#### 第 30 回日本化学療法学会総会一般演題

期日:昭和57年6月11~13日

会場:ホテルニューオータニ、 日本都市センター

会長:清水喜八郎(日本女子医科大学教授)

1. ニトロソ尿素誘導体の抗腫瘍性に関する研究

梅沢 巌¹¹・小宮山寛機¹¹・枝浪謙一¹¹ 大木修一³¹・山下 秀世²¹・須網哲夫²¹

1):北里研究所制癌

2): 慶応義塾大学・理工・応化

目的:われわれは、これまでに-トロソ尿素系制癌剤 の毒性を軽減する目的で、種々の糖類-トロソ尿素誘導 体を合成し、その抗腫瘍性を検討してきた。

今回は蔗糖のニトロソ尿素誘導体の制癌性についているいろ検討したところ、6-[[((2-chloroethyl) nitroso-amino] carbonyl] amino]-6-deoxysucrose (以下 NS-IC) および 6'[[((2-chloroethyl) nitrosoamino] carbonyl] amino]-6'-deoxysucrose (以下 NS-ID) の 2 種類が最も有効であったので、他の誘導体の成績と併せ報告する。

方法および結果:抗腫瘍性:L-1210 細胞  $1\times10^5$  個を  $CDF_1$  マウスの腹腔に移植し、24 時間後に 1 回投与法で治療を行なったところ、NS-IC および NS-ID が最も優れた治療効果を示し、IC の至適投与量はおよそ 100 ないし 150 mg/kg であり、また ID の至適有効量は 150 ないし 200 mg/kg で、いずれも 80% 以上のマウスが 60 日以上生存し、完全に治癒した。

次いで固型腫瘍に対する 効果を 調べる 目的で Lewis Lung Carcinoma 細胞  $5 \times 10^5$  個を  $BDF_1$  マウスの腋窩 皮下に移植し、 24 時間後に 静脈投与法で 1 回治療を行なったところ、 NS-IC は 150 mg/kg 投与群が最も優れた治療成績を示し、 7 匹中 5 匹が完全に治癒した。また NS-ID 投与群では 200 mg/kg が最も有効で、7 匹すべてが完全に治癒し、優れた制癌効果が認められた。

考案:蔗糖ニトロソ誘導体の中で NS-IC および NS-ID がマウス白血病のみならず Lewis Lung など固型腫瘍に対して最も優れた制癌作用がみられたが、両者を比較した場合 NS-ID の方がやや毒性が低く化学療法係数も大きいように思えるが、さらに抗癌スペクトラムを検討する。

2. 制癌剤としての使用を前提としたポリアミン合成酵素阻害物質の検討

R.D.セレスタ、藤本 茂・五十嵐一衛\* 橘 川 征 夫・石神博昭・雨宮 邦彦 大 山 欣 昭・呉 正信・遠藤 文夫 奥 井 勝 二・広瀬聖雄\*

> 千葉大学医学部第一外科 千葉大学薬学部\*

Polyamine である Putrescine, Spermidine, Spermine は生体内で rapid growing の組織ほど多く含まれ ている。特に癌組織内の Polyamine 含量は多く, この Polyamine の accumulation が DNA 合成に必須であ る。Polyamine は Glutamine と Methionine からの2つ の合成経路があり、Difluoromethylornithine (DFMO) は Glutamine よりの経路を、Methylglyoxal-bis-guanylhydrazone (MGBG) は Methionine からの pathway を 阻害する。Polyamine 合成を DFMO, MGBG によって 阻害すれば、悪性腫瘍の増殖抑制が可能であると推定さ れる。以上の理由より BALB/C nude mouse の背部に胃 癌株を移植し、Battelle's Columbus Laboratory Protocol により腫瘤重量が 100 mg 前後の時点において DFMO, MGBG を腹腔内に 10 日間連続投与し、投与 量は DFMO 200, 300, 500 mg/kg, MGBG 20, 30, 50 mg/kg である。両剤の 1/3 量を午前8時前後に、残 りの 2/3 を午後3時に投与し、その効果判定は腫瘤重量 の平均値±標準差の比較により行なった。

DFMO 200 mg/kg, MGBG 20 mg/kg を投与した場合は胃癌組織の増殖を抑制し得ず control, DFMO 群, MGBG 群, 両剤併用群の間には腫瘍重量の差はなかった。DFMO 300 mg/kg, MGBG 30 mg/kg の投与では投与終了時には DFMO, MGBG, 両剤併用の 3 群の皮下腫瘤は, 共に control より統計学的に 有意に 小さかった。DFMO 500 mg/kg, MGBG 50 mg/kg の投与では, 両剤併用群で「皮下腫瘤」がほとんど増殖せず, 投与開始と投与終了時における皮下腫瘤の大きさは推計学的に差を有していなかった。一方, DFMO と MGBG 単独

投与群の腫<sup>的</sup>増殖は control と両剤併用群のほぼ中間の 経過をとった。DFMO と MGBG の副作用としてマウ スの体重の経過を検討した。DFMO 200, 300 mg/kg, MGBG 20, 30 mg/kg の投与の場合, 両剤の併用群ある いは単独では nude mouse 体重変動に control と有意の 差は 認めな かったが、DFMO 500 mg/kg, MGBG 50 mg/kg の併用では、体重の増加抑制される 傾向を示し た。

以上の成績より、これらの両剤は消化器癌の治療に対して使用可能と思われた。

 有機シリコン化合物の抗腫瘍性 大林優子・桜井敏晴・藤田晴久 福島紘司・瀬戸淑子・豊島 滋

慶応義塾大学医・薬研・化学療法部門

副作用が少なく特異な作用メカーズムと薬効を示す抗腫瘍剤の開発を目標に、多くの有機ケイ素化合物を合成し、その抗腫瘍性を検討してきた。これら系統的合成と生物活性の連携による研究から、幾つかの興味深い性質をもつ抗腫瘍性物質が見出されたが、今回はそれらのうち、SDK-3、SDK-6 および SDK-12 A の抗腫瘍性について述べる。

in vivo では各癌細胞を皮下に接種して固型癌とし、 接種後 5日間、1日1回、1/5 LDso 量の化合物を、 SDK-3, SDK-6 は腹腔内投与, また SDK-12 A は経口 投与し、接種後 21 日目に形成された腫瘍重量を測定し た。SDK-3 は EAC に 31%, S-180 に 25%, LLC に 49%, B-16 に 49%, また SDK-6 は EAC に 76%, S-180 に 42%, LLC に 37%, B-16 に 73%, さらに SDK-12 A 1 EAC K 71%, S-180 K 66%, LLC K 45%, B-16 に 50% の各々阻止を示した。in vitro での 抗腫瘍性の 検討 では、 まず 動物 由来の 腫瘍 細胞 より EAC, LLC および B-16 を, また人癌由来の細胞より KB 細胞を選び、各々に対する SDK 化合物の 50% 細 胞増殖抑制濃度 (IC50) を調べた。その結果これらの化 合物の IC<sub>50</sub> は 8~44 μg/ml と現在臨床的に使用されて いる殺細胞的抗腫瘍剤の ICso と比較すると遙かに温和 なものであった。in vitro での抗腫瘍性の第二として、 軟寒天コロニー形成法により、KB 細胞を使用してその 殺細胞効果について検討した。その結果 SDK-3, SDK-6 および SDK-12 A の殺細胞効果は濃度依存的であり, Mitomycin-C や 5-FU と比べると比較的高濃度を要す るが、106 個の細胞の total cell kill が可能であった。さ らに SDK-12 A については時間依存性も有することが 示唆された。

4. CAM と他の癌化学療法剤との併用効果

椎尾 剛・中瀬 崇・吉浜 隆 土屋芳晴・林原央美・森雪弘文 弓狩康三

味の素中央研究所・生物科学研究所

CAM は経口投与で抗腫瘍作用を示すプリン代謝阻害物質である。演者らは昨年の本学会総会において CAM が転移腫瘍実験系に有効であることを報告している。また、CAM が肝臓内に分布しやすいことから肝癌モデル系での効果も検討されている。一方、5 FU、6 MP との交叉耐性がないことも報告されている。そこで、今回は CAM と他の制癌剤との併用の可能性についてさらに検討を深めた。

方法:実験腫瘍としてはルイス肺癌, P815, Sarcoma-180 を用い, いずれも SPF レベルに飼育した。 成績:1. CAM は 6 MP 耐性 P815 および 67 G 耐 件 P815 に対し著しい抗腫瘍効果を示した。

- 2. FT 207 との切換併用をルイス肺癌実験系で検討したところ, CAM 200 mg/kg, 5回/週を3週間投与した後に FT 207 100 mg/kg, 5回/週に切換えて3週間投与した試験群が良く, FT 207 投与を先に3週間行ない CAM に切換併用した試験群についても併用効果が認められた。
- 3. 組織培養レベルでの検討から CAM は DNA, RNA の生合成阻害を示すが直接の蛋白合成阻害はなく、その細胞障害作用は時間依存性であり、細胞周期同調化作用もあることがわかった。
- 4. CAM を長期間投与後 Ara C, 5-FU, Hydroxy urea または MMC に切換併用したところ著効が認められた。

考案:近年,癌化学療法において多剤併用の研究は著 しい成果をあげてきており,作用機序の新しい薬剤の必 要性が高まっている。

CAM は特徴ある抗腫瘍作用を示すと共に他の制癌剤 との 交叉耐性が 認められず、 細胞周期同調化作用 があ り、他剤との併用効果も期待されよう。 5. 制癌抗生物質 spadicomycin の抗腫瘍 効果に関する 実 験 的 検 計----adriamycin との比較

> 加藤武俊・水谷峯子・太田和雄 愛知県がんセンター研究所化学療法部

目的:1963 年 TENDLER らにより streptomyces refuiners var. thermotolerans の培養沪液より見出された anthramycin は強力な抗腫瘍効果を有したが心毒性が強い欠点があった。Spadicomycin (SPM) は benzodiazepine を骨格にもつ anthramycin の誘導体で、anthramycin の副作用 心毒性を 減弱させた 制癌抗生物質である。今回われわれは SPM の抗腫瘍効果を Adriamycin (ADM) と比較検討したので報告する。

方法:in vitro での増殖抑制効果を L 1210 マウス白血病培養細胞を用い、各種濃度の薬剤を添加、4日間培養後細胞数を計測し dose response curve より IC50 を求めた。L 1210 または P 388 白血病に対する 効果を18~22gの BDF1マウス腹腔内に L 1210 白血病は 105個, P 388 白血病は 106個移植し、24時間後より治療(腹腔内投与)を開始し、延命率(ILS) および 60日生存マウスにて効果を判定した。Lewis 肺癌に対する効果は C57BL マウス鼠蹊部皮下に 20万個移植 24時間後より9日まで毎日1回連日投与し、延命率にて効果判定した。SPM 0.5 mg/kg/day、ADM 1 mg/kg/day を毎日1回連日9日間投与し末血 WBC を経時的に測定し、骨髓障害をみた。

結果: L 1210 培養細胞に 対する IC<sub>50</sub> は SPM が  $0.042 \mu g/ml$ , ADM  $0.022 \mu g/ml$  と SPM がやや劣ったが、いずれも低濃度であった。P 388 白血病に対しては ADM が dl および dl-9 のいずれも 60 日以上生存マウスを認め著効を示したが、SPM は dl は 1 mg/kg で ILS 90.4% と有効であったが 60 日以上生存マウスは認められず、dl. 9、dl. 5.9 および dl-9 と投与回数が増すごとに抗腫瘍効果は優れ dl-9 では 0.5 mg/kg/dayで 6 匹中 5 匹が 60 日以上生存し著効を示した。L 1210 白血病に対しては ADM が著効を示したのに対し SPM は 40% 前後の ILS にとどまった。Lewis 肺癌に対して SPM は無効であった。末血 WBC は SPM が対照と同じ推移を示したのに対し ADM は徐々に減少した。

結論: SPM は L1210 白血病, Lewis 肺癌に対しては ADM に劣るも P388 白血病に対し dl-9 で ADM と同等の抗腫瘍効果を示し、骨髄障害は ADM に比べて少なく、白血病治療への臨床応用が示唆され、連日投与が適すると考える。

6. 2種の抗腫瘍性プラチナム化合物の作 川機序

> 和泉洋一郎·小四 博·石倉浩人 臼井 忠男·沢田博義·内野治人

> > 京都大学第一内科

## 喜 谷 喜 徳

名古屋市立大学薬学部

川的: dinitrato (1 R, 2 S-cyclohexanediamine) platinum (II) [Pt(NO<sub>8</sub>)₂] (以下 cis-dach) を, L-1210 細胞に 作用させて, その 抗腫瘍効果の 作用機序について cis-dichlorodiammineplatinum (II) [cis-Pt(NH<sub>8</sub>)₂Cl₂] (以下 cis-platinum) と比較検討した。

方法: 培養 L-1210 細胞に cis-dach および cis-platinum を各種濃度に加え、細胞増殖曲線に及ぼす影響を、また核酸前駆物質として、<sup>8</sup>H-Thymidine、<sup>8</sup>H-Uridine を用い、DNA および RNA 合成に及ぼす効果を検討した。さらに <sup>8</sup>H-Thymidine で予め標識した細胞の DNA 切断の有無をアルカリショ糖濃度勾配沈降速度遠心法(以下 A-SDG)にて観察した。

成績: 細胞増殖曲線では cis-dach  $0.1 \mu g/ml$  では対照と有意差が無く、 $10\sim100 \mu g/ml$  では  $48\sim24 \, hr$ . で細胞はほとんど死滅した。cis-platinum でもほぼ同様であった。 $^3H$ -Thymidine の取り込みでは、 $37^{\circ}C$ 、 $1 \, hr$ . 培養した場合、対照の取り込みを 100% とすると cis-dachでは、10, 100,  $200 \mu g/ml$  で各 107%, 74%, 58% であり、cis-platinum も ほぼ 同等の 効果を 認めた。 $^3H$ -Uridine の取り込みに及ぼす効果の観察から。cis-platinum は RNA 合成阻害を認めなかったのに対し、cis-dachでは  $10 \mu g/ml$  以上で強い RNA 合成阻害を認めた。A-SDG 法による DNA 切断の観察では両薬剤とも高濃度で切断が認められたが、両薬剤間の著明な差はなかった。

考察:以上の結果より、cis-platinumでは DNA 合成阻害が主であるのに対し、cis-dach は低濃度でより著明な RNA 合成阻害を認め、その結果抗腫瘍効果を発揮することが推察された。上記の結果は E. coli repair 系を用いたわれわれの結果 (Gann, 72, 627; 1981) とも一致する。同様の抗腫瘍性プラチナム化合物で作用機序の相違が認められることは興味深い。

7. MMC 封入 albumin microparticle による制癌化学療法の検討

遠藤文夫・藤 本 茂・橋川征夫 石神博昭・雨 宮 邦 彦・大山欣昭 呉 正信・R.D.セレスタ, 志村賢範 奥井勝二

干葉大学第一外科

森木 雍憲·杉林 堅次 城西大学薬学部製剤学科

近年、肝悪性腫瘍に対する切除手術が行なわれるようになってきているが、未だに切除不能例の多いのが現状であり、これに対しては制癌剤の動注化学療法が多く行なわれている。今回、われわれは薬剤をアルブミンに懸濁して、これを microparticle として投与し、その抗腫瘍効果について検索した。

使用薬剤は MMC と牛血清 アルブミンを 混合して microsphere としたもので、約 10% の MMC 含有率を もち直径  $45\pm8\mu$  のほぼ均一な小球体である。これは生 体内で biodegradable であるので 異物として 残らない という利点がある。

基礎実験では VX-2 腫瘍を 家兎の 下肢筋肉内へ移植し、control 群、MMC 非封入 particle 群、conventional MMC 群、MMC 封入 particle 群に分け薬剤を投与し、それぞれの腫瘍重量と生存期間を比較した。また投与後経時的に末梢静脈より採血し MMC 濃度を測定した。投与方法は大腿動脈より push injection による 選択的動注法とした。臨床例では消化器癌肝転移症例に対し1回 7~20 mg の間歇動脈内投与を行なった。

生存期間では、他群のものはすべて 60 日以内に死亡したが MMC particle 群では 50% のものが 60 日以上生存しており、4 週以降では腫瘍は消失していた。また末梢血中 MMC 濃度の半減時間は約 20 分と延長しており、3 時間後まで測定可能であった。臨床例では全例が CEA 値は下降し、腫瘍の増大を抑制することができた。

MMC particle は従来のものに比べて効果は大きく、一過性の副作用に注意すれば安全に投与できることがわかった。

8. 担癌マウスの腫瘍と数種の健常臓器に おける Tegafur の細胞内局在に及ぼ す uracil の影響について

> 藤本二郎・畑中 利弘・綿谷正弘 梶 正博・高井新一郎・神前五郎

> > 大阪大学第二外科

\*H-Tegafur (\*H-FT, 比放射能 120 µCi/mg) 60.0 mg/kg を単独で、あるいは uracil (U) 134.4 mg/kg と同時併用で担腹水癌マウスに腹腔内投与したあと 1, 6, 12, および 18 時間後に居殺し、腹水、脳、肝、骨髄、脾、および胸腺を 取り出して、\*H-FT 由来の \*H-5-fluorouracil などの代謝物の 細胞レベルにおける 取り込みをオートラジオグラフィーにより検討した。

腫瘍細胞では \*H-FT 単独投与 1, 6, 12, および 18 時間後のいずれの標本においても、銀粒子は核内に蓄積していたが、細胞質には銀粒子は少数しか認められなかった。そして核内の銀粒子のほとんどは核小体に一致して認められた。肝細胞では \*H-FT 単独投与 1, 6, 12, および 18 時間後のいずれの標本においても、銀粒子の蓄積は細胞質よりも核に著明であった。脾細胞では \*H-FT 単独投与 1 および 6時間後に、少数ながら核内に銀粒子の蓄積が認められた。この他の脳、骨髄、および胸腺では細胞内局在を認めなかった。

次に  $^8H$ -FT  $60.0 \, mg/kg$  と U  $134.4 \, mg/kg$  を同時併用する UFT (FT:U はモル比で 1:4) として投与した場合について述べる。腫瘍細胞と肝細胞ではそれぞれUFT 投与 1,6,12, および 18 時間後に、脾細胞では1 および 6 時間後に、 $^8H$ -FT 単独の場合と 同様な銀粒子の細胞内分布が認められたが、UFT の方が細胞レベルでの取り込みが多かった。

\*H-FT 単独および UFT のいずれの場合でも、腫瘍 細胞においては核小体の変性・膨化など形態学的変化が 認められたが、肝細胞では銀粒子の蓄積がみられるにも かかわらず形態学的変化は認められなかった。

9. ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍における化療実験と制癌剤感受性試験の検討

吉中 建・野宗義博・西迴和春 谷 忠憲・服部孝雄

広島大学原医研外科

われわれは、昭和 49 年より個々の癌患者に対する制 癌剤感受性を nude mouse-ヒト癌系を 用い 検索してき た。その方法は、腫瘍を無菌的に nude mouse 側腹部皮下に移植し 3 日目に制癌剤を投与する。 制癌剤投与後 5 日目に <sup>3</sup>H-TdR 100 µCi/mouse 腹腔内投与し、 1 時間後に屠殺、腫瘍の 組織学的 効果と microautoradiography および 液体 シンチ レーション法 による <sup>3</sup>H-TdR uptake 測定によって感受性の判定を行なう。また、 継代可能となった腫瘍は Battelle Columbus Laboratories Protocol に基づき治療実験を行なっている。

今回は、昭和 55年、56年の2年間に継代可能となっ た 27 例のうち、安定増殖を示す胃癌 10 例、大腸癌 2 例, 食道癌1例, 肺癌1例, Liposarcoma 1例につい て、その初代と継代後の感受性試験の比較、および治療 効果との 比較検討を 行ない。 主に胃癌について 報告し た。胃癌 10 例中化療実験を行なった7例については、 組織型別には tub<sub>2</sub> 5例, por 1例, ud 1例で, 間質量 では少ないほど継代しやすかった。また、MMC に対す る感受性は、各々の判定法にほぼ parallel な関係が認め られたが、5FU に対しては、8H-TdR uptake による判 定にばらつきがみられた。胃癌 tub<sub>2</sub> 5 例についての近 接予後では、 感受性が 適合した方が 良好であった。 ま た,昭和 56 年までの感受性を行なっている胃癌 stage IV 症例を、その制癌剤との適応群と非適応群で累積生 存率を比較すると、12 か月で、P<0.01 の危険率で有意 差を認めた。その内、1症例を供覧した。

考案: nude mouse で得られた data を迅速に臨床に応用するには時間的制約もあり、仲々実用化しにくい状況であるが、われわれの成績を retrospective に検討した結果では、初代と継代後の感受性試験および臨床経過の間には、ほぼ parallel な関係がみられ、個々の癌患者に対する制癌剤選択の面で臨床への応用が期待できるものと思われた。

ヌードマウス可移植性ヒト癌株に対する CDDP の効果

今野弘之<sup>11</sup>・久保田哲朗<sup>21</sup>・露木 建<sup>11</sup> 中田宗彦<sup>11</sup>・久保内光一<sup>11</sup>・浅沼史樹<sup>11</sup> 栗原博明<sup>11</sup>・石引 久弥<sup>11</sup>・阿部令彦<sup>11</sup>

1):慶応義塾大学外科

2): 北里研究所附属病院外科

目的:ヌードマウス可移植性ヒト癌株を用いて、Cis-Dichlorodiamine plastinum (CDDP) の抗腫瘍効果を検 討した。

方法:腫瘍は、ヒト由来の乳癌 (MX-1,未分化癌), 悪性血管上皮腫 (LC-27),腹水型結腸癌 (Exp-42-Asc)

を用いた。固型癌は、2~3 mm 角のフロックに細切し、 トラカール針を用いて、マウス側背部皮下に移植した。 腹水型は,継代中のマウスより採取した腹水 0.2 ml を 腹腔内投与した。薬剤は、CDDP を用い、投与量は1回 投与 10 mg/kg,分割投与 3~5 mg/kg とした。 腫瘍計 測および腹水発生の判定は, 同一計測者による, single blind 法で行ない。周型摘では、Battelle Columbus Laboratories Protocol に基づき、長径(L)と短径(W)を 週2回, スラディングキャリパーにより mm 単位で測 定した。(W<sup>2</sup>×L)/2 より推定腫瘍重量を算出し, 腫瘍重 量が、100~300 mg の時期に治療を開始し、4 日ごとに 3回、腹腔内投与を行なった。腹水型では、腫瘍移植後 24時間目に CDDP を1回投与した。効果判定は、 固型 癌では、相対平均腫瘍重量比 (relative mean tumor weight, RW), および相対平均重量による T/C 比によ り行ない、腹水型は、腹水の発生の有無と生存日数によ り行なった。

成績: MX-1 には, CDDP は 著効 を示し, RW は 0.2, T/C 比は 3.4% であった。LC-27 には無効で, RW は 1.55, T/C 比は 90.6% であった。Exp-42-Asc には 効果を示さなかった。

考案:CDDPは germinal cell tumor に著効を示す一方、ヒト胃癌に対しても、MMCと同程度の効果を示すという報告もみられるが当施設におけるヌードマウス可移植性ヒト癌株では、未分化癌である MX-1 に著効を示し、悪性血管上皮腫(LC-27)分化型腺癌(Exp-42)に対しては無効であり、特に Exp-42 は、当施設における、他の8株の消化器原発腺癌と同様な制癌剤スペクトラムを有することから、本剤の消化器腺癌に対する効果は低いものと考えられた。

11. ヌードマウスに移植可能な腹水型,固型ヒト結腸癌(Exp-42)を用いた実験的化学療法

栗原博明"・久保田哲朗<sup>2</sup>・河村栄二<sup>2</sup> 露木 建"・中田 宗彦"・浅沼史樹" 今野弘之"・石引 久弥"・阿部令彦"

1) 慶応義塾大学外科

2): 北里研究所附属病院外科

目的:腹水型、固型ともにヌードマウスに移植可能なヒト結腸癌株 Exp-42 (mucinous adenocarcinoma) を用いて実験的化学療法を行ない、本腫瘍の有用性と制癌剤感受性試験の問題点について、考案を加えた。

方法:マウスは 実験動物 中央研究所 由来の BALB/C

スードマウスの離を用い、当学実験動物センターにおいて Isolac を使用して、Specific Pathogen-Free 下に飼育した。腹水型の実験では、継代中の腹水型 Exp-42 腫瘍の 0.2 ml をマウスの腹腔内に投与し、24 時間後に楽剤を 0.2 ml の生理的食塩水に溶解して腹腔内に投与した。固型腫瘍は套管針を用いて、マウスの 背部皮下に Exp-42 の腫瘍を 3 mm 角ブロック 2 個を移植し、推定腫瘍重量が 100~300 mg 時に腫瘍群分けし薬剤を腹腔内に投与した。用いた薬剤は、Mitomycin C (MMC)、Adriamycin (ADM)、Cyclophosphamide (CPM) であり、投与量は MMC 6 mg/kg、ADM 7.5 mg/kg(ip 10 mg/kg)、CPM 160 mg/kg とした。いずれの投与量も、スードマウスの最大耐量に相当する。薬剤の効果判定は腹水型では腹水の発生を示標とし、固型では Battelle Columbus Laboratories Protocol に準じて行なった。

結果および考案: 腹水型においては MMC, ADM では腹水の発生を認めず, CPM では全例において 腹水型腫瘍の発育を認め、対照群と同様に死亡した。固型腫瘍では MMC 群 (+), ADM 群 (-), CPM 群 (-) の効果が示された。

Exp-42 は腹水型、固型ともに発育し腹水型では生存 日数による効果判定も可能であり、制癌剤感受性試験に 有用と考えられた。またその制癌剤感受性スペクトラム は、すでに報告した8株の消化器原発腺癌の傾向と同様 であり、結腸癌の代表株として使用可能であることが認 められた。ADM は ip→ip 系では著効を示したにもか かわらず、sc→ip 系では 著しく効果は減弱し、 腹腔組 織などへの高い吸着性が sc の腫瘍への到達性 を減じた ものと考えられた。

12. 転移腫瘍の増殖に対する手術侵襲の影響と Corynebacterium parvum の効果

橋本 修·三輪恕昭·小野 稔 小島啓明·鳩崎明一·合地 明 山下 裕·折田薫三

#### 岡山大学第一外科

われわれは、マウスの癌転移実験モデルを用いて遺残 転移腫瘍増殖に及ぼす手術侵襲の影響と Corynebactertum parvum (C.p.) の効果を検討した。

方法:BDF<sub>1</sub> マウスの右後肢皮下に Lewis 肺癌 50 万 個を接種してこれを原発巣とし、①原発巣非摘除群、② 原発巣摘除群、③Sham op. 群、④原発巣摘除前 C.p. 投与群、③原発巣摘除後 C.p. 投与群の各群をつくり、肺転移巣の \*H-thymidine 標識率 (LI) の経時的変化、 肉眼的肺転移数、平均生存日数、肺細胞の cytotoxicity assay を検討した。C.p. は 0.4 mg/mouse/day 5 日連続 腹腔内投与とし、後肢切断は腫瘍接種後 14 日目に行なった。

結果:LI の変動をみると、②群では 50% 前後の高値 を保持したまま推移したのに対し、①群では 18 日目以 降有意な低値を示して漸減したが、③群では 21 日目よ り有意な低値を示した。これは手術侵襲の影響が一過性 にみられたが、その後は原発巣の存在が転移巣の増殖を control していることを示唆している。一方、④群では ②群に対し、すでに 16 日日より有意な低値をもって漸 減したが、31 日目でその効果は減退した。⑤群では②群 に対し 21 日目より有意な低値で推移したが、その値は ④群に比べ高かった。肺転移数は②群で増加, ④⑤群で 抑制された。平均生存日数は③群で短縮、④⑤群で有意 な延命効果がみられた。次に①②①群について肺細胞の ADCC 活性および NK 活性を検討した。ADCC 活性で は 3 群の 間に 差は みられ なかったが、 ①群の plastic dish 付着細胞の 25, 28 日目の活性にやや上昇がみられ た。一方、NK 活性では①②群で経日的に活性が低下す る傾向がみられたが、④群ではその活性は保持されたま ま推移しており、特に plastic dish 付着細胞にその活性 がみられたことは、C.p. が肺マクロファージの活性を 保持し、原発巣摘除後の肺転移巣の増殖の抑制に関与し ていることを示唆しているものと考える。

13. レバミゾールを用いた免疫化学療法の 抗腫瘍効果

> 小林 努·三輪恕昭·小野二三雄 守山 稔·井上 徹·飯島 崇史 折田薫三

#### 岡山大学第一外科

目的:近年、癌の化学療法は、制癌剤と免疫賦活剤を用いた、免疫化学療法が次第に主流となってきたが、両者の 投与法には未だ、 定説がある とはいい難い。 すでにわれわれは、 レバミゾール (以下 LMS と略す)を用い、動物実験で LMS の投与開始時期は担癌 10 日目より、至適投与量は 1~5 mg/kg/day であることを報告してきた。今回われわれは、制癌剤 MFC との併用療法について検討した。

方法:マウスは C<sub>2</sub>H/He, 雄性, 7~11 週令のものを 用いた。腫瘍は同系マウス腹水肝癌 (MH 134) を用い た。

実験 I. マウス背部皮下に 5×10<sup>8</sup> 個の腫瘍細胞を移植,移植7日目に MFC (Mitomycin C 0.5 mg/kg, 5-Fluorouracil 62.5 mg/kg, Cytosine arabinoside 5 mg/kg) を1回 i.p. 投与した。LMS (5 mg/kg/day) は移植後5日,7日,9日,11 日目よりそれぞれ10回皮下投与し、対照群は生食投与とした。経時的に生存数と腫瘍径を測定した。

実験II. マウス背部皮下に腫瘍細胞移植後、①生食投 与群、②LMS 投与群、③MFC 1回投与群、④MFC 5 回投与群、③MFC 1回+LMS 投与群、④MFC 5回+ LMS 投与群に分け、経時的に生存数と腫瘍症を測定し た。なお MFC の総投与量は一定とした。

実験Ⅲ. 担癌マウスに MFC と LMS で加療後、脾細胞を摘出し、腫瘍細胞と 300:1 で混和、正常マウス背部皮下に移植する中和試験を行ない、MFC、LMS 投与による、担癌マウス脾細胞の抗腫瘍活性の変化を検討した。

結果: ① MFC 投与2日目より LMS 投与を開始した群に、有意の延命効果を認めた。

- ② MFC と LMS の併用では、MFC と LMS の交 互投与群に、最も延命効果を認めた。
- ③ 担癌脾細胞の抗腫瘍活性は、MFC 投与で低下し、 LMS 投与で回復する傾向を認めた。
- 14. クロレラ由来酸性多糖クロンAの生物 学的性状

小山宮寛機・中村修治・渋川信之 小島 保彦・梅沢 巌 北里研究所

目的:ある種の植物性多糖体の免疫賦活作用および制 癌作用が注目されているが、われわれは淡藻類の一種 Chorella pyrenoidosa に 含まれる酸性多糖を分離 精製 し、その物理化学的 および 生物学的性質を 調べたとこ ろ、大変興味ある知見を得たので報告する。

方法および結果: Chlorella pyrenoidosa を熱水で抽出した液にエタノールを加え、40から80%で沈でんする物質を集め、これを透析し、イオン交換体およびセファディクスなどを用いて精製し、クロンAと称する白色粉末を得た。

本物質はラムノースを主成分として、アラビノース、 グルコース、ガラクトースおよびグルクロン酸などから 構成される 酸性多糖 である。 本物質を ウサギ脾細胞と  $in\ vitro$  で作用させたところ  $0.01\ \mu g/ml$  の濃度以上で IFN の誘起能が 認められ、 さらにマウスを用いた in vivo 試験で IFN 活性は投与 2.5 時間後に最高値を示した。 そこで各濃度の クロンAを マウスの 尾静脈に投与し、一定時間後に Vaccinia Virus を i.v. 接種して 8日後に尾部に現われた pock 数を調べたところ, 0.39 mg/kg から 25 mg/kg 1回投与の各群において著しい pock数の減少が認められた。次に Ehrlich 腹水腫瘍移植マウスに各濃度のクロンAを連日 9 日間腹腔に投与しその抗腫瘍性を調べたところ, 100 mg/kg 投与群で延命効果が認められ、7 匹中 3 匹が完全に治癒した。そこで本物質の作用機序を調べる目的で正常マウスの腹腔にクロンAを投与した後腹腔 Mo を集め EL-4 に対する細胞障害作用を調べたところ、作用の亢進が認められた。

考察:クロンAの ウイルス 感染防御 および 制癌作用 は、Mø の活性化および IFN の誘起能が大きく関与し ているものと考えられる。

15. リンパ芽球由来の抗腫瘍性糖蛋白質の 性質

> 大西治夫・山口和夫・嶋田茂俊 鈴木泰雄・持田 英・持田信夫

> > 持田製革東京研究所

目的:ヒトリンパ芽球の培養上清中に細胞障害作用を 有する糖蛋白質を見出し、この糖蛋白質の培養細胞およ び担癌マウスにおける抗腫瘍作用について検討した。

方法 および 結果:マウス線維芽細胞 L 929 に対する 細胞障害作用 (EIFEL P. J., et al., Cell. Immunol., 15, 208, 1975) を指標として、ヒトリンパ芽球様 BALL-1 細胞の HVJ ウイルス刺激培養上清を透析、硫安塩析、ゲル沪過し、DEAE セルロースおよび Con A-セファロースクロマトグラフィーにより、約 2,500 倍精製し、比活性 20,000 単位/mg 蛋白、分子量約 35,000 の糖蛋白質、fraction C (Fr. C) を得た。

Fr. C は 4~37 単位/ml の濃度範囲においてヒト腫瘍 細胞 (KB, HEp-2, HEL, Mx-1) の増殖を 50% 抑制したが、20,000 単位/ml においても、ヒト正常細胞 (Intestine 407, Girardi Heart, Chang Liver) の増殖を 抑制しなかった。

P 388 leukemia 10<sup>8</sup> 個腹腔内移植した BDF<sub>1</sub> 雄マウス (n=6) に、移植翌日に Fr. C を 1,000, 3,000 および 10,000 単位/kg 1回腹注すると、T/C% は、113, 144 および 196 となり、10,000 単位/kg 投与群の1例は 60 日後も生存した。 Mitomycin C 5 mg/kg 投与群の T/C% は 173 であった。 L 1210 leukemia 10<sup>5</sup> 個腹腔 内移植した BDF<sub>1</sub> マウス (n=6) においては、Fr. C 30,000 単位/kg 投与により、T/C% が 135 であった。

