

第 29 回日本化学療法学会東日本支部総会
第 31 回日本感染症学会東日本地方会総会
(共催)

期日：昭和 57 年 11 月 8～9 日
会場：宮城県民会館（仙台市）
会長：今 野 淳

一 般 演 題

61. ABPC 坐剤 (KS-R1) の体内動態および小児細菌感染症に対する臨床的検討

藤井良知・篠崎立彦・金 保洙
有益 修・桂新太郎

帝京大学小児科学教室および関連施設

中 沢 進・佐藤 肇・新納憲司
平間 裕一・成田 章・中沢進一
近岡秀次郎・田添克衛

昭和大学小児科学教室および関連施設

堀 誠・黒須 義宇
杉田 守正・豊永 義清

東京慈恵会医科大学小児科学教室および関連施設

市橋治雄・小林 清・保科弘毅
三国健一・高橋慎太郎・長谷川廉
長田 亮

杏林大学小児科学教室および関連施設

市橋 保雄・城崎慶治・岩 田 敏
岩崎由紀夫・佐藤吉壮・若 林 良
早野 紳哉・砂川慶介・小佐野 満
広 瀬 誠・本多正直・土屋 裕行
田 口 豊・秋田博伸・山下 直哉
堀田 昌宏・鏡味教行・服部 春木
小 島 正・金光岳文・前沢真理子
郡 健 男・立花泰夫・石 原 淳
武内 可尚・渡辺 淳・木村 和弘
富井いく子・増田英子・小沢 広子
宮川 桂子

慶応義塾大学小児科学教室および関連施設

岩井直一・佐々木 明・種田陽一
溝口文子・中村はるひ
名鉄病院小児科

屋富祖正光・中島崇博・麻生幸三郎
宮地 幸紀・小川昭正・久野 邦義

愛知県厚生連更生病院小児科

小 林 裕・春田 恒和
黒木 茂一・大倉 宗悦
神戸市立中央市民病院小児科

関口隆憲・市岡隆男・細川禎三
増田昌英・宮尾益英

徳島大学小児科学教室

貴田 嘉一・渡部 雅愛
松 田 博・村瀬 光春
愛媛大学小児科学教室

古川 正強・岡田 隆滋
国立療養所香川小児病院

坂口善市・浅野恵美子・宮内吉男
大原克明・岡 本 喬

高松赤十字病院小児科

倉繁隆信・利根洋一・倉光 誠
黒岩祥男・森田英雄・脇口 宏
小倉英郎・喜多村勇・尾崎 寛
高知医科大学小児科学教室

西村忠史・高島俊夫・田吹和雄
大阪医科大学小児科学教室

本廣 孝・藤本 保・西山 亨
石本耕治・富永 薫・山下文雄
久留米大学小児科学教室および関連施設

ABPC 坐薬 (KS-R 1) 主剤 125～250 mg 力価含有の
14 施設における協同研究成績では、5～14 歳 21 例に
ついて静注・坐剤・経口投与後の血中濃度はいずれも
dose response がみられ坐剤は 18 分に C_{max} があり経
口の 3～4 倍、静注の 1/4 に達し、半減期は静注より長
く、経口の約半分、6 時間までの尿中回収は経口と同様

であった。154例に坐剤挿入後 one point 採血して調べたところ挿入後 10分以上たてば全例に吸収が証明されている。ABPC 1mg/kg 投与に換算して検討したが上記同様の傾向が認められた。

小児科領域の細菌感染症 406例について著効・有効合わせた有効率は 91.6%，内肺炎 31例で 96.6%，咽・扁桃炎 221例 95.4%，猩紅熱 27例 96.3%と極めて優れている。尿路感染症 51例でも有効率 76%を得た。年齢別にはどの年齢層にも 80%以上の有効率であるが、構成は 1～3歳が 47.3%，4～6歳が 30.3%を占めている。投与量別では有効率 90%前後で差をみないが、30～60mg/kgの症例が大部分を占めており、投与回数別では 1日 2回は少数例にすぎず 3～4回が大多数でその間に差がない。本坐薬は 1日 30～60mg/kg 3～4回分剤投与で良好な臨床効果が得られよう。有意細菌検出の 181例について肺炎球菌、溶連菌、糞便連鎖球菌の除菌率は 90～100%と極めて高く、葡萄菌でも 63%であった。

肺炎桿菌を除き大腸菌、インフルエンザ菌など GNB の除菌率にも優れ、単独感染 83.9%，混合感染 45%に除菌に成功している。

副作用は 28例中 30件に認め下痢 4.4%が最も多く特別の副作用は経験しなかった。本剤の特徴は筋・静注不能の際筋注に近い bioavailability が得られること、嘔気・嘔吐、寒ざらい、意識障害、嚥下障害の小児など内服不能の場合の投薬に適し、食事との関係もなく投与できること、また医師・看護婦の手をわずらわせずに家族による投与のできること。最後に投与後 10分直腸内にとどまる全例に薬物の十分な吸収が認められ経口剤と異なり、注射剤同様の吸収保証がされる点である。

62. 小児急性呼吸器感染症に対する ABPC 坐剤 (KS-R1) の薬効評価

— ABPC 内服との比較試験 —

西村忠史・高島俊夫・田吹和雄

大阪医科大学小児科学教室および関連施設

藤井 良知・篠崎 立彦

有益 修・金 保洙

帝京大学小児科学教室および関連施設

中沢 進・佐藤 肇・平間裕一

中沢進一・近岡秀次郎

昭和大学小児科学教室および関連施設

堀 誠・黒須義宇・城 宏輔

杉田守正・豊永義清

東京慈恵会医科大学小児科学教室および関連施設

市橋治雄・保科弘毅・三国健一

杏林大学小児科学教室および関連施設

市橋 保雄・城崎慶治・岩田 敏

岩崎由紀夫・佐藤吉壮・若林 良

早野 紳哉・砂川慶介・小佐野満

広瀬 誠・秋田博伸・山下直哉

堀田 昌宏・服部春木・郡 健男

武内 可尚・渡辺 淳

慶応義塾大学小児科学教室および関連施設

本廣 孝・藤本 保・西山 亨

石本耕治・富永 薫・山下文雄

久留米大学小児科学教室および関連施設

Ampicillin 坐剤 (KS-R1) の小児急性呼吸器感染症に対する有効性と安全性を Ampicillin ドライシロップを対照薬剤として well control 法にて比較検討し、有用性を明らかにせんとした。

方法：溶連菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌などによる急性呼吸器感染症児 (1～6歳) を対象に KS-R1 坐剤、ドライシロップそれぞれ 1日 25～50mg/kg, 1日 4回に分け投与、7日間投与を原則とし、投与 72時間までの主治医効果判定に加え委員会判定を行なった。

成績：有効性解析対象は総症例 166例中 151例 (坐剤群 77例, 内服群 74例) で、臨床効果は主治医判定で坐剤群 90.5%，内服群 90.3%，委員会判定で坐剤群 88.3%，内服群 86.5%であり、著効例が両判定において坐剤群にやや多くみられたが、有効率では両群間に有意差はなかった。

疾患別では坐剤群、内服群それぞれ咽頭炎で 87.5%，85.0%，扁桃炎 90.5%，90%，気管支炎 84.2%，78.6%の有効率であったが、両群間に有意差はみられなかった。

投与量による臨床効果にも有意差はなかったが、30.1～50.0mg/kg 投与では坐剤群に著効例がやや多くみられた。

細菌学的効果は起炎菌の推移が正しく追跡された 55例 (坐剤群 33例, 内服群 22例) で判定されたが菌消失率は坐剤群 93.9%，内服群 95.5%で有意差はなかった。細菌別では溶連菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌の菌消失率は両群ともよく (87.5～100%)、黄色ブドウ球菌ではやや劣った (坐剤群 83.3%，内服群 75.0%) が、いずれの菌種に対しても両群間に有意差はなかった。

副作用：163例 (坐剤群 83例, 内服群 80例) につき肛門部への影響を含め他覚所見を厳重に調べたが、

坐剤群 22.9%、内服群 23.8% と有意差なく、下痢はそれぞれ 6 例であった。検査値では GOT, GPT, LDH 上昇、好酸球増多がそれぞれ 6 件、4 件みられた。

以上、本坐剤は、急性呼吸器感染症に対しドライシロップと同等の有効性と安全性を有し、坐剤としての有用性をもち、使用も容易で、注射、経口投与の困難な条件下での有用性は特に高い。

63. 急性化膿性中耳炎に対する ABPC 坐剤 (KS-R1) の薬効評価

—ABPC 内服との比較試験—

馬場 駿吉・和田健二・波多野 努
村井 兼孝・木下治二・欄 哲郎
島田純一郎・丸尾 猛・福岡由利子
月山 昌夫・河合 岸・小山 賢吾
本堂 潤・羽柴基之・林 裕一
鈴木賢二

名古屋市立大学耳鼻咽喉科学教室および関連施設

藤井 良知

帝京大学小児科学教室

ABPC の坐剤 KS-R1 の小児急性化膿性中耳炎に対する有効性、安全性および特に小児における有用性を検討するため、ABPC ドライシロップ剤を比較対照薬とする well-controlled study を行なったので、その成績を報告した。すなわち、年齢 1～6 歳、体重 10～20 kg の小児急性化膿性中耳炎患者を対象とし、KS-R1 坐剤 125 mg (力価) × 4 回/日、内服 125 mg (力価) × 4 回/日、7 日間投与を原則とした。なお、両剤はランダムに割付け、薬剤番号に従って受診順にどちらかの薬剤を投与した。

臨床効果は 111 例中 100 例 (坐剤群 45 例、内服群 55 例) について判定したが、有効率は坐剤群 93.3%、経口群 89.1% とともに優れた成績であったが両群間に有意差はなかった。投与量別、重症度別、年齢別に層別した場合も、坐剤群にやや高い有効率を認めるものの有意差はみられなかった。

細菌学的効果は 84 例 (坐剤群 38 例、内服群 46 例) について判定したが、菌消失率は坐剤群で 94.7%、内服群で 93.5% であり、両群同等の成績を示した。

副作用は 101 例 (坐剤群 46 例、内服群 55 例) について判定したが、坐剤群で腹痛 1 例、肛門周囲発赤 1 例、肛門周囲びらん 1 例の計 3 例、内服群で軟便および胃痛を訴えたもの 1 例、下痢 1 例の計 2 例で、副作用発現率でも両群間に有意差はなかった。

以上の成績からみて、KS-R1 坐剤は、小児急性化膿性中耳炎に対し、ABPC ドライシロップ経口剤と同等の有効性と安全性をもつことが明らかとなった。したがって、小児で内服が困難なケースには、投与がかえって簡便、確実な本剤型が高い有用性を発揮し得るものと考えられた。

64. 小児肺炎に対する ABPC 坐剤 (KS-R1) の薬効評価

—ABPC 静注との比較試験—

本廣 孝・藤本 保・西山 亨
石本耕治・富永 薫・山下文雄
久留米大学小児科学教室 (関連 9 施設)

岩井 直一
名鉄病院小児科

西村忠史・高島俊夫・田吹和雄
大阪医科大学小児科学教室

藤井 良知
帝京大学小児科学教室

目的：KS-R1 坐剤の小児科領域における細菌性肺炎に対する有効性と安全性について ABPC の静注剤を対照薬として well control 法により比較検討した。

方法：主に年齢 1～6 歳の細菌性肺炎である入院児を対象とし、KS-R1 坐剤 250 mg (力価) × 4/日、静注 125 mg (力価) × 4/日、3～7 日間投与を原則とした。

成績：臨床効果は 68 例中 61 例 (坐剤群 31 例、静注群 30 例) について判定でき、有効率は坐剤群 93.5%、静注群 83.3% で、坐剤群が 10.2% 高率であったが、両群間に有意差はなかった。年齢別に層別した場合 3 歳以下例で坐剤群 91.3%、静注群 66.7% で坐剤群が有意に優れていたが、坐剤の投与量が多いことにも一因があると思われた。重症度、投与量で層別した場合には両群間に有意差を認めなかった。

細菌学的効果は 16 例 (坐剤群 7 例、静注群 9 例) について判定でき、消失率は坐剤群 100%、静注群 88.9% で、両群間に有意差はなかった。

副作用は 66 例 (坐剤群 35 例、静注群 31 例) に解析でき、副作用出現率は坐剤群 17.1%、静注群 22.6% で、坐剤群が 5.5% 低率であったが両群間に有意差はなかった。

以上より小児の細菌性肺炎に対し、KS-R1 坐剤 250 mg (力価) × 4/日は ABPC 静注 125 mg (力価) × 4/日と同等の良好な臨床成績が得られ、安全性を有していたことから、投与が容易であるなどの剤型上のメリットを考

慮すると小児科領域では是非必要な薬剤といえる。

65. マウス実験的感染症に対する ABPC 坐剤の治療効果に関する研究

尾花 芳樹・西野 武志
京都薬科大学微生物学教室

西村 憲一・野崎 善弘
京都薬品工業研究部

近年、小児科領域における抗菌抗生物質の使用頻度は高く、細菌感染症による乳幼児の死亡率は減少しつつある。しかしながらこれらの患者に対する投薬方法を考えてみると、経口投与は必ずしも容易ではなく、静注・筋注なども困難であり、特に筋肉内投与においては、筋拘縮などの問題点があげられる。そこで投薬の簡便さも併せ考慮して、ABPC 坐剤 (KS-R 1) を開発し、直腸投与による治療効果をマウス実験的感染症を用いて、経口投与および皮下投与の成績と比較検討したので報告する。

S. aureus, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* の 6 菌種を用いた腹腔内感染症に対しては、使用菌株により若干成績が異なるが、概ね直腸投与の効果は皮下投与より若干劣り、経口投与よりは優れているという結果であった。また *E. coli* KC-14 株を使用して治療効果について詳細に検討したところ、腹腔内感染症における感染菌の消長および上行性尿路感染症に対する治療効果からも、直腸投与の効果は、皮下投与および経口投与の中間にあることが認められた。また感染マウスの血清中薬物濃度を測定したところ、ピーク値および AUC とともに、皮下投与 > 直腸投与 > 経口投与の順であり、吸排パターンからも治療効果を裏付けることができた。

以上のように今回使用した ABPC 坐剤 (KS-R 1) は、皮下投与よりも治療効果が若干劣るが、経口投与よりも優れているものと考えられ、投薬方法の簡便さや注射による事故防止などを考えた場合、臨床的に有用性があるものと考えられる。

69. 最近の血液培養から検出された細菌の動向

川上小夜子・鈴木 則子
帝京大学附属病院中検細菌

生方 公子・紺野 昌俊
帝京大学臨床病理

第 3 世代のセフェム系抗生物質が一般に市販されるようになったのは、1982 年 4 月以降であるが、それと期を

同一にして中検で扱う血液培養で陽性例が増加してきているように思われたので、過去 2 年間について、時期を 4 区分して、比較検討した。本年 4 月から 9 月までの期間の検体では、29.4% が菌陽性であり、昨年の同時期、あるいは昨年の後半の時期よりも有意に検出率が増加していた。グラム陽性の検出菌では、*S. aureus*, coagulase 陰性の *Staphylococcus* の検出の増加が認められ、また、連鎖球菌属では、*S. faecalis* および *S. bovis* の増加傾向がみられ、その他に yeast like cell も推計学的に有意に増加傾向が認められた。これらの菌の検出された症例は、ほとんど IVH 施行例のものであった。グラム陰性菌では、各菌種に著明な変動はみられず、推計学的にもやや検出率が高くなっているという成績であった。

一方、菌検出例と使用されていた抗生物質との関係を見ると、*Micrococcus* 科では ABPC, PIPC, CET, CEZ 使用例と、CTX, CMZ, LMOX 使用例での検出頻度が高く、*Streptococcus* 科の検出例では LMOX の使用例が目立った。*P. aeruginosa* を含む非発酵性のグラム陰性桿菌は、どの薬剤の使用例でも検出されていたが、特にアミノ配糖体で検出例が多かった。yeast like cell の検出例では、ABPC, CTX, LMOX, FOM の使用例が多かった。

検出された菌種別に抗生物質の併用数を見ると、*Micrococcus* 科、*Streptococcus* 科では比較的併用例は少なかったが、*Enterobacteriaceae* 科では平均 2.67 剤、非発酵性グラム陰性桿菌では 2.44 剤、その中でも *Acinetobacter* では 4.25 剤が使用されており、嫌気性菌が 3.00 剤、yeast like cell では 2.78 剤を併用しているという現状であった。なお検出された *S. aureus*, coagulase 陰性 *Staphylococcus*, およびグラム陰性桿菌について各種薬剤に対する感受性も測定し、あわせて報告した。

74. カンジダ症に対するケトコナゾールの臨床的検討

日比野順子・渡辺一功・浜本恒男
椎名 和彦・泉 昭・森 健
池本 秀雄

順天堂大学内科

Ketoconazole は miconazole, econazole を開発したベルギー・ヤンセン社が開発した新しいイミダゾール系抗真菌剤で、経口投与により高い血中濃度が得られ、特に *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cocci-*

dioides immittis, などに良い抗菌力を示す。今回、われわれは内科領域におけるカンジダ症 10 例に本剤を使用する機会を得たので、その臨床成績、副作用などについて検討した結果を報告した。この 10 症例のうち 9 症例に重篤な基礎疾患があり、肺癌 2 例、直腸癌 1 例、悪性リンパ腫 1 例などの悪性腫瘍を有するもの、糖尿病 2 例、低 γ -グロブリン血症 1 例、Sjögren 症候群 1 例などの易感染性を有するものほかにクモ膜下出血 1 例、パーキンソン病 1 例などの全身状態の悪化を来たす疾患を有する患者が 10 例中 9 例を占め、その他 1 例である。そのカンジダ症の内訳は、口腔カンジダ症 4 例、食道カンジダ症 2 例、カンジダ尿路感染症 2 例、カンジダ血症 1 例、カンジダ髄膜炎とカンジダ尿路感染症を併発したもの 1 例である。投与量は 1 日、1 回 200 mg を早朝空腹時に投与した。

臨床成績は著効 2 例、8 例が有効例の成績で、特に口腔カンジダ症は投与 2 日目、食道カンジダ症でも投与 4~7 日目には自覚症状の著明な改善がみられた。副作用に関しては、1 例に GOT, AI-P, BUN の上昇がみられたが、本症例は直腸癌の肝転移があり本剤によるものとは断定できなかった。その他の症例では自・他覚的な副作用はみられなかった。本剤は経口剤である点、重篤な副作用がない点、また現在使用しうる他の抗真菌剤と比較して口腔カンジダ症、食道カンジダ症には非常に有用な薬剤と考えられ、IVH の汎用により今後増加する可能性のあるカンジダ血症にも有用な薬剤と考えられた。今後、さらに症例を追加し検討する予定である。

75. 癌化学療法に合併した感染症の臨床的研究

前澤 祥・佐久間正義
松岡 茂・涌井 昭

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門

過去 18 年間に当科に入院し、種々の癌化学療法を受けた末期固形癌 863 例 (うち剖検例 454 例) について、術後癌化学療法施行胃癌 150 例を対照として、合併感染症の発生率、改善率などについて retrospective に検討した。その結果、癌化学療法施行末期癌例における感染症の発生率は対照の 5.3% に対して、臨床例で 45.2%、剖検例では 49.9% に認められた。合併感染の種類は呼吸器系感染が最も多く、次いで泌尿器系感染、消化器系感染の順であった。また、癌熱 (Tumor fever) とすべきものが全症例の 20.8% に認められた。次に、合併感染症に対する抗菌性抗生物質はほぼ半数に無効であるが、癌化学療法効果が有効から無効になるにつれ、抗

生物質効果も有効から無効になる傾向が認められた。なお、癌化学療法効果と感染症発生率との関係では、感染症発生合併のない群において、制癌効果がやや高率に認められた。制癌剤の種類と感染症発生率には著明な相関は認め得なかった。しかし癌化学療法に併用投与された Prednisolone 投与例では、感染症非合併例の 82.8% は投与総量 1,800 mg、2 か月までの投与例であった。また、過去 10 年間 (昭和 47~56 年) の剖検例 254 例の剖検時感染症合併例は 154 例 (60.6%) であるが、このうち制癌剤に Immunomodulator 併用例 59 例 (うち、PSK 併用 16 例、PC-B 10 例、Levamisole 20 例、Lentinan 13 例) の感染症合併は 57.6% に認められた。なお、Immunomodulator 非併用例のそれは 61.5% であった。Immunomodulator の種類と感染症発生との間には特別な相関は認めなかった。

