第 29 回日本化学療法学会西日本支部総会 一般演題

期日：昭和 56 年 12 月 3～4 日
会場：広島市青少年センター，広島商工会議所
会長：仁 平 寛 巳（広島大学医学部教授）

1. 外科領域における術後感染予防としての抗生剤の評価（第 1 報）

品川長夫・中村明茂・三宅 孝
細野 進・早川義秋・石川 周
高岡哲郎・奥村恪郎・岩井昭彦
加藤文彦・由良二郎
名古屋市立大学第一外科

術後の感染性合併症の効果的な予防は，手術成績の向上に直結するものである。近年，医学の進歩に伴い，非常に抵抗力の減弱した患者に対しても大手術を施行することが可能となっている。このような症例では，ひとたび感染症を合併すれば致命的となることが多い。このために適切な術後感染予防としての抗生剤の選択基準，投与方法などの確立が急がれる。今回は特に抗生剤の選択基準について検討した。

対象は当科にて過去 10 か月の間に定期手術を施行した一般外科の症例で，無菌および準無菌手術例とした。

教室における最近の 5 年間の術後感染をみると，その発症率は 10 年前と比較し大差はみられず，およそ 7.0～13.5% の発症率を示している。起炎菌では *E. coli* が最も多く，続いて，*Klebsiella* となっているが，この傾向はここ数年不変の順位である。一方，手術部位別に起炎菌の種類とその頻度をみると明らかな相違がみられている。最近の 10 か月では感染予防として用いる抗生剤を一定とした。すなわち，無菌小手術では術中に創部へ DKB の 1 回局所投与を，無菌大手術ではこれに加えて ABPC，MCIPC の合剤を 3 回投与した。また肝・胆・膵の手術では CEZ を，上部消化管手術および単開腹術では CET を，下部消化管手術では CFX をそれぞれ手術直前より 1 回 1 g を投与し，1 日 3 回投与を 4～7 日間施行した。いずれの症例でも DKB の局所投与を併用した。この結果無菌手術では感染率は低かったが，下部消化管手術例では高くなっている。全体では 11.9 %の発症率であり，当科における過去の成績と比較しほぼ同程度である。術後感染起炎菌の種類は手術対象臓器によって異なるという事実より，手術部位別に予防的抗生剤を 5 群に分けて検討したが，いずれの群においてもその効果は認められた。しかし，宿主の条件，抗生剤投与方法，抗生剤の種類など，年次的に変遷していく起炎菌をも考慮し解決しなければならない問題も多い。

2. 大腸癌における術前腸管処置と術後感染

岩井昭彦・加藤文彦・品川長夫
奥村恪郎・石川 周・高岡哲郎
早川義秋・細野 進・中村明茂
三宅 孝・斎藤高明・相羽公則
由良二郎
名古屋市立大学第一外科

恵美奈 実
掛川市民病院外科

昭和 50 年 1 月より 56 年 7 月までの教室の大腸癌症例は 172 例である。そのうち結腸癌は 81 例，直腸癌は 91 例である。結腸癌 81 例中 74 例，直腸癌 91 例中 77 例を対象として，術前腸管処置法と術後感染率との関係を検討した。

結腸癌では，総数 74 例中 9 例（12.2%）に術後創感染ないしは腹腔内感染を認める。一方，直腸癌においては，総数 77 例中 21 例 27.3% に何らかの術後感染を認める。これらの感染創よりの分離菌をみると，*E. coli* が最も多く，次いで *Enterococcus*, *Klebsiella*, 緑膿菌などの順となり，さらに *Bacteroides* などの嫌気性菌もかなりみられた。術前腸管処置方法を 3 群に分け，すなわち I 群（1 回洗浄），II 群（機械的洗浄）手術 2 日前より流動食とし，2 日間にわたり下剤の投与，浣腸，腸洗を行なうもの，III 群（機械的洗浄＋抗生剤投与），と術後感染率の関係をみてみると，結腸癌の切除例では I 群では 5%，II 群では 7.5%，III 群では 0% であり，I 群と II 群の間には腸管処置法の影響はみられない。直腸癌の切除例では Miles 法（primary closure）では感染率は 34.4 %である。腸管処置法別では，I 群 44.4%，II 群 18.1% であり I 群と II 群の間に有意の差を認める。特にこの差は会陰部創の感染率において著明である。low anterior 法では感染率は 30% である。処置法別では I 群，4 例

中2例で50%，II群，15例中4例で27%でありI群とII群の間に差を認める。high anterior 法では感染率は0%でありI群とII群との間に差を認めない。

結論：大腸癌における術前腸管処置法と術後感染の関係は下部大腸ほど影響が大である。また感染率を低下せしめるには，術中の止血，術中の腹腔内洗浄，適切なる抗生剤の術中投与にも充分な配慮が必要である。

3. われわれの教室における術後腹膜炎の検討

藤本幹夫・中谷守一・森本　健
上田隆美・平尾　智・酒井克治
大阪市立大学第二外科

昭和50年から54年の5年間に，われわれの教室で経験した術後腹膜炎は57例であった。これら腹膜炎の原因を調べると，縫合不全が約半数の26例にみられ，術後出血12例，消化管損傷3例，原因不明16例であった。

年齢別にみると男女とも40歳以上に多く，60歳代が最も多く，男女比は男が約2倍多くなっていた。手術例数との割合でみると，上部（食道・胃・十二指腸）では男7.6%，女4.5%，中部（小腸・肝・胆・膵）では男3.1%，女1.4%，下部（結腸・直腸・肛門）では男7.6%，女7.5%となった。

手術侵襲別に腹膜炎の頻度をみると，胃全剔術，胃噴門側切除，膵頭十二指腸切除，結腸部分切除などに発生頻度が高く，手術侵襲の大きいものに多くなっていた。

部位別に分離菌の頻度をみると，上部では*Klebsiella*, *Enterobacter*, 緑膿菌，腸球菌，カンディダが多く，中部では*Klebsiella*，腸球菌，*Enterobacter*，下部では大腸菌，腸球菌，*Klebsiella*，緑膿菌，*Bacteroides*が多くなっていた。しかし，これらは単独で検出されることは少なく約60%が混合感染で，しかも下部消化管ほど混合感染率が増加していた。年次別分離菌の変遷をみると，グラム陽性球菌では連鎖球菌や腸球菌が，グラム陰性桿菌では大腸菌，*Klebsiella*, *Enterobacter*，緑膿菌，セパシア，*Bacteroides*が増加している。これはわれわれが術後の感染予防に合成ペニシリン剤（ABPC, SBPC）やセファロスポリン剤（CET, CEZ）を選択投与していると考えられる。

病巣分離の大腸菌についてABPC, CET, CEZの感受性をみると，60%はMIC 12.5 μg/ml以下にあったが，50 μg/ml以上の耐性菌も多くなっていた。

術後腹膜炎の原因は複雑で，大部分は手術操作に起因するものと思われるが，グラム陰性桿菌が主体をなし，これらの混合感染が多いことより，術後感染予防に用いる抗生剤について検討せねばならないと考える。

4. 術後感染症に対するCefmetazoleの臨床効果の検討

小長英二・折田洋二郎・木村秀幸
清水準也・岡田　康男・宮田信熙
近藤慶二・薗田　静海・井出愛邦
小谷穆治・畠山　哲朗・坂井邦典
南波　晋・坂本　昌士・八木　健
井上　真・間野　清志・折田薫三
岡山大学第一外科関連病院　化学療法研究グループ

開腹手術後の創感染の実態の把握とCefmetazole (CMZ) の有効性の検討を，昭和55年4月より1年間にわたり，岡山大学第一外科関連15施設において行なった。これらの施設での入院・手術例のうち浅在性創感染症例（I層），深在性創感染症例（術後腹膜炎・死腔感染）（II層）を対象とし，CMZ 2～4 gを1日2回に分け，I層では7日，II層では14日を目安として静脈内投与した。効果判定は主治医判定（全般的改善度・副作用・有用性）と判定委員会判定（臨床効果・細菌学的効果）で行なった。

総症例105例中，対象疾患外，他剤併用例などを除き，I層29例，II層12例計41例を効果判定の解析対象とした。全般的改善度は75.6% (31/41)，I層75.9% (22/29)，II層75.0% (9/12) の改善率であり，判定委員会による臨床効果判定は75.6% (31/41)，I層72.4% (21/29)，II層83.3% (10/12) の有効率であった。細菌学的効果は不明例3例を除き60.5% (23/38)，I層53.8% (14/26)，II層75.0% (9/12) の消失率である。101株の菌が分離されたが，未検出，不明の各1例を除き単独感染30.8% (12/39)，複数感染69.2% (27/39) であり，*E. coli* と *B. fragilis* との感染は20.5% (8/39) と高頻度であり，*E. coli* と他の菌10.3% (4/39)，*B. fragilis* と他の菌7.7% (3/39) であった。主な分離菌に対するCMZの効果は*E. coli* 86.7% (13/15)，*B. fragilis* 86.7% (13/15)，*Proteus* 85.7% (6/7)，*Staphylococcus* 83.3% (5/6) と高い消失率であるが，*Enterobacter* に対しては25.0% (2/8) と低かった。副作用ならびに検査値異常を示したものは極めて少なく，有用性も高く評価された。

手術時あらかじめCMZを投与し，経時的に創縁皮膚を採取し，組織内濃度を測定すると良好なる組織移行が認められ，創感染治療に有意な点と考えられた。

5. 急性膀胱炎の起炎菌の推移
(過去3か年の集計より)

夏目 紘・伊藤 博夫
名古屋第一赤十字病院泌尿器科

1978 年から 1980 年の3年間に当科外来を受診した UTI 基準に合う女子急性単純性膀胱炎を集計した。

各年度の受診者は 174 名, 149 名, 167 名で 20～30 代で 46～58% を占めていた。

1978 年は単独感染 157 例, 混合感染 17 例で 192 株を, 1979 年は 130 例, 19 例で 168 株, 1980 年度は 146 例, 21 例で 189 株を分離した。

1978 年は *E. coli* 73.9%, *St. epidermidis* 6.3%, *P. mirabilis* 5.7%, *Kleb. pneumoniae* 4.7% などで, 1979 年は *E. coli* 72.6%, G (−) 桿菌 5.9%, *Kleb. pneumoniae* 4.8%, *P. mirabilis* 4.2% などで, 1980 年度は *E. coli* 67.7%, *St. epidermidis* 7.9%, *P. mirabilis* 5.8%, *Kleb. pneumoniae* 4.8% などであった。

1980 年度の *E. coli* の感受性率は ABPC 72.5%, CEZ 97.6%, NA 97.6%, MNO 88.3%, CBPC 74% などであった。

3か年の各年度ごとの *E. coli* に対する薬剤感受性率は, NA 96.4%, 93%, 97.6%, DOTC 66.9%, 70%, 72.5%, ABPC 66%, 68%, 72.5%, CBPC 69.2%, 69%, 74%, MNO 63.8%, 81%, 88.3% であった。

3年間の計 490 名中, 1年以内に再度膀胱炎で受診した者は 22 名あり, その平均間隔は 4.9 か月であったが, 3か月以内に再診した者は9名であった。初発と再発はほとんど *E. coli* の同種起炎菌であったが, 異なる菌種をみたものが 22 例中8例 (36%) であった。

6. 玉野市民病院泌尿器科における緑膿菌感染症
——年次的変遷, 薬剤感受性および CFS 臨床的検討——

片山 泰弘
玉野市民病院泌尿器科
津田 昌三
同 臨床検査部

1) 検出率：1978 年1月より 80 年 12 月までの3年間に 1207 株分離, このうち緑膿菌は 253 株 (21%) で大腸菌に次ぎ第2位の検出率。年次的には 27.3% より 18.4% と減少した。

2) ディスク感受性：SBPC 40%, AMK 95.2%, TOB, GM 75% 強, DKB 42.7%, PDA 51%。

3) 感受性の変遷：CBPC やや増加, SBPC 不変, GM, TOB 増加。

4) 外来・入院別感受性率：GM, DKB, AMK, TOB とも入院低率, ST, PPA 外来低率。

5) アミノ酸糖体4剤の感受性パターン：4剤とも⊕ 38%, 4剤とも⊖ 2.8%, DKB のみ⊖ 23.1%, AMK のみ⊖22.2%, GM, TOB はほぼ同様パターン。

6) 緑膿菌 34 株の MIC：CBPC, SBPC は 25γ 以上の耐性菌が 33/34 (97%), 32/34 (94) %, GM, DKB, CFS の感受性ピークは 1.56γ 以下, 12.5γ 以下の感受性菌は GM 26/34 (76.5%), DKB 27/34 (79.5%), CFS 30/34 (88.2%), AMK はピーク 3.12γ で抗菌力は感受性株でやや劣るが 25γ を超える株なし, PPA 21/34 (61.8%)。

7) 感受性相関：GM と DKB はほぼ同等で交叉耐性あり, GM と AMK は 12.5γ 以下では前者に優るも GM 耐性, AMK 感受性株 21% あるもその逆なく交叉耐性なし。CFS と GM では前者やや優り GM 耐性, CFS 感受性7株, その逆1株のみ, CFS と AMK では感受性は前者の MIC 優るも CFS 耐性, AMK 感受性4株ありその逆なし。CFS と GM·DKB に交叉耐性なし。

8) 緑膿菌感染症に対する CFS 投与効果：11 例に投与, GI 4 例, GII 4 例, GIII 2 例, GIV 1 例。著効2, 有効6, 無効3で有効率 72.7%, 除菌率 81.8%。無効はすべて GI 群で, そのうち2例がクレブシェラ, エンテロバクターとの複数菌感染症であり, これら複数菌感染症に対する薬剤投与面での検討がさらに必要である。

7. 久留米大学泌尿器科における最近3年間の尿中分離細菌について

植田 省吾・江藤 耕作
久留米大学泌尿器科

目的：尿中分離菌の最近の動向およびその薬剤感受性について検討した。

方法：1978 年1月から 1980 年 12 月までの, 久留米大学泌尿器科の入院および外来患者のうち, 10^4/ml 以上の細菌を検出したものを対象とし, 同一患者で重複するものは除いた。入院および外来患者に占める各細菌の比率および主要細菌について統計学的にその推移を検討した。薬剤感受性は三濃度法の (＋＋) 以上を感受性ありとして検討した。対象とした薬剤は, ABPC, CBPC, SBPC, CET, CEX, GM, AMK, TOB, TC, MNC, NA, ST などの臨床上よく用いられるものをとり上げた。

成績および考案：検体数は '78 年 469 例，'79 年 512 例，'80 年 346 例で全体で 1327 例であった。分離菌においては，入院患者では '78 年は *Ps. aeruginosa* が，以降では，*S. marcescens* が最も多く分離された。χ^2 検定では，*S. marcescens* が $P<0.005$ で増加傾向にあり，*Ps. aeruginosa* が $P<0.005$ で，*Enterobacter* sp. および *Klebsiella* sp. が $0.025<P<0.05$ で減少傾向にあった。特に *Serratia* の増加は特記すべきものがあり，現在の使用抗菌剤，院内感染，宿主側に問題があると思われた。外来患者では *E. coli* が3年と最も多く，統計学的には有意な変動はみられなかった。主な細菌の薬剤感受性では，AMK の多くの菌種に対する高感受性が目立ち，一方，ペニシリン系，セファロスポリン系のグラム陰性桿菌に対する低感受性が目立った。しかし，対象とした症例の中に多くの慢性複雑性尿路感染症を含んでいたことを考えるとやむを得ない結果であった。尿中分離菌およびその薬剤感受性については，今後もその推移の検討が重要であると考える。

8. 尿路感染症よりの分離菌に関する臨床的検討（第2報）

平野　学・大橋洋三・亀井義広
近藤捷嘉・藤田幸利
高知医科大学泌尿器科

松本　茂・水野全裕・高本　均
高知県中泌尿器科

目的：尿路感染症の分離菌およびその薬剤感受性の動向を把握することは本症の治療上重要であり，われわれは高知県中泌尿器科における 1979 年度の尿路感染症の分離菌の頻度および薬剤感受性について報告した（第28 回化療総会）。今回は第2報として 1980 年度の成績を検討したので報告する。

方法：1980 年1月より 12 月までの1年間に高知県中泌尿器科を受診した外来および入院の尿路感染症患者で尿中細菌数 10^4/ml 以上，かつ分離時の尿中白血数 10/hpf 以上認められたものを対象とした。

成績：1年間の分離菌は 199 株で，うちグラム陰性桿菌 161 株（83.4%），グラム陽性球菌 38株（16.6%）であった。菌種別にみると，外来では *E. coli*（41.2%）が最も多く，次いで *Pseudomonas* sp.（11.5%），*Proteus* sp.（10.1%），入院では *E. coli*（19.6%）が最も多く，次いで *Pseudomonas* sp.（15.7%），*Str. faecalis*（11.8%）の順であった。*Pseudomonas* sp., *Str. faecalis*, *Serratia* sp. はいずれも複雑性尿路感染からのみ分離され，それぞれ複雑感染分離株の 17.6%，11.3%，6.3% を占めた。薬剤感受性をみると *E. coli* は GM，ST，CEX，PPA に 90% 以上の感受性率であった。*Ps. aeruginosa* は GM，DKB，AMK に感受性が高く，*Serratia marcescens* では GM，AMK，ST，また *Str. faecalis* では ABPC，CBPC，GM の成績が良好であった。

考案：分離菌の頻度については前年同様 *E. coli* が第1位を占め，*Pseudomonas* sp., *Serratia* sp. も横ばい状態であるが，*Str. faecalis* は増加した。薬剤感受性については当科における GM 耐性菌は未だ少数であった。

9. 尿路感染症に関する臨床的検討（第3報）

畑地　康助・桝　知果夫
中野　博・仁平　寛巳
広島大学泌尿器科

目的：尿路感染症においてその起炎菌と薬剤感受性の動向を知ることは，本症の治療上重要と考えられ，第27回，第 28 回化学療法学会西日本支部総会において広島大学医学部付属病院泌尿器科における 1978 年，1979 年度の尿路起炎菌とその薬剤感受性について報告した。今回は 1980 年度の成績について報告する。

対象および研究方法：広島大学医学部付属病院泌尿器科において 1980 年1月より 12 月までの1年間に，尿路感染症患者尿の細菌学的検査で尿中細菌数が 10^4/ml 以上認められたものを対象とした。薬剤感受性試験は1濃度ディスク法にて行ない（−），（±）を感受性あり，（+），（−）を耐性とした。

成績：症例数は外来 64 例（単独感染 61，混合感染3例），入院 109 例（単独 84，混合 25 例）で入院患者で混合感染症例の占める割合が高かった。分離株数は外来由来が 69 株，入院由来が 137 株でグラム陰性桿菌がそれぞれ 84%，76% を占め過去6年間で入院例でのグラム陰性桿菌の占める割合がやや減少した。分離菌別頻度では，外来例で *E. coli* 33 株（48%）が最も多く，これは 1975 年度から変動なく，次いで *Proteus* spp., *Enterococcus* の順であった。入院例は *Pesudomonas* spp. は 33（24%），*Enterococcus* 21，*Serratia* spp.,17，*E. coli* 14，*Proteus* spp. 13 株の順であった。分離菌種別の薬剤感受性は外来例の *E. coli* で ABPC に対し 67%，CEX，PPA に対し 90〜96% の感受性を示し前年度と大きな変化は認めなかった。入院例 *E. coli* は ABPC に対する感受性は 38% と前年度よりさらに減少したが，CEZ，GM には前年度と同様に 100% の感受性を示し

た。院内感染で問題となる *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* についても従来の有効薬剤に対する感受性の変動を検討報告する予定である。

10. *Serratia marcescens* による尿路感染症の臨床的検討

永友 和之・石沢 靖之
宮崎医科大学泌尿器科
大滝 幸哉・島田 雅己
同 中央検査部

目的：従来より非病原性ないしは弱毒性の菌と考えられていた *Serratia marcescens* は，近年尿路感染症の起炎菌としての重要性が指摘されている。当科入院患者の尿路分離菌においても *Serratia* の分離率は極めて高く，尿路感染症に対して果たす役割も無視できない。そこで，当科での現状を把握する目的で，その臨床的検討を試みた。

方法：1978年より1980年までの当科外来・入院患者において *Serratia* が分離された尿路感染症患者を対象とし，以下の点などについて調べた。

(1)頻度 (2)混合感染の有無 (3)分離前の菌種 (4)薬剤感受性 (5)基礎疾患 (6)手術 (7)カテーテル留置 (8)分離前の使用抗生物質 (9)症状および経過

成績：カテーテル留置症例，*Serratia* 菌分離前に抗生剤投与を受けていた症例に好発し，高齢者・癌末期患者など生体の感染防御能が低下した状態で多発する傾向を示した。また，薬剤感受性では多剤耐性傾向を示し，GMにも低感受性であった。

考案：*Serratia* による尿路感染症の惹起は，従来より宿主の基礎疾患の存在の役割，感染防御能の低下などがいわれてきているが，それとともに感染症に対する使用抗生剤の種類によっても影響されるものと考えられる。

11. 最近8年間に分離された *Serratia* の統計的観察

加藤 錠一
名古屋市立大学中検
山本素子・吉友和夫・鈴木幹三
南条邦夫・加藤政仁・山本俊幸
武内俊彦
名古屋市立大学第一内科

本来弱毒菌である *Serratia* による感染症が近年注目されてきている。そこで当院における *Serratia* の統計的観察を過去8年間について行なったので報告する。対象は1973年1月より80年12月までの8年間に当院中検にて分離された *Serratia* であり以下の成績を得た。

1) 年度別分離状況：分離数と培養検体に対する割合は1973年36株 (0.8%)，74年128株 (2.2%)，75年174株 (3.0%)，76年223株 (3.8%)，77年193株 (2.8%)，78年316株 (3.6%)，79年411株 (4.2%)，80年370株 (4.1%) と増加した。

2) 検体別分離状況：73年では喀痰16株，尿7株，膿3株，血液2株にすぎなかったが，77年では尿132株，喀痰33株，膿14株，血液3株で，80年では尿208株，喀痰101株，膿16株，血液9株と増加した。

3) 起炎性との関連：同一月内の重複を除いた症例について検討すると，尿では 10^5/ml 以上の症例は73年5例，77年78例，80年100例であり，また喀痰にて(卄)以上分離された症例は73年4例，77年9例，80年22例と増加した。血液では73年1例，77年3例，80年4例であった。

4) 他菌との混合：尿では55% に他菌との混合がみられ *Proteus*，ブ糖非発酵菌が多かった。喀痰では55% にみられ，ブ糖非発酵菌，*α-Streptococcus*, *K. pneumoniae* が多かった。

5) 薬剤感受性：3濃度ディスクの(卄)以上を感受性ありとするとABPC，CER，CEXはほぼ耐性で，CBPC 23%，CP 45%，TC 22%，GM 49% に感受性を認めた。また尿路系と呼吸器系由来株の比較では尿路系により多くの耐性株が認められた。

まとめ：当院で分離された *Serratia* は年次推移，検体別でもそれぞれ増加した。重複を除き有意と思われる症例数も年次的に増加した。このことは *Serratia* 感染症の増加傾向を示すものと思われ，今後の慎重な観察が望まれる。

12. 最近の尿路感染分離菌の検討
——泌尿器科と他科との比較——

荒川創一・中西建夫・田 珠相
浜口毅樹・川端 岳・守殿貞夫
石神襄次
神戸大学泌尿器科

目的：最近の，(1) 当科外来，(2) 入院ならびに (3) 他科入院患者の尿中分離検出頻度と薬剤感受性を比較検討した。

方法：1980年および1981年1月～7月の2期間における全科の尿中分離菌（菌数 10^5/ml 以上，総計 4,396

株）を上記の群別に分類し細菌学的集計を行なった。また，これら成績と 1970 年代のそれらとを比較した。薬剤感受性はモノディスクで（−）〜（＋）を感性とした。

成績・考察：1980 年および 1981 年度の外来尿中分離菌の内訳は *E. coli* がそれぞれ 34.9%，41.5% と最も多く，*S. faecalis*，*S. marcescens* がともに両年度 10% 前後で，さらに *Klebsiella*，*C. freundii* が 4〜8% 分離された。これらは 1970 年代の成績と類似した。また，これらのうち，14 種の感受性試験薬剤中 10 剤以上に耐性を示す多剤耐性菌は *E. coli*，*S. faecalis* では 1 株も認めなかったが *S. marcescens* では 29.4%（1980 年），63.6%（1981 年）と多かった。当科入院患者では *S. marcescens*，*P. aeruginosa* および *C. freundii* の三者が最近の両年度ともに上 3 位を占め，それぞれが 20% 前後の分離率で，これを 1970 年代の分離率と比較すると，*S. marcescens* が横ばいで，*P. aeruginosa* が増加傾向を，*C. freundii* が著しく増加している。これらのうち多剤耐性菌は *S. marcescens* で最も多く 30〜60%，他の二者では 20〜30% であった。GM 耐性菌は三者ともに 20% 前後を占めた。これに対し，他科入院患者では最近の両年度ともに *E. coli* が最も多く分離され（1980 年 19.6%，1981 年 17.8%），*S. marcescens*，*S. faecalis*，*P. aeruginosa*，*C. freundii* などがそれぞれ 10% 前後認められた。これらの *E. coli* の GM 耐性菌は 4〜12% であった。その他，当科と他科での相違として *Proteus* が当科で 1〜2% であるのに他科で 4〜8% とやや多いこと，全般に GM 耐性菌が当科より他科に多いことなどがある。

13. 神戸大学医学部附属病院における *Citrobacter freundii* の検出率，薬剤感受性の年次推移，および病原性の検討

片岡陳正・大家角義・郷司和男
原田健次・山崎　浩・荒川創一
三田俊彦・守殿貞夫・石神襄次
神戸大学泌尿器科

目的：1980 年以降当院における入院および外来患者から分離した菌のうち，特に *Citrobacter freundii* について，検体別検出率および薬剤感受性を 1972 年度の成績と比較した。また動物感染実験により病原性について検討したので報告する。

方法：1972 年度および 1980 年 1 月から 1981 年 7 月末日までの，全科の入院および外来より検出された本菌の検体別検出率と薬剤感受性の年次推移を検討した。薬剤感受性試験はモノディスクを用いた。また最近分離同定された本菌のうち 53 株を用いて各種抗生物質の MIC を測定した。それら 53 株のうち 12 株を選定し，マウス膀胱内接種による感染実験を行なった。また近年よく使われている消毒薬の本菌に対する石炭酸係数を求めた。

成績：1972 年度の本菌の分離菌株数は 89 株で，そのうち尿検体からは 71 株（80%），当科のそれは 3 株（3%）であった。1980 年度では 388 株が分離され，尿検体からは 342 株（83.5%），当科からは 105 株（27%）であった。本年度のそれを集計してみると，133 株が分離され，尿検体からは 105 株（79%），当科からは 54 株（41%）であった。これらの成績は当科由来の検出率が年次的に多くなっていることを示している。薬剤感受性については，検出率の年次的増加の割には変動は少ないように思われる。マウス感染実験に関しては，菌株番号 53 が最も強い病原性を示し，Challenge dose＝7.0×10 CFU/mouse でも，33.3% の Mortality を有し，他のグラム陰性桿菌 6 菌種と比較しても，かなり強い病原性を有していることがわかった。

14. 化学療法における去痰剤併用効果について

今岡　誠
島根県立中央病院
山本真志・渡辺貴和雄・松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：呼吸器感染症の化学療法に際し，われわれは気管支分泌物のドレナージを目的として去痰剤を一般的に併用している。しかし，抗生剤と消炎酵素剤に比較して抗生剤と去痰剤の併用効果について詳しく検討した報告は少ない。それでわれわれは，抗生剤と去痰剤の併用が体内および分泌物中の抗生物質濃度に，どのような影響を与えているかについて動物実験および臨床例について検討を行ない，若干の知見を得たので報告する。

方法：動物実験は 6 週齢の ddy 系マウス 3 匹を 1 群とし，抗生剤として RFP，ABPC，CEX を，去痰剤として NA872，Carbocystein，Seratiopeptidase を用い抗生剤単独および抗生剤と去痰剤混合物をそれぞれ経口投与した後継時的にマウスを脱血屠殺し血清，肺，肝，腎内抗生物質濃度を測定した。臨床例は 3 名の肺結核患者に REP 450 mg 単独および NA 872，15 mg 併用投与後の血清，尿，喀痰中抗生物質濃度を測定した。濃度測定には検定菌として *Subtilis* ATCC 6633 を，培地には Triptosoy Agar（BBL）と日抗基 I と I を用い薄層カッ

プ法で行なった。

結果：動物実験では RFP, ABPC, CEX と NA 872 併用例において血清，肺，肝，腎でのピーク値の増加が抗性剤単独および他剤併用例に比較して著明であった。特に RFP と NA 872 併用例ではそのピーク値は他に比較しそれぞれ約 1.5 から 2 倍の濃度を示した。また，臨床例では RFP 単独に比較し RFP と NA 872 併用例において血清，尿，喀痰中濃度の有意の増加が認められた。

考案：以上の成績から併用の有用性が確認されたが，特に NA 872 は去痰作用と同時に抗生剤の体内および分泌物中濃度の増加作用を有することが示唆された。なお，このことの呼吸器感染症の化学療法における意義についてはさらに検討を要する。

15. マイコプラズマ肺炎に対する Josamycin の投与成績

西山　亨・田中耕一・古賀達彦
島田　康・冨田尚文・阪田保隆
藤本　保・中島哲也・石本耕治
富永　薫・本広　孝・山下文雄
久留米大学小児科

原田　豊・市川光太郎・中村昌弘
久留米大学細菌学教室

目的：マイコプラズマ肺炎の治療は Erythromycin (EM) が第一選択剤として用いられているが，同じマクロライド系の薬剤である Josamycin (JM) も良好な抗マイコプラズマ作用を有していることから，JM と EM をマイコプラズマ肺炎に投与し，その臨床効果，除マイコプラズマ効果および副作用を検討したので，その成績を報告する。

方法：1980 年 11 月より 81 年 4 月までの 6 か月間に当科および関連病院を受診したマイコプラズマ肺炎に JM は 37 例に平均 40.9 mg/kg，分 3～4，平均 13 日間投与し，EM は 22 例に平均 60.1 mg/kg，分 3～4，平均 15 日間投与した。*M. pneumoniae* の検索は咽頭ぬぐい液を採取し，PPLO broth (Chanock medium) を用いて一定期間培養後 PPLO agar でコロニーの確認および抗血清による Growth inhibition test で同定，薬剤感受性は Microtiter 法で測定した。

成績：臨床効果は投与量別および投与開始病日別において JM と EM において両剤間に有意差はみられなかった。全経過からみた判定では JM 94.6%，EM 81.8% であった。除マイコプラズマ効果は JM 8 例中 4 例，EM 5 例中 2 例有効であった。薬剤感受性は JM 0.0625～0.125 Mg/ml に 95.2%，EM 0.025～0.05 mg/ml に 90.5% あり，JM の MIC は EM より劣る成績であった。有用性は，JM 86.5%，EM 86.4% と両剤間に有意差はなかった。副作用は EM に口角炎 1 例，検査値異常は好酸球増多が JM 4 例，EM 1 例にみられたが，本症では少なからず好酸球増多が出現することから，本剤によるものとはいえなかった。

考案：以上より Josamycin はマイコプラズマ肺炎に対し，Erythromycin と同等の治療効果が期待できる薬剤であるといえる。

16. 遷延化した肺炎 5 症例の臨床的検討

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

カレッド・レシャード
同　胸部外科

小橋陽一郎・市島　国雄
同　病理

化学療法の進歩につれ肺炎の病像もしだいに変化してきている。近年，抗生物質投与によって，血液での炎症反応（白血球数・CRP・血沈・α グロブリンなど）は比較的軽度になるが，胸部写真の改善がかなりおくれる遷延化肺炎が増加してきているように思われる。これに関して，抗生物質の不十分投与など原因はいろいろ推察されているが，はっきりとした結論はでていない。

症例：最近 2 年間にわれわれが経験した，遷延化した肺炎 5 症例を臨床的に検討してみた。いずれも胸部写真の改善は極めてゆるやかであった。熱型には特徴はなかった。細菌検査では，肺炎球菌が 1 例にみられただけであった。入院時の血液データでは普通の肺炎に比べ，白血球数・血沈・α グロブリンには特別な所見はなかったが，CRP は中等度の上昇しかみられなかった。基礎疾患・現病歴などを調べてみると，糖尿病・老齢でしかも体力不足・ひどい過労であったことなどがわかった。5 症例全部に経気管支肺生検を施行し細菌・組織を調べてみた。細菌は陰性であった。組織では全例に肉芽組織と線維組織が得られた。

考案：肺炎の吸収が長期化する要因として，従来より抗生物質の不十分投与が最大といわれてきている。確かに，抗生物質投与を受けながら気道感染自体が遷延化することは，最近よく経験する。

しかし，今回われわれの検討では，原因と思われる因

子は単一ではなく，糖尿病などの基礎疾患や，一過性低αグロブリン血症，極度の過労など，むしろ免疫・栄養といった個体の防御機転に関するものが大きく，これに抗生物質や消炎剤投与が複雑にからみあっていることが推察される。