Lewis lung carcinoma 2 mm 角片を側腹皮下移植9日目に担痛マウス (n=6) を群分けし、Fr. C 100, 300 および 1,000 単位/kg を1日1回 12 日間静注し、移植21 日後の原発腫瘍重量および 肺転移結節数を 測定すると、用量に依存した著明な抑制がみられた。また、B 16 melanoma 皮下移植マウス (n=6) においても、Fr. C 連日静注により、用量に依存した延命効果がみられた。

16. 化学療法剤と免疫賦活剤の投与タイミングと抗腫瘍効果

中村憲治・三輪恕昭・小野 稔 岡 哲彦・鶴身孝文・守田直人 広瀬 清・折田薫三 岡山大学第一外科

癌治療成績の向上には、現在、免疫療法に期待するところが大きく、中でも免疫賦活剤を用いる非特異的免疫療法が広く活用されている。臨床上、化学療法剤と併用されて初めて、その効果が期待されるようである。しかし、併用において、その投与時期、投与量に関して一定の見解は得られていない。今回、われわれは、併用時期の問題に関して、3種類の免疫賦活剤を用いて検討した。

実験方法: C3 H/He マウス・雄・8~10 週令に、同系の MH 134 腫瘍 5×10<sup>5</sup> 個背部皮下に移植し、Levamisole (LMS)、Corynebacterium parvum (CP)、Schizophyllan (SPG) を種々の濃度で用い、単独での抗腫瘍効果を延命効果として求めた。次に化学療法剤として、Mitomycin C (MMC)、5-Fluorouracil (5-FU)、Cytosine arabinoside (CA) を用い、これら免疫賦活剤の最も効果のある投与量を併用し、延命効果を調べた。また、免疫能の指標としてマクロファージ遊走阻止能(MI activity)、Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) を検索した。

結果:LMS において、単独では腫瘍移植後 10 日目より 5 mg/kg/day s.c. 投与で、10 回投与した場合に有意な延命効果が認められた。次に MFC と併用した場合、腫瘍移植後 7日目に MFC を投与、 9日目より LMS を 10 回投与した群に有意な延命が認められた。 CP において、腫瘍移植後 5日目より 0.4 mg/day i.p.連日 5回投与した場合、MF 併用時には、5日目に MFを投与し7日目より CP 連日 5回投与した場合、有意な延命が認められた。SPG において、腫瘍移植翌日より、10 mg/kg s.c. 連日 10 回投与、MMC 併用時では、3日目に MMC を投与、5日目より連日 5回投与した場合に有意な延命が認められた。MI activity、ADCC 活性

ともに併用群の活性増強が認められた。

結論:種類を異にする3薬剤において,化学療法剤投 与後2日目より免疫賦活剤を投与した場合に有意な延命 が認められるという,共通性が認められた。

17. Masked Compound を用いる免疫化 学療法の効果増強に関する検討

---- Masked Compound の活性化に及ぼす免疫アジュ バントおよび Coenzyme Q<sub>10</sub> の影響----

> 塩田啓仁・粉川皓年・織田 一弘 大久保進・岡本級子・安永幸二郎 関西医科大学第一内科

大久保 滉 関西医科大学附属洛西ニュークウン病院

われわれは、これまで Coenzyme  $Q_{10}$  ( $Q_{10}$ ) の癌治療への応用を意図して研究を進めいくつかの制癌剤に対してその効果を増強し、またその副作用を軽減する成績を得た。今回、癌化学療法施行時における免疫アジュバントの 薬物代謝能に及ぼす 影響と  $Q_{10}$  の併用効果について OK-432 (OK)、あるいは PSK に  $Q_{10}$  あるいは Phenobarbital (PB) を併用した場合の Cyclophosphamide (CPM) の活性化を検討した。

- 1) 吉田肉腫 (YS) 腹腔内移植ドンリューラットに CPM 腹腔内投与後の血中 Normustard 様物質濃度 (血中濃度) を以下の各群について比較した。①OK, あるいは PSK 単独併用群,OK, あるいは PSK と  $Q_{10}$ -P ( $Q_{10}$  溶解用界面活性剤) 併用群,および OK, あるいは PSK と  $Q_{10}$ -P 併用群の各群について比較すると,OK あるいは PSK 単独併用群は,それぞれの非併用群より明らかに低値を示したが, $Q_{10}$  併用群は  $Q_{10}$ -P 併用群より 高値を示し、OK, あるいは PSK による血中濃度の低下を回復したがなお無処置群よりも低値であった。② ① の各群に PB を併用して同様に比較すると,OK, あるいは PSK と  $Q_{10}$ +PB とを併用した群では無処置群のレベルを凌駕する値が得られた。
- 2) YS 皮下移植ラットでも同様の傾向を示したが、 Q<sub>10</sub> および PB の併用効果は YS の腹腔内移植時に比べ て軽度であった。

CPM の活性化物質の血中濃度と抗腫瘍効果の相関については種々の報告があり必ずしも一致をみないが、免疫アジュバント併用時における Q<sub>10</sub> の 併用効果については、今回の成績と、本総会における 別報で報告した DNA ヒストグラムの成績と併せ考えると、Q<sub>10</sub> が免疫アジュバントによる薬物代謝能低下を改善して CPM の効果を増強することが示唆される。

# 18. Masked Compound を用いる免疫 化 学療法の効果増強に関する検討

---Flow-Cytometry を用いた研究---第1報 OK-432 と Q<sub>10</sub> の併用効果

織田一弘・粉川皓年・塩田 啓仁 大久保進・岡本**緩子**・安永幸二郎 関西医科大学第一内科

大久保 滉 関西医科大学附属洛西ニュータウン病院

目的:われわれは、これまで Coenzyme  $Q_{10}(Q_{10})$  が、制癌剤の効果を増強しその機序として、宿主免疫能と薬物代謝能のいずれをも促進する作用が考えられることを報告した。近年癌の治療手段の一つとして免疫化学療法の有効性が認識されているが、免疫アジュバントには薬物代謝能を低下させる作用もあることが知られている。したがって免疫アジュバントと Masked Compound との併用療法は Masked Compound の活性化の面で問題があるものと思われる。この点について、本総会にて別に報告するように、Cyclophosphamide(CPM)の活性化物質の定量を行なったところ OK-432(OK)がその活性化を抑制し  $Q_{10}$  がこれを回復させることを認めた。ここでは、FACS III を用いて作成した腫瘍細胞の DNA Histogram により免疫化学療法の効果に及ぼす  $Q_{10}$  の影響を観察した成績を報告する。

方法: 吉田肉腫(YS)250 万個を Day 0 に雌ドンリューラット (150 g) に I.P. 移植し、OK と  $Q_{10}$  および  $Q_{10}$  密解用界面活性剤( $Q_{10}$ -P)を Day -2 から Day +2まで5日間投与した。さらに CPM を大量から少量まで3群に分けて I.P. 投与し 16 時間後および3日後の腹水を採取し、Propidium-Iodide にて核染色し、FACS III で DNA Histogram を得た。

成績: 3 日後の YS の DNA Histogram では、CPM (-) 群では、 $Q_{10}$  群は  $Q_{10}$ -P 群に比べてS期・ $G_2$ M期成分の減少がみられ、CPM 40 mg/kg 群ではS期の減少がみられ、80 mg/kg および 160 mg/kg 群ではG<sub>1</sub> 期のピークの減少がみられた。16 時間後の YS の DNA Histogram では、CPM(-) 群、CPM 40 mg/kg 群で、 $Q_{10}$  群が  $Q_{10}$ -P 群に比べやや  $G_2$ M 期成分の減少がみられたが、3 日目ほどには 顕著ではなかった。CPM 80 mg/kg 群、160 mg/kg 群ではいずれも  $Q_{10}$  群と  $Q_{10}$ -P 群両群の差はほとんどみられなかった。

考案: DNA Histogram と抗腫瘍効果とはただちに結びつけることはできないが、今回われわれの得た成績は

従来われわれが 報告してきた ような Q<sub>10</sub> の免疫化学療 法効果増強作用を示唆するものと考えられる。

19. 抗癌剤の好中球スーパーオキサイド産 生能に及ぼす影響

> 門田淳一・福島喜代康・中島 学 平谷一人・朝長 昭光・神田哲郎 広田正毅・斎 藤 厚 原 耕平 長崎大学第二内仕

目的:抗癌剤の副作用として一般的に末梢血中の白血球数や血小板数の減少が報告されているが、今回われわれは、特に肺癌のうち、小細胞癌に有効と報告されている COMP 療法の薬剤(Cyclophosphamide、Oncovin、Methotrexate、Procarbazine)を初めとして 9 種の抗癌剤について好中球機能の一つである superoxide 産生能に及ぼす影響を検討した。

方法: in vitro において Ficoll-conray 法で分離した 健常人好中球を各種濃度の上記抗癌剤を incubate した 後, Cytochalasin E と Concanavalin Aにて刺激産生された 好中球の スーパーオキ サイドを、 2 波長分光光度 計を用いて チトクローム Cの 還元で 測定した。 また、 COMP 療法を 施行した肺癌患者の 好中球スーパーオキ サイド産生能も、同様の方法にて経時的に測定した。

成績: Cyclophosphamide, ACNU, Methotrexate, 5-Fluorouracil, Mitomycin C, Bleomycin, Oncovin, Procarbazine の8剤は、血中濃度域で superoxide 産生を増加させた。逆に、100μg から 1,000μg の高濃度では抑制作用を示した。Adriamycin はすべての濃度で superoxide 産生を抑制していた。COMP 療法の4剤については、in vivo において治療2週後に白血球数の低下とほぼ同じパターンで superoxide 産生の著明な低下を認め、in vitro においては、増加を示した。

考案:以上のことより、これら 4 剤は 骨髄において superoxide の産生を高め、未熟な好中球にか なり の障 害を及ぼし、その結果として 2 週間後の好中球数の低下 および superoxide 産生能の低下という副作用を招く可能性が考えられた。

20. Tegafur, Carmofur および 5-Fluorouracil 内服剤の人癌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

八反田薫・斎藤美知子・戸次英一 天使病院内科

西代博之・中西昌美・**葛**西洋一 北海道大学第一外科

最近における癌化学療法は、内服剤による長期連用が多く行なわれている。1975年以来、Tegafur (FT)、Carmofur (HCFU)の内服剤および5-Fluorouracil (5-FU)の錠剤投与後の各種人癌組織内濃度について検索し、その結果を本学会に発表してきたが、今回若干例を追加し、これらの検索結果を比較検討して若干の成績を得たので報告する。

Tegafur は内服後主として小腸より吸収され,主として肝において 5-FU が遊離され,抗癌作用を示す物質であり,HCFU は肝以外の組織でも非酵素的に 5-FU に活性化され,5-FU はそのままの型で吸収される抗癌剤である。FT はカプセル,細粒とも前日  $400\,\mathrm{mg}$ ,当日  $800\,\mathrm{mg}$  を投与後,HCFU は錠剤,細粒とも  $600\,\mathrm{mg}$  を投与後,5-FU 錠は  $400\sim600\,\mathrm{mg}$  を投与後,術中に癌および非癌組織を採取し  $Staphylococcus\ aureus\ 209\,\mathrm{P}$  を検定菌とする  $Bioassay\ 法により測定した。$ 

FT カプセルおよび 細粒投与後の 癌組織内濃度は 5-FU 濃度が 0.01 μg/g 程度のものが多く, FT vs 5-FU 濃度比は 140:1 またはそれより少量であるが、HCFU では錠剤, 細粒とも HCFU vs 5-FU 濃度比は 10:1 ま たはそれより 5-FU 量が多く, 症例によっては 1:1 に 近い値を示した。この際の血中濃度は内服後2~3時間 でピークに達し、比較的長時間 0.05 μg/ml 以上を維持 した。5-FU 錠内服時には血中濃度は約 15 分でピーク に達し2時間で trace となるものが多いが、癌組織内濃 度は 4 時間でも  $0.01\sim0.05~\mu g/g$  を保っていた。 5-FU は dose dependent と time dependent の両面のある 薬剤であり、5-FU およびそのマスク型の製剤は、投与 量, 投与法, 投与間隔などにより副作用にも, それぞれ 特徴があり、癌組織内濃度の検索によっても、個々の薬 剤の特徴が認められるので、長期間の外来における連用 においても、併用法など今後検討すべき多くの問題があ ろう。現在 HCFU の連日投与に加えて 5-FU の週2~ 3回の併用を検討中であるが、未だ結論は得ていない。

21. Kallidinogenase 併用による癌化学療 法の効果増強策の試み——第2報

> 平野 博・植松有門・玉石好彦 西村公宏・河合美良・杉山陽一 三重大学産婦人科

目的: Kinin のもついろいろな生物活性を悪性腫瘍の 治療に応用することは、治療の効果増強策として有効で はないかと考え、Kallidinogenase (KG) を用いて基礎 的実験を行なったところ、抗腫瘍剤の効果増強策として 有効であるとの成績を昨年の当学会で発表した。そこで 今回、抗腫瘍剤の投与経路を変えて、さらに KG の有効 性を検討した。

方法:増強剤の control として, Urokinase (UK), Dextran sulfate (MDS) を Ehrlich 腹水癌を移植した ICR 系マウスの 尾静脈より 静注した。 抗腫瘍剤 として FT-207 の経口1回投与を行ない, 腫瘍組織内濃度, 各 臓器 (消化管,心,腎,肝,肺)内濃度および血清中濃度を測定した。

成績:FT 濃度についてみると、腫瘍組織内では、MDS 併用群に単独群よりも高濃度で、KG, UK 併用群では低濃度を示していた。各臓器内濃度は、MDS 併用群では高濃度を、KG 併用群では低濃度を示していた。血清中濃度は、KG 併用群では低値を、MDS, UK 併用群では高値を示した。血清中濃度と腫瘍組織内濃度をみると、KG, UK 併用群では 腫瘍組織内濃度が高く、MDS 併用群では 血清中濃度が 高値を 示していた。一方、活性型 5-FU 濃度についてみると、腫瘍組織内濃度は、KG, MDS, UK の順に 単独群よりも高濃度を示し、増強剤併用の有効性が認められた。各臓器内濃度をみると、消化管、腎、肝に単独群よりも高値を、心、肺では低値を示していた。これは増強剤併用の3群ともに同様の傾向であった。血清中濃度は3群ともに単独群よりも有意に低値を示していた。

考案: control に選んだ UK, MDS は, 腫瘍組織内到達性増強剤として有効との成績が得られた。またわれわれの用いた KG にも, 抗癌剤の投与経路が異なっても, 腫瘍組織内 5-FU 濃度が有意に高値を示し, 増強剤として有効であることを示唆する成績を得た。

# 22. 7-N-(p-hydroxyphenyl)-mitomycin C (KW-2083) の血中濃度と不活性化

藤 田 浩・小川カツイ 鶴見大学歯学部

木 村 邟 代 二 国立名古屋病院

KW-2083 は MMC の新誘導体で、P-388、S.180 などに MMC より優れた life span の延長と治療係数を示し、毒性は MMC の 1/2~1/4 に軽減され、特に骨髄症性が動物の治療量付近で軽度である。 今回、 KW-2083の血中濃度と各種臓器乳剤による不活性化をヒトと実験動物を用い MMC と比較検討した。

方法:体液、組織乳剤に3倍量の酢酸エチルを加え両薬剤を抽出、有機層を乾燥、少量のメタノールに溶解後、水を加えて元量にもどし、E.coli B を用いた bioassay 法にて測定した。

結果: S. 180 担癌 (皮下) マウスの KW-2083 の血中 濃度は 2 相性に速やかに減少し、 $T_{1/2}$   $\alpha$ 、 $\beta$  は 2.5 分、13 分であって、MMC の 8 分、20 分より短く、KW-2083 と MMC の AUC は 25 および 78 であって、急性毒性値と相関する成績を示した。癌患者の KW-2083 の  $T_{1/2}$   $\beta$  は各種投与量で 18 分前後であるのに対し、MMC は 30 mg、20 mg 投与で 50 分、40 分と 2 倍強の値を示した。

KW-2083 のマウス組織内濃度は肺≧皮膚>腎>腫瘍…の順で MMC より減退が速やかであった。本剤は胆汁中に高濃度排泄された。

KW-2083 のマウス組織乳剤による不活性化は MMC より強く, 肝, 腎, 筋肉などで速やかに 不活性化された。ヒト乳剤では両剤の不活性化はマウスより弱い。 NADPH を添加した 実験にて, 本剤の不活性化は MMC より強く生じ, 肝, 腎, 心, 小腸で強く, 舌, 骨骼筋, 脾乳剤で中等度に不活性化された。

考案: KW-2083 は MMC に比べ, 血中, 組織内薬剤 濃度の早期下降を来すが, その原因として, 薬剤の強い 不活性化と胆汁よりの高度排泄が考えられる。また本剤 は MMC に代謝されないで, そのままの形で作用する。

23. 家兎にヒトインターフェロンを投与した場合の血中濃度の推移

古江 尚・小林弘行・小室朝子 帝京大学医学部溝口病院内科

目的:家兎にヒト interferon(IFN) 製剤を投与し, そ

の血中濃度の推移をみた。

方法: 家兎は JW-NIBS の雌で、体重 2.0~2.3 kg のものを用いた。IFN 投与は 100 万単位/kg とし、静脈内、筋肉内、皮下の 3 ルートについてそれぞれ 3 匹ずつ行なった。なお IFN の測定は FL 細胞と VSV による plaque 半減法によった。

- 1) 白血球 IFN (比活性 1×10<sup>6</sup> IU/mg protein): 静 注では投与直後 IFN の血中濃度は 1,800 IU/ml である が、その後は急速に低下し、約 10 分で半分になり、6 時間後には 0に近づく。筋肉内投与では血中 IFN 濃度 は漸時上昇し、60 分で 300 IU/ml に達し、6時間続き、 その後漸減して、48 時間で 0になる。皮下投与の場合の IFN 血中濃度の推移も、筋注の場合と 本質的に変わり がない。
- 2) 組かえ型ヒト alpha IFN (比活性 2~4×108 IU/mg protein):血中濃度の 推移は 各投与ルートとも本質 的には前者と変わりがない。ただ投与直後の一定時間,前者より多少高い傾向がみられた。
- 3) beta IFN (比活性 1×10<sup>7</sup> IU/mg protein): 静脈 内投与の場合の血中 IFN 濃度の推移は白血球 IFN の 場合と大きな差はない。筋肉内投与、皮下投与の場合も 白血球 IFN と同様で、投与後 比較的 急速に 上昇し、 6~10 時間続いて、その後漸減していくが、最高濃度は 白血球 IFN の場合よりずっと低い。
- 4) beta IFN (比活性  $2 \times 10^8$  IU/mg protein): 前者 と同じである。しかしヒト IFN を家兎に投与を重ねていると,静脈内投与でも血中 IFN がほとんど上昇しなくなることが あって,この場合 家兎血中に 強い力価の IFN 抗体が証明された。
- 5) 癌患者では IFN を静注した場合, やはり速やかに低下するが, その推移は本質的には家兎の場合と同じである。しかし筋注では IFN は血中にまったく証明されない。また長期にわたる投与後でもこのような中和抗体はヒトではまったく証明されていない。
- 24.制癌剤の Phase I study における薬剤投与法に関する考察

高橋 弘·涌井 昭 横山 正和·松 岡 茂

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門

制癌剤の臨床試験の方法論である phase study は、一般薬剤の場合と同様な phase をふんで行なわれるが、ことに制癌剤の薬理学的特性を考慮し、この study における問題点を投与方法の面から考察した。

対象は、 最近主として わが国で 開発された 制癌剤の

Phase I study の過程である。

現在, Phase I study における starting dose 設定の 根拠とされている動物の各種毒性試験成績とヒト MTD の関係をみると、マウス LDio、ラット LDio およびイヌ MTD はヒト MTD と、多くの薬剤で相関がみられる が、 相関の みられない 薬剤は、 経口代謝拮抗剤である CAM および TAC 278 で、これらのヒト MTD は予測 された MTD より低量であった。その理由の一つとし て、これら薬剤のヒトにおける dose limiting factor が 動物の市性試験の際のそれと異なることが考えられた。 また, starting dose からの dose escalation は,多くは modified Fibonacci search scheme にのっとって行なわ れているが、その step 数および投入症例数は薬剤間に かなりの幅があった。この差が生ずる理由は、動物毒性 試験成績によるヒト MTD に対する 予測性の 不完全さ とヒトにおいてより安全性を求めるための starting dose が低いことであろう。その解決のためには、ヒトにおけ る投与方式と 共通した 各種動物毒性試験 をより 多くし て、その成績を総合することによってヒト MTD の予 測性を高めることが必要である。 それによって、ヒト starting dose における安全な量が得られ、また、単に安 全のために starting dose を低量にすることによって生 ずる step 数および投入症例数の増大という非効率性を も解決することにつながるものと考えられた。

25. Anthramycin 系抗癌性新 抗生 物質 Neothramycin の Phase I および Phase II study

> 小原寛治・神谷 修・永田紘一郎 小嶋哲人・星野 章・鈴木 重雄 安城更生病院内科・化学療法科

目的:Anthramycin 系抗癌性新 抗 生 物質 Neothramycin(NTM) の副作用および抗腫瘍性を検討する目的 で各種悪性腫瘍患者について phase I および phase II study を行なったので報告した。

方法および成績: 悪性腫瘍 13 症例に 対して1 n=2 mg/m² を基準量として, phase I study は5症例に 2, 9, 12, 16 および 30 n の 1 回静脈内点滴投与を行ない副作用を検討した。9~30 n のいずれにおいても NTM 静注直後より6時間までに種々の程度の嘔気・嘔吐を認めた。12 n 投与の急性白血病および 30 n の直腸癌の2例では一過性の軽度の GOT・GPT 上昇を認めた。しかし、白血球・血小板減少などの骨髄抑制・腎障害・心毒性(心電図変化)の副作用は全く認めなかった。

phase II study では、舌癌再発による頸肩部浸潤に伴

5疼痛・リンパ浮腫に対しては、40 mg(15 n)×5 日投与により、浸潤の改善および疼痛浮腫の消失がみられ、MR と判定されたが、9 日目に BUN・Cr の上昇を認めた。90 mg(30 n)1 回投与の直腸癌の胸水は減少して増加なく NC(胸水有効)であったが、つづいて行なった40 mg(13 n)×5 日 q 3 ws の 3 回投与では、略終中の腫瘍細胞の出現がみられ PD と判定した。急速に進行しつつあった胃癌肺転移症例では 20 mg(9 n)の 28 日間投与により、腫瘤増大を確実に抑制し得た(NC)。食道癌1 例の 25 mg(9 n)qwk の 9 回投与も NC であった。即4 の phase II study は MR+NC が 3/6 であった。副作用は 40 mg/body 以上の例にみられ、幅気・嘔吐・食思不振 3 例・腎機能低下 1 例であり、他の副作用はなかった。 脚水中に投与した 3 例は無効であった。

NTM は幅気・幅吐の副作用がみられた。1 例の腎機能低下例は Cis-platinum 640 mg 使用後であり、NTM単独の副作用かどうか問題はあるが注意すべき点であろう。有効例のみられた点から、NTM は今後さらに検討されるべき薬剤と考えられる。

### 26. Vindesine Phase II study

渋谷昌彦・清水英治・江口研二 新海 哲・富永慶晤・島袋全哲 西條長宏

国立がんセンター内科

目的:原発性肺癌および転移性 肺腫 瘍に 対して, Vindesine(VDS) の Phase II study を行ない, その有 効性を検討した。

方法:原発性肺癌 20 例 ( い癌 14 例, 扁平上皮癌 3 例, 大細胞未分化癌 2 例, 小細胞未分化癌 1 例) および転移性肺腫瘍 18 例 (原発巣:結腸 4 例, 子宮 2 例, 肺 2 例, 舌, 咽頭, 上顎洞, 食道, 縦隔, 胆管, 膵, 腎, 直腸, 大腿部肉腫各 1 例) の計 38 例を対象とした。

VDS は毎週1回 3 mg/m² を静脈内投与し, 3回以上 投与し得たものを効果判定可能例とした。

結果:原発性肺癌 18 例中では、PR 3例 (腺癌)、NC 10 例、PD 5 例で有効率 17% であった。また、腺癌 12 例の有効率は 25% であった。転移性肺腫瘍 14 例中、PR 2例 (子宮 および 縦隔)、MR 1例 (上顎洞)、NC 14 例、PD 1 例で有効率は 14% であった。原発性肺癌の PR 3例と転移性肺腫瘍の PR 1 例はいずれも、前治療として他の化学療法を受けていた。造血系の副作用は白血球減少 (4,000/mm³ 以下が 92%, 2,000/mm³ 以下が 28%)、Hb 減少 (10.0 g/dl 以下が 38%)、血小板減少 (10×104/mm³ 以下が 11%) であった。その

他の副作用として,しびれ感 (24%),便秘 (11%),食 欲不振 (21%), 発熱 (16%),肝障害 (21%)を認め た。

考案:肺癌に対する VDS の有効率は Østerlind. Gralla, Furnas, Mattson, Hong らによって、小細胞木分化癌 24%、扁平上皮癌 13%、大細胞木分化癌 21%。腺癌 25% と報告されているが、われわれの study でも、腺癌に対しては 25% の有効率であった。転移性肺腫瘍では、2例の PR (子宮癌と縦隔胎児性癌) と1例の MR (上顎洞癌)を得たが、3 例の結腸癌の肺転移例はいずれも無効であった。 Memorial Sloan-Kettering癌研究所の成績でも、結腸・直腸癌に有効例はないと報告されている。VDS の投与量を規定する以子として、神経毒性と血液毒性が注目されているが、今回の検討では白血球減少が dose limiting factor であると思われた。今後、肺の腫瘍に対し、VDS を含む併用化学療法の効果を検討していきたい。

**27.** <sup>111</sup>In-oxine 標識白血球による家 兎 四 肢膿瘍の描出について

## 天野正道・奥坊剛士・田中啓幹 川崎医科大学泌尿器科

目的:尿路感染症の発症,臨床経過および化学療法剤の効果を観察するうえで標識白血球を使用して経時的に観察することは意義深いと考え,標識物質として <sup>111</sup>Inoxine を取りあげ,基礎実験として家兎四肢膿瘍の摘出を試みた。

方法:1) 白血球浮遊液 雄家 兎 腹 腔 に 0.2% Glycogen 200 ml を注入し、遊走した多核白血球を採取し、 10<sup>7</sup>/ml に調節し使用。

- 2) In-oxine の調製 <sup>111</sup>In-chloride (日本メジフィックス提供) を <sup>111</sup>In-oxine にして使用。
- 3) <sup>111</sup>In-oxine による 白血球 標識 白血球浮遊液に <sup>111</sup>In-oxine を加え 37℃ で 20 分間 incubate し, 標識 に関与しなかった In を生食で洗浄, 除去した。
- 4) 膿瘍作製 テレピン油 0.2~0.5 ml を右前肢と後肢に筋注し 48 時間後に実験に供した。
- 5) 膿瘍描出 無処置家兎と膿瘍作製家兎に標識白血 球を静注し、24 時間後に ガンマシンチカメラ で撮影し た。
- 6) 臓器分布 上記撮影直後に屠殺し各臓器 g あたり の放射能を測定した。

成績:1) 血中よりの clearance 正常家兎と膿瘍作製家兎とも類似した曲線で, 22 時間後の残存率は約 5 % であった。

- 2) 膿瘍描出 膿瘍部は 鮮明に 摘出され、 臓器 分年では膿瘍部 2.65×10° CPM/g に対し健側筋肉 1.40×10° CPM/g で膿瘍部が有意に高かった。
- 3) <sup>III</sup>In と <sup>67</sup>Ga との膿瘍構出能の比較 In のとき と同様の方法で膿瘍を作製した家鬼に <sup>67</sup>Ga citrate 200 µCi を静注し、In の成績を比較した。 両者で膿瘍は描 出されたが In の方が膿瘍部が鮮明に描出された。膿瘍 部の放射能を tissue/blood 比で求めると In 50.70 に対 して、Ga 5.81 で In の描出能が優れていることを裏付 ける成績であった。

考案:本検査法の臨床応用に際しては自血具の分離。 標識の操作の煩雑さが問題であろう。標識した自血球と 細菌を使用して 尿路感染症の 病態解明の 研究を 続けた い。

28. 泌尿器科病棟における環境分離菌に関 する疫学的検討(第1報)

> 平野 学・松本 茂・大橋洋三 **危**井 義広・近藤捷嘉・藤田幸利 高知医科大学泌尿器科

目的: 当院は昭和 56 年 10 月に新規開院し、病棟汚 染調査モデルとして最適である。そこで開院前および開 院 2 か月後、6 か月後に泌尿器目病棟内のあらかじめ定 めた場所における環境分離菌の疫学的調査を実施したの で報告する。

方法: 検索場所は各病室内の手洗い、ナースステーション、診察処置室、内視鏡室、洗面洗濯室、汚物処理室、トイレの手洗い、流し、さらにバスタブ、尿架台、また別に医療器具である回診車、手洗い器など計 35 箇所とした。 菌は 滅菌綿棒で採取後、 HI および Mac-Conkey 平板培地に塗抹培養した。 細菌の同定は三菱油化メディカルサイエンスに依頼した。

結果: 開院前は 35 箇所 中 15 箇所 (42.9%) に計 24 株が検出され、P. cepacia が最も多く 10 株、次いで Corynebacterium 6株、両者で 2/3 を占めた。開院 2か 月後は 27 箇所 (77.1%) に計 44 株が検出され、新たに K. pneumoniae、Proteus 属、Serratia、S. aureus などの病原性細菌が分離された。開院 6か月後は 29 箇所 (82.9%) に計 45 株が検出され、P. cepacia、P. aeruginosa、P. maltophilia などの Pseudomonas 属が過半数を占めた。

考案: 開院前の分離菌は P. cepacia, Corynebacterium などのいわゆる環境常在菌が主であった。しかし開院後には P. aeruginosa, Serratia, Proteus 属など患者由来と考えられる細菌の検出率が増え, これらによる病

棟内汚染の進行が示唆された。入院惠者ならびに手術件 数の増加など各種要因の推移に関連した環境分離関およ び臨床分離菌の 変遷を 今後とも 検討していく 予定であ る。

29. 尿路感染分離菌の年次推移と化学療法 剤の関連性について(第1報)

> 赤沢信幸・岸 幹雄・古川雅人 石戸則孝・公文裕巳・大森弘之 岡田大学花屋器科

1971 年より 1981 年までの化学療法剤の使用量を集計 し、尿路分離菌の変遷と対比させて、それらの推移を報 告した。対象は、当院泌尿器科に入院し治療を受けた患 者で、化学療法剤の 使用量、尿路分離菌の 割合を求め た。

結果: 年次別入院患者数は最多で 1973 年の 325 人, 最少は 1976 年の 233 人であった。分離菌の年次別変遷 をみると, 1972 年より E. coli, Proteus sp. が減少を始 め, 代わって Pseudomonas sp. の増加が認められた。 Serratia は 1974 年より検出され始めしだいに増加した が, 1980 年より減少傾向にある。しかし, Pseudomonas sp. は依然として多くを占めている。

化学療法剤の年次別投与量では、cephem 系が 4,000 g $\sim$ 6,000 g を維持しているのに対し、PC 系・経口抗菌剤は減少傾向にある。AGs·TC 系は大きな変動を認めなかった。

cephem 系を世代別に集計すると、主に術後感染予防 として用いられているためか、第1世代が依然多くを占 めていた。第2世代は 1980 年より 使用量 増加を 認め た。

PC 系を抗緑膿菌作用の有無 で分け 集計すると、ABPC・AMPC は 1976 年より急激に減少、CBPC・SBPC は 1971 年に約 3,000 g、1973 年~1975 年は約 2,500 g、1978 年は約 2,900 g であったが、その後急激に減少した。Serratia の分離株数をみると 1974 年より検出され始め、1979 年は最多の 129 株をみたが、その後減少1981 年には 23 株検出されたのみであった。断定はできないが、抗菌スペクトルの拡大と、新たな分離菌の出現の一つのケースであろう。

今後, 新規化学療法剤の使用量増加が予想されること より, 尿路分離菌の変動に興味がもたれる。 30. 外来患者における尿路感染菌の統計的 観察(第2報)

阿野 学・加藤直樹・前田真一藤広 茂・兼松 稔・伊藤文雄
河田幸道・西浦常雄
 岐阜大学泌尿器科

目的:岐阜大学泌尿器科における過去4年間の尿路感 染菌の培養成績を集計し、それ以前の6年間の成績と比 較検討した。

方法:1978年から1981年の間の統計で尿路感染菌という意味で、明らかな感染症に有意の菌数で存在する細菌、すなわち急性症では膿球10個以上、菌数104個以上、慢性症では、膿球5例以上、菌数104個以上を示すことを条件とした。また、薬剤感受性試験成績は、3濃度ディスク法にて、(+)以上を感受性ありとした。

結果: 急性症では、E. coli が常に 70%以上と大多数を占め、次いで S. epidermidis, S. faecalis, P. mirabilis, K. pneumoniae の順になっており、前回の 6年間の成績と比べ大きな変化はみられなかった。 慢性症においては、E. coli が 30% と最も多く、次いで S. faecalis, NF-GNR、K. pneumoniae, P. aeruginosa, Indole(+) proteus と続いていた。 前回の成績と比べ、Indole(+) proteus, NF-GNR の増加、Enterobacter, P. mirabilis, S. faecalis の減少が注目された。また、慢性症においては、混合感染の頻度が増加する傾向にあり、これからはS. faecalis の分離頻度が最も高かった。

薬剤感受性については、急性症由来株に比べて慢性症 由来株の感受性低下、前回の分離株に比べ今回の分離株 において感受性の 低下を示す ものが いくつか 認められ た。

考案:急性症において過去 10 年間 大きな 変化は 認められないが、慢性症においては、前回の 成績に 比べ Indole(+)Proteus、NF-GNR が着実に増加しており、これらは多くの抗菌剤に耐性であることから、今後、注意を要するもの であろう。 また、 混合感染の 増加に伴い、S. faecalis の分離頻度の上昇が予測され、これを念頭におく治療も重要になると思われる。

また、菌種により多少の差はあれ、耐性化傾向がみられることは否めず、これを助長する不用意な薬剤の使用はさしひかえるべきであろう。

### 31. ヒト前立腺液への抗菌剤移行の検討

鈴 木 恵 三 平塚市民病院泌尿器科

### 名 出 頼 男

名古屋保健衛生大学泌尿器科

目的:われわれは 過去 2 回の 本学会総会で  $\beta$ -lactam 系抗生物質を中心にヒト前立腺液 (PF) への濃度移行の 成績を報告した。今回さらにこれらの追加として,最近新しく開発された  $\beta$ -lactam 剤 6 剤について,同様の検討を行なった。今回の成績を加えて,従来までの報告とともに総括的報告を行なう。

