

第 27 回日本化学療法学会東日本支部総会 一般演題 I

期 日 昭和 55 年 9 月 4, 5 日

会 場 岩手県民会館(盛岡市)

会 長 川名 林治(岩手医大教授)

2. 北大病院における黄色ブドウ菌について
(オキシサリン耐性株の動向)

佐藤 清・上田京子・斎藤浪子

菊地 仁・松宮英視

北大病院検査部

斎 藤 玲

北大病院第 2 内科

〔はじめに〕

1977 年～1979 年において各種臨床材料より分離された黄色ブドウ菌の分離状況と感受性について若干の知見を得たので、報告する。

〔方 法〕

分離された黄色ブドウ菌のうち、薬剤感受性検査(1 濃度ディスク法)において、MIPIC に耐性を示した菌株について、日本化学療法学会標準法に準じて各種薬剤の MIC を測定した。使用した薬剤は、PCG, DMPPC, MIPIC, CER, CET, GM, AMK, MINO の 8 剤で、接種菌量は 10^8 cells/ml である。

〔結 果〕

総検体数(1977 年 9,011 件, 1978 年 9,206 件, 1979 年 10,417 件)に対する分離率は 3.5～4.0% であった。材料別にみた分離頻度(総分離株数は 77 年 337 株, 78 年 322 株, 79 年 417 株)は、膿(45.4～60.4%) が最も高く、ついで耳漏(14.6～25.2%), 喀痰(6.2～11.5%) の順であった。MIPIC ディスク耐性株は 77 年 16 株(5.6%), 78 年 26 株(8.1%), 79 年 19 株(4.6%) であった。由来材料では膿が大部分であった。また混合検出菌種として *Pr. mirabilis*・*Ps. aeruginosa* などがあった。オキシサリン耐性株の各種薬剤における MIC (測定株数 79 株) は、PCG では、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に 1 株の分布を示し、他はすべて $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。DMPPC では $25\sim50 \mu\text{g/ml}$ (55 株) にピークがみられたが、MIPIC でのピークは $12.5\sim2.5 \mu\text{g/ml}$ (68 株) にあった。CER は $3.13 \mu\text{g/ml}$ (45 株) に、CET は $6.25\sim12.5 \mu\text{g/ml}$ (47 株) であった。GM では 77 年, 78 年で $0.19 \mu\text{g/ml}$ (26 株) にピークがみられたが、79 年で $50 \mu\text{g/ml}$ (21 株) と耐性株の増加傾向を示した。

AMK では $0.78\sim25 \mu\text{g/ml}$ (22 株) と幅広く分布している。MINO では $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に抗菌力を示した株が多かった。

4. コアグラセ陰性ブドウ球菌の薬剤耐性とファージ型別

保科 定頼・黒坂 公生

慈恵医大臨床検査医学教室

コアグラセ陰性ブドウ球菌(以下 CNS)は臨床材料から高率に検出され、尿路感染の原因菌としても注目されてきている。我々は健康者及び病巣由来 CNS について、薬剤感受性の測定とファージ型別を行ない検討した。薬剤感受性は平板希釈法で MIC を測定し、PC, DMPPC, TC, CP, EM, SM の薬剤を用いた。ファージ型別は、PULVERER のファージセットを用い IRTD で溶菌の有無を判定した。

KLOOS & SCHLEIFER の分類にもとづき *S. epidermidis* と同定された株を検討すると、健康者由来 108 株ではファージ型は I 型, II 型, III 型にわかれ、型別不能株は 42% であった。CP $50 \mu\text{g/ml}$ 以上耐性株が II 型に集中し、EM $50 \mu\text{g/ml}$ 以上, SM $50 \mu\text{g/ml}$ 以上耐性株が型別不能株に集中して認められた。DMPPC $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上耐性株は 2 株型別不能株に認められた。病巣由来と考えられる、化膿巣由来及び 10^5 cfu/ml 以上検出された尿由来の 37 株では、ファージ型は II 型に集中し、型別不能株は 40% であった。DMPPC $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上, CP $50 \mu\text{g/ml}$ 以上, EM $50 \mu\text{g/ml}$ 以上, SM $50 \mu\text{g/ml}$ 以上それぞれ耐性を示した株は、II 型にも型別不能株にも 20% から 33% の間で同様に認められた。一方、II 型, 型別不能株について PC $25 \mu\text{g/ml}$ 以上, TC $50 \mu\text{g/ml}$ 以上耐性株を比較してみると、病巣由来株は、健康者由来株に比べて耐性株が少ない傾向がみられた。DMPPC 耐性株のファージ溶菌パターンを見ると、II 型を示す 9 つのファージのうち、Ph 9, Ph 10, U 4, U 16 以外のファージには溶菌されず狭い溶菌パターンのもの、及び型別不能株に偏って認められた。

感染尿から *S. epidermidis* の次に高率に検出された *S. saprophyticus*, *S. xylosus* はほとんどファージ型別

不能株であった。ともに Novobiocin 耐性の性状を示すが、DMPPC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上耐性株が 67% 認められた。しかし PC には 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す株が、18 株中 17 株認められた。

5. コアグララーゼ陰性ブドウ球菌に関する検討

小林 寛伊・高橋 泰子

林 キイ子・都築 正和

東京大学中央手術部

水岡慶二・奥住捷子・後藤美江子

桑原恵子・新井田美絵

東京大学中央検査部

清水喜八郎・熊田 徹平

東京女子医科大学内科

コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) は、院内感染防止対策上、最近の重要な課題の 1 つとなっている。そこで今回、手術時手洗い方法再評価時、40 人の外科医、ナースの手指より fingerprint plate 法により採取した 89 株 (F 株) と臨床分離株 42 株 (J 株) とについて検討を行なった。

CNS の分類は、KLOOS and SCHLEIFER (1975) の simplified scheme により行なった。結果は、F 株、J 株それぞれの *S. epidermidis* は、43 株 (48.3%)、28 株 (66.6%) と全体の約半数を占めていた。F 株では、これに続いて、*S. capitis* 14 株 (15.7%)、*S. haemolyticus* 12 株 (13.5%)、*S. warneri* 7 株 (7.9%) であった。一方 J 株では、*S. haemolyticus* 6 株 (14.3%)、*S. warneri* 4 株 (9.5%) であり、*S. capitis* は 1 株しか認められなかった。*S. epidermidis* の biotype では、J 株はすべて I、F 株では I が 40 株、3 が 3 株であった。

MIC 測定の結果は、F 株の *S. epidermidis* では PC 系に対し高値を示すものがかなり認められ、EM に対しては 2 峰性を示す。J 株の *S. epidermidis* では、28 株中 6 株が GM に対して 25 mcg 以上であった。F 株の *S. capitis* 14 株では、*S. epidermidis* に比べ PC 系に対する値はやや低く、EM に対しても全体が 0.2 mcg 以下であった。全体として、MCIPC に対し 50 mcg/ml 以上及び、または、GM に対し 12.5 mcg/ml 以上の株は、F 株で 11 株 (12.4%)、J 株で 9 株 (21.4%) と、J 株が約倍である。F 株では、10/11 が MCIPC に対し 50 mcg/ml 以上であるが、GM に対しては 2/11 のみ 50 mcg/ml であった。一方 J 株では、MCIPC に対し

50 mcg/ml 以上の株は 5/9 であるが、GM に対し 12.5 mcg/ml 以上の株は 7/9 と多く、GM にさらされている臨床材料からの分離株であることを示唆している。

MIC の高い F 株 11 株に対する chlonhexidine 及び povidone-iodine の殺菌時間は、現行の手洗い時間で十分であることを示していた。

10. 婦人の膈より分離した B 群溶連菌の薬剤感受性成績

山田 俊彦

山梨医大微生物

大橋 浩文

中央鉄道病院産婦人科

小栗 豊子

順天堂大学中検

小酒 井望

順天堂大学臨床病理

宮本 泰

神奈川衛研

B 群溶連菌は新生児の髄膜炎や敗血症の原因菌の一つとして最近注目されている。我々は、婦人の膈より B 群溶連菌の検出をこころみ、各種薬剤感受性試験と B 群の血清型別を行ない検討した。

[対象と方法]

中央鉄道病院を受診した妊婦及び婦人科患者 306 名より分離した 49 株のうち、46 株について検討した。MIC は化学療法学会標準法に従い、接種菌量は 10^8 CFU/ml で寒天平板希釈法で測定した。使用薬剤は PCG, CER, CP, TC, EM, LCM の 6 剤である。血清型別は神奈川衛研で調製された抗血清を用い判定した。

[成績]

PCG は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下、CER は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であり、耐性菌は認められなかった。TC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上は 17 株 (37.0%) に認められた。CP は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し、25 $\mu\text{g/ml}$ が 4 株 (8.7%) に認められた。EM は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、LCM は 0.01 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し、EM 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、LCM 100 $\mu\text{g/ml}$ の高い MIC を有する耐性菌は 1 株 (2.2%) 認められた。

血清型別では Ia, III, Ic の検出頻度が高く、耐性との関係では、Ia, IIIR, R の各型に耐性率が高かった。

[結論]

薬剤耐性率は TC > CP > EM・LCM の順であった。

EM・LCM 耐性菌の出現率は2.2%ときわめて少ないが、今後血清型別の推移とともに監視する必要がある。

11. 小児上気道炎患者から分離した溶連菌の群別、T型別、薬剤感受性について

本田 寿子・金子 克

岩手医大歯・口腔微生物

小川 英治・小川婦美子

盛岡市小川小児科

角 掛 茂

一関市角掛小児科

わたしたちは1979年2月から1980年6月までに、岩手県盛岡市を中心に、小児上気道炎患者の咽頭から分離した溶連菌148株について群別を行なったところ、A群126株(85.1%)、B群7株(4.7%)、C群9株(6.1%)、G群6株(4.1%)であった。A群126株のT型別をみると、12型42株(33.3%)、4型41株(32.5%)、1型15株(11.9%)、28型10株(8.0%)、B3264型7株(5.6%)と大部分をしめ、3型、6型、22型が各々1株ずつで、型別不能は8株(6.3%)であった。次に分離菌148株について、PCG, ABPC, CER, CP, TC, EM, OL, LCMの各抗生物質を用い、MICを測定した。PCG, ABPC, CERに対しては高い感受性を示したが、Macrolide系抗生物質には200 µg/ml以上のMICを示す高度耐性株が30%前後も認められた。群別間の感受性の差は顕著ではないが、C群の耐性は少なく、特にEMに対する耐性はみられなかった。A群の薬剤耐性株80株をT型別でみると、12型37株、4型28株、1型8株、28型4株、6型、22型、型別不能株が各々1株ずつであった。その薬剤耐性パターンをみると、12型の81.1%が多剤耐性であり、これと対照的に4型の60.8%がTC(53.6%)を最多とするCP, OLの単剤耐性で、多剤耐性は39.2%であった。

14. 肺炎球菌の血清型別と薬剤感受性

小 栗 豊 子

順天堂大中検

小 酒 井 望

順天堂大臨床病理

肺炎球菌は呼吸器感染症、化膿性髄膜炎などの起炎菌として重要である。私どもは1979年より1980年7月までに各種臨床材料より分離した肺炎球菌の菌型分布と薬剤感受性について検討したので報告する。

[実験材料および方法]

使用菌株は上記の期間、当院中検で扱った痰、咽頭拭液、膿・分泌液などの各種臨床材料からの分離株である。菌の型別は市販血清(デンマーク製)を用い、莢膜膨化試験により行なった。MICの測定は5%ウマ血液加Heart infusion寒天を用い、 10^8 /mlの菌液を接種した。使用薬剤はPCG, MDIPC, CER, CP, TC, EM, LCMを用いた。

[成 績]

肺炎球菌203株の型別成績では94%が型別可能であった。菌型分布は広範囲の菌型にわたって分布していたが、19型、6型、23型、3型、15型が優位であった。

肺炎球菌207株について測定した薬剤感受性成績では、PCs, CEPs耐性株を1株認めた。TC耐性株(MIC: ≥ 12.5 µg/ml)は65%、CP耐性株(MIC: ≥ 12.5 µg/ml)は48%、EM耐性株(MIC: ≥ 0.78 µg/ml)は5%、LCM耐性株(MIC: ≥ 25 µg/ml)は2%認められた。

TC, CP, EM, LCMの4剤につき菌型別に耐性率を比較すると、11型、15型、35型において多剤耐性の傾向が認められた。

耐性株において薬剤の組合わせをみると、TC, CPの2剤耐性が最も多く、次いでTC単独耐性が多かった。その他、CP単独耐性、TC・EM耐性、TC・CP・EM耐性、TC・EM・LCM耐性、TC・CP・EM・LCM耐性が認められた。LCM耐性株はすべてEMに100 µg/ml以上のMICを示した。