17. 呼吸器の緑膿菌感染症の治療

中西通泰・前川暢夫・川合　満
倉沢卓也・西山秀樹・坂東憲司
京都大学結核胸部疾患研究所内科1
久世文幸
同　検査部

目的：種々の呼吸器疾患の経過中にみられる緑膿菌の消長を観察し，各種の抗緑膿菌抗生物質の効果を検討した。

方法：入院中の呼吸器疾患の患者について経時的に喀痰中の緑膿菌を検索し，菌数の消長と，分離された菌の感受性検査を行なった。

成績：最近2年間に緑膿菌を検出した症例は，気管支拡張症7例，DPB1例，肺線維症2例，結核性膿胸（膿胸開放術後）1例，慢性気管支炎1例，末期肺癌3例，Kartagener 症候群1例，肺炎1例の計17例で，Kartagener 症候群（10歳）を除くと平均年齢は64歳である。

末期肺癌の3例では，opportunistic infection として少量の緑膿菌が検出されたもので，肺癌の経過にあまり影響を及ぼしていないが，他は慢性の基礎疾患の経過中に，緑膿菌が出現したもので，出現前における抗生物質使用状況をみると，ほとんどが長期間抗生物質が使用されており，菌交代現象として緑膿菌が出現したものであった。

基礎疾患が軽症で，感染増悪に対し MINO の2週投与，BAPC の2週投与などで緑膿菌が出現したものもあるが，このような症例では一般状態もよく，自然に陰性化するのも観察されるが，基礎疾患の重篤なもの，いわゆる compromised host，特に Pao_2 の低下をきたす症例では，種々の抗緑膿菌剤を用いても陰性化しにくく，予後不良であった。新しい CFS，APPC，TIPC，PIPC，CPZ などの単独あるいは併用療法でも除菌は困難であった。症例は慢性気道感染症が主であったので，*H. influenzae* からの菌交代が多く，出現した緑膿菌の抗緑膿菌剤に対する感受性は良好で，GM 耐性は1例のみであった。

緑膿菌肺炎例では，80歳の陳旧肺結核に起こったもので，2週間の経過で死亡した。

考案：慢性難治の呼吸器緑膿菌感染症の問題は依然として解決されていない。肺機能障害とくに Pao_2 の低下は緑膿菌に対する宿主の抵抗力を減弱させるようであった。

18. 耳鼻咽喉科領域感染症に対するセフスロジンの臨床効果
―主として緑膿菌感染についての検討―

馬場駿吉
名古屋市立大学耳鼻咽喉科
岩沢武彦
札幌逓信病院耳鼻咽喉科
河村正三
順天堂大学耳鼻咽喉科
水越　治
京都府立医科大学耳鼻咽喉科

セフスロジンは緑膿菌に対して抗菌力を有するセフェム系抗生剤である。われわれは本剤の耳鼻咽喉科領域における評価を目的として，全国19施設よりなるセフスロジン研究会を組織し，昭和55年4月より56年4月まで本剤の検討を行なった。

方法：急・慢性化膿性中耳炎など耳鼻咽喉科領域の感染症に対し，本剤1日0.5g～4gを，筋注，静注あるいは点滴静注にて投与し，疼痛，発赤，腫張，分泌物量などの観察を行ない，臨床効果の判定をした。また投与前後に細菌学的検査を実施し，起炎菌の把握につとめた。

結果：セフスロジンの投与された症例は91例で，患者の年齢は11～82歳に分布し，平均45.3歳であった。投与が毎日行なわれなかったり，他の抗生剤併用，*P. aeruginosa* が投与前に検出されなかった25例を除き，66例を評価の対象とした。

疾患別では中耳炎が最も多く45例，術後創感染が14例その他が7例であった。各疾患ごとの有効率は中耳炎で64.4%(29/45)，術後創感染で71.4%(10/14)，その他71.4%(5/7)であり全体で66.7%(44/66)であった。投与量別では1日2g投与が最も多くその有効率は67.5%(27/40)であり，1日1g投与で59.1%(13/22)の有効率であった。

細菌学的効果は中耳炎では45例中陰性化24例，菌交代7例，不変11例，不明3例で，除菌率は73.8%であった。術後創感染では13例中，陰性化8例，一部消失1例，菌交代1例，不変1例，不明1例で除菌率76.9%であった。

一方，分離菌別では緑膿菌単独例で45例中陰性化

28例，菌交代6例，不変11例，不明4例で除菌率75.6%と高かった。緑膿菌と他の菌との混合感染は17例あり，陰性化9例，一部消失1例，菌交代3例，不変4例で除菌率76.5%と高かった。副作用としては，発熱，嘔気，注射部位に水疱がみられたが，いずれも特に重症な例はなかった。

19. 化膿性中耳炎に対するAM-715の薬効評価
——ABPCとの二重盲検比較試験——

馬場駿吉
名古屋市立大学耳鼻咽喉科

河村正三
順天堂大学耳鼻咽喉科

岩沢武彦
札幌逓信病院耳鼻咽喉科，他（計21施設）

田中恒男
東京大学保健学科

目的：新合成経口抗菌剤AM-715の急性化膿性中耳炎，および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する治療効果と安全性を，ABPCを対照薬とする二重盲検試験で比較検討した。

対象・方法：対象は15歳以上の成人で耳漏のある患者とした。AM-715は1日800mg，ABPCは1日2,000mgを各々分4とし7日間投与した。効果判定は主治医判定および委員会判定で行なった。

結果：総症例305例のうち除外・脱落を除いた252例（AM-715群131例，ABPC群121例）を解析対象とした。また安全性については298例（AM-715群147例，ABPC群151例）について検討した。疾患別では急性化膿性中耳炎56例（AM-715群26例，ABPC群30例），慢性化膿性中耳炎急性増悪症196例（AM-715群105例，ABPC群91例）であった。

急性化膿性中耳炎では主治医判定と委員会判定はそれぞれAM-715群76.9%（20/26），65.4%（17/26），ABPC群76.7%（23/30），73.3%（22/30），慢性化膿性中耳炎急性増悪症では主治医判定と委員会判定はそれぞれAM-715群55.2%（58/105），42.9%（45/105），ABPC群45.1%（41/91），34.1%（31/91）で，いずれも有意差はなかった。しかし項目別にみると，慢性化膿性中耳炎急性増悪症で鼓膜および鼓室粘膜の膨隆・腫脹に対する効果では，AM-715群はABPC群に有意に優った。また耳漏から検出頻度の最も多かった*S. aureus*に対する消失率ではAM-715群はABPC群に有意に優った。副作用はAM-715群5.4%（8/147），ABPC群11.3%（17/151）でABPC群に多い傾向がみられた。

考察：AM-715は1日800mg分4で，ABPC 1日2,000mg分4と同等以上の効果が得られかつ安全性において優れた薬剤であると結論できた。

20. 共通の起炎菌決定法に基づく遠隔2施設の起炎菌の頻度と投菌剤感受性

渡辺貴和雄・宇塚良夫・松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

豊島俊光・林雅人
平鹿総合病院

目的：本邦における起炎菌の現況解明を目的に，患者交流のない長崎と秋田の2施設において，共通の起炎菌決定法に基づく3年間の比較検討から，所期の目的の一部を達成する結果を得たので報告する。今回は呼吸器感染症についてのみ示す。

方法：長崎大学熱研内科（以下，熱研）および秋田県平鹿総合病院（以下，平鹿）において，1978年から1980年の3年間に喀痰細菌定量培養法によって起炎菌の決定された543名（熱研343，平鹿200）の818感染症を対象に，起炎菌頻度，MIC，臨床背景から比較検討を行なった。

成績：①起炎菌頻度の年次変動；熱研では3年間ほとんど変化せず，*H. influenzae*，*S. pneumoniae*，*P. aeruginosa*の上位3菌は一定で，1978年4位の*K. pneumoniae*が1980年に5位となり，*S. aureus*が4位となった。平鹿では*H. influenzae*が3年間とも1位であるが，1978年2位の*S. aureus*が激減して1980年に7となり，代って*Serratia*が3位，*A. calcoaceticus*が4位へと著明に増加した。②疾患内訳の比較；平鹿で肺炎と沈下性気管支炎（寝たきり患者の下気道感染）が多く，癌・脳血管障害による麻痺の基礎疾患が，熱研9.6%，平鹿42.0%と有意の差を認めた。③基礎疾患の有無による起炎菌内訳；基礎疾患なしの群では両施設とも上位4菌種は同一で，*H. influenzae*，*S. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*K. pneumoniae*の順であった。基礎疾患群は，熱研で*S. pneumoniae*と*K. pneumoniae*が多く，平鹿で*S. aureus*，*Serratia*，*A. calcoaceticus*が多い点が異なった。④抗生剤感受性；*S. aureus*の高度耐性菌が平鹿に存在し，癌患者に集中していた。それ以外は両施設にほとんど差がなかった。⑤基礎疾患有り群の両施設の起炎菌の違いは，外科患者・予防投薬中患者の頻度，治療主剤のPCsからCEPsへの変更がその主因と推定された。

結論：患者背景を一致させると遠隔2施設間に起炎菌頻度，抗菌剤感受性に差がないこと，および両施設における差の主要因が，癌と脳血管障害の基礎疾患であることを示した。

21. 呼吸器感染症におけるアミノ糖系薬剤の使用状況についての検討

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

目的　近年，新しいβ-lactam系抗生剤の開発により，抗菌スペクトラムの拡大と比較的副作用の少ないことから使用頻度が高まっているが，依然としてアミノ糖系抗生剤の抗菌力は評価に値するものであり，今後本薬剤の臨床的適応ならびに使用法については再検討する必要があると考えている。そこで今回私どもは，当科におけるアミノ糖系抗生剤の使用状況に関して検討を行なった。

対象ならびに成績：1974年より1981年6月までの間に呼吸器感染症で入院した患者のうち，アミノ糖系抗生剤使用例は，65症例81回入院で，感染エピソードは129回であった。75%の症例には併用投与法が用いられ，85%の症例は難治性疾患であった。年齢分布では50～70歳台が大部分を占めており，基礎疾患では，慢性閉塞性肺疾患，気管支拡張症，肺癌など何らかの肺疾患を有するものが全体の81%であった。使用理由では，何らかの前治療薬剤が無効の場合，すなわち第2次選択剤として用いられた場合が62%で，感受性，他剤耐性，および他剤アレルギーなどの理由で第1次選択剤として使用された場合は34%であった。対象起炎菌では混合感染を含めて，*Ps. aeruginosa* と *Klebsiella* の関与した例が62%を占めていた。臨床効果は全体で61%で，単独投与と併用投与の間に有意差はなかったが，*Ps. aeruginosa* 単独感染例においては単独投与62%に比べ，併用投与では89%と優れた効果が認められた。除菌効果では *Ps. aeruginosa* 38%，*Klebsiella* 49%で，特に混合感染例では25%と低く，全体では41%であった。使用量についてみると，併用投与の場合，約半数で投与量の減少が認められたが，使用期間では差は認められなかった。

副作用発現例は7例（10.7%）あり，基礎的に腎機能障害のあった1例で致死的腎不全がみられたが，他の6例（眩暈，耳鳴，BUN上昇尿閉，胸内苦悶）は投与中止により症状消失した。

22. β-lactamase 阻害剤の臨床効果
——β-lactamase 産生菌が関与した気管支拡張症について——

渡辺謙一・田中　光・福田義昭
伊藤直美・藤田紀代・重野芳輝
那須　勝・斎藤　厚・原　耕平
長崎大学第2内科

北島幸子・餅田親子・林　愛
管原和行・山口恵三
長崎大学検査部

私どもはすでに第29回化学療法学会において，対象とした約半数の慢性気道感染症患者の喀痰により，PCGとCERが不活化され，同様の現象が *in vivo* でも認められたこと，この原因が喀痰中のβ-lactamase産生菌による不活化であったことを報告した。今回は喀痰中のβ-lactamase活性が特に著明であった2例の気管支拡張症の急性増悪患者に検討を加えた。その結果は，これら患者の喀痰においてPCGおよびCERが不活化される現象を *in vitro* においても認めた。またその不活化現象がβ-lactamase inhibitorであるクラブラン酸（CVAと略す）を同時に投与することにより，*in vivo* においても認められることを確かめた。同様の結果は，もう一つのβ-lactamase inhibitorであるCP-45899とペニシリン系抗生剤TA-058の併用によっても認められた。臨床的にもβ-lactam抗生剤とβ-lactamase inhibitorとの合剤であるBRL-25000やCP 45899/CPZを投与することにより，優れた除菌効果を認めている。またその臨床分離菌のMIC値の検討においても，BRL-25000の場合はAMPC単独に比べMIC値はより低くなっている。一方CPZ単独とCP 45899/CPZの合剤の比較では増悪の主役を演じたと考えられる *B. asaccharolyticus* に対しては優れていた。今後，慢性気道感染症に対するこれらβ-lactamase inhibitorを用いた合剤の有用性が示唆された。

23. Cefotiam(CTM)の呼吸器感染症における臨床的検討

西本　幸男・山木戸道郎
渡辺　隆・築山　文昭
広島大学第2内科

桑原正雄
県立広島病院第3内科

目的：Cefotiam（CTM）の呼吸器感染症への臨床応用を試みるために，本剤の喀痰中への移行，臨床分離株に対する抗菌力および臨床成績について検討した。

方法：呼吸器感染症 10 例における CTM 1 g，1 時間点滴静注時の血中，尿中および喀痰中濃度を，また，喀痰および咽頭ぬぐい液からの臨床分離株 10 菌種についての MIC を測定した。他方，呼吸器感染症 33 例に対して本剤 1 日 1～4 g 投与による有用性を検討した。

結果：CTM 1 g 点滴静注時の血中濃度は，静注開始 0.5～1 時間目に 42.7～98.7 μg/ml（平均 58.2 μg/ml）と最高値を示し，6 時間目までの尿中排泄率は平均 56.6% であった。喀痰中への移行をみると，2～4 時間痰で CTM 濃度は最高に達し，0.4～4.5 μg/g（平均 0.94 μg/g）を示し，最高血中濃度に比して 1.6% の移行率であった。臨床分離株 396 菌株に対する CTM の抗菌力は，*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* のグラム陽性球菌では CEZ とほぼ同程度で，CMZ，CFX よりも優れた成績が得られた。*H. influenzae* においては同系抗生剤のうちでは最も強い抗菌力を有し，*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* のグラム陰性桿菌についても同様な成績であった。呼吸器感染症への CTM の臨床効果は，著効 8 例，有効 15 例，やや有効 7 例および無効 3 例（有効率 69.7%）であり，特に急性肺炎 20 例においては 90% の有効率が得られた。全例とも副作用は認めなかった。

考案：CTM の喀痰中移行は，同系薬剤間においては比較的良好と考えられるとともに強い抗菌力を有しており，呼吸器感染症に充分応用できると考えられた。

24. 呼吸器感染症に対する Cefoxitin の臨床的検討

末次 勧・内藤 龍雄
石川 平八・梅田 博道
名古屋保健衛生大学梅田内科

鈴木 清允
国立豊橋病院内科

森瀬雅典・酒井秀造・下方 薫
名古屋大学第一内科

片山鏡男・小林 卓・恒川 博
名古屋第一赤十字病院内科

西村 穣
愛知県がんセンター病院内科第2部

岩倉 盈・西脇 敬祐
社会保険中京病院呼吸器科

野村 靖郎・吉川 公章
大同病院内科

藤井 晴
公立学校共済組合東海中央病院内科

泉 清弥
国立療養所中部病院内科

加藤 年克・伊藤 隆
東海産業医療団中央病院内科

服部治郎次
トヨタ病院内科

吉井才司・竹浦茂樹・前田富美雄
県立愛知病院第二内科

目的：Cefoxitin（CFX）は β-ラクタマーゼに高い安定性を示し，他の β-ラクタム剤に対する耐性菌にも強い抗菌力を有し，嫌気性菌を含むグラム陰性菌，グラム陽性菌に広い抗菌スペクトラムを持つ抗生物質である。本剤を呼吸器感染症に使用する機会を得たので，その臨床試験成績を報告する。

対象および方法：投与総症例は 42 例であり，副作用については全例を検討の対象とした。効果判定には除外および脱落例を除いた 32 例（肺炎 23 例，急性気管支炎 1 例，慢性気管支炎急性増悪 1 例，気管支拡張症 3 例，び慢性汎細気管支炎 1 例，肺化膿症 3 例）を対象とした。そのうち男 20 例，女 12 例，年齢は 18 歳から 76 歳にわたっていた。投与量は 1 日 3～12 g で，2～3 回に分割投与した。投与期間は 4～28 日，平均 13.3 日であり，投与法は静注または点滴とした。

結果：臨床効果は著効 14 例，有効 16 例，やや有効 2 例，無効なしであり，有効率は 94% であった。推定起炎菌は 17 例において分離同定し得たが，その消長，交代を追跡できた 14 例のうち菌消失 11 例，減少 1 例（*Klebsiella*），菌交代 1 例（*H. influenzae*），不変 1 例（*P. aeruginosa*）で，菌消失率 79% であった。副作用は発疹が 3 例に認められたが，1 例は他剤による疑いもあり，他の 1 例は多くの薬剤に過敏性を示していた症例であった。検査値の異常は GOT，GPT の上昇が 4 例に認められたがごく軽度であり，投薬終了後すみやかに回復した。血清クレアチニンが 1 例において上昇したが，本剤の投与によるものか否か明らかではなかった。

考案：以上の成績により，Cefoxitin は呼吸器感染症に対して第一次選択の抗生剤として用い得る，安全かつ有効な薬剤であることが示唆された。

25. *Staphylococcus epidermidis* と *S. capitis* が同時に分離された菌血症の一例

山岡一清・山本初津恵・笹岡郁子
県立岐阜病院臨床検査科
野中辰彦
県立岐阜病院第二内科
渡辺邦友・上野一恵
岐阜大学嫌気性菌実験施設

私どもは，MINO が著効を示した *S. epidermidis* と *S. capitis* の複数菌々血症を経験した。

症例は，発熱・四肢関節痛・発疹を主訴とする 45 歳の女性で，TIPC（10 g/day）の治療中に 3 日連続して，頻回にコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が分離された。この血液由来および採血部位皮膚由来の本菌について詳細に臨床細菌学的検討を行ない，次の結果を得た。

1. 患者血液中には，アピスタフによる複数のコード番号を示す，*S. epidermidis* と複数のコード番号を示す，*S. capitis* が混在していた。

2. これらの分離菌の薬剤感受性をみると，*S. epidermidis*, *S. capitis* とも菌分離時使用の TIPC に耐性であり，*S. capitis* は LCM, JM にも耐性であった。しかし，本症例で著効を示した MINO には，両菌種とも感受性であった。

また ABPC, CET, MINO, GM, CLDM, JM の 6 薬剤で耐性パターンをみると，血液中には，少なくとも 5 型のパターンが存在した。

本症例における菌の侵入門戸は，明確でなかった。しかし，採血部位の皮膚より少数（2～4/cm²）であるが，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌を分離し，その薬剤感受性パターンを解析したところ，血液由来のコアグラーゼ陰性ブドウ球菌の上記 5 型の感受性パターンのうちの 3 型と一致した。

しかし，患者血液中に最も多く存在していたパターンの菌は，皮膚には存在していなかった。

26. Gas Liquid Chromatography による尿中細菌の迅速同定に関する基礎的検討

村中幸二・加藤直樹・清水保夫
河田幸道・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科学教室
磯野美登利・渡辺邦友・上野一恵
岐阜大学嫌気性菌実験施設

目的：近年の化近療法剤の進歩にはめざましいものがあるが，現在，感染早期に起炎菌を迅速に同定することはできず，適切な化学療法剤の選択に一考することが多く，不適切な選択が耐性菌の増加傾向を反映している。また尿路感染症の尿中にはその起炎菌に応じた代謝産物が存在すると考えられ，その分析にて起炎菌を迅速に同定することが可能であると思われる。その 1 方法として Gas Liquid Chromatography（GLC）は，脂肪酸，アミノ酸，生体アミンなどを迅速かつ微量まで分析でき，すでに嫌気性菌の分類，同定に用いられている。今回われわれは尿中の低級脂肪酸を GLC を用いて検討したので報告する。

方法：①抽出方法；試料としての尿はすべて除菌して使用した。*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. faecalis* を無菌尿を培養基として 10^3/ml 接種し，経時的に菌数と低級脂肪酸を測定した。抽出は Perry らの方法に準じ，試料 20 ml を 1 MH_3PO_4 にて pH 3.0 にし，内部標準として吉草酸を 1 μg/ml を入れた。次に水蒸気蒸留を行ない他の高沸点物質から低級脂肪酸を選択的に抽出し濃縮した。

②GLC；島津製作所の GC-7 AG（F. I. D.），Column は capillary column Type FQ（PEG-20 M）を使用し，Carrier gas は N_2 40 ml/min で流した。注入温度 250°C で，カラム温度は 120°C で 2 分間維持し，2°C/min で昇温，150°C で 2 分間維持した。recorderは島津製作所の C-R 1 A を使用した。

結果：①尿中低級脂肪酸の抽出から分析まで Chromatography の setting の時間を含め 4 時間以内に行なえた。

②健康成人の非感染尿では，酢酸は 5 μg/ml 以下，他の脂肪酸は 0.5 μg/ml 以下が正常範囲と考えられ，これ以上の脂肪酸が検出されれば尿路感染が考えられることが示唆された。また，酪酸に関して男性は全例検出できたのに比べ，女性では検出されない結果を得た。

③*in vitro* において，*E. coli* の感染では酢酸とプロピオン酸が，*S. faecalis* の感染では酢酸が検出され，菌数

の増加に伴い増量しており，感染尿において菌数の予想もできる可能性があった。

27. マウス実験的上行性腎盂腎炎における細菌の実質内侵入経過についての電子顕微鏡的観察

出口　隆・前田真一・蟹本雄右
河田幸道・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

目的：腎盂腎炎の感染経路については，リンパ行性，血行性，上行性感染などが考えられているが，その多くは上行性感染によるものである。今回，われわれはマウスを用いて上行性腎盂腎炎を作成し，細菌の腎実質内への侵入経路について電子顕微鏡を用いて観察を行なった。

方法：実験動物として ddY 系マウス，雌，4週齢を用いた。上行性腎盂腎炎は，ヒト腎盂腎炎由来の *E. coli* O6H (−) 株の 10^9 cells/ml 菌液，0.1 ml を経尿道口に膀胱内に接種し，菌接種後ただちに外尿道口を6時間結紮することにより作成した。菌接種9時間後，12時間後，15時間後にそれぞれ腎摘出を行ない，光顕，電顕の試料とした。

成績：腎盂粘膜においては，細菌侵入による腎盂上皮の変性，脱落，腎盂上皮基底膜下への好中球の集合，基底膜の破壊，好中球の腎盂腔内への遊走が観察された。腎実質においては，細菌の集合管，遠位尿細管，ヘンレ係蹄腔内への上行，管内での増殖，尿細管基底膜の破壊，間質内への侵入がみられ，膿瘍形成部位では好中球による細菌の貪食像が観察された。

考案：今回の上行性腎盂腎炎モデルにおいては，細菌の腎盂上皮の変性，脱落，基底膜の破壊による腎実質への侵入経路と，尿細管を上行し，尿細管腔内での増殖，尿細管基底膜の破壊による腎実質への侵入経路と2つの経路が推測された。しかしながら，腎間質，毛細管内に早期より，細菌がみられることなどより腎内での細菌の波及に関して，腎内の毛細管網，リンパ管網の関与も充分に考えられた。

28. 肺炎桿菌に対する Cefazolin および Cefoxitin の作用（その1）
——形態学的観察——

北畠　義久・森田智津子
横田　芳武・中井　益代
大阪医科大学微生物

目的：肺炎桿菌に対する Cefazolin (CEZ) および Cefoxitin (CFX) の影響を，走査電顕と透過型電顕により観察し，その作用機序を形態学的に解明する。

方法：*K. pneumoniae* NCTC 418 株のブイヨン培養の対数期に CEZ および CFX を各々 4 MIC (CEZ, CFX ともに 6.25 μg/ml) を添加し，その後経時的に集菌し，1% glutaraldehyde 前固定，1% OsO_4 で後固定後，常法に従って走査電子顕微鏡および透過型電子顕微鏡試料を作成し，肺炎桿菌の形態変化を観察した。

成績と考察：CEZ 添加初期には，菌体の中央部に膨隆 (bulge) が観察されたが，cell wall，核などには著明な変化はみられなかった。さらに時間の経過とともに bulge が膨大し，その片側に球状の構造物が出現した像も多くみられ，それが膨大し，ついには破裂し溶菌した。また，菌体の伸長化は全経過を通じて軽度であった。

一方，CFX の場合，初期には菌体の伸長化が著明に認められ，さらに核の変化，特に電子密度の低下が著明であり，一部では cell membrane の剝離がみられた。時間の経過とともに，桿状形態のまま溶菌した像もみられ，一部には菌体の中央部の膨隆した構造や溶菌像もみられたが，CEZ の場合と比較して，その数は非常に少なかった。

このような形態変化の差異については，両薬剤の penicillin-binding proteins に対する親和性の差によると思われる。

また，両薬剤の形態変化には，明らかに差があるが，cell wall の切断部位は，bulge の一部から起こると思われる。また，この bulge 形成部位は，cross wall の形成部位に一致すると推定しているが，この点についてさらに検討を加えていく予定である。

29. Clavulanic acid と Cephalexin 間にみられる協力作用について

西野　武志・中沢　季美
大槻　雅子・谷野　輝雄
京都薬科大学微生物

Clavulanic acid (CVA) と Cephalexin (CEX) 間の協力作用について，大腸菌 K-12 株を用いて検討を行なった。

Checker board titration method により検討を行なったところ，その min FIC index は 10^8 cells/ml 接種の場合 0.37 であり，10^6 cells/ml 接種の場合 0.5 であった。Checker board titration method で CVA と CEX 間に協力作用がみられたので，次に増殖曲線に及ぼす影響について検討を行なった。大腸菌 K-12 株を Heart infusion broth に接種して振とう培養を行ない，約 2×

10^7 cells/ml に達した時点で薬剤を添加し，経時的に生菌数測定を行なった。CVA 25 μg/ml 作用では静菌的な作用がみられ，CEX 3.13 μg/ml 作用では作用後1時間までは静菌的な作用がみられたが，その後 control と同様に増殖した。一方，CVA と CEX の併用により生菌数の減少がみられ，協力作用を認めた。時間をずらせて併用した場合に協力作用がどのように変動するのか，生菌数測定により検討したが，いずれの併用においても協力作用が認められた。CVA と CEX の併用時にどのような形態変化がみられるのか，次に位相差顕微鏡を用いて観察を行なった。CVA の 25 μg/ml 作用では2時間後より bulge 形成がみられ，CEX の 3.13 μg/ml 作用では菌の伸長化を観察することができた。他方，CVA と CEX の併用では菌の伸長化はみられず，作用後 60 分より bulge 形成がみられ，溶菌像も観察することができた。

大腸菌 K-12 株は β-lactamase をほとんど産生しないことから，CVA と CEX 間にみられた協力作用は，Penicillin binding protein など β-lactam 剤の作用部位で両剤の併用作用が現われたものと考えられる。

30. 尿中の白血球の機能についての検討

前田真一・出口　隆・蟹本雄右
河田幸道・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

目的：UTI 患者において尿中に遊出した白血球が機能するか否かについては従来否定的な意見が多かった。しかし，組織中より尿路腔内へ遊出した早期においては，積極的に細菌を貪食する可能性もあると考え検討を行なった。

方法：①尿中に遊出した白血球の生存に関し，患者尿をトリパンブルー，サイトディアクロム，中性赤，エオジンなどの染色液を用い経時的に観察するとともに，電顕的にも貪食状態，白血球形態変化，細菌の変化などを検討した。

②マウス逆行性腎盂腎炎を作成し組織内白血球の細菌の貪食状態を電顕的に検討した。

③患者膿尿にラテックス粒子を加えた場合の尿中白血球の貪食の有無を電顕的に観察した。

結果：①生理的に認められる pH や浸透圧の範囲内の UTI 患者尿中白血球は膀胱内貯留時間を含めて4時間でも 70% 以上，その尿中で生存していた。また，カテーテル留置患者の占める割合の高い慢性尿路感染症患者では，高率に好中球が多数の細菌を貪食しているが，急性感染症では貪食率，一白血球あたりの貪食個数とも低値であった。尿中での白血球の形態変化は時間の経過につれて著しくなる。

②実験マウス腎盂腎炎では，組織内に多数の好中球の浸潤を認めるが，細菌を貪食しているものはほとんど認められず，むしろ尿路腔内の白血球に貪食像が多数観察された。

③患者尿中白血球は少数ではあるが，尿中でラテックス粒子を貪食した。

結論：尿中では生存環境は悪く形態変化は漸次進行するが，白血球は尿路腔へ積極的に遊出し，早期においては貪食機能を有していると考えられる。

31. Introital colonization と単純性膀胱炎の関係

小川　忠・浅野　晴好
藤田　民夫・名出　頼男
名古屋保健衛生大学泌尿器科
鈴木　恵三
平塚市民病院泌尿器科

Introital clonization と単純性膀胱炎との関係を清浄中間尿培養法を用いて経過観察を行なった 20 例を対象として検討した。1976 年2月より 1981 年8月までの期間に，受診時または通院中に単純性膀胱炎と診断された 20 例を2か月から6年8か月にわたる経過観察を行なった。平均年齢 39.4 歳，主訴は排尿痛が 12 例と最多。起炎菌は *E. coli* が単独例，混合例あわせて 15 例 (75%) を占めた。

今回は GNB による膀胱炎，colonization に限り検討し，臨床経過により，膀胱炎-colonization-再発となったもの（A群）6例，膀胱炎-colonization-治療（B群）12 例，colonization-膀胱炎-colonization（C群）1例，colonization-膀胱炎-治療（D群）1例，に分けた。B群は 12 例 60% と最多であるが，colonization-膀胱炎をくり返すA群とC群をあわせると7例 35% となる。A群，C群の経過観察中導尿と introital smear を行なっているが，膀胱尿は菌陰性，smear で中間尿と同種菌が認められており，清浄中間尿法は introital smear と同様に菌検索に有用な方法であるといえる。各群の経過表を検討すると，①colonization は典型的な膀胱炎発症時あるいは再発に先立ってみられる場合がある。②colonization の検査法として清浄中間尿法が smear 採取法に比べて簡便である。③再発可能性がある患者の colonization の経過観察にあたって，再発防止のため薬剤を投与する場合は，可及的少量投与が望ましい。④coloniz-

ation の消去を目的とする ST 合剤の投与は有効な場合もあるが，recolonization のみられることもあるといよう。

32. 長期カテーテル留置患者の尿中分離菌の検討

金村三樹郎・西村　洋司
三井記念病院泌尿器科

金　子　裕　憲
青梅市立総合病院泌尿器科

当科では 1978 年2月よりカテーテル留置患者に対して，原則として月1回の尿培養を実施している。今回その結果を集計したので報告する。

対象症例は 1978 年以降4か月以上経過観察しえたカテーテル留置患者で，腎瘻または尿管瘻 21 例，膀胱瘻 17 例，尿道留置カテーテル 11 例の計 49 例である。膀洗・腎洗には硫酸ポリミキシンBまたはリバノールを使用し，真菌が尿中に認められる期間はアムホテリシンBを使用した。経口で投与された化学療法薬は種々である。49 例全例にいずれかの時点で菌が検出された。留置直後以外に培養陰性を示したのは 16 例 25 回みられたが，持続期間はほとんどの例で1か月以内であった。単独感染に比べ混合感染が圧倒的に多く，分離菌種では *Proteus* sp., *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Alkaligenes* sp., *Serratia* sp. の順に多かった。委節変動を示した菌種はなかった。観察期間中菌交代現象は 44 例に 197 回みられ，菌交代の頻度は前後比較培養中 16.1% であった。交代菌種としては，*Pseudomonas* sp. 56 株，*Streptococcus faecalis* 42 株，*Proteus* sp. 38 株，*Serratia* sp. 23株の順に多かった。年度別では増加傾向がみられた。観察期間中 32 例に真菌がみられ，菌種では *Candida albicans* が最も多かった。サルファ剤以外の抗菌剤，抗生剤を投与されていない 12 例には1例も真菌はみられなかった。発熱を伴った尿路感染の発生は 11 例に 20 回みられた。起因菌としては *Serratia proteamaculans*, *Pseudomonas aeruginosa* が多かった。抗生剤の影響，院内感染が結果を修飾していると思われるが，全体としては従来の報告とほぼ同様の結果であると思われる。

33. 感染結石における結石内培養と抗生剤濃度の検討

岡田　裕作・郭　俊逸
桐山　管夫・吉田　修
京都大学泌尿器科

感染結石は尿路結石の 15% を占め，尿路感染コントロールの困難なこと，再発率が高いことで "Malignant stone" とも呼ばれる。今回，感染結石 17 例に対しセフメタゾン（CMZ）投与前後の尿培養，術時得られた結石の菌培養をみた。また CMZ の結石内濃度を *in vitro* 8 例，*in vivo* 2 例でみた。

