

第 33 回日本化学療法学会総会

会期：昭和 60 年 5 月 23 日～25 日

会場：新高輪プリンスホテル，日本都市センター

会長：五島瑳智子（東邦大学医学部教授）

一 般 演 題

101. 北大病院における黄色ブドウ球菌について（第 2 報）

佐 藤 清
北海道大学病院検査部

斎 藤 玲
北海道大学医療技術短期大学部

1984 年 4 月～1985 年 3 月に、北大病院で各種臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌について、検討したので報告する。

方法：coagulase 型別用免疫血清（デンカ生研）を用いて菌型の分類，MIC（日本化学療法学会標準法に準ずる）と Cefinase disk (BBL) による β -lactamase 産生能について検討した。

成績：各種臨床材料の総数は 14,078 件で、黄ブ菌の分離株数は 530 株（1 患者 1 株）4.0% であった。材料別分離頻度の高いものは、耳漏 32.4% で、膿 11.9% であった。コアグラゼ型別分類では 254 株中、IV 型 63% が最も多く、VII 型 13%、II 型 11% の順であった。材料別では IV 型に膿 70%、喀痰 62%、耳漏 57%、尿 47% の分布であった。 β -lactamase 産生株は 161 株中 85.7% と高率に認められ、非産生株は 14% にすぎなかった。 β -lactamase と菌型には特異性は認められなかった。感受性に用いた薬剤は PCs3 剤（DMPPC, MPIPC, MDIPC）、CEPs4 剤（CER, CEZ, CMZ, CMD）および EM, MINO, GM の 10 剤である。PCs での抗菌力は 3.13 μ g/ml 以下に DMPPC 55%、MPIPC 63%、MDIPC 85% であった。25 μ g/ml 以上に分布している株は DMPPC 34%、MPIPC 24%、MDIPC 12% であった。CEPs では 3.13 μ g/ml 以下に CER 70%、CMD 73%、CEZ 61%、CMZ 59% であった。25 μ g/ml 以上に分布している株は CEZ が 22% と多かった。EM および GM では 3.13 μ g/ml 以下で 60～50% であり 25 μ g/ml 以上では 37～50% であった。MINO の抗菌力は 0.39 μ g/ml 以下で 61% であった。 β -lactamase 非産生株における PCs3 剤の抗菌力は

12.5 μ g/ml 以下に分布していた。 β -lactamase 産生では低濃度分布株も認められたが、DMPPC はその分布が他の 2 剤に比べて少なかった。また高濃度分布株の多くは IV 型と膿に出現頻度が多かった。

102. 県立広島病院で分離された黄色ブドウ球菌について

桑原正雄，他
県立広島病院内科

目的：最近、黄色ブドウ球菌の臨床材料からの分離頻度や耐性株の増加が報告されている。そこで、県立広島病院における本菌の動向を知るために二、三の検討を行った。

方法：1981 年 1 月より 1984 年 7 月まで、臨床材料から優位菌として分離された本菌の頻度を検討し、このうち無作為に抽出した 1981 年 19 株、1982 年 25 株、1983 年 40 株および 1984 年 31 株の計 115 株について β -lactamase 産生能（セフィナーゼディスク）、coagulase 型別および化療標準法に準じて 15 抗生剤（ABPC, MCIPC, SBPC, MINO, GM, CEZ, CEX, CTM, CMZ, CMD, CMX, CPZ, CTX, LMOX, CZX）の MIC (10^8 cells/ml 接種時) を検討した。

成績：本菌の分離率は全優位菌中 1981 年 10.6% より 1984 年 24.2% と漸増した。特に膿、喀痰での増加は著しかった。coagulase 型は IV 型が 57.4% (66 株) と最も多く、VII 型、III 型が続いた。 β -lactamase 産生能は 87.8% に認められた。MIC 成績では、15 抗生剤中、MINO の抗菌力が最も優れ 0.78 μ g/ml 以下で全株の発育が阻止され、MCIPC も全株 1.56 μ g/ml 以下と良好であった。ABPC は二峰性の MIC 分布で 54.8% の株が 12.5 μ g/ml 以上であり、SBPC は ABPC より抗菌力が劣っていた。セフェム剤のうちでは CMD, CTM, CEZ が優れ、いずれの MIC₈₀ も 1.56～3.13 μ g/ml で、2～4 株が 12.5 μ g/ml 以上を示したのみであった。第 3 世代セフェム剤のうちでは CMX の MIC₈₀ が 6.25 μ g/ml と CMZ と同程度であったが、他の薬剤では低感受性株が多かった。年度別の MIC₈₀ 推移ではあまり

変化を認めず, coagulase 型別にみるとⅣ型に耐性菌 (MIC: β -ラクタム剤 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上, MINO, GM 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上) が多く, ABPC, SBPC, CEX, CPZ, CTX, LMOX, CZX で約 90% 以上のⅣ型株が耐性株であった。

結語: 以上のように当院においても本菌の分離頻度は増加していたが, 耐性菌は諸家の報告に比べて少ないようであった。今後ともひき続き検討を加えたい。

103. 院内環境より分離したブドウ球菌の薬剤感受性について

河辺章夫・柴田純孝・城 義政
石川 周・品川長夫・由良二郎
名古屋市立大学医学部第一外科

院内名所にて, 空中落細菌, 医療従事者および患者の手指, 鼻咽腔より院内環境分離菌としてブドウ球菌を分離した。A: 外科病棟, B: 外科系混合病棟, C: 内科外科を含む混合病棟, D: 中央手術室で, 合計で *S. aureus* 52 株, coagulase negative *Staphylococcus*(CNS) 105 株を採取, 以下の検討を行なった。

環境分離株と臨床分離株との薬剤感受性の比較を行なった。抗生剤は, ABPC, DMPPC, AMPC+1/2 CVA, CEZ, CFX, CTX, GM, AMK, MINO の 9 剤について検討した。MIC の測定は MIC 2000 システムを用い, 接種菌量は 10^6 個とした。MIC のパターンは, 臨床株, 環境株共に類似しており, 環境菌にも耐性株が認められた。DMPPC に対する MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株を MRSA とし, 16 株について他剤に対する感受性をみると, 多剤耐性の傾向がみられたが, MINO, AMK が比較的良好的な感受性を示した。次に, *S. aureus* についてコアグララーゼ型別にみると, 環境分離では, I 型, III 型が, 臨床分離では III 型, IV 型が多くみられた。コアグララーゼ型別に薬剤感受性をみると IV 型, VII 型に耐性株が多くみられた。MINO, AMPC+1/2 CVA は, いずれの型の株も良好的な感受性を示した。一方, 採取した細菌を病棟別に, 感受性をみると病棟間で明らかな差がみられ, 院内感染との関連について今後も注目し検討を重ねたい。

104. 小児の皮膚・軟部組織感染症より分離した黄色ブドウ球菌の薬剤感受性成績

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

久留米大学医学部小児科

目的: 小児の皮膚・軟部組織感染症の主要起炎菌である黄色ブドウ球菌の薬剤感受性を PCs 7 薬剤, CEPs 7 薬剤, AGs 3 薬剤, MLs 2 薬剤, CLDM, TCs 3 薬剤, CP, FOM の計 25 薬剤について検討した。

方法: 対象は昭和 58 年 6 月から 59 年 2 月までに, 当科および関連病院を受診した小児の膿瘍 56 例, 83 株, 瘻 3 例, 4 株, 蜂窩織炎 1 例, 1 株, 膿瘍 6 例, 6 株, 計 66 症例より分離した黄色ブドウ球菌 94 株に対する, 25 薬剤の感受性を化学療法学会標準法, および FOM MIC 測定小委員会の方法に従って, 接種菌量 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml で測定した。なお β -lactamase 産生能は Nitrocefin を用いた Slide method によって検出した。

結果: 各薬剤の MIC₉₀ を感受性の順にみると, 接種菌量 10^6 cells/ml で PCs 7 薬剤では, MCIPC, PCG, ABPC, BRL 25000, AMPC, DMPPC, PIPC それぞれ 0.39, 3.13, 3.13, 3.13, 3.13, 3.13, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CEPs 7 薬剤では CER, CET, CEZ, CMZ, CTX, CCL, CEX それぞれ 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5 $\mu\text{g/ml}$, AGs 3 薬剤では GM, DKB, AMK それぞれ 0.39, 0.78, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, MLs 3 薬剤では CLDM, MDM, EM それぞれ 0.1 \geq , 25, 100 < $\mu\text{g/ml}$, TCs 3 薬剤では MINO, DOXY, TC それぞれ 0.2, 0.78, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, CP と FOM ではそれぞれ 12.5, 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。接種菌量 10^8 cells/ml で PCs では MCIPC, BRL 25000, DMPPC, AMPC, PCG, ABPC, PIPC それぞれ 0.78, 6.25, 6.25, 50, 50, 50, 100 < $\mu\text{g/ml}$, CEPs では CER, CET, CEZ, CMZ, CTX, CCL, CEX それぞれ 0.78, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 50, 50 $\mu\text{g/ml}$, AGs では GM, DKB, AMK それぞれ 1.56, 1.56, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, MLs では CLDM, MDM, EM それぞれ 0.39, 100 <, 100 < $\mu\text{g/ml}$, TCs では MINO, DOXY, TC それぞれ 1.56, 12.5, 50 $\mu\text{g/ml}$, CP と FOM ではそれぞれ 25, 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

β -lactamase 産生株は 94 株中 86 株 91.5% で, 非産生株は 8 株であった。

105. 小児科領域で最近臨床分離された黄色ブドウ球菌の感受性推移 (第2報)

—Methicillin 感受性を中心に—

田吹和雄・高島俊夫・西村忠史

大阪医科大学小児科

研究目的: 今日, ブドウ球菌感染症の治療において, 多剤耐性菌や Methicillin 耐性の出現が問題となっている。この点に関し既に演者らは penicillinase 抵抗性 Penicillin を中心とした各種抗生剤の感受性につき報告したが, 今回はさらに 1983~84 年度分離株についても検討したので報告した。

対象・方法: 1976~1984 年に臨床分離された黄色ブドウ球菌 101~135 株の各種抗生剤に対する薬剤感受性を, 化学療法学会標準法により, 10^6 cells/ml 菌液接種で検討した。また, β -lactamase 産生, coagulase 型別についても調べた。

成績: DMPPC の 1976~82 年度株の感受性分布では 93.1%~99.0% の株が 0.39~3.13 μ g/ml で発育阻止され, 感受性分布の濃度ピークは 0.78~1.56 μ g/ml であったが, 1983, 1984 年度株では 2 管程高濃度に偏した。また MIPIC の感受性は DMPPC と同様の傾向を示した。1976~81 年度株の MCIPC および MDIPC は前二者に比べ感受性は優れていたが, 1983, 1984 年度株では前二者と同様の傾向を示した。一方, 対照とした既存 β -lactam 系抗生剤および GM の感受性は, 年次推移とともに悪くなり, その傾向は PCG, ABPC に顕著で, 次いで CEZ, GM であり, CET は最も差が少なかった。以上の成績を MIC₉₀ でみると, MCIPC, MDIPC, CET を除く他の薬剤は 1983 年以降急激に高値をとった。そこで 12.5 μ g/ml 以上に発育する株の割合を penicillinase 抵抗性 Penicillin 4 剤と比較すると, DMPPC では 1983 年 16.0%, 1984 年 15.7% と 1982 年以前に比べ急激に増加した。この傾向は MIPIC でも同様であり, 1983 年, 1984 年度株の各々 6.9%, 10.3% が 12.5 μ g/ml 以上に発育した。しかし, MCIPC や MDIPC ではいずれの年度でも 2% 以下の低率であった。なお, β -lactamase 産生株は 1982 年 66.1%, 1983 年 84.0%, 1984 年 87.3% と増加傾向にあった。一方, coagulase 型別では年度間に差はなく, IV 型, III 型, II 型の順に多くみられた。なお Methicillin 耐性株は coagulase IV 型に多くみられたが, この点に関してはさらに検討が必要と考えている。

106. 臨床材料からの分離された黄色ブドウ球菌と大腸菌の薬剤感受性

高橋 孝行・杉浦英五郎

田浦 勇二・桜井 磐

神奈川県衛生看護専門学校付属病院中央検査部

松本文夫

同 内科

城 宏輔

同 小児科

豊永義清・堀 誠

東京慈恵会医科大学小児科

今回われわれは臨床材料由来 *S. aureus* と *E. coli* の β -lactam 剤耐性菌の出現頻度を知る目的で諸検討を行った。

材料と方法: 昭和 58 年 7 月から 59 年 6 月までの 1 年間に, 当病院および近隣 10 医療機関より提出された臨床材料から分離した菌株のうち, 原因菌と判断された *S. aureus* 284 株と *E. coli* 492 株を対象とした。検討薬剤には, ABPC, DMPPC, CEZ, CMZ, CTX, CPZ, LMOX, MK 0787, AZT および VCM の計 10 薬剤を採用した。薬剤の MIC 測定は日本化学療法学会標準法に準じ, DMPPC については 30°C 一夜培養で MIC を測定した。

成績: *S. aureus* 284 株の感受性は, MK, VCM において, 最も良好であり, それぞれ 0.1, 1.56 μ g/ml で, 全菌株の発育が阻止された。CEZ と他の薬剤はほぼ同程度の MIC 分布を示した。*E. coli* 492 株では ABPC 以外の薬剤は 12.5 μ g/ml 以下でほとんどの菌株の発育を阻止したが, CTX, LMOX, MK 0787, AZT など 4 剤の抗菌力が最も優れ, 以下 CPZ, CMZ, CEZ の順であった。*S. aureus* の耐性株 (MIC 12.5 μ g/ml 以上) 出現頻度は CEZ 8.4%, ABPC, DMPPC, LMOX, CPZ, CTX は 20~30% であり, *E. coli* のそれは, ABPC が 38% と特異的に高く, CEZ は 7.1% で CPZ がこれに次ぎ, 他の薬剤では検出されないか, 極めて低率であった。*S. aureus*, *E. coli* 両分離菌株のうち ABPC あるいは CEZ に耐性を示した菌株は *S. aureus* では咽頭分泌物, 膿汁由来菌株が多く, 近隣医療機関由来菌株では CEZ 耐性株は検出されなかった。*E. coli* では膿汁, 尿, 便由来の菌株が多く, かつ当院入院患者由来菌株での耐性菌検出率が最も高く, CEZ 耐性株は 22.8%, ABPC 耐性株は 35.4% に検出され, 近隣医療機関では黄色ブドウ球菌と類似の成績であった。

考按・結語：今回の検討では、近隣医療機関由来菌株における極めて高率な ABPC 耐性株と極めて低率な CEZ 耐性株の検出率が特徴的所見であったが、このことについては抗菌剤の使用状況との関連性が示唆されたので、今後の継続的検討が必要と思われる。

107. 臨床分離 *Staphylococcus aureus* の β -lactamase 産生能と薬剤感受性

中谷 龍王・吉村 邦彦・中森祥隆
蝶名林直彦・中田紘一郎・谷本普一

虎の門病院呼吸器科

杉 裕 子
同 細菌検査室

当院における痰中黄色ブドウ球菌の検出頻度の年次別推移とディスク法による薬剤感受性の推移を検討した。また 1983 年 11 月～1984 年 4 月までの臨床分離黄色ブドウ球菌 85 株について β -lactamase 産生能と各種薬剤の MIC を測定した。

材料および方法：過去 14 年間の各年 1～6 月の痰を材料とし、培地上 1/3 以上に発育を認めたものを検出菌とした。上記 85 株の検体材料は痰 71 例、咽頭粘液 13 例、血液 1 例である。 β -lactamase は Nitrocefin 法により、MIC は治療標準法に準じて測定した。

成績：痰検体数に占める黄色ブドウ球菌の比率は 1980 年までの約 2% から増加し 1984 年は 6.5% であった。ディスク法による 1984 年の感受性検査では MDIPC 92%, CTM 89%, TC 87%, GM 83%, CEZ 81%, LCM 79%, EM 43% に感受性を認めた。

β -lactamase は 71 株、83.5% で陽性であった。各薬剤の MIC をみると CLDM と DOXY は MIC₈₀ がそれぞれ 0.1 μ g/ml と 0.2 μ g/ml であった。DOXY には高度耐性株はみられなかったが CLDM では残り 20% は 100 μ g/ml 以上であった。MCIPC の MIC₇₀ は 0.39 μ g/ml であり 100 μ g/ml 以上の株が 14% 見られた。CEZ, CMZ の MIC₇₀ はそれぞれ 0.78 μ g/ml, 1.56 μ g/ml であった。12.5 μ g/ml 以上の耐性株は両者で約 25% 見られたが CEZ により多く高度耐性株がみられた。MCIPC に 100 μ g/ml 以上の高度耐性株が 12 株見られたが DOXY はこれらに対して 8 株で 0.39 μ g/ml 以下の MIC を示した。

結論：1) 痰中黄色ブドウ球菌の検出率は約 7% であった。

2) 臨床分離黄色ブドウ球菌の 83.5% で β -lactamase 陽性であった。

3) MIC₇₀ が 1.56 μ g/ml 以下の薬剤は CLDM, MCIPC, CEZ, CMZ の順であった。

4) MCIPC 高度耐性株が 12 株 14% にみられた。DOXY はこれらに対して 67% が MIC 0.39 μ g/ml 以下であった。

108. 千葉大学附属病院における Methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* について (第 4 報)

渡辺正治・久保勢津子・長谷川尚子
島山靖子・菅野 治重

千葉大学附属病院検査部

我々は、1981 年より千葉大学病院分離 DMPPC 耐性 (MIC: $\geq 8 \mu$ g/ml) *Staphylococcus aureus* (以下 MRSA と略す) について報告してきた。今回、引き続き 1984 年度の分離菌について報告する。

感受性試験は、微量液体希釈法 (基礎培地 CSMHB, 接種菌量 5×10^8 CFU/ml, 37°C 18 時間培養) で、原則として菌分離時に行なった。MRSA の分離は、1981 年度では 51 株 (分離率 17.1%), 82 年度では 54 株 (19.0%), 83 年度では 106 株 (26.4%), 84 年度では 123 株 (31.4%) で、引き続き増加傾向が認められた。検体別分離数は、膿からの分離が最も多く 64 株で、全 MRSA 中 52% を占め、血液から 6 株、髄液からも 1 株分離された。診療科別では、皮膚科 23 名、耳鼻科 18 名、小児科 14 名で、他に 12 診療科から分離され、皮膚科、耳鼻科では外来患者に多く、他の科では入院患者に多く分離された。入院・外来別では、入院患者 67 名、外来患者 35 名から分離された。コアグラゼ型は、Ⅳ型 63 株、Ⅱ株 31 株、Ⅶ型 6 株で、Ⅱ型、Ⅶ型が増加していた。これら MRSA は、多剤耐性の傾向があり、MIC が $\geq 8 \mu$ g/ml の株は、ABPC, PCG で 100%, CFT で 95.9%, CET で 34.1%, GM で 88.6%, EM で 93.5%, MINO で 5.7% にみられ、MIC が $\geq 16 \mu$ g/ml の株は、AMK で 25.2%, CP で 74.0%, CLDM で 73.2% にみられた。penicillinase 耐性 Penicillin 剤では、MCIPC, MDIPC, MFIPC には当院では耐性株がみられなかったが、1984 年度では 4 株検出された。セフェム剤では、CER, CET, CMD, CMZ の順で MIC が低く、VCM, FA, RFP, OFLX も MIC が低かったが、RFP に 2 株、FA に 1 株高度耐性株がみられた。MRSA の検出には、30°C での培養も必要とされている。そこで、MRSA を検出しやすくするため 48 時間まで培養を延長して、MIC を測定した。MRSA では、DMPPC, MIPIC, CET に 48 hr. 培養で、著しく MIC が上昇する株が多く、CER, CMD, CMZ ではみられなかった。48 時間 MIC を測定するこ

とは、ある程度 MBC との相関も認められ、MRSA の検出に有用と思われた。

109. 臨床材料から分離された嫌気性グラム陽性球菌の各種化学療法剤に対する感受性

沢 赫代・馬淵照子・山岡一清
渡辺邦友・上野一恵
岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

私共は、1974年から1979年の5年間に臨床材料から分離された *Peptostreptococcus magnus* 56株、*P. anaerobius* 30株、*P. asaccharolyticus* 18株、*P. prevotii* 16株、および *P. micros* 5株の計120株の18薬剤 (CEZ, CTM, CMX, CZX, CFX, CMZ, CTT, LMOX, MK 0787, MINO, TC, EM, CLDM, RFP, Metronidazole, ABPC, SBPC, TIPC) に対する薬剤感受性について検討した。

判定は、48時間嫌気培養後に行なった。接種菌量は 10^8 cells/ml で、*P. magnus* の MIC₉₀ 値は、ABPC が 0.2 μg/ml と最も優れており、次いで MK 0787, Metronidazole, CFX の 0.39 μg/ml, CEZ, CMZ, CTT, RFP の 0.78 μg/ml であった。しかし、CMX, MINO, TC, EM では 6.25 μg/ml 以上であった。*P. anaerobius* は RFP が 0.025 μg/ml 以下と最も優れ、次に MK 0787, EM, CLDM の 0.2 μg/ml, Metronidazole の 0.39 μg/ml, CZX, ABPC の 0.78 μg/ml であった。*P. asaccharolyticus* は、RFP が 0.025 μg/ml 以下と優れており、次いで ABPC の 0.05 μg/ml, CFX の 0.1 μg/ml, CMX, CMZ, MK 0787, TIPC の 0.2 μg/ml であったが、MINO, TC, EM は 25 μg/ml 以上の高値を示した。*P. prevotii* は、RFP が 0.025 μg/ml 以下で最も優れ、次いで ABPC, MK 0787 の 0.05 μg/ml であった。しかし、MINO, EM, TC には 25 μg/ml であった。これらの成績から、*Peptostreptococcus* spp. はテトラサイクリン系とマクロライド系の薬剤を除き、すべての被験薬剤に感受性であることが判明した。比較的耐性株の多かった TC に対する MIC は、*P. magnus* では 0.05 から 0.1 μg/ml と 0.78 から 1.56 μg/ml, 50 μg/ml 以上の三峰性を示し、*P. anaerobius* では 0.05 から 0.2 μg/ml と 1.56 から 6.25 μg/ml 以上の二峰性を示し耐性株の出現が示唆された。

110. *Streptococcus faecalis* および *faecium* のセフェム剤感受性の培地間変動と *In vivo* 効果

小林寅詰・池田 文昭・小川正俊
西田 実・五島瑳智子
東邦大学医学部微生物学教室

D. F. SAHM らおよび清水らは *S. faecalis* の各種セフェム剤のディスク感受性測定時の阻止円径が、試験に用いた Mueller Hinton Medium (MHM) の製品間で無視し得ない程度に変動することを報告した。*S. faecalis*, その他のD群レンサ球菌は一般に第3世代を含む各種のセフェム剤に耐性と評価されているが、われわれも同様な傾向を経験してきた。今回われわれは *S. faecalis* および *S. faecium* に対する各種セフェム剤の MIC を MHM の異なった製品間で比較し、セフェム剤の構造との関係、および *in vitro* と *in vivo* 成績の相関性について検討した。Disk 法および Agar dilution 法によってセフェム剤の感受性測定値を比較したが、7位側鎖に oxyimino 基をもつ誘導體 (CXM, CTX, CZX, CMX, CTRX, CAZ) のみが MHM の製品によって大きな変動を示した。特に Difco の MHM で高度耐性 (MIC ; >400 μg/ml) と判定される菌株でも栄研の MHM では感受性 (MIC ; 0.39~0.78 μg/ml) と評価される菌株が多数みられた。しかし *S. faecium* では *S. faecalis* より差異は軽度であった。両培地で薬剤の不活化はなく、おそらく菌側の何らかの変化によるものと推測される。

