

第 30 回日本化学療法学会総会 一般演題(Ⅱ)

期日：昭和 57 年 6 月 11～13 日

会場：ホテルニューオータニ，日本都市センター

会長：清水喜八郎（東京女子医科大学教授）

125. 抗生剤（Cefotiam）の胆嚢組織内移行性に関する検討

岸 清志・平岡 裕・小立寿成

小川東明・西村興亜・古賀成昌

鳥取大学第一外科

胆道感染症の化学療法には cephalosporin 系抗生物質が胆汁中移行の良好な点より繁用されている。しかし胆嚢炎の治療においては抗生剤の血中，胆汁中濃度のみならず，組織内への移行が考慮されねばならない。そこで，今回 Cefotiam (CTM) を用い血中，胆汁中濃度および胆嚢組織内移行に関し検討を加えた。

対象と方法：閉塞性黄疸を合併しない 38 例の胆石症患者を対象に，術前 CTM 1g を 60 分間で点滴静注し，胆嚢摘出時の血中，胆嚢胆汁中，総胆管胆汁中，および胆嚢組織内 CTM 濃度を *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とするアガーウェル法にて測定した。なお CTM 投与開始時間は，胆嚢摘出に至るまでの時間が 1～4 時間になるよう症例によって開始時間を変えた。

結果と考察：1) CTM の血中濃度推移は概ね一定で，投与開始 1 時間にピークがあり，その濃度は 10.5～90.9 $\mu\text{g/ml}$ ，平均 51.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 総胆管胆汁中 CTM 濃度は，症例によりバラツキはあるものの，投与 1 時間で血中濃度に比べ平均約 4 倍の濃度が検出され，投与 3 時間まで高値をとる症例が多かった。また，肝機能障害例では低値を示した。

3) 胆嚢胆汁中濃度は投与 2 時間より高値をとるものが多くなり，胆嚢管開存例においては総胆管胆汁中濃度を反映していたが，胆嚢管閉塞例の胆汁中濃度は著しく低かった。

4) 胆嚢組織内濃度は投与 2 時間より高値をとる症例が多かったが，胆嚢管閉塞例および高度胆嚢炎合併例では低値をとるものが多かった。また，胆嚢胆汁中濃度と相関がみられたが，胆嚢胆汁中濃度低値例でも良好な組織内濃度を示す症例もあり，局所血流状態を含めた組織自体の炎症程度にも左右されると思われた。

以上より組織への移行が制限される胆嚢管閉塞例，高度胆嚢炎症例に対しては，抗生剤の投与のみならず積極

的な外科的処置が必要と考えられる。

126. 抗生物質の胆汁移行，Cefotiam および Cefmetazole について

鎗水民生・田平洋一・志垣信行

米村幹夫・木下昭雄・瀬井圭起

大塚樹也・宮川全孝

済生会熊本病院消化器外科

目的：セフェム系抗生物質 Cefotiam (CTM) の胆汁中への移行状態を Cefmetazole (CMZ) との cross-over 法にて比較検討した。

対象：胆嚢総胆管結石症にて胆摘，総胆管切開，截石，T-tube 挿入した 10 例を対象とした。検討の時点では肝機能検査所見は正常範囲であった。

方法：手術後 14 日目に Cefotiam 1g を 1 時間点滴静注した。点滴終了直後すなわち点滴静注開始 1 時間後，および 3 時間後，5 時間後に採血および T-tube より胆汁を採取した。その 2 日後に Cefmetazole 1g を 1 時間点滴静注した。Cefotiam の場合と同様の時間，方法で採血および胆汁を採取した。各検体の濃度測定は武田薬品中央研究所へ依頼した。

結果：1) 血中濃度は 1 時間後が最も高く，そのあと漸減している。その濃度は各時間とも Cefmetazole のほうが，Cefotiam に比較して高値を示した。

2) 胆汁中濃度は 3 時間後が最も高い。その濃度は各時間とも Cefotiam のほうが Cefmetazole に比較して高値を示した。

3) 肝機能検査所見で正常と思われる 10 例を同じ方法で検討したにもかかわらず，胆汁中の濃度は各個人によってかなりのバラツキを認めた。

127. 先天性胆道閉鎖症

肝門部肝空腸吻合術後における Cefmetazole の胆汁中移行に関する検討

宮野 武・新井健男・駿河敬次郎

順天堂大学小児外科

先天性胆道閉鎖症術後症例 12 例に，セフェム系抗生

剤 Cefmetazole を1時間の点滴静注し、駿河Ⅱ法外胆汁空腸瘻より流出する胆汁中への抗生剤 (CMZ) の移行を検討した。

1) 血中濃度は各群間に有意の差は認められなかった。

2) I 群 (吻合可能型: 黄疸消失例) 2 例: 成人例とほぼ同様の移行を認め、小児でも良好な移行を認めることがわかった。

3) II a 群 (吻合不能型: 黄疸消失例) 5 例: I 群に比べ、MIC は超えるものの著しく低かった。

4) II b 群 (吻合不能型: 黄疸持続例) 4 例: II a 群に比べ、さらに低かった。

5) III 群 (吻合不能型: 黄疸消失, 術後早期例) 1 例: II a 群と同様の移行濃度であったが、胆汁流出量が多く、累積移行量はより大であった。

6) 本研究により得られた、胆汁中抗生物質の試験は、単に胆汁中への抗生物質の排泄を直接検索するだけでなく、本検査を通じての患児の肝機能および胆汁流出障害の実態を知る一指標となるものと考えられる。

128. 先天性胆道閉鎖症根治術後症例における抗生剤セフトリアムスの胆汁中移行に関する検討

新井 健男・宮野 武
駿河敬次郎・西園寺 克*
順天堂大学小児外科
同 臨床病理*

先天性胆道閉鎖症 (以下、CBA と略す) 術後の逆行性胆管炎の予防および治療において、抗生剤投与による治療は極めて重要である。

しかし、小児、ことに肝機能障害児における抗生剤の胆汁中移行に関する研究は極めて少ない。われわれが CBA 根治術に際し用いている駿河Ⅱ法による肝門部肝空腸吻合術では、肝門部より流出する胆汁はすべて採取可能である。この術式により根治術が施行された CBA 術後例 12 例について、経静脈的に投与されたセフトリアムスの経時的な胆汁中排泄濃度を Bioassay 法および HPLC 法にて測定、興味ある知見を得たので報告した。

結果: 1) I 群 (可能型, 黄疸消失の 3 例) では 2 例で極めて良好な胆汁中排泄濃度および総排泄率を得、他の 1 例も臨床分離株 MIC を大幅に超えていた。

2) II a 群 (不能型, 黄疸消失の 4 例) では、1 例で極めて良好な値を示すものの、I 群例に比べて低値であり、他の 3 例も MIC は超えるものの、I 群に比べて、極めて低値であった。

3) II b 群 (不能型, 黄疸持続の 4 例) では、胆汁中抗生剤 peak 値および総排泄率ともに極めて低値であった。

4) III 群 (術後早期乳児例) では、黄疸持続時には抗生剤排泄は極めて不良なるも、黄疸消失とともに改善をみた。

5) Bioassay 法および HPLC 法による抗生剤の血清中および胆汁中の測定値は、良く相関した。

本研究により得られた胆汁中セフトリアムス排泄測定結果は、単に抗生剤の胆汁中移行を知るのみならず、本検査を通して、CBA 患児の肝の総合的機能および胆汁流出障害の動向を知る一指標となり得ると考えている。

129. 先天性胆道閉鎖症

肝門部肝空腸吻合術後におけるオキサセフェム系新抗生物質 Latamoxef の胆汁中移行に関する研究

宮野 武
順天堂大学小児外科

胆道閉鎖症根治手術後の患児 14 例において、LMOX 50 mg/kg を正確に1時間で点滴静注し、駿河Ⅱ法により造設された外胆汁瘻から流出する胆汁を用いて LMOX の胆汁中移行濃度、累積総量および血中濃度を測定、以下の結論を得た。

1) I 群 (可能型: 黄疸なし) および II a 群 (不能型: 黄疸なし) では成人における報告と同様の極めて良好な LMOX の胆汁中移行が認められた。

2) II b 群 (不能型: 黄疸持続) では I 群および II a 群に比べ極めて低い胆汁中移行しか認められなかったが、それでもピーク値は全例で 10 μ g/ml を超していた。

3) III 群 (不能型: 黄疸なし: 術後早期乳児) では 4 例中 2 例において、I, II a 群に近い高濃度を認めたが、胆汁排泄量が充分でない 3 例は、他の 1 例に比べて累積総量は低かった。

4) 血中濃度は I, II a, II b, III 群間でピーク値、血中半減期とも有意差は認められなかった。

5) 本研究により得られた胆汁中抗生物質濃度の試験は、単に胆汁中の抗生物質の排泄を直接検索することのみでなく、本検査を通じての患児の肝機能障害および胆汁流出障害の改善状況を知る一指標となり得ると考えている。

130. 抗生剤の組織移行に関する臨床的検討 ——第1報：胆道疾患における FOM, DKB の組織移行について——

小島 誠一・菊地 金男

国立仙台病院外科

目的：Fosfomycin (FOM) および Dibekacin (DKB) を用い、血清・胆汁・胆嚢壁の濃度を測定し、薬剤の胆道系への移行について検討した。

方法：検索症例は急性胆嚢炎2例、胆石症16例、脾頭部癌2例の計20例である。各症例に対し術前に FOM 4g を点滴静注、DKB 200mg を筋注し、手術による摘出臓器を試料とした。濃度測定は FOM は *Proteus* sp. (MB-338), DKB は *Bacillus* sub. (ATCC-6633) を検定菌とする Bioassay 法である。

結果と考察：FOM の血中濃度は、平均で1時間値 88 $\mu\text{g/ml}$ を最高に急速に減少するが、1時間後の胆道内胆汁濃度は非常に低く 12.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆嚢内胆汁の最高濃度は2時間値で平均 26.5 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁は1時間値の 40 $\mu\text{g/ml}$ であった。DKB の血中濃度は、1時間値が 4.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、ゆるやかに減少し4時間値でも 3.92 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆道・胆嚢内胆汁、胆嚢壁濃度は非常に低く、大腸菌の MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ を超えた症例はなかった。黄疸指数が 25 U 以上と 6 U 以下の症例について血中からの移行率で比較すると、両剤とも胆汁、胆嚢壁濃度は閉塞群が非閉塞群に比べて低く、FOM が 60~30%、DKB も 60% に過ぎなかった。胆嚢壁の炎症の強弱で比較すると、FOM では軽度な3例の胆嚢胆汁の平均値 26.5 $\mu\text{g/ml}$ に対し、炎症高度な3例は2例が痕跡程度であったが、胆嚢壁への移行は良好で平均 41 $\mu\text{g/ml}$ であり、また DKB の胆嚢壁濃度は高値を示した。胆嚢管閉塞の有無についてみると、胆嚢内胆汁は両剤とも閉塞の有無に関係なく、胆嚢壁はいずれも有効濃度を示した。T字管から経時的に測定した胆汁内濃度は、FOM は1時間値、DKB は2時間値がもっとも高い値を示した。

131. AM-715 の胆嚢内胆汁および胆嚢組織内濃度ならびに胆道感染症における臨床的検討

平山 隆・小島誠一・菊地金男

国立仙台病院外科

AM-715 は Nalidixic acid 類縁化合物で、新しい quinoline carboxylic acid 系の合成抗菌剤である。本剤

は経口投与により胆汁中に高濃度に排泄されるといわれている。よって今回、われわれは AM-715 の胆嚢内胆汁および胆嚢壁の組織内濃度を測定し、あわせて胆道感染症に対し、AM-715 を投与し、その臨床効果および副作用を検討したので報告する。

胆石症 13 例につき胆嚢壁組織内濃度、血中および胆嚢内胆汁濃度を測定した。

胆嚢壁内濃度は、経時的変化は少なく、胆嚢管閉塞4例の平均値は 0.18 $\mu\text{g/g}$ で、胆嚢管開存9例の平均値 1.39 $\mu\text{g/g}$ に比べ、低い濃度を示した。

胆嚢内胆汁中濃度も、経時的変化は少なく、胆嚢管開存例は、最高 27.4 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 10.4 $\mu\text{g/ml}$ の高値を示したが、胆嚢管閉塞例では平均値 0.37 $\mu\text{g/ml}$ と低値であった。

これらの基礎的データをもとに胆道感染症 10 例に本剤を使用し、著効1例、有効8例、無効1例、有効率 90% の結果を得た。

検出菌に対する MIC は *E. coli* では 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ で、菌は消失ないし減少を示した。また *Ps. aeruginosa* に対する MIC は NA が 100 $\mu\text{g/ml}$ 、PPA が 25 $\mu\text{g/ml}$ を示したにもかかわらず AM-715 は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示し、菌は消失ないし減少した。

副作用は自覚的なものではなく、臨床検査値の異常は4例に GOT, GPT の上昇が認められたが、いずれも原疾患に基因し、薬剤の影響とは考えられなかった。

AM-715 は経口剤のため、かなりの個体差はみられるものの良好な胆汁中移行を示した。また胆嚢壁組織内濃度および胆嚢内胆汁濃度は、胆嚢管開存例においては高値を示したが、胆嚢管閉塞例では低値であった。本剤は高い血中濃度が望めないのに、胆嚢管の閉塞を来す高度炎症例においては、高い血中濃度を示し、胆嚢壁内へ良好な移行を示す薬剤との併用が必要と思われた。

132. Ceftizoxime 静注による胆嚢炎、腹膜炎の臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

八反田 薫・斎藤美知子・戸次英一

天使病院内科

中西昌美・西代博之・葛西洋一

北海道大学第一外科

Ceftizoxime (FK 749, CZX) は広範囲の抗菌スペクトラムを有する第3世代に属する合成 cephalosporin 剤

であるが、3位に置換基のない新しい構造式を有している物質である。急性および亜急性胆嚢炎、各2例に対して本剤1回1g 1日2回の点滴静注を5～6日間施行し、全例有効の成績を得た。CZX 治療後に手術を行なったが、術前 CZX 1g を静注し、採取した胆汁および胆嚢壁内の CZX 濃度を測定した。また急性虫垂炎に合併した限局性腹膜炎4例の術前に CZX 1g を静注し、体液および虫垂内の CZX 濃度を測定し、術後に腹膜炎に対して CZX 1g 1日2回、3～4日間の点滴静注を行ない、著効、有効各2例の成績を得た。CZX 測定法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Bioassay 法である。

総胆管胆汁内 CZX 濃度は静注後 100 分～243 分で測定したが、15.0～79.0 $\mu\text{g/ml}$ を得た。静注後 243 分でも 18.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を維持していた。胆嚢胆汁内 CZX 濃度は 65 分～254 分で測定したが、trace～17.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆嚢管閉塞例でも 1.75 $\mu\text{g/ml}$ の移行を認めた。胆嚢壁内 CZX 濃度は 8.2～35.4 $\mu\text{g/g}$ を示し、本剤は胆嚢壁移行の良好な薬剤といえる。虫垂壁内 CZX 濃度は 1.6～75.7 $\mu\text{g/g}$ であるが、炎症の強い虫垂への移行は高濃度であった。

分離された起炎菌は *E. coli* 5株、*S. faecalis*, *Ps. aeruginosa* 各1株であったが、*E. coli* は1例を除いて 10^6 cells/ml で 0.05～0.2 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、各炎症組織内濃度はこれを大きく上回っており、本剤の有用性が裏づけられたといえる。

全例において問題とすべき副作用はなく、臨床検査値にも異常は認められなかった。したがって Ceftrizoxime は胆嚢炎、腹膜炎の治療に用いて有用な抗生剤であるといえる。

133. 当院における最近5年間の胆道感染症、胆石手術症例の臨床的検討

青木 信樹・関 根 理
薄田 芳丸・湯浅 保子
信楽園病院内科

清水 武昭・菅野鑑一郎
信楽園病院外科

昭和52年1月より昭和56年12月までの5年間に、当院で経験した胆道感染症130例と胆石手術例84例について臨床的検討を行なった。

胆道感染症：対象は年齢30～89歳の男性65、女性41の計106症例、延べ130例で、内訳は胆嚢・胆管炎120例、いわゆる急性化膿性胆管炎6例、肝膿瘍4例で

ある。基礎疾患・合併症としては、胆嚢結石症36、総胆管結石症22、肝内結石症6、膵・胆道系悪性腫瘍35（膵癌10、胆嚢癌9、胆管癌14、乳頭部癌2）、糖尿病7、腎不全6などが主なものであった。

細菌検索は55例で行なわれており、菌陰性6、単独菌種検出16、複数菌種検出33例であった。従来いわれているとおり、*E. coli*, *K. pneumoniae* は高頻度に検出され、それぞれ24株（菌陽性例の48.9%）、15株（30.6%）であった。その他の菌種では *Enterococcus* が18株と多く（36.7%）、*Pr. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *K. oxytoca*, *Bacteroides* などがほぼ10%の検出率であった。

抗生剤は単独使用が圧倒的に多く172件（83.9%）、2剤併用32件（15.6%）、3剤併用1件（0.5%）であった。単独群では cephem 系薬剤が延べ132件（76.7%）と多く、PC系は28件（16.3%）であり、単独投与全体の有効率は56.4%であった。CPZは28例に投与され19例67.8%で有効、Sulbactam/CPZは6例中5例83.3%で、両剤とも他剤無効例に多く使用されており、抗菌スペクトル、 β -lactamase に対する安定性、良好な胆汁中移行などからみて期待どおりの結果であった。併用療法全体の有効率は53.1%であった。

胆石手術例：84例の胆石症を組成別にみると、ビリルビン系石43例、コレステリン系石37例、黒色石4例であった。術中、胆嚢・胆管胆汁の菌検索を行ない、菌の陽性率はビリルビン系石70.7%、コレステリン系石22.6%、黒色石25.0%で、ビ系石で高く、検出された菌種は胆道感染症検出菌種とほぼ同様であった。

134. 腹部外科領域における術後感染予防の研究、特に術中抗生物質全身性投与時の術野検出菌に対する影響

国松正彦・岩井 重富・鷹取睦美
山本悦永・手島 洋一・高井一光
佐藤好信・佐藤 毅・堀川 明
塩野博己・村 和嘉子・福島信子
坂部 孝

日本大学第三外科

腹部外科領域では、常在菌による術野の汚染が高率で、術後感染の予防は重要な課題の一つである。今回、われわれは胃切除術、胆石症手術、大腸癌手術などの103例の手術野より菌の検索を行なうとともに、術中使用されることの多かった β -lactam 系6剤に対する検出菌の感受性を検討した。

術中漿膜面からの検出菌 95 株のうち、好気性菌は 69 株で、グラム陽性球菌 28 株のうち 14 株が *S. faecalis* であった。グラム陰性桿菌は 37 株で、*E. coli* 10 株、ブドウ糖非醗酵菌も 9 株検出された。嫌気性菌は 21 株検出され、グラム陰性桿菌は 9 株すべて *Bacteroides* sp. であった。

上部消化管手術と下部消化管手術に分けて菌の検出状況を比較すると、*S. faecalis* および *Bacteroides* sp. は下部消化管手術から、ブドウ糖非醗酵菌は上部消化管手術から多く検出された。腹壁創部からの菌の検出率は、はっきりとした差を示さないが、術中漿膜面からの菌の検出率は、上部消化管手術に比べ下部消化管手術の方が、はるかに高率であった。

一定面積の漿膜面を洗浄し、また閉腹時の腹壁創を洗浄し、洗浄液中の菌量を測定した。下部消化管手術の漿膜面からの検出菌量は上部消化管のそれに比べ多いが、創部からの検出菌量には明瞭な差を認めなかった。

術中検出菌の ABPC, SBPC, PIPC, CET, CEZ, CFX に対する感受性では、グラム陽性球菌では、*S. faecalis* が感受性が低い。*S. faecalis* は ABPC, PIPC 以外の 4 剤に対して、ほとんど 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MIC に分布した。グラム陰性桿菌は陽性菌に比べ全体に感受性が低く、*K. pneumoniae* は PCs 3 剤に対して 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MIC に分布する。*P. aeruginosa* に対しては SBPC, PIPC が CEPs に比べ低い MIC を示した。術後感染症例の投与抗生剤に対する感受性は、術後感染を起こさなかった症例に比べ低かった。術中・術後の検出菌の比較では、術後グラム陰性桿菌が増加する傾向にあった。

135. 術後感染予防としての化学療法の評価

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。術後感染予防として抗生剤は広く用いられているが、明確な適応基準はないというのが現状である。これらについてはその適応、選択基準、投与方法などについての総合的な検討が必要である。

術後感染の起炎菌は、手術対象臓器によって異なるという事実より手術を 5 群に分けて投与抗生剤を一定にして検討した。無菌小手術では DKB を、大手術では ABPC・MCIPC の合剤を用いたが、その感染率は低い

ものであった。肝・胆・脾の手術では CEZ を、上部消化管手術では CET を、下部消化管手術では CFX を術直前より使用し、1日3回、4日間または7日間の投与を行なった（すべて DKB 局注併用）。準無菌手術であるこれらの CEZ, CET, CFX 投与群については、おおむね良好な感染予防効果は認められた。全体として4日間投与群と7日間投与群の間では感染率には有意の差は認められず、4日間投与で充分と考えられる結果を得た。一方、宿主条件すなわち患者の感染に対するリスクの面より検討すると、悪性腫瘍例では良性腫瘍例より感染率は高く、宿主側条件よりみた適切な薬剤の選択も重要であると考えられた。すなわち少なくとも手術対象臓器別ならびに宿主条件別により投与する予防的抗生剤を選ばなくてはならないと考えられた。多くの新しい薬剤の登場する中で、術後感染の起炎菌も大きく変化してきている。また有効な抗生剤の登場は手術適応を拡大することに寄与してきたことは否定できない。この流れの中にあって、術後感染予防としての抗生剤の選択と適応については多くの問題もあるが、総合的検討は必須である。

136. Febrile Morbidity および Fever Index による術後感染予防の効果判定

田 部 井 徹

自衛隊中央病院産婦人科

目的：術後感染予防の目的で投与した抗生物質の有効性あるいは有効な投与方法に関する研究は、臨床的な効果を示す客観的な指標がないためにあまり行なわれていない。一般には、術後感染の予防効果は、熱型を分析することにより可能であろう。今回、術後の Febrile Morbidity (FM: 1日4回検温、術後24時間の吸収熱を除外して 38°C 以上の発熱を2回以上示した症例の頻度%) および Fever Index (FI: 発熱曲線が 37°C 以上を示した部分の面積, degree hours) などの熱型分析により、術後に投与した抗生物質の感染予防効果を検討し興味ある知見を得たので報告する。

方法：子宮筋腫のため腹式単純子宮全剝術を受けた患者 85 名を対象とし、ペニシリン系抗生物質である Sulbenicillin (SBPC) を、術後3日間投与した。1回投与群 (22 名): 1日1回 5g 点滴静注 (30 分間)、2回投与群 (35 名): 同上1日2回および3回投与群 (28 名): 同上1日2回+1g 筋注1回追加の3群に分け、各群における術後の FM および FI を比較検討した。

成績：各群における患者の年齢、身長、体重、手術時間および出血量などの術後感染に影響すると思われる症

例の背景因子に有意差は認められなかった。3回投与群の FM (7.1%=2/28) および FI (4.7 ± 0.6 degree hours 平均値 $\pm$ 標準偏差) は、2回投与群 (14.3%=5/35, 9.0 ± 1.7) および 1回投与群 (22.7%=5/22, 12.6 ± 1.1) に比べて著明な低値を示した。さらに 2回投与群の値は 1 および 3回投与群の中間値を示した。

考案：腹式単純子宮全剝術は産婦人科領域で高い頻度の手術であり、患者の背景因子あるいは手術侵襲が類似しているため、術後に投与した抗生物質の感染予防効果を比較しやすい利点を有する。本術式後に投与した SBPC が、FM および FI を著明に低下させ感染予防効果を示した。特に 3回投与群の両値が 1 および 2回投与群に比べ著明な低値を示したことは、Shah-Eagle 理論の臨床的な応用として興味深い。また、FM および FI の分析が、術後感染予防効果を示す有力な指標であることが実証された。

137. 単純子宮全剝術後における Febrile Morbidity および Fever Index による感染予防効果の検討

田 部 井 徹

自衛隊中央病院産婦人科

目的：腹式単純子宮全剝術後に投与した Cepha othin (CET) が、術後の Febrile Morbidity (FM) を低下させ感染予防効果を示すことは第 26 回化療学会総会において発表した (産婦人科治療 38 : 273, 1979)。さらに、FM および Fever Index (FI) を用いた熱型分析が、術後に投与した Sulbenicillin (SBPC) の感染予防効果を示す有力な指標になり得ることはすでに報告した (産婦人科の世界 33 (10) : 1219, 1981)。

今回、第 2 世代の cephalosporins である Cefotiam (CTM) の術後感染予防効果を FM および FI を指標として第 1 世代の CET および Cefazolin (CEZ) と比較検討し若干の知見を得たので報告する。

方法：子宮筋腫のため上記手術を受けた患者 108 名を対象とした。各々の抗生物質は以下のように術後 3 日間投与した。CTM 2回投与群 (18 名) : CTM 1g 点滴静注 (30 分間) $\times$ 2回, CTM 3回投与群 (30 名) : 同上 $+0.5$ g 筋注 $\times$ 1回追加, CET 3回投与群 (37 名) および CEZ 3回投与群 (33 名) : CET および CEZ 2g 点滴静注 $\times$ 2回 $+1$ g 筋注 1回の 4 群に分け、各群の術後 FM および FI を比較検討した。

成績：各群における患者年齢、身長、体重、手術時間および出血量などの術後の発熱に影響すると思われる背景因子に有意差はなかった。CTM 3回投与群の FM

(0%=0/30) および FI (8.0 ± 7.1 degree hours) は、2回投与群 (16.5%=3/18, 16.8 ± 12.2) に比べ著明な低値を示した。また CTM 3回投与群の FM は、CET 3回投与群 (5.4=2/37) および CEZ 3回投与群 (3.3%=1/33) より低値を示し、さらに、FI は CET 3回投与群 (8.4 ± 7.2) および CEZ 3回投与群 (5.7 ± 6.0) と統計的 ($t < t_{0.05}(56)$) な有意差は認められなかった。なお各群とも術前後の血清 GOT GPT LDH および BUN 値の変動はなく、肝腎機能に対する副作用は認められなかった。

考案：術後に投与した CTM 量が CET および CEZ の 1/2 であったことから考えて、CTM の感染予防効果が、CET および CEZ に比べて 1 日同程度あるいはそれ以上であることが示唆された。さらに CTM 3回投与の FM および FI が 2回投与より低値であることは、Shah-Eagle 理論の臨床応用として興味深い。

138. 術前腸管処置 (Metronidazole および PL-B) の腹腔内細菌に及ぼす影響について

田中豊治・加藤繁次・石田元比古

小野成夫・加藤良一

東京歯科大学外科

大腸疾患の手術に際しては、手術時に術野が腸内細菌によって汚染されるのを予防する目的で、術前に腸管処置を行なうことが今日常識化されている。われわれも術前に機械的処置と同時に Metronidazole と Polymyxin-B の併用投与を行なっているが、今回、これらの薬剤の腹膜閉腹前の腹腔内細菌に対する影響について検討し若干の知見を得たので報告する。

対象および方法：対象症例は大腸疾患 25 例で術前、腸管処置群 13 例、未処置群 12 例である。腹腔内細菌の検索は腹膜閉腹前に腹腔内漏出液を採取し、それらを好氣的、ならびに嫌氣的に培養した。

結果：腹腔内菌陽性率は腹腔内洗浄前、処置群で 13 例中 11 例、84.6%、未処置群で 12 例中 9 例、75% となり洗浄後でも処置群で 13 例中 8 例、61.5%、未処置群で 12 例中 9 例、75% となり処置と未処置、洗浄前と後の間には著しい差異を認めていない。しかし処置群と未処置群との検出菌種を比較すると、洗浄前および後ともに、処置群の菌陽性例のすべてに *S. faecalis* を検出した。一方、未処置群のそれでは 1 例に *S. faecalis* を認めたにすぎず、他の症例では *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis* などの腸内常在菌が同定された。腹膜閉腹前、腹腔内より分離した *S. faecalis* 10

株の各種抗生剤に対する MIC を化学療法学会標準法に準じて測定した。術前腸管処置のため投与した Metronidazole と PL-B は、ともに *S. faecalis* に対して感受性がなく両剤とも $>800 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示した。*S. faecalis* 10 株に対し $<1.56 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示した薬剤は PCG, ABPC, IPABPC の 3 剤であった。

考案：術前処置群では *S. faecalis* を除くと腸内常在菌はほとんど検出されなかったが、未処置群では全く逆の現象を示した。すなわち、*S. faecalis* は Metronidazole と PL-B に対しては耐性菌として作用し術前腸管処置後も腸管内に認められ術中腹腔内に播種されるものと思われる。これらの予防には ABPC, IPABPC などの術前経口投与が有効と思われる。

139. 外来患者尿由来大腸菌の耐性分布

福島 修司・三浦 猛

横浜市立市民病院泌尿器科

宮井 美津男

横浜市立市民病院中央検査科

鈴木 充

富士臓器製薬

尿路感染症から分離される起炎菌はグラム陰性桿菌が大部分であり、なかでも急性単純性の感染症では大腸菌が検出される頻度が極めて高い。泌尿器科外来では急性膀胱炎をその大部分とする大腸菌による感染症に遭遇する機会が多いことから大腸菌の感受性分布を知ることが日常の診療に重要である。

第 26 回本総会に続いてその後の 4 年 3 か月間の集計結果を報告した。

期間は 1977 年 10 月より 1981 年 12 月までで、この間に初診した者で、感染症を疑わせ未治療患者を対象とした。検体尿の採取は女性では導尿により、男性では中間尿によった。薬剤感受性試験には 1 濃度ディスクを用いた。耐性分布は ABPC, CER, CL, GM, NA, TC の 6 種薬剤について調べた。

大腸菌が検出された患者の臨床診断は大部分が急性膀胱炎で、このほか腎盂腎炎、前立腺炎、副睾炎であった。患者数は男性 48 人 (平均年齢: 46.75 ± 19.42)、女性 295 人 (平均年齢: 38.69 ± 14.78) であった。

1 剤のみに耐性であったのがⅣ期 15 株 (15.15%)、Ⅴ期 14 株 (16.09%)、Ⅵ期 21 株 (25.93%)、Ⅶ期 17 株 (22.37%) と増加傾向にあり、薬剤として ABPC が 5% の有意をもって増加が示された。TC も多くみられた。

2 剤耐性はⅣ期に 12 株 (12.12%)、Ⅴ期に 3 株 (3.45%) にみられたがⅥ期以降にはみられなくなっていた。薬剤のパターンは ABPC に TC, あるいは CER が加わったものが多かった。

3 剤耐性はⅣ期のみに 5 株 (5.1%) みられたのみで、薬剤のパターンも 2 種であった。

全 6 薬剤に感受性を示したのがⅣ期で 67 株 (67.7%)、Ⅴ期で 70 株 (80.5%)、Ⅵ期で 60 株 (74.1%)、Ⅶ期で 59 株 (77.6%) となっていて比率は増加傾向であった。これはⅠ期から比べるとなお一層増加傾向にあった。

多剤耐性の出現が減少しているなかで、ABPC のみは耐性が増加したことを報告した。

140. 新 cephem 系薬剤に対する 2, 3 のグラム陰性桿菌類の抗菌性比較

佐藤 肇・平間裕一・成田 章

都立荏原病院小児科

入野 泰一

都立荏原病院検査科細菌

近岡秀次郎・中沢 進

昭和大学小児科、高津中央病院小児科

私たちは以下の 6 種類の cephem 系抗生剤の *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella oxytoca* 各 50~100 株に対する MIC を日本化学療法学会法により測定し抗菌力の比較を行なってみた。使用した製剤は、YM-09330 (Cefotetan), SN-401 (Ceftazidime), RO-13-9904 (Ceftriaxone), Cefoperazone (CPZ), T-1982, SM-1652 (Cefpiramide) の以上 6 種類である。

成績: 1) *E. coli*: 約半数は ABPC 耐性株であったが Ceftriaxone ≤ 0.05 , Ceftazidime, Cefotetan $\leq 0.05 \sim 0.2$, T-1982 $0.1 \sim 0.2$, CPZ $\leq 0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に大半が分布しており Cefpiramide は $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。

2) *Klebsiella oxytoca*: Ceftriaxone, Ceftazidime, T-1982, Cefotetan はともに $\leq 0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ に大半が分布していたが ABPC, Cefpiramide には $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も多かった。

3) *Salmonella*: 耐性株は ABPC, CP, CPZ, Cefpiramide にわずかにみられるが、MIC の peak は ABPC では 1.56, CP では 6.25, CPZ 0.39, Cefpiramide $3.12 \mu\text{g/ml}$ であった。Ceftriaxone は 0.1, Ceftazidime 0.39, T-1982 0.78, Cefotetan $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で、全株発育阻止がみられた。

以上の抗生剤は小児科領域では検討中、またはこれから検討されるものと思うが、Ceftriaxoneのように血中半減期が長く糞便中に活性のまま24時間以内に20%以上が回収されるといわれている。今後 *Salmonella* 腸炎などには有効に使用されるものと思っている。なお、適応症を選び今後臨床症例を加え検討してゆきたいと思っている。以上3種類のグラム陰性菌に対するMICについて報告した。

141. 外科領域臨床分離グラム陰性桿菌の各種化学療法剤に対する感受性について

山本悦永・岩井 重富・鷹取睦美
手島洋一・高井 一光・佐藤好信
佐藤 毅・国松 正彦・堀川 明
塩野博己・村 和嘉子・福島信子
坂部 孝

日本大学第三外科

腹部外科領域における感染症で、グラム陰性桿菌は重要な位置を占めている。今回われわれは最近4年間の日大板橋病院外科臨床分離株を使用、グラム陰性桿菌に対するMICを測定し、接種菌量の影響、MBCについても検討を加えた。測定は日本化学療法学会標準法に基づき、使用化学療法剤はPC系、cephem系、AG系など中心に29剤であった。

E. coli ではPC系に2峰性を示し、100 µg/ml以上の株も約1/3に認められ、従来のcephem系薬剤では0.8~50 µg/mlのMIC値を示したが、最近開発された薬剤、特にCZX, CMX, CTXではほとんどの株を0.1 µg/mlで発育阻止した。AG系ではTOB, SISOが最も良く、次いでGMで0.4~6.25 µg/mlの分布を示した。*K. pneumoniae* はPC系に対する耐性株が多く、従来のcephem系薬剤に対しても数株の100 µg/ml以上の株を認めたが、CTX, CZX, CMX, LMOXでは6.25 µg/mlですべての株の発育を阻止した。*E. cloacae* ではPC系、従来のcephem系薬剤に多くの耐性株を認め、AG系でも12.5 µg/ml以上の株を数株認めた。*P. aeruginosa* では従来のβ-lactam系薬剤でほとんどすべての株が100 µg/ml以上で、CFS, CPZなど最近開発されたものでは1.56, 6.25 µg/mlにピークを認め、AG系ではTOB, SISOが最も良い効菌力を示した。*A. calcoaceticus* ではCZXに25 µg/ml以下で、TOBに3.13 µg/ml以下で、MINOに1.56 µg/ml以下ですべての株が発育阻止されたが、他の薬剤では幅広い分布を示した。*B. fragilis* ではCTX, CZX, CMX, CPZで1.56, 3.13 µg/mlに、LMOXで0.4 µg/mlにピークを

