第 29 回日本化学療法学会総会 一般演題 I

加日: 昭和 56 年 6 月 11~13 日

会場:長崎市公会堂,長崎市民会館,NBCホール

会長:原 耕 平(長崎大学医学部教授)

1. 緑膿菌の産生する抗菌性物質(続報)

名出 頓男· 置塩則彦· 藤田民夫 森口隆一郎・浅野晴好・玉片秀亀 柳岡 正範・松井基治・長瀬信良 名古屋保健衛生大泌尿器科 臨床細菌

鈴 木 恵 三 平塚市民病院泌尿器科

われわれは先に、緑膿菌が慢性尿路感染症患者の尿中に、長期培養培地中に蓄積されるものと類似の抗菌性物質が産生されていること、またその緑膿菌の抗菌性物質産生能と、尿中より他の腸内細菌群自然消失との間に関連のみられることを報告してきた。

今回は、まず培地中に産生された物質の性質を調べ、 先に報告した熱安定性、小分子物質であることに加え、 有機溶媒に可溶な色素で、ピオシアニンとは異なる態度 を示すことと、尿中に産生される物質も同様な性質を有 することを報告した。

この色素は、クロロフォルム、エーテル、プタノールなどに易溶で、繰返し溶解、乾固を繰返した後、水・エクノールに溶解し、セファデックス G-10 のカラム・クロマトグラフィーにかけたところ、310 nm で3つの、680 nm で2つの吸収ピークを認めた。この中で、抗菌性を示したのは、最後に溶出される最大のピークで、肉眼的に青色を呈するフラクションであった。

次に、薄層クロマトグラフィーを行なったが、その前に、共存する可能性のあるピオシアニンを除くため、酸性にしたエーテルで一旦抽出、さらにアルカリに戻すという過程を繰返した後エーテルに溶解したものを蒸発乾固後エタノールに溶解し、薄層シリカゲルにて、クロマトグラフィーを行なった。この色素は、そのクロマトブレート上で単一の紫色吸収バンドを示し、溶出後の吸収帯は 310 nm にあった。また 50% 近いロスはあったものの抗菌力を示した。

尿中より同様に、クロロフォルム抽出と酸性エタノール-アルカリによる分別抽出を行なって回収した物質も、同様抗菌力を示す色素であった。

なおこの物質は各種の性質から、かって武田の報告し たビナルテナリンと思われる。

2. 尿路感染分離菌の年次的変遷

石戸則孝・沖宗 正明・宮田和豊 赤沢信幸・鎌田日出男・高木 均 平野 学・大葆 弘之 岡山大学仏保器科

目的: 当科入院および外来患者のうち, 尿路感染症を 有するものからの分離菌について, その検出頻度ならび に薬剤感受性を検討した。

方法: 1979 年1月から 1980 年 12月までの当科入院、外来患者の尿培養で菌数 10³/ml 以上のもの、ならびに菌数 10³/ml 未満で 10³/ml 以上でも尿中白血球数 10/HPF 以上を認め、尿路感染症が疑われるものについて集計した。さらに、分離菌株について、昭和1濃度ディスク法による薬剤感受性検査を施行し、その成績を菌種別、年次別に集計した。真菌は対象から除外した。

成績:① 尿路感染分離株は 1979 年 627 株 (入院 341 株, 外来 286 株)、1980 年 602 株 (入院 360 株, 外来 242 株) であり、そのうち単純性尿路感染症(1979 年 60 株, 1980 年 41 株) はすべて外来患者由来であった。また、GNB は 1979 年 87.5%、1980 年 85.7% を各々占めていた。

- ③ 外来および単純性尿路感染症患者からは E. coli, 入院および複雑性尿路感染症患者からは Pseudomonas が多く分離された。
- ③ 過去2年間 Serratia は入院、外来とも減少し、 逆に Streptococcus faecalis は入院で増加する傾向に あり、これは第3世代 CEP 系抗生剤の使用によるもの と考えられる。
- ④ GM は依然として GNB 全般に対して強い抗菌力を保持しているとはいえ、GM 耐性株の増加は今後の大きな臨床的課題と考えられる。

3. 金沢大学巡尿器科における尿路感染症 患者尿中分離菌の検討(1976~79年)

中嶋孝夫·元 井 勇·庄田良中 池田彰良·中下英之助·大川光央 黒田恭一

金沢大学医学部泌尿器科

目的:最近の当科における尿路感染症患者尿中分離菌の分離頻度および薬剤感受性を中心に検討したので報告する。

方法:1976 年1月から 1979 年 12 月までの金沢大学 泌尿器科における, 1) 尿中白血球数 5/hpf 以上, 2) 尿中細菌数 10⁴/ml 以上を有する尿路感染症患者および尿中分離菌について臨床的および細菌学的集計を行ない, 前後半2年間の推移を中心として検討した。なお薬剤感受性試験は、栄研ディスクを用いた3濃度法にて行なった。

成績および考按:対象患者は、外来 847 例、入院 338 例の計1,185 例で、また単純性尿路感染症は264 例、複 雑性尿路感染症は 921 例であった。単純性尿路感染症で は、急性症、ことに女子の急性膀胱炎が、77.1% と最も 多く、複雑性尿路感染症では慢性症、ことに男子の慢性 膀胱炎が最も多かった。年令別、性別分布をみると、単 純性尿路感染症は青壮年に多く、女子が約94%を占め、 複雑性尿路感染症は高令者に多く, 男子が約 63% を占 めた。複雑性尿路感染症の基礎疾患についてみると、外 来では神経性膀胱が 31.0% と最も多く, 次いで前立腺 肥大症、尿路結石が多く、一方入院では前立腺肥大症が 21.0%と最も多く、次いで膀胱腫瘍、尿路結石の順であ った。1,185 例の尿路感染症患者から 3,185 株の細菌が 分離され、単純性尿路感染症では Escherichia coli が 66.2% と最も多く分離された。複雑性尿路感染症のう ち, 外来では Escherichia coli が 20.1% と最も多く, 次いで Pseudomonas spp., Proteus spp., Klebsiella spp. の順に, 入院では Pseudomonas spp. が 19.3% と最も多く, 次いで Serratia spp., Proteus spp., Escherichia coli, Klebsiella spp. の順に多く分離さ れた。すなわちグラム陰性桿菌が、単純性尿路感染症の 約80%, 複雑性尿路感染症の約70% を占め, 尿路感染 症の中心をなしているが、グラム陽性球菌、ことに Streptococcus faecalis が複雑性尿路感染症の 16.9% を占 め、無視できない存在と考えられた。なお Serratia 分 離率の増加傾向が認められた。

薬剤感受性試験は分離頻度の高かった Escherichia coli など7菌種について検討した。一般に単純性尿路

感染症より複雑性尿路感染症で、また外来より入院で耐性化傾向が強くなる傾向がみられた。またPseudomonas spp., Indol (一) Proteus, Serratia spp. の薬剤感受性が全般に低く、特に Pseudomonas spp. で約 20%, Serratia spp. で約 45%の GM 耐性株が立られ、また年次的にみると Serratia spp.の GM 耐性株の何意の増加が認められた。その他 Escherichia coli, Klebsiella spp., Indol (+) Proteus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus faecalis は比較的薬剤感受性が良好であった。

4. 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第10報)

---ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌と セラチア感染症について---

> 中牟田誠一・百瀬 俊郎 九州大学医学部泌尿器科

熊 沢 浄 一 佐賀医科大学外科(泌尿器科)

尿路感染症の治療に当たって起炎菌の年次的変遷と現況を検討することは、抗菌剤の投与に際して極めて有用である。われわれは 1959 年より9回にわたり報告してきたが、今回は 1979 年、1980 年の成績と、近年増加しているセラチアと非発酵菌の臨床的背景を検討した。

1979~80年の外来由来株は335株で球菌系14%. 桿 菌系 86% であり、頻度の高い菌より大腸菌 29%、変形 菌 14%, セラチア 9%, 腸球菌 9% クレブジエラ 7%, シュウドモナス・セパシア7%の順であった。年次的変 遷は、大腸菌は増加し、変形菌、 緑膿菌は 減少した。 1979 年の入院由来株は 301 株で多いものよりセラチア 20%, エンテロバクター 13%, 大腸菌 10%, 腸球菌 9%, 変形菌、緑膿菌、クレプジエラ7%の順であった。1980 年は 283 株中, セラチア 35%, シュウドモナス・セパ シア 12%, 腸球菌 8%, 変形菌 8%, 大腸菌 7% であっ た。年次的変遷は、セラチアとシュウドモナス・セパシ アが著明に増加し、大腸菌、クレブジエラ、変形菌、緑 膿菌は減少した。薬剤感受性率は栄研の三濃度ディスク の(++)と(++)を感受性菌とし計算した。大腸菌では、セ ファロスポリン系,アミノ配糖体系に高度感受性率があ り、CER, CP に感受性の増加, SN と外来の NA に低下 が見られた。変形菌はアミノ配糖体や ST, PPA に高度 感受性率があり、外来の TC, CL を除き感受性の増加が みられた。緑膿菌は CL, GM, CB-PC, DKB, TOB, AMK, SM, PPA に高度感受性であり、CB-PC, SM,

GM, 入院の TC, ST に感受性の増加がみられた。セラチアは ST, AMK, MINO に高度感受性率であり, AB-PC, CB-PC, SM, GM に感受性の増加がみられた。

セラチアと非発酵菌症例の原疾息はいずれも 約70% が慢性膀胱炎で、25% が慢性腎盂腎炎であった。セラチアは 69% が、非発酵菌は 56% が術後に分離され、どちらも 41% にカテーテルを留置していた。分離時使用抗菌剤は、セラチアでは β -ラクタム系 69%、アミノ配糖体系 13% であり、非発酵菌では β -ラクタム系 58%、アミノ配糖作系 18% であった。

最後にシュウドモナス・セパシアの薬剤感受性を詳述 したが、多くが耐性で ST に高度、CMZ に中等度感受 性を示すのみであった。

起炎菌の変遷は原疾患にもよるが、薬剤の使用に大きく関与していると思われた。現在セラチアや非発酵菌などにも有効な抗菌剤が開発中であり、われわれは、臨床使用を期待しているが、その使用法には充分考慮する必要があると考えた。今後とも起炎菌の変遷に注目していく所存である。

5. 尿由来 Serratia marcescens の血清 型別と薬剤感受性について

上 領 頼 啓 山口大学医学部泌尿器科

最近、尿路感染症において Serratia の分離率は極めて高くなってきているが、山口大学泌尿器科においても、過去6年間の尿より分離された菌のうち、Serratia は常に第1位を占めてきており、尿路感染症の主流となっている。1980年の各科別の Serratia の分離頻度は、泌尿器科が全体の 30% を占めており、何らかの基礎的疾患をもった複雑性尿路感染症が多いためと考えられる。1980年の各種臨床材料よりの分離頻度では、Total 149株のうち、尿由来が86株、呼吸器由来44株、膿・分泌物13株であった。149株のうち、色素産生株は40、非産生株は109株で、各臨床材料についても非産生株が優位を占めた。尿由来86株について薬剤感受性と血清型別、および色素産生・非産生株の関係について検討した。

まず薬剤感受性について MIC で検討したところ, GM は $1.56~\mu/\text{ml}$ に peak を示し、 $6.25~\mu/\text{ml}$ で 60% が阻止されたが、 $25~\mu/\text{ml}$ 以上耐性菌も 40% を占めた。 AMK は $6.25~\mu/\text{ml}$ に peak があり、 $12.5~\mu/\text{ml}$ で 80% が阻止され、GM 耐性菌に有効であると考えられた。 DKB は 70% 以上が $25~\mu/\text{ml}$ 以上の耐性菌 であり、 KM よりも感受性が低かった。 CFX、CMZ は $25~\mu/\text{ml}$

以上が85%みられ、CBPC、PIPC も耐性菌がほとんど を占めた。 SCH 1365 は80%阻止が 12.5~6.25 µ/ml の間にあり、極めて高い感受性を示し、 6059s も 25₄/ ml 以上はわずか 10% であった。FK 749, HR 756 も 同様に高い感受性を示し、Serratia 感染症に大いに期 待できるものと思われる。MINO は 12.5 μ/ml で 80% を阻止した。ST は 25 μ/ml 以上は約 50% であったが。 低濃度においても闇の分布がみられた。TC, NAは、 ほとんど感受性を示さなかった。尿由来 Serratia の血 清型別分離頻度では、5型が86株中41株で最も多く。 次いで13,12,6の順であった。薬剤と血清型との関係 を 25 μ/ml 以上の耐性菌についてみると、KM, GM。 DKB, NA では特に特徴的なものはなかったが、AMK については6型に対して感受性がなく、KM, DKB, AMK に耐性を示す多剤耐性菌も6型が多くみられた。MINO には6型はみられなかった。

色素産生株と非産生株との感受性の比較では、KM、GM、DKBでは両者に差がなく、AMKでは非産生株の方が耐性側に多く分布していた。MINO は $25 \mu/\text{ml}$ 以上の耐性菌はすべて色素産生株であった。CBPC、PIPCは産生株の方が若干抵抗を示す傾向がうかがえた。エタノール、クレゾール、フェノール、イソジン、ヒビテンの各消毒剤の殺菌効果について Serratia および E.coliをそれぞれ 10 株用いて検討したところ、ヒビテン以外は両菌とも 30 秒で完全に殺菌効果を認めた。ヒビテンは E.coli に対しては 30 秒で完全殺菌効果を示したが、Serratia では 30 秒で8株、10 分でも 1 株の生存をみた。以上 Serratia は現在使用されている抗生剤、および消毒剤に対して強い抵抗性を示す菌であり、今後さらに疫学的、細菌学的に検討を加えてゆく必要がある。

6. 緑膿菌性尿路感染症の疫学的検討:特 に便緑膿菌との関連性

広瀬崇興·西尾 彰·熊本悦明 札幌医科大学泌尿科科

<目的> 緑膿菌による尿路感染症(以下 UTI)発症の機序として、便中緑膿菌との関連性について検討した。

〈方法〉 昭和51年から56年5月までに UTIより 分離された緑膿菌に対し、発症例の場所的時間的検討お よびその Serotype, PL-B, GM, CBPC の MIC 測定を 行ない、また便中緑膿菌は昭和51年から入院時および 退院時に】NAC 寒天培地にて検出を行ない、Serotype および MIC を測定した。さらに昭和52年からは、入 院時便緑膿菌陽性例に対し、PL-Bを1日150万単位分 3で5日~7日経口投与している。

<成績> 入院患者における UTI 分離菌の年次推移 では、緑膿菌は昭和51年18.8%であり、その後減少 し、ここ2~3年は 10% 前後に落着いている。尿分離 緑膿菌の Serotype 別年次推移では、昭和51年より C. E→C, E. G→A, B, G→M→A. B と Serotype に 集積 傾向がみられた。便分離緑膿菌の Serotype 別年次推移 では、昭和 51 年より C, E, G→B, E, G→B, G→G→A, B, Gと尿分離のものと同様な推移がみられた。入院中の緑 膿菌性 UTI 発症率では、入院時便緑膿菌陰性例で 6.9 %,入院時便禄膿菌陽性例では、無処置のもので15.2 %, ただちに PL-B の経口投与を受けたものでは 1.8% であった。すなわち入院時便中緑膿菌陽性例では、入院 中に緑膿菌性 UTI に罹患する頻度が高く、PL-B 投与 がその発症防止に関与しているものと考えられる。さら に入院時便中緑膿菌陰性例のうち、退院時の便中緑膿菌 陽性率は,入院中に緑膿菌性 UTI を発症した例で 17.9 %, 発症しなかった例で 7.6% であった。 PL-B, GM, および CBPC の MIC 年次推移では、 尿分離株では感 受性の悪化がみられないが、 便分離株では PL-B の感 受性がここ2~3年悪化していた。この現象は、入院時 検出菌にもみられ、原因は不明であった。 さらに Serotype と感受性にも特定な関連は見られなかった。

<考按> 緑膿菌の serotype, 抗生物質感受性などの検討成績を報告した。具体的に個々の症例を検討すると、便と尿分離緑膿菌の Serotype が一致し、endogenous infection によると思われる緑膿菌性 UTI はおよそ30%にみられ、緑膿菌性 UTI の発症において、endogenous infection も決して無視できないが、残りは cross infection が関与しているのではないかと推測された。したがって、入院時便中緑膿菌陽性例に対するPL-B の投与、環境消毒の徹底、カテーテル操作時および回診時の手洗いの励行などにより、院内感染に問題となる緑膿菌性 UTI を減少させることができると考えている。

7. 泌尿器科外来症例における尿中検出非 大腸菌群の薬剤感受性について

三 橋 慎 一 東京厚生年金病院泌尿器科

工 藤 信 子 東京厚生年金病院中央検査室

1970, 72, 74, 75, 77 年の泌尿器科外来例の尿中検出 S. faecalis, S. epiderm., K. pneum., P. aerugin.,

Indole negat. Proteus, Indole posit. Proteus, E. cloac. の菌群の薬剤感受性を3濃度 Disc 法で検討した ((計) 以上を感受性、(+)以下を耐性とする)。 S. faecal., S. epiderm. では CEPs, PCs に対し比較的高い感受性を 示し、年次的変動はあまりみられなかった。 Klebsiella では CEZ が逐年感受性の%は低下し、またP. aerugin. に対してはCBPC感受性は決して高値でなかったものが なお年毎に低下傾向があるが、GM に対しては高い感受 性を維持し続けていた。Indole negat. Proteus にはい わゆる有効薬剤はいずれもかなり高い感受性を示した が、Iudole posit. Proteus に対しては CBPC の感受性 の急落がみられ、ここでも GM の高い感受性%を維持 していた。一方多剤耐性の頻度についてみると、S. epiderm. は例外的であるのに対し、再来例での S. faecalis でははるかに高率にみられた。Klebsiella も再来例で は少なからざる%が多剤耐性であるが、一方 Pseudomonas でも、4剤の Disc 中、耐性が 1剤以下のもの は予想よりは少なくなかった。 P. mirabilis も再来例 では意外に多剤耐性のものが多く, 逆に Indole posit. Proteusでも耐性が0もしくは1剤のものの%は予想よ りは多かった。2剤以上耐性を示すものの組み合わせか らみると、各菌種を通じて GM の関与するものが最も少 なく、グラム陽性球菌ではこれと CER もしくはCBPC, Klebsiella vit GM & KM, Pseudomonas vit GM とCLもしくはCLとCBPC, Indoleposit. Proteus で は GM と CBPC もしくは KM の組み合わせであった。

8. 急性膀胱炎の起炎菌に対する薬剤感受性と反復性因子の検討

仁藤 博・森 忠三 武蔵野赤十字病院泌尿器科

昭和 55 年 6 月と 7 月の 2 か月間に当科外来を受診した女性の急性単純性膀胱炎患者より分離された 72 例 72 株のうち約 7 割の 51 株はグラム陰性桿菌で、このうち 39 株は大腸菌であった。グラム陽性球菌は残りの 21 株を占め、このうち $Staphylococcus\ epidermidis\ が最も 多く、12 株であった。グラム陰性桿菌の各種薬剤に対するディスク感受性をみると、GM、ST、MINO、MPC、CET に感受性が高く(いずれも 90% 以上)、ABPC、CBPC はともに 65%、NA は 19% であった。このうち大腸菌についてのみ調べてもほぼ同様結果であった。$

これらの膀胱炎患者を含めた、この同じ期間に当科外来を受診した女性患者にアンケート調査による膀胱炎罹患時の精神身体状況、導尿を受けた既往、排尿の状態・回数、婦人科疾患・手術の既往などにつき調査した。124

例に回答を得たが、膀胱炎にかかったことのないA群、1回のみかかったB群、2回以上かかったC群に分け検討した。年令別総数よりB,C両群はほぼ均一なグループとみなされた。精神疲労、肉体疲労、風邪にかかっていたなどの数は、C群はB群より多くみられる傾向を示したが、P<0.01の有意差を示したのは肉体疲労で、これはまたB,C両群の約6割にあった。A,B,C3群の比較で、B.C両群間に有意差を示したものは婦人科疾患および手術の既往がC群に多く、このことは婦人の性器と膀胱・尿道の解剖学的関連性が疾病にもつらなるものであることを示し、急性単純性膀胱炎患者の日常診療に際し考慮されるべきものと考えられる。

9. 尿道内カテーテル留置の尿路および前 立腺感染に及ぼす影響に 関する 研究 (第2報)

> 庄田良中・島村正喜・中下英之助 大川光央・黒田恭一 金沢大学医学部泌尿器科

目的:第 30 回泌尿器科中部総会において,尿道内カテーテル留置症例における尿路感染および前立腺炎について尿中 ACB の成績を中心に報告した。今回,症例を追加するとともに,尿中 Ig 値の測定および膀胱の組織学的検索を施行したので報告する。

対象:対象は尿道内に留置カテーテルを有し、上部尿路感染が否定された成人症例で、症例数は男子 77 例, 女子 27 例の計 104 例である。

方法: 尿路感染は UTI 薬効評価基準 (第二版) に準 じ、細菌性前立腺炎は前立腺マッサージ前後の尿中白血 球数および生菌数の推移により診断した。 尿中 ACB 法 は THOMAS らの方法に準じ、 尿中 Ig 値の測定は一元免 疫拡散法により、膀胱の組織学的検索は直接蛍光抗体法 および HE 染色により施行した。

成績: 104 例中89 例 (86%) に尿路感染が認められ、 尿路感染を有する男子64 例中25 例 (39%), 女子25 例 中9 例 (36%) の計 34 例 (38%) は混合感染例であっ た。尿中分離菌の検討では、単独感染例由来の55 株中 S. marcescens、混合感染例由来の71 株中 S. faecalis が最も多い分離菌種であった。尿中 ACB の検討では、 男子64 例中19 例 (30%), 女子25 例中4 例 (16%) が 陽性で、抗体分析では Ig G23 例 (100%), Ig A15 例 (65%), Ig M 3 例 (13%) が陽性であった。留置期間 との関係では、留置期間3か月未満では46 例中2 例 (4%)、3か月以上では43 例中21 例 (49%) が ACB 陽性であった。男子症例77 例中40 例 (52%) が細菌性 前立腺炎を合併し、留置期間3か月未満では43例中18例(40%)、3か月以上では34例中22例(65%)が細菌性前立腺炎を合併していた。また、男子のACB 陽性例19例中16例(84%)が細菌性前立腺炎を有していた。38症例に施行した尿中Ig値については、カテーテル留置群は非留置群より、前立腺炎群は非前立腺炎群より有無の高値を示したが、ACB陽性群と陰性群との間には有意の差は認められなかった。5例の膀胱の組織学的検討では、1例のACB陽性例に粘膜固有層に蛍光を発する細胞が認められたが、他の正常例およびACB陰性例には認められなかった。

考按:留置期間が長期になるほど原中 ACB 陽性率が高くなるとともに、細菌性前立腺炎の合併率も高くなる傾向が認められた。男子の尿道留置カテーテル症例、特に長期留置症例では、細菌性前立腺炎の合併が尿中ACB 陽性の一因と考えられた。下部尿路感染症例におけるACB 陽性例、つまり false positive 症例を解明するため尿中 Ig 値を測定したが、尿中 Ig 値と ACB 陽性との間には有意の関係は認められなかった。一方、膀胱の組織内で ACB が出現する可能性を示唆する興味ある所見が得られた。

10. 老年者の尿路感染症の研究

中 内 浩 二 東京都養育院付属病院泌尿器科

老年期になると尿路感染症が増加する事実はよく知られており、特に基礎疾患をもつところの複雑性尿路感染症が圧到的に多く重要である。われわれは数年前に老人専門病院の尿中分離菌につき検討し、老年者の尿路感染症は、分離菌を通してみると、一般の複雑性ないし慢性尿路感染症と似た傾向をもつことを報告した。今回はこの考え方を確認するとともに、時の流れによる変遷をみるために、昭和53年度の尿中分離菌について、前回の昭和49年度と同様な検討を加え、さらに、前回行なわなかった薬剤感受性と基礎疾患に関しても若干の検討を加えてみた。検討の対象は1年間の全尿培養検査成績で、ただし、複数回検査した患者では年度で最も早期の陽性結果の1回のみを採用、菌数は105/ml以上と考えられるもののみとした。

この結果、60 歳以上の全患者の尿中分離菌の菌種別分布では、大腸菌が 30.2%、肺炎桿菌 14.9%、変形菌 11.8%、緑膿菌 11.8%、セラチア 2.2% で、グラム陰性桿菌全体では約 75%、一方、腸球菌は 14% であり、前回調査とかなり似た結果であった。また年層別に分布状態を比較して、もはっきりした傾向は認められなかっ

た。複数菌感染症に関しては、その割合は、各年層ごとに 20~30% と前回と似ていたが、年層別の比較では一定の傾向はなく前回と異なった。なお、複数関感染を形成する菌種としては、各菌種において全分離菌のうち複数菌感染に関与したものの割合は、腸球菌の 69%、変形菌 57.1% が多いものであり、また、複数菌感染症形成に関与した菌種の菌種別分布でも腸球菌が最多の24.8%で、次いで大腸菌が 21% であった。

分離菌の薬剤感受性を菌種別にみると、まず GNR では、ABPC は大腸菌、変形菌にやっと 50% の感受性率を示すのみ、CBPC は緑膿菌と変形菌にも 70% 以上の感受性あり、TC は肺炎桿菌と大腸菌のみに 50% 以上、NA は緑膿菌以外で 50% 以上、CEZ は肺炎桿菌と大腸菌のみに 50% 以上、GM と TOB はセラチアでやや落ちる以外はほぼ 90% 以上であった。また、腸球菌に対しては ABPC、CEZ とも高い感受性を示した。全体をまとめて、60 歳以上と未満で比べてみ たが、明らかな相違は認められなかった。

基礎疾患は多数回陽性患者のみについて調べたが、男性では下部尿路疾患、女性では CVA をはじめとする神経系諸疾患が主体となっているようである。

以上,老人専門病院における尿中分離菌に関して検討した結果,老人の尿路感染症もやはり,一般の複雑性尿路感染症におけると同様な起因菌の型をもつことを確認した。

11. 慢性細菌性前立腺炎に対する Ceftizoximeの基礎的・臨床的検討

> 鈴 木 恵 三 平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・置塩則彦・森口隆一郎 名古屋保健衛生大泌尿器科

目的: Ceftizoxim (CZX) を慢性細菌性前 立 腺 炎 13 例に対し投与し、主として細菌学的立場から臨床効果を検討した。治療を行なう前に、CZX の前立腺液 (PF) への農度移行を測定した。患者の EPS から分離した細菌はすべて MIC を測定し、考察の資料とした。

方法:1) PF への移行は、前立腺患者に CZX 1g, one shot 静注し、1時間後に前立腺マッサージによって得た前立腺圧出液 (EPS) 内の濃度を bioassay により測定した。2) 治療対象は、慢性細菌性前立腺炎13例で、このうち4例は急性増悪例で入院治療を行なった。 患者の EPS から分離した 細菌は 20 株で、E. coli. Klebsiella、Pseudomonas sp. Acinetobacter などの

GNB が主である。このうち5例は S. faecalis や S. epidermidis などの GPC との複数菌R感染であった。 3)治療方法は、CZX を 1 回 1g または 2g を、連日または数日~1週間程度の間隔をおいて、5~10 日投与した。

成績:1) PFへの移行は、9 極体の平均が1.38 μ g/ml の濃度であった。対血清濃度比は 0.04、すなわち 4%の移行を示した。2) 治療対象者の平均年齢は 40.8歳、前立腺を除くと他に感染巣をもたないものばかりである。鑑別として急性腎盂腎炎を充分配慮しこれを否定した。主訴は頻度の多い順から、高熱、排尿痛、会陰部不快、血尿であった。分離菌の MIC は、E. coli、Klebsiella にはほとんどが \leq 0.1 μ g/ml であったが、Pseudomonas sp. や Alcaligenes には感受性が劣った。

