

## 第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会

期 日：昭和 58 年 12 月 1～2 日  
 会 場：佐賀市民会館、佐嘉神社記念館  
 会 長：熊澤淨一（佐賀医科大学教授）

岡田弘二・山元貴雄・保田仁介

京都府立医科大学

関場 香・占部 清

岡山大学

## 一般演題

## 66. KW-1414 (ketoconazole) の膣カンジダ症に対する臨床評価（第 1 報）

## 一般臨床評価

KW-1414 産婦人科研究会

高瀬善次郎・片山 誠  
川崎医科大学荒井 清・穂垣正暢  
帝京大学白水健士・松本ゆり子  
東京船員保険病院松田 静治・柏倉 高  
江東病院張 南薰・福永完吾  
昭和大学弓 立 博  
武谷病院網野栄作  
下谷病院林 茂・岩田嘉行  
市立川崎病院水野重光・尾崎周一  
国際親善病院友田 豊・田中隆行  
名古屋大学戸谷 良造  
国立名古屋病院長谷川幸生・二宮敬宇  
多治見市民病院桑原惣隆・浮田俊彦・金井皓明  
金沢医科大学

外陰・膣カンジダ症の患者を対象とし、経口抗真菌剤 ketoconazole (KCZ) の臨床評価を行なった。KCZ は 1 回 100～400 mg、1 日 200～400 mg を 5～7 日間経口投与し、膣内真菌および主要症状の消長を観察し、KCZ の臨床効果を判定した。同時に安全性の評価も自他覚所見、臨床検査所見から判定した。

結果：有効性の評価を 270 例、安全性の評価を 311 例で実施した。有効性評価 270 例のうち 50 歳未満の婦人が 97% で、体重 40～59 kg の婦人が 91% を占めた。

1 日用量は 200 mg 150 例、56%，300 mg 47 例、17%，400 mg 73 例、27% であった。投与日数は 97% が 5～7 日間であった。

主要症状の改善率（消失+改善率）は、瘙痒感 87%，帯下感 86%，膣発赤 91%，偽膜形成 99%，帯下性状 89%，外陰発赤 83%，外陰腫脹 92% と良好であった。

膣内真菌の消失率は 88% であったが、*C. albicans* (208 株) では 94% と高率で、*T. glabrum* (23 株) では 26% と低率であった。

総合臨床効果としては著効 175 例、有効 48 例、やや有効 42 例、無効 5 例で有効率 82% であった。用量別にみると 200 mg × 2/日が優れていた。副作用は恶心、胃腸障害が 10 例 (3.2%) に観察されたが、重篤な例は無かった。

## 67. KW-1414(ketoconazole) の膣カンジダ症に対する臨床評価（第 2 報）

## miconazole との比較臨床評価

KW-1414 産婦人科研究会

高瀬善次郎・片山 誠  
川崎医科大学荒井 清・穂垣正暢  
帝京大学

松田 静治・柏倉 高  
江東病院

張 南薰・福永 実吾  
昭和大学

弓 立 博  
弓立産婦人科

林 茂・岩田 嘉行  
市立川崎病院

水野 重光・尾崎 周一  
国際親善病院

長谷川幸生・二宮 敬宇  
多治見市民病院

岡田 弘二・金尾 昌明  
山元 貴雄・保田 仁介

京都府立医科大学  
関場 香・占部 清  
岡山大学

富 山 哲 雄  
東京大学分院

成熟期婦人の膣カンジダ症に対する ketoconazole (KCZ) の臨床的有用性を明らかにするために、miconazole (MCZ) と、二重盲検法により比較臨床試験を行なった。

KCZ は 1 日 1 回 200 mg を 5 日間経口投与、MCZ は 1 日 1 回 100 mg を 6 日間膣内に挿入した。効果判定は、膣内真菌および主要症状の消長を投与開始 8 日目に観察し、行なった。

結果：投与 138 例中 86 例で薬効評価、129 例で安全性の評価を行なった。主要症状の改善度から判定した全般症状改善度（著明+高度改善率）は、KCZ 80%，MCZ 群 83% と差無く、膣内真菌の消失（消失+ほとんど消失）率も KCZ 群 91%，MCZ 90% と同率で、原因菌の大半を占める *C. albicans* に対しても KCZ 群 97%，MCZ 群 94% と、ともに高率であった。

委員会判定による概括評価では、KCZ 群著効 25 例、有効 11 例、やや有効 5 例、不变 3 例で有効率 82%，MCZ 群著効 23 例、有効 14 例、やや有効 4 例、不变 1 例で有効率 88% であった。

主治医判定による総合臨床効果判定は、KCZ 群 82%，MCZ 群 86% の有効率で、両群間に有意の差を認めなかつた。

副作用・臨床検査値異常は、KCZ 群で 4 例、MCZ 群で 5 例観察されたが、軽度・一過性であった。

以上から KCZ の内服療法は MCZ 坐薬と同等の有効性を示すことが示唆された。

## 68. 小児科領域における MT-141 の検討

小林 裕・春田 恒和  
大倉 実悦・黒木 茂一  
神戸中央市民病院

藤井 良知・目黒 英典・大成 激  
帝京大学

中沢 進・近岡 秀次郎・佐藤 駿  
成田 章・鈴木 博之  
昭和大学・都立荏原病院

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  
愛知県厚生連更生病院

岩井 直一・種田 陽一  
柴田 元博・溝口 文子  
名鉄病院

桜井 実・神谷 齊・荒井祥二朗  
三重大学

西村 忠史・高島 俊夫  
田吹 和雄・高木 道生  
大阪医科大学

岡本 喬・宮内 吉男  
高松赤十字病院

古川 正強・岡田 陸滋  
国療香川小児病院

松田 博・貴田嘉一・林 正俊  
愛媛大学

宮尾 益英・関口 隆憲  
徳島大学

喜多村 勇・倉繁隆信・脇口 宏  
尾崎 寛・西林洋平・浜脇光範  
三野 正博  
高知医科大学

本廣 孝・西山 享・石本耕治  
富永 薫・山下文雄  
久留米大学

植田浩司・田崎 考・佐藤忠司  
佐賀医科大学

辻 芳郎・富増邦夫・林 克敏  
長崎大学

小児科領域研究会における MT-141 検討成績を報告した。本剤 20 mg/kg 1 回 one shot 静注後 30 分の血中濃度は 25 例平均 89.3 μg/ml,  $T_{1/2} = 1.15$  時間、同量 1 時間点滴静注では終了時がピークで 79.8 μg/ml,  $T_{1/2} = 1.46$  時間、10, 40 mg/kg 投与を加え明瞭な用量依存性を認めた。6 時間までの尿中回収率は 75% 前後であった。

臨床検討は 317 例に行ない、うち 272 例を効果判定対象とした。1 日量は 60~80 mg/kg が過半数、1 日回数は大部分 3 回か 4 回であった。起炎菌判明例での有効率は RTI 91.4, UTI 90.5, 皮膚軟部組織感染症 83.3, その他 73.3, 計 88.9%, 除菌率は GPC 90.9, ヘモフィルス, *E. coli* 各 100, 他の GNB 75, 計 93.5%, 副作用は 300 例中発疹、下痢各 2 例 (1.3%), 検査値異常は 27 例に認められたが、重大なもののはなかった。

以上から本剤は小児にも安全に使用でき、適応菌による感染症に対して中等症では 1 回 20 mg/kg、重症例では倍量を 1 日 3~4 回静脈内投与を行なうことにより所期の効果をあげられると考えられた。

#### 69. 小児における KS-RI(ABPC 坐剤) および Ampicillin 経口投与時の糞便内細菌叢への影響

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

目的：ABPC を小児に経口投与した場合 下痢が比較的多くみられる。そこで新しく開発された ABPC の坐剤である KS-RI を小児に投与し、ABPC 経口投与との糞便内細菌叢への影響を比較検討した。

方法：KS-RI は 4 歳 5 カ月から 8 歳 10 カ月の 7 例、ABPC 経口では 2 歳 8 カ月から 7 歳 7 カ月の 7 例を対象とし、1 日投与量は KS-RI では ABPC 250 mg 力値含有坐剤を 3 個、ABPC 経口は 1 g 中 100 mg 力値含有ドライシロップ 7.5 g を分 3; 5 日間投与し、投与開始前日、投与開始 3, 5 日後、投与終了 3, 5 日後に糞便内細菌数、糞便中 ABPC 濃度を測定、分離株の ABPC 感受性試験を実施した。

結果ならびに考察：KS-RI 投与例の糞便内細菌叢ではグラム陰性桿菌中 *Klebsiella* sp., *Citrobacter* sp., *En-*

*terobacter* sp., が投与終了 3 日後に分離例が多かったが、平均菌数では一定の傾向を示さず、Enterobacteriaceae 全体ではいずれの検査日も  $10^6$  cells/g 台を示し、グラム陽性球菌では *Streptococcus* sp. が投与開始 3 日後に分離できないか減少、嫌気性菌中 *B. fragilis* はいずれの検査日でも  $10^6$  cells/g 台で、ABPC 経口投与例も類似の傾向を示し、糞便中の ABPC 濃度は KS-RI 投与例のみ 3 例に測定でき、他例は検出限界以下、両薬剤投与群で分離された種々の細菌の ABPC 感受性に差はなかった。

#### 70. 造血器疾患患者の重症感染症に対する MT-141 の治療成績

東海造血器疾患感染症研究会

奥村 雅男・大野竜三

名古屋大学第一内科

山本 正彦

名古屋市立大学第二内科

平野 正美

名古屋保健衛生大学内科

白川 茂

三重大学第二内科

吉川 敏

名古屋第一日赤病院内科

小林 政英

浜松医療センター内科

山田 一正

名古屋大学分院内科

今回、我々は造血器疾患患者における重症感染症に対し、セファマイシン系の新抗生物質 MT-141 の臨床効果、細菌学的效果、安全性ならびに有用性について検討する機会を得たので報告する。

対象症例ならびに投与方法：白血病・悪性リンパ腫・再生不良性貧血・形質細胞腫瘍などの重症難治性造血器疾患を基礎疾患としてもつ、16 歳以上の患者における二次感染症 52 例を対象とし、MT-141 を 1 日量 4~6 g を 2~3 回に分けて、約 1 時間で点滴静注した。感染症の種類は敗血症 2 例、敗血症疑 25、呼吸器感染症 18、扁桃炎・口内炎 3、尿路感染症 3、大腿膿瘍 1 であった。

結果ならびに考察：52 症例中著効 13 例、有効 13 例、やや有効 6 例、無効 20 例であり、有効率は 50%

であった。治療開始時の末梢好中球数 500/cmm 以下の症例での有効率は 11/22(50%), 501~1,000/cmm では 3/7(42.9%), 1,001/cmm 以上では 12/23(52.2%) であった。副作用として皮疹、悪心、嘔吐、眼瞼周囲の発赤を各 1 例認めた。対象症例は基礎疾患のために、好中球の高度減少状態にあつたり、免疫能、宿主抵抗力の低下した症例が多數であったが、このような患者に発症した重症感染症に対しても MT-141 は有用であることが確認された。

## 71. 造血器疾患に合併した重症感染症に対する MT-141 の効果

阪神造血器疾患感染症研究グループ

柴田弘俊・正岡 徹・堀内 篤

永井清保・木谷照夫・川越裕也

米沢 肇・岡本綏子

目的：造血器疾患では疾患自体により好中球の減少や免疫能低下があるのに加え、化学療法が行なわれるため、感染防御能が著しく減弱し重篤な感染症を合併しやすく、その治療は容易ではない。今回われわれはこのような感染症に対して MT-141 の投与を試みその有効性と安全性を検討し報告した。

方法：対象症例 62 例の基礎疾患の内訳は急性白血病 41 例、慢性骨髓性白血病（急転化）6 例、悪性リンパ腫 6 例、再生不良性貧血 4 例、その他 5 例であった。MT-141 の投与方法は 4~9 g/日を 1 日 2~3 回点滴静注（1 時間）を行なった。

成績：MT-141 の投与症例 62 例の有効率は 51.6% で、やや有効以上は 69.4% であった。敗血症 10 例中 3 例に有効（30%），臨床的に敗血症が疑われたが菌の証明し得なかった 32 例中 17 例（53.1%）が有効であった。本剤投与前の白血球レベル別の有効率をみると、500/mm<sup>3</sup> 以上では 54.5%，100~500 は 61.5%，100 未満は 47.8% であった。

副作用は皮疹 3 例および穿刺部の発赤 1 例計 4 例にみられたが投与中止により消退した。

結論：造血器疾患に合併した重症感染症に対する MT-141 の有効率は 51.6% であった。好中球数 100 未満の症例の有効率は 47.8% であった。副作用に重篤なものはないかった。

## 72. 造血器疾患に合併した重症感染症に対するミクロノマイシン（MCR）の効果

阪神造血器疾患感染症研究グループ

長谷川廣文・堀内 篤・永井清保

正岡 徹・木谷照夫・安永幸二郎

川越裕也・米沢 肇・大久保 滉

目的：白血病などをとする造血器疾患に合併した重症感染症に対して Micronomicin (MCR) の投与を試み、その有効性と安全性について検討したので報告する。

方法：MCR の投与方法は 120~360 mg/日を点滴静注で行ない、単独投与または前投与抗生物質が無効の場合に併用投与とした。

成績：基礎疾患の内訳は急性白血病 55 例、慢性骨髓性白血病（急転化）4 例、悪性リンパ腫 3 例、再生不良性貧血 3 例、その他 1 例の合計 66 例であった。起炎菌の確定した敗血症 9 例中 2 例、臨床的には敗血症が疑われたが、菌の証明されなかった症例 48 例中 27 例の著効、有効を数えた。全症例の MCR 投与前後の好中球数の中央値はそれぞれ 96 : 189/mm<sup>3</sup> と低値であったが著効 12 例、有効 17 例、やや有効 7 例、無効 30 例で有効以上 43.9%，やや有効 54.5% であった。中でも投与前後とも好中球数が 100/mm<sup>3</sup> 以下の 19 例では 31.6% の有効率であった。前投与抗生物質が無効で MCR が投与された 57 例の有効率は 43.9% であった。副作用は 1 例に皮疹がみられたが中止によりすみやかに消退した。

結論：1) 今回の MCR の有効率は 43.9% で、本剤の一般感染症に対する有効率 65.6% と比べて低値であり、このことは造血器疾患に合併した感染症の治療の困難性を示したものと考えられた。

2) MCR を大量に点滴静注により使用したが、1 例に皮疹がみられたにすぎず極めて安全性の高い抗生物質と考えられた。

## 73. 血液疾患に合併した重症感染症に対する Ceftizoxime(CZX) の治療効果

東海造血器疾患感染症研究会

清水鈴昭・平野正美・白川 茂

大野竜三・御供泰治・山田一正

目的：Total cell kill の理念に基づく白血病治療では寛解導入療法中をはじめとして重症感染症に罹患する頻度が高く、この感染症の克服は白血病治療の鍵となる。

顆粒球減少、抗白血病剤やステロイド剤の投与により生体防御機構が抑制されており、この種の感染症はしばしば重篤化するため、殺菌性の強い薬剤による早急な治療が必要となる。今回我々は強い殺菌性を有する CZX の有用性の検討を行なったので報告する。

方法：対象は急性白血病をはじめとする造血器疾患に合併した重症感染症 95 例で、その内訳は敗血症およびその疑い 62 例 (73%)、呼吸器感染症 23 例 (27%)、その他尿路感染症などであった。CZX 2~8 g/日を点滴静注し、その有効性、安全性を評価した。

成績：原因菌の検出された敗血症 12 例中著効 3 例、有効 4 例（有効率 58.3%）、血液から菌が検出されなかつたが、臨床的に敗血症と考えられた 50 例では著効 13 例、有効 16 例（有効率 58%）であった。有効性評価可能な 95 例全体では著効 24 例、有効 34 例、やや有効 7 例、無効 30 例、有効率 61.1% の成績であった。副作用として発熱 1 例、顔面発疹 1 例がみられた。

考按：血液疾患に合併した感染症では原因菌が不明の場合が多く、また生体防御能が極めて低下しているため、感染症を克服するためには広い抗菌スペクトルを有し、かつ殺菌性の優れた抗菌剤が必要とされる。今回 CZX により 61.1% (58/95) と優れた有効率が得られたのは CZX の広い抗菌スペクトルと強い殺菌力によるものと考えられる。

#### 74. 血液疾患における感染症に対する Cefotiam の臨床効果

教正院敬子・瓦 隆・徳田恵子  
久野修資・北島和彦・奥村 恒  
福岡大学医学部第一内科

白血病をはじめとする造血器腫瘍は、原疾患とともに免疫不全に加えて、経過中、白血球（顆粒球）の減少を生じ、しばしば重症感染症を併発する。我々は、福岡大学第一内科へ入院した血液疾患のうち、感染症を合併した 58 例に Cefotiam (CTM) を使用しその治療効果を検討した。

対象および方法：症例は、急性白血病 24 例、悪性リンパ腫 22 例、その他 12 例、計 58 例である。年齢は 19 歳から 81 歳まで、平均年齢 40 歳。感染症合併の診断は、植田ら（日本臨床 38, 1748~1754, 1980）の診断基準に従った。症例は、いずれも治療直前、血液、尿、咽頭、喀痰などの細菌培養を行ない、胸部 X 線上、肺異常陰影の有無を調べた。また CTM 投与後も細菌培養は頻回に行なって起炎菌の検出につとめた。CTM は、1 g~6 g を 1~3 回に分けて点滴静注とし、投与日数は

