

## 第 29 回日本化学療法学会総会 一般演題 II

期日：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）

81. Polymyxin B, Tinidazole 併用経口  
投与による術前腸管処置の検討

平 山 隆・菊地 金男

国立仙台病院外科

1971 年から 1979 年までに、大腸癌で大腸切除を受けた 104 例中 57 例、55% に創感染がみられた。術前投与抗生剤別では、いずれも単独投与で KM 群 38%、CL 群 46%、その他 82%、無投与群は 70% であった。感染創よりの分離菌種は、*E. coli* が最も多く、次いで、*S. faecalis*、*Klebsiella* の順であった。これら好気性と混在する形で *Bact. fragilis* を筆頭に嫌気性菌が検出された。以上より、KM、CL 単独投与では *Bact. fragilis* をはじめとする嫌気性菌との複数菌感染に対処できないと考え、好気性菌に対し Polymyxin B、嫌気性菌には Tinidazole を術前経口的に投与し、基礎的、臨床的検討を行なった。

チニダゾールの血中濃度は、1,000 mg 投与後、2 時間後にピークがあり、平均値で 43  $\mu\text{g/ml}$  であった。

1979 年より大腸癌で大腸切除を受けた 54 例に、術前 3 日間の低残渣食、下剤投与、洗腸などの mechanical preparation のほか、1 群には Polymyxin B  $10 \times 10^4$  単位を単独で、他の 1 群には Polymyxin B  $10 \times 10^4$  単位 + Tinidazole 1,000 mg を、それぞれ術前 3 日間投与し、比較検討した。

好気性菌は血液寒天培地、マッコンキー培地を、嫌気性菌は GAM 寒天培地、PEA 血液寒天培地を使用し、菌同定、菌数算定を行なった。

薬剤投与前の糞便よりは *E. coli*、*Bact. fragilis* が圧倒的多数検出された。Polymyxin B 単独投与群では好気性菌が  $10^9 \rightarrow 10^6$  個に減少したが、嫌気性菌は  $10^{10} \rightarrow 10^{10}$  個と変化なかった。併用投与群は好気性菌は  $10^9 \rightarrow 10^6$  個に、嫌気性菌は  $10^{10} \rightarrow 10^7$  個に減少した。

創感染は単独投与群は 22 例中 3 例にみられたが、併用投与群は 32 例中 1 例もみられなかった。

大腸切除後創感染の予防に、Polymyxin B、Tinidazole 併用投与は有用であると思われる。

## 82. 腹部外科手術における腹腔内洗浄の有用性

田中豊治・石田元比古・小野成夫

高橋哲也・加藤 繁次

東京歯科大学外科

腹部外科手術での閉腹前腹腔内洗浄は、術後腹腔内汚染や感染の防止または予防を目的として実施されるが、手術の拡大とともに術後腹腔内膿瘍を惹起する症例も多い。今回われわれは腹腔内細菌の洗浄前後における菌数の推移について検討を加え、腹腔内洗浄の有用性について若干の知見を得たので報告する。

腹腔内細菌の検索は市川病院外科において開腹手術を行なった症例を対象とした。菌検索 64 例中、洗浄前に腹腔内細菌が陽性となった症例は 24 例、37.5%、菌陰性例は 40 例、62.5% であった。洗浄後は陽性例が 14 例、21.9% と減少し、菌陰性例は 50 例、78.1% と増加している。疾患別では肝・胆・膵で胆嚢穿孔の 1 例を除いて洗浄後は全例菌陰性となった。腸疾患では菌陽性の 7 例(内 3 例汚染手術)は洗浄後においても 6 例が菌陽性となった。次に洗浄前に菌陽性となった症例の洗浄後における菌数の変化を疾患別に比較検討すると、胃・十二指腸疾患では洗浄後 9 例中 4 例が菌陰性となり、菌陽性の 5 例も緑連菌で  $10^2 \sim 10^3$  個/ml、腸球菌  $10^2$  個/ml、ナイセリア  $10^3$  個/ml、嫌気性菌で  $10^3$  個/ml とそれぞれ減少している。肝・胆・膵では 1 例が洗浄後菌陽性となり、その菌種は *Enterobacter*  $10^2$  個/ml であった。腸疾患では洗浄後においても 6 例が菌陽性で大腸菌  $10^2 \sim 10^3$  個/ml、嫌気性菌  $10^2 \sim 10^6$  個/ml、肺炎桿菌  $10^4$  個/ml、緑膿菌  $10^5$  個/ml がそれぞれ残存した。洗浄後、創面菌検索を行なった 31 例、術後ドレーン菌検索を行なった 41 例について、それぞれ腹腔内細菌と創面菌およびドレーン菌との一致率について検討したが、創面菌およびドレーン菌が陽性の症例はすべて腹腔内菌と一致した。閉腹時の腹腔内洗浄は上部消化管の準無菌手術では非常に有効であり、それによって菌数を  $10^2 \sim 10^4$  個/ml に減少せしめ得るが、下部消化管では洗浄前の菌数が上部のそれよりも多いため、 $5 \sim 10^7$  生食の洗浄にも

かわらず上部と同程度の菌数が洗浄後も残存する。よって下部消化管では、洗浄液の増量のみでは菌数を減少せしめ得ないものと考えられる。

### 83. 抗生物質の経静脈的術中投与 ——腹腔内移行, および検出菌

国松 正彦・岩井重富・鷹取睦美  
高井 一光・佐藤 毅・塩野博巳  
伊藤裕美子・坂部 孝

日本大学医学部第3外科

教室で、術後感染予防の目的で投与された PIPC, CEZ の血中, および腹水中の濃度を測定した。測定は、ペーハーディスクによる bioassay 法を行ない、検定菌は、*B. subtilis* ATCC 6633 を使用した。

PIPC 2g one shot にて投与した 11 例の平均値は、投与後 30 分で、血中 117.4  $\mu\text{g/ml}$ , 腹水中 79.2  $\mu\text{g/ml}$  を示し、以後漸減し、2 時間後に、血中 30.9  $\mu\text{g/ml}$ , 腹水中 33.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。

PIPC 2g を 1 時間で点滴静注を行なった。3 例の平均で血中濃度は投与後 1 時間で 179.9  $\mu\text{g/ml}$  となり、以下漸減し、2 時間後に 46.1  $\mu\text{g/ml}$  を示した。腹水濃度は少し遅れて最高濃度に達し、1 時間 30 分後に 89.5  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間後は 1 例のみ測定し、50.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。

PIPC 2g の投与時間を延長し、2 時間で点滴静注を行なうと、投与開始後 3 時間でも、血中濃度 64.5  $\mu\text{g/ml}$ , 腹水濃度 48.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。PIPC は、腹水への良好な移行を示し、特に点滴静注によって有効濃度を、より長時間維持することができた。

CEZ は、2g を 2 時間で点滴静注した 4 例につき検討した。血中濃度は、2 時間後に 209.1  $\mu\text{g/ml}$  となったが、腹水濃度はさらにこれを上回り、1 時間後 273.4  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間後 293.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。

術中投与抗生物質の効果を判定するため、開腹症例 98 例の術野の菌の検索を行なった。症例の内訳は、胃・十二指腸の手術症例 52 例、胆道系 21 例、イレウスを含めた下部腸管 20 例、食道 4 例であった。*Pseudomonas* sp. が 12 株と、好気性 GNR の中では最も多く、次いで *Klebsiella* sp. 10 株、*E. coli* は 8 株と少なかった。球菌では、51 株のうち *S. faecalis* が 13 株であった。嫌気性菌は、24 株のうち GNR が 11 株、GPR が 9 株であった。

*E. coli*, *S. faecalis* は、下腹部手術症例より検出されることが多く、*Pseudomonas* sp. は、主として上腹部手術症例より検出された。嫌気性菌は、幽門狭窄を伴わ

ない胃・十二指腸の良性疾患からは 1 株も検出されなかった。

PIPC 投与症例からの嫌気性菌、*Pseudomonas* sp. の検出は少なく、CEZ 投与症例では、*E. coli* の検出が少なかった。また、*S. faecalis* は、両群より検出され、両剤の抗菌力を反映していると思われた。

胃・十二指腸疾患のうち、PIPC 投与群は、抗生物質を投与していない群に比べ、吻合後の漿膜面、創部よりの菌の陽性率が低かった。CEZ 投与群も、吻合部、吻合後の漿膜面よりの菌の陽性率が低下した。胆道疾患においても、抗生物質投与群は、投与していない群に比べ、菌の陽性率は低下した。

術中抗生物質を投与することにより、術野の汚染菌を抑制し、感染予防に有効と思われた。

### 84. 消化器外科領域における術後感染症について

品川長夫・由良二郎・柴田清人  
名古屋市立大学第一外科

行 引 久 弥  
慶応義塾大学外科

中 山 一 誠  
日本大学第三外科

酒井 克治・川畑 徳幸  
大阪市立大学第二外科

消化器外科領域においては他の分野より術後感染症の発症は高率である。これらの効果的な予防と早期治療は外科手術成績の向上に直結するものである。ここでは消化器外科領域における術後感染症について、特に分離菌の面より検討した。

昭和 54 年 3 月より約 1 年間に全国 99 施設より報告された消化器外科手術後の感染症 232 例 (男性 149 例, 女性 83 例, 平均年齢 55.0 才) を対象とした。この 232 例の手術対象となった疾患は悪性疾患が 118 例, 良性疾患が 114 例である。手術部位別では結腸・直腸手術が 80 例, 虫垂手術が 51 例, 胃・十二指腸手術が 44 例, 肝・胆・脾の手術が 32 例である。これらの症例の術後感染の種類は、手術創感染が 116 例, 腹腔内感染が 71 例, 会陰死腔感染が 43 例, 胸腔内感染が 2 例である。分離菌としては、232 例中の 210 例より 424 株が分離された。大腸菌の分離頻度が最も高く 94 株 (22.2%) であり、続いて *Bacteroides fragilis* 80 株 (18.9%), *Klebsiella* 44 株 (10.4%), *Streptococcus* 43 株 (10.2%), *Proteus* 32 株 (7.5%), 緑膿菌 30 株 (7.1%)

などが多くみられている。手術部位別に分離菌の頻度をみると、虫垂、結腸・直腸などの下部消化管手術では大腸菌、*Bacteroides* sp. の分離頻度が高い。しかも胃・十二指腸などの上部消化管手術と比較し、下部消化管手術では2種以上の細菌が同時に分離される割合が高い。細菌が複数で分離される場合、嫌気性菌と好気性菌の組み合わせが多く、単独分離では好気性菌のみの場合が多い。特に下部消化管の手術では、好気性菌として大腸菌と、嫌気性菌として *Bacteroides* sp. が混合で分離される場合が多い。ディスク法で抗生剤感受性を検討したが、大腸菌、*Klebsiella* に対しては、CEX, CEZ, GM は良好な感受性を示した。しかし CBPC, AMPC は *Klebsiella* にほとんど耐性であり、大腸菌には約半数が耐性である。*Bacteroides fragilis* に対しては GM は耐性であり、最も良好な CBPC も約半数が耐性である。

消化器外科術後感染症に対して上に分離菌の面より検討したが、菌種により抗生剤感受性パターンに特徴があること、および分離菌の種類と頻度には手術部位による特徴があることなどは、感染予防としての抗生剤の選択にあたって考慮すべき事項である。

## 85. 外科領域における検出菌の変遷

塩野 博己・岩井重富・鷹取陸美  
高井 一光・佐藤 毅・国松正彦  
伊藤裕美子・坂部 孝

日本大学医学部第三外科

近年検査技術の向上に伴い、当教室では嫌気性菌がルーチンに検索されるようになった。過去4年間の腹部外科手術臨床分離株を検討し、その変遷について報告した。

検出菌は、胆汁では1977年において、458株が検出され、*E. coli* 20.5%, *P. aeruginosa* 12.0%, *K. pneumoniae* 10.0%, *S. faecalis* 6.6% で、嫌気性菌は全体の8.5%にすぎなかった。1980年には、261株のうち、*E. coli* 10.0%, *P. aeruginosa* 9.2%, *S. faecalis* 8.8%, *K. pneumoniae* 3.3% で、*E. coli*, *K. pneumoniae* が減少し、嫌気性菌が全体の28.7%を占めるようになった。

胆汁においても同様で、嫌気性グラム陰性桿菌の増加を示した。

胆汁および胆汁の嫌気性菌検出率をみても、胆汁では1977年16.3%, 1980年では51.0%と急激な増加を示している。胆汁でも胆汁同様1977年2.0%, 1980年では24.0%となった。

嫌気性菌は、胆汁および胆汁とも *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* などグラム陰性桿菌と同時に検

出され、当教室では4年間を通じて50~90%と、好気性菌と共存していた。

胆汁よりの嫌気性菌菌種をみると、2/3が嫌気性グラム陰性桿菌であり、中でも *B. fragilis* が最も多い。胆汁でも、嫌気性グラム陰性桿菌がほとんどを占めていた。

4年間の開腹症例604例で、第1次選択抗生剤は、CEPs 57.7%, PCs 25.4% で全体の83.1%を占めていた。

抗生剤の使用頻度別では、1977年ではCET 39.8%と使用されたが、1980年ではCEZ 28.8%, PIPC 25.2%, CFX 13.9%が多く使用されていた。

各抗生剤投与後の嫌気性菌検出率では、CEZ, CEC, CETのCEPs 13.9%, SBPC, ABPCのPCs 11.7%に比べ、PIPC 5.2%, CFX 2.3%と検出率が低下していた。

4年間で胃部181例、胆道系76例、下部消化管82例、虫垂炎82例の術後臓器別感染よりの検出菌をみると、*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* など好気性菌が各部とも主体となり、*S. faecalis* は下部消化管により多く検出された。胃部手術後のものでは、嫌気性菌は検出されないのが特徴であり、大腸など下部消化管では、23株と嫌気性菌の検出頻度が最も高くなっている。胆道系は6株、虫垂炎では10株とかなりの頻度で検出されていた。

各抗生剤の出現により、術後感染菌種も多様化し、感染部位での検出菌の頻度の相違を考えた上で感染予防や治療が必要かと思われる。

## 86. 過去10年間における肝臓瘍の検討

石川 周・早川義秋・高岡哲郎

品川長夫・由良二郎

名古屋市立大学第一外科

近年、化学療法の発達、各種診断法の進歩に伴い、肝臓瘍の治療成績は著しく向上してきているが、重篤な感染症であることには変わりなく、正確な診断と適切な治療が要求される。今回われわれは、過去10年間に経験した肝臓瘍について検討を加えたので報告する。

過去10年間に経験した肝臓瘍は10例であり、アメーバ性1例、化膿性9例である。胆汁よりの分離菌は *E. coli* と *Klebsiella* が各4株と多く、*S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *Peptococcus* が各1株検出された。基礎疾患として胆石症が2例、慢性肉芽腫症、総胆管拡張症が各1例に認められたほか、5例は何ら基礎疾患を認めなかった。合併症としてショックを呈した症

例が3例あり、うち1例はDICを合併して予後不良であった。治療としては、アムペシンの1例は、エメチン、リン酸クロロキンの投与により保存的治療にて軽快したほかは、広域のβ-ラクタム系を中心とした抗生剤投与とともに、何らかの処置を併用した。すなわち、閉腹して切開排膿を加えた例が5例あり、うち3例は抗生剤の局所移行を考えた門脈内チュービングを併用した。また最近の3例では、エコーガイド下による経皮的膿瘍ドレナージを施行した。また胆管炎性の1例は吻合部拡張術を施行した。これらの予後は、DICを合併した1例は死亡し、胆管炎性の1例は再燃をくり返しているものの、残る8例はいずれも軽快治癒し、再発を認めていない。

これらの症例の主要症状としては、9例に高熱を認め、3例に腹痛を認めた。また診断根拠としては、以前は肝シンチが主であったが、最近の5例ではいずれも超音波エコーが最も有用であった。

術前検査値では、いずれも白血球増多、二次性貧血、CRP値の上昇、血沈値の亢進などの感染兆候を示し、生化学的検査ではA/G比の逆転、T.Bil., Transaminase, Al-P, LDHなどの軽度上昇をみるものが認められた。

検出菌とドレナージ前に投与された抗生剤をみると、1例を除いていずれも何らかの抗生剤が投与されており、また2例において血液より膿汁と同様な菌を検出した。ドレナージ後の投与抗生剤は、主にβ-ラクタム系の抗生剤が使用された。

以上、10例の肝膿瘍について検討したが、超音波エコーがその診断および直接経皮的ドレナージに有用であり、また分離菌としては*E. coli*, *Klebsiella*が多く、時に嫌気性菌の関与する場合もあり、ドレナージ処置と同時にこれらの菌に有効な抗生剤の投与も必要と考えられた。

## 87. Fortimicinの基礎的・臨床的研究

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

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生剤、Fortimicin A (KW-1070, FTM) を、急性、亜急性胆嚢炎10例、急性腹膜炎9例、皮膚、軟部組織感染症5例、外来にお

ける手術を施行しない急性虫重炎4例、計28例の感染症に使用して、著効6例、有効19例、やや有効2例、無効1例、有効以上89.3%の成績を得た。全例筋注にて使用し、1回量は200~300mg、6例は1日1回、他は1日2回投与した。投与日数は3~13日間である。このうち胆嚢炎の5例、腹膜炎の9例全例、皮膚、軟部組織疾患の2例、さらに他の胃潰瘍、自然気胸、甲状腺腫、軽症の虫重炎などの6例、合計22例の手術前に200~300mgを筋注し、術中採取した各種体液、組織内のFTM濃度を測定した。測定は日本ケミファ株式会社研究所(埼玉県、三郷市)にて行ない、測定法は*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とする薄層円筒平板法によるbioassay法である。

亜急性胆嚢炎の1例で300mg筋注後2時間15分のA胆汁内FTM濃度は39.3μg/ml、B胆汁内濃度は98.0μg/mlの異常な高値を示したが、他の例は1.1~5.6μg/mlの濃度であった。他のアミノ配糖体と同様にA胆汁内濃度に比べてB胆汁内濃度および胆嚢腔内濃度は高値を示す傾向があり、FTMは胆嚢炎に対して有用な薬剤であるといえる。胆嚢炎に対する臨床効果の良好なことはこれを裏付けているといえよう(有効率90%)。

腹膜炎、皮膚感染症の炎症組織内移行も良好で、特に動脈閉塞による下脚壊死例で、正常皮膚よりも炎症皮膚に高値の移行が認められたことは、本剤の炎症組織移行の良好性を裏付けたものといえる。これらの炎症組織内濃度は起炎菌のMICを上廻るものが多く、臨床効果よりみても本剤の有用性が認められた。

起炎菌の判明した14例のうち5例は複数菌感染症であり、2種の菌の混合感染であったが、著効3例、有効1例、無効1例の成績を得た。無効例は下肢動脈閉塞の局所循環不良例であったので、生体側の条件によるものとも考えられる。

全例において特記すべき副作用はなく、臨床検査値の異常も認められず、腎、聴器などに対する異常も認めなかった。

したがってFTMは、胆嚢炎、腹膜炎、皮膚、軟部組織感染症疾患などに対して極めて有用な薬剤といえる。

## 88. レプリカ法を応用した短時間内MLC測定法について

後藤直正・林宇多子・茂筑清美

西野武志・谷野輝雄

京都薬大 微生物

化学療法剤の有効性の基礎的検討の際、MIC値よりも短時間内の殺菌濃度を指標とした方がより意義深いと

考えられる。そこで、われわれは実験室レベルで簡易に MLC (Minimum lethal concentration; 99.9% 最小致死濃度) を測定する方法として従来からコロニーの移植に使用されるレプリカ法を応用して行なったので報告する。

材料および方法：使用菌株として *E. coli* 21 株, *K. pneumoniae* 22 株, *S. marcescens* 21 株を、薬物として CEX, CCL, ABPC, KM, TC および NA を用いた。そして寒天平板希釈法により MIC 測定を行ない、その過程で一定時間ごとに新しい寒天平板培地にレプリカ法で移植し、3時間、6時間、そして20時間後の MLC (3h-, 6h-, 20h-MLC) を定量的に求め、レプリカに使用したマスタープレートから MIC 値を求めた。

結果および考察：レプリカの際にシャーレを手で押す方に個人差があり、再現性が得がたかった。そこで、手で押す代わりに一定の重さをもつおもりを用意し、適当な重さの検討を行なった。その結果、*E. coli* および *S. marcescens* では 200g が、*K. pneumoniae* の場合には 400g が再現性および定量性の点で最も良かったので、以後の実験に使用した。三菌種とも、各種薬物の 3h-MLC は他の測定値より極めて悪い感受性を示した。MIC と 20h-MLC はほぼ同じ分布を示し、6h-MLC の分布が MIC の分布に近づくか、離れるかが、各菌種に対する薬物作用の特徴を示していた。*E. coli* NIH JC-2 と *E. coli* KC-14 について、CEX, CCL の MIC, および 3h-, 6h-, 20h-MLC について、レプリカ法、液体希釈法および生菌数測定により求めた値とそれぞれ比較した結果、ほとんど差はみられなかった。

従来、薬物の殺菌性について検討する際、生菌数測定により行なっていたが、この方法により多数の菌種、菌株について簡易に測定できると考えられる。

## 89. Microbroth dilution 法による MIC 測定について

近藤 正熙・土屋 皖司

武田薬品工業株式会社中央研究所

目的：Microbroth dilution 法による MIC の測定条件を、主として接種菌量について検討し、microbroth dilution 法による MIC と agar dilution 法による MIC との一致性について検討するとともに、薬剤含有培地の凍結保存による安定性について検討した。

方法：Microbroth dilution 法による MIC を trypticase soy broth を用い  $10^8$ ,  $10^7$ ,  $10^6$ ,  $10^5$  および  $10^4$  CFU/ml の接種菌量で求めた。Agar dilution 法による

MIC は trypticase soy agar を用い、 $10^8$  および  $10^6$  CFU/ml の接種菌量で求めた。使用菌株は実験室保存株 16 株および臨床分離株 15 菌種 120 株である。抗生物質は 8 群、28 薬剤を用いた。MIC の一致性の検討において MIC の 1 段階の違いは有意差なしとし、2 段階以上の相違を有意差ありとした。

結果：相関性；Microbroth dilution 法による MIC 値は接種菌量  $10^8 \sim 10^6$  CFU/ml において著しい変化はみられなかったが、 $10^8$  および  $10^6$  CFU/ml では明らかに減少した。また  $10^6$  CFU/ml では MIC 判定が不明瞭になる菌株が多かった。Agar dilution 法  $10^8$  CFU/ml での MIC は、microbroth dilution 法  $10^7$  CFU/ml 接種の MIC とよく一致した。Agar dilution 法  $10^6$  CFU/ml での MIC は、Microbroth dilution 法  $10^6$  CFU/ml 接種菌量での MIC とよく一致した。

安定性；薬剤含有培地を分注した microtiter plate を  $-20^\circ\text{C}$  および  $-80^\circ\text{C}$  に凍結保存し、0, 2, 4, 6W 後に解凍し、MIC を測定した。 $-20^\circ\text{C}$  保存では penicillin 系および cephalosporin 系薬剤は 4W 以後 MIC 値が上昇したが、他剤では 6W 後まで変化しなかった。 $-80^\circ\text{C}$  保存では、いずれの薬剤も 6W 後にも調製時と同じ MIC を示した。

考察：Microbroth dilution 法による MIC は agar dilution 法による MIC とよく一致し、かつ実験手技の自動化が容易であり、多数の菌株を処理することができる。また、薬剤含有培地は長期間凍結保存が可能で、用時解凍することにより随時使用でき、少数の菌株の MIC 測定にも適用できる。

## 90. 抗生物質による発育阻止円の自動測定について

畚野 剛・逸見昭二・前田憲一

武田薬品工業株式会社中央研究所

目的：抗生物質の微生物学的定量法 (agar diffusion 法) における阻止円測定工程の自動化を検討し、特に阻止円境界の合理的判定法を探索した。

方法：阻止円自動測定装置は測定部、コンピュータ I, コンピュータ II から成る。測定部においては光源 (6W 蛍光灯, 直流点灯) と一次元固体カメラ (NCC 社, SC-700 B 型) の間にシャーレを定速で通過させ、阻止円像を  $256 \times 256$  ドットの光量データとして捉える。コンピュータ I は光量データをデジタル化したのち記憶し、さらに光量ヒストグラムの作製、阻止円面積の計算を行なう。コンピュータ II (キャノン BX-1) はコンピュータ I への最適スレッシュホールドの指令、日常計算 (阻止円面

積→直径→曲線復帰→濃度)および阻止円性状把握のための基礎データ(阻止円断面図, スレッシュ・ルドと直径の関係等)のアウトプットに用いられる。

Cefotiam 濃度の測定は Agar Well 法(9 cm プラスチックシャーレ, 寒天孔 8 mm×4)によった。

成績と考按:縦軸にデジタル化された光量, 横軸にシャーレ中心からの距離をとって, 阻止円断面図をつくと, 阻止円周縁の主要部はシグモイド状となった。その変曲点を阻止円境界と判定するようにスレッシュ・ルドを設定すると, 最良の繰り返し精度 SD が得られた。阻止円の比較的シャープな場合(Type I: *P. mirabilis* ATCC 21100)では, 変曲点における接線の傾斜は大きくなり, 自動測定の直径  $D$  と肉眼測定の直径  $D_e$  はよく一致し(25.2 mm 対 25.0 mm),  $SD=0.03$  mm と良好であった。濃度計算値においても両者間で良好な相関( $r=0.997$ )が得られた。しかし阻止円の不鮮明な場合には  $D < D_e$  (Type II: *M. luteus* ATCC 9341)あるいは  $D > D_e$  (Type III: *S. aureus* ATCC 6538 P)となり, 繰り返し精度も Type III においては若干低下(0.07 mm)したが, それでも従来の2倍拡大投影器による肉眼判定( $SD=0.34$  mm)よりは著しくすぐれていた。

本機の使用により, 日常測定の合理化のみならず, 阻止円性状の客観的把握により, 実験条件の改善, 最適化に有用な情報が得られるようになった。

## 91. 細菌の薬剤感受性情報システム化についての研究会報告

### 1. 濃度ディスク用培地の検討

金子 康子・五島瑛智子

東邦大学医学部

小栗 豊子・小酒井 望

順天堂大学医学部

佐竹 幸子・河喜多竜祥

東海大学医学部

平田 泰良・大沢 伸孝

北里大学医学部

原田 賢治・三橋 進

群馬大学医学部

(班長:三橋 進)

本研究会は, 厚生省, および医療情報センターの要請により, 細菌の薬剤感受性を正確に測定し, 各施設において得られたデータを疫学的に集積し, 医療, 医薬の行

政, 病院の衛生管理に役立たせることを目的として発足した。

ディスク法による細菌の薬剤感受性測定においては, すでに培地中の2価イオン Cu, Mg が, 阻止円の形成に最も大きな影響を及ぼすことが判明している。そこで Ca, Mg 量をコントロールした培地について, ディスク阻止円直径の変動をしらべ, MIC 値との比較検討を行なった。なお, 本研究会に参加した施設は, 群馬大学医学部, 順天堂大学医学部, 東海大学医学部, 北里大学医学部, 東邦大学医学部の5施設である。

使用菌株は, ATCC 27853 を含む緑膿菌 20 株, *S. marcescens* ATCC 8100 を含む5株を用いた。

使用ディスクは, ゲンタマイシン 30 mg/disc, テトラサイクリン 200 mg/disc である。

対照培地には, BBL のミュラーヒントン培地(MH培地), さらに追加実験として, BBL, Difco, 栄研, 日水の各社から市販されているMH培地を用い, このMH培地にそれぞれ Ca, Mg を添加した培地で, ディスク阻止円に及ぼす Ca, Mg の効果を検討した。

菌の接種は,  $10^6$ /ml ガラス玉法で接種し, 各菌株とも同時に5枚のディスクで測定した。

結果:2価イオンを特に添加していない市販の培地は, Ca, Mg 添加培地に比べて, 阻止円の直径がどの施設においても大きい傾向が認められた。特に緑膿菌において著しかった。

市販の培地に, Ca, Mg を添加した培地と, BBL のMH培地では, ゲンタマイシン, およびテトラサイクリン 200 mg/disc の阻止円の直径が極めて高く相関し, その阻止円直径は5施設ともほぼ同様の成績を得た。

30 mg/disc を用いた場合も, 阻止円は全体に小さくなるが, 相関性は同様であった。

培地中の Ca, Mg 量を正常のヒト血清中濃度近くに調整したMH培地の方が, 阻止円直径は小さくなるが, *in vitro* の抗菌力を表現するには適当であるかどうかは, 同様の2価イオン濃度で測定した MIC と相関するかどうかを検討しなければわからないが, BBL, Difco, などのMH培地での阻止円とはかなりよく相関することから, さらに検討をすることが必要であろうと思われる。

## 92. Computer を利用した臨床細菌検査 Data の解析

平田 泰良

北里大 中検

日常の臨床細菌検査成績の蓄積と統計処理結果は, 分

離菌種の変遷、薬剤感受性状況、院内感染予知など多くの情報を提供し、臨床細菌検査室における検査成績の管理は、重要な仕事であると考えている。

現在われわれは、横河 HEWLETT-PACKARD 社 21 MX-Series 9640 A Computer および周辺機器を用い、Computer の on line system により検体登録、検査結果の入出力、および入力データの修正が任意にでき、検査報告の迅速、簡易化、一濃度法感受性成績の近似 MIC 換算値の自動化を目的に、小児科検体を中心に行なっている。

SELECT !! 1-REG 2-INPUT 3-CORR 4-END ?

