

第 30 回日本感染症学会東日本地方会総会
第 28 回日本化学療法学会東日本支部総会

期日 昭和 56 年 10 月 8～9 日
会場 日本都市センター
会長 日本感染症学会東日本地方会総会
藤 本 一 平 (川崎市立川崎病院長)
日本化学療法学会東日本支部総会
五島 瑛智子 (東邦大学医学部教授)

一 般 演 題

1. 外科におけるグラム陽性球菌の検出状況と抗生物質に対する感受性について

国松正彦・岩井重富・鷹取 陸美
山本悦永・高井一光・佐 藤 毅
塩野博己・堀川 明・伊藤裕美子
村 和嘉子・坂部 孝

日本大学医学部第三外科

1977～1980 年 8 月までの日大板橋病院外科系臨床分離株につき検討した。膿汁より 1673 株検出され、GNR 59.4%, GPC 29.1% であった。GPC では、*S. faecalis* 127 株、*Staphylococcus coag.* (－) 120 株の順に多く検出された。胆汁より 12.8% の GPC が分離され、そのうち 70.4% が *S. faecalis* であった。

S. faecalis は他の菌種、特に GNR とともに検出されることが多かった。膿汁では、*Pseudomonas* sp., *E. coli* など、胆汁では *Pseudomonas* sp., *Klebsiella* sp. とともに多く検出された。*Staphylococcus* sp. も同様の傾向であった。

S. faecalis は、開腹手術後感染症例 124 例中 28 例より分離された。胆道疾患 14 例を含む上腹部疾患より多く検出された。

日本化学療法学会標準法にもとづき MIC を測定した。ただし菌液は原液接種とした。

Staphylococcus coag. (＋) に対しペニシリン系各剤は、0.1～100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の幅広い MIC を示した。セフェム系では CER, CET が 0.8 $\mu\text{g/ml}$ と良い抗菌力を示した。coagulase 陰性株でも同様の傾向を示したが、陽性株に比べて耐性株が多かった。

S. faecalis に対して ABPC, CBPC が 1.56 $\mu\text{g/ml}$, PIPC が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に peak を有し、良い抗菌力を示

した。MDIPC, SBPC, CBPC, セフェム系各剤, GM, TOB はあまり良い抗菌力は示さなかった。CFX, CMZ に対しては、80% 以上の株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。

耐性 GNR や嫌気性 GNR に有効なペニシリン系、セフェム系の抗生剤には、GPC, 特に *S. faecalis* に対して抗菌力の弱いものが多い。上腹部手術は下腹部に比べて GPC の出現率が高く、ABPC, PIPC の投与がより有効と推測された。

S. faecalis については、原液と 100 倍希釈の 2 種の濃度の菌液で測定したが、MIC 値に大きな差は認めなかった。

4. 臨床分離ブ菌、グラム陰性桿菌の抗生物質感受性の経年的変化

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

PC 剤, AG 剤, CES 剤などの抗生物質が次々と開発、臨床使用されてきた。それとともに、耐性菌の出現による難治感染症の増加が叫ばれて久しい。今回われわれは、東北大学抗酸菌病研究所にて測定した、ブ菌、グラム陰性桿菌に対する抗生物質の最小発育阻止濃度 (MIC) と、化療新薬シンポジウムで発表された全国集計とを比較し、2～3 の知見を得たので報告する。

対象は 1977～1980 年におけるわれわれの施設分離菌に対し化療標準法により測定した MIC を集計したもの、および 1976～1980 年に化療新薬シンポジウム全国集計として報告されたものである。それぞれ各種菌に対する ABPC, SBPC, CBPC, CEZ, CET, GM, DKB, AMK, TOB の MIC₇₀, MIC₉₀ を算定し、比較のために使用した。

結果：過去 5 年間の感受性の推移を全国集計での

MIC₇₀ の幅としてみると、 β -lactam 剤はいずれの菌に対しても変動幅が小さく、*P. aeruginosa* に対する SBPC のほかは1段階のみの変化であり、耐性上昇は見られなかった。AGs に関しては、*Enterobacter*, *Serratia* に対する GM を除き、すべて2段階以内の変動幅であった。しかし、変動幅の大きかった両菌に対する GM の年次推移は、1979 年をピークとし、1980 年には感性に復していた。MIC₉₀ は、その年度での菌あるいは施設差を反映してか、かなり大きな変動幅を示していた。

われわれの施設での成績は、MIC₇₀ は *E. coli* に対する CEPs, *S. marcescens* に対する AGs を除き、ほぼ全国集計の範囲内であったが、MIC₉₀ は高値を示すものが多く、耐性側に分布する菌の存在を示していた。また *E. coli* に対し、CEPs は MIC_{70, 90} ともに全国集計に比べ高値を示し、*S. marcescens* に対する AGs はかえって低値を示していた。このことは、われわれの施設が呼吸器疾患を主として扱っているという特殊性を反映しているものと思われる。

5. アミノ配糖体剤耐性グラム陰性桿菌に関する研究

清水喜八郎・熊田徹平・大井聖至

長田 富香・土田章江

東京女子医科大学内科中検

水岡 慶治・奥住 捷子

東京大学病院中央検査部

玉川 重徳・佐久 一枝

都立駒込病院中央検査部

深見 ト シ エ

都立墨東病院中央検査部

謝 維 詮

台湾大学医学部内科

1980~1981 年にかけて、日本の5施設、台湾1施設の6カ所より集めた、GM, TOB, DKB, AMK のいずれかに耐性な GNR 269 株について、AGs の耐性パターンについて検討を行なった。

成績：各 AGs の MIC 12.5 μ g/ml 以上を耐性とし、GM, AMK, TOB, SISO, NTL の5剤に耐性を示すものは約 30% にみられ、そのパターンを示すものは *Serratia* が多く認められた。

AMK のみに感性を示すものは 22% で、*P. aeruginosa* が多い。

GM のみ感性を示すものは、その多くは *Serratia* で

あった。

台湾での分離菌においても、GM のみ感性の株は *Serratia* がほとんどであった。

不活化酵素型のパターンを知るために、GM, TOB, NTL, 2'-N-ethyl-NTL, 6'-N-ethyl-NTL, AMK, SCHZ 1420 (HAPA-B), SISO について感受性を測定し、調べてみると、アメリカにおいては 2" ANT が最も多く、次いで AAC3, AAC2' の順であるが、日本、台湾においては AAC6' に属する菌株がきわめて多く、しかもその群に属するものは、*Serratia* が多く分離されていることはきわめて興味深い。

結論：以上のように、アメリカと日本、台湾における分離菌の AGs 耐性パターンがきわめて異なる態度を示すことは興味ある事実で、これは両国間における AGs 剤の種類の差によることが推察される。

6. *Serratia marcescens* のアミノ配糖体系薬剤感受性

小野寺昭一・町田豊平・鈴木博雄

岸本 幸一・塩沢竜子

東京慈恵会医科大学泌尿器科

西山 博 高

東京慈恵会医科大学青戸分院中検細菌

目的：1980 年に分離された *Serratia marcescens* (以下、*Serratia* と略す) を対象として、アミノ配糖体7薬剤に対する感受性分布と、GM 耐性 R プラスミドの分離について検討した。

対象と方法：対象となった株は、1980 年6月から12月までの7カ月間に、慈恵医大青戸分院で分離された87株で、その由来は尿67株、喀痰9株、咽頭5株、膿6株であった。

検討薬剤は、Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK), Sisomicin (SISO), Netilmicin (NTL), KW-1070 の7薬剤で、感受性の測定は、ミューラーヒントン培地を使用した平板希釈法により行ない、接種菌量は 10⁶ cells/ml とした。

耐性伝達実験はブロス法により行ない、伝達を受容菌には *E. coli* の実験株を用いた。

成績：アミノ配糖体系薬剤に対する感受性分布では、ほとんどの薬剤が2峰性の分布を示し、耐性菌の分離が目立っていた。しかしながら KW-1070 は最も高い MIC 値を示した株でも 12.5 μ g/ml で、耐性菌が認められず、優れた抗菌力を示した。この中で泌尿器科の患者

の尿より分離された 52 株を選び、各薬剤とも 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MIC 値を示す株を耐性菌としてその検出頻度をみると、GM 63.5%, DKB 88.5%, TOB 75%, AMK 55.8%, SISO 76.9%, NTL 78.8% と各薬剤とも高頻度に耐性菌が分離された。次に、尿由来の耐性株を 6 薬剤に対する耐性型で分類すると、GM, DKB, TOB, AMK, SISO, NTL の 6 剤耐性株が 66 株中 48 株 73% にみられ、5 剤以下の耐性株は DKB 単剤耐性株を除いて少数しか分離されなかった。

GM 耐性 R プラスミドの検討では、52 株中 34 株、65% に GM 耐性 R プラスミドが分離され、そのほとんどが 6 剤耐性株より検出された。

考察：今日の検討により、臨床分離 *Serratia* がアミノ配糖体剤に多剤耐性化の傾向を示すのみならず、同じアミノ配糖体不活化酵素を有する *Serratia* の蔓延の可能性が示唆された。

(追加) 岩手医大・医・細菌 川名 林治

岩手医大でも、常用 15 ディスクの薬剤に対し、13~15 薬剤耐性が急速に増加しています。

また、分離菌の血清型別は院内感染対策上重要で、O-13, O-5 が多いとのことですが、岩手医大では 5~6 年前は O-3 が主流でしたが、この 1~2 年は特に O-5 が急増し、約 50% 近くとなり、本菌の院内定着が推測されます。

7. 新しいセファロスポリン系薬剤のセラチアに対する抗菌力

河井 照・笹井 節三

内川 清次・白石 信雄

都立駒込病院薬剤科

増田 剛太・根岸 昌功

都立駒込病院感染症科

茂手木皓喜・玉川 重徳

都立駒込病院臨床検査科

目的：*S. marcescens* に対する各種抗生物質、特に新しく開発されたセファロスポリン系薬剤の抗菌力を検討した。

方法：臨床分離 54 菌株を用い、固型培地法での MIC を測定し、各薬剤に一定範囲の感受性値を有する 27 株を選択した。次いでこれら菌株に対する AMK, 6059-S, HR-756, FK-749 の固型培地法と液体培地法での MIC 値を検討した。さらに液体培地法を用い、6, 18, 42 時間培養時の静菌濃度 MRC (増田ほか：第 29 回日本化学療法学会総会、長崎、昭和 56 年 6 月・第 12 回国

際化学療法学会、イタリア、昭和 56 年 7 月)、および MLC (99.9% 殺菌濃度) を測定し、各薬剤の抗菌作用様式を、菌・抗生剤接触時間との関係において検討した。接種菌液濃度は、 10^6 CFU/ml であった。

成績・結論：液体培地法における AMK の MIC 値は、固型培地法に比べ 1~2 管程度高値を示した。同様な傾向は、他の 3 剤においても認められた。なお、これら新しいセファロスポリン系薬剤は、固型培地法での MIC が 0.39~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と、臨床効果を期待させるに十分なほど低値を示すにもかかわらず、液体培地法では、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高い MIC 値を示す菌株が少数存在することが注目された。次いで、MRC および MLC 値を用い、各薬剤の抗菌様式を検討した。殺菌濃度/静菌濃度比が小さい場合 (4 以下) を殺菌的、大きい場合 (8 またはそれ以上) を静菌的であると定義して検討した。18 時間接触時、AMK および 6959-S が殺菌的に作用した菌株数はそれぞれ 21/27, 23/27 株と多かったが、FK-749, HR-756 に対しては、7/27 株および 9/27 株と少なかった。さらに、6 時間接触時点で検討すると、AMK は 25/27 株に対し殺菌的に作用した。しかし、セファロスポリン系薬剤は、1/27~8/27 株に殺菌的に作用するのみで、多くの菌株には静菌的に作用した。

8. 1979 年分離赤痢菌およびサルモネラの薬剤耐性

田中 徳満, 他

感染性腸炎研究会 (会長：斎藤 誠)

われわれは赤痢菌およびサルモネラ菌について薬剤耐性を中心とした疫学的調査結果とその年次変動を考察し報告してきたが、今回は全国 23 の病院および衛生研究所によって 1979 年に分離された菌株について検討を加えた。

1) 赤痢菌：分離された 251 株の血清型はフレキシネル菌、ソンネ菌がそれぞれ 64.9%, 29.9%, その他は約 3% であった。TC, CP, SM, SA に対する耐性型とその分離頻度は、4 剤耐性菌が 42.6% と最も多く、1 剤, 2 剤, 3 剤耐性菌および 4 剤に対して感受性を示す株はそれぞれ約 15% であった。4 剤以外の耐性菌として、ABPC 78 株 (31%), KM 10 株 (4%), NA 8 株 (3.2%) 等が分離された。KM 耐性菌は FRM にも耐性であった。

R プラスミドの検出率は 4 剤耐性菌において 76.6% と最も高く、3 剤, 2 剤, 1 剤耐性菌はそれぞれ 37.8%, 10%, 2.7% であり、多剤化するに従い R プラスミドの検出率は高率であった。なお ABPC 耐性の R プラ

スミドの検出率は 57.7%, KM 耐性では 60% であった。

4 剤耐性菌の分離頻度は、1965 年より 1972 年までは約 70% で著しい変動はみられなかったが、1973 年より減少し、その後増加の傾向はみられていない。また血清型においても、高率に分離されてきたソネ菌が減少し、1976 年よりソネ菌に代わり、フレキシネル菌が過半数を占めるようになっている。

2) サルモネラ：使用したヒト由来サルモネラ 724 株の血清型は B 群菌が多く 37.6%, C 群菌 32.6%, D 群菌 12.8% で他の E, G, K 群菌は 10% 以下であった。全分離株の 19.3% が *S. typhimurium* で最も高い分離率を示していた。耐性型では 1 剤, 2 剤, 3 剤, 4 剤耐性菌がそれぞれ 33.4%, 12.8%, 5.8%, 3.2% であり、4 剤に対する感受性株は 44.6% であった。赤痢菌に比べ CP 耐性の少ないことが特徴である。4 剤以外の耐性菌として ABPC (8.1%), KM (12.6%), GM (0.6%), NA (1.2%) が分離され、ABPC および KM 耐性菌からは R プラスミドが高率に検出された。

9. *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* の抗生物質感受性

関 根 譲・三 橋 進

群馬大学医学部微生物

井 上 松 久

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

毛 利 尚 毅

伊勢崎市民病院

目的：最近 *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* による腸炎や下痢が報告されてきており注目を集めている。そこで本菌の各種抗生物質に対する感受性を検討した。また、そのうち数株の β -lactamase 活性についても検討を行なった。

方法：*C. jejuni* 75 株を対象とした。抗生物質は 13 薬剤を用いた。培地は MHA (ウマ脱繊維血 7% 添加) を用い、MIC 測定は寒天平板希釈法により行なった。

結果および考察：aminoglycoside 系；MIC ピークは GM 0.39, KM 6.25 および >100 , RSM 3.13 および >100 , LVDM 3.13 および >100 , SM 100, SPC 6.25, SISO 0.39 $\mu\text{g/ml}$ をそれぞれ示した。penicillin 系；MIC ピークは ABPC 12.5, PCG 25 $\mu\text{g/ml}$ を示した。cephalosporin 系；CEZ 3,200, CER 50 $\mu\text{g/ml}$ の MIC ピークを示した。TC は 3.13 および $>100 \mu\text{g/ml}$ に二峰性の MIC ピークを示した。CM は 25 $\mu\text{g/ml}$ で

あった。 β -lactamase 活性は、CEZ 3,200 $\mu\text{g/ml}$ という高い MIC 値にもかかわらず、調べた数株いずれも CEPase 活性は認められず、PCase 活性のみが存在した。

以上の結果から、本菌は GM, SISO に強い感受性を示し、SPC にも比較的感受性であった。KM, RSM, LVDM には耐性菌が認められ、これらは耐性パターンより燐酸化による耐性であると考えられた。TC に対して比較的感受性の株もあるが、一方でやはり MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌が約 1/3 も検出されるのも見逃せない。

11. センシディスクの基礎的検討

木村博子・森 伴雄・清瀬 闊

三井記念病院中央検査部

岡 田 淳

関東通信病院微生物学検査科

ディスク法による薬剤感受性試験は広く日常検査に用いられているが、国産品では成績の正確性、再現性に難点があるといわれている。今回、私達はセンシディスク (BBL) を日常検査に導入するため 2~3 の基礎的検討を行なった。

使用ディスクおよび菌株、培地：使用ディスク 11 剤 (PCG, ABPC, CBPC, CET, KM, GM, EM, TC, CP, CL, NA)。

使用菌株 5 株 (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. pyogenes* ATCC 19615, *H. influenzae* 臨床分離株), 接種菌濃度 MF 0.5。

使用培地 6 種類

- | | | |
|--|-----|----------------------|
| 1. A Ca^{2+} , Mg^{2+} 無調整 | 国産品 | ミューラー・ヒントン培地を基本とした培地 |
| 2. B Ca^{2+} , Mg^{2+} 調整 | | |
| 3. C Ca^{2+} , Mg^{2+} 無調整 | | |
| 4. D Ca^{2+} , Mg^{2+} 調整 | | |

5. 血液寒天培地

6. チョコレート寒天培地

培地は厚さ 4 mm に分注し使用

手法：まず、センシディスク 11 剤について 5 菌種を用い、センシディスク指定の D 培地と血液寒天培地、チョコレート寒天培地でディスクのばらつきをみた。測定は日を変えて 3 回行ない、1 剤 1 菌種につき 18 枚のディスクの測定をした。次に、*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* の 3 株を用いて菌液の濃度 (MF 0.5, 1.0, 1.5), 培地の種類 (A, B, C, D 培地), 培地の保存日数 (1~6 日間室温放置) の 3 点について条件を変え阻止円の大きさの変動をみた。測定は日を変えて 3 回行なっ

た。

このほかに臨床材料から分離した *S. aureus*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *P.morganii* と *P. mirabilis* 各 27 株を用い、センシディスクの阻止円の大きさと MIC, トリディスクとの関係もみた。

成績：ディスクのばらつきでは、阻止円の直径の差は多くの薬剤で 5 mm 以内にあり、最大は ABPC に対する *S. pyogenes* で 8 mm だった。また SD は 0.23~2.41 mm, CV は 1.05~12.11% で、*E. coli* が多くの薬剤で再現性がよく、一方、*P. aeruginosa* の TC が CV 12.11% で最も悪い値だった。条件の違いによる阻止円の大きさの変動は、菌液の濃度では、どの薬剤、菌種においても菌液濃度が高くなるに従い阻止円直径は小さくなり、特に *E. coli* のすべての薬剤、*S. aureus* の KM, GM において著明であり、MF 1.5 ではメーカー指定の阻止円直径許容範囲からはずれて小さくなった。次に培地の種類では、まず 4 種類の培地について Ca^{2+} , Mg^{2+} , グルコース, pH, セリー強度について測定したが、A 培地は他の培地に比べ Ca^{2+} , Mg^{2+} 含有量が低く、グルコースは A, B 培地が約 200 mg/dl で高い値であり、C, D 培地は 5 mg/dl 前後で低い値だった。pH はどの培地も大差はなく、セリー強度は C, D 培地がやや低い値だった。4°C 6 日間保存後の培地においても値はほとんど変わらなかった。阻止円の大きさは、すでにいわれているように、 Ca^{2+} , Mg^{2+} 含有量の低い A 培地で他の培地に比べて *P. aeruginosa* が GM, TC, 特に TC で大きい値を示した。他は目立つ差はみられなかった。また培地の保存については、どの薬剤、菌種においても阻止円の直径の変動幅は低く、すべてが 4 mm 以内にあり、6 日間の保存日数では特に問題となるような変動はみられなかった。

センシディスクの阻止円の大きさと MIC, トリディスクとの関係では、ABPC において、MIC 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で *S. aureus* と *P. mirabilis* に阻止円直径のばらつきがみられ、CET にて *S. aureus*, CP にて *K. oxytoca* にややばらつきがみられたが、他は大体よい相関を示し、トリディスクとも対応していた。

まとめ：①ディスクのばらつきは CV 1.05~12.11% で、*P. aeruginosa* の TC を除いてはすべて 10% 以内にあった。②菌液濃度、培地の種類により測定結果は大きく影響されるため、指定条件を守ることが必要。③培地は 4°C 6 日間保存では阻止円の大きさに影響がなかった。④阻止円の大きさと MIC, トリディスクとの関係は多くはよい相関にあった。

12. 寒天平板 2 倍希釈法による MIC 値の変動について

金 沢 裕

豊栄病院内科

倉 又 利 夫

新潟鉄道病院薬剤科

感受性測定の最も基本的な方法の一つである寒天平板 2 倍希釈法は、不連続な値でしか示されず、また多くの実験条件に左右される生物学的反応の表現であり、ある程度の変動は避けられない。

その際の変動の幅としての棄却限界幅（危険率 0.05）は、 $\pm S t_{0.05} \sqrt{1 + (1/n)}$ （ただし、 S 標準偏差 $= \sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 / n - 1}$, $x = (\log \text{MIC} - \log c / 2^d) \log 2$, c は希釈開始最高濃度、 d は希釈段階数）で表わすには、1 つの菌株について繰返し ($n > 20$) 行なった場合はそのまま適用できるが、多く菌株 (N) ごとに繰返し ($n \leq \text{数回}$) 行なった時の集計としては

$$S = \sqrt{\sum R^2 / N}, \quad R = \sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 / n - 1}$$

