

第 29 回日本化学療法学会総会 一般演題 III

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）

164. 化学療法における咽頭常在細菌と病原細菌との関連について

—第 1 報 咽頭常在細菌が産生する病原細菌発育阻止物質，その季節別，年齢別変動について—

紺野昌俊・高橋洋子・生方公子
帝京大学医学部臨床病理増田真理子・沢井 稔・斎藤洪太
帝京大学医学部付属溝ノ口病院小児科山口 乙丸・酒井 律子
小豆沢病院小児科

目的：口腔内常在細菌叢を形成する連鎖球菌の一部が，髄膜炎菌や化膿連鎖球菌の発育を阻止する物質を産生することは，すでに SANDERS らにより報告されていることであるが，彼らはそれを感染防禦能との関連において考えている。私たちも彼等の意見を否定するつもりはまったくないが，しかしながら，これらの bacteriocin 様阻止物質を産生する常在細菌を保有する人が発症しないかという点，そうではない場合もあり，これらの阻止物質を産生する常在菌の果たす役割については必ずしも明確でない。しかも，今日の発達した化学療法によっては，これらの常在細菌叢も変動するであろうし，そのことによって生ずるかもしれない感染防禦能の変動についてはなおさら明確ではない。私たちも，この問題については数年前より研究を行ってきたが，ようやくある程度の集積ができてきたので，その大要を順次報告して行きたい。

方法：検査材料は，急性気道感染症の小児の咽頭ぬぐい液である。この材料を gentamicin 5 μ g/ml 含有の Todd Hewitt broth 中で一夜培養し，その培養液 1 白金耳を Todd Hewitt 寒天培地上に画線塗抹して一夜培養し，その上に indicator となる細菌（黄色ブドウ球菌：209 P JC-1，化膿連鎖球菌：TK 4958 (T 12 型)，肺炎球菌：TK-5537 (6 型) および大腸菌：NIH JC-2 を混釈した Todd Hewitt 培地を重層し，さらに一夜培養した。そして重層したそれぞれの菌の発育を阻止する集落が見出だされる時に，その集落を鉤菌し，その菌を単

離再培養し，その菌について，上述した実験を再度繰り返し，発育阻止物質を産生することを確認した。

結果と考察：これらの発育阻止物質を産生する菌は，*Streptococcus salivarius* と *Streptococcus mitis* であることが多く，上述した indicator の中に，いずれか一種の菌だけでも発育を阻止する菌について，その検出頻度を調べると，季節的な変動はそれ程著明でないが，化膿連鎖球菌を阻止する菌について調べると，季節的な変動があり，それは化膿連鎖球菌の検出頻度が高くなる時期と平行する。年齢別に検出頻度を調べると，1 カ月未満の乳児では検出頻度が低く，1 カ月～6 カ月の間においてもやや低いが，その後急速に検出頻度が高まり，最も検出頻度が高いのは 1～5 歳の間で，以後約 70% 台の一定の値をとってくる。このようなことから，感染防禦能だけとはいききれない複雑な関係があることも予測され，今後はその解明を行なっていきたい。なおこの物質には，私たちは目下のところ Okinacin という名称を付している。

165. 化学療法における咽頭常在細菌と病原細菌との関連について

第 2 報 小児の咽頭より検出された化膿連鎖球菌と黄色ブドウ球菌との関連について

増田真理子・沢井 稔・斎藤洪太
帝京大学医学部付属溝ノ口病院小児科紺野昌俊・高橋洋子・生方公子
帝京大学医学部臨床病理山口 乙丸・酒井 律子
小豆沢病院小児科

第 1 報で報告したように，病原細菌の発育を阻止する物質を産生する咽頭常在細菌と，病原細菌の中の化膿連鎖球菌，および黄色ブドウ球菌（ブ菌と略）の検出状況，ならびにこれらの菌の各種抗生物質感受性についての検討を行なった。

問診のうえて，化学療法が行なわれていない小児の急性気道感染症の咽頭ぬぐい液（474 検体）を対象とした。発育阻止物質を産生する菌の検索方法は第 1 報で報

告したとおりである。また同時に、これらの咽頭ぬぐい液は gentamicin を加える前に、常法の咽頭培養を行ない、化膿連鎖球菌とブ菌の検出を行なった。なお、菌の同定はすべて Bergy's manual (第8版) に従った。各種の抗生物質に対する感受性の測定は、日本化学療法学会で定めた寒天平板希釈法により行なった。

ブ菌 (209 P JC-1) の発育を明らかに阻止したのは、*Streptococcus mitis* が 80 株 (16.9%)、*Streptococcus salivarius* が 22 株 (4.6%) で、化膿連鎖球菌 (TK-4958 株) を阻止したのは、*Streptococcus mitis* が 7 株 (1.5%)、*Streptococcus salivarius* が 109 株 (23%) であった。一般に、ブ菌を阻止する菌は *Streptococcus mitis* に多く、化膿連鎖球菌を阻止する菌は *Streptococcus salivarius* に多かった。一方、これらの咽頭ぬぐい液よりブ菌が検出されたのは 87 例 (18.4%) で、このうち 27 例 (31%) が indicator のブ菌 (209 P JC-1) の発育を阻止する菌を保有していた。他方、ブ菌の検出されなかった 387 例からの阻止菌の検出は 75 例 (19.4%) であった。推計学的にも、ブ菌の検出例において、ブ菌の発育を阻止する物質を産生する菌のみられる確率は高いという結果であった。

次に化膿連鎖球菌の検出されたのは、69 例 (14.6%) であったが、その中で indicator の化膿連鎖球菌 TK-4958 株を阻止する菌を保有していたのは 29% で、これは化膿連鎖球菌が検出されなかった 405 例からの阻止菌の検出率 23.7% との間に有意差は認められなかった。また化膿連鎖球菌については T 型別を行ない、これと発育阻止物質産生菌との関連を見たが、有意な関係は見出されなかった。なお、検出された *Streptococcus mitis*、および *Streptococcus salivarius* のそれぞれについて阻止の抗菌域を調べたが、一般に *Streptococcus mitis* はブ菌の発育を阻止する傾向が強く、*Streptococcus salivarius* は、化膿連鎖球菌、B 群溶連菌、肺炎球菌を強く阻止する傾向が認められた。

一方、発育阻止物質産生菌のうち、*Streptococcus salivarius* について、penicillin G, ampicillin, cephaloridine, cephalixin, tetracycline, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin に対する感受性成績を、同時に検出した化膿連鎖球菌の感受性成績と比較した。ペニシリンやセファロsporin 系薬剤に対して、*Streptococcus salivarius* は、化膿連鎖球菌と異なり、約半数の菌が中等度耐性を示したことは興味深い。

166. 1980 年度に小児より分離された *Haemophilus influenzae* の抗生剤感受性について

中村 明・菅谷直子・佐藤武幸
原 京子・沖本由里・黒崎知道
岩田 裕子・難波真美・寺島 周
上原すゝ子

千葉大学小児科

目的：昨年度の本学会、昨年度東日本感染症学会および今回の 29 席と 97 席で報告したように、近年 *H. influenzae* の ABPC 耐性および CP 耐性、さらには ABPC-CP 両剤耐性が出現し増加している印象を受ける。このような状況下で、1980 年度に小児科臨床より分離された *H. infl.* に対する常用抗生剤の抗菌力を検討した。

方法：対象株は 1980 年 1 年間に臨床より分離された *H. infl.* 188 株で、由来別内訳は洗浄喀痰 130 株、鼻咽腔 31 株、咽頭 6 株、耳漏 17 株および髄液 4 株である。

抗生剤感受性測定は 1980 年改訂前の化療標準法に従って行なった。すなわち、5% Fildes 加 heart infusion broth で増菌後、滅菌生食水にて約 10^6 cfu/ml に接種菌液を調整し、この 5 μ l をマイクロプランターにて 5% F 加 HI 抗生剤含有培地に接種し、20 時間培養後にその最小発育阻止濃度 (MIC, μ g/ml) を測定した。なお一部の菌株では改訂標準法に従い、Mueller Hinton 培地を用いて測定し、前法との MIC を比較した。対象とした抗生剤は ABPC, CP, MINO, CCL, EM および Moxalactam である。

結果：ABPC では MIC 0.8 μ g/ml 以下で 92% の株が阻止されるが (peak, 0.2~0.4), 8% (15 株) は MIC 3.13~12.5 で全株 β -lactamase 産生株だった。CP では 4% (8 株) で MIC 6.25~12.5 と耐性を示した。このうち 3 株では ABPC 耐性でもあった。MINO では耐性株は 1 株のみで、peak MIC 0.4 と CP とほぼ同じ抗菌力を示した。Moxalactam は全株 MIC \leq 0.2 と良好であった。EM は MIC 0.8~12.5 と幅広い分布であった (peak, 3.13), CCL では 0.8~25 (peak, 3.13~6.25) と抗菌力が劣っていた。

しかしながら、1980 年度 ABPC-CP 感性株の一部 (26 株) について新しい MIC 測定法 (1980 年改訂化療標準法、基礎培地：Mueller Hinton 培地) で測定すると、CCL では MIC 0.78~1.56 と良好な抗菌力だった。

まとめ：ABPC 耐性株は前年の約 6% に比べて 15 株/

188 株 (8%) と増加傾向を認めた。

CP 耐性株も 8 株 (4%) を認め、増加しているように思われた。この中に ABPC 耐性 3 株が含まれていた。

CCL では MIC 測定に用いる基礎培地により MIC 値の解離が大きかった。すなわち heart infusion agar では peak 3.13~6.25 に対し、Mueller Hinton Agar では 0.78~1.56 であった。

ABPC および CP 耐性につき継続した監視が必要である。

(まとめ) 演題 (164, 165) 番 (紺野昌俊, 増田真理子氏) に対するまとめ。上原すず子 (千葉大学小児科)

いわゆる bacterial interference に関する精力的な基礎的検討が行なわれた。この病原細菌阻止物質産生菌と β -lactam 剤など化学療法との関係についての質問 (清水喜八郎・東京女子医大) に対して、この菌は β -lactamase を産生しない、化療によって常在菌は減少しても、本菌は減少しない、むしろ増加する (紺野) など、興味ある問題が討議された。viridans group 中の本菌の占める割合は明確にし得ないようであるが、今後量的問題を含めて、感染および化療との関係の解明が期待される。

(まとめ) 演題 (166) 番 (中村明氏) に対するまとめ。上原すず子 (千葉大学小児科)

ABPC 耐性性、感性株の間で CCL の MIC に差があるか (小林裕・神戸市民病院) に対しては、演者がすでに述べたように (演題 97), ほとんど差が見られない。なお *M. influenzae* については、演題 29 (ABPC-CP 両剤耐性) および演題 97 (ABPC 耐性株に対する β -lactam 剤) を照合されたい。

167. 小児細菌感染症における cefroxadine dry syrup の評価

小林 裕・春田 恒和
大倉 完悦・黒木 茂一
神戸市立中央市民病院小児科

藤井 良知・篠崎 立彦
帝京大学小児科

中沢 進・佐藤 肇
近岡秀次郎・平間 裕一
昭和大学小児科

市橋 保雄・岩田 崇・砂川慶介
倉辻 忠俊・南里清一郎・秋田博信
岩崎由紀夫

慶応義塾大学小児科

堀 誠
国立小児病院

黒須 義宇・豊永 義清
東京慈恵会医科大学小児科

南谷幹夫・八森 啓・南川逸雄
都立駒込病院感染症科

岩井 直一・佐々木 明
種田 陽一・猪熊 和代
名鉄病院小児科

久野邦義・屋富祖正之・小川昭正
西川和夫・麻生幸三郎・富地幸紀
安城更生病院小児科

桜井 実・神谷 斉・西 英明
清水 信・川村芳秋
三重大学小児科

西村 忠史・広松 憲二
高島 俊夫・田吹 和雄
大阪医科大学小児科

宮尾益英・田中 弘・関口隆憲
宇山祐子・古川民夫
徳島大学小児科

古川正強・岡田隆滋・平尾文男
国立療養所香川小児病院

山下文雄・本広 孝・阪田保隆
藤本 保・西山 亨・中島哲也
久留米大学小児科

後藤 加寿美
揖斐病院小児科

小児科領域における cefroxadine dry syrup の全国小児科 15 施設による協同検討成績を報告した。

本剤 1 回経口投与後の血中濃度および尿中排泄を、*M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層カップ法または paper disc 法などで検討した。Standard には、血中濃度は Monitrol I, 尿中濃度は pH7.0 リン酸緩衝液を用いた。5 mg/kg 食後投与, 10 mg/kg, 20 mg/kg 各々食後および空腹時投与後の血中濃度のピークはいずれも 1 時間にあり, それぞれ 6.4 ± 1.9 , 10.2 ± 3.8 , 15.3 ± 3.5 , 17.1 ± 4.9 , $20.9 \pm 6.3 \mu\text{g/ml}$, 半減期は、90, 70, 50, 70, 50 分で、食後、空腹時ともに明瞭な dose response が認められ、食後投与は空腹時投与に比べてピークが低く、持続が長い傾向があった。尿中には 6 時間までにそれぞれ 98.1, 92.7, 92.2, 59.8, 88.8% が回収され、食後投与では吸収が遅れるものの、総吸収量は空腹時投与にほとんど劣らないものと考えられた。

臨床検討は 697 例について行なった。うち 53 例を除く 644 例を効果判定の対象とした。対象疾患は咽頭炎・扁桃炎が 312 例ともっとも多く、次いで尿路感染症、猩紅熱、気管支炎、肺炎、リンパ節炎、その他の順で、幼児がもっとも多く 372 例、1 日投与量は 20~60 mg/kg が大部分で、3~4 回に分割、4~7 日間投与例が過半数を占めていた。疾患別臨床効果では、肺炎の 77.4% を除いて 87.5~97.8%, 平均 92.4% の有効率で、投与量、回数別に検討すると、20~40 mg/kg 4 回分割投与の気管支炎・肺炎群の有効率が 75.0% と若干低かったが、それ以外にはほとんど差がなかった。気管支炎・肺炎の 4 回分割投与群での有効率がやや劣っていたのは、1 回投与量が過少になった例、*H. influenzae* による症例が多かったためと考えられる。起炎菌が判明し、その消長が追跡できた 337 例についても分析したが、疾患別臨床効果は上述とほぼ同様の傾向であり、疾患別細菌学的効果では、肺炎が 44.4%, 起炎菌別細菌学的効果では、*H. influenzae* が 52.5% と有効率が低かった。

副作用は全 697 例中 14 例 (2.0%) に 16 件 (2.3%) の消化器症状、発疹などがみられ、下痢が 10 件 (1.4%) と過半数を占め、検査値異常は好酸球増多 9 件、トランスアミネース値上昇 8 件など 21 件を被検例の 0.2~2.1% に認めたが、重篤なものはなかった。

本剤の服用を拒否した小児はなく、本剤の味と匂いについて小児に十分受け入れられるものと考えられた。

以上の成績から、本剤は適応菌種による中等症以下の小児細菌感染症に有用な新経口セファロスポリン剤と考えられた。投与量は 1 回 10 mg/kg 前後を 1 日 3~4 回とするのが適当と思われるが、3 回投与と 4 回投与間に差がなかったことから見て、投与回数よりもむしろ 1 回量が過少にならないように心掛ける方が大切であろう。

168. 小児科領域における Cefmenoxime の検討

西村忠史・高島俊夫・広松憲二
田吹和雄・高木道生
大阪医科大学

藤井良知・目黒英典・男沢伸一
帝京大学

吉岡 一・滝本 昌俊
藤田 晃三・丸山 静男
旭川医科大学

永松 一 明
市立札幌病院

泉 幸雄・青山隆蔵・永田紀四郎
国立弘前病院

中沢 進・近岡秀次郎・佐藤 肇
平間裕一・成田 章
昭和大学

市橋治雄・保科弘毅・柳沢公二
杏林大学

市橋 保雄・岩田 崇・砂川慶介
南里清一郎・秋田博伸
慶応義塾大学

堀 誠・黒須 義宇
豊永 義清・杉田 守正
国立小児病院、東京慈恵会医科大学

南谷 幹夫・八 森 啓
都立駒込病院

久野 邦義・宮地 幸紀
城更生病院

森 正樹・金井 朗
国立名古屋病院

岩井 直一・佐々木 明
種田 陽一・猪熊 和代
名鉄病院

岡本 健治・福家 宏
志野 和子・渡辺 京子
桃山市民病院

小林 裕・春田 恒和
大倉 完悦・黒木 茂一
神戸中央市民病院

古川正強・平尾文男・岡田隆滋
国立香川小児病院

宮尾 益英・関口 隆憲
徳島大学

喜多村 勇・倉繁 隆信
高知医科大学

本広 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

Cefmenoxime の小児科領域における吸収・排泄ならびに臨床検討を全国 19 施設の共同研究により行なった。

吸収・排泄に関しては、10 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg の静注、1 時間点滴静注での血中濃度、尿中排泄を検討した。血中濃度は静注時で濃度ピークは注射後 15 分に見られ、10 mg/kg (7 例), 20 mg/kg (26 例), 40 mg/kg (3 例) でそれぞれ平均 25.7, 46.5, 153.5 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後にはそれぞれ平均 0.08, 0.23, 0.31 $\mu\text{g/ml}$ となり、半減期は 0.89, 0.97, 0.8 時間であった。1 時間点滴静注の場合、濃度ピークは点滴終了時、10 mg/kg (4 例), 20 mg/kg (14 例), 40 mg/kg (4 例) 投与でそれぞれ平均 23.8, 36.9, 70.6 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後で平均 4.7, 7.7, 8.8 $\mu\text{g/ml}$ 、5 時間後でも平均 0.3, 0.7 $\mu\text{g/ml}$ で、40 mg/kg 投与時 6 時間後 0.02 $\mu\text{g/ml}$ を示した。なお、半減期はそれぞれ 1.17, 1.06 0.98 時間であった。

尿中排泄は、静注では 10 mg/kg, 20 mg/kg で検討したが、投与後 6 時間までの排泄率はそれぞれ 51.3%, 57.3% で、1 時間点滴静注では 6 時間まで 10 mg/kg 66.9%, 20 mg/kg 72.9%, 40 mg/kg 58.7% であった。

髄液濃度に関しては、化膿性髄膜炎 11 例で治療開始

時における検討が行なわれ、40~50 mg/kg 静注で 1 時間後 1 $\mu\text{g/ml}$ 前後の髄液移行が見られ、血清・髄液濃度比は静注 1 時間後で平均 3.3%, 30 分点滴 2 時間後で平均 4.2% であった。

臨床検討は 380 例について行なわれたが、解析は 336 例について行なった。年齢は新生児を除く 15 歳までの小児で、1~5 歳が最も多く、男児 180 例、女児 156 例であった。1 日投与量は 41~60 mg/kg が最も多く (131 例)、次いで 61~80 mg/kg で、200 mg/kg 以上投与例は化膿性髄膜炎、脳室炎が主であった。投与方法は静注 71.7%、点滴静注 28.9%、1 日 3~4 回に分け、60.1% は 4~7 日間投与された。なお 22 日以上にわたる症例は 0.6% であった。

336 例の疾患別臨床効果は敗血症 93.3%、髄膜炎 62.5%、呼吸器感染症 93.7% (うち肺炎 96.4%)、尿路感染症 91.8%、皮膚・軟部組織感染症 86.7% の有効率で、336 例中著効 165 例、有効 141 例、有効率 91.1% であった。なお起炎菌の明らかな症例 242 例についても有効率は 92.1% であった。1 日投与量別臨床効果は 41~60 mg/kg で 96.0% の有効率が得られたが、100 mg/kg 以上投与例は重篤全身感染症が大半のため 66.7% の有効率であった。起炎菌別細菌学的効果はグラム陽性菌によるもの 82.5%、グラム陰性菌によるもの 89.7% の消失率であったが、ブドウ球菌では 68.4% とやや劣った。基礎疾患の有無と臨床効果との関係は、有するもの 89.7%、なきもの 92.9% の有効率で両群間に著明な差は見られなかったが、敗血症では著効例は 25% と劣った。他剤無効例に対する本剤の効果は、セファロスポリン系、ペニシリン系抗生剤無効例にそれぞれ 89.6%、84.8% の有効率を認めた。

副作用は 380 例について検討したが、臨床状態では、下痢、発熱、発疹が見られ、2.9% の発現率で、検査値では血清トランスアミナーゼ値上昇が多く、検査値異常は全体で 7.4% であった。しかし考慮すべき重篤なものはない。本剤は小児科領域でも有用性は評価され、1 日 40~80 mg/kg 投与で 94% の有効率が得られたが、化膿性髄膜炎に対してはなお基礎、臨床面での検討が望まれる。

169. 小児科領域における Cefprozime の
検討

西村忠史・高島俊夫・広松憲二

田吹和雄・高木道生
大阪医科大学藤井良知・目黒英典・益子 仁
帝京大学堀 誠・黒須 義守
豊永 義清・杉田 守正
慈恵会医科大学, 国立小児病院中沢 進・佐藤 肇
近岡秀次郎・中間 裕一
昭和大学, 都立荏原病院, 総合高津中央病院久野邦義・屋富祖正光・小川 昭正
西川和夫・宮地 幸紀・麻生幸三郎
安城更生病院岩井 直一・佐々木 明
種田 陽一・猪熊 和代
名鉄病院井沢 道・桜井 実・神谷 斎
川村芳秋・庵原俊昭・清水 信
三重大学小林 裕・春田 恒和
黒木 茂一・大倉 完悦
神戸中央市民病院岡本 喬・大原 克明
富松 宏文・細田 慎三
高松赤十字病院古川正強・岡田隆滋・平尾文男
香川小児病院宮尾 益英・関口 隆憲
徳島大学田中 弘・古川 民夫
湯浅 安人・宇山 裕子
徳島県立中央病院松田 博・吉田 哲也
愛媛大学木広 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

Cefprozime の成人における有用性と副作用に関する評価をもとに、小児科領域において Cefprozime の吸収、排泄、ならびに臨床検討を 14 機関の共同研究で行なった。

吸収、排泄に関しては、静注 5 分後の平均血清中濃度は 10 mg/kg 投与時 66.7 μ g/ml, 20 mg/kg 投与時 114 μ g/ml で、半減期はそれぞれ 1.20 時間, 1.55 時間であった。1 時間点滴静注では、点滴終了時の平均血清中濃度は 10 mg/kg 投与時 25.6 μ g/ml, 20 mg/kg 投与時 55.1 μ g/ml, 30 mg/kg 投与時 73.9 μ g/ml で、半減期はそれぞれ 1.40 時間, 1.25 時間, 1.20 時間であった。投与後 6 時間までの尿中排泄率は静注時 10, 20 mg/kg 投与で 74~86%, 1 時間点滴静注時 10, 20, 30 mg/kg 投与で 71~78% であった。

髄液濃度は 18 例の化膿性髄膜炎について、1 回 30~38, 43~53, 76 mg/kg 静注で検討した。静注 30 分~2 時間後の髄液濃度は、43~53 mg/kg 投与時、第 7 病日までは 3~15 μ g/ml に達し、回復期でも 1~3 μ g/ml と、化膿性髄膜炎の主要細菌に対する本剤の MIC を十分に上回る濃度であった。

臨床検討は 479 症例について行なわれたが、評価にたえる 364 例を解析対象とした。年齢は 1~5 歳が最も多く、次いで 6~10 歳で男児 206 例、女児 158 例であった。1 日投与量は 31~60 mg/kg が 134 例と最も多く、最高投与量は髄膜炎に対する 320 mg/kg であった。投与日数は 4~7 日が全体の 60% を占め、投与方法は主として 3~4 回に分けて静注、点滴静注で投与された。疾患別臨床効果は敗血症 61.9%, 髄膜炎 90.0%, 呼吸器感染症 95.4%, うち肺炎 97.6%, 尿路感染症 95.9%, 皮膚感染症 92.3%, リンパ節炎 90.9% で、364 例中著効 45.6%, 有効 45.9% で有効率は 91.5% であった。起炎菌ならびに炎症所見の明確な症例をとりあげても同様で 90.7% の有効率を示した。起炎菌別細菌学的効果では、菌消失率はグラム陽性菌 83.8%, グラム陰性菌 92.1% で、特に肺炎球菌、大腸菌、肺炎桿菌では 100%, ヘモフィルスでは 98% であった。基礎疾患のないもの 206 例での有効率 92.7% に対し、基礎疾患のあるもの 52 例では 82.7% とやや低下した。セフェム系、ペニシリン系から本剤に変更して有効であったもの 75 例中 70 例 (93.3%) を含め、全体として本剤への変更が有意であったものは 96 例中 89 例 (92.7%) に達した。副作用

は479例中11例(2.3%)に発疹、発熱、下痢、咳嗽発作などが見られた。臨床検査値異常は好酸球増多、好中球減少、血小板減少、トランスアミナーゼ上昇などが見られたが、特に問題となるものは認められなかった。

以上の成績から、本剤は1日30~60 mg/kg 投与で有効な成績をあげることができ、小児細菌性感染症に対し有用な抗生剤であると考えられた。ただ化膿性髄膜炎では、合併症がないのに解熱、CRP陰性化の遅延する症例も見られており、この点への配慮と今後の検討が望まれる。

170. 口腔上皮細胞に対する3種のグラム陰性桿菌の附着能について

加藤錠一・吉友和夫・南条邦夫

加藤政仁・武内俊彦

名古屋市立大学第1内科

鈴木 幹三・山本 俊幸

名古屋市厚生院内科

呼吸器感染症における起炎菌は、近年グラム陰性桿菌(GNB)が増加し、その病因論の一つとしてGNBの口腔内コロニーゼーションが強調されている。われわれは高齢者において口腔内でのGNBの常在が多いこと、またその菌と肺炎の起炎菌との間に相関のあることを報告してきた。今回は口腔内GNBのコロニーゼーションを*in vitro*で定量的に測定する方法として細菌の附着能に着目し、各種の検討を行なったので報告した。

対象：①健康成人群18例、②慢性肺炎患者群27例、主として慢性閉塞性肺炎患者、③肺癌群20例、④ADL6以上の高齢者群14例、身の回りのことは自分でできる健康老人、⑤ADL5以下の高齢者群18例、感染のない寝たきり老人。ここで高齢者とは、名古屋市老人養護施設厚生院に収容された70才以上の老人を示す。

方法：細菌は教室保存臨床分離株の*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*を使用し、PBCで洗滌後 10^4 /mlに調整した。口腔上皮細胞は頬粘膜より採取しPBSで洗滌後 10^4 /mlに調整した。附着能試験は上記細菌と細胞を同量混和しコントロールは、細菌の代わりにPBSを加えたものとし、1症例につき4本の混和液を作製した。次いで37°C 2時間 shaking water bathで培養後PBSにて洗滌した。それをスライドグラスにとり、グラム染色後光顕にて細胞に附着するGNBの数を数え、25細胞の平均値を計算した。また口腔より採取時すでに附着しているGNBの影響を除外するために、附着した細菌数よりコントロールの値を減じた。

結果：健康成人群ではコントロールにGNBの附着

ほとんど認めず、 0.3 ± 0.3 細菌/細胞であった。慢性肺炎患者群では健康成人群に比して3菌種の附着能はやや増加し、抗生剤の投与で附着能はやや低下したが、有意差はなかった。肺癌群では健康成人群に比してやや増加したが有意差はなかった。ADL6以上の高齢者は健康成人群に近い値を示した。ADL5以下の高齢者群ではコントロールにすでに多くのGNBの附着が見られたが、3菌種の附着能もともに有意に増加した。3菌種間において*P. aeruginosa*が*K. pneumoniae*と*E. coli*に比してやや高い附着能を示したが、菌種間に有意差はなかった。