81. *Campylobacter* 腸炎の治療的検討

佐藤 肇・鈴木博之・中沢進一

平間裕一・成田 章・新納憲司

都立荏原病院小児科

齋藤 誠

都立荏原病院内科

山崎 清

都立荏原病院検査科

近岡秀次郎・中沢 進

昭和大学小児科

小児感染性下痢症の中で *C. jejuni* の占める割合は近年著しく増加傾向がみられている。本院において過去 5 年間の下痢起因菌の検出頻度をみみると *C. jejuni* は (54 年 6 月より検出可能になる) 54 年度 6 月よりの 7 か月間で 46 検体、55 年、56 年度は各々 150、160 検体と増加の傾向があり特に小児科では第 2 位の検出率を示す *Salmonella* が 56 年度 43 検体、*C. jejuni* 101 検体と倍以上の検出率を示している。

1. EM, MOM, NA, 3 剤に対する *C. jejuni* の MIC

10^6 で MOM が最も優れ 13 株中 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株を除き 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり EM も大部分 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で NA は大部分 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあった。

2. 投与量ならびに年齢分布

EM は 1 年 10 か月~10 年 10 か月の小児 27 例に 1 日 30~40 mg/kg 5~9 日間投与、MOM は 10 か月~12 年 3 か月児 16 例に 1 日 30~40 mg/kg 5 日間、NA

は2年6か月～13年9か月児14例に1日30～50 mg/kg, 4～22日間いずれも3～4回に分けて投与した。

3. 結果

3群に対照7例を加え、解熱、血便、腹痛、便性の4点について検討してみたが、腹痛が対照例でやや長びいたほかは特に4者間で臨床症状に差はみられず除菌効果は対照7例中3例が1週間以上、3例が2週またはそれ以上の長期排菌がみられた。しかしEM, MOMは全症例5日以内に除菌され1～4週間経続菌検索ができた19例で再排菌は認められなかった。一方、NAでは1週間以内で除菌された症例は14例中7例で2例は投薬中除菌できなかった。抗生剤投与は臨床症状に対しそれ程影響を与えなかったが排菌短縮がみられまた再排菌もみられなかった。以上の結果より *C. jejuni* 腸炎には指摘抗生剤を5日間程度投与することが望ましいようである。

85. 1980年分離赤痢菌およびサルモネラの薬剤耐性

感染性腸炎研究会(会長:斎藤 誠)

田中徳満, 他

1980年に全国20施設によって分離された菌株についての結果を報告する。

1) 赤痢菌:分離された261株の血清型はフレキシネル菌61.3%, ソンネ菌32.2%, その他は6.5%であった。TC, CP, SM, SAに対する耐性型とその分離頻度は、4剤耐性40.6%, 次いで3剤耐性21.8%, 1剤耐性17.6%, 2剤耐性10.7%, 4剤のいずれにも感受性を示す株は9.2%であった。4剤以外の耐性菌分離率はABPC 41.8%, KM 1.1%, NA 1.5%, TMP 5.7%であったが、いずれの耐性も4剤耐性に付加された耐性型として分離される率が高かった。ABPC耐性の分離率は1977年8.6%が毎年10%と著しく増加し、今回は約42%の分離率であった。外国由来株は115株(44.1%)と約半数を占めているが、分離菌の耐性型、血清型は国内由来株との間に著明な差はない。しかし耐性菌からのRプラスミド検出率が国内由来株の33%に比べ19%と低率であった。また菌株の由来する国によりRプラスミド検出率は著しく異なり、韓国由来の21株中8株はR⁺であったが、インド由来の23株からはRプラスミドは検出されなかった。なお分離されたKM耐性株は3株とも外国由来株であり、NA耐性株は全株国内由来株からであった。4剤耐性菌からのRプラスミド検出率は約36%で前年より著しく低下していた。

2) サルモネラ:ヒト由来サルモネラ1094株の血清型はB群菌が最も多く、*S. typhimurium* は全分離株の

20%を占めていた。TC, CP, SM, SA 4剤への耐性型とその分離率は1剤, 2剤, 3剤, 4剤耐性菌がそれぞれ44%, 28.5%, 6.6%, 4.3%であり、Rプラスミド検出率はそれぞれ1.0%, 3.5%, 59.7%, 80.9%であった。耐性菌分離率は赤痢菌と異なり、多剤化するに従いその頻度は低下していた。4剤以外の耐性菌としてABPC (6.6%), CER (5.7%), KM (7.5%), AMK (1.1%), GM (0.7%), NA (0.6%) が分離され、ABPCおよびKM耐性のそれぞれ60%, 34%はプラスミド性であった。外国由来64株の血清型はB, C, E群に限られたが、B群中に *S. typhimurium* の分離は示されなかった。

90. 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗生剤の抗菌力比較

池本 秀雄・渡辺 一宏

順天堂大学内科

斎藤 玲・篠原 正英

北海道大学第二内科

松宮 英規・上田 京子

北海道大学中央検査部

滝島 任・小西一樹・西岡きよ

東北大学第一内科

山根 誠久

東北大学中央検査部

武田 元

新潟大学第二内科

尾形 稔・尾崎 京子

新潟大学検査診断学

関 根 理

信楽園病院内科

大島 博・渡部 京子

信楽園病院検査部

小酒井 望・猪狩 淳

順天堂大学臨床病理

小栗 豊子

順天堂大学中央検査室

谷本普一・中田紘一郎・立花昭生

中森祥隆・蝶名林直彦・吉村邦彦

中谷龍王

虎の門病院呼吸器科

可部順三郎・石橋 弘義
国立病院医療センター呼吸器科

熊坂 惣勝
国立病院医療センター細菌検査科

鵜沢 毅・田村 静夫
関東通信病院呼吸器科

岡田 淳
関東通信病院微生物学検査科

小林 宏行・武田 博明
杏林大学第一内科

赤嶺 郁子
杏林大学中央検査科

福井 俊夫
川崎市立井田病院内科

桑島 実・拝田 隆治
川崎市立井田病院中央検査科

福島 孝吉・伊藤 章
横浜市立大学第一内科

神永 陽一郎
横浜市立大学中央検査室

原 耕平・斎藤 厚
長崎大学第二内科

山口 恵三
長崎大学中央検査部

近年、抗生剤の開発はめざましく、特にセフェム系薬剤ではインフルエンザ菌に強い抗菌力を有するものや、緑膿菌に抗菌力を有するものが開発され呼吸器感染症の治療に際し選択しうる抗生剤の数が多くなった。

一方、感染症に対する抗生剤の使用に際しては、原因菌を確認し、それらの抗生剤感受性を測定することが抗生剤選択の重要な因子の一つであるが、呼吸器感染症においては、原因菌が不明の時点で抗生剤を投与せざるを得ない場合も多い。この場合、より適切な抗生剤を選択するには、通常呼吸器感染症から分離される菌およびこれらの菌の抗生剤感受性を検討しておくことが必要と考えられる。そこで、演者らは共同研究として呼吸器感染症からの分離菌について抗生剤感受性を検討したので報告する。感受性検討の対象薬剤としては最近数多く開発されたセフェム系薬剤を中心とし、菌種によって、他にペニシリン系薬剤、アミノグリコシド系薬剤、テトラサ

イクリン系薬剤、マクロライド系薬剤のうちから適宜1～2剤を選択した。

91. 緑膿菌感染慢性呼吸器疾患におけるシソマイシンの体内動態と臨床効果

小西一樹・西岡きよ・滝島 任
東北大学第一内科

慢性呼吸器疾患における緑膿菌感染症は、致死因子の一つとして重要な問題を多くもっている。今回われわれは、緑膿菌感染症患者におけるシソマイシンの体内動態、喀痰中濃度と臨床効果について検討した。

抗菌力：臨床分離の緑膿菌100株に対するシソマイシンのMICは、接種菌量 10^6 /mlで $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下にピークがあり、TOBと同程度、GM、DKBよりも強い抗菌力を示した。

体内動態：慢性気管支炎患者3例にシソマイシン75mgを1時間かけて点滴静注したときの血中濃度は、点滴終了時に平均 $6.47\pm 1.65\mu\text{g/ml}$ と最も高い値を示し、3時間後 $2.14\pm 0.59\mu\text{g/ml}$ 、5時間後 $1.01\pm 0.40\mu\text{g/ml}$ と漸減した。血中半減時間は約1時間12分であった。喀痰中濃度は血中濃度よりも低くかつゆるやかな変動を示した。

臨床効果：chronic mucopurulent obstructive bronchitisの患者で経的に過去3か月以上、緑膿菌を 10^7 cfu/ml以上喀痰より検出された5症例に対して、シソマイシンの点滴静注療法(75mg \times 2/day)を行ない、その臨床効果を検討した。臨床効果は、著効1例、有効3例、やや有効1例であった。細菌学的には、菌の消失1例、菌数減少4例、不変1例であった。副作用の発現は全例に認められなかった。以上緑膿菌による呼吸器感染症にシソマイシンの点滴静注を行ない、その体内動態、臨床効果について本薬剤の有用性を認めた。

93. 外科臨床材料よりの分離菌と薬剤耐性の検討

奥沢星二郎・鈴木啓一郎・相川直樹
石引 久弥・阿部 令彦
慶応義塾大学外科

内田 博
慶応義塾大学中検細菌

昭和56年1月～12月までの1年間に当院で扱った外科的感染症よりの臨床材料1,220件における分離菌と薬剤耐性を調べ、当院における昭和51年および54年度の調査結果と比較検討した。分離菌総数は2,438株で、

内訳は好気性 GNR 60.0%, 好気性 GPC 27.5%, 嫌気性菌 6.4%, 真菌その他 6.1% の順であった。GPC では *S. faecalis* (283 株), *S. aureus* (132 株), *S. epidermidis* (86 株), GNR では *P. aeruginosa* (385 株), *Klebsiella* (230 株), *E. coli* (216 株), また嫌気性菌では *Bacteroides* (88 株) が高頻度に分離された。単独菌感染と複数菌感染の比率は 1:1 であった。

臨床材料別には、喀痰で *P. aeruginosa*, *Enterobacter* など GNR が多く、胆汁では *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, *S. faecalis*, 消化器術後の腹腔ドレーンからは *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *Klebsiella* が高率に分離された。年次別には、血液で *S. aureus*, 尿で *Candida* の増加が注目されたが、その一因として広域スペクトラムを有する化学療法剤の頻用が考えられた。分離菌の薬剤耐性をみると、GPC における耐性率上昇傾向が認められ、特に *S. aureus* で PCG (89.1%), DMPPC (53.8%), ABPC (78.3%), CER (26.9%), *S. faecalis* で PCG (50.8%), ABPC (11.1%), CER (55.6%) で耐性率の上昇を認めた。また GNR では、*P. aeruginosa* で GM (8.5%), TC (91.8%), CP (91.8%), 嫌気性菌では、*Bacteroides* で EM (35.9%), LCM (20.5%), TC (33.3%) など従来感受性が良好とされてきた化学療法剤に対する耐性率の上昇が認められた。

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

佐藤 毅・岩井重富・鷹取陸美
山本悦永・木田勝信・手島洋一
藤井雅志・高井一光・佐藤好信
国松正彦・堀川 明・塩野博己
坂部 孝

日本大学第三外科

以前より腹腔内抗生剤投与の意義を検討してきたが、今回抗生剤 6 種と 6 菌種を用いて MIC 測定を施行した。使用した抗生剤は使用頻度の高い β -lactam 系薬剤 (ABPC, PIPC, CEZ, CFX, LMOX, CPZ) であり、菌種は外科臨床より分離頻度の多い上位 6 種 (*Staphylococcus coagulase*(-), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *S. faecalis*) を選んだ。MIC は現在施行されているものと今までの希釈濃度より更に高濃度の 200~1,600 $\mu\text{g/ml}$ までの 5 段階を加え、また菌は原液接種と 10,000 倍希釈菌液接種の 2 法を用い検討した。このことは、腹腔内へ投与する抗生剤濃度が 1g を 40ml の生食水に溶解したもので理論上は、25,000 $\mu\text{g/ml}$ の高

濃度に達すること、開腹症例 16 例の各部位における菌数が 10^8 個を超えないものであったことの 2 点より上記施行法をとった。

S. faecalis では 1,600 $\mu\text{g/ml}$ まで濃度をあげてやれば LMOX で 90%, CFX で 100% の発育阻止をみる。

E. coli では 1,600 $\mu\text{g/ml}$ の原液接種では 50% しか発育阻止されないが、10,000 倍希釈菌液接種では 100% 発育阻止する。

K. pneumoniae では PIPC, CEZ において接種菌量の影響が非常に大きく原液接種では 1,600 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止できなかったが希釈菌液接種ではすべての株の発育を阻止した。

E. cloacae では ABPC は 100 $\mu\text{g/ml}$ で 4% しか発育阻止できないが、1,600 $\mu\text{g/ml}$ まで濃度をあげると約 90% が発育阻止される。

P. aeruginosa では ABPC, CEZ, CFX で 1,600 $\mu\text{g/ml}$ まで濃度をあげても、菌液希釈を行ってもほとんどの株で発育阻止されなかった。

これら上記実験結果より、腹腔内抗生剤投与は、手術時の菌数の低いこと、また高濃度の抗生剤を接触させることの 2 点より、従来の MIC 測定条件下では発育阻止できなかった菌に対しても有効に働くことが推測できた。このことより腹腔内投与法は、術後の腹腔内感染予防に対しかなりの効果をあげるものと思われる。

95. 術後感染予防としての抗生剤の使用基準

伊藤公志・加藤宣誠・赤石 敏
佐川元保・中館敏博・本田毅彦
十和田市立中央病院外科

本 田 一 陽

十和田市立中央病院第一内科

近年多くのセフェム系、ペニシリン系抗生剤の開発により重症感染症に多大な成果を挙げている一方で、細菌側のこれら新抗生剤に対する耐性獲得への危惧から、それらの臨床使用基準が問題とされている。われわれは過去 20 か月間の全身麻酔下手術患者の術後感染症を解析し、術後感染予防における抗生剤の位置づけを検討してみた。

症例：生後 2 か月から 81 歳までの男女 300 例で、手術部位別では上部消化管 67 例、下部消化管 34 例、肝・胆・膵 70 例、その他 (甲状腺、乳腺、肺、ヘルニア等) 129 例である。

術後使用抗生剤：術後発熱期間を指標として SBPC または CBPC 10~15 g \times 3~19 日, CEZ, CET 4~6 g \times

2~12日, 1~3g×2~7日が多く, CMZ, CTM, CFXは2~3g×4~8日, その他TIPC, PIPCなどが用いられている。

術後感染症: 感染症発症例は11例で全症例の3.7%である。創感染4例(死亡1例), 呼吸器感染4例(死亡2例), 敗血症2例(死亡1例), 腹腔感染1例であった。当科入院患者よりの分離頻度の高い菌は*E. coli*, *S. aureus*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*であり, *E. coli* 10%, *S. aureus* 0%, *S. faecalis* 64.3%, *P. aeruginosa* 0%でCEZ耐性であったが, 他の報告に比較して耐性菌出現頻度は低率であった。

考察: 感染予防としてはSBPC, CBPC, CEZなど従来の抗生剤で充分であるが, 第2世代セフェム系はより少量で予防できた。全手術患者の3.7%に術後感染がみられ, 手術侵襲の大きな症例, 進行癌, 抗癌剤併用の例では術直後から, 更に抗菌力の優れた抗生剤の選択を要する。

96. TA-058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・八反田薫・戸次英一

天使病院内科

西代博之・中西昌美・葛西洋一

北海道大学第一外科

山口 東太郎

田辺製薬微生物研究所

新しく開発された半合成 penicillin 系抗生剤 TA-058の各種体液, 組織内濃度を測定した。TA-058 1gを術前または術中に静注し, 腹膜炎を合併せる急性虫垂炎12例, 胆道系感染症5例, 腸閉塞症3例, 十二指腸潰瘍1例, 計21例について検索した。濃度測定はBioassay法で検定菌は*Micrococcus luteus* ATCC 9341または*E. coli* ATCC 27166である。総胆管胆汁内濃度は114.48~520.0 µg/mlを示し, 胆嚢内胆汁では胆嚢管閉塞例で29.4 µg/ml, 開存例で285.0 µg/mlに達した。胆嚢壁内濃度は5.3~32.7 µg/gであった。虫垂壁内濃度は炎症程度に比例し, 軽症例では0.06~3.3 µg/gであったが, 重症例では高濃度となり3.9~45.0 µg/gに達した。3例の膿瘍性虫垂において, 虫垂壁内濃度は3.9, 12.3および13.3 µg/gを示したが, 虫垂内胆汁では, それぞれ3.0, 16.2, 14.5 µg/mlのTA-058濃度を認め, 虫垂壁よりも内容の胆汁の移行が良好な症例を認めた。腸閉塞症において, 漿液性の腹水内濃度は低濃度であ

たが, 膿性腹水では短時間で高濃度に達し, 長時間高濃度を維持していた。したがってTA-058は炎症性病巣, 特に胆汁への移行が良好な薬剤であるといえ, 本剤の大きな特徴であるといえよう。

臨床的に前述の胆道系感染症5例, 腹膜炎症例のうち15例, 皮膚軟部組織感染症10例, 計30例に使用し, 著効11例, 有効18例, 無効1例の成績を得た。腹膜炎のうち, 起炎菌の判明したものは10例で, うち8例は複数菌感染であった。*E. coli*は9株を得たが, そのMICは10⁶/mlで大部分が0.78 µg/mlを示し, 病巣内TA-058濃度はMICよりも, はるかに高濃度であった。全例において特記すべき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。

98. 尿由来各種菌株の繁用抗生剤感受性

新井 俊彦

慶応義塾大学微生物学教室

最近のセフェム系薬剤の開発競争と多用の結果を, 尿路感染症患者の尿から分離される菌種の傾向から調べ, 分離株に対する繁用抗生剤のMIC値から, セフェム剤の多用が誤まりであり, 起因菌による適切な薬剤の選択が望ましいことを示した。

第2世代のセフェム剤が導入され始めた1980年から半年ごとに区切って, 尿からの分離菌種の傾向を調べた結果, 大腸菌が急速に減少し, 代わって腸球菌が著明に増加し, 表皮ブドウ球菌も増加傾向にあった。また, まだ少数だがセラチアも最近増加傾向にある。これは, これらの菌種がセフェム剤に感受性が低いことを反映したものであろう。

菌種ごとの分離株に対する繁用抗生剤のMIC値の分布を調べた結果, 現状では, 大腸菌に最も有効な薬剤はGMとAMKであり, プロテウスにはCZXとLMOX, 緑膿菌にはGM, そして, セフェム剤の多用によって増加している菌種であるブドウ球菌にはMINOが, その全株に有効であろうと考えられた。また, 全株が感受性ではなかったが, 現状のクレブシエラに対する第1選択剤はCZX, 緑膿菌以外のシウドモナスにはLMOX, もう一つのセフェム剤多用で増加している菌種の腸球菌に対する薬剤は第1にABPC, 次いでMINOであろう。セラチアに対してはほとんどの薬剤が無効であり, わずかにMINOがやや有効であった。

いずれにしても, すべての細菌感染に新開発セフェム剤を投与する傾向がみられるがこれは腸球菌, ブドウ球菌, セラチアなどの増加を助長するものであり, これらに対してはMINOを, また, グラム陰性菌でもアミノ

配糖体の有効なものには GM や AMK をというように、薬剤を菌種によって使い分けることが大切である。

99. 女子急性膀胱炎患者の尿中分離菌とその感受性

仁藤 博・杉本健蔵・新妻雅治

武蔵野赤十字病院泌尿器科

昭和 56 年 11 月より昭和 57 年 4 月までの 6 か月間における当科外来を受診した女子急性単純性膀胱炎患者の尿中細菌の菌種と感受性を調査し、これを当科の昭和 55 年 7 月の調査結果と比較し次のような興味ある知見を得た。なお、調査例数は 89 例で 89 株、うちグラム陰性桿菌 81 株 (大腸菌 74 株など)、他はグラム陽性球菌 8 株 (表皮性ブドウ球菌 3 株など) であり、1 濃度ディスク法により (++) 以上を感受性ありとした。グラム陰性桿菌につき、

