

第 31 回日本化学療法学会総会

会期：昭和 58 年 6 月 1～3 日

会場：サンケイホール、毎日ホール、毎日文化ホール

会長：酒井克治（大阪市立大学医学部教授）

一 般 演 題 (Ⅲ)

177. β -lactamase test の臨床的意義と問題点

本田 一陽・井田 士朗
西岡 きよ・滝島 任
東北大学医学部第 1 内科

β -lactamase test の有用性を β -lactam 剤の臨床効果と比較検討し、次の結果が得られた。

1) 日本製薬社製 disc は、① PCG, CEZ, Nitrocefin (NC) いずれでも disc 化により基質安定性が保たれた。② PCG, CEZ disc は CER を 100 とする RV_{max} で 2.8～403 に示された各標準株 (*P. morgani* 1510, *P. inconstans* 1704, *P. vulgaris* 1427, *E. coli* 609, *C. freundii* GN 7391, *E. cloacae* IFO 12937 C) の 10^{-1} ～ 10^{-2} 希釈粗酵素にも感受性であった。③ NC の方が β -lactamase に高感度であるが、 β -lactam 剤感受性との相関では PCG, CEZ 基質分解の方が優れていた。④したがって臨床検査では Nitrocefin で β -lactamase を check し、PCG および CEZ disc で β -lactamase 型別および β -lactam 剤感受性の傾向がつかめる。

2) 臨床：①臨床分離菌について呼吸器と全検体ではその分離頻度は異なるが、耐性パターンはほぼ同じであり、また β -lactamase の耐性に占める割合も同じであった。② β -lactamase 産生菌の β -lactam 剤耐性率は平均で ABPC 70%, CBPC 63.9%, CEZ 55.7%, CTM 36.1%, CMZ 34.1%, CTX 22.7%, LMOX 12.1% であった。③呼吸器、尿路、耳鼻科感染で、ABPC, CBPC, CEZ, CTM, CMZ に初回選択の β -lactam 剤無効例があった。④約 90% の症例で β -lactam 剤を first choice に検体採取後直ちに使用しているが、 β -lactamase 産生菌感染症ではその有効率は 38.6% であり、また感受性テストと臨床効果が一致したのは約 50% であった。⑤無効例として β -lactamase による耐性菌との混合感染では感受性菌についても消失が得られない、また *S. aureus* のように感受性テスト陽性にもかかわらず無効であった例等が挙げられる。

初回 blind 投与無効例については、次回選択に当たって、① β -lactamase に安定の別の PC, CS 剤、または β -lactamase inhibitor の使用、②他系統の抗生剤への変更、③投与量の増量、または回数増加等を考慮する感受性結果が要求される。 β -lactamase test を採用することにより、菌分離時点で、適切な感受性テストの指標と bedside への報告が可能と考える。

178. Acidmetry Disc および Chromogenic cephalosporin Disc 使用による β -lactamase 簡易検出法の検討

川口 広・中山 一誠
秋枝 洋三・川村 弘志
日本大学医学部第三外科

目的：現在、临床上最も多く使用され、化学療法的主流である β -lactam 系抗生物質に対し、臨床的にも分離頻度の高い菌種間で、近年、耐性株の出現頻度が高くなってきている。その耐性機序において、 β -lactam 環を開裂し、その抗菌力を失活させる酵素である β -lactamase の占める位置は重要である。分離菌株の β -lactamase 産生能をスクリーニングすることは、抗生物質を選択する際に、臓器移行性や薬剤感受性試験とともに重要かつ必要である。しかし従来行なわれている iodometry 法等の β -lactamase 活性測定法では、日常検査には不適である。そこで今回我々は、日常ルーチンにて検査室にて行なえ、また抗生物質選択の一助とするため、簡易ディスクを用い、 β -lactamase 活性の迅速なる検出を試みたので報告する。

材料と方法：使用菌株は 1981 年度後半より外科領域臨床材料より分離された病原菌、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, および *B. fragilis* 各 27 株、計 135 株である。 β -lactamase 活性測定は、PCG もしくは、CER を基質とする Acidmetry disc, および Nitrocefin を基質とする Chromogenic cephalosporin disc の 2 種の方法を用いた。

結論：Acidmetry disc では呈色反応 (-) 45 株、(+) 60 株、(++) 29 株、(+++) 1 株であった。また

Chromogenic cephalosporin disc では (-) 6株, (+) 48株, (++) 71株, (+++) 10株であり, 両ディスクの一致率は 45.2% であった。

β -lactam 剤の MIC と β -lactamase 活性とは、ある程度相関性が認められた。

これらのディスクによる測定法は、臨床分離株の β -lactamase 産生の有無を簡便かつ迅速に判定でき、日常の検査室での有用性は高いと思われ、感受性試験とともに、薬剤の選定において重要な情報となり得る。

179. 疫学的解析への導入を目的とする新しいプラスミド DNA 簡便抽出法

長野由紀子・高橋信二・菅野治重
千葉大学検査部

プラスミドの関与する薬剤耐性菌の出現は、多剤耐性菌の院内汚染の危険性を常に伴っている。事実当病院で特定の病棟より多数分離されたゲンタマイシン耐性菌について、それが特定の R プラスミドの流行による院内汚染であったことを報告してきた。われわれはそのようなプラスミドの疫学的研究のためにはプラスミドの分子量の比較や制限酵素処理による切断断片像の比較が有効と考え、プラスミド DNA の抽出法の開発を行なった。

この方法の特徴は、1) 従来より行なわれている CsCl-EB 密度勾配超遠心法を用いず、すべての操作を低速遠心で行なえる。2) 溶菌はリゾチーム、RNase 等の酵素を必要とせず SDS を短時間作用されて行なうが、同時にアルカリ処理を並行させることによりクロモゾム DNA や RNA の脱落を速やかに確実に行なえる。3) 蛋白-染色体結合物, SDS, その他の夾雑物は酢酸ナトリウムおよびクロロホルムにて除いている。したがってフェノールを用いていないため、それに伴うフェノールの蒸留やエーテル抽出を必要としない。4) 制限酵素分析および形質転換にも直接使用できる。などがあげられる。

実際に 4.2~86 Md の 6 種の分子量既知プラスミドを分離し、アガロースゲル電気泳動を行なった成績は分子量と泳動距離に相関が認められ、分子量測定が可能であることを示した。また臨床由来株からはこれまで検出困難とされていた 150 Md 以上の大分子プラスミドも容易に検出し得た。さらにプラスミド R 46, RP 4, および Rms 149 を分離精製し、制限酵素で消化した成績は既知の報告と一致しさらにこれらのプラスミドについて形質転換を試みたところ容易に transformant が得られ、CsCl-EB 密度勾配超遠心法を用いず制限酵素分析や形質転換実験が可能であった。

本法は短時間で多数の検体を処理でき、耐性菌の動向をいち早く把握する必要性のある現状においてプラスミドの疫学的解析に迅速性と簡便性をもたらせたものと考えられる。

180. 感受性ディスクを用いる細菌の薬剤不活性化の簡易推定法(cells-disc-assay system)の検討(続報)

金 沢 裕
豊栄病院内科
倉 又 利 夫
KK=チエー

化学療法の結果は生体側防衛能に加えて菌側の *in vitro* 薬剤感受性 (MIC, MLC など) と、薬剤側としての病巣濃度との関係に影響される。この細菌の耐性因子の一つとしての菌体内不活性化は、MIC に関連して表現されるが、病巣薬剤濃度に影響を与える菌体外不活性化は一般に看過されているが、重要因子の一つであることは否定できない。したがって、とくに菌体破砕、酵素抽出などの操作を加えない条件下で発揮される不活性化を測定することは有意であると考えられる。一方、 β -lactamase の検出には PC-G, Chromogenic cephalosporin が基質として用いられているが、臨床的には起因菌と使用薬剤についての成績が最重要であるが、その測定法は一般化されていない。これらの目的に合う方法として、日常繁用されている感受性ディスク (D) を用いる測定法として、被検菌 D 平板上の菌発育域菌苔上に被検 D をおいて、2 時間後に検定菌接種平板上に移し、出現した阻止円径を対照と比較し、不活性化を定量的に求める方法を報告し、本法は β -lactamase, CP 不活性化の検出、および誘導能の推定に有用なことを報告した (30 回化療総会, 29 回東日本支部総会, 1982)。

今回は本法をさらに迅速化するため、分離平板上の被検菌コロニーを釣菌し、broth で濃厚菌液を調製し、スライド上で 0.045 ml ずつ各種薬剤感受性 D に吸収し、そのまま 37°C に一定時間放置後、原法と同様に検定菌 (*B. subtilis* ATCC 6633) 接種平板に移し、出現した阻止円を対照のそれと同時に測定し、1-阻止帯比 (被検/対照) を不活性化効率とした。各種腸内細菌、*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *B. fragilis*, *C. perfringens* 等、計 58 株と β -lactam 剤 8 種、CP について検討し、1) 37°C 放置は 2 時間で充分なこと。2) 嫌気性菌を含めて β -lactamase 産生および CP 不活性化の測定が可能であり、前法の迅速簡易化の目的に合うことが判明した。

181. 腹部外科領域における嫌気性菌分離状況および嫌気性グラム陰性桿菌の β -lactamase 産生株の分離頻度について

岩井重富・鷹取陸美・高井一光
佐藤 毅・国松正彦・塩野博己
古畑 久・西川 亨・村和嘉子
坂部 孝

日本大学医学部第三外科

益吉 真次・新井 進
ヘキストジャパン総合開発研究所

1977年1月より1982年10月までの腹部外科領域における膿汁および胆汁からの嫌気性菌検出状況を検討した。1977年よりの膿汁の総検体数は1,078検体で、このうち369検体(34.2%)の嫌気性菌を検出した。総検出菌数は2,685株で、このうち577株が嫌気性菌で21.5%を占めている。嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. を主体とするグラム陰性桿菌は60%であった。一方胆汁の総検体数は430検体で、このうち46検体(10.7%)に嫌気性菌を検出した。総検出菌数は1,043株で、このうち68株(6.5%)が嫌気性菌であった。*Bacteroides* sp. を主体とする嫌気性グラム陰性桿菌としてまとめると、従来腹部外科領域において非常に検出頻度の高い菌種である *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* などより検出頻度は高く、主要検出菌中1979年以来第1位を占めている。臨床分離保存の *Bacteroides* 78株についても各種化学療法剤に対する感受性を検討するとともに、CERを基質としたUV法により β -lactamase 産生能を測定した。分離株の内訳は *Bacteroides* sp. 22株, *B. fragilis* 36株, *B. thetaiotaomicron* 15株, *B. distasonis* 5株で, *Bacteroides* sp. では22株中4株(18.2%)が高度(0.1 unit以上)の β -lactamase を産生し, 6株(27.3%)が中等度(0.1~0.01 unit)の産生を示した。*B. fragilis* 36株では7株(19.4%)が高度, 12株(33.3%)が中等度の β -lactamase 活性を示し, *B. thetaiotaomicron* 15株では高度産生株は認められないが, 中等度の産生株が13株(86.6%)認められた。以上検索した78株中, 中等度以上の β -lactamase 産生株は44株で52.6%の高頻度であった。

182. 腸内細菌における Penicillin の CSase 誘導活性

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

三 橋 進

群馬大学医学部微生物学教室

目的:我々はすでに腸内細菌の一つである *E. cloacae* を用いて, β -lactam 剤の CSase 誘導活性に差が認められることを報告している。今回は *E. cloacae* を含む5種の腸内細菌を用い, penicillin 類の CSase 誘導活性を中心に CSase に対する態度や抗菌活性を測定した。

材料および方法:CSase 誘導活性は酵素を誘導的に産生する *P.morganii* T-211, *P. vulgaris* T-178, *P. rettgeri* GN 4430, *E. cloacae* H-27, *S. marcescens* W-24 の5株を用い, その Mid-Log 期の培養液中に種々の濃度の薬剤(PIPC, APPC, ABPC, SBPC, PCG, DMPPC)を加えて2時間培養後の菌体の β -lactamase 活性を測定することによって求めた。

結果:用いた5株のいずれにおいても PIPC, APPC, DMPPC は低い CSase 誘導活性を示したが, 他剤は比較的高い誘導活性を示した。これらの株の CSase に対しては CBPC, DMPPC が最も安定で, 次いで PIPC=APPC \approx ABPC>PCG の順であった。しかし, これら菌株の培養液中では DMPPC, PIPC, APPC が最も安定で, 次いで CBPC \approx SBPC \approx ABPC>PCG の順であった。また各薬剤のこれらの株に対する抗菌力は PIPC, APPC が強く, 次いで CBPC \approx SBPC>ABPC>PCG \approx DMPPC の順であった。

考察:今回の我々の成績から, PIPC や APPC の低い CSase 誘導活性が CSase を誘導的に産生する株に対する秀れた抗菌力の一因となっていることが推定された。

183. 尿路感染症由来グラム陰性桿菌の β -lactamase 産生株について

大庭 浪江・馬淵照子・酒井裕幸
武内美登利・渡辺邦友・上野一恵
岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

全国レベルの UTI の薬効評価のダブルブラインドテスト時に分離したグラム陰性桿菌1,478株の β -lactamase 活性を検討した。その結果 *E. coli* 215株中64.7%, *K. pneumoniae* 86株中66.3%, *K. oxytoca* 25株中60.0%, *E. agglomerans* 24株中41.7%, *E. cloacae*

44 株中 88.6%, *E. aerogenes* 33 株中 87.9%, *C. freundii* 45 株中 91.1%, *C. diversus* 5 株中 40.0%, *S. marcescens* 231 株中 87.4%, *S. liquefaciens* 23 株中 78.3%, *H. alvei* 6 株中 83.3%, *P. mirabilis* 44 株中 18.2%, *P. vulgaris* 36 株中 58.3%, *M. morgani* 49 株中 69.4%, *P. rettgeri* 29 株中 75.9%, *P. stuartii* 12 株中 50.0%, *P. aeruginosa* 310 株中 50.0%, *P. cepacia* 27 株中 37.0%, *P. maltophilia* 44 株中 93.2%, *P. putida* 18 株中 94.4%, *P. stutzeri* 24 株中 58.3%, *A. anitratus* 63 株中 85.7%, *A. lwoffii* 40 株中 52.5%, *A. xylooxidans* 17 株中 47.1%, *A. faecalis* 28 株中 50.0% であった。

β -lactamase 陽性株は年次的に上昇の傾向にあるが、施設により異なっており、高い陽性率を示した施設が認められた。

184. 尿路由来 ABPC 耐性 *E. coli* の β -lactamase について

兼松 稔・加藤 直樹
河田 幸道・西浦 常雄
岐阜大学医学部泌尿器科
橋本 一・三橋 進
群馬大学医学部微生物学教室

目的：1974 年から 1977 年の 4 年間に岐阜大学泌尿器科で分離保存された尿路由来 ABPC 耐性 *E. coli* 89 株について、その R プラスミド (R) の検出を試み、R の存在が確認された株を用いて β -lactamase 活性を種々の基質について測定し、酵素型を解析した。

方法：第 1 次、第 2 次接合伝達を受容菌としては、*E. coli* K 12 X 1037 (RFP 耐性)、X 1037 (NA 耐性) を用いた。 β -lactamase 活性の測定は、2 次伝達を確認した R⁺X 1037 を超音波破碎して得た粗酵素抽出液を用い、spectrophotometry ならびに microiodometry にて行なった。基質として、PCG, ABPC, CBPC, MCIPC, および CER を用いた。

結果：1) 89 株から 48 株の ABPC 耐性 transconjugants が得られた。

2) これらの β -lactamase はすべて penicillinase (PCase) であった。

3) 各 transconjugants の ABPC を基質とした PCase の活性と、ABPC に対する MIC 値とを比較すると、MIC 値の高い株は酵素活性も高い傾向がみられた。

4) PCase の基質特異性を、PCG を 100 とした相対的加水分解速度から比較検討したところ、48 株中 I 型 PCase 44 株 (92%)、MCIPC をよく分解する II 型 3 株

(6%)、CBPC をよく分解する N 型 1 株 (2%) の 3 種類の PCase が分離された。なおこれらの株については、II 型、N 型 PCase に対する抗血清による交叉反応でも酵素型が確認された。

考察：*E. coli* の R 支配の PCase は、大部分が I 型 (TEM 型) PCase であることはよく知られているが、今回検討した尿路由来株においてもほとんどが I 型 PCase であった。しかし II 型 PCase が 48 株中 3 株分離されたことは、特に注目すべき結果であった。しかもこれらの酵素は R 支配であることが確認されたわけで、尿路感染症におけるプラスミドレベルでの薬剤耐性の広がりを示唆するものと解釈される。

185. 薬剤感受性試験からみたクラブラン酸の評価

山根 誠久
東北大学医学部検査部

β -ラクタマーゼ阻害剤として開発されてきたクラブラン酸を細菌検査法で広く実施されているディスク拡散法、および MS-2 自動細菌検査装置で評価検討した。

β -ラクタマーゼ産生の黄色ブドウ球菌、大腸菌を用いた菌増殖曲線からの検討で、クラブラン酸+ABPC の併用効果は確認されたものの、比較的低濃度のクラブラン酸添加では dose-response 効果をもって延長した lag phase の後で菌の再増殖が認められた。各種の臨床検査材料より起炎菌として分離された臨床分離株 460 株についてクラブラン酸 1.0 μ g 添加のブイオン液体培地を用い、MS-2 法にて各種のペニシリン剤、セファロsporin 剤の感受性率推移を評価検討した。培地に添加されたクラブラン酸は比較的速やかにその活性が失われていくため、検査実施日ごとにクラブラン酸を添加する必要があった。グラム陽性球菌における ABPC, PCG の感受性率はクラブラン酸添加によりそれぞれ 39.0%, 27.5% 向上したが、セファロsporin 剤との併用効果は認められなかった。一方、グラム陰性桿菌 (緑膿菌を除く) においては ABPC で 19.5%, SBPC で 21.5% の感受性率上昇がみられ、加えて CET, CEZ との組み合わせにおいても 13.0%, 7.3% の併用効果が観察された。しかし緑膿菌においてはその併用効果がまったくみられなかった。ABPC との組み合わせで感受性率の改善した主たる菌種はブドウ球菌、クレブシエラ菌、大腸菌であった。

臨床材料からの菌分離頻度を加味してこのクラブラン酸を評価すると、ペニシリナーゼに対する効果が主たるものであり、この意味から特にブドウ球菌による感染症

においてその治療成績向上が期待できるものと考えられた。

186. Norfloxacin (NFLX, AM-715) による緑膿菌由来薬剤耐性プラスミドの接合伝達阻害について

平井敬二・保坂雅喜・大森康男
伊藤 明・高木皓一・入倉 勉
杏林製薬中央研究所

伊予部志津子・三 橋 進
群馬大学医学部微生物学教室

目的：薬剤耐性 (R) プラスミドによる耐性菌の増加は臨床上大きな問題であるが、Nalidixic acid (NA) を始めとするピリドンカルボン酸系抗菌剤はRプラスミドの接合伝達を阻害することが知られている。今回我々は、緑膿菌に対し強い抗菌力を有する Norfloxacin (NFLX, AM-715) の緑膿菌におけるRプラスミドの接合伝達に対する阻害について検討した。

方法：Rプラスミドとして不和合性の異なる種々の緑膿菌プラスミドを使用し、菌株として、*Pseudomonas aeruginosa* PAO 株の誘導株を用いた。Rプラスミドの接合伝達は、対数増殖期になるまで増殖させた供与菌、受容菌を適当な比率で混合し、37°C で静置培養することにより行なった。供与菌、受容菌および transconjugant の数は各種の選択培地に出現してくる colony 数から求めた。薬剤によるRプラスミドの伝達阻害率は、薬剤無添加時の伝達頻度 (transconjugant 数/供与菌数) と薬剤添加群の伝達頻度から求めた。

