

半減期は約 2.5 時間と長く、投与 12 時間後においても有効血清中濃度が持続する。また尿中排泄も持続的で、投与 12 時間後でも有効尿中濃度が持続し、尿中回収率は約 25% である。胆汁中には血清中濃度の約 100 倍の濃度が認められ、24 時間中の胆汁回収率は 4~10% である。喀痰、扁桃組織、上顎洞粘膜、中耳分泌物にも移行が認められる。

3. 臨床

これまでに全国の研究者により 1,369 例について臨床的検討が行なわれ、主として 1 回量 50~200 mg 1 日 2 回経口投与により、呼吸器感染症 76.7%、尿路感染症 82.0%、胆道感染症 85.3% の有効率を示した。

4. 副作用

1,369 例中 38 例、2.8% の症例に認められ、その主なものは発熱 0.1%、発疹 0.2%、下痢 0.4%、食欲不振 0.4% などであった。臨床検査値の異常はトランスアミナーゼの上昇、好酸球増多、白血球減少を中心に 0.1~3.4% の範囲で認められたがほとんどが軽い一過性の変動で、安全性は良好と考えられた。

一般演題

1. *Enterococcus faecalis* による上行性腎盂腎炎の実験的研究

金子裕憲・富永登志

岸 洋一・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科

目的：最近分離頻度の増加が注目されている *Enterococcus faecalis* の尿路における病原性をラット上行性腎盂腎炎モデルを用いて検討した。

方法：Wistar 系雌性ラット（体重 150 g 前後）を用い Cyclophosphamide (CPA) 100~200 mg/kg 腹腔内投与により全身的免疫能を低下させた群を CPA 処置群とし、無処置群と比較検討した。使用細菌は本菌による急性症状を有する尿路感染症例より分離されたものを用い、この菌液 (10^8 cells/ml) 0.5 ml を経尿道的に接種した。菌接種後、無処置群では 1 日、3 日、7 日、14 日目にラットを屠殺し、CPA 処置群では菌接種後 14 日目に屠殺し、各々腎内生菌数の測定ならびに病理組織学的観察を行なった。

結果と考察：無処置群では菌接種後 1 日目では 10 腎中 5 腎に 10^{4-5} /g の生菌が認められたが、組織学的変化はみられなかった。3 日目では 10 腎中 4 腎に grade I の変化があり、7 日目では 10 腎中 1 腎に grade I の変化がみられ、これらの腎からはいずれも 10^{4-5} /g の生菌が認められた。しかし 14 日目になると、22 腎中 10 腎

に 10^{3-5} /g の生菌が残存しているものの、組織学的に炎症所見はみられず、ほとんどのものは自然治癒に向うと思われた。一方、CPA 処置群では菌接種後 14 日目でもほぼ全例に腎内生菌が認められ、特に CPA 150 mg/kg 以上投与例ではすべて菌数が 10^4 /g 以上であった。組織学的にも 100 mg/kg 投与群では 22 腎中 3 腎に grade I、150 mg/kg 投与群では 14 腎中 8 腎に grade I の変化がみられ、200 mg/kg 投与群では 8 腎中 grade I が 1 腎、grade II が 2 腎、grade III が 1 腎にみられた。

以上の結果から宿主の免疫能が低下した状態では *E. faecalis* による尿路感染症の発症頻度の増加ならびに感染の長期化などの問題が生ずる可能性が推察された。

3. Cephem 系抗生物質の実験的 *B. fragilis*, *E. coli* 混合感染症に対する有効性の検討

笠井隆夫・伊達ひろみ・原 哲郎

五井 仁・数野 勇造・井上重治

明治製菓薬理安全性研究所

五 島 瑳 智 子

東邦大学医学部微生物学教室

目的：混合感染症に対する抗生剤の有効性を知る目的で、最近開発された MT-141 とその他 CFX, CMZ, LMOX, CTX, CZX, CPZ について、*B. fragilis* と *E. coli* との実験的混合感染モデルを用いて検討した。

方法：1) 生菌数測定：*E. coli* No. 29 は Heart infusion agar (HIA) で好氣的に、*B. fragilis* No. 36 は GAM agar (DKB 200 μ g/ml 含有) で嫌氣的に培養し、発育した菌数を生菌数とした。2) 薬剤濃度の測定：Bioassay 法で測定した。3) 混合感染マウスに対する治療効果：*B. fragilis* は GAM broth で、*E. coli* は HIA でそれぞれ培養し、種々の菌数に調製してマウス腹腔内に接種した。薬剤は菌接種の 1 時間後に 1 回投与した。

結果：嫌氣的に Schaedler broth で培養し *B. fragilis* と *E. coli* の菌数が 10^8 cells/ml および 10^8 cells/ml となった時 MT-141, CFX, CMZ, LMOX の 6.25 μ g/ml を加えた。これら薬剤は、*B. fragilis*, *E. coli* とともに単独培養の時と同様に殺菌した。しかし CTX, CZX, CPZ の場合は 100 μ g/ml を加えても *B. fragilis* は殺菌されず、CTX CPZ では *E. coli* が再増殖してきた。培地中の CTX, CZX, CPZ は 2~5 時間までに消失した。

E. coli の菌数を 10^8 cells/mouse に固定し、*B. fragilis* の菌数を増すと 7 薬剤とも ED₅₀ 値は高くなり、CTX, CZX, CPZ では無効となった。逆に *B. fragilis* を 10^9

cells/mouse に固定し, *E. coli* を増した場合は MT-141, CFX, CMZ, LMOX の ED₅₀ 値の変動は少なかった。*B. fragilis* の 10⁸ cells/mouse と *E. coli* の 10⁴ cells/mouse を接種し, 1.6 mg/mouse で治療したところ, 死亡した CTX, CZX, CPZ 投与群の心血からは, *B. fragilis* が *E. coli* より多く検出された。CFX ではその逆であった。2日目まで生存した MT-141, LMOX, CMZ 投与群のうち MT-141, LMOX からは *B. fragilis* のみが検出され, CMZ からは *B. fragilis* と *E. coli* が検出された。

結論: 7-methoxy CEPs の MT-141, CFX, CMZ および 7-methoxyoxa CEP の LMOX は non 7-methoxy CEPs の CTX, CZX, CPZ に比べ, *B. fragilis*, *E. coli* 実験的混合培養ならびにマウス感染モデルに対して有効に作用した。

4. 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗生剤の抗菌力比較

池本秀雄・渡辺一功

順天堂大学内科

小酒井望

順天堂大学

斎藤玲・篠原正英

北海道大学第二内科

松宮英視・上田京子

北海道大学中央検査部

井田士朗・西岡きよ

東北大学第一内科

山根誠久

熊本大学中央検査部

荒川正昭・武田元

和田光一・森本隆夫

新潟大学第二内科

屋形稔・尾崎京子

新潟大学検査診断学

関根理

信楽園病院内科

大島博・渡辺京子

信楽園病院検査部

猪狩淳

順天堂大学臨床病理

小栗豊子

順天堂大学中央検査室

谷本普一・中田紘一郎・中森祥隆

蝶名林直彦・吉村邦彦・中谷龍王

虎の門病院呼吸器科

可部順三郎・石橋弘義

国立病院医療センター呼吸器科

熊坂惣勝

国立病院医療センター臨床検査科

鶴沢毅・田村静夫

関東通信病院呼吸器科

岡田淳

関東通信病院微生物学検査科

小林宏行・武田博明

押谷浩・河合伸

杏林大学第一内科

赤嶺郁子

杏林大学中央検査科

福井俊夫

川崎市立井田病院内科

拜田隆治

川崎市立井田病院中央検査科

伊藤章

横浜市立大学第一内科

神永陽一郎

横浜市立大学中央検査室

原耕平・斎藤厚

長崎大学第二内科

山口恵三・草野周展

長崎大学中央検査部

呼吸器感染症患者(1981年度 311例, 82年度 248例, 83年度 355例)の主に喀痰分離菌に対する各種抗生剤の抗菌力を年度別に比較検討した。疾患の内訳は慢性気管支炎および気管支拡張の感染が約 60%で, 年齢別では 50歳以上が 71~75%を占めた。分離菌の種類と頻度は, 慢性気管支炎, 気管支拡張の感染ではインフルエンザ菌が約半数で, 緑膿菌がこれに次いだ。なお 1983年度にはグラム陽性球菌が約 20%に増加。肺炎では 1981年度では肺炎球菌が約 30%と多かったが, 83年

度には黄色ブドウ菌が 27% に増加。

インフルエンザ菌: MIC₉₀ でみると CTM, CMZ, GM, ABPC では年とともに値が漸増し耐性化の傾向がみられ、83 年度では ABPC が 25 µg/ml, CMZ が 12.5 µg/ml とかなり高値。CPZ, CMX, LMOX, CZX にも少しずつ耐性化の傾向がみられたが、MIC₉₀ は未だに低値。

緑膿菌: SBPC, PIPC, TIPC, CPZ には耐性化の傾向はないが MIC₉₀ はかなり高値。GM, AMK には少しずつ耐性化の傾向がみられ、MIC₉₀ も 25 µg/ml と高値。これに比べ CFS の MIC₉₀ は 3.13 µg/ml と低値を保っている。

肺炎球菌: EM, ABPC, CLM には耐性化の傾向はなかった。各 Cephems に対しても極めて強い感受性を示した。

その他の細菌: 省略。

今回のデータは、感受性が判明する前に抗生剤を選択し、使用するさい参考になるものと思われる。

5. 高齢者尿路感染症の検討

西村清志・荒川 孝

池田 滋・石橋 晃

北里大学泌尿器科

近年の化学療法の進歩にとともに、尿中分離菌の種類、出現頻度に若干の変動がみられ特に高齢者ではその傾向が著しい。今回我々は、泌尿器科領域における高齢者尿路感染症の概念を知る目的で、1982 年より 2 年間の、北里大学泌尿器科入院および外来症例を対象に尿中分離菌の種類、頻度などにつき年代別に検討を加えた。

対象は、泌尿器科外来 3,410、入院 4,527、計 7,937 であり、尿培養陽性例 3,028 件（いずれも延べ件数）に対して検討を行なった。外来症例では、*E. coli* が各年代ともに高い出現率を示すが、高年齢層におけるほど出現率が低い傾向にある。一方、*Serratia*, *Pseudomonas* の頻度は、高年齢層ほど高い傾向にある。

入院症例では、外来症例と比較して、各年齢層で *E. coli* の占める割合が低い。一方、*Pseudomonas*, *Serratia* などの占有率高く、ことに高年齢層におけるほどその傾向が強い。これらの結果は、いわゆる opportunistic infection がかなり関与するものと思われる。その要因としては、(1) 感染防御機構の低下、(2) 化学療法の進歩、(3) 手術・器械操作、(4) 老齢、などがあげられる。このうち、(2) については、特に入院症例について、第 2 第 3 世代セフェム系抗生剤の多用化に伴う、尿中分離菌の変遷に示される。また (3) について

は、泌尿器科領域における尿道カテーテル操作、および経尿道的前立腺手術が高齢者に関与が深く、特に当科では高年齢患者における手術の大部分を、TUR が占めており、術後のカテーテル留置なども含めて、弱毒菌による細菌尿の出現が増加する一因となることが推察される。

以上、高齢者においては、種々の要因から、細菌尿の出現率、ひいては尿路感染をさす度合いが高く、年代別細菌尿検出率をみても、60 歳以上、ことに 70 歳以上において検出率の増加が著明にみられる。

6. 肺炎球菌の検出率と薬剤感受性の推移 —過去 10 年間の成績

小 栗 豊 子

順天堂大学中央検査室

小 酒 井 望

順天堂大学浦安病院

肺炎球菌は呼吸器、髄膜炎感染症などの起炎菌として重要である。私共は 1975 年より本菌種の検出状況、薬剤感受性について検討してきた。今回は主要な抗生剤について感受性の年次的推移を検討した。

使用菌株は 1975 年 1 月より現在まで当院中検にて扱った各種臨床材料より分離した肺炎球菌である。薬剤感受性測定は本学会標準法および一部は MIC 2000 システムを用いた。1979 年以後の分離株は市販の型別血清(デンマーク製)を用いる莢膜膨化試験により型別した。

肺炎球菌は喀痰、咽頭粘液より最も多く検出され、耳漏、眼脂、髄液、胸水などからも検出された。各材料由来株とも優位菌型は 3 型、6 型、19 型、23 型であった。なお 6 型は最近増加の傾向が認められた。

薬剤感受性では TC 耐性株が最も多く (60~70%)、次いで CP (45~50%) であり、EM, LCM 耐性株は 2~7% と少なかった。PCs 耐性株は 1980 年前半に 1 株分離され、1982 年に 3 株、1984 年に 4 株検出された。これらの菌型は 1 株が 45 型、残り 7 株は 23 型であった。PCs 耐性株は CEPs にも耐性であり、8 株中 5 株は TC, CP, EM, LCM にも耐性を有していた。8 株中 7 株は小児より検出された。菌型別に耐性率をみると、3 型は優位菌型であるにもかかわらず耐性株は少なかった。

肺炎球菌の β-ラクタム剤耐性株は多剤耐性の傾向が強かったが、今後、このような株の出現に注目してゆきたい。

8. 仙台市内で分離された *Haemophilus influenzae* の抗生物質感受性について

西岡きよ・井田士朗・滝島 任
東北大学第一内科

目的： β -lactamase（以下 β -I）産生 *H. influenzae* の一般病院における分離頻度および抗生物質感受性の現状を知ることを目的とした。

菌株および方法：1984 年 1～4 月の期間に仙台地区 8 施設で分離された *H. influenzae* 187 株を用いた。MIC は化療標準寒天平板希釈法で測定した。

対象薬剤：ABPC, AMPC, BRL 25000, PIPC, TIPC, BRL 28500, CEX, CCL, CTM, CPZ, LMO X, CMX, CP, EM, TC, DOTC, MINO, 試験紙による β -I 試験（Oxoid）, Phadebact *Haemophilus* test を用いての血清型別, Minitek（BBL）による生物型別を合わせて検討した。

結果：菌株の由来は眼脂 32, 耳漏 8, 咽頭粘液 77, 喀痰 66, 鼻腔 2, 切除肺 1, 気管サック 1 である。血清型は 4 株 2.1% のみ型別可能ですべて b 型であった。 β -I は, 26 株 13.9% 陽性で病院により 0～20% と差がみられたが, 検査材料別の陽性率は差が無かった。年齢別では若年者ほど陽性率が高く, 1 歳以下の小児分離株は 17.4% が β -I 陽性であった。26 株はすべて莖膜非保有で, 生物型は II, III が多かった。感受性測定結果を主な薬剤の MIC の range と MIC₉₀ でまとめて示す。ABPC ($\leq 0.2 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀: 3.13 $\mu\text{g/ml}$), BRL 25000 ($\leq 0.2 \sim 6.25$, 0.78), PIPC ($\leq 0.05 \sim 50$, 0.78), TIPC ($\leq 0.05 \sim 12.5$, 1.56), BRL 28500 ($\leq 0.05 \sim 3.13$, 0.39), CTM ($\leq 0.2 \sim 0.25$, 0.78), CPZ ($\leq 0.05 \sim 0.39$, ≤ 0.05), CMX ($\leq 0.05 \sim 0.1$, ≤ 0.05), CP ($\leq 0.2 \sim 12.5$, 0.78), TC ($\leq 0.2 \sim 50$, 6.25), MINO ($\leq 0.2 \sim 1.56$, 0.78)。CP 耐性 (MIC $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$) は 7 株 3.8% あり, このうち 2 株は β -I 陽性であった。6/7 株は 6 歳以下の小児由来である。TC 耐性 (MIC $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$) は 23 株 12.4% で, β -I 陽性株の 56% は TC 耐性, また, CP 耐性はすべて TC 耐性であった。

まとめ：一般病院においても β -I 陽性 *H. influenzae* が約 14% みられ, しかも小児で陽性率が高いこと, CP 耐性も小児に多いことを明らかにした。本菌による重症感染の治療の上で, 今後十分に配慮しなければならないと考えられる。

9. 眼感染症クリニックにおける検出菌—1983年度の成績—

大桃明子・坂上富士男・米山恵子
永井重夫・大石正夫
新潟大学眼科学教室

当教室では眼感染症患者からの検出菌を逐次報告してきたが, この度 1983 年度の成績をまとめたので報告する。

症例は 1983 年当感染症クリニックを受診した患者 339 名を対象とし, 菌の検出を行なった。主要検出菌に関しては薬剤感受性を検査し, 薬剤耐性出現率について検討した。

検出菌はグラム陽性球菌が 51.0%, グラム陰性桿菌が 21.6% であり, その内訳は *S. epidermidis* 139 株 32.0%, 非発酵菌 44 株 10.1%, *S. viridans* 31 株 7.1%, *S. aureus* 30 株 6.9%, *S. pneumoniae* 19 株 4.4%, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* の各 15 株 3.4% と続き, Opportunistic pathogen として注目される *S. epidermidis*, 非発酵菌の増加がみられた。また, *S. aureus* は以前より減少傾向にあるものが今回さらにその傾向を強めた。*Neisseria* sp. は 12 株 2.8%, 嫌気性菌は 93 株 21.4%, 真菌は 6 株 1.4% 検出された。

各疾患別の検出菌はほぼ例年と同様であった。

薬剤耐性出現率は大体はこれまでとほぼ同様であるが耐性菌用 penicillin である MCIPC に対してこれまで耐性をみなかった *S. aureus* に症例として 2 例, 6.9% の耐性出現率を認め, また検出率は低いながらも難治性に問題のある *P. aeruginosa* においてこれまで耐性をみなかった GM, CL に対し 17.6%, 23.5% の耐性出現率をみたことは重要である。

Opportunistic pathogen として注目される菌の検出率の増加, *S. aureus*, *P. aeruginosa* における薬剤感受性の変化を念頭に入れ, これからの診療に従事していかなくてはならないと考える。

10. 当科における術後感染の臨床的検討

坂上富士男・米山恵子・大桃明子
永井重夫・大石正夫
新潟大学眼科学教室

1976 年より 1983 年の 8 年間に, 当科で発症を認めた眼内手術後感染の 16 例について検討を加えた。

施行された手術は, 白内障囊外摘出術 2 例, 緑内障濾過手術 10 例, 網膜剥離ブロンベ縫着術 3 例, 角膜移植

術1例であった。

病態は、全眼球炎2例、化膿性虹彩毛様体炎13例、強膜膿瘍1例であった。

検出菌は、*S. epidermidis* 10株、偏性嫌気性 GPR 6株、および *Corynebacterium*, *C. perfringens*, *S. hemolyticus*, *S. viridans*, *P. capacia*, *P. aeruginosa* が各1株であった。

S. epidermidis の薬剤感受性についてみると、PCG, EM, LCM, CLDM に低感受性のものがあつた。また偏性嫌気性 GPR はアミノ配糖体で低感受性であった。

術後感染症発症後の抗生剤全身投与としては、PC系、セフェム系、アミノ配糖体系薬剤を主体とした治療が行なわれ、なかでもセフェム系が多く用いられた。局所にはアミノ配糖体が多く用いられた。

化学療法により9例に臨床症状の改善が認められたが、視力予後については4例で視力改善、11例で改善なく、1例は眼球内容除去術が施行された。

眼内炎の化学療法効果をあげるためには、抗生剤の局所投与すなわち点眼に加えて結膜下注射、硝子体内注入が重要であり、症例によっては硝子体切除術が行なわれる。今回は抗生剤の硝子体内注入ならびに硝子体切除術は施行されなかったが、症例により Gentamicin の結膜下注射が併用された。

11. 1983年分離赤痢菌の薬剤耐性

感染性腸炎研究会（会長：斎藤 誠）

田中 徳満, 他

私共は1965年分離赤痢菌より、薬剤耐性を中心とした疫学的調査結果とその年次変動を考察し報告してきたが、今回は1983年に分離された菌株についてまとめた結果を報告する。

18施設により送付された赤痢菌357株の血清型はソネ菌51.5%、フレキシネル菌41.2%、その他は7.2%であった。

CP, TC, SM, SAの4薬剤についての耐性菌分離頻度はCP54.1%、TC68.9%、SM72.3%、SA81.2%であった。次いで耐性型は4剤耐性40.6%、3剤耐性23.5%、2剤耐性16.2%、1剤耐性10.9%、4剤のいずれにも感受性を示す株は8.7%であり、前年度と比較した場合、著しい分離率の変化は示されていない。4剤以外の耐性菌としてABPC, CER, CEX, KM, TMP, NA耐性菌が分離され、その分離率はそれぞれ42.9%、2.2%、1.7%、5.6%、16.5%、2.5%であった。ABPC耐性菌は1978年より毎年10%ずつの増加を示し、1982年にはその分離率が54.2%となったが、今回は

1981年の42.8%と同程度であった。またTMP耐性株の分離率も増加傾向がみられたが、1982年の24.1%が1983年では16.5%と低下していた。

ABPC耐性の67%は前記4剤耐性に付加した耐性型として分離されており、Rプラスミドの検出率は4剤だけに耐性の約77%に比べ、ABPC耐性を加えた5剤耐性菌では33%と著しく低下していた。

1980～1982年に分離し、接合伝達の認められた61株のTMP耐性プラスミドの不和合型はいずれもFⅡであった。

分離率の高い前記5薬剤に対する外国由来株からの耐性菌では、国内由来株の分離率と大差はないが、Rプラスミドの検出率は低い。ただし、菌株の由来する国によってその傾向は異なり、特に韓国、台湾からの菌株は耐性菌の分離率とRプラスミドの検出率は高く、インド由来株では、多剤耐性は多いがRプラスミドの検出は低率であった。

12. 骨盤死腔液、腹水および羊水共存下でのセフピミゾール (AC-1370) の抗菌力

村田定三・加藤伸朗

味の素中央研究所

出口 浩一

東京総合臨床検査センター

林 茂

川崎市立川崎病院産婦人科

松田静治・柏倉 高

順天堂大学産婦人科、江東病院産婦人科

目的：セフピミゾール (AC) は *in vitro* 抗菌力から予想される以上の良好な感染治療効果を示し、新鮮血清共存下で殺菌力が増強することが知られている。今回、我々は産婦人科由来大腸菌に対するACの抗菌力を骨盤死腔液(以下死腔液)、腹水、羊水の共存下で検討した。

方法：1)菌：産婦人科由来大腸菌44株。2)薬剤：AC, CPZ, CEZ, ABPC, PIPC。3)体成分：死腔液、腹水、羊水は抗生剤未投与の子宮摘出患者や正常分娩例から採取した。4)殺菌力、抗菌力の測定：96穴組織培養用プレートを使用し、10%の体成分共存下に経時的に生菌数を測定し殺菌力を調べた。またMICは24時間培養後のプロスの濁りにて判定した。5)補体価の測定および非働化：体成分中の補体価はMayer法にて測定し補体の非働化は56℃30分間熱処理にて行なった。

結果および考察：ACの殺菌力は血清のみならず死腔

液、腹水共存下にても著明に増強され体成分共存下では 1/4 MIC 濃度にて、AC 単独 MIC 濃度作用時に匹敵する殺菌作用を示した。羊水共存下にては殺菌力の増強は認められなかった。また AC の MIC も体成分共存下にて著明に低下し、使用した大腸菌 11 株の殆どに対し 2 ~ 8 倍抗菌力の増強が認められた。CMZ, PIPC にても体成分共存下で殺菌力の増強が認められたが AC に比べ増強の程度は弱い傾向であった。一方、CPZ, CEZ では殆ど影響が認められなかった。以上のような体成分による抗菌力増強には補体に関与していることが推察された。

13. 1983 年分離 *S. marcescens* の Aminoglycoside 系抗生物質耐性と R plasmid の分離

木村光子・中田和江・木村貞夫
帝京大学医学部細菌

1983 年分離の *S. marcescens* (5 機関で分離された計 245 株の臨床由来) について、Ags 系薬剤 (KM, GM, TOB, DKB, SISO, RSM, AMK, BUT, PRM, LVDM, NM) と CTX に対する感受性、ならびに R plasmid の検出について調査し、過去 3 年分と比較した成績を報告した。

株の由来は尿由来が最も多く、次いで喀痰由来が多かったが、その割合に機関による差がみられた。245 株のうち 93% が 1 剤以上の薬剤に耐性であった。由来別の R 検出率は、尿由来株が 84% と最も多く、喀痰由来、膿由来はいずれも 8% であった。全耐性株からの R 検出率は 11.0% で 82 年の 9.8% と比べるとやや上昇していた。薬剤別にみた耐性率と R 検出率は、PRM, LVDM, NM では最近 4 年間で両者ともに減少したが、他の 8 剤では耐性率に大きな変化はみられなかった。しかし R 検出率は 80 年から 82 年にかけて急激に低下し、83 年はやや上昇または横ばい傾向を示した。この傾向は GM について特に顕著であった。

Transconjugant の耐性パターンから酵素を推定した結果、AAD(2''), APH(3')I, AAC(6')N の存在が認められたが APH(3')II はみられなかった。80~83 年についてみると、AAD(2'') はどの機関、どの年次にも存在していたが、AAC(6')N は 81 年、APH(3') II は 83 年には認められなかった。また AAD(2'') の占める割合が増加し、APH(3') II の占める割合は減少していた。

Ags 以外に CTX について同様の検査を試みた。5 機関のうち、1 機関の耐性率が 82~83 年で急激に上昇 (83 年 58%) していたが、他の 4 機関では 0.30% の間