(1) ST, PPA は 100%, NA 98%, PMPC 92%, DOXY 91%, ABPC 71% で、これは前回と比較すると、ST, PPA, PMPC はほぼ同様であったが、NA が 19% から著明な増加であった。

(2) 年齢別に感受性を比較すると、PMPC, NA, PPA は、20 代から 50 代までいずれも 90~100% 感受性ありであったが、60 代以上では、各々 72, 65, 78% と有意に低下していた。これに反し、ST では、20 代~50 代では 100%, 60 代以上でも 93% と、低下率は極めてわずかであった。また ABPC は、20 代から 50 代までは 67~78% と他剤より低いが、60 代以上でもこれが更に低下することはなかった。

これらの原因については不明であるが、(2) は 60 代以上では単純性膀胱炎とみえる患者の中に、加齢による基礎疾患を有するものが含まれる可能性があることも関与していると思われる。

100. 膀胱炎の治療における薬剤感受性検査の有用性

富永 登志・金子 裕憲

岸 洋一・新島 端夫

東京大学泌尿器科

膀胱炎症状を呈し尿検で膿尿を認める場合、ほとんどすべての症例に、尿中細菌の培養同定およびその薬剤感受性検査を施行している。しかし実際には初診時に膀胱炎の診断を下した場合、適当と思われる抗菌剤を投与し薬剤感受性検査の結果がわかるときには、患者は治癒していることが多い。昭和 52 年から 56 年までの 5 年間

に当科に受診した 673 人の膀胱炎患者で、薬剤感受性検査が実際どの程度有用なのか検討した。

初回治療に失敗し実際に感受性検査を利用して、再診時薬剤の変更を行なったのは、尿培養を施行した 641 例中 39 例で、その利用率は、わずかに 6% であり、急性単純性膀胱炎では 389 例中 15 例で 4% であった。更にこの 39 例のうち 10 例はグラム陽性球菌であり、尿検の際の単染色を充分活用していれば、初回投与薬に NA が選択されずに初回治療で治癒した可能性が高いと思われた。

薬剤感受性検査が全く役に立たなかった症例が 42 例あった。

経済的な問題がなければすべての膀胱炎に尿中細菌の培養同定感受性検査を行なうことが望ましいことはいうまでもない。しかし最近総医療費の増加に伴う、種々の保険医療を圧迫する問題が生じてきている。今回の検討の結果により、cost effectiveness の観点から少なくとも 20~50 代の女性で急性単純性膀胱炎の患者には、尿中細菌の培養同定感受性検査は、初診時に施行する必要性は非常に少ないと考えた。また、膀胱鏡、排泄性腎盂撮影は、再診以後に施行するようにすれば、これらの検査をかなり少なくすることができると思われる。

102. 尿路感染症分離菌の年次変遷と抗菌剤感受性

(1) *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* について

岡山 悟・広瀬 崇興

酒井 茂・熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科教室

目的と方法：昭和 54 年~昭和 56 年の 3 年間に当科外来、入院の尿路感染症例より分離された *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* についての分離頻度の年次変遷、各種抗菌剤に対する MIC (MIC-2000 システムにより、測定、接種菌量は 10^5 cells/ml とした)、および菌分離症例の病態との関連性について検討した。(各種薬剤：ABPC, PMPC, PIPC, DKB, FOM, NFLX, CEZ, CMZ, LMOX)。

結果と考察：分離菌種では、外来症例では、昭和 54 年から 56 年まで、*E. coli* では 1 年間の全株数約 250 株のうち 60% から 40% と減少傾向がみられたが、*Klebsiella*, *Proteus* は、ともに 7% から 10% とやや増加している。また入院症例では、1 年間の全株数約 200 株のうち *E. coli* は 23% から 13% と減少し、*Klebsiella* も 12% から 6% と減少したが、*Proteus* はそれぞれ 7% から 10% と増加している。さらに、尿路感染症の病

態を、①単純性、②留置カテーテルのない複雑性、③留置カテーテルのある複雑性、の3グループに分けMICについて比較検討した。主に PIPC, LMOX, DKB, NFLX について検討したが、*E. coli* では、①→②→③としたいに MIC が高値を示し病態が複雑性になるに従い薬剤に対する抵抗性が強くなるという結果であった。*Klebsiella* は病態別にみた MIC では一定の傾向はなく、Indole (+) *Proteus* でも同様であったが、Indole (-) *Proteus* では LMOX, NFLX では、①→②と MIC が高い傾向がみられた。また9薬剤について MIC₂₀₀₀ にて測定した MIC₇₅ 値をまとめたが、9薬剤中 NFLX の感受性が圧倒的に優れ、注射薬剤として、LMOX が優れた抗菌力を示した。逆に ABPC では、4菌種に対し、耐性株が多く認められた。

103. 尿路感染症分離菌の年次変遷と抗菌剤感受性

(2) *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Serratia* sp., *P. aeruginosa*, その他の NF-GNR について

広瀬 崇興・岡山 悟
酒井 茂・熊本 悦明
札幌医科大学泌尿器科教室

目的と方法：前演題に続き、昭和54年～昭和56年の3年間に、外来、入院の尿路感染症症例より分離された opportunistic pathogens (*Enterobacter*, *Citrobacter* sp., *Serratia* sp., *P. aeruginosa*, その他の NF-GNR) について、分離頻度の年次変遷、各種薬剤に対する MIC (MIC₂₀₀₀ システムによる)、および菌分離症例の病態との関連性について検討した。(薬剤：ABPC, PMPC, PIPC, CEZ, CMZ, NFLX, DKB, LMOX, FOM)。

結果と考察：これら opportunistic pathogens の分離頻度は、外来症例において、年間全株数約250株のうち約15%であり、年度による変動はみられなかった。しかし、入院症例においては、昭和54年の1年間の全株数約200株のうち32.4%であったのに対し、昭和56年の49%と、明らかな増加がみられた。これは、入院において *E. coli* などの代表的な GNR に対し、強力な抗菌力をもつ薬剤使用増加状況の影響を考慮することができた。また、それぞれの MIC₇₅ を比較したところ、NFLX がこれらの菌に対し、3.13 μg/ml 以下であることが特徴的であった。また、UTI の病態を、I群(単純性 UTI)、II群(留置カテーテルのない複雑性 UTI)、III群(留置カテーテルのある複雑性 UTI)、の3つの群に分け、MIC 累積曲線で、比較検討したところ、前演題

の *E. coli* のようには、MIC に差はみられず、留置カテーテル自体は、MIC をあまり高くする要因にはなっていないようであった。また、III群において、これら opportunistic pathogens は、70%以上と、I, II群よりかなり多く分離され、これらの菌種は、カテーテル留置により、高頻度に出現する傾向がみられた。さらに、化学療法をしていないときに出現した菌と、化学療法施行中に出現した同一菌種の MIC 累積曲線の比較では、各種薬剤で、ほとんど差はみられなかった。

104. 当科における最近2年間(1980～1981年)の尿路感染症患者尿中分離菌の検討

岡所 明・徳永周二・庄田良中
池田彰良・島村正喜・平野章治
大川光央・久住治男
金沢大学泌尿器科

当科における1980年1月より1981年12月までの2年間、尿路感染症(以下、UTI)患者599例の889尿検体より分離された1,320株について検討を行なった。

1) 外来患者454例、入院患者145例の感染症診断名の内訳は、急性腎盂腎炎20例、慢性腎盂腎炎102例、急性膀胱炎108例、慢性膀胱炎367例、急性尿道炎2例であった。

2) 外来患者の男女比は212対242で、単純性 UTI と複雑性 UTI の比は137対317であった。

3) 入院患者の男女比は110対35で、単純性 UTI は1例のみで他はすべて複雑性 UTI であった。

4) 889検体のうち、1菌種のみ分離されたものは591検体であった。

5) 全分離菌のうち、グラム陰性桿菌が、838株(63.5%)と最も多く、グラム陽性球菌は371株(28.1%)であった。

6) 単純性 UTI では、*E. coli* が100株(55.2%)と最も多く、複雑性 UTI では *S. faecalis* が外来、入院ともに最も多く、204株(17.9%)であった。また、複雑性 UTI における *Candida* spp. の分離頻度は105株(9.2%)であり、前回の報告(大川ら：西日泌尿, 43, 883, 1981.) に比べて増加が著明であった。

7) 単純性 UTI 患者由来の *E. coli* および *S. epidermidis* の薬剤感受性は比較的良好であったが、複雑性 UTI 患者由来の同菌種の薬剤感受性はそれよりも若干悪かった。また、主として複雑性 UTI 患者から分離された *Serratia* spp., ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に多剤耐性化傾向が強く認められた。

105. L-AMPC による淋菌感染症の治療成績

札幌STD研究会

熊本 悦明・酒井 茂

札幌医科大学泌尿器科

田端 重男

田端皮膚泌尿器科医院

玉手 広時

玉手医院

猪野毛 健男

いのけ医院

郷路 勉

札幌泌尿器科医院

辺見 泉

辺見医院

丹田 均

東札幌三樹会病院

生垣 舜二

陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科

田村 利勝・佐藤 良夫

第一臨症検査センター

出口 浩一

東京総合臨床検査センター

淋菌性感染症 178 例に、持続性合成ペニシリン製剤 C-AMOX を投与した成績を報告する。

対象および方法：男子淋菌性尿道炎 158 例，女子淋菌性子宮頸管炎 20 例に C-AMOX を，1g/日（7日間），また投与初日 3g 以後 1g/日（6日間）投与し，原則として投与 3 日目および 7 日目に臨床効果を判定した。細菌学的検討は，症例よりの分離株 154 株について，AMPC，DOXY，CZX の 3 薬剤について MIC を測定し，また β -lactamase 産生の有無を検討した。

結果：（1）男子淋菌性尿道炎では，133 例において効果判定が可能であり，投与量は，1g 投与 100 例，初日 3g 投与 33 例であった。尿道分泌物の消失率は，1g 投与例では，1～4 日目で 63.3%，5～8 日目 86.8% であった。また，菌消失率は，1～4 日目で 93.8%，5～8 日目で 98.6% であった。一方，初回 3g 投与例では，尿道分泌物の消失率は 1～4 日目で 67.9%，5～8 日目 81.0% であり，細菌消失率では，1～4 日目で

85.8%，5～8 日目で 90.5% であった。

（2）女子淋菌性子宮頸管炎は 15 例が効果判定可能であり，投与 3 日目では全例分泌物が消失せず，7 日目でも 1 例（12.5%）に消失をみたのみであった。一方，細菌は 7 日目までにすべて消失した。

（3）細菌学的検討：AMPC に対する 10^6 CFU/ml 接種菌量での MIC は，0.1 μ g/ml にピークがあり，137 株（87.8%）が 0.39 μ g/ml 以下に分布した。0.78 μ g/ml 以上に分布した 19 株中 13 株に β -lactamase の産生が確認された。

106. 淋菌に対するセフェム系抗生物質の抗菌力および治療成績について

岡崎 武二郎

都立台東病院泌尿器科

三井 一子・鈴野 逸雄

都立台東病院検査科

町田 豊平・小野寺昭一

東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的：最近分離した淋菌に対するセフェム剤の抗菌力（MIC）を測定し，併せて男子淋疾に対するセフェム剤の 1 回注射療法の臨床効果を検討した。

方法：MIC 測定に使用した菌株は，最近 1 年間に臨床分離された淋菌 50 株で，そのうち PPNG が 16 株含まれていた。MIC は PCG，CER，CFX，CTM，LMOX，CPZ，CTX，CZX の 8 薬剤について検討した。

MIC 測定の方法として，培地は 10% 馬血液加 GC 培地，接種菌量は原液接種，培養液はローソク法で行ない，24 時間培養後の MIC 値を求めた。

成績：PCG の MIC は，0.05～100 μ g/ml 以上まで幅広く分布していた。

第 1 世代のセフェム剤 CER の MIC は，1.6～100 μ g/ml 以上までに分布し，PCG よりも高い範囲に分布していた。

第 2 世代の CFX の MIC は，1.6～6.25 μ g/ml にあり，CER よりも 4～5 管強い抗菌力を示していた。CTM の MIC は，0.0125～1.6 μ g/ml にあり，第 3 世代の CPZ，LMOX とほぼ同等の抗菌力であった。

第 3 世代では，LMOX と CPZ は同程度の抗菌力を示し，MIC 0.8 μ g/ml 以下で全株が発育を阻止された。CTX と CZX は，LMOX，CPZ よりも更に強い抗菌力を示し，特に CZX では，MIC 0.05 μ g/ml 以下で全株の発育が阻止された。

以上の成績をもとに、CPZ および CFX による男子淋疾の治療を行なった。

CPZ の1回注射(2g 静注4例, 2g 筋注4例, 1g 筋注23例)による治療では、31例中30例が治癒し、97%の高い有効率であった。

CFX 2g 筋注と probenecid 1g 経口の併用治療でも、31例中29例94%の高い有効率であった。

結語:最近、難治性淋疾が増加しているが、新しいセフェム剤は、淋菌に対して抗菌力が強く、1回注射でも治療成績は良好であった。

107. 副睾丸炎の化学療法

金子 裕憲・富永 登志

岸 洋一・新島 端夫

東京大学泌尿器科

1977年1月より1981年12月までの5年間の当科外来患者の中で、副睾丸炎と診断された152例について調査した。症例の内訳は、急性例が128例、慢性例が24例で、非特異性が96%を占めていた。年齢は5歳から83歳まで分布しており、40歳台が最も多く21%、次いで50歳台19.1%、20歳台17.8%、30歳台16.4%の順であった。患側は右が46.1%、左が50%で左右差はみられず、両側例が3.9%であった。罹患部位は副睾丸全体に及ぶものが48%で、次いで尾部33.9%、頭部14.5%、体部3.6%の順であった。

初診時に143例に検尿しており、50.3%に膿尿があり、鏡検で23.6%に菌が認められた。同時に89例に尿培養を行っており、31例から33株の菌が分離された。分離菌では *E. coli* が最も多く22株で全体の2/3を占めていた。

治療としては全例に化学療法を行っており、投与薬剤の種類ではセファロスポリン系が47.7%、ペニシリン系が28.8%、ST合剤が11.3%の順であった。外科的治療を行なったものは10例で、除睾術4例、副睾丸摘除術1例、切開排膿4例、試験切開1例であった。経過観察が可能であった非特異性急性例の58例について化学療法開始後の自覚症状の消長をみると、自発痛は1週間以内に83.3%が消失し、3週間後には全例消失していた。圧痛の消失はこれより遅れ、1週間以内に消失したものは55.2%、3週間後では約90%が消失した。硬結は大部分の例で大きさの縮小は認められたが、4週間後でも半数以上に残り、8週間後でも約1/3に残っていた。初診時尿より菌の分離されたものと菌陰性のものとは治療開始後の経過に差はみられなかった。菌陰性例の中ではペニシリン系を投与したものの方がセフ

ァロスポリン系を投与したものより一般に症状の消失が早かった。

109. 細菌性前立腺炎に対する Ceftazidime (SN401)の臨床的検討

鈴木 恵三

平塚市民病院泌尿器科

名出 頼男

名古屋保健衛生大学泌尿器科

目的:細菌性前立腺炎に対し Ceftazidime (CAZ) を投与し、本剤の有用性、有効性について臨床的評価を行なった。

対象:前立腺炎による臨床症状のほか、前立腺圧出液(EPS)から細菌を $\geq 10^4/\text{ml}$ と、白血球を $\geq 10/1$ HPF 検出した症例合計10例に対して CAZ を投与した。患者は31~76歳の男性で、投与量は1日1~2gを5~8日間 one shot 静注または点滴により投与した。

成績:EPS から検出した細菌は4種、16株であった。このうち単独菌感染は5例、複数菌感染は5例であった。細菌学的効果は消失4、減少1、菌交代2、不変3であった。総合的效果は、著効4、有効3、無効3で有効率は70%であった。副作用の検討では全例で肝、腎、末梢血の検査に異常をみなかった。自覚的副作用も1例も経験しなかった。

考察:本剤のヒト前立腺液への濃度移行は、1g one shot 静注後1時間で $< 0.2\sim 0.65 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($n=4$)、2gで $1.31\sim 1.77 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($n=2$)であった。濃度移行と分離菌のMIC とを対比させると、GNB に対する治療効果は優れたものが期待できる。実際の治療成績もこれを立証したものであった。これに対して GPC の単独またはGNB との複数菌感染では効果が劣った。こうした成績は第3世代 cephem 系剤の共通した反応である。一般にGPC による炎症の程度は軽く、内服剤で充分治療目的がかなえられるので、本剤の治療後の残存菌には、ST合剤をはじめとする至適経口剤に変更するのが妥当のようである。

110. 脊髄膀胱尿路感染症に対する CTM の 基礎的・臨床的研究

石川道雄

東京厚生年金病院整形外科

渡辺誠

東京厚生年金病院薬剤部

真下啓明

東京厚生年金病院内科

脊髄性麻痺疾患の尿路感染症に対して CTM, 1回 1g, 1日2回の筋注による治療を行ない, 体内動態, および臨床的な検討を行なったので報告する。

対象・方法: 外傷性頸髄損傷4例, 外傷性腰髄損傷1例, 脊髄血管異常によるもの1例の計6例に, CTM 1gを筋注したのち経時的に血清中濃度を測定し, 体内動態解析を行なった。

またこの投与を1日2回, 6日間行ない臨床効果を検討した。なお比較対象には文献中の健常者の結果を用いた。

結果: CTM の血清中濃度は投与直後で健常者より低く認められたが, 投与後1時間以降では高くなる結果を得た。また体内動態解析の結果では健常者に比べ吸収, および排泄の遅延が認められた。臨床的效果では細菌学的には投与直前に菌交代が認められた1例を除き有効で, 副作用は認められなかった。

結論: 脊髄性麻痺患者に対する CTM, 1回 1g, 1日2回の筋注による投与法は, その体内動態より十分な血清中濃度が得られ, さらに健常者より持続する。また臨床的にも本法は有効と認め, 極めて有用な投与方法と考える。

111. 複雑性尿路感染症に対するシノキサシン (CINX) 長期投与症例の解析

第1報 その臨床効果について

河村 信夫・大越 正秋

東海大学

熊本悦明

札幌医科大学

土田正義

秋田大学

新島端夫

東京大学

田崎寛

慶応義塾大学

町田豊平

東京慈恵会医科大学

名出頼男

名古屋保健衛生大学

西浦常雄

岐阜大学

久住治男

金沢大学

栗田孝

近畿大学

石神襄次

神戸大学

黒川一男

徳島大学

仁平寛巳

広島大学

酒徳治三郎

山口大学

百瀬俊郎

九州大学

江藤耕作

久米大学

斎藤泰

長崎大学

池上奎一

熊本大学

岡元健一郎

鹿児島大学

熊澤浄一

佐賀医科大学

複雑性尿路感染症に対するシノキサシンの長期投与と症例を集計し, その適切な使用期間について考察する機会を得た。ほぼ全国にわたる泌尿器科諸機関が研究に協力し, 15日間の連続投与を原則として, 投与5日目, 15日目にその効果を判定し, 長期投与の有用性, 5日目の効果から15日目の効果が推定できるかを検討した。シ

ノキサシンは1日 800 mg の分2投与とし、5日目に UTI 薬効判定基準に従って効果を判定し、さらに10日間、同量のシノキサシンを投与して、その間の白血球数、細菌数の変動を検討した。初期投与5日間の効果と15日目の維持療法終了時の一致率は65%で、相互の関連性は高く、5日目の判定による有効率と15日目に同じ基準で判定したときの有効率を比較すると、15日目の方が有意に有効率が高かった。すなわち維持療法終了時に細菌が陰性化したのは長期投与例であるが、白血球数は維持投与日数と関連して変動しなかった。

結論として、初期投与で著効または有効であれば、さらに投与を継続するなら、その状態を保つことができ、無効でも UTI 基準の第4群に属する基礎疾患のものであれば、10日後には有効になることが予測された。

