

第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会

第 32 回日本感染症学会東日本地方会総会

(共 催)

会期：昭和 58 年 11 月 10～11 日

会場：九段会館

会長：中谷林太郎（日本感染症学会 東京医科歯科大学医学部教授）

坂部 孝（日本化学療法学会 日本大学医学部教授）

## 一般演題

## 1. 黄色ブドウ球菌に対する各種抗菌性薬剤の短時間作用時の MBC

青沼清一・渡辺 彰・大沼菊夫  
佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

目的：いわゆる第 3 世代セフェム剤が繁用されるようになり、グラム陽性球菌、特に *Staphylococcus* による感染症が問題となっている。今回、我々は *S. aureus* に対する各種抗菌性薬剤の短時間作用時の MBC を測定し、若干の知見を得たので報告する。

方法：Dynatech MIC 2000 system を用いた液体培地希釈法によった。薬剤濃度は、CTX, CEZ, PIPC, ABPC, MCIPC, MINO, DL-8280 が 0.2～400  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、GM が 0.1～200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の 12 段階とした。主に喀痰から分離された *S. aureus* 45 株の一夜培養菌液を 10 倍に希釈して、上記濃度の薬剤を含有した Mueller-Hinton Broth (MHB, Difco) のプレートに接種して 37°C で培養した。培養 3, 6, 24 時間後に薬剤を含まない MHB のプレートに再接種して 37°C でそれぞれ 24 時間培養後、MIC および 3 h-, 6 h-, 24 h-MBC を測定した。

結果：24 h-MBC は MINO 以外の 7 薬剤は MIC とほぼ同値であったが、MINO は MIC より数段階高値であった。6 h-MBC は 50% 値 (6 h-MBC<sub>50</sub>) でみると、GM と DL-8280 は MIC とほぼ同値であるが、 $\beta$ -ラクタム剤は 4～7 段階高く、MINO は 6 段階高かった。3 h-MBC<sub>50</sub> では、GM は MIC より 1 段階高値であるが、DL-8280 は 3 段階、 $\beta$ -ラクタム剤は 5～7 段階高く、MINO は 5 段階高い値を示した。

考案：compromised host においては菌交代症を起し易い。*Staphylococcus* に対する抗菌力が弱い第 3 世代セフェム剤を投与する場合には、常に同菌に対する菌交代症の出現に注意する必要がある。今回検討した 8 薬剤のうち MIC でみる限りは MINO が最も強い抗菌力を

示し、次いで GM, DL-8280, MCIPC, その他の  $\beta$ -ラクタム剤の順となっている。しかし短時間殺菌力は GM が最も強く、次が DL-8280 で、他の 6 剤は弱い短時間殺菌力しか示さない。compromised host における *Staphylococcal infection* に対し GM の有用性が高いのももちろん、DL-8280 も期待されるものと思われる。

2. *Proteus rettgeri* ATCC 9250 を試験菌とする aminothiazolyl cephalosporin の高感度測定法

畚野 剛・前田憲一・逸見昭二

武田薬品中央研究所

抗生剤の血中濃度測定において、測定下限 (Lc) は通常 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  程度で充分と考えられるが、微量の組織からの低濃度抽出液の測定には、より高感度の方法が必要である。先に我々は CTM の眼組織移行の検討に際して *P. rettgeri* ATCC 9250 を用いる高感度法を開発し実用に供した。今回は本法の他 cephalosporin 剤への適用性および高感度化に寄与する要因について解析したので報告する。

方法：Agar well 法により、次の 2 系を中心に検討した。

I. *P. mirabilis* ATCC 21100-DST 寒天II. *P. rettgeri* ATCC 9250-MCA

結果：cephalosporin 剤 16 種について系 I, II の Lc を比較した。7 位に aminothiazolyl 基を含む化合物および CXM について系 II は系 I と比較して 6～13 倍の感度を示した。感度上昇の要因として菌株の寄与が 8 剤に、培地の寄与が 16 剤に認められた。

Lc-I/Lc-II の例：CTM, 0.25/0.03; CMX, 0.013/0.002; CXM, 0.25/0.03 (単位は  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

そこで MCA 中の感度上昇に有効な成分を検索した結果 bile salts (B) と crystal violet (C) が有効なことが判明した。さらに DST 寒天またはトリプトソイ寒天に B および C を添加した結果、阻止円の鮮明度が著しく改善され、測定感度も元の培地に比べて 2～4 倍上昇

することが認められた。

結論：*P. rettgeri* ATCC 9250 と MCA を用いる Agar well 法は aminothiazolyl cephalosporin の高感度測定に有用と考えられる。培地成分 (B, C) が高感度化と阻止円鮮明化に有効であり、菌株の探索と併せて、より優れた方法開発への手懸りとなるであろう。

### 3. 嫌気性菌の感受性試験について

石塚 巖・千田俊雄・中谷林太郎  
東京医科歯科大学医学部微生物学教室

嫌気性菌の感受性試験は化学療法学会で、寒天希釈法による MIC 測定法が定められている。われわれはその MIC 測定法を基礎にして、種々の寒天培地および液体培地を比較し、さらに寒天希釈法と液体希釈法による MIC の相関性および寒天希釈法による MIC とディスク法による感受性成績との関連性を検討した。

嫌気性菌の中には栄養要求の厳しい菌種やブアーな培地にも容易に発育する菌種が含まれているが、このような菌種の感受性試験用培地は、被検菌によって血液や特殊な発育素などを添加することなく、すべての嫌気性菌が発育することが望ましい。このような観点から、供試した 17 種類の培地のうち、嫌気性菌の発育性から、寒天培地としては、ヘミン・ビタミン K1 加 TEP (TEP・HV) BHI・HV および GAM を、また液体培地としては TEP・HV, GAM を選択し、PCG, CBPC, CLDM, CP, TC, CFX および metronidazole の各薬剤に対する MIC は、それぞれ 90% 以上の一致率を認めた。

潰瘍性大腸炎患者からの分離菌、35 菌種、192 株の TEP・HV 培地による寒天希釈法と液体希釈法で測定した 7 薬剤の MIC は、± 1 dilution の範囲で 86~97% の高い相関を示した。また TEP・HV 寒天を用いた寒天希釈法による MIC とトリディスクを用いたディスク法による感受性成績は、ディスク法による  $\pm$  と  $\pm$  を感受性とし、 $+$  と  $-$  を耐性と仮定したとき、これらを区分する MIC は CLDM, TC, CFX では 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , PCG では 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , CP では 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , CBPC では 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

これらの結果から臨床検査における嫌気性菌の感受性試験には、寒天希釈法のみならず、液体希釈法やディスク法も応用できることを確認した。

### 4. *Haemophilus parainfluenzae* の抗生物質感受性について

菅谷直子・黒崎知道・米見京子  
沖本由理・中村明・寺嶋周  
上原すず子

千葉大学医学部小児科学教室

*Haemophilus parainfluenzae* (以下 H. pi.) は、咽頭培養においてよく検出され、常在菌の一つと考えられているが、近年本邦においても、H. pi. 髄膜炎例が報告されてきているようである。今回、H. pi. の抗生物質感受性について検討したので報告する。

対象菌株は、昭和 56 年 10 月、小学校においてと、昭和 57 年 10 月、幼稚園において行なった咽頭培養検査時に分離同定した、H. pi. 111 株を用いた。MIC 測定は、日本化学療法学会標準寒天希釈法 (再改訂法) に準じて行ない、接種菌量は  $10^6$  CFU/ml で実施した。使用抗生物質は 17 種で、PCG・ABPC・CBPC・PIPC・CET・CEX・LMOX・CCL・CTX・CZX・CAZ・SM・KM・TOB・MINO・TC・EM である。

ABPC は、MIC 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下が 94% を占め、50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上が 4.5% みられ、5 株すべてが、 $\beta$ -lactamase 陽性であった。CBPC 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上 10 株、PIPC 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上 5 株であった。

MINO の MIC ピーク値は、1.56~3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上が 3 株であるが、同剤に対する *H. influenzae* 感受性より劣っていた。

CEPs の感受性パターンは、ばらつきがみられ、CTX・CZX・CAZ・LMOX で約 90% の株が、0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で発育を阻止されたが、1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の株も、5~15% と高くみられた。

AGs では、KM 耐性が 1 株みられた。

今回 MIC を施行した抗生剤 17 剤のいずれかに耐性がみられたのは 21 株 18.9% で、そのうち 2 剤以上の耐性株は 15 株 13.5% でみられた。

### 5. CEZ 耐性臨床分離菌株に対する新 $\beta$ -lactam 剤の抗菌力について

松本文夫・上田 泰  
神奈川衛生看護専門学校付属病院

加藤伸朗・村田定三  
味の素中央研究所

第 1 世代 cephem 剤の代表である CEZ に耐性を示す菌株について、新規  $\beta$ -lactam 剤に対する感受性を測定

したところ以下のごとき結果を得た。

対象菌株は臨床材料由来の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* など4菌種の CEZ 耐性株 (MIC $\geq$ 100  $\mu$ g/ml) であり, 検討薬剤は CMZ, CTM, CPZ, CTX, LMOX, Azthreonam, MK 0787, SCH-29482 など8薬剤である。また, CEZ 耐性株の  $\beta$ -lactamase 活性を CEZ および ABPC を基質として, 測定した。

*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* での CEZ 耐性株の検出頻度はそれぞれ 5.68, 9.86, 10.81, 6.6% であって, その検出菌株数は 5, 7, 8, 13 株であった。

*S. aureus* では極めて良好な抗菌力を示すものと, CEZ と同等もしくは1~3段階程度感受性が鋭敏なものに大別され, 前者には MK 0787 と SCH-29482 があり, *E. coli* では MK 0787 と SCH-29482 を除いて, MIC は幅広く分布し, 全株が 6.25  $\mu$ g/ml 以下に分布する薬剤は CTX, LMOX, MK 0787, SCH-29482 であった。*K. pneumoniae* は *E. coli* とほぼ同等の傾向であった。*P. mirabilis* では感受性が良好な薬剤が多く, 全株が 6.25  $\mu$ g/ml 以下に分布する薬剤は CMZ, CTX を除く6薬剤であり, 特に LMOX, Azthreonam は 0.39  $\mu$ g/ml 以下に全株が分布し, 優れた抗菌力を示した。なお, MIC<sub>90</sub> が 6.25  $\mu$ g/ml 以下の薬剤には *S. aureus* では MK 0787, SCH-29482 が, *E. coli* では CMZ, CTX, LMOX, MK 0787, SCH-29482 などが, *K. pneumoniae* では CTX, LMOX, Azthreonam, MK 0787, SCH-29482 などが, *P. mirabilis* では CPZ, CTX, LMOX, Azthreonam, MK 0787 および SCH-29482 があった。また CEZ 耐性 *E. coli* は高い CSase 活性と PCase 活性を示し, *S. aureus* は高い PCase 活性を示した。

## 6. 臨床分離グラム陰性桿菌の新規開発合成抗菌剤に対する感受性成績

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田甚五郎  
山路武久・井原裕宣・北条敏夫  
加地正伸・奥田新一郎・宮原 正  
東京慈恵会医科大学第二内科

目的: 近年, 抗菌スペクトルの拡大, 抗菌力の増強などの特徴をもった合成抗菌剤の開発には目覚ましいものがある。かつては合成抗菌剤の抗菌スペクトルの及ばなかった *Pseudomonas aeruginosa* ヤブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌にまで拡大されてきてはいるが, その抗菌スペクトルは薬剤による差がみられる。

今回, 私達はグラム陰性桿菌に対する, 新しく開発された合成抗菌剤の抗菌力を知る目的で諸検討を行なった。

対象ならびに方法: 被検菌としては *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, そして *Pseudomonas aeruginosa* 各 50 株を, 検討薬剤に Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA), Norfloxacin (NFLX), Miloxacin (MLX), DL-8280, AT-2266 を選り化学療法学会標準法により感受性測定を行なった。

成績ならびに考案: *Pseudomonas aeruginosa* には NFLX, AT-2266, DL-8280 の抗菌力が優れ 6.25  $\mu$ g/ml またはそれ以下の濃度ですべての発育が阻止された。これらの3剤につづいて MLX および PPA があり, NA はそれよりはるかに劣る成績であった。MIC 50 および 80 は AT-2266 で 0.39, 0.64  $\mu$ g/ml, NFLX は 0.40, 0.75  $\mu$ g/ml, DL-8280 は 0.50, 1.10  $\mu$ g/ml であるが, MLX は 7.60, 18.0  $\mu$ g/ml, PPA は 7.45, 25.0  $\mu$ g/ml, NA は 30.95, 70.0  $\mu$ g/ml であった。

他の菌種においても一般に NFLX, AT-2266, DL-8280 の3剤は近似の感受性パターンを示し, PPA, NA は最も劣り, MLX がその中間に位置する成績であった。

以上より, これら新しく開発された合成抗菌剤は, 近年増加傾向にある opportunistic pathogen に対しても, 臨床効果を充分期待しえる薬剤であると考えられる。

## 7. 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗生剤の抗菌力比較

池本秀雄・渡辺一功  
順天堂大学内科

小酒井 望  
順天堂大学

井田士朗・西岡きよ  
東北大学第一内科

山根 誠 久  
同 中央検査部

武田 元  
新潟大学第二内科

屋形 稔・尾崎京子  
同 検査診断学

関根 理  
信楽園病院内科

大島 博・渡部京子

信楽園病院検査部

猪 狩 淳

順天堂大学臨床病理

小 栗 豊 子

同 中央検査室

谷本 普一・中田紘一郎・中森祥隆

蝶名林直彦・吉村 邦彦・中谷龍王

虎の門病院呼吸器科

可部順三郎・石橋 弘義

国立病院医療センター呼吸器科

熊 坂 惣 勝

同 細菌検査科

鵜 沢 毅・田村 静夫

関東通信病院呼吸器科

岡 田 淳

同 微生物学検査科

小林 宏行・武田 博明

押谷 浩・河合 伸

杏林大学第一内科

赤 嶺 郁 子

同 中央検査科

伊 藤 章

横浜市立大学第一内科

神 永 陽 一 郎

同 中央検査室

原 耕 平・斎藤 厚

長崎大学第二内科

山 口 恵 三

同 中央検査部

呼吸器感染症患者のおもに喀痰から分離され、原因菌と推定された細菌の種別・頻度ならびにこれらに対する各種抗生剤の試験管内抗菌力を検討する目的で共同研究を開始して2年目になる。

今回は、1982年11月より1983年4月までに上記施設より順天堂大学へ送付された菌株について ABPC, SBPC, PIPC, CEZ, CFX, CMZ, CTM, CPZ, LMOX, CZX, CMZ, CMX, CTX, EM, CLDM, LCM, MINO, GM, AMK などの MIC を測定した。

MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従った。全症例は 248 例、男性、女性のはほぼ同数、50 歳以上が 73 % で、疾患の内訳は肺炎 18%、肺膿瘍・膿胸 2%、慢性気管支炎・気管支拡張などの感染 61%、その他の肺炎患の感染 19% であった。分離菌株は肺炎球菌 38 株、黄色ブドウ菌 30 株、インフルエンザ菌 107 株、緑膿菌 68 株、肺炎桿菌 17 株、大腸菌 9 株などで、総数 276 株で、グラム陽性球菌 25%、グラム陰性桿菌 75% であった。

各菌種の抗生剤感受性は次のとおりであった。肺炎球菌は PCs, CEPs には高度感性で、MLs と類似薬にはごく一部が耐性。黄色ブドウ菌は各薬剤に多少ながら耐性株があり、インフルエンザ菌は第3世代セフェムに高度感性、AGs に一部が耐性で、ABPC 耐性株は 10.5%。緑膿菌に対する各薬剤の MIC はいずれもかなりの幅があるが、MIC<sub>90</sub> でみる限り AGs がやや優位。本菌のムコイド型と非ムコイド型の MIC はほぼ同値。肺炎桿菌は一部に耐性株があるが、AGs と第3世代セフェムにより感性。

呼吸器感染症では、原因菌未定のまま化学療法に踏み切ることが多いが、主要細菌の抗生剤感受性パターンを予知することが大切である。今後も調査・検討を重ねていく予定である。

## 8. Cefotaxime(CTX) の胸腔内組織移行に関する研究

大原 務・武 彰・原田三紀男

木村 壮介・羽田 圓城・福島 鼎

小藤田 敬介・長谷川 嗣夫

自治医科大学胸部外科

目的：抗生物質の組織内移行に関する研究、特に胸腔内臓器移行に関する研究は極めて少ない。今回我々は、開胸手術症例において、Cefotaxime (CTX) の肺、胸水中濃度等につき検討したので報告する。

対象：昭和 57 年 12 月より昭和 58 年 5 月まで当院胸部外科において開胸手術を施行したうちの 10 例で、年齢は 27 歳から 73 歳、平均 51 歳、男 8 例、女 2 例である。原疾患の内訳は原発性肺癌 7 例、気腫性肺嚢胞症 2 例、神経原性縦隔腫瘍 1 例である。なお、平均体重は 49.7 kg でいずれも腎機能は正常範囲にあった。

方法：気管内挿管全身麻酔導入後、開胸が予測される 1 時間前に生食 20 ml に溶解した CTX 2 g を静脈内投与した。血液が入り込まないように開胸した後、胸水を採取、続いて肺縦隔脂肪、リンパ節、心のう水等を採取した。また、静注後 1 時間ごとに血液を採取し、血清分離

した。濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Disc method による Bioassay を行なった。

結果：I. 血清中濃度：静注1時間後  $56.8 \pm 21.0 \mu\text{g/ml}$ , 2時間  $24.8 \pm 12.9 \mu\text{g/ml}$ , 3時間  $15.3 \pm 9.1 \mu\text{g/ml}$ , II. 肺組織内濃度：静注1時間後 ( $n=11$ )  $12.8 \pm 7.9 \mu\text{g/g}$ , 2時間後 ( $n=3$ )  $3.7 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ , III. 胸水中濃度：静注1時間後 ( $n=7$ )  $31.3 \pm 14.0 \mu\text{g/ml}$  で、血清中濃度と極めて高い相関関係が認められた： $Y$  (胸水中濃度)  $= 0.639 X$  (血清中濃度)  $- 1.4767$ , 相関係数  $0.9256$ , IV. 縦隔脂肪組織内濃度：静注1時間後 ( $n=4$ )  $2.0 \pm 0.8 \mu\text{g/g}$ , V. 縦隔リンパ節内濃度：静注2時間後 ( $n=3$ )  $2.0 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$ , VI. 心のう水中濃度：静注2時間後 ( $n=1$ )  $20.0 \mu\text{g/ml}$ , 2時間40分後 ( $n=1$ )  $10.0 \mu\text{g/ml}$ , VII. 前鋸筋内濃度：静注1時間目 ( $n=6$ )  $3.0 \pm 1.7 \mu\text{g/g}$ .