示したが従来のcephem系薬剤では6.25, 12.5 µg/mlにピークを認めた。MTNでは1.56 µg/ml以下ですべての株の発育を阻止した。以上の100倍希釈液接種と同時に原液接種のMIC値も測定し、比較検討した。最も差の大きな菌種は*B. fragilis*で5段階もの差を認める薬剤もあった。また、*B. fragilis*, *P. aeruginosa*などで原液接種では100 µg/ml以上の菌株が多かったものでも100倍希釈液接種では12.5 µg/ml以下ですべての株の発育を阻止した薬剤も認めた。MBCとMICとの比較では菌種で*B. fragilis*に、薬剤ではMINOで差を認めた以外は、ほとんど差を認めなかった。

最近、われわれの臨床病巣より得られた膿汁、胆汁の菌数を測定した。膿汁、胆汁ともに 10^8 , 10^9 個と多い菌数のものも少なからず認めた。このことより 10^8 , 10^9 個などの高濃度のMICも充分考慮する必要があると考える。

142. 臨床分離グラム陰性桿菌の新開発cephem系抗生剤に対する感受性成績

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田甚五郎
大森雅久・山路武久・井原 裕宣
北條敏夫・加地正伸・三枝 幹文
宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

目的：第3世代cephem系抗生剤の開発はめざましく、抗菌力の増強、抗菌 spectrum の拡大、β-lactamase 安定性などの特徴を有している。ここでは従来のcephem系抗生剤に感受性の鈍なグラム陰性桿菌5種を選び、これらに対する第3世代cephem系抗生剤の抗菌力を比較検討した。

対象ならびに方法：被検菌として新鮮臨床分離の*P. aeruginosa*, Indole (+) *Proteus* 属, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* 属, *S. marcescens* を各々50株、検討薬剤としてCefotaxime (CTX), Cefoperazone (CPZ), ceftizoxime (CZX), Latamoxef (LMOX), Cefmenoxime (CMX), Cefpiramide (CPM) を選び、化学療法学会標準法に準じ感受性測定を行なった。

成績：各薬剤のMICが25 µg/ml以上の耐性株は*P. aeruginosa*ではCZX 33, CTX 22, LMOX 21, CMX 18株であったのに対してCPZ 10, CPM 8株であった。一方、*K. pneumoniae*ではCPMの10株に対して他の薬剤は1~3株と少なく、この傾向は*Enterobacter* 属, *S. marcescens*でも同様であった。Indole (+) *Proteus* 属ではCPMで20株みられたのみであり、他の薬剤はすべて25 µg/ml未満で発育を阻止した。

以上より、*P. aeruginosa* に優れた抗菌力を有する CPZ, CPM と *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* 属に対して良好な CTX, CMT, LMOX, CZX に大別され、Indole(+) *Proteus* 属は CPM にのみ耐性株がみられた。しかし、従来の cephem 系抗生剤に比べ、いずれの薬剤も小さな最小発育阻止濃度を示した。

結語：第3世代の各種 cephem 系抗生剤はグラム陰性菌に対する抗菌力が強化され、また第1、および第2世代の薬剤が無効であった *P. aeruginosa* や *S. marcescens* にまでも抗菌 spectrum の拡大が認められている。しかし、同じ第3世代に属するものであっても画一的な抗菌力および spectrum ではないので、臨床使用に際してはこの点をも充分考慮する必要がある。

143. 尿路感染分離菌 *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter* および *Proteus* に対する抗生剤の抗菌力の比較

小酒井 望・猪狩 淳・小栗豊子
添田 昇・植松 守・古谷 博
松田 静治

順天堂大学

熊本悦明・酒井 茂・永井龍夫
札幌医科大学

茂田士郎・白岩康夫・阿部和夫
福島医科大学

入 久己・内田 博
安藤 泰彦・田崎 寛
慶応義塾大学

古沢 太郎・竹内 泰子
上田 洋美・山下 伸幸
京都第二赤十字病院

岡 本 緩 子
関西医科大学

神木 照雄・下江 庄司
国立大阪病院

那 須 勝・山口 恵三
長崎大学

8施設における共同研究の第3年目として、昭和56年に集めた *E. coli* 327 株, *Klebsiella* 195 株, *Citrobacter* 69 株, *Proteus* 205 株について、MPC, ABPC, NA, PPA, CEX, CCL, ST 合剤, CEZ, CTM, CMZ,

CFX, CMX, CZX, CTX, CPZ, LMOX の MIC を測定し、患者の背景因子との関連、感受性の年次的推移などを検討した。

E. coli では、ABPC に耐性株が多いが、その他の被検薬剤に耐性の株は少ない。ただ第1年目、第2年目に比べて、MPC に MIC の大きい株がわずかに増加した。*Klebsiella* に対しても、ABPC を除く薬剤では耐性株は少ない。*Citrobacter freundii* (47 株) では、被検薬剤に MIC の大きい株が多く、いわゆる第3世代のセフェム系薬剤にも耐性株が多数認められた。*Proteus* は *P. mirabilis* (84 株), *P. vulgaris* (25 株), *P. morganii* (40 株), *P. rettgeri* (46 株), *P. inconspicua* (10 株) と、それぞれの菌種によって、上記抗生剤感受性に差が認められる。しかし、CMX, CZX, CTX, LMOX はいずれの菌種にも強い抗菌力を示した。なお複雑性尿路感染より分離された菌株は、単純性からのそれよりも、MIC の大きい株が多い傾向がみられた。

144. セフェム系薬剤のセラチアに対する抗菌力の検討

白石 信雄・内川 清次
河井 照・笹井 節三

東京都立駒込病院薬剤科

増田剛太・根岸昌功・楊 振典
東京都立駒込病院感染症科

茂 手 木 皓 喜
東京都立駒込病院臨床検査科

目的：*S. marcescens* に対して、アミノグリコシド抗生物質に代わって、その抗菌効果が期待されているセフェム系抗生物質について、固型培地、液体培地両法を用いて、その抗菌効果を検討した。

方法：臨床分離 81 菌株を用い、固型培地法での MIC を測定し、各薬剤に一定範囲の感受性値を有する 27 菌株を選択した。次いで GM, LMOX, CTX, CZX, CMX の固型培地法と液体培地法での MIC 値を検討した。さらに液体培地法での MLC (99.9% 殺菌濃度) も測定し、各薬剤の抗菌様式(静菌)・殺菌作用を検討した。また、各薬剤について液体培地法による MIC 測定に際し、最も高濃度抗生剤中での生存菌を保存し、その固型培地法による MIC を測定し、R-MIC と定義して、接触時間の変化との関係を検討した。

成績・結論：固型培地法での MIC 値は、GM 0.39~200 µg/ml (中央値 1.56)、セフェム系薬剤 0.05~200 µg/ml (中央値 0.39~3.13) であったが、液体培地法で

の MIC 値との比をとると、GM で 4、セフェム系製剤で 4~16 で、固型培地法と液体培地法での MIC 値に 2~4 管の差がみられた。また、液体培地法での MIC の中央値は、5 剤とも 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、MLC の中央値は、GM 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、セフェム系製剤 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。次いで、殺菌濃度/静菌濃度比が小さい場合 (4 以下) を殺菌的、大きい場合 (8 またはそれ以上) を静菌的と定義して検討した。比は GM、セフェム系製剤とも 4 以下で殺菌的に作用することを示した。また、LMOX と菌との接触時間を変化させたときの R-MIC と MIC の比は、24 時間で中央値 16、48・72 時間で中央値 32 であった。これは、セラチアが LMOX 存在下で耐性を獲得したものと考ええる。抗生物質の抗菌効果を考える場合、その抗菌様式 (静菌・殺菌作用)、耐性の問題も含め充分の考慮が必要と考える。

145. 北大病院における *Serratia marcescens* の状況について

佐藤 清・松宮 英視

北海道大学病院検査部

斎藤 玲

北海道大学病院第二内科

目的：種々の感染症で *S. marcescens* の分離が目目されている。今回、本院における各種臨床材料より分離された、*S. marcescens* の状況について報告する。

方法：1979 年 12 月より 1982 年 1 月までの分離状況、色素産生性、血清型別および各種薬剤に対する感受性などについて検討した。血清型別は、市販のセラチア O 抗原群別血清 (東芝化学) を用いた。試験抗生剤は、CMZ, CPZ, CZX, LMOX, CMX, GM, SISO, AM-715 などを用い、日本化学療法学会標準法に従った。

成績：各年度における臨床材料よりの分離頻度は、79 年 25 株中、喀痰 48%、尿 24% であった。80 年では 88 株中、胆汁 29%、次いで膿 27% と外科系由来材料が優位を占めた。81 年では、145 株中、その半数の 53% が尿由来株で、次いで膿由来株が 19% の順であった。総分離株数 258 株のうち、色素産生株は 20、非産生株は 238 株であった。血清型別では 06 型が多く次いで 05, 04, 014 などであった。材料別では、喀痰に 05, 06, 尿に 04, 014、膿および胆汁に 02, 06 の分布が多く認められた。混合検出菌の主な菌は、尿、喀痰、膿ともに *P. aeruginosa*、*Candida* などが共通して多く検出された。各種抗生剤の感受性のピークは CMZ 25 $\mu\text{g/ml}$ 、CPZ で 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、CZX で <0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、LMOX で 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、CMX 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、GM で 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、

SISO で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、AM-715 で 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、>100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株は、CMZ, CPZ, GM, SISO にみられた。血清型別における GM>25 $\mu\text{g/ml}$ の耐性分布の多い型は 02, 012, 014 などであった。

結語：北大病院における *S. marcescens* の分離頻度の高い材料は尿、喀痰、膿などであった。色素非産生株が優位を占めていた。感受性では、CZX, LMOX, CMX, AM-715 などが良く、耐性株は CMZ, CPZ, GM, SISO などにみられた。

146. 臨床材料由来緑膿菌の各種抗生剤感受性の推移

小栗 豊子

順天堂大学中検

小酒 井 望

順天堂大学臨床病理

緑膿菌は院内感染の原因菌として重要である一方、呼吸器、尿路、耳鼻科領域では外来患者においても検出頻度の高い菌種である。本菌種は多くの抗生剤に自然耐性であるが、最近では抗緑膿菌抗生剤に対し耐性株増加の傾向が認められている。そこで昨年 1 年間に各種臨床材料より分離した緑膿菌を用い、各種抗生剤感受性を検討した。

実験材料および方法：使用菌株は 1981 年に当検査室にて各種臨床材料より分離した緑膿菌 213 株 (ムコイド型緑膿菌 44 株を含む) を用いた。薬剤感受性測定は寒天平板希釈法により行ない、菌の接種は $10^6/\text{ml}$ 菌液をミクロプランターにて接種した。培地は Mueller Hinton agar (Difco) を用いた。血清群別は市販のもの (デシカ製) を用いた。

成績：ムコイド型緑膿菌は非ムコイド型株に比べ感性株が多かった。PCs 4 剤では APPC の抗菌力が最も優れており、ほとんどの株は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。アミノグリコシド剤 6 剤ではいずれの薬剤にも大きい MIC を示した株が認められたが、MIC のピークを比較すると TOB が最も優れ、次いで DKB, SISO, GM, AMK, MCR の順であった。CEPs では SN 401 の抗菌力が最も優れ (ほとんどの株は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止)、次いで CFS, SM-1652, CPZ の順であった。CMX, CZX, LMOX はほとんどの株は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値であり、他剤に比べるとやや劣っていた。

多剤耐性については SBPC ($\geq 200 \mu\text{g/ml}$ を耐性)、GM, AMK, CFS, SN 401 ($\geq 25 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性) の 5 剤について検討した。169 株中 1 剤耐性株 23 株、2 剤

耐性株 19 株, 3 剤耐性株 4 株, 4 剤耐性株 5 株が認められた。多剤耐性株は G 群, A 群でやや多かった。

結論: 耐性株の少ない新しい抗緑膿菌抗菌剤としては SN 401, AM 715, APPC をあげることができる。これらの薬剤の普及に伴い, 耐性株の出現に注目してゆきたい。

147. *Flavobacterium meningosepticum* の薬剤感受性

——1981 年臨床分離株の MIC 分布について——

猪 狩 淳・小酒井 望

順天堂大学臨床病理

小 栗 豊 子

順天堂大学中検

Flavobacterium meningosepticum は opportunistic pathogen の一つとして臨床材料からの分離株数が増加しつつある。順大病院中検では, 1981 年の 1 年間に 249 株が分離され, その 40% は喀痰, 23% は尿 (10^5 /ml 以上), 13% は膿・分泌物由来株であった。喀痰分離株は脳神経系障害に伴う呼吸不全例, 慢性呼吸器疾患例に多く, 気管チューブ挿入例であり, 尿由来株は尿道留置カテーテルを挿入した慢性尿路感染症例に多く認められた。

上記臨床分離株のうち 144 株を用いて, PCs 剤, CEPs 剤, AGs 剤, TCs 剤, MLs 剤, その他の 21 剤の MIC を, 日本化学療法学会標準法により測定した (10^8 CFU/ml の菌液を用いた)。その結果, PCs 剤, CEPs 剤の抗菌力は優れているとはいえず, PCs 剤では PIPC > MZPC > ABPC > SBPC, CEPs 剤では CZX > CTX = CPZ > CMZ > CEZ の順であった。AGs 剤 (KM, GM, TOB, AMK) は PCs 剤, CEPs 剤に比べて抗菌力はさらに弱かった。TCs 剤では MINO が最も強い抗菌力を示した。DOXY がこれに次ぎ, TC の抗菌力は著しく劣った。CL に対しては全株が $400 \mu\text{g/ml}$ 以上を示し, PPA の抗菌力は弱く, NA は PPA よりすぐれていた。EM の抗菌力は弱い, CLDM は MINO に次ぐ抗菌力を示した。

1974 年~76 年の分離株と今回の分離株との薬剤感受性を比較した。ABPC, SBPC, CEZ, GM, AMK, DOXY, MINO, EM, CLDM, NA, PPA, CL についてみたが, いずれの薬剤でも, その MIC 分布に大きな差は認められなかったが, CLDM で高度耐性株が約 9% 程度, 1981 年分離株に認められた。

148. 千葉大学病院における臨床分離株の種 種抗生剤に対する感受性について

菅野治重・久保勢津子・長野由紀子
渡辺正治・高橋 信二・永井 友子
小林章男

千葉大学附属病院検査部

目的: 最近市販となった CZX, CTX, LMOX, CPZ を中心に従来の抗生剤と MIC 値の比較を行ない, 各抗生剤の適応菌種につき検討した。

実験方法: 千葉大病院における新鮮臨床分離株を用い, 同一の菌株に対する各抗生剤の MIC 値を微量希釈法により測定した。菌は *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Ps. aeruginosa*, *H. influenzae*, *B. fragilis*, *Sta. aureus*, Group A *Streptococcus*, Group B *Streptococcus*, *St. pneumoniae*, *St. faecalis* の 14 種, 428 株を対象とした。使用した抗生剤は CZX, CTX, CPZ, LMOX, CTM, CMZ, CFX, CEZ, CET, PIPC, CBPC, ABPC, PCG, DMPPC, GM, TOB, AMK, MINO, LCM, CLDM, CP, MTN, EM などで, 各適応菌種に応じて比較検討した。感受性用培地には, グラム陰性桿菌とグラム陽性球菌に Mueller-Hinton Broth (Difco) を, *B. fragilis* には GAM Broth (日水) を, *H. influenzae* には Schaedler の Broth (BBL) に 5% に fildes の enrichment を加え, すべて 5×10^5 CFU/ml の接種菌量で測定した。

結果: *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* に対し CZX, CTX, LMOX は従来の抗生剤より低い MIC 値を示し, 耐性菌もみられなかった。*Serratia* には LMOX, CZX が, indol(+) *Proteus* には LMOX の成績が良かった。*Citrobacter* と *Enterobacter* には AMK が最も抗菌力が強く, *B. fragilis* には cephem 系では LMOX の成績が良かったが CLDM, CP には劣り, *Ps. aeruginosa* には TOB, CFS, PIPC の抗菌力が優れ, *Sta. aureus* には CET, CTM, MINO の成績が, GAS, GBS, *St. pneumoniae* では PCG, ABPC, CET の成績が良かった。*St. faecalis* には ABPC のみ抗菌力を認めた。

考察: *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, indol(+) *Proteus*, *Serratia* には CZX, CTX, LMOX は従来の抗生剤より強い抗菌力を示した。しかし他の菌種では従来の抗生剤に劣る成績であった。

149. 血中分離主要菌種に対する新セファロ
スポリン剤の抗菌力について

内 田 博・安藤 泰彦

慶応義塾大学中央臨床検査部

主要な血中分離菌に対する CTX, CPZ, CMX, CTM, CEZ, CFS と新しい cephem 系抗生剤の SN-401 (CAZ) の抗菌力を比較検討したので報告する。

対象および方法：1979～1981 年間の血中分離 *St. aureus* 12 株, *Str. faecalis* 5 株, *E. coli* 27 株, *K. pneumoniae* 26 株, *Enterobacter cloacae* 27 株, *Serratia marcescens* 27 株, *Ps. aeruginosa* 27 株, 血液以外の臨床分離 *St. aureus* 14 株と *Str. faecalis* 15 株を使用した。感受性測定は本学会標準法により, 接種菌液は 10^6 cells/ml を用い, 培地は Mueller-Hinton Agar II (BBL) を使用した。

成績：*E. coli* では CTX ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$, CAZ 0.19 $\mu\text{g/ml}$ で全株の発育を阻止した。他の薬剤の 90% 阻止濃度は CMX 0.19 $\mu\text{g/ml}$, CTM 0.39 $\mu\text{g/ml}$, CPZ 1.56 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Klebsiella* では CTX, CAZ, CMX の 90% 阻止濃度は 0.19, 0.39, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ といずれも小さな MIC 値であったが, CPZ は 19% の株が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。CEZ は 25% の株が 100 μg であった。*Enterobacter* では CEZ は全株 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示したが, CAZ は $\leq 0.1 \sim 3.13$ $\mu\text{g/ml}$ と 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 2 峰性に分布し他の薬剤も同傾向を示し, 33～41% の株が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した。*Serratia* では CAZ, CTX, CMX は 3 剤とも 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で全株発育が阻止されたが, CPZ は $\leq 0.1 \sim 100$ $\mu\text{g/ml}$ と広く分布し 85% 阻止濃度は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり, CEZ は 90% 以上の株が 100 μg の値であった。*Ps. aeruginosa* の CAZ の MIC 値は良好で 0.78～3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, CFS は 0.78～6.25 $\mu\text{g/ml}$, CPZ は 1.56～12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。CTX, CMX は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で被験株の 74% を阻止していた。*Str. faecalis* と DMP-PC 耐性 *St. aureus* では CAZ は他剤同様その抗菌力は弱く, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, DMP-PC 感受性 *St. aureus* でみても 3.13～12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布がみられ, CEZ, CTM より弱い抗菌力を示していた。

150. 呼吸器感染症由来の臨床分離菌に対する各種 β -lactam 系抗生物質の抗菌力について

西野武志・佐治弓子・山本貴子

山本芳子・谷野輝雄

京都薬科大学微生物

前川 暢夫・久世 文幸

京都大学結核胸部疾患研究所第一内科

水 谷 昭 夫

京都府立医科大学臨床検査部

杉原千鶴子・竹下誠治郎

京都第一赤十字病院検査部

藤 田 洋 一

京都第二赤十字病院内科

竹内 泰子・山下 伸幸

京都第二赤十字病院細菌検査室

小林 祥男・山野 親逸

京都市立病院伝染病科

杉 本 幾 久 雄

長浜赤十字病院内科

松 下 敬

長浜赤十字病院中央検査部

松 本 安 喜

健保鞍馬口病院中央検査室

目的：京滋地区における病院の呼吸器感染症患者より分離された臨床分離菌に対する β -lactam 系抗生物質の抗菌力について検討を行なった。

方法：検討対象細菌としては呼吸器感染症の起炎菌として高頻度に出現すると報告されている *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* の 5 菌種を選定し, β -lactam 系抗生物質としては Cefotiam (CTM), Cefmetazole (CMZ), Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Cefsulodin (CFS), Piperacillin (PIPC), Sulbenicillin (SBPC), Ampicillin (ABPC) を用いて, 日本化学療法学会の MIC 測定法に従って抗菌力の測定を行なった。

結果および考察：1. 臨床的に分離され提供を受けた菌株数は *S. aureus* 113 株, *S. pneumoniae* 93 株, *K. pneumoniae* 147 株, *H. influenzae* 162 株, そして *P.*

aeruginosa 114 株の計 629 株であり、分離頻度としては *H. influenzae* が最も高く 25.7% であり、次いで *K. pneumoniae* 23.1%, *P. aeruginosa* 18.4%, *S. aureus* 18.2%, *S. pneumoniae* 14.6% の順であった。

2. 高齢者に症例数が多く認められたが、年齢別の起炎菌検出頻度について解析を行なってみると、15 歳までは *S. aureus* と *H. influenzae* が多く検出され、それぞれ約 35% の分離頻度であった。しかし加齢に従って *K. pneumoniae* を中心としたグラム陰性菌の検出頻度が増加した。

3. これらの臨床分離株に対する感受性測定を行なったところ、 10^8 cells/ml 接種の場合、*S. aureus* では CET, CEZ, CTM, ABPC, CMZ の順に抗菌力が優れており、*S. pneumoniae* では ABPC, PIPC, CEZ, CET, CTM, CMZ の順に、*K. pneumoniae* では CTM, CMZ, CEZ, CET, PIPC の順に、*H. influenzae* では PIPC, ABPC, SBPC, CTM, CET, CMZ の順に、そして *P. aeruginosa* では CFS, PIPC, SBPC の順に抗菌力が良好であった。また *P. aeruginosa* を除く 4 菌種について個々の薬剤別の累積分布について解析を行なったところ、今回使用した薬剤の中では CTM が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に 80% 以上の菌が存在しており、臨床的な有用性が示唆された。

今後さらに臨床効果との関連性などについても解析を行ないたいと考えている。

151. 臨床分離菌の薬剤感受性に関する検討

——中核病院と一般医療機関との比較——

高橋孝行・杉浦英五郎・田浦勇二

神奈川県衛生看護専門学校付属病院中央検査部

松本 文夫・松浦敬三郎

同 感染科

地域医療における中核病院と一般医療機関での臨床分離菌の薬剤感受性について検討したところ以下のような成績を得た。

当院入院、外来患者および一般医療機関で 1980～1981 年の 2 年間に臨床材料から分離した 1,034 株（初回分離菌株）を対象とした。検討薬剤については、PC 系では ABPC, CBPC, PIPC の 3 剤を、cephem 系では CEZ, CTM, CMZ, CPZ, CTX の 5 剤を、aminoglycoside 系では GM, AMK の 2 剤計 10 薬剤を選び、感受性測定は日本化学療法学会標準法に準じた。

2 年間の分離菌株数は当院入院患者では 465 株、外

来患者では 342 株、一般医療機関では 227 株であってもっとも多い菌株は *E. coli* で、それぞれ 32.4, 44.0 35.7% を占め、次いで *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. aureus* の順であった。*S. aureus* など 6 菌種に対する各種抗生剤の MIC₉₀ 値を比較すると *S. aureus*, *E. coli* および *K. pneumoniae* では各種抗生剤とも、三者間で大きな差はなかったが、*P. mirabilis* では当院入院患者分離菌株の MIC₉₀ 値が高い傾向であり、PIPC で顕著であった。*E. cloacae* および *P. aeruginosa* においては三者間に大きな差はなかった。

S. aureus, *E. coli*, *K. pneumoniae* など、6 菌種の諸抗生剤における耐性 (MIC $\geq 25 \mu\text{g/ml}$) 株の検出頻度は *S. aureus* では 5～20% であり、当院患者分離菌株で高い傾向が認められた。*E. coli* では ABPC など PC 剤の耐性株・検出頻度は 40～60% と高率であり、特に当院入院患者および一般医療機関で高い傾向がみられた。また、*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* では、三者間に特徴的所見を見出すことはできなかった。

これらの成績については、いくつかの原因が想定されるが、抗生剤の使用状況が主因と思われるので、今後また、継続して、検討する必要があるものと考えられた。

152. Computer を利用した細菌検査 data の解析 (第 2 報)

平田泰良・野沢豊子・高宮春男

北里大学病院臨床検査部

大谷 英樹

北里大学臨床病理

大沢 伸孝

北里大学微生物

現在、われわれは、臨床細菌検査 data の computer 化を横河 HEWLETT-PACKARD 社 9640 A Computer を使用し、on line system による検体登録・検査結果の入出力を行なっている（第 29 回総会において system の構成について発表した）が、今回 1982 年 1 月 1 日～同年 5 月 20 日までの検査状況について解析を試みたので報告する。

薬剤感受性試験は、昭和一濃度法を使用している。

同期間における検査依頼は 14,366 (入院: 12,014, 外来: 2,352) 検体が提出され、入院は、尿 28%, 血液 19%, 痰 16%, 咽頭ぬぐい液 9% で、外来では、尿 46%, 咽頭ぬぐい液 12%, 痰 8%, 膿 7%, 耳漏 5% が上位を占めていた。

尿の分離菌種は、外来では *E. coli* 37%, *S. faecalis* 9%, *Serratia* 6%, *P. aeruginosa* 4% が、入院泌尿器科系 *Serratia* 20%, *S. faecalis* 13%, *E. coli* 12%, 内科系では *E. coli* 20% が最も分離頻度が多く、*Serratia* は 8% であった。

外来における痰・咽頭ぬぐい液では、*Haemophilus* 45% (主に *H. influenzae*) に対し、入院各科の痰では、*P. aeruginosa* 25~30% が共通に、咽頭ぬぐい液では、*S. aureus* 20~25% の分離が多かった。

1. 56 近似 MIC 以下を示した薬剤感受性率は入院痰由来 *P. aeruginosa* 641 株の場合、GM 79%, DKB 84%, AMK 79%, PIPC 81% であった。同尿由来株 187 株では、同抗生剤値の 1/2~1/3% を示していた。入院内科系咽頭由来 *S. aureus* 118 株の感受性率は、PCG 51%, MPIPC 90%, ABPC 33%, CBPC 28%, PIPC 25%, CET 95%, CMZ 75%, GM 75% を示し、痰由来株 244 株では、それぞれ 37, 70, 23, 16, 14, 93, 56, 47% であった。

細菌検査の computer 化による data の蓄積と統計処理は、数多くの情報を提供しうるが、今後、さらに詳細な点について検討を加えたいと考えている。

153. MIC, 菌量と臨床症状を指標とした Cefotiam の抗菌力について

川越光博・成島勝彦・木谷 敦

原まさ子・設楽政次*

防衛医科大学校第一内科, 検査部*

第 3 世代のセフェム系抗生剤が市販されたが、グラム陽性球菌に対する抗菌力がやや劣り一般の感染症の第 1 次選択剤にはなりにくい。一方、セフォチアム (CTM) は陽性菌と陰性菌に抗菌力が強いとされ、その候補となりうる。そこで、CTM の抗菌力を MIC により、各種感染症に対する効果を臨床症状と菌量により判定した。

方法：対象は本院内科入院患者 23 例。感染症は気管支炎および気管支肺炎 20 例、膀胱炎 1 例、急性腸炎 1 例、敗血症の疑い 1 例であった。基礎疾患は肺疾患 11 例、心疾患 5 例、膠原症 4 例などであった。CTM 1 回 1~2 g を生食 100 ml に溶解し 1 日 2 回、3~32 日間 (平均 9 日) 点滴静注した。MIC を CTM, CEZ および CMZ で同時に測定し比較した。また、同時期の 8 株の臨床分離株も追加した。喀痰内菌量を 7 例にて CTM 投与前後で測定した。

成績と考案：臨床で得られる喀痰中濃度 1 μ g 以下の MIC すなわち 0.78 μ g/ml 以下の株は肺炎桿菌については CTM 100%, CEZ 17%, CMZ 83%, *Haemophilus*

については CTM 92%, CEZ 25%, CMZ 30% と圧倒的に CTM が勝っていた。しかし、*Enterobacter* と緑膿菌は 3 剤に耐性であった。CTM 投与による喀痰内菌量は、陰性化 4 株、減少 1 株、不変 3 株であった。不変の *Haemophilus* の 1 株は感受性はあるものの合併した肺癌が効果に影響したと考えられた。CTM 投与による臨床効果は著効 22%, 有効 57%, やや有効 4%, 無効 17% と優れていた。副作用は 1 例に GOT, GPT の軽度の上昇が認められたのみで、中止により正常に復した。

以上より CTM は院外で起こった感染症に対しての第 1 次選択薬として充分の能力を有すると考えられた。

154. 咽頭常在細菌が産生する病原細菌発育阻止物質について

生方 公子・紺野 昌俊

帝京大学臨床病理

咽頭常在細菌のうちの、*Streptococcus salivarius* の産生する病原細菌発育阻止物質について、その産生条件と精製方法について検討した成績を報告した。

阻止物質の産生はトレハロースを添加した場合が最も高いが、ルーティンにはグルコースを添加した半合成培地を用いている。培養は 37°C、静置培養で行ない、対数増殖の後期に回収している。培養上清の硫酸塩析により粗物質を得、DEAE sephadex, G-50 sephadex を通し、阻止物質を精製した。この阻止物質を、SDS ゲル電気泳動により解析すると、分子量 11,000 と 10,000 前後の 2 本のバンドが検出された。等電点電気泳動を行なうと、抗菌活性は pI 8.1 付近に検出され、しかもこの抗菌活性は蛋白染色によって検出されたやはり 2 本のバンドから成る物質と一致した。なお、この部分はゲル電気泳動の際に尿素を添加しないと単一のバンドとして見出される。

それらのことから、この阻止物質はサブユニットで構成されているのではないかと推定される。

精製された阻止物質の各種連鎖球菌と黄色ブドウ球菌に対する阻止作用は、Agar well 法によって検討したが、連鎖球菌では被験菌株のほとんどが発育を強く阻止され、黄色ブドウ球菌でも一部の菌株で発育阻止が認められた。また、発育阻止作用は殺菌的であった。

155. セラチア感染症の基礎的検討抄録

城崎慶治・山下直哉・岩崎由紀夫
老川忠雄・砂川慶介・岩田 敏
佐藤吉壮

慶応義塾大学小児科

東 條 雅 宏

伊勢慶応病院小児科

市 橋 保 雄

国立小児病院

ヒトのセラチア感染症の診断ならびに治療の研究には動物の感染モデルが必要である。われわれは、臨床の経験から、セラチア感染には体内に異物その他細菌の定着増殖が容易な場所が存在することが必要と考え、マウスに血腫を作りセラチアを感染させた。結果は血腫が存在すると菌数が非常に少なくても敗血症を起こし死亡することが多いが、血腫のない場合は投与菌数を 10^7 個にしてもマウスは死亡しなかった。また経口投与では菌数が $10^8 \sim 10^9$ でも死亡例はなく、血腫を作製したのみでは死亡例はなかった。

次に血清感受性の異なる菌での毒力の差をみると、血腫の存在する場合、4週齢マウスではヒト血清感受性菌は死亡率が 21% であったのに比べ、ヒト血清抵抗性菌では 76% と高く毒力が強いと思われた。また幼若マウスではヒト血清感受性菌での死亡率は 72%, ヒト血清抵抗性菌では 90% であり、4週齢のマウスに対するほど毒力の差は顕著でなかった。しかし血腫のない場合は、4週齢のマウスに比べ幼若マウスの方が毒力の差が顕著で、生後日数によってセラチア感染症に対する個体の抵抗性が異なっていた。しかし *In vitro* で調べたところヒト血清感受性菌でもマウスの血清に対しては抵抗性であり、今回の実験における毒力の差が何であるかは不明であり、今後この点についてさらに検討を加えるつもりである。

156. *Citrobacter freundii* の病原性に関する研究 (第2報)

荒川創一・郷司和男・浜口毅樹
原田益善・片岡陳正・藤井昭男
守殿貞夫・石神襄次

神戸大学泌尿器科

高見 寿夫・山口 延男

神戸大学中央検査部

目的: 第 29 回西部化療総会での報告につづき、1981 年度当院における尿路感染分離菌種別頻度を検討すると同時に、当科で分離率の増加傾向にある *C. freundii* の病原性について基礎的ならびに臨床的に検討した。

方法: 1) 1981 年度本院中検における尿培養陽性 ($10^5/\text{ml}$ 以上) 例のうち、当科外来、入院および他科入院患者の 3 群につき、それぞれの菌種別分離頻度を検討した。

2) 当科患者で尿中より *C. freundii* $10^4/\text{ml}$ 以上が分離された 20 例 (外来 2, 入院 18) につきその臨床像を検討した。

3) ヒト尿路感染分離の *C. freundii* 12 株をマウス膀胱内に接種し、上行性腎盂腎炎を作成しその病原性を検討した。すなわち、Cyclophosphamide (CY) 投与群 Jcl-ICR・♀マウス (300 mg/kg 腹腔内投与 4 日後に菌接種) と非投与群 ddY・♀マウスで、 LD_{50} , ID_{50} および各種抗菌剤の ED_{50} を測定した。

成績: 1) 分離頻度上位 3 菌種は当科外来で *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. faecalis*, 入院で *P. aeruginosa*, *C. freundii*, *S. marcescens*; 他科入院で *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の順であり、当科入院で *C. freundii* の分離率の高いことが注目される。

2) 20 例の感染診断名は複雑性腎盂腎炎 9, 複雑性膀胱炎 8, 前立腺術後感染症 3 であり、うち発熱者は 4 名 ($37.5 \sim 38.6^\circ\text{C}$) で、4 名とも複雑性腎盂腎炎であった。20 例の検尿延べ 32 回中膿尿は 29 回 (91%) であった。

3) LD_{50} 値は CY 非投与群で $3.8 \times 10^4 \sim > 4.3 \times 10^7$ CFU/mouse, CY 投与群で $7.0 \times 10^2 \sim 1.1 \times 10^5$ CFU/mouse を示した。多剤耐性の No. 21 と LD_{50} 値の最も低い No. 53 の 2 株での ED_{50} 値は CY 非投与群で No. 21 が PPA で、No. 53 が CMX で最も低く、CY 投与群では No. 21 が AM-715 で、No. 53 が GM で最も低かった。

まとめ: 以上より *C. freundii* は尿路に対し病原性を

有すると考えられた。また、複雑性尿路感染症や compromised host に多く本菌は分離されており opportunistic infection 起炎菌として今後留意すべきものであると考えられた。

157. *Citrobacter freundii* の病原性に関する研究 (第3報)

片岡陳正・松下全己・原田健次
荒川創一・梅津敬一・三田俊彦
守殿貞夫・石神襄次

神戸大学泌尿器科

目的：前演者に引き続き、われわれはさらに *C. freundii* の病原性を検討するためにマウス腹腔、気道感染実験および薬剤治療効果を検討したので報告する。

方法：菌株は教室保存の臨床分離 *C. freundii* 12 株、対照菌 5 株を用いた。マウスは ddY 系オス (体重 18~20 g) を用いた。腹腔感染時の菌液は、4% ムチン添加および無添加の 2 群を設け、薬剤投与は感染後 0 時間および 6 時間の 2 回とした。菌感染 7 日後のマウス死亡数より LD₅₀ を、薬剤投与 7 日後のマウス生存数より ED₅₀ を求めた。気道感染方法は、エーテル麻酔下にて 50 μ l の菌液を鼻腔に滴下し、自然吸引させ、5 日後のマウス死亡数より LD₅₀ を求めた。