を追加し適用されると考えられる。これらで算出した変動の幅は、諸条件を規定した上での演者らの実験室内での成績では最小が $(2.2)^2$ となり、御旅屋の *E. coli* mutaflorea, SMX のデータでは $(2.6)^2$, Barry の *S. aureus* と TC については $(4.8)^2$, 化療学会（藤井ら）同一菌株の集計では *S. aureus* と CP の組み合わせが最小 $(3.4)^2$ となり、また Chemotherapy 掲載の CEZ の *E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella*, *S. pyogenes* 標準 5 株に対する MIC の幅は $(2.6)^2 \sim (6.1)^2$ を示した。したがって測定回数が少ないと、同一 MIC が得られても、2 倍希釈段階の幅の表現を加えないと正しい評価が得られないことがある。具体的にその幅を表わす数値を求めるために、*S. aureus* 209 P, *E. coli* NIHJ, *P. aeruginosa* ATCC 27853 に対する PIPC, CFS, MINO, CP, DKB, FOM の MIC をそれぞれ 20 回繰返して求め、48 の測定値が得られた。その際の MIC 変動の幅は 3~4 段階に分布し、 $(1.8)^2 \sim (3.8)^2$ を示した。 $\bar{X}$ を示す値の存在範囲は $\alpha = 0.05$ とすると、 $\pm 1.96 \times \sigma / \sqrt{n}$ で (σ は母集団の標準偏差), n は測定回数で、上記の最小幅 $(1.8)^2$ に相当する $\log \text{MIC}$ は 0.437 となり、測定回数 n の際の変動幅の補正值の 1 例が得られた。

13. MIC 測定における自動判定システムについて

鬼海庄一郎・大石繁喜・安部政弘

明治製菓薬品開発研究所

目的：抗生物質の最小発育阻止濃度（MIC）測定法について、日本化学療法学会標準法が定められている。近年は被検菌株の増高とも相まって、その作業量はますます多くなる一方である。そこでわれわれは MIC 測定法における判定工程の自動化を検討し、合理的な自動判定システムを提案した。また MIC 測定における標準法の視覚判定と、本自動システムによる判定との一致性について検討した。

方法：本自動判定装置は、測定部、画像解析コントロール部、MIC データ解析部から成る。測定部は光源と結像部の間に測定シャーレを固定し、発育コロニーを光電変換部（ITV）に結像する（検出感度 0.15 mm）。画像解析コントロール部では ITV により得られた結像を電気信号に変換、これをビデオモニターに映しだし、最小検出感度およびコロニーコントラスト etc. を調節パネルスイッチでコントロールする。次に角型測定エリアを MIC コントロール寒天平板のコロニーの大きさに合わせ、位置とサイズを調整する。スタートキー“ON”と同時に角型測定エリアは指定ポジションに自動的に移動し、コロニー面積を測定する。MIC データ解析部では送られてきた電気信号を菌株 No、薬剤濃度、コロニー面積別に区分けしてプリントアウトする。MIC 測定は FOM, DKB, KM, ABPC, CEX, CEZ の 6 薬剤、グラム陽性菌 10 株、グラム陰性菌 17 株の合計 27 株について行なった（ただし FOM はホスホマイシン小委員会法によった）。

結果および考察：視覚判定と自動判定システムによる各薬剤の MIC 値はよく一致し、両者間の相関性も良好であった。なお MIC 判定における判定限界は、日本化学療法学会標準法では集落数 5 個以下を陰性と判定するが、自動判定システムによる判定は結像部の検出感度 0.15 mm ϕ であり、この面積の 5 倍すなわち、約 0.1 mm 2 以下をカットするように MIC データ解析部に記憶させ計算した。MIC 測定における自動判定システムの使用により、判定作業の合理化および正確な MIC 値が得られる。

14. ディスク寒天法を用いた β -lactamase 簡易同定法

達 彦二・武藤弓子・五島嵯智子

東邦大学医学部微生物学教室

目的：ディスク寒天法を用いた β -lactamase 簡易同定法を開発するとともに、本法を用いた臨床分離大腸菌の β -lactam 系抗生物質の交差耐性を検討した。

方法：大腸菌の β -lactamase 標準株として、RGN 823, RGN 238 をもつ *E. coli*, ML 1410 および *E. coli* NIHJC-2 株、他は臨床分離株 100 株を用いた。

β -lactamase は Trypto-soy broth 培養により集菌した菌体の超音波破碎上澄を粗酵素とした。マイクロロード法で CER 基質 2.5 μ moles/hr 分解する酵素量に調整した粗酵素液に、100 ml の 1.2% 寒天ゲル（M/20 リン酸緩衝液 pH 7.0, 45°C）を混和した。これを 16 $\times$ 24 cm の抗菌検定板に流し、感受性ディスク（CXM, CFX, CMD, CEX, CEZ, CER, CET, ABPC, CBPC, MCIPC 各 30 μ c/disc）を 1 セットとして寒天土におき、37°C 18 時間インキュベートし、さらに *Bacillus subtilis* ATCC 6633 の孢子 10 6 spores/ml を含む日抗基 CER 定量用培地 40 ml を重層し、37°C 18 時間インキュベートした。得られたディスク阻止帯長は、酵素を含まない対照阻止帯長で表示した。

結果：本法により各 β -lactamase の基質特異性が容易に、かつ数多く検討可能であり、臨床分離大腸菌 100 株への実施により、Chromosomal 型 56, TEM 型 35, OXA 型 1, その他の型 2, β -lactamase-less 型 6 株を得た。

さらに、これらの β -lactamase 型別に寒天希釈法により得た MIC 分布をとり、酵素型により特有の分布パターンを示した。すなわち、 β -lactamase-less 株に比べ TEM 型では ABPC, CBPC, CMD, CEZ, CER, CET の耐性化、Chromosomal 型では、CEZ, CER, CET, ABPC の耐性化がみられた。

本法は β -lactamase の分類が容易に実施できることから、臨床分離株の耐性機構解析に有効な手段となりうると考える。

15. 標準株を用いた β -lactamase 簡易測定法についての検討

武藤 弓子・吉田 勇

小川 正俊・五島嵯智子

東邦大学医学部微生物学教室

第 29 回本学会総会で 4 種の β -lactamase 簡易測定法について、臨床分離株を用いてその相互評価を報告した。今回は、 β -lactamase 産生株の標準酵素を用いて、本測定法の実用化に向けての基礎的検討を行なった。

実験方法：①disk 法（基質 penicillin G または cephaloridine）、②slide glass 法（penicillin G）、③starch paper 法（penicillin G）、④spot plate nitrocefin 法の 4 種である。酵素活性は cephaloridine を基質として、マイクロード法で測定した。

実験結果：nitrocefin を基質とした spot plate 法が高感度で、酵素差の影響もまったく認められなかった。一方、他の 3 種の測定法は、酵素型の違いにより、感度に 100 倍以上の差が認められた。なお Richmond type III 型（TEM 型）酵素は、4 種の測定法間の感度の差が少ない（0.1～13 U/ml）事実から、R plasmid 支配の β -lactamase には本簡易法は極めて有効であると考えられる。一方、Ia 型酵素の場合、その産生菌種により感度が大きく異なった。disk 法では基質を cephaloridine にした場合、CSase に対しては 10 倍以上感度の上昇が認められた。

したがって、 β -lactamase 簡易測定法の臨床の実用化にあたり、spot plate nitrocefin 法以外の方法を用いる場合には、菌種、酵素型（特に Ia 型酵素）により感度が大きく異なるため、 β -lactamase 産生株であっても陰性の成績が得られる可能性が高いので注意を要する。また disk 法の場合、基質を penicillin G および cephaloridine の両者を用いることにより、臨床的有用性は拡大されると考えられる。

16. 臨床分離株を用いた各種 β -lactamase 簡易測定法の検討

小川 正俊・武藤 弓子

吉田 勇・五島嵯智子

東邦大学医学部微生物学教室

日常の臨床細菌検査への応用を目的とした β -lactamase の各種簡易測定法が報告され、一部は製品化されている。各種の方法の有用性を検討するため、多数の臨床分離株を用いて、検出法の感度、基質、inducer の検

討を行なった。

方法：1) disk 法、2) slide glass 法、3) starch paper 法、4) spot plate nitrocefin 法の 4 種である。1)、2)、3) の基質は penicillin G、cephaloridine、4) は nitrocefin (chromogenic cephalosporin) を用いた。

結果：*B. cereus* の penicillinase、*E. cloacae* の cephalosporinase および臨床分離株の生菌による感度を比較した結果、disk 法と spot plate nitrocefin 法が slide glass 法、starch paper 法より感度が優れていることを認めたので、disk 法（基質 penicillin G および cephaloridine）と spot plate nitrocefin 法について、臨床分離菌種の多数株を用いて陽性率を検討した結果、菌種による特徴が認められた。

inducer として、penicillin G、cephaloridine、cefoxitin、ceftazidime の 4 剤を同時用いることにより、 β -lactamase 陽性率が上昇したが、その程度は disk 法の方がより顕著であった。

以上により disk 法は、基質に penicillin G、または cephaloridine を用い、菌の培養には inducer として penicillin G、cephaloridine、cefoxitin、ceftazidime を同時に用いれば高い陽性率を得ることができ、何よりも操作が簡単である点で有用性が高いと思われる。しかし、disk 法による β -lactamase 検出と薬剤感受性との相関性は、菌種による差が認められるので、 β -lactamase の検出意義は菌種によって異なると考えられる。今後、これらの点についてさらに詳細な検討が必要である。

17. 実験的尿路感染症に関する基礎的研究

大森 康男・小川 正俊

宮崎 修一・五島嵯智子

東邦大学医学部微生物学教室

目的：抗菌剤の評価のため種々の感染モデル実験系が考案され、感染動物や感染部位など、モデルによって、菌種あるいは菌株の感染惹起能力に差があることが知られている。今回、マウスにおける上行性尿路感染症実験モデルをグラム陰性桿菌を用いて作成し、菌種による易感染性を検討し、同時に作製した感染モデルにおける合成抗菌剤の評価を行なった。

方法：菌株は臨床分離の *E. coli*、*P. aeruginosa*、*K. pneumoniae* および *S. marcescens* 各 15 株を用いた。上行性尿路感染症は ICR 系雌マウス 4 週令の与水系と、約 20 時間給水制限を施した系について、ポリエチレンカテーテルを用い、経尿道的に膀胱内に菌液 0.02 ml 接種し、1 時間外尿道口を閉じ作製した。

結果；与マウスにおいて尿路感染症を惹起させる菌株の割合は *K. pneumoniae* 93%, *P. aeruginosa* 73%, *E. coli* 40%, *S. marcescens* 7% であったが、給水制限により、*K. pneumoniae* 100%, *P. aeruginosa* および *E. coli* 87%, *S. marcescens* 60% の菌が感染を惹起した。この結果、尿路感染症において最も感染しやすい菌種は *K. pneumoniae* で、感染力の弱いのは *S. marcescens* と考えられた。攻撃菌量の減少に伴い感染率が低下し、腎内生菌数の変動が大きくなる傾向が認められた。感染後の腎内生菌数および腎の病変観察から、死亡例を伴わない比較的穏かな急性の上行性尿路感染症モデルが作製できたと考えられた。この感染モデルを用いキノリンカルボン酸抗菌剤の薬効評価を行なったところ、AM-715 の効果がピベミド酸およびナリジクス酸より優れていることを認めた。

33. 真菌性髄膜炎に対するリン酸塩アルカロイド (N・T-72) の効果

中 村 順 一
中村脳神経外科記念病院

高 橋 幸 治
北海道立衛生研究所

石 田 良 一
室蘭工業大学

近年脳外科領域の手術の進歩に伴い広範囲抗生物質およびステロイドホルモンの大量投与により真菌性髄膜炎患者に接することは稀ではない。

われわれは現在まで7例の真菌性髄膜炎の症例を経験し、その血中濃度、排泄および髄液中移行について報告した。

治療に関しては Bayb-5097 投与の3例中2例が死亡しており、われわれの開発した N・T-72 投与の4例中3例が全治している。また症例6では N・T-72 および Bayb-5097 を投与し症状の改善を得たが、この間の髄液高速液体クロマトグラフでは患者の髄液中に N・T-72 と一致するピークを認めたことから、髄液中の NT-72 の存在が推定され、治療効果に有効であったと思われる。

34. N・T-72の含有成分と抗真菌性

石 田 良 一

室蘭工業大学

高 橋 幸 治

北海道立衛生研究所

中 村 順 一

中村脳神経外科記念病院

ベルベリン型アルカロイド含有植物から抽出した N・T-72 について、スペクトルによる分析およびクロマト法による成分の分離を行なった。さらに分離された成分について抗真菌作用を調べた。

N・T-72 の赤外スペクトル、紫外スペクトル、核磁気共鳴スペクトルはベルベリンと類似しているが、共存物質も多量含まれており、ベルベリン含有量は約 25% である。

シリカゲルプレートによる薄層クロマトグラフィーは、ブタノール-酢酸-水 (7:1:2) で展開すると7つのスポットを示した。同様の条件でカラムクロマトグラフィーを行なって、7成分を、不完全ではあるが分離することができた。赤外スペクトルおよび核磁気共鳴スペクトルにより、7成分のうちベルベリンとバルマチンを確認することができた。その他の成分は、スペクトルから見てまだ単一の化合物ではないようである。

カラムクロマトグラフィーによって分離した各フラクションについて抗真菌作用を調べ、N・T-72 および市販ベルベリンと比較した。

抗菌力試験は *Trichophyton mentagrophytes* IFO-5809 を使用し、Sabouraud ブドウ糖 4% 寒天平板培地を用い、二重層平板法により行ない、判定は第1回は72時間、第2回は110時間後とし、阻止帯の直径 (mm 数) で測定した。

各フラクションのうち、最も強い抗菌性を有していたのはベルベリンフラクションであったが、その抗菌力はおよそ N・T-72 よりもかなり弱くなっている。しかし、市販ベルベリンよりは強かった。このことは、N・T-72 中でベルベリンが他の成分との相乗作用によって賦活され、強い抗菌力をもっており、これが分離されると相乗作用を失って弱くなるものと考えられる。これらの各フラクションがどのような相乗作用を有するかについては未定である。

35. N・T-72 の催奇形性試験と各期毒性試験について

高橋 幸治
北海道立衛生研究所

高橋 徹
北海道大学医学部

石田 良一
室蘭工業大学

中村 順一
中村脳神経外科記念病院

われわれの開発した抗真菌物質 N・T-72 について、細胞突然変異性と、マウスを用いての継代催奇形性試験を行なった。

遺伝研・田島らの方法で、枯草菌による阻害活性は認められず、マウスによる 5 代までの催奇形性試験でも、外形、行動、臓器、骨格のほか、受胎、産仔、哺育仔で催奇形傾向をまったく認めなかった。

また、物質の基本毒性を示す LD-50 を、経口強制投与法によって、マウス、モルモット、家兎について行ない、マウスの最小量致死は 7.4 g/kg, LD-50 は 9.2 g/kg, 最大量生存では 12 g/kg, モルモットでは、同じく 8 g/kg, LD-50 は 12 g/kg, 最大生存 13.5 g/kg であって、家兎では 6 g/kg, LD-50 は 7.5 g/kg, 最大生存 11.5 g/kg の成績を得た。

以上を指標として、急性 LD-20, 短期 LD-10, および長期毒性試験は LD-5 の各投与量で実験し、各期の死亡ならびに生存マウスを剖検し、臓組織濃度について、*T. mentagrophytes* の阻止能によって測定した。

これらの死因は、多量投与による血液の凝固が心房で起こり、飽和量と思われる濃度に至った時点が要因と考えられた。

なお、各期試験の終了マウスを剖検し、LD-20 の肝、ならびに腎組織に電顕的阻害現象を認めたが、再生不能の域には至っていない。

LD-10 および LD-5 の長期投与では、著明な変異はまったく認められなかった。

このことにより、極大量の投与で心血の凝固死をみる、肝、腎臓器では LD-20 以下の投与で阻害作用は少ないものと思われた。

36. 小児期 Nocardiosis の 2 症例

森野正明・甲能深雪・吉川俊夫
埼玉医大小児科

上原 すゑ子
千葉大学小児科

基礎疾患を有し、副腎皮質ホルモン剤投与中に発症した肺ノカルジア症の小児例と、何ら易感染の認められない学童に発症した皮膚ノカルジア症の小児例につき報告した。

症例 1 : 14 歳女児、約 2 年前に血小板減少症にて発症し、SLE の診断を受ける。その後間歇的に副腎皮質ホルモン剤の投与を受ける。55 年 10 月より lupus nephritis を指摘され、昭和 56 年 2 月より metyprednisolone pulse therapy を受ける。その後 prednisolone 40 mg 連日服用中、発熱、咳嗽あり、胸腔穿刺にて膿性胸水を採取した。PCG 40 万 u/kg にて軽快するも副作用のため中止、分離菌は *N. asteroides* と判明し MINO-C に変更。6 カ月後の現在 prednisolone 10 mg と MINO-C 投与にて原疾患も寛解を維持している。

症例 2 : 7 歳男児、54 年 6 月コンクリート道路上に転倒、膝の擦過創が化膿するも放置。約 10 日後に発熱、左鼠径部リンパ節の腫脹・疼痛・圧痛・歩行時痛を訴え来院。左膝蓋部皮下膿瘍より、*N. brasiliensis* を検出。ST 合剤 3 週間および MINO-C 短期投与により治癒、気管支喘息の既往があるが、易感染の既往なく、現在再発なく経過している。

Nocardiosis は皮膚ノカルジア症と内臓ノカルジア症に大別されるが、それぞれの小児例を報告した。本邦の小児例の報告は少なく約 5 例の報告があるのみである。今後ステロイド剤・免疫抑制剤の投与に関連し、増加することが窺われる。

37. 化学療法剤の Pharmacokinetics

(特に Cefmetazole の動態)

秋枝洋三・中山一誠・田島華陽
川口 広・川村弘志

日本大学医学部第 3 外科

感染病巣への化学療法剤の移行は、その病態に応じて必ずしも一定ではないが、その血中濃度がパラメーターとなりうる。したがって、化学療法剤をモニターしながら投与する必要がある。今回、Cephalosporin 系抗生物質である Cefmetazole について、体液中濃度を測定および薬力学的検討を行なったので報告する。

材料と方法：男子健康成人3名に、Cefmetazole 1.0gを静注後、経時的に採血、採尿を行ない、検液とした。測定は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、および *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする Bioassay にて行なった。また、two compartment open model method により薬動学的検討を行なった。

結果：血清中濃度は HPLC (Bioassay) による測定では投与後5分で平均 154.5 (137) $\mu\text{g/ml}$, 15分で113.2 (98) $\mu\text{g/ml}$, 30分で84.2 (84.8) $\mu\text{g/ml}$, 1時間で50.1 (48) $\mu\text{g/ml}$, 2時間で24.8 (23.3) $\mu\text{g/ml}$, 4時間で6 (1.3) $\mu\text{g/ml}$, 6時間で1.2 (1.0) $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。HPLC と Bioassay は相関係数 0.9692 の相関性を示した。また、pharmacokinetic parameter は HPLC で $T_{1/2}$ 0.95 時間, V_d , 7.65 l, AUC 164.1 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ であった。

結論：HPLC は化学療法剤の体内濃度を迅速かつ定量可能であり、Bioassay との相関も極めて良好である。したがって、化学療法剤をモニターしながら投与可能であり、投与量、および投与間隔を決定するのに有用な測定法である。

38. YM09330 の薬動学的研究

山作房之輔・鈴木 康稔

水原郷病院内科

19~22 歳の平均体重 62.5 kg, 平均体表面積 1.71 m^2 の健康成人志願者4名に cross over で YM 09330 0.5 g 筋注, 0.5 g 静注, 0.5 g/1 hr, 1 g/1 hr, 0.5 g/2 hr, CEZ 1 g/1 hr 定速度静脈内注入を行ない、薬動学的検討を加えた。

血中濃度の HPLC と Bioassay 測定値の間には $y = 0.918x + 3.033$, $r = 0.985$, 尿中濃度では $y = 1.014x - 0.080$, $r = 0.984$ の高い相関がみられた。

Bioassay 測定値から求めた parameter は、静脈内投与時の α と V_c に多少のばらつきがみられたが、その他はおおむね一致し、YM 09330 静脈内投与時、筋注時、CEZ 静脈内投与時の平均 β はそれぞれ 0.256, 0.235, 0.400, $T_{1/2}(\beta)$ は 2.62, 2.95, 1.73 時間, Cl_B は 33.0, 31.4, 59.0 ml/min, Cl_R は 24.25, 24.8, 56.9 ml/min で、YM 09330 の静脈内投与時と筋注時の対応する parameter はよく一致した。YM 09330 の Cl_R は CEZ のおよそ 2/5 で、このため Cl_B は約 1/2 となり $T_{1/2}(\beta)$ は YM 09330 が CEZ より約1時間延長した。

8時間後までの尿中累積回収率は全量が数分以内で体内に入る静注時が 67% で最も高く、全量の注入に2時間を要する 0.5/2 hr 注入時が 57% で最も低く、他はこ

の中間であった。CEZ では 93.8% が回収された。

各投与法を行なった際の平均血中濃度から求めた parameter を用いて血中濃度を simulate すると、YM 09330 は 0.5 g を筋注、静注、点滴のいずれの投与法を行なっても 13.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度が維持され、一方、1 g/1 hr 点滴では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度が16時間維持される。YM 09330 新薬シンポジウムの臨床分離細菌の本剤の感受性分布と対比すると、*E. coli*, *Klebsiella*, *Prot. mirabilis*, *Str. pyogenes* は 90% 以上が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止され、1日1g, 1回投与時にもかなりの有効性が期待され、Indol 陽性 *Proteus* は 90% MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、0.5 g, 1日2回投与が、*Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* は 70% MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ で、1g, 1日2回投与の方が、0.5 g, 2回投与より有効性が高いと考えられた。