CMZ 投与前，尿培養陽性例は 11 例で，うち3例が複数菌感染であった。菌種は *E. coli* 4 例，*Proteus mirabilis* 3 例，*Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* 各2例，*Enterobacter*, *Proteus morganii* 各1例であった。CMZ 投与後 *Proteus* は全例消失，3例に *Pseudomonas* の残存，1例に *E. coli* への菌交代をみた。

結石菌培養陽性8例では，尿培養陰性になっているのにかかわらず4例で結石内，外に *Proteus mirabilis* 陽性，尿培養と結石培養の菌種が異なったものが2例で，1例は尿で *Pseudomonas* 結石表面で *E. coli*，結石内部で *Proteus mirabilis*，他の1例は尿で *E. coli*，結石内，外で *Proteus mirabilis* を認めた。残りの2例では尿，結石ともに *Pseudomonas aeruginosa* が陽性であった。

CMZ の *in vitro* での浸透性を CMZ 1 mg/ml 溶液中に4時間浸漬した後，結石表面（1～3 mm）の濃度と結石内部の濃度の比率でみたところ，表面では 74.0 μg/g，内部で 18.7 μg/g，比率 27.7% であったが，1.9～75.5 %と個々の結石による差が大きく MAP とリン酸カルシウムの混合結石で特に低かった。

CMZ の *in vivo* での移行性を，CMZ 2 g one-shot 静注後1時間でみたところ，54.0 と 89.0 μg/g であった。

以上の結果より，感染結石の尿路感染のコントロールの難かしさ，手術前後での充分な化学療法の必要性が示唆された。

34. 尿路結石症と感染に関する検討

赤沢信幸・石戸則孝・那須保友
吉川雅人・岸 幹雄・朝日俊彦
大森弘之
岡山大学泌尿器科

昭和47年より昭和55年までの9年間に岡山大学泌尿器科で治療を受けた尿路結石患者について集計した。なお，再来患者は初診が昭和47年以前のものは今回の対象より除外した。解析項目は，性別・年齢分布・結石および尿路感染症の既往の有無・結石の原因・初診時または入院時尿所見（検尿・尿培養）・結石の性状・結石成分について行なった。

年齢構成では，上部尿路結石で男女ともに40歳代に頂点をもち，下部尿路結石では男は70歳代，女は60歳代に頂点をもつ分布を認めた。総数は，男919例，女340例であった。

結石介在部位と膿尿(≧5/HPF)の関係では，腎結石に膿尿を認める割合が高く，男では37.4%，女では52%と高率であった。

結石成分と膿尿の関係は，struvite 含有結石リン酸カルシウム結石で膿尿を伴うことが多く各々75%，83.3%であった。

結石の原因としては，不明が圧倒的多数であったが，女にやや感染によるものの頻度が高かった。

腎結石について検討すると，結石性状と膿尿の関係は，単発結石で膿尿を伴うものは，50% であるのに対し，サンゴ状結石では，73% であった。男女別にサンゴ状結石の割合の割合を求めると，女は男に比べ2倍の高率であった。分離菌を調べると，男女別では，男は，*Pseudomonas*, *Staphyrococcus*であるのに対し，女は，*Proteus*, *E.coli* を高率に検出した。結石成分では，男はシュウ酸カルシウム含有結石を，女は Struvite 含有結石を高率に認めた。形状と分析結果では，サンゴ状結石では Struvite が77.4% であるのに対し，非サンゴ状結石は，シュウ酸カルシウム含有石が59.2%で，Struvite は27.5% であった。菌種との関係では *Proteus* は，サンゴ状結石で Struvite 含有石と深い関連性を有していた。

35. 各種外科材料中の β-lactamase 活性について

石川 周・林宇多子・中村明茂
三宅 孝・早川義秋・高岡哲郎
品川長夫・山良二郎
名古屋市立大学第一外科

今回，われわれは外科感染病巣内での β-lactamase 活性，各種 β-lactam 剤の不活化作用，およびこれらに対する clavulan 酸の効果について検討したので報告する。

材料および方法：測定検体は胆汁および膿汁であり，検体の採取は抗生剤未使用時または使用直前に行なった。β-lactamase 活性は，chromogenic cephalosporin を用いた発基質法（disk 法）を用い，また抗生剤の不活化作用は，PCG, ABPC, CBPC, CER, CEZ を基質として用い，検体上清と反応後の残存基質量を bioassay にて測定した。

結果：胆汁18検体では，分離菌は，*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Bacteroides*, *S. faecalis* などが多く，ディスク法による β-lactamase 活性は上清で2検体に，沈渣で8検体に認められた。胆汁以外の膿汁など11検体では，分離菌として *Klebsiella*, *E.coli*, *S.faecalis* などがやや多くなっているが，上清，沈渣とも5検体に反応がみられた。血液の混入した1例は判定不能であった。

次に5種の β-lactam 剤の不活化作用を検討した。胆汁の6検体では4検体が，膿汁などでは7検体中5検体にいずれも何らかの不活化作用を認めた。これらの不活化はいずれも clavulan 酸添加により阻止された。

さらに経口投与した AMPC の胆汁中濃度を測定すると，胆汁中 β-lactamase 活性のないものでは不活化はみられなかったが，β-lactamase 活性のあるものでは，AMPC 単独投与時，ほとんど胆汁中に AMPC は検出されず，この際 clavulan 酸を同時に併用投与すると，良好な胆汁中 AMPC 濃度が得られた。

考察：外科感染材料中に β-lactamase 活性が認められ，これは分離菌の β-lactamase 産生能や菌量とかなり相関した。またこれらの抗生剤不活化作用は clavulan 酸添加によりほとんど阻止され，さらに β-lactamase 活性のある胆汁中への抗生剤移行時においても clavulan 酸の併用が有効であった。これらの成績は，複数菌感染症における治療上の問題点と考えられた。

36. 各種 β-lactamase 保有 *E. cloacae* に対する Ceftizoxime の抗菌活性

松本佳巳・高乗 仁・西田 実
藤沢薬品工業株式会社中央研究所

最近開発された第Ⅲ世代のセファロスポリン系薬剤は，グラム陰性桿菌群に対する抗菌力が著しく強化され，各種の弱毒菌にも抗菌活性を示す。しかし，一般に *Enterobacter cloacae* などの弱毒菌のこれらの薬剤に対する感受性は *Escherichia coli* や *Klebsiella pneumoniae* などと異なり，広範囲に分布している。一方，*E. cloacae* の β-ラクタム剤耐性は主として，染色体由来の cephalosporinase の産生によることが知られているので，臨床分離の *E. cloacae* 100 株の β-lactamase を等電点電気泳動で分離し，それらの特性と Ceftizoxime 感受性との相関性を検討した。

β-lactamase の等電点は，超音波破砕菌液を，等電点電気泳動にかけ，変色基質ニトロセフィンを用いるザイモグラムにより決定した。β-lactamase 活性は，Cephaloridine を基質とする紫外吸収法により測定した。MIC 測定は化療標準法に従った。

E. cloacae 100 株を染色体由来 cephalosporinase の等電点により，15 種類の subspecies に分類した。これらのうち 18 株は cephalosporinase とは別に，プラスミッド由来の penicillinase を産生していた。

E. cloacae の染色体由来 cephalosporinase 産生量は，非誘導時および β-ラクタム剤による酵素産生誘導時ともに，菌株によって大きく異なり，単一酵素産生群では，酵素産生量は Ceftizoxime 感受性と比較的良く一致した。すなわち菌株の cephalosporinase 産生量の相違が Ceftizoxime 感受性の広い分布の原因であると考えられる。

E. cloacae の染色体由来 cephalosporinase 産生株の Ceftizoxime および Cefoperazone 感受性は，ほぼ相関していたが，R-プラスミッド由来 penicillinase を同時に産生する株の Cefoperazone 感受性が低下したが，Ceftizoxime 感受性は，ほとんど影響を受けなかった。

37. 当院における臨床分離 *H. influenzae* に関する検討

——特に β-lactamase 産生株について——

中浜 力・川西正泰・二木芳人
松島敏仁・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科
黒川幸徳・山口 司・上田 智
同 中央検査部

近年 Ampicillin 耐性 *H. influenzae* は増加傾向にあると考えられるが，今回私ども当院中央検査部にて分離同定された *H. influenzae* について，菌株保存法，β-lactamase 産生の有無，各種抗生剤に対する感受性，および β-lactamase 産生 *H. influenzae* による症例について検討を行なった。

対象は本年 4 月より当院中央検査部にて分離された 72 症例 73 株で，臍分離 1 株以外はすべて喀痰由来であった。分離頻度は呼吸器内科が 38 株と半数を占め，フェニールレッド法により確認された β-lactamase 産生株 7 株はすべて呼吸内科由来であった。

菌株保存には従来 Skim-Milk 凍結法が用いられているが，今回私どもは山井，小原らの改良型ゼラチンディスク法にて保存を行なった。現在までの保存状態は 73 株中 1 株が死滅したが，67 株 91.7% が純培養に近い発育を認め，コロニー数が 50 個以下の disk は 5 株あった。菌減少の disk に関しては製作日が同じ株が 3 株あり，保存液，特に L-アスコルビン酸ソーダの鮮度が関与していると思われ，また菌自体の増殖能力に差のあることもうかがわれた。

次に，*H. influenzae* 43 株（内 β-lactamase 産生株 6 株）を用いて MIC 測行を行なった。AMPC 0.39 μg/ml にピークがあり 1.56 μg/ml 以上の耐性と思われるものは 5 株認められ，全株 β-lactamase 産生株であった。Clavulanic acid では耐性株は 25～100 μg/ml に分布していたが，BRL-25000 では 0.39～0.78 μg/ml にあり明らかな併用効果が認められた。TA-058 では 0.1 と 6.25 μg/ml に二峰性のピークがあり後者は β-lactamase 産生株 6 株よりなっていた。

β-lactamase 産生を確認された 7 症例においては，6 例が高齢で，全例に何らかの肺基礎疾患を有しており，6 例で 1～6 年にわたり PC 系または CE 系抗生剤の投与を受けた既往があった。

また，Serotype に関しては従来 β-lactamase 産生株では non-typable が多いといわれているが，われわれ

の成績でも検査を行なった6株中4株が non-typable であり，他2株は typed であった。

38. β-ラクタム抗生剤とペプシン処理ヒト免疫グロブリン(GGP)の *in vitro* 併用効果

神代 昭・内山純子・河原聖二
山口大学病院薬剤部

目的：さきに演者らは，3種のβ-ラクタム抗生剤(ABPC, CBPC, CET)およびMINOにGGPを添加した場合の *in vitro* 抗菌効果について検討し，抗生剤とGGPの併用が抗菌力の著明な上昇をきたすことを認めた(神代ら，第28回日本化学療法学会総会，1980)。

今回は，新しく開発されたグラム陰性桿菌に特に優れた感受性をもつ6種の抗生剤について，同様の併用効果の有無を検討し，作用機序解明の手掛りを得んとした。

材料および方法：使用菌株；*E. coli* (NIHJJC-2, 2235), *K. pneumoniae* (ATCC 27736, 3296), *P. aeruginosa* (ATCC 9721)。抗生剤；CFX, CTM, LMOX, CPZ, CZX, CTX。GGP添加濃度；2%, 1%, 0.5%, 0.25%。MIC測定；日本化療学会MIC測定法に準ず。増殖曲線の作成；各被検菌株を前培養し，抗生剤を含むGGP添加培地に加えて 10^6 CFU/ml とする。37℃振とう培養し，2, 4, 6時間における生菌数を測定し，GGPを含まない対照培地における結果と比較した。

結果と考察：MICおよび増殖曲線いずれにおいても，CTMを除く5種の抗生剤とGGPの併用効果は，前報同様にみられた。

E. coli 2235に対しCFX, LMOX, *K. pneumoniae* 3296に対しCPZ, CFX, LMOXは，いずれもGGP併用によってそれらのMICが1/8にまで低下した。

増殖曲線については，*P. aeruginosa* ATCC 9721を除く菌株に対し，各抗生剤ともに併用効果が著しく，抗生剤濃度一定ならば，GGPの濃度の高いほど効果が大きかった。*P. aeruginosa* ATCC 9721に対してはCPZを除いて大きい併用効果は認められなかった。

位相差顕微鏡による *K. pneumoniae* 3296, *P. aeruginosa* ATCC 9721に対する観察では前者について併用による著明な溶菌効果がみられたが，後者に対しては，抗生剤単独と併用との間に大きい差は認められなかった。

39. 婦人科手術時における Tinidazole の嫌気性菌に対する効果

張 南 薫
昭和大学産婦人科

福 永 完 吾
島田綜合病院産婦人科

国 井 勝 昭
国井産婦人科病院

出 口 浩 一
東京総合臨床検査センター

内性器感染症は腟内，頸管下部の細菌が上行性に感染して発症することが多い。この部には嫌気性菌が多数常在し，内性器感染症では嫌気性菌の分離率が高い。特に，流産，人工妊娠中絶術後，子宮全剔出術後，産褥，悪性腫瘍などでは局所の hypoxia，出血，壊死など環境の変化が嫌気性菌の増殖に有利となり，嫌気性菌による術後感染症もしばしば認められる。

著者らは，嫌気性菌に対し抗菌力の強い Tinidazole (TDZ) を投与して，その前後の腟内容中の嫌気性菌の消長を検索し，検出菌の MIC 値を測定した。またTDZ投与後の血中濃度，腟分泌物中への移行濃度を測定し，本剤投与が婦人科手術後の嫌気性菌感染症の予防が可能か否かを検討した。

対象：子宮内容除去術後53例，子宮全剔出術後15例，子宮内膜炎3例，子宮内膜炎＋付属器炎2例，バルトリン氏腺膿瘍1例，計74例について検索し，56例にTDZ 1,000 mg を予防目的には3日間，治療目的には5～10日間投与し，18例は非投与対象群とした。

細菌学的検査およびその他の検査観察は投与前後に行なった。TDZ 1,000 mg 1回径口投与後の血中濃度は1時間値 52.0 μg/ml，3時間値 56.6 μg/ml，12時間値 49.1 μg/ml，24時間値 27.7 μg/ml であり，腟分泌物中濃度は24時間で 21.8 μg/Tampon であった。

培養成績：74例中，嫌気性菌単独検出1例，好気性菌との混在73例，嫌気性菌1種検出33例，2種混在27例，3種混在9例，4種混在5例，計10種133株が検出された。菌種では *B. fragilis* 46株 (34.6%), *Peptostreptococcus* 31株 (23.6%) が多い。そのTDZに対するMICは *B. fragilis* 0.78 μg/ml, *Peptococcus* sp. 1.56 μg/ml, *Peptostreptococcus* 0.78 μg/ml であった。TDZ投与後の嫌気性菌消失および減少，計71.4%に対し，非投与群の自然消失33.2%で有意差を認めた。

術後嫌気性菌感染症の発症はなく，子宮内感染症例では嫌気菌の消失を認めた。以上の成績から TDZ の投与は婦人科手術後嫌気性菌感染症の予防が可能であることが示唆された。

40. *Clostridium* 属の各種化学療法剤に対する感受性

小林とよ子・磯野美登利・朝日良成
今朝洞忠孝・渡辺　邦友・上野一恵
岐阜大学嫌気性菌実験施設

各種臨床材料より分離した *Clostridium* 106 株を用いて，17 剤の化学療法剤に対する薬剤感受性を評価し，その成績より *C. botulinum* 選択分離培地を考案した。薬剤感受性測定法は寒天希釈法によった。その結果，*C. ditticile* 34 株に対して，メトロニダゾールでは 0.125 μg/ml～0.5 μg/ml，MK 0787 では 0.5 μg/ml～4 μg/ml までの間に分布し，著しい感受性を示した。一方，CLDM では 0.125 μg/ml～≧128 μg/ml と広い範囲に分布し，*B. fragilis* と同様に≧128 μg/ml の耐性菌が約 18 %に認められた。また，セフェム系の CFX，CMZ，CTX，CZX および LMX，YM 09330 は高度感受性，CPM，CEZ，CMD，CPZ および CBPC では中等度の耐性を示した。その他の *Clostridium* (*C. bifermentans*, *C. pertringens*, *C. sordellii* など) 57 株では，MK 0787，LMOX および YM 09330 はいずれも 8 μg/ml 以下に分布した。*C. botulinum* と *C. sporogenes* 15 株に対して，CZX はほとんどの菌株が 32 μg/ml 以上の耐性を示し，CZX は *C. botulinum* と *C. sporogenes* には自然耐性であることが認められた。

以上の成績より GAM 寒天に CZX を 6.25 μg/ml，12.5 μg/ml，25 μg/ml 加えた培地で定量培養を行なった結果，*C. pertringens* は 10^7 個接種においても薬剤添加培地上には全く菌の発育は認められなかった。一方，*C. botulinum* および *C. sporogenes* ではいずれの培地でも菌の発育が認められ，かつ菌数の減少は認められなかった。GAM 寒天に CZX 6.25 μg/ml と GM 25 μg/ml を添加したA培地および CZX 6.25 μg/ml と Cycloserine 300 μg/ml 添加したB培地を用いることにより，*C. botulinum* を良好に選択分離できることを明らかにした。

41. *Bacteroides fragilis* の Cefoxitin, Cefmetazole Cefotaxime に対する感受性試験法の比較

沢　赫代・川田　真坂
岐阜大学中検
渡辺　邦友・上野　一恵
岐阜大学嫌気性菌研究施設

方法：1. 供試菌株；研究室保存の *B. fragilis* 43 株。薬剤；力価の明らかな CFX，CMZ，および CTX。感受性ディスクは一濃度ディスク（昭和）。

2. GAM 寒天培地保存法および培養操作；A) チェンバー内保存および培養操作，B) チェンバー内保存，培養操作はチェンバー外，C) 当日作製，培養操作チェンバー外。

3. メトロンタゾールディスク；0.5 μg，1.0 μg，2.0 μg，2.5 μg，5.0 μg 含有ディスク。使用菌株；*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. vulgatus*, *C. ramosum* の 4 菌種。

成績：1. CFX，CMZ に対する希釈法 MIC 値は 3.13～12.5 μg/ml に分布し，一濃度法での阻止帯の直径は，CFX では 21.8～38.1 mm，CMZ では 23.8～36.2 mm の間に分布。これらの阻止帯の直径から推定される近似 MIC 値は，それぞれ 1.07～10.4 μg/ml，0.8～5.96 μg/ml となり，CFX と異なり CMZ は希釈法 MIC 値と近似 MIC 値に差がみられた。次いで，CTX に対する希釈法 MIC 値は 3.13 と 50 μg/ml にピークを有し，0.39～200 μg/ml と広範囲に分布し，一濃度法の阻止帯の直径も 8.3～34.5 mm の間に分布した。しかし，CTX の遅延法による判定基準が確立されておらず，われわれの成績からすると感受性と耐性との界を阻止帯の直径を 20 mm にする必要があると思われた。

2. 日常検査として一濃度法による感受性試験としては，大きな差を認めなかった。

3. 4 菌種の希釈法 MIC 値は 0.0125～0.78 μg/ml の間に分布し，阻止帯の直径も 2.5 μg ディスクでは 22～34 mm 間に分布した。5 μg ディスクでも日常検査に充分利用しうると思われる。

42. *Serratia marcescens* の薬剤耐性と R因子

桝　知果夫・畑村　康助
中野　博・仁平　寛巳
広島大学泌尿器科

目的：*Serratia marcescens* (以下 *Serratia*) は，種々

の抗菌剤に多剤耐性を示すものが多く認められる。今回われわれは尿路より分離した *Serratia* について，各種抗菌剤に対する感受性を調べ，耐性型の決定とR因子の検出を行なった。

方法：1) 使用菌株は広島大学医学部附属病院泌尿器科で 1978 年～1979 年に UTI 患者より分離された *Serratia* 57 株を使用した。

2) 使用薬剤は，Streptomycin (SM), Tetracycline (TC), Chloramphenicol (CP), Solfonamide (SA), Carbenicillin (CBPC), Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Fradiomycin (FRM), Kanamycin (KM) の9薬剤を使用した。MIC 測定は日本化学療法学会標準法に準じ寒天平板希釈法 (10^6/ml 接種) で測定した。

3) 耐性菌の設定は，MIC 分布曲線にて感受性菌群の終った点を耐性限界値 (GM は 6.25 μg/ml, SM, DKB は 25 μg/ml, TC, CP, FRM は 50 μg/ml, CBPC は 100 μg/ml, SA, KM は 400 μg/ml) とし，それ以上の MIC 値を示すものを耐性菌とした。

4) 各種薬剤の耐性菌よりR因子の検出を行なった。受容菌として *E. coli* C rit^+ を用い，混合培養法で行なった。

成績と考察：1) 各種抗菌剤に対する感受性：各種薬剤に対する耐性菌株は，TC 耐性 56 株 (98.2%), CBPC 耐性 48 株 (84.2%), DKB 47 株 (82.5%) とこれら薬剤に高頻度に耐性菌を認めた。また従来，感受性薬剤といわれた GM に対しても耐性菌株が 19 株 (33.3%) と多く認められた。

2) R因子について：R因子は *Serratia* 57 株中 23 株 (40.4%) から検出された。GM 耐性菌より GM 耐性R因子の検出率は 84.2% と高い値を示し，GM 耐性株の多くはR因子が関与していることが示唆された。TC 耐性菌，CP 耐性菌より，TC 耐性R因子，CP 耐性R因子は検出されなかった。R因子の耐性型は，SM, SA, CBPC, GM, DKB, FRM, KM の7剤耐性が7株，CBPC, GM, DKB, FRM, KM の5剤耐性が9株と，CBPC, GM, DKB, FRM, KM の5剤耐性を基本とするものが多く認められた。

43. 臨床材料より分離された多剤耐性黄色ブドウ球菌のファージ型別と Cefmetazole の感受性について

豊永義清・黒須義宇・杉田守正
関口 茂・掘 誠
東京慈恵会医科大学小児科
保科 定頼・黒坂 公生
東京慈恵会医科大学臨床検査医学
高橋孝行
神奈川県衛生看護専門学校附属病院中検
出口浩一
東京総合臨床検査センター

目的：近年，Cephalosporin C 系薬剤の繁用に伴い，*S. aureus* に対しても多剤耐性菌が少なからず認められている。Cefmetazole は 7α-位に methoxy 基をもつセファマイシン系薬剤であり，どの β-lactamase に対しても安定性の高い薬剤といわれているので，今回，多剤耐性の *S. aureus* について，その MIC を測定し，それぞれの菌株のファージ型別ならびに β-lactamase activity との相関について，検討したので報告した。

方法：慈恵医大小児科および関連施設にて臨床材料より分離した *S. aureus* 868 株を用いた。全株について，3濃度 disk 法により，CEZ 耐性株を選び，それらの菌株に対しては，化療標準法に従って，MIC を測定した。使用薬剤は，Cefmetazole (CMZ), Cefazolin (CEZ), Cephaloridin (CER), Cefuroxime (CXM), Cefotiam (CTM), Methylchlorophenyl-isoxazolyl-Penicillin (MCI-PC), Gentamicin (GM) の計7剤であった。Dhage は，原液 1 RTD の力価に調整して，型別の検索を行なった。

結果と考察：3濃度 disk 法により，CEZ 耐性と判断したものは 868 株中 66 株 (7.4%) であった。CEZ の耐性を，原液接種菌液においては，中等度 (50 μg/ml 以下) と高等 (Z 100 μg/ml) に分けると，その割合はほぼ 1：2 であった。CEZ 耐性株では，CXM, CTM も同様に交叉耐性を示し，GM もほとんどの株に高度耐性株を認め，MCI-PC においても，多くの株で耐性を示したが，CMZ では，CEZ 耐性株の上記両群とも，交叉耐性は認められなかった。CMZ の CEZ 耐性株に対する感受性分布は，1.36～6.25 μg/ml の群と 12.5～50 μg/ml の II 群に分かれており，これをファージ型別において比較すると，12.5 μg/ml 以上の群はほとんど III 群で，6.25 μg/ml

以下の群は，型別不能群とⅠ群が多く認められた。なおⅢ群の *S. aureus* は1院でほとんど検出された。また，β-lactamase activity と，MIC との相関は認められなかった。

44. 最近の黄色ブドウ球菌の薬剤感受性

林　紀孝・利谷　昭治
福岡大学皮膚科

目的：皮膚科領域における膿皮症の効果的な化学療法を行なうため，その主要病原菌である黄色ブドウ球菌の薬剤感受性傾向の再検討を行なった。

方法：昭和 55 年9月～昭和 56 年8月までの1年間に福岡大学病院皮膚科を訪れた膿皮症患者 125 名を対照とし，細菌培養を行ない得られた 65 株の黄色ブドウ球菌について，7% 食塩卵黄培地に接種し病原性を確認した後，ハートインフュジョン寒天培地（栄研）に接種し，トリディスク（栄研）を用いて 37℃, 24 時間培養後判定した。感受性テストに用いた薬剤の選択は，本院全科共通に定められた 14 項目であり，菌の感受性の決定はすべてトリディスク（栄研）の使用指示にしたがった。

成績：検査件数 125 件中 93 件に細菌が分離され，そのうちの 65 件に黄色ブドウ球菌を得た。薬剤感受性テストの成績では，AMK（49 例全例が卄以上），Mno（27 例全例が卄以上）および CEZ（60 例中 50 例が卄以上）に優れた成績が得られた。CEX（65 例中 22 例が＋以下），CFX（59 例中 18 例が＋以下）に耐性菌がみられ，さらに，LCM（65 例中 25 例が＋以下），DMP-PC（65 例中 22 例が＋以下），SBPC（60 例中 25 例が＋以下），GM（52 例中 26 例が＋以下），DKB（41 例中 21 例が＋以下）では被験菌株の 30～50% に薬剤耐性がある。ABPC（44 例中 26 例が＋以下），EM（65 例中 39 例が＋以下）および PCG（65 例中 60 例が＋以下）に至っては，被験菌株の 60～90% に薬剤耐性を示している。

まとめと考え：以上の成績から，黄色ブドウ球菌感染症には ABPC, EM, PCG は，ほとんど効果がなく，CEX を中心とするセファロスポリン系剤，SBPC などのペニシリン系剤にもかなりの耐性菌が出現してきており，抗生物質の効果判定の標準薬とされている GM にも耐性菌が多く，DKB でも同様である。AMK, Mno は高い感受性を示しているので，この系統の薬剤を主として用いるべきであろう。

45. Macrolide 系抗生剤に対する *Legionella* 属の感受性

道津安正・渡辺講一・田中　光
伊藤直美・重野芳輝・山口恵三
広田正毅・泉川欣一・那須　勝
斎藤　厚・原　耕平
長崎大学第2内科

目的：Legionnaires' disease の原因菌である *Legionella pneumophila* は Erythromycin (EM) に高感受性であり，本剤がその治療の first choice とされている。しかし，その他の macrolide 剤についての検討はほとんどなされていないのが現状である。今回私達は，他の6種の macrolide 剤と Rifampicin (RFP), Lincomycin (LCM) の *Legionella* 属に対する MIC を測定したので報告する。

方法：*Legionella* 属 50 株（標準株，患者分離株，環境分離株）の MIC を本学会標準法に準じ測定した。使用培地はこれまでの検討で activated charcoal が抗生剤の力価を減少させるので，これを除き B-YE (Buffered Yeast Extract) agar を使用した。*Legionella* 属は Yeast Extract を filter sterilized しても B-CYE 培地よりもやや劣る発育を示し，判定は 72 時間目が最適であった。接種菌量は 10^6/ml, 10^8/ml にて検討した。また，新鮮分離株と保存株の MIC の差は前者が人工培地に慣れていないことも考えられたので，使用菌株はすべて抗生剤無添加の上記培地を3回通過させた。検討薬剤は，RFP, EM, Josamycin (JM), MOM, TMS, Medecamycin (MDM), LCM, LMV, LMA_7 の9剤であった。

結果：いずれの接種量でも RFP の抗菌力が最も優れ，次いで EM を初めとする macrolide 系抗生物質も極めて強い抗菌力を示し，中でも TMS と MOM は 10^8/ml 接種で EM をしのぐ抗菌活性を示した。判定時間を 2, 3, 5 日目に行なって比較すると，2日目と3日目では菌の発育に関連して MIC に変動がみられたが，3日目と5日目の MIC はよく一致したので，3日目判定が最良と思われた。

46. ディスク感受性結果より投与量推定への試み

——セフォチアムディスクの結果とMIC 値よりの考察——

植手鉄男・津崎幸枝・古川節子
高井晶子・大久保節子・松尾清光

田附興風会医学研究所
北野病院臨床検査部

抗生物質の生体内における効果は，その抗菌力と血中，体液，組織中濃度によって左右される。感染症治療にあたっては，副作用をみることなく，薬剤の有効濃度をうるべく適切な投与量が要求される。

薬剤の抗菌力は，薬剤の細菌に対する MIC を判定することによって評価しうる。ルチン検査においてすべての菌に MIC を測定することは困難である。ゆえに，通常ディスク感受性法を用いて，薬剤に対する感受性が評価されている。ディスク法の（卅）（卄）（＋）（－）の判定を，より具体的に臨床利用に供するため，ディスク感受性結果と各種細菌への MIC の関係を追求し，ディスク感受性結果を定量的に薬剤投与量推定，評価へ利用しえないものかの考察を行なった。

セフォチアム（パンスポリン）を用いて，沪紙ディスク感受性結果と MIC との関係を各種グラム陽性，陰性菌で吟味した。

1) ディスクの信頼性を吟味するための英国のオクソイドディスク（直径 6 mm）と昭和ディスク（直径 8 mm）との成績の相関をみたところ，両者によき相関関係がみられた。

2) ディスク法結果と MIC 値との間によき相関関係がみられた。

3) 各菌のディスク結果と MIC 平均値をみてみると，黄色ブ菌（卅）0.71±0.47，（卄）1.8±0.97，グループAレンサ球菌（卅）0.08±0.006，腸球菌（＋）66.7±23.57，（－）87.31±27.5，大腸菌（卅）0.28±0.22，（卄）0.58±0.19，インフルエンザ菌（卅）0.75±0.10 μg/ml のごとくで，菌種によりある程度の差がみられる。

セフォチアムの投与量と，血中薬剤濃度の動態関係は既知であるので，上記ディスク法結果より，感染菌の MIC を推定し，どの程度の量を投与したら MIC 以上の血中濃度を保ちうるか，MIC の何倍に血中濃度を上げうるか推定が可能となろう。

47. Ifosfamide およびその活性代謝物の生体内動態

——投与法による cross over trial——

原田淳一・大熨泰亮・木村郁郎
岡山大学第二内科

上田暢男
愛媛県立中央病院内科

目的：Ifosfamide（以後 Ifo と略）の至適投与法を知る目的で，2つの投与法につき，Ifo 投与後の未代謝 Ifo および主たる活性代謝物と考えられる 4-OH-Ifo の生体内動態を比較検討した。

方法：肝・腎機能の正常な男性の肺癌患者6名に対し，2つの投与法の cross over 法による検討を，1～3週間の間隔で行なった。投与法は，①Ifo 40 mg/kg を生食 50 ml に溶解し5分で one shot 静注，② Ifo 40 mg/kg を生食 200 ml に溶解し 60 分で点滴静注，の2法で行なった。測定方法は，まず sample より CH_2Cl_2 を用いて Ifo と 4-OH-Ifo を抽出した後，alkali 処理により 4-OH-Ifo を水溶性物質（CH_2Cl_2 非抽出型）に変え，今一度 CH_2Cl_2 抽出により Ifo と 4-OH-Ifo を分別し，Ifo は Gaschromato. 法で，4-OH-Ifo は蛍光法にて測定を行なった。血中濃度は投与開始後 12 時間，尿中排泄量は 24 時間まで測定した。なお，2つの投与法間での比較検討は，compartment model の設定を行ない，薬動力学的な解析に基づいて行なった。

結果：compartment model を用いて推定された各薬動力学 parameter を2つの投与法間で比較すると，未代謝 Ifo に関しては，最高血中濃度は5分静注法が高い値を示したが，60 分点滴法の場合には活性化率が5分静注法より高いと考えられ，また分布容積も若干大きく，血中半減期も長い傾向を示した。活性代謝物 4-OH-Ifo に関しては，最高血中濃度，血中半減期では差は認められなかったが，投与後最高血中濃度を示すまでの時間は 60 分点滴法の場合が長く，分布容積も 60 分点滴法が大であった。Ifo および 4-OH-Ifo の尿中排泄に関しては，60 分点滴法の場合5分静注法に比べ未代謝 Ifo の排泄が少なく，一方 4-OH-Ifo の排泄は遷延していた。

考案：以上の結果より考えると，Ifo の投与法に関しては，5分静注法よりも 60 分点滴法がより効率的と考えられ，点滴による時間をかけた投与法がよいといえる。

48. ヒト肺癌の direct cloning および *in vitro* 制癌剤感受性試験について

宮井正博・瀬戸 匠・田村哲生
小沢志朗・藤井昌史・平木俊吉
大熨泰亮・木村郁郎
岡山大学第二内科

近年の癌化学療法の進歩により治療成績は大きお向上をとげた。個々の患者に適した薬剤を選択するうえで *in vitro* 制癌剤感受性試験は貴重な情報を与えてくれるものと思われる。われわれは軟寒天培地（2層法）を用いた cloning assay 法により，肺癌患者の原発巣，転移巣，胸水，骨髄穿刺液を用いて腫瘍の進展と colony 形成能との相関を調べ，可能な症例については直接制癌剤の感受性を調べている。