であった。この病院では同時に R 検出率の急激な低下がみられたがこの点については今後の推移を観察する予定である。また CTX 耐性を担う R plasmid は検出されなかった。

14. Norfloxacin(NFLX) の細菌菌体外膜透過性について (第 2 報)

青山 博・平井教二・保坂雅喜
高木皓一・入倉 勉
杏林製薬中央研究所

伊予部志津子・三橋 進
群馬大学微生物学教室

目的：抗菌物質の細菌菌体外膜透過性は、抗菌力発現に非常に重要な因子である。我々はキノロンカルボン酸化合物の外膜透過性について検討を行ない、Nalidixic acid (NA) と新しいキノロンカルボン酸系化合物である Norfloxacin (NFLX) とでは外膜透過性が異なることを見出した。そこで今回、種々のキノロンカルボン酸化合物を用い、化合物の物理化学的性状 (疎水性・荷電) と細菌菌体外膜透過性の関係について検討を行なった。

方法：ネズミチフス菌・大腸菌の LPS 変異株および大腸菌の外膜変異株を供試菌株として用い、MIC は本会標準法により測定した。キノロンカルボン酸化合物の疎水性は、 α -オクタノール/0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.2) の分配比から求めた。

結果：NFLX, PPA, ENX などをはじめとする親水性化合物の抗菌力は、LPS の構造変化による影響は受けなかったが、化合物の疎水性が高くなるほど LPS の構造変化の影響を大きく受け、LPS は NA, PA など疎水性化合物の外膜透過の障壁となっていることが考えられた。一方、ポーリンと呼ばれる外膜タンパク質欠失株は、ピペラジン基を有する NFLX, ENX, PPA などの両性イオン型化合物に対し感受性が低下し、また NFLX の菌体内取り込み量もポーリン欠失株では親株に比べ減少していた。これらのことから、両性イオン型化合物はポーリンを介して菌体内に透過することが示唆された。

このように新しいキノロンカルボン酸化合物と NA のように酸型で疎水性の高い化合物とでは透過機構が異なり、このことが NFLX をはじめとする新しいキノロンカルボン酸系化合物が強い抗菌力を有し、NA 耐性菌にも有効な要因の一つと考えられた。

15. ビリドンカルボン酸系合成抗菌剤の大腸菌 DNA gyrase に対する阻害作用

佐藤謙一・井上喜雅・山下 悟

井上松久*・三橋 進

エビゾーム研究所,

*群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

近年、強い殺菌力を示すビリドンカルボン酸系抗菌剤 (PCAs) が開発されつつある。しかし、それらの細菌に対する作用機構、特に DNA gyrase に対する阻害作用についての報告は少ない。我々は、大腸菌より gyrase を分離し *in vitro* における PCAs の gyrase の活性阻害について検討を行なった。

材料・方法: 1) 使用菌株; *E. coli* K-12 由来の KL-36 株を使用した。2) 使用薬剤; Ofloxacin (OFX), Ciprofloxacin (CPX), Norfloxacin (NFX), Enoxacin (ENX), Pipemidic acid (PPA) および Nalidixic acid (NA) を使用した。3) DNA gyrase の精製; 湿菌体 35 g を lysozyme 溶菌後、DEAE-Sepharose CL-6B およびノボピオンをリガンドとしたアフィニティークロマトにより行なった。

結果: 1. DNA gyrase の精製; 上記の方法により高単位精製酵素を得た。2. DNA gyrase の supercoiling 活性に及ぼす PCAs の阻害を ID_{50} 値で示すと、CPX (1.0 $\mu\text{g/ml}$) > NFX (2.4) > OFX (3.1) > ENX (11.2) > PPA (156) > NA (>400) であった。3. Relaxing 活性に及ぼす影響; PCAs は抗菌力に比例して強い阻害作用を示した。 ID_{50} 値は CPX (0.02 $\mu\text{g/ml}$) > OFX (0.34) > NFX (0.52) > ENX (0.86) > PPA (6.1) > NA (16.5) を示した。その阻害効果は supercoiling 活性より低濃度で惹起された。

考察: 以上の結果より新しい PCAs 群は、DNA 合成に関与する DNA gyrase、特に DNA の切断・再結合の機能を有する sub-unit A を一つの標的に、その阻害作用により強い殺菌力を発揮するものと結論された。現在、 β -lactamase 耐性株の DNA gyrase および他菌種の DNA gyrase について性状を検討中である。

16. *Achromobacter xylosoxidans* の産生する β -lactamase の性状について

藤井 正・佐藤謙一

井上松久*・三橋 進

エビゾーム研究所,

*群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

近年、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群に属する *A.*

xylosoxidans は、日和見感染症の原因菌として重視されている。そこで、我々は、臨床分離の *A. xylosoxidans* 11 株について、 β -lactam 剤に対する感受性測定を行なった結果、殆どの β -lactam 剤に高度耐性を示した。さらに、 β -lactam 剤耐性の主要因とされる β -lactamase 産生能を調べたところ、6 菌株の β -lactamase 産生株を見出した。この 6 菌株の酵素の産生様式は、構成型であった。これら 6 菌株の産生する β -lactamase は、ペニシリン系薬剤をセファロsporin 系薬剤より良好な基質とする Penicillinase (PCase) で、6 菌株より産生される PCase の基質特異性は同傾向を示した。そこで、PCase 産生能の最も高い *A. xylosoxidans* No. 5 より産生される PCase を精製し、精製酵素の性状を検討した。その結果、本酵素の基質特異性は、PCG を 100 とした相対加水分解率で、ABPC は 102 を示し、CER 41, CET 34, さらに第 3 世代のセファロsporin 剤である CPZ 36, CPM 36 および CMX 14 と比較的高率に水解し、基質特異性の広い PCase であることが認められた。酵素活性に与える阻害剤の影響は、CVA および SBT の 0.1 mM で 100% 活性阻害を示した。しかし、EDTA による阻害は認められなかった。本酵素の物理化学的性状は、活性の至適温度 40°C、至適 pH 8.5 を示した。また、分子量は、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動およびゲル濾過法で、18,000 と推定され、本酵素は、モノマーとして存在することが推察され、PCase としては小さな値を示した。等電点は、9.8 で著しく塩基性側にあり、本酵素の物理化学的性状は、現在までに報告されている PCase と比較し、特徴的な性状を示していた。

17. *Streptococcus faecalis* に対するセフェム剤の抗菌力に対する培地の影響

大橋一文・渡辺裕二

横田好子・峯 靖弘

藤沢薬品工業中央研究所

目的: 第 32 回化療総会において、清水らは *S. faecalis* に対する CZX, CTX および CMX の抗菌力が培地の種類によって変化することを報告した。今回我々は、この知見をもとに 2, 3 の検討を加え、感染実験の成績と比較した。

方法: *S. faecalis* 21 株について、主に寒天平板法 (MIC・MAC) で感受性を検討した。また、セフェム剤処理後の *S. faecalis* の形態変化を走査電顕と透過電顕で調べた。セフェム剤の *S. faecalis* 感染症の治療実験は、ラットでの上行性尿路感染症の系で行なった。

成績：寒天平板法による CZX, CTX の MIC 値は培地によらず高い値を示したが、MAC 値は培地の影響を著しく受け、21 株中 17 株は TS および BHI 培地で MH 培地に比べ、著しく低い値をとった。一方、LMOX では培地の影響は全く受けなかった。電顕観察によれば、サブ MIC の LMOX は菌の形態にほとんど影響しないが、CZX は隔壁などに異常を生じさせる。その異常の程度は MH ブロス中での薬剤処理では軽微だが、BHI ブロス中では顕著だった。

また、*S. faecalis* に対するラットの上行性尿路感染症を CZX で治療した後の腎内残存生菌数は、コントロール群、LMOX 治療群より有意に少なかった。しかし、マウスの急性感染の系を使った実験では CZX の治療効果は明らかではなかった。

なお、用いた 21 株中 4 株は感受性培地間差は認められず、ラットの上行性尿路感染症の系で、CZX の治療効果はほとんどなかった。

18. 各種抗生剤溶液中に培養前後の *E. coli* と *Klebsiella* sp. の感受性変化

増田剛太・根岸昌功・楊 振典

都立駒込病院感染症科

山 崎 悦 子

都立駒込病院臨床検査科

外 山 圭 助

慶応義塾大学医学部内科

各種濃度の抗生剤溶液中に生菌を培養し、その前後での薬剤感受性変化を検討した。菌種として *E. coli* と *Klebsiella* sp. を、また、抗生剤として CEZ, CTX, GM および CP を用いた成績はすでに発表した（第 30 回化療東日本支部総会、昭和 58 年 11 月）。今回はさらに薬剤数を増やし、CFX, TOB, TC, MINO についても検討した。

実験方法：液体培地法（24 時間培養）での MIC と MLC（99.9% 殺菌濃度）を多数の菌株間に求めた。次いで高濃度（1/2 MLC）と低濃度（1/4 MIC）培養液中から回収された菌株と原菌株の感受性を寒天平板法 MIC で比較検討した。

実験成績：抗生剤を CEZ, CFX, CTX としたときの感受性変化をみると、高濃度および低濃度のこれら薬剤溶液中に培養後の *E. coli* 菌株の MIC は平均 2 倍の上昇を示した。これら菌株での MIC 変化を GM と TOB で検討すると、高濃度培養液中の生存菌で 8 倍、低濃度培養液からのそれは 2～4 倍の増加を示した。抗生剤を

TC, MINO, CP としたときには、感受性変化はみられなかった。被検菌を *Klebsiella* sp. とした場合、高・低濃度の CEZ, CFX, CTX, GM, TOB 中からの回収菌の MIC は平均 4～8 倍増加した。高濃度 TC, MINO と CP からの回収菌では感受性変化はみられなかった。しかし、低濃度のこれら薬剤からの回収菌の MIC は原菌株のそれに比べ、8～32 倍と著しい増加を示した。

考察・結論：*Klebsiella* sp. は *E. coli* に比べ、各種抗生剤に対して耐性化しやすい傾向がみられた。特に低濃度の静菌性抗生剤（TC, MINO, CP）中に *Klebsiella* sp. を培養すると、高度耐性菌株が出現することが知られた。

27. 今夏流行のマイコプラズマ肺炎の臨床像と治療

中井祐之・斎藤淳一

東北厚生年金病院呼吸器科

昭和 59 年 6 月から 10 月までに、当科で治療を行なったマイコプラズマ肺炎 27 例についてその臨床像、X 線所見、および化学療法剤の効果について検討を行なった。性別は男 12、女 15 例、年齢分布は 14 歳から 72 歳で中央値は 33.2 歳である。IHA により 160 倍以上の抗体価を証明したものが 21 例、抗体価陰性であるが臨床的に診断したもの 6 例である。ツ反陰性が半数を占めた。臨床症状は咳嗽が全例に、38℃ 以上の発熱が大多数にみられ、その他、痰、胸痛、発疹、下痢などが観察された。胸部 X 線像を、①スリガラス様、②雲絮状、③索状、④胸水貯溜、に分けると①が最も多く、主として下肺野にみられる。②は中肺野に多く、増悪例の比率が最も高い。③は治癒過程と考えられた。④は 3 例にみられ、化学療法のみで消失した。

本症に対する初回治療は細菌性肺炎として β-ラクタム剤を中心に一次薬剤を選択したものと、初めからマイコプラズマとしてマクロライドまたは類似系の薬剤を選択したものに分けられる。β-ラクタム剤のみで治療した 13 例中 5 例に改善が認められ、本症の自然治癒と細菌感染合併の頻度の高いことが示唆された。エリスロマイシンは 5 例全例が有効であったのに対し、クリンダマイシンは 6 例中 3 例が有効であるにとどまった。一次薬の無効例に対して投与した場合も同様の傾向がみられ、クリンダマイシンは 10 例中 5 例（50%）の有効率にとどまった。

β-ラクタム剤で開始した症例とマクロライドまたは類似系薬剤で開始した症例の赤沈値の変化を比較すると、いずれの場合も赤沈値の一時的亢進がみられた後に

正常化してゆく傾向があった。一次薬剤を単独治療としたため有効な治療が出おくれたためと、本症が適切な治療を行なってもある程度赤沈値が亢進する例も多いためと考えられた。

35. 胆道系重症感染症における菌交代と症状の変遷—特に嫌気性菌検出例について

岩井重富・高井一光・佐藤 毅
松下兼昭・国松正彦・堀川 明
古畑 久・西川 亨・村 和嘉子
佐藤いづみ・坂部 孝

日本大学医学部第三外科

胆道系感染症は悪性基礎疾患を有するものはもちろん、胆道系に通過障害のある症例では抗菌薬の移行の問題もあり、特に黄疸のある症例では、容易に重篤な状態に陥り治療に難渋することが多い。胆道系疾患で外胆汁瘻を施し胆汁より嫌気性菌を検出しえた症例について検討を加えた。良性疾患 12 例、悪性疾患 3 例の 15 症例で、良性疾患はすべて胆管内に結石を有する症例であった。悪性疾患は総胆管癌が 2 例と胃癌手術後再発でリンパ節転移により閉塞性黄疸を来した症例であった。これらの症例はすべて複数菌感染であり、殆どが数回以上の胆汁培養がなされている。これらの症例での経過中における菌交代とその症状の変化を、検出菌種およびその菌量と、臨床症状、臨床検査値、特に発熱、白血球数、CRP、血清ビリルビン値などの変動について比較検討を行なった。同一症例で好気性菌のみの混合感染時と嫌気・好気性菌の混合感染の場合、上記の検索項目についてみると、嫌気性菌、特に *Bacteroides* sp. が加わった場合、症状がより重篤となっている。また嫌気性菌の菌量に比例して重症度が増している。嫌気性菌検出時、これらの 15 症例中、シャルコーの三徴を半数例に認められた。発熱が 12 例、腹痛が 12 例、黄疸が 7 例に認められ、ショック症状を呈したものの 4 例、意識障害を来したものの 3 例、化膿性胆汁を認めたものの 12 例で、菌血症は 4 例であった。嫌気性菌を検出するには日時を要するため、嫌気性菌感染を予測して、これに抗菌力を有する薬剤を選択使用したもので、悪性疾患を除いて相応の治療効果をあげることができた。

36. 淋菌感染症に対する Azthreonam の治療成績

(札幌 STD 研究会)

熊本悦明・酒井 茂
広瀬崇興・恒川琢司
札幌医科大学泌尿器科

玉手 広 時
玉手皮膚科泌尿器科医院

田 端 重 男
田端皮膚泌尿器科医院

郷 路 勉
札幌泌尿器科医院

猪野毛健男
いのけ医院

井 川 欣 市
陸上自衛隊札幌地区病院

辺 見 泉
辺見医院

丹 田 均
東札幌三樹会病院

吉 尾 弘
吉尾病院

生 垣 舜 二
いけがき医院

上 野 了
第一臨床検査センター

出 口 浩 一
東京総合臨床検査センター

目的および方法：Monobactam 系抗生剤 Azthreonam (AZT) の淋菌感染症における治療効果を検討した。対象症例は、男子淋菌性尿道炎 235 例、女子淋菌性子宮頸管炎 34 例の計 269 例で、Azthreonam 1g または 2g を one shot 筋注し、投与 1 日目、3 日目、7 日目 (14 日目) に治療効果を検討した。効果判定は、われわれの判定基準に基づき、著効、有効、やや有効 (菌のみ消失)、無効に分けた。

結果：(1) 年齢分布：男子は 15 歳～49 歳に分布し 20 代前半にピークを示し、女子は 16 歳～50 歳に分布し 10 代後半にピークを示した。

(2) 感染源：男子では、素人 41.3%，特殊浴場接客婦 38.3%，ホステス 12.3% が主なものであり、女子では、素人 50%，配偶者 8.8% が主なものである。

(3) 細菌学的検査：分泌物の培養検査にて 257 例 (95.5%) で、*N. gonorrhoeae* を分離した。分離した *N. gonorrhoeae* の 244 株において、AZT, AMPC, CZX, SPCM, DOXY に対する MIC を測定した。AZT に対する MIC は、 10^6 CFU/ml 接種菌量においてすべて $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、良好な感受性を示した。PPNG は 42 株 (17.2%) 分離し、従来の集計よりも増加している。また、特殊浴場接客婦からの分離株は 28.6% (4/14) が PPNG であった。

(4) 治療成績：244 例 (男子 212 例、女子 32 例) において効果判定が可能であった。男子では、1g 投与群 (73 例) で、3 日目は著効 42.6%，有効 46.3%，やや有効 1.9%，無効 9.3%，7 日目は著効 60%，有効 30%，無効 10% であり、2g 投与群 (139 例) では、3 日目は著効 47.6%，有効 47.6%，やや有効 1.9%，無効 2.9%，7 日目は著効 67.1%，有効 31.6%，無効 1.3% という結果であり、3 日目、7 日目判定とも 2g 投与群の方が高い有効率を得た。女子では、1g 投与群 (7 例)、2g 投与群 (25 例) とも、3 日目および 7 日目で無効例は 1 例もなく、100% の有効率が得られた。

考察：AZT は、one shot 療法による淋菌感染症の治療剤として、有用な薬剤と考えられ、特に 2g, one shot 投与にて、ほぼ満足すべき治療効果が得られた。

43. Cisplatin の毒性および抗腫瘍作用に対する Fosfomycin の影響について

大槻好正・大谷 巖・相川 通
安斎友博・大内 仁

福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

斎藤 武郎
東北歯科大学病理学教室

長谷川嘉成・森田真寿行

ブリストル・マイヤーズ研究所 K. K. 前臨床研究所

抗悪性腫瘍剤 Cisplatin (CDDP) は、腎、聴器、胃腸、血液などに対する多彩な副作用を有しているが、今回、動物モデルで、これらの副作用が Fosfomycin (FOM) の併用により、著明に軽減される成績が得られたので報告し、さらに CDDP の抗腫瘍作用に対する FOM の影響についても担癌動物で検討した。なお担癌動物との実験のみ、ブリストル・マイヤーズ研究所との共同で行なった。

方法：CDDP の副作用に対する FOM の影響に関しては、Fischer 344 ラット 64 匹を用いて検討した。薬剤投与量は、CDDP 1~10 mg/kg/日とし、FOM は 300 mg/kg/日とした。投与日数は 10 日~1 日とし、全動物の CDDP の総投与量を 10 mg/kg とした。最終投与後 5 日目に断頭し、内耳および腎を光顕的に観察し、さらに血清尿素窒素の測定を行なった。CDDP の抗腫瘍作用に対する FOM の影響に関しては、ddY マウス 148 匹を用いて検討した。すなわちエールリッヒ癌細胞 2×10^6 / 0.2 ml を鼠径部皮下に移植し、CDDP と FOM を種々の条件で投与し、腫瘍移植後 14 日目に断頭して腫瘍結節の湿重量を測定した。

成績：ラットによる実験で、CDDP の総投与量が同一の場合、聴器障害、腎障害などの副作用は、1 回投与量が多いほどより高度であった。CDDP によるこれらの障害は FOM の併用により著明に軽減された。

担癌マウスの実験では、CDDP の抗腫瘍作用は CDDP の投与量が多いほど大きく、また総投与量が同一の場合、1 回投与量が多いほど大であった。FOM の併用により抗腫瘍作用はやや低下する傾向を示したが、CDDP 単独群と FOM 併用群との間に、推計学的に有意の差は認められなかった。

結論：CDDP と FOM の併用投与により CDDP の抗腫瘍作用はやや低下する傾向を示したが、CDDP の毒性は著明に軽減されたことから、FOM の併用が CDDP の毒性軽減の点から非常に有益であると考えられた。

44. 進行胃癌に対する AF 療法

青山辰夫・相羽恵介・磯貝行秀
市場謙二・目黒定安・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
永峯檀二郎・尾関博重・高崎信子
佐野 全生

東京慈恵会医科大学第三内科学教室

小川 一 誠

癌研化療科兼化療センター臨床部

進行胃癌に対する標準的な化学療法は未だ確立されていないのが現状であり、有効な抗癌剤も少なく、治療困難な分野である。我々は Adriamycin (ADR) と 5-fluorouracil (5-FU) の併用による AF 療法を開発し、その効果を検討したので報告する。

対象症例は 19 例 (男性 10 例、女性 9 例)、年齢の中央値 56 歳 (34~84 歳)、病期はⅢ期 1 例、Ⅳ期 18

例、組織型は管状腺癌6例、低分化腺癌9例、印環細胞癌3例、不明1例であった。PSは中央値70% (40~100)、前治療として手術11例、化学療法5例が認められた。

方法：ADR 25 mg/m² i.v. day 1 q 3 wks, 5-FU 500 mg/m² i.v. days 1~5 q 3 wks とした。

成績：抗腫瘍効果はNC11例、PD4例、NE4例であり、全症例の生存期間の中央値は3か月 (1~12か月) であった。血液毒性は、 4×10^3 /cmm 以下の白血球減少65%、 2×10^3 /cmm 以下なし、 100×10^3 /cmm 以下の血小板減少6%、ヘモグロビン2 g/dl以上の減少31%であった。その他の一般毒性として、消化器症状47%、期外収縮などの心毒性13%、脱毛47%、口内炎6%、白血球減少に伴う発熱6%が認められた。

考察：進行胃癌の化学療法は有効な薬剤も少なく、治療困難な分野である。現在までのところFAM療法が一応標準的と考えられるが、血液毒性の回復より先に腫瘍の再増悪が認められることがある。このため我々は、血液毒性が軽度で短期間に反復投与の可能なAF療法を開発し、臨床研究を開始した。AF療法は毒性も軽微であり十分に管理可能であったが、抗腫瘍効果はほとんど認められなかった。骨・骨髄・肝転移、腹水などを有する症例が大半であり、腫瘍量の多いことが無効であったことの一因と考えられる。今後治療成績の向上のため、使用薬剤の増量、他剤の導入など、更に検討が必要と考えられた。

45. 新しい抗癌剤感受性試験, Subrenal capsule assay の試み, 手法上の問題点を中心に

佐々木常雄・坂井保信
都立駒込病院化学療法科

岩本昌平
都立駒込病院口腔外科

新しい抗癌剤感受性試験, Subrenal capsule assay は1) 短時間 (6日以内) に効果が判定できる, 2) 個々のヒト癌例の腫瘍組織をそのまま用い, 全細胞集団に対する効果を判定できる, 3) 薬剤投与は臨床投与に近い条件で投与され, *in vivo* で活性化する薬剤も検討できる, 4) 評価可能率が極めて高いとされている, などの点で, Human tumor stem cell assay よりも優れている。

今回、我々は、口腔癌3例、肺癌1例、急性骨髄性白血病1例の合計5例について本法を検討した。

方法：原則としてBOGDENらの方法に従った。腫瘍材料は無菌的にTC-119液に浸しておき、できるだけ実質

的かつ均質なところから1 mm³の細片を作った。20 g前後のBDF₁♀マウスを用い、ネブタール麻酔下で左腎を露出し、腎被膜に小切開を加え、16 G~18 Gのペーユーラ針を用いて被膜下に移植、実体顕微鏡 (×10) にて腫瘍の長短径を計測した。移植翌日から5日間テスト抗癌剤を皮下注射し、6日目に腎を摘出、腫瘍の長短径計測、断面の観察、厚さ計測のあと組織学的検索を行なった。

結果：口腔扁平上皮癌の1例はCisplatinが、1例はMTXが有意の腫瘍縮小を示し、舌下腺癌例では5-FUがより強い縮小を認めた。急性骨髄性白血病例では、移植4日目の組織像では明らかな分裂像を認めたが、第6日では腫瘍組織は消失していた。

考察：扁平上皮癌2例では第6日の組織学的観察で移植腫瘍は比較的良好に保たれており、肉眼判定で感受性判定可能と考えたが、その他の例では腫瘍のまわりに反応細胞浸潤が認められたことから、組織学的裏付けやassay期間の短縮などの検討が必要である。また、腫瘍の厚さの変化も認められることから、この点の考慮も必要と思われた。

46. *In vivo* における Cephem 剤相互の拮抗作用

笠井一弘・五島瑩智子
東邦大学医学部微生物学教室

Cephem系抗菌薬相互の抗菌活性の拮抗現象は、薬剤による菌のβ-lactamase産生誘導によるもので、cephamycin系薬剤では特にこの作用の強いことが報告されている。演者らは拮抗現象が臨床の場でどのような影響を与えるかを推測するため、*in vitro*, *in vivo*において薬剤濃度と作用時間の面から誘導の開始、停止および量的変化について検討した。

抗菌剤にはCefoxitin (CFX) とCefotaxime (CTX) を用い、試験菌はβ-lactamaseを産生誘導する株*S. marcescens* TMS22とした。菌はMueller Hinton brothで37°C振盪培養し、培養1時間後にCFX 40~0.08 μg/ml加え、37°C4時間作用後集菌、そのsonic extract中の酵素活性をPadac (ヘキスト) を用いスペクトロフォトメトリック法で測定した。*in vivo*の系は、ラット炎症ポーチ内に10⁶ cells/mlの菌液を接種し、1時間後にCFX 40 mg/kgを静注し、その後CTXを時差投与した時のポーチ内生菌数および酵素活性を測定した。