は、on line system における最も基本的な Format で、1 を選択することにより Computer から登録番号が指示され、検体登録を行なう。2 の選択は、検査結果の中間、最終報告の入力を、3 の選択は、入力データの修正を行なう。4 の選択により program が終了するように作られている。

薬剤感受性は、一濃度法 (昭和) によっている。薬剤感受性精度管理は、毎日対照菌株として *E. coli* K-8-79, *S. aureus* K-12-79 を用い、日水生培地、昭和一濃度ディスク、接種菌量読み取りを行なっているが、現在のところ大きな誤差は認めていない。例えば、S56 年 2 月 3 日～5 月 7 日まで実施した *S. aureus* K-12-79 の Chloramphenicol の場合、 $n=58$ ,  $\bar{x}=26.5\text{mm}$ ,  $SD=1.65$ ,  $CV=6.22\%$  で実施回数 85% が  $\pm 1 SD$  の範囲内に入っていた。全員の読み取りについて最近行なった (5 月 27 日) 結果では、同株を用い、 $n=90$ ,  $\bar{x}=27.4\text{mm}$ ,  $SD=1.38$ ,  $CV=5.04\%$  で 25～29 mm の読み取り変動であった。

臨床報告は、薬剤阻止円直径 (mm) 入力により近似 MIC 換算値と、1.562  $\mu\text{g/ml}$  以下を感受性 (+), 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上を耐性 (-), その中間を中間耐性 (+) としての 3 段階表示の 2 種類を報告している。S56 年 1 月 5 日～5 月 7 日までのデータ解析によると、2,687 検体中提出頻度の最も多かった上位 10 検体は、血液・鼻腔粘液・咽頭粘液・尿・髄液・便・痰・膿・Catheter-tip・耳漏の順であった。咽頭粘液培養について、最も分離頻度の多かった菌種は、*H. parainfluenzae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, A 群  $\beta$ -*Streptococcus*, *H. parahaemolyticus* の順であった。分離菌種 *S. aureus* (53 株) について、1.562 近似 MIC 以下を示した感受性率は CMZ (87%), CET (96%), PIPC (8%), ABPC (17%), CBPC (9%), GM (92%), PcG (51%), MPIP (92%) であった。

解析データの臨床報告として、4 半期ごとに検体依頼が多く、陽性率の高い上位 5 検体について分離頻度の高

い上位 5 菌種の薬剤感受性率 (1.562 近似 MIC 以下) を出力し、臨床における投薬指針としている。

詳細なデータ解析については、現在検討中で、今後の課題と考えている。

### 93. 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性と Phage 型別率の年次的推移の検討

青木 義雄・小坂 諭・堀 誠  
国立小児病院

〔目的〕：小児細菌感染症の検査材料より分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性、交差耐性、phage 型別率などの年次的な推移の検討を行なったもののうち、79 年以降の結果について述べる。

〔供試薬剤・実験方法〕 1) 薬剤：PCs, AGs, CEPs および others の 20 剤を供試、81 年度においては FOM, CTM の新薬を採用、なお CEPs 群には第 2 世代の薬剤も多い。

2) 方法：感受性測定用寒天による平板希釈法をおこない、菌数は  $10^6$  cells/ml に調整した。

3) Phage：国際ブドウ球菌 phage 型別委員会設定の phage を、IRTD の力価に調整して型別をした。

〔成績〕 1) 感受性パターン：従来より供試した薬剤の、各年度別のパターンはほぼ類似した形であるが、具体的に述べれば、

a) PCs-PcG, ABPC, MCI-Pc 3 剤、耐性ブドウ球菌 MCI-Pc の抗菌力は強いが、他の 2 剤には少数ながら高耐性株の経年次的増加がみられている。

b) AGs 3 剤—GM, KM, FOM では、新薬の FOM は本年度採用した薬剤であるが、抗菌力は優れている。他の 2 剤には高耐性株の漸増がある。

c) CEPs 9 剤—CER, CEZ, CEX 3 剤は従来より供試しているが、CER の MIC は各年度 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下に半数強の分布であり、CEZ の高耐性には減少が、CEX には増加がある。CMD, CXM, CFT, CTM, CMZ および CFT の第 2 世代の CEPs 各剤における MIC 分布の形は 2 峰性が多く、高耐性株の少数増には変わらない。Cefamycin 2 剤中、CMZ は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下で 2 峰性を形成しているが、25  $\mu\text{g/ml}$  以上の分布は 5% で CFX との比較では大きな優位差がある。

d) Others 5 剤—MINO の MIC は 0.37  $\mu\text{g/ml}$  以下に多数集中していることに変わりはなく、TC, MLs, CP 各剤の高耐性株は少数ながら減少している。

2) 入院、通院株の 25  $\mu\text{g/ml}$  以上耐性株の分布率の推移は、全般的に入院株に多いが、79 年より経年次的に接近の傾向があり、特に 81 年度においては MLs,

CPのように入院株を凌駕しており、通院株に耐性株多発の傾向があるもののように思考される。

3) 交差耐性分布率の推移については、5剤耐性以下の分布率は通院株に高く、6剤以上の交差耐性株は入院由来株に高率な分布である。

4) Phage型別率は、型別可能群は60~70%で、81年度の特徴はI群が31%と多く、そのsero-typeは29が主である。混合群は15~25%で、III群、雑群は少数であり、不能群は30~40%である。

〔要約〕黄色ブ菌の感受性パターンの推移をみると、供試各剤に対し、高耐性株の分布率は全般として漸増がみられ、6剤以上の交差耐性株は、各年度入院由来株に多い。Phage型別率の推移については、型別可能群、型別不能群の率には大差はなく、型別可能群のうち、本年度の特徴として、I群の型別が多く、そのsero-typeは29が主である。

#### 94. 皮膚化膿巣由来の黄色ブドウ球菌のコアグラマーゼ型と抗生物質感受性について

出来尾 哲  
広島鉄道病院 皮膚科

1978年1月から1980年12月までの3年間に当科を受診した化膿性皮膚疾患の病巣から分離された黄色ブドウ球菌(コアグラマーゼ陽性ブドウ球菌)471株について、コアグラマーゼ型別法によって型別を行ない、三濃度ディスク法によって抗生物質感受性を決定し、コアグラマーゼ型と抗生物質感受性との相関を検索した。

対象とした471株のすべてがI~VIII型のいずれかのコアグラマーゼ型に型別された。I型76株、II型30株、III型51株、IV型82株、V型179株、VI型8株、VII型41株、VIII型4株であった。

コアグラマーゼ型別に抗生物質感受性をみると、CEX, CP, GMに対してはいずれのコアグラマーゼ型の菌も100%あるいはこれに近い感受性を呈していたが、ABPC, EM, TC, CLDMに対しては、コアグラマーゼ型に特異的な感受性がみられた。すなわち、ABPCに対しては、I, II, VII型菌では100%あるいはこれに近い感受性を呈していたが、その他の型の菌では感受性は40~70%であった。EMに対しては、III, IV~VIII型菌では100%あるいはこれに近い感受性がみられたが、その他の型の菌では感受性は40~60%であった。TCに対しては、IV型以外の型の菌では感受性は100%あるいはこれに近い感受性がみられたが、IV型菌では感受性は約40%であった。CLDMに対しては、I, IV型菌では感受性は約

60%であったが、その他の型の菌では100%あるいはこれに近い感受性がみられた。

このような結果は、黄色ブドウ球菌においては、コアグラマーゼ型と抗生物質耐性との間に明らかな相関があることを示すものである。

#### 95. 新鮮喀痰分離グラム陰性桿菌とブ菌のMIC値、および保存による変動

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

抗生物質の抗菌力の比較にあたっては、保存株によるMIC値が標準の方法として使用されている。われわれはDynatec MIC 2000により喀痰分離新鮮株(菌分離24時間以内)のMIC値を測定した。さらに同一菌株の保存後のMICを測定し、新鮮株によるMIC値と比較し、2, 3の知見を得たので報告する。

対象は昭和55年7月~9月の3カ月間に本院呼吸器科入院中の患者の喀痰排出菌のうち、*H. influenzae*を除くグラム陰性桿菌およびブ菌とした。新鮮株は痰中より分離後、塗抹、染色、菌同定と同時に、HIBで一夜培養し、Dynatec MIC 2000によりMICの測定を行なった。同株を普通寒天半流動培地に保存し、2カ月後に同様の方法でMICを測定した。

対象喀痰検出グラム陰性桿菌、ブ菌は277株あった。内訳は*K. pneumoniae* 83株、*Enterobacter* 67株、*P. aeruginosa* 28株、*E. coli* 15株、*K. oxytoca* 15株、*S. marcescens* 15株、*S. aureus* 15株、その他29株であった。同株の薬剤感受性を以下にMIC<sub>70</sub>(mcg/ml)として記す。*K. pneumoniae*: ABPC 200, PIPC 50, CEZ 25, CMZ 25, GM 3.13, DKB 25, AMK 12.5, MINO 6.25。 *Enterobacter*: PIPC 100, CMZ 200, GM 3.13, DKB 25, AMK 12.5, MINO 6.25。 *P. aeruginosa*: SBPC 200, PIPC 50, GM 6.25, DKB 50, AMK 12.5, MINO 25。 *E. coli*: ABPC 200, SBPC 200, PIPC 200, CEZ 25, CMZ 12.5, GM 3.13, DKB 6.25, AMK 6.25, MINO 6.25。 *K. oxytoca*: ABPC 200, PIPC 50, CMZ 50, GM 6.25, DKB 50, AMK 50, MINO 6.25。 *S. marcescens*: ABPC 25, SBPC 50, PIPC 12.5, CMZ 25, GM 12.5, DKB 50, AMK 25, MINO 6.25。 *S. aureus*: ABPC 100, SBPC 12.5, PIPC 200, CEZ 1.56, CMZ 3.13, GM 12.5, DKB 25, AMK 12.5, MINO 1.56。すなわち*S. marcescens*を除き、通常報告にみられる値と比較し、いずれも高値を示していた。

新鮮分離株のMIC<sub>70</sub>と半流動保存2~3カ月後の

MIC<sub>70</sub> とを比較すると、グラム陰性桿菌では、ABPC, SBPC, CEZ, CMZ の保存前後の変動は比較的少なかった。一方、PIPC, GM, DKB, AMK, MINO においては、いずれも保存後の MIC 値が数段階低下し、不安定であることを示していた。ブ菌では、グラム陰性桿菌とはすこし様子がちがいが、ABPC, GM, AMK, MINO における MIC 値の変動が大きかった。

すなわち、保存株の MIC 値に比べ、新鮮株の MIC 値は高く、抗生物質の臨床使用にあたっては十分な配慮が必要である。

## 96. 喀痰、咽頭より分離されたブランハメラとナイセリアの MIC とその病原的意義

永武 毅・松本慶蔵・宍戸 春美  
山本真志・宮崎昭行・渡辺貴和雄  
鈴木 寛

長崎大学熱研内科

河野 俊之

長崎市医師会臨床検査センター

目的：ブランハメラとナイセリアは口腔内常在細菌として知られているが、私共は先にブランハメラ・カタラーリスによる慢性呼吸器感染症 6 症例を確認し報告した（日本医事新報，昭和 56 年，No. 2961，31～40 頁）。そこで呼吸器感染症患者から分離されるブランハメラとナイセリアの病原性を検討する目的で以下の研究を行なった。

方法：慢性呼吸器感染症を主体とする 50 症例の喀痰から 10<sup>6</sup>/ml 以上に分離されたグラム陰性双球菌を Bergey's Manual の方法によりブランハメラ・カタラーリス 31 菌株とナイセリアグループの 34 菌株に分離同定し検体とした。抗生物質感受性測定は日本化学療法学会標準法に準じて、接種菌量 10<sup>6</sup>/ml で施行し最小発育阻止濃度（MIC）を求めた。抗生物質はペニシリン系 6 薬剤，セファロスポリンおよびセファマイシン系の 12 薬剤，その他アミノグリコシド，マクロライド，テトラサクリン 6 薬剤，ST 合剤，NA，β-lactamase 抵抗性の BRL 25000，CPZ+CP 45899 を用いた。

成績：①ブランハメラ・カタラーリスは膿性喀痰で分離されることが多い。②ペニシリン系抗生物質の MIC はブランハメラ，ナイセリアともに PIPC が最も優れ，AMPC，ABPC がそれに続き以下 PCG，SBPC，MCIPC の順であったが，ブランハメラで AMPC，ABPC 耐性株の存在が示唆された。③セファロスポリン系抗生物質の MIC 成績では，ブランハメラでは 6059 S，SCE 1365 が

優れており，次いで CTX，YM 09330，CFX，CMZ が続いており β-lactamase 安定の薬剤が高感受性側であり，β-lactamase に比較的弱い薬剤での耐性側へ長く延びてゆく傾向がみられた。ナイセリアはブランハメラよりも全体として低感受性側にあった。④アミノグリコシド，マクロライド，テトラサイクリン，クロラムフェニコールはブランハメラカタラーリスでは良い感受性であったが，EM は明確に 2 峰性のピークを示し，NA，LCM はともに 3.13 μg/ml の耐性側に大きなピークがみられた。⑤BRL-25000 および CPZ+CP 45899 の両菌の MIC を比較検討したが，ブランハメラ・カタラーリスでは合剤により MIC 値が感受性側へ移動したが，ナイセリアでは合剤による MIC の変化はみられなかった。また，病原性が明確で，β-lactamase 陽性が確認されたブランハメラが，上記 2 薬剤で感受性側へ移動することが明らかとなった。

結論：口腔内常在細菌であるブランハメラとナイセリアには病原性と β-lactamase 産生能の両者において明確な差があり，ブランハメラ・カタラーリスにのみ β-lactamase 産生能および慢性呼吸器感染症における起炎性が確認された。したがって，厳格な診断規準に基づくブランハメラ・カタラーリス感染症の診断と適切な治療のために今後この両菌は明確に分離同定さるべきものと考えられる。

## 97. ABPC 耐性および ABPC 感性 *Haemophilus influenzae* の新しい β-lactam 系抗生剤に対する感受性の比較検討

中村 明・黒崎 知道  
寺島 周・上原すゝ子  
千葉大学小児科

目的：近年本邦において臨床問題となってきた ABPc 耐性インフルエンザ菌（耐性イ菌）の抗生剤感受性を，主として第 3 世代のセファロスポリン剤を中心に ABPc 感性イ菌と比較検討した。

方法：対象とした耐性イ菌は 1976 年から 1981 年 1 月の間に，当科および関連病院小児科臨床より分離した 29 例（45 株）である。由来別内訳は，気道感染 25 例（36 株），中耳炎 1 例（1 株），髄膜炎 2 例（4 株）及び関節炎 1 例（4 株）である。対照として 1680 年度分離 ABPc 感性イ菌 35 株を用いた。なお ABPc 耐性イ菌中 6 例，感性イ菌中 7 例，計 13 株の CP 耐性菌を含んでいる。

β-lactamase は slide starch 法と Nitrocefin 法の

2法により耐性株全株が産生株であることを確認した。

CP 耐性は MANTEN らの方法 (Lancet, 1:702, 1976) により確認した。

抗生剤感受性は 1980 年改訂の化療学会標準法に従って、接種菌濃度  $10^8$  cfu/ml 5  $\mu$ l 接種で施行し最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

対象抗生剤は ABPc, CBPc, TIPc, CP, MINO, CZX, CTX, CMX, CPZ, Moxalactam, CMD, CTM および CCL の 13 剤である。

結果: CZX, CTX, CMX の 3 剤は耐性株・感性株ともに MIC  $\leq 0.025$  と極めて良好な抗菌力を示した。Moxalactam は両株とも  $\leq 0.025 \sim 0.1$  であった。CPZ は耐性株で  $\leq 0.025 \sim 0.39$  (peak, 0.05), 感性株では全株が  $\leq 0.025$  と MIC の解離を認めた。CMD, CTM, CCL では耐性株・感性株で明らかな MIC の解離は認めないが、それぞれの MIC 分布は  $\leq 0.1 \sim 0.78$ ,  $0.39 \sim 6.25$ ,  $0.2 \sim 6.25$  と幅広い分布を示した。ABPc では耐性で  $1.56 \sim 12.5$  (28 例が  $\leq 3.13$ ), 感性で  $0.2 \sim 0.39$  (peak, 0.39) と明らかな解離が認められた。TIPc と CBPc でも ABPc より若干良好な MIC 値を示すものの、明らかな交差耐性を示した。CP では両株に差を認めなかったが、MINO では耐性株の方が 1 管劣る成績であった (peak, 0.78 と 0.39)。

CP 耐性株も新セファロスポリン 5 剤 (CZX, CTX, CMX, Moxalactam, CPZ) に対しては極めて良好な感受性を示していた (peak,  $\leq 0.025$ )。

まとめ: CZX, CTX, CMX 及び Moxalactam の第 3 世代 4 剤は  $\beta$ -lactamase の影響もなく極めて良い抗菌力を示した。CPZ も若干  $\beta$ -lactamase の影響を受けるものの良好な抗菌力を認めた。さらにこれら第 3 世代 CEPs は CP 耐性菌にも同様に強い抗菌力を示しており、ABPc 耐性のみならず CP 耐性菌も出現している現在、早急に臨床に供給されることが望まれる。

## 98. *Legionella pneumophila* およびその他の *Legionella* 属の薬剤感受性

重野芳輝・長沢正夫・田中 光  
伊藤直美・張 景弘・山口恵三  
広田正毅・泉川欣一・中富昌夫  
那須 勝・斉藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

*Legionella* 属の抗生剤感受性測定に関しては未だ一定した方法はなく、新しい培地が考案される度にそれによって行なわれている現状である。現在本菌発育に最適とされる B-CYE 寒天培地における MIC については、

第 28 回本学会西日本支部総会において報告したが、本培地中の activated charcoal は抗生剤を吸着する可能性があることが考えられるため、今回は activated charcoal を培地から除き、寒天以外の成分をすべて滅菌した B-YE 寒天培地を作成し、本菌属の MIC 測定の問題点について検討した。使用菌株は、標準株として *Legionella pneumophila* (以下 *L.p.*) serogroup 1 (Philadelphia 1 と Knoxville 1 の 2 株) および 2~6, *L. micdadei*, *L. bozemanii*, および *L. dumofii* の各 1 株 (計 10 株)、臨床分離株として、Los Angeles VA Hospital で肺炎患者から分離された *L.p.* 10 株および当教室で分離した臨床分離株 1 株 (計 11 株)、当教室で環境より分離した 4 株 (臨床分離・環境分離株のいずれも Serogroup 1) の計 25 株であった。摂取菌量は  $10^8$  と  $10^6$ /ml, 35°C 空気環境下で、B-CYE 培地は発育良好のため 48 時間後、B-YE 培地は 72 時間後に判定した。使用薬剤は 12 種 (EM, RFP, CP, MINO, GM, AMK, AMPC, PIPC, CEZ, CFX, 6059-S, CTX) であった。

B-YE, B-CYE ともに RFP が極端に小さな MIC を示し、ついで EM が低い値を示した。薬剤の接種菌量による MIC の差は約 1~2 管であった。 $\beta$ -lactam 系抗生剤の中では CFX が低い MIC 値を示したが、その他は全体にバラツキが大で、また CEZ はいずれも  $12.5 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  と高値であった。*L.p.* 以外の 3 菌種の *Legionella* 属においては、いずれも *L.p.* に比べると MIC は小さく、*L.p.* とは異なるパターンを示した。B-YE 培地と B-CYE 培地では、よく似た傾向を示すものの、全体にいずれも B-YE 培地の MIC が 1~2 管低い値であった。菌株由来別 (標準株・臨床分離株・環境分離株) に分けて各薬剤に対する MIC について検討したが、環境分離株はいずれも低い MIC 値を示したのに対し、標準株と臨床分離株では、 $\beta$ -lactam 系抗生剤で標準株の MIC が低く、 $\beta$ -lactam 系以外の抗生剤では標準株が高く、臨床分離株の  $\beta$ -lactam 剤に対する耐性度が高いことを示唆した。

一方、B-YE 培地に比べ B-CYE 培地が高い MIC 値を示したことについては、B-CYE 培地上での菌の発育が良好なことも一因と考えられるが、B-CYE 培地中の charcoal の抗生剤に対する影響も考える必要があり、前述の 12 種の他、LCM, DOTC, SMX, TMP の 4 種を加えた 16 種の抗生剤につき charcoal による力価の変化について検討した。特に AMPC, CEZ, CFX, MINO 等においては減少が著明で、その他の薬剤でも少なからず減少するものがほとんどであった。

以上 *Legionella* 属の各薬剤感受性の測定法について

B-CYE および B-YE 培地における検討結果を報告したが、今後さらに検討が必要がある。

## 99. 緑膿菌の分離状況と薬剤感受性について

森 伴雄・木村博子・清瀬 関

三井記念病院中検

岡 田 淳

順天堂大学臨床病理

緑膿菌感染症は、今日、難治性感染症として臨床的に重要な位置を占め、緑膿菌に有効な多種類の抗菌剤の開発にもかかわらず分離率の減少を見ず、また薬剤耐性株も増加の傾向にある。今回私共は、各種臨床材料から分離された本菌の分離状況、血清型別、薬剤感受性、および本菌の病原性に関連する因子であるエラスターゼ、プロテアーゼ産生能について検討した。

1977年から1980年の4年間における本菌の分離率は培養陽性検体 28,336 件のうち、5,043 件 (17.8%) から 5,183 株分離され、臨床科別では消化器科が 25% と最も高かったが、他の臨床科はほぼ 18% 前後であった。4年間の年次推移をみると 1977年 18%、78年 21%、79年 19%、80年 18% で 78年に若干増加しただけで変化なく、材料別にみても年次的変化を認めなかった。

血清型別は東芝化学製抗血清を用い、1978~80年に分離された 1,911 株についてスライド凝集法で行なった。各材料とも B, E, G の 3 型が優位で、全体の 60% を占めていたが、80年に E 型が 22% から 12% に減少した。

次にディスク法による薬剤感受性を 77年と 78年、

79年と 80年の 2 期に分けて比較したが、いずれの薬剤にもわずかに耐性化傾向がみられ、特に SBPC の感性率が 79% から 71% に、GM が 93% から 90% に低下した。また材料別では尿由来株に耐性株が多く、中でも GM 耐性株は 16% にみられた。一方 77年、78年に耐性株のほとんどみられなかった AMK と CL でも 79年、80年に若干の耐性株が出現した。

また 79~80年に分離された 410 株について化学療法学会標準法により 10<sup>8</sup>/ml 接種でアミノグリコシド系 4 剤、β-ラクタム系 4 剤の MIC を測定した。100 μg/ml 以上の高度耐性株は GM では 7%、DKB 5%、TOB 2%、AMK 1%、CBPC 36%、SBPC 13%、TIPC 7%、PIPC 2% にみられ、一方 CFS では全ての株が 50 μg/ml 以下で発育が阻止された。

GM では二峰性分布を示し、そのピークは 0.78 と 3.13、DKB と TOB のピークは 0.78、AMK は 6.25 であった。

GM の感受性を血清型によってみると、B と I の 2 型には 25 μg/ml 以上の耐性株を認めなかったが、E, F, G, H の 4 型には約 10% にみられ、中でも E 型が多かった。

エラスターゼおよびプロテアーゼ産生能を MIC を測定した 410 株について調べたが、その産生率は 66% と 88% で、エラスターゼ産生株は全株プロテアーゼを産生したが、血清型および薬剤感受性との関連性は認めなかった。諸家の報告によると、両酵素の産生率は本菌の 80% 以上とされているが、エラスターゼの産生率が他の報告より低いのは、保存株を使用したためと考えられた。新鮮分離株のみで産生率をみると 79% であった。

## 100. Ceftizoxime の Sub-inhibitory Concentration における殺菌作用 (2)

血清の存在下における *P. aeruginosa* に対する作用

浅野英夫・村川武雄・西田 実

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

Ceftizoxime (FK 749) は、広範囲な抗菌スペクトルをもつ新しい注射用 Cephalosporin 誘導体で、特に弱毒菌を含むグラム陰性桿菌群に強い抗菌活性をもつことはすでに知られている。

本報では Ceftizoxime に対する感受性が moderate な *P. aeruginosa* を試験菌として、Sub-inhibitory concentration における本剤の殺菌効果を血清の存在下で検討した。

ウサギ新鮮血清中で、1/5 MIC 濃度 (Ceftizoxime は 10 µg/ml, Cefoperazone は 2.5 µg/ml) の Ceftizoxime を *P. aeruginosa* No. 96 に作用させると、薬剤の添加直後より *P. aeruginosa* の生菌数は著しく減少し、薬剤作用後 24 時間においても、再増殖は認められなかった。一方 Cefoperazone でも、薬剤の添加後に生菌数はある程度減少したが、24 時間後においては、薬剤無添加の場合と同様の水準にまで増殖した。なお HI-broth 中では、薬剤無添加の場合と比較して、Ceftizoxime の 1/5 MIC 濃度によりある程度の増殖抑制が認められたが、24 時間後では Control の増殖とほぼ同様の水準まで増殖した。この条件において、Cefoperazone による生菌数の減少は顕著ではなかった。また人新鮮血清を用い同様な実験を行なった結果、人新鮮血清の存在下では、薬剤無添加条件でも生菌数は激減する。しかし、Control および Cefoperazone の 1/2 MIC 濃度では 24 時間後に再増殖したが、Ceftizoxime ではこのような傾向は認められなかった。Ceftizoxime による菌の形態変化を走査型電顕により検討した結果、MIC 値の 1/5 濃度の Ceftizoxime または Cefoperazone をウサギ新鮮血清中で 30 分間作用させた場合の代表的な抗菌像は、Ceftizoxime の存在下では、filament 状の細胞の表面に、Spheroplast 様構造の細胞が多数認められ、細胞表面はかなりの傷害を受け、菌体内内容物が溶出したとみられる溶菌像が多数観察された。また一部には ovoid cells も認められた。一方 Cefoperazone においては細胞がやや伸長化するだけで、Ceftizoxime と比較して、細胞の傷害も少なく、Spheroplast 様構造の細胞の生成も明らかに低頻度であった。

(まとめ) 常用量の抗生物質の投与によって、比較的高い血清中濃度が得られても、感染病巣内における薬剤

濃度が MIC 濃度以下であることは珍しくない。したがって Sub-inhibitory Concentration における抗生物質の抗菌効果の評価は、抗生物質の有効性の一面を知るうえで必要な検討と思われる。Ceftizoxime は血清の存在下によって殺菌効果が増強されたが、これは Ceftizoxime の Sub-inhibitory concentration によって *P. aeruginosa* の表面構造に non lethal な傷害が起こり、傷害をうけた細胞は新鮮血清中の殺菌因子に対し高い感受性を示すものと推定される。

## 101. 作用時間による Cephalothin 抗菌力の変化

増田剛太・山泉 元・根岸昌功

都立駒込病院感染症科

玉川 重徳

都立駒込病院臨床検査科

目的：抗菌製剤を全身投与した場合、体液や感染病巣でいわゆる MIC や MLC (99.9% 殺菌濃度) に相当する薬剤濃度が得られるのは一般に数時間程度である。一方、MIC や MLC は、抗菌製剤に被検菌を 1 夜という長時間作用させた時点での菌数の変動を指標として測定される。*in vitro* の数値から *in vivo* の抗菌効果を演繹的に解析する場合に、この菌-薬剤接触時間の相違は理論上の gap となると考えられるので、この接触時間の概念を含めた実験系を作製し、その変動による抗菌力変化を測定した。

実験方法：被検菌の Heart infusion broth (Difco) 培養液 (菌数はグラム陰性菌と *S. aureus*  $10^9 \sim 10^{10}$  CFU/ml, *Enterococcus*  $10^8 \sim 10^9$  CFU/ml) を用い、 $N \times 10^8$  CFU/ml ( $N$  は 1~約 30) の菌数を含む 2 倍希釈 cephalothin (CET) 含有液体培地系列を作製した。これら培地は 35°C に培養し、6, 18 および 42 h の時点で 0.001 ml の白金耳をそなえた Inocula replicator を用い、1 ml の PBS に移植し、攪拌後、再び 0.001 ml の白金耳を用い、抗生剤を含まない寒天平板上に移植した (培養経過中に菌数変化が無いと仮定すると、1 接種面あたりの CFU 数は  $N$  個)。これら平板は 1 夜 35°C に培養し、平板上に形成された菌集落数が  $N$  個以下となる最小 CET 濃度を minimally reducing concentration (MRC) と定義した。MRC は従来の MIC と共に理論上の Bacteriostatic concentration の近似値の 1 つと考えられた。MLC についても、6, 18 および 42 h 培養時点での測定を行なった。

実験成績：*E. coli* (36 株) および *Klebsiella* sp. (27 株) で 6-h MRC は MIC 値の 1/2~1/4 と低値であった。

18-h および 42-h MRC は MIC に近似した。*S. aureus* (27 株) の MRC は培養時間の長短に関係なく MIC に近似した。*Enterococcus* (54 株) に対する MRC はいずれも MIC にはほぼ一致したが、6-hMRC が 12,8000  $\mu\text{g/ml}$  以上と異常高値を示す菌株も数株認められた。また、殺菌濃度-静菌濃度比を用いて CET の作用様式を検討すると、菌-抗菌剤の接触時間に関係なく、本剤はグラム陰性菌に対して殺菌的(比: 4 以下)であった。しかしグラム陽性菌、とりわけ *Enterococcus* に対する本剤の作用は、特に接触時間が短い(6 h)場合に静菌的(比: 8 以上)であった。

結論: CET の作用様式は菌-抗菌剤接触時間と共に変化した。本剤は *E. coli*, *Klebsiella* sp. に対しては常に殺菌的であったが、*S. aureus* の多くと *Enterococcus* に対しては、特に短時間接触時に静菌的に作用することが知られた。

## 102. 血中濃度の推移から検討した集塊菌に対する抗生剤の殺菌効果について

菅野 治重・小林 章男

千葉大学検査部

鈴木 和夫

市原市辰己病院

目的: 感染病巣では病原菌は集塊として存在している。治療上の必要性から、今回集塊菌を対象として各抗生剤の抗菌力を検討した。

方法: *E. coli* ATCC 25922 株と *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 株を用い、Meuller-Hinton broth に接種し、同時に木綿糸を入れ一夜培養し、次に各抗生剤の血中濃度の推移より段階的に抗生剤の濃度を調整した M-H broth に菌を含んだ木綿糸を一定時間浸し、次の濃度の broth へ糸を移動させ、時間ごとに木綿糸を取り出し、滅菌生食中で攪拌後生菌数をコロニー数で測定した。使用した抗生剤は CET, CMZ, CTM, SCE-1365, GM, CL, MINO である。