最低 3 日間を目標とした。CTM の治療効果判定は、大野ら（臨床血液 14, 1141~1145, 1973）の判定基準を用いた。

成績：感染症の内訳は、敗血症 2 例、肺炎 18 例、尿路感染症 12 例、その他 28 例、CTM の投与日数は平均 7.8 日、投与総量は平均 28.8 g であった。投与全例に対する CTM の治療成績は著効 13.8%，有効 41.4%，無効 32.7%，判定不能 12.1%，また顆粒球数 500/mm<sup>3</sup> 以下の症例では、有効率 50% であった。

結論：CTM は、55.2% (32/58) に臨床効果を認め、とくに顆粒球数 0~500/mm<sup>3</sup> の症例でも、60% の有効率を得たことは、造血器腫瘍に合併した感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

#### 75. 敗血症患者の菌検出率向上：Antimicrobial Removal Device の検討

中澤 肇・岡本真一郎  
青木 功・外山圭助  
慶應義塾大学医学部内科  
安藤泰彦・内田 博  
同 中檢

目的：血液疾患者で敗血症が予測される場合、抗生素療法が既に実施されている患者では、血液検体中の微生物の存在証明がしばしば妨げられる。そこで Antimicrobial Removal Device (米国マリオン社、以下、ARD と略す) を用い、従来の血液培養法と比較検討した。

方法：白血病、再生不良性貧血など著明な白血球減少状態にあり、敗血症の疑われる 11 症例（うち 9 例は白血球数 1,000/ $\mu$ l 以下）を対象とした。これらの患者が既に抗生素投与を受けている時期に、静脈血を採血し米研 Culture bottle ①, ②, ③号に接種する。同時に採血した血液を ARD で前処置後、Culture bottle ①, ②号に接種し、並行培養し、両者の菌検出状況を対比して、有効性を検討した。なお、*in vitro* の基礎的検討として、CTM, CFS, CMX, CEZ および SBPC につき、ARD 処理前後の濃度を測定し抗生素除去能力を検討した。

結果：今回並行培養して検討し得た 21 検体のうち、ARD 处理後の 2 検体のみより、それぞれ *S. aureus*, *P. aeruginosa* が検出され、起炎菌と確定され、適切な抗生素投与により治療に成功した。なお、ARD を使用しない通常法では、培養陽性のものはなかった。*in vitro* では、ARD 处理により各種抗生物質は 90% 以上が除去された。

考按：血液疾患合併の重篤な敗血症では、早期に大量の抗生素投与を開始せざるを得ない。その際、敗血症の確定診断と治療には、原因菌の分離とその抗生素感受性の決定に負うところが大きい。ARD 法は、特に抗生素投与中の原因菌検出に有効な手段の一つと考えられた。

## 76. 肺小細胞癌に対する多剤併用交替療法

小沢志朗・大熨泰亮・平木俊吉  
三宅賢一・田村哲生・沼田健之  
岸本信康・田村 亮・木村郁郎

岡山大学第二内科

我々は肺小細胞癌に対し従来の COMP 療法の成績を向上させる目的で、互いに non-cross resistant な 2 つの併用療法を交互に投与する COMP-VAN 交替療法を行なってきたのでその成績を報告する。

投与方法：COMP 療法として、CPM 270 mg/m<sup>2</sup> i. v. day 1~5, VCR 1.4 mg/m<sup>2</sup> i. v. day 1, MTX 6.5 mg/m<sup>2</sup> i. m. day 1~5, PCZ 65 mg/m<sup>2</sup> p. o. day 1~5 に投与。VAN 療法として、VP-16 140 mg/m<sup>2</sup> p. o. day 1~4, ADM 40 mg/m<sup>2</sup> i. v. day 1, ACNU 40 mg/m<sup>2</sup> i. v. day 1 に投与。この 2 つの併用療法を 4 週ごとに交互に投与する。

成績：今までの評価可能例は 38 例で、内訳は男性 31 例、女性 7 例、年齢の中央値 68 歳（24 歳~80 歳）、LD 例 12 例、ED 例 26 例であった。臨床効果は、38 例中 CR 14 例（37%）、PR 18 例（47%）、NR 6 例（16%）で PR 以上の有効率 84% であった。病変の広がり別では、LD 例 12 例中 CR 6 例（50%）、PR 3 例（25%）、ED 例 26 例中 CR 8 例（31%）、PR 15 例（58%）であった。生存期間の中央値は、CR 12.5 M、PR 8 M、NR 7 M、LD 例 12.5 M、ED 例 8 M であった。血液学的副作用として 3,000/mm<sup>3</sup> 以下の白血球減少が COMP phase で 76%、VAN phase で 95% に出現、10×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> 以下の血小板減少が COMP phase で 16%、VAN phase で 53% に出現したが重篤な感染症、出血傾向は認められなかった。その他の副作用として脱毛が全例に、消化器症状が約 90% に認められた。

結論：COMP-VAN 交替療法は、従来の COMP 療法より優れた成績が得られた。

## 77. 固型癌および造血器腫瘍に対する 4'-o-tetrahydropyranyl adriamycin (THP) の phase II および phase III study

伊藤良則・杉浦 勇・木下朝博  
永田絢一郎・神谷 修・小原寛治  
星野 章

安城更生病院内科・化学療法科

目的：THP は、Anthracycline 系の新制癌剤であり、1983 年より当院にて行なった固型癌および造血器腫瘍に対する phase II study と悪性リンパ腫に対する phase III study の臨床成績について報告する。

方法：固型癌の phase II study は、消化器癌 5 例その他 4 例の計 9 例に施行し、THP 35~50 mg/m<sup>2</sup> を、3~4 週ごとに投与した。造血器腫瘍は、非ホジキン悪性リンパ腫（NHL）2 例、白血病 2 例の計 4 例に施行した。phase III study は、NHL 8 例に施行し、THP 30~40 mg/m<sup>2</sup> を投与した。併用剤として、7 例に CPA 500~1,000 mg、VCR 1.0~2.0 mg、Pred. 30~90 mg を 1 例に、Pepleo、VDS、Pred. を用いた。

成績：固型癌および造血器腫瘍の phase II study では、大腸癌肝転移の肝動注例、1 例に Minor Response を得た以外は無効であった。副作用は白血球減少(4,000 以下、9/11)、血小板減少(2/11)、消化器症状(3/13)、肝機能障害(1/13) が見られた。明らかな脱毛、心毒性は見られなかつた。NHL の phase III study のうち、THP-CHOP では、評価可能症例は 6 例であり、有効率 66.6% (CR 1, PR 3, NC 1, PD 1) の成績を得た。

考案：phase II study の有効率は低いが、NHL に対する THP-CHOP は、従来の CHOP に劣らず有効で、かつ副作用も少なく、有用な治療法と考えられる。phase II study は、今後症例を増やして検討する必要がある。

78. Sarcosinamide CNU, N-[[[2-chloroethyl) nitrosoamino] carbonyl] sarcosinamide (SCNU) と nimustine (ACNU) との抗腫瘍効果の比較について

待田 智・伊藤良則・星野 章  
安城更生病院内科・化学療法科

目的：amino acid amide の新 nitrosourea SCNU と ACNU の効果を L 1210 および P 388 白血病にて比較検討した。

方法：L 1210 は  $10^6$  個、P 388 は  $10^6$  個を BDF<sub>1</sub> マウス ip に移植し、薬剤は d<sub>1</sub> 1回または d<sub>1</sub>~d<sub>5</sub> に ip 投与した。

成績・結論：L 1210 の d<sub>1</sub> 1回投与の成績は SCNU の ILS<sub>50</sub>=36.5 mg/kg, MTD=500 mg/kg, ILS<sub>max</sub> 300 mg/kg であり、CI(MTD/ILS<sub>50</sub>)=13.6, ILS<sub>max</sub>/ILS<sub>50</sub>=8.2 で 500~50 mg/kg で 60 日生存を認め、300~200 mg/kg では、マウスは全例 60 日生存した。ACNU は ILS<sub>50</sub>=2.2 mg/kg, CI=36.4, ILS<sub>max</sub>/ILS<sub>50</sub>=22.7 で 80~10 mg/kg で 60 日生存マウスを認め、ACNU は、SCNU に比べて効果は優っていた。P 388 では、SCNU の ILS<sub>50</sub>=41.9 mg/kg, MTD/ILS<sub>50</sub>=11.9, ILS<sub>max</sub>/ILS<sub>50</sub>=7.2, ACNU では、ILS<sub>50</sub>=12.1, CI=6.6, ILS<sub>max</sub>/ILS<sub>50</sub>=4.1 と SCNU が ACNU にやや優る結果を示した。

L 1210 で薬剤を d<sub>1</sub>~d<sub>5</sub> の 5 日間投与すると、SCNU の ILS<sub>50</sub>=10.4 mg/kg, CI=19.2, ILS<sub>max</sub>/ILS<sub>50</sub>=9.6, ACNU は、ILS<sub>50</sub>=1.5 mg/kg, CI=33.3, ILS<sub>max</sub>/ILS<sub>50</sub>=13.3 で、連続投与しても ACNU が SCNU に比べて効果は優っていた。

advanced L 1210 においては、SCNU の ILS<sub>50</sub>=37.5 mg/kg, CI=13.3, ILS<sub>max</sub>/ILS<sub>50</sub>=8.0 であったが、500~300 mg/kg 投与で 60 日生存マウスを認めた。ACNU では、60 日生存は認められず、CI=9.4, ILS<sub>max</sub>/ILS<sub>50</sub>=9.4 で SCNU の効果が明らかに優れていた。すなわち、ACNU は、1 回投与、または連続投与でも SCNU に比べて効果は優っていたが、SCNU の興味ある成績として advanced L 1210 に対する SCNU の効果は、60 日生存とともに著明な抗腫瘍効果を示し、ACNU に優る成績と考えられる。

79. 悪性リンパ腫に対する Etoposide の phase II study

上岡 博・大熨泰亮・林 恒一  
西原龍司・豊田莞爾・山根俊樹  
上野邦夫・木村郁郎  
岡山大学第二内科

目的：悪性リンパ腫に対する etoposide の有効性を検討する。

方法：対象は悪性リンパ腫 22 例である。男性 15 例、女性 7 例で、年齢の中央値は 49 歳。組織型はホジキン病 5 例、非ホジキンリンパ腫 17 例 (fol. mixed 1 例, diff. medium 4 例, diff. mixed 2 例, diff. large 6 例, pleo. 1 例, lymphoblastic 1 例, immunoblastic 1 例, unclassified 1 例) で、stage は II 期 2 例、III 期 9 例、IV 期 11 例であり、いずれも多剤併用療法による既治療例である。etoposide は 5 日間投与とし、150 mg/日~200 mg/日の経口投与を 3~4 週間ごとに繰り返し、総投与量は 750 mg から 6,000 mg にわたっている。

結果：治療効果は、ホジキン病では有効例が認められなかつたが、非ホジキンリンパ腫では、完全覚解 1 例、部分覚解 3 例が得られ、有効率は 24% であった。骨髄抑制は 8 例評価可能で、3,000/cmm 未満の白血球減少が 5 例 (63%) に、100,000/cmm 未満の血小板減少が 1 例 (13%) に出現し、その他脱毛が全例に、上部消化器症状が 7 例 (23%)、肝機能障害、発疹がそれぞれ 1 例に認められた。

考案：今回の症例では、ホジキン病には有効例がみられなかつたが、非ホジキンリンパ腫では、多剤併用療法による既治療例にもかかわらず、完全覚解 1 例を含む 24% の有効率が得られた。これは非ホジキンリンパ腫に対する etoposide の有効性を示すものであり、今後多剤併用療法に組み込まれるべき薬剤と考える。

80. Non-seminomatous testicular tumor に対する化学療法の経験

石原 哲・竹内敏視・出口 隆  
長谷川義和・藤広 茂・栗山 学  
坂 義人・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

当科において、過去 3 年間に経験した non-seminomatous germ cell tumor (HCG 陽性 seminoma を含む) は 12 例で、組織診断は、teratoma 4 例、embryonal carcinoma 3 例、teratoma+embryonal carcinoma

2例, choriocarcinoma+embryonal carcinoma 1例, HCG陽性 seminoma 2例であり, clinical stage は, Iが6例, II, IIIが各3例であった。

除睾術後, 化学療法は, stage Iには行なわず, II, IIIには全例に行なった。原則として, Einhornのregimenに準じた inductionを行なったが, bleomycinにかわり, peplomycinを使用した。また, 症例に応じて, MTX, ADMを併用し, maintenanceとして, MTXを外来投与した。suppressionにおいても, cis-platinumを中心とした多剤併用療法を4~6か月ごとに実施した。なお, HCG陽性 seminomaでは, 放射線照射のあとinductionを1courseのみ行ない, 小児例では, VCA療法を行なった。RPLDは, induction後, 転移巣が残存すると考えられた場合に行なった。

stage IIの3例中, 2例にCRを得(1例はRPLD施行), 除睾術後23~30か月を経過し, 3例とも現在NEDである。stage IIIの3例中, 1例は5回のinduction中PRを得たが, 肺・脳転移巣に対する放射線照射後, 肺炎を併発して死亡した。2例は, CRを得, 16および32か月を経過した現在NEDである。

cis-platinum使用の多剤併用療法の副作用は諸家の報告とほぼ同様であったが, hyperventilationを2例, opisthotonusを4例にみた。

以上のように, 比較的良好な成績が得られており, 今後とも症例を増す予定である。

## 81. VP-16による尿路性器癌の治療経験

津島知靖・松村陽右・大森弘之  
岡山大学泌尿器科, OUCC group

尿路性器癌の10症例に対してVP-16を経口投与した。対象10症例の内訳は, 睾丸腫瘍が4例, 脊髄が4例, 膀胱癌が1例, 前立腺癌が1例である。性別は男性8例, 女性2例で, 年齢は33歳から76歳(平均56歳), Performance statusはgrade 0から2であり, grade 1が5例と最多であった。全症例に前治療として制癌化学療法あるいは放射線療法が施行されている。

VP-16は150mgないし200mgを3日から5日間連続経口投与し, これを1コースとして原則として3週ごとに反復施行した。総投与量は800mgから3,200mg(平均1,790mg)である。

小山・斎藤班の効果判定基準によればMR1例, NC4例, PD5例であり, PR以上の有効症例は認められなかった。MRの1例は39歳, <sup>60</sup>Co照射後の睾丸腫瘍(seminoma)症例で, VP-16900mg経口投与で腹部リンパ節転移が43.3%縮小したものである。

副作用としては貧血, 白血球減少が高頻度に認められたが軽度であった。自覚的には脱毛, 消化器症状が高頻度に認められた。

VP-16200mg朝1回, 5日間連続経口投与の3症例で血中および尿中濃度を測定した。血中濃度では第1日のpeakは内服1.5~4時間で4.04~6.81μg/mlであった。第5日のpeakは内服2~4時間後で4.07~11.55μg/mlであり, 1例では第5日の血中濃度が最高であった。内服開始後7日間の尿中排泄率は12.5~14.9%であった。

## 82. Stage II bulky tumorおよびstage III睾丸腫瘍に対する集学的治療の試み

藤井昭男・森下真一・藤井明  
浜見学・小川隆義・守殿貞夫  
石神慶次

神戸大学泌尿器科

中筋徹也・川端岳・片岡頼雄  
西脇市民病院泌尿器科

坪田紀明  
神戸大学第二外科

1979年8月より1982年3月まではCDDP-VCR・BLM・PRDあるいはCDDP-CYP-ADM-PRDの2つのregimenで, stage III睾丸腫瘍10例を対象に治療を行なった。この結果, 10例中6例にCR, 3例にPRが得られたが, CRの3例のみが現在52, 41, 30か月disease freeで生存しているのみで, 他はすべて癌死した。

この成績より本腫瘍の予後改善のためにはより積極的な化学療法と手術療法の併用療法が必要であると考え, 1982年4月よりCDDP25mg5日連続, BLM10mgとPRD20mg7日連続, CYP400mgとVCR2mgを1日に, ADM10mgを4・5日に, ACT1mgを3日に投与し, 3~4週ごとに3クール行ない, その後レ線学的およびAFP・HCG・LDH・Al-Pなどの検査を行ない, CRならばさらに3クールのchemotherapyを追加する。転移巣の残存が示唆されるならばsurgical operationを行ない, 術後さらに3クールのchemotherapyを行なうregimenにて5例に治療を行なった(5クール目よりはBLMを除く)。

その結果, CRは2例に(いずれもseminoma), PRは3例に認められたが, CR例はいずれもdisease freeの状態で17, 5か月生存中で, PR例の2例はsurgical operation後転移巣の再燃が, 残りの1例は癌死した。本

療法の副作用は全例に強度の恶心・嘔吐と脱毛が、また骨髄機能障害については白血球数減少が主であり、 $1,000/\text{mm}^3$  台 3 例、 $2,000/\text{mm}^3$  台 1 例、 $3,000/\text{mm}^3$  台 1 例が認められたが、副作用に起因すると思われる重篤な併発疾患は 1 例も認められなかった。今後さらに症例数を追加し、本療法の有用性について検討する予定である。