さらに Difco または栄研のどちらかの培地による薬剤感受性が、*in vivo* 効果を反映するかを確かめるために、CTX に対して Difco の培地で耐性ではあるが栄研の培地では感性の *S. faecalis* および両培地で感性の菌株と *E. coli* との混合感染による治療効果、血中菌数を検討した。Difco の培地で耐性を示す株より感性の株の方が CTX による治療効果は優れ、血中菌数でも同様な結果が得られた。*S. faecalis* と *E. coli* の混合感染マウスに対する治療成績から *S. faecalis* に対する *in vivo* 効果は Difco の MHM における感受性成績と相関すると考えられた。

111. 緑膿菌に対する薬剤感受性検査成績 —アミノ配糖体剤

米山 恵子・大桃明子
坂上富士男・大石正夫
新潟大学医学部眼科

目的：緑膿菌は多くの薬剤に耐性であり、近年、アミ

ノ配糖体剤を主体とする抗緑膿菌抗生剤に対して、耐性株の増加が注目されている。最近、アミノ配糖体剤の点眼薬が繁用されていることから、耐性緑膿菌の動向を把握することが大切である。そこで、今回、緑膿菌に対する薬剤感受性について検討した。

方法：検査菌株は1981～1984年に麦粒腫、涙囊炎、角膜潰瘍、全眼球炎などの患者から分離された緑膿菌20株である。検査した抗生剤は、KM, GM, DKB, TOB, SISO, MCR, AMK, HBKの8種のアミノ配糖体剤である。

感受性検査は日本化学療法学会標準法に準じてMICを測定した。

なお、緑膿菌の血清型別について、デンカ生研緑膿菌型別血清を用いて、スライド法で検討した。また、Protease, Elastase産生についても検査した。

結果および考察：感受性分布では、KMは50～>100 $\mu\text{g/ml}$, AMKとGMは1.56～ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$, HBKは0.78～50 $\mu\text{g/ml}$, MCRとDKBは0.78～>100 $\mu\text{g/ml}$, TOBとSISOは、0.39～ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示した。

12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを耐性限界値とすると、KMは20株、100%、AMK、HBKは9株、45.0%、DKBは7株、35.0%、GMとMCRは6株、30.0%、TOBとSISOは1株、5.0%の耐性出現率であった。

血清型別検査では、E型が8例で最も多く、B型、A型、G型、H型の順であった。

Protease産生株は20株中、19株、Elastase産生株は12株にみられた。Protease, Elastase産生が同時に認められたものは12株であった。

血清型別およびProtease, Elastase産生と薬剤感受性との間には、相関はみられなかった。緑膿菌性眼感染症の抗生物質療法には、薬剤耐性株出現に充分注意する必要があると考えられた。

112. 臨床材料からの緑膿菌の薬剤感受性

小 栗 豊 子
順天堂大学中検

西 園 寺 克
同 臨床病理

猪 狩 淳
琉球大学臨床病理

小 酒 井 望
順天堂浦安病院

当院において緑膿菌は全臨床材料分離株の中で最も多く分離される菌種である。最近では抗緑膿菌剤に多剤耐

性を示す株も認められるようになった。そこで最近2年間(1983～1984年)における緑膿菌の検出状況、薬剤感受性について検討した。

臨床材料からの緑膿菌の検出頻度は略痰において最も多く検出されており、胆汁、耳漏からも多く検出された。緑膿菌の検出頻度は殆どすべての材料において上位1～5位以内であった。緑膿菌の菌型分布ではE, G群が最も多く、次いでB, H, I群が多かった。これらの優位菌型は検査材料別、年度別にみても著明な変動は認められなかった。

緑膿菌の薬剤感受性では、PCs 7剤(PIPC, APPC, ASPC, MZPC, TIPC, SBPC, CBPC)ではAPPC, PIPCが最も優れており、次いでASPCの順であった。CEPs 7剤(CFS, CAZ, CPZ, AMA 1080, AZT, Cefpimizole, CTT)ではCFS, CAZの抗菌力が最も優れており、次いでAMA 1080, AZTが優れていた。AGs 7剤(GM, TOB, SISO, AMK, HBK, DKB, MCR)ではSISO, HBK, AMKが優れた抗菌力を示した。これ以外の3剤(OFLX, CL, PPA)ではOFLXの抗菌力が最も優れており、ほぼAMKの抗菌力と類似するものと思われた。

PIPC, CFS, CAZ, GM, AMK, OFLXの6薬剤につき6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICの株を耐性株として多剤耐性を検討したところ、約60%はすべての薬剤に感性であり、約20%は3剤以上の耐性株であった。多剤耐性株は尿より多く検出されたが、膿・分泌液、痰、血液からも検出された。多剤耐性を7種の優位菌型について検討したところ、E群において多剤耐性株が多かった。

113. 入院症例の尿および糞便分離緑膿菌の血清型別と薬剤感受性の検討

広瀬崇興・熊本悦明

酒井 茂・西島紀子

札幌医科大学泌尿器科教室

目的：我々は以前より緑膿菌による院内感染について検討するために、尿分離株と糞便分離株の関連性について考察し、緑膿菌性尿路感染症は交叉感染または自己感染により発症する場合が多く、特に糞便中緑膿菌陽性例に対してPL-Bを経口投与させることにより自己感染の頻度を減少させることができることを報告してきた。今回は1976年から1984年の9年間に当科入院症例の尿および糞便より分離された緑膿菌について血清型別および各種抗菌剤(PIPC, CFS, CAZ, AZT, DKB, PL-B)に対する感受性測定(MIC 2000システムによる)を行ない、特に耐性株の分離と院内感染の状況について検

討した。

結果および考察：株数は尿分離株 119 株，糞便分離株 218 株である。血清型の年次変遷では尿と糞便分離株は同様に変動し，A, B, G 型がそれぞれ 20% 前後と主体を占めた。全株における抗菌剤感受性は MIC 50, 80 値の比較で DKB (MIC 50, 80=0.78, 3.13) > CAZ > CFS > PL-B = PIPC = AZT (MIC 50, 80=6.25, 12.5) の順に抗菌力が強かった。血清型の違いによる抗菌剤感受性は DKB では M 型と NT 株，CFS では C, K 型と NT 株に数株 MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株がみられた。各種抗菌剤に対する尿と糞便分離株の感受性を比較すると尿分離株の方が感受性が低い傾向であった。しかし糞便分離株のうち入・退院時分離株の比較では感受性の差異はなかった。また入・退院時分離株感受性の年次変遷は入院時分離株では感受性の年次変動はなく，退院時分離株では少数の耐性株がときどき分離されたが増加傾向はなかった。尿分離株感受性の年次変遷では，1976 年に PL-B と CFS に高度耐性株が 9 株みられたが，その後は流行していない。また 1984 年には DKB または CFS に高度耐性株が 8 株分離されたが，交叉感染による広がりが考えられ，その後の耐性株分離状況の注意深い観察が必要である。また，経口投与を行ってきた PL-B に対する耐性株の増加はみられなかった。

114. 臨床分離のアンピシリンおよび第 3 世代セフェム剤高度感受性 *P. aeruginosa* について

池田文昭・小林 寅皓

西田 実・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

手塚孝一・草野朱美・森 節子

バイオス臨床検査センター

感染症から分離される *P. aeruginosa* の多くは第 3 世代セフェム剤を含む多くの β -ラクタム剤に対する感受性が低くアミノ配糖体系薬剤に対しても耐性株の増加傾向が指摘され，依然として難治性となる可能性を多く含んでいる。*P. aeruginosa* のこのような一般的性状に反して，最近我々は，喀痰中からアンピシリンおよび第 3 世代セフェム剤に特異的に高度に感受性の菌株 (MIC ; < 1.0 $\mu\text{g/ml}$) を分離した。この種の菌株の性状について 2, 3 の検討を加えた。

三橋らは *P. aeruginosa* の変異剤処理株はある種の PBP の変異によって β -ラクタム剤に感受性化したものと報告しているが，臨床材料から分離された感性株に

についての報告は少ない。今回分離した 2 株の *P. aeruginosa* は Ampicillin, Sulbenicillin および Ticarcillin などのペニシリン系薬剤，さらに第 3 世代セフェム剤に上記のとおり高度感受性であったが，アミノ配糖体 (AG) やテトラサイクリン (TC) などの他種の抗菌剤には中等度または高度耐性であった。この親株より得たアンピシリン耐性変異株は他の β -ラクタム剤とは交叉耐性を示したが，作用機序の異なる他の抗菌剤に対する感受性は親株と変らなかつた。従来，変異剤処理による β -ラクタム高度感受性株は外膜の変化により TC, AG 系薬剤にも感受性化することが知られている。臨床分離の感性株がこの種の変異剤処理により得られた感性株と同じ機序で感受性化しているか否かについて引き続き検討中である。

115. 尿路感染症における *Serratia* の感受性の変化について

上領頼啓・平尾 博・実藤 健

済生会下関病院泌尿器科

常岡 英弘

長門総合病院臨床検査科

尿より分離された *Serratia* に対する各種薬剤の感受性の変化について，1981 年に得られた 86 株と，1984 年に得られた 72 株の MIC を測定し検討した。

薬剤は GM, AMK, NA, MINO, CBPC, PIPC, CFX, CMZ, CTX, CZX, CMX, LMOX の 12 剤である。AMK, NA, MINO, CFX, CMZ は感受性の変化はみられなかった。CBPC, PIPC は 1981 年に比べ，84 年は軽度の感受性の低下を認めた。第 3 世代抗生剤は 1981 年は発売前で，CTX, CZX, CMX, LMOX とも高い感受性を認めたが，84 年になると，LMOX を除きすべて耐性化の傾向を示した。特に CZX は著しい感受性の低下を認め，25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布する菌は 85% に達した。逆に GM は他の薬剤が *Serratia* に対して近年耐性化傾向にあるにもかかわらず 1984 年は 81 年に比べ感受性は良好になってきた。次に 1984 年に分離された *Serratia* について色素産生株と非産生株に対する感受性の相違について比較した。NA, MINO, AMK, CBPC, CFX, CMZ, LMOX は両者に変化は認めなかった。GM は MIC 80% でみると産生菌は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり，非産生菌は 25 $\mu\text{g/ml}$ で産生菌と非産生菌に著しい差を認めた。PIPC では 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に産生株は 30%，非産生株は 60% 分布し，明らかに両者に差を認めた。CTX, CZX, CMX は産生株の方が感受性は軽度良好であった。血清型別分離頻度を 1981 年と 1984 年と比較

すると、1981年では5, 6, 12, 13型が分離され5型が48.8%と最も多く、84年は1, 5, 6, 9, 12, 13, 16, 17型が分離され、17型が38.8%と最も多かった。血清型別の薬剤の感受性をMIC 25 µg/ml以上の耐性菌の占める割合で比較すると、17型は薬剤に高い抵抗性を示した。すなわち、NA, CBPC, PIPC, CMZには100%の耐性を示し、GM, AMK, CZX, CMXにも50%以上が耐性であった。一方LMOXには17型より5型の方が耐性菌が多く、MINOは17型に対しては25 µg/ml以上の耐性菌は認めなかった。

116. 最近の臨床材料から分離した *H. influenzae* の生物型、化学療法剤感受性および β -lactamase 産生性

後藤陽一郎・山崎仁志・黒田芳信
後藤 純・田代隆良・明石光伸
那須 勝・糸賀 敬

大分医科大学第二内科

柿川恵子・宮子 博・菅原弘一
同 検査部

目的：新しく開設された一医科大学病院における耐性菌の現状について、今回は、*H. influenzae* の生物型、化学療法剤感受性、 β -lactamase 産生性について検討し本菌の耐性の現状について考察を加えた。

方法：1981年末開院後の約3年間において分離された *H. influenzae* 94株を用いた。MICは5% Fildes 消化血液加 Müller-Hinton 寒天培地を用い、 10^8 cells/ml 接種、好気培養にて測定した。 β -lactamase 産生性は Nitrocefin 法で行ない、生物型はルチンの方法に従った。薬剤は ABPC, MCIPC, PIPC, CBPC, SBTPC, CTRX, CAZ, T-2525, Imipenem, AC-1370, L-105, Carumonam, AZT, 6315-S, NFLX, OFLX, ENX, Ciprofloxacin の18種を用いた。

結果：生物型は、II型、I型、III型、V型の順に分離された。MIC ピークは、ABPC, MCIPC, SBTPC, CBPC, 6315-S, Imipenem が 0.20~12.5 µg/ml, その他はすべて ≤ 0.05 µg/ml にあった。 β -lactamase 産生株は10株、10.6%にみられ、これらの生物型はII型9株、III型1株であった。これらは、すべて ABPC の MIC ≥ 3.13 µg/ml にあり、MCIPC を除いた他の薬剤にすべて感性であった。

考察：本院にも既設の病院と同じく、 β -lactamase 産生性の ABPC 耐性菌が認められた。今後も充分注目にゆく必要があると思われる。

117. *Proteus vulgaris* に対する各種抗生剤の経時的抗菌効果

増田剛太・根岸昌功・楊 振典
都立駒込病院感染科

山崎悦子
同 臨床検査科

目的：多数の臨床分離 *Proteus vulgaris* を用い、その経時的抗菌効果を測定した。

実験方法：Mueller-Hinton broth (Difco) を用い、抗生剤の2段階希釈濃度系列を作製した。これら液体培地に被験菌を 10^8 CFU/ml に接種し、35°C で6時間および24時間培養時点で生菌数の増加がみられない最小抗生剤濃度を経時的静菌濃度、生菌数が1/1,000に減少する濃度すなわち 10^3 CFU/ml の残存菌数を証明する濃度を経時的殺菌濃度とした (MASUDA, G. et al., Chemotherapy 28: 454, 1982)。経時抗菌様式の検討には、経時的殺菌濃度/経時的静菌濃度比を認め、その比が ≤ 4 を殺菌的、 ≥ 8 を静菌的とし、前者に属する菌株数が多い抗生剤をより殺菌効果の強い薬剤と考えた。なお、固型培地には Mueller-Hinton medium (Difco) に寒天を加え、最終寒天濃度 3.0% とした。

実験成績：短時間 (6時間) 作用時のこれら薬剤の *P. vulgaris* に対する作用様式は、殺菌的であった菌株が CMZ 2/27 株, CTX 4/8 株, LMOX 8/27 株, TOB 24/24 株, CP 0/22 株であった。作用時間が24時間であった場合、CMZ, CTX, LMOX, TOB ではほぼ全株に殺菌効果を認めたが、CP は被験 22 株に対し静菌的であった。

考察：*P. vulgaris* に対し、TOB は6時間と短時間で著しい殺菌効果を生じた。CMZ, CTX, LMOX で同様の菌数減少効果を得るためには、多くの菌株間で24時間を要した。CP は24時間作用時にも殺菌効果を生じなかった。

118. *Chlamydia trachomatis* の薬剤感受性について (第2報)

加藤直樹・武田明久・伊藤康久
松田聖士・兼松 稔・坂 義人
西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科

鄭 漢 彬

長浜赤十字病院泌尿器科

Chlamydia trachomatis に対する macrolide 系抗生剤

および pyridone carboxylic acid 系抗菌剤の抗菌力を測定し、tetracycline 系抗菌剤の抗菌力と比較検討した。

方法は先の化療西日本支部総会(岡山, 1984)で報告したように、*C. trachomatis* は当教室の臨床分離株を用い、McCoy cell を用いた細胞培養法により感受性を測定した。封入体の検出は MicroTrak 法による直接蛍光抗体法とともに Giemsa 染色法によっても行ない、封入体のみられなくなる最小薬剤濃度(MIC)を求めた。検討した薬剤は、macrolide 系として Spiramycin(SPM), Midecamycin (MDM), Miocamycin (MOM) の3剤、合成抗菌剤として Norfloxacin (NFLX), Enoxacin (ENX), Ofloxacin (OFLX), Ciprofloxacin の4剤、tetracycline 系抗菌剤として Doxycycline (DOXY) と Minocycline の2剤である。

蛍光抗体法による検討においては、いずれの薬剤においても薬剤濃度の上昇により封入体数が急激に減少すると同時に封入体が小さくなり、封入体内の粒子が空胞化したような像がみられた。

蛍光抗体法による MIC は、DOXY (7株) と MINO (9株) では1株を除く全株が $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ であった。これに対し、SPM (10株) では0.5~2, MDM (6株) では0.03~0.25, MOM (10株) では0.03~0.25, NFLX (6株) では16~32, ENX (8株) では8~16, OFLX (10株) では0.5~4, Ciprofloxacin (10株) では1~4 に分布した。Giemsa 染色の場合の MIC は、SPM で $16 \mu\text{g/ml}$, MDM で $0.125 \sim 0.25$, MOM で $\leq 0.015 \sim 0.125$, NFLX で16, ENX で4~8, OFLX で0.5~1, Ciprofloxacin で1~2 と蛍光抗体法より1管程低い値であった。今回の検討により tetracycline 系抗菌剤に匹敵する MIC を示す抗菌薬もあるが、臨床的効果を予測するには、さらに chlamydiaeydal な値を求めるとともに血中濃度や細胞内濃度を考慮に入れた検討が必要と思われる。

119. 抗酸菌の各種抗菌剤感受性

新井俊彦

慶応義塾大学微生物

ヒトから検出される抗酸菌、*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. xenopi* および *M. nonchromogenicum* の臨床分離株の SM, AMK, ABPC, CEX, EM, TC, MINO, CP, PPA および CPFX の MIC を求めた。

Dubos 培地で 37°C 2週間後に測定した MIC では、*M. tuberculosis* の MIC_{50} は CPFX 0.35, AMK 0.4, MINO 0.56 および SM $0.56 \mu\text{g/ml}$ であった。SM は

代表的抗結核剤であるから、CPFX, AMK および MINO は治療に使用可能な抗菌活性があるといえる。*M. bovis* はこれとほとんど同じ感受性を示すことがわかった。*M. intracellulare* の MIC_{50} は CPFX 0.64, ABPC 0.75, MINO 6.25, SM 12.5 および AMK 25 $\mu\text{g/ml}$ であり、*M. gordonae* および *M. xenopi* はこれと同様の感受性を示した。*M. kansasii* の MIC_{50} は CPFX 4.0, MINO 6.5, AMK 9.2 および SM $11.25 \mu\text{g/ml}$ であり、*M. fortuitum* および *M. nonchromogenicum* はこれと同様の感受性を示した。

抗酸菌症は細胞内増殖をともなう感染であるから、薬効には、MIC のほかに、細胞内到達性を配慮しなければならず、われわれの成績から直接有効性を論ずることはできないが、一般の抗菌剤が非定型抗酸菌症のみならず、結核症に対しても有効であり得る可能性を示唆した。

120. マイコプラズマ肺炎に対する臨床的検討

小花光夫・富井正邦

小林芳夫・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

マイコプラズマ肺炎は周知のように4年の周期で流行する。1979年から1980年にかけての前回流行時に当院にて経験した43例の臨床的検討成績はすでに第29回の本会総会で発表した。1984年は予想通り本症の流行をみたので、これを集計し、臨床的検討を行なった。

1983年1月から1984年12月までに107例の肺炎が経験された。このうちベア-血清でマイコプラズマ CF 抗体価の2管以上の変動、または単一血清では64倍以上の抗体価を示した36例をマイコプラズマ肺炎と診断した。月別発生分布では1983年8月から最初の流行がみられ、一時期消失した後、1984年7月より再度増加していた。年齢別では高齢者には少なく、青壮年層に多かったのは前回流行時と同様であった。初回投与抗生剤別に経過をみたところ、臨床症状、検査所見が改善し、そのまま最後まで投与継続し得た症例はβ-ラクタム系投与例では16例中10例にすぎなかったのに対し、マクロライド系(6例)、テトラサイクリン系(3例)、アミノグリコシド系(3例)では全例であった。不変ないしは悪化し、そのため他剤に変更を要した症例はβ-ラクタム系投与例で16例中5例、ピリドンカルボン酸系投与例で4例中1例であった。抗生剤投与開始から解熱までの期間、胸部レ線陰影完全消失までの期間はいずれもβ-ラクタム系投与例で最も長くなっていた。

β-ラクタム系投与例でも約6割において継続投与で

治癒、軽快していたことは本症の自然軽快が少ないことを示している。しかし、一部にはβ-ラクタム系薬剤が投与された結果、治癒までに長期を要し、最終的にテトラサイクリン系薬剤で治癒した症例もあり、本症流行時におけるテトラサイクリン系薬剤の重要性が再認識された。

121. 慢性気道感染外来患者に対するピリドン酸系経口新抗菌剤の臨床的検討

小田切繁樹・松村 正典・鈴木周雄
室橋 光宇・渡辺紳一郎・鈴木尚子
吉池 保博・木内 充世

神奈川県立長浜病院呼吸器科

目的：3種のピリドン酸系経口新抗菌剤の慢性気道感染患者に対する治療結果を臨床的に検討する。

方法：当院外来の慢性気道感染患者に DL 8280, AT 2266 を phase II, III で, BAY o 9867 を phase II で投与した。

結果：症例数（効果不明等は除く）は DL 45 例・AT 35 例・BAY 58 例（含、同一症例）であった。患者年齢はいずれも 50 歳以上が半数を占め、呼吸不全合併率は DL 31.1%, AT 22.9%, BAY 39.6% であった。1日用量および投与日数は DL 200~600 mg, 3~63 日, AT 600~900 mg, 3~27 日, BAY 600~1,200 mg, 7~28 日で、この差は主に病態によった。臨床効果では、著効率および有効率は、それぞれ DL 31.8%, 68.2%, AT 34.3%, 77.1%, BAY 14.0%, 75.4% であったが、この差は phase II と III の症例数の差異、病態の相違などによると思われた。

本剤投与による細菌学的効果は、分離原因菌株の大部分を占める GNB についてみると、緑膿菌以外では3剤いずれも良好であったが、緑膿菌ではいずれも不良であった。副作用は DL 6.7%, AT 22.9%, BAY 13.8% に発現した。眩暈を BAY に 1 例認めた以外は、いずれも消化器症状で軽症のものが殆どであった。薬剤と関連ありうる臨検値異常は DL 4.4%, AT 8.6%, BAY 6.9%, に認めたが、いずれも重篤なものはない。

考察：病態・条件（phase II・III の症例数差）などの相違のため、以上の結果より各薬剤の優劣を判断することはできない。いずれの薬剤も慢性気道感染に対する第一選択剤として有用であるが、緑膿菌に対する効果は不十分といわざるをえない。

122. 呼吸器感染症における LMOX+TOB 療法 の 検 討

神奈川県呼吸器感染症 LT 研究会
（世話人代表：小田切繁樹）

目的：呼吸器感染症に対し、LMOX と TOB の併用療法の有用性を検討する。

方法：神奈川県内主要病院 33 施設が参加し、呼吸器感染症に対し、LMOX 2~4 g/日（分 2~4）と TOB 120~240 mg/日（分 2~4）を併用する。

結果：本併用療法は 216 症例に施行した。これを感染部位別にみると、肺実質感染 153 例、気道感染 57 例（慢性 51, 急性 6）、胸膜感染 6 例と肺実質感染が多く、この約 7 割が基礎疾患を有していた。これらに対し、LMOX 2~4 g/日+TOB 120~240 mg/日 を 8~21 日使用した症例が多かった。患者年齢は 60 歳以上が 6 割強と高齢者が多かった。

臨床効果は全体では著効率 25.9%, 有効率 83.8% であったが、これを、症例の約 2/3 を占める肺炎について基礎疾患の有無でみると、⊖群では 46.7%, 93.9%, ⊕群では 22.8%, 79.3% であった。原因菌は 110 株を分離検出した。このうち、GPC は 15 株で肺炎球菌・ブ菌が多く、GNB は 95 株で、菌種別ではインフルエンザ菌、クレブシエラ、緑膿菌などが多かった。本治療による菌消失率は GPC で 66.7%, GNB では緑膿菌以外 75.4%, 緑膿菌 46.2% であった。副作用は 7 例に、臨検値異常（本剤によるか、その疑のある）は 17 例に認めたが、いずれも重篤なものはない。

考察：以上の良好な臨床成績を裏付けるために、既述の臨床分離株の一部を用い、チェッカーボード法にて LMOX と TOB の相乗効果を *in vitro* で証明し、本併用療法の有用性を実証した。