結果: 大腸菌では、Cephem 系抗生剤は 120  $\mu\text{g/ml}$  30 分, 40  $\mu\text{g/ml}$  60 分, 10  $\mu\text{g/ml}$  120 分と段階的に作用させた。最初の 90 分間に急激な菌数減少がみられ、CET で  $10^{-3}$ , CMZ, CTM で  $10^{-4}$ , SCE-1365 で  $10^{-5}$  の菌数減少が得られた。しかし 1 次の 120 分では殺菌効果は著しく減少し、90 分時の  $10^{-1}$  程度の菌数減少にとどまった。

GM, CL は 5  $\mu\text{g/ml}$  30 分, 2  $\mu\text{g/ml}$  60 分, 1  $\mu\text{g/ml}$  120 分で作作用させた。GM は殺菌効果が弱く、 $10^{-1}$  の

菌数減少にとどまった。CL は 5  $\mu\text{g/ml}$  で  $10^{-2}$  菌数減少したが、2  $\mu\text{g/ml}$  で再増殖がみられた。

MINO は 2  $\mu\text{g/ml}$  で連続的に作用させた。ゆっくりした菌数減少で 210 分後に  $10^{-3}$  の菌数減少が得られた。

*Staphylococcus aureus* では、Cephem 系は 120  $\mu\text{g/ml}$  30 分, 40  $\mu\text{g/ml}$  60 分, 10  $\mu\text{g/ml}$  120 分で作作用させた。また DMPPC は 20  $\mu\text{g/ml}$  30 分, 10  $\mu\text{g/ml}$  60 分, 5  $\mu\text{g/ml}$  120 分作作用させた。Cephem 系, DMPPC とも殺菌効果は弱く、 $10^{-1}$  菌数減少しか得られなかった。

GM は 5  $\mu\text{g/ml}$  30 分, 2  $\mu\text{g/ml}$  60 分, 1  $\mu\text{g/ml}$  120 分作作用させた。210 分後に  $10^{-3}$  の菌数減少が得られ、最も殺菌効果が強かった。

MINO は 2  $\mu\text{g/ml}$  で連続作用させた。殺菌効果は弱く、210 分で  $10^{-1}$  の菌数減少であった。

次に *E. coli* に先の条件で Cephem 系抗生剤を 2 回連続して作用させた。第 1 回の投与で  $10^8$  個/ml から  $10^{3-5}$  個/ml に菌数が減少した後 2 回目の投与をしたが 2 回目の投与では殺菌効果は全くみられず、静菌的な作用のみみられた。また Cephem 系抗生剤を作用させた後に GM または MINO を作用させたが、GM では殺菌効果は認められず、一部に再増殖がみられ、MINO でも静菌的な作用のみが観察された。

なお *E. coli* ATCC 25922, 株の MIC 値は、CET 1.6, CMZ 0.8, CTM 0.2, SCE-1365 0.05, GM 0.8, MINO 0.2  $\mu\text{g/ml}$  で、*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 株の MIC 値は CET 0.2, CMZ 0.8, CTM 0.8, DMPPC 1.6, GM 0.025, MINO 0.013  $\mu\text{g/ml}$  であった。

考按: 集塊菌に対し今回使用した抗生剤では大腸菌で SCE-1365 が、*Staphylococcus aureus* で GM が最も殺菌力が強かったが、1 回投与では十分な殺菌力は得られず、2 回目以降の投与は殺菌効果より再増殖を抑える役割をしており、治療上、投与間隔の役割が重要と思われた。

## 103. 尿路感染症分離菌 *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter* および *Proteus* に対する抗生剤の抗菌力比較

熊本 悦明・酒井 茂

札幌医科大学泌尿器科

永井 龍夫

札幌医科大学中央検査部

茂田 士郎

福島医大細菌学

白岩 康夫

福島医大泌尿器科

阿部 和夫

福島医大中央臨床検査部

入 久己・内田 博・安藤康彦

慶応義塾大学中央検査室

田 崎 寛

慶応義塾大学泌尿器科

添田 昇・横松 守

順天堂大学内科

古 谷 博

順天堂大学産婦人科

小酒井 望・猪狩 淳

順天堂大学臨床病理

小 栗 豊子

順天堂大学中央検査室

古 沢 太 郎

京都第二赤十字泌尿器科

竹内泰子・土田洋美・山下伸幸

京都第二赤十字中央検査部

岡 本 緩子

関西医大第一内科

神 木 照 雄

国立大阪病院臨床検査部

下 江 庄 司

国立大阪病院泌尿器科

那 須 勝・山口 恵三

長崎大学検査部

昭和54年につづいて、昭和55年7月から10月までの4か月間に、上記8施設で尿路感染症から分離され、原因菌と考えられた菌947株を1か所に集め、再同定をし、日本化学療法学会標準法で各種抗生剤のMICを測定した(接種菌液は $10^8$ /ml)。947株の内訳は、*E. coli* 459株、*Klebsiella* 214株、*Citrobacter* 89株、*Proteus* 171株、その他14株であった。MICを測定した抗生剤は、経口剤としてMPC, ABPC, CEX, NA, PPA, SMX, SMTの7剤、注射剤としてCEZ, CTM, CFX, CMZの4剤について行なった。

尿路感染を単純性、複雑性(カテーテル非留置)、複

雑性(カテーテル留置)と区別すると、若年者には単純性が多く、年齢とともに複雑性が増加し、したがって若年者には*E. coli*が多く、複雑性の増加とともに*Proteus*, *Citrobacter*, *Klebsiella*の増加がみられた。複雑性でカテーテル非留置例と留置例を比べると、後者の方が*E. coli*が少なく、*Proteus*, *Citrobacter*が多かった。

*E. coli*に対しては、経口剤ではMPCが最も抗菌力が強く、耐性株は僅かであった。ABPC耐性株は多く、特に複雑性からの分離株が多かった。注射剤ではCTMの抗菌力が最も強かった。*Klebsiella*に対しても、*E. coli*の場合と同様の傾向であったが、MPCにMICのやや大きい株が多かった。なお単純性に比べ複雑性にMPCのMICの大きい株がやや多かった。*Citrobacter*に対しては、経口剤ではCEX, ABPC, SMTが他の4剤に比べて劣り、注射剤ではCTMが最も優れているが耐性株も多かった。*Proteus*に対しては経口剤ではSMX, PPA, NAがまさり、注射剤ではCTMが最もすぐれていた。昨年度と比べ、経口剤感受性に変化はほとんどみられなかった。

#### 104. *Furancisella tularensis* に対する薬剤感受性について

豊 嶋 俊 光

平鹿総合病院農村医学研究所

*Furancisella tularensis* 25株に対する各種薬剤のMICを測定したので報告する。

方法: 薬剤はSM, DKB, GM, TOB, AMK, MINO, TP, LCM, CLDM, JM, PCG, ABPC, SBPC, PIPC, CEZ, CET, CER, CMZ, CTM, CPZ, SCE-1365の21種類である。接種菌液は、大原佐藤培地にて48時間純培養した後、生食中にMcFarland 0.5になるように調整し、Eugon Agar(日水)に羊脱線維素血を8%に加え48時間後に判定した。

成績: AGsは1.56  $\mu$ g/mlで全株阻止した。最もよかったのはGM, TOBで0.05  $\mu$ g/mlにピークがみられた。従来 tularemia に対して first choice として用いられたSMは0.05~1.56  $\mu$ g/ml、ピークは0.2  $\mu$ g/mlであった。MINOはAGs系に次いでよい抗菌力を示し0.2~1.56  $\mu$ g/mlであった。TPは0.78~12.5  $\mu$ g/ml, MLsは1.56~50  $\mu$ g/ml(日本での分離株)と100  $\mu$ g/ml以上(ソ連分離株)とに分布した。PCsは全株2.00  $\mu$ g/ml以上に耐性を示し、大多数が1,600  $\mu$ g/ml以上であった。CEPsは100  $\mu$ g/mlで発育阻止したのはCTMが1株、SCE-1365が2株で、他はすべて200

μg/ml 以上に耐性であった。

### 105. 経口用抗生物質の血中濃度に及ぼす食事の影響

伊藤 知博・井本 隆  
植松 正孝・佐々木次郎  
東海大学口腔外科  
  
椎木 一雄  
いわき共立病院口腔外科

目的：種々の経口用抗生物質の、空腹時投与と食後投与を、日本人健康 Volunteer を用いて測定した成績を各薬剤ごとに報告してきたが、今回は8剤まとめて報告する。

実験方法：抗生物質の空腹時投与(以下 fasting と略)としては、薬剤投与前日の夕食後は水だけの摂取とし、試験当日午前8時に水 200 ml を用いて薬剤を服用させ、服用後2時間目に食事をとらせた。食後投与(以下 non-fasting と略)としては、試験当日午前8時に 640 cal 程度の和食を食べさせ、30分後に水 200 ml を用いて薬剤を服用させた。どちらのグループにも、試験中に2時間ごとに 200 ml 程度の水を摂取させている。1剤についての空腹時投与と食後投与は同じ Volunteer の cross over から成っている。

経口用抗生物質は ampicillin 500 mg, amoxicillin 250 mg, talampicillin 250 mg, cyclacillin 500 mg, cephalixin 500 mg, cefadroxil 500 mg, josamycin 400 mg および clindamycin 300 mg の常用量を投与した。

実験成績：peak 時濃度について non fasting/fasting 比をみると、ampicillin 56.2% amoxicillin 79.4%, talampicillin 73.1%, cyclacillin 54.2%, cephalixin 74.1%, cefadroxil 97.7%, josamycin 44.5%, clindamycin 97.7%であった。AUC について non fasting/fasting 比をみると、ampicillin 51.3%, amoxicillin 76.4%, talampicillin 73.7%, cyclacillin 55.8%, cephalixin 91.1%, cefadroxil 101.0%, josamycin 46.8%, clindamycin 101.0%であった。

考按：一般に、bactericidal なものは高い peak 時濃度が、static なものは持続時間が問題にされているが、non fasting/fasting の比をみると、peak 時間濃度の比と、AUC の比は近似している薬剤が多い。

### 106. 経口用抗生剤の口腔組織内移行

近内 寿勝  
国立東静病院口腔外科  
  
椎木 一雄  
いわき共立病院口腔外科  
  
佐々木次郎・後藤 潤  
木内 礼子・坂本 春生  
東海大学口腔外科

目的：抗生物質を比較するためには、抗菌力および血中への移行濃度とともに組織への移行を知ること大切であるが、ヒトでは血液、尿以外の検体の採取が困難であるために、動物を用いて実験を行ない、ヒトでの移行濃度を推定しているが、測定方法の困難さなどから、大量投与によって動物での移行濃度の測定を行なっていることが多い。

今回は小動物に 20 mg/kg の少量投与で、血中および組織内濃度を測定したので報告する。

方法：小動物として 12 時間絶食後の NZW rabbit に、ampicillin, amoxicillin, cephalixin および cefadroxil の4剤を 20 mg/kg 経口投与し、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする Disc 法にて血中および組織内濃度を測定した。

成績：4剤の血中濃度の比較では、最高濃度に達する時間は cephalixin が 30 分、他の3剤は 45 分で、その時の濃度を比較すると cefadroxil > amoxicillin > cephalixin > ampicillin の順で、amoxicillin は ampicillin の約 1.8 倍、cefadroxil は cephalixin の約 2 倍の濃度を示した。

ampicillin で最高濃度に達する時間は、血中で 45 分、すべての組織で 60 分で、その時の移行濃度は血清 > 歯肉 > 舌 > 耳下腺 > 顎下腺 < 顎下リンパ節の順で、各組織の移行濃度は血中濃度の約 50~20% であった。

amoxicillin で最高濃度に達する時間は、血中で 45 分、すべての組織で 60 分で、その時の移行濃度は血清 > 歯肉 > 耳下腺 > 舌 > 顎下腺 > 顎下リンパ節の順で、各組織の移行濃度は血中濃度の約 50~20% であった。

cephalixin で最高濃度に達する時間は、血中および舌で 30 分、その他の組織で 60 分で、その時の移行濃度は血清 > 歯肉 > 舌 > 耳下腺 > 顎下腺 > 顎下リンパ節の順で、各組織の移行濃度は血中濃度の約 70~34% であった。

cefadroxil で最高濃度に達する時間は、舌で 30 分、血中で 45 分、その他の組織で 60 分で、その時の移行濃度は血清 > 歯肉 > 舌 > 耳下腺 > 顎下腺 > 顎下リンパ節

の順で、各組織の移行濃度は血中濃度の約 50~20% であった。

空腹時のヒトに ampicillin 500 mg, amoxicillin, cephalixin および cefadroxil は 250 mg 投与した時の最高血中濃度は ampicillin で 2.60  $\mu\text{g/ml}$ , amoxicillin, cephalixin および cefadroxil では 1 時間でそれぞれ 4.20  $\mu\text{g/ml}$ , 8.09  $\mu\text{g/ml}$ , 6.72  $\mu\text{g/ml}$  で、amoxicillin および cefadroxil は持続性がみられた。

考按：今回とりあげた 4 剤は、血清蛋白との結合も 20%前後の低いものであり、吸収と排泄を動物実験からヒトのものに推定するのに好都合と思われた。

### 107. 抗生剤点滴静注時の口腔組織移行

山田善雄・井本 隆・岩本昌平

木内礼子・佐々木次郎

東海大学口腔外科

目的：近年、新しい注射用抗生剤の開発はめざましいものがあるが、注射用抗生剤の血中移行と組織移行のパターンを見る目的で、われわれは第 26 回化療東日本支部総会で NZW rabbit に各種抗生剤を 2 時間かけて点滴静注したときの血中濃度と組織移行を報告した。今回は、前回報告した CER, CEZ, CBPC, CPZ に CMZ と YMO 9330 を加えて報告する。

実験方法：各抗生剤を 33 mg/kg, YMO 9330 のみ 20 mg/kg を、NZW rabbit の片側耳静脈から 2 時間で点滴持続静注し、1 時間、2 時間、3 時間および 4 時間後に血中濃度と肝、腎および口腔組織として舌、歯肉、顎下リンパ節、顎下腺の組織内濃度を測定した。測定は bioassay により、組織は PBS で希釈し、standard curve も PBS 希釈で描き、血清はそのままを試料とし、standard curve は同種 rabbit の血清希釈で描いた。また、組織蛋白との結合率をみるために、各種抗生剤の規準液で組織エマルジョンを作成し、37°C で 2 時間 incubate してから、bioassay で結合率を測定した。

実験成績：組織蛋白結合率をみると YMO 9330, CPZ, CER は他薬剤と比して口腔組織の結合率は比較的高く、YMO 9330 は血清、肝、腎と口腔組織との結合率に差はなく、CMZ は血清、肝の方が口腔組織より高くあった。各抗生剤の血中のピーク濃度は点滴終了時にあり、それを比較すると、CPZ, CER, CEZ, YMO 9330, CMZ, CBPC の順であった。口腔組織内濃度を比較すると、CPZ, CER が他薬剤より高濃度に分布していた。

考按：腎とか、あるいは肝への移行濃度は排泄とか代謝の様式によって異なるため別にしても、おのおの口腔組織内濃度と血中濃度の ratio をみると、各薬剤間には

著しい差があった。このことより、同系統の薬剤であっても、それぞれ移行濃度も異なれば、組織蛋白との結合率も異なるという薬剤ごとの性質があり、血中濃度と組織内濃度の ratio より、構造式が似ていることより推論することは危険がある。

### 108. ヒトおよびラットにおける Cefoxitin の口腔領域組織内濃度について

斎藤健一・藤井研一・青木慎一郎

道 健一・上野 正

昭和大学歯学部第一口腔外科

橋本 賢二・岩城 博

清水 正嗣・塩田 重利

東京医科歯科大学歯学部第一口腔外科

われわれはセフォキシチン (CFX) の口腔領域での有用性を検討するため、実験動物およびヒト手術材料を用いて口腔領域組織内濃度を Bioassay により検索した。

実験動物はウィスター系ラット (1 群 4 匹) を用い、背部皮下に 100 mg/kg の投与を行ない、投与後 15 分、30 分、60 分、120 分、180 分の各時点に顎下腺、咬筋、舌、歯肉・頬粘膜、下顎骨の各組織および血清を採取した。測定は、*E. coli* MB 3804 を検定菌とした薄層ディスク法で行ない、標準曲線は pH 6.0/15 MPBS を用いて作製した。その結果、血清中濃度は 15 分値で 91.5 mcg/ml と最高値を示し、30 分以降急速に低下し、120 分ではほとんど検出されなかった。組織内濃度のピーク値は、歯肉・頬粘膜 15 分、30 分値で 34.7 mcg/g とともに高値を示し、以下、舌 23.5 mcg/g (15 分値)、顎下腺 16.6 mcg/g (15 分値)、下顎骨 12.5 mcg/g (30 分値)、咬筋 11.8 mcg/g (15 分値) の順であった。下顎骨を除いた各組織の組織内濃度は血清とほぼ同様の推移を示した。

ヒト手術材料は、肝・腎疾患を有しない成人で、口腔領域疾患により手術の適応となった男性 13 名、女性 5 名である。投与方法は 2 g を 1 時間で点滴静注し、投与開始後 30 分、60 分、90 分、150 分、180 分に組織および血清を採取した。組織は上顎洞粘膜 (19 例)、歯肉などの口腔粘膜 (10 例)、咬筋などの筋組織 (14 例) および唾液腺 (8 例) であった。なお、測定の際の標準曲線作製には、血清濃度には Moni-trol 1 を、組織内濃度には pH 6.0 の 1/15 MPBS を用いた。その結果、血清濃度は点滴終了時の 60 分値に 101.7 mcg/ml とピークを示し、以降急速に低下し、180 分値はピーク値のほぼ 1/10 となった。これらの実測値をもとに、最小二乗法により血清濃度の Simulation を two compartment

open model を用いたところ、Simulation curve と実測値の間にはよく一致した関係がみられ、 $\beta$  相半減期は 54.9 分であった。組織内濃度は、唾液腺を除く他の組織はいずれも 60 分値にピーク値を示し、血清と類似の変化を示した。最も高いピーク値は上顎洞粘膜 59.4 mcg/g であり、以下口腔粘膜 27.0 mcg/g、筋組織 23.7 mcg/g の順で、最も低いピーク値は唾液腺の 90 分値の 21.2 mcg/g であった。

以上、CFX の口腔領域組織内濃度を実験動物で検討したところ、実験動物においては従来のセフェロスポリン系抗生物質とほぼ同様な組織移行を示し、ピーク値は血清濃度の約 1/3～約 1/9 の間にあり、比較的良好な移行率を認めた。ヒト手術材料においてもそれぞれの組織のピーク値が血清濃度の約 2/3～約 1/4 の値を示し良好な組織移行率であった。しかし高値を示した上顎洞粘膜においては、解剖学的特徴、周囲組織の炎症による影響が考えられ、唾液腺においては症例数が少ないので、今後検討を要すると思われる。

## 109. ガンマグロブリンおよびヒト血清の抗細菌感染効果について

新井俊彦・小松洋子・小松貞男

慶応義塾大学医学部微生物

目的：最近、有効な抗生剤を選ぶのが困難な日和見感染が多く、抗生剤に代わる治療剤として、血清あるいはグロブリン製剤が見なおされている。そこで、市販のガンマグロブリン製剤および健康人血清について、どのような細菌感染に対して、どの程度の効果を期待できるかを、オプソニン試験および凝集抗体価によって検討した。

方法：健康人血清および局方筋注用免疫グロブリン (150mg/ml) を用いた。オプソニン試験は、段階希釈血清に等量の生菌浮遊液と倍量の新鮮白血球浮遊液を加えて食菌させ、食菌細胞数と細胞内菌数を数えた。定量凝集反応は、ウィダル反応と同様に行なった。被験菌種には、日和見感染、術後感染をおこす常在菌と、主に腸管感染をおこす病原菌を選んだ。

成績：比較的体内に少量常在する菌種に対するオプソニン活性は凝集抗体価とほとんど一致した。ただし、多量に常在する大腸菌、腸球菌、乳酸菌などでは凝集抗体価が低く、オプソニン活性の方がそれに比べて高かった。健康人血清と市販ガンマグロブリンはまったく同じ傾向を示し、ただ、ガンマグロブリン製剤の方がグロブリン含量が高いだけ、活性も高目であった。抗体価を菌種について比較すると、多量常在性の大腸菌、腸球菌な

どに対する抗体価は非常に低く、少量常在性の緑膿菌、セラチア、化膿レンサ球菌などに対する抗体価はあり、もし感作を受けたことがあれば、感染機会の少ない外来病原菌に対しては、さらに高い抗体価が期待できることがわかった。また、感作を受ける機会はないと思われるコレラ菌 (NAG) に対しても抗体価が検出された。

考察：生体はすべての感作菌に対して抗体を作ると考えられる。しかし、常在細菌は時に生体内に侵入すると考えられ、少量常在菌は侵入機会が少ないため充分な抗体価が血清中にあるが、大量常在菌の場合、循環抗体量は消費されて少なくなっていることがわかる。しかし、白血球が少量の抗体をもつために、オプソニン活性は抗体価より高目に出ることになる。また、共通抗原をもつ常在菌の感作によって、未感染菌に対する抗体もあり得ることがわかった。

したがって、ヒト血清製剤の細菌感染に対する治療効果は、外来病原菌や少量常在性の日和見感染菌に対しては有効であるが、大量常在菌による術後感染菌にはあまり効果を期待できないことがわかった。また、一般に細菌に対する抗体価はウイルスに対するものほど高くはないので、化学療法剤に匹敵する治療剤にするには、目的の感染菌に対する抗体価をさらに高めなければならないことがわかった。

## 110. $^3\text{H}$ -labeled *St. aureus* 209 P 株を被食食物としての、白血球貪食能検査法の基礎的検討

天野正道・奥坊剛士・田中啓幹

川崎医科大学泌尿器科

目的：感染初期に白血球の果たす役割は大きいと考え尿路感染症患者の遊走能、貪食能、殺菌能について検討を加え報告した。貪食能 (取り込み) は白血球 1 個あたりに取り込まれた細菌数 (鏡検法) を指標としていたが、客観的に、正確に、迅速に、そして簡単な方法を求め、細菌を標識し、多核白血球に取り込まれた細菌数を liquid scintillation counter にて求める方法 (RI 法) につき基礎的検討を加えた。

方法：細菌の標識；*St. aureus* 209 P 株と  $^3\text{H}$ -Lysine (ImCi) を Brain heart infusion medium (Difco) 250 ml に加え 37°C、21 時間振盪温置後、培養液を遠心分離した後生食 30 ml に浮遊せしめ、4°C に保存し実験に供した。菌数  $5 \times 10^8$ /ml、1ml は  $1.5 \times 10^6$  cpm に相当し、labeling rate は 4.5% であった。多核白血球；正常成人末梢血 20 ml を Dextran にて分離し、 $5 \times 10^6$ /ml に調節した。分注；細菌浮遊液 0.02 ml (30,000 cpm)、

多核白血球浮遊液 0.5 ml, 25% opsonin 加 HBSS 0.4 ml を規準とした。反応・算出; 37°C, 30 分振盪温置後冷 HBSS を加え 150g, 5 分遠心分離後上澄を除去, HBSS で2回洗浄後, 多核白血球を 0.5 ml の HBSS に再浮遊させ, その中より 0.1 ml を採取し Aquasol 8 ml を加え, triplicate で算出するとともに, 同一検体を染色, 鏡検した。

成績: 1) 反応後貪食に関与しなかった細菌の除去は上記洗浄法で完全であることを確認した。2) 分注時白血球数と貪食能の相関係数は RI 法で  $r=0.967$  で significance は 0.1% 以下であった。3) 60 分までの観察で反応時間と貪食能で RI 法で相関係数  $r=0.992$ , 鏡検法で  $r=0.999$  で両者は相関した。4) 分注時細菌数と貪食能は RI 法で  $r=0.949$ , 鏡検法は  $r=0.980$  で両者は相関した。5) 調べた条件では  $Mg^{++}$  の貪食能への影響は認めなかった。6) 貪食反応において Opsonin の添加により貪食能は著明に亢進することが, RI 法と鏡検法で統計学的に実証された。しかし添加する Opsonin 量と貪食能は相関しなかった。7) Opsonin 効果が抗体によるものか, 補体によるものかの検討のため, Opsonin 添加群と, 56°C で 30 分で非働化した Opsonin 添加群とを比較したところ, Opsonin 効果は補体が中心的役割を果たしているとの従来の考えを支持する成績であった。

考察: 上記 RI 法で得た値 (cpm) が白血球の貪食能を表わす値かどうかの検討のため, 鏡検法と各項目に関して比較したが, 両者は同じ傾向を示した。また Opsonin 効果を使い RI 法を検定したが, 従来の考えを支持する成績が得られ, RI 法が白血球貪食能検査法として臨床に使用できるものと考え。鏡検法と比較し, RI は迅速で簡単にでき, 同時に多数の検体の処理も可能な点が長所であるが, RI 室が必要な点が欠点であろう。臨床応用に向けてさらに検討を加えていくつもりである。

### 111. 人好中球の貪食殺菌能および活生酸素生産に対する人スルホ化ガンマグロブリンの増強作用

笹田昌孝・山本 孝吉・加川大三郎  
上田孝典・吉田弥太郎・内野 治人  
京都大学第一内科

中 村 徹  
福井医科大学第一内科

西山秀樹・板東憲司・前川暢夫  
京都大学胸部研第一内科

要であることは明らかにされている。ガンマグロブリンについても同様にその重要性が示唆されながら, 特に貪食球の殺菌作用に対する影響は十分に明らかにされていない。そこで人血漿より分離精製された sulfonated  $\gamma$ -globulin (GGS) を用いて好中球の貪食殺菌能に及ぼす影響と, 好中球の殺菌作用に一義的な重要性を持つと考えられる活性酸素の産生に及ぼす影響について検討した。

方法: 人末梢血より好中球浮遊液を作成し, 大腸菌を被検菌として加え培養した。一定時間後培養液中の細菌数を Colony 法で算定し, 好中球の殺菌能を測定した。また同時に菌株標本を作成し, 菌を貪食した好中球数を算定することにより好中球の貪食能を測定した。さらに好中球が産生する Superoxide anion ( $O_2^-$ ) を cytochrome C 還元により測定した。これらの測定において血清ならびに GGS の影響を検討した。

成績: 好中球の殺菌能, 貪食能, および  $O_2^-$  産生は以下のとおりである。

| 反 応 系 | 好 中 球 機 能 |    |       |              |            |
|-------|-----------|----|-------|--------------|------------|
|       | PMN       | 血清 | GGG   | 殺菌能<br>(%生菌) | 貪食能<br>(%) |
| +     | -         | -  | 104±5 | 2.2±2.1      | 5.0±0.5    |
| +     | -         | +  | 98±10 | 7.3±3.1      | 15.9±1.0   |
| +     | +         | -  | 95±11 | 31.4±3.5     | 12.0±1.7   |
| +     | +         | +  | 53±8  | 30.9±1.3     | 29.1±0.8   |

好中球の殺菌能は血清 (1%) あるいは GGS (5mg/ml) を加えても認められなかったが, 血清と GGS 共存下で好中球は有意な殺菌力を発揮した。これは好中球の貪食能の成績から貪食能亢進によるとは考えがたく, むしろ  $O_2^-$  産生能の亢進していることから, GGS の殺菌力増強作用は補体活性化過程ならびに好中球表面に存在する FC リセプターを介する好中球刺激増強作用によるものと考えられる。なお FC 活性を持たないガンマグロブリン (Fab) では, 上記のような殺菌力発現作用および  $O_2^-$  産生増強作用は認められなかった。

好中球が殺菌能を発揮するうえで, 補体とともに FC 活性を有するガンマグロブリンが重要であり, 臨床的にもガンマグロブリン製剤の有用性を示唆するものである。

好中球が細菌を貪食し殺菌する過程において補体が重

## 112. 緑膿菌感染症における白血球機能に対するトブラマイシンの筋注点滴静注の比較

城崎 慶治・山下 直哉・老川 忠雄  
 砂川 慶介・南里清一郎・秋田 博伸  
 堀田 昌宏・服部 春木・岩田 敏  
 岩崎山紀夫・金光 岳文・市橋 保雄  
 慶応義塾大学小児科

diffusion chamber を用いた家兎実験系において aminoglycoside 系抗生物質である tobramycin を使用して、白血球貪食殺菌能に及ぼす影響を中心に、筋注法と 45 分点滴静注法について実験を行なった。実験方法は 2.5~4 kg の雄家兎の腹腔に 0.1% glycogen 液 100 ml を注入し、12 時間後多核白血球 94% を含む腹腔内細胞を採取し、細胞数を約  $1.0 \times 10^7$ /ml に調整した。同時に緑膿菌液をほぼ  $2.0 \times 10^8$ /ml に作製した。なお、試用した緑膿菌は本教室保存の臨床分離株で、本間の分類によると *Pseudomonas aeruginosa* T<sub>5</sub> に属し、TOB に対する MIC は、日本化学療法学会の方法に準じて測定すると  $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。次に diffusion chamber は、 $0.22 \mu\text{m}$  の Micropore filter を装着したのを用い、菌液、ハンクス氏液を 0.05 ml ずつ注入した。この chamber を 3 個、さらに chamber 内 TOB 濃度測定用 chamber 1 個を加え計 4 個 1 組とし、これを 4 組作製した。また菌液、白血球液を 0.05 ml ずつ同様 3 個の chamber に注入、4 組作製した。次に家兎に腹腔正中線で切開を加え開腹し、白血球と緑膿菌の入った chamber と、緑膿菌のみを注入した chamber を 1 対とし腹腔内に挿入し閉腹する。以後 3, 6, 9, 12 時間後に chamber を 1 対づつ取り出し、コロニー計算法により各 chamber 内生残緑膿菌数を測定した。次に TOB 投与の違いにより白血球貪食殺菌能に与える影響が異なるかどうかを観察する目的で、TOB 2.5 mg/kg を筋注または 45 分点滴静注した。なお TOB 血中、腹水、chamber 内濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 株を用いて Paper Disc 法によって行なった。結果は以下のものであった。

