, 希釈平板からは MLC を, ディスク平板からは菌発育リング内径を求めた。半対数方眼紙上に菌発育リング内径を整数目盛で, MLC を対数目盛で各成績をプロットし, 同時にさきに MIC 推定のために調整されている標準曲線 (おもに 1 次回帰線, CL, NA は 2 次回帰線) との関係求めた。

実験成績: この際の MLC は原平板およびレプリカ平板上の菌数測定の結果, 致死率は一般菌の際は 99~99.9%, レンサ球菌等の場合は 99.9~99.99% にはほぼ相当すると推定された。各薬剤ともほぼ共通に MLC と発育リング内径の関係を示す座標は, 標準曲線を中心に分布する傾向がみられ, MLC ± 1 希釈段階に入っているものを 1 致とみて一致率を, 1) MLC が最高希釈段階以上, または発育リング直径が 0 のものを含めて, 2) MLC とリング径が数値として求められたものについてのデータ数とその一致率に分けて記載すると, ABPC 78%, 35, 74%, CER 70%, 34, 62%, CL 85%, 24, 71%, GM 83%, 46, 38%, TC 80%, 36, 78%, CP 87%, 34; 88%, ST 100%, 9, 100%; NA 91%, 23, 83%; EM 85%, 19, 68%; CLDM 80%, 20, 80% で, その一致率は必ずしも充分とは言われないが, MLC 測定値の変動をも考慮すればスクリーニングとしてある程度役立つものと推定された。またこの実験を通じて静菌作用が主体と考えられている薬剤も菌株によっては強い殺菌作用を発揮するケースがあるので, この点も臨床検査としての簡易 MLC 測定の重要性が推定された。

213. 集塊および単独菌に対する種々抗生剤の抗菌力

小林章男・高橋公毅・菅野治重
千葉大学医学部附属病院検査部

従来抗菌力は比較的少数の単独菌浮遊液について, MIC, MBC, 殺菌曲線から評価されてきた。しかしこの評価は生物学的指標に過ぎるように思われる。生体内で

は菌は集塊して存在し小~大膿瘍を形成している。従って集塊菌への抗生剤の作用の評価は, 治療上の指標としてより有用と思われる。以下, 集塊菌への作用を単独菌と比較し種々抗生剤について検討した。

大腸菌 ATCC 25922 または緑膿菌 ATCC 27853 を BH-1 ブイヨンで 1 夜培養し, これに 30×1.8 mm の木綿糸を 3 時間ひたしこれを集塊菌とした。これを取り出し種々濃度の抗生剤を含む M.H. ブイヨンに一定時間培養し, 再びこれを取り出し滅菌水中で攪拌しこの菌量を測定した。抗生剤作用前の糸から遊離した菌数は 10^7 / ml であった。単独菌は 10^6 / ml になるよう M.H. ブイヨンに浮遊させ, これに種々濃度抗生剤を作用させ菌数を測定した。GM では単独大腸菌を $2.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の 3 時間作用で培養不能にしていたが, 集塊菌にはほとんど無効果であった。集塊菌に $20 \mu\text{g/ml}$ 20 時間作用させても 10^{-4} に減じ, $5 \mu\text{g/ml}$ では 10^{-3} 減じさせるだけであった。すなわち GM 常用投与で得られる血中濃度の持続で, 著しい殺菌効果は期待できぬと思われた。AMK でも同様の結果が得られた。次に Cephem 系の大腸菌の作用を調べた。CET は $25 \mu\text{g/ml}$ 以上を 20 時間作用させると単独菌を培養不能にしていたが, 集塊菌にはこの濃度で 10^{-1} 程度減少させるに過ぎなかった。CMZ は単独菌を $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上で 3 時間作用でほとんど培養不能にし, 集塊菌は 10^{-3} に減少させた。20 時間作用では $1.6 \mu\text{g/ml}$ 以上で単独菌を培養不能にさせ, 集塊菌には $3.2 \mu\text{g/ml}$ 以上で培養不能にさせていた。SCE 1365 では 20 時間作用で単独菌を $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以上で培養不能にさせていたが, 集塊菌を培養不能にさせ得た濃度は $1.6 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。次に抗緑膿菌性 PCs に対する作用をみた。20 時間作用でみると単独菌には CBPC, TIPC, PIPC それぞれ $200 \mu\text{g/ml}$, $100 \mu\text{g/ml}$, $25 \mu\text{g/ml}$ 以上で培養不能にしていたが, 集塊菌には 3 薬剤で滅菌力に著しい差はなかった。集塊大腸菌を常用量投与の血中濃度から勘案して AMK $10 \mu\text{g/ml}$, GM $5 \mu\text{g/ml}$, CMZ $12.5 \mu\text{g/ml}$, SCE 1365 $12.5 \mu\text{g/ml}$ それぞれ 3 時間服用させたところ, 前 2 者で 10^{-1} , 後 2 者で 10^{-4} ~ 10^{-5} の減少がみられた。SCE 1365 だけでその後 3 時間抗生剤無含有ブイヨンで培養しこの間菌の減少がひきつづきみられた。他の抗生剤では抗菌剤作用中止後 3 時間で増殖がみられた。SCE 1365 の 1 回の血中濃度が通過するさい, 集塊菌がどのように減少するかを検討した。すなわち $30 \mu\text{g/ml}$ を 30 分間, 次いで $10 \mu\text{g/ml}$ を 1 時間, 次いで $1 \mu\text{g/ml}$ を 3 時間と, 次々に集塊菌を新しい培養にうつしかえその都度菌数を測定した。その結果 10^6 / ml の菌が 10^5 / ml, 10^4 / ml, 10^3 / ml と減少し, 1 回の前述の“血中濃度”が通過すれば, 集塊