結果：腹腔感染実験：ムチン添加時において No. 53 の LD₅₀ は 3.3 CFU/mouse, No. 12 では 1.1×10^3 CFU/mouse, No. 32 では 4.0×10^3 CFU/mouse と LD₅₀ の低い株から No. 7 の LD₅₀ = 1.4×10^7 CFU/mouse の高い株まで存在し、同菌株のムチン無添加の腹腔感染において、No. 53 は LD₅₀ = 1.74×10^8 CFU/mouse, No. 12 は LD₅₀ = 7.9×10^7 CFU/mouse, No. 32 は LD₅₀ = 1.26×10^7 CFU/mouse, No. 7 は LD₅₀ = $>2.5 \times 10^7$ CFU/mouse であった。

腹腔感染治療実験：No. 12 の PPA では ED₅₀ = 8.17 mg/kg/dose (MIC = 1.56 μ g/ml), GM では ED₅₀ = 1.26 mg/kg/dose (MIC = 25 μ g/ml), No. 53 の CMX では ED₅₀ = 0.47 mg/kg/dose (MIC = 0.20 μ g/ml), GM では ED₅₀ = 0.51 mg/kg/dose (MIC = 0.78 μ g/ml) であった。

気道感染実験：本菌 12 株すべての 10⁷ CFU/mouse 感染では、マウスは 1 例も死亡しなかった。

MIC 分布：*C. freundii* 53 株の各種抗生物質に対する MIC 分布を調べた。CMX, PMPC, AM-715, PPA および Fortimicin が良好な MIC を示したが、前二者は後者に比べ MIC は高かった。

まとめ：1) 尿路感染由来 *C. freundii* による腹腔感染実験を行ない、強い病原性を有する株を認めた。

2) 同菌株による気道感染は起こすことはできなかった。

3) MIC 分布状況からみて、セフェム系およびペニシリン系に対して耐性株が多く認められた。

(追加) 神戸大学泌尿器科 石神襄次

Citrobacter freundii は、一般にセフェム剤に耐性で、いわゆる第3世代のセフェム剤も抗菌力は低いものが多い。今後このような菌種に対して、十分な配慮が必要である。

158. 高速液体クロマトグラフィーによる血清および胆汁中抗生物質の2剤同時定量法

黄 文芳・谷村 弘・斎藤 徹
小林展章・日笠頼則

京都大学第二外科

従来、抗生物質の体液中濃度の測定は、多数検体処理など操作上の問題から主として Bioassay 法が用いられてきたが、測定に時間を要することと、生物特有のバラツキが避けられないことなど迅速性と正確性に欠けている。一方、高速液体クロマトグラフィーを用いる化学的分析法には、迅速性、再現性および薬剤特異性を充分に得られるという利点がある。2 剤以上の薬剤使用時における体液中あるいは組織中濃度の比較のためには従来同一症例における cross over 法を行なってきたが、症例の背景因子をより確実に除去するために 2 剤同時投与が必要であり、その際得られる同一検体を分離定量することが極めて重要である。今回、われわれは高速液体クロマトグラフィーを応用して、新しいセフェム系 2 剤の同時定量法の開発を試み、若干の成績を得たので報告する。

1) 使用した薬剤は Ceftizoxime (CZX) と Ceftazidime (CAZ) で、血清 0.5 ml に 4.5 ml TCA を加え、1 分間攪拌して 3,200 回転、20 分間遠心分離後、ミリポアフィルターで濾過し、その濾液 25 μ l を試料とし、胆汁は PBS (pH 6.0) にて 5 倍希釈した後ミリポアフィルターで濾過し、その濾液 10 μ l を島津高速液クロ装置 LC-4 A に注入、HPLC 条件は Nucleosil 5 C 18 を充填した 150 $\times$ 4 mm カラムで移動相として、CH₃CN 6.3 : 1/15 M NaH₂PO₄ 93.7 を 1 ml/min で流し、カラム温度 40°C, UV 280 nm で定量した。保持時間は CZX 8.5 分、CAZ は 12.2 分と完全に分離定量できた。両薬剤の濃度の検量線は 5 μ g/ml ~ 100 μ g/ml までよい直線性が得られ、濃度とピーク面積との相関は 2 剤ともに $r = 0.999$ と極めて良好であった。

2) 胆嚢摘出症例, Tチューブ挿入例における血清, 胆汁についての CZX および CAZ の濃度測定への応用を Bioassay 法との比較検討において報告する。

159. HPLC による血中 CEPR と Des-CEPR の分離

坂本 春生・佐々木次郎

木川 礼子・宮地 繁

東海大学口腔外科

cephem 系抗生物質である Cephapirin Na (CEPR) および, その生体内代謝物とされている Desacetyl CEPR (Des-CEPR) の点滴静注後の生体内移行を, Bioassay と高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。

方法: 健康 volunteer 3 名に CEPR 2.0 g を 5% glucose 液 250 ml に溶解し, 2 時間で点滴静注した。点滴静注開始後, 60 分, 120 分, 135 分, 150 分, ならびに 180 分 (一部の volunteer では 240 分, 300 分) に肘静脈より採血し, 血中濃度を Bioassay, HPLC により測定した。

1) Bioassay: 血清を検体として, cylinder method によった。検定菌は *Micrococcus luteus* 9341, 培地は Bactopenassay Seed Agar (Difco) を用い, standard の希釈には 95% Monitrol 1 を用いた。

2) HPLC: Shimadzu LC-3A を用い, カラムは Dupont-Zorbax CN, UV 254 nm, flow rate 1.0 ml/min, temperature 40°C とした。Eluent は, methanol: H₂O: acetic acid を 375:1,000:9 v/v とした。数値の読みには, Shimadzu chromatopak C-RIA を用いた。

検体の処理は, 検体 (血清) に, 2 倍量の methanol を加えて, 10 分間振盪後に 3,000 r 15 分 centrifuge し, 上清を 0.22 μ の membrane filter を通したものをを用いた (検体は, HPLC で測定するまで -80°C の deep freezer 中に保存したが, この状態では, Des-CEPR は作られないことは確認されている)。

成績: CEPR, Des-CEPR の HPLC による測定で, Des-CEPR は, CEPR の最高血中濃度の 10% 以下であるが, CFPR と同様に個体差が認められる。

考案: CEPR の血中移行を Bioassay から, また CEPR と Des-CEPR の血中移行を HPLC から測定したが, Des-CEPR の生体内生成は, CEPR 投与後の時間的推移とともに増加するものではなく, CEPR の消長とともに, 血中から消失していく代謝物であることがわかった。

160. Amikacin の EIA, FIA, FPIA (蛍光偏光免疫法) による血中濃度測定, 薬動力学的解析の検討

西園寺 克

順天堂大学臨床病理

坂野 幸江

順天堂大学中検

目的: aminoglycoside 系抗生剤のうち, GM, TOB の血中濃度測定について, すでに報告した。今回, AMK の血中濃度測定法, 薬動力学的解析について検討したので報告する。

方法: *B. subtilis* を用い, disc 法で Bioassay を実施した。EIA 法として Heterogeneous type の Markit (大日本製薬), Homogeneous type の EMIT (Syva 社), FIA として Homogeneous type の SLFIA (Ames 社), FPIA (Fluorescent Polarization Immuno Assay: 蛍光偏光免疫法) (Abbott 社) を検討した。健康成人男子 (20~27 歳) に AMK 200 mg 筋注を行ない, 前, 30 分, 1, 2, 3, 4 時間後に採血した血清を検体とした。各方法による測定値を one compartment open model にあてはめ, 繰返し最小 2 乗法により, 薬動力学的 parameter を計算した。

成績: 各方法による同時再現性は MARKIT で 10% 以下, EMIT, SLFIA, FPIA で 3% 以下であった。日差再現性は MARKIT で 10% 以下, EMIT, SLFIA, FPIA で 4% 以下であった。各方法の相関は, 相関係数 0.94~0.97 の間でよい相関を示した。各方法による parameter の平均値は $V_d(L)$ で 11.0~15.3, K_a (hr.⁻¹) で 3.75~5.35, K_{el} (hr.⁻¹) で 0.36~0.46, $T_{1/2}(hr.)$ で 1.59~1.98 であった。 V_d , K_{el} , $T_{1/2}$ については方法間の有意差を認めたが, K_a については方法間の有意差を認めなかった。

考案: MARKIT は再現性の点で他の方法に劣るが, 特別な装置を必要としない。EMIT, SLFIA は抗てんかん剤などの測定にすでに用いられている。FPIA は, microcomputer により全自動の batch assay が可能だが, 専用の測定装置を必要とする。bed side における薬動力学的解析はどの方法を用いても可能と思われ, 各病院の実情に即して測定法の導入を検討すべきと考えられる。

161. 各種外科材料中の β -lactamase 活性について (第2報)

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・由良 二郎
名古屋市立大学第一外科

近年、外科領域で最も使用頻度の多い抗生剤は β -ラクタム系抗生剤である。この β -ラクタム剤の効果を左右する大きな要素として、グラム陽性、陰性菌などの多くの菌株が有する β -lactamase が知られている。われわれはすでに第 29 回西日本治療総会にて、外科感染材料中に各種 β -ラクタム剤を不活化する作用があり、これらの多くがクラブラン酸の添加により阻止できることを報告した。今回はさらに検討症例を追加し、治療上の β -lactamase inhibitor の有用性について検討した。

材料・方法：胆汁、膿汁、腹水などを検体とし、採取後速やかに好気・嫌気培養すると同時に高速遠心し、上清をミリポアフィルターにて濾過したものを β -lactamase 活性測定に用いた。 β -lactamase 活性は PCG, ABPC, CBPC, CER, CEZ を基質として Bioassay 法による残存基質量にて測定し、一部にマイクロヨード法なども併用した。全身投与された抗生剤の胆汁中濃度は Bioassay にて行なった。

成績：胆汁・膿汁など 24 検体について測定した結果、胆汁で 11 検体、膿汁などで 9 検体に何らかの抗生剤不活化作用が認められた。またこれらの多くが CVA の添加により阻止された。次に全身投与された抗生剤の胆汁中濃度、生菌数、 β -lactamase 活性を測定した結果、AMPC ないし CPZ 単独投与より各々 CVA ないし Sulbactam を併用投与した方が、抗生剤の胆汁中濃度、生菌数の変化などにより、より効果的であった。

考察：外科感染材料中の多くに β -lactamase 活性の存在が明らかとなった。このことより特に複数菌感染の治療においては、他の菌種の産生する β -lactamase の存在をも考慮した β -lactamase inhibitor の併用投与がより有効であると考えられた。

162. 臨床材料より分離された各種細菌の β -lactamase 活性について

岡田 淳・駒瀬登志子・三辺武右衛門
関東通信病院微生物学検査科
橘 由季子・小林 章男
千葉大学中央検査部

青木 阪・玄番 昭夫
中央鉄道病院中央検査部

木村博子・森 伴雄・清瀬 闊
三井記念病院中央検査部

猪 狩 淳
順天堂大学臨床病理

小 栗 豊 子
順天堂大学中検

現在、細菌感染症に対する化学療法の実体は β -ラクタム系抗生物質によってなされているが、近年これらの薬剤に対する耐性株が増加し、その多くは β -lactamase によるものである。したがって抗菌剤の選択に際して、薬剤感受性の成績とともに β -lactamase の産生の有無調べる必要がある。われわれは日常検査に β -lactamase 活性の測定を導入するため以下の検討を行なった。

方法：被検菌株は 1981 年度に上記 5 施設で各種臨床材料より分離された病原細菌のうち β -lactamase 産生菌である菌種 (*S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* などの各種腸内細菌および *B. fragilis*) 計 922 株である。 β -lactamase 活性の測定は、Acidometry を簡易化した β -Lactam Reagent Disk (Marion 社製) で行なったが、一部の菌株については他の簡易法 (Iodometry および Acidometry) を併用した。また β -lactamase の産生を確認するため、一部の菌株について Microiodometry も行なった。一方、大部分の菌株について、PCG, ABPC, CER, CMZ に対する MIC を測定し、 β -lactamase 産生性と薬剤感受性との関連についても検討した。

結果： β -Lactam Reagent Disk による β -lactamase 産生株は 552 株 (60%) にみられた。薬剤感受性との一致率 (MIC より耐性株と考えられた株で β -lactamase 陽性の株および感性株で β -lactamase 陰性の株を合わせたもの) をみると、*H. influenzae* (98.3%), *B. fragilis* (96.6%), *P. mirabilis* (94.1%), *S. aureus* (89.9%), *E. coli* (80.6%), *E. cloacae* (67.3%) の順であった。これらの成績は他の簡易法の成績と良く相関 (95~

100% の一致率) した。また β -Lactam Disk で陽性の菌株は Microiodometry で強い酵素活性を示し、Disk での陽性の度合と Microiodometry による酵素活性とは比較的良く相関した。

以上の成績から臨床分離株で薬剤感受性検査と同時に β -lactamase 活性の測定を行なうことの有用性が明らかとなり、簡易測定法の一つである β -Lactam Reagent Disk は迅速性、正確性を充分満足するものであると考えられた。

163. 細菌性肺炎および肺化膿症を対象とする Cefmenoxime と Cefotiam の二重盲検比較試験

松 本 慶 蔵

長崎大学熱帯医学研究所

斎 藤 玲

北海道大学第二内科

武 部 和 夫

弘前大学第三内科

安 藤 正 幸

熊本大学第一内科

目的：いわゆる第3世代のセフェム系抗生剤 Cefmenoxime (CMX) の細菌性肺炎に対する有効性、安全性および有用性を明らかにする目的で、第2世代の Cefotiam (CTM) を対照として二重盲検比較試験を行なった。

方法：全国 47 施設の研究機関で受診した肺炎および肺化膿症の入院患者を対象とした。薬剤は CMX, CTM ともに1回 1g を1日2回点滴静注にて14日間投与することとした。

成績：総症例数は 211 例で、このうちマイコプラズマ肺炎などの対象外疾患を除き、CMX 群 69 例、CTM 群 66 例の 135 例を解析対象とした。群間の等質性について検討したところ、概括重症度において CMX 群が有意 ($P < 0.01$) に重症側に偏っていた。主治医による総合臨床効果では CMX 群の有効率 85.5%、CTM 群 83.3% で両群はほぼ同等の成績を示した。症状・所見の 10 項目(呼吸困難、胸痛、ラ音、心不全、チアノーゼ、白血球数、赤沈、CRP、体温、胸部レ線所見)に配点し、その投与前後の比率よりみた点数化による臨床効果は、CMX 群 68.8%、CTM 群 80.0% で、有効率に差が認められたが有意差はなかった。これは、概括重症度の差の影響によるものと考えられた。その偏りを、共分散分

析を行ない調整しても差は認められなかった。細菌学的効果は CMX 群 89.2% (33/37)、CTM 群 88.2% (30/34) で両群とも高い除菌率を示した。概括安全度は、副作用ならびに臨床検査値の異常化例は CMX 群で 15.2% (16/105)、CTM 群 19.0% (20/105) であり、両群間に差を認めなかった。両薬剤の有用性について検討した結果、有効性および安全性の両面について、“非常に満足”または“満足”と判定されたのが CMX 群 76.8% (53/69)、CTM 群 76.1% (51/67) であり両群間に差を認めなかった。

考案：以上の結果より CMX は CTM と同様、細菌性肺炎・肺化膿症に対し、有用性の高い薬剤であることが明らかとなった。

164. 慢性呼吸器感染症を対象とする Cefmenoxime の臨床評価

——Cefotiam との二重盲検比較試験——

松 本 慶 蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

前 川 暢 夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科 I

長 浜 文 雄

国立札幌病院呼吸器内科 (現在、岩見沢労災病院)

今 野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

滝 沢 敬 夫

東京女子医科大学内科 I

西 本 幸 男

広島大学第二内科

長 野 準

国療南福岡病院内科

目的：いわゆる第3世代のセフェム系抗生剤 Cefmenoxime (CMX) の慢性呼吸器感染症に対する有効性と安全性を客観的に評価することを目的とした。

方法：中等症以上の慢性呼吸器感染症を対象とし、本疾患の起炎菌の実態を考慮して第2世代の Cefotiam (CTM) を対照薬とし、二重盲検法により比較検討した。各薬剤の投与量は1回 1g で1日2回、約1時間の点滴静注で、原則として14日間投与した。効果判定は、“主治医による総合臨床効果”と“判定委員会の評価基準による臨床効果”を行ない、細菌学的効果も可能な限り実施した。

成績：総症例 162 例中除外・脱落を除いた CMX 群 74 例, CTM 群 68 例について臨床効果を判定した。両群の背景因子には偏りを認めなかった。総合臨床効果の有効率は CMX 群 77.0%, CTM 群 60.3% で CMX 群が有意に高く、層別解析の結果では、発症時重症度が重症以上で、CMX 群の有効率が高い傾向が認められた。評価基準による臨床効果の有効率は CMX 群 71.6%, CTM 群 58.8% であり両群間に有意差は認められなかった。細菌学的効果の菌消失率は、CMX 群 79.2%, CTM 群 72.9% であり両群間に差は認められなかったが、*H. influenzae* に関しては CMX 群 96.4%, CTM 群 81.5% と CMX 群のほうが高い傾向を示した。副作用は、CMX 群 78 例中 3 例, CTM 群 80 例中 12 例にみられた。臨床検査値の異常は CMX 群 78 例中 8 例, CTM 群 80 例中 12 例に認められた。いずれも特に重篤なものはなく、一過性のものではあった。

考察：以上の結果から第 2 世代の CTM も *H. influenzae* を主な起炎菌とする慢性呼吸器感染症に対して充分有効であるが、第 3 世代の CMX は重症の場合に、より有用性の高い薬剤であることが示唆された。

165. 呼吸器感染症に対する Cefotetan (YM 09330) と Cefmetazole との薬効比較試験成績

中 川 圭 一
東京共済病院内科

深 谷 一 太
横浜通信病院内科

(ほか、合計 52 施設)

Cefotetan (CTT) の呼吸器感染症に対する有効性、安全性および有用性について、Cefmetazole (CMZ) を対照薬剤として二重盲検法により比較検討した。

対象は、肺炎・肺化膿症、慢性呼吸器感染の急性増悪、および慢性呼吸器疾患のうえに発症した二次感染の成人入院患者である。

CTT は 1 回 1g・1 日 2 回, CMZ は 1 回 2g・1 日 2 回ずつ 1 時間点滴静注し、原則として 14 日間投与した。

小委員会採用は CTT 群 109 例, CMZ 群 113 例でこれについて効果判定を行なった。コントローラーにより、11 例、9 例が各群へ追加された。

背景因子は両群間に有意差を認めなかったが、肺炎・慢性症に層別すると 2、3 の項目に有意差がみられた。

総合臨床効果は、CTT 群の有効率 73.4%, CMZ 群

71.6% で有意差を認めなかった。肺炎・慢性症に分けても同様であった。

病状の程度別にみると、中等症において、肺炎で有意差、総合で有意傾向をもって CTT 群が優った。

症状の改善では、総合で、体温において CTT 群が、咳嗽において CMZ 群が有意に優れていた。総合・肺炎・慢性症と分け、症状・検査値 12 項目について 3 回ずつ 108 個所と肺炎のレ線像について検討すると、18 個所でいずれかに有意差ないし有意傾向を認めた。

細菌学的効果は CTT 群 45 例, CMZ 群 47 例について判定され、菌消失率は 95.6%, 87.2% で有意差はなかった。

副作用は CTT 群 147 例, CMZ 群 146 例について検討され、発現率は 4.1%, 8.9% で有意差はなく、検査値異常の発現も差はなかった。

有用性は CTT 群 109 例, CMZ 群 115 例について判定され、“有用性あり”は 69.7%, 65.2% で有意差を認めなかった。

以上より、呼吸器感染症に対して、CTT 1g×2/日は、CMZ 2g×2/日に勝るとも劣らない臨床的有用性を有するものと考えられた。

166. 複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime と Cefotiam の比較臨床検討

百瀬 俊郎・蓑田 国広
九州大学泌尿器科

熊沢 浄一・中牟田誠一
佐賀医科大学外科学講座泌尿器科

石神 襄次・守殿 貞夫
黒田 泰二・片岡 陳正
神戸大学泌尿器科

目的：いわゆる第 3 世代のセフェム系抗生剤である Cefmenoxime (CMX) 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ため、第 2 世代の Cefotiam (CTM) を対照薬として、二重盲検法により比較検討した。

方法：入院中の複雑性尿路感染症患者を対象とし、CMX, CTM, いずれも 1 回 1g を 1 日 2 回、点滴静注により 5 日間投与した後に、UTI 薬効評価基準（第 2 版）により効果判定を行なった。

成績：総投与症例 241 例中、除外、脱落を除いた CMX 投与群 107 例, CTM 投与群 104 例について効果判定を行なった。

総合臨床効果は、CMX 投与群で有効率 68.2%,

CTM 投与群で 42.3% と、CMX 投与群において有意に優れた効果が得られ、UTI 病態群別では、第 1 群（単独感染・カテーテル留置群）および第 6 群（混合感染・カテーテル非留置群）において CMX 投与群の効果が有意に高かった。

細菌学的には、CMX 投与群の 137 株中 107 株（78.1%）、CTM 投与群の 145 株中 101 株（69.7%）に細菌消失が認められ、両剤間に有意の差は認められなかったが、*Serratia* の消失率において CMX 投与群が有意に優れており、本剤の抗菌スペクトルの特徴が反映された。

副作用は、CMX 投与群 119 例中 1 例（0.8%）に発疹が、CTM 投与群 121 例中 1 例（0.8%）に発疹、尿道痛、全身違和感が認められ、臨床検査値の異常は、CMX 投与群に 9 例、CTM 投与群に 8 例認められ、両剤ほぼ同等であった。

考察：先に実施した第 1 世代の CEZ と CTM の比較試験および今回の試験の結果を総括してみると、第 3 世代の CMX は複雑性尿路感染症の治療において、特にカテーテル留置例、混合感染例、また起炎菌別には *Serratia* に対して、有用性がみられたので、この点をふまえて使用されるべきと考える。

167. 複雑性尿路感染症に対する Cefamandole と Cefmetazole の二重盲検法による臨床評価の比較

大川 光央・黒田恭一・中村 武夫
酒 井 晃・神田静人・長谷川真常
美川 郁夫・江尻 進・小 島 明
宮城徹三郎・北川清隆・亀田 健一
奥村 良二・南後千秋・島田宏一郎
藤田 幸雄・上野一恵・田中 恒男
他 21 名

金沢大学泌尿器科、他 16 施設

目的：注射用セフェム系抗生剤 Cefamandole (CMD) 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ために、Cefmetazole (CMZ) を対照薬として、二重盲検法により比較検討した。

方法：1981 年 5 月より同年 9 月までの間に、金沢大学医学部泌尿器科およびその関連施設泌尿器科に入院中の 16 歳以上の尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者で、UTI 薬効評価基準の患者条件を満足する症例を対象とした。試験方法は、CMD および CMZ のいずれも、1 回 1g を 1 日 2 回、300 ml のキシリトール液

に溶解し、1 時間以上かけて点滴静注した。なお効果の判定は、UTI 薬効評価基準に準じて、原則として、5 日間投薬終了後に行なった。

成績：総症例数は 221 例で、除外・脱落例を除いた CMD 投薬群 93 例および CMZ 投薬群 100 例について臨床効果を検討し、副作用については 221 例の全症例について検討可能であった。なお両投薬群間の背景因子の比較では有意の差は認められず、臨床評価の客観的比較は十分に可能であると考えられた。

UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は、CMD 投薬群では、著効 18 例、有効 38 例、無効 37 例で有効率 60.2%、CMZ 投薬群では、著効 19 例、有効 40 例、無効 41 例で有効率 59.0% であり、両群間に有意の差は認められなかった。自他覚的副作用は、CMD 投薬群に発疹など 3 例、臨床検査値異常は、GOT、GPT の上昇を中心に両投薬群とも 6 例にみられたが、両群間に有意の差は認められなかった。担当医による有用性の判定においても両群間に有意の差は認められなかった。

考按：以上の成績より、CMD は複雑性尿路感染症の治療薬として評価されている CMZ と同様に有効かつ安全性の高い薬剤と考えられた。

168. 術後感染症に対する Cefmenoxime と Cefotiam の二重盲検比較試験

酒 井 克 治

大阪市立大学第二外科

由 良 二 郎

名古屋市立大学第一外科

石 引 久 弥

慶応義塾大学外科

中 山 一 誠

日本大学第三外科

川 畑 徳 幸

大阪市立住吉市民病院

佐 久 間 昭

東京医科歯科大学難治疾患研究所

目的：著者らは、いわゆる第 1 世代のセファロスポリン Cefazolin (CEZ) と第 2 世代の Cefotiam (CTM) の術後感染症に対する臨床的有用性を比較検討し、術後感染においては、CTM は CEZ に比べて、明らかに有用性の高いことをすでに報告した。今回第 3 世代の Cefmenoxime (CMX) と CTM について、二重盲検法により同様の比較検討を行なったので、その結果を報告し

た。

方法：全国 13 大学およびその関連施設での手術例のうち、術後創感染（試験 A）と術後腹膜炎および死腔感染（試験 B）の症例を対象とした。投与方法は CMX、CTM とともに 1 回 1 g を 1 日 2 回点滴静注により、原則として試験 A では 7 日間、試験 B では 14 日間投与した。臨床効果は判定委員会が局所所見、腹部所見および全身症状の改善の速さを加味した改善度により判定した。

成績および考案：総投与症例 247 例中、除外・脱落を除く試験 A の 105 例、試験 B の 104 例について臨床効果を判定した。

試験 A での臨床効果は、CMX 群 92.3% (48/52)、CTM 群 73.6% (39/53) の有効率で CMX 群が有意に優れていた。一方、試験 B の有効率は CMX 群 78.7% (37/47)、CTM 群 73.6% (42/57) で両群ほぼ同等の成績を示した。副作用は、発疹が CMX 群に 1 例 (0.9%)、CTM 群に 4 例 (3.3%) 認められ、臨床検査値の異常はいずれも肝機能について CMX 群に 4 例、CTM 群に 5 例認められ、両群ともほぼ同等であった。

今回の成績および著者らがすでに報告している CTM と CEZ の結果もふまえて、全般的改善度の推移について検討したところ、比較的薬剤の効果が反映されやすい術後創感染の治療には、いわゆる第 2 世代の CTM で充分効果が期待できるが、宿主状態の比較的悪い術後腹膜炎・死腔感染の治療には第 3 世代の CMX が有用であると考えられた。

169. 皮膚軟部組織感染症に対する 9,3'-diacetyl-midecamycin (MOM) の薬効評価

——Midecamycin との二重盲検比較試験——

上田隆美・藤本幹夫・酒井克治

大阪市立大学第二外科

由良 二郎・石川 周

名古屋市立大学第二外科

川 畑 徳 幸

大阪市立住吉市民病院外科

沢 田 晃

大阪市立桃山市民病院外科

土 居 進

大阪市立北市民病院外科

佐々木武也・前田 貞邦

藤井寺市立道明寺病院外科

政 田 明 徳

城東中央病院外科

森 本 譲

森本病院外科

伊藤忠夫・松本一明・水野 章

多治見市立病院外科

犬飼昭夫・松垣啓司・柴田純孝

員弁厚生病院外科

土 井 孝 司

知田厚生病院外科

木村章二・鈴木一也・末沢 実

厚生連尾西病院外科

花 井 貞 雅

花井病院外科

加 藤 剛 美

加藤病院外科

藤 井 修 照

修友会藤井医院外科

新しいマクロライド系抗生剤 9,3'-diacetyl-midecamycin (MOM) と Midecamycin (MDM) の皮膚軟部組織感染症に対する治療効果、副作用および有用性につき二重盲検法により検討した結果、以下の結論を得たので報告する。

方法は、MOM 1 回量 200 mg を 1 日 3 回 (計 600 mg/day)、MDM 1 回量 400 mg を 1 日 3 回 (計 1,200 mg/day) を原則として 7 日間投与されるよう設定し、コントローラー (小林裕、高瀬善次郎) により、無作為に割り付けた。本比較試験が行われた全症例数は 215 例 (MOM 群 105 例、MDM 群 110 例) で、このうち除外症例 15 例、脱落症例 14 例であり、したがって有効評価検討症例は 186 例 (MOM 群 89 例、MDM 群 97 例)、安全性評価検討症例は、効果判定不能 3 例、対象外疾患 1 例の脱落例 4 例を加えた 190 例 (MOM 群 91 例、MDM 群 99 例) となる。皮膚軟部組織感染症 215 例に対する MOM 1 日量 600 mg と MDM 1 日量 1,200 mg との治療効果の間には、推計学的有意差は認めなかったが、外科的処置の有無別治療効果において、外科的有処置群では両薬剤間に差を認めなかったものの、外科的無処置群において、MOM 群で有効率 76.2%、MDM 群で 43.5% と、MOM 群が優位に優れていた。そこで、外科的無処置群における両薬剤の症状改善度を

検討してみたが、5日目の発赤、排膿、7日目の疼痛、発赤、熱感の改善率において MOM 群が有意に優れていた。すなわち、MOMは外科的処置の有無には影響を受けることなく、優れた治療効果を示すものと考ええる。その他重症度別臨床効果、起因菌別治療効果および有用性においては、両薬剤間に有意差を認めず、副作用においても MOM 群に2例、MDM 群に3例認めたものの、両薬剤間に有意差を認めなかった。

以上より、皮膚軟部組織感染症に対して、MOM は1日量 600 mg で、MDM 1日量 1,200 mg と同程度もしくはそれ以上の臨床効果が期待できる。

170. 化膿性中耳炎に対する BRL 25000 の薬効評価

—AMPC 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

札幌通信病院耳鼻咽喉科

田 中 恒 男

東京大学保健学科

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 BRL 25000 の薬効を客観的に評価するため、AMPC を比較対照薬とする二重盲検試験を全国 25 施設の共同研究として実施した。すなわち、上記疾患の成人例を対象とし、BRL 25000 (1錠中 AMPC 250 mg + Clavulanic acid 125 mg 含有)、または AMPC (1錠中 AMPC 250 mg 含有)を1回1錠、1日3回食後投与した。なお投与期間は原則として7日間とした。

その結果、主治医判定の臨床効果で BRL 群の有効率(著効・有効以上)は 66.1%, AMPC 群 51.7% となり、 χ^2 テストでは 5% の有意水準で BRL が AMPC に優る成績を得た。なお、急性化膿性中耳炎と慢性化膿性中耳炎急性増悪症に層別すると、前者では両群間に有意差はみられなかったが、後者では 5% 有意水準でまさるとの結果が得られた。委員会判定でも有効率 BRL 群 61.7%, AMPC 群 48.7% で、BRL 群がまさる傾向 ($P < 0.10$, χ^2 テスト) がみられ、層別すると慢性的急性増悪症に同様の成績が得られた。細菌学的にみると、AMPC 耐性 *S. aureus* ($MIC \geq 12.5 \mu g/ml$) 分離症例の臨床効果(主治医判定)では有効率 BRL 群 65%, AMPC 群 47.2% であり、 $P < 0.10$ (Wilcoxon, χ^2 テスト) で

BRL がまさる傾向がみられ、分離菌の MIC からみた本剤の優位性が臨床にも反映していることがうかがわれた。

副作用の発現率は BRL 群 6.4%, AMPC 群 7.0% で有意差なく、両群とも重篤なものはみられなかった。有効性・安全性を含めた主治医による有用性判定では非常に満足・満足を加えた満足率で BRL 群 65.2%, AMPC 群 51.7% で、BRL 群に有意に優れた成績を得た。

以上の成績からみて、化膿性中耳炎に対する BRL 25000 の有効性、有用性が証明されたと考える。

171. 摘出モルモット気管筋に対するアミノ配糖体系抗生剤の併用効果と prostaglandin の遊離について

吉田千恵子・山本香代子・山田重男

昭和大学薬学部薬理学教室

目的: 摘出モルモット気管筋標本を用い、抗喘息薬である adrenaline (Adr) 作働薬とアミノ配糖体系抗生剤の併用効果を観察した。また agonist により収縮した気管筋は、アミノ配糖体系抗生剤投与により弛緩が現われるが、5分後頃になると逆に収縮に転じた。この収縮現象の発現機序についても検討した。

方法: 摘出モルモット気管筋鎖状標本作製し、Magnus 法により実験を行なった。agonist として ACh ($1 \times 10^{-6} g/ml$), histamine (His, 3×10^{-6}), BaCl₂ (1×10^{-3}), Adr 作働薬として Adr ($3 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5}$), noradrenaline (NA, $1 \times 10^{-8} \sim 2 \times 10^{-5}$), isoproterenol (Isop, $2 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-5}$), ephedrine (Ephe, $1 \times 10^{-4} \sim 2 \times 10^{-3}$), salbutamol (Sal, $2 \times 10^{-9} \sim 3 \times 10^{-6}$), アミノ配糖体系抗生剤として KM ($6 \times 10^{-4} \sim 3 \times 10^{-3}$), GM ($4 \times 10^{-4} \sim 2 \times 10^{-3}$), AMK ($4 \times 10^{-4} \sim 6 \times 10^{-3}$) を用いた。

成績: Adr 作働薬とアミノ配糖体系抗生剤の併用効果では、Ephe > Isop $\approx$ Adr $\approx$ NA > Sal の順に増強された。抗生剤では AMK $\approx$ GM > KM の順であった。抗生剤により2次的に誘発される筋収縮は、抗コリン薬、抗ヒスタミン薬により抑制されなかったが、prostaglandin 生合成阻害薬である非ステロイド系抗炎症剤 indomethacin ($1 \times 10^{-6} \sim 5 \times 10^{-6}$), aspirin ($5 \times 10^{-6} \sim 2 \times 10^{-5}$) の投与により抑制された。*in vivo* でも同様の結果が観察された。

考察: Adr 作働薬とアミノ配糖体系抗生剤の併用では、Ephe との併用が最も著明な増強効果を示す。3種抗生剤では AMK, GM との併用が強力であった。GM, KM により2次的に起こる筋収縮は、prostaglandin の

遊離に起因するものと思われる。

172. セファマイシン系抗生物質とアミノ配糖体系抗生物質の協力作用に関する研究

田中真由美・河端 繁勝
西野 武志・谷野 輝雄
京都薬科大学微生物

目的：セファマイシン系抗生物質とアミノ配糖体系抗生物質との協力作用について検討を行なった。

方法：セファマイシン系抗生物質としては、Cefoxitin (CFX) を用い、アミノ配糖体系抗生物質としては、Gentamicin (GM), Amikacin (AMK), Dibekacin (DKB) の3剤を用いた。*Staphylococcus*, *E. coli*, *Serratia*, *Klebsiella*, Indole 陽性および陰性 *Proteus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* の7菌種11菌株を用い、両薬剤併用による協力作用を、Checker board titration method, 生菌数測定, 位相差顕微鏡による観察, 実験的感染症に対する治療効果により検討した。

結果および考察：1) Checker board titration method により, minimum FIC index を求めたところ, *E. coli* KC-14, *S. marcescens* T-55, *P. vulgaris* OX-19 の3菌株において相乗作用が認められ, しかも, CFX と AMK 間で特に著明であった。

