

第 31 回日本化学療法学会総会

会期：昭和 58 年 6 月 1～3 日

会場：サンケイホール，毎日ホール，毎日文化ホール

会長：酒井克治（大阪市立大学医学部教授）

招 請 講 演

Rationale for alternating non-cross resistant drug combination

Gianni Bonadonna

National Tumor Institute Director Division of Medical Oncology Milano, ITALY

一 般 演 題

1. 尿管皮膚瘻造設患者における複数菌尿路感染症について

石戸 則孝・荒巻 謙二
浅野 聡平・城仙泰一郎
広島市民病院泌尿器科

近年, compromised host における複数菌感染が注目されているが, 今回われわれは尿管皮膚瘻造設患者における複数菌尿路感染症について臨床的検討を施行した。

過去1年間における尿管皮膚瘻造設患者 (30 例, 49 尿管) のカテーテル尿を, 入院で 1×/M, 外来で 1×/2M 採取し, 菌種, 菌数およびディスク感受性を検討した。両側尿よりほぼ同種の菌を検出し, 尿培養 173 件中 129 件 436 株は複数菌感染で, 分離頻度の多い *P. aeruginosa* が主体であった。カテーテルの自己洗浄を契機として菌交代を起こした結果出現した *P. aeruginosa* は尿への強い定着性を示し, 多くの症例で *S. faecalis*, *Proteus* 等との複数菌感染へと移行した。

泌尿器科領域において尿管皮膚瘻を造設する患者は, 癌, 結核, 尿路結石等の重篤な基礎疾患を有する場合が多い。しかも長期にカテーテルを留置する場合, 腎盂腎炎の合併は必発である。当科における尿管カテーテルの管理は, 毎日生理食塩水で洗浄し, カテーテルより良好な尿流が得られれば 1×/M カテーテルを交換している。熱発, 側腹部痛等の症状がなければ化学療法は原則として施行しない。カテーテル留置後約 1 か月で, ほぼ全例に尿混濁, 膿尿, 細菌尿を認め, 自覚症状がないにもかかわらず留置期間が長期になると複数菌感染を多く認めた。カテーテル管理の点から洗浄操作は不可避であるが, 従来指摘されているように重大な課題であると示

唆された。

2. 複数菌尿路感染症に関する研究：第 2 報

榭 知果夫・角井 徹・畑地康助
中野 博・仁平寛巳
広島大学医学部泌尿器科

目的：尿路に複数菌が存在する場合に, 菌種間の相互作用, 抗生物質の使用などが菌の生息に強い影響を与えると考えられる。今回は GM 耐性 R 因子を保有する大腸菌と GM 感受性の *Serratia* を混合培養実験を行ない, *Serratia* への R 因子の伝達について報告した。

方法：(1) 使用菌株：*Serratia* は臨床分離株で GM 感受性菌の *Serratia* H 38 を使用。大腸菌は, *Serratia* H 38 によりその増殖が抑制される *E. coli* C R_{GM} (*Serratia* H 38 に感受性菌と名称) と *Serratia* H 38 によりその増殖に影響を受けない *E. coli* C PSH 38 R_{GM} (*Serratia* H 38 に耐性菌と名称) の 2 種類の大腸菌を使用しいずれの大腸菌も GM 耐性 R 因子を保有している。

(2) 混合培養：一夜培養した *Serratia* と大腸菌をそれぞれ約 10⁷ cells/ml になるよう HI broth に混合接種 (*Serratia* H 38 + *E. coli* C R_{GM} と *Serratia* H 38 + *E. coli* C PSH 38 R_{GM} の 2 種類の組み合わせ) し, 混合培養 6 時間後に一方では HI broth で, もう一方では GM 含有の HI broth (最終 GM 濃度 100 μg/ml) で 10 倍希釈して静置培養し, 各菌種ごとに生菌数を経時的に測定した。

結果：(1) HI broth で *Serratia* H 38 と *E. coli* C R_{GM} との混合培養では, 大腸菌は *Serratia* H 38 の持つ抗菌作用により経時的に減少した。また R 因子を獲得して GM 耐性菌となった *Serratia* の生菌数は, 経時的増加はほとんど認められなかった。

(2) GM 含有 HI broth での混合培養では, 両大腸菌の場合でも *Serratia* は R 因子を獲得して GM 耐性菌となった *Serratia* が選択的に増加した。

考案：尿路に複数菌が存在する場合に, 菌種間の相互作用などにより R 因子の伝達頻度はそれほど高くないものと考えられる。しかし抗生物質の使用は, それら薬剤耐性菌を選択的に増加させ, 尿路への耐性菌の定着をもたらすことになると思われる。

3. 尿路感染症における交代菌の推移と化学療法剤との関連性

宮田和豊・沖宗正明・赤沢信幸
公文裕己・大森弘之

岡山大学泌尿器科

目的：近年、新規化学療法剤の開発・普及に従い感染症の治療は著しい進歩をとげたが、他方では起炎菌の変遷、耐性菌の出現、弱毒菌感染、菌交代などの諸問題を惹起した。今回、我々は菌交代と化学療法剤の年次投与量の関連性につき検討を行なった。

対象：1973～1982年の10年間に岡大泌尿器科入院の尿路感染症患者で化学療法施行により起炎菌（ $10^4/\text{ml}$ 以上）は消失したが、代りに新しい検出菌が $10^4/\text{ml}$ 以上増殖した場合を交代菌とした。

結果と考察：10年間の総交代菌数は365株で緑膿菌110株、セラチア56株、プロテウス52株が主要菌種である。菌種の年次変遷は、緑膿菌が各年度で第1位であり、セラチアは1978年まで著明な増加をみたが、以後激減し、代って緑膿菌を除くブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌（非発酵菌）が増加した。宿主側要因では、尿路カテーテル留置例（72.3%）および術後例（79.2%）に高頻度に菌交代を生じていた。

化学療法剤総投与量の年次推移はCephem系が1975年以後第1位で、1982年は6,773g（50.8%）である。PCs系は1974～81年は第2位であったが、1982年は第3位となり2,638g（19.8%）である。合成抗菌剤は1975～80年は漸減したが、以後増加し1982年はPCs系に代って第2位で3,118g（23.4%）使用され大部分はPPA（2,324g）が投与された。総投与量の大部分を占めるCephem系およびPCs系抗菌剤と交代菌の年次変遷を見ると緑膿菌はCFSおよびPIPC投与開始後、減少傾向である。セラチアは第2世代Cephem系抗菌剤およびPIPC投与開始後激減し、代って1979年より非発酵菌が増加した。今後、非発酵菌の推移について注目する必要があると考えられる。

4. UTI 群別起炎菌の年次推移とその臨床的意義

沖宗正明・宮田和豊・赤沢信幸
公文裕己・大森弘之

岡山大学泌尿器科

目的：1973年から1982年までの10年間におけるUTI群別起炎菌の変遷を、入院、外来別に前期、中期、

後期に分けて検討した。

方法： 10^4 個/ml以上を起炎菌とした。同一病態群から同一菌種が複数回分離された場合は1菌種としたが、病態群が変わった場合はそれぞれ1菌種として算定した。なお真菌は除外した。

結果および考按：①入院患者から2,712株が分離された。

②病態群別ではG-1が最多でG-2が最少であった。

③分離菌は各群とも*Pseudomonas* sp. が最多であった。*E. coli*, *Proteus* sp. は各群とも前期に比べて中・後期で減少していた。

④グラム陽性菌は、各群ともに増加していたが、とくにG-4, G-5, G-6で著明であった。菌種では*S. faecalis*の増加が目だった。このことは、この10年間に当科におけるCephem系抗菌剤の使用量が、ほぼ倍増したためと考えられた。

⑤総菌株数に対する複数菌感染からの分離株の割合は、前期約32%、中期約42%、後期約43%であり複数菌感染が増加していた。複数菌感染では*Pseudomonas* sp. とグラム陽性菌の組み合わせが多かった。

⑥外来患者から1,694株が分離され、*E. coli*が最多であったが、各菌種とも大きな年次推移は認められなかった。

⑦急性単純性膀胱炎では、*E. coli*が圧倒的に優位で、各年度とも、約55～90%を占めていた。

5. 前立腺肥大症術後尿路感染症の検討

湯浅 健司・金山 博臣

藤村 宣夫・黒川 一男

徳島大学泌尿器科

1976年1月～1982年12月までに徳島大学泌尿器科へ入院し前立腺肥大症の手術を受けた202例中、経過観察の行ないえた140例を対象として以下を検討した。

1. 入院患者分離菌について：*Serratia*, *Enterobacter*, *NFGNR*が主を占めたGPC 26.6%, GNR 73.4%であった。

2. 退院時分離菌は53株で術後分離菌の約40%を占めた。

3. 前立腺術後、膿尿の消失するまでの日数について：open surgeryでは平均日数49.2日で、1か月で20%、2か月で71%、3か月で87%の膿尿の消失率であった。TUR-pでは、平均日数39.7日、1か月40%、2か月で79%、3か月で96%の消失率。open surgery+TUR-pでは、平均日数47.4日、1か月24%、2か月

73%, 3か月 89% の消失率であった。

4. 退院時分離菌 $10^4/\text{ml}$ 以上の群では、膿尿消失までの平均日数は、単独感染 68.5 日、混合感染 60.6 日であり、 $10^4/\text{ml}$ 以下の群のそれは 48.1 日となった。

5. 留置カテーテル抜去まで点滴持続洗浄を行ない閉鎖性維持に努めた群と、開放群でまたは血尿消失まで持続洗浄した群とに分けて検討した。1 群は膿尿消失までの平均日数 35.6 日、後者の群のそれは 50.2 日であった。

6. 2 杯分尿法による感染部位の検討：膀胱炎と前立腺床炎の合併が 24 例、膀胱炎が消失し前立腺床炎のみが存続した例が 12 例であった。

7. 前立腺肥大症術後の感染予防として、前立腺床の感染予防が重要と考えられる。そのためには管内性管外性細菌侵入の予防、また留置カテーテル抜去時等に前立腺床の洗浄を行なうなどが有用と考えられる。

6. 細菌性前立腺炎に対する DL-8280 の臨床的検討

鈴木 恵三

平塚市民病院泌尿器科

名出 頼男

名古屋保健衛生大学泌尿器科

目的：新しい経口合成抗菌剤 DL-8280 を細菌性前立腺炎の治療に供し、基礎的検討と臨床的評価を行なった。

対象：1) 基礎的検討。本剤 200 mg を経口投与し、1 時間後に前立腺マッサージを行ない、前立腺液 (PF) を採取し濃度測定を行なった。対象は前立腺炎患者 3 名である。

2) 臨床的検討。治療対象とした患者は 14 名の男性で、年齢は 29~65 歳 (平均 47.1 歳) である。臨床症状の他に、前立腺圧出液 (EPS) から $\geq 10^3/\text{ml}$ 以上の細菌と白血球を $\geq 10/1$ HPF 認め、細菌性前立腺炎と診断したものである。

方法：1 日投与量は 400~600 mg を分 2 または分 3 で与え、期間は概ね 7~14 日間である。症例によっては、更に長期投与を行なった例もある。効果判定は EPS 中の細菌学的反応と白血球の消長、症状の観察等によった。

成績：1) EPS への濃度移行は 0.77~2.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (平均 1.34 $\mu\text{g}/\text{ml}$) で、血中濃度の平均が 1.22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、両者の濃度比は 1.10 で、ほぼ血中濃度と同程度の優れた移行を示した。

2) 14 例から分離された細菌は 5 種 18 株である。

E. coli は 4 株中 4 株、*S. epidermidis* には 8 株中 3 株が消失した。分離した 18 株中 12 株、66.7% が消失、3 株が減少、3 株が存続した。白血球と細菌学的反応とで評価すると、著効 3、有効 8、無効 3 で有効率 78.6% であった。症状の改善を加味した判定では、著効 9、有効 2、やや有効 2、無効 1 で有効率は 92.8% と優れた成績であった。

3) 副作用。全例に自他覚的副作用をみなかった。臨床検査値にも投与前後に異常を認めなかった。

結語：DL-8280 は PF への移行が優れ、*E. coli* をはじめとする GNB に強い抗菌活性を示すほか、GPC にも抗菌活性が優れているので、細菌性前立腺炎の治療には有効、有用である。

7. 女子単純性膀胱炎の臨床的検討

岡山 悟・熊本悦明・酒井 茂

木戸部勝幸・西尾 彰

札幌医科大学泌尿器科および関連病院

UTI 研究会の薬効判定基準が発表されて以来、尿路感染症の臨床所見や治療効果の画一的整理が行なわれるようになったことは臨床治療学上大きな進歩と見て過言ではありません。しかし日常診療において単純性膀胱炎と考えられる患者でも、その臨床程度は非常にさまざまである。そこで今回膀胱刺激症状を主訴として来院した女子症例に抗菌剤を 7 日間投与し、来院時の臨床所見の程度と、治療反応との関係について検討した。

膀胱刺激症状を主訴とした患者で単純性膀胱炎と考えられた症例中 60% が UTI 基準に準拠した典型例であり、残りの 40% が非典型例であった。以上の症例の治療効果を、①症状、膿尿、細菌尿すべてが完全に陰性化したものを治癒、②3 つのうち、いずれかの所見が少しでも良くなったものを改善、③3 つのうち、いずれも良くなかったものを不変として 3 段階に分けて判定した。3, 4 日の治療効果を新判定に基づき行なった、典型群と非典型群との間に明らかな差はなく、7, 8 日判定では治癒率は全体に高かったが、群間に差はみられなかった。

また、7, 8 日判定時、治癒、改善とした症例について休薬 7 日目の再発と最長 10 か月間の追跡調査について検討した。典型群では 7 日目治癒とした 39 例中 14 日目再発 0、再発疑い 5 例、再発なし 34 例、7 日目改善とした 17 例中 14 日再発あり 0、再発疑い 5 例、再発なし 12 例、追跡調査では合わせて 18 例中 1 例に再発が認められた。

また、非典型例では 7 日目治癒とした 15 例中再発あ

り0, 再発疑い3例, 再発なし12例, 7日目改善とした11例中14日再発あり1例, 再発疑い5例, 再発なし4例, 合わせて15例について追跡調査の結果再発は1例にみられ, 典型例, 非典型例に分けて, 治療効果, および再発について検討したが, 両者に明らかな差はなかった。