以上より、呼吸器感染症における LMOX+TOB 療法は有用である。

123. 呼吸器感染症に対する Sultamicillin と Bacampicillin の薬効比較試験

小林宏行・高村研二
河野浩太・二瓶倫子
杏林大学第一内科

斎藤 玲・中山一朗・氏家 昭
矢嶋 駈・丹吳幹彦

北海道大学第二内科及び関連協力施設

富沢磨須美・栗原義夫

共辰病院内科

平賀洋明・菊池弘毅・山本朝子

札幌鉄道病院呼吸器内科

田村昌士・伊藤隆司

岩手医科大学第三内科

今野 淳・大泉耕太郎

青沼清一・長井 弘策

東北大学抗酸菌病研究所内科及び関連協力施設

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

伊藤 亜司

竹田綜合病院呼吸器科

勝 正孝・岡山謙一

国立霞ヶ浦病院内科

荒川正昭・武田 元・和田光一

新潟大学第二内科

関根 理・青木信樹

信楽園病院内科

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

金 沢 裕

新津医療センター病院内科

宮原 正・斎藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

池本秀雄・渡辺一功

順天堂大学呼吸器内科

渡辺健太郎・小山 優

伊藤 勝仁・飯島福生

東京共済病院内科

真下啓明・鶴飼徹朗

東京厚生年金病院内科

谷本普一・中谷 龍王・吉村 邦彦

中森祥隆・蝶名林直彦・中田紘一郎

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

米田良蔵・倉島篤行

国立療養所東京病院呼吸器内科

藤森一平・小林芳夫・中村 靖

川崎市立川崎病院内科

深 谷 一 太

横浜通信病院内科

滝 上 正

横浜船員保険病院内科

小田切繁樹・鈴木周雄・室橋 光宇

渡部紳一郎・松村正典・能勢圭之助

神奈川県立長浜病院呼吸器科

大 山 馨

富山県立中央病院内科

大谷信夫・早瀬 満

金沢医科大学呼吸器内科

武内俊彦・山本俊幸・加藤 政仁

加藤錠一・花木英和・宇佐美郁治

名古屋市立大学第一内科及び関連協力施設

久世文幸・中西通泰・西山秀樹

辻野博之・稲葉宣雄・鍵岡 朗

岩田猛邦・種田和清・松原恒雄

青木幸平

京都大学結核胸部疾患研究所

第一内科及び関連協力施設

大久保 滉・上田良弘

関西医科大学附属洛西ニュータウン病院内科

安永幸二郎・岡本緩子・原原敬悟

飯 田 夕・米津精文

関西医科大学第一内科

三木文雄・生野善康・井上英二

葭山 稔・平賀 進・村田哲人

谷澤伸一・坂元一夫・木積一憲

多根病院内科

高 松 健 次

和泉市立病院内科

三上理一郎・澤木政好

奈良県立医科大学第二内科

副島林造・二木芳夫

川崎医科大学呼吸器内科

栗村 統・佐々木英夫・福原弘文
国立呉病院内科

田村 正和
徳島大学第三内科

澤江 義郎
九州大学第一内科

吉田 稔・瀧井昌英・関 雅彦
福岡大学第二内科及び関連協力施設

長野 準・廣瀬隆士
国立療養所南福岡病院内科

篠田 厚・石橋凡雄・高本正祐
国立療養所大牟田病院内科

原 耕平・斎藤 厚・泉川欣一
山口恵三・鈴山洋司・重野芳輝
池辺 璋・小田俊郎・大田迪祐
長崎大学第二内科及び関連協力施設

松本慶蔵・田口幹雄・永武 毅
長崎大学熱帯医学研究所内科

糸賀 敬・那須 勝・後藤 純
大分医科大学第二内科

林 康之・小栗豊子
順天堂大学臨床病理学

目的：Sultamicillin (SBTPC) の呼吸器感染症に対する有効性と安全性を評価する目的で、Bacampicillin (BAPC) を対照薬とし二重盲検比較試験を行なった。

方法：投与量は SBTPC 1回 375 mg 1日3回, BAPC 1回 250 mg 1日3回とした。

成績：総投与症例 265 例 (SBTPC 群 134 例, BAPC 群 131 例) 中, 臨床効果解析症例は 232 例, 副作用解析症例は 256 例, 有用性解析症例は 236 例であった。有効率 (小委員会判定) は SBTPC 群 82.8%, BAPC 群 69.8% であり, SBTPC 群が有意に優れていた。これを疾患群別に層別した場合, 慢性気道感染症群で SBTPC 群が有意に優れていた。細菌学的には SBTPC 群 75.4%, BAPC 群 65.2% の消失率であった。副作用は SBTPC 群に下痢および軟便例が多く発現した。臨床検査値異常は両群間に有意の差は認められなかった。有用性については全例を対象とした場合有意差はみられなかったが, 慢性気道感染症群では SBTPC 群 (83.6%) は BAPC 群 (61.0%) に比べ有意に優れていた。

結語：以上の成績より SBTPC は BAPC に比べ呼吸

器感染症, 特に難治的背景を有する慢性気道感染症などに対し, 有用性の高い薬剤であると考えられた。

124. 末期肺感染症起炎菌の変遷 —使用抗生剤との関連を中心に—

重野芳輝・道津安正・増山泰治
重野秀明・長沢正夫・中里博子
古賀宏延・森 賢治・渡辺講一
福田義昭・田中 光・伊藤直美
藤田紀代・朝長昭光・鈴山洋司
広田正毅・斎藤 厚・原 耕平
長崎大学医学部第二内科

草野展周・賀来満夫・菅原和行
餅田親子・山口恵三
同 中央検査部

目的：剖検肺を用いて, 末期肺感染症起炎菌の変遷と抗生剤の関連を中心に検討した。

方法：1971 年以後 14 年間 489 例の, 特に肺癌・白血病・悪性リンパ腫等をはじめとする重篤な基礎疾患を有する患者の剖検時に, 無菌的操作による肺および心穿刺時の細菌検査を行なった。

結果：当大学における抗生剤の使用量については, 1981 年以後特に第 1 世代セフェム剤の減少と第 3 世代セフェム剤の増加が著明で, この薬剤感受性成績に比例して, 各種臨床材料からの分離頻度は, 腸内細菌群の減少, ブドウ糖非発酵菌群, *Enterococcus*, *S. aureus* の増加傾向がみられた。剖検肺での成績でも 1981 年以後の腸内細菌群の減少が著明で, 特に末期肺炎の四大主要菌とされた *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* のうち, 前三者の減少が著しく, *S. aureus*, *Enterococcus*, *P. aeruginosa* の増加傾向がみられ, 剖検肺・剖検心同時分離菌においても同様の傾向であった。末期喀痰から剖検肺への菌分離の推移と使用抗生剤との関係でも, 第 3 世代セフェム剤の使用の有無においてのみ分離菌に明らかな差がみられ, 剖検肺における分離菌の変動に明らかに第 3 世代セフェム剤が影響を与えているものと思われた。

考案：末期肺感染症の起炎菌として, 今後は従来主要菌とされた腸内細菌群の他, グラム陽性球菌群, ブドウ糖非発酵菌群, 真菌群の動向にも注目する必要があるものと思われた。

125. ブランハメラ・カタラーリスの咽頭上皮細胞付着に関する研究

力富直人・ムバキンシアラ
永武 毅・宇塚良夫・松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：細菌性呼吸器感染症において咽頭粘膜への病原菌の付着は下気道感染症発症への第一関門である。今回我々は健康成人、慢性呼吸器疾患患者の咽頭上皮を用い、*in vitro*にて最近起炎菌として増加しているブランハメラ・カタラーリスと付着実験を行ない、下気道感染と咽頭上皮への病原細菌付着の関係を解析した。

方法：健康成人8名9回、慢性気管支炎14名、気管支拡張症4名、び慢性細気管支炎4名、慢性肺気腫3名の急性増悪期と寛解期計60回を対象とした。使用したブランハメラは4株はいずれも呼吸器病原性をもつ。コントロールの非病原菌として患者由来のナイセリアを用い患者7名、健康成人5名に付着実験を行なった。菌液は一晩ミューラーヒントンブロスで培養した後、PBS 3,000回転で3回洗浄し光電比色計で $10^7/ml$ に調整する。一方、咽頭培養用綿棒で擦過した上皮をホモジナイザーを使いPBS中に浮遊させ、遠心洗浄2回行なった後 $10^5/ml$ に調整し、先の菌液とウォーターバス中で30分間振とうした後600~700回転で遠心洗浄(15分)を4回行ない非付着菌を除く。TOMY社製の遠心浮遊細胞収集器でスライドグラス上に塗抹し、グラム染色を行ない、1,000倍で検鏡する。50個に付着する総グラム陰性双球菌数を数え、コントロールとした同数の上皮細胞上のグラム陰性双球菌を引いて付着菌とし、1細胞当りの平均付着菌数として表わす。

結論：1) 非病原性ナイセリアでは患者・健康成人で付着率に差はない。

2) ブランハメラ・カタラーリスでは患者群と健康成人の間では明確に前者が付着率が大きい。

3) 慢性呼吸器患者の急性期と寛解期ではブランハメラの付着率に差はない。

4) ブランハメラ感染既応群はそうでない群に対し付着が有意に亢進している。

5) β -ラクタメース陽性株は陰性株より付着率が高い傾向がある。

6) 疾患群間には今回は明確な差がみられなかった。

126. *Haemophilus influenzae* L型菌に及ぼす口腔内常在菌の効果

高橋 淳・穴戸春美
渡辺貴和雄・松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

Haemophilus influenzae は適切な化学療法にもかかわらず、慢性気道感染症の患者に繰り返し発症することが多い。この機序として私共は本菌のL型菌が関与すると仮定し、*in vitro*で本菌のL型菌化および親株への復帰が可能であること、この過程に及ぼす *Branhamella catarrhalis* 培養液の増強効果をすでに発表した。今回私共は、本菌のL型菌に対する口腔内常在菌の培養液の添加効果につき検討を加えたので報告する。

実験方法：慢性気道感染症の患者の喀痰より分離した呼吸器病原性明確な *H. influenzae* をL型菌化したものを供試菌株とし、X, V 因子を含む高浸透圧培地(640 osm/kg)にて継代、Fildes' agarにて親株復帰を試みた。また慢性気道感染症の患者の喀痰より分離された、*B. catarrhalis*, *Neisseria*, α -*Streptococcus*, γ -*Streptococcus*, *Micrococcus*, *S. epidermidis* の培養液の各brothを遠心し、その上清を濾過滅菌したものを培養液として使用した。経時的にFildes' agar上に親株として復帰させ、そのコロニー数にて判定した。

結果：各種培養液を添加した培地にてL型菌の継代後の親株への復帰菌数において、その培養液の添加効果は、上記口腔内常在菌5菌種すべてに *B. catarrhalis* のそれとほぼ同様の効果を認めた。これら口腔内常在菌が、*H. influenzae* L型菌の発育・親株への復帰過程に対し、促進・増強効果を有することが判明した。このことは、*H. influenzae* 繰り返し感染において、口腔内常在菌が関与していることを示唆するものと考えられる。

127. 呼吸器感染症における肺の局所防御能の検討

一気管支肺胞洗浄液を中心にして一

岡野昌彦・本田和徳・佐藤篤彦
浜松医科大学第二内科

目的：各種呼吸器感染症における気管支肺胞洗浄液(BALF)の細胞成分と液性成分の所見から、肺の局所防御能を検討した。

対象：急性肺炎16例(AP)、慢性気道感染症(CRTI)10例(DPB8例、気管支拡張症2例)の26例を対象とした。

方法：抗生物質の投与前後に感染病巣域での採痰、お

よび BAL を施行した。

結果：1) 抗生物質投与前一増加成分は PMN, Lym, Albumin, IgG, IgA, IgM, C3, Lysozyme, α_1 -antitrypsin ($P < 0.01$) であったが, CRTI では液性成分の増加が軽度であった。2) 抗生物質投与後-AP では細胞成分の正常化とともに, 液性因子も低下した。CRTI では PMN の比率が高く, 液性因子は増加を認めた。3) AM ϕ と PMN の NBT 還元能は, 抗生剤投与前に AP, CRTI でともに高値を認めた。治療後は AP への改善を認めた。4) IgA I protease 産生菌群において, 抗生物質投与後, IgA, IgA/Alb の増加を認めた。

考案：CRTI における液性因子の増加が乏しい理由は, 持続する気道感染のため, 各因子の消耗が産生, 分泌を凌駕するためと考えられ, しかるに感染が難治化する一因と推察される。液性因子の Albumin, α_1 -アンチトリプシン, C3 は同様の変動を示し, 主に炎症による浸出機転が考慮された。一方, リゾチーム, 各免疫グロブリンは異なる変動を示し, 肺局所での産生, 分泌が示唆された。IgA I protease 産生菌群において, 菌の消長とともに, BAL 中 IgA に変動をきたしたが, この要因が IgA I protease によるものかどうかは, 今後の分離菌による IgA I protease 産生の検討をふまえ, 慎重に検討すべき問題と考えられた。

128. セフメタゾールとホスホマイシンの併用効果

大屋 哲・宇津井幸男
上野由仁子・田島 政三
三共株式会社生物研究所

横田 健
順天堂大学医学部細菌学

多剤耐性 *S. aureus* に対して耐性株の少ない Cefmetazole (CMZ) と β -ラクタム系薬剤とは異なる作用点に働いて細胞壁合成を阻害する Fosfomycin (FOM) との *in vitro* 併用効果を臨床分離多剤耐性 *S. aureus* を用いて検討した。

FOM 1.56 $\mu\text{g/ml}$ を同時添加した場合の耐性ブ菌 60 株に対する CMZ の MIC 累積分布は CMZ 単独より MIC₅₀, MIC₉₀ 共に 4 倍 優れ, それぞれ 0.78 および 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

25 株についてチェッカーボードタイトレーション法で 2 剤の併用効果を調べたところ, 相乗作用 (FIC index ≤ 0.5) 16 株, 相加作用 ($0.5 < \text{FIC index} \leq 1$) 9 株, 作用なし ($1 < \text{FIC index} < 2$) 0 株, 拮抗作用 ($2 \leq \text{FIC index}$) 0 株であり, 100% の株に併用効果 (相乗+

相加) がみられた。FIC index は全株 0.75 以下であった。同様の効果は FOM と CTX とにおいてもみられた (相乗 12 株, 相加 13 株)。

CMZ と FOM との強力な併用効果は生菌数の変化によっても確認できた。CMZ や FOM の 1/4 MIC では殺菌作用を示さなかったが, 両剤を 1/4 MIC で併用した場合速やかな生菌数の減少がみられ, 併用による殺菌効果は CMZ, FOM それぞれの単独の 2 MIC より優れていた。

S. aureus のペニシリン結合蛋白質 (PBP) の生合成に及ぼす FOM の影響をみるため, 菌培養液に種々の濃度の FOM (1/2~1/32 MIC) を加えて培養した後, 集菌し PBP を測定した。FOM 存在下の培養で *S. aureus* の PBP-2 と耐性菌特有の PBP-2' が特異的に減少した。CMZ は既に報告しているように PBP-2, 2' に特異的な結合親和性を示すことにより多剤耐性 *S. aureus* に優れた抗菌力を示すが, FOM の併用によりこれらの PBP の生合成が抑制され, 強い殺菌作用となって現われるものと考えられる。

129. Astromicin と他剤との *in vitro* 併用効果

佐藤 清・伊山吉香・岡地 諒
協和醸酵工業医薬研究所

感染症の治療には, 2 種以上の抗菌剤による併用療法がしばしば行なわれる。併用の目的は, 抗菌スペクトルの拡大, 耐性菌出現の防止, 副作用の軽減などが考えられる。臨床的に特に注目されるのは, 適当な薬剤の組み合わせによって, それぞれの薬剤の単独使用時に比べて特定の菌に対する抗菌力が増強され, より有効に作用することが期待できる点にある。演者らは, アミノ配糖体である Astromicin (ASTM) を key 薬剤として他剤との併用効果を *in vitro* および *in vivo* において検討してきた (第 31 回本学会西日本支部総会)。今回は ASTM と β -lactam 剤 (CFS, CPZ, LMOX) あるいは Fosfomycin (FOM) との *in vitro* 併用効果を検討した。前者では緑膿菌の臨床分離株, 後者では各種の菌株をそれぞれ用いた。併用効果の測定は, Checkerboard 法, FIC index 法, 増殖曲線法および形態変化観察により検討した。

ASTM はそれ自身緑膿菌に対し弱い抗菌力しか示さないが, CFS, CPZ および LMOX などの β -lactam 剤と併用すると, 使用したほとんどの臨床分離緑膿菌に対し FIC index 判定法で相乗~部分的相乗効果が認められた。また標準株を用いた増殖曲線法では, 単剤ではほぼ静菌的な増殖抑制効果を示す濃度を同時に作用させる

と殺菌的に働き、顕著な相乗効果がいずれの組み合わせでも認められた。光学、電顕による形態観察では、併用時に著しい障害像を認め併用効果を裏付けることができた。一方、作用機作が独特で他の抗生物質と交叉耐性がない FOM との併用効果も検討した。8 菌種約 300 株の臨床分離株を用いた。約 6 割の菌株は FIC index の相乗～部分的相乗効果の range に分布し、菌種別ではセラチアの併用効果が最も顕著に優れていた。増殖曲線法でも ASTM と FOM の併用で殺菌効果の増強が認められた。以上の結果、ASTM と上記他剤との組み合わせが臨床面でも充分併用効果を期待できるものと予想される。

130. 各種病原細菌に対する desacetyl cefotaxime と cefotaxime の *in vitro* 併用効果について

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：Cefotaxime (CTX) は生体内で代謝されて desacetyl cefotaxime (des CTX) となり、この des 体の各種病原細菌に対する抗菌力の一部の菌種を除き CTX より弱い。また CTX と des CTX は *in vitro* で併用効果を認めるが、一部菌種において拮抗作用を示す株がみられるという。今回、我々は臨床分離の各種病原細菌に対する CTX と des CTX の抗菌力と、*in vitro* 併用効果を検討したので報告する。

方法：Dynatech MIC 2000 System を用いた液体培地希釈法により、10 菌種 178 株に対する CTX, des CTX, CTX+des CTX (等量合剤とした)、Cefoperazone (CPZ), Ceftazidime (CAZ) の MIC を測定した。薬剤は、CTX, des CTX が 0.013~400 $\mu\text{g/ml}$ 、合剤が 0.025~800 $\mu\text{g/ml}$ の 16 段階、CPZ, CAZ が 0.1~200 $\mu\text{g/ml}$ の 12 段階希釈濃度とした。増菌用、感受性測定用培地は Mueller-Hinton Broth を用いた。接種菌量は、*S. aureus* が約 $10^9/\text{ml}$ 、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* が約 $10^6/\text{ml}$ である。菌接種後、37°C で 20 時間培養後 MIC を求めた。併用効果の grade は H. C. Neu の報告に従った。

結果：des CTX の抗菌力は *P. cepacia* に対しては CTX より優るが、他の 9 菌種に対しては CTX より劣る。しかし *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *M. morgani* 以外の 7 菌種に対して des CTX は CPZ より強い抗菌力を

示した。CTX と des CTX の併用効果の検討では、多くの菌種において Partial synergy を示した株が最も多く、次いで Indifference, Synergy の順であった。Antagonism は、*M. morgani* にのみ 18 株中 2 株にみられた。その 1 株について Timed-Kill Assay を行ない、6 時間までは CTX 単独でも、同量の des CTX 併用でも同等の殺菌作用を示したが、24 時間後には、des CTX の併用は CTX 単独よりも生菌数の減少は軽微であり、CTX の殺菌作用を des CTX が抑制する結果を得た。しかし臨床的には、それ程問題にならないと思う。

131. ブドウ球菌に対する β -lactam 抗生物質と polyanetholsulfonate 間の拮抗作用について

第 2 報：拮抗作用メカニズムについて

西野武志・後藤季美
大槻雅子・谷野輝雄
京都薬科大学微生物

目的： β -lactam 抗生物質と polyanetholsulfonate (PS) を併用してブドウ球菌に作用させた場合、両薬剤間に拮抗作用がみられることを昨年 の第 32 回日本化学療法学会総会にて発表した。今回私どもはその拮抗作用のメカニズムについて、透過型電子顕微鏡を用いて形態学的にまた自己融解酵素の面より検討を行なった。

方法：菌株としてブドウ球菌 209-PJC 株を用い、薬剤として PS および 10 種類の β -lactam 抗生物質を用いた。Cefotiam (CTM) と PS 間の拮抗作用について、常法に従い透過型電子顕微鏡を用いて形態学的に、また ^{14}C -glycerol を用いてリボタイコ酸 (LTA) の遊離に対する影響などについて検討を行なった。

結果および考察：CTM の 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 作用でブドウ球菌に溶菌がみられたが、これに PS の 100 $\mu\text{g/ml}$ を併用すると、濁度の減少は全くみられず、CTM による溶菌が PS により抑制されることが分かった。電子顕微鏡による観察では PS の作用により、正常に隔壁が形成されるものの splitting system の障害が観察された。CTM を作用させた場合、多くの溶菌像を観察することができたが、その溶菌過程において少なくとも 3 つの溶菌部位が存在し、これはいずれも隔壁形成部位に相当するものと思われた。一方、CTM と PS を併用した場合、隔壁は膨隆し、CTM の作用がみられるものの、溶菌像を殆ど観察することができなかつた。LTA の遊離に対する影響では PS の作用により LTA の遊離が顕著に阻害され、CTM と併用した場合も同様の傾向であった。分裂面で 2 個の細胞が分離してゆく過程には N-アセチルム

ラミル-L-アラニルアミダーゼが関与し、その阻害剤として LTA が存在することが知られている。 β -lactam 抗生物質と PS 間にみられる拮抗作用は、PS により LTA の遊離が阻害されるために発現してくるものと考えられる。

132. ブドウ球菌に対する RNase と β -lactam 剤の併用効果について

大槻雅子・乾 徳次・河島ミチ子
西野武志・谷野輝雄

京都薬科大学微生物

ブドウ球菌の溶菌過程に polyanetholsulfonate のようなアニオン性物質は阻害作用を示し、lysozyme のようなカチオン性物質は活性化作用を示すことが知られている。今回われわれは、 β -lactam 剤とカチオン性物質である RNase との併用効果について検討を行った。

方法：使用菌株は *S. aureus* 209-PJC、使用薬剤としては 9 種の β -lactam 剤と RNase を用いた。併用効果は濁度の変化、生菌数測定、透過型電子顕微鏡による観察、lipoteichoic acid (LTA) の遊離実験、細胞壁ペプチドグリカンに対する作用などにより検討した。

結果：RNase を *S. aureus* に作用させ濁度の変化を測定したが、RNase 5,000 $\mu\text{g/ml}$ 作用でも control とほぼ同様の増殖がみられた。Cefotiam (CTM) 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 作用では作用 1 時間目以降に溶菌が認められた。これに RNase 10 $\mu\text{g/ml}$ を併用すると、CTM 単独に比べ著しい濁度の減少が認められた。このような協力作用は使用したすべての β -lactam 剤との間で確認された。また、併用により殺菌作用が増強されていることもわかった。透過型電子顕微鏡による観察結果からは RNase 10 $\mu\text{g/ml}$ 作用では control 同様に変化はみられず、CTM 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 作用では隔壁の膨隆が認められた。CTM 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と RNase 10 $\mu\text{g/ml}$ の併用時には CTM 単独に比べ多くの溶菌像がみられ、細胞壁の電子密度が低く、細胞壁の消化作用を示唆する像が観察された。また、murein 水解酵素の一つである amidase 活性を阻害することが知られている細胞内 LTA の遊離について検討したところ、CTM 単独、CTM と RNase の併用時には control に比べ顕著な遊離がみられた。一方、細胞壁の不溶性 peptidoglycan への N-acetylglucosamine の取り込みは CTM と RNase の併用で阻害され、細胞壁の合成も阻害されていた。RNase と CTM 間でみられる協力作用は amidase の活性化の他、細胞壁 peptidoglycan の digestion すなわち disintegrating system の活