### 83. 卵巣癌に対する F-PAQ 療法(第 1 報)

シスプラチニン、アドリアマイシン、5-Fu、カルボコン併用療法について

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、攸成病院産婦人科

**目的：**Cis-diamino-dichloroplatinum (CDDP) は、卵巣癌に対する強力な制癌剤として近年注目されており、各施設で様々な投与方法が検討されている。われわれは、上皮性卵巣癌に対して CDDP, Adriamycin (ADM), 5-Fluorouracil (5-Fu), Carboquon (CQ) の四者を併用投与し、興味ある結果を得たので報告する。

**方法：**FIGO clinical stage III 以上の上皮性卵巣癌 11 例に対して、CDDP, ADM を各々  $40 \text{ mg}/\text{m}^2$  を Day 1 に投与、5-Fu  $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$  を Day 8～Day 12 に、さらに、CQ  $0.16 \text{ mg}/\text{kg}$  を Day 8 または Day 13 に投与、以後 1～2 週間休薬とした。この regime を全症例、3～6 コース実施した。

**結果：**初回治療例、再発治療例を含め、CR は 4 例、PR 4 例、NC 3 例、PD 0 例であり、有効率は 72.7% であった。主たる副作用は、白血球減少で全例  $1,500/\text{mm}^3$  以下となった。恶心・嘔吐も比較的強烈で、CDDP 投与後 3～7 日間持続した。脱毛は、全症例に経験した。腎毒性は比較的軽度で、CCR で約 20% の減少にとどまり、この傾向は約 2 週間で回復した。

**結語：**CDDP, ADM, 5-Fu, CQ 四者併用療法 (F-PAQ 療法) は、卵巣癌に対して強力な制癌効果が期待できる治療法として今後さらに検討するつもりである。

### 84. 癌の腹膜播種に対する大量 Mitomycin C 添加持続温熱腹膜灌流法

Mitomycin C の添加量と血中移行について

浜副隆一・古賀成昌・前田迪郎

清水法男・山根歳章・狩野卓夫

鳥取大学第一外科

**目的：**悪性腫瘍に対する温熱療法は化学療法や放射線療法との併用療法として、臨床応用が盛んに試みられて

いる。私どもは癌の末期の病態でかつ治療法に乏しい腹膜播種性転移の治療ならびに予防を目的として、持続温熱腹膜灌流法 (CHPP) を考案し、基礎的に抗腫瘍性と安全性を確認した上で臨床症例に対し応用してきた。今回、CHPP 施行時の Mitomycin C (MMC) の血中移行について検討し、若干の知見を得たので報告する。

**対象と方法：**CHPP の方法は生食水 5～12 L に MMC 40～100 mg を添加した灌流液を恒温槽により 44～46°C に加温し、腹腔内を灌流するものである。対象は肝転移のない腹膜播種癌例 24 例である。これら症例に対し延べ 94 回、1 症例につき平均 4 回前後の CHPP が施行され、灌流液に添加された MMC 総量は最高 280～500 mg であった。

**成績：**CHPP 後の生存期間では原発胃癌 P₂ 症例 12 例中 4 例が 1 年以上生存し、再発胃癌 7 例中 3 例が 8か月生存した。MMC 100 mg 添加 CHPP 時の MMC 最高血中濃度は、MMC 10 mg one shot 静注時の約 1/3 にすぎず、かつ灌流液に添加された MMC の約 50% が排液中に回収された。CHPP に直接起因した骨髄抑制所見は 24 例中 2 例 (8%) にみられたにすぎず、CHPP では 1 回に 100 mg 以上、総量として 300 mg までの MMC 添加が可能であった。

**結語：**CHPP では腹腔内遊離癌細胞を物理的に洗い出すことのほかに、腹膜播種癌に対して温熱と高濃度の MMC を同時に一定時間以上作用させうるなどの利点が考えられ、腹膜播種癌に対する制癌剤の投与方法として有用であろうと思われる。

### 85. 原発巣摘除後の転移腫瘍増殖に対する制癌剤の効果

山下 裕・三輪 慈昭・小島啓明

守屋直人・竹東正二郎・角南昌隆

由井治郎・遠迫克昭・折田薰三

岡山大学第一外科

BDF₁ マウスにルイス肺癌を用いて、転移腫瘍増殖に対する原発巣摘除の影響、制癌剤の効果を検討した。BDF₁ マウスの foot-pad にルイス肺癌  $10^6$  個移植し、14 日目に腫瘍を切除した群と非切除群の 24 日目の肺転移数を比較すると、原発巣切除群が有意に転移増加を示した。両群をオートラジオグラムによるラベル指數で比較すると、上記転移率とよく相関して、切除群が高い値を示した。

次に、原発巣切除後、生食水、MMC ( $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ )、ADM ( $2.5 \text{ mg}/\text{kg}$ )、CP ( $25 \text{ mg}/\text{kg}$ ) 10 日間連日 iv 投与し、その肺転移数を検討した。原発巣 10 日目切除

では、MMC、ADM 投与群は中等度の転移抑制を認めめたが、14 日目切除群では効果を認め得なかった。一方 CP 投与群は、10 日目、14 日目切除群とも著明な転移抑制を認めた。肺転移結節のラベル指數を、CP 投与群で有意に低下した。各薬剤の腫瘍細胞回転に及ぼす効果を比較する目的で、エーリッヒ癌 DDS マウスの腹腔に薬剤および 3H-Thymidine を投与し、経時的腹水採取標本のオートラジオグラムで、ラベル分裂細胞指數 ( $G_0$ )、ラベル指數 ( $S$ )、ラベル指數増加率 ( $G_1$ ) を検討した。CP 投与群が生食水投与群と比較して最もよく  $G_1$ 、 $S$ 、 $G_0$  期を抑制した。さらに BDF<sub>1</sub> マウスにルイス肺癌を移植し、1 日目より薬剤連日投与、その脾細胞の NK 活性を検討した。MMC、ADM 投与群は、初期に活性の上昇を認めたが、転移の活発な中期には低下した。逆に CP 投与群は初期に低下したが中期には、活性の上昇を認めた。しかし、その活性値では各薬剤投与群とも有意差を認め得なかった。

## 86. 免疫賦活剤 OK-432 の制癌剤による CFU-C 抑制防止

鶴身孝文・三輪恕昭・岡本幹司  
飯島崇史・合地明・竹東正二郎  
守安文明・折田薰三  
岡山大学第一外科

目的：OK-432 を MMC 投与前後に隔日投与して骨髓機能の回復状況と MMC 投与翌日に移植した同種同系骨髓細胞に与える OK-432 の影響を観察した。

方法：(a) MMC 4 mg/kg 投与 1 週間前より OK-432 を 10 KE/kg 隔日 5 回投与した群と MMC 投与翌日より OK-432 を隔日 5 回投与した群について MMC 投与後 2 週間のマウス CFU-C の変化を観察した。(b) MMC 投与翌日に同種同系骨髓細胞を移植し OK-432 を (a) と同様に投与し CFU-C の変化を観察した。

結果：(a) OK-432 を MMC 投与 1 週間前より隔日投与した群では骨髓機能の早期回復を認めた。OK-432 を MMC 投与翌日より隔日投与した群では MMC による骨髓抑制は認めなかった。

(b) OK-432 は注入された同種同系骨髓細胞に働き、順調な骨髓機能の回復を促進した。

結語：OK-432 隔日投与は MMC による骨髓抑制を軽減あるいは防止した。また OK-432 は注入された骨髓細胞にも働いて骨髓機能の回復を促進した。

## 87. HLBI の臨床使用経験

藤本幹夫・中谷守一・森本健  
上田隆美・浜中良郎・酒井克治  
大阪市立大学医学部第二外科

$\alpha$ 型インターフェロンである Human Lymphoblastoid Interferon (HLBI) を臨床試用するとともに、その血清中濃度を測定したので、結果をあわせて報告する。

HLBI  $3 \times 10^6$  IU/ml を筋肉内投与した後の血清中濃度は、6 時間にピーク値 70.2 IU/ml を示し、24 時間後にも 38.4 IU/ml が測定された。

本剤が投与されたものは 13 例あるが、うち 2 例は投与量が不足のため除外した。したがって、今回臨床成績が検討されたのは乳癌 5 例、胃癌 3 例、直腸癌 1 例、食道癌 2 例の計 11 例である。本剤の投与方法は筋肉内または腫瘍内局所注入とした。筋注の場合 1 回  $3 \times 10^6$  IU/ml から開始し漸増するが、これを連日 3 週間以上投与することを原則とした。局所注入する場合は 1 回量を  $3 \sim 9 \times 10^6$  IU/ml とし、週 2 ~ 3 回投与した。胸水のあるものでは胸腔内へ同量を注入した。

効果判定は固型がん化学療法直接効果判定基準に従った。その結果、PR 1 例、NC 1 例、PD 6 例となり、奏効率は 9.1% であった。

PR の 1 例は 70 歳、女の右乳癌再発例である。局所再発腫瘍 5 個に対して 1 回  $3 \sim 4.4 \times 10^6$  IU/ml の HLBI を分注したところ、10 回目には 1 か所を残してほとんど消失した。本例は 7 か月後胸水貯留し、10 か月後に死亡した。

本剤投与後に認められた副作用は、白血球減少 5 例、貧血 1 例、血小板減少 1 例、発熱 38°C 以上 2 例、38°C 以下 3 例、肝機能障害 4 例、腎機能障害 1 例であった。白血球減少は本剤の投与を中止すると速やかに回復し、発熱の程度も投与を続けるうちに低下していた。

以上のように本剤の臨床効果は必ずしも良好とはいえないが、局注によって効果が高められる。これは HLBI の濃度が関係しているものと推測された。

## 88. 緑膿菌に対する Cefsulodin とアミノ配糖体系抗生物質との併用に関する研究

田中真由美・大槻雅子  
西野武志・谷野輝雄  
京都薬科大学微生物

目的：Cefsulodin (CFS) とアミノ配糖体系抗生物質

との協力作用について、緑膿菌を用いて検討を行なった。

方法：CFS と Gentamicin (GM) もしくは, Dibekacin (DKB) の組み合わせで, *Pseudomonas aeruginosa* E-2 に対する併用効果を、Chequer board titration method, 生菌数測定および実験的感染症に対する治療効果の面より検討した。また血中濃度についても測定を行なった。

結果および考察：1. Chequer board titration method により, FIC index を求めたところ、CFS と GM の併用では、CFS : GM = 32 : 1 のときに 0.281, CFS と DKB の併用では、CFS : DKB = 16 : 1 と 1 : 1 のときに 0.313 の最小値が得られた。

2. 増殖曲線に及ぼす影響では、いずれの場合も協力作用を示した。また、時間をずらせて作用させたところ、CFS で前処理した方が、GM または DKB で前処理後 CFS を作用させたものより良好な協力作用を示したが、同時併用には及ばなかった。

3. マウス実験的感染症に対する治療効果では、CFS : GM = 16 : 1 のとき、最も顕著な協力作用が認められた。

一方、時間をずらせて治療を行なうと、どちらで前処理した場合も優れた治療効果を示さなかった。また、正常マウスでの血中濃度を測定したところ、CFS は、同時に投与した場合も、単独投与と同様の推移を示したが、GM は、単独投与時よりも高いピーク値が得られた。このことは、実験的感染症に対する治療効果で優れた協力作用を示す一因と考えられる。

## 89. 緑膿菌に対する Astromicin と $\beta$ -lactam 剤の併用効果

佐藤 清・山下錦也・岡地 謙

協和醸酵工業医薬研究所

目的：Astromicin (ASTM) は、グラム陽性菌、陰性菌に広範囲な抗菌活性を示すものの緑膿菌には充分な抗菌力とはいえない。このような場合、作用機作の異なる抗生素との併用で治療効果を改善する試みが広く行なわれておる、今回我々は  $\beta$ -lactam との併用効果について *in vitro*, *in vivo* で検討を行なった。

実験方法：① 併用  $\beta$ -lactam ; LMOX, CPZ, PIPC, ② 菌株 ; *Ps. aeruginosa* BMH #1, E-2, ③ 併用試験 ; (*in vitro*) checker board, FIC(*in vivo*) ip~sc, 配合比 ASTM :  $\beta$ -lactam (1 : 5), 免疫低下マウスの作製は感染 4 日前に cyclophosphamide 250 mg/kg ip 投与。

結果：① BMH #1, E-2 両株を用いた checker board method の結果では、ASTM は LMOX, CPZ,

PIPC いずれの  $\beta$ -lactam との併用においてもその FIC index は 0.5~1.0 で、partially synergistic な併用効果を示した。

② BMH #1, E-2 両株を用いたそれぞれのマウス感染系において、ASTM は LMOX, CPZ, PIPC と併用することにより著しい相乗効果が認められた。

③ Cyclophosphamide 投与により作製した Immuno-suppressed mice を用いた系でも、上記 Normal mice の時と同様に、ASTM と  $\beta$ -lactam の併用で相乗効果が確認された。

結論：ASTM は適当な  $\beta$ -lactam 剤を併用の相手に選ぶことにより、抗緑膿菌活性を改善することが可能と考えられる。

## 90. MIC 2000 を使用したウレアプラズマの薬剤感受性試験

角井 徹・世古昭三・舛 知果夫

中野 博・仁平寛巳

広島大学泌尿器科

金本 康生

広島県衛生研究所

ウレアプラズマの病原性は未だ確定的ではないが、尿路性器感染症の病原菌とする報告は近年よくみられる。また TC 剤に対する耐性株も出現しており、ウレアプラズマの薬剤感受性を知ることが必要になると思われる。ウレアプラズマは発育や同定に特殊な培地を必要とするため、薬剤感受性試験は主に液体希釈法でされており、今回我々は MIC 2000 システムによる micro dilution method を使用して MIC 測定を行なったので、その結果を報告する。

使用した培地は Ford medium で、薬剤は TC, DMCTC, DOXY, MINO, EM, CBPC の 6 種である。Canada の Alberta 大学の J.A. Robertson より分与された Serotype 10 を使用し、従来よりよく行なわれていた direct tube dilution method による MIC を MIC 2000 システムによる MIC と比較すると、両法の値は 1 管以内の差を一致と判定すれば 100% の一致率であり、MIC 2000 システムを利用できるものと思われた。尿検体より分離された 3 株を使用して比較してみたが、やはりよく一致していた。

臨床分離株 8 株を使用して MIC 測定を行なったところ、EM, DOXY, DMCTC, MINO, TC の順で感受性が良かった。薬剤を入れていない control の色調変化した時点で、色調変化を阻止した最小濃度を initial MIC とするとほとんどが 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下と良好な値であつ

た。36℃、6日培養後の MIC を final MIC とすると、EM 以外の薬剤の MIC は 1.56-12.5 µg/ml に移行していた。また 1 株はいずれの薬剤でも MIC が 50 µg/ml となり、実際治療を行なったが症状・菌株とも存続しつづけた。

## 91. MIC 2000 システムと日本化療学会標準法による MIC 測定値の比較検討（第 2 報）

世古昭三・角井 徹・舛 知果夫

中野 博・仁平寛巳

広島大学泌尿器科

目的：われわれは第 31 回日本化療学会において MIC 2000 システムによる薬剤感受性試験に関して、*S. marcescens* および *P. aeruginosa* を使用した成績を報告した。今回は *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *S. faecalis* を対象菌種として同様の検討を試みた。

対象および方法：対象は上記菌種でそれぞれ教室保存株を 50 株ずつ用いた。被検薬剤は ABPC, CBPC, CEZ, NA, PPA, GM, AMK, MINO の 8 種で、培地は化療標準法では Mueller Hinton agar を、MIC 2000 では Mueller Hinton broth を使用した。ただし *S. faecalis* においてはそれぞれ Heart infusion agar および Heart infusion broth を用いた。MIC 2000 での最終接種菌量は 10<sup>4</sup> CFU/ml となるよう調節した。

成績および考察：MIC 2000 での MIC 値が平板法のそれの ±1 管以内のものを一致と判定して一致率を算出した。*Klebsiella* と *Proteus* においては、MINO の一致率を除いて 86% から 98% と良好な成績を得た。*E. coli* では NA で 76% とやや低い値であったが他剤では 84% から 100% の一致であった。*S. faecalis* では 94% から 100% の高い相関を得た。一致率の低かった MINO と NA において、MIC 2000 に対する接種菌量を 10<sup>5</sup> CFU/ml として再度検討したが、一致率は 10<sup>4</sup> CFU/ml の時と有意差は出なかった。そこで一致率の低く出た原因は培地成分特に Ca と Mg 濃度の相異と考え、現在再度検討を行なっている。

## 92. *Bacteroides fragilis*(GAI-6069) の Clindamycin, tetracycline 耐性伝達

渡辺邦友・梅村厚志・賀川和宣

武内美登利・上野一恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

clindamycin, tetracycline に耐性の *B. fragilis* (GAI-

6069) を donor とし、Dr. F. P. Tally より分与を受けた rifampicin 耐性で Histidine, Arginine 要求性の変異株 JC-101(GAI-7001) を recipient として clindamycin, tetracycline 耐性の伝達実験と Triton X-100 minilysis (plasmid 検出のためのスクリーニング法) を用いる plasmid の分析を行なって以下の結果を得た。

