

## 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会

期日：昭和 57 年 12 月 9・10 日

会場：愛知県厚生年金会館

会長：由良二郎（名古屋市立大学教授）

## 一般演題

## 1. Sisomicin 静脈内投与の薬動学的検討

三木文雄

多根病院内科

目的：アミノ糖系抗生剤は、本邦においては筋注が一般的投与方法とされている。しかしながら、アミノ糖系抗生剤の投与が必要であるにもかかわらず、諸条件により筋注が不可能で、静脈内投与を余儀なくされる場合が存在することも否めない事実である。かかる場合、安全域の比較的狭いアミノ糖系抗生剤においては、静脈内投与時の体内動態を十分に検討することが不可欠であり、その一助として、今回 Sisomicin について、点滴静注時の血清中濃度、尿中排泄量を筋注の場合と比較検討した。

方法：健康男子成人 Volunteer 6 名を対象として、Sisomicin 1 mg/kg の筋注時、120 分点滴静注時、60 分点滴静注時、30 分点滴静注時の血清中濃度と尿中排泄量を、2～3 週間の間隔をおいた Cross over 法により測定し、比較した。血清中濃度の測定は Bioassay 法と Enzymeimmunoassay 法の両者により、尿中濃度の測定は Bioassay 法により実施した。また、各投与の前後に、末梢血液像、肝・腎機能、聴力について検査を実施し、安全性の検討も併せて実施した。

成績：血清中濃度のピークは、筋注時には 30～60 分後、点滴静注時には点滴終了時に認められ、Enzymeimmunoassay による平均最高濃度は、筋注時 3.55  $\mu\text{g/ml}$ 、120 分点滴静注時 3.32  $\mu\text{g/ml}$ 、60 分点滴静注時 4.35  $\mu\text{g/ml}$ 、30 分点滴静注時 5.38  $\mu\text{g/ml}$  を示した。筋注 5 時間以後、血清中濃度は全例 1  $\mu\text{g/ml}$  以下、点滴静注時には、各点滴時間とも点滴終了 4 時間以後は大多数の例で 1  $\mu\text{g/ml}$  以下に低下した。Bioassay による成績との比較、ならびにこれらの成績を基にした各投与方法での薬動学的定数の比較について目下検討中である。なお、各投与方法とも臨床検査値に影響を与えなかった。

考案：Sisomicin の静脈内投与は、以上の健康成人での成績とともに、腎障害時における薬動学的検討を基

にして、慎重に実施することが必要と考えられる。

## 2. Dibekacin 点滴静注時の SLFIA 法による血中濃度

澤江 義郎・山田 巖

九州大学医療技術短期大学部

岡田 薫

九州大学第一内科

各種アミノ配糖体系抗生剤の静脈内投与の安全性について、血清中濃度の推移の面から検討してきたが、同時に血清中濃度の簡便迅速測定法の確立が望まれている。そこで、今回は Dibekacin (DKB) 100 mg を Cross over にて筋注および 1 時間点滴静注したときの血清中濃度と尿中排泄量を Substrate Labeled Immunoassay (SLFIA) 法より測定し、同時に測定した Bioassay 法、HPLC 法による成績と比較検討したので報告する。

健康成人男子 5 名に DKB 100 mg を筋注したときの SLFIA 法による血清中濃度の平均値は注射後 20 分に 6.9  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値が得られ、6 時間後が 0.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。1 時間点滴静注時には点滴終了時が 6.3  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値で、6 時間後は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。薬動学的解析では、筋注時に  $V_d$  12.5 l/man,  $K_{el}$  0.50  $\text{hr}^{-1}$ ,  $T_{1/2}$  1.40 hr., 点滴静注時に  $V_{dss}$  11.7 l/man,  $\beta$  0.59  $\text{hr}^{-1}$ ,  $T_{1/2}(\beta)$  1.23 hr. であり、両者間に著明な差異は認められなかった。同時に施行した Bioassay 法では、筋注時および 1 時間点滴静注時のピーク値がそれぞれ 8.3, 7.6  $\mu\text{g/ml}$  とやや高値を示し、6 時間後も 0.9, 0.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。薬動学的係数は両者とも  $V_d$  は 11.5 l/man と殆ど同じであったが、 $K_{el}$ ,  $\beta$  が 0.46, 0.36  $\text{hr}^{-1}$  とやや小さく、 $T_{1/2}$  が 1.53, 1.87 hr. と延長していた。また、HPLC 法による成績は SLFIA 法の値によく近似していた。

このときの尿中排泄率は SLFIA 法では筋注後 6 時間までが 59%、点滴静注終了後 6 時間までが 64% であったが、Bioassay 法ではそれぞれ 83, 74% と高率であった。HPLC 法では SLFIA 法の成績とよく一致していた。

これら 3 法の成績の相互間には、いずれも  $r=0.95\sim$

0.98 の高い相関が認められた。

### 3. 肝障害時における Sodium Cefoperazone の体内動態

垣内佐十志・為田帆彦・小坂義種  
三重大学第一内科

野口幸延・松本久史・田川新生  
三重県立総合塩浜病院第二内科

Sodium Cefoperazone (CPZ) は高度の胆汁中排泄と長い血中半減期を有し、その体内動態には肝障害による変化が考えられるため、各種肝疾患時の本剤の体内動態について検討した。

対象と方法：対象は急性肝炎 (AH) 4 例、慢性肝炎 (CH) 4 例、肝硬変代償期 (LCC) 11 例、肝硬変非代償期 (LCD) 6 例、肝細胞癌 (HCC) 4 例、胆管癌 (CCC) 1 例の計 30 例で、4 名の健康成人をコントロール (NC) 群とした。方法として CPZ 1,000 mg 静注後の血中濃度と尿中排泄量を経時的に測定し、two compartment open model method を用い pharmacokinetic parameter を算出するとともに尿中累積排泄率を求め各群と NC 群の比較検討を行ない、さらに肝機能、腎機能検査値との関係についても検討した。

結果：CPZ の血中濃度は  $\alpha$  相では各群とも NC 群との間に差が認められなかったが、 $\beta$  相で LCD 群、LCC 群をはじめ各群で有意に高値の持続が認められた。pharmacokinetic parameter  $K_{\beta}$ 、 $K_{10}$  については各群とも NC 群に比べ有意の低下がみられ、生物学的半減期  $T/2$  は慢性肝疾患において NC 群 86.8 分に比べ CH 群 183.0 分、LCC 群 208.4 分、LCD 群 294.6 分と肝病変の進展に伴い延長する傾向が認められた。これらの parameter と肝、腎機能検査値との関係において  $K_{100}$  と  $C_{cr}$  が強い相関関係を有しており、肝でのクリアランスが低下した際には代償すべき腎の機能も本剤の体内動態に大きく影響すると考えられた。尿中 CPZ 排泄率も各群で高値を呈していたが、LCD 群では腎血流量の減少に伴う腎クリアランスの低下が存在するためか著しい上昇は認められなかった。

まとめ：CPZ の pharmacokinetics は肝障害の重症度に伴い変化し、 $K_{100}$  が肝疾患時における本剤投与方法決定の指標になり得ると考えられた。

### 4. Cefoperazone (CPZ) の胆汁中移行について

森永敏行・古川 正人・中田俊則  
山田隆平・伊藤新一郎・前田 滋  
中村和邦・松本 光之・西 八朗  
石橋俊秀・永田 寿礼・堀本長治  
東 尚・平 稔  
国立長崎中央病院外科

新セフェム系抗生物質 Cefoperazone (CPZ) は、胆汁中へ高濃度に移行するといわれるが、われわれは胆石産術後患者に本剤を投与し胆汁中濃度を測定・検討したので報告する。

方法：対象は、胆のう・総胆管結石症 10 例、壊死性胆のう炎 1 例、計 11 例であり、施行された術式は、胆摘、総胆管切石および T-tube ドレナージである。術後、CPZ 1g を 30 分～60 分で点滴静注し静注開始後、各々 15、30、60、120、180、240 分目に採血および胆汁を T-tube より採取し、その血中、胆汁中濃度を測定した。他剤との cross over test では Cefazolin (CEZ) を用い、同様に血中、胆汁中濃度を測定した。また、胆汁中の菌同定および MIC 測定のために、抗生剤投与前の胆汁を嫌気ポーターに採取し、化標標準法に従って測定した。

成績：CPZ の最高血中濃度は点滴静注後、30 分～60 分の間にみられ、その値は 66～185 ( $113 \pm 36$ )  $\mu\text{g/ml}$  であった。CEZ の最高血中濃度も 30 分～60 分の間で、65～160 ( $104 \pm 28.6$ )  $\mu\text{g/ml}$  の値を示し、CPZ とほぼ同様であった。最高胆汁中濃度は、CPZ では 90 分～3 時間後にみられ、その値は 250～1,866 ( $942 \pm 525.3$ )  $\mu\text{g/ml}$  と非常に高値を示した。また、4 時間後にも 820  $\mu\text{g/ml}$  を示すものが 2 例みられた。CEZ では 60 分～3 時間後に胆汁中濃度は最高値を示したが、その値は 6.2～100 ( $28.6 \pm 26.3$ )  $\mu\text{g/ml}$  と CPZ に比べて低値であった。CPZ は CEZ の約 30 倍の最高胆汁中濃度を示すことになる。次に、胆汁より分離同定した細菌は延べ 11 株 (グラム陽性菌 3 株、グラム陰性菌 8 株) であった。これらに対する CPZ と CEZ の MIC を比較すると、グラム陽性菌ではその差はなかったが、グラム陰性菌では、CEZ の 0.78～400 以上  $\mu\text{g/ml}$  に対して、CPZ は 0.1～50  $\mu\text{g/ml}$  と微量であった。また、CPZ の最高胆汁中濃度と肝機能との関係をみると、胆汁中濃度は、肝機能の中でも、特に胆道系酵素に影響を受けているように思われた。

まとめ：CPZ は、胆道感染症に対する化学療法剤として有用性の高い抗生剤と思われた。

## 5. 2 剤同時投与方法による抗生物質胆汁中移行の比較に関する実験的研究

黄 文芳・谷村 弘・斎藤 徹  
小林展章・日笠頼則  
京都大学第二外科

同系薬剤は臨床的には cross over 法で比較されてきたが、肝機能は日々変化し、胆汁試料採取による胆汁酸の腸肝循環の破綻を必ず伴うので、われわれは 2 薬剤を同時投与し、全く同一条件下で比較し、HPLC 法による同時分離定量法を用いるべきことを第 30 回日本化学療法学会総会にて発表した。

今回、ラットに CZX および CAZ を同時投与し、血中、肝組織、胆汁中濃度を測定し、単独投与時と比較した。臨床例において、黄疸時と黄疸消退時とを比較検討した。SD 系雄ラット 30 匹を CZX, CAZ 20 mg/kg 単独群と各々 20 mg/kg 同時投与群に分け、投与後 20 分、50 分、80 分の血清、肝臓を採取し、0~20 分、21~50 分、51~80 分 3 分画に分けて胆汁を採取した。ヒトでは CZX, CAZ 各 0.5 g 静注後、血清および胆汁を経時的に採取し、得られた試料を HPLC 法で同時分離定量を行なった。

ラットの同時投与群での CZX の肝濃度は消失が非常に速やかで 20 分で  $13.6 \pm 4.5 \mu\text{g/g}$ 、50 分で  $1.8 \pm 1.0 \mu\text{g/g}$ 、80 分で測定限界以下 ( $< 0.5 \mu\text{g/g}$ ) であった。一方、CAZ は 20 分で  $5.0 \pm 0.2 \mu\text{g/g}$ 、50 分で  $3.4 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ 、80 分で  $1.8 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$  と消失が緩慢であった。

胆汁中移行では、同時投与群における CZX の最高胆汁中濃度は 0~20 分にあり、 $637 \pm 98 \mu\text{g/g}$  であったのに対し、CAZ のピークは 21~50 分と遅く出現し、しかも  $46.2 \pm 8.8 \mu\text{g/g}$  と低かった。単独投与群と同時投与群間に有意差は認められなかった。臨床例における CAZ の血中濃度は同時投与と単独投与とで殆ど差を認めなかった。また、81 歳、男性、総胆管結石截石術後、黄疸が存在した時期と黄疸が消退した時期とでそれぞれ同時投与方法を行ない、異なった移行パターンが得られた。

結論：1) この同時投与方法による抗生物質の胆汁中移行に関する薬剤間の競合は認められなかった。

2) この方法は従来 cross over 法より正確に抗生物質の胆汁中移行を比較できる。

3) 動物における薬剤臓器内濃度の追跡に有用である。

## 6. $\beta$ -ラクタム系抗生剤 2 剤同時投与時の血中・髄液中の同時測定について (HPLC 法)

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

化膿性髄膜炎の治療に際して、起炎菌としてリステリアが疑われる場合、菌確定までには第 3 世代セフェム系抗生剤と ABPC を併用する必要が生じる。また、 $\beta$ -ラクタム剤の髄液移行については個体差が大きく、同一個体での同時投与時の成績を比較検討することがより望ましい。そこで、既報の ODS カラム系を用いて、HPLC 法で CTX, CMX の同時投与時の髄液移行を検討した。3 時間までの髄液血清比百分率は、3 羽の家兔の平均で、CTX が 4.48%、CMX が 3.04% であり、各個体でも CTX の方が高い移行率を示した。しかし、ODS カラム系ではペニシリン剤の分離が悪くほとんど測定できないことが多い。

今回、われわれは弱アニオンイオン交換カラムを用いて ABPC、セフェム系抗生剤両者を同時測定するシステムを考案した。測定装置は日立社製 635-S および波長可変 UV モニターである。イオン交換カラムは Nucleosil 10 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 4.6×25 mm、溶媒は、0.05 M~0.1 M リン酸バッファー、メタノール、オクタノサルフェイトを目的物質に応じて調製し pH 5.0 とした。測定波長は 220 nm である。検体は、採取した血清および髄液に 2 倍量のメタノールを加えて除蛋白後、その上清を 15  $\mu\text{l}$  打ちこんだ。流量 1 ml/分の条件で latent time は ABPC 5.5 分以下、D-CTX 6~10 分、CTX 7.5~14 分、CMX, CAZ は 10~14 分であり、使用した溶媒内容によりこの範囲内で大きく変動した。測定下限は、ABPC を除いて 1  $\mu\text{l/ml}$  である。この系を用いて、ABPC, CAZ, CMX 同時投与時の髄液移行を調べると、平均でも同一個体でも CAZ が良い移行率を示した。ABPC に関しては、その分離時間が髄液血清成分の発現時間に重なるため、低濃度部分が測定困難であったので、除蛋白の方法の工夫、latent time の延長などを更に検討したい。

## 7. BRL25000 の口蓋扁桃および上顎洞粘膜への移行性についての検討

高須賀信夫・田中幸穂・堤昭一郎

愛媛県立中央病院耳鼻咽喉科

$\beta$ -lactamase 阻害剤の Clavulanic acid (CVA) と Amoxicillin (AMPC) の合剤である BRL 25000 の口蓋扁桃および上顎洞粘膜への移行性を検討した。

方法：扁桃摘出患者 16 名 (30 扁桃)，副鼻腔根本手術患者 8 名 (8 上顎洞粘膜) を対象とし，術前に BRL 25000 375 mg 錠 (AMPC 250 mg + CVA 125 mg) 1 錠を経口投与し，扁桃は 40 分より 4 時間 10 分にかけて，上顎洞粘膜は 1 時間より 3 時間に摘出した。同時に採血を行ない血清中濃度を測定した。

AMPC は *M. luteus* ATCC 9341, CVA は *K. pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とする Bioassay により測定した。

成績：AMPC の扁桃内濃度は投与後 40 分から 4 時間 10 分までに 0.06  $\mu\text{g/g}$  より 1.43  $\mu\text{g/g}$  の範囲にありその時点の血清中濃度に対する比率は 7.1~116% を示した。上顎洞粘膜内濃度は投与後 1 時間より 3 時間までに 0.54  $\mu\text{g/g}$  より 1.40  $\mu\text{g/g}$  の範囲にあり，その時点での血清中濃度に対する比率は 24.1%~63.0% であった。

CVA の扁桃内濃度は投与後 1 時間から 3 時間 15 分までに 0.08~0.69  $\mu\text{g/g}$  の範囲にあり，この時点の血清中濃度に対する比率は 4.3~123% を示した。上顎洞粘膜内濃度は投与後 1 時間より 3 時間までに 0.08  $\mu\text{g/g}$ ~1.06  $\mu\text{g/g}$  の範囲にあり，その時点での血清中濃度に対する比率は 9.6%~71.6% であった。

考察：以上の結果より個々のばらつきはみられるが，BRL 25000 投与により AMPC および CVA は扁桃組織および上顎洞粘膜内に充分移行することが判明した。

## 8. Cefotiam の人眼各組織への移行

中山富蔵・中島武志・杉原いつ子  
長谷川靖・高橋秀児・砂金 玲子  
鈴木 亮・菅 順子・安部 泰雄  
今田直基・柴山義信・梶原 功一  
寺西秀人・小林俊策

山口大学眼科

目的：cephalosporin 系抗生剤である Cefotiam (CTM) の人眼各組織への移行を測定し，その有用性を検討した。

対象および方法：白内障，緑内障，斜視，翼状片，角膜ヘルペス，円錐角膜，角膜斑，網膜芽細胞腫で手術を受けた患者 37 名を対象とした。術前 CTM 1g (小児では 80 mg/kg) を one shot 静注し，手術操作により除去される眼組織 (前房水，虹彩，水晶体，角膜，強膜，外眼筋，翼状片を含む結膜) を採取，同時に 3~4 ml の血液を肘静脈より採血した。これらの検体についてアガール法で CTM 濃度を測定した。

結果と考察：1) 前房水中濃度は静注後 30 分~40 分にピークをもつと思われる推移を示し，この間の濃度は 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ~5.50  $\mu\text{g/ml}$  の範囲にあった。

2) 虹彩中濃度の推移は血中のそれに平行した動きを示した。これは虹彩が血管に富むためではないかと考えられる。

3) 水晶体にはほとんど移行を認めなかった。

4) 角膜，外眼筋，強膜，結膜 (翼状片) にも治療に充分な濃度の移行が認められたが，特に角膜に予想以上の移行がみられた。これは臨床上重要と考えられる。

5) 眼感染症の主な起炎菌について，CTM の MIC<sub>90</sub> が 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下であることを考えた場合，以上の結果はこの薬剤が眼科領域において有用な薬剤であることを示すものである。

## 9. 胸膜を介する薬物移行の検討 (第 1 報)

山田 穂積・保利 忠康

中西 弘・山口 雅也

佐賀医科大学内科呼吸器

飯 田 恭 子

同 微生物学

目的および方法：膿胸，胸膜炎の化学療法は全身投与と局所投与が基本となる。今回，われわれは膿胸および胸膜炎患者に Cefoperazone (CPZ) を使用し，胸膜を介して行なわれる薬物動態を検討した。対象症例は膿胸 4 名，結核性胸膜炎 2 名，癌性胸膜炎 3 名とした。男 8 名，女 1 名で平均年齢 65 歳であった。全身投与では CPZ (2g) を 200 ml ソリタ T<sub>2</sub> に溶解し，60 分間で点滴静注した。点滴開始前 30 分および点滴開始後 1, 2, 4, 6, 12, 24 時間にて胸水，静脈血を採取した。また局所投与では，CPZ (1g) を 20 ml の生食に溶解し，胸腔内に注入した。注入前 30 分および注入後 30 分，1, 2, 4, 6, 12, 24 時間で胸水，静脈血を採取した。CPZ の力価測定は円筒平板法を用い，試験菌には *B. subtilis* ATCC 6633-spore を使用した。

成績：CPZ (2g) 60 分点滴では，血中濃度は点滴後

了時に  $235 \pm 44 \mu\text{g/ml}$  ( $M \pm S.E.$ ) と最高値を示し、血中  $T_{1/2}(\alpha)$  は  $1.08 \pm 0.12$  時間であり、 $T_{1/2}(\beta)$  は  $2.33 \pm 0.18$  時間であった。CPZ は点滴開始後 2 時間で胸水中に出現し、4~6 時間に  $7 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  と最高値を示した。移行率は血中最高濃度の 3.7~13.4% であった。CPZ (1g) 局所注入では、注入後 30 分で胸水濃度は  $404 \sim 9,200 \mu\text{g/ml}$  を示し、胸水  $T_{1/2}$  は  $4.64 \pm 0.72$  時間であった。注入後 24 時間においても胸水濃度は  $28 \sim 90 \mu\text{g/ml}$  であった。一方、局所注入 CPZ は注入後 30 分で血中に出現し、2~6 時間で最高値  $8 \sim 30 \mu\text{g/ml}$  を示した。

考案：血管内と胸腔内に注入した CPZ は相互に移行し、血管→胸腔の移行率は血中最高濃度の 3.7~13.4% であった。また、胸腔内 CPZ の  $T_{1/2}$  は 4.6 時間で、血中  $T_{1/2}(\beta)$  の 2 倍であり、24 時間後にも胸水 CPZ は  $28 \sim 90 \mu\text{g/ml}$  と高濃度であった。これらの結果は胸膜が比較的薬物通過性の低い膜であることを示唆する。

## 10. ラットにおける抗生剤の気管支肺胞腔内移行に関する研究 (第 2 報)

吉友和夫・加藤政仁・滝沢正子  
山本素子・鈴木幹三・加藤錠一  
南条邦夫・武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

山本 俊 幸  
名古屋市厚生院

抗生剤の気管支肺胞腔内移行を検討するためラットを用いて気管支肺胞洗浄を行なうことにより抗生剤の気管支肺胞腔内への移行量を測定した。前回は肺炎ラットと正常ラットにおいて移行量を比較して報告した。今回は正常ラットを用い、ABPC, PIPC, TA-058, CEZ, Ro 13-9904 の 5 剤について移行量を測定し報告した。

実験方法は前回と同様で、投与量は  $20 \text{ mg/kg}$  と  $100 \text{ mg/kg}$  の 2 種類。洗浄は投与後 0.5 時間, 1 時間, 2 時間後に行なった。

結果：ABPC 投与群では 0.5 時間で高い移行量、血中濃度を示したが以後急速に減少した。PIPC は移行量、血中濃度とも全体に低値であった。TA-058 は高い移行量、血中濃度が 1 時間まで持続した。CEZ は極めて高い血中濃度を示したが、移行量は  $100 \text{ mg/kg}$  投与 0.5 時間に高値を示した以外他は極めて低値であった。Ro 13-9904 は比較的高い移行量が得られ 2 時間後でもあまり減少しなかった。

## 11. T-1982 の婦人体内移行

青 河 寛 次  
社会保険神戸中央病院産婦人科

杉 山 陽 子  
近畿母児感染症センター

T-1982 の体内動態に関するその後の研究として、その経胎盤移行ならびに骨盤死腔液中濃度を測定し、薬動力学的解析を試みたので報告する。

### 1. 研究方法

妊婦 18 例に分娩時本剤を  $0.5 \text{ g}$  静注し、また、子宮癌患者 6 例に手術直後本剤  $1.0 \text{ g}/60 \text{ min.}$  を点静した。この際の体液中薬剤濃度を、*K. pneumoniae* ATCC 10031 を被検菌とする Cup 法により測定した。この測定値を、薬動力学的意味づけのため、いくつかの方法で解析を試みた。

### 2. 研究成績

1) 経胎盤移行 母体血中濃度は、two compartment model によく適合し、その  $T_{1/2}$  :  $134 \text{ min.}$  で、正常人よりも長い。

臍帯血中濃度を、one compartment open model で解析すると、胎盤通過性の極めて大きいことが示される。

羊水を one compartment open model で解析してみたが、その生理的意味から考えて、解析成績の解釈に疑問が残された。

2) 骨盤死腔液中濃度 術後患者血中濃度の  $C_{\text{max}}$  :  $98.5 \mu\text{g/ml}$  で、 $T_{1/2\beta}$  :  $104 \text{ min.}$  である。骨盤死腔液は、three compartment model で解析でき、 $C_{\text{max}}$  :  $1504 \mu\text{g/ml}$ ,  $I_{\text{max}}$  :  $284 \text{ min.}$  である。

### 3. むすび

T-1982 静脈内投与時に、母体血・臍帯血漿濃度測定値は、解析可能で、両者がよく相関したが、羊水中濃度の意味づけは、方法論上問題があった。

骨盤死腔液中濃度については、simulation curve を提示できた。

## 12. SN 401 の前立腺組織内および膀胱壁内移行に関する検討

片 山 泰 弘  
野市民病院泌尿器科

目的：前立腺肥大症患者に SN 401 を投与し、血清 (S)、前立腺組織内 (P) および膀胱壁内濃度 (B) を測定、難治性下部尿路性器感染症に対する SN 401 の有用性を検討した。

方法：SN 401 1g を前立腺摘出前 30 分，60 分，120 分に one shot 静注し手術施行，膀胱壁採取，採血し  $-20^{\circ}\text{C}$  に凍結保存，濃度測定は *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層ディスク法を用いた。

結果および考察：30 分（9 例）S  $70.8 \pm 3.55 \mu\text{g/ml}$ ，P  $50.5 \pm 2.42 \mu\text{g/g}$ ，B  $69.4 \pm 4.88 \mu\text{g/g}$ ，60 分（11 例）S  $46.2 \pm 1.96$ ，P  $40.3 \pm 2.32$ ，B  $58.8 \pm 4.47$ ，120 分（10 例）S  $40.3 \pm 1.54$ ，P  $31.9 \pm 2.51$ ，B  $51.7 \pm 6.03$  であり，B，P，S いずれも 30 分でピーク，以後経時的に下降するが B は P に比べ組織内に停滞する傾向を示した。

P を左葉（L），右葉（R）別に比べると 30 分 L  $51.4 \pm 3.40$ ，R  $49.7 \pm 3.64$ ，60 分 L  $42.9 \pm 3.29$ ，R  $38.2 \pm 3.31$ ，120 分 L  $36.1 \pm 4.13$ ，R  $27.7 \pm 2.35$  と左葉に高濃度で，経時的に差が大きくなる傾向なるも有意差はなかった。

組織型別で筋優位（M），腺優位（G），均等型（MG）で P を比べると 30 分で  $M \approx G > MG$ ，60 分，120 分で  $M \approx G < MG$  なるも有意差無。

SN 401，CPZ，CZX，CEPR の P は 60 分で前 2 剤が同等以外は SN 401 が常に高値を示した。各薬剤の組織移行形態の差，組織採取法，測定方法の違いも理由の一つと考えられる。

各種臨床分離菌の MIC をみると，SN 401 の P 120 分  $31.9 \mu\text{g/ml}$  を勘案すれば，*Enterobacter*，*C. freundii* の 80% 以上，*S. aureus*，*S. epidermidis*，*E. coli*，*Klebsiella*，*Serratia*，*Proteus* 属，*P. aeruginosa* の 90% 以上の発育を阻止しえ，これら菌種による前立腺炎に対し SN 401 は充分な治療効果が期待できる。

### 13. セフォタキシムの前立腺濃度の検討

藤田公生・藤田弘子・中野 優  
鈴木明彦・北川元昭・藤井 一彦  
増田宏昭・大見嘉郎・大田原佳久  
田島 惇・阿曾佳郎

浜松医科大学泌尿器科

抗生物質の前立腺組織および前立腺液濃度が問題になっている。われわれも新しいセフェム系抗生物質であるセフォタキシムについて，前立腺組織濃度を検討した。

ラットは  $100 \text{ mg/kg}$  腹腔内投与後，経時的に検体を採取して検討した。臨床例は前立腺肥大症患者に対して 1g 静注し，経尿道的あるいは開放手術で得た組織について検討した。

ラットでは時間とともに血中濃度が低下するにもかかわらず，前立腺濃度は高値を維持した。ヒト前立腺肥大組

織ではラットよりやや低値であり，それほどはっきりした時間との関係を示さなかった。

### 14. ヒト前立腺組織への抗生剤移行に関する検討

宮田和豊・沖宗正明・赤澤信幸  
公文裕己・松村陽右・大森弘之  
岡山大学泌尿器科

抗生剤の前立腺移行を検討することは細菌性前立腺炎の治療上有用と考えられる。既に CPZ および CEPR の前立腺移行の検討を行なったが，新しい cephem 系抗生剤である T-1982 での移行を行なったので比較検討した。