方法:今回用いた  $\beta$ -lactam 剤は以下のものである。 (1) Cefsulodin(CFS), (2) SM-1652(SM), (3) T-1982 (T), (4) Sulbactam/Cefoperazone(SC), (5) SN-401(SN), (6) TA-058(TA) の6剤である。被検対象は慢性前立腺炎または prostatosis の患者で,投与量は (1) $\sim$ (5) までが 1g, (6) が 2g で,いずれも one shot 静注によった。PF の採取は,投与後1時間目に前立腺マッサージによって行なった。同時に血液も採取した。測定方法はすべて bioassay によった。

成績: PF の平均濃度 ( $\mu$ g/ml) は以下のとおりである (かっこ内は検体数)。(1) CFS, 0.4(3), 他に 2 検体は <0.3, (2) SM, 0.6(4), (3) T, 0.5(5), (4) SC, CPZ, 0.4, Sulbactam, いずれも <0.2(6), (5) SN, 0.4(2), 他に 2 検体は <0.2, (6) TA, 0.4(4) であった。 対血清濃度比はいずれも 大きな差はみられず 1~4 % 程度であった。

考察: 先にも報告したように  $\beta$ -lactam 系剤は,血中 濃度に比較して PF への濃度移行は一般に低い。今回検 討した薬剤のうち cephem 系 5 剤の比較では,1時間後 の PF 濃度にほとんど差が認められなかった。PC 系の TA では 2 g (cephem 系の倍量) を投与したが,濃度には差をみなかった。

最近開発された抗菌剤は、既存のものに比べてかなり 抗菌力が強化されており、スペクトラムも拡大されてい る。今回の検討から、細菌性前立腺炎の主たる起炎菌で ある E. coli と濃度を対処してみると、この程度のレベ ルでも充分治療に応用できるものと考えられるが、GPC に対する効果は疑問である。

## 32. CTM の前立腺組織, ならびに前立腺 液内移行に関する検討

## 大塚 薫・遠藤 博志 松戸市立病院泌尿器科

慢性細菌性前立腺炎が難治性であるのは、薬剤の前立腺への移行が悪いためである。今回われわれは cephem 系抗生剤である Cephotiam を前立腺肥大症患者に投与し、血清内濃度、前立腺組織、ならびに前立腺液内への移行について検討した。

対象は前立腺被膜下摘出術を受けた 15 例と経尿道的 前立腺摘出術を施行した 17 例である。このうち前立腺 液の採取は 7 例に行なった。CTM 2.0 g を one shot で静注し、一定時間後の各々の濃度を測定した。濃度測 定は Proteus mirabilis ATCC 21100 を検定菌とするア ガーウェル法で行なった。

血清内濃度は静注 5 分後に  $344\pm46.4\,\mu g/ml$  の値を示し、以後急速に低下した。前立腺組織内濃度は 15 分後に  $56.4\,\mu g/g$  を示し以後緩やかに低下した。前立腺組織内濃度と血清内濃度比は 0.14 より 1.43 まであり、平均 0.46 であった。 7 例に施行した前立腺液では、最高は 30 分後で  $25.7\,\mu g/g$ 、平均で  $13.4\,\mu g/g$  であった。 対血清濃度比は 0.19 であった。この結果は前立腺組織に比べて CTM の液への移行の悪さを示した。採取した組織は前立腺肥大症の患者であり、このまま前立腺炎にあてはめるのは 若干問題 があるが、その 値は 15 分で  $56\,\mu g/g$  であり、約  $20\,\mu g/g$  の濃度が 2 時間まで維持しており、前立腺炎にあてはめる とすれば、CTM  $2.0\,g$ の投与は充分な感染治療効果を期待できることが判断された。

今後さらに 症例を加え CTM の前立腺への 移行に一 定の結論を出すべく検討を加えたいと考えている。

33. Cefazolin のヒト副睾丸組織内移行に 関する検討

> 渡辺健二・竹崎 徹・内山俊介 小平 潔・小川秋實 信州大学泌尿器科

> > 松下 高暁・渡辺 節男 飯田市立病院泌尿器科

> > 藤 本 博·田中 正敏 佐久総合病院泌尿器科

目的:前立腺癌で除睾術を受けたものを対象に,

Cefazolin のヒト副睾丸組織内移行について薬動力学的 に検討した。

方法:対象は副睾丸炎の既往のない前立腺癌患者 11 例で、体重は最低 32.5 kg、最高 64 kg、 身長は最低 145 cm、最高 170 cm であった。これらの患者に Cefazolin 2g を 30 分間で点滴静注し、点滴終了後 0分、15 分、30 分、60 分、90 分後に各々数例ずつ除睾術を施行し、摘出と同時に採血を行なった。副睾丸は頭部、体部、尾部に分割し、各々の組織内濃度を測定し、さらに睾丸組織内 および 血清中濃度も 測定した。 Cefazolin 濃度測定は、 Bacillus subtilis ATCC 6633 株を検定歯とする disc 法で行なった。

結果: Cefazolin 濃度は、血清、睾丸、副睾丸頭部、副 睾丸体部、副睾丸尾部ともに、点滴終了時が最高値を示 し、その後漸減した。それぞれの1次回帰式は以下のと おりであった。

而清:  $C = 229 \cdot e^{-0.587t} (\mu g/ml, t: hour)$ 

睾丸:  $C = 42.1 \cdot e^{-0.591t} (\mu g/g, t: hour)$ 

副睾丸頭部: $C=63.2 \cdot e^{-0.802l}$ 副睾丸体部: $C=76.0 \cdot e^{-0.854l}$ 副睾丸尾部: $C=73.4 \cdot e^{-1.64l}$ 

考案:富田らの報告(対象はイヌ。睾丸/血中濃度比 18~38%。副睾丸/血中濃度比 34~60%)より、われわれの睾丸/血中濃度比、副睾丸/血中濃度比は低値であった。また、副睾丸尾部の半減期は、他のものより著しく短かった。症例を重ねて検討する予定である。

34. 細菌性前立腺炎に対する Latamoxef (LMOX) の 基礎的ならびに臨床的検討

鈴 木 恵 三 平塚市民病院泌尿器科

名 出 頼 男 名古屋保健衛生大学泌尿器科

目的:Latamoxef(LMOX) の細菌性 前立腺炎 に対する治療効果を検討する目的で、患者の前立腺液 (PF) から分離した細菌の感受性測定と、8例の症例に本剤を投与し主として細菌学的効果をみた。

方法:(1) 前立腺炎 患者の PF から 分離した 細菌 (>10³ ml) のうち、頻度の多い菌種について MIC を測定した。対照薬として Ceftizoxime(CZX) と SM-1652 (SM) を用いた。被検菌種は、1) E. coli、2) Acineto-bacter anitratus、3) P. aeruginosa、4) P. putida、5) P. maltophilia、6) S. epidermidis である。

(2) 8例の患者に LMOX を1日1~2g, 5~7日

間投与し、PF の細菌の消費と症状、PF の免疫グロブリンの動きなどを観察した。

成績: (1) E. coli 15 株に対する MIC は LMOX と CZX は同等でほぼ全株が  $<0.1\,\mu g/ml$  であった。 SM は 2 剤に比べやや劣った。 Acinetobacter 12 株では LMOX と CZX は同等  $(3.1\sim6.25\,\mu g/ml)$  で、SM は 1 管程度劣った。 P. aeruginosa 3 株では SM>LMOX >CZX の順であった。 P. putida 11 株では LMOX の 抗菌力が極めて優れており  $0.2\sim0.4\,\mu g/ml$  の MIC であった。 SM では  $1.6\sim3.13\,\mu g/ml$ , CZX では  $50\sim100\,\mu g/ml$ , LMOX では  $3.13\sim6.25\,\mu g/ml$ , CZX では SM が  $3.1\sim12.5\,\mu g/ml$  の MIC に対し、LMOX と CZX は半数以上が  $>25\,\mu g/ml$  で抗菌力が劣った。

(2) 症例の多くは複数菌感染で、E.coli、P.putidaなどの GNB に S.epidermidis、S.faecalisなどの GPC が検出された。治療効果は、消失2、減少4、菌交代2であったが、複数感染の菌交代なのでその判定は必ずしも適当とはいえない面もあった。しかし消失と減少を含めた6例は症状、膿球、免疫グロブリンなどの動きからみて有効と考えられた。残存菌や交代菌種には GPC が多かった。

考案:LMOX は GNB に起因する細菌性前立腺炎に 有用な薬剤であるが、本症は GPC との複数菌感染が多 く、この菌種に抗菌力があるので、これに対処すること を考慮する必要がある。

35. 前立腺手術後尿路感染症に対する Pipemidic acid の臨床的評価

> 夏目 紘・金井 茂 名古屋第一赤十字病院泌尿器科

昭和 55 年 9 月から 56 年 12 月にかけて、当科で行なった、前立腺被膜下摘出術および TUR-P 各 25 例を対象とし、 術後カテーテル抜去  $1 \sim 2$  週後より、 PPA (Dolcol) 6 tab/day、 14 日間の投与を行ない、 投与前後での UTI 判定を行なった。

効果判定可能症例は開腹術群 (A) で 16 例, TUR 群 (B) で 14 例の計 30 例である。

A群の 細菌学的効果では 消失 7. 菌交代 7. 不変 2 例, 膿尿に対する効果では正常化 4. 改善 4. 不変 8 例で, 総合判定は著効 3 例, 有効 7 例, 無効 6 例で有効率 62.5% であった。

B群の細菌学的効果では消失 5. 減少 2. 菌交代 5. 不変 2 例であった。

膿尿に対する効果は、正常化2例、改善5例、不変7

例であった。

総合判定は著効 2, 有効 6, 無効 6 で有効率 57.1% である。

結局全 30 症 例 で は、 著 効 5 (16.6%), 有 効 13 (43.3%), 無 効 12 (40%) で、 有 効率 60% で あった。 30 症例中 UTI, G-2 22 例で 有 効率 59.1%, G-6, 8 例で 有 効率 62.5% で あった。

除菌率は、Pseudomonas 66.6%、Serratia marcescens 100%、E.coli 83.3%、Klebsiella pneumoniae 100% などであった。

除菌率は 84.2% となったが、菌交代が 12 例あり間 類を残している。

副作用は、末梢血液像、血液生化学では著変をみなかったが、悪心、胃部不快、軟便を各1例みたが、中止により治癒した。

総合有効率からみて、PPAは、前立腺術後、投与して も有効な薬剤の一つであろうという結果を得た。

36. 非淋菌性尿道炎の検討 第3報 Thiamphenical と Doxycycline 治療について

> 斎藤 功・寺田 洋子 東京共済病院泌尿器科

> > 田原 達雄 大和病院泌尿器科

目的: 淋疾(GU), 非淋菌性尿道炎(NGU)の双方に有効な薬剤は少ない。この要望に合致する薬剤は今のところ Tetracycline であることは知られている。Thiamphenicol(TP)の GU に対する有効性はすでに確認されているが NGU については本邦での報告例が少なく、近年欧米では in vitro において Chlamydia trachomatisに抗微生物作用を示す報告、あるいは NGU に対する臨床成績が報告されている。これらの事情を考え TPの尿道炎、特に NGU に対する 臨床的 検討を 行ない、DOXY と比較を行なった。

方法:1979 年から 1982 年 3 月まで東京共済病院を受診した NGU のうち DOXY で治療した 59 例と, 1981 年 9 月から 1982 年 3 月まで TP (Neomyson) で治療した 43 例 (うち 10 例は大和病院症例) についてである。

薬剤の投与量については TP 1回 500 mg, 1日3回, 7~14 日間, DOXY は1日 100 mg, 1日3回, 7~14 日投与した。

結果: TP による有効率は 施設間で 多少の 差を みたが, 43 例中著効 18 例, 有効 13 例の計 31 例 (83.8%) が有効であった。DOXY 投与 59 例中著効 23 例,

有効 19 例の計 42 例 (85.7%) が有効であった。

なお本邦では 検出不能の C. trachomatis を思わす 無 兩性尿道炎 (グラム染色, 好気性培養ともに陰性) に対 する有効率は両薬剤ともに優れ, 歯陽性群と比べ有意に 高かった。

副作用については、DOXY 使用例に1例(2%)胃腸障害を訴えたが、投与中止までには至ってない。

結語: NGU に対し、TP は DOXY と比べ、同程度の有効性を認めた。特に、C. trachomatis を思わす無菌性尿道炎に対しても良い結果が得られ、認むべき副作用は1例もなかいた。

37. 男子淋菌性尿道炎の臨床的検討

小野寺昭一・町田豊平・岸本幸一 鈴木 博雄・清田 浩 東京慈恵会医科大学泌尿器科

> 岡 崎 武 二 郎 都立台東病院泌尿器科

目的:男子淋菌性尿道炎は、昭和54年以後、首都圏において著明な増加傾向が認められており、Penicillinを初めとする従来の抗生剤による治療に抵抗を示す症例も増加する傾向がある。今回われわれは、昭和56年に慈恵医大およびその関連病院を受診した男子淋菌性尿道炎患者を対象として、感染源の動向、各種化学療法剤の初回治療効果、淋菌のディスク法による薬剤感受性などについて検討を行なった。

対象:対象は、昭和 56 年1月から 12 月までに慈恵 医大本院、青戸分院、および都立台東病院を受診した男 子淋菌性尿道炎患者で、計 228 名であった。

成績 3病院における昨年の男子淋菌性尿道炎の患者数は、慈恵医大本院 59 名,青戸分院 39 名,台東病院 130 名で、昭和 55 年の患者数と比較すると、慈恵医大ではあまり大きな変化はなかったが、台東病院では約 1.5 倍に増加していた。この男子淋菌性尿道炎患者を感染源の面から分類すると、やはりトルコ風呂での感染が多く、3病院とも約半数を占めていた。第2位は、prostitute 以外の素人と思われる女性で 12.8~23.1%を占め、第3位は海外旅行者の国外での感染で 10% 前後であった。

次に、対象となった 228 名の患者の中で、follow up が可能であった 173 名について 各種化学療法剤の 初回 治療効果を検討した。主なものについて薬剤別に治療成績をみると、経口剤では Ampicillin 70.6%、Bacampicillin 86.7%、BRL 25000 100% という有効率で、注射剤では Spectinomycin 単独および経口剤との併用

がいずれも優れた治療成績を示した。

3 濃度法による淋菌のディスク感受性を測定した成績では、CER、TC、EM などが 80% 以上の感受性を示したが、この成績は臨床的な有効性とは一致しない傾向がみられた。

結語:最近の男子淋菌性尿道炎患者の増加は、難治性 淋疾の増加という問題も含めて今後さらに検討を続ける 必要があると思われた。

38. 急性膀胱炎の研究 (第3報 再発までの期間について)

> 宮本慎一・田宮高宏・高塚慶次 砂川市立病院泌尿器科

対象と方法:昭和 51 年から 56 年までの 6年間に、 当日にて 2回以上急性膀胱炎の治療を行なった、16歳以 上の女子患者 194 名、のべ 320 回の再発について、治 療薬剤の種類、投与薬剤、投与日数などの諸要因と再発 までの期間について検討した。

結果と考案:再発する症例のうち、1年以内に再発するものはのべ 209 例、65% であった。また1年以内に再発する症例の 46% は1か月以内であった。

PA, PPA, NA などの合成抗菌剤で治療を行なった, のべ 201 例の再発までの期間は平均 23 週であった。 CEX, CXD 治療 群 の それ は 平均 21 週, ABPC, IPABPC, TAPC などの合成ベニシリン剤治療群のそれ は 平均 34 週であったが、 各群間に 有意な 差は なかった。

PA, PPA, NA にて治療したのべ 175 例については, 1日 750 mg 投与での再発までの期間は平均 38 週, 1日 1,000 mg 投与では平均 17 週, 1日 1,500 mg 投与では平均 24 週であったが, 投与量別には有意な差はなかった。また、PA, PPA, NA の投与期間が 5日以内での再発までの期間は平均 32 週, 6~10 日では平均 23 週, 11~15 日では平均 24 週, 16 日以上では平均 22 週であったが, 投与日数間に有意な差はなかった。

急性膀胱炎の再発にかかわる要因として, 患者の排尿 習慣, 急性膀胱炎治療後の尿道などの局所所見, 腸内細 菌叢などの検討が必要なことを主張した。

## 39. 尿路感染症における S. faecalis の臨 床的意義

武川明久・村中幸二・長谷川義和 徳山宏基・説田 修・土井 達朗 栗山 学・河田幸道・西浦 常雄 岐阜大学泌尿器科

目的:新しい化学療法剤の普及に伴い、尿路感染菌の種類や分離類度は大きく変化してきた。すなわち球菌の占める割合は少なくなり桿菌の分離類度が高くなった。ところが最近 4年間の 当科外来患者に おいては、S. faecalis のみは  $10\%\sim20\%$  のほぼ一定した割合で分離されており、E. coli に次く類度であった。そこでわれわれは尿路感染症における S. faecalis の臨床的意義について検討を加えた。

方法: 複雑性尿路感染症を対象として、全国的規模で施行された 12 の比較検討(16 薬剤)の 2,604 例を対象とし、S. faecalis について臨床統計的検討を加えた。さらに最近 4 年間に当科の複雑性尿路感染症例より分離された S. faecalis 88 株を集め、再同定して確認し、各種薬剤に対する感受性を測定した。

結果: S. faecalis の全体における分離頻度は7.8%であったが、各疾患病態群によりその頻度には偏りがあった。すなわち混合感染群では単独感染群に比べ有意に高かったが、混合感染群間、単独感染群間には有意な差はなかった。また投与後出現率は全体で6.5%であったが、penicillin 系、第1および第2世代 cephem 系薬剤では有意に低く、第3世代 cephem 系薬剤では有意に低く、第3世代 cephem 系薬剤では有意に高かった。

臨床的に分離された 88 株の感受性は penicillin 系薬 剤に対しては良好であったが、第3世代 cephem 系薬剤に対してはほとんどが耐性を示した。また aminoglycoside 系、第1および第2世代 cephem 系薬剤に対しては中等度感受性を示すものから耐性を示すものまで種々であった。quinolone carboxylic acid 系薬剤では、最近開発された薬剤には高感受性を示したが従来からの薬剤には耐性を示した。

考案: S. faecalis は尿路感染症において、かなりの頻度で分離されるにもかかわらず、あまり問題視されなかった。今回われわれはその分離頻度、薬剤感受性などについて検討を加えたが、今後分離頻度が増すことも考えられ、注目すべき菌種であると思われる。

## 40. 腎組織への Cefsulodin の移行

金村三樹郎・西村 洋司 小林 克己・林田 真和 三井記念病院巡界器科

目的:薬剤の組織内移行には、多くの要因が関与するが、今回特に、1) 総腎機能、2) IVP でみられる腎の機能的、形態的変化、3) 検体近接組織の病理学的変化をとりあげ、それらと Cefsulodin(CFS) との関わりについて若干の知見が得られたので報告する。

方法:対象は尿管結石の併合を含む腎結石症例の9例である。各3例を1群として、CFS1gをone shot 静注後1,2,または3時間目に腎組織、血清、尿を採取し、凍結保存した。ただし腎組織は一部を病理組織検査用としてホルマリン固定し、一部には直ちに生食水にて充分洗浄後、凍結保存した。薬剤濃度測定にはAgarwell 法を用い、検定菌は P. aeruginosa 10490 である。

結果および考案: CFS 1 g one shot 静注による腎組織内濃度は 2 例を除いて血清値より高く、その傾向は 1 時間値で著明である。 腎組織内濃度は 1 時間値で 65.6~199.9  $\mu$ g/ml, 2 時間値で 8.4~48.1  $\mu$ g/ml, 3 時間値で 15.1~34.3  $\mu$ g/ml であった。これらは臨床分離株の  $\mu$ c aeruginosa の 80% に対する CFS による MIC である 6.25  $\mu$ g/ml を超える濃度であることから、 CFS は  $\mu$ c aeruginosa による腎感染症に対して充分な 臨床効果を 期待させるものと考えられる。

総腎機能低下例では腎組織内濃度の減衰は血清値と同様に遅延の傾向が認められる。病理組織変化の著しい例では CFS の移行は不良であり、また IVP 上、被験腎でhydronephrotic change が著しく、加えて他側が正常な例では血清濃度比が小さくなる傾向がらかがえた。

#### 41. Gentamicin の腎内蓄積の検討

石 川 清 文 北海道大学第二内科

Gentamicin(GM) の投与方法の 相違による 腎組織内 濃度の相違および腎の組織学的変化の相違の有無につき 家兎を用いて検討した。

実験 1:1 群 15 羽の雄性家兎 3 群に、5 mg/kg の GM をそれぞれ、one shot 静注、30 分点滴静注、筋注 し、投与後 30 分、1、2、4、24 時間の腎皮質内濃度を 測定した。 各平均値は 静注群  $14.6 \rightarrow 41.7 \rightarrow 61.7 \rightarrow 73.7 \rightarrow 40.8 \mu g/g$ 、点 滴 群  $21.0 \rightarrow 51.0 \rightarrow 41.3 \rightarrow 63.5 \rightarrow 47.8 \mu g/g$ 、筋注群  $18.5 \rightarrow 25.5 \rightarrow 52.8 \rightarrow 67.5 \rightarrow 46.3 \mu g/g$  とな 9、3 群間で有意差は認めなかった。また、peak 値はい

ずれも、4時間日にあった。

実験 2:GM の投与量 3 mg/kg および 30 mg/kg の それぞれにつき、12 羽ずつの雌性家兎を各2群に分け、 30 分点滴および筋注を 10 日間毎日 1 回行ない。最終投 与の 24 時間後に腎を採取、その組織学的変化像と腎皮 質内濃度を測定比較した。3 mg/kg 投与群では点滴群で 30~140, 平均 92.8 //g/g, 筋注群で 28~275, 平均  $89.7 \, \mu g/g$  の濃度であり、両群間に有意差は認められな かった。同様に 30 mg/kg 投与群では、点滴群で 375~ 750, 平均 570.8 μg/g, 筋注群で 300~1,000, 平均 578.3 µg/g で、やはり 投与方法 による差を 認めなかっ た。また、光顕レベルの病理組織学的検索(北海道大学 第1病理、菊地講師による)では、投与方法、投与量の 相違による違いは認められなかった。他に血清クレアチ - ン値の変化、尿中排泄蛋白量にも投与方法間での違い を認めなかった。これらの事実から、人体においても、 GM の点滴静注時 (30 分点滴) の腎組織内濃度および 腎障害は、筋注時のそれとあまり異ならない可能性が考 えられた。

42. 透過性ある薬物の分画内濃度を測定する問題についての数量的考案

藤田公生・藤田弘子・大田原佳久 鈴木和雄・田島 惇・阿曽 佳郎 浜松医科大学泌尿器科

われわれは腎細胞分画中の抗生物質濃度を別々に測定する試みを行なっているが、透過性ある物質は分画操作中に分画間を自由に移動する可能性がある。今回はこの問題について検討した。

実験方法:ラットに 100 mg/kg の抗生物質を腹腔内 投与する。腎をホモジェネートし、large organelle を含 む沈渣分画と、上清分画とに分ける。沈渣は1回洗浄す る。各分画について抗生物質濃度を測定する。

各分画の分配係数、分画操作中の体積比と、得られる 分画内濃度の関係を検討した。これによって、セファロ シンは large organelle 分画に入りにくいこと、アミノ 配糖体は取り込みが大であり、投与後に時間の経過とと もに不可逆的な取り込みが増加することが確かめられ た。

- 43. ラット腎皮質細胞の核の DNA に及ぼ す各種薬剤の影響(第1報)
- ----Cis-diammine-dichloro-platinum および Cepha-loridine----

上田 豊史・吉**峰 一博** 平田 耕造・百瀬 **俊郎** 九州大学泌尿器科

Cis-diammine-dichloro-platinum (Cis-DDP) および Cephaloridine(CER) は腎毒性を有する薬剤とされ、その近位尿細管上皮細胞の 形態学的変化は 核の picnosis およびクロマチンの凝集が特徴である。このような形態学的所見より、細胞化学的に in vitro でラット腎より分離した核分画を用い DNA 合成系を作成し、<sup>8</sup>H-deoxy-thimidine triphosphate(<sup>8</sup>H-d-TTP) を取り込ませ、この反応に対する Cis-DDP および CER の影響について検討した。

われわれの 用いた DNA 合成系が 充分信頼性のあることを 証明する ために、 <sup>3</sup>H-d-TTP の取り 込みと incubation time および DNA 量との相関を検討し充分に 相関関係があった。 さらに、 <sup>3</sup>H-d-TTP が 確 実に 核 DNA 内に取り込まれていることを sucrose density gradient centrifugation にて証明した。

この DNA 合成系を用い、Cis-DDP および CER 添加による。H-d-TTP の取り込み阻害は、Cis-DDP は低濃度からその取り込み阻害は顕著であった。一方 CER は高濃度添加により Cis-DDP と同様に取り込み阻害を示した。この結果は形態学的所見を裏付けるものと考えるが、この種の薬剤における細胞内小器官への first attack がはたして核なのかは今後の検討が必要であるが、少なくとも腎上皮細胞内核に何らかの影響を与えることは確実である。

> 武田 元·庭山昌俊·岩永守登 田中 容·和田光一·森本隆夫 荒川正昭

> > 新潟大学内科学第二教室

私どもは第 29 回日本化学療法学会総会で Fosfomy-cin(FOM) 200 mg/kg/日と Dibekacin(DKB) 100 mg/

kg/日を 10 日間連日家鬼に筋注し, FOM, DKB 各単 独筋注よりも腎尿細管障害は減弱せず, むしろ増強する 傾向にあることを発表した。

今回は少し条件を変えて実験を行なったので、その成績を報告する。まず、前回の実験では家兎の飼料としておからを用い、全く飲水させなかったが、今回は周型飼料で飼育し、全く飲水させなかった群と自由に飲水させた群に分けた。また、FOM の投与量は前回と同じであったが、投与法を筋注から静注に変更した。DKB の投与量は 50 mg/kg/日に減量した。

連日書尿を行ない、蛋白尿、血尿などの有無を調べた。実験開始前、注射開始5日後、10日後に耳静脈や動脈より採血し、血膚クレアチニンを測定した。注射開始10日後に家兎を屠殺し、あるいは死亡発見時に 両臂を摘出した。その腎はただちに10% ホルマリン液で固定し、HE、PAS 染色を施した標本を作製した。

固型飼料のみで飼育し、全く飲水させなかった群の腎 尿細管障害は FOM と DKB の併用群で最も強く、次い で DKB 単独筋注群で、FOM 単独静注群では、尿所 見、血清クレアチニン、腎組織像ではほとんど異常を認 めなかった。

自由に飲水させた群では、DKB 単独筋注群と FOM と DKB の併用群に明らかな差異を認めなかった。

このようにして、実験条件を変えることにより、腎尿 細管上皮細胞の 障害に 微妙な 差を示す ようであるが、 DKB 単独投与群と FOM、DKB 併用群との間に本質的 にはほとんど違いがないものと思われ、少なくとも家兎 では、FOM は DKB の腎毒性を減弱も増強しないと断 定してよいと考える。

45. Pseudomonas aeruginosa P9 による実験的マウス尿路感染症における抗 緑膿菌性 β-ラクタム抗生物質の治療 効果

> 中尾雅文・宮地美江・西 武 近藤正煕・畚野 **剛・今田 哲** 土屋皖司

> > 武田薬品工業中央研究所

目的: Pseudomonas aeruginosa による実験的マウス 尿路感染症 に対する 抗緑膿菌性  $\beta$ -ラクタム抗生物質の 治療効果と in vitro 抗菌作用およびマウスでの吸収・ 排泄との関連性について解析する。

方法:1) 薬剤: Cefsulodin (CFS), Cefoperazone (CPZ), Sulbenicillin (SBPC), Ticarcillin (TIPC),

Azlocillin(AZPC), Mezlocillin (MZPC), Piperacillin (PIPC) を使用した。

- 2) 菌株: Pseudomonas aeruginosa P9 を使用した。
- 3) 尿路感染: CF<sub>81</sub>/K, 雌, 体重 20~22 g のマウスを使用し、NISHI & TSUCHIYA の方法で上行性の尿路感染症を作製した。感染3日後から1日2回の治療を10日間行ない、腎内感染菌の除菌効果 (CD<sub>80</sub>)を指標として薬効評価した。

結果および考案: CDso(mg/kg) は CFS 6.19, CPZ 162, SBPC 167, TIPC 184, AZPC 121, MZPC 390, PIPC 227 であった。MIC および MBC 値は CFS が最 も小さく、CPZ、AZPC、PIPC はほぼ同等で CFS の 2~4倍であった。どの薬剤も MIC 以上で増殖抑制お よび殺菌作用を示し、CFS、SBPC、TIPC、AZPC は相 対的に強い短時間内殺菌作用を示した。 CFS, SBPC, AZPC では MIC で spheroplast 形成や密菌がみら れた。腎内最高濃度は PIPC>CFS≒TIPC>SBPC> AZPC>CPZ>MZPC の順に高く, CFS の持続が最も良 く SBPC, TIPC, AZPC は速やかに排泄された。尿 路感染症に対する 治療効果は CFS が最も優れており MIC, MBC を指標とした抗菌力, 短時間内の殺菌作用, 菌の形態学的変化を惹起する濃度、腎内濃度の AUC を それぞれ薬剤間で比較すると CFS はほとんどすべての 項目で上位に位置することが明らかにされた。

46. Pseudomonas aeruginosa P9 による実験的マウス尿路感染症における感染過程の電子顕微鏡的研究

中尾雅文·宮地美江·近藤正熙 今田 哲·土屋皖司 武田楽品工業中央研究所

目的:緑膿菌による上行性尿路感染症における感染初期の腎臓および膀胱の経時的な形態学的変化を電子顕微鏡観察し,感染過程を明らかにする。

方法: CF<sub>\$1</sub>/K, 雌, 体重 20~22 g の マウス を使用し、NISHI & TSUCHIYA の方法により Pseudomonas aeruginosa P 9 を経尿道的に膀胱内へ接種した。経時的に腎内菌数を測定するとともに腎臓および膀胱を灌流固定し、電子顕微鏡試料を作製した。

結果: 菌接種後6分ではほぼ半数のマウスから腎臓当り 10<sup>2</sup>~10<sup>4</sup> CFU が,12~24 時間後には全例から 10<sup>8</sup>~10<sup>6</sup> CFU が回収された。48 時間後に腎内菌数は 10<sup>4</sup>~10<sup>8</sup> CFU となり,以後 96 時間まで同レベルを保った。また 48 時間以降膿瘍を主体とする肉眼病変が腎臓にみられた。菌接種後 3~12 時間で腎杯円蓋部の上皮細胞剝

離部位への歯の付着と多数の多形核白血球の浸潤、および乳頭上皮細胞の膨化が認められた。24 時間以降感染 歯の腎盂粘膜下への侵入や、集合管および尿細管内での 増殖像が観察された。一方、膀胱では上皮細胞の剝離部 で一時的に歯数が増加したが、48 時間以内にほとんど 検出できなくなり、病巣も修復傾向を示した。

考案:膀胱内へ接種された南は尿管を上行して腎盂に 到達し、腎杯円蓋部の上皮細胞剝離部位に付着して基底 膜の破壊により腎実質へ侵入するとともに、乳頭部集合 管、尿細管を逆行して管腔内で増殖し、基底膜の破壊に より腎実質へ拡がる二とおりの感染経路で腎盂腎炎を惹 起するものと思われる。

46. 質問(金沢大学 酒井 晃) 細菌を接種しない状態でも、乳頭円蓋部の電顕学的変化がみられるか。

答(武田薬品工業 中尾雅文) 生食水で 行なって も病変は得られるが、頻度は低い。

47. 実験的尿路感染症 マウスに対する CTX および cephem 系抗生剤の治療 効果(第1報)

> 原田祐輔・遠藤久男・松本雅彦 根橋敏行・木村孝雄・野藤隆夫 岡崎博司

#### 中外製薬新薬研究所

目的: グラム陰性桿菌を感染菌として、経尿道的に膀胱内に接種する方法を用い、実験的尿路感染症モデルをマウスで作製し、CTX および cephem 系抗生剤の治療効果を比較検討したので、その成績を報告する。

方法:感染菌株は E.coli C-11 株, KI. pneumoniae 15 C 株, S.marcescens To-5 株, およびRプラスミド (pRK-1, TEM 型  $\beta$ -lactamase, 順天堂大医学部細菌学 教室, 横田 健教授より分与)を E.coli C-11 株, KI. pneumoniae 15 C 株に伝達させた R+ 菌の計 5 菌株を使用した。感染方法は、菌接種前 20 時間給水制限した ddY 雌マウス (6 週令, 23~25 g) を強制的に 排尿 させ、エーテル麻酔し、外尿道口から膀胱内に注射器で菌液 0.1 ml ( $10^6$  cells/bladder)を接種し、直ちにクレンメで 4 時間外尿道口を閉鎖した。薬剤の投与は菌感染後 5 時間から種々条件下で S.C. あるいは I.V. 投与した。最終投薬後、翌日に腎を無菌的に摘出し、膿瘍の有無、腎内生菌数を指標に薬効を判定した。

成績と考案:本感染モデルでは、各感染菌株ともに菌感染後 10 分には  $10^4$  cells/g を、6時間には  $10^5 \sim 10^6$  cells/g の腎内菌数を認め、24 時間には  $10^8$  cells/g レベル以上の plateau に達した。腎膿瘍は感染後 2 日から観

察され、3日~4日に顕著となり、上行性の尿路感染症の成立を認めた。薬剤は CTX, CPZ, LMOX, CMZ, CEZ を用いて、治療効果を検討した結果、CTX は使用した感染菌株に対し優れた治療効果を示した。またその効果は投与量、投与回数の増加に比例し増強した。薬剤間の比較では、CTX を初め、LMOX などのいわゆる第3世代の抗生剤は CMZ, CEZ より優れた効果を示し、in vitro 抗菌力と相関する成績であった。