結語：全身麻酔・開胸手術という非生理的状況ではあるが、各臓器における投与1時間後の濃度は呼吸器感染症の主要な細菌を阻止するのに十分な濃度となることが示唆された。

## 9. Cefoperazone の体内動態についての実験的臨床的検討

奥山和明・磯野可一・佐藤裕俊

小野田昌一・佐藤博

千葉大学医学部第二外科

南 新三郎・渡辺泰雄

富山化学工業

化膿性胆管炎をはじめとする重症胆道感染症に有効な抗生物質を検討するために、我々は最近開発された Cefoperazone (CPZ) に注目し、従来胆道感染症に有効とされている Cefazolin (CEZ) を対照として体内動態を動物実験ならびに臨床例で検討したので報告する。

動物実験はビーグル犬と家兎を用い、CPZ と CEZ を  $40 \text{ mg/kg}$  静脈内投与し、経時的採血と屠殺剖検し血清中、胆嚢内胆汁中、および胆嚢壁内濃度を測定した。なお CPZ と CEZ の投与量を  $40 \text{ mg/kg}$  としたのは臨床例で  $50 \text{ kg}$  の患者の1回投与量を  $2.0 \text{ g}$  とした場合に相当する量から逆算して出したためである。胆嚢内胆汁と胆嚢壁は経時的に家兎の頸動脈から脱血後屠殺し胆嚢を摘出後胆嚢内胆汁を採取し、胆嚢壁は生食でよく洗浄後濃度を測定した。

臨床例については胆石症患者の術前に CPZ または CEZ  $2.0 \text{ g}$  を静注し、3時間、6時間後に胆嚢を摘出し、各時間での血清中、胆嚢内胆汁中および胆嚢壁内濃度を測定した。

動物実験の成績を述べる。CPZ と CEZ の血清中濃度をみると犬では投与後15分でそれぞれ最高血中濃度に達し以後漸減するが、両者間に有意差を認めない。家兎では投与後30分で CPZ  $78 \mu\text{g/ml}$ , CEZ  $48 \mu\text{g/ml}$  と最高血中濃度を示すが以後急激に減少し、4時間後には両者とも測定不能であり両者間に有意差を認めない。

家兎の胆嚢内胆汁中濃度では投与後30分、60分、120分、240分で CPZ が CEZ に比べ高値を示し有意 ( $P < 0.05$ ) 差を認めた。胆嚢壁内濃度では CPZ は投与後30分から480分まで CEZ に比べ高濃度であるが30分で有意差を認めた。

臨床例においては動物実験とはほぼ同様の傾向であるが、発表の時点でさらに症例を増やして報告したい。CPZ は胆嚢内胆汁中および胆嚢壁内濃度が高濃度であり胆道感染症に有効な治療薬となり得ると思われる。

## 10. Latamoxef, Cefbuperazone, Cef-tazidime の薬動学的研究

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

昨年報告した CTX, CZX, CMZ の場合と同一の健康成人志願者4名に LMOX, CBPZ, CAZ  $1 \text{ g}$  を持続注入器により1時間で定速度静脈内注入し、8時間後までの血中、尿中濃度を塩野義、化研化学、新日本実業研究所で Bioassay と HPLC で測定した。両測定法による測定値は尿中濃度では3剤とも、血中濃度では LMOX, CBPZ では高い相関を認めたが、CAZ は  $y = 0.798x + 1.19$ ,  $r = 0.992$  で Bioassay 値が低かった。その原因として CAZ の Bioassay 標準液が pH 7.0 の磷酸緩衝液希釈液を用いたことにあると考えられたので HPLC 値について検討した。

1時間の注入終了時の平均最高血中濃度は LMOX  $94.8$ , CBPZ  $89.5$ , CAZ  $77.0 \mu\text{g/ml}$  であったが、8時間後にはそれぞれ  $5.3$ ,  $1.3$ ,  $1.2 \mu\text{g/ml}$  となった。平均累積尿中回収曲線は LMOX は初期の立ち上がり他の2剤より遅く、8時間後までに LMOX  $76.0$ , CBPZ  $77.2$ , CAZ  $80.5\%$  が回収された。

薬動力学パラメーターは LMOX, CBPZ, CAZ の順に  $V_c$  は  $5,950$ ,  $6,610$ ,  $7,490 \text{ ml}$  で3剤比は  $1:1.11:1.26$  となり、最高血中濃度の3剤比  $1.23:1.16:1$  と逆比例した。 $T_{1/2(\beta)}$  はそれぞれ  $1.67$ ,  $1.30$ ,  $1.42$  時間で、注入終了時に CAZ より  $12.5 \mu\text{g/ml}$  高値の CBPZ の8時間後の血中濃度が CAZ と等しくなったことを反映した。

これらのパラメーターを用いて LMOX  $0.5 \text{ g}$ ,

CBPZ, CAZ 1g の 1 時間点滴を 12 時間ごとに反復した際の血中濃度を simulate したところ、3 剤とも 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以上の血中濃度を常時維持し、3.13  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度を 6 時間以上維持した。*E. coli*, *Klebsiella* では 3 剤とも、*Proteus*, *H. influenzae* では LMOX, CAZ の 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下、CBPZ の 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下、*Serratia*, *P. aeruginosa* では CAZ の 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下で臨床分離株の 80% 以上の発育が阻止されるので、この使用法はこれらの起炎菌による非複雑性感染症に対して高い有効性を有することが示唆された。

## 11. フォスフォマイシンがアミノ配糖体の動態に及ぼす影響

藤田公生・藤田弘子

国立病院医療センター泌尿器科

雄 Wistar 系ラットを用い、アミカシン 20 mg/kg 腹腔内投与に対して、同時投与したフォスフォマイシン 200 mg/kg、15 分前に筋注したフォスフォマイシン 500 mg/kg、1 時間前に経口投与したフォスフォマイシン 1 g/kg の影響をみた。

経口投与と実験群においては十分なフォスフォマイシンの血中濃度を得ることができなかった。腹腔内に同時投与したフォスフォマイシンはアミカシンの血中への移行を遷延させた。血中に高濃度に存在するフォスフォマイシンはアミカシンの腎からの排泄を遷延させることはなかった。血中、尿中に共存するフォスフォマイシンはアミカシンの腎、特に large organelle 分画への蓄積を抑制することができた (J. Antibiotics に投稿中)。

## 12. モルモット急性中耳炎モデルの作製および Cefotetan の中耳粘膜内濃度の測定

藤巻 豊・河村正三

杉田麟也・堀川治久

順天堂大学耳鼻咽喉科学教室

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

小宮正行・近江幸夫

山之内製薬中央研究所化学療法研究室

目的：小動物に中耳炎を発症させ、抗生物質の薬効評価や中耳への抗生物質の移行性を検討する目的の第一段階として、モルモットに小児急性化膿性中耳炎から分離した生菌を接種し、中耳炎を発症させその急性期の病理

学的所見を観察するとともに、Cefotetan の中耳粘膜内濃度を測定した。

方法：使用動物にはモルモット (Hartley 系, SPF), 3~5 週齢, 体重 180~230 g 程度のもを用いた。使用菌には小児急性化膿性中耳炎より分離した *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*,  $\beta$ -*Streptococcus* group A を用いた。菌は 1 夜培養し、菌量を  $10^7$  CFU/ml に調整した。対照液として Trypticase soy broth, 生理食塩水を用いた。いずれもエーテル麻酔下に顎下部より中耳骨包を露出し、27 G 注射針にて 0.1 ml を中耳腔内へ注入した。他に骨包に穿孔を設けただけのもの、および無処置群も対照群とした。飼育は温度および湿度一定の無菌室にて行なった。中耳粘膜内濃度測定は、*S. pneumoniae* 接種翌日に Cefotetan 50 mg/kg を筋肉内投与し、投与後 15 分, 30 分, 60 分, 120 分に血清中濃度とともに測定した。測定法にはアガーウェル法を用い、検定菌には *E. coli* NIHJ 株を、測定培地には感受性ディスク用培地 (栄研, pH 7.4) を用いた。

結果：菌接種群での炎症程度は *S. pneumoniae* であり、*S. pyogenes*, *H. influenzae* でも炎症程度はやや軽いものの、3 日ないし 4 日目まで炎症を認めた。対照群で炎症を起したものは少なく、また炎症の程度も軽微であった。

Cefotetan の組織内濃度は 1 群 3 例の平均にて、15 分 (血清  $115 \pm 7 \mu\text{g/ml}$ , 中耳粘膜  $19.2 \pm 1.7 \mu\text{g/g}$ ), 30 分 ( $90 \pm 5 \mu\text{g/ml}$ ,  $20.9 \pm 4.7 \mu\text{g/g}$ ), 60 分 ( $24 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$ ,  $8.4 \pm 3.9 \mu\text{g/g}$ ), 120 分 ( $2.6 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ ,  $11.8 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ ) であった。ヒトでは Cefotetan は半減期は約 3 時間と長く、中耳粘膜への移行も良好なことから、中耳炎に対する臨床効果が期待される。

## 13. 抗菌性物質の唾液中移行 (1)

金子明寛・森鼻健史・植松正孝

豊浦友也・山田善雄・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

曾 雌 隆

足利赤十字病院歯科口腔外科

薬物の血中濃度測定の有用性は、体内動態把握において衆知のことであるが、採血はわずかな血液量であっても、患者には苦痛であり、時間や場所を制限される。そこで採血せずに薬物の血中濃度を知る方法として、唾液中濃度の測定が一部抗てんかん薬等では既に行なわれている。経口用抗生物質は、消化管からの吸収に個体差があり、移行濃度の低いこと等により、未だ実用化に至っていない。

今回、私達は Ricamycin および Erythromycin において個人差はあるが、比較的安定した唾液中濃度を測ることができ、血中濃度との間にある程度の相関がみられるような結果を得たので報告した。

実験方法：1) 健常 Volunteer 5 名に空腹時に Ricamycin 400 mg を経口投与して、投与後 15 分、30 分、60 分、120 分、180 分および 240 分に、血液と自然流出した混合唾液を採取し、代謝阻害物質を加え、evapolate し析出したものを溶解し Bioassay した。

2) 健常な Volunteer 4 名に、空腹時に、Erythromycin 400 mg を経口投与して、投与後 30 分、60 分、120 分、180 分、240 分および 300 分に血液と唾液を採取しアセトニトリルを加え、freeze dry 後、析出したものを溶解し Bioassay した。

実験成績：1) Ricamycin 薬動学的解析では、血中濃度は 5 名の Volunteer のすべてについてパラメーターを算出することが可能であった。唾液中濃度については、5 名のうち 4 名についてパラメーターを算出することが可能であった。唾液中濃度は血中濃度の約 1/4 で、視覚的にもほぼ visible fit していた。

2) Erythromycin 薬動学的解析では、血中唾液中濃度とも、4 名の Volunteer のすべてについて、パラメーターを算出することが可能であった。唾液中濃度は、血中濃度の約 1/3~2/3 で、視覚的にもほぼ visible fit していた。

#### 14. 抗菌性物質の唾液中移行 (2)

植松正孝・森鼻健史・伊藤知博  
宮地 繁・関口登貴子・坂本春生  
大芦義恭・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科学教室

健常ボランティアに抗菌剤を内服投与し、血清中および唾液中移行濃度を測定した。

① クリンダマイシン 300 mg を内服し (空腹時)、内服後 5 時間まで、血清は 5 回、唾液 (混合唾液) は 5 回から 7 回摂取した。検体は centrifuge 後、アセトニトリルで処理、さらに centrifuge を行ない、上清を freeze dry し 10 倍に濃縮し測定した。測定は Bioassay により disc 法を用いた。解析は personal computer を用い、one compartment open model による薬動学的解析を行ない、理論値と実測値を対比させた。この結果、いずれも内服後 5 時間まで、血清および唾液中移行濃度が測定可能であった。しかしながら、個体差があり、血清中移行濃度と唾液中移行濃度は、パラレルではなく、血清中移行濃度から、唾液中移行濃度を類推

することは困難な薬剤であると推測された。

② DL-8280 200 mg を、食後 30 分に経口投与し、内服後 5 時間まで、血清は 5 回、唾液は 10 回採取し、濃縮操作を加えずそのまま Bioassay した。いずれも、投与後 5 時間以上、測定可能な濃度を示し、クリンダマイシンに比べ高い唾液中移行濃度を示した。また、血清中移行濃度と唾液中移行濃度は、ほとんど同様の理論曲線を描き、移行濃度もほとんど同じデータであった。したがって DL-8280 は、唾液中移行濃度から血清中移行濃度を類推することが可能な薬剤であると考えられた。

#### 15. 抗菌性物質の唾液中移行 (3)

曾雄 隆・荒井敏明・森下正教  
武安一嘉・橋本哲朗

足利赤十字病院歯科口腔外科

森鼻健史・佐々木次郎  
東海大学医学部口腔外科

健常 Volunteer 5 名に Cephalexin 500 mg、および Cefaclor 500 mg を食後 1 時間に経口投与した cross over test の成績を報告する。

血清中濃度は投与後 1~4 hr. までに 5 回採血して、その血清をそのまま Bioassay した。唾液中濃度は投与後 1~4 hr. までに 8 回にわたって唾液を採取し、遠心上清 2 ml にアセトニトリルを加え、 $-50^{\circ}\text{C}$  で凍結乾燥した。また、唾液中濃度を測定するための buffer standard にも、アセトニトリルを加えて、同じ方法で凍結乾燥した。凍結乾燥した試料は窒素を流した低温箱に保存し、あらためて 10 倍濃縮液として Bioassay した。

凍結乾燥による recovery は 60% であり、また、測定限界は Cephalexin で  $0.100 \mu\text{g/ml}$ 、Cefaclor で  $0.055 \mu\text{g/ml}$  であった。

血清中濃度は Cephalexin では peak に達するのは実測値で 1.5 hr. に 1 名、2 hr. に 1 名、3 hr. に 3 名であった。one compartment open model による解析では、 $T_{\max}$  2.67 hr.  $C_{\max}$   $10.71 \mu\text{g/ml}$ 、および  $T_{1/2}$  1.29 hr. であった。Cefaclor では peak に達するのは 1.5 hr. に 1 名、2 hr. に 3 名、および 3 hr. に 1 名であり、解析では  $T_{\max}$  1.95 hr.、 $C_{\max}$   $13.95 \mu\text{g/ml}$ 、および  $T_{1/2}$  1.09 hr. であった。

唾液中濃度は、両剤とも各測定時に測定が可能であったが、血清中濃度の 1% 程度しかなく、pharmacokinetic parameter を求めるには無理がある。しかしながら、血清中への移行の良い Volunteer においては唾液中濃度も高くなる傾向はあるため、今後の実験モデル次第で

は、血清中濃度と唾液中濃度の ratio を式で表現することに可能性はある。

## 16. 投与方法の相違による Aminoglycoside 剤の腎組織内濃度の変動について

石川清文・森田香代子・福原育夫

齋藤 玲・加藤 康道

北海道大学医学部第二内科

1. アミノグリコシド剤 (AG) の長時間点滴静注時と、筋注時との腎皮質内濃度を比較した。

方法：雄性家兎 (体重 2~3.6 kg) 18 羽を 9 羽ずつ 2 群とし、Gentamicin (GM) 10 mg/kg を、1 群は生食で 0.5 mg/ml としたものを 8 時間かけて耳静脈から点滴静注した。他群は 40 mg/ml の濃度のものを大腿部に筋注した。投与開始、8, 24, 48 時間後に各群 3 羽ずつ腎を採取し、リン酸バッファーで 5 倍に希釈、ホモジネートとし、その遠沈上清について薄層平板ディスク法で測定した。

結果：①点滴静注群で、それぞれ 123.8~160 (平均 140), 143.8~181.3 (94.1), 56.0~125.3 (94.1)  $\mu\text{g/g}$ 。②筋注群で、82.5~120.0 (97.5), 87.5~120 (108.3), 56.3~103.8 (77.5)  $\mu\text{g/g}$  であった。両群を比較すると、8 および 24 時間後の濃度は点滴群で有意に高値を示した。

GM を充分緩徐に点滴静注した場合、筋注時に比べ、腎皮質内濃度が高値を示す傾向があり、これは諸家の報告からは近位尿細管を GM が通過する速度と、尿管上皮での能動輸送との関係から理由づけられるように思われた。

2. Rat での AG 頻回投与の実験。

方法：雄性 Rat (体重 150~200 g) 54 匹を 2 群とし、1 群は GM 3 mg/kg を毎日、9 日間、他群は 9 mg/kg を毎 3 日、3 回、皮下に注射し、各群 3 匹ずつ毎日腎内 GM 濃度を測定した。測定方法は前述の家兎の実験と同様である。

結果：9 日間の投与終了 24 時間後の濃度は、毎日群で 75.8, 毎 3 日群で 56.0  $\mu\text{g/g}$  となり、毎 3 日群でより低値を示した。腎内濃度の 9 日間の AUC で比べると、差はより小さかった。

このことは、従来いわれているように、投与終了後の腎内濃度と腎組織所見その他の腎障害度とが必ずしも一致しないとされているのも、この辺にその理由があるかと思われる。

## 17. 臨床薬物動態理論に基づく Amikacin 投与設計法の検討

高橋 悟・佐野隆志・染谷一彦

聖マリアンナ医科大学第三内科

篠崎 公一・増原慶壮

田中美雄・荒井 栄

同 病院薬剤部

佐々木 康人

東邦大学医学部放射線科

目的：近年 aminoglycoside 剤の血中濃度モニタリングの重要性が指摘されている。今回我々は、臨床薬物動態理論に基づく Amikacin (AMK) 点滴静注および筋注時の投与設計法を検討した。

方法と対象：健康人男性 3 名に 5 mg/kg 1.5 時間点滴静注または筋注後経時的に採血を行ない、各々の薬物動態値を求めた。また 35~78 (平均 55.4) 歳で 24 時間クレアチンクリアランスが 26.0~122.0 ml/分の患者 16 名に、初回 2.1~7.7 mg/kg  $\times$  2/日 1.5 時間点滴静注または筋注後 2 点以上採血を行ない、peak 値および trough 値が治療域になるように投与設計を行なった。同時に副作用の指標として尿中  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -m) を測定した。

結果：健康人における 1.5 時間点滴静注と筋注ではほぼ同様の血中濃度推移がみられ、one compartment model を用いて解析した結果、半減期、分布容積とも両者でよく一致した。患者では peak 値が治療域に達しなかった 9 例 (初回投与量 2.1~7.7 mg/kg) の peak 値は 12.54  $\pm$  3.84 ( $\bar{m} \pm 1$  S. D.)  $\mu\text{g/ml}$  で、はじめから治療域にあった 7 例と投与設計後治療域に達した 8 例 (投与量 5.1~9.3 mg/kg) の peak 値は 22.93  $\pm$  3.11 ( $m \pm 1$  S. D.)  $\mu\text{g/ml}$  で、治療域に達した群は治療域に達しなかった群より有意に投与量が多かった ( $P < 0.05$ )。trough 値は全例治療域にあった。投与設計に際し、peak 値の実測値と予測値はほぼ 1 対 1 の対応を示した。4 例を除き他剤併用療法を行なっているが、著効例 4 例 (25%)、有効例 9 例 (56.2%)、無効例 3 例 (18.8%) であった。

総括：AMK の効果的な治療を行なうための投与量は我が国における常用量より多い傾向にあり、AMK 1.5 時間点滴静注は筋注とほぼ同等の有効性と安全性が期待され、臨床薬物動態理論に基づく投与設計の臨床的意義は高いと考えられる。尿中  $\beta_2$ -m の測定は AMK 使用中に発現する腎毒性の指標として有用である可能性が示唆された。

謝辞：非線形回帰分析に御協力頂きました東京薬大柏

谷泰次, 平山広喜両先生に深謝します。

## 18. 中枢神経抑制剤とリボスタマイシンの併用による実験的筋弛緩作用について

須野貴美子

神戸女子薬科大学

種々の筋弛緩剤とアミノ配糖体系抗生物質の併用による筋弛緩作用の増強あるいは呼吸抑制の発現が実験的に、または臨床上で報告されている。今回、我々はリボスタマイシン(RSM)と3種の中枢抑制剤、すなわちメトカルパモール(MC)、ジアゼパム(DPM)、チオペンタールナトリウム(TP)をそれぞれラットに併用投与し、中枢抑制剤によって招来される筋弛緩作用がRSM併用によって増強されるか否かについて検討した。

使用動物として4週齢のWistar系ラットを用いた。薬物投与量は、RSMでは臨床量、臨床10倍量、臨床50倍量を、中枢抑制剤では臨床量または無作用量(MCでは臨床5倍量、DPMおよびTPでは臨床量)を低用量とし、歩行異常を発現する程度の筋弛緩量(MCでは臨床20倍量、DPMおよびTPでは臨床10倍量)を中等用量とし、正向反射の消失がみられる量(MCでは臨床40倍量、DPMでは臨床50倍量、TPでは臨床30倍量)を高用量とした。併用実験は、中枢抑制剤の静脈内投与後1分以内にRSMを筋肉内投与した。効果の判定は、RSM投与直後より90分後まで行動観察により筋弛緩の程度をScore 0~6の7段階に分け、斜面順応性の抑制と正向反射の有無、その他により比較した。

実験結果としては、TP臨床量とRSMの3用量との併用の場合を除き、筋弛緩作用は有意( $P < 0.01$ )に増強された。また寄与率より3種の中枢抑制剤に対するRSMの影響度を比較したところ、中枢抑制剤の低用量、中等用量、高用量のいずれにおいても $MC > DPM > TP$ の順となった。

以上の成績は筋弛緩作用を有する薬剤とアミノ配糖体系抗生物質を併用する際に、それらの作用が協力し、呼吸麻痺による遷延性呼吸抑制の可能性があるので、臨床の場合においては呼吸管理に注意を要することを示唆するものである。

## 21. 無芽胞嫌気性菌による実験的眼内炎の研究

永井重夫・大石正夫

新潟大学医学部眼科

眼科領域における無芽胞嫌気性菌による感染症の報告

は少なく、未だ眼に対する病原性については不明な点が多い。そこで、成熟モルモット眼に *Propionibacterium acnes* を接種して実験的眼内炎を作製し、その臨床像の経過、硝子体内生菌数の推移、病理組織像について検討した。

1. 臨床経過は、*P. acnes* 接種後6時間で前房内浸出物が出現し、1日で炎症は最高度に達したが、3日より消炎が始まり、7日では前房内浸出物は消失し、角膜パンス、虹彩後癒着、白内障などの痕を残した。

2. 比較のために行なったGAMブイオン接種眼では1日後に前房内浸出物のため虹彩透見がおちたが、5日には痕を残さず治癒した。*P. aeruginosa* 接種眼では12時間で虹彩透見不能、徹照不能となり、5日目にはすべて眼球穿孔を生じた。