前立腺肥大症患者に T-1982 および CPZ は 1g，CEPR は 2g を静注し 30，60，120，240 分後に恥骨上式前立腺摘除術を施行した。血清および前立腺組織内濃度は bioassay で測定した。摘出前立腺組織を病理組織学的に筋性優位型，腺性優位型，筋腺同等型に分類し移行との関連性を検討した。

T-1982 血清濃度および前立腺組織内濃度の peak は静注後 30 分であり血清濃度は  $55.8 \mu\text{g/ml}$ ，前立腺組織内濃度は  $26.1 \mu\text{g/g}$  であった。血清および前立腺組織内濃度はともに  $CPZ > T-1982 > CEPR$  の順に高く移行したが前立腺組織内濃度/血清濃度は  $CEPR > T-1982 > CPZ$  の順に移行した。組織型との関連は T-1982 投与症例数が少なく検定できなかったが 30 分摘出群で筋性優位型が他の 2 型より少しく移行した。

正常人前立腺への抗生剤移行の検討は不可能であり前立腺液，前立腺肥大症組織移行で検討が行なわれ一般に cephem 系抗生剤は低いとされる。われわれの 3 剤の前立腺組織内濃度/血清濃度は CEPR 0.84，T-1982 0.48，CPZ 0.34 で特に良好とはいえない。しかし T-1982 は 240 分摘出群でも組織内濃度は  $8.8 \mu\text{g/g}$  であり，MIC と発育阻止累積百分率との関係を見ると  $3.13 \mu\text{g/ml}$  で大腸菌，肺炎桿菌，*P. mirabilis* は 90% 以上発育阻止され，前記細菌が起炎菌である場合，治療効果をあげられると考える。組織型では，この 3 剤ともに筋性優位型での移行が良いようであるが，今後の他剤での検討が必要と考える。

## 15. セフトキシムの血液および腎内濃度

藤田公生・藤田弘子・塚田 隆  
 中原正男・神林知幸・牛山知己  
 畑 昌宏・太田信隆・鈴木和雄  
 阿曾佳郎

浜松医科大学泌尿器科

新しいセフェム系抗生物質であるセフトキシムの血中および腎内濃度を検討した。

ラットは Wistar 系雄を用い、100 mg/kg 腹腔内注射し、経時的に殺して測定に供した。臨床例は手術的に腎組織を得る予定の症例について、1時間前に1g 静注し、摘出した組織と血清を測定に供した。測定は Bioassay によった。血中濃度については高速液体クロマトによって、セフトキシムおよび代謝産物を測定した。

腎内濃度は高く、髄質より皮質に高濃度であった。large organelle からは検出されず、血中濃度の低下とともに下降し、望ましいパターンと考えられた。

## 16. 尿毒症患者における Cefazolin (CEZ) の血中動態について

加藤 禎一・田中 寛  
 公立忠岡病院泌尿器科

杉村 一誠  
 市立豊中病院泌尿器科

杉本俊門・岸本武利・前川正信  
 大阪市立大学泌尿器科

血液浄化を受けている安定期の尿毒症患者 10 例を対象として、Cefazolin (CEZ) 1.0 g 静注後の血中動態を血液浄化法別に観察し比較検討した。

対象のうち血液浄化を受けていないときの 3 例を control 群、血液透析 (HD) を受けているときの 3 例を HD 群、血液濾過 (HF) を受けているときの 2 例を HF 群、腹膜透析 (PD) を受けているときの 2 例を PD 群と群別した。CEZ の定量には Bioassay 法を、血中動態の解析には two-compartment open model を用いた。投与後 15 分の血中 CEZ 濃度、血中半減期は control 群  $218.8 \pm 43.9 \mu\text{g/ml}$ 、 $45.30 \pm 25.56$  時間、HD 群  $161.7 \pm 21.7 \mu\text{g/ml}$ 、 $3.91 \pm 0.59$  時間、HF 群  $171.3 \pm 40.4 \mu\text{g/ml}$ 、 $4.03 \pm 0.15$  時間、PD 群  $139.2 \pm 5.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $18.95 \pm 0.78$  時間であった。なお、HD、HF 群の血中 CEZ 濃度は治療終了時の 5 時間後にそれぞれ  $53.9 \pm 11.9 \mu\text{g/ml}$ 、 $63.5 \pm 9.8 \mu\text{g/ml}$  となったが、PD 群は治療

中の 5 時間後では  $100.3 \pm 6.9 \mu\text{g/ml}$  と高値を示した。また control 群は CEZ 投与 16 時間後に  $125.0 \pm 26.0 \mu\text{g/ml}$  であった。

以上のように control 群、HD・HF の両群および PD 群との間に大きな差を認めた。

## 17. 腎不全時における抗生剤の体内動態研究

佐竹 正安・大林 祥悟  
 吉田 文直・成田 真康  
 医療法人明陽会成田病院

石川 周・品川長夫・由良二郎  
 名古屋市立大学第一外科

慢性腎不全の患者においては抗生剤の有効な血中濃度を維持するばかりでなく思わぬ副作用をさけるためにも抗生剤の体内動態を把握しておく必要があると思う。透析患者 5 名ずつに、CEZ、PIPC、CPM をそれぞれ透析開始時に 1.0 g one shot 静注し経時変化をみた。それぞれの血中濃度測定には HPLC と Bioassay を用いた透析開始時投与で、CEZ 1.0 g 投与群においては HPLC では投与 15 分後で平均  $203.6 \mu\text{g/ml}$ 、30 分後で 169.4、1 時間後で 149.1、3 時間後で 106.2、5 時間後で 74.2 であった。PIPC 1.0 g 投与群においては投与 15 分後で  $102.1 \mu\text{g/ml}$ 、30 分後で 80.4、1 時間後で 55.2、3 時間後で 29.6、5 時間後で 15.9 であった。CPM 1.0 g 投与群においては投与 15 分後で  $400.5 \mu\text{g/ml}$ 、30 分後で 346.8、1 時間後で 305.1、3 時間後で 200.5、5 時間後で 152.9 であった。Bioassay の結果も同様の傾向を示した。透析中 5 時間における血中濃度の半減期について検討したところ、HPLC 法では、CEZ は 4.1 時間、PIPC は 2.3、CPM は 3.9 で、Bioassay 法では CEZ は 4.1 時間、PIPC は 1.6、CPM は 4.8 であった。CEZ、CPM は高濃度を維持し PIPC はそれらより低かった。これら相違の主な原因は胆汁移行度が異なることと蛋白結合率の相違などがあげられる。透析患者に抗生剤を使用する場合、重篤な副作用を防ぐためにも必要に応じて rapidassay としての HPLC の応用も考えなくてはならない。今後も更に投与方法を変え検討を重ねたいと思います。

## 18. 慢性腎不全患者における抗生剤の体内動態について

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

寺尾 尚民・桑原 和則  
 沼田 明・大森 正志  
 高須クリニック泌尿器科

目的：慢性腎不全患者に対する化学療法を行なうにあたっては、投与薬剤の体内動態を把握しておくことが重要である。今回われわれは健康成人、種々の腎機能障害患者に Cefotaxime (CTX) を投与し、その体内動態について検討した。

方法：健康成人 3 名、種々の腎障害患者 12 名、透析患者 11 名に CTX 1g を one shot 静注し、その血清中濃度、尿中濃度を Bioassay 法により測定した。腎障害患者は  $C_{cr}$  値より 3 群に分けた。

結果：血中濃度 正常例では注射後 1 時間で平均  $19.0 \mu\text{g/ml}$  であり、6 時間では 1 例に  $0.93 \mu\text{g/ml}$  の濃度を認めたのみである。腎障害ではその程度に比例して血中濃度も高くなり、排泄が遅延した。高度障害例では注射後 1 時間で平均  $52.4 \mu\text{g/ml}$  であり、6 時間で  $9.9 \mu\text{g/ml}$ 、24 時間でも  $1.3 \mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。透析例では血液透析開始後に静注し、注射後 4.5 時間目まで検討したが、血中からの消失は高度障害例より早く、軽度あるいは中等度障害例に類似した曲線を示した。

尿中排泄 正常例における 24 時間までの尿中回収率は 74.5% である。高度障害例では 5% と極めて低いが、注射後 2 時間までの平均尿中濃度は  $70 \sim 1,600 \mu\text{g/ml}$  であった。

考察：今回の検討では CTX と desacetyl CTX の分離定量を行っていないが、血中濃度、尿中濃度の推移から考えて、高度障害例、血液透析例においては、本剤の投与間隔を延長するのが適当と考える。

## 19. 嫌気性菌の MIC 測定法としての MIC 2000 システムの評価

沢村治樹・沢 赫代・川出真坂  
 岐阜大学中研

渡辺 邦友・上野 一恵  
 岐阜大学嫌気性菌実験施設

目的：われわれは、嫌気性菌を用いて、本学会標準法

である、寒天希釈法による MIC 値と、MIC 2000 システムを使っ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：菌株は、岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設の保存株 *B. fragilis* (ATCC 25285) その他を使用した。

被検薬剤は、ABPC, SBPC, CEZ, CTX, CMZ, TP, MINO, Tinidazole の 8 種類である。平板法では、GAM 寒天培地を使用し、接種菌量  $10^8$  cells/ml と  $10^9$  cells/ml を用いた。MIC 2000 では前培養、測定用培養ともに、GAM プロスを使用し最終接種菌量  $10^8$  cells/ml にて測定した。薬剤濃度は  $100 \mu\text{g/ml}$  より始まる 2 倍希釈系列を使用し、 $0.05 \mu\text{g/ml}$  までの範囲とした。

成績および考察：*B. fragilis* (ATCC 25285) を用いて検討を行なった結果、MIC 2000 で求めた MIC 値は、寒天希釈法により求めた MIC 値とよく一致した。また、MIC プレート作製後、 $-40^\circ\text{C}$  と  $-80^\circ\text{C}$  に保存、経日的に解凍して MIC を測定した結果作製当日から、凍結 3 か月経過後の MIC プレートをを用いた成績は  $\pm 1$  希釈段階の差におさまり、凍結保存による MIC の変動は認められなかった。また MIC プレート解凍後、そのまま用いた場合と、解凍後一夜嫌気状態に保存して用いた場合の MIC にも差が認められていない。しかしこの方法で菌の発育がみられない嫌気性菌もあり、この点について検討を要する。

## 20. 検査室における各種臨床分離株の薬剤感受性成績

——マイクロブイヨン希釈法(MIC 2000 システム)——

賀来満夫・松瀬真寿美・唐 英春  
 林 愛・餅田 親子・菅原和行  
 山口恵三

長崎大学付属病院検査部

田中 光・鈴山 洋司  
 斎藤 厚・原 耕平  
 同 第二内科

目的：マイクロブイヨン希釈法を用い、今年 1 月から 6 月までの新鮮臨床分離株の中から 7 菌種を対象とし、それらの薬剤感受性成績について検討した。

方法：球菌、桿菌、嫌気性菌に対しては 14 薬剤、腸菌に対しては 8 薬剤を 6 濃度に調整し、MIC 値の測定を行なった。

成績および考察：1) わが国においても肺炎球菌の中に耐性化の傾向が認められた。

2) ABPC 耐性の黄色ブドウ球菌では MINO に極めて優れた抗菌活性が認められた。

3) インフルエンザ桿菌において ABPC に対し、13% が 5 µg 以上の耐性を示し、そのうち 86% は β-lactamase 産生株であった。

4) 肺炎桿菌では GM, セフェム系抗生剤の抗菌活性が優れていた。

5) 緑膿菌ではアミノグルコシド系抗生剤に対して高い感受性を示しセフェム系では CFS に高い感受性を示した。

6) セラチアでは各種抗生剤に対し耐性株が多くみられ、特に尿由来分離株において、その傾向は著明であったが CZX についてはその傾向が認められず優れた抗菌活性が認められた。

7) 大腸菌ではセラチアに比べ耐性株の出現頻度が少なかった。

このようにルチンの感受性試験にマイクロブイヨン希釈法を導入することにより、かなり詳細に薬剤の MIC を知ることができ、各薬剤相互間における比較検討も容易となり、その有用性が認められた。

## 21. MIC 測定法—マイクロプレート (Sensititer) 法と寒天平板希釈法—の比較検討

片岡陳正・荒川創一・原田益善  
守殿貞夫・石神襄次  
神戸大学泌尿器科

目的：薬剤感受性測定法には Disc 法、寒天平板希釈法 (A法と略す) および液体培地希釈法があり、近年 Microplate を用いた液体培地希釈法による MIC 測定法が開発された。われわれはその方法の一つである Sensititer (Seward Laboratory, England) の有用性を検討したので報告する。

材料および方法：菌株は標準菌 4 株および複雑性尿路感染症由来教室保存菌 140 株を用いた。培地は Mueller Hinton Broth (MHB, Difco), 同 Agar (MHA, Difco), Heart Infusion Broth (HIB, Difco), Nutrient Broth (NB, Difco), および Trypticase Soy Broth (TSB, BBL) を用いた。Sensititer には尿用 (U用), グラム陰性菌用 (G- 用), および陽性菌用 (G+ 用) の 3 種類があり、室温にて 1 年間保存できる。菌液の分注には専用の 8 連 Micropipet を用いる。

結果：Micropipet の精度は ±6% であった。Sensititer 間 MIC の一致率は U 用 83%, G- 用 88%, G+ 用 89% であり、薬剤間の一致率が低かったのは U

用および G+ 用の TC, G- 用の CBPC で 70% であった。各種培地による MIC の変動を A法の MIC と比較した結果、MHB による一致率が 95.7%, HIB が 94.4%, TSB が 91.4%, NB が 85.1% であった。しかし U用および G- 用では MHB, HIB および TSB の差は認められなかった。接種菌量の差による MIC の一致率を比較した。3 種類の Plate とも  $10^8$  CFU/ml 接種時が A法の MIC と最もよく一致し 97.2% であった。教室保存菌 140 株の Sensititer による MIC と A法による MIC の一致率を各 Plate 別および薬剤別に比較した結果、U 用 82.0%, G- 用 80.1%, G+ 用 90.6% であり、大部分の薬剤は高い一致率であったが、U用の ST 合剤, G- 用の CP および KM がやや低い一致率であった。

考按：Sensititer による MIC と A法による MIC の一致率は高く、また室温で 1 年間保存可能な点も有用性が高いと評価された。しかし SX および ST 合剤の MIC 判定が不明瞭である点、薬剤のわりつけおよびその濃度に関して検討する必要があると考える。

## 22. 入院患者尿中分離菌と薬剤感受性 (第 3 世代セフェム系を中心に)

湯浅 健司・金山 博臣  
藤村 宜夫・黒川 一男  
徳島大学泌尿器科

1981 年 1 月～1982 年 10 月までの、徳島大学泌尿器科入院患者の尿中分離菌 ( $10^4$ /ml 以上) の頻度ならびに薬剤感受性について、また 1981 年 1 月～1982 年 6 月までを前期、1982 年 7 月～1982 年 10 月までを後期とし、比較検討を行なった。薬剤は第 1 世代 CEZ, 第 2 世代 CMZ, CTM, 第 3 世代 CTX, CZX, CPZ, LMOX を対象とした。

分離菌頻度では、全体で 607 株分離され GNR が 76.4%, GPC が 23.6% であった。菌種別では、*Serratia* 17.1%, *S. faecalis* 13.7%, *P. aeruginosa* 10.2%, other N. F. GN. R 17.1%。年度別では 1982 年になって *E. coli* の減少、*Enterobacter* の増加、N. F. GN. R の増加を認めた。

*S. faecalis* では第 3 世代は中等度感受性、第 1 世代が高い感受性を示した。*E. coli* ではすべての世代に対して高い感受性を認めた。*Serratia* では第 1～第 2 世代は耐性となり、第 3 世代が中等度感受性を示した。*Pseudomonas aeruginosa* も同様な感受性であった。*Klebsiella* は第 1～第 3 世代に良好な感受性を示した。*Proteus* 属では、第 1 世代は耐性菌が多くを占め CMZ と第

3世代は良好であった。*Enterobacter*では第1世代、第2世代はともに低い感受性を示した。第3世代は4剤とともに前期の高い感受性率(平均72%)から後期は平均32.5%と激減しており、明らかに耐性がすすんでいると考えられた。

なお感受性の判定には3濃度ディスク法を用い、(++)~(卅)を感受性あり、(-)を耐性とした。

### 23. 宮崎医科大学泌尿器科における尿路分離菌の年次的変遷(第3報)

大藤哲郎・永友和之・石澤清之  
宮崎医科大学泌尿器科

大滝 幸哉・島田 雅巳  
同 中央検査部

目的:尿路感染症における病原菌の種類や感受性に対する認識は重要であり尿路感染症の治療の指針となる。われわれは、既に宮医大開院後2年間1978年~1979年の起炎菌の分類とその薬剤感受性について報告したが、今回は第3報として、1980年~81年の外来、入院患者の尿路分離菌について、前回との成績を比較検討し、その変遷について報告する。

方法:1980年~81年の2年間に、当科外来、入院患者で尿路感染症と診断されるか、あるいはそれを予測された患者の一部を対象とした。まず尿定量培養を行ない、尿中菌数が $10^4$ /ml以上認められるものを尿路分離菌とし、これらの菌に対し、ABPC、CBPC、SBPC、CEZ、CEX、GM、TCに対する感受性成績を3濃度ディスク法を用いて行なった。1981年からはCMZ、AMKを追加した。

結果:1)1980年~81年の外来患者よりの分離株は224株で、球菌系20.6%、桿菌系79.4%であった。主要分離菌は、*E. coli* 23.2%、*P. aeruginosa* 18.3%、*Enterococcus* 12.5%、*Proteus* 属 12.1%であった。78年~79年に比べて*Enterococcus*が増加した。

2)1980年~81年の入院患者よりの分離株は341株で、*P. aeruginosa* 17.3%、*Proteus* 属 12.6%、*E. coli* 12.3%、*Citrobacter* 11.4%が主な分離菌であった。78年~79年に比べて、*E. coli*が増加、*P. aeruginosa*、*Serratia*が減少した。

3)分離菌の薬剤感受性については、株数が少ないため、一定の傾向はつかみにくかったが、外来由来株の方が、入院由来株より感受性が高かった。

### 24. 最近1年間の当院における尿路感染分離菌について

原田益善・荒川創一・片岡陳正  
守殿貞夫・石神壽次  
神戸大学泌尿器科

高見 寿夫・山口 延男  
神戸大学附属病院中央検査部

1981年8月から1982年7月までの1年間に当院中候にて分離された尿中細菌( $10^4$ /ml)につき検討を行なった。

方法:1)当科外来および入院患者由来菌の菌種別分離頻度を1972年、76~77年、79年、80年のそれらと比較検討した。

2)1982年1~7月の分離菌のうち当科外来、入院および他科入院患者由来別に分離頻度を比較検討した。

3)これらのうち主要6菌種につき当科および他科入院の二者で薬剤感受性を比較検討した。

結果:1)外来では*E. coli*が30%と最も多かったが以前より少なく、*P. aeruginosa*がやや増加し14.4%、*Klebsiella*と*S. faecalis*は例年通り10%以上の分離率を示した。入院では*E. coli*、*Serratia*が減少(ともに5%台)し、これに対し*P. aeruginosa*が16.1%と多く、また*Citrobacter*、*Enterobacter*、*Proteus*の三者がいずれも10%以上の高い分離率を示した。

2)1位から3位までは当科外来で*E. coli*、*P. aeruginosa*、*S. faecalis*、入院で*S. faecalis*、*E. cloacae*、*C. freundii*、他科入院で*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*S. faecalis*であった。

3)class-disc 10薬剤での感受性を検討し、うち7薬剤以上に耐性のものを多剤耐性菌(R菌)とした。*S. faecalis*ではCLDM、CMZに耐性が多くR菌は当科で4.7%、他科で0.9%であった。*E. coli*では当科、他科ともR菌はなかったがABPC、CBPC耐性が多かった。*C. freundii*のR菌は当科で8.6%、他科で0%でβ-lactam剤に高い耐性率を示した。*E. cloacae*はR菌が当科59%、他科40%でFOM、β-lactam剤に耐性が多かった。*S. marcescens*は他科でR菌26.5%と多く、β-lactam剤に耐性が多かった。*P. aeruginosa*はCET、CMZ、ABPCに耐性が多く、R菌は当科30%、他科41%であった。

## 25. 九大泌尿器科における尿路感染分離菌の最近の動向

安増 哲生・河野 博巳

妹尾 康平・百瀬 俊郎

九州大学泌尿器科

九州大学医学部附属病院泌尿器科における 1981 年 1 月より 1982 年 6 月までの外来および入院患者の中で尿路感染症と診断された患者を対象として、起炎菌の同定と起炎菌の各種薬剤に対する感受性率およびその年次的変遷について検討した。10<sup>8</sup> 個/ml 以上を分離菌とし、同定した菌の各種薬剤に対する感受性検査を 3 濃度ディスクを用いて行ない、感受性の  $\pm$  と  $\equiv$  を合わせたものを感受性菌として感受性率を出した。

外来患者由来株は、229 株で、最も多いのは大腸菌 (19.2%) で、以下、腸球菌、緑膿菌、変形菌、シュウドモナス・セパチアの順であった。その年次的変遷は、近年、大腸菌、変形菌は減少傾向であり、腸球菌、シュウドモナス・セパチアは増加傾向にある。入院患者由来株は、376 株で、多い順に、エンテロバクター (17.6%)、以下、シュウドモナス・セパチア、緑膿菌、腸球菌、ブドウ球菌であった。近年、大腸菌、変形菌は減少傾向にあり、シュウドモナス・セパチアは増加傾向にある。最近減少していた緑膿菌は、今回増加している。エンテロバクターは今回急増し、逆にセラチアは激減している。

分離菌の ABPC, CBPC, GM, CP, TC, NA, ST, CEX, CMZ に対する感受性は、大腸菌は、すべての薬剤に中等度ないし高い感受性を示している。緑膿菌は、GM 以外感受性が低く、ST, CBPC に感受性の低下がみられた。シュウドモナス・セパチアは ST 以外感受性がほとんどなく、セラチアは、GM, CP, ST に中等度感受性があった。エンテロバクターは、ST に高度感受性を示していたが、今回約半分に低下していた。腸球菌は、ABPC, GM に高い感受性があった。

## 26. 尿路分離 *S. marcescens* の薬剤感受性

後藤俊弘・大井 好忠・川島尚志

川原元司・岡元健一郎

鹿児島大学泌尿器科

慢性複雑性尿路感染症より分離された *S. marcescens* 100 株に対する各種抗生剤計 28 薬剤の抗菌力を、HIA を培地として 10<sup>6</sup> cells/ml と 10<sup>8</sup> cells/ml の接種菌量で測定するとともに各株の serotyping も行なった。

serotype は 4 群が 26% で最も多く、5 群 15%、3 群 10% と続き 18% が non-typable であった。各 sero-

type の菌株には薬剤感受性に一定のパターンが認められる印象も受けたが、これは院内感染による同一 serotype の菌株が今回の検討対象に含まれているためと考えられた。

*S. marcescens* に対する各薬剤間抗菌力を MIC<sub>80</sub> で比較した。CEPs 系抗生剤では 10<sup>6</sup> cells/ml 接種で CAZ が 1.56 μg/ml と最も強い抗菌力を示し、Azthreonam の 6.25 μg/ml がこれに次いだ。以下、CMX, CEX が 125 μg/ml, LMOX, T-1982, CTX, CTRX が 25 μg/ml, CTT が 100 μg/ml, MT-141, CFX が 200 μg/ml, SBT, CPZ が 400 μg/ml, CTM, AC-1370, CEZ はいずれも 1,600 μg/ml 以上の MIC<sub>80</sub> であった。10<sup>8</sup> cells/ml 接種では CAZ が 3.12 μg/ml, Azthreonam が 12.5 μg/ml と比較的強い抗菌力を示したが、CMX, CZX, CTX, CTRX は 10<sup>6</sup> cells/ml 接種より 5 段階以上大きい MIC<sub>80</sub> であり、LMOX, T-1982, CTT, MT-141 よりも劣った。AGs 系抗生剤では 10<sup>6</sup> cells/ml 接種の MIC<sub>80</sub> が最も成績のよい HBK でも 50 μg/ml と大きく、8 薬剤に 25 μg/ml 以上の耐性株が 12%、7 剤耐性が 17%、6 剤耐性が 21%、5 剤耐性が 23% も認められ、セラチアによる尿路感染症の治療薬剤としては AGs 系抗生剤に大きな期待はできないと思われる。PCs 系抗生剤 3 剤の MIC<sub>80</sub> はいずれも 1,600 μg/ml 以上であり、FOM も 10<sup>6</sup> cells/ml 接種時の 200 μg/ml に対し、10<sup>8</sup> cells/ml 接種では 1,600 μg/ml 以上の大きい MIC<sub>80</sub> であった。

## 27. 最近のブドウ球菌感染症と分離菌の薬剤感受性ならびにブドウ球菌の年次的薬剤感受性推移

—Methicillin 感受性を中心に—

田吹 和雄・高島 俊夫

広松 憲二・西村 忠史

大阪医科大学小児科

目的：ブドウ球菌は小児科領域では今日でも種々の化膿性疾患の主要菌種であるが、治療上 Methicillin (DMPPC) 耐性菌の出現が問題となっている。そこで演者らはこの点を明らかにするため今年経験したブドウ球菌感染症 28 例の薬剤感受性とその効果を調査し、さらに 1976 年～1982 年の臨床分離菌の薬剤感受性推移を Methicillin を中心に検討した。

方法：ブドウ球菌感染症 28 例の疾患別は皮膚軟部組織感染症 14 例、扁桃炎、リンパ節炎、骨髄炎、敗血症はいずれも 2 例、膿胸 4 例、脳膿瘍および耳瘤がそれぞれ 1 例で、これらの起炎菌に加え、1976～1977 年度 101 株、78～79 年度 102 株、80～81 年度 103 株、82

年度 135 株の臨床分離菌の薬剤感受性を日本化学療法学会の方法に準じて測定した。また使用薬剤は PCG, DMPPC, MIPIC, MCIPC, CET, GM である。

成績：小児ブドウ球菌感染症 28 例における使用薬剤と効果の検討では、軽中等症には経口セファム系抗生剤の感受性もよく、良い臨床効果がみられたが、重症例では DMPPC, MIPIC, MCIPC 耐性株もあり、基礎疾患を有した敗血症例ではいずれも無効で死亡した。次に 1976~82 年までの臨床分離菌の 7 薬剤に対する感受性推移を 2 年度毎でみると、いずれの薬剤においても 1982 年度株の感受性は悪く、特に  $10^8$  cells/ml 菌液接種の場合に著明であった。このことは 80% 発育阻止濃度の年次の推移でも一層明らかとなった。また DMPPC, MIPIC, MCIPC 3 剤の比較では、 $10^8$  cells/ml 菌液接種において DMPPC は 3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に発育する株の増加が年次的にみられ、 $10^8$  cells/ml 菌液接種ではさらに 25  $\mu\text{g/ml}$  以上に発育する株が増加し、また MIPIC, MCIPC にも 1980 年以降の株にその傾向がみられた。

## 28. Gentamicin 耐性黄色ブドウ球菌とその臨床的問題点

大島久明・入江勝一・小田禎一  
福岡大学病院小児科

村上紀文  
同 中央検査部

GM 耐性 *S. aureus* の院内定着状況、薬剤感受性およびコアグラゼ型別について検討した。

まず、1981 年 1 年間の小児病棟での本菌の分離状況をみた。1 濃度ディスク (昭和) 4 段階法にて (-)~(+) を GM 耐性とする、分離例は、急性白血病、多発奇形などの基礎疾患を有する者および新生児などの compromised host に限られていた。特に未熟児センター内の児では入院 3, 4 日頃より鼻腔前庭、咽頭より分離され始め、本菌が hospital strain として院内に定着していることが判明した。そこで 1982 年 4 月より 9 月までの半年間、福大病院中央検査室にて分離された GM 耐性 *S. aureus* 73 株について検討した。診療科別では、小児科が 30 株、耳鼻科 15 株、皮膚科 6 株で、その他 11 病棟より数株ずつ分離されていた。分離材料としては膿汁、耳漏からの分離が多く全体の 70% を占めていた。これら GM 耐性 *S. aureus* 73 株に対して化学療法学会標準法に従い、接種菌量  $10^8$  cells/ml で、各抗生剤の MIC を測定した。ディスク法で耐性と判断した 73 株は、いずれも GM の MIC は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上であっ