結果および考察：NFLX はRプラスミドの不和合性に関係なく接合伝達を強く阻害した。接合開始 60 分後の接合伝達頻度から各Rプラスミドの接合伝達を 90% 阻害する濃度 (ID₉₀) を求めると、NFLX は 0.13~0.45 μg/ml であり、PPA の 9.5~22 μg/ml、NA の 70~140 μg/ml に比べ非常に低い濃度であった。これらの値は供与菌および受容菌に対する各薬剤の MIC 値と強い相関性を示した。次に供与菌および受容菌に NA 耐性変異株を用いてRプラスミドの伝達阻害を検討したが、供与菌および受容菌に NA 耐性変異株を用いるとRプラスミドの接合伝達は NA による阻害を受けなくなった。しかし、この系においても NFLX は低濃度で接合伝達を阻害した。以上のように NFLX は緑膿菌におけるRプラスミドの接合伝達を低濃度で阻害し、また NA 耐性菌を用いた系でも強い伝達阻害を示し、Rプラスミドの接合伝達に対する強力な阻害剤と考えられた。

187. β-lactamase inhibitor に関する研究

中山 一誠・秋枝 洋三
川村 弘志・川口 広
日本大学医学部第三外科

β-lactamase inhibitor に関する検討を行なった。使用薬剤は基質として PCG, AMPC, CER を使用した。阻害剤としては CVA と MCIPC を用いた。β-lactamase の抽出は常法により、*K. pneumoniae* ATCC 29665, および *E. coli* ML-1410 R よりそれぞれ抽出した。

結果：AMPC を基質として検討すると、*K. pneumoniae*, β-lactamase に対する K_m は 57 (μM), *E. coli*, β-lactamase に対しては 28 (μM) の値を示した。

一方 K_i 値に関しては CVA は *K. pneumoniae* に対しては 0.063 (μM), *E. coli* に対しては 0.25 (μM) の値を示した。

MCIPC の K_i 値は *K. pneumoniae* に対しては 20 (μM), *E. coli* に対しては 16.8 (μM) の値を示した。

考案：CVA は Penicillinase inhibitor としては MIC の成績と一致した優れた阻害効果を示した。MCIPC は Penicillinase type, Cephalosporinase type の両者に阻害効果を示したが cell free system と MIC との間には discrepancy があり、細菌の外膜における透過性に問題点がある。

188. MCIPC および CEZ 耐性のブドウ球菌に対する他剤の抗菌作用

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

目的：MCIPC および CEZ に耐性のブドウ球菌に対する他の諸薬剤の抗菌力を検討した。

方法：1981 年から断続的に当研究所のそれぞれ異なる患者の喀痰を中心とする材料から得た *S. aureus* 54 株のうち 4 株 (7%), *S. epidermidis* 16 株のうち 6 株 (38%) で、MCIPC および CEZ の MIC がいずれも ≥25 μg/ml であった。これら耐性株のうち *S. aureus* の場合は 4 例全部で呼吸器感染症をひきおこし 1 例を死亡させたが、*S. epidermidis* には病原性は確認されなかった。この耐性 10 株に対する他の諸薬剤の MIC を測定するとともに、耐性 *S. aureus* 4 株については以下の検討を加えた。一夜静置培養した菌液を液体培地で 10 倍に希釈し 4 時間振盪培養した後 (菌濃度 10⁸/ml), 例外 (CMZ) を除き 2 時間ごとに培地で 2 倍希釈しつつ培養

した。それに諸薬剤の常用投与方法における血中濃度に近似させた2時間単位の階段状の濃度変化を試験管内に作成し作用させ、生菌数の変化をみた。

結果：MCIPC・CEZ 耐性のブドウ球菌10株に対するABPCのMICは[25~>100 µg/ml, MIC₉₀は100 µg/ml] (以下略記)であり全株耐性であった。CMZでは、[6.25~50, 25]であるが、*S. aureus*に6.25 µg/mlの株が3株含まれるのに対し *S. epidermidis* では ≥ 25 µg/mlの株が5株あった。LCMは[0.2~>100, >100], GMは[≤ 0.1 ~100, 50]とばらつくが耐性株が比較的多かった。MINOは[0.39~25, 1.56]とまずまずであり、VCMは[0.78~6.25, 1.56], FAは[≤ 0.1 ~0.39, 0.2]とすぐれた成績であった。RFPでは ≤ 0.1 µg/mlの株が7株、残りが>100 µg/mlと極端に分かれたが、RFP耐性株はいずれも *S. aureus* であった。耐性のパターンは多様であった。上記両剤耐性の *S. aureus* における生菌数変化の成績は、GM, RFPでは殺菌的である場合と無効とに分かれ、MINOでは静菌的、FAもMICは低いが静菌的、VCM(点静が可として)は全株に殺菌的、CMZでは殺菌的と短時間のみ静菌的の2種の経過があった。

189. Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌について (第2報)

渡辺正治・久保勢津子・長野由紀子
高橋信二・永井 友子・菅野 治重
千葉大学検査部

第30回総会において、昭和56年度千葉大学病院分離のDMPPC耐性(MIC ≥ 8 µg/ml)黄色ブドウ球菌(以後MRSAと略す)について報告した。今回、引き続き57年度の分離菌について報告する。

感受性試験は、微量液体希釈法(基礎培地MHB、接種菌量約 5×10^5 CFU/ml, 37°C 18時間培養)で原則として菌分離時に行なった。

昭和56年度のMRSAは51株(分離率17.1%)であったが、57年度は54株(分離率19%)で、やや増加傾向であった。この菌は、膿からの分離が最も多く23株、次いで耳漏10株で、血液からも分離された。診療科別では、皮膚科、耳鼻科各11株分離され、他の科でも少数分離された。皮膚科では入院患者、耳鼻科では外来患者に多く分離されたが、全体の分離数では、入院患者、外来患者ほぼ同数の分離であった。これらの菌のコアグララーゼ型別は、Ⅳ型が多く41株、Ⅱ型3株、Ⅶ型1株であった。

これらMRSAは、MICでABPCに >8 µg/mlの株

は100%、GMに ≥ 8 µg/mlの株は79.6%、AMKに ≥ 16 µg/mlの株は21.6%、EMに ≥ 8 µg/mlの株は88.9%、LCMに ≥ 8 µg/mlの株は70.4%、CPに ≥ 16 µg/mlの株は77.8%、CETに ≥ 8 µg/mlの株は95.1%、MINOに ≥ 8 µg/mlの株は7.4%にみられた。各薬剤ともにDMPPC感性株に比べ、MICが高く多剤耐性の傾向がみられた。DMPPC以外のペニシラーゼ耐性ペニシリン剤では、MDIPC, MFIPCは ≤ 2 µg/mlで、MCIPCは ≤ 4 µg/mlで全株の発育を阻止したが、MPIPCは、DMPPCのMICが高くなるにつれ、MPIPCのMICも高くなる傾向を認め、CETにも同様の傾向を認めた。VCMではMIC ≤ 2 µg/mlで、FAでは ≤ 0.25 µg/mlで、RFPでは ≤ 0.06 µg/mlですべて発育が阻止された。

DMPPCの30°Cおよび37°Cでの感受性検査では、37°Cでより30°Cで2倍MICが上昇した株は6株、4倍以上上昇した株は28株、不変は3株でみられた。CET, MPIPCでも同様の傾向がみられた。しかし、MCIPC, MDIPC, MFIPCでは、このような性状はみられなかった。

190. メチシリン・セフェム耐性ブドウ球菌に対するセフメタゾールの作用

宇津井幸男・竹之内由仁子・田島政三
三共生物研究所
横田 健・関口 玲子
順天堂大学医学部細菌学教室

近年セフェム耐性黄色ブドウ球菌の臨床における分離率が漸増しているため、その耐性機構を解析するとともに、この種の耐性菌にも抗菌力が強いセフメタゾール(CMZ)の作用機序を追究した。

CMZは臨床由来セフェム耐性の黄色ブドウ球菌71株(化療法でのCEZのMIC値が ≥ 25 µg/ml)に対して1.56~25 µg/mlのMIC値を示し、用いたセフェム系8剤中ではもっともすぐれた抗菌力を有していた。MCIPCとMDIPCとは全体的にはセフェム系より良好な抗菌力を示すものの、両剤にも耐性の株が有り、それらに対してはCMZの方がすぐれた抗菌力を有していた。

上記71株のうち、ニトロセフィン法にて β -lactamase産生が確認された60株を、44°C培養法でPCase産生プラスミドを脱落させ、ABPC 10 µg/mlでは発育しないコロニー(亜株)をレプリカ法で選択した。また亜株が β -lactamase非産生であることをニトロセフィン法で確認後、親株とともに前記 β -ラクタム剤への感

受性を測定した。亜株は 39 株 (65%) 得られたが、このうち 8 株 (20%) は薬剤感受性が感性のレベルにまで回復した。

PCase 産生プラスミド脱落後も耐性度が著明に低下しない残りの耐性亜株 (31 株, 80%) のうち 6 株についてペニシリン結合蛋白質 (PBPs) を 0.1 mM の [14 C]-PCG (通常の 10 倍量) を用いて fluorography にて検討した。耐性亜株にはすべて PBP 2' 付近に 78 K の新しい画分 PBP 2' が出現したが、それらをさらに 10 代以上継代培養して得たそれぞれの感性化株 (DMPPC 3.13 μ g/ml にて選別) と対照の FDA 209 P 株とには PBP 2' は認められなかった。 [14 C]-PCG と DMPPC, CEZ, CTX, CMZ との競合実験により耐性亜株の各画分への結合親和性を調べると、PBP 1, 2, 3 各画分への親和性は各薬剤間にほとんど差が認められなかったが、PBP 2' に対する親和性は CMZ が他剤よりもはるかに高かった。セフメタゾールはこのような耐性株に特有の PBP 2' にも結合親和性が高いので良好な抗菌力を示すものと考えた。

191. アミノ配糖体に耐性を示すブドウ球菌について

野々口律子・生方公子・紺野昌俊
帝京大学医学部臨床病理

中検細菌室レベルで検出されるブドウ球菌に、ディスクを用いた感受性試験で、GM, KM, および AMK に耐性を示す菌株が多くみられたことから、アミノ配糖体耐性菌の検出状況と各種薬剤に対する感受性を検討した。

対象は、GM, AMK に耐性を示した Coag. (-) ブドウ球菌 124 株と、Control として同一期間中に扱った検体より無作為抽出した Coag. (-) ブドウ球菌 192 株である。菌種の同定は、Kloos & Schleifer の分離、日水のマニュアルに基づいて施行した。MIC の測定は、原液と 10^6 cells/ml の接種菌量で行なった。

GM 耐性菌群では、入院患者由来株が 117/124 株を占め、菌種は、*S. epidermidis* (69.4%), *S. haemolyticus*, *S. warneri* (約 10%), *S. auricularis* (1.6%) であった。外来由来株は 7/124 株であった。Control 群では、入院患者由来株が 156/192 株、*S. epidermidis* (58.3%), *S. haemolyticus* (10.4%), *S. warneri* (7.8%), その他 *S. hominis*, *S. auricularis*, *S. capitis*, *S. simulans* (1.5% 前後) が検出され、外来由来株 36/192 株では、*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. warneri* (25~30% 前後) が同率に検出された。GM 耐性株は入

院由来株で 50% 前後と多かったのに比べ、外来由来株では 10% 前後と少なかった。検出菌の検査材料別頻度は、入院由来の耐性菌群では、尿 (36.3%), 唾液 (16.9%), 便 (12.9%) の順、Control 群では、唾液 (24%), 尿 (22.9%), 便 (20.8%) と同頻度であった。

PCG, ABPC, MCIPC の感受性成績は、耐性菌群は Control 群に比較し MIC が高く有意差が認められたが、CEZ, CZX では、有意差はあるものの上述の 3 薬剤程ではなかった。TC, CP および CLDM では、両群間に有意差はなかった。アミノ配糖体 (GM, KM, AMK, DKB, TOB, NTL, HBK) の中で特に TOB と GM の相関をみると GM 感性、TOB 耐性株が、耐性菌群に 2 株 (1.6%), Control 群に 21 株 (10.9%) 認めた。これらは 4'-OH をアデニル化するアデニル転移酵素を産生する菌と考えられた。このことからアミノ配糖体抗生物質で 4'-OH が無い物質なら効力が発揮される可能性が示唆された。よって耐性菌群に対する AMK, NTL, HBK の MIC を調べたところ、NTL, HBK は好感受性を示した。Coag. (-) ブドウ球菌による感染症が生じた場合、これらは臨床的に試みるべき薬剤であると考えられた。

192. ブドウ球菌の薬剤感受性の現況一特にミノサイクリン耐性株出現について

小栗 豊子・佐藤 米子
順天堂大学医学部中検

猪 狩 淳
同 臨床病理

小 酒 井 望
順天堂大学

ブドウ球菌の薬剤耐性化は著しく、薬剤が開発された当時、耐性株は皆無と考えられた CEZ 耐性株や GM 耐性株は現在では高率に分離されるようになった。最近、私共は過去に検出を見なかった MINO 耐性株を分離したので、これらの株を中心にブドウ球菌の薬剤感受性を検討した。

薬剤感受性測定は MIC 2000 システムを用いた。使用培地はミューラーヒントンブロス (Difco) を使い、使用薬剤は MIPIC, CEZ, CMZ, CTX, CZX, GM, AMK, MINO, TC, EM, ST 合剤などを用いた。*S. aureus* のコアグラエ型別は市販の型別用試薬 (デッカ) を使用した。

MINO 感性ブドウ球菌は MIC が 0.39 μ g/ml 以下に分布しており、耐性株は 1.56~6.25 μ g/ml に分布して

いた。これらの耐性株は 1982 年 1 月より 1983 年 4 月までに 24 株分離され、うち 17 株は *S. aureus* であった。由来材料は膿・分泌液由来株 12 株、喀痰が 5 株、咽頭粘液 2 株、尿 4 株、血液 1 株である。*S. aureus* の 17 株中 1 株はコアグララーゼ型 II 型、他はすべて IV 型であった。これらの MINO 耐性株は多剤耐性の傾向が強かったが、CP にはすべて感性であった。コアグララーゼ陰性 MINO 耐性株は AMK に感性のものが多かった。由来患者の臨床的背景をみると、その殆どはβラクタム剤、AGs などの投与を受けていた重症基礎疾患に合併した感染症より分離されていた。

第 3 世代 CEPs などグラム陰性桿菌に強い抗菌作用を有する薬剤が次々と開発されている昨今、その副現象として耐性ブドウ球菌感染症は増加する可能性があり、注意を喚起する必要がある。

193. 最近の血液培養から検出されたブドウ球菌について

川上小夜子・平野光明・鈴木則子

帝京大学医学部附属病院中央検査部細菌検査室

野々口律子・生方公子・紺野昌俊

同 臨床病理

1982 年 1 月より 1983 年 1 月までの期間に、帝京大学医学部附属病院中央検査部細菌検査室で、血液培養より検出されたブドウ球菌について、菌種の分類と各種抗生物質に関する感受性について検討を行なった。検出菌 68 株の菌種の内訳は、*Staphylococcus epidermidis* が 52.9% と多く、*S. aureus* が 25.0%、*S. warneri* 7.4%、*S. haemolyticus* 4.4%、*S. hominis* 4.4% という割合であった。これらの菌の各種抗生物質感受性成績では、*S. aureus* では ABPC に対する高度耐性菌は多いが、MCIPC や MDIPC ではすべての株が 6.25 μg/ml 以下であった。cephem 系薬剤では、CMZ を除いては 100 μg/ml 以上の MIC を示す株がかなり存在し、CMZ でも 25 μg/ml のところに感性菌の MIC とは異なったピークがみられた。アミノ配糖体の KM, GM, AMK に対しては、いずれも二峰性の分布を示していた。

Coagulase 陰性のブドウ球菌では、ABPC には 12.5 μg/ml 前後の MIC を示す株が多く、逆に、MCIPC と MDIPC には 100 μg/ml 前後の MIC を示す株が多かった。cephem 系薬剤では CEZ で耐性菌が少なかったが、CZX, LMOX では 100 μg/ml 以上の耐性を示す株が多かった。アミノ配糖体でも GM や TOB, KM には耐性菌が多く、感性菌がやや多くみられたのは CLDM のみであった。

以上のように、*S. aureus* と Coagulase 陰性ブドウ球菌の各種抗生物質に対する感受性の間には、penicillin 系薬剤と cephem 系薬剤に対する態度がやや異なっていることが明らかにされた。また、アミノ配糖体に対する感受性成績においても、Coagulase 陰性ブドウ球菌では、GM, AMK, KM に耐性を示す菌株の他に GM に感性で TOB と AMK には耐性という 4'-アデニル転移酵素を有する菌が数株みとめられた。そのようなことから、血液から分離される Coagulase 陰性のブドウ球菌が“原病性あり”と判定されるような疾患がますます増加してくるようであれば、その治療法は *S. aureus* と Coagulase 陰性のブドウ球菌とは別に配慮する必要があると考えられた。

194. 山陰地方における化膿性皮膚疾患の原因菌とその抗生物質感受性の現況—ブドウ球菌について—

平田 哲夫・出来尾 哲

島根医科大学医学部皮膚科

目的：化膿性皮膚疾患の最もありふれた原因菌はブドウ球菌である。しかし、その分離状態およびその薬剤感受性は、地域・年代によりある程度の差異があると想像される。このような観点から、今回、山陰地方において、各種化膿性皮膚疾患を対象として、ブドウ球菌の分離状況およびその抗生物質感受性を検索した。

方法：昭和 57 年 9 月 12 日より 12 月 28 日までに、山陰地方 4 病院の皮膚科を受診した 411 症例の化膿性皮膚疾患患者を対象とした。治療開始直前に病巣から検体を採取し、細菌培養によって菌種を同定し、1 濃度ディスク法によって、抗生物質感受性を決定した。感受性を決定した抗生物質は、ABPC, CEX, EM, TC, MINO, CP, CLDM, GM, FA, FOM の 10 種である。

結果：分離された細菌は総計 481 株で、これらのうち、黄色ブ菌が 322 株で最も多く、次いで表皮ブ菌が 79 株であった。ブ菌の抗生物質感受性は、ABPC, EM を除いて高く、表皮ブ菌は黄色ブ菌より感受性が高い。黄色ブ菌でも、伝染性膿痂疹の病巣より分離されたものは、瘤のそれよりも全体に抗生物質感受性が高かった。

考案：山陰地方においても、化膿性皮膚疾患の病巣から分離された細菌の多くは、ブ菌、特に黄色ブ菌であった。ブ菌の抗生物質感受性は、最近の我が国の一般的な傾向に類似していたが、全体的に、山陰地方ではやや高いと思われた。また、伝染性膿痂疹の病巣より分離された黄色ブ菌の抗生物質感受性は、瘤のそれよりも全体的

に高かった。

195. 病原性の明確な黄色ブドウ球菌の抗生物質耐性パターンと本邦における耐性菌分布の現況

松本慶蔵・宇塚 良夫・永武 毅
工藤和治・渡辺貴和雄・力富直人
高橋 淳・鈴木 寛

長崎大学熱帯医学研究所内科

今日、本邦において漸増する黄色ブドウ球菌感染症に注目し、1982年3月より1983年3月にわたる11か月間に全国45施設より送付をうけた、原病性の明確な本菌321株につき抗生物質41種に対する感受性を、日本化学療法学会標準法により測定し、更にコアグララーゼ型別も検討し、次の結果を得た。

1) 321株の内訳は、膿(皮膚炎症、中耳漏、膿胸等)由来138株、喀痰(肺炎最多、慢性呼吸器感染症等)由来102株、尿(複雑性尿路感染症)由来28株、血液(敗血症)由来17株であり、諸外国と同様の由来分布であった。

