

## 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）

## 一 般 演 題 (II)

57. 薬剤アレルギーにおける LMT の応用と  $\beta$ -lactam 剤のアレルギー交叉性の検討

宇 野 勝 次

水原郷病院薬剤科

山 作 房 之 輔

同 内 科

薬剤アレルギーの起因薬剤の同定は患者の二次的事故防止に必要不可欠であり、患者の危険の少ない *in vitro* の検査法の確立が待望されている。またアレルギー反応の発生頻度の高い薬剤の一つに  $\beta$ -lactam 剤があり、分子構造の類似性から交叉アレルギーが問題になっている。我々は細胞性免疫の成立を証明する Leucocyte migration inhibitory test (LMT) によって起因薬剤の検索と  $\beta$ -lactam 剤のアレルギー交叉性を検討したので報告する。

薬剤アレルギー疑診患者 30 例（発疹 19 例，肝障害 10 例，ショック 1 例）について LMT を実施した。疑診患者 30 例中 19 例が LMT 陽性で陽性率は 63% であった。症状別では、発疹 19 例中 12 例が LMT 陽性で 3 例の蕁麻疹型はすべて LMT 陰性であった。肝障害 10 例中 7 例が LMT 陽性で、LMT 陽性 4 例は初発症状（発熱，発疹，掻痒感等）を伴っていた。ショック 1 例は LMT 陰性であった。次に LMT 陽性の発疹 12 例中 7 例は  $\beta$ -lactam 剤によるもので、3 例について交叉性を検討した。症例 1 は TAPC 4g/day を 8 日間内服して滲出性紅斑を発現し、LMT は ABPC, TAPC, CEZ に対し陽性で ABPC と CEZ の交叉反応を示した。症例 2 は CTM 1g を 4 回筋注，続いて Azthreonam 2g/day を 5 日間静注して掻痒感，紅斑を発現し、LMT は CTM と Azthreonam に対し弱陽性で 2 剤の交叉反応よりアシル側鎖の thiazole 核による交叉性が考えられた。症例 3 は MT 141 2g/day を 6 日間静注して播種状紅斑丘疹を発現し、LMT は MT 141, CPZ に対し陽性、CFX に対し陰性で MT 141 と CPZ の交叉反応を示し、3 位側鎖の terazolethiomethyl 基による交叉性が考えられた。

以上から LMT は蕁麻疹型を除く薬疹や薬剤アレルギー性肝障害の起因薬剤の検索に有効であり、 $\beta$ -lactam 剤の LMT の交叉性は即時型反応と相違すると考えられ今後検討したい。

## 58. 薬剤アレルギーに関する基礎的研究 (19)

セフェム系抗生物質の重合化と抗原性について

吉河達祐・竹内良夫・西村葉子

人木和郎・木村義民

日本医科大学微生物学免疫学教室

薬剤アレルギーを発症させる抗原型のうち、高分子重合物の重要性については多くの報告がある。今回は cephalosporin 系薬剤 4 種と penicillin が水溶液放置によって生じる誘発原性を比較すると共に、その形成能との影響について検討した。

方法および結果：製剤そのもの (fresh)，製剤の 3 時間水溶液放置 (3 hr. stored)，10 日間放置 (old) 各々を、ラットとマウスに免疫し、抗体産生能を測定した。得られた抗血清はラット 3 時間ならびに、48 時間 PCA で検討した。その結果、IgG type 抗体は検出されなかったが、IgE type 抗体産生については、製剤間に差があり、3 hr. stored solution で 1 商品が有意に抗原性のあることが認められた。さらに、cephem-Ascaris sum extract 抗原をマウスに免疫し、得られた各薬剤に特異的な IgE 抗体で、製剤の PCA 惹起能を測定した。fresh な type では、どの薬剤も対応する抗体とのみ反応するにもかかわらず、3 hr. stored solution では、すべての抗体と交叉反応性を示し、old solution では、この傾向はさらに高まった。この反応性の変化について、Biogel P-4 gel chromatography で、解析を試みた。fresh (50 mg) を溶出した場合、1st peak と 2nd peak が検出され、これは molecular marker による推測から、1st peak は高分子重合物であることが判明した。次いで、3 hr. stored を溶出することにより、1st peak はさらに明らかになったが、polymer 形成の高い製剤と無変化の製剤の 2 つの type に分けられた。

考察：PCA 惹起能を有する製剤は、その原因が poly-

mer 含有に由来すると報告されている。今回の実験から、gel chromatography で得られた polymer の真疑については、さらに検討の余地があるが、惹起能の増加は 3hr. 放置に由来すると考えるよりも、製剤そのものに原因がある可能性が示唆された。

### 59. クロラムフェニコールによる肝炎・再生不良性貧血症候群の 1 例と考察

後藤陽一郎・松永研一・横田 実  
藤岡 利生・後藤 純・後藤育郎  
田代 隆良・那須 勝・糸賀 敬  
大分医科大学第二内科

クロラムフェニコール（以下 CP）投与後に起こる再生不良性貧血は良く知られているが、その途中で肝炎を併発して起きる病態を 1973 年にホジキンソンが、肝炎後の再生不良性貧血症候群とは別のものとして、CP・肝炎・再生不良性貧血症候群と報告した。今回同様な症例を経験したので考察を加え報告した。本邦においてもすでに 13 例の報告がみられ、本例は 14 例目である。症例は、16 歳、男性。主訴は黄疸。CP を幼少時より頻回に服用し、今回は昭和 57 年 6 月から 8 月にかけて服用していた。8 月下旬頃より全身倦怠感、眼球結膜の黄染に気づいた。9 月 20 日当科入院。黄疸と肝腫大を認めた。肝機能は総ビリルビン 16.1, GOT 71, GPT 54, AFP 980, と著明な肝実質障害が認められた。HBsAg, HAAb, HA-MAb は陰性であった。急性肝炎として治療し肝機能所見がほぼ正常化した頃より、汎血球減少症をきたし、再生不良性貧血と診断し治療を行なうも、11 月 5 日死亡した。HB, HA の抗原抗体系の検索、輸血歴がないことより肝炎ウイルスは関与してなく、他のウイルスの検索でも有意なものはなく、本例は、CP により肝炎と再生不良性貧血が起きたと考えた。文献上すでに 13 例の報告があり、これらは肝炎発生前に CP の投与を受けており、GOT 値が中等度の上昇で、性差はなく死亡率が高い点より、肝炎・再生不良性貧血症候群とは異なった疾患群と考えられている。本例は、CP 約 5g の内服、その後 2 か月目に黄疸出現、さらに 1.5 か月後に再生不良性貧血と診断された。その 1 か月後に死亡し、急激な経過をとった。本症の発生機序については、一定した見解はなく、今後症例の集積が必要と思われる。

### 60. 各種抗生剤の骨髄造血幹細胞へ及ぼす影響

青木 功・外山 圭助  
慶応義塾大学医学部内科

目的：抗生剤は大量投与を要する場合も少なくないが、抗生剤が末梢血、骨髄へ影響を及ぼすことがあることが知られている。今回は抗生剤の造血への影響を特に臨床に近い状態で調べる目的で、*in vivo* で正常ラットおよび慢性関節リウマチなど炎症性疾患のモデルとされているアジュバント (Aj) 処置ラットを用い、特に骨髄造血幹細胞 (CFU-C, CFU-E) へ及ぼす影響を検討した。使用抗生剤としては、時にアレルギー反応を起こすことが知られている ABPC、骨髄障害を起こし易いといわれる CP の他、広く用いられるセフェム系の CEZ の 3 種を用いた。

方法：Aj を投与し関節炎を惹起させたラット (Aj-rat) および正常ラット (C-rat) に抗生剤を 0.5 g/kg (少量投与群) または 1.0 g/kg (大量投与群) 隔日 3 日間筋注、1 週後に末梢血液像と骨髄 CFU-C, CFU-E の測定を行なった。

結果と考察：Aj 投与により骨髄 CFU-C, 末梢血 WBC 数増加、骨髄 CFU-E, 末梢血 Ht 値は減少した。ABPC は大量投与にて C-rat で CFU-E 減少、CFU-C 軽度増加したが、末梢血は著変なかった。Aj-rat では CFU-C と WBC 増加、CFU-E, Ht 減少を示した。CEZ は C-rat で大量投与にて末梢血に著変なかったが、CFU-C 増加、CFU-E 減少を認めた。Aj-rat では CFU-C, WBC 増加、CFU-E の明らかな減少を認めた。CP は大量投与にて C-rat, Aj-rat とも Ht の減少を認めた。しかし CFU-E の減少は C-rat でのみ認められた。また CFU-C は C-rat, Aj-rat ともに減少傾向を認めた。しかしいずれの薬剤でも少量投与では C-rat, Aj-rat とも著変を認めなかった。

以上より抗生剤大量投与の際、炎症性疾患など宿主の条件により骨髄造血幹細胞への影響が異なることを念頭におき、投与量に充分注意を要することが示された。

### 61. 摘出モルモット気管筋に対する gentamicin の収縮作用機序について

吉田千恵子・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において、 $ACh 1 \times 10^{-6}$  g/ml により収縮した気管筋に対し、gentamicin (GM)

$2 \times 10^{-3}$  g/ml を投与すると、気管筋ははじめ弛緩し、3～5分後には約30%に達し、その後、徐々に収縮に転じるという二相性の作用を示すことを報告した。今回、演者はGMの収縮作用機序について検討した。

方法：高木らの方法によりモルモット気管鎖状標本を作成し、Magnus法に準じ実験を行なった。一方、気管筋組織中のprostaglandin (PG) は、稲川ら、Jaffeらの方法により抽出、ケイ酸カラムクロマトグラフィーによりPGA-B、PGE、PGFに分離後、ラジオイムノアッセイにより定量した。

結果：1) ACh  $1 \times 10^{-6}$  g/ml 投与20分後にGM  $2 \times 10^{-3}$  g/ml を投与し、弛緩後の収縮が最大となる10分後気管筋組織中のPGを測定したところ、PGF<sub>2α</sub>およびPGEはそれぞれ約1.8倍、約1.6倍に増加した。

2) 気管筋に対するPGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2α</sub>の作用を観察したところ、ACh  $1 \times 10^{-6}$  g/ml により収縮した気管筋にPGE<sub>2</sub>を累積投与すると、 $3 \times 10^{-8} \sim 2 \times 10^{-7}$  g/ml の濃度では気管筋の弛緩がみられたが、 $1.6 \times 10^{-6}$  g/ml 以上の濃度になると逆に収縮作用がみられた。PGF<sub>2α</sub>は $1 \times 10^{-8}$  g/ml で気管筋は約20%の収縮を示し、さらに濃度が高くなると収縮も大きくなり、 $3 \times 10^{-6}$  g/ml では最大に達した。

考察：GMは摘出モルモット気管筋に対し、弛緩-収縮の二相性の作用を示すが、その収縮にはPGEおよびPGF<sub>2α</sub>の遊離が関与しているものと思われる。

## 62. アミカシンに対するホスホマイシン併用の効果

藤田 公生・藤田 弘子

国立病院医療センター

鈴木和雄・田島 惇・阿曾佳郎

浜松医科大学泌尿器科

目的：アミノ配糖体にホスホマイシンを併用すると相乗効果が期待できるとともに、アミノ配糖体の腎毒性を予防できるという。そこでラットを用いるわれわれの系で、ホスホマイシンがアミカシンの腎毒性を予防できるという所見が得られるかどうか検討した。

対象と方法：約200グラムの雄ウィスター系ラットを用い、正常群と脱水群を設け、アミカシンは20 mg/kg、ホスホマイシンは200 mg/kgの腹腔内投与を5日間続けた。他に1回注射したのみの群についても検討した。

注射の30分後と120分後に両抗菌物質の血中および腎内濃度を測定した。

結果：アミカシンと一緒に投与されたホスホマイシン

はアミカシンの血中濃度のピークを抑え、腎のlarge organelle 分画へのとりこみを抑える。腎濃度に対するこの分画の濃度の比をとると、とりこみの抑制が明確に示された。

## 63. 産婦人科感染症におけるFOM, DKB併用療法の効果と腎毒性に関する検討

加藤 喜市・武田 祥子

大崎 達也・藤縄 和代

千葉市立病院産婦人科

産婦人科領域における術後の予防的化学療法では、抗生物質の単独投与でその目的を達する場合が多いが、術後感染に関するリスク因子の高い症例では、始めから併用投与が行なわれ、また難治性の術後感染症に対しても併用療法が著効を示す場合も少なくない。

今回、FOMとDKBの併用化学療法を術後感染に関するハイリスク例10症例に適用し、全例有効であった。併用投与では、抗菌スペクトラムの拡大と抗菌作用の相乗効果を期待するわけだが、同時に副作用の増幅される危険性を充分考慮しなければならない。

従来より、アミノ配糖体の腎毒性が論議されているが、FOM、DKBおよびGMの単独と併用例の腎機能検査成績について検討した。アミノ配糖体の尿管障害に関しては、尿浸透圧、Ccr、LAPが比較的有意に反映する成績を得た。β<sub>2</sub>-MGについては有意差が認められなかった。FOMの腎毒性は殆ど認められなかった。

そこで、尿管上皮細胞のライソゾームより放出され、その障害を鋭敏に反映するといわれるN-Acetyl-β-D-Glucosaminidase (NAG)を測定して検討した。DKB 1日200 mg 6日間投与例では投与後日数の経過とともにNAG活性は上昇し、5日目より投与前の2倍以上を示し、6日目には2.3倍に達した。一方、FOM 1日4 g・6日間投与例では、NAG活性は10 IU/日前後で安定していた。FOM+DKB併用例は、投与前の約50%程度上昇したが、投与7日目には減少する傾向も見られ、単独投与の中間的パターンを示すことが分かった。

以上のことから、GMあるいはDKBのもつ尿管上皮に対する障害を、FOMの尿管上皮細胞のライソゾーム膜安定化作用によって軽減するというこれまでの動物実験成績を支持する結果が得られた。

## 64. 注射用セファロスポリン剤によって誘発されたと思われる下痢の臨床的検討

宮北英司・岡田敬司・河村信夫

東海大学泌尿器科

鈴木 恵三

平塚市民病院

最近、我々は注射用 CPF 剤によって誘発されたと思われる大腸炎を経験したので臨床的経過を考察を加え報告する。

症例 1 : 72 歳男性, 診断, 前立腺肥大症。既往歴として最近まで肺結核の治療を受けていた。TUR-P を行ない, 術中術後 2 回 CMZ 2g を投与した。初回投与より約 24 時間後に 38.5°C の発熱と共に軟便・下痢を生じた。発熱は 1 日で解熱したが, その後 16 日間に最高 1 日 17 回の排便をみた。腹部症状はほとんどなく, 止痢剤は無効。便の性状は水様粘性であった。特に全身状態の悪化をみず, 輸液療法で軽快した。発症後 9 日目の検便で *C. difficile* と毒素を検出した。

症例 2 : 71 歳男性, 診断, 慢性腎盂腎炎。既往歴として 3 年前腰痛症で左腎摘と膀胱瘻術を行なっている。また 9 年前に肺結核に対し右胸郭形成術を受けている。*P. aeruginosa* の感染に対し CMX と CFS の併用療法に次いで, CTRX, 0.5g×2 を 2 日間投与。初回投与より約 2 時間後に軟便下痢を生じ, その後 7 日間 1 日最高 6 回の同様症状が持続した。便の性状は水様粘性が主で, 時に緑・黒色であった。腹部症状, 熱はみられなかった。下痢発症後 3 日と 7 日の検便で *C. difficile* と毒素を認めた。中止 7 日以降正常に復した。

症例 3 : 73 歳男性, 膀胱頸部硬化症。合併症に S 状結腸ポリープあり。TUR-P 後 1 週間, 40°C に達する弛緩性高熱を認めた。尿中から *P. aeruginosa*, *Enterobacter* を検出。Cefpiramide に続いて AMK 400mg と SBT/CPZ, 1g×2 を 5 日間投与。開始直後より下痢の発症をみ, 中止後 10 日間, 1 日最高 11 回の排便をみた。便の性状は水様・粘性が主で時に血性であった。止痢剤は無効であった。この例では糞便検査を行っていない。

症例 : 単純性尿路感染症 6 例。23~42 歳のいずれも女性。SBT/CPZ 1~2g を 1~3 日間投与したところ 5~6 回の軟便・下痢をみた。中止後 1~2 日後に軽快した。

以上の症例について報告する。

## 65. Vancomycin による *Clostridium difficile* toxin の不活化作用

浦山京子・島田 馨・稲松孝思

東京都養育院付属病院感染科

佐々木 繁・石井 宏和

シオノギ製薬製造部微生物部門

目的 : Vancomycin は *Clostridium difficile* toxin による偽膜性腸炎の治療薬として有用性が高く, Vancomycin 投与にて, *C. difficile* が糞便中から完全に消失しなくとも臨床的に効果があることがある。したがって, Vancomycin は偽膜性腸炎患者の消化管細菌叢内の *C. difficile* の異常増殖を抑制する以外に *C. difficile* toxin に対する不活化作用もあるのではないかと考えられたので, 以下の実験を行なった。

方法および結果 : *C. difficile* 標準株 (ATCC 17859) 1 株および偽膜性腸炎患者由来の臨床分離株 8 株の培養 5 日後の培養濾液を *C. difficile* toxin として用いた。*C. difficile* toxin を Vancomycin 500 μg/ml, 2,000 μg/ml の 2 濃度, および cholestyramine 1mg/ml, 2mg/ml の 2 濃度で室温で 1 時間反応させた。Vancomycin 処理群, 非処理群の 2 群間で Hela cell に対する細胞変性効果 (CPE) を 3 時間, 6 時間, 24 時間, 48 時間の time course で観察した。また, cholestyramine 添加で Vancomycin の *C. difficile* toxin に対する作用が変化するかどうかを, 観察した。Vancomycin 処理 *C. difficile* toxin 群では標準株, 臨床分離 8 株いずれの toxin においても 3 時間, 6 時間後の CPE の著明な低下がみられるが, 24 時間, 48 時間後の CPE では非処理群との間に著明な差異はみられなかった。Vancomycin 処理で *C. difficile* toxin の一部不活化作用がみられた。また cholestyramine 添加は Vancomycin の toxin 不活化作用を増強させた。

## 66. *Clostridium difficile* 下痢症の診断に Latex agglutination test の応用について

小林とよ子・青木 誠

神野 英毅・上野 一恵

岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設

抗菌剤による下痢患者の糞便 132 検体中, 64 例は *C. difficile* 毒素の Latex immunoassay 法で毒素陽性を示し, その全例から *C. difficile* を分離した。9 例は毒素陽性を示したが, *C. difficile* は分離されなかった。4 例

は *C. sordellii* を分離し、その培養濾液は *C. difficile* 毒素と同様の凝集陽性を認めた。55例は *C. difficile* 毒素と菌検出は共に陰性であった。*C. difficile* と *C. sordellii* の各種抗毒素血清による *C. difficile* 毒素の中和を Latex 試薬によるスライド凝集法により検討した結果、*C. difficile* 毒素を中和するのに要した4種の抗血清の希釈度は1) *C. sordellii* 抗血清は2倍希釈まで、2) WILKINS らの *C. difficile* 抗血清では8倍希釈、我々の精製 *C. difficile* D-2 抗血清では4倍希釈、D-1 抗血清では128倍希釈まで中和が認められた。5名の下痢患者糞便濾液中の *C. difficile* 毒素を Latex photometric immunoassay 法により定量測定した結果、AcA antitoxin を用いた場合には600 ng/ml から5,000 ng/ml の *C. difficile* 毒素を検出した。Enterotoxin の抗毒素である精製 D-1 antitoxin を用いた場合は800 ng/ml から4,120 ng/ml の毒素を検出した。AcA antitoxin と D-1 antitoxin を用いて抗菌剤投与による下痢患者糞便中の *C. difficile* 毒素量の経時的变化を検討した結果、多くは下痢発症と *C. difficile* の菌数、毒素とがよく一致した。しかし、菌と毒素量とが全く一致しない1症例に遭遇した。これらの現象については今後検討してゆく所存である。

## 67. Cefotaxime の組織内濃度の定量法について

富樫 修・前田 巧  
重栖 幹夫・藤本 和己  
ヘキストジャパン総合開発研究所  
高瀬善次郎・白藤 博子  
川崎医科大学産婦人科  
小林 裕・春田 恒和  
神戸市立中央市民病院小児科

池内 正憲  
同 産婦人科

広範で強い抗菌活性を有する Cefotaxime (CTX) は、既に臨床でも広く使用され、その薬動力学に関する報告も数多くなされている。これらの報告から本剤は著明な治療効果を示すにもかかわらず、他の Cephalosporin 系抗生物質に比べてその組織内薬物濃度が低い傾向がうかがわれる。今回我々は、従来の Cephalosporin 系抗生物質に準じて実施されてきた CTX の組織内濃度定量法にその原因を求め、特に産婦人科領域に関連する組織における CTX の定量法について詳細に検討した。

各種の組織ホモジネート、または 0.1 M リン酸緩衝

液に、CTX を同一濃度に添加し、bioassay を行なった結果、後者に比べ、前者ではその阻止円が小さく、低濃度値を示した。この阻止円の縮小化は、ホモジネートを有機溶媒で処理し、除蛋白することにより防止された。

組織ホモジネート中に CTX を添加し、bioassay 時と同一の温度条件下で incubate した時、CTX 濃度は経時的に減少し、相補的に desacetyl-CTX が産生された。これらのことは、組織中 CTX の bioassay 時、incubation の期間に CTX が細胞内に存在するある種の蛋白質により加水分解を受け、CTX そのものの濃度が低下していることを示す。細胞を分画し、CTX の分解に関与するこの蛋白質の細胞内分布を検討した結果、この蛋白質は 100,000 g 上清画分に特異的に存在した。

これらの知見に基づき、bioassay による CTX の組織内濃度測定法が提示された。

## 68. Cefotiam (CTM) と Cefmenoxime (CMX) の骨組織および骨髄血への移行について

熊野 修・大嶋 進・山口広明  
平岡達也・山崎広一

高知県立中央病院整形外科

私たちはセフェム系抗生物質の Cefotiam (CTM) および Cefmenoxime (CMX) が、整形外科領域の手術中その術野の骨組織および骨髄血中にどの程度の濃度で移行しているかについて調査したので報告する。

対象症例と方法：症例は CTM 7例（股関節手術4例、脊椎手術3例）および CMX 12例（股関節手術6例、脊椎手術6例）の計19例である。年齢は18歳～73歳、性別は男10、女9例であり体重は35～113kgの範囲であった。これらの症例に対し手術中に注射用生理食塩水100mlにCTM（またはCMX）2gを溶解したものを15分間のうちに点滴静注した。点滴静注開始後15分、30分、60分、90分および120分後に、それぞれ末梢血、骨髄血および術野の骨組織を採取し、血液は採取後20分以内に血清を分離した。これら分離血清と骨組織はドライアイスで凍結し直ちに武田薬品生物研究所に送り、agar well法により濃度測定された。なお検定菌として *Proteus mirabilis* 21100 および *E. coli* NIHJ JC-2 が使用された。

結果：CTM 例 (n=7) では末梢血および骨髄血中濃度は、点滴静注120分後でそれぞれ平均15.5 μg/ml、16.5 μg/ml で、骨組織では平均5.2 μg/g であった。

CMX 例 (n=12) では末梢血および骨髄血中濃度は、120分後でそれぞれ平均24.0 μg/ml、26.3 μg/ml で、骨

組織では平均  $4.5 \mu\text{g/g}$  であった。

以上の測定結果から CTM, CMX とともに骨髄血, 骨組織中へ速やかに移行するが, CTM に比べ CMX では少し遅れて骨髄血中に移行し, 比較的長時間持続する傾向がみられた。なお, CTM, CMX とともに血中濃度は整形外科領域における感染症の病巣由来の菌の MIC を十分に上回る濃度で2時間以上存在し, 骨組織においても同様のことが判明したので, 手術中の術野における感染防止の役割は十分に果されているものと考えられた。

## 69. セフメタゾールの骨および骨髄内への移行に関する検討

牧山友三郎・稲垣 善幸

愛知県整形外科勤務医会協同研究班

愛知県下において国立名古屋病院, 名古屋第一赤病院, 東市民病院, 城北病院, 加茂病院, 東海産業中央病院, 東海通信病院, 安城厚生病院の8国公立病院整形外科の協同研究として, CMZ の骨皮質, 海綿骨内への移行と末梢血内濃度の比較検討を行なった。

手術前に CMZ 2g を one shot に静注し, 30 分, 60 分, 90 分, 120 分と経時的に手術野より骨を採取すると同時に末梢血を採取し, 血清を遠心分離して測定を実施した。

対象となった手術患者は男 38 例, 女 33 例計 71 例であり, 採取した検体は頸椎 10, 胸椎 11, 腰椎 37, 腸骨 20, 大腿骨 45, 脛骨 7, その他であり, 中皮質骨 30, 海綿骨 39, 両者を分離不可能であった混合骨 70, 計 139 検体である。

各部位における骨濃度には明らかに差が認められるが, 消失率にも差があることが判明した。即ち脊椎では 60 分までは頸椎, 胸椎, 腰椎と濃度の順であったが, 90 分以降では胸椎, 頸椎, 腰椎と濃度の順が替わる。

骨皮質と海綿骨では 60 分までは海綿骨が高値を示すが, 90 分ではほぼ同値となり, 120 分では逆に骨皮質が高値を示すようになる。腸骨は意外に低値を示し, 各種骨のうち最低値を示した。これは腸骨が最大骨であること, 循環血量が豊富であるためと考える。

当初高濃度に移行しても経時的に消失率が高いのは頸椎, 脛骨であり, 当初中濃度であるが消失率の低いのは胸椎, 腰椎, 大腿骨であり, 当初低濃度であっても消失率が低く長時間有効量を保持するのは腸骨である。

最長時間は胸椎の 190 分であったが,  $3.9 \mu\text{g/g}$  であった。CMZ 2g の one shot 静注で術中感染予防に充分であることを知った。

## 70. 抗生剤の体内動態に関する研究(続報) —新開発 cephem 剤について—

山路武久・斎藤 篤・嶋田甚五郎

柴 孝也・三枝幹文・井原 裕宣

加地正伸・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

最近開発された cephem 系抗生剤は従来のものに比べて優れた抗菌力を有しているが, その体内動態にはそれぞれ異なった特徴がみられる。これらの薬剤を臨床効果に反映させるためには, その薬力学的特徴を把握しておくことが重要である。

今回われわれは新しく開発された cephem 剤のうち cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ), cefpiramide (CPM) および ceftriaxone (CTRX) の4剤を選び, その体内動態を比較検討した。

健康志願成人男子 3~5 名に各薬剤 1,000 mg を1回静注し, 注射後 1/12, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間に採血し, 薬剤の血中濃度を測定した。同時に注射後 0~2, 2~4, 4~6 時間の各時間帯における尿中濃度を測定し, 尿量との比から注射後 6 時間までの尿中回収率を算出した。以上の成績をもとに, two compartment model を用いて各薬剤の pharmacokinetic parameter の比較検討を行なった。

血中濃度は CTX, CAZ, CPM, CTRX の順に高値を示し, 血中持続時間もこの順に長く, とくに CPM, CTRX は 24 時間後でもそれぞれ平均  $2.5$  および  $7.7 \mu\text{g/ml}$  の濃度が測定された。血中からの総消失速度定数は CTX ( $2.25 \text{ hr}^{-1}$ ) が最も大きく, 他の3剤はその  $1/5 \sim 1/7$  の値であった。血中半減期 ( $\beta$  相) は CTX (0.78 hr.) が最も短く, CAZ は CTX の約 2 倍, CPM は約 5 倍, CTRX は約 9 倍と, 各薬剤間で著しい差が認められた。AUC は CTX ( $50.5 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ ) が最も小さく, CAZ はその約 3 倍, CPM は約 15 倍, CTRX は約 13 倍であった。注射後 6 時間までの尿中回収率は CPM が最も少なく (約 25%), 次いで CTRX (45%), CTX (68%), CAZ (84%) の順であった。総 clearance に対する腎 clearance の比は CAZ が最も大きく (0.92), 次いで CTX (0.67), CTRX (0.64), CPM (0.32) の順であった。

以上より, これら薬剤を諸種病態時に臨床使用する際には, 使用量, 使用間隔を薬剤ごとに調整する必要があると考える。

## 71. 化学療法剤の Pharmacokinetics (特に, Cephamycin 系抗生物質の動態)

秋枝 洋三・中山 一誠  
川村 弘志・川口 広  
日本大学医学部第三外科

Cephamycin 系抗生物質 4 剤, Cefoxitin, Cefmetazole, Cefotetan, Cefbuperazone, を使用し, 薬動学的検討を行なった。

材料と方法: 男子健康成人 3 名を 1 群として, 各薬剤を 1.0 g one shot 静注を行ない, 血清中および尿中濃度を Bioassay, HPLC にて測定し, two compartment open model method で Pharmacokinetic parameter を求めた。

結果: 血清中濃度測定値は各薬剤ともに, 投与後 5 分でピークに達し, HPLC での結果で平均 143.6  $\mu\text{g/ml}$  (CFX), 154.5  $\mu\text{g/ml}$  (CMZ), 245.0  $\mu\text{g/ml}$  (CTT), 191.0  $\mu\text{g/ml}$  (Cefbuperazone), の濃度を示したが, Bioassay でも良く一致した。 $\beta$ 相における血中半減期(時間)はそれぞれ 0.57 (CFX), 0.95 (CMZ), 2.83 (CTT), 1.4 (Cefbuperazone) であった。

また, 投与後 6 時間までの平均尿中回収率は, 94.6% (CFX), 79.2% (CMZ), 61.6% (CTT), 89.6% (Cefbuperazone) であった。

この結果から, CFX では投与回数増加あるいは投与量増量を考えねばならぬ場合があると思われ, CTT では MIC の小さい菌種感染症の場合には, 1 日 1 回投与も考えられる。CMZ, Cefbuperazone, は従来の使用方法でよいものと推定された。

## 72. NZW 家兎に抗生物質を点滴静注したときの血中および組織移行濃度の薬動学的解析

坂本春生・山田善雄・井本 隆  
伊藤知博・近内寿勝・佐々木次郎  
東海大学医学部口腔外科

Cefoperazone (CPZ) を NZW 家兎に点滴静注し, その血中濃度と組織移行濃度を Bioassay で測定し, 薬動学的検討を行なった。

方法: NZW 家兎 2.7~3.1 kg 18 羽に Cefoperazone 33 mg/kg を, infusion pump を用いて 2 時間かけて, 耳静脈より点滴静注し, 血中濃度と組織内濃度を, Bioassay にて測定した。薬動学的検討は two compartment model を用いパラメーターを算定し, three

compartment model を用いて組織内濃度を推定し, simulation curve を求めた。

結果: ① 血清中濃度は two compartment model にて, よく推定値と実測値が fit した。薬動力学パラメーターは,  $V_d=0.046/\text{hr.}$ ,  $K_{12}=8.25/\text{hr.}$ ,  $K_{21}=2.51/\text{hr.}$ ,  $K_{e1}=4.66/\text{hr.}$ ,  $\alpha=14.6/\text{hr.}$ ,  $\beta=0.80/\text{hr.}$ ,  $T_{1/2\beta}=52.0$  min. であった。

② 各組織の組織内濃度は three compartment model を用いたが推定  $t_{\max}$  は 120.0 分から, 121.4 分の間にあり, 血清中濃度とパラレルに推移していた。

③ 各組織の実測値は, peak 濃度では, 腎 77.0  $\mu\text{g/g}$ , 血清 70.4  $\mu\text{g/g}$ , 肝 31.9  $\mu\text{g/g}$ , 耳下腺 18.2  $\mu\text{g/g}$ , 歯肉 16.2  $\mu\text{g/g}$ , 頸部リンパ節 15.3  $\mu\text{g/g}$ , 顎下腺 11.6  $\mu\text{g/g}$ , 舌 10.2  $\mu\text{g/g}$  の順であり, 口腔組織移行パターンは血清と類似していた。

④ 推定  $C_{\max}$  は, 腎 65.5  $\mu\text{g/g}$ , 肝 31.2  $\mu\text{g/g}$ , 耳下腺 17.2  $\mu\text{g/g}$ , 頸部リンパ節 14.2  $\mu\text{g/g}$ , 歯肉 13.9  $\mu\text{g/g}$ , 顎下腺 9.8  $\mu\text{g/g}$ , 舌 9.6  $\mu\text{g/g}$  であった。

⑤  $K_{a1}/K_{13}$  は, 舌 6.78, 頸部リンパ節 4.52, 顎下腺 6.65, 歯肉 4.20, 耳下腺 3.70, 肝 2.42, 腎 0.99 であった。

⑥ Tissue  $C_{\max}$ /Serum  $C_{\max}$  は腎 0.93, 肝 0.44, 耳下腺 0.24, 頸部リンパ節 0.20, 歯肉 0.20, 舌 0.14, 顎下腺 0.14 であった。