1. clindamycin, tetracycline 耐性は、一塊となって、induction のない条件で input donor あたり 10<sup>2-4</sup> の頻度で、induction のある条件で、10<sup>-2-3</sup> の頻度で伝達した。

2. 6069 株には、Triton X-100 minilysis で 3 本の plasmid bands が証明されたが、JC-101 株との mating によって得られた子孫（すべて clindamycin と tetracycline に耐性）の 8 株中 7 株には、donor に認められた 3 本の plasmid bands の 1 本も認められなかつた。1 株には 3 本の bands 中 2 本のみが認められた。

3. 6069 株と JC-101 株の mating で得られた子孫のうち plasmid bands が認められなかつた 2 株は、新しく獲得した clindamycin, tetracycline 耐性を再び JC-101 株の isogenic strain である TM 4000 に一塊として伝達することができた。その頻度は induction のある条件で 10<sup>-4-5</sup> であった。

4. 6069 株と JC-101 株の耐性伝達には、cell to cell contact が必須であり、conjugation like process がその伝達様式と考えられた。

## 93. Latex immunoassay 法によるヒト糞便中の *Clostridium difficile* 毒素の定量

賀川和宣・小林とよ子・神野英毅

渡辺邦友・村中幸二・上野一恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

*Clostridium difficile* による下痢、腸炎の診断には、下痢便からの菌検出も必要であるが、毒素の証明が重要である。*C. difficile* 抗毒素血清の Latex 法による免疫学的検査法を用いて、健康者および下痢患者の糞便中から *C. difficile* 毒素量を定量的に検討した。D-I 毒素の定量は、Latex photometric immunoassay system で検討した。その結果、15ng/ml から 1,350 ng/ml までは、ほぼ直線的な検量線がえられた。D-I 毒素は、4℃ 保存で安定であり、-80℃ 中での凍結保存と解凍により、活性の著しい低下を認めた。健康者 8 名の糞便中の *C. difficile* 毒素量は、0 から最高 255 ng/ml であった。抗菌剤投与中におこった下痢患者糞便中の D-I 毒素量は、最低 800 ng/ml から最高 4,120 ng/ml を示し、すべての便か

ら *C. difficile* が  $10^8$  cfu/g 以上に検出された。

これらの結果より、*C. difficile* 毒素による下痢症では、患者糞便中の D-I 毒素量の最低値は約 1,000 ng/ml であることが推定された。下痢患者の糞便沪液をラテックス試薬のスライド凝集法により検討した。偽膜性腸炎 2 例ではすべて菌と毒素が陽性であった。抗菌剤投与中におこった下痢患者 146 例では、56 例 (38.4 %) が毒素、菌ともに陽性であった。15 例 (10.3%) では毒素は陽性であったが、菌は分離されなかった。一方 75 例 (51.4%) では毒素と菌の検出はともに陰性であった。Cystotomy を受けた患者で、術前から GM、術後から GM と TIPC の併用投与をうけた 1 症例について *C. difficile* と毒素量を経日的に検討した。その結果、*C. difficile* の菌数、毒素量と化学療法との相関性が認められた。

#### 94. *Clostridium difficile* 毒素による家兎小腸粘膜の微細構造の変化

酒井裕幸・小林とよ子・渡辺邦友

上野一恵・正村静子\*・磯野日出夫\*

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設、解剖学第一\*

近年、抗菌剤による下痢症や腸炎の一つの発生要因に *Clostridium difficile* の毒素が注目されている。*C. difficile* 毒素は家兎小腸結紩ループテストにより液体貯留を起こす。今回、我々は *C. difficile* 毒素を注入した小腸粘膜吸收上皮細胞の変化を電顕的に検索した。

材料と方法：2 kg の雄の家兎 3 羽を用いた。48 時間絶食させた家兎をネンプタール麻酔下で開腹し、小腸を約 15 cm の間隔で結紩して 4 ~ 5 個のループを作った。各ループ内に *C. difficile* の毒素液原液 (10,000 ng/ml, D-I 毒素), 5 倍, 10 倍, 50 倍希釈液各 1 ml, 対照には滅菌生理食塩液 1 ml を注入した。24 時間後に屠殺、再開腹後各ループの液体貯留量を測定し直ちに小腸を摘出して 2.5% グルタルアルデヒド, 2% パラホルムアルデヒド混合液で 2 時間前固定、1% オスマニウム酸液で 2 時間後固定した。アセトンによる脱水後エボキシ樹脂に包埋し超薄切片にはウラニルと鉛の二重染色を施した。

結果と結論：*C. difficile* 毒素の 10 倍希釈液注入の小腸粘膜は絨毛先端に粘膜上皮の重層化が見られるが、吸收上皮細胞の微細構造には対照に比べて著変はない。5 倍希釈液注入の小腸では絨毛先端で吸收上皮細胞の剥離・脱落の部位が認められた。また吸收上皮細胞の細胞高が不揃いとなり、微絨毛に乱れが見られた。原液注入例では粘膜内に広範な出血と炎症性細胞の浸潤が認められ、変性過程を示す吸收上皮細胞が多く認められた。細胞内

の空胞化、微絨毛の乱れ、あるいは消失が著しい。

#### 95. Cefmenoxime の子宮組織内移行に関する検討

斎藤俊章・小柳孝司・中野仁雄

九州大学産婦人科

目的：第 3 世代セフェム系の Cefmenoxime の婦人科領域諸器への組織内移行濃度を測定し、臨床での使用方式での Cefmenoxime の有用性について検討を行なった。また、同時に術後感染症予防投与例について有用性について検討を行なった。

方法：子宮全摘出術症例 9 例を対象として、術前に CMX 1 g を生理食塩液 100 ml に溶解して 30 分間で点滴静注を行ない、摘出標本から子宮頸部、子宮内膜、子宮筋層、子宮漿膜、卵巣、卵管ならびに筋腫核部の組織を採取しそれぞれの組織内 CMX 濃度を測定した。CMX 濃度は、検定菌として *E. coli* NIHJ JC-2 を用い、アガーウェル法で測定した。また、CMX 点滴終了時と標本摘出時に採血を行ない血清中 CMX 濃度を測定した。

結果：CMX 1 g 投与後、1 時間目の各組織内ならびに血清中濃度は、子宮頸部、子宮内膜、筋層、漿膜、卵巣、卵管、筋腫核部、および血清において各々 20.9  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 40.3  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 22.1  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 22.2  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 37.2  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 35.1  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 21.0  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 47.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。子宮内膜、卵巣、卵管の組織内濃度がやや高い傾向を認めたが、これは血行性の問題と思われる。さらに 2 時間、3 時間後の各組織内濃度は経時的な下降を示し、各組織での差はほとんど認められなかつたが、いずれの部位においても 2  $\mu\text{g}/\text{g}$  以上の濃度を保持していた。以上より通常臨床で用いている方法により、充分量の CMX の組織内濃度を得ることができることが確認され、また、術後感染予防として用いた 30 症例において、術後感染症が認められなかつたことは、産婦人科領域での CMX の使用の有用性を示唆すると考えた。

#### 96. DL-8280 の女性性器組織への移行性について

早崎源基・近藤英明

伊藤邦彦・野田克巳

岐阜大学医学部産婦人科

目的：新経口抗菌剤 DL-8280 について、女性性器組織への移行性を検討した。

方法：単純子宮全摘術を施行した 35 名の患者に術前 300 mg (100 mg/錠) を経口投与し、術時採取した子宮

腹部、子宮底部筋層、卵巣、卵管の各組織および子宮動・静脈血、肘静脈血中の薬剤濃度を *B. subtilis* ATCC 6051 および *E. coli* Kp を検定菌とする Paper-disk 法にて測定した。これらの結果を two compartment model にて薬動力学的に解析し、組織移行性について検討した。

結果：肘静脈および子宮動・静脈血清中濃度は、0.72 時間後に 5.77  $\mu\text{g}/\text{ml}$  のピーク値に、子宮底部筋層、子宮底部筋層、卵巣および卵管の各組織においては 1.58 時間後にそれぞれ 5.28, 6.43, 5.97 および 5.46  $\mu\text{g}/\text{ml}$  のピーク値に達し、以後各組織中濃度とも半減期 5.21 時間にてゆるやかに減少した。3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の濃度持続時間は肘静脈、子宮動・静脈血清にて 8.2 時間、子宮底部筋層、卵巣および卵管の組織中ではそれぞれ 4.91, 6.50, 5.94 および 5.22 時間であった。

考察：以上の結果および臨床分離菌株の MIC 値についての報告から推測して、DL-8280 は産婦人科領域感染症治療に有用と考える。

#### 97. 婦人科領域における Ceftizoxime (CZX) の組織移行性に関する検討

玉井和則・沼文隆・広田正幸  
南條和也・服部守志・桑原吉高  
宮内文久・高杉信義・渡木邦彦  
加藤 純・鳥越 正  
山口大学医学部産科婦人科

延谷寿三郎・森岡 均・井上幸雄  
国立下関病院

是澤正寛・藤野俊夫  
済生会下関総合病院

平川 修・成松昭夫  
厚生連長門総合病院

木梨憲夫  
山陽中央病院

廣沢豊彦・青木喬  
小野田市立病院

平塚圭祐・真野隆文  
山口労災病院

長神清  
山口県立中央病院

伊東武久・野見山宏寿  
山下三郎・道上文和  
徳山中央病院

#### 三宅輝彦 厚生連周東総合病院

目的：産婦人科領域における性器感染症の治療および手術後感染予防に Ceftizoxime (CZX) を使用する場合の基礎的検討として、その女性内性器各組織への移行性について検索を行なった。

方法：単純性腹式子宮全摘出術を施行した子宮筋腫患者に対し、術前に CZX 2 g を 3~5 分間にて one shot 静注した。子宮摘出時に肘静脈より採血し、薬剤濃度を測定するとともに、摘出標本より子宮筋層、子宮内膜、子宮頸部、卵巣および卵管の各組織片約 1 g を採取し、各部位の薬剤濃度を測定した。

成績：CZX 2 g 投与後、子宮摘出時までの時間は 20~300 分間であったが、これを 30 分ごとに分割して血清中および各組織の薬剤濃度を検討したところ、30~60 分後においては血清および各組織中の薬剤濃度は有意に上昇し、血清中 96.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、子宮内膜 66.9  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、子宮筋層 74.3  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、子宮頸部 87.1  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、卵管 85.7  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、卵巣 74.8  $\mu\text{g}/\text{g}$  の CZX 濃度を示した。

考察：新しいセファロスポリン系抗生物質 CZX を子宮筋腫患者に投与した結果、産婦人科領域感染症から分離される多數の菌種の発育を阻止し得る濃度の薬剤濃度および濃度維持が認められ、本剤は婦人性器感染症および手術後感染予防に対し、充分な臨床効果が期待できるものと思われる。

#### 98. Ceftazidime の婦人体内移行

青河寛次  
斜里健康保険病院産婦人科  
杉山陽子  
近畿母児感染症センター

セフェム系抗生物質の婦人体内移行に関する研究の一環として、Ceftazidime 静脈内投与の体内動態を検討したので報告する。

研究方法：1. 婦人科開腹手術：27例、子宮癌手術：6 例に対し本剤 1.0 g/60 min 点滴静注し、また、分娩時：19 例に対し本剤 0.5 g/3 min, one shot 静注した。

2. 負荷個体の血中濃度を対照として、子宮・子宮附属器などの諸臓器、骨盤死腔液および臍帯血・羊水への移行濃度を追求した。

3. 体内濃度測定には、*P. mirabilis* ATCC 21100 を被検菌とする Cup 法を用いた。

4. 測定成績は、薬動力学的解析を行なった。

研究成果：1. Ceftazidime 静脈内投与時、その諸体

内移行は速やかであり、血中濃度と相関傾向を示す場合が多い。

2. その血中濃度は、two compartment model により解析でき、性器内濃度測定群では、AUC ; 202.3  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ,  $T/2$  ; 2.16 hr である。

3. 婦人性器内諸濃度は、one compartment model により解析でき、AUC ; 21.4~33.7  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ,  $T/2$  ; 1.26 ~1.39 hr であり、それぞれの simulation curve を提示できた。

4. 骨盤死腔液内濃度は、two compartment model で解析でき、 $C_{\max}$  ; 13.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , AUC ; 95.9  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ,  $T/2$  ; 4.72 hr である。

5. 脍帯血中濃度は、 $C_{\max}$ , 17.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , AUC ; 47.7  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ,  $T/2$  ; 1.35 hr である。

結び：Ceftazidime の婦人体内移行は良好であり、臨床応用上注目される。

## 99. 周産期における fosfomycin sodium の体内動態ならびに新生児に及ぼす影響

高畠 弘・古川 雄一

都立台東病院産婦人科

土屋 裕行・石飛アミ子

都立台東病院小児科

妊娠中毒症、糖尿病、胎盤機能不全の無い周産期妊婦 22 例に FOM-Na 2 g one shot 5 分間静注後の母体静脈血、臍帯静脈血、羊水中、新生児静脈血中濃度を測定し解析した。

母体静脈血清中濃度：5 分後 214.4, 15 分後 139.2, 30 分後 119.6, 1 時間後 66.4, 2 時間後は 17.7~37.2, 4 時間後でも 28.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  という高値を示し、各実測値と理論濃度との間には大きな解離は認められずよく一致し、 $T_{1/2}$  は 3.02 hr であった。臍帯静脈血清中濃度：全体として実測値が理論値を上回るような傾向がみられるが、5 分後で既に 31.2, 30 分後 20.1, 1 時間後では 18.1, 2 時間後 10.0~27.5, 4 時間後 77.3, 5 時間24分後でも 14.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  という濃度が得られた。羊水中濃度：羊水中には 30 分後から出現し、6.6, 1 時間後 49.0, 2 時間後 24.8~37.3, 4 時間後 31.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  である。以上三者の体液中濃度は可成りの高値を示し長時間体液中に留る傾向がみられる。新生児静脈血清中濃度：投与後 46 分 3.12, 6 時間位迄は比較的高値を示し、それ以降ではやや下がる傾向がみられるが、20 時間 35 分後 18.9, 24 時間後でも 1.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、母体に投与された本剤はよく新生児にも移行することが判明した。

以上の実験から FOM-Na の分子量が 182.02 と小さいので、胎盤の通過性が良好であるためと考える。FOM-Na 母体投与の新生児に及ぼす影響：一部の新生児の末梢血、腎、肝機能について検討を加えたが、RBC, Hb, WBC, Ht, Pl, Ret に特に異常値を見出すことなく、BUN, serum creatinine にも異常なく total & direct bilirubin, GOT, GPT, LDH, Al-P, LAP,  $\gamma$ -GTP なども、新生児期の肝機能未熟性を考慮すると、特に異常値が発現しているとはいえないと考える。

## 100. 耳鼻咽喉科領域における Ceftizoxime の血中濃度および組織内移行

小林仁和・北村久雄・宮国泰明

田中弘之・片岡真吾・藤村尚子

加藤太二

島根医科大学耳鼻咽喉科

新しいセフェム系抗生素である CZX の耳鼻咽喉科領域における予防的化学療法に対する有用性を検討するために、点滴静注時の組織内濃度（上頸洞粘膜、口蓋扁桃）および血清中濃度の測定を行なった。慢性副鼻腔炎（23 剖）、慢性扁桃炎（44 剖）で手術を施行した症例を対象とした。CZX 2 g を手術施行前 1~5 時間に点滴静注（30 分）し、摘出した上頸洞粘膜、口蓋扁桃組織のうち約 1 g を採取し、濃度測定を行なった。また組織摘出時に末梢血を採取し、血清中濃度もあわせて測定した。濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた disc 法によった。血清中濃度は、上頸洞粘膜、口蓋扁桃組織とともに従来報告されている CZX の血清中濃度にはほぼ一致した。組織内濃度、組織内移行率とともに上頸洞粘膜は口蓋扁桃組織よりも、比較的高い値を示した。組織内移行率は上頸洞粘膜約 40%，口蓋扁桃組織約 20% を示しており、上頸洞粘膜の方が大であった。また移行率は剥出時間に関係なく上頸洞粘膜、口蓋扁桃組織ともほぼ一定であった。上頸洞粘膜、口蓋扁桃の組織内濃度は耳鼻咽喉科領域の主な起炎菌（黄色ブ菌、クレブシェラ、化膿性連鎖球菌、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌）の 80% 阻止濃度をほとんどが上回っており、術後の感染予防として有用と思われた。

## 101. 頭頸部外科領域における Ceftizoxime (CZX) の基礎的検討

樋渡章二・仁瓶誠五・藤原隆行

大八木章博・新木 隆・松本 健

大阪赤十字病院耳鼻咽喉科

CZX の組織移行性の検討を行なった。対象は頭頸部

	耳下腺	頸下腺	前頭筋	甲状腺	舌
組織内濃度の回帰式	$C = 15.6 e^{-0.0001 t}$	$C = 16.1 e^{-0.0001 t}$	$C = 25.5 e^{-0.0001 t}$	$C = 14.2 e^{-0.0001 t}$	$C = 26.8 e^{-0.0001 t}$
相関係数	0.84	0.89	0.82	0.51	0.86
最高組織内濃度 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	15.6	16.1	25.5	14.2	26.8
半減期 (hr)	1.96	1.75	1.59	2.97	1.30
組織内濃度 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	2 hr. 後 4 hr. 後	8.5 2.8	7.2 2.4	10 4.4	8.9 4.5
					2.0

