

第 32 回日本化学療法学会総会

会 期：昭和 59 年 6 月 4 日～6 日

会 場：北海道厚生年金会館，札幌市教育文化会館

会 長：熊 本 悦 明（札幌医科大学教授）

一 般 演 題 (II)

110. 痰中黄色ブドウ球菌の年次別推移の検討

中 森 祥 隆・吉 村 邦 彦・中 谷 龍 王
蝶 名 林 直 彦・中 田 紘 一 郎・谷 本 普 一

虎の門病院呼吸器科

杉 裕 子

同 細菌検査室

目的：1971 年から 1983 年の 13 年間の虎の門病院における痰中黄色ブドウ球菌の年次別推移について検討した。

材料および方法：1971 年から 1983 年の各年 1～6 月の痰を材料とした。培地上 1/3 以上に発育の認められたものを検出菌とした。ディスク法で抗生物質感受性の経年変化を検討し，最近 1984 年 4 月までの臨床分離株 85 株について，日本化学療法学会標準法に準じ CLDM, DOXY, MCIPC, CEZ, CMZ, ABPC, PIPC, LMOX について MIC を測定した。

結果：総検体数は，1971 年 1,200 検体であり，その後漸次増加し，1982 年 3,049 検体と約 2.5 倍に増加した。黄色ブドウ球菌検出検体数は 1979 年以降著明に増加し，1979 年 23 例 27 検体から 1983 年 100 例 192 検体へと約 7 倍に増加した。痰総体数に占める割合は，1980 年までは約 2% であったが，以後増加し 1983 年には 7.3% と 3.5 倍に増加した。抗生物質感受性の経年変化をみると，1980 年以降，PCG, ABPC, GM の感受性低下傾向が認められた。1983 年についてみると MDIPC, TC 93%, CTM 88%, GM 66%, LCM 57%, ABPC 47% に感受性を認めた。MIC 累積曲線では MIC₇₀ が 1.56 μg/ml 以下の薬剤は CLDM, DOXY, MCIPC, CEZ, CMZ であり，DOXY を除き約 20% の株に MIC 100 μg/ml 以上の高度耐性株を認めた。

結論：1. 1971 年から 1983 年の 13 年間に 1～6 月の痰検体数は 1,200 から 3,000 検体と 2.5 倍に増加した。

2. 黄色ブドウ球菌検出検体数は，1979 年以降増加し，1983 年には，検体数は 1979 年の約 7 倍となった。

3. ディスク法でみた抗生物質感受性の経年変化は PCG, ABPC, GM 感受性の低下傾向が認められた。

4. MIC₇₀ が 1.56 μg/ml 以下の薬剤は CLDM, DOXY, MCIPC, CEZ, CMZ であり，DOXY を除くこれらの薬剤の約 20% に MIC 100 μg/ml 以上の高度耐性株を認めた。

111. 北大病院における黄色ブドウ球菌について

佐 藤 清

北海道大学病院検査部

斎 藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

吉 田 玲 子

順天堂大学細菌学教室

1983 年 6 月～1984 年 3 月に，北大病院で各種臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌について，検討を加えたので報告する。

方法：黄ブ菌の Coagulase 型別用免疫血清（デンカ生研）を用いて，菌型の分類，MIC（日本化学療法学会標準法に準ずる）と Nitrocefin 法による β-lactamase について検討した。

成績：本期間中に各種臨床材料よりの検体数は 10,778 件で，尿 3,500 件，喀痰 3,212 件，膿 1,251 件などの順であった。黄ブ菌の分離株数は 440 株（一患者 1 株）の内，材料別分離頻度の高いものは，耳漏 205 件 43.9% で，膿 1,251 件 12.8%，喀痰 3,212 件 4.1% などの順であった。また，同一患者重複分離株を含めた総分離株 568 株の菌型では N 型 51.8% が最も多く，Ⅷ型 19%，Ⅱ型 9.7% の順であった。感受性に用いた薬剤は，PCs 3 剤（DMPPC, MIPIC, MDIPC），CEPs 3 剤（CER, CEZ, CMZ），および EM, MINO, GM の 9 剤を用いた。PCs での抗菌力は 0.1～3.13 μg/ml に MIPIC 88%，DMPPC 58%，MIPIC 57% であった。25～100 μg/ml 以上に分布している株は，MIPIC 29%，DMPPC 25%，MDIPC 8% の順に認められた。CEPs では CER ≤ 0.39 μg/ml に 54%，CEZ 0.2～0.78 μg/ml 51%，CMZ で 0.78～12.5 μg/ml 88% の分布であった。

が、25 µg/ml 以上は CEZ 93%, CMZ 12%, CER 4% であった。EM は 0.1~0.39 µg/ml で 46% と >100 µg/ml 34% と二峰性分布を示した。MINO では 0.1 µg/ml に 51% の株が分布していた。GM では 51% の株が 0.1~0.39 µg/ml と、38% が 50 µg/ml 以上に分布していた。菌型別に 12.5 µg/ml 以上の株についてみると N 型に多く、GM 40%, EM 32%, DMPPC 31%, MIPIC 29%, CEZ 30%, CMZ 24%, CER 12% の分布であったが、MINO, MDIPC の両剤は 5~7.8% と低値を示した。β-lactamase 産生能については 346 株中 326 株 94% が陽性であった。

112. 仙台市内で分離されたブドウ球菌の性状

薬剤感受性、β-ラクタマーゼ産生能および
ファージ型別について

斎藤芳彦・加藤仁美・山根誠久*

東北大学医学部検査部臨床微生物検査室

(* 現 熊本大学医学部中央検査部)

仙台市内において各種の臨床材料より分離されたブドウ球菌について、薬剤感受性、β-ラクタマーゼ産生能、ファージ型別の 3 つの指標から検討した。使用菌株は仙台市内の 8 施設において 1983 年 2 月から 6 月までに分離されたブドウ球菌 476 株を試験に供した。薬剤感受性試験は寒天平板希釈法により 16 薬剤の MIC を測定した。β-ラクタマーゼ産生能は Nitrocefin を用いたスポットプレート法により判定した。ファージ型別は 1 RTD を用いる溶菌法で決定した。

β-ラクタマーゼ産生菌はコアグララーゼ陽性、陰性各々 89%, 87% の頻度で検出され、施設間、検体別、ファージ型別にみても差異はなかった。一方、薬剤感受性成績では β-ラクタマーゼ産生株についても PCG, ABPC の MIC は低く判定され、MIC₈₀ もコアグララーゼ陽性菌で各々 3.13, 3.13, 陰性菌でも 1.56, 0.78 µg/ml であった。また β-ラクタマーゼ陽性菌で EM, LCM にも耐性を示す株が約 20% 認められた。コアグララーゼ陽性、陰性菌間に薬剤感受性の差はなかったが、GM ではコアグララーゼ陰性菌に耐性化が著明で、MIC₈₀ は陽性菌で 1.56, 陰性菌で 12.5 µg/ml であった。コアグララーゼ陽性菌のファージ型別では I 群 34%, II 群 9%, III 群 42%, 雑群 14% と I, III 群が優位を占め、検体の種別、施設間に若干の差異が認められた。薬剤感受性成績では I 群が他の群と比べ、GM, EM, LCM の 3 薬剤で耐性菌が数多く見出された。また仙台市内での MIPIC

耐性菌の頻度は 5% と他の成績に比べ低く、MINO 耐性菌は 1 株も検出されなかった。

113. 化膿性中耳炎耳漏由来の黄色ブドウ球菌の薬剤感受性についての検討

木下 治二

名古屋市立大学耳鼻科

化膿性中耳炎由来の *S. aureus* に対する各種抗生物質の感受性について検討し、合わせて Penicillinase 産生および Coagulase 型別分類と薬剤感受性との関連性についても検討を加えた。

方法：試験菌株は昭和 58 年 6 月より 12 月までの 7 か月間に当科ならびに関連 2 施設の外来患者より分離された 100 株である。試験薬剤は、AMPC, BRL 25000, MCIPC, DMPPC, CCL, CEZ, CET, CER, CMZ, EM, CLDM, GM, MINO, OFLX の 14 薬剤で、MIC は治療標準法に準じ測定し、接種菌量は 10⁸ CFU/ml とした。Penicillinase 産生は Nitrocefin 含有の Cefinase disk を使用した。

成績：PCs では MCIPC の抗菌力が最も優れ、AMP C 耐性株は 46% に認められた。これらは AMPC に CVA を加えた BRL 25000 により、MIC の改善をみた。Penicillinase 産生株は 92% と高率に認められ、非産生株は 8% にすぎなかった。非産生株の薬剤感受性は、どの薬剤においても良好であった。CEPs では CER, CET が優れ、CEZ には 19% の耐性株が認められた。EM, CLDM では 50% が耐性を示し、GM 耐性株は 39% と多数認められた。MINO および OFLX の抗菌力は優れ、他剤との交叉耐性を示さず、DMPPC, CEZ の両剤に耐性の株においても、良好な抗菌力を示した。

Coagulase 型別分類では、耳漏では II 型 > IV 型 > III 型の順に多かった。一方、扁桃では III 型, II 型, VII 型が多く、耳漏より多数検出された IV 型は 1 株にすぎなかった。薬剤感受性では、IV 型が多剤耐性を示す傾向にあった。

以上の成績より、検体の採取部位により、Coagulase 型別の異なった菌株が存在し、薬剤感受性も同時に異なることが示唆された。

114. 血液から検出された黄色ブドウ球菌の 12 年間における動向

佐々木宗男・安達桂子・田中喜久子

島山 勤・上條仁子

東京都養育院附属病院細菌検査室

島 田 馨

同 内科

昭和 47~58 年の 12 年間に、東京都養育院附属病院で、血液から検出された *Staphylococcus aureus* の動向、MIC およびコアグラエ型について、3 期間に分けて検討した。

S. aureus の分離株数は第 I 期 (昭和 47~50 年) 43 株、第 II 期 (昭和 51~54 年) 16 株、第 III 期 (昭和 55~58 年) 72 株で、第 III 期に急激な増加がみられた。第 I 期 11、第 II 期 15、第 III 期 71 の保存株を用いて、27 薬剤の MIC を日本化学療法学会標準法に準じ、 10^6 CFU/ml 接種で行なった。ペニシリン剤のうち PCG, ABPC は、第 I 期は $6.3 \mu\text{g/ml}$ 以下、第 II 期は 2 株が耐性、第 III 期は 60% が $12.5 \mu\text{g/ml}$ を示し、他のペニシリン剤も同様の耐性化傾向であった。セフェム剤もペニシリン剤と同様であり、CER は一番低い MIC を示した。アミノ配糖体系薬剤のうち TOB, GM は二峰性分布を示し、第 II 期 3 株、第 III 期 42 株が耐性であった。CP, TC は第 I 期に高度耐性を示したが、第 II 期から急激に感受性となり、第 III 期には各々 $6.3\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, $0.4\sim 0.8 \mu\text{g/ml}$ であった。LCM, CLDM, EM は二峰性分布を示し、高度耐性株は第 I 期が半数、第 II 期、第 III 期が 20~30% であり、わずかに感受性傾向を示した。VCM は 3 期間とも $0.8 \mu\text{g/ml}$ であった。コアグラエ型は、第 I 期は IV 型、第 II 期は II, III, IV, VI 型、第 III 期は II, VI 型に分布しており、ペニシリン剤とセフェム剤の耐性化傾向はコアグラエ型と無関係であったが、TC, CP の耐性株は IV 型に集中し、GM 耐性株は II 型、EM 耐性株は VI 型で比較的多くみられた。ペニシリン剤、セフェム剤、アミノ配糖体剤の耐性化および TC, CP の感受性化傾向は、薬剤の使用状況に関係があると推定される。

115. 眼科領域における *Staphylococcus aureus* のアミノ配糖体系薬剤感受性

米山 恵子・坂上富士男

永井重夫・大石正夫

新潟大学眼科

近年、*Staphylococcus aureus* のアミノ配糖体系薬剤耐性菌の増加が注目されている。眼感染症では、*S. aureus* が主要な病原菌の一つであること、最近、アミノ配糖体系薬剤の点眼薬の開発が盛んで、日常臨床に実用される傾向のあることから、私共は *S. aureus* に対するアミノ配糖体系薬剤耐性の出現率につき、検討を行なった。

方法：1979 年、1981 年、1983 年に眼感染症患者から分離された *S. aureus* の各年度 20 株について、KM, GM, MCR, DKB, TOB の薬剤感受性を、日本化学療法学会標準法に準じて検査した。

結果：KM は、 0.39 ないし $0.78 \mu\text{g/ml} \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$, GM, MCR, DKB, TOB はいずれも $\leq 0.19 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の感受性分布を示した。耐性限界値を $6.25 \mu\text{g/ml}$ として各薬剤耐性出現率をみると、KM では、35~55% の耐性出現率で、1983 年では、55% で最高値を示した。また、他の 4 剤はすべて、1979 年で 20 株中 2 株、10%、1981 年では、3 株、15% の耐性率だった。1983 年では、GM・MCR で 4 株、20%、DKB, 5 株、25% および TOB, 6 株、30% の耐性株がみられた。すなわち、*S. aureus* のアミノ配糖体系薬剤耐性菌が年々、増加していることが明らかであった。これら耐性株は、耐性ブドウ球菌用 PC, セフェム系薬剤には高感受性を示した。

結論：眼感染症の治療に、GM をはじめとするアミノ配糖体系抗生剤を使用する際には、今後 *S. aureus* の薬剤耐性菌株の増加に充分注意する必要があると考えられた。

116. 皮膚領域より分離されるコアグラエ陰性ブドウ球菌 (CNS)

池田政身・佐藤仁吾・荒田次郎

高知医科大学皮膚科

目的：CNS は皮膚常在菌として存在し、ある種の皮膚感染病巣からも多く分離される。正常皮膚および皮膚感染病巣から CNS を分離同定し、皮膚と CNS のかわりを探る。

方法：正常皮膚 (額) 294 人、皮膚感染病巣 242 例より CNS および *S. aureus* を分離同定し各種抗生剤に対

する MIC を測定する。

マウスに *S. epidermidis*+complete adjuvant を計 5 回大腿部に皮下注射し、その後 *S. aureus* および *S. epidermidis* をマウスの背に皮内接種行ない未処理マウスとの間で組織学的な違いを検討する。

結果：CNS のサブタイプでは正常皮膚からは *S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. hominis* などを検出、皮膚感染病巣からは毛包炎群、感染粉瘤群および瘻管群などから主に *S. epidermidis* を検出した。

CNS の MIC では ABPC, CEX, MINO, LCM, CLDM などで正常皮膚からの CNS の方が皮膚感染病巣分離の CNS よりそのピークが 1~2 管程大きかったが、高度耐性株は皮膚感染病巣の CNS の方が多かった。皮膚感染病巣分離の *S. aureus* と比較すると CNS の方が MIC のピークが小さく（特に PCG と ABPC）、CEX, LCM, CLDM, EM などに対する高度耐性菌も少なかった。

菌接種実験では *S. epidermidis* 処理マウスの方が未処理マウスより *S. aureus*, *S. epidermidis* 共に反応が強く出現した。

考察：CNS のうち皮膚感染病巣に関与するのは主に *S. epidermidis* と考えられる。*S. epidermidis* の病原性については不明だが、*S. epidermidis* による前感作状態のようなものが *S. aureus* および *S. epidermidis* の皮膚感染病巣形成に際して、大きく関与しているのではないかと考えた。

117. 4',4''-アデニル転移酵素を産生するブドウ球菌の各地における分布状況について

後藤 朗・山下直子・生方公子
野々口律子・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

私達は、ブドウ球菌におけるアミノ配糖体薬 (AGs) に対する耐性機構について報告を行なってきたが、最近注目されることは、TOB と AMK には耐性を示すが、GM や SISO には感性的菌が本邦でも出現し始めたことである。これらの菌は今までの研究から、4',4''-アデニル転移酵素 (4',4''-AAD) を産生する菌であり、今回はこれらの菌の本邦における分離状況を知る目的で、旭川医大小児科、日大駿河台病院中央検査部、川崎医大産婦人科、久留米大小児科ならびに鹿児島医師会センターより菌株の分与を受け、当大学で分離された AGs 耐性菌との比較を行なった。

収集された菌株の中から、AGs のいずれかに耐性を

示す菌を無作為に選り、粗酵素液を抽出して、標識化合物を用いて酵素活性を測定するとともに、さらに各酵素に対する抗血清を用いて免疫学的手法によっても検索した。

当大学で分離される AGs 耐性菌は、大部分の菌株が 3'-APH, 2''-APH と 6'-AAC の bifunctional な酵素を産生する菌株であり、その他に LVDM に感性的菌株は bifunctional な酵素の産生のみがみられる菌であった。それらの菌株の中には、上記の酵素に加えて、4',4''-AAD を産生する株もしばしば見出されたが、通常の薬剤感受性測定だけでは判別出来ず、今回の手法によって初めて明らかにすることができた。4',4''-AAD のみを産生する菌は、*S. aureus* および *S. epidermidis* などで検出されているが、Coag. negative のブドウ球菌の方に多く認められている。他施設よりの分離株については、日大駿河台病院からの菌株に 4',4''-AAD を産生する菌が多数みられ、その他の施設では旭川医大、川崎医大、鹿児島医師会センターの *S. epidermidis* 中に各 1 株ずつの 4',4''-AAD 産生菌が認められた。

上述した成績から、4',4''-AAD を産生する菌は、本学を含む東京地区のみではなく、本邦において広く分布し始めつつあることが推測された。

118. Cefazolin 耐性黄色ブドウ球菌に関する検討

後藤陽一郎・後藤 純・田代隆良
明石光伸・那須 勝・糸賀 敬
大分医科大学第二内科

近年、第 1 世代セフェム剤に耐性の黄色ブドウ球菌感染症にしばしば遭遇するようになった。今回私達は、本院で分離された黄色ブドウ球菌について抗菌力を測定し、Cefazolin (CEZ) 耐性菌に対する他剤の抗菌活性、耐性率、コアグラマーゼ型、 β -lactamase 産生率、温度差による耐性プラスミドの不活化、臨床的背景について検討したので報告した。

1982 年、1983 年に各種の臨床材料から分離された黄色ブドウ球菌 232 株（同一人からの重複分離例は除く）を用いて 36 種の薬剤の MIC を測定した。CEZ 25 μ g/ml 以上の耐性株について、他剤の抗菌力を検討し、またコアグラマーゼ型別（デンカ生研）、 β -lactamase (Cefinase, BBL) 産生能を行なった。

CEZ 耐性株は 70 株 (30%) であった。この耐性株は広域合成ペニシリン剤に対して 6~7%、Methicillin 8%、Cloxacillin 63%、Augmentin 30%、Sultamicillin 39% 感受性であった。同様にセフェム剤には

Cefmetazole 67%, Cefoxitin 3%, Latamoxef など第3世代セフェム剤にはすべて耐性, マクロライド剤には10~25%, Clindamycin, Lincomycin には24%, Rifampicin 100%, Doxycycline 100%, Minocycline 91%, アミノグリコシド剤には60~78%, Ofloxacin 93%, Enoxacin には100% 感性であった。耐性株は材料別の分離には特に特徴はみられなかった。病棟別には内科, 耳鼻科では有意に少なく ($P < 0.05$), 皮膚科では有意に多く ($P < 0.01$) 分離されていた。コアグラエ型別はIV型に71%が分布し, 科別の特徴はなかった。 β -lactamase 産生能は37°C, 42°C 各々による培養条件では変化なく共に96%が陽性であった。42°Cによる培養では7株(14%)が耐性から感性へと移行したのみでほとんどは非プラスミド因子が関与していることが推察された。

119. 黄色ブドウ球菌のセフェム耐性における β -ラクタマーゼの役割

村上和久・土肥正善・吉田 正
塩野義製薬研究所

島 田 馨
東京都養育院附属病院内科

目的: 都立養育院で分離された95株のCEZ耐性黄色ブドウ球菌は, 二峰性のCEZのMIC分布を呈した。そのうち中等度耐性菌3株, 高度耐性菌1株を選び, 耐性における β -ラクタマーゼの役割を検討した。

結果: 選んだ4株は, いずれも β -ラクタマーゼを誘導的に産生し, この β -ラクタマーゼによってCEZやCERは, 不活化された。4株をEtBr処理して特定のプラスミドが脱落した β -ラクタマーゼ非産生株を得た。 β -ラクタマーゼ非産生になると中等度耐性菌の場合, 37°CでのCEZのMICが25から0.8~3.1 $\mu\text{g/ml}$ に減少し, 耐性に β -ラクタマーゼが関与していることが判明した。また, 非産生株でも32°CではCEZのMICが3.1~100 $\mu\text{g/ml}$ まで上昇することから, 中等度耐性菌は, β -ラクタマーゼが関与しない温度感受性の耐性機構(Intrinsic-1)ももっていることが明らかとなった。 β -ラクタマーゼの関与については, 更に, β -ラクタマーゼ阻害剤であるクラブラン酸が, CEZとの併用で相乗作用を示すこと, 対数増殖期の菌に6.3~50 $\mu\text{g/ml}$ のCEZを投与しても培地中のCEZの不活化が起こり1 $\mu\text{g/ml}$ 以下に濃度が低下すると菌が再増殖することなどによっても裏付けられた。一方, 高度耐性菌では, β -ラクタマーゼ非産生になってもMICは変わらなかった

が, 保存中, ある頻度で耐性因子が脱落し, 中等度耐性菌に変化した。

結論: 中等度耐性菌では, Intrinsic-1と β -ラクタマーゼの2つの機構が耐性に関与していた。高度耐性菌は, 中等度耐性菌が第2の耐性因子(Intrinsic-2)を獲得することによって生ずると考えられた。

120. 臨床材料より分離されたセフェム耐性ブドウ球菌の各抗生剤感受性, Phage型および β -lactamase活性について(第2報)

豊永義清・杉田守正・堀 誠
東京慈恵会医科大学小児科

保科定頼・黒坂公正
同 臨床検査医学

黒 須 義 宇
済生会川口総合病院小児科

出 口 浩 一
東京総合臨床検査センター

目的: 特に小児感染症の治療上, セフェム耐性黄色ブドウ球菌の推移は常に注目していく必要があるため, 前回の総会に引き続き, 今回は1982年11月より6か月間に検出された株について, 各抗生剤のMIC, phage型別, および β -lactamase活性を測定した。

方法: 慈恵医大小児科および関連施設にて分離した黄色ブドウ球菌649株を用い, 全株について3濃度disk法によりCefazolin (CEZ) 低感受性株を選び, それらの株に対して, 治療標準法に従い, CET, CEZ, CMZ, CTM, MCIPC, GMのMICを測定した。phageは原液より1RTDの力価に調整して型別の検索を行なった。 β -lactamase活性は培養菌体より補酵素を抽出し基質PCGを用い, UV法で測定した。

結果および考察: CEZ低感受性株と判断したものは649株中59株(9.1%)で, 前回の7.6%をやや上回った。それらの株に対する 10^6 cells/ml接種時のMIC_{50,80,90}はCET 0.78, 12.5, 50, CEZ 25, >100, >100, CMZ 1.56, 12.5, 25, CTM 6.25, 50, >100, MCIPC, 1.56, 50, >100, GM, 100, >100, >100であった。phage型別は型別不能群が30株と多く, 次いでI, III群が11株, 混合群が6株であり, 今回はIII群に高いMICを示す株が多かったが, CEZ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$, CMZ $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ の株に他群の株が19株中7株も出現しており, 前回は, 慈恵医大第3病院由来株にの

み、その傾向が認められたが、今回は病院差がなくなってきた傾向を認めた。なお、 β -lactamase 活性と、MIC の相関は、今回も認めなかった。

121. 耐性ブドウ球菌の現状とその検出を目的とした薬剤感受性用培地の検討

能田一夫・賀来満夫・菅原和行

山口恵三・臼井敏明

長崎大学付属病院検査部

重野芳輝・鈴山洋司

斎藤厚・原耕平

長崎大学付属病院第二内科

ブドウ球菌感染症が近年再び増加の傾向にあるが、一方ではこれらブドウ球菌の各種抗生剤に対する耐性株の増加も注目されるようになり、化学療法上重要な問題となってきた。

私達はルチンの薬剤感受性試験にマイクロブイヨン希釈法を採用しているが、その成績を基に昭和 58 年度における耐性ブドウ球菌の現状について述べるとともに、薬剤感受性試験に用いる培地についても若干の検討を加えたので報告する。

昭和 58 年 1 月から 12 月までの 1 年間に当検査部で施行した *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* の薬剤感受性試験はそれぞれ 586, 338, 81 株が対象とされたが、これら 3 菌種の中では *S. haemolyticus* に最も高い頻度で耐性株がみられ、次いで *S. epidermidis*, *S. aureus* の順であった。*S. aureus* について、薬剤別にみると 25 μ g/ml 以上の MIC 値を示した株が最も多かった薬剤は、PIPC (20%) で、以下 EM, GM, LCM, ABPC の順でみられた。一方、近年問題となっている CEZ 耐性株はさほど多くはみられず、5 μ g/ml 以上の株を含めても 12% と他施設に比べ低率であった。また MCIPC 耐性株 (25 μ g/ml 以上) も 0.7% と少なく、MINO では 25 μ g/ml 以上の株はみられなかった。

このように、私達と他施設の成績に若干の解離がみられたことから、薬剤感受性試験の方法について、培養温度、判定時間、培地への NaCl 添加の 3 点から検討を加え、NCCLS で推奨されている方法のそれと比較した。

NaCl を添加した培地では、未添加のものに比べ、明らかに MIC 値は大きくなり、それは DMPPC において特に著明であった。培養温度および判定時間に関しては、MCIPC, CEZ, ABPC ではさほど MIC 値の変動は認められず、DMPPC においても感性株では差はみられなかった。

また、他施設の成績と一部解離がみられた CEZ の薬剤感受性試験に関しては、培地あるいは培養条件の差による MIC 値の変化は殆どみられず、地域差による薬剤感受性の差異を反映しているものと考えられた。

122. *Staphylococcus aureus* のメチシリン耐性について

松岡喜美子・渡部康子・松田忠司

栗田真紀・虎頭廉

大阪府立病院第一研究検査科

小豆沢瑞夫

同 内科

臨床材料より得られた *Staphylococcus aureus* について、臨床のおよび実験の特徴について検討した。MIC と MBC の測定には MIC 2000[®] を使用し、30°C 培養においてメチシリン 12.5 μ g/ml で発育した株をメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA と略) とし、12.5 μ g/ml で発育を阻止された株をメチシリン感受性 *S. aureus* (MS-SA と略) とした。

なお、MRSA 株は、メチシリン 12.5 μ g/ml 含有のカジトン培地に保存し、供試菌株とした。

成績および結果：1. *S. aureus* 検出例の割合は、昭和 55 年 5.4%, 56 年 7.3%, 57 年 9.5% であり、57 年から増加している。

2. 58 年 1 年間に検出された *S. aureus* のうち MRSA は 42.8% であった。

3. 血中から MRSA を分離した 6 例のうち 3 例が死亡し、いずれも重症熱傷例であった。

4. MRSA 株は、PCs8 薬剤、CEPs 10 薬剤、AGs 6 薬剤、CLDM に耐性であり、VCM, MINO, DOXY に感受性を示した。しかし MBC では DOXY で耐性を示すものがかかり認められ、MINO では MBC 50 (0.1 μ g/ml) と MBC 90 (3.13 μ g/ml) であり、その差は大であった。

5. MRSA の特徴として、培養温度による感受性への影響は大であり、MBC/MIC 比も大きいことが確認された。菌体直径は MRSA, MSSA の間にあまり差はみられなかったが、MRSA の方がやや大きい傾向にあった。 β -lactamase 産生率は、MRSA の方がわずかに大であった。

以上の結果より、MRSA 株は、多くの β -lactam 剤、AGs, CLDM などに耐性であり、MBC/MIC の開きが大きいという事実から、*S. aureus* が臨床材料から検出された時には、可及的速やかに、メチシリン含有培地に

おける発育の有無を検討し、臨床面に feed back する必要があると考える。

123. 千葉大学附属病院における Methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* について (第3報)

渡辺正治・久保勢津子・長野由紀子
伊藤智子・長谷川尚子・菅野治重
千葉大学附属病院検査部

我々は、第 30, 31 回総会において、昭和 56, 57 年度千葉大学病院分離の DMPPC 耐性 (MIC: $\geq 8 \mu\text{g/ml}$) *Staphylococcus aureus* (以後 MRSA と略す) について報告した。今回、引き続き 58 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 5×10^8 CFU/ml, 37°C 18 時間培養) で、原則として、菌分離時に行なった。

MRSA の分離は、昭和 56 年度では 51 株 (分離率 17.1%), 57 年度では 54 株 (19.0%), 58 年度では 106 株 (26.4%) で、増加傾向が認められた。検体別分離数は、膿からの分離が最も多く 63 株で、全 MRSA 中 59.4% を占め、血液からの分離も 4 株みられた。診療科別では、皮膚科 24 名、耳鼻科 13 名で他に 14 科から分離され、皮膚科、耳鼻科では外来患者に多く、他の科では入院患者に多く分離された。これらの菌のコアグラマー型別は、IV型が多く 54 株、II型は 18 株、VII型 2 株であった。これら MRSA は、多剤耐性の傾向があり、ABPC, PCG, GM, EM, AMK, CLDM, CP, FOM, CET, MINO では、MINO の MIC が一番 MIC が低いものの MIC $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ の株は 40.0% で、DMPPC 感性 *S. aureus* の 94.9% と比べると大きな差があり、CET では全株が MIC: $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ であり、感性株では MIC: $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ が 99% であった。これら MRSA に MIC が低い薬剤は、DMPPC 以外のペニシラーゼ耐性ペニシリン剤では、MCIPC, MDIPC, MFIPC が低く、VCM, FA, RFP, DL-8280 も MIC が低かった。

MRSA の検出には、30°C での感受性検査や MBC の測定も必要とされているが、操作が繁雑であり、日常検査では問題がある。また MIC も 1 夜培養では、成績がばらつく株もあった。そこで耐性菌を検出しやすくするため、2 夜培養を行なった。80% MIC でみると 1 夜培養と 2 夜培養との間で 2 倍以上 MIC が上昇した薬剤は、DMPPC, MIPIC, CET であった。一方、DMPPC 感性 *S. aureus* では、このような性状はみられなかった。

124. Norfloxacin(NFLX) の細菌菌体外膜透過性について

平井敬二・青山 博
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
群馬大学微生物学教室

目的: 抗菌物質の細菌菌体外膜透過性は、抗菌力発現に非常に重要な因子である。我々はキノロンカルボン酸系薬剤の菌体外膜透過機構を明らかにする目的で Nalidixic acid (NA) とグラム陰性、陽性菌に対して強い抗菌力を示す Norfloxacin (NFLX) の菌体外膜透過性を各種変異株を用いて検討した。

方法: 大腸菌、ネズミチフス菌の NA 耐性変異株および細菌菌体外膜変異株を供試菌株として用いた。MIC は本会標準法により測定し、DNA 合成は ^3H -チミジンの菌体への取り込みにより測定した。菌体の EDTA 処理は Leive の方法で行なった。

結果および考察: NA の透過性変異株 nal B は NFLX に対して感受性を示し NA とは異なった透過機構が考えられた。そこで EDTA 処理した大腸菌 KL-16, および nal B 変異株 KL-164 に対する 50% DNA 合成阻害濃度 (ID_{50}) を測定し透過性の比較を行なったところ、NA は両菌株共に DNA 合成阻害が高まったが NFLX では EDTA 処理による変化は両菌株共に認められなかった。次に、細菌菌体外膜成分で薬剤の透過性に関与している LPS および外膜タンパク質 (omp C, omp F) の欠失した変異株に対する抗菌力を測定し透過性の比較を行なった。LPS の構造変化の影響をみると NA では LPS の糖鎖が短くなるに従い感受性が上昇したが NFLX では LPS の構造変化による影響は認められなかった。しかし、ポーリンと呼ばれる外膜タンパク質の欠失した株は、親株に比べ NFLX に耐性化していた。一方、NA はこの変異株に対し親株より、よい抗菌力を示した。以上のように NA の透過性は nal B 変異、EDTA 処理、LPS の構造変化で強く影響を受けるが NFLX は影響を受けず透過機構に明らかな差が認められた。さらに NFLX はポーリンを介して菌体内へ透過することが推定され、NA とは異なった透過機構が考えられた。透過性の差は薬剤の脂溶性、荷電化などが影響していると考えられ、これらの差が抗菌力に関与しているものと思われた。

125. sub-MIC 濃度における β -ラクタム剤の細菌に及ぼす影響について

—第3報—

高橋孝行・杉浦英五郎・田浦勇二

神奈川県衛生看護専門学校付属病院中検

城 宏 輔

同 小児科

松 本文 夫

同 内科

私達はすでに MIC 以下の濃度での抗菌剤の細菌に対する影響を検討する目的で、sub-MIC における細菌の生物学的性状に及ぼす影響、ならびに sub-MIC 濃度の抗菌剤で処理した細菌のヒト好中球による貪食性について検討してきた。今回これらの影響についてさらに検討を重ねたので続報として報告する。

1. 材料および方法

1) 被検菌株：血清殺菌力耐性の尿路感染症由来大腸菌 No.1 を用いた。

2) 被検薬剤：Ampicillin (ABPC), Mecillinam (MPC), Cefoperazone (CPZ), Cefmetazole (CMZ), および AC-1370 の5剤を選んだ。

3) 生物学的活性の検討：1/8~1/2 MIC 濃度の滅菌生食水に被検菌を 10^6 ~ 10^7 cells/ml となるよう懸濁し、API20E にて 37°C 18 時間培養後糖利用能を検討した。また経時的に生菌数の測定も行なった。

4) 貪食性の検討：被検菌を sub-MIC 濃度の抗生剤を含む液体培地にて培養後洗浄し、ヒト好中球を 100:1 (細菌:cell) で作用させ、5 分後に取り込まれた菌数を算定した。また chemiluminescence は健康成人の好中球を用い、ルミノール添加にて測定した。

2. 結果

CMZ, AC-1370 は sub-MIC の濃度で Sorbitol, Rhamnose の利用能を低下させた。また経時的に生菌数を測定すると、MPC, ABPC および CPZ において増殖が認められたが、CMZ, AC-1370 では生菌数の減少が認められた。sub-MIC 濃度の抗菌剤で処理した被検菌に対する成人ヒト好中球の貪食性は CMZ, AC-1370 で易貪食性傾向が認められ、ABPC, MPC および CPZ では逆に抑制傾向が認められた。この所見は高齢者でも観察されたが、若干低下の傾向が認められた。またルミノール法で chemiluminescence (CL) を検討した成績では、特に CMZ において CL の増強が認められた。