方法：固形腫瘍は腫瘍を細切しコラゲネース，DNase を加えた培養液に接触させて単細胞浮遊液を作成した後胸水・骨髄穿刺液は比重遠沈法により赤血球を除去した後，制癌剤を1時間接触させて軟寒天培地に植えこんだ。腺癌には MMC，ADM，40497S を，扁平上皮癌，小細胞癌には MTX，ADM，40497S をそれぞれ3濃度接触させた。

結果：胸水では11例中細胞診陽性例は6例で，そのうち4例に colony 形成を認め，この組織型はすべて腺癌であった。骨髄穿刺液では 17 例中生検または塗沫標本で5例に腫瘍細胞を認め，そのうち4例に colony 形成を認めた。また生検，塗沫標本ともに腫瘍細胞を認めなかった1例にも colony 形成を認めた。組織型では小細胞癌4例，腺癌1例に認められた。リンパ節転移巣では1例中1例に，原発巣では4例中2例に colony 形成を認めた。腺癌3例，扁平上皮癌1例，小細胞癌1例について制癌剤感受性を調べた。うち腺癌1例，小細胞癌1例については，化学療法の臨床効果との相関を観察したが，2例とも *in vitro* で感受性が低くまた臨床的にも無効であった点では一応の相関を示した。

また代表的なヒト肺癌の組織型である腺癌，扁平上皮癌，小細胞癌の細胞株を用いた基礎実験を行なっているのであわせ報告する。

49. Pentazidinocyclophosphatizene (SOAZ) の抗腫瘍効果について

加藤 武俊・高本 滋
水谷 峯子・太田 和雄
愛知県がんセンター研究所化学療法部

目的：新アルキル化剤 SOAZ は LABARRE, GRAMPEL らによって合成された cyclophosphatizene の誘導体で，SOAZ の抗腫瘍効果について他のアルキル化剤，特に Cyclophosphamide (CPM) と比較し検討した。

方法：1) FCM；RPMI 8402 細胞を用いて SOAZ の 24, 48 時間持続接触による DNA ヒストグラムに及ぼす影響を検討した。2) L1210 白血病，P388 白血病に対する抗腫瘍効果；L1210 細胞（10^5 個）または P388 細胞（10^6 個）を BDF_1 マウス腹腔内に移殖 24 時間後より治療を開始し，延命率にて判定した。

結果：FCM；SOAZ の低濃度では G_2+M の増加を示し，最高濃度では細胞回転の進行停止作用を示した。48 時間後では各濃度で増加する期が G_2, S-G_2 というようにずれ，$G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2$+M の進行の延長が示唆された。これは，これまでのアルキル化剤の作用と同様である。L1210 白血病に対する効果を d1, d1·9, d1·5·9 および d1-9 の4投与法で CPM と比較検討したところ，CPM はいずれの投与法においても 130～140% の延命率を示し有効で，d1·9 の2回投与の 100 mg/kg/day で 143.4% の延命率を示した。SOAZ も同様いずれの投与法においても 100～170% の延命率を示し有効で，d1·5·9 の3回投与の 200 mg/kg/day では6匹中3匹に 60 日以上生存マウスを認め着効を示し，CPM の d1·9 の2回投与での成績に優れた。投与経路を p.o., i.v. そして i.m. 投与で検討したところ 85～100% の延命率を示し，いずれも有効であったが，i.p. 投与の成績に劣った。次に P388 白血病に対する効果を d1·5·9 の3回投与で CPM, Carbazilquinone (CQ), および Mitomycin C (MMC) と比較検討した。CPM および MMC はいずれも 100% 前後の延命率を示し有効で，SOAZ, CQ は 100% 前後の延命率を示し，60 日以上生存マウスも認め著効を示した。

考察：SOAZ は L1210, P388 両白血病に対して著効を示し，CPM, CQ および MMC の抗癌剤と同程度か優れる抗腫瘍効果を認め，臨床応用を示唆する成績と考える。

50. マウス腹水肝癌 MH 134 に対する細菌性リポ多糖 (LPS) の抗腫瘍効果ならびに抗腫瘍多糖レンチナンとの併用効果について

守屋直人・三輪 恕昭・守山 稔
小林 努・小野上 雄・鶴身孝文
折田薫三
岡山大学第一外科

細菌性リポ多糖 (LPS) は，実験腫瘍に対して著しい抗腫瘍効果が種々報告されているが，その強い毒性ゆえに未だ臨床応用に至っていない興味ある物質である。

われわれは MH 134 腹水肝癌を C_3H/He マウス背部皮下に同系移植し，LPS の抗腫瘍効果を検討したので報告する。

まず正常マウス，担癌マウスに対する LPS の毒性を検討した結果，100 μg 腹腔内1回投与では正常マウスに対してさえも毒性は極めて強く，腫瘍増殖により免疫抵抗力が減弱した担癌マウスに対しては亜致死量は 50 μg 以下と考えられた。

MH 134 細胞 10^5 個を皮下に移植し，腫瘍径が約 8 mm に達した時期に LPS を i.p. 投与すると，腫瘍は 48 時間以内に中心部の出血壊死を生じ，一時的に腫瘍サイズの縮小を認めたが，残存したリング状の腫瘍組織は再び増殖し，完全消失した例はみられなかった。

次に レンチナンを同じ実験系を用い LPS とタイミングを変えて併用投与を行なった。レンチナンは予備実験から得られた至適投与量 2 mg/kg/day を用いた。この併用投与実験の結果，腫瘍移植後3日目から5日間レンチナンを連続投与，その後5日間において 13 日目に LPS を投与すると腫瘍重量からみて約 70% の抑制率を認め，各薬剤単独投与群より有意に良好な結果を得た。これは，2つの異なった免疫作動物質を併用する場合，そのタイミングによっては明らかな併用効果が得られた興味ある結果と考える。

51. 温熱化学療法に関する基礎的検討
——培養細胞を用いての anthracycline 系薬剤と温熱の併用効果の検討——

大熨泰亮・平木俊吉・瀬戸 匠
宮井正博・木村郁郎
岡山大学第二内科

目的：近年，癌治療法の中で，温熱化学療法が注目されつつある。anthracycline 系の薬剤は温熱との併用により効果増強が得られると報告されているが，今回，われわれは全身療法として耐えうる 42℃ の hyperthermia がこの系統の薬剤の効果増強に関与するか否かを，2種類のヒト由来の腫瘍細胞を用いて検討した。

方法：細胞は thermosensitive な Burkitt's lymphoma (BL) と thermoresistant な Malignant melanoma (MM) 細胞を用いた。対数増殖期にある上記細胞を，Adriamycin (ADM), Daunomycin (DM), Aclacinomycin (ACM) の各濃度と1時間，それぞれ 37℃, 42℃ で接触せしめた後，MM は trypsin によって free cell とし 10^4 個を，BL は $3\sim5\times10^3$ 個を平板軟寒天に plating し，5% CO_2 下で培養，MM は 14 日後，BL は7日後に colony 数を算定し，各薬剤濃度における cell survival を算出した。また，MM 細胞を 42℃ で一定時間前処置後，ADM と hyperthermia の併用を行ない，thermotolerance が出現するか否かについても検討を加えた。

成績：42℃ の hyperthermia は ADM の殺細胞効果を明らかに増強した。すなわち，MM 細胞の場合，ADM の 37℃ における LD_{90} は 1.2×10^{-6} M, 42℃ のそれは 5×10^{-7} M であり，BL 細胞では，37℃ の LD_{90} は 1.8×10^{-7} M, 42℃ のそれは 6.5×10^{-8} M であり，ADM の効果は 42℃ の hyperthermia により，2.4～3 倍に増強された。しかし ACM においては，hyperthermia との併用はほとんど認められず，DM は ADM と ACM の中間に位置した。42℃ で前処置を行なった結果，1時間の前処置は ADM の殺細胞効果を若干増強したが，3時間以上の前処置は ADM の効果発現を阻害する結果を得，thermotolerance の出現を示唆した。

結論：以上の結果は温熱化学療法の臨床における適応薬剤の選択，薬剤投与の timing が重要であることを示している。

52. 担癌マウス腹腔細胞，脾細胞の cytostatic 活性に及ぼす BCG の効果

井上 徹・三輪恕昭・飯島崇史
小島啓明・中村憲治・湊 宏司
折田薫三
岡山大学第一外科

目的，方法：正常マウス1匹あたり BCG 4 mg, C. parvum 0.4 mg, OK-432 0.5 KE, lentinan 0.2 mg, を腹腔内投与し4日後の腹腔 Mφ (PEC-Mφ), 脾細胞 (付着細胞 sp-Mφ, 非付着細胞 sp-Ly) の cytostatic 活性を検討した。また PEC-Mφ の cytostatic 活性と glass

tube 法による random migration の経時的変化を測定した。担癌による影響を調べるため Ehrlich 腹水癌細胞 2×10^6 個をマウス腹壁皮下，背部皮下にそれぞれ接種し腫瘍増殖に伴う PEC-Mφ，sp-Mφ，sp-Ly の cytostatic 活性を経時的に検討した。また BCG の効果をみるため assay 4日前に 4mg 腹腔内投与した。cytostatic assay は標的細胞に Ehrlich 由来の JTC-11 細胞を用い生食投与群に対する腫瘍細胞増殖抑制率を ^{3}H-uptake で計測した。

結果：細菌由来の免疫賦活剤である BCG，C. parvum，OK-432 の腹腔内投与により，PEC-Mφ のみならず sp-Mφ，sp-Ly も強く活性化された。多糖体系の免疫賦活剤である lentinan によっても中等度に活性化された。radom migration は薬剤投与後1日目より上昇し，次第に低下するが cytostatic 活性は4日目より強く活性化された。薬剤の腹腔内投与によりまず遊走性の Mφ が，続いて cytostatic な Mφ が集積されることが示唆された。担癌マウスについて検討すると，腫瘍の増殖に伴い PEC-Mφ が活性化され，背部移殖群では末期まで活性を保持した。腹壁移殖群では腹膜に腫瘍の浸潤する時期に活性は最大となり，進行すると失われた。脾細胞についてみると，担癌初期に sp-Mφ が活性化され次第に低下するが，それにかわり sp-Ly が活性化された。背部移殖群では sp-Ly の活性は末期まで保たれたが，腹壁移殖群では PEC-Mφ と同様，次第に活性を失った。BCG は腫瘍増殖に伴う免疫能の低下を防止し，末期においても正常マウス BCG 処置群と同レベルの高い活性を示した。

53. 腫瘍の外科的切除とその補助療法

鳩崎明一・三輪恕昭・橋本　修
合地　明・岡　哲秀・折田薫三
岡山大学第一外科

転移を起こした腫瘍の原発巣を切除すると，その後転移巣の増殖が活発になるという事実は臨床上しばしば経験されるところである。今回，われわれはこの事実の実験的な証明を試み，また，それが原発巣切除による免疫能の低下によるためかをみるため細胞性免疫能の推移についても検討を加えた。さらに外科的切除の効果を高めるための補助的療法として，摘脾の併用，免疫賦活剤 OK-432 の術前腫瘍内大量投与の併用およびそれらの組合せについて検討を加えた。

実験系としてルイス肺癌（3LL）細胞と8～9週齢，体重約 20g の雌 BDF_1 マウスを用いた。3LL は C 57BL マウスに自然発生する癌細胞で，移殖した場合肺転移を起こすのが特徴である。まず，5×10^5 個の 3LL 細胞を大腿部皮下に移殖すると第3日目で 0%，第7日目で 70%，第 10 日目で 90%，第 14 日目で 100% の肺転移が認められた。そこで原発巣の切除を第 14 日目に設定した。

転移巣の癌細胞増殖の指標として ^{3}H-TdR を用いたオートラジオグラフィーの方法によって標識指数（labeling index）（標識細胞数／腫瘍細胞数）を測定した。また Wexler 法により肺転移結節の数を第 24 日目に算定した。細胞性免疫能の指標としては塩化ピクリルによる遅延型皮膚反応の測定を行なった。

その結果，標識指数は原発巣非切除群では次第に低下していくのに対し切除群では一定の値を維持しつづけた。また直径 3mm 以上の大きな肺転移結節の数は切除群で有意に多かった。遅延型皮膚反応は対照群に比べ非切除群で最も低く，切除群でも末期には大きく低下した。早期の摘脾および OK-432 の術前腫瘍内大量投与は各々生存日数，肺転移結節数，遅延型皮膚反応などの上から有効で，それらの併用はさらに効果を増強した。

54. 癌免疫化学療法における血漿交換の試み

河野博光・中西幸造・浜本貞徳
峠　哲哉・新本　稔・服部孝雄
広島大学原医研外科
岡　田　浩　佑
広島大学輸血部

目的：われわれは，担癌宿主の血清中免疫物質を除去し，より効果的に免疫化学療法を行なう目的で，血漿交換療法を，癌免疫化学療法に導入した。

方法：血漿交換には，Haemonetics model 30 を使用し，1回 2,000ml，週2回，5週計 10 回を1クールとした。対象患者は，癌免疫化学療法が無効であった6例（大腸癌3名，胃癌2名，肝癌1名）で，経時的に免疫学的パラメーター，血清蛋白分画を測定，検討した。

結果：6例中4例に腫瘍縮小効果を認め，また 25～50% の腫瘍縮小効果を認めたものが，6例中3例 50% であった。血清蛋白分画では，総蛋白に変動はなかったが，アルブミンの増加，グロブリンの減少を認めた。グロブリン中，α_2，β グロブリン，および IgG の減少が著明であった。免疫抑制活性をもち担癌宿主に増加しているといわれる，CEA，IAP，Fibrinogen はいずれも経過とともに減少した。免疫パラメーターでは，PHA，PWM リンパ球幼若化反は，改善傾向を示し，これらリ

ンパ反応に対する，患者自己血清の抑制率は，経過とともに減少した。サプレッサー細胞活性も低下の傾向を示した。皮膚反応は一定の傾向を示さなかった。

考察：血漿交換により，進行癌患者血清中に存在する種々の免疫抑制物質の除去が可能であり，低下した担癌宿主の免疫能を改善させ，さらに，免疫化学療法を併せ行なうことにより，血漿交換は，癌治療において有効であると考えられた。

55. 悪性リンパ腫に対するアドリアマイシンの使用経験

中谷守一・森本　健・上田隆美
平尾　智・藤本幹夫・酒井克治
大阪市立大学外科学第2教室

大阪市立大学医学部第2外科では，最近5年間に経験した悪性リンパ腫症例の寛解導入剤として，主にアドリアマイシン（以下ADMと略す）を用いたのでその経験について述べる。初回治療した悪性リンパ腫症例は消化管原発2例および重複癌1例を除いた14例で，Hodgkin 4例，Non-Hodgkin 10例であった。治療にあたってはADM（0.4～0.8 mg/kg）を3日連続静注し，3週間休薬後これを反復した。またADMの非奏効例および奏効例への強化療法にはビンクリスチン（以下VCRと略す）を週1回1 mg（0.02～0.03 mg/kg）静注を行ない，補助および維持療法にはエンドキサン（2 mg/kg）およびプレドニン（0.4～0.6 mg/kg）を用いた。初回治療悪性リンパ腫症例14例中11例にADM投与を行ない，STAGE III_A より軽症の症例に用いられた場合，比効的奏効したが，III_B 以上の進行症例では無効例が多く，副作用が強かった。ADM低感受性症例ではADMと交叉耐性のないVCRの効果が高く，これはADMを含めた多剤併用療法の必要性を示唆するものである。また入院治療効果がPRにとどまった症例ではSTAGEの軽重によらず，退院後3か月から1年3か月以内に発再・死亡するものが多いのに対してCR群の予後は良好であり，悪性リンパ腫の治療にあたってはCRに達すべく最大の努力を払う必要があると考える。

最近5年間の悪性リンパ腫症例

症例	年齢	性	STAGE	組織型	治療法	効果	予後
1	52	女	III_B	Hodgkin	ADM⇒VCR（ビシハニール）	NC⇒PR	1年2か月後再発・死亡
2	36	男	III_A	Reticulum cell sarcoma	ADM⇒VCR（ビシハニール）	PR→NC⇒PR	生存中
3	46	男	IV_B	〃	VCR+EDX+P	PD	死亡
4	62	女	I_B	Hodgkin	ADM（レバミソール）	CR	生存中
5	49	男	IV_{SB}	Reticulum cell sarcoma	ADM+BENP	PD	死亡
6	77	男	I_A	Lymph sarcoma	ADM⇒レ線照射+VCR+EDX	PR⇒CR	不詳
7	66	女	III_B	Reticulum cell sarcoma	ADM⇒VCR	PD	死亡
8	34	男	I_A	Hodgkin	ADM⇒VCR+EDX+P	PR⇒CR	生存中
9	56	男	III_A	Reticulum cell sarcoma	ADM⇒EDX	PR	生存中
10	37	女	III_A	〃	VEMP	PR	7か月後再発・死亡
11	76	男	III_A	〃	ADM（レバミソール）	PR	1年3か月後再発・死亡
12	40	女	IV_B	〃	レ線照射+ADM⇒EDX+P	PR	1年後再発生存中
13	73	女	II_B	Hodgkin	ADM⇒EDX+P（ビシハニール）	PR⇒PD	3か月後死亡
14	67	男	III_A	Reticulum cell sarcoma	VEMP	CR	生存中

ADM：Adriamycin，VCR：Vincristin，EDX：Endoxan，P：Prednin（大市大2外　1981）

56. 中等量(5～10mg/kg)のMethotrexate (MTX)の投与経験

植田高彰・窪田良次・西郷勝康
田窪孝行・柴田弘俊・中村博行
正岡 徹・吉武淳介・石上重行
大阪府立成人病センター化学療法内科

目的：超大量 MTX (30～200 mg/kg) と Citrovorum factor (CF) による「救剤」療法は，急性白血病などでは CF により腫瘍の再増殖がみられることが多い。絨毛性腫瘍も同様である。MTX は通常 0.5～1.0 mg/kg で投与することが，われわれはこの量を増量し，かつ CF の救済を必要としない，5～10 mg/kg の中等量を投与し，効果および副作用を検討した。

対象：急性リンパ性白血病 (ALL，症例1) と絨毛上皮腫 (症例2) の各1例である。

方法：MTX 5～10 mg/kg を 5%Tz 500 ml に溶解し6時間で点滴投与する。重曹および Diamox® で尿のアルカリ化，Zyloric® の投与，1日 2～3l の補液を3日間行なった。

成績：症例1は 25 歳女性で，10 mg/kg の MTX を投与した。8日後に白血病細胞は，末梢血で 1/200，骨髄で 1/400 に減少し，効果は2週間持続した。症例2は，30 歳女性，肺転移があり，Actinomycin-D と通常量の MTX 投与により HCG-β 値の激減がみられたのち，VCR と併用で 5 mg/kg の MTX を3回投与し，さらに 10 mg/kg を2回投与した。HCG-β 値は正常となり，その後は MTX 2.5 mg 隔日経口投与で加療し，2年後の現在も再発をみていない。MTX の血中濃度は，投与直後 10^{-5} M，24 時間後 10^{-7} M であった。副作用は，症例1で口内炎，頭痛，嘔吐などがあったが軽度であり，症例2では，一過性に Trans aminase の上昇がみられたのみである。2例とも腎機能障害はなかった。

結論：MTX を，CF の救済をせずに，できるだけ大量投与することを2例で試みた。副作用は，骨髄抑制も含めて重篤なものはなかったが，2例の印象では 10 mg/kg 程度が限界量と思われた。従来の投与量に比べて，より高い効果が期待できる治療法と考えられる。

57. Noncross-resistant な2種類の多剤併用交替療法による肺小細胞癌の治療の試み

小澤志朗・宮井正博・瀬戸 匠
田村哲生・平木俊吉・大賀泰亮
木村郁郎
岡山大学第二内科

われわれは，これまで肺小細胞癌に対する cyclophosphamide (CPM)，vincristine (VCR)，methotrexate (MTX)，procarbazine (PCZ) 併用療法 (COMP 療法) の有効性を報告してきたが，その有効性をさらに向上させる目的で，COMP に対し noncross-resistant と思われる VP-16，adriamycin (ADM)，ACNU による併用療法 (VAN 療法) を COMP 療法と交互に行なう COMP-VAN 交替療法を施行し，その効果を検討中である。

投与方法は，COMP療法が CPM 270 mg/m²i. v. day 1～5，VCR 1.4 mg/m²i. v. day 1，MTX 6.5 mg/m²i. m. day 1～5，PCZ 65 mg/m²p. o. day 1～5，VAN 療法は，VP-16 140 mg/m²p. o. day 1～4，ADM 40 mg/m²i. v. day 1，ACNU 40 mg/m²i. v. day 1 に投与し，この2つの併用療法を3～4週ごとに交互にくり返す方法である。現在までに男性8例，女性3例の 11 例に投与した。年齢の中央値は 60 歳 (37～77 歳)，組織亜型は oat cell type 3例，intermediate type 8例，病変の広がりは，limited disease (LD) 6例，extensive disease (ED) 5例であった。

評価可能例は 10 例であり，CR 4 例 (LD 3 例，ED 1例)，PR 6 例 (LD 2 例，ED 4 例) で PR 以上の有効率は 100% であった。寛解持続期間は，PR の2例を除く8例は現在継続中で，中央値 2.5 か月以上 (1+～5+M)。生存期間は 1.5+～7+M でいずれの症例も生存中である。

副作用としては，血液毒性が dose limiting factor であり，3,000/mm³ 以下の白血球減少が全例に，10×10^4/mm³ 以下の血小板減少が6例に認められたが，重篤な感染症や出血傾向を認めた者はなかった。また，消化器症状，脱毛はほぼ全例に認められたが，治療中止に至る者はなかった。現在までの成績より，COMP-VAN 交替療法は，COMP 療法にまさる効果が期待されるものと思われる。

58. K-247の抗腫瘍効果に関する基礎的ならびに臨床的検討

折田光敏・弘野正司・中上和彦
峠　哲哉・新本　稔・服部孝雄
広島大学原医研外科

K-247 (P-Aminobenzoic Acid-N-Xyloside Sodium Salt) は，新しく合成された経口抗腫瘍剤で，その作用機作は不明な点も残されているが，少なくとも直接的殺細胞効果はなく，また免疫を介するものでもないとされている。基礎的検討では，C3H/He マウスに MH-134 腫瘍を i.p. に移植して，K-247 と比較的広範の Mitomycin C (以下 MMC) との併用治療を行なった。MMC を i.p. に投与し1回投与量を 1 mg/kg とした実験で，1回だけの投与，即ち総量 1 mg/kg では K-247 の併用は意味がなかった。5回投与，即ち総量 5 mg/kg でも K-247 の併用は無意味であったが，MMC 総量 3～4 mg/kg では，MMC 単独群がその毒性で生存日数が短縮するのに対し，K-247 の併用でこの毒性がカバーされ生存日数は延長する。MMC の1回投与量を 2 mg/kg としても同様の結果で，総量 4 mg/kg の MMC 投与で K-247 の併用効果はよく表現され，この結果から臨床的には，K-247 の併用で，より大量の MMC が投与しうることが期待された。K-247 の臨床的検討は，MMC, 5-FU, FT-207 をはじめいくつかの化学療法剤との併用ならびに単独投与が行なわれた。MMC との併用で総投与量 100 mg 以上が4例，最高 160 mg に及ぶが，骨髄抑制はほとんど問題にならなかった。K-247 単独投与は最長投与期間が2年以上に至っているが，副作用は全く認められず安全な長期投与が可能と思われる。臨床効果としては，K-247 単独投与で判定可能 10 例中4例，他化学療法剤併用で判定可能 12 例中2例に PR が認められた。

59. 進行・再発癌に対する Aclacinomycin-A Day 1, 2 投与法とその効果について

能塚隆之・玉田隆一郎・狩野　禅
井上文夫・白石　守男・平本陽一朗
安倍能成・児玉　好史・井口　潔
九州大学第二外科

目的：Aclacinomycin-A (ACM) は，連日少量投与法では，消化器症状，骨髄抑制などの副作用が著しいため，新しい投与法 day 1, 2 法を考案し，進行・再発癌症例に試みた。

方法：ACM Day 1, 2 投与法は，初日に ACM 60 または 40 mg を静脈内に投与 (day 1)，翌日 40 または 20 mg の追加投与 (day 2) を行ない，その後5日間休薬し，これを毎週くり返す方法である。対象症例は肝・リンパ節・腹膜などの遠隔転移を有する進行原発癌 10 例，再発癌 14 例である。年齢は 26 歳から 81 歳までで男 15 例，女9例であった。また組織学的にはすべて腺癌であった。24 例中9例には 5-FU あるいは FT-207 を併用し，そのうち1例には放射線療法を行なった。

成績：24 症例中効果判定可能症例は 18 例であった。Karnofsky 判定基準によると，ACM のみ投与された 13 例中，1-A は3例，1-B は1例であり，1-A 以上を有効とすれば，有効率は 31% (4/13) であった。また 5-FU 併用例では，4例中3例に 1-A 以上の有効例が得られた。特に手術適応なしと判断され，放射線療法および ACM Day 1, 2 投与法を併用した噴門食道癌症例では，嚥下困難の解消，胃透視における腫瘤縮小および内視鏡下生検における腫瘍細胞陰性化など著効を示した。ACM の主な副作用としては，食欲不振 50% (12/24)，悪心・嘔吐 29% (7/24)，2,000/mm³ 以下の白血球減少や 50,000/mm³ 以下の血小板減少は 25% (6/24) にみられた。副作用の程度の強いものに対しては，輸液や血小板輸注などを行なうことにより，ACM 投与継続が可能であった。

考案：他療法との併用のもとに，ACM Day 1, 2 投与法にて強力な化学療法を行なえば，進行癌・末期癌に対しても有効率の向上が期待される。その際 ACM の副作用に対し充分な配慮が必要と考えられる。

60. FT-207 術前投与における薬剤到達性に関する検討

玉石　好彦・植松　有門
西村　公宏・杉山　陽一
三重大学産婦人科学教室

癌化学療法において，抗癌剤がその効果をよく発揮するためには，目的とする腫瘍組織内の抗癌剤の濃度を高めてやることが有望な一方法である。

そこで，われわれはキニン系を介して作用する Kallidinogenase (以下 KG) を使用して，制癌剤の腫瘍組織内への到達性を目的として，ICR 系マウスに，Ehrlich 腹水癌を皮下移植し，FT-207 (以下 FT) を用いて実験検討を行なった結果，KG 併用時には，FT および活性 5-FU 濃度は，腫瘍組織内に高く，他の健常臓器に

おいては低濃度であることを認め，先の化学療法学会において発表した。

今回，これらの実験結果から，子宮頸癌患者 17 症例に対し，術前1時間に FT 坐剤 1 g を投与した 10 症例，さらに術前 KG（1錠 10 KU，6錠/日）を 3 日間投与し，術前1時間に FT を投与した7症例について，摘出組織内濃度および同時に採取した静脈血中の FT，5-FU 濃度の時間的変動を検討した。

検索組織は，坐剤投与後 3～4 時間目に摘出した子宮腟部病巣，子宮膀結合組織，子宮体部筋層，卵巣さらに腹部皮下脂肪である。また血中の濃度は，坐剤投与後1時間～24 時間の変動を測定した。

その結果，FT の組織内濃度は，KG 併用群において低濃度であるが，5-FU は KG 併用群に高濃度の傾向を示していた。また血中 FT 濃度は FT 単独群においては，投与後4時間目にピークが認められるのに対して，KG 併用群は4～8時間にピークが認められ，さらに 24 時間後においても単独群より高値を示していた。

一方，5-FU 濃度も同様の成績が得られた。また組織内濃度と血中濃度をみると，組織内に高い傾向が認められた。

以上の結果から，癌化学療法時に KG を併用することは，臨床的にも充分利用できる薬剤であるとの示唆が得られた。

61. 膀胱癌温水化学療法の経験

西尾 正一・尾崎祐吉・森川洋二
川喜多順二・前川正信
大阪市立大学泌尿器科

膀胱癌に対する温熱療法は古くより試みられているが，最近これに制癌剤を添加した温水化学療法が広く行なわれるようになった。私どもも膀胱癌 18 例について本療法を試み臨床的有用性について患者の免疫能に与える影響ならびに腫瘍縮小率，組織学的変化より検討した。

方法：生理的食塩水にブレオマイシン 30～60 μg/ml の濃度で加え，ウォーマコイルにて加温，膀胱に留置した 3 way bag catherter より注入，注入水温は 46～48℃，流出水温 41～43℃に調整した。1回 21 のかん流を10 日間行ない，これを1クールとした。免疫学的パラメータとして末梢血リンパ球数，PPD，PHA 皮内反応，PHA 刺激による末梢血リンパ球の幼若化率および癌組織 3 M KCl extract を抗原とした LAI テストを検討した。

結果・考察：本療法前後における免疫学的パラメータは5種類のうち PHA 皮内反応と LAI テストが治療後低下する傾向にあったが，その強さは制癌剤の全身投与時に比べて軽く，重篤な免疫抑制効果は認めなかった。腫瘍縮小効果は CR 1例，PR 8 例で有効率 50% であったが腫瘍の浸達度，悪性度との関係は症例数が少なく明らかにできなかった。組織学的所見では多くの症例で小円形細胞の濾胞状浸潤，上皮細胞の脱落，腫瘍細胞の変性，壊死がみられた。ブレオマイシンの組織内濃度は腫瘍の腔内凸出部で最も高く認められた。

以上のように，本療法は制癌剤の全身投与に比べて宿主免疫能に与える影響が少なく，重篤な副作用も認めず臨床的に有用と考えられるが，適応症例としては組織内薬剤濃度の分布および温熱の伝導状態を考慮すれば表在癌に適していると思われる。今後さらに症例を重ねて局所温水化学療法の有用性を検討していく予定である。

62. 尿路性器癌に対する VPM-cis CF 多剤併用療法

山内 民男・岡田謙一郎
大石 賢二・吉田 修
京都大学泌尿器科

ヌードマウス継代移植人癌モデルを使用して，Vincristine (VCR)，Methotrexate (MTX)，Peplomycin (PEP)，Cis-platinum (CDDP)，Cytosine arabinoside (Ara-c)，5-FU による多剤併用療法を考案し，その有用性に付検討した。その結果以下のような投与法，投与量を決定し臨床に応用した。

VCR 0.3～0.6 mg/m² day 1, 4，PEP 2～4 mg/m² day 1-7，MTX 2～5 mg/m² day 2, 3, 5, 6，CDDP 20～40 mg/m² day 8，Ara-C 20～40 mg/m² day 8, 13，5-FU 150～300 mg/m² day 10-12 とし，3週1コースとする投与法である。膀胱癌 9 例，陰茎癌 1 例，前立腺癌 4 例の計 14 例に投与した。

小山・斉藤班（1979）の判定基準により，膀胱癌 1 例に著効，3例に有効，2例に不変を認めた。放射線療法後強化療法として 1 例，術前照射後膀胱全摘・回腸導管造設術後の補助化学療法として投与した 2 例は，評価外とした。陰茎癌症例は他医での Bleomycin と放射線治療のためにすでに肺線維症を併発しており 2 コース途中にて中断したため評価外とした。前立腺癌 4 例中 2 例に有効，2例に不変を認めた。総有効率 6/10（60%）であった。副作用としては，嘔吐，嘔気，食思不振を全例に認めた。肺線維症を 3 例に認めたが可逆性であった。骨髄抑制を 3 例に認めたが，回復は比較的すみやかである。総じて副作用は軽度で耐え得るものであった。

副作用の点ではほぼ満足すべき結果であったが，さらに有効率をあげるには各薬剤の至適投与量を決定する必要がある。副作用との兼合いを考慮してさらに症例を重ねて検討していきたい。この点で，現在，VCR，PEP，MTX，CDDP の量を 1.5 倍に増量し投与期間を 1 週とし，原則として 2 週 1 コースの投与法を実験において評価しており，この投与法の有用性も今後，検討していきたいと考えている。

63. 尿路性器悪性腫瘍に対する Cis-DDP を含む多剤併用療法の試み

吉本　純・松村陽右・朝日俊彦
尾崎雄治郎・陶山文三・公文裕巳
金重　哲三・大森弘之
岡山大学泌尿器科

尿路性器悪性腫瘍の 21 例に対し，Cis-diammined-ichloro platinum (CDDP) を含む多剤併用療法を施行，その近接効果について検討したので報告した。

21 例全例が評価可能であり，CDDP，Adriamycin (ADM)，5-Fluorouracil (5-FU) の 3 剤併用療法（以下 CAF）が 9 例に，また CDDP，Ifosfamide (IFO)，ADM の 3 剤併用療法（以下 CIA）が 12 例に施行されている。