8. 複雑性尿路感染症における抗生剤5日間および10日間投与の比較検討

酒井 茂・熊本 悦明

広瀬 崇興・岡山 悟

札幌医科大学泌尿器科

水戸部勝幸・西尾 彰

市立酒田病院泌尿器科

宮本 慎一

砂川市立病院泌尿器科

複雑性尿路感染症における抗生剤の薬効評価は, UTI 薬効評価基準に従い, 5日間投与により判定されている。一方, 実地臨床においては, さらに長期間の投与をつづける場合もあるため, 我々は, 抗生剤を10日間投与し, 薬効評価を投与5日目と10日目に行ない, どのような患者条件の場合に長期投与がより有効であるかを検討した。

対象および方法: 対象は複雑性尿路感染症64例で, 検討薬剤は, cephem系38例, penicillin系20例, aminoglycoside系6例である。抗生剤は10日間投与し, 投与5日目にUTI薬効評価基準を用い, また10日目には, それを準用して薬効評価を行ない, その結果を比較検討した。

結果: 総合臨床効果は, 5日目判定で総合有効率60.9%に対し, 10日目判定で73.4%と10日目判定において5日目よりも有効率の上昇を認めた。病態群別では, 1群, 3群, 4群で有効率の上昇が認められ, また留置カテーテルの有無でみると, カテーテル留置群における有効率の上昇がより顕著であった(45.5%→63.6%)。カテーテル非留置群では, カテーテル留置群より高い有効率を示したものの, 10日目における有効率の上昇はわずかであった(77.4%→83.9%)。膿尿に対する効果は, 正常化・改善率が31.3%の効果上昇が認められたが, 細菌尿に対する効果は, 菌陰性化率および菌残存率とも5日目と10日目でほとんど変化は認められなかった。

考察: 抗生剤の10日間投与における, 5日目, 10日目の効果を比較検討したところ, 10日目で有効率の上

昇が認められ, 特にカテーテル留置群において顕著であった。また有効率上昇の主たる要因は, 膿尿の正常化・改善率の上昇によるものと考えられた。カテーテル留置例のような尿路の複雑性の高い症例では, 抗生剤の長期投与による薬効判定の方が有益な場合があると考えられた。

9. 子宮頸癌術後尿路感染症におけるBAPC無効症例に対するBRL25000の治療成績

早崎 源基・近藤 英明

伊藤 邦彦・野田 克巳

岐阜大学医学部産科婦人科学教室

目的: 前回の本学会総会において子宮頸癌術後尿路感染症からの分離菌のうち *E. coli*, *K. pneumoniae* ではAMPCに対する耐性頻度がそれぞれ77.7%および57.1%であること, またBRL25000による治療の有効率は84%で, AMPC耐性菌による感染症例で87.5%が有効であったことを報告した。今回さらにBRL25000による治療の臨床的有用性を検討するため, BAPCによる治療に無効であった症例についてBRL25000の治療効果を検討した。

対象: 当科にて子宮頸癌のため広汎子宮全摘術を施行した術後入院患者で, 昭和56年9月より昭和58年3月までに尿路感染症を認め, 第1次治療剤としてBAPCを投与した44症例を対象とした。

方法: BAPC 500mgを1日3回, 5日間投与し, 無効と判定された症例にBRL25000 375mgを1日3回, 5日間追加投与した。臨床効果判定は投与前後尿細菌定量培養および尿沈査検鏡を行ない, UTI薬効評価基準に基づいて判定した。

成績: BAPC治療の有効率は44症例中25症例(56.8%)であった。無効症例19例中, 単独菌感染例は *E. coli* 8例, *K. pneumoniae* 5例, *P. aeruginosa* 3例で, 複数菌感染例は *E. coli* と *K. pneumoniae*, *E. coli* と *S. epidermidis* および *S. marcescens* と *A. faecalis* の各1例であった。*P. aeruginosa* を検出した3例, CP45899/CPZを使用した *E. coli* の1例を除いた15例にBRL25000を投与し, 全例が有効であった。これら症例のBAPC治療効果判定時に検出された菌株は *K. pneumoniae* の5株2株と *S. marcescens* および *A. faecalis* を除く14株がβ-lactamase産生能を有し, AMPCのMICは400~800μg/mlであった。またBRL25000のMICは12.5~25μg/mlであった。

考察: 子宮頸癌術後尿路感染症治療にBRL25000は

有用な薬剤である。

10. 尿路感染症における薬剤投与後の尿中 生菌数の経時的变化

第1報 単純性尿路感染症での検討

宮本慎一・田宮高宏・高塚慶次

砂川市立病院泌尿器科

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

最近、優れた抗菌力を有する抗生物質が次々と開発されているが、それらの抗菌力の違いを尿路感染症の治療効果において表現する方法の一つとして、薬剤投与後短時間での尿中生菌数の推移を検討する方法が考えられる。

今回は急性膀胱炎患者 15 名に、latamoxef, cefotaxime, MT-141 各 0.5 g を投与し、尿中生菌数を測定した結果、以下の結論を得た。

(1) 薬剤投与 1 時間で 10^{-1} ~ 10^{-5} 程度の尿中生菌数の減少をみ、すでに陰性化する症例もあった。

(2) *E. coli* が原因菌で、薬剤投与後 1 時間で尿中生菌数を測定した 10 例についてみると、MIC に対する薬剤の尿中排泄量は cefotaxime > latamoxef > MT-141 の順で高かった。一方、尿中生菌数の減少率をみると、MT-141 > latamoxef > cefotaxime の順であったが、薬剤間に有意な差はなかった。

11. 尿路感染症における薬剤投与後の尿中 生菌数の経時的变化

第2報 複雑性尿路感染症での検討

宮本慎一・田宮高宏・高塚慶次

砂川市立病院泌尿器科

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

演題 10 と同じ目的で、複雑性尿路感染症患者 42 名に latamoxef, cefotaxime, cefmetazole, MT-141 を投与し、6~9 時間まで経時的に尿中生菌数を測定した結果、以下の結論を得た。

(1) カテーテル非留置例では MIC が低い場合、尿中生菌数は漸減し、2~3 時間で陰性化するものもあった。カテーテル非留置例で MIC が高くなると、尿中生菌数の減少幅は小さく、6 時間目で再増加するものもみられた。

(2) カテーテル留置例では、MIC が低いものは 2~4 時間にかけて生菌数は漸減するが、6 時間目に再

増加するものがみられた。

カテーテル留置例で、MIC が高いものの多くは、薬剤投与後短時間内での菌数の減少はほとんどなく、あっては僅かであった。

(3) 2 時間ごとに 6 時間まで尿中生菌数を測定した 39 菌株について、各時間での尿中生菌数の減少率の平均をみると、MT-141 > cefotaxime = latamoxef であったが、薬剤間の差は有意なものではなかった。

12. Gas Liquid Chromatography による 尿中細菌の迅速同定に関する検討

村中 幸二・清水 保夫

河田 幸道・西浦 常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

渡辺 邦友・上野 一恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

我々は尿中の脂肪酸を Gas Liquid Chromatography を用いて分析することにより、尿中の細菌を迅速に推定する方法を報告してきた。今回は実際の感染尿の chromatogram ならびにその有用性について報告する。

方法：① 抽出方法；試料 1 ml を凍結乾燥したのち、塩酸ブチルによりブチル化し、さらに TFA 処理し、その 2 μ l 中の揮発性および難揮発性脂肪酸を分析した。

② GLC : GC-7 AG (島津) を用い検出器は F. I. D. とした。column は capillary column Type FQ (PEG-20 M) を用い昇温分析を行なった。data 処理は chromatopac C-R 1 A (島津) を使用した。

結果：① 尿路感染症の代表的な起炎菌 15 菌種を無菌尿に接種し full growth させた時、尿中から検出される脂肪酸は、acetic acid, lactic acid, succinic acid の 3 種であり、*S. faecalis* から lactic acid が特徴的に検出された。

② 実際の感染尿においても基礎的検討の結果が反映され、*S. faecalis* 感染尿において lactic acid が特徴的に検出されたが、他の感染尿においては特徴的な chromatogram は得られなかった。

③ 菌数との関係では、菌数が 10^5 /ml 以上で脂肪酸が検出されることが多く、しかも菌数が増加するにつれ脂肪酸量も増加する傾向を認めた。

結論：この方法に少なくとも *S. faecalis* の迅速同定は可能と思われた。尿路感染症に対して化学療法を開始する際に、尿中に *S. faecalis* が存在するか否かが迅速に推定されれば、*S. faecalis* に感受性のある薬剤を単独もしくは併用することにより治療効果があがるものと思われる。*S. faecalis* の分離頻度が今後も高くなることが予測

され、この意味においても Gas Liquid Chromatography による *S. faecalis* の迅速同定は臨床的にも有用と思われた。

13. 尿路感染症における尿中 β -lactamase の意義

第1報 尿中 β -lactamase の検出

山羽正義・小林克寿・加藤直樹
兼松 稔・河田幸道・西浦常雄
岐阜大学医学部泌尿器科

目的：尿路感染症における β -lactam 系薬剤の不活化を検討するにあたり、今回われわれは尿中の β -lactamase の検出を基礎的臨床的に試み、その意義について考察した。

方法：尿中 β -lactamase の検出は filtration にて除菌した尿に Nitrocefin 溶液を加え 18 時間後に Nitrocefin の変色により判定した。また分離菌自体の β -lactamase 産生能の有無についても Nitrocefin による変色基質法にて判定した。この方法により以下について検討した。

① 検出法の妥当性をみるため、尿の性状による影響の有無の検討。

② 細菌尿陽性 35 例、細菌尿陰性 25 例、正常尿 7 例についての臨床的検討。

③ 反応陽性尿における、sulbactam, clavulanic acid, cefmetazole 等の β -lactamase inhibitor による反応阻害の検討。

④ 尿中に添加した抗生剤 (ABPC, CET) 失活と Nitrocefin の反応との関係。

成績：① pH 9 以上のアルカリ尿、300 mg/dl 程度の蛋白尿では Nitrocefin の反応陽性になるが臨床検診ではほとんど無視できた。尿中の糖、血色素については影響はみられなかった。

② 39 例の細菌尿陽性例中 13 例 33% に反応陽性であった。尿より分離された細菌と尿に反応陽性の検体は 11 例、細菌陽性であるが尿陰性のものは 17 例、両者とも陰性の検体は 9 例であった。菌陰性で尿陽性例は 2 例で、これはネフローゼ症候群の 2 例であった。

③ 反応陽性尿のいずれも各種 β -lactamase inhibitor の添加で反応が阻害された。

④ 反応陽性尿のほとんどにおいて、ABPC または CET あるいは両者を失活する傾向にあった。

結論：今回の尿中 β -lactamase 検出法は、高度のアルカリ尿、高度の蛋白尿を除外すれば、Nitrocefin の反応により、尿中の β -lactamase の存在を直接判定できる方

法と思われる。臨床例において、 β -lactamase 産生株が分離された尿自体に少なからず β -lactamase が存在することが判明した。今後症例数を増し臨床的意義を検討したい。

14. ペニシリナーゼ産生淋菌 (PPNG) 感染患者の発生状況と PPNG 迅速診断法

津上 久弥・大里 和久
丸山 治朗・松岡喜美子
大阪 STD 研究会

原田 七寛
大阪府立公衆衛生研究所

昭和 56 年 1 月から 57 年 12 月までの 2 年間に、大阪府立万代診療所およびあべの橋医院 (院長 丸山治朗) に受診した淋病患者は 952 例で、そのうち PPNG 感染患者は 97 例に達し、殆んど国内感染であった。その感染源は、PC 感受性菌、PPNG 感染患者とともに、トルコ嬢、旧赤線、コールガール等接客業女性が上位を占めている。

PPNG 感染患者の発生は、万代診療所では昭和 55 年 11 月に初めて 2 例同定され、56 年の春頃から発生が続き、その後増加の傾向を示している。

検査方法は外来初診時に尿道、子宮頸管の分泌物をグラム染色鏡検後、クリニカルト G (藤沢薬品工業) で培養し、得た菌株を大阪府立公衆衛生研究所で、淋菌の同定、 β -Lactamase 産生能検査、薬剤感受性検査を実施した。継代培養が可能で同定された PPNG 感染患者の発生率は、昭和 56 年は淋菌患者 424 例中 25 例 (5.9%)、57 年は 528 例中 72 例 (13.6%) であった。

淋菌に対する MIC 値の分布は PC 有効患者では 4 μ g/ml 以下の低値に分布したが、PPNG 株はいずれも高値 (8 μ g/ml 以上) に分布した。しかし β -Lactamase 耐性の BRL 25000 および CFX はいずれも低値に分布した。

PPNG 患者の治療は BRL 25000 84 例、スペクチノマイシン 8 例、RSM 2 例、DOXY 3 例で、全例治療した。

日常使用している PPNG 迅速診断法として、初診時クリニカルト G に分泌物を塗布後、片面の寒天の先端に ABPC、基部に CFX のディスクを添付して培養すると翌日患者が再来した時点で、阻止帯の状況から PC 耐性菌か否かの判断ができる。PC 感受性菌では 20~30 mm の阻止帯が生じるが、耐性菌では阻止帯が無く、後日 PPNG の同定成績と一致した。

15. 1982年に分離された淋菌の薬剤感受性について

岡崎 武二郎

都立台東病院泌尿器科

三井 一子・鈴野 逸雄

同 検査科

町田 豊平・小野寺昭一

東京慈恵会医科大学泌尿器科

1982年に都立台東病院泌尿器科の男子淋病患者より臨床分離された淋菌120株について、 β -lactamase産生淋菌(PPNG)の頻度およびPCG, ABPC, BRL 25000, TC, KM, SPCMの最小発育阻止濃度(MIC), また95株についてはCER, CFX, LMOX, CPZ, CTX, CZXのMICも測定した。MICの測定は、原液接種、37°C、24時間ローソク培養後のMIC値を求めた。更に、69株については、原液接種24時間培養後のMIC値と10⁸/ml接種48時間培養後のMIC値を比較検討した。

1) PPNGの分離頻度

臨床分離淋菌120株中20株17%が、PPNGであり、前年(10%)よりも増加していた。

2) 12薬剤のMIC分布および淋疾治療成績

PCG, ABPCでMIC 0.8 μ g/ml以上を示した耐性株はそれぞれ58%, 57%で前年とほぼ同じであった。BRL 25000のMICの上限は3.13 μ g/mlで、特にPPNGに対して強い抗菌力を示した。TCの耐性株(MIC 3.13 μ g/ml以上)は36%で、KM, SPCMの耐性株は認められなかった。