考察：口腔上皮細胞に対するグラム陰性桿菌の附着能は、宿主の抵抗力の低下に伴い増加し、その増加は呼吸器感染症の病因論を考えるに重要な糸口となると思われる。

171. 抗生物質の気管支・肺胞吸収におけるハイドロコチゾン併用の意義

野口行雄・田口幹雄・吉田 俊昭

隆杉正和・土橋賢治・渡辺貴和雄

松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：私どもは、抗生物質の気管支・肺胞における吸収についての研究を続け、アミノ酸糖体が肺胞から濃度依存性の吸収、 β -ラクタム剤が気管支から容量依存性の吸収であることが明らかとなった。抗生物質の肺における吸収にハイドロコチゾンがいかなる作用を及ぼすかについて研究を行ない、新知見を得たので報告する。

方法：1) 臨床実験：呼吸器疾患患者の気管支内に16~18 Fr.の気管支カテーテルを挿入し、ハイドロコチゾン100 mg 注入2~3分後に、GM 40 mg, ABPC 500 mg, CEZ 500 mg を注入して経時的に採血し、血清中濃度をカップ法で測定した。

2) 動物実験：1群3羽の家兎気管に18ゲージのエラスト針を穿刺し、ハイドロコチゾン50 mg 注入5分後にGM 80 mg, ABPC 500 mg, CEZ 500 mg を注入して経時的に採血し、カップ法で血清中濃度を測定した。比較のために0.025 mgのSalbutamol hemisulfateを併用した場合の血清中濃度をGM, CEZについて測定した。またGMとCEZについては、一定濃度溶液を1 ml, 5 ml, 10 ml で注入した場合と、2 mlの一定容量で、濃度を1:2:10として注入した場合の血清中濃度を測定した。

成績：1) 臨床実験成績：臨床例において、ハイドロコチゾンの併用は非併用時と比較してGMで約1.6

倍, CEZ で約 3.6 倍の吸収促進があった。ABPC では吸収促進はなかった。

2) 動物実験成績: 家兎においてハイドロコチゾンの併用は GM, CEZ の吸収を促進したが, ABPC の吸収は促進しなかった。ハイドロコチゾンの併用によっても, GM はほぼ濃度依存性の吸収, CEZ は容量依存性の吸収を示した。Salbutamol の併用で GM, CEZ の吸収は促進され, ハイドロコチゾンの吸収促進とはほぼ同じであった。

考按: 閉塞性換気障害のある患者に KM, PL, GM などエロゾル吸入せしめると 1 秒量が低下するといわれ, 局所におけるヒスタミン遊離に起因すると考えられている。ハイドロコチゾンにはヒスタミン遊離を抑える作用があり, GM, CEZ の吸収促進はこの作用によるものと推察され, GM, CEZ の気道刺激性が推定される。

結論: 1) ハイドロコチゾンの併用は GM, CEZ の肺における吸収を促進したが, ABPC の吸収には影響がなかった。

2) 動物実験の成績では, GM, CEZ の肺における吸収でハイドロコチゾンの作用は, Salbutamol の作用とはほぼ同じと考えられた。

気管支内注入法で, GM, CEZ は気管支の収縮を惹起し, これをハイドロコチゾン, Salbutamol がブロックする結果, 吸収面積が拡大し, 吸収が促進されると推察された。

172. β -lactam 剤の気道分泌物中移行濃度とその意義

力富 直人・宇塚良夫・永武 毅
野口 行雄・原田知行・宍戸春美
渡辺貴和雄・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的: 私どもは第 16 回本学会総会において抗生物質の喀痰中濃度について報告して以来, 様々な角度から研究を行ない, β -lactam 剤には血中から病巣気道中へ移行する際 blood-bronchus-barrier が存在すること, また喀痰中への移行が非常に低く, その移行率が疾患の急性期に高く, 回復期に低下することを明らかにした。 β -lactam 剤は現在も呼吸器感染症治療上主座を占めている薬剤であり, 今回は, ①投与量, 投与時間と喀痰中濃度の関係, ② β -lactam 剤の喀痰中移行率の比較, ③ 喀痰中濃度, 局所痰濃度と起炎菌の MIC 値の関係, すなわち除菌効果について検討したのでここに報告する。

方法: 対象薬剤は PC 剤 9 種, CEP 剤 11 種で, 対象

疾患は慢性気管支炎 30 名, 慢性細気管支炎 19 名, 気管支拡張症 10 名, 肺炎 5 名, 慢性肺気腫 4 名, 肺化膿症 1 名, 急性気管支炎 1 名, 延べ 129 シリーズで測定した。測定した喀痰はすべて急性期のものとし, 私どもの気管支局所採痰法で採取する病巣気道分泌物は, 急性期で点滴終了直後のものを使用した。検体は力価の低下を考慮してすみやかに測定し, 方法は bioassay によった。 β -lactamase 産生性の存在する喀痰は除外した。

結果: ① SBPC を点滴を用いて投与量を変えて喀痰中濃度を測定した。投与量と喀痰中濃度の間には dose-response の関係が見られた。

② SBPC の投与量を一定にし, 点滴時間を変えて喀痰中濃度を測定した。点滴時間の短い方が喀痰中濃度は高い傾向が見られた。

③ 次に投与量を一定にし, 各薬剤間で比較を行なった。PC 剤よりも CEP 剤の方が喀痰中濃度が高い例が多かった。

④ 投与量が各症例, 各薬剤で違うため, これらを比較するためピーク喀痰中濃度とピーク血中濃度の比, すなわち喀痰中移行率で比較した。急性期において喀痰中移行率は 0.1~5% の範囲に大部分が分布し, PC 剤よりも CEP 剤の方が移行がよかった。

⑤ 喀痰中抗生物質濃度/起炎菌の MIC, および除菌効果を検討した結果, この比が 1 以上のものではすべて除菌効果が得られ, 1 以下のものでは効果が一定しなかった。気管支局所採痰法を用い, 末梢気道分泌物すなわち局所痰を採取しさらに解析した結果, 次のことがわかった。局所痰濃度は喀痰中濃度より高く, 喀痰中濃度/起炎菌の MIC が 1 以下で除菌効果があったものは, 局所痰では起炎菌の MIC をすべて越していた。比が 1 以下で除菌効果が得られなかったものは, 局所痰ではすべて起炎菌の MIC 以下であった。

考按: 局所痰まで含めた β -lactam 剤の解析で, 喀痰濃度と起炎菌の MIC のみでは解明できなかった除菌効果との関係が明らかになった。今後も呼吸器感染症の治療上, β -lactam 剤はますます重要な位置を占めると予想され, いかにして必要かつ十分な薬剤濃度を病巣に達せしめるかは化学療法上重要な問題である。今回私どもが発表した投与量, 投与時間と喀痰中濃度, 各薬剤による移行率の差などの成績は, これらの問題の解決の手段となりうると考える。

(追加) 京大胸部疾患研・内科 前川暢夫

末梢気道の分泌物への抗生物質の移行を検討することは, 臨床的に治療の成否, 効率を論ずる上に重要な資料を与えるものと考えるので, 今後は β -lactam 剤以外の抗生物質についても検索を進められるよう希望する。

173. いわゆる末期肺炎の剖検例での検討

望月吉郎・田口善夫・網谷良一
種田和清・岩田猛邦・松原恒夫
天理よろづ相談所病院呼吸器内科

小橋陽一郎・市島 国雄
同病理

相原 雅典
同臨床病理部細菌

(目的) いわゆる end-stage での肺炎の合併は重篤で死に至ることも多い。私たちは最近の末期肺炎の病態の検索を試みるべく、剖検時中等度以上の肺炎の存在した症例の基礎疾患・臨床経過・起炎菌等の検討を行なった。

(方法) 本院での過去3年間の剖検例のうち比較的広汎な肺炎(結核性を除く)のあった52例を検討した。併わせて剖検時施行した肺組織と血液からの菌培養の結果も検討した。

(成績および考按) 52例の基礎疾患は、血液疾患12例、呼吸器疾患18例、消化器疾患12例、脳卒中5例、糖尿病2例、その他6例である(重複癌3例を含む)。

剖検肺の病原体検索では、52例中35例に陽性であった。検出菌は *Pseudomonas* 13例、*Klebsiella* 11例、*E. coli* 11例、*Serratia* 3例などで、ほとんどがグラム陰性桿菌である。剖検肺組織より、*Candida* 4例、*Aspergillus* 3例、*Pneumocystis carinii* 2例、*Cytomegalovirus* 2例を認めた。

52例中、検痰・血液培養で起炎菌検索を行なっているものは23例で、うち17例で一応起炎菌を決定し、それに合わせて抗生剤投与を行なっている。この17例中、剖検肺で菌陽性であったものは12例であり、8例が決定した起炎菌と同一種で、異なった4例は菌交代と思われる。

死亡直前まで発熱などの症状がないため、抗生剤未投与で剖検時に広汎な肺炎が存在したものは9例であった。

抗生剤投与の有無・肺炎経過の長短で剖検肺の菌を分類すると、長期化例では、*E. coli* は減少し、*Pseudomonas* が増加した。

(結語) ① 肺炎の起炎菌を決定し、対応抗生剤を投与しながら、剖検肺に菌の残存する例があり、特に呼吸器疾患に多い。抗生剤投与に加え、全身状態の改善・原疾患の治療が必要と思われる。

② 肺炎症状が軽微ながら死亡時すでに高度な肺炎を

生じていることもあり、注意深い観察が必要である。

③ 肺炎経過が慢性化するにつれ、*Ps. aeruginosa* の出現頻度は上昇し、*E. coli* は低下した。

174. *P. carinii* 肺炎および *P. carinii* 肺炎として治療を行なった症例の検討

森 健・浜本恒男・日比野順子
椎名和彦・泉 昭・渡辺 一功
池本秀雄

順天堂大学医学部内科

目的: 日和見感染症の一つとして、最近注目されている *P. carinii* 肺炎について、臨床的・病理学的に治療上の問題点を検討した。

方法: 何ら治療を行なわず剖検で *P. carinii* 肺炎と診断された2例、痰中に *P. carinii* を検出して治療を行なった2例、痰中に *P. carinii* らしきものを認めたが確定診断には至らなかった1例、および臨床的に *P. carinii* 肺炎と診断し治療を行なった6例の計11例について検討した。

結果: 症例はいずれも基礎疾患を有し、白血病・SLE各4例、CMCC・骨髄腫・原発性免疫不全症各1例で、男7例、女4例であった。治療開始は1例を除いて、胸部X線上下両側にびまん性陰影を呈する時期であった。治療は pentamidine 単独3例、ST合剤のみ4例、両薬剤を用いたもの2例であった。治療により軽快したものは1例のみで、他は死亡した。しかし1例は別検を行なえなかった。剖検例9例のうち *P. carinii* 肺炎6例、*Cytomegalovirus* 肺炎1例、*Cryptococcus* 肺炎1例、SLEによる肺病変に限局性の *Aspergillus* 肺炎を合併したものの1例であった。

軽快した症例は生前に診断し、ST合剤を14日間投与したもので、現在まで再発をみない。治療に抗して *P. carinii* 肺炎で死亡した症例では、ST合剤あるいは pentamidine を3~7日間投与したものである。一方、*P. carinii* 肺炎以外の原因による死亡例のうち、CMV肺炎症例はST合剤を長期間使用し、それに pentamidine を一時併用したものである。*Cryptococcus* 肺炎症例は pentamidine 1週間投与例である。また *Aspergillus* 肺炎症例はST合剤を3日間投与した症例であった。

臨床的にいずれも血液ガス分析では低酸素血症を呈し、吸入でも改善しなかった症例である。また約3か月の間隔で発症した症例は、母親同志が悪意で病室をお互いに訪れていたこともあり、病棟内感染が考えられる。

結論: 以上より、(1) *P. carinii* 肺炎発症の要因を

有する症例では、症状出現以前の極めて早期より本症を疑って検索をすすめる必要がある。

(2) *P. carinii* 肺炎の診断にとって、胸部X線像あるいは動脈血ガス分析の結果は決定的なものではなく、参考にすぎない。

(3) *P. carinii* 肺炎の治療効果は、治療開始の時期とともに、治療期間が大切で、ST 合剤あるいは pentamidine を10日間以上投与すべきである。それで効果を認めない場合は、他の日和見感染症（真菌、CMV など）を考慮すべきである。

(4) 生前診断が重要であることは勿論であるが、経験主義的薬療法もまた大切である。

(5) さらに病棟内感染も考えられるため、本症患者の取り扱いには十分な注意が必要と考えられる。

175. オウム病化学療法の臨床的観察

金 沢 裕

豊栄病院内科

徐 慶 一 郎

東芝生研

庭 山 清 八 郎

富山医薬大ウイルス

1966年来観察し得たオウム病13例（7歳女児1例を含む）に対して行なわれた化学療法の効果について検討した。

使用薬剤、投与ルート、1日量、解熱までの日数で示すと、TC系薬剤では、TC:P.O. 1,500mg 2日；DMCTC:P.O. 600mg 2日；DMCTC:P.O. 600mg 1日；MTC:P.O. 150mg 1日；DOXY:P.O. 200mg 1日；DOXY:P.O. 200mg 1日；MINO（7歳女児例）D.I.V. 50mg 1日；100mg 1日計2日で、Macrolide剤としてはJM:P.O. 1,200mg 4日；Propionylmaridomycin:P.O. 1,200mg 3日で、PC剤では軽症例であったがPE-PC:P.O. 120万U 2日；SB-PC:I.M. 2,000mg 2日；IPAB-PC:D.I.V. 2,000mg 2日；RFP:P.O. 450mg 1日であった。しかし、CEX:P.O. 1,000mg 3日では解熱効果は見られなかった（以上は病初発熱時の症例についてのみ）。

再発はDOXY:P.O. 200mg 1日+100mg 2日の1例にのみ見られた。しかしその他はDOXY:P.O. 200mg 1日+100mg 1日の1例、TC系薬剤1日投与で解熱後にCER:I.M. 500mg 5日の1例と、1,000mg 4日+500mg 4日の1例を含めて再発はなかった。

8例でX線上、肺炎像が確認されたが、その推定消失日数は有効化学療法開始後10日以内2例、20日以内4例、30日以内2例で、マイコプラズマ肺炎より多少長びく印象をうけた。

またマイコプラズマはRFPに対し*in vitro*感受性が低いことが知られているが、マイコプラズマ肺炎2例にRFPの効果不明なことを経験しているので、RFPの効果はオウム病とマイコプラズマ肺炎の鑑別に役立つとも推定された。

以上、本症に対しすでに第一選択剤とされているTC系薬剤の著効性を再確認し、RFPの有効性を追加し、またmacrolide剤のある程度の効果、さらにPC剤の軽症例に対する多少の効果も推定することができた。

176. 腎カンジダ感染に対する Flucytosine の治療効果について

塚田 修・押 正也・新島端夫

東京大学泌尿器科

山本 容正・山口 英世

東京大学細菌学教室

われわれは今まで、第67回日本泌尿器科学会総会、第54回日本細菌学会総会において、マウスに亜致死量の *Candida albicans* を静脈内接種することにより、感染死を免れたマウスに高頻度で片側性、萎縮性腎カンジダ感染が成立することを報告してきた。今回この実験系を用い、抗真菌剤である Flucytosine の慢性腎カンジダ感染に対する抑制効果について報告した。*Candida albicans* MTV 12013株の 1×10^8 細胞/マウスをICRマウスに静脈内接種した。感染後3日目、7日目、14日目より Flucytosine をほぼ100mg/kg/day経口摂取させ、感染42日目まで観察し、左右腎重量、腎臓内生菌数につき検討した。また *C. albicans* ホルマリン死菌 1×10^8 細胞/マウスを5日間連続静脈内接種し、片側萎縮腎発生について検討した。*C. albicans* 1×10^8 細胞/マウスを静脈内接種した場合の累積死亡率は63%であった。感染3日後、7日後からの Flucytosine 投与では感染死は抑制されたが、感染14日後からの投与群では24匹中7匹が死亡した。慢性腎カンジダ感染について非対称腎発生率をパラメータとして Flucytosine の抑制効果を見た。感染3日後からでは左右非対称腎マウスはほとんど見られなかったが、感染7日目、14日目からの投与では左右腎重量に2倍以上の差の見られるマウスが観察された。*C. albicans* ホルマリン死菌接種では左右非対称腎は観察されなかった。左右腎重量差は Flucytosine の投与が遅いほど、非対称腎発生率は高く、その非対称

腎における腎臓内生菌陽性率も高かった。*C. albicans* 1×10^6 細胞/マウスを静脈内接種し、Flucytosineの腎カンジダ感染に対する治療効果を経時的に見た。感染3日、あるいは7日目からの薬剤投与では腎臓内 *C. albicans* は抑制されていたが、感染2週間目からの投与では *C. albicans* は除去されず、Flucytosine を投与しない群とはほぼ同じであった。左右腎重量比を経時的に見ると、Flucytosine を投与しない群では2週間目頃より非対称腎が見られ、感染3日、7日目からのFlucytosine投与前では非対称腎マウスは見られなかった。しかし感染2週間目からはすでに非対称腎が観察され、また非対称化も抑制されなかった。慢性腎カンジダ感染、特に非対称腎発生に及ぼすFlucytosineの抑制効果を見たが、薬剤投与が遅いほど治療効果が悪く、腎カンジダ感染も進行し、左右腎の非対称化は抑制されなかった。

177. Econazole に関する基礎的・臨床的研究 (その4)

青河 寛 次

社会保険神戸中央病院産婦人科

杉山 陽 子

近畿母児感染症センター

Imidazole系抗真菌物質であるEconazoleに関する研究の一環として、第28回西日本化療学会発表につづき、そのfollow up成績を報告する。

A) 研究方法

1. 本剤150mg×3日間経腔投与した腔周辺真菌感染妊婦50例を調査対象とし、その82%を観察できた。
2. 諸種産科因子に及ぼす薬剤影響の有無、状況を観察した。
3. 妊婦の腔内容および娩出児における真菌動態を、検鏡およびSabouraud's培養を併施して追求した。

B) 研究成績

(a) 妊婦治療の安全性確認

1. 分娩：在胎期間、分娩時間、分娩状況に薬剤投与の影響は皆無であり、胎盤重量・形状も同様だったが、41例中臍帯血管の異常を1例に認めたものの、薬剤との関連はないものと思われる。
2. 新生児：生死・性・出生時の身長・体重・頭囲・Apgar's指数・Moro's反応について異常はない。また新生児期における異常についても特に留意すべき点はなかった。
3. 乳児：身長・体重発育曲線はほぼ正常分布内の動揺であり、またその運動機能・精神機能についても、生後4～6カ月までの間正常である。

(b) 妊婦治療例における新生児真菌の観察

1. 母の腔真菌感染治療から分娩までの経過期間をみると、分娩時母体真菌(-)群では、34例中13例が2週までは生存新生児真菌(-)性であり、3週目の10例中2例が見真菌(+)性だった。これに対し、母の腔内真菌(+)性：8例中7例に新生児真菌(+)性があり、これは母児間感染を推定させる所見である。
 2. 分娩時に母腔内容真菌(+)：8例から生まれた児は、出生時すでに直腸内容から7例、口腔内容から1例に真菌を検出した。
 3. 新生児における真菌検出は、生後第3～5日に、直腸内容真菌(+)8例中口腔内容真菌(+)2例、(-)6例であり、直腸内容真菌(-)18例は、口腔内容も全例真菌(-)だった。また、生後第5日以降は、直腸内容真菌(+)6例中、口腔内容真菌(+)5例、(-)1例であり、直腸内容真菌(-)2例はすべて口腔内容でも真菌(-)だった。
 4. 出生時における児の真菌検出と発症との関係を見ると、真菌(+)：11例中その発症は皆無だった。
 5. しかし、新生児期における真菌検出とその発症状況をみると、口腔内容真菌(+)4例中、驚口瘡2例、外陰肛門炎2例を認め、また、直腸内容真菌(+)12例中、驚口瘡5例、外陰肛門炎4例を認めた。
 6. 真菌検出から発症までの時期は、驚口瘡が～4日まで5例、外陰肛門炎が～4日まで4例、～8日まで2例だった。
- C) むすび
- 以上の所見から、次のような知見を得た。すなわち、
1. 妊婦におけるEconazole腔錠のhigh-dosage, short-term therapyの遠隔成績を通じて、その安全性、有効性を追求した。
 2. 分娩・新生児・乳幼児の臨床諸因子につき、薬剤投与が関与したと思われる所見は何ら認められなかった。
 3. 腔周辺真菌感染に対し、本剤が有効だった妊婦では、治療後2週までの間の娩出児に出生時真菌を検出できなかった。
 4. 早期に真菌を検出した新生児は、驚口瘡・外陰肛門炎を発症しやすい傾向があり、妊娠末期における化学療法の有用性を示唆するとも解せられる。

178. オートラジオグラフィーによる、耳鼻咽喉科領域薬剤分布の検討

村井兼孝・馬場駿吉・和田健二
波多野努・木下治二
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

ULLBERG は、小動物を凍結して全身の切片を作る方法を考案し、これを放射性同位元素標識抗生剤を用いるオートラジオグラフィーに応用した。凍結マクロオートラジオグラフィー法は、薬物の体内分布を肉眼的に明瞭に示す点で優れた方法であり、われわれは家兎における耳鼻咽喉科領域、特に鼻副鼻腔への薬剤移行分布の検討に本法の応用を試みた。

使用薬剤は¹⁴Cを標識したナリジクス酸類縁抗菌剤の Pipemidic acid (大日本製薬)、AM-715 (杏林製薬)、Rosoxacine (鳥居薬品) の3剤で、投与量および調製液のpHは各々異なるが、投与方法は静注とした。

オートラジオグラフィーの作成は、薬剤を家兎耳介静脈から注入し30分後クロロホルムで致死させ、カルボキシメチルセルロースを鼻腔、副鼻腔、口腔、咽喉頭および外耳道へ充填する。特に副鼻腔へは内眥部の前方と側方より注入した。クライオトームで下顎骨底面を基準とする50μの水平断切片を作った。オートラジオグラフィーの黒化からの定量測定は困難であるため、得られた情報の信頼性について、摘出組織内濃度を定量し、合わせて検討した。

摘出組織内濃度測定は、薬剤を家兎耳介静脈から注入し一定時間後、他側耳介静脈から採血、さらに空気を注入するとともに頸動脈から採血した。静注後30分、1時間、3時間の各時点で3羽ずつ行なった。

数十枚得られたオートラジオグラフィーのうち、篩骨鞘、上顎洞、副鼻甲介、舌のレベルで詳細な検討をしているが、PPAの上顎洞レベルでは主な組織の黒化の順は、鼻中隔軟骨≒腺様組織>筋肉≒歯根膜≒歯髄>鼓室粘膜炎>蝸牛>上顎洞≒副涙腺>骨となり、副鼻甲介のレベルで鼻中隔軟骨より強い著明な黒化を軟口蓋とその両外側の腺様組織に認めた。摘出組織内濃度は、30分、1時間で軟口蓋が最高で、3時間では鼻中隔軟骨が最高であった。他の主な組織についてオートラジオグラフィーから得られる情報と比較したところ、よく一致した。

AM-715の上顎洞のレベルでの黒化の順は、鼻中隔軟骨>筋肉≒歯根膜>上顎洞>副涙腺≒網膜>骨となり、舌のレベルで軟口蓋とその両外側の腺様組織に著明な集中を認めた。摘出組織内濃度は、30分、1時間、3時間すべてで軟口蓋が最高で、鼻中隔軟骨のみ1時間より3

時間の値が大で、蓄積する傾向をうかがわせた。

Rosoxacineの上顎洞のレベルでの黒化の順は、筋肉>上顎洞≒副涙腺≒網膜>骨となり、摘出組織内濃度も特定組織への集中は示唆しなかった。

以上、家兎における耳鼻咽喉科領域への薬剤移行分布の検討に、凍結マクロオートラジオグラフィー法の応用を試み、オートラジオグラフィーの黒化から得られる情報につき摘出組織内濃度と比較したところ、よく一致し、きわめて有用であるという結論を得た。

179. 抗菌剤尿中濃度のシミュレーション 第2報 ABPC の one shot 静注時について

松田聖士・加藤直樹・坂 義人
河田幸道・西浦常雄
岐阜大学医学部泌尿器科

目的：尿路感染症において抗菌剤の尿中濃度を正確に知ること、的確な治療確立のために不可欠といえる。われわれは先に bolus i. v. injection した GM の尿中への排泄動態が血中同様、two compartment open model を用いて解析でき、シミュレーション可能であることを発表した。今回は ABPC について bolus i. v. injection 時の尿中排泄動態の解析を検討した。

方法：血中および尿中濃度の測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法により、また、薬動力学的解析は two compartment open model 理論に従った。検体の採取方法は ABPC 1g を5%ブドウ糖溶液20mlに溶解し、正確に3分間かけて静注した後、採血は5分、10分、15分、20分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間に行ない、採尿は15分、30分、45分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間に行なった。対象には腎機能正常の成人男子4名を含む、さまざまな腎機能を有する成人20名を選んだ。腎機能の指標には24時間内因性クレアチンクリアランス(C_{cr})を用いた。

成績：(1) 腎機能正常の成人男子4名を用いた解析では血中濃度のピークは静注後5分にあり、 $103.3 \pm 36.1 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後には $0.73 \pm 0.55 \mu\text{g/ml}$ 、血中濃度の経時変化は $C = 81.52 e^{-0.28t} + 48.27 e^{-0.74t}$ なる方程式で表わされた。尿中回収率は6時間で $78.6 \pm 14.0\%$ であり、尿中排泄率の経時変化は $(dX_u/dt) = 1351.93 e^{-0.81t} + 255.02 e^{-0.40t}$ なる方程式で表わされた。

(2) 種々な腎機能を有する成人20名の血中濃度の推移から求めた排泄速度定数(K_{10})と C_{cr} の関係は $K_{10} = 0.1256 + 0.007 \times C_{cr}$ なる回帰直線で表わされた。この時、 0.1256 hr^{-1} は腎以外の排泄経路からの排泄速度定

数であり、腎からの排泄速度定数は $(K_{10}-0.1256)\text{hr}^{-1}$ と考えられた。これらを利用した、尿中排泄率のシミュレーションより求められる尿中濃度を分時尿量で補正して、いわゆる corrected urinary concentration を求め、実測された尿中濃度を同様に分時尿量で補正した corrected urinary concentration との比較を行なった。腎機能正常の 1 例と障害度が中等度以下と考えられる 1 例 (C_{cr} , 121 ml/min, 57 ml/min) の 2 例についての corrected urinary concentration の理論値と実測値の比較では、静注後、初期の部分を除けば割合に良好な一致がみられた。

考察：ABPC bolus i. v. injection 時でも、尿中排泄率は血中濃度同様に two compartment open model で解析が可能であると判明した。bolus i. v. injection 時の排泄速度定数と 24 時間内因性クレアチニンクリアランスとの間に得られた回帰直線を参考にすれば、血中濃度からの尿中濃度のシミュレーションが可能となった。この際、バラツキが大きくなりがちである尿中濃度も、分時尿量で補正した corrected urinary concentration を求めれば、実測値と理論値が比較的良好に一致することが判明した。

180. 抗生物質の生体内濃度に simulate した *in vitro* kinetic model について (6)