腫瘍摘出術あるいは頸部郭清を施行した症例で内訳は耳下腺 18 例、頸下腺 16 例、前頭筋 18 例、甲状腺 11 例、舌 6 例である。投与法は CZX 1 g を術前または術中に one shot 静注とし、組織採取と同時に採血し、検定菌に *B. subtilis* ATCC 6633 を用いて Bioassay 法によって血清および組織内濃度を測定した。測定された各濃度は open two compartment model に従うものと仮定して各濃度の回帰曲線を作製し、この回帰曲線をもとに表に示したような推定値を得た。

また、各組織内濃度対血清中濃度比を百分率で示すと、2 hr. 後 30%~48%，4 hr. 後 45%~56% であった。以上の結果を CZX の抗菌力と併せ考えると、CZX は頭頸部外科領域の感染症・術後感染に対して非常に有用な薬剤であると考える。

## 102. 静注抗生素 (Cefmenoxime) の熱傷水疱液への移行

西崎 昭・青山 久・井沢洋平

社会保険中京病院熱傷センター

熱傷患者を対象に Cefmenoxime (CMX) の熱傷創面への移行を熱傷水疱液等の滲出液をモデルとして調べた。

### 1) 水疱液中 CMX 濃度の用量依存性

10 名の熱傷患者に CMX 25 mg/kg, 50 mg/kg 量を 1 時間点滴静注法にて投与し用量依存性を検討した。水疱液中濃度の解析は血清中と水疱液中で直接薬物の授受のある two-compartment を想定し行なった。 $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , みかけの移行率 (F) は、25 mg/kg 投与群では順次 1.65 hr, 16.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.81, また、50 mg/kg 投与群では 1.53 hr, 39.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.88 となり、AUC 値は 25 mg/kg 投与群を 1 とした際 50 mg/kg 投与群では 2.42 となり、水疱液中の CMX 濃度に用量依存性が示唆された。

### 2) CMX の投与法の違いによる水疱液への移行

熱傷患者に CMX を投与する際、同量 (50 mg/kg) を one shot 静注、1, 3, 6 時間点滴静注と投与法を変え、

水疱液への移行性を比較した。最高水疱液中濃度は 1 時間点滴静注 > 3 時間点滴静注 = one shot 静注 > 6 時間点滴静注の順に高値が得られ、AUC 値にて比較した際と同様の結果となっていた。

### 3) 热傷患者各種滲出液への CMX の移行

熱傷創面滲出液、植皮手術時の皮膚創離部滲出液、熱傷水疱液への CMX の移行を one shot 静注法にて調べた。各滲出液濃度を薬動力学的に解析し、 $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , F を算出したところ、皮膚創離部滲出液、水疱液、創面滲出液の順に  $t_{max}$  は順次 1.35 hr, 1.45 hr, 2.07 hr,  $C_{max}$  は 34.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 21.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 19.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , F 値は 0.46, 0.41, 0.27 となり皮膚創離部滲出液にて若干の高値が得られたものの各動態はほぼ同じであった。

## 103. Cefmenoxime(CMX) の血中および前立腺組織への移行

片岡喜代徳・金子茂男・栗田 孝

近畿大学医学部泌尿器科

慢性細菌性前立腺炎および前立腺摘除術の術後感染に対する Cefmenoxime(CMX) の有用性を調べる目的で、CMX の血清内濃度と前立腺組織内移行について検討したので報告した。

TUR-P または恥骨後式前立腺摘出術を受けた前立腺肥大症患者 25 名と前立腺腫瘍患者 1 名を対象とした。患者を 5 群にわけ、CMX 2 g を 1 時間で点滴静注し、点滴終了時に採血した後、I 群は点滴開始時から 1 時間後、II 群は 1.5 時間後、III 群は 2 時間後、IV 群は 3 時間後、V 群は 5 時間後に前立腺組織を採取し、同時に再び採血を行なった。これら 26 症例の血清内濃度と前立腺内濃度の薬動力学的解析を行なった結果、血清内濃度は点滴終了時に最高濃度 124  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に達し、以後 1.07 時間の半減期で漸減していくことが明らかとなった。また前立腺内濃度は血清内濃度より 10 分遅れて最高濃度 35.7  $\mu\text{g}/\text{g}$  に達し、その後血清内濃度と類似の減少過程をたどることが明らかになった。

また、前立腺組織内濃度を血清内濃度で割った CMX

の前立腺組織内移行度は平均 0.45 で、血清内濃度に依存せずほぼ一定であった。さらに、CMX の組織内移行度は前立腺の組織型、すなわち、腺性、線維筋注、両者の混合、前立腺腫瘍の間には差異は認められなかった。しかし、前立腺重量が大きくなると、組織内移行度は低下する傾向がみられた。

今回の成績をそのまま前立腺炎や前立腺摘除術の術後感染にあてはめることはできないが、CMX の各種細菌に対する抗菌力と前立腺組織内移行度からみて、これらの感染に対して CMX は非常に有用な薬剤と考えられた。

#### 104. DL-8280 の前立腺組織ならびに前立腺液移行

古川正隆・水野全裕・沖宗正明

宮田和豊・赤沢信幸・公文裕巳

大森弘之

岡山大学泌尿器科

目的：新しいピリドンカルボン酸系経口剤 DL-8280 の前立腺組織ならびに前立腺液への移行について検討した。

方法：前立腺肥大症手術患者を対象とし、DL-8280 を腺腫摘出 2.5 時間前に、100, 200, 400 mg を各々 5 例に経口投与し、前立腺組織移行、特にその用量依存性を検討した。濃度測定は、*E. coli* KP を検定菌として bioassay で行なった。前立腺移行については健常人ならびに慢性前立腺炎患者を対象とし、200 mg 経口投与 1.5 時間、2.5 時間、4 時間後に同様に測定した。

結果と考察：前立腺組織内濃度 (Pt) の平均値は 100 mg 群  $1.35 \mu\text{g/g}$ , 200 mg 群  $3.93 \mu\text{g/g}$ , 400 mg 群  $8.95 \mu\text{g/g}$  と極めて良好な移行を示し、明らかな用量依存性を認めた。血液濃度 (S) との比 (Pt/S) はそれぞれ、1.79, 1.68, 1.84 とほぼ同じ値であり血中濃度と平行した組織移行性を示した。200 mg 投与における前立腺液内濃度 (Pf) は、1.5 時間群  $3.79 \mu\text{g/ml}$ , 2.5 時間群  $2.53 \mu\text{g/ml}$ , 4 時間群  $2.02 \mu\text{g/ml}$  であり、2.5 時間での液内濃度は、同時間での組織内濃度に比して若干低値を示したが、血清濃度も同様に低値であり、対象群間の腎機能の差に基づく薬剤の体内動態の差を反映したものと考えられ Pf/S は 1.92 で Pt/S と差を認めなかつた。したがって、本剤は前立腺組織・液ともにほぼ同様の高い移行性を示し、抗菌力も優れていることから、前立腺炎の治療薬として、大いに期待しうる薬剤と考えられた。

#### 105. Cefmenoxime (CMX) の前立腺および膀胱壁移行

宮川征男・後藤甫・中下英之助

福田和夫・濱本隆一・井上明道

三宅茂樹・西田秀樹・中村勇夫

馬野育次

鳥取大学泌尿器科

Cefmenoxime (CMX) の前立腺および膀胱壁組織への移行性を検討した。開放手術を行なった 42 例の前立腺肥大症患者を対象とした。各症例に CMX 1 g を静注し、一定時間後に膀胱壁の一部とともに前立腺腫瘍を摘出した。CMX 投与後摘出までの時間は 30 分、1, 2, 3, 4, 5 時間のいずれかを目標とした。また CMX 投与後経時に血液の採取も行なった。これらの組織の一部および血液（血清）は一旦凍結保存した後 CMX 濃度測定に供した。

濃度測定は武田薬品工業（株）中央研究所で、*E. coli* NIHJ JC-2 を試験菌とする Agar-well 法で行なわれた。

前立腺組織および膀胱壁中濃度は血中濃度と良く相関した。血中濃度半減期は 1.41 時間、前立腺組織内濃度は最高濃度 ( $C_{\max}$ )  $35 \mu\text{g/g}$ 、最高濃度到達時間 ( $t_{\max}$ ) 0.41 時間、血中よりのみかけの移行率 (F) 0.55、また膀胱壁中濃度は  $C_{\max} 62 \mu\text{g/g}$ ,  $t_{\max} 0.37$  時間、F 0.90 であった。

以上の結果は CMX の前立腺および膀胱壁組織への移行が優れていることを示すと考えられる。

#### 106. CPZ の泌尿生殖器への移行について

夏目紘・金井茂・山本雅憲

名古屋第一赤十字病院泌尿器科

CPZ の尿路性器感染症に対する有効性を検討するため、手術前 CPZ 2 g を one shot 静注し摘出臓器内の CPZ 濃度と同時に血清濃度を測定した。組織および血清は凍結保存し、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた Disc 法にて、東京クリニカルラボラトリにて CPZ 濃度を測定した。

(1) 腎切石術 2 例、腎摘 2 例で投与後 30~80 分で血清  $100\sim159 \mu\text{g/ml}$ 、腎組織  $79.5\sim311 \mu\text{g/g}$  で対血清比  $72.3\sim195\%$  であった。腎周囲脂肪組織でも 80 分で  $22.3\sim23.1 \mu\text{g/g}$  を示し、対血清 20% 以上であった。

(2) 前立腺癌の除睾術症例で睾丸では 30~60 分で  $47.3\sim49.1 \mu\text{g/g}$  で対血清  $31.5\sim35.1\%$  であった。

副腎丸では 30~60 分で 80.0~95.8  $\mu\text{g}/\text{g}$  で対血清 57.1~68.9% で、臍丸のはば 2 倍の移行をみた。

(3) 膀胱全摘 7 例、膀胱切石 2 例から組織を採取したが、膀胱粘膜、筋層とも移行は良く、40~90 分で対血清比 40~90% を認め、同時に膀胱周囲脂肪組織でも 20~30% の移行をみた。

(4) BPU の前立腺摘出術 5 例と膀胱全摘の前立腺 5 例で測定した。

BPU では 80~90 分で血清 70.6~126  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、組織は 26.9~44.9  $\mu\text{g}/\text{g}$  で対血清比 22.0~44.5% をみた。

膀胱全摘 5 例では 40~90 分で対血清比は、ほぼ 40% 台であった。

以上より、CPZ 2 g 静注時の泌尿生殖器への移行は良好であるという結果を得たが、経時的变化をみると上では偏りがあるので、今後検討したい。

#### 107. Cefroxadine の乳癌手術創浸出液移行について

上田隆美・藤本幹夫・酒井克治  
大阪市立大学医学部第二外科学教室

我々は乳癌根治術後症例に Cefroxadine (以下 CXD と略す) 500 mg を食後に経口投与させたのち、CXD の創部浸出液中ならびに血清中濃度を経時的に測定し、比較検討したので報告する。

対象は乳癌で根治的乳房切断術を施行した 4 例で、測定日は術後患者の創内浸出液が血性でなくなった術後 6~8 日目とした。浸出液採取方法は、手術終了時に創内へ挿入しておいたドレーンと術後持続吸引用のリリアパックの間に気管吸引用キットを使用することにより経時に採取した。すなわち食直後 CXD 500 mg を内服させた後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間目の浸出液および血清中濃度を測定した。測定方法は薄層カラム法にて行ない、検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を用い、血清の標準曲線は Monitrol I を、浸出液の希釈には 0.1 M phosphate buffer を用いた。測定結果では、血清中濃度は投与後 30 分で平均 0.69  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、1 時間後平均 5.17  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 時間後平均 14.31  $\mu\text{g}/\text{ml}$  のピーク値を示したのち漸減し、3 時間後平均 11.22  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4 時間後平均 9.77  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示した。一方、創部浸出液移行では 1 時間後に平均 0.11  $\mu\text{g}/\text{ml}$  が認められ、その後ゆるやかに増加し、2 時間後平均 1.43  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3 時間後平均 3.23  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4 時間後には平均 5.60  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示した。また、血中濃度に対する浸出液中濃度の比では 1 時間値で 2.2~5.3%，平均 1.9%，2 時

間値で 1.5~16.2%，平均 8.0%，3 時間値で 2.5~61.7%，平均 32.1%，4 時間値で 5.0~88.9%，平均 52.0% となり、症例間のばらつきはあるものの CXD の創部浸出液移行は良好であると考える。一方、CXD の臨床分離株に対する感受性分布では、10<sup>4</sup> 個接種の場合、MIC のピーク値は *S. aureus* が 3.18  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*S. epidermidis* では 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にあり、しかも今回我々が測定した浸出液中 CXD 濃度はこれら MIC を超えていることより、本剤の浅在性化膿性疾患に対する有用性が示唆される。

#### 108. Cefoperazin の骨髓血への移行について

藤川重尚・瀬戸洋一・浅野頼子  
高木治樹・広瀬俊一郎・稻次征人  
大庭 健

大阪赤十字病院整形外科

整形外科領域における骨・関節手術に際し、一たん感染を起すと、その術後成績は極端に不良となり、またその処置が極めて困難になるので、感染防止には日々の努力が払われるとともに、骨および骨髓内への抗生素の移行動態についても大きな关心と興味をもたざるを得ない。

今回、我々は股関節全置換術・人工骨頭置換術・大量骨骨接合術などを行なった 20 例について、あらかじめ CPZ 2.0 g を静注投与し、その後、術中に骨切開部位の海綿骨から流出した骨髓血および同時刻の末梢血を採取し、これら血液中に含まれる CPZ の濃度を、paper-disk 法により測定し、CPZ の骨髓血への移行動態に関する次の知見を得た。

1. CPZ の末梢血中濃度は、投与直後に最高濃度を示し、時間の経過とともに血中濃度は減少するが、投与後 240 分経過した時点においても 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$  前後の血中濃度を示す。

2. CPZ 投与後 30 分以内に骨髓血中濃度は末梢血中濃度を超える、CPZ は投与後比較的短時間に骨髓血へ移行する。

3. 経時的骨髓血中濃度が末梢血中濃度を超えた症例の比率は CPZ 投与後 15 分・33%，30 分・100%，60 分・100%，120 分・100%，180 分・60%，240 分・60% で CPZ 投与後極めて早い時点から全例において骨髓血中濃度は末梢血中濃度よりも高値を示し、この現象は投与後 150 分を経過しても 70% 以上に認められた。

4. 臨床分離株に対する CPZ の MIC 分布成績を考え合わせると、CPZ 1 回 20 g 投与は術後感染防止に

めの臨床用量として充分と考えられる。

### 109. Ceftizoxime(Epocelin<sup>®</sup>) の骨組織移行に関する基礎的・臨床的検討

橋本賢二・中村一彦・中野健介

吉増秀實・塩田重利

東京医科歯科大学歯学部第一口腔外科学教室

三澤常美

山梨医科大学歯科口腔外科学

Ceftizoxime (CZX) は、第 3 世代のセファロスボリソ系抗生物質で、その生体内分布についての報告はあるが、骨組織とくに頸骨への移行についての報告は少ない。今回、われわれは基礎的に DDY マウスを用い、また臨床的に各種疾患の手術材料を用い、CZX の骨移行について調べたので報告した。

DDY マウス（雄、体重 15 g）に CZX 20 mg/kg を腹腔内に注射し、30, 60, 90, 120 分後に各群 5 匹を屠殺し、血液、頸骨を取り、試験菌として *B. subtilis* ATCC 6633 と *E. coli* NIHJ JC-2 を用い、Disc 法による Bioassay 法にて濃度測定した。臨床的には頸骨切除予定患者において 1.0 g または 2.0 g one shot 静注し、30, 60, 120, 180 分後および頸骨摘出時に採血し同一方法にて測定した。

結果：DDY マウスの血中濃度は 30 分値 9.93  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、60 分値 4.73  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、90 分値 1.64  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、120 分値 1.06  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、頸骨内濃度は 30 分値 7.16  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、60 分値 4.48  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、90 分値 3.26  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、120 分値 0.99  $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。臨床的には 1.0 g 投与群（10 例）では、血清濃度 30 分値 45.69  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、60 分値 31.06  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、120 分値 19.20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、180 分値 13.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、2.0 g 投与群（8 例）では、30 分値 107.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、60 分値 62.64  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、120 分値 36.62  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、180 分値 22.06  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

頸骨内濃度は 1.0 g 投与群では、30 分値 11.6  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、60 分値 2.6  $\mu\text{g}/\text{g}$  であり、2.0 g 投与群では、30 分値 4.8  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、60 分値 3.6  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、120 分値 2.90  $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。

これらの結果から歯性の頸骨感染症が多い口腔領域において、CZX はその抗菌スペクトラムの広さや  $\beta$ -lactamase に安定で多剤耐性に対しても強い抗菌力を示すことなどから、有用な薬剤と思われた。