2) MRSAは約30% ($\geq 25 \mu\text{g/ml}$)、MCIPC耐性菌約20% ($\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$)でCER耐性菌約20% ($\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$)、GM耐性菌約30% ($\geq 25 \mu\text{g/ml}$)であり、MCI耐性菌は、全セフェム耐性菌であった。

3) RFP, MINO, VCM, FAの抗菌力が高く、耐性化率は低く、VCM, RFPで顕著であり、STがこれに続いた。耐性菌由来は尿由来に多く、膿、喀痰は同様で、血液では先記4剤耐性菌はなかった。

4) MCIPC耐性菌の出現率を地域別にみると、東北、中部、九州で略25%台で、近畿がこれに次ぎ、関東10%と低率であった。検体別で見ると、尿、喀痰、膿、血液の順の出現率であった。

5) コアグララーゼ型別を行ない得た296株の成績では、VII, II, N, IIIの順であり、この4型が大半を占めた。地域的に一定の傾向はないが、沖縄ではII型が特に多く認められた。

6) 高温培養での耐性脱落試験(MCIPC)では脱落したものは少なかった(ただし被検27株のみ)。

196. 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性とPhage型別率の年次の推移の検討(1968年~1983年)

青木義雄・小坂 諭・堀 誠
国立小児病院

入院、通院患者のうち、細菌感染症の各症例から分離された黄色ブドウ球菌のうち、起炎菌として有意であると思われた各年次の100株について、 β -lactam系を主体とした薬剤感受性 pattern, Phage 型別率などの年次の推移について検討を行なった。

〔薬剤〕 1) Cephem系—CEZ, CEX, CMZ, CFX, CTM, CTX, CCL, CPZ, CMX, LMOX, 2) PCs系—PCG, ABPC, MCIPC, PIPC, 3) AGs系—GM, DKB, AMK, 4) その他—MINO, EM, FOM, CPの21剤を供試した。

〔結果〕 1) 薬剤感受性 pattern の推移, a) Cephem系10剤: 1世代のCEZの高耐性株は、経年次的に少数増がある。2世代の4剤では、CMZ以外の3剤では、前年との比較でも約10%の増加がみられている。3世代4剤の高耐性株の分布率は比較的多い。b) PCs4剤: 高耐性株の分布率は、PIPCの63%は高いが、他の3剤には大差はない。c) AGs3剤: GM, DKB2剤のMICは、各年次二峰性で、高耐性株も本年の例ではGM:DKBは51:42%である。AMKには約5%とその分布率は低い。その他4剤: MINOの抗菌力は優れており、年次的にも低濃度に集中がある。EM, CPは各年次有意の差はないが、FOMの高耐性株は各年次10%宛の増がある。

2) 1977年から7年間の入院、通院別分離株で、 $25 \mu\text{g/ml}$ 以上耐性株の分布率と交叉耐性株の分布率は入院株に多い。

3) Phage 型別率、1968年はI群が多く、それ以降82年までは、4年を周期としてI群、III群が交互に高い型別率を示していたが、本年は型別可能群、不能群が50%であり、可能群はIII群、雑群、混合群が比較的多く、血清型は、III群は42E, 47/54/75が主であり、雑群は81が殆どである。

〔結論〕 継続して供試した薬剤の感受性 pattern には著変はなく、新世代のCephem系の抗菌活性には大きな期待はもてない。耐性株と、6剤以上の交叉耐性株は入院株に多い。Phage 型別率は可能群、不能群とも50%であり、I群、III群、雑群が比較的多い。

197. 黄色ブドウ球菌におけるアミノグリコシド系 (AGs) 抗生物質の修飾酵素について

山下直子・生方公子・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

黄色ブドウ球菌におけるアミノ配糖体 (AGs) 系抗生物質に対する耐性機構に関して、すでに多くの研究がなされており、私達も、本邦で分離された GM 耐性菌を用いて耐性に関与している plasmid の解析と、AGs の修飾部位についてすでに発表してきた。今回、さらに臨床から分離された、GM には感性であるが AMK と TOB に耐性を示す黄色ブドウ球菌をも含めて AGs の修飾酵素について検討を行なった。

用いた菌株は、recipient の MS 353 株に KM 耐性の plasmid を導入した MS 353 (pTU 512) 株、KM と GM 耐性の plasmid を導入した MS 353 (pTU 053) 株、KM と GM には耐性であるが LVDM には感性の plasmid を導入した MS 353 (pTU 068) 株、GM に感性で AMK と TOB に耐性の TK 729 株である。修飾酵素の精製は、それらの菌株から常法に従って調製した S-100 画分から以下の方法で行なった。すなわち、S-100 画分を DEAE sephadexA-50 に吸着させ、電荷の違いにより分離し、その活性画分を SISO をリガンドとした affinity chromatography に吸着させ、KCl の濃度勾配により溶出させた。活性画分はさらに限外濾過により濃縮し、SephadexG-100 でゲル濾過を行なった。

この方法により、各菌株の各酵素とも、ほぼ均一に精製された。基質特異性および CMR スペクトル、PMR スペクトルの解析から、MS 353 (pTU 512) と MS 353 (pTU 053) 株は 3'-リン酸転移酵素 (APH(3')), MS 353(pTU 053) と MS 353(pTU 068) 株は 2'-リン酸転移酵素 (APH(2')) と 6'-アセチル転移酵素 (AAC(6')) の bi-functional な機能を有する酵素を産生することが明らかにされた。TK 729 株は、基質特異性から 4'-アデニル転移酵素 (AAD(4')) を産生すると推測された。それらの酵素の分子量は APH(3') が 31,000, APH(2') と AAC(6') の bi-functional な機能を有する酵素が 56,000, AAD(4') が 34,000 と計算された。なお、それぞれの酵素の等電点は AAD(4') が pI 4.7 で、その他は pI=4.1 であった。

198. セファロスポリン系抗生剤耐性黄色ブドウ球菌における耐性機構への β -ラクタメースの関与: HPLC, NMR 等による解析

笹津 備規・小原 康治

早坂 健・河野 恵

東京薬科大学第2微生物学教室

目的: 我々は昨年6月の本学会第30回総会において、セフェム系抗生剤耐性のブドウ球菌について報告し、CEZ に対する MIC 値と β -ラクタメース活性値の間に相関が認められる等のことから、CEZ 耐性は β -ラクタメース産生と関連があるのではないかと報告した。今回はこれらブドウ球菌の耐性機構について、更に詳細に検討を行なった。

方法: 実験に使用したブドウ球菌は1979年から、1980年にかけて得られた臨床分離株のうち、セフェム系抗生剤耐性株 SA 1, SA 159, 感受性株 SA 7, ならびにプラスミドマイナスの感受性株 MS 353 を用いた。 β -ラクタメース活性は Perret のヨード法、ならびに河野らの NMR 法¹⁾によって測定した。培養液中の薬剤濃度は高速液体クロマトグラフィを用いて測定した。

成績ならびに考察: CEZ, CER, CET, CMZ に関し各薬剤 2 MIC 含有ブロス中での菌の増殖と培養液中の薬剤濃度の関係について検討を行なった。耐性菌株については CEZ 1/8 MIC 含有ブロス中で 30 分間前処理を行なった。その結果、耐性菌株では CEZ は 2~3 時間で、CER は 8 MIC 加えても 1 時間で薬剤が消失し、その後菌の増殖が認められた。CET では 5 時間まで徐々に薬剤濃度が減少し、それにつれ菌が増殖してきた。CMZ では菌の増殖も薬剤濃度の減少も認められなかった。感受性菌株ではすべての薬剤に対し菌の増殖も薬剤濃度の減少も認められなかった。菌体の β -ラクタメース活性を NMR 法で測定した結果、CEZ, CER, CET の β -ラクタム環が経時的に開裂していくことが認められた。粗酵素液の基質特異性をマイクロヨード法で測定したところ、PCG, CEZ, CER, CET に関してそれぞれ 100, 0.5, 1.3, 0.03% であった。以上の結果から、ブドウ球菌のペニシリンエースはこれら薬剤を微量加水分解することができ、この微量な活性が CEZ, CER, CET の低程度の耐性に寄与していることが明らかとなった。

1) Antimicrob. Agents Chemother. 23 (6), 1983, inpress

199. 産婦人科領域における Cefotaxime
(CAZ, SN401) の臨床的検討

Cefotaxime 産婦人科研究会

(代表: 川崎医科大学産婦人科 高瀬善次郎)

白川光一・城下豊麿・松尾直裕
幾嶋泰郎・内田克彦
福岡大学(産)

清水哲也・石川睦男・柴田繁男
旭川医科大学(産)

鈴木雅洲・佐藤 章・岡村州博
永井 宏・古賀昭子・五十嵐章
中川公夫
東北大学(産)

真木 正博・小川 英次
太田 博孝・大友 公一
秋田大学(産)

千村 哲朗・後 藤 正
山形大学(産)

松田 静治・柏 倉 高
順天堂大学(産)

張 南薫・福永完吾・国井勝昭
丸山正義・青木一石
昭和大学(産)

蜂屋祥一・矢花秀文・小幡 功
森本 紀・中島敏男・導躰敏弘
北川道弘
東京慈恵会医科大学(産)

小原 達也・松井 幸雄
水谷 敏郎・野田 正和
東京共済病院(産)

穂垣 正暢・滝田 研司
帝京大学(産)

白水健士・松本ゆり子・神保恒雄
東京船員保険病院(産)

林 茂・岩田嘉行・中村英世
川崎市立川崎病院(産)

館 野 政 也
富山県立中央病院(産)

長谷川幸生・二宮 敬字
多治見市民病院(産)

野田 克己・早崎 源基
近藤 英明・伊藤 邦彦
岐阜大学(産)

岡田 弘二・金尾 昌明
山元 貴雄・保田 仁介
京都府立医科大学(産)

一條元彦・島本 郁子・新谷雅史
高橋啓一・小坂井秀宣・高山辰男
中島 彰
奈良県立医科大学(産)

野田起一郎・堀井 高久
近畿大学(産)

青河寛次・山路邦彦・杉山陽子
社会保険神戸中央病院(産)

平林 光司・岡田 悦子
国立福山病院(産)

高瀬善次郎・白藤 博子
川崎医科大学(産)

土 光 文 夫
広島市民病院(産)

山 辺 徹・高村 慎一
吉田 至誠・中野 龍夫
長崎大学(産)

久保田健二・築山 公一
小尾 重厚・森崎 秀富
国立長崎中央病院(産)

出 口 浩 一
東京総合臨床検査センター

目的: 新しい注射用セファロsporin系抗生物質 Cefotaxime (CAZ, SN 401) の産婦人科領域における有用性を評価する目的で、全国的な規模での研究会を組織し、検討した。

対象および方法: 解析対象疾患は子宮内感染、骨盤内感染、子宮付属器炎、外生殖器感染などで、本剤1日1~4gを2~4回に分割し点滴静注または静注により投与した。総合臨床効果の判定は、細菌検査、主要自覚症状の推移、副作用の観察および臨床検査から行なった。

結果: 総投与症例数 243 例のうち効果判定のできな

かった 69 例を除く 174 例 (17 歳~82 歳) について総合臨床効果および細菌学的効果を検討した。総合臨床効果は、著効 42 例、有効 128 例、無効 4 例であり、その有効率は 98% と高かった。疾患別の有効率は、子宮内感染 100%、骨髄内感染 92%、子宮付属器炎 94%、外生殖器感染 100%、その他 100% と疾患の種類によらず優れた効果を示した。本剤の投与直前に各症例から分離された菌株 133 株に対する細菌学的効果は、グラム陽性菌では、*S. faecalis* の消失率が 45% とやや低かったため全体で 72% の消失率であったが、グラム陰性菌では 97% と高く、また産婦人科領域において分離頻度の高い嫌気性菌では 100% と全株が消失した。

副作用は胃部不快感 1 例、発疹 2 例の計 3 例、臨床検査値異常は 5 例において GOT および GPT の上昇がそれぞれ 4 件、総ビリルビンの上昇が 1 件の計 9 件みられた。

考察：本剤は疾患あるいは分離菌の種類に関係なく、優れた臨床効果を示したが、これは本剤が β -ラクタマーゼに対して安定で、グラム陰性桿菌に平均した強い抗菌作用を示し、さらに組織中濃度が長時間持続することなどが反映されたものと考えられ、以上のことから本剤は産婦人科領域の感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられる。

200. 産婦人科領域における Cefpiramide (SM-1652) の臨床的検討

SM-1652 産婦人科研究会

(代表：川崎医科大学 高瀬善次郎)

長谷川幸生・二宮 敬字
多治見市民病院産婦人科

清水 哲也・石川 睦男
旭川医科大学産婦人科

一戸喜兵衛・佐藤春美・宇野洋一
北海道大学産婦人科

竹下 敏光
米内沢総合病院産婦人科

千村哲朗・後藤 正・松尾直城
山形大学産婦人科

松田静治・平山博章・柏倉 高
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

荒井 清・穂垣正暢・池川 明
帝京大学産婦人科

白水健二・松本ゆり子・神保恒雄
東京船員保険病院産婦人科

小 幡 功
倭成病院産婦人科

林 茂・福田 俊子
川崎市立川崎病院産婦人科

館野 政也・北川 義彦
富山県立中央病院産婦人科

矢 吹 朗 彦
石川県立中央病院産婦人科

鶴 田 晋 二
浜松医療センター産婦人科

野田 克己・早崎 源基
伊藤 邦彦・近藤 英明
岐阜大学産婦人科

岡田 弘二・山元 貴雄
保田 仁介・金尾 昌明
京都府立医科大学産婦人科

一條 元彦・島本郁子・新谷雅史
小坂井秀宜・高山辰男・中西 彰
奈良県立医科大学産婦人科

杉本 修・土居荘之助・田中泰吉
坪倉省吾・辻 吉範
大阪医科大学産婦人科

野田起一郎・堀井 高久
近畿大学産婦人科

青 河 寛 次
社会保険神戸中央病院産婦人科

高瀬 善次郎
川崎医科大学産婦人科

平林 光司・岡田 悦子
国立福山病院産婦人科

土 光 文 夫
広島市民病院産婦人科

前田 一雄・渡部 道雄
鳥取大学産婦人科

鳥越 正・円谷 一雄
大内 義智・右田 満明
山口大学産婦人科

加藤 俊・薬師寺道明
網 脇 現・大浜 直樹
久留米大学産婦人科

本村龍太郎・黄 宏 駿
長崎大学産婦人科

波多江正紀
鹿児島市立病院産婦人科

産婦人科領域の細菌感染に対する Cefpiramide (CPM) の効力を評価する目的で、全国 28 施設の協力をえて研究会を組織し、統一した試験方法にもとづいて臨床効果、細菌学的効果ならびに副作用の検討を行なった。

対象および方法：総投与症例数は 258 例であるが、抗菌剤併用例、重篤な基礎疾患や感染症状の不明確な症例を除いた 158 例について解析した。対象疾患は子宮内感染、骨盤内感染、付属器炎、外性器感染などで、1日 1~6g を 1日 2回に分割し点滴静注、静注、筋注により投与した。総合臨床効果の判定は小委員会を組織し、細菌検査、主要自覚症状の推移、臨床検査から行なった。副作用の集計は、投与症例 258 例を対象として症状および臨床検査について行なった。

結果：158 例中著効 28 例、有効 120 例、無効 10 例で有効率 93.7% であった。疾患別有効率は、子宮内感染 98.2%、骨盤内感染 91.9%、外性器感染 90.9%、付属器炎 93.5%、術創感染等 83.3% であった。また他の抗生剤無効の 62 例に対しては 91.9% の有効率を示した。菌の消失は 176 例中グラム陽性菌 65 株、グラム陰性菌 59 株、嫌気性菌 52 株のうちそれぞれ 90.8%、88.1%、98.1% の消失率を示した。副作用は 4 例に発疹等がみられ、臨床検査異常は 7 例に GOT、GPT の上昇等が観察された。

考察：本剤は産婦人科領域の感染に対し高い有効率が得られ、副作用、臨床検査値異常においても他のセフェム系抗生剤と同程度のものであり有用性が確認された。細菌学的効果においてもグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌にも奏効し、産婦人科領域のように起因菌が多岐にわたる疾患に対し本剤は有用な薬剤と考える。また血中濃度および組織内濃度が高くかつ長時間持続することが高い有効率が得られた一因と考えられた。

201. 血中有効濃度をうるためのセフメノキシム投与量設定へのアプローチ—ディスク感受性結果と MIC 値よりの考察

植手 鉄男・松尾 清光

田附興風会医学研究所北野病院臨床検査部

セフメノキシムをいかに効果的に臨床利用するかの見地より、感染症治療に際し、セフメノキシムの投与量設定にディスク感受性結果を、より定量的に用いるべく試みた。

まず第一にセフメノキシムディスク結果の信頼性を吟味した。8mm 径の昭和 1 濃度ディスクと 6mm 径和光 1 濃度ディスクの各種臨床分離株に対する阻止円直径および阻止円より推定しうる MIC 値を検討したところ、よき相関関係がみられた。また同時に、当該菌に対する MIC を日本化学療法学会法に準じて測定した値とディスク阻止円結果とはよき相関関係を示した。さらに、和光 3 濃度ディスクと昭和あるいは和光 1 濃度ディスク結果も比較的よき相関関係を示した。

実測 MIC 値の 3 $\mu\text{g/ml}$ 以下を (卍), 15 $\mu\text{g/ml}$ 以下を (卅), 60 $\mu\text{g/ml}$ 以下を (+), 60 $\mu\text{g/ml}$ 以上を (-) と分類した場合、8mm 径の昭和ディスクと 6mm 径和光ディスクの阻止円の大きさによる判定は、(卍) 領域では MIC 値による分類とよき相関を示した。しかし、(卅) (+) 域において 8mm 径の昭和ディスクと 6mm 径の和光ディスクとの間に若干差がみられた。8mm 径の昭和ディスクの阻止円判定では MIC 判定の (卅) を (卍) に、(+) を (卅) に甘く判定される菌株が若干認められた。6mm 径の和光ディスクの阻止円判定では逆に MIC による判定 (卍) を (卅) に、(卅) を (+) と、厳しく判定される傾向を示した。これらの所見は臨床上注意を要する。

和光、昭和ディスクともに (卍) が 3 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC に、(卅) が 15 $\mu\text{g/ml}$ 以下に、(+) は 60 $\mu\text{g/ml}$ 以下に設定されている。セフメノキシム 1g を人体に、筋肉内、静脈内投与した場合、血中濃度は 1 時間後に、それぞれ約 20 $\mu\text{g/ml}$ と約 18 $\mu\text{g/ml}$ を示す。故に、ディスク結果より 1g 投与時の血中濃度/MIC 比を知ることができる。MIC 以上の血中濃度をうるためには何グラムを投与すればよいかの指標をうるために和光、昭和ディスク結果はかなり信頼しうる。

202. アミノ配糖体系抗生物質の投与回数と腎組織内蓄積との関連について

石川清文・森田香代子・福原育夫

斎藤 玲・加藤 康道

北海道大学医学部第2内科

Aminoglycoside 系抗生物質の投与間隔と腎内濃度との関連について検討した。

〔実験1〕 体重 100~160 g の Wistar 系雌 Rat 14 匹を2群に分け、Gentamicin (GM) を9日間、1群は10 mg/kg/日、毎日1回、他群は30 mg/kg/回、毎3日、大腿部に皮下注射し、最終投与 24 ないし 72 時間後の腎内濃度を bioassay にて測定した。《結果》毎日投与群で 122.5~165 (平均 142.5)、毎3日投与群で 75~95 (平均 85.7) $\mu\text{g/g}$ であった。