47. コメント(日発病院)大越正秋

実験に用いた薬剤のうち CTX と他の新しい cephem 剤の MIC の差があり過ぎる。実験に用いる歯株の平等 性を期してほしい。

48. Candida albicans によるマウスの実験的腎盂腎炎の作製――血行性感染と上行性感染との比較

押 正也・金子裕憲・富永登志 塚田 修・岸 洋一・新島端夫 東京大学泌尿器科

> 平谷 民雄·山口 英世 東京大学細菌

> > 今 村 哲 夫 東京大学中検病理

われわれはこれまで Candida albicans をマウス尾静脈に接種することにより、慢性腎盂腎炎から片側性萎縮腎に進行する感染モデルにつき報告してきた。今回、血行性慢性腎盂腎炎を上行性慢性腎盂腎炎の比較検討のために、後者の実験モデルの作製を試みた。さらに生菌および死菌の腎内直接注入により、発症因子の検討をあわせて行なった。

方法:血行性感染 モデルと 同様に、 4 週令 ICR mouse ♀対 C. albicans MTU 12013 株の系を使用。マウスを 6 群に分け、第 1 群は下腹部切開にて膀胱を露出、結節を作った木綿糸を異物として入れた後、C. albicans 生菌を約 2×10<sup>7</sup> cell 注入。第 2 群は膀胱壁に 1 針木綿糸をかけた後、同菌液注入。第 3 群は Cortisone acetate 2.5 mg を両足指皮下に注射し 翌日第 2 群と 同処置を施行。第 4 群は腰部切開にて左腎を露出し、ツベルクリン針にて生菌菌液を結接腎内注入(約 10<sup>7</sup> cell)。第 5 群は同様にして死菌を注入。第 6 群は対照群として生食を注入。

結果:第1・2群ともに 8W 後20匹中 12匹生存し、各4匹ずつ非対称腎が発生。第3群では6W後15匹中10匹生存し、5匹に非対称腎が発生。その重量比は

1.5 から 14.9 になった。萎縮腎の病理組織学的検索では、血行性感染と同様な変化で、腎全体が線維化・鍛痕状態を呈しているが、糸球体は良く保たれていた。経時的な組織標本で、歯が腎盂および尿細管から腎実質内に侵入し、次第に広範な慢性腎盂腎炎に広がる像が認められた。また腎内直接注入群では、生菌注入群で生存マウスの全例に高度な萎縮腎の発生を認めたが、死菌・生食群では回様な萎縮腎は認めなかった。

考案:上行性感染でも血行性感染と同様に片側性萎縮 腎が発生し、その組織学的検索において差は認めなかっ た。 萎縮腎の発生には 生菌による 腎感染が 必要であっ た。

臨床上多い上行性慢性腎盂腎炎の実験モデルとして, さらに発生率を高める工夫をすれば、有用な実験モデル になると思われた。

49. 試験管内膀胱モデルによる抗菌剤の作用動態に関する研究(第3報)

説 田 修・加藤 直樹 河田 幸道・西浦 常雄 岐阜大学泌尿器科

目的:昨年の総会で報告した試験管内膀胱モデルを用いて、ABPC、CEZ および GM を尿路由来の E. coli に作用させて、各薬剤の最高濃度および維持濃度について検討した。

方法: 抗生剤の 投与開始により いったん 低下した 濁度が、 再増殖 により 50% に回復するのに 要した 時間  $(T_{50})$  を測定し、細菌増殖抑制効果の指標とした。また、抗生剤の作用した時間 covering time (CT) より後の抑制時間  $(T_{50}$ -CT) を投与方法の変化に応じた抑制効果の指標とした。(A)、最高濃度の意義を検討するため 1,2、5,10,20,50 および 100 MIC を 4 時間作用させた。 (B)、最小有効維持濃度を検討するため, pulse administration で高濃度 (50 および 25 MIC) を作用させた

後,維持濃度として 2,1 および 1/2 MIC を 8 もしくは

16 時間作用させた。

結果 (A): (1), ABPC では, 最高濃度 100 MIC の場合, 1 MIC の場合に比べ  $T_{50}$  は 6.5 時間延長されたが, CT も 3.2 時間延長されるため  $T_{50}$ -CT では 3.1 時間の延長に過ぎなかった。(2), GM では, 最高濃度 50 MIC の場合でも, 1 MIC の場合に比べ  $T_{50}$  が 17.2 時間延長され,  $T_{50}$ -CT は 14.5 時間の延長がみられた。(3), CEZ では, 最高濃度 5 MIC までは  $T_{5L}$  および  $T_{50}$ -CT ともに延長されたが, 5 MIC 以上では最高濃度 による影響が少なかった。

結果 (B):(1), ABPC では、最高濃度 50 MIC の場合、維持濃度 1/2 MIC の CT を 8 から 16 時間に延長させても  $T_{80}$ -CT がほぼ一致し、最小有効維持濃度は 1/2 MIC と考えられた。また、最高濃度 25 MIC の場合、抑制時間は全般に  $1\sim 2$  時間短くなり、 $T_{80}$ -CT は 1/2 MIC でほぼ一致した。(2)、GM では、最高濃度の違いによる抑制時間の差が  $2\sim 4$  時間で ABPC より大きく、最小有効維持濃度は 2 MIC と 1 MIC の間にあるように思われた。(3)、CEZ では、最高濃度および維持濃度による影響が明確に現われなかった。

> 広瀬 崇興・西尾 彰 岡 山 悟・熊本 悦明 札幌医科大学泌尿器科

目的: 尿路感染症,特に膀胱炎発症において細菌側の一つの virulence factor である pili の重要性の検討と,膀胱粘膜下侵入後の pili の形態を検討する目的で,マウス実験膀胱炎を作製し酵素抗体法による 組織内 E. coliの pili の染色を試み電顕による観察を行なった。

方法、結果:① 健康女子より採取した尿路上皮細胞に、broth 培養した pili の有する E. coli 06 (P-E. coli) と agar 培養した pili の有しない E. coli 06 (N-E. coli) とを作用させると、有意に P-E. coli の方が付着率が高かった。

- ② マウス実験膀胱炎を P-E. coli 06 と N-E. coli 06 と N-E. coli 06 とで作製すると P-E. coli 06 の方が明らかに早く粘膜下へ侵入した。
- ③ ヒト血液より白血球を分離し、P-E.coli 06 と N-E.coli 06 を HBSS 内で作用させると、P-E.coli 06 の方が有意に貪食された。
- ④ P-E. coli 06 で作製したマウス実験膀胱炎の6時間目の膀胱の凍結切片に対し酵素抗体法による pili の染色を行ない、その超薄切片の粘膜下の E. coli を電顕で観察すると、pili は存在しなかった。なお、第1抗体には、P-E. coli 06 ホルマリン死菌で免疫した家兎血清から0抗体を吸収した血清を用い、第2抗体には、HRP 標識山羊抗家兎血清を用いた。E. coli 06 の pili は type I でモルモット赤血球を mannose-sensitive に凝集させるがヒト赤血球は、凝集しなかった。

考案:以上4つの結果より、P-E. coli 06 の方が粘膜 上皮へ容易に付着するために wash out されにくく、 colonization が盛んに起こり速く侵入し、pili が重要な virulence factor となるが、組織内に侵入後は逆に pili の存在でオプソニン効果が強まり phagocytosis されやすくなる。そこで、粘膜に侵入後、増殖継代しながら粘膜下に適する場合、何らかの機序により、phagocytosis されにくくなるように pili を消失させるのではないかと考えることができた。

> 大井 好忠・川島 尚志 後**藤 俊弘・岡元健一郎** 鹿児島大学泌尿器科

β-lactam 剤は 尿中において 尿中細菌が 産生する β-lactamase によって不活化されるものがある。 そのため 尿路感染症の治療にあたって、抗生剤の抗菌力と体内動態からでは臨床効果の予測ができない場合が生じることになる。 尿路感染症の治療効果は必要充分な活性の腎組織内, 尿中薬剤濃度とその抗菌力によって決定される。 その意味で β-lactam 剤では尿中抗菌力を測定することは有意義である。しかし尿中抗菌力を得間尿について各種細菌に対して検討することは極めて大きな労力を要する。したがって今回は1回だけの採尿によって尿中細菌に対する投与薬剤の効果を予測することが可能であるかどうかを検討する目的で, 尿中 MIC, 尿中 MBC の概念を提唱した。採取尿中の投与薬剤濃度を, MIC を得るに要する希釈倍数で除した数字を尿中 MIC, MBC を得るに要する希釈倍数で除した数字を尿中 MBC とした。

健康成人3, 6名に CBPC, CTM, CMZ, CPZ, CZX, T-1982 を静注投与し、2時間ごとに採尿し尿中濃度を測定するとともに、一部の尿を人工尿で倍数希釈し、各薬剤の 平均 MIC に近似する E. coli, K. pneumoniae, E. cloacae, S. marcescens, P. aeruginosa の各1株を10°/ml 接種し、各時間尿について尿中 MIC, 尿中 MBC を測定した。

その結果これら 薬剤投与後 2時間尿で 測定した 尿中 MIC と 12 時間 までの 平均値の 間には 推計学的(t= 0.05)に有意差はなかった。したがって最初の 2時間尿 で測定された尿中 MIC または尿中 MBC はその抗生剤の  $in\ vivo$  抗菌力を表わすと考えられた。

尿路感染症患者 9 例に 抗生剤投与後 2 時間目に 採尿 し、ミリボアフィルターで沪過後、患者尿中細菌を接種 し尿中 MIC を測定した。その結果、化療標準法で得ら れた小さい MIC 値に近似する尿中 MIC を示す抗生剤 は、優れた in vivo 効果が期待できると考えた。 52. ブドウ球菌のセファゾリン (CEZ) 耐性機序ならびに CEZ 耐性菌株のセフメタゾール (CMZ) 感受性

笹津備規・小原康治・河野 恵 東京薬科大学第二微生物

目的:ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)は種々の 抗生剤に多剤耐性化し易いこと、およびブドウ球菌の産 生するベニシリナーゼ(PCase)活性は、そのベニシリン耐性レベルによく相関することなどはこれまでによく 知られている。グラム陰性桿菌感染症に広く注射剤として用いられている Cefazolin(CEZ) にも、ブドウ球菌の 耐性化が最近報告されるようになってきた。われわれは CEZ 耐性の ブドウ球菌について、その耐性機序を検討 し、かつこれら CEZ 耐性ブドウ球菌に対し Cefmetazole (CMZ) が優れた抗菌作用を示すことを 明らかにしたの で報告する。

方法: 実験に使用したブドウ球菌は 1979 年から 1980 年にかけて得られた 臨床分離菌株のうち、 CEZ に対する MIC が  $1.56\,\mu g/ml$  以上の菌株 40 株を用いた。薬剤 感受性は本学会標準法に準じ測定した。 $\beta$ -ラクタメース 活性は Perret のョード法に準じ測定した。

成績ならびに 考案:CEZ 耐性ブドウ球菌の 耐性機序を検討した結果、CEZ の MIC 値と菌の産生する PCase 活性との間に相関性が 見出されたことから、CEZ 耐性は PCase 産生と関連があるという新しい知見が得られた。しかし CEZ を基質とした時に  $\beta$ -ラクタメース活性はほとんど 認められなかった。CEZ に対して耐性化する機構は PCase による抗菌作用点への到達阻害、Penicillin 結合蛋白の変化や  $\beta$ -ラクタメース活性の存在などが 考えられるかもしれない。

CEZ と CMZ に対する感受性相関などから CEZ に対する MIC 値の高い菌株に対し、CMZ がより低い MIC 値を示すこと、CEZ と CMZ がほぼ同じ MIC 値を示す 菌株に対しては CMZ がより殺菌的に作用することがわかった。CEZ あるいは Penicillin G により CEZ 耐性を誘導することができたが、CMZ の抗菌作用はこの耐性誘導処理にかかわらず変化しなかった。

53. P. aeruginosa における KW-1070 お よび他のアミノ配糖体系抗生剤の耐性 機構に関する検討

> 二橋 進・武藤弓子・五島瑳智子 東邦大学散生物学教室

> > 稲垣 哲也・若林 一雄 日本ケミファ

広範囲の抗菌スペクトルを示しながら、P. aeruginosa に対して抗菌力の弱い、新アミノ配糖体系抗生剤である KW-1070 の耐性機構を、不活化酵素と細菌細胞外膜で の非透過性の 面から、Gentamicin(GM)、Amikacin (AMK)、Dibekacin(DKB)、Tobramycin(TOB) およ び Netilmicin(NTL) と交入耐性を示す P. aeruginosa を用いて検討した。

方法:薬剤の不活化については、菌体を音波破砕し、 $105,000 \times g$  で遠心分離して採取した S-105 画分と各薬剤を  $37^{\circ}$ C でインキュペーションしたのち、薬剤の残存力価を測定することにより調べた。

また、細菌細胞外膜における 薬剤の 透過性については、杉中らの方法に準じ、1/2 MIC の ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 存在下、非存在下での各薬剤の MIC を測定し、その変動幅により、外膜での透過障害の程度を推測した。

成績: 多剤耐性の P. aeruginosa 28 株中, 27 株では、いずれの薬剤も不活化されず、不活化酵素の産生が認められた1 株でも、GM、DKB、TOB、NTL は不活化されたが、本剤は AMK と同様、安定であった。

一方,薬剤の外膜透過性は他の薬剤に比べて,KW-1070 の透過性が大きく阻害されるとみられる株が多く,さらに 追加した 29 株においても 同様の 傾向が 認められ,P. aeruginosa における KW-1070 の耐性機構は,不活化よりも細菌の外膜透過障害が主な原因であることが推察された。

54. 尿路より分離された緑膿菌に関する研究

第2報 非接合伝達性プラスミドと薬剤不活化酵素の解析

畑地 康助・桝 知果夫 中 野 博・仁平 寛巳 広島大学泌尿器科

目的:前回の本総会で報告したごとく,当科で尿路より分離された薬剤耐性緑膿菌 59 株のうち,接合により

耐性伝達を認めたものは 6 株にすぎなかった。 残り 53 株について非接合伝達性プラスミド ( r プラスミド) の 検出を行ない, r プラスミドの役割を検討した。また臨床的に緑膿菌感染に対し多用されてきた CBPC と GM に注目し, それぞれに対する耐性菌より抽出した粗酵素を用いて, 薬剤の不活化の特徴も解析を試みた。

方法: rプラスミドの 検出には、アルカリ 変性法を 用いた 簡便法によりプラスミド DNA を抽出し、PAO 2142 を受容菌とした形質転換を施行した。βラクタマーゼは超音波破砕による粗酵素として抽出し、UV 法に てその活性を測定した。アミノ糖不活化酵素の測定は、 超音波破砕液を粗酵素として、カップ法によるバイオアッセイで施行した。

結果: r プラスミドは 53 株中 3 株にのみ検出可能であり、全耐性菌 59 株に対するプラスミドの役割は、R プラスミド 6 株、r プラスミド 3 株となり、当科における薬剤耐性緑膿菌へのプラスミドの関与は、予想していたものより 低いと思われた。非プラスミド支配 CBPC 耐性菌の $\beta$  ラクタマーゼ活性は、例外を除いて CES に対する活性が主であり、R プラスミド支配 CBPC 耐性菌の $\beta$  ラクタマーゼ活性は PC に対する活性が主であった。同一症例由来株に注目すると、基質特異性のバターンは、全く相違する株が一部認められたが、大部分は同一のバターンを示した。

T ミノ配糖体不活化酵素では、GM に関する限り、R プラスミド支配 GM 耐性は、T セチル化反応が関与していた。

結語:1. 当科のプラスミド汚染は少ない。2.  $\beta$ ラクタマーゼの基質特異性から,同一症例由来株の判別が可能。3. アミノ配糖体不活化酵素の不活化様式は,Rプラスミド GM 耐性に関する限り,アセチル化反応が関与していた。

55. 多剤耐性 Serratia marcescens の非接合伝達性プラスミドの解析(第2報)

鈴木博雄・町田豊平・小野寺昭一 岸本幸一・塩澤龍子

東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的:臨床分離の Serratia marcescens 99 株から伝達性・非伝達性ブラスミドの検出を行ない、分離時期の違いにより薬剤耐性がプラスミドレベルでどのように変化するかを検討した。

対象: A群 13 株:1979 年3月~1980 年2月 (A病院)。 $B_1$  群 27 株:1980 年6月~7月 (B病院)。 $B_2$  群 59 株:1980 年9月~12 月 (B病院)。

- 方法:1. 薬剤耐性菌の検出:TC, CP, SM, SA, ABPC, KM, CBPC, CER, GM, AMK を対象楽剤として MIC を測定した。
- 2. 伝递性プラスミドの検出: 受容歯に 2 種類の大腸 菌実験株を使用し、TC, CP, SM, SA, ABPC, KM の 選択薬剤で二次伝達まで行なった。
- 3. 非伝達性プラスミドの検出:非接合伝達株からプラスミド DNA を抽出し、大腸菌 実験株へ 形質転換した。
- 4. β-lactamase 活性の 測定: Serratia の 萬体を 破砕し, 不活化酵素を抽出し, CER, ABPC, CBPC, PCGの 4 基質に対し UV 法で測定した。

結果と考察: 1. TC, CER は 100%, SA, ABPC, KM は 85% の耐性率で分離時期に差異を認めない。アミノ配糖体系抗生剤の SM, GM, AMK は  $B_1$  群に耐性率が高いが、 $B_2$  群では低下していた。

- 2. Serratia の耐性型は、TC SM SA 3剤耐性菌が64 株と多く、プラスミドの検出率も伝達性、非伝達性ともに40% で最も高かった。
- 3. 伝達性プラスミドは、A群、 $B_1$  群で ABPC KM 2 剤耐性が、 $B_2$  群では SM SA ABPC KM 4 剤耐性プラスミドの検出率が高く伝達性プラスミドの流行と考えられた。
- 4. 非伝達性プラスミドは、 $B_2$  群に ばらつきがみられたが、A群は SM KM 2剤耐性が 3つと SM 単剤耐性が 1つ、 $B_2$  群では、TC SA ABPC 4剤耐性が 4つと SA ABPC 2剤耐性が 13 コ検出され分離時期による差異を認め、流行も疑われた。
- 5. 測定した ABPC 耐性プラスミド保有の Serratia の活性は3株とも同型のI型で伝達性, 非伝達性の差異は認められなかった。
- 56. 腸炎ビブリオと *Vibrio alginolyticus* の薬剤耐性について

新井武利・濱島 肇・竹村文代 草間 寛・長谷川浩子 昭和薬科大学微生物学研究室

腸炎ビブリオの 薬剤感受性 についての 研究例は 少ない。またブラスミド DNA の存在は報告されているが、ブラスミド支配の薬剤耐性の報告はほとんど知られていない。われわれは腸炎ビブリオと Vibrio alginolyticusの薬剤感受性を測定し、多剤耐性菌を認め、その菌株の薬剤耐性について検討した。

使用した腸炎ビブリオ 127 株は,64 株が患者由来,63 株が環境由来である。また V. alginolyticus 30 株はす

べてロプスター由来である。これらの菌株について CP, TC, SM, ABPC, CEZ を用いて楽剤感受性 (MIC) を 測定した。 MIC の測定は 化学療法学会標準法に準じて 行なった。腸炎ビブリオと V. alginolyticus は CEZ で V. alginolyticus の方が高い MIC 値を示した以外はほぼ 同様の感受性パターンおよび MIC 値を示した。また腸 炎ビブリオの感受性パターンと MIC 値の分離源による 差は 認められ なかった。 タイ患者由来の 腸炎ビブリオ ST 550 は CP, TC, SM, ABPC, CEZ に耐性を示し た。この ST 550 を donor とし大鵬蘭, 感受性の腸炎ビ プリオ, V. alginolyticus への接合による伝達実験を行な ったところ、大腸菌は 10<sup>-8</sup>、腸炎ピブリオと V. alginolyticus は 10-6 で耐性の 伝達が 認められた。これ らの conjugants から大腸菌、 腸炎ビブリオへ 同程度の頻度 で再伝達も認められた。また NAG ビブリオへの伝達も 認められた。よって ST 550 のもつ薬剤耐性遺伝子は、 伝達性の プラスミド上に 存在する ことが 明らかとなっ た。このプラスミドを分離し電子顕微鏡観察により分子 量を測定したところ 112 Md であった。 腸炎ビブリオの 中に薬剤耐性を支配するブラスミドが分離された報告は 今までほとんどなく,おそらく初めての例であると思わ れる。

# 57. 実験的感染病巣内の肺炎桿菌の形態変化に及ぼす Ceftizoxime の効果

川西正泰・中浜 力・二木芳人 加藤 収・松島敏春・副島林造 川崎医科大学呼吸器内科

目的: 抗生剤の 抗菌活性の 評価の ひとつとして, in vitro での菌の 形態変化が 検討されている。しかし in vitro での優れた成績が必ずしも 動物実験や 実際の臨床 効果と相関しないことも多く, in vivo での菌の形態変化を検討した研究は比較的少ない。今回われわれは近年 開発された新しいセフェム系抗生剤の中で抗菌活性が優れていると考えられる Ceftizoxime (CZX) を用い, in vitro ならびに in vivo における本剤の抗菌作用を, 主として菌の形態変化の面より検討した。

方法:肺炎桿菌 B-54 株を継代して 10<sup>8</sup> cells/ml とした菌液に対し、CZX および対照としての Cefazolin (CEZ) を作用させ経時的に生菌数の推移と形態変化を走査電顕ならびに透過電顕により観察した。さらに継代した菌液をマウスに 噴霧感染させ、27 時間後明らかにabscess を形成したと考えられる 時点で 両剤を 各々、320 mg/kg/mouse 1回、80 mg/kg/mouse 30 分ごと 4回筋注し、その後経時的に生菌数と菌の形態変化を同様の

方法により観察した。

成績: CZX を in vitro で肺炎桿菌に作用させた場合, MIC 前後では elongation のみであったが、8 MIC で spheroplast 様の変化を認めた。CEZ では 1 MIC では elongation のみであったが、4 MIC で bulge を 認めた。また実験的肺炎桿菌肺炎マウスに対する両剤の投与では、充分な血中濃度が得られるものと考えられるにもかかわらず、止在電弧上は CZX で elongation を認めるのみであったが、透過電弧上 CZX 80 mg/kg 4 回投与においてのみ明らかに lytic な変化が認められ、これは 生菌数の著明な減少とよく相関していた。

## 58. Cefmenoximeによる尿中細菌の 形態 学的変化について

和志田裕人・津ケ谷正行・伏見 登 安城更生病院必尿器科

> 竹内 賢次・犬塚 和久 安城更生病院中検徴生物

Cefmenoxime (以下 CMX) 投与により尿中細菌の形態学的変化を、CMX の尿中濃度、尿中生菌数の変化と合わせて検討した。

方法: CMX 1.0 g を生食 20 ml に溶解・静注した。 試験中患者には経尿道的にカテーテルを留置し、静注後 1、3、5、7、9、10、11、12 時間にカテーテルより流出 している尿の一部を採取し、一般細菌定量培養と細菌の 形態学的検討に、前記時間ごとに蓄尿 1 CMX の尿中濃 度測定に用いた。以後 1 日の 2 回 5 日間 CMX 1 g を投 与し臨床効果を検討した。形態の変化については、採尿 後直ちに 1,500 回転/分にて遠沈し、その沈渣をあらか じめスライド上に作製した、薄層トリプトソイ寒天に1 白金耳接種し、カバーグラスで寒天表面を覆い、周囲を パラフィンで封じて、透過型干渉位相差顕微鏡で観察、 および撮影を行なった。対象症例は 18 例に施行したが、 混合感染剤、投与直前尿が無菌的であったなどの脱落例 を除く 8 例であった。

結果および考案:E.coli, C.freundii は投与後より消失し形態変化は不明であった。P.rettgeri は短いフィラメントと溶菌を認めた。S.marcescens は著しいフィラメントさらには顆粒構造と細胞質膜を残して菌体内容物の消失を認めた。このような所見は  $in\ vitro$  における変化と同様であった。CMX の PBPs 親和性は高い順に 3, 1, 2 とされているが、Serratia に対しては他の因子も考えられるが検討を要する。紺野はフィラメント形成の幅が広い薬剤の場合は臨床に移すと不利であると述べてい

る。今回の経験はいまだ例数が不充分で断定はできないが、フィラメント形成の強いものは効果がやや悪いようであった。

UTI 規準による有効率は 61.1% であった。

59. Fosfomycin による Fusobacterium 細胞の形態変化

小中島諭一·尾上 孝利 梅本 俊夫·佐川 寛典 大阪歯科大学細菌

Fusobacterium nucleatum にメシリナムを作用させると、E.coli で認められる細胞の球形化とは異なり、著しい細胞の伸長化が生じること、および F.nucleatum のペニシリン結合蛋白質のパターンが、E.coli のそれと異なることを 明らかにした。本実験では、 $\beta$ -ラクタム剤とは異なった作用点で、細菌細胞壁の合成を 阻害する Fosfomycin(FOM) の Fusobacterium に対する作用を、MIC と細胞形態の変化の面から検討した。

方法: Fosfomycin は Na 塩 (明治製菓) を用いた。 供試菌株は、Fusobacterium 4種5株、Leptotrichia 1 株、Bacteroides 2種3株と E.coli K 12 を使用した。 MIC は、 $3200\sim0.006\,\mu g/ml$  の FOM を含む GAM ブイョンに、 $10^6\,\mathrm{CFU/ml}$  に希釈した菌液  $0.1\,\mathrm{ml}$  を接種し、 $37\,^\circ\mathrm{C}$ 、24時間嫌気培養後に測定した。位相差顕微鏡と走査型(SEM)、透過型(TEM)電子顕微鏡試料は、MIC 以下の菌液から作製した。

成績:各菌株に対する FOM の MIC は、F. nucleatum ATCC 10953; 0.78, ATCC 25586; 3.13, F. rusii ATCC 25533; 0.025, F. varium ATCC 8501; 50, F. freundii ATCC 9817; 50, L. buccalis ATCC 19616; 0.20, B. fragilis GM 7000, B. melaninogenicus ss. melaninogenicus ATCC 25845, ss. intermedius ATCC 25261 の 3 株は、>3200  $\mu g/ml$  であった。位相差顕微鏡 による観察では、F. nucleatum ATCC 10953, ATCC 25586 で著しい細胞伸長が, *F. freundii* で細胞伸長が, F. varium, E. coli で bulge を伴った細胞伸長が認めら れた。L. buccalis では、細胞の一端に膨化がみられた。 しかし、Bacteroidesでは形態変化は認められなかった。 SEM による伸長細胞表面の観察では、特に対照と相違 は認められなかった。しかし、F. varium と F. freundii の伸長細胞で、細胞の幅が対照に 比べて 広くなってい た。TEM 所見では、1/2 MIC 以下の FOM の添加によ って、細胞壁構造に変化は認められなかった。

考察: Fosfomycin は、Fusobacterium 細胞を伸長させるが、伸長の程度は菌種によって相違が認められた。

F. nucleatum では、細胞の伸長状態と細胞壁構造は、メシリナムによる場合と類似していた。

60. Bacteroides fragilis に対する β-ラ クタム系抗生物質作用時における形態 変化と PBP の関連性について

> 杉 浦 朗・武中 一郎 西野 武志・谷野 輝雄 京都薬科大学微生物

目的: Bacteroides fragilis に対する  $\beta$ -ラクタム系抗生物質による形態変化と PBP との関連性を中心にその抗菌作用の検討を行なった。

方法:菌株として B. fragilis ATCC 25285 を用い、比較菌種として E. coli K-12 を用いた。薬剤として Cefazolin (CEZ)、N-formimidoylthienamycin (MK 0787)、Mecillinam(MPC) と その 他の  $\beta$ -ラクタム系抗生物質を B. fragilis に作用させ、MIC 測定、生菌数測定、位相差顕微鏡、走査型および透過型電子顕微鏡による形態観察、そして Spratt の方法により penicillin binding protein(PBP) について検討を行なった。

結果:1. B. fragilis および E. coli に  $\beta$ -ヲクタム剤を作用させた時の形態変化について観察を行なったところ,同じ薬剤でも B. fragilis と E. coli では異なった変化を示した。すなわち,MK 0787を作用させた場合,E. coli では球形化した細胞がみられたが,B. fragilis では伸長化や膨化が観察された。また CEZ を作用させた場合,E. coli ではフィヲメント状の 細胞が みられ,B. fragilis では膨化あるいは 球形化した細胞を 観察することができた。一方 MPC 作用時においては B. fragilis は膨化した。

2. B. fragilis の PBP について検討を行なったところ, B. fragilis では5個の主要な PBPと,その他2,3の少量の PBPを示し、CEZ は PBP5に, MK0787は PBP4に,また作用濃度を高くすると PBP2,3 および5にも親和性を示した。MPCは PBP5に親和性を示したが、全体的には親和性は低いと思われた。

考察: B.fragilis の PBP2 および 3 は E.coli の PBP1 に、B.fragilis の PBP4 は E.coli の PBP3 に、また B.fragilis の PBP5 は E.coli の PBP2 に相当する機能を有するのではないかと考えられるが、今後さらに、各 PBP の欠損変異株を用い、各 PBP と形態変化との関連性を検討したいと考えている。

# 61. Cefmetazole の Cefazolin 耐性 S. aureus に対する溶菌機作

宇津井幸男・竹之内由仁子 大屋 哲・田島政三 三共生物研究所

> 菅 原 眞 一 三共総合研究所

杉 中 秀 寿 広島大学歯学部口腔細菌学教室

出 ロ 浩 一 東京総合臨床検査センター研究部

近年,各種抗生剤に耐性を示す S. aureus の分離頻度が増加し,Cefazolin(CEZ) 耐性株 (disc 感受性  $(-)\sim (+)$ ;  $10^8$  cfu/ml 接種の MIC 値 $\ge 6.25~\mu$ g/ml,CEZ-R ブ菌)が 10% 程度検出 される ように なった。 今回,Cefmetazole (CMZ),CEZ,Cefoxitin (CFX),Cefotiam および Cefuroxime などを東京総合臨床検査センターならびに三共・生物研究所保有の CEZ-R ブ菌(CEZ のMIC 値がそれぞれ 6.25, 12.5, 25,  $50~\mu$ g/ml)に作用させ,増殖曲線に及ぼす影響を検討した。

また S. aureus に penicillin を作用させるとリポタイコ酸 (LTA) が遊離し autolysin が活性化されて溶菌に至ることが知られているので、上記 5 抗生剤の CEZ-R ブ菌に対する LTA 遊離能を比較検討した。

対数増殖期に各抗生剤を添加し 6 時間目までの濁度と生菌数の増減を測定した成績は、 $1 \mu g/ml$  添加の場合各剤とも control とほとんど 差が 認められ なかった。  $10 \mu g/ml$  添加の場合 CEZ, CFX では静菌作用を,他の 3剤では継続した殺菌作用(濁度と生菌数の減少)を示した。中でも CMZ が最も強力な殺菌作用を示し,CMZの  $10 \mu g/ml$  と他剤の  $100 \mu g/ml$  とがほぼ同等の殺菌効果であった。

次に LTA を [ $^{14}$ C]-glycerol で標識した CEZ-R ブ菌に各抗生剤を作用させ菌体外に遊離する LTA 画分の放射活性を経時的に測定した成績では、各剤とも  $^{1}$   $\mu$ g/mlでは control とほとんど差が認められなかった。  $^{10}$   $\mu$ g/mlでは CMZ が他の  $^{4}$  剤よりも多量に LTA を遊離させ、他剤の  $^{100}$   $\mu$ g/ml とほぼ同等の LTA 遊離能が認められた。 菌体外に遊離した LTA は脱アシル化されており、再度菌体内に取り込まれて自己融解を阻害し得ないことをも確認した。

今回の実験に用いた CEZ-R ブ菌に対する CMZ の

LTA 遊離能は CEZ よりも強いことから、CEZ に耐性 化した S. aureus に対しては CMZ の autolysin 活性化 すなわち溶菌 (殺菌) 作用が強いものと考えた。

## 62. セフェム系薬剤耐性黄色ブドウ球菌の ペニシリン結合タンパク質

## 関口玲子・奥村和夫・横田 健 順天堂大学細菌

目的:ブドウ球菌における  $\beta$ -lactam 薬剤に対する耐性は、主として  $\beta$ -lactamase 産生に起因している。しかし近年開発された合成セファロスポリンは  $\beta$ -lactamase に安定であるが、ブドウ球菌の臨床分離株にはしばしばそれらに耐性のものがみられる。そこでわれわれは、その耐性機序を薬剤の作用点であるペニシリン結合タンパク質の面から検討した。

方法:使用菌株は、臨床分離の $\beta$ -lactam 薬剤耐性株 JS1, JS2, これらを高温処理して得た $\beta$ -lactamase 非産生で cephem 系薬剤に耐性株 JS11, JS21, および感受性株 JS111, JS211 である。

PBPs の解析は、上記菌株より膜画分を分離し、 Spratt の方法に準じて行なった。また、各種薬剤の親和 性は予め 30℃, 10 分間反応させて調べた。

細菌の各種薬剤に対する MIC は化療法 で求め, β-lactamase 活性は, chromogenic cephalosporin 87/312 の色調変化より調べた。

結果:  $\beta$ -lactam 薬剤感受性株の PBPs は、高分子量のバンドが 3 本と低分子量のバンドが 1 本の計 4 本認められた。それに対し cephem 系薬剤耐性の JS 11、JS 21 には、感受性株の PBP 1 と 2 の間に新たなバンドの出現が認められた。これは  $\beta$ -lactamase 産生の親株 JS 1 と JS 2 でも、大量の  $^{14}$ C-PCG を使用することで確認できた。この画分は、低濃度の  $^{14}$ C-PCG に対して結合能がきわめて弱いものであり、また CER、CEX などとの親和性も弱い性質を示した。

考察: 黄色ブドウ球菌の cephem 系抗生 物質に対する耐性は、新しい PBP が出現し、これが薬剤に対する感受性が低いために、薬剤存在下でもムレイン合成を行なうためと考えられる。

現在の CEZ 耐性ブドウ球菌に CMZ が抗菌力を示すのは、この新しい PBP に CMZ が CEZ より高い親和性をもつためと考えられ、その詳細を検討中である。

# 63. β-lactam 系抗生剤の sub-MIC に関する研究

――ヒトおよび各種動物血清中での殺菌作用――

上 田 泰 東京慈恵会医科大学

田井 賢・四辻 彰・笹倉かの子 柿澤裕美・岡本直子・保 田 隆 才川 勇

富山化学工業綜合研究所

目的: 抗生剤を投与した場合,血液や病巣で MIC 以上の薬剤濃度が得られるのは,一般に数時間程度であると考えられ,薬剤の抗菌力を比較するためには sub-MIC における作用についても検討を加える必要がある。今回,われわれは PIPC, CPZ, T-1982 の sub-MIC における 殺菌作用について,これら抗生剤と CBPC, CEZ, CMZ とを比較検討したので報告する。