抗菌薬濃度が高い場合には、酵素の誘導よりも殺菌作用が強く、酵素の誘導能はCFX 5 μg/mlが最も高かつ

た。酵素活性は CFX 5 $\mu\text{g/ml}$ 添加で 2 時間後に上昇し、5 時間目をピークとして低下した。ポーチ内の生菌数の増加は、CFX 投与 2 時間後 (CFX: 8.2 $\mu\text{g/ml}$) に CTX を投与した時にはみられず、4 時間後 (CFX: 5.7 $\mu\text{g/ml}$)、6 時間後 (CFX: 2.5 $\mu\text{g/ml}$) とした時にみられ、4 時間の時が最も著しかった。しかし 8 時間後に CTX を投与した場合 (CFX: 12.5 $\mu\text{g/ml}$) には認められなかった。

マウスの実験的敗血症に対する治療効果もこの現象を反映していた。

これらの成績から、 β -lactamase の誘導能を有する薬剤を併用する場合、同時投与では拮抗のみられないこと、時差投与では先に投与した薬剤が誘導作用を失う時点で次の薬剤を投与すれば、2 剤間の拮抗は防止できると考えられた。

47. β -lactam 剤併用時のウサギでの体内動態 (第 1 報)

林 敏雄・渡辺泰雄・熊野克彦
北山理恵子・保田 隆

富山化学工業総合研究所

戸塚恭一・熊田徹平・清水喜八郎
東京女子医科大学内科

目的：血清蛋白結合率の高い CEZ および CPZ 併用時の体内動態を検討し、血清蛋白を介した相互作用のあることを明らかにした。今回は PIPC と CEZ および PIPC と CPZ 併用時の体内動態をウサギで検討したのでその成績を報告する。

材料および方法：薬剤は PIPC、CEZ および CPZ を用い、ウサギに CEZ あるいは CPZ を点滴後直ちに PIPC を点滴した。また逆の投与順でも行なった。さらに PIPC 点滴下に CEZ あるいは CPZ を静注し血清、尿および胆汁を採取し、血清蛋白結合率は遠心限外濾過法で、薬剤濃度は HPLC 法で測定した。

結果ならびに考察：PIPC と CEZ、あるいは CPZ 併用時、血清蛋白結合率に変化は認められなかった。CEZ あるいは CPZ 点滴後直ちに PIPC を点滴したときにのみ PIPC 点滴中に CEZ、CPZ の $T_{1/2}$ の延長が認められた。そこで、PIPC 点滴下における CEZ、CPZ の体内動態を調べた結果両剤ともに $T_{1/2}$ が著明に延長し、CEZ では尿中排泄率が、CPZ では尿中、胆汁中排泄率ともに抑制が認められた。腎クリアランスの成績から、3 剤の腎排泄は尿細管分泌が主であった。プロベネッドの影響は PIPC が最も受けにくかった。

以上のことから、PIPC は CEZ、CPZ と尿細管分泌

機構で、さらに CPZ とは肝排泄機構でも競合し、両剤の体内動態に影響を及ぼしたものと考えられる。

48. β -lactam 剤併用時のヒトでの体内動態 (第 2 報)

熊田徹平・戸塚 恭一
大井聖至・清水喜八郎
東京女子医科大学内科

林 敏雄・渡辺泰雄
富山化学工業総合研究所

目的：抗生物質併用時の体内動態について、第 1 報のウサギに続き、ヒトにおいて検討した。

方法：CEZ 2g、CPZ 1g、PIPC 4g を、① CEZ→PIPC、②その逆、③ CPZ→PIPC の順で、各々 1 時間かけて点滴静注した際の血中濃度・尿中回収率を測定した。次に、CEZ と PIPC の併存時の血清蛋白結合率を限外濾過法により測定した。またプロベネッドを血清濃度 100 $\mu\text{g/ml}$ 前後で負荷した際の one shot 静注時の血中・尿中濃度も測定した。測定は HPLC 法によった。

結果：①では CEZ の血中濃度半減期は PIPC の濃度に平行して延長し、対照に比べ高い血中濃度を示した。尿中回収率も半減期の延長に一致して減少した。②では PIPC の血中濃度・尿中回収率とも CEZ の影響はほとんど受けなかった。③では CPZ の血中濃度半減期は PIPC の濃度も平行して延長したが、尿回収率では差はみられなかった。

血清蛋白結合率では、CEZ と PIPC との間で干渉はみられなかった。プロベネッド投与時の静注成績では、CEZ では半減期の延長 (1.3→3.1 hr) と 0.1 hr の尿中回収率の減少 (47.5→28.2%) がみられ、PIPC では半減期延長 (0.62→0.88 hr) と 0.1 hr の尿中回収率の減少 (50.1→43.8%) が軽度みられたが、CPZ では差を認めなかった。

考按：抗生物質併用投与時、血清蛋白結合率では CPZ・CEZ 間では影響のあることは既に報告したが、CEZ・PIPC の間では影響はみられなかった。尿細管排泄では、尿細管排泄主体の CEZ が PIPC により排泄を阻害されたのに対し、PIPC は CEZ の影響を受けなかった。尿細管排泄での競合の場合、排泄率とともに尿細管への親和性も問題となると思われる。

49. 緑膿菌に対する Piperacillin と Norfloxacin の *in vitro* 併用効果

青沼清一・佐々木玲子・大谷紀子
大沼菊夫・渡辺 彰・佐々木昌子
大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

目的：緑膿菌に対し、抗緑膿菌性 β -ラクタム剤とアミノグリコシド剤の併用が臨床的に有用であり、また *in vitro* においても相乗効果が認められている。我々は第27回日本化学療法学会東日本支部総会において、臨床分離緑膿菌に対する Ticarcillin, Piperacillin (PIP C), Cefoperazone と Dibekacin (DKB) の *in vitro* 併用効果について報告した。今春広く臨床の場に供与されたピロリドンカルボン酸系の Norfloxacin (NFLX) は、同系の Ofloxacin, Enoxacin と同様に緑膿菌に対し殺菌的に作用する。今回、緑膿菌に対する PIPC と NFLX の *in vitro* 併用効果を検討したので報告する。

方法：Mueller-Hinton Broth (MHB) で最終濃度が PIPC は 0, 0.2~200 $\mu\text{g/ml}$, NFLX は 0, 0.05~3.13 $\mu\text{g/ml}$ となるように、それぞれの組み合わせのプレートを作製し、これを臨床分離緑膿菌 30 株と *P. aeruginosa* IAM 1007 の一夜培養菌液を 10 倍に希釈して接種した。37°C で 20 時間培養後に MIC を測定するとともに、これを薬剤を含まない MHB のプレートに再接種し、37°C で 24 時間培養後に MBC を測定した。これらをチェス平板に記録して解析を行なった。

P. aeruginosa IAM 1007 の $10^6/\text{ml}$ の菌液に PIPC の 1・MIC, 1/64・MIC 単独, NFLX の 1・MIC, 1/4・MIC および PIPC 1/64・MIC+NFLX 1/4・MIC を加え、37°C で培養し 3 時間後、6 時間後に生菌数を測定した。

結果：臨床分離緑膿菌 30 株に対する PIPC の MIC (MBC) は 6.25~>200 $\mu\text{g/ml}$ (12.5~>200 $\mu\text{g/ml}$) に分布し、ピークは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ (25~50 $\mu\text{g/ml}$) にあり、NFLX の MIC, MBC はいずれも 0.2~>3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、いずれも 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有していた。両剤の併用効果は MIC, MBC いずれも 30 株中 21 株 (70%) に相乗作用 (FIC index, FBC index ≤ 0.5) を認めた。*P. aeruginosa* IAM 1007 に対する殺菌効果は、PIPC 1/64・MIC と NFLX 1/4・MIC の併用において、PIPC 1・MIC 単独よりも強い殺菌力を認め、6 時間の作用で生菌数は約 1/100 に減少した。

50. 呼吸器感染症における Cefmenoxime の有用性評価

神奈川呼吸器感染症懇話会
世話人代表：小田切繁樹

近年、高齢者人口の増加、各種免疫抑制剤の使用機会の増大などによりいわゆる compromised host が増加し、これに伴い弱毒グラム陰性桿菌による難治性感染症が化学療法上、大きな問題となっている。更に、呼吸器系においては、かかる変態に加え、気道の解剖学的変化を基礎に感染が反復性に続発し、この修復による線維化の結果、薬剤の全身投与では十分な病巣濃度が得られ難く、これがまた難治化の一要因となっている。そこで、神奈川県内の主要病院 17 施設が合同して、これら難治性呼吸器感染症を中心に CMX または CMX+CFS を投与し、本化学療法の有用性を検討したのでその結果を報告する。

対象・用法用量：116 症例に本化学療法を施行した。患者年齢は 60 歳以上が 69% と高齢者が多かった。重症例は 44 例で、これは全症例の 37.9% を占めた。これらに対し、多くは CMX 2~4g/日を 2~3 週間使用し、必要により CFS を併用したが、一部でアミノ配糖体の併用も行なわれた。

成績：臨床効果は急性型（含急性増悪）では著効率 22%, 有効率 71%, 慢性型では有効率 50% であり、重症例では著効率 20%, 有効率 63% であった。

原因菌は 41 症例から 47 株を分離検出した。このうち GPC は 8 株 (17%) で肺炎球菌 5 株が最も多く、GNB は 39 株 (83%) で、菌種別では緑膿菌 11 株、クレブシエラ 11 株、インフルエンザ菌 6 株、エンテロバクター 5 株、セラチア 4 株などであった。菌消失率は GPC で 63%, GNB では緑膿菌以外は 77%, 緑膿菌は 64% であった。

副作用・臨検値異常は重篤なものではなかった。

結論：難治性を中心とした呼吸器感染症例における CMX 単独および CFS またはアミノ配糖体系との併用療法はかなり有用性が期待できる。

51. 血液疾患における難治感染症に対する多剤併用療法の検討

—Cefmenoxime を中心に—

神奈川血液疾患感染症懇話会
世話人代表：寺田秀夫

血液疾患に合併する感染症の治療は、宿主側の免疫能低下あるいは薬剤低感受性の日和見菌が起炎菌として多

いなどの種々の難問を含み、治療に難渋することが多く、化学療法のみでもより一層の効果的な治療法が必要とされている。最近では優れた抗生剤の開発により、治療成績の向上がみられているが、Cefmenoxime (CMX) もその一つであり、グラム陽性菌から日和見菌を含むグラム陰性菌まで広く強い抗菌力を有するセフェム系第3世代薬である。

今回、神奈川県下11病院の協力を得て、血液疾患に合併した敗血症を中心とする難治感染症に対し、CMXを核とする、併用療法の有用性について検討したので報告する。

対象・用法用量：全74症例のうち、感染症としては敗血症が57例と最も多く、合併する基礎疾患は白血病が58例、再生不良性貧血6例などであった。顆粒球数の分布では500/ μ l以下の症例が半数以上に認められた。

これらの症例に対し、CMXは4g/日を1～2週間使用する例が多いが、その半数以上はペニシリン、アミノ配糖体などが併用されている。

成績：主治医による総合判定での有効率でみると、感染症別有効率は全体で54%、このうち敗血症では53%であった。合併する血液基礎疾患別有効率は、全体で56%、白血病で57%、再生不良性貧血で60%であった。さらに顆粒球数別の有効率は、100/ μ l以下で59%、101～500/ μ lで60%、501～/ μ lで57%であった。

副作用は3例(4.1%)に認められたが重篤な例はなかった。

52. 顆粒球減少性感染症に対する PIPC + AMK と CMX + AMK の封筒法による比較検討

三比和美・熊井良司・服部理男

埼玉県がんセンター血液科

1983年4月より埼玉県がんセンターに入院した、主として造血器悪性腫瘍を中心とした顆粒球減少性感染症に対して、PIPC + AMK (A群) と CMX + AMK (B群) の初回治療の効果について封筒法により検討した。対象は急性白血病A群18例：B群15例、CML/BCA群1例：B群3例、悪性リンパ腫A群8例：B群6例、その他A群1例：B群0例で、これらに発症したA群43回：B群40回の発熱を対象とした。年齢の中央値はA群49歳：B群49歳、男女比はA群16対12：B群15対9であった。治療開始時顆粒球数が100/ mm^3 であったのはA群18回：B群15回であった。また、敗血症はA群2回：B群7回で、肺炎はA群3回：B群4回であった。

投与方法：PIPCは1回4.0gを6時間ごとに1日4回(総量16g/日)を30分かけて静注、CMXは1回2gを6時間ごとに30分かけて静注し、AMKは1回200mgを200mlの5DWに溶解し6時間ごとに1日4回静注した。これらの抗生物質は顆粒球数が1,000/ mm^3 以下に減少し、かつ39°C以上の発熱がみられた時に開始した。

結果：原因不明熱を除いた感染症はA群27回でこのうち抗生物質に効果のみられたものは19回(70.3%)で、B群の感染症は25回でこのうち効果のみられたものは14回(56.0%)であった。しかしながら、A群とB群の間には推計学的な有意差はみられなかった。

結論：A群はB群に比べて有効率は高いように思われたが、推計学的には有意差はみられなかった。

53. 緑膿菌呼吸器感染症に対する抗生剤の併用療法

—FIC 係数と治療効果について—

陳 瑞明・村木憲子

菊池典雄・渡辺昌平

千葉大学肺癌研究施設内科

高橋公毅・菅野治重

千葉大学検査部

目的：第32回本学会総会において、日常検査における緑膿菌に対する抗生剤の相乗効果につき報告したが、今回 *in vitro* で、CFS, TOB, FOM 3剤併用で強い相乗効果を認めた緑膿菌による呼吸器感染症23例に3剤を投与し、臨床および細菌学的効果を検討した。

対象と方法：1) 分離緑膿菌のMICおよび相乗効果は微量液体希釈法により測定した。

2) 対象症例23例の内訳は、汎細気管支炎の増悪4例、気管支拡張症の増悪4例、肺炎7例、肺癌二次感染6例、術後肺炎2例であり、抗生剤の投与方法はCFS 4～6g/日、FOM 4～6g/日を分2～分3で点滴静注し、TOBは120～180mg/日を分2～分3で筋注し、2週間を原則として投与した。効果判定は投与開始後7日目に行なった。

3) 5例につき各抗生剤の血中および喀痰濃度を測定した。

4) *In vitro* での分離緑膿菌に対する各種抗生剤の単独および併用時の殺菌効果を、予想される喀痰中濃度(CFS 1, TOB 0.5, FOM 8 μ g/ml) と血清中濃度(CFS 32, TOB 3, FOM 32 μ g/ml) で検討するため、抗生剤を含んだ Mueller Hinton Broth に緑膿菌を 10^6 CFU/ml 接種して、経時的に生菌数を測定した。

結果: 1) 分離緑膿菌の MIC は CFS 1~128, TOB 0.5~32, FOM 1~256 $\mu\text{g/ml}$ で 3 剤併用時の FIC index は 0.125~0.5 であった。

2) 総合臨床効果は著効 8 例, 有効 15 例で, 全例有効以上の成績であった。細菌学的効果では, 菌消失 18 例, 減少 5 例であった。

3) 最高血清中濃度の平均は, FOM 121.4, CFS 89.6, TOB 4.9 $\mu\text{g/ml}$ で, 喀痰移行濃度は, 基礎に慢性呼吸器疾患をもたない群が有する群に比べより高い傾向であった。

4) *In vitro* での各種抗生剤の殺菌効果は, TOB の MIC と相関がみられ, MIC の高い株は殺菌されにくかった。また 3 剤を組み合わせた場合, 単独より殺菌効果が増強された。

結論: 今回 *in vitro* で相乗効果が認められた緑膿菌呼吸器感染症に CFS, TOB, FOM 3 剤併用療法を行ない, 良好な治療効果を得た。緑膿菌呼吸器感染症の治療の指針として相乗効果の測定は有用と思われた。

54. Cefotaxime の骨髄血移行についての検討

遠藤富士乗・松井宣夫・渡部恒夫

新井貞男・斎藤正仁

千葉大学整形外科

目的: 整形外科領域において, 関節の広範囲の切除や人工関節置換術など過大な手術侵襲が加えられるようになり, 術中術後の感染防止になお一層注意が払われてきている。抗生物質の骨髄血移行を検討することは感染防止の上で重要である。今回, 我々は Cefotaxime (CTX) を用い若干の知見を得たので報告する。

対象・方法: 骨・関節手術を行なった 21 症例に対して, CTX 2 g を 20 ml の生理食塩液に溶解し, 術前に 3~5 分かけて静注した。投与後 30 分, 60 分, 90 分, 120 分, 150 分, 180 分の各時点で末梢血および骨髄血を採取した。濃度の測定は Bioassay 法および HPLC 法で行なった。

結果・考察: Bioassay 法による骨髄血濃度では CTX 投与後 30 分で $85.2 \pm 24.5 \mu\text{g/ml}$, 60 分で $44.7 \pm 20.9 \mu\text{g/ml}$, 90 分で $26.4 \pm 9.9 \mu\text{g/ml}$, 120 分で $13.4 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$, 150 分で $8.8 \mu\text{g/ml}$ と 30 分でピークを示し, 90 分値でも $6.6 \mu\text{g/ml}$ と高い値を示した。これは整形外科領域感染症の主要起炎菌の MIC を充分上回る濃度で 2 時間半以上移行することを示しており, 感染予防に充分な効果が期待できるものであった。

55. 経口用抗生物質の血中移行と組織移行

近内寿勝・伊藤知博・井本 隆

坂本春生・松崎輝宏・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

経口用セフェムの CEX, CDX および CCL の 3 剤を NZW 種家兎へ投与し, 血中内濃度と口腔領域の組織(舌・顎下腺, 耳下腺, 歯肉および頸部リンパ節)内濃度を経時的に測定し, 薬動学的解析を加え報告した。

実験方法は 3 剤ともカプセルの内容物を水溶混濁液とし, 胃カテーテルで投与した。投与後 4 時間までに 10~12 回採血, 5~7 回組織を採取し, Bioassay 法により濃度を測定した。

薬動学的解析は, 共同発表者の井本隆の作成した program により NEC PC-8001 で解析した。方法は第一に血中濃度を one compartment model (口液中は two compartment model と発表した) が, 会場より one compartment model の方が適当との指摘あり, 本抄録より変更する。) により parameter を算出し, 次いでその parameter をもとに組織内濃度を two compartment model (口液中は three compartment model) で解析した。いずれの model とも最小 2 乗法により, またいくつかの解へ集束することを考慮した上で, 2 乗和を最小とする parameter を最適解とした。

実験結果はすべてを示すことはできなかったが, 血中濃度の変動は CDX と CCL とはほぼ同等で $T_{\max}$ はともに 0.72 hr, $C_{\max}$ は 9.66 $\mu\text{g/ml}$, 9.96 $\mu\text{g/ml}$ であったが CEX は $T_{\max}$ 0.49, $C_{\max}$ は 5.66 と低値を示した。組織内濃度は 3 剤とも血中濃度とほぼ同様の変動を示し, $T_{\max}$ は, CEX では 0.51~0.58 hr, CDX では 0.69~0.78 hr, CCL では 0.72~0.85 hr と血中濃度の $T_{\max}$ よりわずかにおくれ, $C_{\max}$ は CEX では 2.07~4.37 $\mu\text{g/ml}$, CDX では 3.05~7.01 $\mu\text{g/ml}$, CCL では 3.89~4.01 $\mu\text{g/ml}$ であった。

56. 抗菌性物質の唾液に移行 (5)

植松正孝・森鼻健史・関口登貴子

磯部博之・宮地 繁・豊浦友也

佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

薬剤の生体内移行を知る方法として, 抗てんかん剤などでは, 小児から血液採取を頻回行なうことが困難であるため, 経口投与後に唾液を採取し, その濃度を測定して, 治療に必要な, therapeutic level に達しているかを測定する方法が行なわれている。また, 私たちが, 日常

使用している経口用抗菌剤でも、消化管からの吸収に個体差があるため、therapeutic level に達しているかどうか知りたいところである。そこで私たちは、抗菌性物質の血中濃度を、唾液濃度より類推できるか否か、実験を試みてきた。すでに、Prokitamycin, Clindamycin, Ofloxacin, Cephalexin, Josamycin および Amoxicillin については、本学会で報告した。今回は、Enoxacin (AT-2266), Norfloxacin (AM-715) について報告する。

実験方法：健康ボランティアに空腹時に Enoxacin 200 mg および 300 mg, Norfloxacin 200 mg を内服投与し、投与後 30 分から 5 時間まで、5～6 回、唾液および血液を採取した。検体採取後遠沈、除タンパクを行ない、 -80°C にて凍結、さらに、凍結真空乾燥器にて凍結乾燥を行なった。凍結乾燥により、検体を 10～20 倍濃縮状態として、Bioassay した。検定菌は、Enoxacin が、*E. coli* Kp 株、Norfloxacin が、*E. coli* NIHJ JC-2 を用い、検定培地は、Müller Hinton Agar (日水) を用い、標準希釈液は、pH 7.0 PBS ならびに、Monitrol I を用いた。

結果：実測値と two compartment model による薬動力学的解析を行なったところ Enoxacin の唾液濃度は、血清中濃度の約 70% であった（実測値）。

Norfloxacin では、血清中濃度の 30% 前後が唾液移行濃度であった（実測値）。

薬動力学的解析による simulation curve と、実測値は一致していた。

薬動力学的解析による $C_{\max}$ は、唾液中、血清中濃度の ratio も実測値と同様に Enoxacin で約 70%, Norfloxacin で約 30% であった。

57. 術中術後の感染予防としての抗生物質の投与基準—抜歯創の血中濃度測定

森島 丘・後 藤 潤・金子明寛

坂本春生・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

抜歯などの歯科処置にともなう transient bacteremia が、心疾患患者、免疫不全患者等で悪影響を及ぼすことは知られており、抜歯などの処置を開始する前からの感染予防の重要性がいわれている。しかし、その基礎的実験はなかった。今回我々は、host に負担を与えない検定方法として抜歯前に投与した抗生物質の濃度を抜歯創に

貯溜した血液より測定し、感染予防としての抗生物質投与方法に関して、若干の知見を得たので報告する。

あらかじめ、経口用抗生物質を投与しておいた症例の抜歯直後に、唾液の混入を避け、抜歯創内に貯溜した血液を直径 6mm の Thick paper disc に採取し、Bioassay した。対象症例は計 360 例で、体重は限定せず、年齢は 16～74 歳にわたった。薬剤は TAPC 250mg, 500mg, BAPC 250mg, 500mg, AMPC 250mg, 500mg, CEX 500 mg について行ない、前三者については 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CEX については 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を感染予防として有効であると考えた。この濃度は、口腔領域感染症における臨床分離株についての susceptibility 90% である。TAPC, BAPC については、250mg 投与例では 61%, 29% が有効濃度以下であったが、500 mg 投与にした場合は、TAPC で 20%, BAPC で 10% と減少し、しかも有効濃度に達しなかったもののほとんどは、内服後 45 分以内に採血したものであった。AMPC では、250 mg で 68%, 500 mg 投与で 41% が有効濃度に満たないもので、TAPC, BAPC より成績が悪かったが、これは、いわゆる non-fasting な状態で抗生物質が投与された症例が多かったことと、投与後 45 分以内に採血されたものが多かったため、本剤については今後症例を増やし検討していきたい。CEX 500 mg では、有効濃度に達したものは、61 例中 1 例もなく本剤は不適であると考えられた。

以上より有効な感染予防としての経口用抗生物質の投与方法は、TAPC, または BAPC を 500 mg 投与し、投与後 45 分以降に抜歯を開始する。また抗生物質内服にあたっては、fasting な状態が望ましいことが分かった。

58. 乳癌術後創内浸出液中への抗生物質移行に関する臨床的検討

花谷勇治・下山 豊・横山 勲

新井健之・山田良成・斎藤敏明

川崎市立川崎病院外科

我々は乳癌術後症例を対象とし、全身投与した抗生物質の術後創内浸出液中への移行を検討し報告してきた。今回は Cefazidime (CAZ) および Cefazolin (CEZ) につき、点滴静注と one shot 静注の成績を比較検討したので報告する。

対象と方法：対象は乳癌のため根治的乳房切断術を施行した 20 例で、年齢は 34～82 歳、平均 52.1 歳、体重は 32～62 kg、平均 52.6 kg であった。手術終了時に創内に挿入留置したドレーンを持続吸引し、貯留する浸出液を経時的に採取した。抗生物質は CAZ, CEZ を用

い、各薬剤につき 2g を one shot で静注する群 (IV 群) および 60 分間で点滴静注する群 (DIV 群) を設定した。抗生物質濃度は Bioassay にて測定した。

成績: CAZ の浸出液中ピーク濃度は IV 群では投与後 120 分で 57.0 $\mu\text{g/ml}$, DIV 群では投与後 180 分で 49.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEZ では IV 群は投与後 180 分で 59.3 $\mu\text{g/ml}$, DIV 群は投与後 210 分で 39.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。時間-濃度曲線は IV 群, DIV 群ともに緩やかであり, CAZ では 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上を IV 群 7.0 時間, DIV 群 7.0 時間, 20 $\mu\text{g/ml}$ 以上を IV 群 4.7 時間, DIV 群 4.6 時間にわたり維持した。CEZ では 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上を IV 群 7.7 時間, DIV 群 8.0 時間, 20 $\mu\text{g/ml}$ 以上を IV 群 6.0 時間, DIV 群 4.6 時間にわたり維持した。