た。本菌に対し、第 1 選択剤とされてきた DMPPC でも MIC:  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  の株が 49%, CET の MIC:  $\geq 3.19 \mu\text{g/ml}$  の株 42%, AMK の MIC:  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  の株が 32% にみられた。CMZ は、それほど低くはないが 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  にまとまっていた。FOM は、わずか半年間でピークが 3.19  $\mu\text{g/ml}$  より  $>100 \mu\text{g/ml}$  に移動していた。これに対して MDIPC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , MINO では 0.78  $\mu\text{g/ml}$  で全株の発育が阻止されており優れた抗菌力であった。次に、これら GM 耐性 *S. aureus* についてコアグラゼ型別を行なったが、各診療科別に関係なく、V型が主流であり、全体の 90% を占めていた。

なお、現在までのところ本菌は、病棟の医療従事者の鼻腔前庭などからは分離されておらず opportunistic pathogen としての性格が強いが、既に CEZ, GM などの併用時の菌交代現象として出現しており、今後その対応が問題になるものと思われる。

## 29. 当院における臨床分離株に対する種々抗生剤の抗菌力の比較について

石郷潮美  
大塚市民病院中央検査室

吉村正一郎  
同 薬局

目的：当院検査室における臨床分離株に対する第 1, 第 2, 第 3 世代の cephem 系抗生剤および CBPC, GM の MIC 比較を行ない、それらの抗菌力について検討した。

対象ならびに方法：検討対象株は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *Proteus* sp. および *P. aeruginosa* の計 287 株であり、検討抗生剤は CET, CEZ, CTM, CMZ, CTX, CZX, CPZ, LMOX, CMX, CTT, SM-1652, T-1982, E-0702, CFS, CBPC, GM を選び、MIC 測定に関しては、微量希釈法を簡便化した "MIC-2000 システム" (ダイナテック社) を用い、接種菌量はすべて  $10^8$  cells/ml で行なった。また感受性用測定培地は Mueller-Hinton Broth (Difco) を使用した。

結果および考察：*S. aureus*, *S. epidermidis* については、第 1 世代および第 2 世代が第 3 世代の cephem 剤より優れた抗菌力を示し、グラム陰性桿菌の中では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* については第 3 世代の cephem 剤が圧倒的に MIC が低く、中でも CZX, CTX, CMX, LMOX が強い抗菌力を示した。*E. cloacae* では第 3 世代中 CTT, SM-1652 に

ラツキが認められたが、その他については良好な成績がみられ、*Citrobacter* では第1世代は大部分耐性で、その他は LMOX, CMX 以外では、それらの MIC は幅広い範囲にわたっている。indole(+) *Proteus* は CZX, CMX, CTX, LMOX の順に強い抗菌力を示し、*P. aeruginosa* に対しては E-0702 が非常に強い抗菌力を示し、次いで GM, CFS, SM-1652, CPZ の順になっている。

以上のことから cephem 系抗生剤は抗菌力の面からみてもそれぞれの特性を考え、使い分けがますます必要となってくるのが予想される。

### 30. 福岡大学病院におけるアミノ配糖体剤の感受性分布

滝井 昌英・重岡 秀信  
児玉 武利・乙成 孝俊  
福岡大学病院第二内科

村上 紀之  
福岡大学病院中央検査部

目的：福岡大学病院中央検査部では、臨床分離菌の感受性試験に昭和の1濃度ディスクを使用し、4段階法で評価している。

臨床的に、より簡便な評価法を検討するために、7種の臨床分離菌 214 株に対する、5種のアミノ配糖体剤の感受性分布を調査し、うち4剤について、MIC 値とディスク阻止円径の相関について考察した。

方法：研究に供した臨床分離菌株は、*S. aureus* 31 株、*E. coli* 29 株、*K. pneumoniae* 31 株、*P. aeruginosa* 32 株、*S. marcescens* 31 株、*Proteus* sp. 31 株、*Enterobacter* sp. 29 株の合計 214 株で、分離後凍結保存したものを使用した。検討した抗生剤は、GM, TOB, DKB, MCR, AMK の5種のアミノ配糖体剤で、Mueller-Hinton 培地を使用し、MIC 測定は日本化学療法学会標準法に従い、ディスク感受性試験は24時間培養後判定で行なった。

成績および考察：GM, TOB, DKB, MCR では、MIC 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下、AMK は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下を感受性菌、前者で 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上、後者で 25.0  $\mu\text{g/ml}$  以上を耐性菌とした場合、前者では、*E. coli*, *K. pneumoniae* の全株に感受性を示したが、*Proteus* sp., *Enterobacter* sp. で少数の耐性菌を認め、*S. marcescens* では、GM, MCR の感受性が優れ、DKB に対する感受性菌は 60% であった。*P. aeruginosa*, *S. aureus* に対しては 40% 前後の耐性菌が存在し、うち *S. aureus* に対する MCR の

感受性がやや劣っていた。一方 AMK はほぼ全株に良好な感受性を有していた。

1濃度ディスクの阻止円径と MIC の相関を GM, TOB, DKB, MCR について検討した結果、GM で 0.788, TOB で 0.668, DKB で 0.820, MCR で 0.675 の相関係数を有する一次回帰式を得たが、MIC が  $\leq 0.1$  より 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に含まれる感受性菌群の阻止円径のばらつきが大きく、阻止円径、GM, DKB 22 mm 以上、TOB, MCR 20 mm 以上を感受性菌、GM, DKB 12 mm 以下、TOB, MCR 10 mm 以下を耐性菌とする段階評価法が、感受性、特異性ともに高く、実際的と考えた。

### 31. *Legionella* 菌の薬剤感受性用培地 (B-SYE 培地) について

猿渡勝彦・Julio Toro・中里博子  
古賀宏延・重野 秀明・渡辺謙一  
伊藤直美・藤田 紀代・田中 光  
山口恵三・斎藤 厚・原 耕平  
長崎大学第二内科

*Legionella* 属の薬剤感受性用培地としては、イソバイタリックス添加 MH 培地、YE 寒天培地、B-CYE 培地および YPH 培地等が報告されているが、B-CYE 培地を除いては、本菌の発育が悪く、一定の成績が得られない。B-CYE 培地が現在最も優れているが、本培地には活性炭が添加されるために、抗生剤の抗菌活性を減少させる作用があることが問題となるため、私達は B-CYE 培地とほぼ同等の発育を示し、抗菌活性にあまり影響を及ぼさない培地 (B-SYE 培地) を考案したので報告した。

培地の組成は、培地 1,000 ml 中、ACES Buffer 10 g, KOH 2.6 g, 酵母エキス 10 g, L-システイン塩酸塩 0.4 g, ピロリン酸第二鉄 0.25 g, L-グルタミン酸ナトリウム 5 g, 可溶性デンプン 15 g, 寒天 15 g, pH 6.9  $\pm 0.05$  であり、L-システインおよびピロリン酸第二鉄を除いた各成分を精製水に溶解し、高圧滅菌後少量の精製水に溶解した L-システインおよびピロリン酸第二鉄をそれぞれ過剰滅菌し、基礎培地に加えて pH を 6.9  $\pm 0.05$  に調整する。

発育比較試験：当教室保存の7菌種 20 株を用い、各菌株を滅菌 PBS にて MacFarland #5 に調整し、 $10^{-6}$  まで希釈を行ない、マイクロプランターにて本培地および B-CYE 培地に接種し、その発育を比較検討した結果、各菌種とも殆ど差異は認めなかった。

抗菌活性に及ぼす影響：24 抗生剤を用い、両培地間

で抗菌活性に及ぼす影響を検討したが、マクロライド系、テトラサイクリン系、ペニシリン系、アミノグリコシド系およびセフェム系抗生剤について、本培地は、B-CYE 培地より抗菌活性に及ぼす影響は少なかった。

### 32. *Legionella pneumophila* のセフェム系抗生剤についての薬剤感受性

Julio Toro・猿渡勝彦・中里博子  
古賀 宏延・重野秀明・渡辺謙一  
伊藤 直美・藤田紀代・田中 光  
山口 恵三・斎藤 厚・原 耕平  
長崎大学第二内科

レジオネラ感染症の治療において、各種抗生物質の *in vitro* における感受性テストの結果と臨床効果は相関しない。また活性炭を含んだ培地で *in vitro* の MIC を測定することは適当でない。私達は B-CYE 培地（活性炭を含む）と B-SYE 培地（活性炭の代わりにデンプンを含む）において、第3世代のセフェム系の抗菌力を検討した。抗生物質は CTT, MT-141, AC-1370, LMOX, CMX, CZX, CTX, CTM, CPM, CTRX, CEZ, CMZ である。AC-1370 を除いたものでは、両者の培地において、レジオネラ菌に対する抗菌活性は高かったが、B-CYE 培地よりも B-SYE 培地の方が、低い MIC 値を示した。このことは活性炭がセフェロスポリンの抗菌活性を阻害しているためと考えられた。

次に、モルモットを用いた実験では、*L. pneumophila* を腹腔内接種することによって、腹膜炎だけでなく、肺において periangitis, 肺炎, 胸膜炎をひき起こした。モルモットの直腸温が 40°C 以上になったときに、抗生物質による治療を開始し、7日間治療を行ない、治療中止後7日間観察を行なった。致死率は EM によって著明に減少したが、他のセフェム系 (CTX, T-1982, CTM, MT-141, LMOX, CAZ, CTRX) は効果がなかった。

結論 1) B-SYE 培地は *Legionella* spp. の *in vitro* における MIC 測定に適した培地である。

2) *in vitro* における感受性は、本菌に対する臨床的效果を反映しないので、細胞内 MIC を測定するための celler medium が開発されることが望ましい。

### 33. 皮膚化膿巣由来黄色ブドウ球菌のコアグラゼ型と抗生物質の多剤耐性との相関について

出来尾 哲・地土井壽雄  
島根医科大学皮膚科

われわれは既に、皮膚化膿巣由来黄色ブドウ球菌のコアグラゼ型と抗生物質耐性の頻度との間に明らかな相関があることを示した。しかし、多剤耐性の頻度との相関については、いまだ明らかでない。このような観点から、最近4年間に種々の皮膚化膿巣から分離された黄色ブドウ球菌 557 株を対象としてコアグラゼ型と7種の抗生物質 (ABPC, CEX, EM, TC, CP, CLDM, GM) の多剤耐性の頻度との相関について検索した。

対象とした 557 株すべてが I~Ⅷ 型のいずれか一つのコアグラゼ型に型別され、これらの多剤耐性パターンには、1剤耐性 6 種、2剤耐性 10 種、3剤耐性 11 種、4剤耐性 6 種、5剤耐性 6 種、6剤耐性 2 種の計 41 種のパターンがみられた。コアグラゼ型とこれらの耐性パターンの頻度との相関をみると、I型菌には EM, EM-CLDM, II型菌には EM, III型菌には ABPC, GM, IV型菌には ABPC-CEX-EM-TC-CLDM-GM, V型菌には EM, VI型菌には ABPC, EM, EM-TC-CLDM, VII型菌には ABPC, VIII型菌には ABPC の耐性パターンを示す株が多くみられた。

このような結果は、皮膚化膿巣由来黄色ブドウ球菌のコアグラゼ型と抗生物質の多剤耐性との間に明らかな相関があることを示すものであり、これはコアグラゼの遺伝子と多剤耐性プラスミッドとの間に適合-非適合の関係があることを示すものと想像されるであろう。

### 34. ペニシリンによって誘発される黄色ブドウ球菌の溶菌に及ぼす蛋白合成阻害の影響

野上龍造・三宅洋一郎・杉中秀寿  
広島大学歯学部口腔細菌学

目的：一般に細菌の増殖期に  $\beta$ -lactam 抗生剤を添加すると溶菌が誘発され、蛋白合成阻害剤ではこのような溶菌現象がみられない。そこで Benzylpenicillin (PCG) による黄色ブドウ球菌の溶菌に及ぼす Chloramphenicol (CP) の影響について検討した。

方法：使用菌株は *Staphylococcus aureus* 209 P を用いた。PCG および CP の MIC はそれぞれ 0.05 と 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。溶菌は濃度の減少を指標とし、生

菌数は寒天平板混濁法で測定した。リボタイコ酸 (LTA) の遊離は [ $^{14}\text{C}$ ]-glycerol で標識した菌体より培地中に遊離する放射能を指標とした。自己溶解酵素の抽出は Triton X-100 で行ない、活性の測定は *Micrococcus lysodeikticus* NCTC 2665 の加熱処理菌体を基質とし濁度の減少で表わした。

成績：1) PCG による溶菌は 2 MIC で最大となり生菌数も著明に減少した。CP 添加では溶菌はみられず増殖阻害のみであった。

2) 2 MIC の PCG 存在下で CP を添加すると溶菌は阻害され、生菌数の減少も抑制を受けた。

3) PCG 添加により LTA の遊離は増加し、CP 添加では抑制された。また PCG による LTA の遊離は CP 添加によって阻害された。

4) 菌体より抽出した LTA は、自己溶解酵素の活性を阻害した。

考察：以上の結果より、PCG による *S. aureus* の溶菌は PCG によって未架橋のペプチドグリカンが合成され、自己溶解酵素の調節因子である LTA が遊離されることにより自己溶解酵素が活性化され、溶菌が誘発されるものと考えられる。PCG に CP を加えると、LTA の遊離が抑制され、その結果自己溶解酵素が活性化されず溶菌阻止が起こり殺菌作用がみられなくなるものと思われる。

### 35. 呼吸器病原性の明確な *Haemophilus influenzae* の *in vitro* における L-form の誘導および親株への復帰

高橋 淳・宍戸 春美・松本慶蔵  
渡辺貴和雄・中島ひとみ

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：*Haemophilus influenzae* は、慢性呼吸器感染症の最も重要な起炎菌であり、かつ本菌による感染症は、適切な化学療法にもかかわらず、同一患者に繰り返し発症することが多い。慢性呼吸器感染症における *H. influenzae* による繰り返し感染の機序として、本菌の L-form および親株への復帰が関与するとの仮説のもとに本研究を行なった。今回は、*in vitro* における呼吸器病原性の明確な *H. influenzae* の L-form への誘導および親株への復帰について検討したので報告する。

方法：喀痰より  $\geq 10^7/\text{ml}$  に分離され、呼吸器病原性の明確な *H. influenzae* 55 株を供試菌株とした。L-form 誘導培地としては、(1)：1.8% NaCl, 20% 非働化馬血清, ABPC, lysozyme, PEG を含む液体培地、(2)：10% Sucrose, ABPC を含む液体培地、(3)：

(2) に 20% 非働化馬血清を加えたもの、(4)：(3) に lysozyme, PEG を加えたもの、を用いた。(1)(2)(3)(4) の培地に各菌株を接種後、5日目、7日目に penicillinase を加えた。接種後、6日目、8日目に Fildes' agar を用いて継代培養し、親株への復帰を試みた。

成績：接種後6日目の Fildes' agar への継代では、(1)にて誘導した4株 (*H. influenzae* NNH 57-164, NNH 57-42, NNH 57-192, NNH 57-19) が親株へ復帰した。接種8日目では前記(1)にて4株の親株への復帰を認めた。接種菌数に対する親株への復帰率は、 $10^{-2} \sim 10^{-4}$  であった。(1)と(4)の培地中には全株に球形細胞 (Methylene-blue 単染色) を認めたが(2)と(3)には認められなかった。

考察：適切な培地を用いれば、*in vitro* で *H. influenzae* の L-form 誘導ならびに復帰の過程が認められる菌株の存在が確認され、本菌の繰り返し感染への関与が示唆された。今後、さらに臨床的にも検討を加えたい。

### 36. ラテックススライド凝集反応による *Clostridium difficile* 毒素の検出

小林とよ子・神野英毅・青木 誠  
磯野美登利・沢 赫代・渡辺邦友  
上野 一恵

岐阜大学嫌気性菌実験施設

*Clostridium difficile* 毒素による下痢の迅速診断を行なう目的で、直接患者糞便濾液を用いて、糞便中の *C. difficile* 毒素をラテックス法によってスライド凝集として検討した。ラテックス試薬の調製にあたって、まず、*C. difficile* 毒素の精製を行なった。精製毒素はトキシノイド化して家兎を用いて免疫した。免疫後、少量採血により、抗体の生成を確認後特異抗体価の高い抗 D-1 および抗 D-2 ウサギ血清を得た。この *C. difficile* 抗血清から IgG、または F(a, b)<sub>2</sub> 分画をとり、0.2~0.9  $\mu\text{m}$  の Polystyrene latex particle に coating し、抗 D-1 latex または抗 D-2 latex とした。検体である下痢はそのまま、軟便は少量の Tris 塩酸 buffer を加えて混和後、12,000 回転 4°C で 20 分間遠心し、その上清液を 0.45  $\mu\text{m}$  のミリポアフィルターで濾過し、この濾液 50  $\mu\text{l}$  を検体として用いた。その結果、抗生剤による下痢便 109 検体中、latex 凝集反応と *C. difficile* 菌分離がともに陽性であったもの 51 例、latex 凝集陽性で、菌陰性のもの 9 例、両者ともに陰性 49 例であった。なお、菌が陽性で latex 凝集反応陰性は 1 例もなかった。したがって、latex 凝集反応が *C. difficile* 毒素に対し特異性の高

い方法であり、迅速、簡便に、かつ精度よく検出できるものと思われる。

本法は、Latex photoimmunoassay 法では 15 ng 以上、スライド凝集反応法では 50 ng 以上の毒素を検出することができる。

### 37. 癌腹膜播種の予防に対する OK-432 の効果

飯島崇史・三輪恕昭・井上 徹  
小島啓明・岡 哲秀・折田薫三  
岡山大学第一外科

腹腔内消化器癌の最終段階としての腹膜播種を予防するためには、癌細胞が漿膜面に露出する以前に何らかの処置が必要である。われわれはマウスの腹壁皮下に癌細胞を移植することにより、壁側腹膜を介しての腹膜播種実験モデルを作成し、これに OK-432 を投与して以下の成績を得たので報告した。

方法：C3H/He マウス（雄 8～9 週）の腹壁皮下に腹水肝癌 MH 134 の  $2 \times 10^6$  個を移植した。生食腹腔内投与群をコントロールとし、OK-432 投与群は、投与経路を腹腔内投与、静脈内投与、腫瘍内投与、腫瘍周囲の皮下投与に分け、さらに腹腔内投与群では投与時期を変えてそれぞれ比較検討した。

結果：OK-432 の投与量は 1 KE/匹が最も良かったので、至適投与量として採用した。コントロール群では移植後 2～3 週間漿膜面に露出し腹水の貯溜を認め、6 週までに全例腫瘍死した。投与経路別では腹腔内投与が最も良い生存率を示した。腫瘍面積は、腫瘍内投与と腫瘍周囲の皮下投与群で抑制されていたが、深達度を抑制し得ず、結果として腹膜播種を予防し得なかった。投与時期別では、移植後 3 日目より隔日 3 回投与が良い生存率を示した。腹腔内投与群では腹腔内への腫瘍突出は認められるものの、組織診、塗抹細胞診ともに大部分のものが腹膜播種陰性であり、漿膜下層で癌先進部の腹腔側に著明な壊死層と、コラーゲン線維の増生を認めた。

結果：消化管悪性腫瘍の腹膜播種に至る過程の実験モデルを作成し、OK-432 投与の効果を検討した。その結果、腹腔内投与群では癌先進部の漿膜下層にコラーゲン線維の増生を認め、腹膜播種防止の一因をなしているものと思われた。

### 38. 免疫賦活剤 OK-432 によるマイトマイシン C の血液幹細胞減少作用の軽減

鶴身孝文・三輪恕昭・中村憲二  
廣瀬 清・折田薫三  
岡山大学第一外科

臨床医にとって抗癌剤使用中にみられる厄介な副作用の一つに骨髄抑制による白血球減少がある。これを防止あるいは軽減するため様々な手段が考えられているが、今回私達は MMC (マイトマイシン C) 大量投与 (4 mg/kg) によって骨髄抑制を起こした動物モデル (C3H/He, 雄, 6～9 週齢) に顆粒球マクロファージ系血液幹細胞 (CFU-C) 増多作用がある好酸菌製剤 OK-432 を MMC 投与前後に使用し、CFU-C 回復に有効な結果を得た。OK-432, 50 KE/kg を MMC 投与前日に i.p. した群と翌日に i.p. した群を比較し MMC 投与後 3 日, 7 日, 10 日, 14 日の CFU-C 回復を観察したが、翌日投与した群は明らかに CFU-C の抑制が軽度にとどまり 2 週後にはほぼ正常レベルに回復することが確認され、前日投与群もかなり有効である印象を受けた。次に 10 KE/kg を MMC 投与前 7 日, 5 日, 3 日, 前日と翌日に投与しその CFU-C の回復を観察、同時に同種同系マウスの骨髄細胞 ( $5 \times 10^6$ /マウス) を静注した群、OK-432 投与と骨髄細胞注入を併用した群についても検討した。OK-432 投与群は CFU-C 抑制が軽度かつ早期の回復を示し 2 週後には正常レベルに復帰した。骨髄細胞注入群は OK-432 投与群にみられる 8 日目の抑制がなく 2 週目には急激な回復上昇をみせたが、OK-432 と骨髄細胞注入併用群はコンスタントな上昇を一貫して示し注入された骨髄細胞の増殖にも好影響を与えていることが推測される。また MMC を連日静注後 OK-432 を投与した動物腹水癌実験モデルにおいても生存日数延長が認められた。

### 39. 細菌性リポ多糖 (LPS) と抗腫瘍多糖体レンチナンとの併用による MH-134 腫瘍に対する抗腫瘍効果について

守屋直人・三輪恕昭・守山 稔  
小林 努・山下 裕・折田薫三  
岡山大学第一外科

細菌性リポ多糖 (LPS) は実験腫瘍に対して著しい抗腫瘍効果をもたらすにもかかわらず、その強い毒性のためいまだに臨床応用に至っていない。われわれは LPS を用いた癌治療の臨床応用を実現するために、C3H/He

マウスの MH-134 腫瘍に対する LPS の抗腫瘍効果、シタケから抽出された多糖レンチナンとの併用効果、LPS で作製した Tumor Necrosis Factor (TNF) の抗腫瘍効果などを検討した。

まず正常マウス、MH-134 腫瘍細胞  $5 \times 10^5$  個を背部皮下に接種した担癌マウスに対する LPS の至適投与量および投与時期を検討した結果、LPS の至適投与量は  $30 \mu\text{g}/\text{mouse}$  で、腫瘍移植後ある程度腫瘍が増殖した時期に投与した場合、高い抗腫瘍効果が得られた。次にレンチナンとの併用効果を腫瘍径および腫瘍重量で比較検討し、併せて Ear thickness 法による遅延型過敏反応に与える影響を検討した。レンチナンは予備実験から得られた至適投与量  $2 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  を用いた。

結果はレンチナンを腫瘍移植後 1 日目より 8 日目まで投与し 12 日目に LPS を投与した場合、最も高い併用効果が得られた。また LPS とレンチナンの併用では、遅延型過敏反応の低下が防止された。次に BCG  $3 \times 10^8$  viable organisms 静注した N. Z. W. rabbit に 2 週間後 LPS を  $100 \mu\text{g}$  静注して得られた TNF を含む血清を、MH-134 腫瘍  $5 \times 10^5$  個を背部皮下に接種した C3H/He マウスに静注しその抗腫瘍効果を検討した結果、TNF は LPS に優る抗腫瘍効果が認められた。

#### 40. L1210 マウス白血病に対する多剤併用療法

—MFC 療法とセファランチンの併用による抗腫瘍の増強について—

加藤武俊・水谷峯子 太田和雄  
愛知県がんセンター研究所化学療法部

目的：ビスコクラウリン型アルカロイドセファランチンは古く抗結核剤、抗蛇毒剤として知られているが、本剤は膜安定化作用、免疫賦活作用、造血機能促進作用を有することが報告されている。われわれは OK-432, Levamisole, Corynebacterium, ATSO など免疫賦活剤は L1210 白血病に対して強力な抗腫瘍効果を示す MFC 合併療法と併用すると併用効果が現われることを報告してきた。今回セファランチンについて検討したので報告する。

方法：L1210 細胞 100 万個を BDF<sub>1</sub> マウス腹腔内に移植し、治療は移植 24 時間より開始し延命率にて比較判定した。MFC 療法は mitomycin C  $2 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ , 5 fluorouracil  $25 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  そして Ara-C  $20 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  の 1/3 量ずつを移植 24 時間後より隔日に 10 回腹腔内に同時投与した。セファランチンは MFC 投与直後に投与し、セファランチンの投与経路と濃度について検

討した。またセファランチンの投与時期についても検討した。

結果および考察：MFC 療法のみでは延命率 565% 以上で 5 匹中 2 匹のマウスが 60 日以上生存した。これに対し MFC 療法にセファランチン  $5 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  の腹腔内投与および筋肉内投与の併用により延命率は前者では 597.5% 以上、後者では 646.9% 以上と延命率に大差はないが、両者とも 5 匹中 4 匹が 60 日以上生存し効果増強を認めた。そこでセファランチン  $5 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  の腹腔内投与で、①MFC 療法と同時投与、②MFC 療法の前半投与、③MFC 療法の後半投与、④MFC 療法終了後投与等の 10 回投与、⑤MFC 療法期間連日 20 回投与で投与時期を検討したところ MFC 療法の後半および終了後投与では効果増強を認めなかったが、他のスケジュールはいずれも効果増強を認めた。そこでその機序を知るべくセファランチンの MFC 療法による白血球減少への影響を経時的な末血白血球数の測定により検討したが、MFC 療法とセファランチン  $5 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  腹腔内投与併用 MFC 療法との間に差を認めなかった。

#### 41. 切除不能膀胱癌における OK-432 の大量腫瘍内投与の検討

水野 勇・早川義秋・高岡哲郎  
奥村恪郎・岩井昭彦・加藤文彦  
由良二郎

名古屋市立大学第一外科

膀胱癌は最近の著しい診断技術の進歩にもかかわらず、早期発見されることは現在でもなお困難ことが多い。今回切除不能膀胱癌に対して抗腫瘍効果を目的として OK-432 を直接腫瘍内に投与し、その臨床効果、特に自覚症状の改善および生存期間を中心に検討を加えた。

対象は昭和 52 年 9 月より 57 年 10 月まで、最近約 5 年間に経験した切除不能膀胱癌は 12 例（男 7 例、女 5 例）であり、単開腹 4 例、総胆管十二指腸吻合術などの by-pass 手術を 8 例に施行した。これらの手術時に OK-432 30~100 KE を生食 10 ml 前後に溶解し、直接膀胱癌組織および肝転移巣に注入した。また同時に術前に頑固な背部痛、上腹部痛等を訴えた症例を中心に術中に 95% エタノールを用い腹腔神経節ブロックを 8 例に施行した。

以上の結果、OK-432 の大量投与を試みたが手術当日、翌日に 38°C 以上の発熱を認めたものは 2 例にすぎなかった。その他ショックなどの副作用は認められなかったが、1 例に麻酔の遅延を認めた。この OK-432 腫瘍内投与を行なった 12 例のうち、現在生存例は 3 例で

あり、これらを含めた術後生存期間は最高 12 か月、最低 3 か月、平均生存期間は 6.3 か月であった。KARNOF-SKY の効果判定規準では 1-A 1 例、0-C 1 例、0-A 5 例、0-O 4 例であった。腹腔神経節ブロックに関しては 8 例中 4 例では明らかな疼痛の軽減を認めたが、残り 4 例では必ずしも十分な効果は得られなかった。また術前頑固な背部痛を認めた 1 例では OK-432 50 KE の局注のみで Tumor の縮小および背部痛の消失が認められた。術後比較的長期にわたり 5-FU, OK-432 などの追加投与のできた症例は疫学学的にも種々のパラメーターの改善を認め、長期生存が認められる傾向があった。