実験材料ならびに 方法: 被験菌 として, ヒト 血清に resistant な臨床 分離 の E. coli Pro. mirabilis および Ps. aeruginosa を 用い 1/4 MIC 濃度の 薬剤 を含む Nutrient broth (NB), マウス血清, ウサギ血清, ヒト血清中に接種し 4 時間後までの 生菌数を 経時的に 測定した。同時に位相差顕微鏡および電子顕微鏡によって菌体の構造変化を観察した。

結果:① E.coli—殺菌作用が認められたのは PIPC では、ウサギおよびヒト血清、CPZ では、NB およびマウス血清、T-1982 では、NB およびヒト血清であった。ウサギおよびヒト血清中での PIPC および T-1982 の殺菌作用は 非動化によって 弱められた。一方、 CBPC、CEZ および CMZ は NB 中で菌の増殖をやや阻止したが血清中ではほとんど作用を示さなかった。位相差顕微鏡および電子顕微鏡による観察においては、特に PIPC の作用によって顕著な形態変化が認められ、NB 中ではfilament 像、ウサギおよびヒト血清中では溶菌像が観察された。

- ② *Pro. mirabilis*—PIPC, CPZ および T-1982 は NB および 各血清中で 殺菌的に 作用したが、 CBPC, CEZ, および CMZ は NB 中で菌の増殖をやや阻止したが、 血清中ではほとんど作用を示さなかった。
- ③ *Ps. aeruginosa*—PIPC, CPZ は NB 中でやや菌数を減少させたが、血清中では静菌的に作用した。 CBPC はいずれにおいても静菌的に作用した。

64. 各種病原細菌に対するセフェム系抗生 物質の短時間作用時の MBC

> 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:セフェム系抗生物質の各種病原細菌に対する, 短時間使用時の殺菌力を比較検討し,若干の知見を得た ので報告する。

方法: Dynatech MIC 2000 を用いた液体培地 希釈法によった。 CTM, CZX, CPZ, LMOX の濃度を  $0.025\sim50~\mu g/ml$  の 12~ 段階とし、これら薬剤を含有した Müller-Hinton Broth (MHB, Difco) のプレートを作製しておいた。 S. aureus 209~ P. E. coli K-12, K. pneumoniae PCI 602, S. marcescens IFO 3736, E. cloacae IFO 3320, P. aeruginosa IFO 3755 および 各菌種 10~ 株ずつの臨床分離株を、最終接種菌量が約  $10^5/ml$  となるように上記の プレートに接種して  $37^{\circ}$ C で培養した。培養 3, 6 および 24~ 時間後に薬剤を含まない MHB のプレートに再接種して  $37^{\circ}$ C でそれぞれ 24~ 時間培養後、MIC および 3~ h-MBC, 6~ h-MBC, 24~ h-MBC を測定した。なお MBC は  $99.0\sim99.75\%$  殺菌に必要な最小濃度として求められる。

結果:各菌種において、臨床分離株に対する 4 剤の MIC と各種 MBC は標準株に対するよりもやや高値を示したが同じ傾向を示した。24 h-MBC は、各菌種とも MIC と同じか 1 段階高く、3 h-MBC は P. aeruginosa を除く 5 菌種で MIC より  $3 \sim 7$  段階高い値を示した。6 h-MBC をみてみると、S. aureus と S. marcescens では 3 h-MBC と同じく高い値を示し、E. coli と K. pneumoniae では MIC に近い小さい値を示し、E. cloacae では CZX が小さい値を示した。P. aeruginosa に対しては、薬剤濃度が  $50 \mu g/\text{ml}$  までだったので明確な短時間 MBC の検討はできなかった。

考案: CTM, CZX, CPZ, LMOX は S. aureus, S. marcescens に対し6時間までの殺菌力は弱く, E. coli, K. pneumoniae, E. cloacae に対しては3時間までの殺菌力は弱いという実験試果から,感染抵抗力の減弱したcompromised host における重症感染症に対し,これらの薬剤を投与する際には病巣内濃度の維持時間に対する配慮が必要であると考えられた。

65. 経時的抗菌力 (MLC, MRC) と殺菌曲 線法による抗菌力の関係

> 増田 剛太・楊 振 典 根岸 昌功・渡辺 富博 都立駒込病院感染症科

> 山崎 悦子・茂手木皓喜 都立駒込病院臨床検査科

目的: さきに発表した経時的抗菌力測定法(増田ら: 作用時間による Cephalothin 抗菌力の変化, 第29回化療総会,長崎,S56.6月)での抗菌製剤の作用様式と,従来の殺菌曲線法による成績の関係を検討した。

実験方法・成績: Bacteroides fragilis 27 株について 抗生剤短時間 (6-hr.) 作用時の殺菌濃度 (6-hr. MLC)/ 静菌濃度 (6-hr. MLC) 比を測定した。CFX, CMZ は 19~20/27 株と多くの菌株に対してその比が 4≥ と小で あり, 短時間作用時における作用様式はこれら菌株に対 して殺菌的(99.9% 殺菌)と結論された。作用時間を従 来法に従い長時間 (24 hr.) とすると, 検討に用いた 27 株全株に対し殺菌的となった。次に、本実験で平均的な 数値を示した1菌株を用い、殺菌曲線法による抗菌効果 を検討すると、1~2 MIC 濃度で 6 hr. 培養時に菌数が すでに 0.1% 以下と減少しており、 さきの mass study による成績と一致した。抗菌製剤を CP とした実験では 8 MIC≤ と高濃度薬剤存在下でも、短時間作用後の菌数 は接種時に比べて著しい減少(99.9% 殺菌)を示さず、 いわゆる静菌的効果と判定された。しかし、作用時間が 24 hr. となると CP は殺菌的効果を示した。27 株を対 象とした実験での 6-hr. MLC/6-hr. MRC 値による検 討では、CP は 23/27 株に静菌的、4/27 株に殺菌的であ ったが,24 hr. での評価では全株に対して殺菌的であり, 殺菌曲線法による成績と一致した。CMZ と E. coli (27 株), Klebsiella sp. (27 株) についても同様な実験を行 なった。すなわち本製剤は3時間作用時には全株に対し て静菌的であったが, 6 hr. 作用時には各々 13/27 株, 8/27 株に対し殺菌的であり, 作用時間 24 hr. ではさら に多くの菌株に対し殺菌的作用様式を示した。殺菌曲線 での data はこれらの成績をよく反映した。

結論:菌-抗菌製剤接触時間による抗菌作用様式の検討を行ない、従来の殺菌曲線法での成績とよく一致した。

66. 大腸菌  $\beta$ -lactamase の 型別産生量と MIC 相関の統計的解析

# 達 彦 二 東邦大学微生物学教室

目的:演者らは 先にディスク寒天を 用いた  $\beta$ -lactamase の簡易同定法を開発し、臨床分離株をほぼ homogeneous な酵素型に分割した。本報告では大腸菌の産生する  $\beta$ -lactamase 産生量と MIC の相関を統計的に解析した。

方法: Disc-agar diffusion 法による  $\beta$ -lactamase の分類:  $45^{\circ}$ C に調整した 1.2% 寒天ゲル (M/20 リン酸緩衝液,pH 7.0) 100 ml に各菌株より 得た  $\beta$ -lactamase を CER 基質として  $2.5 \mu$ moles/hr. 水解する酵素量を加え, $16 \times 24$  cm の抗菌検定板に流す。固化したゲル面に  $30 \mu$ g/disc の薬剤を 含む,CXM,CFX,CMD,CEX,CEZ,CER,ABPC,CBPC,および MCIPC の感受性ディスクを置き, $37^{\circ}$ C 一夜インキュベートした後,さらに B. subtilis ATCC 6633 の胞子  $10^6$  spores/ml を含む日抗基 CER 定量用培地を 40 ml 重層し, $37^{\circ}$ C 18 時間インキュベートして得られた 抗生物質の 阻止帯長より  $\beta$ -lactamase の型別を行なった。

 $\beta$ -lactamase 産生量: Trypto-soy broth 一夜培養液 を同培養液に 10 倍希釈後、37℃、4 時間振盪培養した 菌体の超音波破砕上清を粗酵素液とした。活性はミクロョード法により CER 基質(100 mM)を 30℃ において、1 時間に 1  $\mu$ mole 水解する量を 1 unit とし、酵素産生量は粗酵素液の活性を Lowry 法によるタンパク量で除した酵素活性で表示した。

結果: 臨床分離大腸菌 100 株より、 $\beta$ -lactamase 型に従い、TEM-型 35 株、chromosomal 型 56 株を得た。 それぞれの  $\beta$ -lactamase 産生量と生産株の  $10^6$  CFU/ml 接種での MIC より、

回帰式: $MIC=a\times(\beta-lactamase$  産生量)+b を得た。使用した 9 薬剤,CXM,CFX,CMD,CEX,CET,CER,CEZ,ABPC,CBPC で本式を満足することを証明した。回帰式から求めた MIC 計算値は実験値とほぼ  $2^{\pm 1.5}$  の範囲内に入り, $\beta$ -lactam 抗生物質の耐性構造解析の有効性が認められた。

# 67. 臨床分離 $\beta$ -lactamase 産 生株に対する BRL 25000 の抗菌活性

浦山京子・島田 馨・稲松孝思 東京都養育院付属病院内科

上条 仁子・安達 桂子 東京都養育院付属病院細菌検査室

目的: われわれは養育院付属病院にて検出された臨床 分離  $\beta$ -lactamase 産生株に対する  $\beta$ - actamase inhibitor である Clavulanic acid (CVA) と Amoxicillin (AMPC) の合剤である BRL 25000 と AMPC の抗菌活性を比較検討したところ,以下の成績が得られたので報告する。

対象と方法: 臨床分離 β-lactamase 産生能を有する Staphylococcus aureus 30 株, E. coli 28 株, Klebsiella 35 株, Proteus vulgaris 9 株, Enterobacter 10 株, Bacteroides fragilis 10 株を用いた。

MIC の測定:日本化学療法学会の 標準法に従って 測定した。

 $\beta$ -lactamase の測定: cepha osporin 87/312 を基質 として用いた変色基質法ならびに PCG および CER を 基質として用いたョード法にて酵素活性を定性的に測定した。

成績: S. aureus 30 株では BRL 25000 の抗菌活性が ABPC に比べ、3管8倍以上上昇したものが 18 株 (60%)、1管から2管2倍から4倍以上上昇したものが9 株 (30%)、変わらなかったものが3株 (10%)であった。 E. coli 28 株では抗菌活性が AMPC に比べ8倍以上上昇したもの9株 (32%)、2倍から4倍が3株 (11%)、不変が16 株 (57%)であった。 Klebsiella 35 株では全株とも抗菌活性は8倍以上上昇し、P. vulgaris 9株でも全株とも抗菌活性は8倍以上上昇した。Enterobacter 10株では抗菌活性が8倍以上上昇した。Enterobacter 10株では抗菌活性が8倍以上上昇したもの6株、2~4倍が3株、不変が1株であった。B. fragilisでは17株全株とも抗菌活性は8倍以上上昇した。

考案: BRL 25000 は  $\beta$ -lactamase 産生の グラム陰性 桿菌, B. fragilis に対し,  $\beta$ -lactamase を阻止すること により AMPC に対する 抗菌活性を 増強させ, 有 効な MIC を得ることができ, 今後  $\beta$ -lactamase 産生 AMPC 耐性菌に対する治療薬剤として期待できるものと思われる。

68. 好気的および嫌気的条件下における各 種化学療法剤の MIC について

> 中 島 洋・岩井重富・鷹取睦美 高井 一光・佐藤 毅・国松正彦 伊藤裕美子・坂部 孝 日本大学第三外科

現在,一般的に各種化学療法剤の評価の主要な手段として,好気的および通性嫌気性菌に対して,好気的条件下で MIC を測定している。一方,臨床的に各種の検体より多種の偏性嫌気性菌が検出され,通性嫌気性および好気性菌との混合感染も多く認められる。日本大学板橋病院では,腹部外科領域膿汁検体の嫌気性菌の検出率は1980 年では51% であった。嫌気性菌と好気または通性嫌気性菌との混合感染では,感染病巣が嫌気的条件下であるともいえよう。以上の理由により嫌気的条件下での各種薬剤の MIC を検討しておく必要があると考え,外科系臨床分離株を用いて好気的ならびに嫌気的条件下での MIC を比較検討した。

使用薬剤は ABPC, CBPC, SBPC, CEX, CET, CER, CEZ, CMZ, GM, KM, DKB, TOB, AMK, LCM, CLDM, NA, PA, PPA, NFLX で, 菌種は Staphylococcus coagulase(+), 同(-), E.coli, K. pneumoniae, E.cloacae, P. aeruginosa, および S. marcescens である。

結果として検査したすべての aminoglycoside 系抗生物質は、検査したすべての菌に対して嫌気的条件下にて抗菌力の低下があった。合成化学療法剤である NA, PAは嫌気性条件下で抗菌力の上昇があり、類似合成化学療法剤である PPA についてはあまり変化はなく、NFLXでは抗菌力の低下があった。さらに臨床で多用されている 3 濃度ディスクを用いて両条件下の抗菌力の比較を行なった。菌種により多少の差異を認めたが、全体として大きな差はなかった。しかし最大阻止円径の比較を行なうと検査したすべての菌において嫌気的条件下で径の縮小が認められた。

69. 肺炎桿菌の吸着 HeLa 細胞に対する抗 生物質の影響

高橋 昌巳 ・一幡 良利 ・吉田耕作 吉井千鶴子\*・与那覇朝英\*

聖マリアンナ医科大学微生物

\* 聖マリアンナ医科大学中央電顕室

臨床材料由来肺炎桿菌の 18 時間培養菌を培養 HeLa

細胞に接種したのち、経時的に上清を捨て洗浄した細胞 吸着菌数を測定したところ 3 時間後に  $2\times10^5$  前後に達した。本菌は AMK に対し、MIC  $3.12\,mcg$ , MBC  $6.25\,mcg$  を示した。AMK の最終 濃度を  $0.3\sim100$  MIC 含ませた細胞培養液を 菌吸着細胞に重層し、細胞 吸着菌数の変動を求めた。

- 1. AMK の MIC 濃度を変えた含有細胞培養液重層 2 時間後の菌数は、10 MIC 以上含有培養上清では菌の発育を認めなかったが、吸着細胞は 100 MIC 群に 1.2 ×10 の集落形成を認めた。
- 2. 接種菌量と AMK の 関係は接種菌量が 増加する に従い、生残菌数の増加を認めた。
- 3. 菌接種後 6 時間後の細胞に AMK 100 MIC 含有細胞培養液重層後, 1.5 時間, 3 時間, 6 時間, 18 時間の生残菌数は 3 時間後まで HI 寒天培地上および L-form ブイョン中に菌の発育が認められた。 6 時間後では 100 MIC, 18 時間後では 10 MIC 以上が HI 寒天培地上に発育せず, L-form ブイョン中で 48~72 時間後に 10²~10³ 菌の発育が認められた。
- 4. AMK, CEPR, CTM, DOXY の 100 MIC を含む細胞培養液を菌吸着細胞に 48 時間重層させた後の生残菌数は AMK, DOXY では HI 寒天培地上に発育せず, L-form ブイョン中では 10<sup>2</sup> 菌の発育を認めた。CEPR, CTM では HI 寒天培地上に 2~4×10<sup>2</sup>, L-form ブイョン中では 10<sup>4</sup> 菌の発育を認めた。

これら抗生剤 100 MIC 含有細胞培養液の菌吸着細胞 48 時間後の上清中の抗生剤の力価は各抗生剤とも 1~2 MIC 減少した。

培養細胞の走査電顯像は菌接種後 3 時間, 6 時間では 菌の増加が認められ, AMK 加培養細胞液重層後 20 時 間では菌および細胞表層に著明な変化が認められた。

今回の供試株は MBC の 50 倍濃度を作用させたにもかかわらず、細胞吸着菌に生残菌を認めたので、さらに追求している。

70. 各種感受性ディスクにおける感性,耐 性の比較と解析

— Kirby-bauer 法, Showa-disk 法, Eiken-disk について—

# 五島 瑳 智 子 東邦大学微生物学教室

薬剤感受性ディスクには各種の方法があり、ディスク 直径、薬剤含有濃度、濃度の種類(1濃度、3濃度、2 濃度など)および術式についても、それぞれ独自の方法 で行なっている。しかし判定はいずれも感性、耐性を (+)(-)で表示し、方法によっては2段階(+, -) 3段階(S. I. r) 4段階(#, +, +, -)に分けられている。

どの方法によるかは種々の条件によって各自が選択することになるが、 基本的には 各種の 方法で 行なった結果, 感性と耐性の判定に差があってはならないはずである。

このことをたしかめるには、同時に多くの菌株を用いて、各種測定法を比べるべきであろうが、その基本となるのは MIC である。したがって、実験を行なう以前の問題として、各方法が MIC のどの値を break point として耐性、感性の判定をしているかを知る必要がある。

今回はそれぞれのディスク作成法から 誘導した MIC の break point を各種薬剤について比較した。

ディスクは Kirby-Bauer, Tri-Disk, Showa-Disk, Mono-Disk の4種, 薬剤は PCG, ABPC, CBPC, CET, GM, KM, CP, EM, TC, NA の 10 剤である。

MIC は NCCLS の broth dilution method における break point によって vs, ms を感性, mr, vr を耐性とし,その MIC を他のディスクの耐性,感性にあてはめて判断した。他のディスクは+++ + を感性, ++ - を耐性として比較した場合,もっとも MIC としての開きが少なかったが,薬剤によってはその差の大きいものがあり,変動域はペニシリン系薬剤に著明に大きかった。

71. 臨床応用を目的とした感受性ディスク 法の研究

一特に薬剤不活化能の簡易測定法について (続報) 一

金 沢 裕 豊栄病院内科

倉 又 利 夫

目的:化学療法の成果は生体側の防衛反応に加えて、菌側としての  $in\ vitro$  薬剤感受性 (MIC, MLC) と薬剤側としての病巣濃度との関係に影響されると考えられる。菌の薬剤不活化能は菌体内不活化能は MIC に関連して表現されるが、病巣薬剤濃度に影響を及ぼす菌体外不活化能は一般には 看過されている。 また 不活化能として重要視されている  $\beta$ -lactamase は、PCG または chromogenic cephalosporin が基質として用いられているが、臨床的には使用薬剤についての成績が最重要であるが、その測定法は一般化されていない。そこでディスクを用いる薬剤の不活化能の簡易測定法を検討した。

方法:ディスク法と同様に行なった菌発育平板上と,

対照としての菌非接種平板上に被検ディスクをおいて、一定時間後ディスクを B.subtilis ATCC 6633 芽胞液接種薄層平板上に移し、 $4 \sim 6$  時間培養後に出現した阻止円を計測し、1-阻止帯比(被検/対照)を不活化の指標とした。

実験成績: E.coli, K. pneumoniae, E. cloacae, C. freundii, P. aeruginosa, S. marcescens, H. influenzae, N. gonorrhoeae, C. tetani, C. perfringens, B. fragilis 計50 株と, PCG, ABPC, CER, CEZ, CTM, CTX, CMZ の組合せで本法を施行し不活化能検出可能ディスク放置時間を検討した。その多くは2~4時間で判定可能であった。ただし CP は 16 時間を要し, GM, SM, KM は 16 時間でも測定不能であった。なお粗酵素液を加えた平板でも充分本法の成立することもたしかめられたが, 成績の相関については検討中である。

考察:感染病巣では薬剤の継続投与につれてつぎつぎと薬剤が浸透してくると考えられるので、臨床的にはむしろ短時間2~4時間の成績が有用な可能性が推定された。

結論:ディスク法施行平板菌苔上に被検ディスクを置いて、2~4時間放置後に検定菌接種平板上に移し、出現した阻止帯を対照のそれと対比して菌体外薬剤不活化能の測定が簡単に行なわれることがたしかめられ、臨床応用の可能性が期待された。

# 72. MIC 測定装置 MIC 2000 と化療標準 法との相関(第1報)

小 栗 豊 子 順天堂大学中検

猪 狩 淳・小酒井 望 順天堂大学臨床病理

MIC 2000 は米国のダイナテック社で開発されたマイクロトレイを用いた MIC 測定装置である。最近わが国にも輸入され普及しつつある。しかしながら化療標準法と比較すると MIC 2000 では培地は液体培地を用い、接種菌量も異なっている。そこで今回は好気性菌7菌種を用い、これら2法の相関を検討した。

実験材料 および 方法:使用菌株は ブドウ球菌 2 菌種 54 株のほか, E. coli, Kletsiella, E. cloacae, C. freundii, Serratia の計 115 株を用いた。薬剤含有培地は MIC 2000 では Mueller Hinton broth (Difco) を, 化療標準法では MIC 2000 では使用説明書に従い, 対数増殖期の菌液を規定どおりの濃度に調整し,希釈して接種した。化療標準法では 37°C, 20 時間増菌後 10°/ml の濃度

になるよう 希釈したものを ミクロプランターにて 接種 した。使用薬剤は CEZ, CTM, CMZ, CFX, CXM, CPZ, CTX, CZX を用いた。

成績: CMZ, CFX では 2 法の MIC 値はよく一致しており、ブドウ球菌、グラム陰性桿菌ともに MIC の累積曲線はほぼ重なっていた。MIC 値に 4 倍以上の差を認めた株は約 2% に認められた。CTX, CZX, CXM においても 累積曲線はほぼよく一致しており、MIC 値が4倍以上異なった株は  $6\sim8\%$  であった。同様にこのような株は CPZ, CEZ では約 10% に認められた。CTMではこのような株が比較的多く、その頻度は 26% であった。これら MIC 値に差を認めた株のほとんどは寒天平板希釈法よりも MIC 2000 の方が大きい MIC 値であった。

結論: MIC 2000 の使用説明どおりに実施して得られた MIC 値は化療標準法の寒天平板希釈法より得られた値とほぼよく一致したが、CTM では MIC 値に 4 倍以上差を認めた株がやや多かった。

# 73. ミクロブイヨン希釈法 (MIC 2000) に よる細菌感受性試験

一その基礎的検討と日常検査への導入の試み――

山口 恵三・菅原 和行 餅田 親子・林 愛 長崎大学検査部

田中 光・重野芳輝・鈴山洋司 泉川欣一・斎藤 厚・原 耕平 長崎大学第二内科

はじめに:細菌感染症に対し、適切な化学療法を行な うにあたって、起炎菌の薬剤感受性試験は欠かすことの できないものの一つである。現在、感受性試験はその簡 便さから、多くの施設がディスク法を採用しているが、 本法は精度の点でかなりのばらつきがあることは従来よ り指摘されている。今回、私達は感受性試験の精度を高 める目的で、MIC 2000 によるミクロブイヨン希釈法を 検査室に導入し、その有用性について検討を加えたので 報告する。

方法:11 菌種 297 株と 13 薬剤を対象として以下の 検討を行なった。

- 1) 接種菌量による MIC 値の変動
- 2) 寒天平板希釈法と ミクロブイヨン希釈法 に よる MIC 値の相関
- 3) 1 濃度ディスク法とミクロブイヨン希釈法による 感受性試験成績の比較

4) ミクロブイヨン希釈法による日常感受性試験の成 績

成績: $\beta$ -lactamase 産生株と非産生株について、菌接種量の変化による MIC 値の変動は  $\beta$ -lactamase 産生株、中でも H.influenzae と S.aureus において著明であった。一方、非産生株では  $10^3 \sim 10^5$  cells/ml の間ではさほどの変動はみられなかった。

寒天平板法とミクロブイヨン希釈法による MIC 値の 成績とは極めて 良好な相関が 得られたが、S. aureus に 対する GM、S. pneumoniae に対する MINO、H. influenzae に対する CEZ に関してはミクロブイヨン法に よる値が  $2\sim4$  管ほど低い傾向にあり、H. influenzae に 対する CTM と GM では逆に 1 管ほど高い傾向にあった。 ディスク法と MIC 値との関係を比較してみると、ある程度の相関性が認められたものの、菌種と薬剤の組合せによってはかなりの解離が観察された。

まとめ: ミクロブイヨン希釈法による感受性試験の臨床検査室への導入は、精度が高いこと、再現性に優れていること、時間の短縮などから、臨床家が抗生剤の選択を行なうにあたって極めて有用性が高いものと考えられた。

# 74. 黄色ブ菌の薬剤感受性と Phage 型別 率の年次的推移の検討

## 小坂 諭・青木義雄・堀 誠 国立小児病院

小児細菌感染症の検査材料より分離された黄色ブ菌の薬剤感受性, 交叉耐性, Phage 型別率などの年次的推移の検討を行なった。

供試薬剤・実験方法:1) 薬剤: CEPs, PCs, AGs およびその他の薬剤 21 種を供試した。 なお, 本年は CTX, PIPC, DKB, AMK を供試, CEPs には第2, 第3世代の薬剤も含まれている。

- 2) 方法: MIC 測定は, 栄研化学製感受性測定用寒 天培地を使用し, 寒天平板希釈法により, 諸条件は日本 化療法 MIC 測定改訂案に従った。
- 3) Phage: 国際ブ菌 Phage 型別委員会設定のブ菌型別用 Phage を, 1RTD の力価に調整して型別をした。

成績:1) 感受性のパターンの推移:a) CEPs 9 剤ーCER, CEZ, CMZ, CTM の抗菌力は強い。CEX は高耐性株の増加が著しい。CFX, CXM, CFT, CTX の各剤における MIC 分布の形は2峰性が多く,高耐性株の少数増がある。b) PCs 4剤ーPCG, ABPC の抗菌活性は類似している。耐性ブ菌用 MCIPC の抗菌力が強

- く,各年次  $1.56 \, \mu g/ml$  以下に集中がある。PIPC は  $25 \, \mu g/ml$  以上に多数の分布がある。c) AGs 4 剤—GM, DKB の抗菌活性は類似しており,AMK はやや優れているが,KM には高耐性株の増加が著明である。d) その他の 4 剤—MINO は  $0.37 \, \mu g/ml$  以下に集中し,CP は各年度  $6.25 \, \mu g/ml$  にピークをもった鋭い 1 峰性である。FOM は  $25 \, \mu g/ml$  に集中し, $50 \sim 100 \, \mu g/ml$  のものは少数分布である。EM は  $12.5 \, \mu g/ml$  以下に少数で, $100 \, \mu g/ml$  以上に 60% 強の分布がみられる。
- 2) 入院,通院株の  $25 \mu g/ml$  以上の耐性株の分布は,入院株に多いが,経年次的に接近の傾向があり、中には入院株を凌駕している薬剤もある。
- 3) 交叉耐性分布率は, 2~5 剤以下の分布率は通院 株に多いが, 6 剤以上の多剤耐性株は入院株に多い。
- 4) 68~82 年 15 年間の Phage 型別率の推移は, 4 年を周期として I 群, Ⅲ群の型別菌の流行がみられ, 本年は型別可能群が 80% で I 群, Ⅲ群が多い。しかし, 混合群 26% 中には I 群の関連したものが多い。なお, I 群の血清型は 29 が主である。

# 75. Gentamicin 耐性黄色ブドウ球菌の分離状況

沢 江 義 郎 九州大学医療短期大学

岡 田 薫 九州大学第一内科

竹森紘一・横田英子・筒井俊治 九州大学病院検査部

最近の細菌感染症の傾向として,グラム陰性桿菌によるものが多く,それも GM 耐性菌によるものが増加していることが注目されている。しかし,GM 耐性黄色ブドウ球菌による流行例も報告されはじめており,九大病院検査部における GM 耐性黄色ブ菌の検出状況,耐性パターンについて検討した。

九大病院検査部における細菌検査件数は昭和 46 年から昭和 56 年の 10 年間に約4倍となっているが、黄色ブ菌の分離される割合は 8% から 6% とやや減少していた。しかし、膿・分泌物由来の占める割合は約30%と、特に変動は認められなかった。

これらの黄色ブ菌について施行された3濃度ディスク 法による薬剤感受性成績の(-),(+)の占める割合を みると,GMは昭和52年までは0%であったものが, 53年10%,54年26%,56年40%と急増しており, 膿・分泌物由来株では50%となっていた。同時に, AKM 耐性菌も急増し、AMK にも耐性菌が 10% 弱に認められた。PCG は 46% から 70% 台と増加し、MCIPC にも 53 年度から耐性が出現し、56 年は 6% であった。また、CER も 10%、CEX は 56% と GM 耐性と平行して著明に増加した。

昭和 56 年 4~12 月に分離された黄色ブ菌 211 株について、日本化学療法学会標準法により各種薬剤の MIC を測定した。 GM は 65% が  $1.56\,\mu g/ml$  以下で、その多くは 0.39 であったが、 $25\,\mu g/ml$  以上は 33% で、膿・分泌物由来株の 26% が  $100\,\mu g/ml$  以上であった。 AKM、 DKB は GM とほぼ一致した成績で、NTL、AMK に交叉耐性が少なかった。 PCG、ABPC、SBPCでは  $12.5\,\mu g/ml$  以下は 70% で、MCIPC は 90% であり、耐性菌も少数認められた。 CER は 99%、CET、CEZ は 75% が  $12.5\,\mu g/ml$  以下で、CET、CEZ に耐性菌が多くなっていた。 MINO は 100% が  $1.56\,\mu g/ml$  以下と優れた抗菌力であった。

76. コアグラーゼ陰性ブドウ球菌の薬剤感受性

黒木茂一・春田恒和・大倉完悦 藤原 徹・小林 裕 神戸市立中央市民病院小児科

目的: コアグラーゼ陰性ブドウ球菌は、一般に菌力が弱く、軽視されがちであったが、近年本菌による感染症の増加が注目され、治療上、問題となっている。 そこで、今回、新しい  $\beta$ -ラクタム剤を含めて本菌の薬剤感受性を検討し、さらに、菌種による感受性の差の有無を調べた。

方法:本菌 63 株の分離材料は、尿 42 株、膿 9 株、分泌物 5 株、喀痰 5 株、咽頭 2 株であった。 MIC は日本化学療法学会標準法に準じ、接種菌量  $10^6$ /ml で測定した。薬剤は  $\beta$ - 5 クタム剤 27 剤を使用した。菌種は、Kloos と Schleifer の方法に従って分類した。

成績および考案:ペニシリン系における MIC の範囲は、PCG  $0.025\sim>100$ 、ABPC  $0.05\sim>100$ 、DMPPC  $0.78\sim>100$ 、MDIPC  $0.05\sim>100$ 、MPIPC  $0.1\sim>100$ 、CBPC  $0.39\sim>100$ 、SBPC  $0.78\sim>100$ 、PIPC  $0.1\sim>100$ 、TA-058  $0.39\sim>100$   $\mu$ g/ml で、いずれも幅広く分布した。耐性ブドウ球菌用の抗生剤でも、12.5  $\mu$ g/ml 以上の株が少なからず認められることは、今後、注意を要するものと考えられる。セフェム系におけるMIC の範囲は、CER  $\leq 0.025\sim6.25$ 、CET  $0.1\sim3.12$ 、CEZ  $0.2\sim12.5$ 、CTM  $0.2\sim6.25$ 、CXM  $0.2\sim>100$ 、CCL  $0.39\sim>100$ 、CDX  $0.78\sim>100$ 、CEX  $0.78\sim>$ 

100, CMZ 0.78~100, CFX 1.56~>100, T-1982 6.25~>100, CTT 6.25~>100, LMOX 3.12~>100, SM-1652 0.39~12.5, CPZ 0.39~25, CMX 0.39~50, CTX 0.39~>100, CZX 0.2~>100  $\mu g/ml$  であった。 MIC が最も優れているのは CER で、次いで、CET、CTM、CEZ で、CTX、CZX、CXM は、いずれも幅広く分布した。

S. saprophyticus 1 株, 分類不能株 3 株を除き, 59 株について菌種別の薬剤感受性を 75% MIC 値で検討した。S. epidermidis 36 株と S. haemolyticus 4 株の MIC 値は、S. hominis 9 株, S. warneri 6 株 お よ び S. simulans 4 株より悪く、MIC が幅広く分布する薬剤では、特に、その傾向が強く現われた。これらの薬剤のMIC 値の幅広いのは、菌種の異なるものが混在するためではないかと思われた。

77. 外科領域臨床分離グラム陽性球菌の各 種化学療法剤に対する感受性について

> 手島洋一・岩井重富・鷹取睦美 山本悦永・高井一光・佐藤好信 佐藤 毅・国松正彦・堀川 明 塩野博己・村和嘉子・福島信子 坂部 孝

> > 日本大学第三外科

外科領域臨床分離グラム 陽 性 球 菌、 Staphylococcus coagulase (+) 菌、 Staphylococcus coagulase (-) 菌、 Streptococcus faecalis について、 $\beta$ -lactam 系を中心に、 AGs などを加えた化学療法剤の MIC を測定した。測定は、日本化学療法学会標準法に従った。

Staphylococcus coagulase (+) 菌では、CER が 0.1  $\mu$ g/ml で 22 株中 21 株を阻止し、最も強い抗菌力を示す。PCs では、isoxazolyl 系が 0.4  $\mu$ g/ml でほとんどの株を阻止する。セフェム系では新しく開発されたものほど抗菌力が弱く、CTX、CZX、CMX、CPZ、LMOX では peak 値を 1.56 $\sim$ 6.25  $\mu$ g/ml にもつが、100  $\mu$ g/ml 以上の株はみられない。AGs では、ほとんどが 6.25  $\mu$ g/ml 以下に分布し、比較的良い抗菌力を示す。

Staphylococcus coagulase (-) 菌では、PCs で coagulase (+) 菌に比べ感受性が低く幅広い分布を示し、 $100 \, \mu g/ml$  以上の株もみられる。セフェム系は、coagulase (+) 菌と同様の傾向を示すが、全体に coagulase (+) 菌より良い MIC 値を示す。やはり CER が最も強い抗菌力をもち  $0.2 \, \mu g/ml$  ですべての株を 阻止 する。AGs では  $12.5 \, \mu g/ml$  以上の株もかなりみられる。

腹部外科領域で検出される Streptococcus は、ほとんどが S. faecalis で、この歯種は多くの  $\beta$ -lactam 剤に対して感受性が低い。AMPC が  $0.4 \sim 1.56 \, \mu g/ml$ , ABPC が  $0.8 \sim 3.13 \, \mu g/ml$ , PCG が  $1.56 \sim 3.13 \, \mu g/ml$  でほとんどの株を阻止したが、他の  $\beta$ -lactam 剤は  $25 \mu g/ml$  以上を示すことが多く、特に CFX、CMZ、CTX、CZX、LMOX では大部分の株が  $100 \, \mu g/ml$  以上である。