3. 硝子体内生菌数は接種後6時間より増加し、12時間で最高値に達したが、以後は漸減した。

4. 接種2日後の病理組織像では、角膜の浮腫と細胞浸潤、前房内の多核白血球と浸出物、硝子体内の多核白血球の集簇、網膜の軽度細胞浸潤などがみられた。接種7日ではこれらの所見が軽減していた。

以上より、*P. acnes* によるモルモット正常眼における接種実験では眼内炎を発症することが明白となったが、臨床経過は軽症で硝子体内生菌数の減少も早く、眼に対する病原性は弱毒であることが証明された。

## 28. 1981年および1982年分離赤痢菌の薬剤耐性

感染性腸炎研究会(会長: 斎藤 誠)

田中徳満, 他

私共は赤痢菌およびサルモネラ菌について薬剤耐性を中心とした疫学的調査結果とその年次変動を考察し報告してきたが、今回は18施設によって最近2年間に分離された菌株を材料とした。

分離された赤痢菌461株の血清型はフレキシネル菌47.8%、ソネ菌45.1%、その他は7.1%であった。

CP, TC, SM, SA に対する耐性菌の分離頻度を1980年と比較した場合、TCおよびSM耐性菌が15%、9%とやや増加していた。KMおよびNA耐性菌はいずれも5%以下で変化は示されていない。しかし、ABPC耐性は1977年以来、約10%ずつの増加を示し1982年では54.2%と高率に分離された。また1980年にTMP耐性菌15株(分離率5.7%)を分離したが1981年には22株(10.6%)、1982年は61株(24.1%)と増加傾向が示された。

従来は分離率の高いCP, TC, SMおよびSAの4剤を

中心にその薬剤耐性型を整理してきたが、今回は ABPC 耐性を加え、上記 5 剤でその耐性型と分離率をまとめた。最も高率に分離されたのは (CP, TC, SM, SA, ABPC) 耐性菌で 35.1%, 次いで (TC, SM, SA) 耐性, (CP, TC, SM, ABPC) 耐性で分離率はそれぞれ 11.7%, 10.4% であった。また他の耐性型を示す菌の分離率は 10% 以下で, (CP, TC, SM, SA) の所謂 4 剤耐性菌の分離は 35 株 (7.6%) であった。

R プラスミドの検出率は 4 剤耐性菌の 85.7% に比べ, ABPC 耐性の付加された 5 剤耐性菌では 38.9% と著しく低下していた。

1980~1982 年に分離した TMP 耐性 98 株はアジア 9 か国に由来し, 57 株 (58.2%) は国内, 26 株 (26.5%) は韓国に由来していた。なお 59 株 (60.2%) は R プラスミドによる耐性を示した。

1981 年に分離し, 接合係達の認められた 20 株を用いた TMP プラスミドの不和合型はいずれも F II であり, ファージ PIKc による大腸菌への導入結果から上記 4 剤, または 5 剤の耐性遺伝子と関連して, 同一の R プラスミド上に存在することが示された。

外国由来株, 特に韓国, 台湾からの菌株は多剤耐性と R プラスミドの検出率が高かったが, インド由来株では共に低率であった。

### 33. *Branhamella catarrhalis* の抗生物質感受性と呼吸器感染症における意義

西岡 きよ・本田 一陽  
井田 士朗・滝島 任  
東北大学第一内科

近年, 上気道常在菌である *Branhamella catarrhalis* による呼吸器感染の増加が注目されている。当科においても, 喀痰から本菌が  $10^7$  cfu/ml 以上分離される例が明らかに増加している現状から, 呼吸器感染における本菌の意義を検討し, さらに本菌に対する各種抗生物質の抗菌力を測定したのでその結果を報告する。

菌株および方法: 呼吸器感染症患者の喀痰より, 定量培養にて  $10^7$  cfu/ml 以上分離された *B. catarrhalis* 44 株を用い, 治療標準法による寒天平板希釈法で, チョコレート寒天 (5% 馬血液加ミューラーヒントン培地) を測定培地とし  $10^6$  菌接種で MIC を測定した。

被験薬剤: ABPC, AMPC, BRL 25000, SBPC, PIPC, CEX, CCL, CET, CTM, CPZ, CTX, CMX, LMOX, CAZ, SQ 26, 776, GM, SISO, CP, MINO, EM, CLDM, NFLX, DL 8280。β-ラクタマーゼ産生能は Nitroセフィンを用いて試験した。

結果: 呼吸器感染症の起炎菌として, *B. catarrhalis*

は 1980 年 1%, 81 年 3.4%, 82 年 6.9% と著明な増加を示した。80 年から本年 4 月までの 30 症例 44 感染エピソードについて臨床的意義の解析を行なった。慢性気管支炎や慢性肺気腫を基礎疾患に有する 60 歳以上の男性に多く本菌感染がみられ, 喀痰の膿性化, 痰量の増加が著明で, 除菌には抗生剤の使用を必要とした。

抗生剤の感受性測定結果を要約する。

1. β-ラクタマーゼ産生菌は 44 株中 36 株 81.8% の高率であった。

2. β-ラクタマーゼ陰性菌に対しては PC 系がセフェム系より強い抗菌力であった。

3. β-ラクタマーゼ陽性菌では, BRL 25000 が  $\leq 0.1$   $\mu\text{g/ml}$ , PIPC 0.05~0.39  $\mu\text{g/ml}$ , ABPC, AMPC 0.05~3.13  $\mu\text{g/ml}$  の分布であった。セフェム系では LMOX が  $\leq 0.05$   $\mu\text{g/ml}$  で最も強く, CAZ, CMX, CTX がこれに次いでいる。

4. 経口剤としては DL-8280, CP, EM, MINO も高い抗菌活性を示した。アミノ配糖体の GM, SISO は  $\leq 0.39$   $\mu\text{g/ml}$  で耐性菌もみられなかった。

### 35. 胃癌における Human Tumor Stem Cell Assay の試み

山形基夫・藤井雅志・深沢達也  
疋田純也・高山忠利・大塚英二  
中島健一・岡村教生・木田勝信  
片岡浩平・高松和郎・坂部 孝  
日本大学第三外科

Human Tumor Stem Cell Assay は SALMONらにより開発された *in vitro* の制癌剤感受性試験で, 腫瘍を, 細切, Enzyme cocktail で処理し細胞浮遊液とし, これに制癌剤を接触させた後, 二重寒天培地中で 2 週間培養し, コロニーの数を算定, 制癌剤接触群と対照群との間のコロニーの減少率で感受性を判定する方法である。

我々は最近, 固形腫瘍 34 例, 腹水 1 例にこの方法を用い検討したので報告する。35 例の平均細胞収量は  $2.84 \times 10^7$  個, 平均 viability は 84.7% であった。5 コロニー以上を形成した症例は胃癌 12 例中 10 例 83%, ヌードマウス移植ヒト胃癌 14 例中 12 例 85% であった。その他 6 例にもコロニー形成がみられ, 全体では 35 例中 29 例 83%, 30 コロニー以上形成例は 25 例 71% である。

感受性試験施行例は胃癌 12 例中 8 例 66%, ヌードマウス移植ヒト胃癌 14 例中 11 例 77% で, 全体では 35 例中 23 例 79% であった。胃癌 8 例に対する感受性試験の結果は, コロニー形成率 0.0015~0.0436%, 平均

0.026%, コロニー減少率は 5-FU 0~82%, MMC 11~68%, cis-platin 28~65% で, 60% 以上のコロニー減少を示すものは 5-FU 3例, MMC 2例, cis-platin 2例であった。ヌードマウス移植ヒト胃癌ではコロニー形成率 0.0137%~0.0532%, 平均 0.046%, コロニー減少率 5-FU 0~57%, MMC 17~54%, CDDP 0~61% で 60% 以上のコロニー減少を示す症例は cis-platin で 1例みられるのみであった。

ヌードマウス移植ヒト胃癌を継代別に検討したところ, 同一の腫瘍より同時に移植した複数のマウスの腫瘍においても, コロニー形成率, 感受性ともに一定しないことから腫瘍の不均一性が示唆され, *in vitro*, *in vivo* ともに試料採取時にはできるだけ多数の場所より標本を採取する必要があると思われる。

以上胃癌の Stem Cell Assay について報告した。今後, 臨床との相関等について検討していく予定である。

### 36. Cis-platin(cDDP) による NK 活性の変動の基礎と臨床

高橋健郎・尾崎 彰・別府保男  
滝沢妙子・清水英治・江口研二  
新海 哲・富永慶晤・西條長宏  
星 昭夫

国立がんセンター

生体の natural resistance を担う細胞の一つに NK (Natural Killer) 細胞がある。

我々は C 57 BL/6 mouse, B 16-melanoma の実験系において, MMC, M-83 等の最大有効量の前投与により, 脾リンパ球の YAC-1 細胞に対する NK 活性の低下および B 16-melanoma の artificial ならびに spontaneous の metastasis の増加を認めた。一方, cDDP の最大有効量の投与は NK 活性を抑制せず, metastasis も増加しなかった。

すなわち NK 細胞は *in vivo* において, 腫瘍増殖, 転移抑制に重要な役割を果していると考えられる。

我々はまた, mouse における cDDP の NK 活性に対する影響に注目し, cDDP 投与によるヒト末梢血リンパ球の NK 活性の変動を 12 例の悪性腫瘍患者 (原発性肺癌 7 例, 転移性肺腫瘍 3 例, 悪性縦隔腫瘍 2 例) で, corticosteroid 併用の有無別に検討した。

全例に対して 3 週ごとに 80 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与し, 8 例に制吐剤として methylprednisolone を併用した。methylprednisolone は cDDP 投与日に 375 mg, その翌日から 125 mg/日を 5 日連続で静注した。

NK 活性は K-562 細胞を標的細胞とし, cDDP 治療

前および投与 3 週後まで毎週測定した。

corticosteroid 非併用群 (n=4) では cDDP 投与後 3 週まで NK 活性は抑制されなかった。

corticosteroid 併用群 (n=8) では cDDP 投与 1 週後に NK 活性は有意に低下し (P<0.05) その 2 週後に回復した。

cDDP 投与に際し制吐剤としての corticosteroid 併用には慎重な検討を要すると考える。

### 38. 臨床材料より分離した淋菌の薬剤感受性

小 栗 豊 子

順天堂大学中検

猪 狩 淳

同 臨床病理

引 地 功 侃

同 泌尿器科

臨床材料からの淋菌検出率は近年増加傾向にあるといわれている。当院中検においても, 泌尿器科, 産婦人科より本菌種の検査依頼件数が増加している。そこで私共は臨床材料からの淋菌の検出率と薬剤感受性ならびに由来患者の臨床的背景について検討した。

淋菌の薬剤感受性測定は寒天平板希釈法により行ない, 使用培地はチョコレート寒天を用いた。菌の接種は 10<sup>8</sup>/ml の菌液をマイクロプランターにて接種し, ローソク法により, 37°C, 24 時間培養後判定した。

淋菌の検出率は尿道分泌液が最も高く 49.7%, 次いで尿 31.6%, 腔分泌液 25%, 子宮頸管分泌液 18.8%, 前立腺分泌液 0% であった。

薬剤感受性では PCs 6 剤では PIPC, PCG が最も小さい MIC を示した。PCs 耐性株は 8% 認められ, ABPC, CBPC, SBPC にも耐性であり,  $\beta$ -lactamase 産生株であった。CEPs 12 剤では第 3 世代 CEPs が最も優れた MIC を示し, 特に CZX, CMX, CTX が優れていた。アミノグリコシド剤, マクロライド剤では中等度の MIC を示した株が多かった。TC 耐性株は 57% に認められたが, MINO には比較的優れた抗菌力を示した。キノロン系薬剤では最近開発された NFLX, OFLX が非常に優れており, すべての株が 0.05  $\mu$ g/ml 以下で発育が阻止された。泌尿器科外来患者で淋菌の検出症例について臨床的背景をみると, 70% が国内で感染, 11% が外国で感染しており, 年齢分布では 20~30 歳代が約 80% を占めていた。治療には AMPC, DOXY が単独または併用された例が殆どであったが, 頻りに淋菌が検出

された症例は殆ど無く、MIC 値と治療効果はかなり相関しているものと思われた。

### 39. 淋菌性尿道炎に対する AT-2266 の治療成績

(札幌 STD 研究会)

酒井 茂・熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科

玉手 広 明

玉手皮膚科泌尿器科医院

田 端 重 男

田端皮膚泌尿器科医院

猪 野 毛 健 男

いのけ医院

辺 見 泉

辺見医院

丹 田 均・坂 丈 敏

東札幌三樹会病院

生 垣 舜 二

陸上自衛隊札幌地区病院

田 村 利 勝・佐 藤 良 美

第一臨床検査センター

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター

目的および方法：新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 AT-2266 の男子淋菌性尿道炎における治療効果を検討した。投与症例は 108 例で、これらの疫学的検討および 98 例において、AT-2266, 600 mg/日 (3 分服), 7 日間投与し、投与 3 日目、7 日目に淋菌および尿道分泌物の有無を検討した。

結果：(1) 年齢分布および感染源 16 歳～53 歳に分布し、20 代前半にピークを認めた。感染源は、トルコ風呂での感染が 49 例 (45.4%) と最も多かったが、10 代では、素人が 83.3% と最も多く、年齢が高くなるに従いトルコ風呂での感染が増加している。

(2) 潜伏期 1 日～35 日に分布し、7 日以内が 77.5%、8 日～14 日が 11.2%、15 日以上が 4.6% であった。

(3) 細菌学的検査 91 例 (92.9%) において *N. gonorrhoeae* の分離が可能であった。このうち 77 株において、MIC を測定し得たが、AT-2266 に対する

MIC は、接種菌量  $10^6$  CFU/ml にて、すべて 12.5  $\mu$ g/ml 以下に分布し、88.3% が 0.78  $\mu$ g/ml 以下に分布した。また PPNG は 8 株 (10.4%) に認められた。

(4) 治療成績 3 日目判定可能例は 93 例で、*N. gonorrhoeae* は 100% 消失をみた。分泌物は 53 例 (57.0%) で消失をみたが、37 例 (39.8%) では膿性分泌物が、3 例 (3.2%) で膿性分泌物が残存した。分泌物消失例では、31 例 (58.5%) に初尿中白血球が認められた。7 日目判定可能例は、67 例で、*N. gonorrhoeae* は 100% で消失をみた。分泌物は、50 例 (74.6%) で消失をみたが、16 例 (23.9%) では膿性分泌物が、1 例 (1.5%) で膿性分泌物が残存した。分泌物消失例では、8 例 (16.0%) に初尿中白血球が認められた。我々の判定基準による効果判定では、3 日目で 96.8%、7 日目で 98.8% の有効率であった。

考察：AT-2266 は、PPNG を含む *N. gonorrhoeae* に対して優れた抗菌力を示し、また 1 日 600 mg、7 日間の経口投与にて、十分な治療成績が得られ、淋菌性疾患の治療に用いるに有用な抗菌剤と考えられる。

### 40. 真菌と細菌の複数菌感染によると思われる単純性尿路感染症の検討

— 第 1 報 —

鈴木 恵三・玉井 秀 亀

平塚市民病院泌尿器科

名 出 頼 男

名古屋保健衛生大学泌尿器科

目的：今日までのところ基礎疾患をもたない UTI や、化学療法による治療歴のない単純性 UTI では、真菌が発症の要因と考えられる例は稀であるといわれている。

しかし再発を繰り返す成人女子の単純性膀胱炎や腎盂腎炎の一部の症例では、しばしば一般細菌と共に真菌が継続的に検出され、これが何らかの形で炎症に関与していると思われる症例を経験する。

今回はこのような症例のうち 4 症例を取り上げ、症状の推移、検尿成績、治療として 5-fluorocytosine (5-FC) 単独投与時、抗菌剤単独投与時、この両者併用時の細菌学的検討を中心に報告する。

対象：単純性膀胱炎の検討例は 3 例 (29 歳, 27 歳と 37 歳のいずれも女性) で、腎盂腎炎は 1 例 (18 歳, 女性) である。膀胱炎の 3 例は、いずれもしばしば再発を繰り返す例で、尿培養と外尿道ロスマーの培養で GNB, GPC と共に *T. glabrata* が検出された。腎盂腎炎

の1例では *S. marcescens* と共に *T. glabrata* が検出された。これらの症例では、IVP 内視鏡等の泌尿器科的検査で特に基礎疾患となるようなものは見出されていない。

成績：いずれの症例でも治療開始前に分離された *T. glabrata* の 5-FC に対する MIC は、0.1~0.39 µg/ml で優れた感受性を示した。抗菌剤単独投与（DL-8280 または AT-2266）時には、細菌のみ消失し、真菌は存続した。一方、5-FC 単独では、真菌は消失したが、細菌は存続した。症状も著変をみなかった。両者併用を行なうと、細菌、症状共に消失し良好な治療成績を得た。再発に関する追跡では、膀胱炎のうち1例が約1年後に再発をみたが2例は再発をみなかった。腎盂腎炎例では、治療終了後約4か月後に細菌と真菌を認めたが、症状をみなかった。

結論：単純性尿路感染症で再発を繰り返す症例のうち、真菌が関与していると思われるものがあり、これらには抗菌剤と共に抗真菌剤（5-FC）が有用であると考えられる例がある。

#### 42. 最近3年間の *Streptococcus faecalis* の分離された尿路感染症の臨床的検討

金子裕憲・北原 研・富永登志

岸 洋一・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科

岩 本 幸 子

東京大学医学部中検

1980年7月より1983年6月までの3年間に、東大病院泌尿器科では1,919株の菌が尿より分離され、そのうち *Streptococcus faecalis* は207株（10.8%）を占めていた。1年ごとの分離頻度の推移をみると、1年目は8.5%、2年目は9.8%、3年目は15.2%と増加傾向がみられた。

同時期の他科からの分離状況をみると、3年間に *S. faecalis* は1,261株分離され、検体別では尿由来が752株（59.6%）と最も多かった。尿由来の *S. faecalis* の分離頻度の推移をみると、1年目は7.4%、2年目は9.7%、3年目は17.7%と泌尿器科とはほぼ同様に増加の傾向であった。

泌尿器科において *S. faecalis* の分離された例の約9割は複雑性尿路感染症であり、中でもカテーテル留置例が全体の36.2%を占めていた。泌尿器科の症例は単独感染例が64.3%と多く、混合感染例の混合菌としては、*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* などのグラム陰性桿菌が8割を占めて

いた。他科の尿路感染症例では、混合感染が63.1%と多く、混合菌の内訳は泌尿器科とはほぼ同様であった。

薬剤感受性では、泌尿器科より分離された株ではPCGが75.4%と感受性が高かったが、ABPC 47.5%、LCM 48.1%、CEZ 38.5%、CEX 36.5%、EM 28.1%、LCM 11.5%、PPA 24.4%と一般に低い感受性であった。他科の成績ではABPCが89.1%と高く、次いでPCGが77.0%の感受性であったが、他の薬剤はCEZ 47.9%、LM 29.3%、EM 18.1%、LCM 2.1%と低い感受性であった。

泌尿器科症例の多くは無症状例で、本菌によると思われる急性症状を示したものは単純性尿路感染症の10例であった。

#### 43. 第3世代セフェム系薬剤による尿路感染症治療における無効症例の検討

北原 研・金子裕憲・富永登志

岸 洋一・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科

最近の第3世代セフェム系抗生剤の進歩はめざましいものがある。抗菌活性は極めて強く、抗菌スペクトラムは拡大し体内動態も良好であり、第1世代・第2世代と比較して有効率は上昇した。複雑性尿路感染症に対する有効率は、薬剤によって多少の差がみられるが、60~70%であり、およそ1/3は無効症例である。

われわれは、東大病院およびその関連病院において、12薬剤のUTI効果判定基準に合致した複雑性尿路感染症治療例335例について、無効例（126例）を著効例（67例）・有効例（162例）と比較検討した（検討した薬剤は第3世代セフェム系抗生剤で、1. Cefoperazone, 2. Cefotaxime, 3. Latamoxef, 4. Cefmenoxime, 5. Ceftizoxime, 6. Cefpiramide, 7. Cefbuperazone, 8. Ceftazidime, 9. Cefotetan, 10. Ceftriaxone, 11. AC-1370, 12. MT-141）。

年齢構成に関して、無効例では明らかに高齢者が高い割合を占めていた。基礎疾患に関して、無効例には膀胱腫瘍、前立腺肥大症、前立腺腫瘍等の下部尿路疾患が多く、上部尿路疾患は少なかった。群別では無効例は著効例・有効例と比較して、Group 1・5（カテーテル留置例）の占める割合が69%と高くGroup 3・4（非留置例）は15%と低値であった。起炎菌に関して無効例には、*P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *Serratia* が多数を占めたが、*P. aeruginosa* は各々の抗菌力の差により（MICが25 µg/ml以上8薬剤と25 µg/ml未満4薬剤）、2つのグループに分けて比較すると有効率が各々36.2%と