Cephem剤では、第3世代のLMOX, CPZ, CTX, CZXがPPNG, Non-PPNGとも0.8 μ g/ml以下の低いMIC値を示し、特にCZXは全株が0.05 μ g/ml以下で、最も強い抗菌力を示した。

男子淋疾に対する治療成績では、CFX 2g筋注とprobenecid 1g併用、CPZ 1g筋注、CZX 0.5g筋注とprobenecid 1g併用など、第2, 第3世代のcephem剤のone shot治療で94~98%の高い有効率が得られた。

3) 測定条件の違いによるMIC値の変動

Non-PPNGでは、測定条件が違ってMIC値に大きな変動は認められなかった。しかし、PPNGではPCG, ABPC, CERの3薬剤で違いがみられ、10⁸/ml接種48時間判定の方が3~5管低い値を示した。したがって、今後は、国際的に広く採用されている10⁸/ml接種でMIC測定を行なうようにしている。

16. 尿道炎における*Chlamydia trachomatis*の分離およびその治療効果

加藤直樹・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科

鄭 漢 彬

長浜赤十字病院泌尿器科

土 井 達 朗

高山赤十字病院泌尿器科

男子非淋菌性尿道炎(NGU)の病原体の一つである*Ureaplasma*の分離成績とその薬剤感受性に関しては、すでに第29回本学会総会(長崎, 1981)で発表した。NGUの主要病原体と思われる*Chlamydia trachomatis*の分離成績については第57回日本感染症学会総会(大阪, 1983)で報告したが、今回は症例を増しその治療効果について検討した。

検体はすべて分泌物であり、保存には10% FCS加sucrose-phosphate buffer, pH 7.0を用いた。分離方法はTaylor-Robinsonらの方法に従い、遠心は4,500回転で60分間行ない培養細胞はcycloheximideで処理した。培養は48時間行ない、封入体はGiemsa染色後、暗視野と明視野で観察した。

*C. trachomatis*の分離率はNGUで29/56(52%), GUで22/93(24%), 尿道炎のない男性(control群)で1/27(4%)であり、NGU, GUともcontrol群より有意に高い分離率であった。55例のNGUにおいて、*Ureaplasma*と好気性菌も同時に培養した結果では、3種類とも同時に分離された症例は6例(11%)で、*Chlamydia*が*Ureaplasma*と一緒に分離された症例は3例(5%), 好気性菌と同時に7例(13%)であった。*Chlamydia*のみが分離された症例は12例(22%)で*Chlamydia*検出例の43%を占めていた。

NGUをST合剤で3~7日間治療した成績は、投与剤*C. trachomatis*陽性の7例全例において*C. trachomatis*が陰性となり、分泌物中の膿球も ≤ 3 cells/hpf($\times 1,000$)となった。症状は*Ureaplasma*が残存した1例で排尿痛の存続がみられた。投与前*C. trachomatis*陰性の10例では、投与後2例において排尿痛が存続し、2例とも*Ureaplasma*が残存していた。MINOまたはDOXY投与例で投与前*C. trachomatis*陽性の3例では投与後*C. trachomatis*と*Ureaplasma*は消失した。MINO投与の1例において7日後にも分泌物が少しみられたが、引き続き同剤の7日間投与により消失した。

17. 尿路分離 *Serratia* に対するセフェム剤とアミノグリコシド剤の併用効果

川原元司・大井好忠・後藤 俊弘

島田 剛・川島尚志・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科

目的：*Serratia* に対する各種抗生剤の抗菌力は 10^6 /ml 接種の MIC₉₀ で CMX, CZX 12.5 μ g/ml, LMOX, CTX 25 μ g/ml, GM, AMK 100 μ g/ml, CFX 200 μ g/ml, CPZ 400 μ g/ml であった。今回、尿路分離 *Serratia* に対する CEPs と AGs の *in vitro* 併用効果を検討した。

材料と方法：尿路分離 *S. marcescens* 27 株を対象に、CEPs 10 種類 (LMOX, CZX, CMX, CTRX, Azthreonom, CPZ, T-1982, MT-141, CTM, CMZ) を 15 段階 (1,600 μ g/ml \sim 0.1 μ g/ml) に、AGs 2 種類 (GM, AMK) を 13 段階 (400 μ g/ml \sim 0.1 μ g/ml) に各々培数希釈して全段階各濃度を互いに組み合わせた系列を作製して、 10^6 /ml 接種にて各薬剤の MIC を測定するとともに checker board 法により FIC index を求め併用効果を検討した。

成績：各薬剤の組み合わせにおいて相乗作用 (FIC index \leq 0.5) を示した菌株と平均 FIC index は、GM との併用で LMOX 89%, 0.241, CMX 59%, 0.467, CZX 74%, 0.332, Azthreonom 82%, 0.286, CTRX 82%, 0.388, CPZ 82%, 0.310 であり、AMK との併用では LMOX 74%, 0.359, CMX 52%, 0.484, CZX 78%, 0.385, CPZ 63%, 0.384 であった。20 組の組み合わせのうち 16 組で平均 FIC index が 0.5 以下の値を示した。

まとめ：FIC index の検討により、いわゆる第 3 世代のセフェム剤と GM, AMK との併用により優れた併用効果が得られたが、GM との併用で LMOX が他剤に比べ有意に優れ、次いで Azthreonom, CZX, CPZ の順に優れた成績であった。GM と AMK との間に併用効果において有意差を認めたものは LMOX, Azthreonom, CTRX, CPZ, CMZ の 5 剤で、いずれも GM との併用が優れていた。

18. 術後感染予防に対する基礎的、臨床的研究、特に腹腔内抗生剤投与に関する検討

佐藤 毅・岩井重富・鷹取陸美

手島洋一・藤井雅志・高井一光

佐藤好信・国松正彦・堀川 明

塩野博己・古畑 久・西川 享

坂部 孝

日本大学第三外科

我々は以前より術後感染予防を目的として腹腔内 one shot 抗生剤投与の意義を検討してきた。臨床実験として従来より行なわれてきた術後 5 日間全身的に使用する群と腹腔内投与群との比較では、術後感染率に差がないことが確認された。次いで、ABPC 1g と Placebo を用いた Double blind test を施行したものでは腹腔内抗生剤使用群が有意に感染率が低く抗生剤使用の有用性を認識した。また術後手術野より得られる菌数は 10^8 個以下であることがわかったため、原液接種および少ない菌量接種に対しての MIC も施行し、また腹腔内 one shot 投与抗生剤は非常な高濃度であるために、200 \sim 1600 μ g/ml までの 5 段階を加えて MIC 測定を行なった。接種菌は外科病巣より分離頻度の非常に高い菌の内上位 6 種を選び、抗生剤はペニシリン系 2 剤、セフェム系 5 剤の計 7 剤を使用した。各抗生剤に対する MIC では各菌共に、菌液希釈をし、また抗生剤濃度を 1,600 μ g/ml まで上げることによって、今まで各抗生剤に耐性を示したものでも、ほとんどの株で発育阻止された。各抗生剤の腹腔内滲出液中濃度を調べると、各抗生剤間にはかなりの濃度差がみられる。高いものでは CFX で 30 分値 8,900 μ g/ml, 120 分値 1,300 μ g/ml, PIPC で 30 分値 6,200 μ g/ml, 120 分値 766 μ g/ml, また低いもので LMOX が 60 分値 600 μ g/ml, 120 分値 479 μ g/ml となったが 7 剤のどの抗生剤も 120 分値が 400 μ g/ml 以上となっており、このことは腹腔内感染などは起るべくもないことが確認された。次に腹腔内投与時における血中への移行をみると ABPC, CFX ではやや低いが、他の薬剤では 2 時間経過時でも比較的高い血中濃度を保っていた。このような事実より、術直後の腹腔内菌数の低いことまた高濃度抗生剤を細菌に接触させることの 2 点より、我々の行なってきた腹腔内抗生剤投与法は、術後感染に対し、充分に有用であることが証明された。

19. 術後感染予防としての術中投与抗生剤の濃度推移について

石川 周・三宅 孝・中村明茂
柴田純孝・真下啓二・城 義政
岩井昭彦・品川長夫・由良二郎
名古屋市立大学第一外科

目的：術後感染予防として投与された抗生剤の手術野における濃度を知ることは、抗生剤の効果をより有効なものにすると考えられる。今回、各種セフェム系抗生剤の術中投与における術野の濃度推移について検討したので報告する。

方法：対象症例は当科にて開腹手術を施行した下部消化管手術 15 例、上部消化管手術 7 例であり、薬剤としてセフェム系の各々 CFX, CMZ, LMOX ないし CTM, CZX, CPZ を用いた。抗生剤の投与方法は、いずれも手術執刀時に生食 20 ml に溶解して one shot 静注した。測定検体は、手術中の腹腔内滲出液、皮下脂肪織、および末梢血とした。抗生剤の濃度測定は bioassay にて行ない、標準曲線には、腹腔内滲出液および皮下脂肪織では 1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) を、血清用には Monitrol I を用いた。

結果：各薬剤 2 g 投与時の平均をまとめると、血清中濃度に関しては、CPZ のみやや高い値を示したものの、その他の薬剤はほぼ同様な推移を示し、3 時間で 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後を示していた。また腹腔内滲出液では、濃度にバラツキがみられるものの、2 時間、3 時間において血清中濃度に近い濃度が得られた。また皮下脂肪織中濃度は、前二者より低いものの、3 時間後でも 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 前後の値が認められた。

考察：術後感染予防の目的で手術執刀時の各種セフェム剤 one shot 静注を行ない、手術野の濃度推移を検討したが、各 2 g 投与にて、3～4 時間後まで高い濃度が得られた。

20. 閉腹時腹腔内洗浄による腹腔内細菌の部位別検討

田中豊治・加藤繁次・石田元比古
小野成夫・上野宗久・岡 昭一
東京歯科大学外科

腹部外科手術の術後、腹腔内膿瘍や癒着性イレウスの発現に、しばしば苦慮する場合も多い。今回、われわれは上部消化管、特に胃・十二指腸疾患および胆石症において閉腹前に腹腔内の 4 箇所（ウインスロー孔、ダグラス

ス窩、右横隔膜下、左横隔膜下）より腹腔内漏出液ならびに洗浄貯留液を採取培養し洗浄前・後における腹腔内細菌の部位別変化について検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象症例は胃・十二指腸疾患 17 例、胆石症 12 例である。腹腔内細菌の部位別菌陽性率は胃・十二指腸疾患で洗浄前、ウインスロー孔、ダグラス窩で 17 例中 7 例 (41.2%)、右および左横隔膜下では 17 例中 6 例 (35.3%) となった。一方胆石症ではダグラス窩で 12 例中 2 例 (16.7%)、ウインスロー孔 4 例 (33.3%)、右横隔膜下 5 例 (41.7%)、左横隔膜下 6 例 (60%) となっている。各部位における菌陽性例の洗浄前・後における菌種と菌数の変化をみると胃・十二指腸疾患では緑連鎖菌、ナイセリア、等の口腔内常在菌が多く検出され、また胆石症では、口腔内常在菌と腸内細菌群とが同株数認められた。菌数のみの変化より各部位を比較すると菌数は少ないがダグラス窩にも菌が存在し、洗浄後も菌は陰性化し難い。検索部位に関係なく菌数が 10^3 個/ml 以上の場合には洗浄後も菌が残存する。洗浄後の残存菌は創面菌と比較的良く一致する。

以上より上部消化管の手術においてもダグラス窩を含めた広範囲の洗浄が必要であり、同時に術中、腹腔内が腸内容によって汚染されないように注意することが術後腹腔内膿瘍や癒着性イレウスの発生子防に非常に重要であると思われる。

21. 婦人科手術における術前抗生物質投与の意義について

角田 肇・臼杵 愨
斎藤 正博・岩崎 寛和
筑波大学臨床医学系産婦人科

美 誉 志 康

同 基礎医学系微生物教室

市 川 意 子

医療短大

目的：女性性器は解剖生理学的に感染の機会が高く、すでに手術時の検索により腔以外の内性器にも好気性菌・嫌気性菌が存在し、これらが opportunistic infection の原因となり得る可能性を指摘してきた（角田，他：日産婦誌，35：437，1983）。今回は悪性子宮疾患患者に抗生物質を術前投与し、それらの細菌叢の変化および最小発育阻止濃度（MIC）について検討した。

方法：子宮頸癌ないし子宮体癌患者 13 例に今回は CMZ の術前点滴静注投与（2 g 朝夕 2 回を 2 日間）を行

ない、術中に腔内容物、子宮腔内容物、卵管、子宮旁結合組織をケンキポーターに採取し、これを GAM 寒天、GAM ブイオン培地に好氣的・嫌氣的に培養し菌の同定を行ない、抗生物質術前非投与群 15 例のものと比較検討した。

結果：抗生物質非投与群においては、腔以外の内性器からも好気性菌とともに嫌気性菌もしばしば検出された。一方、抗生物質術前投与群においては、腔、子宮内膜からは非投与群と同様に好気性菌・嫌気性菌が検出されたが、その他の内性器からは好気性菌は検出されたものの、嫌気性菌はいずれも非投与群に比べ減少した。すなわち、術前非投与群においては *Peptococcus*, *Veillonella*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Bacteroides fragilis* など多種にわたって検出されているのに対して、術前投与群からは腔以外では子宮内膜より、*Bacteroides fragilis* と *Eubacterium* 各 1 例、卵管、旁結合織より *Propionibacterium acnes* 1 例検出されたのみであった。また術前に抗生物質を投与したにもかかわらず術中検出された大腸菌および *Bacteroides* の MIC は、菌株数は少ないものの非投与群より検出された菌の MIC と差は認められなかった。

以上の事実は婦人科悪性腫瘍手術の際に、術前抗生物質投与が術後嫌気性菌感染症の予防の一助として有効であることを示唆していると思われる。

22. Cephem 系抗生物質の世代別による術後感染予防投与時の検討

井上 公俊・森崎 伸之
後藤 正・千村 哲朗
山形大学医学部産婦人科

近年、第 3 世代 cephem 系抗生物質の開発により化学療法剤にも著しい進歩が認められる一方、起因菌に大きな変化を及ぼしている。産婦人科領域での感染症と起因菌もグラム陰性桿菌や嫌気性菌が注目されているが、術後感染予防の目的で投与される抗生物質の種類により、その臨床像および常在菌に対しいかなる影響をもたらしているのかは、きわめて興味ある問題といえよう。したがって、われわれは子宮全摘術後の感染予防時において、Cephalothine (CET) と Latamoxef (LMOX) の各投与群での比較を試みたので報告したい。

