

第 93 回 日本化学療法学会 総会

会期：昭和 60 年 5 月 23 日～25 日

会場：新高輪プリンスホテル，日本都市センター

会長：五島璣智子（東邦大学医学部教授）

一 般 演 題

001 外科領域における起炎菌の変遷とアミノ配糖体一特に GM, DKB に対する薬剤感受性の変化について

小林米幸・朝倉博孝・竹下利夫
建野正毅・宍倉 洸・遠山隆夫
大和市立病院外科

目的：外科領域における起炎菌の変遷とアミノ配糖体一特に GM, DKB に対する薬剤感受性の変化の検討を通じて，感染症に対してより適切な初期治療を展開すること。

対象および方法：昭和 54 年より 59 年の 6 年間に当院外科入院患者より培養分離され，起炎菌とされた臨床分離株 401 株を対象とし，年度別の分離株の変遷を *Pseudomonas* 属とグラム陽性菌を中心に検索し，さらに両者の GM, DKB に対する薬剤感受性を 3 濃度ディスク法にて検討し，(++) 以上を有効とした。同一患者の同一部位より分離された菌については，初回分離されたものを起炎菌とし，尿からの分離株は $10^7/ml$ 以上の場合を条件とした。

結果：*Pseudomonas* の分離頻度は，昭和 57 年よりゆっくり増加し，58 年には 34.0% に達し，59 年には減少傾向へ転じ，10.0% となった。GM, DKB に対する *Pseudomonas* の感受性は全年にわたり 80% 以上を維持しているが，59 年には特に GM に対して，ディスク感受性 (卅) が激減して，(++) へ低下している。グラム陽性菌分離頻度は昭和 57 年以降で急増し，59 年には 33.3% となった。グラム陽性菌のうち，圧倒的多数を占める *S. aureus*, *S. epidermidis* における，GM, DKB に対する感受性は，昭和 58 年，59 年になり低下しているが，特に *S. aureus* に比べ，*S. epidermidis* において耐性株が多く(昭和 59 年 66.7%)，両者とも DKB より GM に対する耐性株が多い傾向であった。

結論：*Pseudomonas* 感染症は昭和 59 年になり減少へ転じ，グラム陽性菌感染症は 57 年より急増傾向にある。この 2 点が現在の外科領域の感染症の特徴といえるが，57 年より開始された第 3 世代 cephem 系薬剤の使

用との関連が疑われる。*Pseudomonas* では DKB に対する感受性は良好だが，GM に対しては低下の徴候がみえる。*S. aureus*, *S. epidermidis* では両者に対する感受性が低下しており，今後の難治症例の急増が心配される。ゆえに抗生剤の適切なる選択および使用法が一層望まれる。

002 口腔外科領域感染症からの分離菌とその薬剤感受性

金子明寛・森鼻健史・植松正孝
伊藤知博・山田善雄・太田嘉英
松崎輝宏・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

上野 一恵・渡辺 邦友

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

昭和 56 年 2 月より昭和 59 年 3 月までの 3 年間に，全国 11 施設（東海大学医学部口腔外科，東北歯科大学口腔外科第一，いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科，東京医科大学口腔外科，昭和大学歯科部第一口腔外科，東京女子医科大学歯科口腔外科，日本歯科大学歯学部口腔外科第一，鶴見大学歯学部第二口腔外科，浜松医科大学歯科口腔外科，愛知学院大学歯学部第二口腔外科，神戸大学医学部口腔外科）を受診した口腔領域化膿性炎症より，Needle aspiration により検体を採取し，嫌気・好気培養と検出菌の同定および抗生物質感受性試験を施行した。嫌気性菌の同定については，岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設に依頼した。

菌の検出成績は，240 症例より，482 株検出され，好気性菌 68%，嫌気性菌 31.5% であった。検出率の高いものは， α -*Streptococcus* で 195 菌株検出され，40.5% であった (α -*Streptococcus* sp. 149 株，*S. mitis* 17 株，*S. milleri* 16 株，*S. sanguis* 9 株，*S. mutans* 1 株)。*Staphylococcus* 32 菌株検出され 6.6% であった (*S. aureus* 4 株，*S. epidermidis* 25 株，*S. warneri* 3 株)。嫌気性菌では *Bacteroides* 45 菌株で 9.3%，*Peptostreptococcus* 27 菌株 5.6% であった。

379 菌株について Rokitamycin, JM, MDM, EM, ABPC, CEX 各薬剤について MIC 80% を測定した。

CEX 耐性化の傾向は認められるが、今回測定した既存の抗生剤および Rokitamycin は、一部耐性菌を除き有用であると思われた。

003 呼吸器病原五大起炎菌の薬剤感受性 (耐性菌の増加について)

渡辺貴和雄・永武 毅・力富直人
坂本 翊・森戸俊博・広瀬英彦
詰坂 純子・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：細菌感染症で化学療法を行なう場合、起炎菌の薬剤感受性試験成績の把握は極めて重要である。そこで私共は病原性の明確な呼吸器起炎菌の薬剤感受性試験を1984年の新鮮分離菌株を用い、多種類の抗生剤に対する薬剤感受性パターンと耐性菌の現況について検討した。

対象および方法：対象疾患は147症例（慢性呼吸器疾患106症例、急性呼吸器疾患41症例）で、重複を避けるため同一菌による繰り返し感染症例などは一症例とし集計した。細菌はインフルエンザ菌44株、肺炎球菌38株、ブランハメラ・カタラーリス39株、緑膿菌39株、黄色ブドウ球菌34株（本菌のみ1983年、1984年の菌株を使用）の主要な呼吸器五大起炎菌を用いた。また、抗生剤は、 β -lactam 剤を中心とする各種抗生剤で本学会標準法によったMICで行なった。

成績：1)インフルエンザ菌ではABPCで3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布する耐性菌約11%認め、 β -ラクタメース産生菌であった。一方CMX, LMOXでそれぞれ0.025, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株発育抑制された。また、CPで1.25, 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布する耐性菌が3株認められ、ABPC耐性菌と同一菌株であった。2)肺炎球菌では、ABPCで0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布する軽度~中等度耐性菌13%認められ、cephem 剤でも軽度~中等度耐性菌を認め、ABPC耐性菌と同一菌株であるが、本菌の耐性化は非 β -ラクタメース産生菌と推定している。また、MINOでは、感受性菌群(0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下)と耐性菌群(3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上)の2群に分布した。3)ブランハメラ・カタラーリスでABPCに対し0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布する株が95%認め、全菌株が β -ラクタメース産生菌であった。一方LMOXでは0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下の高い感受性であったが、CMXで幅広い感受性分布を示した。4)緑膿菌でCFSおよびTOBとともに12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布する耐性菌はそれぞれ40%, 23%であった。5)黄色ブドウ球菌でDMPPC耐性菌が増加傾向にあった。

004 臨床分離菌株の抗菌薬感受性の年次推移—プロテウス属について—

猪狩 淳
順天堂大学臨床病理学

設楽正登・森木まり・志賀 昇
俵成病院臨床検査部

小酒井 望
順天堂浦安病院

全国各地の病院103施設より提供されたプロテウス属の臨床分離菌株の抗菌薬感受性について、昭和55年から59年までに集積した結果を報告した。実験に供した菌株は*P. mirabilis* 2,775株、*P. vulgaris* 827株、*M. morgani* 1,150株、*P. rettgeri* 490株、*P. inconstans* 196株。抗生物質としてABPC, CEZ, CMZ, GMの4剤を用い、MICの測定は日本化学療法学会標準法により、培地にミューラーヒントンアガー(BBL)を用い、接種菌量には 10^8 CFU/mlと 10^9 CFU/mlを用いた。

臨床材料別では*P. inconstans* 以外のプロテウス属は尿由来株が過半数を占めており、以下、膿、喀痰、分泌物の順であった。

P. mirabilis の被験4剤に対する感受性の推移は、MIC₅₀とMIC₉₀をみると、ABPCに対して1984年分離株で、MIC₉₀が低値を示した以外はCEZ, CMZ, GMいずれも年次的に大きな変化を認めなかった。インドール陽性プロテウス属についてはCMZ, GMに対する感受性の推移を調べたが*P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*いずれも、この5年間に大きな変化は認められなかった。

005 尿路感染症分離菌に対する抗菌・抗生剤の抗菌力比較

小酒井 望
順天堂大学

熊本 悦明・酒井 茂
札幌医科大学

茂田士郎・白岩康夫・阿部和夫
福島医科大学

入 久己・内田 博・安藤泰彦
慶応義塾大学

添田 昇・横松 守・古谷 博
松田静治・北川龍一・引地功侃

猪狩 淳・小栗豊子

順天堂大学

古澤 太郎・竹内 泰子

守山 洋美・山下 伸幸

京都第二赤十字病院

岡本 優子・前原 敬悟

関西医科大学

下江 庄司

国立大阪病院

山口 恵三

長崎大学

私どもは1980年以來、毎年尿路感染症患者から分離した各種細菌(原因菌と考えられるもの)について、各種抗菌・抗生剤の抗菌力を測定し、各薬剤間の抗菌力の比較、抗菌力の年次的推移などについて検討し、本学会に報告してきた。

1984年には8施設から1,153株が順大中検に送られ、菌種の再同定、MIC 2000によるMIC測定が行なわれた。

分離菌種の内訳は *E. coli* 25.5%, *Streptococcus* (殆どが腸球菌) 20.5%, *Pseudomonas aeruginosa* 10.7%, *Klebsiella* 8.0%, *Serratia* 7.0%, *Staphylococcus epidermidis* 5.2% の順であった。尿路感染を単純性と複雑性、さらに複雑性をカテーテル非留置と留置に分けると、単純性、複雑性(非留置)、複雑性(留置)の順で *E. coli* はその割合が減少し、逆に *Streptococcus*, *P. aeruginosa*, *Serratia* はその順に増加している。

これら各菌種に対する常用抗菌・抗生剤のMICを測定したが、本報告では *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* に対するセフェム剤のMIC, *P. aeruginosa* に対するセフェム剤, アミノグリコシッド剤, ペニシリン剤(PIPC)のMICを、1980年以來のそれと比較検討した結果を述べた。単純性と複雑性を比較すると、一般に複雑性の方にMICの大きい株が多く、複雑性では耐性化が進みつつある薬剤も認められた(*Klebsiella* におけるCEZなど)。

006 わが国における感染症の変貌 (その1)(年齢構成からみた推移)

—新薬シンポジウムの記録から—

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

松本 文夫・平林 哲郎

神奈川県衛生看護専門学校付属病院

近年におけるわが国の感染症の変貌は著しい。原因菌の変遷はもとより、宿主側要因にも大きな変貌がみられている。

今回、感染症の宿主の背景因子としての年齢構成の変貌を知る目的で、過去16年間(1969~1984)に新薬シンポジウムで感染症の背景因子として検討された患者の年齢分布の年次的推移を解析した。

調査対象は内科・泌尿器科両領域の感染症患者29,739例であり、その結果は次のとおりである。

(1) 注射剤症例：内科・泌尿器科両領域全症例では1969~1971年は20~30歳台と50~60歳台の症例が多く、その年齢分布曲線は比較的平坦であったが、1976年以降の年齢分布は60~70歳台に集中する傾向を示し、最近5年間は70歳以上の症例が約40%を占め、高齢化が著しい。呼吸器感染症では1975年頃から高齢化傾向が目立ち、1976~1980年、1981~1984年両年代における70歳台の症例の比率はそれぞれ28%、40%であった。

(2) 経口剤症例：注射剤のごとき顕著な高齢化移行傾向はみられなかったが、内科領域の症例ではある程度に、泌尿器科領域の症例ではほとんど高齢化は認められなかった。

以上の成績は感染症の変貌の一端を明確に示すものであり、また高齢者ではcompromised hostの症例が多いことを考慮すると、感染症に対する抗菌剤、特に注射剤の選択と使用には慎重の要があることが示唆された。

007 寒天平板2倍希釈法によるMIC値の変動

金 沢 裕

新津医療センター病院内科

倉 又 利 夫

KK=チエー

感受性測定の基本的な方法である寒天平板2倍希釈法の成績は不連続な数値でしか示されず、またさけ難い実験条件に左右される生物学的反応の表現であり、測定値

の変動は必ずしも少なくない。

たとえば Chemotherapy 誌上で発表された化療法¹⁰接種による *S. aureus* 209 P 株の CEZ に対する MIC は 5 段階以上の、*E. coli* NIHJ 株は 4 段階の変動幅を示した。また測定回数が少ないと同一 MIC を示し、 $\bar{X}-X=0$ でも変動の幅は 0 でなく 2 倍希釈法の幅の表現を加える必要がある。

著者はさきに MIC の対数値は正規分布を呈することを証明した (メデアサークル, 19(9): 261, 1974)。したがって 1 菌株ごとの繰り返し実験数を N , $\pm(1/N-1)/\sigma$ の範囲に含まれた菌株数を S , 全菌株数を n とすると、正規分布関数 (0, 1) の $\pm(1/N-1)/\sigma$ の範囲に S/n が含まれることを利用し母集団推定標準偏差 σ を求めることができる。たとえば 179 菌株について、1 株ごとに 6 回繰り返し測定を行なった成績について、 $\bar{X}-X=0$, ただし実際は $1/6-1=0.2$ に相当する菌株数が 79, 次いで 0.369, 0.399, ……0.999, 1.080 にそれぞれ相当する株数が 115, 116, ……175, 177 であると、 σ はそれぞれ 0.344, 0.391, 0.421, ……0.438, 0.425 で、棄却限界幅は $(1.60)^2$, $(1.71)^2$, $(1.80)^2$, …… $(1.82)^2$, $(1.79)^2$ と算出される。このように棄却限界幅はある程度の変動を示すが、その最大値は、他の連続的な数値の得られる方法 (たとえば、ディスク法など) の測定精度との比較に有用であろう。

008 慢性前立腺炎に対する治療薬剤の再検討

第 1 報: 抗菌力に及ぼす pH の影響

村中幸二・米田尚生・秋野裕信
岡野 学・磯松幸成・蟹本雄右
清水保夫・河田幸道

福井医科大学泌尿器科学

慢性前立腺炎の前立腺液 (EPS) はアルカリ性であることが最近確認されつつあり、従来、慢性前立腺炎に有効であるとされている ST 合剤について FAIR らはアルカリ下では EPS 中濃度が低いことを薬力学的に説明している。慢性前立腺炎の治療薬剤はアルカリ下においての移行が良好で、抗菌力も優れていることが重要であると考えられるため今回我々はこれらについて検討した。

方法: 1) 慢性細菌性前立腺炎の起炎菌と考えられる *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. faecalis* の 4 菌種に対する、ST 合剤, MINO, DOXY, EM 4 剤の抗菌力を pH 6~9 の異なる pH 下において検討した。2) EPS の pH および EM 500 mg 投与時の EPS, 前立腺

組織内濃度を *B. subtilis* を検定菌とする薄層カップ法にて検討した。

結果: 1) ST 合剤の抗菌力は 4 菌種とも培地 pH の影響を受けなかった。*E. faecalis* に対してはすべての pH 下で全株 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示した。MINO, DOXY では 4 菌種とも pH が高くなるほど抗菌力が悪くなる傾向を認めた。EM では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* の 3 菌種に対しては pH 6, 7 で全株 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MIC を示したが、pH 8, 9 では平均 MIC が 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と抗菌力が増強され、*E. faecalis* に対しても pH 6, 7 に比べ、pH 8, 9 では 4~5 管優れ平均 MIC が 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。2) EPS の平均 pH は 7.48 であったが、EPS 中の白血球数が多いほど pH が高くなる傾向を認めた。また、EM の EPS 中濃度は 0.67~4.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、血中濃度とはほぼ同等かそれ以上の濃度が得られた。前立腺組織内濃度は 0.21~1.75 $\mu\text{g}/\text{g}$ であったが、血中濃度よりは低い濃度であった。

EM は高い解離定数をもつため EPS 中移行も良好で、アルカリ下ではグラム陰性菌にも抗菌力をもつことが確認され、今後の慢性前立腺炎の治療薬剤としてさらに検討されるべき薬剤と考えられた。

009 グラム陰性菌由来 β -lactamase の寒天希釈法での MIC 上昇効果

達 彦 二*・小川 正俊
武藤 弓子・五島瑳智子
東邦大学医学部微生物

目的: 演者らが先に報告した寒天希釈法による β -lactamase 評価法——すなわち、試験菌 (*E. coli* NIHJJC-2 など) の一夜培養液を他の菌株より得られた β -lactamase 液で希釈したのち、通常の MIC 測定法を適用し、 β -lactamase による MIC 上昇効果を測定する方法——を用いグラム陰性菌より得られた β -lactamase の MIC 上昇効果を測定した。

方法および結果: 使用した β -lactamase の調製は *E. coli* ML1410 (RGN 823), *E. coli* ML1410 (RGN 238), *C. freundii* GN 346, *M. morgani* GN 125, *P. rettgeri* GN 624, *S. marcescens* IID 619 および *P. aeruginosa* No. 11 株を培養し超音波破砕液を粗酵素とした。この酵素液を無菌ろ過し試験菌の希釈に用いた。

試験菌は *E. coli* NIHJ JC-2 を化療標準法に準じ、一夜培養後、終末菌量を 10^6 CFU, 酵素濃度を 0.1 unit/ml (1 unit = 1 時間に 1 μmole の CER 基質を分解する酵素活性) に合わせ、グラム陰性菌より得られた β -lactamase の MIC 上昇効果を測定した。

上記菌株より得られた酵素の MIC 上昇を種々な β -lactam 系抗生物質で測定したところ、試験菌として用いた *E. coli* NIHJ JC-2 の MIC パターンはこれら酵素産生株の MIC パターンと極めて類似した成績を示し、不活化酵素により生ずる抗生剤の耐性化の可能性あるいは酵素阻害剤の効率について検討できるものと考えた。

1) Chemotherapy 29: 401~407 (1981)

* 新日本実業(株)東京研究所

010 *P. vulgaris* に対する β -lactam 抗生物質における抗菌力の反転現象について

池田 靖・柴原正英・尾花芳樹
西野武志・谷野輝雄

京都薬科大学微生物

目的： β -lactam 系抗生物質の高濃度作用における抗菌力の減弱、いわゆる反転現象が種々の条件下でひき起こされることが知られている。今回我々は種々のセフトロスポリン系抗生物質における *P. vulgaris* に対する抗菌力の反転現象を確認し、若干の検討を加えたので報告する。

材料および方法：菌株は臨床より分離された株を用いた。反転の確認は抗生剤を倍々希釈した Nutrient broth (NB) 中における菌の生育の有無、および *P. vulgaris* を被験菌とした Bioassay 法における阻止円形態により行なった。

結果および考察：CMX は NB 中における *P. vulgaris* 11-R 株の生育を 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で阻止したが、3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ で阻止せず、100 $\mu\text{g/ml}$ で再び阻止する抗菌力の反転現象を示した。このような反転現象は CTX, CTRX, L-105 などでも認めたが CPZ, PIPC, CBPZ および LMOX などではみられなかった。また、この反転現象は Bioassay 平板上に著明な二重阻止円を作ることによっても確認され、さらに他の菌株においても認められたが、*P. vulgaris* 11-R 株から得た β -lactamase 産生能欠損 11-S 株ではみられなかった。*P. vulgaris* 11-R 株培養液中における、これら抗生剤の残存活性を測定したところ、CMX, CTX, CTRX および L-105 の高濃度添加時において著明な薬物濃度の減少をみたが、低濃度添加時には認めなかった。また、この時の β -lactamase 誘導活性は、これらの結果をほぼ反映した。以上の結果より、*P. vulgaris* に対する β -lactam 系抗生剤の反転現象は高濃度の抗生剤により、 β -lactamase 活性が著しく高まり、薬剤が加水分解を受けたために起きたと考えられ、 β -lactamase 誘導能が抗菌作用

に反映されたものと考えられる。

011 新鮮臨床分離株に対する MK 0787/0791 の抗菌力測定と比較検討 (MS-2 research system/Agar plate dilution method)

本 田 一 陽

東北大学臨床検査診断学

佐藤 延子・遠藤真知子・佐々木辰也
大槻 容子・戸田 順子・高橋 洋子
鹿野登志子

東北大学医学部付属病院検査部

今回我々は MS-2 research system (Dinabott) を用い、MK 0787/0791 (メルク萬有) の各種臨床分離株に対する抗菌力を測定し、その感性域の判定、*in vivo* 投与時の濃度設定について検討したので報告する。

方法：1) 菌は各種臨床材料より分離した *S. aureus* (36), *E. coli* (30), *E. cloacae* (27), *K. pneumoniae* (31), *S. marcescens* (16), *P. aeruginosa* (31) の $10^8 \sim 10^9$ cells/ml (最終濃度) を用いた。2) MK 0787/0791 (メルク萬有供試) は Mop で最終濃度 50~0.1 $\mu\text{g/ml}$ の 2 倍希釈系列を作り使用した。3) 寒天平板希釈法は化学療法学会標準法によった。4) MS-2 research system での抗菌力はカートリッジの各キューベットに専用 medium を 1 ml 注入し、薬剤・菌とともに MS-2 module で培養し、増殖曲線を OD で自動記録させた。

結果：1) MS-2 での増殖態度は菌によって異なり、1.5~6 時間の検討時間を要した。2) MS-2 での MK 0787/0791 の発育阻止能は 6 時間と 18 時間では殆ど同じであった。3) MS-2 で MIC と MBC の相関が認められた菌は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* であり、*S. aureus* と *S. marcescens* では 3~8 管高い MBC であった。4) 測定法の比較 (MS-2/治療標準法, $\mu\text{g/ml}$): *S. aureus* (0.1~50/0.1~25), *E. coli* (0.1~6.25/0.1~0.2), *E. cloacae* (0.1~12.5/0.1~1.56), *K. pneumoniae* (0.78~3.13/0.1~0.39), *S. marcescens* (0.2~12.5/0.2~3.13), *P. aeruginosa* (0.78~50/0.1~3.13) と MS-2 ではやや高い値を示した。5) 薬剤存在下での菌の増殖開始時間とコントロールのそれとの差を各薬剤濃度での増殖抑制時間とした場合、6 時間/12 時間抑制に要する濃度 ($\mu\text{g/ml}$) は *S. aureus* (0.39/0.78), *E. coli* (0.39/0.78), *K. pneumoniae* (3.13/12.5), *E. cloacae* (25/50), *S. marcescens* (12.5/12.5), *P. aeruginosa* (12.5/50) であった。

考察: MS-2 research system での以上の結果より, MS-2 clinical system での MK 0787/0791 の感性域は *S. aureus* < 0.39 $\mu\text{g/ml}$, Enteric bacilli < 0.89~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* < 50 $\mu\text{g/ml}$ と判定される。また生体防御能を考慮しない場合, この値は1回投与時の病巣内維持濃度の指標となり得ると考えられる。

012 D群連鎖球菌における β -lactam 系薬剤に対する耐性機構について

生方公子・山下直子・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

丸山 英行・川上小夜子

同 中央検査部

目的: D群連鎖球菌においては, 菌種の違いによって β -lactam 剤に対する感受性成績に相違が認められ, *E. faecalis* では ABPC に 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 前後の MIC を示すのに対し, *E. faecium* や *E. avium* と同定される菌の大部分は, ABPC に 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す耐性菌である。このような感受性成績の著しい違いには, β -lactam 系薬剤の致死的 target である PBP の変化が考えられるが, ブドウ球菌のメチシリン耐性において, 新たな PBP-2' の誘導が耐性に関与していることが明らかにされたことから, D群連鎖球菌においても特定の PBP が耐性に関与している可能性が示唆されたので以下の検討を行なった。

方法: 臨床分離の *E. faecalis*, *E. faecium*, および *E. avium* を対象とし, 被験菌は CZX 10 $\mu\text{g/ml}$ 含有あるいは無含有の培地で培養し, 膜蛋白を採取した。以後の方法は既に報告されている方法に準じて行なっている。

結果と考察: *E. faecalis* においては, β -lactam 剤によって誘導される PBP は見当らなかったが, この菌種では分子量の大きい方から番号を付した PBP 4 と 5 に対する β -lactam 剤の 50% 結合濃度が MIC 値と比較的一致した値を示した。一方, *E. avium* においては, β -lactam 剤によって誘導される PBP が耐性菌においてのみ見出され, この PBP は分子量の大きい PBP から番号を付すと PBP-5 に相当していた。そしてこの PBP に対する β -lactam 剤の親和性が MIC 値と比較的関連していることから, この菌種においては PBP-5 が β -lactam 剤の致死的な target であると考えられた。これに対し, *E. faecium* では, β -lactam 剤による誘導の有無にかかわらず, 多量に産生されている PBP が耐性菌においてのみ観察され, この PBP-5 に対する親和性のみが MIC 値と関連していた。以上の事実から, 腸球菌における β -lactam 剤耐性機構においても特定の PBP の誘