15. PCs, CEPs 耐性肺炎球菌の臨床細菌学的検討一由来患者の臨床的背景、菌株の性状、MICおよびPBPsについて—

小 栗 豊 子

順天堂大中検

猪 狩 淳・小酒井 望

順天堂大臨床病理

関口 玲子・横 田 健

順天堂大細菌学

山 田 俊 彦

山梨医大微生物

近年PCs耐性肺炎球菌の出現が報告され注目されているが、PCGに対して1 µg/ml以上の耐性株の報告は少ない。私どもは当院入院患者の喀痰よりPCGにかなり大きいMICを示す菌株を分離したので、菌株の細菌

学的性状、他剤の MIC, Penicillin binding Proteins (PBPs) の ^{14}C -PCG との結合能を検討したので報告する。

症例は 68 歳、男性、胸腺腫の術後、低 γ -グロブリン血症を来した、びまん性汎細気管支炎の患者である。昭和 55 年 2 月より 5 月までに行なった喀痰培養より、*H. influenzae* とともに PCs 耐性肺炎球菌が多数検出された。菌株は 3 濃度ディスク法で PCG 卅、MIPIC 卅、ABPC 卅、SBPC 卅を示した。この間、患者には PIPC、MINO、AMPC などの投与が行なわれたが、6 月初旬、えん下性肺炎を併発し死亡した。

耐性肺炎球菌は莢膜を有し、デンマークの血清では 45 型に型別された。生化学的性状はオプトヒン感性、胆汁溶菌試験、イヌリン分解試験ともに陽性、その他の性状試験でも肺炎球菌と一致した。

菌株の MIC は PCG に対し $10^6/\text{ml}$ 接種、 $10^8/\text{ml}$ 接種ともに $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、MDIPC、SBPC、CER、CEZ、CFX、CMZ にも大きい MIC を示し、明らかな耐性株であった。また TC、CP にも耐性であったが、EM、LCM には感性であった。

PBPs の ^{14}C -PCG との結合能を、PCG 感性株と比較したところ、PCG の MIC が $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ の菌株では結合能に差は認められなかったが、MIC が $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ の株では全体的に結合能が低下し、特に 1a の PCG 親和性が失われていた。

22. 肺炎マイコプラズマ感染症に対する KITASAMYCIN tartarate 静注の治療経験

渡辺 淳・川島庄平・白井泰生
富井郁子・粟津 緑・高橋英介
武内司尚

川崎市立川崎病院小児科

1979 年秋よりマイコプラズマの流行の兆しが認められ、1979 年 4 月より 1980 年 7 月までに、下気道感染症で入院した 315 例のうち、マイコプラズマ感染症と診断した例は 68 例 (21.6%) を数えた。

この 68 例中、入院時に発熱を認めた 65 例を、(1)キタサマイシン静注群 28 例 (LM 群)、(2)エリスロマイシン経口投与群 25 例 (LM 以外の他剤併用例を含む。EM 群) (3)他剤使用群 12 例、の 3 群に分け、治療開始から解熱傾向を示した時までの期間、咳嗽軽減までの期間、全身状態改善までの期間、CRP 陰転化までの期間に関し retrospective に比較検討を行なった。LM は $30\sim 50 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ を生食水あるいは 5% ブドウ糖に

溶解し、1 日 2 回に分けて 30 分で点滴静注した。

典型的な PAP 像を呈したものは LM 群の 75%、EM 群の 28%、他剤群の 16.7% を占めており、一方 2 歳以下の症例は LM 群には一例もなく、EM 群の 12%、他剤群の 50% を占めていた。

治療開始後解熱までの期間は、LM 群 1.2 日、EM 群及び他剤群 1.4 日、咳嗽軽減までの期間は、LM 群 4.3 日、EM 群 5.3 日、他剤群 6.7 日、全身状態改善までの期間は、LM 群 2.6 日、EM 群 3.0 日、他剤群 4.1 日、CRP 陰転化までの期間は、LM 群 8.1 日、EM 群 8.9 日、他剤群 10.0 日で、いずれも、LM 群が短く、他剤群が長期間を要した。

マイコプラズマ感染症に対し、経口摂取困難な病極期には、LM 静注は、血管痛も少なく、かつ 48 時間以内に解熱傾向をもたらし、極めて有効な治療と思われた。

24. 肺炎マイコプラズマのマクロライド系および類似抗生物質に対する耐性

新津泰孝・洲崎 健・小松茂夫
堀川雅浩・寺沢政彦・宮地辰雄
末武富子

東北大学抗酸菌病研究所小児科

我々は肺炎マイコプラズマの抗生物質耐性に関する研究を行なってきた。

肺炎マイコプラズマ肺炎小児に 7 日以上抗生物質を投与し、分離株が耐性を獲得していた割合は、EM 9% (3 株)、JM 24% (4 株) で、CP、TC、MINO にはみられなかった。EM、JM 耐性株は、他のマクロライド系に交差耐性を示し、JM 耐性の 3 株は、LCM と VRNB α には二者択一的な交差耐性がみられた。

そこで、肺炎マイコプラズマを各マクロライド系、リンコマイシン系含有培地に培養し、耐性株作成を試みるとともに、各抗生物質に対する交差耐性の状況を明らかにしようとした。

使用した株は、継代 FH 株、Mac 株および研究室分離の 6 株の計 8 株である。各薬剤の 2 倍階段濃度含有寒天培地に各株の培養 0.1 ml ずつを接種した。接種量は株により $10^5\sim 3\times 10^6 \text{ CFU}$ であった。コロニーの確認には羊血球の溶血を指標とした。

各株は低濃度で旺盛に発育した。株によっては、さらに高い濃度にわたり平均 0.5~1 個のコロニーが発育した。EM $0.1\sim 200 \mu\text{g}/\text{ml}$ に発育した 4 株の大部分のコロニーの MIC は $400\sim 800 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、 $10^5\sim 10^6 \text{ CFU}$ につき 1 CFU 内外の高度耐性細胞の存在を示した。各薬剤の高濃度にわたりコロニーが発育したのは、

少数の高度耐性細胞の存在によると考えられた。

各薬剤の最大濃度に1個発育したFH株のコロニーの液体培養は、各薬剤に高度耐性を獲得しており、薬剤非含有液体培地に継代後も耐性は低下せず、構成型耐性を示した。

各薬剤耐性FH株について、他の薬剤に対する交差耐性を検討した。各耐性株は、マクロライド系に交差耐性を示し、リンコマイシン系とVRNB α との交差耐性は二者択一的であった。VRNAには交差耐性は示さなかった。

親株の感受性株と耐性株とは、溶血斑の大きさに違いはなく、生物学的に差異はなかった。

27. 臨床分離緑膿菌に対する TIPC, PIPC, CPZ と DKB の *in vitro* 併用効果について

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

〔目 的〕

緑膿菌に対して SBPC, CBPC とアミノ配糖体剤の併用が臨床的に有用であり、また *in vitro* においても相乗効果が認められている。今回、Dynatech MIC 2000 を用いて臨床分離緑膿菌35株について TIPC, PIPC, CPZ の MIC と MBC, これらと DKB との併用による MIC と MBC を求め、その *in vitro* 併用効果に関する知見を得たので報告する。

〔方 法〕

Heart infusion broth で最終濃度が、TIPC, PIPC, CPZ は、0, 0.39~400 $\mu\text{g/ml}$, DKB は、0, 0.1~6.25 $\mu\text{g/ml}$ となるように、それぞれの組み合わせのプレートを作製し、これに緑膿菌35株の1夜培養菌液を10倍に希釈して接種した。37°C, 18時間培養後 MIC を測定するとともに、これを薬剤を含まないHeart infusion broth のプレートに接種して 37°C, 24時間培養後 MBC を測定した。以上の結果をチェス平板法により FIC index, FBC index を求め検討した。

〔結 果〕

緑膿菌35株中、FIC index ≤ 0.5 および FBC index ≤ 0.5 を示した株数は、それぞれ TIPC+DKB が23株 (65.7%), 18株 (51.4%), PIPC+DKB が26株 (74.3%), 23株 (65.7%), CPZ+DKB が21株 (60%), 23株 (65.7%) であった。35株の平均 FIC index, 平均 FBC index は、それぞれ TIPC+DKB が0.581, 0.567 PIPC+DKB が0.435, 0.438, CPZ+DKB が0.503,

0.436 であった。また β -ラクタム剤単独の MIC, MBC が12.5 $\mu\text{g/ml}$ かそれ以上の株について平均 FIC index, 平均 FBC index をみると、すべての場合において全株のそれよりも小さい値を示し、臨床的含目的性が認められた。また β -ラクタム剤の MIC および MBC が6.25 $\mu\text{g/ml}$ かそれ以下の株数の変化を、 β -ラクタム剤単独の場合と0.2 $\mu\text{g/ml}$ のDKB存在下の場合で比較すると、それぞれ TIPC の場合、2株 (5.7%)→23株 (65.7%), 2株 (5.7%)→16 (45.7%), PIPC 株の場合、19株 (54.3%)→33株 (94.3%), 15株 (42.6%)→29株 (82.9%), CPZ の場合、19株 (54.8%)→32株 (91.4%), 5株 (14.3%)→25株 (71.4%) であり、PIPC の場合が最も優れていた。

28. Cephalosporin 剤による Gentamicin の不活化に関する一考察

石川 清文・加藤 康道
北海道大学医学部第2内科

Bioautogram にて Cephalosporin (CEP) 剤による gentamicin (GM) の不活化を検討した。

〔方 法〕

〈実験1〉 Cephalothin (CET), Cephaloridin (CER), Cephazoline (CEZ) の濃度が10または20 mg/ml, GM のそれが1 mg/ml となるように各 CEP 剤と GM とを混合し、37°C に1~5日間放置後、薄層 Chromatography で展開、Bioautography を行ない GM の残存力価を測定した。抗生物質の希釈には1/15 モル, pH=8.0 のリン酸バッファーまたは Moni-Trol I 血清を用いた。thin-layer は Eastman silicagel 6060, 展開溶媒は *n*-butanol : 酢酸 : 水=12:3:5の混液、測定培地は HIA または Medium 5, 検定菌は *Ps. aerug.* ATCC 27853 または *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた。spot は20または30 μl 行なった。

〈実験2〉 8匹のwister系雌性ラット(体重350~450 g)の両側腎門部を結紮。4匹ずつ2群に分け、1群は GM 4 mg/kg と CER 100 mg/kg を、他群には GM のみを筋注。20時間後に心臓穿刺にて採血、血清および腎組織内 GM 濃度を Bioassay にて測定した。測定培地は med. 5, 検定菌は *Ps. aerug.* ATCC 27853 を用いた。

〔結 果〕

〈実験1〉 (1) CET 20 mg/kg と GM 1 mg/ml で 37°C に3日間放置した場合、検定菌が *Ps. aerug.* の場合、GM の阻止円は認められなかった。*B. sub.* の場合、Control と同等か、むしろより大であった。(2) CER 10 mg/ml と GM を1夜放置した場合、血清希釈

でも阻止円の縮小を認めた。(3) CEZ 10 mg/ml と GM の場合、前述の 2 剤に比べ、力価の低下は弱かった。

〈実験 2〉 併用群で GM のやや高い血清濃度を認めた。腎内濃度は差がなかった。

〔まとめ〕

演者らは、CET と GM とを混合比 10:1 以上で 37°C に 1 夜放置すると、GM の力価が高度に低下することを報告しているが、CER でも、また CER では CET と異なり血清内でも起こることがわかった。この違いは蛋白結合率の違いに関係していると思われる。〈実験 2〉の結果はむしろ予期に反したものであったが、人体でのいくつかの報告と類似の結果であり、腎障害の程度が関係しているものと思われる。

29. 化学療法剤の併用に関する研究 (特に Dibekacin と Fosfomycin の併用について)

川口 広・中山一誠・秋枝洋三

田島華陽・石山俊次

日本大学医学部第 3 外科

化学療法剤の併用に関しては、従来より、相加、相乗作用に関する研究がその主流を占めてきたが、副作用の軽減も、1 つの併用療法的手段と考え、Dibekacin (DKB) と Fosfomycin (FOM) の併用、それに DKB と Glucaron-Na (G1-Na) との併用について研究した。

〔材料と方法〕

SD 系、雄、成熟ラット、体重 180~200 g を用いた。薬剤投与に関しては、DKB 20 mg/kg 筋注群、FOM 80 mg/kg 筋注 30 分後、DKB 20 mg/kg 筋注群、G1-Na 40 mg/kg 筋注 30 分後、DKB 20 mg/kg 筋注群、そして対照群の 4 群であり、1 日 1 回 7 日間連続投与を行ない、最終投与後 24 時間後の蓄尿と腎に関して測定を行った。尿には、尿比重、尿浸透圧、尿蛋白、LAP、NAG、Lysozyme 等の生化学分析を行ない、腎には、腎皮質における DKB の局在を求めた。分画には小田法を用いた。測定には RIA を用いた。

〔結果〕

尿に関しては、両併用群とも、対照群と同様の値を示し、尿蛋白に関しては、単独群は対照群、両併用群の 3 倍の高値を示した。

また腎皮質の各分画中の DKB の濃度は、単独群では、上清 63.8 μ g/ml、核 62.1 μ g/g Mitochondria 24.9 μ g/g, Microsomes 181.3 μ g/ml の濃度を示し、FOM と DKB 併用群では、上清 25.3 μ g/ml、核 55.9 μ g/g, Mitochondria 6.82 μ g/g, Microsomes 83.6 μ g/g の濃