2) 増殖曲線に及ぼす影響では, いずれの場合も明らかな協力作用を示したが, 特に, *S. marcescens* T-55 に対する CFX と AMK の作用が著しかった。また, 時間をずらしてみたが, やはり協力作用を示した。

3) CFX と AMK の併用時の形態変化を位相差顕微鏡により観察した。CFX 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 作用では伸張化がみられ, AMK 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 作用では, ほとんど正常に増殖した。一方, 併用時には, 菌はやや伸張化するが, 時間の経過とともに溶菌像が観察され, 形態の点でも協力作用が認められた。

4) マウス実験的感染症に対する治療効果を, *S. marcescens* T-55 を用いて検討した。その ED_{50} 値は, CFX 単独で 2mg/mouse 以上, AMK 単独で 0.38 mg/mouse, 併用時には CFX 0.41, AMK 0.051 mg/mouse であり, *in vitro* 同様, *in vivo* においても協力作用が認められた。

ペニシリンとアミノ配糖体系抗生物質の併用の場合は, 時間をずらすと協力作用がなくなるが, セファマイシン系抗生物質の場合は, 同時併用ほどではないが協力作用がみられた。この相違が何によるものかは, まだ不明である。

173. 適正化学療法に関する実験的研究

実験的緑膿菌感染に対する Latamoxef と Tobramycin の併用効果

嶋田甚五郎・斎藤 篤・大森雅久
柴 孝也・山路武久・井原裕宣
北條 敏夫・加地正伸・三枝幹文
宮 原 正

東京慈恵会医科大学第二内科学教室

三和秀明・堀 賢司・松浦真三
塩野義製薬研究所

目的： β -lactam 系抗生剤と aminoglycoside 剤との併用は *in vitro* で相乗効果が認められることから臨床的にも賞用されている。今回は Latamoxef (LMOX) ならびに Tobramycin (TOB) のそれぞれ単独と併用療法の治療効果の比較を *in vivo* 実験 (*Ps. aeruginosa* による実験的腹腔感染マウスの種々相) で検討し, 併用療法の有効性を実証したので報告する。

方法：5週齢, 体重 20 ± 2 g の健常 SLC-ICR 雌マウスの腹腔内に 5% ムチンに懸濁した *Ps. aeruginosa* 4株 [MIC: LMOX (6.25~800 $\mu\text{g/ml}$), TOB (0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$), F.I.C. (fractional inhibitory concentration) index (0.09~1.00)] を $3 \times 10^4 \sim 7 \times 10^6$ を接種して実験的腹腔感染モデルを作成した。また, cyclophosphamide (250 mg/kg) を1回腹腔内に投与後4日のマウスにも同様の感染モデルを作成した。感染惹起後1, 2, 6時間の各群マウスに LMOX, TOB 各単独, ならびに LMOX+TOB 併用を1回皮下注射し, 7日後の生存率から ED_{50} を求め, 同時に F.E.D. (fractional effective dose) index を算出し, その値が 0.75 以下の場合を相乗効果ありと判定した。

成績ならびに考案：臨床材料より分離した *Ps. aeruginosa* PS 24, PA 2, PA 20, ならびに PA 116 の4株により感染惹起後1時間に LMOX: TOB=10:1 の併用比で1回皮下注射した際の F.E.D. index はそれぞれ 0.38, 0.46, 0.49 ならびに 0.36 の値を示し, それぞれ相乗効果が認められた。*Ps. aeruginosa* PS 24 による感染惹起後1, 2 ならびに6時間での LMOX の ED_{50} はそれぞれ 38.9, 59.6, ならびに 565 mg/kg と時間の経過とともに著しい上昇をみたが, TOB ではそれぞれ 1.53, 1.48, ならびに 2.24 mg/kg と軽度の上昇に留まった。しかし, LMOX: TOB=10:1 併用での LMOX の ED_{50} の低下は著しく, F.E.D. index はそれぞれ 0.38, 0.34 ならびに 0.47 と相乗効果が認められた。また, cyclophosphamide 処理マウスでも F.E.D. index

は 0.64 と併用療法の優位性が確認された。

174. Latamoxef(LMOX) と Tobramycin (TOB) の抗緑膿菌作用における *in vitro* 相乗効果

亀田康雄・元川清司・吉田 正
塩野義製薬研究所

近年、複雑な感染症の頻度が高まるとともに緑膿菌が関与する例に伴い、緑膿菌に有効な抗生剤も多く紹介されているがまだ充分とはいえない。今回、演者らは Latamoxef と Tobramycin の組合せが、緑膿菌に対して相乗的に殺菌的抗菌力を増強することを認めたので報告する。

LMOX と TOB の常用量を volunteer に投与した場合、両剤の血中濃度における半減期は約 2 時間で投与量の比に近い濃度比で推移しており、都合の良い組合せと考えられた。この濃度比 (LMOX: TOB=10:1) の併用で臨床分離緑膿菌に対する MBC (最小殺菌濃度) の時間経過を調べたところ、4 時間以降単独の MBC よりも低い濃度によって殺菌的に作用し、両剤間に相乗効果が認められた。さらに、LMOX-TOB 併用効果を液体希釈法によるチェス盤検定法で調べると、LMOX, TOB 単独の MIC はそれぞれ 50, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピーク分布を示したが、併用では 6.25, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の組合せにピーク分布を示し明らかな相乗効果を認めた。TOB 耐性株 (>100 $\mu\text{g/ml}$) に対しても相乗効果が認められ、LMOX 併用時には TOB の MIC を 12.5 $\mu\text{g/ml}$ まで低下させた。生菌数変化による殺菌作用は 4 時間で最大に達し、両剤それぞれの MIC 以下の組合せで TOB 単独時よりも生菌数を著しく低下させた。また、このような相乗効果は多数株についての MBC でも同様に認められ、多くの場合単独時に比べて 1/4 の組合せで同程度の殺菌効果を示していた。4 時間作用菌の形態変化を位相差顕微鏡を観察すると、LMOX では特徴的な長い filament を作り、LMOX 1/8-TOB 1/4 MIC の併用で細胞質に空隙をもつ短い filament を形成した。走査型電顕で表面構造を見ると、併用時には各単独の作用で見られない大きな bulge 構造と表面の褶伏化がはなはだしく、相乗効果の強いことを裏づけた。

175. β -lactam 系抗生剤と抗癌剤との併用に関する研究

第 2 報 グラム陰性桿菌に対する併用効果・*in vitro* と *in vivo* との相関

上 田 泰
東京慈恵会医科大学

福岡義和・山城芳子・池田 靖
保田 隆・才川 勇

富山化学工業総合研究所

目的：本学会第 29 回総会において、グラム陰性桿菌に対する β -lactam 系抗生剤と抗癌剤との *in vitro* 併用効果について報告した。今回は引き続き *in vivo* 併用効果について検討し、*in vitro* 併用効果との相関性について考察する。

材料ならびに方法：被検菌は臨床分離の *E. coli* と *Ps. aeruginosa* 各々 25 株を用いた。薬剤は 4 種 β -lactam 系抗生剤 (CPZ, CEZ, PIPC, CBPC) と 4 種抗癌剤 (MMC, BLM, ADM, 5-FU) を用いた。*in vitro* 併用効果は Checker board dilution 法により Mueller Hinton agar (MHA) または Heart infusion agar (HIA) を用いて行なった。*in vivo* 併用効果は *E. coli* および *Ps. aeruginosa* を被検菌としたマウス腹腔内感染時の腹腔内生菌数の消長より検討した。また、同じ条件下での体内濃度測定は Bioassay 法により行なった。

結果： β -lactam 系抗生剤と抗癌剤との組合せにより、それぞれ異なる挙動を示したが、*in vivo* 併用効果は *in vitro* の結果とほぼ相関した。すなわち MMC は *in vivo* でも β -lactam 系抗生剤との併用時両菌種に対し殺菌力増強作用を示し、BLM, ADM では *Ps. aeruginosa* に対し拮抗作用を示した。しかし、5-FU とでは *in vitro*、*in vivo* の相関性がみられなかった。そこで Checker board dilution 法での検定培地を MHA から HIA に変え、*in vitro* 併用効果を調べた。*E. coli* に対しては MMC, BLM, 5-FU との併用時 MHA に比べ相乗効果を示す程度が低下したが、*Ps. aeruginosa* に対しては差異は認められなかった。

次に抗癌剤の血中濃度と腹腔内浸出液濃度について調べた。その結果 *in vivo* で併用効果の認められた MMC の体内濃度は極めて低く、逆に効果のなかった 5-FU が最も高い濃度で推移していたが速やかに消失した。抗癌剤の短時間接触時の殺菌性は MMC が最も強かったが、BLM, 5-FU は静菌的であり *in vivo* の結果を裏づけた。

以上、 β -lactam 系抗生剤と抗癌剤との *in vitro* および *in vivo* 併用効果について検討したが、*in vivo* では生体側の因子が複雑に関与しているものと思われ、今後さらに検討を加える予定である。

176. cephem 系抗生物質の antagonism について

池田 文昭・坂 本 博
村川 武雄・西 田 実
藤沢薬品工業中央研究所

目的：現在、多くの β -ラクタム剤が開発され臨床的に広く応用されているが、いわゆる難治性感染または複数菌による感染において必要に応じて同一症例に相前後して異なる β -ラクタム剤が投与されることがある。具体的には第1世代または第2世代の β -ラクタム剤によって十分な治療効果が得られなかった症例に第3世代の β -ラクタム剤の投与が行なわれるケースが多いようである。われわれは CEZ, CFX および CMZ などの第1または第2世代の cephem 剤と CTX, CZX, CPZ および LMOX などの第3世代の薬剤との相互作用について検討したので報告する。

方法：MIC 測定は化療標準法に従い、寒天平板法を用いた。cephem 系抗生物質の相互作用を検討するため、CFX, CMZ, CER および CEZ の一定量を添加した寒天培地を用いて、CTX, CZX, LMOX および CPZ の MIC を測定した。CSase 誘導能の比較は *E. cloacae* の一夜培養液を新鮮な Mueller Hinton broth で10倍希釈し、20 μ g/ml の濃度に各薬剤を加え 37°C で1時間振盪後、集菌しその sonic extract の酵素活性を UV 法で測定することにより行なった。

結果および考察：CSase を誘導的に産生する *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, Indole positive *Proteus*, *Pseudomonas* などの菌種において CFX, CMZ, CER および CEZ といわゆる第3世代の cephem 剤の間には *in vitro* antagonism が存在することが確認された。*S. marcescens* を試験菌とした場合、CPZ では無添加時の MIC 47.2 μ g/ml から各薬剤 20 μ g/ml の添加により 119~189 μ g/ml と高い MIC を示し、CTX では無添加時 2.70 μ g/ml から 9.92~35.4 μ g/ml, CZX では無添加時 1.04 μ g/ml から 3.94~11.1 μ g/ml, LMOX は MIC の変化が少なく 14.0 μ g/ml から最高 17.7 μ g/ml となった。この antagonism は CSase を誘導産生する株に限って生じ、 β -lactamase inhibitor の添加により防止される。このように antagonism は明らかに CSase 誘導産生によるもので、誘導能は比較した4

薬剤のうち CMZ, CFX などの cephamycin 系の薬剤に強く CER, CEZ などの cephalosporin 類では比較的弱かった。

177. 当院における敗血症例の検討

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

昭和 54 年1月から昭和 57 年4月までに経験された敗血症例に対し、抗生剤療法などいくつかの方面から臨床的検討を加えた。

症例は男性 37 例 44 件、女性 30 例 31 件の計 67 例 75 件であった。原因菌ではグラム陰性桿菌が多数を占めていた。菌種別には *E. coli* が 22 件と最も多く、次は *K. pneumoniae* の 10 件であった。これに対して、*P. aeruginosa* を含めたブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌が検出された症例は少なかった。この理由としては、対象とした症例に、いわゆる opportunistic infection を起こすような抵抗力の減弱した患者が少なく、入院時の血液培養で菌陽性であり、敗血症を入院理由とするもの、すなわち community acquired infection と考えられる症例が多かったためと考えられた。侵入門戸が明らかなものでは腎、尿路が多かったが、不明のものが 41 件と半数以上を占めていた。基礎疾患では、肝、胆道系疾患が 18 件と最も多く、続いて中枢神経系疾患、膠原病、糖尿病の順であった。予後について検討したが、shock 合併例が 33 件と約半数あり、明らかに shock 合併例に死亡が多いという結果であった。

治療については、 β -ラクタム系とアミノ配糖体との併用が行なわれた症例が 42 件と過半数であった。しかし、 β -ラクタム系もしくはアミノ配糖体を単独で使用された症例との間で予後には差がなく、また基礎疾患が non-fatal のものが多かったためもあってか、必ずしも併用が必要でなかった症例もみかけられた。ほとんどの例で適正抗生剤が使用されていたが、適正抗生剤が使用されなかった症例は7件中6件が死亡していた。敗血症性ショックに対するステロイド療法は、その有効性について議論されているが、今回の検討ではステロイド使用症例中軽快 14 件、死亡 6 件に対し、ステロイド無使用症例では軽快 2 件、死亡 9 件と予後に有意の差があり、ステロイド療法はすすめられるように思われた。

178. 血液疾患に伴う敗血症に対するCTM, CFS, SISO の臨床的・基礎的検討

外山 圭助・岡本真一郎
青木 功・和田 順世
慶応義塾大学内科

内田 博・安藤 泰彦
慶応義塾大学中央検査部

目的：近年の血液疾患に伴う敗血症の原因菌を検索し、その治療に CTM, CFS, SISO を投与し、その臨床的、基礎的検討を行なった。

方法：血液疾患に伴う敗血症 9 例、敗血症疑い 15 症例 (23 例は顆粒球数 $500/\mu\text{l}$) に対し、CTM, CFS の単独療法、CTM あるいは CFS に SISO あるいは他の AGs の併用療法を行ない、①臨床効果を検討するとともに、②原因菌に対する CTM, CFS, SISO の MIC を測定、③各薬剤の血中濃度の測定、④*in vitro* における SISO+CFS, SISO+CTM の併用効果について検討を行なった。

成績：血液疾患の敗血症原因菌は GNRs が 66% と多数を占め、中でも *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella*, *E. coli* が多い。①臨床効果は CTM, CTM+AGs 17 例で有効率 (有効以上) は 68.4% (敗血症 5/7 例), CFS+AGs 5 例で有効率 100% (敗血症 2/2 例) であった。②原因菌に対する MIC は CTM, CFS, SISO それぞれ $0.1 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, $0.1 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。③CTM 2g/2 hrs, CFS 2g/2 hrs, SISO 75 mg/hr. 点滴静注後の最高血中濃度と、6 時間後の血中濃度は、それぞれ CTM $70 \sim 90 \mu\text{g/ml}$, $1.96 \sim 3.52 \mu\text{g/ml}$, CFS $90 \sim 110 \mu\text{g/ml}$, $5.84 \mu\text{g/ml}$, SISO $6.25 \sim 7.04 \mu\text{g/ml}$, $1.76 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。④*in vitro* における併用効果の検討では、CFS+SISO は *Ps. aeruginosa* に対し相乗効果、CTM+SISO は *E. coli* と一部の *Enterobacter* に対して協同作用を認め、*Klebsiella*, 一部の *Enterobacter* にも多少の協同作用を認めた。

考案：血液疾患の敗血症では GNRs が依然として主要原因菌であり、顆粒球減少など宿主の悪条件下ではショックになりやすく、敗血症初期に広範囲スペクトルを有する強力な抗生剤使用が望まれる。CTM は SISO との併用により一部に協力作用も認められ、この目的に合致するものと思われる。また CFS は *Ps. aeruginosa* に対し優れた抗菌力を有し、*in vitro* で SISO と相乗効果が認められ、今後はこの点を参考に投与量、方法に検討を加えることを考慮している。

179. 急性白血病感染症における CZX, LMOX 単独投与効果

厚井 文一・大本英次郎・高岡和子
遠藤 裕・小田 康広・藤本修逸
内田耕三郎・原 雅道・高橋 功
喜多嶋康一・木村 郁郎

岡山大学第二内科

新合成セフェム剤である Ceftizoxime (CZX) および Latamoxef (LMOX) を急性白血病感染症に対して単剤で投与し、その臨床の有効性を検討した。CZX 群、LMOX 群の 2 群は randomized trial としいずれも 1 回量 2g を 60 分で点滴静脈内投与し 1 日 3 回施行した。その結果投与例は CZX 8 例、LMOX 7 例でいずれも寛解導入治療における感染症であり、感染巣は肺炎 2 例、肛門周囲膿瘍 1 例、化膿性扁桃炎 1 例、尿路感染症 1 例、感染部位不明 (敗血症の疑いを含む) 5 例であった。有効率は CZX 群 8 例中 6 例 75%, LMOX 群 7 例中 5 例 71%, 全体で 15 例中 11 例 73% であった。感染部位別の有効性の検討では肺炎の 2 例とも無効でありその難治性が注目された。有効例における投与開始より解熱までの日数は CZX 群 3.5 日、LMOX 群 3.0 日で差はみられなかった。起炎菌を同定した症例は少なく、起炎菌別の有効性は判定し得なかったが、CZX 群の 2 例において、投与中に *P. maltophilia*, *Alcaligenes*, *St. faecalis* が残存して抵抗性を示し、これらの菌種に対する単剤での限界性が示唆され、今後のさらに有効な併用療法の必要性があるものと考えられた。副作用についてみると、トランスアミナーゼの上昇が 7 例に認められたが、今回の trial に起因するものと確定し得なかった。腎障害、アレルギーは認められなかった。

今回の検討で 73% の有効率が認められたが、この成績は教室で過去 8 年間に施行してきたプロトコール (① PC 剤, CEPs 剤, AMG 剤の 3 剤併用プロトコール, ②さらに AMG 剤を大量静脈内投与とした 3 剤併用, ③これに、MINO, ST 合剤を併用投与するプロトコール) の成績に比べ遜色ないものであるといえるが、感染症の内容、種類において異なっており同列に比較はできない。今後症例を増すとともに、併用療法のなかでさらに検討を加えたい。

180. 造血器悪性腫瘍治療中に合併した重症感染症に対する Fosfomycin の投与経験

阪神造血器疾患感染症研究グループ

植 田 高 彰

大阪成人病センター内科

永 井 清 保

兵庫医科大学第二内科

堀 内 篤

近畿大学第三内科

木 谷 照 夫

大阪大学微研内科

川 越 裕 也

国立大阪病院内科

正 岡 徹

大阪成人病センター内科

造血器悪性腫瘍治療中に合併した、重症感染症に Fosfomycin (以下 FOM) 大量投与を行ない、効果を検討した。

方法：基礎疾患は、62 例中 46 例が各種急性白血病であった。年齢は 13~78 歳である。FOM 投与対象となった感染症は、菌血症 3 例、菌血症の疑 29 例、肺炎 9 例、上気道感染症 4 例、尿路感染症 2 例、肛門周囲炎 1 例、原因不明の発熱 16 例、丹毒 1 例の 65 例である。起炎菌は、グラム陰性桿菌 61.5%、グラム陽性菌 32.7% であった。FOM は、単独投与で、4~12 g/日を 2~3 回に分けて点滴投与した。効果判定は、3 日以内に解熱し全身状態の改善をみたものが著効、1 週間以内に解熱したものを有効とし、これらを合わせて有効率を算定した。

成績：1) 8g/日以上投与の 45 例中 26 例で有効以上で、有効率は 57.8% である。6g/日以下投与例 20 例では、有効率 45% であった。

2) 感染症例では、菌血症 3 例中 1 例 (1/3)、肺炎 3/8、上気道感染症 3/3、肛門周囲炎 1/1、菌血症の疑 11/20、原因不明の発熱 7/9 で有効であった。

3) 起炎菌別では、グラム陰性桿菌 26 例中 16 例 (16/26)、グラム陽性菌 12/14、起炎菌不明例 7/14 で有効であった。

4) 好中球数 500/cmm 未満例でも 15 例中 8 例で有効であり、好中球数の効果に及ぼす影響はみられなかった。

5) 副作用は、肝機能障害が 6 例でみられたが、投与量の多少には関係しなかった。腎機能障害は 1 例もみられなかったが、1 例で皮疹のため投与を中止せざるを得なかった。また、1 例 (4g/日) では、3 日目に呼吸困難を訴え、間質性肺炎を合併したが、FOM との因果関係は不明である。

結論：FOM は、8g/日以上投与例でも、すでに報告した他のセファロスポリン系やアミノ配糖体系抗生物質に比べてやや有効例が低いが、副作用が少なく、また、その特異な作用機序から併用投与が有効である可能性があり、好中球数に依存せず、今後も重症感染症の治療薬剤として期待できると考えられる。

181. 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Latamoxef (LMOX) の効果

阪神造血器疾患感染症研究グループ

長谷川廣文・堀 内 篤

近畿大学第三内科

永 井 清 保

兵庫医科大学第二内科

木 谷 照 夫

大阪大学微研内科

正 岡 徹

大阪成人病センター内科

川 越 裕 也

国立大阪病院内科

米 沢 毅

大阪大学第二内科

目的：急性白血病などの造血器疾患では強力な化学療法や原疾患により著明な顆粒球数の減少や免疫能の低下をきたし、重篤な感染症を合併しやすい。この感染症に対する治療が原疾患の予後を左右する大きな要因となっている。今回われわれは造血器疾患に合併した感染症 73 例に対して Latamoxef (LMOX) の投与を試み、その効果について検討した。

方法：対象症例の原疾患の内訳は、急性白血病 50 例、慢性骨髄性白血病 (急性転化) 2 例、悪性リンパ腫 11 例、再生不良性貧血 7 例、その他 3 例の総計 73 例であった。感染症の内訳は敗血症 4 例、敗血症疑い 48 例、呼吸器系 16 例、尿路系 2 例、その他 3 例であった。LMOX の投与方法は 2~9g/日を点滴静注で行ない、投与期間は平均 9.9 日間であった。

成績：LMOX の効果は、著効 27 例、有効 17 例

やや有効5例, 無効24例で, 有効率は60.3%であった。感染症別の有効率は敗血症50.0%, 敗血症疑い60.4%, 呼吸器系56.3%であった。原因菌の判明した症例における有効率は63.2% (12/19)であったが, 原因菌不明の症例でも59.3% (32/54)の有効率を認めた。他剤無効例に対する有効率は50.0% (13/26)であった。末梢血顆粒球数減少時の有効率は, 治療開始時100/mm³以下の症例で53.3% (16/30), 101~500/mm³の症例で58.3% (7/12)であった。また治療中に100/mm³以下に減少した症例でも55.6% (10/18)であった。副作用は発疹2例, 灼熱感1例, 嘔気・嘔吐の消化器症状1例があり, いずれもLMOX中止により消退した。さらにGOT, GPT, Al-P上昇などの肝機能異常を認めたものが3例あったが, LMOXとの関係は不明であった。

考察: 造血器疾患に合併した感染症73例中, 顆粒球数500/mm³以下の症例が42例 (57.5%)も占めたにもかかわらず, LMOXの有効率は60.3%であり, またこの中で顆粒球数100/mm³以下の症例に対しても53.3%の有効率が認められた。このことはLMOXの強い殺菌性を示したものであり, LMOXは今後もこのような重症感染症の治療薬剤の一つとして期待できると考えられた。

182. 急性非リンパ性白血病に合併した感染症の検討

仮谷嘉晃・浜口 均・田中 公
宇野伸郎・南 信行・白川 茂

三重大学第二内科

急性非リンパ性白血病53症例 (AML 24例, APL 11例, AMMoL 11例, AMoL 7例)に合併した計81回の感染症について検討した。

感染症発症は初回寛解導入時50回, 再寛解導入時27回, 強化療法時4回であった。81回の感染症のうち細菌学的に感染巣が明らかなものは42回で, 上気道感染症8回 (9.9%), 肺炎11回 (13.6%), 尿路感染症5回 (6.2%), 敗血症18例 (22.2%)であったが, その他感染巣不明のものは39例 (48.1%)であった。

起炎菌はグラム陽性菌 (GPC) 5回 (8.1%), グラム陰性桿菌 (GNR) 55回 (88.7%)で, その内訳は *Kleb. pneumoniae* 15回 (24.2%), *Ps. cepacia* 10回 (16.1%), *E. cloacae* 9回 (14.5%), *E. coli* 7回 (11.3%), *Ps. aeruginosa*, *Ser. marcescens* 各3回 (4.8%), *E. aerogenes* 2回 (3.2%), その他 *Candida albicans* 2回 (3.2%)であった。また2種類以上の菌による混合感染10例においては呼吸器系感染症が8例占め, *Klebsiella*

と他のGNRと重複したものが多かった。GPCとGNRとの重複例2例, 敗血症の1例では *E. coli* と *E. cloacae* が検出された。

感染症治療は主としてβ-lactam系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤との2剤ないし3剤併用投与を行なったが症例の約60%に効果が得られた。治療効果と好中球数, 免疫グロブリンとの間には相関はみられなかった。

敗血症16例, 18回では初回導入時10例, 再発導入時7例で, 治療効果は初回のもの70%, 再発時28.6%と再発時の治療効果は著しく不良であった。菌種別では *E. coli* (3例), *E. cloacae* (2例)によるものは全例に効果なく, *Ps. cepacia* (10例)によるものは治療効果90%と良好であった。敗血症々例における平均好中球数は484で, 治療有効例平均698, 無効例平均215と無効例では著減していた。

なお, 上記53症例のうち44症例はすでに死亡しているが, その死因は昭和53年までは感染死20.8%, 出血死62.5%であったが, 昭和54年以降では感染死50%と増加してきている。

183. Compromised host における感染症と抗生剤療法に関する研究

第1報 白血病患者について

武田 元・庭山昌俊・岩永守登
田中 容・和田光一・森本隆夫
大野康彦・林 直樹・荒川正昭
新潟大学内科学第二教室

現在, 抗生剤の開発はめざましく, 特にセフェム系抗生剤は数多く開発され, しかも, それぞれ抗菌スペクトラムや体内動態において特徴をもっている。このようなことから, 今後の抗生剤療法はかなり変わってくるものと思われる。他方, 今までは優れた種々の抗生剤の開発にもかかわらず, 必ずしもCompromised hostにおける感染症の治療の成功率が高まったとはいえず, 私共を悩まし続けている。このようなことを踏まえて, 私共はCompromised hostの代表例の一つである白血病患者の感染症に種々の抗生剤療法を行ってきたので, その成績を示す。

過去10年間に私共のところに入院した白血病患者の数は102人で, そのうち37.5℃以上の発熱を3日間以上認めた症例は61人, 60%であった。発熱の原因は不明52エピソード, 次いで下気道感染30, 敗血症17, その他の感染症11, 出血10であり, 原因不明の発熱の多いことが白血病患者の抗生剤選択を複雑にしている一因であろう。起炎菌の明らかな症例をみると, 敗血症で

はグラム陰性菌、真菌の多いこと、*C. perfringens* によるガス壊疽が2例にみられたことが注目された。下気道感染では *Aspergillus* によるものが非常に多く、6人にみられたが、5人は剖検によって初めて診断のついたものである。*Pneumocystis carinii* 肺炎は剖検例で1例のみみられなかった。発熱患者に対する抗生剤療法はペニシリン、セフェム、アミノ配糖体系抗生剤を中心とした2ないし3剤併用が圧倒的に多いが、最近では新しいセフェム系抗生剤の単独投与が行なわれるようになり、一人のAMLの患者で抗白血病剤による治療後、末梢白血球数や好中球数が著しく減少し、高熱が出現したところに、Ceftazidimeの単独療法を試み、著効を示したことを経験した。したがって、今まで漠然と行なわれてきた抗生剤の2ないし3剤の併用療法が必ずしも必要でないと思われた。

184. 悪性腫瘍患者における白血球減少時の抗生物質療法

第2報 γ -globulin 併用の意義について

稲垣治郎・小川一誠・堀越 昇
江崎幸治・井上雄弘・小林 直
永田隆樹・相羽恵介・道明道弘
宮本宏明
癌研究会附属病院化学療法科兼癌
化学療法センター臨床部

目的：われわれは本学会第28回総会において、白血球減少癌患者における感染症の抗生物質療法の成績を発表したが、今回は抗生物質療法の効果増強を目的として γ -globulinを併用し、その意義について検討した。

方法：悪性腫瘍を有し、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の患者で 38°C 以上の発熱を認めた症例を対象とした。A法はSulbenicillin 5g(初回投与量のみ7g), Amikacin $125\text{ mg}/\text{m}^2$ (初回投与量のみ $150\text{ mg}/\text{m}^2$)を6時間ごとに点滴静注、B法はA法に加えS-sulfonated γ -globulin 7.5gを点滴静注で1回投与し、そのいずれかを無作為割付け法で選択した。効果はcomplete response (CR), partial response (PR), no response (NR)とし、CR, PRを有効とした。

成績：症例数は現在までA群40例、B群40例で、評価可能はA群32例、B群36例である。感染が証明されたのはA群8例、B群7例で他は原因不明熱(FUO)であった。基礎疾患の内訳ではA群にリンパ腫、B群に白血病がやや多く認められた。A群でCR16例、PR3例で有効率59%(19/32)、B群でCR17例、PR7例で有効率67%(24/36)であった。感染とFUOの

間の有効率は両群ともに大差はなかった。基礎疾患の種類と有効率の間の関係はリンパ腫ではA群、白血病ではB群がやや良好な成績を示した。治療開始時および効果発現または効果判定時の好中球数と効果との関係はA、B両群においてともに一定の傾向は認められなかった。大部分の症例に抗癌剤投与、各種輸血が施行されており、正確にA、B法の副作用を検討することは困難であったが、両群間に大差なく、重篤なものもなかった。

考察およびまとめ：現在までのところ、両群の有効率に大きな相違はなく、 γ -globulinによる効果増強は有意とはいえないが、さらに症例を重ねて詳細に検討したい。今回の研究ではFUOが多数を占め、その多くは感染症と思われるが、正確な診断を確立するための一層の努力の必要性が痛感された。

185. 透析患者に合併した感染症に対する化学療法

鈴木和雄・大田信隆・田島 惇
藤田公生・阿曾佳郎

浜松医科大学泌尿器科

上顎洞炎および胆嚢炎を合併した血液透析症例2例に対する化学療法について、若干の検討を行なうとともに、セフォペラゾン (CPZ)、セフォタキム (CTX)、硫酸アミカシン (AMK)、ホスホマイシン (FOM)の4剤について血液透析による除去率を検討したので報告する。

症例1：51歳、男、嚢胞腎による腎不全のため血液透析施行中に胆嚢炎を合併、全身状態悪化し当科転院となった。入院後負荷の少ない血液透析を頻回に行ない正常人とほぼ同様なCBPC、CETの投与と少量のAMK、グロブリン製剤の併用で感染を治癒せしめた。

症例2：61歳、男、慢性腎炎による腎不全例で、上顎洞炎を契機とし尿毒症の状態となる。外シャント作製、頻回の負荷の少ない血液透析とほぼ常用量のCMZとグロブリン製剤の併用により上顎洞炎治癒し透析も安定した。

早期に病巣、起因菌の決定を行なうとともに負荷の少ない透析による全身管理、グロブリン製剤の併用、透析除去率の高い抗生剤のほぼ常用量、透析終了時投与などが有効であると思われた。これらの観点よりCPZ, CTX, FOM, AMKの4剤について透析除去率を検討した。透析条件としては、 1.0 m^2 の中空線維型透析器にて $150\sim 200\text{ mmHg}$ の透析圧、 $180\sim 210\text{ ml}/\text{min}$ の血液流量で5時間行なった。

結果：透析開始2時間後の除去率はCPZ 61%, CTX

84%, AMK 36%, FOM 52% であり、透析終了時の除去率は CTX が 97% と最も高く以下 CPZ 87%, FOM 71%, AMK 57% の順であった。しかし投与方法の問題、さらに肝での代謝、排泄の問題もあり、これらに関しては今後さらに検討を行なう予定である。

186. 当院における最近の高齢者感染症

関根 理・薄田 芳丸

青木 信樹・湯浅 保子

信楽園病院内科

1979 年から 1981 年までの当院における高齢者感染症の動向について検討した。

この期間の 65 歳以上の死亡 224 例中、肺炎などの呼吸器感染症は 38 例 16.9% であり、前 3 年間の死亡 230 例中 48 例 20.9% に比べ低下の傾向を示した。高齢者における肺炎の発生頻度はむしろ増加しており、寛解例が多くなったことを示している。とはいえ敗血症など、呼吸器以外の感染症による死亡 13 例 5.7% を合わせると全感染症死は 22.6% と、死因第 1 位悪性腫瘍の 50 例 22.3% と匹敵し、高齢者の死亡に関しては感染症はやはり主要な位置にあるといえる。

致命率の高い肺炎についてその背景、特徴などを解析した。この期間発症した肺炎は延 135 例で、うち死亡 38 例、回復 97 例である。基礎疾患は脳血管損傷、動脈硬化症などは両群で同様であったが、死亡群では腎・尿路疾患、代謝性疾患が、回復群では呼吸器疾患が多かった。初発症状は発熱は両群とも必発とはいえず、死亡群では呼吸困難、食欲不振、意識障害が、回復群では呼吸器症状が高頻度であった。死亡例のうち肺炎死といえるのは約 40% であり、他は突然死、老衰死といったかたちであり、老人肺炎の背景の難しさがうかがわれる。原因菌は 135 例中 27 例で推定し得た。肺炎球菌、ブ菌のほか各種グラム陰性桿菌もあり、Compromised host における感染の様相を呈している。施行された化学療法は cephem 系、PC 系を中心に多くが単剤で行なわれており、大量療法、併用療法は少なかった。いわゆる第 2 世代、第 3 世代の cephem 剤が使用される時期にはいっており、寛解例の増加はこれと関連するものと思われる。

感染症全体にわたって最終的な予後改善の問題については免疫能賦活化の面から検討を進めている。

187. 重症感染症における Multiple Organ Failure (MOF) の検討

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

近年 MOF (multiple organ failure) の原因として重症感染症が重視されているが、今回われわれは、1976 年から 1981 年までの 6 年間に経験した重症感染症 32 例につき、玉熊らの MOF 診断基準に基づき、分離菌の検索も含め臨床的検討を行なった。

結果：重症感染症の原因は、縫合不全 17 例と最も多く、次いで穿孔性腹膜炎 5 例、膿胸、腹腔内膿瘍、胆管炎がそれぞれ 3 例、肺炎が 1 例であった。これら 32 例を検討すると、非 MOF 症例は 10 例 (31%) であるのに対し、2 臓器不全 10 例、3 臓器不全 7 例、4 臓器不全 3 例、5 臓器不全 2 例と、MOF 症例が 22 例 (69%) と高率であった。これら MOF 症例の不全臓器につき検討すると、2 臓器不全では、肝・腎 7 例、腎・肺 2 例、肝・消化管 1 例と肝腎不全が多かった。また 3 臓器不全では 7 例とも肝・腎・肺不全であり、4 臓器不全では、これに消化管出血が加わり、MOF は肝腎不全から、呼吸不全、消化管出血と進行してゆくものと推察された。次に死亡率をみると、非 MOF 症例では 50% であるのに対し、2 臓器不全では 70% と高率になり、3 臓器不全以上では 100% となり、MOF 症例全体の死亡率は 86.4% と非常に高率であった。また死亡例では Endotoxemia, DIC の出現頻度が高くそれぞれ 84.5%, 70.8% であった。分離菌に関しては、MOF 症例では、86.4% に複数菌が検出されており、非 MOF 症例の 60% に比べて高く、MOF 発生に関して複数菌の関与も重視すべき問題と考えられる。分離菌の種類は MOF 症例では、*Klebsiella*, ブドウ糖非発酵 GNR, *E. coli* が、非 MOF 症例では、ブドウ糖非発酵 GNR, *Enterobacter*, *Serratia* が多い傾向にあった。