導あるいは構成的産生が関与している可能性が示唆された。

013 メチシリン・セフェム系薬剤耐性とミノ配糖体薬耐性の黄色ブドウ球菌におけるフェージ型について

川上小夜子

帝京大学附属病院中央検査部細菌

生方 公子・山下 直子

後 藤 朗・紺野 昌俊

同 臨床病理

増田真理子・野々口律子

同 溝口病院小児科

目的: 1984年に私達の病院において検出されたメチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌 (MRSA) についてフェージ型と薬剤感受性を測定し, 以下に述べる成績を得た。

方法: 対象とした菌株は, 1984年に当大学病院中央検査室において臨床検査材料から分離された菌株である。フェージ型は群馬大学医学部微生物学教室より分与を受けたタイピング用フェージセットを用いた。

結果: 検索期間中における MRSA の検出状況は, 入院由来, 外来由来の両者においていずれも検出された菌の 13~14% であった。入院由来では, 膿汁, 血液, IVH カテーテルの先端からの MRSA の検出率が高く, 外来由来では耳漏からの検出率が高いという成績であった。これらの MRSA の薬剤耐性を調べると, PCG, DMPPC, EM, KM, GM 耐性という耐性を示す菌株が最も多く, 入院由来, 外来由来株とも MRSA の 70~80% がこの耐性型の菌であった。次いで, PCG, DMPPC, EM, KM, TOB 耐性という耐性型の菌が 25% 程度認められた。これら耐性型の異なる MRSA は, フェージ型別においても特徴がみられ, 前者の菌は I 群に型別される菌株が圧倒的に多く, 次いで型別不能株であったが, 後者の TOB 耐性を含む菌では N 群菌に型別された菌が多く, I 群菌は少ないという成績であった。無作為に抽出したメチシリン感性の菌株においては, ある特定のフェージ型への偏りは認められなかった。

また, 1984年に私達の病院の血液検査材料から検出されたブドウ球菌のフェージ型と薬剤耐性型を調べると, 検出菌の 75% が MRSA であり, しかも上述した薬剤耐性型とフェージ型の菌が圧倒的多数を占めていた。

上記のような事実から、MRSA は院内感染菌として重要な問題を有していると考えられた。

014 メチシリン・セフェム耐性ブドウ球菌における培養温度と耐性誘導との関係について

山下直子・生方公子・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

私達は 1984 年の本学会において、メチシリン・セフェム耐性のブドウ球菌 (MRSA) における耐性機構の本質は、penicillin-binding protein-2' が β -lactam 剤によって誘導されることにあり、さらにこの PBP-2' の産生は被験菌の培養温度によって著しく左右されることを併せて報告している。これらの事実から、MRSA に対する β -lactam 剤に関する実験においては、菌の培養温度が重要であると思われたので、改めて正確に 30°C と 37°C に設定し、種々の実験を行ない以下の成績を得た。

方法：臨床分離の MRSA は予め CZX 10 μ g/ml を含む感受性 broth に接種し、30°C で一夜培養後、薬剤無含有の同培地に 3 回継代し、最後に 2 本の培地に植え継ぎ、それぞれを 30°C と 37°C で培養した。このように培養した被験菌について各温度における薬剤感受性、経時的殺菌効果、形態変化について検討を行なった。MRSA の薬剤感受性は、DMPPC, MCIPC, MDIPC, CER, CET, CEZ, CMZ, CZX および LMOX を対象とし、その他に TC, AMK などを対照薬として測定した。

結果： β -lactam 剤に対する MIC は被験菌の培養温度によって著しい影響を受け、対象としたすべての β -lactam 剤で 37°C 培養条件下の MIC は 30°C のそれと比較すると、薬剤濃度に換算して 8~32 倍感性側に変動する傾向が認められた。対照薬ではこのような現象は認められなかった。経時的殺菌効果についても上述したような違いが認められ、30°C の培養条件では、MIC 付近の薬剤濃度を作用させると生菌数は徐々に増加してくるのに対し、37°C では、同じ濃度で生菌数は明らかに減少した。位相差顕微鏡による菌の形態観察においても同様で、30°C の培養条件では高濃度域まで溶菌した細胞が観察されないのに比べ、37°C では比較的低濃度域から巨大影潤像に混じって溶菌像が見られるという相違が観察された。

考察：以上の成績は、MRSA における PBP-2' の特質を反映しているものと考えられ、MRSA の基礎的実験に際しては、菌の培養温度に対する配慮が必要と考えられる。

015 新規アミノ配糖体不活化酵素 AAC (6')-5 の性状について

小野 武夫・久保田たみ子・井上松久*

伊予部志津子**・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*、群馬大学医学部微生物**

数多く存在するアミノ配糖体不活化酵素のなかで AAC(6') はわが国で最も多く見出されるアミノ配糖体不活化酵素の一つであり、その基質特異性により四つのサブグループに分類されている。今回、我々はこれまでの AAC(6') とは異なる基質特異性をもった AAC(6') を *P. aeruginosa* よりみつけ AAC(6')-5 と命名し、精製を行なった。

方法：酵素活性は、バイオアッセイにより定性的または定量的に測定した。AAC(6')-5 の精製は菌体を超音波処理した後、遠心し、DEAE-Sephacel および Sephacryl S-200 によるカラムクロマトグラフィー、Electrofocusing により行なった。

結果：1) AAC(6')-5 は *P. aeruginosa* のプラスミドにより産生され、プラスミド保持菌は、KM, DKB, AMK, MCR に対して耐性を示した。2) AAC(6')-5 は KM, GM-C₁₈, DKB, AMK, MCR をアセチル化した。3) AAC(6')-5 の分子量は約 28,000 で等電点は約 4.6 であった。

考察：AAC(6')-5 は AAC(6')-3 がアセチル化しない AMK をアセチル化し、AAC(6')-4 がアセチル化しない MCR をアセチル化する新しいタイプの基質特異性の広い酵素である。しかし AAC(6')-3, -4 との関連性は不明であるので、今後さらに比較検討する予定である。

016 ストレプトマイシン (SM) 耐性菌の SM リン酸化酵素活性簡便測定法とその応用

佐藤 郁・大宮 敬一

小原 康治・河野 恵

東京薬科大学第二微生物

目的：SM 耐性菌の SM 耐性機序の一つとして、SM 修飾酵素が知られている。現在その酵素活性の測定は、菌体破砕液の遠心上清を用いて行なわれている。我々は、操作が簡便で、より短時間に測定でき生菌を用いた SM リン酸化酵素活性簡便測定法に関する基礎的検討を行ない、その応用を試みた。

方法：SM 不活化反応は、SM を菌体および ATP とともに反応させて行なった。SM の抗菌力については、

Bacillus subtilis ATCC 6633 を用いた microbioassay で測定した。菌株は主として、アミノグリコシド-3'-リン酸化酵素 [APH(3'')] とアミノグリコシド-6'-リン酸化酵素 [APH(6)] の産生菌 *Pseudomonas (P.) putida* KPs 45, および APH(3'') の産生菌 *P. aeruginosa* KPs 94 を用いた。また、臨床分離 SM 耐性 *P. aeruginosa* の内、菌体破砕上清による不活化 SM が Phosphatase alkaline 処理で再活性化された株を、SM リン酸化酵素産生株とした。

結果: KPs 94 株を用いた反応の至適条件は、温度 45 度、pH 7.8~8.5, ATP 濃度 32 mM であった。不活化反応は菌体内で起こり、不活化物は菌体外に遊離していた。また、本方法はコロニーを用いても使えることが分かった。臨床分離 *P. aeruginosa* 200 株のうち、SM に耐性 (MIC: $\geq 800 \mu\text{g/ml}$) でリン酸化酵素を産生する 12 株について検討した結果、いずれの株も本簡便法により明確な不活化が判定できた。

考察: 生菌を用いた SM リン酸化酵素活性簡便測定法を確立した。臨床分離株を用いた本簡便法と従来法の結果は一致した。さらに、他のアミノグリコシド修飾酵素に対する系の確立により、臨床での薬剤選択や、新抗生剤開発への応用も期待できる。

017 *Branhamella catarrhalis* の産生する β -lactamase の性状について

横田 栄作・藤井 正
佐藤 謙一・三橋 進
エビゾーム研究所

永武 毅・松本 慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

Branhamella catarrhalis は、グラム陰性双球菌で、上気道に常在菌として存在し、病原的意義は、殆ど認められなかった。しかし、近年、何らかの基礎疾患を有する患者の感染症、特に呼吸器感染症において、本菌の分離率の増加が注目されている。そこで、我々は、主に慢性気管支炎患者の喀痰より分離した *B. catarrhalis* 50 株のうち、 β -lactam 剤に対して比較的高い MIC 値を示した 6 株における β -lactamase の産生能を調べたところ、 β -lactamase 産生が認められた。これら 6 株のうち、*B. catarrhalis* NNBR-8303 より産生される β -lactamase は、産生量が最も多いので、本株の β -lactamase の精製を行ない、その性状を検討した。その結果、本酵素の分子量は、33,000, 等電点は、5.4 を示し、酵素活性の至適 pH は、6.5, 至適温度は、45°C であった。本酵素の基質特異性は、PCG を 100% とした相対加水分解率で

比較すると、ABPC, CBPC および PIPC でそれぞれ 66, 77 および 85% を示し、これらのペニシリン系薬剤を高率に加水分解するとともに、現在までに報告されている PCase と異なり CXM, CTX, CMX などのセフェム系薬剤をも比較的高率に加水分解する広い基質特異性を示した。本酵素の活性は、CVA, SBT, Imipenem により阻害が認められた。また、本酵素の産生様式は、構成型であった。

以上、我々が得た *B. catarrhalis* NNBR-8303 の産生する β -lactamase の、1) 物理化学的性状、2) 基質特異性、3) 酵素活性に及ぼす阻害剤の影響、の結果より、本酵素は、PCase I~V 型と異なる新しい型の PCase と考えられる。

018 *Legionella* 属の産生する β -lactamase について

賀来満夫・草野展周・菅原和行
山口恵三・白井敏明
長崎大学附属病院検査部

朝永昭光・重野芳輝・広田正毅
斉藤 厚・原 耕平
同 第二内科

目的: *Legionella* の産生する β -lactamase についてはいくつかの報告があり我々もすでに本学会の西日本支部総会において報告してきたが、今回、新たに 5 株の標準株を加え、Cefuroxime (CXM) 1 MIC 添加の誘導条件のもとに、その基質特異性について検討を加えたので報告する。

材料および方法: 標準菌株 18 株、臨床および環境分離株 8 株の計 26 株を対象とした。酵素活性の測定はこれらの菌を液体培地にて増殖させ、1 MIC の CXM にて誘導後、菌体を超音波破碎し、遠心分離後の上清を粗酵素として用いた。

β -lactamase の活性測定はマイクロヨード法にて行ない、タンパク質の定量は LOWRY 法にて行なった。

結果および考察: 1) CXM, 1 MIC の添加により、無添加のものとは比べ明らかな酵素活性の上昇が認められた。

2) *L. pneumophila* serogroup 1~8 の基質特異性については CEZ に対し著明な活性を示すほかペニシリン系、セフェム系に対し幅広い活性域を示す点で共通していたが、*L. jordanis* などではオキシム系に対する活性が強くみられるなど、基質特異性において異なったパターンが認められた。

3) *L. pneumophila* の環境分離株の中には CEZ に対

し著明な活性を示す点については共通しているものの、ペニシリン系に対し強い活性を示すものが認められ、R-プラスミドの関与が示唆された。

019 尿路感染症由来菌の β -lactamase 産生能と薬剤感受性について (第2報)

水野全裕・岸 幹雄・宮田和豊

公文裕巳・大森弘之

岡山大学泌尿器科

近藤 捷嘉・近藤 淳

岡山赤十字病院泌尿器科

難波 克一

岡山市民病院泌尿器科

我々はこれまで尿路感染症由来菌の β -lactamase の検出を disk 法で行ない、薬剤感受性との関係について検討してきたが、今回は複雑性尿路感染症と単純性尿路感染症由来菌との比較、 β -lactamase 産生の誘導等を行ない検討した。 β -lactamase の検出はこれまでと同様に chromogenic disk (nitrocefin disk) と acidimetric disk (PCG, CEZ disk) を併用して行なった。

尿路感染症由来菌全体の β -lactamase 検出率は high 株 31.7%, low 株 44.4%, negative 株 23.9% とこれまでの検討結果とほぼ同程度であった。最も株数の多かった *E. coli* での検討では、全体の β -lactamase 検出率は high 株 34.3%, low 株 51.1%, negative 株 14.6% であり、複雑性と単純性の比較では、複雑性にくらべて単純性尿路感染症由来株では negative 株が多く high 株が少ない傾向がみられた。disk 法による β -lactamase の判定結果と ABPC の MIC 分布の関係をみると、複雑性と単純性の両群ともに同程度の高い相関が認められた。high, low, negative 各群の代表的菌株における、マクロロイド法による菌体内 β -lactamase の定量の結果は、high 株と low 株の間に 1% 以下の危険率で有意差を認めたが、low 株と negative 株の間には差がみられなかった。 β -lactamase 産生の誘導は、複雑性の 12.7%, 単純性の 20.5% に認められ、誘導法別にみると 1.0 μ g/ml の CFX を含む培地で前培養した場合に最も高頻度に誘導される傾向がみられた。誘導により low から high に再判定された株の多くは ABPC に対して高度耐性であり、薬剤感受性との相関の点からは、 β -lactamase の判定は誘導後に行なった方がよいと考えられた。

020 新生児化膿性髄膜炎より検出された *Plesiomonas shigelloides* の各種抗生剤の感受性と β -lactamase 産生

佐藤 肇・中西 好子・鈴木博之

中沢進一・松本貴美子・成田 章

都立荏原病院小児科

村岡 良昭

同 検査科細菌

中沢 進

昭和大学小児科

小林晋三・新井 進・藤本和己

ヘキストジャパン(株)総合開発研究所

Plesiomonas shigelloides による化膿性髄膜炎の報告は海外文献にわずかにみられる程度であり、今回私達は生後2日の本邦初と思われる化膿性髄膜炎に遭遇したのでその臨床像ならびに菌の MIC, MBC, および β -lactamase 構成型について検討を加え報告した。

1. 臨床像: 患児は40週2,818gにて出生、2日目より発熱易過敏落陽現象を認め腰椎穿刺にて白濁リコールを得、細胞数は5,810/3, *P. shigelloides* が証明された。CTX 300 mg/kg, 分6点滴静注にて CRP は初期6+が、9日目には陰性細胞数も 123/3 と軽快、CT および神経学的後遺症も認めず治癒した。

2. 抗菌力: *P. shigelloides* の各薬剤の感受性は第3世代セファロスポリン剤である CTX, CPZ, LMOX の MIC 値は低く、特に CTX は 10^8 個/ml 接種で 0.0015 μ g/ml と最も低く他の2剤に比べ数10倍の抗菌力を示した。一方、PC系の ABPC と MCIPC では耐性を示し特に ABPC では接種菌量の影響が大きかった。MBC についてもほぼ同様の傾向がみられた。アミノ配糖体系も耐性を示した。

3. β -lactamase の性状: 1) 誘導能 *P. shigelloides* は構成的に β -lactamase を産生し、ABPC 添加後の活性比較で酵素の誘導は認められなかった。

2) 基質の特異性 相対加水分解率 (V_{max}) で比較するとペニシリン基質に対し本酵素は PCG 100% > IPABPC 90.7% > CBPC 77.8% > ABPC 70.4% > TIPC 59.3% > SBPC 44.6% > PIPC 37.0%, MCIPC で検出限界以下の順に分解した。セファロスポリン系基質の分解はほとんど認められず、CER で 18.5%, CEZ, CET で検出限界以下であった。さらに Standard の PCase I, II, IV型の酵素の基質特異性と比較すると PCase IV型と良く一致した。以上のことから *P. shigelloides* の

産生する β -lactamase は構成型酵素で PCase IV 型と考えられた。

021 *Peptostreptococcus parvulus* の Metronidazole 感受性親株と耐性変異株の感受性決定因子について

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

Metronidazole (Mz) は、嫌気性菌に対し抗菌作用を示す 5-nitroimidazole 誘導体である。嫌気性菌が Mz によって殺菌されるとき、Mz は還元されることが知られており、この還元を促す nitroreductase (NRase) 活性と、Mz へ電子を供与する pyruvate : ferredoxin oxidoreductase (PDH) 活性は、嫌気性菌の Mz 感受性決定因子とみなされている。演者らは、*Peptostreptococcus* (*Streptococcus*) *parvulus* Moore 5229 株の Mz 感受性親株と耐性株における PDH 活性と NRase 活性の相違について検討した。

P. parvulus を Mz 加培地に継代し、MIC が 25 μ g/ml と 200 μ g/ml の耐性株を選択した。この耐性株と感受性親株の菌体を超音波処理あるいは細胞破砕器で磨砕し、それぞれ菌体表層と全菌体の無細胞抽出液とした。この抽出液の PDH 活性を LINDMARK らの方法、NRase 活性を McLAFFERTY らの方法で測定した。

PDH 活性は、全菌体抽出液に認められたが、菌体表層には認められなかった。全菌体の PDH 活性は、MIC 25 μ g/ml の耐性株では親株の数分の 1 であり、200 μ g/ml の耐性株では、これを欠いていた。NRase 活性は、全菌体だけでなく、菌体表層にも認められた。全菌体の NRase 活性は、耐性株では感受性親株より低値であり、菌体表層の NRase 活性も親株より低値であった。

P. parvulus の Mz 感受性親株から選択した耐性株が、Mz 耐性である理由は、一つは、Mz の脱電子作用を受ける回路の PDH 活性が低いためであると考えられるが、もう一つは、親株より NRase 活性が低いため、Mz の還元が遅れるためと思われる。

022 Human tumor clonogenic cell assay による各種悪性腫瘍の制癌剤感受性試験

小林 直・相羽恵介・尾関 博重
青山辰夫・佐野全生・永峯檀二郎
池田幸一・知念俊昭・倉石 安庸
目黒定安・市場謙二・磯貝 行秀

東京慈恵会医科大学第三内科

目的：Human tumor clonogenic assay (HTCA) による *in vitro* での各種悪性腫瘍の制癌剤感受性の検討を行なった。

対象および方法：18 種類の悪性腫瘍 168 例を対象とし、腫瘍別では乳癌 59 例、大腸癌 26 例、非小細胞肺癌 16 例、胃癌 11 例、その他 56 例であった。assay の方法は SALMON らの方法に準じて行なった。制癌剤感受性の検討の際の薬剤濃度は、通常臨床的に投与される際の最高血中濃度の約 1/10 とし、接触時間は 1 時間とした。

結果：対照プレートで 30 個以上のコロニー形成がみられたものを培養成功とすると、18 種類の悪性腫瘍中 15 種の腫瘍でコロニー形成が認められ、全対象例 168 例中、104 例 (62%) にコロニー形成をみた。腫瘍別では、乳癌 59 例中 63%、大腸癌 26 例中 69%、非小細胞肺癌 16 例中 81%、胃癌 11 例中 64% であった。1 プレート当りのコロニー数中央値は全症例で 87、plating efficiency の中央値は 0.017% であった。乳癌における、*in vitro* の制癌剤感受性は、コロニー形成阻止率の cut-off point 50% で、ADM 27%、5-FU 31%、L-PAM 29%、MTX 39%、MMC 40%、VCR 24%、VLB 48%、CDDP 39% と ADM 以外は単剤の臨床的奏効率よりやや高い感受性を示したが、臨床効果に比較的近似した結果であった。一方、大腸癌では、5-FU 25%、MMC 15%、ADM 15%、VCR 0% と癌化学療法に対する臨床的抵抗性を裏付ける結果であった。HTCA と臨床効果との相関の検討は 14 例で可能であり、cut-off point 50% にて true positive rate 25% (1/4)、true negative rate 90% (9/10) で、全体での一致率は 71% であった。

考察：種々の腫瘍および材料よりコロニー形成が可能であり、また *in vitro* の制癌剤感受性が、臨床的奏効率にかなり近似した結果となることが示され、実用的制癌剤感受性試験としての可能性が示唆された。今回得られた低率の true positive rate に関しては、患者の腫瘍量や performance status による投与量の不足など薬剤感

受性以外の要因の関与が考えられた。

023 尿路悪性腫瘍における初代培養細胞を用いた抗癌剤感受性試験

打林忠雄・久住治男・浅利豊紀
天野俊康・小橋一功・内藤克輔
金沢大学泌尿器科

目的：尿路悪性腫瘍 86 例（腎細胞癌 47 例，腎盂尿管癌 17 例，膀胱癌 18 例，睪丸腫瘍 4 例）より得られた手術材料および一部生検により得られた材料の初代培養細胞を用い，SALMON & HAMBURGER の Human-tumor stem cell assay (HTSCA) と WEISENTHAL らの Novel dye exclusion method (NDEM) に準じて各種抗癌剤の殺細胞効果を検討した。

方法および材料：手術または生検により得られた尿路悪性腫瘍組織を MACKINTOSH らの方法に準じ，酵素混合液にて処理後白金網 (80 mesh) にて濾過し単離浮遊細胞を得た。臨床常用投与量における最高血中濃度，その 1/10 濃度および 10 倍濃度の各種抗癌剤を 37°C にて 1 時間薬剤処理後，HTSCA および (または) NDEM にて培養を行ない薬剤感受性判定を行なった。

結果および考察：HTSCA により有感受性と判定されたものは，腎細胞癌においては VLB に対して 11 例中 4 例 (36.4%)，ADM に対して 9 例中 2 例 (22.2%)，CDDP に対して 2 例中 1 例であり，INF- α については 4 例において検討したがいずれも感受性は認められなかった。移行上皮癌においては CDDP に対して 14 例中 4 例 (28.6%)，ADM に対して 11 例中 3 例 (27.3%)，CQ に対しては 13 例中 3 例 (23.1%)，THP に対して 3 例中 1 例に有感受性が認められた。これに対し NDEM による判定では腎細胞癌においては VLB に対して 10 例中 1 例 (10.0%)，ADM に対して 10 例中 3 例 (30.0%)，INF- α に対しては 5 例中 3 例に感受性が認められた。移行上皮癌においては CDDP に対して 13 例中 3 例 (23.1%)，ADM に対して 10 例中 2 例 (20.0%) に感受性ありと判定された。以上より腎細胞癌は ADM，移行上皮癌は CDDP および ADM に対しいずれの判定においても比較的高感受性を有することが示唆された。一方，腎細胞癌における VLB₂ および INF- α ，および移行上皮癌における CQ については試験法により結果に差が認められ，今後検討されるべきものと考えられた。

024 消化器癌における Human tumor clonogenic cell assay の検討

山形基夫・藤井雅志・笠倉雄一
鈴木和喜・疋田純也・深沢達也
高山忠利・斉藤智子・福島信子
坂部 孝

日本大学医学部第三外科

教室では従来より消化器癌に対し Human tumor clonogenic cell assay (以下 HTCA) を用い抗癌剤の感受性を検討してきた。今回，胃癌 46 例，結腸癌 21 例の計 67 例に対し本法を施行し，さらに臨床材料およびヌードマウスに継代可能となったヒト癌株を用い，同一腫瘍内の採取部位による感受性の相違，化学療法による腫瘍の感受性の変化などについて報告した。

方法は SALMON らの二重軟寒天培地法に準じ，薬剤は 5 FU, MMC, CDDP, ADR, ACNU, CLB の 6 剤を用い，colony 形成阻止率 50% 以上を感受性ありとした。

30 colony 以上形成し感受性試験を施行し得たのは，胃癌 27 例 (58%)，結腸癌 13 例 (62%) で，colony 形成率は各々， $0.039 \pm 0.027\%$ ， $0.034 \pm 0.015\%$ であった。各薬剤に対して感受性を示したものは，胃癌では 5 FU 26%，MMC 36%，CDDP 25%，ADR 25%，ACNU 44%，CLB 38%，結腸癌では，5 FU 15%，MMC 23%，CDDP 23%，ADR 33%，ACNU 25%，CLB 0% であった。

同一腫瘍内の採取部位による感受性の相違では，胃癌 1 例，結腸癌 2 例の計 3 例について，2~4 箇所より採取した標本について HTCA を施行したが，全例で MMC, CDDP において感受性の相違を認めた。

さらに，胃癌による癌性腹膜炎の患者に対し数回の HTCA を施行したところ，化学療法の前後で腫瘍の薬剤感受性が使用した薬剤を中心に低下する傾向が認められ，継代培養細胞およびヌードマウス移植ヒト胃癌を用いた実験でも薬剤感受性が低下する傾向が認められた。これは，化学療法施行中に腫瘍の薬剤感受性が変化することを示しており，HTCA による薬剤を選択する場合，できるだけ頻回に本法を施行し，薬剤感受性の変化を的確にとらえることが重要と考えられた。

025 白血病細胞における 4'-*o*-tetrahydro-pyranyl-adriamycin (THP) の作用機序

中村 徹・箸本 栄子・安藤精章
堂前 尚親・加川大三郎・津谷 寛
内田三千彦

福井医科大学第一内科

目的：THP は anthracycline 系の新抗腫瘍剤で lymphoid malignancy に対して優れた抗腫瘍効果を示すことが報告されている。本研究は L₁₂₁₀ 細胞における本薬の作用機序を他の anthracycline 系薬剤と比較検討し、合理的投与法の考案に資することを目標とする。