3. 考按ならびに結語

以上により、sub-MIC 濃度下での *E. coli* の Sorbitol, Rhamnose 利用能の抑制は *E. coli* の増殖抑制によるものと考えられ、かつヒト好中球による易貪食性の亢進との間にも相関性のある可能性が示唆されたが、この所見を確認するためには、さらに再検の要があると考える。

126. ビリドンカルボン酸系抗菌剤の尿中抗菌力に関する研究

熊田徹平・大井聖至

戸塚 恭一・清水喜八郎

東京女子医科大学内科

目的：Ofloxacin (OFLX) の大腸菌に対する抗菌力が培地に比べて尿中において低下することを解明するために、大腸菌の増殖曲線に及ぼす OFLX と 2, 3 の薬剤の影響を検討した。

方法：pH 7.4 と 5.5 の Müller-Hinton Broth (MHB) および pH 7.4 と 5.5 の滅菌健康成人尿を用い、臨床分離の大腸菌などの MIC, 大腸菌の増殖曲線を検討した。1/2 MIC~4 MIC の各濃度の菌数を測定するとともに、2~4 MIC と 200~400 μ g/ml の濃度について、薬剤添加後 2, 4, 6 時間での薬剤除去後の生菌数を測定した。

結果：pH 7.4 MHB と pH 7.4 尿における大腸菌、緑膿菌に対する OFLX, Enoxacin, Norfloxacin の抗菌力は後者において低下し、GM, CEZ, CTM での低下は少なかった。pH 7.4 MHB および尿に比べ、pH 5.5 MHB および尿では、OFLX などと GM の抗菌力は低下を認めた。大腸菌の増殖曲線でも、各 pH の培地と尿での MIC と対応した成績が得られた。薬剤除去による生菌数では、OFLX では pH 7.4 MHB では 200 μ g/ml の濃度では菌の再増殖はなく、再増殖のみられた 4 MIC の濃度と差がみられたが、pH 5.5 MHB と pH 7.4, 5.5 の尿では、それぞれ生菌数の接触時間による減少をみたが、菌数と再増殖の薬剤濃度による差はみられなかった。

考按：ビリドンカルボン酸系抗菌剤での尿中抗菌力は、大腸菌、緑膿菌などで酸性 pH と尿自身の影響により、低下がみられ、増殖曲線においても同じことが示され、主として pH の影響を受けた GM と異なった成績を示した。また、2 MIC 以上の薬剤濃度での増殖曲線において、薬剤除去による生菌数の測定では、酸性 pH か尿の影響がある場合、生菌数に差はなく、薬剤濃度による差もほとんど認められなかった。本系統の薬剤の尿中抗菌力については酸性 pH の影響とともに、尿の影響を

も考える必要がある。

127. OK-432 の感染防御効果について

—実験的 *Candida* 感染マウスに対する効果—

原田祐輔・木村孝雄・小島佳奈

遠藤久男・布村清忠・黒川えり

岡崎博司

中外製薬新薬研究所

野本亀久雄

九州大学生体防御医学研究所

目的：健常，免疫抑制および担癌マウスを用いて，実験的 *Candida* 感染症に対する OK-432 の防御効果ならびにその作用機序について検討したので報告する。

方法：免疫抑制マウスは ddY および BALB/c に cyclophosphamide (4 mg/mouse, -4 day) を i. p. 投与し作製した。担癌マウスは BALB/c に Meth A (1×10^6 cells/mouse) を背側部へ i. d. 移植し，1週（平均腫瘍重量：198 mg），2週（965 mg），3週（5,083 mg）の各担癌 stage について，同様に cyclophosphamide を i. p. 投与した。感染菌は *C. albicans* U-50-1 株（白血病患者尿分離株，東北大細菌学教室）を用い，サブロー寒天培地で 37°C，一夜培養後生食水で懸濁し，1 ML D（健常マウス： 2.5×10^6 cells/mouse，免疫抑制，担癌マウス 1×10^5 cells/mouse）を i. v. 感染させた。OK-432 は 1 KE/mouse を中心に感染前 7 日から各投与スケジュールで投与し，感染後 7～20 日間のマウスの生死から効果を判定した。その際，臓器内生菌数，末梢血白血球数および腹腔細胞の *Candida* 貪食殺菌能を検討した。抗生物質との併用実験では amphotericin-B を用いて検討した。

結果：対照群が全例死亡する感染系で OK-432 の 1 KE/mouse 2回（-4，-2 day あるいは -3，-1 day）i. p., s. c., i. v. 投与群は健常，免疫抑制および担癌マウスのいずれにおいても著明な延命効果を示し，感染防御効果を認めた。同時に各臓器における感染菌の増殖抑制，末梢血白血球数の増加，腹腔浸出細胞の *Candida* 貪食殺菌能の促進がみられた。また amphotericin-B との併用実験においても顕著な相乗効果を認めた。

考察：OK-432 は immunocompromised host における真菌感染などの難治性感染症に対して防御効果が期待され，さらに抗生剤との併用効果は臨床的有用性が示唆される。

128. 実験的免疫不全マウスにおける感染抵抗性の増強

鷲澤伊知郎・上野浩司

全業工業中研

倉茂達徳

群大・医短

三橋進

エビゾーム研究所

目的：我々は古来使用されてきた生薬から生体防御能増強物質のスクリーニングを行ない，イカリソウ属植物由来の多糖体 Z14 FA に活性を見出した。今回，制癌剤シクロホスファミド（CY）処理によって白血球の減少したマウスを用いた細菌感染モデルを使って Z14 FA の感染抵抗性増強効果および抗生剤との併用効果について検討し，併せてその作用機序についても若干の検討を行なった。

方法：CY 200 mg/kg を ICR 系マウス腹腔に投与し，4日後菌を腹腔内接種した。Z14 FA は CY 投与後，あるいは投与前に 4日連続皮下投与した。抗生剤との併用では，菌接種 60 分後に抗生剤を皮下投与した。判定は菌接種後 7日目にこなった。大腸菌接種後のマウス腹腔細胞数，腹腔内生菌数を経時的に測定し，また大腸菌培養上清をマウス腹腔に投与し，集合して来る細胞の食細胞機能を測定した。

結果・考察：Z14 FA は単独投与で大腸菌，緑膿菌，肺炎桿菌，霊菌，サルモネラ，黄色ブドウ球菌に対して濃度依存的に感染抵抗性増強を示し，30 mg/kg/day 投与では正常マウスと同等の抵抗性を与えた。抵抗剤との併用では大腸菌，緑膿菌，肺炎桿菌，霊菌に対して著しい相乗効果がみられた。大腸菌を腹腔内接種後，CY 投与マウスでは細胞が全く集合せず菌は増殖を示すが，Z14 FA 投与マウスでは正常マウスと同等の腹腔内への細胞の集合と菌の減少がみられ，腹腔細胞の遊走能が増大していた。Z14 FA は生体防御能の低下を回復，増強せしめる効果が期待され，感染抵抗性増強剤として有用であることが示唆された。

129. 菌消失率よりみた多核白血球数と抗生剤濃度との関係

熊坂義裕・中畑 久・平井裕一
今村憲市・武部和夫

弘前大学第三内科

工 藤 肇

弘前大学中央検査部

目的：生体防禦機能と抗生剤との相互作用が注目されている。今回、菌消失率よりみた多核白血球 (PMN) 数と抗生剤濃度との関係について検討したので報告する。

方法：健康人4名のそれぞれのヘパリン末梢血より Dextran, Ficoll-paque により PMN を 8×10^6 (cells/ml, 以下同じ), 4×10^6 , 2×10^6 , 1×10^6 , 5×10^5 , 2.5×10^5 の6段階に HBSS で調整した。次にヒト血清に殺菌されない *E. coli* (No. 59) を一夜培養後, 分光光度計により約 2×10^6 CFU/ml に HBSS で調整した。上記 PMN 液 0.5 ml, 菌液 0.1 ml, AB 型健康人血清 (10人) 0.1 ml, および HBSS で溶解した, Cefazolin (CEZ) を 10 MIC (62.5 μ g/ml, 以下同じ), 1 MIC (6.25), 1/2 MIC (3.13) になるように添加し全量 1 ml とした。対照として PMN, CEZ 共に (-) のもの, PMN (-) のもの, CEZ (-) のものも作製した。上記混合液を 37°C で振盪し, 0, 1, 2 時間後に PMN を破壊後に生菌数を測定した。

結果：1/2 MIC 添加では, CEZ 無添加時と 1, 2 時間値とも菌消失率に変化はなかった。1 MIC 添加では, CEZ 無添加時と比べ, 1 時間値では変化はなかったが, 2 時間値ではすべての PMN 数で差が生ずる傾向にあり, PMN 5×10^5 , 1×10^6 で有意な菌消失が得られた。10 MIC 添加では 1, 2 時間値ともすべての PMN 数で差が生ずる傾向にあり, 1 時間では, PMN 4×10^6 で, また 2 時間値では PMN 1.25×10^5 , 2.5×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 2×10^6 で有意な菌消失が得られた。

考察：以上より PMN 数と CEZ 濃度との関係を考察すると, 例えば PMN 単独 2×10^6 と同等の効果を期待するには, 1/2 MIC 以下では変化ないが 1 MIC 下では約 1×10^6 と半減し, 10 MIC 下では, 約 7×10^5 に低下することになる。ちなみに 10 MIC に相当する PMN 数は約 1×10^6 であった。以上の実験は種々の病態における顆粒球減少時の化学療法ならびに抗生剤の効果をより生体に近い立場で考察する上で意義があると考えられる。

130. ヒト好中球の貪食・殺菌作用からみた抗生物質の効果 (第3報)

高島俊夫・田吹和雄・西村忠史
大阪医科大学小児科

非特異的感染防御機構の中で重要な役割をもつヒト白血球貪食殺菌作用からみた抗生物質の効果について検討し, 昨年までの本学会で抗生物質が直接菌に障害を与え白血球に貪食殺菌されやすくすること, ある種の抗生物質は白血球内に移行し, 白血球内に取り込まれた菌にも障害を与えることについて報告して来た。今回はその他に抗生物質が直接白血球機能に及ぼす影響について報告した。

通常なら白血球内で殺菌されないサルモネラ菌を用いた実験系で 8 種薬剤の白血球内移行について検討すると, Fosfomycin, トリメトプリム, Rifampicin は白血球内へ移行した。またこのことは被検菌に対する MIC の良いほど移行が良かった。

最近, 食細胞機能を高める作用が報告されている AC-1370 に関し白血球と 30 分間接触させて完全に抗生物質を除去し, その白血球に各種菌を貪食させ, 取り込み能, 殺菌能について検討した。対照には Cefbuperazone, MT-141 を用いた取り込み能に関しては 3 剤ともに影響を及ぼさなかった。白血球内殺菌能に関しては AC-1370 で前処理した白血球の殺菌能は増強した, Cefbuperazone, MT-141 では殺菌能増強作用はみられなかった。このことは phenylbutazone で白血球機能を低下させた場合により著明に現われ, 大腸菌の場合にとくにその傾向はつよかった。さらに AC-1370 が NBT 還元能に及ぼす影響についてみると, 成人白血球, 小児白血球ともに AC-1370 が白血球機能を増強した。他剤との比較では, Rifampicin, AC-1370 が NBT 還元能を増強させ, MT-141, Cefbuperazone, Fosfomycin, トリメトプリム, Lincomycin は特に影響なく, Clindamycin では NBT 還元能を抑制する傾向にあった。抗生物質の白血球機能増強に関しては実験方法にさらに検討する必要があるが, 液性免疫強化とともに食細胞機能増強作用も, 抗生物質, 宿主, 細菌の相互関係において重要な役割をもつことを考えれば, この種の薬剤の開発の意義は大きい。

131. Subinhibitory 濃度の Cefprozime と好中球の協力作用の発現機序

渡辺裕二・俵 修一
 峯 靖弘・菊地博之
 藤沢薬品工業中央研究所
 五島瑳智子・桑原章吾
 東邦大学医学部微生物学教室

目的：第30回西日本支部総会において我々は Subinhibitory 濃度の Cefprozime (CZX) が好中球と協力的に作用することを報告した。今回この協力作用の発現機序について検討したので報告する。

方法：種々の濃度の CZX で2時間前処理した *E. coli* 59 を用いて各種リソゾーム酵素に対する感受性を検討した。酵素による殺菌に対する感受性の機序解明のため走査電子顕微鏡による菌の形態変化、³H-DAP ラベル菌を用いたペプチドグリカンの分解、CZX 前処理による菌の外膜障害等について検討した。

結果：CZX で前処理した *E. coli* 59 は H₂O₂, O₂⁻ に加えリソゾーム酵素の中で特に β-glucuronidase に感受性となっていた。本酵素による CZX 前処理菌の殺菌は溶菌の形をとりペプチドグリカンの分解が認められた。また、CZX 前処理菌は疎水性低分子物質に対する透過バリアーが障害を受けていたが、ペリプラズム酵素の漏出はなく、本酵素が菌体内に侵入する可能性は否定された。

考察：CZX と好中球の協力作用は、CZX により障害を受けた *E. coli* が好中球の殺菌系に感受性となることに起因することが明らかとなった。CZX 前処理菌がリソゾーム酵素の中で特に β-glucuronidase に感受性となったことは興味深い。本報告では β-glucuronidase 感受性の機作を解析したが、ここで認められた CZX による *E. coli* 外膜の障害は他の殺菌系への感受性にも関与していると考えられる。

132. 細胞性免疫能に及ぼす各種抗菌薬の影響

石川文雄・本間啓伸
 東邦大学医学部免疫
 金子晴生
 同 第一内科
 小川正俊・五島瑳智子
 同 微生物学

目的：細胞性免疫反応である遅延型過敏症は細菌の感染時においても成立することが知られており、生体防御機能の重要な一因となっている。今回我々は、遅延型過敏症の実験モデルである接触性皮膚炎を用いて、細胞性免疫能に対する各種抗菌剤の影響について、薬剤を系統別に検討した。

方法：接触性皮膚炎の実験方法は、Asherson らの変法を用いた。試験薬剤は、Penicillin 系5剤、Cephem 系6剤、Aminoglycoside 系4剤、Cephamycin 系3剤で、投与方法については、抗原感作と同時、2.5日目、5日目とに分けて皮下投与を行なった。さらに投与量については、Aminoglycoside 系の 50 mg/kg/mouse (ICR, ♂, 4w) 以外他のものについては、1,000 mg/kg/mouse の大量投与を実施した。

結果と考察：Penicillin 系抗菌剤の中で、MZPC は接触性皮膚炎の誘導期に当る0日目～2.5日目を抑制したが、TIPC と PIPC についてはこれとは逆にエフェクター期に当る5日目に対して強力な抑制作用が認められた。

Cephem 系では、CAZ, CTM がエフェクター期で反応の増強がみられ、これらの薬剤により炎症反応が増強された結果と考えられる。CPM は主に0日目と5日目を抑制し2.5日目には影響がみられなかったのに対し、CER, CTX では5日目に強力な抑制作用がみとめられた。

Aminoglycoside 系では、AMK と GM の両者が誘導期に対して強力な抑制作用を示したが、その作用は漸次弱まってゆく傾向がみられた。これは誘導期が主にエフェクターT細胞の分裂形成期に当ることと密接な関係があるものと思われる。

Cephamycin 系については、CFX と CMZ の両方が先の CPM と同じ抑制パターンを示したが、CMZ の方がより強力に反応を抑制した。

まとめ：細胞性免疫能に及ぼす各種抗菌剤の影響は、同系統の薬剤間で違いがみられ側鎖の影響が考えられた。

133. Fosfomycin のリンパ系細胞に及ぼす影響について

梅津康生・田中広一・小松多賀子

佐山彰一・林 進武

東北大学歯学部第一口腔外科

目的：我々は抗腫瘍剤 Cis-DDP が惹起する腎障害を軽減する目的で Cis-DDP, Hydrocortisone (HC), FOM の併用療法を行ない、若干の知見を集積してきた。その結果 FOM が HC を補う効果が認められたので、今回、動物実験によって、FOM の特異な作用の一端を解析する目的で、HC Sensitive なマウスリンパ系細胞を用い、HC との比較を通して FOM のリンパ系細胞への影響を検討したので報告する。

方法：C3H/He ♂ マウスに FOM を種々の条件で投与した。Lymphocytes は Spleen cells を用い、Surface marker である Lyt 1⁺, Lyt 2⁺, の変動を ABCASS CS 20 (昭和電工製 Flow Cytometry) で追跡した。貪食細胞は Phagocytosis により、⁵¹Cr. release assay 法により NK 活性を測定した。³H-Thymidine の uptake から Mitogen に対する反応性を検討した。

結果：FOM は HC に類似したリンパ球に対する作用を有するが、細部では特異な性質を示すことが明らかとなった。FOM を3日間以上連続投与すると、投与経路が i.p., i.v. にかかわらず、1) Total spleen cells が HC 同様減少すること、2) Lyt 2⁺ 細胞が減少しやすいこと、3) それに比べ、Lyt 1⁺ 細胞の減少は軽度であること、4) ABCASS による解析から Lyt 1⁺ 細胞も Lyt 2⁺ 細胞もともに HC に似た Fluorescence intensity pattern を示すこと、5) Mitogen 反応性では Con A, PHA, LPS に対する反応性を低下させること、6) NK 活性は濃度依存性に低下させること等が明らかとなった。

134. 重症感染症における CZX の臨床的検討

—フィブロネクチンの消長を中心に—

上原総一郎・半田 洋・板垣佑司

泉山 滋・平山亮夫

斗南病院内科

重症感染症を対象に CZX を投与し、その臨床的效果を検討した。

重症感染症は、①発熱 38°C 以上、②白血球数 15,000 以上または 5,000 以下、③血小板数 10 万以下または、前値の 30% 減少例、④感染源が明瞭で培養なるべく確定できうるものとし、うち①～③の2項目を満足する例、35例をもってした。

方法：①血漿中フィブロネクチン (P-Fn) の測定は BMY の比濁法、②血小板表面-IgG、および血小板表面-フィブロネクチン (PA-IgG, PA-Fn) は各々、(Fab)₂ 抗体を用いる、Immunoperoxidase 法をもって測定した。③他に、CRP など、一般的検査、細菌培養などを加えた。

成績：1. CZX 投与は 4g/D を中心とし、若干 2g/D 投与を行なった。前後の P-Fn 値の変動は、前値 255.2 ± 190.6 μg/ml に対して投与後1週間の平均は 376.6 ± 185.5 μg/ml と有意の増加を認めた。しかし9例に減少を認め、これらは他の所見より効なきものと考えられた。

2. PA-IgG は投与前値で 0.16 ± 0.048 fg/plt. に比べ、投与後は 0.141 ± 0.04 fg/plt. と減少傾向を同様に PA-Fn も投与前値 0.281 ± 0.13 fg/plt. に対して、投与後 0.153 ± 0.04 fg/plt. と減少傾向を示した。加うるに PA-Fn, IgG とともに血小板数とは負の相関を示すことから、CZX 投与により血小板数増加の傾向を認めた。

3. 35例に投与を行ない、内、著効例9例、有効11例、やや有効6例、無効9例であった。

4. 菌検出されたものでは *E. coli* が多く嫌気性菌は1例であり CZX 投与により有効例以上は菌消失を認められた。

結論：CZX 投与による感染症の効果判定に生体防御能の目安として Fibronectin の測定などを含め行なうことは、有効であると考えられた。

135. ラット *P. mirabilis* 逆行性腎盂腎炎におけるマクロファージの活性酸素生成能の検討

赤沢信幸・古川正隆・宮田和豊
公文裕巳・大森弘之
岡山大学泌尿器科

目的：細胞外増殖性細菌である *P. mirabilis* による腎盂腎炎において、 $M\phi$ の関与する防御機構を検討する目的で、腹腔滲出 $M\phi$ の活性酸素 (O_2^-) 生成能と腎盂腎炎の Grade および感染による死亡率を比較した。

方法：メス Donryu-rat を用いた。 $M\phi$ の誘出は 0.1% Glycogen の腹腔内投与を用い、精製は比重遠心法(氷中または 4°C)を行なった。 O_2^- の測定は Cytochrome C 法で行なった。逆行性腎盂腎炎は菌液 ($10^7 \sim 10^8$ cells/ml) の経尿道的膀胱内接種により作製した。投与薬剤は免疫賦活剤として OK 432 50 KE/kg, 免疫抑制剤として Cyclophosphamide (CPM) 100 mg/kg, $M\phi$ の機能亢進剤として Diethylstilbestrol (DES) 200 mg/kg, $M\phi$ の機能抑制剤として Carrageenan 200 mg/kg を用いた。薬剤の投与時期は、感染後と感染前から感染後にかけて行なった。前者は菌接種後 3 日目の 1 回投与を、後者は菌接種 1 日前から 3 日目まで行なった (CPM と Carrageenan は 2 回のくり返し, OK 432 と DES は 5 回連続のくり返し投与)。腹腔内刺激は屠殺 4 日前に行ない、その後の刺激は避けた。菌接種後は 7 日目に全例屠殺し、腎盂腎炎の Grade を判定した。Grade 判定は、荒木の分類に従った。

結果：1. 採取精製した $M\phi$ の生存率は 90% 以上であり、顆粒球の混入は 0~1% であった。

2. O_2^- 生成能の至適測定条件は、 $M\phi$ $1 \sim 3.5 \times 10^6$ cells/ml, Cytochalasin E 5 μ g/ml, WGA 100 μ g/ml, 反応液の pH 7.2, 反応温度 37.0°C であった。

3. *P. mirabilis* による実験的腎盂腎炎ラットにおいて、腹腔滲出 $M\phi$ の O_2^- 生成能は正常ラットに比べ明らかに増加した。

4. 薬剤投与により生体防御機構の修飾をした結果、腎盂腎炎ラットでは OK 432 と DES に、正常ラットでは OK 432 と CPM に O_2^- 生成能の増加を認めた。

5. 感染防御効果は OK 432 のくり返し投与にのみみられた。

136. 緑膿菌に対する株化マクロファージの食菌作用 (第 3 報)

中 牟 田 誠 一
佐賀医科大学泌尿器科

田 中 恭 子・永 山 在 明
同 微 生 物

熊 沢 浄 一
九州大学泌尿器科

目的：感染症の治療において化学療法のみならず生体防御機構の関与も重要である。われわれは、緑膿菌に対するマクロファージ ($M\phi$) の食菌作用について、抗生物質や $M\phi$ の活性化物質の影響について報告してきた。今回は、新たな抗菌剤を加え比較検討した。

方法：緑膿菌は、*P. aeruginosa* PAO-1 株を、 $M\phi$ は、SV 40 ウイルスでトランスフォームしたマウス株化 $M\phi$ を使用した。抗菌剤は、モノバクタムのアズスレオナム (AZT) と AMA-1080 (AMA) およびキノロンカルボン酸系のピベミド酸 (PPA) と AT-2266 (AT) である。

1/8 または 1/4 MIC 濃度の薬剤で前処理した緑膿菌を、ポリスチレン試験管内に浮遊させたほぼ同数の $M\phi$ と一緒に培養し、時間毎に蒸留水で $M\phi$ を破壊し、培養液中の総生菌数を測定した。0 時間と 3 時間の生菌数の比を Killing Index (K. I.) とした。

結果ならびに考察：本菌に対する 10^6 /ml の MIC は、AZT と AMA は 6.25 μ g/ml であり、PPA は 25 μ g/ml, AT は 0.78 μ g/ml であった。1/4 MIC 濃度の薬剤で前処理した菌で K. I. を比較すると、正常菌は 0.42, AZT は 1.3, AMA は 2.7 であり、PPA は 0.45, AT は 0.27 であった。また CBPC は 1.3, CPZ は 0.5, AC は 2.5 であった。

緑膿菌に対するマクロファージの殺菌作用に及ぼす影響について抗菌剤により異なることが判明した。特に AC-1370 と AMA-1080 は他剤に比較しその影響が強い傾向にあった。しかし、キノロンカルボン酸系抗菌剤は、その影響は弱い方であった。

137. 補体とアミノ糖抗生剤の協力的殺菌作用について

清田 浩・町田豊平・小野寺昭一
岸本幸一・鈴木博雄・後藤博一
東京慈恵会医科大学泌尿器科

斎藤 賢一
国立大蔵病院泌尿器科

横田 健
順天堂大学医学部細菌学

大腸菌 NIHJ JC-2, 緑膿菌 18s, 黄色ブドウ球菌 099 p に対する補体とアミノ糖抗生物質の協力的殺菌作用について検討した。

モルモット補体の力価を, ワッセルマン反応緒方法に準じ, 2%感作羊赤血球 0.25 ml を全て溶血しうる最小量を1単位と規定したのち, 20% 非酸化ヒト血清存在下で各菌に対し殺菌力を表わさない最大の補体量を求めたところ, 大腸菌に対しては 0.75 u/ml, 緑膿菌に対しては 10.0 u/ml, 黄色ブドウ球菌に対しては 8.0 u/ml であった。これら殺菌力を表わさない最大量の補体と各菌に対する ID₅₀ のアミノ糖抗生物質存在下で 1×10^8 /ml の各菌を L-broth 中で 37°C で振盪培養し, 経時的に生菌数を求めた。アミノ糖抗生物質は GM, AMK, DKB, SISO, NTL の 5 剤について検討した。

その結果, 大腸菌に対しては SISO に強い補体との協力的殺菌作用を認めたものの, 他の 4 剤はその程度はわずかで, 緑膿菌と黄色ブドウ球菌に対しては 5 剤すべてに補体との協力的殺菌作用は認めなかった。

これらの結果は, 前回われわれが第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会で発表したセフェム系抗生物質の補体との協力的殺菌作用同様, 菌種により, また薬剤により補体との協力的殺菌作用の程度は異なることが明らかとなった。

138. セファロスポリン系薬剤のヒト血清アルブミン-ビリルビン結合への影響

武田 憲三・森田 健
遠 彦二・奥村 和夫
新日本実業東京研究所

目的: β -ラクタム系薬剤は種々の血清蛋白結合性をもち, この作用は新生児核黄疸の誘因とされるビリルビンと競合的であり, 遊離ビリルビンを増加させることが認められていることから, セファロスポリン系薬剤のビ

リルビン遊離作用を *in vitro* で検討した。

方法: ヒト血清アルブミン (HSA) からのビリルビン遊離作用は Brodersen の Peroxidase による遊離ビリルビン定量法により測定した。

結果および考察: 条件 I (正常 HSA 3.48 g/dl-正常ビリルビン 0.922 mg/dl) では, CTX, CEZ および対照のアスピリンでは薬剤濃度が増加するにつれ反応速度比 (ビリルビン遊離作用) が微増したが, CAZ ではビリルビン遊離作用は認められなかった。条件 II (正常 HSA-高ビリルビン 9.22 mg/dl) では条件 I より反応速度比は小さくなった。条件 III (低 HSA 0.87 g/dl-正常ビリルビン) では条件 I より反応速度比は高値を示した。このことは低 HSA 条件下ではビリルビン結合容量が減少し, 薬剤の影響を受けやすくなったことを示していた。

条件 I で薬剤濃度 640 μ g/ml でのビリルビン遊離作用と HSA 結合率から 19 の β -ラクタム剤を 3 群に分けることができた。第 1 および第 2 群の薬剤のビリルビン遊離作用は HSA 結合率とほぼ正の相関が認められた。しかし, 第 3 群の薬剤は HSA 結合率から予想されるよりも強いビリルビン遊離作用を示し, 化学構造からは 7 位側鎖にフェノール性 OH を持っていることで共通していることから, フェノール性 OH とビリルビン遊離作用の関連性が強く示唆された。

しかし, 第 3 群の薬剤においても通常血中維持レベルである 80 μ g/ml での遊離ビリルビン量の増加は軽微であることから, β -ラクタム剤が小児の核黄疸の成因と考えられるよりは, アルブミン量の低下, ビリルビン量の増加などの総合的因子の一つとしての検討が必要と考えられた。

139. Cefpiramide と BHA 投与マウス肝 cytosol との結合について

西谷 肇・斧 康雄・国井乙彦
帝京大学第二内科

目的: Cefpiramide (CPM) は胆汁中移行のよい抗生物質であることが知られている。一方, 2(3)-tert-butyl-4-hydroxyanisole (BHA) はマウスの肝 glutathione S-transferase (GSH S-transferase) 活性を著明に上昇させることが知られている。

今回我々は肝 GSH S-transferase が CPM の胆汁中移行に大きな役割をもつかどうかを明らかにする目的で, BHA 投与で GSH S-transferase 活性を上昇させた肝 cytosol と CPM の結合を control と比較検討した。また Indocyanin green (ICG) が CPM と GSH S-transferase の結合に及ぼす影響についても検討した。

さらに Cefotetan (CTT), Cefazolin (CEZ), Latamoxef (LMOX), TA-058 と BHA 群肝 cytosol の結合についても検討した。

方法: BHA を飼料 1 kg あたり 7.5 g 混ぜた飼料を 2 週間経口投与した CD-1 マウスの肝 11 W/G 上清を BHA 群肝 cytosol として使用した。CPM との結合は [^{14}C]-CPM を肝 cytosol と 4°C, 90 分間 incubate 後 G-75 superfine による chromatography を行ない結合を調べた。また ICG を CPM, 肝 cytosol と共に incubate 後同様な chromatography を行ない, ICG の CPM と肝 cytosol との結合に及ぼす影響を調べた。さらに [^{14}C]-CTT, [^{14}C]-CEZ, [^{14}C]-TA 058, [^{14}C]-LMOX の肝 cytosol との結合も同様の chromatography により検討した。

成績: BHA 群肝 cytosol では control 群に比べ GSH S-transferase が増加し, それに伴い CPM の結合も GSH S-transferase 分画で著増がみられた。また ICG 添加により CPM の GSH S-transferase 分画への結合は強い抑制を受けた。酵素学的検討では ICG と CPM の GSH S-transferase への結合部位は異なることが推測された。CTT も BHA 群の GSH S-transferase 分画への明らかな結合の増加をみた。CEZ でも増加がみられたが, TA-058, LMOX では control 群でも結合は少なく BHA 群でも GSH S-transferase 分画への結合は少なかった。

考察: 抗生物質の胆汁中移行は種差がみられるが, 肝 GSH S-transferase が肝 cytosol において特にセフェム系の胆汁中移行のよい CPM, CTT において重要な役割を果している可能性が示唆された。

140. *Propionibacterium acnes* による実験的眼内炎

—ステロイド結膜下注射の影響—

永井重夫・大石正夫
米山恵子・坂上富士男
新潟大学眼科

眼感染症よりの検出菌のうち無芽胞嫌気性菌は約 20% を占め, 特に *Propionibacterium acnes* が多い。私共は, 臨床分離の *P. acnes* をモルモット硝子体内に接種して, 実験的眼内炎が発症することを第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会において明らかにした。今回は, compromised host の状態にする目的で菌接種前にステロイド結膜下注射を行ない, 眼内炎の経過が変化するかどうかについて検討した。

成熟モルモットにデキサメサゾン 0.2 ml (0.8 mg) 5

日間連続結膜下注射し, 5 日目結膜下注射 3~4 時間後に前房穿刺の上, *P. acnes* ATCC 11828 菌液 0.05 ml (平均 8.0×10^7 個) を経強膜的に硝子体内に接種した。接種後 3, 6, 12 時間, 1, 2, 3, 5, 7 日の各時期に虹彩の透見所見と眼底の徹照所見によって, 臨床像の経過を観察した。これらの各時期に硝子体液を採取して, 硝子体内生菌数の推移についても調べた。ステロイド非投与眼についても同様に行ない, 両群の成績を比較検討した。

1. 臨床経過

ステロイド結膜下注射眼, 非注射眼の両群ともに 6 時間で前房内浸出物が出現し, 1~2 日で角膜浮腫, 前房内浸出物のため虹彩透見不能となり, また眼底の徹照も不能となった。以後は徐々に消失し, 7 日では角膜パンス, 白内障などの痕を残した。

2. 硝子体内生菌数

両群とも 3~6 時間では 10^6 個/0.1 ml, 12 時間~1 日では 10^7 個/0.1 ml と最高値に達した。以後は漸減し, 7 日では 10^3 個/0.1 ml であった。

以上, 臨床経過および硝子体内生菌数の推移からは, 両群に有意な差はみられず, モルモットにおける *P. acnes* 実験的眼内炎では, ステロイド結膜下注射による眼内炎の増悪ないし遷延はおこらなかった。

141. AC-1370 のマウス感染治療効果に関する検討

村田定三・加藤伸朗
岡野利恵子・平順子
味の素中央研究所
三橋進
エビゾーム研究所

目的: AC-1370 の優れた生体内抗菌力と血清添加による殺菌力の増強に関し検討した。

方法および結果: ICR マウスを用い, *E. coli* ML 4707 株に対する AC-1370, CPZ, CMZ の有効血中濃度持続時間 (T_{MIC}) および ED_{50} 値を算出したところ T_{MIC} は各々 90, 120, 76 分であり ED_{50} は 2.3, 3.1, 15.9 mg/kg であったことから AC-1370 の良好な治療効果には血中持続性以外の因子の関与が示唆された。補体活性の低い DBA/2, CVF 処理 ICR マウスにて AC-1370 の生体内殺菌力は ICR マウスに比べ減弱し CPZ と同等となった。また *in vitro* においても DBA/2 マウス血清では AC-1370 殺菌力の増強が認められなかった。

以上のことより AC-1370 は正常マウスにおいて生体

内でも血清によりその殺菌力が増強されているものと考えられた。

142. L₁₂₁₀ 白血病マウスの大腸菌, 緑膿菌感染と治療効果の検討

金子晴生・白井達男・原 明博
山口了三・梅田正法

東邦大学第一内科

笠井一弘・大野 章・五島瑩智子
東邦大学微生物

急性白血病の感染症合併は予後を左右する要因として重視されている。急性白血病の感染を基礎的に解析する目的で、L₁₂₁₀ 白血病マウスを用いて臨床上感染頻度の高い大腸菌, 緑膿菌に対する感染実験を行ない、併せて緑膿菌感染における治療効果について検討した。

実験方法: 感染菌株として大腸菌 C-11, 緑膿菌 E7 を用いた。白血病マウスは CDF₁ マウスに L₁₂₁₀ 白血病細胞を 5×10^2 /マウス i. v. 接種して作製した。菌の感染は白血病マウスでは L₁₂₁₀ 細胞接種後 4 日目に行ない、LD₅₀ 値を正常マウスと比較した。また白血病マウスと正常マウスに Cyclophosphamide (以下 CY) 250 mg/kg を投与し、白血球数の最も減少した 4 日後に菌を感染させ菌力の変化を比較した。さらに緑膿菌感染では、正常マウス・白血病マウスおよび両者に CY 投与した各群について GM, CFS, CPZ による治療および γ -globulin との併用, さらに CY 処理白血病マウスについては顆粒球輸注の併用効果について検討した。