UTI 薬効評価基準に基づいて個菌と白血球の評価を行なうと、消失 5/13、減少 1/13、菌交代 4/13、不変 3/13 となり、消失、減少のみでは 6/13 (46.2%) の有効率であるが、菌交代を含めると 10/13 (76.9%) の有効率であった。白血球に対しては 8/13 (61.5%) に消失効果をみた。

菌種別効果では、当初の分離 20 株中 16 株 (80%) が 消失した。効果をみなかったものは Pseudomonas sp. Acinetobacter, Alcaligenes などの NF-GNR であった。分離菌の MIC とを対比させると、PF 内の平均濃度 $1.38~\mu g/ml$ 以下の MIC を示したものはすべて消失した。これを超えたもののうちでは 4 株が存続した。

症状の改善は、急性増悪をみた例にはすべて3~4日 の治療で認められた。副作用として特記すべきことはな かった。

結論: CZX は他の CEPs と同様に、血中濃度に比較して PF への移行は低いが、E. coli を代表とする GNR に対する MIC はこの濃度の 1/10 以下である。こうした基礎的背景が臨床効果に反映したものと考えられる。本剤は非経口剤であるから、急性増悪をみた例には特に有用な薬剤である。ただし NF-GNR や GPC には抗菌力が劣るので、これらに交代をみた時には、相応の化療剤に変更することが望ましい。

12. 尿道留置カテーテルにおける感染予防 の検討

第1報:被膜下前立腺摘除術後の持続膀胱洗浄法に よる感染予防効果について

> 桝 知果夫・畑地 康助 中野 博・仁平 寛巳 広島大学医学部泌尿器科

目的:尿道留置カテーテルによる感染の対策として、MARTIN らが提唱した neomycin-polymyxin B による持続膀胱洗浄法あるいは closed drainage system による尿流管理が有効な手段とされている。今回 われわれは、被膜下前立腺摘除術後に持続膀胱洗浄法による尿流管理を施行し、その尿路感染防止効果を認めたので報告した。

対象と方法:1975年より1980年の間に広島大学医学部附属病院泌尿器科において前立腺肥大症で恥骨上式前立腺摘除術を施行した患者の中で、持続膀胱洗浄施行前後で尿細菌学的検査を施行できている79人を対象とした。方法は3way-balloon catheter を用いて、neomycin50 mg、polymyxin B25万単位を生食水1,000 mlに溶解させて1日量とし、24時間持続膀胱洗浄した。回路は開放式であるが、蓄尿バッグは毎日交換した。細菌学的検査で尿培養にて104/ml以上を細菌尿とした。

成績と考察:手術前に無菌尿であった 48 例のうち留 置カテーテル抜去時, 無菌尿が 24 例 (A群), 細菌尿が 24 例 (B群) であり、術前無菌尿の場合半数に感染防止 ができた。手術前から細菌尿を有していた 31 例のうち 留置カテーテル抜去時に無菌尿となった症例は2例(C 群)で、残り29例(D群)は細菌尿が存続していた。手 術前無菌尿群において細菌尿出現頻度は、カテーテル留 置期間が5日以下の症例では22例中7例(31.2%),6 日以上の症例では 26 例中 17 例 (65.4%) であり、カテ ーテルの留置期間が長くなれば細菌尿の出現頻度が高く なることを示した。持続膀胱洗浄期間中の感染症とし て,副睾丸炎,38℃以上の発熱をみたが,感染症の 出現した症例はいずれ も カテーテル抜去後細菌尿の症 例であり、副睾丸炎4例(5.1%)、発熱12例(15.2 %) であった。 術前細菌尿群 31 例の分離菌株は 48 菌 株で、菌種は P. aeruginosa, Serratia, Proteus, Enterococcus の菌種が多く認められ、P. aeruginosa、 Serratia の菌種はカテーテル抜去後にも存続する傾向 があった。カテーテル抜去後細菌尿の分離菌株は101株 あり、菌種はB群、D群ともに Proteus, Serratia. P. aeruginosa, Enterococcus 菌種が多く認められ た。カテーテル技去後の分離菌株で持続膀胱洗浄期間中の全身投与した抗菌剤に対する感受性試験では、耐性菌が 101 株中 82 株と多かった。カテーテル技去後の分離菌株のうち、Serratia 16 株、P. aeruginosa 14株のneomycin と polymyxin B の各薬剤の MIC を測定した。Serratia の場合、neomgcin、polymyxin B にそれぞれ耐性菌が多かった。P. aeruginosa の場合は、neomycin には耐性菌が多かったが、polymyxin B には耐性菌は少なく、ほとんどが感受性菌であった。このことは薬剤の感受性の問題だけでなく、菌種の持つ性質、あるいは host 側の因子が強く影響していることがと示唆された。

13. 経尿道的前立腺切除術 (TUR-p) 後の 尿路感染について

夏目 紘・伊藤博夫・小林弘明 名古屋第一赤十字

本 多 靖 明 愛知医大

平 田 紀 光 浅井病院

1979~1980 年の 2 年間に当科で行なった TUR-P 69 例を対象とし術前後の尿路感染の推移について調査した。

BPH 61 例, Prost. Ca. 8 例で, 年令は 45 歳から 83 歳で 60~70 代で 58 名 (84%) を占めていた。

入院時留置カテーテルのあるもの 10 名, ないもの 59 名であった。

手術時間はほとんどが 2 時間以内であったが、23 名(33%) が 2 時間を超えていた。

切除量は $5g\sim65g$ で平均 23.8g であった。 術後カテーテル 留置期間は $2\sim17$ 日で平均 6.4 日であった。 術後は抗生剤の全身投与と 3-way カテーテル留置のみで、それ以外は原則として行なっていない。

術後1週間の間に38℃以上の発熱をみたものは32例(46.4%)あった。

膿尿の頻度を UTI 基準に従い(+)以上を陽性とすると、膿尿陽性率は、 術前 46.4%、 カテーテル抜去時 94.2%, 退院時 92.7%、術後 $4\sim6$ 週後 74.6%、術後 $8\sim10$ 週 46.7% であった。

10⁴/ml 以上を細菌陽性と考えると, 細菌尿は新前47.8%, 術後2週56.5%, 術後4~6週43.3%, 術後8~10週26.3%であった。

術前分離菌種は Kleb. 6 株, S.ep. 16 株などで、術後2週では Pseudomonas, 27 株などが多く、術後4 \sim 6週では Pseudomonas, S.ep, S.faecalis などが主なものであった。

混合感染率は術前 33 例中 18 例, 術後 2 週で 39 例中 10 例, 術後 4 ~ 6 週で 26 例中 9 例であった。

切除重量 10g以下 9例と 40g以上 10例とで比較すると、術後6~4週後では、10g以下の群で膿尿陽性率が有意に低かった。

細菌陽性率では、両者において、術前、術後2週、術後4~6週とも有意差を認めなかった。

14. 男子淋疾の臨床的検討と淋菌の細菌学 的検討

> 岡 崎 武 二 郎 都立台東病院泌尿器科

三井 一子・鈴野 逸雄 都立台東病院検査科

町田 豊平・小野寺昭一 東京慈恵会医科大学泌尿器科

われわれは、先の第 27 回化療東日本支部総会で最近 の男子淋疾の臨床統計を報告したが、今回は臨床的検討 とともに淋菌の細菌学的検討を行なったので報告する。

I. 臨床的検討

対象および方法:対象は、昭和 40 年から昭和 55 年までの都立台東病院泌尿器科と慈恵医大泌尿器科の男子淋疾患者で合計 1,293 例であった。これらを対象として患者数の年次推移、感染源の推移などを検討し、また最近(昭和54~55年)の追跡可能であった 180 例について、その初回使用薬剤の治療成績を検討した。

成績:男子淋病患者数は、両病院ともに昭和 54 年より増加し、感染源からみるとトルコ嬢よりの感染が増加していた。

薬剤別の治療成績で主なものをみると、ABPC 経口投与では 67.9% の低い治癒率であったが、アミノ配糖体と経口剤の併用、Spectinomycin 筋注、BRL 25,000 は90~100% の高い治癒率を示した。

II. 淋菌の細菌学的検討

対象および方法:最近1年間に臨床分離された 淋菌 101 株に対する各種薬剤の MIC を測定し、そのうち 68 株については β -lactamase 活性についても検討した。

MIC の測定に使用した培地は 10% 馬血液 加 GC 培地、液体培地としては 10% 馬血液加肉汁ブイョンを使

用し、培養法はローソク法で行なった。接種菌量は原液接種とし、寒天平板希釈法により 37℃ 24 時間培養後の MIC 値を測定した。

β-lactamase 活性の測定は、chromogenic cephalosporin 法およびョウ素澱粉反応法で行なった。

成績: PC-G および ABPC の MIC は、 $0.0125\sim$ 100 μ g/ml 以上まで幅広く分布 し、 $0.8~\mu$ g/ml 以上の耐性株は 53.5% で半数以上を占めていた。また MIC 100 μ g/ml 以上を示す高度耐性株も 6 株み られた。一方、BRL 25,000 は $0.4~\mu$ g/ml にピークを有し、 放も高い MIC 値でも $3.13~\mu$ g/ml にとどまっていた。

Spectinomycin は 65.3% が MIC 6.25 μ g/ml に集中しており、ほとんどが感受性株と思われたが、MIC 100 μ g/ml の高値を示す株も2 株みられた。KM は 3.13 μ g/ml と 6.25 μ g/ml で約 70% を占め、MIC 25 μ g/ml 以上の耐性株は 27.7% であった。

TC の MIC 分布曲線は, 1.6 µg/ml と 25 µg/ml にピークを有する 2 峰性を示し, MIC 1.6 µg/ml 以上の耐性株は 48.5% であった。

 β -lactamase 産生菌は 68 株中 4 株 5.9% であり、PC -G と ABPC で MIC 100 μ g/ml 以上を示していたが、BRL 25,000 の MIC は 1.6 μ g/ml 以下であった。

Ⅲ. 結 語

- 1. 最近男子淋病患者の増加がみられ, また PCs 治療無効例が約 30% 存在した。
- 2. 淋菌 101 株に対する PCs の MIC では $0.8 \mu g/m$ l 以上を示す耐性株が 53.5% で、65 株中 4 株の β -lactamase 産生菌も認められた。

15. 非淋菌性尿道炎の検討

第2報:分離菌と尿道常在菌について

斎藤 功・寺田 洋子 東京共済病院泌尿器科

横沢 光博·松沼 裕子 小野 一徳·伴 景子 東京共済病院微生物検査室

健康男子 10 名の前部尿道常在菌(好気性菌,嫌気性菌)を検討し、非淋菌性尿道炎(NGU)の分離菌と比較、無菌性尿道炎について言及した。

1. 好気性尿道常在菌は全例(100%)検出,嫌気性のそれは40%であった。最も多く分離されたのは、coaglase neg. Staphylococcus で36.8%, Gram pos.coccus は全体で20株,52.6%と過半数を占めていた。Gram pos.rods については16株,42.1%と高い分離

をみたが、Species は同定していない。

なお、病原性ありと考えられる Streptococcus, E. coli は各1株 (2.6%) 分離したが、他の報告と比べ低率であ る。 また好気性菌は 100% 混在していたが、 そのほとん どは Staphylococcus と Gram pos. rods であった。

- 2. 嫌気性菌は対象が 10 例と少なく結論は出せないが、諸家の報告同様、Peptostreptococcus, Peptococcus の分離が多かった。
- 3. 1974 年以後の NGU 分離菌については、培養を行なった 169 例中69 例 (40.8%) はグラム染色、一般好気性培養共に細菌陰性であり、最も多く分離されたのは S. epidermidis 38.5%, Streptococcus 14.8%, Gram pos. rods 7.7% などであった。

グラム染色, 培養ともに陰性は毎年増加, 1978~1980年の3年間は 40~50% に達しており, 培養で細菌が分離されたが, 量的, 病原性から考え起炎菌と考えられないケースを加えると, 1977年以後, 起炎菌不明 NGUは毎年 70% を占めている。

- 4. 本邦における C. trachomatis の分離はまだ一般 化されていないが、NGU より分離される好気性菌の減 少は著明で、いわゆる無菌性尿道炎の増加が著しい。こ の原因については未だ明確には解決されておらず、今後 の問題点であろう。
- 5. 細菌性尿道炎の分離菌で S. epidermidis が最も 多く分離されているが、その他の菌種を含めた分布状態 は、尿道常在菌養分布との間で差はなかった。すなわち 両者間には特異性がなく、近似していた。
- 16. 非淋菌性尿道炎および正常人より分離 された Ureaplasma urealyticum の 薬剤感受性

加藤 直樹・清水 保夫 河田 幸道・西浦 常雄 岐阜大学医学部泌尿器科学教室

波 多 野 紘 一 岐阜市民病院泌尿器科

渡辺 邦友・上野 一恵 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

近年,男子非淋菌性尿道炎 (NGU) の原因微生物としてとりあげられている Ureaplasma urealyticum の臨床的意義および薬剤感受性と治療成績について 検 討 した。

検査材料は尿道分泌物とし、SWARTZ らに準じ、分泌

物中に膿球が油浸レンズを用いた 1,000 倍の倍率にて 4 個/hpf 以上認められ、淋菌の検出されない尿道炎症例を NGU と診断した。 綿棒にて採取した分泌物は 2 ml の嫌 気的 PBS、もしくは PPLO broth 中に懸濁し、 Ureaplasma の分離同定に供した。 菌 数 は color changing unit (CCU) として算出し、同定は尿素の分解と T-agar上での colony の性状より行なった。 分離同定に用いた 培地は T-agar と T-broth である。

NGU 症例と健康人における Ureaplasma の陽性率は、NGU 症例で 20/48 (42%)、健常人で 7/18 (39%)で有意差は認められず、Ureaplasma の菌数 や平均年齢、年齢分布にも両群間に有意差は認められなかった。NGU 症例において、分泌物中の膿球数と Ureaplasma 数との間には一定の相関は認められなかった。

3回以上クローニングし株化 した Ureaplasma の基 剤感受性を測定した。方法はマイクロタイター法を用い た。MIC は抗菌剤の入っていない Ureaplasma のみの control well が Ureaplasma の増殖により赤変化した 時点で測定される MIC, すなわち initial MIC と、抗 菌剤による Ureaplasma の増殖抑制が一定状態におち つき、これ以上の時間放置しても Ureaplasma の増殖 による色調の変化がおきない時点での MIC. すなわち final MIC の両者について検討した。EMの initial MIC は多くの株に対し 0.39 µg/ml 以下で, final MIC はこれより3~4管高く, 0.78~12.5 μg/ml に分布し ていた。TC の initial MIC はほとんどの株に対し0.2 μg/ml 以下であり、final MIC はそれより4~5 管高 い0.2~6.25 μg/ml と良い抗菌力を示していた。DOXY と MINO に関しては両剤とも優れた抗菌力を示し、 initial MIC は両剤とも 0.1 µg/ml 以下であり、final MIC はほとんどの株に対して 1.56 μg/ml 以下であっ た。Spectinomycin は中等度の抗菌力を示し、initial MIC は 0.39 \sim 6.25 μ g/ml であり, final MIC はそれ より2管程高値を示していた。PPA と ST はほとんど 抗菌力が認められず、ABPC と CEX は全て 100 μg/ml 以上と抗菌力を示さなかった。NGU に対する抗菌剤の 治療効果では、治療前に Ureaplasma が検出された6 例では DOXY, MINO, ST の投与により自覚的症状とと もに膿球の減少か消失がみられた。 Ureaplasma は ST 投与の1例で存続がみられたが、残り5例では消失をみ た。治療前に Ureaplasma が検出されなかった 10 例で は、CEX 投与の2例中1例、ST 投与の3例中1例が 無効であった。ABPC, AMPC, DOXY 投与の5例は有 効であった。ABPC 投与例で投与後膿球が2~3個 hpf に減少した1例とST 投与例で無効であった1例におい て Ureaplasma の出現がみられた。

17. Ureaplasma urealyticum 精液感染 症に対する Minocycline 療法

桐山 **啻夫・真田 俊吾** 野々村光生・吉 田 **修** 京都大学泌尿器科

Ureaplasma urealyticum (以下 U-u) は 1954 年 SHEPARD によって非淋菌性尿道炎から初めて分離 された。1973 年 GNARPE らによって男子不妊症の一部が、U-u 感染に起因すると報告されて 以来、その当声が問題になり、いまだ解決をみていない。

今回われわれは U-u 精液感染症に対してminocycline 療法で除菌しえた 40 例の精液所見を比較して U-u の 男子不妊症に対する役割を検討した。

U-u の分離,同定に使用した培地はわれわれが発表してきた A_a 変法培地である。男子不妊症 258 名の精液 で U-u が陽性であったものが 125 名,陰性であったものが 128 名,5 名では結果が不明であった。

minocycline による治療は第1週1日 200 mg, 以後 の3週は1日 100 mg を第1コースとし、第2コース以後は1日 100 mg 4週間の投与を1コースとした。

以上の治療計画の第2週終了時に該当する時期に volunteer における精液中 minocycline 濃度を測定した。

最終薬剤服用 3 時間後の濃度は 196 μ g/ml, 2. 25 μ g/ml で血中濃度の約 60% であった。最終服用 27 時間後の濃度は 0.059 μ g/ml であった。男子不妊患者 1名で最終服用後 5 時間の濃度は 2.35 μ g/ml, 4名で 6 時間の濃度は平均 1.71 μ g/ml であった。

第2コース以上を服用し、除菌を確認しえたものは40例であった。これらの 40 例の精液所見を治療前後で比較した。精子濃度では改善15 例 (37.5%)、不変 16 例 (40.0%)、悪化 9 例 (22.5%)、運動率では改善16 例 (40.0%)、不変 19 例 (47.5%)、悪化 5 例 (12.5%)、奇型率では改善9 例 (27.3%)、不変 14 例 (42.4%)、悪化 10 例 (30.3%) であって、運動率が P<0.10 と改善の傾向を示したが、精子濃度と奇型率では有意の改善はみられなかった。

精子濃度の改善を示した 15 例で、運動率が改善したもの5例、奇型率が改善したもの3例であった。運動率の改善をみた 16 例で、精子濃度が改善したもの5例、奇型率の改善したもの2例であった。奇型率の改善を示した9例で、精子濃度が改善したもの1例、運動率が改善したもの2例であった。したがって、精子濃度、運動率、奇型率の3パラメーターのすべてが改善したものは33例中1例であり、精液所見の上からは U-u の除菌は男子不妊症の治療に役立たないようであった。

18. β-lactamase 簡易検出法についての検 討

> 吉 田 勇・宮崎 修一 武藤 弓子・五島瑳智子 東邦大学医学部徴生物学教室

菌の産生する β -lactamase 簡易検出法として 数々の 方法が発表され、キットとして市販化されつつある。これらの検出法について、 各関種の β -lactamase 産生性 および MIC を調べ、検出感度の検討と検出法相互の比較による評価を行なった。

実験方法:① disk 法(基質 PCG), (2) slide glass 法 (PCG), ③ starch paper 法 (PCG), ④ spot plate 法 (chromogenic cephalosporin) の 4 つの方法である。試験菌は寒天平板培養菌、 および MCIPC 0.1 µg/ml 含有寒天平板培養菌の 2 つを用いた。

実験結果:もっとも感度の良いのは chromogenic cephalosporin を基質とした spot plate 法で、大腸菌などではほとんどすべての検体が陽性となった。次に感度の良いのは starch paper 法で、disk 法、slide glass 法の順であるが、菌種により差が認められた。

disk 法では Serratia, Enterobacter およびブドウ糖 非発酵菌で、slide glass 法では Klebsiella などては陽 性率が他の方法に比較して低い傾向であった。

被検菌を MCIPC $0.1~\mu g/ml$ 含有培地で培養して用いた場合には各方法での検出率は上昇し、各方法の一致率も良くなった。 特に starch paper 法と spot plate 法ては 81.3% の一致率となり、相関性の高いことが認められた。

MCIPC 含有培地で培養することにより影響がもっとも大きいのは slide glass 法であり、約 24% の株が陰性から陽性に判定された。

MIC との相関性が良い菌種も認められたが、MIC が大きいにもかかわらず β -lactamase をまったく検出できない株も認められた。感受性測定値との T- 致 は、 β -lactamase によらない耐性機構によることが推定される。

検出感度では、感度の良いものから、PCase では spot plate 法, slide glass 法, starch paper 法, disk 法で、CESase では、spot plate 法, starch paper 法, slide glass 法, disk 法の順であった。

臨床細菌検査で、 β -lactamase 簡易検出法として望まれるのは、簡単な操作で、結果がはっきりと迅速に得られ、感度が良く、再現性が高く、多くの菌種に応用できる点などである。

今回の結果において、培養方法に β-lactamase inducer として MCIPC を用いた方が各実験法とも陽性 率が高くなった。しかし他の薬剤を使用した方が良い結果が得られる可能性も考えられ、今後の検討により、検出率を高めることも可能であると考えられる。

19. Chromogenic cephalosporin method による Bacteroides fragilis の β-lactamase 活性の測定について

梅村厚志・沢 赫代・今朝洞忠孝 朝日良成・磯野美登利・渡辺 邦友 上野一思

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的: B. fragilis group は、 β -lactamase を産生し、セファロスポリン系抗生剤を加水分解する菌株が多いことはよく知られている。われわれは、セファロスポリナーゼの簡易測定法として、CMX を基質としたョウ素滴定法と Chromogenic cephalosporin 抗生剤である Nitrocefin (Glaxo) を基質とした変色基質法とを比較検討したので報告する。

実験方法:① 使用菌株は教室保存の B. fragilis 31 株を用いた。

② β -lactamase 測定法: β -lactamase 活性値の測定は、CMX を基質としたヨウ素滴定法を使用した。変色基質法は、基質として Nitrocefin を用いた。本剤の5 mg を 0.5 ml の dimethyl sulphoxide (DMSO) に溶解し、0.1 M-PBD (pH 7.0) を加え最終濃度 0.05% とした。変色基質法による β -lactamase の測定には、平板法、菌液法、ブイヨン法及び超音波破壊法について検討した。

成績:ヨウ素滴定法による β -lactamase 活性値が低く,変色基質法の平板法が±あるいは+と陽性を示した菌株が 4 株,逆にヨウ素滴定法でわずかに活性値を認めたにもかかわらず,平 板 法 では陰性の菌株が 3 株あった。

菌液法では、ヨウ素滴定法による活性値が低く、菌液 法では土を示した菌株 3 株、逆にヨウ素滴定法でわずか に活性値が認められ、菌液法では陰性の菌株が 1 株あっ た。ヨウ素滴定法の活性 値が 1~7 u/mg protein を示 す菌株で、ブイヨン法では陰性の菌株が 10 株あった。

ブイョン法で、一、土、および+と弱い反応を示した 15 株を選び超音波破壊法で菌体を破壊した後、変色基質法で測定したところ 8 株が陽性となったが、7 株は変化が認められなかった。この 7 株のうち、4 株は 12 ウ素滴定法で 3 1

tein, 2株は活性値の低い菌株であった。

まとめ:ョウ素滴定法と比較して、Nitrocefinによる 変色基質法は、迅速かつ簡単であり、なかでも関液法が 一番優れており、本法では、ョウ素滴定法と約 97% が 一致した。

20. In vitro および in vivo における β-lactam 系薬剤の CSase 誘導能 について

> 松原信之・南新三郎・岡本直子 渡辺泰雄・保田 隆・才川 勇 富山化学工業株式会社綜合研究所

三 橋 進 群馬大学医学部微生物学教室

目的: E. cloacae にはセファロスポリネース(CSase) 産生株が多く、 β -lactam 系薬剤に対する耐性の主要因 になっている。今回われわれは E. cloacae の CSase 産 生株を用い、各種 β -lactam 系薬剤の in vitro, in vivo における CSase 誘導能を比較検討したので報告する。

方法:誘導的に CSase を産生する E. cloacae H-27 を選び実験に供した。被験薬剤として CPZ, CFX, CMZ CEZ,6059-S を用い、薬剤感受性の測定は寒天平板希釈 法によった。in vitro における CSase 誘導能の比較 は、10° cells/ml の培養液に各種薬剤を添加してさらに 培養した後集菌し、その sonic extract の酵素活性を UV 法で測定することによって行なった。また各種薬剤 の培養液中での安定性は 10° cells/ml の培養液に各薬剤 を終濃度 50 μg/ml になるよう添加し、経時的に培養液 を採取し直ちに等量のメタノールを加え bioassay 法に よって残存濃度を測定することによって検討した。in vivo における薬剤の誘導能の比較は以下の手順に従っ て行なった。ICR 系 8 マウス (20±1g) に 1.3×108 の 菌を腹腔内接種し、1時間後に薬剤を背部皮下に投与し た。経時的にマウスをエーテルで殺した後,腹腔内に滅 菌生理食塩水 2.5 ml を注入し, 開腹して菌液を回収し た。この菌液から遠心で集菌し、その sonic extract の 酵素活性を測定した。

結果および考察: E.cloacae H-27 に対する MIC は 10^6 , 1 白金耳接種 では CPZ が $1.56~\mu g/ml$ で最も低く、 10^8 では 6059 S が $12.5~\mu g/ml$ で最も低かった。 in vitro における誘導能は CMZ, CFX が極めて高く、次いで 6059 S, CEZ, CPZ の順であった。E.cloacae 培養液中では 6059 S, CPZ の順で安定であり、CEZ, CMZ, CFX はすみやかに抗菌活性を失なった。この原因とし

て、CEZ は CSase によって分解されたため であり、 CSase に極めて安定とされている CMZ, CFX も誘導された多量の CSase による加水分解あるいは吸 着によって失活したものと思われる。また、in vivo においてもセファマイシン系楽剤は CSase 活性を苦しく上昇させ、その誘導能は in vitro の成績と一致していた。

21. 臨床分離株の β-lactamase 産生性 について

佐藤 清・松宮 英視 北大病院検査部

> 斉 藤 玲 北大病院第2内科

はじめに: β -lactam 系抗生物質に 対 し耐性を示す細菌の多くは、 β -lactamase の存在に起因されていることが知られている。私どもは、臨床分離保存株を用いて、 β -lactamase 産生株の検討を行なったので報告する。

方法: 1978 年以降各種臨床材料分離株のうち、AM-PC 感受性ディスクで陰性の株を、S.aureus, E.coli, Klebsiella, Serratia, など各 50 株選んで、これらの株に対して β -lactamase 産生能をみた。 β -lactam 環の開製によりョウ素が吸収され、その結果ョウ素澱粉反応の青色が無色になることを利用 した「ヨウ素澱粉反応法」を用いた。本法の判定は、基質とする薬剤間の反応時間差(室温 $5\sim10$ 分)によるが、退色が急速で、コロニーの酵素活性の差の識別が困難である(蛋白質核酸酵素:Vol.23, No. 5, 1978)。基質薬剤は PCG, CER の 2 剤である。また、全株について化療標準法(1980、改定)に従い、PCG, PIPC, BRL 25,000、CER, CE7, CMZ, CFX, 6059 S, YM-09330 の 9 剤の抗菌力を測定した。

成績: 菌種別に見た β -lactamase 産生能の内訳では、S.aureus: PCG 陽性株は 50 株中 36 株で、CER では 50 株とも陰性であった。E.coli: PCG・CER 双方の反応時間の限界が困難な株が 23 株,PCG に反応のみられなかった株は 6 株であり、CER 陽性株は 21 株,陰性株は 29 株であった。Klebsiella: PCG に対する陽性株は 50株すべてであった。CER では PCG と比べ、その反応時間の限界が困難と思われる株が 34 株,陰性 16 株であった。Serratia: 50 株すべてが PCG よりも CER にその反応は顕著であった。抗菌力は、S.aureus: PCG では >25 μ g/ml(以下 μ g/ml を略す)に 25 株,PIPCで 19 株と耐性株がみられたが、全体的に 0.2~12.5 に抗菌力があった。ただし CMZ、CPX、6059-S、YM-09330の 4 剤での抗菌力は 0.78~25 であった。E.coli: PCG