## 73. セフェム系抗生物質投与後の口腔組織内移行について

生川 哲也・田中 悟・成田秀貴  
古賀賢三郎・服部孝範・河合 幹  
愛知学院大学歯学部第 2 口腔外科学教室

セフェム系抗生物質投与後の口腔組織内移行について, 寒天穿孔平板法により実験を行なったので報告する。

実験は 25 g 前後のマウスに Cefotiam (CTM), Cefotaxime (CTX), Cefotetan (CTT) は 200  $\mu\text{g/g}$  を腹腔内に静注し, Cefroxadine (CXD) は 200  $\mu\text{g/g}$  を経口投与した。CTM, CTX, CTT は投与後 5 分, 10 分, 30 分, 60 分に口腔各組織を摘出し, CXD は投与後 15 分, 30 分, 60 分, 120 分に口腔各組織を摘出した。なお, 対照として大腿骨についても実験を行なった。CTM, CTT, CXD は試験菌として, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い, 寒天培地は pH 7.4 のハートインフュージョン培地で, リン酸緩衝液は 0.1 M pH 7.0 を用いた。CTX は試験菌として, *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用い, 寒天培地はペプトン 10.0 g, 肉-

キス 5.0g, 食塩 2.5g, 寒天 20.0g, 蒸留水 1,000 ml で、滅菌後の pH を 6.0 とした。リン酸緩衝液は 0.1M pH 7.0 を用いた。

CTM の各組織への移行の最高濃度は投与後 5 分 (口腔底, 大腿骨は 10 分) にみられ、血清>口蓋>口腔底>舌>下顎骨>大腿骨>顎下腺の順に移行していた。

CTX の各組織への移行の最高濃度は投与後 5 分 (大腿骨は 10 分) にみられ、血清>口蓋>口腔底>顎下腺>舌>大腿骨>下顎骨の順に移行していた。

CTT の各組織への移行の最高濃度は投与後 5 分 (舌は 10 分) にみられ、血清>口腔底>大腿骨>下顎骨>舌>顎下腺>咬筋の順に移行していた。

CXD の各組織への移行の最高濃度は投与後 30 分 (下顎骨, 大腿骨は 15 分) にみられ、血清>口腔底>舌>下顎骨・大腿骨>顎下腺の順にみられた。

#### 74. Cephem 系抗生剤の扁桃組織移行について; 組織内の総量濃度と遊離型濃度からの解析

杉山正夫・武市 直範・岡田博之  
愛場庸雅・佐々木隆晴・中井義明  
大阪市立大学医学部耳鼻科

抗生剤の病巣内における濃度, 分布, また, その状態が抗生剤による感染症の治療効果を支配する重要な因子の一つである。そこで, セフトゾキシム (CZX) とセフォペラゾン (CPZ) の血中よりの扁桃組織への移行について検討を試みた。

方法: 全麻下扁桃摘出患者に手術直前に CZX あるいは CPZ 1g を静注し, 血中と組織の同時期の薬剤濃度を測定する目的で扁桃摘出時に採血を行なった。扁桃組織からは homogenize した上清と slide glass 法によりリンパ球を遊出させ, 細胞間の可溶性部分と思える材料を作成した (日扁桃誌 13, 38~46, 1974)。これら 2 つの組織材料と血清について薬物の総量濃度と限外濾過法を用いて遊離型濃度の両方を測定した。

結果と考察: 扁桃組織での抗生剤濃度は扁桃全体をホモジネートした組織の平均的薬剤濃度より可溶性の部分の方が高い濃度を示した。一般に感染組織では細菌は組織内に入らず, 細胞間に存在していると考えられる。それ故に, 組織内での細菌の存在すると考えられる部位には組織ホモジネートで測定した薬剤濃度より高い濃度の抗生剤が達していると考えられる。また, 抗生剤の総量濃度に対して遊離型の占める比率は血清に比べて組織の方が高いことが分かった。更に, 抗生剤の血中濃度と扁桃組織内濃度との相関については, 血清中の総量濃度よ

り遊離型濃度の方が相関が高かった。CZX と CPZ 両剤の比較では, 血中の総量濃度は CPZ が高く, 遊離型濃度は CZX が高かった。組織内濃度ではホモジネートも可溶性部分も, 総量濃度は CPZ の方がやや高く, 遊離型濃度では両剤, はほぼ同じ程度であった。これらの結果と薬剤の血清から組織への移行率から考えて, 習慣性扁桃炎のような炎症組織では結合型の薬剤が一部, そのままで組織に移行していることが考えられる。

#### 75. Cefazidime (SN-401) 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

斎藤美知子・戸次 英一  
同 内科

辻 崎 正 幸

札幌医科大学第一内科

抗  $\beta$ -lactamase 性とグラム陽性菌から陰性菌に及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有し, さらに *Serratia* および *P. aeruginosa* にも強い抗菌力を有する新しい Cephalosporin 系抗生剤 Cefazidime (CAZ, SN-401) を外来 4, 入院 19 例, 11 歳より 85 歳, 男 9, 女 14 例の急性虫垂炎に合併せる限局性腹膜炎 10 例, クローン氏病または腸閉塞に合併せる汎発性腹膜炎 3 例, 胆石症による胆道感染症 5 例, 皮膚軟部組織感染症 5 例, 計 23 例に使用し, 著効 8 例, 有効 15 例の成績を得た。全例において副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。起炎菌の判明したものは 17 例で, うち 7 例は複数菌感染であり, *E. coli* 16 株, *K. pneumoniae* 4 株, *B. fragilis* 2 株, *P. aeruginosa* 2 株, *E. cloacae* 1 株, 計 25 株であった。大多数を占める *E. coli* の MIC は  $10^8$  にて  $0.39\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$  にて  $0.1\sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  であった。

症例のうち, 急性腹膜炎の 10 例, 胆石症の 5 例, 痔瘻 1 例, 計 16 例の手術時に CAZ 1g を静注し, 各種体液, 組織内の CAZ 濃度を *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする bioassay 法にて測定した。

総胆管胆汁内 CAZ 値は, 静注後 12 分~153 分にて  $6.08\sim 28.5 \mu\text{g/ml}$ , 胆嚢内胆汁では胆嚢管閉塞例で trace~ $7.68 \mu\text{g/ml}$ , 胆嚢管開存例で  $5.23\sim 19.2 \mu\text{g/ml}$  を示し, 胆嚢壁内濃度は  $17.5\sim 42.2 \mu\text{g/g}$  を認めた。CAZ は他の Cephem 剤に比べて胆汁への移行は少ないが, 胆嚢壁への移行は良好であった。急性虫垂炎による



限局性腹膜炎の虫垂内 CAZ 濃度は静注後 5 分～140 分で 4.35～44.4  $\mu\text{g/g}$  を示し、膿性腹水では 12.8～46.5  $\mu\text{g/ml}$  の移行を認め、炎症病巣への移行は良好であった。これらの CAZ 濃度は起炎菌の MIC をはるかに上回っており、本剤は感染症とくに胆嚢炎、腹膜炎等に有用な薬剤であるといえる。

## 76. Ceftriaxone (Ro13-9904) 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

斎藤美知子・戸次 英一

同 内科

辻 崎 正 幸

札幌医科大学第一内科

西代 博之・吉本 正典

中西 昌美・葛西 洋一

北海道大学第一外科

新しく開発された、血中濃度持続時間の長い、Cephalosporin 系抗生剤 Ceftriaxone (Ro 13-9904, CTRX) の有用性を検討するために、臨床的に各種感染症に本剤を使用し、さらに一部の症例の手術時に、各種体液、組織内の濃度を測定した。

臨床効果の検索は急性虫垂炎による限局性腹膜炎 7 例、十二指腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎 1 例、胆道系感染症 6 例、下肢血行障害 2 例を含む皮膚、軟部組織感染症 6 例、計 20 例に使用して、著効 7 例、有効 11 例、やや有効 2 例で有効以上 90% の成績を得た。やや有効例は下肢血行障害例であった。全例に副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。20 例中 17 例は 1 回 0.5～1g の 1 日 1 回投与であり、本剤の血中濃度持続時間の長い特徴が裏付けられた。

症例のうち、胆嚢炎 6 例、腹膜炎 8 例、下肢動脈硬化性動脈閉塞症 1 例、計 15 例の手術時に CTRX 1g を静注し、各種体液、組織内の CTRX 濃度を *Escherichia coli* NIHJ JC-2 または *Bacillus subtilis* ATCC 6633 による bioassay 法にて測定した。CTRX の胆汁移行は良好で、総胆管胆汁では 162.5～484.4  $\mu\text{g/ml}$  に達し、胆嚢内胆汁では胆嚢管閉塞例は 8.99  $\mu\text{g/ml}$  であったが、胆嚢管開存例は 156.3～500.0  $\mu\text{g/ml}$  の高値を示した。胆嚢壁は 43.76～106.26  $\mu\text{g/g}$  であった。炎症の強い虫垂壁への移行は 24.4～37.52  $\mu\text{g/g}$  の濃度を示し、膿性

腹水へは 11.72～34.38  $\mu\text{g/ml}$  の移行を示した。下肢切断患者の壊死組織は 4 時間後でも 0.58  $\mu\text{g/g}$  であったが、正常皮膚は 34.4  $\mu\text{g/g}$ 、骨髄へは 12.52  $\mu\text{g/g}$  の移行を示した。これらの数値は起炎菌の大部分の MIC をはるかに上回っており、CTRX の有用性が裏付けられた。

以上の臨床効果および組織内濃度より、本剤は感染症とくに胆嚢炎、腹膜炎等に極めて有用な薬剤であるといえる。

## 77. 感染症術後浸出液への Cefotiam 移行について

西代 博之・吉本 正典

中西 昌美・葛西 洋一

北海道大学第一外科

橋本伊久雄・沢田 康夫

中村 孝・三上 二郎

天使病院外科

畚 野 剛・前田 憲一

武田薬品工業中央研究所

穿孔性腹膜炎などの感染症を有する汚染手術後のドレーンより排出する浸出液内の抗生剤動態の検索は、無菌手術後の浸出液内濃度と比較検討することにより、術後感染症および感染防止の研究において、極めて有意義なことといえる。浸出液量は日時の経過に伴い急激に減少することが多いので、滅菌 paper disc により試料を採取し、塩酸 Cefotiam (CTM) 2g 静注後の、創部ドレーンより排出する浸出液内の CTM 濃度を *Proteus mirabilis* 21100 を検定菌とする Paper disc bioassay 法により測定した。

穿孔性虫垂炎による限局性腹膜炎 5 例、十二指腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎 3 例、腸閉塞および S 結腸癌による大腸穿孔の汎発性腹膜炎 2 例、胆石症を合併せる胃癌および胃ポリープの術後腹膜炎 2 例、総胆管結石による胆嚢、胆管炎 3 例、計 15 例の炎症性疾患患者の術後にドレーンより排出した膿性浸出液内の CTM 濃度を経時的に検索した。

術後短時日または一時軽快しても再燃した炎症症状の強い時期には、高濃度に達し、炎症の軽快するに伴って低濃度の移行を示す傾向を認めた。また CTM の浸出液内濃度は、前夜投与 CTM による 12 時間以上の残存を認め炎症病巣では非常に長時間高濃度を維持することを認めた。

乳癌などの無菌手術後の浸出液移行動態と比較すると、CTM は炎症状態に比例して、病巣への移行が良好

となり、感染症の治療のみならず、感染防止に使用しても、極めて有用な薬剤であるといえる。また感染症の臨床効果の検討においても、15例全例有効以上の成績を認め、起炎菌の *E. coli* などの MIC を大幅に上回る移行を示し、副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認めず、Cefotiam は感染症の治療および術後感染防止に使用して有用な薬剤であると考えられる。

## 78. CTM の髄液内移行と髄液蛋白量の相関について

江守 巧・郭 隆燾・山本信孝  
伊東正太郎・中村 勉・角家 暁  
金沢医科大学脳神経外科

目的：脳神経外科領域では術後感染予防の目的で一般に抗生物質の投与が行なわれている。しかし各種抗生物質の髄液内移行の知見は驚くほど少ない。しかも抗生物質の髄液内移行は同時採取による髄液/血清の濃度比で検討されることが多く、更に標本採取間隔が疎で信頼性に欠ける。我々は経時的に髄液と血清の抗生物質濃度を測定し抗生物質の髄液内移行と髄液蛋白量の間に関連をみたので報告する。

対象と方法：症例は脳腫瘍 12 例、脳動脈瘤 2 例、脳内血腫 2 例の計 16 例で、CTM 2g を生理食塩水 100 ml に溶解し 1 時間で点滴静注した。投与開始直前から 8 時間にわたり 8 回の髄液と血清を同時に採取、髄液は術後 7 日以上経過した持続脳室ドレナージより側脳室内髄液を採取した。CTM 濃度は血清が *Prot. mir.* を、髄液が *Prot. ret.* を各々用い Agar-Well 法で生物学的に測定した。髄液内移行率を髄液 peak 濃度/血清 peak 濃度×100 (%) で表わし、髄液糖値、細胞数、pH、総蛋白量、Albumin、IgG の 6 因子について検討し、FOM と比較した。

結果：髄液蛋白量の対数値と髄液内移行率の間には相関係数 0.83、回帰直線が  $Y=0.1X-0.3$  で表わされる有意の相関がみられた。髄液 Albumin および IgG の対数値と移行率にも相関係数が 0.69 と 0.64 の有意な相関はあったがいずれも蛋白量の相関より弱かった。一方、髄液糖値、細胞数および pH と髄液内移行率の間には相関はみられなかった。FOM も髄液蛋白量と移行率に相関をみたが、FOM と比べ CTM は遅く髄液 peak 値に達し、peak 値、移行率共に劣るが高蛋白髄液群では代表的髄膜炎起炎菌の MIC を十分に超えていた。

結語：CTM の髄液内移行は髄液蛋白量、Albumin、IgG と有意な相関があり、FOM と比べ髄液内へ移行し難いが排泄され難い性質を備えており、高蛋白髄液群で

は代表的髄膜炎起炎菌の MIC を十分に超える濃度を示した。

## 79. Cefotiam の髄液移行に関する研究

児玉芳重・坂田勝朗・木次敏明  
長浜赤十字病院整形外科

目的：近年、予防的抗生物質の投与が普及し、整形外科領域においても、脊椎、脊髄の感染症に遭遇する機会は稀である。しかし、脊椎、脊髄の感染症が成立すると、その結果は悲惨である。今回、我々は武田薬品中央研究所の協力を得て、Cefotiam (CTM) の髄液への移行に関して若干の知見を得たので報告する。

対象および実施方法：我々の 22 症例全例は脊椎、脊髄の感染症の認められないものである。従来より報告されているものは、髄膜炎等や髄腔ドレナージを実施しているものが多く、我々の症例のように、非感染状態での、髄液への移行に関する報告は少ない。血液-髄液関門の透過性が亢進していない状態での抗生物質 (CTM) の移行状態を知ることは、予防的投与の有効性を知りうえて重要である。

投与方法としては、ソリタ T<sub>3</sub>-200 ml に CTM 3g を溶解し、脊髄造影術開始前 2 時間より、点滴を行ない、30 分間で点滴を終了した。点滴開始後 2 時間で、静脈血 6 ml を採血、3,000 rpm 5 分間で血清を分離した。採血後腰椎穿刺を行ない、髄液 5 ml を採取して、-20°C で凍結保存した。CTM 濃度は、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を試験菌とする薄層カップ法で、測定した。

結果：血清中の平均 CTM 濃度は、 $27.85 \pm 5.40 \mu\text{g/ml}$  であり、髄液中の濃度は  $0.58 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$  であった。年齢は 40 歳以上 12 例 (Group I) と年齢 39 歳以下 10 例 (Group II) を比較し、髄液中濃度は、それぞれ、 $0.78 \pm 0.09$  と  $0.33 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$  であり、Group I は II に比べ、2.4 倍高い髄液移行を示した ( $P < 0.006$ )。線形モデルを使った重回帰分析では、“投与量/kg”の因子は髄液濃度の変動要因として、無相関といえないが、“年齢”の要因が強く寄与すると思われた。また、CTM の髄液への移行は非感染状態でも、血液-髄液関門を透過して、かなり高い濃度を示し、脊髄造影術、脊椎、脊髄の外科手術の予防および治療に有効な薬剤と考えられる。

## 80. Ceftriaxone の化膿性髄膜炎に対する投与法の研究

春田恒和・大倉完悦・小林 裕  
神戸市立中央市民病院小児科

Ceftriaxone (CTRX) は化膿性髄膜炎の主要 4 菌種である *E. coli*, B 群溶連菌, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対する抗菌力が優れており, 本症の治療に有効性が期待できる。本剤は血中での持続がきわめて長い薬剤であるので本症に用いる場合, 投与法の工夫が必要であると考えられる。そこで黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎を用い, 1 時間点滴静注 (D.I.) 時の髄液中移行を検討し, 既報の one shot 静注 (I.V.) 時の成績と比較した。また連続投与時の髄液中での蓄積の有無についても検討した。髄膜炎家兎は従来の方法で作製した。濃度測定法は *E. coli* NIHJ JC-2 株を検定菌とする paper disk 法で, pH 7.0, 0.1 M PBS で標準曲線を作製した。検体は CTRX 100 mg/kg D.I. 開始後 2 時間まで 15 分ごとに, その後 4 時間まで 30 分ごとに採取した。次に連続投与実験のため 6 時間目に採取後再び同量を 1 時間 D.I. し, 終了時, 6, 18 時間に採取した。

1 時間 D.I. 時, 4 羽の平均濃度は血液髄液の順に 15 分 123, 1.15, 30 分 190, 2.27, 45 分 295, 4.88, 1 時間 324, 8.70, 1.25 時間 208, 11.5, 1.5 時間 159, 11.2, 1.75 時間 119, 9.80, 2 時間 93.8, 9.85, 2.5 時間 76.5, 9.43, 3 時間 56.0, 8.45, 3.5 時間 45.5, 7.23, 4 時間 36.5, 6.83  $\mu\text{g/ml}$  であった。I.V. に比べ D.I. は血中濃度が高かったために髄液中濃度も幾分か高かったが, 髄液中移行に関する各パラメーターは  $C_{\text{max}}$  CSF/serum が D.I. 3.53%, I.V. 7.78%, AUC CSF/serum (4 hrs) が D.I. 6.42%, I.V. 18.7% であった。Bioavailability の面から D.I. は以前に報告した ABPC, CTX と同様に効率が悪く, 臨床では I.V. すべきであると考えられた。次に点滴終了時の血中濃度, 髄液中濃度, 髄液血清濃度比は 3 羽の平均でそれぞれ, 初回 338  $\mu\text{g/ml}$ , 9.23  $\mu\text{g/ml}$ , 2.73%, 2 回目 330  $\mu\text{g/ml}$ , 25.8  $\mu\text{g/ml}$ , 7.82%, 開始後 6 時間の値は同様に初回 21.9  $\mu\text{g/ml}$ , 5.43  $\mu\text{g/ml}$ , 24.8%, 2 回目 15.3  $\mu\text{g/ml}$ , 7.97  $\mu\text{g/ml}$ , 52.1% であった。血中濃度は 2 回目も初回と同程度であったが, 髄液中濃度, 髄液血清濃度比は 2 回目が高く, 髄液中での蓄積が示唆された。

## 81. CZX の髄液内移行に関する臨床的研究

平山 章彦・米谷 元裕  
後藤 博美・後藤 恒夫  
平鹿総合病院脳神経外科

目的: 開頭手術後の感染予防を目的とした CZX の全身投与時の髄液内移行を経時的に観察した。

対象ならびに方法: 成人 10 例 (脳動脈瘤急性期 6 例, 脳動脈瘤慢性期 3 例, 小脳出血急性期 1 例) で 1g 投与群 5 例, 2g 投与群 5 例。脳動脈瘤急性期症例は脳槽ドレナージより, その他の症例は脳室ドレナージより髄液を採取した。CZX は 1~2g/100 ml を 1 時間で点滴静注し, 術後 2 日目の初回投与時の投与前, 終了時, 1, 2, 3, 5 時間後に静脈血および髄液を採取,  $-20^{\circ}\text{C}$  で凍結保存し 7 日以内に *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた disc method にて力価測定した。

結果: 血中濃度は点滴終了時に最高値に達し 1g 投与群で平均 60  $\mu\text{g/ml}$ , 2g 投与群で平均 100  $\mu\text{g/ml}$  であった。髄液中濃度は, 血中濃度に比べて slow filling slow clearance の傾向を示し 1g 投与群の最高値は 2.95~0.54  $\mu\text{g/ml}$  (平均 1.4  $\mu\text{g/ml}$ ), 2g 投与群の最高値は 16.5~1.2  $\mu\text{g/ml}$  (平均 7.6  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。各症例における血中濃度最高値と髄液内濃度最高値との間には,  $y=68.3+2.3x$  ( $r=0.4311$ ) の関係が認められ, 軽度の相関があるものと考えられた。

考案: CZX の各細菌の  $\text{MIC}_{80}$  を検討すると, *Pseudomonas* に対しては全例 cover していない。*Staph. aureus* と *Serratia* 属の  $\text{MIC}_{80}$  は 3.13 で 2g 投与群の 5 例中 4 例が cover したが, 1g 投与群では全例がこれを cover し得なかった。脳神経外科開頭手術術後感染予防を目的とする CZX の投与に際しては, 2g/100 ml 投与法が望ましいものと考えられた。

## 82. CZX の髄液移行とその臨床的効果の検討

佐々木 徳秀  
国立千葉病院脳外科

我々は今回セフェム系 Ceftriaxone (CZX) の全身投与を行ない, 髄液内移行を経時的に測定し, 次のような結論を得た。

(1) 血清中濃度は 1 時間値が最高を示したが, 髄液内濃度は徐々に 4 時間値まで上昇傾向を示した。

(2) 移行率は開頭術例で 1 時間 2.64%, 2 時間

8.7%, 4時間 21.8%, 6時間 41.2% とよい移行率を示した。

また、髄液中の蛋白濃度との関係についても検討した。20 mg/dl 以上のものは、1時間 4.10%, 2時間 8.25%, 4時間 29.12%, 6時間 67.9% と移行率がよかった。

(3) 臨床例にもとづくシミュレーションを行なったが、各種菌の MIC<sub>80</sub> をはるかに上回り、臨床的に有効であるとされた。

### 83. β-ラクタム系抗生剤多剤同時投与時の髄液移行

大倉完悦・春田恒和・黒木茂一

神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕

神戸市立看護短期大学

β-ラクタム剤の髄液移行は、従来 Bioassay 法での単剤投与時の成績を群単位で比較してきたが、同一個体における同時投与時の成績の検討がより望ましいと思われる。我々は第 30 回西日本支部総会において、HPLC 法を用いて β-ラクタム剤多剤同時投与時の分離定量が可能であることを示した。今回、本法で数種類の薬剤の髄液移行を比較検討した。

HPLC 法は、日立 635-S ポンプおよび UV 波長可変モニターを装置に、ODS カラムおよびイオン交換カラムを用いて測定した。検体は、血清・髄液を 5 倍量のメタノールで除蛋白した上清 30 μl である。

CAZ, CMX の同時投与では、3時間までの AUC 髄液血清比百分率は 2羽の家兎の平均で CAZ 5.87%, CMX 2.02% であり、2羽とも CAZ が優れていた。ABPC, CTX, CMX の同時投与は 2 回行ない、1 回目は CTX と CMX だけを検討した。3羽の平均で、3時間までの AUC 比は CTX 4.48%, CMX 3.04% で 3羽とも CTX が高値であった。2回目は ABPC, CTX, CMX desacetyl-CTX を測定した。2羽の平均で 3時間までの AUC 比は CTX 4.13%, CTX+D-CTX 5.41%, CMX 2.55%, ABPC は 1羽だけで 3.04% であった。CTX と CMX, CAZ と CMX の移行の優劣は Bioassay 法での成績と一致していた。

多剤投与時の AUC 比は Bioassay 法による単剤投与時の 1/2~1/3 以下と低値であった。HPLC 法での濃度には、Bioassay 法での濃度に加えて蛋白に結合している部分も含まれるため特に血中濃度が高くなったことが一因と考えられたが今後さらに検討したい。

### 84. Latamoxef の前立腺組織内移行に関する検討

北村 温・桜山由利・古河内 忠

国立国府台病院泌尿器科

目的：最近開発されたセフェム系抗生剤である Latamoxef (LMOX) を投与後の前立腺組織内移行性について検討する。

対象：1982年2月より9月までに当科にて前立腺摘出術(恥骨後式)を行なった16例、年齢は64歳から86歳であった。

方法：LMOX 1g を前立腺摘出前1時間、2時間および3時間前に静注し、摘出した前立腺の一部を直ちに生理食塩水で洗い、同時に血液も採取した。前立腺組織内濃度および血清中濃度を Agar well 法にて測定、検定菌は *E. coli* 7437、標準曲線は血清検体に対してはモニター I、組織検体に対しては 1/20 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で希釈したものをを用いた。

結果：LMOX 1g 投与1時間後の血清中濃度は  $43.6 \pm 14.2 \mu\text{g/ml}$ 、前立腺組織内濃度は  $14.9 \pm 8.9 \mu\text{g/g}$ 、組織内濃度の血清比を求めると  $37.7 \pm 18.5\%$  であった。投与2時間後では血清で  $31.9 \pm 14.5 \mu\text{g/ml}$ 、組織内濃度は  $11.1 \pm 5.5 \mu\text{g/g}$ 、組織内濃度の血清比を求めると  $37.2 \pm 17.9\%$  であった。投与3時間後では血清で  $17.4 \pm 4.1 \mu\text{g/ml}$ 、組織内濃度は  $6.0 \pm 1.5 \mu\text{g/g}$ 、組織内濃度の血清比は  $37.1 \pm 15.5\%$  であった。

考察：LMOX の前立腺組織内濃度は血清中濃度の 35% 位にあたり、前立腺組織内移行性は良好と考えられる。投与3時間後の組織移行濃度でも  $6.0 \mu\text{g/g}$  であり、緑膿菌を除く 80% MIC が  $0.2 \mu\text{g/ml}$  のグラム陰性菌が高頻度にみられることから、グラム陰性菌による前立腺炎の治療に十分な効果が期待できると考えられる。

## 85. CZX の前立腺組織内移行に関する検討

富永 登志・金子 裕憲  
岸 洋一・新島 端夫  
東京大学医学部泌尿器科

西村 洋司  
三井記念病院

岩動 孝一郎  
国立病院医療センター

星野 嘉伸  
都立府中病院

斎藤 功  
東京共済病院

仁藤 博  
武蔵野赤十字病院

河村 毅  
同愛記念病院

石井 泰憲  
埼玉社会保険中央病院

目的：CZX の前立腺疾患に対する有用性を検討する目的で、前立腺組織内濃度を測定した。

方法：CZX 1g を前立腺摘除術施行前 1, 2, 4 時間に生食 20 ml に溶解して静注した。恥骨上式、恥骨後式または膀胱全摘除術にて摘出した前立腺組織 1g を直ちに冷凍保存し同時に採血した末梢血の血清中濃度と共に前立腺組織内濃度を *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法にて測定した。

結果：静注後 1 時間の組織内濃度 (n=8) は 21.8  $\mu\text{g/g}$  で血中濃度の 48% であり、2 時間の組織内濃度 (n=14) は 9.2  $\mu\text{g/g}$  で血中濃度の 38%、4 時間の組織内濃度 (n=19) は 6.8  $\mu\text{g/g}$  で血中濃度の 52% であった。各群の CZX の血清中濃度と組織内濃度との比に差は認めなかった。前立腺組織内濃度と血清中濃度の比を前立腺重量、組織型、炎症細胞の浸潤の程度によって比較したが、いずれも分散分析にて 0.5% の危険率で有意の差を認めなかった。

考察：組織内濃度/血清中濃度を経時的に比較したが差は認めなかった。前立腺組織内濃度は血清中濃度の約 40~50% にあたり前立腺組織内移行は良好であると思われた。CZX の前立腺組織内移行は他の第 3 世代セフェム系薬剤とほぼ同等であると思われ、前立腺炎の起炎

菌として分離されるほとんどすべての菌の発育を阻止するに十分な濃度移行があると考えられた。

まとめ：CZX 1g i.v. 後 1, 2, 4 時間での前立腺組織内濃度は平均 21.8  $\mu\text{g/g}$ 、9.2  $\mu\text{g/g}$ 、6.8  $\mu\text{g/g}$  であった。組織内濃度/血清中濃度と前立腺重量、組織型、炎症の程度とを比較したが差は認めなかった。CZX の抗菌力と前立腺組織内移行を考えると CZX は前立腺炎に非常に有効であると思われた。

## 86. CZX の前立腺および膀胱壁内移行に関する検討

勝見 哲郎・村山 和夫  
国立金沢病院泌尿器科

我々泌尿器科医を悩ます慢性前立腺炎の治療の一助となればと考え抗生剤の前立腺、膀胱組織内濃度を測定した。対象は前立腺肥大症患者 21 例で、腺腫摘除 30 分、60 分、120 分、240 分前に Cefizoxime 1g を one shot 静注し、腰麻下に恥骨上式前立腺摘除術を施行した。また、腰椎麻酔、手術が同薬剤排泄に及ぼす影響をみるため、一部の症例で麻酔開始後 60 分、120 分に採血した。濃度測定方法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disc 法によった。麻酔開始時の血清濃度 (今回は静注 60 分後) は 37.4  $\mu\text{g/ml}$  と健康成人 31.3  $\mu\text{g/ml}$  より高値を示したが、手術患者の年齢と関係があるように思われる。麻酔開始後 60 分、120 分値は期待値の 1.3 倍強と高く、排泄遅延が認められ、Ccr 40~60 ml/min. の軽度腎機能障害群と正常群では僅かに腎機能障害群で排泄が遅れるようであった。静注後 120 分の血清濃度は 23.4  $\mu\text{g/ml}$ 、前立腺腺腫内濃度は 21.0  $\mu\text{g/ml}$  と血清濃度の 91% を占め、膀胱壁は血清の 25% 高い値が得られた。前立腺腺腫、膀胱壁の経時的対血清濃度比は、0.46~1.23、0.7~6.78 と一定の傾向をつかめず、特に 240 分後の膀胱壁内濃度にかんがりのばらつきが認められた。腎機能と前立腺腺腫・血清濃度比 (P/S 比) を検討したが差はなく、腺腫内細胞浸潤の強い症例に P/S 比が高い値が得られたが有意差はなかった。組織型についてみると、腺性優位型と線維筋性優位型では腺性優位型に濃度が高い傾向が認められた ( $P < 0.1$ )。慢性前立腺炎の起炎菌としてグラム陰性桿菌が多いといわれ、Cefizoxime はこれらの菌に対し十分な有効濃度が得られた。

## 87. Cefotiam (CTM) の血中および前立腺組織への移行

金子茂男・八竹 直・栗田 孝  
 畿大学医学部泌尿器科学教室

慢性細菌性前立腺炎は各種薬剤に抵抗を示すことが多く、泌尿器科医を悩ませる疾患の一つであり、本疾患に対して有効な薬剤の出現がまたれている現状である。今回はこのような視点から、CTM の血中および前立腺組織内への移行について検討した。

方法：前立腺肥大症あるいは神経因性膀胱にてTUR-Pまたは恥骨後式前立腺摘除術を受ける患者を対象とし、CTM (1g, 2g, 4g) をソリタ T3 200 ml に溶解し1時間で点滴静注した。1g 投与群 (28 例) では、点滴終了時、点滴終了後 45 分、60 分、90 分に採血した。45 分に採血した 8 例においてはこの時に前立腺組織約 0.5g を採取し、他の 20 例においては 90 分採血時に組織を採取した。2g 投与群 (25 例) では、点滴終了時、点滴終了後 60 分、90 分に採血した。6 例において 60 分採血時に組織を採取し、他は 90 分採血時に組織を採取した。4g 投与群 (7 例) では点滴終了時、点滴終了後 60 分に採血し、全例 60 分採血時に組織を採取した。CTM の濃度測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とし、アガーウェル法にて行なった。

結果・考案：CTM の血清中濃度は 1g 投与群で点滴終了時 65.2, 45 分 24.5, 60 分 16.8, 90 分 10.9 ( $\mu\text{g/ml}$ )、2g 投与群で点滴終了時 119.6, 60 分 35.6, 90 分 26.6 ( $\mu\text{g/ml}$ )、4g 投与群では点滴終了時 307.9, 60 分 146.9 ( $\mu\text{g/ml}$ ) であった。CTM の前立腺組織内濃度は 1g 投与群で 45 分、8.4, 90 分 6.7 ( $\mu\text{g/g}$ )、2g 投与群で 60 分 13.1, 90 分 7.9 ( $\mu\text{g/g}$ )、4g 投与群で 60 分 45.5 ( $\mu\text{g/g}$ ) であり、組織内濃度は血中濃度とほぼ平行して推移しており、血中濃度の 29.7%~61.5% であり、良好な組織移行性を認めた。