#### 42. 免疫賦活剤の腫瘍内注入時における遅延型皮内反応

合地 明・三輪恕昭・松三 彰

市川純一・折田薫三

岡山大学第一外科

各種免疫賦活剤の投与方法に関して種々検討がなされている。BLACK らの報告以後、Lymphoid infiltration を認める胃癌患者の予後良好との報告がある。また、われわれは免疫賦活剤 (N-CWS, OK-432) の経内視鏡的腫瘍内注入により、局所の浸潤単核細胞の増強を認めた。今回、これらの症例で、術前術後における細胞性免疫能の変化を遅延型皮内反応 (PPD, PHA, Su) を中心に検討した。

対象および方法：岡大第一外科および関連病院で胃癌患者に術前 7~14 日前に N-CWS 500  $\mu$ g、または、OK-432 5 K.E. を内視鏡下に腫瘍内注入し、皮内反応は PPD 0.05  $\mu$ g、PHA 5  $\mu$ g、Su 200  $\mu$ g を用い、48 時間後に判定した。また、切除標本から凍結切片を作製、抗 T、抗 B 血清を用い、蛍光抗体法で観察した。

成績：末梢血白血球数、リンパ球数の術前術後の変動をみると OK-432 投与群では減少を抑制むしろ増加傾向がみられた。

また、皮内反応では PPD, PHA では術前値は進行度が進むにつれ低値を示し、術前後では STAGE(I+II) 群では、平行ないしは増強の傾向がみられたが、STAGE(III+IV) 群では減弱傾向を認めたが無処置 control 群に比べると減弱の度合は少なかった。陽性、疑陽性、陰性に分けると、STAGE(III+IV) 群で PPD 15 例中 11 例、PHA 12 例中 8 例、Su 12 例中 11 例に反応の維持ないし増強を認めた。

以上、術前の経内視鏡的免疫賦活剤の注入は皮内反応からみた非特異的免疫能の術後の低下も防ぎ、有用な投与方法と考えられる。

#### 43. 未治療 Stage D 前立腺癌に対する VIP 療法の効果

吉本 純・那須保友・公文裕己

尾崎雄治郎・松村陽右・大森弘之

岡山大学泌尿科

Stage D 前立腺癌の予後は不良であり、新しい治療体系の確立が必要とされている。

われわれは、内分泌療法後の再燃 Stage D 前立腺癌に対し、Vincristine, Ifosfamide, Peplomycin の 3 剤併用療法 (VIP 療法) を施行、良好な近接効果と延命効果を、国際泌尿器科学会 (1982 年) をはじめとする種々の学会で報告している。

今回は、未治療 Stage D 前立腺癌に対する VIP 療法の効果について報告した。対象 11 例の年齢は、57~78 歳 (中央値 72 歳)、PS (KARNOF-SKY) は 30~80% (中央値 60%) であり、病理組織学的には未分化腺癌が 55% を占めている。計測可能ならびに評価可能病変としては、原発巣、骨転移巣を全例が有しており、酸性フォスファターゼ高値の症例は 82% を占めていた。

VIP 療法は、除手術併用 (n=5) と非併用 (n=6) の 2 群に対し、1~3 コース (平均 2.4 コース) が施行された。米国 NPCP の判定基準によれば、除手術併用群で PR 2 例、stable 3 例と有効率 100%、非併用群で PR 2 例、stable 3 例、progression 1 例と有効率は 83% であった。

副作用は、自覚的には、消化器症状、脱毛が高頻度に認められたが、軽度~中等度であり、control 可能であった。他覚的には、貧血が 4 例 (36%) に認められたが、一過性であった。

#### 44. 再発進行乳癌に対する Adriamycin を含む 6 者併用 VEMFAH 療法の効果

小嶋哲人<sup>1)</sup>・星野 章<sup>1)</sup>・小原寛治<sup>1)</sup>

神谷 修<sup>1)</sup>・永田絏一郎<sup>1)</sup>・鈴木正康<sup>2)</sup>

山田満昭<sup>2)</sup>・佐藤 晴男<sup>2)</sup>

安城更生病院内科・化療科<sup>1)</sup>、外科<sup>2)</sup>

目的：1977 年以来、再発進行乳癌患者 37 例に Adriamycin (ADR) を含む 6 者併用 "VEMFAH" 療法を施行し、優れた抗腫瘍効果を認めたので報告する。

対象および方法：患者は 35~66 歳、中央値 47 歳で、PS 3 以上は 81.1%、PS 4 が 18.9% で重症例も含まれている。VEMFAH 療法の投与スケジュールは、VCR 0.7 mg/m<sup>2</sup> を d<sub>1</sub>, d<sub>8</sub>, d<sub>15</sub>, d<sub>22</sub> に、ADR 40 mg/

m<sup>2</sup>, EX 333 mg/m<sup>2</sup>, MTX 13 mg/m<sup>2</sup> を d<sub>1</sub> に, 5-FU 333 mg/m<sup>2</sup> を d<sub>1</sub>~d<sub>3</sub> に i.v. 投与し, Prednisolone 60 mg/m<sup>2</sup> を d<sub>1</sub>~d<sub>3</sub> に p.o. 投与し以後漸減する投与法 3~4 週間ごとに繰り返す治療を行なった。

成績: 早期死亡 3 例, 評価可能病変なし 3 例を除いた, VEMFAH 療法を 2 回以上施行した評価可能例 31 例中, UICC 判定基準による効果判定は, CR 4 例, PR 20 例, NC 3 例, PD 4 例で, 奏効率 77.4% であった。奏効期間の中央値は 41 週以上, 生存期間の中央値は有効例では 19 か月, NC および PD 例では 8 か月と有効例での著明な延長が認められた。VEMFAH 療法の平均施行回数は 9.3 回, ADR の平均総投与量は 296.7 mg/m<sup>2</sup> であった。副作用として脱毛は全例に認められ, 嘔吐は 16.7%, 口内炎は 33.3%, 末梢神経障害は 25% に認められた。ADR 静注後の心電図変化は 38.9% に認められたが, 2 例を除いて一過性のものであった。2,000 以下の白血球減少は 30.6% で以後の ADR 投与量の減量を行なった。10 万以下の血小板減少は 8.3% であった。2 例の心筋障害を除いて, いずれの副作用も VEMFAH 療法継続不能になるほど強くなかった。

考案: 以上より ADR を含む 6 者併用 VEMFAH 療法は再発進行乳癌に対し, 長期継続可能な, また, 非常に有効な併用療法と考えられる。

#### 45. 進行・再発乳癌に対するタモキシフェンの臨床使用成績—特に長期投与例の検討

森本 健・中谷守一・上田隆美  
藤本幹夫・酒井克治

大阪市立大学第二外科

平 尾 智  
大阪市立桃山病院外科

われわれは昭和 52 年以降, 進行・再発乳癌に対してタモキシフェンを使用している。今回は 3 か月以上の長期にわたって本剤で治療が行なわれた進行乳癌 6 例, 再発乳癌 40 例について検討した。本剤 1 日投与量は 20~40 mg とし, 臨床効果は“進行・再発乳癌における治療効果の判定規準”に従って判定した。なお, これら症例中には化学療法を併用した例も含まれている。

進行乳癌 6 例では PR 2 例, NC 3 例, 不明 1 例, 再発乳癌 40 例では PR 8 例, NC 21 例, PD 8 例, 不明 3 例となり, 不明を除いた全体の有効率は 23.8% であった。

ER(+) 例 12 例中 3 例に PR (有効率 25%) を認め

たが, ER(±) 2 例, ER(-) 3 例では有効例はなかった。

再発・転移部位別にみると, 臓器転移巣を有する例にも有効で 2 例の肺転移例に有効 (PR) であった。

化学療法併用例 21 例と本剤単独投与例 21 例の有効率は両者ともに 23.9% と差を認めなかったが, 本剤投与開始後の生存期間は前者に長かった。

臨床効果別にみると, タモキシフェン投与開始後の生存曲線は NC, PR 間で差を認めずタモキシフェンの効果が NC とされても本剤を中止するよりは他の化学療法を併用し, 続行することによって延命効果について検討したいと考えた。

なお, 本剤による副作用は 1 例も経験しなかった。

#### 46. DKB の吸入療法に関する研究

野口行雄・田口幹雄・隆杉正和  
坂本 翊・大石和徳・高橋 淳  
松本慶藏

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的: DKB を用いて呼吸器感染症のネブライザー吸入療法についての基礎的・臨床的研究を行なったので報告する。

方法: 1) 体重 4 kg の雄性家兔 1 群 3 羽の気管内に DKB 100 mg を注入し, 血清中濃度の測定を行なった。

2) 健康成人男子 3 名に DKB 100 mg を超音波ネブライザーで吸入せしめ, 血清中濃度, 尿中排泄量を測定した。

3) 慢性細気管支炎 1 例の DKB 吸入後の喀痰中濃度と尿中排泄量の測定を行なった。

4) 慢性気道感染症 6 症例に DKB の超音波ネブライザーによる吸入治療を行ない, 細菌学のおよび臨床的效果の検討を行なった。

吸入液は生理食塩水 250 ml と DKB 400 mg または 800 mg と 0.5% サルブタモール液 7~8 ml を加えたものとし, 1 回 10 ml, 1 日 3~4 回, 7 日間吸入を原則とした。

成績: 1) 安定剤および防腐剤が含まれている DKB 注射液を注入したときのピーク血清中濃度は 148 μg/ml, DKB 注射用粉末を生食 2 ml で溶解して注入したときのピーク血清中濃度は 105 μg/ml であった。

2) DKB 注射液を生理食塩水で 10 ml として吸入せしめたときのピーク血清中濃度は 3.14 μg/ml, 6 時間までの尿中排泄量は 4.3 mg であった。DKB 注射用粉末を生理食塩水 10 ml で溶解して吸入せしめたときのピーク血清中濃度は 4.55 μg/ml, 6 時間までの尿中排泄量は

3.7 mg であった。

3) 喀痰中濃度は吸入直後に高く、吸入液濃度の 2~3% のピーク喀痰中濃度が得られた。

4) 6 例中 5 例に有効であった。無効例は緑膿菌感染例で MIC が  $>100 \mu\text{g/ml}$  であった。

考案：注射液には安定剤・防腐剤が含まれている。気管支に対する影響は明らかでない。吸入治療には注射用粉末が望ましいと思われる。

#### 47. 抗生物質エアロゾルの吸収に関する基礎的研究

田口幹雄・野口行雄・隆杉正和

坂本 翊・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：肺からの抗生物質の吸収を促進するファクターについての研究を行なったので報告する。

方法：1) 動物実験：体重 4 kg の雄ウサギ 1 群 3 羽として、18 G のエラスト針を気管に穿刺後、生理食塩水、アレバール、20% N-アセチルシステイン、プロムヘキシンをそれぞれ 2 ml 注入 5 分後に GM 80 mg, CEZ 500 mg, ABPC 500 mg を注入し、経時的に採血してその血清中濃度を測定した。

2) 臨床実験：健康成人男子 3 名に TOB 60 mg, CEZ 500 mg, ABPC 500 mg を 0.5% サルブタモール液 0.2 ml, プロムヘキシン液 1 ml を吸入せしめ吸入後 1, 2, 3 時間までの血清中濃度と 4 時間までの尿中排泄量を測定した。

成績 1) GM, CEZ, ABPC ではプロムヘキシン、アレバール、20% N-アセチルシステインの併用で、生理食塩水注入のコントロール群と比較して血清中濃度が高値を示した。20% N-アセチルシステイン 2 ml の急速な注入時に肺浮腫の出現をみた。

2) 臨床実験成績：TOB, CEZ, ABPC では、サルブタモール、プロムヘキシンの併用で血清中濃度に有意な変化を認めなかったが、GM と ABPC で尿中排泄量が増加した。

考案および結論：抗生物質の肺からの吸収という点から、抗生物質のエロゾル投与では bronchospasms が惹起され難いことが明らかとなった。またプロムヘキシンに肺からの抗生物質の吸収を促進する効果が認められた。

#### 48. 嫌気性菌性呼吸器感染症における Thiamphenicol 治療

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

嫌気性菌感染症の起炎菌として *Bacteroides* 属は最も重要な位置を占めている。近年、特に *B. fragilis* において CLDM, LCM をはじめとする各種化学療法剤に対する耐性株の増加が指摘されている。

今回われわれは、*B. fragilis* を主要起炎菌とする複数菌感染膿胸例に対して Thiamphenicol (TP) を使用し、その臨床効果および血中濃度、喀痰内移行濃度、胸水中移行濃度を測定し、本剤の嫌気性菌感染症に対する有用性について検討を加えた。胸水より *B. fragilis*、微好気性 *Streptococcus* を分離し、喀痰より *K. oxytoca* を分離したのう状気管支拡張症を基礎にもった 28 歳男性の膿胸例に対して、本剤 1 g を生食水 250 ml に溶解し 1 日 2 回 1 時間かけて点滴静注を行なった。本剤投与初日に、本剤投与終了時、30 分、1, 2, 3, 4, 6 時間後に採血と喀痰を採取し、同時にトラカールチューブより胸水を採取した。また他に 2 例の慢性呼吸器感染症患者に対して同様に採血と喀痰の採取を行なった。これらの検体の TP 濃度をカップ法で測定した。また TP をはじめ各種抗生物質の分離菌に対する MIC を測定した。TP の血中濃度は、点滴終了時に最高値  $34.38 \mu\text{g/ml}$  を示し以後漸減し 6 時間後は  $1.46 \mu\text{g/ml}$  であった。胸水中濃度は、点滴終了後 3~4 時間目に最高  $1.56 \mu\text{g/ml}$  を示し、4~6 時間目に  $1.46 \mu\text{g/ml}$  であった。喀痰中濃度は、本例では、点滴終了後 1~2 時間目に最高濃度  $4.70 \mu\text{g/ml}$  を示し、4~6 時間目にも  $2.34 \mu\text{g/ml}$  であった。*B. fragilis*、微好気性 *Streptococcus*、*K. oxytoca* に対する TP の MIC は、それぞれ 1.56, 1.56,  $12.5 \mu\text{g/ml}$  を示した。耐性菌の増加しつつある現状で、TP による治療は嫌気性菌性呼吸器感染症に対して有用であると考えられた。

#### 49. 呼吸器感染症に対する Cefoxitin の臨床評価

加藤政仁・武内 俊彦・伊藤 誠  
南条邦夫・加藤 錠一・山本俊幸  
鈴木幹三・岸本明比古・北浦三郎  
吉友和夫・山本 素子・永坂博彦  
花木英和・小塚 正雄・寺尾直彦  
山田英明・横 地 潔・奥山悦朗  
名古屋市立大学第一内科および関連病院

Cefoxitin の有効性、安全性を再検討するため、呼吸器感染症を対象に、昭和 56 年 12 月から昭和 57 年 3 月の 4 か月間に臨床試験を行なった。総投与症例は 66 例で、55 例を効果判定対象とした。1 日投与量 2~8 g (2 回に分割投与)、投与期間 4~38 日 (平均 13.7 日)、総投与量 16~152 g (平均 53.0 g) である。臨床効果は 76.4% の有効率を得た。疾患別有効率は一次性肺炎 84.6%、二次性肺炎 68.8%、慢性気道感染症急性増悪 69.2% である。重症度別有効率は軽症 90.9%、中等症 76.3%、重症 50.0% である。年齢別有効率は 69 歳以下 82.8%、70 歳以上 69.2% である。原因菌が推定された 13 例の臨床効果は、肺炎球菌 6 例中有効 5 例、各種グラム陰性桿菌 7 例中 3 例である。細菌学的効果は肺炎球菌 6 例中 4 例消失、2 例菌交代、各種グラム陰性桿菌 7 例中 6 例消失、1 例減少である。他剤無効例は 11 例あり、63.6% の有効率を得た。マクロライド系およびペニシリン系抗生剤無効例にすべて良好な効果を示した。経口抗生剤無効例に対しては 80% の有効率である。Cefoxitin 無効例は 3 例あり、その後 MINO、CZX、CTX 投与がそれぞれ有効であった。

副作用は、発疹 1 例、GOT 上昇 2 例、GOT、BUN 上昇 1 例、BUN、Creatinine 上昇 1 例、Al-P 上昇 1 例、白血球減少 2 例みられたが、いずれも本剤中止後速やかに正常に復した。以上、呼吸器感染症治療に Cefoxitin は有用である。

#### 50. RTI (肺炎・肺化膿症および慢性気道感染症) の治療効果判定基準について

森瀬雅典・山本正彦・梅田博道  
岩倉 盈・森 厚・下方 薫  
鳥井義夫・末次 勸・酒井秀造  
東海呼吸器感染症研究会

最近、新しい抗生剤が数多く開発され各種抗生剤の臨床試験が行なわれ有効性の成績が出されているが、その

治療効果を評価する統一された方法がないこともあり、各試験ごとに独自の評価方法で判定しているため、有効性の判定が主観的になりがちでこれらの成績を比較検討することは困難である。

呼吸器感染症に対する効果判定に関して、今までも種々の基準化の試みはなされているが実用化されていないのが現状である。

われわれは数年来、呼吸器感染症に対する抗生剤の有効性を容易に評価できるような判定基準の作成を考えていたが、東海呼吸器感染症研究会に RTI 治療効果判定基準作成小委員会を組織し、これまでの各試験で金鑑判定として行なった評価内容や、各専門医の臨床経験に基づき、RTI 治療効果判定基準の作成を試みた。

基準の作成にあたり次のことに留意した。

- 1) 有効性の評価に客観性があり、かつ主治医評価とあまり大きくかけはなれていないこと。
- 2) X線写真の評価は再現性を高くするために、評価方法を簡略化すること。
- 3) 症状や検査結果などによる炎症所見も治療効果の判定に充分反映されること。
- 4) 治療の評価(点数化)が容易で、一般の診療の場に応用できるようにすること。

また、呼吸器感染症をとりまく要因は多く感染症の治療効果を適切に評価するために、どの要因をとりあげ、どのような重みづけをすればよいか検討し、肺炎・肺化膿症と慢性気道感染症とを分けて評価し、基準を作成した。

#### 51. RTI 治療効果判定基準による Cefotiam と Cefazolin の比較試験の評価について

酒井秀造・山本正彦・梅田博道  
岩倉 盈・森 厚・下方 薫  
鳥井義夫・末次 勸・森瀬雅典  
東海呼吸器感染症研究会

目的：RTI 治療効果判定基準(肺炎・肺化膿症および慢性気道感染症)の妥当性を検討する目的で Cefazolin および Cefotiam を使って、各薬剤の治療効果を検討した。

成績：総症例数 154 例で、このうち対象外疾患などを除外し、肺炎・肺化膿症 97 例、慢性気道感染症 24 例について治療効果を判定した。各薬剤群の背景因子には、偏りを認めなかった。

(1) 肺炎、肺化膿症の治療効果

主治医の評価による有効率は CEZ 群 84.8% (46 例

中 39 例) に比べ、CTM 群では 96.1% (51 例中 49 例) と高い傾向がみられた。RTI 基準による有効率でも CEZ 群 82.6% (46 例中 38 例) に比べ、CTM 群 96.1% (51 例中 49 例) と高い傾向がみられた。

主治医は重症度を、重篤度で判定し、RTI 基準は感染の強さで判定しているためもあり、あまり良い相関はなかった。治療効果、特に有効、無効の判定では良い相関を示した。

#### (2) 慢性気道感染症の治療効果

主治医の評価は CTM 群 12 例中 12 例、CEZ 群 12 例中 7 例が有効であった。RTI 基準では CTM 群 12 例中 10 例、CEZ 群 12 例中 7 例が有効であった。

治療効果判定では、主治医と RTI 基準で良い相関を示した。

安全性については、発疹、悪心嘔吐にて中止した各 1 例であったが重篤な例は無かった。

まとめ：RTI 基準は、特に治療効果について客観性をもった、ほぼ妥当な判定基準と考えられた。

### 52. 呼吸器感染症に対する T-1982 と Cef-metazole との薬効比較試験成績

藤森一平・小林芳夫・関田恒二郎  
川崎市立川崎病院内科

加藤 康道・斎藤 玲・石川清文  
富沢磨須美・中山一朗  
北海道大学第二内科および協力施設

\*長浜 文雄・小野寺壮吉・坂井 英一  
中林 武仁・小六 哲司・斎藤 孝久  
久世 彰彦・三橋 修・安田美津子  
矢口 慧・今 寛・渡辺 信夫  
下村寿太郎・佐々木雄一・大島 信一  
国立札幌病院呼吸器科および協力施設  
(\* 現 岩見沢労災病院)

武部和夫・上原 修・佐々木和雄  
川部汎康・田村 豊一・木村 健一  
馬場恒春・栗原愛一郎・柎木 尚義  
小坂志朗

弘前大学第三内科および協力施設

滝島 任・小西一樹・坂本正寛  
東北大学第一内科

今野 淳・大泉耕太郎・渡辺 彰  
東北大学抗酸菌病研究所内科

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

武田 元

新潟大学第二内科および協力施設

山作房之輔・鈴木 康稔

水原郷病院内科

関根 理・薄田芳丸・青木信樹

信楽園病院内科

勝 正孝・奥井 津二

滝塚 久志・荻原 宏治

国立霞ヶ浦病院内科および協力施設

青柳 昭雄・渡辺 定友

国立療養所晴嵐荘病院内科

上田 泰

東京慈恵会医科大学

斎藤 篤・山路武久・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

池本 秀雄・渡辺 一功

順天堂大学呼吸器内科

小林宏行・武田博明・川俣倫子

杏林大学第一内科

中川圭一・福井 洸・川口義明

小山 優・山本 敬・金 衡仁

秋吉龍二

東京共済病院内科

谷本普一・中田紘一郎・立花昭生

中森祥隆・蝶名林直彦

虎の門病院呼吸器科

島田 肇・稲松 孝思

都立養育院附属病院内科

真下 啓明・山岡 澄夫

東京厚生年金病院内科

可部順三郎・石橋 弘義

国立病院医療センター呼吸器科

深谷 一太

横浜通信病院内科

東 冬彦

東京電力病院内科

## 三井 健司

健康保険総合川崎中央病院内科

福嶋 孝吉・伊藤 章・進藤 邦彦  
 福村 基典・坂本 洋・小田切繁樹  
 長谷川英之・栗原牧夫

横浜市立大学第一内科および協力施設

## 滝上 正

横浜船員保険病院内科

## 大山 馨・清水 隆作

富山県立中央病院内科

## 大谷 信夫・早瀬 満

金沢医科大学呼吸器内科

下方 薫・森瀬 雅典・高納 修  
 山本正彦・杉浦 孝彦・鳥井義夫  
 岩倉 盈・西脇 敬祐・酒井秀造  
 千田嘉博・野村 靖郎・伊奈康孝  
 浅井 学・森田みき子・末次 勳  
 吉井才司

名古屋大学第一内科および協力施設

加藤政仁・南条 邦夫・加藤錠一  
 北浦三郎・吉友 和夫・山本素子  
 滝沢正子・岸本明比古・武内俊彦  
 山本俊幸・鈴木 幹三

名古屋市立大学第一内科および協力施設

## 前川 暢夫・中西 通泰

京都大学結核胸部疾患研究所内科第一部門

\*伊藤 文雄・山崎正保・上田英之助  
 小西池穰一・近内良信・高橋 久雄  
 越智 規夫・中島重徳・高木 洋  
 新中 徹・山本好孝・近藤恒二郎  
 大阪大学保健センターおよび協力施設

(\* 現 国立療養所刀根山病院)

## \*三木 文雄

大阪市立大学第一内科

(\* 現 多根病院)

\*大久保 滉・岡本 緩子・原前 敬悟

関西医科大学第一内科

(\* 現 京都洛西ニュータウン病院)

## 副島林造・二木芳人・川西正泰

川崎医科大学呼吸器内科

螺良 英郎・後東 俊博

滝下 佳寛・樋口 佑次

徳島大学第三内科および協力施設

## 澤江 義郎・岡田 薫・柳瀬敏幸

九州大学第一内科

## 重松信昭・樋口和行・宮崎信義

九州大学医学部附属胸部疾患研究施設呼吸器科

原 耕平・斎藤 厚・山口恵三

鈴山洋司・重野芳輝・田中 光

長崎大学第二内科

松本 慶蔵・宇塚 良夫

林 雅人・木村 久男

長崎大学熱帯医学研究所内科および協力施設

杉本 峯晴・安藤 正幸

熊本大学第一内科

長野 準・近藤寛治・望月孝二

重藤えり子・永尾玲子・松葉健一

篠田 厚・北原義也・江頭洋祐

絹脇 悦生・志摩 清・外村洋一

安武 敏明・本田義信

国立療養所南福岡病院呼吸器科および協力施設

小酒井望・猪狩 淳・小栗豊子

順天堂大学臨床病理学教室

目的：呼吸器感染に対する T-1982 の有用性を Cefmetazole (CMZ) を対照薬とした二重盲検法により比較検討した。

方法：慢性あるいは二次性呼吸器感染、細菌性肺炎および肺化膿症に罹患した 15 歳以上の入院患者を対象とし T-1982 1g×2/日または CMZ 2g×2/日を、原則として 14 日間点滴静注した。

成績：総投与症例は 289 例 (T-1982 群 143 例, CMZ 群 146 例) で臨床効果を解析可能とされたのは、224 例 (T-1982 群 116 例, CMZ 群 108 例) であった。その有効率は T-1982 群 87.1%, CMZ 群 83.3% で両群間に有意の差は認められなかった。疾患別に層別すると、細菌性肺炎では、T-1982 群 (45 例) の有効率 86.7%, CMZ 群 (46 例) では 84.8% であった。MP 肺炎, PAP 群では T-1982 群 (9 例) では 77.8%、

CMZ 群 (6 例) では 83.3% の有効率を示し、またその他の非肺炎群では T-1982 群 (62 例) で 88.7%、CMZ 群 (56 例) で 82.1% の有効率を示し、いずれの疾患群においても両群間に有意差は認められなかった。

症状・所見の改善では、全症例では体温の改善で、細菌性肺炎群では胸部ラ音、白血球数の改善で T-1982 群が優れ、MP 肺炎、PAP 群では CRP の改善で T-1982 群が優れ、白血球数、喀痰の性状の改善では CMZ 群が優れていた。また、非肺炎群では赤沈値の改善で T-1982 群が優れていた。

細菌学的効果は T-1982 群の消失率は 98.2%、CMZ 群では 98.1% と両薬剤とも優れた効果を示した。

副作用は 274 例 (T-1982 群 137 例、CMZ 群 137 例) について検討され、その発現率は T-1982 群 4.4%、CMZ 群 8.0% であり両群間に有意差は認められず、また臨床検査異常の発現率においても両薬剤ともほぼ同等であった。

有用性は“有用性あり”が T-1982 群で 82.1%、CMZ 群では 78.6% であったが両群間に有意の差は認められなかった。

以上より、呼吸器感染症における T-1982 2g/日投与は CMZ 4g/日投与に対してほぼ同等の臨床的有用性を示した。

53. 呼吸器感染症を対象とする Astromicin (KW-1070) と Amikacin の薬効比較試験成績

原 耕平・斎藤 厚・山口恵三  
鈴山洋司・田中 光・渡辺謙一  
堤 恒雄・岩崎博圓・藤原恒夫  
奥野一裕・大江宜春・堀内信宏  
長崎大学第二内科および協力施設