に対しては多くの株が耐性傾向を示し、PIPC では 16 株が高度耐性株であった。BRL 25,000 では 6.25 に抗菌力ピークがあり、耐性株はみられなかった。CEZ, CMZ, CFX, 6059-S および YM-09330 の 5 剤に対して 4 株の耐性株が認められた。最も抗菌力のよかった薬剤は6059 S と YM-09330 の 2 剤であった。Klebsiella: PCG に対して>25 に 50 株と、E. coli 同様に耐性傾向を示した。PIPC, CER, CEZ に対しては $100\sim7,100$ に $3\sim19$ 株と耐性株はみられたが、9 くは $0.78\sim12.5$ にその抗菌力を示し、6059-S, YM-09330 の 2 剤では 50 株とも \le 0.2 に抗菌力があり、良い抗菌力を示した。 $Serratia: PIPC で <math>1.56\sim3.13$ に、6059-S および YM-09330 では $\le 0.2\sim3.13$ でその発育が阻止されたが、PCG, BRL $\ge 0.2\sim3.13$ でその発育が阻止されたが、PCG, BRL ≥ 0.00 , CER, CEZ での抗菌力はすべてが耐性傾向を示した。

結語: 各菌種の β -lactamase 産生能と、 β -lactam 剤の抗菌力について検討したが、各菌種とも β -lactamase 産生株が多く認められた。抗菌力では β -lactamase 産生株でも低濃度に抗菌力を示す株もあるが、高度耐性株ではすべて β -lactamase 産生株であった。

22. 喀痰中における PCG 不活化現象についての 2,3 の検討

---特に β-lactamase との関連について---

山口恵三・重野芳輝 広田正毅 中富昌夫・斉藤 厚・原 耕平 長崎大学医学部第2内科

菅原和行・北島幸子・餅田親子 林 愛・那須 勝・臼井利明 長崎大学医学部付属病院中央検査部

AMPC が喀痰中で不活化される現象はすでに MADDOCKS らによって報告され、その原因は喀痰中に存在する Penicillinase 産生菌による不活化であろうと述べている。

私達は、新しく開発された抗生剤の有用性の価値判断の一つとして、目的臓器への移行性を重要視し、呼吸器感染症を対象とする場合には、喀痰中への薬剤移行濃度をbioassay 法によって測定してきた。その結果、確かに一部の β -lactam 系抗生剤の中には、患者によって喀痰内濃度に著明な差が認められ、マクロライド系あるいはアミノグリコシド系抗生剤に比べ移行濃度の極めて低いものがあることから、喀痰による β -lactam 系抗生剤の不活化に検討を加えた。

方法:慢性気道感染症患者 15 例の喀痰を材料とし,

以下の検討を行なった。

- 1) 喀痰中の菌の分離同定および β-lactamase 産生 性の有無
 - 2) 咯痰の生化学的性状
- 3) 略級による PCG, CER の不活化と CVA による 阻止
- 4) 喀痰による PCG の β-lactam 環の開製の証明: 海層クロマトグラフィーおよびヨードデンプン反応を利用。
- 5) In vivo での略談による AMPC の不活化

成績および考察:15 例中8 例の喀痰によって PCG, CER は不活化を受け、この現象が CVA の添加によって阻止されたこと、 β -lactam 環の開裂によるものであったこと、さらに β -lactamase 産生株が検出されたことなどから、この不活化物質は β -lactamase であると考えられた。 $In\ vivo\ においても全く同様の成績が得られ、CVA を同時に投与することにより喀痰中の AMPC 濃度は高い値が得られた。$

また bioassay 中にも略痰中に混在する β -lactamase 産生菌(口腔内常在菌も含む)によって、ある 種の β -lactam 系抗生剤は不活化を受けることが示唆されたことから、 β -lactamase に不安定な抗生剤の濃度測定に、略痰ホモジネートをそのまま bioassay に供することは不適であると考えられた。

23. Cefazolin(CEZ) 耐性 E. coli および S. aureus の β-lactamase

小原 康治・塩味 陽子 笹津 備規・河 野 恵 東京薬科大学第2 微生物学教室

目的:近年 Cephalosporin (CEP) 系抗生剤の繁用に 伴い、多くの CEP 耐性菌が報告されている。ここでは CEZ 耐性機序に関して述べる。

方法: MIC の測定——Chemotherapy: 23, 1, 1974. 粗酵素液の調製——J. Biochem.: 66, 11, 1969. に準じた。 β-Lactamase 活性の測定——Nature: 174, 1011, 1954. & Antimicrob. Ag. Chemother.: 17, 16, 1980. タンパク質の測定——J. Biol. Chem.: 193, 265, 1951. Plasmid DNA の検出——Antimicrob. Ag. Chemother. 9, 706, 1976.

成績:臨床分離株 E. coli 114株, および S. aureus 188 株から、CEZ 耐性菌が 4株 (MIC: 200~400 µg/ml) および 6株 (MIC: 50 µg/ml) 見出だされた。

CEZ 耐性 E. coli No. 1 (E 1) および No. 2 (E 2) は、CMZ および CFX にも耐性 (MIC はそれぞれ No. 1:100, 200, No. 2:50, 200 μg/ml) で, かつ伝達性 R plasmid を有していた。 E. coli ML 1410 への AB PC. CEZ 耐性の伝達頻度は各々 9.4×10-6, 3.4×10-6 で、伝達株中に見られた plasmid (p) DNA の分子量は 41, 64 (E1株) と 59 Mdal (E2株) であった。また これら伝達株は CFX, CMZ 感受性であった。粗酵素液 を用いての基質特異性パターンから、これらの菌株はタ イプⅢ (RICHMOND) PCase あるいはそれに近いタイプ の PCase を産生しており、CEZ 耐性はこれらの PCase によるものと推定された。しかし、CMZ および CFX 耐性の機序に関しては目下検討中である。また、CEZ 耐性 E. coli No. 3 (E3) および No. 4 (E4) について は R plasmid は検出されず、これらの株の CEZ 耐性 機序は染色体性の CEPase によるものと考えられた。粗 酵素液を用いての基質特異性バターンから,この菌株の CEPase は、これまでの報告にみられない新しいタイプ のものであることが示唆された。すなわち、E3、E4の β-lactamase では、ABPC を 100 とすると PCG、CET、 CEZ は約100~200 の水解速度となり、CER は 800 ~1,700 となった。 なお, この E3, E4 は, β -lactamase の至適反応 pH, 温度および Ip などの比較から E1, E2 酵素とも異なっていた。 一方, CEZ 耐性 S. aureus No. 1, 2, 3, 4, 5 および 6 は、 粗 酵素液によ る酵素活性の測定結果から、従来から知られているもの と同じく誘導型 PCase を産生していた。

考按: CMZ, CFX は、多くの R plasmid 支配の β -lactamase 産生菌に対しては優れた抗菌活性を示したが、E1 および E2 に見られるような Cephamycin 系抗生剤耐性菌の出現が今後注目される。

以上のことから、E1, E2 株の PC, CEP 耐性は、plasmid 支配皿型 β -lactamase によっており、CFX, CMZ 耐性は染色体性 gene に支配されていること、および E3, E4 株では PC, CEP 耐性が染色体性の新しい β -lactamase に起因していると考えられる。

24. セファマイシン系抗生剤の β-lactamase 安定性

大屋 哲・山崎光郎・菅原真一 三共株式会社中央研究所

目的: Cefmetazole およびその各種誘導体を用い、セファマイシン系抗生剤の β -lactamase 安定性をセファロスポリン系抗生剤(特にメトキシイミノ基を持つ薬剤)と比較検討した。

方法: β-lactamase は Proteus morganii, Proteus vulgaris および Escherichia coli 各菌種の臨床分離

株から分離精製した酵素概品を用いた。 β-lactam 系抗生剤の β-lactamase による加水分解速度は 50 mM リン酸カリウム緩衝液 (pH7.5) 中, 30℃ で薬剤の UV 吸収変化を測定して求め、Cephaloridine の加水分解速度を 100 とした相対値 (relative V_{max}) でだわした。

成績: P. morganii は β-lactamase による加水分解 速度を各種セファロスポリンとその 7α-位の 水素原子 をメトキシ(OCHa)に変換したセファマイシン誘導体で 比較すると、いずれもセファマイシン誘導体の方が加水 分解されがたく、relative V_{max} は 0.01~0.05 であり、 対応するセファロスポリンの 1/1,000 程度 で あっ た。 E.coli の β-lactamase 場合でも,7α-メトキン基を持 つ Cefmetazole は relative $V_{\rm max}$ <0.1 であり, β lactamase 産生耐性株 (E. coli No. 609) に対しても感 受性株 (E. coli NIHJ JC-2) と等しい MIC (0.8 µg/ ml) を示した。これに対しセファロスポリン誘導体は relative V_{max}=48 であり、耐性株の MIC は 10 倍以上 となった。Cefmetazole の 7α-OCH3 をOC2H5, OC3H7 SCH₈, CN などに変換した化合物 も β-lactamase 安定 性が高かったが (relative $V_{\text{max}} < 0.1$), 抗菌力が低下 していた (MIC: 50~400 μg/ml)。

 7β -側鎖にオキシイミノ基($\C=NOCH_s$, $\C=NOH$)を持つセファロスポリンの P. morganii および E. coli の β -lactamase に対する relative V_{max} はそれぞれ $0.1\sim2.0$, $0.2\sim2.7$ であり、オキシイミノ基を持たない類似体より $4\sim40$ 倍 β -lactamase 安定性 が高かった。オキシイミノセファロスポリンの 7β -側鎖中のメトキシ基は、セファマイシンの 7α -メトキシ基と立体的に近い位置を取り得ることが立体分子模型で確認された。

セファマイシンとオキシイミノセファロス ボリンの β -lactamase 安定性を比較すると, P. morganii, E. coli の β -lactamase に対しては約5倍, P. vulgaris の β -lactamase に対しては 70 倍以上と, いずれもセファマイシンの方が安定性が高かった。

考察: セファマイシンが どの β -lactamase に対しても安定性が高いのは、 α -メトキシ基が β -lactam 環 α -サイドからの β -lactamase の攻撃を阻止しているためと考えられる。オキシイミノセファロスポリンが一部の β -lactamase に比較的安定性が高いのも 7β -側鎖中のメトキシ基によるが、この基は β -lactamase 環の α -サイドに固定されていないため、P.vulgaris などの β -lactamase に対しては安定性は低い。この点がセファマイシンとオキシイミノセファロスポリンの β -lactamase 安定性の相違点と思われる。

25. 臨床材料より分離した Bacteroides fragilis, Bacteroides melaninogenicus の薬剤感受性および β-Lactamase 活性について

小 栗 豊 子 順天堂大学中検

岡 田 淳・小酒井 望 順天堂大学臨床病理

Bacteroides 属は Opportunistic pathogen として重視されており、近年、 B. fragilis では多剤耐性株の増加が、一方 B. melaninogenicus では β -Lactamase 産生株の増加が注目されている。そこで私どもは 1981 年より現在までに各種臨床材料より分離したこれらの 2 菌種の薬剤感受性を測定し、また β -Lactamase 活性について検討した。また B. fragilis については過去の成績と比較し、主要薬剤の感受性の推移を検討した。

方法:薬剤感受性測定は本学会標準法により行なった。なお、B. fragilis は GAM 寒天培地を用い、 10^6 /ml 菌液接種を、B. melaninogenicus は 5 %血液加 Brucella 寒天を使用し、 10^6 /ml 菌液接種を用いた。 培養はガムバック法により B. fragilis は 37° C、24 時間、B. melaninogenicus は 37° C、48 時間行ない判定した。なお、B. fragilis の薬剤感受性の推移は、すでに報告した 1978 年、1979 年の成績と比較した。 β -Lactamase 産生能はマクロョード法および市販の試験紙法を用いて行なった。使用薬剤は SBPC、PIPC、CFX、CZX、CLDM、CP、MINO などを用いた。

成績: B. fragilis は Metronidazole, CP, MINO に対し $6.25~\mu g/ml$ 以下でほとんどすべての株が発育を阻止され、CFX に対してもほとんどの株が $25~\mu g/ml$ 以下で発育を阻止された。薬剤感受性の推移では1980年以後 SBPC, CEZ, CLDM に対し耐性株増加の傾向が認められた。 B. fragilis の β -Lactamase は Cephalosporinase 型であり、酵素活性値は CER の MIC 値とよく 相関していた。

B. melaninogenicus は CP, TC, CLDM など多くの 薬剤に感性株が多かったが、PCG、SBPC、CEZ には 2 峰性分布を示し、23 株中 7 株が耐性であった。これ らの耐性株は試験紙法による β -Lactamase 試験が陽性であった。

結論: B. fragilis は最近, PCs, CEPs, CLDM に対し耐性株増加の傾向が認められ、特に 1980 年以後は顕著であった。また B. melaninogenicus の β -Lactamase

産生株の出現率には今後注目する必要がある。

26. Bacteroides fragilis の β-lactam 抗生剤に対する感受性とβ-lactamase

那 須 勝 長崎大学医学部第2内科

J. P. Maskel and J. D. Williams
Department of Medical Microbiology,
University of London

Bacteroides fragilis group は、通常ペニシリン剤、セファロスポリン剤に耐性であることはよく知られている。これの耐性機構は、主に本菌産生の β -lactamase によるものと考えられている。今回、私たちは、本菌群に対するセファロスポリン剤(β -lactam 抗生剤)の抗菌活性を測定するとともに、isoelectric focusing による本菌産生の β -lactamase に若干の解析的検討を加えたので、その成績を報告した。

供試菌株は、臨床材料由来 51 株、正常人便由来 30 株 および B. fragilis NCTC 9343 の B. fragilis group 82 株 (B. fragilis 39, B. thetaiotaomicron 17, B. distasonis 13, B. vulgatus 12, B. ovatus 1), 抗生剤は、Thienamycin、Cefoperazone、Moxalactam、Ceftazidime、Cefoxitin、Cefotaxime、Ceftriaxone、Cefsulodin および Metronidazole、Lincomycin について測定した。MIC 測定は、寒天平板希釈法で型のことく行なった。

このうち耐性株 23 株を選出し、isoelectric focusing による PI 値を求めた。

供試全株は、Thienamycin 1 μg/ml, Metronidazole 2 μg/ml によって阻止された。≥32 μg/ml の耐性株は、Cefoxitin 12%、Moxalactam 7%、Cefotaxime 13%、Cefoperazone 33%、Ceftriaxone 35%、Ceftazidime 50%、Cefsulodin 62% にみられた。

23株の β -lactamase の PI 値は、I. 4.3~4.5、3 株、 Π . 4.9~5.1、7株、 Π . 5.6~5.7、4株、N. 7.1 4株、V. 4.9 と 8.0、4株、4.3 と 5.6、1株の5群に 分けられた。

PI 値と Bacteroides 菌種間には、特に関連は認められなかった。PI 値と MIC 値の比較では、その成績は多様であったが、 Moxalactam>128 μg/ml の高度耐性の 4株はすべて V群 PI 値 4.9 と 8.0 であった。

27. Bacteroides fragilis の β-lactam 系抗生剤耐性と β-lactamase 活性に ついて

甲畑 俊郎・後藤加寿美 江崎 孝行・鈴木祥一郎 岐阜大学医学部微生物学教室

Bacteroides fragilis の産生する β-lactamase 活性 とその薬剤耐性との相関性について、臨床材料分離株21 を用い検討した。

- 1. Cephalosporin 系薬剤は B. fragilis の産生する β-lactamase (Cephalosporinase) によく分解され、各 菌株の薬剤耐性はその酵素活性によく相関した。
- 2. 本酵素にほとんど分解されない Penicillin 系薬剤 (PCG, ABPC) において、B. fragilis の耐性値は β -lactamase 活性の上昇に伴い上昇し、相関性が認められた。この要因の一つに、本酵素の Penicillin 系薬剤に対する強い親和性 (PCG に対する K_m 値: $6 \times 10^{-6} M$) を有すること、および微かではあるが本酵素はPenicillin 系薬剤を分解することが考えられる。
- 3. Cephamycin 系薬剤においては相関性は認められなかった。本剤は B. fragilis の産生する β -lactamase により分解は測定できず、安定 で あった。 B. fragilis の本剤に対する耐性機序は β -lactamase によるのではなく、それ以外の機序 (ex. 外膜透過性、etc.) によるものと考えられる。
- **28.** *B. fragilis* による新規セファロスポリン剤の不活化と抗菌力について

朝日 良成・渡辺邦友・今朝洞忠孝 磯野美登利・上野一恵 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

〔目的〕 近年,多くのセファロスポリン系抗生物質が開発されてきた。それらの中で 7α 位にメトキシ基を有するセファマイシン系と,7β 位にメトキシイミノアセトフミド基を有するオキシム系の両化合物は,多くの菌種の β-lactamase に対し安定であることから,広範囲の抗菌スペクトルを獲得したことが知られている。

今回われわれは、嫌気性菌の中でも臨床上重要な位置を占める B. fragilis を用い、両系統の化合物の β -lactamase に対する安定性を比較し、抗菌力との関連性について検討した。

〔方法〕 被験菌株として岐阜大学医学部嫌気性菌実験 施設にて臨床材料より分離した B. fragilis 67 株を用い た。楽剤としては Cefoxitin (CFX), Cefmetazole, (CMZ), Moxalactam (6059-S), Cefotetan (YM-09330), Cefmenoxime (CMX), Cefotaxime (CTX), および Ceftizoxime (CZX) を用いた。 MIC 測定は, 5 %血液、およびへミン添加ブルセラ寒天を用いた寒天平板希釈法 (106/ml 接種) で行ない、判定は日本化学療法学会薬剤感受性測定法に従った。β-lactamase 活性の測定は、Perret らの方法を modify した macroiodometry 法を用いた。

[成績] セファマイシン系化合物の CFX, CMZ, YM-09330, および 6059-S の MIC 値のピークは, $2\sim4~\mu g/ml$ および $0.5~\mu g/ml$ であり、 $16~\mu g/ml$ の濃度以下ではほとんどの菌の発育を阻止した。また、 β -lactamaseによる加水分解に対しても強い抵抗性を示 した($\leq0.1~\mu$ moles/hr/mg protein)。

一方、オキシム系化合物の MIC 値のピークは CMX および CTX では $4\mu g/ml$ と $64\mu g/ml$ のところに、CZX では $2\mu g/ml$ と $16\sim32\mu g/ml$ のところに二峰性 のピークを示した。各薬剤の MIC 値をx, β -lactamase 活性をyとした時の回帰曲線、および 相関 係 数 r は、CZX では y=0.034x+0.02 (r=0.856)、CTX では y=0.098x-0.10 (r=0.804)、CMX では y=0.103x+0.70 (r=0.693) であった。

[考按] セファマイシン系化合物は、B. fragilis の β -lactamase に対して安定であるのに比べ、オキシム系化合物は、 β -lactamase による加水分解を受けた。その際、各薬剤の B. fragilis に対する MIC 値と β -lactamase 抵抗性との間には相関性が認められた。さらにオキシム系化合物の中でも構造上の違いから安定性に差がみられ、CZX>CTX>CMXの順で、CZX が最も安定であった。

29. Ampicillin および Chloramphenicol 両剤耐性 Haemophilus influenzae

黒崎知道・中村 明・上原すゞ子 寺島 周・沖本由理・菅谷 直子 千葉大学医学部小児科

従来, H.influenzae (以下 H.infl.) に対し, Ampicillin (ABPC) は良好な感受性をもち, H.infl. 感染症の際の Drug of Choice とされていた。1973年12月より欧米を中心に ABPC 耐性 H.infl. が検出され, Committee on Infectious Diseases では, 初期治療として,非経ロペニシリンと Chloramphenicol(CP) の併用静注を勧めている。われわれは、1980年に ABPC と CP両剤耐性 H.infl. を4株分離し, H.iufl. に対する化

学療法につき再検討が必要であると痛感したので報告する。

MIC 測 定 は、日本化学療法学会標準法の再改訂法に て施行し、 菌数は 10º/ml にて測定した。 ABPC 耐性に 関しては、Iodometric method, および Cephalosporin 87/312 を用いた Chromogenic method にて、β-lactamase 産生の有無を判定した。 CP 耐性に関しては、 Staph. aureus 209-P (CP-MIC, 3.13 µg/ml) & indicator strain として、CP 5 µg/ml を含んだ agar 上 に接種し、agar に well を作成し、 H.infl. 一夜培養 した broth を入れた。37℃ にて一夜培養後, 209-P 株 の well 周囲の発育の有無により Chloramphenicol acetyltransferase (CAT ase) 産生の有無を判定した。 症例1は、3才男児の気管支喘息児の鼻咽腔により、症 例2は、10 か月女児の肺炎の症例の洗浄喀痰より、症 例3は、10か月女児の耳漏より、症例4は、2才男児 の急性気管支炎の症例の洗浄喀痰よりそれぞれ H. infl. が分離された。ABPC の MIC は, 3.13 μg/ml 以上で あり、CP の MIC は 12.5 μg/ml 以上であった。全株 とも β-lactamase, CAT ase ともに陽性であり、Serotype は、症例2の type C 以外は、non-typable strain であった。4株に対する抗生剤の MIC は、ABPC、≥ 3.13 (µg/ml), CP≥12.5 と耐性を示すが, MINO に は ≤1.56 とすべて感性であった。CZX, CTX, CFM にはいずれも ≤0.025 と良好な感受性を 示 し, CPZ, 6059-S にも ≤0.1 と良好な感受性を示した。新しいセ ファロスポリン系薬剤で経口剤では最も良好な感受性を 示すとされている CCL は, 2株が 0.78, 他の2株が 3.13 であった。 ABPC および CP 両剤耐性 H. infl. の出現にて、Committee on Infectious Diseases の勧 告では、H.infl. による全身感染症の初期治療として不 充分になってきている。現に、1979年7月から10月ま でに、パンコクの孤児院で、両剤耐性 H.infl. による髄 膜炎にて3名死亡している。今後、わが国でも、H. infl. 感染症の際、薬剤耐性菌の増加が予測され、感受性、お よび選択薬剤に注意する必要がある。

30. 臨床材料より分離された黄色ブドウ球 菌におけるアミノグリコシド系抗生物 質の耐性機構について

> 生方公子・髙橋洋子・紺野昌俊 帝京大学医学部臨床病理

白幡 公勝・飯田 孝男 協和発酵株式会社東京研究所

GM 耐性の黄色ブドウ球菌について、アミノグリコシ ド系抗生物質の耐性機構と、R-plasmid の相同性につい て検討した成績を報告した。実験に用いた株は、臨床材 料から分離された GM 耐性株から、ファージによって 薬剤耐性を導入した MS 353 (pTU 053) 株と MS 353 (pTU 068) 株である。そのうち前者は AMK と NTL に中等度の耐性を示す以外、他のアミノグリコンド系抗 生物質には高度耐性であり、後者はさらに LVDM にも 感性であった。修飾酵素の活性は、アイソトープラベル の ATP あるいは acetic acid を用いた系で測定した が、phosphotransferase activity では GM や SISO の不活化率が高く、AMK や TOB では不活化率がやや 低い傾向がみられた。一方,acetyltransferase activity では、TOB が他薬剤に比べ不活化率が約 1/2 という成 續であった。それらの成績を基に、MS 353 (pTU 053) 株から酵素液を抽出し、SISO と AMK をそれぞれ反応 させ、修飾された薬物をイオン交換樹脂およびカラムク ロマトグラフィーによって分離した。そして、それらの 薬物は CMR スペクトルによって解析を行ない、化学構 造上の修飾部位を明らかにした。 シソミシンでは、反応 液中に ATP のみを加えた場合には 2"-OH のリン酸化 が認められ, coenzyme A と ATP を加えた場合には, 6'-NH2 のアセチル化と 2"-OH のリン酸化とが同時に 認められた。AMK では、ATP を加えた反応系では 2"-OH のリン酸化が主成分であり。 その他に 3'-OH のリン酸化も一部認められた。 coenzyme A と ATP の添加では、 $6'-NH_2$ のアセチル化されたものが主成分 であり、その他にわずかながら 2"-OH の水酸化物が混 じっているという結果であった。

以上のような成績から、単一の酵素によって 6'-NH₁ と 2"-OH の修飾が生じていることが示唆されたので、affinity chlomatography によって酵素の分離精製を試みた。目的とする酵素は、0.6M から 0.7M にかけて溶出してきたが、各フラクションごとにリン酸化およびアセチル化の検討を行なったところ、両方の酵素活性のピークは同じ位置であった。酵素活性のある部分をアクリ

ルフミドゲル電気泳動により分画すると、10 本以上の 蛋白のパンドが認められており、リガンドに対して同じ ようなイオン強度の酵素をさらに純化するためには、さ らに別の手法が必要であろうと思われた。

なお、GM 耐性が支配されている pTU 053 と KM 耐性が支配されている pTU 512 のプラスミドの相同性について、heteroduplex 法によって解析した。両プラスミドの表剤耐性パターンは PC、EM および KM の3 剤耐性に、GM 耐性が加わっているか否かの違いと、プラスミドの大きさが若干異なっているだけというものである。電子顕微鏡下での観察では、両プラスミドのDNA 鎖は 92.9% の部分が相同性を示し、非相同の部分はごくわずかであった。このことは、アミノグリコシド系抗生物質以外のプラスミド上の遺伝情報は、両プラスミドで同一配列であることが示唆され、黄色ブドウ球菌の多剤耐性化を考察する上では興味深いことと思われた。

31. 病棟における同一 R plasmids の流行 について

小林 章男・高橋 信二 千葉大学病院検査部

最近、当病院において GM 耐性菌の分離頻度が著しく高率となったことから、その原因を探り、それらによる感染を予防する目的で、 GM 耐性菌の患者および院内環境における分布と消長について調査した。 さらに分離された GM 耐性菌から GM 耐性に関与する R plasmidsの分離を試み、その incompatibility group(inc.group)に基づいて疫学的に考察した。

R plasmids 伝達のための受容菌 としては、 $E.\ coli$ K-12:W 3104 rif およびML 1410 nal を、また inc. 型別のための標準 R plasmids としては、 $C,\ I_2,\ M,\ W$ および H_1 の計 6 種を用いた。

1979 年1年間にわたる調査の結果、主に泌尿器科入院患者の尿路由来菌に GM 耐性菌が高率(約70%)に認められ、他の診療科からは散発的に分離されるのみであった。泌尿器科病棟は7階および4階に分かれているが、分離菌種が C.freundii, E.cloacae, K.pneumoniae および Proteus spp. と多種であるにもかかわらず、それらの各種抗生剤に対する耐性パターンは各々の病棟由来菌ごとに類似する場合が多く、GM 耐性菌の蔓延に同一 R plasmids の関与が疑われた。R plasmids の分離およびその inc. 型別の結果、いずれの病棟由来菌からも、約80%の割合に R plasmids が分離され、特に7階病棟患者由来菌から分離された R plasmids は 90%以上がC群で、入院患者がたえず入れ替わり、分離菌