性化に起因していると考えられる。

133. メチシリン・セフェム耐性のブドウ球菌に対する β -lactam 系薬剤の併用効果について

生方公子・山下直子・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

メチシリン・セフェム耐性のブドウ球菌 (MRSA) における耐性機構の特徴から、 β -lactam 剤同士の併用を考え、以下に述べる基礎的検討を行なった。併用薬は、1) PBP-2' とそれ以外の致死標的である PBP に対しても比較的高い親和性を示す薬剤と、2) PCase に対して不可逆的に結合し易い薬剤との組み合わせとした。

方法：MRSA 26 株を対象とし、いずれの薬剤の組み合わせにおいて相乗効果が認められるのか、の予備的検討を行ない、相乗効果が著明にみられた組み合わせについて、checkerboard titration 法により併用効果を測定した。

結果：相乗効果の最も明らかであったのは、CMZ と CER、あるいは CMZ と CET の組み合わせであり、37°C の培養条件におけるそれぞれの FIC index の 26 株の平均は、前者で FIC=0.2577、後者で FIC=0.2273 であった。30°C の培養条件にすると、相乗効果は半減し、FIC index はそれぞれ 0.3818 と 0.4811 となった。次いで相乗作用の明らかであった組み合わせは、LMOX と CER、あるいは LMOX と CET の組み合わせであったが、37°C の条件下では、FIC index の平均は 0.3582 と 0.1975 の値をそれぞれ示したものの、30°C の培養条件にすると、いずれの FIC 値も 0.5 以上を示し、その効果は減弱した。

一方、 β -lactam 剤同士の組み合わせによっては、明らかな拮抗作用の認められたものもある。すなわち、MCIPC と CER、あるいは MCIPC と CET の組み合わせでは、著明な拮抗作用が認められた。この現象は、2 薬剤の一部が、標的 PBP に対して一部競合し、余った薬剤が PBP-2' の inducer となるため生ずるものと推測された。

以上、MRSA に対する β -lactam 剤同士の併用に関する知見を報告した。

134. Methicillin 耐性 *S. aureus* 感染に対する MRSA-toxoid と抗菌薬の併用による治療効果

小沢義行・炭山嘉伸・鶴見清彦
東邦大学医学部第三外科

小川正俊・五島瑳智子
同 微生物

石川文雄・木村一郎
同 免疫

目的：多剤耐性の *S. aureus*、特に β -lactam 剤耐性では、不活化酵素によらない耐性菌 (Methicillin 耐性 *S. aureus*: MRSA) の感染症が問題になっている。MRSA の多くは、他の抗菌薬に対しても、耐性である株が多く、この種の菌による感染症の治療には、抗菌薬のほか免疫学的治療の必要性が考えられる。

今回、マウス実験の敗血症モデルにおいて *S. aureus* の α -hemolysin より toxoid を作製し、各種薬剤との併用効果を検討した。

方法と結果：MRSA でかつ多剤耐性 *S. aureus* の α -hemolysin をもとに細谷-添田変法にて toxoid を作製した。MRSA 感染前 4~24 時間にそれぞれ toxoid を投与すると、ある程度の感染防御効果が得られ、投与時期は感染前 24 時間が最も効果的であった。前投与から感染までの時間が短い方が効果が良好であったことから、非特異的免疫系への影響を考え、感染菌を他菌種および α -hemolysin 非産生の *S. aureus* としたところ、感染防御効果は全く示さなかった。

MRSA : TMS 288 株感染マウスに toxoid と各種抗菌薬の併用投与を試みたところ、それぞれの単独投与に比べ、明らかな救命率の上昇をみた。

TMS 288 株に対する toxoid 投与マウス腹腔内好中球の貪食能は、control の好中球に比べて明らかに増強された。

MRSA 78 株中の α -hemolysin 産生株は約 95% と高率であったところから、この菌種による感染症に toxoid は、抗菌薬との併用による有用性が期待できると考えられた。

135. 抗生物質の併用療法に関する基礎的研究

(第5報：*P. aeruginosa* に対する抗菌力を中心として)

島田 剛・川原元司・後藤俊弘
川島尚志・坂本日朗・大井好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科

目的：*P. aeruginosa* に対する各種抗生剤の抗菌力は 10^6 /ml 接種の MIC₈₀ で GM, SN 401 3.12 μ g/ml, AMK, HAPA-B, PIPC, CPZ, AMM-1080 6.25 μ g/ml, LMOX, CMX 25 μ g/ml, TIPC 50 μ g/ml, CZX 100 μ g/ml, CFX 1,600 μ g/ml \leq であった。今回尿路分離 *P. aeruginosa* に対する β -ラクタム剤とアミノ配糖体剤 (AGs) の併用効果を検討した。

材料と方法：尿路分離 *P. aeruginosa* 27 株を対象に β -ラクタム剤 (PIPC, CFX, LMOX, CPZ, CMX, CZX) と AGs (GM, AMK) をそれぞれ倍数希釈 (11~15 段階) し全段階各濃度を互いに組み合わせた系列を作製して寒天平板とし、 10^6 /ml 接種にて各薬剤の MIC を測定するとともに、checkerboard 法により、FIC index を求め併用効果を検討した。

成績：各薬剤の組み合わせにおいて相乗作用 (FIC index \leq 0.5) を示す菌株とその平均 FIC index は GM との併用で、PIPC 40.7%, 0.585, CFX 40.7%, 0.525, LMOX 40.7%, 0.547, CPZ 44.4%, 0.673, CMX 44.4%, 0.594, CZX 37.0%, 0.641 であり、AMK との併用では、PIPC 51.9%, 0.544, CFX 29.6%, 0.623, LMOX 48.1%, 0.521, CPZ 70.4%, 0.489, CMX 63.0%, 0.531, CZX 40.7%, 0.534 であった。

まとめ：FIC index からみた今回の検討では、AMK と CPZ の併用が FIC index が小さく、最も併用効果が期待された。FIC index の意義についても検討するとともに、薬剤を追加して検討する。

136. 緑膿菌に対する各種抗菌薬の併用

(第1報：*in vitro* 併用効果)

小川正俊・宮崎 修一
金子康子・五島瑳智子
東邦大学医学部微生物

目的：多くの抗菌薬が開発された現在でも各種の基礎疾患を有するいわゆる compromised host の重症感染症のなかで緑膿菌感染症は、抗菌化学療法における重要な課題であり、抗菌薬の併用が行なわれる症例が多い。

各種の薬剤の併用については多くの報告があるが、相乗効果に比べ、拮抗に関する成績は少ない。臨床におけ

る作用をより効果的に行なうためには、この種の基礎検討が必要と考え、以下の実験を行なった。

実験方法：*in vitro* における併用効果は、checkerboard 法を行ない、fractional inhibitory concentration index で評価した。

使用薬剤は CBPC, SBPC, PIPC, CPZ, CFS, CAZ, FOM, GM, DOXY, MINO, OFLX を用いた。

実験成績：checkerboard 法による配合比のいずれかに相乗効果の認められた薬剤は、SBPC・GM, CBPC・GM, SBPC・DOXY, PIPC・OFLX, CPZ・OFLX, CFS・OFLX, MINO・OFLX であった。 β -lactam 相互の併用と GM・OFLX では相乗効果はみとめられず FIC index では拮抗のサインが示された。

CBPC・GM では配合比が 66:1 の場合に併用効果が認められた。CBPC・CFS ではすべて拮抗的であったが、2 剤の配合比によって拮抗の程度が変動し、CFS が大きいほど拮抗が強くなった。

SBPC・DOXY では配合比 4:1~1:1 の間で併用効果がみられた。GM・OFLX は拮抗を示すが GM と OFLX の配合比は GM が大きい方が拮抗の程度が大きくなった。すなわち 8:1~2:1 では FIC index が 8, 1 2~1:16 では FIC index が 3~2 を示した。

MINO・OFLX では、MINO と OFLX の配合比が 16:1~2:1 において併用効果が認められたが 1:2~1:8 では併用効果は認められなかった。

checkerboard 法により、FIC index を一応の目安として用いたが、実験成績に示されたように同一薬剤間においても配合比の変化とともに相乗から拮抗、拮抗から相乗に変動することが認められ、2 剤の併用効果には配合比の重要なことが確認された。また 2 剤が生体内で必ずしも相乗効果を示す配合比となるとは限らないことから、2 剤を同時に投与する場合、併用効果は相乗、拮抗の両面からの検討成績に基づいて、行なうことの必要性が示唆された。

137. 緑膿菌に対する各種抗菌薬の併用

(第 2 報：*in vivo* 併用効果)

小川正俊・宮崎 修一
金子康子・五島瑳智子
東邦大学医学部微生物

目的：前報において緑膿菌に対する抗菌薬の併用による *in vitro* 効果について報告したが、引き続き *in vivo* における併用効果を検討した。

実験方法：マウス実験感染モデルに薬剤を筋注、経口によりそれぞれ投与し、治療効果の成績から、fractional

effective dose index を求めた。

実験成績：前報の方法で求めた FIC index において併用効果の認められた薬剤は、SBPC・GM, CBPC・GM, SBPC・DOXY, PIPC・OFLX, CPZ・OFLX, CFS・OFLX, MINO・OFLX の組み合わせであったが、*in vivo* の FED index においても併用効果のみられた薬剤は PIPC・OFLX, CFS・OFLX のみであった。

in vitro で拮抗が認められた CBPC・PIPC, CBPC・CFS, PIPC・CFS, GM・OFLX は *in vivo* においては、CBPC・PIPC, CBPC・CFS, PIPC・CFS が拮抗、GM・OFLX は併用効果が認められた。

FIC index で併用効果が認められても、*in vivo* では拮抗を示す薬剤は、CBPC・DOXY, SBPC・DOXY, MINO・OFLX であった。

以上は同時投与で行なった成績であるが、投与間隔をおき時差投与と比較すると、同時投与で拮抗を示した CBPC・CFS は、投与間隔 4 時間の時差投与により相乗効果を示した。時差投与においては薬剤の優先性が問題となるが、今回の実験では総じて MIC が小さい薬剤を先に投与する方が効果的であるという成績であった。

以上の実験によりすべての薬剤の併用について推測することはできないが、併用による機作が明らかにされたもの以外は同時投与はさけるべきであると考えられた。

138. 顆粒球減少症マウスの緑膿菌感染に対する抗緑膿菌剤と γ -グロブリンおよび顆粒球輸注の併用効果

金子晴生・白井達男
東邦大学医学部第一内科

笠井一弘・大野 章・五島瑳智子
東邦大学医学部微生物

急性白血病や悪性腫瘍の感染は、病態自身の免疫不全に加え、強力な抗腫瘍剤併用治療により、著明な顆粒球減少や二次的免疫不全を惹起し、重症化する。この状態での感染症に対しては、抗菌薬とともに顆粒球輸注や γ -グロブリンの併用療法が行なわれている。これらの併用効果を基礎的に解析する目的で、実験的顆粒球減少症マウスを用いて緑膿菌感染を行ない、抗緑膿菌薬と顆粒球輸注および γ -グロブリン併用の有効性を検討した。

実験方法：顆粒球減少症の作製は ICR マウスを用い、cyclophosphamide (以下 CY) を 250 mg/kg 1 回投与と 100 mg/kg 5 日間投与の 2 種類作製した。感染は白血球数が最低値を示す、CY 250 mg/kg 群は 4 日目、CY 100 mg/kg 群は投与終了 1 日目に *P. aeruginosa* E7 株

を接種した。治療は感染1時間後に、Cefoperazone, Ceftazidime, Cefsulodin, Gentamicin の抗緑膿菌剤を投与した。これらにベプシン処理ヒト免疫グロブリンおよび、顆粒球 10^5 個および 10^7 個をそれぞれ併用投与し、マウスの生残率を比較した。

結果：1) γ -グロブリンまたは顆粒球静注と抗菌薬の併用で生残率の上昇を示し、有効性を認めた。その効果は顆粒球静注で強くみられた。

2) 顆粒球輸注 10^5 個投与群は、抗菌薬と併用はなかったが、 10^7 個投与群との併用は著明な効果を認めた。

3) 大量緑膿菌感染では、抗菌薬単独治療は無効であったが、 γ -グロブリンおよび 10^7 個顆粒球の併用で生残を得ることができた。

4) 顆粒球減少状態を保持する CY 100 mg/kg 5日間投与群では、CY 250 mg/kg 投与群より、 γ -グロブリンおよび顆粒球の併用効果が弱くなる傾向がみられた。

結語：顆粒球減少症マウスの緑膿菌敗血症モデルにおいて、抗緑膿菌剤と γ -グロブリンまたは大量顆粒球静注併用の有効性が示された。顆粒球減少を伴う宿主の、重症感染症では、これらの適切な併用で治療効果を上げると考えられる。

139. *S. faecalis* によるラット実験的尿路感染

—感染方法の違いによる Ceftizoxime の治療効果の変動—

横田好子・若井芳美・横見寿子
松本 哲・峯 靖弘

藤沢薬品工業(株)中央研究所

我々は第 31 回日本化療東日本支部総会において各種セフェム剤のうち7位側鎖にメトキシミノ基を有するものが MH 培地で高い MAC を示すが BHI 培地では低い MAC を示すこと。さらにラット上行性尿路感染を用いた治療実験において CZX の効果が BHI 培地による MAC を反映することを報告した。しかしその後の検討において感染法の違いによって治療効果が変動することがわかったので、今回、2種の異なった方法によって惹起される尿路感染に対する CZX の効果の変動要因について検討した。

BHI 培地による MIC が CZX に $400 \mu\text{g/ml}$ を示すが、MAC で判定すると $0.78 \mu\text{g/ml}$ となる 0112 株と、MAC でも耐性である 3005 株の2株を用い、輸尿管内接種によって惹起される上行性感染に対する治療効果を検討した結果、CZX は 0112 株に著効で 3005 株に無効となり、BHI 培地による MAC を反映する結果が得ら

れた。しかし 0112 株を腎実質内に直接穿刺接種した直接感染法においては ABPC のみが有効であったが総体に効果は低下した。

上行性感染ラットにおける CZX の 1 mg/kg 投与と直接感染ラットにおける 10 mg/kg 投与時の腎中濃度の AUC がそれぞれ 11.7 および 17.5 とほぼ同程度であったが、上行性感染の方が治療効果は優れた。これらの腎中濃度を simulate した系で *in vitro* 殺菌活性を検討した結果、上行性感染の方が増殖が抑制される傾向が認められた。感染病巣中への薬剤の移行性の良否は治療効果に大きく影響を及ぼすことは周知の通りであるが、*S. faecalis* の場合濃度の高さよりもむしろ低濃度でも持続することの方が重要であることが示唆された。一般に CZX は *E. coli* および *Klebsiella* に対し PMN との同時作用で十分な貪食殺菌活性の協力効果が認められるが、*S. faecalis* に対しては全くその効果が認められなかった。しかし CZX で前処理した *S. faecalis* はラット PMN によって著しく貪食殺菌されたがその作用は dose dependent でなく $0.39 \mu\text{g/ml}$ の低濃度と $100 \mu\text{g/ml}$ とでは同等であった。

以上の結果より CZX が *S. faecalis* による尿路感染に効果を発現するためには少なくとも BHI 培地において MAC が低い株であること、腎内濃度が持続すること、そして正常な機能をもつ生体防御因子の関与が必要であることが示唆された。

140. *Enterococcus faecalis* による上行性腎盂腎炎の実験的研究 (第2報)

—*Proteus mirabilis* との複数菌感染モデルについて—

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：*Proteus mirabilis* との複数菌感染時における *Enterococcus faecalis* の病原性について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、*E. faecalis* と *P. mirabilis* を 1:1 に混合した菌液 (10^8 cells/ml) 0.5 ml を経尿道的に接種した。これらのラットを2群に分け、一方は菌接種3日目より Latamoxef 20 mg/kg を1日1回5日間筋注し、他方は未治療群とした。実験に使用した *E. faecalis* は Latamoxef に対し耐性株であり、*P. mirabilis* は感受性株であった。両群とも菌を接種して14日後に屠殺し、両腎を摘出し、腎内生菌数の測定および病理組織学的観察を行なった。

結果：未治療群の腎内生菌数 $10^4/\text{g}$ 以上の占める割合

は、*E. faecalis* が 100%，*P. mirabilis* が 83.3% であった。これらの組織学的所見では 72.2% に炎症が認められ、grade II 以上が 50% であった。治療群の腎内生菌数 $10^4/g$ 以上の割合は *E. faecalis* が 84.7%，*P. mirabilis* は 23.1% で未治療群と比較すると *P. mirabilis* は減少しているが、*E. faecalis* はほぼ不変であった。組織では 65.4% に炎症が認められたが、grade II 以上は 19.3% に減少していた。

考察：前回報告した *E. faecalis* 単独感染時には菌接種 14 日後には腎内の *E. faecalis* は陰性化または $10^3/g$ 以下に減少し、自然治癒傾向がみられた。しかし今回 *P. mirabilis* との複数菌感染時には 14 日後でもすべて $10^4/g$ 以上残っており、また化学療法により *P. mirabilis* が陰性化したものでも腎内に *E. faecalis* は存続し、炎症の長期化が予想されることから、本菌を含む複数菌感染症の治療に際しては、本菌に対しても有効な薬剤を併用すべきと考えられる。

141. 前立腺炎と免疫グロブリン製剤に関する研究

第 1 報：細菌性ラット前立腺炎に対する治療効果

藤井 明・川端 岳・原田益善
片岡陳正・守殿貞夫
神戸大学医学部泌尿器科

荒川創一・石神襄次
国立神戸病院泌尿器科

目的：*E. coli* および *E. faecalis* による実験的細菌性前立腺炎モデルに対する静注用プラスミン処理ヒト免疫グロブリン製剤（以下グロブリン製剤）の治療効果を単独投与ならびに各種抗菌剤との併用投与により検討した。

方法：Wistar 系雄ラット（体重 250～380 g）を用い、第 32 回総会にて報告したように前立腺に *E. coli* (2×10^5 CFU/prostate) および *E. faecalis* (2×10^7 CFU/prostate) を接種し、実験モデルを作製した。グロブリン製剤は菌接種前日および接種 1 時間後に各 1 回（400, 200, 100 または 50 mg/kg）静注投与した。併用群では、抗菌剤を菌接種翌日から 1 日 2 回 5 日間経口投与した。菌接種 14 日後に屠殺、前立腺を摘出し、菌回収率および回収菌量を無治療群（対照群）のそれらと比較し治療効果を検討した。

結果：グロブリン製剤単独投与群：① *E. coli* 接種ラットにおいては、対照群の菌回収率は 14 日目で 100% (5/5) であったのに対し、グロブリン製剤 400, 200 および 100 mg/kg 単独投与群では各々 33% (2/6) であっ

た。50 mg/kg 投与群では 100% (5/5) であったが、回収菌量が対照群に比べ有意に減少していた。② *E. faecalis* 接種ラットでは対照群の菌回収率 100% (6/6) に対してグロブリン製剤単独投与群のいずれもが 100% (6/6) と差がなく、回収菌量においても有意差は認められなかった。

グロブリン製剤と抗菌剤の併用群：*E. faecalis* 接種における菌回収率は ENX, MINO, ABPC で各々 83% (5/6), 50% (3/6), 17% (1/6) と抗菌剤単独使用群のそれ、すなわち ENX 100% (6/6), MINO 67% (4/6) および ABPC 100% (6/6) に比べ低く、また回収菌量も対照群に比べ減少しており、ABPC では有意の差がみられた。

考察：*E. coli* 感染においては、グロブリン製剤 400, 200 および 100 mg/kg の単独投与で良好な治療効果が得られた。*E. faecalis* 感染に対しては、グロブリン製剤 400, 200, 100 および 50 mg/kg 単独投与で効果は認められなかったが、グロブリン製剤と ENX, MINO あるいは ABPC との併用投与により抗菌剤単独投与に比べ治療効果の増強がみられた。

142. 白血球減少マウス (Vincristine 処理) における実験的膀胱炎の検討

岡山 悟・田仲紀明・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

目的：我々は、マウス実験モデルを用い、急性膀胱炎発症機序の研究を種々に行なっているが、今回は感染防御能力の低下した宿主における膀胱炎の易感染性を検討した。

方法：ddY 系 6 週齢雌マウス (19～21 g) に Vincristine 0.5 mg/mouse 背部皮下に投与 4 日目末梢白血球数を $970 \pm 630/mm^3$ に減少させ、全身の免疫能を低下させた群を作製し無処理対照マウスとの比較を行なった。なお、末梢白血球数測定は、自動血球計数装置 Sysmex CC-180 A を使用した。尿路感染症分離 *E. coli* (06) 菌液 10^3 cells/ml を 0.05 ml PBS 経尿道的菌液注入後、2 時間外尿道口をクランプした。菌液注入後 2, 6, 24 時間, 3, 7 日目尿中細菌数を測定するとともに、マウスを屠殺し、膀胱摘出、病理組織学的検討を行なった。また両群における、尿中白血球数の変化および、感染前の腹腔内好中球の殺菌能としての superoxide O_2^- を測定した（島津 MPS 2000, 吸光度 550 nm）。

結果：（尿中細菌数の推移）無処理対照マウスでは注入 6 時間後 $0 \sim 2 \times 10^3$ cells/ml に対し、Vincristine 処理マウスでは $2 \times 10^3 \sim 7 \times 10^5$ cells/ml と高レベルの菌数が

認められた。さらに注入 24 時間, 3, 7 日後も, むしろ増加傾向を示した。(膀胱の病理組織学的検討)膀胱粘膜下の水腫が無処理対照マウスに比べ, Vincristine 処理マウスで強く認められた。蛍光抗体法で検討した細菌の膀胱粘膜内侵入所見も Vincristine 処理マウスでより強度の細菌の組織内侵入を認めた。

以上より Vincristine 処理による白血球減少マウスにおいて膀胱炎の易感染性傾向が認められ, その一つの原因として, 好中球殺菌能 (superoxide O_2^-) の低下傾向が示唆された。

143. *B. fragilis* と *E. coli*, *S. marcescens* の混合感染時における β -lactam 剤の殺菌効果

能見寿彦・南新三郎・四辻 彰
渡辺泰雄・保田 隆・高井 明
才川 勇

富山化学工業(株)総合研究所

目的: *B. fragilis* と腸内細菌との混合感染時, β -lactamase を産生する *B. fragilis* は β -lactam 剤の不活化をひき起こし, 起炎菌に対する抗菌力を失わせることから "indirect pathogen" として考えられる場合がある。そこで我々は, この *B. fragilis* の酵素に対する CBPZ, CTX および LMOX の安定性ならびに, *B. fragilis* と *E. coli*, *S. marcescens* との *in vitro*, *in vivo* 混合系における各薬剤の作用を検討した。

方法: 使用菌株として *B. fragilis* は臨床分離株より感受性の異なる株を, *E. coli*, *S. marcescens* は各薬剤の感受性株を用いた。 β -Lactamase に対する安定性は UV 法およびマイクロード法で調べた。*B. fragilis* 1×10^8 cells/ml と *E. coli*, *S. marcescens* 1×10^6 cells/ml を GAM broth 中で混合培養し, *E. coli*, *S. marcescens* の 1 MIC 濃度の薬剤を添加してそれぞれの生菌数を分離測定した。また, ラットポーチ内に *B. fragilis* 2×10^9 cells/ml と *E. coli*, *S. marcescens* 2×10^7 cells/ml を混合感染させ, 2 時間後に各薬剤を 100 mg/kg i. v. 投与し経時的にポーチ内生菌数を測定した。

結果および考察: 各薬剤の安定性は, *B. fragilis* の産生する酵素のタイプにより差異が認められるが, CBPZ はいずれの株の酵素に対しても安定であった。*B. fragilis* との混合培養液中における *E. coli*, *S. marcescens* に対する殺菌力は CBPZ が最も優れており, 次いで LMOX, CTX の順であった。また, ラットポーチ内混合感染時の殺菌性も同様な成績であった。この殺菌力の成績は, 各薬剤の *B. fragilis* が産生する β -lactamase に