## 88. DL-8280 の前立腺組織内濃度の検討

伊藤康久・加藤直樹・長谷川義和  
 河田幸道・西浦常雄  
 岐阜大学医学部泌尿器科

目的：新しいピリドンカルボン酸系経口抗菌剤 DL-8280 の前立腺組織への移行性を検討した。

方法：前立腺肥大症 11 例、前立腺癌 3 例、膀胱癌 3 例の計 17 例を対象とし、手術前に DL-8280 200 mg を

経口投与し、恥骨上式前立腺切除術、会陰式前立腺全摘出術、膀胱全摘出術を施行した。得られた前立腺組織および血清中の DL-8280 の濃度は HPLC 法にて測定した。

結果：薬剤服用から前立腺摘出までの時間は、1.5, 2, 3, 4, 6, 8 時間となり、血中濃度は 2 時間後に  $2.55 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$  のピークを示し、その後漸減傾向をみせた。前立腺組織内濃度は、血清と同様に 2 時間後に  $6.25 \pm 0.75 \mu\text{g/g}$  のピークを示し、以後漸減した。組織内濃度の血清比は 1.62~2.61 であった。

膀胱全摘出術および会陰式前立腺全摘出術で得られた前立腺 3 例は、いずれも薬剤内服後 4 時間の症例であるが、内腺組織と外腺組織を別個に測定した。内腺および外腺組織内濃度はそれぞれ  $5.2 \mu\text{g/g}$ 、 $5.0 \mu\text{g/g}$  とほとんど差はみられなかった。

考案：DL-8280 の前立腺組織への移行は、極めて良好で細菌性前立腺炎には十分な治療効果が期待できる。前立腺の内腺と外腺の組織内濃度に差は認められなかった。

## 89. Cefotiam の乳腺組織内移行に関する検討

小林哲郎・弥生恵司・丸山博英  
 梶 正博・森 武貞  
 大阪大学第二外科

乳腺疾患における抗生物質の投与対象となる化膿性炎症性疾患は少なく、治療のための抗生物質投与というより、biopsy をはじめとする外科手術に対しての予防的投与が大半を占めている。従来より乳腺組織は血流の乏しい臓器といわれているが、抗生物質の乳腺組織への移行をみた報告はみあたらない。そこで我々はセファロスポリン系の新しい抗生物質 Cefotiam (以下 CTM と略す) を用いその乳腺組織内移行を調べるとともに、乳癌術後腋窩ドレーン排液内への CTM 移行についても検討した。乳癌手術症例 9 例につき CTM 1g 1 時間点滴を行ない、30 分から 170 分後に切除乳腺の外上、外下、内側部の 3 箇所より正常乳腺組織を採取すると同時に採血し、組織内 CTM 濃度と共に、血中 CTM 濃度も測定した。CTM 濃度は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を試験菌とする薄層カップ法で測定した。30 分後の乳腺組織内濃度は平均  $13.4 \mu\text{g/g}$  であり、以後血中濃度と平行して減少し 170 分後でも  $5.2 \mu\text{g/g}$  が組織内に残存していた。この値は他家の報告する各種体液組織濃度と比較しても遜色なく、少なくとも正常乳腺組織へは一般

化膿菌をたたくのに十分な CTM 量が移行すると思われる。また乳腺組織内採取部位の違いによる濃度差はみられずほぼ均等に分布していた。次に乳癌手術症例 5 例につき術後 CTM 1g 1 時間点滴を行ない、点滴終了後 24 時間まで経時的に腋窩ドレーン排液内 CTM 濃度を調べると、3 時間後では 5.2~13.6  $\mu\text{g/ml}$  (平均 9.6  $\mu\text{g/ml}$ ) で同時間の血中濃度 2.77  $\mu\text{g/ml}$  より高値を示していた。6 時間後でも同様であり、12 時間後になると排液中の CTM 濃度は激減していた。

## 90. 乳癌手術後創浸出液への Cefotiam 移行について

西代 博之・吉本 正典

中西 昌美・葛西 洋一

北海道大学第一外科

橋本伊久雄・沢田 康夫

中村 孝・三上 二郎

天使病院外科

畚 野 剛・前田 憲一

武田薬品工業中央研究所

外科系各科の手術の術後には、術後感染の防止のために種々の抗生剤が投与されているのが現状である。このためには術後感染に多く認められる起炎菌に有効な抗生剤を選択する必要があろう。しかしこれらの抗生剤が、創部にどの程度移行しているかを検索した報告はごく少ない。乳癌手術後の創部よりの浸出液は術後当初は大量であっても、3~4 日にて少量となり、測定に十分な量の検体を得ることが困難となる。そこで滅菌 Paper disc により検体を採取し、乳癌根治手術後に Cefotiam (CTM) 2g を静注後、ドレーンより排出する浸出液内の CTM 濃度を *Proteus mirabilis* 21100 を検定菌とする Paper disc bioassay 法により測定した。

乳癌根治手術後 12 例の患者の創部にカテーテルドレーンを挿入し、ヘモバック持続吸引装置により吸引し、CTM 2g 静注後、4 例は静注直後、30 分、1 時間~6 時間の毎時間に試料を採取、 $-20^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存後、可及的速やかに Paper disc 法による測定を行なった。一方 8 例に対しては、術後翌日より 6~7 日までの、CTM 静注前、直後、30 分、1~6 時間の毎時間に採取した試料の濃度測定を施行した。

術後 1~3 日までの 1 日にのみ測定した 4 例の浸出液内濃度は 1 例は 30 分値がピークであったが、他の 3 例は 2 時間でピークに達した。経日的な検索を行なった 8 例では、術後 1~3 日間は 1 時間にてピークに達し、

4、5 日は 2 時間値、6 日では 3 時間値がピークとなり、4 日以降は比較的低濃度を示す傾向を認めた。これらの CTM 浸出液内濃度は、通常術後感染症の起炎菌とされる大多数のグラム陽性、陰性菌の MIC よりも、はるかに高濃度を示した。このことは CTM は術後感染防止に十分な量の浸出液内移行が認められるといえ、術後感染防止に有用であるといえよう。臨床的には 1 例も術後感染を認めなかった。

## 91. 乳癌術後創内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・福富隆志・横山 勲

新井健之・山田良成・斎藤敏明

川崎市立川崎病院外科

我々は第 30 回本学会総会および第 29 回本学会東日本支部総会において、Ceftazidime (CAZ) および Cefazolin (CEZ) の乳癌術後創内浸出液中への移行を経日的に検討し報告した。今回はこれを経時的に検討したので報告する。

対象と方法：乳癌で根治的乳房切断術を施行した 8 例を対象とした。手術終了時に創内に挿入留置したドレーンをポルトバックにて持続吸引した。ドレーンとポルトバックの間に小容器を設置し、この中に貯留する浸出液を 30 ないし 60 分ごとに採取した。今回の検討は術後第 1 病日に行なったが、8 例中 3 例は比較のため手術終了直後にも同様の検討を行なった。抗生物質は CAZ、CEZ を用い、各薬剤とも 2g を 20ml の生理食塩水に溶解し one shot で静注した。抗生物質濃度測定は薄層ディスク法によって行ない、検定菌としては CAZ は *P. mirabilis* ATCC 21100 を、CEZ は *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた。

成績：浸出液量は 1 時間で 1.2~9.0 ml、平均 3.6 ml であり、10 時間では 20.4~68.9 ml が採取された。CAZ、CEZ とも投与後 30 分より浸出液中に検出され、CAZ は投与後 120 分、CEZ は投与後 180 分でピークに達した。浸出液中ピーク濃度は CAZ では 73.1, 69.8, 62.3, 54.5  $\mu\text{g/ml}$ 、平均 64.9  $\mu\text{g/ml}$  であり、CEZ では 82.0, 67.0, 55.2, 51.5  $\mu\text{g/ml}$ 、平均 63.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。両剤ともにピーク以後の濃度低下は緩徐であり、20  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度を 5 時間前後にわたり維持した。浸出液中への 10 時間までの回収率は、CAZ では 0.034~0.078%、平均 0.052% であり、CEZ では 0.026~0.054%、平均 0.045% であった。以上より、CAZ、CEZ ともに術後創内浸出液中への移行は良好であり、これらを投与することは術後手術野に起こる感染症を予

防するために有用であると考えられた。なお、手術終了直後の検討では、浸出液量は1時間平均 11.9 ml と多く、肉眼的にも血性を呈したが、ピーク濃度および濃度変動曲線は術後第1病日の成績と類似していた。

## 92. Cefmenoxime の乳癌手術創浸出液中移行について

上田隆美・藤本幹夫・酒井克治  
大阪市立大学医学部外科学第Ⅱ教室

我々は、Cefmenoxime (以下 CMX と略す) の乳癌根治術後創内浸出液中濃度を経時的に測定し、その血清中濃度と比較検討したので報告する。

対象は乳癌で非定型的乳房切断術 (Patey's operation) が施行された7例で、測定日は術後患者の創内浸出液が血清でなくなった術後6~8日目とした。経時的1回採取浸出液量は0.8~2.2 ml, 平均1.6 ml で、浸出液採取量は5.8~11.6 ml, 平均7.8 ml であり、測定日の1日総浸出液量は32~48 ml, 平均38.6 ml である。浸出液採取方法は、手術終了時創内へ挿入したドレーンと術後持続吸引用のリリアバッグの間にて、気管吸引用キットを使用することにより経時的に採取した。測定方法はアガーウェル法によって行ない、検定菌は *P. mirabilis* ATCC 21100 株を用い、浸出液の希釈には 0.1 M phosphate buffer を用いた。すなわち、CMX 1g を 20 ml の生食に溶解し、one shot 静注した後の30分、1時間、2時間、4時間、6時間目の浸出液中および血清中濃度を測定した。浸出液中濃度では30分後平均 3.0  $\mu\text{g/ml}$ , 1時間後平均 15.0  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間後平均で 16.8  $\mu\text{g/ml}$  とピーク値を示し、その後は緩徐に低下し4時間後平均 6.5  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間後平均においても 2.7  $\mu\text{g/ml}$  と比較的高濃度が得られた。なお、各浸出液中の血液混入率を求めたが、0.1~2.3%, 平均1.5% で補正濃度の算定においてほとんどが誤差範囲内である。また、血清中濃度では30分後で最も高く、平均 54.5  $\mu\text{g/ml}$  を示し、その後は急速に低下し、1時間後平均 28.9  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間後平均 8.6  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間後平均 1.6  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間後平均では 0.3  $\mu\text{g/ml}$  である。創部浸出液中濃度と血清中濃度の平均濃度の比較では、浸出液中濃度のピーク値は血清中濃度の約 1/3 で、やや遅れて出現するものの、2時間目以後の平均では血清中濃度より高値を示し、しかも6時間後でもかなりの高値を示した。

## 93. 抗生剤の喀痰内移行について

林 泉・阿部 達也  
いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

呼吸器感染症の中で慢性気管支炎の急性増悪時、抗生剤の喀痰内移行が重要なポイントとなる。

我々は CPZ を用い喀痰内濃度を測定することにより喀痰内移行率、喀痰内濃度持続性、および半減期、1日2回投与の是非等を炎症の急性期および鎮静期に調べ検討した。またそれらの成績をふまえて13例の気道感染症に CPZ を使用した結果についても報告する。

方法: CPZ 1g を 5% Glucose 250 ml に溶解し、60分で点滴静注した。対象は慢性気管支炎の急性増悪5例で、治療開始第1日目と炎症症状の消失した安定時期に、定時的に区分した時間内の喀痰すべてを貯溜し、それぞれの CPZ の濃度を *E. coli* NIHJ を検定菌とする bioassay 法により測定した。同時に血清濃度および尿中濃度も測定した。CPZ 投与は9時、18時とした。臨床的検討は慢性気道感染症を中心に13症例について行なった。

結果: ① 炎症急性期では炎症鎮静期に比べ喀痰内濃度の2倍である。

② その濃度は血中濃度の、急性期で1.5%、鎮静期で0.7%位である。

③ 最高濃度に達するのは血中濃度ピークより2~3時間遅れる。

④ 最高濃度は3時間以上持続する。

⑤ 半減期は12時間程度である。

⑥ したがって、9時、18時の1日2回投与で24時間有効濃度を維持できる。

⑦ 以上の結果をふまえた13例の慢性気道感染症治療で、起炎菌は3~7日で消失し、全例有効以上の成績を得た。

## 94. Ceftizoxime (CZX) の肺組織移行に関する研究

市谷迪雄・弘野慶次郎・坪井裕志  
大阪赤十字病院呼吸器外科

溝口 精二・酒井 克治  
大阪市立大学第二外科

従来肺炎双球菌を主体とする肺炎から、肺炎桿菌、インフルエンザ桿菌などのグラム陰性桿菌が関与することが多くなってきている。最近、broad spectrum の第三世代のセフェム系抗生物質が開発され、呼吸器感染症に



使用される頻度が高くなってきた。

それであるから、薬剤の有効性を検討するうえにも、血清中濃度ばかりでなく、肺組織内濃度を知ることが、投与方法、投与量などを決定するうえに是非とも必要となってくる。

今回、我々は Cefprozime (CZX エポセリン) について、血清中濃度とともに肺組織内濃度に関して知見を得たので報告する。

対象および方法：検査対象は 31 例で、年齢別分布をみると 60 歳以上が 19 名で、過半数は 60 歳以上であった。疾患別では肺炎 24 例と圧倒的に多かった。薬剤濃度は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌としてディスク法により測定した。肺組織は、組織重量 1g 当り 2ml の磷酸緩衝液を加えて遠沈し、その上清を濃度測定に供した。

結果：CZX 1g 静注後の血清中および肺組織内濃度を経時的にプロットしてレグレーションカーブを描いた。その結果から CZX の血清中濃度は 1 時間後 31.2  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 22.3、4 時間後 11.4  $\mu\text{g/ml}$  で、肺組織内濃度はそれぞれ 18.6  $\mu\text{g/g}$ 、11.6  $\mu\text{g/g}$  および 4.5  $\mu\text{g/g}$  で肺組織と血清の濃度比は 1 時間で 0.60、2 時間で 0.52、4 時間で 0.39 であった。この結果は CEZ のそれと比較して、CZX は CEZ より投与直後より肺内組織への移行が良好であることが認められた。我々の得た肺組織内濃度では肺の炎症を起こす主要菌である、肺炎双球菌、大腸菌、肺炎桿菌、インフルエンザ桿菌およびセラチアの MIC<sub>80</sub> を長時間にわたって上回っていることが認められた。このことは Cefprozime (CZX エポセリン) が肺炎の治療に有効な抗生物質であることが判明した。

## 95. Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の慢性呼吸器感染症に対する臨床効果と作用機序の検討

西山秀樹・山本孝吉・前川暢夫  
京都大学胸部研内科学第一

笹田昌孝  
京都大学第一内科

Sulfamethoxazole-Trimethoprim (ST 合剤) の慢性呼吸器感染症に対する臨床的有効性の検討、ならびに気管支肺胞洗浄法により得た肺胞洗浄液および肺胞マクロファージ中の同薬剤濃度を測定することにより ST 合剤の有効性発現機序に関する検討を行なった。ST 合剤を 17 名 20 症例 (気管支拡張症 8 症例、慢性汎細気管支炎 4 症例、慢性肺炎 2 症例、churg-strauss 症候群 1 症例)

に 2~4g/日投与し、平賀らの基準に準じ効果判定を行なった。20 症例中 18 例に有効であり慢性呼吸器感染症に対して高い有効性を示した。更に ST 合剤は、感染によって生じる慢性呼吸器疾患の急性増悪の予防効果を持つことも推測された。なお、ST 合剤投与による重篤な副作用は認められなかった。

気管支肺胞洗浄液、および肺胞マクロファージ内の SMX, TMP 濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) は以下のごとくであった。

	TMP	SMX	TMP/ SMX 比
血清	2.87±0.39	48.41±4.88	0.06
肺胞洗浄液	0.53±0.09	0.51±0.26	1.0
マクロファージ	9.62±4.08	0.87±0.31	11.1

SMX, TMP は共に気管支肺胞洗浄液に検出された。また肺胞マクロファージ内には TMP が選択的に高い移行性を示し、この肺胞マクロファージ内の TMP 濃度は、ST 合剤感受性菌の TMP 単独 MIC を十分に上回る濃度であった。

ST 合剤の気管支肺胞洗浄液および肺胞マクロファージへの高い移行性は、慢性呼吸器感染症の病態をふまえると、同薬剤の臨床的有効性の一因であると考えられる。

## 96. Cefotiam の婦人性器内移行について

小林 八郎・永野 忠義  
田村 博昭・小沢 満  
国立大阪病院産婦人科

目的：Cefotiam (CTM) を産婦人科領域における性器感染症の治療ならびに手術後感染症の予防に使用する場合の指標として、CTM の体内動態、特に性器組織への移行について検討する。

方法：腹式単純子宮全摘術を施行する 15 例 (子宮筋腫 12 例、子宮頸癌 2 例、卵巢腫瘍 1 例) を対象とし、術前に CTM 1g または 2g を 15 分間で点滴静注し、両側子宮動脈結紮時をもって子宮摘出時間とし、同時に肘静脈より採血し血中濃度を測定した。さらに、摘出標本より子宮体部、子宮頸部、卵巢、卵管および筋腫から約 1g の組織片を採取し薬剤濃度を測定した。各サンプルの濃度測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする Bioassay 法により武田薬品研究所にて測定した。

成績：(1) 血中濃度は肘静脈で、薬剤投与終了時の 15 分が最も高く以後経時的に下降した。

(2) 性器各部位への CTM の移行濃度は、その時点における血中濃度の 45~60% で、部位において大きな差を認めなかった。

(3) 移行濃度には用量相関が認められた。

(4) 本剤 1g または 2g 投与時の性器内濃度は、産婦人科感染症の主な分離菌である *S. aureus*,  $\beta$ -*Streptococcus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* の MIC<sub>90</sub> 値を十分に上回っていた。

(5) 本剤投与の全例に、術後感染の併発、副作用、臨床検査値の異常を認めなかった。

考察：CTM の性器組織への移行は良好であり、1回 1g 投与で産婦人科領域の感染症から分離される主要な細菌の増殖を阻止するに十分な濃度の移行が認められた。CTM は産婦人科領域での感染症治療ならびに術後感染予防に有用な Cephem 系抗生剤の一つと考えられる。

### 97. 産科・婦人科領域における CZX の組織移行性ならびに臨床的研究

前浜俊之・辻 幸三・山田昌夫  
野口昌良・伊藤祐正・中西正美  
石原 実

愛知医科大学産婦人科

産婦人科領域において、感染症や術後の感染予防に抗生剤を投与するにあたり、その投与指標として、抗生剤の体内動態、とくに性器組織への移行性を知ることは、極めて重要である。そこで今回我々は、セフェム系抗生物質 Ceftrizoxime (以下 CZX) 2g の静脈内投与により、その血中ならびに性器組織、更に、胎児附属物と絨毛組織への移行性について検討し、若干の知見を得たので報告した。

対象は、子宮筋腫などにより単純子宮全摘術施行患者 35 例を対象として、子宮および付属器への組織移行を検討し、帝王切開例を中心として、胎児附属物への移行濃度を測定し、併せて、優生保護法適応による人工妊娠中絶例の絨毛組織の CZX 濃度を検討することで、妊娠初期胎児への移行についても検索した。

CZX 2g one shot 静注投与後の組織内濃度測定結果で、各組織間では卵管が最も高く、卵巣が最も低値を示しており、羊水中でも十分な移行が認められ、胎盤、臍帯血、妊娠初期絨毛についても MIC を上回る移行性が 30 分値で認められた。

以上の結果から性器およびその付属器組織内への高濃度の移行が認められ、同時に羊水、胎盤、臍帯血、妊娠初期絨毛細胞への移行も充分なことから、性器感染症や周産期の感染予防に対しての効果が充分期待できることが示唆された。

### 98. 産婦人科領域における Ceftazidime (CAZ, SN401) の基礎的検討

Ceftazidime 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  
川崎医科大学 (産)

清水哲也・石川睦男・柴田繁男  
旭川医科大学 (産)

鈴木雅洲・佐藤 章・岡村州博  
永井 宏・古賀詔子・五十嵐章  
中川公夫

東北大学 (産)

真木 正博・小川 英式  
太田 博孝・大友 公一  
秋田大学 (産)

千村 哲朗・後藤 正  
山形大学 (産)

松田 静治・柏倉 高  
順天堂大学 (産)

張 南薫・福永完吾・国井勝昭  
丸山正義・青木一石  
昭和大学 (産)

蜂屋祥一・矢花秀文・小幡 功  
森本 紀・中島敏男・導躰敏弘  
北川道弘

東京慈恵会医科大学 (産)

小原 達也・松井 幸雄  
水谷 敏郎・野田 正和  
東京共済病院 (産)

穂垣 正暢・滝田 研司  
帝京大学 (産)

白水健士・松本ゆり子・神保恒雄  
東京船員保険病院 (産)

林 茂・岩田嘉行・中村英世  
川崎市立川崎病院 (産)

館野 政也  
富山県立中央病院 (産)

長谷川幸生・二宮 敬宇  
多治見市民病院 (産)

野田 克己・早崎 源基  
近藤 英明・伊藤 邦彦  
岐阜大学 (産)

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)

一條元彦・島本 郁子・新谷雅史  
高嶋啓一・小坂井秀宣・高山辰男  
中島 彰

奈良県立医科大学 (産)

野田起一郎・堀井 高久  
近畿大学 (産)

青河寛次・山路邦彦・杉山陽子  
社会保険神戸中央病院 (産)

平林 光司・岡田 悦子  
国立福山病院 (産)

土 光 文 夫  
広島市民病院 (産)

白川光一・城下豊麿・松尾直裕  
幾嶋泰郎・内田克彦  
福岡大学 (産)

山 辺 徹・高村 慎一  
吉田 至誠・中野 龍夫  
長崎大学 (産)

久保田健二・築山 公一  
小尾 重厚・森崎 秀富  
国立長崎中央病院 (産)

小 林 裕・春田 恒和  
神戸市立中央市民病院 (小)

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター

目的：新しい注射用のセファロsporin系抗生物質 Ceftazidime (CAZ, SN 401) を産婦人科領域の感染症患者に対して投与した際、投与前に分離された臨床分離株の抗菌力測定を実施する一方、婦人性器各組織および骨盤死腔浸出液中への移行濃度を測定し、本剤の有用性を検討した。

方法：(抗菌力) 臨床分離株に対する MIC は日本化学療法学会標準法により測定した。(組織移行) 子宮全

摘除術を施行する患者の術前に本剤 1g を静注し、肘静脈血、子宮動脈血、子宮体部の筋層、子宮内膜、子宮頸部、子宮腔部、卵巣および卵管中の薬剤濃度を測定した。また広汎子宮全摘除術を施行した患者に術後、本剤 1g を静注または点滴静注 (60 分) し、投与後経時的に骨盤死腔浸出液および肘静脈血を採取し、薬剤濃度を測定した。濃度測定は、*P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とした薄層ディスク法により行ない、標準溶液はリン酸緩衝液により希釈した。薬動力学的解析は、two compartment model により行なった。

成績：(抗菌力) 約 300 株の細菌が分離されたが、これらのうち、主要分離株の MIC のピークは *E. coli* 0.2  $\mu\text{g/ml}$ , *K. pneumoniae* 0.2  $\mu\text{g/ml}$ , *P. mirabilis* 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , *Ps. aeruginosa* 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , *B. fragilis* 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , そして *Peptococcus* 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。

(組織移行) 本剤 1g 静注時の肘静脈血、子宮動脈血の最高濃度は、投与終了直後にみられた。また子宮体部の筋層、子宮内膜、子宮頸部、子宮腔部、卵巣、卵巣および死腔浸出液の最高濃度は 24~83  $\mu\text{g/g}$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) と高く、移行も速やかであった。

(接触時間) 本剤の婦人性器各組織中への移行濃度は殆どの菌の MIC を上回る有効濃度を示し、その接触時間は、*E. coli* 7.1~10.5 hr., *P. mirabilis* 7.9~11.7 hr., *Ps. aeruginosa* 3.9~5.4 hr., そして *Peptococcus* sp. 3.9~5.4 hr. であった。

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、各種細菌に対する本剤の MIC を考慮に入れると、その接触時間も長く、産婦人科領域感染症に対し、有用な薬剤と考えられた。

## 99. 産婦人科領域における Cefpiramide (SM-1652) の基礎的検討

SM-1652 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

川崎医科大学産婦人科

清水 哲也・石川 陸男

旭川医科大学産婦人科

一戸喜兵衛・佐藤春美・宇野洋一

北海道大学産婦人科

張 南薫・福永完吾・国井勝昭

昭和大学産婦人科

荒井 清・穂垣正暢・池川 明

帝京大学産婦人科

白水健二・松本ゆり子・神保恒雄

東京船員保険病院産婦人科

林 茂・福田 俊子

川崎市立川崎病院産婦人科

松本 裕史・前川 道郎

中川 隆・深江 司

金沢赤十字病院産婦人科

長谷川幸生・二宮 敬宇

多治見市民病院産婦人科

野田 克己・早崎 源基

伊藤 邦彦・近藤 英明

岐阜大学産婦人科

岡田 弘二・山元 貴雄

保田 仁介・金尾 昌明

京都府立医科大学産婦人科

一條 元彦・島本郁子・新谷雅史

小坂井秀宣・高山辰男・中西 彰

奈良県立医科大学産婦人科

杉本 修・土居荘之助・田中泰吉

坪倉省吾・辻 吉範

大阪医科大学産婦人科

野田起一郎・堀井 高久

近畿大学産婦人科

青 河 寛 次

社会保険神戸中央病院産婦人科

平林 光司・岡田 悦子

国立福山病院産婦人科

白川 光一・清水 博

福岡大学産婦人科

加藤 俊・薬師寺道明

網脇 現・大浜 直樹

久留米大学産婦人科

本村龍太郎・黄 宏 駿

長崎大学産婦人科

子宮体部の筋層, 子宮内膜, 子宮頸部, 子宮腔部, 卵管, 卵巣および漿膜を採取し, 各組織中濃度を測定した。測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とする Agar well 法により行ない, 検量線は血清には血清を, 各組織には 0.1 M 磷酸緩衝液を用い作製した。薬動学的解析は, two compartment model で行なった。また, 得られた各組織濃度曲線に対し, MIC<sub>70</sub> および MIC<sub>80</sub> 値を上回る面積 (AUC) と接触時間を算出した。

結果: シミュレーションの結果, CPM 1g 静注例の肘静脈血清の最高濃度は 222.4 μg/ml, 半減期は 3.68 時間であった。各組織中濃度の最高値 (C<sub>max</sub>) およびそれに達するまでの時間 (T<sub>max</sub>) は, 卵管 33.7 μg/g, 0.87 hr., 卵巣 24.9 μg/g, 1.48 hr., 子宮内膜 36.4 μg/g, 0.62 hr., 子宮筋層 32.1 μg/g, 0.50 hr., 子宮頸管 34.6 μg/g, 0.66 hr., 子宮腔部 46.6 μg/g, 0.47 hr., 漿膜 32.9 μg/g, 0.51 hr. であった。CPM 1g を点滴静注した時の各組織の C<sub>max</sub> は, 静注に比べ低く T<sub>max</sub> は長かった。一方, CPM の *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* に対する MIC<sub>70</sub>, MIC<sub>80</sub> 値は 7.53 と 16.04 μg/ml, 2.73 と 3.44 μg/ml および 1.60 と 2.10 μg/ml であった。*P. aeruginosa*, *S. aureus* では, 各組織濃度の MIC<sub>80</sub> 値に対する AUC および接触時間は, 77.3~143.0 μg·hr./ml, 10.0~15.8 hr. と充分な値が得られ, *E. coli* では MIC<sub>80</sub> に対し AUC 16.1~40.3 μg·hr./ml, 接触時間 2.0~4.5 hr. で, MIC<sub>70</sub> に対し 46.3~85.1 μg·hr./ml, 5.8~8.9 hr. であった。

以上のことから CPM の婦人性器組織への移行は, 高濃度で速やかにかつ持続的であり, 臨床的にも有用な薬剤と思われた。

## 100. 薬剤感受性試験に及ぼす接種菌量の影響

佐 藤 清

北海道大学病院検査部

斎 藤 玲

同 第二内科

薬剤感受性試験に及ぼす接種菌量の影響について多くの報告があるが, 治療標準法では, 10<sup>8</sup> と 10<sup>6</sup> cells/ml に菌液を調整し抗菌力を測定するように規定されている。われわれは, Broth に 18 時間培養した場合の菌量を測定し段階的に菌液を調整し, その抗菌力に対し若干の考察を加えたので報告する。

使用菌種は *S. aureus* 209 P, *E. coli* NIHJ と臨床分離株のうち *S. aureus* 30 株, *E. coli* 24 株, *K. pneumo-*

目的: Cefpiramide (CPM, SM-1652) 1g を静注または点滴静注し, 婦人性器組織への移行を検討した。

方法: 単純子宮全摘除術を施行する患者に, 術前 CPM 1g を静注または点滴静注し, 肘静脈, 子宮動脈,

*niae* 24 株を用いた。使用薬剤は CBPC, TIPC, CTM, CMZ, の 4 剤を用いた。使用培地は HIB (BBL), TSB (BBL), STB (Nissui), の 3 種の Broth と, HIA (Difco), SDA (Nissui) の寒天培地を使用し, 一白金線量を Broth で 18 時間培養後, 生菌数計算法 (臨床検査技術全書 第 7 巻) に準じ菌数を決定した。

標準菌種を各 Broth で 8 回ずつ 18 時間培養後, 生菌数は *S. aureus* の平均菌数は  $1.3 \sim 1.4 \times 10^8$  であった。*E. coli* では  $1.1 \sim 1.3 \times 10^9$  であった。*K. pneumoniae* (臨床分離株) は  $1.5 \times 10^9$  であった。臨床分離株に対し菌種別に抗菌力を測定した結果, *S. aureus* では, CBPC, TIPC 共に各菌量間に差を認めた。*E. coli* では, CMZ は  $10^9$  とそれ以下とは差はあったが, 10 倍の間では明確な差はなかった。CTM では, 各菌量の間で, 5% 以下の危険率で差があった。*K. pneumoniae* では, *E. coli* とほぼ同様の成績であった。*E. coli* および *K. pneumoniae* では, 18 時間培養で  $10^9$  を示すが, 抗菌力測定の際は  $10^8$ ,  $10^6$  に補正すべきである。

#### 101. 日常の薬剤感受性試験からみた耐性菌の現況

山口 恵三・菅原和行・餅田親子  
能田 一夫・林 愛・賀来満夫  
松瀬真寿美・白井敏明

長崎大学医学部付属病院検査部

重野 芳輝・鈴山 洋司  
斎藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部付属病院第 2 内科

目的・臨床分離株における薬剤耐性化の現況を把握することは, 適切な化学療法を施行するに際し極めて重要であることから, 私達の検査室で行なったルチンの薬剤感受性試験の成績を基にその頻度について報告した。

方法および対象: 感受性試験は 6 濃度によるマイクロブイヨン希釈法を採用し, 昭和 57 年度の臨床材料由来分離株の中で起炎性が高いと考えられ感受性試験がなされた 7,661 株 (分離菌の約 60%) を対象とした。

成績: 対象菌株の内訳は, グラム陰性桿菌が 5,112 株 (66.7%) と最も多く, 次いでグラム陽性球菌の 2,287 株 (29.9%), 嫌気性菌の 230 株 (3.0%), その他の 32 株 (0.4%) であった。

*S. aureus* (504 株) に対して, MIC が  $25 \mu\text{g/ml}$  以上であったものの頻度は MINO, CEZ, CTM の順で少なく, MINO では僅か 0.4% の株にみられたに過ぎなかった。ABPC, MCIPC においても 2.6% と頻度として

はさほど多くはみられなかったが, GM では約 10% の株にみられた。*S. epidermidis* (443 株) でも, ほぼ同様であったが本菌の方がやや耐性株の頻度は高い傾向にあった。*S. faecalis* (398 株) は, 多くの薬剤に対して高い頻度で耐性化がみられ, 最も少なかった ABPC に対しても, 約 17% の株が  $5 \mu\text{g/ml}$  以上を示し,  $25 \mu\text{g/ml}$  以上であったものが 6% の株にみられたことは, 今後注意を払う必要がある。

*K. aerogenes* (516 株), *E. coli* (673 株), *P. mirabilis* (73 株) における耐性株の頻度はまだ低かったが, ABPC に対してははかかなり高い頻度でみられた。*P. vulgaris* (50 株), *S. marcescens* (333 株), *Enterobacter* (528 株), *A. anitratus* (272 株) などでは耐性株が多くみられたが, CZX, GM では数%以下と低率であった。*H. influenzae* (477 株) では  $\beta$ -lactamase 産生株が約 12% の株に認められ, MIC が  $5 \mu\text{g/ml}$  以上であった株が ABPC では約 10%, CP では 2.2% にみられた。*P. aeruginosa* に対する GM の MIC が  $25 \mu\text{g/ml}$  以上であった株は約 12% にみられ, これらの耐性株に対しては AMK が最も優れた抗菌活性を有し, 次いで CFS, CPZ の順であった。