方法：THP 存在下で培養した L₁₂₁₀ 白血病細胞について経時的に生細胞数を trypan blue の dye exclusion 法により計算した。L₁₂₁₀ 細胞について、TdR-³H、UR-³H の酸不溶性分画への転入を指標とし、本剤の DNA 合成、RNA 合成阻害率をそれぞれ測定した。また、高分子 DNA に対する作用を検討するため、アルカリ性蔗糖勾配遠心法により bulk DNA の沈降度の変化、DNA polymerase 反応系における鋳型 DNA に対する阻害効果、さらに、仔牛胸腺 DNA の熱融解曲線に及ぼす影響を観察した。

結果：THP は 0.01 μg/ml 以上の濃度で L₁₂₁₀ 細胞に増殖抑制効果を示した。本剤は DNA 合成、RNA 合成を有意に阻害し、その IC₅₀ はそれぞれ 1.5, 0.9 μg/ml であった。また、本剤は鋳型 DNA に作用して、DNA polymerase 活性を低下させ、薬剤と DNA の解離定数 $K_d = 3.4 \times 10^6$ であった。アルカリ性蔗糖勾配遠心法では bulk DNA の沈降度に有意の低下を認めた。DNA の熱融解曲線では、対照と比較して、T_m hyper chromicity の上昇が認められた。

結論：THP は他の anthracycline 系薬剤と同様に DNA に強い親和性を有し、2 本鎖解離の障害、切断により DNA 鋳型活性を低下させ、DNA および RNA 合成阻害を示すが、その作用は Daunorubicin, Adriamycin とほぼ同等、Aclarubicin より若干低率と思われる。

026 肺癌培養株に対する recombinant interferon- γ の抗腫瘍活性の検討

佐々木康綱*・二見仁康*・石原潤一*
藤田 次郎*・江口研二*・新海 哲*
富永 慶昭*・西條長宏*・宮澤文彦**
星 昭夫**

国立がんセンター病院内科*
同 研究所薬効試験部**

Human recombinant interferon- γ である GI3 のヒト肺癌細胞株に対する *in vitro* 抗腫瘍活性を HTCA (Human tumor clonogenic assay) により検定した。

方法：Interferon は東レ株式会社から供与された GI3 を、target cell line は、東京医大により樹立された PC series のうち PC-1 (扁平上皮癌)、PC-3, -7, -9, -14 (腺癌)、PC-6 (燕麦細胞癌) および PC-13 (大細胞癌) の 7 種類を用いた。HTCA は、HAMBURGER らの原法に準じたが、上層の培地は RPMI 1640 medium と 10% FCS とした。GI3 の phase I study から得られた 10×10^6 u/m² 筋注時の最高血中濃度 140 u/ml を RPMI 1640 medium + 10% FCS 内に溶解後、それぞれの細胞株を 1 plate 当り $10 \times 10^4 \sim 50 \times 10^4$ コに調整し、Interferon を含む上層溶液内に混ぜ、0.3% agar を加え plating した。5% CO₂ 37°C にて 8~14 日間培養後、automatic colony counter で colony 数を測定し、Interferon を含まない control 群に比較して colony 抑制率を求め抗腫瘍活性とした。

結果：今回検討した 7 種の培養株に対する Interferon による colony 抑制率は -9~28% であり 50% 抑制率をもって有効と考え、有効性を示した細胞はなかった。

考案：全身投与時の濃度条件下では、ヒト肺癌細胞株に対する recombinant interferon- γ の直接効果はなかったが、この結果が宿主要因も含めた *in vivo* 効果と相関するかは不明である。臨床実験例を含めて報告する。

027 IFN- α および IFN- γ の肺癌細胞株に対するコロニー形成法による殺細胞効果の検討

沼田健之・大貳泰亮・平木俊吉
岸本信康・宮本宏明・木村郁郎
岡山大学医学部第二内科

目的：肺癌治療における α 型 Interferon (IFN- α) および γ 型 Interferon (IFN- γ) の意義を検討する目的

で、今回われわれは、当科で樹立した5系のヒト肺癌細胞株(扁平上皮癌: EBC-1, 腺癌: ABC-1, 小細胞癌: SBC-1, SBC-2, SBC-3)を用い、recombinantのIFN- α (Ro 22-8181) および IFN- γ (Ro 23-4400) の殺細胞効果をコロニー形成法により比較検討した。

方法: 対数増殖期の培養株細胞より単一細胞浮遊液を作製し、 $1\sim 1\times 10^4$ IU/ml に調整した種々の濃度の IFN とともに二層軟寒天培地に plating した。37°C, 5% 以下で2週間後、各濃度のコロニー数を算定し、対照群のコロニー数との減少率より dose response curve を作成した。

成績: 5系のヒト肺癌細胞株に対して、IFN- α は 50×10^4 IU 筋注時の最高血中濃度のはぼ 1/10 に相当する 50IU/ml では、70% 以上の殺細胞効果は認められなかった。また、IFN- γ は ABC-1 を除いた他の4系の細胞株に対し IFN- α より 3~27 倍の強い殺細胞効果を示した。さらに、肺癌組織型別に IFN- α および IFN- γ の殺細胞効果を検討すると、肺扁平上皮癌細胞株である EBC-1 は IFN- α および IFN- γ に対して最も高い感受性を示し、特に IFN- γ の 70% 殺細胞濃度は他の細胞株に比べ 1/50 以下であった。

結論: IFN- γ は *in vitro* において、ABC-1 以外の4系のヒト肺癌細胞株に対して IFN- α より 3~27 倍の強い殺細胞効果を示した。また、各種抗癌剤に対し感受性の低い肺扁平上皮癌細胞株 EBC-1 が IFN- γ に高い感受性を示したことは興味深く、今後さらに検討を加えたい。

028 有機珪素化合物の新誘導体の経口投与による各種マウス固型腫瘍に対する抗腫瘍効果について

桜井敏晴・福島弘司・八巻由枝
横瀬雅彦・瀬戸淑子・藤田晴久
豊島 滋

慶応義塾大学医学部薬化学研究所化療部門

目的: 我々は、合成有機珪素化合物、SDK-12 B (5-Fluoro-3, 4-dihydro-2, 4-dioxo-N-[2-[[[2-(trimethylsilyl)ethyl]-thio]ethyl]-1(2H)pyrimidine carboxamide]) が経口投与により優れた抗腫瘍活性を有することを、見出した。今回、さらに有効な化合物の検索のために新しく 20 種の SDK-12 B 誘導体を合成し、各種マウス固型腫瘍に対する抗腫瘍活性を検討した。

方法: 用いたマウス固型腫瘍は、B-16 Melanoma MM 46 乳癌、Colon 38 腺癌および Lewis 肺癌である。抗腫瘍効果は、延命率と腫瘍重量または腫瘍容積の抑制

率で判定した。さらに Lewis 肺癌では肺転移抑制率でも判定した。SDK-12 B 誘導体は、種々の dose および schedule で経口投与した。

結果および考察: 検討した SDK-12 B 誘導体の内、SDK-12 B-14 が特に著しい抗腫瘍活性を示し、L-1210 白血病および P-388 白血病に対し、day 1, 5 & 9 の3回投与でいずれも、Mifurool より高い延命率を示した。B-16 Melanoma に対し、250 mg/kg の day 1, 5 & 9 の3回投与で 82.8% また day 1, 6 & 11 の遅れた投与でも、72.1% の有意な腫瘍重量抑制率を示した。MM 46 乳癌に対し、sc-po 系では、271.1% と高い %ILS を示したが、ip-po 系では 30.7% の %ILS であった。Colon 38 腺癌に対しても 83.3% (day 28) の有意な腫瘍容積抑制率を示したが延命率では Mifurool と同等であった。また、Lewis 肺癌に対しては、94.7% (day 14) の有意な腫瘍容積抑制率を示し、147.5% と高い %ILS で 50% のマウスが 90 日以上生存した。さらに、肺転移も低 dose で 90% 以上抑制された。以上の結果、SDK-12 B-14 は、強力かつ広い抗腫瘍活性を有していることから、将来有望な経口抗癌剤として開発できると考えられる。

029 有機珪素化合物の新誘導体の経口投与によるマウス白血病に対する抗腫瘍効果

藤田晴久・桜井敏晴・横瀬雅彦
福島弘司・瀬戸淑子・豊島 滋

慶応義塾大学薬化学研究所化学療法部門

目的: 有機珪素化合物の抗腫瘍性については、毒性が少なく、経口投与が可能で、L-1210 白血病を除く S-180, B-16 Melanoma などの主として固型腫瘍に効果を表わすことをすでに報告した。今回は、これら有機珪素化合物と 5FU を結合した新規化合物を合成し 5FU の毒性を減弱し、そして同時に抗腫瘍効果を増強する化合物の開発を目的とした。

方法: 1×10^6 個の L-1210 細胞を BDF₁ 雌マウスの腹腔内に移植し、化合物の投与スケジュールとして day 1 の1回、day 2, 6 の2回、day 1, 5, 9 の3回、day 1, 3, 6, 9 の4回、day 1~5 の5回連続、および day 1~9 の9回連続の経口投与を行ない、抗腫瘍性を調べた。化合物の調製には 0.1% P-1570 に懸濁して用いたが、一部の化合物には HCO-60 を用いた。

結果: 約 20 個の化合物について抗 L-1210 効果を調べたが、一般にこの系列の化合物は頻回投与よりも間歇投与の方が抗腫瘍性は大きであった。検討されたこれら化

合物の中では、5-fluoro-8, 4-dihydro-2, 4-dioxo-N-[3-(isopropylidimethylallyl)ethyl]-thio]propyl]-1(2H)-pyrimidinecarboxamide (SDK-12 R-13) が最も強い抗腫瘍性を示した。

すなわち、day 1, 5, 9 の3回間歇投与による $ILS_{max} = 1,000$ mg/kg, $ILS_{90} = 159$ mg/kg, $ILS_{max}/ILS_{90} = 5.13$ であった。しかし 60 日間の生存例は得られなかった。

SDK-12 B-13 の ICR マウスに対する単回経口投与による急性毒性 (LD_{50} 値) は 2,250 mg/kg であった。

030 ノードマウス可移植性ヒト癌における制癌剤感受性について

菊山成博・久保田哲朗*・磯部 陽
福富隆志・稲田 高男・石引久弥
阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科, *北里研究所病院外科

ノードマウス可移植性ヒト癌株 21 株を用いて9種類の薬剤の効果を検討し、各腫瘍の感受性パターンを解析した。マウスは BALB/c ノードマウスを用い、マウスの背部皮下に腫瘍を移植し、推定腫瘍重量が 100~300 mg 時に腫瘍を群分けし、治療を開始した。実験に用いた腫瘍は、胃癌 8 株 (St-4, St-10, St-15, St-40, H-111, KS-1, SCK-29, SC-6)、乳癌 4 株 (MX-1, Br-10, MCF-7, T-61)、結腸癌 3 株 (Co-3, Co-4, Exp-42)、肺癌 3 株 (Lu-24, Lu-130, Lu-134)、胆管癌 (Ch-1)、肝癌 (Li-4)、軟部肉腫 (LC-27) である。薬剤には、Mitomycin C (MMC), Adriamycin (ADM), Aclarubicin (ACR), THP-ADM (THP), Cyclophosphamide (CPA), 5-fluorouracil (5-FU), Cis-platinum (CDDP), DONU, 7-N-p-hydroxyphenyl MMC (M-83) を用いた。薬剤の効果判定は、Battelle Columbus Laboratories Protocol に準じて行なった。CPA は、消化器癌15株中1株のみに有効であったのに対して、乳癌4株中全例に抗腫瘍効果を示し、薬剤感受性の臓器特異性が存在することが示唆された。また乳癌株の反応率は 52.2% と消化器癌株の反応率 27.9% に比して高く乳癌が消化器癌よりも化学療法に高感受性であるという臨床上の経験を良好に反映していた。特に MX-1 は 9 剤中 7 剤に感受性を示し、スクリーニングの標的株として有用であると考えられた。薬剤効果の特徴としては MMC, M-83 の有効率が臨床例に比べて高く、5-FU, ADM は 20~30% の有効率で臨床効果をよく反映していると考えられ、薬剤によってマウスとヒトとの薬物動態の差が異なるものと考えられた。このように、ヒト癌-ノードマウス系では腫瘍の薬剤感受性が良好に維持

されている一方で、マウス内の薬物動態の差による薬剤効果の特異性が存在し、腫瘍の感受性パターンを修飾しているものと考えられた。

031 ヒト胃癌に対する制癌効果増強を目的とした温熱化学療法の検討

セレスト, R. D., 藤本 茂・宮崎 勝
河田 滋・栗原正利・太田正保
奥井勝二

千葉大学医学部第一外科

悪性腫瘍細胞が正常細胞に比べて、高温に対して sensitive であるという性質を応用して制癌効果の増強を癌化学療法と温熱療法の併用にて試みた。BALB/c nude mouse に移植したヒト胃癌株 ST-2 が 150 mg に増強した時点において温熱化学療法を開始した。制癌剤として MMC 2 mg/kg ip 投与 10 分後に 43.5°C の water bath に移植腫瘍部分を 20 分間完全に浸し、48 時間の間隔において、2 回目の温熱化学療法を行なった。Control, Heat only, MMC only, MMC+Heat の 4 群に分け、抗腫瘍効果の判定は Battelle's Col. Inst. Protocol による tumor growth, DNA 合成能および組織像より行なった。DNA 合成能は MMC only, Heat only, MMC+Heat の処置 24 時間における DNA 生合成は control の 50%~65% に低下したが、48 時間後には control と等しくなった。これは処置後 48 時間で DNA 合成能と tumor への Blood flow が回復したためと思われる。したがって、2 回目の処置を初回の 48 時間後とした。1 回処置後の tumor growth の time course は MMC only, Heat only においては処置後 2~3 日は tumor growth を抑制したが、7 日後は control と同じ growth pattern を示した。MMC+Heat でも強力な抑制はみられなかった。2 回処置後の time course では control は 3~4 日の doubling time をもって増殖するのに対して、Heat only では 2~3 日後まで tumor growth をやや抑制したが、その後は増殖した。MMC only では“処置終了” 5 日以降の doubling time は control と差を認めなかった。MMC+Heat は処置後強い抑制を示し、処置後 7 日後も tumor の増大を認めなかった。Heat only を 2 回行なった組織像では部分的に necrotic region があり、necrotic area には出血が著明で macrophage も認められた。しかし、MMC+Heat を 2 回行なった histology では腫瘍のほとんどが necrosis に陥り、一部にわずかに viable な tumor cell がみられた。以上、Heat に MMC を併用することにより相乗効果が認められ、1 回よりも 2 回の併用療法

が効果的である。

032 ヒト乳癌ヌードマウス移植株に対する 実験的多剤併用療法

藤田史子・藤田昌英・阪本康夫
平井俊博*・下妻晃二郎・田口鉄男
大阪大学微生物病研究所外科, 抗酸菌生理*

ヌードマウス移植乳癌3株を用い、臨床で多用されている、CPA, ADR, 5-FUによるCAF療法と作用機作の異なるVDS, MTX, CDDP, 5'-DFURの4剤併用、あるいはCDDPを除く3剤併用実験を行ない、それぞれの効果を比較した。さらに最も有効であった4剤併用についてはそれぞれの薬剤の組合せ効果の分析を行なった。

材料と方法：用いたヌードマウス移植ヒト癌は乳癌3株(髄様腺管癌 H-62, 乳頭腺管癌 H-31, H-71)でアイソレーター内で飼育中の4週齢の雌BALB/cのヌードマウスの背部皮下に、腫瘍細片を移植し、腫瘍が75~200mm²に達した時、1群7匹に群分けし治療を開始した。治療効果は実験終了時の各群の平均腫瘍重量から腫瘍増殖抑制率 $IR = (1 - T/C) \times 100$ を求め対比した。用いた薬剤はほぼ最大耐容量の5mg/kg (i.v.) q5d×4, CPA 75mg/kg (i.p.) 2/w×5, 5-FU 30mg/kg (i.p.) 1/w×4, VDS 2mg/kg (i.v.) 1/w×4, MTX 10mg/kg (i.v.) 1/w×4, CDDP 3.5mg/kg (i.p.) 1/w×4, 5'-DFUR 123mg/kg (p.o.) qd×30, 一方、併用療法では、1回投与量は各単剤治療と同じで回数を半減した。

結果：各単剤でIR70%以上が見られないH-71でも4剤併用療法は著効を示し、3株すべてにおいて4剤併用療法はCAF療法に対して、統計的有意差($P < 0.001$)があり、3剤併用でもCAF療法よりも有効であった。またH-62株を用い、4剤併用の各薬剤と腫瘍の大きさを因子として直交配列表に基づいて割り付け、実験を行ない、各因子ならびに各因子の組合せ効果を分析した結果、5因子中、VDS, CDDP, 5'-DFURは全経過を通じて各単剤で高い有意水準を示し、全分散の65%以上の寄与率を占めた。5'-DFURは投与終了後は単独では殆ど効果を示さなかったが、CDDPあるいはVDSと併用することにより、特異的な相乗効果が認められた。

033 ヒト肺小細胞癌培養株を用いた *in vitro* 多剤併用感受性試験

稲田高男・磯部陽・福富隆志
菊山成博・石引久弥・阿部令彦
慶応義塾大学医学部外科

久保田哲朗

北里研究所附属病院外科

ヒト肺小細胞癌培養株4株(H-69, H-128, Lu-24, Lu-134)を用いて *in vitro* 抗癌剤感受性試験を単剤および2剤併用により行ない、単剤での各種薬剤の抗腫瘍効果と併用時に得られる相乗・拮抗効果との関連を検討した。

用いた薬剤は単剤ではAdriamycin (ADM), 4-hydroperoxy cyclophosphamide (CPA), Tetrahydropyranol ADM (THP), Mitomycin C (MMC), Aclarubicin (ACR), 5-fluorouracil (5-FU), Vincristine (VCR), Nimustine hydrochloride (ACNU), Cisplatin (CDDP)の9薬剤を用い、併用実験ではH-128, Lu-24, Lu-134に対してはCPA, MMC, 5-FU, ADMの4種薬剤、H-69においては、上記4薬剤にCDDP, ACNU, VCRを加えた7種薬剤において、それぞれ2種薬剤の併用によりSALMONらのclonogenic assayに準じて感受性試験を行ない、併用効果の判定はBARENBAUMの方法に準じてinteraction indexを求めて判定した。

4株の単剤における抗癌剤感受性はCPAが最も高く、それにTHP, ADM, MMCなどの順であり、各薬剤の臨床における有効率との相関は比較的良好であった。また2剤併用抗癌剤感受性試験の結果では株により差異のみられるものの、単剤において効果のある薬剤の組み合わせにおいて相乗効果が得られる傾向がみられた。しかしながら相乗効果は単剤で有効な薬剤どうしの組み合わせの一部においてのみ発現され、単に有効薬剤のみの組み合わせでは必ずしも相乗効果は示されなかった。

034 Methotrexate-5 Fluorouracil 併用療法における synergistic mechanism

川崎 肇・大久保俊樹・登 勉
神谷 斉・桜井 実
三重大学医学部小児科

目的：Methotrexate(MTX)-5 Fluorouracil (5FU)併用療法における synergistic effect の mechanism を検

討するために L 1210 マウス白血病細胞を用いて 5FU の細胞内活性化物質の一つである Fluoro-UTP (FUTP) ならびに両薬剤が細胞内ヌクレオチドプールに及ぼす変化を分析した。

方法：実験には L 1210 マウス白血病細胞を用いた。BDF₁ マウス腹腔に L 1210 細胞 1×10^6 個を移植し 4 日目に、(1) 5FU に 6 時間先行して MTX を投与した群 (M6F 群)、(2) MTX, 5FU 同時投与した群 (MF 群)、(3) 5FU 単独投与群 (FU 群) の各群に分けて治療を行なった。各群の 5FU 投与後の 2 時間、6 時間目の FUTP を含めて細胞内リボヌクレオチドプールを過塩素酸にて抽出し、細胞内デオキシヌクレオチドプールを KHYM ならびに SANTI らの方法に準じて抽出し、いずれも高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。

結果ならびに結論：M6F 群、MF 群、FU 群いずれも細胞内 dTTP ははっきりとした有意差は認められず 6 時間目では、むしろ M6F 群で逆にやや高い値をみた。それに対して細胞内 FUTP 値は FU 単独群、MF 同時群に比べて M6F 群は有意に高い値を示し *in vivo* の実験結果と一致した。したがって MTX-5FU 併用療法における synergistic effect の mechanism は MTX による細胞内 FUTP の産生増加によるものと考えられた。

	FUTP (nmol/10 ⁶ cells)		dTTP (pmol/10 ⁶ cells) (N=5)	
M6F	56.55 ± 10.13	32.54 ± 2.74	2.34 ± 0.77	4.58 ± 2.00
MF	40.26 ± 7.27	24.07 ± 7.27	2.97 ± 0.33	3.44 ± 0.78
FU	37.22 ± 4.97	25.87 ± 0.54	2.31 ± 0.50	3.14 ± 0.08
Control			11.07 ± 0.81	12.79 ± 1.29
	2 hr	6 hr	2 hr	6 hr

(hr after treatment with 5FU)

035 摘脾を併用した選択的癌免疫化学療法

由井 治郎・三輪恕昭・遠迫克昭
竹束正二郎・折田薫三
岡山大学医学部第一外科

担癌生体における脾臓の果す役割についてはいまだ解明されていない点が多いが、担癌動物では癌の進行に伴い脾臓が腫大することにより、腫瘍増殖とともにその作用も変動するものと思われる。教室のマウスを用いた摘脾実験では、脾臓の腫瘍の増殖につれて担癌早期、末期には免疫抑制的に働き、中期には抗腫瘍活性の増強が認められ、担癌早期、末期での摘脾は、腫瘍増殖抑制に有効であることを解明してきている。腫瘍増殖抑制に有効であるからといって、いったん摘脾を行なってしまうと、IgM の著しい減少による術後合併症を誘発するな

ど、免疫能を低下させてしまう。そこで外科的摘脾ではなく、薬剤を用いることによって、suppressor T 細胞を選択的に失活させる選択的摘脾を試み、担癌生体脾臓の抗腫瘍機能の解明とともに、癌免疫化学療法時の脾臓の存在意義について検討した。

方法：C₃H/He マウス 6～8 週齢に、MH-134 腫瘍、 5×10^6 個を背部皮下に移植した。摘脾と偽摘脾は移植後、3, 7, 14, 21 日目に行ない、同じく、Cyclophosphamide (CY) 100 mg/kg, または Indomethacin (INDO) 0.2 mg を、移植後 3, 7, 14, 21 日目に各々 i. p. 1 回投与した。

結果：対照群に対する生存日数の比をみると、担癌 3 日目 CY 投与群で 1.43, 担癌 21 日目 CY 投与群で 1.21 となり、CY 投与群では担癌 3 日目投与群に、最も良い延命効果を認めた。INDO 投与群では、担癌 3 日目 INDO 投与群で 1.07, 担癌 21 日目 INDO 投与群で 1.21 となり、担癌 21 日目投与群に最も良い延命効果を認めたが、このことは CY の suppressor T 細胞誘導阻止作用を示唆し、INDO の Mφ より PGE₂ 合成阻害作用をも示唆していると考えられた。担癌生体脾臓の機能の解明のためさらに medical splenectomy を行ない、検討中である。

036 スードマウス可移植性ヒト癌株を用いたインターフェロンの抗腫瘍効果の検討

—インターフェロン α と γ との併用効果—

野宗義博・西山正彦・山口昌宏
吉中 建・峠 哲哉・谷 忠憲
新本 稔・服部孝雄
広島大学原爆放射能医学研究所外科

目的：インターフェロン (以下 IFN) の抗腫瘍効果を増強する目的で、今回は IFN-α と γ の併用治療実験をスードマウス継代ヒト悪性腫瘍を対象に検討した。

方法：対象腫瘍はスードマウス継代中のヒト胃癌株 (H-111, 阪大微研外科より供与) とヒト胆のう癌株 (O-7746) の 2 株に加えて、教室で継代樹立したヒト胃癌株 6 株と乳癌株 1 株の計 9 株を用いた。いずれも 100% 継代可能な安定増殖株であり、既存の制癌剤に対して抵抗性を有する腫瘍である。IFN は α 型として HLBI (住友化学工業)、γ 型は TRP-2 (日本ロッシュ) を用いた。

実験方法はスードマウス側腹部に移植した腫瘍が 6～8 mm (推定腫瘍重量が 100～300 mg) に達してから治療実験を開始。IFN-α は 1 回 50 万国単位を、また

IFN- γ は1回10万、または25万国際単位をそれぞれ0.1mlの溶液として、14日間連日大腿筋肉内投与した。治療開始後は4日置きに腫瘍の短径と長径を計測し、 $(短径)^2 \times 長径 \div 2$ にて推定腫瘍重量を算出。治療開始後20日目に効果判定を行ない、対照群に対する処置群の腫瘍増殖抑制率 T/C (%) を求め、T/C (%) が42%以下を有効、また治療後に腫瘍の縮小したものを著効とした。