CAF 施行 9 例中，尿路上皮癌が 5 例，腎癌が 3 例，陰茎癌が 1 例であり，CIA 施行 12 例中，尿路上皮癌が 4 例，非セミノーマ性睾丸腫瘍が 3 例，前立腺癌が 3 例，腎癌が 2 例を占めている。計測可能病変は，肺およびリンパ節の占める頻度が高い。

効果判定は，小山・斉藤班の判定基準に準じた。CAF 施行例は，MR 3 例，NC 4 例，PD 2 例であった。また，CIA 施行例は，CR 1 例，PR 6 例，NC 4 例，PD 1 例であり，有効率は 58% であったが，有効 7 症例の内訳は睾丸腫瘍 3 例，前立腺癌 2 例，尿路上皮癌 2 例となる。

副作用としては，自覚的には CAF，CIA ともに消化器症状が必発であり，高度のものが多くを占めた。また，他覚的には軽度ないし中等度のものが多く，問題となる腎機能障害の発生頻度は低率であり，しかも一過性であった。

64. ラットにおける実験的子宮内感染症の作成と CTX による治療（第 2 報）

笠井　一弘・宮本　政樹
ヘキストジャパン株式会社総合開発研究所
高瀬善次郎
川崎医科大学産婦人科

目的：前報において演者らは，分娩 4 日後のラットを用い，実験的子宮内感染症の作成と菌接種後の治療効果について述べた。今回は，妊娠後期のラットを用い実験的子宮内感染症の作成および，それに対する抗生物質の治療効果について検討した。

材料と方法：妊娠 17 日目のラットに，ネンブタール麻酔下にて腹部の小切開を施し，子宮を露出させ，胎仔数を記録した後，右側子宮の卵巣側より第 1 仔目と 2 仔目の間に，*E. coli* 菌液 (10^6 cells/ml) を 0.1 ml 接種した。治療群においては，Cefotaxime (CTX) あるいは Cefazolin (CEZ) の 80 mg/kg を初日 1 回その後 1 日 2 回計 4 日間投与した。動物は，妊娠 21 日目（分娩前日）にエーテル麻酔下にて帝王切開し，着床数および胎仔の生死を記録した後，生存仔の体重を測った。また，子宮内膜面を BTB 培地にスタンプし，子宮内の菌検索を行なうとともに，主要臓器はホルマリン固定した。

結果：子宮内への菌接種により，非治療群では，母獣の 2/10 例に死亡がみられ，生存例においても 43.9% の胎仔が死亡した。また生存胎仔の体重も非感染群に比べ，有意に低かった。さらに子宮内膜面のスタンプ培養の結果，全例より接種菌が検出された。

一方，治療群においては，母獣の死亡例はなく，胎仔の死亡率は非治療群に比べ，CTX 群では 9.9% と有意に，また CEZ 群では 22.4% と減少傾向を示していた。生存胎仔体重は CTX 群，CEZ 群＞非治療群となり，薬物投与群と非治療群に明らかな差がみられた。また，子宮内膜面の培養成績は，CTX 群の全例 (10/10) および CEZ 群の 10 例中 6 例が菌陰性となり，治療効果が示された。

考案：今回の実験結果より，妊娠後期のラット子宮内に菌を接種した場合，感染は容易に引きおこされ，さらに，抗生物質の治療効果を母獣の子宮内状態の変化からのみでなく，胎仔の成長からも評価できることが示唆された。

65. 兎を用いての実験的・子宮蓄膿症の作成と作成した子宮蓄膿症に対するCefmenoxime (CMX : SCE-1365) による治療試験

蘭守 龍雄・鎌田 洋一
野村 紘一・西川 禎一
大阪府立大学家畜外科

1. 家兎を用いての実験的子宮蓄膿症の作成

家兎の子宮内に大腸菌を接種して，実験的に子宮蓄膿症を誘発した報告が過去に 2，3 あるが，感染の継続は5日目までとされている。今回，自然病例のイヌ子宮蓄膿症から分離した溶血性大腸菌を家兎の子宮内に接種し，子宮蓄膿症を 10 日間継続させる実験モデルを作成した。また，これを用いてセファロスポリン系薬剤による治療試験をも実施した。

イヌによる同様の実験では，黄体機能の盛んな時期に子宮体をあらかじめ結紮した子宮角内に *E. coli* (PYO-252 株) の10^8 程度を接種し，3日目の終りに結紮を解除する方法により，約 25 日間子宮蓄膿症を継続せしめ得たので，家兎による実験についても約 20 日間の偽妊娠期にあるものを実験材料に選んだ。

体重 3.5～4.5 kg の N.Z.W. の成熟雌家兎に PMSG 50 IU の皮下注射後，48 時間目に HCG 100 IU を静脈内注射した。排卵後平均 16～19 個の黄体形成があった。菌接種は HCG 注射後 8 日目に実施した。すなわち，あらかじめ子宮体を結紮した子宮角内に PYO-252 株の 10^9 を 5% mucin 液とともに注入した。本処置により子宮蓄膿症が発症し，菌接種後 10 日目まで継続したが，家兎の場合には子宮体の結紮は最後まで維持する必要があった。

2. セファロスポリン系薬剤による治療試験

CMX と Cefazolin (CEZ) の 2 種薬剤を用いて，作成した子宮蓄膿症の治療試験を行なった。菌接種後 3 日目の終りには子宮腔内に膿が充分に貯留し，膿内の生菌数も卅となったので 4 日目から 4 日間前記薬剤の静脈内注射を行なった。さらに，3 日間放置してから（菌接種後 10 日目）動物を殺し，子宮を摘出して子宮内の膿量，膿中の生菌数，内膜の炎症組織像を調べて，対照例と比較し両薬剤による治療効果を判定した。両剤の最小有効量は CMX で日量 22.5 mg/kg，CEZ で 60 mg/kg であった。

66. 産婦人科領域における Cefmenoxin (CMX) の臨床的検討

Cefmenoxime 産婦人科研究会
（代表：川崎医科大学産婦人科 高瀬善次郎）

野田克巳・早崎源基・岩砂眞一
岐阜大学産婦人科

一戸喜兵衛・沓沢 武・金子正博
北海道大学産婦人科

土門 洋哉・児玉 百樹
札幌厚生病院産婦人科

清水哲也・溝口久富・萬 豊
旭川医科大学産婦人科

真木正博
秋田大学産婦人科

千村哲朗
山形大学産婦人科

松田静治
順天堂大学産婦人科

張 南薫・福永完吾・国井勝昭
昭和大学産婦人科

我妻 堯・加来 隆一
国立病院医療センター産婦人科

穂垣 正暢・井川 名記
東京船員保険病院産婦人科

福岡 秀興・本間 恒夫
同愛記念病院産婦人科

真田幸一
愛育病院産婦人科

水口 弘司・住吉 好雄
横浜市立大学産婦人科

林 茂・中村 英世
川崎市立川崎病院産婦人科

後藤 忠雄・伊原 由幸
静岡県立中央病院産婦人科

萩原 克美・鶴田 晋二
掛川市立総合病院産婦人科

矢吹朗彦
石川県立中央病院産婦人科

東出秀二
国立豊橋病院産婦人科

長谷川幸生・二宮敬宇
多治見市民病院産婦人科

岡田弘二・金尾昌明・保田仁介
京都府立医科大学産婦人科

高島英世・池内正憲
神戸市立中央市民病院産婦人科

高瀬善次郎
川崎医科大学産婦人科

平林光司
国立福山病院産婦人科

土光文夫
広島市民病院産婦人科

前田一雄・富永好之
鳥取大学産婦人科

鳥越正・円谷一雄
山口大学産婦人科

山辺徹・本村龍太郎
長崎大学産婦人科

久保田健二
国立長崎中央病院産婦人科

鈴木通也
千葉県がんセンター産婦人科

田部井徹
自衛隊中央病院産婦人科

南条浩
大正病院産婦人科

上野一恵・渡辺邦友
岐阜大学嫌気性菌実験施設

目的：産婦人科領域における Cefmenoxime (CMX) の有用性の評価を目的とし，全国 32 施設の協力を得て，本剤の臨床効果ならびに細菌学的効果，副作用を検討し，有効性と安全性の評価を行なうとともに，併せて臨床分離株に対する MIC を測定した。

対象および方法：対象疾患は子宮内感染，骨盤内感染，子宮付属器炎，外性器感染で，投与量，投与法は1日1～2 g を 2～4 回に分割し，静注，点滴静注または筋注にて投与することを原則とした。効果判定は起炎菌の消長，臨床症状など主要自他覚症状の推移から著効，有効，無効に判定した。また MIC は日本化学療法学会標準法に従い測定し，同時に CTM, CMZ, CEZ の MIC も測定した。

成績：総症例数 258 例中他の抗生剤を併用した3例を除く 255 例について臨床効果および細菌学的効果を検討した。総合臨床効果は著効 76 例，有効 162 例，無効 17 例で有効率は 93.3% であり，疾患別の有効率は子宮内感染 97.1% (68/70)，骨盤内感染 88.8% (79/89)，子宮付属器炎 98.4% (62/63)，外性器感染 100% (23/23) であった。また，起炎菌別臨床効果では，グラム陽性菌単独感染で 100%，グラム陰性菌単独で 94.8%，嫌気性菌単独で 88.2% の有効率であり，混合感染症例に対しても 89.6% の効果が認められた。副作用は発疹1例，下痢・嘔吐1例の計2例 (0.8%) に，また臨床検査値の変動として白血球減少が2例，トランスアミナーゼの上昇が9例に認められたが，いずれも投与終了後正常に復した。なお，本剤の臨床分離株に対する抗菌力についても検討したが，第 28 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムでの報告と同様の成績であった。

考案：本剤は産婦人科の性器感染症に優れた臨床効果を示し，細菌学的にも *Bacteroides* など嫌気性菌にまでスペクトラムの拡大された極めて有用性の高い薬剤と考えられる。

67. 産婦人科領域周産期における Cefotaxime の検討

(Cefotaxime 周産期感染症研究会)

高瀬善次郎
川崎医科大学産婦人科

清水哲也・石川睦男
旭川医科大学産婦人科

藤本征一郎
北海道大学産婦人科

松田静治
順天堂大学産婦人科

張南薫・福永完吾・国井勝昭
昭和大学産婦人科

二宮敬宇・後藤加寿美・長谷川幸生
多治見市民病院産婦人科

岡田弘二・金尾昌明・保田仁介
京都府立医科大学産婦人科
本村龍太郎・屋比　久武
長崎大学産婦人科

Cefotaximeの女性性器感染症に対する有効性ならびに安全性については，すでに確認されており，今後，本剤は広く産婦人科領域において汎用される抗生物質であると考えられる。今回，われわれは研究会を組織し，周産期の妊産婦におけるCefotaximeの安全性などについて検討を行なった。

方法は，Cefotaximeを分娩性の母体に0.5g～1.0gを主に静注により単回あるいは連続投与し，胎盤通過性，児への移行ならびに残存性，母乳汁中への移行について検討し，分娩後1週間は児の観察を厳重に行ない，総ビリルビン値の変動について検討した。

母体血清中の濃度推移は，成人健常者のものとよく一致し，臍帯血清中濃度は30分～1時間でピークとなり母体血清の約1/4の移行を示し，以後漸減した。羊水中濃度は4時間～5時間でピークとなり母体血清の約1/8の移行がみられた。児への移行はわずかであり，消失も比較的すみやかであった。母乳汁中への移行はほとんどみられなかった。児の総ビリルビン値の異常もみられなかったほか，何ら異常も認めなかった。

分娩前の感染症例では7/8 (87.5%)，分娩後の感染症例では13/14 (92.9%)，破水例では58/68 (100%) の有効率であった。

以上，周産期における妊婦の投与量は1日2g～4gであり，その安全性も確認した。

68. 新生児・未熟児におけるCefotaximeの検討

(Cefotaxime周産期感染症研究会)
藤井　良知・柱　信太郎
帝京大学小児科
吉岡　一・滝本　昌俊
旭川医科大学小児科
市橋　保雄・砂川　慶介
南里清一郎・秋田　博伸
慶応義塾大学小児科
中沢　進・佐藤　肇
平間　裕一・近岡秀次郎
昭和大学小児科
堀　　誠・黒須　義宇
豊永　義清・杉田　守正
国立小児病院感染症科
岩井直一
名鉄病院小児科
西村忠史・高島俊夫・田吹和雄
大阪医科大学小児科
小林　裕・保田　恒和
黒木　茂・・大倉　完悦
神戸市立中央市民病院小児科
本廣　孝・富永　薫・山下文雄
久留米大学小児科
由良二郎・鶴賀信篤・林　周作
名古屋市立大学第一外科

Cefotaximeの乳幼児に対する有用性が立証されたので，新生児期について10施設で共同研究を行なった。

1回20mg/kgの側管注入時体重2,500g以上の成熟児では3日齢まで$T_{1/2}$は3.36時間，以後漸減して22日以降は1.2時間となる。未熟児についても同傾向であるが$T_{1/2}$は一層延長して正常化が遅れる。日齢と$T_{1/2}$の関係は3週間後でも未熟児に$T_{1/2}$の延長が認められ生下時体重では成熟児では生後1週まで延長が明らかで未熟児にその傾向が大きいが，これは従来CMZについての経験と異なり，未熟児におけるdesacetylationの未熟性が関係するのではないかと考えられた。尿中回収率は回収尿量と高い相関があるのはCMZの際と同様である。臨床例114例中解析可能な98例について新生児80例に幼若乳児18例が加えてある。

疾患別臨床効果は推定原因菌の明らかなA群についてみると敗血症8例 87.5%，化膿性髄膜炎15例 100%と極めて優れ，呼吸器感染症87.1%，UTI，軟部組織感染症100%であり菌検出をみないB群でも有効率に差がなく診断の正しさを示す。投与回数は1日2回は3～6回と，1日40mg/kg未満はそれ以上のものと有意差をもって有効率が低い。除菌効果は単独感染で黄色ブ菌を含みグラム陽性球菌に86.4%，陰性桿菌に70.6%を示し複数菌感染にも5/6に完全除菌がみられた。したがって細菌別臨床効果はグラム陽性，陰性菌すべてに極めて高く緑膿菌にも80%の有効率を示し，全体で59例について93.2%であり，菌減少をも含めると細菌学的効果は90%に達するのである。他剤無効例26例中24例までがCefotaximeに変更して有効となっている

が，先行無効例には第 3,4 群 PC，ならびに旧型の 1, 2,3 群 CEP から4群 CEP まで含み，その他 AMG, TC 類もみられる。

標準用量は3日齢まで 20 mg/kg を1日2回，4日齢以後は用量を3～4回，重症例には倍量とし化膿性髄膜炎はさらに増量を考える。

69. 小児科領域における Cefotetan (YM-09330) の検討

藤井 良知・日黒 英典
帝京大学

吉岡 一・藤田 晃三
丸山 静男・早苗 信隆
旭川医科大学，および協力施設

永松 一明・奥野 章裕
市立札幌病院

泉 幸雄・青山 隆三
国立弘前病院，および協力施設

市橋保雄・砂川 慶介・秋田博伸
岩田 敏・岩崎由起夫
慶応義塾大学

堀 誠・豊永 義清
黒須 義守・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
鈴木 正敏・南川 逸雄
都立駒込病院

中沢 進・近岡秀次郎
佐藤 肇・平間 裕一
昭和大学，都立荏原病院，高津中央病院

寺島 周・中村 明・沖本由理
菅谷直子・上原すず子
千葉大学

市橋治雄・保科弘毅・柳沢公二
杏林大学

久野邦義・屋富祖正光・小川昭正
宮地幸紀・麻生幸三郎・中島崇博
愛知県厚生連更生病院

岩井直一・佐々木 明・種田陽一
溝口文子・中村はるひ
名鉄病院

西村忠史・高島俊夫・田吹和雄
大阪医科大学

小林 裕・春田 恒和
黒木 茂一・大倉 完悦
神戸市立中央市民病院

Cefotetan の小児科領域 14 施設の共同研究の成績である。10 か月より 14 歳までの小児 42 例について行なった pharmacokinetics の成績より，代表として1回 20 mg/kg 静注時のものを示すが，200 μg/ml 以上の peak 値より急速に下降し，β-phase の $T_{1/2}$ は 2.7 時間で，12 時間後も 4 μg/ml を示した。1 時間点滴静注時もほぼ同様で $T_{1/2}$ は 2.83 時間であり，尿中排泄は8時間までに約 66% が回収された。

脱落 37 例を除いた 287 例について臨床効果を評価した。敗血症群は使用量多い方向へ，尿路感染は少ない方へ分散が明らかに異なり，呼吸器感染，その他は両者の中間に幅広く分布した。原因菌の明らかなA群 168 例では臨床的有効率 91% で，原因菌の分類できなかったB群 119 例の 93% と差がなく，共同研究者の症例選択の水準の高いことを示す。A 群で敗血症 15%，肺炎 88%，UTI 93%，腹膜炎，軟部組織感染，腸炎にも高い有効率を示した。

起炎菌の消失率は大腸菌 89%，*H. influenzae* 93%，*Klebsiella*，*Proteus* 100% と完全除菌に成功，*Salmonella* は7例中5例に消失，肺炎球菌 93%，溶連菌 88% と高率であるがブ菌 58%，混合感染 40% とやや低く，緑膿菌 4，糞便連球菌6例はすべて消失しない。

1日投与量別には 30 mg/kg 以下では有効率，除菌率とも低く，投与回数では2～4回に差がない。

基礎疾患のあるもの 70 例中 56 例に，またないもの 216 例中 206 例に有効で両者間に有意差を認める。他剤無効例 135 例中本剤に変えて有効であったものが 123 例 91% もあり，第3群 PC，旧型 CEP，TC，MAC 無効例に有効であったのは第4群 CEP の一つとして当然といえる。副作用は下痢を主として 2.8%，GOT，GPT 上昇，好酸球上昇など 8.6% であった。Cefotetan は小児科領域で特にグラム陰性桿菌感染症に有効であり，標準使用量は 20 mg/kg を1日2～3回静注または点滴静注することでよいと考えられた。

70. 小児の皮膚・軟部組織感染症に対する Cefroxadine の臨症的検討

富永 薫・田中耕一・古賀達彦
島田 康・富田尚文・阪田保隆
西山 亨・藤本 保・中島哲也
石本耕治・本広 孝・山下文雄
久留米大学小児科

目的：小児科領域における Cefroxadine (CXD) の臨床成績はすでに報告されているが，皮膚・軟部組織感染症への投与成績は少ない。そこでこれらの疾患に本剤を投与し，臨床効果，細菌学的効果および副作用，分離菌の薬剤感受性，また小児の腸内細菌叢への影響を5例について検討したので，その成績を報告する。

方法：本年6月から8月の3か月間に外来を受診した3生月から9歳の膿痂疹 89 例，癤3例，膿瘍7例，計99例を対象とし，本剤のドライシロップを1日平均 26.8 mg/kg，分 2～4，平均6日間投与し，分離された *S. aureus* 74 株，*S. pyogenes* 1株，計 75 株について化学療法学会標準法に従って，本剤と Cephalexin (CEX) の薬剤感受性を測定した。また本剤を1生月から7歳10か月の5例に1日量 30 mg/kg 分 3，食後で5日間経口投与し，腸内細菌叢の変動を投与開始前，3日，5日，10日後にみた。

成績：主治医の全症例での臨床効果は 90.9%，小委員会の判定では本剤投与開始 3, 5, 7 日後各々 81.4, 91.2, 94.6%，細菌学的効果は 88.9% と高率で何ら副作用も認められなかった。分離株の薬剤感受性試験では *S. aureus* は CXD で MIC 1.56～25 μg/ml, CEX で 0.78～25 μg/ml に分布し，MIC のピークは両剤ともに 3.13 μg/ml で酷似し，*S. pyogenes* の1株は CXD, CEX 各々 MIC 0.2 μg/ml 以下，0.39 μg/ml であった。

考案：例数の多い膿痂疹のみについて1日投与量，投与回数別に臨床効果および細菌学的効果を検討したところ，本症に対しては1日 21～30 mg/kg，分 3, 5 日間あるいはそれ以上の投与で充分な臨床効果が期待できると思われる。また本剤の腸内細菌叢への影響は少ないものと思われる。

71. 小児皮膚急性感染症に対する Cefroxadine ドライシロップ臨床検討

セフロキサジン・ドライシロップ臨床検討会
（班長：岡山大学皮膚科 野原 望）

荒田次郎
高知医科大学皮膚科

小児皮膚急性感染症に対する Cefroxadine (CXD) ドライシロップの効果を検討したので報告する。

対象患者：12 歳以下および 25 kg 以下の小児とし，新生児，未熟児を除外した。

対象疾患：膿痂疹，汗腺膿瘍，癤，癤腫症，毛包炎，蜂窩織炎，膿瘍，急性爪囲炎，リンパ管炎，S.S.S.S.，急性二次感染。

投与方法：10 mg（力価）/kg を 1 回量の目安とし，1 日 3 回（起床時，昼食後，就寝前）内服とした。

経過観察・効果判定：原則として，3,5,7 日目に経過観察した。膿痂疹については，びらん（または水疱），発赤，病巣範囲を，その他の疾患については，発赤，浮腫，疼痛，排膿を観察項目とした。主治医による効果判定は，主治医が重症度，病期，経過を総合的にみて，著効，有効，やや有効，無効と主観的判断。統一判定では，上記の観察項目につき主治医が初日を 3 としてその後不変 3，改善 2，著明改善 1，消失 0 と採点した結果に基づき，膿痂疹は 3 日目，その他は 5 日目までの成績により，著効，有効，やや有効，無効と統一判定した。

結果：全症例 163 例で，主治医判定で有効以上 87.8%，統一判定で有効以上 74.8% であった。このうち膿痂疹は 108 例で，主治医判定で有効以上 90.7%，統一判定で有効以上 78.7% であった。副作用としては，本剤で治療中，下痢 1 例，発熱 2 例があったが，治療継続中に自然に消失し，本剤との関係は不明である。

考案：統一判定は膿痂疹については 3 日目までの成績により判定したので，3 日目までの成績のないものはそれ以前の観察に基づいていて評価としては厳しいものである。一般的に膿痂疹は適切な化学療法にすみやかに反応するので，ある化学療法剤の本症に対する効果判定は 3 日目で充分可能である。その他の疾患では 5 日目まで判定したが，例えば癤は，適切な化学療法にもそれほどすみやかに反応する疾患ではないからである。CXD の *S. aureus* MIC が 125 以上は 10^8 で 19.1%，10^6 で 6.4%で，これが多少臨床成績に反映していると思われる。

72. Cefroxadine による小児急性化膿性中耳炎の臨床成績

馬場駿吉・和田健二・波多野 努
村井兼孝・木下治二
名古屋市立大学耳鼻咽喉科教室

河合 岦・森戸貞良・小山賢吾
一宮市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・梅田敬子
名古屋第二日赤病院耳鼻咽喉科

丸尾 猛
愛知県農業厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

櫛 哲郎・島田純一郎
愛知県農業厚生連更生病院耳鼻咽喉科

伴野 啓
春日井市民病院耳鼻咽喉科

目的：セフロキサジンドライシロップを小児急性化膿性中耳炎に試用し，その有効性と安全性を検討した。

方法：参加 7 施設に来院した急性化膿性中耳炎患者にセフロキサジンドライシロップを原則として 1 日体重当り 30 mg/kg を 3 回に分割し，6 日間経口投与した。効果判定は当教室で使用している判定基準に従った。

成績：120 例に使用し，年齢は 2 か月から 13 歳にわたり，1～5 歳に 82 例とほぼ 70% を占めていた。性別では男児 77 例，女児 43 例であった。実際の投与量は <30 mg/kg が 27 例，30≦～<35 mg/kg が 89 例，35 mg/kg≦が 4 例で最少 25.6 mg/kg，最大 37.5 mg/kg であった。投与日数は 1 週間以内が 93 例とほぼ 80% を占めていた。投与回数は 4 回の 3 例を除き残りはすべて 3 回であった。

総合臨床効果は 120 例中，著効 42 例，有効 50 例，やや有効 11 例，無効 17 例で，著効，有効合わせた有効率は 76.7% であった。

投与量別臨床効果は <30 mg/kg で 66.7%，30≦～<35 mg/kg で 78.7%，35 mg/kg 以上で 100% であった。

120 例の患児から 136 株の細菌が分離された。分離菌は *S. aureus* が 39 株 (28.7%)，*S. epidermidis* 30 株 (22.1%)，*S. pneumoniae* 20 株 (14.7%)，*H. influenzae* 12 株 (8.8%)，A 群 β-*Streptococcus* 10 株 (7.4

%) の順であった。

分離菌別臨床効果は *S. aureus* で 79.5%, *S. pneumoniae* で 75%, A群 *β-Streptococcus* で 70% と良好な成績であったが, *H. influenzae* では 41.7% にすぎなかった。

副作用は下痢と発疹が各1例ずつ発現したが, 軽度で中止することなく消失した。

考案：セフロキサジンドライシロップは小児急性化膿性中耳炎に 76.7% という優れた臨床効果を発揮した。投与量は1日 30 mg/kg 分3で充分だが, 重症例や *H. influenzae* 分離症例にはもう少し増量する必要があると思考した。また副作用も少なく, 安全な薬剤であった。

73. 血液疾患合併重症感染症に対する YM 09330 の臨床効果

篠原慶希・松淵登代子・川越裕也
永井清保・正岡　徹・木谷照夫
米沢　毅・堀内　篤
阪神造血器感染症研究グループ

目的：顆粒球の質的量的異常と免疫能低下を有する血液疾患に合併する重症感染症において YM 09330 の有用性を検討した。

方法：阪神地区の6施設の血液内科に入院中の発熱を有する症例を対象とし, 原則として YM 09330 を単独で4 gr/日を2回分注, 症例に応じて増量し, 4日以上観察した。投与前, 中, 後における発熱を主とした臨床症状を中心に効果判定を行ない, 細菌学的効果, 臨床検査値異常を含む副作用の有無を検討した。

結果：投与症例 76 例, 他剤併用など 10 例を除外し, 66 例について評価した。感染症は敗血症症状を呈するも明らかな起炎菌を血中より証明できない敗血症疑 48 例, 敗血症3例, 呼吸器感染症7例, その他8例で, 基礎疾患は急性白血病 41 例, 慢性白血病 11 例, 悪性リンパ腫9例, 再生不良性貧血3例, その他2例であった。結果は著効例 22, 有効例 16, やや有効例7, 無効例 21 で, 有効率 57.6%, やや有効を含めると 68.2% であった。細菌学的効果は, 陰性化4例, 減少5例, 不変7例, 菌交代6例で, 他は不明であった。副作用は7例に認められた。1例に発疹を認めた他6例はいずれも肝障害であったが, これは原疾患の状態より考え, 本剤との関連性は明確ではなかった。正常好中球数 500 以上例では有効率 65%, 500 以下例では 46.2% であり, また投与前好中球数 500 以下例のうち投与中に充分な骨髄機能回復のみられた例では有効例が多く, 逆に骨髄抑制の続く例では無効例が多く, 感染症治療における好中球の重要性を示唆させた。有効例のうち 16 例に本剤の強い抗菌力を反映し, 投与即座に解熱を認めた。また7例において解熱後 4～10 日目に菌交代と思われる再発熱を認め, 本剤の比較的狭い抗菌スペクトラムのためと思われた。

結語：血液疾患合併重症感染症において, YM 09330 を単独投与し, 57.6% の有効率を得た。YM 09330 による副作用は発疹を1例に認めた以外明らかなものはみられなかった。

74. 術前術後の免疫能と術後感染との関係について

中村明茂・高岡哲郎・三宅　孝
石井利治・細野　進・早川義秋
石川　周・岩井昭彦・奥村恪郎
品川長夫・由良二郎
名古屋市立大学第一外科

目的：外科領域における重症感染症では, Multiple organ failure (M.O.F.) を伴う細菌性ショックが大きな問題である。この M.O.F. の発症原因としては細菌性因子より生体側の関与が大きい。今回, われわれはこの生体側因子の究明を目的とし, 術前術後および重症感染症時の液性免疫能の変動について検討を行なうとともに感染症との関係について若干の知見を得られたので報告する。

対象, 方法：外科的肝胆道系良性疾患 60 例, 悪性疾患 20 例である。測定した免疫パラメータとしては CH_{50}, C_3, C_4, 1 gG, 1 gA, 1 gM, Fibronectin, Transferrin Acutephase veactance として α_1-Acid-glycoprotein Haptoglobin, α_1-Antitripsin, ceruloplasmin である。

結語：1) CH_{50}, C_3, C_4, 1 gM が術後1日目に大きく低下する症例においては, 術後感染発症頻度が高く, また3日目以後において感染（+）群において補体系は不安定な状態を示した。

2) 重篤な感染症時, CH_{50}, C_3, C_4 に明らかな低下が認められ, その経時的変動は予後判定の指標となりえる。

3) Fibronectin, Transferrin, および その他の糖蛋白において術前術後に良性悪性間に大きな差が認められた。また感染症時における Fibronectin の変動は感染の重症度を示す免疫学的パラメータになりうると考えられ, 術後におけるその変動は術後感染の予知として意義あるものと推察された。

75. 感染化学療法における免疫グロブリンの臨床応用（その 4）

青河寛次・阿部　純
社会保険神戸中央病院産婦人科
杉山陽子・山路邦彦
近畿母児感染症センター

感染化学療法における免疫グロブリン併用の臨床意義を明らかにするのは，極めて困難な課題であるが，その手がかりとなりうるひとつの過程として，今回は，乾燥ポリエチレングリコール人免疫グロブリン（PEG ImGb）を投与追求した臨床成績を報告する。

1. 感性化学療法に反応しにくく，血清蛋白低下を伴った産婦人科重症感染：延べ7例に，PEG ImGb 2.5～5.0 g×1～3 日間投与したところ，臨床上有用と判定できる症例がかなりあった。

2. 免疫グロブリン投与が，直ちに宿主の Ig 値上昇の持続につながるとは決めにくい。しかし，これら投与症例中には，IgG の上昇，ないし相当濃度を維持した場合がかなり認められた。

3. 免疫グロブリン投与の optimal dosage schedule を示唆する所見は，自験例の範囲では得られなかった。

4. 免疫グロブリンの適応とその臨床効果を判定するため，いくつかのパラメータを検索したが，生体防御機序の微妙なホメオスタージスから考えて，さらに今後の追求が望まれる。

76. 閉塞性黄疸時における好中球機能について

林　周作・中村明茂・村田行孝
橋本　俊・品川長夫・鶴賀信篤
由良二郎
名古屋市立大学第一外科

目的：閉塞性黄疸における易感染性の要因を検討すべく白血球機能の指標としての好中球 NBT 還元テストを施行した。そして細菌感染の程度による NBT 陽性率を検討し，さらに白血球機能の阻害因子，促進因子を追求すべく，臨床的，実験的検討を加えた。

方法：山県らの Gifford 変法による好中球 NBT 還元テストを用いた。臨床例では，成人閉塞性黄疸例，先天性胆道閉鎖症例に対し，細菌感染発症前，軽症，重症感染例について NBT 陽性率を比較した。同時に NBT 陽性率と肝機能検査値との相関をみた。さらに，実験的には，好中球機能阻害因子として，ビリルビン，促進因子として，α_2-surface binding protein (CIG) を用いて検討した。

成績：成人閉塞性黄疸例および先天性胆道閉鎖症例，いずれも減黄前の NBT 陽性率は低く特に細菌感染発症時においては，軽症，重症例ともにその反応は弱く，重症感染例では著明であった。肝機能検査では，ビリルビン値と NBT 陽性率は負の相関を示した。実験的にビリルビン溶液を付加して NBT 陽性率を検討した結果では 20mg/dl 以上の場合，その陽性率はより低値を示した。CIG 単独添加では好中球 NBT 還元能を賦活化せず，かえって抑制的に作用した。

考案：健常例に比べ，閉塞性黄疸例においては，好中球の NBT 陽性率は低く，細菌感染発症時にもその反応は弱く，好中球機能の低下がうかがわれる。

77. 抗菌化学療法剤に対する過敏症
——最近5年間の入院患者にみられた症例を中心として——

岡本緩子・大久保　滉・上田敏彦
上田良弘・前原敬悟・間瀬勘史
米津精文
関西医科大学第一内科

抗菌化学療法の副作用として，アレルギー（過敏症）は重要である。われわれはこれまで，その集計を行なってきたが，今回，当科に入院した薬物過敏症患者について検討したので報告する。

対象症例 42 例，症状別エピソード 71 で，うち抗菌剤によるものは 15 例，29 エピソードで，うち発疹が 10 例と，最も多く（セフェム系5例，PC 系4例，キノリン系1例），発熱は5例，うち発熱だけのいわゆる薬熱が3例である。血液障害は6例中，5例が PC 系で，うち3例が顆粒球減少である。

また，42 例中，2剤以上に過敏症状を起こしている例が7例，うち6例が薬剤ごとに異なった症状を示していることは注目すべきで，問診の重要性を示唆するものである。

ちなみに化学療法学会の新薬シンポジウムでとりあげられた薬剤のうち，CEPsのX部について，副作用の発生率を調べてみると，内服薬4剤の発疹平均発生率は 3.45%，肝障害が 0.63%，血液障害 0.4% にすぎないが，これら副作用は早期に発見して直ちに中止すれば，副腎皮質ステロイドなどの投与もなく治療せしめ得る例が多いものであり，頻度も多いものではないが，重大な結果をきたすこともありうる。