39. Cephalexin の投与方法による血中濃度の比較

井本 隆・坂本 春生

山田 善雄・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

New Zealand White 種の家兎へ、3種類の静脈内投与を行ない、血中濃度を測定し、薬動学的解析を加え報告した。

実験方法：家兎15羽をそれぞれ5羽ずつ A, B, C の group に分け、総量 7.5 mg の Cephalexin を投与した。group A は 75 mg を2時間点滴静注、group B は開始時に 25 mg を急速静注し、残りの 50 mg を2時間点滴静注、group C は開始時に 50 mg を急速静注し、残りの 25 mg を1時間後に再度急速静注。

採血は血中濃度の変動の大なる時点を頻回に採血し、計 13~14 回行ない、bioassay 法により測定した。

薬動学的解析は one-compartment model により解析を行ない、急速静注は2~4分間に点滴静注したのと同等にあつかい、その間で最も近似するものを取りあげた。

結果：group A では5羽ともほぼ同様の変動を示し、120分で peak となり、平均値は 30.1 $\mu\text{g/ml}$, 240分で 3.1 $\mu\text{g/ml}$ となった。group B は5羽とも同様の変動を示し、5分後に第1の peak, 平均 30.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し、30分まで下降し、120分まで再上昇し、第2の peak 27.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した。group C では5羽の個体差が大きかったが、いずれも5分後に第1の peak, 平均で 59.5 $\mu\text{g/ml}$, 65分で第2の peak, 平均で 33.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

薬動力学的解析: group A では K_{el} 平均 1.06 hr^{-1} , V_d 1.23 l , group B では K_{el} 0.34 hr^{-1} , V_d 1.63 l , group C では K_{el} 平均 0.75 hr^{-1} , V_d 1.52 l となった。このパラメータを用いて理論曲線を描き, $25.0 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \mu\text{g/ml}$ の 3 濃度以上の AVC とその期間を算出し, 検討を加えた。これより, いずれの濃度においても group B が最もよく, group A と group C は, 高濃度で group C がよく, 他の濃度ではほぼ同等となった。

理論曲線は, group B, group C のように急速静注を含む場合は実測値を類似しないところもあり, 今後の研究としたい。

40. TAPC と BAPC の cross over test

山田善雄・磯部 博行・森島 丘

豊浦友也・佐々木稔郎

東海大学医学部口腔外科

目的: Talampicillin (TAPC) と Bacampicillin (BAPC) の血中濃度の推移および尿中排泄を, 健康 volunteer 6 名について検討したので報告する。

方法: cross over で 6 名の体重 $57 \text{ kg} \sim 70 \text{ kg}$ の健康男子 volunteer に 1 週間の interval で行なった。第 1 週は TAPC 250 mg 3 名と BAPC 250 mg 3 名とし, 翌週は薬剤交代させて投与した。volunteer は前回夕食後より禁食にして, 内服後 6 時間まで血中濃度を測定した。測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし, 薄層カップ法で行ない, standard curve は ABPC をヒト血漿希釈し, 尿は 0.1 M PBS pH 7.0 希釈液を用いた。

結果: 内服後 peak 値に達する時間は TAPC は 30 分～2 時間にわたり, 4 例が 45 分で平均 55 分であった。BAPC では 30 分～2 時間にわたり, 3 例が 30 分で平均 65 分であった。その peak 濃度を比較すると, TAPC では $1.2 \sim 6.1 \mu\text{g/ml}$ にわたり, 平均 $3.78 \mu\text{g/ml}$ であった。BAPC では $2.0 \sim 5.7 \mu\text{g/ml}$ にわたり, 平均 $3.66 \mu\text{g/ml}$ であった。平均尿回収率は TAPC では 0～2 時間 26.5%, 2～4 時間 11.9% および 4～6 時間 2.5% であり, BAPC では 0～2 時間 25.2%, 2～4 時間 12.0% および 4～6 時間 3.1% で, 累積回収率は 41.0%, 40.4% であった。また 6 名の volunteer の peak 濃度の平均と, peak 濃度より逆におおのの時間の濃度の平均, それに peak 濃度よりおおのの時間の減少していく濃度の平均をグラフにすると, peak 濃度, AUC とほぼ同程度で, その移行パターンも類似していた。

結論: 健康男子 volunteer 6 名を用いて TAPC と

BAPC を cross over にて血中濃度を測定したところ, peak 濃度, 移行パターン, AUC, 尿中回収率ともに類似していた。

41. Piperacillin および Cefoxitin の腹腔内 one shot 注入時の血中への移行について

佐 藤 毅

日本大学医学部第三外科

われわれは以前より術後感染予防の目的で, 開腹直後に, 腹腔内抗生物質投与を施行し, 術後感染について臨床的に検討してきた。以前われわれが行なった ABPC と Placebo における全般的な検討では, 抗生物質使用群と非使用群との間には, 術後感染について使用群が有意に感染率が低く, また感染の種類別に比較してみても, 局所および呼吸器, 尿路系 (全身感染) でも使用群が有意に感染率が低かった。このことは, 腹腔内投与でも比較的高い血中濃度を保っていることが推察された。

今回は *E. coli* を始めとする腸内細菌群のグラム陰性桿菌および嫌気性菌にも抗菌性を有する PIPC, CFX, および LMOX (6059 S) の三者を使用し, 腹腔内投与時の血中移行濃度を測定するとともに, 臨床分離菌に対する MIC を測定し, 両者を対比してその意義を検討した。腹腔内投与量は PIPC, CFX では 1 g , LMOX では 0.5 g とした。各薬剤の投与 120 分後の血中濃度平均は, PIPC: $17.0 \mu\text{g/ml}$, CFX: $8.2 \mu\text{g/ml}$, LMOX: $7.8 \mu\text{g/ml}$ とかなりの血中への移行を認めたため, 上記 3 剤の投与 120 分後の薬剤濃度に対して, 臨床分離した当教室保存菌に対する MIC を対比させてみると, PIPC においては, $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で *E. coli* の約 60% を阻止し, *Bacteroides* sp. についてもかなりの抗菌性を示した。CFX についても同濃度以下で約半数の菌を阻止していた。LMOX については, $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に *E. coli*, *K. pneumoniae* の 90% 以上が分布し, *Bacteroides* sp. についても約 50% が分布している。

このように, 各薬剤とも投与 120 分後の血中濃度は MIC に対比してみても良い抗菌性を認めた。本法は局所感染を予防するのみならず, 全身的な感染予防にもなりうる。また PIPC について, 全身投与時の血中および腹水中への移行をみた。2 g one shot 静注後 180 分の濃度は血清で $24.5 \mu\text{g/ml}$ 腹水で $15.0 \mu\text{g/ml}$ を示し, PIPC における MIC $12.5 \mu\text{g/ml}$ に照らし合わせても十分に有効濃度を示している。

42. SCE-1365 の人眼房水への移行

高橋信夫・高橋堅一・高木道雄

科田大学眼科

番 野 剛・前田 憲一

武田薬品中央研究所

SCE-1365 は武田薬品工業株式会社に創製された新合成セファロsporin系薬剤である。本剤投与により、高い血中濃度や良好なる胆汁移行が認められることはすでに報告されているが、人眼房水への移行に関する発表は見あたらない。

今回、人眼の第一次房水への本剤の移行を知るため、次の研究を行なった。

対象は白内障患者 11 名でその内訳は男子 7 名、女子 4 名である。年齢は 27 歳から 77 歳で平均 61.2 歳である。本剤 1g を静注後、水晶体摘出術に先立って房水 0.1~0.2 ml を採取、5 ml の採血も行なった。これらのサンプルはアガーウエル法によって、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする bioassay によって移行量を測定した。

房水内濃度は投与後 20 分にピークがあり、移行量は平均 0.8 $\mu\text{g/ml}$ で以後次第に減少し、60 分では 0.3 $\mu\text{g/ml}$ となった。一方、血中濃度は 20 分で 65.6 $\mu\text{g/ml}$ で以後減少し、1 時間値は 21.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

0.3 $\mu\text{g/ml}$ (房水内濃度 60 分値) 以下で発育抑制を受ける点を考慮し、種々の菌に対する本剤の抗菌力に関するこれまでの報告から、眼科領域においては *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* および各種 *Proteus* による眼内感染症が主な適応であると考えられた。

43. ソフトコンタクトレンズ併用による抗生剤の眼内移行の実験的研究

4. 結膜嚢内残留濃度について

福田正道・富井隆夫・佐々木一之

金沢医科大学眼科

抗生物質の局所投与の一つとして、ソフトコンタクトレンズ (以下 SCL と略) を併用することにより効果的な薬剤の眼内移行が得られることを確認しているが、本実験では SCL 併用投与方法による抗生剤の結膜嚢内残留濃度について検討した。

検討した抗生剤は Amikacin (以下 AMK と略) と Nephthoridine (以下 CER と略) の 2 剤で各々を 5%, 1%, 0.5% の溶液として用いた。家兎眼を用い、以下の

2 群の実験を行なった。A 群は AMK, CER の各濃度の溶液を 1 滴点眼した後の結膜嚢内薬剤残留濃度を経時的に測定し、B 群は、AMK, CER の各濃度の溶液に SCL を 24 時間浸漬したものを家兎眼に装用した後、A 群同様に結膜嚢内残留濃度を経時的に測定した。涙液採取には直径 6 mm のろ紙法により、*B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする paper, disc 法により抗生剤濃度を測定した。

結果：A 群 (点眼単独群) では CER, AMK, 両抗生剤とも点眼後 5 分で最高値を示し、CER では 5% 溶液が 872.0 $\mu\text{g/ml}$, 2% 溶液 808.0 $\mu\text{g/ml}$, 0.5% 溶液 78.3 $\mu\text{g/ml}$, AMK では 5% 溶液が 1136.1 $\mu\text{g/ml}$, 2% 溶液 610.0 $\mu\text{g/ml}$, 0.5% 溶液 96.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。また両剤とも 5% 溶液では 60 分後でも CER は 53.9 $\mu\text{g/ml}$, AMK は 38.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が確認されたが、2% 溶液では 60 分後の検出は不能で、CER は 29.6 $\mu\text{g/ml}$, AMK は 53.2 $\mu\text{g/ml}$ を 30 分後に認めたままで、さらに 0.5% 溶液では CER は 16.5 $\mu\text{g/ml}$, AMK は 14.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が 15 分後に認められたが、以後は検出不能であった。

B 群 (SCL 併用群) では SCL 装用直後の結膜嚢内の薬剤濃度は CER は 5% で 1169.9 $\mu\text{g/ml}$, 2% では 622.7 $\mu\text{g/ml}$, 0.5% では 152.9 $\mu\text{g/ml}$, AMK は 5% で 337.3 $\mu\text{g/ml}$, 2% で 246.7 $\mu\text{g/ml}$, 0.5% で 75.2 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて高く、300 分後にも、CER は 5% で 55.5 $\mu\text{g/ml}$, 2% で 41.7 $\mu\text{g/ml}$, 0.5% では 23.0 $\mu\text{g/ml}$, AMK は 5% で 2.2 $\mu\text{g/ml}$, 2% で 7.4 $\mu\text{g/ml}$, 0.5% で 1.9 $\mu\text{g/ml}$ と、高い残留量が検出された。

CER は各溶液とも AMK よりも高い値を維持できた。また、時間の経過とともに、CER と AMK の結膜嚢内残留濃度差は小さくなった。

44. 閉塞性黄疸解除後における APPC の胆汁移行の検討

脇 慎治・林 輝義・鯨島 恭彦

武藤良弘・内村正幸・室久敏三郎

県西部浜松医療センター外科

閉塞性黄疸時には抗生物質の肝汁移行はきわめて不良であるが、閉塞解除後はその胆汁移行は急速に増加すると考えられている。しかし、閉塞解除後の経日的推移では、SBPC, CEZ の肝汁移行は一時著しく減少するという報告もある。今回、われわれは胆汁中に高濃度に移行することが知られている APPC について、閉塞解除後の胆汁移行の経日的変化を観察した。

方法：閉塞性黄疸の診断のもとに経皮肝胆道ドレナ-

ジ (PTC-D) を行ない黄疸軽減をはかった患者 6 名 (完全閉塞例 3 名, 不完全閉塞例 3 名) を対象とした。

APPC は 1 g を 1 時間で点滴静注し, 経時的に血清と胆汁を採取し, Bioassay により APPC の濃度を測定した。検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 で, 培地はハートインフュージョン pH 7.2 を用い, Disk 法で行なった。血清は Moni-Trol I, 胆汁は phosphate buffer pH 7.0 を標準とした。症例により異なるが, PTC-D 後 2~80 日の間に 3~5 回の実験を行ない, 胆汁移行の変化を観察した。

結果: PTC-D による閉塞解除後, APPC の胆汁移行は経日的に増加した。完全閉塞例ではその増加の程度はゆっくりであった。一方, 不完全閉塞例では短期間で高濃度の胆汁移行が認められた。PIC-D 後の肝機能検査値の変化との関係を検討すると, 胆汁移行の経日的増加は血清数ビリルビン値の減少と相関する傾向が認められ, 他の検査値とは一定の傾向は認められなかった。

45. 抗生剤の胆汁内移行に関する研究 (第 3 報)

——胆汁酸代謝と関連して——

清水 武昭・菅野鑑一郎
信楽園病院外科

関 根 理・薄田 芳丸
青木 信樹・渡辺 京子
信楽園病院内科

吉田奎介・川口英弘・村山裕一
新潟大学医学部第一外科

抗生剤の胆汁中移行は, 胆汁の腸肝循環が断たれた状態において著明に低下することから, われわれは, 抗生剤の胆汁中濃度を測定する場合, 測定時の条件を明記すべきであること, 胆道感染の治療に際しては, 胆汁の腸肝循環の早急な改善を図るべきことを主張してきた。この研究のスタートとなったのは, 68 歳の閉塞性黄疸で, 胆汁外瘻を造設, 胆汁も連日 300~400 ml 流出するにもかかわらず胆管炎は続き, 他の外瘻患者の胆汁を強制的に飲用させたところ, 急速な改善をみた症例を経験したことに始まった。

肝機能異常のみられる総胆管結石症患者に T チューブを挿入し, 術直後, 第 7 病日, 第 24 病日前後に抗生剤の胆汁内移行を検索した。T チューブは術直後より第 7 病日までは先端をベット下に開放とし, 第 10 病日より完全に閉鎖, 第 24 病日後に抜去した。つまり術後および第 24 病日の抗生剤胆汁中移行の検索は, 胆汁の腸

肝循環の保たれていたモデルとして, 第 7 病日は, 胆汁の腸肝循環の断たれたモデルとして検索した。

CMD では第 7 病日に平均 80% の減少, CEZ で 84% の減少, MINO で 24% の減少, CPZ で 96% の減少を示した。胆汁成分では第 7 病日に, ケノデオキシコール酸, デオキシコール酸, リトコール酸, ウルソデオキシコール酸では有意の減少を示した。

今回肝機能正常な腎不全症例に T チューブを挿入する機会を得たので同様の方法で検索した。T チューブより胆汁をたれ流しにした第 14 病日に CPZ 1 g を 1 時間で点滴静注したときの血中濃度は最高 187.5 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 通常の腎不全に 2 g を投与したときと同等のレベルで推移した。胆汁中濃度は最高 250.0 $\mu\text{g/ml}$ で本剤の胆汁中濃度としては低値であった。腎不全例においても胆汁の腸肝循環の断たれた状態では CPZ の胆汁中移行が阻害され, 血中に滞留することが確認された。

46. CTM の腹腔内滲出液への移行について

栗原 正典・山田 国正
芦川 和高・前田 徳尚

聖マリアンナ医科大学救命救急センター

救命救急センターで緊急開腹手術を施行した 4 症例に, 術後 CTM を点滴静脈内投与し, 腹腔内滲出液への移行濃度と血中濃度を経時的に調べた。

対象と方法: 4 症例は 42~72 歳の男性で, 疾患名は急性回腸末端炎, ゆ着性イレウス, 出血性胃潰瘍, クッシング潰瘍であった。手術終了時に原則的に温生食 2,000 ml で腹腔内洗浄し, 十分吸引し, 滲出液誘導のため経皮的に肝床部にドレーンを挿入した。帰室直後より CTM 2 g を生食 100 ml に溶解し 60 分かけて点滴静注し, 点滴開始後 30 分, 50 分, 点滴終了後 30 分, 経時的に腹腔内滲出液 3 ml, および血液 5 ml を採取し, 3,000 rpm で 15 分間遠沈し -4°C に保存し, 武田薬品中央研究所にてアガーウエル法にて濃度を測定した。

結果: CMT 投与の平均血清濃度は, 点滴開始後 30 分で 65.7 $\mu\text{g/ml}$, 点滴終了時で 79.0 $\mu\text{g/ml}$ と peak に達し, 終了後 30 分, 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間では 39.1, 26.4, 14.6, 8.9, 4.7, 2.5, 0.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。腹腔内滲出液移行濃度は, 点滴開始後 30 分で 4.9, 終了時で 20.7 $\mu\text{g/ml}$, 終了後 30 分, 1 時間で 32.0, 34.3 $\mu\text{g/ml}$ と peak に達し, 終了後 2, 3, 4, 5, 6 時間では 22.4, 13.9, 11.2, 8.7, 3.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

考案: 以前, 私どもが報告した CEC 4 g を 1.5 時間かけて点滴静注後の腹腔内滲出液への移行について比較

すると、投与時間の違いはあるものの、ほとんど同様な所見を示しており、CTM 力価が CEC の2倍に相当する。救命救急センターでは緊急手術を必要とする頻度が高く、主たる対象の腹部外科領域では、開腹術後の感染予防の抗生物質の選択に際し、体内に長く蓄積せず排泄され、副作用が少なく、しかも広域抗菌スペクトルを有するものが必要とされる。緊急開腹術後の感染予防に際し、CTM の静脈投与は十分な腹腔内移行を示した。

47. SBPC の髄液内移行の臨床的研究

平山章彦・斎藤 均・後藤恒夫

平鹿総合病院脳神経外科

目的：SBPC の髄液内移行を経時的に観察し、脳障害の病態別に検討した。

対象および方法：脳動脈瘤術後急性期4例、脳動脈瘤術後慢性期正常圧水頭症3例、聴神経鞘腫術後急性期1例、髄膜炎後水頭症1例、脳膿瘍術後急性期1例の計10例で、いずれも成人例である。脳動脈瘤術後急性期例は脳槽ドレナージより、その他の6例は脳室ドレナージより髄液を採取した。SBPC は5g/100ml を1時間で点滴静注(1日3回)。標本は、初回および2日目の第1回目の投与時の2回、静脈血および髄液を投与前、点滴終了時、1, 2, 4, 6時間後に採取、 -20°C で凍結保存し、7日以内に *Pseudomonas aeruginosa* を用いた bioassay cup plate method にて力価測定した。

結果：血中濃度は点滴静注終了時に最高値に達し、 $112.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ ～ $450\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、平均 $256\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった。髄液中濃度は、点滴終了2時間目に最高値に達し、その後 $3\text{ }\mu\text{g/ml}$ 程度の濃度が維持された。髄液内濃度最高値は、7例で $6\text{ }\mu\text{g/ml}$ ～ $20\text{ }\mu\text{g/ml}$ で、その血中濃度比は7.5～5.9%、平均 3.1% であり、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Diplococcus pneumoniae*, *E. coli* の MIC を cover しているが、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては不十分であった。脳動脈瘤症例では、急性期は慢性期に比較して高値であるが、症例によるバラツキもあった。炎症性疾患では高値を示した。初回投与時に比較して2日目の髄液中濃度は上昇している。髄液細胞数と髄液内濃度の相関は認められないが、細胞数 50/3 以下の症例の平均 $2.89\text{ }\mu\text{g/ml}$ に対して 50/3 以上の症例の平均 $9.7\text{ }\mu\text{g/ml}$ と約 3.3 倍である。髄液蛋白量と髄液内濃度の相関も認めないが、蛋白量 40 mg/dl 以下の平均 $5.78\text{ }\mu\text{g/ml}$ に対し、 40 mg/dl 以上の平均は $9.24\text{ }\mu\text{g/ml}$ と約 1.6 倍である。

48. Cefotiam の骨髄血、骨組織への移行性の検討

菊地 臣一・星加 一郎

松井 達也・蓮江 光男

日本赤十字社医療センター整形外科

Cefotiam (以下 CTM) の骨髄血ならびに骨組織への移行性を測定し、整形外科術後感染予防のための適切な投与方法を検討した。

対象・方法：椎弓切除術、骨移植などの手術を受ける患者 12 例に、術前に CTM 1g を 30 分間で点滴静注し、術中に手術部位の骨皮質、骨髄を採取し、同時に骨髄血を穿刺により採取し、肘静脈より静脈血を採取した。

骨組織は筋・腱などを除去し、付着した血液を洗浄後、皮質・髄質を含めて細片に粉碎し、ポリトロンにより氷冷下にホモジナイズ(1万回転、20～30秒)し、 0.1 M リン酸緩衝液(pH7.0)を1g当たり4ml加え、遠沈上清を分離して、また血液は血清分離したものを、それぞれ *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とするアガーウエル法により測定した。