種も多種であるにもかかわらず。同一R plasmids が流行 していることがわかった。一方,4階ではC群は約30% にすぎず、他は型別不能で7階病棟とは異なっていた。 また、院内環境の調査の結果、7階病棟の GM 耐性菌 に感染していない恵者 24 人の蓄尿瓶中の 尿から C群 R plasmids 保有の GM 耐性 C. freundii 8株および E. cloacae 2株が検出された。この成績は、 客尿瓶中の 尿が R plasmids の異菌種間の伝達場所,もしくは GM 耐性菌の増殖場所の一つとして大きな役割を果たしてい ることを示唆していると考えられる。また、C群のR plasmids は宿主城の広いことが知られ、これが同一病 棟由来南において異菌種間に広く認められた理由の一つ かも知れない。泌尿器科病棟における流行は、1980年 になっても続き、さらに他の診療科でも散発的ではある が GM 耐性菌の増加が認められた。そこで比較的高頻 度に GM 耐性菌が 分離された第2外科入院患者由来菌 について同様の調査を行なった。その結果、 すべての GM 耐性菌から R plamids が分離された。さらに分離 菌種は, C. freundii, C. diversus, E. cloacae, E. coli, K.pneumoniae および K.oxytoca と多種であったに もかかわらず、その80%がM群と同定され、ここでも同一 R plasmids の流行が認められた。これら M 群 R plasmids 保有菌の由来材料は、深部膿および腹水で、尿路 とは異なり単純な経路により感染が成立するとは考えら れず, 異菌種間の R plasmids の伝達場所を明らかにす ることはできなかった。しかし、同一 R plasmids が病 棟に定着している事実は、同一菌種による院内感染のみ ならず、同一 R plasmids の流行にも留意する必要性を 指摘しており、R plasmids の疫学的研究がより望まれ るように思われた。

32. 尿路より分離された緑膿菌に関する研究

第1報:薬剤耐性とRプラスミッド

畑地 康助・桝 知果夫 中 野 博・仁平 寛巳 広島大学医学部泌尿器科

藤 井 元 広 広 広島総合病院泌尿器科

伊予部志津子・三 橋 進 群馬大学医学部微生物学教室

目的:広島大学医学部附属病院泌尿器科におけるUTI 起炎菌は、Pseudomonas、Serratia、E.coli、Proteus の4菌種が主要なものである。このうち、前2菌は薬剤 に耐性であることが多く、臨床の立場からも重要な歯であり、われわれは Pseudomonas の大部分を占める緑膿菌について、その薬剤耐性と R plasmid について検討を行ない、当科における plasmid 汚染や plasmid 保 有緑膿菌の経過を調査した。

対象と方法:対象は1976年9月より1980年5月までの期間に当科で分離保存(液体窒素)されている49症例83株である。MIC 測定は化療標準法に従い10º/ml接種で行ない、TC, CP, SM, SA, AMK, KM, GM, CBPC, Hg に対する MIC 分布より高度耐性菌59株を選択した。この59株の血清型決定には東芝化学の抗血清を用い、接合伝達実験の受容菌は第1次用には ML 4262または33-72a、第2次用には ML 4,600または33-72bを用い、プロス法またはメンブラン法で行なった。plasmidの検出された場合は、不和合群の決定を行なって、群別によるplasmid 汚染の検討を行なった。

成績:59 株中接合型 R plasmid が検出されたのは 6 株 (3 症例) で、その不和群はすべて P-2 であった。 血清型別では59株中54株の血清型が判明したが、同一 症例由来の同一菌を除いた 40 株で検討するとE, F, M 型が多かった。血清型不明の5株を加えた45株のTC, CP, SM, SA に対する耐性型をみると、多耐が少なく腸 内細菌の E. coli, Proteus とは逆の傾向を示したが, 当科で現在検討中の S. marcescens と類似の傾向を示 した。この 45 株のうち plasmid 保有株は 3 株で、その 臨床分離株の耐性型と伝達された耐性を示すと、①CP, SM, SA, AMK, CBPC, Hg→CP, SM, SA, ②SA, KM, GM, CBPC, Hg→SA, KM, GM, CBPC, Hg, ③SA, KM, GM, CBPC, Hg→SA, KM, GM, CBPC, Hg であった。 ここで各症例の経過を調査すると、症例①は TC, SA, SM, KM, AMK Hg 耐性緑膿菌 (R plasmid (-)) が先 行して感染しており、耐性型の変化とともに R plasmid が検出されるようになった。症例②は、先行感染菌の消 失と交代に R plasmid を有する緑膿菌が検出され、そ のまま存続している。しかし検出時期により、同じ耐性 型でも R plasmid が検出されない菌もあり検討を行な っている。症例③は、菌種の交代が頻回に生じており、 R plasmid 保有株も短期間のうちに消失している。

考察: 当科における plasmid 汚染は 45 株中 3 株であり、汚染は少ないと考えられた。 plasmid 汚染は施設によってその程度が異なり、また r-plasmid の検出を現在施行中であるため r-plasmid の汚染は不明である。しかし、r-plasmid 保有株も症例によってその経過は異なり、必ずしも長期にわたって存続しなかった。

33. 多剤耐性 Serratia marcescens の非 伝達性プラスミドの解析

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

井 上 松 久 群以大学医学部耐性菌実験施設

三 橋 進 群馬大学医学部微生物学教室

目的:近年分離頻度の増加がみられ、また、院内感染の重要な起因菌として注目されてきている Serratia marcescens (以下 Serratia と略す) について、その薬剤耐性を支配する伝達性プラスミドと非伝達性プラスミドを検出し、Serratia の耐性機構について解析を試みた。

対象ならびに実験方法

- 1) 使用菌株: 慈恵医大本院泌尿器科病棟で 1979 年 3 月から 1980 年 2 月までに分離された Serratia 13 株 と慈恵医大青戸病院(以下分院と略す)で 1980 年 6 月から 1980 年 7 月までに分離された Serratia 27 株(泌尿器科由来 18 株,内科および小児科由来 9 株)の合計40 株である。耐性伝達実験の受容菌として2 種類の大腸菌実験株(E. coli Ki 株 χ 1037 Rif *** LO Nar, E. coli Rif *** LO Nar)を使用した。
- 2) 耐性伝達実験:接合伝達実験は,early stationary phase の供与菌と受容菌を 1 対 9 の比で混菌(2 時間静置培養する Broth 法 と供与菌と受容菌を 1 対 4 の比で混菌(menbranefilter 上で 3 時間培養する menbrane filter 法によった。形質転換実験は、アルカリ処理法による簡易 DNA 抽出法で Serratia よりプラスミドDNA を抽出し、E. coli K₂ 株 X 1037 Rif へ形質転換した。

結果:接合伝達実験で検出された伝達性プラスミドは 40 株中 18 株 45% であり、本院 13 株中 5 株, 分院27株 中 13 株であった。耐性型を選択薬剤でみると、ABPC 選択では検出率 55% であり、ABPC、KM 2剤耐性 15 株, ABPC 単剤耐性 3 株であった。さらに ABPC、MK 2剤耐性プラスミドを2次伝達すると、5 株より ABPC 単剤プラスミドが検出された。KM 選択でも 55% 検出され、すべて ABPC、KM 2剤耐性であり、2次伝達で KM 単剤耐性 1 株, SM, KM 2剤耐性 2 株が検出された。

次に、伝達性プラスミドの検出されない株についてプラスミド DNA を抽出し、形質転換を行ない、非伝達性

プラスミド 12 株を検出した。その内駅は、本院巡尿器科由来8株中4株、分院巡尿器科由来6株中5株、内科・小児科由来8株中3株であり、TC, CP, SM, SA 4 削耐性菌、TC, SM, SA 3 削耐性菌、TC, SA 2 削耐性菌より非伝達性プラスミドが検出された。本院巡尿器科からはTC, SM, SA, ABPC 耐性プラスミド1株、SM, KM耐性3株、分院巡尿器科より SM, KM耐性型2株、SM耐性型2株、ABPC耐性型4株が分離され、分院他科では SM 耐性型2株、ABPC 耐性型1株の非伝達性プラスミドが検出された。

結論:検出された伝達性プラスミドは 18 株, 非伝達性プラスミドは 12 株の計 30 株で、多剤耐性のほとんどがプラスミドに支配されていた。伝達性プラスミドは、ABPC、KM 耐性型が多く、非伝達性プラスミドは ABPC 耐性と SM 耐性が多く検出され、伝達性プラスミドはプラスミドはプラスミドレベルでの院内感染の可能性が考えられると同時に、非伝達性プラスミドであっても他の伝達性プラスミドを介して多剤耐性を与える可能性を示唆していた。

34. Bacteroides 属における clindamycin および tetracycline 耐性因子の伝達に 関する研究

梅村厚志・渡辺邦友・上野一恵 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

近年 B. fragilis group に clindamycin(CLDM) および tetracycline(TC) 耐性菌がしばしばみられるようになってきた。われわれは TALLY らの方法をもとに、0.45 µm millipore filter (Millipore Corp., Bedford. Mass.) を用い、Bacteroides 属における CLDM および TC 耐性因子の伝達実験を行ない、B. fragilis より B. thetaiotaomicron へ CLDM および TC 耐性因子の伝達を証明したので報告する。

〈方法〉

使用菌株: CLDM 耐性因子の供与菌として CLDM 15 μg/ml 耐性の B. fragilis GAI 0605 を, 受容菌として CLDM 15 μg/ml 感受性の B. thetaiotaomicron Rifam picin (RFP) 25 μg/ml 耐性突然変異株 GAI 0449 RFP を用いた。TC 耐性因子の供与菌として TC 6.5 μg/ml 耐性の B. fragilis GAI 1213, 受容菌として GAI 0449 RFP を用いた。

耐性因子の伝達実験: TALLY ちの方法に準じて行なった。すなわち供与菌、受容菌を GAM ブイョン 2.5 ml に約4時間嫌気培養 (Anaerobic glove box 内) し、対数 増殖期の菌を用いた。TC耐性伝達実験においては、TC耐性接合伝達頻度の induction をみるため、供 与 菌を

TC 0.4 µg/ml 加 GAM フィョンで対数増殖期としたものを実験に使用した。供与歯、受容菌の培養液各 2.5 ml を millipore filter を通し、菌を密着させた後 filterを BHIS solid medium にのせ嫌気培養した。約 18 時間後 filter 上の歯苔を白金耳でかき取り、これを 10 倍希釈法で希釈した 後、0.1 ml を選択培地にコンラージ棒でまんべんなく塗抹し、2 日間嫌気培養した。

<成績>

供与菌 B. fragilis GAI 0605 より、受容菌 B. thetaiotaomicron RFP 耐性突然変異株 GAI 0449 RFP への CLDM 耐性因子の伝達を認め、その伝達頻 度 は 10~4/ donor であった。 CLDM 耐性が伝達したと思われる 4 株はいずれも CLDM のほか、Lincomycin、Josamycin、 Erythromycin の耐性伝達を認めた。さらに供与菌に CLDM 15 µg/ml 耐性の B. fragilis 7株, 受容菌に CLDM 15 µg/ml 感受性の B. thetaiotaomicron RFP 25 μg/ml 耐性 突然変異株 2 株を用い同様の実験を行な った結果,供与菌1株を除く6株は受容菌株のどちらか 一方あるいは双方に CLDM 耐性の伝達が可能 であっ た。また供与菌 B. fragilis GAI 1213 より受容菌 GAI 0449 RFP に TC 耐性因子の伝達を認め, induce した 場合の伝達頻度は 2.5×10-5/donor, induce しない場合 の伝達頻度は 5×10-6/donor で TC 耐性接台伝達頻度の induction を認めた。TC 耐性の伝達した transcipient には、同時に CLDM 耐性を示すようになる株と示さな い株を認め、TC と CLDM は別々の耐性因子によって 伝達していることを推測させた。さらに供与菌、受容菌、 transcipient の plasmid 電気泳動所見から CLDM. お よび TC 耐性の伝達は plasmid によることが示唆され た。

35. 5-FU・各種核酸関連物質の同時経口 投与と抗腫瘍効果

> 中津喬義*・芦沢 忠**・中村信雄** 川崎市立井田病院癌センター*, 協和醱酵工業医薬研究所**

マウス白血病 P-388 腹水型腫 瘍に, 5-Fluorouracil (5-FU) と各種核酸関連物質 (Uridine, Cytidine, Adenine, Adenosin, Tymidine, Inosine, Cytosine, 2'-Deoxyuridine, Uracil, Guanine, Guanosine, Xanthine, Thymine, Hypoxanthine) を組み合わせて同時経口投与し、抗腫瘍効果を検討した。

CDF₁ 雄マウスに P-388 腹水細胞を 1×10⁶ 個腹腔内 に移植し, 0.3% CMC 溶液に溶解または懸濁 した 5-FU と上記核酸関連物質を, 腫瘍移植 24 時間後より 1 日1回,5日間連続経口投与した。

5-FU と各種核酸関連物質の組み合わせによる抗腫瘍効果の比較においては、5-FU 10 mg/kg(1日量、以下同様)、核酸関連物質は 20 mg/kg、50 mg/kg で検討した。ILS %でみた抗腫瘍効果は、核酸関連物質の単独投与では認められなかったが、5-FU との併用では、Thymine 併用群に明らかな増強を認め、Uracil 併用群がこれに次いでいた。しかし2'-Deoxyuridine, Uridine 併用群では増強を認めなかった。

次に、異なった量の 5-FU と Uracil を組み合わせて 比較すると、5-FU 20 mg/kg 以下の単独投与群では効果 が認められなかったが、併用群において 5-FU 5 mg/kg では効果が発現し、Uracil の投与量に依存する効果増 強が認められた。その ILS %は、5-FU 20 mg/kg と Uracil 20 mg/kg 併用で 58%、5-FU 10 mg/kg と Uracil 60 および 100 mg/kg 併用で 51% であった。し かし、5-FU 20 ないし 30 mg/kg に Uracil 60 mg/kg を併用した群では副作用の発現により 26% ないし 16% に減少した。

以上のことより、各種核酸関連物質のうち Thymine, Uracil などは 5-FU の抗腫瘍効果を著明に増強するが、 この場合、5-FU 量を適正に設定したうえで核酸関連物 質を増量してゆくことによって、至適併用投与量を見い だし得るものと思われた。

36. 5FU による L1210 細胞の RNA 代 謝に及ぼす影響

金丸竜之介・角田 英樹 三田地泰司・涌 井 昭 東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門

[目的] 5 FU の主たる作用機作は、細胞内で代謝され、5-Fluorodeoxyuridine monophosphate (5 FDU-MP) となってから Thymidylate Synthetase を阻害し、de novo の DNA 合成を阻害することにあると考えられてきた。一方 5 FU は、リン酸化を受け、種々のクラスの RNA に取り込まれ、RNA の機能や代謝に影響を与えることが知られている。われわれは、5 FU 頻回投与により得られた 5 FU 耐性 L 1210 (FUR) および感受性株 (FUS) を用い、5 FU の RNA 代謝に及ぼす影響や、RNA 分子内への取り込み、さらにメトトレキセート (MTX)による、5 FU の RNA 分子への取り込みの増強について実験を行なった。

[実験材料および方法] 実験に用いた細胞は、FUR、FUS ともに、BDF1 マウスに継代されていたものを用いた。移植後3日目、純培養状態にある腹水細胞を直接

採取し、10% 仔牛血清および 10 μM 2-メルカプトエタノールを含む RPMI1640 培地に移し、初代培養の系で行なった。5 FU および MTX は、市販のものを用いた。放射性前駆物質、Thymidine [6-*H]、Uridine [5,6-*H]、Uracil [5,6-*H]、Deoxyuridine [6-*H]、5-Fluorouracil [6-*H]、Uridine [2-1*C] は日本アイソトーブ協会より購入した。これら前駆物質の酸不溶性画分への取り込みは、ディスクペーパーへのトラップで、また 5 FU のリン酸化率はイオン交換ディスクペーパー 法によった。RNA は、hot-SDS-phenol 法で抽出後、

5~30% の庶糖密度勾配遠心法にて分析した。

[結果および考抜] 10-6 M 5 FU の存在下で、8H-TdR, *H-UR, *H-UdR の取り込み阻害は、FUS, FUR において大きな差はない。 特に Thymidiylate Synthetase の阻害を反映すると考えられる。*H-UdR の取 り込みの阻害に両者の差を認めず、5FUの耐性機構は、 Thymidylate Synthetase の阻害の差によるものではな いと考えられた。10-4 M 5 FU 存在下に、*H-UR を 1.5 時間取り込ませ、抽出した RNA を庶糖密度勾配遺 心パターンより比較してみると、FUS 細胞 RNA では 放射活性が45 S, 32 S 部分に蓄積され、リボゾームRNA のプロセシングが阻害されていることを示した。一方、 FUR 細胞 RNA は、コントロールと同様に放射活性の ピークは 288 部分にも認められ、プロセシングの阻害 を受けていないことを示した。しかし18SRNA への プロセシングは、両者ともよく進行していた。*H-5FU で、FUS 細胞を 24 時間ラベル後、14C-UR を 1.5 時 間取り込ませ、抽出した RNA のパターンをみると、新 しく合成された 45Sリポソーム RNA は、分子内に 5FU を含まなくともプロセスが阻害されていた。5FU を RNA 分子に効率よく取り込ませるために MTX を 併用した。10-6 M MTX 存在下に、FUR 細胞に、*H-5 FU を 24 時間取り込ませたところ, 18 S r RNA に 2 2倍, 28S r RNA には3倍の取り込み増強が認められ、 さらに⁸H-UdR の取り込み阻害も著しく, 5 FUと MTX の併用の有用性を示した。

37. 肝全摘出犬による空腸内投与 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT 207) の吸収動態

福田 和馬·小松原正吉 佐藤 源·寺 本 滋 岡山大学第2外科

田 中 聰 香川医科大学外科

正常犬における空腸内 FT 剤投与時の血中 FU 濃度の推移は、門脈血が末梢静脈血よりも高値を示していた。門脈血中の FU 濃度が高値を示す事実を検討する目的で、肝を介した FT の FU への活性化を除外する方法として、肝全摘出犬を作製し、肝全摘犬の空腸内へ FT 水剤を投与し検討した。肝全摘犬では、組織、すなわち肺、腎、小腸、結腸に FU 濃度が高かったことより、門脈血中の FU 濃度が末梢血中より高値であることは、組織、とくに空腸、回腸組織での FT の FU への活性化が考えられた。

38. UFT 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

戸次英一・藤田英雄・斉藤美知子 天使病院内科

西代博之・中西昌美・葛西洋一 北大第一外科

癌化学療法に際して、短期間に効果判定可能な、適切なる抗癌剤効果判定基準のない今日、人癌組織内の抗癌剤濃度の検索は極めて有意義であるといえる。UFT はFutraful-Uracil (1:4) の略名で Tegafur:1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil, FT-207 の効果増強のために、Uracil をモル比で1:4の割合に加えた薬剤で、腫瘍内 5-FU 濃度が増加するとされ、Tegafurに比べて良好な臨床効果が期待されている抗癌内服カプセル剤である。本剤を乳癌 11 例、胃癌4例、その他の癌2例の17例の術前に300~600mgの頓用、または術前の1週間に1日600mgを3回に分服せしめ、手術時に各種組織を試料として採取し、-20℃にて凍結保存した。さらに8例の非癌良性腫瘍患者の術前に300mgを投与して腫瘍組織をとり参考とした。試料は凍結状態のまま大鵬薬品工業株式会社技術研究部(徳島県徳島市)

に送付して、Chemical assay 法により FT-207, 5-FU ならびに Uracil に分離測定した。

良性腫瘍では全般に低値を示すが、血中濃度、正常組織に比べて腫瘍部、リンパ腺内の 5-FU および Uracil 濃度が高値であった。

乳癌例では癌組織内の Uracil 濃度は著明な高値を示すものが多く、5-FU 濃度も非癌組織に比べて高値であるが、FT-207 は大差を示さなかった。皮下脂肪にて正常部と癌浸潤部では後者の5-FUおよび Uracil 濃度が著明な高値を示した。

胃癌症例では、早期癌の1例は癌組織と正常胃壁内濃度でFT-207 および Uracil の濃度は差異がなかったが、5-FU 濃度は大差があり、癌組織で高濃度であった。600 mg を頓用せしめた胃癌の左卵巣転移例では、転移のない右卵巣に比べて、転移のある左卵巣内の5-FU および Uracil 濃度が著明な高値を示した。

右甲状腺癌,頸部多発性リンパ節転移例では,正常甲状腺に比べて,癌腫およびリンパ節内 5-FU 濃度が高値を示した。結腸癌例では 600 mg 頓用後の癌組織内濃度は高値の移行を示したが,正常結腸壁と大差を認めなかった。

内服剤のためか、測定値のばらつきも大きく、一定の傾向を見出だすことは困難であるが、癌腫瘍内の 5-FU、Uracil 濃度が高値を示すものが 多く、正常組織は比較的低濃度であり、癌組織における 5-FU 濃度は、長時間 $0.05\sim0.1~\mu g/g$ 以上の値を持続するといえる。

39. 5'-Deoxy-5-fluorouridine(5'-DFUR) の 4 体内動態について

藤田 浩・小川カツイ・中川久義 中川洋一・土居 保良・石橋克禮 鶴見大学歯学部

5′-DFUR は FUR の ribose の CH₂OH が CH₃ と 還元されたもので、本剤はそのまま同化系へ入らずに、 一旦5-FUに分解され、効果を発揮する。この5-FUへ の変換は、pyrimidine nucleoside (uridine あるいは thymidine) phosphorylase により行なわれる。本酵素 は腫瘍組織に高く、正常組織では消化管、肺、肝、脾な どに中等度に分布する。

今回, 実験動物を用い, 5'-DFUR および 5-FU の体 内動態を TLC, HPLC と bioassay 法で測定したので 報告する。

結果:血中濃度; 5'-DFUR の家兎血中濃度は経口投与後2時間で最高 (100 mg/kg 投与で $27.2 \mu\text{g/ml}$) に達し,約5時間で1/10となり,比較的速やかに減少した。

本剤から産生された 5-FU は 1.5 時間で最高($1.07~\mu g/ml$)に達し、5'-DFUR の山線とほぼ並行して 減少した。

組織内濃度; Sarcoma 180, Lewis 肺癌, MC 誘発 肉腫担癌マウスに本剤経口投与後の 5'-DFUR 濃度は、 腎、胃、小腸、血清に高く、脳に低く、他の組織では比 岐的平等に分布した。5-FU 濃度は本剤の活性化機構な よく反映して、それぞれの腫瘍組織に圧到的に高く、腎、 小腸、胃、肺などが中等度濃度を示した。

DMBA 誘発舌癌担痛ハムスターでは 5'-DFUR は 間、小腸、腎に高く、5-FU は小腸、舌癌、胃に最も高く、舌正常部、大腸、肺、脾に中等度の分布を示した。 さらに、ハムスターの各種組織の本剤の活性化酵素を測定した結果、phosphorylase 活性は薬剤投与時の 5-FU 濃度とほぼ相関する成績が得られた。

肝に作用する薬剤の影響;5′-DFUR は腫瘍や数種の 正常組織に存在する phosphorylase により活性化され るので、その5-FU 濃度は、肝薬物代謝酵素誘導剤の phenobarbital, glutathione や肝障害剤の CCl₄ により 影響されなかった。すなわち、本剤の活性化は肝機能に 依存しないことが判明した。

ピリミジン塩基の影響;本剤は5-FU誘導体であるので,その5-FU濃度は各種のピリミジン塩基の影響をうけた。特に本剤と thymine あるいは uracil との併用が thymidine や uridine の併用よりも著明に 5-FU 組織内濃度の上昇効果を示した。

考按: 5'-DFUR は経口投与後よく吸収され、比較的高い 5'-DFUR と 5-FU の血中濃度を示すが、減少が速やかである。また各種の担癌マウスやハムスターで、腫瘍内 5-FU 濃度が高値を示すことは特記すべきことであり、正常組織は消化管、肺、脾など一部を除いて高くならない。本剤 の活性 化は uridine または thymidine phosphorylase で行なわれるので、肝機能にあまり左右されない。また、5-FU 濃度はチミン、ウラシルとの併用で上昇した。

40.