1) 筋注と 45 分点滴静注での TOB 血中濃度変化は、ピークの時間のずれはあるが、ほぼ同様のパターンをとっていた。腹水、chamber 内についても同様のパターンであった。

2) 筋注、45 分点滴静注とも白血球の入っている chamber 内緑膿菌数は同様の変化を示し、3 時間目で著減し、12 時間目でも培養開始時のレベルまで達してい

なかった。また白血球の入っていない chamber 内では、筋注、45 分点滴静注とも白血球の入っている chamber に比べその減少は少なく、9 時間目ですでに培養開始時のレベルを超えていた。この実験からは、白血球貪食殺菌能に及ぼす影響は、筋注と 45 分点滴静注で同等と考えられた。

3) 臨床の場合においても筋注と同様の血中濃度を点滴静注で得ることは可能であり、注射時の疼痛、筋拘縮等の問題を考えると、点滴静注による TOB 投与は好ましい方法と予測される。さらに白血球の入っていない chamber の菌数が TOB 濃度減少後の増加がすみやかであることを考えると、白血球の数的または質的低下のある疾患での緑膿菌感染症の治療の際に、ピーク値、ピークの間隔を自由に变化させ得る点滴静注法がすぐれた方法と考えられた。

## 113. ヒト白血球、血清および Cephalotin sodium の細菌増殖抑制効果について (第 1 報)

加藤 博・佐々木 繁  
 伊藤 昌男・安田 正俊  
 塩野義製薬株式会社

抗生剤の評価をより生体条件に近い場でとらえることを目的として、非特異的感染防御機構の中で重要な役割を持つ白血球と血清の存在下における抗生剤の細菌増殖抑制効果についての検討実験を行なったので報告する。

実験方法については Quie の方法を modify したものを採用し、ヒト volunteer 5 名の白血球および血清を用い、抗生剤として Cephalotin-sodium (以下 CET と略す) を使用し、被検菌として大腸菌 (*E. coli* NIHJ JC-2) を用いた。log phase で菌濃度  $10^8$  cell/ml の *E. coli* NIHJ JC-2 に対して 1 MIC の濃度の CET、ヒト白血球およびヒト血清を単独または同時に作用させ、振盪培養を 6 時間行ない、1 時間ごとにサンプリングして生菌数の変化を調べた。実験は 5 例について実施した。その結果 control は 3~4 時間で  $10^8$  cell/ml に達し、その後菌数の増減はなかったのに対し、CET を作用させた場合、生菌数は徐々に減少し 6 時間後には  $10^8$  cell/ml になった。血清を作用させた場合にも徐々に減少し、3~4 時間で  $10^4$  cell/ml になり、その後その状態が続いた。また、血清とともに白血球を作用させた場合には、1 時間後で  $10^4$  cell/ml に減少し、その後はその状態が続くか、またはわずかに増加する傾向がみられた。最後に、白血球および血清存在下で CET (1 MIC) を作用させた場合、1 時間後で  $10^8$  cell/ml まで減少し、その後も徐々に減少

し続け、2~3時間後には  $10^8$  cell/ml となり、その後は菌数の増減はみられなかった。

次に CET の濃度を変えて実験を行なった場合、CET 単独で作用させた場合でも、白血球および血清存在下で CET を作用させた場合でも、1 MIC, 1/2 MIC, 1/4 MIC ではほぼ同じような効果が得られ、1/8 MIC となるとわずかに効果がうすれる傾向がみられた。以上の結果は volunteer が変わっても大きな差はなく、ヒト間の大きな個体差はみられなかった。

#### 114. 人白血球食菌作用からみたセファロsporin系抗生物質の効果 (第3報)

高島 俊夫・広松 憲二

田吹 和雄・西村 忠史

大阪医大小児科

前回までの本学会において、大腸菌、肺炎桿菌を用い、人白血球食菌作用からみたセファロsporin系抗生物質の効果について検討し、新しいセファロsporin系抗生物質は、既存のセファロsporinに比し強い菌障害と  $\beta$ -lactamase 安定性を示すことを報告した。

今回はそれらの特性がいわゆる compromised host にどのように生かされるかをみるために、白血球数：菌数の量的比率を変え、また実際にステロイド投与患者の白血球を用い、被検菌として  $\beta$ -lactamase 産生 *P. vulgaris*, *E. cloacae* を加えて検討し、次式により相対的殺菌増強係数  $K$  を求めて比較した。

$$K = \log \frac{c}{b} - \log \frac{c}{a} = \log \frac{a}{b}$$

$a$ : Bacteria + Antibiotics

$b$ : Bacteria + Antibiotics + PMNs

$c$ : Bacteria

さらに、1 MIC の抗生物質に 30 分間接触させた菌が実際に白血球内でどのような生菌数を示すかについても検討した。

*P. vulgaris* 9 を用い、白血球数対菌数の比を従来の 1:1 より 1:100 と白血球を少なくして 6 時間培養でみると、CEZ を 0 とした相対的殺菌増強係数は 1 MIC, 1/2 MIC でそれぞれ Cefotaxime 1.61, 1.15, Ceftizoxime 1.61, 1.09, 6059-s 1.56, 1.06 と、白血球数対菌量比 1:1 の時の Cefotaxime 0.78, 0.6 Ceftizoxime 0.78, 0.6, 6059-S 0.8, 0.6 に比べ優れた結果であった。同様の検討をステロイド投与患者白血球を用い、健康人白血球の場合と比較してみると、白血球数対菌量比 1:1 でも、被検菌 *P. vulgaris* 9, *E. cloacae* 91 では、抗生物質 1 MIC 濃度添加で、CEZ を 0 とした相対的殺菌

増強係数は、ステロイド投与患者白血球を用いた方が明らかに優れていた。

菌をあらかじめ Cefitoxime, Cefotaxime, 6059-S, CEZ 1 MIC に 30 分間接触させた後白血球内に食菌させ 2 時間後の白血球内生菌数を調べた。 $\beta$ -lactamase 非産生 *E. coli* を用いた場合、抗生物質で処理していない菌の場合、ステロイド投与患者白血球、健康人白血球内生菌数は、各種抗生物質で処理された菌の場合に比べ白血球内生菌数は多く、それは特にステロイド投与患者白血球の場合が著明であった。 $\beta$ -lactamase 産生 *E. coli* の場合は  $\beta$ -lactamase 非産生株の場合に比べ、CEZ においてステロイド投与患者白血球、健康人白血球の間に差が生じたが、CZX, CTX, 6059-S に関しては非産生株と同様であった。より強い  $\beta$ -lactamase 産生株である *P. vulgaris* 9, *E. cloacae* 91 を使用した場合、ステロイド投与患者白血球、健康人白血球ともに CEZ で前処理した菌を用いても、抗生物質無処理菌とほとんど差はみられなかった。新セファロsporin系抗生物質で処理した場合は、いずれも白血球内生菌数は少なく、ステロイド投与患者と健康人白血球の間に差はみられなかった。

以上のことより、白血球食菌作用の面からみても、新セファロsporin系抗生物質は、殺菌力、 $\beta$ -lactamase 安定性に関しても、従来のセファロsporin系より優れていることがわかった。

#### 115. Disodium 4-chloro-2,2'-iminodibenzoate (CCA) の感染抵抗性増強作用に関する研究

宮川 智秀・野藤 隆夫

遠藤 久男・岡崎 博司

中外製薬株式会社新薬研究所第4研究室

目的：CCA は中外製薬(株)で合成された自己免疫疾患治療薬で、免疫機能回復作用、ウイルス増殖抑制活性を有することがすでに報告されている。今回われわれは細菌感染時に働く防禦因子が異なる菌種を用いた動物感染実験から CCA の感染抵抗性について検討を行なった。

使用菌種は extracellular pathogen として *P. aeruginosa* および *K. pneumoniae*, intracellular pathogen として *Myc. tuberculosis* を選び、また動物は ddY (SPF) 系雄 5 週令マウスを用いた。

方法：正常マウス、Cyclophosphamide (CPA) あるいは Hydrocortisone (HC) の 100 mg/kg I.P. 投与マウスに CCA 50 mg/kg を P.O. 投与し、CCA の各マウスに及ぼす影響を検討した後、同モデルマウスに *P. aeruginosa* J-163 株を I.P. 感染させ、生存曲線に及

ばす CCA の影響を検討した。なお CPA, HC, CCA の投与 schedule は事前の予備検討に基づいて決定した。*P. aeruginosa* J-163 株・J-272 株あるいは *K. pneumoniae* 3K25 株感染に対する CCA・抗生剤併用効果の検討は、CPA 単独あるいは CPA・CCA 併用投与マウスに各菌株を I.P. 感染させ、前 2 者菌株感染では CBPC を、後者では CTZ を感染 1・3 時間後に S.C. 投与し、抗生剤の ED<sub>50</sub> 値より行なった。またグリコーゲンあるいは流動パラフィンで induce して採取したマウス腹腔内 PMLs・MØ を用いて貪食殺菌能・NBT 還元能を、さらに Carbon clearance 能を検討した。

一方 *Myc. tuberculosis* subsp. *bovis* Ravenel 株の I.V. 感染実験は CCA の 7 日間前投与マウスを用い、菌感染翌日より各抗菌剤を単独あるいは CCA と併用で P.O. あるいは S.C. に投与し、マウスの生存率、体重推移、死亡時の肺・脾臓病変、Root Lung Index (RLI), Root Spleen Index (RSI) などより検討を加えた。

成績：CCA の各モデルマウスに対する影響は、CPA 投与マウスの投与 4 日後の WBC 減少を 28.5% 抑制する以外、体重等に影響を与えず、またこれらマウスの *P. aeruginosa* J-163 株感染に対し CCA 併用群は感染 9 日後の生存率を約 20% 上昇させ延命効果を認めた。また *P. aeruginosa* あるいは *K. pneumoniae* 感染治療に使用した抗生剤の ED<sub>50</sub> 値を CCA 併用群は約 13~24% 減少させた。さらに CCA は PMLs・MØ の貪食殺菌能・NBT 還元能ならびに Carbon clearance 能を上昇させることが確認され、extracellular pathogen 感染時に CCA は非特異的防禦機能を上昇させ感染抵抗性を増強させるものと考えられた。

一方、*Myc. tuberculosis* subsp. *bovis* Ravenel 株感染実験で、CCA 併用群は生存率・体重推移で非併用群と大差を認めないものの、剖検上で RLI 増加・肺結節形成減少等の改善が認められた。また CCA は細胞性免疫系に作用し、これを改善させることが畑らによりすでに報告されており、この作用が動物感染実験にも反映されたものと推察された。

考察：上記の成績より CCA は生体の多核白血球・非免疫マクロファージ、ならびに細胞性免疫因子に関与し、細菌の感染抵抗性を増強させるものと考えられた。

## 116. 女子急性膀胱炎における Cefroxadine と Cephalexin の薬効比較試験

宮本慎一・田宮高宏・高塚慶次

砂川市立病院泌尿器科

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

目的：急性膀胱炎における Cefroxadine (CXD) の効果を、Cephalexin (CEX) を対照薬とする二重盲検法によって検討した。

対象と方法：女子急性膀胱炎患者を対象として、CXD, CEX とも 1 回 125 mg, 250 mg, 1 日 2 回投与の計 4 群で薬効を比較検討した。全症例とも治療前のほか、初診日の初回服薬 2 時間後、1 日目、2 日目、3 日目のいずれかで 1 回以上問診、検尿、尿培養を行なった。総合臨床効果は各受診日において、UTI 研究会のパラメータを用いて判定した。MIC は本学会標準法によって測定し、接種菌量は 10<sup>8</sup>/ml とした。得られたデータについては、薬剤、投与量、大腸菌の MIC, 判定日の要因の効果を求めるため分散分析法によって解析した。

結果：今回は原因菌が大腸菌であった 107 例について報告した。各投与群の症例数は CXD 125 mg×2 群 24 例、CXD 250 mg×2 群 29 例、CEX 125 mg×2 群 29 例、CEX 250 mg×2 群 25 例であった。これらの症例について検討した結果、次の事柄が結論できた。

### 1. 細菌学的効果について

(a) CXD, CEX とも投与量間に差があり、1 回 125 mg 投与よりも 250 mg 投与が優れていた。

(b) 同じ投与量では CXD と CEX に差はなかった。

(c) 薬剤投与 1 日目にはすでに多くの症例で菌陰性化している。

(d) 今回の成績では MIC の違いによる菌陰性率の差は認めなかった。

### 2. 膿尿の推移について

服薬後 1~3 日にかけて膿尿の消失率は大きく増加するが、薬剤間、投与量間に差はなかった。

### 3. 総合臨床効果について

服薬後 1~3 日かけて有効率は大きく増すが、膿尿と同様、薬剤間、投与量間に差はなかった。

4. 薬剤間、投与量間の各々の項目における優劣関係は、各判定日を通じてほぼ一貫していた。

5. 副作用は CXD 投与群で 1 例、CEX 投与群で 4 例にみられた。

## 117. 急性単純性膀胱炎を対象としたミロキサシンの臨床評価

—Pipemidic acid を対照薬とした二重盲検比較試験—

守殿 貞夫・黒田 泰二  
彦坂 幸治・石神 襄次  
神戸大学医学部泌尿器科

田中 恒男  
東京大学医学部保健学科

ミロキサシン(以下 MLX とする)はキノリン核を持つ合成抗菌剤で、GMR および一部の GPC に強い抗菌力を示すことが知られている。急性単純性膀胱炎に対する本剤の有効性についてはすでに多くの報告をみるが、副作用発現率が若干問題にされていた。今回は予備試験により、分3投与ではなく、以後に示す分4投与方法によって1回投与量を減量することにより副作用が発現しなかったことから、Pipemidic acid(以下 PPA とする)を対照薬として、急性単純性膀胱炎に対する MLX の有効性、安全性および有用性を二重盲検法により比較検討した。

方法:試験参加 14 施設の泌尿器科を受診し、急性単純性膀胱炎と診断され、UTI 薬効評価基準(第2版)の条件に合致する患者を対象とした。投与方法として、MLX は 1日 1.5g を 4分服、PPA は 1日 0.75g を 3分服、3日間投与でダブルブリー法による二重盲検法を用いた。判定はコントローラーを含む判定委員会において UTI 薬効評価基準に準じて行なわれた。

成績:投薬総症例 203 例中、解析対象症例数は MLX 78 例、PPA 88 例の計 175 例であった。患者の背景因子には、両群間に有意差を認めなかった。解析結果は以下のとおりである。

1. 総合臨床効果: MLX と PPA で細菌尿の陰性化は 89.7%, 83.0%, 排尿痛の消失は 94.3%, 97.7%, 膿尿の正常化は 82.8%, 89.8% であった。この結果、著効率は MLX, PPA 各々 80.5%, 77.3% であり、有効率は両群ともに 96.6% であった。いずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。

2. 細菌学的効果: 起炎菌全体の消失率は MLX, PPA 各々 95.8%, 92.4% であり、GMR のそれは 96.4%, 95.2% で、いずれも両群間に有意差を認めていない。

3. 投与後出現菌: GPC では MLX で 5 株、PPA で 4 株と差はないが、GMR では PPA の 6 株に対し MLX では 1 株も認めず、有意差が認められた。

4. 副作用: MLX に 4 例(頭重感 3 例, 悪心・嘔吐 1 例), PPA に 1 例(湿疹・かゆみ 1 例)の出現をみたが、いずれも軽度であり、処置を必要としなかった。両群間の副作用発現頻度に有意差は認められていない。

5. 有用性: 非常に満足を 100% とした時、MLX は 85.0%, PPA は 84.2% の有用性判定で、両群間に有意差はない。

上記結果より、MLX 1.5g/日は急性単純性膀胱炎に対して、PPA 0.75g/日と同等の臨床効果を示し、安全性および有用性もほぼ同等であることが確認された。

## 118. 急性単純性膀胱炎に対する AM-715 の臨床評価

—Pipemidic acid との二重盲検比較試験—

守殿 貞夫・彦坂 幸治  
富岡 収・石神 襄次  
神戸大学医学部泌尿器科

新島 端夫・西村 洋司  
東京大学医学部泌尿器科

西浦 常雄・土井 達朗  
岐阜大学医学部泌尿器科

黒田 恭一・大川 光央  
金沢大学医学部泌尿器科

吉田 修・宮川美栄子  
京都大学医学部泌尿器科

大森 弘之・平野 学  
岡山大学医学部泌尿器科

百瀬 俊郎・中牟田誠一  
九州大学医学部泌尿器科

田中 恒男  
東京大学医学部保健学科

上野 一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的:新合成経口化学療法剤 AM-715(以下 AM と略す)の急性単純性膀胱炎に対する有効性、安全性および有用性を Pipemidic acid(以下 PPA と略す)を対照薬とした二重盲検試験で比較検討した。

対象・方法:急性膀胱炎と診断され、UTI 薬効評価基準(第2版)の患者条件に合致するものを対象とし、AM は 1日量 300mg、PPA は 1日量 750mg を各々 3回分服とし 3日間連続投薬した。効果の判定は UTI

薬効評価基準に準じて行なった。

成績：総症例数は 241 例で、除外、脱落例を除いた 197 例 (AM 100 例, PPA 97 例) で有効性の評価を行ない、安全性評価は 226 例 (AM 115 例, PPA 111 例) で行なった。両群の背景因子にはいずれも有意差を認めなかった。したがって両薬剤群間の薬効等の比較検討が可能と判断された。総合臨床効果は AM が 100 例中著効 80 例, 有効 19 例, 著効率, 有効率はそれぞれ 80%, 99%, PPA は 97 例中著効 66 例, 有効 26 例, 著効率, 有効率は 68.0%, 94.8% で、全体としての有効性の分布において AM の方が有意にまさる成績であった。項目別評価では排尿痛消失率が AM 95.0%, PPA 88.7%, 膿尿正常化率は AM 88.0%, PPA 81.4%, 細菌尿陰性化率は AM 91.0%, PPA 79.4% であった。排尿痛, 膿尿に対する効果は両群間に有意差が認められなかったが、細菌尿に対する効果では AM が PPA に対し有意にまさった。細菌学的効果では GNR に対して両群とも同等の消失率であったが、GPC に対しては AM が 100% であるに比べ PPA は 70.8% の消失率で AM が優れる成績でこの差は *S. epidermidis* に対する効果が AM で 100%, PPA で 50% であったことに基づくものと考えられる。投与後の出現菌は AM 12 株, PPA 14 株で、両群間に有意差を認めなかった。

主治医による効果判定は AM が著効率 76%, 有効率が 93.0%, PPA は著効率 62.9%, 有効率は 90.7% で、有効性の分布および著効率で PPA に比し AM が有意にまさる傾向にあった。副作用は AM 115 例中 5 例, 4.3%, PPA 111 例中 3 例, 2.7% で、いずれも消化器症状の軽度なものであった。有用性は満足 (評点 75 点以上) が AM 89%, PPA 85.6% で両群間に有意差はなかった。PPA の有効菌種が GNR であることから、本試験の対象から GPC を除く症例での評価も行なったが、全項目に有意差は認められなかった。

以上の結果から、AM-715 は 1 日量 300mg で急性単純性膀胱炎に対して、PPA の 1 日量 750mg と同等以上の有用な薬剤であると判断された。

## 119. 腸炎に対する Pipemidic acid および Piromidic acid による二重盲検比較試験成績——その 1——

本廣 孝・阪田保隆・藤本 保  
西山 亨・中島哲也・石本耕治  
富永 薫・山下文雄  
久留米大学小児科

手 島 第一郎  
北九州赤十字血液センター

松 尾 利 子  
北九州市朝日ヶ丘病院伝染科

長田 英輔・二宮 冬彦  
福岡県立朝倉病院内科

鯨 島 博  
福岡県立朝倉病院泌尿器科

古 賀 暉 人  
古賀病院内科

木 下 啓  
八女公立病院内科

益 子 直 己  
福岡県立柳川病院内科

坂 本 博 章  
大牟田市立病院内科

永 田 良  
久留米大学第二内科

中 村 昌 弘  
久留米大学微生物学教室細菌

中村 信一・井上 了  
大日本製薬株式会社総合研究所

目的：Pipemidic acid (PPA) は大日本製薬総合研究所で合成された抗菌製剤で、1975 年の第 23 回日本化学療法学会総会の新薬研究会にとりあげられ、基礎的、臨床的検討から有用性が明らかにされ、1979 年より *Pseudomonas aeruginosa* をはじめ各種グラム陰性桿菌による尿路感染症、前立腺炎、中耳炎の治療剤として市販されているが、腸炎は適応症とされていない。

そこで私たちは、細菌性赤痢、腸炎ビブリオ腸炎を含む腸炎患者を対象とし、本剤の治療効果を客観的に評価する目的で、既存の薬剤の Piromidic acid (PA) を対照

薬として二重盲検法により比較試験を行なった。

方法：対象は 1979 年 2 月から 1980 年 7 月までに下痢を主訴とする患者，または糞便培養で病原腸内細菌陽性の 15 歳以上の入院患者を主とした。

PPA 群は 27 例，PA 群は 26 例で，投与量は両剤ともに 1 日 2g，分 4，5 日間経口投与した。

成績：主治医による臨床効果は PPA 群 89.8%，PA 群 92.0%，有用性は満足率各々 69.0，56.0%，委員会判定の臨床効果は各々 85.2%，75.0%，細菌学的効果では PPA 群は 8 例中 6 例，PA 群は 7 例中 4 例に菌陰性化がみられたが，いずれも有意差はなく，副作用では PPA 群のみに発疹 2 例，GPT の軽度上昇 1 例がみられた。

考按：前述のように，PA を対照薬として PPA の腸炎に対する治療効果および安全性について二重盲検法で比較試験を行なった結果，本剤は腸炎に対し PA と同等の有用性を有する薬剤であるといえる。しかし今回の検討では病原腸内細菌陽性例が少ないことから，今後この面での慎重な検討が必要である。

## 120. 腸炎に対する Pipemidic acid および Piromidic acid による二重盲検比較治療試験成績——その 2——

本廣 孝・阪田保隆・藤本 保  
西山 亨・中島哲也・石本耕治  
富永 薫・山下文雄

久留米大学小児科

手 島 第一郎  
北九州赤十字血液センター

松 尾 利 子  
北九州市朝日ヶ丘病院伝染科

長田 英輔・二宮 冬彦  
福岡県立朝倉病院内科

鮫 島 博  
福岡県立朝倉病院泌尿器科

古 賀 暉 人  
古賀病院内科

橋 本 雅 晴  
八女公立病院内科

木 下 啓  
筑後市立病院内科

益 子 直 己  
福岡県立柳川病院内科

坂 本 博 章  
大牟田市立病院内科

水 田 良  
久留米大学第 2 内科

中 村 昌 弘  
久留米大学微生物学教室細菌

中村 信一・井上 了  
大日本製薬株式会社総合研究所

目的：従来腸管感染症の著効評価は細菌性赤痢で実施されてきたが，本症が著しく減少した今日，多くの症例を集め，二重盲検法でその検討を行なうことは困難になってきた。

そこで，Pipemidic acid (PPA) の腸管感染症に対する効果を客観的に評価するため，Piromidic acid (PA) を対照薬に選ひ前演題と同じ腸炎患者に投与し，腸内細菌叢に及ぼす影響について検討した。

方法：対象例は前演題と同じで，PPA 群は 74 検体，PA 群は 66 検体，合計 140 検体の糞便を用い，投与前，投与中（3 日目），投与後（投与終了後 4～6 日目）の細菌の分離頻度と菌数測定を実施，分離菌については PPA, PA, Ampicillin (ABPC), Chloramphenicol (CP), Tetracycline (TC) の 5 剤について薬剤感受性の変化を調べた。

成績：投与前は両剤ともに嫌気性菌，グラム陰性腸内細菌の菌数が多く，投与中は両剤ともに後者の著しい低下または消失傾向がみられ，投与終了後では PPA 群では，グラム陰性腸内細菌は投与前と同程度，PA 群ではグラム陰性腸内細菌は投与前に近づき，両群の違いは，投与中に PPA 群は PA 群に比較し，グラム陰性腸内細菌数の低下が著しいことであった。分離菌の PPA に対する感受性は，投与前，中，後ともに類似のパターンを示し，PA ではグラム陰性腸内細菌は投与前に比較し，投与中，後に 2 峰性の感受性を示した。

ABPC, CP, TC に対する感受性の検討では，薬剤投与前のグラム陰性腸内細菌で，ABPC, TC 耐性菌検出頻度が高かったが，両薬剤の投与により，その検出頻度は低下した。

考按：以上の成績から，PPA は PA と同様，腸炎の治療に適した薬剤と思われるが，病原腸内細菌の菌数変動をみた症例は少なく，今後この面での検討が必要である。

## 121. 呼吸器感染症に対する Mezlocillin と Ampicillin の薬効比較試験

小林 宏行・北本 治

杏林大学医学部第一内科教室, ほか 36 施設

目的: Mezlocillin (MZPC) の呼吸器感染症に対する有効性と安全性ならびに有用性を, Ampicillin (ABPC) を対照として比較検討した。

方法: 対象は細菌性肺炎をはじめ広範囲呼吸器感染症とし, 薬剤の投与は, 両剤とも 1 回 2g, 1 日 2 回, 点滴静注にて 14 日間の投与を原則とした。

成績: 有効性評価は 233 例 (MZPC 群 111 例, ABPC 群 122 例) について行なわれ, 全例で MZPC 群は 76.6%, ABPC 群は 64.8% の有効率を示し, MZPC 群で有意に優れていた。細菌性肺炎, 肺炎, 非肺炎の 3 疾患群に層別した場合, いずれの疾患群においても MZPC 群が ABPC 群に比べ高い有効率を示し, 非肺炎例ではその差は有意であった。

疾患群別に層別した場合, 非肺炎例で MZPC 群 76.5%, ABPC 群 56.3% の有効率が示され, いずれも MZPC 群の方が有意に優れる効果が示された。また, 感染症の重症度または基礎疾患, 合併症の有無で層別した場合, 重症度が中等症以上の全例および非肺炎例, また, 基礎疾患, 合併症なしの全例および非肺炎例と, 感染症の経過, 予後に影響を及ぼすような基礎疾患, 合併症をもつ群での全例および肺炎例で, それぞれ MZPC 群の方が ABPC 群に比べ有意に優れる効果を示した。

副作用は全例 252 例 (MZPC 群 120 例, ABPC 群 132 例) について検討された。副作用の発現例は MZPC 群で 6 例 (5.0%), ABPC 群で 12 例 (9.1%) であり, 両群間に有意差は認められなかった。また, その内容は, 発熱, 発疹などがおもなものであり, 重篤な例はみられなかった。

臨床検査値の異常変動は全例 243 例 (MZPC 群 118 例, ABPC 群 125 例) について検討された。経過中に認められた異常変動例数は, MZPC 群 18 例 (15.3%), ABPC 群 23 例 (18.4%) で, 両群ともにトランスアミナーゼ上昇, 好酸球増多がみられたが, いずれも軽度で, 臨床に特に問題とされたものはなかった。

有用性評価は全例 237 例 (MZPC 群 113 例, ABPC 群 124 例) について行なわれ “有用性あり” と判定されたものは, MZPC 群で 75.2%, ABPC 群で 60.5% であり, MZPC 群の方が有意に高い評価を得た。

以上の成績から, 呼吸器感染症の治療に際し, MZPC は ABPC に比べ有意に優れた効果を示し, 特に, 一般

に難治性とされている慢性気道感染症に, また一方, 重症度別では中等症以上の症例, あるいは合併症を有する例などのいわゆる難治性因子を有する症例などに対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

## 122. 呼吸器感染症に対する 6059 S と Cefazolin の二重盲検法による薬効比較試験

6059 S 二重盲検比較試験研究班

(班長) 今野 淳

(小委員会) 長浜 文雄・斎藤 玲  
平賀 洋明・大泉耕太郎

目的: 6059 S は 1976 年塩野義製薬研究所で開発された Oxacephem 系に属する新しい系統の注射用抗生物質で, Cephalosporin 骨格の S が O に置換され, 7 $\alpha$  位に methoxy 基が導入されている。本剤は広範な抗菌スペクトラムを示すが, 特にグラム陰性桿菌と嫌気性菌に対する抗菌力が優れている。また  $\beta$ -lactamase に対する安定性も高い。ヒトに静脈内投与した場合の血中半減期も比較的長く, 投与量の 80% は 8 時間以内に尿中に回収される。

本剤の基礎的, 臨床的研究成績は昭和 54 年日本化学療法学会西日本支部総会で報告され, その臨床的有用性が確認されている。

今回, 東北, 北海道の 45 施設において, 呼吸器感染症に対する臨床上の有用性の評価を目的として, Cefazolin (CEZ) を対照薬とする二重盲検比較試験を行なった。

方法: 対象は, 疾患 A 群, 細菌性肺炎・肺化膿症, 疾患 B 群; 慢性気道感染症 (慢性気管支炎, および感染を伴った気管支拡張症, 肺気腫, 気管支喘息など) の急性増悪期にある 16 歳以上の患者とした。

投与量は対照薬である CEZ は 1 日 4g 2 分割, 6059 S はその半量の 1 日 2g 2 分割投与とし, 250~300 ml の溶解液に溶き, 約 1 時間かけて点滴静注した。

投薬期間は原則として 14 日間とした。

臨床効果および有用性の判定は主治医判定によったが, 疾患 A 群については, 小委員会においても臨床成績調査表および胸部レントゲン写真をもとに個々の症例について検討し, 臨床効果の判定を行なった。