結果および考案：骨髄血中濃度の平均値は、点滴終了時にピーク値 $69.6\text{ }\mu\text{g/ml}$ を示し、以後、静脈血中濃度とほとんど同じ推移で低下し、静脈血中濃度に対する比率は 95～115% の間であった。

骨組織中濃度は、点滴終了時にピーク値 $6.7\text{ }\mu\text{g/ml}$ (静脈血の約 10%) を示し、以後低下はゆるやかで、点滴開始後 2.5 時間でも約 $4\text{ }\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められた。

以上の結果より、CTM 1g 10分点滴静注の術直前投与と、以後1回1g、1日2回の投与により、整形外科術後感染予防効果が得られるものと判断された。

49. 産婦人科領域における CMX および CZX の組織移行性の比較検討

岩砂 真一・伊藤 昭

早崎 源基・野田 克巳

岐阜大学産婦人科

目的：CMX (Cefmenoxime) および CZX (Ceftizoxime) の骨盤死腔浸出液移行と性器組織内移行について pharmacokinetics による比較検討を試みた。

実験方法：広汎性子宮全摘術を施行した 11 例、単純性子宮全摘術を施行した 43 例で、血液一般、肝・腎機能に異常のない症例を対象とした。抗生剤投与法は CMX 1g または CZX 1g を1時間点滴静注した。骨盤

死腔浸出液濃度測定では、術中にカテーテルを死腔内に挿入し、これより経時的に死腔浸出を採取、性器組織内移行濃度測定では摘出標本より卵巣、子宮底部筋層、子宮腔部の健常と思われる組織片を各約 1g 採取した。CMX は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を試験菌とする薄層カップ法で、CZX は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を試験菌とするディスク法を用いて濃度測定を行ない、得られた測定値をもとに three compartment open model で解析した。

結果：骨盤死腔液移行率は CMX 10.3%, CZX 30.2% であり、各性器組織への移行率は卵巣、卵管、子宮底部筋層、子宮腔部で、CMX は 18.9%, 20.9%, 39.1%, 44.1%, CZX は 29.5%, 25.9%, 48.1%, 62.0% であった。両者を比較すると、骨盤死腔浸出液移行、性器組織移行ともに CMX より CZX の方が優れた移行性を示した。

50. 腎ライソゾームおよびミトコンドリアにとりこまれた抗生物質の可溶性

藤田公生・藤田弘子・鈴木和雄

田島 惇・阿曾佳郎

浜松医大泌尿器科

われわれは腎における抗生物質の動態をライソゾームとミトコンドリアを主体とした分画へのとりこみという観点からとらえて研究を進めているが、この分画にとりこまれた抗生物質は完全に固定されたものではない。今回はその可逆性を追求し、われわれのシステムの妥当性をも示した。

実験方法：ラット腎をホモジェネートし、核および未破壊細胞を除いたあと、9,000 g, 3 分で上清分画と沈渣分画に分ける。その後、同量の緩衝液で沈渣分画を何回も洗浄する。

結果：*in vitro* で加えた抗生物質は、反復する洗浄によって次第に洗い出されてくるが、アミノ酸配糖体の親和性はきわだって大きい。

in vivo で投与されると多少とりこみが多くなる。アミノ配糖体はこのときも特徴的な態度を示し、不可逆的なとりこみが大きな部分を占める。

51. C-AMOX の吸収および排泄

斎 藤 玲

北海道大学第二内科

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

小 山 優・渡辺健太郎

中川 圭一・横沢 光博

東京共済病院内科

松本 文夫・高橋 孝行

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

荒川創一・藤井昭男・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科

目的：C-AMOX は Amoxicillin (AMPC) の血中濃度を持続する目的で製剤改良したものである。本剤は胃溶性顆粒と腸溶性顆粒とからなり、その比率は 3:7 (力価比) に配合されている。経口後の吸収および排泄を主として健康成人で検討し、血中濃度の持続性および尿中排泄率などについて検討した。なおこの試験成績は 5 研究施設よりの結果をまとめたものである。

方法：C-AMOX は食後投与の方が持続化効率がよいという結果に基づき、500 mg 食後投与を基本とした。成人男子 16 例について血中濃度と尿中排泄の推移をみた。薬剤濃度測定法は、検定菌として *B. subtilis* ATCC 6633 株を用い、方法および標準曲線は各施設に従った。その他の投与方法として、食後 1,000 mg 投与、500 mg および 1,000 mg の空腹時 5 日間連続投与などを行なった。対照として AMPC の 250 mg 食後 2 回投与を行なった。

結果：C-AMOX 食後 500 mg 1 回投与時の血中濃度は 16 例の平均 (時点により例数の少ないものもある) で、1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 時間の濃度が 2.9, 3.8, 4.9, 4.1, 3.3, 1.3, 0.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率は 10 時間で 13 例平均で 61.7% であった。なお尿中濃度は 6 時間まで 700 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度を示した。C-AMOX 500 mg 1 回と、AMPC 250 mg 2 回投与の比較では、血中濃度のピークはほぼ同じであるが、前者は遅延性、後者は 2 峰性となり、10 時間までの AUC はほぼ同じであった。また尿中排泄率も差はなかった。この結果、両者は同じ吸収効率を示すものと考えられる。C-AMOX 1000 mg 1 回投与では、500 mg に比べて dose response を認めた。500 mg, 1,000 mg の 5 日間連続投与蓄積傾向は認められなかった。

本検討では、C-AMOX の特徴とする血中濃度の持続性を十分認めるものであった。

52. 持続性アモキシシリン製剤(C-AMOX)の γ -open trial における有用性の検討

斎藤 玲・富沢磨須美

中山 一郎・木下与四男

北海道大学第二内科

早川正勝・奥井津二・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科

井原 裕宣・斎藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

小林 宏行

杏林大学第一内科

山岡 澄夫・真下 啓明

東京厚生年金病院内科

小山 優・渡辺健太郎・中川圭一

東京共済病院内科

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

竹田義彦・小林芳夫・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

中田 不二男

東京船員保険病院内科

柳 沢 洋 二

滝の川病院産婦人科

大野 一典・熊木 悦明

札幌医科大学泌尿器科

鈴木 恵三

平塚市民病院泌尿器科

名出 頼男

名古屋保衛大泌尿器科

藤井昭男・荒川創一・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

村井兼孝・波多野努・馬場駿吉

名市大耳鼻咽喉科

福岡 由利子

名古屋市立緑市民病院耳鼻咽喉科

大屋 靖彦

名古屋市立城西病院耳鼻咽喉科

丸 尾 猛

愛知県厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

伴 野 啓

市立春日井市民病院耳鼻咽喉科

洲脇 正雄・野原 望

岡山大学皮膚科

荒田 次郎

高知医科大学皮膚科

中等度以下の各科感染症に対し、胃および腸容性顆粒製剤を 3 : 7 の力価で混合した複粒製剤である持続性アモキシシリン製剤（以下 C-AMOX）の臨床的效果、ならびに安全性について、全国 22 施設で検討を行なったので報告する。

対象とした症例は、昭和 55 年 7 月より 56 年 6 月までの約 1 年間に、各科感染症 501 例に投薬を行ない、そのうちの 490 例を評価対象とした。対象症例の平均年齢は 41.5 歳である。

投与量は、原則として本剤の特性を生かし、1 日 1 g 分 2 で行なった。効果判定は、内科、耳鼻科、皮膚科においては主治医の判定とし、泌尿科領域では UTI の薬効評価基準に従った。

各感染症の臨床効果は、呼吸器感染症 169 例では、扁桃炎 59 例の有効率 88.1%，急性気管支炎 67 例の有効率 89.1%，肺炎 6 例では 66.7% であり、呼吸器感染症全体の有効率は 82.2% であった。皮膚軟部組織感染症 43 例では有効率 69.8% であった。尿路感染症 202 例では有効率が 82.7% であり、これら尿路感染症のうち、泌尿器科領域での UTI 評価基準にて効果判定を行なった症例は 115 例であり、この有効率は 87.0% であった。腸管感染症 13 例では 76.9%，耳鼻感染症 63 例では 77.8% という有効率であった。以上全体としての有効率は 80.6% であった。細菌学的効果では、分離された菌株の多かった *E. coli* に対しては 76.3%，*S. aureus* に対しては 75.6% という菌消失率であった。以上これらの成績は、従来のアモキシシリンに劣らないものであった。副作用は、全投薬症例数 501 例中の 14 症例に 17 件認められ、副作用発現頻度は 3.4% であった。これらの副作用はいずれも重篤でなく、投薬中止

例は3例あるが、中止後症状消失、その他のものは継続加療に支障はなかった。

以上の成績より、C-AMOX は、有効率の優れた、安全性のある、有用性の高い薬剤であるといえる。

53. 急性扁桃炎に対する C-AMOX と AMPC の二重盲検比較試験による薬効評価

馬場駿吉・和田健二・波多野努

村井兼孝・木下治二

名市大耳鼻咽喉科

河 合 岸

一宮市立市民病院耳鼻咽喉科

月 山 昌 夫

東海通信病院耳鼻咽喉科

本堂 潤・野田 勝・梅田けい子

名古屋第二赤十字病院耳鼻咽喉科

伊 藤 博 隆

名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

(現、名市大耳鼻咽喉科)

大 屋 靖 彦

名古屋市立緑市民病院耳鼻咽喉科

福 岡 由 利 子

名古屋市立城西病院耳鼻咽喉科

林 裕 一・鈴木 賢二

愛知県厚生連渥美病院耳鼻咽喉科

丸 尾 猛

愛知県厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

伴 野 啓

春日井市立市民病院耳鼻咽喉科

田 中 恒 男

東京大学医学部保健学科管理学教室

目的：新しく開発された持続型アモキシシリン製剤（以下 C-AMOX と略す）の急性扁桃炎に対する薬効評価を Amoxicillin（以下 AMPC と略す）との二重盲検比較試験によって行なった。

方法：試験参加 10 施設において急性扁桃炎と診断された 14 歳以上の患者を対象とし、投与量は C-AMOX 500 mg×2/日、AMPC 250 mg×4/日とし、原則として 6 日間投与とした。

成績：投与総症例 119 例中解析対象は 102 例（C-AMOX 52 例、AMPC 50 例）であり、主治医による臨床効果は C-AMOX 98.1%、AMPC 78.0% で C-AMOX が有意水準 10% で優れている傾向を示した。有用性を“非常に満足”と“満足”の合計でみると C-AMOX 98.1%、AMPC 82.0% と C-AMOX が有意水準 5% で優れていた。しかし委員会による統一効果判定では C-AMOX 90.4%、AMPC 76.0% で有意差はみられなかった。

副作用：安全性評価症例 110 例（C-AMOX 56 例、AMPC 54 例）につき検討したところ、C-AMOX では発疹 2 例、口内炎 1 例の計 3 例 5.4%、AMPC では下痢 2 例、発疹 1 例、嘔吐 1 例、ねむけ 1 例の計 5 例 9.3% であり、有意差はみられなかった。重症度別発生件数に関しても有意差はみられなかった。

考案：以上の成績から C-AMOX は急性扁桃炎に対し AMPC に比べ同等もしくは同等以上の臨床効果が得られ、有用性の高い製剤であると考えられる。

54. 急性単純性膀胱炎に対する C-AMOX の臨床効果

——Amoxycillin との二重盲検比較試験——

宮 原 茂・江藤 耕作

久留米大学泌尿器科

中牟田誠一・百瀬 俊郎

九州大学泌尿器科

平塚 義治・坂本 公孝

福岡大学泌尿器科

長田 幸夫・石沢 靖之

宮崎医科大学泌尿器科

大井 好忠・岡元健一郎

鹿児島大学泌尿器科

熊 沢 浄 一

佐賀医科大学泌尿器科

目的：新持続性 Amoxycillin 製剤（C-AMOX）は、pH により溶出の異なる 2 種の顆粒を 3:7 の比率で配合し、有効血中濃度維持時間が既存の AMPC の約 2 倍以上になるようにすることを目的として開発された製剤である。今回、C-AMOX の急性単純性膀胱炎に対する臨床効果、有用性、安全性を客観的に検討するため、AMPC を対照薬として二重盲検法による比較検討を行なった。

実験方法：投薬した症例は 221 例であるが、うち脱落

除外例が 51 例で、C-AMOX 群 87 例、AMPC 群 83 例が臨床効果検討例となった。副作用検討例は C-AMOX 104 例、AMPC 106 例であった。C-AMOX は 1 回 500 mg、1 日 2 回投薬、AMPC は 1 回 250 mg、1 日 4 回投薬し、3 日間連続投薬した。

結果：臨床的細菌学的効果は、UTI 薬効評価基準（第 2 版）に準じ判定した。C-AMOX 群、著効 64.4%、有効 28.7%、無効 6.9%、であり、AMPC 群は著効 63.9%、有効 27.7%、無効 8.4% であり、推計学的に両群に有意差は認められない。自覚的副作用は、C-AMOX 群 6 例（5.8%）、AMPC 群 6 例（5.7%）に出現したが、発現率は両群間で有意差はなく、その大半は胃腸障害であった。また投薬後の血液検査、血清生化学的検査で異常は認めなかった。

以上の成績より、C-AMOX は急性単純性膀胱炎には極めてよく奏効し、その臨床的、細菌学的効果は、1 日 2 回分服でも AMPC 1 日 4 回分服と同等であることが判明した。

55. マウス系統差による抗菌薬の感染防御効果の変動

小川 正俊・宮崎 修一

吉田 勇・五島瑩智子

東邦大学医学部微生物学教室

目的：*in vivo* における抗菌薬評価の成績はマウスの条件によって変動することを検討し、これまでに実験感染に広く使用されている conventional マウスについて、マウスの系統、週令による感染菌に対する感受性、および薬剤投与による血清中濃度の違いなどについて報告した。

今回は ICR マウス 4 週令、ddN マウス 5 週令における治療効果の差およびその原因について検討した成績を報告する。

方向：試験菌株は *E. coli* C11 株を用い、ICR マウス（4 週令、体重 19 ± 1 g）、ddN マウス（5 週令、体重 19 ± 1 g）の 1 群 6 匹を使用した。大量菌攻撃および少量菌攻撃時における治療効果を Ampicillin（経口投与）、Carbenicillin、Sulbenicillin、Cefazolin、Gentamicin、Dibekacin（皮下投与）により比較した。ICR マウスおよび ddN マウス血清と PMN の殺菌作用および正常マウスと感染マウスにおける血清中濃度を比較し、治療効果の差を解析した。

結果：ICR、4 W、♂マウスと ddN、5 W、♂マウスに対する *E. coli* C11 の virulence は ICR マウスに対する方が高い。しかし同一菌量による *E. coli* 感染マウス

に Ampicillin、Carbenicillin、Sulbenicillin、Cefazolin、Gentamicin、Dibekacin を投与すると、ICR マウスの ED₅₀ 値は、ddN マウスよりも小さい値を示した。この現象を解析するために、マウスの血清および PMN の殺菌作用をしらべたが、両系統マウスに差がみられなかった。正常マウスの薬剤の血中濃度は ddN の方が高い。しかし *E. coli* 感染時の血清中濃度を測定すると、すべての薬剤において ICR マウスが ddN マウスよりも高くなることが認められた。

以上の成績から、薬剤の体内動態は、正常時と感染時では異なり、感染時の血清中濃度の測定が、治療効果の解析に役立つことが示唆された。

57. 複雑性尿路感染症に対する BRL25000 と Amoxicillin の臨床評価の比較

——二重盲検法——

大川光央・徳永周二・元井 勇

小泉久志・池田彰良・中下英之助

三崎俊光・黒田恭一

金沢大学医学部泌尿器科

中村武夫・田近栄司・岩佐嘉郎

富山県立中央病院泌尿器科

酒井 晃・萩中 隆博

富山赤十字病院泌尿器科

神田 静人・折戸 松男

富山市民病院泌尿器科

長谷川 真常

長谷川医院

美川 郁夫・平野 章治

厚生連高岡病院泌尿器科

江尻 進・竹前 克朗

高岡市民病院泌尿器科

小島 明

市立礪波総合病院泌尿器科

宮城徹三郎・大滝三千雄

石川県立中央病院泌尿器科

北川 清隆

公立石川中央病院泌尿器科

亀田 健一・田谷 正

市立小松総合病院泌尿器科

奥村 良二

公立助賀中央病院泌尿器科

南後 千秋・岡 所 明

福井赤十字病院泌尿器科

島田宏一郎・小林 徹治

福井県立病院泌尿器科

藤田 幸雄・熊 木 修

塚原 健治・宮崎 公臣

藤田病院泌尿器科

田 中 恒 男

東京大学保健学科管理学教室

上野 一恵・渡辺 邦友

岐阜大学嫌気性菌実験施設

目的：BRL 25000 は AMPC と clavulanic acid の合剤であるが、本剤の複雑性尿路感染症に対する臨床評価を AMPC を対照薬として、二重盲検法により比較検討した。

方法：BRL 25000 は 1 回 375 mg、AMPC は 1 回 250 mg を 1 日 4 回経口投薬し、5 日間投薬終了後に効

果の判定を UTI 薬効評価基準に準じて行なった。

成績：臨床効果判定可能症例数は、BRL 25000 投薬群 114 例、AMPC 投薬群 120 例であった。総合臨床効果を有効率でみると、前者で 75%、後者で 43% であり、BRL 群が推計学的に有意に優れていた ($P < 0.01$)。これを疾患病態群別に検討すると、単独および混合感染とも有意の差が認められた。細菌尿および膿尿に対する検討でも、BRL 25000 投薬群が有意に優れていた。細菌学的効果については、全菌株およびグラム陰性桿菌において BRL 25000 投薬群が有意に高い消失率を示し、投薬後出現菌についても、BRL 25000 投薬群で計 26 株、AMPC 投薬群で計 50 株認められ、その出現頻度に有意の差が認められた。自他覚的副作用は、BRL 25000 投薬群で下痢 2 例など計 6 例、AMPC 投薬群で下痢 1 例など計 4 例、臨床検査値異常は、BRL 25000 投薬群で 3 例に計 5 件、AMPC 投薬群で 2 例に計 2 件認められたが、有意差はみられなかった。その他、主治医による治療効果判定および有用性判定において、いずれも BRL 25000 投薬群が優れているとの成績が得られた。

考按：以上の成績より、BRL 25000 は、複雑性尿路感染症治療において、AMPC に比べ、臨床的にも、細菌学的にも優れており、安全性をも含め極めて有用性の高い薬剤と評価しうるものと考えられた。

58. 複雑性尿路感染症に対する YM09330 の治療効果

——投与方法（1日 2g 1回および2回分割）別治療効果の比較試験

熊本 悦明ほか

札幌医科大学泌尿器科

複雑性尿路感染症を対象として YM09330 の1g 1日 2回投与（A群）、2g 1回投与（B群）間の薬効比較を行なった。検討対象例 172 例のうち 26 例が除外または脱落となり、146 例（A群 69 例、B群 77 例）につき検討を加えた。146 例中カテーテル留置例が 59.6% にもなり、本治験対象例の複雑性が高くなり高いことを示唆している。UTI 基準による判定でみると、細菌学的効果では、A群；陰性化、減少合わせて 41 例（59.4%）、B群 37 例（48.1%）であった。また総合判定では、著効・有効合わせて A群 46 例（66.7%）、B群 44 例（57.2%）であった。A・B 群とも有効性が認められたが、A群の方が、推計学的に有意ではないが、やや優れた結果を示していた。またカテーテルの有無による層別では、カテーテル留置群で、著効・有効合わせて A群 23 例（57.5%）、B群 25 例（53.2%）、非留置群で A群 23 例（79.3%）、B群 19 例（63.3%）となり、カテーテル非留置群の方に投与方法間の差がより著明であった。

59. 複雑性尿路感染症を対象としたミロキサシン（MLX）の臨床評価

——ビベミド酸（PPA）を対照薬とした二重盲検比較試験

石神襄次・守殿貞夫・彦坂幸治

黒田泰二・荒川創一

神戸大学医学部泌尿器科

田 中 恒 男

東京大学医学部保健学科

目的：新合成抗菌剤 MLX の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を検討するため、PPA を対照とする二重盲検比較試験を実施した。

方法：試験参加 14 施設の泌尿器科を受診した複雑性尿路感染症のうち、UTI 薬効評価基準の条件に合致する患者を対象とした。MLX は1日 2g を4分服、PPA は1日 1.5g を3分服、5日間投与でダブルダミー法による二重盲検法を用いた。

成績：総症例 187 例中、解析対象例数は MLX 66 例、PPA 71 例の計 137 例であった。

1) 総合臨床効果では、MLX 群の有効率 71.2% は PPA 群の 52.1% に比べ、有意に高かった。

2) 膿尿に対する効果では両群間に有意差はなかったが、細菌尿の「陰性化率」は MLX 群 66.7% で PPA 群 46.5% に比べ有意に高かった。

3) UTI 群別における第4群の総合臨床効果で、MLX 群の有効率 92.4% は PPA 群の 62.9% より有意に高く、細菌尿の「陰性化率」でも MLX 群 92.9% は PPA 群 60% に比べ有意に高率であった。