### 110. 術後感染症に対する Cefoperazone と Cefotiam の二重盲検法による薬効比較試験

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美

大阪市立大学第二外科

由良二郎・品川長夫・石川周  
名古屋市立大学第一外科

石引久弥・相川直樹  
慶應義塾大学外科

中山一誠  
日本大学第三外科

日笠順則・谷村弘  
京都大学第二外科

田中恒男  
東京大学保健管理学教室

葛西洋一・中西昌美  
北海道大学第一外科

早坂滉・白松幸爾  
札幌医科大学第一外科

鮫島夏樹・池田康一郎  
旭川医科大学第一外科

小野慶一・佐々木睦男  
弘前大学第二外科

塚本長  
山形大学第一外科

中村卓次・長嶋起久雄  
群馬大学第一外科

柏井昭良  
自治医科大学消化器外科

田島芳雄・門脇淳  
独協医科大学第二外科

尾本良三・小林正幸  
埼玉医科大学第一外科

佐藤博・佐藤裕俊・奥山和明  
千葉大学第二外科

城所 伸・渡部洋三・近藤慶一郎  
順天堂大学第一外科

長尾房大・大塚明夫

東京慈恵会医科大学第二外科

土屋周二・杉山貢・衛藤俊二

横浜市立大学第二外科

渡辺弘・生田目公夫・岡村隆一郎

聖マリアンナ医科大学第一外科

飯田太・宮川信

信州大学第二外科

藤巻雅夫・田沢賢次

富山医科大学第二外科

山本貞博・竹重言人・加藤健一

愛知医科大学第一外科

小玉正智・塩貝陽而

滋賀医科大学第一外科

橋本勇・能見伸八郎・山岸久一

京都府立医科大学第二外科

寺本滋・小松原正吉

福田和馬・曾我浩之

岡山大学第二外科

香月武人・島山俊夫

宮崎医科大学第一外科

西満正・愛甲孝

鹿児島大学第一外科

**目的：**術後感染症に対する Cefoperazone (CPZ) の有効性および安全性について対照薬剤 Cefotiam(CTM) と二重盲検法により比較検討した。

**方法：**全国 27 基幹病院で術後創感染 (A 層) と術後腹腔内および死腔感染 (B 層) の症例を対象とし、CPZ, CTM をそれぞれ 1g×2 回/日で A 層では 7 日間、B 層では 14 日間点滴投与した。

**成績および考察：**総症例 267 例中、除外・脱落症例 41 例を除く 226 例を解析対象とし (有用性判定は 227 例)、副作用の検討では 266 例を対象としたが、背景因子については、一部の項目で差があったが問題となる偏りはなかった。効果判定委員会による総合臨床効果は、A 層で CPZ 群 95.1% (58/61), CTM 群 80.8% (42/52), B 層で CPZ 群 84.7% (50/59), CTM 群 53.7% (29/54) の有効率で A・B 層とも有意差を認めた。しかし CTM の非適応菌が検出された症例を除いて評価した場合の総合臨床効果は、A 層で CPZ 群 95.1% (39/

41), CTM 群 88.6% (31/35), B 層で CPZ 群 91.9% (34/37), CTM 群 65.6% (21/32) の有効率で、B 層で Fischer の直接確率計算法で有意差が認められたが、U 検定では有意の差はなかった。

細菌学的効果の消失率は A 層で CPZ 群 78.4% (29/37), CTM 群 55.6% (15/27), B 層で CPZ 群 60.7% (17/28), CTM 群 37.5% (6/16) で A・B 層とも差が認められなかった。

副作用発現例は、A・B 層合わせて CPZ 群 4 例、CTM 群 5 例であり、臨床検査値異常発現例は、CPZ 群 8 例、CTM 群 11 例であった。主治医による有用性判定においても総合臨床効果と同様の成績が得られたが、A 層では有意差が認められなかつた。

以上の成績より、CPZ は術後感染症の治療薬として有用性の高い薬剤であると考えられた。

### 111. TA-058 の化膿性中耳炎に対する薬物評価

SBPC との比較対照試験

馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

岩沢武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

河村正三

順天堂大学耳鼻咽喉科

三辺武右衛門

関東通信病院耳鼻咽喉科

水越治

京都府立医科大学耳鼻咽喉科

松永亨

大阪大学耳鼻咽喉科

原田康夫

広島大学耳鼻咽喉科

大山勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

田中恒男

東京大学保健学科(コントローラー)

**目的：**新規半合成ペニシリン剤 TA-058 の化膿性中耳炎に対する有効性、安全性、有用性を評価するために SBPC を対照薬とする well controlled study を全国 47 施設の研究機関の協力により実施した。

方法：化膿性中耳炎（急性、慢性の急性増悪、慢性）に罹患し来院した 16 歳以上の患者を対象とし、TA-058, SBPC とともに 1 回 1g を 1 日 2 回静注にて 7 日間投与した。

結果：総症例 187 例のうち除外・脱落を除いた 160 例 (TA-058 群 83 例, SBPC 群 77 例) を解析対象とした。また安全性については 183 例 (TA-058 群 93 例, SBPC 群 90 例) について検討した。

全解析対象例の臨床効果では主治医判定、委員会判定は各々 TA-058 群 68.3% (56/82), 68.3% (56/82), SBPC 群 46.8% (36/77), 53.4% (39/73) の有効率、急性中耳炎の解析対象例 33 例では TA-058 群 85.0% (17/20), 90.0% (18/20), SBPC 群 69.2% (9/13), 69.2% (9/13) の有効率、慢性中耳炎急性増悪症の解析対象例 96 例では TA-058 群 72.3% (34/47), 74.5% (35/47), SBPC 群 41.7% (20/48), 51.1% (23/45) の有効率、慢性中耳炎の解析対象例 31 例では TA-058 群 33.3% (5/15), 20.0% (3/15), SBPC 群 43.8% (7/16), 46.7% (7/15) の有効率であり、主治医判定および委員会判定ともに全症例ならびに慢性中耳炎急性増悪症で TA-058 群が有意に優る傾向が認められた。また細菌学的效果については TA-058 群の消失率（消失+菌交代）は 65.0% (52/80), SBPC 群 54.2% (39/72) であり、両群間に有意差はなかった。一方、副作用が認められた症例は TA-058 群 1 例 (1.1%, 1/93), SBPC 群 3 例 (3.3%, 3/90) であった。

結論：以上の成績から TA-058 は化膿性中耳炎に対し、有用性の高い薬剤であると結論した。

## 112. 化膿性中耳炎に対する DL-8280 の薬効評価

### Pipemidic acid との二重盲検比較試験

馬場駿吉, 他

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

岩沢武彦, 他

札幌通信病院耳鼻咽喉科

河村正三, 他

順天堂大学耳鼻咽喉科

水越治, 他

京都府立医科大学耳鼻咽喉科

大山勝, 他

鹿児島大学耳鼻咽喉科

田中恒男

東京大学保健学科

(研究参加施設 54 施設)

目的：DL-8280 は合成の経口抗真菌剤であり、各種感染症に対する有用性については既に報告されている。今回、化膿性中耳炎（急性、慢性の急性増悪症、慢性）に対する本剤の有効性と安全性を検討する目的で、Pipemidic acid (以下 PPA と略) を対照薬とする二重盲検比較試験を実施した。

方法：1982 年 11 月から 1983 年 5 月までに全国 54 施設に来院した化膿性中耳炎患者のうち 16 歳以上の成人を対象とした。投与量は DL-8280 600 mg/日（以下 DL 群）あるいは PPA 2 g/日（以下 PPA 群）で、投与期間は 7 日間とした。

結果：解析対象例は急性化膿性中耳炎 71 例、慢性化膿性中耳炎の急性増悪症 127 例、慢性化膿性中耳炎 76 例、総計 274 例で、両群間に有意な差が認められたのは次のとおりである。

1) 委員会判定による著効率では、DL 群 136 例中 50 例 (38.2%), PPA 群 138 例中 35 例 (25.7%) で DL 群が有意に優れていた ( $P < 0.05$ )。

2) 急性化膿性中耳炎における委員会判定の有効率では、DL 群 42 例中有効以上 33 例 (80.5%), PPA 群 29 例中有効以上 17 例 (60.7%) で DL 群が有意に優れていた ( $P < 0.05$ )。

なお安全性に関しては、DL 群 145 例中 8 例 (5.5%), PPA 群 146 例中 8 例 (5.5%) に副作用が発現したが、その程度は軽度であり、両群間に有意差は認められなかった。

## 113. 急性単純性膀胱炎に対する AT-2266 の薬効評価

### Pipemidic acid との比較検討

河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

岸洋一・新島端夫

東京大学泌尿器科

河村信夫・大越正秋

東海大学泌尿器科

守殿貞夫・石神襄次

神戸大学泌尿器科

赤澤信幸・大森弘之

岡山大学泌尿器科

上野一恵

岐阜大学嫌気性菌実験施設

田中恒男

東京大学保健学科

ビリドンカルボン酸系の新経口合成抗菌剤 AT-2266 (AT) の尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、急性単純性膀胱炎を対象に、Pipemidic acid (PPA) を对照薬とした二重盲検法による比較検討を行なった。

AT は 1 回 100 mg, PPA は 1 回 250 mg をいずれも毎食後に 1 日 3 回、7 日間投与し、UTI 薬効評価基準に従い、3 日目に臨床効果を判定したが、参考として 7 日目にも効果判定を行ない、また 7 日目に著効の症例については 1 週間の休薬後に再発の有無を検討した。

患者条件に適合した AT 投与群の 117 例、PPA 投与群の 111 例について 3 日目の臨床効果を判定したが、両群の背景因子には差を認めず、総合臨床効果は AT 投与群で 著効率 84.6%、有効率 100% と、PPA 投与群の著効率 64.0%、有効率 93.7% より有意に高く、細菌消失率も AT 投与群で 99.2% と、PPA 投与群の 90.1% より有意に高かった。

7 日目における効果は AT 投与群の 81 例、PPA 投与群の 77 例について検討されたが、やはり AT 投与群の著効率が 93.8%、有効率 100% と、PPA 投与群の著効率 77.9%、有効率 94.8% より有意に高かった。また再発は AT 投与群の 45 例中 4 例 (8.9%)、PPA 投与群の 36 例中 3 例 (8.3%) に認められたが、両群間に差はなかった。副作用発現率は AT 投与群で 4.3%、PPA 投与群で 5.1% であり、差を認めなかった。

以上の成績より AT は急性単純性膀胱炎の治療に際し有用な薬剤と考えられた。

#### 114. 複雑性尿路感染症に対する AT-2266 と Pipemidic acid (PPA) の二重盲検法による比較臨床検討

守殿貞夫・石神襄次

神戸大学泌尿器科

河村信夫・大越正秋

東海大学泌尿器科

河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

赤澤信幸・大森弘之

岡山大学泌尿器科

妹尾康平・百瀬俊郎

九州大学泌尿器科

中牟田誠一・熊澤淨一

佐賀医科大学泌尿器科

上野一恵

岐阜大学嫌気性菌実験施設

田中恒男

東京大学保健学科

複雑性尿路感染症に対して、AT-2266 (AT) 200 mg/回 × 3 回、Pipemidic acid (PPA) 500 mg/回 × 4 回の投与方法で 5 日投与し、UTI 薬効評価基準に従い両薬剤の薬効評価を行なった。

総投与症例は 348 例で、臨床効果判定は、AT 群 129 例、PPA 群 121 例について行なわれた。

総合臨床効果は、AT 群の有効率 75.9%、PPA 群 47.9% であり、AT 群は PPA 群より有意に優れていた。UTI 群別でも、第 1 群、第 4 群、第 6 群にて有意に優れていた。細菌学的効果についても、AT 群の消失率は 89.4%、PPA 群 68.2% であり、AT 群の方が有意に優れていた。なお、背景因子の内、性別、*E. coli* 分離株数、MIC 分布において両群間に差が認められたので、Mantel-Haenszel 法による補正検定を行なったが、総合有効率、UTI 群別、細菌学的効果のいずれについても AT 群が PPA 群より有意に優れていた。

副作用は AT 群 171 例中 3 例 (1.8%)、PPA 群 171 例中 3 例 (1.8%) で両群に差はなく、発現した症状も重篤なものは認められなかった。臨床検査値異常は AT 群 8 件、PPA 群 17 件であり、重篤なものはなかった。

主治医判定による臨床効果、有用性についても、補正検定を行なっても AT 群の方が PPA 群より有意に優れていた。

#### 115. 急性単純性膀胱炎に対する DL-8280 の臨床評価

Pipemidic acid との二重盲検比較試験

石神襄次・守殿貞夫・原田益善

神戸大学泌尿器科

宮崎重・高崎登

大阪医科大学泌尿器科

百瀬俊郎・妹尾康平

伊東健治・河野博巳

九州大学泌尿器科

坂本公孝・宮崎良春  
福岡大学泌尿器科

熊澤淨一・中牟田誠一  
佐賀医科大学泌尿器科

石澤靖之・長田幸夫  
宮崎医科大学泌尿器科

田中恒男  
東京大学保健学科

永山在明・飯田恭子  
佐賀医科大学微生物学

**目的：**新合成抗菌剤 DL-8280 (以下, DL と略す) の急性単純性膀胱炎に対する有効性、安全性、有用性、および再発防止効果を検討するため Pipemidic acid (以下, PPA と略す) を対照とする二重盲検比較試験を実施した。

**対象、方法：**1982 年 12 月より 1983 年 6 月までの間に試験参加 46 施設の泌尿器科を受診し、急性単純性膀胱炎と診断され、UTI 薬効評価基準（第 2 版）の条件に合致する患者を対象とした。投与方法として、DL は 1 日 300 mg, PPA は 1 日 750 mg を各々 3 回分服とし、ダブルダミー法による二重盲検法を用いた。投薬期間は 7 日間で、さらに 7 日間治療終了 7 日後の再発検討のため乳糖偽薬を投与した。再発症例について検討した。効果の判定は UTI 薬効評価基準に準じて行ない、再発判定については、UTI 薬効評価基準追加暫定案 (57 年 10 月) に準じて行なった。

**成績：**総症例は 320 例で、除外例を除いた 263 例 (DL 群 134 例, PPA 群 129 例) で有効性の評価を行ない、安全性評価は 311 例 (DL 群 155 例, PPA 群 156 例) で行なった。3 日目判定では、DL 群が著効率 69.9%，有効率 99.2%，PPA 群が著効率 51.3%，有効率 96.6% で DL 群が PPA 群に比べ有意に優れる成績であった ( $P < 0.01$ )。7 日目判定では、DL 群が著効率 90.7%，有効率 100%，PPA 群が著効率 74.3%，有効率 98.2% で、DL 群が PPA 群に比べ有意に優れる成績であった ( $P < 0.01$ )。再発判定では、UTI(案) 判定では両群間に有意差は認められなかった。副作用は DL 群に 11 例 (7.1%)、PPA 群に 5 例 (3.2%) 認められたが、両群間に有意差は認められず、消化器症状が主であった。また、臨床検査値にも特に異常は認められなかつた。以上の結果から DL-8280 は 1 日量 300 mg で PPA の 750 mg と比べて急性単純性膀胱炎に対して、有用性の高い薬剤であると評価された。

## 116. 複雑性尿路感染症に対する DL-8280 の薬効評価

Pipemidic acid との二重盲検比較試験

岸洋一・新島端夫  
東京大学泌尿器科

大森弘之  
岡山大学泌尿器科

田中啓幹  
川崎医科大学泌尿器科

藤田幸利  
高知医科大学泌尿器科

出口浩一  
東京総合臨床検査センター研究部

小川暢也  
愛媛大学薬理学

**目的：**複雑性尿路感染症に対する DL-8280 (DL) の薬効と安全性を客観的に評価する目的で、Pipemidic acid (PPA) を対照とした二重盲検比較試験を行なった。

**方法：**東京大学、岡山大学、川崎医科大学、高知医科大学およびそれらの関連施設 23 施設の泌尿器科を受診した複雑性尿路感染症患者を対象とした。DL 1 回 200 mg, 1 日 3 回、PPA 1 回 500 mg, 1 日 4 回、いずれも 5 日間経口投与した後、UTI 薬効評価基準に従って評価検討した。

**結果：**総投与症例 311 例中、除外・脱落を除いた DL 投与群 115 例、PPA 投与群 113 例について臨床効果の判定を行なったが、両群の背景因子には有意差は認められなかった。

総合臨床効果は、DL 投与群では総合有効率 80.9%，PPA 投与群では 57.5% で、DL 投与群において有意に高い臨床効果が得られた。特に、UTI 疾患病態群別では、第 1 群および第 5 群のカテーテル留置症例に対する DL の効果が有意に優れていた。

細菌学的効果は、DL 投与群 (172 株) では消失率 89.0%，PPA 投与群 (165 株) では 72.1% で、DL 投与群の消失率が有意に高かった。

自他覚的副作用は、DL 投与群に 11 例 (7.2%)、PPA 投与群に 12 例 (7.8%)、臨床検査値悪化は、DL 投与群に 10 例 15 件、PPA 投与群に 9 例 15 件認められたが、その発現頻度に関しては、いずれも両群間に差

を認めなかった。

結論：以上より、DL-8280は、複雑性尿路感染症の治療にとって、安全で有効な薬剤であると考えられた。

### 117. 複雑性尿路感染症に対する Ceftriaxone と Cefotaxime の比較検討

河田 幸道・西浦 常雄、他18名

岐阜大学泌尿器科、他18施設

セファロスボリン系の注射用新抗生素 Ceftriaxone (CTR X) の、複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、Cefotaxime (CTX) を対照とした二重盲検法による比較検討を行なった。