41. 5-Fluorouracil (5-FU) 錠内服後の 人癌組織内濃度について

戸次英一・藤田英雄・斉藤美知子 天使病院内科

四代博之・中四昌美・**萬**西洋一 北大第一外科

5-Fluorouracil (5-FU) は固型癌のうち、特に腺癌に 有効な抗癌剤として、静注剤および Dry syrup 剤が主 として消化器癌に対して用いられている。内服剤は通院 患者に対しても長期間の連用が可能であるが、腫瘍組織 に対しての薬剤到達性が充分であろうかとの 疑問があ る。また少量連用がよいか、大量間歇的投与が有用かの 問題点もある。そこで大量投与の際の癌組織内濃度の検 索を行なった。

最近開発された 5-FU の内服用錠剤を用い、各種癌患者 9 例の手術に際して、その術前に 5-FU 錠 600 mg を 頓用せしめ、切除した癌組織および対照となる非癌組織内の 5-FU 濃度を測定した。さらに 3 例の非癌腫瘍患者に 400 mg を 頓用せしめて検索し、比較検討を行なった。 測定法は Staphylococcus aureus 209 P あるいは Micrococcus flavus ATCC 10240 を検定菌とする Bioassay 法で、協和醱酵工業株式会社医薬研究所(静岡県三島市)にて行なった。

乳腺症,甲状腺腫などの良性腫瘍内 5-FU 濃度は投与 後 45分および 3 時間とも trace の値を示し,良性腫瘍 に対する移行は不良であった。

胃癌において 5-FU 錠投与後 2 時間 43 分の胃癌腫瘍中心部 5-FU 濃度は $0.60~\mu g/g$, 周辺部 2 個所は 0.86, $1.30~\mu g/g$ を示した。正常胃壁では $0.42~\mu g/g$ であった。他の 1 例では投与後 3 時間 47 分の胃癌組織内濃度は $1.27~\mu g/g$, 正常胃壁では $0.16~\mu g/g$ であった。早期胃癌の 1 例では,投与後 3 時間 55 分で,胃粘膜癌内濃度は $0.30~\mu g/g$,正常胃壁は $0.94~\mu g/g$ であった。血中濃度は測定限界以下であったが,癌腫瘍内 5-FU 濃度は長時間高濃度を維持することが判明した。

乳癌の1例では、投与後1時間 40 分で、癌腫瘍内濃度は $0.05~\mu g/g$ を示したが、正常乳腺、皮下脂肪では trace であった。他の1例で投与後3時間の癌浸潤せる 皮下脂肪は 0.11, $0.12~\mu g/g$ を示したが、浸潤のない 皮下脂肪は $0.052~\mu g/g$ であった。

Malignant lymphoma 例では投与後 1 時間 45 分より 2 時間 5 分にわたり採取した腫瘍組織内濃 度 は 0.13~0.85 μg/g を示した。

5-FU 錠内服後の血中濃度は 15 分でピークに達し比較的速やかに下降するが、癌組織内濃度は長時間高濃度を保つといえる。このことより、5-FU 錠の内服においても、間歇的大量療法が、連日少量投与よりも有効であるうとの示唆が得られ、さらに Tegafur、HCFU などの併用療法についても今後検討を加える予定である。

42. Kallidinogenase 併用による FT-207 の各種臓器内濃度について

植松 有門・谷口 晴記 玉石 好彦・杉山 陽一 三重大学医学部産婦人科学教室

伊藤 均 三重大学医学部薬理学教室

癌化学療法における腫瘍組織内到達性に関する研究 は、種々の方法が構じられて、その成果が報告されている。

今回, 演者らは、キニン系を介して作用する循環ホルモンである Kallidinogenase (以下 KG) を使用し、FT-207 (以下 FT) の腫瘍組織内および体内分布を検討した。

方法: ICR 系マウス (6週) に Ehrlich 腹水癌 (5× 10⁶個) を皮下移植し、各群 10 匹について検討した。

摘出標本は、生理食塩水を灌流させて貯留血液を除去 し、分析まで凍結保存した。

FT は、150 mg/kg を尾静脈より静注し、各種臓器内の FT 濃度は、HPLC 法を用い、 またその代謝産物の5-FU は、GC-MF 法により測定した。

癌組織内増強剤として比較検討するために Urokinase (UK) 600 u/kg, 硫酸デキストラン (MDS) 60 mg/kg を使用し、用いた KG は 500 ku/kg を, それぞれ one shot で尾静脈より静注した。

成績:1) KG, MDS, UK 前処置群において, FT の 腫瘍組織内濃度は, FT 単独群よりも高濃 度 であり, UK<KG<MDS の傾向を示していた。

- 2) 肝、腎、心、肺、消化管においては、FT 単独群 よりも低濃度であり、全体的に MDS < KG < UK の傾向 を示していた。
- 3) 血清中 FT 濃度は、KG、MDS、UK 前処置群に ^{**}いて差は認められなかった。
 - 4) 一方代謝産物である 5-FU の腫瘍組織内濃度は,

MDS < KG < UK 前処置群の順に高濃度を示していた。

- 5) 肝, 腎, 心, 肺, 消化管においては, FT 単独群よりも低濃度であり, またその体内分布は, 前処置3群ともに同じようなパターンを呈し, 腫瘍組織内, 肺,腎,血清, 肝, 心, 消化管の順に分布していた。
- 6) 血清中 5-FU 濃度は、FT 単独群 より、MDS < KG < UK 前処置群の順に高値を示していた。

考按:キニン系を介して作用する Kallidinogenase と FT-207 を併用し、ICR 系マウス、Ehrlich 腹水癌を使用し、実験検討したところ、FT の腫瘍組織内濃度を高め、かつ正常臓器内濃度は、FT 単独で使用するときよりも低濃度であることを報告した。

またFT に限っていえば、これらの増強剤の併用は、 副作用軽減にも有効であると思われる成績を得た。

この結果、癌化学療法における条件、すなわち制癌剤の腫瘍組織内到達性を高め、かつ正常組織内への移行を抑制する、ということから考えると、Kallidinogenaseは、今後臨床上にも充分利用できる薬剤と思われる。

43. Kallidinogenase 併用による制癌剤の 腫瘍組織内移行性に関する検討

> 玉石 好彦・植松 有門 谷口 晴記・杉山 陽一 三重大学医学部産婦人科学教室

伊藤 均 三重大学医学部薬理学教室

目的:癌化学療法において、抗癌剤がその効果をよく 発揮するためには、目的とする腫瘍組織内の抗癌剤の濃 度を高めてやることが有望な一方法である。そこでわれ われは、キニン系を介して作用する Kallidinogenase (以下 KG) を用いて、抗癌剤の腫瘍組織内への到達性 を目的として、以下の実験検討を行なった。

方法: ICR 系マウス (6 週) に Ehrlich 腹水癌 (5× 10⁶ 個) を皮下移植し、各群 10 匹について検討した。

抗腫瘍剤として 5-FU (30 mg/kg), FT-207 (150 mg/kg) を用い、尾静脈より静注した。5-FU の組織内 濃度は Cup Assay Method にて、また FT-207 は HPLC 法、およびその代謝産物の 5-FU は GC-MF 法 により分析した。さらに組織内増強剤として比較検討するために urokinase (以下 UK) 600 u/kg, 硫酸デキストラン (以下 MDS) 60 mg/kg を使用した。また KGは 500 ku/kg を使用し、それぞれ尾静脈より静注した。

まず実験に先立ち、5-FU と UK の 同 時 投 与、UK の 1 時間前処置群、UK 2 時間前処置群、UK 4 時間前処置群について腫瘍組織内濃度を検討したところ、UK

1時間前処置群が最も高い濃度を示していたので、すべての実験において、増強剤投与後、1時間目に抗癌剤を投与し、その後2時間目に居殺した。摘出標本は、生理食塩水を灌流させて貯留血液を除去し、分析まで保存した。

成績:1) 5-FU 単独群の腫瘍組織内 5-FU 平均濃度を 100 とした際, UK 併用群では 120%, MDS 併用群では約 140% であり, KG 併用群では約 142% と, UK < MDS < KG 併用 群に単独群より組織内濃度は高まっていた。

2) FT-207 単独群の腫瘍組織内 FT 濃度 および 5-FU 平均濃度を 100 とした際, UK 併用群では FT は約 103%, 5-FU は約 162%に, また MDS 併用群では FT は約 182%で, 5-FU は約 112%を示していた。 さらに KG 併用群では FT は約 155%, 5-FU は約 142%と, ともに腫瘍組織内濃度は増加していた。

考察:癌化学療法の効果 増強の目的で、lysosome labllizer などが近年多く併用されているが、今回われわれが行なった実験結果より、キニン系を介して作用する Kallidinogenase が、抗癌剤の組織内増強剤として有意 養な薬剤と思われるので報告した。

44. LDH アイソザイムを用いたヌードマウス移植人癌に対する化学療法の効果 判定

> 早田 敏・藤田昌英・中野陽典 熊谷道彦・箱崎充徳・田口鉄男 大阪大学数研外科

ヌードマウス移植人癌に対する制癌化学療法実験にお いて、その効果判定には、固型腫瘍では腫瘍増殖曲線 の比較、屠殺時の腫瘍重量比、組織像の変化、腹水腫瘍 では生存日数の比較が広く用いられている。しかしこれ らの効果判定法では治療効果の動的変化を追求すること が困難なため、われわれは人癌移植ヌードマウス血清中 に出現する人由来 LDH を指標とする新しい効果判定法 を開発した。人癌移植ヌードマウス血清中には,健常ヌー ドマウス血清中には検出されない LDH isozymeが 分画 され、そのうち人由来 LDH-5 はマウス由来の isozyme と明確に区別されることにより、この isozyme を示標 として腫瘍増殖との関係について検討した。H-62 乳癌 株, H-55 胃癌株において, 腫瘍重量とヌードマウス血 清中の LDH-5 活性とは相関係数 0.80, 0.69 で強い相 関関係にあり、LDH-5 の値は腫瘍増殖を反映する示標 になり得ると考えられた。

H-62 乳癌株に対する ADR. CPA. 5 FU 併用療法実

験、H-55 胃癌株に対する UHF および FT 投与実験、H-81 胃癌株に対する新しいニトロソウレア制 TA-077 を使った実験において、従来の腫瘍重量法と LDH isozyme 法とによる効果判定法を比較した。いずれの実験においても LDH isozyme 法の方がより鋭敏に効果を反映し、すぐれた効果判定法であった。特に腫瘍が縮小する場合、人 LDH-5 は早期から血清中に検出されなくなり、薬剤効果の予見が可能であった。

Br-13 腹水型腫瘍(国立ガンセンターより襲受)にお いても腹水腫瘍細胞数とヌードマウス血清中人 LDH-5 活性は相関係数 0.92 と強い相関関係を示した。ADR. CPA. 5 FU を使った腹水型乳癌の化学療法実験では、 治療群は Control 群に比し 200% の生存日数の延長を 認め、治療は有効であったが、LDH-5 活性の推移は治 療効果をよく反映し、特に今まで困難であった腹水腫瘍 の治療の途中経過の観察が可能であった。この実験にお いて、治療群のヌードマウス血中の LDH-5 が薬剤投与 後一過性に上昇する現象がみられた。これを詳細に検討 すると,薬剤投与後 15 時間にピークを持つ LDH-5 の 一過性上昇が認められ、これは薬剤の効果を短期に表わ す示標になり得ると考えられた。ADR. 5FU 単剤化学 療法実験では、両者に LDH-5 の一過性上昇が認められ るが、その現われ方は ADR の方がより急激で強く。一 方腹水の再貯溜は 5-FU の方に早く認められ、LDH-5 の一過性上昇の pattern は、薬剤の効果を早期に反映し た現象であった。

以上ヌードマウス血中人 LDH-5 を用いた効果判定法は、固型腫瘍に対しては従来の方法よりも鋭敏であり、また腹水型腫瘍に対しても、治療結果を鋭敏に反映するのみならず、実験の途中経過の観察が可能であるとともに、早期に薬剤の効果を予測し得る有用な効果判定法である。

45. ヒト乳癌株に対する化学・放射線併用 療法——Impulse cytophotometry を 用いた解析

> 露 木 建・久保田哲朗・花谷勇治 中田 宗彦・浅沼 史樹・岡崎勝一 熊井浩一郎・吉野 肇一・石引久弥 阿部 令彦

> > 慶応義塾大学医学部外科

目的:ヌードマウス可移植性ヒト乳癌株 (MX-1)を用いて実験的化学・放射線療法を行ない、単独効果と併用効果を比較検討するとともに、その細胞動態を Impulse cytophotometry (I.C.P.) により分析した。

方法:用いた腫瘍は、ヌードマウスに継代維持されているとト乳癌株 MX-1 で、Estrogen receptor (一), Progesterone receptor (土) の未分化癌である。 動物は BALB/c, nu/nu マウス雄を用いた。化 学 嫁 法 剤は Mitomycin C (MMC) を用い、マウス背部皮下に移植した腫瘍に対して 0.5, 1, 2, 3 mg/kg を 1 回腹腔内投与した。 照射は Linac により右大腿皮下に移植した腫瘍に対して、500, 1,000, 2,000 rad/mouse を 1 回照射した。 併用療法は、 照射を MMC の 24 時間前および 24 時間後に行ない、 組 み 合わ せは MMC 1 mg/kg と 照射 1,000 rad/mouse とした。判定には、Battelle Columbus Laboratories Protocol を用い、 I. C. P. による細胞動態の分析を行なった。

成績: MMC, 照射とも MX-1 の腫瘍重量比 (T/C 比) に対して片対数グラフで直線の Dose response を 示した。 併用効果は、 MMC 1 mg/kg と照射 1,000 rad/mouse の併用は、それぞれの単独投与よりその効 果は強く、MMC 2 mg/kg 単独投与よりも更に強い効 果を示した。 また照射先行と MMC 先行を比べると、 MMC を先行させた方に良い効果が得られた。この点を 解析するために MMC 1 mg/kg と照射 1,000 rad/ mouse を投与した後 24 時間および 48 時間の腫瘍の細 胞動態を Impulse cytophotometry (I.C.P.) を用いて 検討した。対照が2nと4nに山を持つ2峰性のパター ンを示すのに比べ、24 時間後、48 時間後ではしだいに 4nの山が消え、2n の位置に鋭い単峰性のバターンを 示すようになる。しかし、MMC 投与では、対照に比べ 3nが増加し, 4n が低下する一方照射は 3n, 4n とも に低下する。すなわち、単独投与の効果は細胞動態のう えでは、3n、4n の低下がより著しい照射の方に強い抗 腫瘍効果を認めることがわかる。このことは併用療法に おいて、3n、4n にある細胞がより多く残っている方に 第2の治療を行なった方が有効であると考えられた。

結論:①MX-1 に対して、MMC と照射の効果はともに Dose response を示した。②両者の併用療法では、単独投与に比べより強い効果が認められ、それは MMC 先行の場合に特に著しかった。③I.C.P. による分析では、初回治療後、3n、4n にある細胞がより多く残存している腫瘍に第2の治療が行なわれると、より強い効果が認められた。

46. ヌードマウス可移植株ヒト腫瘍株を用いる実験的化学療法における腫瘍間質の血管構築

慶応義塾大学医学部外科

丸 山 圭 一 国立がんセンター病院外科

<目的> ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍株を用いた 化学療法実験は、多くの場合樹立された継代株を用いて 行なわれているが、マウス由来とされている間質の薬剤 移行に与える影響に関する研究は少ない。今回は microangiography (MAG) を用いて移植継代株の間質を血管 構築の面から検討し、化学療法実験における腫瘍間質の 意義について考案を加えた。

<方法> 実験に用いたヒト癌維代株は胃癌 4 株, 結腸癌 2 株, 乳癌 1 株, 胆道癌 1 株, 悪性血管腫 1 株, 計9系統である。マウスは BALB/c ヌードマウスを用い、2~3 mm 角の腫瘍片を背部皮下に移植後 4~6 週後にMAG を作製した。マウスを麻酔後心臓に挿管し、ヘパリン加生食水で 30 mmHg の圧力を加えて腫瘍の血管を灌流した後, まず 40% パリウムゾル, 次いで 0.5% ゼラチンおよび 0.5% カンテン加 40% バリウムゾルを注入した。約1カ月 10% ホルマリン液で固定し、約500 μに切った腫瘍をソフテックスを用いて超軟 X 線撮影を行なった。

<結果> 原腫瘍の血管構築は基本的には移植腫瘍に おいても保たれていた。 特に原腫瘍が Medullary なも のでは、ほぼ同一の構築が保持されていたが、 Scirrhous な腫瘍では Vascularity が低下する傾向がみられた。

ひとたび継代株化された腫瘍については継代による血管構築の変化は認められなかった。一般に分化型腺癌では Vascularity が高く、低分化型腺癌では irregular な血管が僅かに分布する傾向がみられた。血管バターンではヒトデ状、ヒトダマ状、Extravasation などの異常血管が出現する場合と、柵状、網状、樹枝状など正常血管構築に近い像が観察される例があった。腫瘍細胞と血流との距離からみると、悪性血管上皮腫では腫瘍細胞自身が血管壁を構成していたが、他の腫瘍では血管壁の厚さによって種々の程度の隔りがみられた。胃の膠様腺癌をcyclophosphamide により治療して腫瘍を縮小させる

と,組織学的には腫瘍細胞の変性壊死,胞巣の破壊がみられ,血管像では異常な腫瘍血管が消失し,正常組織に近い構築が観察された。

<考按> ヌードマウスに移植された順邁は原腫瘍に比し間質の減少がみられることが多い。間質の構成成分である血管もこの影響をうけるため、細胞成分の少ないScirrhous 癌を例外として原腫瘍の血管構築像は移植腫瘍においても基本的に保持されており、継代による構築の変化は認められず、本実験系は化学療法実験系として有用であることが示された。血管構築と学療法感受性の関係については、血流動態が不良な異常血管よりは正常構造に近い腫瘍が、また血管密度が低いよりは高い方が薬剤の移行が良好であり、感受性も高いであろうと推測された。実際に高感受性の悪性血管上皮腫では腫瘍細胞と血管腔との隔りが極めて少なかった。

47. Neothramycin(NTM) の臨床薬物回 転について

須賀昭二・木村禧代二・水谷 年男 吉田雄一・鈴置 洋三・北 村 司 宮川 拡・磯部 吉郎・後藤寿美子 田村 潤

国立名古屋病院

藤 田 浩 鶴見大学歯学部細菌

岡 田 明 明治製菓薬品

目的: Neothramycin (NTM) の臨床薬物回転を解明 し、その至適投与法の確立に資す。

NTM は梅沢により放線菌の一種から発見された抗腫瘍性抗生物質で、構造的には Anthramycin 系に属する。特に Yoshida sarcoma, Sarcoma 180 などの肉腫系実験腫瘍に高い治療効果を有するが、1 次試験(マウス白血病 P388)、2 次試験(L-1210、B16×ラノーマ)においても有効性が確認されている。その作用 機序はDNA 依存 DNA および RNA ポリメラーゼの阻害にあるが、DNA との結合速度が極めて遅いことが特徴的であると報告されている。

研究方法: NTM の臨床研究にあたっては、ICR 雄マウスに対する LD_{10} が $38.4\,\mathrm{mg/m^2}$ であったことから、 $1\,\mathrm{n}$ 段階を $2\,\mathrm{mg/m^2}$ (i.v.) と設定して研究が行なわれた。本研究では現在頻回投与の一つとして試みられている $7\,\mathrm{n}$ 段階 ($14\,\mathrm{mg/m^2}$) を選び、腎癌 $1\,\mathrm{g}$ ル道癌 1

例、肝癌 1 例に対して 14 mg/m² 相当の NTM を 5 % ブドー糖 液 250 cc に溶解、1時間をかけて点滴静注、NTM の血中 Pharmacokinetics を検討した。胆道癌と肝癌例においては尿中排泄をあわせて測定、胆道癌例ではさらに NTM の胆汁排泄も測定した。その他剖検例 1 例で各臓器組織への NTM の分布を測定した。癌性腹膜炎 1 例、癌性胸膜炎 1 例においては、NTM をそれぞれ腹腔内および胸腔内に注射、腹水、胸水中 NTM の推移を検討した。

NTM の測定には HPLC を用いた。

成績: one compartment model で解析した上記3例 (腎、胆道、肝癌の順の NTM の血中動態は次のようで あった。血中 NTM の最高値 (ng/ml) はそれぞれ 460. 1, 200, 308, distribution volume $V_d(1/\text{body})$ (1, 27, 9, 45, 消失速度定数 Kel (min-1) は 0.018, 0.020, 0.015 であり、消失半減期 T1/2(min) は 38.7, 34.5, 46.3, 体内クリアランス Cl_B (I/min/body) はそれぞれ 0.48, 0.19, 0.68 であった。NTM の尿中排泄につい ては、NTM の回収率は投与開始後 5 時間で 8%, 13% であった。胆汁中への NTM の排出は極めて少なく投与 開始後 5 時間の未代謝 NTM の回収率は 0.11% であっ た。次に腹腔内、胸腔内への直接注入例では腹水、胸水 中に極めて高い NTM 濃度 (1 μg/ml 以上) が長時間 (5時間以上) にわたって維持された。 剖検例における NTM の測定1例の結果は、 死亡前3時間に 14 mg/m² の NTM 投与によるも、とくに腫瘍内 NTM 濃度は低 値にとどまった。今後の検索が必要である。

考按と結語:1) 本研究において人では血中 NTM の $T_{1/2}$ が鬼 ($T_{1/2}$ =15分)に比べ長いことが明らかになった。2) NTM (未代謝)の胆汁中排泄が人では極めて少なかった。3) NTM の腹腔内または胸腔内注入により、腹水、胸水中 NTM 濃度は $1\,\mu$ g/ml 以上の極めて高い値を5時間以上にわたり維持した。4) 人癌の治療には NTM の腫瘍到達性、有効濃度を必要な時間維持することが重要である。 $In\ vitro\ on 有効濃度は、NTM 添加 48 時間培養の条件下で Hela S3の Minimum degradative concentration (MDC) は <math>0.39\,\mu$ g/ml, L-1210 の 50% Inhibitory concentration (ICso) は、 $0.39\,\mu$ g/ml と報告されている。副作用の発現をチェックしながら、理論にかなった投与法の確立が望まれる。

48. 転移性腫瘍 Lewis lung carcinoma および MH 134 に対する CAM の投 与効果

> 椎 尾 剛・野見 薫子 中 瀬 崇・弓狩 康三 味の素株式会社生物科学研究所

CAM (Ethyl-o-[N-(P-carboxyphenyl)-carbamoyl] -mycophenolate) 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。

本報告ではマウスの転移性腫瘍である Lewis lung carcinoma および MH 134 腫瘍の実験系における CAM の投与効果を検討した。

実験方法: Lewis lung carcinoma, 3 mm³ を C 57 BL/6 マウスの腰部に皮下移植した実験系, および MH 134 腫瘍細胞を, 5×10⁵ 個, C 3 H/He マウスの足蹠皮下に移植した実験系を用いた。

結果: Lewis lung carcinoma 実験系において CAM の投与条件を検討したところ、腫瘍増殖阻止率でみると総投与量 1,600 mg/kg を 5 日間に分割して連日投与した試験群が最も良好であったが、1,600 mg/kg を 1 回に投与した試験群においても 1,600 mg/kg/日、10日間連日投与した場合と大差ない抗腫瘍効果が得られた。

CAM 投与量を更に増加し 200 mg/kg/日, 10 日間連日経口投与した試験群では対照群に比べ有意な延命効果が認められた。同様の実験条件下で肺への腫瘍転移に対する CAM の抑制効果も観察された。なお、母核化合物であるミコフェノール酸の投与群では延命効果が認められなかった。

マウス肝癌 MH 134 実験系においても CAM の投与条件を検討したところ、上述の Lewis lung carcinoma の実験系の場合と同様の結果が得られた。次に、5×10⁵ 個の MH 134 腫瘍細胞を C3 H/He マウスの足蹠皮下に移植し、14 日後にこの腫瘍移植部位を切除する実験系において CAM の投与効果を検討した。腫瘍切除手術前に CAM 200 mg/kg/日、10 日間連日経口投与した試験群、手術後に CAM 投与した試験群、ともに腫瘍切除手術のみの対照群に比べ延命効果が認められた。 MH 134 腫瘍のリンパ系への転移に対する CAM の投与効果をリンパ節重量でみたところ、腫瘍切除手術の前に CAM を投与した試験群においても,腫瘍切除手術後に CAM 投与した試験群においても,腫瘍切除手術後に CAM 投与した試験群においても有意な腫瘍転移抑制効果が認められた。

以上の結果から、CAM は原病巣部の腫瘍増殖阻止の みならず、腫瘍の転移を抑制する効果が期待できるもの と推測される。

49. Behenoyl-ara-C の生体内動態に関する基礎的ならびに臨床的検討

上田 孝典・加川大三郎 笹田 昌孝・内野 治人 京都大学第一内科

中 村 徹 福井医大第一内科

<目的> 新抗腫瘍剤 behenoyl-ara-C(BHAC) は、 脂質 親和性の ara-C 誘導体である。今回われわれは、 その生体内動態を明らかにするため、若干の基礎的なら びに臨床的検討を行なった。

<方法> 人赤血球浮遊液を、BHAC-14C(ara-C-3H)と incubate 後、溶血と高速遠沈により stroma と hemolysate に分画し、各分画の放射活性を測定した。 plasma を BHAC-14C と incubate し、その reaction mixture の電気泳動を行なった。急性白血病 患者に、BHAC 200 mg を1.5時間かけ点滴静注し、血中・尿中濃度を、HPLC 法および bioassay 法により経時的に測定し、一部は骨髄液中濃度についても同様に測定した。

<成績> 赤血球浮遊液を BHAC-14C 存在下に incubate すると、stroma には hemolysate に比し、mg 蛋白あたり有意に高い放射活性を認めた。対照として, | ara-C-3H を用いた場合、その放射活性は stroma には ほとんど認めず、急速に hemolysate に取り込まれた。 この反応系に plasma を添加した場合には、 BHAC の 赤血球への取り込みは低下し、血漿蛋白との結合が推測 された。BHAC-14C と plasma を incubate したのち, セルロース・アセテート法による電気泳動を行なうと, β-globulin 分画に強い放射活性を示した。7 例の急性白 血病患者にBHAC 200 mg 点滴静注後, その血漿中濃度 の平均値は直後に最高値の 20.1 μg/ml に達し、以後減 衰するが、 4 時間後 1.6 μg/ml, 8 時間後 0.6 μg/ml, 12 時間後においても 0.5 μg/ml の残存をみた。赤血球 中の濃度は、4時間後7.7 µg/ml, 12時間後3.0 µg/ml と血漿中より高値を示し、血球内貯留の可能性が推測さ れた。BHAC 点滴時の,血漿中 ara-C 濃度は, 8時間 後においても 0.09 μg/ml 程度認めるものから、測定限 界値 (0.03 μg/ml) 以下の値を持続するものまでさまざ まであった。また骨髄液中濃度は、点滴終了 4時間後 5.2 µg/ml, 12 時間後 2.1 µg/ml と血漿中より高値を 示した。尿中には、BHACはそのままの形では排泄され なかったが、ara-Cの排泄が遷延した。

<考按> BHACは、細胞内では膜成分、血漿中では

β-globulin分画に有意に高い結合性を示し、本剤の脂質 親和性によるものと考えられ、また生体内長期停留の一 因と考えられた。BHAC点滴投与後の血漿中濃度は、赤 血球濃度および尿中への ara-C の排泄は、12 時間後、一 部は 24 時間後までよく持続した。骨髄液中濃度も血漿 中より高値を持続した。これらの所見より、BHAC は 生体内で ara-C 徐放性に作用して、持続性の抗腫瘍効 果が期待され、急性自血病の化学療法に用いうる有用な 薬剤の一つであると考えられた。

50. Methotrexate (MTX) 耐性ヒト急性 リンパ性自血病細胞に対する各種葉酸 代謝拮抗剤の効果

大熨泰亮・髙橋 功・木村郁郎 岡山大学第2内科

<目的> 薬剤耐性の獲得は癌化学療法の効果を規制する最大の要因のひとつである。今回われわれはヒト急性リンパ性白血病株 (MOLT-3) の MTX 耐性株を作製し、それに対する各種葉酸代謝拮抗剤の効果をみるとともに、Leucovorin (LV) 併用に対する態度を検討した。

<方法> MTX 耐性株は MTX を含む培養液を用いて継代培養することにより作製した。 MTX 10-7 M に耐性となった時点で MTX との接触を中止し、耐性が非可逆性であることを確認した後、この 細胞 (MOLT-3/MTX_t) を実験に供した。各種葉酸代謝拮抗 剤 および LV の効果は growth inhibition assay により検討した。

<成績> MOLT-3 と MOLT-3/MTX, は形態学的 に差はなく、増殖倍加時間も同じであった。dihydrofolate reductase(FH2-R) 活性は有意差なく, 3H-MTX の取り込みは MOLT-3/MTX_t が MOLT-3 に比べて明 らかに低値であり、MTX の移送低下が耐性発現の主因 であることが示された。 growth inhibition assay では Dichloro-MTX は完全交叉耐性を示したが、passive diffusion で細胞内に取り込まれる 2,4-diamino-5-(3', 4'-dichlorophenyl)-6-methyl pyrimidine (DDMP) ¿ カン 2', 4'-diamino-[3', 4', 5'-trimethoxyanilino) methyl] 5-methyl quinazoline (TMQ) 12 MOLT-3/MTX, 12 対し collateral sensitivity を示した。MTX, DDMP, TMQ と LV を併用して各種薬剤に対する protection effect を検討した結果, MOLT-3 に対しては各薬剤と 等モルの LV が明らかに拮抗的に作用したが、MOLT-3/MTX_t では DDMP, TMQ に対して等モルの LV は 全くその効果を現わさなかった。この所見は MOLT-3/ MTX, においては MTX と同じ移送系を用いる LV の移送が MTX と同様に低下 して おり、DDMT, TMQ に対しては、LV は移送系においてもこれら と 拮抗せず、またこれら楽剤の FH₂-R 阻害作用と拮抗するに必要な細胞内濃度に連しえなかったことを示す もの である。

<考按> 移送低下による MTX 耐性腫瘍に対しては、脂溶性集酸代謝拮抗剤が効果的であり、LV は耐性腫瘍に protection effect を示さないところから、in vivoではこれらの併用によって選択的な腫瘍殺傷効果が期待される。

51. 6-Mercaptopurine の腸管吸収動態に 対する Allopurinol の併用効果

小西良士・都留君佳・柴崎寿一郎 長崎大学東学部東利学教室

白血病治療薬 6-Mercaptopurine (6-MP) は、Xanthine oxidase(X.O.) により 6-Thiouric acid (6-TU) へと代謝されるため、X.O. の阻害剤である Allopurinol (HPP) が併用されている。この HPP の効果について、ラットを用い、腸管吸収レベルにおける基礎的研究をした。

(方法)

- i) In situ 小陽連続環流法 (Kakemi et al., 1964)
- ii) In vitro 反転腸管法 (Wilson, Wiseman, 1954)
- iii) 腸間膜静脈回収法 (BARR, RIEGELMAN, 1970)
- iv) In vivo 径口および静脈投与法
- i), ii) について UV 法を確立し, iii), iv) について は MADDOCKS の蛍光法 (1979) を改変し、定量法とした。また実験動物は Wistar 系雄性ラットを用いた。

(成績): In situ 実験の結果より 6-MP 環流液濃度, 0.1~2.0 mM において 6-MP の粘膜側からの吸収率には濃度依存性が認められ, 6-TU は 6-MP 吸収量の約70% が選択的に粘膜側に出現したが, HPP (0.5 mM)を併用することにより, 6-TU の生成は完全に阻害されるとともに濃度依存性も消失し一定の吸収率を示した。