112. Enzymeimmunoassay による Dibekacin の測定

川口 広・中山一誠・秋枝洋三

田島華陽・川村弘志

日本大学第三外科学教室

目的：アミノ配糖体系抗生物質は、有効濃度域と毒性濃度域とが隣接しており、臨床応用の際には、その体内濃度をモニターすることが必要である。今回、われわれは、Dibekacin (DKB) を用い、体内濃度を迅速かつ正確に微量定量し、臨床応用する目的で、EIA, HPLC, および Bioassay にて検討を行なった。

材料と方法：男子健康成人3名、年齢39~55歳、体重67~83kgを対象として、DKB 100 mg/kg 筋注後、6時間後まで経時的に採血、採尿を行ない被検液とした。測定方法としては、EIA には、AMES, TDA kit を用い、日立 204 型蛍光分光光度計を使用し、HPLC には、Waters 45 型ポンプを使用し、カラムには RP-8E (Merck), 検出器として、日立 650-10 型蛍光光度計を使用した。Bioassay には *B. subtilis* ATCC 6633 株を用いた。

結果：EIA による血清中濃度結果は投与後15分で 3.5 µg/ml, 30分でピークとなり 4.0 µg/ml, 1時間 3.8 µg/ml, 2時間 3.1 µg/ml, 4時間 1.2 µg/ml, 6時間 0.5 µg/ml の濃度を示した。HPLC とは、相関係数 0.9433, また Bioassay とは、相関係数 0.9465 の相関を示した。また、血中半減期は EIA で 2.3 時間, HPLC 2.9 および Bioassay 2.6 時間であった。また投与後6時間までの平均尿中回収率は、EIA, 58.3%, Bioassay 55.1% であった。

結論：EIA は、HPLC および Bioassay に比べ、簡便

かつ迅速であり、他の測定方法との相関性も良く、したがって化学療法剤をモニターしながら投与可能な有用な測定法である。

113. アミノ配糖体耐性菌の検索

アミノ配糖体耐性菌研究会

班長 大越正秋

東海大学医・泌

班員 石神襄次

神戸大学医・泌

大久保 滉

関西医科大学・一内

大森 弘之

岡山大学医・泌

勝 正 孝

霞ヶ浦病院・内

熊本悦明

札幌医科大学・泌

黒川 一 男

徳島大学医・泌

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学・二内

酒井克治

大阪市立大学医・二外

高瀬善次郎

川崎医科大学・産

滝上 正

横浜船員保険病院

島田 馨

東京都養育院・内

中川 圭 一

東京共済病院・内

中山 一 誠

日本大学医・三外

名出 頼 男

名古屋保健衛生大学・泌

新島 端 夫

東京大学医・泌

西浦 常雄

岐阜大学医・泌

町田 豊平

東京慈恵会医科大学・泌

松本 慶蔵

長崎大学熱研・内

百瀬 俊郎

九州大学医・泌

三橋 進・伊予部志津子

岡本 了一・沖井 三孔

群馬大学・微生物

われわれは 1979 年以来アミノ配糖体耐性菌の疫学調査を行ってきた。今回 1980 年から 1982 年の間に 14 施設より分離されたアミノ配糖体耐性菌 22 菌種 786 株について 11 種のアミノ配糖体 (Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Gentamicin (GM), Micronomicin (MCR), Sisomicin (SS), Netilmicin (NT), Tobramycin (TM), Dibekacin (DKB), Amikacin (AK), Habekacin (HBK), Astromicin (AM) に対する感受性を測定したので報告する。

MIC 測定は、感受性測定用培地 (ニッスイ) を用い、日本化学療法学会標準法 (昭和 56 年) に従った。

分離された耐性菌を菌種別にみると、*P. aeruginosa* (246 株) が最も多く、次いで indole(+) *Proteus* (200 株), *S. marcescens* (137 株), *E. coli* (61 株), *K. pneumoniae* (38 株), *P. mirabilis* (34 株) の順であった。これらの菌種で全分離株の約 90% を占めていた。分離された耐性菌はいずれの菌種でも 70% 以上が SM および KM に対して耐性であり、また GM や DKB の耐性菌も多く存在していた。各薬剤に対する耐性菌の分離頻度をみると、菌種ごとに特徴がみられた。

(1) *P. aeruginosa* では、SM, KM, AM の耐性菌が 90% 以上、次いで、GM, MCR, SS, NT, TM, DKB の耐性菌が 50% 前後と多く、一方、AK, HBK の耐性菌は少ない。

(2) indole(+) *Proteus* では、AK, HBK, AM の耐性菌は極めて少ないが、他の薬剤に対しては 75% 以上が耐性であった。

(3) *P. mirabilis* では、indole(+) *Proteus* と同様の分布を示したが、NT に対する耐性菌が極めて少ない点が indole(+) *Proteus* と異なっていた。

(4) *S. marcescens* では、AM に対する耐性菌は極めて少ないが、他の薬剤に対する耐性菌は多く、特に

AK や HBK に耐性の菌も他の菌種に比べると多く出現している。

(5) *E. coli* および *K. pneumoniae* では、SM や KM の耐性菌が最も多く、次いで GM, MCR, SS, NT, TM, DKB の耐性菌が多い。しかし、AK, HBK, AM の耐性菌はまだ少ない。また、*E. coli* と *K. pneumoniae* の各薬剤に対する耐性菌の分離頻度は非常によく類似していた。

114. Micronomicin および Gentamicin 3 成分の生物学的活性に関する研究

佐藤 清・中村信雄・岡地 諒

協和醸酵工業医薬研究所

目的：新規アミノグリコシド系抗生物質である Micronomicin (MCR) は、Gentamicin (GM) と類似の化学構造を有している。GM は、単一物質ではなく C_1 , C_2 , C_{1a} 3 成分からなる混合物である。今回、MCR, C_1 , C_2 , C_{1a} それぞれの *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用、体内動態、急性毒性などを調べ、生物学的諸性状と化学構造の相関性を検討した。

結果：(1) 抗菌作用 MCR は Type culture のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広い抗菌活性を示した。GM 各成分も MCR とほとんど同じ抗菌力を示した。臨床分離株に対する抗菌力の強さは、*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* では $C_{1a} > C_2 > MCR$, C_1 , *S. marcescens* では $C_2 > C_1$, $MCR > C_{1a}$ の順の傾向がみられた。アミノグリコシド不活化酵素を産生する各種耐性菌のうち AAC(6')-4 産生菌に対して、cell free 系の酵素反応において、 C_{1a} , C_2 は完全に失活するのに対し MCR, C_1 が安定であったことは注目に値した。その他の耐性菌に対しては、MCR と GM 各成分間に交叉耐性の関係がみられた。このような *in vitro* での抗菌作用の成績は、マウスを用いた *in vivo* の実験的感染症においても、ほぼ同様の成績が得られた。

(2) 体内動態 ラットに 10 mg/kg i. m. 投与したとき、MCR, GM 各成分は速やかに血中に吸収され、臓器では腎、肺への移行がみられたが、肝、脾へは検出限界以下であった。肺については、MCR はどの GM 成分よりも良好な分布を示し、MCR の特色といえる。腎半減期は長い方から $C_{1a} > C_2 > MCR$, C_1 となり明らかに差異が観察された。

(3) 急性毒性 MCR のマウスに対する毒性は、GM のどの成分よりも低かった。

考察：極めて構造の類似した MCR, GM 各成分を比較検討した結果、MCR は耐性菌、腎 $T_{1/2}$, LD_{50} に特

色ある成績が得られた。GM 3成分間には、生物学的活性の面で $C_{1a} > C_2 > C_1$ の ranking がみられ、MCR は C_1 に最も近かった。以上の結果は、purpurosamine 6'位の置換構造に基づくものと示唆され興味あることと考えられる。

115. Abbott TDX system による Gentamicin, Tobramycin の血中濃度測定法、薬動学的解析の検討

西園寺 克
順天堂大学臨床病理
坂野 幸江
順天堂大学中央検査部

aminoglycoside 系抗生物質の血中濃度測定法として、EMIT, SLFIA が用いられている。今回、われわれは蛍光偏光に基づく Abbott TDX system を用いて、GM, TOB の血中濃度測定ならびに薬動学的解析を試みたので報告する。

(1) 検体：健康成年男子6名に GM (TOB) を 120 mg 筋注後、15分、30分、1、2、3、4時間に採血した血清を凍結保存した。

(2) 対照法：①Bioassay ; *B. subtilis* を用い Disc 法を実施した。②EMIT ; Syva 社の GM, TOB 測定用 kit を用いた。

(3) 結果：1) 再現性；1, 4, 8 $\mu\text{g/ml}$ の spike sample による同時再現性は ($n=10$) で C.V. 3% 以下、日差再現性は ($n=5$) で 1 $\mu\text{g/ml}$ で C.V. 5% 以下、4, 8 $\mu\text{g/ml}$ で C.V. 3% 以下であった。

2) 相関性；Bioassay (X_B), EMIT (X_E) とする。

① GM : ($n=36$), $r=0.98$, $y=1.15 X_B-0.04$;
 $r=0.99$, $y=0.98 X_E+0.15$

② TOB : ($n=36$), $r=0.98$, $y=0.93 X_B+0.30$
 $r=0.96$, $y=0.80 X_E+0.45$

3) 薬動学的解析：one compartment open model により、 V_d : volume of distribution,

K_a : absorption constant

K_{el} : elimination constant

$T_{1/2}$: half life

を求めた。Bioassay による parameter と、TDX system による parameter の間に、推計学的有意差は認めなかった。

(4) 結論：TDX system は検体の希釈、回帰式の記憶、薬物濃度の出力まで全自動で行なう。記憶させた回帰式を用いて1検体の batch assay も可能で、検体処理能力(1検体：5分、20検体：15分)に優れた drug

monitoring system である。

116. 小児科領域における Tobramycin の薬物動態 (第4報)

杉田守正・豊永義清・黒須義宇
東京慈恵会医科大学小児科

堀 誠
国立小児病院感染科

前回まで3回にわたり、本剤について、各年齢層別の薬動学的解析を総会および支部総会において報告したが、今回は、新生児期の薬動学について報告した。なんらかの感染症を有する新生児 29 例について、Tobramycin (TOB) を体重 kg 当り 1.5 mg および 3 mg を 30 分点滴静注にて投与し、0~3日、4~7日、8日以降の3群に分けて比較検討した。

結果：(1) 1.5 mg/kg 投与群 0~3日、点滴終了時、2.4~4.82 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 3.59 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間 0.95~2.47 $\mu\text{g/ml}$ で $T_{1/2}$ は平均で 4.82 時間であった。同様に、4~7日群では、3.24 $\mu\text{g/ml}$ がピーク値であり、 $T_{1/2}$ は 3.39 時間、8日以降では 2.98 $\mu\text{g/ml}$ がピーク値であり $T_{1/2}$ は 2.87 時間であった。

(2) 3 mg/kg 投与群 0~3日では、点滴終了時 4~10.2 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 5.86 $\mu\text{g/ml}$ がピーク値を示し、 $T_{1/2}$ は 5.1 時間、4~7日は、4.19~5.86 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ は 3.63 $\mu\text{g/ml}$ 、8日以降では 2.98 $\mu\text{g/ml}$ がピークであり、 $T_{1/2}$ は 2.87 時間であった。

考察：血中濃度のピーク値は、日齢が幼若なほど高い値を示し、血中半減期も日齢が幼若なほど延長する傾向が認められ、発達薬理学的に特徴がある結果が得られた。これは幼若なほど腎機能が未熟で、細胞外液量が多いため、拡散速度が遅く、かつ排泄が遅延し、血中濃度の減少が緩慢なためであり、投与量、回数に対し充分に注意しなければならない。

117. 各種抗生剤の血中およびリンパ液中濃度の検討

高村研二・高村光子・小林宏行
杏林大学第一内科

抗生剤の選択は血中濃度とともに、その標的臓器への親和性に左右される。

演者らは組織液組成に最も近縁と推されるリンパ液に注目し、ポンタミンスカイブルー排泄試験で家兔右リンパ本幹が主に右肺のリンパ液を受けることを観察し、血中および左右リンパ本幹リンパ液中の薬剤濃度の比較に

より肺組織液中の抗生剤濃度を推定すべく、Mefoxacin, AM-715, Ceftriaxone, Cefotaxime を用いて検討した。

その結果、これら抗生剤では左右リンパ本幹リンパ液中の濃度に有意差が示されず、これは各臓器組織液中の薬剤濃度に差がない可能性を示すとも推されたが、その決定には、さらに多くの臓器からのリンパ液採取による検討が必要である。

また、キノリン系の経口抗生剤である Mefoxacin と AM-715 は、その最大血清中濃度は、非経口剤に比べはるかに小さいが、血清中、リンパ中濃度差が小さいことが示された。

これは非経口剤でも、その血中濃度の減少に伴い、抗生剤のリンパへの移行の時間的遅延を考慮しても血清中、リンパ中の薬剤濃度差が小さくなる傾向にあり、単に濃度と移行性の問題なのか、もしくはキノリン系抗生剤、または経口剤の特色であるのか、今後薬剤、および投与方法の変更などにより検討すべきことと考えられた。

118. リガンディン (GSH S-transferase) に対する抗生物質の阻害作用について

小松 喬・西谷 肇・国井乙彦

東京大学医科学研究所内科

Ligandin (GSH S-transferase) は、肝における解毒あるいは種々の有機性陰イオンや薬物の carrier protein の働きを有するものと考えられており、われわれは抗生物質の胆汁への移行の機序を探る目的でヒト肝より本酵素を精製し、種々の抗生物質と本酵素との結合性を検討し報告してきたが、今回は抗生物質の本酵素に対する阻害を検討したので報告する。

1-chloro-2,4-dinitrobenzene を基質とする GSH S-transferase 活性測定溶液 (HABIG らの方法) に pH 6.5 に補正した種々の抗生物質を加え、酵素学的に阻害物質定数 (K_i) を求めた。抗生物質は、胆汁移行の良好な CPZ, SM-1652, CTT, PCG, CEZ およびやや不良な CP, TA-058, 不良な GM などを選んだ。また肝機能検査に使用される BSP, ICG, Bilirubin などの色素についても検討し、それぞれの解離定数 (K_d) と比較検討した。

抗生物質の K_i (K_d) は、CPZ 2.3 mM (実施せず), SM-1652 4.4 mM (4.5 mM), CTT 10.8 mM (8.3 mM), CEZ 12.5 mM (13.1 mM), PCG 12.7 mM (17.3 mM), CP 3.4 mM (>100 mM) であり、ICG の K_i は 2.3 μ M, BSP 37.9 μ M, Bilirubin 6.6 μ M であった。GM, PIPC, TA-058 は本酵素活性を阻害しなかった。これら薬物の阻害型式はすべて非拮抗型で、 K_i ,

K_d 値ともに BSP, ICG, Bilirubin などの値に比べ桁違いに大であるが、胆汁への移行性の良否、 K_d , K_i 値は CP を例外として比較的よく相関していた。GSH S-transferase はグルタチオン抱合の解毒酵素の一つと考えられているが、 K_i 値からみると、抗生物質の単独使用時には本酵素活性阻害の影響は出にくいと思われるが、肝障害時や高ビリルビン血症、他剤との併用時には、この阻害が臨牀的に問題となりえる可能性もある。

119. 腎臓デヒドロペプチダーゼ (DHP-I) に対する新規 β -lactam 系抗生物質の安定性

第1報 バタ腎 DHP-I の精製および性状

小柏美恵子・三上秀忠・才野佑之
井上 松久*・三橋 進

群馬大学微生物、薬剤耐性菌実験施設*

carbapenem 系抗生物質は各種動物の腎臓に存在する DHP-I により代謝されることが報告されている。今回私どもは、DHP-I に対する新規 β -lactam 系抗生物質の安定性を比較検討する目的でバタ腎臓より DHP-I を分離、精製し、その酵素学的性状を調べた。

CAMPBELL の方法に準じ腎ホモジネートからブタノール処理による可溶化後、硫酸分画、CM-cellulose、等電電気泳動、Sephadex G-200 により精製した。酵素活性は Glycyl dehydrophenylalanine を基質として UV 法により測定した。

精製酵素は SDS ポリアクリルアミド電気泳動 (SDS-PAGE) 的に均一であり、比活性は約 700 倍上昇し、収率は 0.75% であった。

等電点は 5.5、分子量は Sephadex G-200 によるゲル透過では、93,000 SDS-PAGE では 47,000 であり 2つの subunit からなると推定された。

至適 pH は 7.4、至適温度は 80°C 以上で 70°C、1時間の加熱に安定であった。酵素活性は Cu^{2+} , EDTA, MK-0791 で強く、 Cd^{2+} で弱く阻害された。また、本酵素とヒト DHP-I の酵素学的性状および β -lactam 剤に対する安定性を V_{\max} で比較したところ、異なった酵素学的性状を示し、また carbapenem 系、penem 系では、活性に差がみられた。しかし Monocyclic β -lactam 剤の Azthreonam および PCG, Cephaloridine では、共に分解は認められなかった。

以上の成績から、本酵素は、薬剤の DHP-I に対する安定性の予備的スクリーニングには、有力な材料になると思われる。

120. 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

山田 善雄・井本 隆
関口登貴子・佐々木次郎
東海大学口腔外科

NZW 家兎に Cefobuperazone を 33 mg/kg, infusion pump を用いて、2 時間で点滴静注し、投与中および投与後の血清中濃度と組織内濃度を bioassay した。その測定値をもとにして、one compartment open model および two compartment open model を用いて薬動学的パラメータを算出した。

血清中濃度推移については、one compartment open model では、 V 208 ml/kg, K_{el} 1.26/hr., $T_{1/2}$ 33.0 min, AIC 41.55 であり two compartment open model では、 V 37.4 ml/kg, K_{12} 27.0/hr., K_{21} 5.31/hr., K_{el} 6.55/hr., α 37.8/hr., β 0.888/hr., $T_{1/2}$ 46.9 min, AIC 23.53 であり、血清中濃度推移における薬動学的パラメータは、情報量規準 AIC より two compartment open model の方が one compartment open model より最適な model であると推定されるが、視覚的な判定 (visible fit) では両方ともに良く fit していた。

組織内濃度推移では、舌内濃度推移は点滴終了後、血清中濃度推移以上に速やかに減少したため、今回の model では解析できなかった。薬動学的定数および simulation curve より各組織の移行は良いと推定され、各組織の推定最高濃度は、次の順番であった。

腎 111.2 μ g/g, 肝 56.3 μ g/g, 歯肉 36.9 μ g/g, 耳下腺 29.7 μ g/g, 顎下腺 23.0 μ g/g, 舌 22.9 μ g/g および頸部リンパ節 16.9 μ g/g であった。

解析をお願いした富山化学第 2 総研の中島良文氏、野口雅志氏に感謝します。

121. 第 3 世代セフェム系抗生物質の薬動学的検討

秋枝洋三・中山一誠・田島華陽
川口 広・川村弘志
日本大学第三外科学教室

臨床上使用可能な第 3 世代セフェム系抗生物質 Cefoperazone (CPZ), Cefmenoxime (CMX), Ceftizoxime (CZX), Cefotaxime (CTX), Latamoxef (LMOX) を使って薬剤血清中濃度を Bioassay で測定し、薬動学的検討をした。

材料と方法：CPZ, CMX, CZX, CTX, LMOX, の 5 種類を使用し、それぞれ健康男子成人 3 名に、1 g one shot 静注し、血中濃度と尿中排泄を Bioassay 法で測定した。その結果を two compartment open model を用いて pharmacokinetic parameter を求めた。

結果：CPZ 1 g 静注時の血中濃度は、投与後 5 分で最高値となり平均 280 μ g/ml, $T_{1/2}(\beta)$ は 1.41 時間であった。以下同様に、CMX の最高血中濃度は、投与後 5 分で 98.7 μ g/ml, $T_{1/2}(\beta)$ は 0.86 時間であり、CZX は投与後 5 分で 106 μ g/ml, $T_{1/2}(\beta)$ 1.35 時間であった。CTX の場合は 5 分後で 132 μ g/ml, $T_{1/2}(\beta)$ 1.15 時間で、LMOX は 5 分後で 126 μ g/ml, $T_{1/2}(\beta)$ 1.82 時間であった。