2 剤併用時の simulation model

広瀬 俊治・坂本 博
村川 武雄・西田 実
藤沢薬品工業(株)中央研究所

抗生物質の生体内における dynamic な濃度変化に対応した条件下において、薬剤の作用を評価するため、

in vitro kinetic model を考案して報告してきた。さきにおかれわれが報告した model は、いずれも一種の薬剤を投与した際の model であった。しかし新しく薬力学的性状の異なる 2 種の薬剤を併用した場合の血清中濃度を simulate する model を考案した。

(方法) 2 剤併用のための model も原理的には既報の薬剤投与時の model と同一である。しかしピーク値、半減期など特性の異なる 2 剤の濃度変化を同一の容器内で同時に再現するため、半減期の速い薬剤の血清中濃度に対応するよう両薬剤を加え、半減期の遅い薬剤濃度を補充する方式をとった。この場合、各容器の容量、初期濃度、流速については、対象とした薬剤の血清中濃度の parameter より算出した。

このようにして model を作成すると、投与条件の相違により、すなわち 2 剤を、(1) 静注した場合、(2) 筋注 (または経口投与) した場合、(3) 筋注 (あるいは経口) と静注の場合などで、model はまったく異なる。

(結果) 静注一筋注の model を用いて、CEZ を 1g 静注、GM を 40 mg 筋注で併用し、目的とした血清中濃度が正確に再現できた。このモデルで CEZ と GM の併用時の *E. coli* に対する殺菌性を検討した。CEZ の MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ 、GM の MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ という耐性の *E. coli* に対しては、CEZ 1g、GM 40 mg の薬剤投与の場合、GM では殺菌効果はなく、CEZ の効果は一過的であった。しかし両者の併用では、8 時間まで殺菌的であった。GM 感受性 (MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$)、CEZ 耐性 (50 $\mu\text{g/ml}$) の *E. coli* に対しては、上記と同一の投与量では、併用時および GM 単独投与ともに、8 時間まで殺菌的であった。しかし両剤の投与量を 1/4 とすると、単剤では両剤ともに静菌的であったが、併用時は 8 時間まで殺菌的に作用した。

181. 抗生剤の体内動態に関する研究

Ceftizoxime(CZX) の実験的腎盂炎病巣内動態と治療効果

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

(目的) Cephalosporin 剤ならびに Penicillin 剤の実験的マウス腎盂炎病巣内での動態をみると、これら抗生剤は感染早期のいわゆる急性炎症巣には迅速かつ高濃度に移行し、しかも長期間残存する。しかし壊死巣、膿瘍あるいは間質増生の著しい遷延した感染病巣への移行分布は極めて悪い。このような事実から、一般細菌感染症の化学療法効果は、感染病巣の病態や治療開始時期に大きく左右されることが予想される。

これらを明らかにする目的でマウスに実験的腎盂炎モデルを作成し、感染惹起後のそれぞれの時期に Ceftizoxime(CZX) で治療を開始し、その治療効果を経時的に腎内生菌数を算定することによって比較検討した。また、 ^{14}C -Ceftizoxime(^{14}C -CZX) を用いてその腎内動態を macro-autoradiogram で観察した。

(実験方法) ベントバルビタール麻酔下に ICR-マウス(オス、4週令、20~23g)の右腎に約 1×10^5 の *E. coli* を直視下に直接接種して実験的腎盂炎マウスを作成した。感染惹起後 2, 6, 24 ならびに 48 時間の各群(1群6匹)に CZX 20 mg/kg 1回静注後の腎内生菌数の変動を経時的に算定し、それぞれの時期での本剤の治療効果を評価した。また、感染惹起後 24 時間の群を用いて CZX の反復使用(1, 2, 3, 9 時間間隔)ならびに1回使用量の増減(20, 40, 80 mg/kg)にともなう治療効果を比較検討した。

一方、 ^{14}C -CZX 2.0 $\mu\text{Ci}/\text{mouse}$ (≈ 20 mg/kg 相当)を尾静脈より1回静注した際の本剤の腎内動態の経時的変動を macro-autoradiogram で観察した。使用フィルムは Sakura X-ray film type QS である。

なお、感染惹起に用いた *E. coli* 41 の CZX に対する最小発育阻止濃度は 1×10^6 接種で $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

(成績) 感染惹起後 2, 6, 12 ならびに 48 時間の各群に CZX 20 mg/kg 1回静注後1時間の腎内生菌数を非治療コントロール群と常用対数値で比較するとそれぞれ $3.60 \pm 0.08/5.59 \pm 0.16, 4.38 \pm 0.08/6.38 \pm 0.08, 6.03 \pm 0.22/6.50 \pm 0.31$ ならびに $6.66 \pm 0.31/6.70 \pm 0.41$ であり、感染惹起後6時間までの治療群に有意の治療効果を認めた。また、CZX 20 mg/kg 1回静注で

効果の見られなかった感染惹起後 21 時間群に CZX 40 mg/kg ならびに 80 mg/kg を1回静注後5時間の腎内細菌数をコントロール群と比較すると $5.23 \pm 0.17/6.52 \pm 0.13$ ならびに $5.31 \pm 0.21/6.50 \pm 0.13$ であり、本剤増量静注により有意の治療効果を見た。CZX 反復静注群の腎内細菌数の変動は治療開始後 21 時間でコントロール群の1/100に減少を見た点と48時間までは横這いとなり、その後急速な減少を見た。

(結語) 一般細菌感染による臓器感染症の化学療法効果は感染巣の病態ならびに治療プログラムによって左右されることが示唆された。この要因の一つとして、感染病巣内での抗生剤動態の差が関与していると思われる。

182. Fosfomycin 静注および経口投与時の薬動学的検討

後藤 良

天理よろず相談所病院

(目的) Fosfomycin (FOM) の体内動態に関する薬動学的検討、およびその構造上的特異性ゆえに、他剤との直接的な薬動学的定数の比較検討は十分に行われていない。そこで、FOM 静注時、および内服時の血中動態について、薬動学的検討を加えるとともに、同一人における Dibekacin(DKB) 点滴静注時の薬動学的定数と比較検討を行なった。

(方法) 健康成人 volunteer 7 名に cross over にて、静注用 FOM Na, 経口用 FOM Ca を 20 mg/kg, 40 mg/kg 投与し、経時的に採血、蓄尿、その濃度を *Proteus sp.* (MB-838) を検定菌とする薄層カップ法にて測定した。またそのうち5名に DKB 100 mg を 0.5 時間、1時間点滴静注し、同様に *B. Subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法にて血中濃度を測定した。血中動態解析に用いた pharmacokinetic model は FOM 内服では One Compartment Model with First Order Absorption, FOM 静注, DKB 点滴静注については、Two Compartment Model で、computer (TOSBAC 40) による最小自乗法にて各薬動学的定数を算出した。

(結果) FOM 静注時、血中濃度は biexponential な減衰パターンを示し、peak level (C_{max}) は 20 mg/kg 40 mg/kg でそれぞれ、 $132.1 \pm 31.8, 159.3 \pm 32.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、8時間後の濃度は $4.4 \pm 1.0, 6.8 \pm 0.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。薬動学的定数はそれぞれ 20 mg/kg, 40 mg/kg で $t_{1/2\beta}$ は $2.25 \pm 0.74, 2.22 \pm 0.46$ hr, V_{dss} は $0.32 \pm 0.03, 0.36 \pm 0.06$ liter/kg, total body clearance (Cl_{tot}) は $2.08 \pm 0.45, 2.31 \pm 0.22$ ml/min per

kg であり linear kinetic を示した。FOM 内服時 20 mg/kg, 40 mg/kg で C_{max} はそれぞれ, 7.1 ± 1.0 , $9.4 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ で 24 時間後の濃度は 0.7 ± 0.3 , $1.2 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ を示し, predicted T_{max} は 2.3 ± 0.3 , $2.7 \pm 0.2 \text{ hr}$ であった。また薬動力学定数は, それぞれ, F については 0.28 ± 0.07 , 0.28 ± 0.08 , 吸収速度定数は 1.03 ± 0.38 , $0.92 \pm 0.40 \text{ hr}^{-1}$, 排泄速度定数は 0.24 ± 0.05 , $0.14 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$, 分布容積は 0.52 ± 0.08 , $1.04 \pm 0.30 \text{ liter/kg}$ で, dose dependent kinetic を示すように思われるが, Cl_{tot} は 2.05 ± 0.42 , $2.59 \pm 0.48 \text{ ml/min per kg}$ と dose independent であり, 静注時の値とよく一致した。これは, 内服についての解析モデルが単純化するためによるものと思われる。尿中回収率は, 24 時間で, 投与量に関係なく, 静注時平均 80%, 経口時平均 20% であった。同一人における DKB と FOM の静注時の薬動力学定数を比較すると, α , K_{12} , K_{13} , V_1 , V_2 , V_{dss} , $V_{d\beta}$ において有意な差が認められた。

(考察) K_{21} は DKB, FOM 間に差がないにもかかわらず, FOM の K_{12} は DKB のそれより有意に大きい。無論, compartment は生理学的, 解剖学的意義をもつものではないが, 組織移行がよいとされる FOM の体内動態を, 薬動力学の面からも支持するものと思われる。

183. Tetracyclin の胸腔内投与時体内動態と胸膜刺激作用

本間 威・米田 修一

小室 康男・吉田 清一

埼玉県立がんセンター呼吸器内科

1972 年 RUBINSON らによつてはじめられた癌性胸膜炎に対する tetracycline 療法は, わが国でも臨床的に応用され, 良好な成績が発表されている。本薬剤の作用機序の一端を明らかにするため, 胸膜炎患者の胸腔内に投与した後の体内動態を検討し, さらに家兎胸腔内に注入し, 胸膜に及ぼす刺激作用を病理学的に検討した。

1. 体内動態について

肺癌に合併した胸膜炎 5 例に, 中腋窩線上第 6 肋間で, 10 号アーガイル・トラカークセターを胸腔内に挿入し, 塩酸ドキシサイクリン (DOXY) 500 mg を注入した。注入後 24 時間まで経時的に胸水, 静脈血を採取した。尿は経時的に集めることは困難なため, 24 時間までの尿を蓄尿した。

資料中 DOXY 濃度はカップ法により測定し, その測定限界濃度は 0.0125 mcg/ml であった。データの分析は FOSS および FLETCHER らの計算法に基いたプログラ

ムにより, FACOM 230-28 コンピューターを用いて実測値に合致した回帰曲線, 各パラメーターを求めた。

1) 胸水中 DOXY 濃度: 胸腔内注入後 24 時間までの胸水 DOXY 濃度の減衰曲線は, 3 例は 1 相性, 2 例は 2 相性の曲線で表わされた。2 相性で表わされた曲線の大部分は slow phase からなるので, この slow phase の半減期と他の 3 例半減期との平均を求めると 33.3 ± 14.1 時間であった。これは胸腔内 DOXY は長時間排泄されずに残っていることを示す。

2) 血中 DOXY 濃度: 胸腔内投与 10 分後には血中に出現し, 時間の経過とともに血中濃度は上昇する例が多かった。

3) 尿中 DOXY 濃度: 4 例の 24 時間までの平均尿中排出量は平均 $4.5 \pm 0.9\%$ であった。

2. 家兎胸膜に対する刺激作用

正常家兎 23 匹を 3 群に分け, DOXY 10 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg に生理的食塩水を加え 5 ml/kg とし胸腔内に注入し, 1 週および 3 週目に屠殺, 胸膜の肉眼的所見, 壁側および臓側胸膜の組織学的検討を行なった。

DOXY 量を 40 mg/kg に増量しても, 胸水の貯溜, フィブリンの析出はみられなかった。

組織学的所見は, 10 mg/kg 投与 1 週後では中皮細胞の膨化, 増高, 胞体内空胞などが見られ, 一部では中皮細胞の剝離が認められた。この所見は臓側, 壁側胸膜のいずれにも共通してみられた。投与量が増加するに従い, 中皮細胞の膨化は著明となり, 中皮下層に炎症性細胞の浸潤, 浮腫などが出現した。これらの変化は 3 週後には回復し, 中皮細胞は平低化し, 中皮下層には線維化が見られるようになった。このような胸膜の変化によって, 臨床的胸水の消失, 胸膜の癒着が生ずるものと考えられる。

184. 高齢者における抗生剤の体内動態について (第 1 報)

角田 和之・藤沢 保仁

山口 秋人・原 三信

三信会原病院泌尿器科

村川 武雄・西田 実

藤沢薬品工業(株)中央研究所

ルーチンの腎機能検査と血清 β_2 -microglobulin (以下 s-BMG と略す) 検査を施行し, 正常範囲内にある 60~75 歳の高齢者を対象に, CEZ と GM の 2 剤による体内動態を 25~50 歳の健康成人と比較検討し, 高齢者に対する抗生剤の投与基準の検討を試みた。薬動学的解析

は compartment open model を適用して行なった。

以下次のような結論を得た。

1) 高齢者に CEZ および GM を投与した際の血中濃度は、腎機能が正常域にあっても健康成人に比べて血清中半減期は延長する。この傾向は CEZ が GM より顕著である。

2) 高齢者での CEZ・GM の血清中濃度の延長の要因の一つとしては、腎機能の指標とした BMG 検査によって老人特有の腎予備力低下 (GFR の軽度低下および近位尿細管障害) を認めた。

3) 抗生物質の適正な投与量・投与間隔の決定には、BMG 検査は従来の C_{cr} 検査に比べてベッドサイドにおいてはより有用であり、特に高齢者においてよい指標となる。

185. 健康成人志願者、腎機能障害患者における Netilmicin 筋注時の薬動学的検討

山作房之輔・鈴木 康稔

水原郷病院内科

武 田 元

新潟大学第2内科

関 根 理・薄田 芳丸

信楽園病院内科

健康志願者3名、 C_{cr} 1.6~104 ml/min の種々の腎機能の患者9名に Netilmicin 75 mg を1回筋注し、血中、尿中濃度を測定し、one compartment open model により解析し、腎機能障害患者を含めた使用法を検討した。

radioimmunoassay はキットの都合上、血中濃度は志願者と患者3名、尿中濃度は志願者のみについて測定し、bioassay 測定値と比較したが、それぞれの相関係数は0.943, 0.990であった。解析はbioassay 測定値についてのみ行なったが、腎機能障害が進展するにつれて主、に Netilmicin の腎クリアランスの減少に基づく body clearance の減少により、血中濃度半減期の延長が見られた。

志願者3名の平均血中濃度と、平均パラメーターを用い、Netilmicin 75 mg を8時間ごとに筋注した際の血中濃度を simulation すると2回目筋注以後に plateau state となり、蓄積はみられず、6時間ごとに血中濃度は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ を超えた。Netilmicin 新薬シンポジウムの三橋教授の臨床分離細菌感受性分布の集計成績によれば、*S. aureus* の98%、*E. coli* の91%、*Klebsiella* の95%の MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったので、

SHAH-EAGLE の理論がアミノ糖抗生剤にも適用されるならば、75 mg, 8時間おき筋注療法により、上記3菌種の感染症の90%以上に効果を期待し得ると考えられた。75 mg, 12時間ごと筋注では、6時間ごとに血中濃度は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を超え、一方、*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* の86, 61, 71%の MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

C_{cr} と Netilmicin の消失速度定数の間には相関係数0.973で $K_{el}=0.0043 \cdot C_{cr}-0.0006$ の一次相関式が得られ、私どものDKBの相関式とほぼ同一であった。

上の相関式と DETTLI が腎機能に応じて減量する際に提唱している計算式

$$\hat{D}=D \cdot \frac{\hat{K}_{el}}{K_{el}} \dots \dots \dots \text{維持量} (\wedge: \text{腎機能障害者})$$

$$\hat{D}^* = \frac{\hat{D}}{1 - e^{-K_{el} \cdot \tau}} \dots \dots \dots \text{初回量}$$

から、 V_d が 15 l の C_{cr} 10 ml/min の患者の初回量 25 mg, 維持量 7.5 mg を求め、8時間間隔筋注時の血中濃度を simulation したところ、最高、最低血中濃度は 1.6, 1.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Netilmicin 75 mg を志願者に筋注した際の最高血中濃度は 5 $\mu\text{g/ml}$ 前後で、本剤より毒性の強い GM の中毒濃度 10 $\mu\text{g/ml}$ の約 1/2 であるため、腎機能障害患者の最高血中濃度を正常者のそれと等しくする計算式を C_{cr} 10 ml/min の患者に用い

$$\hat{D}=D \cdot \frac{1 - e^{-\hat{K}_{el} \cdot \tau}}{1 - e^{-K_{el} \cdot \tau}} \dots \dots \dots \text{維持量}$$

初回量は 75 mg として8時間ごとに維持量 30 mg 筋注時の血中濃度を simulation したところ、最高、最低値は 5, および 3 $\mu\text{g/ml}$ で、DETTLI の調節法よりも効果を期待し得る結果となった。実際の感染症患者に対して後者の使用法を行なった際の安全性の検討が必要であらう。

186. 高齢者における化学療法

—Cefotetan (YM-09330) の薬動学的検討—

稲松孝思・島田 馨・浦山京子

東京都養育院附属病院内科

(目的) Cefotetan (YM-09330) は血中半減期が非常に長い特徴を有する新しい Cephamycin 系抗生剤である。本剤を高齢者に投与する際の投与方法を明らかにするため、高齢者における本剤の薬動学的特徴について検討し、その裏付けのもとに、高齢者感染症に対し、本剤の1日1回静注投与による治療を試みた。

(方法) 血清クレアチニン値が 1.2 mg/dl 以下の高齢入院患者8名 (平均年齢, 77.5 \pm 0.8(SE) 歳, 平均体重

40.4±2.3 kg, 平均クレアチニンクリアランス 40.8±2.5 ml/min) に対し 500 mg の Cefotetan を 3 分間かけて静脈内に投与し, 血中濃度推移, 尿中排泄を検討した。濃度測定は, *E. coli* NIHJ を検定菌とする agar well 法によった。薬動学的解析は two compartment open model を適用して行ない, 中川らによる本剤第 1 相試験における健康成人 3 名の成績と比較検討した。

また高齢者感染症 11 例に対し, 本剤 500 mg~1 g の 1 日 1 回静注投与による治療を試みた。このうち 5 例において, 治療経過中の本剤の蓄積の有無について検討した。

(成績) 実測値をモデルにあてはめて得られた薬動学的 parameter の平均値±SE は以下のとおりであった。なお () 中に若年健康成人 3 名の平均値を示す。0 時間値: 110±7.85 (132±14.0) μg/ml, 8 時間値: 27.0±2.2 (7.9±1.5) μg/ml, 24 時間値: 5.6±0.6 μg/ml, K_{12} : 0.46±0.10 (1.56±0.19) hr⁻¹, K_{21} : 0.67±0.11 (1.22±0.07) hr⁻¹, K_{el} : 0.17±0.01 (0.58±0.06), $T_{1/2(\beta)}$: 7.64±0.43 (3.11±0.12), V_c : 4.83±0.35 (3.89±0.46) l, V_t : 3.23±0.54 (5.05±1.04) l, V_d : 8.06±0.67 (8.94±2.55) l, AUC: 658.7±41.8 (233.4±35.8) hr·μg/ml であった。6 時間までの尿中回収率は 35.3% (61.8%) であった。

61~90 歳の高齢者感染症における 500 mg~1 g 1 日 1 回投与の治療成績(著効~有効/無効)は, 敗血症 2/3, 肺炎 3/4, 尿路感染症 2/3, 胆嚢炎 1/1 であり, 有効率は 72.7% であった。このうち 5 症例について 6 日~16 日間連投中の各血中濃度を測定したが, 蓄積傾向は見られなかった。

(考按) 高齢者において Cefotetan の排泄速度の遅延のみられること, 分布容量が若年者とほぼ同様である点は, これまでに報告してきた Cephalothin, Tobramycin, Cefprozime などと同様の成績であった。

β 相の半減期が 7.6 hr と長く, 本剤 500 mg の静脈内投与により 24 時間後でも 5.6 μg/ml の血中濃度が得られ, 高齢者では 1 日 1 回の投与でも臨床効果を期待し得る体液内濃度の持続が得られた。

本剤のこの特徴を生かし, 高齢者における諸感染症に対し, 本剤の 1 日 1 回投与による治療を試みたが, 第 II~III 相試験における全国集計の有効率に匹敵する治療成績が得られた。

187. 腎不全時における Cefotetan (YM 09330) の血清中および尿中排泄動態に関する研究

大川光央・徳永周二・元井 勇
庄田良中・池田彰良・菅田 敏明
沢木 勝・島村正喜・中下英之助
黒田恭一

金沢大学医学部泌尿器科

美川 郁夫・平野 章治

厚生連高岡病院泌尿器科

南後 千秋・岡所 明

福井赤十字病院泌尿器科

目的: 新しく開発された注射用半合成セファマイシン系抗生剤 cefotetan (YM 09330) を, 種々の程度の腎機能を有する 49 例に静脈内投与した際の, 血清中および尿中排泄動態について検討した。

方法: 対象は健康成人ボランティア 8 例を含む種々の程度の腎機能を有する 49 例であった。方法は, 本剤 500 mg をできるだけ正確に 3 分間で静脈内投与後, 48 時間まで経時的に採血, 採尿し, それぞれの濃度測定は *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とする薄層 paper disc 法で行なった。なお尿については高速液体クロマトグラフィーによる YM-09330 とその tautomer の分離定量も併施した。腎機能の指標としては, 24 時間内因性クレアチニンクリアランス (C_{cr}) を用い, 薬動学的解析は two-compartment open model に従った。

成績: 本剤投与直後の血清中濃度は, 腎機能障害程度と関係なくほぼ一定であった。しかし, β -phase では腎機能の低下に伴い遅延化する傾向が認められ, 消失速度定数 (K_{el}) および β と C_{cr} との間には有意の直線関係 ($p < 0.01$) が認められた。また腎機能と β -phase の血清中濃度半減期 ($t_{1/2(\beta)}$) との間には, ゆるやかな双曲線的関係が認められた。すなわち腎機能正常例の $t_{1/2(\beta)}$ は平均 3.0 時間で, 腎機能の低下に伴い延長し, 血液透析例では平均 13.1 時間と計算された。なお血液透析患者 5 例の cross-over 法による検討では, 5 時間の血液透析により $t_{1/2(\beta)}$ の約 45% の短縮が認められた。腎機能正常例における 24 時間までの累積尿中回収率は平均 83.3%, 本剤の主排泄経路が腎であることが確認された。

また本剤の尿中排泄量は腎機能が低下に伴い減少し, 透析患者における 24 時間までの累積尿中回収率は平均 6.4%, 正常例の 1/10 以下まで低下した。尿中 tautomer の検討では, 4~10% の範囲内で尿中に tautomer とし

て存在し、腎機能に関係なく、すなわち排泄量と無関係に尿中 YM-09330 の大部分は変化せず、残りのごく一部が tautomer に変化するものと考えられた。

考按：本剤は腎を主たる排泄経路とする抗生剤で、従来のセフェム系抗生剤に比べ、長い血中濃度半減期を有しているのが特徴の一つである。しかし血中濃度半減期の腎機能低下に伴う延長は、従来の同系抗生剤に比べ程度であった。ちなみに DETTLI らのいう無機能腎患者の消失速度定数比 (Q_0) は 0.51 と計算され、明らかに大きい値を示した。これは本剤がかなり大きい腎外性排泄部分を有していることを意味し、他の報告をも考慮すると胆汁中移行との関係から説明可能とも思われるが、その詳細については更なる検討が必要であろう。

188. 腎不全時における抗生剤の体内動態に関する研究 (続報)

— 持続的腹膜透析施行患者での検討 —

山路 武久・加地正伸・斎藤 篤
嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也
井原 裕宣・北条敏夫・宮原 正
東京慈恵会医科大学第二内科

目的：近年、腎不全に対する新しい治療法の一つとして持続的腹膜透析法 (CAPD) が開発され実用化されている。腎不全患者は抗生剤療法を受ける機会が多く、特に CAPD 施行患者では腹膜炎を併発しやすい傾向にあるので、本法施行時における抗生剤の体内動態ならびに透析液中への移行性を把握しておくことが重要である。

対象ならびに方法：対象は creatinine clearance (C_{cr}) < 10 ml/min の腹膜透析を受けている腎不全患者 9 例および C_{cr} < 80 ml/min の腎機能正常者 5 例である。腎不全の 9 例はさらに非透析患者 (Non PD 群) 4 例、間歇的腹膜透析患者 (PD 群) 2 例、持続的腹膜透析患者 (CAPD 群) 3 例に分類した。

検討抗生剤には Amoxicillin (AMPC) を選び、その 1,000 mg を 1 回経口投与したのち経時的に、血中、尿中ならびに透析液中濃度を測定した。測定には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌として薄層カップ法を用いた。

成績：腎機能正常群における AMPC の平均血中濃度は 2 時間後の peak 値 11.7 μ g/ml 以後漸減し、6 時間後には約 1 μ g/ml となった。一方、腎不全患者のうち Non PD 群では peak は 4 時間後にずれ、その値も平均 30.2 μ g/ml と高く、24 時間後でも 7.7 μ g/ml と高濃度が持続した。PD 群および CAPD 群では全測定時間とも Non PD 群よりも低値を示したが、その傾向は

PD 群の方が CAPD 群よりも顕著であった。血中半減期は正常群では平均 1.2 時間であったのに対して、Non PD 群では 9.7 時間と著しい延長がみられた。PD 群および CAPD 群では Non PD 群よりも半減期の短縮がみられ、それぞれ 4.8 時間、6.3 時間であった。

腎機能正常群における AMPC の平均尿中回収率は 6 時間で 65.5% であったのに対して、Non PD 群では 24 時間で 6.0% と著しく低く、PD 群、CAPD 群ではさらに低値を示し、それぞれ 2.7%、3.0% であった。

PD 群および CAPD 群における AMPC の透析液中濃度の最高値は 3~12 μ g/ml を示したが、透析液中回収率は PD 群の方が CAPD 群よりも高い傾向を示した。

CAPD 群のうち 2 例について検討した AMPC, BUN, creatinine の腹膜の透析性は異なっていた。しかし AMPC の腹膜 clearance と creatinine のそれとの比は両者それぞれ 1.58, 1.14 と近似した値が得られ、AMPC の腹膜からの除去率が creatinine のそれを上回っていることが示唆された。

考按ならびに結語：CAPD 施行時における AMPC の体内動態は腎機能正常時とは著しく異なり、また腎不全患者の非透析時および間歇的腹膜透析時と比較しても、わずかではあるが異なった態度をとった。したがって本法施行時の抗生剤療法には新しい工夫が必要と考えられる。

189. 血液透析患者における Amikacin 点滴静注時の薬動学的研究

滝井 昌英・力 武 修
児玉 武利・乙成 孝俊
福岡大学医学部第 2 内科

目的：健常者において Amikacin (AMK) の 1 時間点滴静注と、同量の筋注がほぼ同じ血中濃度を示すことが沢江 (Japan. J. Antibiot., 33, 539-548, 1980) により報告された。われわれは、慢性腎不全のため血液透析療法を受けている患者 6 名について血液透析時および非透析時における AMK の血中濃度および尿中排泄を経時的に測定し、あわせて本剤の有効かつ安全な投与法を考察したので報告する。