In vitro 系でも、In situ 同様の結果を得た。また HPP 併用により漿膜側への 6-MP の出現量は約2倍に 増加した。

これをさらに確認するために陽間腹静脈回収法を行ない、血液中への 6-MP の出現量が HPP 併用によって増大し、吸収量は薬液濃度に比例するという上記の結果と符号する成績が得られた。

また静脈および経口投与実験において 6-MP の bioavailability は 10.1% であったのが HPP 併用により 39.9% に増大し、ここでも *In vitro*, 腸間膜静脈回収 法と同様の傾向が認められた。

(考按): 6-MP の腸管吸収には腸管組織中の X.O. に よる代謝の影響が大きく, X.O. 阻害剤 HPP の併用に よって6-MP の吸収量が有意に増加することが明らかと なった。

52. 嫌気性菌感染症の診断と治療

中山一誠・秋枝洋三・田島華陽 川口 広・川村弘志 日本大学医学部第3 外科

嫌気性菌感染症は増加傾向にあり、外科病巣分離膿汁 における嫌気性菌の検出頻度は、単独菌としては 10%, 複数菌として 20% である。嫌気性菌の同定および感受 性検査は時間的な問題が伴い、迅速診断は困難である。

そこでわれわれは以下 5 項目についてルーチンで検討 している。1) 臨床材料の悪臭度については約20% くら いの割合で診断の補助となる。2) グラム染色は球菌,桿 菌の鑑別の補助となり、薬剤選択の根拠となる。3) 腹腔 内感染症に対しては、CT scan による膿瘍形成の有無と free air の存在により、迅速診断として有力な方法であ る。4) ガスクロマトグラフィー(GLC)による低級脂肪 酸の分析は,嫌気性菌の代謝産物である脂肪酸をコンピ ューターにより半定量的に測定することにより、感染症 の有無と脂肪酸の検出パターンにより、ある程度の菌種 の推定が可能である。検査材料はいずれの材料でも測定 可能である。今回提示した症例は揮発性低級脂肪酸とし て,酢酸,プロピオン酸,イソ吉草酸を,難揮発性低級脂 防酸として乳酸、コハク酸を検出した症例であり Bacteroides group による感染症であることを診断し得た。 バクテロイデスによる感染症の診断としては揮発性低級 脂肪酸としてイソ吉草酸が、難揮発性低級脂肪酸ではコ ハク酸がその診断の根拠となる。乳酸の異常な高値の場 合には、何らかの感染症の存在が予想され得る。5) 蛍 光抗体法に関しては生菌,死菌いずれも検査は可能であ る。非特異的蛍光に関しては S. aureus, K. pneumoniae に蛍光を発する。化学療法に関しては、腹腔内感染症の うち 60% 以上は嫌気性菌と好気性菌の混合感染である ため cephamycin 系薬剤を第1選択剤と考える。

53. 耳鼻咽喉科領域の無芽胞嫌気性菌感染症と宿主防御能

栗山一夫・馬場廣太郎・古内一郎 独協医科大学耳鼻咽喉科学教室

最近検出率が増加の傾向を見せている無芽胞嫌気性菌 (嫌気性菌) の単独菌種検出例を対象として,抗微生物薬 感受性と宿主側防御能の検討を行なった。抗微生物楽感 受性は CLDM, TP, AMPC の3種を用い、Bacteroides fragilis, Peptococcus sp., Peptostreptococcus sp., Fusobacterium sp. の4菌種に対する抗菌活性を MIC により測定した。一方宿主側防御能は非特異的防御因子 として spontaneous NBT テストのほか、好中球殺菌能 と遊走能,および補体第3成分の蛋白量測定について、ま た特異的防御能は IgG, IgA, IgM の3クラスの免疫グ ロブリンについて比較検討した。なお 20 例以上の検出 をみた Fusobacterium sp. 以外の3菌種については、 嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有する CLDM と TP の投薬前後における MIC および宿主防御能の変動 の有無について観察したが, 抗微生物薬単独投与群と lysosomal enzymatic effect のほか、感染防御能系で多 彩な役割を演ずる lysozyme の卵白抽出同族体である塩 化リゾチーム (Lz) の併用投与群に分けた検討を併わせ 行なった。その結果 Lz 併用群では、抗微生物薬単独群に 比べて synergistic effect と考えられる抗菌力の増強が 見られたほか、全般的に非特異的防御能因子の改善的有 意変動が認められたが、特に B. fragilis においてその傾 向が著しかった。しかし免疫グロブリン値では、IgG に わずかにそれを示唆する傾向がらかがわれたものの、明 らかな有意変動は見られなかった。

このように非特異的防御能が抗微生物薬単独投与群に 比べて Lz 併用群に有意の変動がみられたのは, Lz の併 用により貪食・殺菌系が亢進するという従来のいくつか の見解を裏付けたものと考えられる。

すなわち hexose monophosphate shunt の活性を高めるほか、溶菌・消化に際して外因性リゾチームである Lz が内因性リゾチームの活性化を促進するためと 思われる。一方 B.fragilis で特に著明な効果がみられたのは、上記の理由のほかグラム陰性菌 である B.fragilis の免疫溶菌にも Lz が働いたためであろう。

無芽胞嫌気性菌による感染症は opportunistic infection の一翼を坦っており、宿主側防御機構との関連は密接なものがある。

したがって、これは opportunistic infection 全般についていえることであるが、これらの細菌による感染症

に遭遇した場合には、歯側因子の検討のみにとどまることなく、宿主側防御能因子にも留意する必要があるもの と考える。

54. 産婦人科材料から分離した嫌気性菌の 薬剤感受性

山田 規忠・磯野美登利 渡辺 邦友・上野 一忠 岐阜大学医学部附属嫌気性歯実験施設

最近1年間に当施設に送付されたほぼ全国的な産婦人 科領域の各種材料から分離された嫌気性菌について、そ の検出状況と薬剤感受性を検討したので報告する。

<材料および実験方法> 材料はケンキボーターで送付された子宮内容物、腟分泌物、羊水、膿汁(バルトリン腺膿瘍、外陰部膿瘍、ダグラス窩膿瘍など)である。嫌気性菌の分離培地には、あらかじめ嫌気的状態で保存された GAM 寒天培地、ゲンタシン加 GAM 寒天、PEA血液寒天培地を使用し、検体塗沫後、直ちにフネロビックチェンバー内で 37℃、48 時間培養した。GAM 半流動高層培地による増菌法も併用した。同定は、1%ブドウ糖加培地での低級脂肪酸のガスクロマトグラフィーによる分析結果と約30種の各種生化学性状結果から VPImanual に従って行なった。薬剤感受性は化学療法学会の定める標準法に従って最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。使用薬剤は、ABPC、SBPC、CEZ、CTM、CMX、CFX、CMZ、6059-S、MINO、CP、TP、EM、CLDM、MTNの14 剤である。

<成績> 送付された374 検体中、培養が陽性であっ た検体は241検体で、細菌の陽性率は64.4%であった。 嫌気性菌が検出された検体は 93 検体で、培養陽性検体 数に対する検出率は 38.6% であった。嫌気性菌は好気 性菌と混在して検出される場合が多く、単独で検出され た 29 検体に対し、64 検体が好気性菌と混在して検出さ れた。検出した好気性菌は球菌が半数を占め、St. faecalis 87株 (23%), St. faecalis 以外の Streptococcus 62株 (17%) が多くみられた。球菌以外では E. coli の 検出率が高く、68株(18%)を占めた。その他, St. epidermidis St. aureus, E. cloacae, K. pneumoniae, P. aeruginosa などが分離された。嫌気性菌では B.fragilis の検出率が最も高く, 45株(31%)を占めていた。 次いで P. magnus 20 株 (14%), B. thetaiotaomi cron 10株 (7%). B. bivius 8株 (6%), P. anaerobius 7株 (5%) などが多く分離された。分離された菌種は 1検体あたり1~7菌種で、嫌気性菌が関与した検体で は好気性菌との3菌種混合、嫌気性菌のみ1菌種が多く

みられた。薬剤感受性については、MTN は嫌気性菌に強い抗菌力を示し Propionibacterium と Lactobacillus を除き耐性株は認められなかった。セファロスポリン6 剤中、CFX、CMZ、6059-S の3剤は、B.fragilis に対して $6.25~\mu g/ml$ 以下の MIC を示した。しかし、インドール陽性 B.fragilis グループに対してはすべてが弱い抗菌力で $50\sim100~\mu g/ml$ 以上の MIC を示した。 CLDM は嫌気性菌全般に強い抗菌力を示したが、 $100~\mu g/ml$ 以上の高度耐性株が 12.4% に認められた。特にB.fragilis に 20%、インドール陽性の B.fragilis が、 $\mu reconstruction <math>\mu reconstruction$ の $\mu reconstruction$

55. 産婦人科領域における嫌気性菌の分離 とその臨床的意義:第2報

二宮 **敬字・長谷川幸生** 多治見市民病院産婦人科

目的:ヒトの婦人性器には無芽胞嫌気性菌が優位に常在している。このため、産婦人科感染症からの嫌気性菌分離率は高い。HOLDEMAN ちによれば70%以上と報告されている。PRAS (prereduced anaerobically sterilized) media と roll tube 法を用いた方法での成績である。しかし嫌気性菌の分離という現象と、その感染症における役割とを同意義に論ずることはできない。演者らは第28回化学療法学会(55年、東京)において、嫌気性菌が分離された症例について、その感染の場における役割について検討、報告した。今回、昭和55年12月までに得られた成績を加え報告する。

方法:対象:多治見市民病院産婦人科に受診した産婦 人科感染症患者 145 名。

嫌気培養法および同定:材料をケンキポーターにて収納、培養まで5℃に保存。材料をGAM寒天培地、羊血液加 Phenylethyl alcohol寒天培地に塗抹、グローブポックス内で37℃5日嫌気培養した。また、GAM半流動高層寒天培地も併用した。

成績:昭和54年3月から55年12月までに嫌気培養を施行された臨床材料は192で,そのうち52例は嫌気,好気培養いずれも陰性であった。細菌培養陽性の140例中,嫌気菌のみ(嫌気性菌の混合も含む)26,好気性菌との混合35,計61例で,嫌気性菌の分離率は44%であった。これら嫌気性菌が分離された症例を,"嫌気性菌がその症例において示した感染的役割"の有無について検討した。その結果,嫌気性菌のみ分離された症例でも,本菌群の役割を認めがたかった。逆に,好気性菌と

の混合培養で分離されながら、その病原的意義を認めた い症例も見られた。

考按:嫌気性菌の分離手技の発展に伴い、分離率は向 上する。しかし、感染症における起炎性の位置づけは困 難になる。分離という現象以外の方法を加え、嫌気性菌 の病原的意義を検討しなければならない。ガスクロマト グラフィーを用い, 臨床材料中の揮発性脂酸を分析し, 細菌の分離成績を比較した症例も併わせて報告する。

新 Thienamycin 誘導体, N-Formi-56. midoyl Thienamycin (MK-0787) Ø 嫌気性菌に対する in vitro 抗菌力

> 渡辺 邦友・今朝洞忠孝・朝日良成 磯野美登利・上野 一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的: N-Formimidoyl Thienamycin (MK-0787) はカルバペネム核を母核とする新しい β-lactam 剤であ る Thienamycin の安定な誘導体の一つである。

今回,著者らは最近臨床材料から分離した嫌気性菌 464 株に対する MK-0878 の in vitro 抗菌力を β-lactam 剤を中心とする他剤(16 剤)と比較検討した。

方法:菌株;最近当施設にて臨床材料より分離した Clostridium 127 株 (C. difficile, C. perfringens, C. bifermentans, C. botulinum C. sporogenes, C. clostridiiforme, C. sordellii, C. putrificum.....), Bacteroides 250 株 (B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. uniformis, B. ovatus, B. vulgatus, B. distasonis, B. ruminicola ss brevis, B. bivius, B. melaninogenicus), Fusobacterium 24 株 (F. nucleatum, F. varium, F. mortiferum, F. necrophorum), Peptococcus 39 株, (P. magnus, P. prevotii, P. asaccharolyticus……), Peptostreptococcus 17 株, (P. anaerobius, P. productus, P. micros……), Veillonella 13株の合計 464株 を用いた。薬剤; MK-0787, Clindamycin (CLDM), Metronidazole (MNZ), Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ), Cefotetan (YM-09330), Moxalactum (6059S), Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Cefmenoxime (CMX), Cefozolin (CEX), Cefoperazone (CPZ), Cefamandole (CMD), SM-1652, Carbenicillin (CB PC), Apalcillin (APPC), および Piperacillin (PIPC) を用いた。MIC 測定;ブルセラ血液寒天を用いた寒天 平板希釈法によった。128 μg/ml から 0.031 μg/ml ま で 14 段階希釈した。接種菌液には 10⁶/ml を用いた。 24 時間の Gaspak 法による培養液に MIC 値を決定し た。

結果: MK-0787 は, 供試した 464 株のすべてを 4 μg/ ml の濃度で阻止した。一方, CLDM, MNZ, CFX, CMZ, YM-09330, 6059 S, CTX, CZX, CMX, CEZ, CPZ, CMD, SM-1652, CBPC, APPC および PIPC はこの 4 µg/ml の濃度でそれらの86.9,94.4,69.8,63.6,83.2, 72.0, 66.2, 61.9, 69.9, 52.6, 52.4, 45.9, 49.6, 47.0, 55.2 および 69.0% を各々阻止した。

総括: MK-0787 は試験した嫌気性菌のすべての菌種 に対し強い抗菌力を示した。特に臨床上重 要 で CLDM 耐性が問題になっている B. fragilis グループに対して 他剤よりも顕著に優れていた。

57. Metronidazole の嫌気性菌への選択的 効果について

> 成川 新一・中村 正夫 聖マリアンナ医大臨床検査医学教室

原 沢 功 聖マリアンナ医大病院臨床検査部

Metronidazole は近年,偏性嫌気性菌への選択的効果 が知られてきた薬剤である。しかし耐性の偏性嫌気性菌 が存在するとの報告もあり、逆にこれら耐性菌は1週間 の炭酸ガス培養で発育するため、偏性嫌気性菌ではない との報告もある。そこでわれわれは、標準株を含む偏性 嫌気性菌および通性嫌気性菌,計 274 株について同剤の MIC を求めるとともに、ディスク法によって偏性嫌気 性菌と通性嫌気性菌の鑑別について検討した。

使用菌株は当検査室にて嫌気性グローブボックスを用 い, GAM 寒天 48 時間培養で分離されたグラム陽性, 陰性の嫌気性球菌と桿菌 77 株, 医科研および阪大微研 分与の標準株 11 株, 臨床由来の通性嫌気性菌 186 株で ある。MIC の測定は WATT らの馬血液寒天 (HBA) と GAM 寒天を使用した。ディスクにはペーパーディスク (直径8 mm, 厚さ1.5 mm, 東洋濾紙) を用いた。被検 菌株は 48 時間前培養後, 希釈し, 約 105 c.f.u.を、倍 数希釈系列,0.0125~400 μg/ml の薬剤加寒天平板にマ ルチイノキュレータを用いて接種した。MIC は 48 時間 後に判定した。また Maxted の方法で 2.5, 5, 10 μg/ disk の乾燥ディスクを調製し、阻止円の直径を同じく 48 時間後に測定した。一方, 10 種の嫌気性菌を選び, 同剤含有クックドミートプロスでの耐性獲得についても 検討した。MAC で発育した菌を 48 時間ごとに計 10 回 20日間継代し、感受性値の差を観察した。その結果、臨 床分離株 77 株では MIC はすべて 0.1~3.13 μg/ml を 示し,標準株では MIC が広範囲にわたり 0.0125~1.56 μ g/ml を示したが、10% 炭酸ガス培養で発育を示した

P. acnes 以外はいずれも感受性であった。通性嫌気 性菌では、腸内細菌 126 株、ブドウ球菌 33 株、Streptococcus 24株, いずれも MIC は ≥400 µg/ml であっ た。ディスク法による鑑別では、GAM 寒天では阻止円 が極めて明瞭であるが、 HBA では発育が微弱で、阻止 円の境界は不明瞭であった。MIC 3.13 μg/ml の歯につ いても、5 μg のディスクでは 15 mm の阻止円が認めら れ、しかもこの濃度のディスクでは1枚の平板で2枚体 以上検査可能である点などから 5 μg の濃度が適切と考 える。平均の MIC と 5 µg/disk の場合の阻止円の直径 は、GAM 察天では、B. fragili 32 株は 0.69 µg/ml で 27 ± 5.5 mm, 他の Bacteroides 13 株は $0.57 \mu g/$ ml で 30±6.7 mm, Fusobacterium 4株は 0.30 µg/ ml で 30±3.0 mm, Peptococcus 7株は 0.89 µg/ml で 24±3.8 mm, Peptostreptococcus it 0.29 μg/ml で $30\pm3.2 \,\mathrm{mm}$, Clostridium 12 0.75 $\mu\mathrm{g/ml}$ $\approx 27\pm6.7$ mm, 無芽胞 GPB は 0.43 μg/ml で 33±6.8 mm であ った。P.acnes は $>400 \mu g/ml$ のため阻止円は認めら れず、初代分離で嫌気性のみ発育した Streptococcus 3 株を含む通性嫌気性菌 186 株も阻止円はまったく認めら れなかった。 また薬剤加培地での耐性獲得は Ps. parvulus を除く9菌種ではみられず,5 μg/disk の検出限 界の MIC 3.13 μg/ml 以内に入り、Metronidazole 短 期間投与の患者の検体検査にも支障はないと考えられ た。

以上の結果より、Metronidazole 含有ディスクを用いた場合、阻止円の有無によって比較的簡単に偏性嫌気性菌であることのスクリーニングが可能であると考えられる。なおこの場合、培地としては GAM 寒天が適当であり、この方法を用いれば、偏性嫌気性菌確認のための好気培養の併用も必要がないと思われる。すなわち、オプトヒン、バシトラシンによる肺炎球菌、A群レンサ球菌の同定の場合と 同様、Metronidazole ディスクによって偏性嫌気性菌を鑑別することができると考える。

58. Clostridium difficile の毒素精製に 関する研究(第2報)

小林とよ子・渡辺邦友・上野一恵岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

C. difficile の毒素の精製を行なった。

毒素の測定は、(1) Hela 細胞の変性 (CPE)、(2) 家兎の皮膚毛細血管透過性の亢進 (PF)、(3) マウス致死性 (ML) および (4) 家兎の小腸ループテスト (IL) の4種の生物学的活性検索法により行なった。

毒素の精製は C. difficile GAI 0280 株のうち, 4種

の生物活性を示した毒素産生能の高い Colony 由来株を用いた。 BHI broth にて 48 時間嫌気培養後、その培養濾液を 70% 硫安で濃縮した。次いで $0.1\,\mathrm{M}$ Tris HCl Buffer で溶解し、ACA-44 Column を用いて gel filtration を行なった。その活性画分を濃縮後、DEAEセファデックス A-25 のイオン交換カラムクロマトグラフィーにより D-1, D-2 の 2 種類の毒素を分離した。D-1 毒素はさらに Sephacryl S-300 により精製を重ね活性両分を単離した。その D-1, D-2 毒素は単一パンドを示し、移動度の異なるタンパクであることが示された。また、いずれの毒素も 60° C、15 分で失活した。フミラーゼ、プロナーゼ、トリブシン、DNase、RNase、リパーゼのうちプロナーゼにより失活した。

分子量測定により D-1 が約 55 万, D-2 が約 48 万 の分子量を示した。 D-1 の家 兎抗毒素血清による Ouchterony 法では D-1 毒素にのみ 1 本の 沈降帯を生じた。一方, D-2 毒素には沈降帯は生じなかった。 さらに D-1 抗毒素血清により D-1 毒素の CPE, PF, ML および IL 活性のすべてが完全に中和されたが、D-2 毒素の CPE, PF 活性は中和されなかった。

D-2 毒素は FINEGOLD らをはじめ、アメリカ学派の報告しているものと一致し、強い CPE と PF 活性を示す毒素である。しかし、D-1 毒素は演者らが初めて精製したもので、CPE 活性はほとんどなく、PF、ML および IL 活性を示す毒素である。特に、小腸ループテストによるループの長さ対液体貯留の比は 2.28 で、コレラ毒素と同様な強い反応を呈した。演者らはこの D-1 毒素が difficile 腸炎に深く関与するものと考えている。

したがって、difficile 腸炎の診断には、細胞毒性を示すD-2 毒素のみの検出ではなく、むしろ D-1 毒素を検出する必要がある。それには今回演者らが作製した D-1 抗毒素血清による血清反応が有力であり、今後この点について検討し、difficile 腸炎の診断法を確立してゆきたいと考えている。

59. 当院におけるブドウ糖非発酵性グラム 陰性桿菌の検出状況と薬剤感受性

神永陽一郎・佐藤芳美・崎山典子 横浜市大病院中検

伊藤章 横浜市大病院第一内科

近年緑膿菌をはじめとするブドウ糖非発酵性グラム陰 性桿菌と呼ばれる菌群は、いわゆる Opportunistic infection の pathogen として、院内感染、薬剤耐性、消 毒薬耐性などの面から臨床的にも基礎的にも注目されて いる。今回は当院における本菌群の検出状況と楽剤感受性について検討した。

実験材料および方法: 1978 年から 1980 年の過去3年間に、各種臨床材料より分離した 菌株 3,680 を対象とし、培養は当院の日常検査法に従って、同定は敷内、五島らの方法に準じたが、一部ではパイルチューブ No. 2を川いた。薬剤感受性は、CL、KM、GM、DKB、TOB、AMK、CER、CEZ、ABPC、CBPC、SBPC、PIPC、NA、TC、MINO(以上、3 濃度ディスク法)、ST (1 濃度ディスク法) などを用いた。

さらに、PC 904、TIPC、PIPC、CBPC、SBPC、GM、AMK、MINO、FOM、PPA、CEZ、CFX、CPZ などについては、本学会法により MIC を測定した。

成績および考察:年度別分離菌株数は 1978 年 1,238 株, 1979 年 1,222 株、1980 年 1,222 株で年度別による大きな増減はなかった。菌種別では各年度とも約75%が P. aeruginosa, P. cepacia の両菌種で占められ、次いで A. anitratus, P. maltophilia, P. putida, A. faecalis などの順で認められた。材料別では尿、喀痰・咽頭粘液、膿などからの分離が圧倒的に多かったが、血液、髄液などからの分離もあり、広く種々の材料に認められた。そして分離菌の約半数は内科、外科由来で、外来患者よりも入院患者に多く、単独で検出されるよりも混合という形で認められる場合が多かった。

薬剤感受性は菌株により差があったが、総体的には P.cepacia, P.maltophilia, P.diminuta, A.xylosoxidans, Flavobacterium などで、多剤耐性傾向が認められた。多剤耐性株のうち P.cepacia では ST 合剤、PIPC、PC-904、CPZ などが、A.anitratus、P.maltophilia, P.diminuta, Flavobacterium などには MINO、ST 合剤、A.xylosoxidans、A.faecalis には PIPC、CPZ などが比較的良好な感受性を示した。一方、GMについてディスク法で ー、+ のものを耐性とすると約43%が耐性で、特に P.cepacia、P.diminuta では全株が、その他では Flavobacterium、P.maltophilia、A.xylosoxidans A.faecalis、P.fluorescens などの順で多く認められ、これらは尿および膿からの分離株に多い傾向があった。

分離菌株のうち P. cepacia についてはすでに諸種な面より報告してきたが、その他の分離菌については、臨床的背景や感染的意義などについては今回は検討できなかったので、今後さらに検討を加えたいと思っている。以上、当院における成績を中心に報告した。

60. ブドウ糖非酸醛性グラム陰性桿菌 (緑 膿菌を除く) 感染症に対する Doxycyclin 静注の臨床的検討

最近経験した緑膿歯を除いたブドウ糖非発酵性グラム 陰性桿菌による感染症4例について症例を显示し、若干 の考察を行なった。

呼吸器感染症は2例とも気管支拡張症などの肺胞気道 系の器質的損傷例にみられ、かつこれら背景により治療 が遷延化している例に2次的菌交代症としての発症であった。

敗血症2例は、ともに個体の自己防御力が低下している例に nosocomial な背景から opportunistic infection としての発症が考えられた。これら症例2例とも重篤な Bacteria shock lung を呈し、弱毒菌といえども、ひとたび発症すれば重篤化することが示された。

また、当院および関連施設で分離された緑膿菌以外の ブドウ糖非醱酵性グラム 陰性桿菌の DOTC に対する MIC は、Ps. cepacia を除き、1.56 以下に多く分布し、 前記 4 症例も同薬剤の点滴療法で比較的短期間に治癒し えた。

以上の事実を念頭におき、本感染症に対する早期診断による適切な早期治療を施行すれば、従来 "terminal infection" と呼ばれた本感染症は決して難治性のものではないと考えられた。

61. 緑膿菌以外の *Pseudomonas* 属のペニシリン剤, セファロスポリン剤, アミノグリコシド剤, テトラサイクリン剤に対する感受性とその年次推移

猪 狩 淳・小酒井 望 順天堂大学臨床病理

> 小 栗 豊 子 順天堂大学中検

緑膿菌以外の Pseudomonas 属 6 種 210 株のペニン リン剤, セファロスポリン剤, アミノグリコンド剤, テトラサイクリン剤に対する薬剤感受性とその年次推移を 】検討した。

実験に供した菌株は P. maltohilia 50 株, P. cepacia 49 株, P. putida 52 株, P. fluorescens 29 株, P. putrefaciens 18 株, P. acidovorans 12 株で, これらは昭

和 55 年 1 年間に順天堂大病院中検で検出された臨床分 離株である。

試用薬剤はPCs:SBPC,TIPC,PIPC,MZPC.CEPs:CEZ,CTM,CFX,CMZ,CXM,CPZ,CTX,CZX.AGs:GM,TOB,AMK.TCs:TC,DOXY,MINOの18剤,MICは本学会標準法に準じ、接種廣液は10°/ml,10°/mlの2種を用いて測定した。その成績は以下のとおりである。

- 1. PC 剤に対しては、P. maltophilia, P. cepacia, P. putida は4剤に対し耐性を示す株がほとんどで、P. fluorescens, P. putrefaciens, P. acidovorans は SBPC, TIPC に耐性の株が、PIPC、MZPC に感性の株がほとんどであった。
- 2. CEP 剤に対しては、P. maltophilia、P. cepacia、P. putida、P. fluorescens が CEZ、CTM、CFX、CMZ、CXM に耐性を示す株が多く、P. fluorescens は CTX、P. cepacia は CZX に感性を示した。 なお、P. acidovorans は CFX、CTX、CZX に感性を示した。
- 3. AG 剤に対しては、P. maltophilia、P. cepacia、P. acidovorans のほとんどが GM, TOB, AMK に対し耐性を示し、P. fluorescens、P. putida、P. putrefaciens は感性を示した。
- 4. TC 剤に対しては、P. maltophilia と P. cepacia のほとんどが TC に耐性、DOXY、MINO に感性を示し、P. fluorescens、P. putrefaciens、P. acidovorans のほとんどの株が TC の 3 剤に感性を示した。
- 5. P. maltophilia と P. cepacia について、SBPC、GM、AMK、TC、DOXY、MINO の薬剤感受性の年次推移を検討した。P. maltophilia では上記薬剤の感受性分布は 1976 年分離株と 1980 年分離株ではほとんど差を認めなかった。しかし、P. cepacia では、GM と AMKで 1976 年分離株に MIC 200 μg/ml 以上の株が認められたが、1980 年分離株では認められていない。また 1980年分離株の大部分が SBPC で 200 μg/ml 以上の MICを示した。
 - 62. ポリアミンの代謝産物カダベリンによる菌血症の診断