122. Cefotaxime, Ceftizoxime, Cefmenoxime の薬動学的研究

山作房之輔・鈴木 康稔
水原郷病院内科

共通の 7 位側鎖を有し、抗菌スペクトル、抗菌力のほぼ匹敵している Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Cefmenoxime (CMX) 1 g を持続注入器を用いて 1 時間で同一の健康成人志願者 4 名に静脈内注入した際の血清中、尿中濃度を Bioassay と HPLC により測定し、two compartment open model を用いて解析し、使用法の検討を行なった。

Bioassay 値を y 軸、HPLC 値を x 軸にとって 3 剤について相関をみると血清中濃度では $r=0.992\sim 0.996$ の高い相関がみられ、CZX は $y=0.947x-0.163$, CMX は $y=1.01x-0.066$ で両法による測定値はよく一致したが、CTX では HPLC は desacetyl-CTX を除いているために $y=1.03x+1.46$ と Bioassay 値が高い傾向にあった。この傾向は尿中濃度でも同様であった。

注入終了時の最高血中濃度平均値は Bioassay と HPLC で CZX 58.1 と 61.9, CMX 53.4 と 53.3, CTX 46.6 と 43.9 μ g/ml で、この際の HPLC による desacetyl-CTX は 9.24 μ g/ml であった。8 時間後までの Bioassay による尿中回収率は CZX 79.9%, CMX 62.0%, CTX 55.1% で、HPLC による CTX 回収率は 49.3, desacetyl-CTX 15.3% であった。

$T_{1/2}\beta$ を Bioassay と HPLC 測定値から求めると CZX 1.61 と 1.36, CMX 1.03 と 0.78, CTX 1.19 と 0.75 時間、desacetyl-CTX の半減期は 2.57 時間であった。これらの parameter から 1 時間点滴時の血中濃度を simulate し、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *H. influenzae* の 80% MIC にあたる 0.2 μ g/ml 以上と、*Sar-*

ratia の 80% MIC にあたる 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度持続時間を求めると、0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以上を CZX 0.5 g 10.5, CMX 7, CTX 8 時間持続し、CZX 0.5 g, 12 時間ごと点滴は CMX, CTX 1 g に匹敵する効果が期待され、一方、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上は CZX 1 g 6 時間弱, 0.5 g 4 時間, CMX 1 g 3 時間, CTX 1 g 3 時間強で、*Serratia* が起炎菌の際は CZX 1 g 1 日 2 回か、CZX 0.5 g, CMX, CTX 各 1 g, 8 時間点滴の有効性が期待された。

123. SN401 の胆汁内移行に関する検討

——特に腎障害例について——

清水 武昭・菅野鑑一郎
信楽園病院外科

関根 理・薄田 芳丸
青木 信樹・渡辺 京子
信楽園病院内科

新 cephem 系抗生物質 SN401 の胆汁内移行を測定し、腎機能障害との関連についても検討した。

対象は総胆管結石症で、Tチューブ挿入中の患者 4 例、閉塞性黄疸で PTCD 施行の患者 2 例で、測定は手術、黄疸の影響の充分になくなった時期に行なった。腎機能障害例は 3 例、いずれも総胆管結石症で C_{cr} はそれぞれ 0 ml/min, 8.3 ml/min, 60.4 ml/min であった。各症例に SN401, 1 g を点滴静注したときの血中濃度および胆汁中濃度を測定した。濃度測定方法は、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とした薄層ディスク法で、0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を標準曲線に用いた。

血中濃度は全例点滴終了時に peak があり、腎機能正常例の peak 値の平均は 71.8 $\mu\text{g/ml}$, 半減期は 1.3 時間であった。腎機能障害例の peak 値と半減期は C_{cr} 0 ml/min の例で 100.2 $\mu\text{g/ml}$, 11 時間, C_{cr} 8.3 ml/min の例で 55.3 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間, C_{cr} 60.4 ml/min の例で 56.4 $\mu\text{g/ml}$, 2.5 時間であった。

胆汁内濃度は腎機能正常例で点滴終了時 9.3~14.6 $\mu\text{g/ml}$, peak は 2~6 時間で 17.2~27.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。腎機能障害例では C_{cr} 0 ml/min の例で peak 値 133.2 $\mu\text{g/ml}$, 16 時間後 76.2 $\mu\text{g/ml}$, C_{cr} 8.3 ml/min の例で peak 値 88.4 $\mu\text{g/ml}$, 13 時間後 64.8 $\mu\text{g/ml}$, C_{cr} 60.4 ml/min の例で peak 値 15.0 $\mu\text{g/ml}$, 13 時間後 6.11 $\mu\text{g/ml}$ であった。

結論：(1) SN401 は腎機能の悪いものほど高濃度に胆汁内へ移行した。その理由は肝の代償機序によるもので、血中濃度が高いことだけに依存するものではない

と考えられた。

(2) 腎障害例に肝障害の加わった症例に対する抗生剤の投与量は一層慎重でなければならない。

125. Cefotiam の髄液内移行に関する研究

江口恒良・真柳佳昭・花村 哲
井合茂夫・浅井昭雄
東京警察病院脳神経外科

新合成セフェム系抗生剤セフォチアムの one shot 静注後の血清中および髄液内濃度推移を検討し、脳神経外科領域における本剤の有用性について以下の結果を得た。

(1) 当科に入院した 10 例にセフォチアム 1 g または 2 g を one shot 静注したところ、平均血清中濃度推移には用量依存性がみられた。また投与群間の速度定数に差はみられず、AUC 比は 1 g 投与群：2 g 投与群 = 1 : 1.9 であり、消失相の生物学的半減期はともに約 1.1 時間であった。

(2) 髄液内濃度推移では、症例間にバラツキが認められるものの投与群間に用量依存性がみられた。1 g 投与群では全般的に移行濃度は低く、2 g 投与群ではいずれも良好な髄液内濃度が得られた。

(3) 2 g 投与群では髄液内/血清中濃度比は投与後 360 分まで上昇し、各症例の最高値は 15.9~89.8% であった。また、2 g 投与群においては軽度炎症例の方が非炎症例に比べて髄液内移行が速やかであった。

(4) 髄液内移行濃度推移と主要な起炎菌である *S. aureus*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae* の 10^8 cells/ml 接種時における MIC_{80} との相関をみると、1 g 投与群では *S. pyogenes* のみ MIC_{80} を上回る髄液内濃度が得られただけであったが、一方 2 g 投与群では *S. aureus* 約 3 時間, *S. pyogenes* および *K. pneumoniae* 4 時間以上にわたり MIC_{80} を上回る髄液内濃度が得られた。

以上のことから、セフォチアム 2 g 投与により *S. aureus*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae* などの脳神経外科領域における術後感染の主要な起炎菌に対する感染予防効果が期待できるものと考えられた。

126. 急性期脳動脈瘤術後の脳室または脳槽内髄液への Cefotiam の移行の検討

酒井龍雄・久保田勝・青木信彦
河野 宏・根本 繁・水谷 弘
都立府中病院脳神経外科

目的：破裂脳動脈瘤急性期直達手術後，脳血管攣縮の予防のため，長期（原則として 12 日間）に脳室，脳槽ドレナージ設置例では髄膜炎を惹起する可能性が高い。そこで Cefotiam（以下 CTM）の至適用量，用法を検討するため CTM を静脈内投与し，脳室，脳槽ドレナージから髄液中の CTM を測定した。

方法：急性期脳動脈瘤手術後に脳室，脳槽ドレナージを設置した症例 10 例（脳室 5 例，脳槽 5 例）に CTM 2g を生食 100 ml に溶解し，15 分間点滴静注し，点滴開始 1, 3, 6 時間後に髄液を採取した。また経日的変化を検討するため，CTM 2g を 1 日 3 回投与し，初日の peak 値と翌日 CTM 投与 3 時間後の髄液内濃度を比較した。同時に髄液一般検査（細胞数，蛋白，糖）を行ない，CTM の髄液中濃度との関連を検討した。

結果：経時的髄液内移行では，脳槽の方が脳室よりも髄液内移行が良いことが判明した。各測定値の peak は投与後 3 時間に集中している。脳槽内髄液中で CTM 濃度は平均 0.88 $\mu\text{g/ml}$ （極端な高値を示した脳血管攣縮の 1 例を除く）が得られた。また，髄液中細胞数および蛋白量と髄液内濃度はかなり高い正の相関を示した。経日推移では，投与初日とはほぼ同等の濃度を示す群と濃度が上昇する群がみられた。上昇群はすべて炎症所見を有するものと，脳血管攣縮発生例であった。以上のごとく髄膜炎時には髄液への移行が高濃度になることが確認され，さらに脳血管攣縮時にも髄液への移行が高濃度となることが判明した。

結論：CTM 投与時の髄液内移行を検討した報告は少ない。脳槽内髄液では髄膜炎の起因菌である黄色ブドウ球菌，肺炎桿菌などに対する CTM の MIC_{80} (0.78 $\mu\text{g/ml}$) より高い値が維持された。したがって，CTM 1 回 2g 1 日 3 回投与を本目的のための標準投与方法としてよいと考える。

127. CPZ の前立腺組織への移行，特に組織採取部位の差について

福島 修司・三浦 猛
横浜市立市民病院泌尿器科

近藤猪一郎・藤井 浩
神奈川県立成人病センター泌尿器科

広川 信・岩崎 皓
藤沢市民病院泌尿器科

石塚 栄一・北島 直登
横浜赤十字病院泌尿器科

Cefoperazone (CPZ) の前立腺疾患に対する有用性を検討する目的で，前立腺組織への移行について調査した。

対象は 34 例の前立腺肥大症患者で，その年齢は 60～83 歳（平均：70.2 \pm 5.6 歳）であった。手術前に CPZ 1g を生食水 20 ml に溶解し静注し，経尿道的前立腺切除術あるいは恥骨後式前立腺摘出術を行なった。前立腺組織採取時を静注後の経過時間とし，このときの血清濃度も測定した。濃度測定方法は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とし，薄層 Paper disc 法を用いた。

静注後の経過時間の最短は 24 分で，最長は 6 時間であった。

血清濃度は 24 分で 79 $\mu\text{g/ml}$ ，6 時間で 26.0 $\mu\text{g/ml}$ となった。半減期は 199 分と計算された。

前立腺組織内濃度は経尿道的前立腺切除術施行例（16 例）では最短時間の 39 分で 13.7 $\mu\text{g/g}$ で，対血清比は 15.4 であった。最長時間の 6 時間では 3.94 $\mu\text{g/g}$ で，対血清比は 15.2 であった。恥骨後式前立腺摘出術施行例（18 例）では右葉，左葉および被膜の 3 箇所について測定した。右葉では最短時間の 24 分で 10.3 $\mu\text{g/g}$ で，対血清比は 13.0，最長時間の 3 時間 48 分では 8.27 $\mu\text{g/g}$ で，対血清比は 14.0 であった。左葉では最短時間の 24 分で 9.27 $\mu\text{g/g}$ で，対血清比は 11.7，最長時間の 3 時間 48 分では 8.27 $\mu\text{g/g}$ で，対血清比は 14.0 であった。被膜では最短時間の 24 分が 32.8 $\mu\text{g/g}$ で，対血清比は 41.5，最長時間の 3 時間 48 分では 15.3 $\mu\text{g/g}$ で，対血清比は 25.9 となった。組織内濃度の半減期は手術方法により異なり，125～188 分と計算された。左右両葉に比べ被膜の濃度は高く，推計学的に左右両葉の平均濃度と被膜との間には 5% の危険率で，右葉と被膜との間には 1% の危険率で被膜に有意に移行することが認められた。

CPZ の抗菌力と組織内濃度とを対比してみると、細菌性前立腺炎ならびに肥大症手術後にも有用であると考えられた。

128. 複雑性尿路感染症の化学療法(第2報)

—Latamoxefの前立腺組織内移行に関する検討—

千葉隆一・石井延久・藤岡知昭

新藤雅章・片寄功一・沼田 功

真嶋 光・鈴木伸夫

福島労災病院泌尿器科(部長:千葉隆一)

われわれは前立腺肥大症症例で、観血的手術を受けた症例に対し Latamoxef 1g を経静脈的に投与し、その後の経時的な前立腺外腺、内腺中への本薬剤の移行量を測定したので報告した。その結果、前立腺外腺は内腺に比べ、本薬剤の移行量が多く、特に2時間値においては血清内濃度よりも高値に推移することがわかった。このことは前立腺肥大症例後にはほぼ必発と考えられる前立腺床炎の治療ないし予防に本剤の良好な尿中排泄率をも加味すれば有効で用うべき薬剤と考えられた。

さらに臨床的に前立腺肥大症例後 37 例に本剤を 2~3g/day, 5日ないし8日間、平均 6.2 日間の投与を行ない、その後の尿中細菌の発生率に検討を加えた。なお症例の background として、全例が後取骨式前立腺摘出術を受け、経尿道的留置カテーテル設置は4日より13日間、平均 6.7 日であった。

その結果、17 例、47% に菌陰性の成績が得られ、ほぼ満足すべき成績と考えられた。

129. Latamoxef Sodium の前立腺組織内移行性の検討

引地功侃・小川由英・北川龍一

順天堂大学泌尿器科

本年7月から10月までの期間に、当院泌尿器科において、前立腺肥大症の手術を行なった患者について、LMOX 2g を静注し、その血中濃度および前立腺組織内濃度を経時的に測定し、LMOX の前立腺組織内への移行性について検討したので報告する。

症例は年齢 60 歳から 80 歳までの 16 症例で、体重は 42kg から 70kg であり、術前肝機能および腎機能検査は正常範囲内であった。前立腺手術々式は摘除術 9 例、TUR 7 例であり、16 症例を 5 群に分け LMOX 2g を術前 one shot 静注後 1, 2, 3, 4, 6 時間目に前立腺の手術を行ない、同時に血液を採取し前立腺組織と血中の LMOX 濃度を Agar well 法にて測定した。LMOX 2g 静注後 1 時間後測定 の 第 1 群 3 例 の 平均 血 中 濃 度 は

86.8 $\mu\text{g/ml}$ 、平均前立腺組織内濃度は 30.7 $\mu\text{g/g}$ で、前立腺組織内濃度と血中濃度の比率(T/S ratio)は 34% であった。静注 2 時間後測定 の 第 2 群 3 例 の 平均 血 中 濃 度 は 55.0 $\mu\text{g/ml}$ 、平均前立腺組織内濃度は 17.6 $\mu\text{g/g}$ で T/S ratio は 33.1% であった。静注 3 時間後測定 の 第 3 群 4 例 での は 平均 血 中 濃 度 46.9 $\mu\text{g/ml}$ 、平均前立腺組織内濃度は 8.2 $\mu\text{g/g}$ で T/S ratio 24% であった。静注 4 時間後測定 の 第 4 群 3 例 での は 平均 血 中 濃 度 42.1 $\mu\text{g/ml}$ 、平均前立腺組織内濃度 24.6 $\mu\text{g/g}$ で T/S ratio 64.5% であった。静注 6 時間後測定 の 第 5 群 3 例 での は、平均血中濃度 20.1 $\mu\text{g/ml}$ 、平均前立腺組織内濃度 4.09 $\mu\text{g/g}$ で T/S ratio は 21.1% であった。これら 5 群のうち第 4 群 3 例の前立腺組織内濃度が血中濃度に比べて高値でありしたがって T/S ratio も高い比率になっているが、この点に関し今後症例数を増して検討中である。また一方前立腺摘除組織の切片を更に細分化して各部位における LMOX の濃度測定を 4 例について行なったが、ほぼ均一な前立腺組織内濃度分布が得られ、したがって LMOX の前立腺移行分布は均一と考えた。

結論: LMOX は前立腺組織内に均一に分布し、良好な移行を示し、経時的血中および前立腺組織内濃度は、ほぼ同様な減少傾向を示した。

130. 乳癌術後創浸出液中への抗生物質移行に関する臨床的検討

花谷勇治・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: 術後感染症発症予防の目的で抗生物質を投与する場合、手術操作により汚染された創部に抗生物質が高濃度に移行することが望ましい。乳癌術後、全身投与した抗生物質の創浸出液中への移行を測定し、術後予防的抗生物質投与に対する臨床的検討を行なった。

対象および方法: 乳癌で根治的乳房切断術を施行した 15 例を対象とした。全例女性で、年齢は 30~67 歳、平均 49.1 歳、体重は 45~71 kg、平均 56.4 kg であった。手術終了時に腋窩および胸骨傍に挿入したドレーンをポルトバックにて強圧持続吸引し、貯留した浸出液を 24 時間ごとに採取した。抗生物質は Cefazolin (CEZ) を用い、2g \times 2/日、60 分間点滴静注群、1g \times 2/日、60 分間点滴静注群、2g \times 2/日、one shot 静注群の 3 群を設定した。CEZ 濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法で行なった。

成績: 浸出液中 CEZ 濃度は、2g \times 2/日、点滴静注群では術後 1 日目 9.64、2 日目 10.0、3 日目 9.98、4 日目

9.13 $\mu\text{g/ml}$, 1g \times 2/日, 点滴静注群では術後1日目 5.70, 2日目 5.67, 3日目 6.53, 4日目 6.34 $\mu\text{g/ml}$, 2g \times 2/日, one shot 静注群では術後1日目 11.1, 2日目 13.2, 3日目 11.5, 4日目 12.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。すなわち, CEZ 投与量と浸出液中 CEZ 濃度との間に dose response の関係を認めた。また, one shot 静注群と点滴静注群の比較では, one shot 静注群の方がやや良好な成績を示した。なお, 創浸出液量および浸出液中ヘモグロビン濃度は, 術後2日目より急激に減少したが ($P < 0.01$), CEZ 濃度は術後4日間で大きな変動を認めず, 本剤の創浸出液中への移行が単に細血管の破綻によるものでないことが示唆された。

131. Sulbactam/Cefoperazone の人組織内濃度について

中村 孝・橋本伊久雄
沢田 康夫・三上 二郎
天使病院外科

斎藤美知子・八反田薫・戸次英一
天使病院内科

西代博之・中西昌美・葛西洋一
北海道大学第一外科

第3世代の cephem 系抗生剤, Cefoperazone (CPZ) は幅広い抗菌スペクトラムを有し, β -lactamase に抵抗性を示すが, cephalosporinase 型 β -lactamase に安定である反面, penicillinase 型 β -lactamase に中等度に加水分解され, このために一部の菌に耐性が認められる。この欠点を補うために β -lactamase に対する不活性化剤, Sulbactam (SBT) との 1:1 の合剤 Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) が開発された。本剤を使用して胆道感染症6例, 急性虫垂炎7例, 腸閉塞症1例, 胃潰瘍2例, 下肢動脈閉塞症1例, 痔瘻1例, 頸部膿瘍1例, 計19例の手術時に SBT/CPZ 1g を静注し, 術中採取した各種体液, 組織内の SBT および CPZ 濃度を検索した。SBT の測定は CPZ 高度耐性である *E. coli* 603 を検定菌とし, CPZ は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする Bioassay 法にて行ない, SBT の一部はガスクロマトグラフィー法によった。総胆管胆汁への CPZ 移行は 1,092.5~2,087.5 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度であったが SBT も 7.6~20.8 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度に比べて高濃度であった。胆嚢管閉塞例の胆嚢胆汁, 胆嚢壁では両剤間に大差はなかった。腹水および炎症虫垂では静注後速やかに移行を認めたが, SBT は CPZ に比べて静注後10分以内では CPZ よりも高濃度の移行を認め, CPZ は SBT より

も遅れて高濃度に達した。SBT 濃度は CPZ に先行して高濃度に達するので β -lactamase 不活性化作用において有意義であるといえる。炎症病巣での持続時間は, 両剤とも比較的長時間高濃度を保つが, SBT がやや早く低下する傾向を認めた。動脈閉塞による血行不全の症例でも, 炎症部位の両剤の濃度は炎症のない部よりも高濃度を認め, 特に SBT の差が大であった。起炎菌を同定し得たものは7例であったが, 1例を除いて CPZ, SBT/CPZ とも良好な感受性を示し, 炎症組織内の濃度はこれらの MIC を大幅に上回っており本剤の有用性が裏付けられたといえる。