結論：重症感染症は MOF に陥りやすく、その死亡率は 86.4% と高率であった。MOF は肝腎障害から、呼吸不全、消化管出血へと進行するものが多かった。分離菌は MOF 症例では、*Klebsiella*, *E. coli* の関与が大きい、複数菌の存在も重要である。

188. Thymosin α_1 による日和見感染の防御

梅田 幸男
日本ロシュ研究所微生物

Thymosin は胸腺ホルモンの一つで、T リンパ球の増殖・分化の調節に働いており、胸腺機能の低下した動物の免疫機能を回復する作用のあることが知られている。また臨床面においても免疫不全症などに有効であることが報告されている。今回、われわれは Thymosin 画分 5 に含まれる活性成分の一つである Thymosin α_1 (28 コのアミノ酸からなるペプチド) がマウスの日和見感染に対する感染防御効果を有することを見出したので報告する。

方法：日和見感染のモデルとして抗癌剤 (5-FU, Cyclophosphamide) 投与、あるいは X 線照射したマウスに *Candida albicans*, *Ps. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Listeria monocytogenes* あるいは Herpes simplex virus 1 型を感染させた。また P 388 leukemia 担癌マウスも用いた。Thymosin α_1 は Hoffmann-La Roche, USA で化学合成されたものを用いた。

実験結果：1. 抗癌剤を連投または頻回投与したマウス、X 線照射したマウスでは、正常マウスの致死量以下の感染量で容易に死に至らしめることができた。しかし、抗癌剤投与時あるいは X 線照射後 Thymosin α_1 (4~400 $\mu\text{g/kg/day}$, i. p.) を頻回投与したマウスでは、上記のすべての pathogen の感染に対して抵抗性を示した。さらに *Ps. aeruginosa* 致死感染に対して抗生物質 (Sulbenicillin) との併用効果が認められた。Thymosin α_1 の作用として leukopenia の改善, T cell・M ϕ ・好中球などの機能低下抑制などが観察された。

2. 担癌による感染防御機能の低下は顕著ではなかったが、癌移植後 Thymosin α_1 を頻回投与することによって、担癌動物における菌の増殖 (肝) の促進を抑制した。

考察：Thymosin α_1 は、癌および癌治療に伴う免疫能の低下を防止あるいは改善する作用を有し、その結果として微生物感染を防御していると考えられる。癌患者における日和見感染は大きな問題であるが、Thymosin α_1 との併用により、長期間にわたる癌の化学療法および放射線療法も期待できるものと考えられる。

189. 免疫能低下マウスの細菌感染に対する抗生物質の効果と Immunoactive peptide (FK 156) の影響

峯 靖弘・横田好子・西田 実

藤沢薬品工業中央研究所

目的：免疫機能の低下した immunocompromised host は、易感染性でかつ起炎菌にもとづく適切な化学療法をもってしても難治である。このような患者の感染症の治療のために、新しい approach が求められている。本報において種々の type の免疫低下マウスを用いて感染抵抗性、生体防御因子の挙動、抗生剤の治療効果について、正常マウスと比較し、併せて新しい Immunoactive peptide の適応の可能性について検討した。

方法：免疫低下モデルは、Cyclophosphamide (200 mg/kg, i. p.), Hydrocortisone (50 mg/kg/day × 4, s. c.), Mitomycin C (3 mg/kg, i. p.), 処置マウスおよび担癌マウス (Sarcoma 180, 1.2×10^7 cells, i. p.) を用いた。感染は全身感染および局所感染 (噴霧感染, 腎感染) 系を用いた。Immunoactive peptide として FK 156 (N-[N²-(D-lactoyl-L-alanyl- γ -D-glutamyl)-meso-2(L), 2'(D)-diamino-1-pimeloyl] glycine) を用いた。生体防御因子としてマウス腹腔内 PMN および M ϕ の exudate response, 食糸殺菌能, chemotaxis および RES 機能などについて検討した。

成績：細胞外および細胞内寄生菌による全身および局所感染に対し、免疫低下マウスの感染抵抗性および抗生剤 (TIPC, GM, CEZ, CZX) の治療効果は、正常マウスに比べ著明に低下した。この感染抵抗性の減弱は、食細胞の数および諸機能の低下に起因し、Immunoactive peptide の投与は、これらを回復・亢進することによって、感染抵抗性を修復した。また免疫低下マウスにおける抗生剤の治療効果が、Immunoactive peptide の投与によって増強されるのは、生体防御因子の修復および活性化された食細胞と抗生剤との相乗的殺菌作用によるものと考えられる。

考察：Immunoactive peptide の投与が、immunocompromised host の難治感染に対し、生体防御能の回復を促進し、抗生剤の効果を増強するうえに有用であることを示唆しているものと考えられる。

190. マウスの緑膿菌感染に対する OK-432 の感染防御増強効果について

野垣兼朗・林 幹夫・石川敏明

中外製薬

横 田 健

順天堂大学細菌

目的：火傷あるいは臓器に基礎疾患があり免疫機能の低下した immunocompromised host において、緑膿菌の局所感染は全身的な敗血症をひきおこし、治療に多くの困難を伴うことが臨床的に認められている。今回は免疫抑制マウスを用いて、緑膿菌の局所感染に対する OK-432 の防御効果および抗生物質との併用効果について検討した。

方法：Cyclophosphamide (CPA) 200 mg/kg をマウス腹腔内に感染 4 日前に投与し、OK-432 20 KE~80 KE/kg を感染 1~10 日前から I. P., I. V. または P. O. 投与した。*Ps. aeruginosa* を S. C. に接種し、感染後 1 週間、生死を観察した。その際、臓器内生菌数、末梢白血球数およびその O₂⁻ 産生能を測定した。抗生剤との併用実験では CPA 処置したマウスに OK-432 を I. P. 投与し、*Ps. aeruginosa* を S. C. に接種した。1 時間後に CTX 10~40 mg/匹または CBPC 5~20 mg/匹 S. C. 投与し、生死を観察した。

結果および考察：CPA 対照群の生存率は 0~15% に対し、OK-432 投与群は I. P. 投与で 80~90% と著明な防御効果を示した。I. V. および P. O. 投与でも 25~55% の生存率を示し、その増強効果が認められた。臓器内生菌数 (肝臓, 腎臓) も OK-432 投与で抑制された。末梢白血球数は CPA 処置によって、非処置群に比べ約 1/6 に低下、O₂⁻ 産生能も 1/7 に低下したが、OK-432 投与により白血球数の増加および O₂⁻ 産生能が著しく回復した。OK-432 の効果は carrageenan 処理によっても減弱しないこととより、好中球が防御能効果の effector cell と考えられる。

抗生剤との併用効果については CTX, CBPC, または OK-432 単独投与群では 10~30% の生存率に対し、併用群では 60~80% と顕著な相乗効果が認められた。したがって OK-432 は末期癌患者の terminal infection の予防が期待されるのみでなく、その緑膿菌感染症などに対して抗生剤との併用効果の臨床的応用は検討の価値があると思われる。

191. ヒト白血球の貪食殺菌作用からみたセファロsporin系抗生物質の効果 (第4報)

高島 俊夫・広松 憲二
田吹 和雄・西村 忠夫
大阪医科大学小児科

前回までの本学会で、われわれは抗生物質の評価をより生体条件に近い場でとらえることを目的として、ヒト白血球貪食殺菌作用からみたセファロsporin系抗生物質の効果について、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌を用い、従来の Cefazolin に加え、Cefotaxime, Ceftizoxime, Latamoxef について検討し、新セファロsporin系抗生物質は既存のセファロsporin抗生物質に比べ、強い菌障害と β -lactamase 安定性を示すことを報告した。今回は、これらの特性がいわゆる白血球機能低下時にどのように生かされるかをみるために、過酸化水素、ハロゲンとともに白血球の殺菌機構の中で重要な役割をもつ myeloperoxidase を inhibit する phenylbutazone を用い殺菌機能を低下させた白血球を用いて検討した。

まず基礎実験にて phenylbutazone は白血球の菌の取り込みには影響を与えず、殺菌能のみ低下させること、菌の発育には影響を及ぼさないことを証明した。phenylbutazone 3 mg 添加では、 β -lactamase 非産生 *E. coli* NIHJC 2, β -lactamase 産生 *Proteus vulgaris* 9 の両菌とも Cefazolin で前処理した場合の白血球内生菌数は、Cefotaxime, Ceftizoxime, Latamoxef で前処理した場合の白血球内生菌数より多く、特に *Proteus vulgaris* 9 の場合に多かった。1 mg 添加では Cefazolin 前処理菌の白血球内生菌数は 3 mg 添加時より減少していたが、特に *E. coli* NIHJC 2 の生菌数は、新セファロsporin 抗生物質前処理の場合に近づいた。phenylbutazone 無添加の場合は *E. coli* NIHJC 2 では Cefazolin 前処理菌、新セファロsporin 抗生物質前処理菌との間に差はなくなり *Proteus vulgaris* 9 の場合も 3 mg, 1 mg 添加時より白血球内生菌数は減少していた。

両菌とも、新セファロsporin系抗生物質を用いたときは、殺菌機能低下白血球、正常白血球間に生菌数の差はなく、Cefazolin 処理菌に比べ生菌数が少なかった。Cefazolin に関しては、 β -lactamase 産生菌において殺菌機能低下白血球と正常白血球の生菌数の差が大きくなった。

192. 高純度多形核白血球 (PMN) の大量採取法とその貪食殺菌試験への応用

松原秀三・小島佳奈・野藤隆夫
中外製薬新薬研究所

Rat granuloma pouch model は抗生物質の炎症局所への移行濃度やその部位での殺菌効果などを検討するのに有用な実験モデルである。われわれは、従来起炎剤として用いられていた croton oil が助発癌作用を有し、使用し難いことから、新しく結核死菌体の oil emulsion による発症法を考案し前者との差異などを検討しているが、今回は結核死菌体で惹起した炎症では PMN が高率に誘導されることを認めたので、その基礎的検討結果について報告した。

方法：体重 150 g の Wistar-Imamichi ラットの背部皮下に 27 G 針にて空気 25 ml を注入し嚢を作り、その嚢内に牛型結核菌の加熱死菌体 2.5 mg/ml を含むオリーブ油 1 ml をよくもみながら注入して急性浸出性炎症を惹起した。2 日後に注射器にて空気を除去し、翌日から嚢内の浸出液量、総蛋白含量ならびに総細胞数を測定した。また、同時に細胞の固定標本を作りギムザ染色によって PMN, M ϕ および Lymph の形態的分類を行なった。さらに、炎症巣内に種々の細菌を感染し、抗生物質静注投与後の生菌数の変化と PMN の貪食の状況をギムザ染色により追跡した。

結果：浸出液量は起炎 6~7 日後に plateau に達し、10 日をすぎると徐々に減少した。しかし、浸出液一定量当りの総蛋白含量 (3.5~4.2 g/dl) や総細胞数 (2.8~5.3 $\times 10^7$ /ml) ならびに各細胞種の比率 (PMN : 90~95%, M ϕ : 5~8%, Lymph : 0~1.5%) は実験期間中ほとんど変わらなかった。採取した浸出液をプラスチックシャーレに移し、37°C で 1 時間静置すると、ほとんど純粋な PMN が得られた。一方、数種の菌株を嚢内接種すると浸出液中で旺盛に増殖できる株と急速に死滅する株とに分かれ、同じ結果は *in vitro* でも得られた。前者の菌株を浸出液中で培養し PIPC を加えると、HIB におけるよりも速やかに殺菌された。

結論：PMN は主要な感染防御担当細胞として重視される。ラットの granuloma pouch model はその高純度かつ大量の採取源として有用であると思われる。

193. 緑膿菌に対する株化マクロファージの食菌作用

——抗生物質の影響について——

中牟田 誠一・熊沢 浄一

佐賀医科大学泌尿器科

飯田 恭子・永山 在明

佐賀医科大学微生物

目的：近年、抗緑膿菌抗生物質も多数開発され、緑膿菌の分離率は減少してきたとはいえ、未だにその治療には困窮している。すなわち化学療法だけでは感染症は解決せず生体内防御機構の関与を考えなければならない。マクロファージ (Mφ) は、多核白血球とともに防御機構の大きな役割を担っている。そこで緑膿菌に対する Mφ の食菌作用について、抗生物質の影響をみる目的で実験を行なった。

方法：使用した緑膿菌は *P. aeruginosa* PAO-1 株で、Mφ は SV 40 ウイルスでトランスフォームしたマウス株化 Mφ であり、抗生物質は、Carbenicillin (CBPC), Ticarcillin (TIPC), Cefsulodin (CFS), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX), Latamoxef (LMOX), Ceftazidime (SN-401), AC-1370 であった。

1/4 MIC 濃度の抗生物質で前処理シフィラメント化した緑膿菌を試験管管壁に付着させた Mφ に加え 30 分培養後、Mφ 内の生菌数を測定した。30 分培養後、同じ濃度の抗生物質を含む培養液を加え 150 分培養後 Mφ 内の生菌数を測定し比較した。この間、Mφ の食菌状態を走査電顕にて観察した。

結果：薬剤非存在下のコントロールでは、30 分後の生菌数を 150 分後のものを比較すると、Mφ 内の生菌数は 2.7 倍増加した。TIPC 前処理では 3.0 倍、CFS は 1.5 倍、LMOX は 1.2 倍、CPZ は 1.1 倍と増加した。一方、減少したものは、CTX は 0.85 倍、CBPC は 0.48 倍、SN-401 は 0.46 倍、AC-1370 は 0.3 倍であった。

電顕では、抗生物質で前処理した菌は Mφ 内で一部溶菌され、Mφ はその形態をとどめている像が観察された。

以上、緑膿菌に対する Mφ の食菌作用を検討したが、抗生物質によっては、Mφ との相互作用があることが判明した。

194. β-lactam 系抗生物質 AC-1370 の食細胞機能に及ぼす影響

大西 治夫・小雀 浩司

稲場 均・鈴木 泰雄

持田製薬薬理研究所

目的：新規 cephem 系抗生物質 AC-1370 は広い抗菌スペクトルを有するばかりでなく、実験的感染症に対して、*in vitro* 抗菌力から期待される以上の、強い治療作用を示すことが報告されている。演者らは、その機序を解明すべく、感染症の治癒に食細胞をはじめとする宿主側の抵抗因子が重要なかわりをもつことに着目し、各種食細胞機能に及ぼす AC-1370 の影響を、他の β-lactam 剤と比較しつつ検討した。

方法：1) 各薬物とともに培養したマウスマクロファージ (Mφ)、あるいは薬物を静注したマウスから採取した Mφ のヒツジ赤血球貪食能を STUART らの方法に準じて測定した。

2) 各薬物とともに培養したヒト好中球 (PMN) の yeast 貪食能を FORSGREN らの方法に準じて測定した。

3) 各薬物添加時のマウス PMN 遊走能を寒天プレート法により測定した。

4) 各薬物添加時のヒト PMN の NBT 還元能を OKAMURA らの方法に準じて測定した。

結果：1) AC-1370 は *in vitro*, *in vivo* いずれにおいてもマウス Mφ の貪食能を有意に亢進したが、CTX, CZX, LMOX, CXM, CFS, CEZ および CBPC はこのような作用を示さず、CPZ は Mφ の貪食能を有意に抑制した。

2) AC-1370 はヒト PMN の貪食能を有意に亢進したが、他の β-lactam 剤はこのような作用を示さなかった。

3) AC-1370 はマウス PMN の random migration および chemotaxis を増強したが、他の β-lactam 剤はこのような作用を示さなかった。

4) AC-1370 はヒト PMN の NBT 還元能を増強したが、他の β-lactam 剤はこのような作用を示さなかった。

考察：従来の β-lactam 剤は食細胞機能に影響を与えないかむしろそれを抑制するのに対し、AC-1370 は食細胞機能を賦活する特異な β-lactam 剤であり、直接的な抗菌力のみならず宿主食細胞機能を介して、より効果的な感染症治療作用を示すものと思われた。

195. 実験的白血球減少症マウスの大腸菌、緑膿菌感染に対する各種抗菌薬の治療効果

辻 明良・藤元 輝男・長洲毅志
大森和則・五島瑳智子

東邦大学微生物学教室

感染症における化学療法の効果は宿主の条件によって変動する。抗菌薬の基礎評価においても健常マウスの感染と正常防衛能に欠損のあるマウスにおける感染とでは異なる評価がされる可能性が考えられる。Cyclophosphamide 処理 (250 mg/kg i. p.) により実験的白血球減少症を惹起させたマウスに *E. coli* あるいは *P. aeruginosa* によって実験的敗血症を起こさせ、各種抗菌薬投与により、正常マウスでの治療効果と比較し、各種抗菌薬の *in vivo* 評価を行なった。

Cyclophosphamide 処理マウスに *E. coli*, *P. aeruginosa* を接種菌量をかえ感染させた場合の各種抗菌薬の治療効果は正常マウスでの ED_{50} 値より高値となった。治療効果の低下の程度は薬剤により異なり、*E. coli* の同一菌量感染で Cefazolin, Cefmetazole, Cefmenoxime, Latamoxef で 6 倍から 10 倍, Gentamicin, Nalidixic acid で 3 倍の ED_{50} 値の上昇を示したが、Norfloxacin, Pipemidic acid ではほぼ同等の ED_{50} 値であった。*P. aeruginosa* 感染でも Norfloxacin, Gentamicin は 4 倍から 8 倍の ED_{50} 値の上昇を示し、Cefsulodin, Cefoperazone, Latamoxef, Pipemidic acid では無効 (10 mg/mouse 以上) となった。

以上のように、実験的白血球減少症マウス感染における治療効果が正常マウス感染と比べもっとも少ないのはピリドンカルボン酸であり、次いで Gentamicin で、 β -lactam 剤では著明な低下がみられた。この差は薬剤の殺菌作用の強弱がもっとも大きく関与していると考えられた。

196. 実験的家兎緑膿菌性肺炎に関する基礎的検討

(第3報)——ステロイド剤投与時について

米津精文・上田敏彦・岡本 緩子
間瀬勘史・前原敬悟・安永幸二郎
関西医科大学第一内科

上田 良弘・大久保 晃

関西医科大学附属洛西ニュータウン病院

われわれは、すでに *Ps. aeruginosa* No. 8 あるいは

No. 93 株の 10^8 コを家兎に経気管的に注入すると、No. 93 は肺炎を作るが No. 8 はそれを作らず、一方、家兎血液・血清により No. 93 は No. 8 よりも殺菌されにくいことを報告した。今回は菌数を増して肺炎作成を試み、さらにステロイド (CS) 投与の影響を観察した。

方法：前回と同様の方法で 5×10^{10} 個の生菌を肺内に注入し、その後経日的に血中菌数、白血球数・分画、脱血屠殺後肺病変の観察、病巣内生菌数測定を行なった。

CS 剤としてはベタメサゾン 10 mg/kg/day を2回投与後菌を注入し、①注入後 CS を投与しない群、②注入後も継続して CS を投与した群、の2群につき検討した。

結果： 5×10^{10} 個注入では前回の 10^8 個注入よりも、いずれの株でも病巣重量、生菌数とも著しく多く、組織学的にも膿瘍・一部壊死を伴う広汎な気管支肺炎像を呈したが、No. 8 の方が No. 93 に比べ一般に軽度であった CS 投与の場合；No. 93 を用いたうち、①群では感染後 2～3 日目に 4/7 が死亡し、白血球数・好中球数は減少し、血中生菌数も減少する傾向であった。

②群では白血球・好中球数の減少する傾向はないが、増加または減少後再増加し、3～6 日目に 6 羽全例が死亡した。No. 8 を用いた場合②群では血中に菌を認めず全例とも 7 日目も生存し、7 日目の病巣内生菌数も CS 非投与例と大差を認めなかった。組織学的に、No. 93 の②群では特に壊死が著しく、またいずれの②群でも好中球浸潤が少なかった。CS 投与時殺菌活性；No. 8 では対照と著差はないが、No. 93 では投与 1 日目に血液殺菌能が低下し、3 日目に回復後 7 日目に再び低下した。

以上のことより、①肺炎惹起能の低い株でも菌数を増すと肺炎を惹起する。

②CS 投与により感染惹起能の強い株の場合病態は増悪し、さらに感染後も CS を投与すると一層増悪するが、一方、惹起能の弱い株では CS の影響はさほど認められなかった。このことは CS 投与下の血液殺菌能の成績からも示唆された。

197. 外科的感染症における液性免疫能の変動

中村明茂・高岡哲郎・石井利治
三宅 孝・細野 進・早川義秋
石川 周・岩井昭彦・品川長夫
加藤文彦・由良二郎

名古屋市立大学第一外科

(主任：由良二郎教授)

目的：外科領域における術後感染、重症感染症は最近のめざましい抗生物質の発達にもかかわらず外科医を悩

まし続けている。この原因としてわれわれは、細菌側因子に加えて生体側因子すなわち感染防御機構の破綻が重要と考え、いままでも、免疫グロブリン系、補体系を初めとする液性因子についても検討を加えてきたが、今回さらに α_2 -surface binding protein (いわゆる Fibronectin) ならびに acute phase reactants として、 α_1 -acid-glycoprotein (以下 α_1 -acid), Haptoglobin (以下 Hapto.) をとりあげ、術後感染ならびに重症感染症時における、それらの変動について検討を加えたので報告する。

対象・方法：名市大第一外科に入院中の患者について、明らかに術後感染を併発した症例、ならびに急性腹膜炎などによる Sepsis 症例について経時的に採血し、Fibronectin, CH₅₀ APR を測定した。なお Fibronectin はベーリンガー・マンハイム社の測定キットにて測定した。

結果：Fibronectin は良性疾患に比較して悪性疾患では術後第1日目の低下の程度が大きく、上昇回復傾向も遅い傾向にあった。これが悪性疾患に術後感染が高頻度におこる要因の一つと考えられた。また経時的な Fibronectin の変動をみると、術後上昇回復傾向を示さず低値を継続した症例は術後感染を併発する可能性が大きいようであった。重症感染症時には血中 Fibronectin は著しい低値を示し、かつショックを呈したときには、よりその低下は著明であり、臨床症状を強く反映し、治療に反応した全身状態の改善とともに上昇を認めた。

結論：Fibronectin は感染防御機構において RES 機能およびマクロファージとの関係についても非常に重要な物質であると報告されている。今回われわれの結果にても、Fibronectin の変動は感染症の重症度の指標に有用であった。また術後感染についてはその早期発見に有用な手段であると考えられた。

198. 好中球 polarization に及ぼす抗生剤の影響

藤川正直・朝長 昭光・平谷一人
門田淳一・福島喜代康・中島 学
山口恵三・泉川 欣一・広田正毅
斎藤 厚・原 耕平

長崎大学第二内科

目的：抗生物質の好中球 chemotaxis に及ぼす影響に関しては種々の報告がみられるが、今回われわれは chemotaxis の初期反応を捉え、しかも短時間で簡便に測定できる polarization assay を用いて、各種抗生剤 (21 剤) の好中球に及ぼす影響を検討した。

方法：Ficoll-conray 法で分離した健常人好中球 (9×10^5 cells/ml) と各種濃度の抗生物質を、37°C で 15 分間培養後、*S. typhi* LPS による activated human serum (AHS) を加え、37°C で 10 分間培養した後、10% formalin を加えて反応を停止させ、polarize した細胞の百分率をもとめた。

成績：検討を行なった 21 薬剤の中で、高濃度 (500 μ g) でも抑制がみられなかった抗生剤は、ABPC, SBPC, CEZ, AMK, LCM, CTX, CZX, CPZ, LMOX, RoB-9904 の 10 種であった。500 μ g で軽い抑制を認めたものは、CP, GM, PL-B, SN 401, AC-1370 の 5 剤で、100 μ g で軽い抑制を示し 500 μ g で強い抑制を示したものは、TC, EM, RFP, FA の 4 剤であった。DOXY は 50 μ g で強い抑制を示し、特に AMPH-B は 2.5 μ g から強い抑制を示し、50 μ g では polarize した cell は、1% しかなかった。

考察：抗生剤の好中球 chemotaxis に及ぼす影響に関していくらかの報告がみられる。polarization assay とは chemotaxis の初期反応をとらえるものであり、これらの報告とわれわれの成績を比較検討したが、ほぼ同様な結果であった。また AMPH-B に関してのみ、その好中球 chemotaxis に及ぼす影響を、Boyden Chamber 法を用いて検討し、polarization assay による成績と比較したが、両者はほぼ平行する成績であった。

199. Acycloguanosine 耐性単純ヘルペスウイルスの性状

神戸直登^{1,2)}・栗村 敬¹⁾・島雄周平²⁾

1) 鳥取大学ウイルス

2) 鳥取大学皮膚科

目的：Acycloguanosine (ACG) は最近注目を集めている抗ヘルペス剤である。その臨床応用を考えると、単純ヘルペスウイルス (HSV) 間の感受性の差、耐性変異株の出現などは重要な問題となる。このため HSV 株間の感受性の差、*in vitro* で分離した耐性株の耐性獲得の機序、出現頻度などを検討した。

方法：HSV 1 型 (HF 株, WT 34 株), HSV 2 型 (UW 268 株, NGG 211 株) の ACG 25 μ M に対する%生存率を測定した。また HSV 1, 2 型を ACG 25 μ M の存在下で継代し、クローニングした耐性株の各種薬剤 (ACG, BUdR, ara-T, PAA) に対する感受性を plaque reduction 法で測定するとともに各株の thymidine kinase (TK) 誘導能を HeLa BU-25 細胞 (TK⁻ HeLa 細胞) を用いて調べた。

成績：ACG 25 μ M に対する%生存率は HF 株 0.37

%, WT 34 株<0.0002%, UW 268 株 3.2%, NGG 211 株 0.47% であった。

HF 株, UW 268 株, NGG 211 株より 16 ACG 耐性クローンを分離した。そのうち 14 クローンは TK⁻ であった。CI301 (HF 株由来), CI705 (UW 268 株由来) は TK⁺ であった。CI301 は BUdR 感受性, ara-T, PAA 中等度耐性であり TK の基質特異性および DNA polymerase の性状の変化があると思われる。CI705 は BUdR, ara-T に耐性, PAA に感受性を示し TK の基質特異性の変化と思われる。また両クローンは遺伝的に安定であった。

考案: HSV 間の ACG 感受性の差は議論のあるところである。われわれの調べた範囲では株間に著明な感受性の差を認めたが、型間に差があるとは思われない。HSV は *in vitro* では容易に ACG 耐性となることが判明した。またその大部分は TK⁻ であった。しかし予想外に高率 (2/16) に TK⁺, ACG 耐性株が生じていた。各種薬剤に対する態度よりみて以前に報告されているもの (1 型) とは性質が異なるものと思われる。TK⁻ 株は病原性が低く、潜伏感染も成立しないとされているが、CI301, CI705 のような変異ウイルスの *in vivo* の動態については今後検討を要すると思われる。

200. 抗ウイルス剤アシクロビルのヘルペス群ウイルス感染症に対する治療効果

正岡 徹・柴田 弘俊

大阪府立成人病センター第五内科

天 木 一 太

日本大学医学部第一内科

伊 勢 泰

国立がんセンター小児科

田 中 雅 博

国立がんセンター内科

石 原 和 之

国立がんセンター皮膚科

柴 田 昭

新潟大学医学部第一内科

有 森 茂

東海大学医学部第四内科

山 田 一 正

名古屋大学医学部第一内科

広 田 豊

国立名古屋病院第三内科

吉 川 敏

名古屋第一赤十字病院内科

服 部 絢 一

金沢大学医学部第三内科

辻 野 儀 一

大阪市立小児保健センター第二内科

永 井 清 保

兵庫医科大学第二内科

田 坂 英 子

九州がんセンター小児科

浜 田 稔 夫

大阪市立大学医学部皮膚科

高 橋 理 明

大阪大学微生物病研究所

目的: アシクロビルは英国および米国ウエルカム社により開発されたプリン骨格を有する抗ウイルス剤であり、ヘルペス群ウイルス、特に Herpes simplex virus I 型および II 型, Varicella zoster virus に対し強い増殖抑制作用を示すことが明らかにされている。今回は免疫機能の低下した患者のヘルペス感染症に本剤を用いてその有効性を検討するための第 2 相臨床試験を実施した成績を報告する。

対象および方法: 基礎疾患として造血器およびその他の悪性腫瘍, SLE などに合併したウイルス感染症 61 例 (帯状疱疹 37 例, 水痘症 6 例, Herpes simplex virus 口内炎 10 例, 起因ウイルス不明のもの 8 例) に本剤を投与した。投与法はアシクロビルを 1 日 3 回 (毎 8 時間) 約 1 時間の点滴静注を行ない、投与期間は原則として 5 日間とした。効果判定は 4 段階に行ない、著効: 投与後 3 日以内に主症状の消失または著明改善, 有効: 5 日以内に同効のみられたもの, やや有効: 何らかの効果のみられたもの, とした。同時に皮膚症状の写真撮影を行ない効果判定の補助とした。

結果: Herpes zoster 43 例では著効 17, 有効 21, やや有効 3, 除外 2 で, 有効率 93% であった。水痘症は全例有効であった。Herpes simplex 口内炎 10 例では著効 2, 有効 3, やや有効 1, 無効, 不明各 1 であり, 有効率 80% であった。起因ウイルスの明確でないもの 8 例のうち, Herpes simplex による脳炎と推定された例で症状の進行停止のみられたものがあった。間質性肺

炎2例は有効であったが、Cytomegalovirus によると考えられたものは無効であった。全症例の有効率は88%であった。

考案：本剤のウイルス感染症に対する有効率は、特に Varicella zoster, Herpes simplex で高く、今後ウイルス感染症の治療剤としての期待は大きい。

201. ヘルペス群ウイルスの化学療法の

研究 (I)

N-エチルカルバミノメチル-L-イソロイシンと N- β -ナフタレンスルフォニル-DL-トリプトファンのヘルペスウイルスに対する実験化学療法的効果

藤田 晴久・福岡真理子

瀬戸 淑子・豊島 滋

慶応義塾大学薬化研・化学療法部門

今日まで有効な抗ウイルス性化学療法剤を見出そうとする試みは多く行なわれてきたが、宿主に害作用少なく、安全量で有効な抗ウイルス剤はほとんど見出されていない。私共はアミノ酸が生体構成成分であり、アミノ酸関連化合物が低毒性であることに注目し、それらの抗ウイルス性について検討し、安全かつ有効な抗ウイルス性化学療法剤を見出そうと試みてきた。今回は¹⁴Cで標識したアミノ酸関連化合物を用いて体内分布を検討し、雌マウスの生殖器に多く分布することを見出したので、ヘルペス2型ウイルスの腔内感染に対する効果を検討した。すなわち、有効で安全性高く、特異な生体内を有する抗ウイルス剤を見出す基礎的知見を得ることが本研究の目的である。

¹⁴Cで標識したアミノ酸関連化合物をマウスに静注すると、腔、子宮、卵巣に多く分布する性質を有していた。動物感染実験では薬物を全身投与すると最終的に約30%の死亡率の減少がみられた。各臓器のウイルス量を測定すると薬物投与群では無処置の対照群に比べて vaginal swab では Δ TCID₅₀=2~2.5 の抑制, spinal cord では Δ TCID₅₀=0.5~1.0, cerebellum brain stem では Δ TCID₅₀<0.5, また cerebellum では全く抑制が認められなかった。

これを体内分布の結果と比較すると、最も薬物の分布の多い臓器のウイルス量は最も強い抑制を受けている。一方、ほとんど薬物の分布のみられない臓器のウイルス量は殆んど抑制がみられなかった。このことは、薬物の充分量がターゲットの病巣局所に到達することの重要性を示している。

202. Enviroxime のエンテロウイルス 70 に対する抗ウイルス作用

吾郷 昌信¹⁾・和田 透²⁾

佐藤孝三郎²⁾・栗村 敬¹⁾

1) 鳥取大学医学部ウイルス学教室

2) 塩野義製薬研究所

目的：Enviroxime (2-amino-1-(isopropyl sulfonyl)-6-benzimidazole phenyl ketonoxime) はピコルナウイルス群に対して優れた抗ウイルス作用を示している。今回は急性出血性結膜炎の起因ウイルスであるエンテロウイルス 70 (EV 70) に対する抗ウイルス作用を調べ、治療薬としての可能性を検討した。

方法：EV 70 (J 670/71) と LLC-MK₂ 細胞 (いずれも甲野礼作博士より分与された) を用い、plaque reduction 法や virus yield reduction 法によって抗ウイルス作用を調べた。宿主細胞に対する作用は細胞 colony の形成阻害によって調べた。また HBB および guanidine・HCl 抵抗性変異株は薬剤存在下 (それぞれ 5 および 20 μ g/ml) で継代し plaque 純化により分離した。なお Enviroxime は Lilly 社で開発中のものである。

結果：Enviroxime は EV 70 に対し、plaque reduction 法で ED₅₀ 値が 0.08 μ g/ml を示し宿主細胞に対する CI₅₀ 値は 10 μ g/ml であった。化学療法係数 (CI₅₀/ED₅₀) 125 で優れた選択的作用を示している。この抗ウイルス作用はウイルス産生の阻害効果でも示された。なお guanidine・HCl および HBB の化学療法係数はそれぞれ 8.2, 6.3 であった。また本物質には直接ウイルスを不活化する作用は認められなかった。ウイルス感染細胞に感染後種々の時間に本物質を添加してウイルス産生阻害効果を調べた実験から感染後 1~3 時間の eclipse 期 (高分子合成期) に作用している可能性が示唆された。また HBB および guanidine・HCl 抵抗性変異株は本薬剤に対し親株 (J 670/71) と同程度かそれ以上の感受性を示し、薬剤抵抗性機作の異なる可能性が示唆された。

考按：Enviroxime は現在普通感冒におけるライノウイルス感染症に対する治療薬として研究が進められている。ライノウイルスに対する (ED₅₀: 0.02~0.04 μ g/ml) よりも、EV 70 に対し抗ウイルス作用はやや劣っているが、感染部位に局所投与 (点眼) により高い薬剤濃度を得ることができる点で治療薬として使用できる可能性があるものと思われる。

203. Arabinofuranosylthymine (ara-T) 経口投与後の血中および房水中移行に 関する研究

塩 田 洋・山根 伸太

徳島大学眼科

町 田 治 彦

ヤマサ醤油

目的：新しい抗 herpes simplex virus (HSV) 剤として arabinofuranosylthymine (ara-T) がある。本剤をウサギに全身投与した後、血中および房水中の ara-T の量を測定し、ara-T による HSV 深部感染治療の可能性を調べた。

方法：鼻腔カテーテルを用いて 200 mg/kg の ara-T をウサギの胃内に投与した。投与 0.5, 1, 2, 4, 8 および 24 時間後に採血および前房穿刺を行なって、血清および房水中の ara-T 量を測定した。