1) 術後感染予防効果は、熱型の分析、臨床検査値の変動で分析した。その結果、Fever Index (F.I.) は CET 群にやや高い傾向を示したが、有意差は認められない。また臨床検査所見でもとくに有意差は認められなかった。ただし、軽度の GOT, GPT の上昇を示した症

例もあった。

2) 術前腔内細菌は 29 菌種 80 株検出され、その比率は好気性菌 66.3%、嫌気性菌 26.3% であった。術後 7 日目、14 日目の細菌学的変動では、LMOX 投与群でグラム陽性菌の増加傾向を嫌気性菌の減少傾向を認めた。

一方、CET 投与群では LMOX 投与群に比較し変動率は小さく、両投与群ともに *Candida* の出現率の上昇を認めた。

23. いわゆる第 3 世代セフェム剤投与中における呼吸器感染症の悪化例の検討

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

今回、我々は、Ⅲ・CEP 投与中における呼吸器感染症の悪化例について検討を加えたので報告する。

検討方法：対象は 1982 年 1 月から 8 月までの当科入院患者で CTX, CZX, CPZ, LMOX が投与された呼吸器感染症 133 例および感染予防の目的で投与された 20 例の合計 153 例であり、内訳は CTX 36 例, CZX 44 例, CPZ 48 例, LMOX 27 例である。153 例中、主にアミノグリコシド剤等との併用例が 79 例あり、また肺癌を基礎疾患にもつものは 94 例であった。発熱・咳嗽・喀痰・呼吸困難などの臨床症状と、血沈・白血球数・CRP・胸部レ線所見などの検査所見が増悪したものを呼吸器感染症の悪化例として、その背景因子などの解析を行なった。なお、明らかに原疾患の悪化によるものは除外した。

結果：Ⅲ・CEP 投与 153 例中、悪化例は 19 例にみられた。この 19 例の基礎疾患をみると、肺癌 17 例、多発性骨髄腫と陳旧性肺結核が各 1 例ずつで、全例が基礎疾患を有していた。悪化の原因または誘因として、菌交代症と考えられるものが 10 例と過半数を占め、投与抗生剤の減量と抗癌剤投与による白血球減少と気管支鏡検査が各 1 例ずつ、不明 6 例であった。交代菌としては、表皮ブ菌と肺炎球菌と腸球菌が各 2 例ずつ、他は緑膿菌、エンテロバクター、セラチア、カンジダが各 1 例ずつであった。悪化を来した 19 例のうち、アミノグリコシド剤等との併用例は 4 例 (21.1%) で、検討症例 153 例中 94 例 (61.4%) よりも頻度が少なかった。悪化後の予後をみてみると、改善したものが 13 例、改善がみられず死亡したものが 6 例であった。悪化後の改善症例の多くは PIPC などのペニシリン剤とアミノグリコシド剤の併用に変更していた。

考按：局所的・全身的に感染抵抗力が減弱した肺癌患者においては容易に菌交代症を起し易い。Ⅲ・CEPは、弱毒グラム陰性桿菌による肺癌二次感染の治療に際し有用性が高い。しかしⅢ・CEPの抗菌力が弱いブドウ球菌あるいは肺炎球菌などのグラム陽性球菌による悪化例がみられることがあるので十分な注意が肝要である。

24. 高齢者における呼吸器感染症の臨床像

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

我々は第 25 回本学会総会において昭和 46 年～50 年（以下“前期”）の当科における 60 歳以上の肺炎と肺化膿症（肺癌二次感染を除外）計 104 例の臨床像について報告した。今回は昭和 51 年からの 5 年間（以下“後期”）の肺炎 94 例、肺化膿症 23 例と新たに慢性気道感染症 21 例を加えた計 138 例の臨床像と起炎菌の動向について解析を行ない、化学療法を選択について考察を加えた。

全体の臨床像は前、後期で大きな差はない。後期の平均年齢は 69.6 歳であるが肺炎群に高齢者がやや多い。性別は 85 対 53 で男性が多く 62% を占めるが、肺化膿症群では男が有意に多く（23 例中 20 例）、また大酒家が多く病因の差異を示唆する。基礎疾患を有する例は前期の 48% から 53%（138 例中 73 例）へ漸増した。死亡例（138 例中 8 例、5.8%）は前回と同様に全例が基礎疾患を有する群に含まれ、肺気腫、肺線維症、DM、RA、CVD、腎疾患群に死亡例が多い。初診時に咳と痰は 80～90% にみられ、発熱は 58%、胸痛と呼吸困難は各 30% 弱にみられる。胸部ラ音は 59%、チアノーゼは 11% にみられる。チアノーゼ、脱水、意識障害は予後との相関が高い。体温、赤沈値、白血球数の平均は各々 37.2°C、57 mm/h、8,486/mm³ であるが肺化膿症では他の 2 群より有意に高く、CRP も同様である。予後との相関は体温、白血球数、CRP の順に高い。胸部レ線陰影は肺炎ではほぼ 5 対 4、肺化膿症では 2 対 1 で右に多い。肺機能と予後との相関は閉塞性因子よりも拘束性因子において高い。前期の喀痰分離菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌（イ菌）、肺炎桿菌、黄色ブドウ菌の順（40, 29, 19, 10 株）に多かったが、後期では分離 99 株中イ菌 41 株、肺炎球菌 33 株、肺炎桿菌 14 株の順となり、黄色ブドウ菌は激減（1 株）した。後期に第 1, 2 世代の CEP 剤が多用されるようになった傾向を裏づける。今後は黄色ブドウ菌に留意しつつ新世代の CEP 剤の単独投与および

AG 剤との併用投与が最も有用性がある、と考える。

25. 難治性慢性気道感染症に対するガンマグロブリン補助療法に関する検討

重野芳輝・長沢正夫・古賀宏延
中里博子・福田義昭・富田弘志
渡辺講一・田中 光・朝長昭光
河野 茂・伊藤直美・藤田紀代
鈴山洋司・山口恵三・斎藤 厚
原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的：膿性痰を多量に喀出し、急性増悪をくりかえす難治性慢性気道感染症に対する補助療法としてのガンマグロブリン（以下 γ -Gl.）製剤の有効性を検討した。

方法：（1）緑膿菌性慢性気道感染症例を中心として、 γ -Gl. 製剤（市販ペプシン処理 γ -Gl. 製剤、ガンマベニン）2.5～7.5 g を点滴静注し、経時的に採血・採痰を行ない、Tri-partigen, LC-partigen 法にて血中および喀痰内への移行を測定した。

（2）*in vitro* において γ -Gl. と細菌との反応を、ラテックス凝集法および蛍光抗体法で観察した。

（3） γ -Gl. 投与前後の喀痰内の細菌を FITC 標識特異抗血清を用いて蛍光抗体法で観察した。

（4）難治性慢性気道感染症 6 例に対し、1～2 週に 1 回本剤を長期にわたって投与し、その効果について検討した。

結果：（1）症例によりかなりの変動はあるものの、いずれも投与後 3～5 時間目に最高値となり、5 g 投与時の喀痰内濃度は約 20～80 mg/dl と良好な移行が認められた。

（2）いずれの方法でも細菌の周囲に γ -Gl. が充分結合しており、この γ -Gl. に coating された菌はヒト好中球により貪食される過程が観察された。

（3）投与前陰性の例は投与開始後早期により陽性化し、喀痰内へ移行した γ -Gl. は局所の細菌と直ちに結合することが確かめられた。

（4）6 例中 3 例に有効以上の結果が得られた。

考察：以上の結果から、難治性慢性気道感染症に対する補助療法の一つとして、 γ -Gl. 製剤は今後なお検討する必要はあるものの、有用な手段の一つとなりうるものと思われた。

26. 呼吸器感染症における Cefotaxime (CTX) の臨床的検討

安武 敏明・長野 準
松本 慶蔵・篠田 厚
九州呼吸器感染症研究会

老人層の増加にともない、今日の慢性呼吸器感染症ならびに、その化学療法のあり方について関心が高いが、第三世代セフェム剤 CTX の効果を改めて確認すること、ならびに CTX とアミノ配糖体の併用の意義を明らかにすることを目的とした。

対象症例は、CTX 45 症例 (CTX 2g×2/日)、CTX+AGs 38 症例 (CTX 2g×2+AGs 40mg×2/日) の 83 症例で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸痛、喀痰性状、喀痰量、胸部ラ音、心不全、チアノーゼ、白血球数、赤沈およびレ線所見に基づき、その臨床効果を検討した。

自覚症状に基づいた臨床効果 (有効率) は、単独投与群 83%、併用投与群 81% であった。総合判定効果では、単独投与群 81%、併用投与群 80% の成績であった。なお臨床効果 (自覚的臨床効果、レ線効果、細菌学的効果、総合判定、有用性) は両群間に大きな差を認めないものの、CTX 単独群にいずれの項目においても良好な結果が得られた。

このような結果が得られたのは、併用群に重症例が多い点が考えられたので、重症例 (CTX 単独群 9 例、併用群 19 例) の解析を試みた。14 日目の各所見の改善度では、喀痰量、胸部ラ音以外は、併用群が良い成績であり、また臨床効果、レ線効果、細菌学的効果、総合判定、有用性のすべての面で、併用群の結果が良かった。

CTX 単独と CTX+AGs 併用療法を試みたが、例数がやや少なく、起炎菌の分離がやや不十分であったため、明確な結論が得られなかった。しかし、重症症例については、緑膿菌および緑膿菌+他菌との感染が事実上多いこともあり、重症群においては、CTX と AGs 剤との併用が優れているとの見通しを得た。

しかし、一般的に、CTX は単独でも慢性難治性呼吸器感染症の優れた薬剤であることを否定するものではない。したがって、徹底的に起炎菌の決定および慢性呼吸器感染症の個々の解析が重要であり、今後も検討する予定である。

27. *H. influenzae* 呼吸器感染症における抗生物質療法の検討

中森 祥隆・吉村邦彦・中谷 龍王
蝶名林直彦・立花昭生・中田紘一郎
谷本 普一

虎の門病院呼吸器科

目的：*H. influenzae* (以下 H) 呼吸器感染症における抗生物質療法について検討した。

対象および方法：感染症状を伴い痰中より H が複数回以上検出されるか、経気管吸引により H が検出された最近 3 年間当科入院したびまん性汎細気管支炎 (DPB) 24 例、気管支拡張症 (BE) 12 例、肺気腫症 (CPE) 5 例、肺炎 4 例の計 45 例 (平均年齢 50.6 歳) を対象とした。治療効果判定は、抗生物質治療前後で痰細菌学的検査、痰量、痰性状、胸部 X 線を検討し、痰中 H の消失かつ痰量が前値の 1/2 以上の減少したものを有効とした。分離された H についてディスク法 (三濃度-39 例、一濃度-9 例) で感受性を調べた。抗生物質投与期間と H 感染再燃状況について検討した。

結果：疾患別有効率は DPB 23/24 (96%)、BE 11/12 (92%)、CPE 4/5 (80%)、肺炎 4/4 (100%) であり全体で 93% と高率であった。初回に投与した抗生物質別に菌消失率をみると PCs 10/11 (91%)、Ⅲ CEPs 21/22 (95%)、TCs 3/4 (75%) と PCs、Ⅲ CEPs で高率であった。H に対する ABPC、TC の感受性は 1/2 以上または S は ABPC 39/45 (87%)、TC 44/45 (98%) であった。抗生物質投与期間と感染再燃率は DPB では投与期間 2 週間以内 4/8 (50%)、2~6 週間 0/8、6 週間以上 1/4 (25%) の再燃率であった。BE、CPE、肺炎では再燃例は認められなかった。入院時検査成績では、肺炎例が WBC、CRP、ESR が最も高かった。CHA 256 倍以上は、DPB 67%、BE 38%、CPE 67%、肺炎 100% の陽性率であった。

まとめ：① *H. influenzae* 呼吸器感染症では、DPB が過半数を占め BE、CPE、肺炎の順となる。

② *H. influenzae* 呼吸器感染症 45 例を対象とし、PCs、Ⅲ CEPs などにより 93% の菌消失および臨床的改善をみた。

③ DPB 症例では、長期投与例が多く、再燃例は 2 週間以内の抗生物質治療例 8 例中 4 例に認められた。

28. 剖検肺培養における抗生剤治療の影響について

鈴木幹三・岸本明比古・山本俊幸
名古屋市厚生院内科

山本素子・吉友和夫・吉友正子
加藤錠一・南条邦夫・加藤政仁
武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

目的：末期肺炎の病態および原因菌を把握することは重要な課題であり、剖検肺の細菌培養が行なわれているが、その成績の解釈については様々な要因を考慮しなければならない。今回、剖検肺培養における抗生剤治療の影響について検討した。

方法：対象は昭和54年7月から昭和57年9月までの間に、剖検時に肺より細菌分離培養を施行し得た90例で、平均年齢は81歳であった。病理解剖時に肺の表面を焼灼した spatula で滅菌し、肺胸膜に切開を加え、その内部の浸出液を白金耳ずつ採取し、これを各種平板培地に塗抹した。培養部位は通常4か所、右肺 S_2 、 S_{10} および左肺の S_{1+2} 、 S_{10} から行ない、生前より肺炎の存在が疑われた場合はその部位から採取した。

成績：1) 90例中54例(60%)に23菌種計120株検出され、*K. pneumoniae* が最も多く、*S. faecalis*、*E. coli*、*P. aeruginosa* の順でグラム陰性桿菌が大半を占めた。

2) 死亡前に抗生剤を使用された群は有意に培養陰性例が多く、また培養された場合その菌量は有意に少なかった。

3) 抗生剤の使用期間が長くなるにつれ培養陽性率は増加し、複数菌で検出される傾向がみられた。

4) 使用抗生剤別の培養陽性率はセフェム系45%、ペニシリン系60%、テトラサイクリン系71%、アミノグリコシド系54%であった。

5) 使用抗生剤と検出菌の関係は、使用抗生剤に非感受性、低感受性の細菌が多くみられた。

結論：これらの成績より、剖検肺培養に及ぼす抗生剤治療の影響が示され、その成績を理解する場合考慮すべき一つの要因と考えられる。

29. 剖検例を中心とした肺真菌症の臨床的検討

種田和清・藤本憲弘・田口善夫
望月吉郎・網谷良一・岩田猛郎

天理よろず相談所病院呼吸器内科

小橋陽一郎・市橋 国雄
同 病理

目的：肺真菌症の多くは基礎疾患に合併する続発性感染症で、広汎かつ致死的にも拘らず、診断の困難さと末期感染的な意味合いのみでみすごされている。しかし、末期の肺真菌症と一括されてはいるが、その菌種や基礎疾患により病態は少なからず異なっている。我々はこのような肺真菌症の実際を最近の本院剖検例において検討した。