132. 創部滲出液内抗生剤濃度の臨床的研究 (微量試料にて可能な測定法の検討)

西代博之・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・土屋皖司
武田薬品工業中央研究所

術後感染防止, 腹膜炎治療などにおける抗生剤の有用性を検討するためには, 術後にドレーンより排出される滲出液内の抗生剤濃度を測定することは極めて有意義である。しかし, 採取可能な排液量が少量で, Bioassay 法では測定が困難なことが多い。そこで滅菌消毒した直径 6mm の Paper disc (栄研) を使用し, 試料を経時的に採取して投与した抗生剤の滲出液濃度の測定を試みた。Cefotiam (CTM) 2g を静注後, 癌性腹膜炎患者の腹水を経時的に各 3ml 採取し, 同時に Paper disc による試料を採取した。3ml の試料の *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする Agar well 法と *Proteus rettgeri* ATCC 9250 による本法で測定した腹水内 CTM の濃度の数値はほぼ同一の結果を示し, 本法の応用可能なことを示唆した。

総胆管結石に施行した T-tube による総胆管胆汁瘻, 腸閉塞に合併した腹膜炎, 胃潰瘍および胆石症の胃切除, 胆嚢摘出の合併症例, 穿孔性虫垂炎の4症例の術後に, Paper disc 採取によるドレーン排出滲出液内の CTM 濃度を経時的に検索した。CTM 2g 静注後より6時間までの検索結果は, 0.4~14.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。症例により, また手術後の経過日数によって滲出液量も異なり, 検索数値もかなりのばらつきがあるが, CTM は静注直後より滲出液に移行し, 約2~3時間で

ピーク値に達するが、6時間以上にわたって持続することが判明した。これらの数値は術後感染症の起炎菌として分離されることが多いとされている、*E. coli*, *K. pneumoniae* などの CTM の MIC を大きく上回って長時間持続しており、CTM の一般外科における腹膜炎の治療、あるいは術後感染防止に対する有用性を示唆するものといえる。今後さらに症例を重ねて検討する予定である。

133. 緑膿菌における AMK 不活化と AMK 耐性プラスミドの検索

久保田 たみ子
微生物化学研究所

浜名 洋子・加藤たか子
伊予部志津子・三橋 進
群馬大学微生物学教室

目的：AMK 耐性緑膿菌において AMK 耐性機構を調べプラスミドとの関連性をみたので報告する。

対象と方法：調査の対象としては AMK 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の寒天平板に生育可能な病巣分離緑膿菌 100 株を耐性菌として用いた。これらの耐性菌の酵素精製を行ない枯草菌を指示菌とし、カップ法による Bioassay を試みた。AMK で不活化が認められた菌株および不活化の認められない菌株について DNA を抽出し形質転換法により AMK 耐性プラスミドの有無をみた。AMK 耐性プラスミドは AMK 不活化菌株からは検出されたが不活化しない菌株からは検出されなかった。

結果：AMK 耐性緑膿菌 100 株のうち R プラスミドが 3 株、*r* プラスミドが 5 株検出されこれらの 8 株は AMK をアセチル化することがわかり、*r* プラスミドについては分子量の検討を試みた。その結果約 13~24 Md であった。また R プラスミド、*r* プラスミドのアミノ配糖体に対する耐性値は AMK では伝達性の方が非伝達性より高く、逆に SG, SISO は非伝達性の方が伝達性プラスミドより MIC が高かった。プラスミドには伝達性 (R) プラスミドと非伝達性 (*r*) プラスミドとが区別されたがいずれも AMK のほかに TC, CP, SM, CBPC または Hg などの耐性をもつ多剤耐性プラスミドであった。現在までに調べた結果から緑膿菌においては AMK の不活化を支配する耐性遺伝子はプラスミド性であり、その他の AMK 耐性遺伝子はおそらく染色体性であると考えられる。

134. 病棟より分離されたグラム陰性桿菌に対するアミノ配糖体剤およびセフェム系抗生剤の感受性と伝達性プラスミドの分離

小野寺昭一・鈴木博雄・岸本幸一
清田 浩・塩沢龍子・町田豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的：同一病棟内で分離されたグラム陰性桿菌を対象として、アミノ配糖体剤 7 剤とセフェム系抗生剤 10 剤の感受性を測定し、耐性菌の分離状況について検討した。さらにアミノ配糖体耐性 R プラスミドの分離についても検討を行なった。

対象と方法：対象菌株は、1981 年 10 月から 1982 年 3 月までの間に慈恵医大青戸病院の泌尿器科・内科混合病棟より分離された 96 株のグラム陰性桿菌であった。感受性測定に使用した薬剤は、GM, DKB, TOB, AMK, SISO, NTL, KW-1070 のアミノ配糖体剤 7 剤と、第 2, 第 3 世代のセフェム剤である、CFX, CMZ, CTM, CXM, CPZ, CTX, CZX, CMX, LMOX, SN 401 の 10 剤であった。MIC の測定は化療標準法に従い、R プラスミドの伝達実験は、大腸菌実験菌株および緑膿菌実験菌株を受容菌として membrane filter 法で行なった。

成績：対象となった菌株の中で主なものについて各種薬剤感受性をみると、*Serratia* では、KW-1070, GM のアミノ配糖体剤と、CZX, CTX, LMOX, SN 401 の第 3 世代のセフェム剤の抗菌力が優れていた。*P. aeruginosa* に対しては、TOB, SISO, AMK のアミノ配糖体剤の抗菌力が優れ、セフェム剤は耐性菌が多くみられた。インドール陽性 *Proteus* に対するアミノ配糖体剤の抗菌力はほぼ同等であったが、セフェム剤では、CTX, CZX, CMX, SN 401, LMOX の抗菌力が優れ、第 2 世代のセフェム剤との抗菌力の差が著しかった。

対象とした 96 株のうち、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MIC を示すアミノ配糖体耐性菌は 58 株 (60%) であった。これらの耐性株の中で 4 剤以上の多剤耐性を示す株について耐性型と分離された菌種との関係を見ると、同じ耐性型を有する株が菌の種類を問わず分離されており、アミノ配糖体耐性菌の病棟内における蔓延が示唆された。また、GM, DKB, TOB, SISO の 4 剤耐性プラスミドが菌種を問わず分離され、アミノ配糖体耐性プラスミドの定着も考えられた。

135. 1981 年分離 *S. marcescens* の aminoglycoside 系抗生物質耐性と R plasmid の分離

木村光子・米沢弘幸・中田 和江
川原 薫・池田達夫・加藤理恵子
木村貞夫

帝京大学細菌学教室

1981 年分離の臨床由来 *S. marcescens* について、aminoglycoside 系抗生物質に対する感受性ならびに R plasmid の検出結果を 1980 年分離株のそれとを比較して報告した。

用いた菌株は、横浜市大 55 株、宇都宮済生会病院 50 株、東大 59 株、帝京大 48 株の計 212 株。由来別では、尿由来株が 118 (55.8%) 株であった。用いた aminoglycoside 系薬剤は、KM, GM, AMK, TOB, DKB, SISO, RSM, PRM, NM, BUT, LVDM である。セラチア株の耐性値は MAC で、GM, TOB, SISO については $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、その他の 8 薬剤では $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ とした。Transconjugants の耐性値は、GM, AMK, SISO については $\geq 3.125 \mu\text{g/ml}$ 、TOB, BUT については $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、その他の 6 薬剤では $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ とした。

全 212 株中耐性株は 198 (93.4%) 株、R plasmid 分離株は 44 株 (22.2%) で内 43 株は 5 剤以上耐性だった。また 44 株中 42 株が尿由来で内 41 株が 5 剤以上耐性だった。薬剤別耐性では、KM, DKB, TOB が 50% 前後の値を示した。RSM, BUT を除く 8 剤は 1980 年よりも耐性率が減少する傾向を示した。薬剤別の R plasmid の分離率も 80 年と比較すると減少の傾向を示したが、GM は 80 年と同様 74.2% と変わらず高く、GM の低い耐性率と考え合わせると、GM 耐性が R plasmid によって伝達される確率の高いことを示した。Transconjugants の耐性パターンからの酵素推定では、AAD(2') が 52% と半数を占め、80 年同様の傾向を示した。そのほか APH(3')II や APH(3')I の存在が推定されたが、AAC(6')IV は推定されなかった。

136. 肺炎球菌、化膿連鎖球菌以外の連鎖球菌の薬剤感受性と β -lactamase 産生の有無について

鈴木 則子・川上小夜子
帝京大学附属病院中検細菌検査室

紺野 昌俊・生方 公子
帝京大学臨床病理

第 3 世代のセフェム系抗生物質が使用されるようになってから、グラム陽性菌による感染が増加傾向にあり、その中の腸球菌でも血液や尿からの検出率の上昇が認められている。そのようなことから、現時点における腸球菌の各種薬剤に対する感受性分布を把握しておくことも重要であると考え、以下の検討を行なった。

検討の対象とした腸球菌は、*Str. faecalis* 94 株、*Str. faecium* 30 株、*Str. avium* 18 株であるが、PCG に対する 3 菌種の感受性分布は推計学的にも明らかに異なった分布を示し、*Str. faecalis* では $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する 1 峰性の分布であるのに対し、*Str. faecium* と *Str. avium* では $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す菌が圧倒的に多かった。ABPC では *Str. faecium* で $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の株が多く、*Str. avium* では $25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布であった。CZX では 3 菌種とも $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌が多く、TC, EM, JM, CLDM では 3 菌種とも 2 峰性の分布を示すものの、耐性菌が多く、特に *Str. avium* で耐性率の高い傾向がみられた。

Str. faecium および *Str. avium* の PCG 耐性菌を用いて、培地に添加した PCG, ABPC の残存力価を経時的に測定したが力価の減少はほとんど認められなかった。また粗酵素液を用いてマクロード法により β -lactamase 活性を測定した成績でも酵素活性の存在は認められなかった。

さらに、これらの菌を用いて、PBP についての検討を行なったが、両菌種ともに、PCG 感受性菌で濃く染まって見える 2 本の PBP に耐性菌では ^{14}C -PCG の親和性が低下しているように見え、さらに同時に行なった ^{14}C -CTT の結合実験でも、この 2 本のバンドに対する親和性が減少しているのが認められた。これらの菌種の PBP に対する薬剤の親和性の強弱が何に起因するのかは目下のところ不明であるが、少なくとも PCG に対する感受性の悪さに、PBP が関与している可能性が示唆された。

137. β -lactamase による cephamycin 系薬剤の不活化

荒木春美・南新三郎・松原信之
渡辺泰雄・保田 隆・才川 勇
富山化学工業総合研究所

三 橋 進
群馬大学微生物学教室

目的：一般に cephamycin 系薬剤は β -lactamase に極めて安定で、しかも強い β -lactamase 阻害活性を示すことが知られている。今回われわれは、 β -lactamase 産生菌を用い、cephamycin 系薬剤の培養液中安定性および酵素に対する態度を検討した。

方法：被験薬剤として T-1982, CMZ, CFX, CTT, LMOX, CTX, CEZ を使用した。PCase 産生菌の *E. coli* W 3630 Rms 212⁺, CSase を構成的に産生する *E. coli* GN 5482, CSase を誘導的に産生する *E. cloacae* H-27 および *P. vulgaris* T-178 の 4 株を用いた。培養液中の安定性は、各菌株の一夜培養液を 20 倍希釈して 2 時間培養後、各薬剤を 100 μ g/ml になるように加え、経時的に Bioassay 法および HPLC 法で残存薬剤濃度を測定することにより求めた。また、各薬剤の β -lactamase による変化を、Bioassay 法、HPLC 法、UV 吸収スペクトルおよびヨウ素法で検討した。

結果：cephamycin 系薬剤は 4 株由来のいずれの β -lactamase に対しても極めて安定であり、PCase や *P. vulgaris* の CSase には親和性が低く、*E. coli* と *E. cloacae* の CSase には高い親和性を示した。PCase 産生株や *P. vulgaris* の培養液中ではいずれの薬剤もほぼ安定であった。*E. coli*, *E. cloacae* の培養液中では T-1982, LMOX は安定であったが、CMZ, CFX は速やかに失活し、CTT にも失活がみられた。多量の精製 CSase によっても T-1982, LMOX は安定であったが、CMZ, CFX は速やかに失活した。この薬剤の失活を分析的に追求した結果、 β -lactamase による加水分解に基づくものと推定された。一般に酵素に対して安定といわれる cephamycin 系薬剤においても、酵素に対する安定性には差があることが明らかになった。

138. 変色基質試験紙法による β -ラクタマーゼ産生淋菌の検出

亀山周二・東海林文夫・小島弘敬
日赤医療センター泌尿器科

芦 沢 正 見
国立公衆衛生院疫学部

小原 寧・山井志朗・下田祐子
神奈川県衛生研究所

淋疾に対しては、ペニシリンが長く第 1 選択薬剤の地位にあった。 β -ラクタム環を開裂する β -ラクタマーゼの産生能をもつプラスミドを有する淋菌 (PPNG) の存在が 1976 年初めて報告されて以来、PPNG は世界各国に広がり、その頻度は上昇しつつある。本邦においても同様に、PPNG の分離率は増加しつつある。当科での本年度前期での分離率は、42 例中 6 例で 14% であった。

β -ラクタマーゼの検出法はヨード法、フェノールレッド法などがある。しかし、試薬の調製、安定性の面からいって、日常の検査としては、やや繁雑である。最近、培養淋菌を直接、試験紙に塗布し、ほとんどの場合、数分以内で判定可能な試験紙法が開発された。原理的には 2 種類あり、いずれも β -ラクタマーゼの基質が試験紙につけられている。第 1 は基質 (PCG: Oxoid 社) の β -ラクタム環の開裂により生じた酸性基を pH 指示薬の色調の変化により知るものである。第 2 は基質そのもの (Nitrocefin: Glaxo 社, PADAC: Hoechst 社) がその β -ラクタム環の開裂により変色することにより知るものである。これら 3 種いずれの試験紙を用いても培養淋菌の β -ラクタマーゼ検出は容易で、これまで分離した 14 株の PPNG についての結果は、標準法のヨード法による判定とすべて一致した。さらに、ディスク法による感受性試験でも、これらの方法で確認された PPNG は、PCG, ABPC に耐性であった。実用には、3 種のうちいずれの試験紙 1 種でも、淋菌の β -ラクタマーゼ検出は可能と考えられる。

PPNG の治療であるが、これまでの経験では、スペクチノマイシン 2g の 1 回筋注療法で全例治癒した。

淋菌の β -ラクタマーゼの検出で試験紙法は容易、迅速、正確であり有用と考える。

139. 感受性ディスクを用いる薬剤不活性化の簡易測定法 (続報)

金 沢 裕

豊原病院内科

倉 又 利 夫

KKニチエー

不活酵素としての β -lactamase の検出には PCG または chromogenic cephalosporin が基質として用いられているが、臨床的には使用薬剤についての成績が最重要と考えられるが、その測定法は一般化されていない。そこでディスク (D) を用いる薬剤の不活性化の簡易測定法を検討した。ディスク法と同様に行なった菌発育平板上と対照としての菌非接種平板上に被検薬剤 D をおいて、一定時間後に D を *B. subtilis* ATCC 6633 芽胞液接種薄層平板上に移し、4 時間以上培養後に出現した阻止円を計測し、1-阻止帯比 (被検/対照) を不活性化の指標とした。11 菌種、59 菌株と PCG, ABPC, CER, CEZ, CTX, CXM, CMZ, CP, SM, KM, GM の組合せを用いた。不活性化検出に要する菌と薬剤の接触時間 (薬剤ディスクの放置時間) は、 β -lactam 剤では 2 時間で充分であった。しかし CP では 2 時間以上を要し、AGS では現在のところ測定不能であった。また粗酵素液加平板にも本法を応用できることが確かめられた。

また β -lactamase 産生誘導能の測定法として、被検菌に対する inducer D (A) を用い D 法を行ない、被不活化薬剤 D を菌苔上阻止円に近く、 B_1, B_2 (中心ディスク A から検定平板上で阻止円を生じなくなる実験的に各薬剤ごとに求めた部位)、 B_3 (阻止円が B_2 部位から外側になる際の阻止円に最も近い菌苔上の部位)、および B_0 (コントロール) として A から最も離れた点にそれぞれ配置する。検定平板上の阻止円を計測し、 B_1 または B_2 (または B_3) $< B_0 \rightarrow$ 誘導能+、 B_1 または B_2 (または B_3) $\geq B_0 \rightarrow$ 誘導能-と判定される。実際に inducer として 6 つの β -lactam 剤と、*S. aureus*, 腸内細菌、*P. aeruginosa* 計 20 株の組合せについて PC, CER に対する誘導能を検し、112/240 に誘導能+の成績が得られた。

140. β -ラクタム錠による臨床分離 β -ラクタマーゼ産生菌分布の検討

佐々木進一・川村 多蔵

沼田 榮・成井 貴

十和田市立中央病院臨床検査科

本 田 一 陽

十和田市立中央病院第一内科

われわれは β -ラクタマーゼテストを、① β -ラクタマーゼ産生菌の院内分布と抗生剤耐性菌の中の位置づけ、② 抗生剤選択指標としての日常臨床細菌検査への導入という 2 点から、現在その簡便法を検討中であり、成績の一部を報告する。

(1) 方法: 細菌 喀痰、尿分離の *S. aureus*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Serratia*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, *Proteus* 183 株。

感受性テスト: 日水 1 濃度ディスク。

MIC: 化学療法学会標準法。

β -ラクタマーゼテスト: フェノールレッド法 (PR 法)、ディスク法 (β -ラクタム錠; Marion scientific 社製)。

(2) 成績: 1) PCase 産生株は 44/183 (24.0%), *S. aureus*, *S. liquefaciens* では 50% 以上、また CSase 産生株は 61/183 (33.3), *Serratia*, *Enterobacter* では 85% 以上の CSase 産生株があった。

2) 基質特異性 (PR 法): *S. aureus* は PCG のみおよび PCG, ABPC 同時分解のものがほとんどを占め、他のグラム陰性桿菌では CTM, CTX 分解のものがみられたが、CMZ, LMOX は安定であった。

3) MIC との関係: ABPC では *S. aureus* の $> 6.25 \mu\text{g/ml}$ はほとんど PCase(+), ABPC 分解(+), *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, は $> 25 \mu\text{g/ml}$ は PCase(+), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Serratia*, *Enterobacter* では $> 100 \mu\text{g/ml}$ に PCase(+) がみられた。SBPC もほぼ同様の値であった。CER に関しては *Serratia*, *Enterobacter* の $> 100 \mu\text{g/ml}$ はほとんど CSase 産生菌で占められていた。CTM については *S. aureus*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* は CSase(+), (-) を問わず MIC は低いが、*Serratia* は MIC 高値でほとんど CTM 分解がみられた。CTX は CSase(+) 菌でも MIC 低値を示した。

4) 感受性テストとの関係: PCase(+) の中 ABPC 耐性は 74%, PCase(-) の場合でも 50% は ABPC 耐性、CSase(+) 中 CER 耐性率は 78.5%, CSase(-) で

はその 78.0% が感受性を示した。他の菌について更に検討を加えれば、菌同定、感受性テスト前に抗生剤選択の大方の指標となり得るであろう。

5) β -ラクタム錠と PR 法の比較では、 β -ラクタム錠の方がわずかに高感度の成績が得られた。

141. 臨床分離病原細菌の保存による MIC の低下と β -lactamase 活性との関連について

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

目的、方法：われわれは先に臨床分離病原細菌が分離直後より 2~3 か月保存後では、菌種と薬剤の組合せによってはその MIC が大きく低下することを報告した(第 29 回化療総会および Chemotherapy 30:760)。今回は MIC の低下と β -lactamase 活性との関連を検討するために、1982 年 2~4 月の間に当施設で分離された各種病原菌 179 株(黄色ブドウ菌 24 株、表皮ブドウ菌 11 株、大腸菌 31 株、肺炎桿菌 21 株、セラチア 28 株、緑膿菌 23 株、その他)に対する 15 薬剤(ABPC, SBPC, PIPC, CEZ, CTM, CZX, CPZ, CFS, LMOX, GM, DKB, AMK, MINO, RFP, NA)の MIC を菌分離 24 時間以内と普通寒天半流動培地で室温にて 3~5 か月保存後との 2 点で測定し、さらに各々の時点で全菌株の β -lactamase 活性をディスク法(Bromocresol Purple+PCG または CXM, Nitrocefin)により測定してその関連を検討した。