度を示し、G1-Na と DKB 併用群では、上清 30.8 μ g/ml、核 49 μ g/g, Mitochondria 5.78 μ g/g, Microsomes 110 μ g/g の濃度を示した。

〔結論〕

DKB 投与 30 分前に FOM、あるいは、G1-Na を投与することにより、腎障害を軽減でき、また腎皮質内での DKB の濃度を低減できた。

30. Penicillin binding protein に対し親和性の異なる Mecillinam (MPC) と Ampicillin (ABPC) の併用効果について

小川 正俊・川崎 賢二

辻 明良・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

〔目的〕

Penicillin binding protein に対し親和性の異なる Mecillinam (MPC) と Ampicillin (ABPC) を併用した場合の抗菌力を、*in vitro*, *in vivo* で単剤の効果と比較した。

〔方法〕

S. aureus 20 株, *E. coli* 20 株, *K. pneumoniae* 20 株, *P. mirabilis* 30 株, *P. vulgaris* 20 株, *P. morganii* 20 株, *P. rettgeri* 20 株, *P. inconstans* 20 株, *C. freundii* 10 株, *E. aerogenes* 13 株, *E. cloacae* 22 株を用いて、寒天平板法により併用効果を検討した。

殺菌作用は 10^5 cells/ml の菌液に薬剤を添加し、一定時間ごとに生菌数を測定した。

感染防御効果は ICR, 4 週齢、雄マウスに 5% mucin 加菌液を 0.5 ml、腹腔内接種し、1 時間後に 1 回皮下投与を行なった。

〔結果〕

in vitro では、*S. aureus*, *E. coli*, *P. rettgeri*, *P. inconstans* では併用効果が弱く、*K. pneumoniae* では、20 株中 7 株, *P. mirabilis* 30 株中 29 株, *P. vulgaris* 20 株中 5 株, *P. morganii* 20 株中 7 株, *C. freundii* 10 株中 3 株, *E. aerogenes* 13 株中 4 株, *E. cloacae* 22 株中 6 株に併用効果がみられた。

K. pneumoniae に対する殺菌作用を比較した成績では、併用時の MIC は 50 μ g/ml であるのに比べ、MPC は 800 μ g/ml, ABPC 800 μ g/ml で殺菌作用はそれぞれの MIC において同レベルであり、2 剤の協力作用がみとめられた。

in vivo では、*E. coli*, *P. vulgaris* では併用効果がみとめられず、*K. pneumoniae*, *P. mirabilis* では併用

効果がみられ、*in vitro* の効果と平行する成績がえられた。

31. Silver Sulfadiazine と cerium nitrate の相乗効果について

小林由美子・薩田 清明

日本医科大学衛生学、公衆衛生学教室

〔目 的〕

近年、重度の熱傷に対する輸液療法の進歩により、ショック期の死亡の減少が認められるものの、それに続く感染期に対する対策は、十分とはいえない。局所の感染に、抗生剤の全身投与では効果が少ない。Burn Wound Sepsis を治療、予防するには、優れた局所抗菌剤が必要である。現在、この種の薬剤として、0.5% AgNO₃, 10% Sulfamylon, 1% Silver Sulfadiazine, Gentamicin Sulfate cream などが使用されているが、このうち、Silver Sulfadiazine (以下、AgSD と略す) は、1967年、Fox が硝酸銀と Sodium Sulfadiazine から合成に成功したもので、治療には1%クリームとして用いられている。その後、1977年、Fox, MONAFA らが、AgSD に0.05モルの cerium nitrate を混ぜて使用し、臨床効果を高めている報告がある。そこで、本学救命救急センターに収容される患者から分離、同定した各種の細菌について、*in vitro* で cerium nitrate と AgSD との相乗効果について検討したので報告する。

〔材料と方法〕

1977~1979年の間に各種臨床材料から分離、同定された *P. aeruginosa* 58株, *Serratia* 20株, *E. coli* 15株など10菌種, 199株である。使用薬剤は、AgSD, ce (NO₃)₂・6H₂O, AgNO₃ で、各々の MIC は、MULLER HINTON broth で、試験管希釈法で求めた。AgSD と cerium nitrate の濃度の組み合わせは、各々の 1MIC, 1/2 MIC, 1/4 MIC を用い、いずれも、37°C, 48時間培養した後判定した。

〔結 果〕

AgSD の MIC は、*P. aeruginosa* は 12.5~50 µg/ml, *Serratia*, *E. coli*, *Proteus* は 12.5~25 µg/ml, *Citrobacter*, *Staphylococcus*, *Candida* は 25 µg/ml, に大部分が分布し、*Enterobacter*, *Acinetobacter* は 0.78~6.25 µg/ml にも散在していた。AgNO₃ に対する MIC は、全体的に AgSD よりも一段階低い濃度に大部分の株が分布していた。併用時の AgSD の MIC の減少は菌種のみにもみられた。その内訳は、*P. aeruginosa* で 1/2 に3株, 1/4 に1株, *Serratia* で 1/4 に1株, *Klebsiella* で 1/2 に2株, 1/4 に1株であった。

以上、*in vitro* において、cerium nitrate と AgSD の併用で著明な相乗効果はなかった。臨床で Cerium nitrate を併用することによってみられる Wound の脱水が大きな特徴であることから、cerium nitrate の物理的作用が、一部の細菌の発育に影響を及ぼしているものと考えられた。

32. 難治性呼吸器感染症に対する Minocycline とアミノ糖系抗生物質の併用効果について

渡 辺 彰・青沼 清一・大沼菊夫

佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

〔目 的〕

我々は第 27, 28 回化学療法学会総会において MINO と DKB, AMK, SBPC の *in vitro* 併用効果について、大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクターには MINO とアミノ糖系、セラチアと緑膿菌には MINO と SBPC の併用が有効 (平均 FIC 係数 < 0.5) であることを報告した。今回は MINO とアミノ糖系抗生剤併用の臨床的意義を検討するために、β-ラクタム剤無効例、同副作用例を主な対象として、その臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。

〔方 法〕

対象は呼吸器感染症 14 例 (肺炎 3, 肺化膿症 1, 拡張症 2 次感染 3, 喘息感染合併 2, 肺気腫感染合併 1, 肺癌 2 次感染 4), 尿路感染症 1 例の計 15 例である。いずれも β-ラクタム剤無効 (12 例), 同過敏感 (延べ 7 例) のために前投薬を中止して本併用 (MINO 100 mg を 1~2 回/日点滴静注と同時に、DKB, GM, AMK の常用量を 2 回/日筋注を併用) を開始し、平均 21.3 日投与した。

〔成 績〕

呼吸器感染症 14 例では著効 3, 有効 8, やや有効 2, 無効 1 で有効率 78.6% であり、尿路感染症 1 例は著効であった。併用開始前後で平均体温 37.7°C が 36.9°C に改善し、赤沈値、白血球数、CRP も同様に著明に改善した。分離菌は 11 株 (肺炎球菌 2, インフルエンザ菌 1, 大腸菌 3, 肺炎桿菌 1, 緑膿菌 1, アシネトバクター 2, アルカリジエネス 1) を数え、菌消失 9 株, 菌数減少 2 株 (大腸菌とアシネトバクター各 1 株) という効果を得た。菌交代もみられなかった。本併用によりトランスアミナーゼ値上昇 3 例, AI-P 上昇 1 例が出現したが、投与中止後改善した。

〔結 語〕

難治性呼吸感染症に対する MINO と アミノ糖系抗生剤の併用の有効性および安全性を確認した。

33. 肺炎桿菌感染マウスに対する Amikacin と抗血清の併用療法について

成川 新一・中村 正夫
聖マリアンナ医科大学臨床検査医学

高橋 昌巳・吉田 耕作
聖マリアンナ医科大学微生物

石 崎 正 通
日本医大第1病理

肺炎桿菌感染マウスに対し、Amikacin (AMK) のヒトに対する通常使用量の約 100 倍量、およびこれの頻回投与を行なったが、治癒させることができなかった。しかし同株抗血清との併用を試みた結果、以下のような成績を得た。臨床材料由来の肺炎桿菌 (AMK の MIC = 3.12 $\mu\text{g/ml}$) 腹腔内接種 3 日後の致死直前マウスに、AMK を 1.25~320.0 mg/kg まで投与したところ、2.5~20.0 mg/kg で 1 日、40.0 mg/kg で 2 日の延命効果がみられた。しかし 40.0 mg/kg 以上でも 3 日以上延命は認められず、全例致死した。また同株に対応する抗血清の 1:150~1:2400 倍希釈液をそれぞれ 0.5 ml 接種したところ、1:300 以上の高濃度液では全例治癒したが、1:1200 以上の希釈濃度液では、全例延命効果を示さず致死した。したがって 1:300 希釈血清を 1 単位とし、実験には 0.25 単位を用いた。この抗血清と AMK 0.31~5.0 mg/kg を同時に投与すると、AMK 2.5 mg/kg で全例治癒させ、それ以下の濃度でも治癒例が認められた。病理組織所見では、対照群は菌の増殖が著しく、生体反応を示さず、ショック死とみられたが、AMK 投与群では血管内に菌を認めず、臓器内のみ菌が認められた。抗血清処置群では血管内に菌を認めたが、臓器実質中では菌が認められなかった。ともに強度の細胞浸潤が認められ、炎症反応像を示した。AMK と抗血清の併用群では、血管内、臓器とも菌および炎症反応はみられず、菌の影響は観察されなかった。

34. Gentamicin 血中濃度測定に関する研究

熊田徹平・小田桐恵美・出村黎子
出村 博・清水喜八郎
東京女子医科大学内科

〔目 的〕

アミノ配糖体系抗生剤投与時の安全性チェックのた

め、血中濃度の測定について検討をおこなった。

〔方 法〕

健康成人男子 4 名に Gentamicin 60 mg を筋注し、30 分後・1 時間後・2 時間後・3 時間後・4 時間後の各血中濃度を Bioassay 法、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法、Radioimmunoassay (RIA) 法、“homogeneous” Enzyme Immunoassay (EIA) 法にて測定した。

〔成 績〕

Bioassay での各血中濃度の平均値は 30 分: 3.8 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間: 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間: 1.7 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間: 1.1 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間: 0.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。半減期は 1.05~1.78 時間、HPLC 法、RIA 法、EIA 法による測定でもほぼ同じ成績が得られた。これら測定法相互の相関係数は 0.969 以上であり、Bioassay と HPLC、RIA と EIA は 0.998 であった。

各方法ともそれぞれ長所はあるが、測定の迅速性という面では、比較的測定時間の短い固相法の RIA や EIA に比べ、今回検討した homogeneous EIA はさらに短く、分単位で測定が可能である。これは本法が、酵素標識抗原を抗体と bound したものと、free のものとを分離することを必要としないためである。homogeneous EIA 法はとくにアミノ配糖体抗生物質の静注を行なう場合の濃度測定において、ベッドサイド検査として迅速性・簡便性の点で実用性の高い方法である。

35. 腎障害患者における抗菌剤の体内動態に関する研究—Pipemidic acid の薬動学的検討と適正使用法について—

山路武久・斎藤 篤・嶋田甚五郎
大森雅久・柴 孝也・井原 裕宣
北条敏夫・加地正伸・宮 原 正
東京慈恵会医科大学第 2 内科

松 本 文 夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院感染科

磯 西 寿

東京都済生会中央病院内科

〔目 的〕

腎機能障害患者に有効かつ安全な化学療法を行なうためには、薬動学的検討も必要である。今回われわれは腎機能正常者から高度障害に至る種々の患者を対象に、Pipemidic acid (PPA) の体内動態を検討し、さらに本剤の腎機能障害者に対する適正使用法の基準設定を試みた。

〔対象ならびに方法〕

腎機能正常者7例および種々の程度の腎機能障害を示す患者14例の計21例を対象に、PPAを空腹時1回経口使用し、経時的に本剤の血中ならびに尿中濃度を測定した。これらの成績をもとに、本剤の薬動学的解析を行ない、各パラメータと腎機能障害度との関連性を検討した。

〔結 果〕

腎機能 (Creatinine clearance, 以下 Ccr と略) が低下するに従って PPA は高血中濃度が長時間持続するようになり、とくに Ccr 30 ml/min 以下になると血中半減期の著しい延長が認められた。一方、本剤の尿中排泄は Ccr の低下とともに減少し、本剤の体外排泄は主として腎を介することが判明した。Ccr 10 ml/min 以下では有効尿中濃度の得られない症例もあった。本剤の Kel と Ccr との間には $Kel = 0.029 + 0.00243 Ccr$ ($r = 0.944$) の回帰直線式が得られた。