#### 102. 日常検査における MIC 測定導入について

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  
千葉大学医学部付属病院検査部

目的: 千葉大検査部では昭和 56 年 1 月より日常の感受性検査に MIC 測定を導入し, 以後 2 年間施行してきた。今回は精度管理, contamination, 感受性基準の 3 点より検討を加え報告する。

方法: MIC の測定は MIC-2000 System (Dynatech 社) による微量液体希釈法により行なっている。NCCLS の規定に従い *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 29213, *S. faecalis* ATCC 29212, *C. perfringens* ATCC 13124, *B. fragilis* ATCC 25285, *B. thetaiotaomicron* ATCC 29741 を使用し, tray 作製ごとに精度管理を施行している。また contamination は菌接種時に subculture して調べている。

成績: tray の精度管理では  $\text{Ca}^{2+}$  と  $\text{Mg}^{2+}$  を加えた Mueller-Hinton Broth (Difco) を基礎培地に使用したものは *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. faecalis* の各標準株に対し NCCLS の設定値とよく一致した成績を示したが, *S. aureus* は PCG, ABPC, CET で NCCLS の設定値よ

り1段以上高い MIC を, GM では逆に1段以上低い MIC 分布を示した。*S. aureus* ATCC 29213 株は Penicillinase 産生株であり, 標準株として問題があると思われる。精度管理には複数の菌種が必要と思われる。contamination は3か月間の観察で, 1,079 件の MIC 測定で16件(1.46%)にみられた。汚染菌には非発酵菌,  $\alpha$ および $\gamma$ -*Streptococcus* などが多く, 液体希釈法ではやはり subculture は必要と思われた。

感受性基準は NCCLS の規定に原則として従っており, 例えば Cephem 系では  $2 \mu\text{g/ml}$  の MIC を(卍)の上限としてきた。 $2 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示す原因菌にもかかわらず治療に失敗した症例を検討すると, 菌種では *S. aureus* が, 感染部位では慢性気管支炎, 骨髄炎などが多かった。これらの感染症では通常の感染症と異なる感受性基準が必要と思われる。また *S. aureus* では MBC 測定など, MIC 以外の評価も治療に取り入れる必要があると思われる。

### 103. MIC 2000 システムによる嫌気性菌の MIC 測定

沢村治樹・沢 赫代・川出真坂  
岐阜大学医学部附属病院中央検査部

渡辺 邦友・上野 一恵  
岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

目的:我々は,嫌気性菌を用いて,日本化学療法学会標準法である寒天平板希釈法による MIC 値と, MIC 2000 システムを使用した液体培地希釈法による MIC 値の比較検討を行なったので報告する。

使用菌株および方法:使用菌株は,岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設の保存株の *B. fragilis* 72 株, *B. thetaiotaomicron* 5 株, *B. distasonis* 1 株, *B. uniformis* 3 株, *B. bivius* 3 株, *B. disiens* 1 株, *B. ruminicola* 1 株, *Bacteroides* sp. 2 株, *Bifidobacterium* sp. 3 株, *L. acidophilus* 1 株, *L. buccalis* 1 株, *Lactobacillus* sp. 3 株, *S. mutans* 1 株, *Streptococcus* sp. 1 株, *E. lentum* 2 株, *G. anaerobia* 1 株, *Ps. anaerobius* 3 株, *P. magnus* 11 株, *P. prevotii* 3 株, *P. asaccharolyticus* 3 株の計 121 株を使用した。

被検薬剤は, TP, MINO, CLDM, ABPC, SBPC, CEZ, CFX, CMX の 8 薬剤を使用した。

寒天平板希釈法では, GAM 寒天培地を使用し, 接種菌量  $10^8$  cells/ml について測定した。MIC 2000 システムでは, 前培養, 測定培養ともに, GAM プロスを使用し, 接種菌量  $10^5$  cells/ml にて測定した。薬剤濃度は

$100 \mu\text{g/ml}$  より 2 倍希釈法で  $0.05 \mu\text{g/ml}$  までの範囲とした。

結果: MIC 2000 システムで求めた MIC 値は, 日本化学療法学会標準の寒天平板希釈法とよく一致した。しかし, 薬剤および菌株, 特に  $\beta$ -lactamase を強く産生する菌株は,  $\beta$ -lactam 環抗生剤に対して MIC 2000 システムの方が高く出る傾向にあるため注意が必要であると思われる。それ以外の菌株については若干低くなる傾向があった。

### 104. MIC 2000 システムと日本化学療法学会標準法による MIC 測定値の比較検討

角井 徹・榊 知果夫・畑地康助  
中野 博・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科

薬剤感受性測定を省力化, 微量化するために開発された MIC 2000 システムによるマイクロブイオン希釈法と日本化学療法学会標準法による MIC を比較し, その有用性を検討した。

対象菌種は教室保存株である *S. marcescens* と *P. aeruginosa* を 50 株ずつ用いた。被検薬剤は, ABPC, CBPC, PIPC, CEZ, CZX, LMOX, GM, AMK, FRM, PL-B, NA, PPA, MINO の 13 種を用いた。培地は MIC 2000 では Mueller-Hinton broth (Difco) を, 化療標準法では Mueller-Hinton agar (Difco) を使用した。検体は, HI broth にて  $37^\circ\text{C}$ , 一夜培養し  $10^8$  CFU/ml の菌液に調節して接種した。このため MIC 2000 の最終接種菌量は  $10^4$  CFU/ml であった。

MIC 2000 での MIC が平板法の MIC の  $\pm 1$  管以内に入っているものを一致と判定し各薬剤の一致率を算出した。*S. marcescens* では, LMOX 62%, MINO 56%, FRM 72% と一致率が低い傾向にあったが, 他の薬剤はよく相関していた。*P. aeruginosa* では, GM 34%, AMK 12%, PL-B 12%, FRM 12%, MINO 12% と一致率は著明に低値であり, PPA も 56% と低値であった。その他の薬剤は 88~98% の一致率であった。

今回使用した培地の Mg と Ca 含有量を比べると, agar が Mg では約 3 倍, Ca が約 6 倍も多く, この差がアミノグリコシド系, PL-B, MINO の一致率の悪い原因と考えられた。LMOX, FRM, PPA の一致率が低かった原因として, MIC 2000 での接種菌量が少なかったためと考え, LMOX について接種菌量を  $10^5$  CFU/ml として再検査を行なった。結果は 100% の一致率であっ

たが、MIC の分布を見ると殆ど変化がなく接種菌量の影響は受けていないように思われた。

菌種や薬剤によっては、培地に Ca や Mg を添加する必要があるが、*S. marcescens* や *P. aeruginosa* に対して、MIC 2000 は実用化できると思われた。

## 105. 1982 年度細菌検査データの解析

平田泰良・片桐文子・野沢豊子  
北里大学病院臨床検査部

大沢伸孝  
北里大学医学部微生物

われわれは、細菌検査 data のコンピュータ化を横河 HEWLETT-PACKARD 社 21 MX-SERIES のコンピュータを使用し、1979 年より研究開発を始めて '81 年 10 月より全科の検体について検体登録・検査結果の入出力を行なっている。第 29 回および第 30 回本学会総会においてシステムの構成・運用状況などについて発表したが、今回 1982 年度の検査状況について解析を試みたのでその報告を行なった。

薬剤感受性試験は、昭和 1 濃度法を使用した。精度管理として *E. coli* ATCC 25922 など 3 株を毎日ゼラチンディスクよりもどし培地・接種菌量・読み取りなどについて行なった。同年度に実施した読み取りのパラッキは、一定の範囲に認められた。

同年度の総検体数は 37,717 検体（外来：6,448、入院：31,269）で陽性率 42.2%（外来：47%、入院：41%）、分離株数 30,360 株（外来：4,723、入院：25,637）であった。検体提出頻度と診療科に一定の傾向が認められた。痰由来の分離菌種について、外来では *Haemophilus* 属が 46% で、入院では 8% で、*P. aeruginosa* の分離頻度が 25% と高かった。咽頭ぬぐい液由来分離菌種について、外来では *Haemophilus* 属 35%、*S. aureus* 20%、 $\beta$ -*Streptococcus* 13% で、入院においては、*S. aureus*、*Haemophilus* 属がそれぞれ 15% 分離され *P. aeruginosa* は 7% であった。分離菌種の薬剤感受性率は、入院・外来別で著しい差はなかったが検体別では差が認められた。

*P. aeruginosa* の GM に対する阻止円直径のヒストグラムの出力結果によると、尿由来 675 株では 8mm にピーク (268 株) が認められたが、痰由来 1,878 株では 23mm にピークが認められほぼ正規分布を示していた。痰由来 76 株が 8mm であった。この傾向は DKB-PIPC においても認められた。AMK の痰由来株は他の 3 薬剤と同様の傾向だったが、尿由来株では 8mm に

76 株、20mm に 57 株と 2 点にピークをもち不規則な分布を示していた。

## 106. 最近の血液培養から検出された細菌の動向

紺野昌俊  
帝京大学医学部臨床病理

川上小夜子・鈴木則子・平野光明  
同 附属病院中検細菌検査室

1980 年 10 月より 1983 年 3 月までの間に、帝京大学医学部附属病院中検細菌検査室で扱った血液培養における菌の検出状況について調べた。

血液培養は、同一人について、平均 1.7 回行なわれていた。同一人から同菌種が検出された場合を除外して、統計学的に調べると、菌陽性例は、1981 年 10 月頃より次第に増加し始め、1982 年 4 月より 1982 年 10 月までの間に最大の検出率となったが、1982 年 10 月より本年 3 月までの統計では、検出率の増加は、やや peak を過ぎようとしている感がある。このような経過は、おりしも、第三世代のセフェム系薬剤が市販され、一斉に各病院で使用された時期、その後のやや安定した使用時期と一致し、興味深い。しかし、複数菌が検出される例は、特に増加したという傾向はみられなかった。

検出される菌では、*Staphylococcus aureus* と、Coagulase 陰性の *Staphylococcus* の検出率が、推計学的に有意に増加しており、次いで、*Enterococcus* といわれる Lancefield の D 群に属する菌の検出率が目立つ。グラム陰性桿菌では、全体として集計すると、検出率は増加の傾向にはあるけれども、個々の菌種に有意差はない。また、酵母様真菌の検出例が多いのが目立つ。

使用している抗生物質との関係を見ると、ABPC や PIPC などのいわゆる broad spectrum のペニシリン系薬剤、CTX、CMZ、LMOX など新しく開発されたセフェム剤を使用しているものが多く、また、ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌の検出例では、アミノ配糖体が使用されているものが多い。

一方、検出された菌とそれ際使用されていた抗生物質との関係を調べると、86.5% が、抗生物質が使用されているにもかかわらず検出されており、その中の併用例を調べると、平均 2.5 剤使用されており、73.8% が使用されていた抗生物質に耐性を示していた。

### 107. 臨床分離グラム陰性桿菌のアミノ配糖体感受性 (第二報)

清水喜八郎・熊田 徹平  
大井 聖至・戸塚 恭一

東京女子医科大学内科

奥住 捷子

東京大学病院中央検査部

玉川 重徳・佐久 一枝

駒込病院中央検査部

深見 ト シ エ

墨東病院中央検査部

謝 維 詮

台湾大学

鄭 喜 泳

聖カソリック医大

鄭 允 燮

延世医大

1980年～1982年の臨床分離，アミノ配糖体，GM，TOB，SISO，AMK，DKB，NTLのいずれかに耐性のグラム陰性桿菌（一症例一株）について本邦5施設より分離された536株，台湾での分離株72株，韓国132株について耐性株の頻度および修飾酵素パターンを調べた。

日本，台湾，韓国の耐性菌の頻度は，台湾における *Serratia* の GM 耐性，*P. aeruginosa* の GM 耐性がやや少ない他は，3国の分離株ともほぼ同じ頻度で耐性株が認められた。

これらの分離菌について修飾酵素パターンについて調べた成績では，本邦の菌株は *P. aeruginosa* で AAC (6') が多く，*Serratia*，*Proteus* 属では混合型が多くみられ，*Klebsiella* 属では ANT (2'') が多く認められた。*P. aeruginosa*，*Proteus* 属で少数に AAC (3)，AAC (2') がみられた。この傾向は台湾の菌株でも類似していた。韓国の成績でも似ているが，*Klebsiella* 属で ANT (2'')+AAC (6') の混合型が多く認められた以外は，本邦とほぼ同じ傾向がみられた。

これらの成績を1980～81年にアメリカにて分離されたと同様な back ground の成績と合わせ比較してみると，台湾と日本はかなり近似した成績を示し，韓国も日本に類似しているが AAC (6') がやや少なく，ANT (2'') と AAC (6') の混合型のパターンを示すものが多かったこ

とが知られた。アメリカの成績は，AAC (6')，ANT (2'')+AAC (6') の混合型が少なく，ANT (2'') および AAC (3) が多く認められた。この原因は，各国間における薬剤の使用状況が一つの大きな要因になりうることもっとも考えられる。

### 108. *Bacteroides fragilis* の血清型別と MIC について

沢 赫代・渡辺邦友・上野一恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

私共は，*B. fragilis* の血清型別の確立と *B. fragilis* の血清学的簡易同定法を検討している。今回，最近分離した臨床材料由来の *B. fragilis* 162株の血清型別と各々の血清型の MIC 値の相関をみたので報告する。

今までに作製した *B. fragilis* の 24 種類の抗血清で 78 型に分類された。

*B. fragilis* 162株のうち153株(94.4%)が型別可能であった。血清型別された *B. fragilis* のうち10型が19株(11.7%)と最も多く，次いで11型が14株(8.6%)，9型が12株(7.4%)，13型が6株(3.7%)，3型，69型および72型が各々5株(3.1%)であった。しかし，いずれの抗血清とも凝集の認められない菌株が9株(5.6%)あった。

*B. fragilis* の抗血清には *B. fragilis* 以外の *B. thetaio-taomicron* 29株，*B. distasonis* 18株，*B. uniformis* 7株，*B. ovatus* 6株および *B. vulgatus* 2株の計62株は凝集しなかった。しかし *B. distasonis*，*B. vulgatus* 各々1株は凝集が認められた。

*B. fragilis* の血清型と ABPC，SBPC，CEZ，CFX，CPZ，CMX，LMOX，CLDM，EM および TC に対する MIC 値との間には相関性は認められなかった。

*B. fragilis* 162株の血清型別と  $\beta$ -lactamase 産生との関係をニトロセフィンディスクを使用し検討したが，*B. fragilis* 162株のうち152株(93.8%)が  $\beta$ -lactamase 産生株で，10株(6.2%)が  $\beta$ -lactamase 非産生株であった。非産生株は8つの血清型に分布しており，*B. fragilis* の血清型と  $\beta$ -lactamase との間にも関係がみられなかった。



### 109. *Citrobacter freundii* の抗菌剤感受性と検出例の検討

猪狩 淳・小酒井 望

順天堂大学医学部臨床病理

小 栗 豊 子

同 中 検

*Citrobacter* 属は各種臨床材料から分離されるが、喀痰、尿からの分離が比較的多い。*Citrobacter* の中では *C. freundii* が圧倒的に多い。1981年～1982年の2年間に臨床材料から分離された *C. freundii* 121株に対する各種抗菌薬の MIC を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

ペニシリン剤では ABPC にはほとんどの株が高度耐性であり、ABPC 以外の PC 剤には二峰性の感受性分布を示し、高度耐性株が 60～70% 占めた。セフェム剤では CEZ, CFX にはほとんどの株が高度耐性で、CTM, CMZ にも耐性株が多い。第3世代のセフェムの中では LMOX の抗菌力が最も強く、いずれにも二峰性の感受性分布を示した。第3世代セフェムにはかなりの感性株がみられたが、耐性株も少なからず認められた。アミノ配糖体にもかなりの耐性株が認められるが、GM, TOB, DKB, AMK には 60～70% の感性株がみられた。TC, DOXY, MINO には類似した感受性分布であり、50～60% の感性株がみられた。NA, PPA では感性株が 70% 占めているが、耐性株も認められる。CP にもかなりの耐性株がみられ、CL の抗菌力はそれほど強くないが、耐性株はみられなかった。

*Citrobacter* 属の尿路分離例 26 例中 14 例 (54%) は尿道カテーテル留置例であり、12 例 (46%) は抗菌薬投与の既往をもつ例であった。なお、8 例は本菌以外の菌による尿路感染があり、菌交代として本菌が検出された。

*C. freundii* は常用抗菌薬に耐性であるため、慢性感染症の化学療法中の菌交代症の原因菌として重要である。また本菌は第3世代セフェム剤にも耐性株が多いので、セフェム剤の多用にともない、本菌による感染症の増加の可能性が考えられる。また、本菌は opportunistic infection, nosocomial infection の原因菌の一つとして考える必要がある。

### 110. Ampicillin 耐性 *H. influenzae* に対する各種抗生剤の感受性と R-plasmid の分離

黒崎知道・中村 明・上原すゝ子

寺島 周・菅谷直子・氷見 京子

千葉大学医学部小児科

現在、ABPC 耐性 *H. influenzae* は、急激な増加はないものの漸増傾向を示している。臨床分離された ABPC 耐性 *H. influenzae* 50 株に対する各種薬剤 20 剤の抗菌力を測定し、さらに ABPC 耐性 R-plasmid の分離について検討を行なったので報告する。対照菌株は、1979年から1982年に分離された ABPC 耐性 *H. influenzae* 50 株である。MIC 測定は治療標準法に準じて行なった。R-plasmid の伝達は、RFP 耐性 *H. influenzae* を 1 次伝達の受容菌、NA 耐性 *H. influenzae* を 2 次伝達の受容菌として membrane filter 法によって行なった。

成績：ABPC, AMPC に対して全株  $\geq 1.56 \mu\text{g/ml}$  であり、全株とも  $\beta$ -lactamase 陽性であった。Augmentin に対しては、 $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  であり、全株とも感性であった。感受性の良いものの順から CTX > LMOX, CAZ > CPZ > RFP > NA > GM, CP > Augmentin, MINO, KM, SM > CCL, CFT > ABPC, AMPC, EM > Clav. acid > MPIPIC であり、CP には 14%, TC には 52% の株が耐性であった。R-plasmid は、50 株中 30 株から分離され、伝達頻度は  $10^{-8} \sim 10^{-9}/\text{donor}$  と低頻度であった。ABPC・TC・CP 耐性を支配する R-plasmid も分離されたが、ABPC, TC, CP のいずれの selection を行なっても、2～3 倍の差があるものほぼ同頻度で耐性が伝達された。得られた transconjugants の耐性パターンは、いずれも 3 剤耐性であり、2 次伝達株でも同様であった。ABPC・TC・CP の異なった耐性因子は、同一の plasmid 上に存在すると思われた。以上より、セフェム系抗生剤、および経口剤としては Augmentin の有効性を確認するとともに、R-plasmid の分離および伝達頻度は、ABPC 耐性 *H. influenzae* が漸増傾向を示していることを裏づけるものと思われた。

111. 最近分離された呼吸器病原性の明確なインフルエンザ菌の薬剤感受性, 特に殺菌力について

宍戸 春美・高橋 淳  
渡辺貴和雄・松本 慶蔵  
長崎大学熱帯医学研究所内科

インフルエンザ菌は呼吸器感染症における最も重要な起炎菌である。したがって本菌の薬剤感受性を知ることは呼吸器感染症に対する化学療法を行なう上で極めて重要である。今回、私共は、各種抗菌剤の *in vitro* 抗菌力、耐性頻度、*in vitro* 殺菌力を検討し、新知見が得られたので報告する。

1982年、呼吸器感染症患者の喀痰より  $10^7$ /ml 以上に分離されたインフルエンザ菌 117 株を対象菌株として、 $10^6$  cfu/ml, 1 白金耳接種時の MIC を測定した。ABPC (11%), Azthreonom (6%) に耐性株が認められた。CP, DL-8280 には耐性株がなかった。 $\beta$ -lactam 剤では CMX, AGs では GM, NA 誘導体剤では DL-8280 が最も高い抗菌力を有していた。

MIC を測定した菌株のうち、ABPC 感受性株の任意の 2 株 (*H. influenzae* NNH 57103, NNH 57202) を選び、各種抗菌剤の殺菌力を比較測定した。5% 馬消化血液加 Mueller-Hinton broth を用いた殺菌曲線法を行ない、接種菌液は同 broth にて 18 時間培養した stationary phase の菌液を用いた。これは、呼吸器におけるインフルエンザ菌感染症の場合、喀痰中菌数が  $10^7$ /ml 以上であり、大部分の菌は stationary phase にあると推測されることに基づいて設定した。2 株ともに各種薬剤の殺菌力について同様の傾向が認められた。PCs では PIPC > ABPC, Cephem 剤では LMOX > CMX, となり、CP は  $\beta$ -lactam 剤とほぼ同一であった。GM と EM の殺菌力が他剤に比べ、極めて優れていた。

以上の成績より、インフルエンザ菌性呼吸器感染症に対し、PIPC や CMX の投与量の減量、 $\beta$ -lactam 剤と殺菌力の強い GM または EM との併用、ならびに GM の吸入などの化学療法上の新たな展開が示唆された。

112. 同一喀痰中より分離した *H. influenzae* の  $\beta$ -lactamase 産生能の検討

黒川 幸徳・山口 司  
川崎医科大学中央検査部

中浜 力・川根 博司  
松島 敏春・副島 林造  
同 呼吸器内科

*H. influenzae* 感染が遷延している症例では分離された *H. influenzae* の  $\beta$ -lactamase 産生能および ABPC 感受性が変化することがある。今回、我々は同一喀痰中より分離した *H. influenzae* の  $\beta$ -lactamase 産生能を調べ、産生株、非産生株の混在の頻度について検討を試みた。

昭和 57 年 10 月以降に *H. influenzae* が分離された 32 症例、37 検体を対象とした。喀痰を分離培養し、チョコレート寒天培地のみに発育した *H. influenzae* と思われるコロニーを可能な限り釣菌し、 $\beta$ -lactamase 産生能を pH ディスク法 (BCP) で調べた。混在の認められた検体は釣菌したコロニーを再同定し、serotype, biotype を決定した。平均釣菌数は 38 コロニーであり、 $\beta$ -lactamase 産生能がすべて非産生株であったものは 30 検体、すべて産生株であったものは 5 検体、混在の認められたものは 2 検体 (5.4%) であった。混在の認められた 1 例は気管支拡張症の症例で、4 年間 *H. influenzae* 感染の再燃をくり返しており、その間の ABPC 感受性は多くの場合 (卍) であるが時に (卅) の場合がみられている。今回の検討時には分離コロニーの 90% が非産生株のため (卍) と判定されていた。biotype と serotype の分布は、産生株 2 コロニーの biotype は II 型、serotype は b であった。非産生株 18 コロニーの biotype は V 型が最も多く、他に I, III, IV 型が認められ、serotype は d と non-typable が 9 コロニーずつ認められた。他の 1 例は慢性閉塞性肺疾患の症例で、*H. influenzae* が 6 か月間持続して分離され、ABPC に対する感受性は (卍) から (+) へ変動していた。今回の検討時には分離コロニーの 90% が産生株のため (+) と判定されていた。biotype と serotype の分布は、産生株 19 コロニーの biotype はすべて II 型、serotype もすべて non-typable であった。非産生株 2 コロニーの biotype は IV 型、serotype は non-typable であった。2 症例とも *H. influenzae* 感染が遷延している症例であり、このような症例では複数のコロニー群の分布が何らかの機序により変動し、感受性が変化している可能性が示唆された。

### 113. 尿中分離 *Serratia marcescens* の血清型別を中心とした疫学的検討

柳岡正範・小川 忠・浅野晴好  
藤田民夫・名出頼男  
名古屋保健衛生大学泌尿器科

生田弘子・安藤浩二・荒木伸博  
同 臨床細菌

内 藤 守 啓  
同 中央検査室

1977年より1981年までの5年間における、本院泌尿器科領域で分離された尿中 *Serratia marcescens* について、血清型別・薬剤感受性を中心に疫学的検討を行なった。

被検菌は187株で、尿中分離菌総数に対する頻度は4.4~6.0%、GNBに対しては6.6%~7.6%と、特に変動はみられなかった。病院内での内訳をみると、やはり泌尿器科病棟における頻度が高かった。季節の変動をみても、冬に少なく、春から夏にかけて多い傾向を示した。

血清型別は、デンカ生検のセラチアO抗原群別用血清を使用して判定した。187株のO抗原群別は、O<sub>18</sub>が44株、O<sub>14</sub>が72株、O<sub>16</sub>が14株、O<sub>17</sub>17株で全体の78.8%を占め、他の血清型は分散していた。血清型の年次別推移をみていくと、'78年ではO<sub>14</sub>26株、O<sub>18</sub>なし、'81年ではO<sub>13</sub>31株、O<sub>14</sub>12株と前半期はO<sub>14</sub>が主体から、後半期はO<sub>18</sub>へと移っていった。

次にPIPC, CFX, CTX, GM, AMK, HBK, MT-141, AT-2266の8薬剤についてMICを測定した。PIPC, CFXで耐性、GM, AMK, HBKで感受性株が多い。しかしながら、これら3種のアミノ配糖体薬剤も、年とともに耐性株が増加してきており、CTX, AT-2266も81年には、やはり耐性株の増加がうかがえた。血清型別薬剤感受性をみてもO-13で非常に耐性株が増加してきていることがわかった。

実際、我々が臨床に使用している第3世代セフェム系薬剤5剤(CZX, CMX, CAZ, CTX, LMOX)について、血清型別感受性をみても、全株感受性を示したのはCAZのみで、O<sub>18</sub>でみるとCTXは84%が耐性、LMOXは92%が耐性株と、血清型別にかなり耐性株が多いことがわかった。

以上より、病棟でみても81年にはO<sub>14</sub>は全く存在しなくO<sub>18</sub>が18株中13株を占め、耐性O<sub>18</sub>の院内感染が強く示唆された。

### 114. 尿路感染症分離グラム陰性桿菌の薬剤感受性と臨床効果の検討

恒川 琢司・広瀬 崇興  
酒井 茂・熊本 悦明  
札幌医科大学泌尿器科

昭和54年から昭和57年まで過去4年間に当科における尿路感染症例(以下UTI症例)より分離したグラム陰性桿菌に対するMICを、ABPC, PMPC, PIPC, CEZ, CMZ, LMOX, FOM, DKB, NFLXの9抗菌剤で測定した。さらにMICと菌分離症例の病態との関連性、および出現菌MICと臨床効果の関係について検討した。なおMICはMIC2000システムを用い接種菌量10<sup>5</sup>/mlにて測定し、今回MICを測定したグラム陰性桿菌株数は1,060株であった。

上記9抗菌剤の*E. coli*, *Klebsiella*, Indole(-) *Proteus*, Indole(+) *Proteus*, *Enterobacter* & *Citrobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, その他のNF-GNRに対するMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub>を検討した。

次に患者の病態を単純性UTI群、カテーテル留置のない複雑性UTI群、カテーテル留置のある複雑性UTI群の三病態群に分け、MICと菌分離症例の病態との関連性について検討した。*E. coli*では病態が複雑になるに従ってMICの高い菌の出現をみるが、いわゆるopportunistic pathogenでは病態にMICは影響されず、単純性尿路感染症例にてもMIC値が高い傾向を認めた。

病態群別MIC値と臨床効果の関係は昭和57年度分離菌について実際に使用した抗菌剤の抗菌力を今回測定した9薬剤のいずれかのMICにあてはめ検討した。MIC 3.13 µg/ml以下群では病態が複雑になるに従って著効例は減少するが、ほぼ有効例で占められ、各病態群で臨床効果は有効と考えられた。MIC 6.25~50 µg/ml群では病態が複雑になるに従い有効性の低下を認めた。MIC 100 µg/ml以上群では病態が複雑になるに従い無効例が減少したが、症例数が少なく、その関係は明確でなかった。

## 115. 尿路感染症分離菌に対する抗生剤の抗菌力比較

小酒井 望・猪狩 淳  
順天堂大学臨床病理

熊本 悦明・酒井 茂  
札幌医科大学泌尿器

永井 龍夫  
同 中検

茂田 士郎  
福島医科大学細菌

白岩 康夫  
同 泌尿器

阿部 和夫  
同 中検

入久已・内田 博・安藤泰彦  
慶応義塾大学中検

田崎 寛  
同 泌尿器

添田 昇・植松 守  
順天堂大学内科

古谷 博・松田 静治  
同 産婦人科

北川 龍一・引地 功侃  
同 泌尿器

小栗 豊子  
同 中検

古澤 太郎  
京都第二赤十字泌尿器

竹内泰子・守山洋美・山下伸幸  
同 中検

岡本 緩子・前原 敬悟  
関西医科大学第一内科

下江 庄司  
国立大阪病院泌尿器

吉崎 悦郎  
同 検査

山口 恵三  
長崎大学検査

私どもは 1979 年以來、毎年尿路感染症患者由来の *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus* に対する各種抗生剤の抗菌力の比較、抗菌力の年次的推移を検討し、分離菌種、感受性と患者背景との関連などについて、本総会において報告して来た。

1982 年には抗生剤の種類も増加し、MPC, ABPC, NA, PPA, CEX, CCL, ST 合剤, CEZ, CTM, CMZ, CFX, CPZ, CTX, CZX, CMX, LMOX, CFS, GM とし、抗菌力測定対象菌種も増加した。今回はこの共同研究の一部について報告した。

患者の年齢と分離菌種の関係は、従前の報告と同様に、高齢になるに従って *E. coli* が減少し、*Klebsiella*, *Pseudomonas* が増加の傾向にあった。単純性感染、複雑性感染（カテーテル非留置）、同（カテーテル留置）で比較すると、この順序で *E. coli* が減少し、*Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter* が増加した。

*E. coli* のセフェム剤に対する感受性の推移は、CEX, CEZ, CMZ, CTM いずれも殆ど変化はないが、*Klebsiella* ではいずれの 4 剤にも、1982 年には耐性株がやや増加した。*Citrobacter* でも漸次耐性株の増加が認められ、1982 年は耐性株の方が多かった。他菌種、他薬剤については別に報告する予定である。

## 116. 高知医科大学泌尿器科における尿路感染分離菌の年次的変遷（第 1 報）

松本 茂・平野 学・大橋洋三  
亀井義広・近藤捷嘉・藤田幸利  
高知医科大学泌尿器科

高知医科大学開院より 1 年 3 か月間（昭和 56 年 10 月～昭和 57 年 12 月）における泌尿器科外来および入院患者由来の尿路感染分離菌の検出頻度ならびに薬剤感受性について報告した。対象は尿細菌培養で菌数  $10^4$ /ml 以上とし、薬剤感受性の判定は（卍）および（卅）を感受性ありとした。

外来で 135 株、入院で 142 株、計 277 株が分離され、内訳は GNB 191 株（69.0%）、GPC 86 株（31.0%）であった。外来では *E. coli*（24.4%）が最も多く、次いで *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *S. epidermidis*, 入院では *S. faecalis* が最も多く、次いで *Serratia* sp., *P. aeruginosa* の順であった。単純性感染症 35 株中 19 株（54.3%）が *E. coli* であったが、複雑性感染症 242 株では *S. faecalis* 46 株（19.0%）が最も多

く、次いで *Serratia* sp. 40 株, *P. aeruginosa* 35 株, *E. coli* 23 株と菌種の多様化がみられた。薬剤感受性をみると *E. coli* は CEPs 系 (CEX, CEZ), AGs 系 (GM, AMK) に 90% 以上の感受性を示したが、PCs 系 (ABPC, CBPC, TIPC) には 70% 台にとどまった。*Klebsiella* sp. は AGs 系への感受性が最もよく PCs 系には高い耐性を示した。*P. aeruginosa* は AMK, PIPC, FOM, GM の感受性が良好で  $\beta$ -lactam 系薬剤には高度耐性を示した。*Serratia* sp. には AGs 系, ST の抗菌力が優れ, *S. faecalis* は PCs 系に高感受性, CEPs 系, PPA に耐性を示した。

当科外来および入院の分離菌全体をみると, GPC が 31.0% を占め, 他施設に比べやや高かった。最も多く分離された *S. faecalis* は 48 株中 46 株が複雑性感染症より分離され, また 80.6% が複数菌感染であった。感受性では GM はなお優れた抗菌力を示しているが, 少数ながら耐性株がみられ今後も検討を続けていきたい。

#### 117. 臨床分離 *Pseudomonas aeruginosa* に対する GM ならびに CFS 感受性分布の年次的変遷

古澤 太郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

植手 鉄男

北野病院臨床検査部

桑原 正雄

県立広島病院第一研究検査科

吉沢圭子・安井晃栄・河田隆子

岡山大学医学部附属病院検査部

大隈 章平

福岡県医師会病院検査部

院内感染起因菌として注目されている *P. aeruginosa* について, 1978~81 年の 4 年間に上記西日本 5 施設から各年度ごとに無作為に選択された臨床分離株計 552 株について日本化学療法学会標準法により GM ならびに CFS に対する MIC を測定し, それらの感受性分布の年次的変遷を比較検討した。ただ, 接種菌量は 1978~79 年度は  $10^8$  とし, 1980~81 年度は  $10^6$  とした。また, 1978 年度は GM のみについて, 1979~81 年の 3 年間は GM ならびに CFS の両薬剤について MIC をそれぞれ測定したものである。