菌数は 10^{-4} 減少する結果を得た。

214. 水素イオン濃度の各種抗菌剤の抗菌活性に及ぼす影響について

桐山 雷夫・吉田 修

京都大学医学部泌尿器科

目的：通常の状態においてヒトの尿の pH は 5 ないし 8 位の間で変動している。そのため尿中における抗菌剤の抗菌活性は尿の pH の影響を受けるものと想像される。しかしながらこの問題については、新薬の基礎的検討にさいして保存菌株でその MIC の pH による変動がわずかに検討されているにすぎない。

今回、われわれは尿が液体であり、ペプトン水がもっとも尿に類似した培地であるという理由から、培地としてペプトン水を使用し、その pH を変化させて抗菌剤の MIC, MBC を測定した。

方法：10% HCl または 2 N NaOH で、滅菌および抗菌剤を添加したあと、培養液の pH が 5.5, 6.5, 7.5 になるように補正した。対象菌株として化療学会標準法による MIC が 0.39~25 $\mu\text{g/ml}$ 位の尿路感染症患者から分離されたものを用いた。対象菌株をブイオンにて 37°C 18 ないし 20 時間培養し、蒸留水で 2 倍希釈して得られた所定量の抗菌剤を含むペプトン水に最終接種菌量が 10^4 CFU/ml になるように接種した。37°C 18 時間培養後肉眼にて濁度を判定し MIC を求めた。判定後抗菌剤を含まない heart infusion agar 平板培地に 1 白金耳ずつ接種し、37°C 18 時間培養後生菌の有無を調べて MBC とした。*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* を用い、NA, PPA, AM-715, CEZ, CFX, T-1551, SCE-129, SCE-1365, SBPC, CBPC, ABPC, PIPC, AMK を使用した。

結果：NA, PPA, AM-715 を比較すると NA は酸性側で、PPA と AM-715 はアルカリ性側で抗菌活性が強いが、その程度は 2~4 倍でわずかであった。PCs や CEPs は菌種との組合わせで成績にばらつきがあったが、一般に抗菌活性の変動は 2~8 倍のなかにあつて、pH の影響をあまり受けなかつた。AMK はアルカリ性側でその抗菌活性が強く、pH 5.5 と pH 7.5 の間に 32~128 倍の差があつた。

Pseudomonas aeruginosa は他の菌種と異なつて抗菌活性が pH の影響を強く受けるようで、一般に多くの抗菌剤がアルカリ性側でその抗菌活性を増強した。

215. 各種抗生物質の *in vitro* 抗菌力およびペプシン処理ヒト免疫グロブリン添加の影響

内山 純子・神代 昭

松沢 豊・河内山 正

山口大学病院薬剤部

〈目的〉 O. ZUISLER らは、ABPC にペプシン処理ヒト免疫グロブリン（以下、 γ -G と略称）を添加すると、*in vitro* における ABPC 耐性 *S. aureus* の発育を著しく抑制することを報告した。このことは重症感染症に抗菌剤とグロブリンの併用を行なう場合に推定される作用機序とは異なつた興味ある現象と考えられる。そこでわれわれは、ZUISLER の報告を追試確認すると共に、グラム陰性桿菌について数種抗菌剤にグロブリンを添加した場合の *in vitro* における抗菌効果を検討し、合せて顕微鏡的観察も行なつたので報告する。

〈材料および方法〉 使用菌株：ABPC 耐性 *S. aureus* 3 株, *E. coli* (NIHJJC-2, 2235), *K. pneumoniae* (ATCC 27736, 3296), *P. aeruginosa* (ATCC 9721)。