最近，主として用いられる PC 系やセフェム系など低

毒性の抗生剤についても副作用，特に過敏症が起こりうることを常に注意している必要がある。

78. 急性単純性膀胱炎に対する AM-715 の dose response 検討を目的とした二重盲検比較試験成績

——治療効果およびぶりかえし率検討を中心に——

熊本悦明・西尾　彰
札幌医科大学泌尿器科

横山英二・古屋聖児
北見日赤病院泌尿器科

本間昭雄
旭川日赤病院泌尿器科

宮本慎一・高塚慶次・田宮高宏
砂川市立病院泌尿器科

島村昭吾
札幌逓信病院泌尿器科

坂　文敏・大西茂樹
加藤修爾・丹田　均
東札幌三樹会病院

江夏朝松
王子総合病院泌尿器科

酒井　茂
室蘭市立病院泌尿器科

藤田征隆・鳥居恒明
函館五稜郭病院泌尿器科

小椋　敬・水戸部勝幸
市立酒田病院泌尿器科

三宅浩次
(コントローラー)
札幌医科大学公衆衛生

出口浩一
東京総合臨床検査センター

目的および方法：AM-715 を女子急性単純性膀胱炎患者に7日間投与し，その3日目および7日目の治療効果を検討した。投与薬剤は1日 400 mg，200 mg，100 mg の3群にし，dose response 検討を試みた。投与方法は1日2回朝・夕食後投与。

成績：臨床効果は3日目，7日目とも投与量の別なく全症例に有効であった。著効率でみると，3日目判定で 400 mg 40/46 (87.0%)，200 mg 38/53 (71.7%)，100 mg 34/40 (85.0%)。7日目判定で 400 mg 33/37 (89.2%)，200 mg 36/41 (87.8%)，100 mg 38/40 (95.0%)，両判定日とも投与量群間の著効率にも有意差は認められなかった。

7日間薬剤投与終了後，placebo 投与または放置した症例のぶりかえし率（再燃および再感染を含む）を1週間および2週間目まで検討した。

ぶりかえし率は1週間で 400 mg 2/27 (7.4%)，200 mg 2/32 (6.3%)，100 mg 1/29 (3.4%)。2週間目で 400 mg 1/18 (5.6%)，200 mg 2/18 (11.1%)，100 mg 0/16 であった。投与中止後1週間目および2週間目でのぶりかえしは，投与量群間に有意差を認めなかった。

なお，起炎菌の細菌学的検討では 152 例中 *E. coli* 121 株，*K. pneumoniae* 4 株，*P. mirabilis* 4株，*S. saprophyticus* 10 株，その他 13 株であった。*S. saprophyticus* の分離が比較的多かったのが注目される。全菌を含めての MIC 検討で，分布のピーク値は 0.05～0.1 μg/ml であり，マキシマム値は 25 μg/mlであった。

79. ペニシリン耐性大腸菌による尿路感染症に対する BRL 25000 の基礎的，臨床的検討

鈴木恵三
平塚市民病院泌尿器科

名出頼男
名古屋保衛大学泌尿器科

岡田敬司
東海大学泌尿器科

BRL 25000 を PC 耐性 *E. coli* に起因する急性単純性膀胱炎 (ASC) に投与し，その有用性について基礎的，臨床的検討を行なった。

方法：(1) 基礎的検討。最近 UTI から分離した PC 耐性 *E. coli* 20 株について，BRL 25000 と AMPC に対する感受性の比較と β-lactamase 活性を，基質として CER と PCGを用いて測定した。(2) 臨床的検討。AMPC 無効の 10 症例の ASC に BRL 25000 を投与し，分離菌の感受性，尿中濃度などの基礎的事項と細菌学的反応，UTI 薬効評価と副作用について検討した。PC 耐性 *E. coli* による ASC の診断は以下の方法によった。

ASC と診断した症例は，初診時にまず AMPC を

500 mg 内服させた。自宅に dip slide と採尿セットを持参させ8時間後に採尿させ，これを薬剤尿中濃度測定用とし，冷所保存し，一部は dip slide で培養を行なった。翌日（約 24 時間後）これらの検体を外来に持参させ，基礎的検討の資料とした。dip slide，尿沈渣，症状などから AMPC 無効と判定した例には，BRL 25000 1錠（375 mg）を与え，AMPC と同様の検討を行なった。この後本剤を1日3錠，3日間与え治療成績を検討した。

成績：(1) 基礎的検討。*E. coli* 20 株すべてが β-lactamase 活性を有し，ほとんどが TEM 型であった。BRL 25000 の MIC は 12.5～25 μg/ml であったのに対し，AMPC は≧800μg/ml の高度耐性をみた。(2) 臨床的検討。AMTC の治療では 10 例すべてが無効であった。BRL 25000 では，細菌消失 7/10，70%，減少 3/10，30% であった。UTI 判定では著効 5/10，50%，有効 4/10，40%，無効 1/10，10% であった。

尿中濃度を測定した例では，500 mg 投与後8時間で AMPC 単独では，6例すべてが<0.1 μg/ml であったのに対し，BRL 25000，375 mg 投与では4例すべてが 46～105 μg/ml の AMPC の濃度を測定し得た。副作用は全例に認められなかった。

結論：BRL 25000 は基礎的成績からも明らかなように，実際の臨床でもこれを裏付けるように，PC 耐性 *E. coli* による ASC に極めて有用なことがわかった。

80. 複雑性尿路感染症に対する YM 09330 の臨床評価

——Cefmetazole を対照薬とした二重盲検比較試験——

梅津敬一・石神襄次
宇殿貞夫・荒川創一
神戸大学泌尿器科

大森弘之・石戸則孝
岡山大学泌尿器科

仁平寛巳・石野外志勝
広島大学泌尿器科

黒川一男・藤村宣夫
徳島大学泌尿器科

百瀬俊郎・中牟田誠一*
九州大学泌尿器科（* 現在佐賀医科大学泌尿器科）

小川暢也
愛媛大学薬理学教室

上野一恵
岐阜大学嫌気性菌実験施設

目的：新セファマイシン系抗生物質 YM 09330 (Cefotetan，以下 YM) の複雑性尿路感染症に対する効果を評価するために Cefmetazole (以下 CMZ) を対象とした二重盲検試験を実施した。YM の投与量は CMZ の半量および等量とし，3群間の治療効果を比較検討した。

方法：参加 47 施設に入院中の複雑性尿路感染症を対象とした。点滴静注にて1日朝夕2回5日間連続，計 10 回投与した。1日投与量は，YM 1 g，2 g および CMZ 2 g の3群とした。UTI 薬効評価基準により臨床効果，有用性，副作用の判定を行なった。

成績：総投与症例 393 例中，除外・脱落を除いた 298 例について臨床効果判定を行ない，安全性評価は全例を対象とした。総合臨床効果は YM 1 g 群 105 例中，著効 12 例 (11.4%)，有効 45 例 (42.9%) で有効率 54.3%，YM 2 g 群 97 例中著効 15 例 (15.5%) 有効 47 例 (48.5%) で有効率 63.9%，CMZ 2 g 群 96 例中，著効 14 例 (14.6%)，有効 36 例 (37.5%) で有効率 52.1% であり 各群間に有意差は認められなかった。診断別総合臨床効果では腎盂腎炎において YM 2 g 群と CMZ 2 g 群に有意の差が認められた (P=0.0416)。副作用は YM 1 g 群 131 例中2例，YM 2 g 群 128 例中2例にみられた。臨床検査値異常出現例は YM 1 g 群7例，

YM 2g 群4例，CMZ 2g 群9例にみられたが有意差はなかった。担当医による有用性判定では満足以上の有用率は YM 1g 群 58.1%，YM 2g 群 66%，CMZ 2g 群 59.4% であったが有意の差は認めなかった。各群の背景因子には全く差を認めなかった。

考案：YM 09330 (Cefotetan) は複雑性尿路感染症に対して CMZ の半量で同等の成績が得られ，本症に対して有用な薬剤と考えられた。等量投与の場合，総合臨床効果では YM 半量および CMZ に対して有効率において優れていたが有意差は認められなかった。

81. 複雑性尿路感染症に対する Netilmicin の臨床効果

——二重盲検比較試験——

熊沢浄一
佐賀医科大学泌尿器科

百瀬俊郎・中牟田誠一*
九州大学泌尿器科（* 現在佐賀医科大学泌尿器科）

坂本公孝・大島一寛
福岡大学泌尿器科

江藤耕作・宮原茂
久留米大学泌尿器科

斉藤泰・林幹男
長崎大学泌尿器科

池上奎一・上田昭一
熊本大学泌尿器科

石沢靖之・長田幸夫
宮崎医科大学泌尿器科

岡元健一郎・大井好忠
鹿児島大学泌尿器科

永山在明
佐賀医科大学微生物

アミノ酸糖体系抗生物質 Netilmicin (NTL) 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客観的に評価する目的で，Gentamicin (GM) を標準治療薬とする二重盲検法で比較を行なった。九州8大学医学部泌尿器科を中心とする関連病院 35 機関で，入院治療した成人男女の複雑性尿路感染症例を対象とした。

NTL の投与量は1回 100 mg，GM は1回 60 mg とし，いずれも1日2回筋肉内注射により5日間連続投与した。臨床効果の判定は主治医判定と幹事会判定（UTI 薬効評価基準第2版，同補遺に準拠して判定）の2つの方法で検討した。

総投与症例は 238 例（NTL 121 例，GM 117 例）であった。総合臨床効果は主治医判定では NTL 群の有効率 52.6% (60/114)，GM 群 37.8% (42/111) で NTL 群が GM 群よりも有意に高い有効率を認めた（$P<0.05$）が，幹事会判定では NTL 群の有効率 53.1% (52/98)，GM 群 41.7% (40/96) で両群間に有意差を認めなかった。副作用は NTL 群 119 例中認められず，GM 群 116 例中 2例(1.7%) に頭痛・耳鳴，発熱・尿量減少が認められた。臨床検査値異常出現例は NTL 群 6例，GM 群 10 例にみられた。そのうち，BUN，S-Creatinine の腎機能の異常値出現は NTL 1 例，GM 4 例であった。しかしながら，いずれも両群間に有意差はみられなかった。主治医による有用性についても検討したが両群間に有意差は認められなかった。

以上より，NTL は複雑性尿路感染症の治療に有効かつ安全性の高い薬剤と考えられた。

82. 複雑性尿路感染症に対する KW-1070 と Amikacin の効果の比較

河田幸道・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

土田正義
秋田大学泌尿器科

新島端夫
東京大学泌尿器科

大越正秋
東海大学泌尿器科

黒田恭一
金沢大学泌尿器科

名出頼男
名古屋保健衛生大学泌尿器科

石神襄次
神戸大学泌尿器科

大森弘之
岡山大学泌尿器科

黒川一男
徳島大学泌尿器科
竹瀬俊郎
九州大学泌尿器科
江藤耕作
久留米大学泌尿器科
池上雅一
熊本大学泌尿器科
田中恒男
東京大学保健学科
上野一恵
岐阜大学嫌気性菌実験施設

目的：複雑性尿路感染症に対する KW-1070（以下 KW）の有用性を客観的に評価する目的で，Amikacin（以下 AMK）を対照薬剤とした well controlled study を行なった。

方法：全国 13 大学およびその関連施設に入院中の複雑性尿路感染症患者を対象とした。投与量は両剤ともに 1回 200 mg を 1日 2回とし，これを 5日間筋注した後に，UTI 薬効評価基準に従って臨床効果，副作用，有用性の判定を行なった。

成績：総投与症例 255 例から除外，脱落を除いた KW 投与群の 117 例，AMK 投与群の 113 例について臨床効果の判定を行なったが，両群の背景因子には有意差を認めなかった。

総合臨床効果は KW 投与群で有効率 70.1% と，AMK 投与群の 53.1% に比べ有意に高く，これを UTI 疾患病態群別に比較すると，いずれの群でも KW 投与群の成績が高い傾向を示したが，特にカテーテル非留置の上部尿路単独感染群（G-3）では有意差を示した。

細菌学的効果は KW 投与群の 183 株中 82.5%，AMK 投与群の 180 株中 70.0% に菌消失が認められ，KW 投与群において有意に高い除菌率であった。菌種別には *Serratia* の除菌率が KW 投与群で有意に高いが，*P. aeruginosa* では逆に AMK 投与群において有意に高い点が特徴的であった。また AMK 耐性菌（MIC≧12.5 μg/ml）に対する効果は，AMK 投与群の 52.5% に比べ，KW 投与群では 82.2% と有意に高い点も注目された。

薬剤に関連した副作用は AMK 投与群に 2例認められたので KW 投与群には認められず，臨床検査値の異常も KW 投与群に 10 例 21 件，AMK 投与群に 14 例 21 件と両群間に差を認めず，臨床効果と安全性から判定した有用性は，KW に対してより高い評価が与えられた。

結論：KW-1070 は AMK 耐性菌にも有効であり，*P. aeruginosa* を除き，複雑性尿路感染症の治療において有用性の高い薬剤と考えられた。

83. 前立腺炎の臨床的検討

天野正道・奥坊剛士・田中啓幹
川崎医科大学泌尿器科

前立腺炎の臨床統計，前立腺液の pH と Zn の parameter としての意義および ST 合剤を中心とした治療成績を報告した。

対象：当科で過去 1年半の間に経験した 165 例を対象とし急性前立腺炎（AP）61 例と慢性前立腺炎（CP）104 例の 2群に分け検討した。診断基準は前立腺液あるいは前立腺マッサージ後の初期尿（約 10 ml）中白血球数 10/HPF 以上ないし clump を認めることとした。

成績：1）年齢分布；AP は平均年齢 45.7 歳，ピークは 30 歳台にあり，CP では平均年齢 41.7 歳でピークは 40 歳台にあった。2）症状；AP では全例で発熱を認め，CP では不特定愁訴が高率に認められ無症状は 8.7% であった。3）前立腺液中白血球数；AP では（＋）以上が 75% を占め CP では 10～29/HPF が約半数を占めた。4）培養成績；前立腺液と前立腺マッサージ後の初期尿を培養し G（＋）球菌 43 株，G（－）桿菌 45 株を分離した。頻度の高かった菌株は *E. coli* 31 株，*St. epidermidis* 19 株および *α-Streptococcus* 10 株であった。5）前立腺液の pH；沪紙で測定し正常（n=17）は 5.89±0.42（Mean±S.D.），細菌性前立腺炎（n=63）68.0±0.49 で後者の方が高値であったが有意の差は認めなかった。6）前立腺液の Zn；原子吸光で測定し正常（n=28）49.50±30.0 mg/dl，細菌性前立腺炎（n=17）4.03±4.65 mg/dl で有意の差（$P<0.001$）を認めた。7）治療成績；細菌性前立腺炎に対し ST 合剤（4T/day），penicillin 系薬剤（1.5 g/day）および cephalosporin 系薬剤（1.5 g/day）を 28 日間投与し薬効を検討した。効果判定は熊本の基準[1]により前立腺液中の白血球数と症状の 2つの指標で判定した。ST 合剤は急性前立腺炎 21 例で有効率（有効以上）100%，慢性前立腺炎 26 例で 80.8% で他の 2つの系統の薬剤に比べ有効率が高かった。

1） 参考文献：泌尿紀要，23：81，1977.

84. 経尿道的前立腺切除術後感染予防における Pivmecillinam の効果

鈴木和雄・阿曽佳郎
浜松医科大学泌尿器科

鈴木　滋
県西部浜松医療センター泌尿器科

田村公一
浜松赤十字病院泌尿器科

重野哲三
静岡労災病院泌尿器科

大見嘉郎
遠州総合病院泌尿器科

大田信隆
社会保険浜松病院泌尿器科

田島　惇
市立磐田病院泌尿器科

藤田公生
榛原総合病院泌尿器科

畑　昌宏
国立静岡病院泌尿器科

経尿道的前立腺切除術（TUR-P）後の尿路感染予防における Pivmecillinam の効果を検討した。

1980 年 12 月より 1981 年 6 月までに TUR-P を施行した 56 症例のうち，解析可能な 44 症例を対象とした。Pivmecillinam 投与方法としては，TUR-P 後留置カテーテルを抜去した時点より 100 mg×4 回/日，14 日間経口投与を原則とした。効果判定としては Pivmecillinam 投与後 1 週間目の自他覚症状および細菌尿を対照とし，2 週間目の効果を UTI 薬効評価判定基準に準じた判定基準により行なった。なお対照とした投与 1 週間目の時点で自覚症状，膿尿，細菌尿の認められなかった症例については，2 週間後も認められなかった場合，予防効果として有効と判定した。

結果：自覚症状については，症状なし 13 例，消失 19 例，軽快 6 例，不変 6 例であり有効率は 38 例（86%）であった。膿尿に対する効果は陰性であったもの 9 例，正常化または改善のみられたもの 13 例，不変 22 例であり，細菌尿に対しては，菌陰性であったもの 37 例，消失 4 例，菌交代 1 例，不変 2 例であった。膿尿細菌尿を合わせた効果判定では有効 41 例（95%），無効 2 例（5%）であった。総合臨床効果は有効 40 例（91%），無効 4 例（9%）であった。また年齢別，前立腺切除重量別，術前の尿路感染の有無などについて有効率を比較検討したが，特に一定の傾向はみられなかった。副作用としては，44 例全例とも自覚症状および血液学的，血液生化学的異常所見を認めなかった。

以上の結果により TUR-P 術後尿路感染予防において Pivmecillinam は臨床上有用性の高い薬剤であると考えられる。

85. Pivmecillinam（PMPC）の前立腺肥大症術後管理療法に対する臨床評価

丸　彰夫・三橋公美
北海道大学泌尿器科

目的・方法：前立腺肥大症術後（主として TUR-P）の感染予防として，注射用抗生剤（CET または CEC を 1 日 2 回，計 4 g）を 3～7 日間使用後の 112 症例に対して，PMPC（200～300 mg/day）を，尿感染を指標とし，2～12 週間投与し，2 週間ごとにその治療効果と安全性について検討した。

Ⅰ．治療効果

1）細菌学的効果：CET または CEC による 3～7 日の初期治療直後の菌量が 10^4 コ/ml 以上の症例 61 例についての菌陰性化率は，2 週後 40.8% 以後 2 週ごとに，47.2%，66.0%，65.2%，71.9%，12 週後 71.4% であった。感染のない群の陰性化率（予防効果）は 2 週ごとに 66.7%，76.0%，72.1%，80.5%，84.6%，77.8% であり，PMPC 投与にもかかわらず，20～30% に細菌尿の出現をみた。菌種は *Pseudomonas*, *Serratia*, *S.faecalis* が多かった。

2）膿尿に対する効果：初期治療後の膿尿が 5 コ/hpf 以上の 77 症例についての正常化率は，改善も含めると，PMPC 投与後 2 週で 20%，以後 2 週ごとに，26.8%，38.1%，69.1%，80% で 12 週後も 80% であった。8～10 週ころから膿尿の消失をみるものが多く，これは 5 コ/hpf 以下の予防効果群でも同様のことがいえた。

3）総合臨床効果：UTI 薬効評価基準に一致する症例は 39 例と少なかったが，有効率は初期治療後 2 週で 33.4%，以後 2 週ごとに 51.4%，50%，72.4%，80%，87.6% で，8 週以後著明に有効率の上昇をみた。

Ⅱ．副作用

PMPC 投与後の臨床検査値の異常化は GOT，GPT の上昇が 3 例，白血球減少 1 例の 4 例に認めたが，休薬後，正常化している。重篤な副作用はなかったが，胃

腸症状を訴えた7例中3例（6～8週間投与）は投与を中止した。

86. 複雑性尿路感染症の化学療法

第1報・複数の抗生物質投与による治療効果とその判定(CEPR・AMK 併用療法)

木崎 徳
石巻赤十字病院

猪狩大陸
公立気仙沼病院

山中雅夫
国立仙台病院

熊佳伸
公立相馬病院

新井元凱
白河厚生総合病院

熊川健二郎
寿泉堂総合病院

加藤正和
仙台社会保険病院

今井克忠
仙台市立病院

黒沢昌也
仙台鉄道病院

中野修道
東北労災病院

千葉隆一
福島労災病院

菅原奎二
古川市立病院

横山純
大原総合病院

複雑性尿路感染症に対し，Cephapirin (CEPR) および Amikacin (AMK) の2剤併用療法を open trial で，A群 (CEPR 4 g, AMK 200 mg)，B群 (CEPR 4 g, AMK 400 mg)，C群 (CEPR 6 g, AMK 200 mg)，D群 (CEPR 6 g, AMK 400 mg) の各組み合わせを用いて，表記の 13 施設で行なった。分析症例は，326 例であった。その結果についてみると，膿球消失率，細菌尿消失率について各薬剤群別にみると，CEPR 増量群よりむしろ AMK 増量群の方に消失率の向上が認められていた。

特にカテーテル留置症例においては，この関係がより高率であり，特に著効例の増加が注目された。

さらに薬剤副作用の検討において，近位尿細管機能を表現する尿中 β_2-MG を測定し，その結果を BUN 値，s-Cr 値と対比した。その結果，β_2-MG の測定値と BUN 値，s-Cr 値の間には相関関係はほとんど認められず，aminoglycoside 系薬剤の副作用 check には，尿中 β_2-MG がより正確な腎の機能を反映し有効であることを報告した。

87. 複雑性尿路感染症に対するPipemidic acid(PPA) の再発抑制効果の検討

高本 均・水野全裕・松本 茂
高知県中泌尿器科

亀井義広
高知医科大学泌尿器科

目的：複雑性尿路感染症に対する PPA の再発抑制効果の検討。

対象および検討方法：初期治療により尿中細菌陰性あるいは 10^2/ml 以下となった複雑性尿路感染症 40 例 (UTI 群別：G-2；9, G-3；11, G-4；17, G-6；3, 年齢 36～87 歳，平均 63.2 歳，男 29, 女 11) に対し，再発抑制の目的で PPA 0.5～1.5 g day を 7～74 日，平均 22.8 日投与した。再発の判定は，尿中細菌 10^3/ml 以上を再発とし，10^2/ml 以下は再発なしとした。

成績・PPA による再発抑制効果：(a) 再発抑制療法期間別；4～10 日；32 例中 27 例 (84.4%)，11～21 日；40 例中 26 例 (65.0%)，22～74 日；10 例中7例 (70.0%)，11～21 日投与後無投与例；10 例中7例 (70.0%)，(b) 投与量別：1.5 g/day；24 例中 14 例 (58.3%)，0.75 g/day；14 例中9例 (64.3%)，0.5 g/day；2例中0例 (0%)，(c) UTI 群別：G-2；9例中5例 (55.6%)，G-3；11 例中7例 (63.6%)，G-4；17 例中9例 (52.9%)，G-6；3例中2例 (66.7%)，(d) 初期治療薬剤別：PPA；14 例中9例 (64.3%)，ペニシリン系；14 例中7例 (50.0%)，セフェム系；6例中5例 (83.3%)，アミノ配糖体系およびその併用；4例中1例 (25.0%)，MINO；2例中1例 (50.0%)。

尿中分離菌：初期治療前は GNB が主体であるが，再発抑制療法後は GPC，特に *S. epidermidis* および *S. faecalis* が多く認められた。

副作用：40 例中1例 (2.5%) に胃部不快感を認め

た。血液学的検査は 10 例に行なったが，本剤によると思われる異常値は認めなかった。

結論：PPA による再発抑制効果は 21 日目で 65.0% に認めたが，以後投与例と無投与例とで明らかな差を認めなかった。投与量別では 1.5 g/day と 0.75 g/day とで明らかな差を認めなかった。

以上より PPA は複雑性尿路感染症の再発抑制療法として，0.75 g/day という比較的少量で有用に使用しうるが，GPC への菌交代に注意すべきであり，また 22 日以上の長期投与は不要かと考えられた。

88. 抗生物質の吸入療法に関する基礎的研究

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

目的：抗生物質のエロゾル吸入で呼吸機能検査上健常人では閉塞性障害は惹起されないが，閉塞性障害を有する患者では可逆性の閉塞性換気障害が惹起されるといわれている。私どもの研究によれば，抗生物質の肺からの吸収という面から呼吸器疾患患者気管支内に Gentamicin (GM) と Cefazolin (CEZ) を注入すると気道閉塞を惹起することを示唆する成績が得られ，ウサギによる動物実験でも確認している。そこでマウスに GM と CEZ をエロゾル投与して肺からの呼吸という面から気道閉塞に関する検討を行なった。

方法：噴霧感染装置にて12 g の雄性マウスに GM と CEZ を単独またはハイドロコーチゾン (HC) あるいはサルブタモールを併用してエロゾル吸入せしめた。ネブライザーはジェットネブライザーと超音波ネブライザーを用いた。吸入後マウスを経時的に脱血屠殺し，カップ法で血清中濃度とホモジナイズした肺の濃度を測定した。

成績：ジェットネブライザーと超音波ネブライザーのいずれのエロゾル吸入によってもマウスにおいては GM と CEZ については単独吸入の場合よりも HC またはサルブタモールを併用してエロゾル吸入した場合の方が血清中濃度が高い傾向が認められた。

考案：私どもの気管支内注入による臨床実験と動物実験成績では GM と CEZ の単独気管支内注入よりも HC またはサルブタモールを併用して注入した場合の方が吸収がよい成績であった。これは GM·CEZ の Bronchospasm 惹起性を示唆する。エロゾル投与による本実験成績では HC·サルブタモールを併用した方が単独吸入よりも GM·CEZ の吸収がよい傾向にあり，吸収という面からみれば，これはエロゾル投与でも Bronchospasm 惹起の可能性を示唆する。今後臨床的に明らかにしていきたい。

89. Cefotiam の肺組織内移行に関する研究

清水信義・国方永治・栗田 啓
原 史人・寺本 滋
岡山大学第二外科

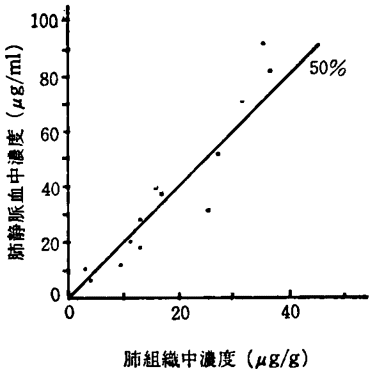
呼吸器系の感染症の起炎菌の主なものは，*Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae* などがあげられるが，肺外科手術の術後合併症の予防と治療には，これらの起炎菌に有効な広域抗菌スペクトラムの抗生剤の使用が望ましい。今回われわれグラム陽性，陰性にわたる広域抗菌スペクトラムを有する新抗生剤 Cefotiam の肺組織への移行について検討したので，臨床症例と併せてその成績を報告する。

対象と方法：対象は主として肺癌患者で肺切除を行なうものとし，手術開始と同時に Cefotiam 1 g を生食水 200 ml に溶解し 1 時間で点滴静注した。そして経時的に肘静脈から採血を行ない，さらに肺静脈結紮時に肺静脈血を採血した。さらに肺切除時に合わせて肘静脈より採血を行なった。これらの血清および肺組織は計量後凍結保存し，それぞれ血清中および肺組織中の Cefotiam の濃度をアガーウェル法で測定した。

結果：全身静脈血中の Cefotiam の濃度は点滴開始後 1 時間で最高濃度（平均 66.9 μg/ml）となり，以後経時的に減少した。肺静脈血中濃度は全身静脈血中濃度とほぼ等しかった。

肺組織への移行は良好で肺組織内濃度は肺静脈血中濃度の 50% 移行しているのが認められた。

CTM の肺静脈血中濃度と肺組織中濃度の相関
(1g 1時間点滴静注)



90. Cefotiam (パンスポリン) の胸腔内臓器への移行に関する検討

和気典雄・柴田紘一郎
吉賀保範・富田正雄
宮崎医科大学第二外科

新しいセファロスポリン剤として開発された Cefotiam (CTM) は抗菌力が強く術後感染防止に有用な薬剤と考えられる。今回は，胸部外科領域においてその有用性を明らかにする目的で，胸腔内臓器への薬剤の移行度を検討したので報告する。

開胸肺切除術の適応となった症例のうち，開胸，肺切除操作に出血量 200 ml 以内にとどまった 10 症例を対象とした。麻酔導入前に Cefotiam 1 g を 250 ml 糖液に混入し 30 分間で点滴静注し，注入後 1 時間目に肺の一部，胸膜，肺門ないし縦隔リンパ節を摘出し，各々の本剤移行濃度を測定した。また，胸腔内滲出液と喀痰への移行濃度も検討した。

本剤投与後の血中濃度は，1時間目で 12～28.2 μg/ml，2時間目 4.8～18.8 μg/ml，3時間目 2.2～7.6 μg/ml と低下したが，3時間目でも有効な血中濃度が得られた。肺および胸膜への移行は，かなりばらつきがみられたが，抗菌的には有効濃度が得られた。一方，リンパ節ではばらつきは少なく 2.0～4.8 μg/g であった。肺の薬剤濃度は，血中濃度が高ければ肺への移行濃度も高かった。術後気管内挿管チューブより採取した気管支分泌液中の濃度は，低く必ずしも良好ではなかった。1) CTM 1 g 投与で有効な胸腔内移行が認められた。2) 喀痰への有効濃度を得るためには，1 g 以上の投与が必要と考えられた。

91. Cefotiam の心嚢液中の移行性について

田中 勧・高木啓吾
草間良昌・尾形利郎
防衛医科大学校第二外科

目的：心臓血管外科領域において抗生物質を使用する場合ほとんどが感染予防を目的としている。特に人工心肺という特殊な環境下での開心術では，人工弁，心内パッチ，人工血管などの血液に直接接する異物を用いることが多いため，細菌感染は致命的になる可能性があり，感染予防としての抗生物質投与は重要である。この観点より心嚢液中および血中の抗生物質—Cefotiam (CTM)—の濃度を測定し，CTM の適切な投与方法を決める一助とする。

方法：各種開心術患者8名を対象とした。1. 静注1回投与後の心嚢液 CTM 濃度——術前に CTM 2 g 投与し心嚢切開直後に直接心嚢液を採取した。同時に血液も採取した。

2. 点滴静注後の心嚢液 CTM 濃度——開胸時に 1 g を 1 時間および 2 時間半かけて点滴静注し，心嚢ドレーンよりの排液（血液と心嚢液の混合）を経時的に採取した。CTM 測定は Bioassay で行なった。

成績：1. CTM 2 g 静注後約 2 時間の心嚢液中濃度は平均 24.9 μg/ml，3 時間では 16.7 μg/ml であった。

2. CTM 1 g 点滴静注では心嚢排液中濃度は終了後 4 時間まで維持し，2 時間半点滴では終了後 30 分でも漸増傾向をみた。4 時間後の濃度は 8 μg/ml 以上であった。

考案：CTM の心嚢液中濃度の測定結果は文献になく，また，抗生物質の心嚢液中濃度測定では本報告のように開心術中に直接採取して行なえば正確な情報が得られる。CTM の心嚢液中への移行性は良好で3時間後でも大腸菌，黄色ブ菌などの MIC の 20 倍以上の濃度が保たれており感染予防としては充分な濃度といえる。心嚢液中への移行性は 30 分ないし 1 時間にピークがあると推測された。総合的に判断して，術前投与時期としては手術直前が適当で，投与方法としては点滴静注が望ましいといえる。

92. 開胸術術後患者における Cefotiam 静注投与の基礎的・臨床的検討

田村陸奥夫・松浦雄一郎
県立広島病院胸部外科

胸部外科領域における術後の感染予防を目的とした抗生剤の投与は重要な術後処置として欠くことのできないものである。私どもはセフェム系注射剤 Cefotiam の開胸術術後患者における基礎的，臨床的検討を行なってみた。

方法：1) 県立広島病院胸部外科へ入院した開胸手術症例のうちの肺癌 4 例，自然気胸 10 例の計 14 例に対して，それぞれ Cefotiam 1 g を点滴静注および one shot にて投与し，胸水移行性および胸膜における Cefotiam 濃度について検討した。

2) 当科において肺疾患のために開胸手術を受けた 20 症例に対して，いずれも術後感染予防の目的で原則的に 80 mg/kg/day，すなわち成人で 4 g/day が 7～10 日間投与された。これら投与例の体温変動，白血球数の変動，臨床経過に加え，血清 GOT，GPT，アルカリフォスフ

ァターゼ，ビリルビン，BUN，クレアチニンの変動について検索を加えた。

結果および考案：1) 1時間点滴静注投与例では胸水移行の濃度は Three compartment model を用いての薬動力学的解析により simulation curve が作成でき，T_{max} 2.08 時間，C_{max} 7.8 μg/ml となった。one shot 静注投与例ではデータのばらつきが広く，simulation curve を得ることができなかったが，1～3 時間で平均最高胸水濃度 7.68 μg/ml であった。胸膜内 Cefotiam 含有量は2時間で 0.9～3.5 μg/g であった。