結果：血中の ara-T 量は、30 分後 5.9 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 17 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 30.2 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 32.4 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 22.3 $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間後 4.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。第 1 房水中の ara-T 量は、30 分後 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 5.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 12.9 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 20 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 20.4 $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間後 3.2 $\mu\text{g/ml}$ で房水移行は極めて良好で最高血中濃度の約 70% に達した。なお *in vitro* での HSV に対する ara-T の ED_{50} は 15 $\mu\text{g/ml}$ であった。

結論：1) 200 mg/kg の ara-T をウサギに経口投与したところ、血中濃度は 4 時間後に、また房水中濃度は 8 時間後にピークに達した。

2) ピーク時の ara-T 量は、HSV の増殖を抑えるに充分な量であった。

3) ara-T は、HSV の深部感染（たとえばヘルペス性ブドウ膜炎）に対する治療薬になり得る可能性がある。

204. Arabinofuranosylthioguanine (ara-TG) の *in vitro* における抗ヘルペス作用の研究

井上須美子・塩 田 洋

徳島大学眼科学教室

目的：角膜ヘルペスの治療薬として現在わが国で市販されているものは 5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU) のみであるが、その効果には限界があり、新しい抗ヘルペス

剤の開発が望まれている。一昨年および昨年の本学会で私達は IDU を対照として F_3T , ara-T, ara-G, ara-A, ara-DAP および $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ara-A の *in vitro* における抗ヘルペス作用の比較について発表した。今回は arabinofuranosylthioguanine (ara-TG) の抗ヘルペス作用について報告する。

Ara-TG は 1971 年 Lee らにより合成された purine arabinoside の一つであるが、その性質についてはまだあまり報告されていない。

方法：細胞は VERO 細胞、ウイルスは herpes simplex virus PH 株 1 型を用いた。VERO 細胞をシャーレに単層培養し、その上に約 400 pfu のウイルスを 1 時間接触させた。その後 0.5% メチルセルロース・1% 仔牛血清加 MEM にて ara-TG を種々の濃度に希釈して重層した。3 日後に形成されたブラックを数えて、50% のブラック形成が阻止される ara-TG の濃度を求めた。また細胞を単層培養後に ara-TG 液を含む MEM でさらに 3 日間培養して細胞数を数えて、細胞毒性について調べた。

結果：ara-TG は抗ヘルペス作用を示し、その作用は dose-response を示した。50% のブラック形成を阻止する ara-TG の濃度は $4.0 \times 10^{-6} \text{M}$ であった。これは IDU の $9.6 \times 10^{-5} \text{M}$ に比べると約 20 倍の効果があるといえる。細胞毒性については、 10^{-6}M では ara-TG を含まないコントロールとほぼ同数の細胞が生存していたが、 10^{-5}M 以上では細胞数の減少がみられた。

考案：ara-TG は *in vitro* において抗ヘルペス作用を示した。しかし同時に細胞毒性も示したので、本剤が臨床に応用できるかどうか今後動物実験などによって検討を加えてゆく予定である。

205. 外眼部感染症における菌検出状況について

山村敏明・富井隆夫・佐々木一之

金沢医科大学眼科

目的：感染眼からの検出菌の種類、およびその薬剤感受性を知ることは、眼科領域での適切な化学療法を行なうにあたっては重要なことである。

対象・方法：1974 年 9 月から 1982 年 2 月の間に金沢医科大眼科外来を受診した外眼部感染症 5 疾患（結膜炎、麦粒腫、眼瞼炎、涙囊炎、角膜潰瘍）332 症例、および非感染症例 225 例に対して、細菌培養を行なった。通常の方法で検体を 3 種の培地（血液寒天、チョコレート、チオグリコロート）にて、4 日間培養し、12 種の抗生剤に対する感受性検査（トリディスク法）を行なった。

(ABPC, SBPC, CEZ, CEX, EM, MINO, CP, DKB, KM, TOB, GM, CL)。

結果：細菌検出頻度、検出株数は、感染眼では 65% (215/312 症例) 312 株、結膜炎では 61% (107/175 症例) 174 株、非感染眼では 46% (104/225 症例) 118 株であった。上位検出菌は、感染眼では、コアグラゼ陰性ブ菌 (30.4%), *S. aureus* (16.3%), *Corynebacterium* sp. (10.9%), *Str. pneumoniae* (9.6%), *H. influenzae* (9.0%), 非感染眼では、コアグラゼ陰性ブ菌 (45%), *Corynebacterium* sp. (23%), α -*Streptococcus* (8.5%) であった。結膜炎では、コアグラゼ陰性ブ菌、*H. influenzae*, *Str. pneumoniae*, *S. aureus* の順であった。眼瞼炎では、黄色ブ菌が第 1 位であったが、他疾患では、コアグラゼ陰性ブ菌が最も多く検出された。薬剤耐性については、*S. aureus* では ABPC 14%, CP 2%, SBPC, MINO 耐性なし、*Str. pneumoniae* では PCs, CEPs, CP に耐性なし、*H. influenzae* では PCs, MINO, CP, AGs に耐性なし、コアグラゼ陰性ブ菌では、EM, CP, KM, TOB, GM に 10% 以上の耐性を認めた。ブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌では、MINO の感受性良好であった。

考按：各疾患の第 1 位の検出菌種は、他施設での最近の報告と類似していたが、結膜炎では、*H. influenzae*, *Str. pneumoniae* も多く検出された。薬剤耐性についても、その傾向は他の報告とほぼ一致した。

206. 細菌性角膜潰瘍に対する Cefsulodin の基礎的・臨床的検討

徳田 久弥・有本 啓三
杏林大学眼科

大石 正夫・西塚 憲次
新潟大学眼科

嶋田 孝吉・澤 充
自治医科大学眼科

北野 周作・秋野 薫
日本大学眼科

内田 幸男・大西 裕子
東京女子医科大学眼科

田中 直彦・佐々木隆敏
横浜市立大学眼科

原 二郎
近畿中央病院眼科

三井 幸彦・塩田 洋
徳島大学眼科

小林 俊策
山口大学眼科

小寺 健一・東堤 稔
大阪大学微生物病研究会

近藤 正熙
武田薬品工業中央研究所

目的：Cefsulodin の細菌性角膜潰瘍に対する効果を眼感染症研究会の 9 施設において検討し (1980 年 7 月より 1981 年 12 月まで)、その細菌学的検索は上記 2 施設で実施した。

結果：緑膿菌による角膜潰瘍 10 例 (うち 1 例は皮内反応陽性のため細菌学的検討のみを行なった)、その他の細菌による角膜潰瘍 35 例計 44 例について臨床効果を検討した。効果の判定は、眼痛・前房蓄膿が 1 週間以内に消失 (改善) し、潰瘍が 2 週間以内に消失 (縮小) したものを著効 (有効) とした。緑膿菌による潰瘍は著効 6 例、有効 3 例という極めて優れた結果で有効率は 100% であった。なお、このうちの 3 例がコンタクトレンズ使用が原因であったことは注目に値する事実である。緑膿菌は全例が 2~7 日で消失している。本菌に対する本剤の MIC は 2 株が 0.78 μ g/ml、8 株が 1.56 μ g/ml、1 株が 3.13 μ g/ml で、上記の好成績を裏づける結果という。分離緑膿菌の血清型別は G 型 4 株、H 型 3 株、C 型 2 株、A および B 型各 1 株で、全例 (12 株) が Elastase 産生株、Protease 産生能は 7 株で陽性、4 株が陰性であった (不詳 1)。特記すべきことは視力の回復が極めて良好だったことで、9 例中 6 例 (66.6%) が職業視力の下限である 0.2 以上の視力を得、うち 3 例が 0.6 以上 (うち 2 例は 1.0 まで回復) という好成績であった。社会復帰という点で本剤の有用性は極めて高いといえる。他の細菌による角膜潰瘍も 91% の有効率であった (著効 21 例、有効 11、無効 3)。

207. 細菌性眼感染症に対する Cefotiam の基礎的・臨床的検討

大石 正夫・永井 重夫
新潟大学眼科

徳田 久弥・戸塚とし子
杏林大学眼科

嶋田 孝吉・澤 充
自治医科大学眼科

北野 周作・秋野 薫
日本大学眼科

内田 幸男・金子 行子
東京女子医科大学眼科

田中 直彦・佐々木隆敏
横浜市立大学眼科

原 二 郎
近畿中央病院眼科

三井 幸彦・塩田 洋
徳島大学眼科

小林 俊 策
山口大学眼科

小寺 健一・東 堤 稔
大阪大学微生物病研究会

目的：Cefotiam (CTM) はセフェム系注射剤で、従来のセフェム剤に比べ、より幅広い抗菌スペクトルを有する。日常診療で分離頻度の高いグラム陽性～グラム陰性に対して優れた抗菌力を示すことから、眼科感染症における有用性が期待されたので、細菌性眼感染症全般を対象として臨床9施設、基礎1施設の共同研究によりCTMの治療効果、安全性を検討した。

方法：1980年12月から10か月間に加療を受けた74例の眼感染症患者を対象とした。臨床効果の判定は眼感染研究会制定の基準に準じた。初診時、治療3, 7, 14日目に臨床材料を阪大微研に郵送し、菌の分離・同定、MIC測定を行なった。MIC測定は化療標準法により接種菌量 10^6 /mlで行なった。

結果：除外・脱落の8例を除く66例について臨床効果を判定した。CTMの用法・用量は0.5gを1日1回筋注した例が25例、1～2gを1日2回に分けて静注あるいは点滴静注した例が22例と大半を占めた。疾患別内訳は結膜炎17例、麦粒腫12例、角膜潰瘍11例、涙囊炎6例、眼瞼膿瘍5例、角膜炎および眼窩蜂窩織炎各4例、その他7例であった。臨床効果は著効37例、有効26例、無効2例で、有効率は95%であった。なお、無効の2例は、*S. faecalis*による角膜潰瘍、および*S. aureus*による角膜炎各1例であった。また、注目すべき症例として他剤無効の*N. gonorrhoeae*による膿漏眼が本剤により著効の成績を得た。

これら症例から初診時16菌種78株が分離され、グラム陽性菌が61株(78%)と頻度が高かった。分離菌のMICは $\leq 0.1 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布していたが、73

株(94%)はCTM $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で阻止され、良好な臨床成績を裏づける結果であった。

副作用は1例に薬疹が、また1例に臨床検査値の軽度上昇が認められた。

以上の成績から、CTMは各種眼感染症にきわめて有用性の高い薬剤であると考えられる。

208. Cefmetazole の口腔組織内移行について

金子明寛・山田 善雄・井本 隆
磯部博行・佐々木次郎
東海大学口腔外科

目的：Cefmetazole (CMZ) の口腔外科領域への適用のための治験が完了し、歯性感染症の起炎菌の検索と合わせて報告された。この機会に私達は、小動物にCMZを点滴投与したときの血中濃度と口腔領域の組織移行を測定し、合わせて薬動学的解析を行なったので報告する。

実験方法：NZW家兎、体重2.8～3.2kg、15羽にCMZ 33mg/kgをinfusion pumpを用いて2時間で点滴静注し、投与開始後、60分、90分および120分に、また終了後15分、60分、120分に、舌、歯肉、顎下腺、耳下腺、頸部リンパ節、肝、腎を摘出してBioassayした。血中濃度の測定は同一家兎において頻回に測定した。

成績：血中濃度は平均値で点滴開始後15分で $14.7 \mu\text{g/ml}$ (以下単位略)、30分で17.7、45分で20.5、60分で24.2、90分で27.9および120分で35.7であった。また点滴終了後15分で16.9、30分で9.8、45分で6.4、60分で4.8および120分でNDであった。これに対し組織内濃度では、点滴終了時の120分でpeakとなり、歯肉 $18.2 \mu\text{g/g}$ (以下単位略)、舌12.8、顎下腺6.4、耳下腺12.8、頸部リンパ節8.1、肝13.4、腎154.1の移行であった。点滴終了後は組織内濃度も速やかに下降し、投与後120分では組織内濃度も腎以外ではNDであった。薬動学的解析は血中濃度について行ない、one compartment model、およびtwo compartment modelのいずれによっても解析できた。

考案：CMZの血中濃度と組織移行を測定したところ血中濃度と比較して口腔組織に移行の高いもので血中濃度の50.9%、低いもので血中濃度の18%であり、また血中濃度とparallelの分布patternを示した。one compartment modelとtwo compartment modelを比較すると、注入停止後の血中濃度の減衰部分のsimulationの度合から判定するとone compartment modelの方が良好な当てはめが得られた。

209. Cefmetazole (CMZ) の口腔外科領域感染症への応用

大野康亮・斎藤健一・吉田 広
道 健一・上野 正

昭和大学歯学部第一口腔外科

大村 光・西山和彦・南館公雄
鈴木博保・高井 宏

東北歯科大学第一口腔外科

阿部正樹・水谷英守・大橋 靖
新潟大学歯学部第二口腔外科

小沢重雄・佐藤泰則・高久 暹
埼玉医科大学口腔外科

岩城 博・橋本賢二・天笠光雄
大西正俊・塩田重利

東京医科歯科大学歯学部第一口腔外科

井出 公一・藤本 洋士
東江 良昭・久野 吉雄

日本歯科大学第一口腔外科

久代秀郎・成田令博・内田安信
東京医科大学口腔外科

植松 正孝・佐々木次郎
東海大学口腔外科

出口 浩 一
東京総合臨床検査センター

目的：新しい cephamycin 系抗生物質である Cefmetazole (CMZ) を口腔領域感染症の治療に使用し、その臨床効果について検討した。

方法：対象は 1981 年 1 月～10 月までに上記の 8 施設で入院加療を受けた口腔外科領域感染症 109 症例で、年齢は 7 歳～81 歳、平均 33.1 歳、性別は男性 66 例、女性 43 例で、対象疾患は歯性の顎骨炎 60 例、蜂窩織炎 23 例、その他 6 例、非歯性の炎症 20 例であった。

投与方法は CMZ 1 回 1g、朝夕 2 回点滴静注を原則とし、投与期間は最短 3 日間、最長 16 日間で、5～7 日間投与の症例が多かった。

本剤の臨床効果判定方法は日本口腔外科学会の抗生物質の効果判定基準検討委員会案によって客観的な点数判定法を採用し、主治医の主観による判定も併せて行なった。

成績：本剤の口腔領域感染症 109 例に対する臨床効

果は、不明の 1 例を除き、点数判定では著効 9 例 (8.3%)、有効 80 例 (74.1%)、無効 9 例 (17.6%)、有効率 82.4%、また主治医判定では著効 27 例 (25.0%)、有効 65 例 (60.2%)、やや有効 13 例 (12.0%)、無効 3 例 (2.8%)、有効率 85.2% と良好であった。細菌検査を行った 94 症例中、単独感染 23.4%、混合感染 69.2%、非検出 7.4% であり、CMZ の検出菌に対する MIC は *Streptococcus* group D 以外の細菌に対して 3.13 μ g/ml 以下と強い抗菌力を示した。

副作用は 109 例中 3 例 (2.7%)、検査値の異常は 72 例中 10 例 (15.3%) にみられたが、特に重篤なものはいなかった。

考察：今回の成績は従来のセフェム系抗生物質の CDX, CTZ と同程度で、検出菌に対する MIC は細菌によっては ABPC より若干抗菌力は劣るが、LCM、他の同系統の CEZ, CER とほぼ同等の抗菌力を示した。嫌気性菌の関与している症例は 95.3% と諸家の報告よりも高く、口腔外科領域感染症の発症における本菌の役割を示唆するものとも考えられる。これらの結果より CMZ は口腔外科領域感染症に対して有効な薬剤と考えられた。

210. 持続性 Amoxicillin 製剤の口腔外科領域における使用成績

植松正孝・岩本昌平・伊藤 知博
後藤 潤・森島 丘・佐々木次郎
木川礼子

東海大学口腔外科

近 内 寿 勝
国立東静岡病院歯科口腔外科

椎 木 一 雄
いわき共立病院歯科口腔外科

口腔領域の化膿性炎症の、経口剤の第一選択剤として多用されている Amoxicillin は、血中移行、組織移行の良いことと、また、食後投与でも、空腹時投与の 80% の peak 濃度と AUC が得られることが知られている。今回、新しく開発された持続性 Amoxicillin (以下略して C-AMOX) は、胃溶性顆粒と腸溶性顆粒が 3:7 に配合されている。私たちは、口腔領域化膿性炎症例に本剤を使用し、臨床効果を検討した。また、併せて小動物における口腔領域の組織移行を検討した。

臨床使用成績：東海大学病院口腔外科、およびいわき共立病院歯科口腔外科を受診した、口腔領域化膿性炎症例のうち、経口剤が適応とされる、歯周組織炎、歯冠周

肺炎、顎炎の 42 症例を対象とした。閉鎖膿瘍が形成されている症例については、needle aspiration で検体を採取し、菌の検出につとめ、薬剤感性試験を施行した。これらの対象例に対し、C-AMOX 1 回 500 mg を朝夕食後 2 回、1 日量 1,000 mg を内服投与した。また、投与期間は、平均 5.6 日間であった。対象 42 症例のうち、著効 2 例、有効 30 例、無効 10 例であり、著効を含めた有効率は 76% であった。検出菌は 55 株を数え、 α -*Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* が全体の 67% を占め、これらの MIC は、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、高い感性を示している。副作用は薬疹 3 例、下痢 2 例を認めた。

小動物における組織移行：NZW 家兎に、20 mg/kg の C-AMOX を経口投与し、血中移行濃度と口腔組織への移行を測定したところいずれも投与後 10 時間でも充分測定可能な濃度であり peak 濃度は 2 時間から 3 時間であった。腎、肝、血清、頸部リンパ節、歯肉、耳下腺、舌、顎下腺の peak 濃度は、34.9 $\mu\text{g/g}$, 0.96 $\mu\text{g/g}$, 3.66 $\mu\text{g/g}$, 1.73 $\mu\text{g/g}$, 2.24 $\mu\text{g/g}$, 2.29 $\mu\text{g/g}$, 1.16 $\mu\text{g/g}$, 1.14 $\mu\text{g/g}$ であった。

211. Cefotiam の上顎洞粘膜への移行性について

仁瓶 誠五・樋渡章二・星野忠彦

大八木章博・新木 隆

大阪赤十字病院耳鼻咽喉科気管食道科

術後感染を含めて一般に用いられる抗生物質は多々あるが、抗菌力、抗菌スペクトラムと同様に組織へどの程度移行するかが薬剤を決定するうえで重要なポイントとなる。今回われわれは副鼻腔炎成因の一つである細菌感染に対し化学療法の結果を検討する機会を得たので報告する。すなわち抗生物質の血中濃度と上顎洞粘膜への移行度の検討である。

方法：(1) 対象 当院耳鼻科に副鼻腔炎手術の目的で入院した 15 歳から 57 歳に至る男 17 名、女 11 名計 28 名である。

(2) 使用薬剤、投与方法 Cefotiam 1 g を点滴側管より one shot で注入、注入後 10 分、15 分、20 分、25 分、30 分後に上顎洞粘膜採取と同時に採血し、それぞれの濃度測定に供した。

(3) 濃度測定法 血清および上顎洞粘膜内の Cefotiam 濃度はアガーウェル法によって *Proteus mirabilis* 21100 を検定菌とする Bioassay によって行なった。

成績：Cefotiam 血中濃度は注入 10 分後最高 85.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、15 分後 71.0 $\mu\text{g/ml}$, 20 分後 67.3 $\mu\text{g/ml}$,

25 分後 67.5 $\mu\text{g/ml}$, 30 分後 46.1 $\mu\text{g/ml}$ で 30 分後には半減する。

これに対し、上顎洞粘膜内濃度は 10 分後 22.2 $\mu\text{g/ml}$, 15 分後 24.4 $\mu\text{g/ml}$, 20 分後 22.7 $\mu\text{g/ml}$, 25 分後 25.5 $\mu\text{g/ml}$, 30 分後 20.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、上顎洞粘膜内濃度の対血清中濃度比はそれぞれ 26.1%, 34.4%, 33.7%, 37.8%, 44.5% であった。

考案：Cefotiam 上顎洞粘膜内濃度は 1 g one shot 点滴側管注入後 5 分から 30 分まで大約 20~25 $\mu\text{g/ml}$ を示し、この濃度は肺炎桿菌 12.5 $\mu\text{g/ml}$, インフルエンザ菌、大腸菌の 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌 0.78 $\mu\text{g/ml}$ をはるかに上回り上顎洞感染症に対し本剤 Cefotiam は充分有効であるといえる。

212. ^{14}C 標識抗菌剤の耳鼻咽喉科領域組織内移行分布に関する実験的研究

村井 兼孝・馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

目的：凍結マクロオートラジオグラフィーは、薬物の体内分布を肉眼的に明瞭に示す点で優れた方法であり、これまで家兎における Nalidixic acid 類縁抗菌剤 Pipemidic acid, Norfloxacin について耳鼻咽喉科領域への移行分布の検討を行なってきた。今回さらに Nalidixic acid 類縁抗菌剤 OPC-7241 について検討した。オートラジオグラムは、黒化度により濃度差を明瞭に示すが、これから濃度の定量測定は困難であるので摘出組織内濃度を定量し併せ検討した。

成績：オートラジオグラムを検討したところ Pipemidic acid や Norfloxacin と同様、軟口蓋への集中と軟骨への親和性が確認できた。蝸牛では淡い黒化を認め上顎洞では粘膜は極めて菲薄であるが黒化は内側>外側の順であった。篩骨蜂巣の黒化は Pipemidic acid や Norfloxacin とほぼ同様で外側>前方>後方=内側の順であった。Pipemidic acid や Norfloxacin では脳は描出されないが本剤では淡く描出される。摘出組織内濃度を検討したところ 30 分では軟口蓋、下顎腺、口蓋扁桃が著明に高く、舌、腹鼻甲介、中内鼻甲介という順で以下全血よりやや低くなるが篩骨蜂巣、上顎洞、鼻中隔軟骨、鼻中隔粘膜の順で、さらに低値となって蝸牛、脳、視神経、水晶体と続く。1 時間、3 時間値より鼻中隔軟骨での残留傾向が窺える。

結語：家兎における耳鼻咽喉科領域への抗菌剤移行分布の検討に凍結マクロオートラジオグラフィー法の応用を試み、オートラジオグラムの黒化から得られる情報の信頼性につき摘出組織内濃度と併せ検討し有用であると

いう結論を得た。さらに本法は耳鼻咽喉科領域における薬剤の分布局在の特質を具体的に明らかにする一手段として極めて応用範囲の広い方法であることを知った。

213. 小児急性中耳炎におけるインフルエンザ菌の特徴と抗生剤の中耳炎分泌物内濃度

杉田 麟也・河村 正三

市川銀一郎・藤 巻 豊

順天堂大学耳鼻咽喉科

出口 浩一

東京総合臨床検査センター

目的：インフルエンザ菌は耳鼻咽喉科や呼吸器系の疾患で重要な起炎菌であるとされているが、本邦では細菌培養の技術的な問題などが原因で一般にあまり検出されていない。

小児急性中耳炎の主たる起炎菌の一つであるインフルエンザ菌の中耳炎での特徴を検討し、治療の参考としてペニシリン系抗生剤の中耳炎分泌物内濃度を測定した。

対象：都内の primary care hospitals を受診した発症後あまり時間が経過していない症例である。年齢は0歳から15歳までである。

方法：外耳道を70%エタノールで清拭後、主に鼓膜切開により中耳炎分泌物を採取した。採取には先端が1mm径の細い滅菌綿棒を使用、分泌物採取後の綿棒は0.5ml TCS Broth 入り中試験管に入れ、5℃以下で保存した。

細菌培養は7%ウサギ血液寒天、BTB lactose Agar, GAM 寒天、増菌用に検体保存に使用したと同じ TCS Broth を使用した。細菌培養は東京総合臨床検査センターで実施した。

結果：1) 1981年9月から1982年3月までの検出率は肺炎球菌47%、インフルエンザ菌38%、溶連菌7%、黄色ブドウ菌4%であった。

2) インフルエンザ菌の検出率は0～6歳で1%未満の危険率で有意に検出されやすいが、年長児でも20～25%の検出率である。

3) インフルエンザ菌は冬に検出率が特に高い。

4) ABPC 耐性 (β -lactamase 産生) インフルエンザ菌は10%を占めた。

5) インフルエンザ菌に対する ABPC の MIC は 10^6 CFU/ml で $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ と $50 \mu\text{g/ml}$, CEX は $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, CCL $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

6) PCs 13mg/g を内服させたときの中耳炎分泌物内

濃度は、内服後7～8時間目まで PCs を検出し、 $0.2 \sim 1.25 \mu\text{g/ml}$ であった。この濃度はインフルエンザ菌の ABPC 累積 85% MIC, 肺炎球菌, 溶連菌の 100% MIC を充分に超える濃度である。

考察：1) インフルエンザ菌は主要な起炎菌である。

2) ABPC 耐性株が増加している。

3) 第一選択剤は PCs または CCL である。

4) PCs は $40 \sim 50 \mu\text{g/g/day}$ が必要である。

214. 耳鼻咽喉科領域感染症に対する Cefotiam の臨床効果

馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

岩沢 武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

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

Cefotiam の耳鼻咽喉科領域感染症に対する薬効および有用性を評価するため、全国19施設よりなる研究会を組織し、昭和55年4月より、昭和56年4月までの間に臨床治験を実施した。すなわち、扁桃炎、中耳炎、副鼻腔炎など耳鼻咽喉科感染症に対し、Cefotiam を静注、点滴静注、筋注にて投与し、臨床効果および安全性について検討した。また、投与前と試験終了時に細菌学的検査を実施し、起炎菌の把握とその消長を検討した。

集積された総症例数は365例で、患者年齢は8歳から82歳までに分布していた。投与量は1日1～2gを原則としたが、年齢、重症度により0.5gあるいは3～4g投与したものもあった。なお投与期間は10日以内のものが多く、なかでも3～7日間投与のものが最も多かった。

臨床効果が判定された364例を総括した有効率は75.8% (276例/364例) であった。

疾患別にみると、扁桃炎92.3% (97例/105例)、扁桃周囲膿瘍91.4% (32例/35例)、咽喉頭炎77.8% (7例/9例)、急性化膿性中耳炎84.4% (27例/32例)、慢性化膿性中耳炎急性増悪症47.7% (41例/86例)、急性副鼻腔炎100% (6例/6例)、慢性副鼻腔炎急性増悪症81.3% (13例/16例) などであった。細菌学的効果が判定された230例における菌陰性化率は71.3%であり、*P. aeruginosa* 検出例を除くと74.1%であっ

た。

副作用としては発疹3例、悪心・嘔吐3例、腹部皮膚発赤・腹痛1例、臨床検査値異常としては GOT, GPT 軽度上昇が4例に認められた。これらを通算した発現率は3% (11例/365例) と低率であり、重篤なもののみはみられなかった。

以上の結果よりみて Cefotiam は耳鼻咽喉科領域感染症に対し、有用性の高い薬剤であると結論することができた。

215. 抗菌物質の婦人性器内移行—T 1982

青 河 寛 次

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

曾 根 原 信 義

科研化学開発部

中島 良文・野口 雅志

高山化学中央研究所

抗菌物質の婦人性器内移行に関する一連の研究として、cephem 系物質 T 1982 の体内動態を検討したので報告する。

A) 実験方法：婦人科開腹手術患者 33 例に対し、T 1982 0.5 g または 1.0 g を 60 分で点静したのち、抗体を採取処理し、*K. pneumoniae* を被検菌とする Cup 法により測定した。この測定実数値を、2 または 3 compartment model により解析算出した。

B) 実験成績：2 comp. model で解析した各定数のうち、 β 値、排泄速度係数 K_{12} および分布容積 V は、0.5 g と 1.0 g 投与群で類似した値を示した。

3 comp. model で解析した各組織の速度定数 K_{13} , K_{31} は、0.5 g と 1.0 g 投与群間にやや差異が認められた。しかし、各組織における K_{13} と K_{31} の比は、両投与群間にほぼ近似し、いずれも組織内濃度と血中濃度とはよく相関する推移を得た。

そして、本剤の婦人各組織への移行は速やかであり、0.5 g と 1.0 g 投与群間に明らかな dose response を認めた。

C) むすび：T 1982 の上述した婦人性器内移行は、本剤の有用性を裏づける体内動態である。

216. 産婦人科感染症における嫌気性菌分離の臨床的意義

二宮 敬宇・長谷川幸生

多治見市民病院産婦人科

産婦人科感染症から嫌気性菌が多く分離されることは周知であり、その病原的意義もよく検討され報告されている。

演者らは過去3年間、産婦人科感染症から嫌気性菌の分離を行ない、その分離の臨床的意義についても検討した。

成績：298 名から 374 の材料が得られ、そのうち 279 例が細菌培養陽性であった。この 279 例中、61 例が嫌気性菌のみ、88 例が好気性菌との混合、計 149 例 (54%) から嫌気性菌が分離された。

臨床材料別による嫌気性菌分離率では、子宮内容 50%、陰頸管分泌物 52%、膿 58%、羊水 33%、血液 50%、腹水 (ダグラス穿刺液) 55% であったが、子宮内容、膿、腹水では、29%、29%、37% にそれぞれ嫌気性菌のみが分離され、陰頸管は 12% と低かった。

141 例の材料から 206 株の嫌気性菌が分離された。*Bacteroides* 70 株、*Peptococcus* 62 株、*Peptostreptococcus* 21 株、無芽胞グラム陽性桿菌 39 株、などが多く分離された菌株であった。嫌気性菌と混合で分離された好気性菌 100 株で、そのうち *S. faecalis* 27 株、*E. coli* 17 株と多く分離された。

嫌気性菌が分離された症例の中で、産科感染症例について、その臨床的意義を検討した。Puerperal fever の 6 例では、ほとんどが、嫌気性菌の複数菌種による感染で、帝切例、低蛋白血症、貧血などの背景因子が存在した。その臨床症状は好気性菌例と変わることはなかった。

217. 産婦人科領域における Piperacillin (PIPC) の基礎的検討

Piperacillin 産婦人科研究会

(代表：川崎医科大学産婦人科 高瀬善次郎)

目的：Piperacillin (PIPC) の婦人性器各組織および骨盤死腔浸出液への移行を検討し、婦人性器感染症に対する PIPC の有効性を評価する。

方法：単純子宮全摘除術を施行する患者に術前 PIPC を 2 g 静注し、子宮動脈、子宮体部筋層、子宮内膜、子宮頸部、子宮腔部、卵管、卵巣など各組織中の薬剤濃度を測定した。また、広汎子宮全摘除術を施行した患者に

術後 PIPC 2g を静注または点滴静注し、投与後経時的に骨盤死腔液を採取し、薬剤濃度を測定した。

濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法により行ない、測定に際し血清はヒト血清で、骨盤死腔浸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は血中濃度が two compartment model で規定される次式を用いた。

$$\text{血中濃度: } C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$\text{組織内, 死腔液濃度: } C = M(Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-K_{31}t})$$

成績: 2g 静注例における子宮動脈血清の半減期は 49 分であった。各性器組織中濃度の最高値 ($C_{\max}$), それに達する時間 ($T_{C_{\max}}$) はそれぞれ 卵管 25.0 $\mu\text{g/g}$, 25 min, 卵巣 31.0 $\mu\text{g/g}$, 40 min, 子宮内膜 31.0 $\mu\text{g/g}$, 20 min, 子宮筋層 44.1 $\mu\text{g/g}$, 15 min, 子宮頸部 31.7 $\mu\text{g/g}$, 35 min, 子宮腔部 26.0 $\mu\text{g/g}$, 35 min, 骨盤死腔液では 41.9 $\mu\text{g/ml}$, 105 min であった。骨盤死腔液中の消長は血中濃度に比べゆるやかな曲線で減少した。点滴静注によっても上記と同傾向が認められた。

考察: 本剤の婦人性器各組織および骨盤死腔液中への移行は良好で、産婦人科領域感染症でよく分離された, *E. coli*, *S. faecalis* 嫌気性菌の本剤に対する MIC_{80} 以上の濃度が、子宮各組織で 3~6 時間、死腔液で 8~19 時間持続した。これらの成績から、本剤の産婦人性器感染症に対する臨床効果が期待でき有用性が示唆された。

218. Piperacillin の産婦人科領域における臨床的研究

Piperacillin 産婦人科研究会

(代表: 川崎医科大学産婦人科 高瀬善次郎)

高瀬善次郎・白藤 博子・清水 哲也・橋本 正淑
真木 正博・針生 峰子・広井 正彦・千村 哲朗
松田 静治・張 南 薫・福永 完吾・国井 勝昭
蜂屋 祥一・中島 敏男・楠原 浩二・大川 公康
吉田雄一郎・唐澤 陽介・林 茂・中村 英世
水口 弘司・植村 次雄・大塚 尚之・五十嵐正雄
大和田信夫・福田 透・野口 浩・八神 喜昭
小池 皓式・長谷川 玄・小林 巖・野田 克己
早崎 源基・岩砂 真一・二宮 敏宇・長谷川幸生
東出 香二・泉 陸 一・川端 正清・館野 政也
桑原 惣隆・杉浦 幸一・富田 哲夫・飯田 和質
岡田 弘二・金尾 昌明・山元 貴雄・保田 仁介
山本 浩・杉本 修・土居莊之介・野田起一郎
池田 正典・中島 襄・高島 英世・平池 秀和
青河 寛次・関 場 香・石井 良夫・白川 光一
窪田 孝明・井上 由美・山 辺 徹・高村 慎一

前山 昌男・徳永 達也・三森 寛幸・小林 裕
春田 恒和

全国 35 施設による Piperacillin 産婦人科研究会において以下の臨床的成績を得た。

1) 疾患別臨床効果: 総症例 231 例のうち小委員会により除外された 74 例を除く 157 例について検討した。157 例中著効 26 例, 有効 127 例, 無効 4 例で有効率 97.5% であった。内訳は子宮内感染 56 例 (98.2%), 骨盤内感染 50 例 (98.0%), 付属器炎 25 例 (96.0%), 外性器感染 15 例 (93.3%), 術創感染 11 例 (100%) であった。

2) 分離菌別臨床効果: 157 例中 86 例から 155 株の分離菌が検出された。単独感染群は 36 例 (有効率 91.7%), 混合感染群 50 例 (100%) で、好気性菌, 嫌気性菌のいずれに対しても優れた成績を示した。

3) 分離菌の細菌学的効果: 155 株中好気性菌は 121 株, 嫌気性菌は 34 株で、その消長は *S. faecalis* 20 株 (消失率 80%), *E. coli* 36 株 (88.9%), *Bacteroides* 13 株 (83.3%) と優れた成績を示した。

4) 副作用: 231 例中発疹 2 例, 悪寒 1 例, 頭痛 1 例, GOT・GPT 上昇 2 例, GOT 上昇 1 例が認められたがいずれも投与後まもなく回復しており, 安全性は高いと思われた。

5) まとめ: PIPC は性器感染症 157 例に対し, 97.5% の優れた臨床成績を示し, 分離菌別にみても *S. faecalis*, *E. coli*, *Bacteroides* などに優れた効果を認めたことは, 本剤の広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を反映したものと考えられる。また副作用も少なく安全性も高いことより, PIPC は産婦人科領域における性器感染症に対し有用な薬剤であると思われるが, 今後なお症例を重ねて検討したい。