63.2% で、両者の間に有意の差がみられた。

#### 44. 神経因性膀胱患者における尿路感染症の臨床的検討

恒川琢司・熊本悦明・広瀬崇興

札幌医科大学泌尿器科

内海寿彦・吉原 隆

登別厚生年金病院

登別厚生年金病院に入院していた脳脊髄損傷による神経因性膀胱 31 症例において、尿路管理法、感染状況を検討し、同症例の尿より分離された菌種の各種薬剤に対する MIC<sub>90</sub> を測定し、過去 4 年間の札幌医大泌尿器科入院外来症例の MIC<sub>90</sub> と比較し、耐性菌出現状況についても検討を加えた。

1) 過去 1 年間原則的に週 1 回の尿培養を提出し、検出菌数が 10<sup>4</sup>/ml 以上の感染陽性回数比率を尿感染率とした。検討症例において尿感染率と尿路管理法を比較検討すると、間歇導尿例が、他の排尿法に比べ最も低かった。また間歇導尿開始前後の発熱回数を比較すると、開始後に明らかな低下が認められた。

2) 検討症例の出現菌頻度を検討すると、球菌および opportunistic pathogen が主であった。

3) 各種薬剤への感受性を検討するため、今回の検討症例から 1 時期に検出した菌株と当科過去 4 年間に検出した菌株の MIC<sub>90</sub> を比較した。これらはどちらもカテーテルのない複雑性尿路感染症例であり、MIC は MIC 2000 システムを用い 10<sup>5</sup> 接種にて行なった。両 MIC<sub>90</sub> 間に明らかな差は認めなかった。しかし 5 か月以上同一菌種が連続して出現した 3 症例について検討すると、多剤耐性化傾向が認められた。

4) 検討症例中 9 症例に現在開発中のピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤シプロフロキサシンを投与したが、その治療効果は *in vitro* の抗菌力に比べ良好でなく、その難治性が確認された。

#### 45. 複雑性尿路感染症の臨床的検討

——特に、宿主要因と化学療法剤の効果について——

小野寺昭一・鈴木博雄・岸本幸一

清田 浩・後藤博一・町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科

化学療法剤の効果に及ぼす宿主要因を解析するため、複雑性尿路感染症の基礎疾患を悪性腫瘍群、良性腫瘍群、尿路結石群、その他の 4 群に大別し、各宿主におけ

る化学療法剤の効果について臨床的検討を行なった。

対象は、1981 年 1 月から 1983 年 6 月までの 3.5 年間に慈恵医大泌尿器科に入院した 913 例である。入院患者数は、各年齢で男性が多く、男性は 60 歳代に、女性は 50 歳代にピークがみられた。このうち尿路感染症 (UTI) 合併症例は、男性では 70 歳代、女性では 50 歳代にピークがあり、その割合は高齢になるに従って高くなっていった。以上の入院症例を悪性腫瘍、良性腫瘍、尿路結石、その他の 4 群に大別し、UTI の合併頻度をみると、悪性腫瘍群で UTI の合併頻度が高く、約半数が UTI を合併していた。次に、各群における UTI 症例の菌種分離菌の出現状況について検討した。分離菌は、*E. coli*、*Klebsiella*、*Enterobacter*、*Serratia*、*P. aeruginosa* などの桿菌群と、*S. epidermidis*、*S. faecalis* などの球菌群が大部分を占めたが、各群における分離頻度に大きな差は認めなかった。化学療法剤の効果を群別にみた成績では、悪性腫瘍群の有効率が 45% と最も低く、他の群はいずれも 60% 以上の有効率であった。悪性腫瘍群をさらにカテーテル留置の有無、制癌剤使用の有無により細分化し、それらの小群間で有効率を比較すると、多くの菌種においてカテーテル留置群、制癌剤使用群の有効率が低かった。

次に、宿主要因に関する基礎的検討として複雑性尿路感染症患者の好中球機能、血清中の補体など免疫学的なマーカーの測定を行なった。この中で多形核白血球の殺菌能の一つである O<sub>2</sub><sup>-</sup> の測定において、悪性腫瘍群の UTI 合併群、非合併群とも正常群より低値を示し、さらに UTI 合併群は非合併群より低値が得られた。以上より宿主要因が複雑性尿路感染症の化学療法において重要な意義をもつことが示唆された。

#### 46. 術後感染防止効果の評価方法に関する検討

田部井 徹・石浦 哲  
自衛隊中央病院三宿病院

松田 静治・柏倉 高  
順天堂大学, 江東病院

坂元 正一・木下 勝之  
東京大学

高見沢裕吉・内藤正文・名古屋良輔  
千葉大学

大内 広子・黒島 淳子  
和田 順子・村岡 光恵  
東京女子医科大学

高橋 文子・黄 長華  
東京女子医科大学第二病院

蜂屋祥一・森本 紀・落合和徳  
東京慈恵会医科大学

我妻 堯・加来 隆一  
国立病院医療センター

堤 紀夫・横山 哲也  
国立大蔵病院

石原 力  
虎ノ門病院

本多 洋  
三井記念病院

吉田 浩介  
養育会病院

林 茂・中村 英世  
川崎市立川崎病院

術後感染防止を目的として使用される抗生物質の効果をいかに評価すべきか、未だ的確な指標は確立されていない。産婦人科領域における腹式あるいは腔式単純子宮全摘術は術後感染に影響すると思われる諸因子が比較的均一であり、抗生物質の予防効果を比較しやすい利点を有する。今回、我々は上記手術を受けた患者を対象として、抗生物質の術後感染防止効果に対する評価方法を検討し、若干の知見を得たので報告する。

首都圏の 13 施設における主として子宮筋腫のために

上記手術を受けた患者 299 名で腹式 275 名、腔式 24 名を対象とした。Cefotiam 1日 1g を 2 回術後 3~5 日間、点滴静注した。さらに患者の 38 名は術後に加え術中 1g 1 回の投与を追加した。術後感染の防止効果を評価する指標としては、1 日 4 回検温し、術後 24 時間の吸収熱を除外して、各病日における最高体温、Febrile morbidity (FM) および Fever index (FI) を求め、術後感染の有無あるいは臨床、検査所見の推移と比較した。腹式における術後の感染率は、 $14/275=5.4\%$  であり、腔式は  $1/24=4.3\%$  であった。両術式共、各病日における最高体温(平均値)は感染群の方が非感染群より明らかな高値を示した。また、腹式における各病日の Fever index は感染群の方が、非感染群より高値を示した。一方、腔式の感染群は 1 名のみであり、術後 5 および 6 日目の Fever index が非感染群より高値を示したに過ぎなかった。腹式における感染群の FM は  $8/14=57.6\%$  であり、非感染群の  $32/261=12.3\%$  の約 5 倍の高率を示し、また感染群の術後 7 日目までの FI は  $52.3 \pm 41.1$  (平均値  $\pm$  S.D. degree hours) は、非感染群の  $15.6 \pm 13.7$  より有意に高値を示した。腹式における腔断端部開放群の FM  $8/81=9.9\%$ 、および FI  $14.0 \pm 11.7$  であり閉鎖群は各々  $32/192=16.7\%$  および  $18.9 \pm 20.0$  であった。腹式における術中に術後投与を追加した群の FM  $1/37=2.7\%$  は術後のみに投与した群  $39/238=16.4\%$  の約 1/5 の低値を示したが、両群の FI には有意差が認められなかった。Cefotiam 投与期間別の FM および FI には明白な差は認められなかった。

以上、術後の FM および FI の分析は抗生物質の感染防止効果を評価する適切な指標であるばかりでなく、術後感染の有無を示す指標となり得ることが示唆された。

#### 47. 術後感染症の臨床的検討

奥沢星二郎・相川直樹・鈴木啓一郎  
石引久弥・内田 博\*

慶応義塾大学医学部外科

\* 同 中検細菌

昭和 56 年 1~12 月までの 1 年間における消化器外科手術患者 611 例を対象にした。平均年齢は 55 歳で、疾患は胃癌、胆石および総胆管結石、大腸癌、食道癌などが多かった。術後感染症は臨床所見より感染症を疑い、臨床試料より起炎菌が分離されたものとした。

術後感染症は 611 例中 86 例 14.1% に認められた。疾患別の術後感染率は良性疾患群 9.4% に対して悪性疾患群では 17.2% と高値であった。全例を感染症別にみると呼吸器感染が 27.8% と最も多く、次いで創感染

21.6%, 腹腔内感染 20.4%, 尿路感染 17.3%, 菌血症 8.6% の順であった。手術部位別に分けると, 上部消化管手術では呼吸器感染, 創感染が多く, 下部消化管手術では創感染, 腹腔内感染, 胆道系手術では腹腔内感染, 呼吸器感染が多く認められた。また同一患者で2つ以上の感染症を認めた例が全感染症例の 62.8% を占めた。臨床分離菌をみると, 合計では *P. aeruginosa* 12.6%, *S. faecalis* 11.1%, *Klebsiella* 8.9%, *Enterobacter* 7.7%, *S. aureus* 7.2% の順であった。手術部位別には上部消化管手術で *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, 下部消化管で *S. faecalis*, *Ind. (+) Proteus*, *Bacteroides*, 胆道系手術では *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *Enterobacter* が高頻度に認められた。複数菌分離例は全体の 80% を占めた。感染症別には呼吸器感染で *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, 創感染および腹腔内感染で *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, 血液で *S. aureus*, *P. aeruginosa* が多く分離された。予後を見ると, 死亡・遷延例は呼吸器感染および腹腔内感染例に認められ, 食道癌, 胃癌など侵襲の大きな術後に多かった。これら死亡・遷延例における起炎菌は *P. aeruginosa* を含む複数菌感染症が高率であった。

#### 48. 産婦人科手術前における腔内細菌の検出状況とその分析

青森県産婦人科感染症 CMZ 研究会  
長澤一磨・佐藤卓一・笹村二郎  
佐藤重美・片桐清一・関一彦  
高沢哲也・漆畑厚・奥山敏夫  
蓮尾豊・安斎栄一・小川克弘  
小倉秀彦

手術的産婦人科疾患治療後, 術後感染予防を目的として, 数日間抗生物質の投与が原則的に行なわれるが, 今回, 青森県産婦人科感染症 CMZ 研究会では, 術後感染症予防を目的として投与される抗生物質の選択にあたり, 多種類の抗生物質のなかから, 合目的な薬剤の選択基準をある程度明確に設定することを目的として, 以下のような基礎的研究を行なった。

すなわち, 子宮全摘術 (A群) および帝王切開術 (B群) 施行例から術前 (腔内), 術中 (腔断端部, 子宮縫合部), 術終了時 (腹壁) の各時期に, それぞれの部位から綿棒にて擦過材料を取り, 採取菌の分離を行なったが, 今回は特に, 術前腔内採取から得られた細菌学的検査の成績について紹介したい。

得られた主な成績は次のとおりである。

1) 菌検出率は, A群 96 例中 91 例 (94.8%), B群

42 例中 41 例 (97.6%), また菌陽性例 1 症例からの検出株数の平均は, A群 2.70 菌株, B群 2.66 菌株であった。

2) A群中検出された菌株総数は 247 株で, その内訳は好気性グラム陽性菌, 好気性グラム陰性菌, 嫌気性菌それぞれ 115 株, 52 株, 80 株, またB群では菌株総数 109 株中それぞれ 57 株, 20 株, 32 株であった。

3) 分離菌株の菌種別検出頻度は, A群では, (1) *Strept. faecalis* 39.6%, (2) *E. coli* 29.7%, (3) *Peptococcus* spp., *Lactobacillus* sp. とともに 25.3% ずつ, (4) 次いで *Bacteroides fragilis* 22.0%, B群では (1) *Lactobacillus* sp. 36.6%, (2) *S. epidermidis*, *Strept. faecalis*, *Peptococcus* spp. がそれぞれ 29.3%, (3) *E. coli* 22.0% の順位であった。

4) *Lactobacillus* sp. 検出率は, A群 25.3% (91 例中 23 例), B群 36.6% (41 例中 15 例) の総計 38 例であったが, これらの症例からは腸内細菌群 (*Enterobacteriaceae*) が同時に検出された症例は全くなかった。

5) 術後 CMZ 1 日 2~4g, 5~7 日間投与により, 感染症併発例は 1 例もなかった。

#### 49. 外科領域における嫌気性菌検出例の検討

堀川 明・岩井重富・鷹取陸美  
高井一光・佐藤 毅・国松正彦  
塩野博己・古畑 久・西川 享  
坂部 孝

日本大学第三外科

嫌気性菌の検出率は年々増加傾向を示してきているが, これは検体の輸送の進歩や, 培養技術の向上, また医師およびパラメディカルの嫌気性菌に対する関心が強まってきたことによっている。我々の施設でも 1977 年より 1983 年 7 月までの入院患者の膿汁よりの菌検出状況をみてみると, 77 年までは *E. coli* をはじめとする, 好気性グラム陰性桿菌が上位であったが, 78 年を境として, *Bacteroides* を主体とする嫌気性グラム陰性桿菌が全体の 20% 弱とトップを占めるまでになった。

1977 年より 1982 年までの入院患者における嫌気性菌検出例 92 例では良性疾患 58 例, 悪性疾患 34 例と良性疾患がやや多く, そのうち虫垂炎症例が全体の 21% 強を占め, 悪性疾患では, 結腸直腸癌および胃癌がそれぞれ 15%, 11% と多数みられた。嫌気性菌検出例中, 何らかの感染を伴ったものが 79 例あった。そのうち腹膜炎 23 例中 5 例に虫垂穿孔例があり, 腹壁膿瘍形成例では 5 例は結腸直腸手術後に発生したものであ

た。胆道感染例ではそのほとんどが総胆管結石を伴ったものであった。

病棟入院患者より検出された胆汁および胆汁では、嫌気性菌中では嫌気性グラム陰性桿菌が約 70% を占め、次いで嫌気性グラム陽性球菌であった。入院患者の症例では、最初何らかの手術をして、嫌気性菌を考慮せずに治療をすると、長い経過をたどり、再発を繰り返す症例が多くみられた。

外来患者においては最近 3 年間に 28 例が嫌気性菌が検出され、ほとんどが、肛門周囲膿瘍や、痔瘻であるが、粉瘤や瘻孔、乳腺炎などの表在性疾患でもみられるものが多かった。検出された嫌気性菌では嫌気性グラム陽性球菌が多くみられた。外来患者の症例では長い経過をたどるものが多く、初期より嫌気性菌に対し感受性のある抗生物質を投与することが必要と思われた。

## 57. Latamoxef Sodium の前立腺組織内移行性の検討

引地功侃・小川由英・北川龍一  
順天堂大学泌尿器科

目的：前立腺肥大症の診断で前立腺摘除術（恥骨上式前立腺摘除術）を行なう患者（34 症例）について、オキサセフェム系抗生剤 Latamoxef Sodium (LMOX) 投与後の前立腺組織内濃度を経時的に測定し、前立腺組織内への移行性を検討した。

対象、方法：恥骨上式前立腺摘除術を行なう患者で、肝機能および腎機能正常者に対し、LMOX 2g を one shot 静注し、その後 1, 2, 3, 4, 6 時間後に手術的に取り出した前立腺腺腫組織と、同時に術中採血した血液中の LMOX 濃度を Agar well 法にて測定した。

結果、考察：LMOX 2g 静注後の血中濃度および前立腺組織内濃度は、それぞれ、

1 時間値（7 症例）平均 88.2  $\mu\text{g/ml}$ , 36.8  $\mu\text{g/g}$   
2 時間値（7 症例）平均 58.5  $\mu\text{g/ml}$ , 22.6  $\mu\text{g/g}$   
3 時間値（8 症例）平均 49.5  $\mu\text{g/ml}$ , 18.0  $\mu\text{g/g}$   
4 時間値（6 症例）平均 37.5  $\mu\text{g/ml}$ , 12.5  $\mu\text{g/g}$   
6 時間値（6 症例）平均 23.2  $\mu\text{g/ml}$ , 8.6  $\mu\text{g/g}$   
であった。

血中濃度と前立腺組織内濃度の比率、すなわち、TS Ratio は最低 31.5% から最高 42.2% であり、LMOX は前立腺内に移行性が非常に良好であるといえる。

## 58. Ceftizoxime (CZX) の前立腺組織内移行に関する検討

星 宣次・今林健一・折笠精一  
東北大学泌尿器科、他関連 20 施設

目的：近年、泌尿器科領域においても日和見感染症起炎菌の増加が顕著である。今回 CZX の細菌性前立腺炎や前立腺術後の二次感染予防に対する治療指針を得るため、CZX の前立腺組織内への移行性を検討した。

方法：前立腺切除術あるいは摘出術を施行する患者（57 歳～82 歳、平均 72.6 歳）91 例を対象に術前 CZX 2g を生食に溶解し、one shot 静脈内投与を行ない、前立腺組織内濃度および組織摘出時の血清中濃度を測定した。CZX の濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするペーパーディスク法で行なった。

成績：CZX 2g 静注後の前立腺組織内濃度は、30 分で 48.8 $\pm$ 5.2  $\mu\text{g/g}$  (n=25)、1 時間で 36.7 $\pm$ 4.0  $\mu\text{g/g}$  (n=32)、1.5 時間で 28.0 $\pm$ 5.0  $\mu\text{g/g}$  (n=13)、2 時間で 26.9 $\pm$ 3.4  $\mu\text{g/g}$  (n=16)、4 時間で 16.2 $\pm$ 4.8  $\mu\text{g/g}$  (n=5) であった。一方、血清中濃度は、30 分で 107 $\pm$ 6.8  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で 71.4 $\pm$ 4.8  $\mu\text{g/ml}$ 、1.5 時間で 53.4 $\pm$ 5.6  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 44.7 $\pm$ 4.3  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 23.1 $\pm$ 2.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。CZX の血清中濃度と前立腺組織内濃度との比較では、30 分で 46%、1 時間で 51%、1.5 時間で 52%、2 時間で 60%、4 時間で 70% の血清移行比が認められた。また、CZX の半減期は、血清中で 1.81 時間、前立腺組織で 1.88 時間であり、ほぼ同様の濃度推移が認められた。

考察：CZX の前立腺組織内への移行性は良好であり、その優れた抗菌力を考慮すれば、CZX は細菌性前立腺炎や前立腺術後の二次感染予防に対し、優れた効果を示すものと考えられる。

## 59. 前立腺肥大症患者に CPZ one shot 静注後の血中および前立腺組織移行濃度の薬動学的解析

福島修司・三浦 猛・菅原敏道

横浜市立市民病院

近藤猪一郎・藤井 浩

神奈川県立成人病センター

広川 徹・岩崎 晴

横浜市民病院

石塚栄一・北島直登

横浜赤十字病院

Cefoperazone (CPZ) の前立腺疾患に対する有用性を検討する目的で前立腺組織への移行を測定し、さらに薬動学的解析を試みた。

対象は 53 例の前立腺肥大症患者で、年齢は 60~83 歳 (平均 70.4±5.7 歳) であった。CPZ 1g を生食水 20 ml に溶解し、手術前に静注した。手術は恥骨後式前立腺摘出術、経尿道的前立腺切除術を行なった。前立腺組織を採取したときを CPZ 静注後の経過時間とし、最短 9 分から最長 6 時間にわたり種々の時間となった。同時に採血もして血清濃度を測定した。

濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とし、薄層 paper disc 法を用いた。薬動学的解析は 2 compartment open model を使用し、Monte Carlo Simulation および Simplex 法により算出した。

血清濃度についてのパラメーターは  $V$  5.9 l,  $K_{12}$  3.75/hr.,  $K_{21}$  7.68/hr.,  $K_{e1}$  0.471/hr.,  $\alpha$  11.59/hr.,  $\beta$  0.312/hr.,  $T_{1/2\beta}$  133 分となり、前立腺組織については恥骨後式前立腺摘出術施行例で右葉  $K_{13}$  4.83/hr.,  $K_{31}$  17.0/hr.,  $t_{max}$  8.6 分,  $C_{max}$  33.3  $\mu\text{g/g}$ , 左葉  $K_{13}$  4.44/hr.,  $K_{31}$  17.1/hr.,  $t_{max}$  8.6 分,  $C_{max}$  30.5  $\mu\text{g/g}$ , 被膜  $K_{13}$  4.26/hr.,  $K_{31}$  14.0/hr.,  $t_{max}$  10.3 分,  $C_{max}$  34.3  $\mu\text{g/g}$  となり、経尿道的切除例では  $K_{13}$  23.5/hr.,  $K_{31}$  86.7/hr.,  $t_{max}$  2.3 分,  $C_{max}$  39.8  $\mu\text{g/g}$  となった。さらに血清および各前立腺組織内濃度が MIC を超える時間を計算すると 3.13  $\mu\text{g/ml}$  では血清 11.4 時間、右葉 7.46 時間、左葉 7.18 時間、被膜 7.68 時間、経尿道的切除例で 7.26 時間となり、25  $\mu\text{g/ml}$  では血清 4.77 時間、右葉 45.6 分、左葉 28.2 分、被膜 58.2 分、経尿道的切除例で 35.4 分となった。