成績および考按: 総集積症例 264 例中解析対象は 258 例 (6059 S 群 128 例, CEZ 群 130 例) であった。主治医判定による臨床効果は, 疾患 A 群では 6059 S 群で 84.4% (65/77), CEZ 群で 83.3% (65/78) の有効率であり, 疾患 B 群では 6059 S 群で 67.6% (25/37), CEZ

群で 67.7 (21/31) の有効率であった。

小委員判定による疾患 A 群における臨床効果は、6059 S で 85.3% (64/75), CEZ で 84.4% (65/77) の有効率であった。

細菌学的効果はグラム陽性菌の消失率は、6059 S で 76.9% (10/13), CEZ で 85.7% (12/14) であり、グラム陰性桿菌の消失率は 6059 S で 72.2% (13/18) であった。

以上の臨床効果および細菌学的効果ともに、6059 S 投与群, CEZ 投与群間に推計学的差異をみなかった。副

作用あるいは臨床検査値異常の出現率においても両薬剤投与群間に差異をみなかった。

主治医判定による有用性の検討では有用以上の評価を受けた例が 6059 S で 78.9 (101/128), CEZ で 74.6% (97/130) であり、両群間に差異をみなかった。

以上、呼吸器感染症に対する 6059 S の有効性と安全性を総合的に評価した結果、6059 S は、従来有効性と安全性のうえで高い評価を受けている CEZ の 1/2 の投与量で、CEZ の臨床効果と同等の効果をあげ、有用性の高い薬剤であると結論された。

## 123. ニトロソウレア剤 (ACNU, DONU) のヒト結腸癌株に対する抗腫瘍効果の検討

花谷 勇治・久保田哲朗・山田好則  
露 木 建・中田 宗彦・浅沼史樹  
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結腸癌細胞を用いて、水溶性ニトロソウレア剤 (ACNU, DONU) の抗腫瘍作用を検討した。

方法：(1) *in vivo* 実験；腫瘍は、ヒト由来の結腸癌2株 (Co-3, Co-4) を用いた。両腫瘍はほぼ同様の組織像を呈し、腫瘍血管構築像も類似しているが、従来の検討では、Co-3は耐性株、Co-4は感受性株である。ACNU, DONU の投与量は、マウスにおける  $LD_{50}$  の1/3および2/3とし、one shot 静注した。効果は、腫瘍退縮の有無、および増殖抑制の程度により判定した。(Battelle Columbus Laboratories Protocol)

(2) *in vitro* 実験；腫瘍を細切後、トリプシン消化により single cell suspension とした。マイクロプレート中に2倍希釈により、0.04~40.0  $\mu\text{g/ml}$  の薬剤濃度系列を作り、 $\text{CO}_2$  インキュベーター内で腫瘍細胞と48時間混合培養した。効果は、核酸合成阻害 ( $^3\text{H}$ -thymidine の細胞内取りこみ抑制) により判定した。

(3)  $^{14}\text{C}$ -ACNU を用いた全身オートラジオグラフィにより薬剤の吸収、分布、排泄を検討した。

結果：(1) *in vivo* においては、Co-3は2剤とも無効で、腫瘍重量の T/C 比は ACNU 70.6%、DONU 62.6% であった。一方 Co-4は、2剤とも極めて有効であり、T/C 比は ACNU 7.6%、DONU 6.9% で、腫瘍退縮を認めた。

(2) *in vitro* では Co-3は2剤とも40.0  $\mu\text{g/ml}$  でも無効であったが、Co-4は、ACNU では4.0  $\mu\text{g/ml}$ 、DONU では1.5  $\mu\text{g/ml}$  から核酸合成が50%以下に抑制され、両腫瘍の細胞レベルでの感受性に差を認めた。

(3)  $^{14}\text{C}$ -ACNU は Co-3, Co-4 ともに5分後より腫瘍に取りこまれ、15分後に腫瘍内濃度は最高となった。さらに経時的に観察すると、Co-3では30分後より腫瘍内濃度が急激に低下するのに対し、Co-4では6時間後まで血中より高濃度を維持した。すなわち、両腫瘍における薬剤滞留時間に差を認めた。

考按：Co-3, Co-4 は、ほぼ同様の組織像を呈するが、治療効果には大きな差異を認めた。この成績の差には、

細胞レベルの薬剤感受性と薬剤の腫瘍内動態因子が関与すると考えられた。

(本研究の一部は、厚生省がん研究助成金53-5によった)。

## 124. 新ニトロソウレア誘導体 TA-077 の実験腫瘍に対する抗腫瘍効果：他のニトロソウレア誘導体との比較

藤本 修一・小川 一誠

癌研癌化学療法センター臨床部

目的：TA-077 は従来のニトロソウレア誘導体とは異なる masked 型の化合物であり、*in vitro* ではほとんど殺細胞作用を示さないにもかかわらず、*in vivo* では各種実験腫瘍に高い抗腫瘍活性を発揮すると報告されている(第39回日本癌学会総会記事 p.195, p.213, p.214)。今回、われわれは4種のマウス実験腫瘍を用いて本薬剤の抗腫瘍効果を検討し、他のニトロソウレア誘導体と比較することを目的とした。

方法：L 1210 白血病細胞  $10^5$  個、P 338 白血病細胞  $10^6$  個、Lewis 肺癌細胞  $5 \times 10^5$  個および B 16 メラノーマの10% ホモジオート 0.5 ml をそれぞれ BDF<sub>1</sub> マウスの腹腔内 (ip)、静脈内 (iv) あるいは皮下 (sc) に移植し、ACNU, MeCCNU, GANU および chlorozotocin は1回、MCNU および TA-077 は1回または5日連続して ip または iv 投与した。効果判定は延命率および生存率で行なった。

結果：L 1210 白血病に対し ip-ip 系で全薬剤とも治療の効果を示したが、OD/ILS<sub>25</sub> による治療比は d1一回投与では従来のニトロソウレア誘導体では MCNU が最も高く 32.0 であった。TA-077 と MCNU の治療比を比較したところ、ip-ip 系の L 1210 白血病に対し d1-5 の5回投与で 40.6 および 24.0、P 338 白血病では <32.5 および 15.8、また iv-iv 系の L 1210 白血病に対し d1一回投与では 13.1 および 7.6 と、いずれの系でも TA-077 の方が高値を示した。ip-ip 系の B 16 メラノーマに対し、d1一回投与では全薬剤とも治療の効果を示したが、移植後4日目からの治療で長期生存マウスが認められたのは TA-077 (d4-8) および MCNU (d4) 投与群だけであった。sc-ip 系の Lewis 肺癌に対しては、GANU および chlorozotocin を除くすべての薬剤が d1一回投与で高い抗腫瘍効果を示し、多数の長期生存マウスが認められた。移植後7日目の Lewis 肺癌を用いて TA-077 の至適投与法を検討した結果、ip×1, iv×1, ip×5, iv×5 の順で腫瘍縮小効果が強くなり、iv×5 の投与方法では1群6匹中3匹のマウスに腫瘍の消失が認

められ、うち1匹は再発もなく長期生存した。他の薬剤を大量1回投与した場合には、投与経路にかかわらず腫瘍の消失は1例も認められず、また延命効果も TA-077 が最も高かった。

考察：TA-077 がマウス実験腫瘍に対し、MCNU と同等以上の抗腫瘍活性を有することが本研究により明らかになった。一方、問題となる血液毒性も速やかに回復するといわれており、この点が臨床的にも実証されれば、本薬剤は従来のニトロソ尿素系抗癌剤とは異なり、連続投与が可能な、ユニークな誘導体の一つであると思われる。

## 125. 有機シリコン化合物の生体内高分子物質合成阻止効果について

杉本 喜憲・豊島 滋

慶応義塾大学医学部薬化学研究所化学療法部門

目的：われわれのグループは、一連の新しい有機シリコン化合物 (SDK) を対象とした抗癌活性のスクリーニングを行ってきた。その結果、マウスおよびラットの可移植性腫瘍の系で、顕著な抗癌作用を示す SDK を見いだした。

われわれは、(1) SDK は固型癌に有効という特徴のある抗癌スペクトルを示す。(2) 脂溶性の SDK の抗腫瘍作用は強い。(3) SDK の化学構造は、従来の抗癌剤のカテゴリーに入らない。などの点から、SDK の新しい抗腫瘍メカニズムを予想し、解明に取り組んだ。そこでまず、*in vitro* での SDK の細胞増殖阻止効果と、生体内高分子物質の合成阻止効果などを検討した。

方法：培養細胞として、Ehrlich 癌細胞、Lewis 肺癌細胞、B 16 メラノーマ細胞を用い、SDK は使用直前に sugar ester の P-1570 の 0.1% 水溶液に懸濁した。生体内高分子の DNA, RNA, タンパクの合成は、それぞれ、 $^3\text{H}$ -チミン、 $^{14}\text{C}$ -ウリジン、 $^3\text{H}$ -パリンの TCA 不溶性細胞画分への取り込みから評価した。また、膜輸送系の活性は、 $^3\text{H}$ - $\alpha$ -アミノイソ酪酸など放射能標識化合物の細胞内取り込みから評価した。

成績および考察：SDK による培養細胞の増殖阻止効果を比較したところ、11 種の SDK に強い効果が認められた。これらの内、脂溶性 SDK である SDK-12 A (2-trimethylsilylethylthioethylamine) は、*in vivo* での抗癌活性が強く、*in vitro* での  $\text{IC}_{50}$  が小さいだけでなく、生体高分子の DNA とタンパク、特にタンパクの合成を有効に阻止することが明らかになった。タンパク合成阻止のメカニズムの検討のため、アミノ酸の膜輸送に及ぼす SDK-12 A の効果を調べたところ、 $\alpha$ -アミノ

イソ酪酸、シクロロイシン、パリン、アルギニンなどの細胞膜への取り込みを阻止した。一方、デオキシグルコースの取り込みには SDK-12 A は影響しなかった。SDK-12 A で細胞を前処理する効果はなく、取り込み中、SDK-12 A の共存が、アミノ酸取り込み阻害に必須だった。

SDK-12 A の細胞増殖阻止効果、タンパク合成阻止効果、アミノ酸取り込み阻止効果はいずれも同じオーダーの濃度で認められたことから、SDK-12 A の作用としてアミノ酸取り込み阻害が考えられる。

## 126. 有機シリコン化合物の癌転移抑制効果について

桜井 敏晴・豊島 滋

慶応義塾大学医学部薬化学研究所化学療法部門

目的：最近、私どもは、数種の有機シリコン化合物 (SDK) が抗腫瘍活性を示すことを報告してきた。今回は、Lewis Lung Carcinoma を用いた自然発生のリンパ節および肺転移実験系における SDK の転移抑制効果を検討することとした。

方法：Lewis Lung Carcinoma 細胞  $1 \times 10^5$  個を BDF<sub>1</sub> マウスの右耳皮内に移植し、移植後 21 日目にマウスを殺し、原発巣の腫瘍重量を測定し、転移の程度は頸部リンパ節を重量で、また肺は重量と肺表面の結節数により測定した。薬物は、すべて  $1/5 \text{ LD}_{50}$  量を day 1 から day 5 まで 1 日 1 回連日経口投与した。用いた薬物は、SDK-12 A (2-trimethylsilylethylthioethylamine) を含む有機シリコン化合物で、参考薬物としては Antipain, Triton WR-1339, Endoxan などである。また SDK-12 A については、day 1~10, day 3~9, day 7~13, day 14~20 など投与日数、投与時期を変化させ種々の投与量での転移抑制効果と、さらに外科処置を併用し、その治療効果についても検討した。

成績および考察：用いた実験系は癌細胞移植後 21 日目には頸部リンパ節および肺に 100% 転移を形成する。この実験系において、Antipain, Triton WR-1339, Endoxan などは有意な転移抑制効果を示した。用いた有機シリコン化合物は、原発巣の腫瘍重量およびリンパ節転移と肺結節数において著明な抑制効果を示した。特に SDK-12 A は、原発巣に抑制効果を与えない投与量でも転移抑制効果を示し、転移がかなり進行した時期 (day 7~13, day 15~21) に投与しても有意に転移を抑制した。さらに、外科的処置との併用においては、著明な転移形成抑制を示し、延命効果も認められた。現在、SDK-12 A のこの癌転移抑制のメカニズムについて、検討を進めている。

## 127. 有機シリコン化合物の *in vivo* 免疫化学療法剂的抗腫瘍効果について

福島 紘司・豊島 滋

慶応義塾大学医学部薬化学研究所化学療法部門

目的：われわれは、特色のある抗癌性有機シリコン化合物の抗腫瘍活性について報告してきた。選択された数種の有機シリコン化合物は各種の培養細胞に対して細胞増殖抑制効果を有していた。われわれは、一つの化合物が同時にまた細胞免疫賦活化効果を有してはいないかと考えた。そこで今回は、細胞性免疫のパラメーターの一つである遅延型過敏反応 (DTHR) を指標として、有機シリコン化合物、2-trimethylsilylethylthioethylamine (SDK-12 A), di(trimethylsilylmethyl) phosphite (SDK-9), 2-piperidinoethylphenyldimethylsilane (SDK-50) の生体への免疫賦活化効果への関与について検討した。

方法：有機シリコン化合物は、0.1% P-1570 (sugar ester) に懸濁した。DTHR の測定法としては、MACKANESS らの方法に従い、抗原として SRBC を用い、マウスの両方の foot-pad に皮下接種し、反応の程度は、その厚さの差として表わした。なお、担癌状態の遅延型過敏反応の検討の際、B 16 melanoma ( $1.0 \times 10^5$  cell/mouse, sc) と EAC ( $1.0 \times 10^6$  cells/mouse, sc) を用いた。

成績：有機シリコン化合物の正常および担癌状態における遅延型過敏反応に及ぼす影響を検討した成績は次のように要約できる。

(i) 正常の BDF<sub>1</sub> と CDF<sub>1</sub> マウスに対し、有機シリコン化合物は何らの影響も及ぼさなかった。しかしながら、SDK-12 A と SDK-9 の両化合物共に、週令の高いマウス (22W) では有意に遅延型過敏反応を増進させた。

(ii) SRBC の抗原量を、 $1.0 \times 10^7$  SRBC/mouse, sc に低下させて immunization し、同時に有機シリコン化合物を経口投与した条件でも、SDK-12 A と SDK-50 の化合物は、normal control group に比較して遅延型過敏反応を約 35~44% 増進させた。

(iii) EAC 担癌状態の CDF<sub>1</sub> マウスにおいて、SDK-12 A と SDK-9 を経口投与したグループでは、遅延型過敏反応が EAC tumor control group に比較し有意に増進したが、normal control group の正常値までには回復され得なかった。同様の知見が B 16 melanoma 担癌状態の BDF<sub>1</sub> マウスでも得られた。

(iv) B 16 melanoma 担癌状態の BDF<sub>1</sub> マウスにおいて、SDK-12 A 投与後の治療効果と遅延型過敏反応と

の間に良い相関関係 ( $Y = -2.99 + 30.47$ ,  $r = -0.815$ ,  $P < 0.001$ ) が認められた。

考按：新しい有機シリコン化合物の抗腫瘍効果発現のメカニズムとして、細胞増殖抑制効果に加うるに、生体免疫賦活化効果も少なくとも一部関与している可能性が示された。

## 128. 酵母多糖のマウス同系移植腫瘍に対する抗腫瘍効果とインターフェロン誘起能

鈴木 修治・熊野 伸子

中井 祐之・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

小松 茂夫・新津 泰孝

東北大学抗酸菌病研究所小児科

目的：従来よりマウス同種移植腫瘍系および化学発癌系における抗腫瘍性を報告してきた。われわれの酵母多糖 (*Candida utilis*, グルコマンナン CM 化物, YPS) のマウス同系移植腫瘍系における抗腫瘍性を確認する一方、YPS がマウス血清中にインターフェロン (IFN) を誘起することを見いだした。

方法：マウス同系移植腫瘍系に対する YPS の抗腫瘍性を、Lewis 肺癌 (LL, 10<sup>5</sup>) 皮下移植 C 57 BL/6 マウスの局所腫瘍発育と肺転移の両者から、YPS 投与群と生食水対照群の間で比較した。治療は腫瘍移植 24 時間後より開始し、10 日間連日腹腔内投与とした。局所腫瘍の発育は NCI の方法に従い、腫瘍長径  $a$ , 短径  $b$  とし  $(1/2) ab^2$  により腫瘍体積を求め増殖曲線を描いた。また肺転移は腫瘍移植後 3 週目に Wexler の方法により転移結節を Large L (腫瘍径 2 mm 以上), Smalls (同未満) に分けて計数した。一方 YPS の IFN 誘起能は三系統, C 57 BL/6, C 34/He, ddY/F の非担癌マウスと LL/B 6 の担癌マウスにおいて調べた。すなわち 1 群 5 匹のマウスに YPS 1,000 mg/kg を腹腔内に 1 回投与し、経時的に採血を行ない、血清を分離して IFN 試料とした。

さらに IFN に pH 2 に対する安定性を検討するため、IFN 試料に 1 N HCl を加えて pH 2 とし、その後 1 N NaOH を加えて pH 7 としてから、残存する IFN 活性を測定した。

IFN 活性の測定は、L 細胞を用いて、VSV ブラック半減法によって行なった。

結果：YPS の LL/B 6 の系における抗腫瘍効果は、まず局所腫瘍発育に関しては、腫瘍移植後 3 週目までに限ってみると YPS 100 mg/kg および 1,000 mg/kg

投与群において抑制が認められる。

また肺転移については、転移結節数の比較で著明な抑制効果を認めた。すなわち、対照群ではLが4.4であるのに対し、YPS 100 mg/kg と 1,000 mg/kg 投与群ではそれぞれLは0.7および0であり、また、sは対照群が33.1であるのに対し 100 mg/kg と 1,000 mg/kg では18.2および13.5であった。

YPS の IFN 誘起能は B6, C3H, ddY の非担癌、三系統マウスにおいて調べた。三系統で YPS 投与4時間後より、血清中に IFN 活性が認められ、20時間後まで持続した。IFN 活性のピークは YPS 投与8時間から12時間後にみられ、最大 20~30 単位/ml の低い IFN 活性を測定することができた。

LL/B6 担癌マウスにおいても YPS 投与4時間後より IFN 活性が出現し、16時間後に最大活性 16 単位/ml に達する。非担癌マウスの場合と比較すると YPS 投与後24時間までの血清 IFN 活性の推移で非担癌マウスよりやや低く、ピークがやや遅れて出現する。

YPS 誘起 IFN の pH 2 に対する安定性に関しては、30分、60分間の処理では失活が認められ、不安定であると考えられた。

考按：最近 IFN ないしは IFN 誘起剤の抗腫瘍活性について論じられているが、マウス実験腫瘍に対して抗腫瘍活性を示すわれわれの YPS も、マウス血清中に IFN を誘起することを確かめ得た。YPS 誘起 IFN の抗腫瘍性発現に対する関与を明らかにすべく、抗 YPS 誘起 IFN 血清を用いて解明を続けている。

## 129. 抗腫瘍性多糖体 Schizophyllan (SPG) の基礎的・臨床的検討

赤尾建夫・藤本 茂・橋川征夫  
高橋 誠・南 智仁・石神博昭  
宮崎 勝・呉 正信・雨宮邦彦  
奥井勝二

千葉大学第一外科

抗腫瘍性多糖体 SPG の免疫学的作用を基礎的・臨床的に検討した。*in vitro* の実験として SPG の MLC に対する作用を検討した。方法としては C3H/He mouse 脾細胞を responder とし、C57BL/6 mouse 脾細胞を stimulator とした one way MLC を施行し、SPG を 0.25  $\mu$ g より 10  $\mu$ g まで種々の濃度で培養開始時より加え、48時間培養後  $^3$ H-TdR 0.5  $\mu$ Ci/well を加え、さらに24時間培養後 net count を検討した。また C3H/He mouse 脾細胞を stimulator とした unstimulated lymphocyte culture も行ない、MLC と同様に SPG を

添加した。結果として、SPG は各濃度において、MLC, ULC とともに無添加群と比べ有意変動を認めなかった。次に *in vivo* 投与として、SPG 1.0 mg/kg/day  $\times$  3, I.P. 投与された C3H/He mouse の spontaneous blastogenesis を *in vitro* で検討した。結果として、SPG 処置群では、cpm は control の無処置群に比べ有意に上昇を認めた。

次に SPG の NK 活性に及ぼす影響を C3H/He mouse 脾細胞を effector とし、YAC-I 細胞を target として検討した。SPG の投与方法は、2.5 mg/kg I.P. 投与と、培養開始時の *in vitro* 投与の2方法とした。*in vitro* 投与の際、添加 SPG の濃度は 1  $\mu$ g/well, 0.1  $\mu$ g/well, 0.01  $\mu$ g/well とした。cytotoxicity assay は  $^3$ H-uridine による release 法により7時間培養を行ない % specific release を算出した。また E/T ratio (effector : target) は 20 : 1, 50 : 1 とした。結果として、SPG *in vitro* 投与の際、E/T ratio 20 : 1 の時、SPG のいずれの濃度においても、% specific release は無添加時と比べ有意差を認めなかった。E/T ratio 50 : 1 の時には、0.1  $\mu$ g/well の濃度において無添加時に比べ  $P < 0.1$  で有意に低下した。また他の濃度においても低下傾向が認められた。また、SPG I.P. 投与後6日目の mouse 脾細胞は、E/T ratio 50 : 1 の時 % specific release は  $P < 0.05$  で有意低下を認めているが、E/T ratio 20 : 1 では有意低下を認めなかった。臨床では、SPG を消化器癌 26 例に対して術後1週目より 20 mg/day, 2回/週の投与を施行し、各種免疫学的 parameter を検討した。

control 群、SPG 投与群ともに、MMC、フッ化ピリミジンの化学療法は施行されている。SPG 総投与量は、120 mg 前後であった。結果として、リンパ球数、Tcell 数、PHA-LP 反応で術後5週目において、control に比べ  $P < 0.05$  で有意上昇を認めた。切除不能症例では、SPG 投与による各種 parameter の変動はほとんど認められなかった。

## 130. 実験腫瘍に対する酸性 polypeptide 制癌抗生物質 macromomycin の抗腫瘍効果

加藤 武俊・太田 和雄  
愛知県がんセンター、研、化療

目的：1968年梅沢らによって *Streptomyces macromomyceticus* から分離された蛋白質抗生物質 macromomycin (MCR) が見いだされ、細胞膜表面に結合し DNA 合成を阻害する特異な作用機序を持つことで注目

された。LIPPMANらは、MCRがL1210白血病、P388白血病、B16 melanomaおよびLewis肺癌などの実験腫瘍に有効であることを報告した。その後MCRの精製が行なわれ、MCRは分子量12,000の酸性 polypeptideで、その作用機序はDNA合成阻害およびDNA切断作用と考えられている。われわれは精製されたMCRの抗腫瘍効果を検討した。

方法：1) L1210培養細胞に対する増殖抑制効果；L1210細胞10万個/mlに適當濃度段階の薬剤を加え、4日間培養後増殖率を求め、50%増殖抑制濃度を計測した。

2) L1210白血病(NCI由来)、P388白血病：BDF<sub>1</sub>マウス腹腔内にL1210細胞10万個、またはP388白血病100万個移植し、治療は24時間後より開始した。

3) Lewis肺癌：肺癌細胞100万個の生細胞をBDF<sub>1</sub>マウスの鼠蹊部皮下に移植し、治療は移植7日後より連日10回行なった。なお、薬剤はいずれも腹腔内に投与し、効果判定は延命率にて行なった。

4) 併用効果：L1210細胞(SKI内系)100万個をBDF<sub>1</sub>マウス腹腔内に移植24時間後より隔日10回腹腔内に投与し、併用薬剤は同時投与した。判定は併用による延命率をそれぞれ単剤の延命率と比較判定した。

結果：L1210、P388白血病に対してMCRはd1, d1, 9, d1, 5, 9, およびd1-9のいずれの投与スケジュールにおいても、それぞれの投与スケジュールにおけるoptimal doseでL1210白血病では60%前後、P388白血病では80%前後の延命率を示し有効で、総投与量に依存した。またL1210培養細胞に対する増殖抑制効果およびL1210、P388両白血病に対する抗腫瘍効果はneocarzinostatin(NCS)とほぼ同程度であった。MCRと他の抗癌剤との併用ではendoxanまたはAra-Cとの併用で延命率100%を超え、それぞれの延命率70%前後に比べ延命したが、他の抗癌剤との併用は70%前後で相加効果であった。Lewis肺癌に対しては無効であった。

考察：われわれと同様の実験方法で行なっているLIPPMANらのL1210、P388両白血病での投与スケジュールの成績もMCRは投与スケジュールに依存せず、われわれの成績と一致しているが、L1210白血病に対しては延命率40%、P388白血病に対しては70%の延命率でわれわれの成績が優れた。Lewis肺癌には無効であったが、LIPPMANらも、MCRの腹腔内投与では無効であったが、腫瘍内投与では有効であることを報告している。MCRと他の抗癌剤との併用ではendoxanまたはAra-Cとの併用でやや効果増強を認めたが、日高らも同様の成績を得ている。しかしながらL1210、P388両白

血病で、酸性 polypeptide 抗生物質 NCS との比較で同程度の抗腫瘍効果を示したことは、臨床応用を示唆する成績と考える。

### 131. NK421, SPG の ADCC, NK 活性に及ぼす効果と延命効果

岡 哲秀・三輪 恕昭・小野 稔  
守山 稔・小島 啓明・矢田 義比古  
折田 薫三

岡山大学第一外科

目的：免疫賦活剤を用いての癌免疫療法においては、薬剤の投与量と化学療法剤との投与タイミングが、治療成績に大きな影響を与えられと考えられる。前回、われわれはSPG, NK421などの薬剤をマウスに投与し、これらの点について報告したが、今回、上記薬剤を用いて、延命効果について検討するとともに、ADCC, NK活性の測定を行なった。

方法：1群10匹のC3H/He雄マウスを用い、MH134腫瘍を、 $5 \times 10^5$ 背部皮下に移植した。SPGは、前回の実験で至適量と思われた10mg/kgを単独では移植5日目より、MMCとの併用では、1, 5, 9日目より開始し、連続5日間、皮下投与した。MMCは単独では3日目、SPGとの併用では3, 7, 11日目に1mg/kgを腹腔内投与した。NK421は、0.1, 1, 5, 10, 25, 50, 100mg/kgを1回量として、腫瘍移植日より、連続5ないし10日間、皮下あるいは経口投与を行なった。ADCC, NK assayでは、担癌3日目より19日目までのマウス脾細胞をEffector cellとして用い、Target cellは、ADCCではCRBCを、NK assayでは、M-Hella cellを用い、<sup>51</sup>Crで標識し、このreleaseにより測定を行なった。

結果：治療実験では、SPG単独投与ではcontrolに比べ8.6日の延命があり、MMCを移植3日目、SPGを5日目より投与開始した併用治療群では、16.1日の延命効果を認め、本実験中、最も良好な投与タイミングであった。NK421では、単独皮下投与においては良好な延命効果をみなかった。

ADCC assayでは、SPG単独投与で、12日目に約20%の活性上昇のピークを示した。MMC単独投与では活性の減少があり、これに前記の投与タイミングでSPGを併用した場合、活性の増強を認めた。10日目の脾細胞の各分画で検討してみると、MMCの投与によって抑制されたnon adherent細胞分画に対し、SPGの併用でこれを増強させているのが認められた。NK活性では担癌により低下した活性を上昇させる傾向にあった。NK

421 の ADCC 活性は、各濃度とも強い増強を示し、7 日目にピークを認めた。抗 Thy 1, 2 抗体と補体で処理してみると、各濃度で活性の低下があり、5 mg, 10 mg/kg 投与群で著明であった。これにより、NK 421 の ADCC 活性増強の一部は Thy 1 抗原陽性細胞に依存していることがうかがわれた。NK 活性においては、担癌群の低下した NK 活性は、10 mg/kg の投与で健常 level まで回復していた。

考察：本実験においては、SPG, NK 421 投与により、ADCC 活性を増強させ、NK 活性においても、担癌による低下を正常レベルまで回復させるのを認めた。これらのことが、担癌マウスの延命の一因になっているものと思われる。

### 132. コリネバクテリウムの抗腫瘍効果と遅延型過敏反応に及ぼす影響

中村憲治・三輪恕昭・小林 努  
湊 宏司・鶴身孝文・鳩崎明一  
折田薫三

岡山大学第一外科

癌免疫療法において、現在種々の薬剤が用いられ研究されているが、その投与量・投与時期などさまざまな報告がなされ、確立された方法はない。今回われわれは、コリネバクテリウム（以下コリネ）の抗腫瘍効果と、細胞性免疫能に及ぼす影響を遅延型過敏反応（以下 DTH）を用いて検索した。

実験材料ならびに方法：C3H/He マウス・雄・8~10 週齢を用い、マウス腹水肝癌 MH 134 腫瘍を  $5 \times 10^5$  個/0.1 ml に調整し背部皮下に移植、コリネならびに化学療法剤を腹腔内投与し、以下に記すように、腫瘍径と生存日数を観察し、抗腫瘍効果を検索した。

① コリネ単独投与における抗腫瘍効果：腫瘍移植後 5 日目より、コリネ 0.6 mg, 0.4 mg 各 1 回投与群、0.6 mg, 0.4 mg, 0.2 mg 各連日 5 回投与群、生食のみ投与の対照群の 6 群につき検討した。

② 化学療法剤の併用効果：MMC 1 mg/kg, 5-FU 25 mg/kg を用い、MF 療法としてコリネと併用、MF を腫瘍移植後 5 日目に投与し、7 日目よりコリネ 0.6 mg, 0.4 mg, 0.2 mg 各連日 5 回投与群、MF のみ 5 日目に投与した群、生食のみ投与の対照群の 5 群につき検討した。

③ MF とコリネの併用時期について：MF を 5 日目に投与し、コリネ 0.4 mg を 7 日目より連日 5 回投与した群、10 日目より連日 5 回投与した群、15 日目より連日 5 回投与した群、5 日目・6 日目にコリネ 0.4 mg を投