結果: H-111株に対するIFNの抗腫瘍効果(T/C%)は、 α 単独群 87.9%、 γ 単独(10万単位)群 65.0%であり、両者併用群では 28.7% で抗腫瘍効果を認めた。さらに併用するIFN- γ を25万単位に増量すると腫瘍の縮小を認め著効となった(T/C=3.3%)。O-7746株でも同様で、 α 単独群 112.7%、 γ 単独群(25万単位) 70.5%、両者併用群 6.6%で腫瘍の縮小を認め著効となった。また全9株中IFN- α と γ の併用により7株(77.8%)に抗腫瘍効果を認め、また5株(71.4%)は腫瘍の縮小を認めた。

結論: ヒト消化器系癌はIFN- α または γ 単独投与では抗腫瘍効果は乏しいが、 α と γ を併用投与することにより抗腫瘍効果を認め、IFN同士の併用の有用性が示唆された。

038 長期にわたるOK-432による非特異的免疫療法を行なった胃癌、大腸癌症例の検討

小野成夫・田中豊治・石田元比古
広部誠一・加藤繁次

東京歯科大学外科学教室

目的: 消化器癌に対する免疫化学療法の効果を知るために、OK-432を胃癌、大腸癌患者に長期にわたり投与し、抗癌体の免疫能を種々のparameterより検索し、生存率よりその効果を検討した。

対象と方法: 1980年11月より1984年11月までに教室で初回手術を施行した胃癌症例88例、大腸癌症例36例を対象に、Mitomycin C 20mg 術中、10mg 術翌日iv, Tegafurの術後2週よりの連日投与、最長4年間の化学療法群と、同様の化学療法に加え術後2週よりOK-432の筋肉内投与を6か月以上3年まで施行した免疫化学療法群の2群に分け、術前、術後2週および6週の末梢血リンパ球数、PPD皮膚反応、Su-Ps皮膚反応を検討した。さらに各癌患者の層別の生存率をKaplan-Meier法で、また全期間を通じての有意差検定をGeneralized Wilcoxon test法により算出した。

結果: 胃癌および大腸癌症例のPPD皮膚反応は、治

癒切除例と非治癒切除、非切除となった症例とを比較してみると、術前より治癒切除例の方が有意にその反応径は大で、OK-432投与によってより増強された。Su-Ps皮膚反応もPPDと同様の結果であった。末梢血リンパ球数は両群とも術後2wで低下し、術後6wで回復したが、OK-432の影響はさして大きくない結果であった。生存率では、胃癌の組織学的絶対非治癒切除例、胃癌非切除例、大腸癌の組織学的絶対非治癒切除例の進行癌で、免疫化学療法群の方が良好で、Generalized Wilcoxon testによる全期間を通じての有意差検定でも、胃癌非切除例では危険率1%以下で免疫化学療法群が良好であった。

039 レバミゾールを用いる胃癌免疫化学療法の臨床効果

渡辺良平・吉岡裕彰・由井 治郎
遠迫克昭・角南昌隆・竹東正二郎
折田薫三

岡山大学医学部第一外科

1971年より1980年までの10年間に当外科において手術された胃癌症例220例についてレバミゾール(LMS)投与群84例と、対照群136例との間の5年生存率を比較検討し、特に両群の背景因子の充分そろったStage III症例64例(LMS群: 32例、対照群: 32例)についてくわしく検討をした。

LMSの投与方法として、手術3日前より150mg/day、連続3日間、隔週投与、全量平均1,800mgを投与した。併用化学療法としてMitomycin CとFT-207を用いた。

胃癌例全例の5年生存率はLMS群で55.2%、対照群で41.5%であり、LMS群で有意に生存率の上昇をみた(P<0.05)。Stage別ではStage III症例にのみ、対照群35.5%に対しLMS群59.1%と生存率の上昇がみられた(P<0.05)。このStage III症例についてさらに検討した結果、LMSは治癒切除例で、腫瘍の長径が4cm以上8cm未満と中間の大きさで、壁深速度がS₀、リンパ節転移がN₁、静脈侵襲がV₀、リンパ管侵襲がLy₀、Ly₁の症例に有意な延命効果をもたらした(P<0.05)。

LMSは主としてCytotoxic T-cellやHerper T-cellの活性を増強させ、それらの細胞性免疫能の低下した時に投与すれば最も有効に働き、その免疫能を正常レベルに戻すのが主たる作用と考えられている。すなわち、LMSは早期癌には効果がなく、今回の我々の検討でみられるように進行癌でも腫瘍摘出が可能な症例で、

slow growing tumor に相当すると思われる症例に、抗癌剤を併用しながら至適投与量を継続投与すれば有効な結果が得られることを示している。

040 再発進行癌に対する MMC+CDDP 併用療法の試み

吉中 建・野宗 義博

新本 稔・服部 孝雄

広島大学原爆放射能医学研究所外科

目的：再発進行癌に対する Mitomycin-C (MMC) と cis-diaminodichloroplatinum (CDDP) の併用療法の臨床的效果ならびに副作用について検討する。

方法：MMC は第 1, 14 日目に 10 mg/body 静脈内 one shot 投与し, CDDP は第 1~5 日まで連日 20 mg/body 点滴静注した。以上の protocol を 4 週に 1 回できるだけ繰り返した。

対象：いずれも再発進行癌で、その内訳は胃癌 6 例, 肺癌 1 例, 横紋筋肉腫 1 例, 計 8 例であった。男 5, 女 3 例で, 44 歳~75 歳であった。

結果：臨床効果は固形癌化学療法直接効果判定基準によると評価可能症例 6 例のうち, CR, PR はなく, MR 3 例, NC 2 例, PD 1 例であった。KARNOFSKY の判定基準によれば, 1-A 1 例, 0-B 2 例, 0-0 3 例であった。副作用は, 全身倦怠感 7 例, 嘔気 6 例, 嘔吐 3 例, 食欲不振 5 例と消化器症状が多くみられた。骨髄抑制では 2 例に白血球, 3 例に血小板の減少がみられた。特に血小板は 3~4 週で nadier に達し, やや遷延傾向にあった。本法による胃機能の低下はみられなかった。各症例の転帰は, 3 例が 4 か月, 7 か月, 9 か月で死亡したが他の 5 例は各々 11 か月, 10 か月, 2 か月, 1 か月, 1 か月で生存している。

考察：CDDP を使った併用療法は現在, 固形癌への応用が各方面で注目されているが, われわれの protocol では非常に進行した癌で, 前治療を濃厚に行なっていることを考えれば, response があつた。本法は固形癌に対する制癌化学療法のうち, 導入療法として有用であろうと考えられる。

041 進行胃癌に対するメソトレキセート・5FU 交代療法の検討 (続報)

前田 義治・石渡淳一・江川直人

加藤久美子・三浦潤子・中島 均

伊沢 友明・喜田 剛・田畑育男

田島 強

東京都立駒込病院内科

佐々木常雄・坂井 保信

同 化学療法科

目的および方法：我々は進行胃癌に対し 5FU の効果増強を目的としてメソトレキセート (MTX) と 5FU による交代療法を行なってきたが, 今回は種々の背景因子を有する手術不能の進行胃癌あるいは再発胃癌を中心にその治療成績を検討した。MTX-5FU 交代療法は, 第 1 日目に MTX 30 mg/m², その 3 時間後に 5FU 750 mg/body, さらに 24 時間後にロイコポリン 30 mg/m² をそれぞれ iv shot で投与するもので, 以上を 1 サイクルとし週に 1 回繰り返すものである。

対象症例は 34 例で, 平均年齢は 58 歳, PS は 2 が 10 例, 3 が 16 例, 4 が 8 例で, また化学療法の前歴のあるものは 12 例で, このうち 11 例に 5FU を含むフッ化ピリミジン系薬剤の使用歴があつた。34 例に対し平均 8.5 サイクル最大 20 サイクルの本療法を実施することができた。

結果：全 34 例中 PR 6 例, MR 12 例, NC 7 例, PD 9 例と判定され奏効率 17.6% であつた。PR の持続期間は 1~5 か月と一般に短かつた。このうち, 前治療として 5FU を含むフッ化ピリミジン系薬剤が使用されていた 11 例で PR 2 例, MR 4 例が得られた。組織学的には Adenoca., Mucozellulare など, より未分化な癌に有効例が多く得られた。また有効例では無効例に比べ明らかに生存期間の延長を認めたが, これは主として PS 3, 4 群における差によるものと考えられた。副作用は軽度の消化器症状が主である。

結論：MTX-5FU 交代療法で主として生存期間の面から検討したところ, 有効例では無効例に比べ有意な延長を認めた。また, 副作用が軽い点から, 全身状態の悪い症例や外来治療において施行可能である点に本法の利点が認められる。

042 MMC 含有の albumin microsphere の肝動脈内注入療法による効果と副作用について

遠藤文夫・藤本 茂・宮崎 勝
志村賢範・菅沢 寛健・高橋 修
河田 滋・栗原 正利・R. D. セレスト
越川尚男・宇田川郁夫・太田 正保
十川康弘・奥井 勝二

千葉大学医学部第一外科

森本 雍憲・杉林 堅次
城西大学薬学部製剤学科

MMC を 5% 含有する albumin microsphere の肝動脈による悪性腫瘍の治療効果については第 32 回本学会において報告したが、今回症例数の増加に伴い副作用と制癌効果について詳細に検討し得た。さらに肝硬変を合併することの多い原発性肝癌と、癌病巣以外は正常であること多い転移性肝癌との反応の差異についても若干の検討を加えたので報告する。

対象は転移性肝癌 14 例、原発性肝癌 8 例であり、各各 MMC 含有 microsphere (MMC-ms) を総量 11.7 mg, 6.9 mg 動注し 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28 日後の肝機能を測定するとともに CEA, AFP, CT, sonography により tumor response を検討した。50% 以上の腫瘍縮小は 13/22 例 (59%) に、tumor marker の減少は 20/22 例 (91%) に認められた。副作用としては肝機能障害と腹痛の頻度が高かったが胆嚢摘除例の疼痛は軽度であったので、穿孔の予防的処置を含めた胆摘の適応について考察した。GOT, GPT, ALP の上昇は HCC 症例において著明であり、栓球減少とその回復が遅延する傾向も示したが、これは合併した肝硬変によるものと考えられた。

本療法は切除不能肝癌に対し良好な成績が得られたが、他臓器に転移巣が無く、門脈の開存している症例が良い適応であり、我々は安全域を総ビリルビン 10 mg/ml 以下、ICG 60% 以下とした。さらに症例を重ねて検討していきたい。

043 脾島細胞癌に対する Streptozocin の使用経験

相羽憲介・倉石安庸・小林 直
知念俊昭・池田幸市・永田 隆樹
横山謙三・薄井紀子・永峯檀二郎
尾関博重・高崎信子・市場 謙二
磯貝行秀

東京慈恵会医科大学第三内科

Streptozocin (STZ) はニトロソウレア系の抗癌剤であり、脾の B 細胞に対し選択毒性を有し、Islet cell carcinoma (脾島細胞癌) に対して有用性が確立されている。私達は STZ と 5-Fluorouracil (5-FU) の併用療法により有効であった進行期脾島細胞癌症例を経験した。

症例：48 歳男性、主訴：発熱、胸痛。現病歴：1983 年 6 月発熱、胸部鈍痛出現、精査にて脾腫瘍・肋骨転移の診断。このため脾尾部、左副腎、脾摘除術施行。脾島細胞腫の病理診断。同年 7 月より FAM 療法 (5-FU, Adriamycin, Mitomycin-C) 施行中であったが、1984 年 5 月腹部 CT にて肝転移あり。同年 9 月治療目的にて当科入院。入院時現症：PS 80%，体温 38.6°C，貧血黄疸なし、肝右季肋下 2 cm 触知、表在リンパ節触知せず。検査成績：WBC 9.5×10^3 /cmm, ALP 7.2 (BL), CRP 5+, ESR 64/1 hr, CA 19-9 90, 系統的な内分泌機能の検索にて異常なく多発性内分泌腺腫症は否定的であり、非機能性脾島腺癌と判断した。肝 CT にて左葉に 4.8×5.6 cm の転移巣と右葉微小病変あり。全身骨シンチにて全身性多発転移巣あり。このため 1984 年 10 月より、STZ 350 mg/m² iv days 1-5, 5-FU 350 mg/m² iv days 1-5 の併用療法を 6～8 週毎に施行した。この結果 2 コース開始第 15 日目の肝 CT では主転移巣は 3.3×2.2 cm と著明に縮小した (縮小率 73%, 肝 PR)。毒性は一過性の蛋白尿と軽度の消化器症状のみで臨床的に管理可能であった。

考察：脾島細胞癌に対し STZ 単独では 37% の有効率が報告されている (NCI)。また 5-FU との併用が単独よりも有意に優る (66% vs 36%) とされている (ECOG)。文献的にも腫瘍縮小効果を評価した有効率は、55% (19/53) である。私達も STZ・5-FU の全身投与により肝転移巣に対する優れた抗腫瘍効果を認めた。よって、進行期症例でも積極的に試みられるべき治療方法と考えた。なお本症例ではモチリン値が高値 (800 pg/ml) であり経過観察中である。

044 5'-DFUR の肺非小細胞癌及び転移性肺腫瘍に対する治療成績

二見仁康・江口 研二・新海 哲
富永慶暁・佐々木康綱・藤田次郎
石原潤一・西條 長宏

国立がんセンター病院内科

5'-DFUR は 5-Fluorouracil (5-FU) の新しい誘導体で、Pyrimidine nucleoside phosphorylase の作用により腫瘍組織中で、正常細胞に比べ、より選択的に 5-FU に転換されることで、より優れた抗腫瘍性を発揮することで知られている。今回、われわれは肺非小細胞癌と転移性肺腫瘍に対して 5'-DFUR を投与し、その治療成績、副作用について検討した。

対象および方法：症例は 1983 年 4 月から 1984 年 2 月の間、国立がんセンター呼吸器内科で治療を受けた患者で、17 例の肺非小細胞癌のうち 1 例のみ未治療例で、腺癌が 16 例、腺様嚢胞癌 1 例、また 16 例の転移性肺腫瘍のうち未治療例はなく、その原発巣は、大腸癌 6 例、腎癌 2 例、耳下腺癌 2 例、顎下腺癌、上咽頭癌、胃癌、子宮癌、皮膚癌、原発不明癌が各 1 例ずつあった。投与方法は、5'-DFUR 1 日 800 mg/m² を連日経口投与し、少なくとも 4 週間以上投与したものを評価可能例とし、腫瘍効果判定は、日本肺癌学会腫瘍効果判定基準に従った。

結果：33 例の対象症例のうち、評価可能症例は、肺非小細胞癌、転移性肺腫瘍ともに 15 例で、前者で CR 0 例、PR 0 例、MR 0 例、NC 6 例、PD 9 例、後者は CR 0 例、PR 0 例、MR 0 例、NC 11 例、PD 4 例、ともに有効率は 0 例であった。副作用は、食欲不振 (29%)、下痢 (26%)、悪心 (23%)、嘔吐 (10%)、3,000/mm³ 以下の白血球減少 (10%)、全身倦怠感 (10%)、肺機能異常 (6%)、100,000/mm³ 以下の血小板減少 (6%) を示した。

考案：実験腫瘍で、5-FU、tegafur と比べ 5'-DFUR の有効性が示されているものの、今回の我々の成績は SELAWRY らの成績 (157 例の肺非小細胞癌の 5-FU 投与による 7% の有効率) を超えるものではなかった。

なお、今回肺非小細胞癌と転移性肺腫瘍に対する CQ、UFT の治療成績も合わせて報告する。

045 肺非小細胞癌に対する Cis-diamine-dichloroplatinum (CDDP) の Phase II study および 消化器症状対策について

藤田次郎・江口 研二・新海 哲
富永慶暁・佐々木康綱・二見仁康
石原潤一・西條 長宏

国立がんセンター病院内科

目的：癌化学療法において、併用療法を計画する際の原則は、副作用が重複せず、かつ単剤で有効な抗癌剤を各々 full dose 用いることである。それゆえ、単独抗癌剤による disease-oriented phase II study は有力な併用療法を確立するために必須のものである。このような観点より、過去、我々は肺非小細胞癌に対して、各種抗癌剤の phase II study を展開してきた。今回、CDDP の phase II study の成績を紹介するとともに、CDDP 投与時の supportive care に関しても若干の考察を加えた。

対象：1983 年 9 月から 1984 年 5 月までに、国立がんセンター呼吸器内科にて治療を施行した評価可能病変を有する肺非小細胞癌患者のうち、CDDP 単独投与を受けた症例を対象とした。症例数は 42 例 (腺癌 30 例、扁平上皮癌 5 例、大細胞癌 5 例、腺扁平上皮癌 2 例) である。

方法：CDDP は 80 mg/m² を 3 週間ごとに静脈内投与し、これを 2 回以上施行しえたものを適切治療例とした。腫瘍効果判定は日本肺癌学会腫瘍効果判定基準に従った。

結果：対象症例 42 例のうち、CR 0、PR 6 例、NC 30 例、PD 6 例であり、有効率は 14% (6/42) であった。前治療の有無別では、前治療を有する群で有効率 13% (4/32)、前治療なしの群で 20% (2/10) であった。副作用として、食欲不振・嘔気・嘔吐などの消化器症状がほぼ全例 (WHO grade II 以上が 90%) に認められ、CDDP の dose-limiting factor と考えられた。骨髄抑制は軽度であった。

考案：現在までに、肺非小細胞癌に対する CDDP の phase II study の論文は 6 編ある。その有効率は 6~32% (平均 20%) である。今回の我々の study では、前治療を有する症例が多かったことより有効率 14% とやや低かったが、CDDP は肺非小細胞癌に対して有効と考えられた。

各種制吐剤の randomized controlled trials の結果、メトロプラミド大量療法の有用性が示された。

046 Cis-platinum 投与による嘔気・嘔吐に対する methylprednisolone の効果

青山辰夫・倉石安庸・小林 直
知念俊昭・永田隆樹・池田 幸市
横山謙三・薄井紀子・永峯愷二郎
尾関博重・佐野全生・目黒 定安
市場謙二・磯貝行秀

東京慈恵会医科大学第三内科

近年、cis-platinum は各種悪性腫瘍に対し有効な薬剤として高い評価を受けているが、反面その副作用である嘔気・嘔吐は臨床上極めて重大な問題である。今回我々は、methylprednisolone を予防的に投与しその制吐効果につき検討したので報告する。

対象症例は 28 例（男性 20 例・女性 8 例）、年齢の中央値 57.5 歳（35～77 歳）、P.S. の中央値 80%（40～100%）で、肺癌 14 例、頭頸部腫瘍 7 例、食道癌 4 例、その他 3 例であった。これらの症例に cis-platinum 15～20 mg/m² days 1～5 を含む併用化学療法を施行し、methylprednisolone 125 mg は cis-platinum 投与前に点滴静注とした。また、併用制吐剤として 12 例に metoclopramide の点滴静注が、1 例に domperidone の経口投与が行なわれた。

成績：嘔気・嘔吐ともになし 12 例（43%）、嘔気はあるが嘔吐なし 7 例（25%）で、以上を著効と判定し 19 例、68% であった。また、化学療法 1 コースの全経過中 3 回以内の嘔吐を有効とし 3 例（11%）で、著効＋有効は 28 例中 19 例であり有効率は 79% であった。また、methylprednisolone 投与によると思われる重篤な副作用は認められなかった。

考察：制癌剤投与時の消化器症状は日常最も多く経験する毒性であり、とりわけ cis-platinum の催吐作用は強力で治療計画の実施上極めて重大な問題である。今回、我々は methylprednisolone の投与により、28 例中 19 例、68% の症例で嘔吐の発現を認めず、79% の有効率を得、今後の催吐作用の強い制癌剤を用いた化学療法施行にあたり有用であると考えた。

047 進行性睾丸腫瘍に対する VAB-6 療法の経験

柳 邦治・山本憲男・酒徳治三郎
山口大学医学部泌尿器科

篠原 健二
同 第三内科

抗癌剤の大量療法に際しては同時に副作用も致死的となる可能性がある。われわれはシスプラチン大量投与を伴う VAB-6 療法 (CYCLO 600 mg/M², VLB 4 mg/M², ACT-D 1 mg/M², BLM 30 mg/M²+60 mg, CDDP 120 mg/M²) の機会を得たので、その治療効果および副作用対策について報告する。あわせてシスプラチンの血中および尿中の薬力動態についても測定したので報告する。

症例は 38 歳男性の seminoma と embryonal carcinoma で、Stage は II A と判断した。入院時、HCG 109 IU/L, HCG-β 4.3 ng/ml であったが、VAB-6 療法を 3 コース施行後は正常化し、後腹膜リンパ節郭清でも腫瘍細胞の残存は認めなかった。

副作用対策は、骨髄抑制に対して自家骨髄移植を用意した。粘膜からの感染予防には非吸収性抗生剤を用いた。腎機能障害に対しては利尿を数日間行なった。VAB-6 療法開始後、末血像の回復が慢延化したので、シスプラチンの血中および尿中の薬力動態を測定した。血中濃度は点滴終了直後に最高値 6.24 μg/ml を示し、その 1 時間後で 3.02 μg/ml, 24 時間後 1.80 μg/ml, 72 時間後 1.06 μg/ml であった。尿中へは点滴開始から 2 時間で投与量の 24% 55 mg が排泄され、6 時間では 27% 61 mg が排泄された。

化学療法開始直後から 3 コース終了後 15 週目まで好中球は 1,000/mm³ 以下であったが、重篤な感染症を免れ、腎機能も正常範囲内で退院した。腫瘍の再発を早期に発見する目的のほかに、抗癌剤の大量療法による慢性毒性のチェックのためにも長期の観察が必要である。

048 表在性膀胱腫瘍に対する 4'-Epi-Adriamycin 膀胱腔内注入療法 (Randomized Study)

津島知靖・松村陽右・尾崎雄治郎
赤木隆文・小浜常昭・那須 保友
大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科

われわれは膀胱腔内注入療法における 4'-Epi-

Adriamycin (EPI) の Phase I~II study を施行した。従来の3投4休2週連続の注入方法では、EPI は 60 mg/生塩水 30 ml が効果および副作用の面から最適であると考えられた。また、EPI の副作用は ADM と比較して低率かつ軽度であった。この結果から EPI 50 mg/30 ml (ADM の至適注入濃度) で6日連続注入を試み、60 mg/30 ml, 3投4休2週連続注入との間で randomized study を施行したので報告する。

対象および方法：岡山大学泌尿器科を受診した表在性膀胱腫瘍 (Ta および T1) 患者 37 例を対象とした。無作為に2群 (A および B 群) に振り分け、A 群 (17 例) には EPI 50 mg/30 ml を6日連続注入した。B 群 (20 例) には EPI 60 mg/30 ml を3投4休で2週連続注入した。注入終了後2週目に膀胱鏡検査、超音波断層法などで腫瘍縮小効果を判定した。なお、年齢、性別、腫瘍の大きさ、Stage、病理組織学的悪性度では両群に有意差は認められなかった。

結果：両群とも 17 例が腫瘍縮小効果の評価が可能であった。A 群では CR 1 例、PR 6 例、MR 4 例、NC 6 例、有効率 41.2% であり、B 群では CR 3 例、PR 9 例、NC 5 例、有効率 70.6% であった。U 検定では、5%以上 10% 未満の危険率で B 群の有効率が高い傾向であった。副作用の発現頻度は A 群 47.1%、B 群 50.0% であり、A 群の3例および B 群の5例で注入を中止した。以上より、EPI の膀胱腔内注入療法では 60 mg/30 ml を3投4休で2週連続注入するのが最適の投与方法と考える。

049 Cis-platinum, Carboquone による固形癌化学療法

中尾 功・鑑江隆夫・横山 正
西 一郎・大橋泰彦・大橋計彦
高柳富士子・斉藤達雄

癌研究会附属病院内科

肺癌を主とする諸種固形癌患者を対象にして、Cis-platinum, Carboquone (CQ) の単独投与ならびに併用投与においてその有用性を臨床的に検討したのでその結果を報告する。

薬剤の投与は、Cis-platinum 30 mg 点滴静注を5日間を1クールとし、嘔気などの副作用防止の意味で predonison 30 mg の内服を併用、また尿量確保のため十分な補液、利尿剤の投与も施行した。CQ は 8~17 mg/m² を第1日に静注した。

投与症例は、年齢 20~70 歳、男 14 例、女 3 例、PS は 1 に多く、次いで 3 である。疾患は胃癌 1 例、肺癌

9 例、子宮癌 1 例、腹部腫瘍 1 例、骨肉腫 1 例の計 17 例、うち不適格例 1 例、観測不備例 2 例で、評価例は 14 例である。投与方法別にみると、Cis-platinum と predonison の併用 (PP 群) 3 例、それに CQ を併用したものの (PPQ 群) 7 例、CQ 単独投与群 (Q 群) 4 例の計 14 例である。