以上の成績をもとに、患者の Ccr に応じた本剤使用法の基準を設定した。その第1案として、本剤を8時間ごとに使用する場合、 $Ccr \geq 60$ ml/min, $30 < Ccr < 60$ ml/min, $10 < Ccr < 30$ ml/min の患者にはそれぞれ 500 mg, 250 mg, 125 mg が適正である。第2の案として、本剤を1回 500 mg 使用する場合、その使用間隔は上記の各症例の場合それぞれ8時間、12時間、24時間が適正である。これらの方法を用いれば、いかなる腎機能を示す患者でも有効かつ安全な血中濃度が得られると考える。しかし、Ccr が 10 ml/min 以下では MIC 以上の尿中濃度が得られない症例もあるので、尿路感染症に対しては適応でないと考える。

36. Enzyme immunoassay による Gentamicin の動態と薬動学的検討

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

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

〔材料と方法〕

Gentamicin 測定用 kit, AMES, TDA, GENTAMICIN を用い、Gentamicin の標準曲線を 1~12 μ g/ml の濃度にて作製した。検液として、男子健康成人3名に、Gentamicin 1 mg/kg 筋注後の血清を用いた。測定には、204 型日立蛍光分光光度計を使用した。また、One

compartment open model method により、Pharmacokinetic parameter を求めた。

〔結 果〕

男子健康成人3名に、Gentamicin 1 mg/kg 筋注時での EIA による成績は、15分で平均 4.3 μ g/ml, 30分で平均 6.5 μ g/ml, 1時間でピークとなり、平均 6.9 μ g/ml, 2時間で平均 3.8 μ g/ml, 4時間で平均 1.8 μ g/ml, 6時間では、平均 0.73 μ g/ml の濃度を得た。さらに、同一サンプルを RIA にて測定した結果、ピーク値は1時間で平均 8.0 μ g/ml, 6時間で平均 0.86 μ g/ml の濃度を得た。また Bioassay では、ピーク値は1時間で平均 8.1 μ g/ml, 6時間では平均 1.3 μ g/ml の濃度であった。EIA と RIA (Bioassay) との相関係数を求めると $r = 0.9166$ (0.9518) であった。さらに、EIA および RIA の成績より Simulation Curve を描き、Pharmacokinetic parameter を求めた。EIA は平均値で、 ka (hr⁻¹) 3.8, Kel (hr⁻¹) 0.492, Vd (l/kg) 0.106, $T_{1/2}$ (hr) 1.41, AUC (μ g·hr/ml) 20.2, T_{max} (hr) 0.7, C_{max} (μ g/ml) 7.0 の成績を得た。

〔結 論〕

EIA は化学療法剤の体液内濃度を迅速にかつ正確に微量定量でき、RIA および Bioassay との相関性は極めてよい。化学療法剤をモニターしながら投与することができ、有用な一測定法と考える。

37. Cefazolin, Cefmetazol, Cefoxitin の静脈内持続注入時の薬動学的研究

山作房之輔・鈴木 康稔
水原郷病院内科

平均体重 79 kg, 平均体表面積 1.9 m² の大型の健康成人志願者4名に Cross over で CEZ, CML, CFX 2g を持続注入器で2時間で静脈内に定速度注入し、bioassay と HPLC により血中、尿中濃度を測定し、two compart open model により解析した。

3剤について bioassay と HPLC 測定値の相関をみると、相関係数は血中濃度は 0.988, 尿中濃度は 0.992 以上で、3剤ともよく相関した。

注入終了時の平均最高血中濃度は CFX 45, CMZ 89, CEZ 130 μ g/ml でほぼ 1:2:3 の関係がみられ、CFX は6時間後には測定不能であったが、他の2剤は8時間後まで測定可能であった。平均尿中回収率では、CFX は注入終了時に 68% が排泄されており、CMZ は 45%, CEZ は 34% であった。3剤とも8時間後までに 77~89% が回収された。 β 相の血中濃度半減期は CFX 0.5, CMZ

1.1, CEZ 1.7 時間で、ここでもおよそ 1:2:3 の関係がみられた。

1977 年にも CMZ について今回と同一の注入条件で平均体重 61 kg の 4 名の志願者の血中濃度測定を行ない、その際の注入終了時の平均最高血中濃度は 107 $\mu\text{g/ml}$ で、今回の 89 $\mu\text{g/ml}$ と 20 $\mu\text{g/ml}$ 近い差を認め、体重差による違いと考えられ、分布容量を比較すると前回は 7.34 l, 今回は 8.03 l であった。そこで、今回の CMZ のパラメータのうち分布容量のみを 7.34 l におきかえて血中濃度を simulation し、前回の血中濃度推移と比較したところほぼ近い値が得られたので、同じ補正率で CFX, CEZ の分布容積を補正して血中濃度を simulation したところ今回の測定値より約 10% 高い値となり、標準的体格の人の血中濃度としては補正した値の方が適当と考えられた。

以上の測定成績に基づいて、3 剤の使用法について考察した。

38. 新生児、未熟児における Cefmetazole の血中濃度・尿中排泄に関する検討

南里清一郎・砂川慶介・山下直哉
秋田 博伸・堀田昌宏・市橋保雄
慶応義塾大学医学部小児科学教室

石川 和夫・岡崎貴美子
金光 岳文・李 柴 英
総合太田病院小児科

Cefmetazole は、Cefamycin 系に属する抗生物質である。この薬剤は、 β -Lactamase 産生菌に対して強い抗菌力を持ち、従来のセファロsporin 系、ペニシリン系薬剤が無効であるインドール陽性 *Proteu* や *Serratia* にも強い抗菌力を持っている。先の本学会において、小児における有効性と安全性に関して我々は発表したが、今後、本剤が、新生児、未熟児の重症感染に対し必要性が生じてくるであろうと考えられる。しかし、新生児、未熟児の血中濃度、尿中排泄に関しては、その腎、肝機能が未熟なため、乳児期以後とはまったく異なった考えにたつて投与を行なわなければならない。そのため臨床使用に先立ち、血中濃度および尿中排泄率に関して検討を行なったのでここに報告する。

対象は、生後 0 日～8 日目までの新生児 7 例、未熟児 3 例である。新生児 1 例に関しては、生後 1 日、5 日、8 日目に、未熟児 1 例に関しては、生後 1 日、4 日、7 日目に検討を行なった。20 mg/kg one shot 静注後の血中濃度の平均は、日令 0 日～3 日で、30 分値 63.9 mcg/ml, 6 時間値 24.2 mcg/ml, 12 時間値 13.7 mcg/

ml, 日令 4 日～7 日で、30 分値 57.4 mcg/ml, 6 時間値 12.3 mcg/ml であった。血中濃度半減期の平均は、日令 0 日～3 日で 5.42 時間、日令 4 日～7 日で 2.55 時間、日令 8 日目は 1 例のみであるが 14 時間であった。尿中排泄に関しては、男子新生児 3 例に 5 回行なったが、その尿中排泄率は 0～12 時間で 21.4%～81.5% であった。

新生児・未熟児に抗生剤を投与する際には、体重・日令が非常に重要な点である。今回の未熟児は 1 例のぞいて体重が比較的大であったため、主眼を日令においたが、未熟児の場合体重は問題になる。日令が進むにつれ半減期が短くなる点と、本剤の感受性菌の MIC を考慮すると、日令 0 日～3 日では 1 回 20 mg/kg 1 日 2 回、日令 4 日～7 日では 1 日 3 回、日令 8 日以上では、1 日 3～4 回で、十分効果が期待できると考えられる。

39. Ampicillin の扁桃内濃度に関する研究—扁桃炎に対する Ampicillin 経口投与量決定の指標として—

松本和彦・船井洋光・船坂宗太郎
東京大学医学部附属病院分院耳鼻咽喉科

急性扁桃炎に Ampicillin を経口投与する際の投与量の指標を得るべく、全麻下扁桃摘除例を用い本剤を経口投与した際の扁桃内濃度を測定する試みを重ねたが、血中濃度の上昇はきわめて悪く、症例による変動も大きいため、一定傾向を把握しがたかった。そこで本剤を静脈内に投与し、安定した血中濃度を得れば扁桃濃度も一定の傾向が得られると考え、この両者の関係を求め、経口投与の場合に応用しようと考えた。

〔対 象〕

全麻下扁桃摘除例 8 例、および健康成人 4 名。

〔方 法〕

扁桃例では手術に先立ち、本剤 1 回静注を 5 例に、静注十点滴静注を 3 例に行ない、経時的に採血および扁桃の分割摘出を行なった。健康人には本剤を経口投与して経時的に採血した。

〔測定方法〕

各 Sample を Bioassay 法により濃度測定した。

〔資料の解析〕

Microcomputer を用いた。

〔結 果〕

30 mg/kg 1 回静注群の血中および扁桃内濃度の平均はそれぞれ 5 分で 196, 17.8 $\mu\text{g/ml}$, 30 分で 68, 7.4 $\mu\text{g/ml}$, 60 分で 36, 1.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、両者の比はほぼ一定の傾向を示した。この関係を何らかの公式をもって

現わそうと考え、指数回帰曲線を求めたところ、血中 $=163.73 \times (0.9745)^t$ 、扁桃内濃度 $=15.30 \times (0.9732)^t$ という式を得た。またすべての Data から、両者の間には危険率 0.5% で相関関係を認めた。

さて、健康成人 4 名に空腹時本剤顆粒 10 mg/kg を服用させて得られた血中濃度の平均値は、60 分が最高で 7.1 $\mu\text{g/ml}$ 、150 分に第 2 の Peak 6.5 $\mu\text{g/ml}$ があり 3 時間で 3.4 $\mu\text{g/ml}$ 、5 時間では 1.5 $\mu\text{g/ml}$ と漸減した。そこでこの際の扁桃内濃度を推測するために先の方程式にこれらの値を代入し計算すると 60 分で 0.56 $\mu\text{g/ml}$ 、150 分で 0.51 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間で 0.42 $\mu\text{g/ml}$ 、5 時間では 0.11 $\mu\text{g/ml}$ となった。

そこでこの値をもとにして本剤顆粒 10 mg/kg を経口投与した場合、ある扁桃内濃度を上まわるに必要な血中濃度が何時間維持できるかを計算すると、例えば扁桃内濃度 0.1 $\mu\text{g/ml}$ を維持しうる時間は 4 $\frac{1}{4}$ 時間、0.2 $\mu\text{g/ml}$ の場合は 4 時間、0.3 $\mu\text{g/ml}$ の場合は 3 時間、そして 0.4 $\mu\text{g/ml}$ の場合は 2 $\frac{1}{4}$ 時間という結果が得られた。

40. Cephaloridine 家兎点滴静注時の組織移行

山田善雄・井本 隆・植松正孝

岩本昌平・佐々木次郎

東海大学口腔外科

第 28 回東日本支部総会でヒトでの、また第 27 回総会で NZW rabbit を用いた cephaloridine 点滴静注時の pharmacokinetics を報告した。今回は、NZW rabbit で、組織移行の pattern を検討する目的で実験を行なった。

〔実験成績(1)〕

NZW rabbit に cephaloridine 33 mg/kg を 2 時間で点滴静注し、投与後短時間での血中濃度の測定回数を 15~16 回と多くして、bioassay から求めた実測値から理論曲線を求めた。1 compartment model は、前回のものと近似した K_{el} , V_d , $T_{1/2}$ を示すものばかりではなかったが、2 compartment model では、前回のものと近似した結果が得られた。

〔実験成績(2)〕

NZW rabbit に cephaloridine 33 mg/kg を 2 時間で点滴静注したときの組織内濃度を、肝、腎、顎下腺、リンパ、舌および歯肉について、時間ごとに 6 回測定したが、組織内濃度は同一個体から採取することはできないため、各時間ごとの 3 羽の平均値である。さらに組織内濃度は、buffer 希釈のスタンダードをもとに、buffer

希釈した emulsion から求めたものである。組織内濃度は腎以外は血中濃度より低いが、その移行パターンは血中濃度を低くしたものばかりではない。

〔実験成績(3)〕

Buffer 希釈で測定した組織内濃度を、総量におきかえてみるために、各組織での tissue recovery を測定した。組織によって 97% の recovery を得たものもあれば、48% の recovery しか得られないものもみられた。組織内濃度を検討する場合には、tissue recovery を考慮に入れる必要がある。

〔実験成績(4)〕

組織内濃度の実測値から 1 compartment model で理論曲線を求めたところ、理論曲線は血中濃度の理論曲線と比べて K_{el} と V_d が大きすぎて、納得できるものではなかった。

〔Discussion〕

今後は血中濃度の再現性をさらに追試したうえで、compartment の設定について検討する必要がある。

41. SCE-1365 の炎症組織内濃度について

中 村 孝・橋本伊久雄

沢 田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

中西 昌美・葛西 洋一

北大第一外科

胆嚢炎、胆石症 13 例、急性虫垂炎 28 例、その他 14 例、計 53 例の手術に際して、SCE-1365、500 mg の術前筋注を 30 例に、22 例の術中に 1,000 mg を静注し、術中採取した各種体液、臓器等の濃度を測定した。測定法は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層 Cup Bioassay 法である。