方法： C_{cr} 5.4 ml/min 以下で慢性血液透析中の患者 6 名に対し、AMK 4 mg/kg (n=5), 2 mg/kg (n=1) を 1 時間かけて点滴静注し、経時的に採血、採尿した。AMK の濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法で行なったが、薬剤干渉の疑われた 1 例のみは radioimmunoassay 法で行なった。

薬動学的解析は two-compartment open model に従って行なった。

成績：4 mg/kg (n=5) 投与群および 2 mg/kg (n=1) 投与者の血中濃度は非透析時で点滴終了時に最高となり、それぞれ 17.34 ± 3.81 , $10.0 \mu\text{g/ml}$ を示し、点滴終了後 24 時間目においても、 9.35 ± 1.03 , $5.82 \mu\text{g/ml}$ と高濃度の残留を認めた。

一方、6 時間の血液透析では、最高血中濃度は同じく点滴終了時にあり、前者で 16.76 ± 3.57 、後方で $8.32 \mu\text{g/ml}$ と、非透析時と比べやや下降し、点滴終了後 5 時間（透析終了時）で 6.21 ± 1.43 , $1.89 \mu\text{g/ml}$ であった。

4 mg/kg 投与群の主な薬動学的 parameters は、非透析時および透析時においてそれぞれ $T_{1/2\beta}$ 38.94, 5.51 時間, K_{el} 0.028, 0.237, V_d 0.283, 0.282 (l/kg), AUC 787.99, 104.86 と計算され、6 時間透析をすることにより、 $T_{1/2\beta}$ の著明な短縮, AUC の減少, K_{el} の増加をみたが、 V_d は変化しなかった。

尿中排泄率は、非透析時で投与後 24 時間までに投与量の 0.9~16.42%, 透析時 6 時間で 0~1.74% にすぎなかったが、尿中濃度は十分治療域にあった。

考察：上記 parameters より、血液透析ごとに 1 回 AMK 4 mg/kg (実際には 200 mg に相当) を連続投与した時の血中濃度の推移を予測した。

投与法は透析開始直後より 1 時間点滴した場合と、透析終了 1 時間前より 1 時間点滴した場合とする。

週 2 回透析では、前者の最高血中濃度は 19.82, 後方で 19.81 $\mu\text{g/ml}$ になり、最低血中濃度はそれぞれ 1.68 1.78 $\mu\text{g/ml}$ と予測される。

週 3 回透析では、最高血中濃度は前者で 21.25, 後方で 21.18 $\mu\text{g/ml}$, 最低血中濃度はともに 2.74 $\mu\text{g/ml}$ とする。

以上より、いずれの投与スケジュールを使用しても、臨床上有効かつ安全と考えられるが、透析終了 1 時間前よりの点滴投与方法の方が、有効血中濃度の持続が長く、重症感染症には適当な使用法と考える。

190. 尿管結石症患者における cefsulodin および SCE-1365 の分腎尿中濃度

桐山 雷夫・岡田 裕作・吉田 修

京都大学泌尿器科

泌尿器科学領域における上部尿路疾患では、左右の分腎機能に差があるのが普通である。その差が大きいときには、一側の機能のよい腎が他側の機能のわるい腎を代償し、抗生剤の尿中排泄により大きな差を与えているか

も知れない。

われわれはこのことを明らかにする目的で尿管結石症患者 5 例ずつを対象にして、cefsulodin (女 3 名, 男 2 名 19~56 歳) と SCE-1365 (女 3 名, 男 2 名, 27~45 歳) の分腎尿中濃度を測定した。

half-life を考慮に入れて、cefsulodin では結石除去の約 50 分 (実際には 40~70 分) 前に 500 mg を、SCE-1365 では約 30 分 (実際には 30~50 分) 前に 500 mg を静注した。手術時、結石介在側の尿管尿は結石除去部の尿管よりカテーテルを挿入し腎盂より、正常側の尿管尿は膀胱に留意したカテーテルより、採血とはほぼ同時期に採取した。cefsulodin は *P.aeruginosa* NCTC 10490 を、SCE-1365 は *P.mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とした agar well 法で測定した。

cefsulodin では血中濃度は 13.0 から 23.8 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、正常側尿中濃度は結石側尿中濃度より高く、406.3~1970 $\mu\text{g/ml}$ で、結石側では 166~754.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。対血中濃度比は正常側は 24.3~118.7 で、結石側は 10.2~58.0 に分布した。結石側尿中濃度の正常側尿中濃度に対する比は 0.29~0.71 に分布した。

SCE-1365 では血中濃度は 5.5~35.4 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、結石側尿中濃度は 202.7~4050 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高値をとったのに対し、正常側尿中濃度は 0~31.3 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて低値であった。これを対血中濃度比でみると健常側では 0~1.9 に分布し、結石側では 6.5~ ∞ となった。結石側尿中濃度の正常側尿中濃度に対する比は 12.3~700.9 ときわめて大きい値になった。

同じ cefem 系抗生剤でありながらこの二者で異なった排泄態度をとったことや、特に SCE-1365 の正常側尿中濃度のきわめて低値となった現象の解明は今後の課題である。

191. ヒト前立腺液への抗菌剤移行の検討 ——続報

鈴木 恵三

平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・森口隆一郎・置塩則彦

名古屋保健衛生大学泌尿器科

目的：われわれは昨年の本学会総会で、第 3 世代の CEPs 4 剤について、ヒト前立腺液 (PF) への濃度移行の成績を報告した。今回はさらに追加として β -lactam 系抗生剤のうち、(1) Piperacillin (PIPC), (2) Cefoxitin (CFX), (3) YM-09330 (YM), (4) Cefmetazole (CMZ), および AGs のうち (5) Amikacin (AMK) の 5 剤について同様の検討を行なった。この成績を加え

て、従来までの報告を合わせた 13 種の抗菌剤についての総括的報告を行なう。

方法：被検対象は慢性前立腺炎または prostatosis の患者に被検薬剤を (1), (2), (4) は各 2g, (3) は (1) g を one shot 静注, (5) は 400 mg 筋注投与した。その後 1 時間目に前立腺マッサージを行ない PF を採取した。検体数は 4~6 で平均濃度を比較した。PF の pH は 6.0~7.6 である。測定方法はすべて bioassay による。PF の採取と同時に血中濃度も測定し、PF 濃度と対比した。

成績：PF の平均濃度は以下のとおりである。(1) PIPC 2.38 $\mu\text{g/ml}$, (2) CFX 3.73 $\mu\text{g/ml}$, (3) YM 0.81 $\mu\text{g/ml}$, (4) CMZ 0.70 $\mu\text{g/ml}$, (5) AMK 2.27 $\mu\text{g/ml}$ であった。対血清濃度との比は、(1) 0.03, (2) 0.10, (3) 0.01, (4) 0.01, (5) 0.10 であった。

考察と結論： β -lactam 系抗菌剤は先にも報告したように、血中濃度に比較して PF への濃度移行は低い。特に PCs は CEPs に比べて劣る傾向がみられた。また同じ cephamycin 系でも、CFX と CMZ の比較では前者がまさる結果であった。これらの成績は 1 時間後のものであり、pharmacokinetics を考慮してさらに検討を加える必要があるが、一応細菌性前立腺炎の治療の基礎になり得るものである。AGs は、動物実験ではほとんど PF への移行は認められないといわれているが、AMK では 400 mg 投与ではほぼ PIPC 2g 投与時と同レベルの移行を認めた。臨床的に AGs が前立腺炎の治療に有用であることが知られているが、低濃度ながら移行が認められるので、こうした結果に基づくものと思われる。

192. CFXの前立腺移行

田島 惇・増田 宏昭・牛山知己
藤井一彦・大田原佳久・鈴木和雄
藤田公生・阿曾佳郎

浜松医科大学泌尿器科

尿路器感染症において、前立腺の占める位置は重要であるにもかかわらず、多くの抗生物質の前立腺移行は十分満足できるものではない。われわれは今回新たに開発、発売された CFX の前立腺移行について検討を加えたので発表した。

対象は、前立腺肥大症に施行した TUR-P 13 例、恥骨上式前立腺摘除 3 例、膀胱癌に施行した膀胱全摘 1 例、計 17 例の前立腺である。年齢は 45~81 (平均 65 歳) である。全例腎機能は正常で、CFX 投与前に他の抗生物質・抗菌剤などは投与していない。方法は、CFX 2g を静注し 2 時間後に前立腺を採集し、生食によ

る洗浄を行なった。同様に CFX 投与後それぞれ 1 時間、2 時間後に血液および尿をも採集した。CFX の定量は、前立腺については chemical assay (HPLC)、血液および尿については bioassay (検定菌 *S. aureus* MB 2786) による。

① 血中 CFX 濃度は投与 1 時間、2 時間後それぞれ $56.4 \pm 15.8 \mu\text{g/ml}$, $27.2 \pm 14.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

② 尿中濃度は、1 時間、2 時間後それぞれ $4.98 \pm 3.97 \text{ mg/ml}$, $3.99 \pm 3.42 \text{ mg/ml}$ であった。

③ 切除ないし摘出した前立腺の投与 1 時間後濃度は、 $79.7 \pm 57.5 \text{ g/dl}$ とかなりバラツキが見られた。前立腺組織型 (glandular pattern, fibromuscular pattern)、あるいは術式 (TUR-P, open surgery) によって前立腺組織の CFX 濃度に有意差は見られなかった。

④ 前立腺濃度と尿中濃度との間には相関関係は見られなかった。

⑤ 前立腺濃度と血中濃度は、ある程度、正の相関がみられる傾向があったが、有意ではなかった。

以上の通り、前立腺濃度にかんがりのバラツキが見られたため、標本の洗浄の有無の前立腺濃度に与える影響について、ラットを用いた動物実験を行なった。方法は臨床例の検討とはほぼ同様である。その結果、洗浄群、非洗浄群とも、CFX は前立腺組織に chemical assay 法では検出されなかった。この原因として、腺構造が主体をなすラットの前立腺の特性が関与している可能性は否定できない。

今後、前立腺液との関係もふくめ、さらに検討していきたい。

(CFX 濃度測定については、第一製薬株式会社の協力のもとに行なわれた。深謝する)。

193. 泌尿器科領域の創部感染に関する臨床的研究

——創部への抗生剤移行について——

上原口弘・荒川創一・梅津敬一
藤井昭男・守殿貞夫・石神襄次
神戸大学泌尿器科

演者らは、第 28 回日本化学療法学会総会において、創部感染の予防に手術前の尿路感染の管理が重要であること、また創部感染には尿中分離菌以外の関与も十分考えられること、また創部感染のなかでは膀胱全摘後の骨盤死腔炎の頻度が大きいことを述べた。今回は、泌尿器科系疾患における術後創浸出液中への抗生剤移行濃度を検索し、若干の知見を得たので報告する。

対象は膀胱全摘 5 例、後腹膜リンパ節廓清 4 例、根治

的腎摘1例の計10例で、性別は男9例、女1例である。創部浸出液の採取はアトム多目的チューブ8号を手術時に創部ドレイン内へその先端が約5mm創内へ出るように設置した。使用抗生剤はSB-PC(5g ビギー 100 ml/hr)とCET(2g ビギー 100 ml/0.5 hr)である。各抗生剤の濃度は点滴開始後、浸出液と尿は2時間おきに8時間まで、血液(前、60', 2', 4', 6')は6時間まで測定した。

手術直後抗生剤投与開始2時間目において浸出液中のヘマトクリットは4~27%を示し、かなり血中抗生剤濃度が浸出液中抗生剤濃度に影響を与えるものと考えられたので、2時間目、4時間目、6時間目において、その時測定した血漿中抗生剤濃度をもった血液が出血しているものと仮定し、連立方程式をもって出血よりの影響を除外した。予想に反しその計算値は、血液性分を含んだ実測値より高い傾向にあったが、有意差を認める程度ではなかった。

まとめ：浸出液中抗生剤濃度と血漿中抗生剤濃度は2時間値で交叉し、血漿中抗生剤濃度は急速に減少するが、浸出液中抗生剤濃度は徐々に下降し、8時間値でも3~10 µg/mlを認めている。また血漿中抗生剤は、術直後も術後2日目も大きな変化はないが、浸出液においては、術後2日目の値が全体として他に比べ低値を示している。尿中累積回収率は、術直後において他の報告に比し低値を示しているが、その後は徐々によくなっていた。

膀胱全摘群と後腹膜リンパ節廓清群を比較すると、血漿中および浸出液中抗生剤濃度ともに後腹膜リンパ節廓清群が高値を示していた。これは膀胱全摘が平均年齢66.6歳で、リンパ節廓清群より35.1歳高い年齢群であることが一因とも考えられるが、両群の術式の差によるリンパ液の関与度の差が、浸出液中抗生剤濃度の差に影響しているものと考えられている。

194. 試験管内膀胱モデルによる抗菌剤の作用動態に関する研究(第2報)

—抗菌剤の尿中最高濃度と維持濃度の意義について—

説田 修・加藤 直樹
河田 幸道・西浦 常雄
岐阜大学泌尿器科

目的：われわれは試験管内膀胱モデルを用いて、生体に模擬させた抗生剤の尿中排泄動態を作り、それに対応する膀胱内の細菌数の変動を観察する実験を行なっているが、今回は膀胱内抗生剤の最高濃度と維持濃度の意義

について検討した。

方法：供試菌には尿路由来の *E. coli* を、抗生剤は Ampicillin を用いて行なった。

1) 膀胱内における抗生剤の細菌増殖抑制効果を判定する指標として、抗生剤の投与開始により、いったん低下した濁度が細菌の再増殖により50%にまで回復する時間 T_{50} を、i) 1 MICを4時間持続して抗生剤を投与した場合、ii) concentration-gradientを用いて半減期1時間で6mgを投与した場合について検討した。

2) 抗生剤の最低必要維持濃度を求めるため、pulse administrationで6mgを投与した後の維持濃度を、2 MIC・1 MIC および 1/2 MIC とし、8もしくは16時間持続させ、求められた総抑制時間 T_{50} から、それぞれの維持濃度を cover する時間 covering time (以下 CT と略す) を差し引いた時間 T_{50} -CT を求めた。

3) 最高濃度の影響を検討するために、最高濃度を1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 MICとして4時間持続させた場合の総抑制時間 T_{50} と、最低必要維持濃度を1 MICとした場合の CT を差し引いた値 T_{50} -CT を求めた。

4) Ampicillin の投与量を6mgと一定にし、i) pulse administrationで最高濃度を300 µg/mlと高く、維持時間は短くした場合、ii) concentration-gradientを用い半減期を2時間として、最高濃度は低いが維持時間を長くした場合、iii) 半減期を1時間とした中間型について総抑制時間 T_{50} を求め、2 MIC・1 MIC・1/2 MIC および 1/4 MIC の CT を差し引いた時間 T_{50} -CT を求め、抑制時間がどの MIC 濃度の維持時間に規定されるかを求めた。

結果：1) 膀胱内の *E. coli* は接種時に 1.6×10^9 cell/ml、50%濁度では 3×10^9 cells/ml あった。 T_{50} は、i) の場合に変動係数 2.89%、ii) の場合に変動係数 5.00% を示し、ともに良好な再現性を示した。

2) T_{50} -CT の変動は1 MIC、1/2 MIC の場合に少なく、最低必要維持濃度はこのあたりにあると考えられた。

3) 最高濃度を1 MICから100 MICまで変化させた結果、 T_{50} では約6時間まで延長されたが、最低必要維持濃度1 MICの covering time を差し引いた時間 T_{50} -CT では約3時間の延長にすぎないことがわかった。

4) 総抑制時間 T_{50} は、濃度の持続時間が長くなるに従って延長するが、その延長を1 MIC濃度の維持時間から以降の時間としてみると、いずれも約13時間後にあたり、必要最低維持濃度が1 MICであることがここでも推測された。

考按：以上の結果から、*E. coli* に Ampicillin を作用させた場合の増殖抑制効果は、維持濃度1 MICの持続時間によって規定されるところが大きく、抑制の効果延

長を図るためには、最高濃度を上げることよりも、1 MIC 濃度の持続を長くする方がより効果的と考えられた。

195. ヒト肝リガンディンと抗生物質の結合について

西谷 肇・小松 喬・岩田 渥一郎
渡部 迪男・国井 乙彦

東京大学医科 研内科

リガンディン (以下 Ligandin と記す) は、ビリルビン、BSP、ICG、ある種の薬物、cortisol metabolite、azo-dye carcinogen などの binding protein として知られていたが、最近 GSH S-transferase 活性をもつことも明らかにされている。分子量 46,000、2つの sub-unit をもつ細胞内塩基性蛋白である。今回、私たちはヒトの肝臓より、AWASTHI らの方法に従い、いわゆる Ligandin である塩基性 GSH S-transferase と酸性 GSH S-transferase を精製し、¹⁴C あるいは ³H でラベルした抗生物質を用い、各種抗生物質との結合性を調べた。またヒト血清アルブミンとの結合とも比較し、肝臓における薬物移行について検討を加えたので報告する。

抗生物質との結合については、PENEFSKY のカラム遠心法の変法により free と bound の薬物を分離した。すなわち、あらかじめ 1 ml のデスポのツベルクリン注射筒に Sephadex G-25 を詰め、遠心 (150×g、2分) しておく、また各濃度のラベルした抗生物質 5 μl とタンパク 5 n mol を含む溶液 50 μl を tube 内で 37°C、2時間反応させた後、先に用意したカラムに加え同様に遠心し、さらに 50 μl の Buffer を加え遠心することを 2 回くり返し、計 3 回の遠心で得られた溶出液の放射活性を測定した。

Ligandin との結合については、Ligandin の単位モル数当たりの結合した薬物のモル数は大きい方から YM-09330、PCG、CP、GM、の順であり、Scatchard plot による解析を行ない、結合力の指標である解離定数 (K_D) は、YM-09330 8.3 mM、PCG 17.3 mM、CEZ 13.1 mM、CP 100 mM 以上、GM 124.7 mM であった。また薬物過剰状態での最大の結合数は、Ligandin 1 mol 当たり、YM-09330 2.6 mol、PCG 2.4 mol、CEZ 0.41 mol、GM 0.06 mol であった。酸性 GSH S-transferase と抗生物質との結合については、Ligandin とほぼ同様の結合性を示した。他方、アルブミンと抗生物質の K_D は、YM-09330 11.2 mM、PCG 29 mM、CEZ 13.7 mM、CP 27.3 mM と Ligandin に比べやや弱い結合力を示した。また薬物過剰状態における最大結合数はアルブミ

ン 1 mol に対し、YM 0.330 11.7 mol、PCG 16.5 mol、CEZ 0.7 mol、CP 0.34 mol と Ligandin より大きい結合数を示した。

以上の成績より、肝の薬物移行について考察すると、胆汁への移行の比較的良好といわれる YM 09330、PCG は他の薬物に比べ Ligandin との結合力、結合数ともに大きく、移行のよくない GM は、結合力、結合数ともに小さいことが明らかとなった。また YM-09330、PCG はアルブミンに比べ、Ligandin に対しやや強い結合力をもつ傾向が見られた。以上より、ある種の抗生物質については胆汁への薬物移行と肝薬物結合蛋白の Ligandin との間には相関のあることが示唆された。

196. 蛋白結合に関する研究 (第4報)

— 抗生剤の排泄経路と肝蛋白との結合性について —

渡辺 泰雄・林 敏雄・北山 理恵子
保田 隆・才川 勇

富山化学工業株式会社 総合研究所

清水 喜八郎・熊田 徹平
東京女子医科大学 内科

われわれはすでに本学会第27回東日本支部総会において抗生剤のウサギ肝蛋白との結合性と尿中排泄率の関係について検討し、肝蛋白との結合性の高い薬剤は尿中排泄率が低い傾向にあることを報告した。今回はヒト肝蛋白との結合性と尿中排泄率の関係について検討を行なった。また肝蛋白との結合率、血清蛋白結合率、分子量、脂溶性などのデータを基にコンピューターを用い、重回帰分析法で尿中排泄率の推定も試みたので併せて報告する。(方法)肝を 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で 50% ホモジネートとし、その $10^5 \times G$ 遠心血清に最終濃度 25 μg/ml となるように薬剤を加え、4°C、1時間放置し遠心限外濾過法で結合率を測定した。用いた薬剤はペニシリン系では APPC、PIPC、ABPC、PCG、CBPC、MZPC、TIPC、MPIPc、セファロスポリン系では CPZ、CTM、CER、CMZ、CEZ、CTZ、CFX、SCE-1365、YM-09330 であり、濃度測定は MZPC、SBPC は Bioassay 法で、その他は高速液体クロマトグラフィーで測定を行なった。なお尿中排泄率は、静注投与時の 0~6 時間の値を文献あるいは研究会資料より引用した。

(結果) ペニシリン系、セファロスポリン系薬剤のいずれも、尿中排泄率と肝蛋白との結合率との間に相関性が認められた。すなわち尿中への排泄が良好な薬剤は結合率が比較的低値を、胆汁中への排泄が良好な薬剤は比較的高値を示す傾向にあり、ペニシリン系では $Y =$

87.91-1.71 X ($r=-0.911$), セファロスポリン系では $Y=96.57-2.96 X$ ($r=-0.927$) で表わされた。しかし血清蛋白結合率, 脂溶性 (逆相薄層クロマトグラフィーで求めた Rf 値), 分子量との相関性は肝蛋白との結合率に比べると低い成績であった。

次に肝蛋白との結合率, 血清蛋白結合率, 脂溶性, 分子量などの排泄に影響を与えると思われる因子を用い, 重回帰分析で尿中排泄率の推定を試みた結果, ペニシリン系では肝蛋白との結合率, 血清蛋白結合率, 脂溶性で, セファロスポリン系では肝蛋白との結合率だけで推定が可能であり, いずれも肝蛋白との結合が重要な因子と考えられた。また推定値と実測値とは比較的良好一致していた。

197. 肝障害における各種抗生剤の体内分布 ——第5報——

凍結下 microautoradiography による検討

前原敬悟・間瀬勘史・米津精文
上田良弘・右馬文彦・岡本緩子
大久保湊

関西医科大学第一内科

(目的) われわれは, これまでに CCl_4 , Galactosamin (GalN), および α -Naphthylisothiocyanate (ANIT) を用いてラットに急性, 慢性肝障害を起こし, Cefazolin (CEZ), Carbenicillin (CBPC), Gentamicin (GM) の体内分布を検討したところ, CEZ, CBPC は障害肝への移行が悪く, 逆に GM は正常肝に比べ障害肝への移行がよく, 肝内に停滞した。そこで今回, マウスに ANIT, CCl_4 で肝障害を起こし, 標識抗生剤 (3H -GM, ^{14}C -PCG, ^{14}C -CEZ) の肝への移行の程度, 局在を microautoradiography で正常肝と比較した。標識抗生剤の移動, 流失を防ぐためすべて凍結下に行なった。

(材料と方法) ④ DDY 系雄マウス, 体重 20g に, CCl_4 は 50% olive oil 溶液を 0.1 ml/10g 皮下注し, ANIT は 1mg/10g を olive oil 懸濁液とし経口投与し肝障害を惹起。

⑤ 標識抗生剤は, 英国 Amersham 社製の 42 $\mu Ci/m mol$ の 3H -GM, および 58 $mCi/m mol$ の ^{14}C -PCG と, 藤沢薬品株式会社より提供を受けた 0.905 $mCi/m mol$ の ^{14}C -CEZ を使用。

⑥ 原子核乾板は富士 EM TYPE G-OC 15 を使用。

⑦ microautoradiography の手技: ⑧の肝障害マウスに⑥の標識抗生剤を 3H -GM は 300 μCi /マウス, ^{14}C -PCG は 10 μCi /マウス, ^{14}C -CEZ は 5 μCi /マウス筋注し, 30分, 60分あるいは 120分後に肝を摘出し,

アセトン・ドライアイス上に浮かせた金属皿で急速に凍結, クリオスタットにて凍結切片 (2 μm) を作成, 暗室内で冷凍した⑥の原子核乾板上に密着させ暗箱中で -20 $^{\circ}C$ の凍結温度下に 6 週間保存感光させ, その後固定, 現像, 定着, HE 染色し封入。

(結果, 考察) ① ^{14}C -PCG は CCl_4 および ANIT 障害肝では胆管への移行が, はじめ正常肝より少なく, CCl_4 障害肝では胆管移行が遅れて増加した。

② ^{14}C -CEZ も ^{14}C -PCG と同様に CCl_4 , ANIT 障害肝の胆管への移行がはじめは少ないが, ANIT 障害肝では遅れて移行が増加した。

③ ^{14}C -PCG, ^{14}C -CEZ とともに肝細胞領域への移行は正常肝, 障害肝の間に大差がなかった。

④ 3H -GM は正常肝では門脈, 胆管内に多く認められたが, 肝細胞索内へはほとんど移行しなかった。しかし CCl_4 障害肝では肝細胞索内へ不均一に集積し, かつ停滞した。ANIT 障害肝ではほぼ均一, ビマン性に肝細胞索内に移行したが, CCl_4 障害肝は停滞しなかった。

以上, 第4報までに報告した Bioassay 法による抗生剤の体内濃度の測定結果にもとづき, microautoradiography を作り, その結果を比較したが, 肝障害の程度のみならず, その種類 (惹起方法) によって組織内分布に差があることがわかった。

(^{14}C -CEZ を提供かつ助言をいただいた藤沢薬品株式会社, 西田, 野口両氏に感謝する)。

198. 肝障害時におけるピペラシリンナトリウムの体内動態

垣内佐十志・田川 新生

三重県立総合塩浜病院第二内科

目的: 肝障害時のピペラシリンナトリウム (PIPC) の体内動態ならびに肝機能に対する影響を知る目的で下記の検討を行なった。

対象と方法: 腎機能正常の肝疾患例, 肝硬変 10 例, 慢性活動性肝炎 7 例, 急性肝炎回復期 4 例, HBV キャリアー 2 例, アルコール性肝障害 5 例, 脂肪肝 1 例の計 29 例を対象とし, コントロール群には腎ならびに肝機能正常者 3 例を用いた。上記の症例に, PIPC 2g 静注後, 5, 10, 15, 20, 30, 45 分, 1, 2, 4, 6 時間の計 10 回の採血を行ない, 同時に 30 分, 1, 2, 4, 6 時間で計 5 回の採尿を行なった。PIPC 濃度の測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用いた円筒平板法にて行なった。PIPC の血中濃度に関しては, 2 コンパートメントモデルを用いて解析を行ない, 各種肝機能との間に推計学的検討を加えた。また尿中 PIPC 回収量, PIPC の肝機能

に対する影響もあわせて検討した。

結果：PIPC 血中消失曲線の α 相においては各種肝疾患間ならびに正常群との間に何ら関係は認められなかった。 β 相に関しては、肝硬変群で $K_{\beta}=0.0032 \pm 0.0032 \text{ min}^{-1}$ 、生物学的半減期 $T/2=96.5 \pm 39.9 \text{ min}$ と正常群の $K_{\beta}=0.0161 \pm 0.0010 \text{ min}^{-1}$ 、 $T/2=43.2 \pm 2.8 \text{ min}$ に比べ $P < 0.01$ で有意の低下、延長が認められ、各疾患群ともに正常群に比べ有意の低下、延長が認められた。また K_{β} 、 $T/2$ と各種肝機能との相関関係をみると、 K_{100} で K_{β} 、 $T/2$ とそれぞれ $r=0.5425$ ($P < 0.01$)、 $r=-0.6077$ ($P < 0.001$) と強い相関関係を認められたのはじめ、 chE 、 Alb 、 GOT/GPT とも有意の相関が認められた。さらに2コンパートメントモデルを用い算出した PIPC 血中消失定数 K_{10} も各肝疾患群で有意の低下を示しており、特に肝硬変群では $K_{10}=0.0155 \pm 0.0051 \text{ min}^{-1}$ と正常群 $K_{10}=0.0359 \pm 0.0055 \text{ min}^{-1}$ に比べ著しい低下を示していた。各種肝機能と K_{10} の関係については、 K_{100} と K_{10} の間に $r=0.06109$ ($P < 0.001$) の強い相関が認められたのはじめ、 Alb 、 chE 、 GOT/GPT でも有意の相関が認められた。なお、 K_{10} に関しては、クレアチンクリアランスとも $r=0.5464$ ($P < 0.02$) と有意の相関が認められた。体循環および末梢組織コンパートメント間の薬物移行率 K_{12} 、 K_{21} に関しては、各疾患群の間に何ら関係を認めなかった。