対する安定性が反映しているものと考えられる。

144. マウス実験的子宮内感染症の作製と抗菌剤の治療効果について

尾花芳樹・中るり子・北川英男
田中和重・西野武志・谷野輝雄
京都薬科大学微生物

目的: ラット, 家兎およびイスを用いた実験的子宮内感染症については若干の報告があり, またこれらのモデルを用いた抗菌剤の *in vivo* 評価も行なわれている。今回我々は, 実験的感染症で頻用されるマウスを用い, *E. coli* による子宮内感染モデルの作製を試み, また本感染モデルに対する合成抗菌剤の効果について検討を行なったので報告する。

方法および結果: 動物は ddY 系雌マウスを用い, ネプタール麻酔下で腹部に小切開を入れ, 子宮頸を結紮後, 左側子宮角に *E. coli* 444 株の菌液 0.025 ml を接種した。なお菌液はブイヨン培地で一夜培養したものを希釈後用いた。接種菌量が 10^5 cells/mouse の場合, 接種後子宮内で増殖し, 24 時間後には約 100 倍の 10^7 cells/uterus の菌が検出され, 少なくとも 7 日間同レベルの菌数が維持された。またこの際約 10^3 cells/ml レベルの菌が血液から検出された。しかしながら, 組織学的観察を行なったところ, 好中球の浸潤, 炎症像より, 本感染系では組織侵襲性が比較的低いものと考えられた。さらに感染に及ぼすプロゲステロン投与の影響について検討したところ, プロゲステロン投与により子宮内からの菌の検出は若干高くなるが, 無投与群とは有意な差ではなかった。また使用動物の週齢の影響について検討したところ, 5 週齢マウスが最も感染し易く, 次いで 7 週齢, 9 週齢の順であった。本感染モデルに対する Pipemidic acid (PPA), Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX), および BAY o 9867 の効果について検討したところ, *in vitro* 抗菌力を良く反映しており, 治療効果は $OFLX \leq BAY o 9867 > NFLX > PPA$ の順であった。

考察: 以上の結果より, マウスを用いた *E. coli* 子宮内感染の場合, プロゲステロン無投与においても確実に感染を惹起させることが可能であり, 抗菌剤の効果判定にも有用なモデルであると考えられた。

145. マウス *C. psittaci* 肺炎に対する各種薬剤を用いた治療実験

日野二郎・中川義久・二木芳人
松島敏春・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科

目的：オウム病の治療薬剤は tetracycline 系抗生剤が first choice として使用され、有効な治療成績が経験されている。今回演者らは従来より使用されている抗生剤ならびにピリドンカルボン酸系合成抗菌剤を用いて、*C. psittaci* によるマウス肺炎に対する治療実験を行なった。

方法：使用薬剤はマウス 1 匹当たり MINO (10, 20 mg/kg), DOXY (10, 20 mg/kg), RFP (10, 20 mg/kg), EM (40, 80 mg/kg), NFLX (40, 80 mg/kg), OFLX (40, 80 mg/kg), BAY o 9867 (40, 80mg/kg) の各薬剤を用い、各群 10 匹とした。動物は 6 週齢雄 ICR マウス (平均 30g) を使用し、*C. psittaci* (MP 株) を 100% 致死菌量である 10^7 IFU/ml にて、クロロホルム麻酔下に点鼻感染 (0.1 ml/mouse) させた。感染後封入体の形成は直接蛍光抗体法にて 18 時間より認められ、確実に肺炎を形成している 24 時間後より治療を開始し、1 日 2 回 (1 回 0.2 ml/mouse) を経口投与した。

結果：Control 群は 4 日以内に全匹死亡し、死亡時肺は diffuse な肺炎像を呈しており、一般菌培養には有意な菌は検出されなかった。感染動物に対する各種薬剤治療による生存率は、感染菌量 10^7 IFU/ml において、MINO 80~100%, DOXY 60~70%, RFP 50~60%, EM 0~10%, NFLX 0%, OFLX 0~10%, BAY o 9867 0~10% であった。また感染菌量 10^5 IFU/ml の場合の生存率は、MINO 100%, OFLX 80~100%, BAY o 9867 100%, EM 60~100% であった。

考察：今回の実験においては、従来よりオウム病治療に使用されている MINO, DOXY は良好な治療成績を示しており、RFP も良好な治療成績を示した。EM・ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤は *C. psittaci* 大量感染時のマウス肺炎に対しては、十分な治療効果は得られなかったが、 10^5 IFU/ml の感染菌量においては EM・ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤ともに有効な成績であった。

146. 家兎角膜ヘルペスに対する 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine の効果

塩田 洋・内藤 毅
兼松誠二・新田敬子
徳島大学医学部眼科学

目的：新しい抗ヘルペス剤として 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine (DHPG) が合成された。本剤は *in vitro* において、aciclovir (ACV) に匹敵する抗ヘルペス作用をもつことが報告されている。今回私達は、本剤が角膜ヘルペスに対しどの程度の効果をもっているのか、家兎を用いて実験的に検討してみた。

方法：1) 発症防止実験—ガラス毛細管を用いて家兎角膜の 25 か所に herpes simplex virus (HSV) を接種した。1 時間後から一眼は 0.03%, 0.1%, 0.3%, 1% DHPG 軟膏を、他眼は基剤を点入し始め、48 時間後に点数方式で発症防止効果を判定した。2) 治療実験—発症防止実験と同じ方法で家兎角膜に HSV を接種し、樹枝状潰瘍ができた 48 時間後から、一眼を 0.3% DHPG 軟膏で、他眼は基剤で治療した。治療は 1 日 5 回 4 日間行ない、点数方式で治療効果を判定した。

結果：1) 発症防止実験—0.03% DHPG 軟膏は 97.1% の発症防止効果を示し、0.1% 軟膏は 95.7%, 0.3% 軟膏は 96.4%, 1% 軟膏は 99.1% の発症防止効果を示した。なお同様に行なった 0.5% IDU 軟膏の効果は 67.1%, 0.3% ACV 軟膏の効果は 66.9% であった。2) 治療実験—基剤で治療した眼はしだいに角膜潰瘍が大きくなってゆき、4 日後には地図状潰瘍になった。一方 DHPG 治療眼はしだいに潰瘍が小さくなってゆき、4 日後には小さな点状角膜炎を残すのみとなり、DHPG は優れた治療効果を示した。

考察：DHPG は家兎角膜ヘルペスに対し優れた発症防止効果ならびに治療効果をもっており、その効果は IDU や ACV よりも優れているものと考えた。

147. 3-Oxygermylpropionic acid polymer (OG) の抗ヘルペスウイルス作用

藤田晴久・福岡真理子・中村典孝
団 克昭・福島 紘司・瀬戸淑子
豊島 滋

慶応義塾大学医学部薬化学研究所化学療法部門

単純性疱疹ウイルス (HSV) 感染は、最近衛生状態の

改善により抗体保有率の低下傾向がみられ、特に2型(HSV 2)は梅毒に次ぐ性病として罹患率の上昇が認められ、その対策が急がれている。我々は有機ゲルマニウム化合物の一つのOGに抗HSV 2作用があることを見出したので、最も効果的な投与方法、およびその作用機序について検討した。

実験結果および考察: 1) *In vivo*における抗HSV 2作用—HSV 2 (169株)は 10^6 TC ID₅₀を6週齢雌CD-1マウス口唇皮下に接種し、OGは、1, 10, 50, 100 mg/kgを経口投与した。OGはウイルス感染前、または感染後投与でも有効だが、感染前と感染後連日4日間投与の時、最も強い効果があった。

2) *In vitro*における抗HSV 2作用—培養細胞におけるHSV 2の増殖には、OGは作用しなかった。

3) 三叉神経節内ウイルス増殖(*in vivo*)—HSV 2は口唇皮下接種後、三叉神経節内で極めてよく増殖するので、OG投与後14時間にHSV 2を接種し、三叉神経節内の感染価を測定した。その結果OG処理群で明らかなHSV 2増殖阻止効果が認められた。

4) インターフェロン(IF)産生能—OGによるIF産生は投与後2時間ですでに血清中に認められ、24時間後にも存在し、ピークは14~16時間であった。

5) 遅延型過敏症(DTH)反応—OGは正常および担癌により免疫能の低下したマウスにおけるDTH反応を明らかに促進した。

すなわち本研究において、OGには*in vivo*で抗HSV 2作用があり、その作用は、IF産生を含む生体防御反応を促進することにより発現することが示された。

148. 薬剤による顆粒球内ATPの変化

太田信隆・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

近年、検査法の進歩により細胞内ATP濃度を容易に判定することが可能となったが、白血球内ATP濃度の意義についてはいまだ明らかではない。AC-1370は顆粒球に作用し、その機能を亢進させることが知られている薬剤であるが、我々は本剤との接触により顆粒球内ATP濃度が減少することを、第31回日本化学療法学会東日本支部総会で報告した。

AC-1370による顆粒球内ATP濃度低下の原因としては、(1)顆粒球内ATP産生の低下、(2)ATP消費の亢進が考え得るが、今回我々はこの点について検討するため、顆粒球をステロイド剤により処理し、その後のATP濃度の変化を検討した。また顆粒球内ATP濃度

を増加させる薬剤として、免疫賦活剤であるレンチナンを用い本剤によるATP濃度の変化、およびステロイド剤処理後の本剤の接触効果について検討した。

健康成人末梢血よりFicoll-Paque法により、顆粒球を分離、Eagle MEM溶液により 5×10^5 /mlに調整し、薬剤と30分間接触させた。薬剤無添加ではATP濃度に変化はみられなかったが、AC-1370で減少、レンチナンで増加した。hydrocortisone添加では変化はみられなかった。次にhydrocortisone 10分間接触後レンチナンを加えると、ATP濃度には変化がみられなかった。次に同様の実験を、hydrocortisoneとAC-1370について行なうと、顆粒球内ATP濃度は、AC-1370単独投与時と同様低下を示した。

また、顆粒球内ATP濃度とNBT還元能の関連についても検討を行ない、ATP濃度測定の意味について考察を行なう。

149. 好中球細胞膜活性酸素産生能と殺菌活性

野沢竜嗣・加藤尚代・横田 健

順天堂大学医学部細菌

食細胞による殺菌には細胞膜にある活性酸素産生系が重要な役割を果たしている。人末梢血より好中球を分離し、100 ng/ml phorbol myristate acetateで37°C、10分間処理して活性化した後、その細胞膜分画を遠心して集めた。この細胞膜はNADPH添加と同時に、瞬時にルミノールを酸化し、発光を生じせしめ、5分間以上継続した。この発光は、(1)NaClに依存、(2)NaN₃で阻止される。(3)Triton X-100により抑制される。NADPHの代わりにH₂O₂を加えても発光が生じ、(1)、(2)の性質はNADPH依存反応と同じであったが、Triton X-100は、発光を数100倍に高めた。

以上の実験事実から細胞膜にはNADPHに依存したH₂O₂産生系と、H₂O₂-chloride-myeloperoxidase系が存在し、後者の産物が発光に直接関係していると推論された。次に、細胞膜と*E. coli*をNADPH存在下incubateしておくと、pH 6.0~7.4の時に*E. coli*が殺菌された。この殺菌活性については、さらに解析中である。

150. モノバクタム系薬剤のマクロファージ 貪食殺菌作用に及ぼす影響

田中恭子・田中輝和
入野昭三・*永山在明

香川医科大学第一内科, *佐賀医科大学微生物

単環系 β -lactam 剤であるモノバクタム系抗生物質が $M\phi$ 貪食殺菌作用に影響を及ぼすことを見出し、その機序につき検討を行なった。*E. coli* S 615, *P. aeruginosa* K 1, *K. pneumoniae* 12, *S. marcescens* US 5 を用い、 $M\phi$ は SV 40 で transform した株化マウス $M\phi$ を用いた。薬剤としては Azthreonom, および AMA 1080 を用いた。 $M\phi$ による殺菌能の測定は Zerigs の方法に準じ行なった。

Sublethal dose (1/32 MIC~1 MIC) の Azthreonom および AMA 1080 の存在下では、*E. coli* に対する $M\phi$ の殺菌能に増強がみられた。この増強作用は $M\phi$ を 4 MIC という高濃度の薬剤で前処理した系でも認められず、これらの薬剤が細菌側に作用して、 $M\phi$ により殺菌され易くなっていることが示唆された。他の被験 gram 陰性桿菌においても同様の増強作用が認められた。 $M\phi$ による *E. coli* の貪食および細胞内殺菌能においても薬剤存在下では増強がみられた。

$M\phi$ の殺菌能の一役を担う lysozyme に対し抵抗性を示す *E. coli* はモノバクタム系薬剤存在下では感受性を増し、また、 $M\phi$ -lysate でも同様の結果が得られた。形態学的にも、薬剤非存在下で *E. coli* を貪食した $M\phi$ は、その正常な形態を維持していないが、薬剤存在下では伸長した菌を多数貪食した $M\phi$ はなお正常な形態を保持していた。薬剤処理後の *E. coli* では、原形質膜に乱れが多数認められ、対照菌とは明らかに異なる形態を示した。

これらの結果から、モノバクタム系薬剤は、 $M\phi$ に作用するのではなく、細菌に直接作用し、その結果、変性をうけた細菌は $M\phi$ の有する殺菌物質に、より感受性になることが明らかになった。

151. 菌消失率よりみたヒト多形核白血球数 と抗生剤濃度との関係 (第2報)

—CMZ と CBPZ の比較—

熊坂義裕・平井裕一・中畑 久
今村憲市・武部和夫

弘前大学医学部第三内科

工 藤 肇

弘前大学医学部中央検査部

目的：感染症における化学療法の効果は、それぞれの抗菌剤の作用に加えて宿主側の生体防禦能との関連において変化する。

今回、非特異的生体防禦能としてヒト多形核白血球 (PMN) を選び、PMN 数と抗生剤濃度をそれぞれ変化させた場合、菌消失がどのように変動するかを Cefmetazole (CMZ) と *in vivo* 効果が良いとされる Cefbuperazone (CBPZ) を選び比較検討した。

方法：健康人男子1名より約 200 c. c. 採血し、Dextran, Ficoll-Paque により PMN を 4, 2, 1, 0.5 $\times 10^6$ cells/ml の4段階に HBSS で調整した。実験菌は、藤沢薬品中央研究所より分与を受けたヒト血清に殺菌されにくい *E. coli* No. 59 株を用い、一夜培養後 6.8×10^7 CFU/ml に調整した。上記 PMN 液 0.5 ml, 菌液 0.1 ml, AB 型健康人 (10 人) 血清 0.1 ml, それぞれ薬剤を 4, 1, 1/4, 1/16, 1/64 MIC の5段階になるように添加し全量 1 ml とした。対照として PMN, 薬剤共に (—) のもの、PMN(—) のもの、薬剤 (—) のものも作製した。上記混合液を 37°C で振盪し、1, 2 時間後に PMN 破壊後に生菌数を測定した。

結果：4 MIC 下の1時間値では、0.25, 0.5 $\times 10^6$ cells/ml の少ない PMN 数下で CBPZ が CMZ に比べ優れた菌消失を示した。2時間値でも同様の傾向を示した。1 MIC 下の1時間値では、すべての PMN 数下で CBPZ が CMZ に比べ優れていた。2時間値では、両剤の差が更に著明となった。1/4 MIC 下では 1, 2 時間値とも CBPZ が PMN 単独時よりすぐれた菌消失を示したが CMZ では、PMN 単独時とほぼ同じであった。1/16, 1/64 MIC 下では 1, 2 時間値で両剤とも、PMN 単独時とほぼ同じ菌消失であった。

考察：CBPZ が CMZ より良好な PMN との相互作用を示したことは、CBPZ が生体内効果が良いとされる一因を説明する可能性がある。PMN 数と抗生剤濃度を段階的に変化させて菌消失をみる本法は、両者の相互作用をみる上で有用であり、また薬剤間の比較にも有用と思

われる。

152. インターロイキン産生能に及ぼす抗菌薬の影響

石川文雄・本間啓伸・木村一郎

東邦大学医学部免疫

小川正俊・五島瑳智子

同 微生物

金子 晴 生

同 第一内科

目的：先の本学会において、接触性皮膚炎の誘導過程をアミノグリコシド系のアミカシン、ゲンタマイシンが抑制することを報告した。そこで今回はその抑制作用の機構を探るため、上述の誘導過程でのインターロイキン(以下 IL) 産生能に対する薬剤の影響を検討した。

方法：1群4匹の6~8週齢 ICR 雄マウス腹部の剃毛局所に、7%ピクリルクロライド溶液を100 μ l塗布して感作すると同時に、アミカシン(5mg/kg)、ゲンタマイシン(5mg/kg)を皮下投与した。

1) これらの動物の免疫系細胞のIL-2産生能は、感作直後、1日、2日、3日目に採取した脾細胞(4 \times 10⁶ cells/ml)をCon-A(10 μ g/ml)で24時間刺激し、得た培養上清をIL-2依存性のキラーT細胞株であるCTLに於いてその増殖から測定した。一方、IL-1測定は、脾細胞のLPS刺激培養上清とLPS不応性C3H/HeJマウスの胸腺細胞との組み合わせで上記と同様に行なった。2) IL-2レセプターは、力価既知のIL-2に対する脾細胞の³H-TdR取り込み率、脾コロニー形成能から調べた。

結果：アミカシン、ゲンタマイシン投与群脾細胞のIL-1、IL-2産生能は、対照群より低下していたが、そのIL-2レセプター発現には差が認められなかった。

以上の点から、薬剤投与によるインターロイキン産生能の低下は、エフェクターT細胞の分化成熟過程に影響を及ぼし、細胞性免疫の成立に阻害的に作用すると思われる。

153. Fibronectin (Fn) による表皮ブドウ球菌(表皮ブ菌)の株化ヒト表皮細胞(JTC-17)への接着の抑制について

河島岳史・徳田安章

加藤武男・宮野径彰

東京医科大学皮膚科

細菌の接着現象は病原性と結びつけられて研究されて

きた。しかし皮膚常在菌の表皮ブ菌にも接着能をもつと想像される。最近黄色ブドウ球菌がFnを介して上皮細胞に接着することが報告されている。

我々はFnが表皮ブ菌のJTC-17細胞への接着にどのような影響を及ぼすか調べた。2wellのLab Tek chamber slideに1 \times 10⁵のJTC-17細胞を単層培養し24時間おいた。1 \times 10⁵ colony forming unit (CFU)の表皮ブ菌(成人男子前腕より採取)と0.1, 1, 10 μ gのヒト血漿Fnを1mlのPBS中で90分、37 $^{\circ}$ C振盪して菌液を調整した。これを培養液を捨てPBSでよく洗ったwellに加え30分間37 $^{\circ}$ Cに静置した。再びPBSでwellを洗った後、残った細菌と細胞をEDTA加トリプシン液0.5mlではがし懸濁液とした。この一部をハートインフュージョン寒天培地で混積培養してCFUを測定、もとの菌液のCFUから接着した菌の比率を求めた。その結果Fnを加えていない菌液では20 \pm 2.2%であったものが0.1 μ g Fn添加で19.0 \pm 1.5%, 1 μ gで11.4 \pm 2.7%, 10 μ gで8.0 \pm 1.4%と減少し、添加したFnの量に応じて接着の抑制がみられた。これは表皮ブ菌にもFnに接着する可能性があることを示し、表皮ブ菌は、表皮において他の病原菌の接着部位をあらかじめ占有することで感染防御の一因子としての役割を果していると考えられる。

154. 皮膚におけるコアグララーゼ陰性ブドウ球菌(第2報)

池田政身・荒田次郎

高知医科大学皮膚科

目的：コアグララーゼ陰性ブドウ球菌(CNS)特に表皮ブ菌と皮膚科領域感染症とのかわりを探る。

方法：4週齢、雄のマウス大腿に表皮ブ菌0.5 \times 10⁷個+complete adjuvant 0.05mlを週2回の割で計5回皮下注射し、最終注射後5日目に黄色ブ菌および表皮ブ菌の菌液を単独または混合して種々の菌量の液を作製し、剃毛したマウスの背に皮内接種し、経時的に未処理マウス群との間の組織学的および免疫蛍光抗体直接法による比較検討を行なう。マウス大腿に表皮ブ菌0.5 \times 10⁷個+complete adjuvant 0.05mlまたはincomplete adjuvant 0.05mlを7, 9, 10回皮下注射し、その後血清を採取し、黄色ブ菌および表皮ブ菌のcell wall, cell membrane, およびcytoplasmとの間で二重拡散法を施行する。

結果：黄色ブ菌採取群では表皮ブ菌前処理マウス群の方が未処理マウス群より早く、かつ強く組織学的変化が出現し表皮ブ菌接種群では差がない。蛍光抗体直接法で

は表皮ブ菌前処理マウスで黄色ブ菌および表皮ブ菌接種群共に真皮に granular pattern に陽性所見が得られた。二重拡散法では表皮ブ菌と complete adjuvant および incomplete adjuvant にて前処理した両マウス群の血清共に黄色ブ菌の cell wall, cell membrane, cytoplasm および表皮ブ菌の cell membrane, cytoplasm との間に沈降線を認めた。

考案：皮膚感染病巣形成には CNS 特に表皮ブ菌が修飾因子として関与すると思われる。特に表皮ブ菌の反復感染による前感作状態の成立により宿主が黄色ブ菌に対する hypersensitivity を獲得し、そのことが黄色ブ菌感染症特に癰腫症等に影響を及ぼしうると推定する。

155. 皮膚感染症に対する Sultamicillin vs Bacampicillin の二重盲検試験

梅村茂夫・野原 望
岡山大学医学部皮膚科

目的：皮膚細胞感染症に対する Sultamicillin (以下 SBTPC) の有用性、安全性を検討するために、Bacampicillin (以下 BAPC) を対照として二重盲検試験を実施した。

方法：岡山大学皮膚科および関連 12 施設で、試験を実施した。対象疾患は癰、癰腫症、癰、蜂窩織炎、毛嚢炎(軽症は除く)、リンパ管炎、発赤腫脹を伴う二次感染(ただし感染粉瘤は除く)で、16 歳以上の成人を対象とした。

結果および考察：投与総症例数は 251 例、効果判定症例数 204 例、副作用検討症例数 237 例で、以下の結果を得た。

- 1) 担当医による総合臨床効果は、SBTPC と BAPC との間に有意の差はなかった。
- 2) 委員会判定による臨床効果は、両薬剤間に有意の差はなかった。
- 3) β -lactamase 陽性 *S. aureus* 分離症例における臨床効果は、SBTPC よりも有意に優れていた。
- 4) β -lactamase 陽性 *S. aureus* 分離症例における有用性は、SBTPC が BAPC よりも有意に優れていた。
- 5) 層別解析においていくつかの項目で、SBTPC が BAPC よりも優れていた。
- 6) 副作用の発現率は、両薬剤間に有意の差は認められなかった。

以上より、皮膚細菌感染症に対して SBTPC は、BAPC と同等またはより優れた薬剤であるといえる。

156. 外科領域における皮膚軟部組織感染症と起炎菌の動向

中山一誠・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

秋 枝 洋 三
秋枝病院外科

鈴木 俊 明
要町病院外科

渡 辺 哲 弥
板橋総合中央病院外科

糸 川 冠 治
瀬谷中央病院外科

関連 5 機関において、皮膚軟部組織感染症 507 症例について検討した。疾患別内訳は、感染性粉瘤 102 例 (20.1%)、癰・癰腫症 82 例 (16.2%)、膿瘍 82 例 (16.2%)、癰疽 79 例 (15.6%)、創感染 52 例 (10.3%)、蜂窩織炎 36 例 (7.1%)、肛門周囲膿瘍 20 例 (3.9%)、よう 12 例、毛のう炎 10 例、リンパ節炎・リンパ管炎 8 例、などが主要の疾患であり、これらの症例で全体の 94% に相当する。性・年齢別分布は男性 332 例、女性 175 例であり、20~40 代に全体の 65% が分布した。

起炎菌は 507 症例より 421 株が検出された。その内訳はグラム陽性菌 273 株 (64.9%)、グラム陰性菌 64 株 (15.2%)、その他 9 株 (2.1%)、複数菌 75 株 (17.8%) であった。分離菌のうち最も頻度の高い菌種は *S. aureus* 148 株 (35.2%)、*S. epidermidis* 98 株 (23.3%) であり、この両者で 58.5% であり、皮膚軟部組織感染症の主要な細菌はブドウ球菌と考えられる。これらのブドウ球菌のうち、コアグララーゼ陽性 62 株、コアグララーゼ陰性 72 株について API staph system および ID test SP 18 の両 kit を用いて検討した。