500 mg の筋注による A 胆汁内濃度は、大略 2 時間にてピークに達し、302.5~402.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。B 胆汁内濃度も 18.5~21.9 $\mu\text{g/ml}$ に達した。1g の静注においては、A 胆汁内濃度は 1~1.5 時間でピークに達し、1,409.0~1,454.0 $\mu\text{g/ml}$ に及び、B 胆汁内濃度も筋注と大差のないものもあるが、高値を示したものは 72.3~257.0 $\mu\text{g/ml}$ となっていた。胆嚢壁内濃度は静注が 4~5 倍の高値を示した。虫垂炎においては、筋注群、軽症例の虫垂内濃度は 0.7~5.6 $\mu\text{g/g}$ を示し、重症例では 2.8~12.2 $\mu\text{g/g}$ となり、1g 静注では軽症で 2.9~19.2 $\mu\text{g/g}$ 、重症で 12.9~45.5 $\mu\text{g/g}$ を示し、炎症程度との相関を認めた。急性汎発性腹膜炎にて 1g 静注後の膿性腹水内濃度は、静注直後にて 32.5 $\mu\text{g/ml}$ の移行を示し、1 時間半後にて 261 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を

維持していた。

SCE-1365 は胆汁中移行は他の Cephalosporin に比べて Cefoperazone (T-1551) に匹敵する良好性を示し、炎症組織内移行も極めて良好な薬剤であるといえる。

起炎菌の判明したものは一部であるが、*Escherichia coli* は 10^8 で $0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$, *Klebsiella pneumoniae* $0.05 \sim 0.1$, *Enterobacter* $1.56 \sim 12.5$, *Streptococcus faecalis* でも $12.5 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、組織内濃度の大部分はこれらの数値を大幅に上回っており、本剤の有用性が認められたといえる。

42. Ticarcillin 投与による小児の腎への影響と尿中酵素に関する研究

内山 聖・浅見 直

富沢 修一・堺 薫

新潟大学医学部小児科

仁田 原義之

新潟大学医学部細菌

〔目 的〕

従来よりペニシリン系抗生剤は、腎に対する影響が少ないと考えられているが、小児を対象として尿中酵素の面より明らかにした報告は少ない。今回私どもは、Ticarcillin (TIPC) を小児に投与した場合の腎に対する影響をみるために、腎尿細管障害で変動することが知られている β -D-N-Acetylglucosaminidase (NAG) と L-Alanine-aminopeptidase (AAP) の尿中排泄量を経時的に測定したので、アミノグリコシド系抗生剤投与の場合と比較しながら報告する。

〔対象および方法〕

本学小児科入院中の感染症を有する小児のうち、アミノグリコシド系抗生剤 (GM, TOB) を使用した 8 例 (1 か月～6 歳) および TIPC を使用した 10 例 (1 歳 2 か月～12 歳 7 か月, $40 \sim 300 \text{ mg/kg/日}$) を対象として投与期間中の早朝尿を連日採取し、尿中 NAG (浅見の方法, 日腎誌, 22: 119, 1980) および AAP (Mondorf の方法を一部改変) を測定した。また TIPC を投与した小児については、経時的に尿中酵素を測定しえなかった 5 例を含めた 15 例について、血清クレアチニンおよび尿素窒素の変動、蛋白尿および血尿の出現の有無についても検討した。

〔成 績〕

アミノグリコシド系抗生剤投与例では、特に GM 投与例において早期に著明な尿中 NAG および AAP 活性値の上昇を認めたが、TIPC 投与例は特に異常な変動は認めなかった。また尿所見、血液生化学所見でも、TIPC

投与による変動は認められなかった。

〔結 論〕

TIPC を小児に投与した場合、尿中 NAG および AAP は特に異常を示さず、尿所見や血液生化学所見にも影響を及ぼさないことから、腎尿細管に対する影響はほとんどないと考えられた。

43. 膀胱壁の薬剤透過性に関する研究 第 2 報: ジベカシン (DKB) の透過性について

河村 信夫・大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

膀胱内に注入した薬剤が、膀胱壁を透過し血清中に移行することのあることが知られている。特に制癌剤を膀胱腫瘍の治療や再発防止の目的で膀胱内に注入するとき、薬剤によっては顆粒球減少などの副作用をきたすこともあるほど、血清中へ移行することが知られている。

しかしながら、正常膀胱と、炎症を起こしている膀胱では透過性が異なるし、薬剤によっても透過性に差がある。さらに注入液量も関係してくる。

我々のこれまでの検討では、SBPC, NA 等は、炎症の有無にかかわらず膀胱の透過性に大きな差はない。しかしアミノグリコシド系の薬剤は、膀胱炎を起こしている膀胱の方が、正常の膀胱よりもかなり透過性が高い。

今回我々は、エーテルあるいはホルマリンの膀胱内注入、またはシクロフォスファミド 300 mg の静注によって日本白色種オスウサギに実験的に起こした膀胱炎の膀胱内に、DKB 50 mg を注入し、正常膀胱のウサギと比較して、その経時的な血清内濃度の変化を測定した。測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定株として用い、治療標準法によって行なった。

その結果、正常膀胱からは、DKB はほとんど吸収されないが、炎症を起こした膀胱からは、かなりの量が血清中に移行し、特にエーテルによる膀胱炎の場合は、その量をもっとも多いことがわかった。また膀胱炎の起こし方により、血清内濃度の推移のパターンも異なることが知られた。

44. Dibekacin の炎症組織内濃度について (筋注法と点滴静注法による比較)

中村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

戸次 英一・阿部 弘

天使病院内科

梅村 甲子郎

明治製菓株式会社中央研究所

Aminoglycoside 系抗生剤は、筋注により投与されているが、近年、点滴静注による投与が検討されてきている。しかしこの検討は、主として副作用防止のために、血中濃度の上昇を抑制することに主眼がおかれている。抗生剤の同一量を筋注と点滴静注により投与した際に、目的とする炎症組織内への移行についての検索は、今日でもほとんど行われていない。急性虫垂炎の手術の術前に Dibekacin (DKB) 100 mg の点滴静注を行ない、術中採取した虫垂、腹水等の DKB 濃度を測定し、以前に検索した DKB の筋注時の濃度と比較検討した。測定法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Bioassay 法である。

DKB 筋注において、虫垂内濃度は炎症程度に比例しているが、点滴静注では軽度の炎症でも $2.28 \sim 8.4 \mu\text{g/g}$ の移行を認め、重症例との差が少なかった。このことは筋注に比べて点滴静注は組織内移行が良好であると考えられ、臨床上有意義であるといえる。

以上の結果をもとにして、HITAC 20 を用い、DKB 組織内濃度の薬動学的解析を試みた。軽症では DKB 組織内濃度は血中濃度よりかなり低い曲線を示し、中等症では血中濃度曲線とほぼ等しく、重症では血中濃度よりかなり高い曲線を描く。このことは、中等症では血流の増大により組織内への移行が良好となり、重症では血流の増加はあるが、組織の破壊のために組織内に分布した薬剤の血中への移行が悪くなり、血中濃度が低下しても組織内に多量の薬剤が残存するために高濃度を示すと考えられる。

筋注例も、点滴静注例も同様な結果を得たので、抗生剤の炎症組織内濃度は、炎症程度との相関を示すといえる。

45. 小児科領域におけるアミノグリコシド系薬剤の静脈内投与に関する薬動学的研究。(第5報): Dibekacin について

豊永 義清・杉田 守正

黒須 義宇・堀 誠

東京慈恵会医科大学小児科

〔目 的〕

P. aeruginosa およびその他のブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌による重症感染症に際し、小児科領域においてもアミノ配糖体系薬剤の使用を避けられない場合もある。本系の薬剤は高い血中濃度の場合、腎障害、聴神経障害をおこしやすく、筋肉内投与が一般に行なわれているが、反復する筋肉内投与には筋硬縮症の問題がある。今回、Dibekacin について筋注および 30 分、60 分点滴静注時の血中濃度推移について検討を行ない、その値より得られたパラメータを用い、Compartment model 理論により解析を行なったので報告した。

〔方 法〕

当科に入院中の本剤適応の感染症罹患学童 7 例に対し、本剤を治療目的として投与した。投与量は、筋注ならびに静注とも体重 kg あたり 1.5 mg であり、血中濃度の測定は投与開始後 15 分から 6 時間まで採血し、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法を行ない、筋注は、One compartment model 理論、点滴静注は、Two compartment model 理論、排泄相の実測値を使用しない Loo-Ringelman の変法により解析を行なった。

〔結 果〕

60 分点滴静注では、点滴終了時に $9.3 \sim 10.9 \mu\text{g/ml}$ という高値を得たが、筋注ならびに 30 分点滴静注の場合にはピーク値は $6 \sim 7 \mu\text{g/ml}$ で、その後の推移は、筋注が多少高い濃度推移を示したが、ほぼ同様の推移をとり、半減期も筋注が 1.24 時間、30 分点滴静注では 1.19 時間とほぼ同様であった。Compartment model 理論より得られた Simulation-curve は実測値とよく一致していた。30 分点滴静注より高い濃度推移を示した 60 分点滴静注時の推移については、今後更に検討を加え、解析を行ないたいと考えている。

46. 蛋白結合に関する研究 (第3報) 一抗生剤の排泄経路と肝蛋白との 結合性について一

清水喜八郎・熊田 徹平

東京女子医科大学内科

渡辺泰雄・林 敏雄・北山理恵子

保田 隆・才川 勇

富山化学工業株式会社総合研究所

抗生剤の排泄は腎排泄型と肝排泄型に大きく分類できる。この排泄の差異には多くの要因が考えられるが、今回演者らは肝蛋白との結合性と尿中回収率との関連性を検討した。さらに結合の強さをみるために、 ^{14}C -PCGとの競合性についても検討を加えた。

〔方 法〕

ウサギ、ヒトの50%ホモジネートおよび10万G上清液を作製し、各種 β -lactam系抗生剤とNovobiocinの結合率を遠心限外ろ過法で測定した。薬剤濃度はすべて高速液体クロマトグラフィーで行なった。またCM-セファデックスで精製した10万G上清液に ^{14}C -PCGを加え、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法によるフルオログラフィーで薬剤の競合性を検討した。

〔結 果〕

各種抗生剤のウサギとの結合率は、腎排泄型では比較的低値を示し、胆汁排泄型では比較的高値を示す傾向が認められ、尿中排泄率との間には、 $Y=88.8-0.81 \times (r=-0.861)$ のかなり高い相関関係が得られた。ヒトについてもウサギと同様な傾向が認められた。さらに50%ホモジネート、および10万G上清との結合率、血清蛋白結合率、分子量、逆層クロマトグラフィーで求めた R_f 値等の各 *in vitro* データから尿中排泄率の推定を重回帰分析法で試みたところ、10万G上清との結合率と分子量で尿中排泄率を十分推定することができた。また肝蛋白に対する結合の強さを、胆汁排泄型のCPZと腎排泄型のCEZを用い ^{14}C -PCGとの競合性で検討した。その結果、前者の結合性が強い成績を得たが、さらに検討中である。

47. β -lactam 抗生物質耐性黄色ブドウ球菌のペニシリン結合タンパク質

奥村 和夫・難波希三子

新日本実業東研

関口 玲子・横田 健

順天堂大・医・細菌

近年、臨床分離の黄色ブドウ球菌の中に、 β -lactamaseに安定な合成セファロsporinに対して耐性を示す菌株の出現が認められる。今回、我々は、CEZ, CFXに50 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMIC値を示すブドウ球菌4株について、ペニシリン結合タンパク質(PBPs)の解析を試みたので報告する。

使用菌株は、黄色ブドウ球菌209PとCEZ, CFX耐性No.6, No.9, No.30, No.49である。これらは、CEPs耐性と同時にペニシナーゼも産生し、PCG, ABPCにも高度の耐性を示した。PBPsの解析は、 β -lactamase阻害剤CP-45899の5 $\mu\text{g/ml}$ 存在下で行なうか、 β -lactamase plasmidを脱落させたものについて行なうかした。これら耐性株4株は、新合成CEPsを分解する β -lactamaseを産生しないことは、マクロヨード法により確認された。

耐性株のPBPsは感受性株209Pのそれと比較して全体的に ^{14}C -PCGに対する結合親和性が低下しており、特にPBP5の放射性バンドの消失が認められた。しかしPBP5は、209Pの膜画分に ^{14}C -PCGを漸次減少させながら混合した時にも最初にバンドが消失する画分なので、CEPs耐性菌で特にこの画分の β -lactam薬剤に対する親和性低下が著明なわけではなく、細胞壁合成に関与するタンパク質の β -lactam薬剤に対する結合能力が、全体的に感受性株より1/50~1/100と極めて低いことが、CEP耐性の機作と考えられる。

48. 抗生物質の生体内濃度に simulate した *in vitro* system (5): 組織移行モデルと抗生物質の血清蛋白結合について

坂本 博・広瀬 俊治

村川 武雄・西田 実

藤沢薬品工業中央研究所

薬剤が単純拡散により血中から組織等に移行する場合、血清蛋白と結合した薬剤は細胞膜を透過しないので、薬剤の血清蛋白との結合性が移行に影響を与えると考えられている。一方、抗生物質の血清中のfree濃度は薬剤の一定濃度を用いて測定されているが、経時的に