効果判定では PP 群に PR 例が 1 例みられた。これは腹部腫瘍術後肺転移例で、PP 療法 3 クール施行後肺腫瘍陰影の著明な縮小がみられている。PPQ 群では PR は得られず、NC (MR) 例が 3 例にみられた。1 例は胃癌で転移性肺陰影の縮小がみられている。他の 2 例は肺癌、組織像はいずれも腺癌であり、PPQ 療法 2 クール施行後肺腫瘍陰影の縮小が得られた。Q 群ではかかる改善例はみられなかった。

副作用は嘔気、嘔吐、食思不振が多いが、predonison の併用によりやや軽減の傾向があると思われた。白血球減少、粒球減少は CQ の併用群に最も強くみられ、今後投与量の検討を要すると思われる。尿素窒素の一時的上昇を示すものがあつたが何れも軽度であった。

以上 Cis-platinum は肺癌その他の悪性腫瘍にも有効な薬剤であり、また CQ もその併用において胃癌、肺癌にも効果が期待できる薬剤と考えられ、今後なお症例を加えてその適応を考えてゆく必要がある。

050 前立腺癌に対する内分泌化学療法

藤田 公生・村山 猛男
阿部 定則・佐山 孝

国立病院医療センター泌尿器科

目的：前立腺癌に対する内分泌療法の限界がはっきりしてくるに従い、内分泌療法でコントロールしきれない再燃癌に対する化学療法から、さらに進んで早期から化学療法を加味する試みがみられるようになった。われわれも治療効果をあげるために内分泌療法に化学療法を併用する試みを行っており、結果は良好と思われるので中間報告をする。

対象と方法：新規治療例、再燃例を含めた前立腺癌患者を対象とした。除睾+Prostal 100 mg+UFT 400 mg+Endoxan 100 mg を基本的なプロトコルとして、分化度、本人の希望、副作用などを考慮しながら適宜選択、減量していった。

結果：これまでに 20 例に本治療法を行なっている。また長期成績を示す段階ではないが、治療反応性は良好で、分化度の低い癌についても比較的良好にコントロールされているように思われる。

結語：竹内はホルモン剤を半量にして 5 FU を加える

療法で再燃率を低く押えることができたと報告している。特に分化度の低い前立腺癌については早期から化学療法を併用することによって治療成績の向上が期待されると考えられる。

051 CMZ による胃癌、大腸癌術後感染予防の臨床的検討

大矢和光・亀谷 忍・飯島 登
聖マリアンナ医科大学第二外科

消化器外科手術の中心となる胃癌、大腸癌手術の術後感染症は、抗生剤投与にもかかわらず出現する場合がある。今回抗生剤が予防投与された術後症例の感染症発症に関わる因子を明らかにすべく、CMZ の予防的投与が行われた症例につき調査を行ない、いくつかの知見が得られたので報告する。

調査は神奈川県内 18 施設の協力により行なわれ、胃癌、大腸癌手術後、感染予防の目的にて CMZ が投与された 248 例が検索の対象となった。このうち胃癌は 158 例（感染症例 16 例）、大腸癌 84 例（感染症例 15 例）で、これらの疾患別、感染症発症の有無、なしそれぞれにつき、Stage、郭清度、手術時間、術後処置等を検討した。

集計の結果、胃癌と大腸癌との間には傾向として大きな差異はなく項目別にみると感染症例には、Stage 3, 4 の進行癌症例が多く認められ、特に大腸癌でこの傾向は顕著で、Stage 3, 4 の割合は、非感染症 45% に対し、感染症例では 84% を占めている。また手術時間では、いずれも、6 時間以上で術後感染症の発生が多く認められる。しかし、郭清度（R 因子）では差異を認めず、また TPN、腹腔ドレナージなどの術後処置の有無にも差異を認められなかった。さらに、体温、白血球数の動きも、非感染症例では、術後 3 日目までピークで、7 日目には術前値にもどっていることも明らかとなった。

術後感染症の問題は古くて新しい問題であり、単に抗生剤投与のみで防止出来るものではない。今回同一薬剤投与という条件下での比較にて、術後感染症発症の危険因子のいくつかを明らかにすることができたと考える。

052 下部消化管手術における術後感染防止の検討

山本 博・志村秀彦・木梨 守
福岡大学第一外科

吉田正彦・和田好弘・岡沢献夫
福岡赤十字病院外科

平 昭雄・坂口 信昭
共済浜の町病院外科

緑 川 透
唐津赤十字病院外科

幾野 政和
中間市立病院外科

下部消化管術後の感染を検討した。抗生剤 CMZ を術当日から 3 日間は 1 回 2g を 1 日 2 回、4 日目からは 1 回 1g を 1 日 2 回投与した。対象は成人 111 例で平均年齢は 54.1 歳であった。術式別では腸切除 45、直腸切断 23、腸々吻合 13、虫垂炎 20、その他 10 であった。

術後感染を 7 例 6.3% に認めた。手術時間、出血量と感染の間に相関はみられなかった。risk の良いもので 5.9%、悪いもので 9.1% の感染率を示したが、非担癌 39 例中 3 例 (7.7%)、担癌 72 例中 4 例 (5.5%) であった。

下部消化管においても横行結腸まででは 52 例中 3 例 (5.8%) であったが、S 状結腸以下では 59 例中 4 例 (6.8%) の感染を示した。

術式別では右半結腸切除 3、S 状結腸切除 2、低位前方切除 1、直腸切断 1 の感染であった。感染症としては創感染 6、腹腔内感染 1 であった。

7 例中 6 例から細菌を分離した。検出菌は *Streptococcus* 1, *E. coli* 2, *E. aerogenes* 1, *P. aeruginosa* 3, *Pseudomonas* sp. 1 で元来 CMZ の抗菌活性の弱い菌種が多くみられた。

従来、下部消化管手術においては高い術後感染率を示すことが指摘されているが、今回は 111 例中 7 例 6.3% と低い感染率であった。

下部消化管手術においては腸内常在菌に強い抗菌活性をもち、嫌気性菌に対しても抗菌力をもつ抗生剤の使用が適切なものと考えられる。

053 下部消化管手術後感染予防としての術中抗生剤投与の意義について(第4報)

柴田純孝・河辺章夫・城 義政
石川 周・品川長夫・加藤文彦
由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

目的：我々はこれまで予防的抗生剤が最も有効に作用するためには、汚染の始まる時点より手術野を中心とした組織および血中に有効な抗生剤濃度が保たれることが必要であるとの観点より、抗生剤の手術執刀時投与の有用性を報告してきた。今回は既に報告した手術執刀時静注法に加え、点滴静注法における抗生剤濃度推移を測定し、比較検討を加えたので報告する。

方法：教室における下部消化管手術症例において Cefmetazole (CMZ), または Latamoxef (LMOX) 2g を生食 100 ml に溶解し、手術執刀時より2時間かけて点滴静注した。術中経時的に末梢血、腹水、皮下脂肪織を採取して投与抗生剤の濃度測定を行なった。濃度測定は Bioassay 法により行ない静注法と比較した。

結果：2時間点滴静注法における CMZ の血中濃度は、投与後 30 分においても 46.6 $\mu\text{g/ml}$ と上昇し、2時間後の 90.7 $\mu\text{g/ml}$ を最高値とし、4時間後においても 28.8 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。腹水中濃度は、血中よりもやや低いものの同様の推移を示し、4時間後においても 23.4 $\mu\text{g/ml}$ と静注法の 11.4 $\mu\text{g/ml}$ に比べ高値を示した。皮下脂肪織中濃度は、2時間後に最高 22.8 $\mu\text{g/g}$ で、4時間後には 9.8 $\mu\text{g/g}$ であった。LMOX の血中濃度は、投与後 2時間の 98.3 $\mu\text{g/ml}$ を最高値とし、4時間後には 37.2 $\mu\text{g/ml}$ と静注法の 12.6 $\mu\text{g/ml}$ と比べ高値を示していた。腹水中濃度においては静注法に比べ全体に高値を示し、脂肪織中濃度でも、投与後 2時間の 17.2 $\mu\text{g/ml}$ を最高値とし 4時間後においても、10.5 $\mu\text{g/g}$ と静注法を上回っていた。

結語：CMZ, または LMOX の手術執刀時よりの 2時間点滴静注法における抗生剤濃度推移は、静注法に比べ立ちあがり遅れるものの投与 4時間後においても静注法に比べて高い有効な血中濃度を示すことより、4時間を越える長時間にわたる手術においては、有用な投与方法であると思われた。

054 抗生剤の術中点滴静注法による術後感染予防

国松 正彦・岩井重富・高井一光
佐藤 毅・松下兼昭・堀川 明
古畑 久・西川 享・加藤高明
佐藤いづみ・坂部 孝

日本大学医学部第三外科学教室

我々は以前より腹部外科手術に対し、術後感染予防を目的とした抗生剤の投与方法につき検討を重ね、術中投与の有効性について報告してきた。今回は、点滴静注法による術中抗生剤投与について報告する。

教室で、術後抗生剤 1日 2g 5日間投与群と、閉腹直前に抗生剤を 1g 投与した群の術後感染率を比較したところ、両群の術後感染率は、13.1% と 12.5% で有意の差を認めなかった。さらに腹腔内投与方法に対し Ampicillin 1g と Placebo を用いた double blind test を行ない、Placebo 投与群の術後感染率 23.1% に比べ、Ampicillin 投与群の術後感染率は 6.1% と著しく低く、術中に抗生剤の投与を行なうことになって術後感染を減少させ得ることを確認できた。術中、点滴静注された PIPC の腹腔内浸出液中濃度を測定したところ、2g を 1時間で投与した場合、点滴終了時に平均 67.5 $\mu\text{g/ml}$ 、投与開始後 3時間で平均 48.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

以上の結果より、術中点滴静注法による抗生剤の投与が術後感染予防に有効であると考え、現在までに 117例の上部消化器外科手術症例(胃切除 75例、胆のう切除 42例)に使用した。術後感染は 117例中 8例、6.8%に発生し、その内訳は呼吸器感染 4例、腹腔内感染 2例、創感染 1例、胆道感染 1例であった。感染症例と非感染症例の間には、検査値上、年齢構成ともに大きな差を認めなかった。

術中、点滴静注法により抗生剤を投与された 117例の術後感染率は、6.8% と低率で、同投与方法は術後感染予防に有効であると思われる。

055 脳神経外科術後感染予防の一方法

末吉 貫爾・高島 常夫
千葉県がんセンター脳神経外科

脳神経外科における手術創からの感染は、抗生剤が出現しても、なお重大な問題である。

我々は、術後の感染を予防することを目的として、術後の抗生物質の全身投与に加えて、手術時に Micronomicin 120 ml を生理的食塩水 1 l 中に入れて、手術創の洗浄に用いた。

対象は、1983年から1984年の2年間に当センターに入院した患者で、術前に中枢神経、および手術部位に感染の無いものを選んだ。年齢は4歳から74歳で平均47歳、女性19名、男性21名の計40名であり、この40名の1から3回目の手術に際して行なわれた結果、53回施行した。

手術は、脳腫瘍摘出術などの major surgery が31回、頭蓋骨形成術や、V-P shunt などの minor surgery が22回である。1回の手術当り348mgの Micronomicin が用いられた。

対照として、それ以前に行なわれた Gentamicin での洗浄例53例を用いた。年齢は4歳から71歳、平均45歳、女性16名、男性19名の35名であり、これらの患者の1から5回目の手術に使用された結果、53回の手術に施行されたものである。

効果としては、術後の感染は2例、3.8%で両者とも変わらず、副作用としては座撃について調べた結果、Micronomicin では5.7%、Gentamicin では15.1%であった。しかし、術前座撃のなかった患者での発生率は、いずれも1例1.9%であった。

Micronomicin 120mg を生理的食塩水1l 中に入れ、術中に術創を洗浄することが、術後の感染率の低下に有効かどうかの判定は困難であるが、Gentamicin 80mg を生理的食塩水1l 中に入れ洗浄するのと同程度の効果があり、重篤な副作用のないことがわかった。

056 術中術後の感染予防としての抗生物質投与基準—抜歯創の血中濃度測定

森 島 丘

東京都養育院付属病院口腔外科

森鼻 健史・金子 明寛・坂本春生

磯部 博行・関口登貴子・後藤 潤

佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

橋本哲朗・森下正教・武安一嘉

荒井敏明・八木裕幸

足利赤十字病院口腔外科

齒科の臨床における chemoprophylaxis の重要性は衆知のとおりで、外来で普遍的に行なわれる抜歯に代表される観血の小手術の感染予防対策は、経口用抗生物質が投与されるのが普通であるが、その投与方法に関する基礎的実験は少なかつた。そこで我々は、手術前に経口用抗生物質を投与した症例に抜歯を行ない、抜歯直後に、抜歯創に貯留した血液を6mmのThick paper discに

採取し、抗生物質濃度を測定した。また24例について、抜歯創よりの採血と同時に肘静脈より採血し、同様にして抗生物質の濃度を測定した。そして口腔領域感染症よりの検出菌244株についての90% susceptibility をカバーすることを目標に感染予防としての経口用抗生物質の投与基準について、若干の知見を得、第31回日本化学療法学会東日本支部総会に報告した。今回その中で成績の良好であったBAPC 500mg, TAPC 500mgにつき症例を追加し、新たな知見を得たので報告する。

症例数はBAPC 500mgが164例、TAPC 500mgが146例計310例で、体重は40~83kg、平均55.4kg、年齢は13~91歳まで平均33.2歳であった。両グループとも似た傾向を示し、抗生物質内服後45分以降145分以内でBAPC 500mgで74例中72例97.3%が、TAPC 500mgで41例中40例97.6%が、90% susceptibility である0.39 µg/ml以上の濃度を示した。

また、抜歯創よりの血中抗生物質と肘静脈血中の抗生物質濃度を比較すると、前者は後者の64.1~100%平均87.7%であった。

前回発表したようにAMPC, TAPC, BAPC 250mg、およびCEX 500mg投与では不十分で、感染予防として最も有効な抗生物質投与方法は、time dependent も薬剤効果に影響することを考慮して、BAPC, TAPC 500mgを内服後、45分後に観血の処置を開始すべきである。また抜歯創血中の抗生物質濃度は、肘静脈のそれと比較的よく相関しており、肘静脈の60~100%のレベルであることを参考にして、感染予防としての抗生物質投与を考えることができる。

057 尿路性器手術における術後感染予防投与について

高橋義人・米田尚生・武田明久

松田聖士・兼松 稔・栗山 学

坂 義人・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科

1983年12月より1985年2月までの、当科での手術症例中、術前感染がなく、無菌手術と思われた158例について、術後の尿路感染と、創部感染について検討した。術日のみの全身投与および局所投与の群(A群)と、術後も全身投与を続けた群(B群)についての検討である。

まず、尿路感染発生に対する予防効果についてである。A群、B群両群間に大きな差はなく、抗生剤の投与期間に特に差はなかった。むしろ、尿路留置カテーテルの存在が、尿路感染発生に大きくかかわっているものと

思われた。

次に創部感染発生に対する予防効果についてである。全体として、長期投与したB群の方が、予防効果はあったようであるが、尿路非侵襲手術については、A群、B群に差はみられなかった。尿路侵襲手術において、尿路感染発症例における創部感染発生率が高く、尿路感染の原因菌と、創部感染の原因菌が一致したことより、術後の創部感染発生は、尿路感染発生に大きくかかわっているものと思われた。

058 産婦人科領域における術後感染予防に対する Cefmenoxime (CMX) の効果検討

千村哲朗・森崎伸之・井上公俊

山形大学医学部産婦人科教室、山形県産婦人科
CMX 研究会

目的：産婦人科領域での術後感染予防に対する化学療法剤の選択と投与方法に関しては、最近、特に注目されてきたが、今回 Cefmenoxime (CMX) の有用性を臨床面より検討したので報告したい。

方法：当大学および山形県内主要 17 施設において、腹式子宮全摘術後、腹式帝王切開術後 100 症例について以下の投与群に分類した。

- 1) 第Ⅰ群：術当日より第4日目まで計 14g 投与
 - 2) 第Ⅱ群：術当日より第4日目まで計 10g 投与
 - 3) 第Ⅲ群：術中投与より第3日目まで計 10g 投与
- これらを術式および投与群別に、Fever index, 各種検査項目について検討した。

成績：術後感染予防群で、腹式帝切群 (N=50) での Fever index (Ⅰ群=3.57±4.64, Ⅱ群=3.70±4.29, Ⅲ群=2.14±1.82) を、また単純子宮全摘群 (N=50) での Fever index (Ⅰ群=3.71±3.74, Ⅱ群=40.4±3.52, Ⅲ群=3.28±4.38) であった。この結果、腹式帝切群および単純子宮全摘群ともに術中投与方法 (第Ⅲ群) に Fever index の低値を認めた。CMX 各投与群での Fever index は、他の感染予防 (CET, FOM, CMZ, LMOX) 投与群に比較しても、低値を認めた。術後感染症の発生は 1 例も認められなかった。

各種検査所見の異常では、GOT, GPT 上昇 2 例に認められたが、速やかに正常化した。

自覚的副作用では、1 例にリンパ節腫脹を認めた。

以上、今回産婦人科領域での腹式主要手術に CMX の投与方法・投与量別の効果を比較したが、術後感染症の発生からみて、その投与法の検討は重要と考えられる。

059 ホルマリンガスおよび塩化ベンザルコニウム (オスパン) による消毒後の ICU 感染

林 泉

いわき市立総合看護共立病院呼吸器科

目的：室内消毒はホルマリンガスおよびオスパン液などの殺菌剤によることが良いとされ、我々も ICU や CCU, RCU など定期的に消毒してきた。院内感染は opportunistic pathogens の他に環境汚染菌による感染もあり得ると考え、ホルマリンガスおよびオスパン液による消毒の後、1年7か月間の ICU における院内感染の発生様相および菌の傾向、環境汚染菌の果たす役割、起炎菌と抗生剤使用頻度との関係などについて検討を行った。

方法：ホルマリンガスおよびオスパン液による消毒直後のぬぐい試験により環境汚染菌を把握し、その後入室した患者の院内感染発生と経過を検討し、1年7か月間の成績をまとめた。

結果：消毒後環境から得られたいわゆる環境汚染菌は *S. faecalis*, *S. epidermidis*, *Acinetobacter*, *B. subtilis*, *Pseudomonas* が主なものであった。1年7か月の間に 480 例が ICU に収容され、そのうち 8 日以上入室した 96 例中 45 例 (9.4%) に院内感染を来した。そのうち 10 例 (2.1%) に terminal infection を来した。患者由来菌は 20 種 145 株が得られ、*S. faecalis* 19 株、*Acinetobacter* 16 株、*S. epidermidis* 16 株、*P. aeruginosa* 13 株などであり、環境汚染菌の果たす役割がクローズアップされた。中でも *Acinetobacter* が注目された。複数菌感染が 23 例と半数を占め、感染部位も創由来菌 52 株、喀痰 33 株、尿 20 株、血液 16 株と多岐にわたった。ICU 従事者手指由来菌も *Acinetobacter*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas* などが多く伝染経路となった可能性が強い。第3世代セフェム中心のひとつの弊害といえよう。

060 腹部外科術後症例における腸球菌検出例の臨床的検討

三好 信和・横山 隆

児玉 節・山田 洋

広島大学医学部第一外科

目的：従来より術後腹腔内より検出される腸球菌の病原性については弱いとされているが、最近では術後に病巣から検出される率は年々高まっており問題となるところである。そこでこの菌のもつ意味を検討する目的で、

特に宿主の背景因子との関連において検討した。

方法：昭和 58 年 3 月より昭和 59 年 12 月までの期間、当科で開腹手術を受け術後腹腔内留置ドレーンより細菌の培養された延 205 名 277 株のうち腸球菌の検出された延 92 症例を対象とした。これらの症例を臨床症状および CRP、末梢白血球数など検査所見から、感染徴候の有無を検討し、感染徴候ありで腸球菌単独検出群 (Ia 群) 9 名、複数菌として検出群 (Ib 群)、および感染徴候のない群 (II 群) 51 名に分けた。宿主側因子としては、男女比、年齢 (75 歳以上の占める割合)、手術時間 (3 時間以上)、術中出血量 (500 cc 以上の占める割合)、末期癌の存在、高血糖値 (150 mg/dl 以上)、黄疸 (T. 値 1.1 mg/l)、肝硬変、IVH 施行の有無、経口摂取不能、および検査所見として、末梢リンパ球数、血漿アルブミン値、栄養指数 ($0.005 \times$ 末梢リンパ球数 $+10 \times$ アルブミン)、血漿フィブロンectin、 C_{3} 、IgG 値について、II 群と Ia、Ib 群間で、有意差検定を施行した。一方、検出菌については MIC 測定と種別分類および先行薬と抗生剤について検討した。

結果：以上を検討し、以下の結論を得た。1) 投与された抗生剤の菌への選択現象として腸球菌はとらえられる。2) 病原性については (a) 複数菌の一部として出現すれば菌の病原性による、(b) 単独菌の場合は宿主側因子が影響を与える。その因子として重要なものは高齢、黄疸、高血糖、経口摂取不能が、検査値としては末梢リンパ球数の低値、栄養指数、血漿フィブロンectin 値の低値が有意差をもっていた。

061 術後感染巣から分離された *E. faecalis* の検討

藤本幹夫・酒井克治・上田隆美
森本 健・中谷守一

大阪市立大学医学部第二外科

術後感染の予防あるいは治療にセフェム系抗生剤が多用されるためか、外科病巣から *E. faecalis* が分離される率が高い。われわれの教室における消化器手術後の創感染分離菌の年次推移をみると、*E. faecalis* の増加傾向が認められ、昭和 51 年には 14.3% にすぎなかった *E. faecalis* 検出率が、昭和 57 年には 61.1%、昭和 58 年には 42.9% まで増加した。そこで、昭和 51 年から 58 年までに *E. faecalis* が検出された 47 例の背景因子を調べてみた。これら 47 例の平均年齢は 55.8 歳、男女比は 1.9:1 で男性が多く、基礎疾患に癌を有するものが 70.2% を占めていた。手術部位は結腸・直腸が最も多く、次に肝・胆道系、食道、胃の順であった。*E. faeca-*

lis が単独分離されたものは 2 例にすぎず、他の 45 例は混合感染であった。この中では *E. coli*, *Enterobacter* との混合感染が多かった。

前治療としてセフェム系抗生剤が 39 例 (83.0%) に投与されていた。また、創感染をセフェム剤で治療中に菌交代して *E. faecalis* が分離されたものが 5 例認められた。*E. faecalis* のディスク感受性を昭和 51 年~54 年 (前半) と 55 年~58 年 (後半) に分けてみると、感受性あり (一濃度ディスクで \pm 以上) とした率 (%) は PCG 前半 93.8%、後半 79.3%、ABPC 前半 100%、後半 96.6%、CEZ 前半 31.3%、後半 17.2% と後半の方が感受性が低下していたが、GM, CP, TC はともに後半の方が良好となっていた。一方、最近外科感染巣から分離された *E. faecalis* 22 株について、ペニシリン系およびセフェム系薬剤に対する感受性をみると、ABPC, PIPC では全株の MIC は 0.78~3.13 μ g/ml 以内にとどまっていたが、セフェム剤では MIC 6.25 μ g/ml 以下のものは認められず、特にセフェマイシン系薬剤では高度耐性菌が多くなっていた。また、*E. faecalis* が何回も繰り返し分離される症例は予後不良のものが多く、*E. faecalis* には opportunistic pathogen としての性格が認められた。

062 一般消化器外科術後感染症の臨床的検討

鈴木啓一郎・相川直樹・高橋孝行
大谷 吉秀・菊山成博・石引久弥

慶応義塾大学医学部外科

1983 年 1 月より 12 月までの、1 年間における一般消化器外科入院手術症例 703 例を対象として術後感染症の発生率、原因菌について検討した。さらに、81 年の 611 例の調査結果と比較検討した。対象症例の約 60% は悪性疾患症例であった。手術症例全体の感染症発生率は両年度とも 14.1% で差を認めなかった。手術部位別術後感染症発生率では、両年度とも上部消化管が最も高く、下部消化管、肝胆膵系、乳腺、他の順であった。上部消化管症例は他部位の手術症例に比べると呼吸器感染症が多かった。下部消化管では、創感染、腹腔内感染症、尿路感染症が多かった。肝胆膵系では、腹腔内感染症の発生が最も高かった。術後感染症の好発した術後日数は、呼吸器感染症 4 日目、敗血症、菌血症 5 日目、創感染 7 日目、腹腔内感染症 12 日目であった。感染症発症の因子として、良悪性別と年齢別に発症率を検討したが、良性疾患症例より悪性疾患症例、また高齢になるほど高くなる傾向が認められた。術後感染症原因菌をみると、83