接種菌量の感受性分布に及ぼす影響は, たまたま, 対象株数が 153 株と同数であった 1979 年度と 1980 年度

とではあまり明瞭ではなかったが, 1981 年度は両薬剤とも 1979 年度に比べてピーク値も 1 段階位 MIC が低くなって接種菌量差がうかがわれた。

各年度での MIC 60% 抑制率をみると, 1978 年度 77 株では GM は 6.25  $\mu$ g/ml (以下  $\mu$ g/ml を略す), 1979 年度 153 株では GM は 6.25, CFS は 3.13, 1980 年度 153 株では GM は 6.25, CFS は 3.13, 1981 年度 169 株では GM は 3.13, CFS は 1.56 で, 接種菌量の差はあるものの, 1979~81 年の 3 年間で GM と CFS の MIC 60 値を比較すると, いずれの年度でも CFS が GM に比べて 1 段階優位に立っている。

1979~81 年の 3 年間それぞれの年度での *P. aeruginosa* に対する両薬剤の感受性相関をみても両者に明白な交叉耐性はなお極めて少ない。しかし MIC $\geq$ 100  $\mu$ g/ml という高度耐性菌の出現率は GM では 1978 年 20.77%, 1979 年 17.64%, 1980 年 15.68%, 1981 年 16.56% であるのに反し, CFS は 1979 年 6.53%, 1980 年 5.88%, 1981 年 3.55% で, GM に比べて高度耐性菌出現率が極めて少ないことがうかがわれた。

#### 118. *Streptococcus faecalis* の各種抗生剤に対する MIC と MBC について

松岡喜美子・松田忠司・栗田真紀

渡部 康子・虎頭 廉

大阪府立病院第一研究検査科

小豆沢 瑞夫

同 内科

当院における血液培養からの分離菌において, グラム陽性球菌の割合が増え, そのうち *S. faecalis* の検出率が昭和 57 年に入って増加の傾向を示している。そこで我々は, *S. faecalis* の各種抗生剤に対する感受性を検討し, 以下の結論を得た。

1. 当院入院の感染が遷延した患者 56 例の各種病巣から分離された *S. faecalis* 56 株の 29 薬剤に対する感受性 (MIC 80; MBC 80) は以下のごとくであった。CEPs, AGs, EM (25~50  $\mu$ g/ml; 25~50  $\mu$ g/ml), CP (6.25~12.5  $\mu$ g/ml; 12.5~25  $\mu$ g/ml), MINO (3.13~6.25  $\mu$ g/ml; 3.13~6.25  $\mu$ g/ml), OTC (12.5~25  $\mu$ g/ml; 25~50  $\mu$ g/ml), PCG (1.56~3.13  $\mu$ g/ml; 6.25~12.5  $\mu$ g/ml), ABPC (1.56~3.13  $\mu$ g/ml; 25~50  $\mu$ g/ml), ABPC+MCIPC (6.25~12.5  $\mu$ g/ml; 25~50  $\mu$ g/ml) であった。*S. faecalis* の MIC は, 従来の報告と同様, PCs および MINO で良好な感受性を示したが, PCs において MBC が MIC に比べ, 高値を示す傾向があり, PCs の殺菌効果に抵抗性を示した。

2. 一熱傷患者の創傷面において、第4病日～第95病日に検出された *S. faecalis* は、病日の経過に従い MIC, MBC のいずれも上昇傾向が認められた。PCG の MIC (第4病日 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , 28 病日 6.25, 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 71 病日 25, 50  $\mu\text{g/ml}$ ), MBC (4病日 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , 28 病日各々 25  $\mu\text{g/ml}$ , 71 病日 50, 50  $\mu\text{g/ml}$  以上), ABPC の MIC (4病日 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 28 病日 6.25, 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 71 病日 25, 50  $\mu\text{g/ml}$ ), MBC (4病日 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 28 病日各々 25  $\mu\text{g/ml}$ , 71 病日 50, 50  $\mu\text{g/ml}$  以上), ABPC+MCIPC の MIC (4病日 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , 28 病日 6.25, 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 71 病日 25, 50  $\mu\text{g/ml}$ ), MBC (4病日 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , 28 病日 6.25, 25  $\mu\text{g/ml}$ , 71 病日 50, 50  $\mu\text{g/ml}$  以上) となり、特に MBC の上昇が顕著であった。

3. ペニシリン剤に対し、静菌的に反応する *S. faecalis* が認められた。

4. *S. faecalis* の抗生剤治療においては、MBC を考慮する必要があると考えられる。

### 119. *Streptococcus faecium* および *Streptococcus avium* におけるペニシリン耐性について

生方 公子・紺野 昌俊  
帝京大学医学部臨床病理

連鎖球菌のうち、いわゆるD群に属する菌種は、菌種によって各種抗生物質に対する感受性に違いが認められ、特に *S. faecalis* では PCG や ABPC に感性を示す株が多いのに対し、*S. faecium* と *S. avium* ではそれらに耐性を示す株が多い。また、それらの耐性は  $\beta$ -lactamase によるものではないと推定されることから、上述した菌種から数株ずつを選び、penicillin binding protein を分離して、各 PBP に対する薬剤の親和性と、薬剤を作用させた際の菌の形態変化との関連から、penicillin 耐性のメカニズムについて若干の検討を行なった。

*S. faecium* あるいは *S. avium* の penicillin 感性菌および耐性菌から分離した PBP に対する  $^{14}\text{C}$ -PCG の親和性の比較では、分子量の大きい方から順に番号を付した4,5のバンドに対して、菌株によって多少の相違はあるものの、耐性菌では概して結合が低下しているという現象がみられた。また、*S. faecalis*, *S. faecium* および *S. avium* の penicillin 感性菌から分離した PBP に対する ABPC, CPM および CMX の親和性を、 $^{14}\text{C}$ -PCG との競合によって比較すると、MIC の比較的良好な ABPC が結合を示すのは4,5,6のバンドであり、次に

CPM がそれらのバンドに親和性を有し、MIC の高い CMX はほとんど結合を示さなかった。CMX はむしろそれらよりも分子量の大きい2,3のバンドに親和性の高いのが認められた。 $^{14}\text{C}$ -PCG と  $^{14}\text{C}$ -CTT を用いた実験においても、後者の結合する PBP は CMX が結合を示した PBP と一致していた。薬剤処理後の菌の形態変化は、ABPC 処理では MIC 付近で作用後まず隔壁形成が阻害され、続いて徐々に溶菌像が観察された。CPM や CMX の処理では、隔壁形成の阻害はさらに著明で、菌は棍棒状を呈した後、徐々に溶菌して行く像が認められた。上述のような事実から、PBP の中に異なった役割を有しているものがあると推測されること、さらに、penicillin 耐性菌ではいくつかの PBP に対する結合が低下していると推察されることを報告した。

### 120. *Streptococcus faecalis* に対する $\beta$ -lactam 系抗生剤の抗菌作用について：*S. faecalis* と他菌種との混合培養系における Penicillin 系抗生剤の抗菌力の比較

熊野克彦・南 新三郎・渡辺泰雄  
保田 隆・才川 勇  
富山化学工業総合研究所

三 橋 進  
群馬大学医学部微生物学教室

目的：*S. faecalis* は尿路および外科系感染症等の混合感染菌として分離頻度が高く、今後臨床上一問題となりつつある菌種である。そこで今回 *in vitro* において、他菌種との混合培養時の *S. faecalis* に対する Penicillin 系抗生剤の抗菌作用について検討を加えた。

方法：PIPC, ABPC, AMPC および CBPC を用い、*S. faecalis* と誘導的に  $\beta$ -lactamase を産生するグラム陰性菌との混合培養時の MBC および薬剤の安定性について検討した。なお、混合培養時の *S. faecalis* の分離には SF 培地を用いた。

結果および考察：混合培養時の *S. faecalis* に対する PIPC, CBPC の MBC はいずれの場合も変化がみられなかったが、ABPC, AMPC ではほとんどの混合系で単独系に比べ4~10管上昇し殺菌性の低下が認められた。混合培養液中での安定性では ABPC, AMPC が不安定であり、それらの残存活性は混合相手菌単独培養時と類似した結果であった。ABPC, AMPC の培養液中からの消失は混合相手菌の産生する  $\beta$ -lactamase による不活化と考えられた。そこで、各種  $\beta$ -lactamase に対する各

薬剤の安定性および酵素誘導活性について比較を行なった。 $\beta$ -lactamase に対する安定性はいずれの薬剤も安定であったが、特に CBPC が優れた安定性を示した。一方、酵素誘導活性は PIPC が非常に低かったのに比べ ABPC, AMPC, CBPC は高い活性を示した。したがって混合培養時の *S. faecalis* に対する ABPC, AMPC の殺菌力の著しい低下は、相手菌に対する薬剤の  $\beta$ -lactamase 誘導活性の程度、即ち、酵素による薬剤の不活化の程度に起因するものと考えられた。

### 121. 小児術後感染症の検討

横山 隆・市川 徹・魚谷 啓  
広島大学第一外科

福地 坦・北浦 照明  
広島大学附属病院薬剤部

教室において、昭和 51 年から昭和 57 年までの 7 年間に経験した小児外科手術症例 1,199 例について、術後感染についての検討を行なった。また、新生児期の抗生剤療法の有効性と安全性をはかるために、EMIT にて TOB の術後の血中濃度を測定した。

術後感染の頻度は 1,199 例中 75 例、6.26% と成人に比べ低率であった。うち創感染が約 40% を占めていた。敗血症は 14.7% を占め高率であった。術後腹腔内感染は 18.7% を占めていた。創感染と腹腔内感染の菌種では、創感染ではグラム陽性球菌の占める割合が高く、腹腔内感染ではグラム陰性桿菌の占める割合が 86.7% と極めて高率であった。術前腹腔内感染と、術後腹腔内感染に *Ps. aeruginosa* で占める割合はそれぞれ 9.4%, 40.9% と著明な差が認められた。術後創感染の菌種は、軟部組織感染症に比べグラム陽性球菌の頻度が有意に低く、術後創感染には、皮膚細菌叢と腸内細菌の双方が関与していると考えられた。また、術前に抗生剤投与を受けた群に術後腹腔内感染に *Ps. aeruginosa* が検出される頻度が高く、抗生剤による選択現象が考えられた。

年齢別には新生児に最も術後感染が多く (17.8%)、感染に起因する死亡例も最も多かった。年齢別に検出菌をみると、新生児期には *Ps. aeruginosa* の検出率が低く、早期よりこれに抗菌力を有する抗生剤を投与するためと考えられた。

次に術後感染症例の分離菌に対する投与していた抗生剤の感受性を年齢別にみると新生児では感受性を有しながら感染を発症する頻度が高く、宿主の抵抗性の弱いことが考えられた。そこで新生児期における TOB の投与方法を検討するために血中濃度を測定した。2 mg/kg 1 時

間点滴静注では最高血中濃度  $2.32 \pm 1.19 \mu\text{g/l}$  と、抗菌力からみると不十分で、3 mg/kg 1 時間点滴静注で最高血中濃度  $395 \pm 0.83 \mu\text{g/l}$  と、投与量としてはより適当と考えられた。

### 122. 外科的感染症における複数菌分離例の検討

奥沢星二郎・鈴木啓一郎  
相川 直樹・石引 久弥  
慶応義塾大学医学部外科

内 田 博  
同 中検細菌

昭和 56 年 1 月～12 月までの 1 年間における外科的感染症に由来する菌検索材料 1,240 検体 (分離菌総数 2,438 株) について複数菌分離例の実態を検討した。

分離菌の内訳は GPC 24.4%, GNR 53.4%, 嫌気性菌 6.2%, 真菌その他 16.0% であった。GPC では *S. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, GNR では *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *E. coli*, また嫌気性菌では *Bacteroides* が高頻度に分離された。

1,240 検体における単独菌と複数菌の分離頻度は共に 50% であったが、菌種別の複数菌分離頻度は 74.5% を占めた。単独菌分離で多く認められた菌種は、*P. aeruginosa*, *Candida*, *S. aureus*, *S. faecalis*, *S. epidermidis* の順で、一方、複数菌分離では *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *Klebsiella*, *E. coli*, ind.(+) *Proteus* の順に多かった。菌種別にみると *Candida*, *S. aureus*, *H. influenzae* では単独菌分離例が多く、一方、*S. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, ind.(+) *Proteus*, *P. aeruginosa*, *Bacteroides* では複数菌分離例が 80~90% と高率であった。臨床材料別の複数菌分離頻度は、総胆管胆汁、開放性膿で高値で、血液、尿では低値であった。菌種数では 2 菌種分離 44.6%, 3 菌種 28.3%, 4 菌種 15.2% の順であった。菌種の組合せをみると GPC+GNR (38.0%) が最多で、次いで GNR 同士 (28.1%), GNR+嫌気性菌 (10.2%) であった。臨床材料別には、特に喀痰で *P. aeruginosa*, *Klebsiella* などの GNR 同士 (57.5%), 胆汁で *S. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* などの GPC+GNR (53.4%), 消化器術後腹腔ドレーンで *S. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, ind.(+) *Proteus* などの GPC+GNR (45.1%) が高頻度に認められた。さらに主な分離菌について、臨床材料別に他菌種との組合せを検討した成績について報告した。

## 123. 外科術後感染症に対する Cefmetazole の使用成績

菅野 治 重

千葉大学医学部附属病院検査部

佐藤 裕俊・佐藤 博

千葉大学医学部第2外科

橘川 征夫・奥井 勝二

千葉大学医学部第1外科

目的：外科術後感染症に対する Cefmetazole (CMZ) の有効性と安全性を評価する目的で、千葉県下の 16 病院、18 施設において細菌学的、臨床的効果を検討した。

方法：術後皮膚創感染と体腔感染を対象とし、発症後直ちに CMZ による治療を行なった群と、他の Cephem 系抗生剤による治療が無効で、その後 CMZ による治療を行なった群とに分け検討した。効果判定は創感染では投与 3, 7 日目に、体腔感染では 5, 14 日目に行なった。分離菌の検索は千葉大検査部で行なった。

成績：解析対象は 21 例で創感染 12 例、体腔感染 9 例であった。基礎疾患は虫垂炎 6 例、胆のう結石 4 例、胃癌 3 例、直腸癌、胆管結石各 2 例、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、肝損傷、S 状結腸各 1 例であった。臨床効果は著効 4 例、有効 15 例、無効 2 例で有効率 90.5% で、他の Cephem 系抗生剤が無効であった症例でも 87.5% の有効率を示した。CMZ 投与前の検出菌は 14 菌種 35 株で、*E. coli*、*B. fragilis* 各 7 株、*Klebsiella* 6 株、CNS、*Bacteroides* sp. 各 3 株などが上位菌種であった。*Bacteroides* は結腸に関連した症例より 100%、肝胆道に関連した症例より 28.6% に検出されたが、胃十二指腸に関連した症例からは検出されなかった。CMZ 投与後の菌消失率は全体で 88.6% で、副作用は CMZ 投与 33 例全例に認められず、検査値異常は 1 例に軽度の肝機能異常が認められたが、CMZ の投与を中止することなく改善した。各分離株の抗生剤に対する MIC を Cephem 系を中心に MIC-2000 System により測定した。CMZ は 3.2 µg/ml で *E. coli*、*K. oxytoca*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris*、*P.morganii* の全株を、25 µg/ml で *B. fragilis* の 87.5%、*Bacteroides* sp. の 75%、*K. pneumoniae* の 83.3% の株の発育を阻止した。

考察：CMZ は今回腸管胆道系を主体とした外科術後感染症に優れた有効性と安全性を示した。これは *E. coli* と *B. fragilis* を含む CMZ の広い抗菌スペクトルによると思われる。

## 124. 外科領域感染症に対する Tobramycin 点滴静注投与方法の検討

政田 明 徳

城東中央病院外科

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美

大阪市立大学医学部第2外科学教室

土 居 進

大阪市立北市民病院外科

TOB はグラム陽性菌から陰性菌に及ぶ広い抗菌スペクトラムをもち、ことに緑膿菌に対する抗菌力はすぐれている。外科領域感染症には欠くことのできない抗生物質の一つである。しかし、その投与方法は筋注法にかぎられている。そこで、我々は TOB 90 mg を 1 日 2 回点滴静注し、血中濃度を経時的に測定するとともに外科領域感染症に対する TOB 点滴静注療法の有効性と安全性について検討した。また、同時に外科領域感染症から分離された種々の菌の TOB に対する感受性を測定した。

外科的感染症の病巣から分離された *E. coli* 20 株、*Klebsiella* 15 株、*P. aeruginosa* 14 株、*Enterobacter* 17 株、*Proteus* 9 株の TOB に対する感受性をしらべると、*E. coli* に対する TOB の MIC は 0.39~3.13 µg/ml に分布し、MIC<sub>90</sub> は 1.56 µg/ml にあり、*Klebsiella* 15 株では MIC<sub>90</sub> は 0.39~0.78 µg/ml、*P. aeruginosa* 14 株では MIC<sub>90</sub> は 1.56 µg/ml、*Enterobacter* 17 株では TOB の MIC<sub>90</sub> は 1.56~3.13 µg/ml であり、*Proteus* 属では MIC<sub>90</sub> は 1.56~3.13 µg/ml にあった。TOB はこれらの陰性桿菌に対して依然強い抗菌作用を有する結果であった。

TOB 90 mg を生食水 200 ml に溶解し、1 時間かけて点滴静注し、点滴開始 15 分、30 分、45 分、1 時間（点滴終了時）、2, 4, 6, 8 時間および 12 時間（次回投与前）後にそれぞれ血中濃度を測定した。点滴終了時に最高血中濃度 2.13~9.35 µg/ml（平均 7.31 µg/ml）となり、以後、減少し、次回投与前の値が 0.13~0.82 µg/ml（平均 0.41 µg/ml）であった。臨床成績については、15 症例中著効 6 例、有効 3 例、やや有効 2 例、無効 4 例で有効率 60% であった。副作用は全く認められなかった。TOB の副作用を阻止するには最高血中濃度が 12 µg/ml また最低血中濃度（次回投与前）が 2 µg/ml を超えないように提唱されている。我々の行なった 90 mg、1 時間点滴静注時の血中濃度はすべてこれらの値以下であった。

結論として TOB 90 mg を 1 時間かけて点滴静注する



投与法は安全であり、しかもすぐれた治療効果が得られるので、今後試みてよい投与法と考えている。

## 125. 産婦人科領域における嫌気性菌の分離例と Cephamycin 剤の効果

松田 静治・柏倉 高  
順天堂大学医学部産婦人科  
江東病院産婦人科

性器感染症では近年複数の菌種による感染の増加が指摘され、殊に嫌気性菌の分離頻度の高いことが治療上留意すべき点である。

今回本菌の性器感染症よりの分離状況と併せて各種 cephamycin 剤の臨床効果を検討した。

最近の子宮内感染、骨盤内膿瘍（付属器膿瘍、ダグラス窩膿瘍）、外性器膿瘍（バルトリン腺膿瘍、外陰膿瘍、尿道周囲膿瘍など）計 73 例のうち嫌気性菌の分離率は骨盤内膿瘍 56.5%、子宮内感染 53.9%、外性器膿瘍 54.2% となり、うち本菌単独分離率は子宮内感染 3.9%、骨盤内膿瘍 13.0%、好気性菌+嫌気性菌の複数菌の分離率は前者で 50.0%、後者で 43.5% である。分離菌ではグラム陽性球菌が減少し、主力は大腸菌やバクテロイデスを含めグラム陰性桿菌が占めるが、嫌気性球菌の分離頻度も高い。臨床的・細菌学的検討として嫌気性菌を分離した骨盤内膿瘍、子宮内感染、外性器膿瘍計 31 例（内訳、嫌気性菌単独分離 14 例、好気性菌+嫌気性菌分離 17 例）に CMZ、CFX、CBPZ を投与し、嫌気性菌単独群で 64.3%、好気性菌+嫌気性菌群で 76.5% の有効率を得た。うち単独菌群の臨床効果は CMZ 60%、CFX 66.7%、CBPZ 66.7% と差は認められないが、複数菌分離群では CMZ 77.8%、CFX 66.7% となり、両群のうち病型の重い骨盤内膿瘍使用群において薬剤間で臨床効果、細菌学的効果の面で若干の偏りがみられた。さらに化学療法に伴う病原菌と腔内菌の推移について追究し、両者の一致や変動の状況、交代菌などについて併せ検討を行なった。

## 126. ヌードマウス移植ヒト癌株に対する 5-FU 誘導体 5'-DFUR の効果

藤田史子・藤田昌英・田口鐵男  
大阪大学微生物病研究所臨床部門外科

5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) は、腫瘍内に存在する酵素で 5-FU に転換され抗腫瘍性を表わす新しい 5-FU 誘導体であり、各種の動物移植腫瘍に高い抗腫瘍効果が認められている。今回は、15 株のヌードマウ

ス移植ヒト癌株に対する 5'-DFUR の実験化学療法を行わない、他の 5-FU 誘導体と対比検討した成績につき報告する。

材料と方法：用いたヌードマウス移植ヒト癌株は、教室で確立し、継代維持中の胃癌 7 株（高、中、低分化各 2 株、扁平上皮 1 株）、高分化型の大腸癌 3 株、膵臓癌 2 株と乳癌 3 株（乳頭腺管 2、髓様腺管 1 株）である。実験化学療法には、自家生産した雌雄の Spf ヌードマウス (BALB/c) を用いた。生後 5~8 週齢のマウス背部皮下に約 2 mm 径の腫瘍片を移植し、2~3 週後、直径 5~8 mm に達した時、1 群 7 匹に群分けし薬剤投与を開始した。5'-DFUR は 185 または 123 mg/kg を経口にて連日 25 回ないし 30 回投与した。Ftorafur は 100 mg/kg、UFT は Ftorafur 量 17.5 mg/kg を同様に投与した。治療効果は、腫瘍増殖抑制率  $IR = (1 - T/C) \times 100\%$  により判定した。また、担癌マウス血中および各種臓器内の 5-FU 濃度の経時的測定も行なった。

結果：5'-DFUR 投与後の 5-FU 濃度は、検討した 4 株（胃癌 2、乳癌 1、膵癌 1）とも、肝、腎など他臓器に比べ癌組織への長時間選択的分布が認められた。5'-DFUR の 185 mg/kg 連日投与群はすべての癌に  $IR > 58\%$  の抗腫瘍効果を示したが、時に体重減少等の副作用もみられた。123 mg/kg 投与でも多くの腫瘍に強い増殖抑制を示し、中には腫瘍の縮小をみたものもある。対比しえた実験の多くで、5'-DFUR の腫瘍増殖抑制率は他の 2 剤より優っており、今後、臨床実験においても消化器癌、乳癌に対する効果が期待される。

## 127. 悪性腫瘍に対する 5'-deoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) の抗腫瘍効果についての検討

北村正次・富永 健・林 和雄  
高橋 勇・神前五郎  
東京都立駒込病院外科

5-FU の誘導体である 5'-deoxy-5-fluorouridin の悪性腫瘍に対する抗腫瘍効果について検討した。

昭和 57 年 8 月から昭和 58 年 3 月までに扱った進行再発癌のうち本剤の投与が行なわれた症例は 41 例である。症例の内訳は、胃癌 4 例、結腸・直腸癌 17 例、乳癌 20 例であり、そのうち評価可能症例は、計 24 例であった。治療効果の判定は固型癌化学療法直接効果判定規準によった。5'-DFUR の投与方法は 1 日 1,200 mg を分 3 で経口投与し、場合により 1 日 800 mg に減量した。

臨床成績は、胃癌 3 例では NC 1 例、PD が 1 例で

あった。結腸・直腸癌6例ではMRが1例、NCが2例、PDが3例であった。乳癌15例ではCRが1例、PRが3例、NCが8例、PDが3例であり、有効率は26.7%であった。

乳癌における有効例について検討した。症例1は69歳女性、再発部位は鎖上リンパ節および肺であった。前治療としてのホルモン療法の効果はNCであった。本剤投与後3週目には転移巣が著明に縮小し、約1か月後には完全消失した。有効期間は20週で継続中である。症例2は56歳女性、骨、脳、局所に転移巣を持っていた。前治療として全脳照射が行なわれたがNCであった。骨および局所再発に対し化学療法およびホルモン療法が行なわれたが、無効であった。本剤の投与後2週目より局所に初果が現われ(PR)、続いて骨にも化骨が出現し(PR)、脳転移も著明に縮小した(PR)。投与後25週目の現在効果は継続中である。症例3は34歳女性、リンパ節転移に対し本剤の投与が行なわれ、有効期間は9週であった。症例4は60歳女性、局所再発に対して本剤が投与され、有効期間は8週で効果継続中である。本剤の副作用として消化器症状がみられたが、投与量の減量あるいは一時休業により長期投与が可能であった。本剤はとくに乳癌に対する抗腫瘍効果が高く、肺・骨・脳転移に対しても有効であるのが注目された。また効果発現までの期間も短い傾向にあった。

## 128. 5'-DFUR に関する Phase II study

太田 潤・藤田昌英・塚原康生  
木本安彦・上田進久・薄金真雄  
田口鐵男

大阪大学微生物病研究所附属病院外科

5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) は正常組織よりも腫瘍組織内で比較的多く5-FUに転換され抗腫瘍性を発揮する薬剤であり、各種実験腫瘍に対して幅広い効果を示し、その副作用も軽度であると報告されている。

今回、我々は5'-DFURの経口投与による臨床試験を行なった。対象は乳癌22例、直腸結腸癌13例、胃癌12例、甲状腺癌5例をはじめとした進行再発癌、計63例であり、年齢分布は21歳から79歳(平均56歳)、男女比は1:1.5、Performance statusは、2例を除き2以下であった。薬剤は、大部分の症例で1,200 mg/body/dayを1日3回食後に投与し、症例によっては副作用のため、適宜、減量、休業を行なった。疾患の性格上、86%が前治療を受けていたが、5'-DFURの投与は前治療の影響が全くないと判断された時期より開始した。治療

日数は症例により15日から600日にわたり、またその総投与量も16.8gから640gにまで及んだ。臨床効果は評価可能症例51例中、CR:4例、PR:3例、MR:2例、NC:28例、PD:14例であり、奏効率は13.7%を示した。CR症例はすべて乳癌再発例であり、乳癌に対する奏効率は、30.0%と高値を示した。しかしその再発部位と効果をみると、リンパ節転移9例中4例、軟部組織再発9例中3例に奏効をみたが、骨、肝、肺転移に対して効果を示したものはなかった。副作用は56.5%にみられ、中でも消化器症状が多く、特に下痢が30.6%であり、本剤薬にとって重要な副作用と考えられたが、一定期間の休業により軽快するものが多かった。以上より5'-DFURは、症例の選択により、その効果を期待し得る薬剤と考えられた。最後に、胃癌再発例で、内視鏡、経口透視の所見より、効果があったと判断されMRと判定した症例を供覧した。

## 129. 再発・進行癌に対するネオトラマイシンの臨床的検討

中野 章・吉中 建・野宗義博

新本 稔・服部孝雄

広島大学原医研外科

Anthracycline系抗生抗癌物質、Neothramycin(以下NTMと略す)を再発・進行癌に対し使用したのでその臨床的知見を述べる。第2相治験として5N(10 mg/m<sup>2</sup>)から12Nまで増量し23例に投与した。

16例が評価可能であり、臨床効果ではPR1例(6.2%)であり、NC8例(50%)、PD7例(44%)であった。副作用としては悪心、嘔吐が主なものであり、23例中5例(22%)に制吐剤を頻用する必要があった。1例に期外収縮を認めたが、重とくなものではなかった。骨髄障害は1例も認めなかった。次に本剤をベースに他の制癌剤を併用する試みを行なった。8例に投与し、マイトマイシンCの誘導体であるM-83との併用をした、胃癌の再発症例2例にPRを認めた。さらにNTMの副作用の主なものである悪心、嘔吐を軽減するためと、投与量の増大をはかるために、NTMのIVHよりの投与を行なった。12例、13コースの治療を行ない、Epi-adriamycinとの併用を行なった1例にPRを認めた。投与量も平均で30%増大でき2,304 mgとなった。以上のように第3相の治験においては、21例に行ない、14例が評価可能であり、そのうち3例にPRを認めた(有効率21%)。

単独、併用療法を含めるとNTMの臨床効果は、30例中CRはなく、PR4例(13%)、NC11例(37%)、

PD 15 例 (15%) であった。本剤は重とく副作用は少なく、抗腫瘍効果は目立たないものの、他の制癌剤を併用することにより、臨床効果をあげることができるとの印象を得た。

### 130. Neothramycin の胸腔内投与時の体内動態

本間 威<sup>1)</sup>・関 庚輝<sup>1)</sup>・米田修一<sup>1)</sup>  
吉田清一<sup>1)</sup>・野口行雄<sup>1)</sup>・藤垣正夫<sup>2)</sup>  
小宮 泉<sup>2)</sup>・村田信二郎<sup>2)</sup>

- 1) 埼玉県立がんセンター呼吸器科
- 2) 明治製菓中央研究所

Neothramycin は Anthramycin 系の抗癌性抗生物質で、胃癌、食道癌、腎癌、舌癌などに有効であるとされている。癌性胸膜炎局所治療剤としての合理的な使用方法を知ろうとして、胸膜炎患者の胸腔内に投与し、その体内動態をコンパートメント・モデルを用いて検討した。

方法：肺癌 5 例に合併した胸膜炎を対象とした。中腋窩線上第 6 肋間で、アーガイル・カセーターを胸腔内に挿入し、NTM 40 mg を 2 例、30 mg を 3 例に投与した。注入後 24 時間まで経時的に静脈血、胸水を採取し、資料中の NTM 濃度を高速液体クロマトグラムにより測定した。

成績：1) 胸水中 NTM 濃度曲線は monoexponential 式で表わされ、消失半減期は 3.45~6.48 時間であった。

2) 血漿中への移行は 1~2 時間以内に最高値に達し、その後はゆるやかに減少した。最高値は投与量 30 mg の場合 54~106.4 ng/ml、投与量 40 mg の場合には 74.7~79.2 ng/ml を示した。また血球と血漿との濃度比はほぼ 1.5~2.0 であった。血漿、血球からの消失半減期はそれぞれ 6.54~17.80, 16.42 時間であった。

3) 胸腔内投与時の血漿中消失半減期が静脈内投与時のそれに比べ非常に長いのは、胸水から血中への移行速度が、血中からの消失速度よりはるかに遅く、血漿中濃度の減衰がより遅い移行速度によって支配されているためである。計算によって求めた血中から胸水への移行を表わす速度定数は 0.7270、胸水から血液への移行を表わす速度定数は 0.0153 であった。

4) 癌性胸膜炎 7 例の胸腔内に NTM 20~40 mg を 1~2 回投与し、2 例に胸水中悪性細胞の陰性化、3 例に胸水の著明な減少がみられた。副作用として悪心、嘔吐がみられ、胸腔内 1 回投与量は 20 mg/m<sup>2</sup> が妥当と考えられた。

以上の成績から、NTM は胸水中に比較的長時間高濃

度で存在し、癌細胞に対する殺細胞効果を発揮することができると考えられる。1 回投与量は 20 mg/m<sup>2</sup> が妥当である。

### 131. ヌードマウス可移植性ヒト消化器癌に対する cis-platinum の抗腫瘍効果の検討

吉中 建・野宗義博・谷 忠憲  
新本 稔・服部孝雄  
広島大学原医研外科

目的：ヌードマウス可移植性ヒト癌株を用いて、cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) の抗腫瘍効果を、その投与方法により比較検討するとともに他の制癌剤との比較を行なった。

方法：腫瘍は、手術場より無菌的に採取したヒト癌を、BALB/c ヌードマウス皮下に移植し迅速制癌剤感受性試験を行ない、非治療群のうち生着・継代可能となった株を用いた。その内訳は、胃癌 2 株、食道癌 2 株、大腸癌 1 株の計 5 株で、これらを 2~3 mm 角のプロックに細切し、トラッカー針を用いて、皮下に移植した。腫瘍計測は、キャリパーにて長径 (L) と短径 (W) を mm 単位で測定した。推定腫瘍重量を  $(W^2 \times L)/2$  により算出し、これが 100~300 mg になった時点で治療実験を開始した。薬剤は CDDP を用い、投与量は 9.0 mg/kg とし、1 回投与または 3 回分割投与とした。投与方法は腫瘍内または腹腔内投与とした。また、他薬剤の効果との比較をするため、Interferon- $\alpha$  (日本ロッシュ)  $5 \times 10^5$  IU/mouse を腫瘍内または腹腔内へ連日投与した他、MMC 3 mg/kg、5-FU 25 mg/kg、CPM 80 mg/kg を腹腔内へ 4 日ごと 3 回投与した。効果判定は、相対平均腫瘍重量比および相対平均腫瘍重量による T/C 比により行なった。