考察: 抗生物質の投与法に関し, 従来は主として血中における薬物動態の検討から, 有効血中濃度を長時間にわたり維持しうる点滴静注法が推奨される傾向にあった。しかしながら, 組織あるいは体液レベルにおける薬物動態が血中レベルと平行するか否かは明らかでない。今回の検討では, CAZ, CEZ とともに DIV は IV 群に比べ, ピークの出現がおくれ, ピーク値が低下したのみであり, ピークの延長化は得られなかった。この理由として, one shot 静注群における高いピーク血中濃度が抗生物質の浸出液中移行を促進している可能性があると考えられた。

59. TA-058 の乳腺・皮膚組織および乳癌術後創内浸出液中への移行に関する検討

円谷 博・渡辺岩雄・遠藤辰一郎

福島県立医科大学第二外科

我々は外科的感染症に対する化学療法に関する検討の一環として, 今回は抗生物質の乳腺疾患の感染と, その術後の感染予防に対する意義について検討した。特に新しく開発された半合成ペニシリン剤である TA-058, Aspoxicillin (ASPC) と, その対照として Sulbenicillin (SBPC) について検討した。

乳癌にて定型的乳房切断術を施行した症例に対して, 術前に ASPC または SBPC を投与し皮膚・乳腺および癌組織への, これら薬剤の移行について検討した。さらに術後創部皮下に挿入したドレーンに低圧持続吸引器を装着し, その中間部にトラップの付いた新生児用吸引カテーテルを付けトラップ内に貯留した浸出液を, 術後 1 日目に ASPC または SBPC を静注後 1 時間毎 8 時間分別採取し, その浸出液中抗生物質濃度と Hb 値を測定した。術前に ASPC または SBPC を one shot 静注後,

乳癌術中に摘出した皮膚・乳腺および癌組織への移行に関する成績では, ASPC, SBPC とともに摘出時点での血清濃度に相当するレベルの移行が得られ, いずれの薬剤にも組織内へ充分な移行がみられる成績であった。術後創部皮下ドレーンよりの浸出液中への移行成績では, ASPC, SBPC とともに静注後 2~4 時間で peak となり以後漸減するが, 血清より高濃度で推移し, 特に ASPC では長時間高レベルを維持した。同時に測定した Hb 値は, 1 時間値がやや高い傾向にあったが, 以後は著変なく推移し, 浸出液中への抗生物質の移行が術中操作による血液流入という因子にのみ起因するものではないと考えられた。

以上より乳腺疾患に対する化学療法において半合成ペニシリン剤 Aspoxicillin は, 乳腺外科臨床における感染・感染予防に充分な効果が期待されるものといえる。

60. 急性化膿性腹膜炎における β -lactam 系抗生剤の病巣移行について

中村 孝・橋本伊久雄

沢田康夫・三上二郎

天使病院外科

吉本正典・中西昌美

北海道大学第一外科

急性腹膜炎は一般外科において日常最も多く遭遇する疾患の一つである。化膿性腹膜炎の化学療法に際して, 膿性腹水, 典型的な炎症病巣である虫垂などへの抗生剤移行を検索することは極めて有意義であろう。 β -lactam 系抗生剤 (CMZ, CTX, CPZ, LMOX, CZX, CMX, CPM, CAZ, CTRX, AC-1370, CMNX, AZT および ASPC) 13 種を用いて, 急性虫垂炎などによる腹膜炎の手術時に, 膿性腹水, 虫垂壁, 虫垂内膿汁その他の組織への移行を検索した。抗生剤の投与は術前または術中の静注により, CPM は 0.5g 他は 1g の投与を施行した。検体採取は術中に行ない, 腹水はなるべく経時的に採取した。投与後の採取時間は症例によって差異があるが, 大部分は静注後 30~120 分に分布しており, 今回の検討では時間的差異を除いて平均値によつての数値を求め, 各種薬剤の比較検討を行なった。濃度測定は各種検定菌による Bioassay 法である。

膿性腹水への移行は CPM 2.9 から CPZ では 52.9 $\mu\text{g/ml}$ を認め, 炎症病巣である虫垂壁への移行は CTX 3.0 から CPZ の 46.7 $\mu\text{g/g}$ を示した。炎症虫垂高濃度移行の薬剤は炎症のないその他の組織より高濃度であったが, 虫垂濃度が低濃度の薬剤はその他の組織が虫垂より高濃度の傾向を示した。虫垂内膿汁の移行は,

CMNX, CTRX, CMX, ASPC などは高濃度の移行を示し、特に CMNX, ASPC では一部の症例で虫垂壁よりも虫垂内膿汁が高濃度移行を示した。

腹水への移行について、新薬シンボジウムにおける薬剤の分子量、ヒト血清蛋白結合率、 $T_{1/2}(h)$ 、6時間までの尿中排泄率との関連を検討すると、例外はあるが、血中濃度持続時間の長い薬剤、血清蛋白結合率の高い薬剤が高い腹水内濃度を示す傾向を認めた。

これらの濃度は腹膜炎起炎菌として分離される *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* などの 50~90% MIC を上回っているものが多いが、急性腹膜炎における抗生剤の病巣への移行は、薬剤によって差異があり、抗生剤の使用に際して留意すべき事項の一つであるといえよう。

61. Ceftizoxime (CZX) の血清中濃度、心筋内濃度に関する検討

金沢 宏・丸山行夫・岩松 正

竹田綜合病院心臓血管外科

体外循環下開心術は他の外科手術に比べ無菌手術であるが、完全に細菌混入の可能性を否定し得ない。そのため体外循環開始前からの予防的抗生剤投与は有効とされている。この見地よりセフェム系抗生剤である CZX の血清中濃度、心筋内濃度を測定し検討した。

対象および方法：竹田綜合病院心臓血管外科で、昭和 57 年 11 月から昭和 59 年 4 月までに開心術を施行した 28 例を対象とした。開心術前に CZX 2g を静注し、手術操作中に静注後約 3 時間までの一時点で右心耳の一部を採取し、同時に採血を行ない、それぞれ濃度を測定した。濃度測定は *B. subtilis* ATTC 6633 を検定菌とする disc 法によった。

成績：CZX 2g 静注後の 1, 2, 3 時間における血清中濃度平均値は 61.2 $\mu\text{g/ml}$, 33.4 $\mu\text{g/ml}$, 19.6 $\mu\text{g/ml}$, 心筋内(右心耳内)濃度は 32.1 $\mu\text{g/g}$, 20.9 $\mu\text{g/g}$, 16.5 $\mu\text{g/g}$ であり、薬動力学的には血清中濃度は $C=86.3 \times e^{-0.459t}$ ($T_{1/2}=1.5$ 時間), 心筋内濃度は $C=42.5 e^{-0.354t}$ ($T_{1/2}=1.96$ 時間) で示された。

考察：近年開心術後感染症の分離起炎菌はグラム陰性桿菌が増加しているが、これらグラム陰性桿菌のみならずグラム陽性菌の MIC に対しても、CZX 2g 静注後の血清中濃度、心筋内濃度は高値を示し、心臓手術における感染予防効果を期待できるものと考えられた。

62. 人工心肺施行時におけるラタモキシセフナトリウムの血中及び心筋内動態

高本真一・田口 泰・許 俊鋭

上田恵介・横手祐二・尾本良三

埼玉医科大学第一外科

人工心肺施行時における抗生剤動態に関しては十分な検討はない。今回我々は人工心肺施行時におけるオキサセフェム系抗生剤ラタモキシセフナトリウム(LMOX)の血中および心筋内濃度を測定し、薬動力学的解析を試みた。

方法：開心術を施行した 57 例(男 28 例, 女 29 例, 年齢 21~68 歳)を対象とした。57 例中 26 例は人工心肺開始時に LMOX 1g を静注し、5 分, 30 分, 60 分後、人工心肺終了時、手術室退出時に採血した。他の 31 例は術前に LMOX 1g を静注し、カニューレション時と抜去時に右心耳から組織片約 1g を採取するとともに採血した。LMOX 濃度は *E. coli* 7437 を検定菌とする Agar well 法により測定した。

結果：1. 人工心肺作動中の LMOX の血中動態は $C=47.67 e^{-3.66t}+44.15 e^{-0.15t}$ で表わされた。この式から $C_{\max}=91.82 \mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}(h)=4.65 \text{ hr}$ であった。

2. 人工心肺終了以降の血中動態では平均血中半減期は 2.06 hr と算出された。手術室退出時の平均血中濃度は 21.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. LMOX の心耳内動態では、 $C=35.85 e^{-0.200t}$, $T_{1/2}=2.25 \text{ hr}$ となり、同時採取した血中濃度動態とはほぼ同様であった。

考察・結論：人工心肺作動中の LMOX 血中濃度 peak 値は充填希釈液の影響により、健康人に比較して約 1/2 となり、人工心肺作働中の尿量減少のため血中消失速度は 3 倍遅くなった。LMOX の心耳内濃度が血中濃度と同様であったことは LMOX の心筋内への移行が良好であったことを示している。LMOX 1g 人工心肺開始時投与による手術室退出時平均血中濃度はほとんどのグラム陰性ならびに陽性菌の MIC を上回った。

63. セフメノキシム(CMX)の胆汁および胆嚢壁への移行について

小島誠一・高橋直典

平山 隆・菊地金男

国立仙台病院外科

目的：セフメノキシム(CMX)の胆汁および胆嚢壁内濃度を測定し、本剤の胆道系への移行について検討し

た。

方法：検査症例は、経皮経肝胆道ドレナージ (PTCD) を施行した総胆管癌 2 例、膵頭部癌 1 例、および胆石症 9 例、胆管炎 1 例の計 13 例である。各症例に対し CMX 2 g を one shot で静注し、PTCD 症例では投与後経時的に血清および胆汁を採取し、また胆石症例では胆嚢抽出時の血清、胆嚢壁および胆嚢内胆汁の CMX 濃度を Bioassay 法で測定した。

結果：PTCD より採取した胆汁中の CMX 濃度は、2 例が血清内濃度とほぼ平行する曲線を描き、静注後 1～2 時間後に最高値に達し、各々 1,870 $\mu\text{g/ml}$ 、484 $\mu\text{g/ml}$ を示し、また 6 時間後にも各々 46.5 $\mu\text{g/ml}$ 、7 $\mu\text{g/ml}$ と有効濃度を維持していた。胆道閉塞高度な他の 1 例では、最高濃度が 2 時間値の 127 $\mu\text{g/ml}$ で高値を示したが、以後急減し 6 時間後には 1.6 $\mu\text{g/ml}$ に低下した。

胆嚢結石症 9 例について、CMX 投与後 45～90 分で抽出した胆嚢壁、胆嚢内胆汁および血清内濃度について検討した。平均値では血清 42 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢内胆汁 533.5 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁 56.3 $\mu\text{g/g}$ であり、胆嚢内胆汁への移行が非常に良好であったが、胆嚢管閉塞の 3 例の胆嚢内胆汁濃度が平均 61.2 $\mu\text{g/ml}$ に対し、閉塞の無い 5 例では 816.9 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。胆嚢壁への移行も良好であったが、壁の炎症が軽度な 5 例の平均濃度が 72 $\mu\text{g/g}$ に対し、炎症高度な 4 例では 36.7 $\mu\text{g/g}$ と約 1/2 の濃度であった。

以上のように胆汁中への移行は胆道閉塞の程度により、また胆嚢内胆汁濃度は胆嚢管閉塞の有無により、胆嚢壁への移行は壁の炎症の程度により影響されるが、CMX はいずれも有効濃度を示し、胆道感染症に対し効果の期待できる薬剤である。臨床的に著効を示した胆管炎の一症例についても供覧した。

64. Ceftizoxime (CZX) の胆嚢組織内および胆汁中移行に関する検討

久米田茂喜・疋田仁志・寺井直樹

岩浅武彦・堀利雄・牧内正夫

国立松本病院外科

胆道感染症や胆道手術後の二次感染予防に対する治療指針を得るため、胆道手術症例を対象として、CZX 2 g 静注後の血清中、胆汁中および胆嚢組織内濃度を検討したので報告する。

対象は、1983 年 9 月より 1984 年 8 月までに手術が行なわれた胆石症 14 例 (胆道閉塞症例 5 例、非閉塞例 9 例) および膵頭部癌 2 例の 16 例で、CZX 2 g 静注後 30 分～240 分後に血清、胆汁および胆嚢壁を採取し、

B. subtilis ATCC 6633 を検定菌として Disc 法にて測定した。

血清中濃度は、経時的に減衰し、CZX 2 g 静注後の平均値は、30 分後 72.9 $\pm$ 12.0 $\mu\text{g/ml}$ (以下単位略)、60 分後 54.8 $\pm$ 3.7、90 分後 44.8 $\pm$ 5.9、120 分後 29.3 $\pm$ 9.5、150 分後 20.0 $\pm$ 6.6 であった。

胆汁中濃度は、症例による濃度差が大きく、対象を一括して論ずることはできないが、胆道閉塞症例における胆嚢内胆汁濃度はすべて低濃度で経時的にも変化しなかった。これに対し、胆道閉塞のない胆嚢内胆汁濃度は、症例によるばらつきはあるが、2～3 時間後をピークにした高値を示した。胆嚢組織内濃度は、胆道閉塞の有無にかかわらず、血清中濃度と同様に経時的に減衰し、CZX 2 g 静注後の平均値は、30 分後 46.8 $\pm$ 16.3、60 分後 34.0 $\pm$ 17.8、90 分後 28.8 $\pm$ 5.9、120 分後 22.9 $\pm$ 9.8、150 分後 14.7 $\pm$ 2.2 であった。なお、膵頭部癌の 2 例では、特に高濃度を示した。

実測値をもとに薬動力学的解析により得られた胆嚢組織内濃度のシミュレーションカーブは、血清中濃度と似た推移を示し、胆道感染症主要起炎菌の MIC を長時間にわたって上回っており、CZX の胆道感染症や術後二次感染予防に対する有用性が示唆された。

65. 同時投与した β -lactam 系抗生剤 (T-1982, CMX) と Aminoglycoside 系抗生剤 (Micronomicin) の房水内移行濃度について

富井隆夫・福田正道

高橋信夫・佐々木一之

金沢医科大学眼科学教室

目的：セフェム系抗生剤とアミノグリコシド系抗生剤を、2 剤同時投与した際の家兎眼内移行を知る目的で、セフェム系抗生剤として Cefbuperazone (T-1982)、Cefmenoxime をアミノグリコシド系抗生剤として Micronomicin を用い、高速液体クロマトグラフィー法にて家兎房水内移行を検討した。

方法：上記 3 種の抗生剤をそれぞれ単独、および Cefbuperazone + Micronomicin, Cefmenoxime + Micronomicin の組み合わせで 5 mg/kg、50 mg/kg ずつ家兎の耳静脈より静注し、15 分、30 分、60 分、120 分、180 分の各時点で房水を採取した。なお各時点とも 4～5 眼使用した。採取した房水は、セフェム系抗生剤は固体相に Zorbax ODS を、液体相にアセトニトリルと酢酸アンモニウムを用い、逆相分配法により各抗生剤の濃度測定を行なった。紫外部に吸収をもたない Micronomicin

は、ナフトフルアルデヒドを蛍光試薬とし、内部標準薬剤に Sisomicin を用いて、ポストラベル法により抗生剤の濃度測定を行なった。

結果：セフェム系抗生剤のうち、Cefbuperazone は単独、併用投与群とも静注後 30 分時点にピーク値を示し、50 mg/kg 投与例では、単独投与群が $4.6 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$ 、併用投与群が $4.7 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$ とほぼ同様の結果を示し、測定各時点で単独投与と併用投与の間にそれ程の差は認められなかった。Cefmenoxime と Micronomicin については共に併用投与群の方が単独投与群に比べ各時点で若干高い房水内移行濃度を示し、この傾向は 50 mg/kg 投与例でより著明であった。この結果から 2 剤併用投与の場合、選択する薬剤の組み合わせにより、房水内移行濃度に若干の差のことが予想され、その傾向は投与量の多い程著明になるものと考えられた。

66. 複雑性尿路感染症に対する Cefbuperazone の長期使用経験

大矢 晃・西沢 理

森田 隆・土田正義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

(主任：土田正義教授)

Cepharmycin 系抗生物質である Cefbuperazone (CBP Z) を慢性複雑性尿路感染症患者 24 例に使用し、長期使用による臨床効果と安全性について検討した。投薬方法は、本剤 0.5 g を 1 日 2 回計 1 g を静注または点滴静注し、5 日後および投薬終了時 (13~15 日後) に判定を行なった。

1. 5 日後判定では 19 例が UTI 判定基準に合致し、著効 1 例、有効 8 例、無効 10 例で有効率は 47.4% であった。細菌学的効果では分離した 21 株中 14 株が消失した。

2. 終了時判定では 17 例が UTI 判定基準に合致し、著効 3 例、有効 8 例、無効 6 例で、有効率は 64.7% であった。細菌学的効果では分離した 19 株中 12 株が消失した。

3. 24 例中副作用と思われた自覚的症状は 1 例も認められなかった。検査所見では 5 日後では好酸球増多が 1 例、終了時では s-GOT、s-GPT の上昇、好酸球増多などが 4 例にみられたが、いずれも一過性と考えられた。

67. 複雑性尿路感染症に対する Ofloxacin 長期投与の安全性について

和志田裕人・阪上 洋・津ヶ谷正行

平尾 憲昭・岩瀬 豊

安城更生病院泌尿器科

今回我々は複雑性尿路感染症患者にオフロキサシンを長期間投与し、薬剤の効果と安全性について検討したので報告する。更生病院泌尿器科の複雑性尿路感染症患者 21 例を対象とし、性別は男性 16 例、女性 5 例であり、年齢は 42 歳から 85 歳まで平均 70 歳であった。内訳は慢性複雑性膀胱炎 19 例、腎盂腎炎 2 例であった。オフロキサシンの投与は 1 日量 600 mg を朝昼夕 3 回に分けて経口投与し、投与期間は 14 日間としその期間は併用薬剤は投与しなかった。有効性の判定は 17 例、安全性の判定は 21 例について行なった。本試験は 14 日間投与後に UTI 薬効評価基準に準じて効果判定を施行し、総合臨床効果では 17 例中著効 7 例 (41%)、有効 4 例 (24%)、無効 6 例 (35%) で総合有効率は 65% であった。また主治医判定では著効 7 例 (41%)、有効 3 例 (18%) で有効率 59% であった。UTI 薬効評価基準に準ずる症例について投与前に尿から分離した菌は計 25 株であり、このうち 19 株に消失を認め消失率は 76% であった。本剤と同系であるキノロンカルボン酸系薬剤が比較的效果が弱いとされているグラム陽性菌 11 株についてみると、MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ から $6.25 \mu\text{g/ml}$ の範囲にあり 10 株が陰性化した。21 例中 1 例に心窩部痛と一過性の GOT 上昇を認めたが投与中止後直ちに回復した。

以上のことからオフロキサシンは安全かつ有用な薬剤であると考えられた。

68. ブ菌感染症とその治療

外科領域における皮膚・軟部組織感染症のブドウ球菌の種類とその治療

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

最近、外科外来において経験した皮膚軟部組織感染症は 109 例であり、その内訳は感染性粉瘤 27 例、皮下膿瘍 25 例、癰 20 例、癰疽 12 例、創感染 6 例、肛門周囲膿瘍、蜂窩織炎各 5 例、外傷・手術創の表在性二次感染 3 例、よう 2 例、毛のう炎、感染性白癬症、感染性毛髪のう腫、化膿性水疱各 1 例である。

起炎菌の種類は検出菌 127 株中、グラム陽性球菌 89

株, グラム陰性桿菌 26 株, 嫌気性菌 11 株および *Candida* 1 株であった。127 株中におけるブドウ球菌の頻度は, *S. aureus* 44 株 (34.6%), *S. epidermidis* 26 株 (20%) であった。

生化学的性状については *S. aureus* に関してはコアグラゼ試験, マンニト分解能, DNase, および protein A の 4 つの検討が同定上有用と考える。

ブドウ球菌 137 株について API STAPH SYSTEM と ID-test SP-18 について検討を行なった。API および ID-test において両者ともコアグラゼ陽性群においては *S. aureus* 57 株, *S. intermedius* 4 株, *S. capitis* 1 株の計 62 株であった。

一応 *S. epidermidis* は API で 41 株, ID-test では 40 株であり, その他の CNS を加えると 75 株が CNS と同定された。

感受性成績については CER, CET, CEZ, CMZ, OFLX が良好の感受性を示し, PC 系では IsoxazolyI 系がその選択剤となる。

69. 外科領域におけるブドウ球菌感染症

岩井重富・高井一光・佐藤 毅
松下兼昭・国松正彦・堀川 明
古畑 久・西川 亨・村 和嘉子
佐藤いづみ・坂部 孝

日本大学医学部第三外科

外科領域におけるブドウ球菌の検出状況と, その問題点および各種化学療法剤に対する感受性について検討を加えた。1977 年から 1983 年までの外科臨床での菌陽性検体 (2,968 検体) からのブ菌の検出状況を, まず検体別にみると, 外来由来膿汁では coagulase 陽性菌が 23.9% に, 陰性菌が 29.3% に検出され, 両者で 50% を超える検出率である。病棟由来膿汁では, coagulase 陽性菌は 9.2%, 陰性菌は 15.3% であった。胆汁, 尿, 腹水の各検体では両者の検出率は低く, 特に coagulase 陽性菌の検出率が低い。IVH 先端の培養では coagulase 陰性菌が 45 検体のうち 22 検体, 約半数に出ているのが特徴的である。また, 外来の膿汁検体からの主要検出菌について検討したが, やはりブ菌が最上位を示していた。次に, 年度を追ってブ菌の検出率をみると, 病棟由来膿汁からの検出率は徐々に増加傾向を示しており, これは coagulase 陽性菌の増加によるものであった。我々の腹部外科での抗生物質の使用状況を調べてみると, 1980 年以後は嫌気性菌を念頭においた薬剤が使用され始め, PIPC, CFX, CMZ が多用されている。これらの薬剤は CET, CEZ のブ菌に対する抗菌力に比較して

多少弱い, このようなことも, 増加傾向の一因ではないかと思われる。次に病棟からの膿汁では coagulase 陽性菌の約 80% が複数菌であり, coagulase 陰性菌では, 約 75% が複数菌として出ている。膿汁中でのブ菌の菌量についても検討を加えた。次に, 臨床分離のブ菌について各種化学療法剤 (PCs, CEPs, AGs その他) に対する感受性を検討したが, NFLX, OFLX は非常に良好な抗菌性を示しており, 今後, この系統の薬剤が多用される場合, どのような変化が起こるか興味あるところである。

70. CAPD 患者の腹膜炎にかんする臨床細菌学的研究

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田基五郎
山路武久・北條敏夫・加地 正伸
宮原 正

東京慈恵会医科大学第 2 内科

目的: 慢性腎不全患者に対する持続的腹膜透析法 (CAPD) の導入は, 患者の社会復帰のうえで大きな福音をもたらしている。しかし, その一方で本療法合併症としての腹膜炎が大きな問題となっている。

今回, CAPD 患者の腹膜炎, 特にブドウ球菌によるその臨床細菌学的検討を行なった。

方法: 1980 年 1 月以降, 当教室で経験した CAPD 患者 38 例中腹膜炎発症 18 例, 32 件を対象に, その発症頻度, 原因菌種, 化学療法成果などについての解析を行なった。

成績: CAPD 患者 38 例は, 腹膜炎発症歴のない 20 例, 1 回のみの発症 8 例, 2 回あるいはそれ以上の発症 10 例に群別され, 18 例に 32 件の腹膜炎の発症をみた。検出菌は表皮ブドウ球菌 (30.8%), 黄色ブドウ球菌 (24.3%) が多く, これらの 2 菌種で約 55% を占めた。その他では大腸菌 (14.3%), 緑膿菌 (12.2%) がこれに次ぎ, 菌検出不能例は 7 件 (21.8%) であった。腹膜炎の治療は, 頻回の透析に加えて, 化学療法を実施した。使用薬剤は PIPC, CBPC, CEZ, GM などが多く, 軽症例の場合には AMPC, CCL などの経口剤で治癒した症例も経験された。化学療法成果は 31 件 (96.9%) において有効であり, 22 件 (71.0%) は化学療法開始 14 日以内に治癒した。腹膜炎由来の表皮ブドウ球菌と他の内科系感染症由来のそれとの化学療法剤感受性の比較では, 両群間の感受性パターンには大きな差を認めなかったものの, 100 $\mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上の高度耐性を示したのは, すべて腹膜炎由来株であった。

結論: CAPD 療法実施中に腹膜炎を発症した症例の

多くはブドウ球菌によるものであり、安易な操作は皮膚常在菌による腹膜炎発症の重大な誘因となる。腹膜炎の発症は、CAPD の透析効率をも左右することから、透析操作および腹膜炎発症時の化学療法には一層の慎重さが要求される。

71. 黄色ブ菌の薬剤感受性測定と Phage 型別率の年次的な推移の検討

小坂 諭*・青木義雄**・堀 誠

国立小児病院

* 現 国立横須賀病院

** 現 昭和医療技術専門学校

我々は、小児の臨床材料より起炎菌として分離された、黄色ブ菌各年次 100 株について、薬剤感受性パターン (1979~84 年)、Phage 型別率 (1968~84 年) などの年次的な推移の検討を行なった。