PIPC 静注後6時間内の尿中回収量は、急性肝炎回復後期の群で正常群に比べ有意に高かったが、全体として一定の傾向を見るに至らなかった。なお、PIPC 投与後6時間内のトランスアミナーゼの変動について検討したが、有意の変動は認められなかった。

まとめ：肝障害の PIPC の生物学的半減期、血中消失定数は明らかに延長ないし低下しており、肝有効血流量と密接な関係を有する K_{100} が、その程度を最もよく反映していた。

199. Enzyme immunoassay (EMIT) による Gentamicin 血中濃度測定: Bioassay との比較

滝本昌俊・坂田 宏・吉岡 一
旭川医大小児科

藤田 育志・橋高 毅
旭川医大薬剤部

目的：Gentamicin (GM) は使用頻度が高く、有用性も高い薬剤であるが、有効濃度と中毒域の幅が狭く、血中濃度の monitoring の必要性が宣伝されている。私どもは、GM による中毒の危険性、もしくは濃度が低すぎる

ことによる効力の低下を monitor する上で、EMIT 法による血中濃度測定がどの程度の実用性と確度を有するかを検討する目的で bioassay 法との比較を行なった。

方法：5名の GM の投与を必要とした細菌感染症小児と、1名の成人 volunteer から、29個の検体を採取した。bioassay は、指示菌として *Bacillus subtilis* PCI 219 株を使用し、Well plate agar diffusion 法によって行なった。Enzyme immunoassay は、Glucose-6-phosphate dehydrogenase を標識酵素とする SYVA 社の EMIT assay 系によって行なった。

成績：29個の検体について測定した値を、scatter diagram に表わすと、EMIT 測定値と bioassay 測定値の間には $Y=1.22X-0.51$ なる回帰直線が計算され、相関係数は 0.950 と比較的高い値が得られた。EMIT 法によって測定した濃度の範囲は $1.9 \sim 8.3 \mu\text{g/ml}$ 、bioassay 法では $1.2 \sim 12.2 \mu\text{g/ml}$ である。大部分の検体について、bioassay の方が高い測定結果が得られた。また EMIT assay 用の標準血清を bioassay によって測定したところ、回帰直線は $Y=1.04X+0.06$ 、相関係数は 0.99994 と、極めてよく一致する成績が得られた。

考按：bioassay 法、EMIT 法の2つの測定法を比較すると、それぞれに長所と短所があり、一概に優劣を論ずることはできない。bioassay 法には、測定域が広いという長所と、specificity が低いという欠点があり、一方 EMIT 法では specificity が格段によく、測定に要する時間も短いという長所があるが、測定装置が高価で試薬も高くつくという短所がある。私どもの成績では bioassay 法と EMIT 法による測定値の差は、GM の単独投与に際しては小さいことが注目される。しかし、重症の細菌感染症では複数の抗生剤が投与されることが多く、私どもの経験でも、GM 以外の抗生剤の併用があるときは、EMIT 値が $10 \mu\text{g/ml}$ 以下であるのに bioassay 値が $100 \mu\text{g/ml}$ を越えるなどの、併用抗生剤による bioassay における大きな干渉がみられ、specificity の重要性が痛感された。

200. トブラマイシン血中濃度における測定法の比較検討、EMIT法、HPLC法、BA法

渡辺 誠・近藤恭子・三橋慎一
石川道雄・山岡澄夫・真下啓明

東京厚生年金病院、薬剤部、中央検査室、泌尿器科、整形外科、内科

目的：アミノ配糖体系抗生剤の血中濃度モニタリング

に使用する測定法として、EMIT 法、HPLC 法、および BA 法をトブラマイシンについて検討し、同時に患者血中濃度についても検討した。

方法：血清サンプルには TOB 投与が必要な患者より、投与前、第 1 回投与後（筋注では 30 分後、点滴では直後）、第 2 回投与前、および最終投与時の前後に採血し、血清とした。血中濃度の測定は EMIT 法では Syva 社の指示に従い、HPLC 法では ANHALT の方法を一部変更して行ない、BA 法はシオノギ製薬に依頼して行なった。血中濃度の検討は、各測定法による相関、投与量、投与経路による変化などについて行なった。

結果：各々の測定法による相関は EMIT=0.956；HPLC+0.396； $r=0.983$ ($n=67$)、BA=1.076 HPLC+0.440； $r=0.976$ ($n=66$)、EMIT=0.868 BA+0.068； $r=0.988$ ($n=69$) で、いずれもよい相関を認めた。

投与経路による血中濃度の変化は、投与直後で第 1 回、最終回とも点滴群が 60 mg および 90 mg 筋注より高く認められ、また 60 mg 筋注群では重症感染症の治療に必要といわれる 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を 1 例も超えなかった。さらに点滴群では逆に 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示した例が認められた。

考按：血中濃度モニタリングに必要な測定法は、その正確さとともに迅速性が要求される。

今回検討した三法はそれぞれよい相関を示し、前者についてはいずれも問題が認められなかったが、測定時間では EMIT 法が約 1 分、HPLC 法が約 30 分と、BA 法に比べ短かく、モニタリングの目的にいずれも十分用いることが可能と思われた。

また、投与方法による血中濃度の検討では、アミノ糖の体内、特に腎などに蓄積する薬物量と副作用が密接であるとの仮定にたてば、投与の絶対量を少なくし、しかも高い血中濃度を得る方法として、点滴による投与方法が筋注に比べより優れていると思われたが、逆に毒性を発現するといわれる濃度を示した症例も認められ、トブラマイシン血中濃度のモニタリングの必要性を認めた。

201. Enzyme immunoassay および Radio immunoassay による Dibekacin の動態と薬動学的検討

川口 広・中山一誠・秋枝洋三

田島華陽・川村弘志

日本大学医学部第三外科

アミノ配糖体系抗生物質の使用においては、腎障害および聴器障害などを予防するために、化学療法剤の体内濃度をモニターすることが必要である。今回、化学療

法剤の体内濃度を迅速かつ正確に微量定量し、臨床応用する目的で Dibekacin の血清中濃度を Enzyme immunoassay (EIA) および Radio immunoassay (RIA) にて測定、検討を行なった。

材料と方法：被検液としては、男子健康成人 3 名を 1 グループとして、Dibekacin 1 mg/kg 筋注、および 1 時間点滴静注、2 mg/kg 筋注、および 1 時間点滴静注の 4 群での血清を用いた。測定には、EIA では、AMES TDA kit を、RIA では、Monitor Science 社製 RIA kit を用いた。測定機種には、EIA では、204 型日立蛍光分光光度計を、RIA では Aloka well 型 γ -シンチレーションカウンターを使用した。筋注群では、one compartment open model method により、また点滴静注群では、two compartment open model method により薬動学的検討を行なった。

結果：標準曲線は、EIA では 12~1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、また RIA では 16~1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で直線関係が得られた。Dibekacin 1 mg/kg 筋注群では投与後 30 分でピークを示し、EIA で平均 5.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、RIA で 4.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示した。6 時間後でも EIA で 1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、RIA で 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示し、EIA と RIA は相関係数 0.9659 の相関性を示した。また、Dibekacin 1 mg/kg 点滴静注群では点滴終了時の 1 時間値にピークを示し、EIA では 5.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、RIA で 7.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示し、6 時間後でも EIA 0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、RIA 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示し、EIA と RIA は相関係数 0.9282 の相関性を示した。次に Dibekacin 2 mg/kg 筋注群では投与後 30 分でピークとなり、EIA 8.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、RIA 10.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示し、6 時間後でも EIA 1.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、RIA 0.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示し、EIA と RIA は相関係数 0.9208 の相関性を示した。

Dibekacin 2 mg/kg 点滴静注群では、点滴終了時にピークとなり、EIA で 9.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、RIA で 13.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示し、6 時間でも EIA 2.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、RIA 1.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示し、EIA と RIA は相関係数 0.9277 の相関性を示した。この成績をもとに pharmacokinetic parameter を求め、simulation curve を描いた。筋注および点滴静注群において、dose response が認められた。

考按：EIA、RIA はともに化学療法剤の体液濃度を迅速かつ正確に微量定量が可能であり、Bioassay との相関性も極めて良好である。したがって、アミノ配糖体系抗生物質の不利な副作用を防ぐために、化学療法剤をモニターしながら投与可能な有用な測定法である。

202. Gentamicin 血中濃度測定法の検討

熊田徹平・清水喜八郎・出村 博

東京女子医科大学内科

(目的) アミノ配糖体系抗生剤静注に対する検討の基礎として、Gentamicin 血中濃度測定法について種々検討をしてきたが、今回はラテックス凝集阻止反応を用いた簡便法について検討した。

(方法) 使用したキットは“Macro-Vue Card Test-Gentamicin” (Hynson, Wescott & Dunning 社) である。方法はカード上に 25 μ l ずつの検体希釈列 (2 倍, 3 倍, 5 倍希釈からの 3 本の倍数希釈列により, 2~32 倍の希釈検体を作製) をつくる。標準血清 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 μ g/ml 各 25 μ l を対照とするこれらに抗 Gentamicin ウサギ抗体液を 25 μ l ずつ, さらにラテックス-抗原懸濁液を滴加し, 凝集反応用ローテーターで振盪しながら, 5~10 分後に肉眼的に判定した。

血中濃度は, 凝集を 100% 阻止した検体のうち最大希釈倍数のものと凝集 100% 阻止の最低標準血清濃度が等しいと考え, この標準血清濃度と希釈倍数値とを乗じて計算した。

(結果) Bioassay, Enzyme immunoassay, Radio immunoassay にて濃度を測定した患者検体 13 件, EIA 用標準血清 4 件について測定した。コントロールは 4.0 μ g/ml \rightarrow 4.0 μ g/ml; 6.0 \rightarrow 6.0, 5.0; 8.0 \rightarrow 8.0 であった。患者検体は EIA, RIA (EIA と相関良) とよい相関を示し, EIA にて 5.8 μ g/ml が本法にて 6.0 μ g/ml, 以下同様に 6.5, 5.2 \rightarrow 5.0; 4.4 \rightarrow 4.0; 4.9, 4.4, 2.7 \rightarrow 3.0; 3.0, 3.0, 2.1 \rightarrow 2.5; 2.2, 1.8 \rightarrow 1.5; 1.5 \rightarrow 1.0 であった。

(考按) ラテックス凝集阻止反応によるカード・テストは簡便かつ迅速な方法で, どの施設でも容易に施行できる。今回の成績では, 本法では 1 μ g/ml 以下が切り捨てになることもあり, EIA に比べ低い値がほとんどであるが, 相関性は認められた。操作上問題となるのは, 希釈が滴下とマイクロピペットの 2 種類を使用すること, 検体希釈列が 3 種類の倍数希釈列の組み合わせであることなどであり, 精度上限界がある。また測定値間隔は 5 μ g/ml 前後で 1 μ g/ml であるが, これは Bioassay でいえば 0.5 mm 単位で阻止円を測る場合とほぼ同じである。

したがって, 今後希釈精度の改善を行えば, 標準血清の精度が保たれれば, どの施設でもほぼ同じ成績が出せることが期待できる。その簡便性・迅速性から見て, 臨床利用価値があると思われる。

203. TOB (Tobramycin) の体液中濃度測定法の検討 (Bioassay 法, HPLC 法, EMIT 法, SLFIA 法, MARKIT 法)

西園寺 克・林 康之

順天堂大学臨床病理学

目的: TOB は, グラム陰性桿菌感染症に広く用いられている。副作用の腎毒性, 脳神経障害は血中濃度と密接な関係があり, 迅速に血中濃度を monitoring しながら投与計画を検討する必要がある。今回私どもは, TOB 体液中濃度測定法について, Bioassay 法, HPLC 法, 3 種の EIA 法, 計 5 種の方法を比較検討したので, その成績を報告する。

検体: 健康人 10 名, 患者 3 名に TOB 60 mg 筋注後 (30 分), 1, 2, 3, 4 時間後に採血した血清を用いた。同時再現性は添加血清を用いて検討した。

方法: Bioassay 法は, *B. subtilis* を用い, disc 法を行なった。HPLC 法は CM-sephadex で血清を前処理後, O-phthalaldehyde による蛍光測定を行なった。EIA 法として Homogeneous type の EMIT 法 [Syva 社], SLFIA 法 [Ames 社], Heterogeneous type の MARKIT 法 [大日本製薬] を検討した。

成績: 各方法の同時再現性は, EMIT 法で C.V. 5% 以下, SLFIA 法で C.V. 5% 以下, MARKIT 法で 10% 以下であった。HPLC 法では, Peak 高さ法で C.V. 2% 以下, 前処理を含めて Peak 高さ法で C.V. 3% 以下であった。

各測定法の相関は, x [Bioassay] に対して, HPLC = $0.94x + 0.16$; $\gamma = 0.95$; $n = 28$, EMIT = $0.85x + 0.36$; $\gamma = 0.91$; $n = 48$, SLFIA = $1.07x + 0.44$; $\gamma = 0.94$; $n = 28$, MARKIT = $0.88x + 0.55$; $\gamma = 0.93$; $n = 28$,

x [HPLC] に対して $n = 40$ で,

EMIT = $0.90x + 0.50$; $\gamma = 0.92$, SLFIA = $1.00x + 0.47x$; $\gamma = 0.88$, MARKIT = $0.89x +$; $\gamma = 0.92$ であった。

健康人 7 名の経時変化は方法により異なるが, 1 時間値 2.0~5.2 μ g/ml, 2 時間値 1.4~3.3 μ g/ml, 3 時間値 0.8~2.8 μ g/ml, 4 時間値 0.5~1.6 μ g/ml と低値であった。

考按: TOB は他剤と併用されることが多いため, Bioassay 法は臨床で実施できない。HPLC 法は, 前処理を必要とし, 装置, 試薬の面で日常検査には適さないとと思われる。MARKIT 法は, Heterogeneous type のため, 操作が煩雑で B/F separation を必要とし, 測定に 2 時間程度かかるが, 特別な装置を必要としない。

SLFIA 法は、安定した蛍光光度計が使用できれば、1時間当たり 30~40 検体処理可能である。EMIT 法は1時間当たり 40~50 検体処理可能で、再現性もよい。迅速な体液中濃度測定法としては、EMIT 法、SLFIA 法がすぐれていると思われる。

TOB の血中濃度はいずれの方法でも予想より低値で、有効な化学療法を行なうためには、投与量、投与方法について再検討する必要があると思われる。

204. Tobramycin 点滴静注法の薬動学的検討

沢江 義郎・岡田 薫

九大医療短大、第一内科

滝井 昌英

福大第二内科

アミノグリコシッド系抗生物質の投与方法としては、これまで筋注のみが承認されている。これらの点滴静注による投与の安全性について、血中濃度の対比から検討しているが、今回は Tobramycin (TOB) について検討したので報告する。また、血中 TOB 濃度モニタリングのために酵素抗体法による測定を施行し、Bioassay 値との相関をみたので報告する。

健康成人男子 3 名 (27~34 歳, 52~68 kg) に TOB 60 mg を筋注したときの血中濃度の平均値は、注射 30 分後に 5.3 $\mu\text{g/ml}$ のピークとなり、1 時間後 4.0, 2 時間後 2.9, 4 時間後 1.6, 6 時間後 0.8 $\mu\text{g/ml}$ で、1-Compartment open model による parameter は K_{el} 0.35 hr^{-1} , V_d 10.2 l, $T_{1/2}$ 2.0 hr, AVC 16.8 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ であった。このときの尿中排泄率は注射後 2 時間までに 59%, 6 時間までが 90% であった。

同一健康成人に TOB 60 mg をソリタ T-3 液 200 ml に溶解して 1 時間かけて点滴静注したときの血中濃度の平均値は、点滴終了時に 7.2 $\mu\text{g/ml}$ のピークが得られ、30 分後には 4.0 $\mu\text{g/ml}$ と急速に減少し、1 時間後 3.1, 2 時間後 2.3, 4 時間後 1.4, 6 時間後 0.75 $\mu\text{g/ml}$ であった。2-Compartment open model による parameter は K_{10} 0.46 hr^{-1} , V_d 11.6 l と筋注と大差なく、 $T_{1/2(\beta)}$ が 3.4 hr とやや延長し、AVC が 20.6 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ となった。また、 $T_{1/2(\alpha)}$ は 0.53 hr であった。このときの尿中排泄率は、点滴終了時までに 32%, 終了後 2 時間までが 73% で、6 時間までにはほぼ 100% であった。

67 歳および 82 歳の高齢者女子 2 名では、ピーク値が 11.2, 14.8 $\mu\text{g/ml}$ と高かったが、1 時間後には 5.0, 5.9 $\mu\text{g/ml}$ と減少し、平均値で 2 時間後 5.0, 4 時間後

3.4, 6 時間後 2.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、 V_d が 6.1 l と小さく、 $T_{1/2(\beta)}$ が 3.9 hr とわずかに延長した。また、 K_{10} が 0.44 と 1.39 hr^{-1} で、高血圧のための利尿剤服用者が大きく、他方は体重が 37 kg と小さかったことが関係してか、2 名の AVC が 47.4 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ と若年者の 2 倍以上となった。

TOB 1 日 60 mg \times 3, 25 日間と、60 mg \times 2, 6 日間点滴静注を連用した 40 歳の女子では、経過中 BUN, Creat. に変化なく、その終了日の血中濃度は点滴終了時 10.0, 1 時間後 5.1, 2 時間後 3.5, 4 時間後 1.7 $\mu\text{g/ml}$ で、体重が 36 kg と小さかったことを考慮すると、健康成人男子と大差ないと考えられた。これらの尿中排泄率は、高齢者で 6 時間後までが 90% とやや低下した。

Bioassay 法で測定した血清について、酵素抗体法である Emit 法 (Syva) と SLFIA 法 (Ames) により TOB の血中濃度を測定した成績では、Emit 法 (Y_1) と Bioassay 法 (X) との間には $Y_1 = 0.42 X + 0.73$, $r = 0.89$ で、相関は比較的よいが、濃度が低値であった。SLFIA 法 (Y_2) では $Y_2 = 0.46 X + 0.26$, $r = 0.84$ で、相関もよくなかった。Emit 法と SLFIA 法の間には良好な相関が認められた。

205. AMK 点滴静注後患者血清中濃度の各種測定法についての検討

川西 正泰・松島 敏春

二木 芳人・副島 林造

川崎医科大学呼吸器内科

松田貴美子・黒川幸徳・上田 智

川崎医科大学中央検査部

検体中の抗生物質濃度を測定する方法としては、Bioassay 法をはじめ各種の検査法があるが、最近蛍光インムノアッセイ法 (以下 SLFIA 法と略) によるアミノ糖系抗生物質測定用のキットが市販されることとなった。本法の特徴は、操作が簡便で、中検の検査法のベースにのっていること、ならびに結果を短時間内に知り、血中濃度のモニタリングもできることなどの利点がある。今回、本院中央検査室と協同し、エームス TDA キットを使用して AMK の血中濃度を測定、その値が従来の検査法の結果といかなる関係にあるかを検討した。

対象症例は 30 歳より 55 歳までの成人で、女 3 例、男 1 例の計 4 症例で、すべて気管支拡張症の患者であった。3 例では AMK 100 mg を、1 例では 200 mg を 5% キリット 300 ml に溶解し、1 時間かけて点滴静注した。採血時間は、100 mg の場合は点滴終了後 0 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間であり、

200 mg の場合は点滴中 30 分, 点滴終了後 0 分, 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間の計 8 回であった。

まず 100 mg 点滴静注の場合, BA 法 (*B. subtilis* ACTT 6633 株を用いた Paper disk 法) による各時点の値は 8.71, 6.70, 5.77, 4.53, 2.73, 1.24, 0.60 μg であり, RIA 法による値は 8.99, 6.50, 5.69, 4.65, 2.96, 1.36, 0.56 μg と両者による値は極めて近似しているのに対し, SLFIA 法 (エームス TDA キットを使用し, 蛍光比色計にて測定) による各値は 7.5, 5.0, 3.8, 2.5, 1.7 μg で 4, 6 時間は 0 μg で, 前二者に対し極めて低い値を示した。200 mg の場合も, その傾向は同様で BA 法と RIA 法では約 12, 15, 12, 9, 7, 4, 2, 1 μg という値をとるのに対し, SLFIA 法では 9.0, 12.8, 9.5, 8.3, 5.5, 1.9, 0, 0 μg と低い値をとった。また, なお SLFIA 法によっても, TOB の CBPC による不活化現象は認められたが, 全体的に低い値をとっていた。

以上, 今回私どもがエームス TDA キットを使用して測定した血中濃度は従来の測定法に比べ低値をとり, その差は約 2 μg であり, 曲線は類似していた。この差は今後の検査法の改善により埋まるものであるのか, あるいは約 2 μg 加えて考えなければならないのか, 今後検討していく予定である。いずれにしても, SLFIA 法には簡便, 迅速などの利点もあるので, さらに今後検討を加え, 臨床的に使用できるように努めたい。

206. 新生児期 Tobramycin 静脈内投与における血中濃度と聴力検査の検討

—聴性脳幹反応を用いて

(Auditory Brain Stem Response)—

東条 雅宏・森川 良行

伊勢慶応病院小児科

砂川慶介・南里清一郎・山下直哉

秋田博伸・堀田 昌宏・市橋保雄

慶応義塾大学小児科

溝 井 一 敏

伊勢慶応病院ME部門

今回われわれは, 新生児期にアミノ配糖体系薬剤を静脈内投与した症例につき, 血中濃度を測定し, 聴性脳幹反応 (Auditory Brain Stem Response) (以下 ABR と略す) を用いて, 聴力障害の有無を検討したので報告する。

対象と方法: 生後 1 週以内の新生児で重症感染症を疑

い, アミノ配糖体系薬剤を投与した症例を対象とした。そのうち, Tobramycin (TOB) を 2.5 mg/kg, 1 hr, D. I. V. を 12 hrs ごとに投与した 7 症例につき, TOB の血中濃度を測定した。血中濃度測定は, *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌として Agar Well 法で行ない, 標準曲線の作製には, モニトロール血清を用いた。また, TOB 投与期間の前後で, CRTNN または BUN も測定した。次に上記症例および Gentamicin (GM) 投与例につき ABR を施行した。また, 当院入院中で, 抗生剤を投与していない患児で ABR を施行したものをコントロールとした。

結果: TOB の血中濃度測定は, ④初回投与直前, ③2 回目投与直前, ①最終投与直前, ②最終投与直後の 4 回とした。それぞれの $M \pm SD$ ($\mu\text{g/ml}$) は, ④3.54 \pm 1.18, ③0.50 \pm 0.61, ①0.52 \pm 0.45, ②4.21 \pm 1.20 であった。④と②, ③と①の間に統計学的に有意差なく, 蓄積効果は認められなかった。また CRTNN, BUN は全症例で異常値を認めなかった。ABR の結果は, ① TOB 投与例 7 例中 1 例に閾値の上昇を認めた。② 60 dB における N_1 の Latency は TQB 投与例, GM 投与例, コントロールの間で有意差はなかった。③ N_1 における Latency-Intensity Curve は生後 1 週間以内と 1 カ月以後の患児については, TOB 投与例とコントロールとの間に有意差がなかったが, 1 週から 1 カ月の間の患児については残差分散に有意差を認めた。

考察: 今回, 新生児において, TOB を 2.5 mg/kg, 1 hr, D. I. V. にて投与した際の血中濃度を検討したが, 7 例中 peak 値の最大は 5.8 $\mu\text{g/ml}$ であり, 以後蓄積効果を示さず, 有効な血中濃度を得られた。したがって血中濃度の面からは, 新生児に TOB を投与する場合, この投与量, 投与方法でもよいと考える。次に, 新生児においては内耳の蝸牛有毛細胞障害を適切に他覚的に診断する方法がないため, 今回われわれは ABR を用いてみた。結果は, 1 例に TOB 投与中に閾値の上昇を認めたが, この 1 例は中枢神経障害が疑われており, ABR の異常が原疾患によるものか, TOB 投与による聴力障害によるものか, 今後の経過観察を必要とする。しかし, 少なくともこの 1 例が示すように, 新生児期に ABR で異常をとらえるので, 今後アミノ配糖体系薬剤を投与する場合, 経時的に ABR を行なうことは意義があると思われる。

207. 産婦人科領域悪性腫瘍の化学療法における細胞性免疫能について

高 田 道 夫

順天堂大学医学部産婦人科学教室

性器癌の進行に伴う細胞性免疫能の推移、細胞性免疫能に対する制癌剤の影響、障害された細胞性免疫能に対する免疫療法の効果について検討することは、multiple combination therapy のあり方、その意義を明らかにする一つの手がかりである。

今回は卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌を対象に、上述した問題点を白血球数、リンパ球数、T細胞数、B細胞数、IgGFcR⁺T細胞数、リンパ球幼若化指数(SI)、ADCCをパラメーターとして検索した。

1) 性器癌の進行に伴う白血球数、リンパ球数には著明な変動はなく、T細胞数はI期ですでに減少傾向を示し、II、III、IV期ではさらに減少し、B細胞はI、II期において漸増したが、III、IV期では正常対象と大差がなかった。IgGFcR⁺T細胞数はIII期では増加したが、IV期のうち末期ではかえって減少し、ADCCはIII期でやや下降し、IV期で著明に減少した。

2) 各種制癌剤投与によるT細胞数、SIの減少・低下の程度は、癌の進行期とはほぼ無関係に、制癌剤の種類により左右された。ADR、CQ、MMC、CDDP、FAMTでは減少・低下が著明で、特にSIの低下が目立ち、5FU、

FT 207、BLMでは軽微であった。またT細胞の減少程度とSIの低下とは個々の症例において必ずしも相関せず、T細胞が減少してもその割にSIが低下しない場合があり、BLMでその傾向が強かった。なおIgGFcR⁺T細胞数、ADCCはいずれも制癌剤投与により減少した。

3) ADR、CQ、MMC、CDDP、FAFTによる治療中にOK 432、PSKを併用しても、T細胞数、SIの減少・低下を防止することはできないが、制癌剤投与中止後にOK 432、PSKを使用するとT細胞の増加、SIの上昇を認める場合が多く、特にSIにおいてその傾向が著明であった。しかし代謝拮抗剤投与例では投与中にOK 432を併用することによりT細胞の減少、SIの低下が防止できる傾向が認められた。IgGFcR⁺T細胞数、ADCC低下例に対するOK 432の効果は不定であった。なおリンパ球数が著明に減少した末期癌では、OK 432を投与してもT細胞数、SIの改善は見られなかった。