両剤とも1回1gを1日2回、静注により5日間投与した後に、UTI 痘効評価基準に従い臨床効果の判定を行なった。

総投与症例377例中、除外、脱落の95例を除いた CTR X群の115例、CTX群の127例について背景因子の検討、臨床効果の判定が行なわれた。背景因子では UTI疾患病態群分布に差がみられ、CTX群におけるカテーテル留置症例の頻度が有意に高かったが、これ以外の因子に関しては両群間に差はなかった。

総合臨床効果は CTR X群で著効率20.9%、有効率68.7%と、CTX群の著効率11.0%、有効率52.8%に比し有意に高かった。しかし背景因子の検討で疾患病態群分布に差が見られたため、この偏りを修正、標準化して検定したところ、差は縮まったものの、なお CTR X群の効果が有意に優れていた。また細菌学的效果では CTR X群の194株中162株(83.5%)、CTX群の208株中143株(68.8%)が消失し、CTR X群において有意に高い細菌消失率であった。

自覚的副作用は CTR X群に7例(4.3%)、CTX群に7例(4.0%)認められ、また、薬剤との関連が疑われた臨床検査値異常は、CTR X群に16例(9.9%)32件、CTX群に8例(4.6%)20件認められたが、いずれも両群間に差を認めなかった。臨床効果と副作用などを勘案して主治医が判定した有用性は、CTR X群に対して有意に高い評価が与えられた。

以上の成績から CTR Xは複雑性尿路感染症の治療に際して有用な薬剤と考えられた。

### 118. 複雑性尿路感染症に対する Ceftazidime と Cefoperazone の比較検討

河村信夫・日原 徹・宮北英司

川崎敏文・長田恵弘・勝岡洋治

岡田敬司・木下英親・松下一男

大越正秋

東海大学泌尿器科

熊本悦明・広瀬崇典・江夏朝松

札幌医科大学泌尿器科および協力施設

土田正義・高田 齊・松尾重樹

秋田大学泌尿器科および協力施設

金子裕憲・富永登志・岸 洋一

新島端夫・北村唯一・西村洋司

斎藤 功・浅野美智雄・弓削順二

東京大学泌尿器科および協力施設

斎藤 登一

虎の門病院泌尿器科

町田豊平・小野寺昭一・鈴木博雄

東京慈恵会医科大学泌尿器科

長久保一朗・星長清隆

高梨勝男・松井基治

国家公務員共済会立川病院泌尿器科

山本泰秀

川崎市立川崎病院泌尿器科

鈴木恵三

平塚市民病院泌尿器科

久住治男・大川光央・平野章治

金沢大学泌尿器科

名出頼男・藤田民夫・小川忠

平林聰・柳岡正範・置塙則彦

石黒幸一・森口隆一郎

名古屋保健衛生大学泌尿器科および協力施設

小林克寿・坂義人・河田幸道

西浦常雄・土井達朗・石山俊次

磯貝和俊・竹内敏視・鄭漢彬

財津晃・説田修

岐阜大学泌尿器科および協力施設

吉田 修・東 義人

京都大学泌尿器科

石神襄次・守殿貞夫・荒川創一

原田益善・大部 亨・安野博彦

大島秀夫・田 珠相・富岡 収

山崎 浩・片岡頌雄・奥平 浩

川端 岳

神戸大学泌尿器科および協力施設

大森 弘之・公文 裕巳

岡山大学泌尿器科

久米 隆・仁平寛巳・児玉光人

小深田義勝・森山浩之

広島大学泌尿器科および協力施設

黒川一男・藤村宣夫・湯浅健司

徳島大学泌尿器科

北田真一郎・吉峰一博・妹尾康平

九州大学泌尿器科

江藤 耕作・植田省吾

久留米大学泌尿器科

熊澤 浄一・中牟田誠一

松屋福蔵・下前英司

佐賀医科大学泌尿器科および協力施設

大井好忠・川島尚志・後藤俊弘

川原元司・阿世知節夫・坂本日朗

永田進一・八木 静男・小畠道夫

島田 剛

鹿児島大学泌尿器科および協力施設

上野 一恵

岐阜大学嫌気性菌実験施設

複雑性尿路感染症に対する Ceftazidime (CAZ) と Cefoperazone (CPZ) の有効性、安全性および有用性を二重盲検法により比較検討し、以下の成績を得たので報告する。

CAZ は 1 日 1 g あるいは 2 g を、また、CPZ は 1 日 2 g を 1 日 2 回点滴静注により 5 日間投与した。

UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は、CAZ 1 g 群 125 例で有効率 63%，CAZ 2 g 群 119 例で 68%，CPZ 2 g 群 119 例で 52% であり、3 群間の比較 ( $H^2$  検定) では差を認めなかったが、それぞれの 2 群間の比較 ( $\chi^2$  検定) では CAZ 2 g 群が CPZ 2 g 群に比し有意に

優れた成績を示した。この効果を UTI 群別にみると混合感染例では、CAZ 1 g および 2 g 群とともに有意に優れており、とくに G-5 群では CAZ 1 g 群が CPZ 2 g 群に比し有意に優れていた。

なお、CAZ 1 g および 2 g 群ならびに CPZ 2 g 群の細菌尿の陰性化率はそれぞれ、58%，52%，および 45% であり、膿尿の正常化率はそれぞれ 35%，33%，28% で 3 群間で差を認めなかったが、膿尿の正常化+改善率では、CAZ 1 g および 2 g 群が CPZ に比し有意に優れた成績を示した。

細菌学的効果は総株数ならびにグラム陰性菌例では CAZ 1 g および 2 g 群が CPZ 2 g 群に比べ、また、グラム陽性菌例では CPZ 2 g 群が CAZ 1 g 群に比し有意に高い消失率を示した。これを個々の菌についてみると、*S. marcescens* において CAZ 1 g および 2 g 群が CPZ 2 g 群に比し有意に高い消失率を示したが、その他の菌では 3 群間に差は認められなかった。なお、投与後出現菌は 3 群ともに YLO, *Tseudomonas* などが多かった。

副作用および臨床検査値の異常化については、いずれの群にも重篤なものではなく、3 群間に差は認めなかつた。

以上より CAZ は CPZ にまさるとも劣らない臨床的有用性を有する薬剤と判定された。

### 119. 複雑性尿路感染症に対する Dibekacin (DKB) の点滴静注の 1 日 1 回投与と 1 日 2 回分割投与との比較検討

岸 洋一・新島端夫

東京大学泌尿器科

大森 弘之

岡山大学泌尿器科

田中 啓幹

川崎医科大学泌尿器科

藤田 幸利

高知医科大学泌尿器科

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

小川暢也

愛媛大学薬理学

目的：アミノ配糖体抗生物質 Dibekacin (DKB) の点滴静注法による有効性、安全性ならびに有用性を客観

的に評価するため、1日1回投与と2回分割投与の2群に分け、well controlled studyによる比較検討を行なった。

方法：尿路に基礎疾患を有し、カテーテル非留置の複雑性尿路感染症を対象に DKB を1回 50 mg 1日2回（A群）、または1日 100 mg 1回（B群）、いずれも連続5日間（点滴時間：1時間）投与した。

結果：投与症例は 88 例で除外・脱落を除いた 72 例（A群 36 例、B群 36 例）の総合臨床効果（UTI 判定）の有効率は A群 50%，B群 64%，また主治医判定のそれは A群 58%，B群 61% で、いずれも両群間に有意差は認められなかった。その他細菌尿・膿尿に対する効果、細菌学的效果および有用性の比較ではいずれも有意差は認められなかった。副作用は全例に認められず、また臨床検査値異常も A群で 3 例、B群で 2 例みられたのみであった。点滴終了時の血中濃度は A群 8.42 ~ 9.92 μg/ml、B群 5.01 ~ 5.94 μg/ml で  $T_{1/2}$  はそれぞれ 2.38 時間、1.87 時間であった。

考察：複雑性尿路感染症に対して DKB の点滴静注は 1 回 50 mg 1 日 2 回、1 日 100 mg 1 回、いずれもほぼ同等の臨床効果を示し、かつ安全で有用な投与法であると判断された。

## 120. 呼吸器感染症に対する Ceftazidime と Cefotiam との薬効比較試験成績

原 耕平・斎藤 厚・山口恵三  
鈴山洋司・重野芳輝・中村 功  
小田俊郎・奥野一裕・岩崎博円  
長崎大学第二内科および協力施設

斎藤 琴・富沢磨須美・中山一朗  
北海道大学第二内科および協力施設

安田真也・中林武仁・小六哲司  
斎藤孝久・堀川博道  
国立札幌病院呼吸器科

平賀洋明・菊地弘毅・山本朝子  
札幌鉄道病院呼吸器内科

中村光成・浅川三男  
札幌医科大学第三内科

石井 権郎  
市立釧路総合病院内科

武部和夫・相樂衛男・吉田秀一郎  
田村豊一・村林秀哉・玉沢直樹  
小沼富男・上原 修・猪岡 元  
岡本勝博・杠木尚義・柳谷重利  
弘前大学第三内科および協力施設

高橋 寛・本間光信  
秋田大学第二内科

高橋教治・佐々木秀樹・安井昭二  
山形大学第一内科

井田士朗・西岡きよ・滝島 任  
東北大学第一内科

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

林 泉・阿部達也  
磐城共立病院呼吸器科

玉木 重  
星総合病院内科

勝 正孝・奥井津二  
河合美枝子・東 冬彦  
国立霞ヶ浦病院内科および協力施設

池本秀雄・渡辺一功  
順天堂大学内科

真下啓明・鵜飼徹朗  
東京厚生年金病院内科

島田 駿・稻松孝思・浦山京子  
都立養育院付属病院内科

谷本普一・中谷龍王・中田祐一郎  
中森祥隆・蝶名林直彦・吉村邦彦  
虎の門病院呼吸器科

可部順三郎・石橋弘義・佐野靖之  
国立病院医療センター呼吸器科

上 田 泰  
東京慈恵会医科大学

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

- 中川圭一・金 衡仁・飯島福生  
秋吉龍二・河原弘規・山本 敬  
東京共済病院内科
- 小林宏行・高村研二  
杏林大学第一内科
- 美田誠二・小林芳夫・藤森一平  
市立川崎病院内科
- 伊藤 章・進藤邦彦・千場 純  
長岡章平・福島孝吉・小田切繁樹  
池田大忠・室橋光宇・鈴木周雄  
金子 保・長谷川英之・栗原牧夫  
横浜市立大学第一内科および協力施設
- 深谷 一太  
横浜通信病院内科
- 松本文夫  
神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科
- 山本俊幸・鈴木幹三・岸本明比古  
名古屋市厚生院内科
- 武田 元  
新潟大学第二内科および協力施設
- 山作房之輔・鈴木康稔  
水原郷病院内科
- 関根 理・薄田芳丸・青木信樹  
湯浅保子・新田 功・渡辺京子  
信楽園病院内科
- 大山 鑿・清水隆作・鈴木国功  
富山県立中央病院内科
- 三木文雄  
多根病院内科
- 岡本綏子・前原敬悟・飯田 夕  
吉岡 宗・安永幸二郎・大久保 混  
上田良弘  
関西医科大学第一内科および協力施設
- 副島林造・二木芳人  
川崎医科大学呼吸器内科
- 栗村 統・佐々木英夫  
荒谷義彦・金藤英二  
国立吳病院内科
- 螺良英郎・後東俊博・田村正和  
徳島大学第三内科
- 沢江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄  
九州大学第一内科
- 廣瀬宣之  
九州大学胸部疾患研究施設呼吸器科
- 長野 準・木原広美  
国際南福岡病院内科
- 加地正郎・市川洋一郎・田中二三郎  
林 俊治・光武良幸・藤野和馬  
久留米大学第一内科
- 松本慶蔵・原田知行  
長崎大学熱帯医学研究所内科
- 石崎 聰・松本武典  
籠手田恒敏・河野 茂  
佐世保市立総合病院内科
- 那須 勝・後藤 純・糸賀 敬  
宮崎重武・末綱純一・山崎 力  
野村邦雄  
大分医科大学第二内科および協力施設
- 小張一峰・中富昌夫  
琉球大学第一内科
- 青木良雄・丸茂健治  
昭和大学藤が丘臨床病理科
- 目的: Ceftazidime (CAZ) の呼吸器感染症に対する有効性、安全性および有用性を Cefotiam (CTM) を対照とした二重盲検法により比較検討した。
- 方法: 細菌性肺炎、肺化膿症、慢性気道感染症で、15歳以上の入院患者を対象とし、CAZ または CTM 1日 1g × 2回を、原則として 14 日間、点滴静注した。
- 成績: 総投与症例は 294 例 (CAZ 群 147 例、CTM 群 147 例) で、委員会判定による臨床効果検討例は 248 例 (CAZ 群 123 例、CTM 群 125 例)、有用性ならびに副作用検討例は 280 例 (CAZ 群 141 例、CTM 群 139 例) であった。両薬剤群の患者背景因子に有意な差はなかった。臨床効果は CAZ 群 73.2%、CTM 群 72.0% の有効率を示し、両群間に有意な差はなかった。疾患別にみると細菌性肺炎および肺化膿症では、CAZ 群 60.6%、CTM 群 74.2% で、有意な差はなかった。慢性気道感染症では、CAZ 群 86.0%、CTM

群 66.7% で両群間に有意な差が認められた( $P < 0.05$ )。細菌学的效果では、CAZ 群 87.8%, CTM 群 68.2% の菌消失率を示し、両群間に有意な差が認められた( $P < 0.01$ )。副作用発現は CAZ 群 141 例中 8 例、CTM 群 139 例中 7 例で、臨床検査値異常の発現率とともに両群間に有意な差はなかった。有用性では CAZ 群 67.2%, CTM 群 67.4% で両群間に有意な差はなかった。なお、主治医判定による解析でも上記と同様の成績であった。

考察：CAZ は呼吸器感染症に対し CTM と同様に有用性の高い薬剤であり、特に慢性気道感染症に対しては、優れた薬剤であることが示唆された。

## 121. 呼吸器感染症に対する DKB 点滴療法の検討

前川暢夫・中西通泰

京都大学結核胸部疾患研究所第一内科

長浜文雄

岩見沢労災病院内科

平賀洋明

札幌鉄道病院呼吸器科

久世彰彦

国療札幌南病院内科

今 寛

北海道社保中央病院内科

中林武仁・小六哲司

国立札幌病院呼吸器科

川守田淳

八戸市民病院第二内科

吉田司

岩手県立中央病院呼吸器科

佐藤和男

佐藤病院

長井弘策

古川市立病院第三内科

今野淳・大泉耕太郎

東北大学抗酸菌病研究所内科

佐藤正弘・松田堯

宮城県立成人病センター

林 泉

磐城共立病院呼吸器科

長谷光雄・坂東憲司

福井赤十字病院呼吸器科

池田宣昭

国療南京都病院

辻野博之

大阪済生会中津病院内科

稻葉宣雄・小田芳郎

大阪赤十字病院呼吸器科

岩田猛邦

天理よろづ相談所病院呼吸器科

中井準

神戸中央市民病院内科

吉田稔

福岡大学第二内科

長野準・横田剛男

国療南福岡病院呼吸器科

篠田厚・石橋凡雄

国療大牟田病院

安藤正幸・杉本峯晴

熊本大学第一内科

岩崎栄・矢次正東

長崎県立成人病センター多良見病院

松本慶蔵・鈴木寛

長崎大学熱帯医学研究室内科

出口浩一

東京総合臨床検査センター

小川暢也

愛媛大学薬理学

目的：1 日量 100 mg の DKB の 1 回および 2 回分割点滴静注の呼吸器感染症に対する治療効果と副作用を well controlled study で比較検討した。

方法：細菌性肺炎および慢性呼吸器疾患の二次感染を対象に、1 回 50 mg を 1 日 2 回、あるいは 100 mg を 1 日 1 回、患者の受診順に、予め割付けられた投与順序に従って点滴静注した。投与期間は 14 日間を限度とした。

成績：(1) 臨床効果。有効率は 50 mg 1 日 2 回法 (38 例) で主治医判定 67.5% (委員会判定 63.1%), 100 mg 1 日 1 回法 (36 例) で 58.3% (61.1%) とな

り、両法の有効率に有意差は無いが、50 mg 2回法がやや優れていた。

(2) 細菌学的効果。菌消失率は主治医判定では 50 mg 2回法で 37.9%，100 mg 1回法で 38.1%，委員会判定ではそれぞれ 50%，50% で投与法による差は無かった。

(3) 副作用。50 mg 2回法 40 例中 1 例に耳鳴が出現、持続した。100 mg 1回法 40 例中 1 例に発疹が出現したが、投与継続のまま 4 日後に消失した。

(4) 検査値異常。50 mg 2回法の 2 例に、100 mg 1回法の 5 例に出現したが、いずれも軽度で問題になるものは無かった。

(5) DKB 血中濃度。初回投与時、50 mg 1回では投与終了時  $5.05 \pm 4.06 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、終了 3 時間後  $0.98 \pm 0.57 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、最終回投与時では、それぞれ  $5.02 \pm 2.59 \mu\text{g}/\text{ml}$  および  $1.39 \pm 0.77 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。100 mg 1回ではそれぞれ  $7.22 \pm 2.24 \mu\text{g}/\text{ml}$  と  $2.32 \pm 0.92 \mu\text{g}/\text{ml}$  および  $7.25 \pm 2.55 \mu\text{g}/\text{ml}$  と  $2.63 \pm 1.14 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。以上により、DKB 点滴はいずれの投与法でも呼吸器感染症の治療に有効かつ安全なることが分かった。