高 見 博・中田 宗彦 石引 久弥・阿部 令彦 慶応義塾大学医学部外科学教室

目的: 菌血症は早期にかつ確実な診断を要する細菌性 感染症であるが, その診断は血液培養法によるため, 検 査時間と採血時の汚染に問題がある。一方, 核酸・蛋白 合成と相関し, 細胞増殖の指標となるポリアミンの代謝 産物であるカダベリン (Cad) は健康人および健康動物の血中には見られず、 Staphylococcus、 Streptococcus、 E. coli などの細菌のみが産生する。 われわれは 術後感染症例を用いて、この血清 Cad が関血症の診断の指標となりうるが否かを検討した。

対象と方法:術後隣血症を疑った消化器手術症例 20 例(食道癌3例,胃癌6例,大腸癌2例,肝臓癌3例,膵頭部領域癌3例,胆石症1例,穿孔性十二指腸潰瘍1例,食道静脈瘤1例)を対象とした。術後,臨床的に感染症症状を認めた時点で,血清 Cad 値測定と静脈血培養(栄研液体培地培養瓶1,2,3号)を行なった。血清Cad の測定はアミノ酸分析器によった。

結果と結論: 20 症例中,血液培養で萬陽性(菌血症)症例6例, 菌除性症例は14例であった。菌陽性症例6例中,血清Cad陽性例は5例であるのに対し,陰性例は1例にすぎず,血清Cad陽性率は83.3%(5/6)を示した。菌種と血清Cad個との間には関連はみられなかった。一方、血液培養で菌陰性であった14例では,血清Cad陽性例は5例,陰性例は9例であった。この14例中Cad陽性を示した5例全例とCad陰性の9例中6例が,術後2日目より5日目までのいわゆる術後吸収熱と考えられる発熱期間に検索された。すなわち,術後2日目より5日目までの発熱期間に血液培養で菌陰性を示した11症例中5例が血清Cad陽性であった。これは術後の吸収熱の原因の一つとして一過性にせよ菌血症の存在を示唆する結果と考えられる。

以上より、血清 Cad 値の測定は菌血症の有用な診断法 になりうる可能性を有している。

63. Serratia 敗血症の臨床的検討

柳田 清**隆・蓼 沼 買** 足利赤十字病**院内**科

[目的] 近年菌交代現象, 院内感染における主要な opportunistic pathogen として Serratia marcescens が注目されてきている。本研究は Serratia marcescens による敗血症の実態を明らかにすることを目的とした。

〔対象および方法〕 1976 年から 1980 年までの5年間において、足利赤十字病院検査科細菌室で血液培養にて Serratia marcescens が2回以上検出された症例を対象とし、臨床的検討を行なった。

[成績および考按] ① 総数は 16 例で性比は男性 6 例に対し女性は 10 例とやや多く、患者の平均年齢でも 男性 59.7 歳に対し女性は 69.2 歳と高齢の傾向を示した。

② 16 例のうち 14 例が基礎疾患を有し、脳血管障害

と悪性腫瘍が各々6例で,悪性腫瘍の内訳は胆のう癌3 例,食道癌,胃癌,脳腫瘍の各々1例であった。基礎疾 患不明2例はともに院外感染例であった。

- ③ 侵入門戸では尿路が6例,胆道が3例であった。
- ④ 菌検出時の患者附帯状況の検討では、尿道カテーテル使用例が8例と多かった。
- ⑤ 菌検出時の抗生物質使用状況は、抗生物質使用中敗血症が発症した例は 10 例 (63%) と多く、その内訳はペニシリン系薬剤とセファロスポリン系薬剤が各々5 例を占めた。
 - ⑥ 死亡例は 12 例で, 死亡率は 75% と極めて高い

結果が得られた。

- ⑦ 合併症としては DIC が 6 例, 敗血症性ショックが 3 例, 両者の合併が 1 例観察されたが, かかる合併症の認められた例は全例とも死亡例であった。
- ® 対象例における主な抗生物質の感受性は、三濃度ディスク法で、AMK 100%、CP 81.3%、GM 50% でAMK が優れ、臨床的にも生存例 4 例は全例 AMK 使用例であった。したがって、今回の検討より、Serratia marcescens による敗血症においては、AMK を第1選択薬剤とすべきであると結論した。

64. 最近 10 年間の透析患者にみられた敗 血症(一般症例と比較して)

湯浅保子・青木信樹・薄田芳丸 関根 型・平沢由平・渡辺京子 信楽園廟院内科

> 清水 武昭・菅野鑑一郎 商楽園病院**外**科

当院における透析思者の敗血症例をまとめ、非透析症例と比較検討した。対象は、昭和45年から当院で治療された透析思者890名中、敗血症を合併した26名延べ35例と、非透析敗血症患者29名延べ33例である。非透析例の基礎疾患は、悪性腫瘍、呼吸器疾患、肝、胆道系疾患、脳血管障害などであった。年令は、透析群23歳~80歳、非透析群23歳~80歳、非透析群23歳~80歳、非透析群23歳~80歳、非透析群23歳~80歳、非透析群23歳~80歳、

原因菌として、透析例で最も多く検出されたのはシャントに関連した Sta. aureus であり、7例(20%)であった。 Klebsiella, Serratia が続き、ヒビテン耐性の A. xylosoxidans も1例あった。一方、非透析症例では Sta. epidermidis, E. coli, Enterococcus が多く検出 された。透析群においてグラム 陽性菌は 34.1%, 一般 のグラム陰性桿菌は 31.7%, ぶどう糟非醱酵菌と 嫌気性菌をあわせて 34.2% となり、非透析例ではそれぞれ、45%, 27.5%, 22.5% となった。 混合感染は、 前者 5 例、後者 6 例でみられた。

透析例敗血症の原因は、シャントによろものが 15 例 (42.8%) と最多で、尿路感染によるもの 11 例、肝、胆道系膿瘍 3 例、他に抜歯後の下顎膿瘍などがみられた。急性腎不全の 8 例は、外シャントの 1 例を除き、腎不全の原因がそのまま敗血症の原因であった。死亡例は、人工血管である E-PTFE 感染 11 例 7 名中 4 名、 襄胞腎 2 名を含め尿路感染 4 名、胆道感染 2 名であり、死亡率は、26 名中 10 名で 38.4% となり、非透析群 29 名中4 名の 13.8% に比べ、約 3 倍の高率であった。合併症は、DIC 3 例、CVD 3 例、心外膜炎 5 例がみられ、敗血症性肺梗塞、全身の血管炎をおこした例があった。

一旦, 敗血症にかかるとカタボリズムの亢進が強く, 特に透析死亡例では異常亢進を示し, 血液の UN/Cr 高値がみられた。カタボリズム亢進は, 尿毒症の悪化をまねき, 抵抗力をより弱めていると考えられた。末梢血のリンパ球数も死亡例で減少度が著しく, 抵抗力減弱を裏付けた。

投与された薬剤は、両群とも PC, CEPs 系が主体であるが、当然、投与量、間隔に違いがみられた。透析群では、PC による薬疹が稀ならずみられること、CER 長

期投与による代謝性脳症がみられたことなどより、血中 動態の明らかなアミノ配糖体も比較的多く投与され、8 例中6例で有効、かつ安全であった。教命率を下げてい る大きな要因は、原発化膿巣の適切な処置のむずかしさ にあると考えられた。

65. 新合成セファロスポリン系薬剤の化膿 性髄膜炎に対する検討(第2報)

> 豐永 義清·杉田 守正 黒須 義守・畑 誠 東京慈恵会医科大学小児科

目的:従来の CEPs に、一部のものを除いては化膿性 髄膜炎に対して適応がないといわれていたが、近年開発 中の第 4,5 群の CEPs については、家兔における実 験で髄液移行が確認され、臨床的にも諸家が報告している。

われわれも一昨年の東部化療で、Cefotaxime、Cefoperazone について、昨年の西部化療で、Cefuroxime について発表を行なったが、今回は、この3剤については臨床例を増し、さらに Ceftizoxime、6039-S、Cefmenoxine についても臨床応用を試み、その基礎的、臨床的検討を行なったので報告した。

対象および方法:対象は、生後7日から8歳 10 か月 までの乳幼児, 学童の 25 例 (Cefotaxime 11 例, Cefoperazone 4例, Cefuroxime 4例, Ceftizoxime 3例, 6059-S 2例, Cefmenoxime 1例) であり、4例を除 く 20 例の髄液培養にて起因菌が確認され、その内訳は H. influenzae 9 例. H. parainfluenzae 3 例. E. coli 6例, S. pneumoniae, P. morganii, G (-) B2 それ ぞれ1例であった。それぞれの清珠について、使用薬 剤の MIC を化療 MIC 測定法に従い測定した。Cefoperazone, Ceftizoxime, 6059-S の一部使用例におい て、1回体重 kg あたりの量が、原則としてわれわれが 行なった 50 mg と異なったものがあるが、 ほとんどが 50 mg の 30 分および One-Shot 静注を行ない。 可能 な限り各薬剤の髄液移行を検討した。濃度測定は薬剤に より異なるが、 M. luteus, ATCC 9341、あるいは、B. subtilis ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法を用 いて行なった。

結果: 2 例に hemopyothorax, 2 例に subdural collection, 1 例に rash の合併症および副作用を認めた。しかし, この 5 例を含め、臨床的にはすべて有効の成績であった。髄液、血清には、Cefmeroxime および 6059 -S が多少低い値を示したが、 急性期では約 10% 以上の濃度移行を示し、体重 kg あたり 50 mg の投与量

では、最高髄液中濃度は、Cefotaxime $10.5~\mu g/ml$, Cefoperazone $7.3~\mu g/ml$, Cefuroxime $6.7~\mu g/ml$, Ceftizoxime $10.5~\mu g/ml$, 6059–S $3.6~\mu g/ml$ という結果であった。

考按:現在髄膜炎の治療に多く用いられている ABPC の有用性は、耐性菌の高率な出現により、第1選択薬剤としての地位が疑問視されつつある。それに比べて第4群、第5群の CEPs は、小児期の起因菌により抗菌力を示し、かつ髄液移行もみるべきものがあり、われわれの検討でも、その臨床効果は少数例ながら有効であった。したがって、今後、この薬剤についての症例集積が期待される。

66. 非定型抗酸菌 № 群による髄膜炎の1例

目黒 英典・橋本剛太郎 小牧久美子・藤井 良知 帝京大学小児科

〔症例〕 10歳女児。3か月で BCG 接種。3歳でツ反 陽転。 6歳で右難 聴出現し,某大学で Cholesteatoma の診断で脳硬膜まで達する手術を受けたが、その後も肉 芽形成を伴う中耳炎をくり返した。1979年3月20日よ り 38℃ 台の発熱が1か月以上続くため当科に入院し た。発熱と右中耳炎以外に理学的異常は認めず,血沈33 mm/h, ッ反強陽性 (19×16/58×35) 以外には胸部 X-P を含め諸検査に異常はなかった。入院後1か月半でさ らに高熱となったため行なったルンバールで化膿性髄膜 炎の所見を認めた (細胞数 731/mm³, 多核球 98% な ど)。髄液より2回続けて非定型抗酸菌Ⅳ群が培養され、 M. chelonei subsp. abscessus に似た性状を有してい た。入院後2年間に行なった治療は後述するが、根治で きず水頭症が徐々に進行しており、急性悪化時には意識 障害や SIADH の所見を伴った。菌は 2 年間に 6 回髄液 より分離され、耳からは一度も分離されなかった。

〔治療〕 当初 INH, RFP, EB の併用, CTX 静注を行なったが無効。MINO 100 mg/日, 5 週間の点滴静注は効果があったが, 肝障害出現で中止したところ再燃した。AMK 点滴, 髄注, SISO 筋注, Fortimicin 点滴はいずれも 2 週間では無効であった。AMK 10~20 mg/kg (1日 400~800 mg) の点滴または筋注を 100 日間行ない, 聴力障害のため中止したところ 3~4 か月後に再燃した。

〔分離菌の薬剤感受性〕 抗結核剤はすべて耐性で1濃度ディスク法では TC, MINO (いずれも $2\mu g$) にの み感受性であった。化療標準法による MIC (10^6 接種)

は MINO 1.56 (μ g/ml, 以下略), EM 100, ABPC> 100, ST>100, AMK 0.78~12.5, SISO 0.2~3.13, Fortimicin 0.78~6.25, GM $_0.1\sim$ 12.5, TOB 0.2~0.78, DKB 0.39~50, AKM 3.13, KM 3.13~12.5, Sagamicin 0.2~50, NTL 0.1~25, Dactimicin 1.56, RSM 3.13 で、アミノ配糖体は感受性はあったが、複数施設に依頼したところ MIC に施設差があった。

[各種抗生剤の髄液中濃度] 1時間点滴の MINO $(1.75\,\mathrm{mg/kg}$ 使用) で $0.35\,\mu\mathrm{g}$, AMK は $10\,\mathrm{mg/kg}$ 使用で $8\,\mu\mathrm{g}$, $7.5\,\mathrm{mg/kg}$ 使用で $5\,\mu\mathrm{g}$, $6\,\mathrm{mg/kg}$ 使用で $3\,\mu\mathrm{g}$ 前後の髄液濃度が得られ、濃度の持続もよかった。Fortimicin $(4.5\,\mathrm{mg/kg}$ 点滴) は $3\,\mathrm{時間}$ 目で $6\,\mu\mathrm{g}$, SISO $(2.5\,\mathrm{mg/kg}$ 筋注)は $2\,\mathrm{thell}$ 目で $1.8\,\mu\mathrm{g}$ であった。また $1\,\mathrm{g}$ (約 $24\,\mathrm{mg/kg}$) を one-shot 静注後 $1\,\mathrm{thell}$ 間の新セファロスポリンあるいはセフェム系薬剤の髄液中濃度は、 $6059\,\mathrm{S}$ 13.4,CFS 11.1,CTX 8.1,CZX 6.2,CMX 5.2,CPZ $2.45\,\mu\mathrm{g/ml}$ であった。

〔まとめ〕 慢性経過をとっている非定型抗酸菌Ⅳ群による髄膜炎の1例を報告した。世界で 15 例程非定型抗酸菌髄膜炎の報告があるが, rapid grower によるものはこれが最初の報告である。

67. 血液疾患に合併した重症感染症に対するチカルシリン (TIPC) の治療効果

椿尾忠博・木谷照夫・永井清保 堀内 篤・正岡 徹・川越裕也 吉岡慶一郎・那須輝史 阪神造血器疾患感染症研究グループ

目的:白血病などの血液疾患に対する強力な化学療法や、疾患自体により、好中球は著明に減少し、合併する感染症は重篤なものが多く、起炎菌も不明の場合が多い。それ故この種の感染症では、抗菌スペクトルを広くカバーし、殺菌性の優れた抗生剤を大量に投与することが必要とされる。今回われわれは、血液疾患に合併した重症感染症に対し、TIPC 単独または、他剤併用により治療を試みたので報告する。

方法:血液疾患に合併した感染症 70 例に対し、TIPC 平均 15.1g/日 を単独または他剤併用により投与した。 臨床効果とともに、細菌学的効果、副作用についても検討を行なった。

結果:起炎菌は 12 例, 16 株認められたが, グラム陰性桿菌が大半を占め, 緑膿菌が最も多く 6 例に認められた。起炎菌の判明した症例 11 例 (除外例 1 例) における有効率は 55% (6/11) であり, 緑膿菌感染症に対する

有効率は €0% (3/ɛ) であった。一方,検討症例中,効果判定可能例 58 例に対する有効率は 67% であった。治療開始時の好中球数 100/mm³ 以下での有効率は 64% (14/22), 100~500/mm³ で 63% (10/16), 500/mm³ 以上で 74% であり,好中球数減少例では治療中に好中球数の上昇する例に有効例が多くみられた。また,併用抗生剤の種類と有効率の相関関係は認められなかった。TIPC による副作用は,皮疹 2 例,発熱・皮疹 1 例,血管痛 2 例であった。臨床検査値異常のうち,腎機能または肝機能検査値異常がそれぞれ 4 例ずつ認められたが,白血病の化学療法や他の抗生剤が併用されているため,TIPC と明らかな関係の認められるものはなかった。

考按:本治験においても敗血症 5 例, 敗血症の 疑い 46 例が認められたように, 起炎菌の検出率が低いのもこの種の感染症の特徴である。本治験のように感染防御能の低下した疾患の重症感染症において 67% (39/58)の有効率を得たことは, TIPC と他剤併用により抗菌スペクトルを広くカバーし, TIPC の優れた殺菌性を発揮できたことによると考えられる。また, TIPC の優れた殺菌性は, 好中球数と関係なく効果を示していることからも認められる。

68. 血液疾患合併重症感染症に対するトブラマイシン (TOB) 大量点滴投与による臨床効果と安全性の検討

金丸 昭久·永井 清保 兵庫医科大学第二内科

木 谷 照 夫 大阪大学微研 内科

正 岡 徹 大阪府立成人病センター内科

川 越 裕 也国立大阪病院内科

那 須 輝 史 吹田市民病院内科

重症血液疾患合併感染症に対してアミノ配糖体抗生物質の一つであるトプラマイシン(TOB)の大量点滴投与による臨床効果と安全性について検討した。阪神間 6 施設で集積症例数は 66 例で, うち 5 例は早期死亡や他剤との併用で効果判定が困難なため除外し,採用例数は

61 例で感染回数は 64 回であった。対象血液疾患の内訳 は、 急性白血病 37 例(骨髄性; 25 例, リンパ性; 5 例, 単球性; 4例, 前骨髓球性; 3例), 慢性骨髓性白 血病の急性転化 10 例, 悪性リンパ腫 6 例, 再生不良性 貧血5例などで腫瘍性造血器疾患が90%を占めていた。 合併感染症としては、 敗血症 8 例、 原因菌不明であるが 臨床的に敗血症が疑われる例が 36 例で両者が全体の 70 % を超え、他に呼吸器感染症7例、口腔内感染症5例, 肛門周囲膿瘍3例、尿路感染症2例などであった。TOB の1日投与量では180 mg 15例,240 mg 38例,360 mg 5 例などでいずれも 2~4 回に 分け て 点滴投与してい る。感染症別臨床効果をみると敗血症8例のうち2例に 効果を認め、25%の有効率であったが、原因菌の判明 しなかった 敗血症疑いでは 36 例中著効 6 例, 有効 15 % 例の 58% に効果が認められた。呼吸器感染症例では 5/7, 肛門周囲膿瘍例 2/3, 口腔内感染症 2/5 にそれぞ れ有効性を認めた。菌種別効果では、Ps. aeruginosa が 11 例中 5 例に有効, Klebsiella spp. では 7/12, Enterobacter spp. 5/12, E. Coli は 1/2, 一方G陽性 菌では Streptococcus が 4/10, Staphylococcus が 4/5 の有効率であった。次に自血球数と有効率との関係をみ ると, 感染症合併時好中球数 1,000/cmm 以下の例が全 症例の 75%, 500/cmm 以下が 62% で, 本剤の有効率 は 1,000/cmm 以下で 60.8%, 500/cmm 以下で 55.3% であった。経過中好中球数が低値を持続するか、さらに 減少する場合には有効率は低下し、増加する場合には有 効率も上昇し、感染症の推移に好中球の重要性を裏づけ る成績を得た。なおリンパ球数と有効率との関係もほぼ 同様の傾向が認められて、感染症と免疫能との関連性も 示唆された。今回の検討では TOB の比較的大量を用い たため副作用の点が 懸念されたが、61 例中5例に内因 性 Cor の低下, Transaminase および ビリルビンの上 昇などがみられたにとどまった。 しか も 糖尿病や胆石 症、肝瘍膿などの合併例も含まれており、また他剤、特 に抗白血病剤の投与を受けていることもあり、本剤の直 接的作用とは 断定し得なかった。 全感染症合併例数 64 例のうち、著効、有効例は半数の 32 例で 50% の有効 率であった。これが従来の成績に比べて低率であった理 由は、対象疾患が急性白血病を主とする腫瘍性造血器疾 患であったことが大きな要因と思われる。好中球および リンパ球の減少から宿主の感染防禦能の低下がらかがえ るこの不利な条件下で、半数例に効果を認めた点は評価 できる。また種々の他抗生剤の無効例へ本剤を使用した 場合が多かったことも今回の成績に影響していると思わ れる。大量投与にかかわらず重大な副作用を認めなかっ た点も、本剤の安全性を示すものとして評価しうる。

69. 造血器疾患に合併した重症感染症に対 する Cefoxitin の効果

長谷川広文・堀内 篤・永井清保 木谷 照夫・正岡 徹・川越裕也 那須 輝史

阪神造血器疾患感染症研究グループ

[目的] 急性自血病などの血液疾患では著明な顆粒は数の減少や免疫能の低下などに伴い重腐な感染症を合併することが多く、この感染症に対する治療が重要な課題となっている。今回われわれは血液疾患に合併した感染症 64 例に対して Cefoxitin(CFX) の単独投与を試み、その効果について検討した。

[方法] 対象症例の基礎疾患の内訳は、急性骨髄性白血病 30 例、急性リンパ性白血病 9 例、急性前骨髄性白血病 3 例、急性単球性白血病 2 例、慢性骨髄性白血病 (急性転化) 10 例、悪性リンパ腫 2 例、再生不良性貧血 2 例、その他 4 例の総計 64 例であった。感染症の内訳は、敗血症 3 例、敗血症疑い 47 例、呼吸器系 7 例、口腔内系 3 例、尿路系 2 例、その他 2 例であった。 CFX の投与方法は、3~12 g/日を 2~4 回に分け点滴静注で行ない、期間は 4 日以上とした。

[成績] CFX の効果は著効 13 例, 有効 26 例, や や有効6例, 無効20例で, 有効率は60.9%であった。 感染症別の有効率では敗血症 66.7%, 敗血症疑い 66.0 %, 呼吸器系 42.9% であった。 敗血症での 検出菌は E.coli 2例と B.cereus 1例で、後者には無効であっ た。また原因菌が同定された 10 症例での有効率は 60.0 %, 菌不明の 54 症例では 61.1% であった。 CFX 1日 投与量別にみた有効率では、4g投与群(6例)66.7 %, 6g 投与群 (26 例) 57.7%, 8g 投与群 (22 例) 63.6%, 9g 以上投与群 (9例) 55.6% と、各群の間に 有意差を認めなかった。 他の先行抗生剤無効例に CFX が投与された群 (23 例) と, 最初から CFX が投与され た群(41例)での有効率はそれぞれ 56.5%, 63.4% で、 両者間には有意な差を認めなかった。顆粒球数 500/mm3 以下の症例 (35 例) での有効率は 51.1%, 501~1,000 /mm³ の症例(13 例) では 76.9% を示した。また CFX 投与中に顆粒球数が増加した症例と、減少または不変の 症例で有効率をみると, 顆粒球数 500/mm³ 以下では, 増加症例 (22 例) 68.2% に対し減少・不変症例 (13 例) 38.5%, 501~1,000/mm³ では増加症例 (4例) 100% に対し減少・不変症例 (9例) 66.7%, 1,001/mm⁸ 以 上では増加症例 (4例) 75% に対し減少・不変症例 (12 例) 50% であった。CFX に起因すると 考えられた副

作用は、発疹2例、2.53%、上腹部不快感を伴った一過性の GOT、GPT 上昇1例、1.27% の介計3例、3.80% であった。

【考按】 血液疾患に合併した 感染症 64 例に対する CFX の有効率は 60.9% であり、第 25 回日本化学療法 学会総会新薬シンポシウムにおける本剤の一般内科系感染症 158 例に対する有効率 74.0% に比べ低値であった。これは血液疾患合併感染症の重篤性を示したものである。しかし 順粒球数 500/mm® 以下の症例で 57.1%,他の先行抗生剤無効例に対しても 56.5% の有効率を認め、また血液疾患に多くみられる原因菌の同定されにくい感染症に対しても 61.1% の有効率を示したことは、CFX の広範囲にわたる 殺菌作用の強さを表わしたものと考えられた。

70. 腸チフス例に対する PIPC+CP の臨 床的検討

城崎 輝美・雨 宮 浩 市営伊那中央総合病院内科

腸チフス年間発生患者数は厚生省の統計によると、昭和 50 年代には 400 名前後と報告されており、その治療には CP, NA, TC, ABPC, AMPC, CTX などの投与が試みられている。

PIPC 投与報告例は、Chemotherapy 25 (5) 1134、 および 1221 (1977) に 2 例報告されているのみである。

今回われわれは D₂ 型チフス菌による腸チフス患者に PIPC と CP を併用投与することにより短期間に治癒せ しめ得た3例を報告する。

症例 1, 20 歳男, 現病歴: 昭和 55 年 4 月 16 日悪寒とともに 38℃ の発熱, 以後 39~40℃ の発熱持続, 下痢出現, 23 日某病院入院。動脈血培養で D₂型チフス菌が検出され、5 月 1 日当院へ隔離入院、入院時所見: 体温 39.2℃, 脈拍数 78 回/分, 脾 1.5横指触知, 発疹なし。検査所見: 白血球数 6,200, 尿蛋白色, 糖色, ウロビリノーゲン母, GOT 98 K-U, GPT 80 K-U, Al. Phos. 18.2 K-AU, LDH 1,410 W-U, Widal 反応陰性。治療ならびに経過: 当初 CP 2g/日 3 日間投与するも解熱せず, 5 月 4 日より PIPC 4g/日併用投与。 5 月 7 日より平熱, 有形便となり,5月 13 日 CP,5月 15 日 PIPC 投与中止するも再燃なく、尿、便、動脈血培養でチフス菌陰性、尿糖 19 日より陰性、肝機能正常化、5 月 29 日治癒退院。

症例 2. 15 歳男, 現病歴:昭和 55年5月4日腹痛, 下痢とともに 39℃ に発熱, 以後 39~40℃ の発熱持続, 5月 11 日某病院入院。腸チフスの疑いで5月 12 日当 院へ隔離入院。動脈血培養で D₁型チフス菌検出。入院時所見:体温 40.2℃,脈拍数 80 回/分,編幹に軽度発疹を認め,脾触知せず,腹部圧痛あり。検査所見:白血球数 35,000,尿蛋白性,GOT 131 K-U,GPT 62 K-U,Al. ¶ Phos. 15.2 K-AU,LDH 1,435 W-U,Widal 反応 TO 640 倍と陽性。治療ならびに経過:CP 2g/日,PIPC 4g/日併用投与。2日間で発疹消失,5 月 19 日より平熟,23 日より有形便となり,27 日 CP,6月2日 PIPC 投与中止するも再燃なく,尿,便,動脈血培養でチフス菌陰性,尿蛋白①,肝機能正常化,6 月 16 日治癒退院。

症例 3. 16 歳男, 現病圏: 昭和 55 年 4 月 23 日 38℃ に発熱, 以後 38~40℃ の発熱持続, 5 月 12 日腹痛, 下痢出現, 某病院入院。腸チフスの疑いで 5 月 13 日当院へ隔離入院。動脈血培養で D₂型チフス菌検出。入院時所見: 体温 38.3℃, 脈拍数 68 回/分, 発疹なく、脾触知せず。検査所見:自血球数 5,800, 尿蛋白⊕, ウロビリノーゲン⊕, GOT 23 K-U, GPT 10 K-U, Al. Phos. 12.2 K-AU, Widal 反応陰性, 治療ならびに経過: CP 2g/日, PIPC 4g/日併用投与, 5 月 20 日より有形便, 5 月 24 日より平熱となり, 27 日 CP, 6 月 2 日 PIPC 投与中止するも再燃なく、尿、便、動脈血培養でチフス 菌陰性、LDH も正常となり、6 月 16 日治癒退院。