薬剤濃度が変化する *in vivo* の場合とは同じではない。また同一の投与量でも、血清中濃度は薬剤により大きく異なる。これらの点を考慮して、抗生物質の組織、浸出液への移行に与える血清蛋白結合を検討した。この目的のために、さきに報告した血清中濃度 simulation モデルに透析セルを接続した組織移行モデルを用いた。薬剤として結合率の高い Cefazedone (96%), CEZ (90%) 中程度の CMZ (63%), CFX (50%), 低い CXM (26%), CZX (25%) を用い、1g, i.v. 時の血清中濃度を 4% ヒトアルブミンで simulation した際の透析セル内濃度を測定した。CEZ, CZX, CMZ および CXM のピーク値、AUC とともに同程度であったが、CFX Cefazedone では低値となった。また CEZ の free 濃度を基準にして、リン酸緩衝液を還流液とした場合と、総濃度を基準とし 4% アルブミンを還流液とした場合では、セル内濃度のピーク値、AUC とともに後者で高く、この傾向は投与量が大きくなるに従って顕著であった。これは薬剤濃度により結合率が一定でないことによるものと考えられる。蛋白結合率が高い抗生物質の体内分布または移行に対する血清蛋白結合の影響は抗生物質の濃度によって一定でないため、この種の問題を論じる場合、異なる投与量によって得られる血清中濃度およびその半減期との関係において蛋白結合率は評価すべきであると考えられる。

49. 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(Ⅱ)

金 沢 裕

豊栄病院内科

倉 又 利 夫

新潟鉄道病院薬剤科

一般臨床検査として、MLC 近似値の測定が可能であれば、臨床的に極めて有用であると考えられるので、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、日常臨床検査の対象となることが多い 18 種、51 株を用いた。感受性ディスクとしては一濃度ディスク (昭和) の TC, CP, GM, AB-PC, CER, CL, EM, CLM, NA, ST 合剤 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〕

各菌株ごとに 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。次いでこれ

らすべての平板について新しい培地にレプリケートを使用し、濾紙、吸引密着法とレプリカ法を行ない、希釈平板からは MIC 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、MIC を対数目盛で各成績をプロットし、同時に先に MIC 推定のために調整されている標準曲線との関係を求めた。

〔実験成績〕

各薬剤ともほぼ共通に MIC 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明らかで、いずれも危険率 $0.01 >$ で阻止円径と MLC の間に有意の相関の成立することがたしかめられた。その際の測定値の変動の幅を、日常検査としての 2 倍希釈法の幅として、著者の考えている 95% 信頼幅 (1/3.4~3.4) に含まれた率は、AB-PC 71, CER, TC 72, EM, GM, CL 80, CLDM, CP 84, NA 89, ST 98% で、MIC 推定の際よりは変動の大きい傾向がみられた。したがって、ディスクレプリカ平板上の菌発育リング内径から、標準曲線上に相当する MIC を MLC に置きかえることにより、MLC 近似値の推定がある程度可能なことが認められた。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、この点からも臨床検査としての簡易 MLC 測定の重要性が推定された。

50. MIC 2000 システム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

笹津 備規・河野 恵

東京薬科大学第 2 微生物学教室

本学会第 28 回総会において、関東通信病院の除らは MIC 2000 システム (日本ダイナテック社) を紹介し、同装置を用いて接種菌量と MIC 値の相関について報告している。今回、我々は本学会標準法である寒天平板希釈法による MIC 値と MIC 2000 システムを使った液体培地希釈法による MIC 値の比較検討を行なった。

〔方 法〕

寒天平板希釈法は本学会標準法に従い、トリプトソイブイオン (栄研)、ハートインフュージョン寒天培地 (栄研) を用いた。液体培地希釈法では、寒天培地希釈法と菌量をそろえるために、前培養にはトリプトソイブイオンを、測定用培地としてはミュラー-ヒントンブロス (Difco) を使用した。被検菌は外科患者より分離された新鮮臨床分離株 59 株を使用した。実験に使用した薬剤は、セファロsporin 系の CMZ, CEZ, CET, CFX, CTX, CPZ,

およびその他の NA, PCG, ABPC, TC, AMK, GM を使用した。

〔結 果〕

寒天平板希釈法と液体培地希釈法で測定した MIC 値を比較すると、セファロスポリン系の一部の薬剤において 10^8 cells/ml 接種時には不一致例が多く認められた。しかし、 10^8 cells/ml 接種時にはよく一致していた。その他の薬剤についてみると、NA は非常によく一致していたが、PC 系の薬剤に不一致例が特に目立った。この結果は除らの報告と一致していた。また MBC 値と MIC 値を比較するとセファロスポリン系薬剤において、MBC 値は MIC 値より 1～2 段階高い値を示していたが、全体としてよく一致していた。その他の薬剤においても全体に MIC 値と MBC 値はよく一致していたが、TC だけは MBC 値が MIC 値より数段階高い株が数多く見うけられた。

MIC 2000 システムはこのように容易に MBC 値も測定することができ、今後 MIC, MBC 測定の自動化をはかっていく上で、有効なシステムであると思われる。

51. 培地中の 2 価陽イオンが薬剤感受性検査成績に及ぼす影響

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

培地中の Mg^{++} や Ca^{++} などの 2 価陽イオンが、薬剤感受性検査成績に影響を及ぼすことはすでに知られている。そこで、現在昭和 1 濃度ディスク法に使用されている感性ディスク用培地（日水）と、それに 2 価陽イオンを添加した培地を用い、2 価陽イオンがディスク法および寒天希釈法の成績に及ぼす影響を検討した。まず、2 価陽イオン濃度の異なる 5 種類の培地を用い、緑膿菌 10 株 (ATCC 27853 株を含む) について TC と GM の MIC 値およびディスク阻止円直径を測定した。その結果、現在市販中の培地と比較して、TC, GM とともにイオン添加培地で MIC 値が大きく、また阻止円直径は小さくなり、さらにイオン濃度に比例してその傾向が強くあらわれた。

次に Mg^{++} と Ca^{++} の最終濃度をそれぞれ 19.0 mg/l にした培地を用い、臨床分離株 96 株の 22 種類の薬剤に対する感受性テストを行なった。TC, DOXY の MIC 値は多くの菌種間でイオン添加培地において増大した。ディスク法の阻止円直径も TC, DOXY において小さくなった。特に緑膿菌ではイオンの影響がさらに強くあらわれた。アミノグリコシッド系薬剤においても影響がみられた。また、腸球菌はディスク法および寒天希釈法とも

にイオン添加培地で ST が耐性側にかたよった成績が得られた。このように培地中の 2 価陽イオンの濃度により薬剤感受性検査成績に変動がみられ、またその濃度により変動の幅も異なることがわかった。以上のことから、薬剤感受性検査に使用する培地の 2 価陽イオン濃度を常に一定に保つことが重要であると考えられる。

52. 真菌類の薬剤感受性測定法に関する研究

阿部美知子・高宮春男・大谷英樹

北里大学病院臨床・細菌

久 米 光

北里大学医学部病理

近年、内臓真菌症は診断技術の向上とも相まって増加の傾向が著しく、その治療法についての再評価や、さらに 5 Fluorocytosine (5 FC) のような新規の抗真菌剤の普及などによって、臨床分離株に対する抗真菌剤の感受性測定法の再検討が切望されている。

私どもは臨床材料由来株を用いて、培地種、接種菌量、および培地 pH などの MIC に及ぼす影響、ならびに MIC に及ぼすアスペルギルス属菌種の性状による影響について再検討を加えるとともに、5 FC が培地種によって MIC に大きな相違を示すことから、蛍光色素染色法を用いた顕微測光法による検索を Amphotericin B との比較において精査し、多少の知見を得たので報告する。

臨床材料由来の *C. albicans*, *C. tropicalis* および *T. glabrata* 総計 35 株を用いて Amphotericin B および 5 FC の MIC を測定した結果、使用培地種による MIC の変動は 5 FC においてはなほだしく、Amphotericin B においてはほとんど認められなかった。接種菌量の MIC に及ぼす影響はほとんどなく Amphotericin B ならびに 5 FC とともに 1～2 管の差であった。培地 pH の MIC に及ぼす影響も接種菌量と同様、1～3 管の差にとどまった。*Aspergillus* 属菌の 10 株を用いた被検菌の性状による MIC の変動を検索した結果、孢子浮遊液、菌糸浮遊液ともほぼ同様の MIC を示した。5 FC の MIC 測定培地の妥当性を検索する目的で顕微測光法を用いて検討した結果、5 FC が培地成分によって不活化されるという従来からの指摘の裏付けとなる成績を得、本剤の感受性測定には使用培地の厳選が肝要であることを指摘した。

53. センシタイターの使用経験

センシタイターは日常細菌検査における MIC 測定用のキットとして開発されたものである。私どもは血液、髄液からの分離株を用いて、センシタイター法と希釈法との相関を検討した。

〔実験材料および方法〕

使用菌株は 1979 年より現在までに、当院患者の血液、髄液より分離された好気性菌約 50 株である。センシタイターの菌の接種には、 $10^4 \sim 10^5$ /ml の濃度に MUELLER-HINTON broth (Difco) に浮遊させたものを接種した。希釈法は Heart infusion 寒天を用い、グラム陰性桿菌は 10^8 /ml 接種、グラム陽性菌は 10^8 /ml 接種を用いた。なお SX は 7.5% ウマ溶血血液加 MUELLER-HINTON agar を用いた。

〔成績〕

センシタイター法と寒天平板希釈法とでは、どちらも 2 倍連続希釈ではあるが、薬剤濃度の数値が異なっており、正確な比較は困難であるが、グラム陽性菌 14 株の成績では PCG, DMPPC, ABPC, KM, GM, EM, CET, CP, CLDM と両者の相関はよかった。なお PCG で 1 株、DMPPC で 3 株相関の悪い株を認めた。これらの株は 3 濃度ディスク法の成績をみると、センシタイターの MIC とは相反するものであった。

グラム陰性桿菌用では 41 株について実施した。ABPC, CET, CP, TC, GM ではほぼ相関していたが、CBPC ではセンシタイターの方がやや大きい MIC を示した株が目立った。また、TOB, KM, AMK ではセンシタイターの方がやや小さい MIC を示した株が多く認められた。SX ではセンシタイターの方がやや大きい MIC を示した株が多かった。

〔結論〕

センシタイター法と化療標準法との MIC の相関はかなりよかった。ただし、少数例では相関の悪い場合が認められたことから、日常検査ではディスク法の成績も参考にし、両者の成績がほぼ一致していることを確認する必要がある。

55. 消毒剤 Povidone iodine (イソジン) の結核菌に対する殺菌力について

佐々木昌子・大泉耕太郎・渡辺 彰

青沼 清一・大沼 菊夫・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

結核病棟あるいは結核の研究施設では、手洗い剤として通常 50~200 倍クレゾール石ケン液を使用している。

しかし、クレゾールにはいくつかの問題があり、それに代わる消毒剤が望まれている。演者らは、殺菌消毒剤として市販されているイソジン（ポビドンヨード）が、結核菌に対し、クレゾール石ケン液と等しいか、あるいはより優れた殺菌力を示し、しかも非常に短時間の接触で有効であることより、結核菌に対する手洗い剤として有効と考えるので報告する。

〔実験方法〕

結核菌 (H 37 Rv, BCG, 臨床分離菌) をソートン培地 3 週培養後、最終濃度 0.1 mg/ml で消毒薬と反応させ、100 倍希釈し、1% 小川培地上 3 週後のコロニーを観察した。

〔結果〕

BCG に対し、標準石炭酸と、アルコールは原液有効、10 倍無効、クレゾールとイソジンは 100 倍有効、1,000 倍無効、ヒビテン、オスパン、Tego 51 では原液 15 分では殺菌効果をみとめなかった。H 37 Rv に対しては、標準石炭酸、クレゾール、イソジン、ヒビテン、オスパンの殺菌力は BCG の場合とほぼ同じであった。臨床分離結核菌のイソジン、クレゾールに対する殺菌作用を、5 分では死滅せず、10 分で死滅する点で比較すると、クレゾールは 6 株が 100~500 倍、1 株が 1 万倍であるのに、イソジンは、500 倍 1 株、5,000 倍 6 株と、イソジンの殺菌力がすぐれていた。BCG の殺菌に要するイソジンの接触時間をみると、5 秒間の接触で 100 倍と 1,000 倍希釈の間で有効であった。温度の影響をみると、20°C、37°C に比べ、10°C では著明な殺菌力の低下がみられた。血清を添加して影響をみると、10%、5% 血清で 1/10、2.5% 血清で約 1/5 にイソジンの殺菌力が減弱した。