与し、7 日目に MF を、8 日目から 10 日目にコリネ 0.4 mg を投与した群、コリネ 0.4 mg を 5 日目より連日 5 回投与し、11 日目に MF を投与した群の 6 群につき検討した。

DTH については、ハプテン型抗原である塩化ピクリルを用い、腫瘍移植と同時にマウス腹腔に 1 次刺激を行ない、以後これをくり返し、マウス両耳の厚さを指標に、7 日目、18 日目、28 日目の DTH を検索した。

結果：①, ②, ③の実験より、コリネ単独投与においては、腫瘍移植後 5 日目よりコリネ 0.4 mg 連日 5 回投与した場合、MF 併用においては、腫瘍移植後 5 日目に MF を投与し、7 日目よりコリネ 0.4 mg 連日 5 回投与した場合に著明な抗腫瘍効果が得られた。また、MF 併用した場合は、コリネ単独時よりも長期に及ぶ延命効果が得られた。この投与方法を用いた 2 群における DTH は、18 日目において著明な DTH 低下抑制が認められ、28 日目においても、MF 併用群においては有意差は認められなかったが、DTH 低下抑制がみられる傾向がうかがわれた。

考察：コリネは有効な抗腫瘍効果をもつ免疫賦活剤であり、化学療法剤との併用で、よりその効果が増強され、また、担癌宿主の細胞性免疫能を強く回復させるものと考えられた。

### 133. *Corynebacterium parvum* の転移腫瘍に対する増殖抑制効果

橋本 修・三輪恕昭・小野二三雄  
井上 徹・森谷行利・折田 薫三  
岡山大学第一外科

悪性腫瘍の手術後、その担癌生体内に遺残する腫瘍組織の増殖動態が変化することは、臨床的にも、また動物実験でもしばしば認められ、その原因として種々の可能性が論議されているが、生体の免疫能の変化によることもその一因と考えられる。今回われわれは、マウスの転移実験モデルに autoradiography を用い、原発巣摘除後の遺残転移組織の  $^3\text{H}$ -thymidine 標識率の変動を調べ、併わせて *Corynebacterium parvum* (以下 *C. p.*) の術前または術後投与による転移巣増殖抑制効果を検討した。

方法：BDF<sub>1</sub> マウス、8~9 週齢、雌の右後肢皮下に Lewis 肺癌  $5 \times 10^5$  個を接種してこれを原発巣とし、①無処置群、②原発巣切断（対照）群、③原発巣切断前 *C. p.* 投与群、④原発巣切断後 *C. p.* 投与群の 4 群に分け、肺転移巣の  $^3\text{H}$ -thymidine 標識率の術後変動、肉眼的肺転移数、平均生存日数を比較検討した。原発巣切

断は接種後 14 日目に行ない、C. p. は最も効果のあった 0.4 mg/マウス/日を、③群では 9 日目、④群では 15 日目より連日 5 回投与した。

結果：標識率の術後変動をみると、①群では 16 日目には 50.5% であったのが、その後有意な低値を示して漸減したが、②群では 50% 前後の高値を保持して推移した。それに対し、③群では対照群に対してすでに 16 日目より有意な低値をもって漸減し、28 日目では 27.6% と著明な抑制効果を示した。また、④群では、21 日目より有意な低値をもって推移したが、その値は①、③群に比べ高い値であった。肉眼的肺転移数をみると、③群で平均 16.4 と有意 ( $P < 0.001$ ) な抑制効果を見た。また、①、④群では有意差はなかったが、その平均値は対照群に比べて低値であった。平均生存日数は、①群 31.6 日、②群 30.0 日、③群 37.5 日 ( $P < 0.001$ )、④群 32.4 日 ( $P < 0.001$ ) と、C. p. 投与群で効果がみられ、特に術前投与群では、増殖の速い Lewis 肺癌では著明な延命効果を認めた。

考按：免疫賦活剤の投与は、腫瘍摘出前より担癌生体に開始する方が、より効果的であるといわれているが、今回のわれわれの実験でも、原発巣切断前に C. p. を投与した方が、切断後に投与したより、より効果的であった。また C. p. は網内系、特に macrophage の非特異的な活性を高め、また抗体産生を促進するなど、種々の作用が知られている。今回の実験で、その投与により転移結節数の減少と標識率の低下を認めたことは、macrophage の貪食能や cytostatic activity の上昇によることが主な原因と考えられる。本実験に用いた腫瘍系は、原発巣摘除により遺残転移巣増殖の増強をきたすことが知られており、その DNA 合成が盛んであることから、臨床的に同様な性質を示す悪性腫瘍に対しては、まず外科的処置によって腫瘍量を減少させた後、cell cycle に特異的な抗癌剤と C. p. などの免疫賦活剤を組み合わせ投与し、遺残腫瘍の根絶をはかるのが最良の方法と考えられる。

### 134. マウス腫瘍切除手術時のレンチナン投与効果

椎尾 剛・吉 沢 隆・原 清松  
土屋芳晴・武沢美佐子・弓狩康三  
味の素(株)生物科学研究所

レンチナンはマウスおよびラットの同種腫瘍に広く有効であり、単独投与で効果のみられる同系腫瘍も多数認められる。また、前回報告したように、単独効果のみられない腫瘍についても、化学療法と適切に併用した場合

にはレンチナンの投与効果が認められている。

本報告では腫瘍切除手術を行なった際のレンチナン投与効果について検討した。

実験方法：実験腫瘍系；MM 102~C3 H/He, MH 134~C3 H/He, P 388~BDF<sub>1</sub>, L 1210~BDF<sub>1</sub> および LS TRA~BALB/C のマウス実験系を用いた。抗腫瘍効果；まず、腫瘍細胞をマウス足蹠に皮下移植する。一定期間の後に移植腫瘍部位を切除し、その後の担癌マウスの生存日数を測定し、試験群と対照無処置群と比較し延命率を算出した。なお、MM 102 腫瘍の実験系では、腫瘍切除後、腫瘍を再接種して検討した。

実験結果および考察： $3 \times 10^6$  個の MM 102 腫瘍細胞を C3 H/He マウスの足蹠皮下に移植し、14 日目に、その腫瘍組織を切除した実験系において MM 102 をマウス腹腔内に再移植した場合、レンチナン投与により明らかな延命効果が認められた。一方、同じ実験系において再移植腫瘍として MM 46 を用いた場合には、レンチナン投与効果はまったく認められなかった。したがって、腫瘍切除後のレンチナン投与効果は腫瘍特異性があるものと考えられた。

次に、転移性腫瘍系について検討を行なった。 $1 \times 10^6$  個の L 1210 腫瘍細胞を BDF<sub>1</sub> マウスの足蹠皮下に移植し、10 日後にこの腫瘍移植部位を切除して、その後の経過を観察したところ、7 匹中 3 匹が転移した L 1210 により腫瘍死した。腫瘍移植部位切除後、翌日からレンチナン 1 mg/kg/日、10 日間腹腔内投与した試験群では死亡はなく、全例が完全治癒した。L 1210 移植量を  $1 \times 10^5$  に増加した場合には、10 日目の腫瘍切除時の腫瘍転移が進行しているため、切除手術後に腫瘍死する比率が高まるが、この場合にもレンチナン投与による延命効果がみられた。腫瘍切除手術後に  $1 \times 10^6$  個の L 1210 腫瘍細胞を再移植した場合にも、レンチナン投与により延命する傾向が見られた。

その他、P 388, LSTRA および MH 134 の転移性腫瘍実験系においても、腫瘍移植部位切除手術後のレンチナン投与が、その後の担癌マウスの生存日数を延長させる効果があることが明らかとなった。

以上の結果は、腫瘍切除後の残存腫瘍ないし転移腫瘍に対するレンチナンの有用性を示唆するものと考えられた。

### 135. 有機ゲルマニウム (Ge-132) のマウス腫瘍に対する効果

中井 祐之・熊野 伸子  
石川 哲子・今野 淳  
東北大学抗酸菌病研究所内科

有機ゲルマニウム, Ge-132 の抗腫瘍性について, われわれは主として Lewis lung carcinoma (3LL) を用いて inoculum size, dose level, timing, 投与スケジュールなど, 実験条件を変えて検討を行ってきた。その結果をまとめると, 3LL の local tumor に対しては一時的な発育抑制効果が認められ, 肺転移形成に対しては至適条件下で 40~60% の抑制効果をもつことが明らかになった。

今回はその他のマウス移植腫瘍に対する Ge の抗腫瘍効果の検討を行なった。

1) 腹水肝癌 MH-134: 腫瘍細胞  $10^5$  個を C3H マウスの皮下に移植し, 24 時間後から Ge を, 100, 500, 1,000 mg/kg ずつ 10 日間腹腔内投与した。500, 1,000 mg/kg 群で local tumor の発育抑制効果がみられたが, 100 mg/kg ではむしろ発育促進がみられた。ip-ip または ip-sc 系の実験では生存期間の延長はまったく認められなかった。

2) C3H/He に誘発継代した MC1: MH-134 の実験で高い dose level を要したことから total dose を 2.5 g/kg から 10g/kg に設定して実験を行なった。2,500 mg 週 1 回, 計 4 回投与群で腫瘍発育抑制と若干の生存期間の延長が認められた。

3) エールリッヒ腹水癌:  $10^7$  個を皮下移植し, 24 時間後より Ge を腹腔内に投与した。2,500 mg/kg 週 1 回投与群で発育抑制がみられ, 生存期間も若干の延長が認められた。その他のスケジュールではコントロールとの差はない。ip-ip 系, ip-sc 系で Ge 投与による生存期間の延長はまったく認められなかった。

治療実験と併わせてリンパ球に対する Ge の作用を明らかにする一つの手がかりとして, PHA によるマウス脾細胞の幼若化に対する影響を検討した。マウス脾細胞浮遊液をモルトンチューブにとり, PHA-P を加え 72 時間培養,  $^3\text{H}$ -thymidine を培養終了の 24 時間前に加え, glass fiber に細胞を集め, PHA 添加, 非添加脾細胞における  $^3\text{H}$ -thymidine の核内とりこみをカウントしその比を幼若化率 Stimulation Index とした。

この実験系の培地に Ge を 0.01 から 10 mg/ml の各種の濃度に加えた場合, PHA 非添加群で Ge の量を 0 から 10 mg/ml まで変化させても  $^3\text{H}$ -thymidine の核

内とり込みは増加せず, 本物質に mitogenicity がいないことが知られた。また Ge の各濃度での存在下で PHA-P による SI の増加はみられなかった。マウスにあらかじめ Ge 投与した後経時的に脾摘を行ない PHA response を検討した実験では, 無処置マウスの SI が 3.3 であったのに対し, Ge 処置マウスの SI は Ge 投与後 18~20 時間後に peak に達し, 2 ないし 3 倍まで上昇した。担瘤マウスではリンパ球幼若化能は正常マウスの 1/5 程度に低下しているが, Ge 投与後 18~20 時間後に正常域近くまで上昇した。SI 値の増加は Ge の投与量に依存することも知られた。

### 136. UFT-E に関する臨床薬理学的研究

—血中 5FU, FT 207 レベルの測定  
とその副作用について—

神谷 修・小嶋 哲人  
小原 寛治・星野 章  
安城更生病院内科, 化学療法科

丸中 輝 義  
大鶴薬品技術研究所  
木村 禰代 二  
国立名古屋病院内科

〔目的〕 FT-207 (フトラフル) と Uracil の併用経口投与が, ヒトでもすでに Phase I, Phase II study として行なわれ, 腫瘍組織内に 5FU が特異的に蓄積され, FT-207 単独と比べより強い抗腫瘍効果を示すことが明らかにされつつある。この UFT (FT-207:Uracil のモル比, 1:4) の dose-limiting factor は消化器系の副作用で, この副作用を軽減するべく作られた UFT の腸溶顆粒, UFT-E の臨床薬理学的研究と Phase I study を行ない, FT-207 と UFT との比較検討を行なった。

〔方法〕 まず UFT-E を 300, 600, 900, 1,200 mg 1 回投与し, FT-207, Uracil, 5FU の血中濃度を測定し, 次いで, UFT-E 600, 900 mg 1 回投与後約 4 時間に摘出された腫瘍組織内の 5FU 濃度を測定した。FT-207, Uracil, 5FU の測定は HPLC と GC-mass の方法によった。さらに, 1 回投与および連日投与の Phase I study を合わせ行なった。対象はすべて悪性腫瘍患者である。

〔結果〕 1,200 mg 1 回投与後の FT-207, Uracil, 5FU の血中濃度は 44.748 と 35.945, 18.566 と 6.106, 2.069 と 1.069 mcg/ml の最高値を示し, 薬剤投与後, 2~4 時間がピークとなり, 4, 5 時間高値が続いた。900 mg 1 回投与でも同様の傾向がみられ, FT-207 は 3, 4

時間後に、各々 51.298, 28.444, Uracil は 25.828, 21.976, 5FU は 4 時間後 4.050, 2.190 mcg/ml の最高値を示した。600 mg 投与群では、FT-207, Uracil, 5FU 濃度の最高値は 18.176~27.976, 1.254~2.192, 0.185~0.318 mcg を示し、300 mg 投与群では、各々、8.486~34.536, 1.063~20.117, 0.038~0.420 mcg/ml の最高値であった。1,200 mg, 900 mg 1 回投与群と 600 mg, 300 mg 1 回投与群の間には、はっきりとした差が認められた。摘出腫瘍内の 5FU 濃度は、胃癌 3 例中 2 例、乳癌 2 例中 1 例で、0.5~1.0 mcg の高値を示し、血清との比をみると、6 例中 4 例で約 10 倍以上となっている。乳癌と結腸癌各 1 例は数倍にとどまった。

1 回投与の 15 症例では、消化器系の副作用は 600 mg の胃癌症例 1 例に軽い食欲不振を認めたのみで、1,200 mg まで投与しえた。UFT-E 連続投与 18 症例では 1 日 300~900 mg, 総量 4.0g~108g 投与し、400 mg 投与の胃癌症例と、900 mg 投与の肝癌症例で各々下痢と嘔気嘔吐のため 2 週間以内に投与中止となった。また、600 mg, 900 mg 投与 2 例は、軽度の食欲不振を訴えたが投与を継続できた。

(考按および結語) UFT-E 投与後の血中 5FU 濃度は明らかに FT-207 単独投与より高く、UFT と比べても高値が長く続くことが判明し、また腫瘍内 5FU 濃度も血清と比べ高値を示した。消化器系の副作用も 18 例中 4 例と少ない印象があり、さらに症例を積み重ね、UFT-E の臨床的評価を検討したい。

最後に、本院外科の鈴木、山田両先生の協力に深く感謝します。

### 137. HCFU の Phase II Study

吉川謙蔵・小山靖夫・岡崎伸生

国立がんセンター

昭和 52 年 4 月 5-FU の誘導体である HCFU の Phase I Study が開始されて以来、55 年 12 月までに計 132 例の各種臓器悪性腫瘍に HCFU の投与が行なわれた。ここではその投与期間より 4 週以上の投与が行なわれたものを評価の対象とし、その 63 例についての治療成績、副作用などについて報告する。

原発巣別の分布：胃、結腸直腸、肝胆膵の癌が全体の 80% を占める。すなわち 5-FU の誘導体である以上、当然のことながら FT 207 と同様に消化器系の腺癌に対する効果を目標としている。

年齢、性別分布：女性では 30 歳代から 70 歳以上まで均等に分布されているが、男性では 50, 60 歳代が大半を占める。

1 日の投与量：4 mg/kg から 20 mg/kg に及ぶが、大部分は 9 mg/kg より 12 mg/kg の分 3 投与である。

投与期間：4 週以上 6 週未満のものが 1/3 を占め、8 週以内で全体の 6 割が投与を終了している。これは副作用は問題にならず、Response が認められず中止されたものである。16 週以上の投与例が 6 例あるが、これは他覚所見の改善が証明されなくても、自覚症状の好転を認め、継続された例も含まれる。最高は単開腹に終わった噴門癌の 1 年 4 カ月である。

副作用：本薬剤に特徴的な熱感、尿意頻数、便意が 20% 以上に認められた。しかしこれらは極めて個人的差異が大きく、1 回投与量が 3 mg/kg くらいでも訴えるものもあれば、その 2 倍の 6 mg/kg になってもまったく訴えないものもある。われわれの結果からは、消化器系の副作用が他施設の報告より少ない傾向がみられた。血液学的、あるいは肝、腎障害はほとんど認められなかった。

臨床効果：術前投与の 8 例、術後の adjuvant として使用された 4 例を除いた 51 例を、新しい小山・斎藤班によって作成された効果判定規準に従うと、Partial Response (PR) と認められたものは測定可能病変の 1 例(小児の肝芽腫再発)と不能病変の 2 例(胃癌再発、乳癌再発の各 1 例)に過ぎなかった。47 例が不変(N.C.)または悪化(P.D.)と判定され、残る 1 例は肝シンの誤診(再開腹により判明)で評価不能とされた。術前投与の 8 例中 7 例は、切除標本の組織所見で大星、下里の分類の Grade 1 を示したに過ぎなかった。

以上、臨床成績は良好とはいえないが、対象例が他の薬剤で無効と判定されたものが多く、症例を選択して、first choice の薬剤として使用すれば、今少し成績は好転するものと考えている。

### 138. 共同研究による UFT 経口投与の臨床研究

東京がん化学療法研究会

山本 繁

秦野日赤病院内科

渡辺 裕

山梨県立中央病院外科

内藤 敏徳

練馬総合病院外科

東京がん化学療法研究会では、FT-207 と Uracil をモル比 1:4 に混合した新抗腫瘍剤(UFT)単独経口投与の第 2 相試験を行なった。方法としては、1979 年 9 月より 1980 年 12 月まで、研究会参加の各施設において

研究会に定めるプロトコールを使用し、組織型の明らかな、腫瘍計測可能な症例で、初回治療および、前治療後4週間以上休薬した固形がん患者に、1日量としてFT-207を600mg以上含むUFTを3分し、毎食後に投与し、4週間以上投与できた症例を、小山・斉藤班固形がん化学療法効果判定基準により判定した。また、1974年に発表したわれわれ研究会のFT-207単独経口投与例のプロトコールを、小山・斉藤班判定基準にて検討して両者の成績を比較した。

成績：UFTの投与例178，対象例140，評価可能例102，また、FT-207投与例109，対象例104，評価可能例80であった。

UFTの原発臓器別奏効率は、胃癌評価可能42，PR11で26.2%，大腸癌評価可能10，PR6で60%，肝癌評価可能8，PR3で37.5%，乳癌評価可能13，PR5で38.5%に認め、CRは1例もなかった。

全症例評価可能102，PR28で27.5%となった。また、FT-207の原発臓器別奏効率は、胃癌評価可能33，PR8で24.2%，大腸癌評価可能12，PR1で8.3%，乳癌評価可能12，CR1，PR1で16.7%であった。全症例評価可能80，CR1，PR12で16.3%の成績となり、明らかにUFTはFT-207より優れた結果となった。特に大腸癌、乳癌、肝癌に著明であった。しかし、肺癌はUFT，FT-207とも例数が多いにかかわらず、有効例はまったくなかった。

副作用は、UFT副作用評価可能例123のうち、副作用発現例53の43.1%に、また、FT-207副作用評価可能例116のうち、副作用発現例78の67.2%に認めた。

UFT投与例に副作用発現が少ない。副作用の症状は、早期に現われる食欲不振、悪心嘔吐、不痢、口内炎の消化器症状が多く、次いでやや遅れて発現する色素沈着、薬疹、脱毛の皮膚症状があった。しかし両者の間に症状の差異はなかった。また、血液学的副作用はUFTの方がやや少なく、両者とも重篤なものはない。

結語：奏効率は、UFTに27.5%，FT-207に16.3%に認め、UFTの方が腫瘍効果が優れ、大腸癌、乳癌、肝癌、胃癌の順に有効であった。副作用は早期に消化器症状、遅れて皮膚症状を認め、発現率は、UFTは43.1%，FT-207は67.2%でUFTの方が少ない。

以上により、UFTは、FT-207より優れた抗腫瘍剤である。

### 139. TAC-278 の臨床経験

込田 暉夫・古江 尚  
池田 透・住永 雅司  
帝京大学内科

佐藤 博・渡辺 一弘  
青雲堂病院外科・内科

山本 繁  
秦野日赤病院内科

有森 茂・長尾忠三・清水洋三  
東海大学第四内科

TAC-278は最近新しく開発された5-FUの誘導体で、本剤の特徴は、毒性が低く、生体内での5-FU生成率が高く持続することがあげられる。

投与症例は36例で、対象は、胃がん19例、肺がん6例、大腸がん5例、肝がん2例、胆道がん1例、腎がん1例、乳がん1例、子宮がん1例で、消化器系のがんが75%を占めている。

年齢は中間値59歳、男性24例、女性12例、陳旧例30例(83.3%)、新鮮例は6例である。

投与方法は、原則として、1日600mg(分3)と900mg(分3)できるだけ長期間続ける方法をとった。600mg分3投与例の最長投与日数は395日間(13.2カ月)、総投与量237gで、900mg投与例では71日間、総投与量63.9gであった。

副作用は、有りが12例、無しが24例(66%)で、主として上部消化器系副作用で8例14ケースに見られた。他2ケースに下痢、3例に中枢神経症状、1ケースに尿量減少、1ケースに手足先のシビレ感がみられたが、薬剤投与に起因すると思われる骨髄障害、肝胆道系酵素の変動、腎障害、皮膚粘膜症状は見られなかった。

効果は、小山・斉藤班固形がん直接効果判定基準に従って判定した。

効果評価可能例は16例で、PR1例(6.3%)、大腸がん(分化型腺がん)、ダグラス窩転移症例で、総投与量78.6gで転移病巣は手拳大から鶏卵大に縮小した。

NC13例(81%)、PD2例(13%)が見られ、ともに胃がんで、肝転移、頸部リンパ節転移などを有する症例であった。

## 140. Thioproline の毒性試験と経口投与による Phase I Study

坂井 保信・今井邦之・井深田鶴子

佐々木常雄・早川 誠

都立駒込病院化学療法科

谷川 譲・宮下 久夫

都立駒込病院耳鼻咽喉科

牧野 宣一・杉山 彰

都立駒込病院放射線科

Thioproline は GOSARVEZ らにより、実験的に細胞分化誘導作用があることから抗癌剤としての臨床導入が試みられ、その Na 塩の筋肉内頻回投与により扁平上皮癌症例に効果をあげたと報告された物質である。われわれは、本剤が経口的に大量投与が可能ならば、臨床的に患者の負担が軽減され、長期間投与もでき、より効果も期待できると考え、投与経路・投与スケジュールによる差に重点をおいた基礎的検討を行ない、続いて経口投与による Phase I Study を行なった。

急性毒性：4週令マウス1回投与の LD<sub>50</sub> は ip 210 mg, sc 240 mg, po 290 mg で、これで全マウスが投与1時間前後の間に強い興奮状態と全身痙攣を起こし、半分が死亡、しかし生残マウスは2時間以内に正常に復する。この症状は文献的に、本剤の代謝産物である formaldehyde による中枢障害と考えられるものであるが、経口投与でも、ip, sc に比べ中毒症状の出現終了がわずかにおくれる傾向にあるが、パターンはほぼ同じである。分割投与では、sc 2時間ごと5回連続投与の LD<sub>50</sub> が約 200 mg/kg (計 1,000 mg/kg)、また飲料水中連続投与では約 3,000 mg/kg/日でも中毒症状がみられず、繰返し投与による毒性の蓄積はほとんどなく、頻回分割投与により大量投与が可能である。

慢性毒性：1日1回、6ヶ月連続 sc 投与で、200 mg/kg/日以下では投与量に比例した体重増加、注射部位の白斑および顔面脱毛傾向のほかには外見的に異常なく、飲料水中連続6ヶ月投与では、100~400 mg/kg/日で同じく投与量に比例した軽度の体重増加が見られたほかに異常は認められなかった。

Phase I Study：種々の末期癌患者を主とする17例につき25回の投与を行なった。15 mg/kg の1回および分2.1週間投与から始め、以後は1日4回分割連日を原則とし順次 dose up を行なった。30~60 mg/kg で2例に軽度の食思不振、また2例に軽いいらだち感を認めるもいずれも継続投与可能、しかし70 mg/kg で1例

に幻覚出現、また、80 mg/kg の1例で幻覚、いらだち、食思不振が出現し減量を要した。諸検査所見では、投与初期に一過性の GOT・GPT 上昇が数例にみられたが、投与継続で正常化し、また1例のワーファリン併用例でプロトロンビン時間の延長の増強がみられた。これらのほかに本剤によると思われる変化はなかった。

1) 最大耐量：1日4回分割投与で80 mg/kg/日前後安全量は60 mg/kg/日(1回15 mg/kg)で2~3ヶ月の連続投与が通常可能である。

2) 腫瘍効果：判定可能13例、有効0、不変5、進行8で、確定的な腫瘍縮小例はなかったが、5例に、わずかであるが部分的あるいは一時的腫瘍縮小が観察された。

結語：本剤は従来の抗癌剤とまったく異なる副作用をもつが、蓄積毒性は少なく、経口頻回分割投与で大量の持続投与が可能であり、腫瘍効果も必ずしも否定できないことから、まったく新しいタイプの抗癌剤のいとぐちとなる薬剤とも考えられるので、今後 Phase II Study として有用性の有無を確かめる必要がある。

## 141. 共同研究による CAM の第1相試験

中尾 功・斎藤 達雄

および CAM 共同研究グループ

癌研究会附属病院内科

CAM は penicillium brevicompactum から産生されるミコフェノール酸の誘導体であり、経口で FT-207 と同等ないしそれ以上有効な代謝拮抗剤である。その特徴は、長期投与によっても組織の毒性変化の少ないこと、また白血球減少も、免疫抑制作用も軽度であることがあげられる。その作用機序は tritium thymidine 取り込みの実験から DNA および RNA 合成系を阻害すると考えられており、またその代謝に関しては、内服した場合消化管内には長時間 CAM として存在するが、体内では micophenol 酸 (MPA) ならびにその Glucuronide (MPA-G) として血漿中に比較的ゆっくり上昇し、長時間高濃度を維持する。

われわれは、CAM の臨床的な副作用の種類と最大耐量を知る目的で、10施設による共同で第1相の研究を行なったので、その結果を報告する。薬剤の投与法は、CAM の食前単回投与で、体表面積あたり200 mg を初回投与量として、各投与量について3~6例ずつに投与を行なった。投与量の増加は Fibonacci の原則に準じて行ない、subtoxic な dosis に達したら6人ずつに投与を行なった。

対象症例は胃癌6例、大腸癌3例、肺癌3例、乳癌3

例、その他の癌7例、悪性リンパ腫3例、肉腫1例、慢性ならびに急性白血病5例の計31例である。投与量別にみると、1n3例、2n4例、3.3n6例、5n6例、7n6例、9n7例である。観察された副作用は、nから5nの症例ではまったくみられず、7n投与例6例中3例、9n投与例7例中2例に主として自覚的な副作用が見られた。その内訳は、嘔気嘔吐3例10%、食欲不振2例6%、下痢2例6%、発熱1例3%である。また白血球減少は1例にみられたが、その後約1週間で回復が見られている。なお血小板減少は見られなかった。貧血、肝機能障害、腎機能障害の出現したものはなかった。

以上の結果から、本剤の主な副作用は、嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢等の消化器系の症状であり、9nが最大耐量、7nが subtoxic な量と考えられた。

なお、CAM 投与後の血中 micophenol 酸ならびにMPA-Gの測定で、MPA-Gの上昇が高くかつ長期間維持することが観察された。このMPA、MPA-Gの濃度の維持が効果の発現に結びつくことが推測され、今後継続投与を含めて、臨床効果の出現を目的とした第2相の研究を行なってゆく方針である。

## 142. Nitrosourea 系新抗癌剤 GANU の Phase I Study

小嶋哲人・杉原卓朗・神谷 修  
小原寛治・星野 章  
安城更生病院内科、化学療法科

目的：GANU は、わが国で開発された水溶性 Nitrosourea 系新抗癌剤で、他の Nitrosourea 系抗癌剤と同様、L1210 をはじめ多くの実験腫瘍に対し強い抗腫瘍効果を示している。今回、われわれは GANU の Phase I Study を施行したので、若干の考察を加え報告する。

方法：対象症例は、1978年11月より1979年12月までに投与した、肺癌4例、悪性リンパ腫3例、胃癌2例、腎癌、頭頸部癌、悪性神経鞘腫、および原発不明転移性肝癌各1例ずつの計13例である。GANUの投与方法は、点滴静注による1回投与で、その投与量は、GANU Phase I Study Groupの規定に従い、マウスのLD<sub>10</sub> 39mg/m<sup>2</sup>の約1/3、すなわち10mg/m<sup>2</sup>を starting dose (n)とし、1n1例、2n1例、3.3n3例、5n3例、7n2例、9n1例、12n1例、16n1例である。前臨床実験より予想される毒性は、消化器症状、骨髄障害、肝障害、および腎障害で、その他の自他覚症状とともに6週間の観察を行なった。

成績：副作用中、骨髄障害としては、12n、16n投与例においても、4,000未満の白血球減少、10×10<sup>4</sup>未満の

血小板減少は認められなかった。血小板減少は、白血球減少より約1週間早く Nadir に達しており、この点はこの Nitrosourea 系抗癌剤と同様であったが、その程度はごく軽度であった。消化器症状としては、9n投与例に投与直後の悪心と、投与2週間後に一過性の下痢を認めた。肝障害としては、5n投与の1例に投与3週間後軽度のGPT上昇を認めたが、6週間後には正常化した。腎障害としては、7n以上の投与5例中3例にPSP排泄遅延を認めたが、BUN、Cr.の上昇を示すほどではなかった。また、5n投与の1例にBUN、Cr.の軽度上昇を認めたが、5週間後には正常化した。その他、16n投与例に軽度の脱毛を認めた。