今回, 100 倍希釈の歯液の接種と同時に、原液接種のMIC も測定した。Staphylococcus coagulase (+) 南, coagulase (-) 歯では、ほとんどのβ-lactam 剤で、2段階の MIC 値の差を認めた。PCG、ABPC、AMPC、PIPC では、50% 阻止濃度で比較して、4から5段階と普明な差がみられた。しかし、S. taecalis では、接種菌量による MIC 値の差はほとんどみられなかった。

# 78. メチシリンを含む多剂耐性黄色プドウ 球菌とその流行

渡辺 正治·小林章男·菅野治重 久保勢津子·橘由紀子·高橋信二 永井 友子

#### 千葉大学検査部

この 10 数年来グラム陰性桿菌症の増加が強調され、ブドウ球菌には penicillinase 耐性 Penicillin, CEPs が有効て第一選択剤とされてきた。しかし近年、DMPPC耐性黄色ブドウ球菌が国内外で問題となり、いわゆる第3世代セフェム剤の頻用でブドウ球菌流行の恐れもある。そこで、この菌の実体と有効剤の検索を行なった。

感受性試験は、微量希釈法により原則として、菌分離時に行なった。DMPPC の耐性基準は、National Committee for Clinical Laboratory Standards の基準に従い、MIC: >4 µg/ml を耐性とした。

当院では、昭和 56 年 1 月~57 年 1 月に DMPPC 耐性黄色ブ球 51 株 (全黄色ブ球中 17.1%) を得ている。この菌は、他の 抗生剤 にも MIC が高く、GM では  $\ge 8 \, \mu g/ml$  の株は 69.2%、EM では  $\ge 8 \, \mu g/ml$  の株は 69.2%、EM では  $\ge 8 \, \mu g/ml$  の株は 92.2%、LCM では  $\ge 32 \, \mu g/ml$  の株は 64.7%、PCG では  $\ge 4 \, \mu g/ml$  の株は 98%、CET では  $\ge 32 \, \mu g/ml$  の株は 5.1%、AMK では  $\ge 32 \, \mu g/ml$  の株は 2.6% にみられ、MINO、VCM、FA には、すべて感受性であった。FOM の MIC は  $1 \sim 128 \, \mu g/ml$  で  $4 \sim 8 \, \mu g/ml$  にピークをみた。さらに、DMPPC の MIC が高くなるほどCET の MIC が高くなるほどCET の MIC が高くなる傾向を認めた。この菌は、膿からの分離が最も多く 39 株で、診療科別では、皮膚科18 株、小児科 11 株、小児外科 9 株が分離され他の科でも各々少数分離されている。皮膚科では、断続的に本菌

が患者から分離され、この時病室空気、浴室シャワー把手、同排水口、患者スリッパなどからも検出されたが、医療者の鼻前庭からの分離はなかった。DMPPC 耐性菌の検出には、 $30^{\circ}$ C での感受性検査も必要とされている。 $37^{\circ}$ C でより  $30^{\circ}$ C で2倍 MIC が上昇した株は 23、4 倍以上上昇した株は 12、不変は 4 株でみられ、 $37^{\circ}$ C 感受性、 $30^{\circ}$ C で耐性と判定された 2 株もみられた。CETでも同様の傾向がみられたが、GM では、このような性状はみられなかった。

DMPPC 耐性 黄色 ブドウ球菌 には、FA、VCM、MINO、次いで、CET、AMK、FOM が有効であると思われる。

## 79. KW-2083 の臨床試験

長谷川浩一・平田清司・宮国泰夫 酒井 茂利・十林賢児・坪井栄孝 (財)祭山会医学研究所付属坪井病院

> 矢 野 侃・仁井谷久暢 日本医科大学臨床病理科

マイトマイシンの 誘導体である KW-2083 を 使 用 して、その抗腫瘍効果および治療レベルての毒性を検討した。

対象症例は根治手術不能例で、組織学的または細胞診学的に悪性腫瘍が確認されている症例で、骨髄、肝、腎機能が比較的 正常範囲内に あるもの とした。 投与法は KW-2083 を 30~40 mg、0.6~0.8 kg を週1回静脈内に投与し、重篤な副作用または病状の悪化がなければ、3週まで投与することを原則とした。

結果として 120 mg を 投与できた症 例は 肺扁平上皮癌, 結腸癌, 総胆管癌の各 1 例で、30 mg×2 週投与したのは肺小細胞癌, 胃癌各 1 例、40 mg 1 回投与で中止したのが肺小細胞癌, 肺扁平上皮癌各 1 例に 癌化学療法の臨床効果判定基準による PR が 経験されたが, 他は NC, PD であった。また, 骨転移のあった 6 例全例に疼痛の軽減または消失を認めた。

副作用の点では悪心、嘔吐などの消化器系の症状は軽度ないし中等度全例に認められた。GOT、GPT などの有意の上昇はなかった。

腎機能では 40 mg 1回投与で3日目に蛋白尿乏尿を 認めたが、翌日には回復した。

血液学的には白血球減少は軽度で、40 mg を3週投与した症例でも2千以下に減少したものはなかった。血小板減少は高度に認められ40 mg×3週投与例は全例3万以下となり、血小板輸血を必要とした。30 mg×2週投

与例のうち1例はやはり3万以下となった。またそれらの経過から、KW-2083 の血小板に対する毒性は投与後約4週後で最大となり、回復に約 $2\sim3$ 週を要すると考えられた。

抗腫瘍効果については興味ある薬剤と考えられたが、 投与量、投与間隔についてはさらに検討を要すると思わ れた。

## 80. Mitomycin C の誘導体: M-83 の臨 床的検討

折出光敏・世戸芳博・板垣衛治 三好雪久・新本 稔・服部孝雄 広島大学原医研外科

KW-2083 (以下 M-83) は,Mitomycin C の新しい誘導体であり,その基礎的研究で,Mitomycin C と同等あるいは それ以上の 抗腫瘍活性を示し,かつ 毒性は 1/3 ないし 1/4 とされている。われわれは主に進行期消化器癌患者を対象に臨床的検討を行なった。

3 例の患者で M-83 100 mg を静注し 血清中濃度を測定したが,その結果  $T_{1/2}$   $\alpha$  は 5.2 分, $T_{1/2}$   $\beta$  は 20.4 分と,Mitomycin C と比べその代謝が速いことがうかがわれた。

大量である 100 mg 投与 (ほぼ 70 mg/m²) では、血小板の減少がみられ、その nadir は  $2 \sim 3$  週で特に処置なく、1 週程度で回復をみせた。白血球減少はさほど著明ではなく、血小板減少が M-83 の dose limiting factorと思われ、また最大耐量は  $70 \, \text{mg/m²}$  と思われた。  $40 \, \text{mg}$  の頻回投与は、最初週  $2 \, \text{回投与で4 回,次いで週 } 1 \, \text{回の投与として検討したが,投与総量 } 160~200 \, \text{mg,投与開始後 } 3 週目あたりで,severe な血小板減少を認めた症例が多く,なかには血小板の回復をみないまま肺炎,DIC などの併発により死に至る症例もあり,投与間隔が短い場合には充分留意する必要がある。$ 

M-83 の副作用は、骨髄抑制と消化器系のものが目立ったが、出現頻度は1回投与量にはあまり関係ないものと思われた。肝機能障害、alopecia も認められたが、これらは1回投与量に関係するが、いずれも軽度で速やかに回復した。

M-83 100 mg 投与で判定可能であった 7 例中 2 例, 40 mg 頻回投与で判定可能であった 16 例中 2 例が PR であった。また MFC 療法の Mitomycin C の代わりに M-83 15 mg を投与した MFC 療法も検討したが, この 方法での判定可能 8 例中 2 例が PR であった。

胃癌,大腸癌,肝癌,食道癌で腫瘍の縮小を認め,抗 腫瘍スペクトラムは広いものと考えられる。

### 81. m-AMSA O Exploratory study

### 馬 島 尚 千葉県がんセンター

m-AMSA は acriflavine 系抗癌剤で、広いスペクトラムのマウス腫瘍に抗腫瘍性を示し、米国において臨床治験が開始されている。今回米国国立癌センターより供与を受け exploratory study を実施したので報告する。

対象は成人悪性腫瘍 12 例で, m-AMSA を単独投与 した。m-AMSA の投与を規定する因子は,一過性骨髄 抑制、特に白血球減少、中等度の栓球減少で、繰返し投 与によっても蓄積性は認められない。上部消化管障害, 静脈痛および炎は軽度である。 1 例に一過性 sinus tachycardia を認めたが、臨床上、心不全は認められなか った。本治験においては m-AMSA 投与によると思われ る肺, 肝, 腎, 中枢神経系障害は認められなかったが, 前臨床および国外の報告に則り、特に中枢神経系障害に ついては充分の注意が必要と考えられる。m-AMSA の MTD は 100 mg/m<sup>2</sup>, 4週間1回の静脈投与であり,至 適投与量は 80 mg/m² と考えられる。この治験は国外で の治験結果をふまえた exploratory study であり、患者 の sampling にも問題があるが、乳癌2例において軟部 組織転移巣に MR が認められたが, いずれも比較的短 い, それぞれ4週間, 6週間の効果持続であった。2例 ともに、前ホルモン、化学療法のある乳癌患者であるの で、初回投与すれば、あるいはさらに高い効果が出る可 能性がある。

# 82. Peplomycin の臨床——Bleomycin との比較

古江 尚·麥谷暒夫·布施 梢 込田暉夫·広田文雄·高橋 徹 帝京大学医学部溝口病院內科

対象症例: Peplomycin (PEP) が非ホジキンリンパ腫 12 例, いろいろの原発部位の扁平上皮癌 14 例の合計 26 例, Bleomycin(BLM) が非ホジキンリンパ腫 10 例, 各種原発の扁平上皮癌 22 例の合計 32 例である。多くの症例において標準的化学療法が先行している。なお症例の選択, 効果の判定は厚生省の固形癌直接効果判定基準に従った。

投与法: すべて単独投与で、PEP は1回 10 mg を週2回、BLM は1回 15 mg を週2回筋注した。

効果: PEP では悪性リンパ腫 12 例中 CR 2 例, PR 5 例で有効率 58.3%, 扁平上皮癌 14 例中 PR 2 例で

有効率 14.3%, 一方 BLM では悪性リンパ腫 10 例中 CR 1 例, PR 4 例で有効率 50.0%, 扁平上皮癌 22 例中 PR 2 例, 有効率 9.1% で, 有効率に著差はみられない。また寛解出現までの日数はともに 14 日であった。しかし寛解期間は悪性リンパ腫では PEP の平均246 日に対し、BLM では 58 日にすぎなかった。扁平上皮癌は PEP で 60 日であった。また PEP または BLM投与開始からの平均生存日数も悪性リンパ腫、扁平上皮癌とも PEP の方が BLM よりも明らかに長かった。

副作用:スペクトラム、頻度とも両群の間で大差は認められなかった。主な副作用は発熱、全身倦怠感、消化器症状、皮膚の変化、脱毛であった。肺線維症は PEPで5例 19.2%, BLM で5例 15.6% にみられた。しかし全体的に PEP の方が全身的副作用がやや強い。

結語: PEP の方が BLM よりも効果においてやや優れているが、一方副作用もやや強い。しかしこれは投与のスケジュールが関係しており、PEP の投与量が 相対的にやや過量であったとも考えられるのであって、両者の厳密な優劣の比較は困難である。

# 83. Peplomycin の子宮頸部および骨盤リンパ節移行とその効果

加藤 喜市・大崎 達也 武田 祥子・神崎 頼仁 千葉市立病院産婦人科

目的:われわれはプレオマイシンの子宮頸癌組織への 移行や、その組織障害などに関し報告してきたが、今回 プレオマイシンの誘導体であるペプロマイシンについて 子宮頸部ならびに骨盤リンパ節内濃度を検討した。

方法: 頸癌患者の子宮頸部 にペプロマイシン 10~20 mg を局注し、手術摘出した子宮頸癌組織、正常子宮筋組織、骨盤リンパ節などの組織内濃度 を枯草菌 (B. subtilis PC 1219) を被検菌 とした Bioassay 法により測定した。

結果: ペプロマイシン 10 mg を投与して、24 時間以降に手術剔出した頸部内濃度は 14 例中 5 例(35.7%)が  $0.1\sim0.2\,\mu\mathrm{g/g}$  と低値であるが陽性で、他の 9 例は測定限界値( $0.1\,\mu\mathrm{g/g}$  以下)以下であった。同様に骨盤リンパ節は 14 例中 3 例(21%)が  $0.1\,\mu\mathrm{g/g}$  で、他は陰性であった。そこで手術直前に投与したところ 頸部で 13 例中 11 例(85%)、骨盤リンパ節で 33 例中 23 例(70%)が陽性で残留濃度も高値であった。投与後、経時的に骨盤リンパ節内濃度および血中濃度を測定したところ、1 時間以内に最高濃度に達し、4 時間以降は非常に低濃度となっていた。尿中排泄率では4時間で 50% 以

上であった。次に投与量を  $20 \, \text{mg}$  として比較すると,頸部では  $20 \, \text{mg}$  投与で平均  $0.42 \, \mu g/g$ , $10 \, \text{mg}$  投与で  $0.43 \, \mu g/g$ ,情盤リンパ節では  $20 \, \text{mg}$  投与で  $0.54 \, \mu g/g$ , $10 \, \text{mg}$  投与で  $0.29 \, \mu g/g$  であった。また,頸癌組織と正常組織の残留濃度を比べると  $10 \, \text{mg}$  投与で正常組織平均濃度は  $0.25 \, \mu g/g$ ,癌組織で  $0.75 \, \mu g/g$  であった。

考察:以上を油性プレオマイシンと比較すると、吸収排泄が非常に速やかである。また、リンパ節への移行については 第1 に油性プレオマイシンでは 頸部陽性率 75% に比べ骨盤リンパ節で 30% と低いのに比べ、ペプロマイシンでは各 85%、70% と高値であること、第2に20 mg と 10 mg 投与を比べ子宮頸部では残留濃度に差がみられないのに対し、骨盤リンパ節では2倍の濃度があるなどにより、リンパ節移行がよいと思われる。また癌組織により高濃度の移行があることは抗癌剤として有用であると思われる。

#### 84. 尿路癌に対する UFT の投与経験

吉 本 純·松村陽右·朝日俊彦 尾崎雄治郎·公文裕巳·金重哲三 那須 保友·大森弘之 岡山大学必尿器科

尿路癌症例に対する UFT の臨床効果を検討した。対象は、再発を繰り返す表在性膀胱腫瘍 17 症例と進行尿路癌 15 例 (膀胱癌 7 例、腎癌 3 例、前立腺癌 3 例、その他 2 例)の計 32 症例である。表在性膀胱腫瘍症例の年齢は 48~79 歳 (中央値 60 歳)、男性が 76% を占め、performance status (PS) は grade 0 が 16 例 (94%) を占める。未治療症例は 12% であり、transure-thral resection および Adriamycin などの膀胱腔内注入療法にもかかわらず、再発をきたした症例が 88% を占める。その再発回数は 1~9回(中央値 2 回)である。一方、進行尿路癌症例の年齢は 37~84 歳 (中央値 68 歳)、男性が 73% を占め、PS は grade 2 が 47% と最も多くを占める。前治療は 80% の症例にな されている。

計測ならびに評価可能病変は、原発巣が 24 例 (67%) と最も多く、肺およびリンパ節が各々 4 例 (13%)、骨 2 例 (6%)、肝 1 例 (3%) である。投与方法は、原則として、1日 300 mg の 3 分割投 与 と し、32 例中 7 例は Linac 照射を併用した。表在性膀胱腫瘍症例は少なくとも 2 か月、進行癌症例は少なくとも 3 か月投与後に効果 判定を行なうことを原則とした。

小山・斉藤班の効果判定基準では、Linac 非併用 25 例中、22 例が評価可能であり、CR 5 例、NC 12 例、 PD 5例と, 23% の有効率が得られた。CR の5例は、いずれも表在性膀胱腫瘍症例であり、CR が得られるまでの UFT の投与総量は 16.8~39g (平均 28.1g) であり、その効果持続期間は 2~20 か月 (中央値 13 か月)である。

副作用は、自覚的には1日 600 mg 投与の3例(9%) に消化器症状が認められたのみである。他覚的には、軽 度の肝機能障害が2例、自血球減少が1例に認められ た。

### 85. 高齢者胃癌の化学療法

# 里見建裕・石渡淳一・伊沢友明 久保明良・松永藤雄 東京都立駒込病院内科

目的:本邦の平均寿命の上昇に伴い、高齢者胃癌が増加しているが、高齢者胃癌症例の化学療法の報告は少ない。われわれは 75 歳以上の胃癌患者に化学療法を実施したものについて検討したので報告する。

方法:対象は最近5年間に当科に入院した胃癌患者で75歳以上の胃癌症例33例で、平均年齢は79.9歳(75歳~87歳)で、男性18例、女性15例である。化学療法剤の投与量は、年齢、PS、白血球数などの因子をもとにした3段階の基準により調節した。

成績: 化学療法剤の組合せからは、3剤併用群8例、2剤併用群12 例、単剤投与群13 例(動注3例を含む)であるが、3剤併用群のうち MMC+5FU+ACNU (MFU) は3例、5FU+ADR+MMC(FAM) は5例である。これらの組合せのうちでは FAM が実施しやすく、3コース以上の投与が可能で腫瘍効果 (PR) と共に1年以上の生存をみた症例があった。

プロトコールに ACNU を含む組合せては 骨髄抑制 (特に血小板減少) が強く、投与継続が困難であった。

考案:75 歳以上の胃癌の化学療法として実施したわれわれのプロトコールの検討の結果では、FAM 法、FA 法が比較的副作用が少なかった。一般に高齢者胃癌の化学療法は困難であるが、症状が緩徐な場合、単剤または2剤併用の投与が妥当で、腫瘍症状の寛解を目的とする場合には時に3剤併用投与も可能であると考えられる。

## 86. 乳癌の中枢神経系転移に対する治療放 績の検討

北村 江次·富 水 健林 和 雄·高 橘 男 東京都立駒込病院外科

松 谷 雅 生 東京都立駒込病院脳外科

松 田 忠 **義** 東京都立駒込網院放射線科

目的:進行あるいは再発孔橋における中枢神経系(CNS)への転移は、すでに好発部位に転移がみられ、さらに病態が進行してはじめて記状が発現して発見されることがほとんどである。したがって CNS の転移が認められた時には、すでに他職器転移巣に対ける種々な治療が行なわれた後であり、したがってその治療は困難である。今回は当院で扱った中枢神経系性長に対する治療成績について検討を行なったので報告する。

方法:過去6年3か月の期間に、当院外科で設った乳癌症例は650例である。そのうち他院で乳房切所術を受けた症例を含む再発例および Stage IV 症例の合計は124 例で全乳痛の19.1% である。このうちで中央神経系(CNS) に転移を認めたのは23 例(18.5%)である。

成績および考察:中枢神経系に転移を記めた23例 中, primary advanced case は 5 例で、全例 mastectomy を行なっており、術後再発を起こした症例は 18 例であ った。手術から再発までの期間は平均23か月であり、 再発から中枢神経系転移発現までは平均 23.9 か月であ った。中枢神経系転移の症状としては、頭痛、視力障 害、意識レベルの低下、痙攣、四肢マヒなどが多く認め られた。診断はほとんどの例が CT スキャンによって確 定的に行なわれている。治療法として、内分泌療法が行 なわれたもののうち、adrenalectomy で2個。Tamoxifen 投与で1例の PR 症例がみられた。化学療法では有 効例はなく、放射線療法で3例の CR と2例の PR 症 例があった。また、脳転移巣の切除も 積極的に 行なわ れ、 7 例中 5 例が 予後良好であった。 Meningitis carcinomatosa で髄腔内に薬剤の注入が行なわれたが、NC あるいは PD であった。

現在, 乳癌の CNS 転移に対する 有効な治療 法はない。しかし、CNS 転移が局所にとどまっている場合には, 手術的切除や, 照射療法が有効な場合があり, また全身的転移の部分現象としてある場合は, 内分泌療法や

化学療法などの全身療法が必要と考えられた。

**87.** 肺小細胞癌に対する **COMP-VAN 交** 替療法

> 河原 伸・沼田健之・宮井正博 田村哲生・瀬戸 匠・小澤志朗 三宅賢一・平木俊吉・大景泰亮 木村邱郎

> > 岡山大学第二内科

日的:当教室では 1975 年以 来肺 小 細胞 摘に対し Cyclophosphamide(CPM), Vincristine(VCR), Methotrexate(MTX), Procarbazine(PCZ) による併 用 療 法 (COMP 療法) を施行し、CR 率 24%, PR 以上の有効率 68% と好成績を得てきた。さらに有効性を向上させる目的で 1981 年 2 月以降, これらの薬剤に non-cross resistant と思われる VP-16, Adriamycin(ADM), ACNU を用いた併用療法 (VAN 療法)を COMP 療法と交互に投与する COMP-VAN 交替療法を試みると共に、原発巣への放射線照射、予防的全脳照射の意義についても randomized trial にて検討中である。

方法: 投与方法は COMP 療法として CPM 270 mg/m² i.v. day 1-5, VCR 1.4 mg/m² i.v. day 1, MTX 6.5 mg/m² i.m. day 1-5, PCZ 65 mg/m² p.o. day 1-5 に投与, VAN 療法として VP-16 140 mg/m² p.o. day 1-4, ADM 40 mg/m² i.v. day 1, ACNU 40 mg/m² i.v. day 1 に投与し、この2つの併用療法を3~4週ごとに交互にくり返す。

成績: 現在までに 36 症例に本療法が実施され、評価 可能症例は 31 例。内訳は男性 23 例, 女性 8 例 で年 齢は 24 歳~77 歳, 中央値 65 歳, 病変の拡がりは limited disease(LD) 16 例, extensive disease(ED) 15 例であった。治療成績は、評価可能症例 31 例中, CR 12 例 (39%), PR 15 例 (48%), NC 4 例 (13%) で PR 以上の有効率 87% であった。病変の拡がり別での 効果は、LD 16 例中 CR 7例 (44%)、PR 7例 (44%) で PR 以上の有効率は 88%, ED 15 例中 CR 5例 (33%), PR 8例 (53%) で PR 以上の有効率 87% で あった。2~11 か月の間に7例が死亡したが、他の 24 例は 2.5~12.5 か月の経過観察期間で生存中である。副 作用としての血液毒性は、1,000/mn3 未満の白血球減少 が8例(26%), 5×104/mm³ 未満の血小板 減 少が7例 (23%) に出現したが、いずれも 臨床上管理可能であっ た。

考察: 近接効果を比較する 限り では、COMP-VAN 交替療法は従来の COMP 療法より優れた 成績 が 得ら れ、長期延命が期待される。

88. 進行子宮頸癌治療患者に対 する SPG および OK-432 投与効果に関する検討

> 長谷川和男・早藤 雅也・小林**理章** 大津 文子・武内久仁生 兵庫県立病院がんセンター婦人科

最近、進行癌治療に免疫療法が導入され、予後の改善もしくは延命効果が報告されている。そこで今回、われわれは進行子宮頸癌患者に SPG もしくは OK-432 を投与した免疫療法施行群と非免疫療法群(いわゆるコントロール群)について 治療後の 末梢リンパ球 数、 T細胞数、 PPD、 PHA 皮内反応、 リンパ球幼若化能(PHA、Con A)および IgG·FcR\*T 細胞率(T、細胞率を測定し、それらの変動推移から免疫能を追跡し、これら薬剤の投与効果を検討した。

免疫療法群および非免疫療法群ともに治療直後はリンパ球数やT細胞数が著明に減少し、また PPD、PHA 皮内反応も減弱することが認められたが、免疫療法群においてはその後の経過でその数や反応が早期に回復もしくは増強する傾向が認められたことから、SPG や OK-432 にいわゆる細胞性免疫能の回復維持に効果のあることが示唆された。

一方、リンパ球幼若化能(PHA、Con A の S.I. 値)や IgG·FcR<sup>+</sup>T 細胞率の変動推移では 免疫療法群および非免疫療法群ともに特に差は認められなかった。このことは SPG や OK-432 はこれらパラメーターには直接影響を及ぼさないのではないかと推察される。しかし、手術症例群と放射線症例群にこれらパラメーターの推移に差がみられたことから何らかの意義もうかがわれる。

89. 癌患者に対する有機ゲルマニウム併用 制癌化学療法の成績

> 藤本幹夫・中谷守一・森本 健 上田隆美・平尾 智・平田早苗 浜中良郎・酒井克治 大阪市立大学第二外科

浅井らによって合成された有機ゲルマニウム Ge-132 には Interferon(IFN) inducer としての作用があり、補助化学療法剤として期待されている。われわれは本剤を消化器癌や乳癌などを対象に制癌剤と併用投与した。

症例の内訳は胃癌 8 例, 大腸癌 4 例, 乳癌 3 例, 膵臓 癌 2 例で, このうち内服不能であった 6 例には注射剤を 投与した。1 日投与量は経口の場合は 50 mg/kg, 注射 の場合は 1,500 mg とした。臨床効果は斉藤・小山らの 固型癌判定で PR 1例, NC 6例, PD 10 例となり, 有 効率 5.8%, Karnofsky 基準では 1-A 1例, 0-C 2例, 0-B 2例, 0-A 1例, 0-0 11 例となり有効率 17.6% で あった。

Ge の臨床的意義を調べるために、胃癌、大腸癌に対して MF(MMC+5-FU) または MF+Ge 132 の比較試験がなされた 17 例について以下の検討を加えた。平均生存期間は MF 群の 2.5 か月に対し、MF+Ge 群で4.4 か月とやや延長しており、Kaplan-Meier 法による生存率でも  $3\sim6$  か月の時点で、Ge 併用群の成績が優れていた。リンパ球数、 $T\cdot B$  細胞比の変動をみると両群ともほぼ似た曲線を描き差は認めなかった。

PHA リンパ球幼若化反応 (SI) は、両群とも治療前 100~200 間にあるが、治療後 SI 値は低下している。しかし、Ge 併用群での低下はややおくれて現われた。

Ge 750 mg 内服後の血中 IFN 値を測定した結果,投与前値は大部分  $30\sim60$  IU/ml にあり, 24 時間後には  $120\sim200$  IU/ml となった。しかし, Ge の内服を続けても IFN 値の増加しないものもみられた。

副作用として白血球減少,貧血,食欲不振,悪心・嘔吐などが認められ,MF群の頻度が高い。しかし,Geのみによる副作用は認められなかった。一方,膵臓癌と乳癌の各1例に鎮痛効果が認められた。

90. 進行癌に対するプレドニゾロン,5-FU, トヨマイシン併用療法の内分泌学的検 討

> 大橋泰彦・中尾 功・西 一郎 横山 正・鑑江隆夫・原島三郎 斎藤達雄

#### 癌研内科

胃癌 16 例をはじめとする各種進行癌 32 例に、プレドニゾロン、5-FU およびトヨマイシンの併用療法を施行した。 膵癌の1例に PR を示し(3%)、胃癌3例および原発不明癌1例、合計4例に MR を示した(15%)。

化学療法施行前の血中コルチゾールレベルは、予後と 相関関係に近い状態を示した (r=0.31)。また血中コル チゾールレベルは老齢者に低値を示すものが多く、胃癌 や膵癌において低値を示す比率が高かった。ソーンテス トについても、低下している症例が多かった。

本療法施行中の血中コルチゾールの値の変化については、そのほとんどにおいて低下を示した。しかし、PR 例および MR 例においては、そもそも低値であるものがそのまま保たれるか、あるいは低値なりにわずかに上

昇を示す症例が認められ、本療法におけるコルチゾール レベルの賦活・維持が示唆される。

ACTH 刺激前後の血中コルチゾール値の変化については、本療法1クール終了前後の値について、MR 1例において刺激前値が上昇を示すものがあったが、ACTH刺激による上昇の程度は、いずれの症例においても低下していた。

ソーンテストについては**, MR 1** 例において上昇を示 した。

尿中 17-KS 排泄量は、治療前後で大きな変化は示さなかったが、尿中 17-OHCS 排泄量は治療後増加しているものがあった。

本療法によっても,担癌生体における副腎皮質機能の 低下を容易には回復し得なかったが,有効例において, その回復を示唆する症例が見受けられ,さらに有効に施 行することによって癌化学療法に寄与し得るであろう。

- 91. *E. coli* と他菌種との混合感染に おける実験的解析
  - 1. P. aeruginosa との実験的混合感染と治療

小川正俊・宮崎修一・五島瑳智子 東邦大学徴生物学教室

目的:各種感染から分離される菌種は、感染部位によって異なるが、E. coli は各領域から原因菌として最も多く検出される菌種の一つである。E. coli が感染する機会は、他の腸管常在菌も共に感染すると考えられるので、E. coli 感染の初期には、他の菌種との複数菌感染の形をとると考えられる。これまでに混合感染での感染成立についての解析を目的とした各種実験について報告してきたが、今回 E. coli と P. aeruginosa をマウス腹腔接種により混合感染させ、感染の増強作用の有無を調べると同時に、各種薬剤の治療効果を検討した。

方法: E. coli を MLD 以上, P. aeruginosa は MLD 以下の菌量としてマウス腹腔内に感染させ、1時間後に Cefazolin, Cefotiam, Cefoxitin, Cefoperazone, Cefotaxime, Ceftizoxime, Cefmenoxime, Latamoxef, Cefpiramide, Cefsulodin を皮下投与し、死亡マウスから心血を採取し、死亡原因菌と ED50 を検討した。

成績および考察: E.coli 1/13 MLD および P.aeruginosa 1/10 MLD での単独感染では死亡率 0% であるが、同時に混合感染させると死亡率は 100% となり、E.coli と P.aeruginosa の間に感染増強効果が認められた。

E. coli 単独感染での ED<sub>50</sub> と MLD 以上の E. coli と MLD 以下の P. aeruginosa の間に感染増強効果が認め

られた。

E.coli 単独感染での  $ED_{50}$  と MLD 以上の E.coli と MLD 以下の P.aeruginosa との混合感染に対する治療効果を比較した結果,両菌種に対して MIC の差が小さい薬剤は  $ED_{50}$  の差が小さく,死亡マウスからは E.coli が検出され,MIC に差がみられた薬剤では  $ED_{50}$  の差が大きく,死亡マウスからは MIC の大きい菌種が検出された。複数菌感染に対する化学療法は感受性の低い菌種を目標とした薬剤の選択および投与法を行なう必要性が考えられた。

- 92. *E. coli* と他菌種との混合感染に おける実験的解析
  - 2. S. faecalis との実験的混合感染と治療

藤元輝男・宮崎 修一・小川正俊 金子康子・五島瑳智子

東邦大学微生物学教室

目的: E. coli 同様ヒト腸管常在菌種で,検出例も比較的多い S. faecalis を E. coli と混合感染させ,菌の相互作用および各種抗菌剤の治療効果を比較した。

方法:1) 使用菌株; E. coli C-11, S. faecalis No.3。

- 2) 使用動物; ICR 系雄マウス (4週令, 19±1g)。
- 3) 使用薬剤; β-ラクタム系 4 薬剤, ピリドンカルボン酸系 2 薬剤, および Gentamicin の計 7 薬剤を用いた。
- 4) 治療実験; E.coli と S.faecalis をマウスに腹腔 内接種により混合感染させ, 感染 1 時間後に薬剤を 1 回 皮下あるいは経口投与し, 7 日後までの動物の生死から  $ED_{50}$  を算出した。なお, 死亡マウスについては, 心血を採取し, 死亡原因菌を分離するとともに, E.coli と S.faecalis の比率を調べた。

成績および考察: E.coli と S.faecalis を MLD 以下 の菌量を組合わせて感染させたが、明確な感染増強作用は認められず、前報の E.coli と P.aeruginosa の場合とは異なったパターンを示した。このように両者の相互作用の少ない複数菌感染における薬剤の効果を知るために、E.coli 単独感染時の  $ED_{50}$  と、同菌量の E.coli と MLD 以下の S.faecalis の混合感染系に対する  $ED_{50}$  を比較した。その結果、混合感染系ではいずれの薬剤でも単独感染時より  $ED_{50}$  が大きくなるが、両菌種に対する MIC の差の小さな薬剤では  $ED_{50}$  の差は大きかった。その際、死亡マウスからの検出菌は S.faecalis が優勢であり、MIC の差の小さな薬剤では 比較的 E.coli も分離されるのに対し、他の S.faecalis の MIC

の大きな薬剤では本菌が単独で分離された。なお、薬剤 投与後の血中菌数推移の観察で、E.coli が消失し、S. faecalis が菌交代を起こす経過を確認した。S.faecalis は極めて菌力が弱く抗菌剤の in vivo 評価が困難である が、このような混合感染を用いた評価も可能であること が示唆された。

- 93. *E. coli* と他菌種との混合感染に おける実験的解析
  - 3. B. fragilis との実験的混合感染と治療

宮崎修一・小川 正俊・藤元輝男 金子康子・五島瑳智子 東邦大学微生物学教室

前2報に続き、臨床において好気菌と嫌気菌との複数 菌感染症の原因菌として検出頻度の高い E. coli と B. fragilis 2 菌種の感染における 相互作用, 混合感染系に おける各種抗菌薬の治療効果を検討した。E. coli と B.fragilis をそれぞれ MLD 以下の菌量とした組合せで混 合感染させた結果、 単独感染では 死亡率 0% である MLD の 1,000 分の1 (E.coli) と 10 分の1 (B. fragilis) の菌量を混合感染させると死亡率 100% とな った。死亡マウス心血からは、E.coli が多く検出され た。この2菌種間の強い感染増強作用の起こる理由とし て, in vitro および in vivo での実験成績から E.coli 共存時には B. fragilis の増殖しやすい酸化還元電位が得 られることを認めている。この E. coli と B. fragilis と の混合感染時 (E. coli 1.7 MLD, B. fragilis 10 分の1 MLD) の治療効果を *E. coli* 単独感染 (1.7 MLD) と比 較した。

2 菌種に対し抗菌力を示す Cefoxitin, Cefmetazole, Latamoxef では、単独感染と混合感染時の  $ED_{50}$  の差が小さく、死亡マウス心血から 両菌株を 検出した。一方 B.fragilis に抗菌作用のない 薬剤では、 混合感染時の  $ED_{50}$  が大きくなり、 死亡マウス心血からはほとんど B.fragilis のみが検出されたが、単独感染では消失する E.coli が検出される例も認められた。混合感染において治療効果が悪くなる理由として、B.fragilis の産生する  $\beta$ -lactamase による cephalosporin 剤の不活化が主な原因であることを  $in\ vitro$ ,  $in\ vivo\ o$  実験成績から確認した。