以上の成績から、癌の臨床において、個体側諸条件がどの程度に病態に関与しているかを検索するパラメーターとして細胞性免疫能の検査は重要であり、特にT細胞数、SIの測定が有意義である。制癌剤投与時にこれらパラメーターの減少・低下の程度を逐次検査すれば、制癌剤の種類、投与量期間を変更、調節しながら、きめ細かい個別治療が可能である。また免疫療法剤の投与は、制癌剤投与により障害された非特異性細胞性免疫能を賦活することができるが、それが制癌効果、延命効果に直結するか否かは今後の検討を必要とする。

208. 動注療法を行なった進行子宮頸癌患者に対する OK-432 の投与効果について

長谷川和男・宮崎 義彦
大津 文子・武内久仁生
兵庫県立病院がんセンター婦人科

進行癌治療には放射線療法や化学療法が種々なされ治療成績の向上が報告されているが、一方ではこれらの方法は担癌生体の免疫能の低下もしくは減弱という問題を惹起している。そこでわれわれはこの問題を考慮して、制癌剤の動注療法を行なった進行子宮頸癌患者に対し、免疫能を増強もしくは賦活させるといわれる OK-432 を用いた免疫療法を施行し、その効果を検討した。

進行子宮頸癌患者に動注療法を行なうと同時に、OK-432 を投与した群と非投与群について免疫能推移を追跡したところ、治療1ヵ月後の時点では両群ともに末梢リンパ球数やT細胞数が著明に減少し、また B/T ratio でも一定の傾向は見られず、さらに遅延型皮内反応も治療前より改善傾向がなく、むしろこの時点では放射線や制癌剤の影響が強見られ、両群ともに治療前よりさらに免疫能が低下していることが推察され、OK-432 の投与効果は認められなかった。

しかし、その後の免疫能推移の経過をこれらパラメーターの変動推移で長期にわたって追跡したところ、OK-432 投与群は非投与群に比べてT細胞の著明な回復傾向と、さらにその回復維持が長期に持続する症例が比較的多く見られた。一方、投与群、非投与群にかかわらず、再発または死亡症例はT細胞数が治療の50%以下に減少してしまうことや、B/T ratio が比較的高率となり、B細胞数が比率で増加することも認められた。

遅延型皮内反応では、非投与群より OK-432 投与群に、その反応が治療後1ヵ月の時点での結果より増強する症例が比較的多く見られた。

臨床的には、OK-432 投与群および非投与群について生存率を比較したところ、各時期において投与群の比率がやや高率で、延命効果が認められた。

これらのことから、今後は放射線や制癌剤を用いた進行癌治療においては、特にそれらの免疫抑制作用を考慮して、OK-432 などの免疫刺激剤を長期に併用していくことは、臨床的に意義ある一手段であると考えられる。

209. 消化器癌に対する免疫療法剤“レンチナン”の臨床試用成績

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

土 居 進
大阪市立北市民病院外科

沢 田 晃
大阪市立桃山市民病院外科

前田 貞邦・佐々木武也
藤井寺市立道明寺病院外科

政田 明德・松本敬之助
城東中央病院外科

レンチナンは、1969年、千原らによって椎茸の熱水抽出エキスを精製して得られた高分子多糖体で、lymphokine に対する effector 細胞の応答性を特異的に増強し、細胞障害性Tリンパ球、NK細胞および活性化 macrophage の誘導および活性化、さらには、血清蛋白の増量および補体第2経路の活性化を生ずる免疫機能賦活性抗悪性腫瘍剤である。今回、われわれは本剤の補助免疫療法剤としての意義を評価するため、化学療法単独群とレンチナン併用化学療法群を設け、封筒法を用いた無作為比較試験法により、胃癌26例、大腸癌12例につき以下の検討を加えたので報告する。

化学療法は MF (Mitomycin C+5-FU) 療法または FT-207 (テガフル) 療法 のいずれかの治療法を選択後、封筒法により化学療法単独か、レンチナン併用かを決定した。MF 療法は MMC 4mg, 5-FU 500mg を最初の2週間までは週2回、その後は週1回静注した。FT 療法はテガフルを1日量 400~1,200mg を連日経口、経直腸、経静脈内のいずれかの方法で投与するものとした。レンチナンは 2mg を週1回あるいは 2mg を週2回可能な限り静注した。治験症例の癌種別、治療法別内訳では、胃癌全治験 26例のうち化学療法単独群 14例、レンチナン併用群は 12例であるが、前者には MMC 投与量 20mg 未満の脱落例が1例あり、後者には封筒法違反による除外例、および4週以内死亡による脱落例が各々1例あるため、今回対象となったものは化学療法単独群 13例、レンチナン併用群 10例となる。大腸癌では化学療法単独群 5例、レンチナン併用群 4例が対象となった。

Performance status, 性, 年齢, 初発あるいは再発, 転移巣の有無などの背景因子においては, 化学療法群とレンチナン併用群に著しい偏りは認めなかった。効果判定は KARNOFSKY 判定基準, 固型癌直接効果判定基準に従った。KARNOFSKY 基準では, 全対象症例 34 例中評価可能例は 32 例で, そのうち胃癌の MF+レンチナン併用群 7 例において 1-A 1 例, 1-B 2 例を認めたが, 他の治療群には有効例はなかった。固型癌直接効果判定基準でも同じ治療群 5 例中 2 例にのみ PR を認めた。生存期間は KAPLAN-MEIER 法による 50% 生存期間により判定した。50% 生存期間は, 胃癌化学療法単独群では 46 日, レンチナン併用群では 153 日となり, 大腸癌でも, 化学療法単独群は 36 日, レンチナン併用群では 173 日で, ともにレンチナン併用群において有意の延長を認めた。免疫パラメーターとして, 末梢血リンパ球数, PPD 皮内反応, T 細胞数, PHA 幼若化率をとりあげ, その変動について検討したが, レンチナン併用群においていずれのパラメーターも若干の増強傾向が認められた。

なお, レンチナンに起因すると考えられる自覚的副作用および臨床検査値異常は, 1 例も認められなかった。

210. 多剤併用癌化学療法における骨髄抑制の予知

—骨髄生検による肺癌症例の検討—

中田康則・宮井正博・瀬戸 匠
田村哲生・三宅賢一・小沢志朗
平木俊吉・大野泰亮・木村郁郎

岡山大学第 2 内科

癌化学療法において望ましい効果を得るためには, 許容範囲内で最大量の薬剤を投与する必要があるが, 症例によっては時として重篤な骨髄抑制をきたすことがあり, 現在まで明確な dose adjust の指標はない。今回われわれは肺癌症例において, Jamshidi 針により posterior iliac crest より骨髄生検を実施し, その組織標本における bone marrow cellularity を評価したところ, 癌化学療法での骨髄抑制を予知するために有用と考えられたのでその結果を報告する。

対象は未治療原発性肺癌で治療直前に骨髄生検を実施し, その後化学療法として cyclophosphamide, oncovin, methotrexate および procarbazine 併用 COMP 療法を行なった 36 例で, 年齢中央値 62 歳, 組織型別には小細胞癌 17 例, 肺癌 13 例, 扁平上皮癌 4 例, 大細胞癌, 組織型不明各 1 例である。

方法としては, 骨髄生検を posterior iliac crest より Jamshidi 針にて行ない, ホルマリン固定後脱灰し, 4.5 μ の厚さの切片を作成し, これを型のごとく H-E 染色をした。cellularity の評価はこの組織標本を 100 倍の顕微鏡写真にとり, キャピネ大に引きのばした後 4×4 cm² の範囲内を任意に 3 箇所選び, その範囲内の有核細胞数を算定し, その平均値を有核細胞数とした。また印画紙上の脂肪織をすべて切り出し, 重量を測定し, その比から脂肪織の占める割合を算定した。また 5 症例においては同一骨髄組織につき 4 枚の写真を取り脂肪織の変異係数を算出したが, 最小 0.05 より最大 0.1 とバラツキはなかった。以上の方法により以下の結果を得た。

まず骨髄生検上の有核細胞数と脂肪織面積の関係をみると, $r = -0.913$ と 0.1% 以下の危険率で逆相関を示し, 骨髄生検で cellularity に富んでいるものは, 脂肪織面積が少なかった。次に骨髄生検上の有核細胞数と COMP 療法第 1 コースにおける骨髄抑制の関係をみると, hypocellular 群では 4,000 以下の白血球減少は全例に見られ, eucellular 群の 61% と比べ白血球減少の頻度は著明で, しかも 1,000 以下の重篤な白血球減少は hypocellular 群のみに認められた。同様に骨髄脂肪織面積による cellularity の分類で検討した。ここでも有核細胞数による検討の場合と同じく, eucellular 群の方が白血球減少が著明に少なかった。

次に年齢と COMP 療法後の白血球減少の関係を検討すると, 65 歳以上の群と 64 歳以下の群では白血球減少は両群で差はなく, 年齢は骨髄抑制を予知するための指標とはなりえなかった。また年齢と骨髄生検上の有核細胞数の相関を検討しても, 明らかな相関が認められなかった。

211. 癌化学療法による嘔吐防止に対する Domperidone (KW-5338) の効果

馬 島 尚

千葉県がんセンター診療部

抗癌剤は, いずれも何らかの副作用を有し, ほとんどの薬剤には上部消化管障害があり, 抗癌効果を示しつつあるにもかかわらず, 患者の苦痛が強いため途中で中止されることも少なくない。この試験は新しく開発された benzimidazole 系化合物, Domperidone (KW-5338) を静注により, もっとも強い嘔吐作用を有する Adriamycin, Aclacinomycin, cis-dichlorodiamineplatinum (II) と併用し, 他覚的に結果のはっきりした嘔吐を指標として, その防止効果を検討した。抗癌剤投与前 1 回の Domperidone 投与では不十分のことから, Adriamycin

11例, Aclacinomycin 6例については投与直前に10 mg, 2時間後にさらに10 mg, さらに2時間後に10 mgと合計3回管注し, cis-dichlorodiamineplatinum (II) 6例には投与直前に10 mg, 続いて2時間おきに5回, 合計6回, 合計60 mgを投与した。その奏効率はAdriamycin, Aclacinomycinはそれぞれ9/11, 4/6であったが, cis-dichlorodiamineplatinumでは0/6であった。本剤投与によると考えられる副作用は認められず, 特に乳癌患者にあってはProlactinを高めることが知られているが, 強力な抗癌剤と同時併用することから, 腫瘍増悪は認められなかった。

以上より, Domperidoneは予防的に使用するのが有効であり, Adriamycin, Aclacinomycin投与と併用した時には著効があるが, cis-dichlorodiamineplatinumと併用投与においては効果は認められない。また Domperidoneの併用により, 抗癌剤本来の抗癌作用の低下は認められず, 10 mg 2時間おき6回, 全量60 mgまでの静注においては, domperidoneに由来すると思われる副作用は認められなかった。Domperidoneは以上より, 癌化学療法の上記消化管副作用, 特に嘔吐防止剤として極めて有効かつ安全な薬剤と考えられる。

212. *In vitro*における各種プリンアラビノサイドの抗ヘルペス作用

井上須美子・大串淳子・塩田 洋
徳島大学医学部眼科学教室

目的: 角膜ヘルペスの治療薬は, 現在日本では5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU) だけしか市販されており, その効果には限界がある。そのため新しい抗ヘルペス剤の出現が望まれている。昨年の本学会で, 私たちは trifluorothymidine (F₃T), arabinofuranosylthymine (ara-T), arabinofuranosylguanine (ara-G) の *in vitro* における抗ヘルペス作用の比較について報告した。今回は IDU を対照として arabinofuranosyladenine (ara-A), N'-methylarabinofuranosyladenine (N'-CH₃ ara-A) および arabinofuranosyl-2,6-diaminopurine (ara-DAP), について検討した。なお ara-G についても再検討をして訂正を加えた。これらの薬剤は IDU を除いていずれもプリン塩基とアラビノースが結合した purine arabinoside で, ウイルスの核酸合成を阻害する物質である。

方法: 実験は細胞培養系を用いた。細胞は VERO 細胞, ウイルスは herpes simplex virus PH 株 (1型) を用いた。まず VERO 細胞を直径 60 mm のシャーレに単層培養した。その上に 1.15×10^8 pfu/ml のウイルス

液を 0.2 ml, 1時間接触させて感染させた後, 各薬剤を 0.5% メチルセルロース 1% 仔牛血清入りの Minimum Essential Medium で希釈して重層した。3~4日間 37°C で培養し, 形成された plaque の数をクリスタルバイオレットで染色して数えた。コントロールには薬剤を含まない培地を用いた。なお各実験は3枚のシャーレを用いて行なった。これらの結果を, 横軸に薬剤のモル濃度を対数でとり, 縦軸に plaque 形成阻止率をとったグラフに表わし, 50% の plaque 形成が阻止される薬剤の濃度を求めた。

結果: 1) Ara-DAP, ara-G, ara-A および IDU は herpes simplex virus に対し, dose-response line を示し, 抗ヘルペス作用のあることがわかった。2) 50% plaque 形成阻止濃度は, ara-DAP は 6.8×10^{-5} M (0.019 mg/ml), IDU は 9.6×10^{-5} M (0.032 mg/ml), ara-G は 4.2×10^{-4} M (0.12 mg/ml), ara-A は 5.6×10^{-4} M (0.15 mg/ml) であった。3) N'-CH₃ ara-A は 5×10^{-4} M 以下の濃度で抗ヘルペス作用を示さなかった。4) 昨年の本学会では IDU と ara-G が他の薬剤と比べて緩やかな傾きを示しているグラフを示したが, 検討を加えて, IDU と ara-G も, F₃T, ara-T, ara-DAP と同じような傾きを示すことがわかった。

考按: IDU, ara-A はすでに臨床的にヘルペスに対する治療効果のあることが確認されているが, ara-DAP, ara-G についても臨床に応用できる可能性があると思われる。

213. Aciclovir および guanine arabinoside の家兎角膜ヘルペスに対する治療効果

塩田 洋・井上須美子・山根伸太
徳島大学医学部眼科学教室

目的: わが国においては, 5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU) が角膜ヘルペスに対する唯一の化学療法剤として使われてきている。しかしその効果には限界があり, 新しい抗ヘルペス剤の導入が望まれている。このような観点のもとに, 私たちはこれまで種々の新しい抗ヘルペス剤の治療効果を, 家兎を用いて比較検討してきた。今回は, aciclovir (ACV) および guanine arabinoside (ara-G) の家兎角膜ヘルペスに対する治療効果について報告する。

方法: 兎角膜への herpes simplex virus (HSV) の接種および治療効果の判定には, Corneal Epithelial Lesion Therapeutic Assay Method を用いた。すなわち家兎角膜の25個所にガラス毛細管を用いて HSV を接種した。接種48時間後から, 一眼は3% ACV 眼軟

膏, 3% ara-G 眼軟膏もしくは 0.5% IDU 眼軟膏で, 他眼は vehicle で治療しはじめた。治療は昼間 2 時間おき, 1 日 5 回 4 日間行なった。接種個所にてきた病巣の症状を 0 点から 6 点に分類し, 接種部位 25 個所の合計点を求め, その値を治療開始直前の値と比べ%値として治療効果判定の基準とした。

成績: (1) ACV 眼軟膏は優れた治療効果を示し, 4 日間の治療で角膜潰瘍はほぼ消失した。その効果は IDU と等しかった。

(2) Ara-G 眼軟膏も優れた治療効果を示したが, その効果は IDU よりやや劣った。

考按: (1) ACV および ara-G は, 角膜ヘルペスに対し優れた治療効果を持っている。両者は IDU よりも毒性が低いので, 角膜ヘルペスの臨床例において十分応用できる薬剤と思われる。

(2) 特に ACV は, 毒性がほとんどなく全身投与も可能なので, 今後ヘルペス感染症における first choice の薬となるであろう。

214. 薬剤アレルギーに関する基礎的研究 (16)

ペニシリン製剤単独負荷による PCA 誘発能

竹内良夫・西村葉子・木村義民
石井洋二・八木和郎・雑賀寿和
日本医科大学微生物学免疫学教室

目的: passive cutaneous anaphylaxis (PCA) 反応はアレルギー反応の実験モデルとして一般的な測定方法である。この反応は完全抗原によって惹起され, hapten に類する抗生物質では反応を阻止するとされている。この事実, ヒトのアレルギーが薬剤単独の負荷により発症することと相反する。一方, かかる問題を解析することによって, 薬剤アレルギーに関与する抗原型を推定できると考えられる。演者らは, 薬剤単独の負荷によって PCA を惹起する抗原型について種々の検討を行なった結果, 製剤中に形成される PAC 重合物が完全抗原となりうることを報告した。さらに monomeric PCG によっても PCA が惹起されることを証明した。そこで今回は monomeric elicitor の抗原型を解析する目的で以下の実験を行なった。

方法: PCG・Ascaris suum extract 結合物を短時間内に操作し, PCG polymer の混入を除去した免疫抗原を作製した。その 10 μ g を silica gel とともにモルモット腹腔内に感作した。70 日後に得られた抗 PCG・Asc. IgE type 血清を使用し, 8 日間 PCA により以下の実験を行なった。

結果: 1. 同一抗原の免疫によって得た抗血清は, PCG monomer, dimer, polymer, BPO-BSA との反応性によって 4 つの type に分類され, 抗体の多様性が示唆された。

2. PCG, ABPC 製剤の単独負荷で 100~200 PCA titer をもつ抗血清について PCG 惹起能を測定した。PCG 溶液を pH 3, 6, 8 に維持し, それぞれを 0, 15, 30 min. incubate したものを challenge 抗原に使用した。pH 3 の group は他に比べ 2~3 倍の抗体価の上昇をみた。また同実験系に normal GP serum を加えるとさらに 5~10 倍に抗体価が上昇した。

3. thin layer chromatography で PCG の変化を確認した結果 pH 3 溶液で新しい分解物が検出され, 他には認められなかった。この分解物は血清添加後消失したことから, この分解物による hapten-carrier 結合物が形成されたと推測された。

考察: 従来から, 抗生剤が elicitor として作用するには, 抗生剤と生体蛋白との結合物を形成することによって抗原性を発来するとされている。しかしながら, *in vivo* においてかかる conjugates を証明した報告は少ない。今回の実験では, 抗生剤の modification を *in vitro* で行なったものであるが, 酸性条件下で急速に形成される分解物が血清蛋白と結合し, elicitor として作用した事実は, 生体内でもこの可能性が起こりうる と推測された。

215. 各種抗生剤の *in vivo* における血小板凝集能に及ぼす影響

間瀬勘史・米津精文・前原敬悟
上田良弘・右馬文彦・岡本綾子
大久保 滉

関西医科大学第 1 内科

(目的) われわれは, 各種抗生剤の血小板凝集能に及ぼす影響について *in vitro* において検討し, 高濃度の CBPC, SBPC, CEZ, CET などがその凝集能を抑制することを報告してきたが, 今回 *in vivo* の検討を行なったので報告する。

(方法) 抗生剤 CBPC, SBPC (各 5g \times 2/日), CEZ, CET (各 2g \times 2/日) 点滴連日投与前, 1 日目, 4 日目の血小板凝集能を測定するとともに, そのときの抗生剤の血中濃度も検討した。症例としては, 感染症の種類, 基礎疾患の有無などは特に選定せずに計 36 例を用いた。抗生剤はいずれも 30~60 分で点滴し, 採血は点滴終了後 60 分以内に行なった。血小板凝集能はその後 2 時間以内に測定し終えた。凝集能は, Sienco 社の血

血小板凝集計を用い凝集惹起物質として、ADP $3.5 \mu\text{M}$ および Collagen $3.5 \mu\text{M}$ を用いた。なお抗生剤の血中濃度測定には「帯培養法」を用いた。

(結果および考按) 36例中、CBPC 投与症例1例、CET 投与症例1例において投与1日目より ADP, Collagen 凝集ともに著明な低下を認めた。CBPC の例は、72 歳の chronic bronchitis の女性で、CBPC 1日 5g 2回点滴を開始したところ、投与1日目より血小板凝集能は低下し4日目にはさらに低下した。念のためその4時間後再検したところ、同様に低下していた。その時の CBPC の血中濃度は、投与1日目は $140 \mu\text{g/ml}$ 、4日目は $151 \mu\text{g/ml}$ 、94 $\mu\text{g/ml}$ であった。抗生剤投与中止後12日目の凝集能は投与前にはほぼ回復していた。なお特に出血症状はなく、腎機能にも異常を認めなかった。

CET の症例は、70 歳の糖尿病、肝硬変症の女性で腎盂腎炎を併発時、CET 1日 2g 2回投与したところ、1日目より ADP, collagen 凝集能は低下し4日目にはさらに低下していた。この時の CET の血中濃度は、それぞれ $162 \mu\text{g/ml}$ 、 $106 \mu\text{g/ml}$ であった。投与中止後12日目の凝集能はほぼ投与前の状態に回復していた。同一症例に約1ヵ月半後再び CET を投与したところ、同様に凝集能は低下し、投与中止後8日目には回復していた。さらに CET 1g one shot 静注し、その前、30分後の血小板凝集能を比較したところ、30分後にはすでに明らかな低下を認めた。その時の CET の血中濃度は $340 \mu\text{g/ml}$ であった。経過中血小板数の変動はなく、出血症状も認められなかった。腎機能はクレアチニンクリアランスで 35~40% と低下していた。

以上2例とも、抗生物質の血中濃度は他の症例と比べて大きな差はなく *in vitro* において血小板凝集を抑制した濃度 $1,000\sim 2,000 \mu\text{g}$ よりもかなり低値であった。したがって、抗生物質の血小板凝集能に及ぼす影響は、量的、時間的因子ばかりでなく、原疾患あるいは個体の他の因子にも影響されると思われる。

(追加) 関西医大 大久保 澁

われわれは抗生剤の副作用に関する実験として、さきに血管透過性を高めるという成績(PCs, CEPs など)を得ている。

血小板と血管とは異なるが、今回の血小板凝集能抑制作用も、目立たない副作用として大事なものと考える。例えば、抗生剤連続投与中に、いわゆる“にじみ出る出血”を経験することがある。

ただし、これらのことが個人によって異なるというのは、何によるものかは今後なお検討を要する。

216. Fosfomycin (FOM) による実験的腎障害抑制効果

第2報 FOM 共存下でのアミノ配糖体の腎残留とライソゾームに対する作用

井上重治・新里鉄太郎・小宮 泉

湯田康勝・山田雄次郎

明治製薬株式会社中央研究所

目的：第27回化療東日本総会において、dibekacin (DKB, $10\sim 40 \text{ mg/kg/day}$) を Fischer 344 rat に投与する際、FOM ($80\sim 320 \text{ mg/kg/day}$) を併用すると、尿分析および腎組織所見より DKB の腎障害が著明に軽減されることを報告した。今回は FOM による腎障害軽減の作用機作を研究し、若干の知見を得たので報告する。

方法および成績：実験モデルを単純化し、かつ低用量での腎障害発現のため、48時間絶水ラットを用いた。DKB および FOM (Na 塩) の投与量は、特に断らない限りそれぞれ $30, 120 \text{ mg/kg}$ 1回で、併用の場合は混液として投与した。

^3H -ラベル DKB を単独ないし併用投与すると、併用群は単独群に比べて血中半減期が短縮され、尿中回収率が向上し、腎残留が減少することが認められた。しかし自由給水ラット(単独および併用)と比較すると大差がなく、また絶水ラットでも DKB 投与量を 0.56 mg/kg に下げた場合には単独群と併用群は同一の挙動を示した。このように FOM 併用群では単独群と比較して腎機能が正常に近く維持され、とりわけ腎残留が減少したが、正常以上の顕著な排泄促進効果は認められなかった。

次に、DKB 投与後の近位尿管上皮細胞のライソゾームを電顕で調べると、多くのミエロイド・ボディの生成が認められたが、FOM との併用により腎残留の減少に対応してその生成が減少した。さらに薬剤投与後の腎ライソゾーム画分を常法で調製し、 37°C 、1時間処理して membrane integrity に対する影響を調べた。その結果、DKB 単独群に比べて FOM 併用群では acid phosphatase の漏出が約 50% 抑制された。また、無処置ラットの腎ライソゾームに対して DKB $1,500 \mu\text{g/ml}$ に FOM を $250\sim 1,500 \mu\text{g/ml}$ 加えた試験では、FOM の用量依存的にライソゾーム酵素の漏出が減少した。

また、ラット腹腔より採取して冷時保存したマスト・セルに DKB ないし amikacin $100 \mu\text{g/ml}$ を添加すると、脱顆粒が認められたが、FOM $100 \mu\text{g/ml}$ の添加で抑制された。

最後に FOM (分子量 138) と分子量の近似した含磷化合物 3 種 [cis-propenylphosphonic acid (122), phosphonoformic acid (128), phosphorylethanolamine (141)] について、BUN および腎重量を指標として腎障害軽減効果を比較したが、FOM のみが有意な効果を示した。

考察：FOM は血液および腎からの DKB の排泄を見かけ上促進するが、腎障害の発現しない低用量ではそれが見られないことから、腎機能が正常に近く保全された結果によるものと解される。一方、FOM はラット腎ライソゾーム膜の安定化に寄与し、ミエロイド・ボディの生成を減少させることから、DKB のライソゾームへの取り込みを抑制しているように推察される。また、軽減効果にはホスホン酸部分のみでなく、エポキシ構造も関与しているものと思われる。

217. 抗生剤の腎毒性に関する研究 (第 13 報)

—家兎における fosfomycin と aminoglycoside 併用時の腎障害について—

武田 元・和田光一・田中 容
庭山昌俊・岩永守登・森本隆夫
荒川正昭

新潟大学第二内科

Fosfomycin (FOM) と aminoglycoside 系抗生剤の併用により腎障害が軽減するという報告があるので、私どもはこれを確認する目的で、家兎を用いて実験を行なった。

実験 1 では、1) FOM 1 日 200 mg/kg 単独筋注群、2) dibekacin (DKB) 1 日 100 mg/kg 単独筋注群、3) FOM 1 日 200 mg/kg と DKB 100 mg/kg の併用筋注群の 3 群に分け、1 群 3 羽ずつの家兎を用い、10 日間連日注射を行なった。家兎は 1 羽ずつ蓄尿かごに入れ、おからのみで飼育した。連日一定時刻に体重を測定し、体重変動をみ、蓄尿も行ない、尿所見を調べた。注射開始前、5 日後、実験終了時の 10 日後に、耳動・静脈より採血し、血清クレアチニンを測定した。注射開始 10 日後の家兎の屠殺時、または死亡発見時に両腎を摘出し、腎組織の光顕像を観察した。FOM 単独筋注群では体重変動はほとんどなく、蛋白尿はまったく見られず、血尿もほとんど認められなかった。血清クレアチニンもまったく上昇しなかった。腎組織像では異常はほとんど見られなかった。DKB 単独筋注群では、体重の軽度の減少傾向を認め、実験後半に蛋白尿が出現し、血尿も実験初期より軽度ながら見られた。血清クレアチニンは 5 日後ま

でまったく上昇しなかったが、10 日後には 3 羽とも軽度の上昇を認めた。腎組織像では、近位尿管上皮細胞の空胞化、腫大が見られた。FOM と DKB の併用群では、3 羽ともに実験後半に著明な体重減少を認め、蛋白尿も高度に出現し、血尿は実験初期より出現していた。血清クレアチニンは 10 日後に 2 羽で著明に上昇し、1 羽は死亡していたので測定できなかった。腎組織像では、近位尿管上皮細胞の空胞化、腫大、壊死が見られた。