API ではコアグララーゼ陽性 62 株のうち *S. aureus* 57 株、*S. intermedius* 4 株、*S. capitis* 1 株であり、ID test でも同様の成績であった。コアグララーゼ陰性 75 株では API 法で *S. epidermidis* 41 株、ID test では 40 株であり、その他の菌種では相関性は認められなかった。

外科感染症を考える場合、外来と入院では原因菌の頻度も異なる。API、ID test などの導入により院内感染の対策にもなりうると考える。

157. 抗菌剤投与患者における血液培養分離菌の検討

菅野 治重・久保勢津子・渡辺正治
長谷川尚子・畠山 靖子・高橋公毅
千葉大学医学部附属病院検査部

陳 瑞 明

千葉大学医学部肺研内科

目的および方法：敗血症において抗菌剤投与中にもかかわらず血液培養より菌が検出される例はよく経験されるが、抗菌剤の治療効果を解析する上で分離菌の投与中の抗菌剤に対する MIC は重要な意味をもつと思われる。今回最近4年間の千葉大附属病院における血液培養につき採血時の抗菌剤投与の有無により分類し、菌の発育率、発育所要日数など抗菌剤投与が血液培養に与える影響とともに、抗菌剤投与中の菌検出例では分離菌の投与中の抗菌剤に対する MIC につき検討した。

結果：1981年1月より1984年12月までの4年間に500例より536株の血培分離株が得られたがその中で305例333株を敗血症由来株と判定した。この中で採血時に抗菌剤投与を受けていないもの183例(55%)、抗菌剤の投与を受けていたもの150例(45%)であった。菌種では抗菌剤投与を受けていない例では、*E. coli* 36株、*S. aureus*、*P. aeruginosa* 各23株、*Klebsiella* 15株などが上位菌種で、抗菌剤投与を受けている例では *P. aeruginosa* 28株、*Enterobacter* 17株、*S. aureus*、D群連鎖球菌各14株などが上位であった。当院では血液培養にBCボトルTSB(ロシュ)とカルチャーボトル5号(栄研)を併用してきたが、採血時の抗菌剤投与の有無により菌の発育率および発育所要日数に差は認められなかった。分離菌の投与中の抗菌剤に対する MIC は、ペニシリン系、セフェム系では2 μ g/ml以下の株が約10%、16 μ g/ml以下の株が約25%で、70%は64 μ g/ml以上の耐性株が検出されていたが、アミノ配糖体系では0.5 μ g/ml以下の株が22%、4 μ g/ml以下の株が71%で、8 μ g/ml以上の耐性株は24%にすぎなかった。

考察：採血時の抗菌剤投与の有無により血液培養分離菌種は大きく異なり、一次感染菌と二次感染菌とに区別された。抗菌剤ではアミノ配糖体系抗菌剤投与中の患者では低いMICを示す菌が高頻度に検出された。免疫不全患者などの重症感染症ではアミノ配糖体系抗菌剤の単独投与は治療上危険と思われた。

158. 前立腺腫瘍化学療法中に発生した敗血症の1例

丸山正明・太田信隆・須床 洋
鈴木和雄・田島 惇・阿曾佳郎
浜松医科大学泌尿器科

Non-Hodgkin リンパ腫の前立腺への浸潤症例に対し、 α -IFN および VP-16 の投与を行ない著効をみた。その際、*Staphylococcus aureus* による敗血症の出現をみ、その治療に苦慮した。抗生物質、 γ -globulin、顆粒球輸血により改善がみられた。特に顆粒球の大量輸血が有効であると思われたので報告した。

症例：69歳、男性。主訴：排尿困難、右鎖骨の病的骨折。現病歴：1984年1月頃より排尿困難出現。4月、右肩に疼痛出現。右鎖骨病的骨折。6月27日、浜松医大整形外科入院。7月10日、右鎖骨腫瘍切除。7月30日、泌尿器科転科、転科時現症：表にリンパ節腫脹なし。前立腺は超鶏卵大の腫瘍。頸部、胸腹部に異常腫瘍触知せず。検査成績：ESR 16mm/1hr, LDH 1,058 w. u., LDH isozyme はII, III型優位。前立腺生検所見：Non-Hodgkin リンパ腫。pleomorphic type。右鎖骨腫瘍も同様。画像診断にて、病変は、右鎖骨のほか、前立腺、後腹膜腔に存在。Stage IV。

経過：本症例に対し、 α -IFN の投与を開始したが、奏効しないため、8月31日よりVP-16 100mg/day, 5日間連続投与を行なった。これにより、LDHは正常化、後腹膜腔腫瘍は縮小、前立腺より腫瘍細胞は消失した。VP-16投与開始後9日目より高熱出現、翌日には白血球500/mm³、血小板1,200/mm³と著明な骨髄抑制をきたし、血液培養にて多剤耐性の *Staphylococcus aureus* が検出された。このIVHカテーテルが侵入源と思われる敗血症に対し、抗生物質、 γ -globulin、白血球濃厚液による治療を開始したが奏効しないため、IBMのBlood Cell Separatorを用いて顆粒球輸血を行なった。5日間で、延べ10人の供血者から、約501の血液処理により得られた、10 \times 10¹⁰個の顆粒球を輸血することにより、白血球は増加し、解熱し、血液中から菌も消失した。徹底した、大量の顆粒球輸血が著効したものと確信している。

159. Aspoxicillin (ASPC, TA-058) による感染性心内膜炎の治療成績

澤江義郎・岡田 薫
熊谷幸雄・代居敬子

九州大学第一内科, 医療技術短大部

新しく開発された注射用広域性ペニシリン剤である Aspoxicillin (ASPC, TA-058) は Amoxicillin の誘導体であり, *in vitro* より *in vivo* の抗菌活性が強く, 殺菌的で, 組織移行もよく, 副作用の少ないものであるといわれている。そこで, 本剤の感染性心内膜炎に対する治療効果を検討したので報告する。

対象は 25~61 歳の男子 5 例, 女子 1 例の計 6 例で, 基礎疾患として大動脈弁閉鎖不全症 3 例, 大動脈弁および僧帽弁閉鎖不全症, 僧帽弁および三尖弁閉鎖不全症, 僧帽弁狭窄症各 1 例があり, うち連合弁膜症の 2 例が置換弁心内膜炎であった。起炎菌は *S. sanguis* 2 (MIC: 0.20, 1.56 $\mu\text{g/ml}$), *S. mitis* (≤ 0.05), *S. faecalis* (6.25), *S. agalactiae* (0.39) 各 1 で, 菌陰性が 1 例であった。

ASPC の投与法は, 原則として 1 回 2 g を生理食塩液 100 ml に溶解して 1 時間かけて点滴静注することとし, 1 日 2~4 回, すなわち 1 日 4~8 g を 4~55 日間使用した。ASPC 2 g の 1 時間点滴時の血清中濃度は最高 45.6~80.8 $\mu\text{g/ml}$, 平均 64.1 $\mu\text{g/ml}$ で, 4 時間後が 5.3~6.6 $\mu\text{g/ml}$, 平均 6.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。このときの血清発育阻止能試験及び殺菌能試験を施行したが, 発育阻止能が 10 倍以上に 2 時間以上維持されることが必要であり, さらに殺菌能が 4 倍以上に認められることが, 有効な臨床効果を得る上で必要であった。

治療成績は有効 2 例, やや有効 3 例, 無効 1 例であり, *S. faecalis*, *S. mitis* には有効であったが, *S. sanguis*, *S. agalactiae* にはやや有効にとどまった。副作用としては何ら認められなかった。臨床検査成績では GOT 上昇 2 例, BUN, Creat. 上昇 1 例が認められたが, いずれも基礎疾患の悪化によるもので, 本例による変化とは考えられなかった。

160. 高齢者における緑膿菌菌血症の臨床的検討

岡 慎一・浦山京子・稲松孝思
東京都養育院付属病院感染症科

島 田 馨
東京大学医科学研究所

目的: 高齢者における緑膿菌菌血症の臨床的特徴を明

らかにする目的で以下の検討を行なった。

対象・方法: 1972 年から 1984 年までの間に当院において緑膿菌菌血症を起こした 60 歳以上の症例について, 臨床像, 治療成績などを検討した。菌血症の原発巣は, 臨床症状と, 病巣の細菌検査成績をもとに推定した。死亡は菌血症発症後 1 か月以内で判定, 死亡率はその死亡数より計算した。

成績: 対象は 66 症例で, 男 42 例, 女 24 例, 平均年齢 77 歳, 緑膿菌の単独菌菌血症 49 例, 複数菌菌血症 17 例であった。原発巣は, 尿路 19 例, 呼吸器 9 例, 褥瘡 7 例, 肝胆道 3 例, 腹腔内 2 例, 頭蓋内 2 例, 静脈留置カテーテル 2 例, 皮膚化膿巣 1 例, 扁桃炎 1 例, 不明 20 例であった。尿路原発 19 例の原疾患は, 神経因性膀胱 7 例, 慢性膀胱炎 5 例, 尿路術後 5 例, 尿閉 2 例で, 16 例に尿路カテーテルが留置されていた。呼吸器原発 9 例の原疾患は 7 例が癌であり, 8 例が死亡していた。緑膿菌菌血症の基礎疾患は, 固型癌 24 例, 血液系の癌 9 例, 癌以外の慢性疾患 27 例, 急性疾患 6 例であった。菌血症発症後 2 日以内に死亡した 14 例を除外し, 治療別にみた予後を見ると, 抗緑膿菌製剤治療群 33 例中, 改善 15 例, 死亡 18 例で, 抗緑膿菌製剤以外での治療群は 19 例中, 改善 12 例, 死亡 7 例であった。緑膿菌菌血症全体での死亡率は 59.1% であった。予後に影響を与えた因子で, 推計学的有意差 ($P < 0.05$) があったものの死亡率は, 担癌患者 81.8%, DIC 併発 85.7%, shock 併発 77.1%, $\text{WBC} \leq 3,000/\text{mm}^3$ 91.7%, $\text{T.P.} \leq 5.5 \text{ g/dl}$ 72.4% であった。

結論: 老人における緑膿菌菌血症の背景として, 宿主側の条件を充分考慮に入れる必要があると思われた。特に, 治療効果については, 宿主側の条件により大きく支配されていた。

161. 白血球減少癌患者における感染症の抗生物質療法

佐野 全生・相羽恵介・倉石安庸
小林 直・知念俊昭・池田幸市
永田 隆樹・横山謙三・薄井紀子
永峯檀二郎・尾関博重・高崎信子
青山 辰夫・目黒定安・市場謙二
磯貝 行秀

東京慈恵会医科大学第三内科

小 川 一 誠
癌研化療科

目的: 白血球減少癌患者の感染症に対して, Ticarcil-

lin (TIPC)・Amikacin (AMK) 併用療法 (A法) と Ceftizoxime (CZX)・AMK 併用療法 (B法) を無作為割付け法で施行し、その有用性について検討した。

対象および方法：白血球数が 2,000/cmm 以下または好中球が 1,000/cmm 以下で 38°C 以上の発熱をきたした症例を対象とした。

投与方法：TIPC 5g および AMK 150 mg/m² を 6 時間ごとにそれぞれ 1 時間で点滴静注 (A法), CZX 2g および AMK 150 mg/m² を同様に投与 (B法) とした。治療開始前には、血液培養を必須とし、喀痰、咽頭、尿、便培養等を施行した。胸部 X-P も速やかに撮影し、肝腎機能・凝固系・電解質などの血液検査、尿検査等は少なくとも週 1 回施行した。72 時間の経過観察の後に明らかに無効の場合、他剤に変更した。

効果判定は、complete response (CR)：完全解熱、臨床的に感染症の徴候が全く消失し、この状態が 5 日間保持された場合。partial response (PR)：感染症は自覚的に改善されたが、完全に消失していない場合。no response (NR)：上記以外。

成績：評価可能な発熱は A 群 23 回、B 群 19 回。1) 感染の証明された発熱は、A 群 7 回有効率 (CR+PR) 43% (3/7), B 群 4 回、75% (3/4)。2) 原因不明熱 (感染巣不明) は、A 群 16 回、有効率 69% (11/16), B 群 15 回、67% (10/15)。1), 2) 全体では A 群の有効率 61% であり B 群は 68% であった。背景因子として両群間の基礎疾患の内訳は、ほぼ同様であった。両群ともに急性白血病で有効率が低率であり、悪性リンパ腫および固形癌で高率であった。副作用は重篤なものは認めず、安全に施行可能であった。

考察：近年強力な癌化学療法が施行される傾向にあり、骨髄抑制に起因する感染症対策は極めて重要である。今回の成績では、両群ともに 60% 以上の有効率であり、たとえ無効であっても敗血症などの早期死亡を防止し得たことは臨床的に評価し得ると考えられ優れた治療方法と思われた。

162. FK 027 細粒の小児における体内動態および各種細菌感染症に対する臨床的検討

西村忠史・高島俊夫・田吹和雄
大阪医科大学小児科学教室

藤井良知・篠崎立彦

目黒英典・有益 修

帝京大学医学部小児科学教室

中沢 進・佐藤 肇・近岡秀次郎
田添克衛・新納 憲司・成田 章
神垣昌人・小井戸玲子・鈴木 博之
中沢進一・中田 義雄

昭和大学医学部小児科学教室及び関連施設

堀 誠

国立小児病院内科

豊永義清・杉田 守正

前川喜平・故黒須義宇

東京慈恵会医科大学小児科学教室

砂川慶介・岩田 敏・石塚祐吾

国立東京第二病院小児科

久野邦義・袴田 亨・宮地 幸紀

中島崇博・早川文雄・中島佐智恵

愛知県厚生連更生病院小児科

岩井直一・種田 陽一・柴田元博

溝口文子・中村はるひ・片山道弘

名鉄病院小児科

高木 道生

舞鶴共済病院小児科

小林 裕・春田恒和・黒木茂一

神戸市立中央市民病院小児科

細田禎三・増田昌英・宮尾益英

遠藤彰一・湯浅安人・味元寛幸

田中 弘

徳島大学医学部小児科学教室及び関連施設

小橋秀彰・岡本 喬

高松赤十字病院小児科

古川正強・岡田隆滋

国立療養所香川小児病院内科

宮崎正章・貴田嘉一・松田 博

愛媛大学医学部小児科学教室

倉繁隆信・喜多村勇

高知医科大学小児科学教室

本廣 孝・西山 亨

富永 薫・山下文雄

久留米大学医学部小児科学教室及び関連施設

中山紀男・柳島正博・辻 芳郎

長崎大学医学部小児科学教室

目的：新経口セファロスポリン剤 FK 027 の小児における体内動態，および各種細菌感染症に対する有効性と安全性を 17 施設共同で検討した。

方法：6 か月～14 歳の小児 75 例に，FK 027 細粒 1.5, 3.0, 6.0 mg/kg 1 回経口投与し，経時的に血清，尿中濃度を測定した。臨床検討は，各種細菌感染症 373 例に FK 027 細粒 1 回 2～4 mg/kg 1 日 2～3 回 3～27 日間（3～10 日，86%）投与し，有効性と安全性を検討した。

成績：FK 027 細粒 1.5, 3.0, 6.0 mg/kg 1 回経口投与後の最高血清濃度は 4 時間後にみられ，それぞれ平均 0.89, 1.56, 3.58 $\mu\text{g/ml}$ ，12 時間後それぞれ 0.16, 0.39, 1.25 $\mu\text{g/ml}$ で，dose response がみられた。半減期は 2.73, 3.13, 3.92 時間であった。なお尿中排泄については投与後 12 時間までにそれぞれ 15.4, 17.3, 15.4% の排泄率をみた。臨床検討に関しては，373 名の細菌感染症例で行なわれたが，解析対象は対象外疾患の 12 名を除く 361 名で行なった。なお，症例数としては 369 症例であった。全臨床有効率は起炎菌の明らかな 244 例では 92% で，起炎菌の明らかなでない 125 例もそれと同率であった。疾患別有効率は肺炎 100%，気管支炎 83%，扁桃咽頭炎 97%，猩紅熱 96%，尿路感染症 88% とすぐれた有効性を示した。投与量，回数別有効率をみると，1 回 3.0～12.0 mg/kg の間に殆ど差がなく，投与回数 1 日 2 回，3 回の間にも差はなかった。

細菌学的効果の検討は，起炎菌の追跡の行なわれた 271 例で行なわれたが，菌消失率は全体で 86.7%，グラム陽性菌では *S. aureus* 56.5%，*S. pyogenes* 93.1%，*S. pneumoniae* 76.9% で，グラム陰性菌では *E. coli* 98.2%，*Klebsiella* 88.9%，*Proteus* 92.3%，*H. influenzae* 90.3% で，*S. aureus* を除き良い効果が得られた。

副作用は 373 例で検討され，下痢 4 例，軟便 3 例，計 7 例，1.9% で，異常検査値は GOT, GPT 上昇 5%，好酸球増多，血小板増多 2.5% が主であった。

以上の成績より考え小児細菌性感染症の軽中等症に対し常用量として 1 回 3 mg/kg，1 日 2～3 回で有効性を期待できる。

163. 新生児・未熟児における Ceftriaxone の検討

(Ceftriaxone 周産期感染症研究会)

藤井良知・柱 新太郎・有益 修

帝京大学小児科

吉岡 一・藤田晃三・丸山静男

早苗信隆・印論史衛

旭川医科大学小児科

老川忠雄・佐藤吉壮・岩田 敏

城 裕之・楠本 裕・小佐野 満

慶応義塾大学小児科

砂川 慶介

国立東京第二病院小児科

中沢 進・佐藤 肇

近岡秀次郎・新納憲二

昭和大学小児科

堀 誠・豊永義清・杉田守正

中村弘典・瀬尾 究・河村研一

国立小児病院感染科，東京慈恵会医科大学小児科

岩井直一・種田陽一

名鉄病院小児科

西村忠史・高島俊夫・田吹和雄

大阪医科大学小児科

小林 裕・春田恒和・大倉完悦

神戸市立中央市民病院小児科

本廣 孝・西山 亨

富永 薫・山下文雄

久留米大学小児科

由良二郎・神谷保廣

名古屋市立大学第一外科

Ceftriaxone (CAZ) の乳幼児における有用性が確認されたので，新生児・未熟児に対する本剤の評価を 11 施設の共同研究により実施した。

CAZ 20 mg/kg を one shot 静注時の血中濃度半減期 ($T_{1/2}$) は成熟児（生下児体重 2,500 g 以上）では生後 3 日まで，4～7 日，8 日以上でそれぞれ 3.32 時間，2.70 時間，2.65 時間であり，日齢を経るに従って短縮することが認められた。

一方，未熟児でも同様の傾向が認められたが，同一年

齢の成熟児と比べると、 $T_{1/2}$ は延長する傾向にあった。

また、投与後6時間までの尿中回収率は成熟児・未熟児ともその平均値は60%前後であり、日齢による尿中回収率の差は必ずしも明確ではなかった。

臨床的には179症例に投与され、このうち感染症で効果判定可能例は、敗血症、髄膜炎、呼吸器・尿路感染症などの103名、延105症例でその有効率は92.4%であり、起炎菌の明らかなA群44症例の有効率は88.6%、起炎菌不明B群61症例の有効率は95.1%で両群に有意差はなかった。

分離菌は44症例から49株が検出された。このうち細菌学的効果不明3株を除いたCAZの菌消失率は89.1%であり、*S. aureus* 8株を含めたグラム陽性菌15株では13株(86.7%)、*E. coli* 17株、*P. aeruginosa* 4株を含めたグラム陰性菌31株では28株(90.3%)と高い除菌率がみられた。

副作用としては総投与症例179症例中下痢3例、発疹1例の計4例(2.2%)が認められた。

臨床検査値異常値は好酸球数の増多8例、血小板数増多1例、トランスアミナーゼの上昇5例の計14例(7.8%)であった。

以上の成績からCAZの新生児に対する標準量は1回20 mg/kgを0~3日齢は2~3回、4日齢以後は3~4回静注または点滴静注とし、症状に応じ適宜増減し1日最大量は150 mg/kgまでとすることが望ましい。

164. 小児緑膿菌感染症に対する Cefotaxime の基礎的・臨床的検討

杉田守正・豊永義清

東京慈恵会医科大学小児科

堀 誠

国立小児病院内科

小児科領域でも緑膿菌による重症感染症は、いわゆる compromised host の場合、決してまれではない。最近開発された Cefotaxime (CAZ) は、緑膿菌に対しアミノグリコシド (AGs) と同等以上の抗菌力を有するといわれている。我々は本剤について、*P. aeruginosa* に対する抗菌力、小児における体内動態、小児緑膿菌感染症に対する臨床効果を検討した。

小児科の臨床材料より分離された *P. aeruginosa* 125株を使い、CAZ, CFS, GM, AMK, TOB の MIC を治療標準法により測定した。感受性分布のピークは、TOB が 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ と最も良く、CAZ は CFS, GM, AMK と同様 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。また CAZ には、他の4剤にみられるような 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株はな

かった。

6歳~12歳の小児6例に CAZ 20 mg/kg one shot 静注し、9歳から12歳の5例に 20 mg/kg 1時間点注し、血中濃度推移を検討した。ピーク濃度は各々 68.2, 69.5 $\mu\text{g/ml}$ で $T_{1/2}$ は 1.47, 1.44 時間であった。

臨床的検討は、6日目~12歳6か月の敗血症6例について行なった。新生児以外の5例は白血病児である。判定不能の2例以外は、臨床的に有効以上、細菌学的にも除菌効果が得られた。

以上のように CAZ は、抗菌力、体内動態、臨床効果の面からみて、小児の緑膿菌感染症に対し、従来のアミノ配糖体系薬剤に劣らぬ効果が期待できると考えられる。

165. 腹部外科領域における菌の検出状況について

堀川 明・岩井重富・高井一光

佐藤 毅・松下兼昭・国松正彦

古畑 久・西川 亨・加藤高明

佐藤いづみ・坂部 孝

日本大学医学部第三外科学教室

近年、セフェム剤の使用頻度の増加に伴い菌の検出状況も変化している。我々は教室での1977年より1984年までの入院および外来からの膿汁と胆汁につき菌の検出状況につき検討を加えた。

入院患者における膿汁検体中の検出率では、*E. coli* は'77年に52.6%と年々減少し、'84年には16.6%となっている。*P. aeruginosa*、および*E. faecalis*は横這い状態である。anae. GNRは'81年をピークに低下し再び上昇傾向にある。*Staph. sp.*の内では*S. coag. (+)*が'82年に優位であったが'84年には*S. coag. (-)*が22.6%となり優位に増加している。

また、外来患者の膿汁検体からは、anae. GNRは入院と同様に'82年60.9%とピークであったが、その後減少し、'84年には20%となっている。*E. coli*、*E. faecalis*、*K. pneumoniae*は減少傾向である。*S. coag. (-)*は'84年には37.5%と上昇し、*S. coag. (+)*は'84年には22.5%と低下した。

入院患者の胆汁検体では*E. coli*は'77年は37.5%から横這い状態で'84年には26%とやや低下した。*K. pneumoniae*は'84年28.2%と増加し、また*E. faecalis*、*E. cloacae*は共に'84年に低下している。嫌気性菌は膿汁と比べると検出率は低く、数%であった。'82年、'83年頃より嫌気性菌が入院および外来共に減少したのは嫌気性菌に抗菌力のある抗生剤の使用によるもの

と思われる。Nitrocefin spot plate 法は β -lactamase 活性を反映し有用であることが UV 法にて確かめられた。そこで、外科系臨床分離株 30 から 50 株について Nitrocefin spot plate 法にて好気性菌 5 菌種, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* で+以上の占める割合はそれぞれ, 93.3%, 89.6%, 97.1%, 100%, 57.6% と高率に陽性となり耐性菌がかなりの頻度で存在することが示唆された。