対象：昭和48年1月～昭和57年12月までの10年間の本院における剖検例1,233例中、剖検肺に明らかな真菌病巣を認めた81例である。

結果：81例の菌種別は、*Candida* 症29、*Aspergillus* 症44、*Mucor* 菌症6、*Cryptococcus* 症6、放線菌症1、菌不明1である(重複含む)。

Candida 症は消化管に類発し、次いで肺であるが、*Aspergillus* 症は肺病変が最も多く、全48例中44例に肺病変が存在する。

Candida 症の基礎疾患は血液疾患11、固型癌12、膠原病2などで、血液疾患ではAML、ALLが高度例に多い。*Aspergillus* 症は血液疾患が23例と多く、しかも高度例が17例と多い。そのほとんどがAML、ALL、CMLの白血病である。固型癌10、膠原病1の他、肺結核、肺気腫、肺線維症に腐生的に合併したと思われる症例もある。

Mucor 菌種は最も日和見的で *Aspergillus* との混合感染が6例中3例認める。また、脳神経への浸潤が目立つ。

Cryptococcus 症の基礎疾患は悪性リンパ腫が6例中3例で、白血病は認めない。

臨床的には特異所見に乏しい。喀痰検査では *Candida* や *Yeast* 様真菌を認める例が多く、真菌症を生じやすい基礎状態であることを示唆する。胸部写真上の陰影も不定な浸潤影が多いが、*Aspergillus* 症高度例では27例中13例に真菌に関係する陰影を認め、類円形浸潤影や空洞を認める例もある。

30. 当院における敗血症の臨床的検討

樋口定信・岳中耐夫・志摩 清

熊本市立熊本市市民病院内科

池田哲雄・近藤裕一・工藤楢美子

入部兼繁・主藤裕祥

同 小児科

竹下 善一・鬼塚 寛志

同 中央検査室

目的：熊本市市民病院における敗血症の現状を宿主側、菌側、治療薬剤の面から検討を行ない、それらの因子と予後との関連について検討したのでその成績を報告する。

方法：昭和 55 年 1 月から昭和 57 年 12 月までの 3 年間における当院入院患者（新生児を除く）で血液培養陽性で、敗血症と診断された 19 症例を対象とした。また、昭和 54 年 1 月から昭和 57 年 12 月までの 4 年間に当院小児科 NICU（新生児集中治療室）に入院した新生児患者で敗血症と診断された 35 例についても検討を行なった。検討項目は、予後良好群と予後不良群の 2 群に分け、原因菌種、宿主側の要因としては基礎疾患、年齢、白血球数、リンパ球数、血清蛋白、蛋白分画、 γ 反応等を検討し、使用抗生剤も検討を行なった。

結果ならびに考案：1) 死亡率：一般病棟 36.8%，NICU 62.9%であった。

2) 基礎疾患：一般病棟では差はなかった。NICU では死亡群で超未熟児、極小未熟児と IRDS の合併が多かった。

3) 起炎菌：一般病棟では両群ともグラム陽性球菌が多く、特に差はなかった。NICU では予後良好群でも、グラム陰性菌が 53.8%と多くなり、不良群では更に 83.3%に増加し、特に緑膿菌が 8 例 (36.4%)と最も多く、複数菌感染も 3 例認めた。

4) 白血球数、リンパ球数：一般病棟、NICU 共に差はなかった。

5) 血清蛋白量、血清アルブミン、血清 γ -グロブリン：一般病棟では、血清蛋白、血清アルブミンが予後不良群で著明に低下していた。NICU では更に血清 γ -グロブリンも低下していた。

6) γ 反応：一般病棟の予後良好群でも 6 例中 3 例 (50%) が陰性で、予後不良群では 4 例中 4 例 (100%) が陰性であった。

7) 使用抗生物質：セフェム系抗生剤+アミノグリコシド系抗生剤の併用が 31.5%と最も多かった。

以上の結果より敗血症の予後には、一般病棟では宿主の免疫能・抵抗力、栄養状態の低下が最も関係が深く、NICU では、基礎疾患と起炎菌が関連していると考えられた。今後更に症例を加え詳細な検討をすすめるつもりである。

31. 血中検出菌の動向と敗血症に関する臨床的検討

小林芳夫・尾仲章男・中村 靖

小花光夫・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

1972 年から 1982 年までの 11 年間に川崎病院検査科細菌室において血液培養検体から検出された真菌を除く一般細菌を全て集計した。1980 年頃よりはグラム陽性球菌では黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌が増加し、腸球菌の増加も認められた。グラム陰性桿菌では大腸菌が主要菌種で肺炎桿菌がこれにつづいていたが、緑膿菌の検出例は極く少数に止まっていた。また 1980 年頃より複数菌検出例も増加していた。

これら血液培養陽性例より 1979 年から 1982 年までに内科領域における症例は敗血症 81 例 91 件、SBE 5 例、腸チフス 3 例であった。これらのうち敗血症 81 例 91 件につき臨床的検討を加えた。

基礎疾患では肝胆道系が 27 件で最も多く、中枢神経系 16 件、膠原病 12 件、血液疾患 10 件の順であった。

原因菌としてはグラム陰性桿菌が 57 件、陽性球菌が 19 件、グラム陽性桿菌が 3 件であり残る 12 件は複数菌検出例であった。

これらのうち β -lactam 剤が単独で投与された症例は 33 件でこのうち 24 件が軽快、9 例が死亡していた。Aminoglycoside 剤のみ投与された症例は死亡例の 1 例のみであった。残る 45 件は β -lactam 剤と Aminoglycoside 剤の併用であったが、軽快例 33 例、死亡例 12 例で、単独、併用のいずれが優位との成績は得られなかった。

原因菌の主要菌種である大腸菌、肺炎桿菌を原因菌とする敗血症の個々の症例を検討したが、併用が必要と考えられる症例、不必要と考えられる症例種々であった。しかし大腸菌敗血症に比し肺炎桿菌敗血症は治療に難渋している症例が多かった。

32. *Acinetobacter* による敗血症例の臨床的検討

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

藤井千穂
同 救急部

黒川幸徳・山口 司
同 中央検査部

中央検査部にて過去9年間の *Acinetobacter* 血液培養分離の敗血症例 27 例について検討した。初発例は 53 年で、以後増加傾向を認めた。科別では救急部 19 例、呼内 6 例、他内科 3 例で、57 年度は救急部にて 10 例集中発生したが、三方活栓の使用を減じ、頻回の消毒を施行する事により以後著減をみている。

年齢は 3 歳より 73 歳で 50 歳台が 9 例と最多であった。基礎疾患では、悪性腫瘍、火傷、外傷、呼吸器疾患等重篤な疾患が多かった。侵入門戸としては CVP チューブ 7 例、呼吸器 5 例、尿路、胆道が 1 例ずつ確認された。この背景としては、院内落下細菌調査や呼吸器科病棟の喀痰よりの分離菌において本菌の分離率が高い事実の関与が考えられた。

敗血症の予後より軽快群 14 例、敗血症死群 7 例、基礎疾患死群 6 例に分けて検討した結果、前 2 群の転帰までの平均日数は 8.3 日と 6.9 日で、DIC を合併した 11 例中 6 例は敗血症死していた。また原因感染巣が明らかな場合は予後良好であった。27 例中 23 例に対しては感受性のある抗生剤が投与されていたが、それにも拘らず敗血症死が 5 例認められた。宿主背景因子をみると、敗血症死群の 7 例では、抗癌剤、ステロイド剤の投与、白血球数減少、IgG の低下の症例が他の 2 群に比べて多く、重篤な宿主状態と考えられた。

以上の成績より本菌による敗血症は、最近救急部、呼吸器科を中心に増加傾向にあり、院内感染も示唆された。また、大半の症例は適切な治療により軽快していたが、他の菌の敗血症と同様に、重篤な宿主条件の場合や、DIC を合併した場合には、短期間にて死亡する症例も 25% に認められた。

33. 当院における最近の敗血症

関根 理・薄田芳丸・青木信樹
湯浅保子・渡辺京子
信楽園病院内科

清水 武 昭
同 外科

1979 年から 1982 年までに当院で経験した敗血症の臨床的検討を行ない、とくに化学療法の変化について考察した。

4 年間に 54 例、65 件の発症があり、うち 29 例、36 件が急性、慢性の腎不全例であった。腎不全は血液疾患とともに敗血症の基礎疾患として重要な位置を占めるものといえる。なお当院では血液疾患例はなく、他には肝・胆道、悪性腫瘍、CVD の順であった。侵入門戸は胆道、尿路、それに腎不全例でのシャント汚染などが多かった。

分離菌はブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性桿菌が優位であったが、グラム陽性菌中での腸球菌、グラム陰性桿菌中での大腸菌、非発酵菌中での *Ps. aeruginosa* の分離頻度の多いこととあわせ、近年の諸家の報告と同傾向といえることができる。腎不全例でブドウ球菌、緑膿菌が目立ち、これはシャント汚染、腹膜透析と関連するものと考えられる。

主に施行された化学療法は、該当時期との関係もあって第 2 世代、第 3 世代といわれる cephem 剤が高頻度に使用されていた。グラム陰性桿菌が原因菌の主体となってきた点からすれば妥当な薬剤選択といえることができる。併用療法の行なわれたのは僅か 5 件であったが、死亡は原疾患によるものが多く、敗血症死といえるのは一般 2 例、腎不全 4 例であった。

抗菌剤の発達、原因菌の変遷を考えると一般には抗菌剤は単剤で、さほど大量を要しない場合が多くなってきているように思われる。腎不全例では特定の薬剤を除き、少量で高い血中濃度が維持されることから、やはり併用療法の必要は少ないといってよい。当院ではほとんど経験がないが、血液疾患を基礎にもつときは併用を原則とすべきであろう。その場合、第 1 世代、第 2 世代、第 3 世代のセフェム剤は各薬剤の特徴に応じて用法に変化があって然るべきと考える。

34. ヌードマウス, ラット可移植性ヒト胃癌株に対する 5-FU の投与方法と抗腫瘍効果

窪地 淳・久保田哲朗*・浅沼史樹
栗原博明・今野 弘之・洪 淳一
稲田高男・鈴木 啓一郎・渡辺昌彦
石引久弥・阿部 令彦

慶応義塾大学医学部外科

* 北里研究所附属病院外科

ヌードマウス可移植性ヒト胃癌株 (H-111 阪大微研由来) を用いて, 5-FU の投与方法と抗腫瘍効果の関連性を検討した。

材料と方法: 動物は BALB/c ヌードマウスと hooded rat colony ヌードラットを用い, 3mm 角の腫瘍片を動物の背部皮下に移植した。マウスでは 5-FU を以下のように腹腔内に投与した。1群 30 mg/kg 4日目ごと3回, 2群 60 mg/kg 4日目ごと3回, 3群 120 mg/kg 4日目ごと3回, 4群 30 mg/kg 連日 12回, 5群 10 mg/kg 連日 18回, 6群 20 mg/kg 連日 18回, 7群 7.5 mg/kg 8時間ごと 48回, 8群 7.5 mg/kg 6時間ごと 48回。またヌードマウスには 3.8 mg, ヌードラットには 32.1~39.1 mg 浸透圧ミニポンプを用い持続的に投与した。抗腫瘍効果判定は N.C.I. の方法に準じて行ない, 相対平均腫瘍重量比 42% 以下を有効とした。

結果と考察: マウスにおける効果は, 1群 (-), 2群 (+), 3群 (++) , 4群 (+), 5群 (-), 6群 (+), 7群 (-), 8群 (-) であり, 用量依存性の抗腫瘍効果が示された。5-FU ミニポンプ投与方法では, マウスで (-) であったが, ラットの腫瘍は退縮し完全に消失した。従来, ヌードマウス-ヒト癌系では 5-FU をはじめとする代謝拮抗物質は無効と判定される場合が多く, 厚生省近藤班方式 (1群) の 5-FU の投与方法でも, 5-FU は H-111 に無効と評価された。しかし, 比較的大量連日投与では (+) の効果が得られ, ラットではミニポンプによる持続注入により腫瘍が完全に消失したところから, 本腫瘍は 5-FU に感受性を有するものと考えられた。これらの成績は動物種による薬物代謝の相違や, 5-FU の接触濃度なども関与すると考えられる。また, これまでの実験的化学療法において代謝拮抗剤が過小評価されていた可能性が示唆され, ヌードマウス-ヒト癌系における 5-FU などの代謝拮抗剤の実験的評価方式の再検討が必要であろうと考えられた。

35. ヌードマウス移植ヒト癌株における stem cell assay

青木康彰・薄金真雄・藤田昌英
藤田史子・折笠 久・浜田秀樹*
田口鐵男

* 大阪大学医学部附属病院整形外科
大阪大学微生物病研究所附属病院外科

教室で確立し継代維持中のヌードマウス移植ヒト癌10株に対して, Salmon らの stem cell assay を行なった。

方法: 用いた腫瘍は胃癌 7株 (well 2, mod 1, poor 3, sq 1), 大腸癌 2株 (well), 乳癌 1株 (med) で, その体積倍加速度は 5~23 日であった。ヌードマウス背部皮下へ移植した腫瘍の直径が 8~12 mm に達した時, 腫瘍を摘出し, Salmon らの方法に準じて single cell suspension を得た。抗癌剤を 37°C 1時間作用させた後洗浄し, 二層軟寒天培地で培養した。37°C, 7% CO₂ の条件で 3~6 週培養した後, コロニーを数えた。薬剤には MMC, ADR, ACNU の 3種を用い, 濃度は臨床での plasma peak level の 1/10 にあたる 0.1, 0.04, 0.5 μg/ml をそれぞれ基準値とし, 1/16・1/4・4・16 倍の 5段階を設定した。また一部の dish はコロニーの形態を観察するために, グルタルアルデヒドで固定し, HE 染色をした。

結果と考察: 実験に使用した 10 株すべてにコロニーの形成を認めた。コロニー形成率は 0.04~0.13% で, 組織型分化度, 体積倍加速度とは無関係であった。また 3種の薬剤に対する感受性のパターンにも, 一定の傾向は認められず, 各腫瘍で違っていた。ヌードマウスにおける *in vivo* chemotherapy と, 今回の stem cell assay の結果を ADR で対比してみると, *in vivo* における腫瘍の inhibition rate と *in vitro* における inhibition は, 良い相関関係が得られた。