考按：骨髄障害としては、血小板減少が白血球減少より1週間早く第4週目に Nadir に達しており、この点他の Nitrosourea 系抗癌剤と同様であったが、その程度は、特に血小板減少については軽度と思われる。また、一過性の消化器症状、肝障害を認めたが、これらも他の Nitrosourea 系抗癌剤に比べ軽度と思われる。腎障害としてPSP排泄遅延を、7n以上投与5例中3例に認められたのは注目されるが、irreversibleなものではなく、Ccr.の低下も認められなかった。

以上、GANUは他の Nitrosourea 系抗癌剤に比べ副作用は軽度で、現在施行中の GANU Phase II Study における臨床的抗腫瘍効果が期待される。なお、本研究は、GANU Phase I Study Groupの研究の一部で、われわれが施行した症例をまとめたものである。

## 143. 末期肺癌に対する、ACNU, Adriamycin, Methotrexate 併用の効果、特に Anaplastic carcinoma の症例について

目黒定安・小林 直・池田幸一  
知念俊昭・横山謙三・倉石安庸  
市場謙二・阿部正和  
東京慈恵会医科大学第三内科

肺癌は組織発生上きわめて多彩で、ときにはその組織分類も容易ではない。とくに生検標本が十分に得られないときには未分化癌、Anaplastic Carcinomaと病理組織診断がされることはまれではない。このようなとき化学療法剤の選択に困難なことがあるが、1974年6月～1980年4月までに当内科および関連病院にて診断された、手術不能原発性肺癌54例中、未分化癌と診断された11例について、ACNU, Adriamycin, Methotrexateを中心とする多剤併用療法を試みたので、その結果の一部について報告する。

対象患者は日本肺癌学会の基準により、Ⅲ期1例、Ⅳ期10例、年齢分布は48~68歳、男子8例、女子3例、転移巣として、骨、脳転移が多かった。一例に Performance status 20% (Karnofsky) の症例もあったが、他は PS>40% であった。全例とも、肝機能、腎機能障害を認めず、血液学的にも、白血球数、血小板数は正常であった。薬剤の投与量、投与方法として、未分化癌であることから、Vinc Alkaloid 剤を11例中8例に併用した。血液毒性が早期に出現し、各組織型肺癌に有効である Adriamycin に加えて、副作用が重複せず、さらに代謝拮抗剤の methotrexate と相乗作用があるとされている Nitrosourea 系抗癌剤の ACNU を併用した4剤の化学療法を施行した。Vincristine 1 mg i. v. day 1, Methotrexate 30 mg i. v. day 1.5, これら2剤は3週ごと投与し、Adriamycin 40 mg/m<sup>2</sup>, i. v. day 2, ACNU 100 mg i. v. day 2 これら2剤は9週ごとに投与した。

治療効果は Karnofsky 効果判定基準に従った。著効とする I-B の効果は2例にみられた、また投与回数に比例して有効例が多く、I-A も2例に認め11例中4例が有効と判定された。一方、併用療法による副作用のなかでも、骨髄抑制作用として、血小板数、白血球数は、それぞれ個々の薬剤投与よりも早期に出現し、さらに、血液毒性からの回復にも日数を必要とした。自覚的副作用としては、投与ごとに全身倦怠感、悪心、嘔吐がみられ、脱毛は全例にみられた。未分化癌という病理診断がきわめて、肺癌の場合は Heterogenous で、他の胃、大腸の未分化癌という診断の意味と異なることから、われわれは、それぞれの組織型に有効な薬剤を選択して治療を試みた。固型癌において、造血器悪性腫瘍に得られるような効果を期待することは困難である現況で、新薬の開発もさることながら、既存有効薬剤の併用療法の確立もきわめて重要である。しかしながら、今回併用した ACNU は、遅延毒性以外に強い蓄積毒性を示すことから、ACNU, Adriamycin を併用するときは、症例の慎重な選択、薬剤の投与を必要とする。とくに ACNU の併用の最大 limiting factor は投与総量で、400~500 mg/body と考えられる(癌と化学療法、1981年7月号投稿中)。

## 144. 主に切除不能肺癌に対するビンデシンを含む多剤併用療法の効果

小犬丸貞裕・中井 祐之・石川哲子  
鈴木 修治・喜久本朝善・滝沢夫夫  
今野 淳

東北大学抗酸菌研究所内科

Vinblastine を化学的に修飾して作られた半合成 Vinc alkaloid である Vindesine (以後 VDS) は、各種動物腫瘍に対し Vincristine (VCR) と類似した抗腫瘍スペクトラムを示す。すでに臨床に用いられている欧米からの報告では、白血病、悪性リンパ腫、メラノーマ、乳癌などに有効性が認められている。さらに小細胞癌以外の肺癌にも VDS 単独で有効例が得られており、神経毒性は VCR に比べ軽度とされている。われわれは主に切除不能肺癌に対し VDS を含む多剤併用療法を行なったので、その成績を報告する。

対象：昭和55年8月より当院内科に入院した23例。男性19例、女性4例、平均年齢57.8歳。PSは1が18例と大部分をしめ、2が2例、3が3例。診断は原発性肺癌18例、うち小細胞癌10例、腺癌4例、扁平上皮癌2例、大細胞癌、腺扁平上皮癌各1例、臨床病期Ⅲ期9例、Ⅳ期9例。転移性肺癌4例(原発は、平滑筋肉腫、耳下腺癌、脂肪肉腫、骨肉腫の各1例)。ホジキン氏病1例。前治療として手術4例、放射線治療3例、化学療法6例。未治療は15例であった。VDS 投与が1回のみの2例、治療開始後間がなく評価不能の5例、ホジキン氏病の1例を除いた15例を評価対象とした。

投与方法：VDS 3 mg Adriamycin 30 mg, Cyclophosphamide 500 mg, Methotrexate 15 mg の4者を3週ごとに投与するのを原則とした。

成績：VDS 総投与量は 8 mg から 30 mg, 平均 17 mg, 投与回数は2回から10回、平均5.7回。有効3例(20%)、やや有効3例、不変4例、進行5例。小細胞癌7例中有効3例、やや有効、その他の肺癌4例中、腺癌の1例および骨肉腫の肺転移症例がやや有効であった。血液毒性は VDS 投与量が増すにつれ増強され、3,000/mm<sup>3</sup> 以下の白血球減少は8例(53%)に出現し、最低値の平均は 3,240/mm<sup>3</sup>, 最低値までの期間は 7.9 週。血小板減少は軽度で 10 万/mm<sup>3</sup> 以下の減少は2例のみであった。神経毒性は末梢神経障害2例、便秘3例、なし8例と軽度であった。食思不振、悪心嘔吐などの消化器症状が高頻度に出現したが、併用薬剤の影響が考えられる。肝機能、腎機能障害の程度は軽く、多くは一過性のものであった。発熱を10例に認めたが、明らかな感

染は4例であった。

まとめ：23例の投与症例中、評価可能な15例についてみると、11例の原発性肺癌中3例が有効、2例がやや有効。骨肉腫肺転移の1例がやや有効であった。やや有効の3例中2例は、50%以上の腫瘍影の縮小を認めたものの、7日および14日後に再増悪をきたした。有効期間の延長が今後の課題であろう。骨髄抑制および神経毒性は比較的軽度であった。

#### 145. 当院における進行胃癌の化学療法

福田能啓・里見建裕・石渡淳一  
伊沢友明・久保明良・松永藤雄  
東京都立駒込病院内科

〔目的〕 切除不能または術後再発・転移のある進行末期胃癌の化学療法の治療成績は未だ不十分である。われわれは、過去の本学会で5-FU, ADM, MMCの併用療法(FAM I, II法), 5-FU, ACNU, MMCの併用療法(MFU法)の進行胃癌に対する効果を報告してきたが、今回はそれに5-FU, ADM, ACNUの併用療法(FAU法), 5-FU, VCRの併用療法(FV法)の成績も加えて、プロトコル別に生存日数を中心に検討した。

〔方法〕 都立駒込病院において昭和52年3月から昭和56年5月までに治療した進行および再発胃癌で、PSが3または4の評価可能な88例を対象とした。FAM I法(13例)は、MMCを初日に、ADMを初日と29日目に、5-FUを週1回投与する方法で、FAM II法(33例)は、FAM I法の5-FUを週2回とした方法である。MFU法(22例)は、FAM II法のADMの代わりにACNUを初日に投与する方法で、FAU法(12例)は、FAM II法のMMCの代わりにACNUを初日に投与する方法であり、いずれも6週で1クールとした。FV法(8例)は、VCR週1回、5-FU週2回投与する方法で、症例により放射線治療を加え、VCRを5-FU投与前日に投与し、4週を1クールとした。抗癌剤の投与量は、MMC 8 mg/m<sup>2</sup>、ADM 30 mg/m<sup>2</sup>、ACNU 80 mg/m<sup>2</sup>、5-FU 333 mg/m<sup>2</sup>、VCR 1.2 mg/m<sup>2</sup>とし、投与は静注で行なった。

〔成績〕 治療開始日からの生存日数を各群で比較した。FAM-I；186±107日、FAM-II；159±118日、MFU；204±131日、FAU；133±84日、FV；170±88日であり、MFU法が長かったが、FAUでは現在生存例があるため短とはいえなかった。組織別では、膵管腺癌では174±122日で、その他の未分化型胃癌の167±110日と比べて差がないが、肝転移のある群141±115日と比べて、肝転移のない群192±142日は生存日数が

長かった。

50%生存は、FAM-I；3.5月、FAM-II；4.2月、MFU；5月、FAU；3月、FV；4月と大差ないが、累積生存率では10カ月の時点でFAUが30%と優れ、MFUが次に優れていた。FAUはまだ10カ月しか症例観察されていないので、今後の経過については何ともいえないが、MFUでは18カ月の時点で9.6%生存している。

副作用では、MFUで血小板減少が4～5週に著明となり、FAUでは軽度であった。

(考按) ①累積生存率はFAU, MFU, FAM II, FAM I, FVの順に優れていたが、ACNUに対する反応に個体差を示唆する症例のばらつきが見られた。②血小板数減少は、MMCとACNUの併用で著明であったが、ADMとACNUでは軽度であった。③肝転移のある群では生存率が低かった。④腫瘍効果と生存とは必ずしも一致しなかった。

#### 146. 生存期間よりみた末期胃癌患者の化学療法

—1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU)

投与症例を中心として—

樋口 富彦

滋賀県立成人病センター内科

中村 徹・内野 治久

京都大学医学部第一内科

目的：末期胃癌症例における化学療法の評価と、さらに合理的な化学療法を施行するために、生存期間を対照群のそれと比較検討した。またアンチピリン代謝よりみた末期胃癌患者の肝薬物代謝酵素活性を検討した。

方法：過去3年間にわれわれが経験し、死亡を確認した末期胃癌患者121例を対象とし、生存期間は診断確定時より算出した。FT 207は600～800 mg/day、1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU)は600 mg/dayの投与が行なわれた。

結果：外科的処置がなされなかった進行胃癌患者の化学療法非施行症例13例と施行症例32例、再発症例の非施行症例26例と施行症例37例、全末期胃癌症例の非施行症例41例と施行症例80例のそれぞれの平均生存日数は86日と128日、114日と129日、103日と129日、50%生存日数は54日と83日、80日と113日、77日と107日と求められ、すべての群において施行症例に生存日数の延長が認められた。次に使用した化学療法剤別に検討するとFT 207投与症例35例、HCFU投与症例14例、M(Q)F療法症例18例、M(Q)FC療法症例13例の平

均生存日数は120日, 166日, 133日, 111日, 50%生存日数は100日, 135日, 115日, 105日と求められ, 先の非施行症例の103日, 77日, に比べて延長が認められた。このうちHCFU投与症例のそれらは有意の延長を示した( $P<0.05$ ,  $P<0.05$ )。さらに進行胃癌症例において薬剤別に検討すると, FT 207投与症例11例, HCFU投与症例12例の平均生存日数は118日, 161日, 50%生存日数は62日, 101日と求められ, 先の非施行症例86日, 54日に比べて延長を認めたが, 有意差は得られなかった。しかしHCFU投与症例においては, FT 207投与症例とは80日まで, 非施行症例とは100日まで生存率の有意の上昇が得られた( $P<0.05$ ,  $P<0.05$ )。これら3群の間で男女比, 年齢, 組織型ではほとんど差異がなかった。

生化学的検査においては, むしろ良好な成績が得られたHCFU投与症例において, GOT GPT等は他の2群に比べて上昇傾向を示した。そこでFT 207とHCFUは異なった機序で5FUへ活性化されることが知られているので, われわれが従来より行なっているアンチピリン代謝より求めた肝薬物代謝酵素活性を, 手術可能胃癌患者と進行胃癌患者について比較検討してみた。手術可能胃癌患者と進行胃癌患者との間にアンチピリンt1/2やmetabolic clearance rateでは有意の差異が認められたのに対して, 見かけ上の分布容積( $aV_R$ )には有意差が存在しなかったことより, 進行胃癌患者における肝薬物代謝酵素活性の低下が示唆された。なおHCFU投与症例中2例に軽度の熱感と原意頻度を認めたのみである。

結論: 末期胃癌患者に対する化学療法は, いまだ短期間であったが, 延命に寄与することが明らかとなった。なかでも, 随時随所で5FUを遊離するHCFU投与群において有意の生存期間の延長が認められたことは, 肝薬物代謝酵素活性の低下を示す末期胃癌患者に対するHCFUの有効性が示唆された。

#### 147. 弗化ピリミジンの Systemic 投与による大腸癌非治癒切除例に対する効果

赤尾建夫・藤本 茂・橘川征夫  
高橋 誠・石神博昭・南 智仁  
宮崎 勝・雨宮邦彦・呉 正信  
奥井勝二

千葉大学第一外科

大腸癌非治癒切除症例に対し, 弗化ピリミジンを主体にした systemic adjuvant chemotherapy の効果を retrospective に生存期間の面より検討した。対象症例は, 手術時, 腹膜播種(P(+)), 肝転移(H(+)), 漿膜

を介して他臓器への浸潤を認める(S<sub>0</sub>)の, いずれかの因子のために非治癒切除に終わった症例であり, 化学療法施行群(化療群)36例, 化学療法非施行群(非化療群)36例である。両群の background の比較では, 非化療群で直腸癌ならびに低分化型癌の頻度が高かった。投与薬剤は, 化療群の全例が弗化ピリミジンの投与を受けているが, 非化療群は3例のみが平均3gの弗化ピリミジンの投与を受けている。また化療群では, 9例がMMCを, また14例がPSK, Levamisoleの免疫賦活剤の投与を受けていた。薬剤投与方法は, 術後1週目より, 経口, 経静脈, 経直腸の systemic 投与であり, 外来においても可及的長期投与である。5FUとして, P(+), 85g, H(+), 77.9g, S<sub>0</sub>, 69.4g, 複数因子陽性例22gである。

非化療群の平均生存期間はP(+), H(+), S<sub>0</sub>, また原発巣切除例, 非切除例ともに大差なく約5~10か月であった。化療群の原発巣切除例の平均生存期間はP(+), 15か月, H(+), 20か月, S<sub>0</sub>, 23か月であり, 延長を認めている。H(+), 症例の生存期間の比較では, 原発巣切除例で化療群, 非化療群間にH, P, S各因子に有意差を認めず, 生存期間は $P<0.02$ で有意差を認めた。また化療群の原発巣切除例が3名生存しており, 平均生存期間は30.3か月である。また非切除の1例が化療により約20か月生存している。P(+), 症例の原発巣切除例における, 化療, 非化療の比較では, S因子は化療群で有意に良好であるが, P, H因子は差を認めず, 生存期間では $P<0.01$ で有意差を認める。S<sub>0</sub>症例における原発巣切除例の化療, 非化療の比較では, H, P因子では両者間に有意差を認めず, 生存期間では $P<0.02$ で有意差を認めた。また化療群の9例が生存しており, 平均生存期間は33か月であった。化療群の臨床経過より検討した死亡原因は, S<sub>0</sub>, P(+), 腹膜腫瘍によるものが多く, H(+), 肝腫瘍, 腹水が多い。

最後に直腸癌でMiles手術を施行したH<sub>2</sub>S<sub>2</sub>P<sub>0</sub>N<sub>1</sub>の非治癒切除症例で, 術後FT, Levamisoleを継続投与し, 5年経過した現在生存中の症例を供覧した。

#### 148. 腹膜播種陽性胃癌に対する術後長期化学療法(PLCC)の効果

狩野 肇・玉田隆一郎・白石守男  
平本陽一郎・安倍 能成・児玉好史  
井口 潔

九州大学第二外科

目的: 胃癌の腹膜播種陽性例の予後は一般に不良であり, 化学療法の治療成績にも見るべき効果に乏しい。わ

れわれは、術後長期癌化学療法 (Postoperative Long-term Cancer Chemotherapy, PLCC) を提唱し、その有効性を報告してきたが、今回腹膜播種陽性例の生存率を検討したところ、良好な成績を得たので報告する。

方法: PLCC は、術中 MMC 20 mg 静脈内投与、翌日 10 mg 追加投与し、以後 3 ヶ月ごとに MMC 10 mg を外来にて間歇投与し、さらに術後 2 週目より FT-207 600 mg, PSK 3 g を連日長期間投与する方法である。MMC 単独群は、術中 MMC 20 mg を静脈内投与した。非治療群は、昭和 39 年より 46 年の症例のうち化学療法が一度も施行されなかった症例とした。なお、各群とも 4 ヶ月以内死亡例は検索対象外とした。

成績: 各群における症例の背景因子を検討したが、腹膜播種の程度、漿膜浸潤の程度、リンパ節転移の程度、および肝転移の有無では各群間に偏りはなかった。各群の平均生存月数は、PLCC 群 12.1 ヶ月、MMC 単独群 9.7 ヶ月、非治療群 9.4 ヶ月と、PLCC 群において約 3 ヶ月の延命効果が得られた。腹膜播種全症例の生存率では、1 年生存率ではあまり差を認めないが、18 ヶ月生存率では PLCC 群 (36 例) 22.2%、MMC 単独群 (39 例) 10.3%、非治療群 (39 例) 7.7% とかなりの延命効果を認めた ( $P < 0.1$ )。腹膜播種の程度と生存率を検討すると、P<sub>1</sub> 例では、1 年生存率は PLCC 群が MMC 単独群に比べ 2 倍以上であり、18 ヶ月生存率においても、PLCC 群 28.6%、MMC 単独群 5.9%、非治療群 7.1% とかなりの延命効果を認めた ( $P < 0.1$ )。P<sub>2</sub> 例では、PLCC 群の 18 ヶ月生存率は 18.8% と非治療群の約 2 倍であった。癌化学療法を長期間行なうことの意義を評価する目的で、薬剤の総投与量と生存期間の関係を検討した。MMC 40 mg 以上投与例は 15 例で、1 年生存率は 53.3% と、40 mg 以下の例の 1 年生存率 23.8% に比べ 2 倍以上であった。FT-207 72 g 以上投与例は 20 例で 1 年生存率は 50% と、72 g 以下の例の 23% に比べ 2 倍以上であった。また、PSK 360 g 以上投与例は 19 例で 1 年生存率は 47.4% と、360 g 以下の例の 31% に比べ高率であった。

考按: cytotoxic な制癌剤の大量間歇投与に加え、代謝拮抗剤および免疫賦活剤の連続投与を行なう PLCC は、長期間投与することにより、腹膜播種陽性例のような非治療切除に終わった進行胃癌に対しても有効な投与方法であることが示された。

## 149. 胃癌術後の sequential adjuvant chemotherapy

熊井浩一郎・石引久弥・久保田哲朗  
花谷 勇治・露木 建・中田 宗彦  
吉野 肇一・阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科

消化器癌術後の adjuvant chemotherapy の改良策として、腫瘍細胞回転の synchronization に焦点を合わせた protocol study を設定し、その実施上の問題点を報告した。

ヌードマウスに継代移植しているヒト胃癌 st-15 による基礎実験により、Mitomycin C の最小有効投与量の半量の 0.1 mg/kg で、24~48 時間に腫瘍細胞の G<sub>2</sub> 期への recruitment が認められ、これに cell cycle specific な FT-207 を併用投与する場合、最小有効投与量の半量である 3.0 mg/kg 連日投与の相加効果に対し、MMC 投与の翌日のみ 60 mg/kg を sequential に投与した方が、投与総量が少ないにもかかわらず著しい相乗効果を示した。

この基礎実験の臨床応用として胃癌術後の sequential adjuvant chemotherapy の protocol を設定した。A 法として術後 1 日、2 週、4 週目に MMC 10 mg 静注し、FT-207 坐剤 750 mg 少量連日投与、B 法として MMC 投与翌日および翌々日のみ FT-207 坐剤 2g/日、計 4g を投与する方法を対比し、退院後は両法ともに FT-207 経口投与 600 ng/日を 1 年間継続した。

投与対象は胃癌治療切除例とし、年齢、既癌治療、検査成績などの諸条件が合致したものとし、無作為割付け封筒法により治療方法を選択した。現在 A 法を 17 例、B 法を 15 例に実施しており、性、年齢、癌進行度、組織型、手術法には両群間に背景因子としての片寄りはないが、FT-207 坐剤投与量は B 法に有意に少なかった。血中濃度は、MMC が 15 分後に 0.1  $\mu\text{g/ml}$  程度、FT-207 坐剤 1 日 2g 投与では、24 時間前後に 0.06  $\mu\text{g/ml}$  程度の活性型 5-FU 濃度を示した。

protocol 実施上問題となる副作用は、自覚的なものとしては、嘔気、嘔吐、下痢、全身倦怠感が認められ、嘔気が 15 例中 6 例と目立ち、MMC、FT-207 坐剤 4g と併用した後に強い印象を得た。他覚的副作用としては、白血球数減少、肝障害、爪の色素沈着、口内炎が出現した。3,000/mm<sup>3</sup> 以下の白血球減少は A 法 4 例、B 法 6 例に認められたが、いずれも 1~2 週間の休薬で回復する程度のものであった。GOT、GPT 70 以上の肝障害は、手術等の影響も否定できないものの、MMC、FT-207 投

与後に多く出現しており、副作用として注意を要する。

protocol を一時中止する副作用はA法 17 例中 9 例、B法 15 例中 6 例に認められたが、副作用により脱落にいたったものはA法 3 例、B法 3 例で、いずれも肝障害 2 例、下痢 1 例であった。その他の脱落理由は、合併症、再発による治療法変更、病理の結果 m, n<sub>0</sub> の判定したものが少数出現した。

効果判定は、再発防止効果、術後生存率で見えていくことにしているが、現在のところ評価の時期にいたっていない。

この腫瘍細胞回転の synchronization を企図した胃癌術後 sequential adjuvant chemotherapy は、実施可能な protocol と考えられる。

## 150. 経口制癌剤外来長期投与と制癌剤感受性

副島 清治・鯉江 久昭  
弘前大学医学部第一外科教室

癌化学療法適用について、数年来、腫瘍の制癌剤に対する感受性、制癌剤の腫瘍到達性の2点に関して追求してきたが、最近の癌化学療法は、多数の施設において主として長期投与法が検討されており、経口制癌剤外来長期投与例について、腫瘍の制癌剤に対する感受性、制癌剤の腫瘍到達性の二方面から検討した。

検討中の経口制癌剤外来長期投与例で、1年以上経過、経口制癌剤外来投与2か月以上の症例のうち、制癌剤感受性、および制癌剤腫瘍到達性を観察し得た治癒切除52例、非治癒手術57例に関して分析した。疾患は胃癌48例、乳癌23例、大腸癌16例などであり、投与経口制癌剤は少数の5FU d. s. 例を含むFT 207投与例である。

腫瘍の制癌剤に対する感受性は、diffusion chamber法により判定し、制癌剤濃度は、bioassay法による微量定量法に従った。

制癌剤感受性試験の結果と主要疾患の経過は、胃癌では高感受性の1年以上生存群82%であるのに対して、低感受性例の1年以上生存群は27%にすぎず、乳癌、大腸癌、甲状腺癌の高感受性例の生存群はおのおの93%、93%、100%を示した。

制癌剤感受性と組織型別の予後をみると、高分化型で高感受性例は86%が生存群であり、低感受性例は50%が生存群であった。低分化型では高感受性例は87%、低感受性例は31%が生存群であった。

制癌剤感受性とstage分類による経過をみると、高感受性例はstage I 100%、II 94%、III 95%、IV 70%が生存群であったが、低感受性例はstage III 37%、IV 20%が生存群であった。

制癌剤感受性とn因子による予後では、高感受性例は $n_0$  93%、 $n_1$  88%、 $n_2$  83%、 $n_3$  73%が生存群であったが、低感受性例は $n_1$  78%、 $n_2$  25%、 $n_3$  29%、 $n_4$  0%が生存群に属した。

非治癒手術で腫瘍の残存を余儀なくされた症例の主な腫瘍残存部位と制癌剤感受性との関連をみると、高感受性例の局所的因子、H因子、P因子、遠隔転移因子の生存群はおのおの83%、57%、60%、100%であったのに対して、低感受性例はおのおの20%、0%、29%を示した。

取り残した腫瘍量と制癌剤感受性との関係による予後

は、高感受性例の大量残存、中等量残存、少量残存の生存群はおのおの56%、87%、100%であったのに対して低感受性例はおのおの18%、0%、67%を示した。

制癌剤感受性と制癌剤腫瘍内および血中到達性の2点から症例の経過をみると、高感受性例で腫瘍内濃度FT 207 5  $\mu\text{g/ml}$ 以上、5FU 0.05  $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例は90%以上が生存群であったが、低感受性例で濃度が前述以下の症例は約20%が生存群であるにすぎず、血中濃度も同様の傾向を示した。

## 151. 進行、再発消化器癌に対する動注化学療法の検討

鎌田 常明・菊地 金男  
国立仙台病院外科

根治手術不可能な進行、再発消化器癌に対し、より効果的な癌化学療法を行なうため、これらの症例に制癌剤の癌病巣内到達の増加、副作用の軽減を目的として長期間動注化学療法を行ない、静注例と比較検討した。

検索症例は1971年以降当科に入院した進行、再発胃癌110例、肝、胆道、脾癌30例、大腸癌68例、計208で、これらの症例のうち肝癌を除いた198例中、89例45%に肝転移を認め、特に非治癒切除例では23例、59%が $H_2$ ないし $H_3$ であった。抗腫瘍剤は選択的または亜選択的動注にて、Mitomycin CまたはADMを週1~2回one shot注入に加え、5FU 250mgの連日注入を行なった。

動注抗癌剤による副作用は白血球減少31%、原発、再発別にみると、胃癌、結腸癌、直腸癌の再発例では白血球減少40%以上にみられ、原発例に比べ、再発例の多くは動注療法前に何らかの抗癌剤による治療が行なわれていることが原因と思われる。

performance statusと副作用の関係は、治療前は全例がPS 3~4で、PS 3の症例の副作用発現頻度が高率にみられた。進行、再発消化器癌に対する静注群と動注群とで副作用の比較をみると、動注群では下痢、食欲不振等の消化器症状が多くみられ、静注群では白血球減少等の造血臓器障害が多くみられた。

KARNOFSKYの効果判定基準によると、1-A、17%、1-B、3%で有効と見なされた症例は43例、20%であった。次にperformance statusを基準としてみると、治療前は全例がPS 3~4で、治療後1、2に改善された例が23%に達した。各疾患の50%生存期間は大腸癌非治癒切除例が287日と最も長く、次いで大腸癌再発例の136日、胃癌非治癒手術例の132日で、静注例に比較し非切除例を除き、全例にかなり延長がみられた。カテー

テル留置期間と生存日数との関係は、留置期間の長い症例ほど、当然のことながら生存期間の延長がみられ、最も長期に留置し得た症例は1年3か月であった。以上、進行、再発癌に対する動注療法は静注投与群に比べ造血臓器障害が少なく、再発癌症例の増加しつつある現在、積極的に試みるべき治療法であると考えられる。

## 152. 進行乳癌に対する Medroxyprogesterone Acetate(MAP) の臨床成績および作用機作についての検討

北村正次・富永 健・林 和雄  
高橋 勇・斎藤妙子・伊藤一二  
都立駒込病院外科

進行乳癌に対する内分泌療法には、卵摘ならびに副摘などの外科的内分泌療法と、ホルモン剤の投与を行なう薬物的内分泌療法がある。前者が Estrogen などの分泌源を除去するのに対し、後者では、ホルモン剤の大量投与を行ない、結果的には同様に乳癌細胞に対する抗腫瘍効果を得ているわけである。同じ内分泌療法といっても、卵摘・副摘などの Estrogen source の除去による効果が ER system を介するという点でその効果の mechanism の説明がつくとしても、同じ女性ホルモンの大量療法が同じ ER system を介して効果をあげるといふことに対する説明は困難である。

今回は Medroxyprogesterone acetate (MAP) 投与による臨床成績、ならびに実験乳癌における治療効果と ER との関係について検討を加えた。

MAP の投与例 22 例のうち初期の 8 例は 600 mg/日および 800 mg/kg の投与を行なったが全例無効であった。そこで 1,200 mg/日に増量して 14 例に投与したところ、14 例中 6 例に有効例を認めた。

これらの有効 6 例の平均年齢は 58 歳で、転移病巣はほとんどが骨および軟部組織である。平均投与量は、213.2 g、効果発現までの期間は平均 5.5 週で、平均有効期間は 6.0 カ月である。

前治療と MAP の効果との関係では、前治療として内分泌療法を施行して PR であった 4 例中 3 例が MAP でも有効であり、内分泌療法を施行し、一時有効でも再燃した場合、MAP の投与による効果を期待できる。