4) カテーテル非留置症例において、MLX 群の有効率 76.9% は、PPA 群の 55.0% に比べ有意に高かった。

5) 副作用は MLX 群に4例（4.7%）、PPA 群に5例（5.7%）みられたが、特に重篤なものは認められなかった。

6) 主治医による有用性判定で、MLX 群の 65.2% は PPA 群の 56.7% より高かった。

以上の結果より、MLX は複雑性尿路感染症の治療上 有用な薬剤であるとの結論を得た。

60. 複雑性尿路感染症に対する AM-715 の臨床評価

——Pipemidic acid との二重盲検比較試験——

守殿 貞夫・彦坂 幸治

富 岡 収・石神 襄次

神戸大学医学部泌尿器科

新島 端夫・西村 洋司

東京大学泌尿器科

西浦 常雄・土井 達明

岐阜大学泌尿器科

黒田 恭一・大川 光央

金沢大学医学部泌尿器科

吉 田 修・宮川美栄子

京都大学泌尿器科

大森 弘之・平 野 学

岡山大学泌尿器科

百瀬 俊郎・中牟田誠一

九州大学泌尿器科

田 中 恒 男

東京大学医学部保健学科管理科学教室

上 野 一 恵

岐阜大学嫌気性菌実験施設

新合成経口化学療法剤 AM-715 (AM) の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を Pipemidic acid (PPA) を対照薬とした二重盲検試験で比較検討した。

複雑性尿路感染症と診断され、UTI 薬効評価判定基準 (第二版) の患者条件に合致するものを対象とし、AM は 1 日量 800 mg、PPA は 1 日量 2,000 mg をおのおの 4 回分服とし、5 日間連続投与した。効果の判定は UTI 薬効評価基準に準じて行なった。

総症例は 339 例で、除外・脱落例を除いた AM 群 128 例、PPA 群 137 例で有用性の評価を、安全性評価は AM 群 165 例、PPA 群 169 例で行なった。

1) 総合臨床効果は AM 群では著効 39 例 (30.5%)、有効 52 例 (40.6%)、有効率 71.1% であった。PPA 群では著効 29 例 (21.2%)、有効 51 例 (37.2%)、有効率 58.4% で、AM 群が PPA 群に比べ有意にまさっていた。

2) 膿尿に対する効果は AM 群では正常化 49 例 (38.3%)、改善 21 例 (16.4%)、不変 58 例 (45.3%) であった。PPA 群では正常化 39 例 (28.5%)、改善 23 例 (16.8%)、不変 75 例 (54.7%) で、AM 群が PPA 群にまさる傾向が認められた。

3) 細菌尿に対する効果は AM 群では陰性化 81 例 (63.3%)、減少+菌交代 21 例 (16.4%)、不変 26 例 (20.3%) であった。PPA 群では陰性化 66 例 (48.2%)、減少+菌交代 35 例 (25.5%)、不変 36 例 (26.3%) で、AM 群が PPA 群に比べ有意に優れていた。

4) 主治医による効果判定および有用性は、AM 群が PPA 群に比べ有意にまさる成績であった。

5) 副作用は AM 群で 2 例 (1.2%)、PPA 群 7 例 (4.1%) で、両群間に有意な差は認めなかった。

以上の結果から、AM-715 は複雑性尿路感染症に対して有用な薬剤と判断された。

66. 院内汚染菌に関する検討 (続報)

高橋孝行・杉浦英五郎・田浦勇二
神奈川県衛生看護専門学校付属病院中検

松本 文夫・松浦敬三郎
神奈川県衛生看護専門学校付属病院感染科

Opportunistic infection あるいは病院感染が注目されている今日、病院内に存在する細菌の分布状況とその薬剤感受性の検討は防疫上有意義である。

今回、私達は、病院新築・改築に伴う病院移転を機会に、病棟内汚染菌の推移を検討した。

方法; 湿潤化した滅菌綿棒を用いたぬぐいとりによって、院内各所の流槽、机、ビドマー、タオル (手洗用)、エレベーターボタン、ドアのノブなどの細菌を採取し、TS broth で 18 時間培養後、HI agar、血液寒天培地、マッコンキー培地、マニット食塩培地、普通寒天培地に展開培養した。同定は API system によった。薬剤感受性の被検抗生剤は、CBPC、PIPC、CET、CER、CEZ、CTM、CMZ、GM、AMK および EM の計 10 薬剤である。調査は旧棟では改築前、改築後 3・4 カ月、新棟ではオープン 11・12 カ月後に実施した。なお、旧棟・新棟とも同時の調査である。

成績; 旧棟改築前後および新棟の分離菌液はともに *S. aureus* (14~20%)、*S. epidermidis* (6~19%)、*P. aeruginosa* (7~15%)、*B. cereus* (8~13%) など 4 菌種が高頻度に検出された。一方、*E. coli* は旧棟改築前と改築後 4 カ月に分離され、5~10% であった。*E. cloacae* は新棟、旧棟とも 3 回目の調査で検出された。Sink での両棟における *S. aureus*、*S. epidermidis* の分離頻度の増加、新棟オープン 12 カ月後におけるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の出現が特徴的であった。これら分離菌種の薬剤感受性はほとんど変動なく、70% の菌株の発育を阻止する濃度は *S. aureus* では 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. epidermidis* では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、*P. aeruginosa* は 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. cloacae* は 0.4~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお耐性株は *S. aureus* 3 株であった。

考按: 今回の検討では入院患者の移動に伴って院内汚染菌が変動することが認められ、分離諸菌種の薬剤感受性の変動は認められなかったが、院内汚染菌の変動は急速であることから、継続調査が必要と考えた。

70. 口腔外科領域における Cefoxitin の臨床効果

橋本賢二・清水正嗣・塩田重利

東京医科歯科大学歯学部第一口腔外科ほか 8 施設

目的: 口腔領域では、歯源性を始め各種の感染症がみられ、その治療には種々抗生物質が使用されている。Cepharmycin 系抗生物質 Cefoxitin (CFX) は *B. fragilis* を含む嫌気性菌から好気性菌に至る幅広い抗菌スペクトラムを有していることから、ことに嫌気性菌分離頻度の高い当科領域での有用性が期待されているが、未だ報告はなされていない。そこでわれわれは、本剤を口腔領域感染症患者 74 例に投与し、有効性、安全性について検討したので報告した。

対象・方法: 対象は急性下顎骨炎 31 例、急性上顎骨炎 12 例、軟組織感染症 23 例、その他 8 例であり、年

齡 7~89 歳, 男性 50 例, 女性 24 例であった。これら症例に CFX を 1 日 1~6 g, 2~3 回に分割し, 静注または点滴静注にて 2~29 日間連続投与した。効果判定は主治医判定および口腔外科学会実施の評点比判定の両者について行なった。

結果: 著効, 有効を合わせた臨床効果は, 点数比判定では, 疾患別で術後感染例で 5 例中 2 例 40% と低率であったが, 他はすべて 87% 以上で全体で有効率 86.5%, 主治医判定では 89% ではほぼ同様の有効率であった。

1 日投与量と効果では, 2 g/日で 100%, 4 g/日で 83.8%, 6 g/日で 75% であり, 投与回数と効果の関係では, 2 回/日投与が 86.2%, 3 回/日投与が 83.7% の有効率で両者間に差はみられなかった。起炎菌推定が可能であった症例は 35 例で, 単感染では, グラム陽性球菌 6 例, グラム陰性桿菌 3 例, 嫌気性菌 7 例, 複数菌感染は 19 例にみられた。副作用は 4 例 (下痢 1 例, 発疹 1 例, トランスアミナーゼの上昇 2 例) にみられたが, いずれも軽度で特別の処置を必要としなかった。

結語: 口腔内領域感染症に対する CFX の投与は, 口腔領域の解剖学的特殊性を考慮し, 1 日 2~4 g, 2 分割投与により, 重篤な副作用もなく, 優れた臨床効果が期待できる有用な薬剤と思われる。

71. BRL25000 の口腔外科領域における使用成績

植松正孝・伊藤知博・木内 礼子
高崎謙治・後藤 潤・佐々木次郎
東海大学医学部口腔外科

椎 木 一 雄
いわき共立病院口腔外科

Amoxicillin trihydrate (AMPC) と Potassium clavulanate (CVA) の合剤である BRL 25000 を, 口腔外科領域の細菌感染症 28 例に使用した。投与量は AMPC 750 mg ならびに CVA 375 mg を 1 日量とし, 3 回に分けて経口投与した。投与期間は 3 日から 14 日である。効果の判定は口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準に従った。有効率は 28 例中 17 例が有効で, 60.7% であった。細菌の検索は, 常在菌を避けて needle aspiration によって得られた胆汁から行なったが, 28 例中の 13 例から 28 株が検出され, 24 株が グラム陽性球菌と *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* であった。副作用は 1 例に胃腸障害が発生した。

臨床検査値の異常変動をみた例はなかった。

動物として NZW rabbit を用いて, 体内動態を測定し

た。血中濃度と組織内濃度は, 本剤の 30 mg/kg 投与では, 血中濃度は CVA も AMPC も測定が可能であったが, 組織内濃度については, CVA の 10 mg/kg の投与では, 腎以外の組織では CVA の測定はできなかった。血中における CVA と AMPC の比は 30.5~52.2% であった。組織への CVA の動態を知るために, 投与量を BRL 25000 の 90 mg/kg に dose up して追試したところ, peak 値では CVA も AMPC も測定が可能となった。投与後 2 時間での CVA と AMPC の比は, 血中では 50% であったが, 腎では 47.4%, 肝では 7.7% であった。また, 測定対象とした口腔内領域の臓器では, 歯肉 20.8%, 舌 26.4%, 顎下腺 20.6%, 耳下腺 32.4% およびリンパ節 35.8% であった。

77. UTI における細菌の pili に関する検討

——病態との関係について——

広瀬崇興・西尾 彰・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

<目的> 主にグラム陰性桿菌に存在する pili は, virulence factor の一つと考えられている。それは, 粘膜面に細菌が付着して, UTI を発症するのに, pili が重要な働きをするという考えからである。*E. coli* の pili は, genetic に存在の有無が分けられ, さらに genetic に⊕のものでも Agar で三継代以上培養すると pili は⊖となり, Broth で三継代以上培養すると, pili はすべての細菌に⊕となることがわかった。さらに, これら pili のあるものとならないものを使い, 尿路上皮細胞に対する付着能力をみるため, 第 28 回当学会でわれわれが発表した方法にて付着能の比較実験を行なうと, pili ⊕の細菌の方が付着能力が強かった。そこでわれわれは, 実際の UTI 患者において, 感染が進んでいると考えられる頻尿や排尿痛などの臨床症状のある急性単純性膀胱炎患者と, 基礎疾患があり, 膿尿と細菌尿があるにもかかわらず臨床症状のない複雑性感染症患者の新鮮細菌尿中の細菌間には, pili の有無に関して差があるかをみた。

<方法> 新鮮細菌尿をただちに 1,500 回転 10 分遠沈し, さらに上清を 4,000 回転 20 分遠沈し, その沈渣を, 1% リンタングステン酸にてネガティブ染色し, 電子顕微鏡にて細菌表面の pili の有無を観察した。

<結果> 頻尿, 排尿痛などの臨床症状があり, 膿尿もあるもの, つまり急性単純性膀胱炎患者の細菌尿中の細菌には, 16 症例中 14 例 88% に pili が存在したのに対し, 臨床症状はないが, 膿尿のある複雑性感染症

11 症例では 3 例 27% にしか pili が存在せず、臨床症状もなく膿尿もない、いわゆる asymptomatic bacteriuria の 5 症例では、全例に pili は存在しなかった。

〈考察〉以上の結果より、UTI において pili の存在と臨床症状の有無は相関を示し、pili の持つ附着能力が、UTI 発症の程度にかなり影響を及ぼしているのではないかと考えることができた。

78. 短期間尿道留置カテーテル患者尿中細菌の変動について

岡田敬司・村上泰秀・木下英親
河村信夫・大越正秋
東海大学医学部泌尿器科学教室

昭和 51 年から 55 年末までの 5 年間の入院患者中、2 週間未満の膀胱炎カテーテル留置症例 498 名を対象とした。留置カテーテルは全例クローズドドレナージシステムである。

カテーテル挿入前には感染尿 ($\geq 10^5$ コ/ml) のなかった 457 例では留置期間が 1~3 日で 5.2%, 4~5 日で 8.7%, 6~7 日で 15.8%, 8~13 日で 21.0% にカテーテル抜去後感染尿を認め、留置期間が長くなるにつれ、感染尿の頻度の増加することがわかった。検出菌は 1~3, 4~5 日の群と 6~7, 8~13 日の群とで差があり、1~5 日では種々の菌種が出現するが、6~13 日では *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *Enterococcus* の上位 5 菌種で 73% をしめた。

抗菌薬非使用例でも 4 日以上留置群から複数菌感染が認められるようになった。またディスク感受性からみて有効 (11 以上) と考えられる薬剤が使用されていても出現、もしくは存続した菌種では *P. aeruginosa* がもっとも多く、次に *E. coli* であった。この場合、複数菌感染が多いということはなかった。

カテーテル留置前から出現した菌が菌交代を起こしたのは 7 例中 1 例のみで、4~5 日留置症例であった。

抗菌薬投与症例と抗菌薬投与および持続膀胱洗浄を行なった症例の比較では、カテーテル留置期間が長くなるほど持続膀胱洗浄を併用したグループの方に感染尿の発生頻度が少なかった。1~3 日留置群では 7 例の無処置患者がいたが、感染尿を来した症例はなく、抗菌薬投与と洗浄を行なった 13 例中 1 例に感染尿をみた。留置期間が 1~3, 4~5, 6~7, 8~13 日では抗菌薬投与群での感染頻度は 5.0, 9.8, 18.6, 21.8% と漸増し、洗浄併用群では 7.7, 6.4, 12.1, 12.5% と 1~5 日と 6~13 日の群の間に差が認められたが、抗菌薬投与のみよりも洗浄を併用した方が、6 日以上カテーテルを

留置する場合には感染尿予防に有効と考えられた。なお洗浄は生理食塩水を 1 日 6 l 前後使用している。今後洗浄のみの効果を検討したいと考えている。

83. 血清殺菌能を指標とした感染性心内膜炎の抗生剤療法について

手島博文・舟田 久・服部絢一

金沢大学第 3 内科

野田 八 嗣

金沢大学第 1 内科

孫 崎 信 久

金沢大学第 2 内科

感染症に対する抗生剤療法は、必要最小限の投与量で行なわれるのが理想である。感染性心内膜炎 (以下 IE) の場合、抗生剤の投与量の不足が患者の死につながるから、大量の抗生剤投与が行なわれる傾向にある。われわれは、IE に対し過不足のない抗生剤投与を行なうために、抗生剤の投与効果を予想できる血清殺菌能に注目し、この成績を指標とした抗生剤療法を 3 例において試みた。

血清殺菌能は、Schlichter の方法で測定した。血清希釈には GAM ブイヨンを用いた。

症例 1 の原因菌は緑連菌で、PCG の MIC は 0.39 単位/ml であった。PCG 1000 万単位/日の持続点滴で、8~32 倍の一定した血清殺菌能が得られた。アミノ配糖体は併用せず、PCG の投与量も変更することなく治療できた。

症例 2 の原因菌は微好気連鎖球菌で、PCG の MIC は 0.05 単位/ml 以下であった。PCG 2000 万単位/日の持続点滴で、512 倍以上の高い血清殺菌能が得られた。PCG を 1000 万単位/ml に減量できた。

症例 3 の原因菌は B 群 β 溶連菌で、PCG の MIC は 0.10 単位/ml, SM の MIC は 400 μ g/ml であった。PCG 2000 万単位/日の持続点滴で、16 倍の血清殺菌能が得られたが、臨床的には改善がみられなかった。SM の筋注を併用することによって、血清殺菌能は筋注直前でも 64 倍以上となり、臨床症状も改善に向かった。

IE に対する抗生剤の投与量は、血清殺菌能を 8 倍以上に維持できる量で十分のように思われた。しかし、8 倍という数字は絶対的なものでなく、臨床経過に十分に注意を払う必要があるように思われた。また、血清殺菌能が有効な値を示し、治療後手術適応となるような場合には、アミノ配糖体の併用は必要ないように思われた。

以上、血清殺菌能を指標とすることによって、IE に

対し過不足のない抗生剤投与が可能になると思われた。

87. 当院における敗血症例の検討

竹田義彦・小林 芳夫・松岡康夫
河野通律・入交昭一郎・藤森一平
川崎市立川崎病院内科

当院における血液培養陽性症例に関する報告はすでに2回にわたって行なったが、今回は1979年1月から1981年7月までに経験した敗血症例男性20件、女性23件の計43件について臨床的研究を行なった。

基礎疾患では、肝胆道系疾患が15件と最も多く、つづいて膠原病、腎尿路疾患の順であった。また検出菌では *E. coli* が16件で最も多く、次は *K. pneumoniae* の5件であり、*P. aeruginosa* を単独で検出した例はなく、ブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌による敗血症も1件しかみられなかった。これは、われわれが対象とした症例に opportunistic infection を起こすような抵抗力の減弱した宿主が少なかったためと思われる。ショック合併については、合併例20件中9件が死亡しており、非合併例の死亡2件に比べ、有意に予後が悪いという結果であった。またショック合併例のうち3件は球菌群を原因菌とする敗血症であった。

発症時白血球数、最高体温について、予後やショック合併の有無との関連を検討したが、いずれもそれぞれの間に関連はなかった。

治療について使用抗生剤の種類をみると、 β -ラクタム系とアミノ配糖体を併用している例が25件と最も多く、 β -ラクタム系を単独で使用している例が15件であった。予後では、併用療法25件中死亡は4件であるのに対し、単独療法15件中死亡は5件で、統計学的に有意差はみられなかったが、やはり敗血症治療に関しては抗生剤併用療法がすすめられるように思われた。また、適正抗生剤が投与されていない5件はすべて死亡しており、適正抗生剤治療が敗血症の治療の原則であることを示していた。ショック時のステロイド剤使用については、使用群13件中死亡4件、未使用群7件死亡5件で有意の差はなかったが、ショック症例数がまだ少なく、今後症例を増しての検討が必要であると思われた。

90. 正常および片側水腎家兎における Gentamicin の血清中濃度、尿中排泄について

—Enzyme immunoassay (SLFIA 法) による検討 (第1報)—

元井 勇・大川光央・黒田恭一
金沢大学医学部泌尿器科

目的：正常家兎、片側水腎家兎における GM の体内動態、および尿中排泄を知る目的で、GM 静注後の血清、尿中濃度を SLFIA 法を用いて検討した。

方法：雌性家兎（日本白色種）の左尿管下部を不完全結紮し、1週間後のものを片側水腎家兎として用いた。正常群、片側水腎群各6羽に GM 5 mg/kg を静注し、5, 15, 30, 60, 90, 120, 240 分後に採血を行ない、60, 120, 240 分後に膀胱尿を採取した。また尿量を得るため、5% ブドウ糖液を毎時 30~35 ml の速度で点滴静注した。GM 濃度は SLFIA 法 [Ames] にて測定し、90 分の採血、60~120 分の採尿より、 C_{cr} 、 C_{osm} 、GM の renal clearance を求めた。なお家兎血清および尿中 GM 濃度測定が SLFIA 法で妥当か否かを検討するため、Bioassay との比較を行なった。

結果：SLFIA 法の Bioassay に対する関係は、血清では $Y=1.123+1.076 X$ ($r=0.907$)、尿では $Y=-3.058+1.093 X$ ($r=0.988$) と高い相関を示した。

個々の家兎の血清中 GM 濃度について、薬動学的解析を two-compartment open model に従って行ない、これにより各 pharmacokinetic parameter を求めた。 C_{cr} 、 K_{el} 、 $t_{1/2}(\beta)$ は両群間に有意の差は認められなかった。body clearance は片側水腎群で低下傾向、AUC は増加傾向を示したが、推計学的には両群間に有意の差は認められなかった。120 分および 240 分までの尿中 GM 回収率、renal clearance は片側水腎群が有意に低値を示した。

考按：以上の成績より、この片側水腎モデルでは正常群に比べわずかに GM の血中停滞を認めるもののそれほど高度ではなく、また尿中回収率および renal clearance の低下は、水腎による dead space の影響も一因しているものと考えられた。今後、分腎尿の採取を行ない、さらに検討していく予定である。

91. Substrate-Labeled Fluorescent Immunoassay (SLFI) 法による Gentamicin (GM) 血中濃度測定

野口 佳男・菅山 修二

国立小児病院薬剤科

戸谷誠之・小坂 諭・青木義雄

国立小児病院研究検査科

目的：近年，GM 血中濃度測定法として SLFI 法が開発された。われわれはこれの日常検査キット試薬としての評価と，これを用いた pharmacokinetic な考察を行った。

方法：GM 添加血清を用いて回収実験，同時再現性，日内変動を検討。乳び・高 Bilirubin・溶血血清，Hepalin 処理血漿の測定系への影響を検討した。健康成人男子 5 名に GM 1.66 mg/kg を筋注，0, 0.5, 1, 3, 6 時間値を，GM 投与小児患者 7 名の成績とともに Bioassay 法と比較した。 K_{el} ， V_d は one-compartment open model を採用し，最小二乗法により算出した。

成績：2~10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲における同時再現性・日内変動は 5.07%~3.28%，12.3%~3.71%，回収率は 87.5%~101.3% となった。測定系への影響は正常血清に比べて全群が低値を示した。Bioassay 法との相関係数群は 0.99 であった。健康成人 5 名のパラメーターは本法にて $t_{1/2}=1.58\text{ hr}$ ， $V_d=0.25\text{ l/kg}$ ，Bioassay にて $t_{1/2}=1.63\text{ hr}$ ， $V_d=0.21\text{ l/kg}$ と算出された。Sawchuk らの報告と本法の $t_{1/2}$ ， K_{el} が一致した。