219. 産婦人科領域における Cefmetazole の臨床的検討

尾崎 公己

大阪府立成人病センター婦人科

末原 則幸・倉智 敬一

大阪大学産婦人科

阪大病院産婦人科関連 17 施設で Cefmetazole (CMZ) の有効性, 安全性, 有用性の検討を行なった。

対象: 産婦人科患者 50 例に CMZ を投与した。対象患者年齢は 16 歳~76 歳で, 平均 34.6 歳であった。感染症としては, 子宮付属器炎 14 例, 骨盤腹膜炎 13 例などであった。50 症例中 23 例はすでに他剤の投与を受

け無効例であった。

CMZ 投与方法：投与量は 2~4 g が最も多く、期間は 4 日 5 日が各 8 例、6 日 7 日が各 7 例であった。

効果：50 症例での有効性は、著効 12 例、有効 30 例、無効 8 例で、有効率は 84% であった。感染症別にみると、子宮付属器炎での有効率 92.9%、骨盤腹膜炎で 92%、子宮内膜炎 92.1% であった。なお、他剤無効例 23 例中著効 4 例、有効 14 例で、有効率 78.3% であった。

細菌検査で、検体採取可能な 42 例中、36 例に細菌が検出され、そのうち CMZ 投与後、細菌が陰性化したものは 28 例、80% 減少した例が 2 例、不変 1 例、菌交代 4 例であった。

副作用：3 例において GOT の軽度上昇が認められた。1 例に口内炎の発生をみた。

以上の結果から、CMZ は、産婦人科感染症に対し有用性の高い薬剤と考えられた。

220. 産婦人科領域における Cefotetan (YM 09330) の基礎的研究

張 南 薫, 他

昭和大学産婦人科

目的：Cefotetan (CTT) を静注または点滴静注して婦人性器組織および骨盤死腔浸出液への移行を検討し、婦人性器感染症に対する CTT の有用性を立証することを目的とした。

方法：単純子宮全摘出術施行患者 82 例に、術前 CTT 1 g を静注または点滴静注し、子宮動脈血、子宮体部筋層、子宮内膜、子宮頸部、子宮腔部、卵管、卵巣など、各組織中の薬剤濃度を測定した。また広汎子宮摘除術を施行した患者 10 例に術後 CTT を点滴静注し、投与後経時的に骨盤死腔液を採取し薬剤濃度を測定した。

濃度測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とする Agar well 法により行ない、標準溶液は、血清は血清により、組織および骨盤死腔液はリン酸緩衝液により作成した。薬動力学的解析は、血中濃度が two compartment model で規定される次式を用いた。

$$\text{血中濃度 I. V.: } C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$\text{組織濃度 I. V.: } C = S[Ae^{-\alpha t} + Be^{-\alpha t} + Ce^{-\beta t}]$$

成績：CTT 1 g 静注例の肘静脈血清および子宮動脈血清の最高濃度、および血中半減期はそれぞれ肘静脈血清 165.8 $\mu\text{g/ml}$, 3.194 hr., 子宮動脈血清 168.5 $\mu\text{g/ml}$, 3.431 hr. であった。各性器組織中濃度の最高値およびそれに達する時間はそれぞれ卵管 28.81 $\mu\text{g/g}$, 0.8 hr., 卵巣 24.25 $\mu\text{g/g}$, 1.41 hr., 子宮内膜 14.05 $\mu\text{g/g}$, 1.15 hr.,

子宮筋層 24.85 $\mu\text{g/g}$, 0.514 hr., 子宮頸管 28.49 $\mu\text{g/g}$, 0.629 hr., 子宮腔部 32.15 $\mu\text{g/g}$, 0.776 hr., 骨盤死腔液 12.86 $\mu\text{g/g}$, 2.488 hr. であった。骨盤死腔液中の消長は血中濃度に比べゆるやかな曲線で減少した。点滴静注によっても同様の傾向が認められた。

考察：本剤の婦人性器組織および骨盤死腔浸出液中への移行は良好であり、産婦人科領域感染症から検出される菌の大部分に対する本剤の MIC 値を上回る濃度の移行が認められた。この成績から、本剤の子宮内感染、骨盤内感染、子宮付属器感染など婦人性器感染症に対する臨床効果が期待でき、有用性が示唆された。

221. 産婦人科領域における Cefotetan (YM 09330) の臨床検討

Cefotetan 産婦人科研究会

(代表：川崎医科大学産婦人科 高瀬善次郎)

青河寛次・皆川正雄・阿部 純

杉山陽子・山路邦彦・河村就子

社会保険神戸中央病院産婦人科

清水 哲也・山田 隆一

旭川医科大学産婦人科

千村哲朗・後藤 正・森崎伸之

山形大学産婦人科

張 南薫・福永完吾・国井勝昭

昭和大学産婦人科

松田 静治・柏 倉 高

順天堂大学産婦人科

荒井 清・穂垣正暢・中浜之雄

帝京大学産婦人科

松本ゆり子・井川 名記

東京船員保険病院産婦人科

小原 達也・松井 幸雄

水谷 敏郎・野田 正和

東京共済病院産婦人科

真田 幸一・林 鶴 雄

愛育病院産婦人科

小 幡 功・今川 信行

倭成病院産婦人科

林 茂・坂倉 啓一

川崎市立川崎病院産婦人科

野田克己・岩砂真一・早崎源基

岐阜大学産婦人科

長谷川幸正・二宮敬宇・牧野茂徳

多治見市民病院産婦人科

伊原 由幸・籠田 文夫

横山 重喜・後藤 忠雄

静岡県立中央病院産婦人科

一條 元彦・森山郁子・新谷雅史

小坂井秀宣・高山辰男

奈良県立医科大学産婦人科

岡田 弘二・金尾 昌明

山元 貴雄・保田 仁介

京都府立医科大学産婦人科

野田起一郎・服 部 浩

近畿大学産婦人科

高瀬善次郎・藤原道久・河本義之

瀬戸真理子・白藤博子

川崎医科大学産婦人科

平林 光司・岡田 悦子

国立福山病院産婦人科

土 光 文 夫

広島市民病院産婦人科

郡 田 義 光

小倉記念病院産婦人科

山 辺 徹・本村龍太郎

長崎大学産婦人科

屋比久 武・瑞慶山 茂

沖縄県立中央病院産婦人科

上野一恵・渡辺邦友・山田規恵

岐阜大学嫌気性菌研究施設

婦人性器感染症に対する Cefotetan (CTT, YM-09330) の有用性を評価するため、全国的規模での研究会を組織し、臨床効果、細菌学的効果および副作用を検討した。

A) 対象および方法：解析対象は 225 例で、対象疾患は子宮内感染・骨盤内感染・外性器感染・子宮付属器炎・乳腺炎・術後創感染などで、1 日 1~4 g を分 2 投与し、点滴静注、静注、筋注した。有用性評価は、細菌検査・臨床症状の推移・副作用の観察など血液・尿所

見、肝腎機能についての臨床検査を実施した。

B) 成績：解析対象：225 例中、著効：53 例 (23.6%)、有効：150 例 (66.7%)、無効：22 例 (9.8%) で、有効率 90.2% である。

臨床診断別有効率は、子宮内感染：92.3%、骨盤内感染：85.0%、外性器感染：86.4%、子宮付属器炎：90.9%、乳腺炎：87.5%、術後創感染：100% であった。他の抗生剤に無効の 80 例に対し 88.8% の有効率を得た。

細菌学的効果は、全体として 90.8% であり、このうち、グラム陰性菌：92.2%、嫌気性菌：96.3%、グラム陽性菌：84.4% であった。

投与後出現菌は、*S. faecalis* などのグラム陽性菌が多かった。

副作用は、CTT 投与 273 例中 11 例 (4.0%)、臨床検査異常は 10 例 (3.7%) でトランスアミナーゼ異常が大部分であり、いずれも、他の cephem 系物質と同程度であった。

C) むすび：Cefotetan は婦人性器感染に対し優れた有用性を示すものと考えられる。他剤無効例に対し良好な結果を得たのは、 β -ラクタマーゼに対し安定で他剤耐性菌に有効であること、組織中濃度が長時間持続すること、などの特性によると推定される。

222. 子宮頸癌術後尿路感染症に対する BRL25000 の基礎的および臨床的検討

早崎源基・岩砂真一・近藤英明

伊藤邦彦・野田克己

岐阜大学産婦人科学教室

目的： β -lactamase inhibitor の Clavulanic acid と Amoxicillin の合剤である BRL 25000 について子宮頸癌術後尿路感染症における基礎的および臨床的検討を行った。

方法：1. 術後尿路感染症から分離された教室保存の種々の菌に対して BRL 25000, AMPC および CEX の MIC を日本化学療法学会標準法にて測定した。

2. 子宮頸癌術後の尿路感染症 25 例に 1 日 1, 125 mg を 5 日間投与し、UTI 薬効評価基準に基づいて臨床効果を判定した。また検出菌の β -lactamase の定性試験を Penicillin G を基質とする bromcresol purple 法によって施行した。

成績：1. 教室保存臨床分離菌株の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *P. vulgaris* の AMPC 耐性菌に対して BRL 25000 は著明な抗菌力を示した。

2. 子宮頸癌術後の尿路感染症に対して BRL 25000

による治療の有効率は84%であった。AMPC感受性菌による感染症例では85.7%, *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*による感染症例を除いた β -lactamase産生AMPC耐性菌による感染症例では87.5%の有効率であった。

考案: BRL 25000の抗菌力は*E. coli*, *K. pneumoniae*ではCEXとほぼ同じであるが, CEX耐性の*Proteus*, *S. faecalis*などにも抗菌力をもっており, 子宮頸癌術後の尿路感染症の治療に有用と考えられる。

223. Cefpiramide (SM-1652) の基礎的・臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

八反田 薫・斎藤美知子・戸次英一

天使病院内科

中西昌美・西代博之・葛西洋一

北海道大学第一外科

抗 β -lactamase性と幅広い抗菌spectrumを有するCefpiramide (SM-1652, CPM)は血中濃度持続時間の長い, 胆道系移行の極めて良好な特徴を有する新しく開発されたcephalosporin系抗生剤であるが, 本剤を用い, 皮膚軟部組織感染症10例, 胆道系感染症15例, 急性虫垂炎その他の腹膜炎10例, 外来における手術を行なわなかった急性虫垂炎5例, 計40例に使用して, 著効12例, 有効27例, やや有効1例の成績を得た。投与方法は0.5g 1日1回投与が5例, 0.5g 1日2回投与が11例, 1g 1日1回投与が23例, 1g 1日2回投与が1例で, 全例静注または1~2時間の点滴静注により3~14日間投与を施行した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

一部の症例(胆嚢炎8例, 腹膜炎8例)で術前にCPM 0.5gを静注して, 術中採取した各種体液, 組織内のCPM濃度を測定した。総胆管胆汁への移行は極めて良好で, 静注後約1時間でピークに達し, 436.0~3250.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。胆嚢胆汁内CPM濃度は, 胆嚢管閉塞例で4.86~12.6 $\mu\text{g/ml}$, 開存例で1,570~1,770 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を示し, 胆嚢壁内濃度も5.9~84.5 $\mu\text{g/g}$ であった。虫垂壁内濃度は炎症の強いものでは12.7 $\mu\text{g/g}$ を認めた。経時的に採取した腹膜炎の膿性腹水内CPM濃度は, 静注直後0.07, 10分後0.16, 20分2.8, 45分7.8, 50分6.5 $\mu\text{g/ml}$ の数値を示した。この濃度は起炎菌の*E. coli*などのMICを大きく上回っており, 本剤の有用性が裏づけられたといえる。また, 本

剤の血中濃度の持続時間よりみて, 軽症ないし中等症では1回0.5g~1g 1日1回の静注にて有効であるといえる。

(質問) いわき共立病院 林 泉

質問1. 炎症の強さと組織内濃度との間に相関がありますか。

答: あるように思えるが明確には検討していない。

質問2. 1日1回投与と2回投与の区別の基準をお持ちでしょうか。

答: 中村先生 はっきりは持っていないが, 炎症の強さで区別する。

山作先生 菌のMICが分かるまでは2回投与し, MICと血中持続時間を知ったうえで1回投与とするが, 1回投与のケースが多いと思われる。

224. 健康成人志願者と肝機能障害患者におけるCefpiramide (SM-1652) の薬動力学的研究

山作房之輔・鈴木 康稔

水原郷病院内科

健康成人男子志願者4名にcross over法にてCefpiramide (CPM) 0.5g/1 hr., 1.0g/1 hr. 静脈内定速度注入, 0.5g 静注, 0.5g 筋注, 対照としてCefoperazone (CPZ) 1.0g 静注を行ない, 血清中, 尿中濃度をBioassayとHPLCで測定した。両測定法の測定値は20%くらい異なることもあったが血清中濃度は $y=0.933x-1.74$, 尿中濃度は $y=0.965x+18.3$ の1次相関を示し, 相関係数はともに0.1%以下の危険率で0.98であった。志願者のうち1名の体液内濃度が他の3名と著しく異なっており, 後に詳細な肝機能検査を行ない, 酵素系はすべて正常であったがICG消失率0.034, 15分停滯率72.2%の高度異常者と判明したので別扱いとし, 残る3名を正常群とした。two compartment open modelで解析した正常群の静脈内投与時の $T_{1/2}(\beta)$ は2.81~4.99時間, 8時間後までの尿中回収率は12.0~21.8%, Cl_R/Cl_B は0.130~0.316であったが, ICG異常例では9.46~19.33時間, 29.1~37.9%, 0.765~1.383で, CPZでも正常群の1.42~1.91時間, 24.8~38.1%, 0.265~0.394に対して5.26時間, 70.7%, 1.068と異なる結果となった。

肝機能障害のない肺炎1名と胆道感染症6名を中心とする肝機能障害患者9名にCPMを0.5g 静注した際の2, 5, 10時間後の血清中濃度をone compartment open modelで解析した。肺炎例の血清中濃度は正常群と近似で, $T_{1/2}$ は3.30時間であった。肝機能障害患者では全

例に $T_{1/2}$ の延長を認め、5.0～11.55 時間であった。血清中濃度最高値は2時間値は肺炎例の2.6倍、10時間値は8.8倍高値であった。肝機能は血清蛋白電気泳動、Bilirubin, Al-P, GOT, GPT, LDH, LAP, Ch-E, ICG 排泄試験を行なったが、腎機能障害時の C_{cr} のような CPM の $T_{1/2}$ 延長の指標となし得る単一の特定の検査項目は認められなかった。

(質問) いわき共立病院 林 泉

質問 肝機能障害のある患者に CPM とか CPZ のような胆汁排泄型抗生剤を投与すると、腎排泄機構が代しょうするが、かなり効率よく行なわれるようです。逆に、腎機能障害患者に腎排泄型抗生剤を投与すると胆汁排泄機構が代しょうしますか。

答 理論的にはそうであるが、その立証は実際問題としてなかなか困難である。

225. 腎疾患患者における Cefotiam の体内動態

後藤淳郎・土井正博・西山敬介

日本赤十字社医療センター内科

目的：腎機能障害時の Cefotiam (CTM) の用法・用量を知るために、種々の程度の腎機能障害患者に CTM を静注し、薬物動力学的検討を行なった。

方法：腎疾患患者 17 例（急性腎盂炎 5, 慢性腎盂腎炎再燃 4, 急性腎不全 2, 慢性腎不全 6）に CTM 1g を one shot 静注し、15 分, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間後に採血および2時間ごとに採尿し、血中および尿中 CTM 濃度を測定した。なお、CTM 濃度はいずれも *Pr. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とするアガーウェル法で測定した。

成績：症例をクレアチニン・クリアランス (C_{cr}) 値により A 群 ($C_{cr} \geq 50$ l/日, 7), B 群 (50 l/日 $> C_{cr} \geq 10$ l/日, 4) および C 群 ($C_{cr} < 10$ l/日, 6) の3群に分類すると、各群の平均 C_{cr} はそれぞれ 92 ± 4.5 (S.E.), 20 ± 2.6 および 5.0 ± 1.3 l/日であった。血中濃度の時間的変化を two compartment model に従い、simulation curve を求めると、A, B, C 群はそれぞれ $C_p = 152 \times e^{-3.31t} + 27.0 \times e^{-0.67t}$, $C_p = 116 \times e^{-4.67t} + 74.8 \times e^{-0.25t}$, $C_p = 104 \times e^{-2.31t} + 77.5 \times e^{-0.15t}$ で表わされた。したがって、 β phase の半減期は A 群では 1.0 時間に対し B 群では 2.7 時間、C 群では 4.6 時間と延長した。CTM 尿中排泄率は A 群では 2 時間で $66 \pm 12\%$ 、6 時間で $83 \pm 13\%$ と高いが、B および C 群では 6 時間で $36 \pm 8\%$ および $6 \pm 2\%$ と低かった。6 時間の尿中排泄率と C_{cr} の間には $r = 0.86$, $P < 0.001$ と高い相関関係が認められ

た。

考察・結語：腎疾患患者において CTM 静注後の血中濃度および尿中排泄率は腎機能によって大きく影響される。 C_{cr} が 30 l/日以下の患者では血中濃度の半減期は正常腎機能者の場合に比べて 3～5 倍に延長することから用量・用法の変更が必要である。腎不全が進行すると C_{cr} に平行して尿中排泄率が低下するが、血中濃度への影響はそれほど顕著ではなく、腎不全下では腎外の排泄・代謝の比重が増加している可能性が示唆される。

226. 慢性腎不全患者における Ceftezole, Cefotaxime 血中濃度について

長谷川 弘一

大阪市立城北市民病院内科

宮川 智秀

中外製薬総合研究所

慢性腎不全患者、特に血液透析中の患者の重大な合併症として、近年血管障害とともに感染症が注目されている。その中心的対策である抗生物質に注目し、cephalosporin 系抗生剤である Ceftezole (CTZ), Cefotaxime (CTX) を慢性腎不全患者に投与してその血中濃度を測定し、本剤の使用法について検討した。

方法は食餌療法中および血液透析中の慢性腎不全患者に CTZ, CTX 1g を生食塩水 20 cc に溶解して経静脈的に投与し経時的に採血した。測定は CTZ, CTX の Bioassay については *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした薄層ディスク法。CTX, desacetyl CTX については HPLC 法により実施した。血液透析中の患者の透析前、後に投与した群とも投与後最初の CTZ, CTX 血中濃度は、すでに報告された健常成人に比べて著明に高く、食餌療法中の患者では血清クレアチニン濃度に比例して高値を示した。特に血液透析導入直前の症例では著明な高値を示している。半減期については血液透析患者の透析時は健常成人のそれに近く、特に CTX についてはほぼ同値であった。しかし血液透析患者の非透析時および食餌療法中の患者では健常成人に比べて著明に高値を示していた。

血液透析患者における半減期の透析時と非透析時の著明な差異は血液透析による透析膜よりの除去がかなり多いことを示している。また CTX は CTZ に比べて血中濃度が低く、半減期も短かったが、これは体内でかなりの部分が代謝されて desacetyl CTX となっているものと思われる。食餌療法中の患者の desacetyl CTX 濃度は健常成人に比べて高く遅延した下降曲線を示した。慢性

腎不全患者では CTZ, CTX とともに血中濃度はかなり高値を示しているが、副作用もないことから投与に際しては血液透析の影響の少ない血液透析後が望ましいと考えられた。

227. 慢性腎不全における Cefoxitin の体内動態について

小野 哲也・下原 康彰

清水 泉・岡田 啓成

国家公務員共済組合連合会呉共済病院内科

Cefoxitin (CFX) はセファマイ系の最初の抗生物質で、腎排泄型といわれている。腎機能障害例を C_{cr} が 70 ml/min 以上 (I 群), 70~30 (II 群), 30~10 (III 群), 10 以下 (IV 群) とし、透析例を V 群として、CFX 2 g を静注し、時間おきに血中濃度と尿中排泄量を測定した。体内動態は血中濃度推移を two compartment open model に従ってコンピュータ解析した。CFX の体内消失と腎クリアランスは明瞭に相関し、腎排泄型であった。血中濃度は I 群では 2 時間で 30 μ g/ml, II, III 群では 6 時間で 20 μ g/ml に低下、IV 群では低下は著明に延長していた。V 群は透析中かなり低下するが、非透析時は著明に遅延している。尿中排泄は血中濃度によく対応し、I 群は 2 時間、II, III 群は 6 時間までに多量が排泄されそれ以後は減少している。IV 群では 48 時間の累積でも投与量の 40% にしか達していない。生物学的半減期は I 群で約 1 時間、II, III 群で約 1.8 時間であるが、IV 群では 13 時間以上に及んでいる。消失速度定数、血中消失速度、腎クリアランスもこれからの変化に呼応して IV 群において著明な遅延が認められた。解析パラメータを用いて連続投与時のシミュレーションをみると、IV 群の症例では 12 時間ごとの 2 g 投与でも 5 回投与くらいまで血中残留濃度が増加し、III 群の症例では 6 時間ごとの投与でも投与後 6 時間後には 25~30 μ g/ml となり残留濃度の上昇はみられなかった。

以上より、 C_{cr} が 10 以上の症例に CFX を投与する場合、6 時間以上の投与間隔であれば血中への残留濃度の増加はないと考えられる。 C_{cr} が 10 以下の症例および血液透析患者の非透析時には投与間隔を考慮する必要があると思われる。

228. 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

石川 周・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, SM-1652 をそれぞれ透析開始 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 24 時間前投与の場合、CEZ 1.0 g 投与群の場合 HPLC では投与 3 時間後で平均 123.0 μ g/ml, 6 時間後で 114.6, 12 時間後で 97.4, 24 時間後で 84.5, 透析終了時で 60.7 であり、PIPC 2.0 g 投与群の場合、投与 3 時間後で平均 103.1 μ g/ml, 6 時間後で 62.4, 12 時間後で 16.1, 24 時間後で 6.3, 透析終了時で 0.2 以下であり、SM-1652 1.0 g 投与群では投与 3 時間後で平均 117.0 μ g/ml, 6 時間後で 97.2, 12 時間後で 49.0, 24 時間後で 25.3, 透析終了時で 12.2 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 51.8%, PIPC は平均 23.9%, SM-1652 は平均 29.1% で、Bioassay では CEZ の場合平均 57.1%, PIPC は平均 21.7%, SM-1652 は平均 38.9% で 3 剤の体内動態傾向は CEZ 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、SM-1652 はそれらの中間的傾向であった。CEZ は PIPC, SM-1652 に比べ透析されにくく透析患者への投与には PIPC, SM-1652 より注意すべきである。この相違の主な原因は胆汁移行度が異なることと蛋白結合率の相違などがあげられる。今後もさらに投与方法を変え透析中の動態も検討してゆく必要があると思います。

229. 腎不全時における SM-1652 の血清中濃度, 尿中排泄動態および血液透析時の動態について

大川光央・平野章治・元井 勇
徳永周二・中嶋孝夫・折戸松男
菅田敏明・島村正喜・久住治男
金沢大学泌尿器科

美川郁夫・庄田良中・池田彰良
厚生連高岡病院泌尿器科

南後 千秋・岡 所 明
福井赤十字病院泌尿器科

目的: 新しく開発された注射用セフェム系抗生剤 SM-1652 を, 種々の程度の腎機能を有する 37 例に静脈内投与した際の血清中濃度, 尿中排泄動態を検討するとともに, 血液透析時の血清中濃度の変化についても検討した。

方法: 対象は, 健康成人ボランティア 6 例および種々の程度の腎機能障害を有する成人患者 31 例の計 37 例であった。なお明らかな肝機能障害を有する症例は対象から除外した。方法は, 本剤 500 mg を生理食塩液 20 ml に溶解し, 上腕の静脈より正確に 3 分間かけて静注後, 経時的に採血・採尿し, 濃度測定は *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とする Agar well 法で行なった。腎機能の指標としては, 24 時間内因性クレアチニンクリアランス (C_{cr}) を用いた。また薬動学的解析は, two compartment open model に従った。

成績: 本剤投与直後の血清中濃度は, 腎機能障害程度と関係なくほぼ一定であったが, β -phase では腎機能障害者でやや遅延化する傾向が認められた。これを β -phase における血清中濃度半減期 ($t_{1/2\beta}$) についてみると, 腎機能正常者における $t_{1/2\beta}$ は平均 4.06 時間であり, 腎機能障害者でやや延長するものの C_{cr} と $t_{1/2\beta}$ との間には有意の相関は認められなかった。 $t_{1/2\beta}$ のみならず, 消失速度定数, 分布容積, 血清中濃度曲線下面積などの血清中濃度の推移にのみ依存する薬動学的パラメータと C_{cr} との間には有意な相関は認められなかった。腎機能正常例における 24 時間までの累積尿中回収率は平均 21.5% で, 腎機能の低下に伴い減少した。なお血液透析による本剤の $t_{1/2\beta}$ の短縮は認められなかった。

考按: 以上の成績より, 本剤は特に投与法の調節なしに, 腎不全患者に投与し得る新しいセフェム系抗生剤と考えられた。これは, 腎が本剤の主排泄経路でないこと

に由来しているものと考えられた。

230. 実験的単腎マウスの腎機能障害モデルにおける各種抗生剤の吸収排泄について

藤村 宣夫・湯浅 健司
徳島大学泌尿器科
(主任: 黒川一男教授)

四辻 彰・滝 秀雄・高畑正裕
保田 隆・才川 勇
富山化学工業総合研究所

目的: 腎機能障害時における抗生剤の適正投与量決定の一助とするため, 実験的単腎マウスの腎機能障害モデルにおける各種抗生剤の吸収排泄について検討した。

方法: ICR 系マウスを用いて下記の 3 種類の腎機能障害モデルを作製した。①尿管狭窄による水腎症モデル。②BEA による急性腎障害モデル。③電気メスで腎の一部を焼き切る腎部分摘除モデル。さらに①, ②, ③のモデルで, それぞれ障害腎のみを有する単腎群 (A 群), 障害腎と健常腎を有する群 (B 群), 健常腎のみを有する単腎群 (C 群), 正常群の 4 群を作製した。この 3 種類のモデルのそれぞれ 4 群に, PIPC, CBPC, CPZ, CEZ, および TOB を 50 mg/kg s.c. 投与し, その血清中濃度, 腎臓中濃度および尿中排泄率を調べた。各抗生剤濃度はすべてペーパーディスクを用いる寒天平板拡散法により測定した。

結果: B 群と C 群には 1 個の健常腎があるため, 各抗生剤の体内動態は正常群とほとんど変わらなかったが, A 群, すなわち障害腎のみを有する単腎群で, その体内動態は大きく変動した。血清中濃度は 3 種類のモデルに共通して, $TOB > CEZ, CBPC > CPZ, PIPC$ の順に持続した。腎臓中濃度は水腎症モデルでは, $TOB, CEZ, CBPC > CPZ, PIPC$ の順に持続したが, BEA による急性腎障害モデルと腎部分摘除モデルでは, TOB 以外は各抗生剤間で同様に持続した。尿中排泄率は $CPZ, PIPC > CBPC, TOB, CEZ$ の順に低下した。

考察: PIPC と CPZ は CBPC, CEZ および TOB に比べ腎障害時でも抗生剤の体内動態にそれほど大きな変動を示さなかった。これは, PIPC と CPZ は胆汁排泄型の抗生剤なので, 腎機能低下による抗生剤の排泄遅延状態が肝臓によって代替排泄されたためと推察される。

231. 化学療法剤の尿中排泄に及ぼす手術侵襲の影響 (第1報)

尿中排泄量と $F_E\text{Drug}$ の変動

奥沢星二郎・相川 直樹
露 木 建・石引 久弥
慶応義塾大学外科

目的：手術侵襲による化学療法剤の尿中排泄の変動を調べ、その機序について $F_E\text{Drug}$ (Fractional excretion of Drug) を指標として検討した。

対象および方法：術前検査で明らかな腎機能障害を認めなかった胃癌患者8例を対象として、術前および術後0病日に、それぞれ SN-401 (Ceftazidime) 1g を one shot で静注し、静注後6時間まで経時的に血中および尿中の SN-401 ならびにクレアチニン濃度および尿量を測定した。SN-401 濃度は Bioassay にて測定した。

$F_E\text{Drug}$ は以下の計算式より算出した。

$$F_E\text{Drug} = \frac{(\text{尿中薬物濃度}) \times (\text{血中クレアチニン濃度})}{(\text{血中薬物濃度}) \times (\text{尿中クレアチニン濃度})} \times 100 (\%)$$

結果：SN-401 の血中濃度は術後2時間、4時間において術前に比べ有意に低かった。

SN-401 の投与後6時間までの尿中排泄量は術前に比べて術後に平均37%増加した。尿量および Creatinine clearance は術前後で有意差を認めなかったが、 $F_E\text{Drug}$ をみると術前は100~120%であったのに対して、術後は160~250%と有意に高値であった。

考察：術前に比べ術後では化学療法剤の尿中排泄量が増加し、それに伴い血中濃度が低下する傾向にあった。その機序としては、 $F_E\text{Drug}$ が術後高値を示したことから、手術侵襲による尿細管での薬物動態の変化、すなわち薬剤の尿細管における相対的分泌亢進が一因と考えられた。薬物の尿中排泄は、ネフロンにおける糸球体濾過および尿細管での分泌と再吸収の総和である。 $F_E\text{Drug}$ は糸球体で濾過された薬物のうち、尿中に排泄された割合を示すもので、尿細管における薬物動態(分泌と再吸収)の指標として有用であると考えられた。

232. 年齢を考慮したトブラマイシン・ノモグラムの考案

渡 辺 誠

東京厚生年金病院薬剤部

三 橋 慎 一

東京厚生年金病院泌尿器科

石 川 道 雄

東京厚生年金病院整形外科

山岡 澄夫・真下 啓明

東京厚生年金病院内科

目的：高齢患者におけるトブラマイシン投与法を簡便に設定するために、投与間隔を腎機能に合わせて延長する方法でノモグラムを作製し、血中濃度モニタリングの結果より検討を加えた。

方法：1) 投与量：初回投与時の最大血中濃度($C_{\max}$)と体重当りの投与量の相関を求め、 $C_{\max}$ を $4\mu\text{g/ml}$ としたときの投与量を求めた。

2) 投与間隔：半減期($t_{1/2}$)の3倍で最大安全血中濃度の $12\mu\text{g/ml}$ が、最小血中濃度($C_{\min}$)の中毒域である $2\mu\text{g/ml}$ を充分下回ることから、

$$\text{投与間隔} = t_{1/2} \times 3 \quad (1)$$

とし、 $t_{1/2}$ は腎機能より算出した。

3) ノモグラム化：1) は体重より、2) は臨床上得やすい血清クレアチニン値(S_{cr})と年齢よりクレアチニン・クリアランス(C_{cr})を求め、さらに以下の(2)式に代入して消失速度恒数(K_{el})を求め、 $t_{1/2}$ に換算した。

$$K_{el} = \alpha \times C_{cr} + K_{nr} \quad (2)$$

次にこの $t_{1/2}$ の3倍を区切りとして投与間隔を1日の投与回数で設定し、縦軸に S_{cr} 、横軸に年齢を付したグラフ上に表わした。ただし(2)式の α 、および K_{nr} は文献値を用いた。

結果および考案：現在までに入手した(2)式に関する文献値より、それぞれノモグラムを作製し、モニタリング時の結果を用いて検討を加えた結果、BECHTOL^{*}の値を用いたものが適当と思われた。

今回作製したトブラマイシン・ノモグラムは、年齢、体重、および S_{cr} の容易に知り得る因子を用いて、加齢による腎機能の低下を反映させようとして投与法を設定できるため、特に高齢者の治療に有用と思われる。

* BECHTOL, L. D. & BLACK, H. R.: Am. J. Med. Sci. 269: 317~321 (1975)

233. 点滴静注によるアミノ糖系抗生剤の吸収排泄について

岡田敬司・河村信夫・大越正秋

東海大学泌尿器科学教室

近年アミノ糖系抗生剤が点滴静注で使用される機会が、欧米はもとよりわが国でも増加しているようである。この系統の薬剤は治療域と中毒域が狭いため、ベッドサイドでの簡易迅速な血中濃度の測定が望まれ、そのため EIA によるキットが販売されている。そこで今回われわれは最近販売になった MCR と TOB を点滴静注で使用し、一部血中濃度の測定に Syva 社の EMIT セットによる簡易測定法を使用し、Bioassay 値と比較し、さらに点滴静注法の安全性を検討した。

健康成人男子 4 名に MCR 60, 120 mg を各々 1, 2 時間で、TOB 60 mg を 1 時間、120 mg を 2 時間で、生食 300 ml に溶解し点滴静注した。

1) TOB 60 mg, 120 mg, MCR 120 mg (1 時間) 投与で Bioassay と EMIT assay を比較したが、比較的良好な相関を示した。

2) MCR 60 mg 1 時間投与でピーク値 $7.3 \mu\text{g/ml}$, 120 mg では $9.5 \mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}(\beta)$ はいずれも、2.33 時間であった。

3) MCR 60 mg 2 時間投与でピーク値 $5.7 \mu\text{g/ml}$, 120 mg 投与で $8.7 \mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}(\beta)$ は各々 2.7, 2.2 時間であった。

4) TOB 60 mg 1 時間点滴でのピーク値は $5.9 \mu\text{g/ml}$, 120 mg 2 時間点滴で $7.5 \mu\text{g/ml}$ であった。 $T_{1/2}(\beta)$ は、各々 1.8 時間、2.0 時間であった。

5) 尿中回収率は MCR 60 mg 1 時間、2 時間投与いずれも 24 時間までで 90% 以上であったが、120 mg 投与の場合、53.7%, 61% と低い値であった。TOB の場合 60 mg, 120 mg いずれも 90% 前後の値であった。

以上のことから同じ投与量では MCR の血中濃度は TOB のより高く、持続する傾向があること、MCR の 120 mg 投与で尿中回収率が低いので腎内蓄積の可能性が考えられ、今後さらに検討を要すると考えられた。なお各試験の投与前後における末梢血、血液生化学的、尿検査などで特に異常は認めていない。

EMIT assay は簡便に血中濃度を測定できるので有用と考えられた。

234. 腎障害患者における抗生剤の体内動態に関する研究 (続報)

—Gentamicin 点滴静注における適正使用法の検討—

北条敏夫・斎藤 篤・嶋田甚五郎

大森雅久・柴 孝也・山路 武久

井原裕宣・加地正伸・三枝 幹文

宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

目的：各種腎機能者における Gentamicin (GM) 点滴静注時の体内動態を検討し、併せてその適正使用法の設定を試みた。

対象ならびに方法：対象は感染症を有しない腎機能正常から腎不全に至る患者 14 名である。GM は 40 mg を 5% ブドウ糖 250 ml に溶解し、1 時間かけて点滴静注した。点滴開始後 30 分、1 時間 (点滴終了時)、点滴終了後 1, 2, 4, 6, 12, 24 時間後に採血して血中濃度を Bioassay により測定した。

成績：対象を腎機能別に 4 群に分類して血中濃度推移をみると、いずれの場合も点滴終了時に最高血中濃度を示したが、その値は腎機能正常群では平均 $5.73 \mu\text{g/ml}$, 高度障害群でも平均 $6.69 \mu\text{g/ml}$ で各群間に差はなかった。腎機能正常群では以後速やかに低下し、点滴終了後 6 時間で平均 $0.52 \mu\text{g/ml}$ になったのに対して、腎機能の低下につれて血中濃度は持続する傾向を示し、高度障害群では 24 時間後でも平均 $2.14 \mu\text{g/ml}$ と高濃度が持続した。以上の成績をもとに one compartment model による薬動力学的解析を行ない、 K_{el} , V_d , $T_{1/2}$, AUC を求めた。このうち K_{el} と C_{cr} 間には正の相関 ($r=0.975$) が認められ、両者間に回帰直線式 $Y=0.0140+0.00424 X$ が成立した。この式を Dettli の使用公式に代入し、初回量ならびに維持量を求めるための式を作成した。さらに適正使用量を容易に算出するためのノモグラムも作成した。