36. ヒト結腸癌株を用いた *in vitro*, *in vivo* 制癌剤感受性試験

渡辺昌彦・久保田哲朗*・浅沼史樹
栗原博明・今野 弘之・洪 淳一
寺本龍生・小平 進・石引久弥
阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科

* 北里研究所附属病院外科

ヒト結腸癌 (低分化型腺癌) 由来の培養細胞株である C-1 および C-1 よりヌードマウスに移植された継代株

Co-4 を用いて実験的化学療法を行なった。そして両者の結果を比較検討した。

材料と方法：用いた薬剤は mitomycin C (MMC), adriamycin (ADM), 7-N-1p-hydroxyphenyl mitomycin C (M-83), 5-FU, aclarubicin (ACR), ACNU, cyclophosphamide (CPA) の7剤である。*in vitro* 感受性試験は Salmon らの方法に準じて Human Tumor Stem Cell Assay を行なった。即ち細胞浮遊液を1時間各種濃度の制癌剤と振盪接触させた後、二重軟寒天培地上層で2週間の短期培養を行ない、薬剤処理群におけるコロニー抑制率が70%以上のものを有効とした。*in vivo* 感受性試験は Battelle Memorial Institute Protocol に準じて行ない Co-4 を BALB/c スードマウスの背部皮下に移植し推定重量が100 mg~300 mg 時に薬剤の投与を開始した。薬剤の投与量は最大耐量とし、相対平均重量比42%以下を有効とした。

結果と考察：*in vitro* では C-1 は MMC, M-83, CPA, ADM, ACR に感受性を示し、5-FU, ACNU に対しては低感受性であった。

Co-4 に対しては MMC, M-83, ACR, ACNU が有効であり、5-FU, ADM, CPA は無効であった。即ち、ADM, CPA, ACNU においては *in vivo* と *in vitro* の間で効果の相違が示された。*in vitro* の効果判定には、薬剤の濃度と接触時間の設定が重要で、今後検討を要すると考えられる。また培養細胞株と間質を有するスードマウス継代株との薬剤接触の相違が示唆された。

以上、*in vitro* 制癌剤感受性試験を開発する上で、両実験系を対比させることは有用と考えられた。

37. スードマウス可移植性ヒト乳癌株 (Br-10) を用いた実験的・内分泌療法

洪 淳一・浅沼 史樹・今野弘之
栗原博明・窪 地 淳・渡辺昌彦
稲田高明・鈴木啓一郎・池田 正
榎本耕治・石引 久弥・阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科

久保田 哲朗

北里研究所附属病院外科

スードマウス可移植性ヒト乳癌株 Br-10 を用いて実験的・内分泌療法を行ないその抗腫瘍効果について検討した。

方法と材料：用いた腫瘍 Br-10 は Estrogen receptor (+), Progesterone receptor は (-) でありその増殖は Estrogen に依存する。組織学的所見は髄様腺管癌であ

る。投与した薬剤は mitomycin C (MMC) と tamoxifen (TAM) である。BALB/c nu/nu 雌マウスの背部皮下に腫瘍を移植し対数増殖期に入った時点で薬剤投与を開始した。投与方法は 1. MMC 1 mg/kg 1回, 2. MMC 2 mg/kg 1回, 3. MMC 1 mg/kg+TAM 5 mg/kg 6回, 4. MMC 2 mg/kg+TAM 5 mg/kg 6回および control の5群である。効果判定は Battelle Memorial Institute Protocol によった。

結果及び考察：各群の T/C を比較すると 1. MMC 1 mg/kg 69.3%, 2. MMC 2 mg/kg 55.1%, 3. MMC 1 mg/kg+TAM 5 mg/kg 60.0%, 4. MMC 2 mg/kg+TAM 5 mg/kg 40.1% となり MMC+TAM 併用群の方が MMC 単独群より強い抗腫瘍効果が見られ、化学内分泌併用療法の有用性が示された。しかしながら Battelle Memorial Institute Protocol によって有効と判定されたのは MMC 2 mg/kg+TAM 5 mg/kg 併用群のみであり、併用療法においても化学療法剤については十分な有効量が必要であることが示された。両者の併用療法は臨床において副作用の分散という点で有用であると思われる。

38. ヒト癌に対するポリアミン代謝拮抗剤の制癌効果の検討

セレスト R. D., 藤本 茂・橘川征夫
宮 崎 勝・雨宮邦彦・大山欣昭
呉 正 信・遠藤文夫・志村賢範
高 橋 修・太田正保・奥井勝二

千葉大学医学部第一外科

五十嵐一衛・広瀬 聖雄

千葉大学薬学部

細胞分裂に不可欠である DNA 合成に polyamine, いわゆる, putrescine (PUT), spermidine (SPD), spermine (SPM) の蓄積が必須であり、盛んに増殖する組織にこれら polyamine の含量が多い。

Polyamine 合成は ornithine と methionine からの2つの pathway があり、それぞれ α -difluoromethylornithine (DFMO), methylglyoxal-bis-guanylhydrazide (MGBG) により阻害されるので、DFMO, MGBG による制癌作用を検討した。BALB/c nude mouse にヒト胃癌株 (ST-2) を移植し、腫瘍重量が100 mg 前後に達した時点で DFMO と MGBG の腹腔内投与をし、PUT, SPD, SPM の腫瘍内濃度は HPLC により測定した。ST-2 腫瘍の増殖は DFMO (500 mg/kg) と MGBG (50 mg/kg) の併用により、対照群、DFMO と MGBG

単独投与群に比べて有意に ($P < 0.01$) 抑制を認めた。Tissue polyamine 濃度の変動では、DFMO 群の PUT は対照に対して有意減を示した。SPD はいずれの群も減少したが有意差ではなかった。一方、SPM は DFMO と MGBG 併用群で有意減を示した。腫瘍の組織像では対照群が多数の細胞分裂を認める盛んな増殖能を示し、DFMO と MGBG 単独群では組織像に著明な変化を認めなかった。DFMO と MGBG 併用群の組織像は細胞質の空胞化が著明であり、また、細胞分裂像が全く見られなかった。

以上より、polyamine 代謝阻害剤である DFMO と MGBG はヒト胃癌に対して著明な制癌効果を示したので、今後の臨床応用を検討したい。

39. ノードマウス可移植性ヒト癌株に対する Anthracycline 系薬剤の抗腫瘍効果

栗原博明・久保田哲朗*・浅沼史樹
今野弘之・洪 淳 一・稲田高男
窪地 淳・鈴木 啓一郎・渡辺昌彦
石引久弥・阿部 令彦

慶応義塾大学医学部外科

* 北里研究所附属病院外科

目的：ノードマウス可移植性ヒト癌株 13 株を用い、anthracycline 系の薬剤である adriamycin (ADM), aclarubicin (ACR), 4'-o-tetrahydropyranyladriamycin (THP) の実験的化学療法を行ない、その効果について比較検討を加えた。

材料と方法：マウスは実験動物中央研究所由来の BALB/c ノードマウスを使い、乳癌株には雌を他には雄を用い、当学実験動物センターにおいて Isolac を使用して specific pathogen-free 下に飼育した。腫瘍は套管針を用いてマウスの背部皮下に 3 mm 角ブロック 2 個を移植し、推定腫瘍重量が 100~300 mg 時に腫瘍を群分けし、薬剤の投与を開始した。使用した株は胃癌 5 株、結腸癌 2 株、乳癌 3 株及び胆管癌、肝癌、悪性血管肉腫各 1 株である。薬剤投与量は ADM 4 mg/kg, ACR 10 mg/kg, THP 4 mg/kg とし、ACR は腹腔内に、ADM と THP は静脈内に 4 日ごと計 3 回投与した。効果の判定は Battelle Memorial Institute Protocol に準じて行なった。

結果：1) 胃、肝、胆管癌、肉腫における ADM と ACR の抗腫瘍スペクトラムは一致しており、両剤の間の交叉耐性が示唆された。

2) ホルモン非依存性乳癌株 MX-1 は ADM, ACR 共に感受性を示したが、両剤のホルモン依存性乳癌に対する抗腫瘍性は低かった。

3) 胃癌 5 株に対する効果は、MMC が最も高く CPA は無効であり、anthracycline 剤はその中間の効果を示した。

4) 腫瘍の増殖速度と ACR の抗腫瘍効果の間には有意の相関がみられ、増殖の速い腫瘍ほど ACR によって強く抑制された。

5) 腫瘍の組織学的分化度と anthracycline 剤に対する感受性の間には相関はみられなかった。

6) 本実験では、THP 感受性株はみられなかった。

40. Anthracycline-Anthraquinone 系薬剤のヒト肺癌細胞株に対する殺細胞効果の比較

沼田健之・大野泰亮・平木俊吉
小沢志朗・瀬戸 匠・田村哲生
河原 伸・岸本信康・田村 亮
木村郁郎

岡山大学第二内科

癌化学療法剤の中で anthracycline 系薬剤は重要な位置を占める。今回われわれは、肺癌治療におけるこれら薬剤の意義を検討するための方法論のひとつとして、当教室で培養樹立した 5 系のヒト肺癌細胞株 (扁平上皮癌：EBC-1, 腺癌：ABC-1, 小細胞癌：SBC-1, SBC-2, SBC-3) を用い、anthracycline 系薬剤である adriamycin (ADM), aclarubicin (ACR), 4'-o-tetrahydropyranyl adriamycin (THP-ADM) と anthraquinone 系薬剤である mitoxantrone (MIT) の 4 薬剤の殺細胞効果を colony assay 法により比較検討した。すなわち、対数増殖期の細胞を種々の薬剤濃度に 1 時間接触せしめたのち、二層軟寒天培地に plating した。14 日後に colony 数を算定し、薬剤非接触細胞の colony 数を対照に各薬剤濃度における surviving fraction を算出し、cell survival curve を作成した。これを用い、各細胞株に対する 4 薬剤の 70% 致死濃度 (LD_{70}) を求め、殺細胞効果を比較すると、EBC-1 では $THP-ADM = ACR \gg MIT \gg ADM$, ABC-1 では $ACR > THP-ADM > MIT \gg ADM$ の順であった。SBC-1 および SBC-2 では $ACR > THP-ADM > ADM = MIT$ の順であったが、その差は小さかった。また SBC-3 では前二者と異なり $MIT = THP-ADM > ACR = ADM$ の順であった。全般的に各細胞株の薬剤に対する感受性を比較すると、 $SBC-3 > SBC-1 = SBC-2 > ABC-1 > EBC-1$ の順であり、

ADM の LD₇₀ を比較すると、SBC-3 は 6.2×10^{-8} M、EBC-1 は 280×10^{-8} M と著明な差があった。臨床的に到達可能な血中濃度を考慮した場合、SBC-3 はすべての薬剤に感受性を示し、EBC-1 ではすべての薬剤に抵抗性であった。また ABC-1 では ACR に感受性を示し、SBC-1 と SBC-2 では ACR と THP-ADM に感受性を示した。

以上の結果より、少なくとも小細胞癌においては従来よりよく用いられている ADM に比べ、ACR および THP-ADM では、より強い殺細胞効果が期待できると思われた。

41. Clonogenic Assay による制癌剤感受性試験

薄金 真雄・藤田 昌英

折笠 久・田口 鐵男

大阪大学微生物病研究所附属病院外科

目的：人癌に対する制癌剤感受性試験に Clonogenic assay を用い、その有用性を検討した。

方法：手術または生検から得られた悪性腫瘍（固形、胸水、腹水）材料 16 例を用いた。まず腫瘍を細切し、collagenase 溶液と 37°C、2～5 時間作用させ、stainless mesh を使って single cell suspension を作った。胸水、腹水は培養液で数回洗い、同様に single cells を得た。薬剤は MMC、ADM、BLM、ACNU、5-FU、Cis-platinum を 1 時間、細胞に作用させ、 2×10^5 cells/ml の濃度に調整して二層軟寒天培地にまき、7% CO₂、37°C、3～4 週間培養した。

結果：使用した人癌 16 例のうち、感染した 1 例を除き、すべてに colony 形成を認め、plating efficiency は 0.03～0.41% であった。制癌剤の臨床での最高血中濃度が、50% 以上の colony 形成阻止を示したものは、胃癌では MMC 4/6 例、ADM 4/6 例、BLM 3/3 例、ACNU 2/4 例、Cis-platinum 3/4 例であった。Assay で示された colony 形成阻止の結果を臨床結果と比較出来た症例は、MMC においては 5 例で、うち臨床効果の認められた症例は 4 例であった。これらは MMC 1 μg/ml で 50% 以上の colony 形成阻止を示した。更に 1 例ではあるが同一患者で異なった時期に assay をおこなったところ、全く違った結果が得られた。

結語：Clonogenic assay を用いた、人癌の制癌剤感受性試験の有用性を検討したが、使用した人癌 16 例中 15 例に colony 形成を認めた。assay の結果と臨床との比較から、臨床効果（+）の症例では、制癌剤の臨床での最高血中濃度において 50% 以上の colony 形成阻止を

示した。

42. 新しい FUDR 誘導体—TK-117 の生体内動態

藤田 浩・小川カツイ

鶴見大学歯学部

木村 禎代二

国立名古屋病院

TK-117 は FUDR の 3 位にメチレンジオキシン安息香酸を縮合させた FUDR のマスク型の誘導体である。

FUDR は *in vitro* においては 5-FU に比べ極めて強い殺細胞性を示すが、臨床的に 5-FU にまさる効果は得られなかった。これは生体内で速やかに代謝、排泄されるため、有効濃度の維持が困難であるためである。そこで、消化管吸収を可能とし、徐々に FUDR を放出するマスク型化合物の一つとして、本剤が合成された。

方法：実験動物とヒト剖検材料を用い本剤の体内動態と *in vitro* の代謝を bioassay 法と CH₂Cl₂ 抽出、HPLC、GC-MS 法にて検討した。

結果：TK-117 経口投与後のウサギ血清中には FUDR が最も多く、5-FU はその 1/2 の濃度であった。イヌ血清中には TK-117 自身も高値に認められた。血中濃度の持続時間は比較的短く約 4 時間であった。

S.180 担癌マウスにおいて、TK-117 自身も中等度に組織内に分布し、初期は消化管と肝に高く、脳に低値であった。FUDR は腎、消化管などに高く、5-FU は小腸、腫瘍、腎に高値を示した。尿中 FUDR 濃度が高い。