166. 胆道系感染症における FK-027 の臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄
沢田康夫・三上 二郎
天使病院外科

戸次 英一
同 内科

抗 β -lactamase 性と, グラム陰性桿菌に対し, 低い MIC を有する第 3 世代の cephem 系内服抗生剤 FK-027 を用い, 胆道系感染症に対する有用性を検討した。

昭和 58 年 9 月から 59 年 11 月までの男 5 例, 女 7 例, 32~75 歳の入院症例 12 例を対象とした。全例胆石を有する急性胆嚢炎 4 例, 急性胆嚢, 胆管炎および亜急性症例各 2 例, 亜急性胆嚢炎 3 例, 総胆管十二指腸吻合後の急性胆管炎 1 例で, 急性胆管炎 1 例は慢性肝炎, 亜急性胆嚢炎のうち 1 例は早期胃癌, 1 例は十二指腸潰瘍合併例である。FK-027 の投与は 200 mg/2, 3 例, 400 mg/2, 1 例, 600 mg/3, 8 例で 400 mg/2 例は 26 日間, 他は 6~10 日間の投与である。起炎菌として 6 例より 8 株が分離され, *E. coli* 5 株, *K. pneumoniae* 2 株, *S. epidermidis* 1 株を得た。*E. coli* 1 株は *A. calcoaceticus* に菌交代し, *E. coli*, *K. pneumoniae* 複数菌の 1 例は細菌学的効果不明であったが, 他は全株の消失を認めた。

臨床効果は著効 4 例, 有効 7 例, やや有効 1 例 (有効以上 91.7%), 副作用および臨床検査値の異常を認めなかった。症例のうち 8 例で, 手術に際して胆汁および胆嚢壁の FK-027 濃度を *E. coli* ATCC 39188 を検定菌とする Bioassay 法にて測定した。術前頓用 500 mg の 2 例は, 内服後 183~233 分で総胆管胆汁 55.3~238.0 $\mu\text{g/ml}$, 胆嚢内胆汁 77.1~207.0 $\mu\text{g/ml}$, 胆嚢壁 2.0~21.3 $\mu\text{g/g}$ を示し, 200 mg 内服後の 6 例は, 80~263 分後の総胆管胆汁 0.3~98.8 (平均 33.16 \pm 26.4) $\mu\text{g/ml}$, 胆嚢胆汁 0.1~69.7 $\mu\text{g/ml}$, 胆嚢壁 0.2~8.9 $\mu\text{g/g}$ を認めた。

以上の結果より, FK-027 は胆汁移行の極めて良好な

内服抗生剤と考えられ, 胆道系感染症に極めて有用な薬剤の一つであるといえる。

167. 急性陰窩性扁桃炎に対する Sultamicillin (SBTPC) と Cefaclor の二重盲検比較試験

馬場 駿吉
名古屋市立大学耳鼻咽喉科

河村 正三
順天堂大学耳鼻咽喉科

水 越 治
京都府立医科大学耳鼻咽喉科

松 永 亨
大阪大学耳鼻咽喉科

原田 康夫
広島大学耳鼻咽喉科

大山 勝
鹿児島大学耳鼻咽喉科

田中 恒男
東京大学耳鼻咽喉科
(研究参加施設 62 施設)

目的: Sultamicillin (SBTPC) は β -lactamase 阻害剤である Sulbactam と Ampicillin をエステル結合により同一分子中に当量ずつ含有する半合成経口 β -ラクタム抗生剤である。SBTPC の急性陰窩性扁桃炎に対する有効性, 安全性, 有用性を客観的に評価するため Cefaclor (CCL) を対照薬とした二重盲検法による比較試験を行った。

方法: 15 歳以上の急性陰窩性扁桃炎患者を対象とし, 投与量は SBTPC 1 日 1,125 mg 分 3, CCL 1 日 750 mg 分 3 とした。

結果: 総投与例数は SBTPC 群 125 例, CCL 群 130 例の計 255 例であり, 委員会において採用された臨床効果解析例数は SBTPC 群 99 例, CCL 群 90 例の計 189 例, 副作用解析例数は SBTPC 群 114 例, CCL 群 122 例の計 236 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の偏りは認められなかった。臨床効果は, 主治医判定, 委員会判定で各々 SBTPC 群 91.9%, 80.8%, CCL 群 91.1%, 75.6% の有効率でいづれも両群間に有意差は認められなかった。安全性については, 副作用発現率が SBTPC 群 2.6%(3/114), CCL 群 0.8%(1/122) であり, 両群間に有意の差は認められ

なかった。

結論：以上、急性陰窩性扁桃炎に対し、SBTPC は臨床的に有用性が高い薬剤であると考えられた。

168. 化膿性中耳炎に対する Sultamicillin (SBTPC) と Cefaclor の二重盲検比較試験

河村 正三
順天堂大学

スルタミシリンの急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎の急性増悪症中耳炎に対する有効性、安全性および有用性を評価する目的で、セファクロールを対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

研究協力機関は全国の 62 施設で、コントローラーは東京大学の田中教授、細菌学的検討は東京総合臨床検査センターの出口部長のもとで一括検査を行なった。

主治医による判定の臨床効果は主治医判定の有効率が全症例に対しスルタミシリンが 68%、セファクロールが 52% で、スルタミシリンが推計学的に有意に優れていた。疾患別では、急性化膿性中耳炎で、スルタミシリンが 84%、セファクロールが 60% とスルタミシリンが有意に優れる傾向があった。慢性化膿性中耳炎の急性増悪症ではスルタミシリンが数の上では優れてはいたが、有意差はなかった。

重症度別では、軽症と重症とでは両薬剤の間に有意差はなかったが、中等症ではスルタミシリンが有意に優れていた。

委員会判定による臨床効果、細菌学的効果、および有用性には両薬剤の間に、推計学的な差はなかった。

耳鼻咽喉科の感染症研究会で決められている一定の基準による全般改善度は 3 日目では、両薬剤の間に有意差はなかったが、7 日目ではスルタミシリンが全症例で有意に優れており、慢性化膿性中耳炎の急性増悪症でも有意に優れていた。

副作用および臨床検査値の異常の発現率は両薬剤ともに低く、有意差はなかった。

このような結果から、スルタミシリンは、化膿性中耳炎の治療薬として非常に期待できる薬剤であるという結論に達した。

169. 不妊症とクラミジア感染の既往との関係についての検討

保田仁介・山元貴雄
金尾昌明・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

Chlamydia trachomatis により引き起こされる婦人科感染症としては種々のものがあるが、pelvic inflammatory disease (PID) がよく知られている。PID のうち付属器への感染により卵管の癒着、通過障害などを引き起こし、これが後になって不妊症の原因となる可能性が指摘されている。

そこで、既往のクラミジア感染と、不妊症との関連について知るために以下の検討を行なった。

方法：不妊症のために検査、治療中の患者を対象とした。PID の既往および hysterosalpingography (HSG) による卵管の通過障害の有無について検討し、さらに *Chlamydia trachomatis* に対する血清抗体価を EIA にて測定した。

結果：不妊患者のうち HSG にて異常の認められたものにクラミジア血清抗体価がやや高い傾向がみられたが、有意の差とは考えられなかった。また PID の既往の明らかなものが少ないためか、血清クラミジア抗体価と、PID の既往の有無に差はみられなかった。現在対象をふやし、さらに検討中である。

170. *C. trachomatis* 尿道炎の諸種の化学療法剤による治療経験

—*C. trachomatis* の診断以前の非淋菌性尿道炎の治療を含めて—

森 忠三・石田仁男・小島弘敬
日赤医療センター泌尿器科

第 33 回感染症学会東日本地方会に報告した方法で淋菌性尿道炎 (GU) 127 例、*C. trachomatis* 尿道炎 (CT·U) 161 例を診断・治療した。GU、CT·U に対し STD に使用頻度の高い諸種の薬剤による化学療法剤の経験、および MicroTrak™ (シバ社) による CT の診断以前に経験した非淋菌性尿道炎 (NGU) の治療につき retrospective な検討を行なった。

CT·U 161 例と CT 陽性の PGU 35 例における各種抗菌剤の効果を ORIEL による MIC の値と比較して検討すると、MIC 低値群については、TC 系薬剤では、MINO 83 例、DOXY 35 例、計 118 例全例が投与後 MicroTrak 陰性化し、客観的症状が消失し、5~55 日の休薬期間内に陽転例は 1 例もなかった。マクロライド

系では JM 15 例中 3 例が無効で有効率は 80%。RFP は 11 例中 1 例が無効で、0.007 mg/l と CT に最も高い感受性を有してはいるが、必ずしも TC 系薬剤より優れているとは思われない。MIC 中等度群についてみると、ST は 14 例全例が有効、PC 系薬剤では ABPC 3 例、AMPC 1 例のうち、AMPC の 1 例が無効であった。セフェム系では CCL 13 例中 2 例、CXD の 1 例がいずれも無効であった。MIC 高値群では、SPCM 76 例中 8 例が MicroTrak 陰性化した、うち 1 例はその後再度陽性化しており有効率は 10.5% と低かった。ピリドンカルボン酸系では、NA 1 例、PPA 2 例、CNX 2 例、NFLX 4 例の計 9 例全例が無効であった。

MicroTrak による CT 診断以前の NGU 78 例、および PGU 10 例の各種抗菌剤による検討では、TC 系薬剤、ST が有効率 100%、PC 系およびセフェム系は中等度、SPCM は有効率 16.1% と低値であった。

男子尿道炎 389 症例のうち 191 例に CT が検出され、諸種の抗菌剤による治療効果の検討で、*C. trachomatis* に対する MIC を、MicroTrak の陰性化および臨床症状の消滅が高い相関を示した。CT 診断以前 NGU の起因菌は不明であったが、今回の検討では、CT 診断以前の NGU 78 例における各種抗菌剤の治療効果が、CT 尿道炎における各種薬剤の治療効果と比較的良く一致しておりその重要な部分は CT によると考えられた。

171. 尿路性器クラミジア感染症の臨床的検討

磯松幸成・岡野 学・秋野裕信
村中幸二・蟹本雄右・清水保夫
河田幸道

福井医科大学泌尿器科

目的：近年、非淋菌性尿道炎の原因微生物として、*C. trachomatis* が問題とされ各施設において分離・同定が行なわれているが、手技が複雑なため未だ一般化されていない。今回我々は開院以来 1 年間に当科外来を受診した尿道炎の患者に対し、男性不妊症を含む健常人を対照群として、尿道由来の淋菌、クラミジア、ウレプラズマ、及び一般細菌の分離を行ない治療ともなる症状・所見の経過を通してその病原性を臨床的に検討した。

方法：クラミジアの検出は McCoy cell に尿道由来の検体を接種し 37°C 48 時間培養後ギムザ染色を施し検鏡にて封入体の有無により診断を行なった。

結果：クラミジアの検出率は淋菌性尿道炎では 13%、非淋菌性尿道炎では 22%、対照群では 0% であった。陽性例においてはクラミジアに抗菌力を有する薬剤によ

る治療により自覚症状の消失、尿道 smear 中の白血球数の正常化とともにクラミジアも消失し、クラミジアの尿道における病原性は疑う余地のないものと考えられた。

次に非淋菌性尿道炎におけるウレプラズマの検出率をみると 48% で対照群の 44% と差は認められなかった。また一般細菌の分離率にも差はみられず、菌種も尿道常在菌叢の構成菌種と思われた。ウレプラズマの尿道における病原性は現在のところ不明であるが、淋菌、クラミジアがともに陰性でウレプラズマ陽性の症例に対しウレプラズマに抗菌力を有する薬剤の投与により、自覚症状の消失、尿道 smear 中の白血球数の正常化とともにウレプラズマの陰性化が得られたものがあり、これらに関しては尿道炎の発症にウレプラズマが何らかの関係をもつことが示唆された。非淋菌・非クラミジア性尿道炎の原因微生物を明確にするためには今後症例を重ねて検討することが必要であると思われた。

172. *Chlamydia trachomatis* による尿路性器感染症の臨床的検討

第 2 報：Microplate immunofluorescence antibody technique による抗体価測定

天野正道・山本省一
鈴木 学・田中啓幹
川崎医科大学泌尿器科

別所敬子・松本 明
川崎医科大学微生物学教室

Microplate immunofluorescence antibody technique によって男子尿路性器感染症患者 230 例と対照群として川崎医大附属病院受診患者（男子 173 例、女子 162 例）の抗体価を測定した。*C. trachomatis* に対する IgG 抗体価陽性率は、淋菌性尿道炎（40 例）50%、非淋菌性尿道炎（83 例）63.9%、淋菌性か否か不明の尿道炎（12 例）7.5%、膀胱炎（9 例）77.8%、前立腺炎（68 例）41.2%、副睾丸炎（18 例）55.6% で全症例 230 例では 55.2% であった。対照群の性別、年齢別陽性率は、*C. trachomatis* に関しては 20 歳台と 60 歳台にピークを有し、平均値は男子 14.5%、女子では 19.8%。*C. psittaci* については男子では 60 歳台にピークを示し、平均値は 7.5%、女子では 19 歳の 1 例のみ陽性で陽性率 0.6% を得た。*C. trachomatis* につき分離、MicroTrak および IgG 抗体価を 45 例で実施し各々の陽性率 37.8%、37.8%、51.1% を得た。分離率は淋菌性尿道炎（14 例）35.7%、非淋菌性尿道炎（19 例）57.9% と高値であった。

173. 抗生剤の止血機構に及ぼす影響 (第3報)

飯田 夕・前原敬悟・間瀬勘史
神原 嘉彦・米津精文・岡本緩子
安永幸二郎

関西医科大学第一内科

目的：抗生剤の副作用の一つとして、その投与中に出血傾向を生ずることがある。血小板については構造的にカルボン酸を有する抗生剤は血小板の膜に結合して凝集能を抑制する機序が推定されている。今回我々は家兎を用いて、抗生剤および感染症の止血機構に及ぼす影響を検討したので報告する。

方法：雄の正常家兎を用いて耳静脈より LMOX, TIPC の各々を 400 mg/kg/day 注射し7日間連続投与した。それぞれについて普通食投与群と絶食群を作製した。感染実験モデルは、臨床分離株の *K. pneumoniae* 10⁸ CFU/ml を家兎の腹腔内に投与した。感染未治療群と感染翌日より LMOX 80 mg/kg/day 7日間の治療群について検討した。血中濃度は、検定菌として LMOX は *E. coli* ATCC-7437 を、TIPC は *P. aeruginosa* NCTC 10490 を用いる Bioassay によった。

結果および考察：1) 正常家兎に LMOX, TIPC 大量投与群では ADP 凝集の有意の抑制が認められ、絶食にて抗生剤を投与した群ではさらに凝集能の抑制は強く認められた。また collagen 凝集についても抑制傾向は認められた。

2) 同様に抗生剤大量投与群では血小板表面陰性荷電 (E. P. M.) の有意の増大を認め、ADP 凝集の抑制と一致した。

3) 普通食投与群に比べ絶食群の方がより高い血中濃度を示した。

4) 感染未治療群1日目、7日目では control 群と比較して ADP 凝集, collagen 凝集の抑制を認めた。LMOX 治療群は未治療群に比較して血小板凝集能の回復傾向を認めた。この結果より感染症の治療中の止血機構への影響は、抗生剤のみならず感染症自身の影響も考慮する必要があると思われた。

5) 感染未治療群において ADP 凝集と Fibrinogen および CRP の相関を検討したがいずれも有意の相関を認めなかった。この課題については、感染における他の因子の影響も考えられ今後の検討を必要とする。

174. 各種抗菌剤の造血幹細胞に及ぼす影響

根岸昌功・楊 振典
都立駒込病院感染症科

鈴木洋司・関口 進
防衛医科大学校中央検査部

目的：各種抗菌剤の造血に対する影響を検討する目的で、マウス骨髓造血幹細胞に対する各種抗菌剤の *in vitro*, *in vivo* の実験を行なった。

方法：1) 造血幹細胞の培養 マウス骨髓有核細胞を Iscove の方法に準じた半流動培地法で培養し、3日目に8個以上の赤血球系細胞集団 (CFU-E colony) 数を、8日目に50個以上の顆粒球系細胞集団 (CFU-C colony) 数を算定した。

2) *in vitro* 実験 被験抗菌剤の臨床薬理濃度から LD₅₀ 濃度までの各種濃度溶液を1)の培養系に直接添加して colony 数を算定し、対照と比較検討した。

3) *in vivo* 実験 被験抗菌剤の臨床常用量, LD₅₀ 量, その 2/3 量, 1/3 量をマウス腹腔内に2日間注入し、3日目に白血球数, Ht を測定し、大腿骨から骨髓有核細胞を採取して1)の方法で培養した。

4) 使用したマウスは C57 black, 被験抗菌剤は CP, ABPC, CET, GM, NA である。

結果：1) *in vitro* CFU-C 数は CP 添加では、6.25 μg/ml で 90.6%, 25 μg/ml で 64.9%, 100 μg/ml で 21.8%, 400 μg/ml 以上では0であり、濃度依存性の抑制が認められた。CET では 100 μg/ml で 50.8%, 400 μg/ml では0であった。他の抗菌剤は臨床薬理濃度では抑制がなく、極端な高濃度では colony が形成されなかった。CFU-E 数は CP の 6.25 μg/ml で 47.1%, 25 μg/ml で 19.1%, ABPC の 25 μg/ml で 65.7%, CET の 25 μg/ml で 62.2%, 100 μg/ml で 33.1% と抑制が認められた。GM, NA では臨床薬理濃度では抑制がなかった。

2) *in vivo* 大腿骨1本あたりの CFU-C, CFU-E 数は各抗菌剤各濃度とも対照と比べて有意の変化が認められなかった。

考按：*in vitro* 実験では CP, CET では濃度依存性の colony 形成抑制作用があった。しかし、*in vivo* では大腿骨あたりの colony 形成数に変動がなく、この差異は興味深い。各抗菌剤の代謝なども考慮して検討すべきと考えている。

175. Methylnitroimidazolethiomethyl と出血傾向に関する検討

佐藤吉壮・岩田 敏

秋田博伸・老川忠雄

慶応義塾大学医学部小児科

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。種々の抗生剤の中でも、3位に Methylnitroimidazolethiomethyl (MTT) を有する薬剤の使用時に出血傾向の報告は多く、これまで我々は MTT を有する抗生剤投与時における MTT の体内動態に関する報告を行ってきた。今回我々は、MTT 自体の出血傾向に与える影響について動物実験を行ない、若干の知見を得たので報告する。

方法：ICR 系 Germ free マウスおよび Conventional マウスを用い、MTT 100 mg/kg を1日1回7日間連続経口投与を行ない、ヘパラスチンテスト (H. P. T.) の変動を検討した。また、あらかじめビタミンK欠乏餌を5日間与えておいた Conventional マウスを用い MTT 50 mg/kg を1日2回筋肉内投与し、H. P. T. の変動を検討した。

結果：MTT 経口投与の成績は Conventional マウスではコントロール群と MTT 群の間に差はみられなかったが、Germ free マウスでは MTT 群で明らかに H. P. T. が延長する例を認めた。次にビタミンK欠乏餌を与えておいて MTT を筋肉内投与した時の成績は投与開始後 24 時間ですでに MTT 群では H. P. T. は延長しており、48 時間では著明な延長を認めた。

考按：今回の検討で、普通餌を与えておいて、腸内細菌叢を形成している Conventional マウスと腸内細菌叢のない Germ free マウスに MTT を経口投与した場合の差は、MTT を投与した場合、腸内細菌叢の有無が血液凝固系に与える影響が大きいことを示唆すると思われた。また、ビタミンK欠乏餌を与えている Conventional マウスに MTT を投与した場合に H. P. T. が著明に延長したことは MTT 投与下において、経口的ビタミンKの摂取の有無もまた血液凝固系に与える影響が大きいことが示唆された。MTT を有する抗生剤を投与する場合には食事摂取の程度、腸内細菌叢の抑制の有無に充分な

配慮を行ない、さらに血液凝固系の変動を注意深く観察する必要があると思われる。

176. セフェム系抗生剤投与中のビタミンK欠乏に関する検討

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

慶応義塾大学医学部小児科

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 II (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。今回、各種セフェム系抗生剤につき、未検討であった薬剤も含め、さらに症例を増やして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1985年3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、同一のセフェム系抗生剤を5日間以上単独投与された小児185例である。これらの小児に対し、原則として、抗生剤投与前、投与開始後3、5～7日目、投与中止直前、投与中止後に採血を行ない、PIVKA II を測定した。PIVKA II の測定は、Ap-latex 法を用いた。

結果：185例中43例(23%)がPIVKA II 陽性を呈し、ビタミンK欠乏状態と考えられた。出血傾向は5例に認められた。抗生剤別のPIVKA II 陽性率は、新生児以外では、CMZ 15例中8例(53%)、CTRX 10例中3例(30%)、LMOX 22例中6例(27%)、CPZ 14例中3例(21%)、CMX 10例中2例(20%)、CZX 16例中3例(19%)、CEZ 9例中1例(11%)、CTX 20例中1例(5%)で、CTM、CAZは全例陰性であった。新生児では、LMOX で9例中6例(67%)、CMX で18例中9例(50%)、CTM で6例中1例(17%)がそれぞれPIVKA II 陽性を呈したが、CTX は全例陰性であった。経口摂取不足例におけるPIVKA II 陽性率は、CMX 12例中10例(83%)、LMOX 8例中6例(75%)、CMZ 6例中4例(67%)、CTX 6例中1例(17%)であった。

考按：これまでの成績と同時に、PIVKA II は、3位

に methyltetrazolylthiomethyl 基 (MTT) を有する薬剤の投与中に陽性を示す率が高く、この傾向は新生児、経口摂取不足例でより顕著であった。MTT を持たない CTRX で比較的高い PIVKA II 陽性率を示した点が注目される。

177. 尿中酵素による aminoglycoside 系 抗生剤の腎毒性の検討

和田光一・森本隆夫

庭山昌俊・荒川正昭

新潟大学医学部第二内科

目的：抗生剤など薬物使用時の潜在的な腎毒性を表わすとされている、腎近位尿細管の brush border に高濃度に存在する酵素 Alanin amino peptidase (AAP) と尿細管の lysosome 内に多く存在する酵素 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) の尿中活性を目標にして、ヒトにおける aminoglycoside 系抗生剤使用時の腎毒性について検討した。

方法：尿中 AAP, NAG は比色法により測定した。56 例の抗生剤使用例を Dibekacin (DKB) 100 mg/日 単独使用群, DKB 200 mg/日 単独使用群, Tobramycin (TOB) 120 mg/日 単独使用群, DKB 100 mg/日 と Fosfomycin (FOM) 4 g/日 の併用使用群, DKB 200 mg/日 と 4 g/日 の併用使用群, TOB 120 mg/日 と Cephalothin (CET) 4 g/日 の併用使用群, CET 4 g/日 単独使用群の 7 群に分け、抗生剤使用時の尿中 AAP, NAG を経時的に測定し比較検討した。

結果：1) すべての群で血清クレアチニンの有意な上昇は認められなかったが、aminoglycoside 系抗生剤使用群では尿中 AAP, NAG は有意に上昇していた。しかし、この上昇は可逆的で、使用中止後 1~2 日目には下降し、4~5 日目にはほぼ使用前の値にもどっていた。

2) DKB 200 mg/日 単独使用群は DKB 100 mg/日 単独使用群より有意に尿中 AAP, NAG は上昇していて、dose response が認められた。

3) 高齢者は尿中 AAP, NAG の上昇が著明で aminoglycoside 系抗生剤に対し敏感であった。

4) DKB 200 mg/日 と FOM 4 g/日 併用使用群は DKB 200 mg/日 単独使用群より、尿中 AAP, NAG の上昇は有意に低かった。

考察：尿中 AAP, NAG は aminoglycoside 系抗生剤使用時の潜在的な腎毒性の検討に有用であり、高齢者など high risk の症例に長期間使用する際はこれら尿中酵素の経時的な測定が望ましいと考えられる。

178. 薬剤アレルギーにおける LMT の応 用と β -lactam 剤のアレルギー交叉 性の検討 (3)