抗菌剤：ABPC, CET, CBPC, MINO。

γ -G：各抗菌剤に対し、グラム陽性菌には 2%, 1%, 0.5%, グラム陰性菌には 4%, 2%, をそれぞれ添加した。

MIC 測定：日本化学療法学会阻止濃度 (MIC) 測定法に準じた。

生菌数測定：上記 MIC 測定法に準じた。

統計解析：MIC, 生菌数測定について χ^2 検定, 生菌数の経時変化は培養後 2, 4, 6 時間についても検定を行なつた。なお生菌数の測定は、残存率 50% 以上と未満にわけ解析した。

形態変化：位相差顕微鏡および透過型電子顕微鏡による観察を行なつた。

〈結果と考察〉

γ -G 添加による、*S. aureus* に対する ABPC の発育抑制効果は、O. ZUISLER らの報告と同様であつた。グラム陰性桿菌では *P. aeruginosa* の CET を除くすべてにおいて MIC の下降、および *P. aeruginosa* を除くすべての生菌数の減少を認めた。生菌数の経時変化においても γ -G 添加の効果も認めた。

S. aureus ABPC 25 $\mu\text{g/ml}$ 耐性株の位相差写真では γ -G 1% 添加にやや溶菌がみられるが、ABPC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に γ -G 1% 添加のほうが溶菌が著しく認められた。電顕では γ -G だけで Cell wall の薄層化が観察され、併用時には明瞭な溶菌像がみられた。*Klebsiella* 3296 の

位相差では、 γ -G 4% 添加で菌の伸長と溶菌が若干みられたが、これに CET 25 μ g/ml を加えるときさらに著しい溶菌が認められた。しかし両者における菌の伸長は、CET 単独の場合に比べて少なかった。電顕では溶菌像がいっそう明瞭に認められた。

以上の結果から、抗生剤単独と抗生剤に γ -G を添加した場合、 γ -G 濃度によってそれぞれに有意な差を検出し、明らかに γ -G 添加の効果を認めた。本現象のメカニズムについて今後検討した。

216. 人白血球の食食殺菌作用からみたセファロsporin系抗生物質の効果 (第2報)

広松 憲二・高島 俊夫
田吹 和雄・西村 忠史
大阪医大小児科

演者らは、第 27 回日本化学療法学会総会において、被検菌として β -lactamase 産生、非産生 *E. coli*、および *K. pneumoniae* を用い、薬剤として従来のセファロsporin系抗生物質の CEZ、CET、CER に加え、CCL、CGP-9000、Cefadroxil、Cefuroxime、Cefotaxime、FK-749、6059-S をえらび、人白血球食食殺菌作用からみたセファロsporin系抗生物質の効果を検討し、新しいセファロsporin系抗生物質は、既存のセファロsporin系抗生物質に比べ、強い菌障害と、 β -lactamase 安定性を示すことを報告した。

今回は、薬剤として従来のセファロsporin系抗生物質の CEZ、CET、CER について検討し、被検菌として、*S. aureus*、*P. vulgaris*、*E. cloacae* を加え、さらに白血球対菌の量的比率をかえて、薬剤の効果も検討したの

で報告する。

方法は、第 1 報と同様に QUIé の方法を modify して行ない、効果係数を算出し、CEZ を効果係数の 0 として比較した。 β -lactamase を産生のチェックは、Glaxo から供与された。Chromogenic Cephalosporin compound 87/312 を用いて行なった。

既存の注射用セファロsporin系薬剤の CET、CER を用いた実験では、 β -lactamase 産生 *E. coli*、*K. pneumoniae* を被検菌とした場合、1 MIC 濃度添加で CEZ が CET、CER よりすぐれた傾向であった。被検菌として *S. aureus* (phage type 80/81) を用いた場合、4 時間、6 時間培養とも 1 MIC、1/2 MIC 濃度添加で新しいセファロsporin系薬剤は、既存のセファロsporin系薬剤に比べ、効果係数で劣った。これは *S. aureus* に対する MIC、MBC の測定成績からも、これらセファロsporin系抗生物質の殺菌作用は、CEZ、CER、CET に比し、劣っていることが影響していると思われる。Cephalosporinase の産生のよい *P. vulgaris* 9、*E. cloacae* 91 を用いたときの成績では、6 時間培養で 1/2 MIC、1/4 MIC 濃度添加で cefuroxime、FK-749、Cefotaxime、6059-S の効果係数はよくなり、 β -lactamase 安定性が強く示された。さらに、白血球対菌数の比率をかえ、1:100 とし、白血球数を少くして、薬剤の添加効果をみると、1 MIC 濃度添加で 4 時間 および 6 時間培養とも、FK-749、Cefotaxime、6059-S は白血球数の比率を少くした場合、よりよい薬剤効果がえられた。

以上、 β -lactamase に対して安定性をもつ、新しいセファロsporin系薬剤は、非特異的感染防御能としての白血球食食殺菌作用の面からみても、従来のセファロsporin系薬剤に比べ、とくにグラム陰性菌では、強い菌障害、および β -lactamase 安定性の特徴が示された。