結果: 1. 白血病マウスは、正常マウスと比較し感染菌力に差はなかった。

2. 白血病マウスおよび正常マウスに CY 投与した群は、無投与群に比し、易感染化が認められた。

3. 緑膿菌感染に対し抗緑膿菌剤を投与した結果は、白血病マウスで治療効果が最も悪かった。また白血病マウスに CY 投与群も効果が低かった。 γ -globulin 併用では、いずれの群でも生存率の上昇をみた。

4. CY 投与白血病マウスに顆粒球輸注後、抗生物質併用では抗生物質単独と比較し明らかに治療効果が良くなった。

結語: マウス実験的敗血症において CY 処理群は易感染化, また白血病群と CY 処理群では難治性となることが認められ, これらの病態モデルでは抗菌薬に γ -globulin または顆粒球輸注の併用が効果を上げることが確認された。

143. NFLX のラットポーチ内実験的感染に対する効果について

保坂雅喜・大森康男・平井敬二
高木皓一・入倉 勉

杏林製薬中央研究所

目的: NFLX は、グラム陽性菌, 陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示す新しいキノロンカルボン酸系薬剤であり, 経口投与後に良好な体内分布を示すことが知られている。今回われわれは, 炎症部位での NFLX の効果をみるため, ラット炎症性ポーチを用いて局所感染モデルを作製し, その効果を他の経口剤と比較検討した。

方法: ラット無菌炎症性ポーチの作製は, クロトン油を用いる Selye らの方法に準じた。感染は, ポーチ作製 8 日後のラットポーチ内に大腸菌を接種することによって惹起した。薬剤として, NFLX, PPA, AMPC, CEX を用い, 経口投与後のポーチ内菌数の変動を寒天平板塗抹法により測定し, 治療効果を検討した。また, ポーチ内浸出液中薬物濃度は, バイオアッセイにより測定した。

結果および考察: 薬物 1 回投与後の, ポーチ内での菌数の変化をみると, NFLX は 50 mg/kg 以上の投与群で強い殺菌的作用を示し, その作用は投与 24 時間後まで続いた。これらの効果には明らかな dose-response が認められた。一方, PPA, AMPC, CEX では 200 mg/kg 投与でも NFLX 50 mg/kg 投与でみられたような強い殺菌効果は認められず, その作用時間も短かった。また, 連投による治療効果でも, 4 薬剤中 NFLX が最もすぐれた成績を示していた。

浸出液中薬物濃度を測定したところ, NFLX については MIC レベルを超える濃度がポーチ内で得られたが, 他の 3 薬剤は MIC レベルまで達していなかった。また, 血清に対する浸出液の AUC および C_{max} の比においても, NFLX の血中からポーチへの良好な移行が示唆された。

以上, ラット炎症性ポーチ内に惹起した大腸菌感染モデルに対する NFLX の優れた治療効果は, ポーチ内浸出液中での強い抗菌力に加え, MIC を上回る血中からの良好な薬物移行に基づくものと考えられた。

144. 実験的腹腔内感染モデル（嫌気性，好気性）における抗生物質による治療効果

川村弘志・中山一誠・秋枝洋三
川口 広・山地恵美子

日本大学医学部第三外科学教室

嫌気性菌，好気性菌混合感染による腹腔内感染症に関する発症論については，従来より二相性感染（Biphasic infections）により成立することが知られ，報告されている。

今回，我われは嫌気性菌，好気性菌による腹腔内実験モデルを作製し，各種セフェム系抗生物質による治療効果を検討した。

方法：SD 系雄性ラットを用い，*B. fragilis*，*E. coli* の混合菌液に BaSO₄ 10%，Mucin 0.4% となるよう調整しその 0.6 ml をゼラチンカプセルに注入，エーテル麻醉下にて開腹したラット回盲部に留置し閉腹した。

感染モデル作製時および死亡時に，腹腔内酸化還元電位を測定した。腹腔内感染モデル作製 2 時間後に各種抗生物質をそれぞれ 20 mg/kg 筋注した。使用抗生物質は CET，CEZ，CFX，CMZ，CTT，CBPZ，MT-141，CTM，AC-1370，CMX，CPZ，LMOX，CAZ，CTR の計 14 剤である。

結果：正常ラットの腹腔内酸化還元電位は平均 -50 mV であった。*B. fragilis*，*E. coli* 混合感染群の 1 日目死亡時は平均 -400 mV，2 日目死亡時は平均 -700 mV の酸化還元電位を示した。

B. fragilis 単独感染実験ではラットは死亡せず，*E. coli* 単独感染群の死亡率は 36% であった。一方，*B. fragilis*，*E. coli* 混合複数菌感染群の死亡率は 90% を示した。

B. fragilis による感染成立には酸化還元電位の低下と Superoxide dismutase および Catalase の産生が必要である。

B. fragilis，*E. coli* による複数菌感染発症機構は，二相性相乗感染機構（Biphasic synergistic infections mechanism）によると考えられる。

治療実験による薬剤別生存率は CTT および MT-141 は 90%，AC-1370 は 60%，CTR 50%，CFX，CMZ 45%，CBPZ 40% の順であった。

145. 糖尿病マウスにおける実験的化学療法 第 2 報 治療効果に及ぼす insulin の影響

尾花芳樹・国安朋子・長尾晃裕
和田勝夫・西野武志・谷野輝雄
京都薬科大学微生物

第 31 回本学会総会において，糖尿病マウスにおける呼吸器感染症に対して，第 3 世代 cephem 系抗生剤の効果について検討し，正常マウスに比べ非常に治療効果が劣るという結果を報告した。今回は，治療効果に及ぼす血糖降下薬 insulin 投与の影響について検討を行なった。

動物は 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。*K. pneumoniae* B-54 株を噴霧感染させ，薬物は Cefmenoxime (CMX) および Cefazidime (CAZ) を用いた。噴霧感染 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。正常マウスの場合，いずれの薬物も著しい肺内菌数の減少が認められ，また 24 時間後まで再増殖抑制が認められた。しかし糖尿病マウスの場合，肺内菌数の減少率および再増殖抑制効果が劣っていることが確認できた。さらに糖尿病マウスに感染 3 日前より，insulin 1 I. U./b. i. d. 連日投与したところ，血糖値は一過性的に降下を示すのみであったが，体重増加，毛並み，吸水量および排尿量より明らかに，状態の改善が認められた。このマウスを用いて，薬物効果を検討したところ，肺内菌数の減少率および再増殖抑制効果は，正常マウスとほぼ匹敵することが認められ，糖尿病マウスに対する効果より明らかに優れていた。またこの現象について若干の解析を行なったところ，白血球および macrophage の chemotaxis 能が insulin 投与により回復しており，このことが治療効果を高めていることが示唆された。また各マウス群の肺内薬物濃度を検討したところ，ほとんど吸排パターンの差は認められなかった。

さらに食食細胞の chemotaxis 能亢進が insulin の直接作用によるものか，血糖値を低下させるために生じる二次的作用によるものかを検討したいと考えている。

146. 糖尿病マウスに対する *S. marcescens* の尿路感染性について

波多野和男・芝田和夫・尾花芳樹
西野武志・谷野輝雄
京都薬科大学微生物

第 31 回本学会総会において，糖尿病マウスに対する

グラム陰性桿菌の尿路感染性について検討し、糖尿マウスは正常マウスに比べ、*S. marcescens*, *P. mirabilis* による発症率が高いことを報告した。そこで今回 *S. marcescens* の易感染化傾向を解析するために詳細なる検討を行ない、特に膀胱上皮細胞との interaction について検討を行なったので報告する。

実験的糖尿病は、Std-ddY 系雌マウスを用い、aloxan 300 mg/kg を腹腔内に投与し作製した。菌株は臨床由来 *S. marcescens* 10 株を用い、経尿道的に菌液 0.05 ml を接種することにより感染させた。正常および糖尿マウスに菌を接種し感染成立を検討したところ、正常マウスでは感染成立のない菌量接種においても、糖尿マウス腎からは多数の感染菌が回収でき、明らかに易感染性になっていることが確認できた。そこで糖尿病マウスの易感染化機序を解析するために、膀胱上皮細胞と菌の interaction について *in vitro* で接着菌数を検討したところ、正常マウスの上皮細胞よりも糖尿マウスの方がより多く接着することが認められ、また *in vivo* での検討でも、病理組織観察および走査電顕観察により同様の傾向を確認することができた。またマウス尿中での増殖について検討したところ、正常マウス尿中よりも糖尿マウス尿中の方が良好な増殖を示すことが認められ、これは両マウス尿中の尿素窒素量が大きく影響しているものと思われた。

以上の結果より、正常マウスに比べ糖尿マウスは *S. marcescens* に対して高い感染化傾向にあることが認められた。この易感染化の機序としては、尿中での増殖性および膀胱上皮細胞への接着が正常マウスに比べ高いことに起因するものと考えられる。

147. マウス肺炎桿菌性肺炎に対する Pyridone carboxylic acid 系抗菌剤の治療効果

二木芳人・渡辺正俊・日野二郎
岸本寿男・松島敏春・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科

目的および方法：新しい Pyridone carboxylic acid 系経口合成抗菌剤は NFLX 以降飛躍的にその抗菌スペクトラムと抗菌活性を増しており、各種呼吸器感染症にも充分効果を期待し得る存在となっている。今回我々は NFLX, ENOX, OFLX の各剤につき、マウス肺炎桿菌性肺炎に対する治療効果を既存の PPA, CEX, CCL 等と比較検討し、さらに NFLX と OFLX についてはその治療効果の差異について若干の基礎的検討を加えた。

成績：NFLX, ENOX, OFLX のマウス肺炎桿菌性肺

炎に対する治療成績は表に示すように、既存の薬剤よりはるかに優れた結果であった。

Drugs	MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells)	ED ₅₀ mg/kg/mouse* (95% Confid. limit)	
		4 days therapy	7 days therapy
NFLX	0.1	9.87 (6.90~17.98)	5.12 (3.17~8.40)
ENOX	0.1	9.33	4.08 (2.72~8.25)
OFLX	0.1	3.36 (2.73~3.99)	2.20 (0.36~2.95)
PPA	1.56	20<	20<
CCL	1.56	20<	20<

* $\times 3$ times/day

さらに延命効果も同様にこれら 3 剤で優れた成績を示したが、3 剤間でも各々有意の差が認められた。実験に用いた *K. pneumoniae* B-54 に対する MIC は 3 剤で等しく、20 mg/kg 内服後の血清中濃度の比較では NFLX に比べ OFLX は約 10 倍高値を示し、またその持続性も長かった。

in vitro の増殖抑制効果も OFLX は NFLX に勝る結果であり、より速やかに強い菌数減少効果が認められた。

考察：以上の結果、新しい Pyridone carboxylic acid 系合成抗菌剤は既存の経口剤に比べ優れた治療効果を示し、その効果は吸収性あるいは殺菌性に基つき OFLX で最も良好であった。

148. 白血病マウスにおける実験的肺炎桿菌感染症に対する抗生剤療法およびガンマグロブリン併用療法の検討

渡辺謙一・猿渡勝彦・長沢正夫
古賀宏延・中里博子・藤田紀代
朝長昭光・田中光・福田義昭
重野芳輝・鈴山洋司・山口恵三
泉川欣一・斎藤厚・原耕平
長崎大学医学部第二内科

目的：Compromised host の実験モデルとして Cyclophosphamide 治療を加えた白血病マウスを用いて、肺炎桿菌に対する易感染性、抗生剤 (CEZ, CTM, CMX) による治療効果およびガンマグロブリン (GV 523) 併用療法の効果について正常マウスと比較検討した。

方法：4 週齢、体重 17 ± 2 g の CDF₁ 雄マウスの腹腔内に P-388 リンパ球性白血病細胞を 10^6 個接種し、翌日より Cyclophosphamide 50 mg/kg/日、7 日間治療

した群を白血病マウス Cyclophosphamide 治療群 (以下 LC マウス群) として Compromised host の実験モデルとした。LC マウスを用いて *K. pneumoniae* DTS 株の腹腔内感染による易感染性を検討した。さらに *K. pneumoniae* 2×10^8 CFU を腹腔内に感染させた後、12 時間目より CEZ, CTM, CMX を 400 mg/kg/day (高濃度群) と 40 mg/kg/day (低濃度群) に分けて、1 日 2 回腹腔内注射による治療を行ない、治療効果を正常マウスと比較するとともに GV-523 の併用効果を検討した。

結果: 1. *K. pneumoniae* を腹腔内に感染させたときの LC マウス群の LD₅₀ 値 7.9×10^8 CFU, 最小致死菌量 (MLD) 1×10^8 CFU で正常マウス群の LD₅₀ 値 5.0×10^8 CFU, MLD 1×10^8 CFU に比べて小さく易感染性であった。

2. *K. pneumoniae* 実験感染症に対する抗生剤の効果は、CMX > CTM > CEZ の順に優れ、同一薬剤では高濃度治療群に優れた結果が得られた。また LC マウス群の治療効果は正常マウス群に比べると劣っていた。

3. LC マウス群において抗生剤と GV-523 の併用効果が認められ、その生存率は正常マウス群の抗生剤単独治療群に匹敵する結果が得られた。

149. マウス重症肺炎モデルを場とする抗生物質による *in vivo* 殺菌と抗炎症剤併用に関する研究

宇塚良夫・永武 毅・力富直人
田口幹雄・隆杉正和・松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的: 殺菌力と殺菌速度の優れた新抗生物質の開発・使用は、感染症の速やかな改善を可能にした。しかし一方では、重症感染症患者体内における急激な溶菌に基づく障害の懸念も生じている。そこで重篤な肺炎桿菌性マウス実験肺炎モデルを場に、抗生物質の *in vivo* 殺菌力、肺組織内における溶菌の確認とその影響に関する検討を行なった。

方法: ddY マウス、オス、体重約 12 g に、肺炎桿菌 B-54 株吸入感染による致死性肺炎を作製し (Chemotherapy, 27:109, 1980)、セフェム剤 50 mg/kg, GM 10 mg/kg と水溶性プレドニゾロン 10 mg/kg を用い、治療開始後早期の肺内細菌の殺菌・溶菌、血中エンドトキシン量、血中プロスタグランジン量 (TXB₂, PGE など)、死亡率などの比較検討を行なった。

成績: 1. *in vivo* 殺菌力および殺菌速度は、第 1 世代より第 3 世代セフェム剤が優れ、GM 併用で増強され、その差が治療効果に反映する。

2. 感染 30~36 時間後の重篤化した状態で治療を開始すると、CEZ に比べ CMX 投与群で治療早期の死亡数が多い。

3. この治療初期の死亡数増加はプレドニゾロン併用で抑えられた。

4. 膿瘍部には極めて多数の菌体を認め、CMX 投与で溶菌することが、蛍光抗体法、PAS 染色などで示された。

5. 肺内菌数の急激な減少と一致して、早期に血中エンドトキシン量、TXB₂, PGE が増加した。

6. プレドニゾロン併用で TXB₂, PGE の増加はやや抑制され、組織像では、血管周囲の浮腫が少なかった。

考察: 本実験肺炎を用いたこれまでの化学療法解析 (Chemotherapy, 28:809, 1980, 他) からも、重篤な感染症に対しては、より殺菌力の強い抗生物質の使用が望ましい。しかし一方では、殺菌力の強い抗生物質の使用においては、体内における急激な溶菌に対する配慮が必要である。更に、今回の成績は、昔から臨床で認められている、重篤な感染症の化学療法におけるステロイドの救命効果の要因の一つを明らかにしたものと考えている。

150. 緑膿菌による実験的呼吸器感染マウスにおける Cefsulodin の治療効果

深沢一郎・西 武・近藤正熙
今田 哲・土屋院司
武田薬品中央研究所

目的: マウスにおける緑膿菌呼吸器感染系を設定し、抗緑膿菌性抗生物質の治療効果を検討した。

方法: 約 6 か月齢の Slc: ICR ♀ マウスに、感染前 cyclophosphamide (CY) を腹腔内投与した。Pseudomonas aeruginosa P9 の希釈菌液 (約 10^8 CFU/ml) をネブライザーに入れ、 1.2 kg/cm^2 の圧力で 40 分間マウスに噴霧感染した。感染 18 時間後から 1 日 3 回抗生物質を 10 日間皮下投与し、投与終了翌日のマウスの生死を指標として薬効を評価した。

結果: CY 処理により末梢血液中の白血球数は正常値の約 1/10 となり、この状態が数日間持続した。P. aeruginosa P9 噴霧感染後の肺あたりの菌数は約 10^8 CFU であった。肺内菌数は時間の経過と共に増加し、感染 24 時間後には肺に出血斑が認められ、肺内菌数も約 10^7 CFU/lung と最高値を示した。感染 30 時間後より血液中に感染菌が検出され、同時に一部のマウスが死亡し始めた。感染 96 時間までにすべての感染マウスが死亡した。病理組織学的には感染 18 時間後一部の肺胞壁

の膿死が認められ、感染 30 時間後には colonization をともなう広範な出血病巣がみられた。Cefsulodin の 50% 生残率 (SD₅₀) は約 106 mg/kg であり、Ceftazidime および Gentamicin ではそれぞれ約 190, 約 19 mg/kg であった。投与終了翌日における肺からの感染菌の除菌率 (CD₉₀) は Cefsulodin, Ceftazidime でほぼ同等の効果を示し、Gentamicin は強い効果を示した。

考察：緑膿菌の噴霧感染による呼吸器感染症は、CY 前処理により易感染性となりマウスを比較的亜急性に均一に死亡させるもので、薬効評価に応用可能であった。今後、緑膿菌による呼吸器感染症治療のための適正な薬剤投与方法を検討する予定である。

151. 実験的 *S. pneumoniae* 性肺炎の作製と β -lactam 系抗生剤の治療効果

池田 靖・室 和美・高畑正裕
福岡義和・保田 隆・高井 明
才川 勇

富山化学工業総合研究所

目的：呼吸器感染症の重要な起因菌の一つである *S. pneumoniae* を用いた実験的マウス肺炎モデル作製の条件を検討し、このモデルを用いて各種 β -lactam 系抗生剤の治療効果を検討した。

材料および方法：近年臨床より分離された *S. pneumoniae* 21 株から、致死性肺炎を発症せしめる *S. pneumoniae* D-289 を選択し用いた。抗生剤は PIPC・CBPC・CPZ・CEZ・CMZ および LMOX を用いた。肺炎は 8×10^8 cells の菌液を経気管的に ICR 系雄マウス (18~20 g) の肺内に注入することによって発症せしめた。抗生剤による治療は、感染 4 時間後に 1 回背部皮下投与することによって行なった。また、治療効果の判定は感染 8 日後の生存率と、肺内の菌の有無により行なった。

結果および考察：感染 8 時間後の *S. pneumoniae* D-289 肺内生菌数は 10^4 cells/lung まで減少したが、24 時間後には再増殖がみられ、48 時間から 72 時間後には全例死亡した。また、感染 48 時間後のマウスの肺は明らかな肺炎像を呈しており肺炎モデルとして使用し得るものと思われた。*S. pneumoniae* D-289 肺炎に対する各抗生剤の治療効果は、CPZ>PIPC>CEZ>CBPC の順で優れており、CMZ・LMOX の治療効果はほとんど認められず、MIC 値がほぼ反映した結果が得られた。

臨床上、*S. pneumoniae* 性肺炎に対してペニシリン系薬剤が広く用いられているが、抗菌力の優れたセフェム系薬剤もこれを上まわる治療効果が期待できると考えられる。

152. マウス *M. intracellulare* 感染症に対する諸種薬剤の併用効果 (I)

桜井信男・久世文幸・前川暢夫

京都大学胸部研内科 1

結核の減少に伴い、肺非定型抗酸菌症が注目されるようになった。その中で本邦における原因菌の 90% 以上を占める *M. avium*-intracellulare は諸種抗酸菌薬に感受性が低く、卓効を示す治療術式は確立されていない。新薬剤の開発が必要であるが、既存の薬剤の効率の良い術式の再検討も要求されている。そのための基礎検討として必要な実験動物感染モデルを私共のところで菌株選択により作製することができた。その結果は結核病学会に即ち報告し、今回はその成績の一部と一般抗酸菌薬を含んだ治療成績について報告する。

本感染モデルに使用した菌は 1973 年 *M. avium*-intracellulare 症患者の喀痰より分離されたもので、寒天培地上のコロニータイプは Translucent で抗結核剤に多剤耐性を示す。この菌の $10^7 \sim 10^8$ をマウス尾静脈に静注し、慢性的感染モデルが作製できた。この感染モデルにより KM あるいは KM を含む RFP, EB など三者併用の治療効果が判定できた。今回は、①KM 単独、②KM+RFP+EB、③KM+RFP+S-T 合剤、④KM+CMX+MINO をそれぞれマウス (ddY) 1 匹当たり臨床投与量に準じて、週 5 日投与し、投与直前、投与後 3 週、6 週、9 週と各マウス臓器の肉眼所見および、肺、脾、腎の定量培養を実施した。その結果、肉眼所見および肺の還元菌数にて、KM 単独および KM と他の 2 剤との併用にて肺病変の発現の抑制傾向がみられた。また KM 単独に比べ他の 2 剤を併用すると 9 週目の観察時には肺内生菌数が少ない傾向がみられた。腎および脾にても肺と同様治療効果が認められた。

以上 KM および一般抗酸菌薬を含む諸種併用術式の効果を検討したが、今後さらに多くの薬剤を対象とした本実験モデルによる検討は意義あるものと考えられる。

153. *Proteus mirabilis* による腎盂腎炎の発症と菌の virulence factor

I. 尿路上皮への付着能と血球凝集能

水野全裕・公文裕巳

沖宗正明・大森弘之

岡山大学泌尿器科

目的：ラット逆行性腎盂腎炎の発症における細菌の virulence factor を解析するために、*P. mirabilis* のラッ

ト尿路上皮細胞への付着能ならびに羊赤血球凝集能と *in vivo* での感染性との相関を検討した。

材料と方法: *P. mirabilis* は、ヒト尿路感染症より分離した 80 株を用いた。尿路上皮への付着能は、ラット膀胱より機械的に剝離した上皮細胞を用い、細胞 20 個あたりの付着総菌数で表わした。血球凝集能は 3% 羊赤血球を用いて測定した。 *in vivo* での感染性は、 *in vitro* での性状の安定した代表的 9 株を用い、 10^8 個の菌を経尿道的に接種し、7 日目の腎皮質膿瘍の形成率で表わした。

結果と考察: 代表的 9 株の上皮細胞への付着能は、OP-25, 30, 31 が 150 個以上の高度付着株、OP-2, 6, 35, 39 は 30 個以下の低度ないし非付着株、OP-33, 37 は 50 個前後の中等度付着株であった。*P. mirabilis* は、IV 型線毛による羊赤血球の凝集能を有することが知られているが、上記 9 株の血球凝集能は、OP-25, 37 (卅)、OP-33 (卅)、OP-2, 31 (+)、OP-6, 30, 35, 39 (-) であり、上皮細胞への付着能と血球凝集能とは必ずしも相関しなかった。一方、 *in vivo* での感染性は OP-30 の 77.8% (14/18) が最も高く、高度付着株 3 株の平均は 65.6% であり、中等度付着株 2 株の 33.3%、低度ないし非付着株 4 株の 19.4% との間にそれぞれ 5%、0.1% 以下の危険率で有意差を認めた。血球凝集能と感染率の関係は、血球凝集 (卅)~(卅) の 3 株の感染率 36.4% に対し (+)~(-) の 6 株の感染率は 42.9% であり、両者間に有意の差は認めなかった。

以上の成績より、 *P. mirabilis* の *in vivo* での感染性は、 *in vitro* での尿路上皮への付着能とよく相関するものの、血球凝集能とは必ずしも相関しないものと考えられた。

154. *Proteus mirabilis* による腎盂腎炎の発症と菌の virulence factor

II. 運動能, urease 産生能ならびに線毛

公文裕巳・水野全裕
沖宗正明・大森弘之
岡山大学泌尿器科

目的: ラット逆行性腎盂腎炎の発症における細菌の virulence factor を解析するために、 *P. mirabilis* の運動能, urease 産生能ならびに線毛の性状を *in vivo* での感染性との関連において検討した。

材料と方法: 前演題で使用した 9 株、特に OP-2, 6, 25, 30 の 4 株を中心に検討した。運動能は 0.15% の軟寒天を使用する U 字管法で測定した。urease 産生能は、インドフェノール法で測定し、培地中への urea の添加

による産生能の変化も検討した。線毛は、シャドウイング法ならびにネガティブ染色法により電子顕微鏡的に観察するとともに、70 Å 線毛の精製も試みた。

結果と考察: U 字管内軟寒天中の運動速度は、OP-39 (0.75 mm/hr) を除く他の 8 株は、4.64~7.0 mm/hr と高い運動能を示した。運動能と *in vivo* での感染性との関係は、正常ラット自体に膀胱尿管逆流現象もあり結論的なことは言えないが、少なくとも運動能の低い OP-39 は低い膿瘍形成率 (14%) を示した。urease の産生能は培地中に urea を添加することで著明に亢進し、本酵素が誘導酵素であることを示したが、今回検討した菌株間に著明な差を認めなかった。一方、OP-2, 6, 25, 30 の線毛を電子顕微鏡的に詳細に観察した結果、 *P. mirabilis* の線毛には、直径約 50 Å、長さ 0.5~1 μm の波状を呈するもの (5-P) と、直径 70 Å、長さ 0.3~0.5 μm で直線的なもの (7-P) の 2 種類存在することが判明した。これらの線毛と菌の virulence との関係は、現時点では判然としないが、検討したすべての血球凝集株には 7-P が密に存在すること、ならびに、精製 7-P の血清学的性状より、7-P が羊赤血球凝集能を担っているものと考えられた。また、強毒株で高度付着株であり血球凝集能のない OP-30 に 5-P が密に分布することより、5-P と菌の virulence との関連も注目された。

155. ^{111}In -oxine 標識白血球による家兎実験的腎盂腎炎罹患腎の描出について

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

目的: 腎盂腎炎発症時、腎組織内での白血球の動きを動的に観察するため白血球を標識しガンマンシンチカメラ像で検討する研究に着手した。

方法: 1. 白血球浮遊液作製 家兎 (雄, 体重約 3 kg) 腹腔に Glycogen を注入し白血球を遊走させ採取、好中球数 $5 \times 10^7/\text{ml}$ に調節した。

2. 白血球の標識 白血球浮遊液 20 ml に ^{111}In -oxine 1 mCi を加え 37°C、20 分間静置した。

3. 実験的腎盂腎炎作製 大井の方法 (西日泌尿, 32:152, 1970) で 1 とは別の家兎に左尿管狭窄を作製した。細菌は *E. coli* NIHJ JC 株 (菌数 $10^8/\text{ml}$) 0.1 ml を注入し 48 時間後に実験に供した。

4. 腎盂腎炎罹患腎の描出と臓器放射能測定 腎盂腎炎作製家兎の耳静脈より標識白血球あるいは ^{67}Ga -citrate 300 μCi を静注し、24 時間後にガンマンシンチカメラで撮影し、48 時間後に屠殺し、臓器放射能 (cpm/

g)を測定すると共に病理組織標本を作製した。

成績：1. 菌を注入した左腎は腫大し、右腎との重量比 ($n=6$) は 2.51 ± 0.23 倍であった。病理組織像で皮質を中心に白血球の浸潤を認め腎盂腎炎の発生をみた。

2. In と Ga 共に罹患腎を描出したが In の方が像が鮮明で特異性が高かった。

3. 臓器放射能 患腎/健腎比を求めると In では皮質 1.74, 髓質 0.92, Ga では皮質 1.65, 髓質 1.34 であった。

4. 炎症の程度と臓器放射能は相関し、炎症の程度を把握したり治療判定に役立つものと考えた。

5. 正常人に ^{111}In -oxine 標識白血球を静注し 24 時間後のガンマシンチカメラ像では肝、脾は描出され、腎は描出されなかった。

考察：腎盂腎炎の発症に対する白血球の作用や治療過程を標識白血球を利用して今後検討してゆきたい。また臨床例でも診断、治療効果判定に応用してゆくつもりである。

156. 細菌性前立腺炎に関する実験的研究

—第1報 病原性の検討—

守殿貞夫・藤井 明・川端 岳
原田益善・荒川創一・片岡陳正
石神襄次

神戸大学泌尿器科

目的：ラット前立腺に対する *E. coli*, *S. faecalis* および *S. epidermidis* の病原性の検討。

方法：ウィスター系雄ラット (体重 250~350 g) を用い、ネブタール麻酔下に開腹、前立腺に菌液を直接接種。7, 14, 21, 28, 35 日目に屠殺し前立腺を摘出、肉眼的变化、菌回収陽性率 (10^2 CFU/prostate 以上を陽性)、病理組織所見につき比較検討した。

結果：菌回収陽性率は、*E. coli* (接種菌量 2×10^8 CFU/prostate) で7日目 8/8 (100%), 14日目 5/5 (100%), 21日目 3/6 (50%), 28日目 2/6 (33%), *S. faecalis* (2×10^7 CFU/prostate) で7日目 4/5 (80%), 14日目 8/8 (100%), 21日目 4/8 (50%), 28日目 6/8 (75%), 35日目 3/6 (60%) であった。*S. epidermidis* (2×10^7 CFU/prostate) では7日目 6/6 (100%), 14日目 2/8 (25%), 21日目 3/8 (37.5%), 28日目 0/8 (0%), 35日目 0/5 (0%) であり、*S. faecalis* で遷延傾向が認められた。肉眼的に膿瘍の程度は、*E. coli* で最も強度であった。病理組織所見は、3日目には3菌種とも腺腔および間質の好中球浸潤を認めたが、間質の浮腫は *E. coli* で最も著明であり、病巣域も *E. coli* で他の2菌に比べ

明らかに広範であった。14日目では、*E. coli* で腺組織の破壊、間質の増殖性反応が強く、21日目以降に瘢痕化へと移行するのに対し、*S. faecalis* および *S. epidermidis* では腺腔上皮の構造が比較的保たれ、21日目以降には一部で上皮の再生が認められた。炎症浸潤細胞として、好中球主体の *E. coli* に対し、*S. faecalis* および *S. epidermidis* では14日目以降に組織球が多くみられた。腺腔内の細菌コロニーは、*S. faecalis* で最も多くかつ遷延して認められた。

まとめ：前立腺炎の程度は *E. coli* で最も強く、*S. faecalis*, *S. epidermidis* の順であった。前立腺からの菌回収は *S. faecalis* で最も遷延しており、*S. epidermidis* では早期に消失していた。組織学上、*E. coli* での好中球主体の浸潤に対し、他の2菌では組織球のみみられた。*E. coli* では、他に比べ著明な間質の浮腫および増殖性反応に続いての瘢痕化がみられた。

157. 細菌性前立腺炎に関する実験的研究

—第2報 薬剤治療効果—

梅津敬一¹・藤井 明²・原田益善²
荒川創一²・片岡陳正²・守殿貞夫²
石神襄次²
三木市立三木市民病院泌尿器科¹
神戸大学泌尿器科²

目的：ラット実験的細菌性前立腺炎に対する各種抗菌剤の治療効果の検討。

方法：第1報と同様に、ウィスター系雄ラット前立腺に菌接種を行ない、24時間後から抗菌剤を1日2回5日間投与した。接種菌は *E. coli* (2×10^7 CFU/prostate) または *S. faecalis* (2×10^7 CFU/prostate) で、前者では7および14日目に、後者では14日目に屠殺し、前立腺を摘出し、回収菌量、病理組織所見を無投薬 (生食投与) 群と比較し、治療効果を検討した。被検抗菌剤は ENX, OFLX, NFLX, CFLX, PPA, ABPC, CEX, MINO, EM, FOM, ST (以上経口) および CAZ (皮下投与) の12種とした。

結果：*E. coli* 接種では、対照の無投薬群の回収菌量は7日目で $10^{6.4}$ CFU/prostate, 14日目で $10^{4.2}$ CFU/prostate であった。これに対し、投薬群では、7日目で CFLX で最も回収菌量が少なく、14日目では ENX, OFLX で全ラット菌陰性化し、良好な治療成績を示した。これらに次いで PPA, MINO, CAZ, ST で14日目回収菌量が減少していた。全般に、7日目に比べ14日目において各薬剤の治療効果の差が明確に認められた。*S. faecalis* 接種では、14日目で各薬剤群とも回収菌

量が無投薬群 ($10^{5.7}$ CFU/prostate) と差がなく、薬剤治療効果は不良であった。これらのうち ABPC で $10^{5.8}$ CFU/prostate と最も低菌量を示した。病理組織所見 (14 日目) 上、無投薬 (生食投与) の対照前立腺で腺組織の破壊、炎症細胞浸潤等の強度の炎症像がみられるのに対し、ENX 投与群では炎症細胞浸潤はごく軽度であり、正常前立腺に類似した構造を保っており、回収菌量と一致する治療効果が確認された。

まとめ：ラット細菌性前立腺炎治療実験 (抗菌剤 5 日投与) の治療効果判定は、菌接種後 14 日目が適当と考えられた。*E. coli* 感染では、ピリドンカルボン酸剤が優れた治療効果を発揮したが、*S. faecalis* 感染では各薬剤投与群とも菌の存続が認められ、治療効果に乏しかった。

158. マイコプラズマの副性器における滞留性および病原性に関する研究

植田省吾・江藤耕作
久留米大学医学部泌尿器科

中村昌弘
同 細菌学

マイコプラズマは泌尿器科領域において、非淋菌性尿道炎、慢性前立腺炎、特発性副睾炎、不妊などさまざまな疾患に関与すると言われているが、その病原性については不明な点が多い。今回、我々はマウス感染モデルを用いてマイコプラズマの精巣、精巣上体に対する滞留性を病原性について検討した。

dd 系マウス (4w) の腹腔内または精巣内へ、*M. pulmonis* m-53, *M. arthritis* PG-27, *M. hominis* TG-21, *U. urealyticum* T-960 を接種後 2 週ごとに血液、精巣、精巣上体より、各マイコプラズマの分離、定量および H. H. 染色による光顕の観察を行ない、特に、*M. pulmonis* 腹腔内接種群は、*M. pulmonis* を家兎に免疫して得られた血清より分離した IgG を第 1 次抗体とした Peroxidase-antiperoxidase method による免疫組織学的検討を行なった。