実験 2 では、DKB の代わりに gentamicin (GM) を用いて、実験 1 とまったく同じ条件で行なった。やはり、FOM 単独筋注群では体重はほとんど変動なく、蛋白尿もほとんど見られなかったが、軽度の血尿が実験初期より見られた。血清クレアチニンはまったく上昇しなかった。GM 単独筋注群では、3 羽ともに体重は著しく減少し、1 羽は注射開始 6 日後に死亡した。蛋白尿と血尿も高度に出現し、血清クレアチニンは死亡した 1 羽で 5 日後に 7.9 mg/dl と著しく上昇し、残りの 2 羽も 10 日後に著明な上昇を認めた。腎組織像では、近位尿管上皮細胞の空胞化、腫大、壊死が見られた。FOM と GM の併用群では、やはり体重は急激に減少し、3 羽ともに 5 から 9 日後に死亡した。蛋白尿と血尿は実験初期より出現し、血清クレアチニンは 2 羽で 5 日後にすでに著明に上昇し、1 羽では 8 日後に著しい上昇を見た。腎組織像では、近位尿管上皮細胞の空胞化、腫大、壊死が見られた。

以上のように、家兎を用いた今回の実験成績では、FOM の併用により DKB や GM の腎障害が軽減するという成績が得られず、むしろ増強するような結果が得られた。

218. 抗生物質による腎障害と尿中酵素に関する研究 (第 2 報)

和田光一・武田 元・庭山昌俊
岩永守登・蒲沢知子・田中 容
森本隆夫・荒川正昭

新潟大学第二内科

腎組織由来の酵素である N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) と alanine aminopeptidase (AAP) の尿中排泄量を経時的に測定することにより、ヒトにおける抗生剤投与時の腎障害について検討した。

今回の抗生剤は aminoglycoside 系の Dibekacin (DKB) と新系列の抗生剤 Fosfomycin (FOM) を使用し、単独使用例と併用使用例との比較、さらに前回報告した Tobramycin (TOB) との比較検討を行なった。

尿中 NAG, AAP の測定は、1 日蓄尿した尿の一部を遠沈し、得られた上清液を酵素反応させ、405 nm で比

色測定した。

その結果、DKB 単独投与症例においても、DKB と FOM の併用投与症例においても、2つの尿中酵素は有意の増加を示した。

次にその増加度を検討し、下記の結果をえた。

① aminoglycoside 系 抗生剤投与症例において尿中 NAG・AAP は早期より鋭敏に上昇する。

② DKB 100 mg/日単独投与症例群と TOB 120 mg/日単独投与症例群は尿中 NAG・AAP とともに同等の増加度を示し、両群に有意差はみられなかった。このことより、DKB 100 mg/日投与と TOB 120 mg/日投与の腎に与える影響はほぼ同等であろうと推測された。

③ DKB 100 mg/日単独投与症例群と DKB 200 mg/日単独投与症例群では、有意に DKB 200 mg/日単独投与症例群の方が2つの尿中酵素増加度は大きく、Dose response の傾向が見られた。

④ DKB 100 mg/日単独投与症例群と DKB 100 mg/日+FOM 4g/日併用投与症例群、DKB 200 mg/日+単独投与症例群と DKB 200 mg/日+FOM 4g/日併用投与群の比較では、併用群の方が2つの尿中酵素の排泄は少なく、特に後者では有意差が見られた。

⑤ 高齢者では一般に投与前の2つの尿中酵素の排泄が多く、また投与後の尿中酵素の増加度も高かった。

このことより、高齢者においては抗生剤の腎に与える影響は大きく、慎重な投与が必要であると考えられた。

しかし、以上の全投与症例において、投与後、BUN、血清クレアチニンが有意の増加を示した症例は見られなかった。

219. 各種抗生物質による腎障害の組織学的所見の比較検討

藤田公生・大田原佳久・太田信隆
大見嘉郎・鈴木 和雄・田島 惇
阿曾佳郎

浜松医科大学泌尿器科

雄 Wistar 系ラットを用い、各種抗生物質を 50~200 mg/kg 腹腔内投与し、3時間後、24時間後に光顕および電顕で観察した。

セファロsporin系、ペニシリン系、テトラサイクリン系の変化は被膜直下のネフロンに強かった。

ゲンタミシンに代表されるアミノ配糖体で目立つのは2次ライソゾームの増加であり、層状の構造をもつミエロイド・ボディはアミノ配糖体に特徴的であることを確認した。

セファロsporin系では、やはりセファロリジンの変

化が強く、変化の内容は microvilli の消失、apex に胞体の出現、ミトコンドリアの膨化などである。

ペニシリン系の変化はセファロsporin系に準ずるよう思われた。

これらの変化は近位尿管に強く、管腔内に放出された2次ライソゾーム、ミトコンドリアなどがしばしば認められた。

テトラサイクリン系では2次ライソゾームの増加とミトコンドリアの変化が見られた。

220. 摘出モルモット気管筋に対するアドレナリン作動薬の作用に及ぼす抗生剤の影響

山本香代子・山田 重男
昭和大学薬学部薬理学教室

成田 章・平間裕一・上條一也
昭和大学医学部第二薬理学教室

(目的) 演者らは、昨年本総会において、アミノ配糖体抗生剤がモルモット摘出気管平滑筋に対し、他の抗生剤より強力な弛緩作用を示し、また副腎皮質ホルモンとの併用では増強されることを報告した。

今回は、さらに抗喘息薬であるアドレナリン作動薬との併用効果を検討した。

(実験方法) 体重約 300g の雄性モルモットを放血致死させ、TAKAGI らの方法に従って気管頸括標本を作成し、Magnus 法により実験を行なった。気管筋の弛緩反応は Landan-Gay relaxation 法によった。すなわち収縮薬 (Agonist) としてアセチルコリン (ACh) 1×10^{-6} g/ml、ヒスタミン (His) 3×10^{-6} g/ml、塩化バリウム (BaCl_2) 1×10^{-3} g/ml を用い惹起される収縮が最大に達した時に薬物を投与し、緩解される弛緩率 (%) を求めた。アドレナリン作動薬は、 α -および β -receptor に作用するイソプロテレノール (Isop)、アドレナリン (Adr)、ノルアドレナリン (NA)、エフェドリン (Ephe)、サルブタモール (Sal) を用いた。抗生剤はアミノ配糖体である KM, GM, AMK の3種を用いた。アドレナリン作動薬および抗生剤の併用濃度は、各々有効量 ED_{30} % を求めて用いた (Table 1 参照)。

(結果) i) 単独作用: ACh に対するアドレナリン作動薬の緩解作用強度は $\text{Isop} > \text{Adr} > \text{Sal} > \text{NA} > \text{Ephe}$, His に対しては $\text{Isop} = \text{Sal} > \text{Adr} > \text{NA} > \text{Ephe}$, Ba に対しては $\text{Sal} > \text{Isop} > \text{Adr} > \text{NA} > \text{Ephe}$ の順であった。抗生剤の作用強度は ACh および Ba に対して $\text{GM} > \text{AMK} > \text{KM}$, His に対して $\text{GM} > \text{KM} > \text{AMK}$ の順であった。

Table 1 各収縮薬に対するアドレナリン作働薬および
抗生剤の ED₉₀% 濃度の比較

収縮薬 薬物	ACh (g/ml) (1×10 ⁻⁶)	His (g/ml) (1×10 ⁻⁶)	BaCl ₂ (g/ml) (1×10 ⁻³)
Isop(g/ml)	2×10 ⁻⁸	2×10 ⁻⁹	1×10 ⁻⁵
Adr	6×10 ⁻⁸	3×10 ⁻⁸	1×10 ⁻⁵
NA	2×10 ⁻⁶	1×10 ⁻⁶	2×10 ⁻⁵
Ephe	1×10 ⁻⁴	3×10 ⁻⁴	2×10 ⁻³
Sal	5×10 ⁻⁸	2×10 ⁻⁹	3×10 ⁻⁶
KM	3×10 ⁻³	1×10 ⁻³	6×10 ⁻⁴
GM	2×10 ⁻³	1×10 ⁻³	4×10 ⁻⁴
AMK	6×10 ⁻³	3×10 ⁻³	4×10 ⁻⁴

ii) 併用効果: ACh に対してアドレナリン作働薬と抗生剤の併用では Ephe+KM, GM, AMK の併用が最も強く 36~43% 増強され, 他は軽度であった。Sal は GM との併用のみ 19% 増強された。His, Ba を用いた場合, 各薬物の併用はいずれも増強された。His の場合, Ephe と抗生剤の併用が著明であった。

221. 緑膿菌に対するマクロライド 9,3'- di-o-acetylmidecamycin (MOM) とその他の抗生物質との併用効果に ついての解析

—¹⁴C-labelled MOM の菌体内分布—

笠井隆夫・富田敏夫・金ヶ崎士朗
東京大学医科研細菌研究部

本 間 遜
北里研究所

緑膿菌より L 型菌を分離すると親株に有効な抗生物質はほとんど効力を失い, マクロライドに対してのみ強い感受性を示すようになる(1)。次いで細胞壁を障害するような抗生物質と MDM または MOM が *in vitro* および *in vivo* で併用効果を示すことを報告した(2, 3, 4)。

今回はこれら抗生物質と ¹⁴C-MOM を用いて, 併用効果の機序を知る目的で菌体内取り込みと菌体内分布について調べた。まず緑膿菌 IFO 3455 株の L 型菌を用いて ¹⁴C-MOM の取り込みを見た。L 型菌の培養菌液に ¹⁴C-MOM を加え, 経時的に反応液を取り出し, 菌体を洗滌後放射能を測定した。その結果親株はほとんど取り込みが見られなかったのに対し, L 型菌では著しく多くの放射能が見出された。

CBPC あるいは FOM あるいは DKB あるいは PL と一定時間作用させた菌に, さらに一定時間 ¹⁴C-MOM を作用させて菌体への取り込みを調べた。前述の抗生物

質で処理せず ¹⁴C-MOM のみを作用させた菌体には取り込みは見られなかったが, 抗生物質を作用させた菌体には ¹⁴C-MOM の著しい取り込みが証明された。

次に菌体内に取り込まれた ¹⁴C-MOM の分布について調べた。前述のようにして得た ¹⁴C-MOM を取り込んだ菌体を溶菌させ, その溶菌液についてシヨ糖密度勾配遠心分析を行なった。その結果, 放射能活性のピークは, 対照とした大腸菌 70 s リボゾーム画分のピークに一致したので, リボゾームへの分布が示唆された。そこで 70 s リボゾームに ¹⁴C-MOM が結合するかどうかを確認するために, CBPC で前処置し, ¹⁴C-MOM を取り込んだ緑膿菌菌体を用いて 70 s リボゾームを調製し, 同じシヨ糖密度勾配遠心分析を行なった。その結果 70 s リボゾームに一致して高濃度の放射能活性が認められた。そこでこれをさらにシヨ糖密度勾配遠心で 50 s と 30 s サブユニットに分けると, 前者に一致して高濃度の放射能活性が見出された。

以上の結果から, 従来 MOM と細胞壁障害作用を有する前記抗生物質との併用効果を報告してきたが(2, 3, 4), その作用機構を実証しえたものと考えられる。

文 献

- 1) YAMAMOTO, A. & J. Y. HOMMA: Japan. J. Exp. Med. 48: 355~362 (1978)
- 2) KAWAHARAJO, K., T. KASAI & J. Y. HOMMA: Japan. J. Exp. Med. 49: 331~336 (1979)
- 3) 笠井隆夫, 本間 遜: 感染症学雑誌, 54: 874 (1980)
- 4) 本間 遜, 笠井隆夫: 日本化学療法学会雑誌, 28: 1404~1407 (1980)

222. β-lactam 系抗生剤と抗癌剤との併用 に関する研究

第 1 報 グラム陰性桿菌に対する *in vitro* 併用効果

上 田 泰
東京慈恵会医科大学

斎 藤 篤
東京慈恵会医科大学第 2 内科

福岡 義和・滝 秀雄
保田 隆・才川 勇

富山化学工業株式会社総合研究所

目的: 癌患者は感染症を併発しやすく, 抗癌剤が抗菌性抗生剤と併用されることが多い。一方, 両者の組み合わせによって *in vitro* 抗菌力に相互作用を示すことが報告されている。今回われわれは新 β-lactam 系抗生剤 CPZ, PIPC と抗癌剤 (MMC, BLM, ADM, 5-FU, CQ) との併用効果を, CBPC を対照として検討した。

材料ならびに方法：被検菌には新鮮臨床分離の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 25 株を用いた。寒天平板希釈法による併用効果は Mueller Hinton Agar を用い、 10^8 cells/ml 1 白金耳接種にて checker board dilution 法により検討した。薬剤濃度は抗癌剤、 β -lactam 系抗生剤ともに $100 \mu\text{g/ml}$ から $0.2 \mu\text{g/ml}$ までの範囲とした。殺菌作用は Trypto-soy Broth あるいは Mueller Hinton Broth を用い、 10^6 cells/ml 接種時の経時的生菌数の変動により測定した。

結果：抗癌剤単剤では MMC が 4 菌種すべてに、5-FU は *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* に、また、BLM は *E. coli*, *K. pneumoniae* に優れた抗菌力を示したが、ADM, CQ はすべての菌種に抗菌作用を示さなかった。 β -lactam 系抗生剤単剤では CPZ が PIPC, CBPC より優れた抗菌力を示した。checker board dilution 法では、 β -lactam 系抗生剤 3 剤ともに、概して MMC, BLM, 5-FU と相乗効果を示し、*P. vulgaris* では ADM, CQ とでもその傾向を示した。また、PIPC は他の 2 剤に比べ相乗効果を示しやすかった。拮抗作用については、CPZ, PIPC, CBPC とともに ADM, CQ との組み合わせでその傾向を示した。また、他の 3 菌種に比べ *P. aeruginosa* では、PIPC を除く他の 2 剤はほとんどの組み合わせで拮抗作用を示した。MMC, BLM, 5-FU 人常用量での最高血中濃度に相当する薬剤量を CPZ, PIPC, CBPC に添加した時の MIC の変動を *P. aeruginosa* を被検菌として検討した結果、MMC, 5-FU では CPZ, PIPC, CBPC とともに 1~3 管程度の抗菌力の増強が見られたが、BLM では拮抗作用を示した。抗癌剤と β -lactam 系抗生剤との併用による殺菌作用を *E. coli*, *P. aeruginosa* を用いて検討したところ、MMC, 5-FU とともに checker board dilution 法による結果と相関した。

223. 新アミノグリコシド系抗菌剤 KW-1070 の抗菌作用の特徴と KW-1070, carbenicillin 耐性 *P. aeruginosa* に対する両剤の併用効果について

二橋 進・辻 明良・小川正俊
金子康子・五島瑛智子

東邦大学医学部微生物学教室

新アミノグリコシド系抗菌剤 KW-1070 に対する各菌種の感受性を他のアミノグリコシド系抗菌剤と比較すると、KW-1070 は他剤と同様、幅広い抗菌スペクトルを示し、特に、*P. inconstans*, *S. marcescens* では他剤

との交叉耐性が少なく、優れた抗菌力を示した。しかし、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱く、他剤と交叉耐性を示した。

そこで、*P. aeruginosa* に対する KW-1070 と抗耐菌ペニシリンの carbenicillin との併用効果を *in vitro*, *in vivo* で検討するとともに、その他の各菌種に対する両剤の併用効果も *in vitro* で検討した。

方法：KW-1070 耐性の *P. aeruginosa* 55 株を用いて、接種菌量 10^6 cells/ml で、Mueller Hinton 寒天培地による checker board 法により MIC を測定し、FIC index により併用効果を評価した。また、最も高率で協力作用のみられる両剤の配合比を設定し、殺菌作用における併用効果を調べた。

次に、KW-1070, CBPC 同時投与におけるマウス (CD-1 系、4 週令) 血清中濃度を分別定量することにより、*in vitro* で設定した両剤の濃度比が得られる投与量の比を求めたのち、*P. aeruginosa* 4 株を用いてマウス実験感染における治療効果を各単剤時と併用時において比較した。

一方、その他のグラム陰性桿菌 11 菌種各 10 株における両剤 (配合比 1 : 2) の併用効果についても *in vitro* で調べた。

結果：KW-1070 耐性の *P. aeruginosa* 55 株において *in vitro* で約 35% の株に明らかな協力作用が認められ、KW-1070, CBPC の配合比 1 : 2 で最も高率で協力作用が見られた。そこで、両剤の配合比を 1 : 2 と設定し、短時間内での殺菌効果を見たところ、両剤の良好な協力作用を認めた。また、KW-1070, CBPC を 1 : 5 で同時投与することにより、マウス血清中で 1 : 2 の濃度比が得られることが認められ、その投与比におけるマウス感染治療実験でも両剤の優れた協力作用が見られた。グラム陰性桿菌 11 菌種の *in vitro* における併用においては、*E. coli*, *E. cloacae*, *P. maltophilia*, *A. calcoaceticus* に対する協力作用は高率に認められ、MIC の大きい株においてその傾向が強かった。しかし *Proteus* に対する協力作用は相加的であった。

224. Fortimicin と β -lactam 剤の併用に 関する研究

— *In vitro* および *in vivo* 併用効果について —

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

斎藤 篤・柴 孝也

東京慈恵会医科大学第二内科

北浦 皓三・峯浦 和幸

協和醸酵工業医薬研究所

目的：アミノ配糖体剤と β -lactam 剤との併用はグラム陰性桿菌，特に緑膿菌に対して相乗的に作用することが知られている。

われわれは緑膿菌に対する抗菌力が比較的弱いアミノ配糖体剤の Fortimicin と抗緑膿菌作用を有する Piperacillin (PIPC), Carbenicillin (CBPC) および Cefsulodin (CFS) との緑膿菌に対する併用効果を *in vitro* で，さらに PIPC とは *in vivo* でも検討した。

方法：最小発育阻止濃度 (MIC) は接種菌量を 10^6 /ml とし，heart infusion 寒天培地を用いた化学療法学会標準法により測定した。*In vitro* 併用効果は寒天平板を用いた checker board 法により FIC index を求め，0.75 以下を相乗作用ありと判定した。Fortimicin と PIPC 併用時の殺菌作用については，菌液培養 2 時間後に各濃度段階の薬剤を添加し，振盪培養しながら経時的に生菌数を算定した。*In vivo* 併用効果は配合比を固定して感染防御効果を求め，SR 値 (FIC index の逆数に相当) が 1 より大きい場合を相乗作用ありとした。感染防御実験は ddY 系マウス (4 週令) に 5% mucin 加菌液を腹腔内接種し，その 2 時間後に PIPC を 1 回皮下投与した。

成績：*In vitro* 併用効果 (1) 緑膿菌 27 株に対する併用効果は PIPC, CBPC および CFS との併用で，それぞれ 17 株 (63.0%)，8 株 (29.6%)，15 株 (55.6%) が FIC index 0.5 以下 (明らかな相乗作用) を示し，FIC index 0.75 以下の株はそれぞれ 27 株 (100%)，23 株 (85.2%)，24 株 (88.9%) であった。Fortimicin と β -lactam 剤との併用は大半の株に相乗的に作用し，特に PIPC との併用では全株に相乗作用が認められた。

(2) Fortimicin と PIPC との併用は，両剤の静菌作用濃度の添加でも殺菌的に作用した。

In vivo 併用効果 Fortimicin と PIPC の 1:5 あるいは 1:10 のいずれの配合比でも，緑膿菌 F-1997 株 (FIC index 0.16)，F-2043 株 (FIC index 0.19) および E-2 株 (FIC index 0.33) に対して SR 値は 1.8~

3.2 を示し，*in vivo* においても両剤が相乗的に作用することが確認された。

結論：緑膿菌に対して，(1) Fortimicin と β -lactam 剤 (PIPC, CBPC, CFS) との併用は *in vitro* で著しい相乗作用を示す。

(2) Fortimicin と PIPC 両剤の静菌作用濃度での併用においても殺菌作用を示す。

(3) Fortimicin と PIPC の併用は *in vivo* (マウス実験的感染症) においても著しい相乗作用を示す。

以上より，Fortimicin と β -lactam 剤の併用は臨床的にも有用であろうことが示唆された。

225. DKB 耐性緑膿菌に対する SBPC と DKB の併用効果の検討 (電顕観察を 中心に)

青沼清一・有路 文雄・大沼 菊夫

渡辺 彰・佐々木昌子・大泉耕太郎

今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

目的：緑膿菌の外膜に対し DKB が直接破壊的に作用し，SBPC の併用により菌体表層構造の破壊変化が増強されるということは，第 26 および 27 回日本化学療法学会総会において発表してきた。今回は，DKB に耐性の緑膿菌に対する SBPC と DKB の併用効果に関する実験観察を行なった。

実験方法：武田薬品中央研究所より分与を受けた *Pseudomonas aeruginosa* TS 801292 の一夜培養菌液を Heart infusion broth で 3×10^7 /ml に希釈し，これに最終濃度が SBPC は $50 \mu\text{g/ml}$ (MIC) および $12.5 \mu\text{g/ml}$ ，DKB は $200 \mu\text{g/ml}$ (MIC) および $50 \mu\text{g/ml}$ ，SBPC $12.5 \mu\text{g/ml}$ + DKB $50 \mu\text{g/ml}$ ，SBPC $12.5 \mu\text{g/ml}$ + DKB $12.5 \mu\text{g/ml}$ となるように薬剤を加えて， 37°C で培養し，2 時間および 4 時間後には生菌数を測定するとともに，2 時間後のものは遠沈洗浄して集菌し，そのまま塗抹，陰性染色手技により 0.5% 酢酸ウランで染色，透過型電顕で全菌像として観察を行なった。

結果：SBPC, DKB とともに 1 MIC 単独の作用では菌数はやや減少するにとどまり，1/4 MIC 単独の作用ではコントロールと同様の菌数の増加を認めた。しかし 1/4 MIC ずつの同時併用では明らかな殺菌効果を認めた。薬剤作用 2 時間後の菌の電顕観察では，SBPC 1/4 MIC 作用で，菌は一部隔壁形成を伴ってやや伸長化し，DKB 1/4 MIC 作用では，明らかな形態変化が見られなかった。しかし両者 1/4 MIC ずつの併用では，菌体は著明に伸長化し，更に表層構造の破壊的变化が認められ

た。同様の変化は、SBPC 1/4 MIC と DKB 1/16 MIC の併用の際にもみられた。

考按：*P. aeruginosa* TS 801292 (DKB 耐性緑膿菌) に対して、単独ではほとんど形態変化を示さない低濃度の SBPC と DKB を併用すると、菌体は著明に伸長化するとともに表層構造の破壊的变化が認められた。このことが殺菌作用における相乗効果に結びつくと考えられた。すでに発表してきたように DKB 感性緑膿菌に対して、DKB は直接その外膜に作用し、SBPC の併用により、菌体は著明に伸長化するとともに表層構造の破壊的变化は増強される。同様の変化が今回の実験観察においても見られたわけであるが、この DKB 耐性緑膿菌を使ってさらに検討を加えたいと思う。

226. 緑膿菌に対する fosfomycin, cefsulodin, tobramycin の合併作用

小林章男・高橋公毅・菅野治重
千葉大学検査部

抗菌剤の MIC が比較的高い緑膿菌による重症肺または骨髄感染などでは、2種以上の薬剤による相乗作用にたよらざるを得ない。そこで細胞壁合成の初期段階を阻害する fosfomycin (FOM) と細胞壁でペプチドグリカン合成を阻害する cefsulodin (CFS) との合併作用、およびこの2剤にさらに蛋白合成を阻害する tobramycin (TOB) を微量添加した時の合併作用を検討した。

実験方法：ミュラー・ヒントン寒天培地に FOM と CFS をそれぞれチェス盤法で2倍希釈で組み合わせ、臨床分離緑膿菌 23 株で、 10^8 /ml 浮遊液を作り、これを多目的アバラタスで前述の培地に接種後、菌発育の見られない最小濃度の組み合わせ点を求めた。さらに3剤の組み合わせとして前述の FOM と CFS の各組み合わせに一律に各株の MIC 以下の $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ の TOB を加え、ここでの菌発育阻止状況も検討した。合併作用の強さは、合併による菌発育阻止点での FIC 係数で表わした。

結果：1) 23 株の CFS+FOM に $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ の TOB を加えた時の FIC 係数を示すと、 $0.19 \sim 0.5$ に分布し、平均 \pm SD : 0.32 ± 0.07 であった。これに対し CFS+FOM での FIC 係数は $0.31 \sim 0.75$ に分布し、平均 \pm SD : 0.51 ± 0.1 であった。すなわち CFS+FOM に TOB を $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ の微量を加えることによって、FIC 係数の有意の低下が認められた。

2) CFS と FOM の緑膿菌に対するそれぞれの MIC とその合併による FIC 係数との関係を検討した結果、CFS の MIC が $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、FOM の MIC が $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ の株の FIC 係数が 0.5 であり、CFS の MIC

が $3.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、FOM の MIC が $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ の株の FIC 係数が 0.6 のこともあり、MIC と FIC 係数との間には明らかな相関は見られなかった。

3) 単独および木綿糸に菌をしみこませた集塊緑膿菌 No. 12 株に対する CFS+FOM および CFS+FOM+TOB の殺菌効果を検討した。単独および集塊菌に対して TOB 0.25 , CFS 12.5 , FOM $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ を単独で 24 時間作用させても菌量は減少せず 10^8 /ml に発育していた。単独菌に CFS $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ と FOM $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ を合併して 3 時間作用させると、99.9% 以上殺菌し、この両剤の組み合わせに $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ の TOB を加え作用させると、6 時間で菌培養不能となった。集塊菌に対する CFS+FOM および CFS+FOM+TOB の殺菌効果はほぼ同じ傾向を示し、3 時間で 10^8 /ml を 10^2 /ml まで減少させ、24 時間で 10^2 /ml まで減少させていた。

4) CFS $12.5 \mu\text{g}$ と FOM $12.5 \mu\text{g}$ をそれぞれ含ませた厚い紙たんざくを被検菌塗布面に交差して置き、培養し阻止帯形成をみたが、明らかに阻止帯の増加が見られ、相乗作用を示唆した。

以上まとめ：臨床分離緑膿菌 23 株に対し CFS+FOM で相乗作用が見られ、これに TOB を微量に加えることでさらに相乗作用を強化された。これは FIC 係数、集塊菌を用いての Killing curve およびろ紙たんざく法でも証明され、臨床に用いてみる価値のあることがわかった。

227. 実験的トキソプラズマ症の治療に関する基礎的研究

I. Acetylspiramycin 投与によるマウスの急性および慢性トキソプラズマ症心筋内虫体への影響

F. E. ESPINAS・佐々木博司

小田倉義博・鈴木 直義

帯広畜産大学獣医生理

トキソプラズマ (以下 Tp) 感染によって惹起される障害のうち、主として脳障害および眼疾患などの治療報告は極めて多い。実験的 Tp 感染時、心筋内に Tp シストが高率に検出されるが、心疾患と Tp 感染との関係についてはほとんど明確にされていない。

内科領域での心疾患外来患者のうちでも Tp 血清抗体陽性例が認められている。そこで演者らは、Tp 症治療に対する Tp 治療剤の抗原虫作用を、主として心筋内虫体の存否に主眼を置いて基礎的検討を加えた。今回は急性および慢性 Tp 感染に対する抗生物質 (Acetylspiramycin, ASPM ; Spiramycin, SPM) の単独投薬効果を基本として試験した。