細菌性前立腺炎の起因菌や前立腺肥大症の術後に出現する細菌を考慮するならば CPZ は血清濃度が高く維持されるばかりでなく、前立腺の濃度も高く維持されるこ

とから、臨床に極めて有用と判断される。

## 60. CZX, CPZ, CTX の前立腺組織内移行に関する検討

池田 滋・沢村正之

内田豊昭・石橋 晃

北里大学泌尿器科

CZX, CPZ, CTX を用い TUR-P 術前投与に対する効果を検討する目的で、3 剤の前立腺組織移行に関して検討を加えた。

方法は各薬剤 2g を生食 100 ml に溶かし、30 分間にて点滴静注を行ない、前立腺採取時までを経過時間とし、前立腺組織および血清中濃度を測定した。

対象は 1982 年 7 月より 1983 年 3 月まで北里大学泌尿器科において TUR-P を施行された 82 例で、濃度測定方法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カッブ法を用いた。

その結果、血清中濃度は CPZ > CZX > CTX の順になり、ことに CPZ では投与後 5 時間までの時間帯においては他の 2 剤と比較して極めて高い値を示した。また前立腺組織内濃度は 3 剤を比較すると CZX > CPZ > CTX の順の濃度値が得られたが、CZX では 2 時間値 24  $\mu\text{g/g}$ 、3 時間 19.5  $\mu\text{g/g}$ 、5 時間 10.5  $\mu\text{g/g}$ 、CPZ では 2 時間 18.4  $\mu\text{g/g}$ 、3 時間 14.5  $\mu\text{g/g}$ 、5 時間 6.7  $\mu\text{g/g}$ 、CTX では 3 時間 9.8  $\mu\text{g/g}$ 、5 時間 2.7  $\mu\text{g/g}$  と比較的良好な移行がみられ、TUR-P 術後感染予防として臨床上有用であると思われた。ことに CZX は前立腺への移行もよく、しかも最も高い平均濃度が示され、この点に関していえば極めて有用性の高い薬剤と思われた。

また腺腫の大きさと、薬剤の移行度とは各薬剤とも関連性は認められなかった。

一方、組織型別にみた移行度の検討では、各薬剤とも fibromuscular type が glandular type に比べはるかに高い移行率を示し、本剤が、前立腺組織よりも間質部に有位に分布を示すことが推察された。

## 61. Latamoxef Sodium の錠剤、副錠剤組織内移行性の検討

引地功侃・小川由英・北川龍一

順天堂大学泌尿器科

目的：前立腺癌の治療目的で、去勢術を行なう患者 (15 症例) について、オキサセフェム系抗生物質 Latamoxef Sodium (LMOX) 投与後の錠剤および副錠剤組織内濃度を経時的に測定し、これら組織への移行性を検

討した。

対象、方法：前立腺癌と診断され、去勢術を受ける患者で、肝機能および腎機能が正常者に対し、術後 LMOX 2g を one shot 静注後 1 時間から 6 時間 30 分後に去勢術を行ない、同時に術中採血し、左右両側の辜丸、副辜丸の組織内濃度と血中濃度を Agar well 法にて測定した。副辜丸は副部、体部、尾部の 3 個所に分けて組織内濃度を測定し、その平均値を算出した。

結果、考察：血中濃度および辜丸、副辜丸の組織内濃度は LMOX 静注後、去勢術までの時間を次のように 1 時間間隔で 6 群に分けて検討した。これら三者の値はそれぞれ、1～2 時間以内（4 症例）平均値 84.2  $\mu\text{g/ml}$ , 36.9  $\mu\text{g/g}$ , 40.9  $\mu\text{g/g}$ , 2～3 時間以内（3 症例）平均値 52.1  $\mu\text{g/ml}$ , 24.2  $\mu\text{g/g}$ , 22.5  $\mu\text{g/g}$ , 3～4 時間以内（3 症例）平均値 39.9  $\mu\text{g/ml}$ , 15.9  $\mu\text{g/g}$ , 16.3  $\mu\text{g/g}$ , 4～5 時間以内（2 症例）平均値 40.1  $\mu\text{g/ml}$ , 22.5  $\mu\text{g/g}$ , 18.2  $\mu\text{g/g}$ , 5～6 時間以内（2 症例）平均値 22.1  $\mu\text{g/ml}$ , 9.3  $\mu\text{g/g}$ , 10.3  $\mu\text{g/g}$ , 6 時間以上（1 症例）平均値 12.2  $\mu\text{g/ml}$ , 7.2  $\mu\text{g/g}$ , 4.5  $\mu\text{g/g}$  であった。血中濃度と辜丸組織内濃度の TS Ratio は、最低 40.4% から最高 60.1%, また血中濃度と副辜丸組織内濃度の TS Ratio は最低 36.8% から最高 49.6% であり、LMOX は辜丸、副辜丸組織内に大変移行性が良好であるといえる。

## 62. 泌尿器科領域における FOM の研究

第 1 報：泌尿生殖器内濃度

水戸部勝幸・西尾 彰

市立酒田病院泌尿器科

柿崎 弘・恩村芳樹

山形大学泌尿器科

1) 当科において検出された細菌の種類をみると、複数菌感染症の頻度は外来 9% に対し入院 29% であった。

2) 薬剤感受性を ABPC, CBPC, PIPC, EM, DOXY, TP, PPA, CEZ, GM, CL, FOM の 11 種についてディスク法で調べた。その結果外来におけるよりも入院例で検出された細菌の方がすべての薬剤に感受性の低下をみた。入院例で比較的感受性がよく保たれていたのは、DOXY, FOM, CL の 3 剤でおよそ 70% が 卍～卍であった。

3) FOM-Na 2g を点滴静注した後の血中辜丸、副辜丸、膀胱壁、前立腺の各組織内濃度を測定した。その結果、長時間高濃度を保持することが判明した。中には、むしろ蓄積するのではないかと推定されるものもみられた。

## 63. LMOX の精漿内への移行と精漿蛋白との結合

木村正一・高橋勝治

石川博夫・折笠精一

東北大学泌尿器科

副性器の炎症は受精能を低下させるので、男性不妊症における前立腺・精囊腺炎の存在を無視することはできない。今回 LMOX の精漿への移行と精漿蛋白との結合について検討したので報告する。

精液の採取はいずれも 5 日間の禁欲期間をおいて行なった。LMOX の精漿内移行を検討した症例は 28 例である。LMOX 1g を one shot 静注し、1, 2, 3, 4, 6, 24 の各時間後に精液を採取した。通常の精液検査を施行した後直ちに精漿を分離し、濃度測定まで  $-20^{\circ}\text{C}$  で保存した。同時に各時間における血清中濃度も測定した。LMOX 濃度は検定菌として *E. coli* 7437 を用いた Agar well 法により測定した。標準液は 1/20 M リン酸緩衝液 (pH 7) を Standard として用いた。LMOX の精漿蛋白との結合率を検討した症例は 13 例である。通常の精液検査を施行した後直ちに精漿を分離し、4～6 時間後に限外濾過法により蛋白結合率を測定した。

LMOX の精漿中濃度 (Mean  $\pm$  S. D.) は投与 1 時間後で  $1.55 \pm 2.51 \mu\text{g/ml}$  (n=8), 2 時間後で  $4.42 \pm 2.91 \mu\text{g/ml}$  (n=6), 3 時間後で  $2.68 \mu\text{g/ml}$  (n=1), 4 時間後で  $1.26 \mu\text{g/ml}$  (n=1), 6 時間後で  $1.94 \pm 1.57 \mu\text{g/ml}$  (n=6), 24 時間後で  $0 \mu\text{g/ml}$  (n=6) であった。投与 2 時間後で最高値を呈し、24 時間後には検出されなかった。LMOX の精漿/血清の各濃度比は 6 時間後で漿液内の白血球の多い方が有意に高値であった。

精漿内の総蛋白は血清の約 1/40 であり (190.3  $\pm$  86.8 mg/dl), アルブミンはそのうち 16.4  $\pm$  5.2% (30.8  $\pm$  14.8 mg/dl) を占め、血清中の約 1/15 であった。LMOX の精漿蛋白との結合率は  $16.2 \pm 4.9\%$  であった。

## 64. Cefmenoxime(CMX)の髄液内移行に関する検討

島 克司<sup>1</sup>・千ヶ崎裕夫<sup>1</sup>・石橋幸雄<sup>1</sup>  
小野陽二<sup>2</sup>・石川 滋<sup>3</sup>・溝口藤雄<sup>4</sup>  
尾原義悦<sup>5</sup>・窪田 愷<sup>6</sup>・長島親男<sup>7</sup>  
卯木次郎<sup>8</sup>・武田文和<sup>8</sup>・庄田 基<sup>7</sup>  
中村太郎<sup>7</sup>

防衛医科大学校脳神経外科<sup>1</sup>  
大宮赤十字病院脳神経外科<sup>2</sup>  
国立四埼玉中央病院脳神経外科<sup>3</sup>  
済生会川口総合病院脳神経外科<sup>4</sup>  
埼玉医科大学脳神経外科<sup>5</sup>  
埼玉県立がんセンター脳神経外科<sup>6</sup>  
社会保険埼玉中央病院脳神経外科<sup>7</sup>

目的：脳神経外科領域において、適切な抗生剤の選択上最も考慮すべき点は、血液脳関門および血液髄液関門の存在、すなわち髄液内移行の度合である。今回我々は、新たに開発されたセフェム系抗生剤である CMX を選び、その髄液内移行について検討を行なった。

方法：対象は脳血管障害 15 例、脳腫瘍 9 例、その他 4 例の計 28 例で、このうち頭蓋内感染症合併は 9 例である。髄液採取方法は、脳室または脳槽ドレナージ、V-P シェントまたはオンマイヤーリザーブ、腰椎穿刺によった。CMX 2g を静注し、経時的に 6 時間後まで髄液および血液を採取した。CMX 濃度は *E. coli* NIHJ を検定菌としてアガール法によって測定した。

結果：CMX 血清中濃度は、ピーク値が 15 分後で 157.5、血中半減期は約 1 時間後で、6 時間後 6.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。髄液中 CMX 濃度は、全例平均で、30 分 1.2、1 時間 2.6、2 時間 2.1、4 時間 1.7、6 時間 1.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であったが、頭蓋内感染症例は、30 分 2.5、1 時間 5.3、2 時間 5.1、4 時間 3.4、6 時間 2.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で各時間共有意に高値を示した。髄液血清濃度比(髄液移行度)は、1 時間(髄液中濃度ピーク値)の感染症例 10%、非感染症例 1.5%、平均 4.8% で、6 時間後では、非感染症例 10.1% に対して、感染症例は 99.8% と約 10 倍の高値に達した(平均 52%)。脊髄採取例において、髄液蛋白量と髄液中濃度との間に高い相関関係が得られた。

結論：CMX の髄液濃度は、感染の有無に関係なく、6 時間後まで、髄膜炎三大起炎菌の肺炎球菌、大腸菌、インフルエンザ菌の MIC<sub>90</sub> の数倍以上の有効髄液中濃度を持続することから、頭蓋内感染症の予防および治療に有用であることが分かった。

## 65. CPZ の髄液移行について

清水 隆・糟谷英俊・喜多村孝一  
東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

目的：髄膜炎、術後髄膜炎は早期に治療を行なわないと患者に重篤な結果をもたらす。そのため、これら疾患患者では菌が固定される前に髄腔内移行が良く、広域スペクトルの抗菌力を有する抗生剤の使用が理想的である。今回、セフオペラゾン (CPZ) の plasma より CSF への移行性につき経時的に検討したので報告する。

方法：CPZ 2g (力価) を 30 分間で点滴静注し経時的に plasma, CSF を採取し Bioassay で測定した。

対照：continuous spinal drainage が必要とされた患者 23 例で、CPZ 投与回数は 42 回である。

I 群：CSF (T.P. 平均 37 mg/dl, 平均細胞数 7/3), CT より Blood-CSF-Barrier (B.C.B.) の破壊がないか極めて少ないと思われる群 10 例。

II 群：CSF (T.P. 平均 102 mg/dl, 平均細胞数 176/3), CT より B.C.B. の破壊が局所的と思われる群 9 例。

III 群：CSF (T.P. 平均 194 mg/dl, 平均細胞数 7730/3), CT より B.C.B. の破壊が広範で高度と思われる群 4 例。

結果：① plasma 中の CPZ 濃度 3 群ともほぼ同じ pattern を示し約 1 時間で平均 113.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6 時間後 40.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

② CSF 中の CPZ 濃度 I 群の CPZ 濃度のピークは 6 時間で 0.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、髄液血清濃度比は 1.40% であった。II 群では CPZ 濃度のピークは 4 時間で 1.30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で髄液血清濃度比は 3.26% であった。III 群の Meningitis 群では CPZ 濃度のピークは 2 時間で 6.92  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で髄液血清濃度比は 9.26% であった。

結論：CPZ の plasma から CSF への移行率は B.C.B. の破壊程度に比例する。B.C.B. が正常と思われる群では CSF への移行は極めて少ないが、B.C.B. の破壊が diffuse と思われる Meningitis などでは CSF 濃度 6.92  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で移行率は 9.26% であった。この CSF 濃度はグラム陰性桿菌をほぼカバーできる。しかし起炎菌が緑膿菌である場合、他剤を併用するか intrathecal injection が必要である。

## 66. Ceftizoxime (CZX) の肺組織内移行について

栗林良正・猪股昭夫

中通病院胸部外科

開胸手術を行なった 15 症例を対象として、CZX 2g を静脈注射して、各時間後に血液 3ml と肺組織 1g を採取した。CZX の濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた薄層 disc 法による Bioassay により実施した。

CZX 2g 静注後 1 時間での血清濃度は、115~56.0、平均 75.2  $\mu\text{g/ml}$ 、肺組織内濃度は 60.0~30.4、平均 33.9  $\mu\text{g/g}$ 、2 時間では血清中 56.0~40.0、平均 47.5  $\mu\text{g/ml}$ 、肺組織内 21.1~13.2、平均 17.3  $\mu\text{g/g}$ 、また 3 時間では血清中 29.5~17.5、平均 23.6  $\mu\text{g/ml}$ 、肺組織内 12.3~5.64、平均 8.99  $\mu\text{g/g}$  であった。

肺組織内/血清中の濃度比は、それぞれ投与後 1 時間 0.45、2 時間 0.36、3 時間 0.38 であった。これから濃度式を求めると、次の式が得られた。

$$\text{血清濃度 } C_B = 140 e^{-0.579t}$$

$$\text{半減期 } T_{B1/2} = 1.2 \text{ 時間}$$

$$\text{肺組織濃度 } C_L = 65.6 e^{-0.664t}$$

$$\text{半減期 } T_{L1/2} = 1.04 \text{ 時間}$$

以上の結果と MIC の値から、CZX は *E. coli*、*K. pneumoniae*、*H. influenzae* など主要グラム陰性菌や *S. pneumoniae*、*S. pyogenes* などのグラム陽性菌による肺感染症に対しては、1日 2g 2回の静注投与で十分な効果が得られるものと考えられた。

臨床使用として、10 例に術後感染予防の目的で投与を行なった。これらの症例では、特に感染症の合併はみられなかった。また、組織内濃度測定症例と術後感染予防投与症例を合わせた 25 症例では副作用は発現しなかった。

## 67. 開心術時に予防的に投与された Cefmetazole の体内動態

笹原 邦宏

三共生産技術研究所

井野隆史・古田昭一

三井記念病院循環器センター外科

目的：開心術時に静注投与した CMZ の血中、尿中、心筋中濃度を経時的に測定し、その体内動態を解明し、予防的抗生物質の適切な投与方法の参考とする。

方法：患者を体外循環時間の長短により 2 群に分け

た。CMZ は両群とも術直前および ICU 入室時の 2 回、1g 静注した。投薬後、採血、採尿を経時的に行ない、心筋は体外循環開始前に採取した。CMZ 濃度は、HPLC 法および Bioassay 法にて行ない、同時に血中遊離 CMZ 濃度、アルブミン濃度も定量した。

結果および考案：① Bioassay 法による血中 CMZ 濃度値は、使用する標準溶液により変動したため、データ解析には、HPLC 法の値を使用した。

② 静注した血中 CMZ 濃度の減衰は、体外循環中および終了後もゆっくりとしており、したがって体外循環時間の長さにそれほど関係なく、術終了時でも高濃度が持続した。

③ 血中 CMZ の蛋白非結合率が術中で変動し、体外循環中が最高となり、以後術前値に回復した。

④ 尿中濃度は高濃度に維持され、最低濃度となった体外循環終了後でも、平均 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度であった。

⑤ CMZ の心筋移行は良好であった。

⑥ 両群で、CMZ の体内動態には本質的には差がなかったが、健康人とは、Total plasma clearance, Renal clearance,  $t_{1/2}$ 、蛋白非結合率で異なっていた。

結語：開心術時に予防的に投与された CMZ の体内動態の結果から、術前に CMZ 1g を静注するのみで、術中の血中、尿中濃度が高濃度に持続され、予防的抗生物質の投与方法としては充分であるように推定された。

## 68. 腎不全患者における抗生剤の体内動態にかんする研究

——アミノ配糖体剤点滴静注時の体内動態について——

北條敏夫・斎藤 篤・嶋田甚五郎

柴 孝也・山路武久・井原裕宣

加地正伸・奥田新一郎・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

Hemodialysis (HD), Hemodiafiltration (HDF), Peritoneal dialysis (PD) など各種透析療法を施行している慢性腎不全患者に、Gentamicin (GM), Tobramycin (TOB), Dibekacin (DKB) を点滴静注し、非透析時および各種透析時の体内動態について検討した。

対象・方法：症例は定期的に各種透析を施行している慢性腎不全患者で GM 40mg, TOB 60mg, DKB 50mg を 5% ブドウ糖液または生理食塩水 250ml に溶解し、各種透析開始時より 1 時間かけて点滴し、以後経時的に採血して血中濃度を測定した。

結果：GM, TOB, DKB ともに点滴終了時に最高血

中濃度を示し、以後は時間の経過とともに低下した。非透析時では、24 時間後においても GM で  $3.33 \mu\text{g/ml}$ 、TOB で  $3.05 \mu\text{g/ml}$ 、DKB で  $2.81 \mu\text{g/ml}$  の高い血中濃度を維持した。各種透析療法間では3剤ともに HDF 施行時に血中濃度の低下が最も著しく、点滴終了後で血中濃度は  $1 \mu\text{g/ml}$  以下となった。HD 施行時では、点滴終了後4時間で血中濃度は非透析時の 20~40% 程度に低下した。PD 施行時では、全般的に他の透析法より除去率は劣り、24 時間後で GM  $1.03 \mu\text{g/ml}$ 、TOB  $1.87 \mu\text{g/ml}$ 、DKB  $1.87 \mu\text{g/ml}$  となった。

結語：以上より透析患者でもアミノ配糖体系抗生剤の点滴静注は安全、かつ有効と考えられるが、透析方法によって除去率に相違がみられる点に留意する必要がある。

### 69. 子宮全摘術の術前・術中・術後における抗生物質の体内動態の検討

松田 静治  
順天堂大学産婦人科

柏倉 高  
江東病院産婦人科

従来、術後感染の防止を目的として種々の抗生剤が投与されているが、その至適投与方法はいかにあるべきかの検討はあまり実施されていないのが現状である。

今回、子宮筋腫で腹式単純子宮全摘術を施行した5症例(平均年齢45歳)を対象にして、それぞれの術前、術中、術後に Cefotiam  $1\text{g}$  を1時間で点滴静注し、血中濃度および尿中排泄率を比較検討した。

検体採取は同一症例の術前(2日目)、術中(手術開始30分前から投与開始)、術後3~4日目の点滴開始1, 1.5, 2, 3, 4時間目に採血、また投薬開始から2時間ごとに分割採尿し、濃度測定に供した。薬物濃度測定は *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする Agar well 法を用いて行ない、血中濃度の薬動学的解析は 2-compartment open model 法により行なった。

血中濃度の simulation curve から得られた術前・術中・術後の平均最高血中濃度はそれぞれ  $34.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $59.6 \mu\text{g/ml}$ 、 $34.4 \mu\text{g/ml}$ 、半減期 ( $T_{1/2\beta}$ ) はそれぞれ 1.15, 1.25, 1.18 時間となり、術前および術後の血中濃度推移はほぼ同様であったが、術中投与のそれは、高い傾向を示した。尿中排泄率では術前・中・後とも 0~4 時間で約 80% であったが 0~2 時間まででは術中投与時で 51% と術前・後投与時の約 60% と比べて低く、手術侵襲による腎機能の一時的低下が推察された。