斎藤 玲・富沢磨須美  
北海道大学第二内科および協力施設

長浜文雄・中林武仁・小六哲司  
国立札幌病院呼吸器科

平賀洋明・菊地弘毅・中橋 勝  
札幌鉄道病院呼吸器内科

武部 和夫・松橋昭夫・盛 勇造  
高橋 清仁・中畑 久・岡本勝博  
吉田秀一郎・高橋修一・田辺和彦  
熊坂義裕

弘前大学第三内科および協力施設

田村 昌士・伊藤 隆司  
岩手医科大学第三内科

林 泉  
いわき市立総合磐城共立院病呼吸器科

勝 正孝・河合美枝子・東 冬彦  
国立霞ヶ浦病院内科および協力施設

真下啓明・山根至二・山岡澄夫  
東京厚生年金病院内科

可部 順三郎  
国立病院医療センター呼吸器科

中川 圭一・渡辺健太郎  
伊藤 勝仁・飯島 福生  
東京共済病院内科

黒木達郎・山辺 昌・滝沢 潤  
都立荏原病院内科

池本 秀雄・渡辺 一功  
順天堂大学内科

上 田 泰  
東京慈恵会医科大学

宮原 正・斎藤 篤  
東京慈恵会医科大学第二内科

小林宏行・高村光子・武田博明  
杏林大学第一内外

藤森一平・小林芳夫・尾仲章男  
川崎市立川崎病院内科

三井 健司  
川崎中央病院内科

福井 俊夫  
川崎市立井田病院内科

関根 理  
信楽園病院内科

大山 馨・清水 隆作  
富山県立中央病院内科

山本 俊幸・鈴木 幹三  
名古屋市厚生院内科

桜美 武彦・中島道郎・谷口 隆司  
池田 貞雄・畠中陸郎・室本 仁  
山田 公二・星崎東明・佐竹三喜雄  
杉本幾久雄

京都大学第二内科および協力施設

前川 暢夫・中西 通泰  
倉沢 卓也・武藤 真  
京都大学結核胸部疾患研第一内科

平尾 文男・東野 一弥  
山本 昌弘・上宮 正直  
大阪大学第三内科および協力施設

三木 文雄  
大阪市立大学第一内科

大久保 滉・岡本綾子・前原敬悟  
関西医科大学第一内科

副島 林造・二木 芳人  
川崎医科大学呼吸器内科

西本 幸男・稲水 惇  
広島大学第二内科

栗村 統・荒谷 義彦  
国立呉病院内科

滝下佳寛・後東俊博・螺良英郎  
徳島大学第三内科

沢江 義郎・岡田 薫  
九州大学第一内科

加地 正郎・市川洋一郎  
光武 良幸・林 俊治  
久留米大学第一内科

松本慶蔵・山本真志・木村久男  
玉置公俊・松尾宗祐・王 文雄  
長崎大学熱帯医学研内科および協力施設

石崎 颯・籠手田恒敏  
佐世保市立総合病院内科

徳臣晴比古・福田安嗣・徳永勝正  
熊本大学第一内科

小酒井 望  
順天堂大学臨床病理

目的：新しいアミノ配糖体系抗生物質 Astromicin (ASTM, KW-1070) の呼吸器感染症に対する有効性、安全性および有用性について Amikacin (AMK) を対照薬とする well controlled study により比較検討した。

方法：細菌性肺炎、肺化膿症、慢性あるいは二次性呼吸器感染症により入院加療中の 16 歳以上の患者を対象とし、ASTM または AMK 200 mg × 2/日 i. m. を原則として 14 日間投与することとした。

成績：投薬全症例 174 例中、小委員会判定で 152 例 (ASTM 78, AMK 74) を効果判定の対象とし、副作用の検討は 172 例 (ASTM 89, AMK 83) を対象とした。両薬剤群の患者背景因子には有意の偏りは認めなかった。

臨床効果は ASTM 群で 70.5% (78 例中 55 例)、AMK 群で 75.7% (74 例中 56 例) の有効率を示し、両群間に有意な差は認められなかった。疾患別、重症度別に層別しても両群の有効率に有意の差は認められなかった。

細菌学的効果を起炎菌別菌消失率でみると、グラム陽性球菌に対しては ASTM 群で 66.7% (6 例中 4 例)、AMK 群で 70.0% (10 例中 7 例) で、有意な差は認められなかったが、グラム陰性桿菌に対しては ASTM 群で 76.5% (17 例中 13)、AMK 群で 31.6% (19 例中 6 例) と有意な差が認められた ( $P < 0.01$ )。

副作用発現例は ASTM 89 例中無し、AMK 83 例中 3 例で有意差はなく、臨床検査値異常の発現率でも両群

間に有意な差は認められなかった。

臨床効果と副作用・検査値異常を勘案して判定された有用性についても、ASTM 群で 70.5% (78 例中 55 例)、AMK 群で 74.8% (74 例中 55 例) の症例で有用性ありと判定され、両群間に有意の差は認められなかった。

考案：以上より呼吸器感染症に対する ASTM の有効性と安全性を総合的に評価すると、AMK と同用量で同等の成績を示し、有用性の高い薬剤であると考えられた。

#### 54. 慢性呼吸器感染症を対象とした BRL 25000 と Amoxicillin の薬効比較試験

\*三木 文雄・\*\*高松健次  
河野 雅和・別府 敬三

大阪市立大学第一内科

\* 現 多根病院内科

\*\* 現 和泉市立病院内科

斎藤 玲・氏家 昭・矢島 毅  
富沢磨須美・浅野武彦

北海道大学第二内科および協力施設

浅川 三男

札幌医科大学第三内科

長浜文雄・中林武仁・小六哲司  
平賀洋明・菊地弘毅・萩 光春

今 寛・桐沢俊夫・渡辺信夫

国立札幌病院呼吸器科および協力施設

武部 和夫・熊坂 義裕・中 畑 久  
栗原愛一郎・遠藤 勝美・馬場 恒春

小森 哲夫・中 園 誠・貴田岡正史

藤岡 譲・増田 光男・松橋 昭夫

成田 祥耕・今村 憲市・牧野 勲

岡本 勝博・吉田秀一郎・川部 汎康

榎木 尚義・田村 豊一

弘前大学第三内科および協力施設

小西一樹・佐藤 清紀・丹野恭夫

坂本正寛・樋渡奈々子・滝島 任

東北大学第一内科

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

関根 理・薄田芳丸・青木信樹

信楽園病院内科

金 沢 裕

豊栄病院内科

桑原 英真・稲沢 正士

笛木 隆三・小林 節雄

群馬大学第一内科および協力施設

勝 正孝・中野 昌人

国立霞ヶ浦病院内科

斎藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久

柴 孝也・山路 武久・井原裕宣

北條敏夫・加地 正伸・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

中 川 圭 一

東京共済病院内科

真下 啓明・山岡 澄夫

東京厚生年金病院内科

小 林 宏 行

杏林大学第一内科

谷本普一・中田紘一郎・立花昭生

虎の門病院呼吸器科

島田 馨・稲松孝思・浦山京子

都立養育院病院内科

可部順三郎・石橋弘義・宮本康文

国立病院医療センター呼吸器科

関田恒二郎・小林芳夫・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

三 井 健 司

健保総合川崎中央病院内科

福島孝吉・伊藤 章・小田切繁樹

栗原牧夫・長谷川英之

横浜市立大学第一内科および協力施設

深 谷 一 太

横浜通信病院内科

松 本 文 夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

下方 薫・森瀬雅典・高納 修

吉井才司・酒井秀造・竹浦茂樹

名古屋大学第一内科および協力施設

佐竹辰夫・高木健三・山川育夫

名古屋大学第二内科

大 山 馨

富山県立中央病院内科

前川暢夫・中西通泰・稲葉宜雄

小田芳郎・辻野博之・池田宣昭

京都大学結核胸部疾患研究所内科第一および協力施設

大久保滉・岡本綾子・上田良弘

前原敬悟・間瀬勘司・米津精文

関西医科大学第一内科

三上理一郎・澤木 政好

奈良医科大学第二内科

塩 田 憲 三

大阪労災病院内科

副島 林造・二木 芳人

川崎医科大学呼吸器内科

西本幸男・山木戸道郎・稲水 淳

広島大学第二内科

栗村 統・佐々木英夫・荒谷義彦

国立呉病院内科

螺良 英郎・滝下 佳寛

後東 俊博・吉本さち子

徳島大学第三内科

沢江 義郎・岡田 薫

九州大学第一内科

長 野 準・小山田正孝

国立療養所南福岡病院内科

原 耕平・斎藤 厚・中富昌夫

堤 恒雄・山口恵三・重野芳輝

藤田紀代・田代隆良・田中 光

伊藤直美・渡辺謙一

長崎大学第二内科

松本慶蔵・実戸春美・高橋 淳

篠田 厚・石橋凡雄・江頭洋祐

志摩 清・外村洋一・弘 雍正

直江弘昭・安武敏明・甲斐隆義

緒方 隆・永尾玲子・望月孝二

長崎大学熱帯医学研究所内科および協力施設

荒木 淑郎・安藤 正幸

福田 安嗣・杉本 峯晴

熊本大学第一内科

目的：慢性気道感染症（慢性気管支炎，感染を伴った気管支拡張症・肺気腫・肺線維症）とそれらの急性増悪に対する BRL 25000（以下 BRL と略す）の有効性と安全性を AMPC を対照薬剤とし，二重盲検法により比較検討した。

方法：感染存在明確な 16 歳以上の患者を対象とし，BRL（1錠中 AMPC 250 mg + Clavulanic acid 125 mg）または AMPC（1錠中 250 mg）を 1 回 1 錠宛，1 日 4 回（毎食後と就寝前）原則として 14 日間，経口投与した。主治医による臨床効果と有用性の判定と平行して，小委員会において採用可否，重症度，臨床効果，細菌学的効果，副作用有無の判定を実施した。

成績：薬剤投与 333 例（BRL 171 例，AMPC 162 例）中，臨床効果判定に採用され，かつ，プロトコールに厳密に該当した症例 255 例では，赤沈高度促進例が AMPC 群に多く，有意の偏りが認められたものの，小委員会判定臨床効果は BRL 投与 143 例中著効 6，有効 112，やや有効 14，無効 11（有効率 82.5%），AMPC 投与 112 例中著効 3，有効 75，やや有効 13，無効 21（有効率 69.6%）で，両群間に有意差（ $P < 0.05$ ）が認められ，重症度で層別すると中等症において BRL の効果が有意に優れていた。

症状改善度では，BRL 群の喀痰性状と呼吸困難の 7 日後の改善率が AMPC 群より有意に高率であった。

細菌学的効果は，BRL 群 86 例，AMPC 群 77 例について判定され，除菌率は BRL 群 67.4%，AMPC 群 56.0% で，有意差は認められなかった。

主治医判定による臨床効果，有用性においても，BRL が有意に優れた成績が得られた。

副作用解析対象 324 例中，何らかの副作用あるいは検査値異常の出現例は，BRL 群 167 例中 37 例，AMPC 群 157 例中 38 例で，有意差は認められなかった。

考察：以上の成績より，BRL は慢性気道感染症の治療において，AMPC より有意に優れた臨床的有用性をもつものと考えられる。

## 55. 泌尿器科的処置後の菌血症について

平尾 憲昭・和志田裕人

津ヶ谷正行・蜂須賀祐介

安城更生病院泌尿器科

泌尿器科的な処置，検査および手術後に菌血症を来た

すことは稀ではない。しかし，これに関する報告は比較的少ない。

今回われわれは，主に泌尿器科的処置および検査後の熱発患者に対し，血中エンドトキシン（以下 Et と略す）の測定と静脈血培養（以下血培と略す）を施行し，その臨床的背景について検討した。

対象とした症例は，1981 年 1 月から 1982 年 8 月までの 38°C 以上の熱発患者 87 症例である。140 回の熱発に対し，Et 測定および熱発時と 6 時間後，12 時間後の計 3 回の血培を施行した。そのうち血培陽性は 25 回であり，検出された菌種はグラム陽性球菌が 12 株，グラム陰性桿菌が 9 株，その他 5 株であった。また，Et 陽性は 46 回，Et および血培ともに陽性は 12 回であった。

熱発の誘因と考えられた処置については，経尿道的処置，検査および手術が 140 回中 44 回で 31.4% を占めている。このうち血培陽性例が 12 回，Et 陽性例が 19 回で，さらに血培および Et とも陽性であったものが 7 回であった。

以上のように，泌尿器科的処置，殊に経尿道的な処置後の菌血症はかなり高頻度であると考えられた。文献的には 1~3% の頻度であるとされるが，今回の検討では 4.8% であった。また泌尿器科的処置と Et 血症に関してはこれまでに報告がないが，今回の検討では，8.9% であった。

泌尿器科疾患は比較的高齢であり，また悪性腫瘍の占める割合も高い。また尿路感染を合併する頻度も高いため，いかなる泌尿器科的処置に関してもより慎重になされるべきであると考えられる。

## 56. 呼吸器疾患患者に合併した敗血症の予後を左右する因子の検討

渡辺正俊・松島敏春・中浜 力

川西正泰・二木芳人・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

黒川 幸徳・山口 司

川崎医科大学中央検査室細菌部

目的：呼吸器疾患患者に合併した敗血症の予後に影響を及ぼす因子を，宿主側，菌側，治療薬剤の面より検討した。

方法：細菌検査結果をコンピューターにて報告し始めた昭和 54 年 11 月より 57 年 7 月までの 2 年 9 か月間における呼吸器内科入院患者の血液培養施行例延べ 326 例中，陽性例は 43 検体 30 症例であったが，臨床症状，検査成績より明らかに Pseudobacteremia と考えら

れた6例を除いた24症例を対象症例として検討した。これらの24症例を治療が奏効し予後の良かった9症例と、死亡した15症例に分け retrospective に各々の因子につき臨床的に検討した。

結果：死亡例における宿主側要因としては、悪性疾患の存在が多く、抗癌剤使用、放射線照射ならびにリンパ球数の低下が risk factor と考えられた。病原菌においては複数菌感染、真菌感染、嫌気性菌感染が各々の死亡群にみられ予後不良の因子と考えた。治療面では死亡15例中未治療例4例、不適切な抗癌剤の使用が3例あり、これら7例中6例が血培後3日以内に死亡した症例で、そのうち4例のみに感染の関与を認めた。かかる成績は末期肺癌患者における感染症診断の困難性を示唆するものと考えた。残り8例は適切な化学療法が施行されたにもかかわらず5例が感染症死しており現時点での化学療法の限界が考えられた。しかし宿主側の risk factor が少ない症例では適切な化学療法で救命しえており早期に的確な敗血症の診断および治療を下す重要性が強調された。

## 57. 造血器疾患に合併した重疾感染症に対する Cefotaxime (CTX) の効果

阪神造血器疾患感染症グループ

椿尾忠博・金山良男・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

岡 本 緩 子

関西医科大学第一内科

永 井 清 保

兵庫医科大学第二内科

造血器疾患に合併した重症感染症に対して Cefotaxime (CTX) を投与し、臨床的検討を行なったのでその成績を報告する。

方法：基礎疾患は急性白血病49例、慢性白血病4例、多発性骨髄腫5例、悪性リンパ腫11例、再生不良性貧血5例、その他1の総計75例で、感染症の内訳は敗血症8例、敗血症の疑い49例、肺炎3例、上気道感染症5例、尿路感染症3例、肛門周囲炎1例、原因不明の発熱6例である。CTX の投

与方法は1日4~16gを2~3回に分けて点滴静注した。

成績：CTX の効果は著効20例、有効21例、やや有効7例、無効27例で有効率は54.7%。1日投与量別では、16g投与の1例は著効、8g例は58.8% (20/34)、6g以下では50.0% (20/40)であった。感染症別では敗血症3/8、敗血症疑い25/49、肺炎2/3、上気道感染症4/5、尿路感染症2/3、肛門周囲炎1/1、不明熱4/6に有効。他剤無効例での有効率は62.5%で、起炎菌別ではグラム陽性菌4/5、グラム陰性菌7/16、複数菌感染2/5に有効。末梢血好中球数と有効率との関係は治療開始時100/mm<sup>3</sup>以下の症例で57.1% (8/14)、101~500/mm<sup>3</sup>で50% (10/20)、501/mm<sup>3</sup>以上では54.5% (18/33)であった。副作用は皮疹1例、GOT、GPTの上昇2例でCTXとの関係は明らかではなかった。

結語：血液疾患に合併する重症感染症に対してCTXの効果は8g投与で57.1%の有効率を認めた。有効症例中20例が著効で、好中球数100/mm<sup>3</sup>以下の症例に対しても57.1%の有効率を認めたことはCTXの強い殺菌性を示したのと考えられた。

## 58. 血液疾患合併感染症に対する CTM の治療成績

阪神造血器疾患感染症研究グループ

兵庫県血液疾患感染症研究グループ

金丸昭久・永井清保・堀内 篤

正岡 徹・木谷照夫・川越裕也

米沢 毅・岡本緩子・杉島聖章

満谷 進・中山志郎・稲田英一

中井一夫・大久保晃

目的：白血病、悪性リンパ腫、再生不良性貧血などの造血器疾患は種々の感染症を合併しやすく、しばしば重篤化して致死的となる。原疾患に伴う生体防御能の低下に加えて、抗腫瘍剤、副腎皮質ステロイド剤の大量、長期使用も感染要因となっている。近年、抗生物質が多数新しく開発されてその有用性が問われているが、造血器疾患合併感染症に対して、どの程度有効率が得られるかをみることは、真の抗菌力が要求される故に、抗生物質の有用性評価の指標となりうるものと考えられる。今回、CTM の治療効果を報告する。

方法：対象血液疾患92例中、急性白血病58例、悪性リンパ腫11例、慢性白血病9例、多発性骨髄腫7例、再生不良性貧血4例、等でCTMを2~9g/日点滴投与し合併感染症に対する臨床効果、副作用を検討し

た。

結果：合併感染症中、原因菌の判明した敗血症 10 例では著効 2, 有効 9, 有効率 50% であった。菌不明であったが臨床的に敗血症と考えられた症例 51 例では著効 13, 有効 14, 有効率 52.9%, 呼吸器感染症 25 例では著効 11, 有効 4, 有効率 60%, 尿路感染症 4 例は全例有効であった。その他に髄膜炎, 肛門周囲膿瘍各 1 例あり, 全体で 92 例中著効 28, 有効 24, やや有効 6, 無効 34 で有効率は 56.5% であった。検出菌としては *Klebsiella* (5/8: 8 株中 5 株有効以上), *Pseudomonas* (0/6), *E. coli* (4/5), *Neisseria* (3/5), *Proteus* (4/4), *Streptococcus* (7/10), *Staphylococcus* (4/5) であった。感染合併時の好中球数別に有効率をみると 100/mm<sup>3</sup> 以下では 15 例中 4 例, 有効率 26.7%, 100~500/mm<sup>3</sup> では 9/17 (52.9%), 500~1,000/mm<sup>3</sup> では 8/9 (88.9%), 1,000/mm<sup>3</sup> 以上で 26/40 (65.0%) であった。なお, 好中球が 500/mm<sup>3</sup> 以下のとき, 経過中好中球数が増加すれば有効率は上昇する傾向がみられ, やはり宿主要因としての好中球は抗菌剤の有効率に大きく関与している。副作用としては 92 例中, 本剤に関連性を有すると思われる肝機能異常を 2 例認めた。以上, CTM の有用性を十分に示す成績であった。

### 59. 新 cephem 系抗生物質のラット肝アルデヒド脱水素酵素に及ぼす影響

山中 康光・江頭 亨  
大分医科大学薬理学教室

新 cephem 系抗生物質である T-1982, Cefmenoxime (CMX) および Cefotetan (CTT) のラット肝アルデヒド脱水素酵素に及ぼす影響を disulfiram のそれと比較検討し, 既に報告した Cefmetazole (CMZ), Cefamandole (CMD), Cefotiam (CTM), Cefoperazone (CPZ) および Latamoxef (LMOX) のそれと比較した。T-1982, CMX および CTT は *in vitro* において高濃度でのみ low-Km ALDH をわずかに抑制する傾向を示した。disulfiram と同様に抗生物質と preincubate すると時間の経過に従い活性は低下し, 10 分では 5 mM で 7~29% の抑制を示した。その程度は T-1982 > CMX > CTT であり, T-1982 は CMD と同程度であり, CPZ よりも強かった。ラットに試験薬物を 1,000 mg/kg 投与すると disulfiram と同様に, low-Km ALDH を抑制し, 投与後 24 時間で最高の抑制を示した。その際, 投与後 24 時間では, low-Km ALDH は 28~33% 抑制された。その抑制は既に報告した CPZ のそれと同程度であり, その他の薬物よりも弱かった。high-Km ALDH

は抑制されなかった。エタノール 1.5 g/kg i.p. 注射後 1 および 3 時間の血中アセトアルデヒド濃度は試験薬物 1,000 mg/kg 前処置後 24 時間では 0.9~1.3 倍となった。T-1982 は CPZ と同程度であり, CMX はややそれよりも弱く, CTT はまったく濃度の上昇はみられなかった。以上の結果より, T-1982 のラット肝ミトコンドリアアルデヒド脱水素酵素に対する作用と血中アセトアルデヒド濃度はよく相関し, その程度は CPZ と同程度であったが, CMX および CTT ではかならずしも相関せず, CTT では血中アセトアルデヒド濃度の上昇は認められなかった。

### 60. Disulfiram (Antabuse) 様作用を呈した 2 例

酒井 茂・熊本 悦明  
札幌医科大学泌尿器科

古屋 聖児・横山 英二  
北見赤十字病院泌尿器科

症例 1: 58 歳, 男性。診断 (1) 膀胱腫瘍術後, (2) Impotence。Impotence に対し, 昭和 57 年 7 月 7 日, 陰茎 Prosthesis 挿入術施行し, 術後感染予防の目的にて, CMZ 4.0 g/日 投与中, 7 月 16 日, 外出時日本酒 180 ml を摂取した。約 15 分後より, 全身倦怠感, 胸部不快感が出現し, その後眩暈, 千鳥足様歩行, 悪心, 嘔吐が出現, また導管よりの尿流出が減少した。安静・無処置にて, 約 7 時間後には自覚症状は改善し, 尿流出もみだが, 全身倦怠感・食欲低下は翌日まで持続した。

症例 2: 86 歳, 男性。診断: 前立腺肥大症。昭和 57 年 9 月 1 日, TUR-P 施行し, 術後感染予防の目的にて, CPZ 2.0 g/日 投与中, 9 月 6 日の深夜, 病室にて焼酎を摂取した。約 2 時間後より, 胸部不快感, 呻吟, 顔面紅潮が出現し, さらに 1 時間後には, 頻脈 (104/分), 血圧低下を示し, 補液, 昇圧剤, Hydrocortisone を投与した。処置 30 分後には, 血圧は正常に復し, 安眠状態となったが, 顔面紅潮は翌々日まで持続した。

考按: aminocephalosporic acid の 3 位に thiomethyl-tetrazole 基をもつ cephem 系抗生剤の投与中および投与後に, 飲酒すると disulfiram 様作用が出現することが知られている。その原因は, 抗生剤の代謝産物である 1-methyl-14-tetrazole-5-thiol が, Low-Km aldehyde dehydrogenase の活性を阻害することによると考えられている。これらの抗生剤を投与中および投与後 1 週間前後は, 患者に対し飲酒を禁止することが必要である。

## 61. Cefpiramide (SM-1652) の Disulfiram 類似作用の検討：特に作用持続について

河原敏彦・山内一明・前山豊明  
安倍弘彦・谷川久一

久留米大学第二内科

目的：近年, cephem 系抗生物質で Disulfiram 類似の作用を示すものが報告され, それらはいずれも 3 位の R<sub>2</sub> 基に, N-methyl-thiomethyl 基を有していることが明らかにされつつある。しかし, その作用の持続については未だ明らかにされていない。今回私共は, 上記構造を有する cephem 系抗生物質 Cefpiramide (SM-1652, 住友化学工業, 山之内製薬, 共同) の Disulfiram 類似作用に関し, その作用持続について, 健康志願者を対象に検討した。

方法：方法は, 既に第 30 回日本化学療法学会で報告したものに準じた。Cefpiramide の投与は, 1 回 1g を 1 日 2 回, 経静脈的に連続 5 日間投与し, 最終投与の翌日より第 1, 3, 5, 7 日目にアルコール負荷を行ない, 血中エタノール, アセトアルデヒド濃度, 血圧, 脈拍数その他理学的所見について, control study と比較検討した。

結果：Cefpiramide 投与後, 1, 3, 5, 7 日目のいずれのアルコール負荷試験においても, 血中エタノール濃度に差は認められなかった。血中アセトアルデヒド濃度は, control study に比べ, 第 1 日目では著しい上昇が認められ, その上昇の程度は, 直線的に徐々に低下し, 第 7 日目ではほとんど control study との差がなくなった。理学的には, 顔面紅潮は, 全例に認められ, 一部に血圧の低下した例も認められた。しかし, 理学的または自覚的な所見は, 5 日目にはほぼ消失し, 7 日目には control study との差がなくなった。

まとめ：Cefpiramide (SM-1652) に, Disulfiram 類似の作用が認められ, その作用の持続は, 7 日間であった。現在まで報告されている, cephem 系抗生物質の Disulfiram 類似作用の持続時間は, 明らかでなかったが, 今回それを明らかにした。

## 62. 健康成人志願者における Cefpiramide の disulfiram 様作用について

宍戸春美・高橋 淳・松本慶蔵  
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：Cefpiramide (CPM) は血中半減期が極めて長く, 喀痰中移行率が高いので, 呼吸器感染症に対して 1

日 1 回投与でも十分な臨床効果が得られている。近年, 3 位側鎖に tetrazole 基を有する cephem 系抗生物質に disulfiram 様作用がみられるとの報告がある。今回, 私共は CPM の血中 ethanol, acetaldehyde および自他覚症状の消長について検討を加えたので報告する。

対象および方法：健康成人志願者 5 名に CPM 1 日 1 回, 1g を 5 日間点滴静注し, CPM 投与前, CPM 投与 1, 3, 5, 7 日後に 25°C, 60% の恒温恒湿室で飲酒 (清酒 3.5 ml/kg) させ, 0, 20 分, 40 分, 60 分, 3 時間, 5 時間後に血中 ethanol, acetaldehyde の濃度測定を行なった。また併せて血圧, 脈拍数, 皮膚温 (前頭部), 自他覚症状についても検討を加えた。

成績：ethanol 濃度は CPM 投与前, 投与 1, 3, 5, 7 日後に飲酒後 1 時間以内に各々ピークがみられるものの, CPM 投与後日数に関して一定の傾向は認められなかった。acetaldehyde 濃度は CPM 投与 1 日後では有意に上昇したが, 3 日後では上昇がみられるものの有意の差はなく, 5, 7 日後では CPM 投与前の濃度推移に回復した。皮膚温は CPM 投与 1 日後に上昇 (飲酒後 1 時間以内) の傾向がみられた。血圧の推移には CPM 投与による変動は認められなかった。脈拍数は, CPM 投与 1 日後には増加し, 以後漸次 CPM 投与前に復した。CPM 投与 1, 3, 5 日後に disulfiram 様作用 (頭痛, 顔面紅潮, 嘔気, 頻脈) が 5 名中 2 名に認められたが, 7 日後には CPM 投与前に復した。

考察：以上の成績より, CPM は tetrazole 基を有するほか, cephem 剤同様 disulfiram 様作用がみられ, CPM 投与後は 7 日間の禁酒を要すると考えられる。

## 63. Gas Liquid Chromatography による尿中細菌の迅速同定に関する基礎的検討 (第 2 報)

村中 幸二・武田 明久  
清水 保夫・西浦 常雄  
岐阜大学泌尿器科

渡辺 邦友・上野 一恵  
岐阜大学嫌気性菌実験施設

われわれは Gas Liquid Chromatography を用いて尿路感染症の起炎菌を迅速に同定する方法を試みている。今回, 難揮発性脂肪酸も併せて分析することにより, 特に *S. faecalis* 感染尿中低級脂肪酸の典型的パターンを得るとともに若干の実験的考察を加えた。脂肪酸の抽出方法は, 試料 1 ml を凍結乾燥したのち, 塩酸ブチル添加にてブチル化し, その 2 μl を GC 分析した。島

津製作所の GC-7 AG, capillary column type FQ (PEG-20 M) を使用し、昇温分析した。chromatopac は C-R1A を使用した。使用菌種は代表的な尿路感染菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis* を選び、無菌尿に接種し full growth したのち、その代謝産物である低級脂肪酸を分析した。

結果：1) 無菌尿、血尿、膿尿では特異的 peak は認めなかった。

2) ABPC, PIPC, CZX, TOB 添加にても特異的 peak は認められず抗生剤による変化はなかった。

3) *E. coli* にて大量の脂肪酸が、*S. faecalis* では乳酸が検出される特徴的なパターンを得ることができ、その他の菌種では微量のコハク酸を検出できるにすぎなかった。