供試薬剤：Cephem 10 剤 (CEZ, CET, CMZ, CFX, CTM, CTX, CCL, CPZ, CMX, LMOX), PCs 4 剤 (PCG, ABPC, MCIPC, PIPC), AGs 4 剤 (GM, DKB, AMK, ASTM), その他 3 剤 (MINO, EM, CP)。

実験方法：1) MIC 測定。寒天平板希釈法により、日本治療法標準法に従った。2) Phage 型別。国際ブ菌 Phage 型別委員会設定の、ブ菌型別用 Phage-set を用いた。

実験結果：1) 感受性パターンの推移。a) Cephem 系 10 剤。第 1 世代の CEZ, CET は低濃度側の分布が多く良好な MIC 分布を示している。第 2 世代は CMZ に良い抗菌力がみられた。高耐性株の分布は CFX に高い。第 3 世代の各剤は、CMX の高耐性株の分布が 30% で比較的良い抗菌力であるが、他の薬剤には 40~50% の高耐性株の分布がみられ、第 3 世代は全般的に黄色ブ菌に対する抗菌活性は弱い。経口薬第 1 世代の CCL は、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高耐性株の分布が 60% と高い。b) PCs 4 剤。MCIPC の抗菌力は優れている。各薬剤ともに各年次、類似しており PCG, ABPC の MIC の形は多峰性である。高耐性株の分布は PIPC に 65% と多く、PCG, ABPC にも少数増がある。c) AGs 4 剤。GM, DKB の高耐性株の分布は、減少傾向があるものの相変らず多く、本年供試した新薬 ASTM も同様である。AMK は 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上高耐性株の増加がある。d) その他 3 剤。MINO の抗菌力が強く、本年の分離株は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下である。EM, CP は各年次有意の差がない。

2) MIC 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上耐性株の入院、通院患者別分布

率。耐性株の分布は MINO を除き、殆どの薬剤にみられ、その分布率は通院株に比較して入院株に高率な分布である。

3) 交叉耐性の分布率。2~5 剤では通院株に、6 剤以上多剤耐性株は入院株に多い。

4) Phage 型別率。17 年間における型別率は、1968 年は I 群が多く、69 年以降 80 年までは 4 年を周期として III 群、I 群が交互に高い型別率を呈していたが、81 年のみ再び I 群となり、82 年より本年まで III 群が続いている。

72. 皮膚黄色ブドウ球菌感染症における Minocycline の有用性について

菅 野 治 重

千葉大学検査部

藤 田 優

千葉大学皮膚科

富 岡 容 子

国立国府台病院皮膚科

千見寺 ひろみ

国立千葉病院皮膚科

岩 津 都 希 雄

成田赤十字病院皮膚科

守 田 英 治

国立習志野病院皮膚科

目的：黄色ブドウ球菌皮膚感染症に対する Minocycline (MINO) の臨床効果を、分離菌の感受性成績と相関させて検討した。

方法：前記 5 病院の皮膚科において、昭和 58 年 8 月より昭和 59 年 3 月の間に、軽症から中等症の黄色ブドウ球菌皮膚感染症 30 例に対し、原則として MINO 200 mg/日 (100 mg $\times$ 2 回) を経口投与し、7 日目に臨床効果を判定した。患者より初回に分離した黄色ブドウ球菌 26 株については、coagulase 型別、 β -lactamase 産生能、各種抗生剤に対する MIC, MBC を微量液体希釈法により測定した。12 例については MINO 投与 7 日目に MINO の血清中濃度を測定した。

成績：臨床効果の解析可能な症例は 17 例で、病名は癰 8 例、癰腫症 5 例、毛のう炎 2 例、膿皮症、よう各 1 例で、外来患者 15 例、入院患者 2 例であった。臨床効果の判定は幹事会で行ない、全体として、著効 9 例、有効 5 例、やや有効 3 例で、有効以上 82.4% であった。副作用は MINO 投与 22 例中 4 例に消化器症状がみら

れた。分離黄色ブドウ球菌 26 株の性状は、coagulase 型はⅣ型 19 株、Ⅶ型 3 株、Ⅱ型 2 株、Ⅲ、Ⅴ型各 1 株で、 β -lactamase 産生能は 19 株 (73.1%) にみられ、cephem 耐性株も 8 株 (30.1%) 検出された。MINO に対する MIC は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下と $0.8 \mu\text{g/ml}$ の二峰性分布を示し、 $0.8 \mu\text{g/ml}$ の株はすべて cephem 耐性株であり、48 時間培養で MIC が $1.6 \sim 3.2 \mu\text{g/ml}$ に上昇した。この傾向は MBC でも同様で、また Oxacillin、経口 cephem 剤でもみられた。分離菌の MIC と臨床効果の相関は、MIC $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下の 11 例では有効以上 90.9% であったが、 $0.8 \mu\text{g/ml}$ の 6 例では有効以上 66.7% と低下していた。

考察：黄色ブドウ球菌皮膚感染症に MINO は 82.4% の有効以上の成績を示した。しかし cephem 耐性株には $0.8 \mu\text{g/ml}$ と比較的高い MIC を示し、有効率も低下した。MIC $0.2 \mu\text{g/ml}$ と $0.8 \mu\text{g/ml}$ の間に一つの感受性基準を設定する必要があると思われた。

73. 血液由来コアグラゼ陰性ブドウ球菌の薬剤感受性について

嶋山泰文・保科定頼・黒坂公生

東京慈恵会医科大学臨床検査医学教室

われわれは、血液培養にて検出されたコアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) の薬剤感受性を調べた。被検菌は当院中検にて分離された 84 株を対象とした。薬剤感受性は PCG, DMPPC, MCIPC, ABPC, CER, CEX, CEZ, CCL, CMZ, CTM, CXD, CPZ, CTX, CZX, LMOX, CP, KM, AMK, GM, TOB, DKB, TC, MINO, LCM, FOM, NFLX の 26 薬剤について MIC を測定した。その結果、CER, CTM, MINO, NFLX に対しては 84 株すべてが感受性株であった。これらの薬剤の MIC₁₀₀ は CER: $1.56 \mu\text{g/ml}$, CTM: $6.25 \mu\text{g/ml}$, MINO: $1.56 \mu\text{g/ml}$, NFLX: $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。個々の株についてみると、26 薬剤すべてに対して感受性の株が 5 株みられ、また 20 薬剤に対して耐性の株が 1 株みられた。各薬剤に対する耐性株の状況は、PCs では PCG と ABPC は二峰性の分布を示し $\geq 0.2 \mu\text{g/ml}$ の株がともに 71 株、DMPPC と MCIPC に対しては $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ が 16 株、6 株みられた。PCG, ABPC に対しては耐性傾向で、DMPPC, MCIPC に対しては感受性傾向であった。CEPs では 11 薬剤すべて $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を耐性とする、第 1 世代の CEX で 52 株、CEZ で 4 株、第 2 世代の CXD で 40 株、CCL で 27 株、CMZ で 16 株、第 3 世代の LMOX で 66 株、CZX で 48 株、CTX で 11 株、CPZ で 4 株の耐性株が

みられた。第 1, 第 2 世代では CEX, CCL, CXD 以外は感受性で、第 3 世代では CPZ, CTX 以外は耐性であった。AGs は各薬剤ともに二峰性を示し、耐性株は KM $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ 55 株, AMK $\geq 1.56 \mu\text{g/ml}$ 53 株, GM $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$ 41 株, TOB $\geq 1.56 \mu\text{g/ml}$ 55 株, DKB $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$ 41 株であった。これらの株の耐性パターンは KM・GM・AMK・TOB・DKB 39 株, KM・GM・TOB・DKB 2 株, KM・AMK・TOB 13 株, KM・TOB 1 株, AMK 1 株の 5 型に分れた。一方、われわれが行なった健常皮膚由来 CNS の CEX, CXD, GM, MINO に対する感受性成績は耐性菌がほとんどみられないという結果であった。このことから血液由来 CNS で多くの薬剤に耐性を示す株は迷入ではなく真の血液由来の原因菌であろうという可能性が考えられた。

74. Methicillin 耐性ブドウ球菌に対する Vancomycin と Rifampicin または Cloxacillin との併用効果

高橋公毅・菅野治重

千葉大学検査部

陳 瑞 明

千葉大学肺病施設内科

目的：VCM はメチシリン耐性ブドウ球菌 (以下 MRSA) に有効な薬剤である。VCM は腎毒性が強く大量投与はむずかしい。微量で抗菌力を増強させるためには他の薬剤との併用が期待される。今回、MRSA に有効な RFP または MCIPC との併用効果を検討した。

実験方法と材料 (1) 供試菌株：臨床材料から分離した MRSA (MIC $> 4 \mu\text{g/ml}$) 69 株を用いた。

(2) MRSA 69 株に対する *in vitro* での併用効果の検討：VCM と RFP または MCIPC の MIC 測定および *in vitro* での併用効果は Mueller-Hinton broth を用い微量液体希釈法により検討した。VCM と MCIPC または RFP の種々の濃度の組み合わせのプレートを作製しておき、一夜培養菌を滅菌水で 10 倍に希釈し、最終菌量が約 $5 \times 10^5 \text{ CFU/ml}$ になるように、抗生剤含有培地に接種し、 37°C , 24 時間培養後菌発育のみられぬ抗生剤の最小濃度の組み合わせ点を求めた。併用効果の強さは FIC index で表わした。

(3) 併用による殺菌効果 VCM と RFP または MCIPC との併用による殺菌効果をブ菌 No. 53 株と No. 63 株を用いて経時的に検討した。

実験成績：69 株の MRSA の MIC 分布は VCM に対し $0.5 \sim 2 \mu\text{g/ml}$, MCIPC に対し $0.25 \sim 8 \mu\text{g/ml}$, RFP に対し $0.008 \mu\text{g/ml}$ であった。VCM と RFP の併

用効果をみてみると、69 株中相加作用は 21.7%，不関 75.3%，拮抗作用 2.8% にみられ、VCM と MCIPC の組み合わせでは、相乗作用 14.4%，部分相乗作用 63.7%，相加作用 15.9%，不関 5.7% にみられた。VCM と MCIPC の併用によるブ菌 53 株に対する殺菌効果は、不関を示し、No. 63 株に対しては相乗効果を示し FIC index との間に相関が認められた。VCM と RFP の組み合わせを No. 53 株に作用させた場合 VCM, RFP 単独よりも効果は弱く拮抗作用を示し、No. 63 株の場合は VCM, RFP 単独よりもわずかであるが優れていた。

まとめ：FIC index および殺菌効果から検討した結果、VCM と MCIPC の併用の方が、VCM と RFP の併用よりも優れており、重症な MRSA 感染症に対する臨床的有用性がうかがわれた。

76. セフェム耐性黄色ブドウ球菌に対するセファマンドールの抗菌力

小松良英・永田 弘・西川 徹
熊谷光千江・村上和久・土肥正善
塩野義製薬研究所

最近増加の傾向にあるセフェム耐性黄色ブドウ球菌に対する Cefamandole (CMD) の抗菌力を知る目的で、臨床材料由来の Cefazolin (CEZ) 耐性の黄色ブドウ球菌の CMD に対する感受性を本学会標準法に準じて測定し対照薬と比較した。その結果、 10^6 CFU/ml の菌液 1 白金耳を接種したときの CMD の幾何平均 MIC は 8.9 μ g/ml であった。この値は Cephaloridine (CER) よりやや大きく、Cefmetazole (CMZ) と等しく、Cephalthin (CET) の半分であった。また、Cefoxitin (CFX), CEZ, Latamoxef, Cefotiam (CTM), Cefotaxime (CTX), Cefoperazone, Piperacillin などよりはるかに小さかった。接種菌量を 100 倍に増した場合もこの傾向は変らなかった。菌濃度 10^6 CFU/ml の耐性菌液に CMD を 37°C で 24 時間作用させたときの平均 MBC は 9.8 μ g/ml で平均 MIC と近似していた。この値は CER とほぼ同等、CET の 1/2, CMZ, CFX, Methicillin などの 1/3~1/4, CEZ の 1/6, CTX の 1/9 であった。耐性株の産生する β -lactamase に CMD は CER の 10 倍以上の安定性を有していた。したがって、調べた薬剤の中で CMD は CER に次ぐ抗菌力を有していると考えられる。CER と比べると生育阻止力ではやや劣る反面殺菌力では同等で β -lactamase に対する安定性ではまさっていた。CMZ と比べると生育阻止力は同等だが殺菌力は約 3 倍強く、CET と比べると生育阻止力、殺菌力ともに約 2 倍程強いと考えられる。これ以外の対

照薬としては CMD がはるかに優れた成績を示した。

77. 臨床材料より分離されたセフェム耐性黄色ブドウ球菌の各抗生剤感受性、phage 型および β -lactamase 活性について (第 3 報)

豊永義清・杉田守正・黒須義宇
東京慈恵会医科大学小児科

保科定額・黒坂公生
東京慈恵会医科大学臨床検査医学教室

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

堀 誠

国立小児病院

目的：セフェム耐性黄色ブドウ球菌の推移は常に注目していく必要があり、我々は、1981 年 1 月より検討を加え、既に 2 回、本学会で発表を行なった。今年度 (1984. 1~8 月) の株についても、各抗生剤の MIC, phage 型、および β -lactamase 活性について検討したので報告した。

方法：慈恵医大小児科および関連施設の小児科領域の臨床材料より分離した黄色ブ菌 879 株を用いた。全株について 3 濃度 Disk 法により、CEZ 低感受性株 (Disk-) を選び、それらの株に対して化療標準法に従い MIC を測定した。薬剤：CEX, CET, CEZ, CMZ, CTM, MCIPC, GM, MINO. phage は原液より 1 RTD の力価に調整して型別の検索を行なった。 β -lactamase 活性は培養菌体より補酵素を抽出し基質 PCG を用い UV 法で測定した。

結果および考察：3 濃度 Disk 法で、CEZ 低感受性株と判断したものは 879 株中 80 株 (9.1%) で、前々回 (7.6%) をやや上回り、前回と同じであった。それらの株に対する各抗生剤の MIC 分布も臨床問題となるような株の出現には変化はなく、CMZ が比較的、抗菌力がよく、MIC₉₀ は 12.5 μ g/ml で、CET の 2.5 μ g/ml を上回った。MINO は、すべて 6.25 μ g/ml 以下で、MIC ピークは、0.39~0.78 μ g/ml を示していた。phage 型別は、型別不能群が多く、次いでⅢ群であったが、今年度の特徴としては、2 株を除き型が判明したのはⅢ群だけであった。CMZ の MIC が 12.5 μ g/ml をこえるものは 17 株 21.3% で、そのうち 11 株がⅢ群であり、従来第 3 病院由来株が大部分を示していたが、今年度は多施設由来と変化していた。また、phage pattern も 77

を含むものが多かった。また、 β -lactamase 活性と、MIC とは相関はしなかった。

79. メチシリン・セフェム耐性のブドウ球菌において β -lactam によって誘導される PBP について

生方公子・山下直子

松下真理・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

目的：私達は本年春の日本化学療法学会総会において、メチシリン・セフェム耐性のブドウ球菌 (MCRS) においてのみ誘導のみられる penicillin binding protein (PBP) の存在を報告した。その際、この蛋白の分子量が PBP 2 とほぼ同じであることから、それが PBP 2' であるのか、あるいは横田らの指摘している PBP 2' であるのかの判別は、現在困難であることも合わせて報告した。今回は、それらについてさらに解析し、またその PBP を誘導するための至適温度と、inducer として用いる β -lactam 剤の至適濃度についても検討したので報告する。

方法：実験には、臨床分離の MCRS と、それらからメチシリン・セフェム耐性 (MCR) を脱落させた菌株、および PCase plasmid を脱落させた菌株とを使用した。PBP の解析には、 $[^{14}\text{C}]$ benzyl penicillin を使用した。至適温度は 32°C, 37°C, および 42°C で被験菌を培養して検討を行なった。また、inducer としての β -lactam 剤の至適濃度は、MCIPC, CEZ, CZX のそれぞれについて検索した。なお、PBP の解析に際して、PCase を産生する菌株には、inducer によって PCase も同時に誘導されることから、その活性を阻止するために、Clavulanic acid (CVA) を用いた。

結果と考察：PCase inhibitor として用いた CVA は、PBP 2 に特異的に結合しやすく、比較的容易に PBP 2 を飽和することができる。MCRS の非誘導時と誘導時における PBP の解析には、あらかじめ前処理する CVA の濃度が重要である。非誘導時の親株でも、CVA を添加しないと横田らの述べた PBP 2' は検出し難く、株によって違いはあるが CVA 0.1~1.0 $\mu\text{g/ml}$ の前処理によって PBP 2' の存在が明らかにされた。この条件を出発点として、誘導時の MCRS における PBP を検索すると、増量した蛋白に相当する PBP は、PBP 2' の位置に相当して見出すことができた。一方、PCase plasmid を脱落させ、MCR が残っている菌株で、この PBP が構成的な産生状態になっているものも、PBP 2' の位置にあることが認められた。また、この PBP の誘導には、

32°C の培養が適しており、温度を上昇させるに従ってその産生量が低下すること、また、この PBP を誘導するための inducer の至適濃度は、用いる薬剤の種類や誘導を受ける菌種によっても異なることが判明した。

80. 臨床分離セフェム系抗生剤耐性ブドウ球菌の薬剤感受性

新井俊彦

慶応義塾大学医学部微生物学教室

近年増加しているセフェム系抗生剤耐性ブドウ球菌、特に報告の少ない表皮ブドウ球菌に対して第一次選択剤として使用可能な薬剤を見出すために、黄色ブドウ球菌と対比しながら、ペニシリン系およびセフェム系抗生剤の各世代を代表する薬剤と、作用機作の異なる広域抗菌剤から採用されているものを一つずつ選んで MIC を求めた。使用薬剤は、AMK, MINO, CP, EM, ABPC, PIPC, CEZ, CMZ, LMOX および Sulfamonomethoxine である。

表皮ブドウ球菌も黄色ブドウ球菌と同じ薬剤感受性傾向を示すことがわかった。MIC が最も低いのは MINO で耐性菌もなかった。EM の MIC も低い株がみられたが、半数以上は耐性菌であった。AMK およびサルファ剤も MIC から治療剤として使用可能と思われる株もあったが、やや MIC が高く、また耐性株も多かった。したがって、これらの薬剤は感受性試験後でなければ治療剤として選択するには問題がある。CP およびベータラクタム剤で治療可能な菌株は、耐性菌を選んであるので、ほとんど無かった。現在のところ、薬剤感受性試験無しに使用できるブドウ球菌感染症治療の第一次選択剤は MINO しかなく、感受性試験をして感受性であれば使用できるのはベータラクタム剤を除いては EM および AMK であろう。

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

—第4報—

高橋孝行・杉浦英五郎・田浦勇二

神奈川県衛生看護専門学校付属病院中検

城 宏 輔

同 小児科

松 本文 夫

同 内科

私達はすでに MIC 以下の濃度での抗菌剤の細菌に対

する影響を検討する目的で Sub-MIC における細菌の生物学的性状に及ぼす影響、ならびに Sub-MIC 濃度の抗菌剤で処理した細菌のヒト好中球による食食性について検討してきた。今回これらの作用に関し中等度感受性および耐性菌を用い検討を重ねたので統報として報告する。

材料および方法：1) 被検菌株は、中等度耐性菌 No. 1 株、および耐性菌 No. 116 株を使用した。

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

3) 生物学的活性の検討：1/4 MIC 濃度の薬剤を含む滅菌生食水に被検菌を 10^6-7 cells/ml となるよう懸濁し、API 20 E にて 37°C 18 時間培養後糖利用能を検討した。また経時的に生菌数の測定も行なった。

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

結果：CMZ, AC-1370 は Sub-MIC の濃度で中等度耐性菌および耐性菌ともに SOR, RHA, の利用能低下させた。また経時的に生菌数を測定すると MPC, ABPC, および CPZ において増殖が認められたが、CMZ, AC-1370 では生菌数の減少が認められた。Sub-MIC 濃度の抗菌剤で処理した被検菌に対する成人ヒト好中球の食菌性は CMZ, AC-1370 で易食食性傾向が認められ、ABPC, MPC および CPZ では逆に抑制傾向が認められた。この所見は耐性菌でも観察されたが、若干低下の傾向が認められた。またルミノール法で chemiluminescence (CL) を検討した成績では食菌能と同様の傾向を示し、特に CMZ において CL の増強が認められ、好中球による殺菌も受けやすくなっていることを示した。

考察ならびに結語：以上により、Sub-MIC 濃度下での *E. coli* の sorbitol 利用能の抑制は、*E. coli* の増殖抑制によるものと考えられ、かつヒト好中球による易食菌性の亢進との間にも相関性のある可能性が示唆されたが、また薬剤の Sub-MIC 濃度における作用は、中等度耐性菌のみならず耐性菌に対しても発現することが推察された。

91. 加齢マウスの感染に対する生体防御機能の低下と抗生剤治療効果の相関について (第 1 報)

横田好子・若井芳美・松本 哲

横見寿子・峯 靖弘

藤沢薬品工業中央研究所

病原菌に対する宿主の易感染化および難治化は免疫抑制剤などの処置によって引き起こされるばかりでなく、老化においても起こりうることは老人の死亡率の約 70% が感染性疾患によるという臨床報告例からも明らかである。その主要疾患は肺炎であると報告されているが、実験的にそれを証明した報告はまだない。我々は ICR の 60 w を加齢マウス (平均寿命 75 w) とし、4 w マウスを対照に実験感染に対する易感染化および生体防御機構を検討した。

K. pneumoniae を iv, ip および aerosol 噴霧のルートで攻撃した結果、iv および ip 攻撃は両群間に差がなかったが、aerosol による呼吸器感染に対し 60 w は著しく防御能が低下した。この呼吸器感染モデルを用いた CZX の殺菌効果は明らかに 60 w が悪かった。また ED₅₀ 値においても CZX および CPZ とも低下することを確認した。これらの原因について食細胞の機能の面より検討した結果、腹腔中の PMN および Mφ の食食および殺菌活性がやや低下傾向にあるものの顕著ではなく、細網内皮系機能も正常であったことが全身感染系に差異を認めなかった原因と考える。一方、呼吸器感染に対する防御能が著しく低下した現象については肺胞 Mφ の酸素依存性の殺菌活性が有意に低下していたことが挙げられる。しかし、この機能の低下のみで易感染化を説明づけることは困難と考え、さらに詳細な検討が必要である。

94. 抗菌剤による白血球 ATP の変化

太田信隆・大見嘉郎・大田原佳久

鈴木和雄・田島 惇・阿 曾 佳 郎

浜松医科大学泌尿器科

目的：抗菌剤の生体内効果は、試験管の抗菌力に加え、種々の要因が組み合わされ、成り立っている。今回我々は多核白血球内 ATP 濃度が抗菌剤との接触により、どのような変化を示すのか検討を行なった。

材料および方法：正常人末梢血より多核白血球を Ficoll-Paque により分離し、Eagle MEM 溶液により 5×10^5 /ml に調整した。抗菌剤として ABPC, CBPC, GM, AMK, AC-1370, CPZ を 0.02, 0.2, 2.0, 20,

200, 2,000 $\mu\text{g/ml}$ に調整。多核球浮遊液および抗菌剤溶液を等量ずつ、37°C, 30 分間接触させ、洗浄した。細胞の ATP 濃度は Analytical Luminescence Laboratory, Inc. の試薬を使用した。細胞浮遊液 100 μl を、ATP 放出剤である extralight 100 μl と混和後、luciferin-luciferase 溶液と反応させ、その発光度を測定した。測定は lumicounter 1000 を用いた。

結果：多核球内 ATP 濃度は、平均 20.5 $\text{ng}/10^5 \text{ cell}$ であり、各薬剤濃度が 0.01 $\mu\text{g/ml}$ のときには、薬剤との接触による影響はみられなかった。CPZ, AC-1370 の濃度を 10 $\mu\text{g/ml}$ とすると多核球内 ATP 濃度はそれぞれ 15.2 $\text{ng}/10^5 \text{ cell}$, 10.6 $\text{ng}/10^5 \text{ cell}$ と低下した。ABPC, CBPC, GM, AMK との接触では、多核球内 ATP 濃度は変化を認めなかった。

95. アミノ糖抗生剤とマクロファージの協力的殺菌作用について (第3報)

清田 浩・町田豊平・小野寺昭一

岸本幸一・鈴木博雄・後藤 博一

東京慈恵会医科大学泌尿器科

横 田 健

順天堂大学医学部細菌学

目的：アミノ糖抗生剤の生体内効果を知るために、*in vitro* でアミノ糖抗生剤とマクロファージの協力的殺菌作用を検討した。

方法：マウス腹腔マクロファージを一夜培養し、マウス L 細胞 conditioned medium で活性化したのち Sub-MIC のアミノ糖抗生剤存在下および非存在下でマクロファージの食食・殺菌状態を顕微鏡で観察した。菌種は大腸菌 NIHJ JC-2, 緑膿菌 18s および黄色ブドウ球菌 209p の3種を使用し、アミノ糖抗生剤は、GM, AMK, DKB, SISO, NTL の5剤について検討した。

結果：マクロファージは低濃度の各薬剤存在下で大腸菌および黄色ブドウ球菌を良く食食・殺菌したが、緑膿菌に対してマクロファージはその処理に、1 MIC あるいはそれ以上の薬剤を必要とした。