結果：CDDP の投与ルート別では、各株とも腫瘍内投与に強い抑制効果を認め、食道癌の 1 株では腹腔内投与でも抑制を認めた。また、この株は臨床の場でもよく相関し、報告した。CDDP は消化器癌に対しても抗腫瘍効果が期待できる薬剤と考えられ、現在、進行期、再発食道癌に対して行なっている CDDP 併用療法を、併せ報告した。

## 132. 進行肺癌に対する cis-platinum の使用とその副作用

石橋弘義・鈴木 勝・堀内 正

宮本康文・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科

肺癌の治療に cis-platinum が頻用されるようになり、それとともに cis に因る頑固な悪心嘔吐のコントロールが必要に迫られてきた。

我々は今回、cis を含む多剤併用療法の若干の成績と、cis 由来の嘔吐に対して使用したステロイド剤の効果について報告する。

cis を含む併用療法を行なった例は 23 例 38 回である。扁平上皮癌には cis 20 mg/M<sup>2</sup>×5 日に BLM 5 mg/m<sup>2</sup>×5 日、MMC 6 mg/m<sup>2</sup>×1 日の併用を行ない、腺癌には cis 90 mg/M<sup>2</sup>、VDS 3 mg/m<sup>2</sup> 1/w×5 回の方法を主に採っている。扁平上皮癌症例中、前治療(一)の化療評価可能例 3 例中 3 例ともに PR であった。一方腺癌に行なった cis、VDS は 5 例中 PR 1, MR 1, NC 3 であった。cis の副作用の嘔吐に対処するためには、ス剤の投与を行なった。他にドンペリトンメトクロールプラミド、クロルプロマジン等の併用を行なうこともある。cis が少量(20 mg)の場合はス剤(一)で他の制吐剤だけでも、また少量のス剤(プレドニン 20 mg)でもかなりの制吐作用を期待できた。ただ更に大量のス剤ではよりよい効果を得ている。cis が大量になった時はス剤(一)の例とかス剤少量の場合は嘔吐のコントロールは不充分であり、大量のス剤が要求された。

cis 15~20 mg/m<sup>2</sup> ス剤(一): Excellent 0, good 1, fair 7, poor 0; ス剤 20 mg: Ex. 0, good 6, fair 5, poor 0; ス剤 60 mg: Ex. 2, good 0, fair 0, poor 0; メチプレ 250 mg: Ex. 2, good 0, fair 0, poor 0。

cis 50~120 mg/m<sup>2</sup> ス剤(一): Ex. 0, good 2, fair 0, poor 5; ス剤 20 mg: Ex. 0, good 0, fair 0, poor 3; ス剤 60~90 mg: Ex. 2, good 0, fair 1, poor 0; メチプレ 250 mg: Ex. 2, good 3, fair 1, poor 0。

## 133. 7-N-(p-hydroxyphenyl)-mitomycin C (M-83) のヌードマウス可移植性ヒト癌株に対する効果

浅沼 史樹・栗原博明・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

久保田 哲朗

北里研究所附属病院外科

7-N-(p-hydroxyphenyl)-mitomycin C(M-83) を用いてヌードマウス可移植性ヒト癌株に対する実験的化学療法を行ない、その抗腫瘍効果を mitomycin C と比較し、ヌードマウスにおける薬物の体内動態について検討を加えた。

方法: 当教室にて継代中の胃癌 3 株、結腸癌 2 株、乳癌 1 株、胆管癌 1 株および軟部肉腫 1 株を BALB/c ヌードマウスに移植し、腫瘍が 100~300 mg に達した時点で、mitomycin C は 3 mg/kg、M-83 は 10 mg/kg を 4 日目ごと計 3 回腹腔内投与した。効果の判定は Battelle Memorial Institute Protocol によった。薬物の体内動態は、<sup>14</sup>C-M-83 静脈内投与後の全身オートラジオグラム(ARG)を作製し、採取した血液と組織の放射能活性より濃度を測定した。また、M-83 投与後の血清と組織をクロロホルム抽出し、*E. coli* B を用いた薄層カップ法でも濃度を測定した。血清中濃度については、HPLC を用いた化学的定量も行なった。

結果: M-83 は胃癌 2 株を除く 6 株に対して(+)以上の効果を示し(有効率 75%)、その抗腫瘍スペクトラムは MMC と類似していた。M-83 投与後のマウスでの血中濃度は、bioassay と chemical assay では一致した値を示し、*t*<sub>1/2β</sub> は約 10 分であり、radioassay との間に解離がみられた。肝臓および腎内では、M-83 は、radioassay で血中の 3~8 倍の高濃度を示したのに対し、bioassay では低値であり、これらの組織における M-83 の代謝が示唆された。また、bioassay と radioassay の濃度比から、腫瘍組織における M-83 の不活性化の差が、抗腫瘍効果に関与していることが示唆された。

134. 原発性肺癌および転移性肺腫瘍に対するKW2083 [7-N-(p-hydroxyphenyl)-mitomycin C] の Phase II study

新海 哲・西條長宏・富永慶晤

江口研二・清水英治・渋谷昌彦

島袋全哲

国立がんセンター病院内科

原発性肺癌 24 例と転移性肺腫瘍 19 例を対象に、KW2083 [7-N-(p-hydroxyphenyl)-mitomycin C] の Phase II study を行なった。KW2083 は 1 回 70 mg/m<sup>2</sup>、または 20~30 mg/m<sup>2</sup> 週 1 回を静注し、20~30 mg/m<sup>2</sup> 週 1 回投与例は 3 回以上投与し得たものを効果判定可能とした。効果判定可能な症例は原発性肺癌 20 例（腺癌 13 例、扁平上皮癌 3 例、大細胞未分化癌 2 例、小細胞未分化癌 2 例）および転移性肺腫瘍 16 例（原発巣：結腸 2 例、肺 2 例、舌、上顎洞、縦隔、食道、胃、直腸、胆管、腎、膀胱、卵巣、睪丸、上肢部神経芽細胞腫各 1 例）であった。除外例 7 例のうち 2 例は 1 回 70 mg/m<sup>2</sup> 投与例であり、1 例は転院のため、1 例は 1 か月以内に死亡したため評価不能であった。残り 5 例は 20~30 mg/m<sup>2</sup> 週 1 回投与例であり、3 例は 3×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup> 以下の高度の血小板減少のため、1 例は薬剤投与による強い嘔気と嘔吐のため、1 例は全身状態不良となり投与を中止した。KW2083 の総投与量は 1 回 70 mg/m<sup>2</sup> 投与例は平均 105 mg (85~130 mg)、20~30 mg/m<sup>2</sup> 週 1 回投与例は平均 140 mg (90~295 mg) であり、1 回 70 mg/m<sup>2</sup> 投与は原発性肺癌 15 例、転移性肺腫瘍 8 例であった。原発性肺癌 20 例中、PR 2 例、MR 2 例、NC 12 例、PD 4 例で、PR の 2 例は 1 回 70 mg/m<sup>2</sup> 投与の未治療の腺癌であった。転移性肺腫瘍 16 例では、PR 1 例、MR 2 例、NC 12 例、PD 1 例であり、PR 例は 1 回 70 mg/m<sup>2</sup> 投与の縦隔の embryonal carcinoma であり前治療として Vindesine の投与を受けていた。PR 3 症例の効果発現までの期間は 2~3 週であり、PR 持続期間は、4、4 および 5+ 週間であった。血液毒性は血小板減少 (5×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup> 以下 43%) と白血球減少 (2,000/mm<sup>3</sup> 以下 24%) であり、薬剤中止後 6 週以上遷延する血小板減少は 70 mg/m<sup>2</sup> 1 回投与の 5 例、20~30 mg/m<sup>2</sup> 週 1 回投与の 4 例に認めたが重篤な出血傾向のみられた例はなかった。その他、食欲不振 (81%)、嘔気 (68%)、嘔吐 (24%)、発熱 (14%)、脱毛、静脈炎、皮膚の点状出血 (11%)、口内炎、発疹 (5%)、軽度の肝障害 (19%) を認めたがいずれも可逆的であった。

135. 末期固形癌患者に対する Mitomycin C 新誘導体 KW-2083 の使用経験

高橋 健一・横山 正和

高橋 弘・涌井 昭

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門

KW-2083 [7-N-(p-hydroxyphenyl)-mitomycin C] は前臨床試験において mitomycin C (MMC) より抗腫瘍効果がすぐれ、かつ低毒性と報告されている。われわれは実験的に骨髄機能を脾コロニー形成法で検討した結果、本剤 1 回投与の骨髄抑制作用は MMC の約 1/4 と推定した。この結果と Phase I study の成績に基づいて、各種末期固形癌患者 24 症例に本剤 1 回 40 mg/body を週 1 回反復投与 (i. v.) して、Phase II study の立場から臨床的検討を行なった。症例の内訳は胃癌 7 例、大腸癌 6 例、胆道癌 4 例、膀胱癌 2 例、卵巣癌 2 例、その他 3 例であった。これらの症例中、前治療に MMC 投与を受けていた症例は 10 例であった。KW-2083 の投与総量は最小 40 mg、最大 240 mg であり、平均 135 mg であった。副作用として白血球減少 (<4,000/mm<sup>3</sup>) が 14 例、血小板減少 (<10<sup>5</sup>/mm<sup>3</sup>) が 13 例と比較的多くみられ、白血球減少は投与開始後 3~4 週で減少する例が多く、いずれも回復が遅延する例がみられ、特に 1 例では汎血球減少による出血傾向を認めた。また、悪心・嘔吐が 11 例、一過性の食思不振が 6 例みられ、消化器系の副作用もやや多い印象を受けた。その他の副作用として肝障害、緑色尿、全身倦怠感がおのおの 1 例ずつ、extravasation による静脈炎が 2 例に認められた。抗腫瘍効果を固形がん化学療法直接効果判定基準による奏効度について検討した。全評価例は 15 例で、明らかな抗腫瘍効果 (PR) を認めたのは卵巣癌再発の 1 例であったが、奏効度 MR を胃癌、卵巣癌の切除不能例でおのおの 1 例ずつ認めた。以上の成績から、今回の投与スケジュールでは白血球、血小板のいずれも減少する例が多く、かつ回復が遅延する傾向がみられ、本剤の dose-limiting toxicity は骨髄抑制であったが、ある程度の抗腫瘍効果が認められたので、今後抗腫瘍効果の向上をめざして、より副作用が少なく、効果的な投与方法についてさらに検討を要するものと考えられた。

### 136. 徐放性テガフルカプセル剤 (SF-SP) の Phase II study

安武晃一・入江一彦・濱中良郎  
藤本幹夫・北出文男・岡田勝彦  
他, 大阪癌化学療法研究グループ

(代表: 大阪大学微生物病研究所附属病院外科  
田中鐵男)

目的: 徐放性テガフルカプセル剤 (SF-SP) の抗腫瘍性および副作用を検討する目的で, 各種悪性腫瘍患者を対象とし Phase II study を行なったので報告する。

方法: 胃癌 42 例, 大腸癌 22 例, 肝癌 5 例, 胆のう・胆道癌 3 例, 膵癌 5 例, 肺癌 7 例, 乳癌 23 例, およびその他 4 例の計 111 例を対象とした。対象症例の選択および有効率は“厚生省基準”に準じた。薬剤は 1 回 400 mg あるいは 500 mg, 1 日 2 回食後経口投与した。なお症状に応じ適宜増減した。

結果 (治療成績): 1) 効果判定可能症例 94 例中 PR 19 例 (胃癌 8 例, 大腸癌 4 例, 乳癌 5 例, 肝癌 1 例, 肺癌 1 例), MR 1 例, NC 43 例および PD 31 例であった。

2) 各疾患別の有効率は, 胃癌 23.5% (8/34), 大腸癌 22.2% (4/18), 乳癌 23.8% (5/21) であった。

3) 投与量別有効率は, 800 mg/日投与群で PR が 19.0% (12/63), 1,000 mg/日投与群では PR は 26.9% (7/26) であった。また PR までの日数, 投与量, PR 期間では, 800 mg 投与群ではそれぞれ, 平均 81.6 日, 65.3 g, 120.3 日であり, 1,000 mg 投与群では, 54.3 日, 54.3 g, 99.7 日であった。

4) 副作用では, 全症例 111 例中発現した症例は 17 例 (15.3%) で, 食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢等の消化器症状と色素沈着等がみられた。また副作用発現時期は, 投与開始後 1 か月未満 41%, 1 か月以上 59% であった。

まとめ: 本剤 SF-SP は, 明らかな抗腫瘍効果が認められ, 従来から頻用されている胃溶性製剤と比べて副作用発現頻度に少ない傾向を認め, 臨床上有用な薬剤と思われる。

### 137. 進行・再発胃癌に対する Aclarubicin 単独および 5-FU 併用化学療法

熊井浩一郎・石引久弥・古泉桂四郎  
植松 義和・樋口公明・阿部 令彦  
慶応義塾大学関連病院外科がん化療研究会

進行・再発胃癌に対する Aclarubicin (ACR) 単独お

よび 5-FU 併用化学療法を慶応関連病院外科がん化療研究会の 19 施設の参加により prospective randomized study として行なった。

active control の A 法は phase II study の成績をもとに ACR 20 mg 7 投 7 休の少量連続投与を行ない, B 法は 5-FU 500 mg を週 1 回併用し, ACR 投与で S 期に入った腫瘍細胞に S 期 specific の 5-FU を sequential に投与し併用効果を得ようとするものである。1980 年 9 月より 1982 年 12 月の間に A 法 53 例, B 法 52 例が集積されたが, 各群 20 例の除外, 脱落症例が発生し, 効果判定には A 法 33 例, B 法 32 例 (内, 計測可能病変保有例は各群 25 例) を用い, 副作用の検討は ACR を 1 回でも投与した各群 48 例にて行なった。効果は, Karnofsky 判定基準の 1-A 以上は A 法 25 例中 4 例 (16%), B 法 25 例中 5 例 (20%) であり, 固型がん効果判定基準では A 法に MR 2 例, CR 1 例 (PR 以上 4%), B 法に MR 2 例, PR 3 例 (同 12%) と B 法に有効率が高い傾向にあったが有意差は得られなかった。抗腫瘍効果は肝内部リンパ節転移, 腹部腫瘍, 肝転移, 胃原発巣に認められたが MR を超えて PR に至るのは消化器癌では容易ではなかった。治療開始後の生存率も両群間に有意の差はなかったが B 法に長期生存中の 3 例が認められた。

副作用は, 消化器障害 (食欲不振, 悪心, 嘔吐) と骨髄抑制 (白血球減少, 血小板減少) が主で, それぞれ 10~27%, 45~60% に出現した。脱毛, 心機能障害はほとんどなかった。副作用が phase II study の結果と相違して多発したこと, performance status 不良の例が割合多かったことで, ACR, 5-FU の投与量が不十分となり期待した効果が得られなかったと考えている。併用療法の抗腫瘍効果は期待されるどころであり, 副作用を軽減するよう投与方法を改良し, 今後も研究を進めるべきと考える。

### 138. 尿路性器癌に対する Cis-platinum, Ifosfamide, Adriamycin 併用療法

津島知靖・松村陽右・大森弘之  
岡山大学医学部泌尿器科,  
OUCC group

尿路性器癌の 36 症例に Cis-platinum (CDDP), Ifosfamide (IFO), Adriamycin (ADM) の 3 剤併用療法 (CIA 療法) を施行した。

対象 36 症例中, 尿路上皮癌が 17 例, 非セミノーマ性睾丸腫瘍が 9 例, 前立腺癌が 7 例, 腎癌が 3 例であり, 年齢は 25~76 歳 (平均 55 歳), Performance

status は grade 3 の症例が最多であった。全例男性であり、前治療として放射線療法あるいは化学療法が 25 症例 (69%) に施行されている。

CIA 療法は ADM 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. (Day 1), IFO 1.5 g/m<sup>2</sup> i.v. (Day 1), CDDP 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. (Day 2) を 3 週ごとに投与するもので、腎機能障害防止のため尿量の確保に努めた。

36 症例に対して 1~6 コース (平均 3 コース) の CIA 療法が施行された。小山、斎藤班の効果判定基準によれば、CR 3 例、PR 10 例、MR 6 例、NC 11 例、PD 6 例と、PR 以上の有効例は 13 例 (36%) であった。CR が得られたのは臍丸腫瘍 (胎生癌)、肺転移の 2 症例および尿管癌リンパ節転移症例であった。疾患別の有効率 (CR+PR ratio) は尿路上皮癌で 29%、臍丸腫瘍で 78%、前立腺癌で 14%、腎癌で 0% であった。

副作用は全例に多彩なものが認められたが、自覚的には消化器症状、脱毛が高頻度に認められ、他覚的には貧血が高頻度に認められた。

なお、重篤な腎障害の発生は認められなかった。

### 139. 乳癌術後長期adjuvant chemotherapyの宿主への影響—特に第2癌との関連性について—

森本 健・中谷守一・上田隆美

藤本幹夫・酒井克治

大阪市立大学医学部第2外科

最近、癌根治術後の長期制癌化学療法による第2癌の発生が問題となっている。

我々は昭和 44 年以来、乳癌術後に Cyclophosphamide (CPA), 5-Fluorouracil (5-FU), Carboquone (CQ) のいずれかを 5 年間の長期にわたって投与している。すなわち、CPA は術中・術後の 3 日間 10 mg/kg 点滴静注し、2 か月後より 100 mg/day/body 40 日間内服 2 か月間休薬しながら 5 年間反復する。5-FU は術中・術後の 3 日間 12 mg/kg 点滴静注し、2 か月後より、dry syrup 200 mg/day/body 4 週間内服 1 か月間休薬する。CQ 投与群は CQ 0.06 mg/kg を術中・術後の 3 日間点滴静注し、2 か月後より、0.50~0.75 mg/day/body 40 日間内服し、2 か月間休薬しながら 5 年間反復する。CQ+PSK 投与群は CQ 投与に術後 2 か月間 OK 432 の筋注と CQ 内服に際し、PSK の同時内服を行なった。CPA は平均 14.1 クール (56.5 g)、5-FU は平均 18.6 クール (104.2 g)、投与された。CQ は CQ 単独群で平均 229 mg、CQ+PSK 群で 225 mg 投与された。

第2癌の発生は CPA 群 87 例のうち 3 例に対側乳

癌、5-FU 群 33 例のうち 1 例に子宮肉腫、CQ 群 48 例、CQ+PSK 群 46 例ではみとめなかった。しかし、CQ を術中・術後の 3 日間のみ投与された 28 例中 1 例に上咽頭悪性リンパ腫をみとめた。一方、化学療法を行なわなかった 62 例のうち 1 例に対側乳癌をみとめている。

CPA 群に対側乳癌が集中しているように思われるが、これは対象例数が多いこと、術後経過年数が長いためである。対側乳癌は術後経年的に約 0.8% ずつ発生し、死亡するまでには 7~10% に発症するとされており、無投与の 1 例もこのような理由により発症したと考えられる。対側乳癌以外の第2癌発生例では発生までの期間が短く制癌剤投与量も少かった。

以上、我々の成績からは制癌剤が第2癌の発生を促進するという結果は得られなかった。

### 140. 肝癌における化学療法の現況

大橋泰彦・中尾 功・西 一郎

横山 正・佐々木喬敏・原島三郎

鑑江隆夫・斎藤 達雄

癌研究会附属病院内科

1966 年より 1982 年までに癌研究会附属病院内科に入院した原発性肝癌は 99 例であり、肝細胞性肝癌 92 例、細胆管性肝癌は 7 例であった。Hepatoma 92 例のうちで化学療法を施行されたのは 59 例であり、延べ 101 回試みられている。その内訳は、動注 29 回 (29%)、静注 39 回 (38%)、腹腔内投与 2 回 (2%)、経口投与 13 回 (13%)、坐薬投与 8 回 (8%) であり、動注 2 例、坐薬投与 1 例に PR を認め、MR をも含めると有効率は 11% であった。薬剤投与別にみると有効率は動注例 17% と最も高く、坐薬投与においては 12%、静注および経口投与は 7% であった。

肝硬変合併例と否合併例では、否合併例の方が倍近く有効率が高かった。

また、HBs 抗原と化学療法との効果についてみると、MR 以上の有効例ではすべて HBs 抗原陰性であった。

$\alpha$ -fetoprotein と化学療法の効果との関係については、PR 例は  $\alpha$ -fetoprotein は陽性であったがいずれも 5,000  $\gamma$ g/ml 以下であった。

performance status と化学療法の効果との関連については、PR 例はすべて P.S. 0 および 1 であり、MR 例でも 0 ないし 2 にとどまっている。

以上、現在のところ、化学療法の有効例は P.S. の状態がよく、HBs 抗原陰性、 $\alpha$ -fetoprotein は陽性でも 5,000  $\gamma$ g/ml 以下である症例に認めている。これらの早

期治療においてもっと有効率を高めるように、更にはもっと進行した症例においても有効たらしめる薬剤ないしは併用療法の検討が必要である。

#### 141. 新経口抗腫瘍剤 PL-AC [N<sup>4</sup>-palmitoyl-Ara-C] の第一相・第二相試験

小原 寛治・伊藤良則・小嶋哲人  
永田絃一郎・神谷 修・星野 章  
安城更生病院内科血液・化学療法科

急性白血病 (AL) に繁用される Ara-C の経口剤として開発された新抗腫瘍剤 PL-AC (旭化成) は Ara-C の N<sup>4</sup> 位に palmitoyl 基を導入した、良吸収性の脂溶性化合物である。本剤は主に肝で Ara-C に転換されて作用するとされる。犬の実験により、脂肪食との混投与に血中濃度の上昇が見られ、更に本剤が palmitate の誘導体である点に注目して、我々は Ursodesoxycholate (Urso) による吸収促進の可能性を cross over 法により検討した。400 mg (7 n) 空腹時投与での血中出現は 1~2 時間、peak は 2 hrs, PL-AC 56.1, Ara-C 3.14 ng/ml であり、急速に低下し、6 hrs 各 12.7, 0.26 となった。同様に Urso 併用時では、出現時間は等しく、peak は 4 hrs にあり、各 17.9, 1.96 であり、6 hrs では各 15.6, 1.11 と残存していた。Ara-C は血中長期滞在が望ましく、Urso との併用は空腹時投与より秀れていた。

第一相試験 (n=1 mg/kg) : 7 n までの 1 回投与の 6 例は副作用なく、16 n 5 日、24 n 3 日の 2 例は共に食思不振・嘔気嘔吐強く中止した。DLF は消化器症状であり、MTD は 16 n と思われた。

第二相試験 : 5~7 n (250~450 mg) の 6 例を行なったが、多剤耐性例が多く、5 n の 1 例に未血中芽球の減少 (81→31%) を認めたに過ぎなかったが、CML 急転例の初回治療例では 7 n 12 日では無効、12 n (600 mg) に増量し 3 日間投与中止後、血小板数の低下 (170 万→50 万) が見られた。本例では 12 n 投与 2 日目より顕著な腹痛下痢を認めて中止したが、2 日後に回復した。血小板減少の効果は興味深い点である。AML の単独使用での完全寛解の報告もあり、5~7 n が適当と考えられる。PL-AC は急性白血病の寛解導入・維持療法への応用が期待できる。

#### 142. 造血器腫瘍に対する mitoxantrone の phase II study

遠藤 裕・上野邦夫・稲垣登稔  
福本 光宏・山根俊樹・豊田莞爾  
滝沢 道弘・岡部健一・西原龍司  
上岡 博・高橋 功・大藪泰亮  
喜多嶋康一・木村郁郎

岡山大学第 2 内科

研究目的 : anthraquinone 系の薬剤である mitoxantrone (MIT) は doxorubicin (DXR) などの anthracycline 系薬剤に構造的に類似するが、動物実験の段階では心毒性がなく、DXR 耐性 P 388 白血病にも活性を示すことが知られている。今回は、anthracycline 系薬剤による治療歴を有する造血器腫瘍症例に本剤を投与し、その臨床的意義を検討した。

対象と方法 : 現在までに、急性非リンパ性白血病 6 例、急性リンパ性白血病 1 例、ホジキン病 (HD) 4 例、非ホジキンリンパ腫 (NHL) 10 例の計 21 例に対して本剤を投与した。年齢分布は 17~64 歳で中央値 48 歳であった。いずれの症例にも DXR, daunorubicin, aclaurubicin などを含む多剤併用療法が行なわれており、それらによる完全寛解後の再発例 8 例、部分寛解 (PR) 後の増悪例 8 例、induction failure 5 例である。1~3.3 mg/m<sup>2</sup> 5 日連続投与あるいは 8~13 mg/m<sup>2</sup> 1 回投与の 2 法を行ない、総投与量は、12~97 mg/body、中央値 25 mg であった。

成績 : HD の 2 例、NHL の 2 例に PR が認められた。白血病症例においては 2 例に明らかな cytoreduction が認められたが寛解に至らなかった。血球減少以外の副作用としては上部消化器症状が 10 例 (48%)、口内炎が 5 例 (24%) に出現し、S-GOT, S-GPT の上昇が 4 例 (19%) にみられたが、いずれも軽度で治療中止に至った症例はなかった。1 例にうつ血性心不全症状の増悪が認められた。

断案 : anthracycline 既治療例の一部に有効性が示された。この範囲の投与量では重篤な毒性はなく、今後若干の dose escalation が可能と思われた。



### 143. 血液疾患に合併した感染症に対する Cefoperazone (CPZ) の効果

阪神造血管器疾患感染症治療研究グループ

藤竹英樹・岡本緩子・安永幸二郎

関西医科大学第一内科

米 沢 毅

大阪大学第二内科

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

堀 内 篤

近畿大学第三内科

永 井 清 保

兵庫医科大学第三内科

目的：血液疾患，特に造血管器腫瘍においては，原疾患により，更には治療によって，好中球減少や免疫能減弱のため，感染症の合併頻度が高く，かつ重症化しやすいことは周知のとおりである。今回我々は，血液疾患に合併した感染症に対し CPZ を投与し，その臨床的效果を検討したので報告した。

方法：基礎となった血液疾患は，各種急性白血病 50 例，慢性白血病 7 例，悪性リンパ腫 17 例，骨髄腫 3 例，その他 3 例の計 80 例であった。年齢は 13～78 歳，男 51 例，女 29 例であった。感染症は，敗血症 4 例，臨床的に敗血症が疑われたが，菌は証明されなかった症例 62 例，呼吸器感染症 7 例，尿路感染症 2 例，膿瘍 2 例，その他 3 例である。CPZ は 1 日 2～8g を 1 ないし 4 回に分けて点滴した。

成績：有効率は 51.3% (41/80)。感染症別有効率は敗血症およびその疑い例 47.0%，呼吸器感染 42.9%，尿路感染，その他 100%。投与量別では 2～4g/日で 51.7%，5～8g/日で 51% と差はみられなかった。菌種別では，*P. aeruginosa*，*Klebsiella* (各 2 例) による敗血症は無効であったが，G(-) 菌による呼吸器，尿路感染は有効であった。敗血症疑い例で血液以外の材料より分離された菌では G(-) 菌検出例の方が，G(+) 菌検出例より有効率はやや高いようであった。感染発症時の好中球でみると 100 以下 47.8%，101～500：70.0%，501～

1,000：50.0%，1,001 以上 48.7% で好中球 500 以下でも 54.5% の有効率であった。好中球の変動をみると増加例 50%，不変例 40.4%，減少例 56.3% であった。副作用は除外例を含む 90 例中皮疹 3 例，葉熱，下痢，肝機能異常各 1 例，計 6 例であった。いずれも重篤なものではなく，特に処置は要さなかった。

結論：血液疾患合併感染症において CPZ 単独投与で 51.3% の有効率を得た。好中球数 500 以下の症例でも 54.5% が有効であり，好中球数の変動の影響も少ないように思われた。副作用では重篤なものはみられなかった。

### 144. 血液疾患に合併した重症感染症に対する Ceftizoxime (CZX) の治療効果

阪神造血管器疾患感染症研究グループ

金丸昭久・永井清保・正岡 徹

木谷照夫・堀内 篤・川越裕也

岡本緩子・米沢 毅

目的：白血病を主とする血液疾患に合併する感染症は重篤なものが多く，起炎菌不明の場合も多いことが広範囲抗菌スペクトルを有する殺菌性の優れた抗生剤が必要とされる。今回，我々は最近開発された Ceftizoxime (CZX) の血液疾患合併感染症に対する治療効果を検討した。

方法：対象症例 100 例中，急性白血病 65 例，慢性白血病 7 例，悪性リンパ腫 9 例，再生不良性貧血 6 例等であった。合併感染症としては，敗血症およびその疑い 67 例 (79.8%)，呼吸器感染症 8 例 (9.5%)，その他尿路感染症，口腔内感染症，腹膜炎，髄膜炎等であった。CZX を 4～9g/日点滴投与し臨床的有用性について検討した。

成績：起炎菌の判明した敗血症 4 例中著効 2 例，有効 1 例 (有効率 75%)，菌不明であるが臨床的に敗血症と考えられた症例 63 例では著効，有効各 18 例 (有効率 57.1%) で基礎疾患を考慮すると優れた成績であった。呼吸器感染症 (8 例)，尿路感染症 (4 例)，は共に 75% の有効率であった。臨床効果を検討した 84 例の感染症中，著効 27 例，有効 25 例，やや有効 10 例，無効 22 例，全体で 61.9% の有効率を得た。検出菌 14 株中 10 株がグラム陰性桿菌で，このうち *E. coli* が 3 株を占めた。感染治療開始時の好中球数と有効率との関係を見ると，100/mm<sup>3</sup> 以下および 100～500/mm<sup>3</sup> で共に 50% (12/24，10/20)，500/mm<sup>3</sup> 以上では 73.7% (28/38) であり，また治療中，好中球数の上昇する例には有効例が多かった。リンパ球数と有効率の関係も好中球数の場合と

ほぼ同様の傾向であった。副作用として発疹3例がみられ、肝機能検査値異常が5例にみられたが本剤との因果関係は明らかでなかった。

考案：臨床効果対象症例 84 例中の有効率は 61.9% と高く、とくに起炎菌不明の敗血症疑い症例および好中球数  $100/\text{mm}^3$  以下の感染症に対してそれぞれ 57.1%、50% の有効率を示したことは CZX の血液疾患合併感染症に対する優れた有用性を示す成績と考えられた。

#### 145. 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Cefpiramide の効果

阪神造血器疾患感染症研究グループ  
谷口信博・木谷照夫・永井 清保  
堀内 篤・正岡 徹・安永幸二郎  
川越裕也・米沢 毅・大久保 滉

目的：白血病など造血器疾患の治療時は、著明な白血球減少や免疫能の低下を生じ易感染状態になりやすく、感染症を合併するとしばしば重篤になる。造血器疾患の治療が飛躍的に進歩している現在、従来にも増してかかる感染症の克服が、予後を左右する重要な因子となっている。今回我々は、CPM を血液疾患に合併した感染症に投与したので、その治療効果を報告する。

方法：基礎疾患は、急性白血病 38 例、その他の白血病 6 例、悪性リンパ腫 5 例、再生不良性貧血・顆粒球減少症各 2 例、多発性骨髄腫 1 例、RAEM 1 例、計 55 例である。合併感染症は、敗血症 8 例、敗血症の疑い 40 例、肛門周囲膿瘍 2 例、その他 5 例である。CPM は、原則として単独で、1 回 2~4g を 1 例を除き 1 日 2 回点滴静注で投与した。

成績：CPM の効果は、著効 13 例 (23.6%)、有効 (36.4%)、有効率は 60.0% であった。感染症別の効果は、敗血症の疑い 23/40 (57.5%)、敗血症 5/8 (62.5%) で、*P. aeruginosa* による敗血症 4 例は全例有効であった。CPM 投与前と投与中止後の末梢好中球数の推移と有効率との関係は、増加時 12/14 (85.7%)・不変時 17/29 (58.6%)・減少時 4/12 (33.3%) であった。副作用は発疹 2 例、肝機能異常 4 例、腎機能異常 2 例 (1 例は肝機能異常) にみられたが、重篤なものはみられず、全例投与中止後速やかに回復した。

結語：本検討により、1 日 2 回の CPM 投与で有効率が 60.0% と、血液疾患合併感染症としては高い値が得られた。*P. aeruginosa* による敗血症 4 例全例に有効であったことは、CPM の特徴である血中の持続時間が長く、*P. aeruginosa* に強い抗菌性を有することを支持している。