〔実験2〕 同様に Rat に GM 10 mg/kg/日 を10日間、毎日2分割、毎日1回、20 mg/kg/日 を隔日投与し、腎内濃度を測定した。《結果》それぞれ、147.5~225 (平均 173.6)、105~147.5 (平均 124.6)、95~135 (平均 111.4) $\mu\text{g/g}$ を示した。

〔実験3〕 体重 2~3 kg の雄の家兎 10 羽を用い同様の検討を行なった。GM 3 mg/kg/日 を9日間、毎日1回、9 mg/kg/回を毎3日、耳静脈より one shot 静注した。《結果》腎皮質内濃度はそれぞれ 65~115 (平均 90)、15~42.5 (平均 23.8) $\mu\text{g/g}$ であった。

〔実験4〕 Rat を用い、Amikacin について実験1と同様の検討を行なった。投与量は 10 mg/kg/日。《結果》2分割投与群で 87.5~165.0 (平均 135.5)、毎日1回群で 107.5~135.0 (平均 103.0)、毎2日に1回群で 52.5~117.5 (平均 82.5) $\mu\text{g/g}$ であった。

〔実験5〕 同様に Rat に GM を 10 mg/kg/日、毎日1回、3日間と、30 mg/kg を単回投与した際の 1、2、3日後の腎内濃度を測定した。毎日投与群でそれぞれ、45.5、76.3、90.0 $\mu\text{g/g}$ であり、単回投与群では 85、71.3、41.6 $\mu\text{g/g}$ であった。

以上より、①GM、および AMK の投与時、少量頻回投与の方が、少量少数回投与よりも、腎内濃度が上昇する傾向が認められた。

②短期間投与の場合、一定時間後の腎内濃度だけでなく、腎での AUC の検討が必要と思われた。

203. 膀胱炎に対する抗菌剤の投与方法に関する基礎的研究

徳山 宏基・脱田 修

加藤 直樹・西浦 常雄

岐阜大学医学部泌尿器科

河田 幸道

福井医科大学泌尿器科

目的：膀胱炎に対して抗菌剤を投与する際の投与量、投与間隔について、試験管内膀胱モデルを用いて基礎的に検討した。

方法：供試菌は尿路由来の *E. coli* ECSA-1、薬剤としては Ampicillin (ABPC)、Cefazolin (CEZ)、Gentamicin (GM) を用いた。抗菌剤の濃度は、はじめ 8 MIC 濃度を2時間、ひきつづき 1 MIC 濃度を4時間作用させることとし、これを1単位として、一定の間隔で2単位作用させた後の増殖抑制効果と投与間隔との関係を検討した。細菌の増殖抑制効果は、抗菌剤の投与により、いったん低下した濁度が、細菌の再増殖により 50% にまで回復に要する時間 (T_{50}) を指標とした。

成績：ABPC の場合、間隔をおかずに2単位を連続投与した時に T_{50} は最も長く、投与間隔を12時間までの範囲で長くするほど、2回目投薬後の T_{50} は短縮した。CEZ では投与間隔を6時間にした場合に T_{50} は最も長く、GM では投与間隔の長短は T_{50} にほとんど影響を与えなかった。

考按：膀胱モデルを用いて、抗菌剤2回作用の間隔と細菌の suppression time について検討したが ABPC に関しては、作用間隔が短い程 suppression time が長く、これは2倍濃度の薬剤を1回作用させるより長いものであった。臨床的には頻回分割投与がより有利であると考えられた。CEZ の場合は2倍濃度を作用させるよりは2回作用させた方が長い suppression time が得られた。GM は作用間隔が長くても短くても一定の suppression time を示し、むしろ薬剤濃度を上げることにより suppression time の延長が得られる。今回の結果はこのまま臨床にあてはまるものではないが投与量と投与間隔の関係については今後さらに検討が必要と思われた。

204. TOB 点滴静注投与の臨床的検討

—血中濃度, 尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) 活性について—

南 信行・田中 公

仮谷 嘉晃・白川 茂

三重大学第二内科

Aminoglycoside 系抗生物質は、重症感染症に対する主力薬剤であり臨床的に汎用されている。しかし、従来承認されている筋注による本剤の投与は、出血傾向を伴った重症感染症には不適当であり、点滴静注による投与法の検討が必要である。今回我々は、各種感染症 12 例に Tobramycin (TOB) 1 日投与量 180 mg を 2 分割し、1 回投与量 90 mg を 1 時間かけて点滴静注し、血中濃度の推移、腎毒性の指標として尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) を測定し検討したので報告する。

対象症例：17 歳～63 歳，男 5 例，女 7 例，尿路感染症 7 例，呼吸器感染症 4 例，敗血症の疑い 1 例。基礎疾患別：急性リンパ性白血病 3 例，非ホジキンリンパ腫 2 例，再不貧・ITP・肝障害・尿路結石各 1 例，基礎疾患のないもの 3 例。

TOB の血中濃度：点滴静注 1 時間後に最高血中濃度 $6.70 \pm 1.64 \mu\text{g/ml}$ に達し，2 時間後 $3.19 \pm 0.95 \mu\text{g/ml}$ ，4 時間後 $1.64 \pm 0.55 \mu\text{g/ml}$ ，8 時間後には $0.49 \pm 0.49 \mu\text{g/ml}$ であった。

尿中 NAG 活性：基礎疾患に造血管悪性腫瘍を有した 5 例中 4 例において，TOB 投与中一過性の NAG 活性の上昇を認めたが，その後 TOB を継続投与したにもかかわらず NAG 活性はほぼ正常域に復した。また血中 BUN, Creatinine の上昇は認めなかった。1 例において NAG 活性の上昇が持続し，TOB 投与中止後 BUN の上昇を認めた。基礎疾患に造血管悪性腫瘍を有しない 5 例は TOB 投与中 NAG 活性は正常域を維持した。

まとめ：1) TOB 点滴静注投与法は，安全性の高い有効な投与法と考えられた。

2) TOB 投与中の尿中 NAG 活性の測定は，腎毒性の早期予知に優れた指標となると考えられた。

205. 知識工学の手法を利用した抗生剤選択支援システム (ANTICIPATOR) の開発

土屋 文人・原田 知子

東京大学病院薬剤部

木村 通男

大阪大学医学部

小山 照夫

浜松医科大学医療情報部

八日市 谷 隆

日赤医療センター

開原 成 允

東京大学病院中央医療情報部

清水 喜八郎

東京女子医科大学内科

知識工学の手法を利用して，細菌感染症診断後の医師の抗生剤選択を支援するシステム ANTICIPATOR を開発したので報告する。

方法：今回対象としたのは内科領域の感染症である。システムの開発は東京大学大型計算機センターのコンピュータを利用して，プログラミング言語 PROLOG/KM を用いて行なわれ，現在東京大学病院のコンピュータに移植され，公開のための準備が進められている。本システムの基本的知識としては，○抗生剤，起炎菌，感染症の分類○抗菌スペクトル○抗生剤の体内動態○各感染症の起炎菌の頻度表があり，経験的知識としては，○宿主側の要因ならびに副作用等を考慮するための知識○この知識を評価するために用いる各抗生剤の各臓器毒性や投与経路等の知識がある。このシステムにおいて，抗生剤は基本的知識によって一般的選択がなされ，次に経験的知識を利用してより各症例に即したものととなる。選択結果は，抗菌力と体内動態から計算された推奨レベルと宿主側の要因等を考慮した選択レベルとを示した表として示される。医師はこれらの中から，自分が使用する薬剤を選択する。本システムの付属機能の主なものは，○EXPLAIN (知識の参照)○DOSAGE (一部の薬剤に対する投与量設計)○DI (添付文書の情報の参照) 等である。なお ANTICIPATOR はコンピュータになじみのない医師でも自由に利用できるよう，画面に示された項目の番号等を入力するだけで次々に質問が進む方式をとっている。

結果，考察：いくつかの症例を実際にこのシステムに

よって分析したところ、専門家による選択とおおむね一致した。検討中の課題としては、併用、複数菌による感染症の場合、投与歴等がある。ANTICIPATOR は、なお改良を重ねつつあるが、現在の機能でも教育機器としての価値は充分見出すことができる。今後更に機能を充実させることにより、抗生剤選択支援システムを完成させる予定である。

206. *Citrobacter freundii* の病原性に関する研究 (第4報)

守殿貞夫・原田益善・荒川創一
梅津敬一・片岡陳正・三田俊彦
石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科

目的：第29回西日本治療総会および第30回本総会において、尿路感染分離の *C. freundii* が健常マウスの尿路および腹腔内感染を起こし、気道感染は起こさないことを述べた。今回は、担癌マウスにおける本菌の病原性を検討した。

方法：Jcl-ICR マウス雌、4週齢、体重16~18gにエールリッヒ腹水癌を 5×10^6 cells/mouse 腹腔内移植10日目に採血し、担癌下の血液学的検査を行なった。また、同じく10日目に *C. freundii* を尿路、腹腔あるいは気道内に接種し、 ID_{50} および LD_{50} 値を健常マウスのそれと比較した。対照菌として *E. coli*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* を用いた。

結果：担癌下の血液所見は、正常マウスのそれに比べ、WBC 特に好中球が著明に増加し、RBC, Hb および Ht が低下していた。また、GOT, GPT, ALP, 血清総蛋白およびアルブミン、Cl が低下し、総コレステロール、カリウム、カルシウム、無機リンが上昇していた。尿路感染モデルでの *C. freundii* の ID_{50} は、担癌マウスでは $3.5 \times 10^6 \sim 1.2 \times 10^4$ CFU/mouse で、健常マウスの $1/308 \sim 1/7143$ であった。腹腔内感染モデルでの本菌の LD_{50} は担癌マウスで $3.2 \times 10^4 \sim 2.2 \times 10^6$ CFU/mouse で、健常マウスの $1/60 \sim 1/70$ であった。このように担癌マウスの ID_{50} および LD_{50} は健常マウスのそれらよりも低く、対照菌に比べても *C. freundii* 感染において特に著しかった。また気道感染モデルでは、本菌を 5×10^7 CFU/mouse 接種した健常マウスは1匹も死亡しなかったが、担癌マウスでは死亡するものがみられ、その LD_{50} は 1.6×10^7 CFU/mouse であった。

考按：以上の成績は、*C. freundii* が担癌状態においてより強い病原性を発揮することを示すもので、担癌患者における起炎菌として、本菌が重要な位置を占めること

が示唆された。

207. *Citrobacter freundii* の病原性に関する研究 (第5報)

梅津敬一・原田益善・荒川創一
片岡陳正・三田俊彦・守殿貞夫
石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科

尿路感染分離の *Citrobacter freundii* は多剤耐性傾向が強いが、健常マウスを用いての感染実験において、ピリドンカルボン酸系、第3世代セフェム系およびアミノ酸糖体系の薬剤では比較的良好な治療効果を示すことをすでに報告した。今回は担癌状態での尿路感染、腹腔感染における各種抗生剤の治療効果を担癌マウスを用いて検討した。

検討薬剤は AT-2266, DL-8280, NFLX, PPA, CMX および GM の6種である。

方法：Jcl-ICR 雄マウスにエールリッヒ腹水癌細胞 (5×10^6 cells/mouse) を移植し、移植後10日目に *C. freundii* を経尿道的に接種しその後54時間目まで6回投薬し感染後5日目に腎膀胱を摘出し寒天培地上にスタンプレシ菌の回収から ED_{50} を算出した。また腹腔感染系では接種後2回投薬し5日目の生存数より ED_{50} を求めた。

結果：*C. freundii* 21での上行性腎盂腎炎では AT-2266, DL-8280 の ED_{50} が低く良好な治療効果を得た。担癌マウスと健常マウスの ED_{50} 値の比較では6薬剤共、前者が後者より高く、その比は1.1~3.4であった。*C. freundii* 53ではCMX, PPAを除いた4薬剤で担癌マウスにおける ED_{50} が健常マウスのそれよりも高値を示した。本菌ではCMX, GMの ED_{50} 値が健常、担癌マウス共にピリドンカルボン酸に比べ低値であった。腹腔感染系では尿路感染系と同じく *C. freundii* 21ではDL-8280, AT-2266の治療効果がすぐれ、*C. freundii* 53ではCMX, GMの治療効果がすぐれていた。

考案：*C. freundii* 21, *C. freundii* 53両菌に対し新しいピリドンカルボン酸系抗生剤のAT-2266, DL-8280が平均して良好な成績を示した。CMX, GMは菌株により治療効果が大きく異なった。担癌マウスにおける ED_{50} はおおむね健常マウスのそれより大きく、幾分難治傾向がみられた。しかし一部に逆の傾向もみられたが全般的にみて、 ED_{50} 値にそれほど大きな差はみられなかった。

208. 副性器感染症の実験的研究

第3報 ラットにおける検討

大井好忠・川原 元司・後藤俊弘

川島尚志・岡元健一郎

鹿児島大学泌尿器科

目的：副性器感染症の実験モデルとして、ラットの副
 辜丸炎、前立腺炎成立を目的として以下の実験を行なっ
 た。

実験方法ならびに材料：1. 体重 300 g の雄 Wistar
 ラットの精管から、辜丸方向と前立腺方向に *E. coli*
 NIHJ JC-2 を接種し、精管を結紮し、1群は尿道を一時
 的にクランプし、他群はクランプしなかった。1週間後
 に屠殺して検索した。

2. ラット尿が造精細胞、副辜丸管線毛を障害するこ
 とを確認したのち、正常ラット尿を経精管的に二方向に
 注入後 48 時間経って *E. coli* を二方向に接種し、1群は
 精管を結紮し、他群は無結紮とした。

3. カテーテルの先端に *E. coli* をつけて週 1, 2, 3
 回尿道カテーテル操作を行ない、10 分間留置した。

4. 週 3 回不潔なカテーテル操作を行なうとともに膀
 胱内に *E. coli* を注入した。

実験成績：1. 尿道非クランプ群では副辜丸炎 46%、
 前立腺炎 18%、尿道クランプ群では副辜丸炎 50%、前立
 腺炎 71% の発症率であり、前立腺炎の発症率が高まっ
 た。

2. 精管非結紮群では前立腺炎は 100% 発症したが、
 副辜丸炎は全く発症しなかった。精管結紮群では副辜丸
 炎、前立腺炎ともに 75% の発症率であった。

3. 2 回までのカテーテル操作だけでは全く感染はみ
 られず、3 回操作で前立腺炎（軽症）が 25% にみられ
 た。5 回では腎盂腎炎を発症し死亡した。

4. 3 回の尿道カテーテル、膀胱内 *E. coli* 注入によ
 り前立腺炎は 80% 発症した。

209. UTI 発症メカニズムに関する検討、

特に pili を中心に、その 2

広瀬 崇興・熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科

昨年の当学会総会において尿路感染症発症における細
 菌線毛の意義つまりマウス実験膀胱炎において、①細菌
 線毛の存在が粘膜上に付着増殖する段階で重要な働きを
 すること、②しかし、粘膜下層に侵入時点では形態的に
 線毛が消失していることを報告した。今回は、①実験膀

胱炎の膀胱粘膜表面の変化、および細菌付着状態の走査
 電顕による観察、②透過型電顕による上皮細胞層への細
 菌侵入経路の観察、③上皮細胞層内細胞線毛の酵素抗体
 法による染色の三点について検討した。

方法：前回と同様に、UTI 由来 *E. coli* 06（線毛を有
 する）を ddY 系マウス膀胱腔内に膀胱注し、2 時間尿道
 をクランプした。経験的に、*E. coli* 06 は、2 時間で上皮
 細胞層内、4 時間以後では、粘膜下層まで侵入した。全
 回は、膀胱後、2 時間目の膀胱を摘出し、走査電顕
 二重染色および酵素抗体法染色による固定観察を行なっ
 た。

結果：① Uehling らの報告のように粘膜表面の観察
 を行なうことができた。

② 上皮細胞層では、上皮細胞質内と同時に、上皮細
 胞間隙にも、細菌がみられ、上皮細胞層では、intracel-
 lular にも intercellular にも細菌が侵入して行くと考え
 られた。

③ 線毛の特異的染色（酵素抗体法）による上皮細胞
 質内および上皮細胞間隙の細菌線毛の観察ではすでに形
 態的に細毛は、消失していた。

考察：結果②については、細菌侵入経路について詳し
 く述べた報告は、あまり見られず特に intercellular に
 細菌が侵入する所見を得たことは興味深い。

結果③については、その意義については、詳細は不明
 だが、細菌の環境条件によるものと考えることができ
 る。

以上、細菌線毛の膀胱炎発症における意義と、細菌の
 粘膜上皮細胞層侵入経路について報告した。

210. DL-8280 の抗マイコプラズマ作用に
 関する検討

鈴山洋司・長沢正夫・中里博子

古賀宏延・福田義昭・渡辺謙一

富田弘志・小森宗敬・朝長昭光

河野 茂・伊藤直美・藤田紀代

重野芳輝・山口恵三・斎藤 厚

原 耕平

長崎大学医学部第 2 内科

目的：DL-8280 の *In vitro* における *Mycoplasma*
pneumoniae (以下、M. pn.) に対する MIC を測定
 し、かつ *In vivo* における本剤の除菌効果をハムスター
 を用いて検討した。さらに、ハムスターおよびヒトにお
 ける血中、肺内移行性、ヒトの非定型肺炎に対する臨床
 効果を検討した。

方法：M. pn. の MAC 株、FH 株、臨床分離の 18

株の計 20 株に対する DL-8280 の MIC を寒天平板法により測定した。生後 3～4 週のゴールデンハムスターに噴霧感染にて *M. pn.* (MAC 株) 感染を成立させ、7 日後より DL-8280 の 3mg/匹/日を 14 日間経口投与し、経時的に屠殺し、肺内菌数を測定した。本剤 6mg をハムスターに、200 mg をヒトに経口投与し、血中および肺内移行濃度を *E. coli* Kp 株を検定菌とする Bioassay 法にて測定した。

結果：DL-8280 の *M. pn.* に対する MIC は 0.1～1.56 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあった。感染ハムスターにおける本剤の除菌効果は認められなかった。しかし血中および肺組織移行濃度はきわめて優れた成績であり、ヒトにおける最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比は、74～77% と高率であった。マイコプラズマ肺炎、オーム病肺炎の各 1 例に本剤 300 mg, 3 \times の投与を行ない、その臨床効果は良好であった。DL-8280 の抗マイコプラズマ作用に関しては、さらに基礎的・臨床的検討が必要と思われる。

211. NO₂ 曝露モルモットに対する *Legionella pneumophila* の噴霧感染実験

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

目的：Legionnaires' disease 発症の risk factor として、喫煙、慢性気管支炎、肺気腫などの気道障害があげられており、さらにその死亡率にも相関があると報告されている。また我々の岡山地方における検討成績でも、呼吸器疾患患者は健康人に比べ抗体保有率が高い傾向が得られている。そこで今回我々は、NO₂ 曝露モルモットを用い、*L. pneumophila* の噴霧感染実験を行ない、その感染成立機序について検討を行なった。

方法：感染動物としては、250～350 g 雄ハートレーモルモットを用い、感染菌は岡山県下の某病院の冷却塔水より分離した *L. pneumophila* serogroup 1 株 (L-14 株) を用いた。健常 Control 群と、NO₂ 10 ppm で 18 時間急性曝露直後群の両群を、自家作製感染チャンパー内で、ジェットネブライザーにて種々の濃度に希釈調整した菌液を噴霧感染させ、感染チャンパーと直結したビニールアイソレーター内で飼育観察した。

成績：NO₂ 10 ppm, 18 時間急性曝露モルモット肺組織では、光顕および走査電顕にて細気管支から肺泡領域において明らかな気道障害がみられた。NO₂ 曝露群と Control 群を比較した場合、高濃度感染曝露においては、両群間の死亡率に差は認められないが、低濃度感染曝露