年が 81 年より *S. aureus* の上昇が目された。一般外科分離菌の薬剤耐性率の検討では、*S. aureus* が、PCG, DMPPC, ABPC, CER, KM, GM, *S. epidermidis* では、PCG, DMPPC, ABPC, *E. faecalis* では、PCG, ABPC, CER で薬剤耐性率の増加が認められた。

063 術後創感染に対する Aspoxicillin と Sulbencillin の薬効比較試験

名古屋市立大学第一外科, 他 39 施設
(代表: 名古屋市立大学第一外科 由良二郎)

目的: 術後創感染に対する Aspoxicillin (ASPC, 治験略号 TA-058) の臨床の有効性, 安全性ならびに有用性について Sulbencillin を対照薬として well-controlled 法により比較試験を行なった。

方法: 全国 40 の共同研究機関およびその協力施設において術後創感染に対し, ASPC, SBPC とともに 1 回 2 g, 1 日 2 回点滴静注にて 7 日間投与した。

成績: 総投与症例数は 179 例 (ASPC 群 89 例, SBPC 群 90 例) であった。有効性解析対象は 154 例 (ASPC 群 80 例, SBPC 群 74 例), 有用性解析対象は 157 例 (ASPC 群 80 例, SBPC 群 77 例), また副作用など安全性については 179 例全例を解析対象とした。

両薬剤群間の背景因子では一部の項目において症例分布に有意差がみられたが, 問題となるようなものではなかった。判定委員会による総合臨床効果は ASPC 群 82.5%, SBPC 群 77.0% の有効率を示し, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。主治医判定による最終全般改善度は ASPC 群 83.8%, SBPC 群 81.1% の改善率を示し, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。

細菌学的効果判定では ASPC 群 70.4% (38/54), SBPC 群 74.4% (32/43) の菌消失率を示し, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。

副作用発現例は ASPC 群 6 例, SBPC 群 4 例でまた臨床検査値異常発現例は ASPC 群 11 例, SBPC 群 7 例であり, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。有用性判定では ASPC 群 77.5%, SBPC 群 70.3% の有用率を示し, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。

結語: ASPC は SBPC と同様, 術後創感染に対し有効な薬剤であると考えられた。

064 腎移植後の日和見感染, 真菌感染症を中心に

畑 昌宏・太田信隆・大見嘉郎
鈴木和雄・田島 淳・阿曾佳郎
浜松医科大学泌尿器科

対象: 1979 年 11 月から 1985 年 4 月までに施行した腎移植 72 症例中, 1 か月以上生着あるいは経過した 67 症例とした。生体腎 36 例, 死体腎 31 例, 平均年齢はそれぞれ 29.2 歳, 36.2 歳である。

方法: ウイルス抗体価が移植前値よりも 4 倍以上上昇したものをウイルス抗体価上昇例とし, 発熱, 拒絶反応以外の明らかにウイルスと関係があると判明した症状の出現したものを顕性感染とした。真菌は, 咽頭ぬぐい液, 尿で検索し出現頻度, 移植後の出現日数を生体腎, 死体腎症例で比較した。サイクロスポリン投与症例においても, ウイルス感染, 真菌感染の頻度を検討した。

結果: ウイルス抗体価は, Rubella, Mumps, Measles virus で HI 抗体価, 他は CF 抗体価とした。生体腎では CMV 14 例, Rubella 13 例, Herpes simplex virus 9 例, Measles 7 例, 死体腎では CMV 10 例, Rubella 12 例, HSV 7 例, Measles 7 例に抗体価の上昇がみられた。顕性感染は, 出血性膀胱炎の Adenovirus の 3 例以外, 帯状疱疹 3 例, 肝機能障害 4 例, 陰部ヘルペス 2 例, 口唇ヘルペス 1 例ともすべてヘルペス群であった。真菌感染は, 咽頭培養での出現頻度に生体腎と死体腎で差はなくそれぞれ 47.2%, 41.9% であった。しかし尿中真菌培養は, 死体腎で 29.0% と生体腎の 16.7% に比べ高く, このうちの 90% が術後の ATN 期間中に分離された。サイクロスポリン投与例では, conventional therapy 群に比べウイルス抗体価上昇例, 顕性ウイルス感染, 咽頭, 尿の真菌分離頻度に差はなかった。

065 入院患者における尿路感染症の臨床的検討

第 2 報: 薬剤感受性について

武田明久・小林 覚・長谷行洋
張 邦光・竹内敏視・斉藤昭弘
松田聖士・加藤直樹・兼松 稔
坂 義人・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科

目的: 尿路感染症 (UTI) の起炎菌の動向を知ることには, 抗菌剤の適切な選択など化学療法を施行する上で極めて有意義と思われる。特に薬剤感受性試験の成績は臨

床において抗菌剤選択の最も良い指標となっている。そこで今回は当科入院の UTI 症例における菌種別分離頻度、薬剤感受性について検討を加えたので報告する。

方法：検討対象は 1982 年～1983 年の 2 年間の当科入院症例中一定の UTI 患者条件を満たした症例で、1 感染 1 培養と限りその菌種別分離頻度、薬剤感受性を検討した。また外来患者における成績との比較も合わせて行なった。当院中央検査室で施行した栄研 3 濃度ディスク法で (+) 以上を感性菌とした。

結果：菌種別分離頻度 GPC, GNR 全体の比率は入院、外来ともに GNR が 7 割強を占め両者間にほとんど差異を認めなかった。菌種別には入院で *P. aeruginosa* を除くブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (NF-GNR) の分離頻度が高く、外来で *E. coli* の分離頻度が高かった。

薬剤感受性 1) *E. coli* は入院でアミノ配糖体, CEZ に良好な感性率であったが, ABPC, SBPC, TC には中等度の感性率であった。外来でもほぼ同様な成績であったが入院に比べて ABPC, SBPC にわずかに低く, TC にわずかに高い感性率であった。2) *P. aeruginosa* は入院で GM, DKB, SBPC, CFS に良好な, KM, TC に中等度の感性率であった。外来でもほぼ同様な成績であったが入院に比べて SBPC にはやや良好な感性率であった。3) *E. faecalis* は入院で GM, DKB, ABPC, SBPC, CEZ, CP, TC に良好な, KM に中等度の感性率であった。外来では入院に比べて KM にやや良好な感性率であった。

まとめ：菌種別分離頻度は入院で NF-GNR, 外来で *E. coli* が高い割合を占めており, 入院と外来でやや分離頻度が異なっていた。一方, 薬剤感受性は入院と外来でほとんど差異を認めずほぼ同様な成績であった。

066 自然排尿における汚染菌についての検討

植田 省吾・江藤 耕作
久留米大学医学部泌尿器科

目的：自排初期尿を含む全体尿における汚染菌について検討すること。

方法：昭和 59 年 8 月より昭和 60 年 3 月までの外来患者, 男子 42 例, 女子 53 例を対象とした。自排初期尿を含む全体尿を採取した後, カテーテル尿を採取し, その中で特にカテーテル尿が細菌陰性であったものの自排全体尿の汚染菌について検討した。また, 0.05% クロルヘキシジンによる外尿道清拭の効果についても検討した。さらに得られた全汚染菌について, 菌体外酵素のうちより 6 種について, plate 法または試験管法にて, その

酵素活性を測定した。

結果および考按：性別および外尿道口清拭の有無別では, 男子では無処置群は菌陰性 38%, 清拭群は 77% が菌陰性で, 他もすべて 10^4 CFU/ml 未満で, 外尿道口清拭の効果が充分認められた。一方女子では, 無処置群は菌陰性 19%, 清拭群は 52% で, 清拭の効果は低かった。汚染菌の分離菌を男女別にみると, 男子では, *P. aeruginosa* が最も多く, 女子では *E. coli*, *E. faecalis*, *A. anitratus* が多く分離された。男女別, 清拭の有無別にみると, 男女とも *P. aeruginosa* を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が清拭によって減少し, 女子でグラム陽性球菌の頻度が増加した。清拭に用いたのが 0.05% クロルヘキシジンであったこと, この細菌学的変化より, クロルヘキシジンによる薬効より, むしろ清拭という機械的操作が特に男子で有効であったと考えられる。また菌の侵襲性に関係する菌体外酵素を測定すると Protease は 26.7%, Elastase は 9.3% に認めたが, 特に *P. aeruginosa* の産生株の頻度は低値であった。また Hyaluronidase は 6.7%, Chondroitin-sulfatase は 5.3%, Coagulase は 9.3%, DNase は 18.7% に認められた。これら汚染菌の 6 種の菌体外酵素活性は低く, その侵襲性は低いことが示唆されるが, さらに, 他の菌体外酵素などについても検討する必要があると考えられる。

067 急性単純性膀胱炎に関する臨床的検討

近藤 捷嘉・近藤 淳
岡山赤十字病院泌尿器科

目的：急性単純性膀胱炎を対象に当科受診前の化学療法の有無により, 分離菌頻度, 臨床効果にいかなる差がみられるかについて検討した。

対象および方法：対象は初診時の所見が UTI 薬効評価基準の患者条件に合致した 217 例である。これらを無治療群, 発症後全く化療を受けずに受診したもの 176 例と既治療群, 何んらかの化療を受けたのち受診したものおよび初診時の尿中に抗菌性物質を検出したもの 41 例に分けて比較検討した。尿中抗菌性物質の検出は *B. subtilis* ATCC 6633 を使用して行なった。

結果：無治療群では G(-) 桿菌が 165 株 (92.2%), G(+) 球菌が 14 株 (7.8%) であり, 既治療群では G(-) 桿菌が 31 株 (75.6%), G(+) 球菌が 10 株 (24.4%) であった。*E. coli* について薬剤感受性をみると, 両群間に大きな差はみられないが, ABPC, PIPC において既治療群から分離された株の感受性はやや不良であった。

臨床効果は UTI 基準に従って 162 例について判定した。両群に差はないが、ペニシリン系薬剤での著効率は他薬剤に比べて低率であった。

考察：既化療群において G(+) 球菌の頻度が高い点は、受診前の化学療法により菌交代を起した結果と考える。また、既化療群での *E. coli* の感受性がやや不良であるのは、以前の化学療法の影響と思われる。

既化療群においても、系統の異なる薬剤を使用すれば、無化療群と同等の臨床効果が得られるものと考えられる。

068 *Candida albicans* に対する尿中 ACB 法の臨床的意義について

庄田 良中・大川 光央

島村 正喜・久住 治男

金沢大学医学部泌尿器科

目的：われわれは尿路感染症患者の尿中 ACB 法の研究において、*Candida spp.* に対する ACB 陽性率が極めて高い成績を得ている。今回、*C. albicans* に対する血中および尿中再生 ACB 法を行ない、*C. albicans* に対する尿中 ACB 法の有する臨床的意義について検討するとともに、尿中免疫グロブリン値を測定し、尿中免疫グロブリンと尿中再生 ACB との関連性についても検討した。

対象および方法：尿中より *Candida spp.* が分離されなかった成人患者で、蛋白尿および尿路感染が認められない症例 15 例 (I 群)、蛋白尿陰性で、尿路感染を有する症例 9 例 (II 群)、蛋白尿陽性でかつ尿路感染を有する症例 20 例 (III 群)、ネフローゼ症候群などの尿路感染を有しない蛋白尿症例 7 例 (IV 群) の 51 例を対象とした。再生 ACB 法は、血清および上清尿に *C. albicans* の新鮮培養菌体を懸濁させ、その懸濁液を 37°C 30 分間、incubation した後、THOMAS らの方法に準じて尿中 ACB 法を行なった。尿中免疫グロブリン値の測定は SRID 法にて行なった。

結果：血中再生 ACB は対象の 51 例全例に陽性であった。尿中再生 ACB は III 群の 20 例中 15 例に陽性であったが、I 群、II 群、IV 群の全例に陰性であった。尿中再生 ACB 陽性群の尿中免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) 値は陰性群に比べ有意に高値であった。

考察：ほとんどすべてのヒトは血中に *C. albicans* の抗体を有しているといわれている。全例が血中再生 ACB 陽性であったことはこれを裏付ける成績と考えられた。尿中再生 ACB が蛋白尿を伴う感染尿において高率に陽性であったことは、血清抗体が炎症病巣より尿中

に漏出する可能性が考えられた。また、尿中再生 ACB 陽性群の尿中免疫グロブリン値が陰性群に比べ高値であったことはこれを裏付ける成績と考えられた。この仮説が正しいとすれば、*C. albicans* に対する尿中 ACB 法の臨床的意義は低いと考えられた。

069 真菌性尿路感染症 (第 1 報)

和志田裕人・津ガ谷正行・平尾憲昭

阪上 洋・岩瀬 豊

安城更生病院泌尿器科

近年、抗生物質の進歩により細菌性尿路感染症はかなり治癒させられるようになってきた反面、菌交代現象の一つとしての真菌性尿路感染症は真菌に対して有効かつ安全な薬剤が少ないことから注目されつつある。今回その対策の一つとして尿より真菌の分離された患者背景とその真菌に対する 5-Fluorocytosine (以下 5-FC) の MIC を検討したので報告した。

対象は当科外来通院中あるいは入院中の 36 名より分離された 115 株である。MIC は Bact-Yeast Morphology Agar 培地を使用した希釈法によった。1) 患者内訳：年齢は 31~86 歳、基礎疾患として前立腺肥大症 15 名、担癌患者 13 名、その他 8 名であった。1 例を除き留置カテーテルに関連して真菌が認められた。使用抗生剤は第 2, 3 世代の cephem 系、PC 系抗生剤および PPA, CINX, ST 合剤であった。2) MIC について、分離された真菌は *Candida* 属 83 株、*Trichosporon* 属 27 株、*Torulopsis* 属 5 株であり、他細菌との混合感染は 53 株 (46%) が真菌単独、58 株 (54%) が混合感染であった。5-FC の MIC は *Candida* 属と *Torulopsis glabrata* には 0.75 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示したが、*Trichosporon* 属には全株とも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

結論：真菌性尿路感染症の患者背景としては留置カテーテル使用中の抗生剤の投与が第一要因であることが再確認された。5-FC は尿由来真菌に対して、*Candida* 属、*Torulopsis* 属には良好な MIC を示したが、*Trichosporon* 属にはよくなかった。

070 前立腺手術における抗菌化学療法について

島村正喜・大川光央・庄田良中

菅田敏明・久住治男

金沢大学医学部泌尿器科

目的：前立腺手術における抗菌化学療法の有用性を前立腺肥大症にて手術を受けた 67 例 (恥骨上 前立腺摘除術 46 例、経尿道的前立腺切除術 21 例) について検

討した。

方法：術前、術後の尿、術中の動脈血、摘除前立腺組織、前立腺摘除直後の前立腺床内貯留液および経尿道的電気切除中の灌流液などにつき、それぞれ細菌培養を行なった。また術前尿路感染を有した症例の一部で尿中 antibody-coated bacteria (ACB) の検索を行なった。

結果：67 例中 23 例 (34.3%) において動脈血培養は陽性で、うち 5 例が高熱、悪感および血圧下降の 3 徴候を有し、症候性菌血症と考えられた。術前に尿路感染を有した症例ではしからざる症例に比べ、菌血症の頻度は有意に高かった。しかし、前立腺感染を有した症例としからざる症例との間、カテーテル留置症例と非留置症例との間、および ACB 陽性症例と陰性症例の間にはいずれも菌血症発症率に有意の差は認められなかった。動脈血培養で分離された菌種と同一の菌種がその他の検体から分離された頻度は、尿検体から 87.0%、前立腺組織から 52.2% と尿検体から高率に分離される傾向が認められた。術後の予防的投与を含めた化学療法は 67 例全例 (1~3 日間施行群 23 例、4 日間以上施行群 44 例) に施行されたが、この 2 群間で術後尿路感染の発生頻度に有意の差は認められなかった。

考察：術前尿路感染を有する症例には術直前および術中の化学療法の必要性が示唆された。また比較的長期の化学療法は前立腺手術後の尿路感染発生防止に有意の効果を示さなかった。

071 セフトゾキシム坐剤 (CZX-S) の高齢者における体内動態および尿路感染症に対する臨床的検討

鈴木幹三・岸本明比古・山本和英
足立 暁・山本 俊幸
名古屋市厚生院内科

目的：Ceftizoxime 500 mg (力価) を含有する新規の抗生物質坐剤 CZX-S の高齢者における体内動態および尿路感染症に対する有効性・安全性について検討した。

方法：重篤な基礎疾患のない 70 歳以上の高齢者 4 名 (平均年齢 73 歳、平均体重 30 kg、平均 Ccr 値 33.2 ml/min) に、CZX-S 500 mg 1 個を直腸内に 1 回投与し、経時的に血清および尿中濃度を測定した。濃度測定は Bioassay 法 (検定菌：血清 *E. coli* NIHJ JC-2 株、尿中 *B. subtilis* ATCC 6633 株) にて行なった。臨床的検討では、尿路感染症 11 例に本剤 1 回 1 個、1 日 3 回 (37.5~57.7 mg/kg/日)、7 日間投与し、有効性・安全性を検討した。

成績：CZX-S 500 mg 1 回投与後の血清中濃度の平均

は投与後 30 分で 0.93 μ g/ml、1 時間で 1.31 μ g/ml、6 時間後は 0.40 μ g/ml であり、半減期は 3.02 時間であった。尿中濃度は 0~2 時間 37.9 μ g/ml、2~4 時間 86.8 μ g/ml、4~6 時間 43.0 μ g/ml であり、投与後 6 時間までの平均尿中回収率は 2.15% であった。臨床成績は有効 9 例、やや有効 2 例で、有効率 81.8% であった。細菌学的効果では、13 株中 7 株 (53.8%) が菌消失し、*E. coli*、*E. agglomerans* などに有効であった。副作用は認められず、臨床検査値異常は、好酸球増多 2 例であった。

考察：CZX-S の血清中濃度は小児に比べ低く、血中半減期は遅延しているが、尿中濃度は治療効果を十分に期待しうる成績が得られた。臨床成績では 81.8% の有効率が得られ、副作用はみられなかった。本剤は抗生物質の経口または静脈内投与に制約・困難が伴う高齢者の尿路感染症に対し有効な薬剤と考えられた。

072 *Pseudomonas cepacia* 尿路感染症の臨床的、細菌学的検討

松本 哲朗・熊澤 浄一
九州大学医学部泌尿器科

九州大学泌尿器科では 1981~1984 年の 4 年間に 120 症例に 177 株の *P. cepacia* を尿路感染菌として分離し、分離症例の臨床的、細菌学的検討を行なった。その結果、*P. cepacia* は高齢者男子に多く分離され、そのほとんどが尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症であった。基礎疾患は腎結石、膀胱腫瘍、前立腺肥大症などが主なものであり、なかでも膀胱腫瘍術後の膀胱内注入療法中の患者に多かった。カテーテル留置例は 18.3% と多くなかった。*P. cepacia* 分離時、ペニシリン系、セフェム系、ピリドンカルボン酸系などの薬剤が多くの症例で投与されていた。分離菌の薬剤感受性は極めて低く、PIPC および ST のみに感受性を示し、臨床的にも ST は有効であった。

以上より、*P. cepacia* による尿路感染症は菌交代症の性格を有し、院内感染症の要素が強く、しかも、治療に抵抗することも多いので、感染予防に充分留意し、今後とも注意を要するものと考えられた。

073 複雑性尿路感染症における *Enterococcus faecalis* の臨床的検討

宮田和豊・岸 幹雄・水野全裕
公文裕巳・大森弘之
岡山大学医学部泌尿器科

目的：近年、尿路感染症の起炎菌の多くはグラム陰性

桿菌である。新規に開発された化学療法剤の多くは一般にグラム陰性桿菌に対し強力な抗菌力を有しているがグラム陽性球菌に対する抗菌力は弱いものも多く、最近の尿中分離菌に占めるグラム陽性球菌の分離頻度は約10%である。なかでも尿路感染症の起炎菌として最も多い *E. faecalis* について background および菌の消長について検討を行なった。

対象：1971年より1984年までの14年間に岡山大学泌尿器科で複雑性尿路感染症より分離された *E. faecalis* を対象とした。菌数 10^4 /ml 以上を起炎菌とし、原則として一患者一株とした。同時に感受性試験を一濃度ディスク法にて施行し、(++) 以上を感受性有りとした。

成績と考案：14年間に複雑性尿路感染症より分離された *E. faecalis* は453株（外来186株，入院267株）であった。background の検討では外来では下部尿路の単独菌感染症，入院では複数菌感染症が多くを占めていた。*E. faecalis* 分離前の使用化学療法剤は，外来ではピリドンカルボン酸系（24.7%），入院ではセフェム系（19.1%），ピリドンカルボン酸系（18.4%）が多く使用されていた。また30~40% は分離前化学療法剤は未使用であった。急性症状を呈した症例は，単独菌感染では3/207（1.4%），複数菌感染では14/246（5.7%）であった。*E. faecalis* 分離後の化学療法剤の効果では感受性薬剤では52.6%，非感受性薬剤でも34.4%が除菌されていた。非感受性薬剤および化学療法剤未使用時に急性症状を呈した症例は無く *E. faecalis* の病原性は比較的弱く，また尿路への菌の定着性は弱いと考えられた。*E. faecalis* に対する薬剤感受性はペニシリン系およびMINOが良好でありNA，PPAは100%耐性であった。

074 複雑性尿路感染症の臨床的検討

一特に宿主側要因からみた

化学療法剤の効果について一

後藤博一・小野寺昭一・清田 浩
岸本幸一・町田 豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的：複雑性尿路感染症に対する化学療法の有効率に影響を及ぼす，宿主側の因子を明らかにするため，複雑性尿路感染症症例を，その基礎疾患と留置カテーテルの有無により分別し，臨床的検討を行なった。

対象と方法：1980年1月から1984年12月までの5年間に，慈恵医大泌尿器科に入院した1,325例を対象とした。これらについて，年齢および性，基礎疾患（悪性腫瘍，良性腫瘍，尿路結石，その他の4群に分別），カテーテル留置の有無の4点より，複雑性尿路感染症の発

生頻度および化学療法剤の有効率を比較検討した。化学療法剤による効果判定は，細菌尿に対する効果を指標とし，尿中細菌数が 10^4 個/ml 以上を尿路感染症とし，投与後の尿中細菌数が 10^3 個/ml 未満になったものを有効とした。

結果：複雑性尿路感染症は，628例に認められた。男性では70歳台が，女性では50歳台が最も多かったが，その発生頻度は高齢になるに従い高く，40歳台以下の症例では特に低い傾向であった。

基礎疾患別にみると，尿路感染症合併症例は，悪性腫瘍群に最も多くみられたが，発生頻度においては，悪性腫瘍群と良性腫瘍群との間に差は認められなかった。しかし，化学療法剤の有効率では，悪性腫瘍群（42.6%）が良性腫瘍群（61.6%），尿路結石群（67.5%）に比べ低い傾向であった。

カテーテル留置の有無では，化学療法剤の有効率は各疾患群とも，カテーテル留置症例の方が非留置症例に比べ低い傾向であった。この傾向は，分離菌種別にみても同様であった。

悪性腫瘍患者において，その治療別に検討すると，放射線照射例，抗癌剤投与例に尿路感染症の発生頻度が高く認められた。しかし，化学療法剤の有効率は，手術のみの症例とはほぼ同等であった。

075 腎移植患者尿路感染症の検討(第1報)

西村 清志・荒川 孝
池田 滋・石橋 晃

北里大学泌尿器科

目的：腎移植患者は，免疫抑制療法施行下において，尿路の手術を行なうという点で，感染症発症には特殊性がみられる。今回われわれは，腎移植患者における，尿路感染症発生率，誘因，尿中分離菌の特徴などにつき，検討を加えた。

対象，方法：北里大学泌尿器科において，昭和48年から昭和54年までに行なわれた腎移植症例109例に対し，術前・術後1週，1か月，および2か月の尿中白血球，細菌尿につき検討した。尿中白血球は一視野5個以上，尿中細菌数は 10^4 個/ml 以上を陽性とした。

結果：膿尿は，術後1週，1か月，2か月で，それぞれ42%，34%，27%にみられ，細菌尿は同様に，46%，53%，42%にみられた。

術前，および術後各期間別検出菌種は，術前では，*S. faecalis*，*E. coli* が多いが，術後1週では *Pseudomonas*，*Enterobacter*，*Serratia* などが多く検出され，1か月以後は，再び *S. faecalis*，*E. coli* が増加し，また，

Serratia の占有率も引き続き高い。

術前膀胱内に菌が検出された症例における術後の膿尿、細菌尿の頻度は、細菌尿に関しては術前陽性群と陰性群では有意な差は認めないが、膿尿に関しては術前陽性群では、術後1週 42%、1か月 26%、2か月 9% に対し、陰性例ではそれぞれ、62%、36%、30% となり明らかに陰性例の方が遷延する傾向がみられる。また術後カテーテル留置期間を3日以内に抜去した群と4日以上挿入していた群に分けると、4日以上挿入していた群では、術後1週での膿尿発生率は65%で、3日以内の群、43%に比べ高くなっているが、1か月以降では有意な差はなくなっている。細菌尿に関しては両群の間で有意な差は認めなかった。