結語：GM 40 mg を 5% ブドウ糖 250 ml に溶解し、1 時間で点滴静注した際の血中濃度推移より、腎障害時における適正使用量算出のための式を作成した。この式を使用することにより筋注時と同様の安全性ならびに有効性が得られると思われる。

235. Gentamicin 各種投与法における実験的検討

岩崎由紀夫・山下直哉・城崎慶治
老川 忠雄・砂川慶介・岩田 敏

慶応義塾大学小児科

東 條 雅 宏
伊勢慶応病院小児科

市 橋 保 雄
国立小児病院

目的：われわれは多核白血球の貪食殺菌能に影響を及ぼす、種々の要因について Diffusion chamber を用いた家兎実験系を考案し検討してきた。今回はこの実験系を用いて、筋注、one shot 静注、45 分間点滴静注の3種類の方法で投与された GM の、緑膿菌に対する殺菌効果を比較検討した。

方法：既報のように、0.22 μm の microfilter を装着した Diffusion chamber に緑膿菌単独、および緑膿菌＋家兎多核白血球を注入し、これを腹腔内に挿入する。3種の方法で GM を投与し 3, 6, 9, 12 時間目に開腹し、chamber 内の生残菌を測定した。血中および chamber 内濃度も経時的に測定した。緑膿菌の GM に対する MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ である。

結果：血中濃度は筋注時のピークは投与後 30 分で 16.8 $\mu\text{g/ml}$ 、45 分点滴静注時は点滴終了時の 29.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。one shot 静注時の5分後の値は 36 $\mu\text{g/ml}$ であった。2時間以後の血中濃度の推移は筋注時のみやや高い傾向であった。これに比べて、chamber 内濃度のピーク値および濃度推移は3種類とも類似していた。ただし one shot 静注群のみピーク値は1時間で他は2時間であった。白血球の存在の有無にかかわらず、菌数は3時間目まで減少するが、以後は増加していった。しかしその速度は白血球存在下の方がゆるやかであった。また投与方法別による差は認められなかった。

考按：白血球存在の有無にかかわらず、GM の濃度が MIC の 4～5 倍のときは、菌数は減少するが、2～3 倍に低下すると、菌数の増加が認められた。しかもその速度は GM 非投与時と同様であった。高濃度の GM の接触は生残緑膿菌の増殖にはほとんど影響を与えず、また白血球の貪食殺菌能を増強する効果も認めないよう思われた。3種投与方法別の効果に差は認めず、血中濃度の違いは、chamber 内濃度にはほとんど現われなかった。副作用を抑え、最大の効果を得るために、血中濃度の推移を調節しうる、点滴静注法の臨床への導入、検討が必

要であると思われた。

236. Amikacin の新生児・未熟児における薬物動態とそれに基づいた投与法の検討

藤井 良知・吉 岡 一・中沢 進
市橋 保雄・堀 誠・岩井直一
西村 忠史・小林 裕・山下文雄
一戸喜兵衛・清水 哲也・松田静治
張 南 薫・二宮 敬宇・岡田弘二
高瀬善次郎・木村龍太郎・由良二郎
故 八木沢行正

母子化学療法研究会

AMK の新生児・未熟児に対する安全性・有効性に関する共同研究は、まず筋注の検討から点滴静注にはいたので2年10か月を要したが、250例の薬動学的研究の結果を述べる。

日齢・年齢と半減期との関係は出生直後は3～7時間、7日まで変化は急激であるが1か月以後は2時間を割るようになり、1年以後は年長児と差がなく1～1.5時間となる。未熟児は成熟児よりも延長する。分布用量に関しては出生時約 400 ml で最大、年齢とともに減少し5歳以上では約 300 ml となる。細胞外液容量と一致し AMK は細胞外液に分布すると考えられる。生後1週間までの成熟児に筋注時の投与量とピーク濃度は正比例する。これは点滴静注時も同じ。

投与量に対するピーク濃度の比率と年齢の関係をみた。同じ投与量により得られるピーク濃度は年齢増とともに高くなる。6～7時間後の血中濃度をトラフ値とすると投与量と同じ際は半減期で左右され未熟児は成熟児よりも高値を示すが生後1か月以後は差がない。平均値と標準偏差をもとに 6 mg/kg 30 分点滴静注、生後1週間までの成熟児の理論曲線を作製して示した。点滴終了直後のピーク値は 12～18 $\mu\text{g/ml}$ 、トラフ値は6時間で 4～8 $\mu\text{g/ml}$ である。同様に筋注時、ならびに1日2回反復投与時の理論曲線を示した。蓄積傾向はない。

AMK 点滴静注治験例は新生児 12 例を含む 37 例の重症感染症につき重大な副作用をみず、有効率 100% を得た。新生児 179 例について 6 mg/kg で 30 $\mu\text{g/ml}$ を超えるデータはなかった。研究会として AMK 点滴静注標準法として1回 6 mg を1日2回、0～3日齢では同量を1～2回、ことに未熟児では1回を新生児期の投与法をしてすすめるが、血中濃度のモニタリングをなるべく行なう。同量の筋注、30分～1時間点滴静注間

にはほとんど差がない。ただし極小未熟児に対する検討はまだすんでいない。また一般的にはアミノ糖系抗生剤の静脈内投与が承認されてから応用されるべきであろう。

237. CTM の腹腔内移行について

中口和則・遠藤省三・今本治彦

沼田憲男・河原 勉

国立大阪病院外科

吉崎悦郎・木舟雅一・船橋修之

国立大阪病院臨床検査科

目的：抗生物質の効果は、抗菌力、一定時間内での高い血中濃度の維持、および標的臓器や組織への移行などに左右される。今回、われわれは、開腹術後、静脈内へ点滴投与した CTM の血中および腹腔内の濃度を経時的に測定し、外科病棟で検出された病原菌に対する MIC との関連において感染防止に適切な投与法を検討した。

方法：対象は、at random に抽出した 43 歳から 75 歳までの腹部消化管手術後の患者計 10 例である。手術終了時点で温生食液で腹腔内を洗浄し吸引した後、経皮的に腹腔内へドレーンを挿入し閉腹した。CTM 2g を注射用蒸留水 100 ml に溶かし、1 時間かけて点滴静注した後、経時的に採血、ならびにドレーンより滅菌済のカットダウンチューブにて腹腔内液を採取した。血清はアガーウェル法、腹腔内はペーパーディスク法で濃度測定を行なった。一方、同時期における本院の外科臨床材料よりの分離菌の分析を行なった。

成績・考案：CTM 投与後の血清濃度は点滴終了時が最も高く、腹腔内への移行は点滴終了後 30 分から 1 時間で最高値を示し、その値は $42.2 \mu\text{g/ml}$ で血清の最高濃度の 52.6% であった。点滴開始後 1 時間から 5 時間の腹腔内濃度は、大腸菌、黄ブ菌、肺炎桿菌の発育を 100% 阻止し、Indol (+) のプロテウス菌やシトロバクターの 80%、エンテロバクターの 70%、そして従来、CTM が無効とされていたセラチアの 55% の発育を阻止できる値であり予防効果が期待できる。さらに、Eagle らの実験を加味すれば、術後感染症の予防には 1 回 2g 1 日 2 回投与で充分と考えられる。

238. 術後腹腔浸出液中への抗生物質の移行に関する臨床的検討

露 木 建・花谷勇治・山田好則

奥沢星二郎・相川直樹・石引久弥

阿部 令彦

慶応義塾大学外科

目的および方法：術後腹腔内感染症発症を予防する目的で抗生物質を用いる場合、腹腔内汚染菌に抗菌薬剤が効果的に移行することが望ましい。胃癌手術症例 113 例を対象とし、全身投与した抗生物質の術後腹腔内浸出液中への移行を経時的に測定した。胃癌手術終了時に正中創より左横隔膜下に balloon catheter または salem sump tube を挿入し、-15 cm 水柱圧で持続吸引し、排液を無菌的に採取した。

抗生物質としてはセフェム系 CET, CEZ, CEC, CMD, CMZ, CMX, CTX, CTM, CPZ, CPM, LMOX, T-1982, SN-401 の 13 剤、ペニシリン系 ABPC, CBPC, SBPC, PIPC, APPC の 5 剤を用い、すべて単独投与とした。1 回投与量は 1~5g にわたり、1 日 2~3 回静注または点滴静注した。

成績および考察：胃癌手術後腹腔内浸出液量は、胃全摘術群は胃亜全摘術群に比べ 1 日目と 2 日目に有意 ($P < 0.001$) の増加を示し、全症例の平均では 1 日目 167.6, 2 日目 57.1, 3 日目 39.6 ml で 1 日目と 2 日目に有意差があった。ヘモグロビン濃度は 1 日目 1.6, 2 日目 0.7, 3 日目 0.7 g/dl を示し 1 日目と 2 日目に有意差を認めたがアルブミン濃度は平均 2.6 g/dl とほぼ一定の値を示した。浸出液中抗生物質濃度は 3 日間平均値で 1 日投与量と相関 ($r = 0.516$) を認めた。3 日間平均浸出液中濃度をその 1 日投与量で割った相対平均濃度としたところ、2.5 を境界として低濃度移行群 (12 剤) と高濃度移行群 (6 剤) に分けられた。この 2 群の血中半減期をみると低濃度移行群の方が高濃度移行群に比べ有意 ($P < 0.05$) に短かった。蛋白結合率との関連は明らかでなかった。またセフェム系 13 剤についてその相対平均濃度と血中半減期の間には有意の高い相関 ($r = 0.805$) が認められた。抗生物質の腹腔内浸出液中への移行を左右する因子として、薬剤自体の移行特性をはじめ、代謝過程、血中半減期および蛋白結合率などが考えられ、今後さらに検討する必要があるものと考えられた。

239. 乳癌術後創浸出液中への抗生物質移行に関する臨床的検討

花谷 勇治・新井 健之

山田 良成・斎藤 敏明

川崎市立川崎病院外科

目的：乳癌術後，全身投与した抗生物質の創浸出液中への移行を測定し，術後予防的抗生物質投与に対する臨床的検討を行なった。

対象と方法：乳癌で根治手術を施行した 13 例を対象とした。全例女性で，年齢は 36～70 歳，平均 52.1 歳，体重は 42～65 kg，平均 53.2 kg であった。手術終了時に腋窩および胸骨傍に挿入したドレーンをポルトバックにて強圧吸引した。抗生物質は SN 401 を使用し，第 1 群（5 例）は $2\text{g} \times 2/\text{日}$ ，60 分間点滴静注，第 2 群（5 例）は $1\text{g} \times 2/\text{日}$ ，60 分間点滴静注，第 3 群（3 例）は $2\text{g} \times 2/\text{日}$ ，one shot 静注とした。SN 401 濃度測定は *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層ディスク法で行なった。

結果：創浸出液量は，術後 1 日目 132.1，2 日目 96.0，3 日目 64.8 ml と次第に減少した。術後 1 日目と 3 日目の浸出液量には推計学的に有意の差を認めた ($P < 0.01$)。浸出液中のヘモグロビン濃度は，術後 1 日目 3.75，2 日目 1.72，3 日目 1.47 g/dl であり，それぞれ血中ヘモグロビン濃度の 30.3，13.9，11.8% に相当した。術後 1 日目と 2, 3 日目のヘモグロビン濃度には推計学的に有意の差を認めた ($P < 0.01$)。浸出液中アルブミン濃度は，術後 1 日目 2.80，2 日目 2.70，3 日目 2.75 g/dl で，術後 3 日間で差がなく，血中アルブミン濃度の 63.8% に相当した。浸出液中 SN 401 濃度は， $2\text{g} \times 2/\text{日}$ ，点滴静注群では術後 1 日目 18.0，2 日目 20.1，3 日目 15.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ， $1\text{g} \times 2/\text{日}$ ，点滴静注群では術後 1 日目 9.7，2 日目 10.1，3 日目 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ， $2\text{g} \times 2/\text{日}$ ，one shot 静注群では術後 1 日目 20.9，2 日目 22.6，3 日目 18.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。すなわち，SN 401 投与量と創浸出液中 SN 401 濃度との間に dose response の関係を認めた。また，one shot 静注群における浸出液中 SN 401 濃度は，点滴静注群よりやや高値を示した。各群においては，SN 401 濃度は術後 3 日間で大きな変動を認めず，創浸出液中への回収率は 0.053% であった。

240. 胸部外科手術後のセフトリアム^{*}の胸水への移行とその術後感染予防効果について

本 広 昭・吉田 猛朗

九州大学第二外科

目的：胸部外科領域において，術後感染予防を目的として，セフェム系注射剤セフトリアム（以下 CTM と略す）を使用した場合の胸水への移行および臨床効果について検討したので報告する。

方法：肺癌 4 例，転移性肺癌 5 例，縦隔腫瘍 2 例，計 11 例の開胸手術を受けた患者を対象として，手術当日および術後 2～4 日間にわたって CTM 1 回 1g を 1 日 2 回点滴静注した。術後 1 日目に血液中濃度および胸水への経時的な移行について，血液およびドレーンよりの胸水を採取し，Bioassay にて CTM の濃度を測定した。また術後 3 日間の各日の胸水への移行についても測定した。

結果ならびに考察：1) 1g を 1 時間で点滴投与した場合の胸水への CTM の移行は， $T_{\max}$ 1.75 hr., $C_{\max}$ 11.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり，投与後 2, 3, 5 時間目の胸水中濃度はそれぞれの血中濃度を上回っていた。

2) 開胸術後感染予防のため 11 症例に投与したが，術後感染を起こした症例はなかった。

3) CTM 使用前後で肝，腎機能，血液，電解質などの検査値の変動はほとんど認められなかった。

CTM の胸水への移行は同薬剤の抗菌力，抗菌スペクトラムより考察し，術後感染予防に必要な濃度が 1g を 1 時間で点滴静注する方法で得られることを確認した。また副作用，臨床検査値の変動をも考え合わせ，胸部術後の感染予防を目的として使用するのに適当な抗生物質の一つと考えられた。

241. Cefotiam の肺組織および胸水への移行に関する検討

小 山 明

結核予防会結核研究所附属病院外科

目的：肺切除後の感染防止の目的で抗生剤の投与が行なわれるが，その場合，有効薬剤の選択と投与量，投与間隔などが問題となる。今回は Cefotiam (CTM) について，その肺組織および胸水への移行性を測定し，本剤の術後感染予防ないし治療効果の検討を試みたので報告する。

方法：肺切除予定患者に手術直前より CTM 2g を

30 分間で点滴静注し、経時的に肺組織を測定して組織内濃度を測定するとともに同一時の血清中濃度を測定、比較した。また肺切除術後患者に同様の薬剤投与を行ない、経時的に持続吸引チューブより胸水を採取してその CTM 濃度を測定して薬剤の胸水への移行性を検討した。

成績：肺組織は肺癌を主とする 10 症例より採取した。CTM の血清中濃度は薬剤投与終了直後に最高値を示し、平均で 264 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、その後は次第に低下して 30 分後 105.1、1 時間後 48.3、2 時間後 16.2 であった。一方、肺組織内濃度は血清中濃度とよく相関し、薬剤投与終了直後で 76.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、30 分後 52.4、1 時間後 24.4、2 時間後でも 8.0 と 30 分～2 時間後で血清中濃度の約 50% の値を示した。

胸水の採取は肺癌に対する肺切除術後の 2 症で、術後第 2 病日に行なった。胸水中 CTM 濃度は薬剤投与終了直後は 15.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが 1 時間後 28.6、2 時間後は 32.5 と最高値を示し、3 時間後でも 26.4 と血清中濃度を上回る高値を維持した。その後の追加症例でもほぼ同じ結果が得られている。

考案および結論：CTM の肺組織および胸水への移行は良好で、2g、30 分間の点滴静注で肺組織内濃度は 2 時間後でも 8.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、胸水中濃度は 3 時間後で 26.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ という高濃度を維持しており、これらの値はグラム陽性菌ばかりでなく、術後感染の起因菌として最も問題となる *Klebsiella*、*Haemophilus* の MIC₉₀ を 10 倍以上上回っており、*E. coli*、*Proteus* などにも有効で、術後の感染防止、また治療に効果が期待しうると考えられる。

242. 熱傷皮膚への全身投与された抗生物質の移行についての研究

吉田哲憲・沖本雄一郎・本間賢一

井川浩晴・小椋 哲実・大浦武彦

北海道大学形成外科

飯 田 和 典

形成外科メモリアル病院

斎 藤 玲

北海道大学第二内科

目的：感染は熱傷治療のうえで非常に大きな問題であるが、全身投与された抗生物質は熱傷局所に到達しないという理由で、効果がないといわれている。そこで、われわれは家兎に深さの異なった熱傷を実験的に作り、抗生物質の静脈内投与を行ない、経時的に血中および熱傷皮膚中の濃度を測定し、その動態を正常家兎と比較し検

討を加えた。

方法：体重 2.5～3.5 kg の家兎を用い、皮膚は肉様膜から上の全層皮膚を採取し、homogenize したのち遠心分離して得られた上清を検体とし、薄層平板ディスク法で薬剤濃度を測定した。

成績：1) 100°C、10 秒間加熱により作成した熱傷家兎に CET を 2 時間点滴静注した結果；組織学的に第三度熱傷であったが、熱傷 1 日後、4 日後、7 日後に測定を行なったところ、熱傷 4 日後以降から熱傷皮膚では CET は測定されず、第三度熱傷では皮膚への移行がないことが知られた。

2) 100°C、3 秒間加熱により作成した熱傷家兎に SBPC を 2 時間点滴静注した結果；組織学的には DDB であったが、熱傷 1 日後、4 日後、7 日後に測定を行なったところ、いずれの時期でも熱傷皮膚に SBPC を測定することができた。その移行の特徴は、出現の遅延と滞留時間の延長であった。

3) 60°C、10 秒間加熱で作成した熱傷家兎に CZX を one shot 静注した結果；組織学的には SDB であったが、熱傷 8 時間後、16 時間後、24 時間後、48 時間後に測定を行なったところ、いずれの場合でも熱傷皮膚で CZX が測定され、正常家兎に比べ滞留時間が延長していた。この特徴は特に 16 時間・24 時間に明らかであった。

考察：第三度熱傷では熱傷 4 日後以降には、CET の皮膚への移行がみられず、皮膚での全身投与された抗生物質の効果は期待できないが、DDB や SDB では熱傷皮膚への SBPC や CZX の移行が認められ、感染に対する抗生物質の全身投与の意義があると考えた。

243. Cefotaxime およびその Desacetyl 体の髄液内動態について (第 2 報)

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 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ので髄膜炎家兎を用いて検討した。

方法：白色健常家兎と既報のように作製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 C₁₈ 1 ml/分の 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。標準曲線は 1/15 M, PBS, pH 7.0

を用いた。

結果：髄膜炎家兎に CTX を全身投与すると、髄液中では投与後 30 分前後で Des 体濃度が CTX 本体と交叉し、その排泄も本体に比べて遅延していた。同様にして、Des 体を全身投与すると、CTX とほぼ同等の髄液中移行を示した。また、CTX を髄注すると、投与後 1 時間まで Des 体が増加し、1 時間付近で CTX 本体と交叉し、以後は全身投与時と同様の推移を示したが、正常家兎群に比べて髄膜炎群では Des 体の濃度は高く、髄液中からの排除が遅延していた。Des 体を髄注した場合も、髄膜炎群の方が排除遅延を示した。*in vitro* で、髄液中に CTX を加えてみると、髄膜炎髄液中では正常髄液に比べて Des 体の生成が多くみられたが、髄膜炎髄液上清と炎症細胞を正常髄液に加えた髄液では Des 体は多く生成されるが両者間に大きな差がなかった。以上の成績より、髄液中の Des 体はある程度血中 Des 体の髄液移行が関与しているものの、大部分は髄液中で CTX より生成され髄膜炎の存在によって髄液中から排除が遅延し濃度を高めていると推察された。

臨床的には、Des 体でも髄膜炎主要菌種にかなりの抗菌力を示すためあまり問題とならないものの、CTX、Des 体の MIC 比が *M. luteus* に比べて小さな *H. influenzae* や Des 体の MIC が大きな菌種の場合には、Bioassay で測定した髄液中濃度の意義の解釈に注意を要すると考えられた。

244. CTM, CFS における持続点滴投与法と短時間静注投与法との髄液移行率の比較

富田 博樹*・伊藤 梅男

岡田 治大・鬼頭 清裕

武蔵野赤十字病院脳神経外科

鶴岡 信・稲葉 稜

東京医科歯科大学脳神経外科

(*現籍：東京医科歯科大学脳神経外科)

目的：CTM と CFS に関して、同量の薬剤を短時間で血中投与した場合と、ある一定時間持続点滴投与した場合とで、抗生剤における髄液移行の優劣を、非感染症例について検討した。

方法：CTM, CFS の各々 2g を生食水 100 ml に溶解し、A 群は 15 分間で点滴静注し、B 群は 2g を 8 時間で持続点滴静注を行なった。A 群では CTM 投与 5 例、CFS 投与 3 例につき、また B 群では CTM 投与 4 例、CFS 投与 3 例について検索した。いずれも脳動脈瘤

破裂によるくも膜下出血、または脳室内出血のため脳室外誘導を必要とした症例で髄膜炎の併発はなかった。外誘導より脳室内髄液を採取して髄液内抗生剤濃度を測定した。A 群では抗生剤投与終了直後に初回採血を行ない、1, 2, 4, 6 時間後に採血と髄液採取とを行なった。B 群では投与開始 2, 4, 6, 8, 10 時間後に採血と髄液採取を行なった。CTM と CFS の血中ならびに髄液中濃度測定は寒天平板法を用いた。

結果：CTM における髄液中濃度平均値の最高値は、A 群では投与 4 時間後の 1.44 $\mu\text{g/ml}$ であり、B 群では 6 時間後の 0.43 $\mu\text{g/ml}$ であった。この 2 群における髄液中濃度最高値の差は 10% の危険率で A 群の方が統計学的に有意に高かった。CFS における髄液中濃度平均値の最高値は、A 群では投与 4 時間後の 2.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、B 群では 10 時間後の 0.40 $\mu\text{g/ml}$ であった。両群を比較すると各時間における髄液中濃度の平均値は A 群でつねに高かった。しかし CFS 投与群におけるこの 2 群における髄液濃度の最高値において統計学的に有意差は認められなかった。

結論：髄膜炎を併発していない症例において CTM, CFS とともに 2g を 15 分間点滴静注する方が、8 時間にわたって持続点滴静注するよりも高い髄液中濃度を得ることができる。

245. 化学療法剤の Pharmacokinetics (特に Cefotaxime の動態)

秋枝洋三・中山一誠・田島華陽

川口 広・川村弘志

日本大学第三外科

細菌感染症の治療に用いる化学療法剤を、薬物動態に基づいた投与設計をたて、合理的治療を行なうための一つの手段として、HPLC を使って薬剤血清中濃度測定し、その推移をパラメーターとして、感染病巣への化学療法剤の移行を推定し得る。

男子健康成人 3 名に Cefotaxime 1,000 mg one shot 静注し、1/12, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度を、Bioassay および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。血中濃度の成績をもとにして、two compartment open model method により pharmacokinetic parameter を求め薬動学的検討をした。

成績：血清中濃度は、HPLC [() 内は Bioassay] による測定では、投与後 1/12 時間で平均 107.6 (131.7) $\mu\text{g/ml}$, 1/4 時間 55.1 (85.8) $\mu\text{g/ml}$, 1/2 時間 27.3 (61.3) $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 11.2 (23.8) $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 3.8

(7.4) $\mu\text{g/ml}$, 4時間 0.3 (4.2) $\mu\text{g/ml}$, 6時間 trace (1.6) $\mu\text{g/ml}$ であった。両者は相関係数 0.9289 の相関性を示した。

pharmacokinetic parameter を求め、HPLC と Bioassay 各々の場合の CTX 血清中濃度をシミュレーションして、HPLC がモニタリングの方法として有用であることを検討した。

246. ヒト肝・腎 GSH S-transferase と抗生物質の結合について

小松 喬・西谷 肇・国井乙彦

東京大学医科学研究所内科

目的：リガンディンとも呼ばれる GSH S-transferase は、肝・腎などの種々の臓器に存在し、ある種の抗生物質をはじめ、ビリルビン、BSP などの種々の色素と結合する作用を有し、また化学発癌物質をはじめ多くの物質の解毒に関与する酵素としても知られている。今回われわれは、ヒト肝・腎より本酵素を精製し、本酵素活性に及ぼす種々の抗生物質の影響の程度を比較検討した。

方法：ヒト肝 GSH S-transferase は前回の総会で報告した。腎 GSH S-transferase は、autopsy より得られたヒト腎の 105,000 g 上清を pH 7.0 のリン酸緩衝液で平衡化した CM cellulose カラムに通し、anionic 分画は素通りを cationic 分画は 0~200 mM NaCl の gradient で溶出し、両分画を GSH affinity column にかけて精製した。両分画の pI は chromatofocusing column にて調べた。GSH S-transferase 活性に及ぼす各種抗生物質 (CPZ, SM-1652, CP, CEZ, CTT, PIPC, TA-058, GM) および胆汁へ良く排泄する Bilirubin, 尿へ排泄する PSP の影響をみるため、HABIGらの方法による GSH S-transferase 活性の測定溶液中に、抗生物質は 2 mM, Bilirubin, PSP は 10, 30 μM を入れ酵素活性の初速度より検討した。

成績および考察：精製した肝 GSH S-transferase はそれぞれ pI が酸性 (anionic) および塩基性 (cationic) のアイソザイムに分けられたが、その K_m は肝 anionic (1.38 mM), cationic (0.53 mM), 腎 anionic (pI 5, 11.84 mM), cationic (pH 8.5, 2.75 mM) であった。抗生剤 2 mM の本酵素に及ぼす阻害の程度は、肝・腎 anionic および cationic enzyme とともに CPZ, SM-1652 は強く阻害し、CP, CEZ, CTT は比較的中程度の阻害を起こすが、TA-058, GM, PIPC はほとんど阻害しないかむしろ促進する。PSP は、anionic および cationic 両 enzyme にて 10, 30 μM の濃度で強い阻害を受け、Bilirubin は肝・腎 cationic enzyme では阻害を

受けるが anionic enzyme では阻害を示さなかった。また CP は肝において GSH S-transferase により CP アルデヒドになる代謝を受けることが知られており、基質として阻害を示す可能性がある。今後さらに詳細な検討を試みたいと考える。

247. Cefotiam 静注時の人組織内濃度について

中 村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

斎藤美知子・八反田 薫・戸次英一

天使病院内科

西代博之・中西昌美・葛西洋一

北海道大学第一外科

Cefotiam (SCE-963, CTM) は第2世代に属する cephalosporin 剤であるが、本剤 1 g を種々の疾患の術前に静注し、術中採取した各種体液、組織内の CTM 濃度を測定した。測定法は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする Bioassay 法である。

胆道系疾患において、総胆管胆汁内 CTM 濃度は静注後速やかに上昇し、約 1~1.5 時間でピークに達し、ゆっくり減少するが、ピーク値は 409~1,310 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。また 1 g 1 時間点滴静注時には 626.0 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示した。胆嚢胆汁内 CTM 濃度は、胆嚢管閉塞例では低値であるが、胆嚢滴出前に穿刺により得た胆汁内濃度よりも滴出時の濃度が高値を示し、胆嚢壁よりの移行を示唆した。胆嚢管閉塞例では胆嚢胆汁内 CTM 濃度は 150~220 $\mu\text{g/ml}$ の高値であった。

胆嚢壁内濃度は炎症程度に比例して 3.0~26.0 $\mu\text{g/g}$ の濃度を示した。

慢性動脈閉塞による下肢壊死例で、下肢切断時に採取した各種組織内 CTM 濃度は、静注後 240 分にも 2.1~7.2 $\mu\text{g/g}$ の移行を認め、特に炎症を伴った壊死組織へも 2.1 $\mu\text{g/g}$ の移行を認めたことは注目すべきことといえる。

臨床的に CTM 1~2 g 1 日 2 回の点滴静注を 3~14 日間行なって、11 例中、著効 3、有効 6、やや有効 0、無効 2、有効以上 81.73% の成績を得た。無効例は動脈閉塞の *B. fragilis*, *Ps. aeruginosa* などの混合感染例で、これらの CTM に対する MIC は 10^6 で 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

全例において特記すべき副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。対象症例に難治性の慢性動脈閉塞

症を含んでいるが、この症例を含めても本剤の有用性が認められたといえる。

248. Latamoxef 静注時の人組織内濃度について

中村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

八反田 薫・斎藤美知子・戸次英一

天使病院内科

中西昌美・西代博之・葛西洋一

北海道大学第一外科

抗生剤の投与経路、投与量によって病巣組織内の抗生剤濃度が変化することは当然であろう。以前に Latamoxef 500 mg の筋注によるヒト組織内濃度について報告したが、今回 1 g の静注による成績を得たので報告する。術前または術中に Latamoxef (LMOX) 1 g を静注し、術中採取せる各種体液、組織内の LMOX 濃度を *E. coli* 7437 を検定菌とする Bioassay 法により測定した。

胆道系疾患において 1 g 静注後の総胆管胆汁内 LMOX 濃度は急速に上昇し、胆結石症の 1 例では静注後 6 分で 113.0 $\mu\text{g/ml}$ に達し、56 分後にも 143.0 $\mu\text{g/ml}$ を維持していた。肝機能障害例は 37.0~43.0 $\mu\text{g/ml}$ の低値であったが、正常例では 143~217.0 $\mu\text{g/ml}$ に達した。胆嚢胆汁内濃度は胆嚢管開存例では 80.6 $\mu\text{g/ml}$ に達した。胆嚢壁内濃度は 11.4~24.6 $\mu\text{g/g}$ を示した。脾液内濃度は 1 時間で 9.66 $\mu\text{g/ml}$ であった。

腹膜炎時の膿性腹水内 LMOX 濃度は 15 分で 12.7, 50 分でピーク値の 30.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

虫垂壁内濃度は 12.4~27.9 $\mu\text{g/g}$ の高値を示した。

LMOX 500 mg 筋注時には総胆管胆汁内濃度は 2 時間にてピークに達し、28.6~195.0 $\mu\text{g/ml}$ であったが、1 g 静注時には約 1 時間でピークに達し 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。胆嚢壁内濃度も筋注は 1.97~9.50 $\mu\text{g/g}$ であったが静注では 11.4~24.6 $\mu\text{g/g}$ を示した。

急性虫垂炎時の虫垂内 LMOX 濃度は筋注では炎症の強いものでも 3.70~7.15 $\mu\text{g/g}$ であったが、1 g 静注時には 12.4~27.9 $\mu\text{g/g}$ の高値を示した。したがって炎症病巣組織内濃度は筋注に比べて高値の移行が認められ、しかも早朝より上昇することにより、長時間高濃度を維持するといえる。

249. 塩酸セフトリアム（CTM）の心筋内移行と分布

北村 信夫・大滝正己・中田誠介

美濃地忠彦・田村栄稔・跡部正明

国立大阪病院心臓血管外科

目的：最近注目されている抗生物質、塩酸セフトリアム（以下 CTM）の静脈内投与における心筋内移行の有無およびその移行様式について臨床例にて検討した。

方法：心臓弁膜症症例：14 例において、その開心術の直前に CTM 2 g の点滴静注を行ない、投与終了後 30 分、60 分、90 分、120 分の 4 群において、心筋を右房、右室、左室の 3 箇所より採取、同時に採血をも行ない CTM 濃度を測定した。測定法はアガーウェル法により検定菌として、血清では *Proteus mirabilis* 21100、心筋では *Proteus rettgeri* 9250 を用いた。

結果：CTM 血清中濃度は 30 分後の平均 110 $\mu\text{g/ml}$ から 120 分後の平均 35 $\mu\text{g/ml}$ まで、ほぼ直線的に減少した。心筋内濃度にはいずれの群においても右室筋内濃度は平均 12.4 $\mu\text{g/g}$ で、他の右房筋内濃度〈平均 22.9 $\mu\text{g/g}$ 〉や左室筋内濃度〈平均 26.0 $\mu\text{g/g}$ 〉より、有意差をもって低値を示した。

心筋内移行血中濃度比をみても同様に、右室筋〈平均 17.0%〉は他の右房筋〈平均 35.6%〉や、左室筋〈平均 38.1%〉に比べ有意に低かった。また移行血中濃度比はいずれの部位においても 30 分群から 120 分群へと経時的に増加する傾向を示した。

考察および結論：CTM 2 g の点滴静注により当薬剤の心筋内移行は明らかに示され、その心筋内濃度は当院外科症例より検出されている各菌種の発育阻止に充分な濃度であった。

CTM 心筋内移行、分布では右室<右房≤左室の順に多くなる。中でも右室は他二者に比べて有意に移行率が悪く、低値を示した。この原因については、冠動脈分布の解剖学的相違か、または各心房、心室間での血行動態的な差によるものか、それとも CTM の化学構造上の特性に起因するものか、など考えられるが、詳細は今後の検討を要する非常に興味深い問題である。

250. 小児科領域における Cefapirin 静注および点滴静注時の薬動力学的検討

豊永 義清・杉田 守正

黒須 義宇・堀 誠

東京慈恵会医科大学小児科

目的：第 5 群の cephalosporin 系薬剤の登場により、小児科領域においても、初期治療薬の選択およびその

投与方法も変化しつつある。小児科領域においては、現在でもグラム陽性球菌による感染症が多いのは、周知の事実であり、Cefapirin はすでに臨床的に使用されている薬剤であるが、小児科領域における薬動学的解析はほとんどなされておらず、その使用方法については、若干の問題を残してはいるが、グラム陽性球菌に対しては、従来の CEPs および、第 4, 5 群の CEPs よりも優れた抗菌力を示している事実もあり、今後、継続して使用し得る薬剤と考えたので、その pharmacokinetics について検討した。

対象と方法：当科に入院中の 5 歳から 15 歳までの小児 13 名に、Cefapirin を体重 kg 当り 20 mg, 40 mg を one shot 静注および 1 時間点滴静注にて投与し、経時的に血液および尿を採取し、濃度を測定した。測定方

法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Paper disk 法で行ない、薬動学的解析は、two compartment open model にて行なった。

結果：20 mg/kg, ならびに 40 mg/kg, one shot 静注群では、初回採血時（30 分）にそれぞれ $17.1 \mu\text{g/ml}$, $25.48 \pm 2.35 \mu\text{g/ml}$ であった。同量の 1 時間点滴静注群では、点滴終了時に $15.6 \pm 6.93 \mu\text{g/ml}$, $30.28 \pm 4.64 \mu\text{g/ml}$ の濃度ピークを示し、終了後 3 時間でも $2.54 \pm 1.21 \mu\text{g/ml}$, $2.28 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$ であった。なお、尿中回収率は、投与量、投与時間にかかわらず、39～65% にわたっていた。なお、実測値をもとに、理論曲線を描いた。 $\beta t_{1/2}$ は、one shot 静注では 20 mg/kg 投与で 2.74 時間、40 mg/kg で 1.38 時間、点滴静注では、それぞれ 2.09 時間、1.59 時間であった。