## 122. 胆道感染症の化学療法 (XXV)

胆汁中薬剤濃度との細菌数の相関性に関する crossover 比較試験について

谷村 弘・小林展章・黄 文芳  
斎藤 徹・佐藤友信・高橋 裕  
吉田圭介・丸山啓介・日笠順則

京都大学第二外科

胆道感染症における比較試験は、従来、薬剤の胆汁中濃度でその優劣を比較してきたが、我々は胆汁中細菌の菌量を指標とする crossover 比較試験を PMPC と Ofloxacin との間で施行した。

1) 有菌胆汁であった T tube 插入 15 例を封筒法にて無作為割付し、8 例には Ofloxacin 50 mg 4錠を 1 日 3 回 4 日間投与し、5 日目はプラセボを投与し、6 日目より PMPC 50 mg 錠 3 個とプラセボ 1錠を 1 日 3 回、4 日間投与した。PMPC 先行 7 例はこの逆の方式で投薬を行なった。細菌数測定用胆汁は生食 100 倍希釈とし、4°C に保存し、嫌気ポーターにて菌の同定と MIC も測定した。

2) Ofloxacin 先行例で、*E. coli* 1 株、*Acinetobacter* 2 株は Ofloxacin 200 mg 投与により 3 ~ 4 日間にてすべて消失した。PMPC 先行例において検出された *E. coli* 2 株、*K. oxytoca* 2 株、*Enterobacter cloacae* 2 株

は、いずれも PMPC 450 mg 4 日間投与中は菌量の減少はなく、Ofloxacin 投与 1 ~ 4 日にて完全に消失した。

3) その裏付けとして、全症例の各日時における両薬剤の胆汁中薬剤濃度を測定し、いずれの場合も、Ofloxacin が投与 48 時間後に PMPC より 10 倍高いピークに達し、これを持続した。

以上の結果より、胆汁中細菌の菌量を指標とする crossover 比較試験は明らかに 2 つの薬剤の細菌学的効果の差を明白に示すことができ、Ofloxacin は胆道感染症に関する薬剤として、少なくともグラム陰性桿菌感染症例においては、4 日間投与にて菌は減少または消失することを証明し得たものといえよう。

## 123. 腸性胆汁に関する基礎的研究

胆汁中白血球に対する胆汁酸の影響

浅川昌平・山本 博  
五十君裕玄・志村秀彦  
福岡大学医学部第一外科

前田義章  
福岡県赤十字血液センター

目的：尿路感染症と同様に胆道感染症の場合にも胆汁中に白血球が増加するすれば、胆汁中白血球を算定することによって胆道感染症の指標とすることができますであろう。しかし胆汁中には界面活性物質である胆汁酸を含んでおり、赤血球膜中のコレステロールが胆汁酸ミセルによって可溶化され、溶血をおこすことを利用したミセル形成能を調べる実験が広く行なわれている。ヒト胆汁中でも白血球に対し、同様のことがおこり得る可能性があり、胆汁中白血球を算定できるか否かを目的に基礎的検討を行なった。

方法：術後総胆管ドレーン留置症例より肝胆汁を採取し、生理食塩水にて希釈系列を作成後各々の総胆汁酸量を定量した。各系列に濃縮白血球血漿を混和して 10 分後、3 時間後に遠沈し、血球成分を May-Giemsa 法にて塗抹染色後鏡検した。また理論的対照としてコール酸ナトリウム (CA-Na) の種々の濃度溶液を作成し、同様の実験を行なった。

結果：希釈系列の胆汁酸濃度が 4 ~ 6 mM 以下では正常的白血球像を認めたが、13 mM 以上の胆汁中には白血球を同定することができなかった。また CA-Na 液では 4 mM 以上の溶液中には白血球を認めなかつた。

考察：CA-Na の臨界ミセル濃度 (CMC) は 3.3 ~ 5.0 mM といわれており、CMC 以下に希釈された溶液

中では胆汁酸がミセルとして存在し得ないため、白血球崩壊作用がなくなると思われる。ヒトの肝胆汁の胆汁酸濃度は 30~35 mM であり、その CMC よりはるかに大きいため、通常の肝胆汁中では白血球は崩壊されるものと思われる。

#### 124. DL-8280 の胆道感染症に対する治療効果の検討

山本 博・鳥谷 裕・志村秀彦

福岡大学医学部第一外科

久次 武晴・山本 裕士

佐賀医科大学外科

大里 敬一・大熊 隆介

産業医科大学第一外科

幾野 政和

中間市立病院

平 昭雄・古原 清

浜の町病院

古澤 勝二

北九州市古賀病院

緑川 透

唐津赤十字病院

新たに開発されたオキサジン系合成抗菌剤 DL-8280 はグラム陰性菌、グラム陽性菌に幅広い抗菌力を持つとともに嫌気性菌に対しても抗菌作用を示す。この経口薬剤の胆道感染症に対する効果を検討した。

福岡大学第一外科ほか上記の施設に入院中胆道ドレナージを施行した 37 歳から 84 歳の胆道感染症患者 41 例を対象とし本剤 200 mg × 3 を 5~10 日間投与した。効果の判定は臨床所見や細菌学的所見から行なう主治医判定とは別に、客観的な因子の組み合わせで判定できないかと投与前後の胆汁中の細菌学的検査と胆汁所見の推移をとりその組み合わせで判定基準を作り委員会判定とした。

本剤投与前胆汁から細菌を検出したのは 33 例で単独感染 14 例、複数菌感染 19 例で分離菌株数は 64 株であった。本剤投与により除菌されたのはグラム陽性菌 15 株中 5 株 (35.7%)、グラム陰性菌 45 株中 36 株 (87.8%) でグラム陰性菌に対して強い効果を示した。

臨床効果では主治医判定可能症例は 34 例で著効 1、有効 20、やや有効 9、無効 4 で有効率は 61.8%、委員会判定可能症例は 29 例で著効 1、有効 21、無効 7、有

効率 75.9% であった。

本剤の胆汁中濃度は 200 mg 経口投与後 2 時間で 10 µg/ml 以上に達する。これは大部分の菌株の MIC を超えておりこの点からも臨床効果からも本剤投与は胆道感染に対して効果が期待できると思われる。

#### 125. 術野洗浄液よりの細菌検出とその動態について

母里正敏・綾部公鑑・石井俊世

下山孝俊・三浦敏夫・富田正雄

長崎大学医学部第一外科

出口 浩一

東京総合臨床検査センター

1982 年 6 月から 1983 年 5 月までに教室および開腹施設で行なわれた開胸 48 例、開腹 190 例の手術終了直前に術野洗浄を行ない、洗浄液の一部を細菌学的検査に供した。

238 検体のうち、菌の検出されたものは 73 例 (約 30.7%) で、好気性菌 51 例、嫌気性菌 7 例、好気性および嫌気性菌 11 例、真菌 3 例であった。菌検出陽性例の背景因子を検討したが、結腸、回盲部疾患、イレウスなど下部消化管疾患において菌検出率は高く、手術時間が 4 時間以上の例、汚染度の高い例、ドレーン設置乳術中腸内容の漏出、接触のあった例などが高い菌検出率を示した。

臨床分離株の菌検出状況をみると、単数菌の検出されたものは 52 例で、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* などが高頻度にみられた。複数菌が検出されたものは 18 例で、*Streptococcus faecalis*, *Bacteroides*, *E. coli*, *Klebsiella* などが高頻度にみられた。

今回の臨床分離株に対する感受性を CMZ, CEZ, CTM, CTX, CPZ について検査したが、*Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Peptostreptococcus* に対してはこれら 5 薬剤はいずれも接種菌量 10% ml で  $MIC_{50}$  が 25 µg/ml 以下と強い抗菌力をしました。今回検討したセフェム系薬剤の抗菌力をみると、*E. coli*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌に対する CTX, CTM, CMZ の強い抗菌力と、好気性菌のみならず、*B. fragilis*, *Peptostreptococcus* などの嫌気性菌に対しても強い抗菌力をしめる CMZ の術後感染予防に対する有力な効果が期待される結果となった。

## 126. 術後創感染の背景因子

藤本幹夫・中谷守一・森本 健

上田隆美・酒井克治

大阪市立大学医学部第二外科

術後感染症のうち、術後創感染は現在でもなお高い頻度で認められている。そこで、われわれの教室における過去10年間の術後創感染に限って、その背景因子について検討を加えたので報告する。

昭和48年から昭和57年の10年間における術後創感染の頻度は、無菌手術後には1.4~4.4%（平均3.2%）、準無菌手術後には7.0~12.9%（平均9.4%）であった。

無菌手術例について、年齢・性別に創感染率をみると、20~40歳代で男、60歳代で女の感染率が高くなっているが、全体として男4.8%、女3.2%となり、両者に有意差を認めない。70歳以上では男女とも急激に感染率の増加が認められた。

疾患別には乳腺、甲状腺など表在性腫瘍術後に4.2%、ASO、TAOなど末梢血管術後に3.2%の創感染が認められたが、ヘルニア、後腹膜腫瘍術後には感染を認めなかった。これらのことから、創感染は皮膚の血流障害に基づく皮膚壞死が原因といえる。

準無菌手術例では加齢とともにやや増加するが、無菌手術の場合ほど急激な増加は認めない。出血量や手術時間の長いものほど感染例が増加し、感染群では術前からリンパ球数、血清アルブミン量が有意（ $P < 0.05$ ）に低下していた。

手術部位ならびに手術法との関係をみると、上部消化管では食道や胃全剥離例に、下部消化管では直腸切断例に感染が多くなっていた。

肝・胆道系の手術においても、手術侵襲の大きい脾頭十二指腸切除術や肝切除術を伴う手術例に感染が多かった。

われわれは術後に予防的投与する薬剤を限定している。すなわち、準無菌手術には広域合成ペニシリン（主としてABPC）またはセフェム系薬剤（主としてCET、CEZなど）を選択している。過去3年間における薬剤別創感染率をみると、CET 10.7%，CEZ 7.7%，CTM 6.3%となったが薬剤による差は認められなかった。

## 127. 肝・胆道系手術後の感染防止と抗生物質

城 義政・成田幸夫・水野裕支

中村明茂・三宅 孝・柴田純孝

河辺章夫・北野正義・花井拓美

石川 周・品川長夫・由良二郎

名古屋市立大学第一外科

胆囊炎をはじめとして、肝・胆道系の手術は消化器外科領域でとりあつかう頻度の高い疾患である。これらの手術後の合併症としては、逆行性胆道感染などの感染性合併症が最も注目をあびている。1979年と1980年では一定の基準を定めず、主にCER、CET、ABPC、MCIPC合剤、CEZを術後感染予防として用い、143例中15例（10.5%）に何らかの術後感染が認められた。1980年と1981年では一律にCEZを投与し、108例中6例（5.6%）であった。1983年では、CTMまたはCPZを用い、81例中5例（6.2%）と、一応その効果は認められるものであると考えられた。

1983年1月より肝・胆道系の手術には手術開始と同時に術中よりCTMまたはCPZを投与し、両薬剤について手術中を通じて血中濃度、胆汁中濃度、腹水中濃度、皮下脂肪内濃度について検討した。両薬剤とも、この投与法では、手術時間が3時間以内であれば胆汁中より分離される細菌にも充分、有効な濃度が得られており、有効な方法であると考えられた。

術後感染を想定しての抗生物質の投与は術中を通じて有効な濃度を保つ必要がある。術中における可能性の高い汚染菌に対して抗菌スペクトラムを有する抗生物質の使用が原則となる。現在使用中のCTM、CPZとともに肝・胆道系手術後の感染予防としては、有効な薬剤であると考えられる。

## 128. 術後感染予防としての術中投与抗生剤の濃度推移について（第2報）

柴田純孝・三宅 孝・河辺章夫

城 義政・石川 周・品川長夫

由良二郎

名古屋市立大学第一外科

目的：下部消化管手術後の感染予防として術中に投与された抗生剤の濃度推移について検討した。

方法：教室における下部消化管手術例において、手術執刀時に抗生剤を投与し、血中・腹腔内浸出液・皮下脂肪組織中の濃度を経時的に測定した。また、非手術時に投

与された抗生素の血中濃度推移とも比較した。投与抗生素は、CMZ または LMOX であり、各々 2g を one shot 静注した。抗生素の濃度測定は、bioassay 法によった。

結果：血中濃度は、CMZ で平均 30 分 181.8 μg/ml, 4 時間 19 μg/ml となり、LMOX では、30 分 101.5 μg/ml, 4 時間 12.6 μg/ml と高値を示した。腹腔内浸出液中濃度は、血中よりも比較的低い値であったが、4 時間後においても充分な値を示した。また、皮下脂肪織中濃度は、血中濃度の 20~30% であった。

非手術時と術中の血中濃度比較では、LMOX において、若干低いものが多くみられたが、輸液・出血・尿量などの影響により、かなり差を認める症例もあった。

以上の成績より、CMZ, LMOX において、下部消化管手術執刀時の抗生素全身投与を行なったが、血中のみならず、腹腔内浸出液、皮下脂肪織中にもかなり高い濃度が得られ、4 時間後においても、ほぼ有効な濃度が得られることが判明した。また、術中投与された抗生素濃度は、非手術時に比べ症例によりかなりばらつきがみられたが、これらは出血・輸液・尿量など、種々の影響によるものと考えられる。

## 129. 腹部手術における術後感染症の検討

### 術中菌検索と腹腔内洗浄の効果

坂本英世・赤木正信・北野邦俊  
三隅厚信・三隅克毅・跡部安則  
饒波 保・有馬幸一・赤木純児  
松尾則義・奥津 寛  
熊本大学第二外科

目的：術後感染症の成立には、術野、手術従事者の手、空中落菌などの因子が関与しており、腹部手術においては術中の腹腔内汚染の機会も多く、術後感染症の発生頻度も高いことが予想される。そこで腹部手術において腹腔内の菌検索を行なった症例を対象として、手術器具および手術汚染度と術後感染症との関連性について検索し、閉腹前の生食水による腹腔内洗浄の効果についても検討を加えた。

対象および方法：対象は昭和 57 年 8 月より昭和 58 年 9 月までの腹部手術のうち術中菌検索を行なった 266 例である。検体採取方法は、無菌、準無菌手術では閉腹前に 300 ml の生食水を腹腔内へ注入し、5 ml 採取。洗浄例では洗浄終了後さらに 5 ml を採取した。汚染手術では、閉腹時、腹水または膿を採取し、閉腹直前洗浄終了後さらに 5 ml を採取した。

成績および考察：菌を検出したものは 266 例中 115 例で、検出菌は 191 株であり、*E. coli* 33 株、*S. faeca-*

*lis* 27 株、*K. pneumoniae* 20 株、*B. fragilis* 16 株などが多かった。菌検出率は上部消化管手術では 40.4%，下部消化管手術では 60%，肝胆脾手術では 82.7% であった。汚染度別にみると無菌手術では 0%，準無菌手術では 89.5%，汚染手術では 76.4% であった。洗浄による菌消失率は 22.8%，洗浄後に菌が消失した症例の術後感染症発生率は 22.2%，洗浄後にも菌を検出した症例では 32.4% であった。閉腹直前の検出菌と術後感染症起炎菌の一一致率は 46.2% であった。

## 130. 泌尿器科領域における術後感染に関する臨床統計

原田益善・岡本恭行・江藤 弘  
藤井 明・安野博彦・荒川創一  
守殿貞夫・石神慶次

神戸大学泌尿器科

目的：最近 1 年間に当科で手術後感染予防に用いられた化学療法剤の使用頻度、および術後創部感染、尿路感染につき検討を加えた。

方法：1. 対象は 1982 年 4 月より 1983 年 3 までの手術症例 153 例である。術後感染予防の目的で術後より第一次選択として用いられた化学療法剤の使用頻度および化学療法剤非使用例について集計した。

2. 術後創部感染発症例および尿路感染発症例について集計した。

3. 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-BT) 例につき、術後化学療法剤投与の有無による尿路感染発症の発現頻度につき検討した。

結果：1. 術後化学療法剤が投与された症例は 144 例 92.8% であった。投与例中ではセフューム剤が 123 例 86.6%，ペニシリリン剤が 16 例 11.3% で、アミノ配糖体は 1 例のみであった。化学療法剤非使用例は TUR-BT 7 例、鼠怪部手術 2 例、TUR-P および腎孟切石術各 1 例計 11 例 7.2% であった。

2. 術後創部感染は 121 例中 9 例 7.4% に発症しており、起炎菌と考えられるものとして *S. faecalis*, *S. epidermidis* など近年病原性に乏しいと考えられていた菌が多かった。また悪性腫瘍患者および良性疾患患者では術創感染の発現率について前者が有意に高かった。尿路感染は 97 例中 77 例 79.4% に発現しており、特に腎切石術、回腸導管設置術、被膜下前立腺摘除術、TUR-P では 100% の発症率であった。

3. TUR-BT 22 例につき化学療法剤投与群および非投与群間では尿路感染発症率に有意の差は認めなかった。