M. arthritis, *M. hominis*, *U. urealyticum* は、精巣、精巣上体に対して、滞留性も病原性も認めず、*M. pulmonis* は 2~8 週間の滞留性を認め、腹腔内接種時の定量値のピークは血中 4 週目、精巣 6 週目、精巣上体 8 週目と、時期的ずれがみられた。また、組織学的に、一部の例で、精細管内に巨細胞の出現を精巣上体管上皮の空洞化が認められた。一方、PAP 法によって *M. pulmonis* のこれら組織への存在部位は、精巣間質細胞、精細胞、精巣上体管上皮の各胞体であり、滞留性の時期的ず

れと考え合わせると、精巣へは血行性へ、精巣上体へは精路を介して感染が成立することが示唆された。また組織学的検討において、多くは無変化であり、多くは持続感染の形で病原性を発揮しないと考えられた。

159. 細菌性前立腺炎に対する化学療法への反応

—急性型と慢性型との比較—

玉井秀亀
平塚市民病院泌尿器科

前立腺炎には種々の病型があることが知られているが、今日までのところ、この点については未だ明確な結論が出されていない。今回我々は前立腺炎において EPS 中の分離菌と白血球構成の動向および臨床症状の観察から分離菌がどの程度起因菌として関与しているかという点について、代表的 Stamey らの分類を参考として新たに分類を試み検討したのでその結果を報告する。

EPS 中細菌培養法としては dip slide を使用し、塗抹標本作成法としては W. Giemsa 染色および非特異的 ES 染色法を施行した。分類は急性型を Type I とし慢性型を Type II とし、さらにこれらを A, B, C の 3 型に分けた。非細菌性のもは Type III とし、その他 prostatodynia と称されるものを Type IV とした。各 Type の代表的症例とその塗抹染色標本を呈示する。現在まで分離菌については GNB が起因菌として認められているが GPC については常在細菌とされる傾向にある。我々の今回の検討では Type I および Type IIA (GNB 分離群) については異論はないが、GPC 感染症を Type IIB (*S. faecalis* 分離菌) と Type IIC (*S. faecalis* 以外の GPC 分離群) とに分けてみると多核白血球 (PMN) とマクロファージ ($M\phi$) の動向より炎症との関連が Type IIB では Type IIC より強いことが示唆された。Type III (非細菌性のも) は炎症の存在よりも尿道常在菌とした方が妥当であると考えられた。以上、EPS 中の分離菌の種類、菌数、PMN および $M\phi$ の動向は炎症の有無、程度を知る有力な指標のひとつとなり得ると考えられた。

160. 慢性前立腺炎に対する Lifampicin と ST 合剤の併用療法について

山本雅憲・金井茂・夏目紘
名古屋第一赤十字病院泌尿器科

慢性前立腺炎は日常臨床上治療の困難さを痛感させられる疾患群である。今回我々は、Stamey の方法に従い

細菌性慢性前立腺炎と診断した 70 例を、リファンピシン・ST 合剤併用例と ST 合剤単独例とに分け、各々の有効性を検討した。治療効果の判定は、投薬後 1 か月および 2 か月後に、自覚症状、前立腺部圧痛、前立腺液中白血球数を指標に行なった。この三要素が 2 か月以内にすべて軽快ないし消失したものを excellent とし、三要素のうちいずれか一つが 2 か月以内に軽快ないし消失したものを moderate とし、三要素すべてが 2 か月以上軽快せずに持続するものを poor とした。moderate 以上を有効とすると、リファンピシン・ST 合剤併用例では 73%、ST 合剤単独例では 60% の有効率であった。

161. 尿路感染菌の臨床的検討

第 1 報 尿 道 炎

斎藤 功・寺田 洋子

東京共済病院泌尿器科

横沢 光博・小野 一徳

同 微生物検査室

膀胱炎、腎盂炎に比べ尿道炎原因菌の実態は全く不明であった。近年クラミジア（以後 C とする）の分離が可能となりその一端が解明されてきた。今回 1982 年までの好気性細菌（以後好とす）を中心に分離された結果と 1983 年以後に分離した結果を比較検討したので報告する。

対象は 1983 年 4 月から 1984 年 3 月までの 1 年間に受診した淋疾 30 例、NGU 110 例の計 140 例である。再発をくり返すものが多いが 1 症例、1 感染（主として初回分離菌）とした。

結果：淋疾 30 例からは淋菌単独感染 11 例、C との混合 5 例、C と好との混合 3 例、ウレプラズマ（以後 U とする）と C と好との混合 2 例、U との混合 3 例、好との混合 6 例で、混合感染は 30 例中 19 例（63.3%）であった。

NGU 110 例については、C 単独 20 例、C と U 6 例、C と好 21 例、U 単独 5 例、U と好 3 例、好単独 32 例、細菌陰性 16 例であった。NGU 分離菌別頻度は、*S. epidermidis* 49 株（44.5%）、クラミジア 47 株（42.7%）が多く、前年と比べ *S. epidermidis* はほぼ同じ分離率であり、培養陰性は 26% から 14% に減少している。1981 年まで毎年原因菌不明症例は 75% 前後であったが、1982 年（U の培養）、1983 年（C の培養）と急減してきているがなお 30% は原因菌不明である。

臨床分離 27 株の薬剤感受性については PC 系 3 剤（PCG, ABPC, AMPC）は MIC のピークは 0.1~0.2 μg/ml にありその分布パターンは同じであった。高度耐

性株はいずれも β-lactamase 産生株であった。CPZ は全株 0.2 μg/ml 以内にあり、β-lactamase 産生株は MIC との相関はなかった。SPCM は他剤と比べ MIC は高く（3.13~12.5 μg/ml）ピークは 12.5 μg/ml であるが臨床的には感受性株であろう。

尿道炎は淋疾と NGU に分けられるがこの 2 つの型は同時に生ずることが多く、疫学的、治療上このことを考慮しなければならない。NGU より 40% 以上クラミジアが分離されているがまだ 30% 以上は原因菌不明であり、今後解明すべく努力が必要である。

162. 男子尿道炎の臨床的検討

小野寺昭一・岸本幸一・鈴木博雄

清田 浩・後藤博一・町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科

岡崎 武二郎

都立台東病院泌尿器科

目的：淋菌性尿道炎（GU）、非淋菌性尿道炎（NGU）患者の年次的変遷、感染源、各種薬剤別治療効果などについて臨床的検討を行なった。

対象：1979 年 1 月から 1983 年 12 月まで、慈恵医大病院および都立台東病院を受診した GU、NGU 患者を対象とした。GU の診断は、尿道分泌物の塗抹染色、初尿沈渣の培養で淋菌が証明されたものとし、NGU の診断は、尿道分泌物は認めるが、塗抹染色、初尿沈渣の培養で淋菌が検出されなかったものとした。

成績：GU 患者は 1979 年以後、両病院とも著明な増加傾向にあり、1983 年の GU 患者数は、台東病院で 228 例、慈恵医大で 90 例に達していた。一方、NGU 患者数は、一般に GU 患者の 2~3 倍多いとされているが、台東病院では、1981 年を境に GU 患者が多くなっており、1983 年は GU 患者の 3 分の 2 となっていた。慈恵医大でも、NGU 患者数は、GU 患者の増加に対し横ばい状態となっており、1983 年はわずかではあるが、GU 患者数が多かった。

GU の感染源は、トルコ風呂が最も多く、1983 年は、台東病院で 64%、慈恵医大で 52% であった。この頻度は、1980 年の時点と比較して両病院とも高くなっており、年々上昇する傾向がみられた。NGU の感染源もトルコ風呂が最も多く、1983 年は台東病院で 44%、慈恵医大で 24% であった。

GU に対する各種薬剤別治療効果をみた成績では、経口剤では 1 日 Sultamicillin、4 錠投与が優れており、注射剤では、SPCM 2g、CZX 0.5g、CMX 1g、CPZ 1g の one shot 筋注の効果が優れていた。NGU に対して

は、ABPC で 24%, BAPC で 67% の有効率しか得られなかったのに対し、DOXY, MINO では 100% の有効率が得られ、NGU の治療におけるこれらの TC 系薬剤の有用性が示唆された。

163. 精液より分離された *Ureaplasma urealyticum* に対する各種化学療法剤の MIC 分布について

岡田 弘・岡 伸俊・浜口毅樹
羽間 稔・松本 修・守殿貞夫
石神襄次

神戸大学泌尿器科学教室

神戸大学医学部泌尿器科男子不妊外来を受診した患者精液より分離された *Ureaplasma urealyticum* (Uu) を 2 回クローニングして得られた 200 strain の TC, MINO, DOXY, EM, LCM, AT-2266, DL-8280, TMS-19-Q に対する MIC を、マイクロプレートを用いた、broth dilution method により測定した。それぞれの薬剤の MIC の中央値は、TC が 0.39 $\mu\text{g/ml}$, MINO が 0.1 $\mu\text{g/ml}$, DOXY が 0.1 $\mu\text{g/ml}$, EM が 1.56 $\mu\text{g/ml}$, LCM が 3.12 $\mu\text{g/ml}$, AT-2266 が 12.5 $\mu\text{g/ml}$, DL-8280 が 3.12 $\mu\text{g/ml}$, そして TMS-19-Q が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Uu 感染の第一選択剤とされているテトラサイクリン系の 3 薬剤のうち MINO, DOXY は低い MIC を示した。次いでマクロライド系、ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の順であった。

新しいマクロライド剤の TMS-19-Q が MINO や DOXY と同程度の 0.1 $\mu\text{g/ml}$ と低い MIC 値を示したことは興味ある事実であった。

164. 臨床分離淋菌、とくに PPNG の各種薬剤感受性について

山井志朗・小原 寧
神奈川県衛生研究所細菌病理部

金子康子・五島瑩智子
東邦大学医学部微生物学教室

目的：近年、penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (以下、PPNG と略す) の検出率の増加は諸外国ばかりでなく、わが国でも問題となっている。私共は PPNG 株の各種抗菌薬感受性の検討を行なう目的で、神奈川県衛生研究所に集められた PPNG について、ペニシリン系 8 薬剤、セフェム系 9 薬剤、アミノグリコ

シド系 6 薬剤、マクロライド系 2 薬剤、ピリドンカルボン酸系 5 薬剤、その他 4 薬剤に対する感受性を測定し、ペニシリン系薬剤については PPNG と non-PPNG に対する抗菌力を比較した。

MIC 測定法は center for disease control (CDC) の方法、使用薬剤濃度は日本化学療法学会法に準じ、マイクロプランターで接種し、35°C 24 時間、ローソク培養後 MIC をもとめた。

結果と考察：PPNG に対する各抗菌薬を 80% MIC で比較した場合、ペニシリン系で強い抗菌力を示した薬剤は Piperacillin と Augmentin であり、それぞれ 80% MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。セフェム系薬剤では第 3 世代の Cefoperazone, Cefotaxime, Ceftazidime が 80% MIC は 0.025~0.012 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

ピリドンカルボン酸系では Ofloxacin, Norfloxacin, Enoxacin の 80% MIC が 0.025~0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。

各種ペニシリン系薬剤に対する PPNG と non-PPNG の感受性分布の幅は Piperacillin, Methicillin Oxacillin, Dichloxacinil では小さく、これらの薬剤が PPNG の産生する TEM 1 型酵素に安定であると考えられた。

165. 淋菌の薬剤感受性および β -lactamase 産生淋菌について

岡崎武二郎
都立台東病院泌尿器科

町田豊平・小野寺昭一
岸本幸一・清田 浩
東京慈恵会医科大学泌尿器科

われわれは、すでに 1981 年、1982 年の臨床分離淋菌の薬剤感受性および β -lactamase 産生淋菌 (PPNG) について報告した。今回も引き続き 1983 年の臨床分離淋菌について検討し、1981 年、1982 年の菌株との比較を行なった。

1983 年の対象菌株は、都立台東病院の男子淋病患者より分離された淋菌 170 株であり、PCG, ABPC, TC, KM, SPCM の MIC を測定した。 β -lactamase 活性測定および MIC 測定は、従来どおりの方法で行ない、接種菌量は 1982 年までは原液接種であったが、1983 年からは 10^6 cells/ml とした。

PPNG の頻度は、1981 年は 116 株中 12 株 10%、1982 年は 120 株中 20 株 17% で増加傾向にあったが、1983 年は 170 株中 20 株 12% で増加はみられな

かった。

PPNG の感染源は、1981 年は 11 例中 7 例 64% が国内感染であったが、1982 年は 20 例中 17 例 85%、1983 年も 20 例中 16 例 80% が国内感染で、PPNG はすでに国内に定着しているものと思われる。

PCG の MIC は、非 PPNG で 0.0125~3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、PPNG で 1.6~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す耐性株は 170 株中 96 株 56.5% で、過去 2 年間の耐性頻度とほぼ同じであった。ABPC の耐性株 (MIC 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以上) は 52.4%、TC の耐性株 (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上) は 27.6%、また KM、SPCM の耐性株はなく、過去 2 年間の成績と同じであった。

過去 3 年間に都立台東病院で分離された淋菌を感染源別に PPNG、非 PPNG で PCG 耐性株 (PCG-R)、PCG 感受性株 (PCG-S) に分けて検討すると、国外感染株 20 例中 PPNG が 45%、PCG-R が 35% で、PCG-S は 20% にすぎなかった。一方、街娼感染株 19 例では PPNG が 5%、PCG-R が 32%、PCG-S が 63% で過半数が PCG 感受性株であった。街娼感染株は、従来から日本に存在していた淋菌と思われるが、以上の結果より、PPNG をはじめとする PCG 耐性株は、国外から持ち込まれたものと思われる。

166. PPNG の ABPC 耐性の解析

池田文昭・金子康子
西田実・五島瑳智子
東邦大学医学部微生物学教室

山井志朗・小原寧
神奈川県衛生研究所細菌病理部

われわれは、わが国の各臨床施設で 1977 年から 1983 年に分離され神奈川県衛生研究所に収集された penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) について耐性プラスミドの由来を調べると共に Ampicillin 感受性における penicillinase の関与について検討した。

PPNG 50 株についてプラスミドの検索を行なったところ、すべての株が TEM 1 型の β -lactamase の産生を支配する 4.4 Md のプラスミド (東南アジア由来) を有し、39 株 (78%) はこの耐性プラスミドの伝達を支配する 24.5 Md のプラスミドを共有していた。国内分離 PPNG 106 株に対する Ampicillin の平均 MIC は 13.9 $\mu\text{g/ml}$ であるが、5 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株であった。一方、penicillinase 非産生淋菌 (non-PPNG) 77 株に対する Ampicillin の平均 MIC は 0.28 $\mu\text{g/ml}$ で、Ampicillin の MIC と Dicloxacillin の

MIC は相関した。そこで PPNG の Dicloxacillin に対する感受性を penicillinase 以外の耐性の指標とすると、Dicloxacillin 感性 (MIC \leq 3.13 $\mu\text{g/ml}$) PPNG では penicillinase 産生量と Ampicillin 感受性は相関したが、Dicloxacillin 耐性 (MIC \geq 6.25 $\mu\text{g/ml}$) PPNG では相関性は認められなかった。また filter mating の手法を用いて Ampicillin に対する感受性の異なる non-PPNG に耐性プラスミドを伝達させると、Penicillin 感性株は Ampicillin 中等度耐性となり、Penicillin 低レベル耐性株は Ampicillin 高度耐性となった。このように Ampicillin 高度耐性 PPNG は、penicillinase 産生性だけでなく、他の耐性機構との共存によって生じると考えられる。

167. 淋菌性尿道炎に対する化学療法の経験

上領頼啓
済生会下関病院泌尿器科

1980 年 1 月から 1984 年 5 月までに 84 例の淋菌性尿道炎を経験したが、年度別推移をみると年々確実に増加の傾向にある。性別の内訳は、男子 70 例、女子 14 例で、男女比は 5:1 であった。男子 70 例の年齢分布をみると、20 代が 35 例と最も多く、次いで 30 代の 20 例であった。感染源についてみるとトルコ風呂からの感染が 27 例と最も多く、全体の 61.4% を占めていた。感染から発病までの日数は 74% が 2 週間以内に発病していたが、残り 26% は 2 週間以上で諸家の報告に比べやや長い潜伏期を示した。

治療成績は単独投与例のうち SPCM は 2g 1 回筋注投与で 5 例すべて有効、ABPC、AMPC、BAPC の合成ペニシリン剤は 1,500 mg 7 日間経口投与で 19 例中 14 例が有効、5 例は無効であった。CEX、CFT のセファロスポリン剤は 1,500 mg 7 日間経口投与で、4 例中 3 例が有効、1 例が無効であった。MINO は 200 mg 7 日間経口投与で 8 例すべて有効であった。一方、併用投与例では SPCM とそれぞれ ABPC、AMPC、CBPC、CCL、CEX、CFT、MINO、FOM、PPA の併用した 23 例すべて有効であった。AMK 200 mg 1 回筋注投与と MINO の併用の 1 例は無効であった。臨床分離株 77 株について MIC を測定した。PCG、ABPC は 73 株がいずれも 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で阻止されたが、4 株が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。CEX は 25 $\mu\text{g/ml}$ に peak をもち全体的に高い MIC を示した。CFX、MINO はそれぞれ 6.25、3.13 $\mu\text{g/ml}$ にて 100% 阻止された。KM、SPCM は peak はそれぞれ 25、12.5 $\mu\text{g/ml}$ で高度耐性株は認めなかった。 β -lactamase 産生試験を行なったところ、

77 株中 4 株に PPNG 株を認めた。これらの症例に対して 2 例に SPCM+MINO の併用、残りはそれぞれ BAPC, CEX の単独治療を行なったところ、SPCM+MINO は 1 例有効、残りは不明、BAPC, CEX はいずれも無効であった。PPNG 株の MIC をみると、PCG, ABPC, CEX に対して高度の耐性を認めたが、CFX, MINO, KM, SPCM には耐性を認めなかった。

168. Azthreonam の淋疾に対する臨床的研究

斎藤 功・寺田 洋子

東京共済病院泌尿器科

横沢 光博・小野 一徳

伴 景子・高橋久美子

同 微生物検査室

西村 洋司

三井記念病院泌尿器科

田原 達雄

大和病院泌尿器科

福島 修司

横浜市民病院泌尿器科

細田 和成

都立大久保病院泌尿器科

金子 興一

扇屋診療所

浜屋 修

浜屋医院

山本 隆司

山本医院

足立 卓三

足立医院

宮村 隆三

宮村医院

淋菌性尿道炎に対する Azthreonam (AZT) の治療効果と安全性ならびに後淋菌性尿道炎 (PGU) の検討を行なった。

対象は昭和 58 年 9 月から 11 月までの 3 か月間、81 例の男子淋疾と 5 例の子宮頸管炎計 86 例である。淋菌の診断は鏡検、培養共に陽性 73 例、鏡検でグラム陰性双球菌を白血球内に認めたが培養陰性、あるいは施行せ

ず 13 例である。

臨床分離 64 株中 PPNG 株は 7 株 (10.9%) であった。抗菌力の測定は AZT については全株 0.78 μ g/ml 以内に分布、PPNG 株と MIC との相関は認めなかった。

臨床成績：治療方法は 3 群に分けた。1g one shot 群 21 例、1 日 1 回 1g、2 日治療群 52 例、3 日治療群 13 例である。総合臨床効果は 24 時間後、著効 13.3%、有効 75%、無効 11.7%、7 日後は著効 68.6%、有効 31.4% と follow up できた 51 例全例有効であった。24 時間後無効 7 例は鏡検で陰性双球菌を白血球外に認めたが培養ではいずれも陰性であった。尿道分泌物の推移についても 1g one shot 群と治療を 2~3 日つけた群との間で有意の差は認めなかった。

クラミジアの分離は 18.8% とやや低い値であったがこれは施設間の検体のとり方の違いによるためと考える。我々の外来では 1983 年度の淋菌とクラミジアの合併率は 36.7% であった。

PGU についてはクラミジア合併例では 77.8% が、そしてクラミジア陰性例では 15% が PGU を併発、クラミジア合併している症例に PGU は高率に発生している。

なお 1 週後副作用の検討できた 51 例について特に自・他覚的副作用を認めたものはなかった。

169. *Chlamydia trachomatis* 感染の迅速・簡便診断法としてのモノクローナル抗体 (MicroTrak™ 法) の意義

加藤直樹・伊藤康久・兼松 稔

坂 義人・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

鄭 漢 彬

長浜赤十字病院泌尿器科

松田聖士・酒井俊助

岐阜県立岐阜病院泌尿器科

斎藤 正 実

山梨県立中央病院産婦人科

目的：*C. trachomatis* の主要膜タンパクに特異的な FITC 標識モノクローナル抗体 (MicroTrak™ 法) の有用性のうち、特に Culture confirmation test による封入体の早期検出と迅速、簡便な検査法としての Direct specimen test の有用性について検討した。

材料と方法：化療西日本総会 (佐賀, 1983) で報告し

たように、培養は McCoy cell で行ない、比較染色は Giemsa 染色で行なった。尿路性器感染症材料の直接塗抹標本からの elementary body (EB) の検出は Micro Trak™ 法の室温、15 分間染色で行なった。

結果および考按：培養 48 時間では検討症例 (99 例) のすべてにおいて Giemsa 染色と Micro Trak™ 法の結果が一致していたが、Micro Trak™ 法の方が封入体数が多い傾向であった。培養 21 時間 (接種後 24 時間) では Giemsa 染色で封入体が検出できないのが Micro Trak™ 法では 4.5~10 μm の径の封入体 (reference strain 48/80 H において) がみられた。臨床検体での Giemsa 染色 48 時間培養との比較では、Giemsa 染色との陽性一致率は 95/98(92%)、陰性一致率は 53/53(100%) であった。検出された封入体数の比較では Giemsa 染色で封入体数 20 個以下の症例において陰性に出やすく、21 時間培養ではまだ封入体が小さいこともあり、検体中に *Chlamydia* がごく少ない症例では陰性と判定されやすい傾向が示唆された。

直接塗抹法では、検体を swab で採取し特製のリングマーク付スライドグラスに塗抹した場合の培養法での Giemsa 染色との陽性一致率は 22/31(71%)、陰性一致率は 67/69(98%) であった。検出された EB 数と培養法による封入体数との比較では、*Chlamydia* の封入体数が約 100 個以下の症例では直接塗抹法で陰性と判定されやすい傾向がみられたが、この結果も方法の習熟度が大きいに関連しており、MicroTrak™ 法による直接塗抹法は細胞培養法を必要としない、迅速・簡便な臨床検査法として極めて有用であると考えられた。

170. 非淋菌性尿道炎, 淋菌性尿道炎における *Chlamydia trachomatis* 感染症

恒川琢司・酒井 茂・熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

男子尿道炎において、*C. trachomatis* が起因菌として重要視されている。*C. trachomatis* の検出法は培養細胞を用い分離検出されてきたが、最近モノクローナル抗体による蛍光抗体法を利用し尿道スミアの塗抹標本より直接検出することが可能となりつつある。今回我々は男子尿道炎症例、女子子宮頸管炎症例より尿道、頸管粘膜スミアを採取し蛍光抗体法により、*C. trachomatis* の陽性率を検討し、McCoy 細胞による細胞培養法の陽性率と比較した。また、非淋菌性尿道炎症例の DOXY 使用時の治療経過についても検討した。

1. 男子尿道炎症例における *C. trachomatis* 陽性率は蛍光抗体法によるスミア直接塗抹法 (Direct speci-

men test) にて淋菌性尿道炎 (GU) で 21.3%(13/63)、非淋菌性尿道炎 (NGU) で 40.3%(24/60)、McCoy 細胞による細胞培養法にて GU で 21.7%(5/23)、NGU で 38.1%(8/21) であった。

2. 男子尿道炎における Direct specimen test を細胞培養法の一一致率について検討すると、陽性一致率 82%(9/11)、陰性一致率 89%(25/28) であった。

3. 女子子宮頸管炎症例における *C. trachomatis* 陽性率は淋菌性頸管炎で 25%(2/8)、非淋菌性頸管炎で 22.7%(10/44) であった。

4. NGU における DOXY 使用時の治療経過を、使用後 3 日目の排膿の有無で検討した。*C. trachomatis* 陽性例では 12 例中 12 例に症状の軽快を認めた。一方、*C. trachomatis* 陰性例では 6 例中 3 例で症状の軽快を認めた。したがって *C. trachomatis* 陽性の NGU においては DOXY にて全例に有効と考えられた。

171. 蛍光抗体法により *C. trachomatis* 陽性の尿道炎患者の諸種の化学療法による陰性化の比較

森 忠三・田中良典・小島弘教

日赤医療センター泌尿器科

男子尿道炎の患者数は増加しつつある。淋菌性尿道炎は淋菌培養と酵素抗体法 (E-I-A) による淋菌抗原の検出 (ゴノザイム) とによりほぼ 100% もれなく診断可能であり、また SPCM 2.0g 1 回筋注により現時点では 100% 治癒する。*C. trachomatis* の検出頻度を、尿道スミアの、モノクローナル抗体を用いる蛍光抗体直接法 (以下 Microtrak™ 法) と PAP 染色による細胞質内封入体の有無とにより検討し、更に Microtrak 陽性尿道炎患者に対し、諸種の化学療法を行ないその効果を検討した。

131 例の客観的症狀を有する尿道炎患者のうち、51 例から淋菌が、56 例から *C. trachomatis* が検出された。

C. trachomatis 尿道炎は、感染機会より発症までの期間が長く、排尿痛などの自覚症状、分泌物の量などがともに少ない場合が多く、ために発症から来院までの期間が長く、発症日時を明確に指摘できるものが少なかった。更に、経過観察期間の前後で尿所見および臨床症状の乏しいものも多く、*C. trachomatis* 尿道炎の治療判定は、淋菌性尿道炎の場合より更に慎重を要し、治療後の follow が重要と考えられ、また無症状の carrier の存在も懸念される。尿道炎の客観的症狀を欠く同年代の、他の症状 (血尿、包茎、結石等々) で外来を受診した男子患者 51 例について Microtrak 法を行なったが陽性はな

く, carrier と思われる者は発見できなかった。

C. trachomatis 尿道炎症患者に SPCM 2.0g, 1 回筋注した例は 23 例あり, うち 18 例は投与後の Microtrak 陽性で, 他の 5 例は陰性化した, 全例自・他覚症状に改善が認められず無効であった。

MINO を投与した 14 例では全例投与後 Microtrak が陰性化し, 自・他覚症状も消失し, その内の 7 例は休業期間後の Microtrak でも陰性のままであった。JM を投与した者は 10 例で, その内 7 日間のみ投与した例では終了直後及び休業期間をのけての Microtrak で陽性を示した例があり, 有効ではあるが, 一定期間以上の投薬が必要と考えられた。

172. 産婦人科, 特に周産期におけるクラミジア感染症について

保田仁介・山元貴雄

金尾昌明・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

Chlamydia trachomatis の感染による子宮内膜炎や卵管炎が, 不妊症のひとつの原因であると考えられており, また感染を有する妊婦より, 分娩時に児に感染し, 封入体結膜炎や肺炎をおこすことなどが知られている。

しかしながら, わが国においては産婦人科領域におけるクラミジア感染症についてはほとんど報告がなく, その実体についてはなお明らかではない。今回, 我々は分娩前妊婦を対象とし, クラミジアの分離培養を試み, 周産期でのクラミジア感染症について検討を行なった。

方法: 周産期外来において, 妊娠 36~40 週の婦人 52 名より, 頸管ぬぐい液を採取し, 検体とした。cycloheximide 処理した McCoy cell を用いて, *Chlamydia* の分離培養を行ない, ギムザ染色し観察を行なった。

結果: 52 名の分娩前妊婦のうち 3 名 (5.8%) よりクラミジアが分離された。これらクラミジア陽性の婦人より分娩した 3 名の新生児のうち, 1 名に 10 日目ごろより著明な眼脂の発生がみられたが, クラミジアは分離されなかった。

考案: わが国で分娩前婦人でのクラミジア感染症の実体はなお明らかではない。今回の検討では, 分娩前妊婦の 5.8% にクラミジアが検出された。これは外国での報告とほぼ同程度と考えられ, わが国の妊婦にも普遍的にクラミジア感染症の存在するものと思われる。今後, 出生した新生児とともに, さらに検討が必要である。

173. 岡山県地方におけるクラミジア感染症の疫学的調査

—ELISA 法による抗体価測定—

日野二郎・渡辺正俊・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

別所敏子・松本 明

川崎医科大学微生物学教室

目的: クラミジア感染症は, 岡山県地方においても従来推測されていた以上に広く侵襲していることが, これまでの私共の SRCF 法による疫学調査によって示唆された。今回, さらに健康成人を対象として, ELISA 法によるクラミジア抗体価の測定を行ない, また SRCF 法・ELISA 法・MFA 法の感度・特異性などについて検討したので合わせて報告する。

対象と方法: 対象は, 1983 年 4 月から同年 10 月までに, 当院人間ドックを受診した 304 名 (男性 239 名, 女性 65 名) である。抗体価測定は, 酵素抗体法 (ELISA 法) にて行ない, 抗原として *C. psittaci* (Cal 10 株) を用い, 二次抗体としてペルオキシダーゼ標識抗ヒト IgG を使用した。基質として ABTS を用い, 測定は Dynatech autoreader にて行なった。またドック受診者 60 名と, オウム病患者 7 名に対して, デンカ生検 SRCF プレート・ELISA 法・本学微生物学教室別所, 松本らによる FITC 標識抗ヒト IgG と *C. psittaci* 感染 L 細胞を用いた MFA 法の 3 つを施行し, 抗体価の比較を行なった。

結果: SRCF 法と ELISA 法・ELISA 法と MFA 法は良好な相関が認められた。感度は SRCF 法・ELISA 法・MFA 法とも 100% であり, 特異性は SRCF 法 98.3%, ELISA 法 85%, MFA 法 83.3% であった。SRCF 法はオウム病のような高い抗体価を示す疾患に有用であり, ELISA 法・MFA 法は Trachomatis 感染症の様な低い抗体価を示す疾患も検出できる可能性が示唆された。

ELISA 法を用いたドック受診者 304 名における, クラミジアに対する抗体価保有率は, 64 倍以上を陽性として判定し, 25 名 (8.2%) であり, 64 倍 (11 名), 128 倍 (11 名), 256 倍 (2 名), 512 倍 (1 名) であった。測定対象者は必ずすべてにアンケート調査を行ない, 鳥との接触の有無・呼吸器, 泌尿器の症状の有無を検索したが, アンケート調査結果と抗体陽性との間に, 有意な相関は認められなかった。以上により, 岡山県地方における抗体価保有率は 8.2% とかなり高率であること

が判明した。

174. 最近経験したオウム病の化学療法を検討

安達正則・小花光夫・富井正邦
小林芳夫・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

目的：当院で最近経験したオウム病の化学療法について検討することを目的とする。

対象と方法：対象は昭和 57 年 1 月から昭和 59 年 4 月までに当院で加療したオウム病 6 例。年齢は 39 歳から 72 歳。性別では男 1 例、女 5 例で、オウム病の病型は肺炎 5 例、気管支炎 1 例。方法：C. psittaci に対する CF 抗体価の上昇を重視してオウム病と診断した 6 例の化学療法について検討した。

結果：化学療法の種類は DOXY 200 mg/日、7 日間投与 2 例、TC 2 g/日、14 日間投与 1 例、CEZ 3 g/日、12 日間投与 1 例、ABPC 2 g/日、7 日間投与後 PIPC 6 g/日、7 日間投与 1 例、CLDM 1,200 mg/日と AZT 2 g/日 10 日間併用投与 1 例。化学療法の効果をみると DOXY、TC は有効。ABPC は無効であったが、CEZ、PIPC および CLDM と AZT 併用投与いずれの場合でも 3 日以内に解熱。他の臨床所見も速やかに改善し有効。

考察：オウム病の化学療法は TC 系抗生剤が極めて有効であるが、オウム病に対して無効とされている CEZ でも十分な臨床効果を認めた。また PIPC や CLDM と AZT 併用投与でも同様であった。PC は Chlamydia psittaci の reticulate body が感染力をもつ elementary body に変換するのを阻止し、その臨床効果が注目されている。非経口投与を要する症例では十分な量を用いれば、PC も有用と考えられる。一方、CLDM、AZT のいずれも Chlamydia psittaci に対しては、MIC、MBC などの基礎的データもない。我々の症例で得られた臨床効果は CLDM 1,200 mg と比較的大量であったことや CLDM が顆粒球内に高濃度で移行することなどによるものとも考えられる。なおオウム病を迅速簡便に診断するために SRCF 抗体の測定が臨床上有意義であった。

175. MTX-5FU 交代療法の基礎的研究

金丸龍之介・角田英樹・佐藤利秋
横山正和・涌井 昭

東北大学抗腫瘍病研究所臨床癌化学療法部門

目的：MTX-5FU の交代療法は、最近、5FU 効果の増強を旨とするアプローチの一つとして注目されている。この場合の殺細胞効果は、細胞内 RNA への 5FU 分子の取り込みと良く一致する。MTX は、de novo のプリン合成を著しく阻害し、一時的に細胞内の 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP) のレベルを上げることにより、5FU のリン酸化を促進し、細胞内各クラスの RNA への取り込みを増加させると考えられる。本研究の目的は、マウス L₁₂₁₀ 細胞初代培養の系を用い、細胞内 RNA への、5FU の取り込みや、それに対する MTX の効果につき検討したものである。

結果：L₁₂₁₀ 細胞を種々の濃度の 5FU 存在下で培養した。10⁻⁶ M 5FU 存在下で、rRNA のプロセッシングは阻害され、rRNA の蔗糖密度勾配遠心上その阻害効果は、³H Uridine の rRNA への転入で、2 時間で 45 S、32 S RNA に蓄積してしまい、24 時間経過すると 18 S の方が 28 S RNA より大きい特異なパターンを示した。また ³H-5FU 10 μCi/ml (3 × 10⁻⁶ M) の細胞 RNA への取り込みに対する MTX の効果を検討した。2 時間の培養では、対照では殆ど取り込みは認められなかったが、10⁻⁶ M MTX 存在下では、45 S、32 S RNA に著しい放射活性を認め、この傾向は、MTX を 10⁻⁵ M にするとより著しくなった。同時に 45 S、32 S rRNA のプロセッシングも著しく阻害されていた。L₁₂₁₀ 細胞の PRPP のレベルは、MTX 存在下 2~3 時間で最大となり、MTX 10⁻⁷ M 存在下で対照の 5 倍、10⁻⁶ M では 12 倍、10⁻⁵ M では 20 倍に達した。また一度極大値に達した PRPP は、6 時間後に 4~6 倍となり、そのまま 24 時間まで同じレベルを保った。