で両群間に差がみられた。10⁸ 個では 8 日目までに NO₂ 群は 80% の死亡率に対し、Control 群では 20% の死亡率にとどまり、10⁶ 個では NO₂ 群のみに 40% の死亡率がみられ、Control 群はすべて軽快した。以上より、NO₂ 曝露による気道障害の存在は、*L. pneumophila* の感染成立および死亡率に影響を及ぼすことが充分示唆され、疫学的な成績と同様の結果が得られた。

212. 肺炎桿菌性マウス実験肺炎を場とする抗生物質至適投与間隔の研究

宇塚良夫・力富直人・永武 毅
原田知行・松本慶藏
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：重症細菌性肺炎の化学療法解析手段として、私共は、致死性肺炎桿菌性マウス実験肺炎モデルを作製し、化学療法による肺炎治療過程の解析を行なっている (Chemotherapy, 27: 109, 1979; 28: 809; 1980 他)。前回の本学会総会において、抗生剤 1 回投与後の肺内生菌数変動パターンから、各種セフェム剤の *in vivo* 効果比較が可能であることを報告したが、今回は連続投与による治療率からこのことを確認すると共に、抗生物質の至適投与間隔を明らかにする目的で研究を行なった。

方法：6 種のセフェム剤を用い、既報のごとく肺炎桿菌 B-54 株感染 12 時間後から、1 回 50 mg/kg 皮下注射による治療を行ない、肺内生菌数変動、治療終了後 7 日までの生存率から治療効率の検討を行なった。

成績：① 各薬剤 6 時間ごと 4 回投与の治療において、治療終了後 7 日での生存率は、CEZ 0%, CMZ 30%, CTM および CTX 70%, CMX 80%, LMOX 100% で、この成績は各薬剤 1 回投与後 6 時間の肺内生菌数抑制の強さと一致していた。

② CEZ 1 回 50 mg/kg, 6, 3, 2, 1.5, 1 および 0.5 時間ごと投与の各治療スケジュールにおいて、4～67 回の各種投与回数治療を行ない、7 日後の生存率を治療率として 50% 治療に要する投与回数即ち ED₅₀ を各投与間隔ごとに算出した。2 時間ごと投与 45 回、1.5 時間ごと 18.6 回、1 時間ごと 9.6 回、0.5 時間ごと 13.3 回で、ED₅₀ を最小にする至適投与間隔が存在し、その値 1 時間は、CEZ 1 回投与後肺内生菌数が最小となる時間に一致した。

③ CMX で同様に 24, 12, 6, 2 時間ごと投与を行ない、ED₅₀ 値は、2 時間ごと 8.7 回、6 時間ごと 3.1 回、12 時間ごと 2.6 回、24 時間ごと >3.3 回で至適投与間隔は 12 時間付近にあり、やはり、1 回投与後肺内生菌数が最小になる時間とほぼ一致した。

結論：化学療法において、最小の薬用量で一定の治療効果を上げるための至適投与間隔が存在し、その間隔は、薬剤1回投与後肺内生菌数が極小となる時間にはばば一致する。

213. モルモット皮内感染による *B. fragilis* に対する Lincomycin の有用性の検討

後藤 純・後藤陽一郎・後藤育郎
田代隆良・那須 勝・糸賀 敬
大分医科大学第2内科

臨床材料より分離された *Bacteroides fragilis* を用い Lincomycin (LCM) 感受性株と耐性株について、モルモット皮内感染による LCM の化学療法について検討した。*B. fragilis* 23 株 (うち感受性株 17 株、耐性株 6 株) を GAM 寒天培地に2日間培養したコロニーを、 $1 \sim 3 \times 10^9$ cells/ml に生食水に浮遊させた。体重 400 g 前後の雌モルモットを1群3匹として、LCM 非投与群 (A群)、*B. fragilis* 接種1時間前に LCM を投与する群 (B群)、接種6時間後の LCM 投与群 (C群)、接種1時間前および6時間後の LCM 投与群 (D群) に分けた。LCM の投与量は 200 mg/kg とし筋注した。菌液 0.1 ml を無作為にモルモット皮内に接種し、接種後24時間目の局所の lesion の直径を測定し膿瘍の有無を観察した。またモルモットの LCM 投与後の血中および皮膚膿瘍中濃度を測定した。その結果、血中濃度は投与後30分に最高血中濃度 $54 \mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ は44分、膿瘍内濃度は、投与後1時間目に最高濃度 $23.7 \mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ は101.7分であった。LCM 投与群 (B, C, D群) と無投与群 (A群) では投与群の lesion が有意に縮小し ($P < 0.01$)、膿瘍形成も少なかった。LCM 感受性株 (MIC $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$) と耐性株 ($\geq 100 \mu\text{g/ml}$) とでは感染局所の lesion の大きさに差はみられなかった。LCM 感受性株による lesion の大きさは、耐性株のそれよりも治療により縮小した ($P < 0.05$)。投与方法による検討では、LCM 前後投与群 (D群) が最も lesion の縮小が認められ、以下B群、C群の順であった。

214. 新規セファロスポリン剤の実験的混合感染症マウスに対する治療効果

今朝洞忠孝・渡辺邦友・磯野美登利
朝日 良成・上野一恵
岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

目的： β -lactamase 生産性を有する *B. fragilis* および

K. oxytoca を用い実験的マウス混合感染症モデルを作成し、併せて近年開発されたセファロスポリン剤の治療効果を比較検討した。

方法：菌株は当室にて分離同定した *B. fragilis* GAI 588 および *K. oxytoca* 230-1 を、薬剤は CFX, CMZ, LMOX, CTX, CZX, CMX, CTM および CPZ の8剤を用いた。動物は ICR 系マウス、雄、4週齢、体重 20 ± 1 g を用い、1群10匹とした。ED₅₀ 値は薬剤を最終菌液接種1時間後に1回尾静脈より投与し、24時間後までの生死を観察し、Litchfield-Wilcoxon 法にて算出した。臓器内菌数は剔出臓器に嫌気性希釈液を加え、乳鉢にて均質化した後、懸濁液を平板に塗抹、培養し生じた集落数より求めた。

結果：混合感染症マウスは始め 2.5×10^4 cells の *K. oxytoca* を腹腔内に接種し、この4時間後に 5×10^6 cells の *B. fragilis* を同様に腹腔内に接種することにより作成した。混合感染させた群は *K. oxytoca* 接種後24時間目までにすべて死亡したが、両菌を単独に接種した群では7日後までに死亡する例はなかった。これらの条件下での両菌の臓器内における相互作用を調べたところ、*B. fragilis* は単独では増殖せず *K. oxytoca* が存在する時のみ増殖することが判明した。混合感染時の菌数は接種後20時間目で最高 ($0.7 \sim 1.7 \times 10^8$ cells/g) に達し、死亡時間とよく一致した。*K. oxytoca* は単独接種でも一旦は増殖傾向を示したが、接種後16時間目頃より急速に減少した。ED₅₀ 値は LMOX, CFX, CMZ, CZX, CMX, CTX, CTM, CPZ の順で優れており、その結果は *B. fragilis* に対する MIC 値および β -lactamase 活性と相関していた。

215. ラットにおける *B. fragilis* による実験的子宮内感染症の作製

笠井 一弘・宮本 政樹
ヘキストジャパン総合開発研究所

高瀬 善次郎
川崎医科大学産婦人科

抗生剤の病巣における治療効果を評価するための一手段として、種々の実験的感染症モデルの作製が行なわれている。産婦人科領域での感染症モデルとして、演者らはすでに出産後のラットあるいは、妊娠中のラットを用いた *E. coli* による子宮内感染症の作製について報告した。今回は臨床における子宮内感染症において、*E. coli* と同様に分離頻度の高い、*Bacteroides fragilis* を用い、単独菌による子宮内感染症モデルの作製を行なうとともに、抗生剤の治療効果評価への応用を試みた。

材料と方法：被感染動物には、ラットの出産4日後のものを用い、*B. fragilis* は 10^6 cells/0.1 ml を接種した。抗生剤は Cefotaxime の 80 mg/kg を6日間計11回静脈内投与した。

結果と考察：菌を接種した子宮は著しく肥大し、内部には褐色あるいは黄色の液の貯溜が観察され、このような子宮からは接種した菌が濃厚に逆培養された。組織学的には、子宮腔内の膿汁あるいは粘膜内の菌と、粘膜下の細胞浸潤が認められた。しかしながら、組織における細胞浸潤は、*E. coli* 感染の場合に比べ、軽い傾向がみられた。

一方、Cefotaxime を用い、本モデルの抗生剤の治療効

果評価への応用について検討した。治療後の細菌学的検査の結果、非治療群では12例全例が菌強陽性であったのに対し、Cefotaxime 治療群では、12例中3例が菌減少傾向、また3例からは菌が検出されなかった。

以上の成績より、前報の *E. coli* の場合と同様、出産後のラットを用いることにより、*B. fragilis* 単独菌による子宮内感染症モデルが作製できると考えられた。またこのようなモデルを用いて、Cefotaxime による治療実験を試みたところ、明らかな治療効果がみられ、本モデルが好気性菌のみならず、嫌気性菌においても、抗生剤の治療効果評価の一手段として有用であることが示唆された。

216. New cephem 系薬剤 (Cefuroxime, Cefoperazone, Ceftazidime) の腸内細菌叢に及ぼす影響について

佐藤吉壮・岩田 敏・岩崎由紀夫
秋田博伸・砂川慶介・老川 忠雄
慶応義塾大学小児科

我々はこれまで種々の抗生剤の腸内細菌叢に及ぼす影響について検討を行ない報告して来たが、今回、Cefuroxime (CXM), Cefoperazone (CPZ), Ceftazidime (CAZ) について検討を行なったので報告する。

対象および方法：無菌マウスを用いて、*E. coli*, *S. faecalis*, *B. fragilis*, *B. breve* の4種感染マウスを作製し、CXM, CPZ, CAZ を各々 100 mg/kg 1日1回5日間連日筋肉内投与し、糞便中の菌数計算を行ないその変動を調べた。次に慶大小児科に感染症で入院した小児に上記の抗生剤を各々 100 mg/kg/day 静脈内投与し、原則として投与前、投与後 3, 5 日目、投与中止直前、投与中止後 3 日目の糞便 1g 中の好気、および嫌気性菌の菌数計算を行ない比較検討した。

結果：動物実験においては *E. coli* は3種薬剤とも著明に減少し、*S. faecalis* は CXM, CAZ では変動を認めなかったが CPZ では中等度の菌数低下を認めた。*B. fragilis* は CAZ では著明に減少し、CXM, CPZ では著明に減少する例と軽度変動する例を認めた。*B. breve* は CPZ, CAZ では著明に減少したが、CXM では著明に減少する例と軽度変動する例を認めた。臨床例では CXM 投与例は糞便内細菌叢にほとんど変動を認めず、CPZ 投与例は *Yeast* を除いて他の菌はすべて検出されなくなり、投与中止後すみやかに回復している。CAZ 投与例は *Yeast*, *S. faecalis* を除いて他の菌は減少し投与中止後、回復している。

考按：CXM は尿中回収率 70~80%、胆汁中回収率 0.15~0.2% とされる薬剤であり、 $T_{1/2}$ も他の2剤より短く抗菌力の差も含めると今回の結果は充分予測されるものであった。CPZ は胆汁中回収率 22% と new cephem 系薬剤の中でも最も胆汁移行が良好で、腸内細菌叢への影響は大きいと考えられた。CAZ は尿中回収率、胆汁中回収率ともに CXM とほぼ同様であるにもかかわらず腸内細菌叢の変動が著しいのは、抗菌力の違いのみならず、腸管内の分泌および再吸収等の他の要素が関係する可能性もあり、比較再検討が必要と思われる。

217. *Clostridium difficile* 芽胞のウサギ腸管内での消長について

青木 誠・小林とよ子
渡辺 邦友・上野 一恵
岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

マウスに各種抗生剤あるいは *C. difficile* 芽胞を投与した場合の腸管内での *C. difficile* の消長については先に報告した。今回はウサギおよびハムスターを用いて実験したので報告する。

ウサギおよびハムスターに各種抗生剤を投与したところ、*C. difficile* の増殖は認められなかった。したがってウサギおよびハムスターにおいてはマウスと異なり腸管内に *C. difficile* は常在しないものと推測された。

ウサギに AMPC (1, 100 mg/l) 含有の飲用水を与え、同時に *C. difficile* 芽胞を 10^3 , 10^5 および 10^8 個1回経口接種したところ、8日目では非常に多くの *C. difficile* が分離されたが、14日目では減少する傾向にあった。また AMPC と芽胞を同時に投与して7日間飼育し、その後7日間は薬剤投与を中止したところ、*C. difficile* は全く分離されなかった。

Fingold らは一部の腸内細菌に *C. difficile* の発育を阻止する作用があることを報告した。演者らの実験では8株の *C. difficile* に対し、*Streptococcus faecium* の14株中6株と *S. faecalis* 62株中34株に *C. difficile* の発育阻止作用を認めた。しかし *Bifidobacterium* sp. 7株、*Eubacterium* sp. 5株および *Lactobacillus* sp. 60株には阻止作用は認めなかった。

218. マウス実験的細菌性腹膜炎の作製とそれに対する TA-058 の効果

遠藤幸夫・大島 慧・浅井友也
田辺製薬微生物研究所・同 薬理研究所

沢田 康夫・中村 孝
天使病院外科

中西 昌美・葛西 洋一
北海道大学第一外科

常在大腸菌単独感染によるマウスの実験的腹膜炎を作製し、それに対する TA-058 の効果を PIPC を対照として検討した。

実験的腹膜炎の作製：Weinstein らの報告を参考に、ゼラチンカプセルにマウスの糞便から分離して純培養した大腸菌（菌のみ 10^8 /マウス接種でほとんど病原性な

し、オートクレーブで滅菌したマウス糞便、および硫酸バリウムを詰め、マウス骨盤腔内に挿入したところ、大腸菌は腹腔内で増殖し、腹膜に炎症が見られ、細菌学のおよび病理学的に腹膜炎と認められた。大腸菌数を 10^6 /マウス以上にするとマウスは急性経過を辿って死亡し、 10^4 以下にすると慢性経過を呈した。

治療実験成績：供試大腸菌株のMIC (10^6 /ml) は、TA-058 が 3.13, PIPC が 1.56 であったが、致死感染 (3.7×10^6 /マウス) に対して TA-058 および PIPC を感染後 6 時間目ならびに翌日と翌々日の午前と午後の計 5 回、それぞれ 12.5~100 mg/kg 静注した結果、TA-058 投与マウスは 25 mg/kg が 50%, 100 mg/kg が全例生存し、PIPC 投与マウスは 100 mg/kg でも全例死亡した。腹水塗抹標本を観察したところ、TA-058 は腹腔内の菌を速やかに消失させ、PIPC は菌を伸長化させていた。慢性感染 (1.9×10^2 /マウス) に対して TA-058 および PIPC をそれぞれ 20 mg/kg 致死感染に対すると同様に静注した結果、両剤とも菌の増殖を抑制したが、その程度は TA-058 の方がすぐれていた。これらの治療効果の差は、薬剤の腹水への移行し易さ、殺菌力の違いなどによるものと考えられた。

219. 実験的緑膿菌感染に対する Latamoxef と Tobramycin の併用効果 第 2 報

—併用比ならびに投与時期の検討—

嶋田甚五郎・斎藤 篤・柴 孝也
山路 武久・井原裕宣・北條敏夫
加地 正伸・三枝幹文・宮原 正
東京慈恵会医科大学第 2 内科

三和 秀明・松浦 真三
塩野義製薬研究所

目的：緑膿菌によるマウスの実験的腹腔感染に対して Latamoxef (LMOX) と Tobramycin (TOB) の併用が 10:1 の併用比で優れた相乗効果を示すことを前回の本誌会で報告した。今回は、併用比ならびに両剤の投与時期を変えた場合の併用効果について検討した。

方法および成績：1) *Ps. aeruginosa* PS-24 の 2×10^4 CFU を 5% ムチンに懸濁し、体重 20 ± 2 g の SLC-ICR 雌マウスの腹腔内に接種したのち、1 時間後に LMOX:TOB の併用比を種々に変えて皮下投与し、fractional effective dose (FED) index (併用時の LMOX の ED_{50} /LMOX 単独の ED_{50} +併用時の TOB の ED_{50} /TOB 単独の ED_{50}) を求めた結果、両剤単独の

ED_{50} 比 40:1 を中心に 5:1 から 320:1 の極めて広範な併用比において有意の相乗効果 (FED index ≤ 0.7) を認めた。

2) 同様の感染系を用い、各単独ではほとんど効果を示さない ED_{50} の 1/10 量 (LMOX:5 mg/kg, TOB:0.2 mg/kg) を投与量として、いずれか一方の薬剤を感染 1 時間後に投与した後、他方の薬剤を間隔をおいて単回投与して併用効果の有無を検討した結果、LMOX を先行させた方が TOB 先行投与よりも長時間併用効果を維持した。

3) 投与時期を変えた場合 LMOX 先行投与が高い併用効果を示す事実は、両剤の血中濃度の推移からは説明し得なかったが、各薬剤を単独投与した際の腹腔内生菌数の消長には両剤間に違いが認められ、LMOX では sub- ED_{50} 量の投与でも 4 時間までは静菌的に作用したが、TOB の sub- ED_{50} 投与では作用が全く認められなかった。

4) sub-MIC を用いた *in vitro* 実験においても、同時併用群および LMOX 先行後に TOB を添加した群で優れた殺菌効果を見たが、TOB 先行後に LMOX を添加した群では殺菌効果がみられなかった。

結論：LMOX と TOB は極めて幅広い併用比で相乗効果を発揮し、また併用時期を変える場合には LMOX を先行させた方が効果的で、これは LMOX が緑膿菌に対して低濃度域でも静菌作用を有することに関連する事実を示唆した。

220. 実験的糖尿病マウスに対する各種グラム陰性桿菌の感染性について

芝田和夫・尾花芳樹・鈴木由起子
西野武志・谷野輝雄

京都薬科大学微生物

糖尿病患者に種々の感染症が合併しやすいことは古くからよく知られており、特に呼吸器感染、尿路感染、および皮膚感染などで重篤な症状をきたすことがある。今回マウスを用いて実験的糖尿病を作製し、この病態動物に対する各種グラム陰性桿菌の感染性について腹腔内、尿路、および呼吸器感染系にて検討を行なったので報告する。

1. 実験的糖尿病は、Std-ddY 系雌雄マウスを用い、alloxan 150 および 300 mg/kg を 1 回腹腔内投与し作製した。300 mg/kg 投与により血糖値は著しく上昇し、その血糖レベルは投与後 2 週間以上持続し、全身状態も悪いことが観察できた。しかし、150 mg/kg 投与では血糖値の上昇はほとんど認められなかった。

2. 感染菌として、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, および *A. calcoaceticus* を用いた。腹腔内感染系では、いずれの菌種も糖尿病マウスと正常マウスに対する感染性の差はほとんど認められなかった。上行性尿路感染系では、*P. mirabilis* および *S. marcescens* の易感染性が明らかに認められたが、他の菌種では若干易感染性になっていたに過ぎなかった。呼吸器感染系では、*K. pneumoniae*, *S. marcescens*, および *P. aeruginosa* のいずれの菌種の場合も、糖尿病マウスは正常マウスに比べ明らかに易感染性になっていることが認められた。

3. 糖尿病マウスの易感染性の機序について血清、白血球、およびマクロファージ機能などについて検討したところ、血清および白血球の貪食機能には両マウス間で差を認めることはほとんどできなかったが、マクロファージ機能では、糖尿病マウスの方が正常マウスより低下していることが認められた。