考察：これらの結果は、われわれが昨年の本学会で報告したセフェム系抗生剤とマクロファージの協力的殺菌作用と類似しており、好中球機能の低下した宿主における緑膿菌感染症の治療には、大腸菌あるいは黄色ブドウ球菌感染症より多量のアミノ糖抗生剤を必要とすることが示唆された。

98. 非淋菌性尿道炎の検討

第4報 クラミジア性尿道炎に対する Minocycline による臨床的検討

斎藤 功・寺田洋子

東京共済病院泌尿器科

横沢光博・小野一徳

同 臨床検査科

クラミジア性尿道炎 (C-NGU) に対する Minocycline (MINO) の臨床効果を、非クラミジア性尿道炎 (non-NGU) と比較検討した。

対象は当科外来を受診した尿道炎患者のうち MINO による治療を受けた 18~50 歳までの 56 例で、このうち 26 例は C-NGU である。クラミジアの同定は cycloheximide 処理の McCoy cell を用い組織培養後、Giemsa 染色、暗視野および明視野にて封入体を観察した。

MINO の投与方法は 1 日 100 mg~200 mg を 7~14 日間投与し、他剤の併用はされた。

効果判定はクラミジアの消失を第一とし、尿道分泌物、smear 中の多核白血球、膿尿から著効：クラミジアの消失と臨床症状がすべて消失したもの。有効：クラミジアの消失はしたが臨床症状が改善あるいは残存するもの。無効：クラミジアの消失が得られなかったもの。

臨床成績：C-NGU 26 例の細菌学的効果は 1 例 (3.8%) を除きすべて陰性化した。

臨床症状に対する総合的效果は、C-NGU 26 例中、著効 19 例、有効 6 例の 25 例 (96.2%) が有効であり、non-NGU の場合は 30 例中、著効 22 例、有効 4 例の 26 例 (86.7%) が有効であった。なお両者の間で有効率の有意の差は認められなかった (Wilcoxon's rank-sum test: $Z = -1.801$, $P = .857089$)。

なお副作用として 56 例中 3 例 (5.4%) にめまい、ふらつき感を訴えたものがあるが、いずれも特に処置なく改善している。

以上から尿道炎、特に C-NGU に対し、MINO の治療は 1 日 100~200 mg の使用で有効であるが投与期間については 1 週より 2 週投与がより効果がみられた。しかし薬剤の性質上、第一選択剤としての乱用は耐性菌、副作用の面から問題があり、使用にあたっては少なくとも尿道分泌物中の smear 標本で細菌が認められない、いわゆるクラミジアを疑う症例か、あるいは他剤無効例に使用すべきであると考えらる。

105. 産婦人科領域における AC-1370 の基礎的研究

AC-1370 産婦人科研究会

(代表: 順天堂大学産婦人科,
江東病院産婦人科 松田静治)

高瀬善次郎・白藤博子

川崎医科大学産婦人科

清水哲也・牟禮一秀

山下幸紀・千石一雄

旭川医科大学産婦人科

一戸喜兵衛・櫻本則宏・佐藤春美

大久保仁・牧野田知・関敏雄

岡田雄一・椎名美博・沓沢武

北海道大学産婦人科

岩崎寛和・臼杵 愼

斎藤正博・宮川創平

筑波大学産科婦人科

高見澤裕吉・石川てる代・岡島祐子

松井英雄・藤縄和代

千葉大学産婦人科

松田静治・柏倉 高

順天堂大学産婦人科, 江東病院産婦人科

蜂屋祥一・小幡 功・劉 福勝

今川信行・落合和彦・小池清彦

森本 紀

東京慈恵会医科大学産婦人科

張 南薫・福永完吾・国井勝昭

昭和大学産婦人科

林 茂・中村英世

中村 淳・岩田嘉行

川崎市立川崎病院産婦人科

水口弘司・五来逸雄・植村次雄

横浜市立大学産婦人科

長谷川幸雄・二宮敬宇

多治見市民病院産婦人科

野田克巳・伊藤邦彦・松波和寿

早崎源基・馬場義孝・近藤英明

岐阜大学産婦人科

桑原惣隆・高林晴夫・畠田哲夫

加藤彰雄・井浦俊彦・矢吹俊彦

友田 明・村田孝一

金沢医科大学産婦人科

岡田弘二・山元貴雄・保田仁介

富岡 恵・金尾昌明

京都府立医科大学産婦人科

須川 佑・志村研太郎

梅咲直彦・山片 重房

大阪市立大学産科婦人科

野田起一郎・堀井高久・北村幸太郎

池田正典・塩田 充・手島研作

近畿大学産科婦人科

関場 香・石井良夫・金重恵美子

谷村豊海・林 裕治・片山竣介

福本 悟・早瀬良二・早田 幸司

岡山大学産婦人科

白川光一・山本和喜

内田克彦・江口冬樹

福岡大学産婦人科

小林 裕・春田恒和

神戸市立中央市民病院小児科

目的: AC-1370 1g を静注または点滴静注して婦人性器各組織および骨盤死腔浸出液中への移行を検討した。

方法: 単純子宮全摘除術を施行する患者に術前, 本剤 1g を静注または 1 時間点滴静注を行ない, 肘静脈血, 子宮動脈血, 子宮内臓, 子宮筋層, 子宮頸部, 子宮腔部, 卵巣および卵管の薬剤濃度を測定した。また, 広汎子宮全摘除術を施行した患者に術後, 本剤 1g を静注または 1 時間点滴静注し, 投与後経時的に骨盤死腔浸出液と肘静脈血を採取し, 薬剤濃度を測定した。濃度測定は *P. mirabilis* 4, *E. coli* 7473 または *K. pneumoniae* IF0 3317 を検定菌とする薄層ディスク法にて実施し, 薬動力学的解析は, two compartment model で行なった。

結果: 静注時の肘静脈, 子宮動脈血清中濃度は同様な推移を示し, 半減期は 2.01, 1.89 hr であった。各性器組織内最高濃度 (C_{max}) およびそれに達するまでの時間 (T_{max}) は 32.1~73.0 $\mu\text{g/g}$, 16.2~41.6 min であり, また点滴静注時の C_{max} , T_{max} は 33.2~45.5 $\mu\text{g/g}$, 76.6~86.2 min と高く, 速やかに移行した。さらに, 骨盤死腔浸出液の C_{max} は静注で 45.0 $\mu\text{g/ml}$, 点滴静注で 27.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pro-*

teus spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. および *S. intermedius* に対する MIC₅₀ は 9.47, 5.44, 12.5, 3.59, 9.47 および 1.88 $\mu\text{g/ml}$ で, MIC₉₀ は 2.38, 3.13, 1.97, 0.96, 6.25 および 1.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。性器各組織内濃度の MIC₅₀ に対する接触時間は静注時で, *E. coli* 3.89~4.65 hr, *K. pneumoniae* 5.65~6.33 hr, *Peptococcus* spp. 6.74~7.49 hr, 点滴静注時では 3.41~4.63 hr, 5.43~6.65 hr, 7.01~8.37 hr であった。

考察: 本剤の婦人性器各組織および骨盤死腔浸出液への移行は, 高濃度で速やかにかつ持続的であった。

106. 産婦人科領域における AC-1370 の臨床的研究

AC-1370 産婦人科研究会

(代表: 順天堂大学産婦人科,

江東病院産婦人科 松田静治)

松田静治・柏倉 高

順天堂大学産婦人科, 江東病院産婦人科

清水哲也・牟禮一秀

山下幸紀・千石一雄

旭川医科大学産婦人科

真木正博・村田 誠・小川英式

秋田大学産婦人科

千村哲朗・森崎伸之・井上公俊

山形大学産婦人科

鈴木雅洲・岡村州博・中嶋正明

永井 宏・古賀詔子・赤間二郎

東北大学産婦人科

岩崎寛和・臼杵 愼

斎藤正博・宮川創平

筑波大学産科婦人科

高見澤裕吉・石川てる代・岡島祐子

松井英雄・藤縄和代

千葉大学産婦人科

早川篤正・鈴木純一・近藤泰正

日本大学産婦人科

小林拓郎・丸本百合子

己斐澄子・貝原 学

東京大学分院産婦人科

田村昭蔵

慶応義塾大学産婦人科

我妻 堯・加来隆一・香山永樹

国立病院医療センター産婦人科

蜂屋祥一・小幡 功・劉 福勝

今川信行・落合和彦・小池清彦

森本 紀

東京慈恵会医科大学産婦人科

張 南薫・福永完吾・国井勝昭

昭和大学産婦人科

林 茂・中村英世

中村 淳・岩田嘉行

川崎市立川崎病院産婦人科

水口弘司・五来逸雄・植村次雄

横浜市立大学産婦人科

長谷川幸生・二宮敬宇

多治見市民病院産婦人科

野口克巳・伊藤邦彦・松波和寿

早崎源基・馬場義孝・近藤英明

岐阜大学産婦人科

館 野 政 也

富山県立中央病院産婦人科

桑原惣隆・高林晴夫・冨田哲夫

加藤彰雄・井浦俊彦・矢吹俊彦

友田 明・村田孝一

金沢医科大学産婦人科

岡田弘二・山元貴雄・保田仁介

富岡 恵・金尾昌明

京都府立医科大学産婦人科

須川 信・志村研太郎

梅咲直彦・山片 重 房

大阪市立大学産科婦人科

郡 田 義 光

大阪赤十字病院産婦人科

野田起一郎・堀井高久・北村幸太郎

池田正典・塩田 充・手島 研作

近畿大学産科婦人科

関場 香・石井良夫・金重恵美子

谷村豊海・林 裕治・片山 竣 介

福本 悟・早瀬良二・早田 幸 司

岡山大学産婦人科

高瀬 淳次郎・白藤 博子

川崎医科大学産婦人科

藤原 篤・田中 慎一郎・野村 一志

赤木 武文・木 阪 義 憲・古部 武

広島大学産科婦人科

白川 光一・山本 和喜

内田 克彦・江口 冬樹

福岡大学産婦人科

加藤 俊・杉山 徹・宮原 研一

久留米大学産婦人科

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター研究部

目的：産婦人科領域における AC-1370 の有効性、および安全性を評価する目的で、全国 29 施設の協力を得て、本剤の臨床効果、細菌学的効果ならびに副作用を検討し、併せて臨床分離株に対する MIC を測定した。

対象および方法：総投与症例数 181 例のうち、一部除外例を除く 113 例について臨床効果の検討を行なった。対象疾患は子宮内感染、骨盤内感染、子宮付属器炎、外性器感染などで、1 日 2.0 g～4.0 g を点滴静注または静注し、臨床効果と細菌学的効果を検討した。副作用の集計は、投与症例全例を対象として症状および臨床検査について行なった。また、MIC は日本化学療法学会標準法に従い測定した。

結果：臨床効果は 113 例中有効 97 例、無効 16 例で有効率は 85.8% であった。疾患別有効率は、子宮内感染 89.4% (42/47)、骨盤内感染 84.2% (16/19)、子宮付属器炎 76.2% (16/21)、外性器感染 93.3% (14/15)、術創感染等 81.8% (9/11) である。分離菌別臨床効果では、グラム陽性菌単独感染で 87.5%、グラム陰性菌単独で 100%、嫌気性菌単独で 88.9% の有効率であり、混合感染症例に対しても 90.0% の効果が認められた。また、菌の消失は 76 例中グラム陽性菌 25 株、グラム陰性菌 26 株、嫌気性菌 39 株のうちそれぞれ 84.0、88.5、97.4% の消失率を示した。副作用は 5 例に発疹等がみられたほか、臨床検査値異常も 3 例に観察されたが、投与中止または終了後正常に復した。以上の結果、本剤は産婦人科領域の感染症に対しかなり良い臨床効果が得られ、副作用、臨床検査値異常においても他のセフェム系抗生剤と同程度である。細菌学的効果においてもグラム陽性、陰性菌および嫌気性菌にも奏効することから、本領域のように起炎菌が多岐にわたる疾患に対し本剤は有用な薬剤の一つと考えられる。

107. Sulbactam/Cefoperazone の小児科領域における基礎的、臨床的検討

Sulbactam/Cefoperazone 小児科領域研究会
(会長 藤井良知)

藤井良知・目黒英典・益子 仁

有益 修・田島 剛・野中千鶴

帝京大学小児科

永松一明・佐藤佳子

市立札幌病院小児科

渡辺 章・本庄高司

青森県立中央病院小児科

泉 幸雄・青山隆蔵

和賀 忍・大西 彬

国立弘前病院小児科

飛 島 徳 久

弘前市立病院小児科

小佐野 満・老川忠雄・佐藤吉壮

岩崎由紀夫・早野紳哉・若林 良

小 島 好 文・秋田博伸・岩田 敏

慶応義塾大学小児科

砂 川 慶 介

国立東京第二病院小児科

堀 誠・豊永義清

黒須義宇・中村弘典

国立小児病院内科、東京慈恵会医科大学小児科

杉 田 守 正

神奈川県立厚木病院小児科

南谷幹夫・八森 啓・金田一孝

東京都立駒込病院感染症科

中沢 進・佐藤 肇・成田 章

中沢進一・鈴木博之

昭和大学小児科、都立荏原病院小児科

近岡秀次郎・田添克衛

総合高津中央病院小児科

上原すず子・寺嶋 周・中 村 明

水 見 京 子・鈴木 宏・松村千恵子

黒 崎 知 道・菅谷直子

千葉大学小児科

市橋治雄・保科弘毅

広沢 浩・三国健一

杏林大学小児科

岩井直一・種田陽一・柴田元博

溝口文子・片山道弘

名鉄病院小児科

久野邦義・中島崇博・上田佐智恵

早川文雄・宮地幸紀・袴田 享

安城更生病院小児科

西村忠史・田吹和雄・高島俊夫

大阪医科大学小児科

高 木 道 生

舞鶴共済病院小児科

小林 裕・春田恒和

大倉完悦・黒木茂一

神戸市立中央市民病院小児科

本廣 孝・田中耕一・古賀達彦

島田 康・冨田尚文・西山 亨

富永 薫・山下文雄

久留米大学小児科

対象患者より分離した病原菌 93 株の correlogram を示したが合剤の CPZ は $1/2$ 量であるため 45° 線の一ます上に平行する線に分布する菌が多いが、 β -lactamase 産生菌では合剤の有利性が認められる。腎機能正常の小児 53 例について 40 mg, 20 mg/kg の bolus injection の血清濃度は dose response が明らかで $T_{1/2}$ は CPZ 1.5 時間, SBT 1 時間で CPZ は 2.2 倍前後高い濃度を示す。1 時間点滴の成績もほぼ同様である。6 時間までの尿中排泄は SBT 64% 前後, SBT 23% 前後とほぼ一定した値を示した。264 例の 1 日用量を診断名別にみると従来同様化膿性髄膜炎に多く、敗血症がこれに次ぎ、RTI, UTI と左方少ない方に移動する。臨床効果は原因菌の明らかな 156 例を主として分析するが、黄ブ菌性敗血症有効、肺炎桿菌によるもの各 1 例無効、化膿性髄膜炎インフルエンザ菌性 1 例有効、肺炎 52 例を中心とする RTI 73 例で 97.3%, UTI 51 例 96.1%, SSTI 11 例 90.9%, 腸炎 9 例 88.9%, その他を含め 156 例、94.9% の有効率で著効 95 例、有効 53 例で著効例が多い。B 群も有効率 91.7% で全体として 264 例 93.6% の良い成績であった。また 174 例につき G(+) 球菌 91.5%, G(-) 桿菌 96.8% の高い除菌率である。このうち SBT の対象となる β -lactamase 高度産生菌は 27

株あり黄ブ菌、インフルエンザ菌、大腸菌などに多くうち 25 株 92.6% が除菌された。3 日以上先行した抗生剤が無効で本剤に変えてはじめて有効経過をとったものが 44 例 90.9% であり、PCIII, CEP II, III に多いのは当然であるが CEP N, V また特に 1 例のみであるが CPZ 無効例に有効例をみた。黄ブ菌、インフルエンザ菌、大腸菌例に多く 29 例中 26 例は除菌された。副作用は 31 例 11.1% に認めた。軟便、下痢が 29 例とやや多い。検査値異常は 12 件で多くはないが PT, APTT 延長が 1 例あった。本剤は標準として 1 回 20 mg/kg を 1 日 3~4 回静注または点滴静注、 β -lactamase 産生菌による小児期感染症に有用であり、現在適応は 15.5% 程度であろう。

108. 小児科領域における Aspoxicillin の検討

藤井良知・目黒英典

金 保洙・益子 仁

帝京大学

中沢 進・新納憲司

昭和大学

岩井直一・片山道弘・柴田元博

名鉄病院

久野邦義・上田佐智恵

安城更生病院

桜井 實・神谷 斉

登 勉・川村哲郎

三重大学

三河春樹・望月康弘・伊藤節子

京都大学

西村忠史・高島俊夫

田吹和雄・高木道生

大阪医科大学

小林 裕・春田恒和・黒木茂一

神戸市立中央市民病院

宮尾益英・細田慎三・増田昌英

徳島大学

古川正強・岡田隆滋

国療香川小児病院

岡本 喬・小橋秀彰

高松赤十字病院

松田 博・貴田嘉一・長尾秀夫
愛媛大学

喜田村 勇・脇口 宏
高知医科大学

本廣 孝・田中耕一・西山 亨
富永 薫・山下文雄
久留米大学

辻 芳郎・富増邦夫
柳島正博・中山紀男
長崎大学

植田浩司・佐藤忠司・黒岩利正
佐賀医科大学

効果判定に耐える 318 例より病原を検出した A 群 186 例を主にして分析し、病原不明の B 群 132 例を参考にした。男女比はほぼ同様、乳幼児期対象が主である。腎機能異常のない小児を対象とした pharmacokinetics では当 kg 40, 20, 10 mg それぞれ投与時の血中濃度推移曲線を示した。計 45 例の結果であるが C_{max} は約 230~60 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は約 1 時間で明らかな dose response を示す。1 時間点滴静注でもほぼ同様の成績であり、尿中排泄は 51 例について測定しているが 6 時間累積値は平均 65% で点滴静注でもほぼ同様であった。

臨床効果は A 群につき敗血症 5 例中 4 例、化膿性髄膜炎はインフルエンザ菌性 3 例、G(+) 球菌 1 例全例有効経過で菌は消失した。

肺炎 91 例で有効率 87%, 細菌性気道感染症 39 例で 97.4%, UTI は主として大腸菌によるもので 35 例で 89%, SSTI 7 例で 85% と高い有効率を示し A 群全体で 90%, B 群で 92% であった。

細菌学的効果は完全除菌率黄ブ菌 17 例 88%, 肺炎球菌 14 例 92%, 溶連菌 5 例 100%, 大腸菌 22 例 86%, インフルエンザ菌 49 例 88%, 全例で 158 例 87% であった。緑膿菌, サルモネラは低い。

1 日用量, 1 日投与回数と臨床効果の関係をみたがいずれも採用した用量・回数の範囲内では有意差をみない。基礎疾患の有無では、有るもの有効率 79.2% に対し、無いもの 93.9% で推計学的有意差を証明した。著効 50.9%, 有効 39.4% で前者の比率が高い。他の抗生剤が 3 日以上投与されたが無効で本剤に変えてはじめて有効であったもの 128 例で 89.8% と甚だ高率で ABPC 遊巣体の PC III 群と CEP IV 群いずれも経口剤無効例に多かった。副作用は 2.6%, 検査値異常 16.1% でやや高いが軽度で特別のものはない。本剤は CBPC

より優れ Ureido 型 PC に次ぐもので小児の一般感染症に対し 1 日 20 mg/kg 1 日 3~4 回静注または点滴静注で現在のところ満足する成績が得られると考える。

109. TMS-19-Q-GC 錠の浅在性皮膚化膿症に対する臨床評価 —Midcamycin を対照とした二重盲検比較試験—

渡辺晋一・久木田 淳
東京大学皮膚科

三浦祐晶・月永一郎
北海道大学皮膚科

田上八朗・谷田泰男
東北大学皮膚科

野波英一郎・紫芝敬子
関東通信病院皮膚科

藤田忠一・重野陽一
防衛医科大学校皮膚科

高橋 久・埴伸太郎
帝京大学皮膚科

戸田 浄・井村 真
東京通信病院皮膚科

原田昭太郎・鄭 憲
虎の門病院皮膚科

富沢尊儀・森川規子
関東労災病院皮膚科

安西 喬・佐藤昌三
日本赤十字社医療センター皮膚科

朝田康夫・細川 宏
関西医科大学皮膚科

野原 望・梅村茂夫
岡山大学皮膚科

武田克之・法村哲史・滝脇弘嗣
徳島大学皮膚科

占部治邦・山野龍文・岡本光世
九州大学皮膚科

荒尾龍喜・影下登志郎
熊本大学皮膚科

田代正昭・米良修二・野元 茂

鹿児島大学皮膚科

橋 直 矢

東京大学付属病院分院麻酔部

上 野 一 恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

成 田 令 博

東京医科大学口腔外科学教室

道 健一・大野康亮

昭和大学歯学部第一口腔外科学教室

石橋克禮・中川洋一

鶴見大学歯学部第二口腔外科学教室

服部孝範・山本 忠・成田秀貴

愛知学院大学歯学部第二口腔外科学教室

島田桂吉・中尾 薫・南 良尚

伝 春光・難波良司・田口雅史

神戸大学医学部口腔外科学教室

田 中 恒 男

東京大学医学部保健管理科学教室

上 野 一 恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的：新しい macrolide 系経口抗生剤 TMS-19-Q-GC 錠 (TMS) の浅在性皮膚化膿症に対する有用性を Midecamycin (MDM) を対照薬として二重盲検法で検討した。

方法：投与量は TMS 1日 600mg, MDM 1日 1,200mg とした。対象疾患は、毛嚢炎、癰、癰腫瘍、癰、膿疱疹、蜂窩織炎、丹毒、表在性リンパ管（節）炎、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、感染性粉瘤とした。

成績：臨床効果の検討は TMS 群 122 例、MDM 群 128 例で行なった。有効率は TMS 群 82.1%、MDM 群 83.9% で、有意差はなかった。また、疾患別の治療効果の検討においても有意差はなかった。しかし、高齢層（60 歳以上）および感受性 *S. aureus* 分離症例においては、TMS 群の治療効果が有意に優れていた。また、細菌学的効果および安全性については、有意差は認められなかった。

結論：TMS は、MDM の半量投与で、同等な有用性が期待できる薬剤であると考えられた。

110. 歯性感染症に対する TMS-19-Q-GC 錠と Josamycin との二重盲検比較試験

佐々木次郎・山田善雄

森 鼻 健 史・金子明寛

東海大学医学部口腔外科学教室

高井 宏・大 村 光・阿部裕哉

池嶋一兆・瀬下由美子・三科正見

東北歯科大学口腔外科学第一講座

椎木一雄・森島 丘

いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科

久野吉雄・佐藤田鶴子・酒井能達

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第一講座

河西一秀・三宮慶邦・田中 緑

東京女子医科大学口腔外科学教室

目的：新マクロライド系経口抗生物質 TMS-19-Q-GC 錠 (TMS) の急性歯性感染症に対する薬効を客観的に評価するため、ジ・サマイシン錠 (JM) を対照薬として比較検討した。

対象と方法：全国 10 施設を訪れた歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎と診断された 15 歳以上の成人を対象とし、TMS 1日、200mg×3 回または JM 1日、400mg×3 回を毎食前に投与した。なお投与期間は最長 7 日間とした。

結果：臨床効果検討症例は 223 例 (TMS 群 112 例、JM 群 111 例)、安全性検討症例は 258 例 (TMS 群 131 例、JM 群 127 例) であった。臨床効果は、点数法判定では TMS 群 81.3%、JM 群 82.0%、主治医判定では TMS 群 73.2%、JM 群 77.5% の有効率でいずれも有意差はなかった。疾患別、開始日評点別の層別解析においても両群ともにほぼ同等の成績を示し、有意差はなかった。

また、菌が分離された症例での臨床効果は TMS 群 85.3%、JM 群 80.0% の有効率で有意差はなく、感染形態別、疾患別および開始日評点別の層別解析においても有意差は認められなかった。副作用は TMS 群 6 例、JM 群 1 例に認められ、TMS 群のうちの 1 例は発疹でその他は消化器症状であった。臨床検査値異常は TMS 群 3 例 (4 件)、JM 群 1 例 (1 件) に認められた。副作用、臨床検査値異常ともにいずれも軽度なものであり、両薬剤群の発現率に有意差はなかった。有用性については TMS 群 72.6%、JM 群 76.6% の有用率で有意差は

なかった。

結論：TMS は JM の半量の投与ではほぼ同等の有用性が期待できる薬剤であると考えられた。

111. 化膿性中耳炎に対する TMS-19-Q-GC 錠の薬効評価

—Midcamycin との二重盲検試験—

TMS-19-Q 化膿性中耳炎研究班

(代表世話人：河村正三)

河村正三・杉田麟也・藤巻 豊

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科，

ほか全国 19 施設

目的：新しいマクロライド系経口抗生物質 TMS-19-Q-GC 錠 (TMS) の化膿性中耳炎に対する有効性と安全性をより客観的に評価するため、Midcamycin (MDM) を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

対象と方法：全国 20 施設を訪れた急性化膿性中耳炎および慢性中耳炎急性増悪症患者のうち 15 歳以上の成人を対象とした。投与量は TMS 群 1 日 600 mg, MDM 群 1,200 mg とし、毎食前 3 回 7 日間連続投与した。