結論：L₁₂₁₀ 細胞内 PRPP レベルは 10⁻⁵ M MTX 存在下 2~3 時間で、対照の 20 倍に達し、これが細胞 RNA への 5FU の取り込みを増強させ、更にまた rRNA のプロセッシング阻害を引き起こすことが判明した。

176. 再発・進行癌に対する CPM-MTX-5FU 併用療法の試み

吉中 建・中野 章
新本 稔・服部孝雄
広島大学原医研外科

MTX-5FU 併用療法は海外において種々の進行・再発癌に試みられ、良好な成績が報告されており、その基礎的な理論上も魅力的な治療法である。われわれは、この方法に CPM を加えた併用療法を試みたので報告する。

対象症例はいずれも再発癌で、その内訳は胃癌 4 例・大腸癌 3 例・十二指腸癌 1 例・乳癌 1 例、計 9 例であり、年齢は 46 歳～70 歳であった。投与方法は、まず第 1 日目に CPM 1,000 mg/body を点滴静注し、続いて第 2 日目に MTX 200 mg/m² を 100 ml に溶解し、約 30 分間で点滴静注する。これが終了した時点より 4～7 時間後に 5FU 1,000 mg/body を点滴静注または動注 one shot 投与する。第 3 日目は、MTX 終了後 24 時間目より Leucovorin による rescue を経口または静注で 6 時間ごとに 5 回行った。なお 3 日間充分な hydration を行ない利尿をはかった。

臨床効果は固形がん化学療法直接効果判定基準によると、PR 1 例、MR 1 例、NC 2 例、PD 5 例であった。

自覚的副作用は 8 例 (88.9%) に全身倦怠感を認めたのをはじめ、食欲不振 7 例 (77.8%)、嘔気・嘔吐 2 例 (22.2%)、下痢 1 例 (11.1%)、脱毛 1 例 (11.1%) であった。しかし、いずれも程度は軽く、投与後数日で一過性であり、中止の理由にはならなかった。他覚的には白血球減少 3 例 (33.3%)、血小板減少 2 例 (22.2%)、貧血 2 例 (22.2%) を認めた。また、腎機能では、Ccr の低下を 2 例に認めた。

PR, MR の症例を供覧した。

177. 悪性腫瘍に対する Sequential MTX-5FU with Leucovorin Rescue Therapy の治療成績について

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

佐々木 常雄
同 化療科

Sequential MTX, 5FU with Leucovorin Rescue

Therapy を乳癌 6 例、胃癌 5 例、大腸癌 2 例に対して行なったので、これらの治療成績について検討した。

乳癌の Dose schedule は MTX 100 mg/m² を静脈内投与し、3～4 時間後に 5FU 600 mg/m² を投与、24 時間後 Leucovorin 15 mg を i.v.、あるいは p.o. で 6 時間間隔で 3～6 回投与している。大腸癌もこれに準じて行なっている。胃癌はすべて大動脈内動注症例で MTX を 50 mg あるいは 100 mg を one shot 動注し、3 時間後に 5FU、500 あるいは 750 mg を動注し、Leucovorin 30 mg を 24 時間後 1 回投与し、これを毎週繰り返した。

乳癌 6 例に対する MTX と 5FU の同時投与例では、有効例を経験しなかった。この方法では MTX 60 mg/body、5FU 750 mg/body を毎週繰り返した。

一方、乳癌に対する Sequential MTX-5FU Therapy 6 例では、PR 1 例、MR 1 例、NC 3 例、PD 1 例であり、すべての症例が複数の転移巣をもち、前治療にアドリアマイシンが入っていた。

胃癌 5 例では、腹膜播種の 1 例に PR、ダグラス窩転移の 1 例に MR が認められ、他は NC 2 例、PD 1 例であった。大腸癌の 2 例は PD であった。

副作用については、乳癌例では Leucovorin を投与することにより白血球減少が非投与例より少ない傾向にあった。血小板は大きな変動を示さなかった。胃癌の動注例では長期にわたり本療法の継続が可能であった。他の副作用では、本療法が行なわれた 13 例中、嘔気 5 (38%)、嘔吐 1 (8%)、下痢 3 (28%) であった。

諸家の報告では、Sequential MTX-5FU with Leucovorin Therapy が大腸癌、乳癌、頭頸部の癌にかなりの有効性を論じているが、本邦では少ない。今後本療法が乳癌あるいは胃癌の再発例にどの程度の有効性を示すか症例を重ねる必要がある。

178. 粘膜炎着剤配合オイルプレオマイシン 経口投与による食道癌治療について

片見厚夫・鎌野俊紀・水上 健
東 昇・田村順二・佐藤輝彦
工藤 猛・渡部洋三・城所 佑
順天堂大学第一外科

我々は食道癌巣へのプレオマイシン (BLM) の局所効果増強を期待して、粘膜炎着剤であるバナカヤク (ポリアクリル酸 Na) 1 g と oil BLM 30 mg を加えた糊状の液体を作製し、1 日 1 回経口投与した。そして BLM の腫瘍内濃度、リンパ節、血中尿中への移行を検索し、腫瘍部で高値を、またリンパ節にもよく移行し、長期投

与でも副作用がないことを報告してきた。今回本剤を1日2回計 60mg 経口投与し、同様の事を検索した。

対象：食道癌患者 10 例で、男性 8 例、女性 2 例、年齢は 50~76 歳、投与期間は 3~19 日間である。1 例に⁶⁰Co 照射 (3,220 rad) を併用した。全例に手術前 1~2 時間に本剤 30mg を投与し、切除食道の腫瘍部、正常部、リンパ節の BLM 濃度を測定した。

結果：全例切除でき、BLM 濃度を検出し得たのは 7 例で、粘膜では正常部で 0.2~5.35 μg/g に対し、腫瘍部で 0.2~25.7 μg/g と高値を示し、さらに外膜でも正常部で 0.3~3.91 μg/g、腫瘍部で 0.2~10.2 μg/g と高値を示した。リンパ節にも転移陽性を含め、0.1~1.87 μg/g と良好な移行を示した。この値は、正常部より腫瘍部に高く、また粘膜側より外膜側に高い傾向がみられた。しかし、血中尿中の BLM 濃度は 0.05~0.3 μg/g と低値を示し、全例に副作用は認めなかった。

なお、切除不能食道癌に長期、本剤を経口投与した症例を経験した。症例は、男性 6 例、女性 2 例合計 8 例で、⁶⁰Co 照射後維持療法として本剤を 30~60mg 経口投与した。7 例は 1 年以内に死亡したが、1 例 19 か月の生存が得られた。

考察：oil BLM 60mg 長期投与でも副作用は認めず、経口投与という簡便な方法で 30mg 投与群と比べより外膜に高い BLM 濃度を検出した。このことは可能であれば 1 日 90~120mg 投与も考慮され、術前や切除不能食道癌症例に対し効果が期待され、また放射線療法後の維持療法としても試みてよい方法と考える。

179. テガフル徐放性製剤の消化器癌に対する治療効果

亀田千里・田中豊秋・塩味正雄

松尾秀一・富田哲夫・伊藤 進

埼玉医科大学第三内科

目的：5FU の masked compound であるテガフル徐放性製剤 (SF-SP) の消化器癌に対する抗腫瘍効果および副作用の検討。

方法：固形がん化学療法直接効果判定基準 (小山・斉藤班) の選択基準に合致する消化器癌 38 例 (胃癌 18 例、大腸癌 3 例、膵臓癌 4 例、胆嚢・胆管癌 3 例、原発性肝癌 4 例、転移性肝癌 6 例) を対象とした。

SF-SP は 1 日量 1,000mg を朝夕の 2 分割として連日経口投与した。

効果判定は、4 週以上継続投与し得た症例を評価可能例として、小山・斉藤班基準および Karnofsky 癌治療効果判定基準により行なった。副作用の検討は全例を対

象とした。

成績：評価可能例は 28 例であり、年齢は 37 歳から 81 歳まで平均 65.6 歳、男女比は 3:1 であった。1-A 2 例、1-B 6 例を認め、1-A 以上が 8 例 (28.5%) であった。

PR 6 例、NC 19 例 (MR 2 例、NC 17 例)、PD 3 例を認め、奏効率は 21.4% (6/28) であった。疾患別の奏効率は、胃癌 26.7% (4/15)、大腸癌 50.0% (1/2)、膵癌 25.0% (1/4) であり、胃癌 Stage IV では 66.7% (4/6) と高率であった。組織型別では腺癌 21.7% (5/23)、膵巨細胞癌 100% (1/1) であった。

副作用は、12 例 (31.6%) に認められ、色素沈着 7 例 (18.4%)、悪心・嘔吐 5 例 (13.2%)、口内炎 5 例 (13.2%)、下痢 1 例 (2.6%) がみられた。

まとめ：SF-SP は、明らかな抗腫瘍効果が認められ、副作用も少なく消化器癌に対して、臨床上有用な製剤と思われた。

180. 進行、再発胃癌に対する THP の臨床効果の検討

今野弘之・熊井浩一郎・磯部 陽

鈴木啓一郎・窪地 淳・稲田高男

栗原博明・奥沢星二郎・吉野肇一

石引久弥・阿部令彦

慶應義塾大学外科

adriamycin の新誘導体である、4'-o-tetrahydropyranyl adriamycin (以下 THP) は、実験腫瘍における検討で、adriamycin と同等の強い抗腫瘍効果を示し、かつハムスター、ラットに対して心毒性が弱いという特徴が指摘されている。われわれは、この THP を phase II clinical trial として、進行、再発胃癌症例 10 例に投与し臨床効果について検討した。

症例の内訳は 30 歳から 84 歳までの男性 7 例、女性 3 例であり、stage IV の進行癌 5 例、再発癌 5 例である。全症例に開腹術が施行されており、治癒切除症例 4 例、非治癒切除症例 4 例、胃腸吻合のみの症例が 2 例で、前治療としては、MMC、Tegafur、OK 432 などが 8 例に投与されていた。THP は全例に静脈内投与されており、さらに動脈内投与が 1 例、胸腔内投与が 1 例に施行されていた。THP は週 1 回または 3 週に 1 回の間隔で投与され、総投与量は、20mg から 320mg であった。固形がん化学療法直接効果判定基準による効果判定では、PR 1 例、MR 1 例、NC 4 例、PD 4 例、であった。100mg 以上投与できた 4 症例について効果出現と総投

与量との関係を検討したが、効果のあった症例では、効果の発現が比較的早期に認められる傾向にあった。

THP 30 mg/body 投与後の 1 時間目における腫瘍内および血中の THP と THP より産生される ADM (adriamycin) 濃度の検討によると、腫瘍内、血中、いずれにおいても、THP は、ほとんど ADM に変化せず、THP のまま存在することが示唆された。

181. KW-2083 による各種悪性腫瘍の治療経験

西 一郎・横山 正・中尾 功
大橋泰彦・鑑江隆夫・原島三郎
斎藤達雄

癌研究会附属病院内科

胃癌 14 例、肺癌 5 例、大腸癌 5 例、その他の癌 5 例の計 29 例を対象に KW-2083 [7-N-(p-Hydroxyphenyl)-Mitomycin C] の Phase II study を行なった。方法は 40 mg/body を週 1 回静脈内投与方法で、これを行なった。

成績は評価可能の 23 例中、PR 6 例 (有効率 26%) を得た。内訳は胃癌 4 例と肺癌 2 例で、前者は 4 例共未分化腺癌であった。血液学的副作用は血小板数減少が主で、本剤の最大の weak point であると思われた。血小板数が $75,000/\text{mm}^3$ 以下に減少したものが 13 例 (50%) あり、回復には 3~4 週間を要したが、3 例は回復し得なかった。白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以下に減少したものが 17 例 (65%) にみられた。その他の副作用としては消化器系症状が主で、食欲不振 11 例 (42%)、嘔気、嘔吐 11 例 (42%)、他下痢、口内炎が 1 例ずつみられた。

本剤の血中濃度、 $T_{1/2}(\beta\text{-phase})$ は Mitomycin C のその約 1/2 であった。

182. Etoposide (VP-16) の Phase II および Phase III study

杉浦 勇・小笠原智彦・木下朝博
伊藤良則・中西文雄・永田紘一郎
神谷 修・小原寛治

安城更生病院内科化学療法科

対象症例は 1981 年から 3 年間に当院へ来院した 22 例である。Phase II study を実施した 15 症例は、肺癌 8 例、肺癌 4 例 (小細胞癌 3 例、腺癌 1 例)、悪性リンパ腫 2 例 (ホジキン氏病 1 例、非ホジキンリンパ腫 1 例)、および急性骨髄性白血病 1 例であった。100~300 mg,

p. o., days 1~5 を 1 コースとして 3~4 週ごとに反復した。評価可能症例は 14 例、平均投与回数は 4 コース、平均総投与量は約 3,000 mg であった。肺癌 7 例中 PR 1 例、MR 1 例、小細胞性未分化肺癌 3 例中 PR 2 例、MR 1 例、悪性リンパ腫 2 例中 CR 1 例、PR 1 例を得た。副作用として脱毛が 6 例 (42.6%)、下痢 3 例 (21.4%)、および嘔吐 2 例 (14.2%) に認められた。白血球数 2,000 以下、血小板数 10 万以下の減少例は、各々 3 例 (21.4%)、1 例 (7.1%) であり、血液学的毒性はかなり少なかった。Phase III study を実施した 13 例は、小細胞性未分化肺癌 8 例、非ホジキンリンパ腫 4 例、ホジキン氏病 1 例であった。初回治療例は 3 例のみであった。小細胞性未分化肺癌に対しては NICE (VP-16: 200 mg, p. o., d 1~5, CPA: 333 mg/m², d. i. p., d 1, ACNU: 67 mg/m², i. v., d 5) を実施した。ホジキン氏病には CPA と PRED を、非ホジキンリンパ腫には VCR と ADR または PEP と MTX を併用した。評価可能症例は 10 例で、小細胞性未分化肺癌 1 例に CR が得られた。

Phase II study で、VP-16 は小細胞性肺癌および悪性リンパ腫に有効であった。薬剤感受性の低い肺癌にも 7 例中 2 例に MR と PR が得られ、肺癌への有効性が示唆された。

183. 悪性リンパ腫症例における Etoposide, Cis-dichlorodiammine platinum の Phase II study

上岡 博・大藪泰亮・林 恭一
西原龍司・豊田莞爾・山根俊樹
上野邦夫・村嶋 誠・木村郁郎

岡山大学第二内科

多剤併用療法に耐性となった悪性リンパ腫症例に対して、etoposide, cis-dichlorodiammine platinum (CDDP) の Phase II study を行なったのでその結果を報告し、これらの成績と、昨年本学会で報告した mitoxantrone (MIT) の成績を基盤にして、これら 3 剤と prednisolone (PDN) の併用による second line chemotherapy の意義を検討したので、あわせて報告する。

方法：対象は多剤併用療法に耐性となった悪性リンパ腫症例である。etoposide はホジキン病 (HD) 5 例、非ホジキンリンパ腫 (NHL) 20 例に、CDDP は NHL 9 例に投与されている。etoposide は 200 mg/日 5 日間の連日経口投与とし、CDDP は 15~20 mg/m²/日 5 日間の連日静脈内投与とした。併用療法は HD 2 例、NHL 5 例に施行された。投与方法は、MIT 8 mg/m² を day 1 に静注、etoposide 140 mg/m² を day 1, 3, 5 に

経口投与, CDDP 14~20 mg/m² を day 1 より 5 日間の点滴静注, PDN 40 mg/m² を day 1 より 5 日間の経口投与とし, 3~4 週間ごとにくり返した。

成績: etoposide は HD には無効であったが, NHL では 1 例に完全寛解 (CR), 4 例に部分寛解 (PR) が得られ, 有効率は 25% であり, CDDP では NHL 3 例に PR が得られ有効率は 33% であった。副作用は etoposide, CDDP とも白血球減少が dose limiting toxicity (DLT) となり, その他 etoposide では全例に脱毛が, CDDP では 8 例 (89%) に悪心, 嘔吐, 2 例に血清クレアチニン値の軽度上昇が出現したが, いずれも fatal なものではなかった。併用療法では, HD 2 例では CR 1 例, PR 1 例が得られ, NHL 5 例では CR 1 例, PR 2 例が得られ, 全体として有効率は 71% であった。副作用はやはり白血球減少が DLT となったが, それ以外には重篤なものはない。

考察: etoposide, CDDP はいずれも悪性リンパ腫に有効な薬剤であり, この 2 剤に MIT, PDN を加えた併用療法は, 多剤耐性となった悪性リンパ腫に対する second line chemotherapy として試みる価値のある方法と思われる。

184. Vindesine sulfate (VDS) の急性リンパ性白血病 (ALL) および慢性骨髄性白血病急転例 (CML 急転) に対する効果

—Randomized controlled study—

Vindesin 研究会

木村禧代二・宮崎 保・宇塚善郎
前川 正・高久史磨・天木一木
溝口秀昭・長村重之・伊藤宗元
坂井保信・服部絢一・太田和雄
山田一正・中村 徹・正岡 徹
白川 茂・木村郁郎・田口信行

目的: VDS の臨床効果と副作用を Vincristine sulfate (VCR) と比較して客観的に評価する。

方法: 無作為封筒法により成人 ALL 60 例, CML 急転 40 例を VDS 2 mg/m², 週 1~2 回 + Prednisolone 40 mg/m²/日, または VCR 1.2 mg/m², 週 1 回 + Prednisolone の治療群に分け, その効果と副作用を検討した。

効果: CR 率は ALL で VDS 群 48.0% (週 1 回 37.5%, 週 2 回 52.9%), VCR 群 25.0% であった。CML 急転では VDS 群 26.3% (週 1 回 42.9%, 週 2

回 16.7%), VCR 群 13.3% であった。有効率は成人 ALL では L1 でまた CML 急転例では Tdt 陽性例に高かった。

副作用: 両疾患群を合計して評価した。脱毛が VDS 群に, 神経系症状の中でその他疼痛が VCR 群に, それぞれ有意に多く発現した。また, VDS の週 1 回と週 2 回の間で, 脱毛と腱反射減弱が共に週 2 回で多く発現した。

考察: VDS は VCR と比較して同等またはやや高い寛解率を示した。一方, 副作用は脱毛が VDS にやや多く発現した。神経系の副作用および腱反射減弱は VDS 週 2 回 ≥ VCR > VDS 週 1 回の順に多かった。以上, VDS は VCR に比べて抗腫瘍効果がやや強く, 副作用は投与間隔によって異なるが軽度となる条件も得られ, ALL および CML 急転の治療に有用な薬剤と考えられた。

185. 腹部動注癌化学療法の基礎的検討 (4)

胃癌に対する ADM 動注療法

佐々木容三・泉 嗣彦・丸山俊秀

佐々木 淳・白壁彦夫

順天堂大学内科(消化器)

栗原 稔

昭和大学豊洲病院内科

目的: 胃癌に対する ADM 動注療法の際, 亜選択, 選択, 超選択的動注時の薬剤の血中および各種臓器内分布より, その効果を実験的に検討する。

方法: A. VX₂ 癌胃移植家兎の腹部大動脈, 腹腔動脈, 大腿静脈, また雑種成犬の右胃大網動脈より ADM 0.8 mg/kg を one shot で投与した。採血は 1~60 分間行ない, 60 分後各種臓器を採取, 蛍光法で濃度を測定した。

B. ビーグル犬に ENNG を 8 か月間投与して胃癌を作製し, ADM 0.8 mg/kg を右胃大網動脈から動注した。

成績: A. 1) 血中濃度 (n=2) 腹部大動脈動注時と大腿静脈静注時は 1 分後で最大値 (それぞれ 6.06 μg/ml, 4.78 μg/ml) をとり以後急峻に下降したが, 腹腔動脈動注時はこの値が約 1/3 にとどまりゆるやかに下降した。右胃大網動脈動注時は 10 分後が 0.72 μg/ml でピークを示し全般に低値で推移した。2) 臓器内濃度 (n=2) 胃壁内濃度は腹腔動脈動注時に大動脈動注時と大腿静脈静注時より約 2 倍高く検出され, 胃体部は胃前庭部より高く, 癌部は正常部よりやや低く分布した。肝臓, 胆嚢,

脾臓は腹腔動脈動注時に、腎臓は大動脈動注時に、心臓と肺は静注時に高く分布した。右胃大網動脈動注時は、胃前庭部大湾側に 7.65 $\mu\text{g/g}$ と他の投与経路より特異的に高く分布した。しかし他部位では低かった。

B. 実験胃癌犬（胃前庭部大湾側の隆起型胃癌）に対して1週間の間隔で2回動注したところ、投与開始2週後で、隆起はやや縮小し、中央部の陥凹を認めた。2か月後では隆起はほとんど平坦化し、大星、下里分類の Grade II B の組織学的効果を認めた。

結論：胃癌に対する動注療法の場合、亜選択的動注と静注とでは血中、臓器内濃度に大差は認められなかった。超選択的動注は、最も効果的で副作用も軽減されるが、効果が動注局所に限局しすぎる欠点がある。選択的動注では薬剤が胃の各部位に比較的高濃度に分布するため、病変が広範囲におよぶ場合は適した投与方法と考えられる。

186. MMC 封入 albumin microsphere の肝動脈内注入による肝癌の治療について

遠藤文夫・藤本 茂・橘川征夫
宮崎 勝・志村賢範・菅沢寛健
高橋 修・栗原正利・河田 滋
R. D. セレスタ・太田正保
奥井勝二

千葉大学医学部第一外科

森本 雍憲・杉林 堅次
城西大学薬学部製剤学科

MMC 封入 albumin microsphere (MMC-ms) 動注による抗腫瘍効果についての臨床的検討を、肝悪性腫瘍患者 15 例に対して行なった。症例 15 例中 10 例は消化器癌の肝転移であり、5 例は原発性肝癌であった。3 例が開腹術下に胃十二指腸動脈より、12 例が Seldinger 法にて経皮的に大腿動脈より catheter の挿入を行ない、先端部はすべて固有肝動脈内に位置させて薬剤を注入した。投与回数は 1 例につき 1~3 回であり、1 回投与量は MMC にして 4~15 mg であった。CT scan や tumor marker を用いて抗腫瘍効果を検討すると共に、transaminase や ICG 15 分停滞率の動注前後の値を測定し、肝細胞あるいは肝の代謝能に対する影響についても検討を加えた。

動注後 2~3 週で CT scan では腫瘍の中心部に空腔状変性を伴う強い壊死像を呈し、その後腫瘍の明らかな縮小がみられた。抗腫瘍効果判定基準では PR 67%、

NC 83% と著効を示した。CEA は動注前平均値 47.7 ng/ml から 25.6 ng/ml と低下し $P < 0.05$ で統計学的有意差を認めた。transaminase は動注後 1~5 日で一過性に上昇するが、7~10 日後には動注前値に復した。ICG 15 分停滞率は動注前後においても有意の変化は示さず、動注前に 50% 以上の停滞率を示した重度肝障害例においても肝不全等は発症せず安全に使用でき、肝機能に対する影響は比較的軽度であると考えられた。

187. 局所進行乳癌に対するアドリアマイシン術前動脈内注入療法

—組織内濃度と臨床効果の検討—

弥生恵司・稲治英生・小林哲郎
前浦義市・森 武真

大阪大学第二外科

局所進行乳癌に対する術前療法として、制癌剤による局所動脈内注入療法（以下、動注療法）を過去 9 年間にわたって施行してきた。

今回は、このうちのアドリアマイシン（以下、ADM）を主として用いた 27 症例について検討した。制癌剤の投与経路はすべて内胸動脈および鎖骨下動脈の 2 ルートを用いた。

薬剤の投与方法は、①ADM 30 mg あるいは 50 mg/回 週 2 回単独投与で総量 150 mg、②5-FU 375 mg/日 持続投与と ADM 30 mg/回 週 2 回 one shot 投与の併用療法のいずれかを用いた。各群の主病巣に対する抗腫瘍効果を UICC の効果判定基準に従って比較すると、単独療法群の有効率 17/20 (85.0%) に対して併用療法群は 4/7 (57.1%)、全体では 21/27 (77.8%) であった。また、この有効率は、ADM の総投与量と相関し、120 mg 以上投与例に高い有効率が得られた。

次に、ADM 動注後の腫瘍組織内の ADM 濃度を全身投与のそれと比較検討した。すなわち ADM 10 mg を内胸動脈に注入後、あるいは ADM 10 mg または 30 mg を静脈内投与 1 時間後に腫瘍の一部を摘出し、それぞれの組織内濃度を蛍光法で測定した。その結果、動注群の ADM の組織内濃度は平均 5.71 $\mu\text{g/g}$ であり、静注群の 0.97 $\mu\text{g/g}$ (10 mg)、1.14 $\mu\text{g/g}$ (30 mg) に比し、非常に高い組織内濃度の得られることがわかった。一方動注に伴う副作用としては、脱毛が 85% (100 mg 以上投与例では全例) に、白血球減少は 52% に認められた。

動注後全例に根治手術を施行したが、術後の予後は臨床効果、組織学的効果とは必ずしも相関せず、後療法の重要性を示唆する結果が得られた。

188. 乳癌術後補助化学療法の肝炎例に対する安全性

森本 健・酒井克治・藤本幹夫

上田隆美・中谷守一

大阪市立大学医学部外科学第二教室

われわれは昭和 44 年以来、乳癌術後に長期補助化学療法を実施しているが、肝障害は大きな limiting factor となっている。今回、術後早期にみられる肝障害と長期化学療法時の肝障害について検討した。今回の対象例は手術単独群 44 例、Carboquone (CQ) 投与 59 例、CQ と OK 432 および PSK 投与 (CQ+PSK) 群 50 例、Tegafur (FT) 投与 31 例で CQ、CQ+PSK は術後 5 年間、FT は術後 1 年以内服させた。肝障害は GOT、GPT 50 u 以上、TTT 4.0 以上、ZTT 12.0 以上をもって判定した。

GOT、GPT 100 u 以上を示した術後 3 か月以内の肝障害例は 171 例中 30 例 (18%) に認められ、特に FT 群で 31 例中 8 例 (26%) と多かったが、有意ではない。すなわち、使用制癌剤との間に相関は認められなかった。輸血や術前肝障害の有無との関係も検討したが相関は認められなかった。なお、麻酔法との関係では低血圧麻酔例に有意に多くの肝障害例の発生を認めたが、化学療法との相関は低かった。

また、この肝障害を経年的にみると術後早期 3 か月以内には各群ともほぼ同様の発生を認めたが、2 年目では手術単独群、FT 群では減少し、CQ 群、CQ+PSK 群では有意に増加した。しかし、これも 5 年以降では減少した。

演者はこれら肝障害・肝炎の原因は、hepatitis virus の感染にあるのではないかと考えており、これら制癌剤の長期投与による免疫抑制が、この肝炎を遷延させるものと推測している。

しかし、われわれの成績からみて制癌剤投与終了後の 5 年以降には肝障害の頻度は低下することより、これら補助化学療法は乳癌患者に充分 tolerable であると考えられる。

189. 小細胞肺癌に対する Vincristine, Etoposide, Cyclophosphamide 併用 (VEC) 療法

安達興一・小川一誠・稲垣治郎

堀越 昇・井上雄弘・池田幸市

薄井紀子・岡田泰代・仲田浩之

多田敦彦・向山雄人・小林幸夫

癌研究会附属病院化学療法科兼癌化学療法センター-臨床部

小細胞肺癌は固型腫瘍の中で化学療法に最も感受性の高い腫瘍に属し、有効な薬剤の種類も多い。しかしこれまで種々の多剤併用療法が報告されているが未だ標準化されたものはない。VP-16 は有効率 40% と最も有効な新しい抗癌剤であり、また VCR、CPM はこれまで最も多く使用され有効な薬剤であると認められていた。よって我々は標準的化学療法の確立を目的として、VCR・Etoposide (VP-16)・CPM による VEC 療法を考案し、治療効果を検討した。

治療方法は VCR 1 mg/m² i.v. day 1・(8)、VP-16 200 mg/body p.o. day 1~5、CPM 500 mg/m² i.v. day 1 を原則として 3 週ごとにくり返し、2 コース施行後、PR 例に対しては VEC を継続しつつ、局所 XRT を併用した。なお CR 例には予防的全脳照射も施行した。1980 年 6 月より 1984 年 1 月末までに当科で VEC 療法を施行された小細胞肺癌は 32 例であり、そのうち評価可能な 31 例の臨床的特徴は、男 23 例・女 8 例、年齢中央値 65 歳 (40~76)、PS 中央値 80% (40~100)、LD 11 例・ED 20 例、oat cell type 15 例・intermediate cell type 14 例・不明 2 例、前治療 (化療・放射線) あり 14 例・前治療なし 17 例であった。

治療効果は VEC 2 コース後に CR 11 例 (35%)、PR 13 例、NC 7 例、PD はなく奏効率 77% が得られ、XRT 併用後は更に 9 例が CR となり、CR 65% (20/31) (LD の CR 91%、ED の CR 50%) となった。奏効期間中央値は 7.5 か月以上 (1.0~27.5+)、生存期間中央値は 10.0 か月以上 (1.5~29.5+) で、そのうち PR 例の 8 か月以上、無効例の 5 か月と比較し、CR 例は 15 か月以上 (LD の CR 例は 18.0 か月以上、ED の CR 例は 12.5 か月) と著明な延長がみられた。副作用は Adjuvant 7 例も加え VEC 2 コースについて検討した。血液毒性として Dose Limiting Factor である白血球減少 2,000/mm³ 以下 57%、血小板減少 10×10⁴/mm³ 以下 16%、Hb 3 g/dl 以上の減少 32% で中等度の骨髄抑制があり、その他消化器症状 45%、末梢神経障害 37

%, 脱毛 100% を認めたが, 十分に管理可能であった。VEC 療法は小細胞肺癌の有効な併用化学療法と考えられる。

190. Cis-platinum + Vindesin あるいは Cis-platinum + Vindesin + ACNU 療法の原発性肺癌への成績

石橋弘義・伊藤敏雄
佐野靖之・可部順三郎
国立病院医療センター呼吸器科

昭和 57 年来原発性肺癌に対し Cis-platinum を中心とした多剤併用療法を行ってきた。今回は Cis + VDS, Cis + VDS + ACNU 療法について報告する。

方法: Cis + VDS の場合, 第 1 日に Cis 80 mg/m² を 4 時間かけて点滴静注し, VDS 3 mg/m² は one shot 静注とし 1/w の投与とした。このクールを 4 w ごとに繰り返すこととした。Cis 投与時は総輸液量 3,000 ml を投与した。制吐の目的で大量のステロイド剤を Cis 投与当日に併せて投与した。Cis + VDS + ACNU の場合, Cis, VDS は前法と同一とし, ACNU は第 2 日に 100 mg/m² を 5% Glucose 250 ml に溶解点滴静注した。

成績: Cis + VDS の症例はすべて III Ⅳ期の腺癌例であるが, 評価可能症例 8 例中, PR 2, MR 4, NC (MR 以外) + PD 2 という成績を得た。

Cis + VDS + ACNU の場合, 腺癌 5 例中, CR 1, PR 1, NC 以下 3 で, 大細胞癌は CR 1, 小細胞癌は PR 2 という成績を得た。

Cis の治療時 2 クール終了時に NC 以下は他剤に変更するようにしている。MR 以上はできる限り長期に Cis を中心とした治療の継続を心掛けているが, 3~6 クール後他剤に変更した例が多かった。最大は 8 クール投与例である。

クールの増加とともに腎障害(血清クレアチニンの上昇)がみられる傾向にあり, 4~5 回あたりから多くみられるようになった。しかしながら Cis を中心とした多剤併用を採用したことにより担癌ながらも PS のいい状態で, 以前より長期に生存する症例が現われてきている。

Cis を中心とした肺癌に対する化学療法は更に検討を重ねていくに値する方法と考えられる。

191. 肺癌症例における 5'-DFUR の Phase II study

田村 亮・大髯泰亮・平木俊吉
三宅賢一・田村哲生・河原 伸
西井研治・木村郁郎
岡山大学第二内科

目的: 5'-Deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) は新しく開発された弗化ピリミジンの誘導体であり, 乳癌, 胃癌などに有効性が認められつつある。我々は肺癌に対する 5'-DFUR の臨床治験を行なったので報告する。

対象: 1982 年 12 月より肺癌症例 21 例に対し 5'-DFUR を投与した。年齢分布は 47 歳~79 歳(中央値 72 歳)であった。組織別では扁平上皮癌 5 例, 腺癌 13 例, 小細胞癌 2 例, 不明 1 例であり, 病期は I, II 期 3 例, III 期 2 例, IV 期 14 例, 術後再発例 2 例であった。21 例中 19 例は放射線療法, 化学療法のうち少なくとも一つの前治療を受けていた。なお, 効果判定は固型がん化学療法直接効果判定基準によった。

方法: 原則として 1,200 mg/body/day を毎食後経口投与した。症例によっては副作用のため, 適宜減量, 休薬を行なった。

成績: 総投与量は 3.6 g~436.8 g (中央値 88.8 g) であった。21 例中胸部不快感の副作用のため 3.6 g で投与を中止した 1 例を除く 20 例が評価可能であった。PR 1 例(扁平上皮癌, MR 1 例(腺癌), NC 7 例, PD 11 例で, 有効率は 5% であった。NC 症例中 3 例に CEA 値の改善がみられた。PR 症例, MR 症例, CEA 値の改善のみられた症例はすべて 70 歳以上の非小細胞癌症例であった。副作用の主なもの消化器症状で, 下痢 4 例, 上部消化器症状 4 例, 腹痛 1 例がみられた。その他発疹, 胸部不快感が各 1 例にみられた。しかしいずれも休薬, 投与量の減量にて消失した。血液毒性としては, 軽度の Hb 値の低下が長期投与者に 1 例みられたのみで, 白血球減少, 血小板減少は 1 例もみられなかった。

結語: 5'-DFUR を肺癌 21 例に投与し, PR 1 例, MR 1 例の有効例を認めた。効果のみられた症例はいずれも 70 歳以上の症例であった。副作用は全般的に軽微であった。したがって 5'-DFUR は強力な化学療法の適応外と思われる高齢者非小細胞癌症例に対し, 試みてみる価値のある薬剤と思われる。

192. UFT 投与による子宮頸癌患者の血中および組織内濃度の検討

河合美良・平野 博・谷口晴記
 玉石好彦・植松有門・杉山陽一
 三重大学産科婦人科

目的：抗癌剤使用の上で最も重要なことは、副作用防止の面からも少量の抗癌剤で、腫瘍組織内濃度を高めることである。今回、UFT を子宮頸癌患者に投与し、FT-207 濃度および 5-FU 濃度を各組織、血中について測定した。