2) 開胸術術後感染予防のために 20 例に Cefotiam が投与され，17 例に効果を得た。血清 GOT，GPT，アルカリフォスファターゼ，ビリルビン，BUN，クレアチニンには著しくしかも長く続く変動が本 series では認められなかった。

Cefotiam の胸水，胸膜移行濃度は一般感染症におけるグラム陽・陰性菌の多くの検出菌を充分カバーできるものと考えられ，また，Cefotiam は臨床使用 20 例においても格別大きな問題となる副作用なしに術後感染症に対し，極めて優れた予防効果が期待できるものといえよう。

93. 塩酸セフォチアム (CTM) の胸腔内組織移行と開胸手術患者における術後感染予防としての使用経験

今泉宗久・川原勝彦・秋山清次
木村次郎・近藤達平
名古屋大学第二外科

感染症の適切な治療には抗菌剤の体内動態，特に臓器集中性を知ることが重要である。しかし，従来よりヒトにおける薬剤の臓器移行の検索は非常に困難とされ，肺臓に関してはほとんど臨床的検討がなされていない。今回われわれは塩酸セフォチアム (CTM) を用いて，薬剤の胸腔内組織移行を調べて呼吸器感染症の治療指針を探るとともに開胸手術患者の術後感染予防としての使用経験を報告する。

対象は肺腫瘍8例，肺嚢胞3例，気管支拡張症，縦隔腫瘍および肝癌胸壁転移各1例の計 14 例である。薬剤投与は皮内反応陰性例に CTM 1 g を生食水 50 ml に溶解し，麻酔導入と同時に持続注入器を用いて，1時間で点滴静注した。採血は投与開始後 30 分間隔で定時的に行なった。正常肺胞組織は摘出予定肺を主体に1時間ごとに，正常区域気管支，肺病巣部と細気管支内分泌物は肺摘出後直ちに採取され凍結保存した。

薬剤濃度測定には畚野の生物学的測定法 (1979) を用いた。CTM 1 g 1時間点滴静注後の最高血清中濃度は平均値 48.7 μg/ml で，半減期は約 30 分である。正常肺胞組織移行は血清中濃度の 30～50% で，肺病巣部移行は肺胞組織移行値と近似し，充分な抗菌力が期待できる。正常細気管支内分泌物への移行は良好である。肋骨骨髄移行は肺胞組織濃度より低値である。尿中排泄率は6時間以内で 60～70% である。

一方，術後感染予防として，CTM は1日量 4, 3, 2, 1 g と漸次漸減し，術後1週間で総量 20 g となるように点滴静注投与した。全例に食欲不振，悪心嘔吐，発疹などの副作用はなく，薬剤使用前後で肝・腎機能，血液，電解質などの検査値の著しい変動はなかった。また，術後 37°C 以上の発熱持続期間は 3～12 日で平均 6.7 日である。全例に術後肺合併症および胆道・尿路系感染症などはみられなかった。したがって，CTM は広域スペクトラムの薬剤で，肺臓移行がよく，安全で副作用が少なく，術後感染予防として有効である。しかし，緑膿菌感染に対しては今後に残された問題である。

94. 抗生物質の胆汁移行と微量元素排泄について

関谷　司・谷村　弘・小林展章
向原純雄・斎藤　徹・日笠頼則
京都大学第2外科

目的：胆道感染症に対する種々の新しい抗生物質の評価を，胆汁中移行の良否から論じてきたが，薬剤の胆汁排泄に関する機序はいまだ不明の点が多く，それが肝臓に及ぼす影響も無視できない。われわれは，胆汁を主たる排泄経路とする微量元素 (Cu, Mn, Zn) に注目し，種々の抗生物質投与の胆汁中微量元素に及ぼす影響について検討した。

方法：バルーン付Tチューブを挿入した3症例に対し，TIPC, PIPC, APPC それぞれ 2 g を cross over 法にて静注後，20分ごと6時間にわたって完全外胆汁瘻とした際の胆汁を採取し，抗生物質の胆汁中濃度を Bioassay で測定し，同時に Cu, Mn, Zn をフレームレス原子吸光法にて，また，その他の胆汁成分として，総ビリルビン，総胆汁酸，総蛋白，Ca, Mg を測定した。

成績：(1) 抗生物質の胆汁中移行；TIPC 2 g 静注による最高胆汁中濃度は 110～570 μg/ml，回収率は 0.34～0.43%，PIPC 2 g 静注でのそれは 950～2,100 μg/ml，回収率 2.84～11.6%，APPC 2 g 静注では 4,800～8,500 μg/ml，回収率 16.2～38.3% と，APPC が他剤に比較し著しく胆汁排泄の比率が高かった。

(2) 胆汁中微量元素：各症例ごとに検討すると，Cu

はいずれの薬剤でも類似の濃度を示し，明らかな差はなかった。Mn，Zn は TIPC，PIPC 2剤の間には大きな差はなかったが，APPC 投与時には，静注後1時間より著明な濃度上昇，排泄量増加をみとめ，0～6時間における胆汁中 Mn 排泄量は，他剤投与時に比較し 20～60 倍，Zn 排泄量は 10～20 倍と多く，APPC により大量の Mn，Zn 排泄増加を惹起することが判明した。

(3) 総ビリルビン量，総胆汁酸量，総蛋白量は，3薬剤間に大きな差を認めなかった。

考察：APPC は，他の PC 剤に比較し驚異的な胆汁中移行をしめすが，Mn，Zn の胆汁排泄量をも増加させ，肝臓からの胆汁排泄に際し，金属の逸脱あるいは金属イオン，金属酵素の関与が考えられる。

95. Pansporin の胆嚢組織内濃度

山口雅崇・和田康雄・門口幸彦
本間春城・遠山和成
静岡県立中央病院外科

胆道系感染症の化学療法における Pansporin の評価がかなり高いものであることが諸家によって報告されているので，この追試を行なった。動物実験では比較的簡単に行なえる方法でも，臨床例では種々制約があり面倒な手順を必要とする。また種々相関の検討上同一臨床例でいくつかの検索結果が欲しいので順序よく試行しなければならない。そこで次のような方法でこの実験を行なった。

対象は 39 歳から 66 歳までの胆石症患者である。方法は全身麻酔下で開腹し胆嚢を露出し，胆嚢が機能しているか否かを確かめ，胆嚢胆汁を採取し細菌学的検索に出した後生理的食塩水 100 ml 加 Pansporin 1 g 液を 30 分間で点滴静注した。血中濃度は点滴開始後，15, 30 分 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間に採血測定した。一方，点滴 30 分終了時直ちに胆嚢底より胆嚢壁約 5 g を採取し生理食塩水に浸したガーゼ付着物をふきとり濃度測定まで −20℃ に保存した。同時に胆嚢を穿刺し胆汁中濃度を測定した。尿中回収率は 0～2，2～4，4～6 時間に測定した。経時的胆汁中濃度は，T-Tube を設置した症例に（3例）0～1，1～2，2～3，3～5，5～6 時間ごとの胆汁全量について測定した。経時的胆汁中濃度に肝機能による差がはなはだしく，臨床例における投与法にかなりの工夫が必要であることを痛感した。成績は次表にまとめた。

(Pansporin 1 g＋生理的食塩水 100 ml) 30 分投与

症例	胆嚢組織内濃度 (μg/g)	血中濃度 (μg/g) 15分	30分	1時間	2時間	2.5時間	3時間	4時間	6時間
1. 60 m	35.8	86.8	124.0	56.0	29.0	—	12.4	6.0	3.8
2. 49 m	36.8	102.0	116.0	64.8	22.0	—	17.8	12.0	5.2
3. 49 m	27.4	64.0	94.3	25.5	9.7	6.7	5.7	2.3	0.9
4. 37 f	48.8	60.0	65.0	27.3	8.5	—	5.1	2.7	0.6
5. 66 f	34.1	36.0	146.0	28.0	11.0	8.8	3.7	2.4	1.7
6. 66 f	43.3	64.0	110.0	42.5	23.0	16.2	11.7	5.1	1.9
7. 50 f	30.7	88.0	141.5	34.0	12.5	9.0	5.6	2.0	0.4
8. 49 f	74.5								
9. 39 f	27.3								
10. 55 f	28.3								
Mean	38.7	71.5	113.9	39.7	16.5	10.2	8.9	4.6	1.9
S. E.	4.6	8.4	10.6	5.8	2.9	2.1	2.0	1.4	0.7
S. O.	14.4	22.1	27.9	15.4	7.7	4.1	5.2	3.6	1.9

96. Pansporinの体内動態，特に肝・胆道内移行について

中島泰廣
鹿児島大学第2外科

胆石症例における Pansporin の体内動態，特に血中濃度の推移，胆汁中および胆嚢壁，肝組織内への移行について検索したので報告する。

対象は慢性胆嚢炎1例，肝内胆石症1例，胆嚢胆石症6例の計8例で，年齢は44歳から77歳，性別では男子2例，女子6例，胆石の種類別ではコ系石5例，ビ系石2例である。これら8症例の術直前に Pansporin 1 g を静注し，注射前，注射後 20 分，40 分，60 分，120 分に採血し血中濃度を測定するとともに，開腹後，適当な時期に，胆嚢胆汁，総胆管胆汁，胆嚢壁の一部および肝組織を採取してそれぞれに含有せる本剤の濃度を測定した。

血中濃度の推移をみると投与後 20 分で 62.4±14.7 μg/ml，40 分で 31.9±13.2 μg/ml，60 分で 23.4±6.7 μg/ml，120 分で 15.1±13.0 μg/ml となっている。総胆管胆汁中濃度は，投与後 60 分で最大値 2,058 μg/ml，120 分で最小値 0.9 μg/ml であった。胆嚢胆汁中濃度は投与後 50 分で最大値 372.0 μg/ml を示したのに対し，胆嚢管閉塞を伴った症例では投与後 40 分でも全く検出されなかった。胆嚢壁内濃度は注射後 95 分で最大値 50.6 μg/ml，62 分で最小値 4.6 μg/ml，平均 19.4 μg/ml であった。また肝組織内濃度では 62 分で最大値 42.6 μg/ml，150 分で最小値 5.8 μg/ml，平均 27.8 μg/ml と比較的高値を示した。

以上を総括すると，静脈内に単回投与された Pansporin は投与後2時間にわたってかなり高い血中濃度を維持する。胆嚢管閉塞を伴った症例では胆嚢胆汁中移行は全くみられなかったが，このような症例においても肝組織および胆嚢壁内にかなり高い濃度が検出されており，これらを介しての胆嚢胆汁中移行の可能性が推測される。また総胆管胆汁中では最大値 2,058 μg/ml という極めて高い濃度を示した。これらの事実を考え合わせると本剤は胆石症に随伴する胆道感染の治療に好個の薬剤であろうと考えられる。

97. 腹部外科手術症例における Cefotiam の胆道，腹水への移行について

田中一誠・細馬静昭・大城久司
山本泰次・杉野圭三・仁元一夫
岸　直彦
県立広島病院第一外科

腹部外科手術例においてセフェム系抗生物質 Cefotiam（以下 CTM と略す）の血中，腹水および胆道への移行について検討した。

方法：CTM 1 g·100 ml を1時間点滴静注後，腹水移行については，感染群7例と非感染群4例の計 11 例，胆道移行については，外胆汁瘻造設せる4例を用い，それぞれ投与1時間目から6時間目まで腹水，胆汁，静脈血を採取した。また，胆石症手術例 12 例（いずれも待期手術例）を用い，同様の CTM 投与後手術を施行，投与 2.5 時間目の胆嚢胆汁，総胆管胆汁，胆嚢壁の CTM 濃度を検索した。CTM 濃度は，武田薬品中央研究所で Agar well 法により測定された。

成績および結論：1. 血中濃度は，投与1時間目に平均 44 μg/ml とピークに達し，以後漸減するも6時間目で 2.5 μg/ml と有効な濃度を示した。

2. 腹水中濃度は，平均 1.74 時間目に 20.3 μg/ml とピークに達し，6時間目でも 6.0 μg/ml と有効な濃度を保ち，感染群では，非感染群に比べ，より早期に，より高濃度に移行することが判明した。

3. 胆石症手術例の総胆管胆汁，胆嚢胆汁および胆嚢壁の CTM 濃度は，それぞれ 529.25±328.10 μg/ml，366.98±401.86 μg/ml，70.75±93.88 μg/g とばらつきはあるものの，極めて高濃度に移行していた。しかし，胆嚢造影陰性例や白色胆汁例のように，胆嚢の機能障害や胆嚢管閉塞のある場合は，胆嚢胆汁および胆嚢壁内の CTM 濃度は有意に低値を示した。また，軽度の肝障害のあるものでは，非肝障害例に比べ，総胆管胆汁中の CTM 濃度は低値を示す傾向があった。

4. 外胆汁瘻造設例の経時的胆汁移行の検討では，投与2時間目にピークに達し，以後6時間目まで有効な濃度を保った。しかし，高度肝障害例では，極めて低値を示した。

98. 抗生物質 (Cefotiam) の胆道系への移行に関する臨床的研究（第1報）

金森弘明・八板　朗・中村輝久
島根医科大学第2外科

Cefotiam の胆汁中および胆嚢壁内移行について，臨床的検討を行なった。検索対象は，胆石症を中心に，胆道疾患計 21 例であった。方法は，Cefotiam 1 g を 1 時間点滴静注し，T字管設置例について，胆汁を経時的に採取した。また，胆嚢壁採取は，術前術中に点滴し，適当な時間を決めて，底部より行なった。濃度測定は，*Proteus mirabilis* を検定菌として Agar well 法にて行なった。Cefotiam 1 g の 1 時間点滴終了時平均血中濃度は，57.3 μg/ml と最高値を示した。Cefotiam の胆汁移行濃度は，2 時間値で 430 μg/ml に達する症例もみられるが，患者によって差があった。胆汁中濃度平均値では，2 時間目で 188.4 μg/ml，3 時間目で，215.2 μg/ml を示し，6 時間経過しても，21.1 μg/ml の濃度を保っている。同一症例で，術後 1 日目，3 日目と経日的に胆汁中移行をみてみると，移行濃度に差があった。胆嚢壁移行濃度は，最高値 41.5 μg/g で，これは，点滴開始後 55 分採取の症例であった。また，その移行濃度推移をみてみると，血中濃度推移と相関があり，平均値で，1 時間値 25.7 μg/g を示した。

99. 胆道感染症の化学療法 (XIII)
——Miloxacinの胆汁移行とその臨床効果——

斎藤　徹・谷村　弘・髙橋　裕
佐藤友信・小林展章・日笠頼則
京都大学第2外科

目的：経口合成化学療法剤 Miloxacin は，*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などグラム陰性桿菌に対する抗菌力が優れ，胆汁中移行もよいとされている。われわれは，他剤との胆汁中移行の比較およびその臨床効果について検討し，胆道感染症に対する有用性をみた。

結果：1) Miloxacin (MLX), Nalidixic acid (NA), Cephalexin (CEX) の各 500 mg を cross-over 法により経口投与した。各々の最高胆汁中濃度は，Miloxacin では 18.2～24.0 μg/ml であり，NA の 5.3 μg/ml, CEXの 3.4 μg/ml より高かった。また，0～6 時間後の胆汁中回収率でも，Miloxacin は平均 0.256% と NA の 0.075%, CEX の 0.027% より高かった。

2) ヒト胆汁中には，未変化の非抱合体 Miloxacin 以外に，Miloxacin および代謝物質 M-2 のグルクロン酸抱合体が排泄されるが，代謝物質 M-1 はほとんど検出されなかった。Bioassay 法による Miloxacin の胆汁中濃度と HPLC による Chemical assay での非抱合体 Miloxacin 濃度は相関係数 $r=0.960$ でよく一致した。

3) 臨床効果を検討した胆道感染症 29 例において，著効 8 例，有効 17 例で，有効率 86.2% であった。特に Miloxacin 投与量が 34 mg/kg 以上では，全例有効であった。

4) 検出菌別臨床効果は，*E. coli* 検出例で 85.7%, *Klebsiella* 80.0%, *Proteus* 71.4% と良好であり，投薬症例より分離された 27 株に対する Miloxacin と NA もしくは CEX との MIC の比較では，Miloxacin が数段良好であった。

5) 自・他覚症状，臨床検査値の異常からみて，副作用と思われるものは認められなかった。

以上の成績から，Miloxacin は胆汁中に NA や CEX よりも高濃度に移行し，副作用も少なく，胆道感染症に臨床効果を十分期待でき，有用な薬剤といえよう。

100. 高速液体クロマトグラフィーによる Cephalothin と Cefazolin の母児間移行に関する検討

内藤博之・岸田秀夫・平岡仁司
占部　武・藤原　篤
広島大学産婦人科

産科領域で抗生物質を使用する場合，母体のみならず胎児に対する影響も極めて重要な課題である。そこでわれわれは，妊娠 10 か月の妊婦に対して分娩前に Cephalothin (CET) 1 g および Cefazolin (CEZ) 1 g を one shot 静注し，分娩時の母体静脈血・臍帯静脈血を採取して，CET·Desacetyl CET (CET の代謝産物)·CEZ の血中濃度測定を高速液体クロマトグラフィー(HPLC) を用いて行なった。さらに従来の Bioassay 値と比較検討し，以下の成績を得た。

① HPLC 法は，代謝産物をも含めて 30 分と極めて短時間に高精度の血中濃度測定が可能であり，従来の Bioassay 値との比較において相関係数は CET 0.988, CEZ 0.974 と高い相関を示した。CET においては，38 μg/ml 以下の低い血中濃度で Bioassay 値が HPLC 値に比較して高値を示したが，これは CET の約 1/4 の抗菌力をもつ Desacetyl 体が影響したものと考えられた。

② CET 1 g one shot 静注時の血中濃度推移の回帰式と半減期は，CET において母体静脈血 $\log y=-0.021x+1.783$ (15 分)，臍帯静脈血は 7 分前後をピークとし $\log y=-0.010x+1.017$ (30 分) で，DACET において

は，母体静脈血 log y=−0.011x+1.024 (27 分)，臍帯静脈血は 25 分前後をピークとして log y=−0.010x+0.978 (30 分) であった。同様に CEZ の血中濃度推移の回帰式と半減期は，母体静脈血 log y=−0.005x+2.217 (60 分)，臍帯静脈血は 30 分前後をピークとして log y=−0.002x+1.620 (150 分) を示した。

③ CET·DACET·CEZ の母児間移行を，それぞれの半減期に相当する時間で検討すると，CET 21% (15 分)，DACET 61% (27 分)，CEZ 45% (60 分) であった。母体静脈血と臍帯静脈血の血中濃度が近似値を示す時間は，CET 85 分，DACET 70 分，CEZ 240 分で，投与後の時間の経過に伴い母児血中濃度比は高値を示した。また DACET の胎盤通過は高く，母児静脈血での DACET の半減期がほぼ同値を示すことより，胎児からの排出も良好であることが確認された。

101. 周産期における Cefotaxime (CTX) の羊水胎児移行について

保田仁介・山元貴雄
伊藤将史・岡田弘二
京都府立医科大学産婦人科学教室

金尾昌明
京都第一赤十字病院産婦人科

目的：妊婦に安全性の確認された抗生物質はほとんどないが，周産期に投与を必要とする場合も多い。周産期での Cefotaxime の有用性，安全性を，母体，羊水，新生児中での移行，濃度変化を中心として検討した。

方法：主として前期破水の妊婦に Cefotaxime 2 g を one shot 静注にて投与し，分娩までの母体血，羊水を採取した。また分娩時に臍帯動静脈血，羊水，さらに分娩後新生児の血液，尿を採取した。これらは高速液体クロマトグラフィーを用いてその Cefotaxime 濃度を測定検討した。

結果：新生児尿中では母体投与後 24 時間にわたり高い濃度の Cefotaxime が測定された。また羊水中の Cefotaxime 濃度は比較的すみやかに高くなり，これは母体に投与された Cefotaxime が胎児に移行後，腎より羊水中に排泄されることによると考えられた。また新生時血中では投与 12 時間以後では Cefotaxime は測定されなかった。さらに予防的に Cefotaxime を投与した症例において，周産期に母児の感染症を思わせる症状はなく，また副作用もみられなかった。

102. 母体，胎児，羊水の抗生剤濃度の薬動力学的解析

第2報：Cefmenoxime (CMX) 静注時における羊水中移行

中崎源基・岩砂真一・太田俊治
大杉 智・伊藤邦彦・近藤英明
野田克巳
岐阜大学産婦人科

目的：CMX 静注時における母体および胎児血中ならびに羊水中の CMX 濃度を薬動力学的に Three compartment model を用いて解析した。

方法：腎，肝機能異常なく，合併症のない妊娠 37 週以上の帝切症例 30 例，前期破水症例 3 例および妊娠 9〜13 週の人工妊娠中絶症例 3 例，妊娠合併子宮筋腫症例 3 例に CMX 1 g 1 回静注を行ない，母体肘静脈血，羊水，臍帯動静脈血を採取し，CMX の濃度測定を *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とするカップ法で行なった。

成績：帝切症例 30 例，前期破水症例 3 例より得られた母体肘静脈血中濃度，臍帯動静脈血中濃度および羊水濃度を Three compartment model ($C=Ae^{-\alpha t}+Be^{-\beta t}+Ce^{-\gamma t}$) にて解析，simulation curve を作成し，

肘静脈血中濃度：$C_1=70.5e^{-2.45t}+16.9e^{-0.65t}+1.40\times e^{-0.11t}$

臍帯動静脈血中濃度：$C_2=-21.8e^{-2.45t}+19.6e^{-0.65t}+2.20e^{-0.11t}$

羊水中濃度：$C_3=3.51e^{-2.45t}-16.1e^{-0.65t}+12.6\times e^{-0.11t}$

の式を得た。この結果，臍帯動静脈血中の CMX 濃度は静注後 48 分程度で C_{max} (10.9 μg/ml) に達し，$t_{1/2}$ (1.07 hr.) で比較的すみやかに減少，羊水中では静注後 3.9 時間程度で C_{max} (6.78 μg/ml) に達し，その後ゆるやかに ($t_{1/2}$=6.30 hr.) 減少することが明らかになった。

妊娠初期 6 例においては胎児血中濃度を測定できなかったが，羊水中への CMX の移行は全例測定不能であった。

考察：CMX の羊水中への移行は妊娠末期には高く，持続時間も長く，羊水感染の予防に有効と推定される。妊娠初期における羊水中移行を認めなかったことより，抗生剤の羊膜よりの移行はなしかまたは極めて少ないものと考えられる。

103. 産婦人科領域における Cefmenoxime (CMX) の基礎的検討

Cefmenoxime 産婦人科研究会（代表：川崎医科大学産婦人科　高瀬善次郎）

本村龍太郎・山辺　徹
長崎大学産婦人科

土門洋哉・児玉百樹
札幌厚生病院産婦人科

野田克巳・早崎源基・岩砂真一
岐阜大学産婦人科

岡田弘二・金尾昌明・保田仁介
京都府立医科大学産婦人科

高島英世・池内正憲
神戸市立中央市民病院産婦人科

小林　裕・春田恒和
神戸市立中央市民病院小児科

高瀬善次郎
川崎医科大学産婦人科

土光文夫
広島市民病院産婦人科

目的：Cefmenoxime (CMX) の婦人性器各組織および骨盤死腔滲出液中への移行を検討し，婦人性器感染症に対する CMX の有用性を評価する。

方法：子宮全摘出手術を施行する患者に術前 CMX を 1 g 点滴静注し，子宮動脈血，子宮体部，子宮頸部，卵巣および卵管中の薬剤濃度を測定した。また広汎子宮全摘術を施行した患者に術後 CMX を 1 g 点滴静注し，投与後経時的に骨盤死腔滲出液を採取し，薬剤濃度を測定した。濃度測定は *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層カップ法により行ない，測定に際し，血清はモニトロール I 血清で，骨盤死腔滲出液および各組織は 0.1 M リン酸塩緩衝液で希釈した。なお，薬動力学的解析には three compartment model を利用した。

成績：CMX 1 g 1 時間点滴静注における各組織内濃度は，子宮動脈血では点滴開始後 1 時間（点滴終了時）で最高濃度 54.0 μg/ml，子宮体部，子宮頸部では，同様点滴開始後 1 時間で各々最高濃度 16.9 μg/g および 26.3 μg/g に達し，その後急速に減少した。また，卵巣および卵管では点滴終了 12 分後に各々最高濃度 14.2 μg/g，13.2 μg/g を示し，その後血中濃度に比べややゆるやかなカーブで減少した。さらに，骨盤死腔滲出液中への移行濃度は，点滴開始後 2.13 時間で最高濃度 15.6 μg/ml に達し，その後ゆるやかに減少する傾向が認められた。なおこのピークは肘静脈血中濃度のピークより 70 分程度遅れて出現した。

考案：本剤の婦人性器各組織および骨盤死腔滲出液中への移行は良好であり，産婦人科領域の感染症から分離されるほとんどの菌を阻止するに充分な濃度の移行が認められた。このことは臨床的にも，骨盤内感染，子宮内感染，子宮付属器炎など性器感染症に対し充分な効果を示すものと推測された。

104. 産婦人科領域における Ceftizoxime (CZX) の組織移行性の検討

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：産婦人科領域での感染症に抗生剤を使用する場合の投与指標として，抗生剤の体内動態，特に性器組織への移行性を知ることは必要である。本報では Ceftizoxime（以下 CZX）の性器組織および骨盤死腔浸出液中への移行性について検討したので報告する。

方法：対象は子宮頸癌により広汎性子宮全摘術を施行した 6 例，子宮筋腫などにより，単純性子宮全摘術を施行した 17 例で，血液一般，肝機能，腎機能に異常のない症例を選んだ。抗生剤投与法は CZX 1 g 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経腹壁的に挿入しておき，術直後より抗生剤を投与し，カテーテルより死腔浸出液を経時的に採取した。また性器組織内移行濃度測定では術前に抗生剤を投与し，剔出標本より，直ちに子宮底部筋層，子宮腔部，卵巣，卵管の健常組織と思われる部位より，各々約 1 g の組織片を採取した。抗生剤濃度測定法は *Bacillus subtilis* ATCC-6633 を試験菌とするディスク法を用い，そこで求められた測定値の解析には薬動力学的解析を用いた。

成績：CZX 1 g 1 時間点滴静注における骨盤死腔浸出液最高移行濃度は 2.05 時間で 16.2 μg/ml，最高血中濃度からの移行率は 30.2%，また各組織内最高移行濃度は 1.0 時間で子宮底部筋層 27.9 μg/g，子宮腟部 36.0 μg/g，1.3 時間で卵巣 17.1 μg/g，卵管 15.0 μg/g であり，最高血中濃度からの移行率は 48.1%，62.1%，29.5%，25.8% であった。

考察：本剤の性器組織への移行性は良好であり，産婦人科領域の感染症から分離された菌を阻止するに充分な

濃度の移行が認められた。このことは臨床的にも，性器感染症に対し充分な効果を示すものと思われる。

105. 産婦人科術後感染症に対するマーキシン (Cefoxitin) の臨床効果ならびに骨盤死腔浸出液中への移行動態の検討

星　和彦・鈴木雅洲・矢嶋　聡
佐藤　章・星合　昊・山内隆治
明城光三・山根誠久・高橋克幸
遠藤　紘・池野暢子・村井秀夫
笹森源弘・村口喜代・康　春華
森　　滋・多田和弘・奥田宜弘
金井忠男
東北大学医学部産婦人科および関連施設

目的：産婦人科領域における手術後感染症の予防ならびに治療に対する，新しい半合成 cephamycin 系抗生物質マーキシン (Cefoxitin) の効果について検討した。

方法：広汎子宮全摘術を施行した9例について，術後経静脈的にマーキシン 2g を 30 分で投与し，その後の血中・骨盤死腔浸出液中のマーキシン濃度を経時的に測定した。さらに，21 例の術後感染症にマーキシンを投与してその治療効果の検討を行なった。対象疾患は，骨盤後腹膜腔内感染症4例，膣断端炎5例・術後子宮内感染症6例・腹膜炎3例そして創部感染症3例であった。経静脈的に1日 2～4g マーキシンを 2～28 日間投与し (総投与量 7～112g)，各症例についてその臨床的ならびに細菌学的な効果判定を行なった。

成績：マーキシンの血中濃度は点滴終了時に最高値 (186 μg/ml) を示し，その後漸減した。骨盤死腔浸出液では，投与開始後 60 分頃より濃度の上昇がみられ，60 分で 12 μg/ml，240 分で 23 μg/ml であった。21 例に使用した時の治療効果は，著効 10 例，有効9例，やや有効と無効が各1例，細菌学的効果は，19 例中消失 13 例，減少4例を示した。副作用は1例に下痢が3例に肝機能の軽度悪化がみられたが，いずれも軽微であった。

考案：術後感染症の大きな要因の一つは，術後に生じた死腔への浸出液の貯留である。そのため，この予防・治療に使用される抗生物質には優れた抗菌効果を有し，浸出液中に効率よく移行してくることが望まれる。マーキシン 2g 30 分 d.i. により，骨盤死腔浸出液中には，投与 60 分でほぼ抗菌力を示すのに充分な量が移行していた。さらに術後感染症に使用した時の臨床成績でも，有効率は極めて高く，副作用も軽微であった。

106. Cefotaxime およびその desacetyl 体の髄液中動態について

大倉完悦・春田恒和
黒木茂一・小林　裕
神戸市立中央市民病院小児科

目的：Cefotaxime (CTX) は生体内で desacetyl 化され，desacetylated CTX (Des 体) となるが，髄液中での両者の動態については明確にされていない。今回，髄膜炎家兎を用いて検討したので報告する。

方法：白色健常家兎と，既報のように作成した髄膜炎家兎を用いた。濃度測定は，*M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする Paper disc 法での Bioassay と，日立 635 s を用いて Nucleosil C^{18}. 1 ml/min の 0.2% 酢酸アンモニウム：メタノール＝5：1の溶媒，UV 254 nm による HPLC を併用した。標準曲線には 1/15 M PBS pH 7.0 を用いた。

結果：髄膜炎家兎における CTX 100 mg/kg one shot 静注実験を2回行ない，髄液中の CTX 本体および Des 体の濃度 (μg/ml) は，1回目 30 分 3.2, 7.23, 60 分 1.57, 7.27, 120 分 0.51, 4.9, 180 分 0.27, 4.58 であり，2回目 15 分 3.45, 1.83, 30 分 3.28, 3,42, 60 分 2.17, 6.64, 120 分 1.03, 6.00, 180 分 0.33, 3.63 であった。CTX 本体と Des 体濃度は 15～30 分の間で交叉した。髄膜炎家兎の CTX 0.2 mg 髄注時の髄液中の CTX, Des 体濃度 (μg/ml) は，30 分 20, 12, 60 分 12.6, 14.7 で 30～60 分の間で交叉し，半減期は各々，34.7分，151 分であった。Bioassay によると CTX の半減期は 61.9 分で，健常家兎の 31.9 分に比べて排除の遅延が認められた。さらに，髄膜炎家兎の Des 体 0.2 mg 髄注時の Des 体半減期は 98.7 分で，前述の CTX 髄注時の Des 体に比べて短くなっていた。*In vitro* で CTX を髄液に加えて 37°C に保ち，経時的変化を追ってみると，正常髄液中に比べて髄膜炎髄液中で著しい増加が確認された。

考察：Des 体の髄液内移行や健常家兎での CTX 髄注時の Des 体への変化など検討すべき点は残されているが，以上の結果からは髄膜髄液中で Des 体がより多く生成されることが示唆された。臨床的には，髄液中での起炎菌における Des 体の抗菌力が問題となるので今後検討したい。

107. Cefotiam の髄液移行

吉原高志・野村雅之
冨原健司・北岡　保
県立広島病院脳神経外科

脳には血液脳関門があるため血中の抗生物質は移行するものとしないものがある。われわれは Cefotiam（以下 CTM）の髄液移行について検討した。

方法：CTM 1.0 g を1時間かけて点滴静注し，一定の時間に血液および髄液を採取してプロテウス菌による Bioassay にて CTM 濃度を測定した。

対象：脳底槽 drainage 群と側脳室 drainage 群に分けた。

（1） 脳底槽 drainage 群は 10 例，測定回数 18 回であり，全例急性期破裂脳動脈瘤術後である。髄液の採取はくも膜出血発症後 3～17 日である。

（2） 側脳室 drainage 群は7例，測定回数は 10 回であり，急性期破裂脳動脈瘤術後2例，慢性期破裂脳動脈瘤術後1例，髄液鼻漏1例，脳室出血1例，視床腫瘍1例，Glioblastoma 1 例である。Glioblastoma の1例は脳膜播種を伴っていた。

結果：(1) 脳底槽 drainage 群では全例髄液中に CTM が検出された。

（2）側脳室 drainage 群では，Glioblastoma の1例と脳室出血の1例で髄液中に CTM が検出されたが，他の症例では検出されなかった。

（3）脳底槽と側脳室の両方から同時に drainage がなされた1例では脳底槽髄液からは CTM が検出されたが，側脳室髄液からは検出されなかった。

（4）全例に CT がなされ，脳底槽 drainage 群では全例脳表の増強効果があった。側脳室 drainage 群では Glioblastoma の1例と脳室出血の1例に脳室壁の増強効果があったが，他の例では脳室壁の増強効果はなかった。