成績：総投与症例は 228 例 (TMS 群 114 例, MDM 群 114 例) でありそのうち除外脱落は 43 例 (TMS 群 18 例, MDM 群 25 例) で、臨床効果の検討は 185 例 (TMS 群 96 例, MDM 群 89 例) で行なった。

主治医判定における有効率は急性化膿性中耳炎では TMS 群 77.8%, MDM 群 69.4%, 慢性中耳炎急性増悪症では各 58.3%, 49.1% であった。委員会判定においては、急性化膿性中耳炎では TMS 群 80.6%, MDM 群 66.7%, 慢性中耳炎急性増悪症では各々 55.0%, 47.2% であった。いずれの判定においても TMS 群の成績がやや上回ったが、統計学的な差は認められなかった。分離菌別臨床効果では、最も高頻度に分離された *S. aureus* の単独感染例で TMS 群の成績が有意に優れていた。また感受性菌が分離された症例における臨床効果も TMS 群が有意に優れていた。〔細菌学的効果は、TMS 群 74.7%, MDM 群 66.2% の菌消失率で、有意差はなかった。副作用は TMS 群 2 例, MDM 群 6 例に、また臨床検査値異常は各々 6 例 (8 件), 1 例 (1 件) に認められたが、いずれの発現率にも有意差はなかった。全症例の有用性判定においては、TMS 群 65.3%, MDM 群 58.5% の有用率であり、TMS 群が優れる傾向が認められた。

結論：TMS は化膿性中耳炎に対し MDM の半量の投与で同等あるいはそれ以上の有用性が期待できる薬剤であると考えられた。

112. 急性扁桃炎に対する TMS-19-Q-GC 錠の臨床評価

—Josamycin を対照とする二重盲検試験—

馬場駿吉・木下治二・森 慶人

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

三辺武右衛門・上田良穂

関東通信病院耳鼻咽喉科

河村正三・杉田麟也・藤巻 豊

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科，および関連施設

野村恭也・川端五十鈴

増田成夫・菅沢 正

東京大学医学部耳鼻咽喉科，および関連施設

佐藤恒正・鈴木秀明・八幡則子

東京警察病院耳鼻咽喉科

石井哲夫・岸 恵子・菊池尚子

東京女子医科大学耳鼻咽喉科

渋井 弘一

あそか病院耳鼻咽喉科

小倉脩二・浅野公子

小倉伊都子・市川朝也

日本赤十字社医療センター耳鼻咽喉科

椿 茂和

国立王子病院耳鼻咽喉科

調所広之・山本賢之

小林一女・白倉真人

関東労災病院耳鼻咽喉科

瀧本 勲・野村隆彦

愛知医科大学耳鼻咽喉科

岩田重信・八木澤幹夫・内藤雅夫

藤田学園保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科

本堂 潤・羽柴基之

板谷純孝・小出明美

名古屋第二赤十字病院耳鼻咽喉科

河合 岸・村井兼孝・向井 研

一宮市立市民病院耳鼻咽喉科

月山昌夫

東海通信病院耳鼻咽喉科

波多野勝・高野 剛・征矢野薫
豊橋市民病院耳鼻咽喉科

丸 尾 猛
厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

原田康夫・夜陣紘治・田頭宣治
竹林脩文・築家大介・平田賢三
黒川道徳

広島大学医学部耳鼻咽喉科、および関連施設

大 山 勝・深水浩三
大堀八洲一・飯田富美子

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科、および関連施設

中 島 光 好
浜松医科大学薬理学

出 口 浩 一
東京総合臨床検査センター研究部

目的・方法：TMS-19-Q-GC 錠 (TMS) の急性扁桃炎に対する有効性と安全性を客観的に評価するため Josamycin (JM) を対照薬として二重盲検試験を実施した。対象は、15 歳以上の急性陰窩性または急性化膿性扁桃炎患者で、投与量は TMS 600 mg/日、JM 1,200 mg/日とし、投与期間は原則として7日間とした。

成績：総投与症例 222 例のうち、除外脱落例 68 例を除いた 154 例 (TMS 群 73 例、JM 群 81 例) で臨床効果を検討した。これらの症例の背景因子の一部に偏りがみられたものの薬効評価の上で問題はないと判断された。有効率は、主治医判定で TMS 群 89.0%、JM 群 88.9%、委員会判定で各々 82.2%、85.2% でいずれも両薬剤間に有意差はなかった。また、感受性菌 (MIC 3.13 µg/ml 以下) 分離症例での臨床効果は、TMS 群がやや高い有効率を示したが有意差はみられなかった。細菌学的効果は、菌消失率 TMS 群 93.8%、JM 群 94.8% と両群とも高かった。副作用は TMS 群 4 例 (4.0%)、JM 群 5 例 (5.1%) に、また臨床検査値異常は各々 2 例 (5.0%)、3 例 (7.1%) に認められ、いずれもその発現率に有意差はなかった。

臨床効果および安全性を勘案した有用性においては、TMS 群 85.1%、JM 群 86.6% と両群とも高い有用率を示した。

結論：TMS-19-Q-GC 錠は、Josamycin 錠の半量投与で急性扁桃炎に対して同等な効果が期待でき、有用性の高い薬剤であると考えられた。

113. 急性扁桃炎に対する Lenampicillin (KBT-1585) と Cefaclor の二重盲検比較試験成績

河 村 正 三
順天堂大学耳鼻咽喉科

馬 場 駿 吉
名古屋市立大学耳鼻咽喉科

松 永 亨
大阪大学耳鼻咽喉科

原 田 康 夫
広島大学耳鼻咽喉科

大 山 勝
鹿児島大学耳鼻咽喉科

田 中 恒 男
東京大学保健管理学科
(研究参加施設 44 施設)

目的：新規な経ロアンピシリンプロドラッグである Lenampicillin (KBT-1585) の急性扁桃炎 (扁桃周囲炎を含む) に対する有効性、および安全性を検討する目的で、Cefaclor (CCL) を対照薬とし、二重盲検比較試験を実施した。

方法：原則として 16 歳以上の急性扁桃炎患者を対象とし、投与量は KBT 群 (1 錠中 250 mg 力価) および CCL 群 (1 カプセル中 250 mg 力価) とともに 750 mg 力価/日 (分 3)、投与期間は 7 日間とした。

結果：総投与症例 274 例のうち除外・脱落を除いた 183 例を解析対象とし、安全性は 254 例について検討した。

効果解析対象 183 例 (KBT 群 90 例、CCL 群 93 例) の臨床効果は、主治医判定、委員会判定で各々 KBT 群 91.1%、78.9%、CCL 群 83.9%、72.0% の有効率でいずれも両群間に有意差は認められなかった。安全性について KBT 群 128 例中 6 例 (4.7%)、CCL 群 126 例中 6 例 (4.8%) に副作用が発現した。

考察：以上の成績より、KBT-1585 は急性扁桃炎に対し、臨床的有用性の高い薬剤であると考えられる。

114. 呼吸器感染症に対する TMS-19-Q と Midecamycin との二重盲検比較試験成績

小林宏行・三瓶倫子

武田博明・河野浩太

杏林大学医学部第一内科

斎藤 玲・富沢磨須美・中山一郎

北海道大学医学部第二内科, および関連施設

平賀洋明・菊地弘毅・山本朝子

札幌鉄道病院呼吸器内科

武部和夫・小坂 志郎

中村光男・吉田秀一郎

弘前大学医学部第三内科, および関連施設

田村昌士・伊藤隆司・千葉 太郎

緒方良二・谷藤一生・板倉康太郎

岩手医科大学第三内科, および関連施設

今野 淳・大泉耕太郎・長井弘策

東北大学抗酸菌病研究所内科, および関連施設

林 泉・阿部達也

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

勝 正孝・奥井津二・安達正則

国立霞ヶ浦病院

斎藤 篤・柴 孝也・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

鶴飼徹朗・山根至二・真下啓明

東京厚生年金病院内科

中川圭一・小山 優

秋吉龍二・村田一郎

東京共済病院内科

藤森一平・小林芳夫・小花光夫

川崎市立川崎病院内科

松 本文夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

小田切繁樹・池田大忠・鈴木周雄

室 橋 光 宇・金子 保

神奈川県立長浜病院呼吸器科

関根 理・薄田芳丸・青木信樹

信楽園病院内科

山 作 房 之 輔

水原郷病院内科

大 山 馨

富山県立中央病院内科

山本俊幸・加藤政仁・南条邦夫

山本素子・花木英和・永坂博彦

伊藤 剛・武内俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科, および関連施設

河 野 雅 和

大阪市立大学医学部第一内科

三 木 文 雄

多根病院内科

高 松 健 次

和泉市立病院内科

岡本敏子・前原敏悟・飯田 夕

関西医科大学第一内科

副島 林造・松島敏春・二木芳人

川根博司・川西正泰・中浜 力

渡辺正俊・日野二郎

川崎医科大学呼吸器内科

山木戸道郎・小田雄造

広島大学医学部第二内科, および関連施設

栗村 統・佐々木英夫・福原弘文

国立呉病院内科

田村正和・後東俊博・螺良英郎

徳島大学医学部第三内科

沢江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄

九州大学医療技術短期大学部・医学部第一内科

原 耕平・斎藤 厚・泉川欣一

山口恵三・鈴山洋司・重野芳輝

小森宗敬・伊藤直美・蔡 正夫

岩崎博圓・渡辺講一・池辺 璋

山田耕三

長崎大学医学部第二内科, および関連施設

松本慶蔵・宇塚良夫

長崎大学熱帯医学研究所内科

安藤正幸・杉本峯晴

菅 守隆・荒木淑郎

熊本大学医学部第一内科

福田安嗣・徳永勝正・徳臣晴比古

熊本労災病院内科

糸賀 敬・那須 勝・後藤 純

後藤陽一郎・田代隆良

大分医科大学第二内科

小張一峰・伊良部勇栄

金城勇徳・中 富 昌 夫

琉球大学医学部第一内科

田 中 恒 男

東京大学医学部保健管理学

目的：新マクロライド系抗生物質 TMS-19-Q-GC 錠 (TMS) の肺炎を中心とした呼吸器感染症に対する有効性、安全性および有用性を検討するため、Midcamycin カプセル (MDM) を対照として二重盲検比較試験を実施した。

方法：15 歳以上の成人を対象とし、投与量は TMS 1日 600mg 分 3、MDM 1日 1,200mg 分 3 とした。

成績：全肺炎における臨床効果は TMS 群 64 例中 84.4%、MDM 群 53 例中 90.6% の有効率であった。また気道感染症では TMS 群 14 例中 85.7%、MDM 群 19 例中 78.9% の有効率であった。いずれの疾患群においても、両薬剤群間に有意差はなかった。

副作用は TMS 群で 1 例 (1.1%)、MDM 群で 4 例 (4.6%) にみられ、また臨床検査値の異常変動は TMS 群で 12 例 (15.2%)、MDM 群で 9 例 (13.2%) にみられたが、ともにその発現率に有意差はみられなかった。

考察：以上の成績より、TMS-19-Q-GC 錠は軽症ないし中等症の急性肺炎、マイコプラズマ肺炎などの呼吸器感染症に対し、MDM カプセルの半量投与で同等の有用性を有すると考えられた。

115. 呼吸器感染症に対する Ceftriaxone と Cefotaxime の薬効比較試験

CTRX-CTX 呼吸器感染症比較試験研究会

(全国 38 施設共同研究)

代表：杏林大学第一内科 小林宏行

目的：Ceftriaxone (CTRX) の呼吸器感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、Cefotaxime (CTX) を対照薬剤として比較試験を実施した。

方法：対象疾患は慢性気道感染症および細菌性肺炎とし、両薬剤ともに 1 回 1g を 1 日 2 回、点滴にて原則として 7~14 日間投与した。

成績：総投与例数は CTRX 群 139 例、CTX 群 149

例の計 288 例であり、小委員会において採用された臨床効果解析例数は CTRX 群 124 例、CTX 群 127 例の計 251 例、副作用解析例数は CTRX 群 133 例、CTX 群 143 例の計 276 例、臨床検査解析対象例数は CTRX 群 130 例、CTX 群 137 例の計 267 例であった。臨床効果解析例全体では、両薬剤間の患者背景に有意な偏りは認められなかった。臨床効果については CTRX 群が 81%、CTX 群が 74% の有効率であり、両薬剤間に有意差はみられなかった。また、慢性気道感染症例と肺炎例の 2 つに層別した場合も、両薬剤間に有意差はみられなかった。なお、重症度で層別すると中等症例で CTRX 群が 81%、CTX 群が 62% の有効率であり、CTRX 群が有意に優れた成績が得られた。細菌学的効果については CTRX 群で 80%、CTX 群で 78% の菌消失率であり、両薬剤間に有意差はみられなかった。副作用は CTRX 群 10.5%、CTX 群 6.3% の発現率であり、臨床検査値異常は CTRX 群 28.5%、CTX 群 26.3% であり、いずれも両薬剤間に有意差はみられなかったが、発疹の発現率では CTRX 群が有意に高い成績であった。

以上の成績より、CTRX は呼吸器感染症、いわゆる慢性気道感染症と肺炎に対して、臨床的に有用性が高い薬剤であると考えられた。

116. Methyltetrazolylthiomethyl の体内動態に関する検討 (第 2 報)

佐藤吉壮・岩田 敏・城 裕之

秋田博伸・老川忠雄

慶応義塾大学小児科

砂 川 慶 介

国立東京第二病院小児科

市 橋 保 雄

国立小児病院

近年、抗生剤の進歩にはめざましいものがみられるが、その進歩に伴い副作用として出血傾向の報告も散見される。本年 6 月の第 32 回日本化学療法学会で我々は Methyltetrazolylthiomethyl (MTT) の体内動態に関する検討を報告したが、今回更に検討を加えたので報告する。

方法：前回同様に家兔を用い、Cefmetazole (CMZ)、Cefmenoxime (CMX) を各々 200 mg/kg を one shot 静注し経時的に MTT 血中濃度を測定した。次に 200 mg/kg を 1 日 2 回、10 日間連続投与し、連日静注後 12 時間の MTT 血中濃度を測定した。また、Latamoxef (LMOX)、Cefoperazone (CPZ) を加えた 4 種抗生剤連

続投与時において、投与開始前、3日目、5日目、7日目、10日目に、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(A-PTT)、トロンボテスト(TT)、ヘパプラスチンテスト(HPT)を測定した。また、マウスを用い、200mg/kg 1日2回、7日間連続筋肉内投与し、HPTの変動を検討した。

結果：200mg/kg one shot 静注後のMTT血中濃度はCMZではピークはそれほど高値を示さず、残存するケースとしないケースが認められ、CMXでは時間とともに漸増する傾向が認められた。連続投与でのMTT血中濃度はCMZ、CMX共に蓄積するケースとしないケースが認められた。凝固系検査はCPZで著明な延長を認めたが、他の3群では認めなかった。

マウスに連続投与した成績は、普通餌を与えている場合は4群ともコントロールに比べ大きな変化は認めなかった。ビタミンK欠乏餌を与えた場合は、LMOX、CPZ、CMZ、CMX群でHPTが延長する傾向を認めたが、コントロール群およびCefotaxime(CTX)群では変化を認めなかった。以上の結果より3位にMTTをもたないCTXではHPTはコントロールと差を認めないのに対し、3位にMTTを有する4種薬剤ではいずれもHPTの延長を認めたことは、やはりMTTと出血傾向との関係を強く示唆すると考えられる。

117. Latamoxef 投与中のビタミンK欠乏に対するビタミンK予防投与の効果

岩田 敏・佐藤吉壮・岩崎由紀夫
金光岳文・秋田博伸・稲垣 稔
南里清一郎・老川忠雄

慶応義塾大学小児科

砂川 慶介
国立東京第二病院小児科

市橋 保雄
国立小児病院

近年、新しいセフェム系抗生剤の使用に伴う出血傾向が問題となっている。我々は、ビタミンK欠乏の際に特異的に出現する異常プロトロンビンである、protein induced by vitamin K absence or antagonist (PIVKA II)をビタミンK欠乏の指標として、各種抗生剤投与中のビタミンK欠乏につき検討してきた。その結果、この出血傾向の発現には、腸内細菌叢の抑制と、経口的ビタミンK摂取の不足によるビタミンK欠乏が大きな役割を果たしており、またこのビタミンK欠乏が、3位にmethyl-tetrazole thiomethyl 基を有する薬剤の投与中に

起こりやすい、という知見が既に得られている。そこで、このmethyl-tetrazole thiomethyl 基を有する薬剤の一つであるLatamoxef(LMOX)を選び、あらかじめビタミンKの投与を行ない、ビタミンK欠乏の発現に対する予防的效果につき検討したので報告する。

対象および方法：対象は、1981年4月より1984年9月の間に、慶応義塾大学病院小児科およびその関連施設に入院した患者のうち、LMOXが適応と考えられた48例である。このうち17例に対してはあらかじめビタミンK₂(一部ビタミンK₁)5mg(新生児は2mg)を静脈内投与した後LMOXを開始した。原則としてLMOX投与前、投与開始後3、5～7日目、投与中止直前、投与中止後に採血し、PIVKA IIを測定した。

結果：ビタミンK非投与群では、31例中12例(39%)がPIVKA II陽性を呈し、ビタミンK欠乏と考えられた。特に新生児では9例中6例(67%)、経口摂取の不足している症例では8例中6例(75%)と、高いPIVKA II陽性率を示した。これに対しビタミンKを投与した17例は、新生児例、経口摂取不足例を含めて、いずれもPIVKA II陰性であった。ビタミンK投与に伴うと思われる副作用は特に認められなかった。

以上より、LMOX投与中のビタミンK欠乏に対して、ビタミンKの予防投与は有効と考えられる。

118. Latex 凝集法による Clostridium difficile 毒素検出法の検討

岡 慎一・浦山京子・稲松孝思
東京都養育院附属病院感染科

安達桂子・田中喜久子
佐々木宗男・島山 勤
東京都養育院附属病院細菌検査室

島 田 肇
東京大学医科学研究所

神野 英 毅
三菱化成生化学研究所

目的：偽膜性大腸炎(PMC)の診断、治療上、Clostridium difficile、およびその毒素の検出は重要な意味を有するが、その手技の複雑さ、時間のかかることが、臨床応用上の難点となっていた。今回、Latex凝集法を用いて本症の診断を試みる機会を得たのでその成績を報告する。

対象、方法：対象は、当院入院患者で、昭和58年7月以降PMCが疑がわれた28例をGroup A、抗生剤を投与されるも下痢の無かった18例をGroup B、抗生剤

も投与されず下痢も無い 18 例を Group C とし、計 64 例について検討した。C. *diff.* 検出には CCFA 培地を用い、ガスバク法により、分離定量培養を行なった。糞便中の enterotoxin 検出は、抗 D-1 毒素抗体による Latex 凝集法により行なった。検出された C. *diff.* の毒素産生能は HI broth による培養上清を Latex 凝集法により検討した。

成績：Group A では、毒素陽性例は 19 例あり、うち 15 例では C. *diff.* が同時検出されたが、4 例では検出されなかった。Group B では、毒素陽性例は 2 例で、C. *diff.* の同時検出は 1 例であった。Group C では、毒素陽性例は 1 例で、C. *diff.* も同時検出された。C. *diff.* のみ検出された例は、Group A, B, C、ともそれぞれ 2 例ずつ計 6 例であった。検出された C. *diff.* は計 23 例になるが、その毒素産生能は全例陽性であった。

Group A のうち 10 例で大腸内視鏡検査が行なわれ、5 例で内視鏡的に PMC と診断されたが、この 5 例とも、毒素、C. *diff.* とともに陽性であった。しかし、それ以外の 5 例でも全例毒素陽性であり、3 例で C. *diff.* が検出された。また、内視鏡的な大腸炎の重症度と、毒素力価、C. *diff.* 菌量の間には一定の関係はなかった。

考察：内視鏡的に PMC の確認された全例で毒素が検出されており、PMC 診断において、Latex 凝集法は簡便迅速性を考慮に入れば、有用な手法といえる。しかし、毒素陽性 19 例中 4 例 21% で C. *diff.* が検出されず、PMC 確定診断には、C. *diff.* 検出、内視鏡像、臨床像も合わせた総合判断が必要と思われる。

119. Disulfiram 様症状をみた 2 例と血中アルコール濃度の推移

鈴木恵三・玉井秀亀

平塚市民病院泌尿器科

中島良文

富山化学工業総合研究所

目的：最近 CPZ と LMOX によって誘発された disulfiram 様症状をそれぞれ 1 例ずつ経験したので、その臨床経過の概要と 1 例で血中アルコール (EtoH) とアセトアルデヒド (AcH) の濃度を測定したので報告する。

症例 1 78 歳、男性、臨床診断：慢性副辜丸炎の急性増悪、慢性前立腺炎。入院後 CPZ を 1 日 2g、24 日間、48g を投与し、7 月 6 日軽快退院した。帰宅直後ビール小ビンを 1 本飲んだ直後気分不快となり、次いで心悸亢進、胸内苦悶、全身灼熱感を生じ、直ちに当院へ再入院した。入院時 (アルコール摂取後約 1.5 時間) の

BP、94/60、P.150、顔面やや蒼白で、冷や汗、気分不快、悪感などがみられた。Disulfiram 様症状と診断できたので、酸素と輸液で経過をみたところ、約 3 時間で正常に復した。

症例 2 41 歳、男性、臨床診断：急性副辜丸炎、尿路感染症。入院後 LMOX を 1 日 2g、14 日間投与した。一時外泊中に自宅で日本酒 1 合摂取したところ、全身倦怠と心悸亢進を生じ、次いで嘔気、嘔吐をみた。直ちに帰院し、輸液のみで経過をみたところ、3 時間程度で正常に復した。帰院時 (アルコール摂取 1.5 時間) の BP、148/90、P.120 であった。

症例 2 で EtoH と AcH の濃度を測定したところ摂取後約 1.5 時間の EtoH 濃度 230 $\mu\text{g/ml}$ 、AcH 0.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。その後 16 時間後にはいずれも測定限界以下となった。

考察：現在まで内外を合わせて disulfiram 様症状をみた例は 7 例が文献に記載されており、今回の 2 例を加えて 9 例となる。発症機序は cephem 系剤の 3 位側鎖の tetrazole thiomethyl 基がアルコール脱水素酵素を阻害し、AcH の蓄積を生ずる結果とされている。しかし臨床的にみて、これですべてを説明できない例があり、今後、こうした副作用の機序を更に解明すべき課題がある。

120. 抗菌剤誘発アレルギー患者に対する Fosfomycin による治療の有効性・有用性の検討

鈴木恵三・玉井秀亀

平塚市民病院泌尿器科

目的： β -lactam 系抗生物質を主とする薬剤によって誘発されたと思われるアレルギー患者に対して、Fosfomycin (FOM) を投与し、こうした症例に対する有効性と有用性について検討した。特に症例において LST (lymphocyte stimulation test) や PCA (passive cutaneous anaphylaxis) などを測定することによって、アレルギーとの関連についても追求した。

対象：主に UTI に対する治療目的をもった症例で、計 24 例である。副作用の内容は hypersensitivity や発熱といったものを中心に 7 項目、37 件で、このうち特にアレルギーと断定できたものは、28 件、76% を占めた。誘発薬剤としては β -lactam 剤が 19 例、76% であった。治療対象の内容は、UTI 21 例 (急性単純性 6 例、慢性複雑性 15 例)、その他 3 例である。投与薬剤は FOM を注射または経口を症例により選択して用いた。

成績：臨床成績は UTI 薬効評価基準に合致する例は

これを採用した。これに逸脱する例を含めて全例を主治医により、有効性と有用性の認定を行なった。その結果 UTI 判定では 10/10, 100% (急性単純性 5/5, 慢性複雑性 5/5) の有効率を得た。主治医判定では急性単純性 6/6, 100%, 慢性複雑性 8/11, 72.7% の有効率を得た。有用性の認定では 23 例について行なった結果, 21/23, 91.3% が有用性ありと認められ, このうち特に高い有用性をみた例は 13/23, 56.5% であった。FOM による治療に, 全例に自他覚副作用を認めず, 検討を行なった範囲で末血, 肝, 腎機能に異常を 1 例もみなかった。LST では FOM の対照に ABPC, CEZ, LMOX を用いたが, これらに比べて FOM は最も低く, 特に ABPC とは有意差 ($P < 0.01$) が認められた。こうした結果, FOM はこうした対象に優れた抗菌剤であると評価できた。

121. アミノ配糖体投与による尿中 NAG 値上昇についての分析

藤田公生・佐山 孝・阿部定則
村山猛男・杉本雅幸・原 徹
国立病院医療センター泌尿器科

田 代 博 紹
高津中央病院泌尿器科

アミノ配糖体投与による腎障害の際に尿中 NAG 値の上昇がみられ, 鋭敏な指標とされている。また, フォスフォマイシンの同時投与がこれを予防するという報告がみられている。そこで臨床例について, 同様な結果が得られるかどうか検討した。

アミノ配糖体としてはパニマイシン 100 mg を 1 日 2 回, 5 日間筋注ないし点滴静注した。一部の症例はそれと同時にフォスフォマイシン 2 g を点滴静注した。

血算, 血清生化学, 肝・腎機能には明らかな変化はみられなかった。NAG 値の上昇には年齢因子が関与し, 高齢者に上昇が著しかった。フォスフォマイシンの予防効果は年齢因子にかくされて, 明らかな差として現われなかった。