方法：検索症例は、昭和 58 年 1 月より 12 月までの 1 年間に当科で手術を行なった子宮頸癌の Stage 0 期から II 期までの 21 例である。13 例については、手術開始 2 時間前に、UFT 400 mg を経口投与し経時的に末梢血を採取した。8 例については、1 回 200 mg を 1 日 2 回、7 日間投与し、2 時間、4 時間、11 時間と採血した。また、摘出標本については、すみやかに -20°C に冷凍保存し測定に供した。

結果：組織内濃度 400 mg 投与群—FT-207 濃度は、子宮内膜、卵巣、子宮頸部病巣部 ($9.911 \pm 3.394 \mu\text{g/g}$)、筋層の順であり、5-FU 濃度は、子宮頸部病巣部 ($0.119 \pm 0.028 \mu\text{g/g}$)、子宮内膜、筋層、卵巣の順であった。7 日間投与群—FT-207 濃度は、卵巣、子宮内膜で高く、筋層、子宮頸部病巣部 ($6.565 \pm 1.840 \mu\text{g/g}$) の順であり、5-FU 濃度は、子宮頸部病巣部 ($0.273 \pm 0.125 \mu\text{g/g}$) で最も高く、以下、子宮内膜、リンパ節の順であった。

血中濃度 経時変化—FT-207 濃度は投与後 1 時間目に $11.772 \pm 4.336 \mu\text{g/ml}$ と最も高値を示し、以後時間的経過とともに減少した。5-FU 濃度については、FT-207 濃度と同様に、投与後 1 時間目に $0.014 \pm 0.008 \mu\text{g/ml}$ と最も高値を示し以後漸減した。経日的変化—FT-207 濃度、5-FU 濃度ともに投与日数に比例して高くなるが、3 日目ごろより各濃度とも平衡に達し、7 日目の濃度は、FT-207 で $9.747 \pm 2.555 \mu\text{g/ml}$ 、5-FU で $0.0153 \pm 0.0065 \mu\text{g/ml}$ であった。

考察：UFT 投与によるとヒト組織内濃度に関する研究で、子宮頸癌についての報告は少ない。今回、子宮頸癌症例について検討したが、血中 5-FU 濃度が低値であっても子宮頸部病巣部のその濃度は、充分高値であることが示唆された。

【質問】新潟大学産婦人科 ① 本間滋、② 湯沢秀夫、

③ 竹内正七

① 腫瘍内の 5-FU、FT-207 などの濃度を測定され

ていますが、頸癌の組織別（扁平上皮癌、腺癌）の濃度の差はみられますか？

② リンパ節の 5-FU、FT-207 などの濃度について腫瘍の転移の有無による差がみられましたか？

骨盤リンパ節 (No.1~No.8) による 5-FU、FT-207 の濃度の差がありますか？

③ 濃度測定の際、1g の組織を用いたとのことですが、Stage 0 の場合は、どのようにしたのでしょうか？

193. 婦人科悪性腫瘍に対する F-PAQ 療法について (第 2 報)

—アドリアマイシンとアクラシノマイシンの比較—

小池清彦・小幡 功・落合和彦
 今川信行・劉 福勝・蜂屋祥一
 東京慈恵会医科大学産婦人科
 俊成病院産婦人科

われわれが考案した cis-platinum (CDDP), 5FU, carboquon (CQ), adriamycin (ADM) 併用の F-PAQ 療法は、卵巣癌に対して強力な制癌効果を発揮する治療法であるが、副作用も強く、特に脱毛が激しく、種々改善する必要がある。今回、これら併用薬剤の中から、ADM を除外し、新たに aclacinomycin-A (ACR) を加えた併用療法を計画し、婦人科悪性腫瘍の治療を行ない、従来の F-PAQ 療法と比較検討したので報告する。

投与方法は、CDDP 50 mg/m^2 を day 1 に、5FU 10 mg/kg を day 8~12、CQ 0.16 mg/kg を day 13 に投与した。また、ADM は 40 mg/m^2 、ACR は 70 mg/m^2 を各々 day 1 に投与した。この regime を 1 コースとして、全症例 5~6 コース実施した。症例は、子宮頸癌 3 例、子宮肉腫 1 例、卵巣癌 3 例の計 7 例で、従来の F-PAQ 療法患者 11 例と比較検討した。従来の F-PAQ 療法での有効率は 63.6%、ACR を用いた症例での有効率は 57.1% であり両者に有効率の差は認められなかった。一方、副作用に関する検討では、ADM 投与例に 100% 出現した脱毛は ACR 投与例ではみられなかった。しかしその他の副作用、例えば、CDDP 投与直後に発生する悪心・嘔吐などの上部消化管症状や、白血球減少、貧血などの骨髄機能抑制は強大であるが、腎毒性は、CDDP 投与時に大量輸液を行なうことにより減少させることが可能であり、心毒性も総投与量に注意することにより予防できるものと考えている。

F-PAQ 療法は、卵巣癌のみならず、その他の婦人科悪性腫瘍に対しても優れた制癌効果の期待できる多剤併

用療法であり、今後、各薬剤の投与量、投与方法などの改善により、さらに有効率を高めることが可能なものと考えている。

〔質問〕新潟大学産婦人科 湯沢秀夫

① F-PAQ が治療効果を出現するのは何コース目ですか？ Ans. 3コース

② 最大コースは？ Ans. 8コース

③ F-PAQ の①と②の有効性にほぼ差がないのようですが②に CR が無い点をどう考えておられますか？（座長 竹内正七 question）。

④ F-PAQ ①と②の使い分けは？

194. 子宮頸癌進行例に対する動注化学療法 の臨床効果とその問題点

岩崎正憲・柴田和男
片嶋純雄・望月真人

神戸大学医学部産科婦人科学教室

今日、手術や放射線療法の適応や要約を逸脱した全身性疾患としての色彩の濃い進行癌の治療形式の中で制癌剤による癌化学療法は、合理的な治療方法の一つとして考えられている。ところが、現行の制癌剤の大多数は、癌細胞のみならず、すべての細胞に cytostatic ないし、cytotoxic に作用することから、実地臨床の上では、抗腫瘍効果と正常組織への影響が表裏の関係で生じ、薬剤選択・投与方法等の工夫が問題点の一つとして残されている。そこで、我々の教室においては、子宮頸癌進行例を対象として手術的治療操作に基づく制癌剤動注法の工夫をなした。その結果、認むべき一次効果と延命効果の成績を得た。今回、本動注化学療法の概要について 15 年間の経験をふまえて具体的に報告するとともに今後の問題点についてもふれた。本法施行例は 1970 年以降 75 例に達し、使用薬剤は BLM・PLM・ADM・MMC といった抗癌性抗生物質を用い、検討した。本法は、内腸骨動脈内カテーテル直接挿管法による動注療法であり、頸部病巣部を中心とした癌浸潤部位に広く分布することが認められた。動注に伴う障害の一つに外陰部壊死が少数例に認められたが薬剤選択および血流分布による投与量の配分により改善し得る。しかも、血中、組織濃度の検討によって、血中濃度では動・静注群に差を認めないが、病巣部組織濃度は極めて高く、全身療法のみならず局所療法としての有用性を認めた。抗腫瘍効果として、細胞周期からみた細胞レベルでの効果は薬剤によって特徴があるが、組織レベルでは、ほぼ一定のパターンで崩壊する。しかしながら、治癒率をみると 4~5 年生存率の向上は得られず治療効果のあることが認められた。副作用

を薬剤別に調べ、治療効果との兼ねあいから治療効率を設定すると、ADM が比較的優れていた。

〔質問〕新潟大学産婦人科（座長）竹内正七

① 動注療法の組織効果と延命効果が一致しないのをどう考えるか？

② 今後も動注療法を続けていかれるのか？

195. アドリアマイシン動注法を行なった子宮頸癌進行例に対する OK-432 の併用効果に関する検討

長谷川和男・赤堀泰一郎

大津文子・武内久仁生

兵庫県立成人病センター産婦人科

進行頸癌治療には放射線療法や化学療法が種々なされているが、これらの方法は担癌体の免疫能の低下もしくは減弱という問題を惹起している。そこで我々はこの点を考慮してアドリアマイシンの内腸骨動脈内注入法を行なった進行子宮頸癌患者に対して免疫能の低下の抑制もしくは賦活を目的として OK-432 を投与し、免疫能推移の検索や臨床的效果を検討した。動注療法終了後 1 か月の時点では OK-432 投与の有無に拘らず、治療前値に比べて末梢血リンパ球数や T 細胞数の著明な減少、T_H 細胞率の増加や皮内反応の減弱などがみられ、治療前よりさらに担癌体の免疫能の低下もしくは減弱することが認められ、この時点では放射線や制癌剤の免疫能に及ぼす影響が強く現われていることがうかがわれた。しかし、それらの免疫能をこれら免疫能パラメーターで長期にわたって OK-432 投与、非投与群について追跡してみると、投与群は非投与群に比べて末梢血リンパ球数や T 細胞数の増加傾向や皮内反応など比較的早期に改善する傾向がうかがわれ、免疫能の賦活効果が推察された。また臨床的には OK-432 投与群、非投与群の生存率を比較すると、5 年生存率には差が認められなかったが、1~3 年目までの生存率に差が認められ、投与群に延命効果のあることが認められた。

以上のことから、放射線や制癌剤を用いる進行癌治療には特にそれらの免疫抑制作用を考慮して、OK-432 などの免疫賦活剤を併用することは免疫能の早期回復傾向や延命効果が認められたことから臨床的に意義のあることと考えられた。

〔質問〕新潟大学産婦人科（座長）竹内正七

① 子宮頸癌に対し、ADM を選ばれた理由は？

一般的に ADM は頸癌には active とは考えられていないように思われますが。

196. 悪性卵巣腫瘍に対する CDDP combination therapy

湯沢秀夫・高桑好一・鈴木孝明
本間 滋・吉沢浩志・金沢浩二
竹内正七

新潟大学医学部産科婦人科学教室

現在、婦人科領域で最も予後の悪い疾患は卵巣癌である。卵巣は腹腔内にあり、重要死臓器ではないため、ある程度病勢が進行してから臨床症状が出現してくる。したがって発見された時は癌進行例が圧倒的に多く、治療も制癌剤療法が主体となってくる。

今回、過去5年間、当科で管理した卵巣癌 31 例に対し、Cisplatin を中心とした多剤併用化学療法 (5-FU, CPA, ADM, CDDP: FCAP 療法) を計 112 コース行ない良好な治療成績を経験したので報告する。

1. 進行期別成績: I 期 7 例は全例根治手術がなされ、評価不能であったが、手術後追加的的化学療法として FCAP 3 コース施行した。全例再発していない。評価可能 19 例の奏効率は II 期 1/1 例, III 期 7/8 例 (87.5%), IV 期 0/1 例, 再発 4/9 例 (44.4%) であった。全体として CR 3 例 (15.8%), CR+PR 12 例 (63.2%) の有効率であった。

2. 組織型別成績: 31 例中 18 例が漿液性嚢胞腺癌であり、そのうち評価可能 14 例の奏効率は 10/14 例 (71.4%) であった。他の組織型では、粘液性嚢胞腺癌 0/1 例, 類内臓癌 0/1 例, 未分化腺癌 2/2 例, 類中腎癌 (評価不能 4 例), 類皮嚢胞癌 0/1 例であった。

3. 効果判定時期と予後: 有効症例 12 例では、いずれも 3 コース以内に有効効果が認められ、8 例 (66.7%) が寛解状態である。

4. 副作用: 消化器障害 (100%), 白血球減少 (100%), 脱毛 (83.9%), 貧血症 (83.9%), 発熱 (67.7%), 血小板減少 (54.8%) が主な副作用であった。しかし、いずれも支持療法で対処でき、重篤に至らなかった。神経障害、腎機能障害は軽度であった。

以上、FCAP 療法は卵巣癌に対し非常に有効な化学療法と考えられた。そして、3 コース以内にその効果が認められなければ他の化学療法を考慮した方が良いと思われた。

〔答〕 新潟大学産婦人科 湯沢秀夫

質問 (神戸大学 岩崎正憲): FCAP を first line としているのか?

答: ① 現在 first line でやっている。

② recurrence の症例はいまいないが 3 コース終了後 response のない症例に対し、*in vitro* で tumor 抗癌剤感受性をみており、その裏付けで second line を決めたいと思います。

197. VM-26 とシスプラチン併用による難治性辜丸腫瘍の治療経験

三木恒治・古武敏彦
大阪府立成人病センター

進行性辜丸腫瘍の治療は、シスプラチン (CDDP)、ビンブラスチン (VBL), プレオマイシン (BLM) を主体とした PVB 療法により著しく向上してきた。しかしそれでもなお complete response (CR) は 60% 前後であり、partial response (PR) の症例や CR 後の再発例などは予後が悪く、これらのいわゆる難治性辜丸腫瘍の治療が現在の我々の課題といえよう。

今回我々はポドフィロトキシン誘導体の VM-26 と CDDP の併用療法 (P-VM-26 療法) を、6 例の辜丸腫瘍と 1 例の extragonadal germ cell tumor (EGCT) に用い良好な結果をおさめたので報告する。

全症例が転移巣を有する stage II または III の症例で EGCT の 1 例は後腹膜に巨大な病巣を認めた。6 例は PVB 療法, 1 例は放射線療法をすでに施行しており CR 後の再発例が 3 例, PR が 4 例であった。VM-26 は 50 mg/m² を週 2 回, 6 週投与を原則とし, CDDP は 20 mg/m² × 5 日間を 3 週ごとに 2~3 クール投与した。2 例では BLM の併用, また放射線療法も 2 例で併用した。

結果は CR 5 例, PR 1 例, 再発死亡 1 例という成績で、平均生存月数は 13 か月であった。

VM-26 は従来の抗癌剤と交叉耐性がないため PVB 療法後の再発例, PR 例に対し有効であった。投与量規制因子は骨髄抑制であるが、今回の投与方法では重篤な感染症を併発した症例はなかった。

以上より、VM-26 は VP-16 とともに辜丸腫瘍の second line chemotherapy を構成する抗癌剤の一つとして非常に有望であるといえよう。

198. 進行睾丸腫瘍に対する Cis-platinum, Etoposide, Peplomycin 併用療法

小浜常昭・那須保友・赤木隆文
津島知靖・公文裕己・尾崎雄治郎
松村陽右・大森弘之

岡山大学泌尿器科

当科では、進行睾丸腫瘍に対し CDDP, Ifosfamide, ADM の 3 剤併用化学療法を施行し奏効率 80% を得た。今回、CDDP を含む combination chemotherapy に耐性または再発症例に対し、CDDP, Etoposide, Peplomycin 3 剤併用化学療法を試みた。対象症例は 7 例であり、年齢は 26~68 歳、Performance Status 0~3、前治療として、後腹膜リンパ節廓清術が 3 例、CDDP を含む combination chemotherapy が全例施行されている。また全例、肺転移を有する。Treatment schedule は CDDP 20 mg/m² を day 8~12、点滴静注、Etoposide 60 mg/m² を day 8~12、点滴静注、Peplomycin 5 mg/body を持続皮下注療法で day 1~21 投与。以上を 1 コースとし、4 週ごとの投与とした。結果は CR 2 例、PR 2 例、MR 2 例、NC 1 例と奏効率 57.1% であった。副作用は脱毛・嘔気嘔吐・骨髄抑制を認めたが全例可逆性であった。

Einhorn らは CDDP, VBL, BLM 3 剤併用療法に耐性または再発症例に対し、VP-16 を用いた新しい Regimen を行なっている。我々はこの Regimen を Modify して先ほどの Regimen を考案し臨床応用した。しかし、諸家の報告に比べ、奏効率が低かった理由として、対象症例が、CIA, PVB, VAB 療法などに抵抗を示し、Bulky tumor であったこと、副作用の発現で予定どおり治療できなかったことなど host 側の問題、また Peplomycin の投与経路による相違といった Regimen の問題も考えられた。

症例が 7 例と少ないため、今後これらの問題について、症例を重ね検討していくつもりである。

199. 表在性膀胱腫瘍に対する 4'-epi-Adriamycin 膀胱腔内注入療法

尾崎雄治郎・松村陽右
津島知靖・大森弘之

岡山大学泌尿器科

目的：制癌剤の膀胱腔内注入療法は表在性膀胱腫瘍に対する最も効果的な治療法の一つである。我々は Adriamycin (ADR) の誘導体である 4'-epi-Adriamycin

(4'-epi-ADR) を注入療法に導入する目的で検討を行なった。

基礎的検討：人膀胱癌培養細胞株 T 24 に対する感受性は ADR > 4'-epi-ADR であった。また、ビーグル犬を用いた膀胱腔内注入による血中および尿中移行、臓器分布、正常膀胱粘膜に対する影響は、ADR と 4'-epi-ADR で、ほぼ同等の成績であった。

方法：表在性膀胱腫瘍 35 例を対象とした。その内訳は男性 33 例、女性 2 例、年齢は 39 歳から 81 歳（平均 65 歳）であった。初発 20 例、再発 15 例であり、単発 8 例、多発 27 例、また、組織学的悪性度は G1 10 例、G 2 16 例、G 3 4 例、GX 5 例であった。4'-epi-ADR は 50 mg から 80 mg を生塩水 30 ml に溶解し、1 日 1 回、3 日間連続注入し、4 日間休止、2 週連続で計 6 回注入した。

結果ならびに考察：評価可能であった 33 症例では CR 4 例、PR 14 例で有効率 55% であった。投与濃度別の有効率は 50 mg 群 0%、60 mg 群 56%、70 mg 群 55%、80 mg 100% であった。頻尿、排尿痛などの副作用の発現は 35 例中 9 例 (26%) に認められた。濃度別の副作用発現頻度は 50 mg 群 0%、60 mg 群 20%、70 mg 群 29%、80 mg 群 50% であった。なお、60 mg 群の 1 例では膀胱刺激症状が強く 4 回で投与を中止した。

すでに我々が報告した ADR 注入療法 (261 例) では有効率 32% (1,000 μg/ml)、66% (1,600 μg/ml)、60% (2,000 μg/ml)、副作用の発現頻度は各々 29%、20%、45% であり、4'-epi-ADR の有効率は ADR とほぼ同等で、副作用は ADR と比較して低率かつ軽度であった。

200. CDDP 投与時の尿中 NAG(N-Acetyl-β-D-Glucosamidase) の変動について

佐藤孝充・和氣正史・山田芳彰
深津英捷・瀬川昭夫

愛知医科大学泌尿器科

泌尿器科領域において CDDP は睾丸腫瘍、膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤として広く用いられている。今回我々は CDDP 使用時に尿中 NAG 活性、BMG (β₂-microglobulin) 血清クレアチニン、24 時間 Ccr を測定し、その比較検討を行なった。

シスプラチン投与時に NAG 活性測定例は 10 症例、29 回である。NAG, BMG はコントロール投与後 1, 3, 5, 7, 10 日目の測定を原則とした。尿は蓄尿の一部で

なく、早朝随時尿を採取した。尿中 NAG 活性は 29 回投与において、コントロール値とは有意の差をもって、上昇を認めたが、各投与量別の比較では有意の差を認めなかった。BMG では 100 mg 投与群において、有意の差を認めるものの、他の群との間には差は認めなかった。また NAG と BMG の間には、コントロール、投与群共に相関は認めなかった。血清クレアチニン、24 Ccr の変動は軽微であり、正常範囲内であった。

NAG は近位尿管上皮細胞のライソゾーム内に含まれる酵素であり、その障害時に排泄が増加するとして、近年注目され、中毒性腎症などに広く用いられている。我々の結果では CDDP 投与時の指標としても有用であるとの結果を得た。

201. β -Lactamase の寒天希釈法による新測定法

—MIC shift assay—

遠彦二・小川正俊
武藤弓子・五島瑛智子
東邦大学医学部微生物学教室

β -Lactamase の測定法として寒天希釈法を利用した新測定法を導入した。この方法では β -lactamase 活性は用いた検定菌の MIC 上昇として表わされ、本法を利用した β -lactamase の MIC 上昇作用検討での適用例を報告した。

方法および結果：検定菌として *E. coli* NIHJ JC-2, あるいは *M. luteus* ATCC 9341 の培養菌液を各種グラム陰性菌から得られた β -lactamase の無菌酵素液で希釈し、通常の寒天希釈による MIC 測定を適用した。本法の適用により β -lactamase の β -lactam 系薬剤の水解能は試験菌の MIC 上昇として、通常の MIC と同一単位 ($\mu\text{g/ml}$) で表わすことができた。

E. coli を検定菌とし R plasmid および *C. freundii* 由来酵素を本法で測定した場合、得られた各種抗生剤の MIC 上昇 pattern はその酵素産生菌の MIC pattern と極めて類似していた。

M. luteus を試験菌とした場合、同一酵素濃度においても得られる MIC 上昇は *E. coli* を試験菌とした時と異なる MIC 上昇 pattern を示し、 β -lactamase の作用発現に細菌細胞の薬剤感受性が重要であることが示された。

本法は試験菌の菌液に β -lactamase を添加する方法をとることから、試験菌、酵素種、酵素量を自由に設定でき酵素が MIC に与える影響を容易に評価し得た。

202. *Flavobacterium odoratum* の産生する β -lactamase の性状について

佐藤謙一・藤井 正・中村和則
井上松久*・三橋 進

エビゾーム研究所

*群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

尿路感染を含む各種感染症より分離される *F. odoratum* は、その分離株の多数が、第 3 世代 β -lactam 剤に高度耐性を示し臨床医学上注目される菌種である。そこで我々は、*F. odoratum* より β -lactamase を分離・精製し、その性状を検討した。本酵素は、penicillin G (PCG) 添加により誘導性を示さず、その産生は構成的であった。基質特異性を相対加水分解率 (V_{\max}) で比較すると、cefuroxime > cefoperazone > cefotaxime > cefmenoxime > cephalothin > ceftizoxime > cephaloridine の順にセファロsporin 系薬剤を加水分解した。更に、cefoxitin および latamoxef に対しても、比較的強い分解能を示した。各種 β -lactamase に安定な imipenem (MK 0787) をも、速やかに加水分解した。ペニシリン系基質に対しても、広い活性域を示した。しかし、cefsulodin および azthreonam に対しては、活性を示さなかった。阻害剤として知られている、clavulanic acid および sulbactam により本酵素は阻害されなかった。しかし、2 mM EDTA, 100 mM Fe^{++} , Cu^{++} および Hg^{++} で、活性は 100% 阻害された。更に、本酵素は、分子量が約 26,000 および、等電点が約 6.9 を示した。

以上の結果より、*F. odoratum* の β -lactamase は第 3 世代のオキシム系、ウレイド系、およびセファマイシン系、セファロsporin 系薬剤を高率に分解する特異な性状を示した。更に、カルバペネム系の imipenem をも加水分解することから、今後、臨床医学上、充分注意を要する菌種であると思われる。

203. *Alcaligenes faecalis* の産生する β -lactamase の性状について

藤井 正・佐藤謙一・三橋 進
エビゾーム研究所

井上松久

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

近年、各種感染症において、 β -lactam 剤に耐性を示すブドウ糖非発酵グラム陰性菌群の出現が注目されてい

る。そこで、我々は、この菌群の一つである *A. faecalis* について、 β -lactam 剤耐性の主要因の一つである β -lactamase の検討を尿路感染症患者の尿より分離した 39 株を用いて行なった。その結果、 β -lactam 剤に耐性で、PCG の存在により著しく高い β -lactamase 産生誘導能を有する *A. faecalis* No. 3 を見出した。

A. faecalis No. 3 の産生する β -lactamase は、分子量 29,000、等電点 5.9 の物理化学的性状を示し、酵素活性の至適 pH は 5.5、至適温度 35°C であった。本酵素の基質特異性は PCG, ABPC, CBPC および MCIPC の相対加水分解率で、それぞれ 100, 94, 64 および 69% を示し、これらペニシリン系薬剤を速やかに分解するが、CER, CET, CMX, CPZ などのセファロsporin系薬剤を殆ど分解しないことより典型的な PCase で、PCase I~V型の基質特異性と異なることが認められた。さらに、本酵素の活性は、PCase の阻害剤である CVA および SBT で阻害されなかった。一方、キレート剤の EDTA により活性阻害を受けることより金属酵素であることが推察された。

以上、我々が得た *A. faecalis* No. 3 の産生する β -lactamase の、1) 産生様式、2) 物理化学的性状、3) 基質特異性、4) 活性阻害剤の影響、の結果より、本酵素は新しい型の PCase と考えられる。

204. β -Lactamase の誘導合成と感受性の変化

(1) β -Lactamase 活性の消長

小此木研二・杉浦 朗・今田 哲
久野光造・東出栄治

武田薬品中央研究所

近年誘導型 β -lactamase が関与する cephem 系薬剤間の拮抗現象が多数報告され、臨床の場での拮抗発現が懸念されている。臨床的には第一薬剤の無効が判明した後に第二薬剤を投与するケースが多く、このような場合に第一薬剤で誘導された β -lactamase が長時間高活性レベルに保たれ第二薬剤の効力を低下させるか否か興味もたれる。そこで inducer が体内動態を模して減少する条件下での β -lactamase 活性の消長を検討した。

方法：対数増殖期の被検菌 (*E. cloacae* GN 5797, *S. marcescens* 72-2, *P. vulgaris* GN 4421) に inducer (CEZ, CTM, CFX, CMZ) を加え、1時間目より 30 分間隔で培養液 5 ml を新鮮培地 5 ml に移植する半連続培養を 6 時間続け、 β -lactamase 活性および残存 inducer 量を経時的に測定した。

結果：*E. cloacae* では inducer は添加 1 時間後には CFX を除き消失し、CFX も 2 時間後には消失した。*S. marcescens*, *P. vulgaris* では CEZ, CTM は比較的速く消失したが、CFX, CMZ は 1 時間の間はほぼ添加時の濃度が保たれ、それ以後は希釈によって 30 分ごとに半減した。いずれの菌株でも酵素活性は CFX, CMZ で強く誘導され、CEZ, CTM の誘導能はやや弱かった。酵素活性は消失の速い薬剤を inducer とした場合 0.5~1 時間で、消失の速い薬剤を inducer とした場合約 2 時間でピークレベルに達した後漸減し、ピークレベルに達してから 3~4 時間で誘導前の活性レベルに戻った。

以上のように、菌の生育が継続する条件下では、誘導後の β -lactamase 活性は誘導能の高い CFX, CMZ を添加した場合でも 5~6 時間で、また誘導効果が速く消失する CEZ, CTM を inducer として用いた場合にはより短時間で誘導前のレベルに戻ることが判明した。

205. β -Lactamase の誘導合成と感受性の変化

(2) β -Lactamase の活性の消長に伴う cephem 剤の感受性の変化

今田 哲・小此木研二・近藤正照

武田薬品中央研究所

近年 cephem 系薬剤間でみられる抗菌活性の拮抗現象に β -lactamase の誘導合成が関与することが明らかにされている。我々は誘導型 β -lactamase を産生する *E. cloacae* および *S. marcescens* を用いて、 β -lactamase 活性が cephem 剤に対する感受性に及ぼす影響を薬剤同時併用と、 β -lactamase 活性が消長する培養条件下で検討した。

E. cloacae GN 5797: CET, CEZ, CTM, CFX, CMZ および CXM (以下 A 群) の 20 μ g/ml 存在下に CMX, CZX, CPZ および LMOX (以下 B 群) に対する感受性を microbroth dilution 法で測定すると、CFX, CMZ および CEZ の存在下で MIC が 8 倍以上上昇し、他の組合せでも若干の MIC の上昇が認められた。この感受性の低下は本菌の β -lactamase に対する B 群薬剤の感受性の大小と関係なく起こり、拮抗には β -lactamase による non-hydrolytic barrier が寄与すると考えられた。A 群薬剤濃度が経時的に減少する培養条件下では β -lactamase 活性が peak になる培養初期に B 群薬剤の一部に対する感受性が若干低下したが、A 群薬剤消失後直ちに元の感受性を回復した。

S. marcescens 72-2: CFX および CMZ 存在下にすべ

のB群薬剤に対する感受性が低下し、CEZ, CTM および CXM の存在下で CPZ および CZX に対する感受性が低下した。本菌では拮抗を受ける程度はB群薬剤の β -lactamase に対する感受性と関連していた。半連続培養条件下では CFX および CMZ により β -lactamase が高度に誘導されたとき、活性が peak に達する以前の培養初期に CZX および CPZ に対する感受性が有意に低下した(MIC 値で4~16倍上昇)が、CFX および CMZ の消失後直ちに元の感受性を回復した。

以上のとおり、 β -lactamase 誘導能のある薬剤が減少するような条件下では、 β -lactamase の誘導に伴う感受性の低下は培養初期に一過的に現われるが、inducer 消失後直ちに感受性を回復することが判明した。

206. β -Lactamase 産生菌と大腸菌との混合培養系における cephem 剤の大腸菌に対する殺菌効果

南 新三郎・能見寿彦・荒木春美
渡辺泰雄・保田 隆・高井 明
才川 勇

富山化学工業総合研究所

三 橋 進
エビゾーム研究所

目的：CPZ は他の cephem 剤に比べ β -lactamase 誘導性が低く、 β -lactamase に対する良好な安定性と相まって、細菌の β -lactamase 産生の影響を受けにくい薬剤である。近年、 β -lactamase を誘導的に産生する菌株が起炎菌として分離されていることから、今回、我々は大腸菌(β -lactamase 非産生菌)と β -lactamase を誘導的に産生する菌との混合培養系における CPZ の大腸菌に対する *in vitro*, *in vivo* 殺菌効果を他の cephem 剤と比較した。

材料および方法：誘導的に β -lactamase を産生する6種のグラム陰性桿菌 (*E. cloacae* H-27, *P. vulgaris* T-178, *P.morganii* T-211, *P. rettgeri* GN 4430, *S. marcescens* W-24, *P. aeruginosa* S-83) と、*E. coli* TK-16 R (Rif^r) を単独および混合培養し、各々 10^7 cells/ml に達した時に薬剤 (CPZ, CMZ, CTX, CTM, CEZ) を *E. coli* TK-16 R の MIC 濃度添加し、生菌数を測定した。*E. coli* TK-16 R の分離には RFP 100 μ g/ml 含有培地を用いた。また、*in vitro* および *in vivo* における cephem 剤の CSase 誘導活性も調べた。

結果：CPZ は *in vitro*, *in vivo* において低い CSase 誘導活性を示したが、比較薬剤は高い誘導性を示した。

CPZ の *E. coli* TK-16 R に対する殺菌効果はいずれの菌との混合培養時においても単独培養時と大きな差は認められなかった。CMZ では *P. vulgaris* および *P. aeruginosa* 以外の菌との混合系で殺菌力の低下が認められたが、CTX では *E. cloacae*, *P. vulgaris* および *P.morganii* との混合系で若干の殺菌力の低下が認められた。また、CEZ, CTM の殺菌力は *P. aeruginosa* を除く他菌種との混合系で大幅に低下した。この *in vitro* の成績はラットポーチ内感染系でも確認された。また、マウス全身感染に対する治療効果にも反映し、CMZ, CTM, CEZ で混合感染時に治療効果の低下が認められたが、CPZ ではその程度は小さなものであった。

考察：CMZ, CTM, CEZ の混合時の殺菌力の低下は混合相手菌の CSase 誘導とそれに基づく薬剤の不活性化によるものと考えられた。

207. 黄色ブドウ球菌のセフェム耐性機序に関する報告(第2報)

松本佳巳・峯 靖弘・菊地博之
藤沢薬品工業中央研究所

菅野治重
千葉大学附属病院検査部

近年、DMPPC およびセフェム耐性菌の出現とその耐性機序が報告されたが、さらに新しく MCIPC に対する耐性株が臨床的に分離報告された。これらの各種の耐性菌の耐性機序に関するその後の検討を報告する。

方法：臨床分離の ABPC 耐性株、セフェム耐性株および長崎大熱研内科松本教授より分与された MCIPC 耐性株を用いた。MIC は化療標準法、プラスミドはアガロース電気泳動により解析した。PBP の検出は Spratt の方法に準じた。

成績・考察：42°C 振盪培養の反復により特定のプラスミドを脱落した株は PCase 産生能を失い、ABPC に著明に感受性化した。CEZ および MCIPC に対する感受性変化は軽度であった。PCase 非産生のセフェム耐性株は、その保存中に得られた自然変異感受性株と比較してプラスミドに変化はなかったが、耐性株には感受性株にないセフェム親和性の低下した複数の PBP が検出された。また、CEZ 中等度耐性 MCIPC 感受性の株から得た CEZ 高度耐性株は、耐性株特有の PBP の産生量を増し、MCIPC にも耐性となった。臨床分離の MCIPC 耐性株でも同様の PBP 変化が検出され、MCI PC 耐性はセフェム耐性と同様親和性の低下した PBP の出現によっていることが明白となった。しかし、PBP

泳動パターンは菌株間で微妙に異なり、耐性遺伝子は均一でない可能性も示唆された。

以上、セフェムおよび MCIPC 耐性には、PCase が一部関与するが、その主因は感受性の低下した PBP_s の出現にあると考えられた。

208. 黄色ブドウ球菌のメチシリンおよびセフェム系抗生物質に対する耐性について (第1報)

山下直子・生方公子・野々口律子

後藤 朗・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

私達は、4',4''-アデニル転移酵素を産生する、アミノ配糖体薬 (以下 AGs と略) に耐性のブドウ球菌を用いて耐性脱落実験を行なった際、その耐性と共にメチシリンやセフェムに対する耐性 (以下セフェム耐性と略) も同時に脱落する株を見出した。そしてそれらのセフェム耐性に関して実験を行なったところ、いくつかの興味ある現象を見出したので報告した。

使用菌株は、AGs、セフェム系薬剤、TC、EM などに耐性の 784 P と 803 P の親株、ならびにそれらから AGs 耐性、セフェム耐性を脱落させた 784 E、803 E 株である。脱落株では β -lactamase 産生能は残っており、また agarose 電気泳動の結果、plasmid DNA は親株のそれと同じであったことから、それらの耐性は plasmid 上には存在していないものと推測した。親株と脱落株の MIC 測定に際しては、脱落株では原液と 10^6 /ml 接種での MIC にそれほど差がみられないにもかかわらず、親株では原液接種で高濃度まで control と同じような発育がみられ、 10^6 /ml 接種時には MIC よりもはるかに低濃度から発育が抑制される現象がみられた。また、ディスクによる感受性測定の実施時にはセフェム耐性株ではしばしば double zone 様の阻止円がみられ、それらの株を薬剤を添加した液体培養を行なって O. D. の変化を観察すると、control に比べて lag time が 5~6 時間長くなり、その後 lag phase に入ることなどの現象が観察された。また、位相差顕微鏡下に薬剤に触れた菌を観察すると、親株でも MIC よりもはるかに低濃度から巨大膨潤像がみられ、その濃度は脱落株で巨大膨潤像がみられ始める濃度とはほぼ同じであった。しかしながら溶菌像がみられ始める濃度が著しく異なっており、それが MIC の差であると考えられた。液体培養による生菌数の推移をみても、親株では MIC のかなり低濃度から生菌数の増加は抑制されていることが観察された。上述した現象から、セフェム耐性には inducible な機構が働い