結果および考察：各菌種の保存後の MIC の低下は先の報告とほぼ同様だったが、新たに検討を加えた第 3 世代のセフェム系薬剤でも保存による MIC の低下が強くみられた。CXMase は新鮮株でも保存株でも認められなかった。保存による CEPase の脱落は殆んど認められなかったが、保存前後の PCase 陽性率はブドウ菌(35 株) 83%→80%、腸内細菌科(111 株) 68%→50% のとおりであり、PCase に関与するプラスミドの保存による脱落が MIC の低下と関連がある、と考える。さらにアミノ配糖体系薬剤でも MIC の低下がみられることから β -lactamase のみならず、種々の薬剤不活化酵素に関与するプラスミドが菌株保存により容易に脱落して MIC を低下させることが推察され、このことから抗生物質の臨床評価にあたって、従来の保存株を用いた抗菌力測定の成績と臨床成績との間には解離が生ずる可能性が示唆された。また第 3 世代のセフェム系薬剤での MIC の低下には β -lactamase の脱落以外の因子の存在することも

示唆された。

143. *E. coli* と *B. fragilis* とのマウス実験的混合感染における Metronidazole と β -lactam 剤との併用

宮崎修一・小川正俊・金子 康子
辻 明良・向山和代・五島瑛智子
東邦大学微生物

嫌気性菌感染症、特に好気菌との混合感染症が最も多い *B. fragilis* と *E. coli* によるマウス実験的混合感染系において、*B. fragilis* に対しては抗菌力があり、*E. coli* には抗菌作用のない Metronidazole と *B. fragilis* には抗菌作用のない β -lactam 剤および Gentamicin とを併用し治療効果を検討した。

E. coli 5×10^8 CFU/mouse と *B. fragilis* 4×10^8 CFU/mouse を混合感染させたマウスに、Cefazolin と Metronidazole どちらを先に投与した場合によりよい治療効果が得られるかを調べた結果、Cefazolin 投与 2 時間後までに Metronidazole を併用すれば十分な治療効果が認められたが、Metronidazole 投与 2 時間後に Cefazolin を投与してもほとんど治療効果は認められなかった。

また Metronidazole と *B. fragilis* に抗菌力のない β -lactam 剤あるいは Gentamicin の併用効果を同時投与で調べた結果、Cefazolin, Cefoperazone, Gentamicin などと併用効果がみられた。

一方 Clindamycin 耐性 *B. fragilis* に対しても Metronidazole は *in vitro* で抗菌作用を示すが、*E. coli* との混合感染系においても、Metronidazole と Cefazolin, Cefoperazone, Gentamicin との同時投与において併用効果がみられた。

144. 複数菌感染に関する研究(続報)

——緑膿菌の関与する尿路感染症について——

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田甚五郎
山路武久・井原裕宣・宮原 正
東京慈恵会医科大学第二内科

緑膿菌が検出される尿路感染症のなかには、他の菌種の混在する症例をしばしば経験する。しかし、複数菌の検出を直ちに複数菌感染症、あるいは混合感染症と決めつけることはできず、化学療法を行なううえで多くの困難がある。

今回、われわれは入院尿路感染症のうち緑膿菌の優位な複数菌検出例を対象に、背景因子の分析、化学療法による検出菌の消長について検討を行なった。

対象：過去 5 年間(1977~1981 年)に慈恵医大第二内

科学教室で経験した複数菌検出症例 54 例のうち、緑膿菌優位の 26 例 (48.1%) を対象とした。

成績：緑膿菌優位の複数菌検出症例 26 例中 25 例 (96.2%) までが基礎疾患を有し、しかもカテーテル留置例であった。基礎疾患としては脳血管障害 (9 例)、脳神経系の変性疾患 (6 例) が多く、これらの 2 疾患群で基礎疾患の約 70% を占めた。

緑膿菌優位の症例における緑膿菌以外の菌種の検出状況は、*S. faecalis* (7 例)、*C. freundii* (6 例)、*K. pneumoniae* (5 例) の 3 菌種で約 70% を占めた。化学療法による検出菌の消長と、その MIC との関連をみると、1) 複数菌がいずれも消失した 4 例、2) 複数菌を目標とした化学療法により、他の単数菌に交代した 11 例、3) 単数菌から複数菌に交代した 6 例、4) 複数菌から複数菌に交代した 4 例に群別された。

考案ならびに結語：尿路感染症は菌感受性成績と細菌学的効果が比較的一致しやすい疾患であるにもかかわらず、複数菌が残存したり、交代菌として出現した症例がみられた。このような症例の多くは基礎疾患を有しており、宿主側に不利な条件下にある。このことが菌感受性成績と細菌学的効果の不一致の要因として大きく影響しているものと推察された。今後、複数菌感染症の成立機序の解明ならびに適正化学療法の基準化が必要と考える。

151. 小児科領域における Cefpiramide (SM-1652) の基礎的・臨床的検討

藤井良知・目黒英典・金保洙
帝京大学

吉岡一・藤田晃三
丸山静男・早苗信隆
旭川医科大学および協力施設
永松一男・奥野章裕
市立札幌病院

渡辺章・工藤協志
青森県立中央病院

泉幸雄・青山隆蔵
国立弘前病院および協力施設

寺島周・中村明・沖本由里
菅谷直子・上原すゞ子
千葉大学

南谷幹夫・八森啓
鈴木正敏・南川逸雄
都立駒込病院

砂川慶介・岩田敏・城崎慶治
秋田博伸・岩崎由起夫・市橋保雄
慶応義塾大学

豊永義清・黒須義宇
杉田守正・堀誠
東京慈恵会医科大学

中沢進・近岡秀次郎
佐藤肇・平岡裕一
昭和大学、都立荏原病院、高津中央病院

市橋治雄・保科弘毅・柳沢公二
杏林大学

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

岩井直一・佐々木明・種田陽一
溝口文子・中村はるひ
名鉄病院

西村忠史・高島俊夫・田吹和雄
大阪医科大学

小林裕・春田恒和
黒木茂一・大倉完悦
神戸市立中央病院

出口浩一
東京総合臨床検査センター

小児 30 例について one shot 静注 10 mg, 20 mg/kg では 15 分後の peak 値 140, 200 $\mu\text{g/ml}$, 12 時間後 15, 7 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は約 4 時間であった。尿中排泄は投与後 12 時間までで約 30%, 20 mg/kg の 30 分点滴でも同様な傾向を得た。糞中に 1 mg/g 以上証明した例もあり胆汁中排泄が高いことが想像された。細菌学的検討は百日咳菌、GBS に CPZ 並みの良い MIC を示したほかは成人領域の報告と差はない。

除外 34 例を除いた 292 例について臨床成績を評価したが、この内原因細菌を証明した A 群 181 例について分析している。肺炎の有効率 93.6% と高く、その他気管支炎 81.8, UTI 87.0, 腸炎 87.5, URI 85.9% で A 群全体として 87.8%, 原因菌を検出し得なかった B 群もほぼ同様で 90.1%, 全体として 88.7% の高い有効率であった。化膿性髄膜炎は 4 例中 2 例有効であったが、髄液への移行率はそれほど良いとはいえないので適応の選択には注意を要する。

細菌学的には除菌率葡萄菌 88.9%, 溶連菌・肺炎球菌 100% で GPC には極めて高く, GNB でも大腸菌 93.8%, *H. influenzae* はほぼ 100% と高い除菌率を得た。緑膿菌には 43.8% であった。全体として 174 例につき除菌率 89.1% であり, 混合感染でも 91%。一方菌交代は多くなかった。

1 日投与量, 投与回数別に検討したが, 標準使用は 20 mg/kg を 1 日 2~3 回でよく, 症状によって増減すればよいと考えられた。

他剤無効例に対しては 5 群 CEP に属する本剤は PC 1~3 群, CEP 2・3・4 群の無効例に対し約 85% の高い臨床の有効率をあげている。

基礎疾患のあるものは当然のことながら無いものよりも有効率は低い, 5% 危険率の有意差ではなかった。副作用は下痢が 20 例にみられ腸内細菌数への影響が考えられたが重篤なものはなく, 検査値異常でも他の CEP 剤と差がなかった。Cefpiramide は小児期感染症にも有用性があり, その程度は CPZ とほぼ同等であると考えられた。

155. *H. parainfluenzae* による化膿性髄膜炎の 1 例

渡辺 準・池田 保彦
十和田市立中央病院小児科

吉田 洋一・金沢 幸夫
成井 貴・本田 一陽
十和田市立中央病院第一内科

小児における化膿性髄膜炎は主として, *H. influenzae* type b によるものであり, *H. parainfluenzae* については 1966 年, GULLEKSON, E. H. らによって初めて報告されて以来, 10 数例の報告をみるにすぎない。われわれは今回 *H. parainfluenzae* 髄膜炎の自験例とともに, 他の小児における *H. parainfluenzae* 感染症について検討してみた。

患者: 4 歳, ♀, 正常分娩。

現病歴: 2, 3 歳時, 上気道炎罹患, 本年 3 月中旬より上気道炎症状出現, 3 月 19 日発熱 (40°C), 全身痙攣, 髄膜刺激症状出現し, 当院小児科受診。

理学所見: 傾眠状態, 皮膚乾燥, 発疹 (-), 肺野ラ音 (-), 頸部項直 (+), Kernig (±), Brudginski (+)。

検査成績: ESR 95/120, WBC 14,000/mm³, CRP +6, 胸部 X-P 異常なし, ECG 正常, 髄液検査; 細胞数 3,056/3 個, pandy (+), Non-Ap (-), タンパク 150 mg/dl, グルコース 50 mg/dl, クロール 117 mEq/L, 培養 *H. parainfluenzae*, 咽頭培養; *H. parainfluenzae* (い

ずれも ABPC, CTX に感受性あり), CTX 500 mg×6/日を点滴静注その後 ABPC にて, CT スキャン上脳瘍形成もなく治癒する。

1981 年 4 月から 1982 年 8 月までの当院小児科の呼吸器感染症は外来 427 例, 入院 112 例ですが, これらのうち培養可能であった 193 例中 *H. influenzae* は 26 例 (13.5%), *H. parainfluenzae* は 33 例 (17.1%) を占め, 病原性有りと判定された *H. parainfluenzae* は, 20 例あった。しかも, ABPC 耐性の *H. parainfluenzae* が 5 例あり, その中の 3 例は β-ラクタマーゼ産生菌であるので, *H. influenzae* 同様今後も本菌に対し, 注意深い臨床適応が必要と思われた。

160. API STAPH system によるブドウ球菌の分離および頻度

中山一誠・秋枝洋三・田島華陽
川村弘志・川口 広
日本大学第三外科学教室

目的: 最近, 病巣からのブドウ球菌の分離頻度が増加傾向にある。かつては, ブドウ球菌感染症は, *Staphylococcus aureus* がその主流をなしていたが, しかし近年, ブドウ球菌感染症においては, コアグラゼ陰性ブドウ球菌が原因とみられる感染症が増加しており, その病原性の問題とともに, その分類が種々なされている。今回, われわれは, API STAPH system により外科病巣由来のブドウ球菌について検討した。

方法: 使用菌株は, 外科病巣由来の *S. aureus* 27 株, および *S. epidermidis* 23 株の計 50 株であり, 通常のルーチンにより判定された菌株である。API STAPH system およびマンニット分解能, コアグラゼ試験, DNase にて検討を加えた。また, ペニシリン系抗生物質を用い, これらの菌株 50 株に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じ測定した。

結果: 中検にて, *S. aureus* と判定され 27 株のうち, 1 株が *S. capitis* と判定され, その MIC は, 10⁶ cells/ml 接種時で 1.56~6.25 μg/ml であった。*S. epidermidis* 23 株のうち, 17 株が *S. epidermidis*, 2 株が *S. aureus*, 2 株が *S. saprophyticus*, および 2 株が *S. hominis* の生化学性状を示し, その MIC は *S. saprophyticus* が 0.1~0.4 μg/ml, *S. hominis* が 0.4~3.13 μg/ml であった。

生化学性状の相違点としては, マンニット分解および, ナフチルリン酸塩によるアルカリフォスファターゼ反応であった。

コアグラゼ陰性ブドウ球菌の各菌種間には, 非常に

似かよった生化学性状を示すものが多く、ルーチンに行なうには、多くの問題がある。今後、菌株数を増やし検討を行なうとともに、その病原性についても検討を加えてゆきたい。

167. 緑膿菌の酵素産生性と抗菌力について

佐藤 清・上田京子・松宮英視

北海道大学病院検査部

齋 藤 玲

北海道大学病院第二内科

緑膿菌の産生する Protease (以下 P.) および Erastase (E.) について、各種臨床材料より分離された株の P. および E. 産生能と血清型、薬剤感受性について検討した。

方法：57年4～7月までに各種臨床材料より分離した260株について P. (Martley), E. (Sbarr) の両酵素検出培地を用いて酵素産生能を測定し、血清型は、のセガラス凝集法にて測定、薬剤感受性は、GM, CFS, CPZ, CTX, SN 401, 5剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法により検討を加えた。

成績：3～4週以内での P. 産生能は 96.5%, E. 産生能 73.9% に対し、12週後における P. 産生能は 95% と消失傾向が少ない、E. 産生能は 56.1% と減少を示した。また3～4週以内における P. 産生株と E. 産生株は 192株 (73.8%), P. 産生株と E. 非産生株は 59株 (22.7%) に対し12週後では P. 産生・E. 産生株は 146株 (56.1%) と減少を示し、P. 産生・E. 非産生株 101株 (38.9%) と増加し E. 非産生株の増加を示した。これを材料別にみると P. 産生・E. 産生株の組合せでは3～4週に比べ12週後では尿で 18株、膿で 14株、喀痰で 12株の減少を示し、P. 産生・E. 非産生株で3～4週と12週後での減少は喀痰 17株、尿 13株、膿 10株と E. 非産生株の増加を示した。血清型別では P. 非産生株の減少は 1～3株と少ないが、E. 産生株では3～4週で 192株あったものが12週後では 114株と減少傾向が顕著で E. 型 (25株), G型 (22株), A型 (17株) の順であった。次に薬剤感受性の成績では、GM 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられた、SN 401 でのピークは 0.78～1.56 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、CFS で 1.56～3.13 $\mu\text{g/ml}$ に、CPZ で 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CTX 12.5～25 $\mu\text{g/ml}$ に各ピークがみられた、総株数 260株のうち、P. 産生・E. 産生株 (192株) と P. 産生・E. 非産生株 (101株) における感受性の比較では、各種薬剤とも、抗菌力ピークに差は認められなかった。

169. 家兎における CAM の体内動態

——特に門脈血中濃度を中心に——

佐藤裕俊・佐藤 博・磯野可一

竜 崇正・奥山和明

千葉大学第二外科

松沢 淑雅・森雪 弘文

味の素中研生物科学研

CAM はミコフェノール酸を母核とした purine 代謝拮抗性の新経口制癌剤である。今回は CAM の体内動態を特に門脈血を中心に検討した。

実験1は腸管から吸収された直後の門脈血中の CAM の代謝産物は MPA のみか否か。実験2は門脈血中の MPA 濃度は他の体循環血中のそれと比べどの位高いかを検討した。実験1：家兎、♂ 2.5～3 kg。1本の動静脈よりなる約 15 cm の有茎空腸を作製し、有茎空腸内に CAM 0.25% CMC けん濁液を 100 mg/kg 投与し空腸静脈より連続的に採血した。高速液クロで代謝産物を測定。その結果 MPA のみならず MPA の半量相当にする MPA-G が検出された。

実験2：家兎十二指腸内に CAM 0.25% CMC けん濁液を注入。採血部位は門脈、肝静脈、腹大動脈、下大静脈で投与後 5, 15, 30, 60, 150 分で採血した。門脈血中の MPA 濃度は投与 30 分後にピークに達し、その後減少。肝静脈、腹大動脈、下大静脈血の MPA は三者はほぼ同じような濃度推移を示し門脈血同様 30 分でピークに達した。しかし各時点での MPA 濃度は門脈血のそれと比較し 1/5～1/8 程度であった。

またラット、吉田肉腫の移植系による CAM の効果を門脈血経由による肝転移移植モデルと foot pad 皮下移植で比較すると同数の肉腫細胞数 (10^6 個) の移植では前者の方が生存月数、延命率が高かった。

結語：(1) 腸管から吸収された CAM の代謝産物は門脈血中で主に MPA として存在するが腸管吸収の段階で一部が抱合化され、MPA-G となることがわかった。

(2) 門脈血中の MPA 濃度は肝静脈、腹大動脈、下大静脈血の濃度と比べ、いずれの時点でも 5～8 倍の高い値を示した。

(3) 吉田肉腫の肝転移モデルに対する CAM の薬効は皮下移植系 (foot pad) に対するよりもはるかに強い効果を示した。

(4) 以上の実験結果より CAM は肝腫瘍およびその肝内転移、また他臓器腫瘍の肝転移抑制効果が大きいと思われる。

170. 新抗癌剤 M-83 の *in vitro* における抗腫瘍活性

清水 英治・渋谷 昌彦
滝沢 妙子・西條 長宏
国立がんセンター内科

Mitomycin C (MMC) は臨床において胃癌、乳癌、肝癌、肺癌などの固型癌に幅広い spectrum を有する薬剤である。MMC の誘導体である 7-N-(p-hydroxyphenyl)-mitomycin C (M-83) は、動物実験において薬効および毒性の両面で MMC より有利であり、MMC の dose limiting factor である骨髄抑制も MMC に比べ軽度であることが報告されている。今回われわれは人の腫瘍細胞培養株である K 562 (myeloid cell line), Molt-3(T-lymphoblastoid cell line), Raji(B-lymphoblastoid cell line), PC-7(adenocarcinoma of the lung) を用いて、M-83 の *in vitro* 抗腫瘍活性を MMC と対比、検討した。腫瘍細胞を 10% FCS 加 RPMI-1640 にて 1×10^7 個/ml の細胞濃度で浮遊し、0~20 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の抗癌剤溶液と 1:1 の割合でよく混和した。37°C で 0~60 分間培養した後 MEM で 2 回、10% FCS 加 RPMI-1640 にて 1 回洗浄した。抗癌剤処理腫瘍細胞を 1 well 当り 1×10^5 個ずつ分注し 18 時間、37°C、5% CO₂ で培養した。培養終了 6 時間前に ³H-thymidine を各 well に 0.5 μCi ずつ添加し、培養終了後、5% TCA, メタノールで不溶性分画を抽出し、液体シンチレーションカウンターにて放射活性を測定した。60 分間の薬剤接触時間では M-83 は MMC に比べ各濃度で、有意に高い腫瘍増殖抑制活性を示した。また M-83 は MMC に比べより短い接触時間で、十分な腫瘍増殖抑制活性を示した。以上 M-83 は MMC に比べ *in vitro* でより高い抗腫瘍活性を有することが明らかとなった。

171. 諸種制癌剤の溶血プラク形成細胞 (PFC) および遅延型皮膚反応に対する作用

戸田真佐子・大久保幸枝
小松 安彦・小松 信彦
昭和大学細菌学教室

Cunningham 法による溶血プラク形成反応 (PFC) と、塩化ビクリルによって誘発される遅延型皮膚反応 (DTH) を指標として、体液性および細胞性免疫に及ぼす諸種制癌剤の投与量と投与時期の影響について検討した。PFC の測定には C 57 BL/6, 8 週令雄マウスに抗原

としてヒツジ赤血球 (4×10^8 , i. p.) を注射、薬剤はその 7 日前から 2 日後までの間に 1 回 (i. p.) 注射、抗原投与 4 日後に取り出した脾細胞中のプラク形成細胞を算出した。DTH に関しては ICR/JCL, 5 週令雄マウスの腹部に塩化ビクリルを塗布して感作、その 7 日後に更に耳に塗布して反応を惹起し耳の厚さの増減を測定した。使用薬剤は両反応ともにアルキル化剤 2 種、代謝拮抗剤 7 種、制癌抗生物質 10 種、アルカロイド 2 種、ステロイドホルモン剤 3 種、酵素剤 1 種および免疫強化剤 1 種の計 26 種類である。