マウス、ヒト組織乳剤中において、本剤の FUDR への活性化は血清、胃、腫瘍、脾などで強く、5-FU への活性化は肝、腎、小腸で強く生じた。

考案：TK-117 は経口投与後、組織内で FUDR および 5-FU に変換され、腫瘍、消化管、腎、肝などに高濃度に分布した。FUDR のかなりの時間にわたる組織内分布は本剤の強い抗腫瘍性を示唆する。合理的な投与方法が設定され、下痢などの副作用を克服し、臨床への発展が期待される。

43. ヒト正常組織での 5-Fluoro-2'-deoxyuridine (5-FUdR) の代謝動態

内田三千彦・中村 徹
福井医科大学第一内科

Dah Hsi Ho

テキサス大学M. D. アンダーソン病院

5-FUdR は肝ガン・結腸ガン・卵巣ガンに有効な薬剤として5-FUに代わり使用されているが、ヒト体内代謝動態は知られていない。我々は、ヒト組織を用いて本薬剤の代謝に直接関与する酵素の活性分布・キネティクスを検討した。

方法：[2-¹⁴C] 5-FUdR を基質として各組織ソニケートの TdR kinase, TdR phosphorylase 活性を比較した。更に両酵素抽出液を用いて5-FUdR に対する k_m 値を測定し、isozyme 分布を検討した。

結果・考察：ヒト正常肺・肝・脾・腎・結腸について検討してみると、いずれの組織においても TdR phosphorylase 活性は TdR kinase 活性よりも高値であり、腎で10倍、肺で75倍の活性を示した。TdR kinase の isozyme は2種存在しており、肺・腎・結腸で強い affinity を示した。一方、TdR phosphorylase においても2種の isozyme を示し、結腸で強い affinity を示した。両酵素の kinetics を各組織ごとに比較すると、肺・腎において TdR kinase の方が TdR phosphorylase より低い k_m 値を示し、肝・脾・結腸ではほぼ同程度の k_m 値を示した。

以上の結果より、ヒト正常組織において5-FUdR は主に肝・脾で degradation を受けて5-FU となり、一方、高濃度では肝で、低濃度では肺・腎・結腸で燐酸化を受けて5-FdUMP となることが明らかとなった。ヒトにおける5-FUdR の抗腫瘍性機序は未だ明らかでなく、現在のところ、我々の得た結果は抗腫瘍効果を推測する材料にはなり得ないが、本剤の代謝動態に reciprocal regulation の存在が強く関与していることを明らかにした。

44. 新抗腫瘍剤 CAM の作用機序

加川大三郎・安藤精章・上田孝典
久保 明美・笹田昌孝・内野治人
京都大学第一内科

内田三千彦・堂前尚親・中村 徹
福井医科大学第一内科

目的：新抗腫瘍剤 ethyl-carboxyphenyl-carbamoly-

mycophenolate (CAM) の作用機序を検討し、本剤の合理的用法を考案する。

方法：CAM の活性型である mycophenolic acid (MPA) 存在下で核酸前駆物質の細胞酸不溶性分画への転入量を測定した。また人赤血球溶血液と標識塩基を MPA 存在下に incubate し、nucleotide の生成をクロマトグラフィーにより分離測定した。

結果：1) MPA は標識核酸前駆物質の白血病細胞酸不溶性分画への転入を阻害し、その IC_{50} は thymidine-³H を用いた場合には $60 \mu\text{M}$ 、uridine-³H を用いた場合には $80 \mu\text{M}$ であったが hypoxanthine-¹⁴C を用いた場合には $10 \mu\text{M}$ であり明らかに低濃度であった。

2) hypoxanthine-¹⁴C の RNA-guanine への転入が著明な阻害を受ける MPA 濃度において RNA-adenine への転入は殆んど阻害を受けなかった。

3) thymidine-³H または uridine-³H の転入を指標とした場合、MPA の核酸合成阻害効果は guanine, GR, GMP 添加により著明に減少し、xanthine, XR, XMP 添加によっても軽度減弱されたが、hypoxanthine, IR, IMP 添加では影響されなかった。guanine による阻害の減弱は 6MP の存在下では軽減した。

4) MPA は $1,000 \mu\text{M}$ の濃度まで salvage 合成系酵素活性を阻害しなかった。

結論と考察：白血病細胞における MPA の阻害点として IMP dehydrogenase が推論される。guanine による MPA の核酸合成阻害効果の減弱の機序として、MPA の IMP dehydrogenase の阻害により生じた GMP の不足を guanine が GMP に合成され補足するとして説明できる。6MP の存在下では guanine から GMP への変換量を減少し、guanine による MPA の核酸合成阻害効果の減弱を抑制して MPA の抗腫瘍効果を増強することが期待される。

45. 肝臓に増殖する腫瘍実験系における CAM の抗腫瘍作用の検討

椎尾 剛・森雪 弘文
松沢 淑雅・弓狩 康三
味の素・生物科学研究所

CAM は新規なプリン代謝阻害物質であり、その活性物質の一つであるミコフェノール酸 (MPA) は肝臓に蓄積することが知られている。MPA はグルクロン酸包合作用を受けて細胞毒性がなくなるが、この MPA-Glucuronide (MPA-G) は β -Glucuronidase (β -Gase) の作用により再び MPA となり生物活性を示す。この β -Gase 活性が、一般に、腫瘍に高いことが知られている。

これらの知見から演者らは CAM の肝に定着する腫瘍に対する効果を検討する必要性を感じた。

方法：1) 実験腫瘍：マウス肝癌 MH 134, ラット吉田肉腫, 人癌 MX-1, Hela S₃ を用いた。肝癌モデル系作成には腫瘍の肝臓内移植, 門脈からの移植, 脾臓からの移植を行なった。

2) CAM：腫瘍移植後 1 日目または 4 日目より経口投与した。Hela S₃ 腫瘍系で CAM 投与後, 2 時間目と 6 時間目に試料を採取し MPA, MPA-G 濃度, β -Gase 活性, 等を測定した。

結果：吉田肉腫では CAM 300 mg/kg・10 日間投与した場合, 肝癌モデル系がいずれも著しい延命効果を示した。次いで静脈内移植, 皮下移植が有効であり, 腹腔内移植系では無効であった。マウス肝癌 MH 134, 人癌 MX-1, Hela S₃ をマウス肝臓内に移植した実験系でも CAM の経口投与効果がみられた。MX-1 を肝臓内移植した場合には皮下移植系よりも CAM 投与効果が高い傾向がみられた。また, 肝臓内移植した Hela S₃ では β -Gase 活性が肝正常組織よりも高く, MPA/MPA-G 比も高いことがわかった。一方, 腫瘍の肝臓内移植系では皮下移植系に比べて CAM の血中濃度が高く, 持続する傾向がみられており, この面からも検討する必要性を感じている。

46. メチロキシイミノ基を有する有機シリコン化合物の抗腫瘍活性

大林優子・福島紘司・豊島 滋

慶応義塾大学医学部薬化学研究所化学療法部門

目的：新しい骨格を持ち, 特異な作用メカニズムと薬効を示し, かつ副作用の少ない抗腫瘍剤の開発を目標に, 多くの有機シリコン化合物を合成し, その抗腫瘍性を検討してきた。今回は 7 種のメチロキシイミノ基を持つ有機シリコン化合物について, その構造の違いと細胞増殖抑制効果, および殺細胞効果と *in vivo* での抗腫瘍活性との関連性を検討した。

方法：これらの化合物は水に難溶であるため 0.1% P-1570 sugar ester に懸濁して用いた。使用した癌細胞は動物由来の EAC, LLC, B-16 と人癌由来の KB 細胞で, 各々の細胞に対する各化合物の 50% 細胞増殖抑制濃度 (IC₅₀) を調べた。また殺細胞効果は軟寒天コロニー形成法により KB 細胞を使用して検討した。

結果：(i) メチロキシイミノ基を有する化合物の構造中に phenyl 基を有する 3 つの化合物の IC₅₀ はその他の化合物と比較して低く, 使用したすべての癌細胞に対し 0.13~0.33 μ M/ml の範囲内であった。

(ii) 細胞増殖抑制効果の検討の結果より 2-Dimethylphenylsilylmethoxyimino butane (SDK-40 A) および Trimethylsilylmethoxyimino cyclohexane (SDK-37) について殺細胞効果を検討したところ, 共に濃度依存性であったが SDK-40 A と比較して SDK-37 は時間依存性に乏しかった。

(iii) EAC の ip-ip の系で SDK-37 の抗腫瘍効果は投与スケジュールに関係なく効果が認められた。一方 SDK-40 A は 1 回投与より 9 回投与の方が抗腫瘍効果の優れていることがわかった。

(iv) SDK-37 は加齢マウスで遅延型過敏反応の賦活効果も認められた。

結論：これら一連の化合物の癌細胞増殖抑制効果は, phenyl 基を有する方が他の化合物より強い傾向にある。また殺細胞効果と *in vivo* での抗腫瘍活性との間に投与スケジュールの点で関連性のあること, さらに SDK-37 は遅延型過敏反応の賦活効果を示すことから, その抗腫瘍活性は直接的な殺細胞効果と生体防御に対する何らかの賦活効果という二面効果をも有していることが示唆された。

47. Mizoribin (Bredinin) のヒトリンパ球に対する免疫抑制効果

渡辺幹生・本山和徳・福田晋平
安井 誠・柳 忠道・辻 芳郎
長崎大学小児科

目的：Mizoribin (以下 MZR と略す) は子のう菌 *Eupenicillium brefeldianum* M-2166 株の培養液より単離精製されたイミダゾール系スクレオシドであり, 主として purine 生合成系における Xanthosine-5'-nucleotide から Guanosine-5'-nucleotide への経過を阻害して核酸合成を抑制するとされている。本剤は *Candida albicans* に対する抗菌作用を有しているが, その作用は弱い。一方, マウスなどにおいて, 抗腫瘍活性, 免疫抑制作用を有することも明らかになってきたので, 今回私達は, ヒトリンパ球に対する MZR の免疫抑制作用を調べるため, *in vitro* で以下の実験を行なった。

方法：健康成人からのヘパリン加静脈血を Ficoll-Conray 比重遠心法にて分離した末梢単核球を実験に用い, ①PHA, PWM, Con-A 添加によるリンパ球幼若化反応, ②one-way リンパ球混合培養, ③PWM 添加による抗体産生能, ④Killer T 活性, ⑤Natural Killer 活性, ⑥継代培養細胞 (Raji 細胞, Molt-III 細胞) の分裂抑制, ⑦Con-A suppressor 誘導, 以上の系に対する MZR の効果を調べた。

結果：① 幼若化反応では、PHA 添加で、MZR 2.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 50% 抑制を示した。また、最初の 24 時間のみ添加した群および、48 時間までの前処理では殆んど抑制作用は見られなくなっていた。

② one-way MLR は 5 $\mu\text{g/ml}$ で 50% 抑制を示した。

③ 抗体産生に対する影響はさらに強力で、1 $\mu\text{g/ml}$ で 50% 抑制した。

④ Killer T 活性は、assay 系に MZR を存在させておくと、5 $\mu\text{g/ml}$ で 50% 抑制した。

⑤ NK 活性は抑制しなかった。

⑥ 継代培養細胞の分裂抑制効果も見られた。

⑦ Con-A 誘導 Suppressor T には有意の作用を示さなかった。

結論：MZR は、*in vitro* の実験の結果、免疫担当細胞であるヒトリンパ球機能を強力に抑制することがわかった。また、その作用は比較的に可逆的であると思われた。

48. 細菌性リポ多糖 (LPS) と腫瘍壊死因子 (TNF) のマウス腫瘍に対する抗腫瘍効果及び遅延型過敏反応に与える影響

守屋直人・三輪恕昭・竹束正二郎

山下 裕・折田薫三

岡山大学第一外科

目的：細菌性リポ多糖は実験腫瘍に対して著しい抗腫瘍効果が種々報告されている。今回我々はマウス腫瘍に対する LPS の抗腫瘍効果、LPS で作製した TNF の抗腫瘍効果及び遅延型過敏反応に与える影響などを検討した。

方法：正常 C3H/He マウスおよび MH-134 腫瘍細胞 5×10^6 個を背部皮下に移植した担癌マウスに LPS を腹腔内投与し至適投与量を決定し、次に投与経路を腫瘍内投与、腹腔内投与、静脈内投与に分け検討した。また投与時期による抗腫瘍効果を腫瘍径から検討した。次に BCG 3×10^8 viable organisms 静注した N. Z. W. rabbit に 2 週間後に LPS 100 μg を静注、2 時間後に採血し得られた TNF を含む血清を MH-134 腫瘍を背部に移植した C3H/He マウスおよび Meth A 腫瘍を背部に移植した BALB/c マウスに静脈内投与し、その抗腫瘍効果と至適投与時期を腫瘍径及び腫瘍重量から検討した。次に TNF 血清の *in vitro* での腫瘍細胞に対する障害作用を ^{51}Cr cytotoxic release assay 法で検討した。併せて塩化ピクリルを用いた ear thickness 法により遅

延型過敏反応に与える影響を検討した。

結果：LPS の至適投与量は 30 $\mu\text{g/mouse}$ で投与後 24 時間以内に腫瘍の出血壊死が生じ、腫瘍がある程度増殖した時期に投与した場合、高い抗腫瘍効果が認められた。TNF 血清は LPS と同様に 24 時間以内に腫瘍の出血壊死が生じ LPS に優る抗腫瘍効果が認められ、*in vitro* では腫瘍細胞に対して障害性を示した。また LPS および TNF 血清投与により遅延型過敏反応の低下が防止された。

49. マウス同系腫瘍系におけるレンチナンと癌化学療法剤の併用検討(II)

椎尾 剛・弓狩 康三

味の素・生物科学研究所

著者らは癌免疫療法剤レンチナンと癌化学療法剤との併用を検討しマウス同種腫瘍系、同系腫瘍系、更には自家腫瘍系においても併用効果があることを明らかにして来た。今回はレンチナンと化学療法剤を長期間併用することにより進行癌の退縮、消滅を試みた。

方法：実験腫瘍：マウス同系腫瘍 MM 102 を用い、腫瘍細胞をマウス側腹部に皮下移植した。化学療法剤：サイクロホスファミド (CY) 100 mg/kg/日・単回・腹腔内注射、または FT 207 (FT) 200 mg/kg/日・5 日間、経口投与を行なった。薬剤投与時期は腫瘍移植後 1 週目および 7 週目から行なった。レンチナン：化学療法剤投与開始後 2 週目からレンチナン 0.5 mg/kg/日・20 日間、腹腔内注射した。