以上の成績から、単純子宮全摘術施行時の抗生剤投与については術直前投与が術後投与時に比べて高い血中濃

度が得られたことから、術後感染防止効果を高めるためには術中投与がより有用であることが示唆され、同様の対象で検討された演題 No. 46 の報告の、Febrile morbidity および Fever index の値が術後投与のみの値より術中投与を加えた場合の方が低かったことを反映する成績であると考えられた。

### 70. 産婦人科領域における Ceftrizoxime (CZX) の組織移行性の検討

森川 真一・山内一弘  
寺田 夏樹・高見沢裕吉  
千葉大学産婦人科

藤縄 和代・加藤喜市  
千葉市立病院産婦人科

小野木淳・仁藤章夫・板橋光司郎  
川鉄千葉病院産婦人科

内藤 威・外丸和弘  
成田赤十字病院産婦人科

遠藤 信夫  
千葉労災病院産婦人科

目的：Ceftrizoxime (CZX) の産婦人科領域の感染症である骨盤内感染症や術後の二次感染予防に対する治療指針を得るため、CZX の女性生殖器組織内移行を中心に検討を加えた。

対象ならびに方法：産婦人科領域として子宮全摘出術を施行した72例、産科領域として帝王切開術を施行した34例を対象に、術前 CZX  $1\text{g}$  を静脈内投与し、子宮内膜、筋層、子宮頸管、卵管組織内および血清中濃度を、また希切例では羊水、臍帯血および母体血中濃度を測定した。

濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disc 法で行ない、実測値をもとに薬動学的解析を行なった。

成績：薬動学的解析により得られた CZX  $1\text{g}$  静注後の女性生殖器各組織内濃度は、投与後30分以内にピークとなり極めて優れた組織移行性を示し、1時間後の各組織内および血清中濃度は、子宮内膜： $15.3 \mu\text{g/g}$ 、筋層  $18.9 \mu\text{g/g}$ 、頸管： $24.5 \mu\text{g/g}$ 、卵管： $19.6 \mu\text{g/g}$ 、血清  $30.6 \mu\text{g/ml}$  であり、組織に対し、血清から 50~80% の移行比が認められ、 $10 \mu\text{g/g}$  以上の組織内濃度は2時間~3時間にわたって認められた。一方、産科関係では、羊水は投与後2時間を経てから  $10 \mu\text{g/ml}$  となり、これが約4時間持続し、臍帯血は投与後30分以内に達

やかに 10  $\mu\text{g/ml}$  以上になることが判明した。

考察：CZX の産婦人科領域における、各組織への移行性および持続性は良好であり、その優れた抗菌力と相俟って、CZX の産婦人科領域感染症ならびに術後二次感染予防に対する有用性が示唆された。

## 71. 胆汁中抗生物質移行に関する臨床的検討

花谷勇治・河合達郎・菊池嘉一郎  
横山 勲・新井健之・山田良成  
斎藤敏明

川崎市立川崎病院外科

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

対象と方法：胆石症術後 T チューブドレナージ中の 7 例を対象とした。女性 6 例、男性 1 例で、年齢は 34～77 歳、体重は 37.0～76.5 kg であった。抗生物質は Cefmetazole (CMZ) を用いた。各症例に対し、1 g one shot 静注 (1 g IV)、2 g one shot 静注 (2 g IV) および 2 g 60 分間点滴静注 (2 g DIV) を行なった。CMZ 濃度は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法により測定した。

成績：CMZ の胆汁中ピーク濃度は 1 g IV 群では投与後 90 分で 59.5  $\mu\text{g/ml}$ 、2 g IV 群では投与後 120 分で 260.7  $\mu\text{g/ml}$ 、2 g DIV 群では投与後 120 分で 131.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。投与後 24 時間までの回収率は 1 g IV 群 0.32%、2 g IV 群 0.54%、2 g DIV 群 0.29% であった。ピーク濃度の 1/2 以上の濃度を維持した時間 (peak time) は 1 g IV 群 120 分間、2 g IV 群 120 分間、2 g DIV 群 90 分間であった。7 例中肝機能障害を認めた 3 例では他の 4 例に比べ、胆汁中ピーク濃度は 14.5%、胆汁中回収率は 11.4% であった。

考察：2 g IV 群は 1 g IV 群に比べ、胆汁中ピーク濃度で約 4 倍、胆汁中回収率で約 2 倍の成績であった。また、2 g IV は 2 g DIV 群に比べ、胆汁中ピーク濃度、回収率ともに約 2 倍の成績であった。一方、peak time は 3 群間に大きな差は認めなかった。これらの成績の原因は不明であるが、高投与量および one shot 静注における高いピーク血中濃度が CMZ の胆汁中移行を促進する可能性があると考えられた。

CMZ 投与量は肝機能正常時には 1 回 1 g でも充分であるが、肝機能障害時には 1 回 2 g 以上の投与が必要であると考えられた。

## 72. 胆道感染症に関する CPM の基礎的、臨床的検討

脇 慎治・木田栄郎・神田和弘  
水町信行・杉本綱之・平 稔  
内村正幸・室久敏三郎

県西部浜松医療センター外科

田中 寛・大野敦子・本多美子  
同 検査科

CPM はグラム陽性菌にも、グラム陰性菌にも広く抗菌力を有し、胆汁中への移行が良好な cephem 系抗生物質であり、胆道感染症の治療に対してその効果が期待されている。

今回この CPM について、胆汁中より分離された細菌に対する抗菌力およびヒトでの血中濃度、胆汁中移行濃度を検討し、さらに胆道感染症 4 例に臨床的に応用し検討した。

胆道疾患患者の胆汁中より検出されたグラム陰性桿菌 121 株 (*E. coli* 29, *Klebsiella* 29, *Enterobacter* 17, *Citrobacter* 9, *Serratia* 10, *Proteus* 6, *Ps. aeruginosa* 21) の MIC の測定結果では、すべての菌種に抗菌力を示したが、*Serratia*, *Proteus* に対しては他の菌種より弱かった。胆道外瘻施行中の 5 症例において CPM 1 g を点滴静注し、血中濃度および胆汁中濃度を Bioassay により測定したが、血中濃度では投与終了直後で 150～262  $\mu\text{g/ml}$  を示し、6 時間後でも 61～143  $\mu\text{g/ml}$  と高濃度を示した。肝障害のないと考えられる 2 症例では極めて高い胆汁移行濃度が得られ、投与終了直後で 630, 3,225  $\mu\text{g/ml}$  を示し、長時間高濃度が持続し 8 時間後で 610, 545  $\mu\text{g/ml}$  であった。1 例では 24 時間後にも測定したが 330  $\mu\text{g/ml}$  を示した。一方閉塞性黄疸のために胆道外瘻中の 2 症例では著しい胆汁移行濃度の低下が認められ、投与後 12 時間の観察での最高濃度は 7.3, 9.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。臨床では敗血症 1 例を含む胆管炎 3 例と急性胆のう炎例に 1 日 1～2 g を投与したが、すべてに有用性を認め副作用と思われるものはなかった。

## 74. *Corynebacterium* sp. C56 の産生する $\beta$ -lactamase について

松田耕二・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\*

ブタ腎臓より得られた *Corynebacterium* sp. の薬剤耐性について検討し、Ampicillin 耐性株が 7 株得られ

た。これらの株の Ampicillin 耐性度は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株と 50  $\mu\text{g/ml}$  以下の中等度耐性株に分かれ、高度耐性株はいずれも  $\beta$ -lactamase を産生していた。このうち最も  $\beta$ -lactamase 産生量の多い C56 株について検討を行なった。Corynebacterium C56 は Ampicillin 耐性の他に SM 耐性を有し、 $\gamma$ -チヂウムプロミルによる curing でいずれの耐性も脱落し、Agarose gel によるプラスミドの検索から、感受性 mutants には 3.6 Md のプラスミドの消失が認められた。本酵素の産生様式は構成的であり、その最適 pH は pH 6.0-6.5、最適温度は 40°C であった。pH 7.0 中の安定性は 50°C 15 分の加温で完全に失活した。本酵素の等電点は 6.74 でヨード、鉄、クロキサシリン、クラゾラン酸、スルバクタムにより阻害されるが EDTA による阻害はみられなかった。本酵素は PCG を 100 とした相対加水分解速度で比較すると ABPC が 114, CBPC が 88, PIPC が 53, MCIPC が 9.1, CER が 2.1 となり、いわゆるカルペニシナーゼ (N型) に近い特徴を有していた。また抗血清による中和反応では N型 PCase 抗血清により 100% 中和されるものの *S. aureus* の V型 PCase 抗血清によっては 40~50% の中和しか得られなかった。

以上の結果からブタ腎臓由来の *Corynebacterium* sp. C56 はプラスミド支配の Constitutive な N型類似の PCase を産生しており、グラム陽性菌に N型に近い PCase が見出されたことは、その由来を考えるうえで非常に興味あるものである。

## 75. 尿路感染症患者の尿より分離した *Alcaligenes faecalis* の産生する $\beta$ -lactamase 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

*A. faecalis* は、近年、複雑性尿路感染症患者の尿より分離されるブドウ糖非発酵グラム陰性菌の中の一菌種で、 $\beta$ -lactam 剤に高度耐性を示す分離菌株が散見される。

そこで我々は、尿路感染症患者の尿より分離したペニシリン系およびセファロスポリン系薬剤に高度耐性を示す菌株より、PCG の添加により著しく高い  $\beta$ -lactamase 産生誘導能を有する *A. faecalis* No. 3 を見出した。

この菌株の産生する  $\beta$ -lactamase について検討したところ、PCG および ABPC を良好な基質とし、さらに CBPC, MCIPC を加水分解するが、CER, CET などのセファロスポリン系薬剤を殆ど水解しない PCase 型であることが認められた。

また、本酵素は、EDTA により活性阻害作用を受けることから金属酵素であることが示唆された。

一方、CVA および STB で活性阻害を受けないことより、従来、報告されている PCase の I, II, III, E および V 型と異なる新しい型の PCase であると思われた。

### Kinetics of hydrolysis of beta-lactam antibiotics by beta-lactamase from *A. faecalis* No. 3

Substrate	$V_{max}^*$	$K_m$ ( $\mu\text{M}$ )
Penicillin G	100	50
Ampicillin	82	143
Carbenicillin	15	500
Cloxacillin	26	286
Cephaloridine	<1	—
Cephalothin	<1	—
Cefazolin	<1	—
Cefuroxime	<1	—
Cefotaxime	<1	—
Ceftizoxime	<1	—
Cefsulodin	<1	—
Cefoperazone	<1	—
SM-1652	<1	—
Azthreonam	<1	—
MK-0787	<1	—

\* Rate of hydrolysis of substrate was expressed in percentage of penicillin G as 100.

### Effect of inhibitors and divalent ions on the activity of the beta-lactamase from *A. faecalis* No. 3

Inhibitor	Concentration (mM)	Inhibition rate (%)
Clavulanic acid	0.1	0
Sulbactam	0.1	0
Iodine	0.1	74
Cu <sup>2+</sup>	1.0	100
Hg <sup>2+</sup>	1.0	100
Fe <sup>2+</sup>	1.0	62
Co <sup>2+</sup>	1.0	18
Mn <sup>2+</sup>	1.0	19
Mg <sup>2+</sup>	1.0	24
Zn <sup>2+</sup>	1.0	23
EDTA	3.0	78

## 76. $\beta$ -lactam 剤の細菌の生物学的活性におよぼす影響 — 統報 —

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核

松本文夫  
同 内科

私達は既に  $\beta$ -lactam 剤が MIC 以下の濃度で細菌の生物学的活性に影響を及ぼすことを報告したが、今回は既報の成績の確認とともに、新たな  $\beta$ -lactam 剤を追加し、若干の知見を得たので報告する。

1. 生物学的性状の変動: MIC 以下の濃度で細菌 (*E. coli*) の生物学的活性変動がみられる薬剤は ABPC, CER, CMZ, CEZ, AC-1370 であり, PIPC と CPZ は *E. coli* の生物学的活性に影響を及ぼしにくい成績であった。また MIC 値が 12.5  $\mu$ g/ml 以上の菌株では MIC 以下の濃度で影響されにくいことも分かった。なお生物学的活性に変動がみられた菌株は薬剤との contact がなくなると、もとに復することも認められた。

2. Colonization factor antigen に及ぼす影響: *E. coli* の線毛抗原と関連性をもつ Colonization factor antigen はほとんどの薬剤によって、その機能が抑制されるが、そのときの Sub MIC 値は 1/20~1/10 であった。

3. ヒト多核球の食菌に及ぼす影響:  $\beta$ -lactam 剤の MIC 以下の濃度条件で、ヒト多核球と細菌 (*E. coli*) を contact すると、対照に比較して、細菌が食菌され易くなる傾向がうかがわれたが、この傾向は前述の生物学的活性阻害作用が顕著な薬剤において認められた。

以上、私達は  $\beta$ -lactam 剤を対象に、その MIC 値以下の濃度での *E. coli* に及ぼす影響について、いくつかの parameter を用いて検討したが、興味ある所見が認められたので、今後もなお検討を継続する予定である。

## 77. 高および低 (MIC 以下) 濃度抗生剤中で培養後の *E. coli* と *Klebsiella* sp. の感受性変化

増田剛太・根岸昌功・楊 振典  
都立駒込病院感染症科

山崎悦子  
同 臨床検査科  
外山圭助  
慶応義塾大学内科

緒論: 細菌感染症の治療に抗菌剤が果たす役割は極

めて大きい。しかし、多くの場合、これら薬剤にはやがて耐性菌が出現し、臨床でのその有用性を著しく低下させることが知られる。今回、我々は、被検菌株を種々の抗生剤濃度に培養し、培養前後の薬剤感受性変化を多くの菌株間に検討し、若干の知見を得た。

実験方法: 液体培地法での MIC, 24-h MLC 値を多くの菌株間で検討した (MASUDA, et al: J. Antibiotics 32: 1168, 1979)。次いで、各菌株について高濃度 (菌株の生存が証明された最も高い薬剤濃度 (CEZ, CTX と GM では 24-h MLC に近似) からの生存菌と低濃度 (1/4 MIC) 薬剤中から回収された菌株を選び、これら菌株の寒天平板法 MIC 値を測定し、原菌株のそれと比較した。

実験成績: 被検菌として *Klebsiella* sp. を用いると、高濃度 CEZ 中生存菌株 (27 株) に対する CEZ の MIC 値は、原菌株に比べ、最高 2<sup>3</sup> 倍の上昇 (中央値 2<sup>2</sup> 倍) を示した。一方、低濃度中生存菌株に対する CEZ の MIC 上昇は 2<sup>4</sup> 倍まで (中央値は原菌株の MIC と同一) であった。CTX (被検菌株数 28 株) と GM (27 株) では高、低濃度薬剤から回収した菌株に対し、いずれも 2<sup>2</sup>~2<sup>3</sup> 倍 (中央値) 程度の MIC 上昇を示した。高濃度 CP 中生存株に対する CP の MIC は原菌株のそれとほぼ同一であった。しかし、低濃度中生存菌株に対する CP の MIC は 2<sup>3</sup> 倍 (中央値) と著しい上昇を示した。*E. coli* についても同様に実験を行ない、高低両濃度 GM 中生存菌 (26 株) 間に 2<sup>2</sup>~2<sup>3</sup> 倍 (中央値) の MIC 上昇をみたが、CEZ (27 株), CTX (26 株) および CP (20 株) では MIC 値間に著しい変化は生じなかった。

考察・結論: *Klebsiella* sp. は *E. coli* に比べ、抗生剤との接触によって耐性菌がより出現し易い傾向を示した。本菌種に対しては、特に低濃度の CP の存在が、より高度の CP 耐性を誘導することが証明された。

## 78. *Klebsiella pneumoniae* の $\beta$ -lactamase 遺伝子のクローニング

岡本一・井上松久\*・三橋 進

エピゾーム研究所

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設\*

我々はこれまで種々のグラム陰性菌の産生する  $\beta$ -lactamase を精製し、その基質特異性および免疫学的性状から  $\beta$ -lactamase を分類してきた。その結果、グラム陰性菌の産生する  $\beta$ -lactamase は染色体性セファロスポリネース (CSase) であるのに対し、ペニシリネース (PCase) はその殆どがプラスミド支配である。その中で *K. pneumoniae* は染色体性 PCase を産生する数少ない

菌種の一つである。一方、その基質特異性等から、*K. pneumoniae* の PCase はプラスミド支配の I 型 PCase の起原ではないかとの報告もある。

我々は、*K. pneumoniae* の染色体性 PCase をクローニングすることにより

1) プラスミド支配の PCase と同様に宿主を統一することによって薬剤の評価に用いる、

2) *K. pneumoniae* の PCase の解析、特に DNA レベルでの解析に有用である、

と考へクローニングを試みた。その結果

1) *K. pneumoniae* GN 69 の PCase 遺伝子を EcoRI により pACYC 184 にクローニングした。

2) その PCase 遺伝子は *E. coli* で発現し、PCase 産生量は、*K. pneumoniae* GN 69 のそれと比べると約 3 倍に上昇していた。しかし、pACYC 184 のコピー数を考えると、*E. coli* における発現は抑制されている可能性がある。

3) クローニングされた PCase は約 0.8 Md の染色体断片に存在することが明らかになった。その断片の制限酵素切断点を I 型 PCase のそれと比較したところ、異なる切断点が存在した。

現在、プラスミド支配の PCase と DNA のホモロジーを検討中である。

## 79. *Proteus vulgaris* の CXase 遺伝子のクローニング

前島 哲郎・佐藤 謙一

井上 松久\*・三橋 進

エビゾーム研究所

群馬大学医学部耐性菌研究施設\*

*Proteus vulgaris* 由来の CXase は、CXM 型セフェロスポリンを比較的良好に加水分解することから、我々はこれをセフェロキシマーゼ (CXase) として分類した。今回、酵素学および遺伝学的検討の目的で *P. vulgaris* の CXase 遺伝子のクローニングを試み、若干の知見を得たので報告する。

1. *P. vulgaris* GN 7919 の染色体 DNA の EcoRI 消化断片、約 9.1 Md がベクター pACYC 184 にクローニングされた。

2. このクローニング (pMS 181, pMS 182) は *E. coli* において発現したが、*E. coli* ML 4947 (変異株) では  $\beta$ -lactam 系抗生物質に対し特に高い耐性値を示した (Table)。

3. このクローニングの産生する  $\beta$ -lactamase は、*P. vulgaris* と同様の基質特異性を示し、また *P. vulgaris* GN 7919 の CXase の抗血清によりその活性が 100% 阻害された。

4. このクローニングの産生する CXase は、*P. vulgaris* と同様に誘導性を示し、*E. coli* ML 4947 (変異株) では誘導により酵素活性が約 40 倍上昇した。

5. 以上の結果より、今回クローニングされた *P. vulgaris* GN 7919 の染色体 DNA 断片には、CXase 遺伝子およびその誘導性を制御する部分を含むと考えられる。

今後、得られたクローニングについてさらに詳細な遺伝学的解析を行なう予定である。

Resistance levels of transformants, recipients and *P. vulgaris*

Strain	Resistance level ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	CET	CXM	CTX	ABPC	TC
<i>E. coli</i> ML 4901	3.13	3.13	<0.1	3.13	0.39
/pMS 181	12.5	12.5	<0.1	6.25	25
/pMS 182	6.25	6.25	<0.1	6.25	25
<i>E. coli</i> ML 4947	3.13	3.13	<0.1	3.13	0.39
/pMS 181	1,600	3,200	0.39	3,200	50
/pMS 182	1,600	3,200	0.39	3,200	50
<i>P. vulgaris</i> GN 7919	800	1,600	6.25	1,600	1.56

## 80. 1982年分離 *S. marcescens* の Aminoglycoside 系抗生物質と R plasmid の分離

木村光子・中田和江・池田達夫  
米沢弘幸・木村貞夫

帝京大学医学部細菌学教室

1982年分離の臨床由来 *S. marcescens* について、aminoglycoside 系抗生物質に対する感受性と R plasmid の検出結果を、1980年81年分離株のそれとを比較して報告した。

各機関別に株の由来をみると、尿由来株の多い(60~80%)3機関と、それほど多くない(40~50%)1機関と、尿由来株が減少し(20%)喀痰由来株が増加(60%)した1機関とに分かれた。

薬剤別の耐性率では、この3年間で、PRM, LVDM, NMの3剤が減少したが、残りの8剤では大きな変化はみられなかった。

R plasmid の検出率を機関別にみると、減少した3機関とそれほど変化のない2機関とに分かれた。5機関の合計では検出率は減少した。薬剤別の R 検出率は、上記の結果を反映して11剤すべてに検出率の低下がみられた。特に80年81年で80%近い検出率のあった GM は、82年では耐性率の上昇にもかかわらず R 検出率は17%と急激な減少を示した。以前から低い R 検出率の AMK はさらに低下し、4.8%であった。