ていることが推測された。

209. 黄色ブドウ球菌のメチシリンおよびセフェム系抗生物質に対する耐性について (第2報)

生方公子・山下直子・野々口律子

後藤 朗・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

第1報で報告をしたように、ブドウ球菌におけるメチシリン・セフェム系抗生物質に対する耐性機構に関しては、誘導による耐性発現の機構があるのではないかと推定された。その解析のために、無作為に選んだセフェム耐性のブドウ球菌について、誘導しない状態と Cefprozime で誘導した状態の2通りについて菌の培養を行ない、型の如く膜画分を採取し、電気泳動を行なって Penicillin binding proteins の検討を行なった。クラブラン酸の微量 prebinding と塩野義製薬の好意による [14 C]LMOX を用いた解析によると、誘導状態では β -lactamase の増量の他に、分子量 76,000 前後に相当する蛋白の著しい増量が大部分の菌株でみられた。そして同じゲル板について PBP をみたま場合、横田教授らの指摘されている PBP 2' も認められるものの、増量した蛋白に一致しているのは PBP 2' であろうと推定された。S. epidermidis においても、この増量する蛋白がみられ、その分子量は S. aureus のそれと同じであった。

一方、この誘導は、Ceftizoxime ばかりでなく、Cloxacillin, Cefazolin, Cefmetazole, Thienamycin などでもみられた。また、誘導される蛋白は、培養温度を変えると著しく産生が異なり、セフェム耐性の 784 P と 731 P 株では 32°C で最も産生され、次いで 37°C であり、42°C にするとその産生は抑制された。784 P 株からセフェム耐性を脱落させ、 β -lactamase 産生能は残っている 784 E 株では、この増量蛋白の誘導はみられていない。もうひとつ注目されたことは、731 P 株から β -lactamase 産生能のみを脱落させ、セフェム耐性の残っている 731 E 株では、誘導しないにもかかわらず、この誘導される蛋白が構成的に多量に産生されるようになっていたことが推定された。この増量した PBP 2' に対する薬剤の kinetics の差がセフェム耐性に関連していると思われたが、PBP 2' との関係がなお不明であり、今後の検討課題と思われる。

210. 臨床分離 *Escherichia(E.) coli* におけるセファマイシン (CEM) 耐性について

河野 恵・小原康治・笹津備規
東京薬科大学第二微生物

E. coli の Cefoxitin(CFX) 耐性については、染色体性セファロsporinナーゼによる CFX のトラッピングが関係しているとの報告がある。最近、分離された *E. coli* で、CEM 耐性菌株 (SAEC 5, SAEC 199) を見出したので、その耐性機構について、若干の検討を行なった。

SAEC 5 と SAEC 199 株の MIC 値 ($\mu\text{g/ml}$) は ABPC, CEZ, CET, CFX, CMZ に対して、それぞれ $>1,600$, 800, 200, 200, 100 と $>1,600$, $>1,600$, 400, 200, 50 であった。この2株のベータラクタマーゼの基質特異性をマクロヨードメトリーで調べたところ、Richmond class III であった。しかし、この2株の MIC 値は、これまでに知られている同型ベータラクタマーゼを産生する amp 遺伝子を組み込んでいる RP1 プラスミド保有株の MIC 値と比べて、セファロsporin 類やセファマイシン類に対し、高い MIC 値を示す特徴がみられた。

この2株について、*E. coli* ML 1410 への耐性伝達を試みた結果、ABPC 耐性は伝達したが、CFX 耐性の伝達はみられなかった。プラスミドについては、41 および 65 メガダルトン (M dals) が SAEC 5 から 61 M dals が SAEC 199 から伝達性 R プラスミドとして検出された。

SAEC 5 株では培地中の CFX 濃度の低下はみられなかったが、SAEC 199 株では、CFX 濃度の低下が観察され、NMR 法により CFX の不活化が確認された。

以上の結果から、CFX 耐性の *E. coli* につき、CFX の耐性機構として、CFX 不活化型と、CFX 非不活化型の2種があり、これらの耐性は非伝達性の R プラスミドにより支配されることが示唆された。

211. 緑膿菌のアミカシン耐性について

久保田たみ子・岡本 了一
浜名 洋子・三橋 進
エビゾーム研究所

伊予部志津子
群馬大学医学部微生物

目的：臨床由来緑膿菌より AMK 耐性菌 100 株を分離し AMK の不活化の有無と、それらの遺伝学的性状を調べたところ、そのうち 8 株が AMK を不活化し、こ

れらはプラスミド支配であることを明らかにした。更に AMK 耐性の遺伝学的検討を行なったので報告する。

対象と方法：調査の対象としては AMK 25 $\mu\text{g/ml}$ の寒天平板に生育可能な病原分離緑膿菌 100 株を用いた。まず、これらの耐性菌の湿菌体をリン酸緩衝液に浮かべ超音波破砕機で菌体破壊しその遠心上清を粗酵素液とした。AMK 不活化には粗酵素液に acetyl CoA または ATP を加えた反応液で 37°C 3 時間加温して行なった。AMK で不活化が認められない菌株について、DNA を抽出し形質転換法により AMK 耐性プラスミドの有無を検討した。AMK の不活化には枯草菌を指示菌とし、ペーパー・ディスク法による bioassay 法によった。AMK 耐性は DNA の検出が困難なプラスミド、または染色体に支配されている可能性があり代表株を用いこれらに R プラスミド R 68・45 を伝達し、R 68・45 による AMK 耐性の可動化を試みた。

結果：プラスミド支配のアミカシン耐性はすべて AMK アセチル化酵素による。その他の AMK 耐性は、殆どがアセチル化酵素の検出は認められず、AMK を不活化しないタイプの AMK 耐性遺伝子は R 68・45 プラスミドにより染色体へ可動化された。これらは実験株において染色体または R 68・45 に取り込まれた。以後これらの染色体上の位置を解析する予定であり、R 68・45 に取り込まれたことから AMK 耐性がトランスポゾンにある可能性が示唆された。

212. 多剤耐性腸炎ビブリオの耐性機序について

新井武利・濱島 肇・長谷川浩子
昭和薬科大学微生物学研究室

1981 年にタイ国患者より分離された腸炎ビブリオの中に見出された R プラスミドについて、その耐性機構の検討を行なった。

試験菌株として多剤耐性腸炎ビブリオ ST 550 および耐性伝達株 *E. coli* ST 551 を用いた。

1. CP の不活化：各菌株と CP プロセスに接種し、その培養液を TLC プレートに接種し、クロロホルム・メタノールで展開した後紫外線 253.7 nm を用いてスポットを検出した。その結果いずれの菌株でも CATase の存在を確認した。

2. SM, KM の不活化：各菌株菌体から粗酵素液を調製し、反応系 (粗酵素液, 抗生物質, ATP, CoA, M/10 TMK, pH 7.8) を一定時間 37°C で反応させ、残存力価を bioassay で測定した。さらに放射性 ATP (ATP- γ - ^{32}P , ATP- γ - ^{14}C) および ^{14}C -Acetate を用い

て不活化酵素のリン酸化、アセチル化、アデニル化について検討した。その結果 SM, KM 耐性は不活化酵素によること、およびその基質特異性から SM は AAD (3'), KM は APH(3')-I により、不活化されることが明らかとなった。

3. β -lactamase の測定: 腸炎ビブリオ ST 550 は osmotic 処理により, *E. coli* ST 551 は超音波破碎により酵素液を調製し, その酵素活性を Macroiodometry 法により測定した。その結果, 分離された β -lactamase はその基質特異性から I 型 PCase に属する TEM 型であることが判明した。

腸炎ビブリオの R プラスミドはこれまで報告例がほとんどない。我々は腸炎ビブリオから R プラスミドを分離しその R プラスミドの耐性機構を検討することにより, 腸炎ビブリオにおいても他のグラム陰性菌で報告されている不活化酵素による耐性機構が存在することが明らかとなった。

213. Clindamycin と tetracycline 耐性の *Bacteroides fragilis* の plasmid の分析

渡辺邦友・梅村厚志・賀川和宣
武内美登利・上野一恵

岐阜大学医学部細菌気管菌実験施設

私共は、これまで臨床分離の clindamycin と tetracycline 耐性の *B. fragilis* がそれらの耐性の両方あるいは一方を conjugation like process で *B. thetaiotaomicron* または *B. fragilis* に伝達することを報告してきた。今回はこれら clindamycin と tetracycline 耐性の *B. fragilis* とその mating によって得られた progeny の plasmid の分析を行ない, tetracycline, clindamycin の耐性および耐性伝達との関連性を検討した。

clindamycin と tetracycline に耐性の *B. fragilis* 46 株中 33 株は, plasmid 保有株で, 33 株中 11 株には, >5 M dal の plasmid が認められた。異なる plasmid profiles をもつ *B. fragilis* 4 株の clindamycin および tetracycline 耐性の伝達実験とその progeny の plasmid 分析を行なったが, これらの伝達と関連があると思われる plasmid は証明されなかった。

また既知の pBFTMIO を probe として, これら日本での臨床分離株である clindamycin, tetracycline 耐性の *B. fragilis* 4 株の DNA との homology の有無を調査したところ, 4 株中 3 株で chromosomal band に一致して pBFTMIO probe との homology が認められた。

214. 日常検査における緑膿菌に対する抗生剤の相乗効果の検討

陳 瑞明・菊池典雄

千葉大学肺癌研究施設内科

高橋公毅・菅野治重

千葉大学検査部

緑膿菌に対して β -lactam 系とアミノ配糖体系の併用が *in vitro* で相乗作用が認められている。今回我々は微量液体希釈法を用いて, 臨床新鮮分離緑膿菌に対する CFS, PIPC, CPZ, TOB および FOM の併用効果を検討した。1) 昭和 58 年 3 月より 9 月までの臨床分離緑膿菌 201 株に対する 80% MIC は, TOB 4, CFS 32, CPZ 64, PIPC および FOM 128 μ g/ml で各抗生剤に対する耐性率は TOB 20%, CFS 30%, PIPC 33.5%, CPZ 37.5%, FOM 72.5% であった。2) 抗生剤の組み合わせの選択: CFS+TOB+FOM, PIPC+TOB+FOM, CPZ+TOB+FOM の組み合わせで, 各抗生剤の血中濃度を基準に TOB 8, CFS 64, FOM, PIPC, CPZ 128 μ g/ml の濃度より混合, 2段階希釈した Tray を作製し, 昭和 58 年 3 月より 9 月までの新鮮臨床分離緑膿菌 135 株の発育阻止点を求めた。結果は CFS+TOB+FOM の組み合わせに最も強い相乗効果を認め, FIC 係数が 1 以下の株が 60%, 0.5 以下の株が 19% であった。次に CFS+TOB の相乗効果と FOM 添加の影響を検討した。3) CFS は 0.25 から 512 μ g/ml まで, TOB は 0.125 から 16 μ g/ml の範囲で 2 倍希釈したチェッカーボードを作製し, さらに FOM を 8 μ g/ml と 32 μ g/ml を添加した 3 種類の Tray を作製した。昭和 58 年 10 月より 59 年 1 月までの新鮮臨床分離株 120 株につき FIC 係数を比較した。CFS+TOB の組み合わせで FIC 係数が 0.5 以下の相乗作用が認められた株は 46% で, 平均 FIC 係数は 0.67 であった。CFS+TOB に FOM を 8 μ g/ml を添加した場合, FIC 係数 0.5 以下は 47% で平均 FIC 係数は 0.64 で, 無添加の場合と有意差はなかった。FOM 32 μ g/ml 添加時 FIC 係数 0.5 以下は 65% で平均 FIC 係数は 0.52 で FOM 添加により相乗効果の増強を認めた。4) CFS+TOB+FOM の相乗効果が *in vitro* で認められ, 臨床的にも 3 剤併用で効果のあったびまん性細気管支炎の増悪例と末期肺癌の二次感染例でも経験した。抗生剤の併用は移行の悪い慢性気管支炎や強い殺菌効果が要求される日和見感染症では基本であり, 日常検査においても相乗効果の測定が今後必要となろう。

215. PIPC と Aminoglycoside 系抗生剤の *in vivo* 併用効果

高畑正裕・池田 靖・山城芳子
室 和美・四辻 彰・保田 隆
高井 明・才川 勇

富山化学工業総合研究所

目的：前回（第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会：昭和 58 年東京）において我々は PIPC と aminoglycoside 系抗生剤の *in vitro* での併用効果を報告したが、今回は *in vivo* における同薬剤の併用による有効性を検討したので報告する。

材料および方法：SLC/ICR 系マウスを用い、実験的グラム陰性菌性全身感染症における治療成績、腹腔内生菌数の変動を調べた。感染菌にはいずれの aminoglycoside 系抗生剤とも FIC index 値が $\leq 0.13 \sim 0.5$ を示した *K. pneumoniae* Y-84, *E. cloacae* H-49, *E. aerogenes* H-54, *S. marcescens* W-61, W-71 株を供試した。PIPC と aminoglycoside 系抗生剤 gentamicin, dibekacin, amikacin, tobramycin を 10 : 1 で併用あるいはそれぞれ単独で治療し Litchfield-Wilcoxon 法によって ED₅₀ 値 (D_{50}) を求めると同時に Hypothetical ED₅₀ 値 (D_h) より Kawakami らの方法で相乗効果比 (synergistic ratio) を求めた。

結果および考察：供試した各種感染におけるいずれの場合も PIPC は aminoglycoside 系抗生剤と生体内で相乗的に作用し、優れた治療成績が得られた。相乗効果比はいずれの aminoglycoside 系抗生剤の場合も 2.0~3.0 で強い併用効果が認められ、また PIPC 耐性菌に対しても併用により著明な効果が認められた。腹腔内感染菌に対しても PIPC と aminoglycoside 系抗生剤と同時に併用することにより、生菌数の減少が認められた。以上 *in vivo* においても aminoglycoside 系抗生剤と PIPC の併用により、有効性が認められたことでヒトにおいても種々のグラム陰性菌、感染症に有用な一つの治療手段になりうると考えられた。

216. 抗生物質の併用療法に関する基礎的研究 *S. marcescens* について、第 3 報

川原元司・後藤俊弘・島田 剛
川島尚志・大井好忠
鹿児島大学泌尿器科

目的：尿路分離 *S. marcescens* 27 株に対する CEPs (10 種) と AGs (4 種) の *in vitro* 併用効果は 10^6 /ml

接種時の chequer board 法による検討で相乗作用 (FIC index ≤ 0.5) を示す菌株と平均 FIC index は、GM との併用で LMOX 89%, 0.241, CZX 74%, 0.322, CPZ 82%, 0.310, AMK との併用で LMOX 74%, 0.359, CZX 78%, 0.385, CPZ 63%, 0.384 であった。今回、CEPs と AGs の殺菌作用における併用効果を検討し、菌体の形態変化を走査型電子顕微鏡にて観察した。

材料と方法：chequer board 法により協力作用のみられた臨床分離株と標準株 IFO-12648 を試験菌株として HIB で一夜培養した菌液を同 broth で $10^4 \sim 10^8$ cells/ml に調整したのち 37°C で振盪培養し、各濃度の薬剤添加後、1, 2, 4, 6, 8, 24 時間目に生菌数を測定した。同時に採取した菌液をグルタルアルデヒド前固定、OsO₄ 固定後、アルコール系列で脱水し、酢酸イソアミルで置換、臨界点乾燥後、白金蒸着し走査型電子顕微鏡用試料とした。

成績：標準株 (CZX と GM 併用時 FIC index 0.065) で、各々 1/16 MIC の薬剤濃度の併用では殺菌作用は認めなかったが、8 時間目まで菌数の増加は、対照の 100~1,000 分の 1 に抑えられた。CZX 1/4 MIC と GM 1/16 MIC の併用で作用 1~2 時間目の菌の形態変化は菌体の伸長および溶菌像として認められた。相乗作用の認められた実験株を用いた場合も同様の結果であった。

まとめ：CEPs と AGs の sub MIC 濃度の併用で殺菌作用が増強されることが指摘されたが、FIC index とその協力作用は株間における差があり、電顕的にも菌体の形態変化は多様で、sub MIC という観点からの FIC index の評価には、さらに慎重な検討が必要と思われる。

217. ブドウ球菌に対する Cephem 系抗生物質と Polyanetholsulfonate 間の拮抗作用について

西野武志・中沢季美
青河明子・谷野輝雄
京都薬科大学微生物

目的：Polyanetholsulfonate (PS) をブドウ球菌に作用させた場合、splitting system が阻害され、不規則なバケットを形成する。また Penicillin G (PCG) と PS を併用した場合、PCG によって誘導される溶菌が PS により阻害を受けることが、1983 年 Giesbrecht らにより報告されている。今回私どもはセフェム系抗生物質と PS とを併用した場合の作用について検討を行なった。

方法：菌株としてはブドウ球菌 209-PJC 株を用い、薬剤としては PS と各種のセフェム系抗生物質特に

Cefotiam(CTM)を用いた。そして CTM と PS 間の併用作用について、濁度の変化、生菌数測定、位相差顕微鏡、走査型電子顕微鏡により検討を行なった。

結果および考察：1. PS の 0.1~1,000 $\mu\text{g/ml}$ をブドウ球菌に作用させ、経時的に濁度の測定を行なったところ、濁度は control とほぼ同様に上昇し、影響は見られなかった。一方、生菌数測定では PS の 100~1,000 $\mu\text{g/ml}$ 作用により静菌的な作用が見られた。

2. CTM の 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 作用でブドウ球菌に顕著な溶菌が見られたが、これに PS の 100 $\mu\text{g/ml}$ を併用すると、濁度の減少は全く見られず、CTM による溶菌が PS により抑制されることが分かった。この PS による溶菌の抑制は CTM 作用 1 時間後に添加した場合にも見られ、CTM による溶菌がかなり進んでいる 4 時間後に添加した場合にも見られた。生菌数測定でもほぼ同様の結果であった。また他のセフェム系抗生物質でも同様の拮抗作用を認めた。

3. 位相差顕微鏡では PS 単独で不規則なペケット形成が見られ、CTM 単独では溶菌像を観察することができた。しかし CTM と PS の併用では溶菌像を殆ど観察することができなかった。走査型電子顕微鏡による観察でも同様であった。分裂面で 2 個の細胞がはがれてゆく過程にはアミダーゼが関与している。CTM と PS 間に見られる拮抗作用は、PS によりこの酵素が阻害されるために発現してくるものと考えられる。

218. β -lactamase 誘導菌に対する β -lactam 抗生剤間の拮抗作用

平井裕一・熊坂義裕・中畑 久
今村憲市・武部和夫
弘前大学第三内科

葛西 猛・佐藤 征
山本 藤男・工藤 肇
弘前大学中央検査部

目的： β -lactamase 誘導菌に対する β -lactam 抗生剤間の拮抗現象が注目されている。今回我々は、第 1、第 2 世代の cephem 剤が第 3 世代 cephem 剤の抗菌力に及ぼす影響を、*in vitro* ならびに *in vivo* において検討したので報告する。

材料および方法：被検菌は indole 陽性 *Proteus*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. aeruginosa* を用いた。MIC 測定は化療学会標準法に準じた。感染実験は ICR マウスを用い、*S. marcescens* 173 株を腹腔内接種 (2×10^7 CFU/mouse) 後 CTX と CMZ を種々の組合

せで皮下投与し (n=10, 計 16 群), 7 日間観察, 各群間の生存率を比較した。

結果：*S. marcescens* 18 株の検討では、CER, CEZ, CFX, CMZ と CPZ, CTX, CZX, CMX, LMOX との間に、CEZ と LMOX の組合せを除き拮抗現象が認められた。その程度は CMZ が最も強く、LMOX が最も拮抗現象を受けなかった。上記 5 菌種に対し、CER, CMZ と CTX, PIPC の間の拮抗現象を濃度別に検討したところ、CMZ は CER に比べ低濃度で拮抗現象を示す傾向にあった。*P. aeruginosa* に対する CMZ と CFS 間の拮抗をみたところ 9 株中 7 株で陽性だった。また感染実験では、CTX 30 mg/kg と CMZ 30 mg/kg または CMZ 3 mg/kg の併用投与群の生存率が、それぞれの単独投与群に比べ明らかに低く、*in vivo* でも拮抗現象が確認された。

考察：これら拮抗現象は inducible cephalosporinase の影響と考えられるが、臨床的に β -lactam 剤間の併用あるいは変更などについて留意する必要があると考えられた。

219. 呼吸器感染症に対する Ofloxacin(DL-8280) と Amoxicillin の薬効比較試験

OFLX-AMPC 呼吸器感染症比較試験研究会
(全国 51 施設共同研究)

代表：杏林大学第一内科 小林 宏行

目的：ピリドンカルボン酸系合成経口抗菌剤 Ofloxacin(DL-8280, OFLX) の呼吸器感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、Amoxicillin(AMPC) を対照薬剤とした二重盲検比較試験を実施した。

方法：対象疾患は慢性気道感染および肺炎とし、投与量は OFLX 1 日 600 mg(分 3), AMPC 1 日 1,000 mg(分 4) とした。

成績：総投与例数は 279 例 (OFLX 群 139 例, AMPC 群 140 例) であり、小委員会において採用された臨床効果解析例数は 237 例 (OFLX 群 122 例, AMPC 群 115 例)、副作用解析例数は 262 例 (OFLX 群 132 例, AMPC 群 130 例)、有用性解析例数は 241 例 (OFLX 群 124 例, AMPC 群 117 例) であった。臨床効果解析例全体では、両薬剤群間の患者背景に有意な偏りは認められなかった。臨床効果については、OFLX 群で 78.5%、AMPC 群で 68.4% の有効率が示され、OFLX 群で傾向差をもって優れた成績が得られた。さらに疾患別に層別した場合、OFLX 群が慢性気道感染群で傾向差、また狭義の慢性気管支炎で有意差をも

って優れた成績であった。細菌学的効果については、OFLX 群で 88.6%、AMPC 群で 61.1% の菌消失率が示され、OFLX 群が有意に高い菌消失率であった。副作用は OFLX 群に 8 例、AMPC 群に 10 例みられ、臨床検査値異常変動とともに、その発現率に両薬剤群間の有意差は認められなかった。有用性については、OFLX 群で 75.8%、AMPC 群で 64.1% の満足率が示され、OFLX 群で有意にすぐれた成績が得られた。

考察：以上の成績より、OFLX は呼吸器感染症、特に慢性気管支炎などのいわゆる複雑性呼吸器感染症に対して、臨床的に高い有用性が示唆される薬剤と考えられた。

220. 気管支炎に対する Ofloxacin(DL-8280) と Cefaclor の薬効比較試験

OFLX-CCL 気管支炎比較試験研究会
(全国 39 施設共同研究)

代表：川崎市立川崎病院内科 藤森一平

目的：新しいピリドンカルボン酸系の経口合成抗菌剤 Ofloxacin(OFLX, DL-8280) の細菌性気管支炎に対する有用性を客観的に評価することを目的として、Cefaclor(CCL) を対照薬とする二重盲検比較試験を実施した。

方法：対象疾患は気管支炎とし、明らかに細菌感染が認められるものに限定した。投与量は、OFLX 群は 1 日 600 mg (分 3)、CCL 群は 1 日 750 mg (分 3) とし、14 日間連続投与を原則とした。

成績：投与例数は OFLX 群 127 例、CCL 群 123 例であり、このうち小委員会において採用された臨床効果解析例数 OFLX 群 103 例、CCL 群 105 例、安全性解析例数 OFLX 群 123 例、CCL 群 119 例、有用性解析例数は、OFLX 群 107 例、CCL 群 110 例であった。臨床効果は OFLX 群 79.6%、CCL 群 57.1% の有効率で、OFLX 群が有意に優れていた。疾患で層別すると急性気管支炎では両群間に有意差はなかったが、慢性気管支炎では OFLX 群 78.4%、CCL 群 50% の有効率で OFLX 群が有意にまさっていた。細菌学的効果はグラム陽性菌は両群ともよい消失率を示し有意差がなかったが、グラム陰性菌では OFLX 群 87%、CCL 群 38.9% の消失率で OFLX 群が有意に優れていた。副作用は OFLX 群、CCL 群それぞれ 10 例に発現、臨床検査値異常はそれぞれ 13 例、15 例にみられ、その発現率に両群間で有意差なく、いずれも一過性の軽症のものであった。有用性は OFLX 群 75.7%、CCL 群 52.7% の満足率で、OFLX 群が優れていた。

以上の成績より OFLX は細菌性気管支炎とくに慢性気管支炎に臨床的に有用性の高い薬剤であることが確認された。

221. 細菌性肺炎を対象とした Enoxacin(AT-2266) と Amoxicillin の薬効比較試験成績

AT-2266 比較試験研究班(細菌性肺炎)

代表：多根病院内科 三木文雄

新合成抗菌薬 Enoxacin, AT-2266 (以下 AT と略) の細菌性肺炎に対する有効性と安全性を AMPC を対照薬剤として、全国 41 研究機関とその関連施設において二重盲検法により比較検討した。

肺炎の存在明確な 16 歳以上の患者を対象とし、AT 200 mg 宛 1 日 3 回 (毎食後) または AMPC 250 mg 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。

薬剤投与 147 例 (AT 群 74 例、AMPC 群 73 例) 中、有効性は 139 例、副作用は 145 例、臨床検査値異常化は 134 例について解析を実施した。

有効性解析対象症例について、白血球数正常例が AT 群に多く有意の偏りを認めた以外、患者背景因子について両薬剤群間に有意の偏りは認められなかった。小委員会判定臨床効果は、全症例では AT 群 71 例中著効 1、有効 50、有効率 71.8%、AMPC 群 68 例中著効 4、有効 51、有効率 80.9% で、両群間に有意差を認めず、細菌性肺炎・肺化膿症症例では AT 群 56 例中著効 1、有効 39、有効率 71.4%、AMPC 群 52 例中著効 3、有効 41、有効率 84.6% で、AMPC が優れる傾向 ($P < 0.1$) が認められた。細菌学的効果は AT 群 39 例、AMPC 群 25 例について判定可能で、除菌率は AT 群 65.8%、AMPC 群 66.7% と有意差を認めなかった。細菌性肺炎・肺化膿症症例のうち *S. pneumoniae* の除菌率は AMPC 群 85.7% に対して AT 群は 50% にとどまった。

副作用は AT 群 4 例、AMPC 群 3 例に、臨床検査値異常化は AT 群、AMPC 群ともに 13 例に認められ、両群間に有意差を認めなかった。

小委員会判定有用性は、非常に満足と満足を合わせた有用率が全症例では AT 群 71.8%、AMPC 群 76.8%、細菌性肺炎・肺化膿症症例では AT 群 71.4%、AMPC 群 79.2% で両群間に有意差は認められなかった。

主治医判定による臨床効果、有用性についても両群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より、*S. pneumoniae* 感染例を除けば、AT

は AMPC と同様に細菌性肺炎の治療に有用な抗菌薬と
考えられる。

222. 慢性気道感染症を対象とする AT-2266 と Cefaclor の薬効比較試験成績

AT-2266 比較試験研究班 (慢性気道感染症)

代表: 原 耕 平 (長崎大学第二内科)

目的: 新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 AT-2266 (AT と略) の慢性気道感染症に対する有効性, 安全性および有用性について Cefaclor (CCL と略) を対照薬として, 全国の研究機関 40 施設およびその関連病院にて二重盲検法により比較検討した。

方法: 16 歳以上の慢性気道感染症患者を対象とし, 1 回 AT 200 mg または CCL 250 mg を 1 日 3 回 (毎食後), 原則として 14 日間経口投与した。

成績: 投薬全症例 188 例中, 慢性気道感染症については, 小委員会判定で 162 例 (AT 群 87 例, CCL 群 75 例) を効果判定の対象とし, 副作用の検討は 179 例 (AT 群 96 例, CCL 群 83 例) を対象とした。両群の患者背景因子には有意の偏りは認められなかった。

臨床効果は, 小委員会判定の場合 AT 群で 56.3% (87 例中 49), CCL 群で 62.7% (75 例中 47 例) の有効率を示し, 両群間に有意差は認められなかった。主治医判定でも, AT 群で 56.3% (87 例中 49 例), CCL 群で 56.0% (75 例中 42 例) で, 有意差はみられなかった。

細菌学的効果は, 慢性気道感染症においては, AT 群 48 例, CCL 群 55 例について判定され, 全体の菌消失率は AT 群 54.2%, CCL 群 50.9% で, 両群間に有意の差は認められなかった。

起炎菌別菌消失率でみると, グラム陽性球菌に対しては, AT 群で 37.5% (16 例中 6 例), CCL 群 72.7% (11 例中 8 例), グラム陰性桿菌に対しては, AT 群で 72.5% (40 例中 29 例), CCL 群で 54.9% (51 例中 28 例) であり, 有意差が認められなかった。

副作用発現例は, AT 群 96 例中 11 例, CCL 群 83 例中 2 例で, AT 群で有意に多かったが, 臨床検査値異常の発現率では両群間に有意差を認めなかった。

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率は, AT 群 53.3% (92 例中 49 例), CCL 群 62.8% (78 例中 49 例) であり, 両群間に有意差は認められなかった。

223. 呼吸器感染症における気管支鏡下採痰 の役割について

岡野昌彦・本田和徳・佐藤篤彦

浜松医科大学第二内科

目的: 呼吸器感染症における起炎菌決定方法のうち, 気管支鏡下採痰の有用性について検討した。

対象: 昭和 56 年 1 月から昭和 58 年 12 月までに気管支鏡を施行した 71 名を対象とした。気管支拡張症 27 名, 汎細気管支炎 25 名, 慢性気管支炎 3 名, 肺炎 7 名, 肺結核 4 名, 間質性肺炎 5 名の疾患について施行した。

方法: 喀痰採取を気管支鏡検査日早朝に実施。BF 採痰は咽喉頭部のみを 4% キシロカインにて局麻後, 経口的に挿入し, その間気道内ではキシロカインの注入をせずに, 採痰もしくは洗浄吸引を施行した。

結果: 常在菌の混入は喀痰で 84.5%, BF 下採痰で 46.5% であり菌量についても BF 下採痰で $10^2 \sim 10^8$ 減少が認められた。起炎菌決定については喀痰と BF 下採痰一致例が 32 例 (45.1%), BF 有効例 16 例 (22.5%), 喀痰有効例 13 例 (18.3%), 両者不一致例 10 例 (14.1%) であった。喀痰量別に検討すると 1 日喀痰量 10 ml 以下の症例において BF 下採痰有効例が多かった。また複数菌感染と考えられた症例では BF 下採痰による気道感染図を作成することにより, 菌交代を含めた病態の把握, 治療に有効であった。今後は喀痰の取り扱いなどを含めさらに検討をすすめていく予定である。

224. 経口ペニシリン剤無効のブランハメラ・カタラーリス性呼吸器感染症の増加

永 武 毅・力富直人・原田知行

渡辺貴和雄・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的: ブランハメラ・カタラーリスは β -lactamase 産生能を有しており, 近年頻用されている β -lactam 剤に既に耐性を示す, あるいは容易に耐性化することが考えられた。そこで, 今日呼吸器感染症に頻用されている経口ペニシリン剤での本菌による呼吸器感染症治療の有効率を知ることを目的に以下の検討を行なった。

方法: 1983 年 1 月～12 月の 1 年間に長崎大学熱研内科及び関連 3 施設に入院, 外来通院中の呼吸器感染症患者のうち, ブランハメラ・カタラーリスの単独または複数菌感染症例は 37 症例であった。このうち経口合成ペ

ニシリン剤で治療された 13 症例について検討した。13 症例の内訳は急性気管支炎 2, 慢性気管支炎 6, 慢性肺炎 2, 気管支拡張症 3 症例であった。投与された経口合成ペニシリン剤は AMPC が 9 症例で最も多く、次いで KBT-1585 3 症例, TAPC 1 症例であり、いずれも 1 回投与量 250 mg の 1 日 4 回, または 1 回 500 mg 1 日 3 回の投与がなされていた。

成績: 13 症例の臨床効果は有効 7, 無効 6 症例で有効率は 44% であった。これを 1982 年の 10 症例の経口合成ペニシリン剤での有効率が 80% であったことと比較しても無効症例の急激な増加が明らかとなった。無効症例のブランハメラについての β -lactamase 産生試験はペニシレーズ, セファロスポリネース共に陽性のものがほとんどであり, MIC 値も高いものが多かった。一方, 有効症例は β -lactamase 陰性で感受性株による感染が多かった。また β -lactamase 阻害剤の SBT(sulbactam) と ABPC のプロドラッグである Sultamicillin で 4 症例の本菌感染症を治療したが AMPC 耐性の 2 症例を含めすべて有効な成績が得られた。

結論: ブランハメラ・カタラーリスによる呼吸器感染症で経口合成ペニシリン剤の治療無効症例の増加がみられた。

225. 最近扱った慢性気道感染症の検討

阿部達也・林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

呼吸器は septic な臓器であるため, 種々の慢性呼吸器疾患には慢性気道感染症の合併が多い。この感染への対処は, 基礎疾患の進行や新たな合併症を予防する上で重要である。最近扱った慢性気道感染症 112 例に関して得られたいくつかの知見を報告する。

(1) 慢性呼吸器疾患の分類

基礎疾患の慢性呼吸器疾患を気道の機能的変化が主なもの(A)と器質的変化が主なもの(B)とに大別し, その移行型, 合併例などを AA, A, AB, B, BB の 5 型に分類すると, AA 型とされる気管支喘息が 31 例と最も多く, 次いで B 型のひとつである気管支拡張症単独が 27 例あった。これは病巣部において血流の乏しいほど, また喀痰の貯留しやすいほど感染をおこしやすいことを示している。

(2) 慢性気道感染症急性増悪の起炎菌

起炎菌の判明した 93 株中, *H. influenzae* 24 株, *S. pneumoniae* 17 株, *Pseudomonas* 群 12 株, *S. pyogenes* 10 株, *S. aureus* 10 株, *Klebsiella* 群 9 株などとなっており, normal flora しか分離されなかったものが 25

例あった。この中には *Branhamella* が含まれることが最近わかった。治療により 83 株が消失したが, *Pseudomonas* 5 株, *S. pyogenes* 3 株など一次治療剤で 10 株が残存し, *Serratia* 3 株, *Enterobacter* 2 株など 6 株が菌交代により出現した。