# 94. 好気・嫌気混合感染と Synergistic mechanism について

中山一誠・秋枝洋三・田島華陽 川口 広・川村弘志 日本大学第三外科

SD 系ラットを用い好気性・嫌気性混合感染モデルを 作製した。E. coli と B. fragilis 感染群は Gelatin capsule 腹腔内注入後2日以内に80~100%が死亡した。全死亡 ラットの腹腔内には膿瘍形成を認めた。腹腔内におけ る酸化還元電位は平均 -400 mV であり, 正常 値 平 均  $-50\,\mathrm{mV}$  に比較して著しい低下を認めた。 $E.\,coli$  単独 感染群では1日以内に38.5%が死亡した。ラット死亡 時における酸化還元電位は平均 -500 mV を示した。生 存ラットを 10 日目に屠殺し腹腔内の酸化還元電位を測 定した結果平均 -200 mV を示した。膿瘍形成は約半数 に認められた。B. fragilis 単独感染群では感染実験後1 匹の死亡も認められなかった。10 日目に 屠殺した際の 酸化還元電位は平均 -300 mV を示した。GLC による 検討では E. coli の影響は受けず B. fragilis の代謝産物 A, P, iV, L, S のパターンを示した。 蛍光抗体法によ る検討では B. fragilis の関与している感染群で蛍光染色 され迅速診断が可能と考えられた。

治療実験では control 群では1日目 70%, 2日目 90% の死亡率を示したが Cefotetan 1回筋注 20 mg/kg 群では1匹の死亡も認められなかった。 Wholebody autoradiography による検討では control 群は心, 肺, 肝, 腎ともに homogenous の放射活性を認め, さらに 腸管への移行も整然とした配列をなしていた。

一方 E.coli と B.fragilis による腹腔内感染ラットでは肺における放射活性の乱れや、肝における膿瘍形成あるいは腸管の著しい乱れにより主要臓器の感染が疑われる。

E. coli および B. fragilis による複数菌感染発症機構は 先ず E. coli が感染病巣の酸化還元電位の低下を起こし、 その後 B. fragilis による 感染が 生 じ、2 菌 種 に よ る Biphasic synergistic mechanism (二相性相乗機構) な る概念を提称する。

95. 複数菌尿路感染に関する研究

桝 知果夫・畑地 康助 中 野 博・仁平 寛巳 広島大学泌尿器科

目的: 尿中に複数菌が存在する場合, 菌種間の相互作

用,抗菌剤の使用が、菌の生態にどのような影響をもたらすかを検討する目的で、GM 耐性R因子を有する Serratia と GM 感受性大腸菌の混合培養実験を行なった。

使用菌株: Serratia H 37; 臨床分離株で GM 耐性 R 因子を保有する。E. coli C (rif<sup>R</sup>); Serratia H 37 によりその増殖が抑制される (Serratia H 37 に感受性菌と名称)。E. coli C PSH 376 (rif<sup>R</sup>); Serratia H 37 によりその増殖に影響を受けない (Serratia H 37 に耐性菌と名称)。両大腸菌株も GM 薬剤に感受性菌である。

方法:1) 一夜培養した Serratia と大腸菌をそれぞれ 10<sup>7</sup> cells/ml になるように混合接種 (Serratia H 37+ E. coli C と Serratia H 37+ E. coli C と Serratia H 37+ E. coli C PSH 376 の 2 種類の組合せ)し、37℃ で静置培養し、Serratia、大腸菌および Serratia より GM 耐性 R 因子を獲得した大腸菌の生菌数を経時的に測定した。

2) 1) の方法で Serratia と大腸菌を混合接種し,混合培養 6 時間後に培養液を 10 倍希釈し GM (50  $\mu$ g/ml) を添加し, 37°C で静置培養し,各菌種々に生菌数を経時的に測定した。

結果: 1) Serratia と大腸菌の混合培養で、Serratia H 37 に感受性菌の E.coli C の場合は、初めは Serratia H 37 のもつ抗菌作用により E.coli C は死滅していき混合培養 24 時間目には  $10^6$  cells/ml まで減少した。しかし時間が経過するにつれて、Serratia H 37 のもつ抗菌作用を受けない耐性菌の出現をみ、それらが増殖していった。

2) GM 特有の混合培養では、Serratia H 37 に感受性の E. coli C の場合は、最初 GM 耐性 R 因子を獲得した大腸菌が充分あるにもかかわらず、大腸菌の生菌数は経時的に減少した。Serratia H 37 に耐性菌の E. coli C PSH 376 の場合は、GM 耐性 R 因子を獲得した大腸菌が選択的に増加した。

考案:尿路に複数菌が存在する場合,菌同士の相互作用が菌の生息に影響を与え,抗菌剤投与によりその影響が著明に現われる場合があり,菌交代現象の起こる一つの誘因となり得ると考えられた。

96. 呼吸器感染症における複数菌感染の解析

力富直人・字塚 良夫・永武 毅 原田知行・渡辺貴和雄・松本慶蔵 長崎大学熱帯医学研究所内科

喀痰定量培養を基礎に呼吸器感染症における複数菌感染の実態と臨床的意義の解析を行なった。1975~1976 年

と 1981 年の比較では全検体中,複数菌の検出された検 体数は前者で 1,365 検体中 57 検体 (4.2%),後者で 2,009 検体中 83 検体 (4.1%) とほぼ同様で,検出頻度 順にインフルエンザ菌、緑膿菌、肺炎球菌が上位 3 位を 占めるのは両期間とも同じであった。

今回 1981 年度を解析するにあたっては感染エピソー 下の回数によって起炎菌の頻度を求めるという新しい方 法を用いた。起炎菌の推定できた 277 エピソード中, 複 数菌の占める割合は 60 例 (21.7%) で、その内訳は① インフルエンザ青 34, ②肺炎珠菌 23, ③緑膿菌 14, ④ 黄色ブ菌 9、⑤肺炎桿菌 7 で、以下グラム除性桿菌が下 位の大半を占めた。複数菌の組合せではインフルエンザ 南と肺炎球菌が 20 例と約 1/3 で、肺炎球菌の相手はす べてインフルエンザ菌であった。次にインフルエンザ菌 と緑膿菌の6例で、インフルエンザ菌の関与はその他の 菌も含め半数以上に及んでいた。これらの複数菌エピソ ードを菌の相互関係と化学療法に対する態度から7つの 型に分類した。I型は両者ともに起炎性を有し平行関係 で動くもの、これはインフルエンザ菌と 肺炎球菌が 14 例で圧倒的に多かった。Ⅱ型は化学療法中菌交代として 出現するもの。Ⅲ型は片方の起炎菌を化学療法中、他方 が一過性に出現したもの。N型は自然経過中,一方の起 炎菌に対し、もら一方が非起炎的に一過性に現われたも ので、 V型は緑膿菌や大腸菌、肺炎球菌が、 インフルエ ンザ菌の 出現によって 自然経過で 駆逐される ものとし た。V型は緑膿菌からインフルエンザ菌への逆戻り菌交 代が大半であった。 VI型は重症の患者より多種の菌が頻 繁に出現するもの。VII 型は粘性痰より一時的に複数菌 が検出されるもので、すべて起炎性なしと判定された。 このように複数菌は様々な状態で検出され、その意義の 判定には前後の経過、臨床症状より慎重な検討が必要で ある。

### 97. 性器感染症における複数菌

松田静治・柏倉 高・丹野幹彦 順天堂大学産婦人科, 江東病院産婦人科

性器感染症では近年分離菌に変遷がみられるが、特に 嫌気性菌分離率の向上に伴い、好気性菌との混合検出例 すなわち複数菌の形で分離される頻度が上昇している。

今回性器膿瘍を対象に、複数菌の実態、菌種別特徴などを非妊婦、妊婦および非特異性膣炎患者の膣内細菌検索の成績と対比し検討した。付属器膿瘍、ダクラス窩膿瘍の骨盤内膿瘍と外性器膿瘍(バルトリン腺膿瘍、外陰膿瘍など)計 55 例の病巣における 複数菌の割合はそれぞれ 65.2%, 62.5% で、うち好気性菌+嫌気性菌は

43.5%, 37.5% を占める。 菌種別では総じて膣内と異な りグラム陰性桿菌が主力で、グラム陽性球菌は減少し, 殊にダグラス窩膿瘍でこの傾向が強いほか、その領域の 特色として嫌気性球菌も比較的多く、外性器膿瘍では嫌 気性菌の分離が増加する傾向にある。これら膿瘍の分離 複数菌のバターンは大腸菌+バクテロイデス、大腸菌+ ペプトコッカスを初め各種の組合せがみられた。一方、 妊婦 (146 例), 非妊婦 (45 例) 膣内では好気性菌のみの 複数菌分離が多く、好気性菌+嫌気性菌は少ない。非特 異性膣炎 (30 例) はほとんどが 3 種以上の複数菌の型で 分離され、好気性菌+嫌気性菌は 63.3% の割合である が、本症では特定の細菌は見出せず、菌種別の特徴もみ られず、複数菌の意義解明は困難である。次に骨盤内膿 傷について化学療法に伴う病巣菌の変動を膣内細菌の消 長と併せて検討し、初回に病巣菌と膣内細菌がほぼ一致 した例が 41.7% であるが, 既往の化学療法 (多くは β-ラクタム剤), 宿主条件の関与が大きく, 病巣菌個々の 役割を明らかにすることができなかった。

以上より性器感染症では常在菌との関係が深く、菌種の相互作用により感染症を起こしやすい菌種の組合せも みられるが、一般に複数菌分離時の意義づけが難しいことを指摘した。

# 98. *Clostridium ramosum* における薬剤 耐性について

今朝洞忠孝・布施愛索・朝日良成 磯野美登利・渡辺邦友・上野一恵 岐阜大学線気性菌実験施設

目的:臨床材料より分離した Clostridium ramosum の薬剤耐性パターンに着目し、これまでに報告されている嫌気性菌と 同様、本菌種 においても その耐性機構に Plasmid が関与しているかを検討した。

方法: 菌株は 当研究室にて 分離同定した *C. ramosum* 18 株と *C. ramosum* GF-2561 の DL-8280 耐性突然変異株 (2561 DL<sub>11</sub><sup>r</sup>-3) を、薬剤は CET、CEZ、CFX、CMZ、CTT、LMOX、CPZ、CTX、CBPC、PIPC、APPC、MNZ、TNZ、CP、PPA、AM-715、OPC-784、DL-8280、RFP、AMK、TC、LM、MOM、MS-19-Q および CLDM の 25 剤を用いた。薬剤感受性測定、接合伝達、TC 耐性誘導および脱落実験はすべて嫌気下にて常法に従って行なった。

結果: C. ramosum は試験した 25 剤中  $\beta$ -lactam 系 11 剤および MNZ, TNZ, CP, OPC-784, DL-8280 に 対しすべて感受性を、PPA、AM-715、RFP および AMK にはすべて耐性を示した。一方、TC, macrolide

系3 剤および CLDM には  $2\mu g$  を境界に感受性菌と耐性菌の 2 峰性の分布を示した。 2 峰性を示した 5 剤に対し同時に耐性を示した株は 6 株、 TC 単剤耐性を示した株は 4 株であった。 TC に耐性を示した 10 株を用い、TC 耐性の誘導を検討した結果、多剤耐性株の TC 耐性は全株構成型であったが、TC 単剤耐性は TC  $0.5\mu g/$  메 の前処理により MIC 値が  $2\sim16$  倍上昇し、全株誘導型であることが判明した。同菌種間での伝達を調べるため、NA 系の新薬 DL-8280 の耐性変異株を分離し、受容菌とした。R-Plasmid は TC 単剤耐性株においてのみ検出され、伝達頻度は供与菌当り約  $10^{-8}$  であった。EtBr 処理による耐性脱落は多剤耐性株の macrolide および CLDM 耐性において認められた  $(0.1\sim9.4\%)$ 。しかし、TC 耐性の脱落はいずれの株においても認められなかった (0.001% 以下)。

結論: C. ramosum における薬剤耐性は以上の結果から, TC 耐性を 司る 伝達性 R-Plasmid と非伝 達性 macrolide・CLDM 耐性 Plasmid の関与の可能性が考えられる。

99. 実験動物における抗生物質投与と腸管 内 *Clostridium difficile* の変動に関 する研究

第4報 マウスに接種した C. difficile 芽胞の 腸管内での消長について

青木 誠・小林とよ子 渡辺 邦友・上野 一恵 岐阜大学嫌気性菌実験施設

マウスに C. difficile の栄養細胞のみを経口接種した群, C. difficile の芽胞のみを経口接種した群, CTX のみを投与した群, および C. difficile 芽胞を経口接種すると同時に、CTX を投与した 群の マウス 腸管各部位の C. difficile の消長について検討した。

その結果、栄養細胞のみの接種群では、C. difficile は 増殖や芽胞形成することなく速やかに消失するが、芽胞 のみの接種群では接種された芽胞は腸管内で発芽し若干 増殖したのち、次第に菌数は減少した。CTX のみの投 与群ではマウス腸管内に常在する極く少数の C. difficile が急激に増殖する。また C. difficile 芽胞と CTX を同時に接種すると、接種芽胞は腸管内で著しく発芽増殖するが、腸管常在性の C. difficile の増殖はみられなかった。

以上のことからヒトにおいても、病院内に汚染されている少数の C. difficile 芽胞が経口的に入り、同時に抗生剤の投与があれば C. difficile 芽胞が発芽増殖して下痢を引き起こすことが示唆された。

100. Latex agglutination による *Clostridium difficile* の外毒素の測定につい

神野英毅・小林とよ子・青木 誠 渡辺邦友・上野 一恵 岐阜大学嫌気性萬実験施設

> 筒 井 聴 明 三菱化成総合研究所生化研

C. difficile による下痢症の迅速診断を行なう目的で、直接糞便中の C. difficile 毒素を Latex agglutination を利用した immunoassay 法を検討した。その結果、免疫電気泳動的にも cross のない C. difficile D-1 抗血清の IgG または F(ab)2' 分画を使用し、0.2~0.9 µm の polystyrene latex particle coat し、抗 D-1 Latex 試薬を作製した。この Latex 凝集反応の感度を検討するため、各種濃度の D-1 毒素液を用い、Photo immunoassay 法で検討したところほぼ直線的な calibration curve が得られ、明瞭な濃度依存性を示し、その検出限界は約 10 ng であった。この Latex 試薬を用いて C. difficile 毒素産生株を用いて検討すると、いずれも培養液の 1,000 倍希釈でも凝集を認めた。

次いで 33 例の下痢便中の C. difficile の分離と毒素の検出を Ouchterlony 法と Latex 法とで比較検討した結果, Latex agglutination, Ouchterlony 反応, C. difficile の分離が共に陽性は 2 例, Latex agglutination と菌の分離が陽性で Ouchterlony 反応が陰性のもの 3 例。Latex agglutination と Ouchterlony 反応陽性で, 菌が検出されなかったもの 6 例。Latex agglutination のみ陽性は 3 例であった。以上の結果より Latex agglutination testによる D-1 毒素の検出は他法と比較して感度が高く,低濃度で, かつ菌の培養ができないような検体でも検出が可能であった。なお, 非特異凝集反応を区別するには, 陽性材料を 100°C, 10 分加熱処理または Latex 試薬を抗毒素で前処理後, いずれも陰性となることで確認する。

101. *Clostridium difficile* 抗毒素血清の作 製と毒素の検出法について

> 小林とよ子・青 木 誠 渡辺 邦友・上野 一恵 岐阜大学嫌気性菌実験施設

C. di fficile 毒素を精製し、家兎-抗毒素血清の作製を 試み、C. di fficile 毒素を検出する免疫学的検査法を検討

した。その結果、精製した C. di fficile D-1 および D-2 毒素のアミノ酸組成はいずれも似た組成を示した。 D-1 造素ではわずかではあるが糖も認められた。D-1 毒素で 免疫した抗血清では D 1 毒素の細胞変性 (CPE), 血管 透過性の亢進(PF),マウス致死 (MLD) および小腸の 水分貯留反応 (IL) の 4 種の活性物質をすべて完全に中 和した。一方、D-2 の抗血清では D-2 毒素の PF およ び CPE の活性は完全には中和されず。D 2 毒素の単独 免疫では抗体の下昇が極めて低いことが認められた。わ れわれが作製した C di tticile D-1, D 2 の因子抗血清, D 1 と D 2 の多価抗血清、VPI (Wilkins et al.) の C. di mcile 抗血清および C. sordellii 抗血清を用いて C. difficile 毒素との Ouchterlony 反応を行なった結果, VPI の抗血清では 21 株中 6 例に陽性を認めたが、われ われの作製した多価抗血清では 21 株中 18 例に陽性を 認め、われわれの抗血清の方が高い抗体価を示した。 Volanteer ( Clindamycin 150 mg, 1日3回1週間投与 した結果, 投薬中止後, 3~5 日日の 糞便から C. difficile が 10<sup>5</sup> に検出されたが、その後2週間ほどで菌は 陰性となった。糞便中の C. di ficile 毒素検出では、菌の 増加のピークである 5 日目の糞便から Ouchterlony 法 で毒素が証明されたが、他はすべて陰性であった。毒素 が検出された翌日のみ便は軟便となり、毒素と便性状に 若干の関係が認められた。

102. 抗生剤投与に伴う Clostridium difficile 腸炎の治療

——Vancomycin 経口投与療法について——

稲松 孝思・島 田 馨 井熊 克仁・浦山 京子 東京都養育院附属病院感染科

目的: 抗生剤投与に伴う Clostridium difficile (以下 C. diff) 腸炎に対し Vancomycin (以下 VCM) 経口投与による治療を試みた成績を報告する。

対象・方法: 抗生剤投与中に下痢・発熱などの腸炎症状がみられ、変便より C.dif. の検出された 11 症例 (68~86~6) を対象とした。このうち 9 例は大腸内視鏡を行ない、偽膜性大腸炎であることが確認されている。 VCM~0.5~2~g/H~(分~1~0~4) を 5~24~H間経口投与し、下痢、発熱、<math>C.dif. 内視鏡所見などに対する効果を検討した。また各々の菌株に対する MIC、治療中の体液内濃度についても検討した。

成績:原因抗生剤の中止, VCM 投与, 輸液などにより, 腸炎は全例治癒させることができた。 VCM 投与開始後平均 2.5 日で下痢回数は1日3回以下に著激し,

6~21 日 (平均 13.9 日) で便は正常化した。VCM 開始前 9 症例で 37.5~39℃ の発熱がみられたが,経過中敗血症,尿路感染を合併した 2 例以外は 3 日以内に解熱傾向となり,11 日以内に平熱となった。VCM 投与前,10~10<sup>8</sup>/8 検出された C. diff. は,投与後の検討を行なった 7 例中 5 例で消失し, 2 例で 菌数の 減少を みた。2 ~ 4 週間後に内視鏡検査を行なった 6 例では偽膜性病 安は消失していた。VCM による副作用はみられなかった。

検出された C. diff. 11 株の VCM に対する MIC は  $0.4\sim3.2~\mu g/ml$  であった。VCM 2~g/Hの投与を行なった 5~gの便中 VCM 濃度は  $726\sim7220~\mu g/ml$  であり、血中濃度は測定限界以下 ( $<1.25~\mu g/ml$ )、24 時間の尿中回取率は  $0.17\sim1.65\%$  であった。

考察: 軽症の C. diff. 腸炎では原因抗生剤の中止により数日で下痢は治癒する。しかし発熱, 白血球増多, 偽膜性病変のみられる 例では 従来治癒に 至るまで 長期間 (10 例の平均 30.5 日) を要していたが、VCM 使用により治癒期間は平均 13.9 日に短縮された。便中 VCM 濃度は C. diff. の MIC の数百~数千倍に達するが, 血中, 尿中には僅かしか出現せず, 本症の治療薬として VCM は有用な薬剤と思われる。

103. セフェム系抗生物質のジスルフィラム 様作用に関する実験的研究

藤村 一・鶴見介登・野崎正勝 岡田謙司・柳原雅良 岐阜大学薬理

最近ある種の cephem 系抗生物質投与後 disulfiramlike reaction(DSLR) 発現という副作用が注目されてい る。cephem 系抗生物質を連続静注したラットに ethanol を負荷後, 血中 ethanol および acetaldehyde (AcH) 濃度推移を disulfiram(DS) 経口投与時と比較検討し to Cefmenoxime(CMX), Cefoperazone, Cefmetazole, Cefamandole, Cefotetan および Latamoxef 投与により DS 同様血中 AcH 濃度は 用量依存的 に 上昇し 持続し た。 これらは 共通構造として 3 位に (1-methyl-1 Htetrazol-5-yl)thiomethyl を有しており、同構造と類似の 1-methyl-tetrazoline-5-thione(TZ) 投与でも DSLR を 認めた。 他方, 同構造を 有さ ない Cefotiam(CTM), Cefsulodin, Cefazolin, Ceftizoxime および Cefoxitin, さ らに CTM の部分構造の 1-dimethylaminoethyl-tetrazoline-5-thione(MTZ) 投与は血中 AcH 濃度に無影響 であった。in vitro 試験として正常ラット肝 homogenate に CMX, TZ または DS 添加後 ethanol 基質によ

る AcH 産生をみると、DS は濃度依存的に AcH を上昇させたが、CMX および TZ は無影響であった。しかし上記薬物を 投与した ラット肝 homogenate で同様に試験すると用量依存的に AcH 上昇が認められた。

次に、DSLR を発現する抗生物質および TZ はラット およびマウスともに p.o. 時が i.v. 時よりもより著明 に血中 AcH 濃度上昇を認めた。そこで、胆管結紮ラットに TZ (0.1 g/kg) および CMX (1.0 g/kg) を単回 i.v. あるいは p.o. してみたところ、CMX i.v. では血中 AcH 濃度に無影響であり、TZ i.v. では軽度な血中 AcH 濃度上昇が認められた。それに対し p.o. 時では両薬物ともに有意な血中 AcH 濃度上昇が認められた。以上の成績から、Cefamandole、Cefmetazole、Cefmenoxime、Latamoxef、Cefotetan および Cefoperazone の順に DSLR を発現する抗生物質は投与後胆汁排泄され、腸管内で一部分解され、再吸収されたものが肝の aldehyde dehydrogenase を阻害して、アルコール飲料摂取後 DSLR を発現することが示唆された。

104. セフェム系抗生物質の disulfiram 類 似作用について

### 山内 一明・谷川 久一 久留米大学第二内科

最近、相ついでセフェム系抗生物質による disulfiram 類似の作用が報告され、抗生物質の新しい副作用として注目されている。これらの抗生物質に共通していることは、3位に 1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl-thiomethyl 基を有していることである。私共は、3位に同じ置換基を有する CMX について、disulfiram 類似作用が存在することを証明し、昨年のアルコール学会総会で報告した。今回、CMX とは、3位の側鎖が異なる CTM について、disulfiram 類似作用の有無を検討した。

方法:対照飲酒試験として、早朝空腹時前採血を行ない、体重 1 kg 当たり 3.5 ml の清酒を飲用させ、経時的に血中エタノール、アセトアルデヒド濃度を測定し、同時に自他覚症状についても観察した。次に CTM 1 g、または 2 g を経静脈的に 5 日間連続投与し、最終投与より 24 時間後に対照飲酒試験と同様の飲酒試験を行なった。

結果: CMX は 1g および 2g 投与で disulfiram 類似作用が観察された。しかも、この作用は薬物投与中止後  $3\sim7$  日間、飲酒の度に出現した。一方 CTM は、1g および 2g においても disulfiram 類似作用と思われる自他覚症状および 血中アセト アルデヒド 濃度の 上昇は、観察されなかった。

考察:以上の結果および文献的考察により、セフェム系抗生物質による disulfiram 類似作用は、3位にtetrazol-5-yl-thiomethyl 基を有するもののうち tetrazol 基の1位に methyl 基を有するものに認められ、dimethylaminoethyl 基を有する CTM ではその作用は認められなかった。したがって、tetrazole 基の1位の置換基によって disulfiram 類似作用の有無が決定され、methyl 基のものがその作用を有すると考えられた。

105. Cefotetan の antabuse 様作用につい ての検討

> 川口 広・中山一誠・秋枝洋三 田島華陽・川村弘志 日本大学第三外科

近年、ある種の抗生物質投与後の飲酒により、antabuse 様作用を示すとの報告例がある。今回、われわれは、3位に 1-methyltetrazol-5-yl-thiomethyl 基を有しているセファロスポリン系新抗生物質 Cefotetan(CTT)について、antabuse 様作用に関する検討を行なったので報告する。

材料と方法:男子健康成人 6名, 年齢  $26\sim54$  歳, 体重  $55\sim90\,\mathrm{kg}$  を対象とし、CTT、1日量  $2\,\mathrm{g}$  (分 2) one shot 静注を、連続7日間投与を行ない、最終投与の1、3、5、および7日後に、清酒を用い、エタノール量0.56 mg/kg を常温で5分間で飲用した。飲用前、ならびに飲用後 0.5, 1, 2, および4時間に血圧、脈拍を測定するとともに  $2\,\mathrm{ml}$  の血液を採取し、gas chromatographyにより、血中エタノール、および血中アセトアルデヒド濃度を測定した。

結果:血中エタノール濃度は、薬剤投与前での control study と比較して有意差は認められなかった。また、血中アセトアルデヒド濃度は薬剤最終投与終了後、1日目が最も高い濃度曲線を示し、control study と比較し有意に高かった。その後、経日的に漸減し、7日目の飲酒時には、control study の濃度曲線とほとんど同様となった。また、自覚症状として悪心、軽い頭痛、顔面紅潮、血圧低下などが、1日目の飲酒時において認められた。しかし最終投薬終了後7日目には、control study の成績と同程度に回復し、血中アセトアルデヒド濃度の結果と一致した。

考案:血中アセトアルデヒド濃度が上昇することにより antabuse 様作用が発現すると考えられ、Cefotetanを投与した場合、最終投与後、少なくとも 5~7日間は、アルコール飲料の摂取をひかえる必要があると考えられた。

106. 抗生物質投与時の腸内細菌**叢**および血 液凝固系の変動に関する検討

> 岩田 敏・岩崎由紀夫・佐藤吉壮 城崎慶治・秋田 博伸・稲垣 稔 砂川慶介・老川 忠雄・小佐野満 慶応義塾大学小児科

> > 市 橋 保 雄 国立小児病院

近年、広城抗生物質の使用される頻度は多く、それに伴う腸内細菌機の変動が問題視されているが、特に最近開発された cephem 系染剤では、その影響が極めて大きい。このような腸内細菌機の変動は、腸内細菌によるピタミンKの合成を低下させ、その結果、宿主の状態によってはピタミンK欠乏を生ずることが予想される。そこでわれわれは、抗生物質投与中の小児について、糞便内の細菌機を調べるとともに、ピタミンK欠乏の際、特異的に出現する 異常プロトロンピンである PIVKA II (protein induced by vitamin K absence or antagonist) を測定し、その経時的変化を検討した。また同時にPT、APTT、トロンボテスト、ヘパプラスチンテストについても検討した。なお、PIVKA II の測定には、山田らの Ap-Latex 法、および2次元免疫電気泳動法を用いた。

その結果、経過中 PIVKA II 陽性を呈し、ビタミン K 欠乏と考えられる症例を経験した。敗血症の新生児男児と2歳男児、および髄膜炎・脳膿瘍の3歳男児の計3例で、いずれも腸内細菌叢の著明な変動が認められ、うち2 例では、経口的なビタミン K の摂取が不足していると考えられた。またこの2 例では、抗生物質の投与と腸内細菌叢の変動が続いているにもかかわらず、ビタミン K の経口摂取が増加したと思われる時期より、PIVKA II は陰性化した。以上より、抗生物質投与中のビタミン K 欠乏の発現には、腸内細菌叢の変動とともに、ビタミン K の経口摂取の程度が重要な因子となることが推測された。また、今回報告した3 例では、いずれも臨床上問題となる出血傾向は認めておらず、このようなビタミン K 欠乏が、subclinical なレベルでかなり存在する可能性が示唆された。

107. 抗生剤と drug fever

林泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

抗生剤の開発はめざましいが、副作用については充分

注意を要する。今回は drug fever に着目し検討を加えた。

PIPC の使用経験 28 例中 6 例に drug fever を認めたが、発熱の時期は 9 日目から 33 日目まで、平均 17.5 日目であった。Ceftezoxim の症例も示し drug fever の熱型を集約して示す。初め感染症の熱があり、有効な抗生剤で解熱するが抗生剤を続けているうち、初めは 37℃ 台となり、翌日からピーク値が上昇し続け、数日後には40℃ 以上となる。 1日 2 回の 抗生剤投与にもかかわらず午前中はむしろ低下しており、午後から夕方にかけ発熱する。抗生剤を中止すると平熱に戻る。

新楽シンポジウムのデータから cephem 系, penicillin 系, 特に第3世代の抗生剤に drug fever が多いことを指摘する。新楽シンポジウムのデータは大半が 14 日間以内投与であり、遅延型アレルギーである drug fever の発生が PIPC で 17.5 日であることから、日常の抗生剤使用においてさらに頻度が上昇する可能性のあることを指摘する。

drug fever の発生機序は薬剤アンルギーの表現の一つであり、薬剤そのものもしくは分解産物の一部が抗原決定基となり蛋白などの担体物質と結合することにより完全抗原となり、これに対する抗体が作られるまでに17.5 日を要し、そこに新たに薬剤が投与されると抗原抗体反応を起こしアレルギー反応を起こすと考えられる。

他に Pyrogen による発熱の pattern を示す。また切れ味の良い 殺菌剤を用い 短期間に 大量つ菌が 殺菌されたときすぐに解熱するが、  $24 \sim 48$  時間後に再び 発熱し  $5 \sim 6$  日の経過で 平熱に戻るという 熱型を SN-401 で経験したので報告する。 大量の菌が短期間で殺菌されたのち溶菌現象を起こし Endotoxin を出すためと、それらを吸収するときの熱であると考えた。この際 sub shock症状が起こる可能性がある。

108. 実験的家兎肺膿瘍に関する研究 ---嫌気性菌による肺膿瘍について (第2報) ---

> 別府 敬三 河野 雅和 高松 健次・三木 文雄 大阪市立大学第一内科

肺膿瘍における 嫌気性菌の 意義を 検討する 目的で、 S. aureus(SA) と B. fragilis(BF) の混合感染家兎肺膿瘍 について、組織学的検討を行なうとともに、抗菌剤投与 に伴う両菌の推移を検討した。

方法: SA 感作家兎肺内に, SA 10<sup>9</sup> CFU+BF 10<sup>3</sup> CFU を経気道的に注入することにより肺膿瘍を作製し,

菌注入 8 週後までの各時期における肺組織所見を SA+ K. pneumoniae(KP) 混合感染時の所見と比較し、同時に各時期の肺内各部位での両菌の生菌数を測定するとともに、菌注入 1 週後より 7 日間、PCG 3×10<sup>4</sup> U/kg/day、あるいは LCM 60 mg/kg/day を投与した場合の生菌数を測定した。

結果:菌注入1週後では、SA+BF、SA+KP 両群とも膿性炎症細胞の遊出を認める膿瘍中央部をとり囲む膿瘍壁を認めるが、壁は薄く線維増殖の程度は軽い。周辺組織への炎症細胞浸潤は、SA+BF 群が強い傾向を示した。4週後、SA+BF 群の膿瘍は SA+KP 群に比べて、その大きさを増し、膿瘍壁の厚さも増すが、壁の線維化傾向は SA+KP 群に比べて少なく、壁内にかなりの細胞浸潤が認められた。SA+BF 群では、8週後さらに膿瘍の巨大化が認められた。

肺内病巣各部位での生菌数は、膿瘍内容物>膿瘍壁> 膿瘍周辺組織の順で、各部位とも1週後より2週後にかけて、SA、BFともに生菌数が増加し、以後漸減傾向を示すが、SAに比べてBFの生菌数がより速やかに減少する傾向を認めた。LCM 投与群では、2週後、4週後ともにBFは完全消失し、SAは2週後少数の発育を認めるのみである。一方、PCG 投与群では、2週後 SAは著明に減少し、BFも抗生剤非投与対照群10°CFU/gに比べて10°CFU/gと減少することが認められ、4週後はSAはほとんど消失し、BFもさらに減少することが認められた。

以上の成績より、BF は SA と共棲する形で病巣内で 増殖し、病巣の拡大に寄与しているものと考えられた。

109. 障害肺マウスに対する感染実験

安達倫文・原 宏紀・中浜 力 川西正泰・加藤 収・二木芳人 松島敏春・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

目的:われわれは一連の実験的に作製した気道障害マウスを用いた感染実験を行なってきたが、今回さらに転移性肺癌マウスならびに肺気腫マウスを作製し、肺炎桿菌 B-54 株および臨床分離 H.influenzae H-80 株を用いた感染治療実験を行ない、若干の成績を得たのでここに報告する。

方法:(1) 肺癌 マウス:5週令 C57BL マウス 8 の尾静脈より Lewis 肺癌細胞浮遊液を 4~6×10<sup>5</sup> cells/0.1 ml 注入し作製した。顕微鏡下で癌細胞が肺間質内増殖し始める,注入後7日目から散在する腫瘍結節が認められる状態となる 10 日目に感染実験を行なった。

- (2) 肺気腫マウス: 4週令 ICR マウス&にエーテル麻酔下で elastase 0.5 mg/0.5 ml を気管内へ反復注入する方法で作製し、最も気腫性変化の強い1週目と2週目に感染実験を行なった。
- (3) 感染および治療:肺炎桿菌 B-54 株は従来の方法に従い, 臨床分離 *H. influenzae* H-80 株は, 5% Fildes Enrichment 加 Muller-Hinton Broth で 18 時間継代したものを噴霧感染させた。使用薬剤は CEZ, CTM, CMX とし, 投与量は 80 mg/kg/mouse/day とした。また CEZ, CTM については 2 倍量についても検討した。

結果:肺炎桿菌感染実験において、肺癌マウスは control に比べて肺内菌増殖が速やかで、治療効果も劣っていた。薬剤間の比較では CMX が CTM よりやや優れ CEZ の効果は乏しかった。肺気腫マウスについては明らかな形態的変化を認めたが、感染実験では control に比べ易感染性は認められなかった。