Transconjugants の耐性パターンから、存在する修飾酵素を推定した。従来どおり AAC(2'') は5機関ともその存在が推定された。APH(3') I は3機関で、APH(3') II と AAC(6') N は各々1機関でその存在が推定された。

## 81. *S. epidermidis* におけるアミノ配糖体系抗生物質の修飾酵素について

山下直子・野々口律子・後藤 朗  
生方公子・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

種々の臨床検査材料から検出されたコアグラゼ陰性ブドウ球菌のアミノ配糖体系抗生物質 (AGs) に対する感受性は大きく3つの耐性パターンを示すが(第31回化学療法学会, 1983), それらの中から数株を選んで、AGs 修飾酵素について検討を行なった。

用いた菌株は KM と LVDM に耐性を示し、GM に感性的 TK 1265 株、大部分の AGs に対して耐性の

TK 406 株と TK 1074 株、GM に感性的で AMK と TOB に耐性の TK 1043 株である。修飾酵素の精製はやはり第31回化学療法学会で発表した、*S. aureus* の AGs 修飾酵素と同様に行ない、さらに精製をより完全にするため、最後に DEAE sephadex A-50 を用いた。

この方法により、各菌株からの各酵素はほぼ均一に精製され、それらの酵素の基質特異性から、TK 1265 株は 3'-リン酸転移酵素-I (APH(3')-I)、TK 406 株と TK 1074 株は 2'-リン酸転移酵素 (APH(2'')) と 6'-アセチル転移酵素 (AAC(6')) の bifunctional な酵素、TK 406 株、TK 1074 株、TK 1043 株は 4', 4''-アデニル転移酵素 (AAD(4', 4'')) を産生すると推測された。それらの酵素の分子量は APH(3')-I が 31,000, APH(2'') と AAC(6') の bifunctional な酵素が 56,000, AAD(4', 4'') が 34,000 と計算された。等電点は AAD(4', 4'') が pI=4.7 でその他は pI=4.1 であった。これらの値は *S. aureus* における、同じ機能を有する酵素と同じであり、*S. aureus* と *S. epidermidis* の AGs 修飾酵素が近似のものである可能性が示唆された。そこで精製された各酵素に対して抗血清を作製し、免疫二重拡散試験を行なったところ、同じ機能をもつ酵素は、菌種によらず沈降線を形成し、fuse した。これらのことから *S. aureus* と *S. epidermidis* における AGs 修飾酵素は免疫学的にも同一であることが認められた。

## 82. 通性嫌気性菌の抽出物による Metro-nidazole の不活化と Nitroreductase 活性との関連について

成川新一・中村正夫

聖マリアンナ医科大学臨床検査医学教室

原 沢 功

聖マリアンナ医科大学病院臨床検査部細菌

Metronidazole (Mz) は1位に ethanol, 2位に methyl 基をもつ nitroimidazole 誘導体である。同剤は抗トリコモナス作用、抗赤痢アモeba作用などのほか、酸素感受性の嫌気性菌に対して選択的効果を示す抗菌剤である。通性嫌気性菌は Mz を代謝しないため同剤に高度耐性であるといわれるが、*Streptococcus faecalis* など特定の菌種は Mz 耐性であるのにもかかわらず同剤を取り込み、不活化作用を示す。われわれは既にこの不活化物質を抽出し、その Mz 不活化作用について報告している。今回はこれらの抽出物について嫌気性菌が Mz を取り込むとき作用するといわれる nitroreductase (NRase) 活性を測定し、同剤の不活化活性との関連について検討した。

不活化活性を示す菌株として *S. faecalis* と *Escherichia coli*、不活化活性を示さない菌株として *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus agalactiae*、*Serratia marcescens* を選び、既法に従い、抽出物とした。次に McLAFFERTY (1982) らの方法に準じ、抽出物の NRase 活性を測定した。

*S. faecalis* と *E. coli* の抽出物には NRase 活性が認められ、前者は後者より約 8 倍高い力価を示した。しかし *S. aureus*、*S. agalactiae*、*S. marcescens* の抽出物は NRase 活性を示さなかった。

嫌気性菌は Mz の 5 位の nitro 基によって殺菌されるといわれる。このとき nitro 基は amino 基を経て還元され、嫌気性菌の殺菌と同時に Mz の抗菌力は失われる。この作用に関与するのは嫌気性菌の NRase である。今回の検討によると、通性嫌気性菌の NRase 活性は Mz 不活化活性を示す菌の抽出物に認められ、Mz を不活化しない菌の抽出物には認められない。したがって *S. faecalis* と *E. coli* の抽出物による Mz の不活化は、抽出物の NRase が Mz の nitro 基を還元するためであると考える。

## 91. メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌に対するミノサイクリンと $\beta$ -ラクタム系抗生物質の *in vitro* 併用効果

各務勝義・田丸美智子・比留間秀雄

日本レダリー品質管理部生物試験課

関口玲子・横田 健

順天堂大学細菌学教室

目的および方法：ミノサイクリン (MINO) は、第 3 世代セフェム剤にさえも耐性を示すメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌やブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対して抗菌力をもつ数少ない抗生物質の一つである。そのため MINO とある種の  $\beta$ -ラクタム系抗生物質との併用療法は、難治性感染症、特に白血病等の混合感染症に併用されることは少なくないが、2 剤の併用が拮抗しないという考えは、必ずしも確立されていない。

今回、メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌を始めとする各種の病巣臨床分離株に対する MINO と PIPC および CTM の *in vitro* における併用効果について検討したので報告する。

メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌および R-プラスミド保有 *E. coli* については、液体培地で Checker board 法により拮抗の有無を検討した。難治感染

の原因となり得る菌については、各 50 株ずつ日本化学療法学会-寒天平板希釈法に従って検討した。

成績：MINO と PIPC 併用時の FIC index は 2 剤で、拮抗作用は認められず少なくとも相加的であった。メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 50 株は、PBP の変化によるものも、多量のペニシリンase 産生によるものもすべて 1.56  $\mu$ g/ml 以下の MINO で増殖が阻止された。さらに R-プラスミド保有 *E. coli* 50 株、*Acinetobacter calcoaceticus* 49 株、*Enterobacter cloacae* 45 株、*Citrobacter freundii* 48 株、*Serratia marcescens* 50 株および、*Ps. aeruginosa* 50 株に対しても MINO と PIPC および CTM の併用時において、相互に拮抗作用はないことが確認された。

## 92. PIPC とアミノグリコシド剤との各種細菌に対する *in vitro* 併用効果

福岡義和・山城芳子・高畑正裕

池田 靖・保田 隆・高井 明

才川 勇

富山化学工業総合研究所

目的： $\beta$ -lactam 剤は種々の感染症、特に難治性感染症に対してアミノグリコシド剤 (AG) と併用され、その有効性が報告されている。今回我々は、耐性菌を含む各種細菌に対する PIPC と AG (GM, DKB, AMK, TOB, KM, RSM, SM, SISO) との *in vitro* での併用効果について検討を加えた。

材料および方法：被検菌として臨床分離の *E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. vulgaris*、*Enterobacter*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*Staphylococcus*、*S. faecalis* 各々 25 株を用いた。各菌種共に 4 つの type の菌株、I 群：PIPC<sup>s</sup> & AG<sup>s</sup>、II 群：PIPC<sup>r</sup> & AG<sup>r</sup>、III 群：PIPC<sup>r</sup> & AG<sup>s</sup>、IV 群：PIPC<sup>s</sup> & AG<sup>r</sup> を選択した。併用効果は Checker board dilution 法と増殖曲線にて調べた。併用効果の判定は FIC index が 0.5 以下を相乗作用とし、2 よりも大きいときは拮抗作用とした。

結果および考察：PIPC と AG との併用により拮抗作用を示す菌株はみられなかった。50% 以上の株が相乗作用を示す組合せは AG の中では SM が最も多く、次いで TOB, DKB の順であり、RSM, KM は少なかった。8 菌種中 *E. coli*、*S. faecalis* 以外の菌種では相乗作用を示す組合せが多くみられ、*S. marcescens*、*P. vulgaris*、*Staphylococcus* では顕著だった。また、その相乗作用を示す菌株の type は菌種により異なり、*K. pneumoniae* では PIPC<sup>s</sup> の I・II 群であったが、*Enterobacter*、*P. vulgaris* では PIPC<sup>r</sup> の III 群が主であり、*S.*

*marcescens*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* では PIPC の感受性にかかわらず, I から IV 群共に相乗効果が認められた。これら Checker board 法での結果は, 増殖曲線での結果と一致し, PIPC と AG との併用は有用性が期待された。

### 93. Piperacillin と Cephem 剤間の *in vitro* 併用効果

中島博美・南新三郎・渡辺泰雄  
保田 隆・高井 明・才川 勇  
富山化学工業総合研究所

目的:  $\beta$ -lactam 剤と aminoglycoside との併用では基礎および臨床的に著明な相乗作用が証明されている。一方,  $\beta$ -lactam 剤同志の併用では最近, 菌種によって相乗および拮抗の両作用があることが報告されている。そこで今回我々は, この問題をさらに詳細に調べるため, PIPC と他の  $\beta$ -lactam 剤の *in vitro* 相互作用について検討を行なった。また併せて, 拮抗および相乗作用のメカニズムについて若干の検討を加えた。

材料および方法: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, インドール陽性 *Proteus*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* の臨床分離株 257 株を使用した。薬剤は penicillin 系 11 剤, cephalosporin 系 11 剤, cephamycin 系 3 剤, oxa-cephem 系 1 剤を用いた。併用効果は主に接種菌量を  $10^8$  cells/ml 1 白金耳とした Checker board dilution method により FIC index を求め, FIC index が 0.5 以下を相乗作用, 4 以上を拮抗作用と判定した。また, 殺菌曲線に及ぼす影響, cephalosporinase (CSase) 産生能, 形態変化等についても調べた。

結果および考察: *S. aureus* に対して拮抗作用は認められず, 特に Methicillin 耐性菌で相乗作用が高頻度に認められた。一方, グラム陰性菌に対して相乗作用を示す株は少なく, 逆に  $\beta$ -lactamase を誘導的に産生する株に対して CEZ および CMZ との組合せで拮抗作用が高頻度に認められた。この拮抗現象は殺菌曲線, 培養液中薬剤濃度推移, CSase 産生能の結果から inducible な CSase が関与していることが示唆された。また相乗作用は酵素阻害によるものではなく, 形態変化の観察結果から標的蛋白に対する協力作用が推定された。

### 94. CPZ とアミノグリコシド剤との各種細菌に対する *in vitro* 併用効果

山城芳子・福岡義和・高畑正裕  
池田 靖・保田 隆・高井 明  
才川 勇

富山化学工業総合研究所

目的:  $\beta$ -lactam 剤とアミノグリコシド剤 (AG) との併用は, 難治性のいわゆる重症感染症の治療に応用され, 併用による有効性を示唆する報告が数多くなされている。そこで我々は, 耐性菌を含む各種細菌に対する CPZ と AG (GM, DKB, AMK, TOB, KM, RSM, SM, SISO) との併用効果について *in vitro* で検討を加えた。

材料および方法: 被検菌として, 臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *Enterobacter*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus*, *S. faecalis* 各々 25 株を用いた。各菌種共に, I 群: CPZ<sup>a</sup> & AG<sup>a</sup>, II 群: CPZ<sup>b</sup> & AG<sup>b</sup>, III 群: CPZ<sup>c</sup> & AG<sup>c</sup>, IV 群: CPZ<sup>d</sup> & AG<sup>d</sup> の 4 つの type の菌株を選択した。併用効果は, Checker board dilution 法により FIC index を求め, FIC index  $\leq 0.5$  を相乗作用, FIC index  $> 2$  を拮抗作用とした。また, 増殖曲線に及ぼす影響についても調べた。

結果および考察: CPZ と AG との併用により拮抗作用を示す菌株は認められなかった。相乗作用は AG の中では TOB および DKB で最も多くみられ, 逆に KM, RSM での頻度は低かった。菌種としては, *S. marcescens* が最も多くの菌株で相乗作用を示し, 次いで *P. vulgaris*, *Enterobacter* の頻度が高かったが, *S. faecalis* では相乗作用を示す組合せは少なかった。相乗作用のみられる type は菌種により多少異なっていたが, *S. faecalis* 以外の 7 菌種では, CPZ<sup>c</sup> の III・IV 群に数多く認められた。*S. marcescens* ではさらに CPZ<sup>a</sup> の I・II 群においても高い頻度で相乗作用が認められた。また, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* においても, 一部の AG との併用により, CPZ<sup>b</sup> の I・II 群で 50% 以上の株が相乗作用を示した。これら Checker board 法での結果は, 増殖曲線に及ぼす影響においても確認され CPZ と AG との併用による有用性が示唆された。

96. 抗 *Chlamydia trachomatis* 抗体の糖尿病患者における検出

小花光夫・中村 靖・富井正邦  
小林芳夫・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

目的：*Chlamydia trachomatis* (以下 *C. trachomatis*) による感染症を診断するには *C. trachomatis* の直接分離とその抗体測定を併用する必要がある。しかし、*C. trachomatis* の分離同定はなかなか困難である。*C. trachomatis* に対する抗体の存在は *C. trachomatis* による感染の既往を反映する。第 57 回本学会総会で腸感染性と思われる各種内科疾患での抗 *C. trachomatis* 抗体陽性率を報告した。今回、糖尿病症例について症例を増し、治療および糖尿病コントロール状況で層別化して有意性を検討した。

対象および方法：対象は糖尿病患者 76 例、治療別内訳は食餌療法のみ 28 例 (A 群)、経口糖尿病薬 20 例 (B 群)、インスリン 28 例 (C 群) であった。医療従事者を主とした健康人 45 例 (男性 19 例、女性 26 例) を対照とした。

抗 *C. trachomatis* 抗体の検出法としては、WANG 教授らの Micro-immunofluorescence test を用いた。

結果：IgG クラス抗 *C. trachomatis* 抗体陽性率は A 群 21.4%、B 群 40.0%、C 群 39.3%、全体で 32.9% と高かった。一方、対照では 13.3% にすぎなかった。B 群、C 群および全体での陽性率は対照より有意に高かった ( $P < 0.05$ )。

そこで、空腹時血糖値と HbA<sub>1c</sub> 値の各々により糖尿病コントロール状況を層別化した。コントロール良好の 22 例では 5 例 (23%) のみ陽性にすぎなかったが、コントロール不良の 13 例では 7 例 (54%) もの多数が陽性であり、対照より有意に高率であった ( $P < 0.01$ )。

106. ST 合剤静注による *Pneumocystis carinii* 肺炎の治療の 1 例

日比野順子・浜本恒男・泉 昭  
森 健・渡辺一功・池本秀雄  
順天堂大学医学部内科

石本浩市・福田 豊・金子雅文  
同 小児科

はじめに：*Pneumocystis carinii* 肺炎に静注用 ST 合剤とペンタミジンを併用し、治癒せしめた症例を経験したので報告する。

症例：13 歳の男児。昭和 57 年 11 月中旬に発病した悪性リンパ腫の患者で、入院中左側頸部に放射線療法と全身的に VIMP 療法を行ない経過良好であったが、退院時の白血球数が 600 と判明し急ぎ翌日当院の小児科に再入院した。入院時の口腔粘膜に発赤とビランがあった。入院後は骨髄機能の回復と感染予防目的で ACTH-Z の筋注、CTM、AMK と  $\gamma$ -glob. 製剤の投与をしていたが、入院翌日より明頭痛悪化と体温上昇傾向があり抗生剤を変更したが改善せず、高熱が持続し、数回の下痢と嘔吐を認めた。5 月 2 日に胸部 X 線上で両肺野にびまん性陰影と著明な低酸素血症を認めたことから *P. carinii* 肺炎を疑い、5 月 2 日より静注用 ST 合剤の投与を開始した。しかし真菌感染も考えられたため抗真菌剤も併用した。5 月 4 日の痰の塗抹検査で *P. carinii* の cyst を確認した。5 月 5 日より Pentamidine の静注を併用した。ST 合剤投与後、解熱傾向があり、ST 合剤投与 6 日目の時点では低酸素血症改善はみられなかったが、投与 9 日目には低酸素血症は消失し、かつ胸部 X 線上左肺に少し陰影を残すのみとなった。5 月 12 日より Pentamidine を中止し ST 合剤を経口に変更したのに中止した。

考案：アメリカヨーロッパでは静注用の ST 合剤が本症に用いられ、有効例の報告が多数認められているが、本邦では入手困難なため、また有効例の報告が認められず、この例が最初の例と思われる。本症例のような患者では、全身状態が悪く経口剤では消化管での吸収が低下し、そのため治療に反応しないことも考えられること、治療開始が遅れ、早急に血中濃度を上げる必要がある場合などに、静注は有効な治療法であろうと考えられ、静注用 ST 合剤が容易に入手できるようになることが望まれる。

107. 外科、産婦人科領域における Micro-nomicin 点滴静注の検討

小島 誠一・菊地 金男  
国立仙台病院外科

今回、われわれは東北地区主要病院の外科、産婦人科合計 17 施設の協力を得て、最近開発された Micronomicin (MCR) の点滴静注を行ない、臨床効果ならびに副作用について検討したので報告する。

方法：昭和 57 年 10 月から 58 年 3 月までに協力病院に入院した外科系 73 例、産婦人科 31 例、計 104 例の患者を対象とし、MCR を 1 回 60~240 mg、1 日 1~4 回点滴静注した。感染症治療例は 62 例で、MCR 単独投与 53 例、他剤との併用投与 9 例であり、また術後

感染予防のための投与は 42 例である。

成績：感染症に対する MCR 単独投与では、外科系 39 例中著効 6 例，有効 23 例，有効率 74% であり，産婦人科では 14 例中著効 3 例，有効 4 例，有効率 50% であった。外科系，産婦人科を合わせると有効率は，単独投与 68%，併用投与は 89% であった。無効例を検討してみると，外科系では前治療として他のアミノグリコシド系抗菌剤を投与された例がほぼ半数を占め，また産婦人科領域では起炎菌として嫌気性菌が 7 例中 4 例に検出された。術後感染予防に MCR を投与した 42 例では，単独投与が有効率 82% であり，併用投与では 89% であった。副作用を検討した結果，肝機能が異常値を示した症例は，s-GOT 3 例，s-GPT 4 例，Al-P 5 例であったが，いずれも進行癌の症例で，基礎疾患の悪化によるものと判定された。また腎障害および難聴などの第 8 脳神経障害を示した症例は認められなかった。

結論：MCR の点滴静注は筋注に劣らぬ有効率を示し，副作用もほとんどなく安全な投与方法と思われる。

## 108. 小児科領域における Ceftazidime の検討

藤井良知・目黒英典  
金保洙・有益修  
帝京大学

吉岡一・藤田晃三・坂田宏  
丸山静男・早苗信隆・滝本昌俊  
旭川医科大学

永松一明  
市立札幌病院

渡辺章・越浪正仁  
青森県立中央病院

泉幸雄・青山隆蔵  
国立弘前病院

寺嶋周・中村明・沖本由理  
菅谷直子・氷見京子・里先知道  
上原すず子  
千葉大学

南谷幹夫・八森啓  
金田一孝・榎田筍子  
都立駒込病院

佐藤吉壮・岩田敏・岩崎由紀夫  
早野紳哉・東條雅宏・山下直哉  
砂川慶介・老川忠雄・小佐野満  
慶応義塾大学

市橋治雄・保科弘毅・三国健一  
杏林大学

中沢進・佐藤肇・近岡秀次郎  
平間裕一・中沢進一・田添克衛  
昭和大学，都立荏原病院

堀誠・黒須義宇・豊永義清  
杉田守正・瀬尾究・河村研一  
国立小児病院，東京慈恵会医科大学

中村孝・瀬戸嗣郎・木村紘一郎  
佐藤和彦・佐藤博美・福田文男  
西川伸一

静岡県立こども病院

久野邦義・屋富祖正光・宮地幸紀  
中島崇博・市原邦彦・上田佐智恵  
愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院

岩井直一・種田陽一  
溝口文子・中村はるひ  
名鉄病院

西村忠史・高島俊夫・田吹和雄  
広松憲二・高木道生  
大阪医科大学

小林裕・春田恒和  
黒木茂一・大倉完悦  
神戸市立中央市民病院

本廣孝・西山亨・富永薫  
石本耕治・山下文雄  
久留米大学

Ceftazidime (CAZ) の成人の有用性に関する評価が終了したので，小児科領域の共同研究を実施し，以下の結果を得たので報告する。

吸収，排泄については，10 mg，20 mg，40 mg，50 mg/kg one shot 静注では投与 30 分後にそれぞれ 35.9  $\mu\text{g/ml}$  ( $n=25$ )，59.7  $\mu\text{g/ml}$  ( $n=34$ )，95.0  $\mu\text{g/ml}$  ( $n=7$ )，129  $\mu\text{g/ml}$  ( $n=3$ )，10 mg，20 mg，40 mg/kg の 60 分点滴静注では投与終了時それぞれ 39.7  $\mu\text{g/ml}$  ( $n=13$ )，66.5  $\mu\text{g/ml}$  ( $n=19$ )，116  $\mu\text{g/ml}$  ( $n=3$ ) と用量依存