考案：本法は RIA や Bioassay と比較して，操作が簡便であり，特別な設備を要しない，また Bioassay にみられるような併用抗生物質による干渉を受けない，算出されるパラメーターに信頼度が高いことなどの点から，日常検査用キットとして優れた測定法と考えられる。

92. Enzyme immunoassay および Radioimmunoassay による Amikacin 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 3 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し，投与量および投与間隔を決定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 Amikacin の血清中濃度および尿中濃度を Radioimmunoassay (RIA)，および Enzyme immunoassay (EIA) にて測定，検討を行なった。

材料と方法：材料としては，男子健康成人 3 名に，AMK 200 mg，30 分間点滴静注を行ない，経時的に採血，採尿を行ない，検液とした。測定には，RIA では Monitor Science 社製の Amikacin kit を用い，EIA には，AMES TDA Amikacin kit を用いた。使用機種は，RIA では，Well 型 γ -Sicentillation counter (Aloka) を，EIA では 204 型蛍光分光光度計 (日立) を使用した。

また，two compartment open model method により薬動学的検討を行なった。

結果：血清中濃度の RIA (EIA) での成績は，点滴終了時の 30 分でピークとなり，平均 19.7 (18.8) $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。RIA と EIA は相関係数 0.9840 の相関性を示した。薬動学的検討では半減期 (β) 1.38 (1.42) 時間， V_d 7.4 (7.8) l，AUC 46.6 (46.0) hr· $\mu\text{g/ml}$ であった。また 6 時間後までの尿中回収率は 49.3 (51.3)% であった。

結論：RIA，EIA はともに，化学療法剤の体内濃度を迅速かつ正確に微量定量可能であり，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。また点滴静注投与も可能であると考えられる。

93. 血中ジベカシン濃度モニタリングのためのエンザイム・イムノアッセイ法

上田 隆夫・島田 典招

第一化学薬品東海研究所

村田信二郎・小 宮 泉

明治製菓中央研究所

Dibekacin を点滴静注した患者の血中 DKB 濃度をモニタリングする目的で，操作が簡便で，特殊な施設，機器を必要としない測定法として，エンザイム・イムノアッセイ (EIA) 系を開発した。

(実験方法および結果)

1. 抗原，抗体および酵素標識抗原の作製：DKB のアミノ基を水溶性カルボジイミドルを用い，BSA とカップリングして抗原を作製し，これを FCA とともに家兎に免疫し抗体を作製した。また酵素標識抗原はアルカリ

性ファスファターゼを標識用酵素として用い、抗原の作製と同様の方法で調製した。

2. 測定範囲、測定に要する時間について：本アッセイ系の測定範囲は $1\sim 16\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、また測定に要する時間は1時間以内であった。

3. 結論：本アッセイ系は測定範囲、アッセイに要する時間から判断して、血中DKB濃度をモニタリングする目的に十分満足しうるものと考えられる。

94. Gentamicin 点滴静注法の臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

西代博之・中西昌美・葛西洋一

北海道大学第一外科

Aminoglycoside 系抗生剤は、今日筋注投与法のみが使用されているが、局所痛、注射部位の硬結、小児の筋萎縮の問題の他に、重症例では点滴静注が優れていると考えられ、近年検討されるところとなっている。点滴静注法は注入量、注入速度のコントロールが容易であり、かつ副作用も、血中濃度の上昇を抑制することにより避けられるとされている。

Gentamicin (GM) を用い、胆嚢炎5例、急性虫垂炎に合併せる腹膜炎4例、右卵巣嚢腫茎捻転および Crohn 氏病に合併する急性腹膜炎各1例、痔瘻1例の計12例の感染症の治療に GM 1回 60mg、1日2回の点滴静注を行ない、4～8日間使用にて全例有効以上の成績を認め、副作用は全例認められなかった。

これらの患者の手術に際して、術前に GM 60mg の点滴静注または筋注を行ない、術中採取した各種体液、組織内の GM 濃度を測定した。胆嚢炎患者の点滴静注後の GM 濃度は、A胆汁で点滴終了後28分より2時間5分で $1.17\sim 3.52\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、B胆汁内濃度は30分～2時間37分で $0.8\sim 2.56\text{ }\mu\text{g/g}$ であった。筋注を行なった例では全般に低値であった。筋注後の虫垂炎における虫垂濃度は9分～2時間で $0.80\sim 1.56\text{ }\mu\text{g/g}$ を示したが、筋注後9分の虫垂壁内濃度は $0.94\text{ }\mu\text{g/g}$ に対して、虫垂膿汁内濃度は $0.99\text{ }\mu\text{g/ml}$ を示した。また痔瘻の1例では15分後 0.80 、25分後 $1.18\text{ }\mu\text{g/g}$ の瘻孔壁内濃度を認めた。測定法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Bioassay 法である。分離菌として *E. coli* 8株、*Klebsiella* 2株を得たが、その MIC は $0.78\sim 1.56\text{ g/ml}$ であった。炎症組織内濃度は MIC を上廻るものも多く、臨床例よりみても、GM は点滴静注にて筋注以上に良好な成績を収めうるものと考えられる。

95. Gentamicin 点滴静注時の薬動学的検討

沢江 義郎

九州大学医療短期大学

岡田 薫

九州大学第一内科

中尾 泰史・川重 誠

九州大学病院薬剤部

滝井 昌英

福岡大学第二内科

われわれは Aminoglycoside 系薬剤の点滴静注時の薬動学的検討を行なってきたが、今回は Gentamicin (GM) についての成績を報告する。

27～34歳の健康成人男子3名（平均体重61kg）に、GM 60mg を筋注したときの血中濃度の平均値は、注射後15分に $6.2\text{ }\mu\text{g/ml}$ のピークとなり、1/2, 1, 2, 4, 6時間後の値はそれぞれ $5.5, 4.7, 3.6, 1.5, 0.9\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった。1-compartment open model による解析では、 $T_{1/2}$ 2.0 hr 、 V_d 9.1 l 、AUC $19.0\text{ }\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ であった。同一の3名に GM 60mg をソリタ T-3 液 200ml 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 $10.0\text{ }\mu\text{g/ml}$ のピークとなり、15分後には $6.2\text{ }\mu\text{g/ml}$ と急速に減少するが、1/2, 1時間後はそれぞれ $5.5, 4.8\text{ }\mu\text{g/ml}$ で、さらに2, 4, 6時間後は $2, 3, 1.1, 0.95\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった。1-compartment open model での解析では、 $T_{1/2}$ が 1.0 hr と短縮し、 V_d が 5.3 l と小さくなり、AUC は $18.1\text{ }\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ と筋注時にほぼ等しかった。同時に測定した尿中排泄率は注射後6時間までに筋注69%、点滴静注75%であった。

C_{cr} $40\sim 70\text{ ml/min}$ の高齢者6名に GM 60mg を1時間点滴静注したところ、点滴終了時 $8.8\pm 2.9\text{ }\mu\text{g/ml}$ で、1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6時間後の平均値は、それぞれ $6.7, 5.5, 4.5, 3.3, 1.9, 1.1\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった。 C_{cr} 9.4 ml/min の腎不全例ではピークは $9.8\text{ }\mu\text{g/ml}$ で、6時間後も $5.0\text{ }\mu\text{g/ml}$ と高値が持続した。同時に測定した尿中排泄率は点滴終了後6時間までに38%と低値で、腎不全例では6%にすぎなかった。薬動学的検討では腎不全例のほかは $T_{1/2}$ が $1.0\sim 2.0\text{ hr}$ 、 V_d $4.5\sim 8.0\text{ l}$ 、AUC $15\sim 26\text{ }\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ であり、 C_{cr} とは K_{el} がよく相関し、 $T_{1/2}$ は逆相関し、 C_{max} とは相関が認められなかった。

Emit 法、SLFIA 法と Bioassay 法による血中濃度との間には、ある程度の相関が認められた。

96. 腎障害患者における抗生剤の体内動態に関する研究 (続報)

—Gentamicin 点滴静注による検討—

北条敏夫・斎藤 篤・大森雅久

柴 孝也・山路武久・井原裕宣

加地正伸・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

目的: Gentamicin (GM) の点滴静注時における諸種の腎機能者の体内動態を検討し、筋注施行時と比較した。

対象: 症例は基礎疾患に感染症を有しない腎機能正常から腎不全までの患者 10 名である。GM 40 mg を 5% ブドウ糖 250 ml に溶解し、1 時間で点滴静注した。点滴開始後 30 分、1 時間 (終了時)、終了後 1, 2, 4, 6, (24) 時間後に採血して血中濃度を測定し、同時に GM の尿中濃度も測定した。

成績: 各腎機能を 3 群 (C_{cr} 86~100 ml/min, 45~60 ml/min, 0~15 ml/min) に分類して血中濃度推移をみると、いずれの場合にも点滴終了時に最高血中濃度を示し、腎機能正常群では平均 $5.73 \mu\text{g/ml}$ 、腎不全群で平均 $9.22 \mu\text{g/ml}$ に達した。腎機能正常群では点滴終了後 6 時間で平均 $0.52 \mu\text{g/ml}$ になったのに対して、腎不全群では平均 $4.32 \mu\text{g/ml}$ 、24 時間後でも平均 $3.33 \mu\text{g/ml}$ と高濃度を維持した。一方、筋注時では、腎機能正常群で注射後 30 分で $7.81 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間で $1.16 \mu\text{g/ml}$ となり、腎不全群では注射後 1 時間で $6.6 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間で $4.1 \mu\text{g/ml}$ となり、24 時諸後でも $2.8 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中回収率は 0~6 時間で点滴静注時 75.4%、筋注時 74.8% とほぼ同様の成績を得た。以上の点滴静注時の成績をもとに、one compartment model で薬力学的解析を行なった。3 回の平均値はそれぞれ K_{el} 0.443, 0.291, 0.098, (hr^{-1})、 V_d 5.790, 5.734, 4.787 (L)、 $T_{1/2}$ 1.578, 2.621, 9.661, (hr)、AUC 15.853, 26.577, 124.799, ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$) であった。

また GM 濃度の測定には Bioassay 法と同時に Radiommunoassay 法 (RIA) でも測定したが、RIA 法では Bioassay 法に比較して全般に低値を示し、両者の相関係数は $r=0.856$ であった。

考案: GM 40 mg を 5% ブドウ糖 250 ml に溶解し、1 時間かけて点滴静注した場合の血中濃度推移は、腎機能正常者でも腎機能障害者でも同量筋注時のそれとほぼ同様の成績が得られた。

97. Tobramycin および Gentamicin の点滴静注法による複雑性尿路感染症に対する臨床的検討

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

目的: 今日まで、一般には筋注投与の適応のみに限られてきた aminoglycoside 系抗生物質 (AGs) を、さらに治療面で多様性を求める意味で、点滴静注法 (DI) により、複雑性尿路感染症を対象とし、安全性と治療成績について検討した。

方法: AGs のうち治療に用いた薬剤は Tobramycin (TOB) と Gentamicin (GM) である。検討症例数は TOB 18 例, GM 5 例である。患者は 16~85 歳の成人で、体重は 35~70 kg である。1 日投与量は両剤とも原則として $60 \text{ mg} \times 2/\text{日}$ で、各 60 mg を 0.5~1.5 時間かけて DI により投与した。症例のうち腎機能低下が疑われた例には、60 mg/日 の投与を行なった。投与期間はおおむね 5 日である。効果判定は UTI 基準によった。なお一部の症例で TOB および GM の血中濃度を、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌として、cup plate 法による bioassay で血中濃度を測定した。

成績: TOB の血中濃度のピークは、0.5 時間では DI 中止時が最も高く、 $4.67 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ であった。1 時間投与では $4.09 \pm 0.92 \mu\text{g/ml}$ とややピークが低かった。GM では 1.5 時間後に DI を中止し、その時の血中濃度がピークで $4.95 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ であった。

臨床成績では総合効果として TOB 群で 13/16 (81%)、GM 群で 11/15 (73%) で、この種の感染症に対する成績としては満足すべきもので、両薬剤間に有効性に差をみなかった。

副作用の検討として、全例に投与前後の肝、腎機能検査と末梢血、耳毒性に関して問診により異常の有無をチェックした。このうち正常値→異常値を示したものは BUN で、TOB 群で 1 例、GM 群で 1 例認めたが、僅かの上昇であった。耳毒性は全例とも認めなかった。このほか GOT、GPT 上昇が TOB 群で 1 例、GM 群では GOT 1 例、GPT 1 例認めたが、いずれも軽度であった。TOB 群で自覚的副作用として hypersensitivity が 2 例認められた。総的に TOB、GM も成人で 1 日 120 mg、5 日投与で安定性に問題なく、成績も満足すべきものであった。

98. 血中 Tobramycin 濃度の測定と臨床薬物動態理論に基づく投与設計の検討

高橋 悟・篠崎公一・佐々木康人

田中美雄・荒井 栄・染谷 一彦

聖マリアンナ医科大学第3内科

同 病院薬剤部

目的：近年 aminoglycoside 剤の血中濃度モニタリングの重要性が指摘されている。今回、われわれは薬物動態理論に基づく Tobramycin (TOB) 投与設計法を検討した。

方法と対象：測定には高速液体クロマトグラフィー法を用いた。測定法については別に報告した。健康志願者6名、TOB 適応患者12例に、1.5 mg/kg 筋注または1時間点滴静注を行ない、初回もしくは2回目投与時に2点以上採血を行ない、各々の薬物動態値を求めた。患者ではそのデータに基づいて peak 値が 5~10 µg/ml, trough 値が 2 µg/ml 以下になるよう投与設計を行なった。経時的に採血し、血中濃度予測値と実測値を比較し、投与設計の臨床的有用性を検討した。副作用の指標として、血清クレアチニン、尿素窒素、24 時間クレアチニンクリアランス、尿中 β_2 -microglobulin を測定した。

結果：健康人に TOB 1.5 mg/kg 1時間点滴静注後と筋注後の血中濃度は、前者では点滴終了直後が最も高く、 7.78 ± 1.37 µg/ml ($\bar{m} \pm 1$ S. D.) で、後者では 20~60 分にピークに達し、 5.89 ± 0.46 µg/ml ($\bar{m} \pm 1$ S. D.) で、静注に比べ 1.89 µg/ml 低値を示した。両者とも全例 12 µg/ml 以下であった。TOB 適応患者に初回 1.5 mg/kg 投与した場合の peak 値の実測値は 5.06 ± 2.75 µg/ml で 75% (n=12) が治療域に達しなかったが、得られたデータに基づき投与設計を行ない、投与量 1.7~3.0 mg/kg とした後は、peak 値 7.05 ± 1.58 µg/ml で 91.7% が治療域に達していた。また全例経過中における trough 値は 2 µg/ml 以下の治療域であった。1例を除いて他剤併用を行なったが、著効例4例 (33%)、有効例7例 (58%)、無効例1例 (8%) であった。TOB 投与中に発現する腎毒性の指標として、尿中 β_2 -microglobulin > 24 時間クレアチニンクリアランス > 血清クレアチニン > 尿素窒素の順に検出能が高い可能性が示唆された。TOB の有効かつ安全な治療を行なう上に、血中濃度測定に基づく投与設計の臨床的意義は高いと考える。

99. 小児科領域における Tobramycin 点滴静注時の体内動態およびその臨床応用

豊永 義清・杉田 守正

黒須 義宇・堀 誠

東京慈恵会医科大学小児科

目的：*P. aeruginosa* およびその他のブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌に対する CEPs 第5群の抗菌力は、従来の CEPs と比較すれば優れたものとなってきているが、なおアミノ配糖体系薬剤の抗菌力には及ばないと考えられる。本邦では、本剤は筋注のみの認可であり、小児科領域において使用する際、筋硬縮症の問題も避けて通れない現在、薬動学的解析を行ない、点滴静注の適応を考えねばならないと思われる。

今回、学童期における濃度推移を Two-compartment model 理論により解析し、さらに8例の小児について臨床応用を試みたので報告した。

方法：15名の患児に、Tobramycin を 1.5 mg/kg, 3 mg/kg の 30 分、1時間点滴静注を行ない、経時的に採血を行ない、濃度を測定した。濃度の測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Agar-well 法を用いた。*P. aeruginosa* 75 株、*P. aeruginosa* 以外の *Pseudomonas* sp. 25 株に対する AMK, TOB, DKB, GM の MIC を化療標準法にて測定した。頸部化膿性リンパ節炎1例、腎盂腎炎4例、肺炎2例、敗血症1例の計8例に Tobramycin を 3 mg/kg, 6 mg/kg を1日、分2, 30分点滴静注を行ない、その臨床効果ならびに起因菌の消長、副作用について検討した。

結果：1.5 mg/kg, 30 分、60 分点滴静注時の濃度ピーク値は、いずれも点滴終了時で 4.9, 6.44 µg/ml と理論と逆転した値となったが、半減期は 80 分、72 分とほぼ同様であった。3 mg/kg 点滴静注群でも、点滴終了時がピーク値を示し、30 分点滴で 11.5 µg/ml, 60 分点滴で 8.0 µg/ml であり、半減期は 2.066, 1.203 時間であった。

8例の臨床例に本剤を 3~6 mg/kg/day, 30 分点滴静注を行ない、すべて分2投与であった。白血病末期の敗血症の症例 (Case 8) を除く7例に有効以上の成績をおさめ、副作用、臨床検査値異常を示した例は認めなかった。

細菌学的には、全例に菌の検出をみ、Case 7, 8 の2例の *P. aeruginosa* の消失を認めなかったため、細菌学的有効率は 75% であった。

100. 小児科領域における Tobramycin の薬物動態 (第3報)

杉田守正・豊永義清・黒須義宇

東京慈恵会医科大学小児科

堀 誠

国立小児病院感染科

目的：近年，小児科領域においてもグラム陰性桿菌感染症が問題となっており，アミノ配糖体系抗生物質の使用が必要な場合もある。しかし，本邦では同系薬剤は筋注のみの適応であり，静脈内投与についての検討は少なく，特に新生児・乳児に関する報告はほとんどない。演題 99 で豊永が学童におけるトブラマイシン点滴静注の安全性と有効性を報告したが，われわれはさらに新生児・乳児についても同薬剤の体内動態を検討し，学童期のそれと比較したので報告する。

対象と方法：当科入院中の新生児・乳児で，グラム陰性桿菌が原因菌と考えられる感染症児 15 名に，トブラマイシン 1.5 mg/kg および 3 mg/kg を 30 分点滴静注にて投与し，経時的に採血して血中濃度を測定した。測定方法は演題 99 と同様である。

結果：学童期のトブラマイシン 1.5 mg/kg 投与時と乳児期の 3 mg/kg 投与時を比較すると，ピーク値ならびに血中濃度推論とも近似の傾向を示した。一方，新生児の場合は，ピーク値は他の 2 群と同程度であったが，半減期が著明に延長していた。

101. 呼吸器感染症患者に対する Tobramycin 90mg 点滴静注法の検討

本島新司・福田 健・大塚智博

来栖 博・戸田正夫・山井孝夫

山田吾郎・湯川竜雄・池森亨介

牧野莊平

独協医科大学アレルギー内科

目的：Tobramycin (TOB) を 90 mg 点滴静注し，体内動態および臨床効果を検討した。

対象および方法：対象は呼吸器感染症患者 10 名。年齢は 30～70 歳，平均 59 歳。疾患の内訳は肺炎 5 名，基礎に肺炎疾患をもつ患者の気道感染 3 名，急性気管支炎 2 名。creatinine clearance (C_{cr}) は 47～135 ml/分，平均 77 ml/分であった。TOB は生食 100 ml に溶解し，1 時間点滴した。第 1 日目と最終日の前，点滴開始後 0.5, 1, 1.5, 2.5, 4.5 および 8 時間に採血し，*B. subtilis* を検出菌とする bioassay 法にて血中濃度を測定

した。

結果：血中濃度の peak は，点滴開始後 1 時間目であり，第 1 日目では $6.7 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ (mean $\pm$ S. D.)，最終日では $6.6 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ であり，半減期 ($t_{1/2}$) は第 1 日目は 2.3 hr，最終日では 2.8 hr であった。 C_{cr} 250 ml/分の患者においては第 1 日目と最終日の血中濃度曲線はかなりよく一致していたが， $C_{cr} < 50 \text{ ml/分}$ の 1 名においては $t_{1/2}$ が 2.1 hr から 6.0 hr に延長をみた。臨床効果は，松本らの効果判定基準を参考にして判定したところ，有効 6 名，やや有効 4 名であったところ，有効 6 名，やや有効 4 名であった。副作用は特に認められず，臨床検査値においても TOB 使用前後で著変を示したものはなかった。 $t_{1/2}$ の延長した症例においても血清クレアチニンは前後とも 1.1 mg/dl であった。ただし，この症例は血中および尿中 β_2 -microglobulin (BMG) が高値を示していた。

結論「TOB 90 mg 点滴静注法において血中濃度が危険閾である $12 \mu\text{g/ml}$ 以上を示すものはみられなかった。第 1 日目と最終日においてその血中曲線はよく一致していたが，腎機能低下例においては $t_{1/2}$ の延長がみられた。TOB の投与量の決定には C_{cr} の測定は必須だが，BMG 値も参考になると思われた。臨床的には 10 名中 6 名が有効であり，TOB 90 mg 点滴静注法は有用な治療手段となりうると考えられた。

102. Amikacin 点滴静注の臨床的研究

中 村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

戸次英一・斎藤美知子・八反田薫

天使病院内科

Amikacin (AMK) 200 mg を 1 日 2 回点滴静注を行なって，胆嚢炎 4 例，腹膜炎 4 例計 8 例の感染症治療に使用して，全例有効以上の成績を認め，全例について副作用を認めなかった。この 8 例の手術時に AMK 200 mg を術前に筋注または静注および点滴静注を行ない，術中採取した各種体液，組織内の AMK 濃度を測定した。測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Bioassay 法である。