4) 混合培養にても、単独培養で検出される脂肪酸以外の脂肪酸は検出されず、*S. faecalis* では混合培養にても乳酸が検出された。

以上より、尿中の脂肪酸の GC 分析にて乳酸が検出されれば、尿中の *S. faecalis* の存在が強く疑われ、少なくとも *S. faecalis* は迅速同定が可能と思われ、臨床的に応用できるものと考えられた。

#### 64. Antibody coated bacteria の免疫電顕による観察

出口 隆・前田真一・蟹本雄右

河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

目的：antibody coated bacteria (ACB) は尿路感染症の部位診断に利用されてきた。*E. coli* を用いた実験的腎盂腎炎では、細菌を被覆する抗体は O 抗原に対する腎局所産生抗体とされている。

今回、われわれはマウス実験的上行性腎盂腎炎を作成し、また、臨床例において、その尿中 ACB を免疫電顕を用い観察した。

方法：実験動物として ddY 系マウス、雌、6 週齢を用い、ヒト腎盂腎炎由来の *E. coli* 0.6, H(-) 株を経尿道的に膀胱内に接種することにより腎盂腎炎を作成した。尿の採取は、外尿道口結紮後、膀胱を直接穿刺することにより得た。ヒトにおいては、カテーテル留置腎痿患者、尿管皮膚瘻患者より尿を得た。細菌表面の免疫グロブリンの局在は、それぞれの尿沈渣を periodate-lysine-4% paraformaldehyde にて固定後、酵素抗体法間接法により行なった。

結果：マウス実験的腎盂腎炎では、光顕で、尿中 *E.*

*coli* は、IgG, IgM, IgA について陽性を示し、電顕では、各免疫グロブリンが細胞壁に沿って染色された。ヒトにおいても、同様に、桿菌、球菌ともに、IgG が細胞壁に沿って染色された。また、好中球中に貪食された桿菌に ACB 陽性と陰性の両者を観察した。

考按：今回、*E. coli* を用いた上行性腎盂腎炎モデルにおいて、免疫グロブリンが、*E. coli* の細胞壁に沿って染色されたことは細菌を被覆する抗体が細胞壁に対する抗体、すなわち、O 抗原に対する抗体であることを形態学的に示唆するものと思われた。ヒトにおいても、同様に、桿菌、球菌ともに IgG が細胞壁に沿って染色され、その抗原性が細胞壁に局在することを示唆した。ACB 陽性の桿菌を貪食する好中球を観察したが、ACB と好中球の貪食との間には一定の関係を見出すことはできなかった。

#### 65. $\beta$ -lactam 系抗生剤投与による尿中細菌の形態変化について

——急性膀胱炎を対象として——

和志田裕人・津ヶ谷正行

平尾 憲昭・蜂須賀祐介

安城更生病院泌尿器科

竹内 賢次・犬塚 和久

同 中検微生物

抗生剤の臨床評価には、細菌に対する MIC のみでなく、薬剤投与による細菌の形態変化についても重要な指標の一つであるとされている。最近、臨床に使用されている薬剤は *in vitro* における検討はなされているが、日常臨床使用時における検討はほとんどない。今回、急性膀胱炎患者に、Cefotiam, Ceftizoxime, Latamoxef, TA-058 を投与し、細菌の形態変化を追跡したのでその概略を報告した。

方法：各薬剤を one shot 静注し、投与直前尿を対象とし、投与後 5, 15, 30 分および 24 時間後の細菌の形態を追跡した。検体はカテーテルによる膀胱尿を使用し、その一部を一般細菌定量培養、細菌の形態変化および尿中白血球数に残りを凍結保存し各薬剤の尿中濃度測定に供した。形態変化は採尿後直ちに 1,500 回転/分にて遠沈し、その沈渣をあらかじめスライドガラス上に作製した薄層トリプトソイ寒天に 1 白金耳接種し、カバーガラスにて覆い透過型微分干渉位相差顕微鏡 (ニコン) で観察、撮影した。

結果：29 例中 26 例が *E. coli*、3 例がグラム陽性球菌であった。21 例 (*E. coli*) では 5 分にて高濃度 (×

1,000 MIC 以上)に排泄され菌の消失, bulge 形成, spheroplast 化し, 30 分までに菌は尿中より消失し尿中白血球も正常化した。5 例においては尿中排泄が不良で 30 分でも菌は残存しており, filament 化するものも認められ, 尿中白血球も改善されなかった。グラム陽性菌(3 例)はやや膨化, 凝縮する変化が認められたが, 尿中濃度は高濃度であったにもかかわらず, 尿中より消菌したもの, 尿中白血球の改善したものはなかった。

## 66. 女子急性膀胱炎の起炎菌の変遷

夏目 紘・金井 茂

名古屋第一赤十字病院

1977 年～1981 年の 5 か年間に当科を受診した女子急性単純性膀胱炎患者で UTI 基準を満たすものを集計した。

5 年間で 856 症例あり, 20～30 代が中心で各年度別では 50～60% を占めていたが 10 代は毎年少なかった。単独感染が 90%, 混合感染が 10% で 963 株を分離同定した。

*E. coli* は当初 70% 以上を占めていたが, ここ 2 か年は, 60% 代とやや減少している。

薬剤感受性では PC 系で低下しつつあり, CEZ, GM, MINO, NA では大きな変動がなく, DOTC では感受性率の上昇をみる傾向にあった。

*Kleb. p.* は, AMK, GM, NA, CEX, PPA などが良好な感受性を示していた。

*P. mirabilis* は, ABPC, CBPC など良い感受性を示していた。

*S. epidermidis*, *S. faecalis* の分離が少しずつ増えている傾向がみられたが, 感受性率の大きな変化は認められていない。

1 年以内の再発症例は, 856 例中 43 例 5% にみられたが, 再発時, 起炎菌の異なった者が, 13 例 (30%) あった。

再発までの期間は, 1～2 か月, 2～4 か月, 4～6 か月, 6～12 か月の 4 つに分けてみたが, 均等に分布していた。

## 67. 男子性器感染症の臨床的検討

角井 徹・榊 知果夫

中野 博・仁平 寛巳

広島大学泌尿器科

金本 康生

広島県衛生研究所

男子性器感染症は日常の外來診療において稀な疾患で

はないが, その診断は困難なことも稀ではない。今回われわれは 1980 年 1 月～1980 年 12 月までの間に, 厚生連広島総合病院泌尿器科を受診した男子外來患者のうち性器感染症の疑われた 91 名について臨床的検討を行った。

1) 尿道炎は 20 例 (22.0%), 前立腺炎は急性症 21 例 (23.1%), 慢性症 33 例 (36.3%), 尿道炎と前立腺炎を併発した群は 17 例 (18.6%) であった。

2) 年齢分布をみると尿道炎は 10 歳台から 30 歳台で 80% を占め, 前立腺炎は 30 歳台から 50 歳台が 83.3% と多くみられ, 尿道炎と前立腺炎を併発した群は 30 歳台, 40 歳台に多くみられたが比較的均等な分布を示した。

3) 臨床的特徴として, 尿道炎の 68.8% は接触感染機会を有していたが, 前立腺炎では 1 例もみられなかった。前立腺炎の半数以上は, 泌尿器科的既往を有していた。

4) 細菌学的検討では, 細菌性の性器感染症と思われた症例は 38.5% であった。非細菌性症例のうち 76.8% は膿尿があり, 何らかの微生物の感染があるものと考えられた。

## 68. 尿路感染症における臨床統計

石川成明・柳 重行・秋谷 徹

中田瑛浩・片山 喬

富山医科薬科大学泌尿器科

富山医科薬科大学付属病院を受診した開院以来 3 年間の外來, 入院患者の尿路感染症分離菌ならびにその薬剤感受性について検討した。

開院以来 3 年間で 495 株分離し, 大別するとグラム陰性桿菌 388 株 (78.4%), グラム陽性球菌 106 株 (21.4%) であった。その内訳を主要 4 菌種についてみると *E. coli* (16.8%), *Proteus* 属 (16.4%), *Serratia* (16.3%), *Streptococcus faecalis* (11.7%) であった。

外來患者の分離菌は 145 株であり, *E. coli* が 42.7% と最も多く分離された。

入院患者の分離菌は 350 株であり, *Serratia* が 20.9% と最も多く分離された。

単純性尿路感染症では *E. coli* が圧倒的に多く分離され, 複雑性尿路感染症では *Serratia* などの弱毒菌株が多く分離された。

複雑性尿路感染症の原因疾患としては, 神経因性膀胱, 前立腺肥大症, 尿路結石の三者が多かった。

薬剤感受性を主要菌種について検討した。

*E. coli* ではペニシリン系以外の各薬剤, *Proteus* 属

では GM, NA, *Serratia* では MNC, *Streptococcus faecalis* ではペニシリン系剤, MNC, *Pseudomonas* では CL, MNC が良好な感受性を示した。

## 69. 尿路感染症に関する臨床的検討 (第4報)

畑地 康助・榊 知果夫  
中野 博・仁平 寛巳  
広島大学泌尿器科

目的：尿路感染症 (UTI) 起炎菌の動向は少しずつ変化しており、最近の新しいセフェム系薬剤の使用によりその変化に新たな要因が加ったことから、以前にも増して UTI 起炎菌の動向を知ることは重要と考えられる。

対象と研究方法：対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科の外来および入院患者で、その該当期間は 1981 年 1 月より 12 月までの 1 年間である。研究方法は、前回の抄録と同様であり、同一症例の重複検出菌の取り扱いも前回と同様である。

結果：外来患者 1,892 名のうち UTI は 104 名 (5%)、検体数は 115、そのうち単独菌感染 101 (88%)、複数菌感染 14 (12%) で、入院では 249 名中、UTI は 98 名 (39%) に認め、検体数 165、単独菌感染 117 (71%)、複数菌感染 48 (29%) であった。分離菌数は外来 129 株、入院 223 株で 1980 年度より 2 倍弱の増加であるが、これは尿細菌培養の積極的な施行のためであり UTI の増加とは考えられない。分離菌の外来、入院別分布では、外来では *P. aeruginosa* の増加が著明であったが、これは回腸導尿管由来のものが 2/3 を占めていた。入院では *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* が主要 3 菌種で、80 年度よりその集中がより著明となった。また単純性・複雑性に分類すると単純性 32 株、複雑性 320 株であり、単純性は *E. coli* が 80%、複雑性では *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* の 3 菌種で 50% を占めた。

薬剤感受性では、*E. coli* で複雑性由来株が単純性由来株に比べて ABPC, CBPC に対する感受性が 1/2 以下と大きく低下していたことと、MINO に対する感受性が、多くの菌種で低下傾向であることが注目された。

## 70. 慢性複雑性尿路感染症における疾患病態群の臨床的意義

植田 省吾・江藤 耕作  
久留米大学泌尿器科  
(主任：江藤耕作教授)

目的：慢性複雑性尿路感染症における疾患病態群の臨

床的背景およびその意義について検討した。

方法：1978 年 1 月より 1982 年 6 月までにおいて、当科入院患者のうちで、慢性複雑性尿路感染症を有する 1,101 例を対象とし、UTI 研究会による疾患病態群別に、各要素における各群の特徴を比較検討した。

結果および考按：各群の占める割合は G-1: 17%, G-2: 7%, G-3: 14%, G-4: 28%, G-5: 13%, G-6: 20% で、G-4 が最も多く、複数菌感染症である G-5, G-6 は、各年度で、全体の 31~38%、平均 33% を占めた。性別では他の群に比較して女性の頻度が高く女性の上部尿路結石患者の頻度の高さが影響したと考えられた。感染症別では慢性腎盂腎炎と慢性膀胱炎の頻度は 1:1.7 で、G-1 では 56% と 44%, G-2 では 4% と 96%, G-3 では 100% と 0%, G-4 では 0% と 100%, G-5 では 52% と 48%, G-6 では 30% と 70% であった。G-1 と G-5 の 40% は尿管皮フ瘻患者であった。単独菌および複数菌感染症の臨床的背景では、性別、基礎疾患別、感染症別、尿検査直前の抗菌剤の種類別では、この二者には有意な差は認めず、カテーテル留置の有無についてののみ有意差を認め、留置例に複数菌感染症の占める割合が高かった。

分離菌の各群における分離率では菌種によっては、特定の群に多く分離されるものもみられた。また複数菌感染症では *P. aeruginosa* と *S. marcescens*, *S. faecalis* と *S. epidermidis* の組合せが多かった。各菌種別の各種抗菌剤の感受性を単独菌および複数菌感染症別に比較してみると indole (-) *Proteus* で MINO に、indole (+) *Proteus* で NA に、NFGNR で ST に、*S. epidermidis* で ABPC, CBPC, CEZ, CMZ で複数菌感染症で有意な低下がみられ、逆に NFGNR で GM, AMK で有意な上昇がみられた。

## 71. 尿路における複数菌感染

中牟田誠一・熊沢 浄一  
佐賀医科大学外科学泌尿器科

目的：近年抗菌剤の開発は目覚ましいものがあるが、それに対し感染症は多様化して来た。複数菌感染もその一つである。尿路における複数菌感染について検討する。

方法：佐賀医科大学附属病院開院後 1 年間に検査部で尿中より起炎菌として  $10^5$  /ml 以上分離された菌株のうち複数菌感染菌をまとめた。

成績と考案：複数菌感染菌は総計 139 組であった。2 株混合は延べ 86 組、3 株は 34 組、4 株は 16 組、5 株は 3 組であった。2 株混合では 63% がグラム陽性菌

との混合感染であり、3株では88%、4株では88%、5株では100%であった。

分離菌の多かった菌種は、*S. faecalis* 59株、*E. coli* 57株、*S. epidermidis* 52株、*K. pneumoniae* 36株、*P. aeruginosa* 17株の順であった。混合感染菌は、*S. epidermidis* では *S. faecalis*、*E. coli*、*K. pneumoniae* の順で多く、*S. faecalis* では *E. coli*、*S. epidermidis*、*K. pneumoniae*、*E. coli* では *S. faecalis*、*S. epidermidis*、*K. pneumoniae*、*Candida*、*K. pneumoniae* では *S. epidermidis*、*E. coli*、*S. faecalis*、*P. aeruginosa* では、*P. vulgaris*、*S. epidermidis*、*S. marcescens*、*K. pneumoniae* の順であった。

複数感染菌のすべてに有効な薬剤は、GM、CET、CBPC、MINO、CMZ、ABPC、PIPCの順であった。

尿路における複数菌感染の現況をみると、グラム陽性菌との混合が多かったことが注目された。複数菌感染は、抗菌剤のみならず宿主因子も大きく関与しているし、また、採尿法などや検体の保存法などの問題も考慮することが必要である。

## 72. 教室で経験した primary VUR 症例の検討

鈴木 学・天野正道・田中啓幹  
川崎医科大学泌尿器科

昭和48年川崎医科大学附属病院開設以来約9年間に、42例62尿管の primary VUR を経験したので、臨床的検討を行ない報告した。男子症例はすべて小児例で、女子症例は約60%が小児例であった。男女比は、全体で1対3.7、小児例で1対2.3であった。1側性VURが22例で、両側性VURが20例であり、VURの程度は70%が軽度VURであったが、男子に高度VURを有する症例が多かった。治療法として、27例38尿管に抗菌剤の1/2から1/4常用量の就寝前1回投与による少量長期化学療法を施行し、6尿管にVURの消失または改善を認めたが、3尿管にVURの悪化をみた。12例20尿管に手術療法を施行したが、その手術方法は、2例2尿管にLich-Gregoir法を、1例2尿管にcombined Politano-Leadbetter法を、9例16尿管にPolitano-Leadbetter原法を施行したが、combined Politano-Leadbetter法を施行した1尿管に術後尿管狭窄を認めたが、全例にVURの消失と臨床症状の改善をみた。

今回の検討より以下の治療方針を考案した。5歳以下のVURは、腎機能障害などの合併症がないかぎり、化学療法を原則とする。5歳以上の小児VURは、grade

Iでは化学療法を施行する。grade II・IIIでは化学療法を原則とするが、VURの悪化、腎機能低下、頻回に尿路感染症を繰り返す場合は、手術療法の適応となる。grade IVのVURは、原則として手術療法を行なう。成人VURは、grade Iでは化学療法を、grade II以上では手術療法を原則とする。保存療法群のfollow up方法は、抗菌剤の1/2から1/4常用量の就寝前1回投与を原則とし、6か月に一度、絶食・脱水下で、VCG・尿路造影を施行する。

## 73. 女子再発性尿路感染症の再発予防に関する臨床的研究：Pipemidic acidの少量長期間投与

榊知果夫・角井 徹・畑地康助  
中野 博・仁平寛巳  
広島大学泌尿器科

目的：頻回に再発を繰り返す成人女子の尿路感染症（以下UTIと略称）に対して、UTIの再発予防を目的としてPipemidic acid（以下PPAと略称）の少量長期間投与したので、その成績を報告した。

対象と方法：対象は年2回以上UTIの再発を繰り返す成人女子58名で、その内訳は非複雑性UTI48名、複雑性UTI10名であった。初期治療により尿中に菌が陰性となった後に、PPAを250mgを1日1回就寝前排尿後に内服させ、投与期間は原則として6か月間とした。

成績と考察：PPA予防投与の観察期間は、平均観察月数で非複雑性5.04か月、複雑性4.60か月で、全症例でみると4.97か月となっていた。投与期間中のUTIの再発は非複雑性3回、複雑性1回であり、年平均再発回数は非複雑性0.15回、複雑性0.26回となった。PPA予防投与開始前の年平均再発回数は非複雑性、複雑性とも3.5回であったことから、PPA予防投与により十分な再発予防効果が認められた。PPAの予防投与期間を検討する目的で、6か月間の予防投与を終了した28名について封筒法でPPA継続群17名と投与中止群11名に分け、さらに6か月間観察した。年平均再発回数はPPA継続群0.49回、投与中止群0.59回と両群間に特に差が認められず、6か月間予防投与すれば、その後は投与を中止して経過をみてよいと考えられた。外尿道口周囲の細菌叢は再発予防投与開始前はグラム陰性桿菌とグラム陽性球菌の分離頻度はそれぞれ50%であったが、予防投与期間中はグラム陰性菌の分離頻度が減少し、その中で特に*E. coli*と*Klebsiella* sp.の減少が

著明であった。また予防投与期間中に PPA に対する耐性菌が増加する傾向は特にみられなかった。

#### 74. 淋菌性および非淋菌性尿道炎症例における chlamydia 抗体価に関する検討

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

第一臨床検査センター

徐 慶 一 郎

東芝化学工業

田 中 昭 一

札幌医科大学産婦人科

目的および方法：非淋菌性尿道炎や後淋菌性尿道炎の病因の一つとして chlamydia が推測されているが培養の困難さから、その役割は必ずしも明らかにされていない。そこでわれわれは、淋菌性および非淋菌性尿道炎、淋菌性および非淋菌性子宮頸管炎、男子非尿道炎症例（正常男子および前立腺炎症例）、女子非尿道炎・非子宮頸管炎症例（正常分娩および不妊症外来受診症例）において、chlamydia 抗体価を測定した。

測定法は、受診時採取し凍結保存した患者血清について、chlamydia psittacosis を抗原とする。補体結合反応によって抗体価を測定した。

結果：1) 男子淋菌性尿道炎（156 例）では、抗体価は×4 が 28.2% と最多であったが ×8 以上は 35.3

%, ×16 以上は 10.9% であった。

2) 男子非淋菌性尿道炎（35 例）でも、×4 が 37.1% と最多であったが、×8 以上は 28.6%, ×16 以上は 8.6% であった。

3) 女子淋菌性子宮頸管炎（24 例）では、×16 が 33.3% と最多であり、×8 以上は 62.5%, ×16 以上は 41.6% であった。

4) 女子非淋菌性子宮頸管炎（10 例）では、×16 が 40.0% と最多であり、×8 以上は 60.0%, ×16 以上が 50.0% であった。

5) 正常男子（34 例）では、すべて ×4 以下であった。

6) 前立腺炎（15 例）も、すべて ×4 以下であった。

7) 産科入院分娩例（48 例）では、×4 以下が 97.9%, 1 例のみが ×8 (2.1%) であった。

8) 婦人科不妊症外来受診例（39 例）では、×4 以下が 94.9%, ×8 以上は 5.1% であり、×32 を示した症例が 1 例認められた。

まとめおよび考按：男子尿道炎症例では、正常男子および前立腺炎症例よりも高い抗体価を示し、女子子宮頸管炎症例では、高い抗体価を示す症例の割合がさらに著しい。STD に罹患するような症例においては、chlamydia 感染の機会もかなり多いことが推測される。

#### 75. 複雑性尿路感染症に対する BRL25000 と Cefatrizine propylene glycol の比較検討

河田 幸道, 他 21 名

(岐阜大学泌尿器科, 他 20 施設)

Amoxicillin と Clavulanic acid (CVA) の配合剤、BRL 25000 (BRL) の、複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、cefatrizine propylene glycol (CFT) を対照として比較検討を行なった。BRL は 1 回 375 mg を 1 日 3 回 (1,125 mg/日)、CFT は 1 回 250 mg を 1 日 4 回 (1,000 mg/日)、5 日間経口投与した後に UTI 薬効評価基準により臨床効果を判定したが、両群の背景因子には全く差を認めなかった。

総合臨床効果は BRL 投与群 147 例中著効 45 例、有効 41 例で有効率 58.5%、CFT 投与群では 150 例中著効 27 例、有効 29 例で有効率は 37.3% と、BRL 投与群において有意に高い臨床効果が得られた。また UTI 疾患病態群別にはカテーテル非留置の下部尿路単独感染症（第 4 群）において BRL の効果が有意に高かった。細菌学的効果も BRL 投与群で 78.9% と、CFT 投与群の 61.2% に比べ有意に高い細菌消失率であったが、菌

種別には *S. faecalis*, *Enterobacter* に対して CFT より優れていた。 $\beta$ -lactamase 産生株は分離菌の 33.6% を占めたが、産生株、非産生株のいずれに対する効果も BRL が有意に高く、菌種別には産生菌では *Serratia*, 非産生菌では *S. faecalis* に対して BRL の効果が有意に高かった。

自覚的副作用は BRL 投与群に 5.9%, CFT 投与群に 3.2%, また臨床検査値の異常発現例は BRL 投与群に 7 例 (10 件), CFT 投与群に 5 例 (10 件) 認められたが、いずれも両群間に有意差を認めなかった。

以上の成績から BRL 25000 は、*P. aeruginosa* 以外の細菌による複雑性尿路感染症、特に *S. faecalis*, *Enterobacter*, *Serratia* などによる尿路感染症に対して最もその特徴を示す有用な薬剤と考えられた。

## 76. 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam と Cefoperazone 併用の臨床的意義 —Cefoperazone 単独との比較検討—

河田 幸道, 他 38 名

(岐阜大学泌尿器科, 他 19 施設)

$\beta$ -lactamase inhibitor の Sulbactam (SBT) を Cefoperazone (CPZ) に配合することの臨床的意義を明確にするために、CPZ の単独投与例を対照とした二重盲検比較を行なった。

対象は複雑性尿路感染症で、1 日量として SBT 1g と CPZ 1g の配合剤を投与する  $S_2$  群, SBT 2g と CPZ 2g の配合剤を投与する  $S_4$  群, CPZ 2g を単独投与する  $C_2$  群の 3 群について比較した。いずれも 1 日量を 2 回に分け静注により 5 日間投与した後に UTI 薬効評価基準に従い臨床効果を判定したが、3 群の背景因子には全く差を認めなかった。

総合有効率は  $S_2$  群 68.3%,  $S_4$  群 79.5%,  $C_2$  群 55.3% であり、 $S_2$ ,  $S_4$  群における効果は  $C_2$  群より有意に高かった。また UTI 疾患病態群別には、第 1 群において  $S_4$  が  $S_2$ ,  $C_2$  より、また第 4 群と第 6 群では  $S_2$ ,  $S_4$  が  $C_2$  よりそれぞれ有意に高い有効率であった。

細菌学的効果は  $S_2$  群 81.6%,  $S_4$  群 82.3%,  $C_2$  群 69.6% と、 $S_2$ ,  $S_4$  群における細菌消失率は  $C_2$  群より有意に高く、この傾向は特に  $\beta$ -lactamase 産生菌において著明であった。また菌種別には *S. marcescens* の消失率が、 $S_2$ ,  $S_4$  群において  $C_2$  群より有意に高かった。

投与後出現細菌の頻度は 3 群間に差を認めなかったが、出現菌種では  $S_4$  群において真菌の頻度が高い点が注目された。自覚的副作用は  $S_2$  群 2.2%,  $S_4$  群 1.7%,  $C_2$  群 2.2% に認められたが 3 群間に差はなく、ま

た臨床検査の異常値発現頻度にも差を認めなかった。

以上の成績から、 $\beta$ -lactamase inhibitor である Sulbactam を Cefoperazone に配合することは、複雑性尿路感染症を治療する上で意義のあることと考えられた。

## 77. 実験的糖尿病マウスにおける常在細菌叢および感染抵抗性の変化

今井章浩

武田薬品工業中央研究所

目的：病態モデルにおける感染症を検討するために、マウスに Streptozotocin (STZ) を腹腔内投与し、糖尿病の発症、常在細菌叢および感染抵抗性の変化について検索した。

方法：Slc: ddY マウス、雄、4 週齢を用いた。STZ 50, 100 および 200 mg/kg を 1 回腹腔内投与し、1~3 週後に plasma glucose level および plasma insulin level を測定した。STZ 投与後、口腔内および盲腸内細菌叢の変化を検索した。STZ 投与後 3 週に *S. enteritidis* を経口的に、*K. pneumoniae* を経鼻的に感染し、両菌感染マウスとの同居感染を行なった。

成績：1) STZ 200 mg/kg 投与により plasma glucose level は著しく上昇し、一方、plasma insulin level は低下し、それらのレベルは投与後 3 週間持続した。しかし、100 mg/kg 以下の投与量ではそれらのレベルには僅かな変化のみみられたにすぎなかった。

2) STZ 200 mg/kg 投与後、口腔内および盲腸内細菌叢には好気性グラム陰性桿菌および Streptococci の菌数が増加した。

3) STZ 200 mg/kg 投与後 3 週には *S. enteritidis* の経口感染および *K. pneumoniae* の経鼻感染に対して感染抵抗性の低下が認められ、また両菌感染マウスとの同居感染が成立した。

考察：Slc: ddY マウスは STZ の腹腔内投与による糖尿病好発系のマウスと考えられる。STZ 処置マウスでは常在細菌叢が乱れ、外来菌が定着しやすくなり、同居感染が成立したものと思われる。以上の成績から STZ を投与された Slc: ddY マウスは日和見感染の実験モデルに供しうるものと思われる。さらに、弱毒菌感染および内因性感染について検討を加える予定である。

## 78. 各種抗生剤とヒト $\gamma$ -グロブリンとの相互作用

池田 靖・福岡義和・山崎理恵子  
山城芳子・保田 隆・才川 勇  
富山化学工業総合研究所

目的： $\gamma$ -グロブリン ( $\gamma$ -G) は喰細胞とともに、生体防御において重要な役割を担っているといわれており、近年  $\gamma$ -G 製剤が重症感染症患者に抗生剤と併用されている。そこで ZWISLER らに準じ、各種抗生剤の抗菌力に及ぼすヒト  $\gamma$ -G の相互作用について検討を加えた。

材料と方法：被検菌は *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の 5 菌種 5 株を用い、抗生剤は TC, CP, SM, GM, NA と  $\beta$ -lactam 系の PIPC, CPZ, T-1982, CBPC, CEZ, CMZ の計 11 薬剤を用いた。ヒト  $\gamma$ -G はグリツンの影響を除去するために透析し用いた。抗生剤濃度は 1/2, 1/4, 1/8 MIC, ヒト  $\gamma$ -G は 0.25%。菌量は約  $10^8$  cells/ml として、trypto-soy broth 中で 37°C, 24 時間培養後の生菌数を測定し、相互作用を調べた。また、位相差顕微鏡を用い菌の形態変化を調べた。