以上のように実験的糖尿病マウスを用いて各種グラム陰性桿菌の感染性について検討したところ、その易感染化傾向は、使用菌株や感染系によって差があることが認められた。

221. 糖尿病マウスにおける実験的化学療法

尾花 芳樹・鈴木由起子
西野 武志・谷野 輝雄
京都薬科大学微生物

糖尿病に感染症が合併した場合、重篤化することが多く、化学療法の施行についても充分配慮されなければならない。そこで今回、実験的糖尿病マウスを用いて、より有効な抗生物質の使用方法について若干の解析を試みた。動物は Std-ddY 系雄マウスを用い、alloxan 300 mg/kg を腹腔内投与し、糖尿病状態とした。この動物に *K. pneumoniae* B-54 株を噴霧感染させた。薬物としては、cefmenoxime (CMX), ceftizoxime (CZX), laticloxacillin (LMOX), cefotaxime (CTX), gentamicin (GM) および dibekacin (DKB) を用いた。感染 15 時間後に薬物を皮下投与し、以後経時的に肺内生菌数を測定した。非糖尿病マウスの場合、いずれの薬物も著しい肺内菌数の減少が認められたが LMOX, CTX (5 mg) 投与群では、投与 8 時間後より再増殖が認められた。他の薬物では、2~5 mg 投与で 48 時間まで再増殖はほとんど認められなかった。また糖尿病マウスの場合、CMX, CZX, LMOX および CTX 投与により肺内生菌数の減少は認められるが、非糖尿病マウスの減少率よりも低く、またいずれの薬物も 4~8 時間後より著しい再

増殖が認められ、死亡時期も非糖尿病マウスに比べ著しく早いことが認められた。また GM, DKB 投与の場合、非糖尿病マウスでの結果と良く類似しており、両マウスでの差はほとんど認められなかった。CMX, CZX を用いて頻回投与の効果について検討したところ、非糖尿病マウスの 5 mg, 1 回投与と同じ効果を得るためには、糖尿病マウスでは 2 時間間隔で 5 mg, 3 回投与が必要であった。さらに薬物投与後の肺内移行について、感染動物を用いて検討したところ、糖尿病マウスの方が、非糖尿病マウスより若干低い吸収率であった。

以上の結果より、糖尿病状態における感染症に対して、短時間内での殺菌性が強いアミノ配糖体系抗菌剤が有効であり、殺菌性のやや劣るセフェム系抗菌剤の場合は、大量の薬物を頻回に投与しなければならないと思われる。

222. 特殊状態下におけるラット回盲部切除後の吻合部治癒過程と術後感染について

川村 弘志・中山 一誠
秋枝 洋三・川口 広
日本大学医学部第三外科

目的：消化管の吻合は、外科医にとって重要な課題であり、その創傷治癒に関しては、広く研究が行なわれ報告されている。一般的に消化管吻合術施行例の背景としては、糖尿病や悪性腫瘍等の基礎疾患を有する例が少なくない。今回、我々は、ラットを用い、糖尿病および悪性腫瘍モデルを作製し、回盲部切除後の吻合組織の創傷治癒過程について組織学的観察を行ない、また、同時に術後感染について若干の知見を得たので報告する。

材料と方法：週齢 4~5 週齢の SD 系、雄性ラット、体重 150~180 g を用い、エーテル麻酔下にて回盲部切除を行ない、吻合部位の縫合には、吸収性ポリグリコール酸 (デキソン S6-O) を使用した。縫合は端々全層一層連続縫合とした。特殊状態下ラットとしては、右足大腿部に walker carcinosarcoma 256, 10⁶ 個/ml 接種後 7 日目のラット、および Streptozotocin 誘発糖尿病ラットを用いた。術後、3, 5 および 7 日目に吻合部位を切除し、固定後、HE 染色にて組織学的観察を行なった。薬剤投与に関しては、担癌群において腹部皮膚縫合直前に、サイクロホスファミド 10 mg/kg を i. p. にて投与した以外は、他の薬剤は一切使用しなかった。

結論：術後 3 および 5 日目では、吻合部位の組織変化は、粘膜筋板、筋層が欠損し、壊死組織が見られ、炎症細胞の増加が認められた。特に、糖尿病誘発群で顕著であった。術後 7 日目では、各群とも吻合部位全周にわたり

肉芽組織の増加、線維化がかなり進み、回復が進行していることを認めた。術後死亡率は、対照群で7日目まで0%、担癌群は3日目で56%、糖尿病群では、1日目50%、3日目92%、4日目100%であった。担癌群では、腫瘍死、糖尿病誘発群では縫合不全による腹膜炎であった。吻合部縫合不全を防ぐ因子の一つとして、腸内細菌に対する感染予防は、特に基礎疾患等により易感染性の場合、重要である。

223. 実験的白血球減少症マウスでの緑膿菌感染における各種薬剤の併用効果の検討

—*in vivo*, *in vitro* 抗菌作用の相関—

宮崎 修一・笠井一弘・大野 章
小川 正俊・辻 明良・金子康子
五島瑩智子

東邦大学医学部微生物

緑膿菌は、基礎疾患のある宿主に感染した場合難治性となり易く、その化学療法には一般にβ-ラクタム剤とアミノグリコシド剤が併用される。我々は緑膿菌に対する各種薬剤の併用効果を *in vitro*、および *in vivo* マウス実験感染において検討し、*in vivo* では実験的白血球減少症マウスと正常マウスについて比較した。

in vitro では Carbenicillin, Piperacillin, Cefsulodin, Fosfomycin, Gentamicin, DL-8280 を用い、checker board 法により実験を行なった。Carbenicillin と Piperacillin または Cefsulodin の併用および Doxycycline と DL-8280 では併用効果が認められなかったが、他の薬剤相互の組合せでは併用効果が認められた。Fosfomycin, Gentamicin は、どの薬剤と組合せても相加あるいは相乗効果があった。

in vivo での効果は、正常マウスにおける感染で Gentamicin が他のすべての薬剤と併用効果を示し、DL-8280 と Doxycycline 間には拮抗作用が認められた。Cefsulodin は Fosfomycin とは併用効果が認められたが、Carbenicillin, Piperacillin とは単剤治療時に比べかえって ED₅₀ 値が大きくなり拮抗が認められた。この成績は、*in vitro* 成績とよく相関した。

実験的白血球減少症マウスにおいては、Gentamicin と Piperacillin, Cefsulodin, Fosfomycin の併用、DL-8280 では Doxycycline を除く他剤との組合せですべて併用効果が認められた。また DL-8280 と他剤の併用時の ED₅₀ 値は正常マウスの ED₅₀ 値とはほぼ同じであった。以上の成績から、感染防御能の低下した宿主の緑膿菌感染症に対する Gentamicin と他剤の併用、および

DL-8280 と他剤併用 (Doxycycline を除く) の有効性が確認された。

224. 実験的白血球減少症マウス、マクロファージ減少症マウスにおける各菌種の易感染化と薬剤治療効果の検討

辻 明良・金子晴生*・笠井一弘
大野 章・小川正俊・宮崎修一
五島瑩智子

東邦大学医学部微生物、*第1内科

感染防御能の低下している宿主における感染および抗菌薬治療を基礎的に解析する目的で、cyclophosphamide および carrageenan 投与により、実験的に白血球数およびマクロファージを減少させたマウスを作製し、各菌種の易感染化の程度を正常マウスと比較し、各菌力の変化を観察した。

cyclophosphamide 投与 (250 mg/kg I.P.) マウスにおける易感染化の程度は、菌種菌株により異なるが、一般に正常マウスより少量の菌量で感染が成立し、使用した菌株では *P. aeruginosa* は著明であった。cyclophosphamide の投与を 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 125 mg/kg, 250 mg/kg と増量するに伴い、白血球数が減少し、*E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* の MLD (最小致死量) は小さくなり、感染菌力の増強が認められ、とくに *P. aeruginosa* は著明であった。

carrageenan 投与 (50 mg/kg I.P.) マウスは、正常マウスと比べ、*L. monocytogenes* 感染で菌力の増強がみられたが、他の菌種ではかえって感染力が減少する例が認められた。これは carrageenan 投与により、マクロファージの数は減少するが、白血球数のわずかに上昇しているためと考えられた。

全身感染の治療に白血球の存在がどのように関わるかを菌種により検討するため、cyclophosphamide 投与マウスに、*E. coli*, *P. aeruginosa* あるいは *A. calcoaceticus* を感染させ、各種抗菌薬の治療効果を正常マウスの治療効果と比較した。一般に各薬剤とも正常マウスでの ED₅₀ 値より高値となり、とくに *P. aeruginosa* 感染では著明で、この菌の感染治療には白血球の存在が不可欠であると思われた。治療効果の低下の程度は薬剤により異なるが、一般に cephem 系薬剤では大きく、ピリドンカルボン酸系やゲンタマイシンでは少なかった。

225. Norfloxacin(NFLX, AM-715)と他剤との併用について

—in vitro 実験—

大森康男・保坂雅喜・平井敬二
伊藤 明・高木皓一・入倉 勉
杏林製薬中央研究所

目的：グラム陰性菌に対し、 β -ラクタム系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤の併用による有効性を示す報告は数多くなされている。今回、ピリドンカルボン酸系抗菌剤 Norfloxacin (NFLX) と他抗生(菌)剤との併用について *in vitro* で検討し若干の知見を得た。

方法：*in vitro* 併用効果は、寒天平板を用いたチェス盤法により最小 FIC index を求め、0.75 以下を相乗作用、 $0.75 < \text{FIC index} < 1$ を相加作用、1 を超えるものを拮抗作用と判定した。薬剤は ABPC, CTX 等の β -ラクタム系抗生剤、GM 等のアミノ配糖体系抗生剤、および NA 等の合成抗菌剤を用いた。

結果：グラム陰性菌の標準株を用いた場合、 β -ラクタム系抗生剤や NA 等の薬剤との間に相乗作用の認められる株が多かった。次に、薬剤を β -ラクタム系抗生剤に絞り、臨床的に問題となっている緑膿菌、セラチア、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌(アシネトバクターおよびアルカリゲネス)の臨床分離株を用いて、NFLX との併用効果を検討した。緑膿菌に対しては、ABPC, CPZ, CFS, セラチアに対しては、PIPC, CEX, CTX, CPZ, アシネトバクターに対しては、PIPC, CTX, CFS, CPZ で約 70% 以上の株に相乗作用が認められた。アルカリゲネスに対しては、ABPC, PIPC, CTX, CPZ で 50% 以上の株に相乗作用が認められた。また拮抗作用を示す株は認められなかった。

次に ABPC を用い増殖曲線に及ぼす併用効果を検討した。単独では静菌的あるいは増殖傾向を示す薬剤濃度でも、併用により殺菌的に作用した。

β -ラクタム系抗生剤との併用効果を他のピリドンカルボン酸系抗菌剤と比較検討した。セラチアに対して NA とセファロsporin 系抗生剤との併用で約 50% の株に拮抗作用が認められた。

以上の成績より、臨床において汎用されている β -ラクタム剤と NFLX は拮抗作用が認められず、併用可能な薬剤であると考えられる。

226. 臨床分離緑膿菌に対する NFLX, DL-8280, AT 2266 の短時間殺菌力

大泉耕太郎・青沼 清一・大沼菊夫
渡 辺 彰・佐々木昌子・今野 淳
東北大学抗感染病研究所内科

目的：慢性呼吸器感染症の重要な起炎菌の一つである緑膿菌に対する抗菌力が飛躍的に増強された合成ペロ抗菌剤 NFLX, DL-8280, AT 2266 の臨床検討が進められている。これら 3 剤の緑膿菌に対する試験管内抗菌力、とくに短時間殺菌力を GM, AMK, CFS, PIPC のそれと比較検討した。

方法：Dynatech MIC 2000 system を用いた液体増殖希釈法により臨床分離緑膿菌 20 株に対する MIC, 3 時間 MBC, 6 時間 MBC, 24 時間 MBC を測定した。あらかじめ 2 段階希釈濃度の薬剤を含有 Mueller Hinton Broth を各ウェルに 0.1 ml ずつ含むマイクロプレートを作製しておき、これに一夜培養液の 100 倍希釈液の 0.0015 ml をマルチノキュレーターにより接種した(最終接種菌量は約 10^8 CFU/ml)。これを 37°C で培養し、3 時間、6 時間、24 時間ごとに薬剤を含まない増殖を含むマイクロプレートに再接種し、さらに 24 時間培養後の菌の発育の有無を判定することにより、各 incubation 時間ごとの MBC を求めた(MBC は、始めの生菌数 10^8 CFU/ml を少なくとも 1/100 以下にする濃度として求められる。同時に MIC をも測定した。

結果および考按：MIC₉₀ で比較すると、NFLX 1.56, DL-8280 および AT 2266 3.13, GM および AMK はそれぞれ 25 および 12.5, CFS および PIPC は 400 および 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

24 時間 MBC₉₀ は AT 2266 で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と 2 倍の値を示した以外は MIC 値と同じ値であった。

6 時間 MBC₉₀ も、NA 類似体 3 剤およびアミノ配糖体 2 剤は 24 時間 MBC₉₀ とほぼ同程度の値を示したが、 β -ラクタム 2 剤では 800~>800 と大きな値を示した。3 時間 MBC₉₀ の値は NFLX および DL-8280 で 6.25, AT 2266 で 25, GM, AMK で 25, 50, CFS, PIPC は共に >800 $\mu\text{g/ml}$ であった。

緑膿菌標準株 IFO 3755 株を各薬剤の 3 時間 MBC 相当の濃度で処理したときの生菌数の減少は 3 時間 incubation の時点で、NFLX, DL-8280 で 1/10,000, AT 2266 で 1/1,000, GM 1/1,000, CFS および PIPC では 1/100 であった。

NA 類似内 3 剤の短時間殺菌力は強く、臨床的有用性が期待される。

227. 各種抗菌製剤の殺菌効果

増田剛太・楊 振典・根岸昌功

都立駒込病院感染症科

山 崎 悦 子

同 臨床検査科

目的：*E. coli* および *Klebsiella sp.* に対する各種抗菌製剤の菌数減少効果を比較検討した。

方法：経時的殺菌濃度/経時的静菌濃度比 (MASUDA, G. et al: Chemotherapy 28(6): 454, 1982) を求め、その比が小である場合 (≤ 4) を殺菌的、大であるとき (≥ 8) を静菌的とした。経時的静菌濃度は、一般に、MIC に近似した。さらに、本法による成績から、菌数を 1/1,000 に減少せしめるに必要な抗菌製剤の作用時間を比較検討した。なお、薬剤作用時間は 3, 6 および 24 hr とした。

成績：被検菌が *E. coli* である場合、GM と TOB は 3hr という短時間で各々 23/26 株と大多数の菌株で、その菌数を 1/1,000 に減少せしめた。DL-8280 は 3hr 培養で 21/27 株に対し、同様な効果を示した。 β -lactam 系の 4 製剤 (CEZ, CMZ, CTX, LMOX) では同様な効果を生ずるために 6-24 hr を必要とした。NA は 6hr 培養で 9/27 株に、24 hr ではほぼ全株に対し殺菌効果を生じた。TC および CP は 24 hr 培養でも、ほぼ全株に対してその作用は静菌的であった。

Klebsiella sp. に対しても、ほぼ同様な成績が得られた。すなわち、GM は 3hr 培養で 18/27 株、TOB は 27/27 株、DL-8280 は 21/27 株に対し殺菌効果を示した。 β -lactam 剤 (CEZ, CMZ, CTX, LMOX) では殺菌効果を得るために 6-24 hr 培養を必要とした。TC, CP では、24 hr 培養時にも多くの菌株に対し、静菌効果を示した。殺菌曲線法による成績も同様な傾向を示した。

結論：多数菌株を用い、*E. coli* と *Klebsiella sp.* に対する殺菌効果を検討した。これら菌種に対しては GM, TOB が 3hr 作用時にすでに 1/1,000 減少効果を示し、DL-8280 も 3-6 hr 作用時に同様な強い殺菌力を示した。 β -lactam 系 4 製剤は 6-24 hr で殺菌効果を生じたが、TC, CP は 24 hr 作用後も、なお、ほとんどの菌株に対し、殺菌効果を示さなかった。

228. 生体内濃度に simulate した *in vitro* model での cefoperazone の殺菌作用

山城芳子・福岡義和・高畑正裕

保田 隆・才川 勇

富山化学工業総合研究所

目的：*in vivo* での抗菌力には、宿主条件と共に、薬物の体内動態が大きく関与している。そこでわれわれは、ヒト血中濃度に gradient に simulate した *in vitro* model を用い、CPZ の殺菌作用を、CEZ および CFS と比較検討した。

材料ならびに方法：被検菌として *E. coli* および *Ps. aeruginosa* を用い、growth curve における薬剤濃度は 1/16~16 MIC とした。*in vitro* model としては、薬剤をヒトに 1g 筋注あるいは静注した際の血中濃度に simulate したものをを用いた。なお、medium として NB およびヒト血漿を用いた。

結果および考察：growth curve における殺菌作用は、3 薬剤共に MIC に相関した結果となった。*in vitro* model においては、感受性の *E. coli* に対し、CPZ は筋注・静注時共に薬剤と接触後 1 時間で菌は消失し、強い殺菌作用を示したが、CEZ では筋注時に菌の再増殖が認められた。また、ペニシリン耐性の *E. coli* に対しても、CPZ は CEZ よりも強い殺菌作用を示した。CPZ は、その抗菌力と血中濃度の推移の点で CEZ よりも優れており、そのことが *in vitro* model での殺菌作用に反映したものと思われる。一方、*Ps. aeruginosa* に対して、抗菌力では CFS が CPZ よりも優れているものの、血中濃度は CPZ の方が CFS よりも高い値で推移する。それ故、血中濃度が加味された *in vitro* model での両薬剤の殺菌作用は、ほぼ同程度であった。また、*Ps. aeruginosa* に対する CPZ の殺菌力は、ヒト血漿中で増強された。その理由は定かではないが、補体や抗体等の関与が考えられる。

以上のように、いずれの *in vitro* model においても、CPZ は CEZ や CFS と同程度あるいはより強い殺菌作用を示しており、生体内でも同様の殺菌作用を示すことが期待される。

229. Tobramycin による尿中 *E. coli* の形態変化について

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

Tobramycin (TOB) の *E. coli* に対する抗菌作用を *in vivo*, および *in vitro* において, その形態変化より検討した。

方法: *in vivo*; *E. coli* による女性急性膀胱炎患者 6 例を対象とし, TOB 60 mg を筋注, 投与前尿を対照として, 投与後 15, 30, 60 分に経尿道的留置カテーテルより採尿し, 検討に供した。形態変化は, 得られた沈渣をあらかじめスライドグラス上に作成した薄層 TSA に 1 白金耳, 塗抹し, 透過型微分干渉顕微鏡 (ニコン) にて, さらに沈渣を 3% グルタルアルデヒド, 1% 四酸化オスミウムで固定し, 超薄切片を作成し, 透過電子顕微鏡 (日立 H 300 型) にて観察, 撮影した。 *in vitro*; *E. coli* NIHJ JC-2 (MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$) を TBS にて培養し, 対数期途中 (2×10^7 CFU/ml) を用い, 1/2, 1, 2, 7, 15 MIC の TOB 濃度にて, 3, 5 時間培養し, *in vivo* と同様の方法で光顕, 電顕にて観察, 撮影した。