3例とも毎月1回6カ月間、便のチフス菌培養を行ない追跡したが、いずれも陰性であった。チフス菌に対する PIPC の MIC 値は、症例1では 10^6 0.78 μ g/ml, 10_8 1.56 μ g/ml, 症例 2, 3 では 10^6 1.56 μ g/ml, 10^8 3.13 μ g/ml で CP と同程度の感受性であった。

近年 CP 耐性チフス菌の出現が報告されているが、 PIPC 投与も一考と思われる。

	年			1(0. 6) +CEX		(1.5) Chloramph nicol (2.0) \sim (3.			備	考
例	令	別	使用日	体温	経過	使用日	経	過		
1	20	男	1~ 3	39°C	腸出血	4~ 9	解熱		7病	日入院
2	30	男	1~ 8	3 >38℃	無効?	9~11	解熱		12病	日入院
3	23	女	1~ 1	7 >38°C					再発	例:
			8~12	2 > 37°C	有効?	1			4病	日入院
			13~1	$4 > 37^{\circ}$ C					i	
4	30	男	1~ 8	3 > 39° C	無効?	9~13	解熱		7病	日入院
5	51	女.	1~ 2	2>39°C		13~14	解熱	傾向	10病	日入院
			3∼ 9	5 < 37°C	無効?				24病	日退院
			6∼ 8	3,>37℃	İ					
			9~12	2′̇>38℃					 	
6	38	男	1~ (5¦>39℃	下痢	8~12	解熱		再発	例:
			<u>'</u>	7¦<35℃	血圧↓				1病	日入院

71. 腸チフスにおける Pirmecillinam と Cephalexin の併用

郷 喜 泳 韓国カトリック医大内科

腸チフスに、Pirmecillinam と Ceplalexin を併用したところ、治療効果が悪かった6例を経験したので、これを中心に報告する。(左下表参照)

72. Salmonella 症に対する **Cefoperazone** 静注療法に関する研究

平間裕一・中沢進一・成田 章 新納患司・佐藤 肇 東京都立住原病院小児科

入 野 **泰** 一 東京都立荏原病院検査科

岡 秀・近岡秀次郎・中沢 進 昭和大学小児科

小児期における Salmonella 症の減少は未だに認められていないうえに、現在まで使用されてきた CP, ABPC に耐性化の傾向が出現している。このため除菌効果も不充分となっている。そこで第3世代の Cepham 系製剤である Cefoperazone (以下 CPZ) を使用し、小児の Salmonella 症に対しての基礎的および臨床的な検討を行なったので報告する。

最近分離した 96 株の Salmonella に対する 10⁶ と 10⁶ cells/ml 接種の MIC 比較で、CPZ は CP や ABPC より優れた成績でピークは それぞれ 0.39~0.78 µg/ml に位置し全例で感性を示した。また本剤の便中移行度を Micrococcus luteus ATCC 9341 を検定菌とする薄層 Disk 法で測定してみると、37°C では不安定になるたうめ、1日に 2~3回の投与が必要である事が示唆された。点滴静注後の活性便中移行率 を見てみると 100 mg/kg/日、連日投与中ではほとんどの例で 1,000 µg/ml 以上に達していた。

本剤の 50 mg/kg, 1 時間点滴静注した際の血中濃度 推移でも高濃度を示し、Salmonella 阻止濃度に充分達し ていた。これら基礎的な事項を念頭にしてサルモネラ敗 血症、チフス症に使用して効果を確認するとともに、14 例の腸炎例で除菌効果を調べてみた。100 mg/kg/日を5 ~8 日間使用し、点滴静注後も便培養した結果では、18 日間にわたる観察中に全例除菌され、1 例も再排菌は認 められなかった。そしてこの前後での肝・腎機能検査値 には異常を認めなかった。 以上のことより次のような結論にいたった。

- 1) CPZ は現在分離される Salmonella に対して感性であった。
- 2) 点滴静注後,血中および便中に活性濃度が充分に 移行する。
- 3) 臨床的に Salmonella 敗血症型に有効であった。
- 4) 投与量によって除菌が可能である。
- 73. 性器感染症に対する化学療法(第3報)

本村竜太郎・千代田隆児・寺元千香子 荘田 恭仁・藤 田 晃 長崎大学産婦人科

> 藤田 長利・黒氏 謙一 日赤長崎原爆病院

目的:性器感染症に対する Cefoxitin, Ceftizoxime (FK 749), SCE 1365 および YM 09330 の投与効果について検討した。

方法:1) 術前および術中、各薬剤を 2g one shot 静注投与した。2) 術中、 両側の子宮動脈植物の 時点で、子宮動脈血および肘動脈血を採血し、濃度の測定を行なった。3) 術後、性器(子宮および付属器)組織の各部位より小片を切除した。これを polytron による磨減後、冷却遠沈し、その上清より濃度を測定した。4) 濃度測定は検定菌を B. subtilis ATCC 6633, S. aureus MB 2786 などを検定菌とする cup 法あるいは agar well 法で行なった。5) 内性器感染症の分離菌 [ブラム陰性桿菌 (E. coli, Klebsiella aerogencs, Proteus sp. など) 36株およびグラム陽性球菌(Staphylococcus sp. Streptococcus faecalis, Group B streptococcus など) 14株] 計50株に対する最小発育阻止濃度(MIC)を、日本化学療法学会標準法に従って測定した。

成績および考按:1)投与後 15 分~4 時間(1 薬剤につき 15 例前,後)における組織内濃度を、1 時間以内、1~2 時間以内、2~3 時間以内および 3 時間以降の時間区域に分け,それぞれの平均値を求めた。2)組織内濃度の最高値は,付属器では卵管,卵巣ならびに子宮では外膜,筋層,内膜,頸管の各部位のうち,最も濃度が高いものを付属器および子宮組織濃度と表わした。すなわち、cefoxitinでは 1 時間以内に付属器 50.5 および子宮 81.1 μg/g,ceftizoximeでは 1 時間以内に付属器 35.9 および子宮 84.4 μg/g,SCE 1365では 1 時間以内に付属器 35.6 および子宮 37.3 μg/g,また YM 09330では 1~2 時間以内に 付属器 67.3 および子宮 70.5 μg/g であった。3)薬剤の付属器および子宮の組織内濃度が分離菌に対する MIC を上まわる,いわゆる

投与有効率は SCE 1365 96%, ceftizoxime 94%, YM 09330 92% ならびに cefoxitin 86% であった。

74. 産婦人科領域感染症に対するMerxin® (CFX)による治療経験

早崎原基・岩砂真一・野田克巳 岐阜大学産婦人科

> 山 田 新 尚 下呂溫泉海院產婦人科

> 伊藤 邦 彦 羽島市民病院産婦人科

飯田 光雄・陳 超 権 岐阜市民病院産婦人科

対象および治験方法:岐大産婦人科および関連病院産婦人科にて昭和 55 年1月より 12 月までに CFX にて治療した感染症患者 35 名を対象とした。投与方法は症状,主治医の判断にて CFX 1g 1回静注または 1~2g 1時間点滴を1日 1~3 回行なった。臨床効果は主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒した場合を著効、3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合を有効、3日を経過しても改善されない場合を無効と対方を有効。3日を経過しても改善されない場合を無効と対方を有効。3日を経過しても改善されない場合を無効と対方を有効と判定した。極体採取可能な症例については好気・嫌気培養を行ない、極出菌の同定、MIC 測定を行ない細菌学的検討を行なった。副作用に対しては投与前後に血液学的肝・腎機能検査を施行した。

成績:産褥熱(2),子宮内膜炎(6)の子宮内感染では 7/8 (87.5%), 子宮旁結台織炎(1), 膣断端部膿瘍(2) の骨盤内感染では 2/3 (66.7%), 子宮付属器炎 (5), 卵 管卵巣膿瘍(3)の子宮付属器炎では 6/8(75%), バル トリン腺膿瘍(6), 会陰創部感染(1), 乳腺炎(1)の外 性器感染では 8/8 (100%), 尿路感染では 6/8 (75%) で, 総合有効率は 29/35 (82.9%) であった。CFX 投 与前に30例に細菌培養を施行し,28例より23菌種66株 を検出した。E. coli 17 株を含む好気性 GNR が 28 株 (42.4%) と最も多かった。単独菌感染は性器感染症 20 症例中4例で、残り 16 例からは 2~6 菌種の複数菌を 検出した。また 20 症例中 12 症例 (60%) に嫌気性菌 を検出した。 検出した 64 菌株の 10⁶ cells/ml 接種時 の CFX に対する MIC 分布と、各菌株を検出した症例 の臨床効果との比をとってみるに、 CFX の MIC 値と 臨床効果の一致率は 3.13 μg/ml までで 86.4% と最も 髙かった。

MIC 3.13 μg/ml 以下の細菌が検出されながら無効で

あった症例においては、局所の抗生剤の動態に間**題があ**ると考えられた。

昨年当教室で治療した女性性器感染症患者から分離した検出菌につき MIC 測定を CMX, CZX, CTM, CFX, CEZ, ABPC について施行したところ。 E. coli については CFX は前三者に比べて劣るが、嫌気性菌に関しては優れていると考えられた。

ち按: CFX の体内動態。投与方法に 問題が認められたが、産婦人科領域感染症治療に第1 選択剤として期待される 集剤と考えられた。

75. 産婦人科領域における Ceftizoxime に 関する臨床的研究

産婦人科領域における FK 749 研究会 (班長:川崎 医科大学産婦人科 高瀬善次郎)

> 張 南**薫・福永完吾・国井勝昭** 昭和大学産婦人科

> > 藤本衛一郎 北海道大学産婦人科

千 村 哲 朗 山形大学産婦人科

高見沢裕吉・前川 岩夫 千葉大学産婦人科

松田 静治・柏 倉 高 順天堂大学産婦人科, 江東病院産婦人科

穂垣正暢・室之園悦雄・松本いり子 東京船員保険病院産婦人科

林 茂・中村英世・岩田喜行 川崎市立川崎病院産婦人科

長谷川幸生·二宮 敬宇 多治見市民病院産婦人科

野田克己・早崎源基・岩砂真一 岐阜大学産婦人科

> 岡田 弘二・金尾 昌明 京都府立医科大学産婦人科

> > 鈴 木 瞭 京都大学産婦人科

高島 英世・小野 吉行 神戸市立中央市民病院産婦人科 青河寛次・皆川正雄・柄川二郎 山路邦彦・杉山陽子

社会保険神戸中央病院産婦人科

高瀬善次郎・白藤 博子 川崎医科大学産婦人科

平林 光司・岡田 悦子 川田 昭徳・白河 尚子 国立福山柳院産婦人科

白川 光 -・井槌 邦雄 福岡大学 産婦 人科

山 辺 徹・本村奄太郎 河野、通久・森 広 康 長崎大学産婦人科

産婦人科領域における Ceftizoxime (CZX) の有用性の評価を目的とし、全国 17 施設の共同研究により本剤の臨床効果、細菌学的効果および副作用を検討して、本剤の有用性と安全性の評価を行なった。

対象疾患は子宮内感染. 骨盤内感染. 外性器感染. 子 宮附属器炎で. 投与量は1日量 1~2g を分 2, 静注, 点滴または筋注とした。

効果判定基準は、起炎菌の消長、臨床症状の消長など 主要自他覚症状の推移から3段階(著効、有効、無効) に判定した。

成績は総症例数 162 例で、臨床的果、細菌学的効果を検討した。総合臨床的果は著物 47 例、有効 101 例、無効 14 例で有効率は 148/162, 91.4% であった。疾患群別有効率は子宮内感染 47/48 97.9%, 子宮附属器感染51/57 89.47%, 骨盤内感染 80/89 89.9%, 外性器感染11/14 78.6%, 乳腺炎 5/5 100%, 汎腹膜炎 2/3 67%,腹壁膿瘍 1/1,腹部術創感染 2·2 100% であった。また、投与量別臨床効果では 2.0g 投与が最も多く、100例あり、89 例が有効で 89% の有効率、1.0g 投与 17/19 89.5%, 3.0g 投与 4/4 100%, 4.0g 投与 38/39 97.4% であり、投与法別臨床効果は点滴静注が最も多く 102 例でうち 94 例有効 92.2%, 静注 44/49 89.8%, 筋注 5/5 100% であった。

分離菌別臨床効果では、グラム陽性菌感染症は 49 例中 47 例有効 95.9% であり、グラム陰性桿菌感染症は 74 例中 68 例有効 91.8%、嫌気性菌感染症は 47 例中 46 例、97.8% の有効率であった。また、細菌学的効果は、グラム陽性球菌群 44 株中 38 株、86.4% の除菌率であり、グラム陰性桿菌群 79 株中 71 株 89.9% の除菌率, 嫌気性菌群 41 株中 35 株 85.4% の除菌率であ

った。すなわち総計 164 株中 144 株 87.8% の除菌効果があった。

副作用として 瘙痒感, 発赤 2 例, 顔面発疹, 顔面紅潮, 呼吸困難 1 例, 下痢 2 例, 総計 5 例 3.0% の副作用発現例と, GOT, GPT 上昇 3 例の検査値異常例 2.4% が認められた。

以上の成績から考察するに、CXZ は、嫌気性を含む 広域の抗菌スペクトルを 有し、1日 1~2g の投与で産 婦人科の性器感染症に有効であり、副作用は少なく、臨 床上有用な抗生物質であると考えられる。

76. 産婦人科領域における FK 749 (Ceftizoxime) の基礎的研究

産婦人科領域における FK 749 研究会 (班長:川崎 医科大学産婦人科 高瀬善次郎)

> 高瀬善次郎・白藤 博子 川崎医科大学産婦人科

> 高見沢裕吉・前川 岩夫 千葉大学産婦人科

穂垣正暢・室之園悦雄・松本ゆり子 東京船員保険病院産婦人科

張 南薫・福永完吾・国井勝昭 昭和大学産婦人科

林 茂・中村英世・岩田嘉行 川崎市立川崎病院産婦人科

長谷川幸生・二宮 敬宇 多治見市民病院産婦人科

野田克己・早崎源基・岩砂真一 岐阜大学産婦人科

> 松本 裕史·深 江 司 前川 道郎·中 川 隆 金沢赤十字病院産婦人科

岡田 弘二·金尾 昌明 京都府立医科大学産婦人科

高島 英世·小野 吉行 神戸市立中央市民病院産婦人科

小 林 裕・春田 恒和 神戸市立中央市民病院小児科

平林 光司・岡田 悦子 川田 昭徳・白川 尚子 国立福山病院産婦人科

山 辺 徹・本村竜太郎 阿野 通久・森 広 康 長崎大学産婦人科

目的: Ceftizoxime を静注または点滴静注して子宮各 組織および骨盤死腔液中への移行を検討し、婦人性器感 染症に対する Ceftizoxime の有用性を立証する。

方法:子宮全摘出手術を施行する患者 218 例に手術前 Ceftizoxime 1g 静注または 1 時間点滴静注を行ない,子宮頸部,子宮体部筋層,子宮内膜,子宮腟部,卵巣,卵管の薬剤濃度を測定した。また広汎子宮全摘術を施行した患者 15 例に術後 Ceftizoxime 1g を 1 時間点滴静注し,投与終了後経時的に骨盤死腔浸出液を採取し,薬剤濃度を測定した。Ceftizoxime 濃度の薬動力学的解析は two compartment open model で規定される下記の式を用いた。

組織内濃度…… $C=A'e^{-\alpha't}+B'e^{-\beta't}$ 死腔液濃度…… $C=A(e^{-k_{\epsilon}(t-t)}-e^{-K_{\alpha}(t-t)})$

成績: Ceftizoxime 1g 静注例の投与 14~23 分後の 子宮各組織中濃度と半減期 はそれぞれ 子宮頸部 27.6~ 58.3 μg/ml, 1.29 時間, 子宮体部筋層 29.1~60.9 μg/ ml, 1.07 時間, 子宮内膜 33.3~62.5 μg/ml, 2.92 時 間, 卵巣 21.0~53.7 μg/ml, 1.36 時間, 卵管 41.4~ 53.4 μg/ml, 0.987 時間であり, Ceftizoxime 1g 1時 間点滴静注例の投与終了直後の子宮各組織中濃度と半減 期はそれぞれ子宮頸部 15.1~23.0 μg/ml, 1.24 時間, 子宮体部筋層 11.7~45.8 μg/ml, 1.01 時間, 子宮内膜 13.0 μg/ml, 1.07 時間, 子宮腟部 9.51~35.5 μg/ml, 1.11 時間, 卵巢 8.36~17.6 μg/ml, 1.54 時間, 卵管 9.90~14.6 μg/ml, 1.33 時間であった。 骨盤死腔浸出 液中濃度は 1g 1時間点滴静注終了1時間後にピーク値 12.6~55.0 μg/ml (平均 25.5 μg/ml) を示し、その後 半減期 1.84 時間と緩徐に下降し、点滴終了後7時間で も 1.62~18.0 μg/ml 残存していた。

考察: Ceftizoxime 1g 静注および1時間点滴静注後 子宮組織へは $8.36\sim62.5~\mu g/ml$, 1時間点滴静注後の 骨盤死腔浸出液へは平均 $25.5~\mu g/ml$ と良好な移行を示 した。この濃度は大多数の菌に対する本剤の MIC を上 回っており、子宮付属器炎、子宮内感染あるいは骨盤内 感染症に対して Ceftizoxime が充分効果を示すものと 推測された。 77. 非特異性膣炎の細菌学的検討と抗菌性 CP 膣錠の臨床応用

> 松田静治・古谷 博・柏倉 高 順天堂大学産婦人科江東病院産婦人科

> > 張 南 薫・福永 完吾 昭和大学産婦人科

> > 林 茂・**関 賢** 一 川崎市立川崎病院産婦人科

真田 幸一・堀口 貞夫 愛育病院産婦人科

高瀬 善次郎 川崎医科大学産婦人科

出 口 浩 一 東京総合臨床検査センター

座トリコモナス、カンジダ、淋菌が検出されない非特異性膣炎は始めから特定の細菌を見出だせない場合が多く、成因についても未だ充分に明らかにされていない。本症の問題点は、細菌性膣炎と見まがう非特異性膣炎の存在とともに、最も合理的な治療法である局所療法として有効な膣錠が近年ほとんど見当らないことである。今回われわれば、本症帯下に関する細菌学的検索を行なうとともに、抗菌性膣錠(CP 膣錠)の臨床応用を試みた。

非特異性腔炎 70 例の初回腟内分離菌はほとんどが複数菌で好気性グラム陽性球菌(Staphylococcus, streptococcus など)と嫌気性球菌の分離が多く。以下好気性グラム陰性桿菌などであるが、乳酸桿菌、ヘモフィルスの分離される割合は低い。

臨床応用として 70 例の本症患者に chloramphenicol 100 mg を含有する CP 腟錠を1日1回,連日7日間投与し、治療に伴う細菌の消長、自他覚所見の推移を検討すると、1クール後帯下感の消失、帯下の減少が著明で、数回の投与で通常自他覚所見に改善が認められる。その他帯下の性状も好転をみるものが多く、治療後は腟内清浄度も1°を中心に改善が認められ、臨床効果として著効11 例、有効 43 例 (有効率 77.1%) の結果が得られた。無効は4例で、このなかには難治再発例も認められた。一方、細菌学的効果をみると、治療後の分離菌が減少するとはいえ、CP 腟錠の投与でその消長に一定のバターンは認められていない。しかし優勢菌種を主に菌種、菌量の減少、乳酸桿菌の出現などを判定根拠とした場合、菌の消失、減少が症例の約半数以上に認められる。

問題は、本症の病態がかなり複雑な面を有していることと、現在対比すべき抗細菌性腟錠が皆無の点である。 この点からいえば腟内分離菌の起炎菌としての意味を充 分に立証できないとしても、CP 腔鏡の臨床上の有用性は高いことが指摘できる。

78. Cefazolin (CEZ) の子宮各組織, 胎児, 母乳への移行について

目的:CEZ 静注後の血中濃度、(1) 卵巣、卵管、子宮外膜、子宮筋、子宮内膜、 傍結合組織、 仙骨子宮靱構、子宮頸部、子宮筋腫、 卵巣嚢腫内容。(2) 羊木、卵膜、 胎盤、 臍帯動・静脈、 および、(3) 母乳への移行についての経時的変化について検討した。

ガ法: CEZ 2.0 g を 生理食塩水 20 ml に 溶解し、(1)では術前、(2)では分娩前ないし分娩中、(3)では 産褥 5 日目の授乳中の褥婦の各々に one shot で静注した。血清、羊水および乳汁は 4℃, 3,000 rpm で 20分間遠沈し、その上清を取り CEZ 濃度を測定した。組織中の濃度は、手術時ないし分娩時に 各々の 組織を採取し、血液成分をガーゼで除去の後、一20℃ で凍結保存し、各組織の重量を測定の後、リン酸 Buffer にて 2g tissue weight/2 ml Buffer の割で 4℃, 1,000 rpm で 1分 30 秒間 homogenize し、4℃, 3,000 rpm で 20分間遠沈の後、上清中の CEZ を測定した。

測定法は Bacillus subtilis を検定菌とする disc 法を用いた。

結果:非妊婦,分娩時および産褥5日目の母体の血清中の CEZ 濃度の推移は,CEZ 静注後 10 分で 190 µg/ml を示し,以後各々漸減してゆき,その半減期は70~80 分であった。濃度は分娩時, 産褥時, 非妊婦の順に高い値を示した。

(1) 各々の組織内濃度は外膜を除き静注後 30 分で peak を形成し以後漸減していった。peak 時では卵管が 最高値(160 μg/g)を示し、外膜が最低値(54.3 μg/g)を示した。peak 時 100 μg/g 以上を示した組織は、卵管、内膜、傍結合織、仙骨子宮韧帯で、各組織内濃度間に差がみられたが、60 分以後では卵巣を除いて差はみられなかった。血清濃度に対する各組織内濃度比は、30分後では卵管、内膜、傍結合織、仙骨子宮靭帯で 100%を超え、120 分後では卵巣の 63.3% を除くと各組織とも 30 前後の値を示した。

子宮筋腫核は高い値を示し、peak 時で 57.6 µg/g を示したが、卵巣嚢腫内容液中の濃度は 0 に近かった。

(2) 臍帯動静脈血中濃度は両者ともほぼ同じ値を示し、90 分までは 50 µg/ml 前後の値を示したが、母体

血清中濃度比は 15 分でやや減少したものの 90 分まで上昇し、90 分で 65% を示した。羊水中の濃度は低く、60 分で 11 μ g/ml を示したほかは 90 分まで $2\sim3~\mu$ g/ml であった。卵膜、胎盤の濃度は 10 分で胎盤が 36.8 μ g/g を示し高かった以外は、両者ともほぼ同じ値を 示し 20 μ g/g 前後であった。母体血清濃度は漸増する傾向にあったが、その比は 15% 前後であった。

- (3) 乳汁への移行はきわめて少なく、その傾向は静 注後90分まで漸増し、以後180分まで plateau を示し た(0.68~0.74 µg/ml)。母体血清中濃度比は150分ま で漸増し、150分で1.2%、180分で0.8%を示した。
- 79. 抗生物質の羊水移行に関する 1, 2 の 考察

保田仁介・金尾昌明・岡田弘二 京都府立医科大学産婦人科学教室

妊婦に安全性の確認された抗生物質は、ほとんどないが、実際には、妊婦に抗生物質の投与を必要とする場合が少なくない。投与された抗生物質の母体血中濃度、臍帯血中濃度などに加え、羊水移行が検討されている。血中濃度が短時間で測定不可能になるのに対して、羊水中では比較的長時間にわたり高い濃度の抗生物質が検出され、これが前期破水時などにおける羊水感染の予防に役立っていると思われるが、羊水への抗生物質の移行については、不明な点がなお多くみられる。われわれは、Cefotaxime および PIPC を妊婦に投与し、母体血中濃度、臍帯血中濃度、羊水中濃度、および新生児尿中濃度を高速液体クロマトグラフィーにて測定、検討した。

〈方法〉: 主として前期破水等の妊婦に Cefotaxime $1\sim2$ gを1日静注,あるいは3時間の間をあけて2回投与し,また PIPC 1g 1日静注も行ない,その母体血中,羊水中,分娩時臍帯動脈血中,さらに新生児尿中の Cefotaxime と PIPC 濃度を HPLC にて測定した。 HPLC は医理化社製で Cefotaxime は, MeOH/CH $_3$ COOH/ H_2 O=28:1:71 を移動層とし紫外部 254 nm で測定した。また PIPC は 0.01 M CH_3 COONH $_4$ / H_2 O=80:20 を移動層とし,波長 220 nm で測定した。

<成績>: Cefotaxime 2g 静注後, 母体血中濃度は急速に減少し、3時間後には 10 μg/ml 以下となった。 臍帯静脈血中では、母体血中の約3分の1程度の濃度であるが、4時間以後では、母体血中とほぼ同じ値となった。また臍帯動脈血については、臍帯静脈血中より低い値ではあるが同じような減少傾向であった。羊水中では、投与90分後には約10 μg/ml となり、4時間後には20 μg/ml 以上の値となり、約5時間まで高値であった。Cefotaxime 1g 静注3時間後にさらに1g 追加静注

したものでは、羊水中濃度はより長時間高値となった。 分娩時および分娩後の新生児尿中 Cefotaxime は、母体 投与後出生までの時間、尿量にもよるが、 $100\sim600~\mu g/$ ml と高い値を示した。

〈考察〉: 抗生物質の首水中への移行については不明な点が多い。最近、草水中の胎児が1日約300 ml の草水を嚥下しており、これは陣痛発来後は停止すること、また1時間に15~35 ml の尿排泄をしていることなどが超音波などを用いて明らかになってきた。今回のわれわれの測定より、母体への抗生物質投与後、かなり長時間にわたり、児の尿中へ高濃度の抗生物質が排泄されていることが明らかとなった。これらの結果は、羊水中の抗生物質のかなりの部分は児の尿中に排泄されたものである可能性を示唆すると考えられる。

80. 広汎性子宮癌根治術後における骨盤死 腔炎に対する化学療法(第5報)

> 本村竜太郎・布施正樹・荘田恭仁 寺元千香子・森 広康

長崎大学産婦人科

目的:子宮癌根治術後の 骨盤死腔炎に 対する SCE 1365, YM 09330 および KW 1070 の投与効果について検討した。

方法:1) 術中、骨盤死腔へ polyethylene tube を経腔的に留置した。2) 術後、SCE 1365 および YM 09330は 2g one shot の静注投与、また KW 1070は 200 mg の筋注投与を行ない、経時的に肘静脈血および骨盤死腔 浸出液を採取した。3) これらの 濃度測定は、 E. coli NIHJ、B. subtilis ATCC 6633 などを検定菌とする cup 法あるいは disc 法で行なった。4) 骨盤死腔の分離菌 [グラム陰性桿菌(E. coli 25 株、Proteus sp. 10 株、Klebsiella aerogenes 8株、Citrobacter freundii 4株)およびグラム陽性球菌(Staphylococcus sp. 8株、Streptococcus faecalis 5株)] 計 60 株に対する最小発育阻止濃度(MIC)を、日本化学療法学会標準法に従い測定した。

成績および考按: 1) 各薬剤の 骨盤死腔浸出液中濃度の最高値は、SCE 1365 では 2時間後に $31.5\pm2.0~\mu g/ml$, YM 09330 では 4時間後に $14.5\pm1.8~\mu g/ml$, および KW 1070 では $3.0\pm0.6~\mu g/ml$ であった。 2) 骨盤死腔浸出液中への移行率を、各薬剤の最高血中濃度と対比すると、SCE 1365 では 36.5%, YM 09330 では 6.2%, KW 1070 では 38.9% であった。 3) 骨盤死腔浸出液中の濃度が分離菌に対する MIC を上まわる、いわゆる投与有効率は、SCE 1365 94%, YM 09330 85%, および KW 1070 56% であった。