胆嚢炎の 1 例で AMK 200 mg 点滴静注後 15 分の A 胆汁内濃度は $7.15 \mu\text{g/ml}$ ，胆嚢壁内濃度は $10.0 \mu\text{g/g}$ であった。他の 1 例は点滴静注後約 2 時間半で A 胆汁 $0.69 \sim 0.64 \mu\text{g/ml}$ ，B 胆汁 $2.78 \mu\text{g/ml}$ ，胆嚢壁 $3.80 \mu\text{g/g}$ の値を認めた。筋注を行なった 2 例では，筋注後 2 時間 15 分～40 分において，A 胆汁内濃度 $0.604 \sim 0.696 \mu\text{g/ml}$ ，

B胆汁は $1.06 \mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁は 1.37 および $3.00 \mu\text{g/g}$ と、点滴静注例に比べて低値であった。筋注後の虫垂組織内濃度は、炎症程度の軽いものは $1.62 \mu\text{g/g}$ 、炎症高度のものは $5.56 \mu\text{g/g}$ を示した。静注を行なった1例は静注後1時間25分で血中濃度 $4.56 \mu\text{g/ml}$ 、虫垂内濃度は $3.49 \mu\text{g/g}$ を示した。胃潰瘍 部内 AMK 濃度は 15.0 、正常胃壁 7.20 、十二指腸、 $9.14 \mu\text{g/g}$ の値を示した。このことより AMK は筋注に比べて点滴静注後の組織内移行は高濃度であり、点滴静注治療は注入量、注入速度コントロールに優れているのみならず、臨床効果の面でも筋注に比べて有用であるといえる。この傾向は AMK のみならず、DKB, TOB, GM にても同様であり、aminoglycoside 剤の点滴静注治療は、炎症組織内移行がより有意に上昇し、起炎菌の MIC を上回る高濃度を長時間維持する点より、有用であるといえる。また胆嚢周囲炎を合併する症例には、aminoglycoside 剤の点滴静注が極めて有意義であるといえよう。

103. 腎障害患者における抗生剤の体内動態に関する研究 (続報)

—Fortimicin の体内動態ならびに適正使用基準設定の試み—

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

目的：腎障害患者に aminoglycoside 剤を適正使用するためには、本系剤の体内動態を把握した上で腎機能に応じた使用法が必要となる。今回、われわれは腎障害時における Fortimicin の体内動態を検討し、併わせて腎障害時使用法の基準設定を試みた。

対象ならびに方法：対象は腎機能正常群 $80 \text{ ml/min} \leq C_{cr}$ 2例、腎機能軽度障害群 ($50 \leq C_{cr} < 80 \text{ ml/min}$) 2例、中等度障害群 ($20 \leq C_{cr} < 50 \text{ ml/min}$) 3例、高度障害群 ($C_{cr} < 20 \text{ ml/min}$) 3例の計10例で、Fortimicin 200 mg を1回筋注後、経時的に血中ならびに尿中濃度を測定した。さらに薬動学的解析の成績をもとに、腎障害時における本剤の使用法を考案した。

成績ならびに 結語：腎機能正常群における Fortimicin の平均血中濃度は、筋注1時間後に最高値 $11.0 \mu\text{g/ml}$ に達したのち漸減し、6時間後には $1.6 \mu\text{g/ml}$ に低下した。一方、腎機能低下とともに血中減衰曲線の傾きは緩やかとなり、高度障害群では24時間後でもなお正常群の最高値に匹敵する濃度が認められた。血中消失速度定数と腎機能との間には、 $Y = 0.00422 + 0.00402 X$ ($r =$

0.996) の回帰直線式が成立した。血中半減期は、正常群では 1.55 時間であったが、腎機能低下とともに漸次延長した。特に C_{cr} が 30 ml/min 以下になると、血中半減期は急速に延長するようになり、腎機能高度障害群では 19.95 時間と著明に延長した。

腎機能正常群では12時間までに約80%が尿中に排泄されたが、腎機能の低下に伴い尿中回収率も減少し、高度障害群では約12%に著減した。12時間までの尿中回収率と C_{cr} との間には $Y = 10.479 + 0.630 X$ ($r = 0.913$) の回帰直線式が成立した。

以上の成績をもとに、腎障害時における本剤の使用量(初回量、ならびに維持量)を決めるための公式を考案し、さらに monogram も作成した。本法を用いれば、いかなる腎機能を呈する患者にも有効かつ安全な血中濃度が得られるものと考ええる。

104. アミノ配糖体抗生物質の標的結合特異性に関する考察

新井 俊彦・小松 洋子
慶応義塾大学微生物

アミノ配糖体抗生物質は相互に構造の類似した多くの薬剤から成っており、その多くは当然のことながら非常に類似した活性をもっている。また、細菌細胞内への取り込み機構も同じであると考えられている。現在、各薬剤のリボゾームサブユニットとの結合性と、結合に関与するタンパク分子が追求されているが、必ずしも明解な答は得られていない。そこで、もっと簡単な方法で標的分子や作用機構の異同を推定するために、これらの薬剤間の併用効果を調べた。

KM-A, NM-B, AMK は相互には相加的に、SM, KM-B, GM, NM-A, RSM とは相乗的に働くことがわかった。また、NM-A と RSM は相互に相加的に、他剤とは相乗的に働いた。SM は GM とは拮抗的に、NM-A と RSM とは相乗的に働いた。

これらの結果は、薬剤がすべてリボゾーム上に限られた活性結合部位をもっており、それとの結合によってタンパク合成を阻害することで作用を表わすと考え、KM-A, NM-B および AMK が同一標的分子、NM-A と RSM がそれとは異なる同一分子、KM-B もこれらの異なる分子、SM と GM は異なる同一分子の異なる面に結合し、一方の結合は他方の結合を排除する関係にあり、これらの標的分子がすべて同じ一連の反応に関与していると考えることによって説明できる。なお、TC と CP とはこれらとはまったく異なる分子と結合し、排除的に働くこともわかった。

このように、併用効果を調べることで、類似抗生物質の標的結合性の相違をかなり詳細に推論できることを示した。

105. アミノ配糖体抗生物質による前庭毒性の検査法

佐藤 喜一・松平登志正

金沢医科大学耳鼻咽喉科

WACKSMANN が 1944 年に硫酸ストレプトマイシン (SM) を開発した翌年に、HINSHAW と FELDMAN は SM 使用患者の中に、めまいや、歩行障害を訴える者や、難聴となった症例を報告している。

以来、今日まで各種の AGs が次々と開発されてきたが、前臨床開発段階で内耳（聴覚および平衡感覚）へ及ぼす影響が重要視され、また検討されている。今回われわれは、めまいや歩行障害を惹起する、いわゆる前庭毒性 Vestibular toxicity について、機能的ならびに形態学的に動物実験を行なったので報告する。

材料および方法：白色モルモット 5 匹を 1 群とし、体重 kg 比で 1 日量 DKB 60 mg, GM 50 mg, SISO 50 mg, RSM 200 mg, SM 200 mg を 21 日間連続筋注した。それぞれの動物について最終回注射後 5 日以内に回転性眼振を Electronytagnography (ENG) で記録し、その後断頭し、内耳のうち、特に半規管膨大部稜、卵形のう斑、球形のう斑を走査電顕 (SEM) で観察した。

結果：1) ENG 記録：対照群、RSM と DKB の 4 匹では眼振が 5～7 秒であった。眼振が 3 秒のものは、GM の 4 匹、SISO の 3 匹、SM 2 匹、DKB の 1 匹にみられた。眼振の消失は SM の 3 匹、SISO の 2 匹、GM の 1 匹にみられた。2) SEM 所見：観察した 3 つの部位の前庭感覚毛の正常像は対照群、RSM の 5 匹、DKB の 5 匹、GM の 2 匹、SISO の 1 匹にみられた。しかしながら GM の 2 匹、SISO の 2 匹、SM の 2 匹では前庭感覚毛の配列の乱れや水泡状形成、彎曲などがみられた。SM の 3 匹、SISO の 2 匹、GM の 1 匹では前庭感覚毛の消失がみられた。特に 1 型細胞の前庭感覚毛に多くみられ半規管膨大部の前庭感覚毛に明かな変性像が観察された。

109. Diffuse panbronchiolitis の化学療法について

庭山昌俊・武田 元・岩永守登

田中 容・和田光一・森本隆夫

荒川正昭

新潟大学第 2 内科

Diffuse panbronchiolitis は、慢性進行性に経過し、感染が合併すると臨床症状の急性増悪がみられ、特に緑膿菌感染が合併すると極めて難治となり、いまだ適切な治療は確立していない。私どもは近年 4 例の本症を経験し、化学療法につき若干の検討を行なった。

症例 1, 33 歳 男性。54 年 3 月頃より痰、呼吸困難がみられ、55 年 10 月 28 日入院。起炎菌は、*H. influenzae* で FOM と DKB で著効をみた。

症例 2, 21 歳 女性。53 年 12 月より咳、痰が出現。54 年 12 月 *H. influenzae* の感染がみられ、TC 系薬剤で症状の改善がみられたが、*Ps. aeruginosa* の菌交代症が起り、55 年 9 月 19 日入院。DKB と FOM の併用が有効であった。

症例 3, 63 歳 女性。49 年本症と診断されて以後入院を繰り返している。55 年 10 月 24 日治療のため入院。起炎菌は *Ps. aeruginosa* で感染所見は強く、呼吸機能は高度の閉塞性障害がみられ、FOM, DKB, PIPC, SM 1652, CFS, TOB および Steroid の併用を試みたが効果なく、呼吸不全で死亡した。

症例 4, 43 歳 男性。50 年に発症、以後感染を繰り返しており、55 年 10 月 27 日入院。起炎菌は *Ps. aeruginosa* で高度の閉塞性障害がみられた。FOM, DKB, AMK, SM-1652, PIPC を試みたが効果なく、CFS を大量投与中である。本症の化学療法は、症例 1 や 2 のように、初期の状態であれば、*H. influenzae* の感染のみならず、緑膿菌感染であっても治療に成功する場合があるが、症例 3 や 4 のように病態が高度に進行してしまうと、緑膿菌感染の治療は極めて困難となる。

DKB, TOB, AMK など抗緑膿菌 aminoglycoside と PIPC, TIPC, SM 1652, CFV などの抗緑膿菌 β -lactam 抗生剤の併用を試みても、他の緑膿菌感染症でみられる相互作用による抗菌力の増強や、起炎菌の耐性化の防止はほとんど期待がもてない。早期に、感受性の比較的高い CFS の十分量の使用は、ある程度の期待がもてると思われる。

115. サルモネラ腸炎に対する Fosfomycin d. s. の使用経験

渡辺 淳・白井泰生・木村和弘

川崎市立川崎病院小児科

富井 郁子・武内 可尚

慶応義塾大学小児科

1980年6月より1981年8月までに、川崎市立川崎病院小児科で便培養を行なった例は1,950例で、そのうちサルモネラ陽性例は72例、4.5%であった。分離総数75株中、*S. typhimurium* が30株で全体の40%を占めた。薬剤耐性株はほとんどが*S. typhimurium* であった。FOM耐性株は認められなかった。

1980年6月よりサルモネラ腸炎例に対してFOM d. s. を100mg/kg/day投与した。投与日数によって以下の3群に分けた。short course群：投与日数10日未満の6例、intermediate course群：投与日数20日未満の11例、long course群：投与日数20日以上7例である。

投与中止後再排菌を認めた bacteriologic relapse の頻度は、short course 群 5/6, 83.3%, intermediate course 群 9/11, 81.8%, long course 群 2/7, 28.6% であった。また intermediate course 群の3例には、bacteriologic relapse 後に再度 FOM を10日以上投与したが、その後の再排菌は認められず、完全除菌されたと考えた。

FOM 投与開始後平均 2,3 日で便培養は陰性化するが、投与期間が2週間以内の場合高率に bacteriologic relapse を認めており、完全除菌を得るには少なくとも3週間以上の投与が必要と思われた。

120. ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌眼感染症に対する Minomycin の効果

大石 正夫・永井 重夫

新潟大学眼科

眼感染症患者から緑膿菌以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌（以下、非発酵菌）が検出され、これが原因菌と推定された症例に対して Minomycin (MINO) の投与による化学療法を行ない、良好な結果が得られたので、その成績を報告する。

症例は、角膜浸潤2例、角膜潰瘍6例、および角膜膿瘍2例の計10例である。

年齢は17歳〜74歳にわたり、男4名、女6名である。宿主側の背景因子として、ツキメ、コンタクトレン

ズによる角膜障害と、1例に角膜ヘルペスを基礎疾患とするものがある。

検出菌は、*Pseudomonas cepacia* が8株、*P. alcaligenes*, *P. maltophilia* が各1株であった。

P. cepacia は MINO に 0.78~12.5 µg/ml の MIC で、8株中7株は 1.56 µg/ml 以下にあった。CP, NA には (++)~(++) の感受性を示したが、ABPC, SBPC, CEZ, GM, DKB, CL には (−) であった。*P. alcaligenes* は MINO に 0.78 µg/ml, *P. maltophilia* は 0.39 µg/ml の感受性を示した。

治療は、MINO 1回100mg カプセルを1日2回内服せしめて、眼局所には 0.5% CP 点眼水を点眼した。MINO 投与期間は7~14日である。

臨床効果は、著効2、有効6、やや有効2の成績で、有効の症例では角膜所見の改善と菌の陰性化が認められた。

MINO 内服による副作用として、特記すべきものはみられなかった。

121. *Streptococcus faecalis* による感染症例の検討

国松正彦・岩井重富・鷹取 陸美

山本悦永・高井一光・佐藤 毅

塩野博己・堀川 明・伊藤裕美子

村 和嘉子・坂部 孝

日本大学医学部第三外科

Streptococcus faecalis による感染症4例について報告した。

1例目《37歳男子》：2年前に Ileocaecal resection, その後口腔内アフタ、陰部潰瘍出現し、Behçet 病を疑った。吻合部狭窄あり、再切除を行なった。術後45日目より発熱、CFX を投与したが軽快せず、ドレナージを行なった。腹腔内に形成され、膿瘍より *S. faecalis* が単独、卅で検出された。

2例目《23歳男子》：腹腔内膿瘍。2か月以上、内科で SM, GM, SBPC, CTZ を投与され、一時解熱した後、再び発熱、腹部板状症となり、ドレナージを行なった。膿汁より *S. faecalis* 卅、*Candida* 少数が検出された腸管穿孔部位は不明で、後日皮フ症状より Behçet 病が疑われた。

3例目《30歳男子》：胆道系の多発結石。PTCD 施行後、胆汁流出不良、急性膿性胆管炎、Septic shock となり、外胆のう瘻造設、総胆管ドレナージを行なった。局所洗浄、各種抗生剤を投与したが、約9か月間発熱が

持続した。*S. faecalis*, *P. aeruginosa* が胆汁より持続して検出された。*S. faecalis* は、DISC 法では ABPC, SBPC, CER, CEZ に対し卅～卅の感受性を示した。

S. faecalis について DISC 法と MIC を対比させてみた。CLDM のみが相関を示した。DISC の成績とは無関係に、ABPC, PCG は $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下、CEZ は $25 \mu\text{g/ml}$ 以上、MDIPC も $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。

4 例目 <69 歳女子>: 胆汁性腹膜炎で外胆のう瘻造設した。胆汁より初め *E. coli* が検出されていたが、3 カ月後に *P. aeruginosa*, *S. faecalis* が検出されるようになった。

①単独で膿瘍を形成可能、②出現するとなかなか陰性化しない、③長い経過の後に出現してくることが多い、④使用頻度の高い GNR 用の抗生剤に耐性を示すなど、今後問題となる菌種の一つであると思われる。

122. ヌードマウス可移植性ヒト乳癌株に対する 7-N-(*p*-hydroxyphenyl)-mitomycin C の効果

小泉昌子・久保田哲朗・花谷勇治
露木 建・中田 宗彦・浅沼史樹
岡崎勝一・石引 久弥・阿部令彦
慶応義塾大学外科

ヌードマウス可移植性ヒト乳癌株 (MX-1, 未分化癌) を用いて mitomycin ((MMC) 関連抗癌抗生物質である 7-N-(*p*-hydroxyphenyl)-mitomycin C (M-83) の抗腫瘍性を検討した。

マウスは BALB/C Nu/Nu マウスの雄を用いた。腫瘍片をマウスの背部皮下に移植し、週 3 回同一測定者による blind 法により腫瘍の長径 (L) および短径 (W) を測定した。腫瘍重量 (w) を $w = L \times W/2$ より推定し、腫瘍が $100 \sim 300 \text{ mg}$ に達した時点で腫瘍を random に群分けし、薬剤を 0.2 ml の生理的食塩水に溶解し、1 回静脈内に投与した。投与量は M-83 は $1.875, 3.75, 7.5, 15 \mu\text{g/kg}$ とし、MMC は $0.75, 1.5, 3, 6 \mu\text{g/kg}$ とした。両薬剤の最高投与量はいずれもマウス i.v. の LD_{50} の $2/3$ に相当する。薬剤の効果判定には Battelle Colombos Laboratories Protocol および組織学的所見を用いた。

M-83 は用量依存性をもって MX-1 の増殖を抑制し、 $7.5 \mu\text{g/kg}$ でプラトーに達した。M-83 と MMC の dose response curve は互いに極めて類似していた。MTD は MMC $6 \mu\text{g/kg}$, M-83 $15 \mu\text{g/kg}$, MED は MMC $1.5 \mu\text{g/kg}$, M-83 $3.75 \mu\text{g/kg}$ であり、CI はいず

れも 4 であった。M-83 $15 \mu\text{g/kg}$ で治療された腫瘍には光顕的に viable cells は認められず、国立がんセンター分類の Gr. III に相当する像であった。また治療後 3 カ月の経過観察によっても腫瘍の再増殖はみられず、MX-1 は治癒したものと考えられた。

M-83 は P-388 の ip-ip 系で MMC より優れた効果が報告されているが、MX-1 に対する効果は MMC とほぼ同程度と考えられた。

123. 5-Fluorouracil (5-FU) 錠内服後の人癌組織内濃度について

中 村 孝・橋本伊久雄
沢田 康夫・三上 二郎
天使病院外科

戸次英一・斎藤美知子・八反田薫
天使病院内科

西代博之・中西昌美・葛西洋一
北海道大学第一外科

5-Fluorouracil (5-FU) は固型癌のうち、特に腺癌に有効な抗癌剤として、主として消化器癌に対して静注剤および Dry syrup 剤が広く用いられている。内服剤は通院での長期間投与に有用であるが、近年大量間歇投与が有用でないかとの意見がある。そこで大量投与の際の人癌組織内濃度の検索を行なった。

最近開発された 5-FU の内服錠剤を用い、各種癌患者 13 例の手術に際して、その術前に 5-FU 錠 600 mg を頓用せしめ、切除した癌組織および対照となる非癌組織内の 5-FU 濃度を測定した。さらに 6 例の非癌腫瘍患者に 400 mg を頓用せしめて検索、比較検討した。測定法は *Staphylococcus aureus* 209 P, あるいは *Micrococcus flavus* ATCC 10240 を検定菌とする Bioassay 法で、協和醸酵工業株式会社医薬研究所 (静岡県, 三島市) にて行なった。

乳腺症、甲状腺腫などの非癌腫瘍内 5-FU 濃度は投与後 45 分から 3 時間までの間に測定したが、全例 trace の値を示した。

胃癌の 2 例は約 3 時間後に測定したが、1 例の胃癌腫瘍中心部 5-FU 濃度は $0.60 \mu\text{g/g}$, 周辺部 2 箇所は $0.86, 1.30 \mu\text{g/g}$ を示し、正常胃壁は $0.42 \mu\text{g/g}$ であった。他の 1 例は胃癌組織 $0.63 \mu\text{g/g}$, 正常胃壁 $0.10 \mu\text{g/g}$ であった。他の胃癌 2 例は約 4 時間後に測定したが、早期胃癌の胃粘膜癌内濃度は $0.30 \mu\text{g/g}$, 正常胃壁は $0.94 \mu\text{g/g}$ であった。他の 1 例は胃癌組織内濃度 $1.27 \mu\text{g/g}$, 正常胃壁 $0.16 \mu\text{g/g}$ であった。血中濃度は測定限

界以下であった。乳癌の1例は投与後1時間40分で癌腫瘍内濃度は0.05 $\mu\text{g/g}$ を示したが、正常乳腺、皮下脂肪はともにtraceであった。他の1例は投与後3時間で癌浸潤皮下脂肪は0.11, 0.12 $\mu\text{g/g}$ を示したが、非浸潤部は0.052 $\mu\text{g/g}$ であった。

5-FU錠内服後の血中濃度は15分でピークに達し、速やかに下降するが、癌組織内5-FU濃度は長時間高濃度を保持することが判明した。したがって5-FU錠の内服は、連日少量よりも、間歇大量投与が有効であろうと考えられる。