59. 本学歯学部付属病院における過去 10 年間の抗生物質の推移

高 宮 達 治

岩手医大歯学部付属病院薬剤部

岩手医科大学歯学部付属病院において、昭和 45 年 4 月から、昭和 55 年 3 月までの 10 年間に使用された抗生物質を化学的組成に基づいて分類し、その推移について総計的観察を行なったので報告する。

外来における内用剤中 Macrolide 系は、昭和 52 年の使用量は昭和 45 年の約 4 倍となり、その後は減少の傾向にある。LCM は昭和 50 年が最も多く使用されたが、4 年後には 1/52 に激減した。CEX は昭和 45 年の使用量に対し 10 年後には 77 倍に増大し、Macrolide 系を上回る使用量となった。Tetracycline 系の TC+NB, TC+TAO 合剤が、昭和 47 年を境とし、昭和 48 年には TC に移行した。Chloramphenicol 系の CP は使用量も少

ないが、昭和51年から使用されない。TPは昭和46年が最も多く、昭和51年には1/30強に減少し、以後は使用されない。Penicillin系はABPCの使用が多かったが、昭和51年以後はAMPCに移行した。

入院における内用剤はCEXの使用が増加し、昭和51年に最高を示し、その後は減少の傾向にある。しかし昭和54年における抗生剤の78.3%はCEXである。

入院における注射剤は、LCMが昭和48年の抗生剤使用の約30%を占めたが、昭和54年には0.5%である。Penicillin系はABPCが昭和45年に13.6%を占めたが(250mg力価は5%, 500mg力価は8.6%)毎年減少し、昭和47年からSBPC, CBPCが使用され、昭和54年には27.1%(1g力価20.9%, 2g力価5.1%, 5g力価1.1%)である。Aminoglycosid系のGM10mgは昭和49年に11.1%であったが、昭和54年には1.4%に減少し、TOB 0.7%, DKB 2.2%が使用された。Cephalosporin系は昭和46年にはCERが抗生剤の63%(250mg力価8.6%, 500mg力価53.8%, 1g力価0.6%)を占めていたが、昭和54年には1g力価が多く、CER, CET, CEZを総合した結果、250mg力価0.0%, 500mg 0.9%, 1g力価56.3%, 2g力価4.6%で、入院における抗生剤の61%がCephalosporin系を占め、現在は1g力価に移行している。

60. Ticarcillin の眼内移行ならびに臨床的検討

大石 正夫・永井 重夫
新潟大学眼科

〔目的〕

Ticarcillinの眼科臨床応用のために、本剤の全身投与による眼内移行の動態につき検討した。また、眼感染症例に使用して、臨床効果についても検討した。

〔方法〕

1) 眼内移行は家兎眼を用いて、本剤50mg/kg 1回筋注ならびに静注して、前房水内濃度の時間的推移を調べた。また、前房水内濃度のpeak時に眼球を摘出して、眼組織内濃度分布についても検討した。

2) 眼感染症患者に、本剤5.0g 1日1～2回または10g 1回点滴静注して、臨床効果を検討した。

〔成績〕

1) 眼内移行：筋注して1時間後に前房水内へ3.2μg/mlのpeak値に達して、4時間後は測定不能であった。この際の房血比は9.1%である。静注によれば、1/2時間後に4.4μg/mlの前房水内peak値がえられて、4時間後は測定不能であり、房血比は11.6%であっ

た。筋注1時間後の眼組織内濃度は、外眼部組織へは約3～35μg/g、眼球内部へは3～11μg/gの移行をみとめた。静注して1/2時間では、筋注時のおおよそ1.5～2.5倍の組織内濃度を示した。

2) 臨床成績：S. aureusによる眼瞼膿瘍、S. epidermidis, GNRの角膜潰瘍、化膿性虹彩毛様体炎、眼窩蜂窩織炎の症例には、3～7日間に10～35gを注射して有効に作用した。P. aeruginosa, P. vulgarisが検出された眼窩感染には、1回5.0g 1日1回、5日間点滴静注に、本剤の1%水溶液による眼窩内洗浄を併用して、すみやかな症状改善がみられた。S. epidermidisによる術後感染にも有効であった。全10症例で、著効2、有効6、やや有効2の結果がえられた。副作用として、アレルギー反応はなく、検血、肝、腎機能検査で異常値を示したものはなかった。

63. 高速液体クロマトグラフィによるセファロシンの代謝に関する研究—肝障害時について—

渡部迪男・小松 喬・西谷 肇
岩田滉一郎・国井乙彦
東京大学医科学研究所内科

〔目的〕

肝障害時における抗生物質の体内動態を検討するため、四塩化炭素による急性肝障害モルモットと対照群について、肝におけるcephalothin (CET) およびその代謝物desacetyl cephalothin (DACET) のクリアランスを調べ比較した。

〔方法〕

モルモットに四塩化炭素0.5ml/kgを筋注して作成した24時間後の急性肝障害群と、同処理をしない対照群の2群に分け、それぞれCET 40mg/kgのを静注し、経時的に血液、胆汁、尿を採取し、高速液体クロマトグラフィで原物質および代謝物を測定した。また代謝物であるDACET 40mg/kgを経静脈投与し、同様の操作を行なった。次に静注後45分のそれぞれの血清値、同30～60分のそれぞれの胆汁の平均濃度および胆汁量から各物質の肝および腎クリアランスを以下の式に基づいて算出した。

$$\text{肝クリアランス} = \frac{\text{胆汁量} \times \text{薬物の胆汁中濃度}}{\text{薬物の血清濃度}}$$

$$\text{腎クリアランス} = \frac{\text{尿量} \times \text{薬物の尿中濃度}}{\text{薬物の血清濃度}}$$

〔結果〕

血中濃度(静注後45分値)はCETあるいはDACET投与時のいずれの場合もCETおよび/ないしDACET

値に有意差を認めなかった。

胆汁濃度はいずれの場合も各濃度は有意差をもって肝障害群で低下した。

尿中濃度は CET は $p < 0.05$ の危険率で, DACET は平均値で障害群の方が対照群より低下した。

肝クリアランスは CET 投与時, DACET 投与時いずれの場合も CET, DACET について肝障害群で著明な低下を示した。

腎クリアランスはいずれを投与した場合も両群間に有意差を認めなかった。

〔考 按〕

肝疾患時の薬物の体内動態を検討する場合, 肝疾患や薬物の種類, 肝血流量, 腎クリアランス, 動物実験では種差, 個体差など種々の要因が影響するため複雑であるが, 薬物のクリアランスもその 1 要素として検討を要する。

64. Surface Cochleogram によるアミノ配糖体抗生物質の耳毒性評価法

佐 藤 喜 一

金沢医科大学耳鼻咽喉科教室

アミノ配糖体抗生物質によって惹起される耳毒性 ototoxicity の評価法は機能的ならびに形態学的検索法に大別され, このうち後者に関しては病理組織学的, 組織化学的, 電子顕微鏡学的な各研究法がある。今回各種アミノ配糖体抗生物質をモルモットへ筋注し, 内耳, とくにコルチ器の有毛細胞の聴毛を走査電顕 (SEM) で観察し, いわゆる Surface Cochleogram を作成し, 興味ある所見を得たので供覧し, この方法による耳毒性評価法を提言した。

〔材料および方法〕

ハートレイ系モルモット (体重 250 gm) 5 匹を 1 群とし, RSM を 200 mg/kg/日の割合で 28 日筋注群と, DKB を 60 mg/kg/日, SISO を 50 mg/kg/日, GM を 50 mg/kg/日のそれぞれの割合で 14 日間連日筋注した動物を作り, 最終回筋注後 5 日間以内に屠殺し, 両側内耳の SEM 標本を慎重に作成した。前述のごとくに有毛細胞の蓋板上に聳立する聴毛がよく観察できるようにし, 第 1 回転から骨頂部にかけての聴毛列を検索し, とくに聴毛の変形, すなわち扇状配列, 融合, 彎曲, ブドウ状形成, あるいは聴毛消失像を注意して観察した。

〔成 績〕

RSM 投与群の 5 匹, 10 耳の聴毛はほとんど正常であった。DKB 群のうち 1 匹に扇状配列を散在性に認めたが, 他の 4 匹の聴毛には変形像を認めることができなかった。SISO 投与群では高度の変形像を認めたものが 2 匹あり, このうち 1 匹では聴毛消失像が第 1 回転から第

3 回転に及んでいた。第 1 回転にとどまったものは 2 匹であり, 残る 1 匹も散在性に聴毛変形像を認めた。GM 群でも高度なもの 1 匹, 第 1 回転にとどまったものが 2 匹, 散在性のものが 2 匹にみられた。

以上のように聴毛の変形像を指標として観察する, いわゆる Surface Cochleogram は, アミノ配糖体抗生物質による耳毒性の程度を比較するに有用な方法であると考えた。

65. HCFU の臨床使用経験

古川一介・鑑江隆夫・中尾 功
横山 正・大橋泰彦・西 一郎
斎藤達雄

癌研附属病院内科

われわれは 5FU の誘導体である HCFU を癌患者に投与し, 第一相ならびに第二相の検討を行なったのでその結果を報告する。対象は胃癌を主とする固型癌患者 25 例である。

1 日投与量 300 mg 以上で 4 週間以上観察し得た症例で臨床効果を検討すると, 測定可能な病変あるものが 16 例で, うち他覚的改善が 4 例にみられたが, PR の症例はみられなかった。また胃癌の 1 例では, 1 年半にわたり HCFU 300~600 mg 連日投与し, 経過中一時粘膜隆起の不鮮明化, 生検の陰性化等の所見も観察された。副作用は熱感が特徴的であり 7 例, 食欲不振 2, 悪心 1, 尿意頻数 1 で, いずれも投与早期に出現する。血液学的副作用は少なく, 白血球減少が 1 例にみられたに過ぎなかった。

66. 1-Hexylcarbamooyl-5-fluorouracil (HCFU) 細粒の人の癌組織内濃度について

中西 昌美・葛西 洋一
北大第 1 外科

中 村 孝・橋本伊久雄
沢田 康夫・三上 二郎
天使病院外科

戸次 英一・阿 部 弘
天使病院内科

抗癌剤の臨床効果判定の確立せぬ今日, 癌組織内抗癌剤濃度の測定は極めて有意義といえる。良性腫瘍 4 例, 胃癌 5 例, 乳癌 6 例, 直腸癌, 結腸癌, 頸部, 肺癌 Malignant lymphoma 各 1 例, 計 18 例の患者の手術に際し, 術前投与した Hexylcarbamooyl-5-fluorouracil

(HCFU) 細胞の各種組織内濃度を測定した。HCFU 600 mg を投与し、組織摘出後 1N の塩酸を添加して -20°C にて凍結し、三井製薬工業株式会社、生物化学研究所にて、*Staphylococcus aureus* 209 P を検定菌とする Bioassay 法にて HCFU およびその中間代謝産物ならびに 5-FU を測定した。

良性腫瘍においては、特に乳腺症で 5-FU の低値を認めた。Fibroadenoma ではやや高値を示すが、癌組織よりは低値であった。胃癌においては、FT-207 に比べて HCFU および 5-FU の高値を認めたが、特に抗癌剤の移行が不良であるとされている。Mucinous carcinoma の 1 例において、正常胃壁で HCFU 1.92, 5-FU 0.46 に対し、胃癌中心部 HCFU 39.60, 5-FU 4.00, 胃癌周辺部 HCFU 16.80, 5-FU 4.00 $\mu\text{g/g}$ を示したことは注目すべき成績であった。他の胃癌においても FT-207 よりも高値を示したが、正常胃壁も高値を示した。

乳癌、直腸癌、結腸癌等にも、5-FU 値が 0.05 $\mu\text{g/g}$ を上回る数値を示すものが多く、癌中心部よりも周辺部で高値を示す傾向があり、非癌組織よりも高値を示したものが大部分であった。

HCFU 錠剤 600 mg を投与して測定した数値と比較すると、HCFU, 5-FU とも細胞投与例に高値を示す傾向があるが大差はなく、これらの点より考えて、HCFU の細胞は錠剤と同様な効果があるものと推定されるが、特に胃癌においては、錠剤に比べて細胞が有用であろうと考えられる。

67. 担癌ラット宿主細胞および腫瘍細胞の DNA 含量および合成阻害の諸種抗癌剤による変動

杉山善助・金丸龍之介・氏家重紀

三又陽子・湧井 昭

東北大抗研・臨床癌化学療法部門

作用機作の異なる 3 種の抗癌剤による宿主細胞ならびに腫瘍細胞の DNA 合成阻害および DNA 含量の変動について検討した。吉田肉腫 2×10^6 個を呑電ラットの腹腔内に移植 3 日目に ADR 5 mg/kg, CQ 1 mg/kg, MC-NU 40 mg/kg を ip に投与し、経時的に屠殺し腫瘍細胞、骨髓細胞、小腸粘膜細胞を採取し、屠殺 1 時間前に $100 \mu\text{Ci}$ の ^3H -TdR をそれぞれ ip と iv に投与した。採取した細胞より DNA を抽出し、その量的および DNA への ^3H TdR の取り込みの変動を検討した。宿主細胞の DNA 合成は 3 種薬剤とも投与 24 時間以内に最小となり、その後急速に Overshoot がかかり、1~3 日目には回復が認められた。一方、腫瘍細胞では急激な