結果：各種抗生剤の中で、 $\beta$ -lactam 系抗生剤の PIPC, CPZ が他剤よりも多くの菌株に対しヒト  $\gamma$ -G と相互作用を示し、抗生剤の殺菌力が増強された。次いで T-1982, CMZ であり、SM も同様の挙動を示した。5 菌株の中では *S. marcescens* が多くの抗生剤とヒト  $\gamma$ -G との相互作用を受けたが、*K. pneumoniae* はほとんどその作用を受けなかった。また、グラム陰性菌に対してヒト  $\gamma$ -G 添加時には、非添加時と比べてより低い薬剤濃度で菌体の伸長化および溶菌化がみられた。この菌体の伸長化はヒト  $\gamma$ -G 添加のみによってもみられた。

考察：以上のことより、この相互作用は抗生剤の菌体内への透過性の増大が起因していると考えられ、このような抗生剤は、生体内においてあるいは  $\gamma$ -G 製剤との併用時、より有効な治療効果を示すことが期待される。

## 79. 尿中の白血球の機能についての検討

前田真一・出口 隆・蟹本雄右  
河田幸道・西浦常雄  
岐阜大学泌尿器科教室

方法：1) UTI 患者を慢性膀胱炎、急性膀胱炎、慢性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎の 4 群に分け、各患者の尿中白血球の生存率測定と、尿沈渣スマアをライト染色して貪食率測定を行なった。生存率と尿浸透圧との関係、貪

食率と疾患群、カテーテル留置の有無、尿浸透圧、pH、細菌数および antibody-coated bacteria (ACB) などとの関係を検討した。

2) 正常人末梢血好中球を分離し、これをミリポアフィルターで除菌した急性および慢性尿路感染症患者尿、および正常人尿中へ浮遊させ、Yeast を貪食させ貪食率を測定した。浸透圧による貪食率の変化、同程度の浸透圧下の正常尿、慢性尿、急性尿の貪食率の差を検討した。

3) 無菌性膿尿患者の尿中白血球に 100 倍の細菌を加え、顕微鏡にて観察した。

結果：1) 尿浸透圧にかかわらず尿中全白血球の 50% 以上は生存し、生存率の平均は 82% であった。慢性症は急性症より貪食率が有意に高く、尿浸透圧が 700 mOsm/L 以下で特に高値を示した。急性症では尿浸透圧にかかわらずほとんどが 10% 以下と低値であった。上部尿路と下部尿路感染症との間には貪食率に有意差を認めなかった。カテーテル留置のもの、尿中細菌の多いもの、pH が中性に近いものに貪食率が高かった。カテーテル留置の慢性膀胱炎患者の尿中細菌は全例 ACB 陽性であり、その貪食率は ACB 陰性のカテーテル非留置患者の貪食率より有意に高いが、ばらつきが大きかった。

2) ガラスに付着した好中球の Yeast 貪食率は 800 mOsm/L まで正常尿、急性および慢性尿で変化なく 20~30% を示した。試験管内浮遊状態での貪食は 600 mOsm/L 以上では認められず以下では接触機会に左右され、正常尿、急性および慢性尿で差は認めなかった。

3) 約 3% の白血球が細菌を貪食した。

## 80. 外科的感染症時における液性免疫能の変動 (特に Fibronectin を中心として) 第 II 報

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

外科領域における重症感染症による多臓器障害、Endotoxin shock, DIC などが最近注目されている。これら感染症の背景として、これまで私達は細菌学的因子 (感染細菌の病原性、投与抗生剤の感受性) に加え、生体側因子つまり感染防御機能の評価が重要であると考え、補体系をはじめとした液性免疫能の変動を中心に報告してきた。よって今回私達は以上の液性免疫能に加え Fi-

bronectin についても検討を加えたので報告する。

1) 手術前後における血中 Fibronectin の変動

2) 手術前後における血中 Fibronectin と他の parameter との相関。液性免疫能として  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $CH_{50}$ , Acute Phase Reactants として CRP,  $\alpha_1$ -acid glycoprotein, その他生化学検査として, T.P., Alb., s-GOT, s-GPT, Al-P, LDH,  $\gamma$ -GTP, WBC, plate let について術前, 術後の変動について検討した。

3) 重症感染症時における血中 Fibronectin の変動を臨床症状, Endotoxin, 血液培養, DIC 症状の有無により検討を加えた。

結果: 手術における Fibronectin の変動は良性疾患群(胆石症)に比べ, 悪性疾患群(肝胆膵消化器)において術後1日目の低下の程度が大きく, 術前値への回復が遅い傾向がみられた。他の免疫学的 parameter, 生化学的 parameter との比較では血小板と  $CH_{50}$  に正の total bilirubin と CRP に負の相関がみられたが, 各項目とも相関係数 0.3~0.4 程度の弱い相関であった。また重症感染症時の Fibronectin は, 熱発, 血圧低下などの shock 症状を呈したときには著明に低値を示したが, Endotoxin 陽性例と陰性例の間に有意の差はみられなかった。また外科的処置や抗生剤の投与などの種々の治療により臨床症状の改善とともに漸増する傾向を示した。

以上より血中 Fibronectin の変動を測定することは重症感染症の生体側因子ならびに病態把握に有用であると考えた。

## 81. 貪食殺菌作用における好中球と Cefprozime の協力作用について

俵 修一・峯 靖弘・西田 実  
藤沢薬品工業中央研究所

目的: 感染症に対する抗生物質の治療効果を考えるうえで, 起因菌に対する抗生物質の直接作用と同時に, 生体防御因子との相互作用が重要な役割を演じていることは周知のことである。今回われわれは, 大腸菌を用いて, Cefprozime (CZX) と好中球との相互作用について検討したので報告する。

方法: 実験材料としてウサギ, ヒトの好中球およびヒトのヘパリン血を用いた。好中球, *E. coli* 59, 血清を含む系またはヒト全血中に菌を含む系に抗生物質を加えて incubate した後の残存生菌数, また CZX で前処理した *E. coli* 59 の好中球による貪食殺菌, 貪食および好中球 lysate による殺菌について検討した。また好中球を CZX で前処理し, 貪食殺菌能,  $O_2^-$  産生能について検討した。

結果: CZX と好中球(ウサギ, ヒト)またはヒト全血の共存下で, それぞれ単独時に比べ, 生菌数の減少が認められ, この殺菌作用における協力効果は CZX の 1/16 MIC まで認められた。この貪食殺菌能の亢進機作を検討する目的で, CZX で前処理した菌と無処理の菌の貪食殺菌の受け方を比較したが, CZX 前処理菌は貪食殺菌を受け易くなった。さらに, CZX 前処理菌は好中球の貪食を受け易く, また好中球 lysate による殺菌に対しても感受性となった。一方, CZX は直接好中球の貪食殺菌能,  $O_2^-$  産生能には影響を及ぼさなかった。

考察: 以上の成績から, CZX は *E. coli* に作用して好中球による貪食殺菌作用に対して感受性を高めるが, 直接好中球機能を亢進しないので, 貪食殺菌作用における CZX と好中球の協力効果は, CZX によって傷害を受けた *E. coli* が好中球によって貪食され易く, かつ好中球内で殺菌され易くなったことに起因するものと考えられる。

## 82. 新セフェム系抗生物質 AC-1370 抗菌力の血清による増強効果

加藤 伸朗・村田定三・馬場利恵子  
村上真理子・弓狩康三

味の素中央研究所

三 橋 進

群馬大学医学部

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

目的: 新セフェム系抗生物質 AC-1370 は *in vitro* 抗菌力に比べて *in vivo* 抗菌力が強い薬剤である。この原因として本剤の優れた体内動態の関与が考えられるが, 生体内における殺菌効果に着目し, 血清添加時の本剤の殺菌効果を他の  $\beta$ ラクタム剤と比較検討した。

方法: 被験菌を Heart Infusion Broth にて培養し菌数が, 約  $10^4$  cells/ml に達したときに薬剤 (1/4~1 MIC) および血清(ヒト, モルモット, ウサギ, マウス: 0~60%) を添加する。2~6時間培養後の生菌数を寒天平法により測定した。なお, 一部, 56°C 30分加熱処理血清, または菌にて自然抗体を吸収した血清, Zymosan 投与動物の血清を使用した。

結果: *E. coli* ML 4707 に対し, AC-1370 は, いずれの血清添加にても抗菌力が増強された。T-1982, TA-058, PIPC は血清の種類により作用が異なり, 不変または増強傾向を示した。逆に CEZ, Ceftriaxone では抗菌力の減少が認められ, CPZ はマウス血清のみで増強傾

向を示し他血清では減少傾向を示した。また AC-1370 の血清添加効果は、ML 4707 株以外に使用した *E. coli* 株全株 (5 株) に対しても認められ、更に、*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* に対しても認められた。本剤のこのような作用は、加熱処理血清、吸収血清、Zyosan 投与血清にて減弱した。

考察：AC-1370 の優れた生体内抗菌力の背景として血清の関与が示唆され、少なくとも血清中の補体、自然抗体が何らかの役割を担っているものと考えられた。

### 83. 脳腫瘍摘出部位における Cefotiam の組織内移行と脳神経外科術後感染症に対する効果の検討

北 秀幸・島 克司・秋山 巖  
上野日出男・渡辺 学・千ヶ崎裕夫  
防衛医科大学校脳神経外科

目的：CTM の髄液内移行についての報告は多くあるが、脳神経外科手術における手術部位への移行についての報告はない。今回、われわれは、脳腫瘍摘出術後 Basket reservoir を摘出部位に設置した例に対して、CTM の全身投与を行ない血清中濃度と腫瘍摘出部貯留液または髄液中の CTM 濃度を経時的に調べることにより手術部位周囲への CTM の移行について検討を行ない、手術後感染予防に対する CTM の有用性について報告する。

方法：脳腫瘍摘出術後に Basket reservoir を設置した 4 例と脳血管障害で脳室腹腔シャントを行なった 1 例に CTM 1g を 20 ml の生理食塩水に溶解し 5 分間で静注し、経時的に血液および髄液などを採取し、CTM の濃度測定を行なった。またいずれの例も非感染例であった。

成績：1) CTM の血清中濃度は、静注後 30 分で 45.3~77.7  $\mu\text{g/ml}$  の値を示し、以後経時的に減少した。

2) CTM の Basket reservoir からの採取液濃度は、静注後 2 時間まで経時的に上昇し、2 時間値が高い例では 12.5  $\mu\text{g/ml}$ 、低い例でも 0.86  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

3) CTM の Basket reservoir からの採取液濃度と血清中濃度の比は、いずれの例でも 2 時間値が最高となり、低い 2 例でも 15.8%, 22.4%, 高い 2 例では 106.3%, 142.0% と血清中濃度を超える値を示す例もあった。

4) 脳室腹腔シャントより採取した 1 例では、CTM の髄液中の濃度は 0.4  $\mu\text{g/ml}$  と Basket reservoir からの採取液より低い値を示した。

考察：CTM 1g one shot 静注による腫瘍摘出部貯留液の CTM 濃度は、いずれの例でも 0.86  $\mu\text{g/ml}$  以上を

示し、これは術後髄膜炎の起炎菌となる細菌に対する CTM の 80% 発育阻止濃度である 0.78  $\mu\text{g/ml}$  を超えていた。また血清中濃度が下降しても、腫瘍摘出部貯留液の CTM 濃度はこれを超える値を示した。これらの事実より腫瘍摘出部では血液脳関門の破壊に加え CTM の retention をも示唆させる。これらより CTM は 1g one shot 静注により脳神経外科術後感染予防に有用であると考えられる。

### 84. LMOX の髄液移行について

吉原 高志・北岡 保  
野村 雅之・木矢 克造  
県立広島病院脳神経外科

血中の抗生物質の移行は、移行する場合としない場合があるが、これを左右する要因をさぐるため、髄液ドレナージを行なった患者を対象として、LMOX を用いて、髄液移行を検討した。

方法：LMOX 2.0g を 1 時間かけて点滴静注して一定時間ごとに血液と髄液を採取した。血中と髄液中の LMOX 濃度の測定は、*E. coli* 2437 株により、Agarwell 法にて行なった。

対象：1) 脳底槽から髄液を採取した胸槽群は 5 例で、全例急性期破裂脳動脈瘤術後である。測定はくも膜下出血後 4~14 日目に行なった。

2) 側脳室から髄液を採取した脳室群は、計 6 例 (急性期破裂脳動脈瘤術後 4 例、脳室炎 1 例、髄液鼻漏 1 例) である。

結果：1) 脳槽群では 5 例に計 8 回の測定を行ない、全例に LMOX を検出した。その最大値は 1.3~11.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。時間的推移をみると 3 時間目に最大値に達し、6~8 時間で 1/2 の濃度に減少する。一方、血中濃度は 1 時間目で最大となり、以後は急速に減少する。脳槽内濃度の変化は血中の変化より緩かであった。

2) 脳室群は計 6 例に 11 回の測定を行なった。破裂脳動脈瘤術後の 4 例では移行のある場合とない場合があった。2 例については、脳槽内濃度と同時に測定したが、検出されないか、または、脳槽内濃度の 1/5~1/10 であった。また 1 例は高濃度 (8 mg/dl) の移行があったが、この例は脳動脈瘤破裂による脳内血腫と脳室内穿破があった例であり、術後血腫の周囲は、CT で増強効果が認められた。この 4 例は、脳室壁の障害程度に差があり、いろいろな結果になったと思われる。脳室炎の 1 例は、炎症の寛解期には移行がなく、増悪の時期に移行が認められた。髄液鼻漏は脳孔症があり 5.8  $\mu\text{g/ml}$  の最大値を示した。

結語：1) 脳動脈破裂では、LMOX は脳槽髄液に移行しているが、脳室髄液には移行しないか、しても少量である。

2) 脳室内の血腫、脳室炎のあるときは脳室髄液へも移行が促進される。

## 85. Latamoxef (LMOX) の髄液内移行とその臨床的効果の検討

今川健司・野村隆吉・浅井 昭

林 誠之・戸田稻三・川崎道朗

国立名古屋病院脳神経外科

脳神経外科手術の頭蓋内感染症の予防の目的で抗生剤を用いる場合、髄液内に薬剤が高濃度に移行することが望ましい。われわれは、LMOX の全身投与を行ない、髄液内移行について経時的に検討し、術後感染症予防に対する LMOX の有用性について考察した。

方法および対象：対象は脳腫瘍あるいは脳血管障害で水頭症を来し、脳室腹腔短絡術 (v-p シャント) を施行した 10 症例で、感染症の発生はみられなかった。LMOX は 1g を 30 分で点滴静注した。v-p シャントのバルブを穿刺し脳室内髄液を経時的に採取、同時に採血し、その濃度を測定した。

結果：LMOX の血中濃度は投与開始後 1 時間で 32.2~74.7  $\mu\text{g/ml}$  と最高値に達し、5 時間の経過中に急激な減少をみた。髄液中濃度は 10 例中 9 例に測定可能であった。投与 1 時間後 0~4.15  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 0~5.62  $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間値 0~5.76  $\mu\text{g/ml}$ 、5 時間値 0~5.62  $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間値 0~4.14  $\mu\text{g/ml}$  であった。髄液中濃度は症例により著明な差があったが、投与開始 3 ないし 5 時間後に最高値に達し、髄液中に移行した LMOX の減少は緩慢であった。髄液内移行度は髄液組成よりも、血液、脳および髄液関門の破綻が予想される症例でよかった。

考察：従来のセフェム系抗生物質と比べ、頭蓋内感染症の起炎菌として問題となるグラム陰性菌および最近注目されている嫌気性菌に対して、LMOX 髄液中濃度が MIC 80 を上回る可能性があり、脳外科疾患の術後感染防止に効果が期待できると考えられる。

## 86. ラタモキセフナトリウム (LMOX) の胸腔内臓器移行について

木村次郎・今泉宗久・秋山清次

内田達男・川原勝彦・近藤達平

名古屋大学第二外科

オキサセフェム系抗生物質 ラタモキセフナトリウム

(LMOX) は、 $\beta$ -ラクタマーゼに安定で、嫌気性菌やグラム陰性桿菌にも強い抗菌力をもつ。しかし、本剤の胸腔内臓器への移行に関する臨床知見は少ない。われわれは、本剤の胸腔内組織移行を測定し、呼吸器感染症の治療と予防に対する有用性を検討した。

対象は、肺癌 9 例、自然気胸 3 例など計 22 例で、うち 21 例に開胸術が施行された。全例が、LMOX 皮内反応陰性であった。LMOX 1g を生食 50 cc に溶解し、麻酔導入と同時に 1 時間で点滴静注した。投与開始後 30 分ごとに採血。開胸後、経時的に正常部肺組織を採取し、肺摘出後直ちに病巣部肺組織、区域気管支、細気管支を採取した。LMOX の濃度測定は、吉田らの大型平板による Agar Well 法を用いて行なった。

LMOX 1g 点滴静注後の血清中濃度は、1 時間後最高 (平均 77.4  $\mu\text{g/ml}$ ) となり、2 時間後 33.0  $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 20.8  $\mu\text{g/ml}$  と順次減少した。正常部肺組織では、1 時間後 34.5  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 14.6  $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 3.8  $\mu\text{g/ml}$  であった。病巣部肺組織、区域気管支、細気管支も、ほぼ同様の値を示した。

LMOX 1g を 1 時間で点滴静注して得られる肺内濃度は、2 時間にわたり 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上に保たれ、3 時間 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上に保たれると推定された。臨床分離株に対する LMOX の MIC を考慮すれば、1 日 2 回の LMOX 1g の点滴静注は、術後の呼吸器感染症予防に有用であり、緑膿菌やブドウ球菌などによるものを除いた大部分の呼吸器感染症の治療に対しても充分有効であろうと示唆された。

## 87. Cefotiam の肺組織への移行について

藤本祐三郎・池田 正人・前田 元

多田 弘人・三好新一郎・北川陽一郎

藤井 義敬・大野喜代志・南城 悟

中原 数也・門田 康正・川島 康生

大阪大学第一外科

目的：肺切除術後において感染予防を目的としてセフェム系抗生物質 Cefotiam (以下 CTM と略す) を使用した場合の本剤の肺組織への移行性について検討を加えたので報告する。

方法：肺癌手術症例 5 例を対象とし、開胸施行後、CTM 1g を one shot 静注し、その後肺動脈を結紮するまで経時的に採血を行ない、同時に摘出予定肺葉より健全と思われる部位を採取した。血中 CTM 濃度は *P. mirabilis* ATCC 21100 を用いたアガーウェル法による Bioassay にて測定した。肺組織内濃度は下記のように算出した。すなわち摘出肺組織をホモジネート後同様の方

法にて CTM 濃度を測定し、また同時にホモジネート中のヘモグロビン濃度より含有血液量を算出、これに含まれる CTM 量を補正したものを肺組織内濃度とした。

結果：CTM の血中濃度は one shot 静注後経時的に減少し、15 分後 73.2  $\mu\text{g/ml}$ 、60 分後 25.6  $\mu\text{g/ml}$ 、120 分後 9.40  $\mu\text{g/ml}$ 、300 分後は 1.2  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。肺組織内濃度は、15 分後 12.3  $\mu\text{g/g}$  であり、30 分後および 60 分後は 21.6  $\mu\text{g/g}$ 、24.1  $\mu\text{g/g}$  と高値を保ち、その後徐々に減少し、120 分後 15.1  $\mu\text{g/g}$ 、300 分後には 3.9  $\mu\text{g/g}$  の値を示した。

考案：肺は血液を多量に含んでいる組織であるため今回肺組織内濃度測定に際し、肺内血液に含有される CTM 量を考慮し、これを補正した。この方法より得られた肺組織内濃度変化は血中濃度変化に比べて緩徐であり、one shot 静注後 60 分から 90 分にかけて血中濃度に近づき、その後血中濃度を上回る傾向を示した。このことより CTM は血中より肺組織へ移行した後肺にて保持されることが示唆された。

## 88. 開心術における予防的抗生物質投与法の検討

渡辺浩次・蔡 垂昇・倉橋 真人

服部良信・小沢勝男・杉村修一郎

名古屋保健衛生大学胸部外科

目的：人工心肺 (CPB) 使用時を中心にセフオチアム (CTM) の血中および尿中濃度を測定し、開心術における適切な抗生物質の予防的投与法を検討した。

方法：CTM を予防的に投与した成人開心術症例は以下の 2 群に分けられた。第 1 群 (10 症例)：術前 (2 時間) CTM 1.0 g を筋注し、CPB 開始 1 時間後、ICU 掃室時、以後 6 時間ごとに 20 mg/kg を 1 時間で点滴静注した。第 2 群 (7 症例)：CTM 20 mg/kg を O.R. 入室約 2 時間前、手術開始時、CPB 開始約 4 時間後 (すなわち、7 a. m., 10 a. m., 3 p. m.)、以後 6 時間ごとに 1 時間で点滴静注した。両群とも麻酔導入後より定期的に採血、採尿し、Bioassay にて CTM 血中および尿中濃度を測定した。

結果および考案：1) CPB 開始時の CTM 平均血中濃度は第 1 群で  $2.78 \pm 1.55 \mu\text{g/ml}$ 、第 2 群で  $55.1 \pm 30.5 \mu\text{g/ml}$  と第 2 群で有意に高値を示した。

2) CPB 中の CTM 血中濃度および尿中排泄は興味ある変化を示した。第 1 群では CTM 血中濃度は CPB とともに一過性に増加傾向を示し、CPB 中その濃度が維持された。第 2 群では CPB 開始に一致する増加傾向は認められなかったが、血中濃度の低下率は CPB 中明

らかに減少していると考えられた。CPB 中の尿中 CTM 排泄率は両群とも明らかに低下しており、これが血中濃度低下率の減少の主な要因と考えられた。

3) ICU 掃室時の平均 CTM 血中濃度は第 1 群で  $10.8 \pm 6.04 \mu\text{g/ml}$ 、第 2 群で  $19.2 \pm 7.69 \mu\text{g/ml}$  で第 2 群で有意に高値を示した。

結語：今回のわれわれの研究による術中を通し、より高い血中濃度を維持できた第 2 群の投与法が予防的抗生物質の投与法としてより好ましいと考えられた。

## 89. 開腹手術における術後感染予防としての Cefmetazole の効果

岡山大学第一外科関連病院化学療法研究グループ

小長 英二・淵本定儀・木村秀幸

清水 準也・岡田康男・宮田信照

近藤 慶二・萱田静海・井出愛邦

小谷 穰治・畠山哲朗・宇野和昌

折田洋二郎・惣路照通・坂井邦典

桑田 康典・坂本昌士・八木 健

徳田 直彦・間野清志・折田薫三

昭和 56 年 11 月より 1 年間、岡山大学第一外科関連 17 施設において開腹手術を受け、CMZ が投与された症例を調査対象とし、感染予防効果と感染症発生時の分離菌の状態を検討した。投与法は術前 2 g、術中あるいは術後 2 g、翌日より 1 回 2 g、1 日 2 回点滴静注を視察とした。

各施設より集積された投与例は 401 例あり、手術部位は上腹部 (食道・胃) 147 例、中部 (肝、胆、脾、小腸) 136 例、下腹部 (結腸、直腸、肛門) 102 例、その他 16 例であり、risk よりみると good 142 例、fair 211 例、poor 48 例、汚染度からみると無菌 30 例、準無菌 279 例、汚染 92 例であった。CMZ の平均投与日数 8.6 日、平均投与量は 33.2 g であった。

以上の症例における創感染の発生例は 11 例 (2.7%) (上：1 例、中：5 例、下：5 例) であり、創感染発生時の膿より、*St. faecalis* 6 株、*Ent. cloacae* 4 株、*Ps. aeruginosa* 4 株、*B. fragilis* 2 株、*E. coli*、*St. aureus*、*Ent. aerogenes*、*Ser. marcescens*、*Cit. freundii* 各 1 株、その他 3 株、計 24 株が分離された。CMZ の MIC 測定 ( $\mu\text{g/ml}$ ) を行なったところ、*Ent. cloacae* 4 株 > 100、*St. faecalis* 6 株 > 100、*Ps. aeruginosa* 4 株 > 100 と低感受性であった。*E. coli* は 0.20 と低い MIC 値であったが、*St. faecalis* との複数菌感染であり、*B. fragilis* は 50

と低感受性株であり、また *St. faecalis* との複数菌感染例でもあった。

### 90. 化膿性腹膜炎に対する Cefotetan と Cefmetazole の二重盲検法による薬効比較試験

谷村 弘・小林展章・加藤仁司  
斎藤 徹・黄 文芳・日笠頼則  
京都大学第二外科

消化管穿孔による化膿性腹膜炎 122 例、外傷性腹膜炎 4 例、胆汁性腹膜炎 7 例、術後腹膜炎 7 例、腹腔内膿瘍 6 例、総計腹膜炎 146 例(除外、脱落 4 例を除く)を対象とし、Cefotetan (CTT) 1日 2g と Cefmetazole (CMZ) 1日 4g との二重盲検比較試験を施行し、以下の成績を得た。

- 1) 解析対象例の背景因子として、性別、年齢、体重、診断名、原発巣、病型、重症度、腹水量、分離菌には CTT, CMZ 両薬剤群間に有意の差を認めなかった。
- 2) 主治医判定による臨床効果は、CTT 群の有効率 82%, CMZ 群 74% で、両薬剤群間に有意差を認めなかったが重症例や胃・十二指腸穿孔例では CTT 群の有効率は CMZ 群のそれより優れていた。
- 3) 委員会判定による総合臨床効果は、CTT 群の有効率は 86% で、CMZ 群の 82% との間に差は認められなかったが、著効例については CTT 群 53%, CMZ 群 38% と CTT 群が優れた傾向が認められた。
- 4) 化膿性腹膜炎に限ってみた場合、除外菌を含まない症例、あるいは腹水中に細菌が検出された症例、投薬開始時の腹水量が 100 ml 未満など比較的均一な症例については CTT 群の有効率または著効率が CMZ 群より優れた傾向を示した。
- 5) 分離菌の消失率をみた細菌学的効果は CTT 群 68%, CMZ 群 74% と差を認めなかったが、グラム陰性菌の消失率は、CTT 群 98%, CMZ 群 86% と、CTT 群に有意に優れた成績を示した。
- 6) 副作用および臨床検査値の異常例は両薬剤群間に有意の差はみられなかった。

### 91. 急性皮膚感染症に対する BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) vs. Amoxicillin の二重盲検試験

梅村 茂夫・洲脇 正雄・野原 望  
荒田 次郎・武井 洋二・山本康生  
中川昌次郎・三好 薫・中川俊文  
西原 修美・山田真理子・平松博子  
田中 章・武 誠・多田順治  
中北 隆・柏 尚裕・荒川謙三  
大熊 登

岡山大学皮膚科教室、他関連 12 施設

目的：急性皮膚感染症を対象として BRL 25000 (BRL) の有用性を検討するため Amoxicillin (AMPC) との二重盲検法により比較した。

対象および方法：16 歳以上の成人で、癰、疔腫症、癰、蜂窩織炎、リンパ管炎、発赤腫脹を伴う二次感染(感染粉瘤を除く)を対象とし、BRL (1錠中 AMPC 250 mg + Clavulanic acid 125 mg) あるいは AMPC (1錠中 AMPC 250 mg) を 1 回 1 錠、1 日 3 回毎食後経口投与した。効果判定は主治医判定(総合効果、有用性、各観察日ごとの改善度)および委員会判定(点数による臨床効果、細菌学的効果)により行なった。

成績：総症例数 218 例のうち効果判定症例数は 187 例(BRL: 92 例, AMPC: 95 例)、副作用検討症例数は 207 例(BRL: 104 例, AMPC: 103 例)であった。主治医による総合効果は、有効率が BRL: 76.1%, AMPC: 63.2% で BRL が AMPC よりも優れている傾向がみられた。また層別解析を行なうと、30~49 歳、重症、成熟、併用薬剤なし、および  $\beta$ -lactamase 産生 *S. aureus* の分離された症例、の各群において BRL が有意に優れていた。有用性、各観察日における改善度には両薬剤間に有意の差は無かった。点数による臨床効果は各観察日とも両薬剤間に有意の差はみられなかった。しかし層別解析において、中等症、未熟の群において BRL の方が有意に優れていた。細菌学的効果は、分離菌の消失率が BRL: 88.9%, AMPC: 71.4% で BRL の方が有意に優れていた。副作用の発現率は BRL: 10.4%, AMPC: 11.7% で有意の差は無かった。以上より皮膚急性感染症に対して BRL 25000 の方が AMPC よりも優れた臨床効果を示しているといえる。