076 複雑性尿路感染症に対する Sultamicillin と Cefadroxil の比較検討

河田 幸道

福井医科大学泌尿器科

西浦 常雄・坂 義人

岐阜大学泌尿器科

熊本 悦明・酒井 茂

札幌医科大学泌尿器科

大越 正秋・河村 信夫

岡田 敬司

東海大学泌尿器科

新島 端夫・岸 洋一

東京大学泌尿器科

石神 襄次・荒川 創一

神戸大学泌尿器科

大森 弘之・公文 裕巳

岡山大学泌尿器科

黒川 一男・藤村 宣夫

徳島大学泌尿器科

熊 澤 浄 一

九州大学泌尿器科

中 牟 田 誠 一

佐賀医科大学泌尿器科

大 井 好 忠

鹿児島大学泌尿器科

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

Ampicillin と β -lactamase inhibitor である sulbactam とをエステル結合し、トシル塩とした Sultamicillin (SBTPC) 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、Cefadroxil (CDX) を対照とした二重盲検比較を行なった。

SBTPC は1回 375 mg, CDX は1回 250 mg をいずれも1日3回、5日間経口投与し、UTI 薬効評価基準に従い臨床効果を判定したが、両群の背景因子には差を認めなかった。

総合有効率は SBTPC 投与群の 113 例では 69.9% と、CDX 投与群の 111 例中 39.6% に比べ有意に高かったが、これを疾患病態群ごとに比較した場合、カテーテル留置および複数菌感染例である第1、第5、第6群の、いわゆる難治病態群において SBTPC の効果が有意にすぐれていた。

また細菌学的には SBTPC 投与群から分離された 174 株中 142 株 (81.7%) が消失し、CDX 投与群の 169 株中 104 株 (61.5%) に比べ有意に高い消失率であった。この場合、 β -lactamase 高産生菌の消失率は両群間に差を認めなかったが、低産生菌、非産生菌の消失率は SBTPC 投与群において有意に高かった。

副作用の発現率は SBTPC 投与群で 6.9% と、CDX 投与群の 1.3% に比べ有意に高かったが、下痢、軟便が主体であり、軽度かつ継続投与可能なものが多かった。臨床検査の異常値発現頻度は両群間に差を認めなかった。臨床効果と副作用とを勘案して治療担当医が判定した有用性は、SBTPC に対して有意に高い評価が与えられた。

SBTPC を CDX と比較した場合、副作用としての下痢、軟便は若干多いものの、難治とされるカテーテル留置例や複数菌感染例に対する効果が優れており、その結果、複雑性尿路感染症の各種疾患病態に対して、幅広く臨床効果を示す点に特徴があり、 β -lactamase 産生菌が増加した現在、複雑性尿路感染症の治療に際して有用な薬剤であると考えられた。

077 前立腺炎と免疫グロブリン製剤に関する研究

第2報：難治性前立腺炎に対する臨床効果

荒川 創一・石神 襄次

国立神戸病院泌尿器科

岡本 恭行・梅津 敬一

三木市立三木市民病院泌尿器科

藤井 明・守殿 貞夫

神戸大学泌尿器科

目的：難治性慢性前立腺炎に対する静注用プラスミン処理ヒト免疫グロブリン製剤（以下グロブリン製剤）の臨床効果の検討。

対象・方法：対象は、抗菌剤無効の慢性前立腺炎6例（年齢22～48歳，罹病期間1.5～60か月）。グロブリン製剤は、1回2,500mgを点滴静注にて1週間に1回計3回すなわち第1, 8, 15日目に投与し，その前後（1および22日目）でMEARES & STAMEYの方法に準じVB1, 2, 3およびEPSを採取し，膿球数測定，細菌培養を行なった。自覚症状，膿球数の推移および菌の消長の3項目を指標とした効果判定基準により著効，有効，無効の3段階に薬効を評価した。なお，6例中3例はグロブリン製剤単独投与（以下単独群）で，他の3例はST併用（以下併用群）であり，併用群ではST単独で無効であることが確認されている。

結果：1)単独群 3例中有効2，無効1例で，症状は消失1，軽快1，不変1例，膿球数は正常化1，改善1，不変1例，細菌は陰性化1，菌交代1，不変1例であった。2)併用群 3例中全例有効であった。症状は消失2，不変1例，膿球数は正常化1，改善1，不変1例，細菌は陰性化1，減少2例であった。両群合わせて6例中有効率は83%であった。EPS中に検出された細菌は11株中7株64%が除菌されたが，*Corynebacterium*（消失2/5），*S. epidermidis*（消失2/3）が多く，これらはVB1または2からも分離されており，常在菌の汚染と考えられた。6例中2例で本剤投与終了後，無治療で放置し2～3か月後に症状，膿球とも寛解状態が維持されていた。本剤による自他覚的副作用は認めず，治療前後の血液学的検索では，2例でIgG値の低下（1,230→862および1,016→856mg/dl）を認めた以外に異常はみられなかった。

結論：難治性慢性前立腺炎に対し，グロブリン製剤は何らかの治療効果を有し，特に抗菌剤との併用において有用との可能性が示唆された。

078 細菌性前立腺炎の病型別による分離菌の検討

鈴木 恵三・玉井 秀亀

平塚市民病院泌尿器科

名出 頼男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

目的：化学療法への適応と考えられる細菌性前立腺炎を急性型と慢性型に分けて，前立腺液（EPS）の培養を行ない分離菌種，感染タイプなどについて検討を行なった。

対象と方法：急性型の対象患者は19例で，慢性型は25例である。EPSの培養はすべてdip slide法によった。菌数は急性型では $\geq 10^3$ /ml，慢性型では $\geq 10^4$ /ml検出したものを検討対象とした。

成績：急性型では19例中16例（84%）から*E. coli*を検出した。その内容は単独菌感染7例，GPCとの複数菌感染が9例であった。この他GNBでは*Klebsiella*による例が9例であった。この他GNBでは*Klebsiella*による例が1例認められた。GPC単独では*S. epidermidis*，*S. saprophyticus*によるものが各1例ずつあった。

慢性型ではGNBを含んだ感染例は25例中11例（44%）であった。このうち*E. coli*の単独感染によるもの5例，GPCとの複数菌感染は4例認められ，*E. coli*の関与した感染例は9例（36%）であった。この他GNBでは*P. aeruginosa*，*Alcaligenes*が各1例検出された。GPCのみを検出した例は14例（56%）である。その内容は単独菌感染13例，複数菌1例であった。

考察：細菌性前立腺炎の急性型の起炎菌の主体は，従来から多くの報告にあるように*E. coli*である。しかしGPCとして*S. epidermidis*，*S. saprophyticus*が1例ずつ検出したことは注意を要する。またGPCとの複数菌感染も高頻度である。慢性型では細菌の分離頻度はGPCがGNBをやや上回った。この場合GPCの感染発症への関与に関してはさらに検討の余地がある。

079 淋疾の臨床的検討

占部 慎二

占部医院

男子淋菌性尿道炎の患者数は1980年以後年々増加傾向にあるが，1984年は387名に達した。一方，女子淋病患者も激増しており1984年は432名であった。

また β -lactamase産生淋菌は1981年は10.3%であ

ったが、1982年は5.3%、1983年は6.6%と減少したが1984年は14.0%と再び増加した。

分離菌の薬剤感受性を1981年の成績と比較検討すると、AMPCは感受性が改善しているが、SPCMは感受性が低下している。

淋疾の治療は主にone shot療法を行なったが、CZX, CTX, CTRX, CXM, SPCMは90%以上の治癒率を示した。

男子淋疾後尿道炎の発生頻度はone shot療法にDOXYを併用すると発生率が有意に減少した。

080 β-ラクタマーゼ産生淋菌 (PPNG) の臨床的検討

森 忠三・石田仁男・小島弘敏

日赤医療センター泌尿器科

小原 寧・山井 志郎

神奈川県衛生研究所

淋菌性尿道炎の治療にはペニシリン(PC)が長く第一選択剤の地位を占めてきた。PCの淋菌に対するMICは1940年代0.02 μg/ml程度であったが、30年後4 μg/mlのMICを示す淋菌も分離されるに至り、PCの投与量の増加で対応されてきた。1976年発見されたペニシリナーゼ産生淋菌(PPNG)はペニシリナーゼ産生能がプラスミドにより伝達され、治療上PCは無効であるため、短期間のうちに全世界に広がり注目を集めた。当院では1982年83例の臨床分離淋菌中PPNGは13例15.7%とpeakを示し、その後例数、分離比率ともに漸減し1984年は115例中5例4.3%となっている。

シアトルのKnappにより行なわれたアミノ酸要求型の型別では、当院分離のPPNGは全株、無要求型かプロリン要求型で全例東南アジア型と考えられた。

PPNGを含む当院臨床分離淋菌の各種薬剤に対する感受性の検討では、PPNG 18株はPCG, AMPCいずれにも全例耐性であった。SPCMは1~32 μg/mlと割に高いMICを示したが、当院で経験したPPNGは全例SPCMが有効であった。淋疾の治療にペニシリンGが常用されるアジア、アフリカ諸国においては、PPNGの分離率が20~50%と高率の報告もあり、PPNGの治療には充分の注意が払われる必要がある。

PPNG根絶のためには、その迅速な検出が不可欠である。耐性検査、ヨードによるβ-ラクタマーゼの検出は時間と設備とを要し簡便ではなかったが最近β-ラクタマーゼ変色基質試験紙が作られた。培養した細菌を直接塗布し、短時間に試験紙の変色によりβ-ラクタマーゼの存否を判定しうるもので、原理的に異なる2種類の試

験紙が作られているが、いずれの試験紙を用いても培養淋菌のβ-ラクタマーゼ検出は容易で、これまでに分離した20株のPPNGについての結果は、神奈川県衛生研究所にて行なわれた標準法のヨード法による判定とすべて一致しており、簡便、迅速、かつ正確なPPNGの検出が可能と考えられる。

081 気管支肺胞洗浄液による抗生物質の肺内移行動態に関する検討

後藤 純・黒田芳信・後藤陽一郎

田代隆良・那須 勝

大分医科大学第二内科

抗生物質の炎症部位への移行の手がかりとして、呼吸器感染症では、喀痰について各種抗生物質濃度が測定されてきた。しかし気道分泌物の総和である喀痰では、肺胞系-気管支系への移行の差異は検討できない。そこで我々は気管支肺胞洗浄を応用し、肺への抗生物質の移行動態を解明することを試みた。

Erythromycin 500 mg 点滴静注, Amikacin 200 mg 筋注, Piperacillin 2 g, Latamoxef 1 g の静注後に、30分から6時間までの時間を選んで、症例ごとに洗浄液の採取および採血を行なった。BALの術式は、主に右中葉区域板にbronchofiber scopeをwedgeし、1回30 mlの生理食塩水の注入および回収を計5回行なった。回収第1液を第4液の細胞成分の性状より、第1液を気管支洗浄液、第4液を肺胞洗浄液を考え、濃度測定に供した。測定はBioassay法を用いた。

血中濃度と肺胞濃度の関連をみると、PIPC, EMでは正の相関がみられ、肺胞濃度は血中濃度に強く影響を受け、PIPC, EMともに血中より肺胞への移行は速やかと考えられた。一方LMOX, AMKは血中濃度のpeakより遅れて肺胞濃度がpeakとなり、血中より肺胞への移行はやや遅延するものと考えられた。気管支濃度と血中濃度との関連では、EMは正の相関があり、EMは速やかに気管支系へも移行すると考えられた。他の薬剤は、血中濃度の高い時相では気管支系への移行は不十分で、血中濃度の低下していく時相でしだいに気管支へ分泌されていく結果であった。

082 Cefotetan (CTT) の胸水移行に関する臨床的検討

藤 永 裕・山本 篤志

松山赤十字病院外科

目的：呼吸器外科領域における術後感染予防は重要な課題である。今回長時間持続型のCTTの胸水移行濃度

を測定し、本剤の術後感染予防ならびにその治療に対する有用性について検討を加えた。

方法：10例の開胸手術症例を対象とし、CTT 2g を12時間間隔で2回 one shot 静注した後の血中濃度および胸水濃度を経時的に測定した。濃度測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とする Agar well 法によった。

結果：CTT 2g one shot 静注投与後の血中濃度は、投与後30分に252.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後経時的に低下したが、12時間目でも17.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は1,017 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、血中半減期は $T_{1/2(\alpha)}$ が0.55時間、 $T_{1/2(\beta)}$ が3.49時間であった。CTTの胸水濃度は投与後2時間に最高濃度65.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、その後時間とともに減少し、投与後7時間以降は血中濃度と同程度の濃度を示し、投与後12時間でも16.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。胸水濃度の消失半減期は、血中半減期 $T_{1/2(\beta)}$ と一致し、血中濃度と同様胸水濃度の持続性が認められた。

考察：CTT 2g one shot 静注時の胸水濃度は、呼吸器外科領域の術後感染予防ならびにその治療に満足すべき効果を期待できるものと考えられた。

083 CPZ の胸水および肺組織内移行に対する検討

浜口 伸正・三浦 一真
吉澤 潔・森田 純二
高松赤十字病院呼吸器外科

肺切除術後の感染予防の目的にて、抗生剤の投与が行なわれるが、抗生剤の選択において各種起炎菌に対する強い抗菌力を有するとともに、肺組織や胸水にも優れた移行性を示すことが必要である。

24例の開胸手術症例に対しCPZ 1gを点滴静注し血清、胸水、肺組織内濃度を測定し検討を加えたので報告する。

胸水中濃度は従来よりサンプリングが難しく胸水の生成、吸収のメカニズムも不明な点が多くかつ手術様式によっても変化するため今回の検討においては、術後出血の多い症例や極端に胸水の少ない症例などは除外した。

胸水中濃度と肺組織内濃度は当然異なった動態を示し、それぞれの実測値から simulation curve を求めると、肺組織内濃度が点滴終了後50分で23.4 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した後、血中濃度とはほぼ平行に減少したのに対し胸水中濃度は2.26時間後で13.7 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し4時間後まで極めて緩徐に減少した。

simulation curve から胸部感染症の主な起炎菌に対するCPZの MIC_{90} 以上を持続する時間と MIC_{90} 以上の

AUCを部位ごとに求めると、*E. coli*、*S. aureus*、*S. pyogenes*、*H. influenzae* に対し、血清、肺組織、胸水とも12時間以上の持続時間と高いAUC値を示した。

以上の結果よりCPZの肺組織内濃度および胸水中濃度は術後感染症の主たる起炎菌の発育を阻止するに十分な濃度が得られており、良好な移行性も示され、呼吸器感染症、開胸術後感染予防に対するCPZの有用性が示唆された。

084 Latamoxef (LMOX) の気管支内への移行について

市谷迪雄・弘野慶次郎・坪井裕志
大阪赤十字病院呼吸器外科

山岡久泰
岡麻酔科

最近、感染に対する抵抗力の低下を来している患者に弱毒菌の感染いわゆる日和見感染が問題となっている。これら弱毒菌に対して第3世代のセフェム系が効果を有することが多いので注目され始めている。我々はそのうちLMOXの血清内および気管支内濃度を測定しえたので報告する。

検査対象および検査方法：気管支内濃度、血清中濃度を測定しえたのは肺癌患者の20症例である。その内訳は男性15例、女性5例である。年齢分布は48歳から77歳までで平均67歳である。腎機能はすべて正常であった。これらの症例に術前または術中にLMOX 1gを生理的食塩水20mlに溶解し静脈注射を行なった。ある時間経過後、気管支を切断しその断端を採取、それを冷凍遠心器で4,000ramで5分間遠沈上清を作製した。気管支濃度および血清中の濃度はAgar well法で *E. coli* 7437を試験菌として測定した。

検査結果および考察：これらの実測値より血清および気管支内濃度の simulation curve を作成した。それより pharmacokinetic parameter を求めると血清の α 相の $T_{1/2}$ は0.15時間、 β 相の $T_{1/2}$ は1.35時間である。気管支組織の $T_{1/2}$ は1.35時間、 T_{max} 14分で、 C_{max} は55.2 $\mu\text{g/g}$ であった。この成績をもとにして、各種細菌の MIC_{90} との関係を検討すると、大腸菌、肺炎桿菌、インフルエンザ桿菌およびプロテウスの MIC_{90} を6時間以上にわたって持続を示した。*Peptostreptococcus*、*B. fragilis* などの嫌気性菌に対しても気管支内の濃度は MIC_{90} を3~4時間持続し、かなりの効果が認められた。緑膿菌では MIC_{90} の25 $\mu\text{g/ml}$ を1時間しか持続せずあまり効果は認められないことが予想された。

結論：LMOX 1g を静注した場合、気管支内への移行はかなり良好である。その気管支内濃度は呼吸器感染症で問題となるグラム陰性桿菌、すなわちインフルエンザ菌、大腸菌、およびプロテウス菌と嫌気性菌にも効果のある濃度を長時間持続することが判明した。

085 Fosfomycin (FOM) の気管支肺胞洗浄液中への移行について (ヒトおよびラットでの検討)

加藤政仁・多代友紀・服部素子
都筑瑞夫・林 嘉光・吉友和夫
加藤鋭一・山本俊幸・武内俊彦
名古屋市立大学医学部第一内科

私達は気管支肺胞腔への抗生剤の移行性を検討する目的で、気管支肺胞洗浄 (BAL) を行ない回収される抗生剤濃度を測定している。今回は FOM について、ヒトおよびラットでの成績について報告した。

方法：感染症状が明らかでない各種呼吸器系疾患患者 29 例を対象に、FOM 2g one shot 静注後、気管支ファイバースコープを用い生食 50 ml で 3 回 BAL を施行した。動物実験は 1 群 5 匹の SPF-SD 系雄性ラットを用い、FOM 100 mg/kg を筋注後 pH 7.0 tris buffered saline で前回報告と同様の方法で BAL を施行した。感染の影響をみるため *P. aeruginosa* IFO 3445 10^9 /ml を 20 ml 噴霧したラットでも行なった。回収液は遠沈後上清を凍結乾燥にて 10 倍に濃縮し、*Proteus* sp. (MB 838) を検定菌とした平板カップ法にて抗生剤濃度を測定した。

結果：1) ヒトでの成績 FOM 投与後 39 ± 10 分に BAL を施行した。洗浄液回収率の平均は 1 回目 32.7%，2 回目 55.2%，3 回目 78.7% で、FOM 濃度はそれぞれ $0.19 \pm 0.36 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.54 \pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.65 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ であり平均 $0.46 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$ であった。また喀痰量の多い群で高い回収濃度が得られた。2) ラットでの成績 正常ラットでの FOM 総回収量は投与後 30 分 $21.7 \pm 3.9 \mu\text{g}$ 、60 分 $14.1 \pm 5.0 \mu\text{g}$ 、120 分 $9.1 \pm 2.0 \mu\text{g}$ 、感染ラットではそれぞれ $46.4 \pm 14.6 \mu\text{g}$ 、 $36.2 \pm 11.1 \mu\text{g}$ 、 $11.2 \pm 2.8 \mu\text{g}$ であった。

考察：FOM の気管支肺胞腔への移行は良好であり、また喀痰量の増加および感染により移行の増加がみられた。

086 小児外科患児における CMZ, SISO および TOB の肝組織内移行の検討

宮野 武・新井 健男・下村 洋
出口英一・木村紘一郎・駿河敬次郎

順天堂大学医学部小児外科

目的：胆管炎の治療の観点から、手術時生検肝組織を用いて抗生物質の肝組織内移行を検討した。

材料と方法：教室で開腹手術の対象となった小児外科の疾患患児 23 例 (胆道閉鎖症 12 例、胆道拡張症 6 例、他) を対象とした。CMZ は 50 mg/kg を 14 例に、SISO および TOB は 1 mg/kg をそれぞれ 6 例、3 例に、術前 1 時間前より 1 時間かけて点滴静注し、開腹後できるだけ早期に肝生検を採取 (平均重量 0.16 g) し、Bioassay 法にて肝組織内濃度を測定した。

結果：CMZ の肝組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$) の平均値は胆道拡張症で 39.0、胆道閉鎖症で 4.3、胆道低形成で 3.4 と閉塞性肝障害の高度の例で低かった。一方 SISO および TOB では全例に極めて低く、大部分の例で測定値 0 であった。

考察と結語：我々は従来より小児外科領域における重症胆管炎の治療の観点から胆汁中抗生物質移行につき検討発表してきた。今回、肝組織内移行を検討したが、このような報告は従来極めて少ない。今回の検索結果よりみると、胆汁中移行の極めて少ないアミノグリコシド系抗生物質は胆汁中移行の良好なセフェム系抗生物質に比較し肝組織内移行も極めて低い。すなわち胆汁中移行と肝組織内移行は極めて密接に相関する。また、CMZ の検討よりみると、胆汁閉塞性肝障害の高度の例ほど、肝組織内移行が低下するものと思われる。

087 Cefmonoxime の胆汁中移行

一投与量、投与方法による成績の比較一

花谷勇治・下山 豊・横山 勲
新井健之・山田良成・斉藤敏明

川崎市立川崎病院外科

目的：Cefmenoxime (CMX) の胆汁中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 5 例を対象とした。5 例とも女性で、年齢は 52~86 歳、体重は 35~49 kg であった。各症例について、1g one shot 静注 (1g IV)、2g one shot 静注 (2g IV)、および 2g 60 分間点滴静注 (2g DIV) の 3 回の検討を行ない、成績を比較した。CMX 濃度測定は *E. coli*

NIHJ JC-2 を検定菌とするアガーウェル法にて行なった。

成績：CMX の胆汁中ピーク濃度は 1g IV 群では投与後 90 分で 167 $\mu\text{g/ml}$ 、2g IV 群では投与後 90 分で 605 $\mu\text{g/ml}$ 、2g DIV 群では投与後 120 分で 418 $\mu\text{g/ml}$ であった。時間-濃度曲線はシャープであり、ピーク値の 1/2 以上の濃度を維持した時間（ピーク時間）は 1g IV 群 1.6 時間、2g IV 群 1.7 時間、2g DIV 群 1.9 時間であった。投与後 24 時間までの胆汁中回収率は 1g IV 群 0.49%、2g IV 群 1.16%、2g DIV 群 0.84% であった。

考案：CMX は胆汁中移行が良好な薬剤であると報告されているが、投与量、投与方法に言及した報告はみられない。今回の検討では 2g IV 群は 1g IV 群に比べ、ピーク濃度で 3.6 倍、回収率で 2.4 倍であり、投与量による成績の差が著明であった。また、2g IV 群は 2g DIV 群に比べ、ピーク濃度で 1.5 倍、回収率で 1.4 倍の成績であった。一方、DIV 群におけるピーク時間の延長化は明らかでなく、CMX の胆汁中移行に関しては、one shot 静注が点滴静注よりも優れていると考えられた。以上の成績の原因として、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胆汁中移行を促進している可能性があると考えられた。

088 β -ラクタム剤 2 剤同時投与時の髄液移行

—Ceftazidime または Azthreonom と Ampicillin—

大倉完悦・春田恒和・黒木茂一
山本初実・小林 裕*

神戸市立中央市民病院小児科，*神戸市立看護短大

我々は、髄膜炎家兎を用いて β -ラクタム剤 2 剤同時投与時の髄液中移行を検討してきた。LMOX と ABPC 同時投与では髄液中 ABPC 濃度が低下していたが、CTX+ABPC では単剤投与時の成績と差がなかった。そこで今回は、Ceftazidime (CAZ), Azthreonom (AZT) と ABPC の組み合わせで検討した。

方法：既報のとおり髄膜炎家兎に各 100 mg/kg を同時投与し、経時的に髄液・血液を採取、HPLC 法で測定した。得られたデータから最高髄液中濃度 (C_{\max})、AUC 髄液血清比百分率 (AUC 比)、髄液中濃度半減期 ($C-T_{1/2}$) および血中濃度半減期 ($S-T_{1/2}$) を算出した。

結果：CAZ と ABPC の場合。CAZ では単剤、併用の順に C_{\max} 10.2, 4.97 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間までの AUC 比 6.43, 4.71%、 $C-T_{1/2}$ 87.6, 48.7 分 ($P < 0.01$)、 $S-T_{1/2}$ 43.2, 41.5 分で、 $C-T_{1/2}$ のみに両群間有意差がみ

られた。一方、ABPC では単剤、併用の順に C_{\max} 9.61, 3.11 $\mu\text{g/ml}$ ($P < 0.01$)、AUC 比 19.4, 7.71%、 $C-T_{1/2}$ 43.8, 56.5 ($P < 0.05$)、 $S-T_{1/2}$ 24.8, 28.9 分 ($P < 0.05$) であった。この結果から CAZ と ABPC を同時投与すると ABPC の髄液中移行が抑制されることが示唆された。

AZT と ABPC の場合。AZT では単剤、併用の順に C_{\max} 14.7, 11.8 $\mu\text{g/ml}$ 、AUC 比 9.02, 7.35%、 $C-T_{1/2}$ 171, 144 分、 $S-T_{1/2}$ 50.3, 43.2 分と両群間に差がなかった。一方、ABPC では併用時 C_{\max} 3.59 $\mu\text{g/ml}$ ($P < 0.05$)、AUC 比 12.5% ($P < 0.1$)、 $C-T_{1/2}$ 52.8 分、 $S-T_{1/2}$ 23 分であり、やはり併用時の髄液中移行が低下していた。