その結果、1 回の臨床用量をマウス体重に換算した投与量では、両反応に対する抑制はないかまたは弱い。しかしながら投与量を増量すると、PFC に対しては免疫強化剤を除く被検薬剤の全部 (25 種類)、DTH に対しては 9 種類の薬剤が抑制を示した。この場合 PFC に対しては、一般に制癌抗生物質およびステロイドホルモン剤は抗原投与の前に処置することにより抑制を示し、アルキル化剤、代謝拮抗剤、アルカロイドおよび酵素剤は後処置によって抑制を示した。また少数のものは前処置でも後処置でも抑制を示した。

DTH に対しては、Bleomycin が前処置、Methotrexate, 6-MP, Azathioprine および Prednisolone acetate が後処置で抑制した。5-FU, Futrafal および Anthramycin は前処置でも後処置でも抑制した。またアルキル化剤は前処置で促進、後処置で抑制、Vincristine は後処置で促進した。一方、免疫強化剤の Schizophyllan は投与時期とは無関係に両反応を促進したが、ほかの制癌剤の中にも投与量と投与時期によっては促進作用があるものもあるので、薬剤の投与にあたっては、その量と時期が極めて重要である。

172. 原発性肺癌および転移性肺腫瘍に対する KW-2083 の Preliminary phase II study

新海 哲・富永慶悟・江口研二
清水英治・渋谷昌彦・西条長宏
国立がんセンター内科

原発性肺癌 14 例、転移性肺腫瘍 15 例 (いずれも計測可能病変をもつ症例) を対象とし、Mitomycin C の誘導体である KW-2083 7-N-(p-hydroxy phenyl)-mitomycin C の phase II study を行なった。目的は KW-2083 の至適投与法を確立することで、投与方法別の抗腫瘍効果と副作用を検討した。KW-2083 は A 法、20~30 mg/m² を 1 週間隔で 3~4 回、および B 法、60~70 mg/m² を 1 回投与した。総投与量の中央値は A

法 120 mg, B法 100 mg, 投与量の range はA法 90~295 mg, B法 90~120 mg であった。投与方法別の効果では, A法 PR 1例, MR 3例, B法 PR 3例であった。原発性肺癌 14 例中 PR を 2例認めたが, いずれも未治療の腺癌症例であった。また扁平上皮癌症例 1例に MR を認めた。一方転移性肺腫瘍 15 例中, 胃癌 1例, 上顎洞癌 1例に PR, 縦隔の胎児性癌 1例に MR を認めた。PR 4例のうち 3例は 60~70 mg/m² の KW-2083 投与を受けた症例であった。有効例の効果出現は KW-2083 投与開始 1 週後に認められた。血液学的副作用(貧血, 白血球減少, 血小板減少)の頻度および程度は両群に差を認めなかったが, 貧血, 白血球減少, 血小板減少の nadir は, A法では各々 5.3±0.6, 6.1±0.3, 5.7±0.4 週, B法では, 各々 2.4±1.8, 2.7±0.4, 2.5±0.3 週であった。またA法投与群では, 血小板減少の遷延する傾向がみられた。以上の事実から KW-2083 の至適投与法は 60~70 mg/m², 5~6 週間隔投与と示唆された。また肺の腺癌症例に 2例 PR を認めたことから, 今後肺の非小細胞未分化癌に対する KW-2083 を含む併用化学療法の意義が示唆された。

173. 新経口抗癌剤 FF-705 の臨床的研究

中尾 功・大橋泰彦・鑑江隆夫
西 一郎・横山 正・斎藤達雄
癌研究会附属病院内科

FUDR のマスク型化合物である新抗癌剤 FF-705 の第 1 相, 第 2 相試験を行なった。

第 1 相試験は多施設共同試験の一環として行なわれ, われわれが行なったものは単回投与 7n (n=100 mg) の 1 例, 5 日連続 4 例の 5 例である。単回投与例では何の副作用もみられず, 5 日連続投与法では 2n 例では副作用はないが, 3n, 4n, 7n の 3 例で下痢, 腹痛がみられた。FF-705 の副作用は消化器系の症状が主と考えられた。

第 2 相試験は 1 日 2n, 3n 分 3 内服の連日投与で行なわれた。例数は 9 例であり, その内訳は肺癌 3 例, 胃癌, 胆嚢癌, 大腸癌, 肝癌, 平滑筋肉腫各 1 例である。薬剤投与は 1 日 300 mg 投与で開始したが, 消化器系副作用の出現のため, 200 mg に減量, あるいは休薬をしながら治療継続を行なった。症例の背景因子では PS 1 が 2 例, PS 2 が 1 例, PS 3 が 5 例である。前治療は 7 例に行なわれており, 薬剤投与量は 300 mg 投与群 9 例で平均 4,370 mg, 200 mg 投与群では 7 例で 15 g, 22 g と 200 mg 投与群に多い。臨床効果は 4 例が副作用のため薬剤継続投与不能で, 3.0 g 以上の投与例 5 例が判

定対象である。PR 1 例が肺癌でみられ, NC 4 例, うち MR は肺癌の 1 例であった。効果のみられた対象病変は肺所見が 2 例, 肝 CT 所見が 1 例である。

副作用は 300 mg 投与群で下痢は 8 例にみられ, その出現日数は 10 日以内のもの 5 例, 4 週間以上のもの 3 例である。その他腹痛 2 例, 食欲不振が 2 例にみられた。200 mg 投与群ではかかる副作用はみられていない。また長期投与例で軽度の GOT, GPT の上昇が 2 例にみられた。

PR 例は 52 歳女性, 肺癌再発の肺, 肝, 骨転移の症例で, 1 日 300 mg 投与を時々休薬しながら年余の継続投与をつづけ, 肺所見, 肝 CT 所見の著明な改善がみられた。FF-705 は固型癌に対して確かに有効な薬剤であり, 広く臨床評価を行なう価値のある薬剤と考えられた。

174. 4'-o-tetrahydropyranyl Adriamycin の phase I および early phase II study

中井祐之・石川哲子・小犬丸貞裕
鈴木修治・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

doxorubicin(ADM) の誘導体である 4'-o-tetrahydropyranyl Adriamycin(THP) は L 1210 その他のマウス実験腫瘍に対して ADM と同等, あるいはそれ以上の抗腫瘍性を示し, 心毒性も ADM より低いことが動物実験で確かめられ, 臨床での有用性が期待された。われわれは本剤の phase I study を実施し, それに引き続き early phase II study に入り, 毒性および抗腫瘍性に関する若干の知見を得たので報告する。

対象: 切除不能肺癌患者を中心とした末期悪性腫瘍 23 例。

方法: THP は 5 mg/m² より開始し段階的に 45 mg/m² まで増量した。投与法は生食水に溶解し点滴の側管より静注した。1 症例に対し 1 回または 3~4 週間隔で 2~3 回投与を行ない, subtoxic dose では分割して 4~6 日間連続投与も行なった。

成績: 30 mg/m² 付近から軽度の食欲不振等消化器症状が認められたが, EKG 変化, 脱毛は観察されなかった。白血球減少も 30 mg/m² から出現し, nadir は 2 週以内, 回復はその後 1 週間後であった。血小板減少は白血球減少に比較して頻度, 程度共に低かった。

以上の成績から本剤の投与量抑制因子は白血球減少で, 消化器障害, 脱毛は極めて軽微であり, 最大耐量は 45 mg/m² 付近にあると考えられた。

総投与量が 40 mg/m² 以上に達した症例中, ホジキン

病、肺扁平上皮癌各1例、肺腺癌2例にMRが得られた。

175. 癌性胸膜炎，癌性心臓炎に対するACM（アクラシノマイシン）の局所療法

林 泉・阿部 達也

いわき市立総合警域共立病院呼吸器科

肺癌または他の癌の転移により癌性胸膜炎，癌性心臓炎が続発しそれが患者の全身状態に悪影響を及ぼし、死期を早めることが少なくない。

anthracycline系抗腫瘍剤であるAclacinomycinによる胸膜炎および心臓炎の局所療法を行ない検討したので報告する。

対象：33歳から79歳までの男性8例，女性10例，計18例の癌性胸膜炎11例，癌性心臓炎4例，両者併発3例で，基礎疾患は肺癌11例，乳癌3例，胃癌，食道癌，膵臓癌，直腸癌が各1例であり，腺癌15例，扁平上皮癌，大細胞性未分化癌，小細胞性未分化癌各1例である。

方法：（1）癌性胸膜炎の場合：トラカールを挿入し胸水を全量吸引除去し，生食水150mlで2回洗浄，次いで生食水200mlにACM20mg，OK-4325KE，Predonin10mgを混入し注入，4時間クランプしたのち持続吸引器で吸引する。3日ないし4日ごとに繰り返す。

（2）癌性心臓炎の場合：70cmのIVH用カテーテルを心臓の穿刺により挿入し同様に進行する。心臓の穿刺はその都度行なう。

結果：以上の方法のほか基礎疾患に対して抗腫瘍剤の全身的投与が行なわれた。

全例100%に胸水，心臓液の貯溜が消失もしくは著明減少がみられた。3例は基礎疾患のため1か月以内，4例は2か月以内に死亡したが，4か月間生存したもの2例，5か月1例，6か月2例，7か月1例，9か月1例，11か月1例，14か月1例であり2例は生存中である。

結論：転移性の癌性胸膜炎，癌性心臓炎に対しAclacinomycin，OK-432，Predoninの局所療法により浸出液貯溜をおさえることが可能であり，100%の症例に有効であった。したがって原疾患の治療を充分行ない得る。

176. non-Hodgkin's Lymphoma に対するVCP療法およびVCP耐性症例に対するABP療法の効果

倉石安庸・山崎博之・中村 督
薄井紀子・相羽恵介・横山謙三
永田隆樹・小林 顕・池田幸市
知念俊昭・小林 直・目黒定安
市場謙二

東京慈恵会医科大学第三内科

小川 一 誠

癌研化学療法科

進行したnon-Hodgkin's Lymphoma(NHL)に対してvincristine(V)，cyclophosphamide(C) prednisolone(P)の併用療法(VCP)を施行し，VCPに無効あるいは耐性となった症例に対してはadriamycin(A)，bleomycin(B)，Pの併用療法(ABP)を施行し，両者の間の交叉耐性の有無について検討した。

VCPの対象症例は45例のNHLである。(DH25, DPDL9, DM6, NM4, DU1:ⅡA2, ⅡB6, ⅢA10, ⅢB5, ⅣA6, ⅣB16), VCPの投与スケジュールはVは週1回1mg静注，Cは週1回500mg/m²静注，Pは40mg/m²/dayを隔週ごとに5日間経口投与として，寛解導入療法として30週間施行した。

治療成績は45例中25例(55.6%)が完全寛解(CR)，7例が部分寛解(PR)，13例が無効(NR)であった。完全寛解期間は2か月間から73か月間以上に及び中央値は6か月間であった。ABP対象症例はVCPに無効あるいは耐性となった21例のNHLである。(DH14, DPDL3, DM3, DU1:ⅢA2, ⅢB6, ⅣA2, ⅣB11)。

ABPの投与スケジュールはAは40mg/m²を3週間ごとに静注(総量450mg/m²まで)，Bは毎週10mg/m²静注(総量100mg/m²まで)，Pは40mg/m²/dayを3週間ごとに7日間経口投与とした。

治療成績は21例中9例(42.9%)がCR，6例がPR，5例がNRであった。完全寛解期間は1か月間から43か月間以上に及び中央値は14か月間以上であった。

以上の結果より進行NHLに対するVCP療法とABP療法の間には交叉耐性のないことが示唆された。

177. 各種悪性腫瘍に対する *cis*-Dichloro-diammineplatinum (II) (CDDP) を中心とする多剤併用療法

横山謙三・永峯檀二郎・薄井紀子
山崎博之・中村 督・相羽恵介
池田幸市・永田 隆樹・小林 顕
小林 直・知念 俊昭・倉石安庸
目黒定安・市場 謙二

東京慈恵会医科大学第三内科

われわれは昭和 54 年より各種悪性腫瘍に CDDP を含む多剤併用療法を施行し、その治療成績と副作用につき報告する。対象症例は肺癌 15 例、頭頸部癌 13 例、食道癌、卵巣癌各 2 例、子宮頸癌、子宮体癌、腎癌、結腸癌、血管外皮細胞腫、原発不明の扁平上皮癌各 1 例ずつ計 38 例で、男性 23 例、女性 15 例、年齢は 15~70 歳 (中央値 54 歳) である。CDDP の投与方法は、(A) 50 mg/m² を 8 時間点滴、(B) 50 mg/m² を 24 時間点滴、(C) 10~13 mg/dl を 6 時間点滴にて 5 日間投与のいずれかとし大量補液と必要に応じ利尿剤を投与した。併用薬剤として cyclophosphamide, ACNU, 5-FU, methotrexate, vincristine, vindesine, adriamycin, mitomycin-C, bleomycin peplo を用いた。評価可能例のうち肺癌で PR 1/13, 頭頸部癌で PR 2/9, 食道癌で PR 1/1, 卵巣癌で CR 1/2 が得られた。副作用として腎障害 (①BUN 20 mg/dl 以上, ②Creatinine 1.5 mg/dl 以上, ③C_{cr} 30 ml/min 以下の 2 項目以上を満たすこと) は 60 コース中 15 コース (25%) に出現した。腎障害出現頻度と性、年齢、performance status, 治療前の腎機能、治療日尿量、併用薬剤、投与方法との関連を検討したが、症例が少ないこともあり有意な結果は得られなかった。嘔吐は 69 コース中 48 コース (72%) に出現し、その程度も強く治療後 1 週間にわたり嘔吐が続く症例もみられた。嘔吐についても出現頻度と諸因子の関連を検討したところ、5 日投与方法が 1 日投与方法より有意に少なかった (P<0.05)。他に白血球減少、血小板減少、電解質失調、聴覚障害、振戦、痙攣、歩行障害、意識障害、不整脈の副作用を認めた。CDDP 投与中に突然死 2 例を経験し、その臨床経過ならびに剖検結果についても若干の考察を加えて報告する。

178. 進行性尿路癌に対する CAP 療法の検討

佐々木光信・小山雄三・橘 政昭
出口 修宏・実川正道・村井 勝
中藪 昌明・田崎 寛

慶応義塾大学泌尿器科学教室

進行性移行上皮癌および前立腺癌に対し、cyclophosphamide, adriamycin, cis-platinum の組合せによる化学療法 (以下 CAP 療法) を施行し良好な結果を得たので発表する。

CAP 療法は 1 コースを 7 日間とし、第 1 日目に adriamycin 1 mg/kg, 第 2 日目より第 5 日目まで cyclophosphamide 2 mg/kg, 第 6, 7 日目に cis-platinum 1.5 mg/kg の投与を行なった。適用症例は、移行上皮癌 5 例、前立腺癌 4 例であった。効果判定可能な症例は移行上皮癌 5 例中 3 例、前立腺癌 4 例中 3 例であった。

成績は、移行上皮癌では、ソケイ部リンパ節腫大が 80% 縮小した PR 症例が 1 例、骨シンチ上軽快傾向を認めた症例が 1 例、NR 症例が 1 例であった。前立腺癌の 3 例はすべて stage D₂ であり、胸部レ線腫瘍陰影の消失した CR 症例 1 例、NR 症例 1 例、PG 症例が 1 例であった。また本療法により自覚症状として骨疼痛を有していた全例に改善を認めた。副作用として全症例に嘔気、5 例に白血球減少を認めたが重篤な合併症はなかった。なお cis-platinum による腎機能の低下を来した症例もみられなかった。

以上、本療法使用症例数は少なく結論を得るに至らなかったが、CAP 療法は、これら進行性尿路腫瘍に対し、十分に期待できる活療法と考えられる。

179. 顎口腔領域感染症における持続性 Amoxicillin (L-AMPC) の基礎的臨床的検討

斎藤健一・塩田 猛・鈴木規子
秋月弘道・道脇幸博・道 健一
上野 正

昭和大学第一口腔外科学教室

最近開発された持続性アモキシシリン (L-AMPC) の顎口腔領域感染症に対する有用性を検討するため、本剤経口投与後の成人 10 名における歯肉組織内濃度を Bioassay にて測定し、さらに口腔領域感染症 25 例の臨床的治療効果を観察した。

歯肉組織内濃度の検索対象は当科顎口腔領域疾患によ

る手術症例で、年齢は 28~65 歳の成人 10 名である。測定材料はこれらの症例に対し、術前（空腹時）に本剤 500 mg を投与し、2~6 時間後の各 1 時間ごとに採取した歯肉および血清である。測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層ディスク法にて行なった。その結果、血清中濃度は 3 時間値で 4.2 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示し、その後 4 時間値 3.2 $\mu\text{g/ml}$ 、5 時間値 3.0 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高い値がみられた。歯肉組織内濃度は 4 時間値に 2.4 $\mu\text{g/g}$ とピークがみられ、その後漸減し、6 時間値で 1.1 $\mu\text{g/g}$ であった。

臨床的検討は当科を受診した年齢 14~68 歳までの顎口腔領域感染症 25 例を対象とした。投与量は 1 日 1 g を 12 時間ごととし、効果判定は日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準検討委員会案に従った。その結果、客観的点数判定では、著効 1 例、有効 19 例、無効 5 例で有効率 80% であった。

細菌検査を行なった 22 例中 19 例の膿汁から 43 株の分離菌が検出され、うち単独菌検出は 5 例で残りは複数菌であった。菌種は α -*Streptococcus* 12 株、*Peptococcus* 9 株、*Peptostreptococcus* 6 株、*Fusobacterium* 4 株などであった。分離菌の MIC を測定したところ、好気性菌では、 10^8 cells/ml において *S. aureus* では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. epidermidis* では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ とやや耐性を示したが、他は *C. diversus* を除いて 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下と比較的高い感受性を示した。嫌気性菌では *Fusobacterium* にはやや耐性がみられたが、他はいずれも 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下と高い感受性であった。

183. 口腔領域化膿性炎における検出菌の検討

椎木 一雄・鷹觜 明剛

いわき市立総合磐城共立病院口腔外科

富 沢 真 澄

いわき市立総合磐城共立病院中央検査細菌室

口腔領域の化膿性疾患は、公衆衛生の発達と抗生剤の進歩によって、重篤な疾患は少なくなったものの、その反面、起因菌の変貌、薬剤耐性菌の出現などにより、その対処には十分な考慮が必要となっている。また I.E. の誘因としての口腔感染症が重要視されており、口腔領域の化膿性炎からの検出菌の検索は、われわれの日常臨床の中で化学療法を行なうにあたって重要な指針を与えてくれるものと思われる。

今回、昭和 54 年 4 月から 3 年 5 か月間本院口腔外科を訪れた急性化膿性炎患者 427 例から得られた 645 株の検出菌について検索した。検体採取は閉鎖膿瘍から

needle aspiration により行ない、本院中検細菌室において好気、嫌気培養し、菌の同定ならびに抗生物質感性試験を施行した。感染症の内訳は好気性菌のみが検出された症例が 165 例、嫌気性菌のみが検出された症例が 165 例、好気性菌と嫌気性菌の混合感染が 97 例であり、2 種以上の複数菌感染が 40% にみられたこと、ならびに嫌気性菌が介在した感染症が 61% と半数以上にみられたことが特徴であった。検出菌を菌種別にみると *Streptococcus*、*Staphylococcus*、*Peptococcus*、*Peptostreptococcus* などグラム陽性球菌が総検出菌株の 72% を占めており、口腔感染症に多く関与していることがわかった。検出菌に対する薬剤感性試験 (MIC) の成績では、*Staphylococcus* は EM、LCM、CEX に少数の耐性株を認めたが、PC 剤、cephem 剤、aminoglycoside 剤には良好な感性を示した。*Streptococcus* は aminoglycoside 剤は無効であるが、その他の薬剤には良好な感性を示した。嫌気性菌は aminoglycoside 剤は無効であり、その他の薬剤では *Peptococcus* は ABPC、AMPC、EM、LCM に、嫌気性 GNR は CTM に耐性を示すものが多かった。