#### 146. 急性白血病および悪性リンパ腫の合併感染症について

吉岡 宗・間瀬勲史・藤竹英樹  
米津精文・前原敬悟・岡本緩子  
安永幸二郎

関西医科大学第一内科

上田 良弘・大久保 滉  
付属洛西ニュータウン病院

1975 年より 1982 年における急性白血病 171 例、悪性リンパ腫 59 例につき感染症の実態を調べた。

方法および結果：38°C 以上の発熱が 48 時間以上持続しているものを取りあげ、輸血あるいは薬剤による発熱ないし腫瘍熱は除外した。急性白血病延べ 171 例中 54.9% (94 回)、悪性リンパ腫 59 例中 71.2% (42 回) の感染が起こっており、両疾患群ともに呼吸器感染症が最も多く、次いで尿路感染症、敗血症、膿瘍の順で、不明熱が 25% 前後あった。急性白血病では感染発症時の好中球数数は 1,000 以下が多く、特に敗血症では 100 以下が多い。また感染治療時に発症時より好中球数がむしろ減少しているものもある。悪性リンパ腫ではリンパ球減少時(好中球増加時)に発熱が多い。また感染死亡例の発熱初日の好中球数は死亡直前の好中球数とほぼ変化なく死に至っているのがほとんどで、特に敗血症にその傾向が強い。各種感染症での死亡率は、敗血症単独で 36.4%、敗血症+肺炎 91%、さらに他に感染巣がある時は 100% であった。一方、死亡原因については、出血死が 13.3% を占め、何らかの感染が関与して死亡しているものが 80% 近くある。感染時の分離菌は、*E. coli*、*Klebsiella*、および *Ps. aeruginosa* が 50% 以上を占め(敗血症、呼吸器、尿路および膿瘍など)、殊に敗血症では、それらが原因菌となって死亡しているものが 74% に及んでいる。一方、真菌が 23% も分離され、それも死につながっている例がほとんどであった。

結語：急性白血病および悪性リンパ腫の合併感染症には呼吸器感染症が多い(クリーンルーム外での治療)。

#### 147. ピペラシリンとアミカシン二者併用による顆粒球減少性感染症の経験的治療

三比 和美・服部 理男  
埼玉県立がんセンター血液科

目的：各種悪性腫瘍の制癌剤治療後に合併する顆粒球減少性感染症に対して PIPC と AMK の二者併用によ

る経験的治療を行ないその効果および副作用について検討した。

対象：1979年8月より1983年4月まで埼玉県立がんセンターに入院した造血管腫瘍を中心とした各種悪性疾患60例に延べ85回投与したが、腫瘍熱および肝炎の4例を除外した81の発熱を対象とした。年齢は平均45歳（分布15～70）で、男女比は半々であった。治療開始時顆粒球 $100/\text{mm}^3$ 以下が40%あり、ショックを伴ったものは3例あった。腸管滅菌は44例に行なっていた。抗生物質の投与期間は平均7.8日（分布4～21）であった。

投与方法：PIPCは1回4.0gを6時間ごとに、AMKは1回200mgを6時間ごとに、いずれも30分以上かけて点滴静注した。

成績：FVOは除外し感染症の認められた症例についてのみ効果を判定した。起炎菌の判明した感染症の頻度は22例（27%）で、このうち13例（59%）に有効であった。菌血症は6例あり5例に有効であった。また、起炎菌は不明であったが臨床的に感染症の認められた症例の頻度は29例（36%）で、このうち13例（48%）が有効であった。感染症の認められた症例の全体では27/51（54%）に有効であった。その他原因不明熱が30例（37%）存在した。各種起炎菌に対する有効率は緑膿菌6/8、大腸菌0/3、セラシア2/3、クレブシラ0/2に有効で、グラム陰性桿菌全体では11/19（58%）に有効であった。感染部位別では肺炎3/16、原発性菌血症3/3、口腔の炎症9/12、咽頭炎3/5、肛門周囲炎3/5等に有効であった。副作用としては、肝機能障害が主であったが、腎機能障害が3例にみられた。

結論：PIPCとAMK二者併用療法は安全で顆粒球減少性感染症の治療に有効な併用薬剤と思われた。

#### 148. 造血管悪性腫瘍治療中に合併した真菌感染症に対する静注用 Miconazole の投与成績

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

目的：造血管悪性腫瘍に合併した、深在性真菌症に対する Miconazole（以下 MCZ）の投与成績につき報告する。

対象：昭和56年1月から昭和58年3月までに、当科に入院した造血管悪性腫瘍に合併した、重篤な深在性真菌症23例である。感染症の種類は、肺炎11例、真

菌血症3例、髄膜炎2例、肛門周囲膿瘍1例、汎発性真菌症6例である。起炎菌は、*C. albicans* 17例、*C. tropicalis* 3例、*Cr. neoformans* 2例、*Tr. beigelli* 1例である。Yeast Nitrogen Base broth にて、MCZ の感受性を、24例中14例で測定した。MCZ の臨床的效果が期待できる、 $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$  までに14例中12例が分布していた。23例中13例はMCZ の併用投与例で、主な併用剤は5-FC、amph-B 大量内服であった。経口投与が不可能で、amph-B 静注は副作用が強く使用できない10例で、MCZ を単独投与した。

投与方法：1回150～400mg/日を、1～2時間の点滴にて投与し、これを1日2～3回くり返した。1日の投与量は300～1,200mg/日、投与期間は3～52日、平均13.4日であった。

結果：MCZ 単独投与10例中、臨床的、細菌学的効果は、汎発性真菌症の1例のみみられた。肺炎6例中3例で、細菌学的効果がみられた。MCZ、5-FC、amph-B 大量内服を併用した、11例中7例で、臨床的、細菌学的効果がみられ、MCZ 単独投与よりも良好な結果が得られた。*in vitro* の成績で、MCZ の臨床的效果が期待できる $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下の感受性を示した12例中5例で、有効であった。副作用は、GPT 軽度上昇が1例のみみられた。

考按：造血管悪性腫瘍に合併した真菌感染症は、診断が困難で、重篤なことが多く、真菌感染症を疑えば、早期に治療を開始する必要がある。しかし、経口投与が不可能であったり、amph-B 静注は、副作用が強く、真菌感染症の診断確定まで、投与をためらうことが多い。MCZ は *in vitro* の抗真菌活性も良好で、副作用も少ないことから、早期に静注投与を開始できる点において有用な薬剤ではないかと考える。

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

第2報 真菌感染症について

武田 元・林 直樹・大野康彦  
吉田和清・庭山昌俊・荒川正昭  
新潟大学医学部第二内科

compromised host における真菌感染症、特に肺感染症の生前診断は困難であることがしばしばで、多くは剖検によって初めて診断される。また、真菌感染症が強く疑われても決め手がなく、さらに患者の全身状態が悪いことが多いために、Amphotericin B のような毒性の強い抗生剤を使用することをためらうこともある。このたび、私どもは低毒性の注射用抗真菌剤である Miconazole を入手し、白血病の2例の肺真菌症と糖尿病に急性

腎不全を併発した1例の真菌による腎盂腎炎に使用し、きわめて良好な成績を得たので報告する。

症例1は22歳の男性で、急性白血病の診断で寛解導入療法中に、胸部X線写真で膿瘍様陰影を認めた。白血球と好中球の減少につれて発熱が出現し、両側全肺野に肺炎様陰影が加わった。肺真菌症を疑って Miconazole 1日1.2gの点滴静注と Flucytosine 1日6gの経口投与を試みたところ、肺炎様陰影は消失した。症例2は47歳の男性で、外来で急性骨髄性白血病の寛解維持療法中に再燃をきたして入院した。その後高熱が出現し、胸部X線写真で胸水の貯留と左下葉に空洞様陰影を認めた。頻回の喀痰培養中1回のみ *Aspergillus* を分離し、肺CTで左下葉の空洞内に菌球を認めたために、肺アスペルギルス症と診断した。Miconazole と Flucytosine を併用したところ速やかに解熱し、血沈、CRP など改善した。症例3は52歳の女性で、急性腎不全で入院した。ただちに血液透析を施行して腎不全は脱したが、膿尿は持続して38°C台の発熱が出現した。尿培養で *Candida albicans* を $10^5$ 以上/ml分離したために、Flucytosine を経口投与したところ速やかに解熱した。しかし、膿尿は持続して尿培養で *Candida* は消失しなかった。さらに、血沈の著明な亢進、CRPの強陽性が続いたために、Miconazole 1日400mgを18日間点滴静注した。その後膿尿は軽減し、尿中の *Candida* も消失したために退院した。

## 150. 内科領域における真菌症と Miconazole による治療成績

沢江 義郎

九州大学医療技術短大部

岡田 薫・熊谷 幸雄

九州大学医学部第一内科

内科領域における難治性感染症の一つとして真菌によるものが増加しつつある。とくに compromised host の増加に伴って、各種真菌症の合併が問題となっている。最近、副作用の少ない静注用薬剤である Miconazole が開発され、臨床応用の機会を得たので、Miconazole の基礎的、臨床的検討を試みた。

Miconazole の臨床分離株の酵母様真菌に対する抗菌力(MIC)は、*C. albicans* 88株では大部分が5~20 µg/mlで、2株が80 µg/ml以上で、*C. tropicalis* 16株では殆どが5~20 µg/mlであった。*T. glabrata* 28株ではすべて5 µg/ml以下で、多くが0.16~0.63 µg/mlであった。*Cryptococcus* 6株ではすべて0.16 µg/ml以下

であり、その他の菌種も多くが10 µg/ml以下であった。

健康成人男子3名に Miconazole 200 mg を80分かけて点滴静注したところ、1名は点滴終了時に0.14 µg/mlの血清中濃度が認められたが、1時間後には0.08 µg/ml以下となっていた。1各は点滴終了時のみ0.08 µg/mlで、他の1名は点滴終了後6時間まですべて0.08 µg/ml以下であった。尿中排泄をみると、6時間後までに3.7%、1.0%、0%といずれもごく僅かであった。

九大第一内科および関連施設でのカンジダ血症3例、その他のカンジダ症7例、クリプトコッカス髄膜炎3例、肺アスペルギルス症4例の計17例に Miconazole を1日0.6~1.2g、4~180日間使用した。また、10~20mgの髄注あるいは気管内注入を単独または併用で行なったものもある。いずれも重篤な基礎疾患を有するものであり、各種抗生物質、5-FCの併用されたものも多かった。臨床効果は有効10例、無効7例で、有効率59%であった。起炎菌の消失率は53%であった。副作用として嘔気が2例、12%に認められ、好酸球増多、GOT、GPT、ALP上昇、Cholesterol上昇が各1例認められた。

## 151. 開胸術後患者における Cefmenoxime 静注投与の胸水移行の検討

田村陸奥夫・松浦雄一郎・山科秀機

肥後 正徳・藤井 隆典

県立広島病院胸部外科

胸部外科領域における術後感染は、術後管理の一つの大きな課題である。私共は開胸術後患者における新しく開発されたセフェム系注射剤 Cefmenoxime の胸水移行の検討を行なってみた。

方法：肺癌3例、自然気胸6例、縦隔洞腫瘍1例の計10例に対し、開胸術後に Cefmenoxime 1gを1時間かけて点滴静注投与し、経時的に30分、1時間、2時間、3時間、5時間、7時間の Cefmenoxime 血清内濃度及び胸水移行濃度の測定を行なった。なお、Cefmenoxime の濃度は *P. mirabilis* 21100 菌を用いてアガーウェル法にて測定した。

結果ならびに考按：Cefmenoxime 1時間点滴投与後の血清濃度は投与開始後1時間目に最高濃度43.69 µg/mlに達し、以後漸次濃度は低下し3時間目には4.14 µg/mlを呈した。胸水移行濃度は投与開始後3時間目に最高濃度7.61 µg/mlに達し、以後漸次濃度は低下したが、7時間目においても5.06 µg/mlを呈していた。

7例の薬動学的解析を行なった結果では、血清最高濃度1時間目 41.5  $\mu\text{g/ml}$ 、胸水最高移行濃度 3.64 時間目 6.86  $\mu\text{g/ml}$  であった。

Cefmenoxime の抗菌力は第3世代セフェム系注射剤の中でも比較的強いとされており、本剤の血清濃度および胸水移行濃度は胸部外科術後感染症の起炎菌となると予想されるグラム陽・陰性菌を充分カバーできるものといえよう。

まとめ：Cefmenoxime 1g を1時間点滴静注投与し、血清濃度、胸水移行濃度を測定したが、血清最高濃度は1時間目 43.69  $\mu\text{g/ml}$ 、胸水移行最高濃度は3時間目 7.61  $\mu\text{g/ml}$  を得た。また、薬動学的解析では血清最高濃度1時間目 41.5  $\mu\text{g/ml}$ 、胸水最高移行濃度 3.64 時間目 6.86  $\mu\text{g/ml}$  となり、術後感染症に対する治療効果を充分期待できるものと考えられた。

## 152. 化学療法剤の胸水移行に関する研究

高橋 保博・鈴木 明

札幌医科大学第3内科

目的：胸膜炎を発症させたウサギに化学療法剤を投与し、薬剤の蛋白結合率と濃度変化、および胸水移行の関連性について検討した。

方法：ウサギは胸膜炎群と対照群とに分け、1群は3羽とした。薬剤は分子量が近似し、ウサギ血清との蛋白結合率の異なる GM, PIPC, SBPC, CEZ の4剤を使用した。GM は 10 mg/kg、他剤は 80 mg/kg を筋注した。薬剤濃度の測定は bioassay で検定菌は *B. subtilis* ATCC 6633 を使用し、Paper disk 法で行なった。蛋白結合率の測定、検体の遊離型の分離は遠心限外濾過法で行なった。

結果 1) 血清中の結合部分と蛋白結合率：薬剤の蛋白結合率は、GM 0.01%、PIPC 21.94%、SBPC 42.56%、CEZ 87.47% である。血清濃度中に結合部分の占める率は GM 2.82%、PIPC 33.33%、SBPC 52.41%、CEZ 85.03% である。両者は  $r = -0.979$  ( $P < 0.05$ ) で正の相関を示す。

2) 胸水中の結合部分と蛋白結合率：炎症群では、24時間群で結合部分の比率が GM 37.89%、PIPC 30.98%、SBPC 59.43%、CEZ 78.26% で  $r = 0.918$  ( $P < 0.05$ ) である。72時間群で GM 9.48%、PIPC 26.74%、SBPC 46.89%、CEZ 65.29% で  $r = 0.979$  ( $P < 0.05$ ) である。対照群では両者にこのような関係を認めない。

3) 胸水への移行率と蛋白結合率：血清、胸水の総濃度曲線より AUC (曲線下面積) を計算し、両者の比を移行率とした。移行率は GM 76.20%、PIPC 67.70%、

SBPC 52.40%、CEZ 15.13% で、移行率と蛋白結合率は  $r = -0.991$  ( $P < 0.01$ ) で逆相関を示す。

## 153. 開心術中の Cefazolin, Cephalothin および Cefprozime の血中濃度、心筋内濃度に関する検討

長岡真希夫・横田博雅・中田精三

大阪警察病院心臓血管外科

目的：心臓外科領域においても、術後感染防止に予防的抗生剤の投与は重要である。しかしながら心筋内濃度に関する報告は少ない。今回、我々はよく使用するセフェム系抗生物質である Cefazolin (以下 CEZ と略す)、Cephalothin (以下 CET と略す) と Cefprozime (以下 CZX と略す) について血中濃度、心筋内濃度を測定し予防的投与方法について検討する。

対象および方法：当科にて昭和 54 年 9 月より昭和 58 年 4 月までに施行した開心術症例 55 例に対して、開心術の直前に抗生剤 2g を静脈内投与し (CEZ 19 例、CET 12 例、CZX 24 例) 各症例について開胸操作中、投与後 15, 30, 45, 60, 90, 120 分のうちの一時点で右心耳の一部を採取し、同時に採血も行ない、その濃度を測定した。

結果：平均血中濃度は抗生剤投与後 30 分で CEZ 237  $\mu\text{g/ml}$ 、CET 94  $\mu\text{g/ml}$ 、CZX 112  $\mu\text{g/ml}$  であり、投与後 60 分では CEZ 212  $\mu\text{g/ml}$ 、CET 40  $\mu\text{g/ml}$ 、CZX 83  $\mu\text{g/ml}$  であり、CEZ が最も高値を示し、次いで CZX、CET の順であった。血中半減期は CEZ 60 分、CET 27 分、CZX 73 分であった。また平均心筋内濃度は抗生剤投与後 30 分で CEZ 80  $\mu\text{g/g}$ 、CET 16  $\mu\text{g/g}$ 、CZX 59  $\mu\text{g/g}$  であり、投与後 60 分で CEZ 43  $\mu\text{g/g}$ 、CET 2.2  $\mu\text{g/g}$ 、CZX 31  $\mu\text{g/g}$  で CEZ、CZX が高値を保っているのに対して CET は投与後経時的に著しい心筋内濃度の減少を認めた。心筋内半減期は CEZ 79 分、CET 11 分、CZX 56 分であった。心筋内濃度と血中濃度の比 (M/S) は抗生剤投与後 30 分で CEZ 0.4、CET 0.17、CZX 0.56 であり、投与後 60 分で CEZ 0.25、CET 0.06、CZX 0.42 であり、CZX、CEZ は良好な心筋内移行を持続した。以上の心筋内濃度パターンより、投与方法を検討すると、成人の場合、CEZ で  $2\text{g} \times 2/\text{日}$ 、CET で  $2\text{g} \times 4/\text{日}$ 、CZX で  $2\text{g} \times 2/\text{日}$  が必要であると考えられた。

154. 実験的細菌性心内膜炎の研究  
 抗生剤の vegetation 内濃度について

東 條 雅 宏  
 伊勢慶応病院小児科

山下直哉・老川 忠雄・砂川慶介  
 城崎慶治・岩崎由紀夫・岩田 敏  
 佐藤吉壮・小佐野 満  
 慶応義塾大学小児科

今回私共は、実験的に心内膜炎を作製し、vegetation (以下 V. と略) 内の抗生剤の濃度を測定し、検討したので報告する。

方法：実験的心内膜炎の作製は、白色家兎を用いて既報のごとく DURACK らの方法に準じて行なった。作製後、抗生剤を投与し経時的に屠殺して V. を摘出し、V. 内濃度および血中濃度を測定した。投与した抗生剤は、① penicillin G (以下 PCG) 16 万単位/kg one shot 静注、② ampicillin (以下 ABPC) 100 mg/kg one shot 静注、③ piperacillin (以下 PIPC) 100 mg/kg one shot 静注で、さらに PCG に関しては、4 万単位/kg/hr. の速度で持続点滴静注した場合も検討した。抗生剤の濃度測定は、*Streptococcus pyogenes* strain 12 を検定菌とした毛細管による重層法で行なった。

結果：① PCG one shot 静注：V. 内濃度の各時間における平均値は、15 分値 15  $\mu\text{g/g}$ 、30 分 24、1 時間 5.9、2 時間 1.0 で、30 分における血中濃度との比は、126% であった。

② ABPC one shot 静注：V. 内濃度の平均は、15 分値 30  $\mu\text{g/g}$ 、30 分 47、1 時間 13、2 時間 4.2 で、30 分における血中濃度との比は 109% であった。

③ PIPC one shot 静注：V. 内濃度の平均は、15 分値 66  $\mu\text{g/g}$ 、30 分 83、1 時間 3.7、2 時間 2.2 で、30 分における血中濃度との比は、87% であった。

④ PCG 持続点滴静注：血中濃度は約 3 時間で plateau に達し、4 時間値の平均は、15  $\mu\text{g/ml}$  であった。V. 内濃度は、約 4 時間で plateau となり 4 時間値の平均は、5.6  $\mu\text{g/g}$  で血中濃度との比は、37% であった。

考按：PCG, ABPC, PIPC one shot 静注では、多少の違いはあるものの、同様の濃度曲線を得、血中濃度と比較して充分高い peak 値が得られた。PCG に関して、持続点滴静注での V. 内への移行率は、約 37% と比較的良好で、高い血中濃度が維持されているという条件の下では、持続点滴静注の有効性が示唆された。

155. 腎不全時における Ceftazidime (SN 401) の血漿中および尿中排泄動態について

大川光央・中嶋孝夫・庄田良中  
 池田彰良・折戸松男・沢木 勝  
 菅田敏明・島村正喜・平野章治  
 金沢大学泌尿器科

美 川 郁 夫  
 厚生連高岡病院泌尿器科

奥 村 和 夫  
 新日本実業東京研究所

注射用セフェム系抗生剤 Ceftazidime (SN 401) の腎不全時における動態の変化について検討した。

対象は、健康成人ボランティア 7 例および種々の程度の腎機能障害を有する 32 例の計 39 例であった。

方法は、本剤 500 mg を静注し、経時的に採血、採尿した。血漿中および尿中濃度の測定は、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層 paper disc 法で行なった。なお、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 (Ccr) を用い、薬動力学的解析は two-compartment open model に従った。

本剤投与後の血漿中濃度は、 $\alpha$ -phase では腎機能障害による影響をあまり受けなかったが、 $\beta$ -phase では腎機能の低下に伴い遷延化する傾向がみられ、Ccr と消失速度定数 ( $K_{e1}$  および  $\beta$ ) との間には有意の相関関係が認められた (いずれも  $P < 0.01$ )。また、 $\beta$ -phase における血漿中濃度半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) は、腎機能正常者 7 例では平均 1.67 時間で、腎機能の低下に伴い延長し、Ccr 10 ml/min 未満の 10 例では平均 14.37 時間であった。本剤投与 24 時間後までの尿中回収率は、腎機能正常者では平均 88.2% で、腎機能の低下に伴い減少し、Ccr と本剤の腎クリアランスとの間には有意の相関関係が認められた ( $P < 0.01$ )。

以上、本剤は腎を主たる排泄経路とする抗生剤であり、そのため本剤を腎不全患者に投与する際は血中濃度の遷延化に注意を払う必要がある。

## 156. 慢性腎不全患者における 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

目的: Cephalosporin 系抗生剤である 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。

対象および方法: 血液透析中の患者 6 例について 3 か月以上の間隔をおいて血液透析直前、血液透析直後、血液透析後および 24 時間後に、食餌療法中の患者 7 例に CTX 1g を one shot 静注し、Bioassay および HPLC 法により血中 CTX, Desacetyl-CTX 濃度を測定した。

成績: CTX 血中濃度 慢性腎不全患者の 2 群の投与後の濃度は透析前、透析後投与にかかわらず健常人に比べて高値を示し、血中半減期は食餌療法中の患者、血液透析中の患者の非透析時は健常人に比べて著明に延長しているが、血液透析時はほぼ同程度であった。24 時間値は 0 に近く、12 時間値でも有効血中濃度とはいいがたかった。

Desacetyl-CTX 血中濃度 食餌療法中の患者の血中濃度は健常人に比べて 30 分値、最高値とも高く、最高値を示す時間が遅延していた。

血液透析中の患者の非透析時も同様の傾向を示したが、より高値であった。透析時も同一傾向であるが最高値は健常人に比べてやや高値を示す程度であった。

考按および結語: 慢性腎不全患者では CTX の血中濃度はより高い濃度が持続し、半減期も延長していた。Desacetyl-CTX の血中濃度も長時間高い濃度が持続した。両者とも血液透析により除去されることが示された。以上より有効血中濃度を得るために血液透析後の投与および少なくとも 12 時間ごとの再投与が望ましいと考えられた。

## 157. 腎機能障害患者における Cefotaxime-Na(CTX) の体内動態に関する検討

田口 治・高田一男・佐々木司

祐川博康・斉藤公男・林 雅人

平鹿総合病院 2 内科

目的: 腎機能障害者に抗生物質を用いる際にはその体内動態を知ることが重要である。今回我々はセフェム系抗生物質 CTX を種々腎機能障害患者に静脈内投与し、

血清中濃度および尿中排泄の推移について検討した。

方法: 入院中の種々腎機能障害を有する患者 20 名に CTX 1g を静注し、経時的に採血・採尿して、血清中濃度あるいは尿中濃度を *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする bioassay 法で測定した。腎障害の程度は Ccr の値を指標とし、正常群 (Ccr > 90 ml/min)、軽度障害群 (Ccr 90-60 ml/min)、中等度障害群 (Ccr 60-30 ml/min)、高度障害群 (Ccr < 30 ml/min) の 4 群に分けた。

結果: 各群の血清中濃度は注射 1/2 時間後に最高値が認められ、正常群では 12 時間後には測定限界以下となった。しかし腎機能障害群では 24 時間後でも血清中に薬剤が認められ、各々の濃度は軽度障害群で平均 0.08  $\mu\text{g/ml}$ 、中等度障害群で平均 0.24  $\mu\text{g/ml}$ 、高度障害群で平均 0.67  $\mu\text{g/ml}$  を示した。またそれに伴って軽度・中等度・高度障害群の血清中半減期は正常群に比べ各々約 2.0 倍、2.9 倍、4.0 倍延長することが認められた。一方、注射後 12 時間までの尿中回収率は正常群が平均約 65% であったのに対し、軽度・中等度・高度障害群では各々平均約 54%、39%、15% であった。

考察: 腎排泄型の抗生剤投与にあたっては腎機能に応じてその投与量・投与間隔を考慮する必要がある。今回検討した CTX は腎機能低下患者に対しても血清中からの消失が比較的速やかであるものと思われた。しかし腎機能障害の程度が高度になるとその投与方法を考慮する必要があることが示唆された。

## 158. Cefmenoxime (CMX) の泌尿器臓器移行の検討

松本充司・吉岡 進・清家 泰

森田 勝・竹内正文

愛媛大学泌尿器科

CMX の泌尿器臓器、特に腎、膀胱、前立腺腫への組織内移行を検討した。術前に CMX 1g を one shot で静注。組織採取時同時に採血し、両者の CMX 濃度を薄層カッパ法により測定した。

1. 腎組織移行について: 腎腫瘍 4 例、腎結石 4 例、腎杯憩室 1 例の 9 例で腎組織を摘除し、CMX 濃度を測定した。静注後 53 分から 180 分の間に採取したが、23.9 から 268  $\mu\text{g/g}$  と高い組織内濃度を得た。

2. 膀胱組織移行について: 膀胱腫瘍にて膀胱全摘除術を施行した 7 例で、肉眼的に正常組織とみられる部位を測定した。CMX 静注後 45 分から 260 分の間に採取したが、11.3 から 131.4  $\mu\text{g/g}$  と高い組織内濃度を得た。

3. 前立腺腫組織移行について: 経尿道的前立腺切

除術 20 例, 恥骨後式前立腺摘除術 3 例, 膀胱全摘除術 2 例の計 25 例で前立腺腺腫を採取した。CMX 静注後 30 分以内での採取は 3 例, 30 分から 60 分で 7 例, 60 分から 90 分で 6 例, 90 分から 120 分で 8 例, 120 分以上で 2 例であった。組織濃度は静注後 20 分で 24.4  $\mu\text{g/g}$  と最高値をとり, 以後時間の経過とともに漸減するが, 120 分を超えても 6.4  $\mu\text{g/g}$  程度の濃度を維持した。血清濃度と腺腫濃度とは有意の正の相関をもち, 血清濃度に比例して腺腫の濃度は増加すると考えられた。

泌尿器臓器の CMX 組織内濃度と, 臨床分離菌株の MIC 濃度とを比較すると, グラム陽性菌, グラム陰性菌の MIC 濃度を上回っており, CMX は泌尿器臓器の感染に対して, 充分の臨床効果を発現しえるものと考えられた。

### 159. Ceftizoxime (CZX) の腎組織移行について

大塚 薫・宮城武篤・遠藤博志  
松戸市立病院泌尿器科

易感染性である罹患腎への薬剤移行を測定することは感染時における化学療法を施行する上で有意義なことである。我々は CZX の罹患腎への組織移行について検討した。

対象疾患は腎結石 8 例, 水腎症 3 例, 腎盂腎炎 1 例の 12 例であり, 施行手術は腎摘出術 6 例, 腎部分切除術 2 例, 腎切石術 4 例である。手術前, CZX 1.0 g を生食 20 cc にとかし, one shot で静脈内投与した。腎組織摘出までの時間は 40 分より 150 分までであり, 摘出と同時に血清内濃度の測定も行なった。薬剤濃度測定にはディスク法を用い, *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした。全例総腎機能は正常範囲内であった。

血清内濃度の最高は 40 分で 53  $\mu\text{g/ml}$  であり, ほぼ経時的に減少し, 最小は 150 分で 21.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。腎組織内濃度は最高 155  $\mu\text{g/g}$  より最小 9.32  $\mu\text{g/g}$  まであり, その値は採取時間と相関を認めなかった。腎組織内濃度と血清内濃度比は 0.28 より 3.82 までであった。

対象症例の 12 例を腎盂撮影上にみられた, 機能的ならびに形態的变化と手術時所見とを加味して水腎群, 萎縮群, 正常群の 3 群に分類して検討した。

水腎群は 6 例あり, 高度水腎を呈した症例では血清比 0.28 と最低を示した。

萎縮を呈した症例は 2 例あり, 血清比は 2.05, 3.87 と高値であった。

正常群は 4 例あり, 血清比は同等かまたは高値を示し

た。

12 例中 2 例に尿路感染を認めた。*P. mirabilis* と *E. coli* であった。その MIC は最小の腎組織内濃度である 9.32  $\mu\text{g/g}$  より低値であり, またこの値は大部分の尿路感染症の起原菌に対して十分に治療可能であり, CZX は腎感染症に使用するに有効な薬剤であると思われる。

### 160. 水腎家兎における gentamicin の生体内動態に関する実験的研究

元井 勇・大川光央・久住治男  
金沢大学医学部泌尿器科

正常家兎および片側水腎家兎における gentamicin (GM) の薬動力学的解析結果を, 第 28 回化療東日本総会にて発表した。今回はさらに両側水腎群を加えて検討し, また各群における分腎機能, GM 分腎排泄, および腎組織内 GM 濃度について検討した。

方法: 雌性家兎(日本白色種)を用い, 水腎は尿管下部を不完全結紮し, 1 週間後のものを用いた。両側水腎家兎 6 羽については GM 5 mg/kg 静注後 240 分までの採血, 採尿を行なった。次に正常家兎 10 羽, 片側水腎家兎 14 羽, 両側水腎家兎 10 羽について GM 静注後 60 分までの採血, 分腎尿の採取を行ない, 腎組織内 GM 濃度も測定した。なお GM 濃度は SLFIA 法 [Ames] を用いて測定した。

結果: 両側水腎群について GM 静注後 240 分までの血清中濃度を two-compartment open model に従って解析し, 薬動力学的パラメーターを求めた。正常群と片側水腎群では各パラメーターに有意の差を認めなかったのに対し, 両側水腎群では  $\beta$ ,  $K_{el}$ , body clearance の低下,  $T_{1/2\beta}$  の延長, AUC の増加を示した。個々の家兎の Ccr と  $\beta$ ,  $K_{el}$ , body clearance の値はそれぞれ有意の相関を示した。分腎における Ccr, GM の renal clearance ( $C_{GM}$ ) は正常群に比べ片側水腎群の健腎側で増加, 水腎, 特に片側水腎群の水腎側で低下を示し, 両者の間には有意の相関が認められた。分腎の自由水再吸収量, 尿中 GM 濃度の血清中濃度に対する比は片側水腎群の健腎側では正常群と有意差なく, 水腎側, 両側水腎群では低下を示した。GM 静注 60 分後の腎組織内濃度は皮質, 髄質ともに水腎で低く, 皮質内濃度と Ccr との間には有意の相関が認められた。

まとめ:  $C_{GM}$ , 尿中 GM 回収率は総腎においての検討でも, 分腎においての検討でも Ccr とよく相関した。尿中 GM 濃度は水腎で低下を認め, 水腎による濃縮能低下の影響が示唆された。



## 161. 小児の水腎症および VUR 腎：尿中抗生物質排泄よりみた機能評価(第1報)

宮野 武・下村 洋  
新井 健男・駿河敬次郎  
順天堂大学小児外科

V. U. R. (膀胱尿管逆流) 患者(両側3例, 片側7例)と右腎盂尿管移行部狭窄による水腎症1例において尿中 Cefmetazole (CMZ) の移行からみた患腎機能評価を検討した。V. U. R. 患児では尿管再移植後, スプリントチューブを留置, また水腎症では腎盂形成術施行後の腎瘻よりの尿を採取し, 膀胱尿と比較した。その結果, 片側 V. U. R. 患児の腎機能は Grade I-III まででは尿中抗生物質濃度の患側対健側の比と良く相関した。またクレアチニン・クリアランスから予想される以上に尿中抗生物質濃度は高かった。しかし Grade IV および PVJ 狭窄性水腎症では低くなり腎機能の著明な荒廃が示唆された。

## 162. Sisomicin 点眼液の眼内移行に関する研究

大石 正夫・永井 重夫  
新潟大学眼科

Sisomicin (SISO) の眼局所用製剤, 点眼液としての有用性を知る目的で, 点眼による眼内移行の動態につき検討した。

方法: 正常家兎眼に 0.3% SISO 点眼液を5分ごと5回点眼して, 経時的に眼組織内濃度を測定した。また, アルカリ腐蝕角膜の炎症眼をつくり, 同様に点眼して眼組織内移行を検討し, 正常眼と比較した。