結果：担癌 15 週目において薬剤無投与対照群では 8 匹中 1 匹が生存したが腫瘍の退縮は見られなかった。CY 単独投与では 8 匹中 5 匹が生存し、その内 3 匹に腫瘍の完全退縮が見られた。CY 投与後にレンチナンを併用した場合には全例が生存し 8 匹中 7 匹が腫瘍消失した。更に CY とレンチナンの併用を繰返し長期間併用した場合には全例に腫瘍の完全退縮が見られた。FT とレンチナンの併用についても同様の傾向が認められている。

一方、非特異的細胞性免疫機能はレンチナン併用により増強され、腫瘍抗原に対する足蹠反応では CY 投与群、CY とレンチナン併用群、FT とレンチナン併用群に有意な応答が見られた。

これらの結果はレンチナンと癌化学療法剤の長期間併用の有用性を示唆するものと考えられる。

50. OK 432 投与による骨髄抑制軽減の試み

鶴身孝文・三輪怨昭・岡本幹司

岡 哲秀・折田薫三

岡山大学第一外科

目的：臨床で抗癌剤使用中に見られる副作用の一つに骨髄抑制がある。私達は実験的に MMC (マイトマイシン C) 投与により骨髄抑制を誘導したマウスモデルに顆粒球、マクロファージ系血液幹細胞 (CFU-C) 増加作用を有する抗酸菌製剤 OK 432 を投与しその結果を検討した。

方法：① MMC 4 mg/kg を C3H/He マウス (6～9 週齢, 雄) に腹腔内投与し, その前日に OK 432 を 50 KE/kg 投与した群, 翌日に投与した群の CFU-C を経過を追って観察した。

② MMC 投与前 7 日, 5 日, 3 日, 1 日と投与翌日に OK 432 を 10 KE/kg を投与した群, MMC 投与後 1 日, 3 日, 5 日, 7 日, 9 日と OK 432 を投与した群について CFU-C を同様に観察した。

③ 方法②と同様の OK 投与に加え, MMC 投与翌日に同系マウス骨髄細胞 5×10^6 個を尾静脈より注入し, 観察した。

結果：MMC 投与前後 OK を投与した①において, OK 翌日投与が CFU-C の抑制を軽度にとどめた。

②においても MMC 投与後隔日 OK 投与群では抑制は軽微であり, MMC 投与前と翌日に OK 投与した群でも抑制からの回復が促進された。

③においても同様の所見が観察された。

考察：OK 432 は MMC 投与により誘導される骨髄抑制の軽減に有効であった。OK 432 と抗癌剤をその血液幹細胞に対する影響を考慮しつつ併用することは末期癌症例の感染予防と延命につながると思えた。

51. 組換え型ヒト白血球インターフェロン Ro22-8181 の Phase I study

田口鐵男・涌井 昭・斎藤 達雄

古江 尚・富永 健・近藤 達平

太田和雄・服部孝雄・仁井谷久暢

大阪大学微生物病研究所附属病院外科, 他 7 施設

対象は従来の標準的治療に不応な進行癌患者で, 投与は単回筋注により行ない, 18×10^6 U から始めて安全性を確認しながら順次 100×10^6 U まで増量し, 米国製サンプル (5 投与群 18 例) および国産サンプル (3 投与

群 9 例, ただし 50×10^6 U 投与例については 1 週後に米国サンプル 50×10^6 U を投与し, cross over 法により比較検討する) について本剤の耐容性, ならびに pharmacokinetics を検討した。

副作用として, 熱発が投与量に関係なく発現し, 他にインフルエンザ様症状, 消化器症状, 手足のしびれ感がみられたがいずれも一過性であった。また白血球減少・血小板減少がみられ, 高用量での発現なので, 用量相関性が窺われた。GOT・GPT の上昇が 50×10^6 U 以上の投与例でみられ, 用量相関性の反応と考えられた。米国製サンプルと国産サンプルの間に差はみられなかった。

Ro 22-8181 投与後の血中 IFN 活性を調べたところ, 大半は投与 2～8 時間で最高値となり, 用量相関性の推移を示し, 72 時間後には投与前値のレベルとなった。

IFN に対する血中抗体の検索を, 投与前と投与 1 週後について行なったが, 測定限界 (25 ng/ml) 以下であり, ブリック試験の判定も全例陰性であった。

よって Ro 22-8181 を単回大量投与した結果, 高用量で副作用の頻度が高くなる傾向があったが, 従来低用量で使用されてきた Cantelltype の IFN と大差なく, その耐容性は良好であることが確認された。また米国製サンプルと国産サンプルの臨床的同等性も確認された。

52. マウス腫瘍の抗がん剤耐性と異種移植性について

藤本 二郎

大阪大学医学部第二外科

アクチノマイシン D (AD) 耐性を獲得した腫瘍細胞の造腫瘍性が低下することが知られているが, 異種移植性を有する Fujimoto ascites tumor (JNCI, 50:79, 1973, JF と略) を AD 耐性化することにより, その異種移植性が変化するかどうかを検討した。JF は, C3H/He マウスの胎児由来の培養細胞に 4NQO 処理を行なったあと 198 日間培養した細胞を, C3H/He マウスに皮下移植したところ腹水腫瘍として発生したものである。JF は 1970 年の発生以来 C3H/He マウスで継代維持されている。JF 細胞数億個の腹腔内 (i.p.) あるいは筋肉内移植は正常ラット, モルモット, および家兎に腫瘍を発生せしめ死に至らしめる。

数十代にわたって AD あるいは 5-FU 処理を行なった JF の亜系を JF-AD および JF-FU と略す。JF-AD は AD に対する耐性を獲得したが, JF-FU の 5-FU に対する耐性は不完全である。これらの細胞の異種移植性は下表のとおりで, 耐性獲得により異種移植性が低下していた。

ラット	細胞数 (i. p.)	1.0×10^7	1.0×10^8	2.0×10^8
Fischer	JF	2/5	4/5	2/6
	JF-AD		0/5	
	JF-FU	1/5	4/6	
Wistar	JF	0/6	4/5	2/6
	JF-AD		0/6	
	JF-FU		5/5	

電子顕微鏡によりこれら3種の細胞の形態を検討した。JF細胞の表面には微絨毛が密生している。JF-ADは小型の細胞で、表面の微絨毛は短く疎となり、空胞が著明である。JF-FUはやや大型の細胞で、表面の微絨毛は密生しているが、空胞が著明であった。

53. UFT と非抗癌性効果増強剤併用に関する基礎的検討

平野 博・河合美良・玉石好彦
西村公宏・朝倉徹夫・植松有門
杉山陽一

三重大学産科婦人科学教室

目的：抗癌剤の効果増強のため非抗癌剤を用いて、目的とする腫瘍組織内への抗癌剤の取り込みを高めようとする試みがなされており、我々もこれまで Kallidinogenase を使用して、FT-207 の効果を報告してきた。今回、FT-207 の効果増強のため、FT と Uracil をモル比 1:4 の割合にて投与することにより、腫瘍組織で、特異的に 5-FU が増加し、長時間蓄積するといわれている UFT を使用し、64.8 mg/kg, 32.4 mg/kg, 16.2 mg/kg の3濃度について担癌動物を用いて実験を行なった。さらにこれらの3濃度に増強剤として、Urokinase (UK), Dextran Sulfate (MDS), Kallidinogenase (KG) を併用し、UFT を単独に投与した時よりも更に腫瘍組織内に増強されるか否かを検討した。

方法：今までに報告してきたように、ICR 系マウスおよび Ehrlich 腹水癌を材料とした。UFT 64.8 mg は FT-207 20 mg, Uracil 44.8 mg を 5% アラビアゴム 10 ml に溶解したものを使用した。UFT 32.4 mg, 16.4 mg はこれを順次、それぞれ半量としたもので、これら3濃度の UFT を増強剤 UK, MDS, KG を尾静脈より投与した後、2時間後に経口1回投与し、2時間後に屠殺して各臓器を摘出採取し、FT, 5-FU, Uracil を測定した。

成績：① 64.8 mg/kg 投与時：腫瘍組織 5-FU 濃度は、他の2濃度と比較して高値となるが、他の健常臓器

濃度も高値となる傾向を認めた。

② 32.4 mg/kg 投与時：FT の検出率には個体差を認めたが、5-FU 濃度はやはり他の健常臓器にも高値となる傾向にあった。

③ 16.2 mg/kg 投与時：5-FU 濃度は健常臓器に低値を、腫瘍組織に高値を示した。増強剤併用により腫瘍組織 5-FU も高値となるが、健常臓器にも、単独群よりも高値を示した。しかし KG 併用群では、MDS, UK 併用群よりも低値を示す傾向にあった。

結論：これらの結果から増強剤併用時には、副作用防止の面からも、更に低濃度の UFT 投与を検討する必要性がうかがわれた。

54. Tegafur および UFT 経口投与の胃癌に及ぼす組織学的効果について

藤本 二郎・梶 正博
高井新一郎・神前 五郎
大阪大学医学部第二外科

須藤 晴雄
大鷲薬品研究部

担癌マウスにおけるオートラジオグラフィによる検討で Tegafur (FT) および UFT の細胞内局在として核小体が重要であることから、ヒト胃癌におけるこれらの薬剤の組織学的効果(組効)の判定に核小体の形態学的変化を指標とすることが可能であるかどうかを検討した。

胃癌患者 15 名に術前に FT 10 g 以上を目標に経口投与したあと、その切除胃癌について FT による組効を検討した。ヘマトキシリン・エオジン標本(H-E)では 9/15 に大星・下里分類で grade I 以上の組効が見られたが、メチルグリーン・ピロニン染色(M-P)により核小体の変性・消失が認められたものは 12/15 であった。

胃癌患者 8 名に術前に UFT を FT 換算で 10 g 以上を目標に経口投与した場合、H-E で grade I 以上の組効を指摘しえたものは 6/8 であったが、M-P では 7/8 に核小体の変性・消失が認められた。

FT 症例のうち 6 例と UFT 症例のうち 5 例につき電子顕微鏡(電顕)による検討を行なった。FT 投与 6 症例の全例と UFT 投与 5 症例のうち 4 例には、①薬剤投与前に不規則な形状であった胃癌細胞核が円型に近い形状となる。②核内ヘテロクロマチンの減少。③核小体の消失や segregation。④粗面小胞体よりのリボソームの脱落などの所見が認められた。電顕所見の認められる症例と M-P 所見の認められる症例とは一致したが、電顕

と M-P の両所見がありながら H-E で組効を指摘しえない症例が FT・UFT 症例に各 1 例ずつ認められた。これら 2 症例はその組織型が中～高分化型管状腺癌であることから、分化型管状腺癌の場合 H-E のみによる組効判定には限界があるものと考えられる。

55. Albumin microsphere を用いた動注化学療法の薬剤動態と臨床効果

遠藤文夫・藤本茂・橘川征夫
宮崎勝・雨宮邦彦・大山欣昭
呉正信・R.D.セレスト・志村賢範
高橋修・奥井勝二

千葉大学医学部第一外科

森本雍憲
城西大学薬学部製剤学科

動注癌化学療法の効果増強のために制癌剤を担体内に封入して投与する、いわゆる chemoembolization が注目されているが、我々は MMC と牛血清 albumin より作成した MMC-microsphere を用い、その効果について検討してきた。今回その薬剤動態からみた効果増強の機序について若干の知見を得たので報告する。

材料および方法：家兎の大腿動脈より 1.2 mg/kg の Conventional MMC あるいは MMC-ms を注入した後両側大腿静脈より経時的に採血し、各々の MMC 濃度を bioassay により測定し、また、両側下肢より組織を摘出し、その MMC 濃度を測定した。臨床では原発性あるいは転移性肝癌に対し、肝動脈内に MMC-ms を 1 回 5～15 mg 投与し CEA, LDH, CTscan, angiography などによりその効果を検討した。

結果および考案：基礎実験では動注側静脈血は反対側の 10 倍以上の MMC 濃度を有し、3 時間以上高濃度が持続した。組織内濃度もほぼ同様の傾向であった。Conventional MMC 投与の場合と比較しても組織内濃度は 1 時間後で約 20 倍であり、4 時間後まで高値を示した。臨床例でも全例に CEA, LDH の低下などの腫瘍増殖抑制効果が見られた。これらは MMC-ms による薬剤到達性の向上および腫瘍との接触時間の延長すなわち "Depot effect" によるものと考えられた。

56. 肝灌流による Hyperthermo-chemotherapy の肝代謝に及ぼす影響の基礎的検討

宮崎勝・藤本茂・橘川征夫
遠藤文夫・志村賢範・高橋修
菅沢寛健・R.D.セレスト・栗原利夫
大山欣昭・奥井勝二

千葉大学医学部第一外科

ラットを用いて *in vivo* の新しい isolated liver perfusion 法を施行し、高濃度の制癌剤および Regional Hyperthermia を灌流により肝に及ぼす影響を基礎的に検討した。5-FU を 0～1.5 g/kg, Mitomycin-C 0～2.5 mg/kg を肝灌流すると生存率 (21 日後) では 5-FU 250 mg/kg, Mit-C 2.0 mg/kg に耐えることが示され、同投与量を全身投与すると 75～100% の致死率であった。血清肝機能の変動では S-GOT, S-GPT は灌流後 24 時間目に著増し、5 日目までにはほぼ正常値へ復している。Al-P および T-bil は著明な上昇を認めない。致死量の 5-FU および Mit-C を投与した際の死亡直後のラットより肝を摘出し、H-E 染色にて検索すると肝組織の広範な壊死巣を認めた。Regional Hyperthermia では肝組織温を 37°C から 43°C までに保ち 5 分、10 分と異なる灌流時間で検討すると生存率では温度および時間依存性の肝傷害を認めた。血清肝機能、組織学的検索ではいずれも 5-FU 群に比べより強い肝傷害効果が認められた。肝灌流後 48 時間目に肝部分切除を施行しその 24 時間後の DNA 合成を検討すると非致死量の 5-FU では 40% の抑制を示し、また Hyperthermia では 60～70% の強い抑制を認めた。

このように肝切除前の肝灌流による Regional Hyperthermo-chemotherapy は肝再生能に強い抑制効果を示し、これを補助する因子なしには施行するに問題があると考えられる。また今回紹介したラットの *in vivo* の肝灌流法は各種薬剤の肝に与える病態生理学的影響を検討するのに極めて有用な方法と考えられた。