考察：以上の結果より次のように考察した。（1）CTM は正常な側脳室の髄液には移行しない。（2）CT で側脳室壁の増強効果があるとき，CTM は側脳室髄液へ移行する。（3）CT で脳表の増強効果があるとき CTM は脳底槽髄液へ移行する。（4）以上 (1), (2), (3) から CTM の髄液移行の有無と CT の増強効果の有無とは相関していると考える。

108. 抗生物質の髄液内移行に関する検討

——V-P シャント設置症例について——

今川健司・川崎道朗・戸田稲三
林　誠之・浅井　昭・野村隆吉
国立名古屋病院脳神経外科

目的：脳神経外科手術後の頭蓋内感染症の予防のため，適切な抗生剤投与法を知る目的で，種々の疾患で脳室腹腔短絡術（V-P シャント）を施行した症例について経時的に髄液を採取し，抗生剤の種類，疾患別による髄液内移行度につき検討した。

方法：脳腫瘍 15 例，脳血管障害 19 例，水頭症2例，頭部外傷2例の計 38 症例について，CTM 1 g，CEC 2 g，CET 2 g のセフェム系抗生剤と SBPC 5 g を各々異なる時期に静脈内投与し，V-P シャントバルブの穿刺にて脳室内髄液を経時的に採取，同時に血液採取を行ない，CTM 11 例，CEC 11 例，CET 20 例，SBPC 19 例の血中および髄液内濃度を測定した。

成績：CTM 1 g 静脈内投与1時間後の髄液内濃度は平均 0.420，2 時間後平均 0.543，3 時間後平均 0.459，5 時間後平均 0.362，6 時間後平均 0.391，8 時間後平均 0.348 μg/ml であった。CET 2 g 静脈内投与 30 分後の髄液内濃度は平均 1.24，1 時間後 1.64，2 時間後 1.84，3 時間後 1.35 μg/ml であった。CEC 2 g 静脈内投与2時間後の濃度は 1.77 μg/ml で，SBPC 5 g 静脈内投与 30 分後の髄液内濃度は平均 4.79，1 時間後 3.88，2 時間後 6.15，3 時間後 5.12 μg/ml であった。いずれの薬剤も症例ごとに著明な差があるが，血中濃度は急速に減少するが，髄液内濃度は2～3時間で最高濃度に達し6～8時間以上の経過で徐々に減少する。疾患別では，脳血管障害で比較的髄液移行が良好であり，放射線療法中の脳腫瘍例で CTM 静注2時間後の髄液内濃度は 0.320 μg/ml 脳血管障害例のそれは 0.729 μg/ml であった。

考案：脳神経外科領域の術後感染予防のため使用する CTM，CEC，CET，SBPC はいずれも髄液移行度は比較的よくない。検討した症例では血液，脳および髄液関門の破綻が予想される症例では移行度はよかった。これを念頭におき抗生剤の種類，投与法を決めるべきである。

109. 抗生剤の髄液内移行について特にグリセオールとの併用に関して

藤井千穂
川崎医科大学救急医学

目的：抗生剤は正常な状態では blood brain barrier (B.B.B.) を通過しないこと，またセフェム系抗生剤は髄液内移行が不良であることはよく知られている。しかし B.B.B. が破壊されると抗生剤は髄液へ移行しやすくなり，セフェム系抗生剤でも有効な髄液内濃度が得られたとの報告も多い。またこの際高浸透圧利尿剤を併用すると，抗生剤の髄液内濃度はさらに高まるといわれている。私どもの救急の分野では頭部外傷，脳血管障害などにおいて，glyceol などの脳浮腫に対する薬剤を投与し，かつ肺感染など他部位の感染症に最近開発のめざましいセフェム系抗生剤を使用する機会が多い。そこで今回は特に glyceol とセフェム系抗生剤とを併用した場合，髄液内に抗生剤がどの程度移行するかを比較検討した。

方法：脳血管障害，髄膜炎，頭部外傷において脳脊髄液のドレナージをしている患者に CTM 1 g ないし 4 g を5% glucose に溶かし1時間で点滴静注して，投与後8時間までの血中，尿中，髄液内濃度を測定した。次に CTM を 10% glyceol に溶かして同様の測定を行ない，両基剤による差を比較した。

結果：57歳橋出血の第 20～21 病日，B.B.B. が安定している時の CTM 1 g 投与の場合，5% glucose 下では投与1時間後の血中濃度は平均 28.5 μg/ml，8 時間の尿中排泄率は 88.3%，10% glyceol 下では 28.3 μg/ml，80.4% と両者に差はなく，また髄液内移行はいずれも 0.13～0.32 μg/ml と極めて低い値を示した。しかるに，58 歳髄膜炎の第4病日では良好な髄液内濃度が得られた。また投与4時間後までは 10% glyceol を併用した方が明らかに高い髄液内濃度を得た。

以上の結果から，セフェム系抗生剤も B.B.B. に炎症のある場合には充分髄液内に移行し，10% glyceol を併用するとより有効であることが推察された。

110. Cefotiam の髄液移行と脳神経外科術後感染症に対する効果

長尾建樹・谷川達也・川畠弘子
杉浦　誠・加川瑞夫・喜多村孝一
東京女子医科大学脳神経外科

目的：脳神経外科術後の，髄膜炎を始めとする頭蓋内感染症は，術後の回復を遅らせるだけでなく，その予後を大きく左右するものである。そのため現在では，多種類の抗生物質が，術後予防的投与されている。しかし，大多数の抗生物質は，血液一脳関門の存在のために，髄液内移行が強く制限される。今回われわれは，最近開発された cephalosporin 系の抗生物質である Cefotiam を使用し，脳神経外科術後感染症に対する有効性を検討するために，髄液移行を中心とした検索を試みた。

方法：対象は 10 例で，いずれも脳神経外科術後，脳室あるいは槽ドレナージを施行したものを選んだ。起因疾患は，破裂脳動脈瘤，脳内出血などの血管障害によるもので，感染症の発現をみていないものである。Cefotiam は1時間で点滴静注した。10 例中6例は 1 g 投与し，その他4例は 2 g 投与で，その血中濃度，尿中排泄率を経時的に計測した。1 g 投与6例中1例および 2 g 投与4例において同時に髄液中濃度を Bioassay により計測した。

成績：髄液移行のピークは点滴静注開始後 2.5 時間にあり，黄色ブドウ球菌，肺炎球菌，大腸菌，肺炎桿菌，インフルエンザ菌，髄膜炎菌などの MIC 値より高いものであった。また尿中排泄率も良好で，全例において，尿路感染，呼吸器感染，頭蓋内感染などの発症をみなかった。

考案：Cefotiam に関する臨床例での髄液移行を検討した報告は少ない。しかし，われわれの成績によれば，術後感染予防に，極めて有効で，今後，脳神経外科領域で広く用いられてよい薬剤と考える。

111. Cefotiam の髄液内移行とその臨床的効果の検討

宮崎久彌・小野博久・森　和夫
長崎大学脳神経外科

目的：非感染性脳外科疾患の術後に Cefotiam (CTM) の全身投与を行ない，その血中濃度と髄液内濃度を経時的に調べ，CTM の髄液内移行についての検討を行ない，手術後感染予防に対する有用性について考察を加える。

方法：脳外科手術後に，持続脳室ドレナージを施行した6症例（脳動脈瘤3例，脳腫瘍3例）に CTM 2 g をソリタ T3 号 200 ml に溶解し，1時間で点滴静注して，経時的に血液および髄液を採取し，CTM の濃度測定を行なった。各サンプルの濃度測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする Bioassay により測定した。

成績：(1) CTM の血中濃度は6例中5例で投与開始後 60 分でピーク値に達し（平均値 171.1 μg/ml），血清

中半減期は平均 104 分であった。

（2）髄液中濃度は個人差が認められるが，ほぼ 120 分目にピーク値に達する症例群と 180 分目にピーク値に達する症例群とがあった。

（3）髄液中濃度は投与後 60 分値 0.4±0.1 μg/ml, 120 分値 1.05±0.55 μg/ml, 180 分値 0.93±0.57 μg/ml, 360 分値 0.45±0.15 μg/ml であった。

（4）髄液中濃度を測定できた全症例において 0.34 μg/ml 以上の濃度が 2 時間以上持続した。

考察：髄膜炎の主な起炎菌となりうるグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対する CTM の MIC は 0.30 μg/ml 以下である。一方非感染性脳外科疾患の術後に CTM 2 g を 1 時間で点滴静注した際の髄液内濃度は全例 0.34 μg/ml 以上の値を示した。

CTM は全身投与によって脳外科手術後の一般化膿菌の感染予防に有用であると考えられる。

112. Cefotiam の骨髄血液，骨組織への移行とその臨床効果の検討

奥江 章・熊谷洋幸
城戸正詩・高妻雅和
佐賀県立病院・好生館・整形外科

目的．整形外科領域における抗生物質の主な標的器官である骨組織に関して，その移行についての情報は，サンプル採取がほとんど術中に限定されているため，本邦における報告は少ない。今回われわれは Cefotiam (CTM) 投与後の骨髄血および骨組織への移行濃度を検討したので報告する。

方法：肝・腎機能に異常のない骨関節の手術患者を対象に，術前に CTM 1 g を 20 ml の生理食塩水に溶解し one shot にて静注した。術中に上肢より静脈血，術野より骨髄血を採血し，さらに可能な症例では皮質骨と海綿骨または骨髄質に分離し骨組織を採取した。各サンプルの濃度測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする Bioassay により行なったが，一部この菌で検出不能の低濃度サンプル（3 検体）については，*P. mirabilis* との測定値確認のうえで *Proteus rettgeri* を検定菌となし測定した。

結果：1. CTM の骨髄中濃度は投与 90 分ころまでに血清値を上回ったが，その後は血清値よりやや低値の傾向がみられ，同様の推移で 8 時間にわたって減少した。

2. 骨組織への移行は血清値の 10～25% 以上と良好であった。このうちでも海綿骨ないし骨髄質への移行は 15～25% 以上で，骨皮質の 10～15% より高値を示した。CTM 投与 2 時間までの骨皮質濃度の最低値は 1.3 μg/g であったが，3 時間に至るまで最低値は変わらず，全体としてゆるやかな推移を示した。

3. 60 症例 65 疾患に CTM を 1 日 1.0～3.0 g 投与し有効度を検した。有効率を列記すると骨開放損傷の感染防止 10/10，術後感染防止 46/46，椎間板炎 1/1，化膿性股関節炎 1/1，尿路感染 2/4，慢性気管支肺炎 0/1 で合計 95.4% の有効率であった。

考案ならびに結語：今回得られた CTM 骨組織中濃度は整形外科領域における主な起炎菌である黄色ブ菌，大腸菌，肺炎桿菌などに対する 80% カバー MIC としては充分な濃度であるといえる。したがって感染症および感染予防に対し充分に期待できる薬剤であると思われる。

113. Cefmenoxime(CMX) と Cefotiam (CTM)の骨髄血への移行について

井上明生・高岡邦夫・清水信幸
大阪大学整形外科

抗生物質 Cefmenoxime (CMX)；および Cefotiam (CTM) が，整形外科領域において，どの程度有用かを検討する目的で，両者の骨髄血への移行濃度を測定した。

対象とした症例は，股関節手術患者合計 24 例で，CMX，CTM をそれぞれ手術開始の 30 分，1 時間，2 時間前に各 3 例ずつ，1 g を 20 cc の注射用蒸留水に溶解して one shot で静注した。手術の開始に先立って，約 5 cc の骨髄血を腸骨後から骨髄穿刺により採取すると同時に，約 5 cc の静脈血を上肢から採取した。それら血液は採取直後に血清を分離し，凍結保存した。濃度測定は凍結保存した血清を溶解後，アガーウェル法によって CMX，CTM ともに *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする Bioassay によって行なった。

CMX の測定結果：30 分値では静脈血中の濃度の方が高値を示したが，60 分値以降は骨髄血中濃度の方が高値を示した（骨髄血中濃度/静脈血中濃度：30 分 80%，60 分 117%，120 分 186%，180 分 143%）。

CTM の測定結果：30 分値以降，3 時間値まで，3 時間値の 1 例を除いて全例で骨髄血中濃度は静脈血中濃度と比較して，同等もしくは高値を示した（骨髄血中濃度／静脈血中濃度：30 分 117%，60 分 122%，120 分 103%，180 分 108%）。

結語：1) CMX，CTM は他の抗生物質と比較して，高濃度に骨髄血に移行する。2) CMX，CTM はともに骨髄血中濃度が，静脈血中濃度よりも長時間持続する。

114. 化学療法剤の薬動力学的検討
(特に Cefotetan の動態について)

川口 広・中山一誠・秋枝洋三
田島華陽・川村弘志
日本大学第3外科

細菌感染症の治療条件として，化学療法剤が起炎菌に対し，優れた抗菌力を示し，また感染病巣に充分な薬剤濃度に達することが必要である。感染病巣への化学療法剤の移行は，その病態などに応じて必ずしも一定ではないが，感染病巣への化学療法剤の移行は，その体液内濃度をパラメーターとすることができる。したがって，化学療法剤をモニターしながら投与することが必要である。今回，われわれは，新たに開発された化学療法剤 Cefotetan (CTT) について，体液内濃度を測定，および薬動力学的検討を行なったので報告する。

材料と方法：男子健康成人志願者3名に，CTT 1,000 mg を注射用蒸留水 20 ml に溶解し，one shot 静注後，8時間後までの血漿，および尿を採取し，検体として用いた。測定は，高速液体クロマトグラフィー (HPLC) および Bioassay にて行なった。血漿中濃度結果より，Two compartment open model method により，pharmacokinetic parameter を求め，薬動力学的検討を行なった。

結果：血漿中濃度は，HPLC (または Bioassay) による測定では，投与後 1/12 時間で平均 245 (217) μg/ml，1/4 時間 176 (151) μg/ml，1/2時間 114 (119) μg/ml，1時間 81.5 (94.3) μg/ml，2時間 62.7 (63) μg/ml，4時間 35.5 (38.8) μg/ml，6時間 22.2 (22.9) μg/ml，8時間 13.4 (13.9) μg/ml の濃度を示した。pharmacokinetic parameter は，K_{el} 0.7(hr^{-1})，K_{12} 2.10(hr^{-1})，K_{21} 2.11(hr^{-1})，V_d 7.49(l)，$T_{1/2}(\beta)$ 2.55(hr)，AUC 459.6(hr·μg/ml) であった。

また8時間までの平均尿中回収率は 68.7% であった。人尿を用いた Bioautogram による生体内代謝を検討した結果，CTT とともに tautomer のスポットを認め，その他にスポットを認めなかった。したがって CTT は生体内で代謝されないことを確認した。

115. 小児における Sisomicin の薬動力学的検討

西村忠史・高島俊夫・田吹和雄
大阪医科大学小児科
岩井直一・佐々木 明・種田陽一・
溝口文子・中村はるひ
名鉄病院小児科
本広 孝・富永 薫・山下文雄
久留米大学小児科

目的：すでに本邦において Sisomicin (SISO) の小児における臨床検討は行なわれたが，本剤の適正使用の基礎となるべき薬動力学的成績を充実するため SISO 筋注時の血中濃度，尿中排泄の推移を検討した。方法は乳児6名，幼児9名，学童 10 名の計 25 名を対象に SISO 1.0 mg/kg，1.5 mg/kg 筋注し，経時的に血中濃度，尿中濃度を8時間後まで測定した。測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし Agar well 法で行ない，幼児，学童の血中濃度はさらに Radio immunoassay でも測定した。なお，One compartment model による解析も行なった。

成績 最高血中濃度は，筋注後 15～30 分にみられ，乳児は幼児，学童に比べやや早く現われ，8時間後では 0.5 μg/ml 以下となる。最高血中濃度は 1 mg/kg 筋注で乳児 15 分後 1.98±0.45 μg/ml (n=4)，幼児 15 分後 2.82±0.4 μg/ml (n=6)，学童 30 分後 4.34±0.43 μg/ml (n=5)，1.5 mg/kg 筋注では，乳児 15 分後 3.05±0.65 μg/ml (n=4)，乳児 30 分後 3.40±0.69 μg/ml (n=5)，学童 30 分後 4.88 μg/ml (n=6) であった。なお，dose response は乳幼児で筋注後1時間まで，学童で 30 分までみられたが，以後は明らかな差はみられなかった。年齢別にみた濃度は 1.0 mg/kg，1.5 mg/kg 筋注時とも学童が高く，次いで幼児，乳児の順であったが，1.5 mg/kg 筋注時では乳幼児間の差はほとんどない。なお，幼児，学童でみた Radio immunoassay 値は Bioassay 値よりやや高値を示したが，相関項では $r=0.9507$ で，よく相関した。筋注後8時間までの尿中排泄率は 1.0 mg/kg 筋注で，乳児 47.5±6.6% (n=4)，幼児 50.4±7.2% (n=5)，学童 54.2±6.7% (n=5)，1.5 mg/kg 筋注でそれぞれ 31.1±2.5% (n=3)，40.7±5.0% (n=5)，49.7±3.7% (n=6) であった。pharmacokinetic parameters からは C_{max}，T_{max} は乳幼児でほぼ等しくそれぞれ 1 mg/kg 筋注まで，2.09±0.39，2.98±0.36 と 0.38±0.16，0.38±0.07

であった。なお，$T_{1/2}$ は 1.0 mg/kg 筋注で乳児 1.13±0.19 時間，幼児 1.22±0.13 時間，学童 1.51±0.14 時間，1.5 mg/kg 筋注でそれぞれ 1.30，1.05±0.07，1.53±0.13 時間でほとんど大差はない。

今回の検討でみられた年齢別濃度差，特に C_{max} の年齢差については V_d(%BW) による影響が考えられるがいまだ症例が少なく，今後例数をまして検討する必要がある。

116. アミノ配糖体系薬剤の腎内残留に関する検討（第1報）

長谷川幾和・加藤直樹・清水保夫
河田幸道・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

目的：アミノ配糖体系薬剤の臓器親和性は腎において高く，しかも長期間残留することは嶋田らにより指摘されているが，このことは同薬剤のもつ腎毒性と深い関係をもっている反面，組織内での抗菌作用の持続という面で興味深い。今回，家兎に Gentamicin (GM) を投与して，投与量と残留期間，残留量との関係を検討し，同時にその局在について蛍光抗体法および酵素抗体法を用い観察を行なった。また，実験的に腎盂腎炎を作成し，残留量と残留期間について，健側腎と患側腎との間で比較を行なった。

方法：1. 白色成熟雄性家兎に1群3羽として GM 1 mg/kg，10 mg/kg，50 mg/kg を1回筋注し，24 時間後，3日後，1週間後，2週間後，3週間後に屠殺し，皮質，髄質および尿中濃度を Bioassay にて定量した。

2. 組織片を急速凍結し，5μの切片をアセトン固定したのち，MILES 社製抗 GM 抗体を滴下，37℃ 1時間反応後 FITC 標識免疫グロブリンを加え，同条件にて2次反応させ蛍光顕微鏡にて観察。また，同様の切片を DAKO 社製 HRP 標識免疫グロブリンにて2次反応後，diaminobenzidin で染色し，光顕にて観察。

結果：1. GM は投与後1～数週間にわたり投与量に比例して腎に残留しており，投与後1週間までは皮質に多量集中する。

2. 尿中にも投与後3日～数週間にわたり一定量の排出が続く。

3. 蛍光抗体法，酵素抗体法を用い GM の局在を検討したが，尿細管細胞に集中した沈着を認めた。

4. 実験的に腎盂腎炎を成立させた時，GM の患側への残留は初期では健側に比べ低いが，数日経ると患側の方が高くなるようである。初期で患側が低いのは炎症による腫大が強いためと考えられ，しだいに大きさが正常化するにつれ患側の方が高値となることは，本剤の患側への移行がよいことを示唆する。

117. 腎不全時における抗生剤の体内動態研究

佐竹正安・大林祥悟
吉田文直・成田真康
医療法人明陽会成田病院
品川長夫・由良二郎
名古屋市立大学第一外科

慢性腎不全の患者においては，抗生剤の有効な血中濃度を維持するばかりでなく，思わぬ副作用をさけるためにも抗生剤の体内動態を把握しておく必要があると思う。透析患者3名ずつに CEZ，PIPC をそれぞれ透析開始2時間前と，透析開始 24 時間前に one shot 静注し経時変化をみる。それぞれの血中濃度測定には高速液クロ (HPLC) と Bioassay を用いた。

透析開始2時間前投与の場合，CEZ 1.0 g 投与群の場合は，HPLC では投与 15 分後で平均 193.6 μg/ml，30 分後で 176.0 μg/ml，60 分後で 158.1 μg/ml，120 分後で 150.0 μg/ml，透析終了時で，79.0 μg/ml であり，PIPC 1.0 g 投与群の場合，投与 15 分後で平均 77.7 μg/ml，30 分後で 55.7 μg/ml，60 分後で 47.9 μg/ml，120 分後で 32.8 μg/ml，透析終了時で 6.9 μg/ml であった。Bioassay の結果も同様の傾向を示した。

透析後の残存率は CEZ の場合，HPLC では平均 52.3%，PIPC は平均 20.8%，Bioassay では CEZ の場合，平均 57.8%，PIPC は平均 21.8% であった。両剤の間には差があることが判明した。CEZ では投与量にかかわらず PIPC より血中濃度は長期間高濃度を維持した。また透析率をみると，CEZ は PIPC よりはるかに透析されにくく，CEZ の透析患者への投与には，PIPC より注意すべきである。この相違の主な原因は PIPC がより胆汁移行が高いということと，また蛋白結合率の相違などがあげられる。重篤な副作用を防ぐためにも必要に応じてrappid assay としての HPLC の応用も考えなくてはならない。

今後，さらに他剤についても検討する必要があると思う。

118. 抗菌剤の尿中濃度のシミュレーション
第3報 血中濃度の推移からの尿中濃度の予測

松田聖士・加藤直樹
河田幸道・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

目的：尿路感染症の治療において抗菌剤の尿中濃度を正確に知ることは不可欠である。われわれは one shot 静注した ABPC, GM の尿中排泄動態が Two compartment open model に適合し，解析可能であることを報告してきた。今回は種々の腎機能での ABPC, GM の one shot 静注時の尿中排泄動態を血中濃度の経時的変化から simulate する方法について検討を加えた。

方法：種々の腎機能の成人に ABPC, GM を one shot 静注し，投与後，採血は5分，10 分，15 分，30 分，1時間，2時間，4時間，6時間に，採尿は 30 分，60 分，90 分，120 分，3時間，4時間，5時間，6時間，8時間，10 時間，12 時間に行なった。抗菌剤濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法によった。薬動力学的解析は Two compartment open model に従い，尿中排泄率 dX_u/dt は $dX_u/dt = K_e' \cdot X_c$（X_c；中枢区画の薬物量，K_e'；腎排泄経路の排泄速度定数）と考えた。

結果：血中からの排泄速度定数 K_{10} と C_{cr}（クレアチニン・クリアランス，ml/min）との関係は ABPC では $K_{10}=0.1054+0.0072 \cdot C_{cr}$, GM では $K_{10}=0.0097+0.0029 \cdot C_{cr}$ となり，両者の腎以外の排泄経路の排泄速度定数はそれぞれ，0.1054(hr^{-1})，0.0097(hr^{-1}) となった。これらを応用した simulation の結果，求めた理論的尿中濃度は，実測値とよい一致が得られたが，相関度は ABPC は GM より劣った。また，静注後よりも投与後1時間以上の方がより良く一致した。

考察：ABPC, GM においては血中濃度の経時的変化からの尿中濃度の予想が可能であることが判明した。ABPC の一致度が GM に劣るのは尿細管分泌の関与が原因と考えられる。また，投与後1時間以内の検体における不一致は投与後，尿中に排出されるまでの時間的なズレ (lag time)，採尿時間間隔が短いために生じる誤差のためと思われた。

119. Cephapirin(CEPR) の前立腺組織内移行に関する検討

光畑直喜・松村陽右・大森弘文
岡山大学泌尿器科
近藤 淳
岡山赤十字病院泌尿器科
難波克一
岡山市立岡山市民病院泌尿器科
片山泰弘
玉野市立玉野市民病院泌尿器科

目的：抗生剤の前立腺組織内移行についてわれわれは一連の報告を行なっているが，今回セファロスポリン系抗生剤である Cephapirin (CEPR) を前立腺肥大症患者を対象として前立腺組織内濃度，およびその組織像との関連性につき検討した。

対象と方法：前立腺肥大症で恥骨上式前立腺摘除術を行なった 28 例を対象とした。CEPR 2g を摘除の 30 分，60 分，120 分，240 分前にそれぞれ one shot 静注し，前立腺摘除を行なったのち前立腺病理組織用切片およびその両脇より組織内濃度用切片を採取し，左右両葉別に測定した。なお，これとあわせて摘除直前に採血し血清濃度測定に供した。測定方法は *B. subtilis* を検定菌とする Paper disc 法により行ない，標準曲線は，pH 7.2 のリン酸バッファー（前立腺組織）および Moni-Trol I（血清）で作成した。

結果：CEPR の血清濃度および前立腺組織内濃度は静注後 30 分群でピークを示し以後低下した。この時の血清濃度は 42.75±13.79 μg/ml であり，前立腺組織内濃度は平均 26.7 μg/g であった。また前立腺組織内濃度／血清濃度は 0.84 となり良好な移行率を示した。

組織型との関連については，筋性組織の多い myodominant type，あるいは腺性組織に富む glandular dominant type が筋腺同等型に比べやや高い移行および組織内濃度を示した。

考案：CEPR は前立腺組織へ良好な移行を示した。

組織型との関連は，前立腺肥大症を筋性優位，筋腺同等型，腺性優位の3型に大別した場合筋腺同等型にやや低い移行傾向が認められたが，前立腺組織内移行については，筋性，腺性成分の割合だけでなく炎症の程度，前立腺液の性状の変化が薬動力学に与える影響も考慮されなければならないと考える。

120. 泌尿器科領域における Cefmenoxime (CMX) の吸収・排泄ならびに臨床的検討

田中 寛・加藤禎一・柿木宏介
西尾正一・前川正信
大阪市立大学泌尿器科
柏原 昇
大阪市立住吉市民病院泌尿器科
西島高明
大阪市立北市民病院泌尿器科
早原信行
大阪鉄道病院泌尿器科
辻田正昭
大阪市立十三市民病院泌尿器科
甲野三郎
八尾市立病院泌尿器科

Cefmenoxime (CMX) 250 mg を健康成人に投与し，その吸収・排泄について検討し，あわせて臨床検討をも行なった。

健康成人4名を対象に，CMX 250 mg をそれぞれ筋注，静注，1時間の点滴静注の3方法にて投与する cross over 試験を行ない，以下の結果を得た。

CMX の定量には *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層カップ法を用いた。各群の最高血中濃度および血中半減期は，筋注群 5.9±0.1 (Mean±S.E.) μg/ml, 1.41 時間，静注群 11.1±1.2 (Mean±S.E.) μg/ml, 1.26 時間，点滴静注群 12.4±1.4 (Mean±S.E.) μg/ml, 0.94 時間であり，いずれの群においても CMX の有効血中濃度が得られた。なお血中半減期は computer simulation による One compartment model (筋注群) あるいは Two compartment model (静注群および点滴静注群) を用いて求めた。6時間までの尿中排泄率は筋注群 72.8%，静注群 70.8%，点滴静注群 61.6% であった。以上の結果に基づき，1日 CMX 500 mg 投与による臨床検討を行なった。4例の急性単純性尿路感染症 (1日 500 mg 1回，3日間静注) には 100%，10例の比較的軽症の複雑性尿路感染症 (1日 250 mg 2回，5日間点滴静注) には 70% の有効率を得た。なお3例で検出された *Serratia* が2例で消失し，1例で菌数の減少を認めたことは注目に値する。

121. 泌尿器科領域における Cefotiam の前立腺および膀胱壁移行の検討

越戸克和
山口労災病院泌尿器科
上領頼啓・酒徳治三郎
山口大学泌尿器科

泌尿器科領域での感染症に抗生剤を使用する場合，従来は尿中排泄量が重要視されがちであった。しかしながら抗生剤の体内動態，特に前立腺および膀胱壁への移行性を知ることも重要である。われわれは Cefotiam の前立腺および膀胱壁への移行を測定し移行濃度のシミュレーション化を検討したので報告する。

対象は前立腺肥大症 25 例，膀胱癌2例，陰茎癌1例の計 28 例であり，年齢分布は 51～81 歳 (平均 72.3 歳) である。

術前あるいは術中に Cefotiam 1 g を1時間で点滴静注し時間ごとに採血した。組織採取は点滴終了後の時間帯グループを作り群別に行なった。

濃度測定は *Proteus mirabilis* 検定菌によるアガーウェル法で行ない pH 7 のリン酸バッファーで希釈した。前立腺および膀胱壁の薬動力学的解析にあたっては Two compartment open model を利用しシミュレーションカーブを作成した。

血中および組織内濃度の相関は良好であり，血中濃度は T_{max} 1時間，C_{max} 51 μg/ml，前立腺濃度は T_{max} 1.25 時間，C_{max} 20.2 μg/g，膀胱壁濃度は T_{max} 1.25 時間，C_{max} 32.9 μg/g であった。

Cefotiam の前立腺および膀胱壁への移行性は良好であり，泌尿器科領域の感染症から分離されるほとんどの菌の発育を阻止するに充分な濃度移行が認められることが判明した。

濃度測定ならびにシミュレーション化は武田薬品工業株式会社中央研究所へ依頼した。

122. Cefotiam の前房水移行

長谷部治之・安川久留美
片桐早苗・中野賢輔
県立広島病院眼科

細菌感染予防のため，眼内手術の前後に，抗生物質の全身投与が行なわれている。今日この目的のために広く用いられているセファロスポリン系抗生物質の前房水移行は，一般に中等度とされているが，個々の薬剤についての臨床的基礎的研究は少ない。われわれは Cefotiam

(以下 CTM) の前房水移行を眼科手術患者について測定したのでその結果を報告する。

実験1：白内障嚢内摘出3例，嚢外摘出6例，硝子体出血に対するウロキナーゼ注入1例の合計 10 例について，術中前房水採取を行ない，同時に採血した血清とともに CTM 濃度を測定した。CTM は全例 1 g 静注し，30 分または 60 分後に房水採取，採血を行なった。静注 30 分後に採取した4例では，前房水濃度平均 2.7 μg/ml，血清 32.5 μg/ml で，房血比は 8.9% であった。また，静注 60 分後の6例では，前房水 0.83 μg/ml，血清 12.9 μg/ml でこの時の房血比は 6.4% であった。

実験2：ウロキナーゼ硝子体注入を行なった別の1例について，2週ごとに同様の手術を9回行なった。2回目からは房水採取を5分間隔て2回行ない，最初採取したものを1次房水，5分後のものを2次房水とした。静注 30 分後の1次房水の CTM 濃度は平均 60 μg/ml，2次房水は 3.9 μg/ml であった。また血清濃度は 32.2 μg/ml であった。

以上の結果をもとに，CTM 全身投与の有用性について検討した。

123. Cefotiam の上顎洞粘膜，扁桃組織および耳漏への移行性の検討

竹林脩文・宮脇修二
県立広島病院耳鼻咽喉科

Cefotiam 1 g を one shot 静注後，上顎洞粘膜群（9例）では，1時間後および2時間後に，扁桃組織群（10例）では1時間後に，手術により検体を採取，また耳漏群（3例）ではペーパディスクにより1時間後および2時間後に採取し，それぞれ直ちに冷凍保存後，アガーウエル法にて組織内および耳漏内 Cefotiam を定量し，同時に採取した血清内濃度と比較検討した。

上顎洞粘膜への移行は，1時間値で最高 22.4 μg/g，最低 8.6 μg/g，9例の平均値は 13.9 μg/g，2時間値で最高 9.8 μg/g，最低 0.8 μg/g，8例の平均値は 5.2 μg/g であった。同時に採取した血清値（平均）は1時間値 17.7 μg/ml，2時間値 5.2 μg/ml で，粘膜への移行率は 78.5% および 100% であった。

口蓋扁桃への移行は，1時間値で最高 9.0 μg/g，最低 2.9 μg/g で，同時に採取した血清の平均値 14.1 μg/ml に比べ，扁桃組織への移行率は 39.7% であった。

耳漏への移行は，1時間値で最高 19.7 μg/g，最低 0 μg/g，2時間値で最高 14.9 μg/g，最低 4.0 μg/g で，かなり良好な移行性を示した。

さらに，得られた組織内濃度と，*St. aureus*, *St. pyogenes*, *St. pneumoniae* および *H. influenzae* の4菌種に対する Cefotiam の累積 MIC 分布とを比較した結果，上顎度粘膜内濃度（1時間値および2時間値）および扁桃組織内濃度（1時間値），いずれも4菌種の 80% 累積 MIC 値 0.78 μg/ml を上回った。

以上の結果から，Cefotiam は，耳鼻咽喉科領域の代表的感染症である副鼻腔炎，扁桃炎ならびに中耳炎に対して，充分臨床効果が期待できるものと結論した。