(3) 急性増悪の臨床像

慢性気道感染症の急性増悪により呈した臨床像は, 気管支炎 55 例, 肺炎 54 例, 肺化膿症 2 例, 膿胸 1 例であった。

(4) 治療

肺炎の場合に用いられるかぜ症状の有無を考慮した分類法を応用してみると, 起炎菌の差と特徴がわかり, 治療上便利であり, 用いるべき抗生剤の選択にも役立つ。

226. 抗生物質の吸入療法における気管支拡張剤の併用について

隆杉正和・田口幹雄

坂本 翊・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

野口行雄

埼玉県立がんセンター呼吸器科

目的: CMX の注入, 吸入においてハイドロコチゾン併用することによる肺からの吸収に及ぼす影響, また閉塞性肺疾患患者と正常者との吸収の差について検討し, さらに臨床症例について治療の有効性も併せて検討した。

方法: 動物実験 家兎 1 群 3 羽に気管支穿刺部位より CMX 500 mg を注入し, CMX 注入前ハイドロコチゾン 50 mg を注入した群と, 注入後の経時的血中濃度を比較した。

臨床実験 1) 成人男子 5 名に CMX 500 mg のみと, ハイドロコチゾン 50 mg を併用した場合で超音波ネブライザーで吸入を施行し, 経時的血中濃度, 尿中排泄率を比較した。

2) 慢性閉塞性肺疾患群 (n=2) と正常群 (n=3) で, CMX 500 mg 吸入後の経時的血中濃度を比較した。

3) 51 症例で CMX などの抗生物質による吸入療法を施行した。

結果: 動物実験 ハイドロコチゾン併用により, 15 分~1 時間後で血中濃度が 2~3 倍上昇した。

臨床実験 1) 血中濃度, 尿中排泄率は両群間に有意な差は認められなかった。

2) 慢性閉塞性肺疾患群で正常群に比べ血中濃度は約 1/2 に低下した。

3) 51 症例中 37 例に有効, 内訳はインフルエンザ菌に対し 23 例中 22 例, 緑膿菌 28 例中 16 例に有効であった。CMX 吸入 6 例については, 緑膿菌 1 例のみに無効で, インフルエンザ菌 4 例, プランハメラ・カタラリス 1 例は有効であった。

考案: ハイドロコチゾン併用で CMX の肺からの吸収は動物実験では促進されたが, 臨床実験では明確にできなかった。抗生剤吸入による閉塞性障害を助長させる可能性もあり, 気管支拡張剤併用についての効果をさらに検討する必要があると思われる。

227. 難治性緑膿菌気道感染症に対する抗生剤療法の効果

本田一陽・大野 勲・進藤百合子
西岡きよ・井田士郎・滝島 任
東北大学医学部第一内科

慢性細気管支炎に合併した mucoïd 型緑膿菌感染症に対する最近の β -lactam 剤, aminoglycoside 剤の効果について検討してみた。

材料および方法: 1) 慢性気管支細気管支炎患者の喀痰より 10^7 CFU/ml に分離された *P. aeruginosa* 204 株。

2) 抗生物質 CBPC, TIPC, BRL 28500, PIPC, CFS, CPZ, AZT, MK 0787/0791, GM, SISO, AMK。

3) 抗菌力 MHB を用いた microdilution technique で, 上記薬剤の 100~0.05 μ g/ml の 2 倍希釈系列に *P. aeruginosa* を各 10^5 CFU/ml 接種し, 18 時間後に titer teche 吸光度計で MIC を測定した。

4) β -lactamase test PCG, CEZ を基質とした disk (日本製薬社製) 法によった。

5) *P. aeruginosa* 型別 *P. aeruginosa* O 群別用血清 (デンカ生研) を用い, のセガラス凝集法で行なった。

結果および考察: 1) β -lactamase test PCG disk では 63%, CEZ disk では 89.5% 陽性であった。

2) 抗菌力 (*in vitro*) Aminoglycoside 3 剤がその 80% 阻止率で GM, SISO が 0.39 μ g/ml, AMK 1.56 μ g/ml を示し, β -lactam 剤より優れていた。また比較的優れた抗菌力を示した β -lactam 剤のそれは CFS 3.13 μ g/ml, AZT 12.5 μ g/ml であり, CBPC ≥ 100 μ g/ml の高度耐性菌に対しては CFS が最も良く, AZT, PIPC が次ぎ, CPZ と MK 0787 はほぼ同様であった。

3) 同一患者から mucoïd 型菌が長期検出される例では特に耐性菌が選択されて残っている傾向はみられず, 菌の型別, また型別の抗菌力についても一定の傾向は認められなかった。

4) 緑膿菌気道感染症の nonmucoïd 型では, CP,

CFS, FOM 点滴静注, SISO 筋注, TIPC 点滴静注 + SISO 吸入などで容易に除菌できたが, 従来除菌不可能とされていた mucoïd 型菌についてもわずかではあるが CPZ (点滴静注 + 吸入) 1 例, CFS 1 例, MK 0787/MK 0791 点滴静注 1 例で除菌効果および臨床症状の改善がみられた。SISO 75 mg 点滴静注時の sputum 中濃度は 7 時間にわたり 1 μ g/ml を維持した。mucoïd 型菌の難治因について菌側, 生体側因子の解析が必要である。

228. 呼吸器感染症における S 6472 (CCL 持続性製剤) の基礎的, 臨床的研究

S 6472 呼吸器感染症研究班小委員会

渡辺 彰・大泉耕太郎・斎藤 玲
長浜文雄・武部 和夫・田村昌士
平賀洋明・今野 淳

目的: 呼吸器感染症における S 6472 の有効性, 安全性および有用性を検討した。

方法: 健康成人男子 volunteer で本剤の体内動態を検討すると共に, 東北地区と北海道地区の計 57 施設よりなる研究班 (研究代表者: 今野淳) を組織し, 昭和 58 年 5 月~8 月の 4 か月間に呼吸器感染症における臨床的検討を行なった。CCL として 1 日量 750 mg (力価) または 1,500 mg (力価) を 2 分割し朝, 夕食後内服で 3 日間以上投与し, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用および有用性を判定した。

成績: S 6472 内服により CCL として有効性を期待し得る血中濃度が 5~6 時間持続した。また, 従来の CCL と同等の高い尿中排泄率を示した。連続投与による蓄積性は認められなかった。

集積された 309 例のうち評価可能 295 例についての検討結果は以下のとおりであった。有効率は全例で 77.3% (228/295), 急性気管支炎で 83.8% (67/80), 慢性呼吸器感染症の急性増悪で 59.3% (32/54), 肺炎・肺化膿症で 75.6% (62/82) という優れた成績を示した。1 日投与量別有効率は 750 mg 投与群で 78.2% (147/188), 1,500 mg 投与群で 78.0% (78/100) であった。菌消失率でみた細菌学的効果は *S. aureus* 100% (13/13), *S. pneumoniae* 91.7% (11/12), *K. pneumoniae* 61.5% (8/13), *H. influenzae* 51.4% (19/37), 全体で 67.3% (74/110) と経口抗生剤としてはかなり優れた成績であった。副作用は 9 例 (3.0%) に発現し, 発疹, 胃腸症状が主であった。臨床検査値異常は 20 例 (35 件) にみられたが, 一過性のトランスアミナーゼ値上昇が主

であり、重篤なものはない。極めて有用と有用を合わせた有用率は全例で 77.1% (226/293) となり、高い有用性評価が得られた。

結論：呼吸器感染症に対する S 6472 の 1 日 2 回投与は、有効性、安全性および有用性において優れた成績を示した。

229. 慢性気道感染症における外来化学療法について—DL-8280 を中心に

田口善夫・田中栄作・藤本憲弘
望月吉郎・網谷良一・種田和清
岩田猛邦

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

慢性気道感染症（主として、びまん性汎細気管支炎 (DPB)）に対する外来化学療法について、DL-8280 (DL) を中心に検討した。

短期効果の対象症例は 16 歳から 86 歳までの 28 症例で DPB 19 例、気管支拡張症 (BE) 8 例、気管支炎 1 例であった。昭和 57 年 5 月から昭和 58 年 2 月にかけて、DL を 1 ないし 4 週間投与し効果判定した。臨床有効率は 86% で、起炎菌は *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* が主体であり、細菌学的にもかなりの効果を認めたが 2 例が *P. aeruginosa* へ菌交代した。この投与中、重大な副作用は認めなかった。更に有効症例 11 例について効果判定後も 1 か月以上にわたり投与を続けその維持が可能であった。続いて、昭和 59 年 2 月まで経過を観察し得た 22 症例では、その後も引き続き DL が投与された症例は 10 例 (DPB 9 例、BE 1 例) であり、その内 *S. pneumoniae* の症例は有効性が低下し発熱を来し入院、また 5 例は *P. aeruginosa* 症例である。主として AMPC が投与された症例は 9 例 (DPB 4 例、BE 5 例) であり、*P. aeruginosa* の症例はなく臨床的にも比較的軽症例であった。両薬剤共投与方法は間歇もしくは隔日投与であり、残りの 3 例は *P. aeruginosa* 症例 (すべて DPB) で外来化学療法無効例であった。DL 投与群と AMPC 投与群では経過中の喀痰培養の陽性率、菌種共に明らかな差を認めた。また DL 投与中更に 1 例が *P. aeruginosa* へ菌交代した。

以上より、慢性気道感染症に対する外来化学療法剤として、DL は非常に有用で、優れた薬剤と言える。特に *P. aeruginosa* に対する有効性から DPB に対し特に有用である。他方経過中 *P. aeruginosa* への菌交代が認められたことについては更に検討が必要である。

230. 呼吸器感染症に対する Enoxacin (AT-2266) の長期投与の検討

蝶名林直彦・中森祥隆・吉村邦彦
中谷龍王・中田絏一郎・谷本普一
虎の門病院呼吸器科

杉 裕 子
同 細菌検査室

目的：緑膿菌を中心とする気道および気道・中間領域感染症例に対し、Enoxacin を長期 (28 日間以上) 投与し、薬効および副作用を検討した。

対象：虎の門病院呼吸器科通院中の 17 例 (男 12 例、女 5 例、平均年齢 55.3 歳) であり、同定した起炎菌の内訳は、緑膿菌 6 例、肺炎桿菌 2 例、インフルエンザ桿菌・ブ非発酵 G 陰性桿菌各 1 例であり、また、基礎疾患は、びまん性汎細気管支炎 (DPB) 9 例、肺炎腫症 1 例、気管支拡張症 5 例、慢性気管支炎 2 例である。

方法：Enoxacin 1 回 200~300 mg を 1 日 2~3 回の経口投与を、28 日から 286 日間 (平均 86 日) 続け、平均総投与量は 52.2±41.7 g であった。

薬効評価は、①投薬 4 週後、②投薬 3 か月後、③投薬中止時、の 3 時点について、熱型・痰量などの臨床症状、起炎菌の消長などにより行なった。

成績：臨床効果を有効以上の有効率でみると、4 週後の判定で、DPB 群は 22% であるが DPB 以外の基礎疾患をもつ群 (non-DPB) では、63% と違いがあり、平均 41% であった。しかし、次の 3 か月後の判定では、DPB 群 29%、non-DPB 群 67% と、ほぼ同等の成績であり、3 か月後にも、有効性の継続が認められた。一方、起炎菌の消長は、緑膿菌 6 例では、除菌ないし菌減少が 4 週目で 2 例、3 か月目で 3 例、3 か月以上で 1 例と、重複はあるが、長期間の使用によっても、効果が期待される。しかし肺炎桿菌 2 例については、菌不変であり、また 1 例に、肺炎球菌への菌交代を認めた。

副作用：1 例に、皮疹を認めたが、本剤投与中止後消失し、臨床検査値にも異常は認めなかった。

結論：緑膿菌を中心とする気道および気道中間領域感染症に対する Enoxacin の長期投与は、安全かつ有用である。

231. 神奈川県下多数施設における呼吸器感染症にたいする CMZ の 2 年間の治療成績

中神和清・野口英世
昭和大学藤が丘病院呼吸器内科

今回神奈川県下 37 施設において昭和 58 年度と 59 年度の冬期に CMZ を呼吸器感染症に使用する機会を得、計 255 症例の Case Card を回収し、小委員会において判定可能とされた成人症例 173 例について報告した。

CMZ の投与法は原則として、1 日 2 回朝夕各々 2 g を約 1 時間で点滴注射した。

対象は男性 102 例、女性 70 例、平均年齢 62.1 歳であった。疾患は肺炎が 78.6% を占め、基礎疾患を有する症例が 76.3% であり、急性と中等症が各々半数以上であった。CMZ 投与以前に他の抗生剤が投与されていた例は 42 例 73 薬剤であった。

治療効果判定は小委員会により判定し、77.5% の有効率を示した。肺炎では 80.1% の有効率であった。基礎疾患のある群および前投与抗生剤のある群で有効率が低下していた。

起因菌と思われる菌は 66 例に検出し、大多数は単独菌の感染で、複数菌の感染例も 9 例に認めた。複数菌感染では全例グラム陰性菌が検出された。細菌学的消失率(菌消失+菌交代)は、単独菌感染では 76.9%、複数菌感染では 50% で、グラム陽性菌には 87.5% と高率だが、グラム陰性菌では *Pseudomonas* などには有効例が少なかった。前投与抗生剤のある例での検出菌はグラム陰性菌が多かった。

副作用は回収された全症例で検討したが、29 例(11.4%)に、その内肝機能異常は 8 例(3.1%)に認められた。また、一部症例でヘパラスチンテストとプロトンポンプ時間を検討したが、特に異常は認めなかった。

5 例の CMZ の薬物動態では、半減期は平均 1.16 ± 0.45 時間であった。喀痰中濃度の最高値は点滴後 120 分であり、血中の最高値より遅くなることを認めた。

以上より、CMZ は呼吸器感染症においては第 3 世代セフェム系抗生剤の投与薬以前に使用すべき、第一選択の薬剤であることが強く示唆された。

232. 慢性気道感染症における Cefmenoxime の血中、喀痰中濃度と臨床効果

永坂博彦・多代友紀・伊藤 剛
山田保夫・伊藤 修・中山広一
飯田 稔・市川寿男
愛知県立尾張病院内科

西村 健一
同 検査科

慢性気道感染症に対する化学療法においては、原因菌に対して感受性が良いこと、炎症組織や喀痰中への移行が良いことが重要である。今回、私達は慢性気道感染症の急性増悪および肺炎合併例に Cefmenoxime を投与し、血中、喀痰中濃度と分離菌の MIC を測定し、喀痰中濃度に及ぼす因子、各疾患での治療前後における喀痰中濃度および臨床効果について検討した。

対象および方法：びまん性汎細気管支炎 3 例、慢性気管支炎 1 例、気管支拡張症 1 例、原因不明の肺線維症 2 例、塵肺 1 例、気管支拡張症に肺炎を合併したもの 1 例、肺気腫に肺炎を合併したもの 1 例を対象とし、Cefmenoxime 1 g を生食 100 ml に溶解し、1 時間で点滴静注、1 日 2 回を 2 週間投与した。喀痰は投与開始時より 1 時間ごとに 6 回採取し、採血は点滴終了時、30 分、1 時間、2 時間、5 時間後に行なった。

成績：血中濃度は点滴終了時が最も高値を示し 22~76 µg/ml で、濃度推移はほぼ同じ pattern であった。喀痰中濃度の peak は血中濃度より遅れ、濃度推移は症例により様々な pattern を示し、最高値は 0.18~2.18 µg/ml であった。喀痰中濃度に及ぼす因子として、平均喀痰中濃度と平均血中濃度、発熱、好中球数、CRP がある程度相関する傾向がみられた。各疾患群での治療前後の喀痰中濃度推移は疾患により異なり、気管支拡張症、慢性気管支炎では治療前には高値を示したが、びまん性汎細気管支炎、原因不明の肺線維症では治療前後であまり変化なく比較的 low 値であった。臨床分離菌のうち起炎菌と推定されたのは、*S. pneumoniae* 2 例、*H. influenzae* 2 例、*S. aureus* 2 例、*K. ozaenae* 1 例、*K. pneumoniae* 1 例であった。MIC は 0.025 以下から 0.78 µg/ml で、最高喀痰中濃度が MIC を上回っていた。臨床効果は著効 3 例、有効 6 例、やや有効 1 例であった。

233. 呼吸器感染症 12 例における CMX 治療の検討

(血中および痰中濃度と臨床効果の比較)

前野秀夫・篠原直樹・田村尚亮
日比谷一郎・森 健・稲富恵子
渡辺一功・池本秀雄

順天堂大学呼吸器内科

目的：呼吸器感染症に対する Cefmenoxime (以下, CMX) の有効性を検討するために, 12 例の呼吸器感染症者に CMX を点滴静注し, 経時的に痰量, 痰中濃度を測定すると共に血中濃度の推移を検索し, 治療上の一知見を得たので報告する。

対象と方法：対象は肺炎 1 例, 慢性気管支炎 4 例, びまん性汎細気管支炎 4 例, マイコプラズマ肺炎 1 例, 肺病に下気道感染を合併したものの 2 例の計 12 例。平均年齢は 60.1 歳。性別は男 11 例, 女 1 例, 喀痰からの検出菌は *H. influenzae* および *S. aureus* 1 例, *S. epidermidis* および *P. mirabilis* 1 例, *P. cepacia* および *P. fluorescens* 1 例, *P. aeruginosa* 2 例, *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *S. parvulus* 各 1 例, Normal flora 4 例。CMX 継続投与後臨床効果判定できたものは 10 例, 著効 2 例, 有効 6 例, 無効 2 例であった。上記 12 例について, 第 1 日目に分離培養用の痰を採取後, 第 2 日の 9 時, 18 時に各々 CMX 1g または 2g をソリタ T₂ 100 ml に溶解後 30 分間で点滴静注した。当日 7 時から 23 時まで 1 時間ごとに採痰した全量について痰量と痰中濃度を測定した。また 9 時の投与分については, 投与前, 投与終了の直後, 1, 3, 5, 7 時間後に採血し血清中濃度を測定した。

結果：痰量は著効例 > 有効例 > 無効例の順で, CMX の臨床効果予測上重要な意味をもたなかった。CMX 1g × 2 投与群での結果は, 1) 血清中濃度は投与直後に 32.1~111.0 μg/ml のピークに達し以後漸減した。2) 痰中濃度, 痰中移行量共に投与開始後 120~180 分の間に最高値に達し, それぞれ 0.018~3.0 μg/ml, 0.0483~5.4 μg/hr の間にあった。最高値をみると, 著効例では有効例に比べ痰中濃度で 1.27 倍, 移行量で 6 倍以上を示した。この間での濃度測定, 移行量測定が臨床効果予測上有用であろうと考えられた。2g × 2 投与した 1 例では, 血清中濃度, 痰中濃度, 痰中移行量共に 1g × 2 投与群の 2 倍以上を示した。

234. 呼吸器感染症と第 3 世代 cephem 剤

青木信樹・関根 理

薄田芳丸・湯浅保子

信楽園病院内科

第 3 世代 cephem 剤 (以下, III-CEP) が臨床の場に供されておおよそ 2 年半が経過した。高齢患者, 慢性疾患を有する患者が多数を占める我々の施設では, その呼吸器感染症に対する III-CEP の使用頻度はかなり高いものとなっている。我々は III-CEP で治療を行なった群 (以下, I 群) と, それ以外を使用した群 (以下, II 群) の臨床効果について比較検討した。

対象は 1982 年 1 月から 1983 年 12 月までの間に当院で入院治療を行なった呼吸器感染症 349 例で, I 群 218 件, II 群 187 件である。疾患の内訳は I 群では肺炎 125 例 (57.3%), 慢性気道感染症 85 例 (39.0%), その他 8 例, II 群では各々 133 例 (71.1%), 52 例 (27.8%), 2 例で, 慢性気道感染症の比率は I 群において高かったが, 基礎疾患, 年齢, 性別などの背景因子に差は認めなかった。両群ともほぼ 50% で起因菌が判明し Gram 陽性菌は I 群で 19.6%, II 群で 30.8%, 陰性菌がそれぞれ 67.8%, 54.9%, 混合感染 11.6%, 14.3% で混合感染例はいずれも陰性菌を含んでいた。起因菌判明例全体で Gram 陰性菌の関与は I 群で 79.5%, II 群で 69.2% であった。

有効率は I 群 77.5%, II 群 66.3% で I 群が優れていた。起因菌別の臨床効果では Gram 陽性菌に対しては I 群が 68.2%, II 群が 96.3% と II 群が優位であったが, 陰性菌に対しては 80.3%, 50.0% と逆に I 群が優れ, 起因菌別臨床効果全体でも 76.3%, 61.1% と I 群が勝っていた。I 群の悪化例 49 例のうち 15 例は主に *S. faecalis* など Gram 陽性菌への菌交代によるものであり, II 群の交代例がいずれも Gram 陰性菌への交代であったのと対照的であった。

以上より高齢者, 慢性気道感染症, compromised host の呼吸器感染症において III-CEP は起因菌が不明のまま使用しても有用性がかなり期待できるが, Gram 陽性菌への菌交代症に対し慎重な配慮が必要と思われた。

235. RTI(急性肺炎質感染・慢性気道感染)
における第3世代新セフェム剤(未発売)
の使用経験

小田切繁樹・池田大忠・鈴木周雄
室橋光宇・能勢圭之助・渡部紳一郎
神奈川県立長浜病院呼吸器科

未発売の第3世代新セフェム剤5薬剤(YM-09330, SN-401, Ro 13-9904, AC-1370, MT-141)を急性肺炎質感染44例,慢性気道感染55例の計99例(除,臨床効果不明例)に使用した。本薬剤群は phase 2 study, phase 3 study として使用したため,多くの場合,患者背景を考慮せずに,いわば at random に使用した。投与方法は全例点滴静注で,投与量は1回1g,1日2回,14日以内が大部分であった。臨床効果は,YM 4例では著効率50%,有効率100%,同様に,SN 20例では20%,60%,AC 29例では24.1%,72.4%,MT 31例では41.9%,90.3%,Ro 15例では著効例はないが,全例有効であった。細菌学的には,口腔を経て喀出された喀痰より,原因菌を44例,45株に検出し,この9割強が桿菌であった。治療による菌消失率は *Pseudomonas* では他菌に比べ,著しく低値であったが,これは患者背景によるところが大きいと思われた。副作用・臨床検査値異常は重篤なものはなく,かつ,いずれも reversible であった。

本治療は,大部分の例で患者背景を考慮せずになされたものの,かなり良好な治療成績であったが,これは,retrospective にみて,1)60歳以上の患者が半数強であった,2)重篤な基礎疾患を合併する患者が1/3強いた,3)原因菌検出例の9割強がGNBであった,などのように,第3世代投与適応例が多かったことによると考えられる。

236. 耳鼻咽喉科領域感染症におけるS6472
の臨床成績

馬場駿吉・木下治二
森慶人・鈴木賢二
名古屋市立大学

大山勝・勝田兼司・古田茂
大野郁夫・昇卓夫・小川敬
鹿児島大学

茂木五郎・梅原豊治・黒野祐一
大分医科大学

本堂潤・羽柴基之
名古屋第二赤十字病院

河合岑・村井兼孝
一宮市民病院

波多野努・高野剛
豊橋市民病院

月山昌夫
東海通信病院

松下隆
名古屋市立城西病院

玄利男
春日井市民病院

丸尾猛
愛知県厚生連昭和病院

野田勝・小林武弘
温美病院

和田健二・稲垣光昭
愛知県厚生連加茂病院

関谷芳直・伊藤弘美
海南病院

杉山和子
名城病院

大野聖
国立南九州中央病院

橋本真実
県立大島病院

大堀八洲一
県立北薩病院

前山拓夫
国立都城病院

渡辺徳武
大分県立病院

目的: S6472 (Cefaclor 持続性製剤) の耳鼻咽喉科領域感染症における有効性,安全性を評価するため臨床的検討を行なった。

方法: 1983年5月から11月までに受診した患者のうち,主に15歳以上の成人を対象とした。投与量は原則として750~1,500mgを朝・夕食後2回に分け,4~7日間投与した。

成績：総症例 127 例のうち、除外、脱落 13 例を除いた 114 例を解析対象とした。なお安全性は 122 例について検討した。委員会判定による臨床効果は、急性中耳炎 60%、慢性中耳炎 12.5%、慢性中耳炎急性増悪症 44.4%、急性扁桃炎 93.1%、慢性扁桃炎急性増悪症 100%、その他の感染症 100% で、全体の有効率は 65.8% であった。細菌学的効果は単独感染では 73.1%、複数菌感染では 85.7% の菌陰性化率であった。全体としての菌陰性化率は 76.7% となった。副作用は 122 例中下痢 1 例、軟便 1 例、発疹 1 例の計 3 例 (2.5%) であった。

結論：以上の成績よりみて S6472 は耳鼻咽喉科感染症に対し 1 日分 2 投与で従来の Cefaclor (1 日分 3 投与) と同等の有効性をもつ、有用性の高い薬剤と考える。

237. 耳鼻咽喉科領域における Azthreonam に関する基礎的、臨床的検討

森 慶人・馬場駿吉・木下治二

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

河合 岸・村井兼孝

一宮市民病院耳鼻咽喉科

丸 尾 猛

愛知県厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

本 堂 潤

名古屋第二赤十字病院耳鼻咽喉科

和 田 健 二

愛知県厚生連加茂病院耳鼻咽喉科

目的：Azthreonam について耳鼻咽喉科領域での基礎的・臨床的検討を行なった。

方法：1. 抗菌力 標準菌株 7 株と臨床分離の *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* について日本化学療法学会標準法に準じ本剤の MIC を測定し、合わせて CZX, CEZ と比較検討した。

2. 組織移行 Azthreonam 1,000 mg i.v. 後の血清ならびに口蓋扁桃組織、上顎洞粘膜、中耳粘膜内濃度を測定した。

3. 臨床効果 当科領域感染症 44 例に対し、本剤を使用し、その効果及び副作用について検討した。

成績：1. 抗菌力 *S. aureus* に対する本剤の MIC はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上。*P. mirabilis* に対する MIC は 15 株中 11 株が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下。*P. aeruginosa* に対する MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、CZX より 4 管ほど優れていた。

2. 組織移行 本剤 1,000 mg i.v. 後の血清中濃度は 1 時間後で 45.7~55.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。口蓋扁桃組織、上顎洞粘膜への移行に比べ中耳粘膜への移行は良好であった。

3. 臨床効果 当科領域感染症 44 例に対し本剤を使用した。結果は、著効 12 例、有効 17 例、やや有効 3 例、無効 12 例であり、有効以上の有効率は 66% であった。なお、副作用は全例に認められなかった。

238. 化膿性中耳炎に対する Cefmenoxime 耳用液の薬効評価—二重盲検比較試験

馬 場 駿 吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

河 村 正 三

順天堂大学耳鼻咽喉科

田 中 恒 男

東京大学保健管理学科

化膿性中耳炎に対する Cefmenoxime (CMX) 耳用液の有効性、安全性を検討するために、プラセボ耳用液を対照とする多施設二重盲検比較試験を行なったので、その成績を研究会を代表して報告した。

試験方法：1. 対象 全国の参加協力 27 施設を訪れた成人の慢性化膿性中耳炎およびその急性増悪症患者。

2. 使用薬剤 被験薬剤として 1% CMX 耳用液、対照薬剤としてプラセボ耳用液 (0.65% 塩化ナトリウム等含有) を使用した。なお基礎治療薬として CEX 250 mg 含有カプセル剤を用いた。

3. 投与方法 全例に基礎治療として CEX 250 mg \times 4 回=1,000 mg/日 を経口投与しつつ、次のように耳用液を使用した。すなわち、1 日 2 回 (朝、夕) 6~10 滴 (0.3~0.5 ml) ずつを点耳し、約 10 分間耳浴を行なった。投与期間は原則として 7 日間とした。

成績：総投与症例は 202 例でその内訳は CMX 群 102 例、プラセボ群 100 例であった。このうち除外・脱落例を除き、効果判定には CMX 群 90 例、プラセボ群 90 例を採用した。まず安全性の評価には CMX 群 100 例、プラセボ群 98 例を用いた。臨床効果では主治医判定で CMX 群 75.6%、プラセボ群 41.1%、委員会判定で CMX 群 56.7%、プラセボ群 37.8% の有効率でともに有意差をもって CMX が優る成績を得た。副作用の発現率は CMX 群 2.0%、プラセボ群 3.1% でいずれも軽度のものであり、両群間で有意差はなかった。主治医有用性判定および細菌学的効果でも有意差をもって CMX 群が優っていた。

結論：以上の成績からみて、CMX 耳用液は化膿性中耳炎の局所療法剤として極めて高い有効性、安全性、有用性をもつものと結論した。

239. 歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準

歯科・口腔外科領域の抗生物質効果判定基準
検討委員会

歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準は、1973年に基準が採択されて以来、用いられてきた。この基準が適当なものであるかどうか、1982年の歯科薬物療法研究会において再検討され、今後検討を要する点はあるものの、現状のまま使用することに決まった。

一方、桑原章吾教授を班長とする、抗菌薬の適応の標準化に関する研究班報告にも示されたとおり、歯科・口腔外科領域においても疾患群の統一がはかれ、歯周炎（いわゆる歯槽膿漏）の歯肉膿瘍、歯槽骨膜炎、化膿性の歯根膜炎などの軽症の歯性感染症が疾患群Ⅰ群として歯周組織炎に統一され、下顎の不正位置にある智歯周辺の軟組織の感染症をはじめとする歯冠周囲の感染症が疾患群Ⅱ群の歯冠周囲炎に統一され、顎骨骨膜炎、顎骨骨髄炎および顎骨周囲炎などの中等症から重症の歯性感染症は疾患群Ⅲ群として顎炎に統一され、また、顎骨周辺の際に波及した重症な歯性感染症が疾患群Ⅳ群の顎骨周辺の蜂巣炎に統一された。

現在の歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準は、体温、全身倦怠、食欲不振、発赤（口腔内と口腔外）、腫脹（口腔内と口腔外）、硬結、疼痛（自発痛、嚥下痛、圧痛）、開口障害、所属リンパ節所見の9項目に点数を付し、投与開始日の評点を分母とし、投与第3日目の評点を分子とし、その比が ≤ 0.3 を著効、 $0.3 \sim 0.7$ を有効、 ≥ 0.7 を無効と判定するもので、今後は疾患群ごとに有効率（ < 0.7 ）を示すことになった。

今後の問題点として残されたものは、投与第2日目までにドレナージが施行されなかった症例の判定について判定方法を変更する必要があるかどうかということと、口腔常在菌による contamination を受けないように閉塞膿瘍から needle aspiration された検体からの検出菌と薬剤感性を判定基準のなかに、どのように取り入れるかという問題である。

240. KBT-1585の口腔外科領域感染症における使用成績

東海大学医学部口腔外科ほか6施設
佐々木次郎, ほか 28名

Ampicillin の prodrug である KBT-1585 の口腔外科領域における全国6施設での治験成績 (open trial 成績) を報告する。

投与量は1日 750 mg あるいは 1,000 mg とし歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準に従って効果を判定した。総投与症例は 109 例で、7 例がプロトコル違反のため効果判定においては脱落となったが、副作用統計においては 109 例全例が対象として用いられた。投与開始日の評点は、疾患群Ⅰ群の 43 例では 10~14 点が 31 例、15~19 点が 12 例、疾患群Ⅱ群の 25 例では 10~14 点が 21 例、15~19 点が 3 例、20 点以上が 1 例、疾患群Ⅲ群の 34 例では 10~14 点 2 例、15~19 点 11 例、20 点以上 21 例であった。疾患群別の臨床効果はⅠ群 86.0%、Ⅱ群 96.0% およびⅢ群 82.4% であった。

菌の検索はⅠ群 33 例中 29 例 (87.9%)、Ⅱ群 11 例中 11 例 (100%)、およびⅢ群 29 例中 25 例 (86.2%) で、合計して 102 症例のうち 73 例に菌の検索が行なわれ、65 例 89.0% から菌が検出された。検出菌は 161 株で、好気性菌 83 株 (51.5%) ならびに嫌気性菌 78 株 (48.5%) であった。好気性菌では *Streptococcus* が多く、嫌気性菌では *Peptococcus magnus* と *Streptococcus intermedius* が多かった。菌数 10^6 個の susceptibility 90% は、これらの3菌種でともに $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

副作用の発現は 109 例中の 5 例 (4.59%) ですべてが消化器系の症状であり、投与を中止するほどの重症例はなかった。臨床検査値異常は 3 例で、transaminase 上昇、好酸球増多および BUN 値の軽度上昇であった。

動物を用いた組織移行の実験では、NZW 家兔に 20 mg/kg を経口投与した実験モデルにおいて、舌と歯肉へは血中の約 50%、顎骨には 20%、顎下腺の耳下腺は 30%、歯髄は 50% またリンパ節へは 15% 程度の移行がみられた。

241. 口腔外科領域における LMOX の基礎的および臨床的検討

奥舎 保・田口雅史・難波良司

伝 春光・南 良尚・中尾 薫

島田桂吉

神戸大学医学部口腔外科学教室

口腔領域における LMOX の有用性を検討する目的で抗菌力、血清内濃度、口腔組織移行性および臨床治験を行なった。

抗菌力は、教室保存臨床分離菌 20 菌種 208 株に対して、対照薬剤に CEZ, CMZ, CPZ, を選び MIC を測定した。結果グラム陽性菌に対して LMOX は他剤に比べ数段階劣っていたが、グラム陰性菌に対しては、数段階優れていた。

血清内濃度および、口腔組織内濃度は、口腔外科手術

症例 21 例、膿瘍を形成した、感染症例 1 例に対して、LMOX 1g を、1hr.d.i. し経時的に血清、口腔組織および膿汁を採取し、*E. coli* 7437 を検定菌とする Bioassay 法にて測定した。

血清内濃度は、点滴終了時平均 57.4 $\mu\text{g/ml}$ 、以後徐々に減少し、開始後 360 分で 6.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

組織内濃度は、点滴終了時、歯肉、粘膜では、血清の 20~40%、顎骨では 10% 程度の移行を示した。

臨床的検討は、急性口腔感染症 19 例に対して行ない、著効 2 例、有効 13 例、やや有効 2 例、無効 2 例で有効率 79% であった。

副作用は 2 例に GOT, GPT の軽度上昇が認められたが、他には特に認められなかった。

基礎的ならびに臨床的結果を総合して LMOX は優れた抗生物質と判断できるが、口腔領域においては、その強力な抗菌力を考慮した上で、慎重に選択投与するのが望ましいと考えられる。