取り込み阻害が起きた後、宿主細胞とは異なり、投与前レベルの回復は認められなかった。骨髓および小腸粘膜の DNA 含量をみると、各薬剤とも 1~3 日目に最小となるが、4~6 日後には投与前レベルに回復した。

このように宿主細胞と腫瘍細胞との間には、DNA 合成能や DNA 含量の回復に差が認められたので、この知見を利用して、現在種々の抗癌剤の投与量、投与間隔など薬剤の投与 Schedule について検討中であるが、現在までに ADR においては、初回投与、12 時間後に投与した場合、吉田肉腫ラットで最も良好な延効効果を得ている。

68. 肺癌二次感染における併用療法の意義

大泉耕太郎・大沼菊夫・佐々木昌子

青沼 清一・渡辺 彰・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

癌患者の予後を不良にする因子である併発感染症の意義とその対策につき検討を重ねてきた。今回は 1 昨年と昨年の 2 年間の集計成績を報告する。観察期間中における肺癌患者数は 238 で、このうち併発呼吸器感染症例は 89 (37.4%) であった。また、死亡退院 114 例のうち、呼吸器感染の関与が大であった例は 36 (31.6%) であった。

併発感染 89 例における 131 回の感染エピソードを、I 群 (入院当初)、II 群 (入院経過中)、III 群 (死につながつたもの) の 3 群に分け、これらのエピソードに対する延べ 278 の regimen の治療効果を推計学的に検討した。エピソード群ごとに推定起因菌の推移をみると、*グ*陽菌およびインフルエンザ桿菌の検出率は、I, II, III と重症度が増すにつれて、それぞれ 50, 24.8, 12.9% と減少し、逆に *グ*陰桿菌の検出頻度は 17.4, 34.3, 40.6% と増加した。とりわけ、肺炎桿菌、大腸菌、*Enterobacter*, *Proteus* の増加が大であった。

感染エピソード I, II, III 群で、単独 (主として β -lactam) および併用 (主として β -lactam + Aminoglycoside) の有効率を比較した。I 群では単独、併用とも有効率 67% で差を認めず、II 群では単独 45% に対し併用 68% で、両者間にも有効率の上で有意差 ($p < 0.01$) を認めた。III 群では単独 2.7%, 併用 9.7% で有効率はともに極めて低率であった。治療効果を期待したい III 群を除いた I + II 群では、*グ*陰桿菌感染群において単独の有効率 38.5% に対し、併用では 69% であり、併用療法が有意 ($p < 0.05$) に優れていた。

緑膿菌および肺炎桿菌の患者分離株を用いて、 β -lactam と Aminoglycoside の試験管内併用効果を検討し

た。緑膿菌では TIPC, PIPC, および CPZ と DKB との間に、肺炎桿菌では CEZ, CMZ と DKB との間に、併用効果が確認された。これらの β -lactam 剤と Aminoglycoside の試験管内併用効果は、肺癌併発呼吸器感染症に対する併用療法の有用性に関する観察成績と一致した。

73. 抗生剤投与中に Vitamin K 欠乏症を呈した 5 症例について

稲松孝思・浦山京子・島田 馨
東京都養育院附属病院内科

松 田 保
東京都老人総合研究所

抗生剤投与中に Vitamin K (以下 VK) 欠乏症に陥った 5 症例を報告する。いずれも重篤な感染症を有する高齢者であり、抗生剤投与中に出血傾向、プロトロンビン時間の著明な延長 (22.9 ~ >200 秒) を認め、VK 剤静脈内投与により 1 ~ 2 日で出血症状の消失、プロトロンビン時間の短縮をみとめた。各症例の VK 依存性凝固因子活性 (II, VII, IX, X 因子) は著明に低下しており、VK 剤静脈内投与後には増加した。また抗プロトロンビン血清に対し反応するが、凝固活性のみられない異常プロトロンビンが全例にみとめられた。

プロトロンビン時間延長に至るまでに各種抗生剤の投与を受けていた例が多いが、出血傾向出現時に使用されていた抗生剤は、Oxacepham 2 例、Cefazolin, Cefmetazole, Cefoperazone 各 1 例であった。また、いずれも基礎疾患のため、7 日から 101 日間にわたって経口食事摂取のはほとんどできない症例であり、VK 剤の投与もうけていなかった。

〔考 按〕

今回我々の報告した症例は、VK 剤静脈内投与により出血症状、凝固異常が急速に改善されたこと、VK 依存性凝固因子の低下および VK 剤投与による上昇をみたこと、異常プロトロンビンの存在することから、VK の欠乏による凝固異常であることは明らかである。VK は食事摂取および腸内細菌叢による合成により供給され、胆汁酸の存在下で吸収され、肝におけるプロトロンビン、第 VII, IX, X 因子の合成過程の最終段階に関与する。VK の必要量は微量であり、食事性 VK の欠乏、および広域抗生剤投与に伴う腸内菌叢による VK 産生低下が重なりあった場合、VK 欠乏症に陥るものと思われる。

5 例ともセファロsporin 剤投与時に悪化しており、うち 4 例は CMZ, CPZ, Oxacepham などの新しい合成セファロsporin 系薬剤投与時であり、これら薬剤の優れた抗菌力とスペクトラム、良好な胆汁排泄性が、本症

の発症に関与しているものと思われる。

82. 集団下痢症から分離された *S. enteritidis* の薬剤耐性について

芦田博之・大関瑤子・首藤栄治
埼玉県衛生研究所

1979 年 6 月と 9 月の 2 度にわたり、埼玉県浦和市内の小中学校生徒に、学校給食センターの給食に起因する *S. enteritidis* の集団下痢症が発生した。2 度の発生による患者、保菌者はあわせて 1,049 名であった。再分離株を含め、1,535 株の *S. enteritidis* が分離された。これらの耐性パターンは CSTKP が 1,203 株 (78.3%) で、ついで STKP が 123 株 (8.0%), CST 109 株 (7.1%), CSTP 51 株 (3.3%), 感受性 25 株 (1.6%) および CSTK, STP, SKP, CS, SP, ST, T などの耐性パターンが 24 株であった。また再排菌のみられた 186 例のうち、耐性パターンに変化のなかったものが 120 例 (63.5%), 69 例 (36.5%) に異なったパターンがみられた。CSTKP $\rightleftharpoons$ STKP が 25 例、CSTKP $\rightleftharpoons$ CST の 11 例、多剤耐性菌と感受性菌の組合わせが 8 例など多彩な耐性パターンの変化がみられた。この *S. enteritidis* の耐性は *E. coli* ML 1410 に伝達され、伝達耐性パターンは、CSTKP, CSTP, STKP, CST, STP, SKP, CS, ST, T などがみられ、これらの耐性パターンは分離株にみられた耐性パターンとはほぼ一致した。また再排菌例の耐性パターンに多彩な変化がみられることから、この CSTKP は宿主内で解離しやすいと考えられる。このことと伝達実験から、浦和市学校給食センター集団下痢症で検出された耐性パターンの異なった *S. enteritidis* も、すべて同一の感染源によるものと推定された。

90. ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の分離状況と薬剤感受性の推移

木村博子・森 伴雄・清瀬 闊
三井記念病院中検
岡 田 淳
専売東京病院

近年、Opportunistic infection や院内感染の起因菌としてのブドウ糖非発酵菌が注目されており、種々の報告がなされている。今回、各種臨床材料から分離された非発酵菌の分離状況および薬剤感受性について検討したので報告する。

〔方 法〕

調査対象は 1977 年 1 月 ~ 1980 年 6 月の期間に当院中

検で臨床材料から分離された菌株で、菌種の同定は藪内、五島らの方法によった。また薬剤感受性試験は常用薬剤12剤について3濃度ディスク法で行ない、 $\pm$, $\equiv$ を感性和とした。

【結 果】

1) 非発酵菌は培養陽性検体 23,830 件のうち 6,672 件 (28%) から合計 8,273 株が分離され、材料別では胆汁 (37.1%), 耳漏 (31.4%) が多く、臨床科別では消化器科 (40.1%), 循環器科 (33.3%) が高い分離率を示した。

2) 菌種別には *P. aeruginosa* (51.9%) が最も多く、次いで *A. calcoaceticus* (12.5%) であった。年次推移を見ると *Flavobacterium* を除いたすべての菌種が増加の傾向にあり、中でも *P. cepacia*, *A. xylosoxidans* の増加が著明であったが、これは両菌種ともクロルヘキシジン水溶液 (ヒビテン) に無効であることと関連があると考えられた。

3) 材料別に分離菌種の割合を見ると、*Alcaligenes*, *A. xylosoxidans* は材料による分離率の差が大きく、前者は尿で約 50% を、後者は耳漏で約 25% を占めた。また、血液では *A. calcoaceticus* の分離が最も多かった。

4) 薬剤感受性は、*A. calcoaceticus* を除いた多くの菌種が多剤耐性を示した。また、*P. aeruginosa* 以外の非発酵菌に最も感受性の高い薬剤は MINO であった。

91. ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の薬剤感受性について

高橋 孝行・杉浦英五郎

神奈川県衛生看護専門学校付属病院中検

松本 文夫・黒須 義宇

同感染科

78 年初めから 79 年末までの 2 年間に臨床材料から分離した *Acinetobacter*, *P. cepacia*, *P. putida*, *P. maltophilia* など 54 株の CBPC, PIPC, CTX, CPZ, 6059-S, GM, AMK, TOB, MINO, NA, PPA, AM-75 の計 12 薬剤に対する感受性を測定したところ以下の成績をえた。分離菌株の材料別分布は、喀痰がもっとも多く、ついで咽頭粘液、膿、便、尿の順であった。*Acinetobacter* の感受性の peak は、PIPC では $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に、6059-S では $1.56 \sim 3.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、AGs では良好な感受性を示す菌株が多く、とくに GM では $0.78 \sim 1.56$ に peak があった。一方、MINO のそれは $0.36 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、合成抗菌剤では AM-715 がもっともすぐれた抗菌力を示し、すべての菌株は、以下に分布していた。*Pseudomonas* 属の感受性は PCs では PIPC がす

ぐれ (peak $3.2 \mu\text{g/ml}$)、CEPs では 6059-S がもっともすぐれていた (peak $1.6 \sim 3.2 \mu\text{g/ml}$)。AGs では、GM, TOB がほぼ同等の感受性を示し (peak $0.8 \sim 3.2 \mu\text{g/ml}$) AMK は少数の菌株で耐性が認められた。また MINO の感受性 peak は $1.56 \sim 3.2 \mu\text{g/ml}$ にあり、合成抗菌剤で AM-715 のそれは $0.4 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$ で、両剤がすぐれていた。臨床分離両菌種に対する 12 薬剤の抗菌力を、70% 以上の菌株の発育を阻止しえた濃度によって大別すると、*Acinetobacter* では、① 6059-S, AGs, MINO などの 5 剤、② PIPC, CPZ, AM-715, ③ CB-PC, NA, PPA の 3 群にわかれた。この傾向は *Pseudomonas* 属においても認められたが、AM-715 のみすぐれた感受性を示した。

P. cepacia の感受性について、諸家の成績とくらべて AGs に良好な感受性を示した事実は、今後さらに再検討の必要があると考える。

104. 腸管内無菌化後の菌叢回復過程について

手島博文・舟田 久・服部絢一

金沢大第 3 内科

無菌室治療は重症血液疾患に合併する感染症の予防に有用である。今回、抗生剤による腸管内無菌化終了後の患者管理を綿密に行なう目的で、菌叢の回復過程に検討を加えた。

症例は自家骨髄移植の 2 例で、処方は原則として GM 240 mg, VCM 500 mg, NYS 300 万単位を 1 回量として 1 日 4 回経口投与し、さらに GM 20 mg, VCM 100 mg, AMPH 5 mg を 1 回量とし 1 日 4 回吸入させた。毎週 1 回便と咽頭の培養を行なった。

2 例とも無菌室治療中 1 ヶ月間にわたってほぼ完全な便および咽頭菌叢の抑制を得た。抗生剤中止後の便培養では、まず好気性菌叢が回復し、嫌気性菌叢の回復は遅れる傾向がみられた。嫌気性菌叢では *Clostridium* が最も早く回復し、次いで *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* のグラム陽性桿菌と *Veillonella* が回復し、*Bacteroides*, *Peptostreptococcus* の回復が一番遅れた。咽頭培養も便培養と同様、好気性菌叢の回復が早く、嫌気性菌叢の回復は遅れた。ただ好気性菌叢の中で、*Neisseria* だけは回復が遅かった。嫌気性菌叢の回復は便よりやや遅れたが、菌の回復順序は便培養と同様であった。

全体として抗生剤中止後の便および咽頭菌叢の回復には 1~1.5 ヶ年を要するといえよう。この回復に要する 1~1.5 ヶ月間の患者管理には、臨床細菌学ならびに生理学的立場から今後検討を加える必要があろう。