性を示し、6時間後でも約  $3 \mu\text{g/ml}$  前後の値を示した。 $T_{1/2}$  は 70~110 分で成人に比べほぼ同等かあるいは幾分短かった。

one shot 静注あるいは点滴静注後の尿中回収率は 0~6 時間で約 70~90% であった。

臨床例は 470 例で、そのうち臨床効果は 414 例、副作用は 459 例で判定可能であった。臨床効果採用例 414 例では、1~6 歳の幼児が 262 例とほぼ 60% を占め、1 日投与量は  $40 < 60 \text{ mg/kg}$  が 88 例、 $60 \sim 80 \text{ mg/kg}$  が 197 例で、3~4 回分割投与が大部分を占め、全例静脈内投与であった。臨床効果は敗血症 13 例；有効率 76.9%、化膿性髄膜炎 13 例；92.3%、呼吸器感染症 265 例；93.6%、尿路感染症 69 例；94.2%、皮膚・軟部組織感染症 28 例；92.9%、その他 26 例；80.8% で、全体として著効 239 例、有効 143 例、やや有効 21 例、無効 11 例で有効率 92.3% であった。

細菌学的効果は分離 254 株中、消失 227、減少 3、不変 16、菌交代 6、再排菌 2 株で菌消失率は 91.7% であった。

副作用は 6 例 (1.3%) に発疹、発熱、下痢、低プロトロンビン血症による血便が、臨床検査値異常は 47 例 (10.2%) に好酸球数増多、GOT、GPT 値上昇などが認められたが、いずれも軽度で中止を要せず、 $\text{VK}_1$  の投与あるいは投与終了後自然に消失または正常値に復した。

以上のことから、本剤は成人同様小児に対しても有用性をもつと考えられる。

## 109. 市販ガンマグロブリン製剤の常在細菌に対する抗体価

新井俊彦

慶応義塾大学医学部微生物

ガンマグロブリン製剤は、最初、麻疹などの治療用に開発されたが、現在では、広く感染症の治療・予防に用いられており、細菌感染症に対しても、化学療法の補助剤として多量に使われている。しかし、その効果は、含まれる病原体に対する特異抗体によるから、感染症によって有効性は異なるはずである。

現在の製剤は、本来の目的にしか検定されていない。そこで、市販免疫グロブリン製剤から、ポリエチレングリコール処理製剤、ペプシン処理製剤、およびスルホ化製剤を取り上げ、同時期に実用に供せられていたロットの製剤について、代表的細菌毒素に対する中和抗体価および大腸菌、ボルデテラ、緑膿菌、口腔内レンサ球菌、口腔内バクテロイデスおよびペイヨネラの分離株に対する凝集抗体価を比較した。

スルホ化製剤のように、生体内に入れたとき抗体価が回復する製剤もあるが、いずれの製剤も細菌毒素に対する中和抗体価は同様であるのに対して、凝集抗体価は、抗体価のみからみると、人為的操作を加えたものほど低いという結果が得られた。さらに重要なことは、菌株によって非常に異なるが、一般に、緑膿菌、レンサ球菌、バクテロイデス、ペイヨネラの順で抗体価が低くなり、大腸菌に対する抗体価がほとんどないことである。したがって、市販の製剤は大腸菌の感染にはほとんど無効であろう。また、菌株によっては、他の菌種でも無効と考えられる株のあることがわかった。ガンマグロブリン製剤の使用にあたっては、有効かどうかを考える必要がある。

## 110. 各種抗菌薬のマウス脾抗体産生細胞阻害作用(第2報)

小川正俊・五島瑛智子

東邦大学医学部微生物

石川文雄

同 免疫

目的：各種抗菌薬が生体の免疫機構にどのような影響を与えるかを検討する目的で、マウス脾の抗体産生細胞への影響を調べた成績の一部を第 31 回日本化学療法学会総会において報告した。今回その続報として tetracycline 系、macrolide 系、pyridone carboxylic acid 系の成績と共に、各薬剤による抗体産生細胞阻害作用の差を解析するため、同一投与量における薬剤のマウス脾臓中濃度および半減期を調べ、かつ薬剤の構造との関連について検討した。

方法：マウス脾臓内の抗体産生細胞数は CUNNINGHAM の方法により測定した。マウスは 1 群 3 匹を使用した。

脾臓中濃度はマウス 1 群 3 匹の摘出脾臓のホモジネートを Bioassay 法により測定した。

結果：penicillin 系抗菌薬は一般に他剤より抗体産生細胞に対する抑制作用が少なかった。この理由として、脾臓への移行が少ないため、濃度が低く、半減期も短いことおよび母核の 6-APA の抗体産生細胞に対する抑制が少ないなどが考えられた。

cephem 系抗菌薬の母核である 7-ACA は 6-APA よりマウス脾抗体産生細胞への阻害作用が強く、各々の薬剤も penicillin 系薬剤に比べて阻害作用が強い。しかし脾臓中濃度および半減期と阻害作用の程度との間には関連がみられず、7 位に sulfophenyl および amino-thiazole、3 位に pyridin, tetrazole を側鎖としてもつ薬剤に、抗体産生細胞阻害作用が強かったことから、構造

との関連が強いと考えられた。また penicillin 系抗菌薬のなかでは抗体産生細胞阻害作用の強い sulbenicillin は6位に sulfophenyl を有しており、側鎖との関連性が推察された。

aminoglycoside, macrolide 系では脾臓中濃度の半減期, tetracycline, pyridone carboxylic acid 系は、脾臓中濃度と抗体産生細胞阻害作用との間に相関性があることが示唆された。

#### 111. 補体およびマクロファージとセフェム系抗生剤の協力的殺菌作用

清田 浩・関口玲子・横田 健

順天堂大学医学部細菌学

町田 豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科

*E. coli* NIHJ JC-2, *P. aeruginosa* 18s および *S. aureus* 209 P に対する補体およびマクロファージとセフェム系抗生剤の協力的作用について検討した。

各菌株に対し殺菌作用を有しないモルモット補体の最大量 (*E. coli* に対し 0.75 u/ml, *P. aeruginosa* に対し 10.0 u/ml, *S. aureus* に対し 8.0 u/ml) と 50% 発育阻止量のセフェム系抗生剤存在下で各菌を 37°C で振盪培養し、その生菌数を経時的に観察した。その結果、補体とセフェム系抗生剤との協力的殺菌作用は、*P. aeruginosa* と *S. aureus* に対しては認められなかったが、*E. coli* に対しては、特に第3世代セフェムに強い傾向が認められた。

次にマウスの腹腔を洗浄して得たマクロファージを 10% 非働化仔牛血清および 20% L-細胞 conditioned medium を加えた培地で培養後、各濃度の抗生剤存在下で 100 倍量の菌を 4 時間感染させ、マクロファージの食菌および殺菌を、顕微鏡および走査電顕にて観察した。マクロファージは *E. coli* および *S. aureus* を 1/8~1/16 MIC の低濃度のセフェム系抗生剤存在下でも良く処理したが、*P. aeruginosa* に対しては 1 MIC でもマクロファージの破壊がみられ、2 MIC でようやく食菌、殺菌が観察された。

これらの結果より、好中球機能の低下した宿主における緑膿菌感染症では 1 MIC 以上の薬剤が病巣に到達する治療法が必要であることが示唆された。

#### 115. AT-2266 の基礎的・臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上二郎

天使病院外科

戸次 英一・斎藤美知子

同 内科

辻崎 正幸

札幌医科大学第一内科

吉本正典・西代博之

中西昌美・葛西洋一

北海道大学第一外科

新しく開発された経口合成抗菌剤 AT-2266 を用い、皮膚軟部組織感染症 10 例、胆道系感染症 8 例、急性限局性腹膜炎 5 例の計 23 例に対して、1 回 100~200 mg, 1 日 3 回、4~10 日間の投与を行なって、著効 2 例、有効 21 例の成績を得た。やや有効、無効例はなく、副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常を認めなかった。起炎菌として、13 例より *E. coli* 9 株、*S. aureus* 2 株、*S. epidermidis*, *P. aeruginosa* 各 1 株を得た。その MIC は  $10^6$  cells/ml にて *E. coli* は 0.39~0.2  $\mu$ g/ml, *S. aureus* は 0.78  $\mu$ g/ml, *P. aeruginosa* は 1.56  $\mu$ g/ml であった。

症例中、胆嚢炎 4 例、急性虫垂炎 3 例にて、術前 AT-2266, 400~600 mg を頓用せしめ、術中採取した胆汁および胆嚢、虫垂等の AT-2266 濃度を *E. coli* kp を検定菌とする薄層カップ Bioassay 法にて測定した。亜急性胆嚢炎 1 例の胆汁内濃度は trace であったが、2 例の総胆管胆汁内濃度は投与後 93~187 分で 0.224~0.820  $\mu$ g/ml, 胆嚢胆汁内濃度は 120~162 分で 0.0978~1.86  $\mu$ g/ml, 胆嚢壁内濃度は 0.092~0.112  $\mu$ g/g であった。慢性腎炎を合併した 1 例では 400 mg 投与後 120~143 分で、総胆管胆汁 15.7~20.8  $\mu$ g/ml, 胆嚢内胆汁 20.8~31.0  $\mu$ g/ml, 胆嚢壁 5.29  $\mu$ g/g, 183 分後の虫垂壁で 3.60  $\mu$ g/g を得た。急性虫垂炎 2 例は、600 mg 投与後 30 分で 1.40  $\mu$ g/g, 93 分で 0.337  $\mu$ g/g の虫垂内濃度を得た。他の 1 例は 400 mg 投与後 120 分で 0.154  $\mu$ g/g の虫垂内濃度を得た。

これらの結果より AT-2266 の炎症病巣移行は良好で、胆道感染症、腹膜炎その他の感染症に対して、症例によっては経口投与で十分な効果を期待できる薬剤であるといえる。

## 116. AC-1370 の基礎的・臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上二郎

天徳病院外科

戸次 英一・斎藤美知子

同 内科

辻 崎 正 幸

札幌医科大学第一内科

吉本正典・西代博之

中西昌美・葛西洋一

北海道大学第一外科

新しく開発された *in vitro* よりも *in vivo* において優れた効果を示す cephalosporin 系抗生剤 AC-1370 の注射剤の有用性を検討するために、各種体液、組織内の本剤の濃度を測定し、さらに臨床的に使用してその効果を認めたので報告する。

胆道系感染症 5 例、急性虫垂炎 7 例、上行結腸癌による腸閉塞症、胃癌、十二指腸潰瘍穿孔各 1 例、計 15 例の手術に際して、術前に AC-1370、1g を静注し、術中に採取した各種体液、組織内の AC-1370 濃度を *K. pneumoniae* IFO 3317 を検定菌とする Bioassay 法により測定した。血中濃度は 9 例にて、静注後 15 分より 182 分までで 20.5~62.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。総胆管胆汁内濃度は 66 分より 160 分にわたり検索し、1 例は肝機能低下のため 5.9~7.4  $\mu\text{g/ml}$  であったが、他の 4 例は 19.0~54.0  $\mu\text{g/ml}$  の移行を示した。胆嚢胆汁内濃度は胆嚢管閉塞例で 4.4~13.0  $\mu\text{g/ml}$  であったが、胆嚢管開存例では 36.0~115.0  $\mu\text{g/ml}$  と総胆管胆汁よりも高濃度を示した。胆嚢壁内濃度は 39.1~88.6  $\mu\text{g/g}$  と高濃度の移行を示した。急性虫垂炎の虫垂壁内濃度は 15 分~96 分までで、11.2~82.6  $\mu\text{g/g}$  を示し、膿性腹水も 19.0~45.0  $\mu\text{g/ml}$  の移行を示した。胃壁、大腸壁等は 30 分~60 分までで、16.3~48.2  $\mu\text{g/g}$  の移行を示し、AC-1370 は炎症組織移行の良好な薬剤であるといえる。

臨床的に胆道系感染症 5 例、各種の原因による腹膜炎 11 例、肛門周囲膿瘍 2 例、外来における手術をしなかった虫垂炎 2 例の計 20 例に、外来例は 1 日 1 回 1g の静注を 4 日間、入院例は 1 日 2 回 1g の点滴静注を 4~8 日間 (1 例のみ 1 回 2g, 4 日間) 施行した。臨床効果は著効 5 例、有効 14 例、やや有効 1 例の成績を得た。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常を認めなかった。起炎菌は 10 例より 20 株を得たが、*E.*

*coli* は 9 株を占めていた。これらの MIC は大部分、炎症組織内濃度を下回っており、本剤の有用性が裏付けられたといえる。

## 117. MT-141 の基礎的・臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上二郎

天徳病院外科

戸次 英一・斎藤美知子

同 内科

辻 崎 正 幸

札幌医科大学第一内科

吉本正典・西代博之

中西昌美・葛西洋一

北海道大学第一外科

新しく開発された *in vitro* よりも *in vivo* において優れた効果を示す cephamycin 系抗生剤、MT-141 を用い、胆道系感染症 7 例、種々の原因による急性腹膜炎 22 例、痔瘻および肛門周囲膿瘍 3 例、計 32 例の治療に MT-141、1 回 0.5~1g, 1 日 1~2 回の静注または点滴静注にて 4~8 日間使用し、著効 9 例、有効 22 例、やや有効 1 例の成績を得た。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。患者より分離された起炎菌は 22 例より 29 株を得たが、7 例は複数菌感染であった。起炎菌の大部分を示す *E. coli* の MIC は  $10^8$  cells/ml で 0.78~0.39  $\mu\text{g/ml}$  であった。*K. pneumoniae* は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

一部の症例で手術に際して、術前または術中に MT-141、1g を静注し、術中採取した組織および体液内の MT-141 濃度を *Vibrio percolans* ATCC 8461 を検定菌とする Bioassay 法により測定した。胆道系疾患において、総胆管胆汁内濃度は 6.6~67.8  $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢胆汁では胆嚢管閉塞例で 2.8~11.8  $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢管開存例で 42.5~76.8  $\mu\text{g/ml}$  であった。胆嚢壁内濃度は 29.8~55.5  $\mu\text{g/g}$  の高値を示した。急性虫垂炎の虫垂壁内濃度は 9.3~69.7  $\mu\text{g/g}$  と高濃度の移行を示したが、膿瘍形成の虫垂の一部で虫垂壁内濃度よりも虫垂内膿汁への移行が高濃度の 3 症例を認めた。膿性腹水への移行も 8.5~139.5  $\mu\text{g/ml}$  におよび、本剤は炎症病巣組織への移行が極めて良好な薬剤であるといえる。

以上の結果より MT-141 は胆道系感染症、急性腹膜炎などの治療に極めて有用な薬剤であるといえる。

## 118. 持続性アモキシシリン (C-AMOX) の眼科感染症に対する臨床的検討

大石正夫・永井重夫・米山恵子

新潟大学眼科

葉田野博・馬場安彦

いわき市立常磐病院眼科

西塚憲次

水原郷病院眼科

持続性アモキシシリン (C-AMOX) の細菌性眼感染症に対する有効性と安全性について、基礎的、臨床的検討を行なった。

方法：1983年3月より8月までに各研究施設を受診した外眼部感染症で、原則として16歳以上の患者にC-AMOX 顆粒剤を1回500mg (力価) 1包を1日2回、食後に服用させた。投与期間は5～7日を原則とし、適宜調整した。臨床効果の判定は、眼感染症研究会制定の基準に準じて行ない、臨床材料を初診時、3日、7日後に(株)バイオスに送付して、菌の分離、同定、および日本化学療法学会標準法により $10^6/ml$ 、 $10^8/ml$ 接種時のMICを測定した。

結果：総投与例数は55例で、うち除外、脱落症例5例を除いた50例を対象とした。なお、安全性については51例を対象とした。疾患別内訳は、眼瞼炎8例、麦粒腫25例、涙囊炎11例、その他6例で、男19例、女31例であった。年齢は16歳から79歳にわたり、30歳から69歳が大部分を占めた。投与期間は3日～8日で、4ないし5日が過半数であった。総投与量は2.5g～7.5gの間であった。臨床的效果は、著効13例、有効26例、やや有効5例、無効6例で、有効症例39例となり、有効率は78.0%であった。細菌学的効果は、初診時に菌が検出されて菌の消長が検討された16例中、菌消失または菌交代は8例に認められた。分離菌別有効率は、*S. aureus*、*S. epidermidis* ではそれぞれ85.7%、68.0%であり、*S. hemolyticus*、*S. viridans* で100%であった。*P. mirabilis*、*H. aegyptius*、*Alcaligenes* には100%の有効率を示した。*S. aureus* 8株の薬剤感受性は、AMPCでは $10^6$ で0.78～3.13  $\mu g/ml$ 、CEX $10^6$ で1.56、3.13  $\mu g/ml$ に分布した。*S. epidermidis* 27株は、AMPC $10^6$ では0.05～3.13  $\mu g/ml$ 、CEX $10^6$ で0.2～12.5  $\mu g/ml$ であった。いずれもAMOXがより高感受性を示した。

副作用は1例に発疹、1例に舌炎がみられた。発生頻度は3.9%であった。

## 119. 呼吸器感染症に対するTA-058とPiperacillinの二重盲検法による薬効比較試験

TA-058 比較試験研究班

代表：斎藤 玲(北海道大学第二内科)

目的：新半合成ペニシリン剤TA-058 (TA)の呼吸器感染症に対する有効性および有用性を評価するために、Piperacillin (PIPC)を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

方法：細菌性肺炎(肺炎)と、慢性呼吸器感染症(慢気)に罹患した15歳以上の入院患者を対象とし、TAまたはPIPCを2g×2/日点滴静注し、原則として14日間投与とした。

成績：全症例は276例で、小委員会判定と主治医判定の両方で総合臨床効果および有用性を解析検討した。除外・脱落症例は小委員会判定で34例、主治医判定で31例であった。総合臨床効果は、小委員会判定で有効率はTAで76.2% (93/122)、PIPCで78.3% (94/120)であった。主治医判定では、それぞれ83.2% (99/119)と79.8% (99/124)であった。有用性は小委員会判定でTAが73.4% (91/124)、PIPCが74.2% (92/124)であり、主治医判定ではTAで78.9% (97/123)、PIPCで74.2% (95/128)といずれも差はなかった。これを疾患群別にみると、小委員会判定では、肺炎群、慢気群ともに、TA群、PIPC群の間に臨床効果、有用性に差は認められなかったが、主治医判定では、肺炎群の有用性でPIPCに、慢気群で臨床効果、有用性でTAに有意の傾向が認められた。細菌学的効果は、菌消失率について、両群間に有意差はなかった。副作用は260例を対象とし、発現症状は全体で5%、検査値異常は23.8%に認められたが、両群に差はなかった。

以上の結果から、呼吸器感染症に対するTAの臨床的有効性および有用性は、PIPCとほぼ同等であると判定した。

## 120. 真菌感染症へのKetoconazoleの治療成績

石橋弘義・岩崎義博・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科

堀内 正

東京大学物療内科

真菌感染症5例にKetoconazoleを使用する機会を得たので報告する。

症例は、奇型癌の化療後に発症した口腔カンジダ症1例、悪性胸腺腫加療中で気切しサーボペンチレーター装置している例に発症した食道カンジダ症の1例、末期肺癌で高化学療法後に発症した肺カンジダ症の疑われる1例、さらには開胸肺生検で肺クリプトコッカスが証明されたうえに、肝腫等も認められ全身性のクリプトコッカス症の疑われる例1例と、肺クリプトコッカス症例1例の計5例である。ケトコナゾールは1回100~200mgを経口で、1日1回~2回投与した。投与量は順に5.6g, 4.0g, 2.4g, 11.2g, 18gである。喀痰の推移が追える第2、第3例は、いずれも *Candida alb.* は拮が一となった。臨床的効果でみると、口腔カンジダ症、食道カンジダ症および肺クリプトコッカス症は、内視鏡や胸部

X-P像でその有効性が証明された。肺癌に合併したカンジダ症疑い例は、やや有効であり、全身性クリプトコッカス症の疑われる例は無効であった。

投与による副作用、検査値異常については、重篤な副作用は認められなかったが、検査値で、当薬剤投与と関係あると思われる AI-P の上昇が第4例で、GOT, GPT, LDH の上昇と好酸球の増多が第5例に認められ、検査値異常の頻度がやや高い印象を受けた。

すなわち、有効性では AMPH, 5FC 等に無効症例有効というより優れた一面と、反面検査値異常の発症率が高いという一面を示した。いずれにしてもまだ少数例であるので、さらに臨床例の積み重ねが必要と思われる。