考察：これまで LMOX, CTX, CAZ, AZT の 4 剤について、ABPC との同時投与時の髄液中移行を検討したが、CTX 以外は ABPC の移行が抑制される結果が得られた。抑制の程度は各薬剤間に差がみられ、この 4 剤では蛋白結合率が低いほど ABPC の髄液中移行を抑制していた。

089 CPZ (セフトペラゾン) の骨組織内移行の検討

牧山友三郎

国立名古屋病院整形外科

愛知県整形外科勤務医会協同研究班

骨、関節観血の手術に際し、術前より CPZ 2g を静注投与し、経時的に血清および骨組織を採取し、CPZ の有効持続時間および使用適正量の検討を行なった。

対象症例は男 47, 女 54 例の計 101 症例 (平均年齢 48.6 歳) であり、骨組織検体は海綿骨 66, 皮質骨 44, 混合骨 56 検体であった。

データ解析について、血清中濃度は two-compartment, 骨組織は three-compartment で、山岡らの方法を改変して行なった。

血清は V_d (l) 6.295, $T_{1/2}$ (hr) 3.361, C_D ($\mu\text{g/ml}$) 317.7 であり、頸椎、腰椎、腸骨、大腿骨および脛骨の C_{\max} ($\mu\text{g/g}$) はそれぞれ 18.24, 10.97, 22.81, 26.49, 25.56 であり、 T_{\max} はそれぞれ、1.215, 1.624, 0.519, 1.412, 1.293 であり、大腿骨に最も高濃度に移行し、腰椎が最低値を示した。

海綿骨、皮質骨および混合骨の C_{\max} はそれぞれ 22.93, 18.17, 51.62 であり、 T_{\max} は 1.862, 1.425, 0.091 であり、混合骨の移行が良かったが、海綿骨と皮質骨はほぼ同じ推移を示した。海綿骨は持続性で、6 時間の対血清比は 43.6% であった。

MIC₉₀を用いて、*S. aureus*, *P. aeruginosa* に対する有効持続時間は、それぞれ 9.11 時間以上（混合骨）、2.47 時間以上（混合骨）であり、充分な骨組織内移行を認め、整形外科領域の有用性が認められた。

090 Substrate-Labeled Fluorescent Immunoassay (SLFIA) 法による血清中 Habekacin 濃度測定法について

澤江 義郎・山田 巖
九州大学, 医療技術短大部

アミノ配糖体系抗生剤の投与方法として、筋肉内注射のみでなく、静脈内投与もしばしば行なわれるようになり、薬剤の血清中濃度のモニタリング法の開発が必要となっている。そこで、新しく開発されている Habekacin (HBK) の血清中および尿中濃度を Substrate-Labeled Fluorescent Immunoassay (SLFIA) 法により測定した成績を、Bioassay (BA) 法、Enzyme Immunoassay (EIA) 法により得られたものと比較検討した。

SLFIA 法はエームス TDA 測定キット Amikacin を用い、検量線の作成には血清のときはコンセーラを、尿のときは蒸留水を用いた。

健康成人 4 名に HBK 100 mg を筋注したときの平均血清中濃度は、SLFIA 法では 30 分後に 5.6 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値で、6 時間後には測定限界以下となり、 $T_{1/2}$ が 1.3 時間、AUC は 13.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。BA 法では 30 分後に 5.9 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり、6 時間後も 0.9 $\mu\text{g/ml}$ であり、 $T_{1/2}$ が 2.0 時間、AUC は 17.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。EIA 法では BA 法にはほぼ一致した成績であった。同一健康成人に HBK 100 mg を生食液 100 ml に溶解し、30 分間点滴静注したときの平均血清中濃度は SLFIA 法では点滴終了時に 8.2 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり、6 時間後は測定限界以下に減少した。そのときの $T_{1/2(\beta)}$ は 1.1 時間、AUC が 13.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。BA 法ではピーク値が 7.9 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後も 0.6 $\mu\text{g/ml}$ で、 $T_{1/2(\beta)}$ が 2.1 時間、AUC は 15.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。EIA 法では BA 法より全体的に高い値が得られた。そこで、SLFIA 法と BA 法で得られた成績の相関をみると、 $r=0.96$, $Y=1.07X-0.47$ と両者間に比較的良好な相関があった。一方、EIA 法と BA 法との間には、 $r=0.98$, $Y=1.15X-0.24$ といった成績が得られた。

SLFIA 法による HBK の尿中濃度測定結果は、検量線を蒸留水で作成したためか、BA 法と EIA 法の間にもみられたような良好な相関がなく、さらに検討を重ねる必要があった。

091 CAPD 腹膜炎に関する研究

一原因菌と抗生剤の体内動態について

北條 敏夫・斎藤 篤・嶋田基五郎
柴 孝也・山路 武久・加地 正伸
奥田新一郎・南雲久美子・宮原 正
東京慈恵会医科大学第二内科

目的：CAPD 腹膜炎の治療法を確立するために、腹膜炎の原因菌分析と CAPD 施行時における抗生剤の体内動態を検討した。

対象ならびに方法：1980 年 1 月から 1984 年 12 月までに CAPD に導入した慢性腎不全患者は 71 例で、そのうち腹膜炎を 33 例、延べ 55 回に経験した。原因菌の約半数は *Staphylococcus* であり、また少数ながら *E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* なども検出された。以上より、検討抗生剤として Ampicillin (ABPC), Cefmetazole (CMZ), Tobramycin (TOB) を選択した。

ABPC, CMZ 各 1 g, TOB 60 mg のいずれかを生理食塩水 100 ml に溶解し、1 時間かけて点滴静注した。点滴終了後、経時的に血中濃度および排液中濃度を測定し、併せて 3 剤の腹腔内への移行性についても検討を行った。

成績ならびに結論：ABPC では点滴終了時に平均 83.1 $\mu\text{g/ml}$, 点滴終了後 24 時間で平均 8.01 $\mu\text{g/ml}$, CMZ ではそれぞれ 153.0 $\mu\text{g/ml}$, 32.1 $\mu\text{g/ml}$, TOB では 6.78 $\mu\text{g/ml}$, 2.12 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示した。一方、腹膜炎合併時では ABPC で点滴終了時に 49.2 $\mu\text{g/ml}$, 点滴終了後 24 時間で 6.51 $\mu\text{g/ml}$, CMZ でそれぞれ 131.5 $\mu\text{g/ml}$, 25.0 $\mu\text{g/ml}$, TOB で 7.47 $\mu\text{g/ml}$, 1.71 $\mu\text{g/ml}$ であった。CMZ と TOB について $T_{1/2\beta}$ を求めると、CMZ では 15.0 時間、TOB では 36.3 時間、腹膜炎合併時ではそれぞれ 13.0 時間、26.9 時間であった。

排液中濃度は症例により差がみられたが、腹膜炎合併時では移行性が高い傾向にあり、腹膜クリアランスは ABPC では 2.88 ml/min, 腹膜炎合併時で 5.86 ml/min, CMZ ではそれぞれ 0.99 ml/min, 4.99 ml/min, TOB では 2.83 ml/min, 5.28 ml/min と腹膜炎合併時に腹膜クリアランスの上昇を認めた。

以上より、CAPD 腹膜炎に対しては、ABPC, CMZ 各 1 g/日, TOB 60 mg/日の投与で、蓄積性をみることなく有効血中濃度に達するものと考えられた。

092 Habekacin の眼内移行に関する研究

—第1報 点眼—

大桃 明子・米山 恵子

坂上富士男・大石 正夫

新潟大学医学部眼科

Dibekacin (DKB) の誘導体である新しいアミノ配糖体系抗生剤 Habekacin (HBK) の眼科的臨床応用のための基礎的検討として眼組織内移行について調べた。

実験方法：点眼液は注射用 HBK 50 mg を生食水で溶解して、0.3% 水溶液 (pH 6.0) を調製した。実験動物としては、体重 2~3 kg の健康白色成獣家兔を用いた。点眼は家兔正常眼と、10% NaOH 液に浸した径 4 mm のシリコンチューブを角膜中央に押しあてて作製した家兔炎症眼の 2 種類に行ない、5 分ごと 5 回点眼して、点眼後 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後に眼球を摘出し、眼組織内の HBK 濃度を測定した。HBK 濃度は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層平板カップ法により測定した。

実験結果：正常眼における成績は、外眼部組織では、眼瞼、強膜に 0.1~0.83 $\mu\text{g/g}$ の移行濃度を示し、眼球内部組織では前房水、硝子体に 0.01 以下~0.45 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示したが、いずれも低濃度であった。その他の組織では移行濃度は証明されなかった。炎症眼における成績は、外眼部組織では、眼瞼には 6 時間後に 0.88 $\mu\text{g/g}$ 、球結膜には 2 時間後に 0.31 $\mu\text{g/g}$ 、角膜には 1/2 時間後を頂点として 0.41~7.57 $\mu\text{g/g}$ 、強膜には 1 時間後を頂点として 0.45~1.95 $\mu\text{g/g}$ の移行濃度を示した。眼球内部組織では、前房水には 1 時間後を頂点として 3.0~19.7 $\mu\text{g/ml}$ 、虹彩毛様体には 1/2 時間後に 2.6 $\mu\text{g/g}$ 、4 時間後に 0.33 $\mu\text{g/g}$ 、硝子体には 1/2 時間後を頂点として 0.18~3.96 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示した。その他の組織では移行濃度は証明されなかった。

結論：0.3% HBK 点眼における眼組織内移行について検討した。正常眼においては良好な移行は得られなかった。炎症眼においては、外眼部組織、眼球内部組織ともに移行濃度を認めた。角膜内には、*S. aureus* および *P. aeruginosa* の 80% 発育阻止濃度を上回る移行濃度が示され、本剤の点眼による細菌性眼感染症、特に角膜潰瘍などの角膜感染症に対する臨床応用が期待されるものと考えられた。

093 Radioimmunoassay と Bioassay による Astromicin (Fortimicin) の薬力学的検討

中山一誠・秋枝 洋三・川村弘志

川口 広・山地恵美子

日本大学医学部第三外科

Astromicin の RIA と Bioassay (BIA) について検討した。健康成人 3 名に本剤 200 mg を筋注し、血清中、尿中濃度を測定した。

血清中濃度は投与後 15 分で RIA 12.8 $\mu\text{g/ml}$ (8.75 $\mu\text{g/ml}$: BIA), 30 分で平均 13.8 $\mu\text{g/ml}$ (11.23) とピーク値に達し、以後、1 時間 9.2 $\mu\text{g/ml}$ (10.3), 2 時間 6.1 $\mu\text{g/ml}$ (6.3), 4 時間 2.9 $\mu\text{g/ml}$ (2.52), 6 時間で 1.4 $\mu\text{g/ml}$ (1.17) の濃度を示した。

尿中濃度は RIA の測定では投与後 2 時間でピーク値となり、平均 427 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、6 時間で 122 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し 6 時間までの平均尿中回収率は 45.3% であった。BIA による測定では投与後 1 時間にピークとなり平均 433.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し 6 時間でも 116.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、6 時間までの平均尿中回収率は 42.27% であった。薬力学的検討では one compartment open model method により測定した結果、 $T_{1/2}$ は RIA, BIA とともに 1.44 時間であった。また同時に薬動学によるパラメーターを用い simulation curve, および 投与量, 投与間隔, $T\text{-max}$, $C\text{-max}$ を測定し臨床応用に使用できることを証明し得た。

Astromicin の RIA に関しては ^3H -label Astromicin の入手と Scintillation counter などの設備は必要とするが、短時間に drug monitoring が可能の方法と考えられる。

094 Ceftizoxime の開心術中体内動態

—体外循環中の検討—

谷崎眞行, 他

国立岡山病院地方循環器病センター心臓血管外科

目的：開心術後感染予防目的の第二選択の抗生剤として、Ceftizoxime (CZX) を選び検討中である。体外循環開始前の CZX の血清中・心筋内および縦隔脂肪織内への移行については、既に報告した。今回は体外循環中および終了後の血清中濃度を検討した。

対象および方法：対象は 21 例 (成人 7 例, 小児 14 例), 年齢は平均 22 歳であった。総循環血液量 (患者循環血液量+人工心肺充填液量) 1 l 当り 250 mg の CZX

を、体外循環開始直前に充填液中に注入した。体外循環法は、希釈体外循環（希釈率 23.8±8.7%，術中最低 Ht 値 22.0±3.0%），中等度低体温（術中最低直腸温 30.3±3.5°C）を用いた。灌流指数は 2.0~2.4 l/min/m² とし、crystalloid cardioplegia に topical cooling を併用（心筋温 5~10°C）した。平均体外循環時間は 101.7 分であった。

結果：体外循環中のみの CZX の血清中濃度 (C) = $103 \cdot e^{-0.38t} + 72.5 \cdot e^{-0.38t}$ ，半減期 ($T_{1/2}$) = 1.82 時間，相関係数 (r) = 0.728，危険率 (P) < 0.0001 であった。体外循環中と終了後 2 時間までを合わせると， $C = 102 \cdot e^{-0.38t} + 74.0 \cdot e^{-0.38t}$ ， $T_{1/2} = 1.84$ 時間， $r = 0.789$ ， $P < 0.0001$ であった。両者間に有意差はない。simulation curve から血清中濃度持続時間を算定すると，MIC 25 µg/ml を上回る時間は 2.89 時間，12.5 µg/ml では 4.73 時間であった。

結論：体外循環中の血清中濃度は，体外循環前に比べ，有意に低い減少率であり，これは低体温体外循環中の末梢循環不全に起因する。体外循環終了後 2 時間までの減少率は，体外循環中のそれと有意差はなく，これは体外循環終了後ただちに末梢循環が改善されない事実と合致する。体外循環中の追加投与は不要である。抗生物質の追加投与は手術終了後で充分であろう。

095 CTX, CTRX の全麻下術中投与時血清中濃度と乳癌術後創部浸出液中移行の検討

上田 隆美・酒井 克治
藤本 幹夫・森本 健

大阪市立大学医学部外科学第Ⅱ教室

今回我々は，CTX と CTRX について全麻下術中投与時および覚醒時術後投与時における体内動態を比較し，さらに乳癌術後創部浸出液中移行を検討した。対象は根治的乳房切断術が予定された症例で，薬剤はそれぞれ 2g を 20 ml の生理食塩水に溶解し，加刀直前に one shot 静注した。さらに同一症例で術後第 6~8 病日に同様の投与を行ない，血清中濃度推移を比較した。

CTX では術中投与時血清中濃度が投与 15 分後 157.3 µg/ml を示し，徐々に減少し 3 時間後に 9.6 µg/ml となり，血中半減期は 0.86 時間であった。術後では 15 分後 122.0 µg/ml となり，3 時間後には 9.6 µg/ml を示し，血中半減期は 0.92 時間と，術中・術後にほとんど差を認めなかった。また術中尿中回収率も既報告の非手術時とはほぼ同様な値を示した。CTRX では術中投与時，15 分後 260.4 µg/ml を示し，3 時間後でも 115.0

µg/ml を維持し血中半減期は 2.88 時間であった。術後では 15 分後 277.1 µg/ml となり，3 時間後 137.9 µg/ml，6 時間後でも 90.8 µg/ml と高値を維持し，血中半減期は 4.58 時間であった。術後投与時血清中濃度は術中より高値を示したが，尿中回収率には術中・術後においてほとんど差が認められなかった。

次に乳癌術後創部浸出液中移行について，CTX 投与 2 時間後 5.5 µg/ml，3 時間後ピーク値 16.7 µg/ml，4 時間後 14.7 µg/ml，5 時間後 12.3 µg/ml，6 時間後 7.9 µg/ml であった。CTRX では投与 1 時間後 16.0 µg/ml，2 時間後 29.0 µg/ml，3 時間後 57.3 µg/ml，4 時間後 88.8 µg/ml，5 時間後 99.3 µg/ml，6 時間後では 109.4 µg/ml と経時的に上昇した。創部浸出液中濃度の AUC (0~6 時間) を求めると CTX 53.2 µg·hr/ml，CTRX 345.1 µg·hr/ml となり，創部浸出液中移行には最高血中濃度や血中半減期の関与が示唆された。

096 アスポキシシリンのフェニル基に結合した水酸基の役割

奥野 哲・前澤 功・遠藤 幸夫
佐久間由光・松下忠弘・山口東太郎
田辺製薬生物研究所

目的：ASPC は AMPC のアミノ基に N-メチル-D-アスパラギンを導入した新しい半合成 PC 剤である。ASPC のもついくつかの特徴と化学構造との関係を明らかにする目的で，ABPC 型 ASPC および AMPC 型 PIPC を合成し，これらを含む 6 種類の PC 剤についてラットにおける体内動態と親水性との相関を調べ，ASPC のとくにフェニル基に結合した水酸基の役割に注目して検討を行なった。

方法：ASPC，ABPC 型 ASPC，PIPC，AMPC 型 PIPC，AMPC，および ABPC の 6 剤をラットにそれぞれ 20 mg/kg 静脈内投与し，血清中濃度の推移ならびに尿および胆汁中への排泄を比較した。各薬剤の濃度はバイオアッセイで測定した。各薬剤の親水性は逆相薄層クロマトグラフィーによって得られた R_m 値から測定した。

結果・考察：各薬剤の親水性は，AMPC > ASPC > ABPC > AMPC 型 PIPC > ABPC 型 ASPC > PIPC の順であった。得られた R_m 値と投与後 7.5 分のラット血清中濃度および血清中濃度曲線下面積 (AUC) との相関性を検討したところ，水酸基を導入した親水性の高い PC 剤は血清中濃度が高く，かつ AUC が大きいことが明らかであった。また， R_m 値とラットにおける尿中，および胆汁中排泄率との相関性から，親水性の PC 剤は

主として尿中に、疎水性のものは主として胆汁中に排泄されることが認められた。ASPC のフェニルに結合した水酸基は、ASPC の親水性を高め、その結果として、高い血清中濃度と長時間の持続、ならびに尿中への排泄を促進する役割を担っていると考えられた。

097 経口用抗生物質の体内動態 (NZW 種家兎での検討)

山根 伸夫・近内 寿勝・井本 隆
富田 文貞・豊浦 友也・宮地 繁
河西由美子・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

目的：経口用抗生物質の体内動態を検討するために、NZW rabbit を用いて、すでに cephem 系と Ampicillin および Amoxicillin の薬動学的解析を報告したが、今回は近年、歯科・口腔外科で使用頻度の多くなった Talampicillin (TAPC) と Bacampicillin (BAPC) をとりあげて解析を試みた。

実験方法：体重 2.5~3.5 kg の NZW rabbit に TAPC ならびに BAPC を 20 mg/kg 経口投与して、検定菌 ML-9341 ならびに培地 penassay seed agar (Difco) を用いた Bioassay を行なった。なお、薬剤は市販品を用い、胃カテーテルで投与した。標準曲線のための希釈液は、血清の測定には同種家兎血清を、また組織内濃度の測定には PBS を用いた。

実験成績：予備拡散を 2 時間した後 37°C で 18 時間培養し、阻止帯を zone measure で計測した。阻止帯の濃度への換算は computer に input した標準物質の阻止帯から求めたが、最小測定限界は Bioassay の MIC に従った。

解析の結果：すでに本学会にも報告した教室の井本の方法に従って parameter を求め、これによって simulation curve を画いた。組織内濃度は、時間ごとに異なる個体から求めた測定値であるものの、実測値と simulation curve は visible fit していることが多かった。

考察：今後は動物の測定値と parameter をもとにして、ヒトでの体内動態を推計することを可能にするように、薬動学を進展させたい。そして、薬動学を進展させるためには、その基本となる実測値の質を向上させる努力も大切である。

098 ラットにおける Ceftizoxime の気管内投与時の体内動態

坂本 博・広瀬俊治・中本昭治
横田好子・峯 靖弘

藤沢薬品工業(株)中央研究所

抗生物質の肺内投与は難治性呼吸器感染症に対して、全身投与が困難な場合、または全身投与に併用して実施されている。CEPs および GM の気管内 (i. t.) 投与時の体内動態を明らかにする目的で、ラットを用い、尿中排泄、分布について検討した。

方法：SD 系雄 6 週齢ラットをエーテル麻酔下、気管軟骨間韌帯にポリエチレンチューブ (内径 0.58 mm) をカニューレトし、薬剤 10 mg/kg (1 ml/kg) を注入後、経時的に血液、肺、肝、腎、心臓を摘出した。別のラットを用い i. t. 投与後の尿中排泄も検討した。薬剤濃度は Bioassay により測定した。

結果：i. t. 投与後の尿中排泄率は CZX : 78.4%, CMX : 54.6%, LMOX : 51.9%, CEZ : 64.0%, CEX : 86.1%, GM : 72.2% と i. v. 投与 (CEX では p. o., GM では i. m. 投与) に匹敵する高い吸収率を示した。CZX i. t. 投与後、血中濃度は、0.23 時間に 7.1 μ g/ml のピークに達し、 $T_{1/2}$ は 1.08 時間、i. v. 投与時の $t_{1/2}$ は 0.21 時間で i. t. 投与で持続化した。各組織内濃度も持続傾向が認められた。GM の場合、腎内濃度は両投与方法で経時的に増加したが、血清、その他の組織内濃度は CZX 同様に i. t. 投与時に持続化した。ラットおよびマウスにおける *K. pneumoniae* 感染での CZX の治療効果についても検討した。ラットでは i. t. 投与群での投与 3 時間後の肺内菌数は i. v. 投与群より有意に減少した。マウスにおいても CZX inhalation 治療 (投与量は血中濃度から推定して約 0.2 mg/kg s. c. に相当) では、20 mg/kg s. c. と同等の治療効果が認められた。肺内投与の臨床応用については、病巣部への薬剤の移行、副作用などの問題が多いが、CZX はマウス実験肺炎に対し優れた治療効果を示した。

099 各種抗菌剤の顎下腺組織移行に関する研究 (第 2 報)

森 慶人・馬場駿吉・木下治二
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

耳鼻咽喉科領域において中耳粘膜、耳漏、上顎洞粘膜、および口蓋扁桃組織への移行はたびたび検討されるが、顎下腺組織への移行に関しては、ほとんど検討され

ていない現状である。

さこで我々は白色家兎を用い、一側の顎下腺 duct のみを結紮することによって閉塞性炎症を生じせしめ、数日後各種抗菌剤を筋注し、30分、60分、120分後に同側顎下腺を摘出、同時に頸静脈より採血し、非結紮側、結紮側、および血清各々の濃度を測定し、比較検討した。

血清中濃度に対する非結紮側への移行率は、ABPCで35%前後、CEZで20%前後、CZXで30%前後、DKBで5%前後、LCMでは血清中濃度を上回る成績を得た。

また、結紮側への移行はいずれも非結紮側を上回り、ABPCでは第1日目、第3日目、第7日目ともそれぞれ1%、5%、10%の危険率において有意に高値を示す結果を得た。CEZでは第1日目が5%の危険率で、CZXでは、第1日目、第3日目、第7日目ともそれぞれ1%、5%、1%の危険率で、DKBでは、第7日目に1%の危険率で、ともに有意に高値を示す結果を得た。LCMでは有意差を認めなかった。

100 各種抗菌剤のヒト好中球内への移行に関する研究

古賀宏延・中里博子・長沢正夫
渡辺謙一・森賢治・福田義昭
田中光・朝長昭光・重野芳輝
藤田紀代・山口恵三・広田正毅
斉藤厚・原耕平

長崎大学医学部第二内科

小笠原正良
同 薬剤部

目的：細胞内寄生性病原体（結核菌、サルモネラ、レジオネラなど）による感染症の治療には、使用する薬剤

の抗菌力とその抗菌剤の食細胞内への移行性が非常に重要な因子となる。

私達は各種抗菌剤の食細胞内への移行性を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて測定し、数種の抗菌剤に関してはその移行の特徴を若干検討したので報告する。

方法：健康成人より多形核好中球を分離し、各種抗菌剤と混合培養後、シリコーン油を用いた速度勾配遠心分離法により、細胞と細胞外液を分離し、HPLCを用いて濃度を測定した。CLDM、RFPなど数種の抗菌剤に関しては好中球を10%ホルマリンで処理した場合や4℃下で培養した場合、あるいはpHの影響などについても検討した。

成績：一般に、ペニシリン系やセフェム系抗菌剤の細胞内移行は悪い（外液濃度の1/2以下）のに対し、CLDMが12.7倍、RFPは10.85倍の高い移行率であった。その他、CPが7.92倍、TMPが5.1倍で、ピリドンカルボン酸系の抗菌剤では、OFLXが6.73倍、PPAが4.63倍と良好な移行を示した。またCLDMは死細胞では著明に移行率が低下したのに対し、RFPやCPなどは死細胞でもさほど移行率に変化はみられなかった。

考察：薬剤の細胞内移行に関しては、このほかにも複雑なメカニズムがあると思われる、今後も検討が必要である。