閉経後年数と MAP の効果との間には特別な関係は認められない。

MAP の副作用についてみると、体重増加 4 例、性器出血 2 例、発疹 1 例、嘔気 1 例で重篤な合併症は認められない。

ER と MAP の効果との関係では、ER(+) で 2/5 が

有効、ER(-) ではすべて無効であるが、症例数も少なく、MAP と ER との関係性については、結論的なことはいえないと考えられる。

一方、MAP の抗腫瘍効果と ER との関係性について実験乳癌を用いて検討した。DMBA 乳癌の一部を外科的に切除し、ER をあらかじめ測定し、MAP 24 mg/kg (乳癌患者への投与量) および 120 mg/kg を連日筋注した。その結果、control 群は ER の(+), (-)にかかわらず腫瘍は増大するのに対し、MAP 24 mg/kg 投与では 7 日目ですでに著明な縮小効果がみられ、14 日目ではさらに顕著であった。120 mg/kg ではこの傾向はさらに強く認められ、ER の(+), (-)に関係なく抗腫瘍効果が認められた。

MAP の体重に対する影響を検討したところ、24 mg/kg および 120 mg/kg では、control 群に比較してかなりの体重の増加が認められ、それは特に ER (+)の場合に著しいようである。

本実験において、ER の(+ )あるいは(-)の乳癌が、MAP の投与によって増殖を抑制されたことは、この薬剤の抗腫瘍効果が ER とまったく関係ないか、あったとしても、さらにそれ以外の抗腫瘍効果を表わす mechanism があると考えられる。

## 153. 泌尿器器悪性腫瘍に対する Ifosfamide の投与経験

吉本 純・松村陽右・朝日俊彦  
尾崎雄治郎・陶山文三・金重哲三  
津島 知靖・水野全裕・大森弘之  
岡山大学泌尿器科

Ifosfamide (IFO) の単独ならびに他剤併用投与を行なった泌尿器器悪性腫瘍の 56 例中、評価可能であった 44 症例について近接効果を検討したので報告する。

対象 44 症例の年齢は 2~78 歳(平均 59.1 歳)であり、男性が 38 例(86%)を占めている。Performance status は grade 3 が 17 例(39%)と最も多い。

疾患は、前立腺癌が 13 例(29.5%)と最も多く、次いで膀胱癌が 10 例、腎癌が 6 例、泌尿器器肉腫が 5 例、睪丸腫瘍が 4 例を占めている。前立腺癌は、内分泌療法後の再燃例またはホルモン抵抗性となった症例が 11 例を占めている。

IFO 単独投与は 6 例、IFO・Vincristine (VCR)・Bleomycin (BLM) or Peplomycin (PEP) の 3 剤併用療法 (VIB or VIP 療法) が 32 例、IFO・VCR・Adriamycin (ADM) の 3 剤併用療法 (AVI 療法) が 6 例となっており、IFO の副作用防止のため、尿量の確保ならびに尿の

アルカリ化に努めた。VIB or VIP 療法は1~4コース(平均2コース), AVI 療法は3~10コース(平均6.8コース), IFO 単独投与は1~4コース(平均1.8コース)が施行されており, IFO の平均総投与量は各々, 12.7g, 8.4g, 16gであった。

効果判定には斉藤・小山班のがん化学療法臨床効果判定基準を用いた。VIB or VIP 療法では, CR 3例, PR 11例で有効率は44%, 主として泌尿生殖器肉腫症例に施行された AVI 療法では, PR が3例で有効率は50%であった。IFO 単独投与は1例が PR で有効率は17%であった。有効率の高かった疾患は卵巣腫瘍で, 有効率100%, 次いで泌尿生殖器肉腫が60%, 膀胱癌が50% (有効5例中4例は平均2,340 rad の Linac 少量照射を併用), 前立腺癌は46%であった。

副作用としては, 食思不振, 全身倦怠, 脱毛などの諸症状が高頻度に認められたが, いずれも中等度以下であった。IFO の副作用である肉眼的血尿および膀胱刺激症状の発現率は低かった。血液学的副作用として最も多く認められたのは貧血であり, 48.2% に認められている。白血球減少は25% に認められ, 一過性の肝機能障害, 腎機能障害が少数例に認められた。

#### 154. UFT-M 療法が奏効したと考えられる進行子宮頸癌の一例

内田雄治・三輪 是・戸谷良造

鈴置洋三・平村喜代二

国立名古屋病院

子宮頸癌の主たる治療法は, 手術, 放射線療法にあることは論をまたないが, この治療対象にならず, 化学療法に依存する進行癌症例も稀ではない。われわれは, 今回, 進行子宮頸癌に UFT-M 療法を施行し, 奏効したと思われる症例を2例経験したので報告する。

1例は, 50歳の主婦で, 昭和55年11月5日に腹部膨大, 呼吸困難, 全身衰弱を主訴として, 国立名古屋病院産婦人科を受診, 骨盤腔より, 膈上2横指に至る巨大腫瘤を触知, 著明な腹水が認められ, 超音波層法, 組織診等より, 子宮頸癌およびその卵巣転移と診断した。入院時, 肺活量 230 ml と著明な呼吸機能低下があり, performance status は3であるため, 手術を見合わせ, UFT 600 mg を連日経口投与し, 合わせてマイトマイシンC 6 mg を週1回合計 10回静脈内投与した。その結果, 腹水は著明に減少し, 腹部腫瘍も明らかな縮小を示し, 腔細胞診も陰性となった。治療開始146日目に手術可能な状態と判断し, 開腹したが, 骨盤内リンパ節, 傍大動脈リンパが腫大し, 呼吸機能低下があるため, 原

発癌の摘除は断念し, 両附屬器摘除にとどめた。

術後も, 現在までに UFT-M 療法を4クール施行し, その間, 手術後130日目頃より, 子宮頸部の組織診で, 下里・大星の病理組織学的判定基準で grade (1) に相当する増殖性を有すると考えられる組織像が見られたため, 骨盤内に 6,000 rad の Linac 照射を行なった。

現在, 1年6カ月を経過したが, 左鎖骨上リンパ節および, 外陰部に転移を認め, 治療を継続しているが, 初診時 performance status 3 であったものが, 今日まで performance status 0~1 で経過し, 生存していることは, UFT-M 療法が奏効したと考えたい。

他の1例は, 32歳の会社員で, 昭和54年12月24日に, 不正性器出血を主訴として当目を初診, 子宮頸癌の診断で開腹手術を施行したが, リンパ節転移が骨盤内リンパ節より傍大動脈リンパ節にまで及び, 傍大動脈リンパ節は卵巣大に腫大していたため, 原病巣の摘除にとどめ, 手術直後より UFT-M 療法を現在まで4クール施行した。Performance status は0~1で経過, 手術後14カ月の昭和56年3月5日に施行したリンパ管造影では, 転移を示唆する像は得られず, 手術後16カ月を経過した現在, 再発, 転移の徴候なく生存しており, UFT-M 療法が奏効した例と考える。

#### 155. Cis-platinum (II) diamine dichloride (CPDD) の臨床使用経験

稲垣治郎・堀越 昇・江崎幸治

井上雄弘・岡部健一・相羽恵介

道明道弘・永田隆樹・小川一誠

斎藤達雄

癌研究会附属病院化学療法科兼癌化学療法センター  
臨床部

Cis-platinum(II) diamine dichloride (CPDD) は寧丸, 卵巣腫瘍などに臨床効果が認められ, 注目を集めている抗癌剤である。われわれは1978年3月以来, 本剤を使用する機会を得て, すでにその成績の一部は報告した。今回は進行卵巣癌を中心とした各種腫瘍を対象に, 主に併用療法で症例を重ねたのでその成績を報告する。

対象症例および投与方法: 重篤な骨髄, 肝, 心機能障害を有せず, 腎機能では血清クレアチニン 1.5 mg/dl 以下, クレアチンクリアランス 70 ml/min 以上の症例とした。卵巣癌12例, その他の腫瘍8例に cyclophosphamide (CPM)・adriamycin (ADM)・CPDD・5-fluorouracil (5-FU) 併用療法 (CAPF 療法) が施行された。また, CPDD 単独またはこれを含む他の併用療法で各種腫瘍12例が治療された。CAPF 療法は [CPM

350 mg/m<sup>2</sup> I. V. Day 1, ADM 40 mg/m<sup>2</sup> I. V. Day 1, CPDD 35 mg/m<sup>2</sup> I. V. Day 1 (24 hr. infusion), 5FU 350 mg/m<sup>2</sup> I. V. Day 1~5] を原則として 4 週ごとに繰り返した。また、その他の場合も CPDD の投与方法はほぼ同様であった。

成績：CAPF 療法で治療された卵巣癌 12 例中 10 例が効果判定可能で、8 例に前治療が行なわれていた。抗腫瘍効果は complete response (CR) 4 例, partial response (PR) 3 例, minor response (MR) 1 例, progressive disease (PD) 2 例であった。効果持続期間は 1+~19 カ月、CAPF 療法開始よりの生存期間は 2~22+ カ月であった。CAPF 療法で治療された卵巣癌以外の症例は 8 例中 4 例が効果判定可能であったが、有効例はなく、no change (NC) 2 例, PD 2 例であった。CAPF 療法の副作用は血液学的には白血球減少 (4,000/mm<sup>3</sup> 未満) が 20 例中 18 例 (90%) に認められ、うち 7 例 (35%) が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満となった。血小板減少 (100,000/mm<sup>3</sup> 未満) は 8 例 (40%) に認められ、うち 5 例 (25%) が 30,000/mm<sup>3</sup> 未満となった。また、19 例中 5 例 (26%) の症例においてヘモグロビンの 3g/dl 以上の減少が認められた。その他の副作用としては脱毛および胃腸症状が全例に認められ、腎機能低下は 19 例中 16 例 (84%) に認められたが、致命的となった症例はなかった。腎機能検査では血清 BUN, クレアチンはともに治療開始約 1 週間後に最も上昇する傾向が認められた。CAPF 療法以外の治療施行例では CPDD・vincristine・bleomycin・CPM 併用療法を受けた精上皮腫肺転移、卵巣胎児性癌の各 1 例に PR が得られた。

考察：今回の研究で CAPF 療法は各種抗癌剤に無効または耐性となった進行卵巣癌に有用な治療法であることが認められた。副作用として骨髄抑制のほかに脱毛、胃腸症状、腎毒性などが大部分の症例に認められたが、腎毒性は十分な輸液、利尿剤などの投与による慎重な臨床的管理により克服可能であった。今後は、従来、癌化学療法の効果あまり期待できなかった腫瘍の治療への CPDD の導入を試み、その有効性を追求したい。

## 156. 癌患者の非特異的免疫学的パラメータに及ぼす levamisole の影響

古江 尚・込田 暉夫  
小林 弘行・箱崎美砂子  
帝京大学医学部内科

進行癌患者の非特異的免疫パラメータに及ぼす levamisole の影響を検討した。

Levamisole の投与方法は 1 日 150 mg × 3 日を 2 週ごと

に繰り返し、3~4 コース投与した後に採血、検査し、治療前後のパラメータの動きを比較した。Levamisole を単独投与したものの 12 例、化学療法 (MF と VEP の併用, tegafur) に引き続いて投与したものの 16 例で、それぞれ対症療法のための 31 例、MF と VEP の併用、または tegafur に引続いてなにも治療しなかった 41 例の免疫パラメータの動きと比較した。検査項目はリンパ球数、active T 細胞数、総 T 細胞数、B 細胞数、IgG の Fc receptor 陽性 T 細胞の数と%、PHA によるリンパ球の芽球化率、IAP (immunosuppressive acid protein), IgG, A, M である。

Levamisole を単独で用いた場合、軽度ながら免疫学的改善が見られる。一方 levamisole を用いなかった対症療法例では時間の経過とともに免疫学的パラメータは増悪していく。また、化学療法 (MF, または VEP の併用, tegafur) に引き続いて levamisole を投与した場合には、投与をしなかった場合と比べて、化学療法により低下した免疫能の回復が多少とも促進される。

Levamisole の副作用として発疹、めまい、消化器系のものが見られたが、比較的少ない。

Levamisole は非特異的免疫療法剤のひとつである。このものの非特異的免疫パラメータに及ぼす好影響が、癌患者の特異的免疫能にどのように反映し、患者の生存期間にどのような影響を及ぼすか、ということがつぎの研究のステップである。

## 157. 乳癌患者における免疫学的パラメータと術後補助化学療法との関係 (特に Immunoglobulin の変動について)

森本 健・中谷守一・上田隆美  
平尾 智・藤本幹夫・酒井克治  
大阪市立大学医学部第 2 外科

われわれは術後の長期補助化学療法が乳癌患者に与える影響を種々の観点より検討してきた。今回は免疫グロブリン、補体 C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> ならびに haptoglobin, transferrin についてその変動を検討した。補助化学療法の薬剤投与スケジュールとしてはエスキノン (以下 CQ と略す), エンドキサン (以下 CPA と略す), 5-fluorouracil (以下 5FU と略す), フトラフル (以下 FT-207 と略す) を適当な休薬期間において 5 年間にわたって反復投与する。また、上記免疫学的パラメータは一元免疫平板拡散法により測定し、それぞれ mg/dl of serum で表わした。IgG は 1,090~1,750, IgA は 165~325, IgM は 135~285, C<sub>3</sub> は 70~110, C<sub>4</sub> は 20~40, haptoglobin は 180~260, transferrin は 195~285 mg/dl of

surumを一応の正常域とした。

術前患者の閉経前後別、新TNM病期別、n分類別、および再発例についてその平均値の検討を行なったところ、IgMは閉経後例、再発例で正常値以下の低値となっていた。しかし、IgG, A, M, いずれにも病期、n因子との相関はみとめなかった。C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, transferrinについても同様、病期、n因子、閉経前後、再発の有無による差を認めなかった。ただ haptoglobin については全因子で正常域以下であり、中でも閉経後例、再発例に低値を示す傾向が認められた。

これはIgMでは男女間で大きな差があり、しかも男子に低いことなどから、内分泌環境の変化が原因しているものと考えられる。また再発例の多くはアルキル化剤を投与されて閉経となり、内分泌環境の変化を受けているためIgMが低値となったと考えられる。haptoglobinはhemoglobinと結合する蛋白であり、赤血球の代謝は性ホルモンにより影響されるので、閉経による性ホルモン低下が間接的に影響してhaptoglobin値を低下させたものと考えられる。

術後補助化学療法投与薬剤群別に各パラメータについて検討すると、IgGでは5FU, FT-207群にのみ変動がみられ、術後正常域を超える高値を示した。IgA, IgMともCQ単独群、5FU, FT-207群に術後早期の上昇とそれにつづく低下を認めた。特にIgMではいずれの群にも術後経過とともに正常値以下となる傾向がみられた。C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, transferrinでは、各群ではほぼ正常範囲内の変動であった。

haptoglobinでは5FU, FT-207群にのみ上昇傾向を認めた。しかし、むしろ正常値内にある。術後補助化学療法を受けたものでは術後一過性に各パラメータ値の増減が見られるが、その後は正常域内にとどまるものが多い。しかし、5FU, FT-207群ではIgG, haptoglobin値の上昇が見られる。これは肝障害を合併した例が多いためと考えられる。

158.

## 159. 耳鼻咽喉科領域における Dibekacin 点滴静注の臨床成績

—その有効性・安全性と血清中濃度との関係—

相川 通・大谷 巖・坂爪 誠  
大槻好正・安齋友博・小針啓生  
深沢仁美・大内 仁  
福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

菊 田 晃

大原総合病院耳鼻咽喉科

目的：アミノ配糖体薬剤は、副作用として聴器毒性、腎毒性を有しており、これらの副作用は血清中濃度が高くなると出現しやすいといわれている。今回われわれは耳鼻咽喉科領域の感染症に対して Dibekacin の点滴静注を行ない、投与前後の血清中濃度を測定することにより点滴静注による安全性および有効性についての検討を行なったので報告する。

方法：耳鼻咽喉科領域の感染症患者 15 例に対して、Dibekacin 100 mg を原則として 1 日 1 回、1 時間の点滴静注で、7 日から 39 日間投与（投与総量 700 mg～7,700 mg）し、投与最終日に、投与前後の血清中濃度を経時的に測定した。また、投与開始前および投与終了後に、腎機能検査、純音聴力検査などを行なった。

成績および考按：臨床効果は、著効 1 例、有効 10 例、やや有効 3 例、無効 1 例であった。投与前に聴力低下や腎機能低下が認められた症例があったが、これらの症例についても投与後聴力、腎機能の悪化、増悪はなく、全例において副作用は認められなかった。

Dibekacin の血清中濃度は、最終投与直前では検出されず、投与開始後 1 時間（投与終了時）でピーク（7.1～11.7 μg/ml）に達し、投与後 3 時間で 1.5～7.8 μg/ml と減少した。15 例のうちでクレアチニンクリアランス 14.7 ml/min ともっとも腎機能の低下を認めた症例では、投与後 3 時間で 7.8 μg/ml と最高値を示したが、副作用の発現は認められなかった。また 15 例中最低のピーク値を示した症例でも有効の治療成績が得られ、さらに腎機能のかなり低下した症例でも薬剤の蓄積は認められなかった。このことより、Dibekacin の 1 時間点滴静注の有効性および安全性は、筋注と比較して特に問題はないものと考えられた。

今回、4 例については、bioassay と同時に Enzyme Immunoassay (EIA) を行なったが、両測定値は非常に相関していた。EIA は、迅速に測定結果がわかるという点で、投薬しつつある患者における適正投与法の推定に大きく寄与することができるものと考えられた。

## 160. 耳鼻咽喉科領域感染症における検出菌とその感受性についての検討

木下治二・馬場駿吉・和田健二  
波多野努・村井兼孝

名古屋市立大学耳鼻咽喉科教室

近年、細菌感染症に対する抗生物質開発の著しい進歩により、その感染症も様相を変え、原因菌も時代の流れとともに続々と変遷してきた。そこでわれわれは、昭和52年、昭和53年の過去2年間に当科を受診した細菌感染症患者を対象とし、その検出菌と薬剤感受性について若干の検討を加え、ここに報告する。

症例数は304例で、急性中耳炎49例、慢性中耳炎急性増悪116例、急性扁桃炎59例、扁桃周囲炎12例、耳癰8例、他急性感染症60例である。急性中耳炎では検出菌は34例に認められ、15例については陰性だった。その26例(77%)は単独感染、8例(23%)は混合感染であり、検出菌は黄色ブドウ球菌33.3%、表皮ブドウ球菌20%とブドウ球菌群が全体の約半数を占め、グラム陰性桿菌は20%にすぎなかった。慢性中耳炎では検出菌は98例に認められ、18例については陰性であった。その55例(56%)は単独感染、43例(41%)は混合感染であり、検出菌は黄色ブドウ球菌19.1%、緑膿菌13.2%、変形菌群12.5%で、黄色ブドウ球菌の検出が首位を占めているが、急性中耳炎に比べ、やはりグラム陰性桿菌の検出が比較的高い傾向にあった。変形菌群については、*P. mirabilis*、*P. inconstans*の検出率が高く、その他の腸内細菌群は混合感染症例に多く認められた。注目されるのはブドウ糖非酸酵性グラム陰性桿菌の増加で、起炎菌かどうかはわからないが、宿主側の状態により原因菌となり得るのでないかと推定され、病態の複雑化ないしは難治化を物語っているように思われる。急性扁桃炎は31例に起炎菌と思われるものが検出され、グラム陽性球菌が57.4%、グラム陰性桿菌が42.6%である。 $\beta$ -溶連菌および黄色ブドウ球菌の検出率が高かった。

薬剤感受性については、グラム陽性菌には7種の、グラム陰性菌には8種の抗生物質について、トリディスクにて測定した成績を(卅)、(卅)群と(一)群との2つに大きく分けて検討した。検出された黄色ブドウ球菌は74株で、ABPC(一)群は約11%認められ、CERが最も有効と思われた。変形菌群は、*P. mirabilis*5株、*P. inconstans*7株が検出され、*P. mirabilis*にはABPC、CER、GM、CBPCが有効である一方、*P. inconstans*にはCBPCを除くこれらの3薬剤はほとんど無効でGM(一)も多かった。インフルエンザ菌は30株検出され、6.7%に

ABPC(一)群を認めた。肺炎桿菌のほとんどがABPC(一)群であり、従来のセファロsporin系抗生剤が必ずしも有効とはいえないようである。また、緑膿菌のGM(一)群は7.4%認められ、緑膿菌以外のブドウ糖非酸酵性グラム陰性桿菌には、GM、CBPC、TC系抗生剤がある程度有効であった。大腸菌はNA、GMに、*Enterobacter*はGM、CBPCに感受性が高かった。なお*Serratia marcescens*は3株検出されたが、GM(一)群は検出されなかった。

## 161. 耳鼻咽喉科領域感染症における抗生物質療法の臨床効果判定基準についての検討

和田健二・馬場駿吉・波多野努  
村井兼孝・木下治二

名古屋市立大学耳鼻咽喉科教室

(目的) 耳鼻咽喉科領域感染症に対する新規開発抗生物質などの臨床治験に際しての効果判定基準は、例えばUTI薬効評価基準のような、全国統一レベルの基準がなく、各々の施設、あるいは主治医の判断に任せられている現状である。われわれの教室においても、以下に記述するように、著効、有効、やや有効、無効の4段階の薬効評価基準を設けてはいるが、その根拠となると、経験深いドクターの感にたよっている部分が多いのではなからうか。今回われわれは、耳鼻咽喉科領域感染症に対する抗生物質療法の臨床効果判定基準が、従来のものでよいのか、あるいは疾患によっては新たな基準を作成する必要があるかを検討する目的で、以下の統計的調査を行なった。ちなみに、従来より使用してきた臨床効果判定基準は、おおむね下記のごとくである。

著効：薬剤投与後3日目までに主な症状が消失し、所見に著しい改善がみられたもの。

有効：薬剤投与後6日目までに主な症状が消失し、所見の改善がみられたもの。

やや有効：薬剤投与後7日を超えて症状の消失ならびに所見の改善がみられたもの。あるいは6日目までに症状は軽減しても、所見の改善が十分でないもの。

無効：薬剤投与後も主な症状が消失せず、所見の改善もみられないもの。あるいは薬剤投与にもかかわらず、症状ならびに所見の悪化したもの。

(方法) 1971年から1980年までの10年間に行なわれた新規開発抗生物質の耳鼻咽喉科感染症臨床治験の成績をもとに統計的調査を行なった。対象疾患には、急性中耳炎、慢性中耳炎、耳癰、鼻癰、急性扁桃周囲膿瘍、急性副鼻腔炎を選び、経口投与群と注射投与群とに分け、

集計を行なった。全症例数は1,940例であった。集計項目は、発熱、疼痛、耳漏などの自覚症状の消失に要した日数、発赤、腫脹、分泌物、白苔などの所見の改善あるいは消失に要した日数、主要症状消失までの日数、それに、治癒までに要した日数である。それぞれの疾患別、投与方法別、項目別に、治癒に至った症例だけを集計した。従来より主治医判定にて著効、あるいは有効と判定されていた症例を別個に集計し、各項目の平均消失日数±標準偏差を求め、この値をもとに、平均消失日数+1S. D. (ただし小数点以下は切捨て)を判定日と定めた。この場合、対象疾患間に著効例の占める割合のばらつきが生じたため、判定日の修正を行なった。

(結果) 急性中耳炎・内服群では、3日以内に主要症状がとれ、5日以内に治癒した症例が著効となり、5日以内に主要症状がとれ、7日以内に治癒した場合が有効と判定された。慢性中耳炎・注射群では、5日以内に主要症状が消え、10日以内に治癒した症例が著効で、8日以内に主要症状が消え、15日以内に治癒した症例が有効となる結果を得た。

## 162. 中耳炎の保存的治療におけるセファマイシン系抗生物質の有用性の検討

杉田 麟也・河村 正三  
市川銀一郎・藤 巻 豊  
順天堂大学医学部耳鼻咽喉科

出口 浩 一

東京総合臨床検査センター

小島 敏昌・市川 正人  
三共(株)生産技術研究所

目的：セファマイシン系抗生物質、Cefmetasol (CMZ)の有用性を、中耳炎を対象に基礎的ならびに臨床的に検討した。

臨床的検討方法：15歳以上の成人21人に対しCMZを投与し、臨床効果を判定した。内訳は、急性中耳炎10例、慢性中耳炎急性増悪11例である。CMZは1日2回、1回1gを60分で点滴静注した。

基礎的検討方法：① 病巣から分離した株のMICを日本化学療法学会標準法に準じて東京総合臨床検査センターで測定した。

② CMZの血清および耳漏内濃度はCMZ 2g静注または1g点滴静注し、定めた時間に採取した。耳漏は直径6mmの栄研ディスクに吸着させ採取した。検定菌は*Micrococcus luteus* ATCC 9341で、使用培地は薄層ディスク法とした。

③ *E. coli* NIHJ JC-2および*S. aureus* FDA 209 P JC-1を使用し、CMZとこれらの菌を接種させ、経時的に菌数を測定した。

結果：① 臨床効果は急性中耳炎100%、慢性中耳炎56%の有効率である。急性中耳炎10例中5例は重症例、そのうち2例は急性乳様突起炎を合併していたが、CMZ投与で耳漏は短時間で停止した。

② 菌別臨床効果は急性中耳炎100%、慢性中耳炎56%であった。急性中耳炎では*H. influenzae* 2株が著効、有効で印象的であった。

③ 主な起炎菌のMICは以下のごとくであった。*S. aureus*は0.2~3.13 μg/mlで峰は0.39 μg/mlに、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*は0.2 μg/mlに峰があった。*H. influenzae*は1.56~6.25 μg/mlで峰は1.56 μg/mlにあった。Indol (+) *Proteus* 属は菌種によりMICのばらつきはあるが、大部分は0.39~6.25 μg/mlにあり、いままでのセファロスポリンと比較すると良好なMICであった。

④ *E. coli* NIHJ JC-2と*S. aureus* FDA 209 P JC-1のMICとMBCの関係をみたところ、*E. coli*は2MIC (3.13 μg/ml)、*S. aureus*は1MIC (1.56 μg/ml)で殺菌された。

⑤ 耳漏中濃度は急性中耳炎と慢性中耳炎とで明らかな違いがみられた。急性中耳炎では2g静注90分で106 μg/ml、270分で19.8 μg/mlであった。慢性中耳炎では60分で約15 μg/mlとやや低いが、420分でも3 μg/mlであった。

考察：中耳炎から検出される主な菌のCMZに対するMICは良好で、かつMICとMBCが極めて接近している特徴がある。そしてCMZの耳漏内濃度は急性も慢性も高濃度のCMZが長時間持続する。この耳漏内濃度は各菌のMICを超えており、基礎的に十分に有用性が認められた。

臨床的には急性中耳炎は100%の有効率で、その内訳は中、重症が9例中8例を占め、重症例にも十分に有効であった。慢性中耳炎は56%の有効率であり、MICがよくても効果をえにくかった。病巣が不可逆性変化を起こしている、CMZが病巣へ移行しにくいことが一因と考えられた。

CMZは中耳炎の保存的治療に極めて有用な薬剤であると結論した。

### 163. 上気道炎に対するセフェマイシン系抗生物質の基礎的・臨床的有用性に関する検討

藤 巻 豊・河村 正三  
市川銀一郎・杉田 麟也  
順天堂大学医学部耳鼻咽喉科

出 口 浩 一  
東京総合臨床検査センター  
小島 敏昌・市川 正人  
三共(株)生産技術研究所

上気道炎に対するセフェマイシン系抗生物質セフメタゾールの有用性を基礎的、臨床的に検討した。

初めに、耳鼻科領域の臨床分離株に対する CMZ の MIC を検討した。上気道炎で分離頻度が高い好気性グラム陽性球菌に対する CMZ の MIC のピークは 0.2~0.39  $\mu\text{g/ml}$ , *H. influenzae* ではほぼ 3.13 以下である。嫌気性菌も好気性グラム陽性球菌に類似した MIC 分布を示した。

次に、CMZ の臨床的移行濃度における抗菌作用を検討するために、経時的な生菌の消長を観察した。*S. aureus* FDA 209 JC-1 を使用した。初め  $10^{6.7}$  であった菌量が、1.56  $\mu\text{g/ml}$  以上の CMZ 濃度では、2 時間後には  $10^4$  レベル、4 時間後には  $10^3$  レベルと菌量は減少した。1.56  $\mu\text{g/ml}$  以上の CMZ 濃度では、24 時間後に生菌を検出しなかった。

次に CMZ 1g 静注後の血清中および扁桃中濃度を測定した。対象は急性炎症のない小児 24 例、扁桃摘出術

は全麻下に施行。解析は open two compartment model で行なった。扁桃内濃度では、投与 30 分後には 18  $\mu\text{g/ml}$ , 120 分後には約 5  $\mu\text{g/ml}$  を検出した。

CMZ の血清より口蓋扁桃への移行率を検討した。CMZ の血清より口蓋扁桃への移行率は血清中濃度に関係なく 10~30% の範囲に集中した。

以上の基礎的検討に加え、CMZ の臨床的有用性につき検討した。

対象は成人 47 人、小児 4 人。急性扁桃炎 30 例、扁桃周囲膿瘍 10 例、咽・喉頭炎 11 例、合計 51 例である。

疾患別、重症度別では、重症、中等症と診断された症例が約半数ずつを占めた。咽・喉頭炎では、重症中の 1 例に臨床効果を認めなかった。他の 49 例では有効と判定され、有効率は 98% であった。さらに、分離菌別、疾患別に臨床効果を検討した。急性扁桃炎において、単独菌検出例では、 *$\beta$ -streptococcus*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* が、複数菌検出例では *S. aureus*, *E. aerogenes* が検出された。臨床効果は 100% に認めた。扁桃周囲膿瘍では、 *$\beta$ -streptococcus*, *S. pneumoniae*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* が中心となり、*B. melaninogenicus*, *A. calcoaceticus* が各 1 例に検出された。いずれも著明改善例が 80% を占め、臨床効果は 100% に認めた。咽、喉頭炎では単独菌検出例 7 例であり、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* を検出した。有効率は 100% であった。

以上、今回のわれわれの検討では、上気道炎で分離される頻度の高い菌の MIC を上回る量が口蓋扁桃に移行し、効果を期待された。これら基礎データを裏付けるように、臨床的にも大部分の症例で有効であった。