結果: *in vivo*; 尿中より分離された *E. coli* の MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ (5 株), 1.56 $\mu\text{g/ml}$ (1 株) であった。TOB の尿中排泄は 15 分後には 10.2~329.0 $\mu\text{g/ml}$, 60 分後 31.8~340.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中白血球数は経時的に減少し, 尿中生菌数も経時的減少を示し, 2 例に 30 分後, 2 例には 60 分後に発育を認めなかった。尿中 *E. coli* の形態は外形はそのまま菌体両端のマッチ棒様ふくらみ, 菌体中央部の陥凹, 菌体の厚みの消失, 菌体の顆粒化などが観察され, こうした障害を受けた菌数は経時的に尿中濃度の上昇に伴い増加した。定量培養において発育を認めない例においても, 光顕的にこのような変化を示した菌が多数認められた。超薄切片像では, 菌体の端の空胞形成とこの部の細胞壁の崩壊を示すもの, 菌体のいたるところの空胞形成, 菌体の形を保ち細胞壁を残したまま細胞質の消失したもの, 細胞質の消失と細胞壁の不整化したものなどが観察された。 *in vitro*; *in vivo* における所見とはほぼ同様のものではあったが, 菌体の障害は濃度が濃くなるに伴い強度となった。

230. 細菌の生物学的性状に対する抗生剤の影響

松本 文夫・北條 敏夫
神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科
高橋孝行・杉浦英五郎・田浦勇二
同 中検

抗生剤は MIC 以下の濃度 (Sub MIC) で細菌の表層構造や colonization factor antigen に影響を及ぼすことが知られている。今回私達は抗生剤の Sub MIC 濃度での細菌の生物学的活性に対する影響の有無を知る目的で諸検討を行なった。

材料ならびに実験方法: 被検菌として尿路感染症分離 *E. coli* を, 抗生剤として ABPC, PIPC, CER, CEZ, CMZ, CPZ などの β -lactam 抗生剤を選び, 生物学的性状の check には API 20E を使用した。0, 1/20, 1/10, 1/4, 1/2, 1 MIC 濃度の抗生剤を添加した pH 7.0 の滅菌生食緩衝液 5 ml に被検菌の 1 コロニーをそれぞれ浮遊させたものを実験に供した。

成績: 抗生剤添加菌浮遊液において Ornithine, Decarboxylase, Mannitol, Sorbit, Ramnose, Sucrose, Melibiose, Amygdalin fermentation などの変動 (陰性化) がみられたが, とくに Mannitol, Sorbit, Fermentation 陰性化傾向が共通した所見であって MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株では Sub MIC の濃度によって影響されないことがわかった。

考按: 大腸菌の検討では, Sub MIC 濃度によって生物学的活性が低下する可能性が示されたが, この所見が細菌の病原性と関連するならば, 生物学的性状を parameter として用いた Sub MIC の測定の実験の必要性が示唆された。

231. 各種抗菌薬のマウス脾抗体産生細胞への影響

小川 正俊・五島瑳子
東邦大学医学部微生物
石川 文雄
同 免疫

各種抗菌薬の免疫系への影響を調べるためマウス脾の抗体産生細胞への影響を検討した。

試験した薬剤は Penicillin 系抗菌薬 10 剤, Cephem 系抗菌薬 22 剤, Aminoglycoside 系抗菌薬 7 剤である。抗体産生細胞数の測定には, 羊赤血球 1×10^8 cells

mouse をマウス腹腔内に接種、同時に生理食塩水に溶解した Penicillin 系および Cephem 系抗菌薬を 20 mg/mouse, Aminoglycoside 系抗菌薬では 1 mg/mouse を皮下あるいは経口投与した。4 日後脾臓内の抗体産生細胞数を Cunningham の方法により測定した。マウスは 1 群 3 匹とした。

Penicillin 系抗菌薬において、Penicillin G は control と差がなく、Cloxacillin, Pivmecillinam, Carbenicillin, Sulbenicillin, Piperacillin, Mezlocillin, Ampicillin, Amoxicillin は抗体産生細胞数が減少、しかし Ticarcillin は抗体産生細胞数の若干の増加が認められた。

Cephem 系抗菌薬のうち、Cefoxitin, Cefmetazole, Cefpiramide, Cefaclor は抗体産生細胞に対する影響が少なかった。しかし他の Cephem 系抗菌薬では、抗体産生細胞数が減少し、特に Cefotiam, Cefsulodin, Cefmenoxime, Ceftazidime での影響が強かった。

Aminoglycoside 系抗菌薬ではすべての薬剤に抗体産生細胞数の減少がみられ、Penicillin 系抗菌薬は 3 系統の薬剤のうち、最も影響が少なかった。

薬剤の構造によって抗体産生細胞への影響に大きな差が認められ、測定した薬剤中では、第 3 世代のセフェムが一般に抗体産生細胞数の減少が大きかった。

232. 外科領域における生体の感染防御機能 (特に好中球機能について)

中村明茂・谷口正哲・三宅 孝
早川義秋・石川 周・高岡哲郎
品川長夫・由良二郎

名古屋市立大学医学部第 1 外科

重症感染症の発症因子として私達は、細菌側因子、投与抗生剤に加えて生体側因子が重要であると考え、これまで補体系、グロブリン系および Plasma fibronectin などの液性因子を中心に報告してきた。今回、以上に加え細胞性因子として感染初期の生体防御に重要な位置を占める好中球機能について検討を加えたので報告する。

対象は昭和 57 年 9 月より当科にて手術した消化器悪性腫瘍 15 例、その他悪性腫瘍 6 例、胆石症 6 例の計 27 症例である。

方法：食食能はイースト粒子取り込み試験、NBT 還元能は岡村法、遊走能は Agarose-plate 法、Fibronectin 値は Fibronectin 測定キットにて測定した。好中球機能の測定値は健康成人を 100% として比較検討した。

結果：術前値では良性疾患群において食食能が亢進し悪性疾患群では NBT 還元能が亢進していた。また食食

能において良性疾患群では術後低下、悪性疾患群では術後、特に 2 日目に上昇がみられたが良性疾患の多くが胆石症であるための影響とも考えられた。遊走能には手術による著明な変動はみられなかった。なお、個々の症例において血清添加しない場合には低値であるが血清添加により正常範囲まで stimulate される好中球や血清添加にも食食能の増加が少ない症例もみられた。これらの症例においては各々血清成分の補充や、好中球の輸血が治療上有効であると思われた。また opsonic protein の一つである Plasma fibronectin の変動は良性疾患群、悪性疾患群で好対象を示し、悪性疾患における液性免疫能の低下を示す parameter として有用であると思われた。今回、好中球機能を中心に発表したが生体の防御機構としてその他、数多くの factor があり複雑な調節機構のもとに営まれている。今後症例を加え検討を重ねてゆくつもりである。

233. Cefbuperazone (T-1982) の生体内効果の解析

千田尚人・鈴木 勇・横田 健*

科研製薬東京研究所

* 順天堂大学医学部細菌学教室

Cefbuperazone (CBPZ) はマウスの実験感染に対し、その *in vitro* 抗菌力と体内動態から想像されるより、*in vivo* 効果が高いうえ、臨床的にも感染症に優れた有効率が認められている。その理由の一つは、CBPZ 存在下では菌細胞が生体の補体や白血球に処理され易いように変化することが確かめられている。本研究は CBPZ に宿主生体の感染防御力を向上させる作用が無いか、検討したものである。

4 週齢 ICR マウス 10 匹を 1 群とし、*E. coli*, *K. pneumoniae* および *Candida albicans* を腹腔内に接種し、この実験感染に対し接種前後種々の時間に CBPZ, LMOX, CTX, CMZ を皮下投与し、細菌感染では ED₅₀ 値を、真菌感染では 7 日後までの生存率を比較した。大腸菌感染では感染 1 時間後の投薬により、ムチン添加時 CBPZ の ED₅₀ は LMOX の 1/2, ムチン無添加時では 1/3.6 小さかった。*K. pneumoniae* 感染においてもムチン添加無添加で、CBPZ は MIC 値の等しい LMOX よりも小さい ED₅₀ 値を示した。CBPZ の優れた生体内効果は菌種菌株を変えても、薬剤の投与時期を、感染と同時に、あるいは感染 4 時間前に変えても常に認められた。以上の実験結果から CBPZ には、生体の感染防御力を亢進する作用のあることが考えられた。*C. albicans* 感染に対しては、CBPZ 2 および 8 mg/mouse

を感染4時間前、感染と同時に、および感染1時間後のいずれの時期に投与してもCBPZには感染防御力の若干の増強作用が認められた。

E. coli, *K. pneumoniae* の腹腔内感染実験で確かめられたCBPZの良好な生体内効果は、主として菌細胞を生体の感染防御機構で処理され易い形に変えるためであるとしても、*Candida* 感染実験の結果から、CBPZには弱いがら宿主生体の感染防御力を増強する作用もあると考えられた。

234. AC-1370 の人白血球貪食能と殺菌能への影響について

天野正道・山本省一・斎藤典章
鈴木 学・田中啓幹

川崎医科大学泌尿器科

Cephalosporin 系抗生物質 AC-1370 は生体の感染防御能を高める作用も有するといわれ、人白血球貪食能と殺菌能への影響を検討し、報告した。

方法：1) 貪食能 臨床分離株 *St. aureus* (AC-1370 に対する MIC 800 $\mu\text{g/ml}$ 以上) を $^3\text{H-Lysine}$ (1 mCi) で標識し使用。白血球浮遊液 ($2.3 \times 10^6/\text{ml}$) 0.1 ml と標識細菌浮遊液 ($5 \times 10^8/\text{ml}$, 1.08×10^6 dpm/ml) を opsonin と各種濃度 (0.01~100 $\mu\text{g/ml}$) AC-1370 存在下で 37°C, 30 分間反応させ、反応後の白血球を洗浄、再浮遊し Liquid scintillation counter で算出した。

2) 殺菌能 1) で使用した *St. aureus* を標識せず使用、1) と同様に分注し、37°C, 3 時間振盪温置した。判定は峯の次式で求めた。 $k = \log a \cdot p/b \cdot c$ 。a: AC-1370 + 細菌, p: 好中球 + 細菌, b: AC-1370 + 好中球 + 細菌, c: 細菌。各値は3時後の残存生菌数。 k が正の値の時亢進、負の時低下と評価される。

成績：1) 貪食能 正常人と腎盂腎炎患者白血球共濃度に比例して貪食能は亢進し、正常人では、control (濃度 0) 406 ± 83 dpm (mean \pm S. D.) に対し 100 $\mu\text{g/ml}$ では、 $1,189 \pm 193$ dpm と約3倍亢進し、腎盂腎炎では control 499 ± 45 dpm に対し 100 $\mu\text{g/ml}$ では 882 ± 100 dpm と約2倍亢進していた。

2) 殺菌能 正常人と腎盂腎炎患者白血球共検討した各濃度とも正の値で AC-1370 で殺菌能は亢進していた。両群共濃度の上昇と共に k 値は大きくなり 100 $\mu\text{g/ml}$ で、正常人 0.457, 腎盂腎炎患者で 0.560 であった。

考按：他の化学療法剤 (CBPC, CER, ABPC, TC, GM, PRM, CP, NA, PA, PPA, SMZ) の白血球機能への影響を検討した過去の成績との比較では、貪食能の

正常人では AC-1370 は最も優れ、腎盂腎炎では中等度の亢進を示した。殺菌能は、正常人では AC-1370 の亢進作用は、CER, PRM, KM に続き、腎盂腎炎患者では CP, ABPC に続く良い成績が得られた。本作用による臨床成績の向上が期待される。

235. 緑膿菌に対する株化マクロファージの食菌作用 (第2報)

— 活性化物質の影響について —

中牟田誠一・熊沢 淳一
佐賀医科大学泌尿器科

飯田 恭子・永山 在明
同 微生物

緑膿菌に対するマクロファージ (M ϕ) の食作用について、第1報に続き抗緑膿菌性 β -ラクタム系抗生物質の影響について、さらに M ϕ の活性化物質であるリポ多糖体 (LPS) およびリンフォカイン (LK) の影響について検討を加えた。

1/4 MIC 濃度の抗生物質で前処理した菌は、M ϕ 内で溶菌された生菌数は減少した。Killing Index は、正常菌の 0.37 に比べ、特に CBPC は 2.1, CAZ は 2.2, AC-1370 は 3.3 とその影響が強く現われた。

^{14}C -ロイシンでラベルした緑膿菌を M ϕ と 30 分間培養すると、非活性化 M ϕ , LPS 活性化 M ϕ , LK 活性化 M ϕ いずれも約 13% の菌が食菌されており、活性化物質の M ϕ の食菌作用に及ばず影響はなかった。

未処理の緑膿菌と M ϕ を培養し各時間の生菌数を測定したが、3 時間後の生菌数で比較すると、非活性化 M ϕ より LPS 活性化 M ϕ , LK 活性化 M ϕ の方がより殺菌されており、活性化物質の M ϕ の殺菌作用に及ばず影響が現われた。1/8 MIC 濃度の CBPC で前処理した緑膿菌を M ϕ に食菌させたが、未処理菌と同様の傾向を示したが、その差は著明でなかった。これについては抗生物質の濃度や種類を変え更に検討が必要である。また活性化物質として、OK-432, インターフェロン等についても検討中である。

236. Cefaclorの口腔外科領域における使用成績

森鼻健史・植松正孝・磯部 博行
金子明寛・宮地 繁・佐々木次郎
東海大学医学部口腔外科

道 健一・大野 康亮
昭和大学歯学部第1口腔外科

椎 木 一 雄
いわき市立磐城共立病院口腔外科

橋木 哲朗・曾 雄 隆
足利赤十字病院歯科口腔外科

Cefaclor のヒト血中濃度、家兎での体内分布ならびに口腔外科領域の臨床使用成績について報告した。

家兎での体内分布：NZW 家兎に本剤を 20 mg/kg 経口投与して、血中濃度と歯肉、舌、顎下腺、耳下腺ならびに頸部リンパへの移行を bioassay 法にて求めた。血中濃度の peak は 45 分で 10.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し、口腔各組織は、60 分に舌 3.56 $\mu\text{g/g}$ 、顎下腺 3.71 $\mu\text{g/g}$ 、耳下腺 4.07 $\mu\text{g/g}$ 、頸部リンパ 3.09 $\mu\text{g/g}$ 、120 分に歯肉 5.36 $\mu\text{g/g}$ を示した。

ヒト血中濃度：健康成人 5 名に本剤 500 mg を経口投与して、血中濃度を経口後 1, 1.5, 2, 3 および 4 時間に測定した。peak は投与後 2 時間で 14.89 \pm 2.96 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床使用成績：口腔領域の細菌感染症 71 例に本剤 1 日量 750 mg あるいは 1,500 mg 投与した。対象疾患群は歯周組織炎 21 例、智歯周囲炎 11 例、顎炎 29 例、その他 10 例であった。口腔領域における抗生物質の効果判定基準に従い、効果判定を行ない、今回はその他を除く 3 群 61 例を解析対象とした。有効率は歯周組織炎 90%、智歯周囲炎 64%、顎炎 90%、total 85% であった。また、750 mg 投与群の有効率 93.8% で、1,500 mg 投与群は 75.9% と、前者に有効率が高かったが、有意差は認めなかった。副作用は発疹 1 例で投与中止した 1 例において LST は 306% であった。臨床検査値異常は 2 例で、1 例は GOT、GPT 上昇 (LST 418%)、1 例は GPT 上昇 1 例であった。今回の検出菌は *α -Streptococcus*、嫌気性グラム陽性球菌の関与症例が多く、MIC は 0.05~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、好気性菌の 90%、嫌気性菌の 100% が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

以上、本剤の優れた組織内濃度移行および、抗菌力より、口腔領域感染症に対し、1 日投与量 750 mg で充分

な効果を期待できると思われた。

237. 細菌性眼感染症に対する Fosfomycin-ca の臨床的評価

葉田野 博・馬場 安彦
いわき市立常磐病院眼科

原 二郎・檀上 真次
近畿中央病院眼科

西 塚 憲 次
水原郷病院眼科

大石 正夫・永井 重夫
新潟大学眼科

小寺 健一・東 堤 稔
大阪大学微生物病研究会

Fosfomycin (FOM) 経口剤の眼感染症に対する有効性と安全性を検討した。

方法：1982 年 7 月から 9 月までに各研究施設を受診した外眼部感染症で、成人には FOM cap. を 1 日 2~3 g、小児は FOM D Syrup を 23.4~100 mg/kg/日を、それぞれ 3~4 回に分服させた。臨床効果の判定は眼感染症研究会判定の基準に準じて行ない、初診時、治療 3, 7 日後、その後適時臨床材料を阪大微研に送付し、菌の分離、同定および治療標準法による $10^6/\text{ml}$ 接種時の MIC 測定を行なった。

結果：投与症例の疾患別内訳は眼瞼炎 10 例、麦粒腫 24 例、瞼板腺炎 13 例、眼瞼膿瘍 3 例、涙囊炎 5 例、結膜炎 16 例、角膜炎 14 例、角膜潰瘍 6 例、その他 2 例である。これら疾患に対する臨床効果は著効 21 例、有効 65 例、無効 7 例で有効症例は 86 例で有効率 92.5% であった。また本剤の分離菌別有効率は *S. aureus* 等のグラム陽性球菌に対して 90~100%、*E. cloacae* 等のグラム陰性桿菌に対しては 50~100% で全体で 91.5% であった。次に FOM の MIC 分布であるが、菌種によって異なるが総体的にみて広く分布し、比較的高いところに分布の山が認められた。

結論：FOM は、細菌の効果より臨床効果がすぐれ、副作用も認められず有用性の高い薬剤であった。

238. 小児サルモネラ下痢症に対する Fosfomycin 除菌効果の検討

田吹 和雄・広松 憲二

□ 高島 俊夫・西村 忠史

大阪医科大学小児科

目的：サルモネラ下痢症において除菌を目的とした抗生剤の使用に関しては従来より不要とする意見が多い。この点に関し、我々は基礎的検討から Fosfomycin (FOM) の除菌効果が高いことを報告してきた。今回はさらに FOM を中心とした各種抗生剤の使用量や使用量と除菌効果の関係につき検討を加え報告した。

対象：昭和 53 年 7 月～57 年 12 月に経験した年齢 4 か月～14 歳 8 か月のサルモネラ下痢症 71 例（男児 41 例，女児 30 例）である。

成績：臨床分離サルモネラ菌 99 株の感受性成績は、 10^8 /ml, 10^6 /ml 菌液接種いずれの場合でも経口抗生剤では CCL がよく、ABPC がこれに類似したが、ABPC, CP, KM には高度耐性株がみられた。一方 FOM の感受性濃度ピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ で、耐性株はなく、良い感受性を示した。また CPZ を除く CMZ, CTM, CZX, CTM, LMOX などは全株それぞれ 3.13 および $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止された。

71 症例の治療抗生剤の検討では、FOM 使用は 49 例で、他の 22 例は FOM 以外の抗生剤による治療例であった。FOM 使用例では病初期に他の抗生剤を使用し、その後 FOM で治療した 42 例中 36 例 (85.7%) が除菌され、FOM を病初期から使用した 7 例では 3 例 (42.9%) の除菌であった。除菌例での FOM 使用量は平均 116.7 mg/kg/day を 7.4 日間使用した。一方 FOM 以外の抗生剤による 22 例では 10 例 (45.5%) が除菌された。

なお、人白血球食菌作用の系でみた FOM 使用前の初期治療抗生剤の効果は ABPC による前処理がよく、FOM の前処理の効果は少なかった。

考案：FOM の除菌効果は病初期に感受性抗生剤を使用し、その後 FOM を投与した例で除菌効果が高かった。

239. 最近経験した化膿性髄膜炎に対する新合成セファロスポリン系薬剤の治療成績

豊水義清・杉田守正・黒須義字

東京慈恵会医科大学小児科

堀 誠

国立小児病院感染科

我々が最近 2 年 6 か月間に経験した小児期化膿性髄膜炎 85 例に、第 4, 5 群の CEPs を使用した結果について、比較し報告した。

対象と方法：年齢は 0 日から 9 歳 3 か月にわたり、男児 24 例，女児 11 例で、4 例を除く、31 例より起因菌が確認された。*E. coli* 10 例，*H. influenzae* 10 例，*H. parainfluenzae* 3 例，*N. meningitidis*, *G. B. S* が 2 例，*P. morganii*, *S. pneumoniae* がそれぞれ 1 例であり、塗抹染色のみでグラム陰性桿菌と証明されたものが 2 例であった。使用した薬剤は Cefotaxime, Cefoperazone, Ceftriaxime, Cefmenoxime, Cefazidime, Cefuroxime, Cefbuperazone および Latamoxef であり、起因菌について、これらの薬剤の MIC を日本化学療法学会標準法にて測定した。投与量は、薬剤について若干異なるが、1 日体重 kg 当り、119 mg から 300 mg で、3～6 回に分けて投与した。