122. 硫酸 Micronomicin の前立腺組織内移行に関する検討

浜田吉通・松本 泰・岡戸三枝
帝京大学医学部附属溝口病院泌尿器科

Gentamicin をはじめとする amino 配糖体は, gram 陽性菌, gram 陰性菌に強い抗菌活性を有することが知られている。これら amino 配糖体の組織内移行につい

ては種々検討されているが, 前立腺に関しては少ない。今回我々は硫酸 Micronomicin (以下 MCR) を用い, 本剤投与後の前立腺組織内への移行について若干の検討を行なったので報告した。

対象は腎機能および心肺機能が正常な前立腺肥大症例で, 年齢は 58 歳から 83 歳までであった。方法は MCR 120 mg 筋肉内投与とし, 血清および前立腺組織内濃度は投与後 1 時間から 4 時間で検討した。前立腺組織内濃度は, 経尿道的前立腺切除術で採取した検体より求めた。濃度は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌として用い, 薄層カッブ法で測定した。MCR 120 mg 投与後の血清濃度は 1 時間後は $6.2 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$, 2 時間後は $5.4 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$, 3 時間後は $4.2 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$, 4 時間後は $3.5 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ であった。前立腺組織内濃度は 1 時間後は $8.2 \pm 3.9 \mu\text{g/g}$, 2 時間後は $8.1 \pm 3.4 \mu\text{g/g}$, 3 時間後は $4.3 \pm 1.5 \mu\text{g/g}$, 4 時間後は $7.3 \pm 1.7 \mu\text{g/g}$ であった。MCR 120 mg 筋肉内投与による前立腺組織内移行率は 1 時間は 132.7%, 2 時間は 151.1%, 3 時間は 103.6%, 4 時間は 208.5% であった。以上のように前立腺組織内移行率は 1~4 時間でいずれも 100% 以上を示し, 前立腺肥大症組織ではあるが MCR の組織移行は良好であることが判明した。これらのことから考案すると細菌性前立腺炎にも本剤は有効ではないかと思われる。合わせて薬剤の前立腺組織内移行に関する諸問題, 即ち組織採取の方法, 採取した組織の性状, 対象とする年齢の因子, 麻酔の影響などにも言及した。

123. Ceftizoxime (CZX) の血清および前立腺組織への移行について

藤沢 真・水永光博・有馬 滋
稲田文衛・高村孝夫・八竹 直
旭川医科大学泌尿器科学教室

前立腺感染症に対する Ceftizoxime (CZX) の有効性を調べるために CZX 投与後の血清内濃度および前立腺組織内濃度について検討した。

37 名の前立腺肥大症患者を対象とし患者を 3 群に分け各々 0.5 g, 1 g, 2 g の CZX を静脈内投与し, 投与後 5 分および 1 時間の血清と投与後 1 時間前立腺組織を採取した。濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌としたディスク法により行なった。前立腺組織の採取は TUR-P または前立腺被膜下摘除術により行なったが TUR-P が主体であった。

前立腺組織内濃度と血清内濃度の比 (T/S ratio) の平均は 0.5 g 群で 72.3%, 1 g 群で 48.1%, 2 g 群で 62.9% であり良好な組織内移行を示した。既に報告さ

れている臨床分離株に対する CZX の 80% 発育阻止濃度と比較すると、大腸菌、*Klebsiella* 属、*Proteus* 属などに対し十分な有効濃度であり、一般の細菌性前立腺炎が大腸菌を中心としたグラム陰性桿菌が主体であることから、CZX は十分な治療効果を期待できるものと思われる。

摘出前立腺重量および腎機能の指標となる BUN、クレアチニン、クレアチニンクリアランスの値と前立腺組織内濃度の関係を検討したが、組織内濃度はいずれの値とも相関関係はなかった。

前立腺組織の採取法として、我々は TUR-P を主に用いたが、TUR-P の場合には熱による抗生剤の変性のため測定に誤差の生じる可能性も指摘されている。今回の検討では、TUR-P 30 例と open surgery 7 例の間に組織内濃度の差は認めなかったが、今後さらに多数例での比較検討も必要と思われる。

124. CTT, CMZ の前立腺組織内移行に関する検討

荒川 孝・西村清志・池田 滋

石橋 晃・小柴 健

北里大学泌尿器科

近年、各種抗生物質の前立腺組織内移行に関する報告が多数みられている。当科においても、これまでに CZX, CPZ, CTX に関する検討につき報告しているが、今回も当北里大学泌尿器科のみの単独施設において、手術条件、投与方法を一定とした上で、CTT, CMZ に関する新たな検討を試みたので報告する。

対象は 1984 年 5 月より 7 月までに、北里大学泌尿器科において、TUR-P を施行した症例のうち、血液化学検査上肝・腎機能に異常を認めず、病理組織学上前立腺肥大症の診断を得た 33 例であり、うち 18 例に CTT を、15 例に CMZ をそれぞれ 1 g を生食水 20 ml に溶解し静注とした。

検体は全例 TUR-P にて採取を行ない、その時点を経過時間とした。また、同時期に採血を行ない血清濃度を測定した。

結果として、血清中濃度は CTT が CMZ に比較し常に高い値を示し、 $T_{1/2}$ についても CTT は 3.4 hr, CMZ は 3.1 hr を得ている。CMZ については、他の報告に比べて $T_{1/2}$ が高い値を示した原因については不明である。前立腺組織内濃度については、 C_{max} では CTT が 14.3 $\mu\text{g/g}$, CMZ が 14.6 $\mu\text{g/g}$ とほぼ同程度であるが、 T_{max} については CTT が 0.26 hr, CMZ が 0.38 hr と CTT がやや早いという結果を得た。また、P/S 比については

CMZ が高い値を示した。しかしながら、それぞれの菌に対する MIC を考慮した場合、CTT においては血清中、組織内濃度ともに *P. aeruginosa* を除くほとんどの菌に対し有効な値を示し、また CMZ においても、血清中、組織内濃度ともに *P. aeruginosa*, *Enterobacter* を除くほとんどの菌に対しやはり有効な濃度が得られており、優劣は多少認めるものの、両者ともに細菌性前立腺炎においては、有効な抗生物質と思われる。

125. TUR-P に関連したセフメタゾールの検討

藤田公生・佐山 孝・杉本雅幸

原 徹・村山猛男

国立病院医療センター泌尿器科

TUR-P の術後感染にセフメタゾールを 4 日間用い、一部の症例には最初の 2 g を術前に投与し、術前投与の効果をもるとともに本剤の組織内移行を検討した。

体内動態については、血中半減期は 106 分、前立腺組織濃度の半減期は 136 分と、両者は比較的近い値をとった。

感染に対する効果としては、術前投与の効果を判定するだけの症例が得られなかったので一括して検討した。34 例中 13 例に感染がみられ、そのうち 8 例が消失、2 例に菌交代をみた。消失した合計 10 株中 7 株はセフメタゾール非感受性の *Proteus*, *Serratia* などであった。他に 2 例の感染出現があり、術後の感染例は 34 例中 7 例に減少した。

126. 前立腺内薬剤濃度測定に及ぼす手術操作の影響についての検討

川嶋敏文・岡田敬司

河村信夫・大越正秋

東海大学泌尿器科教室

前立腺摘出法には、被膜下前立腺摘除術と経尿道的前立腺切除術があり、各々の方法で前立腺組織内薬剤濃度が測定されている。今回、我々は 2 つの手術操作によりどの程度組織内濃度が影響を受けるかの一部を、動物実験モデルを用いて検討した。

CPZ 250 mg を 1 ml の生理食塩水で溶解し、雄のウィスターラット(各群 4 匹)に腹腔内投与し、30 分後に屠殺、引き続き腹腔内を 1 回水洗し、前立腺摘出後、再度その表面を水洗する。こうして得られた前立腺を直ちに冷凍保存(A群)、前立腺を室温で 1 時間静置後冷凍保存(B群)、前立腺を 10% ウリガール液中に 1 時間静置

後冷凍保存 (C群), 前立腺を 10% ウリガール液中で 1 時間振盪後冷凍保存 (D群), 前立腺を細切し 10% ウリガール液中に 1 時間静置後冷凍保存 (E群), 前立腺を細切し 10% ウリガール液中で 1 時間振盪後冷凍保存 (F群) の 6 群に分け, 各々の群の薬剤濃度を *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用いて薄層ペーパーディスク法で測定した。

A 群, B 群は約 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$, C 群, D 群は約 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, E 群, F 群は約 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。A 群, B 群は C, D, E, F 群の各々と比べて 0.005 から 0.05 以下の危険率で有意に高く, また, E 群は C 群に比べて, F 群は D 群に比べて各々 0.025 以下の危険率で有意に低値を示した。このことから前立腺組織を 10% ウリガール液に浸すこと, 組織を細切することが前立腺組織内の CPZ 濃度に対して大きな影響を与えていると考えられる。

本実験より, 前立腺組織内の薬剤濃度は摘出手技によりその濃度が大きく変動する可能性があると思われる。

127. S-6472 (持続性セファクロール) の小児における体内動態および臨床的検討

杉田守正・豊永義清

黒須義宇・中村弘典

東京慈恵会医科大学小児科

堀 誠

国立小児病院

S-6472 は, 従来の CCL 40% に腸溶剤を 60% に配合した持続性 CCL で, 成人領域では 1 日 2 回で有用性が確認されている。今回我々は, 本剤の学童期小児における体内動態および臨床効果につき検討した。6~9 歳で体重 20~29 kg の学童 23 例を対象とした。普通食後の 1 カプセル (187.5 mg), 2 カプセル, 顆粒 375 mg, 過食後の 2 カプセル, 顆粒 375 mg の 5 群について体内動態を検討した。普通食後 1 カプセル投与群では 1 時間 2.46 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 5 時間 2.35 と二峰性濃度推移を示した。普通食後 2 カプセル投与群では, 2 時間 4.62, 6 時間 2.94 とやはり二峰性で, 両群の間には dose response がみられた。普通食後の顆粒 375 mg 投与群はカプセルとはほぼ同様の濃度推移であった。過食時は, 普通食時と比べ, 血中濃度ピークがやや遅れ, 二峰性濃度推移は不明瞭となるがピーク値・持続性とも普通食時と大差はなかった。尿中回収率は 0~8 時間で 59.6~65.3% であった。

臨床的には 4~8 歳の小児 7 例に, 本剤を 23.3~40 mg/kg/日, 分 2 で投与した。肺炎 2 例, 扁桃炎 4 例, 気

管支炎 1 例であり, 起炎菌は, *S. aureus* 3, *S. pneumoniae* 1, *S. pyogenes* 1, *H. influenzae* 1 であった。臨床的には全例有効以上, 細菌学的にも全て除菌され, 副作用はみられなかった。

以上より, S-6472 は, 学童期においても, 1 日 2 回投与で, 臨床効果が期待できるものと考えられた。

128. 化学療法剤の薬動力学的検討

(特に経口セファロスポリン系薬剤について)

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学教室

経口セファロスポリン系薬剤 6 剤, Cefroxadine (CXD), Cefadroxil (CDX), Cefaclor (CCL), Cefatrizine (CFT), Cefradine (CED), および Cephalexin (CEX) について検討を行なった。投与量は各薬剤 500 mg を早朝空腹時に経口投与した。また CEX は同一ボランティアに食後 30 分に同量を経口投与した。対象はすべて健康成人男子で 1 群 3 名にて施行した。検査方法は CXD は Bioassay および HPLC にて, 残りの薬剤はすべて Bioassay で測定した。

成績: CXD の $C_{\max}$ は Bioassay 10.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (HPLC: 10.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$), $t_{\max}$ は 1.15 時間 (0.99 時間), $T_{1/2}$ は 0.67 時間 (0.57 時間) であった。CDX は $C_{\max}$ 18.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $t_{\max}$ 0.84 時間, $T_{1/2}$ 2.04 時間であった。CCL は $C_{\max}$ 9.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $t_{\max}$ 0.5 時間, $T_{1/2}$ 0.97 時間であった。CFT は $C_{\max}$ 3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $t_{\max}$ 2 時間, $T_{1/2}$ 1.10 時間であった。CED は $C_{\max}$ 11.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $t_{\max}$ 0.75 時間, $T_{1/2}$ 1.25 時間であった。CEX は空腹時投与では $C_{\max}$ 25.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $t_{\max}$ 0.58 時間, $T_{1/2}$ 0.71 時間であった。一方 CEX の食後投与では $C_{\max}$ 4.40 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $t_{\max}$ 2.22 時間, $T_{1/2}$ 0.73 時間であり, 明らかに空腹時投与とは異なる成績を示した。

考案: CXD, CDX は比較的食事の影響を受けにくい薬剤であるが, 他の 4 剤は食事の影響を受け, 薬動力学も異なる。今後薬効と薬動力学との関係を追求めたい。

129. 同一健康成人志願者 4 名における抗緑膿菌作用を有する広域 Penicillin 4 剤の薬動力学的研究

山作房之輔・鈴木康裕

水原郷病院内科

19~20 歳の健康成人被検者 4 名 (A, B, C, D) に TIPC, PIPC, MZPC, APPC 2 g を持続注入器により 2 時間で静脈内に定速度注入し, 8 時間後までの血清

中、尿中濃度を Bioassay して薬動学的検討を行なった。

血清中濃度は個人差が大で、注入終了時のピーク値の最高、最低値は TIPC 42(A)~25(B, C) $\mu\text{g/ml}$, PIPC 63.3(A)~24.3(B) $\mu\text{g/ml}$, MZPC 44(A)~16(B, D) $\mu\text{g/ml}$, APPC 194(A)~71.2(B) $\mu\text{g/ml}$ で A は常に最高、B は常に最低であった。A 単独と B, C, D の平均血清中濃度から求めた薬動学パラメーターでは $t_{1/2(\alpha)}$ は PIPC 以外は 1.52~1.81 倍、AUC は 4 剤すべて 1.50~3.54 倍 A 単独が大であった。

8 時間後までの尿中回収率は TIPC は D: 90% > C > A > B: 42%, PIPC C: 70% > A > D > B: 36%, MZPC A: 55% > B = C > D: 18%, APPC A: 47% > C > D > B: 14% でそれぞれ個人差がみられ、尿中回収率が最低の被検者はその薬剤の血清中濃度ピーク値も最低であった。

被検査の Ccr は全員正常、ICG 消失率は A 0.19, B 0.15, C 0.14, D 0.18 で、その他の血液、肝、腎に関する臨床検査値はすべて正常であった。

ペニシリン剤は体内で β -ラクタム環が開環して抗菌力のない penicilloate が産生され、6 位側鎖部分が代謝されるものもあり、今回の成績について考按するとペニシリン剤の代謝には個人差があり、B のように抗菌性のある薬剤本体が体内で速やかに代謝を受けて減少するため血清中濃度が低下し、尿中回収も少ないものと、一方、A のように代謝が遅く、抗菌性を有する未変化体が体内に長く存在するために血清中濃度は高く持続し、尿中回収率も多いものに分かれたものと考えられた。

130. S-6472 (L-CCL) の喀痰移行

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

目的: S-6472 (以下 L-CCL) は ABPC 耐性の *S. aureus* や *H. influenzae* に対し有効で、かつ、グラム陰性菌にも幅広い抗菌力を示すことが明らかとなり、すでに一般的に広く用いられているが、CCL を胃溶 4、腸溶 6 の割合に混合した新剤について血中濃度の推移と、喀痰内移行につき検討し、RTI における有用性を検討したので報告する。

対象: 肺気腫に伴う慢性気道感染症の 68 歳男性、汎細気管支炎の 67 歳男性、肺線維症の 59 歳男性、慢性気管支炎の 51 歳女性、計 4 例で、いずれも炎症鎮静期である。

方法: L-CCL 顆粒 750 mg を朝食 30 分後に水とともに内服し、投与後口中をよくうがいさせた。本剤投与

前、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 時間後に血液を採取し、直ちに plasma に分離し、 -80°C にて凍結保存した。また、同時間内の喀痰を phosphate buffer 0.5 ml 入り容器に全量採取し、搅拌後直ちに -80°C に保存した。

L-CCL の plasma および喀痰内濃度は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、medium は pH 6.6 の antibiotic medium Difco IV を用い Agar well 法で測定した。

成績: 4 症例の平均でみると、plasma 濃度は 1 時間後に 3.27 $\mu\text{g/ml}$ であり、2 時間後に 4.04 $\mu\text{g/ml}$ と、はじめのピーク値が得られ、3, 4 時間後には 3.04, 3.23 $\mu\text{g/ml}$ とやや下り、5 時間目に最高ピーク値 4.45 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減した。

喀痰内濃度は 1 時間後に 1.81 $\mu\text{g/ml}$ を示し、やはり 2 時間目に 1.96 $\mu\text{g/ml}$ と、はじめのピークを示し、6 時間目に 2.25 $\mu\text{g/ml}$ と最高ピーク値を示した。plasma ピーク値と喀痰内ピーク値との比で喀痰内移行率をみると $(2.25/4.45) \times 100 = 50.6\%$ となる。

結論: L-CCL は cephem 系薬剤としては喀痰内移行が極めて良いことが判明した。したがって肺炎などの肺実質の感染および急性気管支炎はもとより、慢性気道感染症に対しても有用性の高い薬剤であるといえる。

131. 各種抗生剤の血中およびリンパ液中濃度の検討 (第 2 報)

高村研二・高村光子・小林宏行

杏林大学第一内科

抗生剤の選択は血中濃度とともに、その標的臓器への親和性に左右される。

我々の主な関心臓器である肺への抗生剤移行は、そのエマルジョン、オートラジオグラム、また喀痰などを用いて検討されてきた。

喀痰採取は臨床的に比較的容易であるが、その抗生剤濃度については問題がないわけではなく、また実験動物では経時的採取は困難である。

かかる観点から我々は組織液組成に最も近縁と推されるリンパ液に注目し、Norfloxacin, Ofloxacin, BAY-0-9867, CTRX, CTX, および SBT/CPZ 合剤について検討した。

方法: 成熟家兎を Nenbutal 麻酔後、Myoblock し、経口剤は 30 mg/kg を経管的に胃内注入し、非経口剤は各 100 mg を耳静脈より投与した。

規定の観察終了後、右肺に pontamine skyblue 10 mg/mlcc を注入し右リンパ本幹リンパ液が右肺リンパを反映する症例のみを対象とした。

結果と考察：経口剤での最大血中濃度は、Norfloxacin 約 $3\mu\text{g/ml}$ 、Ofloxacin 約 $20\mu\text{g/ml}$ 、BAY-0-9867 約 $1\mu\text{g/ml}$ 、またこれら抗生剤のリンパ/血清最大濃度の比は、それぞれ $0.62\sim 0.63$, $0.64\sim 0.95$, $0.84\sim 0.88$ と良好な値が示され、またこれらキノロンカルボン酸系抗生剤では血中最大濃度が高いほど移行度が良好な傾向が示された。

これら薬剤の蛋白結合率とリンパ液中への移行を検討した CTRX, CTX との比較では、胸管リンパ液/血漿中最大濃度の比は両者で平均値 0.19 と同一であったが、そのピークは前者で投与 $30\sim 50$ 分後に存在し、後者では $20\sim 40$ 分後にあり、蛋白結合率が血液からリンパへの移行に影響することが推された。

SBT/CPZ 合剤での検討では SBT/CPZ 比が、左右肺リンパ中では血漿に比べ低値が示され配合剤を用いるにあたってかかる面からの標的臓器ごとの対応も有用であると推された。

132. CAPD 症例の CEZ および CZX 静注による血中濃度と腹腔内移行濃度

酒井信治・出口隆志・鈴木正司
平沢由平・青木信樹・薄田芳丸
関根 理
信楽園病院内科

慢性腎不全の新しい血液浄化法として、continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) が普及しつつある。CAPD は多くの利点を有しているが、合併症として腹膜炎の予防および治療は重要な課題である。

目的：慢性腎不全で CAPD 療法を受けている患者に抗生剤を静注し、経時的な血中濃度および腹腔内移行濃度を測定する。

対象および方法：CAPD 療法を 1 日 4 回交換で行なっている 5 症例を対象とし、全症例とも無尿である。血清クレアチニン濃度は $9.8\pm 5.4\text{ mg/dl}$ で平均 CAPD 期間は 10.2 ± 6.6 か月で一般状態は安定していた。これらの症例に Cefazolin (CEZ) と Cefprozime (CZX) を 2 週間の間隔で 1.0 g 静注し Cross over 法で検討した。経時的な測定を血中濃度は前、30 分、1, 2, 4, 6, 24 時間ごとに、CAPD 排泄中の濃度測定は前、4, 8, 24 時間ごとに測定した。濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする Disc 法で行なった。

結果：CEZ 静注後の血中濃度最高値は静注 30 分値で $148.6\pm 28.9\mu\text{g/ml}$ を示した。これを 100% とした場合に 4 時間後の血中濃度は 71.8% 、24 時間後は 40.0% を示した。CAPD 排液中の濃度は 4 時間値 20.4 ± 7.3

$\mu\text{g/ml}$ で同時刻の血中濃度の 19.1% 、24 時間値は 14.1% を示した。CZX 静注後 30 分の血中濃度は $66.5\pm 6.0\mu\text{g/ml}$ であり、同様に 4 時間後の血中濃度は 71.2% 、24 時間後は 36.3% を示した。CAPD 排液中の濃度は 4 時間値 $23.8\pm 4.3\mu\text{g/ml}$ で同時刻の血中濃度の 50.4% 、24 時間値は 39.4% を示した。

結論：腎機能の高度障害時には血中濃度の高値持続が認められ、腎不全患者における抗生剤は投与量、投与間隔の調節が考慮されなければならない。腹腔内移行度は CZX が CEZ を上回っていた。したがって CAPD に伴う腹膜炎治療に際し有効と考えられるが、起炎菌の同定を行ない、対象菌種への薬剤選択が重要であろう。

133. 腹膜透析時におけるアミノ配糖体剤の体内動態にかんする研究

北條敏夫・斎藤 篤・嶋田甚五郎
柴 孝也・山路武久・加地 正伸
宮原 正

東京慈恵会医科大学第 2 内科

目的：Peritoneal dialysis (PD) 施行中の慢性腎不全患者にアミノ配糖体剤を点滴静注した際の体内動態について非透析時のそれと比較検討した。

方法：Gentamicin (GM) 40 mg 、Tobramycin (TOB) 60 mg 、Dibekacin (DKB) 50 mg を 1 時間で点滴静注し、経時的に採血、血中濃度を測定した。また PD 施行時には排液量および排液中濃度も測定した。さらに得られた成績をもとに各種 parameter を算出して薬動学的解析を行なった。

成績：非透析時では、点滴終了時に平均 GM 9.78 、TOB 9.04 、DKB $8.95\mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度を示し、点滴終了後 24 時間でも GM 3.84 、TOB 4.54 、DKB $4.23\mu\text{g/ml}$ の高値を維持していた。一方、PD 施行時には、点滴終了時に平均 GM 7.72 、TOB 7.06 、DKB $7.27\mu\text{g/ml}$ 、点滴終了後 24 時間では GM 2.01 、TOB 2.73 、DKB $2.67\mu\text{g/ml}$ の値を示した。PD 排液中濃度は 3 剤とも $0.3\mu\text{g/ml}$ 以下で、PD clearance は $4\sim 5\text{ ml/min}$ と低値を示し、腹膜を介してのアミノ配糖体剤の透析性は低いことが示唆された。

各種 parameter のうち、 $\beta(\text{hr}^{-1})$ は非透析時に GM 0.021 、TOB 0.018 、DKB 0.023 、PD 施行時に GM 0.036 、TOB 0.023 、DKB 0.021 であった。また $T_{1/2\beta}$ は非透析時に GM 36.01 、TOB 39.78 、DKB 40.45 時間、PD 施行時に GM 24.89 、TOB 32.35 、DKB 37.10 時間であった。

結論：PD 施行時の慢性腎不全患者にアミノ配糖体剤

を投与する際には、透析性の低いことを考慮にいれて、血中濃度の蓄積性には充分注意する必要がある。

155. 食中毒症状を伴った腸ハエ症の一例

永倉貢一・金田良雅

東海大学医学部寄生虫

磯崎光久

平塚市民病院小児科

重田政弘

同細菌

恙虫・疥癬虫・頭シラミなどによる外部寄生虫症は最近復活の傾向がみられる。我が国の腸ハエ症 (intestinal myiasis) も 1959 年までに 33 例の報告があるが、この 25 年間は栄養・衛生状態の改善とともに全くみられな

くなった。しかし、我々は最近食中毒検査の過程でこの一例を経験したので報告する。

59 年 6 月寿司を食べた一家が *Salmonella* 性食中毒に罹った。そのうち、2 歳の女兒の糞便細菌検査で SS 培地シャーレ内に活発に動き回る体長 1~3 mm 白色のハエうじを観察した。その後の糞便検査ではハエうじは見出されず約 2 か月後 *Salmonella* も検出されなくなった。このハエうじは東医歯大医動物加納教授の同定によってシリアカニクバエ *Parasarophaga crassipalpis* (MACQUART, 1938) の一齢および二齢幼虫と判明した。本種幼虫による腸ハエ症は本報告が本邦初症例である。この症例は環境衛生・栄養状態が改善されたとはいえ、食品保存などの点で不備がみられれば再びハエ症のような疾患がでる可能性があることを意味している。