結果: 正常眼では外眼部組織に  $0.06 \sim 2.12 \mu\text{g/g}$  の移行濃度をみとめ, 眼球内部では前房水に  $0.02 \sim 0.42 \mu\text{g/ml}$  の移行をみとめたが, 他組織では証明できなかった。炎症眼になると, 外眼部に  $0.04 \sim 18.78 \mu\text{g/g}$  と高い SISO 濃度の移行を示し, なかでも角膜にもっとも高い濃度を証明した。眼球内部へは前房水のみならず, 正常眼ではみとめられなかった他組織にも SISO 濃度の移行が証明された。

炎症眼と正常眼における眼組織内濃度の比較では, 炎症眼角膜で正常角膜の 85~230 倍の高濃度がみとめられ, その他の組織でも数倍から数十倍高値の移行を示した。

考按ならびに結語: 0.3% SISO 点眼液の点眼により証明された眼組織内濃度は, 正常眼では *P. aeruginosa*

および *S. aureus* の 50% 発育阻止濃度 ( $\text{MIC}_{50}$ ) の有効濃度が得られた。炎症眼においては, 外眼部, 眼球内部ともに有効濃度以上の移行がみられ, とくに角膜, 前房水内濃度では, *P. aeruginosa*, *S. aureus* の 90% 発育阻止濃度 ( $\text{MIC}_{90}$ ) を上回る高濃度が得られた。

以上のことから, 0.3% SISO 点眼液は *P. aeruginosa*, *S. aureus* をはじめとするグラム陰性, 陽性菌による眼感染症, とくに角膜感染症に対して, 点眼治療効果が十分に期待できるものと考えられた。

## 163. 静注セフォチアム (CTM) の人角膜への移行について

井上幸次・中川成則・須田秩史  
西田輝夫・真鍋禮三  
大阪大学医学部眼科学教室

細菌性角膜感染症は予後がしばしば不良であり, 一般に重篤な視力障害を残す。その治療にあたり, 起炎菌の同定, 感受性テストによる有効な抗生物質の決定が必要であり, 積極的な化学療法が重要である。眼科領域では, 抗生物質は, 全身投与以外にも点眼, 結膜下注射等の局所経路で投与されるが, 重篤な細菌性角膜感染症では, 全身投与が必要であり, 抗生物質の角膜への移行が重要な要素となる。

今回, 私達は本邦で新しく開発されたセフォチアム (CTM) を静注した際のヒト角膜への移行を検討し, 血中濃度の変化と比較したので報告する。

全層角膜移植を行なう患者において, セフォチアム 1g を静注した後, 10分~120分後に適宜角膜をトレパン除去した。同時に静脈血を採血し, 角膜片および血清中のセフォチアム含量をアガーウェル法にて測定した。

血中濃度は, 静注後 10分で  $117.5 \mu\text{g/ml}$  の値を示し, 以後, 急速に低下し, 2時間で  $4.47 \mu\text{g/ml}$  まで下降した。これに比べ, 角膜組織内濃度は, 静注後 15分でピークとなり, その値は,  $6.77 \mu\text{g/g}$  であった。その後, 比較的ゆるやかに下降し, 90分後にも  $1.89 \mu\text{g/g}$  の値を保っていた。その血中濃度に対する比も 10%~18%の間で保たれていた。この濃度は, 角膜感染症において多くみられる種々の起炎菌の  $\text{MIC}_{90}$  よりも高く, しかも比較的長時間保たれることから, セフォチアム静注が, 細菌性角膜感染症に対して有効な治療法となりうると考えられた。

164. 高速液体クロマトグラフィー法による  
Cefmenoxime 点眼剤の眼内移行濃度  
測定

福田 正道・富井 隆夫

高橋 信夫・佐々木一之

金沢医科大学医学部眼科学教室

目的：新しい抗生剤の眼内の移行動態を知ることには細菌感染症に対し適切、かつ効果的な化学療法を行なう上で重要である。本実験では、最近、開発された Cefmenoxime 点眼液について、家兎眼における房水、角膜内移行濃度の測定を試みた。

方法：白色家兎 (2.0~2.5 kg) に 1% Cefmenoxime 点眼液を 5 分ごと 5 回集中投与後、5 分、30 分、60 分、120 分、180 分時点の房水、角膜内の Cefmenoxime の移行濃度を高速液体クロマトグラフィー法を用いて測定した。房水については同一サンプルを用いて、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を指示菌とした薄層カップ法により移行濃度の測定も併せて行なった。

高速液体クロマトグラフィー装置はデュボン高速液体クロマトグラフィー 830 型、カラムはゾルバックス-ODS、移動相は  $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} = 3 : 17$  を用い、流速は 1.0 ml/min. で、検出は UV 254 nm で行なった。

結果：高速液体クロマトグラフィー法による CMX の房水内移行濃度は 60 分で最高値  $0.2 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  を示したが、その他の時点では  $0.1 \mu\text{g/ml}$  以下であった。また同一サンプルの Bioassay 法による濃度値も 60 分時点で最高値  $0.1 \mu\text{g/ml}$  であり、その他の時点では、HPLC 法による値と同様  $0.1 \mu\text{g/ml}$  以下の値を示した。

角膜内移行濃度は点眼終了後 5 分で  $13.3 \pm 1.6 \mu\text{g/g}$  を示し、その後時間の経過と共に徐々に上昇し 30 分で  $16.9 \pm 10.4 \mu\text{g/g}$ 、60 分では最高値  $18.0 \pm 10.1 \mu\text{g/g}$  となり、その後は緩慢に減少し、120 分値は  $16.2 \pm 10.0 \mu\text{g/g}$ 、180 分値  $7.6 \pm 4.0 \mu\text{g/g}$  であり、5 分より 120 分まではほぼ同じレベルの濃度を維持していた。

考按：点眼のみでの房水内への薬剤移行は本剤でも高濃度値を期待することはできないが、角膜内へは点眼でも充分量が移行することが明らかになった。

165. CBA 術後における胆汁中抗生物質移行と胆汁酸代謝

下村 洋・宮野 武・新井 健男

出口英一・佐々木克典・駿河敬次郎

入戸野博\*

順天堂大学小児外科，小児科\*

CEPHEM 系抗生物質 Cefmetazole (CMZ) と Lata-moxef (LMOX) の胆汁中移行と胆汁酸代謝の相関を検討した。教室で根治術時造設する R-Y 脚の外胆汁空腸瘻 (駿河 II 法) は流出する胆汁全量が採取可能である。

まず胆汁中総胆汁酸値と血清中総胆汁酸値の比 (B/S 比) を求めたところ、この B/S 比は本症患児術後肝機能評価の上で現在最も有用な示標と考えられるものであることが判った。

次いで CMZ と LMOX の胆汁中移行とこの B/S 比の相関をみたところ、両者は極めて密接な相関を示した。すなわち B/S 比の高い程、胆汁中移行が良好となる正の相関を示した。

166. 先天性胆道閉鎖症術後症例における  
Cefoperazone の胆汁中移行と臨床病態

新井健男・宮野 武・下村 洋

出口英一・駿河敬次郎

順天堂大学小児外科

先天性胆道閉鎖症 (以下 CBA) の治療は肝門部肝空腸吻合術が行なわれるようになり、良好な成績が得られているが、術後の逆行性胆管炎は本症術後成績を左右する重大な合併症で、本症治療に際して、抗生剤療法は重大なポイントの一つである。我々は第 30 回本会においても CMZ, LMOX, CTM の CBA 術後例における胆汁中排泄結果を報告した。今回は胆汁中排泄が極めて良好とされる Cefoperazone (CPZ) の胆汁中排泄につき検討し、興味ある結果を得たので報告する。

症例：生後 3 か月から 4 歳 11 か月までの CBA 根治術後症例。男女ともに各 4 例。臨床病態により以下のごとく、3 群に分類：I 群 (吻合可能型、胆汁流出良好、黄疸なし、今回は症例なし)、IIa 群 (吻合不能型、胆汁流出良好、黄疸なし、3 例)、IIb 群：吻合不能型、胆汁流出不十分、黄疸残存、3 例)、III 群 (術後早期乳児例、胆汁流出良好、2 例)。検索方法：CPZ 50 mg/kg を 1 時間にて正確に静注、開始後各 1, 2, 3, 5 および 8 時間まで

の胆汁を採取、直ちに凍結保存。*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用いた Agar Well 法により胆汁中 CPZ 濃度を測定。胆汁流出量より単位時間排泄率、累積排泄率を算出、臨床病態各群との比較検討を行なった。なお 2 症例では異なる時期にも検索を施行した。

結果：① IIa 群：極めて良好な CPZ 胆汁中排泄濃度（最高 733  $\mu\text{g/ml}$ ）、累積排泄率（平均 2.95%/0~6 hr.）を示した。IIb 群：良好な排泄濃度（最高 22.5  $\mu\text{g/ml}$ ）と累積排泄率（平均 0.13%）をみたが、排泄の遅延と持続をみた。III 群：良好な排泄濃度（最高 16  $\mu\text{g/ml}$ ）と累積排泄率（平均 0.13%）をみた。

② 黄疸増悪、胆管炎時には、CPZ 胆汁中排泄の低下と遅延、持続を来たした。

③ CPZ の胆汁中排泄は極めて良好であり、また、患児の総合的肝機能を良く反映するものであった。

### 167. 閉塞性黄疸患者における Ceftriaxone の血中半減期短縮について

稲松孝思・浦山京子・島田 馨  
東京都養育院附属病院感染科

野 呂 俊 夫  
同 外 科

田 原 整  
日本ロッジエ

Ceftriaxone (CTRX) は蛋白結合率 (PB) が高く、血中半減期の長い薬動学的特性を示す新しい Cephem 系薬剤である。本剤の閉塞性黄疸患者における体内動態を検討し、あわせて *in vitro* の系で PB に及ぼす bilirubin の影響を検討した。

方法・成績：血清 creatinine 正常な高齢者 10 名に対し CTRX 1g を one shot 静注し、血中、尿中濃度推移を HPLC 法にて検討した。対象中 5 名は非黄疸例（平均年齢 72.4 歳、体重 48.2 kg、creatinine 0.8 mg/dl, bilirubin 0.8 mg/dl, albumin 3.6 g/dl）で、5 名は閉塞性黄疸例（平均年齢 77.4 歳、体重 40 kg, creatinine 0.4 mg/dl, bilirubin 8.4 mg/dl, albumin 2.9 g/dl）である。

投与後 1/6, 4, 12, 24, 48 時間後の血中濃度は非黄疸群で 194.4, 96.5, 55.2, 35.0, 12.0  $\mu\text{g/ml}$ 、黄疸群で 167.6, 59.3, 31.9,  $\leq 13.2$ ,  $\leq 5.0$   $\mu\text{g/ml}$  であった。24 時間までの尿中回収率は非黄疸群 52.5%、黄疸群 86.3% であった。two compartment model を用いた解析では、非黄疸群、黄疸群でそれぞれ  $T_{1/2}(\beta)$  13.0, 7.1 hr.,  $V_{\text{dss}}$  8, 10l, AUC 2.27, 1.09 mg·hr/ml, body clear-

ance 0.44, 1.26 l/hr., renal clearance 0.24, 1.13 l/hr. であった。

血清に bilirubin, CTRX を添加し、限外濾過法により PB を求めた。CTRX 濃度、bilirubin 濃度が高い程 PB は低下するが、CTRX 10  $\mu\text{g/ml}$  の時の PB は、bilirubin 非添加で 90.7%、bilirubin 10 mg/dl で 85.1%、bilirubin 20 mg/dl で 75.5% であった。

考察：若年健康成人における  $T_{1/2}(\beta)$  は 8.2 hr., 24 時間までの尿中回収率は 54.7% と報告されている。これに比べて非黄疸高齢者の半減期は 1.6 倍に延長しており、加齢に伴う薬物排泄臓器の潜在的機能低下によるものと思われる。一方、黄疸高齢者群では非黄疸群と同程度以下の肝腎機能と思われるにもかかわらず、CTRX の尿中排泄は促進し、血中半減期はむしろ短縮している。*in vitro* の実験から bilirubin 添加による PB の低下すなわち free の CTRX の増加が確認され、黄疸時の本剤排泄促進の原因の一つとして蛋白結合率の低下が関与しているものと思われる。

### 168. Cefpiramide (CPM) の胆汁中移行について

城 義政・谷口正哲・中村明茂  
三宅 孝・真下啓二・柴田純孝  
早川義秋・高岡哲郎・石川 周  
品川長夫・由良二郎  
名古屋市立大学医学部第一外科

目的：新しいセフェム系抗生剤である Cefpiramide (CPM) の胆汁および肝・胆道系組織への移行性について検討し、本剤の肝・胆道系感染症に対する有用性について考察を加えた。

方法：肝・胆道系疾患にて PTCD あるいは T-tube などの外瘻術の施行された 9 例について経時的に血中濃度、胆汁中濃度を測定した。胆石症手術例の 27 例では手術中に採取した胆嚢胆汁、総胆管胆汁、胆嚢壁、肝臓および血中濃度について測定した。CPM は全例 1g を one shot 静注した。濃度測定は bioassay 法によった。

成績：9 例の経時的に胆汁中濃度を測定した結果では、その胆汁中移行は投与後速やかにみられ、大部分は 2~4 時間あるいは 4~6 時間に最高濃度に達し、15.2  $\mu\text{g/ml}$  の 1 例を除きいずれも 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の高濃度で、最高 1,175  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が得られた。胆石症手術例の 27 例についてみると、まず胆嚢内胆汁では 25 例中 12 例が 1,000  $\mu\text{g/ml}$  を超える高濃度を示し、さらに総胆管内胆汁では 23 例中 17 例が 1,000  $\mu\text{g/ml}$  を超える濃度を示した。胆嚢壁および肝臓への移行も良好であっ

た。しかし肝機能障害の存在や結石の嵌頓例においてはその移行はやや障害される傾向にあった。

考察：CPM はグラム陽性球菌，グラム陰性桿菌の両方に対して有効な抗菌力を示す。また血中濃度は高くしかも長時間持続することが特徴とされている。胆汁および肝・胆道系組織に高濃度の移行がみられることは、本剤が肝・胆道系感染症に対してもより有用なものであると考えられた。

## 169. 胆道系感染症に対する Latamoxef の研究

(セフェム系抗生剤の胆汁移行について)

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・戸次 英一

同 内科

辻崎 正幸

札幌医科大学第一内科

西代 博之・吉本 正典

中西 昌美・葛西 洋一

北海道大学第一外科

Oxacephem 系抗生剤 Latamoxef (LMOX) を用い、胆道系疾患の手術に際して、500 mg 筋注を 9 例、1 g の静注を 6 例に使用、胆汁および胆嚢壁内の移行を検索した。500mg 筋注後の総胆管胆汁内濃度は 2 時間でピーク値に達し、90.8~195.0  $\mu\text{g/ml}$  を示した。1 g 静注後には 1 時間でピーク値に達し、143.0~228  $\mu\text{g/ml}$  を示した。胆嚢胆汁内濃度は筋注で 3.18~24.0  $\mu\text{g/ml}$ 、静注で 5.71~80.6  $\mu\text{g/ml}$  を認めた。胆嚢壁内濃度は筋注で 1.97~8.50  $\mu\text{g/g}$ 、静注で 11.4~24.6  $\mu\text{g/g}$  を示した。

胆道系疾患における抗生剤の胆汁移行は、主として総胆管胆汁への移行で検討され、胆汁移行の良好な抗生剤が胆道系感染症に有用であるとされている。患者の側よりは、黄疸、肝機能低下および癌の症例では、抗生剤の胆汁移行は不良であって、ピーク値も低濃度でかつピークに達する時間も遅れる傾向がある。薬剤の側から胆汁移行を検討すると、分子量、血清蛋白結合率、血中濃度持続時間と関係があり、分子量 450 以下は移行が比較的不良であり、650 以上は良好である。血清蛋白結合率の大きなものは良好であり、血中濃度持続時間の長いものが良好な移行を示す。しかし、若干の例外があり、分子量が 692.66 と大きな AC-1370 は 1 g 静注後 54.0~

76.0  $\mu\text{g/ml}$  と低い移行を示す。蛋白結合率が 8% と低い胆汁移行が 1 g 静注後 409.0~1,310.0  $\mu\text{g/ml}$  と良好な Cefotiam の例もある。また 3 位に tetrazol 基を有する Cephem 剤の胆汁移行は良好なものが大部分であるが、MT-141 は 1 g 静注後 20.0~42.5  $\mu\text{g/ml}$  と低濃度の移行を示した。胆汁移行の良好な薬剤として Cefpiramide は 0.5 g 静注後 1,040.0~3,250.0  $\mu\text{g/ml}$ 、Cefoperazone は 0.5 g 静注後 1,010.0~1,950.0  $\mu\text{g/ml}$ 、1 g 静注後 1,010~3,100.0  $\mu\text{g/ml}$ 、Cefmenoxime 1 g 静注後 1,030.0~1,454.0  $\mu\text{g/ml}$ 、Ceftriaxone 1 g 静注後 168.6~484.4  $\mu\text{g/ml}$  などが認められる。LMOX は中等度の胆汁移行を示し、比較的良好な薬剤の一つであるといえる。

## 170. 胆汁中抗生物質移行に関する臨床的検討

花谷勇治・福富隆志・横山 勲

新井健之・山田良成・斎藤敏明

川崎市立川崎病院外科

目的：全身投与した抗生物質の胆汁中への移行を経時的に測定し、抗生物質、投与量および投与方法による成績を比較検討した。

対象と方法：胆石症術後 T チューブドレナージ中の 14 例および悪性腫瘍による総胆管閉塞で PTC ドレナージ中の 2 例、計 16 例を対象に 38 回の検討を行なった。抗生物質は Cefazidime (CAZ) および Cefazolin (CEZ) を用い、各薬剤につき 1 g を one shot で静注する群 (1 g IV 群)、2 g を one shot で静注する群 (2 g IV 群)、2 g を 60 分間で点滴静注する群 (2 g DIV 群) を設けた。抗生物質濃度は薄層ディスク法により測定した。

成績：最高胆汁中濃度は CAZ では 1 g IV 群 (n=9) 27.6  $\mu\text{g/ml}$ 、2 g IV 群 (n=4) 36.7  $\mu\text{g/ml}$ 、2 g DIV 群 (n=5) 37.6  $\mu\text{g/ml}$  であり、CEZ では 1 g IV 群 (n=8) 14.3  $\mu\text{g/ml}$ 、2 g IV 群 (n=7) 34.6  $\mu\text{g/ml}$ 、2 g DIV 群 (n=5) 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。高濃度維持時間 (1 g 投与では 10  $\mu\text{g/ml}$  以上、2 g 投与では 20  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度を記録した時間) は、CAZ では 1 g IV 群 320 分間、2 g IV 群 293 分間、2 g DIV 群 324 分間であり、CEZ では 1 g IV 群 49 分間、2 g IV 群 51 分間、2 g DIV 群 0 分間であった。胆汁中回収率は CAZ では 1 g IV 群 0.39%、2 g IV 群 0.30%、2 g DIV 群 0.30% であり、CEZ では 1 g IV 群 0.07%、2 g IV 群 0.07%、2 g DIV 群 0.03% であった。

考察：CAZ、CEZ とともに投与量と胆汁中濃度、および回収量との間に dose response を認めたが、CEZ では

投与量による成績の差が大きかった。CEZ のピークは sharp であり、1日3回の投与を要すると思われたが、CAZ は5~6時間にわたる plateau 状のピークを呈し、1日2回の投与で充分効果を期待しうると考えられた。CAZでは2g IV群と2g DIV群の成績に大きな差を認めなかったが、CEZ では2g IV群は2g DIV群に比べて明らかに良好な成績を示し、CEZ に関しては one shot 静注における高いピーク血中濃度が胆汁中移行を促進している可能性が示唆された。

### 171. Cefotiam の胆汁移行について

藤野良三・木村文夫・三木久嗣

国立高知病院外科

Cefotiam は胆汁移行が良好で、胆道感染症に有力な抗生剤といわれている。われわれは閉塞性黄疸症例の Cefotiam の胆汁移行を経時的に測定したので報告した。

対象は3例で、症例1は対照例として胆嚢結石症で胆嚢摘出術を施行、症例2は胃癌術後総胆管閉塞で胆嚢空腸吻合術(Roux-Y法)施行、症例3は胆道癌(Stage 4)で直視下PTCDを施行した。方法として、Cefotiam 1gを20mlブドウ糖注射液で溶解後静注し、1, 2, 3および4時間に胆汁を採取し、 $-20^{\circ}\text{C}$ 凍結保存し、検定菌は *Proteus mirabilis* 21100 を使用しアガーウェル法にて胆汁濃度を測定した。対照例では血中濃度、胆嚢組織内濃度も併せて測定した。

症例1の血中濃度は投与後30分で $41.1\ \mu\text{g/ml}$ 、1時間後 $22.4\ \mu\text{g/ml}$ 、2時間後 $9.28\ \mu\text{g/ml}$ であった。胆嚢胆汁内濃度は30分後 $1.64\ \mu\text{g/ml}$ 、1時間後 $23.5\ \mu\text{g/ml}$ と良好であり、総胆管胆汁濃度は30分後で $1,775\ \mu\text{g/ml}$ と非常に高値を示した。摘出胆嚢組織内濃度は $17.5\ \mu\text{g/g}$ であった。症例2の分時胆汁量は $0.18\ \text{ml/min}$ で、胆嚢胆汁内濃度は1時間後 $0.44\ \mu\text{g/ml}$ 、2時間後 $3.85\ \mu\text{g/ml}$ 、3時間後 $10.4\ \mu\text{g/ml}$ でピークとなり、4時間後 $9.08\ \mu\text{g/ml}$ と低下した。症例3では分時胆汁量が $0.56\ \text{ml/min}$ で、肝内胆管胆汁濃度は1時間後 $23.3\ \mu\text{g/ml}$ 、2時間後 $35.0\ \mu\text{g/ml}$ でピークを示し、3時間後 $15.2\ \mu\text{g/ml}$ 、4時間後 $5.58\ \mu\text{g/ml}$ と下った。

同じ閉塞性黄疸症例でも移行の良好な肝内胆管胆汁と比較し、胆嚢胆汁内濃度はかなり低値で、そのうえ立ち上りが遅いという結果が得られた。したがって閉塞性黄疸時における胆道感染症においては諸家の報告のように Cefotiam の増量等考慮する必要があると考えられた。

### 172. Cefbuperazone (T-1982) の胆汁中移行について

品川長夫・谷口正哲・中村明茂  
三宅 孝・真下啓二・柴田純孝  
城 義政・早川義秋・高岡哲郎  
石川 周・由良二郎

名古屋市立大学第一外科

目的：新しいセフマイシン系抗生物質である、Cefbuperazone の胆汁中移行について検討し、本剤の肝・胆道系感染症に対する有用性について考察を加えた。

方法：肝・胆道疾患患者にて外胆汁瘻の造設された10例について経時的に血中濃度・胆汁中濃度を測定した。胆石症の17例では手術中に採取した胆嚢胆汁、総胆管胆汁、胆嚢壁および血中濃度について測定した。Cefbuperazone は全例1gをone shot 静注した。濃度測定は bioassay 法によった。

成績：経時的に血中濃度を測定した10例では平均30分後で $87.9$ 、1時間後で $65.7$ 、2時間後で $44.7$ 、4時間後で $25.2$ 、6時間後で $18.0\ \mu\text{g/ml}$ の値を示した。胆汁中濃度では10例中4例が投与後1~2時間に最高濃度を示し、残る6例は投与後2~3時間に最高胆汁中濃度を示した。ピーク値は $8.0\sim 453\ \mu\text{g/ml}$ の値であった。胆石症手術例の17例をみると、胆嚢内胆汁では13例中8例が $100\ \mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度を示し、最高 $1,311\ \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。総胆管内胆汁中濃度も同様に高濃度を示し、 $20.3\sim 2,192$ (平均 $796.9$ ) $\ \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。胆嚢壁内濃度でも比較的高濃度を示した。しかし肝機能障害の存在例ではやや本剤の胆汁中移行は障害される傾向がみられた。

結語：本剤の胆道系への移行は良好であった。抗菌スペクトラムよりみて肝・胆道系感染症に対しても有用な薬剤であるといえる。

### 173. CPZ, PIPC の部位別胆嚢壁の組織移行と PIPC の術後の胆汁移行に関する検討

島 弘三・上野一夫・大戸 司  
嶋 裕一・宮田龍和・成 照信  
米村 豊・上村卓良・高野直樹  
富山労災病院外科

胆汁移行が良好と報告されている CPZ, PIPC を胆石症患者に投与し、血清、胆嚢内胆汁および部位別胆嚢壁

の組織移行, 更に術後 1, 7 病日の胆汁移行に関して検討を加えた。

対象と方法: 1) CPZ の血清, 胆嚢内胆汁, 部位別胆嚢壁内濃度, 胆石症 14 例を対象に胆摘 1 時間±15 分前に CPZ 1 g を静注し, 胆摘直前に血液, 胆嚢内胆汁を採取, 胆摘後胆嚢壁の頸部, 体部, 底部を 1 g (約 1 cm<sup>2</sup>) を切除し各々の濃度を測定した。

2) PIPC の血清, 胆嚢内胆汁, 部位別胆嚢壁内濃度, 胆石症 21 例を対象に, PIPC 40 mg/kg を静注し, CPZ 同様に各々の濃度を測定した。

3) 術後 1, 7 病日の PIPC の胆汁濃度, 胆石症で T 字管を挿入した 16 例を対象に PIPC 40 mg/kg を 1 時間で点滴し, 0, 30, 60, 90, 120, 180, 300, 420 分に血液, 胆汁を採取し各々の濃度を測定した。

結果: 1) 血清, 胆嚢内胆汁, 胆嚢頸部, 体部, 底部の CPZ 濃度の平均値は 99.8, 448.8 μg/ml, 63.1, 79.4, 72.5 μg/g, 胆嚢組織の全体の平均値は 71.4 μg/g で血清比は 71.8% であった。

2) 前述同様の PIPC 濃度の平均値は 92.5, 38.1 μg/ml, 63.0, 81.6, 87.4 μg/g, 胆嚢全体の平均値は 77.3 μg/g で血清比は 83.6% であった。

3) 術後 1, 7 病日の PIPC の点滴の血清濃度の比較では, 点滴終了直後に最高値を示すが, 両者にはほとんど差異をみなかった。それに反し胆汁濃度では両者共点滴終了 1 時間後が 2,586.77, 1,157.06 μg/ml と最高値を示し, 術後 1 病日の方が高濃度で有意の差がみられた。更に回収率においても 1 病日の方が高値を示した。

以上 CPZ, PIPC は胆嚢壁へ高濃度で移行し, 更に PIPC の胆汁移行では術直後の方が高濃度であることが判明した。

#### 174. 合成抗菌剤の抱合体の胆汁中移行について

高橋 裕・谷村 弘・小林展章  
吉田圭介・関谷 司・佐藤友信  
斎藤 徹・黄 文芳・日笠頼則  
京都大学医学部第二外科

胆道感染症に対する合成抗菌剤の適応を考える際, 抗菌力を Bioassay にて測定するのみならず, グルクロナイドなど不活性体の同時測定およびその代謝・排泄経路の検討が必要である。今回, T-tube 挿入 17 例を対象とし, DL-8280 200 mg (5 例), 500 mg (12 例) 経口投与後, DL-8280 未変化体と抱合体とを HPLC にて測定した。

その結果, DL-8280 未変化体は投与 2 時間後, 200

mg, 500 mg 投与群で, 各々 7.3±3.5 μg/ml, 12.3±2.9 μg/ml の最高胆汁中濃度に達し, グルクロン酸抱合体は, 200 mg 投与群では 4 時間後 2.0±1.0 μg/ml (26.0%, 抱合体/全量比), 500 mg 投与群では 2 時間後 2.2±0.7 μg/ml (15.2%) の最高値に達したが, その排泄量に用量依存性はなかった。また, MLX 500 mg 経口投与 (8 例) 時には, グルクロナイドは未変化体の 2.9~6.7 倍にも達した。かかるグルクロン酸抱合体は, 感染胆汁中では *E. coli* や *B. fragilis* が産生する細菌性 β-glucuronidase により脱抱合され, 感染胆汁中で未変化体が増加するという一見盲目的な現象となる可能性もある。しかし, MLX のように, 抱合体が 3~7 倍も排泄される場合は, むしろビリルビンとの競合抑制が問題となる。生体内で, グルクロン酸抱合を受ける最も重要な物質であるビリルビンは, 新生児遷延性黄疸や, Lucey-Driscoll 症候群, また, 成人のニコチン酸投与後一過性高ビリルビン血症などの臨床例で示唆されるように, 種々の物質により競合抑制が起こり得るので, 特に肝, 胆道感染症で, 肝細胞障害や閉塞性黄疸などにより, グルクロン酸抱合酵素系に負担がかかっている場合, *in vitro* の抗菌力の強さだけで合成抗菌剤を投与すると, ビリルビンとの競合抑制を起こして思わぬ肝毒性を発揮する危険性があると指摘したい。

#### 175. 人肝グルタチオン(GSH)S-transferase と抗生物質の結合に対するビリルビンの競合作用について

西谷 肇・小松 喬・国井乙彦  
東京大学医科研付属病院内科

高ビリルビン血症が GSH S-transferase を含め肝臓における抗生物質の移行に及ぼす影響について検討した。抗生物質は胆汁排泄型の Cefoperazone (CPZ), Cefpiramide (CPM), 腎排泄型の Cefazolin (CEZ) を用いた。SD rat に CPZ, CEZ を 40 mg/kg 静注したところ 120 分の累積回収率は CPZ 74.8%, CEZ 39.2%, 無アルブミン SD rat でも CPZ 88.3%, CEZ 48.1% と CPZ の胆汁移行は良好であった。さらにビリルビン 20 mg/kg 静注後 CPZ を 40 mg/kg 静注すると SD rat では 56% へ, 無アルブミン rat では 73.5% へとともに低下がみられた。静注後早い時間での排泄をさらに検討した結果, ビリルビン静注例では CPZ の胆汁排泄は CPZ 静注後 10 分までは抑制されるがその後は逆に増加し遷延する傾向がみられた。

次に人肝 cytosol 分画と CPM, CEZ の結合に及ぼすビリルビンの影響を検討すると, CPM ではビリルビン

添加によりその結合が著明に抑制された。さらに人肝より cationic GSH S-transferase を精製し本酵素と CPM の結合に及ぼすビリルビンの影響を検討した結果、ビリルビンは CPM と本酵素の結合を阻害した。また人肝 cytosol 分画と CPM を incubate 後 Sephadex G-75 による chromatography を行なうと、結合した CPM はタンパク曲線と同様の3つのピークを示した。さらにビリルビンと cytosol を incubate 後 CPM を添加し同様の実験を行なうと CPM は主として第1のピークでの結合が抑制され、GSH S-transferase 活性をもつ第3のピークでの結合は抑制されなかった。

以上よりビリルビンは、高ビリルビン血症それ自体が抗生物質の胆汁移行に抑制的に作用することが示唆された。また高ビリルビンの場合、GSH S-transferase は抗生物質の胆汁移行により重要な働きをもつ可能性も示唆された。

#### 176. 薬剤移行に関する胆汁中細菌数測定の意義

吉田圭介・谷村 弘・小林展章  
 斎藤 徹・高橋 裕・黄 文芳  
 佐藤友信・関谷 司・日笠頼則  
 京都大学医学部第二外科

胆道感染症に対する薬効判定は、胆汁中細菌量の頻回測定の高難溶性から、臨床的改善度の観察でなされてきたが、抗生物質の効果はあくまでも細菌学的効果によって

判定されねばならない。今回我々は閉塞性黄疸4症例を対象とし、CPM 1g を静注し、1, 2, 4, 8, 24 時間後に胆汁 2ml を採取し、胆汁中細菌の菌数(平板培養法実測値および Uricult 法により算定)と CPM 濃度(bioassay)の推移を測定した。

成績：症例1(Soupault 術直後)では、CPM の胆汁中濃度は2時間後にピークがあり、その2時間後に平板培養法による菌数の減少・消失が認められた。症例2(PTCD 施行25日目)では、CPM は1時間後にピークに達し、その2~4時間後に菌数は減少し、症例3(PTCD 施行4か月後)では *S. faecalis* および *Streptococcus* は漸減的に減少したが、MIC が100以上であった *E. cloacae* は殆ど変らなかつた。症例4(胆管炎の T-tube 挿入例)では、CPM が 830  $\mu\text{g/ml}$  であったにも拘らず、*A. anitratus* は全く影響を受けなかつたが、Uricult 法では、CLED 培地で  $10^7$  から  $10^4$  に、McConkey 培地でも  $10^8$  まで減少した。

結語：CPM の胆汁中濃度と細菌数の減少とは、CPM のピーク値から2時間(抗菌作用の働いた時間)以後に菌数の減少、消失が認められ理論的な推測と一致した。このように、Uricult 法によっても、半定量的とはいえ、充分細菌数の減少、消失を把握することが可能であり、臨床上満足ゆく結果が手軽に得られることが判明した。しかし、抗生物質含有胆汁中の細菌数測定はまだまだ問題があり、胆汁中細菌の測定法および測定条件を更に厳格にして、抗生剤の薬効判定基準を確立したい。