H. influenzae 感染実験においては、肺癌マウスでは 24 時間後ですでに除菌され control との間にも差は認められなかった。また肺気腫マウスについては一定の傾向が得られず、さらに検討中である。

110. 肺炎桿菌性マウス実験肺炎を場とする 抗生物質の *in vivo* 抗菌力の比較

> 宇塚良夫・永武 毅・原田知行 力富直人・松本慶蔵

> > 長崎大学熱帯医学研究所内科

目的:重症細菌性肺炎化学療法解析の臨床例における 実施の困難さから,その補助手段として致死性肺炎桿菌 性マウス実験肺炎モデルを作製し,CEZ を主体とする 化学療法解析,肺炎治癒過程の特性を報告した(Chemotherapy, 27:109,801,1979;28:809,1980)。今回 は,本実験系を用い,cephem 剤間の治療効果を効率良 く比較することを目的に研究を行ない,同時に至適投与 間隔に関する知見も得たので報告する。

方法: 既報のように、肺炎桿菌 B-54 株を ddY マウス (オス, 体重 12g) に約  $500\,LD_{50}$   $(5 \times 10^4\,cfu/$ マウス) 吸入感染させ、肺炎を発症する吸入 12 時間後から cephem 剤各々  $50\,mg/kg$  を皮下注投与し、肺内生菌数変動、生存率曲線によって薬剤間の比較を行なった。

成績:① CEZ 1回投与後, 肺内生菌数は 1時間まで減少を続けた後再増殖し, 投与 3時間後に投与前の菌数に達すること, および CEZ 連続投与治療実験から, 投与間隔短縮により 1時間ごと投与までは化学療法の効率が上昇するが, 30 分ごとでは短縮効果が減少するこ

とをすでに報告した。

- ② cephem 剤9楽剤1回投与後の肺内菌数減少と再 増殖抑制時間は、第3世代>第2世代>第1世代の順に 大きく、第3世代薬剤では、投与6時間後にもほとんど 菌数の再増加を認めなかった。
- (a) 同時実験による投与6時間後における。1 群 10 匹の肺内生菌数幾何平均値は、コントロール>CEZ> CMZ, CTM, CTX, CMX, CPZ>LMOX の順で有意 差を認めた。
- (P. CEZ 1.5 時間ごと投与と CMX 2時間ごと投与では、後者の肺内菌数減少が速やかで、完全治癒に要する投与回数は、CEZ 25 以上、CMX 13 以上であった。
- ⑤ CMX 6時間ごと 4回投与後の生存率は 90%で、2時間ごとに比べ化学療法の効率が明らかに上昇する。

結論:本実験モデルにおいて, 抗生物質1回投与後の 肺内生菌数変動曲線から 連続投与による 治療効果の 推 測, 至適薬剤投与間隔の推測と薬剤間の治療効果の比較 が可能である。

111. 全身オートバクテリオグラフィによる マウス体内菌消長の観察と in vivo 薬 効比較

> 谷 佳 都・別所いづみ 遠藤 幸夫・山口東太郎 田辺製薬微生物研

> 藤居美智子・高橋 忠男 田辺製薬薬理研

目的:全身オートバクテリオ グラフィ\*により 大腸菌 と緑膿菌感染マウスの体内菌消長ならびに大腸菌感染マウスに対する TA-058 および PIPC の in vivo 殺菌効果を検討した。

方法 接種菌を選択的に検出するためリファンピシン 耐性大腸菌株を用いてリファンピシン 50 µg/ml を含む ハートインフェジョン寒天培地を選択培地とし、緑膿菌には NAC 寒天培地を用いた。 被検菌のムチン懸濁液を ddY 系マウス腹腔内に接種し、一定時間後にドライアイス-アセトン中で凍結し、クリオスタット内で厚さ 40 µm の全身縦切切片とした。マウス切片を 0.01% トリフェールテトラゾリウムクロリドを含む選択培地平板上にのせ培養し、生育した菌集落を写真撮影により記録した。

結果:大腸菌感染マウスは接種後6時間から腹腔内で 菌が検出され、14時間以降には全身に分布した。緑膿菌 感染マウスは 8時間後から腹腔内で菌が増加したが、死亡直前のマウスでも菌は全身へは分布せず、血液中の生菌数は 104 CFU/ml 以下であった。これらの現象は両菌株のマウス致死メカニズムの違いを示唆する知見と思われた。 隣接種 1 時間後の マウスに 薬剤を 静脈内投与し、 20 時間後に作成した オートバクテリオグラムからは投与量に依存した抗菌作用を示す菌分布密度が観察され、その作用はそれぞれの薬剤の EDso 値に対応していた。

考察:本法はマウス体内の菌分布およびその消長を簡便に知るうえで優れており、薬剤の in vivo 効果を体内での役債作用を含めて比較できる特徴がある。

- \* 仏久間真理ら:楽学雑誌 90:1100~1106 (1971)
- 112. 気管支分泌物中局所感染防御因子に与 える去痰剤 NA-872 の作用に関する 検討

吉田俊昭·山本眞志·田中宏史 土橋賢治·松本慶蔵 長崎大学熱帯医学研究所內科

### 今 岡 誠 島根県立中央病院内科

慢性気道感染症の化学療法において、気道を場とする種々の宿主要因特に気管支分泌物中の免疫グロブリンや抗菌活性物質の意義は少なくない。そこで私どもは去痰剤 Bromhexine の誘導体である NA-872 の優れた略痰増加作用に注目し、本創の略痰中免疫グロブリンと抗菌活性物質に対する作用を IgG, S-IgA, Lysozyme および Altumin を用いて検討し若干の知見を得たので報告する。

対象および方法:1日喀痰量 10 ml 以上の陳旧性肺結核患者3名に NA-872 15 mg を経口投与し、投与前および投与日の1日喀痰を喀出喀痰ごとに採取して検体とした。 喀痰は Nアセチルシスティンで 溶解後 高速遠心し、その上澄中の IgG、S-IgA、Albumin は LIA 法、Lysozyme は萬懸濁法を用いて測定した。

成績: NA-872 投与により 1日 喀痰量および IgG, S-IgA, Lysozyme 量の増加がみられた。喀痰量の増加と IgG, S-IgA, Lysozyme の増加との関係では、投与前後における S-IgA, Lysozyme 量の増加は喀痰量の増加率とほぼ一致し、IgG 量は 喀痰量の増加率を上回って増加していた。本剤投与による 濃度推移 については IgG 濃度の有意な増加がみられたが、S-IgA, Lysozyme 濃度には変化は認められなかった。さらに IgG 濃度増加の 機序について 血中からの 漏出の 指標として Albu-

min を用いて IgG との関係を検討した。本剤投与前後 における IgG 量の増加は Albumin 量の増加率を上回 っており、IgG・Albumin 比も投与後増加がみられた。

考察: 去痰剤 NA-872 には喀痰量および喀痰中 IgG, S-IgA, Lysozyme 量の増加作用特に IgG の有意な増加作用のあることが示唆された。また本剤による IgG 増加機序は血中からの漏出以外の因子の関与が考えられ、S-IgA, Lysozyme 増加機序は気管支腺の分泌能亢進によることが示唆された。さらに本剤による IgG 増加は IgG のオプソニン 効果および 好中球遊走能 に対する作用などの局所感染防御能を高める意味で重要と考えられる。

# 113. 去痰剤 NA-872 の喀痰中 Rifampicin 濃度増加作用機序の検討

山本眞志・吉田俊昭・田中宏史 土橋賢治・松本**慶蔵** 長崎大学熱帯医学研究所内科

### 今 岡 誠 島根県立中央病院内科

去痰剤 Bromhexine の誘導体である NA-872 併用によって Rifampicin の血中および喀痰中濃度が増加する事実について第 29 回西日本化学療法学会で報告した。今回、われわれは NA-872 による喀痰中 Rifampicin 濃度増加機序を解明する目的で、Rifampicin 単独および NA-872 併用時の喀痰中アルブミン、S-IgA、IgG、リゾチームを測定すると共に Rifampicin 濃度と比較を行ない、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法:対象患者として1日に10 ml 以上喀 出喀痰のある陳旧性肺結核患者3名を選び、薬剤投与前 1 週間 wash out した後に Rifampicin 450 mg 単独お よび NA-872 15 mg 併用後24 時間に喀出されたすべて の喀痰を採取した。喀痰はNアセチルシスティン処理後 高速遠心し、その上澄を検体とした。喀痰中 Rifampicin 濃度は B. Subtilis ATCC-6633 を検定菌とし、薄層 カップ法を用いて測定した。また、上澄中のアルブミ ン、IgG、S-IgAはLIA法で、リゾチームは菌懸濁法を 用いて測定した。

成績: NA-872 投与により略痰中 Rifampicin 濃度は 著明な増加,アルブミン濃度・IgG は増加を示したが,S-IgA・リゾチームは不変および軽度減少を示した。 さらに,略痰中 Rifampicin 濃度と略痰中アルブミン濃度 の増加において関連性が示唆された。

考察:以上の結果から NA-872 の喀痰中 Rifampicin 濃度増加機序 として,血中からの 単純な 拡散だけでな く、能動的移行促進機序が示唆された。

114. 末梢気道内における各種セフェム系薬剤の抗菌力を推測比較する試み

大沼 菊夫·青沼 清一·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

方法:抗生物質を投与した際の無菌炎症 pouch 内の 浸出液中薬物濃度 x は

$$\frac{dx}{dt} = k(C(t) - x)$$

と表わすことができることが知られている (C(t)) は血中濃度、k は拡散の速度に比例する定数)。この炎症巣に速度一定の drainage があり、かつ炎症巣の液量が一定の場合の式は

$$\frac{dx}{dt} = K(aC(t) - x) - bx$$

となると考えられる(K は拡散の速度に、b は drainage の速度にそれぞれ比例する定数、a は浸出液の flow の 効果)。 末梢気道内の 抗生物質濃度変化に関しては充分な実測値は得られていないが、K が b に比べ充分小さい条件では、 上記の ような 式で接近できる 可能性がある。この際 b は、末梢から中枢側気道への液の流出速度に対応すると考える。

各種薬剤においてほぼ 最頻の MIC を有する株 K. pneumoniae THK 8009 を希釈率 b の連続流動培養で定常状態(約  $10^9$ /ml)にしておき、その培養槽に断続的に抗生物質を加えることにより上記の薬物濃度変化を作成して、各種セフェム系薬剤のこの株に対する抗菌力を、生菌数変化を求めることにより比較した。b は核医学的研究を参考にして 0.144/hr. に固定した。K は CEZ の末梢気道内移行率(ピーク比)2% という条件から求めたが、この際このような低移行率では a の値のかなりの変動にかかわらずほぼ等しい濃度曲線が得られるので仮に a=1 とし、これより K=0.0125/hr. を求め、これを各薬剤共通と仮定した。C(t) については CEZ の 2g の他は 1g-1 hr. 点流時の実測値による 1-compartment model に従った。この結果、各薬剤の濃度曲線は移行率で  $1.5\sim2.4\%$ 、ピーク達成で  $3\sim5$  hr. 後に分布した。

結果:薬剤間の生菌数の差は  $24\,\mathrm{hr}$ . 後に 顕著に 現われ, CZX ではじめの 0.033% に, CTX, LMOX, CPZ で  $0.41{\sim}0.95\%$  に, CMZ, CTM で  $14{\sim}29\%$  に, CEZ で (-時は減少して) 100% になったがこの順序は MIC のそれとは異なっており, この方法は  $in\ vitro\$ で MIC の補足の役割を果たしている。

# 115. ラットにおける抗生剤の気管支肺胞腔 内移行に関する研究

古友和夫·加藤政仁·淹沢正子 山本素子·鈴木幹三·加藤錠一 南条邦夫·武内俊彦 名古屋市立大学第一内科

> 山 本 俊 幸 名古屋市厚生院

気管支炎および肺炎の治療には、適切な抗生剤が気管 支肺胞腔に存在する原因菌に直接作用することが重要で ある。従来、抗生剤の肺内移行は摘出した肺のホモジネ ート液を測定していたので、抗生剤の気管支肺胞腔内移 行は明らかにされていない。今回、私どもはラットに抗 生剤を筋注後に気管支肺胞洗浄を行ない、抗生剤の気管 支肺胞腔内移行を検討した。また実験的肺炎ラットを作 製し、肺炎時と非肺炎時の移行の程度を検討した。

方法:実験動物は SPF, SD ラットで 1群 5 匹とした。抗生剤は ABPC, GM, LCM, TA-058 を用い、100 mg/kg または 20 mg/kg を筋注し、30 分、60 分、120 分経過後に脱血屠殺した。洗浄は気管を切開し挿管して行なった。洗浄回数は 10 回とした。洗浄液および血清の抗生剤濃度は生物学的な方法を用いた。肺炎ラットの作製には、松本らの 考案した 噴霧感染装置を 用いた。供試 菌に は K. pneumoniae NK 31 を用い 1010 cells/ml に調製した菌液 10 ml を噴霧した。この後 48時間後に洗浄実験を行なった。

結果: 気管支肺胞腔内移行量は回収した洗浄液量に洗 浄液濃度を剰じて計算した。

移行量を薬剤により比較すると、ABPC、GM、LCMを 100 mg/kg 筋注した群では GM の移行量が一番高く、次に ABPC で LCM の移行量が最も少なかった。 ABPC、GM、TA-058 を 20 mg/kg 投与群では GM の移行量が高く、ABPC と TA-058 は同程度であった。筋注後の時間による変化は ABPC、GM 投与群においては 30 分時の値が最高で以後 60 分、120 分時には速やかに減少した。この変化は同時の血中濃度とよく相関していた。 LCM、TA-058 投与群では時間による変化が少なかった。

ABPC, GM, LCM, TA-058 において肺炎群と正常 群の移行量の比較を行なったが、いずれも有意な差は認 めなかった。

#### 

野口行雄・隆杉正和・田口幹雄 坂本 翊・松本慶蔵 長崎大学熱帯医学研究所内科

目的:私どもの これまでの 研究で β-ラクタム剤とアミノ配糖体剤の肺における吸収部位が明確となった。エロゾル吸入療法で肺炎を治療する場合、肺胞吸収型のアミノ配糖体剤は 気管支吸収型の β-ラクタム剤 よりも有効と考えられる。この点を明確にすべく、私どもの確立したマウス肺炎桿菌性肺炎を用いてエロゾル吸入治療実験を行なった。

方法: 12g の錐 ddY マウスに肺炎桿菌 B-54 株の  $10^{\circ}/ml$  の菌液  $10 \, ml$  をジェットネブライザーで噴霧感染装置を用い吸入せしめ, $12 \, pl$  時間または  $24 \, pl$  間後に同装置で GM, CEZ のジェットネブライザーまたは超音波ネブライザーによる吸入治療を行なった。また,抗生物質吸入後のマウス血清中濃度と肺内濃度の測定も行なった。

成績: ジェットネブライザーを用い GM 400 mg, CEZ 1,600 mg で治療を行なった場合には 12 時間後治療および 24 時間後治療で治療率は GM でそれぞれ 100%, 85%, CEZ でそれぞれ 27%, 0% であった。12 時間後の超音波ネプライザー治療でも GM 100 mg の治療効果は CEZ 1,000 mg の治療効果より明確に優れていた。

GM, CEZのジェットネプライザーと超音波ネプライザーでの吸入後の血清中濃度および肺内濃度ではジェットネプライザーを用いた場合の方が高かった。

考案:マウス実験肺炎に対するエロゾル吸入療法の治療効果は、肺胞吸収型の GM の方が 気管支吸収型の CEZ より優れていた。CEZ の効果が低いことの一因として、エロゾル粒子が肺胞領域まで到達していないことが推察される。CEZ の肺内濃度は GM の3~4倍の投与量で GM の肺内濃度の約10倍高いところから、CEZ のエロゾル粒子は気管支にくっつきやすく肺胞まで届かないことが考慮される。

### 117. 抗生物質エロゾルの吸収に関する臨床 的研究

田口幹雄・野口行雄・隆杉正和 坂本 翊・松本慶蔵 長崎大学熱帯医学研究所内科

目的:私どもはこれまでの研究によりサルブタモールおよびハイドロコーチゾンの併用で GM と CEZ の肺からの吸収が促進されることを明確にし、 GM と CEZ にbronchospasms 惹起作用があると推築した。今回は患者に抗生物質をエロゾル投与し、血清中濃度と尿中濃度を測定し、また動物実験も施行し、吸収を促進する factorについての検討を行なった。

方法: 呼吸器症状のない平均年齢 75 歳の患者と平均年齢 30 歳の成人男子に TOB 60 mg, CEZ 500 mg, ABPC 500 mg の 3 剤について超音波ネブライザーで各々3名に抗生物質単独,サルブタモール 1 mg,ブロムヘキシン 2 mg および両剤の併用の計 4 回について吸入後経時的に血清中濃度,4時間までの尿中排泄量を測定した。また成人男子3名に3剤吸入前後の呼吸機能を測定した。家兎気管支に生理食塩水,ブロムヘキシン,アレベール,20% N-アセチルシスティンをそれぞれ2 ml 注入,5分後 GM 40 mg 2 ml を注入し経時的採血を行なった。

結果: 平均年齢 75 歳の患者では TOB, ABPC, CEZ 3 剤とも血清中濃度. 尿中排泄率には一定の傾向がなかった。成人男子では尿中排泄率がブロムへキシン併用にて ABPC, TOB で高い傾向が認められた。呼吸機能.スパイロメーター. フローボリュームカーブでは有意な変化は 認められ なかった。 動物実験では ブロムヘキシン, アレベールの併用で 30 分までは生食群と比較して有意に高く, 3時間値は生食群より低値を示した。

考察:閉塞性疾患患者ではエロゾル吸入にて気管支攣縮作用が認められるといわれているが健康成人では認められなかった。ブロムヘキシンによる尿中排泄率の上昇は、ブロムヘキシンの気道粘液分泌低下作用によるものであろう。ABPC は消化管吸収による増加を考慮しなければならない。いずれにしても今後の研究課題と思われる。

118. 緑膿菌呼吸器感染症における CFS の 体内動態と臨床効果

> 立花昭生・蝶名林直彦・中森祥隆 中谷龍王・中田紘一郎・谷本普一 虎の門病院呼吸器科

> > 野 沢 京 子 虎の門病院細菌検査室

緑膿南気道感染症は、その難治性という点で呼吸器感染症の傾域でも最も問題の多い感染症である。今回私どもは、緑膿菌に対して特異な抗菌力をもつ CFS の体内動態と臨床効果を検討した。

- 1. 抗菌力: P. aeruginosa に対する CFS の MIC は、接種菌量 10°/ml で 1.56 μg/ml にピークを有し、GM と同等、PIPC より1~3 管上の抗菌力を示した。
- 2. 体内動態: 4 例の びまん性 汎細気管支炎に CFS 1g 1時間点滴静注実施。血中濃度は点滴終了時 (1時間後) にピークを示し、77 μg/ml で 4 時間後 でも 平均 22 μg/ml であった。喀痰中への移行濃度は、1.2~2 μg/ml と高い移行を認めた。

#### 3. CFS の臨床効果:

単独使用:初回治療のびまん性汎細気管支炎5例に使用し、5例中4例で P. aeruginosa は消失ないし減少した。

併用療法:アミノグリコシド系薬剤併用 GM, TOB, DKB 各2例と併用した。1例は判定除外, 5例中著効1例, 有効2例, やや有効2例で60% の有効率であった。P. aeruginosa の消失したものは2例であった。

ペニシリン系薬剤 SBPC 4例、PIPC 5例と併用、9例中署効1例、有効4例、無効4例で有効率は 56% であった。P. aeruginosa の陰性化は、3例に認めた。症例数が少なく、アミノグリコンド系とペニシリン系の優劣については検討できなかった。

以上より、初回治療例では、CFS 単独、既治療例では、CFS とアミノグリコンド系 または ペニシリン系薬 剤と併用することがよいことが示唆された。

119. 呼吸器感染症に対する Cefotiam (CTM) の有用性に関する検討

立花昭生・蝶名林直彦・中森祥隆 中谷龍王・中田紘一郎・谷本普一 虎の門病院呼吸器科

> 野 沢 京 子 虎の門病院細菌検査室

目的:肺炎, 慢性気道感染症に対するセホチアム (CTM) の有用性を, その体内動態および臨床効果につき検討した。

方法・結果:1) 抗菌力 臨床分離 H.influenzae 15 株の MIC は CZX・CTM・CMZ の順で、CTM は 0.78  $\mu g/ml$  にピークを有し充分な抗菌力を示した。

- 2) 体内動態 10 例に CTM 1 g 1 時間点滴静注を実施し,血中・喀痰中濃度測定を行なった。 1 時間後にピークがあり,平均 57.6  $\mu$ g/ml, 2 時間後 11.3  $\mu$ g/ml,4 時間後 2.8  $\mu$ g/ml で,喀痰中濃度は,0.2 $\sim$ 0.4  $\mu$ g/ml に各時間とも分布していた。
- 3) 臨床効果 びまん性汎細気管支炎・肺炎を中心に 12 例に使用, 男 8 例・女 4 例, 平均年齢 68 歳, 投与方法は, 全例点滴静注で, 1 日 2 回, 1~2 g 使用, 平均 11 日間投与した。臨床成績は, 有効 7 例, やや有効 3 例, 無効 2 例で, 有効率は, 58.3% であった。

細菌学的 効果 では、 H. influenzae 2 例, S. pneumoniae 2 例, S. aureus 1 例は除菌されたが、 ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 2 例は不変であった。

びまん性汎細気管支炎の1例に CTM 50 mg 1日2回のネブライザー吸入を行ない外来にて容易にコントロールできた。

考案・結語:呼吸器 感染症の主要 起炎菌 は S. pneumoniae, H. influenzae, P. aeruginosa であり, CTM は, P. aeruginosa を除き主要呼吸器感染症をカバーできる抗生物質である。今回の成績でも, S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus に優れた抗菌力を示した。

グラム陽性球菌にも抗菌力をもち、呼吸器感染症の第 一選択薬としての価値をもつものと考えられる。 **120.** *Mycoplasma pneumoniae* に対する アミノ配糖体抗生剤の効果について

小森宗敬・蔡 正夫・富田弘志 鈴山洋司・岩崎博圓・斎藤 厚 原 耕平

長崎大学第二内科

アミノ配糖体抗生剤の Mycoplasma pneumoniae に対する抗 Mycoplasma 作用,動物実験系における治療効果, 臨床効果,治療手技について検討したので報告する。

臨床分離株 50 株に対する各種アミノ配糖体の MIC を測定した。 $0.5\,\mu\mathrm{g/ml}$  から  $25\,\mu\mathrm{g/ml}$  までの MIC を示 しこれらのうち KW-1070 が最も高感受性であった。次 にアミノ配糖体で治療された 13 症例について、マクロ ライド系 218 例, テトラサイクリン系 52 例との治療効 果を比較したが、解熱効果、鎮咳効果、胸部レ線陰影改 善度のいずれも、 大差なく臨床的にも 充分の抗 Mycoplasma 作用を有すと思われた。in vivo による効果を みるために、Mycoplasma pneumoniae 感染ハムスター を用い, エリスロマイシン, テトラサイクリン, KW-1070 の筋注および吸入による除菌効果を検討した。各 薬剤ともに吸入群の効果が優れており、また、KW-1070 の効果が最も優れていた。両群の治療効果をみるために 病理変化を経時的に観察したが、両群ともに治療による 改善傾向は認めず、各薬剤間にも差は認めなかった。こ れは病変が菌の増殖によるのではなく、菌体の産生する 毒素によるためなのか、何らかの免疫反応によって生じ た結果なのか検討を要すると思われた。 次に KW-1070 を用い吸入による血中濃度, 喀痰内濃度について検討し たが, 喀痰内濃度は 800 μg/ml に達したのに, 血中濃度 は 1 µg/ml 以下に止まった。

以上の結果よりアミノ配糖体は充分な抗 Mycoplasma 作用を有し、しかも吸入という手技を用いることによ り、局所に高濃度の薬剤を作用させることができ、従来 より優れた除菌効果、治療効果が得られる可能性が示唆 された。 121. マイコプラズマ肺炎に対する9,3″-di-o-acetylmidecamycin の投与成績

本 廣 孝·田中耕一·古賀達彦 島 田 康·冨田尚文。阪田保隆 市川光太郎・藤本 保·西山 亨 中島 哲也·石本耕治·富永 黛 山下 文雄

久留米大学小児科学教室

原 田 豊・中村 昌弘 久留米大学徴生物学教室細菌学講座

新しく開発された macrolide 系の Midecamycin の誘導体である 9,3"-di-o-acetylmidecamycin(MOM) のドライシロップを 1980 年6月から 1981 年 10 月の1年7か月間に受診した 10 生月から 16 歳7か月のマイコプラズマ肺炎と思われる 162 例,同年動内の 54 例にErythromycin(EM) ドライシロップを投与,MOM で臨床効果の判定できた症例は 100 例, EM は 36 例で,前者の1日平均投与量は 21.8 mg/kg,後者は平均 46.4 mg/kg で,MOM は分3,食後,EM は分4投与例が多く,臨床効果とともに細菌学的効果,分離株の薬剤感受性,有用性および副作用を両剤で比較検討したところ,次のような成績が得られた。

主治医および小委員会判定による MOM の1日投与量 20 mg/kg 以下群, 21~30 mg/kg 群と EM 1日投与量 41~50 mg/kg 群の投与開始 3, 7, 10 日後における同じ判定日の有効率には有意差はなく、3 判定日を総合的にみた場合,小委員会判定による MOM の有効率は20 mg/kg 以下群, 21~30 mg/kg 群各々73.5,89.5%,EM の41~50 mg/kg 群は90.5%で3 群間に有意差はなく、マイコブラズマ肺炎に対する MOM の1日投与量は20 mg/kg で、分3、食後に投与すればよいと思われた。しかし本症は自然治癒傾向があることから投与開始病日に2 剤間の臨床効果比較を行なったが両群間に主治医、小委員会判定ともに有意差はなかった。

MOM の細菌学的効果は 20 mg/kg 以下群, 21~30 mg/kg 群の各消失率は 61.1, 76.9%, 全体では 65.6%. EM では陽性例が少なく, 両剤を比較できなかった。

Mycoplasma pneumoniae 49 株の  $10^6$  個/ml 接種時の MIC では MOM は  $0.0156~\mu g/ml$  を呈した株が最も多く 50.1%, EM は  $0.0039~\mu g/ml$  が 59% を占め、MOM は EM に比較し約 4 倍劣った。

主治医判定による有用性を投与量別,投与開始病日別

に両剤で比較したが、 有意差は なく、 全体では MOM 78.0%, EM は 72.2% で有意差はなかった。

副作用では MOM で下痢 1.2%, 軟便 0.6% が出現したが, EM ではなく, 臨床検査値異常としては両剤に好酸球増多, GOT, GPT, LDH の異常上昇が 1.9~12.7% みられたが, いずれも原疾患によると考えられ, MOM で BUN の異常値例が 99 例中1 例 1.0% に出現したが, 本剤との関連は不明であった。

以上から小児のマイコノラズマ肺炎に対し、MOM は 1日投与量 20 mg/kg、分 3、食後の投与で、EM 1日投 与職 41~50 mg/kg、分 4、 経口投与に類似の臨床放績 が得られると考えた。

122. 百日咳菌の薬剤感受性,保存法,および輸送法

宍戸 春美・髙橋 淳・渡辺貴和雄中島ひとみ・松本慶蔵長崎大学熱帯医学研究所内科

田 崎 啓 介 田崎小児科医院

目的:私どもは、百日咳菌の新たな MIC 測定法を確立すると共に、インフルエンザ菌に高い抗菌力を有する $\beta$ -lactam 剤は百日咳菌にも 抗菌力が優れているとの仮説のもとに、 新合成  $\beta$  lactam 剤を中心に 百日咳菌の MIC を測定し PIPC、CPZ の Piperazine  $\beta$ -lactam 剤に対する高感受性を初めて明らかにした(Chemotherapy 28:73~79、1980)。その後、本質による臨床的効果の検討でも、これと一致する成績が得られている。

今回,最近開発された  $\beta$  lactam 剤, 合成抗菌剤について,本菌の MIC を測定すると共に役菌カーブを検討し、本菌の輸送法、保存法についても検討した。

方法:"Bordet-Gengou broth"(自家製)で接種菌液を調製し、Bordet-Gengou agar を用いて MIC を測定した。Bordet-Gengou broth を用いて、各薬剤添加後の生菌数を測定し、殺菌力を検討した。Bordet-Gengou broth に濃厚菌液を懸濁し、一70℃にて保存した。保存菌株は、37℃、1 夜培養後、Bordet-Gengou agar に継代した。輸送培地の検討のために、半高層培地を用いて、教室保存株を斜面部に接種後、高層部に穿刺し、室温下で放置し、経時的に継代を試みた。

成績:10<sup>8</sup> cfu/ml 接種時,本菌 24 株に対する MICからみた抗菌力は PCs:PIPC>TA 058⇒ ABPC≒ AMPC, cephems:CPZ≧SM 1652⇒ Ro 139904>MT 141>T 1932≧SN 401>CFX>CEZ, MLs:LM>EM≥

TMS 19 Q, NA analogs: DL 8280 > NFLX > PA > NA > PPA の順であった。生歯数測定による殺菌カーブからみた殺菌力は PCs: ABPC>> PIPC > TA 058, cephems: (ABPC>>) LMOX>> CPZ, EM > GM>> NFLX > CP > MINO>> Beta-lactams の順であった。輸送培地としては Bordet-Gengou agar 半高層培地が適当と考えられた。保存法としては Bordet-Gengou broth を用いた前記の方法にて 24 株中全株が継代可能であった。

考案:今回の殺菌力に関する成績が今後臨床効果にど のように反映されるか検討が必要である。

122. 追加(千葉大学小児科 上原すマ子)

百日咳菌の MIC に関する研究は海外でも極めて少ない。演者が多種の抗菌剤について MIC のみならず、殺菌力をも検討され、保存、輸送にまで言及されたことは貴重なことと考えます。

# 123. 百日咳に対する Latamoxef (LMOX) の治療成績

南谷幹夫・八森 啓・南川逸雄 都立駒込病院感染症科

中沢 進・佐藤 **肇・近岡秀次郎** 成田 章・平間裕一・中沢 進一 昭和大学小児科

本廣 孝·西山 亨·藤本 保 石本耕治·富永 薫·山下文雄 久留米大学小児科

目的:新しい oxacephem 系 抗生物質 Latamoxef (LMOX) は百日咳菌に対して強い抗菌力を有し、また one shot 静注,点滴静注により高い血中濃度が得られることから、百日咳症例に投与し臨床効果を検討した。

方法:対象は生後 26 日から 7 歳9か月の百日咳 60 例(他に除外例 6 例)で、1日投与量 <40 mg/kg 1 例、40~80 mg/kg 45 例、80~120 mg/kg 14 例、分1~4回 one shot 静注または点滴静注で平均 8 日間投与した。臨床効果判定は主治医による判定のほかに効果判定小委員会を設け、連続性咳嗽、吸気笛声、呼吸困難、無呼吸発作、チアノーゼおよび嘔吐を考慮し、投与開始 7 日、14 日後に統一効果判定した。

なお百日咳菌の検出、消長は全例実施し、対象例の分離株ならびに保存株について MIC を測定し臨床効果の 参考にした。

成績:評価可能例 66 例の統一効果判定基準による臨床効果は,LMOX 単独投与 49 例では,7日判定有効23 例,14 日判定有効17 例,計40 例 有効,無効7

例,不明2例で,有効率 85.1% であった。7-グロブリン併用は 11 例であったが全例有効であった。百日咳菌の検出は9例あり,その細菌学的効果は消失7例(87.5%),減少1例,追跡不能1例であった。

治療開始病日からみた 有効率は、 第1病週 90.0%, 第2病週 88.2%, 第3病週 76.9%, 第4病週 85.7% であった。

副作用は1例に GOT 値の軽度上昇 (58 mg/dl) をみたが、後に回復した。

考案:従来、百日咳に対する抗生物質療法は CP, EM, TM, ABPC などが有効とされたが, CP は近年使用されず、後三者が用いられ、ことに乳幼児に対しては主として EM が用いられてきた。しかし定型症状発現後は他疾患に対する抗生物質ほどの 効果を示していない。

われわれは LMOX を百日咳に使用し有効性を認めたが、本剤が静注投与であることから、患児の嘔吐、投薬 困難に対しても治療投与が可能であることに意義を求め たい。

123. 座長のまとめ(千葉大学小児科 上原すゞ子) 帝京大学藤井教授から standard をとって検討したこ とには敬意を表するが、LMOX は化学療法剤であるから、菌の消失の確証が不可欠である。LMOX の小児感 染症に対する総括を Am. J. Inf. Dis. に投稿したところ、編集長から百日咳に対しては菌の消失が証明されなければ抗生物質として意味がないと反論されたことをあげて、well-controlled study の必要性を指摘された。これに対して南谷先生より、除菌効果の確認は当然と考えるが、百日咳菌は分離が容易でないので、臨床判定によらざるを得ない例があった、と述べられた。

現在,百日咳菌が分離できる施設が少ないことを考えると,分離技術の向上が急務であろう。

124. 百日咳に対する 9,3"-di-o-acetyl-midecamycin の臨床的検討

富 永 薫・田中耕一・古賀達彦 島 田 康・冨田尚文・阪田保隆 市川光太郎・藤本 保・西山 亨 中島 哲也・石本耕治・本廣 孝 山下 文雄

#### 久留米大学小児科

目的:百日咳の化学療法としては Erythromycin が第 一選択剤とされているが, macrolide 系薬剤の Midecamycin の誘導体である 9,3"-di-o-acetylmidecamycin (MOM) も抗菌力を有することから, 本剤を百日咳に投 与し、その臨床効果、細菌学的効果、副作用を検討した ので、その成績を報告する。

方法:1981 年4月より 当科および関連病院を 受診している百日咳に本剤のドライシロップを1日量を原則として20 mg/kg,分3,4~24 日間経口投与している。

成績: 6生月から 10 歳 11 か月の百日咳 40 例に 1 日量平均 25.6 mg/kg, 分 3, 食後に平均 14 日間投与した。

主治医判定による臨床効果は1例を除き、いずれも痙 咳期のため有効率 57.9% と低く、1日量 20 mg/kg 以 下と 21 mg/kg 以上での差はなかった。小委員会判定の 臨床効果は投与開始 3, 7, 10 日および最終投与日に判定し, 20 mg/kg 以下群は各々 0, 46.7, 60.0, 68.8%, 21 mg/kg 以上群は各々 8.3, 34.8, 52.4, 66.7% で両群間に苦しい差はなく,投与開始病日別にみると投与病日および判定日が遅れるに従って有効率は上昇したが,投与開始 3 日目の低い有効率を除けば他の判定日間に有効率の有意差はなかった。

細菌学的効果は3例に判定でき2例は陰性化,1例は 消失しなかった。

副作用出現例はなく、検査値異常は GOT の上昇が 1 例みられたが、その他にはなかった。