124. 肺癌に対する Cyclophosphamide Adriamycin, Platinum (CAP) 療法について

目黒定安・山崎博之・薄井範子

知念俊昭・小村直・市場謙二

東京慈恵会医科大学第三内科

1969年ROSENBERGらによって抗腫瘍効果が動物実験にて証明された、cis-Diammine DichloroplatinumにCyclophosphamide, Adriamycinの3剤併用(CAP)療法を原発性および転移性肺癌に試み、その臨床効果、特に副作用について詳細な検討を加えた。Cyclophosphamide 500 mg/m^2 , 静注, day 1, Adriamycin 40 mg/m^2 , 静注, day 1, 3週毎, Cis-Platinum 50 mg/m^2 点滴(8時間, 24時間, 5日間分割投与)にて6~8週毎に投与した。平均2コース投与され、効果判定は、斉藤・小山の基準に従った。PR 5例、奏効率38%が得られた。CAP療法の副作用として血液毒性があげられるが、主にAdriamycinとCyclophosphamideの骨髄抑制が反映した。白血球のNadir, 平均12日、回復($\geq 3,000/\text{mm}^3$)に21日を必要とした。また、血小板のNadir, 平均10日、回復($\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$)に18日を必要とした。一方、cis-Platinumに伴う副作用として腎障害があるが、クレアチニンクリアランスがNadirに達するには平均16日、回復に35日($\text{Cr}_{\text{cr}} \geq 50 \text{ ml/min}$)を必要とした。これには水分補給量も影響を及ぼしている。さらに、耳鳴、難聴などの聴覚異常の訴えがあることから、頻回のaudiometryは必須である。痛み、しびれなどの知覚異常については、神経伝導速度が早期の神経障害の発見のために重要な検索かと思われる。これらの神経障害は慢性毒性として今後慎重な検討を必要とし、神経障害の原因については不明であるが、電解質異常など、cis-Platinumの神経系への蓄積によるものか、その要因解明について究明を試みている。

125. 進行睾丸腫瘍の化学療法

—cis-platinum (II) diammine dichloride を中心とした寛解導入療法について—

萩原正通・橋政昭・小山雄三

丸茂健・長倉和彦・実川正道

出口修宏・村井勝・中藺昌明

畠亮・田崎寛

慶応義塾大学泌尿器科

進行睾丸腫瘍に対する寛解導入化学療法、特に cis-platinum (II) diammine dichloride (CPDD) を中心とした多剤併用療法の寛解導入効果について報告した。

対象と方法：最近の3年間に経験した進行睾丸腫瘍8例を対象とした。第1次寛解導入療法として vinblastine, bleomycin および CPDD からなる VBP 療法を行ない、これで反応が不十分か再燃がみられた場合に、第2次寛解導入療法として、methotrexate, actinomycin D および CPDD からなる MAP 療法を行なった。対象とした8例はすべて計測あるいは評価可能な転移巣を有し、効果判定は厚生省小山・斉藤班の基準に従った。

効果：1) VBP 療法——8例中著効4例、有効2例、不変1例、進行1例であった。絨毛癌の混在の有無により VBP 療法の効果が異なり、絨毛癌(一)の4例では著効3例、有効1例で有効率100%であったが、絨毛癌(+)の4例では著効は1例のみで有効率50%であった。

2) MAP 療法——VBP 療法が無効であった2例と再燃例3例の合計5例に対し行なわれ、その効果は、著効1例、有効3例、進行1例であった。絨毛癌の3例では有効2例、進行1例であった。

副作用：全例に嘔気・嘔吐と脱毛がみられたが、腎機能低下をきたした症例はなかった。骨髄障害は軽度であった。

まとめ：進行睾丸腫瘍に対する VBP 療法および MAP 療法の有効率はいずれも80%で、重篤な副作用は認めなかった。しかし、絨毛癌では反応が不十分か早期に再燃する症例が多く、今後、寛解導入療法の再検討が必要と思われた。

130. 小児科領域における 9, 3''-diacetyl midcamycin (MOM) の検討

西村 忠史・高島 俊夫

広松 憲二・田吹 和雄

大阪医科大学小児科

藤井良知・篠崎立彦・目黒英典

桂新太郎・小池依子

帝京大学小児科

滝本昌俊・沖 潤一・吉岡 一

旭川医大小児科

永 松 一 明

市立札幌病院小児科

青山隆蔵・柿崎 良樹・大西 彬

藤田 誠・永田紀四郎・泉 幸雄

国立弘前病院, 弘前大学小児科

菅谷直子・沖本 由理・中村 明

難波真美・上原すゞ子・寺島 周

千葉大学小児科

中 沢 進・佐 藤 肇

近岡秀次郎・平間 裕一

都立荏原病院, 昭和大学, 総合高津中央病院小児科

市橋治雄・保科弘毅・柳沢公二

杏林大学小児科

市橋 保雄・砂川慶介・秋田博伸

岩崎由紀夫・岩田 敏・倉辻忠俊

慶応義塾大学小児科

堀 誠・黒須 義宇

豊永 義清・杉田 守正

国立小児病院感染症科, 東京慈恵会医科大学小児科

南谷 幹夫・八 森 啓

南川 逸雄・鈴木 正敏

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

小 林 裕・春田 恒和

黒木 茂一・大 倉 実

神戸市立中央市民病院小児科

MOM の成人における臨床評価にもとづき, 小児科領域での本剤の有用性を明らかにするため, 全国 13 施設で協同研究を行なった。

臨床分離菌に対する抗菌力は, *B. pertussis*, *H. influenzae* に対しては, MOM は MDM より劣ったが, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* ではほぼ同等, EM に比べると低濃度感受性菌は少なかった。吸収, 排泄については MOM ドライシロップ 10 mg/kg, (22 例), 20 mg/kg (24 例) 空腹時投与で検討した。血中濃度ピークはいずれも投与 1 時間後でそれぞれ $0.756 \pm 0.663 \mu\text{g/ml}$, $1.010 \pm 1.135 \mu\text{g/ml}$ で, 6 時間後にはそれぞれ $0.063 \pm 0.163 \mu\text{g/ml}$, $0.139 \pm 0.297 \mu\text{g/ml}$ となり, 半減期は 0.26 時間, 1.01 時間であった。なお, 尿中排泄率は投与 6 時間までで, 10 mg/kg 投与群 1.67%, 20 mg/kg 投与群 2.46% であった。臨床検討は 378 例について行なわれたが, 78 例を除く 300 例について解析を行なった。対象は乳幼児, 学童で, 年齢的には 1~5 歳が約半数を占めた。投与量は 1 日 12.3~53.3 mg/kg で, 189 例 (63.0%) は 21~40 mg/kg 投与であり, 1 日 3 (60.0%)~4 回 (40.0%) に分割, 2~21 日間 (4~7 日 48.7%, 8~14 日 28.7%) 投与された。

臨床効果は, 300 例中 229 例 (主治医判定) が, また起炎菌, 炎症所見の明らかな症例 224 例中 187 例が著効, 有効で, 有効率はそれぞれ 75.7%, 76.6% であった。特にマイコプラズマ感染症では 81.0%, 猩紅熱 68.9%, 百日咳 61.5% の有効率を示した。なお, 呼吸器感染症は 92 例中 74 例有効で, 有効率 80.4% であった。投与量との関係は, 1 日 41 mg/kg 以上に著効例が有意に多かった。細菌学的効果は *S. aureus*, *S. pneumoniae* でそれぞれ 83.3%, 76.9% の菌消失率をみたが, *S. pyogenes* で 37.7%, *A. influenzae* で 50.0% と悪く, 全体で 49.6% の菌消失率であった。

副作用は, 378 例で検討した。異常症状としては, 下痢, 発疹, 悪心・嘔吐がみられ, それぞれ 1.06%, 1.32%, 0.53% で, 全体で 14 例, 3.7% であった。なお検査異常値は, GOT, GPT, 上昇が多, くそれぞれ 1.90%, 1.26% で, 好酸球増多は 2.74% であった。今回の小児細菌性感染症 300 例に対する本剤の有効率は 76.6% であったが, 猩紅熱, 百日咳に対してはやや有効性は劣った。細菌学的効果でも *S. pyogenes* には劣ったが, 1 日 20~40 mg/kg 投与で 75% の有効率がみられ, 特に 1 日 41~50 mg/kg 投与で臨床有効率に有意差がみられた。

131. 小児科領域における Cefsulodin の基礎的、臨床的検討

西村 忠史・高島 俊夫
広松 憲二・田吹 和雄
大阪医科大学小児科

藤井良知・目黒英典・男沢伸一
帝京大学小児科

吉 岡 一・滝本 昌俊
旭川医大小児科

永松 一明・高瀬 愛子
市立札幌病院小児科

泉 幸 雄・青山 隆蔵
国立弘前病院小児科

中 沢 進・近岡秀次郎
佐 藤 肇・平間 裕一
昭和大学小児科

市橋治雄・保科弘毅・柳沢公二
杏林大学小児科

市橋 保雄・岩田 崇・砂川慶介
南里清一郎・秋田博伸
慶応義塾大学小児科

堀 誠・黒須義宇・豊永義清
河野三郎・立沢 宰・杉田守正
田原卓浩

国立小児病院感染症科，東京慈恵会医科大学小児科

南谷 幹夫・八 森 啓
都立駒込病院感染症科

伊 勢 泰・大平 睦郎
国立がんセンター小児科

谷口 昇・西田直己・岩城 進
渡部礼二・大井 仁・本家一哉
金沢大学小児科

森 正 樹・金 井 朗
国立名古屋病院小児科

岩井 直一・佐々木明・猪熊和代
中村はるひ・種田陽一
名鉄病院小児科

川村 正彦・高嶋 芳樹
名城病院小児科

岡本 健治・福 家 宏
志野 和子・渡辺 京子
桃山市民病院小児科

小 林 裕・春田 恒和
大倉 完悦・黒木 茂一
神戸中央市民病院小児科

Cefsulodin (CFS) の成人領域における有効性と安全性の成績にもとづき、小児科領域でも緑膿菌感染症に対する CFS の有用性を明らかにするため 17 施設の協同研究で本剤の検討を行なった。

抗菌力に関してはすでに発表された成績と同様であった。CFS の吸収、排泄については、10 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg one shot 静注，20 mg/kg, 50 mg/kg 1 時間点滴静注で検討した。one shot 静注での血中濃度ピークは注射 15 分後で，20 mg/kg, $49.7 \pm 15.9 \mu\text{g/ml}$, 50 mg/kg $163.5 \mu\text{g/ml}$ で，10 mg/kg での 30 分値は $34.5 \mu\text{g/ml}$, 20 mg/kg $37.5 \pm 12.8 \mu\text{g/ml}$, 50 mg/kg $101.9 \mu\text{g/ml}$, 半減期はそれぞれ 1.2 時間，1.6 時間，1.3 時間で 6 時間後にはそれぞれ $1.26 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$, $2.45 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$, $3.9 \mu\text{g/ml}$ であった。1 時間点滴静注では 20 mg/kg, 50 mg/kg 投与時の血中濃度ピークはそれぞれ $29.7 \pm 10.4 \mu\text{g/ml}$, $132.0 \pm 29.1 \mu\text{g/ml}$ で 7 時間後にはそれぞれ $1.6 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$, $4.6 \pm 3.0 \mu\text{g/ml}$ となり，半減期は 1.4 時間，1.5 時間であった。いずれの投与方法でも dose response がみられた。尿中排泄は 20 mg/kg, 50 mg/kg one shot 静注，1 時間点滴静注でみたが 6 時間後まで前者でそれぞれ 58.6%，64.7%，後者でそれぞれ 51.1%，56.8% であった。

臨床検討は 70 例について行なったが，12 例を除外した 58 例につき解析した。1 日投与量は 40～308 mg/kg，半数が 61～100 mg/kg で one shot 静注例が全体の 2/3 を占め，3～4 回の分割投与であった。投与期間は 8～14 日間が 43.1% で次いで，4～7 日間であった。臨床効果は有効率 82.8% で単独投与群 47 例中 35 例 (83.3%)，併用群 16 例中 13 例 (81.3%) が有効であった。主たる疾患別では敗血症 9 例中 8 例有効 (88.8%)，肺炎 16 例中 12 例 (75%)，上部尿路感染症 14 例中 10 例 (71.2%) が有効であった。

細菌学的効果では，単独投与群 41 例中 30 例 (73.1%)，併用群 16 例中 9 例 (56.2%) に菌消失をみ，全例では 68.4% の菌消失率であった。基礎疾患の有無と臨床効果では，有効率は基礎疾患を有するもの

76.4%, なきもの 94.2% であった。なお, 他抗緑膿菌性抗生剤, 無効例 27 例中 19 例が有効で, 菌交代は 6 例で, *S. faecalis* 4 例, *Klebsiella*, *P. vulgaris* 各 1 例であった。CFS の髄液移行は低い, 基礎的検討例, 臨床例少なく, 今後検討したい。なお副作用としては, 好酸球増多 (6.8%), GOT, GPT 上昇 (2.1%) のみであった。

以上, 一般緑膿菌感染症には CFS 1 日 61~100 mg/kg, 重症例 100~200 mg/kg で 82.8% の有効率を得ることができた。

134. CFS と SBPC, TIPC, PIPC の臨床分離緑膿菌に対する *in vitro* 併用効果

渡 辺 彰・大沼 菊夫・青沼清一
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

＜目的と方法＞ われわれはこれまで本学会ならびに内科学会において, 緑膿菌やその他のグラム陰性桿菌に対して β -ラクタム剤と アミノ配糖体系抗生物質の併用が *in vitro* でも *in vivo* でも有意の併用効果を示すことを, また臨床面で, 肺癌の 2 次感染等の compromised host における感染症に対するこれらの併用が単独投与よりも有意差をもって高い臨床効果を示すことを報告してきた。

今回は視点を变えて β -ラクタム剤同士の併用効果について検討した。すなわち緑膿菌を中心とする臨床分離菌 47 株 (緑膿菌 31 株, 黄色ブドウ菌 5 株, 大腸菌 3 株, 肺炎桿菌 5 株, セラチア 3 株) に対する CFS と SBPC, TIPC, PIPC の *in vitro* 併用効果をダイナテックの MIC 2000 システムを用いた液体培地希釈チェス盤法により検討し, その臨床的意義について考察を加えた。なお薬剤濃度は倍数希釈で SBPC と TIPC が 0, 1.56, 3.13, ……400, 800 μ g/ml, PIPC と CFS は 0, 0.39, 0.78, ……100, 200 μ g/ml とし, 培地は HIB (DIFCO) を使用した。

＜成績＞ 各種菌毎の平均 FIC 係数を下記に示す。

	CFS+SBPC	CFS+TIPC	CFS+PIPC
緑膿菌	0.83	0.79	0.82
黄色ブドウ菌	1.2	0.95	0.8
大腸菌	0.83	1	1.25
肺炎桿菌	0.63	0.54	0.55
セラチア	0.42	0.95	0.67

＜考察＞ 緑膿菌に対する CFS と抗緑膿菌性 PC 剤併用の平均 FIC 係数はいずれも 0.8 前後であり, 軽度

の併用効果を示した。COPD や肺癌等に合併した感染に代表される難治性呼吸器感染症においては, 病室内濃度との関連などから CFS 単独や AG 剤との併用に比べ, CFS とこれら PC 剤の併用が, 特に緑膿菌に対しては臨床的有用性 (併用効果の獲得, 副作用の分散と軽減) が得られる可能性が示唆される。

135. 肺炎桿菌に対するセフェム剤とアミノグリコシド剤の *in vitro* 併用効果

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

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

目的: 第 28 回日本化学療法学会総会において, 肺癌二次感染は肺炎桿菌による場合が多く, セフェム剤 (CEPs) とアミノグリコシド剤 (AGs) の併用療法が優れた治療効果を示したことを報告した。今回は臨床分離肺炎桿菌に対して CET+AMK, CEZ+DKB, CMZ+DKB, CMZ+DKB の併用効果を FIC index を求めることにより検討し, さらに *K. pneumoniae* PCI 602 に対して短時間における殺菌力を検討するとともに, CEZ と DKB については菌の形態変化を顕微鏡で観察した。

方法: ①臨床分離肺炎桿菌に対する併用効果。100 株に対して CEZ+DKB は寒天平板希釈法により, 16 株に対する CET+AMK と 57 株に対する CMZ+DKB は Dynatech MIC 2000 を用いた液体培地希釈法により MIC を求めた。

② *K. pneumoniae* PCI 602 に対する殺菌効果。10⁷/ml 台の菌液に, CEPs は 1 MIC および 1/2 MIC 単独, AGs は 1/2 MIC 単独, CEPs 1/2 MIC+AGs 1/2 MIC を 37°C で作用させ, 2 時間および 4 時間後に生菌数を測定した。また CEZ と DKB については 2 時間作用菌を透過型顕微鏡で観察した。

結果と考察: 臨床分離肺炎桿菌に対する併用効果は, いずれも 0.5<FIC index<1.0 を示した株が最も多く, これは緑膿菌に対する PCs+AGs の FIC index よりも劣っていた。 *K. pneumoniae* PCI 602 に対する殺菌効果は, CET, CEZ はほぼ静菌的であり, CMZ は 1/2 MIC では静菌的であったが, 1 MIC ではやや殺菌的であった。AGs 1/2 MIC でも殺菌効果を認めた。しかし CEPs と AGs のそれぞれ 1/2 MIC ずつの併用では非常に強い殺菌作用を示した。また, CEZ 1/2 MIC+DKB 1/2 MIC を 2 時間作用させた菌の形態変化は, 菌体から

細胞壁がはがれ、細胞質膜の破壊により菌体内内容物が菌体外へ遊出している像がみられた。肺癌二次感染（主に肺炎桿菌による）に対する CEPs と AGs の併用が優れた治療効果を示すのは、このような、短時間における殺菌作用の増強によると思われる。

136. Compromised host の *K. pneumoniae* による呼吸器感染を模した 1 モデルにおける CEZ と GM およびその併用の作用

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

目的：肺癌二次感染には *K. pneumoniae* の関与が大であり、これに対し CEZ およびこれとアミノ配糖体の併用が好成績を示すことが多い。今回は、この細菌と抗生物質の関係を、compromised host の呼吸器感染モデル（連続流動培養，one compartment model）で検討した。

方法：菌株は、全国および当科における最頻 MIC 値を示す *K. pneumoniae* THK 8009（CEZ：1.56 $\mu\text{g/ml}$ ，GM：0.93 $\mu\text{g/ml}$ ）を用いた。今回は系を希釈率 0.33/hr で運転し、定常状態（菌数 $10^8/\text{ml}$ 台）継続時に抗生物質を加えた。この系では添加した CEZ および GM の半減期は 2 hr となり、定常状態での菌の世代時間もまた 2 hr であるが、これは進行肺癌のように食細胞の機能が低下し、かつ気道閉塞傾向のある時の気道からの菌のクリアランスに対応していると考えた。体重 50 kg の成人への CEZ 2 g 1 hr 点滴時および GM 60 mg 筋注時の血中濃度実測値は、one compartment model で分布容量を 0.2 l/kg、半減期 2 hr、最高濃度達成 1 hr 後とした場合から大きく離れないので、このように簡略化し、さらに呼吸器炎症部濃度は常に上記血中濃度の一定の割合（炎症部への移行率は CEZ：0.3～10%，GM：10～10% とみなした）が瞬間的に実現されると仮定し、そのように培養槽の薬物濃度経過を作成した。臨床の 1 日 2 回投与にならない、初回注入の 8 hr 後に 2 回目の注入をしない、24 hr の間生菌数を測定した。

結果：CEZ で移行率 1%（最高時濃度約 1 MIC），3%（3 MIC）の場合、生菌数経過は静菌効果を示す曲線にほぼ沿い、10%（10 MIC）の場合は殺菌的だった。2 回の薬物注入により 1，3，10% で生菌数はそれぞれ初めの 6，0.6，0.07% にまで減った。GM は 10%（1 MIC）から注入直後は殺菌的であり、10，30%（3 MIC）で生菌数はそれぞれ 4，0.1% に減った。CEZ 3% と GM

30% を比べると、CEZ は静菌的でも効果が長く続き、GM は殺菌的だが 2 回目の薬物注入直前には生菌数は $10^8/\text{ml}$ 台に回復していた。両者の併用は生菌数を 0.005% にまで減らし、低い菌濃度を長時間実現した。

137. 淋菌性感染症の Augmentin (BRL 25000) による治療成績

熊本 悦明・酒井 茂
札幌医科大学泌尿器科

田 端 重 男
田端皮膚科医院

玉 手 広 時
玉手皮膚泌尿器科医院

丹 田 均・加藤 修爾
東札幌三樹会病院

郷 路 勉
札幌泌尿器科医院

猪 野 毛 健 男
いのけ医院

生 垣 舜 二
陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科

田 村 利 勝
第一臨床検査センター

札幌市内 7 施設における淋菌感染症に関する検討を報告する。淋菌が尿道分泌物または帯下より分離された男性 247 例，女性 42 例に対し，BRL 25000 1 日 1.5 g（4 分服）を投与し，その治療経過を検討した。

a) MIC 分布：228 株の *N. gonorrhoeae* に対する BRL 25000 および AMPC の MIC は，108 CFU/ml では両薬剤とも 0.4 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり， 10^6 CFU/ml では AMPC 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に，BRL 25000 は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあった。BRL 25000 は， 10^6 CFU/ml にて 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株はなかったが，AMPC は 5.8% の株が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。これら MIC の高い株は 10^6 CFU/ml ではすべて 0.8 $\mu\text{g/ml}$ になり，MIC の高い理由が，接種菌量によるものか， β -lactamase 産生によるものか検討中である。

b) Disk 感受性：Disk 感受性検査では，ほとんどの株が同大の阻止円となり，MIC による差は認められなかった。*N. gonorrhoeae* では，Disk 感受性検査では正確な評価はできない。

c) 治療成績：1) BRL 25000 投与後，経時的に尿