急性感染治療：ICR-JCL 成熟マウスに Tp S-273 株、 10^2 個を腹腔内に接種した。接種当日より 4 週間連日、ゾンデで直接胃内に ASPM あるいは SPM (8 mg/mouse/day) をそれぞれ投薬した。Tp 接種後 1, 2, 4, 8, 10 週の Tp 抗体価、脳内および心筋内 Tp シスト数を計測した。その結果、Tp 感染後 4, 8, 10 週では投薬群および非投薬群ともに Tp 抗体価は陽性を示した。脳内シスト数では、投薬群は非投薬群に比較して明らかに少なく、投薬群の心筋内には Tp は検出されなかった。

慢性感染治療：ICR-JCL 成熟マウスに Tp S-273 株接種 4 週目で、Tp 血清抗体価および脳・心筋内 Tp シスト陽性マウスを慢性感染マウスとした。Tp 感染後 4 週目より 4 週間連日、前記と同様に ASPM あるいは SPM を胃内に投薬した。Tp 感染後 10 週、すなわち、投薬終了後 2 週の心筋および脳内シスト数を計測した。その結果、今回の投薬条件では非投薬群に比較してほとんど差を認めなかった。

以上のことから、ASPM および SPM 単独投薬は、急性 Tp 症における心筋内 Tp シストの形成はほぼ完全に阻止し得るが、既形成心筋内シストの治療効果はほとんどないことが示唆された。

228. 担癌動物における実験感染と抗生物質の治療効果

柴田美恵子・松本 雄雄
自治医科大学微生物学教室

(目的) 臨床では感染予防の目的で癌患者に抗菌性抗生物質の大量投与が行なわれることが多い。しかし、それらの抗生物質が担癌生体の抵抗性にどのような影響を与えているかは明らかではない。本研究では担癌マウスに種々の条件で実験感染を行ない、抗菌性抗生物質の担癌生体に対する影響を検討した。

(方法) 担癌マウス：C57 BL/6 マウス後肢足蹠皮下に同系 EL-4 Lymphosarcoma 1×10^6 個を移植。感染菌：*St. aureus* Cowan 1 株、およびその変異株 protein A deficient (PA⁻) は 1×10^7 個レベル、*S. typhimurium* LT₂ 株は 1×10^6 個レベルを腫瘍移植部位と反対側足蹠皮下に注入。抗生物質は菌感染時より 7 日間連続腹腔内投与した。感染成立は臓器内生菌数および生存日数により、腫瘍増進は結節径および生存日数により判定した。

(結果) C5713 L/6 マウスに EL-4 を移植後初期(2日)に *St. aureus* を感染させると、担癌マウスの生存日数を非感染群に比較して延長することがある。移植後期(7~14日)に、正常動物では感染死を誘導した

い菌量を用いて感染を行なったとき、LT₂ は担癌マウスを感染死させるが、*St. aureus* は腫瘍死するマウスの生存日数を短縮する。以上の条件において、ABPC、および PIPC の効果を検討した。移植初期の *St. aureus* SBPC、お感染では、SBPC は他薬に比較して担癌動物の生存日数を有意に延長した。LT₂ 感染では ABPC が感染防禦効果を示し、SBPC もある程度効果を示すが、PIPC は無効であった。移植後期感染ではいずれの薬物も担癌マウスの感染防禦効果に弱かった。

(考察) 腫瘍移植初期では担癌生体の感染菌や腫瘍の増殖と抵抗性との間に微妙なバランスが成立している。したがってこの時期の薬物投与によって、生体抵抗性に対する微妙な薬物作用の特徴を把握することが可能であろう。

229. マウス実験肺炎におけるステロイド併用療法の解析

原田知行・宇塚良夫・永武 毅
力富直人・大石和徳・高橋 淳
松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

(目的) 重症感染症の化学療法における副腎皮質ステロイド併用に関しては、一般にその有効性が認められているが、感染実験モデルでの解析はほとんどなされていないのが現状である。そこで、われわれが確立した致死性肺炎桿菌性マウス実験肺炎を場として、ステロイド併用の有効性ならびに肺炎治癒過程に及ぼす影響を検討した。

(方法) 既報のように、オス ddY マウスに肺炎桿菌 B-54 株を噴霧吸入させ、肺炎が重篤化する感染 24 時間後および 30 時間後からの化学療法(CEZ あるいは CMX 治療)および水溶性プレドニゾン(Pr.)併用を行ない、肺内生菌数、血中・肺内抗生剤濃度、死亡率、病理学的所見などにつき、Pr. 併用の影響を検討した。

(成績) 発病早期(感染 12 時間後)からの CEZ 50 mg/kg 1.5 時間ごとおよび 1 時間ごと治療では、治療開始時での Pr. 10 mg/kg の 1 回併用を行なっても、肺内生菌数減少パターンおよび死亡率にほとんど影響しないことが、これまでのわれわれの検討により明らかとなっているが、① 感染 24 時間後よりの(a) CEZ 1 時間ごと治療では、Pr. 1 回および 3 回併用は第 1 相の肺内生菌数減少を緩徐にするが、第 2 相の肺内生菌数に影響しなかった。(b) CMX 1 時間ごと治療では、Pr. 1 回および 3 回併用しても第 1 相にほとんど影響しないが、第 2 相では幾分菌数が減少する傾向にあった。

② 感染 30 時間後よりの (a) CEZ 1 時間ごと治療では, Pr. 1 回併用により治療早期の肺内生菌数減少が軽度鈍化した。(b) CMX 1 時間ごと治療での Pr. 併用では, CEZ 治療 Pr. 併用に比べ第 1 相の菌数減少がやや急峻化し, その後の菌数もより減少する傾向にあった。

③ Pr. 併用は, 血中・肺内抗生物質濃度にはほとんど影響しなかった。

④ 感染 30 時間後治療における Pr. 併用により, 一般に治療中および治療中止後の死亡数が減少し, 生存日数も延長したが, こゝに CMX 治療中の Pr. 併用で死亡数減少が著明であった。また, より抗菌力の強い CMX 単独治療における治療中の死亡率が高かった。

⑤ 病理組織学的には, Pr. 併用で血管周囲性浮腫が軽減・消失した。

(考按) 重篤化したマウス実験肺炎における Pr. 併用群と非併用群との間には, 肺内生菌数減少において有意差を認めないが, Pr. 併用により救命効果が期待できる。その機作に関しては現在のところ不明といわざるを得ないが, より抗菌力の強い抗生剤単独治療群での治療中死亡率が高かったことからすれば, エンドトキソンの関与も示唆されるところであり, 重症グラム陰性桿菌感染症におけるステロイド併用の必要性の有無は今後に残された検討課題であるといえる。副腎皮質ステロイド剤の生体防禦反応に及ぼす影響は, 宿主に対して (+)(-) の両極面があることがこれまで多くの研究により明らかとなっているが, 今後さらに形態学的検索に加え, 種々の方面からのステロイド併用の有用性を検討していきたい。

230. 実験的家兎肺膿瘍に関する研究 ——嫌気性菌による肺膿瘍について——

別府敬三・三木文雄・高松健次
河野雅和・塩田憲三

大阪市立大学第一内科

久保研二

大阪市立桃山病院感染症センター

従来, 当教室で作製してきた家兎実験の肺膿瘍について嫌気性菌の意義を検討した。

方法: Freud's incomplete adjuvant (以下 FIA) と *S. aureus* (以下 *S. a.*) 死菌 10 mg にて週 1 回, 4 週間感作した家兎肺内に, *S. a.* 10^8 CFU + *B. fragilis* (以下 *B. f.*) を FIA と混和して経気道的に注入, 菌注入後, 1 週, 2 週, 4 週, 6 週, 8 週と経過を追い脱血屠殺し, 肺膿瘍の形態学的観察とともに病巣各部位の *S. a.* ならびに *B. f.* の生菌数を HIA と GM 加 GAM 寒

天培地を用いて測定した。

結果: *S. a.* 10^8 CFU + *B. f.* 10^8 CFU 注入家兎 20 羽中 16 羽 80% と極めて高率に, 主として右肺下葉に孤立性肺膿瘍の形成を認めた。これは, *S. a.* 10^8 CFU + *K. pneumoniae* (以下 *K. p.*) 10^8 CFU 混合感染時の 17 羽中 9 羽 52%, *S. a.* 10^8 CFU + *K. p.* 10^8 CFU 混合感染時の 34 羽中 25 羽 74% と比較して高率である。なお *B. f.* 単独 10^8 および 10^6 CFU 注入群では, 肺膿瘍は作製し得なかった。

S. a. + *B. f.* 混合感染により作製した肺膿瘍の内容物は, *S. a.* 単独あるいは *S. a.* + *K. p.* 混合感染群に比べて充満し液化傾向が強く認められ, 以後経過を追って観察しても器質化傾向が少なく, 治癒遷延化が認められた。また, 胸水貯留, 胸膜癒着などの胸膜病変の合併は 16 羽中 14 羽と, *S. a.* 単独, *S. a.* + *K. p.* 混合感染群に比較して極めて高率に認められた。

膿瘍内容物, 膿瘍壁, 膿瘍周辺組織の生菌数の平均値は 1 週後では, *S. a.* は 9.8×10^8 , 1.7×10^8 , 1.1×10^8 , *B. f.* は 5.2×10^8 , 2.2×10^8 , 4.8×10^7 , 2 週後では, *S. a.* は 1.6×10^7 , 2.1×10^6 , 5.5×10^6 , *B. f.* は 3.9×10^7 , 1.1×10^7 , 8.4×10^6 , 4 週後では, *S. a.* は 1.3×10^6 , 3.5×10^4 , 5.0×10^8 , *B. f.* は 8.2×10^5 , 2.7×10^4 , 1.4×10^4 , 6 週後では, *S. a.* は 3.1×10^2 , 4.9×10^4 , 2.8×10^3 , *B. f.* は 5.2×10^4 , 1.6×10^4 , 2.0×10^2 , 8 週後では, *S. a.* は 7.2×10^4 , 4.7×10^3 , 4.4×10^2 , *B. f.* は 8.4×10 , 3.4×10 , 3.1×10 を示した。

病巣各部位の生菌数の順位は, 膿瘍内容物 > 膿瘍壁 > 膿瘍周辺組織と, *S. a.* 単独, *S. a.* + *K. p.* 混合感染群と同傾向を示したが, 一方, 生菌数の推移を *S. a.* 単独, *S. a.* + *K. p.* 混合, *S. a.* + *B. f.* 混合感染群で比較すると, 前二者では時間的経過に従い病巣各部位で減少傾向が認められるが, *S. a.* + *B. f.* 混合感染群では, 1 週から 2 週にかけて両菌ともに著明に生菌数が増加し, 4 週後においてもなお両菌とも多数生存する成績を得た。

以上, *B. f.* は *S. a.* の共存下において肺膿瘍形成に極めて大きい意義を示し, *S. a.* 単独あるいは *S. a.* + *K. p.* 混合感染群に比べて胸膜病変も高率に合併し, 膿瘍内容物の肉眼的所見あるいは病巣内生菌数の推移よりみて治癒遷延傾向が認められた。

なお, 一部の肺膿瘍について膿瘍内容物の GLC 分析を行ない, *B. f.* に特徴的なコハク酸, プロピオン酸を検出したが, 今後, 感染各時期の膿瘍内容物について検討を加え, 呼吸器感染症において喀痰の直接 GLC 分析が *B. f.* の病原的意義決定のために役立つか否かの基礎的検討を加えたい。

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

第3報 マウス腸管内における *C. difficile* の芽胞の発芽

青木 誠・小林とよ子
渡辺 邦友・上野 一恵

岐阜大学医学部 嫌気性菌実験施設

マウスに各種化学療法剤を投与し、盲腸内 *C. difficile* の変動について実験を行なった。すなわち Cefotaxime, Cefmenoxime, Moxalactam, Ampicillin, Amoxicillin および SM 1652 は *C. difficile* 分離率 100% で、菌数もすべて 10^4 個以上であった。また Cefuroxime, Cefotiam, Cefoxitin, Cefazolin, Carbenicillin, Sulbenicillin, Nalidixic acid, Pipemidic acid, AM-715, BRL-25000 および Fosfomycin では分離率は 100% であったが、菌数はばらつきが見られた。Minocycline, YM 09330 および経口投与した Vancomycin の3剤ではまったく *C. difficile* は分離されなかった。これらの結果から、ほとんどすべてのマウス腸管内にはごく少数の *C. difficile* が常在していると思われる。また薬剤投与マウスと無投与マウスの同居実験から、*C. difficile* のマウス間の感染を確認した。

今回マウスに *C. difficile* の芽胞あるいは栄養細胞を経口投与し、マウス腸管内での芽胞の発芽および定着性について検討した。

C. difficile の芽胞をマウスに経口投与し、1日目、7日目および14日目に定量培養を行なった。芽胞数は 2×10^6 個の場合と 2×10^5 個の場合について行なった。1日目の小腸・盲腸および結直腸の非加熱検体から、*C. difficile* がいずれも $10^5 \sim 10^7$ 個/g 分離された。また加熱検体では 2×10^6 個接種で腸管各部からいずれも $10^2 \sim 10^4$ 個/g 分離されたのに比べ、 2×10^5 個接種ではマウス3匹中1匹の盲腸および結、直腸から 10^4 個分離されたのみであった。7日目および14日目では非加熱検体および加熱検体ともほとんど *C. difficile* は検出されず、わずかに結、直腸から少数の栄養細胞が分離されただけであった。

次にマウスに *C. difficile* の栄養細胞 3×10^8 個を経口投与し、1日目および4日目に定量培養を行なった。1日目には栄養細胞が盲腸および結、直腸で $10^2 \sim 10^3$ 個/g 分離されたが、芽胞はまったく分離されなかった。4日目では腸管のどの部分からも栄養細胞および芽胞はまったく分離されなかった。

以上のことから、*C. difficile* の芽胞をマウスに経口投与した場合、腸管内で発芽し、増殖するが、大多数の *C. difficile* は7日目には検出されず、定着しないことが示唆された。また栄養細胞の経口投与では、マウス腸管内で増殖は起こらないものと思われる。

本実験は *C. difficile* の病室内感染のモデルとして行なったものであり、本菌の芽胞による汚染が栄養細胞よりも *C. difficile* 腸炎と関連性があることが示唆された。

232. ガスクロマトグラフィーによる細菌性腹膜炎の迅速診断について

田島華陽・中山一誠・秋枝洋三
川口 広・村和嘉子・坂部 孝
日本大学医学部第3外科

われわれ臨床医にとり感染症の迅速診断、特に起炎菌の同定、また少なくとも細菌感染の有無を早期に知るとは、適切な化学療法剤の選択、もしくは適切な外科的アプローチの選択に有利となる。最近嫌気性菌の同定補助手段としてガスクロマトグラフィーによる低級脂肪酸の分析が利用されてきている。われわれの教室でも嫌気性菌感染症の診断にガスクロマトグラフィーを用いてきたが、今回は嫌気性菌に限らず一般細菌感染症の迅速診断の可能性を探るため、家兎の実験的腹膜炎を作製して血清中の脂肪酸を分析した。

使用菌種は腹膜炎起炎菌として臨床的に頻度の高い *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* のいずれも病巣分離株を選び、HIA に 37°C , 20時間培養したコロニーを用いた。接種菌量は湿菌量として *E. coli* が 0.2 mg, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* が各々 10 mg を 5cc の滅菌生理的食塩水に浮遊させ、白色家兎 4羽1群として、それぞれ腹腔内投与した。採血は菌接種前にコントロールとして取り、接種後は体温、白血球数、挙動などから感染所見の現われた時に随時採血し、そのクロマトグラムを比較した。

分析対象とした脂肪酸は、低級として乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、高級として C_{10} のカプリン酸から C_{24} のリグノセリン酸 13種をスタンダードとした。血清抽出法は岐阜大学嫌気性菌実験施設の方法の通り、3フッ素化ホウ素メタノール法にてメチル化し分析した。

本実験においてわれわれは感染症の迅速診断を試みたが、さらなるべく簡明かつ実用的な方法を用いようとして、検体は採取が容易な血清に求め、また分析対象も脂肪酸に限った。結果は、各々の菌種により特異的な代

謝産物が検出されるとか、独特のクロマトグラムプロフィールを呈するといったものは得られなかったものの、腹膜炎作製前後では明らかに血清脂肪酸分析クロマトグラムに相違をきたした。より詳細に pathogen を検索、同定するためには、血清中の検索対象物をアミン類、アルコール類、糖蛋白などへも拡大することが必要となる。

一方、より簡略化するため検索対象物を脂肪酸に限っても、定量的、統計学的処理を加えることにより、感染症診断にかなり有効な情報を得られると思われる。

なお本実験に使用したガスクロ機種は、島津 GC6 AM、ディテクターは FID、分析計算にはクロマトパック CR1A である。

233. 実験的雄性副性器感染症の研究 (第 2 報)

大井好忠・川島 尚志・後藤俊広
小島道夫・岡元健一郎

鹿児島大学泌尿器科

目的：泌尿器科臨床において副性器感染症は尿路感染症とともに重要な疾患であり、かなりの頻度に認められるにもかかわらず、実験的系統的な研究に乏しいのも事実である。

実験的副睾丸炎の実験モデルを設定することを主たる目的として、前回、家兔精管を非閉塞、狭窄の状態で、*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* の各標準株を接種しても、精管に疎通性がある場合には副睾丸炎が成立し難いことを報告した。今回は、細菌接種後に精管を結紮した時の副睾丸炎の成立経過を観察するために、以下の実験を行なったので報告した。

実験方法ならびに材料：白色雄性家兔、体重 2~3 kg を 1 群 3 羽として用いた。エーテル麻酔下にソ径管上に小切開を加え、ソ径管を開き睾丸、副睾丸を脱転する。前記菌液を 10^8 cell 精管から副睾丸に向けて注入し、精管を結紮したのち創を閉じた。24, 48, 72 時間、1 週間後に屠殺し、細菌学的、組織学的に検索した。

実験成績：*E. coli* NIHJ-JC 2 株接種群では 24 時間後に精管、副睾丸、睾丸内生菌を認めた。精管の膿瘍形成は著明であり、副睾丸管腔内または間質にも多核白血球の浸潤を認めた。しかし全体的には副睾丸炎の成立は 48 時間以降と考えられた。48 時間までに睾丸に限局性炎症所見を認めたのは 1 羽のみであるが、すべての動物で造精障害が認められた。72 時間以後には辺縁部の精細管が小葉単位に炎症性波及を受け、急性睾丸・副睾丸炎が成立し始め、1 週間後に完成した。

P. aeruginosa NCTC 10490 株接種群もほぼ同様の経過をとり、24 時間後に精管炎、48 時間後に副睾丸炎、72 時間後には睾丸炎が成立し、やはり 1 週間後に完成する所見が得られた。*S. aureus* の感染成立は軽微であった。

まとめ：菌種による差はあるが、精管結紮により精子伝送能に由来する感染防禦能を破綻させ、細菌を接種すると副睾丸炎が発症するものと思われる。細菌接種後 1 週間では睾丸・副睾丸炎を呈し、臨床像に類似した副睾丸炎が作成されたものと思われる。

234. *E. coli* による実験的マウス膀胱炎

—細菌の膀胱組織内侵入と宿主側の感染防禦機構について—

岡山 悟・西尾 彰・熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

(目的) 尿路感染症患者より分離した *E. coli* (06) によるマウスの実験的膀胱炎を作成し、膀胱炎発症における細菌の膀胱組織内侵入の経時的变化と宿主側の反応について免疫組織学的に検討した。

(方法) 1) 感染：ddY 系、雌、6 週令、(体重 17~24 g) に *E. coli* (06) 5×10^8 個/mouse (0.05 ml in PBS) を経尿道的に膀胱内に注入し、外尿道口を 2 時間クランプした。

2) 組織標本：感染 6 時間後、24 時間後、3 日後、7 日後に屠殺し、PLP 液にて固定した。

(成績) 1) 感染の進展と尿中細菌数：感染マウスの 6 時間後、24 時間後、3 日後、7 日後での経時的尿中細菌数は、 $4 \sim 5 \times 10^4$ 個/mouse, $3 \sim 5 \times 10^4$ 個/mouse, $7 \times 10^3 \sim 3 \times 10^4$ 個/mouse, $6 \times 10^3 \sim 1 \times 10^5$ 個/mouse であった。

2) 粘膜上皮のムチン層：コロイド鉄染色法を用いて、経時的にその推移を見たが、PBS 注入のみの control に比べ、細菌注入後 6 時間にて明らかな消退を認めた。

3) 細菌の膀胱内侵入 (蛍光抗体法)：感染 6 時間後にはほぼ半数に膀胱粘膜下層までに細菌の侵入を認めた。しかし 24 時間以後では、ほぼ全例が粘膜固有層までにその侵入がとどまった。

4) 膀胱組織内浸潤細胞の動態 (H-E 染色)：感染 6 時間後、粘膜下の浮腫が強く、24 時間後では粘膜下の浮腫は軽減するが、多核白血球の浸潤がやや増加する。3 日後より粘膜下細胞浸潤は明らかに増加し、リンパ球、プラズマ細胞の浸潤も目立ってくる。

5) 免疫担当細胞：リンパ球について感染 3 日後、7

日後の膀胱組織を Thy-1 抗原を用いた酵素抗体法で検索すると 5~10% であった。

6) 補体 (C₃): 感染防御の主体が多核白血球であり、補体 (C₃) の関与を蛍光抗体法を用いて局在を観察すると、感染 6 時間後に粘膜固有層内に証明された。しかし 24 時間以後では補体の集積は認められず、補体の関与は、感染初期の一時期に限られるものと思われた。

(考按) 膀胱組織内に侵入した細菌は膀胱組織内に浸潤した多くの多核白血球および補体の関与によって、その炎症の波及が初期の段階より防御されていることが示唆された。

また、感染が長期化した場合、細胞性免疫の役割も無視できないと思われる。

今後、免疫グロブリンの存在、また、免疫グロブリンと補体との関係、補体の活性経路についての検討が必要と考えている。

235. 実験的緑膿菌性尿路感染症に関する研究

尾花芳樹・西野武志・谷野輝雄

京都薬科大学微生物

最近、抗菌薬の *in vivo* 抗菌力評価法として、肺感染、尿路感染などの、臨床により近い実験モデルを使った感染防禦試験が盛んに行なわれている。今回われわれはマウスを用い、緑膿菌性尿路感染モデルに関する基礎的検討を加え、さらに本実験モデルにおける抗菌薬の治療効果についても若干の検討を加えたので報告する。

方法および結果: (1) 使用菌株は *P. aeruginosa* E-2 株を用い、感染方法は菌接種前 15 時間給水制限をした ddY 系雌マウス (20g) を強制的に排尿後麻酔し、経尿道的に菌液 (0.1 ml) を注射器を用いて膀胱内に注入し、その後 4 時間小型クリップで外尿道口を閉鎖した。経時的に腎を摘出し、細菌学的検査および組織学的検査を行なった。その結果、本菌 $10^3 \sim 10^4$ cells/bladder を注入することにより、上行性感染症を惹起させることができ、菌注入後直ちに腎内に感染菌が認められ、6 時間後には約 100 倍となり、24 時間には $10^7 \sim 10^8$ cells/kidney でプラトーに達した。その後 1~2 日で顕著な膿瘍が認められ、死亡例も若干認められた。また他の臓器では低いレベルで本菌が検出できた。

(2) 本尿路感染症に対する化学療法では、薬物に SBPC, PIPC, CFS および GM を用い、前述の方法で上行性感染症を惹起させた後、種々の条件で薬物を皮下投与し、投与後腎内生菌数を指標として治療効果を判定した。その結果、*in vitro* 抗菌力の優れている GM,

CFS の効果は SBPC, PIPC よりも良好であり、この結果は腹腔内感染 (全身感染) の結果とよく一致しており、また種々の条件での検討結果も同様の傾向であった。

考察: 緑膿菌を用いて、尿路感染症の成立について検討したところ、少量菌注入により上行性尿路感染症を惹起させることが可能であり、また菌注入時に膀胱露出などの操作を必要としないことから、簡便かつ再現性のある実験モデルの作製が可能であり、さらにこれらのモデルを使って抗菌薬の *in vivo* 抗菌力測定も可能である。さらに組織学的な面からも検討を加えているので、合わせて報告するつもりである。

236. 頰部膿瘍 Model 作製と抗生剤の膿汁移行性と治療効果に関する検討

永田研一・南 良尚・伝 春光

山本剛義・植田和雅・津島哲也

森鼻健史・中尾 薫・島田桂吉

神戸大学医学部口腔外科学教室

(目的) 頰部膿瘍 Model 作製に関する設定条件と、抗生剤の膿汁移行性と治療効果についての検討。

(方法) 実験動物として 7 週から 8 週令、体重 300g 前後の雄 Wister 系 rat を使用し、接種菌には *Streptococcus pyogenes* S-8 株を用いた。

trypto-soy broth にて *Strepto. pyogenes* を 37°C, 18 時間培養、 10^7 CFU/ml に調製、これに対して Epinephrine 0.1 mg/ml と Carboxymethylcellulose が 1% 含まれたものを接種菌液とし、0.1~1 ml 頰部皮下注射行ない、膿瘍形成の観察を行なった。また Epinephrine, Carboxymethylcellulose 無添加群とも比較検討した。

抗生剤は Cefoperazone (CPZ) 40 mg/kg を膿瘍形成後腹腔内投与し、15, 30 分, 1, 2, 4 の各時間における血清、膿汁濃度につき、検定菌 *Micrococcus luteus* ATCC 9341 とする 6 mm thin paper disc 法にて生物学的活性測定を行なった。測定値を One および Two Compartment Open Model による薬動学的解析を行ない、各種係数を求め、Simulation curve を作製した。

膿瘍形成後、2, 4, 24, 48 の各時間における膿瘍内の生菌数を測定し、抗生剤の効果を検討した。

次に膿汁濃度に simulate した *in vitro* model system を作製し、同様に 4 時間までの生菌数を測定し、先の実験と比較を行なった。

strept. pyogenes の CPZ に対する MIC は 0.2 mcg/ml であった。

(結果) 膿瘍形成が最大となるのは菌接種後 24 時間目であり、0.1 mg/ml Epinephrine+1% Carboxyme-

thylcellulose 添加菌液 0.5 ml が接種菌量として適量であった。

菌接種後 24 時間目に CPZ 40 mg/kg 腹腔内投与にて血清では 15 分に最高濃度平均 41.25 mcg/ml を示し、以後すみやかに低下し、4 時間目においては測定限界以下であった。

膿汁の最高値は 30 分に見られ、18.96 mcg/ml であり、15 分 18 mcg/ml、1 時間 9.81 mcg/ml、2 時間 5.7 mcg/ml、4 時間 3.19 mcg/ml と病巣内への長時間の停滞が見られた。膿汁は 1 時間までは血清の約 50% の移行を示した。

血清濃度と膿汁濃度の相関性は、実測値、理論値とも同様の直線回帰を示した。

頰部膿瘍 Model での治療効果と、膿汁濃度に simulate した *in vitro* Model での効果はよく一致した。

(考察) 臨床における口腔感染症を反映し得る実験 Model の作製の試みとして、われわれの頰部膿瘍 Model は、膿汁採取が十分可能であることと、膿瘍形成率が 100% であったことより、一応目的を果たし得るものと考えられる。同 Model を利用し、CPZ の濃度と治療効果の検討を行なったところ、膿瘍内へ薬剤は十分移行し、またその濃度に見合う菌数の減少が見られた。