## 92. 肛門周囲膿瘍よりの分離菌とその抗生剤感受性

柴田 純孝・野垣 茂吉  
野垣病院

由良二郎・加藤文彦・品川長夫  
岩井昭彦・石川 周  
名古屋市立大学第一外科

外科領域における皮膚軟部組織感染症の主な疾患としての肛門周囲膿瘍について、その細菌学的検討を行ない、本疾患に対する適切な化学療法のあるかたについて考察を加え報告する。

対象症例は、昭和 57 年 5 月より約 6 か月間に経験した肛門周囲膿瘍で、既に抗生剤投与を受けているものを除外した 55 例である。検体採取は、直接穿刺法にて行ない、速やかに好気・嫌気培養を行なった。抗生剤感受性は、3 濃度ディスク法にて行なった。

結語：肛門周囲膿瘍よりの分離菌では、*E. coli* が最も多く、次いで *Bacteroides* 属、*Klebsiella* 属の順である。しかも、55 症例中 67% は、好気、嫌気性菌の混合感染であった。また、高頻度に検出された細菌に対する抗生剤感受性をみると、好気性菌に対して優れた抗菌力を示す GM は、嫌気性菌に対しては全く耐性であった。また、ABPC、CBPC は、*E. coli*、*Bacteroides* 属には、比較的優れた抗菌力を示すが、*Klebsiella* 属には、ほとんど耐性であった。また、CET、CEZ は、好気性菌には、優れた抗菌力を示すが、嫌気性菌に対しては、抗菌力が弱い。

以上のことより、肛門周囲膿瘍の治療にあたっての抗生剤投与には、*E. coli*、*Bacteroides* 属を中心とした好気、嫌気性菌の混合感染を考慮して選ぶ必要があると考えられる。

## 93. 百日咳に対する Piperacillin (PIPC) の臨床的検討

本廣 孝・田中耕一・古賀達彦  
島田 康・富田尚文・阪田保隆  
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（他 8 施設）

penicillin 系抗生剤である Piperacillin (PIPC) は百日咳菌に対し強い抗菌力を有していることから、本剤を百日咳に投与し、その臨床効果、細菌学的効果および副作用を検討した。

対象は 1981 年 5 月より 1982 年 7 月までに当科および関連病院に入院した生後 2 か月から 6 歳 5 か月の百日咳 30 例で、1 日投与量は平均 100 mg/kg を 3～4 回に分け one shot 静注で平均 8 日間投与した。

臨床効果の判定は主治医による判定のほかに効果判定委員会を設け、咳嗽、吸気笛声、呼吸困難などの主要症状を点数化し、一定の判定基準のもとに効果判定を行なった。またできるだけ百日咳菌を検索し、効果判定の指標としたところ次のような成績を得た。

臨床効果は主治医判定で有効率 89.7%、委員会判定では投与開始 3 日後の有効率は 33.3% と低率であったが、7 日後は 80.0% で主治医と同じく高率であった。

1 日投与量を 100 mg/kg 以下と 101 mg/kg 以上の 2 群に分けての臨床効果をみると主治医判定での有効率は前者 100%、後者 80.0%、委員会判定では投与開始 3 日後いずれの投与群も 33.3%、7 日後では前者 93.3%、後者は 66.7% と低率であったがこれは重症例に投与量が多い傾向にあったことが原因しているものと思われた。

投与開始病日別臨床効果は 8～14 病日群のみ例数が多く 15 例で、他病日群との比較はできなかったが、主治医判定は 92.9%、委員会判定では投与開始 3 日後 26.7%、7 日後 66.7% であった。

細菌学的効果は 1 例のみ判定でき投与開始 3 日後に陰性化した。

30 例に対する主治医の有用性は有用率 83.3% と高率であった。

脱落例 12 例を加え 42 例の副作用は下痢、発疹各 1 例、臨床検査値では GOT、GOT と GPT、および BUN で各々 1 例に異常上昇がみられた。

以上から Piperacillin は百日咳に対し 1 日量 100 mg/kg、分 3～4、one shot 静注で投与すれば良好な臨床効果が期待できると思われるが、今後疾患の重篤度、投与量を少なくしての臨床効果、菌陽性例を増し細菌学的効果を検討する必要がある、できれば第一選択抗生剤との比較試験を実施することにより本剤の百日咳に対する有用性が明確になるであろう。

## 94. 小児科領域における T-1982 の検討

藤井良知・目黒英典・益子 仁  
帝京大学

泉 幸雄・青山 隆蔵  
国立弘前病院

中 沢 進・佐藤 肇  
平間 裕一・近岡秀次郎  
昭和大学, 都立荏原病院

堀 誠・黒須 義宇  
豊永 義清・杉田 守正  
国立小児病院, 東京慈恵会医科大学

久野 邦義・宮地 幸紀  
愛知県厚生連更生病院

岩井直一・種田陽一・溝口文子  
名鉄病院

桜井 実・神谷 斎  
数岡 一吉・清水 信  
三重大学

西村 忠史・高嶋 俊夫  
高木 道生・田吹 和雄  
大阪医科大学

小林 裕・春田 恒和  
黒木 茂一・大倉 完悦  
神戸市立中央市民病院

岡本 喬・宮内 吉男  
高松赤十字病院

古川 正強・岡田 隆滋  
国療香川小児病院

宮尾 益英・関口 隆憲  
徳島大学

喜多村勇・倉繁隆信・脇口 宏  
三野正博・井上正勝  
高知医科大学

松田 博・貴田嘉一・渡部雅愛  
愛媛大学

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

T-1982 の小児科領域における評価について 15 施設の共同研究の結果を公表した。吸収・排泄については 10, 20, 40 mg/kg の one shot 静注を 48 例, 1 時間点滴静注を 32 例について検討した。peak 値は 154.5 μg/ml を最高とし甚だ高く, dose response が明らかで, 半減期は 80 分前後を示す。点滴静注では点滴終了時に  $C_{max}$  がある点以外同様の傾向を示す。尿中排泄は 6 時間までに 60~70% で成人と大差がない。臨床成績は 347 例中 331 例が解析対象とされ, 68% が 4 歳以下の乳幼児で, 男女相半ばした。有意病原菌を証明した A 群 176 例につき主として解析し, 菌不明の B 群 155 例を参考に示した。敗血症・感染性心内膜炎, 3 例全例, 髄膜炎は 1 例有効, 肺炎 72 例で 94% の他, 注射療法を必要とした呼吸器感染症に 88.6% と高い有効率を示した。UTI, 軟部組織感染症の有効率も高く, A 群として 91% であり, B 群についても全く同様であった。

細菌学的効果は完全除菌率は GPC 93.9%, GNB 94.1% であり 4 major GNB に対して 92~100%, 肺炎球菌, 溶連菌 25 例は 100%, 葡菌には 90% と有効性が高い。セラチア, エンテロバクター, 百日咳菌など少数例であるがすべて消失した。1 日投与量は 40~80 mg/kg/日が 247 例と最も多く有効率 93%, 除菌効果は 94% である。1 日投与回数は 3~4 回投与が 317 例とほとんどすべてを占め臨床的有效率 91%, 除菌効果は 94% である。

副作用は下痢 10 例を含め 3.75%, 検査値異常は 29 例に認めたが特別のものはない。前治療無効で本剤に変更して初めて有効であった症例は 60 例 82% と高く, 基礎疾患の有無では無いものは有意差をもって有効率が甚だ高値であった。T-1982 は第 4 群 CEPs に属し小児に有用性が高いと考えられ, その用量は 1 回 20 mg/kg を 1 日 3~4 回静注または点滴静注するのが標準で, 症状により例えば UTI では回数・用量を減じ重症感染では増加するのがよい。

## 95. 新生児・未熟児における Latamoxef の検討

(Latamoxef 周産期感染症研究会)

藤井 良知・柱 新太郎  
帝京大学小児科

吉岡 一・滝本昌俊・丸山静男  
旭川医科大学小児科

砂川慶介・南里清一郎・小佐野淵  
慶応義塾大学小児科

中沢 進・佐藤 肇  
平間 裕一・近岡秀次郎  
昭和大学小児科

堀 誠・黒須 義宇  
豊永 義清・杉田 守正  
国立小児病院感染科

岩井 直一・種田 陽一  
名鉄病院小児科

西村忠史・高嶋俊夫・田吹和雄  
大阪医科大学小児科

小林 裕・春田 恒和  
黒木 茂一・大倉 完悦  
神戸市立中央市民病院小児科

本廣 孝・西山 亨  
富永 薫・山下 文雄  
久留米大学小児科

由良 二郎・鶴賀 信篤  
橋本 俊・林 周作  
名古屋市立大学第一外科

乳児期以上の LMOX の有効性安全性が確立したのでその必要性に鑑み、新生児期の臨床使用につき検討した。

新生児日齢3日まで、4～7日、8日以上3群につき10～20 mg/kg 静注した際の血中濃度は dose response が明らかで、また  $\beta$  phase の  $T_{1/2}$  の著明な延長が日齢の少ないほど認められる。未熟児については一層著明な延長を認めた。1時間点滴静注では終了時に peak 値があるほか、同様の変動が認められる。

6時間までの尿中回収は約40～50%であった。髄液移行は5例の化膿性髄膜炎の経過に沿って測定されたが

急性期に移行の良いのはもちろんのこと、注射後早い時期から高い濃度を示し、血清濃度比最高89%、平均29%であり、新セフェム剤の中では甚だ優れている。

臨床的には116例に投与された。内新生児期は83例で内有意病原菌を検出したものが35例である。臨床的有效率は化膿性髄膜炎5例中4例80%、敗血症9例中8例89%、肺炎10例中8例80%、その他の呼吸器感染症2例、尿路感染症8例、蜂窩織炎1例はすべて有効であった。菌を検出できなかった21例については有効率86%で検出例35例89%と差はない。別に胎内感染22例、術後感染予防5例のすべてが有効例である。参考のため2か月未満の幼弱乳児27例を採用したが24例有効成績を示した。

全例で化膿性髄膜炎10例中8例、敗血症23例中21例有効という良い成績であった。除菌率は44例につき、GPCは11/12、GNBは30/32で、大腸菌、*Klebsiella*、*Enterobacter*、*Serratia*、*H. influenzae*は100%除菌された。これに対し副作用、検査値異常には特別のものはなかったが、ただ出血傾向を2例に認めた。

LMOXは新生児期に安全・有効な抗生剤であり1日標準量は20 mg/kgを1回量として0～3日：1～2回、4～7日：2～3回、8日以降2～4回静注または点滴静注とし、重症では倍量まで増量、化膿性髄膜炎は別途考慮するのがよい。

## 96. 産婦人科領域周産期における Latamoxef の検討

(Latamoxef 周産期感染症研究会)

高瀬善次郎・河本 義之  
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・菅原 卓・林 宏  
北海道大学産婦人科

松田 静治  
順天堂大学産婦人科

張 南薫・福永完吾・国井勝昭  
昭和大学産婦人科

二宮敬宇・金本太珍・長谷川幸生  
多治見市民病院産婦人科

野田 克巳・早崎 源基  
岐阜大学産婦人科

岡田 弘二・金尾 昌明  
保田 仁介・山元 貴雄  
京都府立医科大学産婦人科

本村 龍太郎  
長崎大学産婦人科

今回、われわれは研究会を組織し、周産期の妊産婦における Latamoxef の安全性に関する検討を行なった。

母体血清中の濃度推移は、成人健康者と同様であり、臍帯血清中濃度は1～2時間で peak に達し、12時間ごと数回投与においても、蓄積の傾向はない。また、羊水中移行においても同様蓄積の傾向はみられない。

胎児の髄液移行は 1g i.v. の 12時間ごと 4回投与において 2.5 µg/ml, 7回投与において 1.3 µg/ml, 10回投与において 2.8 µg/ml であり、特に4回投与, 10回投与において、最終投与後3時間 25分と同じ時間であり、測定値もほぼ同じであった。

新生児への残存性は 12時間までは測定可能なものもあり、最高 2.5 µg/ml であったが、24時間後では、すべて n.d. であった。

また、本剤 1～2g i.v. を母体に行ない、乳汁中移行を検討したが、1g 投与においては、4時間で peak 値 0.75 µg/ml, 2g 投与においては3時間で peak 値 1.71 µg/ml を示したが、新生児の1日哺乳量からみても、1日量は 1mg にもたりず、量的には安全である。

臨床に使用された症例は 171 例であり、投与期間は 1～39 日間であったが、有効率は 100% であった。

また、副作用は全例になく、臨床検査値の異常 (s-GOT, GPT 上昇) 1例, 0.6% であった。

新生児の総ビリルビン値異常は 2例, 1.2% であり、またアブガル値異常も 1例, 0.6% にみられたが、他剤に比較して、同様である。

## 97. Fosfomycin sodium の骨盤内臓器移行性

高瀬善次郎\*<sup>1</sup>・白藤 博子\*<sup>1</sup>・清水 哲也\*<sup>2</sup>  
石川 陸男\*<sup>3</sup>・山崎 知文\*<sup>3</sup>・真木 正博\*<sup>4</sup>  
鈴木美千子\*<sup>4</sup>・千村 哲朗\*<sup>5</sup>・長谷川剛志\*<sup>5</sup>  
森崎 伸之\*<sup>5</sup>・横山 幸生\*<sup>5</sup>・鈴木 雅洲\*<sup>6</sup>  
井戸川敏彦\*<sup>6</sup>・佐藤 章\*<sup>7</sup>・穂垣 正暢\*<sup>8</sup>  
井川 名記\*<sup>8</sup>・松本ゆり子\*<sup>8</sup>・張 南薫\*<sup>9</sup>  
福永 完吾\*<sup>9</sup>・国井 勝昭\*<sup>9</sup>・松田 静治\*<sup>10</sup>  
林 茂\*<sup>11</sup>・福田 俊子\*<sup>11</sup>・野田 克巳\*<sup>12</sup>  
早崎 源基\*<sup>12</sup>・岩砂 真一\*<sup>12</sup>・長谷川幸生\*<sup>13</sup>  
二宮 敬宇\*<sup>13</sup>・岡田 弘二\*<sup>14</sup>・金尾 昌明\*<sup>14</sup>  
山元 貴雄\*<sup>14</sup>・保田 仁介\*<sup>14</sup>・一條 元彦\*<sup>15</sup>  
島本 郁子\*<sup>15</sup>・久間 正幸\*<sup>15</sup>・古屋 義幸\*<sup>15</sup>  
森山 郁子\*<sup>15</sup>・石橋 尚武\*<sup>15</sup>・杉本 修\*<sup>16</sup>  
神吉 秀一\*<sup>16</sup>・土居荘之介\*<sup>16</sup>・田中 泰吉\*<sup>16</sup>  
後山 尚久\*<sup>16</sup>・野田起一郎\*<sup>17</sup>・佐々木秀敏\*<sup>17</sup>  
吉田 威\*<sup>17</sup>・堀井 高久\*<sup>17</sup>・山田 文夫\*<sup>18</sup>  
竺原 俊行\*<sup>18</sup>・播磨 昌幸\*<sup>18</sup>・島本 雅典\*<sup>18</sup>  
小林 裕\*<sup>19</sup>・春田 恒和\*<sup>19</sup>・高島 英世\*<sup>20</sup>  
津田 信代\*<sup>20</sup>・湯浅 充雄\*<sup>21</sup>・平林 光司\*<sup>22</sup>  
岡田 悦子\*<sup>22</sup>・前田 一雄\*<sup>23</sup>・富永 好之\*<sup>23</sup>  
白川 光一\*<sup>24</sup>・渡辺比奈子\*<sup>24</sup>・山辺 徹\*<sup>25</sup>  
本村龍太郎\*<sup>25</sup>・高村 慎一\*<sup>25</sup>・森 一郎\*<sup>26</sup>  
山田栄一郎\*<sup>26</sup>・饑保 善英\*<sup>26</sup>・沖 利貴\*<sup>26</sup>

\*1 川崎医科大学産婦人科,

\*2 旭川医科大学産婦人科,

\*3 旭川赤十字病院産婦人科,

\*4 秋田大学産婦人科,

\*5 山形大学産婦人科,

\*6 東北大学産婦人科,

\*7 仙台社会保険病院産婦人科,

\*8 東京船員保険病院,

\*9 昭和大学産婦人科,

\*10 順天堂大学産婦人科,

\*11 川崎市立川崎病院産婦人科,

\*12 岐阜大学産婦人科,

\*13 多治見市民病院産婦人科,

\*14 京都府立医科大学産婦人科,

\*15 奈良県立医科大学産婦人科,

\*16 大阪医科大学産婦人科,

\*17 近畿大学産婦人科,

\*18 大阪市立母子センター産婦人科,

- \*19 神戸市立中央市民病院小児科,
- \*20 神戸市立中央市民病院産婦人科,
- \*21 姫路赤十字病院産婦人科,
- \*22 国立福山病院産婦人科,
- \*23 鳥取大学産婦人科,
- \*24 福岡大学産婦人科,
- \*25 長崎大学産婦人科,
- \*26 鹿児島大学産婦人科,

張 南薫・福永完吾・国井勝昭  
昭和大学産婦人科

林 茂・福田 俊子  
川崎市立川崎病院産婦人科

野田克巳・早崎源基・岩砂真一  
岐阜大学産婦人科

長谷川幸生・二宮 敬字  
多治見市民病院産婦人科

岡田 弘二・金尾 昌明  
山元 貴雄・保田 仁介  
京都府立医科大学産婦人科

一條元彦・島本郁子・久間正幸  
奈良県立医科大学産婦人科

杉本 修・土居荘之介・後山尚久  
大阪医科大学産婦人科

野田起一郎・吉田 威・佐々木秀敏  
近畿大学産婦人科

山田 文夫  
大阪市立母子センター産婦人科

小林 裕・春田 恒和  
神戸市立中央市民病院小児科

高島 英世・津田 信代  
神戸市立中央市民病院産婦人科

湯 浅 充 雄  
姫路赤十字病院産婦人科

高瀬善次郎・白藤 博子  
川崎医科大学産婦人科

平林 光司・岡田 悦子  
国立福山病院産婦人科

前田 一雄・富永 好之  
鳥取大学産婦人科

白川 光一・渡辺比奈子  
福岡大学産婦人科

山辺 徹・本村龍太郎・高村慎一  
長崎大学産婦人科

森 一 郎・山田栄一郎  
鹿児島大学産婦人科

FOM は産婦人科感染症から分離された *E. coli*, *S. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Peptococcus* に対し, MIC 80 でそれぞれ 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 25  $\mu\text{g/ml}$ , 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の抗菌力を示した。この成績は CEZ, ABPC に比べ弱い成績であった。

FOM 2 g I.V., 2 g 1 hr. D.I.V. により子宮腔部, 子宮頸部, 子宮内膜, 子宮筋層, 卵巣, 卵管, 骨盤死腔への移行性を *Proteus* (MB-838) を検定菌とする薄層カップ法で検討した。I.V. では, 上述の組織へ 30 分から 50 分で, 90~180  $\mu\text{g/g}$  濃度移行がみられた。また, D.I.V. では, 1 時間から 1.17 時間で, 69~113.7  $\mu\text{g/g}$  の移行であった。

死腔腔には I.V. で 67.2  $\mu\text{g/ml}$ , 1.75 時間, D.I.V. で 50  $\mu\text{g/ml}$ , 2.75 時間とそれぞれ最高濃度に達し, 10 時後にも 10  $\mu\text{g/ml}$  の濃度がみられた。FOM の抗菌力, 薬動力学的解析から, FOM は産婦人科領域における感染症に対する有効な抗菌物質の一つと考えられる。

## 98. 産婦人科領域における Fosfomycin sodium(FOM-Na)の臨床的検討

Fosfomycin sodium 産婦人科研究会

(代表: 川崎医科大学産婦人科 高瀬善次郎)

松田 静治・柏倉 高  
順天堂大学産婦人科

清水哲也・石川睦男・山崎知文  
旭川医科大学産婦人科

真木 正博・鈴木美千子  
秋田大学産婦人科

千村 哲朗・森崎 伸之  
山形大学産婦人科

鈴木 雅洲・佐藤 章  
東北大学産婦人科

穂垣正暢・松本ゆり子・井川名記  
東京船員保険病院産婦人科

産婦人科領域における Fosfomycin sodium (FOM-Na) の有用性の評価を目的として、全国的な規模での研究会を組織し、本剤の臨床効果、細菌学的効果ならびに副作用を検討し、有効性と安全性の評価を行なうとともに臨床分離株に対する MIC を測定した。

対象疾患は子宮内感染、子宮付属器炎、骨盤内感染および外性器感染で、投与量、投与方法は1日 2~4 g を2回に分けて点滴静注することを原則とした。効果判定は臨床の効果、細菌学的効果から著効、有効、無効の3段階で判定した。

本剤が投与された総症例 210 例のうち、1日1回投与例、投与期間が3日以内の症例などを除いた 158 例について検討した。総合臨床効果は著効 35 例、有効 107 例、無効 15 例、不明 1 例で、有効率は 90.4% であった。疾患別有効率は、子宮内感染 91.8% (45/49)、子宮付属器炎 90.9% (30/33)、骨盤内感染 87.0% (40/46)、外性器感染 100% (18/18)、その他 81.8% (9/11) で、起炎菌別有効率はグラム陽性菌 91.2% (52/57)、グラム陰性菌 94.6% (70/74)、嫌気性菌 82.8% (24/31) の成績を得た。副作用は総投与例 210 例中、口唇しびれ感 2 例、舌しびれ感、発疹、悪心、頭痛各 1 例の計 6 例 (2.9%) にみられ、臨床検査値の変動も GOT、GPT の上昇などが 10 例 (4.8%) に認められた。

FOM-Na は産婦人科領域におけるグラム陽性菌、グラム陰性菌ならびに嫌気性菌による性器感染症に対し優れた臨床効果を示した。

## 99. 口腔外科領域の各種急性感染症に対する LMOX の臨床成績

神谷祐二・水野和生・甲村雄二  
高井克憲・深谷昌彦

愛知学院大学歯学部第一口腔外科学教室

塩野義製薬によって開発されたオキサセフェム系抗生物質 LMOX を口腔外科領域各種急性感染症に応用する機会を得たので、本剤の成人における臨床成績について報告した。

対象患者は昭和 57 年 4 月~9 月の 6 か月間に加療した 37 症例である。疾患の内訳は顎骨骨炎 19 例、歯槽骨炎 3 例、口腔底炎 6 例、智歯周囲炎 3 例、歯性上顎洞炎 4 例、術後性上顎嚢胞感染例 2 例であり併発症は認めなかった。投与法は 1 回 1 g、1 日 2 回 one shot 静注とした。臨床効果判定は投与開始後 3 日目に、主治医の主観的判定および点数判定を行なった。点数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の報告書の判定基準に従った。さらに臨床効果と副作用を加味し、

臨床的有用性について検討を加えた。

臨床成績：主治医の主観的判定で 89.2%、点数判定においても 91.9% と高い有効率を得た。他剤使用後の炎症にも 86.7% とかなり高い有効率を示した。検出菌はグラム陽性球菌が多く、嫌気性菌との混合感染例も認められた。検出菌の MIC と臨床的有効性について特異な関連は認められなかった。副作用は胸内苦悶 1 例、発疹 1 例、顔面熱感 1 例、下痢と強度の血管痛を伴ったもの 1 例であった。また血液検査、尿検査などに異常は認められなかった。

以上より LMOX は口腔外科領域各種急性感染症に対し、有用性の高い薬剤であると考えられる。

## 100. Cefotiam の耳鼻咽喉科領域における基礎的研究

藤巻 豊・河村正三・杉田麟也

順天堂大学耳鼻咽喉科学教室

出口 浩一

東京総合臨床検査センター

目的：Cefotiam (CTM) の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性を基礎的に検討する目的で、CTM の組織移行につき検討した。

方法：CTM 0.5~2.0 g を one shot 静注し、口蓋扁桃、上顎洞粘膜、中耳分泌物および血清中の CTM 濃度を測定した。中耳分泌物は paper disc 法で、口蓋扁桃、慢性副鼻腔炎上顎洞粘膜はホモジナイズ後に上清を薄層カップ法またはアガーウェル法を使用し、CTM 濃度を測定した。測定培地は Diagnostic sensitivity test agar (pH 8) で、検定菌には *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を用いた。検体希釈液は、血清の場合は人血清またはモノトロール 1、各種組織は 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で 5 倍希釈を、また膿は 200  $\mu$ g/ml トリプトニンにて 37°C 2 時間処理を行なった。

結果：1) 口蓋扁桃内濃度：CTM 0.5 g 静注 11 例 (小児)、1 g 静注 7 例、2 g 静注 2 例で実施した。0.5 g、30~40 分：11.2~28.3  $\mu$ g/g、45~60 分：1.8~7.4  $\mu$ g/g、120 分：0.6  $\mu$ g/g、1.0 g、60 分：1.7~2.6  $\mu$ g/g の口蓋扁桃内濃度であった。

2) 慢性副鼻腔炎上顎洞粘膜内濃度：局麻下に粘膜を摘出した。1 g 静注 10 例、2 g 静注 1 例で実施した。1 g 例、30~40 分：10~13  $\mu$ g/g、60 分：6.0~8.3  $\mu$ g/g、120 分：2.8~2.9  $\mu$ g/g であった。

3) 慢性化膿性中耳炎分泌物内濃度：6 例に 1.0 g 静注を行なった。重症例、中等症例では、60 分：7.3~20.2  $\mu$ g/g、90 分：12.7  $\mu$ g/g、270 分：5.7  $\mu$ g/g、360

分: 3.3  $\mu\text{g/g}$  であった。

むすび: CTM は口蓋扁桃, 上顎洞粘膜, 耳漏への移行は良好であり, 感受性分布を考えると, 耳鼻咽喉科領域感染症には有効な薬剤と考える。

### 101. Cefotiam の化膿性中耳炎に対する薬効評価—Cefazolin との比較対照試験

馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

岩沢 武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

河村 正三

順天堂大学耳鼻咽喉科

水越 治

京都府立医科大学耳鼻咽喉科

Cefotiam (CTM) の化膿性中耳炎に対する有用性を評価するため Cefazolin (CEZ) を対照薬とする well-controlled trial を全国 20 施設の研究機関において実施した。CTM, CEZ とともに 1 回 1g を 1 日 2 回静注にて 7 日間投与した。両薬剤は白箱に納め, 外観上識別不能としたうえ, 無作為に割りつけを行ない, 投与時はじ

めて主治医がどちらの薬剤かを知り得るようにした。

総症例数は 146 例 (CTM 群 77 例, CEZ 群 69 例) であり, 背景因子について群間に偏りを認めなかった。慢性化膿性中耳炎急性増悪例における総合臨床効果 (主治医判定) では CTM 群の有効率 64.3% (36/56), CEZ 群 49.0% (24/49) で, CTM が優れる傾向 ( $P < 0.1$ , MANN-WHITNEY 以下同様) を示した。有用性判定では, CTM の満足以上 60.7% (34/56) に対し, CEZ は 40.8% (20/49) であり, CTM が有意 ( $P < 0.05$ ) に優れていた。細菌学的効果については, CTM の除菌率 (消失および一部消失) 83.7% (41/49), CEZ は 65.0% (26/40) であった。分離菌については, *S. aureus* が最も多く, 両剤の抗菌力を測定した結果, *S. aureus* に対する  $\text{MIC}_{80}$  は CTM 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , CEZ 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。*S. aureus* が単独に分離された慢性中耳炎急性増悪症において CTM の有効率 90.5% (19/21) に対し CEZ は 61.1% で, CTM が有意 ( $P < 0.05$ ) に優れていたが, これは MIC の差が反映された成績と理解される。

副作用および臨床検査値異常が認められた症例は CTM 群 3 例 (3.9%, 3/77), CEZ 群 5 例 (7.2%, 5/69) であった。

以上の成績から, CTM は化膿性中耳炎に対し, 有用性の高い薬剤であると結論された。