結果および考察：臨床的にはすべて有効であり、副作用、合併症として、硬膜下水腫、膿血胸が 2 例、発疹、下痢が 1 例、検査値異常では GOT, GPT の上昇を 3 例に認めたが、髄膜炎改善時には異常は消失し、以後の外來経過観察中、運動発達遅延を認めた例はなかった。

髄液中濃度および移行率は、各薬剤間に有意の差はなく、 $5 \mu\text{g/ml}$ 前後、10% 程度が急性期には認められたが、起因菌の MIC に対する濃度、いわゆる CSF inhibitory titer をとってみると、CXM, CBPZ は、5 MIC 程度で、他の薬剤が 50 MIC 以上の値と比較し、劣っている傾向を示した。

240. Micronomicin 筋注、静脈内持続注入時の薬動学的研究

山作房之輔・鈴木 康稔

水原郷病院内科

平均体重 63 kg の健康成人志願者 4 名に 60 mg (約 1 mg/kg) と 120 mg (約 2 mg/kg) の Micronomicin を筋注と、点滴静注の基礎資料を得るため、持続注入器により 30 分、60 分で静脈内に定速度注入し、血中・尿中

濃度を HPLC で測定し、薬動学的解析を行なった。

HPLC 測定値は体格の大きい被検者では血中濃度が低く、逆に体格の小さいものでは高くなり、bioassay 測定値よりも信頼性があり、血中濃度式にもよく適合した。同じ投与方法で投与量が 60 mg と 120 mg と異なる場合の平均血中濃度ピークは筋注時 4.0 と 6.7 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分注入時 6.1 と 10.5 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分注入時 4.9 と 9.4 $\mu\text{g/ml}$ で dose response があり、120 mg、30 分注入時の 4 名のピークは 11.1~9.2 $\mu\text{g/ml}$ で安全限界の 12 $\mu\text{g/ml}$ を超えなかった。各群の平均血中濃度は 60 mg 群は 2 時間以後、120 mg 群は 3 時間以後ほぼ同一となった。尿中回収率は 8 時間後までに 84~92% であった。

各群の平均血中濃度から求めた薬動学パラメーターは筋注の場合も対応する静脈内注入のパラメーターとはほぼ一致し、血中濃度半減期は 1.39~2.02 時間で、120 mg 群の AUC は 60 mg 群の 1.8~2.0 倍であった。

60 mg 群の各群の平均パラメーターにより simulate した血中濃度では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ を超える濃度は 1 時間に足りず、1.56 時間以上の濃度は 3 群とも 2 時間前後となった。120 mg 群の simulate した血中濃度では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を超える濃度は 1 時間に足りず、3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度は 3 群とも 2 時間前後となった。

以上の結果、1 mg/kg 点滴療法は MIC が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の起炎菌に対して、2 mg/kg 点滴療法は 1.56 から 3.12 $\mu\text{g/ml}$ の MIC の起炎菌に対して筋注と同程度の有効性を期待し得ることが示唆された。

241. Micronomicin 点滴静注の臨床的検討

1. 吸収排泄について：

マイクロマイシン静注研究会

(代表：大越正秋，真下啓明，中川圭一)

渡 辺 誠

東京厚生年金病院薬剤部

小山 優，ほか

東京共済病院内科

腎障害患者への至適投与方法検討の control 群として、健康成人を対象に MCR 60 mg、1 時間点滴静注 4 例、同 120 mg、1 時間点滴静注 3 例を行ない、2-compartment model で動態解析を行なった。また 60 mg 群では 1 日 2 回で 9 回連投を行ない、9 回投与時にも動態解析を行ない、初回投与時と比較した。

成績：点滴での C_{\max} は 60 mg 群で初回 4.3 $\mu\text{g/ml}$ 、9 回時で 3.7 $\mu\text{g/ml}$ 、また 120 mg 群では 8.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。また 60 mg 連投時の投与直前の値はすべて測定感度以下であった。動態値での比較では、

$t_{1/2\beta}$ はいずれの群間にも差は認められず平均で 1.69 時間であった。60 mg 群で初回と 9 回投与時で差が認められた動態値は V_1 、 α 、 K_{12} 、 K_{21} であった。また 60 mg 群初回と 120 mg でも同様に V_1 、 α 、 K_{12} 、 K_{21} で差が認められ、60 mg 9 回時と 120 mg 群では差が認められた動態値はなかった。尿中回収率では 120 mg 群で 79.94%、60 mg 群 9 回連投での総回収率は 77.14% であった。今回の検討では副作用と思われる知見は認めなかった。

考案：今回の結果を従来の筋注投与と比較すると、 C_{\max} や動態値で差は認められず、AUC での比較でも筋注との差はわずかに大きい程度で、同一投与量ではほぼ同等の血中濃度を示すものと思われる。点滴時間については $t_{1/2\beta}$ が平均で 0.23 時間であり、このことより α 相が消失するのに必要な時間は、約 1 時間と推定されるため今回採用した 1 時間での点滴は妥当と考える。また本剤の蓄積性については血中濃度や動態値の上からは認められなかったが、連投による尿中回収の上からは体内の残存が認められた。

今後、これらの知見をもとに、異なる腎機能患者での動態解析を行ない本剤の腎機能低下患者のための投与方法を検討する予定である。

242. Micronomicin 点滴静注の臨床的検討

2. 内科領域感染症について：

マイクロマイシン静注研究会

(代表：大越正秋，真下啓明，中川圭一)

池本秀雄，ほか

順天堂大学医学部内科

マイクロマイシン点滴静注の有効性と安全性を内科領域感染症を対象に検討した。

参加施設は 31、対象は 74 例 (除外例 24 例を除く)、内訳は呼吸器感染症 (RTI) 57 例、尿路感染症 (UTI) 15 例、敗血症 2 例である。男女比は 40 対 34、年齢別では 50~79 歳が 69% を占めた。投与方法は 240 または 120 mg/日、2 回分注が殆どで、投与量は 500~1,000 mg、次いで 1,500~2,000 mg が多く、投与日数は 5~7 日および 14 日が多かった。

RTI に対する有効率は 65% で、内訳は上気道感染 75% (3/4)、肺炎、肺化膿症 78% (21/27)、慢性気管支炎、気管支拡張症 48% (11/23)、UTI に対する有効率は 87% (13/15)、そして敗血症に対する有効率は 100% (2/2) であった。

分離菌別臨床効果は、RTI では黄色ブドウ球菌を主体とする GPC には有効率 100%、GNR には有効率 46%、混合感染には有効率 82% であった。UTI では GPC には

有効率 100%, GNR には有効率 85% であった。

除菌効果については, RTI で起炎菌と思われるものの消失率は GPC が 89% (黄色ブドウ菌は 100%), GNR が 52% (緑膿菌 39%, 大腸菌, *Enterobacter*, *Ps. maltophilia*, *Haemophilus* 等はいずれも 100%), 混合感染では菌消失率が 50% で, RTI 全体では 59% であった。UTI の菌消失率は GPC 100%, GNR 77%, 全体では 80% であった。

副作用と臨床検査値異常は主治医の判定によった。その結果, 副作用については 98 例中 1 例 (1%) に顕微鏡的血尿がみられた。臨床検査値異常は 98 例中 6 例 (6.1%) にみられ, その内訳は血清 GOT, GPT 上昇, GPT のみ上昇が各 2 例, GOT, GPT, LDH 上昇が 1 例, 蛋白尿 (ただし沈渣は異常なし) が 1 例であった。しかし, これらの殆どは一過性的な変化であった。

243. Micronomicin 点滴静注の臨床的検討

3. 尿路感染症について:

マイクロマイシン静注研究会

(代表: 大越正秋, 真下啓明, 中川圭一)

河村信夫, ほか

東海大学医学部泌尿器科

AGs は, その性質として大量に使用すると副作用のおそれがあり, 投与経路は筋注によることが多かった。しかし, 宿主側の要因により経静脈的に抗生剤を与える方が有利であるという場合も増加してきている。Micronomicin (以下 MCR と略記) についても, すでに基礎的検討により, 120 mg を 1 時間かけて点滴するくらいの速度であるならば, 特に障害の起る心配のないことがわかっている。

今回, 我々は 16 歳以上の泌尿器科的感染症患者に MCR 120~240 mg を 1 日 2~3 回に分割点滴しその効果を検討した。152 症例を集計, 主治医の判定による有効率は 71% であった。細菌別の臨床効果を主治医判定に従うと *E. coli*, *Klebsiella* による感染では MCR 静注投与の効果は著明であり, *Proteus* に対してもかなりの有効性を示すが *Citrobacter*, *Enterobacter* に対する効果はやや劣り, *Serratia* や *P. aeruginosa* に対しては, それぞれ 89%, 70% と効果があり, 評価に値する有効率を示した。分離菌別細菌学的効果でも同様な傾向が認められた。

UTI 薬効評価基準に基づく複雑性尿路感染症で臨床効果の判定ができたものは 138 症例であり, 総合有効率は著効 29 症例, 有効 53 症例で計 59% であった。疾患病態群別に効果をみると, 混合感染のカテーテル留置

群に効果が良くないが, その他は 50% を割ることはなく, 第 3 群で 85%, 単独感染で 67%, 混合感染では 41% の有効率であった。

副作用および臨床検査値の異常の集計では, 副作用として重篤なものではなく, 2.5% の発現率で, 発疹 1 例, 嘔気嘔吐 2 例, 血管痛 1 例であった。臨床検査値の異常は 9 例 5.5% で, いずれも重篤ではなく腎や聴器に明らかな毒性を示したような症例はなかった。

以上から MCR は他の AGs と同様に経静脈的に与えても泌尿器科的感染症の治療に有用であり, その効果は同量を筋注で投与した時とほぼ同じであることが知られた。

244. 複雑性尿路感染症に対する Cefroxadine と Cephalexin との比較検討

石 神 襄 次

神戸大学泌尿器科

宮 崎 重

大阪医科大学泌尿器科

百 瀬 俊 郎

九州大学泌尿器科

坂 本 公 孝

福岡大学泌尿器科

熊 沢 浄 一

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

石 澤 靖 之

宮崎医科大学泌尿器科

古 沢 太 郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

小 川 暢 也

愛媛大学薬理学教室

他 34 協力機関

目的: 複雑性尿路感染症に対する Cefroxadine (CXD) の効果と安全性を客観的に評価する目的で, Cephalexin (CEX) を対照とした二重盲検法による比較検討を行なった。

方法: 標記の施設ならびにその関連機関の泌尿器科を受診した複雑性尿路感染症でカテーテル非留置患者を対象とした。CXD は 1 回 500 mg を 1 日 3 回 (1 日量 1,500 mg), CEX は 1 回 500 mg を 1 日 4 回 (1 日量 2,000 mg), いずれも 5 日間経口投与した後, UTI 薬効評価基準に従って臨床効果の判定を行なった。

成績：総投与症例 305 例中，除外，脱落を除いた CXD 群 105 例，CEX 群 115 例について臨床効果の判定を行なったが，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 CXD 投与群では有効率 61.0% (64/105)，CEX 投与群では有効率 65.2% (75/115) であった。また，分離菌が *Serratia*，*Pseudomonas* 属などの CXD，CEX が明らかに耐性と考えられる菌種を除外した場合の効果を検討した。CXD 群では有効率 89.6% (43/48)，CEX 群では有効率 83.3% (45/54) であった。いずれの場合も両群において有意ではなかった。細菌学的効果は CXD 群 165 株中，110 株 (66.7%)，CEX 群 155 株中，114 株 (73.5%) に細菌消滅が認められた。副作用は CEX 群のみ 1 例 (0.7%)，臨床検査値の異常は CXD 群 4 例，CEX 群に 5 例認められたが，その発現頻度に関していずれも両群間に差を認めなかった。

245. 産婦人科領域における Cefroxadine の基礎的・臨床的検討

張 南 薫・荒木日出之助

昭和大学医学部産婦人科

石 川 禎 三

石川産婦人科病院

国 井 勝 昭

国井産婦人科病院

福 永 完 吾

大平病院産婦人科

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター

目的：内服用セファロスポリン系抗生物質 Cefroxadine について産婦人科領域での抗菌力，吸収，組織移行性等の基礎的検討を行ない，産婦人科的感染症に対する臨床効果，副作用，有用性等を検討することを目的とした。

方法：臨床分離菌の最小発育阻止濃度は化療標準法により行なった。体液，組織内濃度は，*M. luteus* ATCC 9341 を試験菌とする薄層カップ法により測定した。臨床試験は昭和大学関連施設で子宮内感染症，骨盤内感染症，外性器感染症等を対象として行なった。

成績：1. グラム陽性球菌 6 種 30 株の MIC 分布は 73.3% が 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。グラム陰性桿菌 9 種 35 株の MIC は 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し，3.13 $\mu\text{g/ml}$ に感受性のピークがあり，嫌気性菌 7 種 15

株の MIC は 0.1~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し，66% が 0.1~3.3 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。

2. 吸収・組織移行性：本剤 500 mg 経口投与後の子宮ならびに付属器各部位および子宮動脈血中の移行濃度を測定し，薬動学的解析を行なった。子宮動脈血中に最高 20.32 $\mu\text{g/g}$ ，各組織中には 0.4~7.44 $\mu\text{g/g}$ の移行が認められ，半減期は子宮動脈血 1.63 hr，各組織 1.37~1.82 hr であった。

3. 胎盤移行：本剤 1 回 500 mg 経口投与後の胎盤移行を投与後 30 分より 16 時間わたる 24 例について測定した。臍帯血に 0.3~5.09 $\mu\text{g/ml}$ ，羊水中に 0.25~9.20 $\mu\text{g/ml}$ の移行を認めた。

4. 臨床成績：子宮内膜炎 12 例，付属器炎 1 例，子宮旁結合織炎 2 例，バルトリン腺炎 1 例，外陰炎 2 例，合計 18 例に使用し，16 例 (88.9%) に有効例を認め，細菌学的効果 61.5% の結果を得た。副作用は少なかった。

5. 考察：上記の諸成績から産婦人科領域における本剤の有用性が示唆された。

246. 急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する Cefroxadine と Cephalexin の二重盲検比較試験

馬場駿吉・村井兼孝・木下治二

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

河 合 岸・小山 賢吾

市立一宮市民病院耳鼻咽喉科

月 山 昌 夫

東海通信病院耳鼻咽喉科

和田 健二・稲垣 光昭

厚生連加茂病院耳鼻咽喉科

松 下 隆

市立城西病院耳鼻咽喉科

玄 利 男

春日井市民病院耳鼻咽喉科

森 慶 人

厚生連海南病院耳鼻咽喉科

(コントローラー) 中島光好

浜松医科大学薬理学

急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症の成人 (15 歳以上) 症例を対象とし，Cefroxadine 1 日

750 mg 分 3, 6 日間投与と, Cephalexin 1 日 1,000 mg 分 4, 6 日間投与との二重盲検比較試験を実施したので, その成績を報告した。

すなわち, 臨床効果評価例数は CXD 群 68 例, CEX 群 73 例であり, 副作用評価例数は CXD 群 76 例, CEX 群 77 例であった。これら症例の背景因子には両薬剤群間に有意差をみなかった。まず, 主治医判定による全般改善度についてみると, 解析対象全例での 6 日目改善率は, 急性中耳炎で CXD 70.3%, CEX 71.4%, 慢性中耳炎急性増悪症で CXD 64.5%, CEX 51.6% と有意差なく, ほぼ同等の成績であったが, 感性菌検出例のみについて層別解析を試みると, 急性中耳炎の 3 日目判定と, 慢性中耳炎急性増悪症の 6 日目判定で, ともに危険率 10% で CXD がやや優れた成績を得た。なお, 著明改善率は, いずれの場合も CXD が CEX を若干上回っていたが, 有意差はみられなかった。統一効果判定でも, ほぼ同様の結果が得られ, 感性菌検出例のみの比較でも, 数字の上では急性中耳炎, 慢性中耳炎急性増悪症ともに CXD が CEX を上回っていたが, 有意差には至らなかった。細菌学的効果でも, 菌消失率は急性中耳炎: CXD 71%, CEX 63.6%, 慢性中耳炎急性増悪症: CXD 48.4%, CEX 36.7% で, 有意差はなかった。なお感性菌検出例のみの解析でもほぼ同様の成績を得た。副作用は両群とも軽度の消化器障害が各 2 例で発現率に差はなかった。臨床効果と副作用からみた有用性判定では, 急性中耳炎: CXD 70.3%, CEX 61.9%, 慢性中耳炎急性増悪症: CXD 54.8%, CEX 54.8% の有用率であり, 両群間に有意差はみられなかった。

以上の成績からみて, Cefroxadine は化膿性中耳炎に対し, Cephalexin の 3/4 量でほぼ同等の有効性, 有用性をもつ薬剤であると考えた。

247. Cefroxadine の眼科感染症に対する臨床的検討

原 二郎・田中 康夫
近畿中央病院眼科

大石 正夫・永井 重夫
新潟大学眼科学教室

西 塚 憲 次
水原郷病院眼科

田中 令子・高木久美子
市立伊丹病院眼科

市橋賢治・広瀬安代・明石信子
兵庫県立西宮病院眼科

出 口 浩 一
東京総合臨床検査センター

目的: チバガイギー社により開発された経口用 cephem 系抗生剤である Cefroxadine を, 各種眼感染症に用い, 本剤の有効性と安全性を検討する。

方法: 1982 年 5 月から 1983 年 2 月までに 5 施設の共同研究機関に来院した眼瞼炎, 麦粒腫, 瞼板腺炎, 結膜炎, 角膜浸潤, 角膜潰瘍, 眼瞼蜂巣炎, 涙囊炎の患者を対象とした。1 日投与量は, 成人には capsule 剤で 500~1,500 mg, 小児には dry syrup 剤で 25~60 mg/kg を分 2~3 とした。必要に応じて本剤の 0.2% 点眼薬を調製し 1 日 4~6 回点眼した。

成績: 総症例は, 129 例で, capsule 剤では 1 日 750 mg, 4~7 日間, dry syrup 剤では 25~55 mg/kg, 4~7 日間投与された例が多かった。効果判定例 120 例の臨床効果は, 眼瞼炎 77.8% (14/18), 麦粒腫 86.7% (26/30), 瞼板腺炎 62.5% (5/8), 結膜炎 74.6% (44/59), 角膜浸潤 100% (2/2), の有効率を示し, 角膜潰瘍, 眼瞼蜂巣炎, 涙囊炎は各 1 例ずつであったが全例有効であった。分離菌別の有効率(延べ)では, *S. aureus* 76.9% (20/26), *S. epidermidis* 77.0% (47/61), *S. pneumoniae* 66.7% (2/3), *H. influenzae* 80.0% (4/5) 等で, 全体では 76.9% (117/152) であった。副作用は 129 例中本剤と関連があると思われるものが 1 例(舌炎)と, 本剤との関連が不明のもの 2 例(口渇感, 動悸各 1 例)が各々認められ, 発現率 2.33% (3/129) であった。

結論: Cefroxadine は, グラム陽性球菌, 陰性菌による外眼部感染症に有効に作用し, 副作用も少ないことから, 有用性の高い薬剤である。