宇野勝次

水原郷病院薬剤科

山作房之輔

同 内科

第 31, 32 回本学会に引き続き、症例数を追加して薬剤アレルギー疑診患者 93 例に対して LMT による起因薬の定性を行ない、症状別、薬剤別頻度の点から検討し、次に LMT (細胞性免疫) における β -lactam 剤の交叉性について検討したので報告する。

起因薬の定性は LMT の Agarose plate 法の直接法を用いて、当病院の疑診患者 92 例に実施した結果、58 例 (63%) に LMT 陽性薬剤を検出した。症状別では、発疹は疑診患者 71 例中 44 例 (62%) が LMT 陽性で、発熱を伴った 4 例はすべて LMT 陽性を示し、肝障害は疑診患者 16 例中 11 例 (69%) が LMT 陽性で、発疹を伴った 5 例はすべて LMT 陽性を示し、発熱 3 例は LMT 陽性で、ショック 2 例は LMT 陰性を示した。薬剤別では、 β -lactam 剤による発疹、発熱の発現頻度が LMT 陽性 47 例中 20 例 (43%) と高い傾向を示した。

次に β -lactam 剤の遅延型アレルギー反応における交叉性について今回は間接法により 3 症例に対して検討した。症例 8 は発熱を伴った薬疹の患者で被疑薬は ABPC であり、LMT は ABPC, PCG, CET に陽性を示し、フェニル側鎖の類似構造 (phenyl 基と thienyl 基) による交叉反応が考えられ、即時型反応における交叉性と一致した。症例 9 は drug fever の患者で被疑薬は LMOX であり、LMT は LMOX, CMZ, CTM, HTT に陽性を示した。症例 10 は薬疹の患者で被疑薬は LMOX であり、LMT は LMOX, CMZ, HTT に陽性、PCG, CBPC, CEX に陰性を示した。症例 9, 10 は共に HTT に陽性を示したことから cephem の 3 位側鎖の類似構造 (terazole-thiomethyl 基による交叉反応が確実と考えられ、即時型反応における交叉性と一致せず、遅延型と即時型反応の抗原認識機構が相違することを示していると思われる。

179. cis-Diamminedichloroplatinum (II) の sister chromatid exchanges 誘発能に関する検討

富永慶晤・新海 哲・西條長宏
江口研二・佐々木康綱・藤田次郎
二見仁康

国立がんセンター病院内科

変異原性、癌原性を有する種々の化学物質が sister chromatid exchange (SCE) を誘発することが知られており、SCE は変異原物質の検出のための有効な指標として広く用いられている。一方、臨床で使用されている種々の抗癌剤も、SCE 誘発能を有することが報告されている。cis-Diamminedichloroplatinum (II) (cisplatin) は多くの固形癌に対して有効であることが知られ、現在幅広く使用されている抗癌剤の一つであるが、この薬剤は染色体異常を誘発することが報告されている。われわれは、cisplatin の SCE 誘発能について、*in vivo* および *in vitro* の両面から検討を加えた。

in vivo の検討では、対象は未治療肺癌患者 7 例で、6 例は合計 120 mg~380 mg の cisplatin が十分な補液とともに点滴静脈内投与されており、1 例は癌性胸膜炎の治療のために 80 mg の cisplatin が胸膜腔内に注入されている。cisplatin 投与前に採血、培養したリンパ球の SCE 値は $7.6 \pm 2.4 \sim 9.8 \pm 2.6$ であるのに対して、投与後の培養リンパ球の SCE 頻度は、 $12.1 \pm 2.8 \sim 18.3 \pm 3.1$ とすべての症例において、cisplatin 投与後に有意な SCE 値の上昇が認められた。*in vitro* の検討には、5 人の健常者より採血、培養液 1 ml 当り 0.025, 0.05, 0.1 μg の cisplatin を加え、48 時間培養した。その結果、cisplatin の濃度依存性に有意な SCE 値の上昇が認められた。次に cisplatin と etoposide を同時投与した肺癌患者の培養末梢リンパ球を検討したが、SCE の増加とともに、染色分体相互交換の所見が認められた。放射線治療と cisplatin を含む combination chemotherapy 施行後に発生した白血病症例がすでに報告されているところであるが、われわれの検討の結果でも、cisplatin が secondary neoplasm を誘発する可能性を示唆している。cisplatin 単剤もしくは cisplatin を含む併用化学療法により長期の生存を得た患者については、慎重な follow up が必要と思われる。

180. 尿毒症患者における Cefprozime の薬物動態

田中 寛・前川たかし

公立忠岡病院泌尿科

泉 暢英・海本浩一

同 人工透析室

血液浄化を必要とする尿毒症患者 12 例を対象とし、血液浄化を受けていない時の 4 例をコントロール群、血液透析を受けている時の 4 例を HD 群、continuous ambulatory peritoneal dialysis を受けている 4 例を CAPD 群と 3 群に分けて、Cefprozime (CZX) 1.0 g を経静脈的に投与した時の薬物動態を観察した。HD 群には膜面積 1.0 m² のホローファイバー型ダイアライザーを用い、血流量 200 ml/min、透析液流量 500 ml/min の条件にて 5 時間透析を行ない、その開始直後に CZX を投与した。CAPD 群には 1.5% ダイアニール 2 l の腹腔内への注入が終了した直後に CZX を投与した。血中 CZX 濃度は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層 disc 法による Bioassay で測定した。また測定値は two compartment model に基づき解析した。

各群における投与後 15 分、1 時間、4 時間の血中 CZX 濃度はコントロール群 72.6 $\mu\text{g/ml}$, 49.9 $\mu\text{g/ml}$, 42.3 $\mu\text{g/ml}$, HD 群 84.0 $\mu\text{g/ml}$, 50.3 $\mu\text{g/ml}$, 24.0 $\mu\text{g/ml}$, CAPD 群 68.8 $\mu\text{g/ml}$, 53.8 $\mu\text{g/ml}$, 40.1 $\mu\text{g/ml}$ (いずれも平均値) であった。また $T_{1/2-\beta}$ はコントロール群 18.9 hr, HD 群 2.99 hr, CAPD 群 9.75 hr であった。

以上の結果を我々がすでに報告した Cefazolin (CEZ) における値と比べると、CZX の $T_{1/2-\beta}$ はいずれの群も CEZ のその約 1/2 であり、CZX の胆道系への排泄が CEZ より速やかであることが示唆され、薬剤の蓄積という危険性からみても、CZX は尿毒症患者にも投与しやすい抗生剤と考えられる。

181. Cefoperazone の泌尿生殖器移行に関する検討

鎌田日出男・下村隆之

神戸市立西市民病院泌尿科

姫 井 成

同 病院内科

目的：CPZ の泌尿生殖器臓器感染症に対する有用性を検討し、CPZ 濃度を測定した。

方法：入院患者 40 名を対象に CPZ 濃度を測定。こ

のうち 27 名について泌尿生殖器濃度を測定。CPZ 1.0 g を生食水 100 ml に溶解し術前に約 15 分間かけて点滴投与。血清および homogenate した各種組織は 1.0 M PBS (pH 7.0) で希釈し、*E. coli* NIHJc を検定菌とした薄層カップ法で濃度測定した。

結果：CPZ 1.0 g 投与後の平均血清濃度は 90 分 55.3 $\mu\text{g/ml}$ 、120 分 33.9 $\mu\text{g/ml}$ 、150 分 32.3 $\mu\text{g/ml}$ と経時的に低下。

腎濃度 (6 検体) 2.4~142.1 $\mu\text{g/g}$ (平均 37.7 $\mu\text{g/g}$)。術前 X-P 検査で患側腎の機能低下例で低値であった。

前立腺濃度 (15 検体) 4.9~23.9 $\mu\text{g/g}$ (平均 10.1 $\mu\text{g/g}$)。宮田らの病理組織型分類に準じると、M型がG型より良好な移行を示した。

精巣濃度 (9 検体) 12.8~30.0 $\mu\text{g/g}$ (平均 21.6 $\mu\text{g/g}$)。

精巣上体濃度 (5 検体) 14.1~33.2 $\mu\text{g/g}$ (平均 22.0 $\mu\text{g/g}$)。

尿道小阜濃度 (5 検体) 0.9~39.8 $\mu\text{g/g}$ (平均 19.1 $\mu\text{g/g}$)。

CPZ は泌尿生殖器臓器への移行が良く、その優れた抗菌力を勘案すると泌尿生殖器感染症の治療に有用性の高い薬剤である。

182. β -lactam 剤の体内動態に関する研究 —Probenecid 併用投与の影響について—

熊田徹平・大井 聖至
戸塚恭一・清水喜八郎
東京女子医科大学内科

目的：Probenecid の β -lactam 剤排泄阻害効果を検討する際、Probenecid の濃度を一定に保つこととともに、解析モデルを用いて尿細管分泌における β -lactam 剤の排泄速度の減少と尿細管に対する親和性を検討した。

方法：抗生剤は CEZ, CPZ, ABPC 各 1 g, PIPC 2 g を one shot 静注し、Probenecid は静注 2 時間前に 1 g, 1 時間前・静注直後に各 0.25 g を投与した。各々の血清濃度・尿中濃度は HPLC 法により分別測定した。解析モデルは 2 コンパートメントモデルを用い、排泄過程を糸球体濾過、尿細管分泌、肝排泄に分けて、数値的に各排泄速度を推測した。

結果：Probenecid の血清濃度は 100 $\mu\text{g/ml}$ 前後を推移した。CEZ では、Prob. 併用により血清濃度は単独時と比べ高値を示し、尿中回収率は減少した。排泄の主体である尿細管分泌の排泄速度は併用により半減した。

ABPC でも同様の成績であった。

PIPC では、血清濃度、尿中回収率とも併用による排泄遅延がみられたが、排泄速度は、尿細管分泌にて半減した。PIPC は肝排泄もあり、総排泄速度への影響は CEZ より少なかった。

CPZ では、血清濃度、尿中回収率とも Probenecid の影響はみられなかった。

各抗生物質の尿細管親和性を 1 とした際の Probenecid の尿細管親和性は、PIPC で平均 2.1, CEZ で 2.7, ABPC で 7.7 であり、この値が小さい程、各薬剤の尿細管親和性は高く、PIPC が比較的高い親和性を示した。

考按：Probenecid 併用時の血清濃度、尿中回収率を解析することにより推定された尿細管親和性は、抗生剤併用時における尿細管分泌過程での競合を示す因子となるものと考えられた。

183. 前立腺肥大症患者における Cefotetan の動態

藤田公生・佐山 孝
阿部定則・村山猛男

国立病院医療センター泌尿器科

目的：前立腺肥大症患者の TUR-P 術前に 1 g の Cefotetan (CTT) を静注し、血中および前立腺組織内の濃度を検討した。

特に昨年秋の東日本総会で Cefmetazole (CMZ) と CTT の半減期にほとんど差がないという報告があり、またいつもこのような前立腺肥大症患者の検討においては正常者についての報告より長い半減期が得られるので、この 2 点について特に検討を行なった。

方法：TUR-P 予定患者の術前に 1 g の CTT を静注し、手術時に血液と前立腺組織を採取し、濃度を測定した。

手術前の状態をなるべく一定とし、手術前後の一般的な検査のほか、特に手術前にクレアチニンクリアランスを測定した。

結果：血中および前立腺組織内濃度とも高い値が得られ、半減期も血中濃度について 298 分、前立腺濃度について 250 分と大きい値が得られた。これはわれわれが CMZ について得た血中濃度 106 分、前立腺濃度 135 分と比べるとかなり長く、正常人において CTT の半減期が長いという報告と一致する。

クレアチニンクリアランスの平均値は 46.6 ml/min と低下していた。これをクレアチニンクリアランス値との関係を検討した報告と比べると、ほぼ一致した値であり、このような前立腺肥大症患者についての検討でいつも

半減期が長いのは、手術や麻酔の影響を考慮しなくともクレアチニンクリアランスの低下だけで説明できるように思われた。

184. Cefmenoxime の前立腺組織および液への移行

大塚 薫・山城 豊・遠藤博志

松戸市立病院泌尿器科

目的：前立腺の炎症性疾患の治療に際し、前立腺組織内濃度とともに前立腺液への移行も考慮せねばならない。セフェム系抗生剤である Cefmenoxime (CMX) を前立腺肥大症患者に投与し、摘出した前立腺組織内濃度を測るとともに、同検体を用い前立腺液への移行性を検討した。

方法：昭和 58 年 5 月より昭和 59 年 4 月までの 1 年間に前立腺肥大症で恥骨上前立腺摘出術を行なった患者 23 例を対象とした。年齢は 56 歳より 81 歳まで平均 69.2 歳であった。術前 CMX 1.0 g を生食 20 cc にかし one shot で静脈内投与し、摘出時に血清内濃度を測定した。摘出した前立腺は二分割し、Paper disc 法にて前立腺液の濃度測定を行ない、同部位の組織濃度との比較を行なった。

結果：血清内濃度の最高は 5 分で 81.3 $\mu\text{g/ml}$ でありほぼ経時的に減少し最小は 180 分で 5.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。前立腺組織内濃度は最高が 5 分で 49.7 $\mu\text{g/g}$ より最小が 180 分で 1.3 $\mu\text{g/g}$ で経時的に減少していた。前立腺液濃度は 15 分にピークがあり 19.4 $\mu\text{g/ml}$ で最小は 180 分で 0.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。

以上より CMX の前立腺組織内濃度は最高で血清内濃度 61.1% であり、また前立腺液内濃度は 40.2% で、前立腺への移行は良好であると思われた。組織と液との比較では組織にやや遅れ液のピークがあり、その濃度比は 111.6% より 6.5% であった。

185. Amikacin (AMK) と Gentamicin (GM) の前立腺組織ならびに前立腺液移行

岸 幹雄・水野全裕・宮田和豊

公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科

目的：AMK と GM の前立腺組織ならびに前立腺液移行について検討した。

方法：前立腺組織移行は、前立腺肥大症患者 35 例 (AMK 投与群 15 例, GM 投与群 20 例) を対象とし

て、AMK 200 mg あるいは GM 60 mg を恥骨上式前立腺摘除術前 0.5, 1, 2, 4 時間に筋注し組織内濃度を測定した。前立腺液移行は慢性前立腺炎患者 16 例 (AMK 投与群 10 例, GM 投与群 6 例) を対象として AMK は 200 mg 筋注後 1 時間と 2 時間目に、GM は 1 時間目に前立腺液内濃度を測定した。濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Paper disk 法で行なった。

結果と考察：前立腺組織内濃度は、AMK 投与群および GM 投与群ともに 1 時間でそれぞれ最高 7.01 \pm 0.50 $\mu\text{g/g}$, 5.54 \pm 2.43 $\mu\text{g/g}$ を示し、対血清比はそれぞれ 0.80 \pm 0.09, 0.95 \pm 0.23 を示した。前立腺液内濃度は AMK 投与群で 1 時間値 8.60 \pm 1.99 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間値 6.20 \pm 0.95 $\mu\text{g/ml}$ で、GM 投与群では 1 時間値 7.22 \pm 1.47 $\mu\text{g/ml}$ であり、対血清比はそれぞれ 1 時間値で 0.93 \pm 0.21, 1.12 \pm 0.27 を示した。

以上より両薬剤ともに前立腺組織ならびに前立腺液への移行性に優れており、細菌性前立腺炎に対する臨床上の有用性が確認された。

186. Ofloxacin の前立腺局在性における検討

池田 滋・西村清志

荒川 孝・石橋 晃

北里大学泌尿器科

津村光義・山田匡良・立沢晴男

第一製薬中研

新しい合成抗菌剤 Ofloxacin は基礎実験あるいは各種臨床的報告において、極めて良好な前立腺組織移行を示している。しかし前立腺組織内における分布についての詳細な検討は充分とはいえない。そこで今回、凍結マイクロオートラジオグラフィを用い、前立腺内分布を検討した。

使用動物は 250 g 前後のウィスター系ラットで Ofloxacin 296 μCi 経口投与後、血中濃度がピークを示す 2 時間後に前立腺を摘出、急速凍結、凍結状態下における切片作製、凍結乾燥を行ない、乳剤コンタクトの後約 2~3 週間の露出期間をおき、現像、定着、ヘマトキシリン染色を行なった。

マイクロオートラジオグラム所見では、本剤の分布は間質、結合織、汙胞内ともに良好に認められた。すなわち、Ofloxacin の前立腺内移行は、間質から腺房を越えて汙胞内にまで達していることが認められた。

前立腺腺房を越えて拡散しやすい薬剤の条件としては、脂溶性、解離定数が高い、塩基性、タンパク結合度の低いことなどがあげられている。本剤の物理的性状は

脂溶性でこそないが、弱アルカリ性、高い解離定数を有する、タンパク結合度の低い点がみられる。そこで今回の所見と併せて検討すると、Ofloxacin は前立腺組織に極めて高い移行を示し、かつ前立腺腺房を越え、尿管内への移行も十分にみられるため、急性のみならず慢性細菌性前立腺炎に対しても極めて有用な薬剤と思われる。

また本法は、薬剤が特殊な移行形態を示すといわれている前立腺の組織内分布が、直接的に判明できる点で、臨床的に、ことに細菌性前立腺炎に対する薬剤選択において極めて意義のある方法と思われる。

187. 羊水中における抗生剤濃度の消長に関する検討

松田静治・柏倉 高

野島道夫・宮崎亮一郎

江東病院産婦人科、順天堂大学産婦人科

羊水感染の予防と治療法の確立の一助として羊水感染の細菌学的検討と抗生剤の羊水移行を検討し、併せて羊水自体の抗菌作用、殺菌作用に関する基礎的実験を行なった。

羊水感染例での羊水中細菌を破水後長時間経過せる羊水採取例も含めて検討すると、84 株の分離菌の頻度はグラム陰性桿菌>グラム陽性球菌>嫌気性菌の順で、菌種別では大腸菌が約 60% を占め、グラム陽性球菌は約 25% に検出された。44 例の産婦に 7 種のセフェム剤 (CEZ, CMZ, CPZ, CTX, LMOX, CFPZ, CAZ) を分娩前 1 回 1.0 g 静注した結果、5 µg/ml 以上に達する羊水中濃度が 12 時間以内で約 1/3 に認められ、第 3 世代を中心に羊水移行が若干高い傾向がうかがえるも、薬剤別特徴は指摘できない。しかし羊水中濃度の分散値から羊水感染の代表的菌種である *E. coli* に対するセフェム剤の MIC 値を上回る羊水中濃度を得ることは可能である。また抗生剤の羊膜腔内への局所注入を CEZ, CPZ, CMZ の各 500 mg 1 回投与で検討した結果、羊水濃度は比較的早く下降し、母体血、臍帯血中への移行も低い結果を得た。以上羊水自体の抗菌作用を新鮮羊水を用い、*E. coli* を試験菌として TSB で培養後希釈し、12 時間までの生菌数測定で検討すると、羊水の抗菌力には 3 種のパターンが認められ抗菌作用がないか、あるいは極めて弱いものが 21 例中約半数に認められるほか抗菌、殺菌作用を有さない羊水の存在についても認めることができた。

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

安部 政彦・加藤秀則・津田加都哉

服部広太郎・晴山 仁志・石崎善昭

兼元 敏隆

国立札幌病院産婦人科

目的：産婦人科領域における感染症に対する抗生物質投与に際し、原因菌の同定および感受性試験は当然のことながら、血清中濃度の推移および子宮組織、付属器組織への移行を考慮して選択がなされるべきである。その目的で今回我々は、CZX の子宮組織内、付属器組織内移行に関し検討し、その内容を報告する。

方法：子宮摘出術施行例に対して、術中の両側子宮動静脈結紮時間を想定し、それを基準に各時間に合わせて術前に CZX 2.0 g + 生理食塩水 20 ml を one shot にて静注した。血清中濃度の推移は前述の時間に合わせ採血し、組織内濃度検定には臓器摘出後それぞれ約 1 g を採取した。濃度測定法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Disc 法で行なった。

結果：血清中および各組織内濃度の実測値をもとに薬動学的解析を行ないシミュレーションカーブを作成した結果、血清中濃度は投与後 15 分で 82.0 µg/ml, 60 分で 53.0 µg/ml であり、半減期は 1.19 時間であった。各組織内濃度は投与後 60 分で、子宮頸部 33.6 µg/g (対血清比 63.4%)、筋層 30.2 µg/g (56.6%)、内膜 22.9 µg/g (43.1%) であった。

考案：前述の結果は産婦人科領域における感染症の際に同定されることの多い起炎菌に対しての MIC 80 を超えており、臨床的有効性を期待し得ると結論できた。

189. Ceftriaxone の産婦人科領域における基礎的検討

伊藤邦彦・伊藤俊哉・松波和寿

早崎源基・野田克己

岐阜大学医学部産婦人科

Ceftriaxone の骨盤死腔浸出液移行濃度測定を行ない、現在使用されている抗生剤である Cefotiam および Ceftizoxime との比較を行なった。

対象および方法：子宮頸癌にて広汎子宮全摘術を施行した 8 例に、術直後より Ceftriaxone 1 g を 1 時間で点滴静注し、骨盤死腔浸出液中の薬物濃度を経時的に測定した。そのデータをもとに two-compartment model にて解析し骨盤死腔浸出液移行濃度の simulation curve を

描いた。なお Cefotiam および Ceftrizoxime も私たちが以前同様の方法にて測定したものをうい解析を行なった。またこの simulation curve をもとにして産婦人科領域の起炎菌として最も多い *E. coli* につき Ceftriaxone, Cefotiam, Ceftrizoxime の新薬シンポジウム時における MIC₈₀ 値に対する有効濃度維持時間および AUC* 値を比較した。

成績および考察: Ceftriaxone の骨盤死腔浸出液 移行濃度は、点滴開始 3.43 時間後に 58.42 μg/ml の最高値を示し、24 時間後でも 20 μg/ml 以上の濃度を維持した。Ceftriaxone の *E. coli* に対する有効濃度維持時間は 24 時間をはるかに超えて他 2 剤をしのいでいる。また、*E. coli* に対する AUC* 値も桁違いに大きかった。

以上の成績より Ceftriaxone は *E. coli* をはじめとする MIC の低い菌種に対しては 1 日 1 回の投与で臨床効果が期待でき、産婦人科領域では極めて有用となり、特に外来での投与も可能になると考えられた。

190. 胆道系感染症における 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

胆道系感染症、特に胆嚢炎は、現在増加している疾患の一つである。胆道系感染症の治療において、胆汁および胆嚢壁への抗生剤移行の検索は極めて有意義であるといえる。β-lactam 系抗生剤 (CMZ, CTM, CTX, CPZ, LMOX, CZX, CMX, CPM, CAZ, CTRX, CMNX, CPMZ, AZT および ASPC) 14 種を用いて、胆石症などの胆道系疾患の手術時に、総胆管胆汁、胆嚢内胆汁、胆嚢壁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って、CPM は 0.5g、他は 1g の投与を施行した。検体の採取は術中に行ない、胆汁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、平均値を求め、各種薬剤の比較検討を試みた。総胆管胆汁への移行は CAZ が 13.39 μg/ml を示したが、CPM では 1,034.62 μg/ml に達し、CMX, CPZ, CTM, CTRX などが高濃度を認めた。胆嚢管の閉塞例では胆嚢胆汁への移行は不良であるが 0.64~11.63 μg/ml の移行を認め、胆嚢管開存例では胆嚢壁よりも高濃度を示した。胆嚢壁への移行は 5.02~70.38 μg/g を

示し、血中濃度持続時間の長いものが高濃度を示す傾向を認めた。総胆管胆汁への移行について、新薬シンポジウムにおける薬剤の分子量、血中濃度持続時間 ($T_{1/2\beta}$)、ヒト血清蛋白結合率、尿中排泄率の関連を検討すると、例外はあるが、分子量の大きいもの、血中濃度持続時間の長い薬剤、尿中排泄率の低い物質が高濃度の胆汁移行を示す傾向であった。しかし、これらの濃度は胆道系感染症の起炎菌として分離されることの多い *E. coli*, *K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌群の MIC を大幅に上回っているものが多く認められ、有用性が示唆されたと考えられる。

191. HAPA-B 筋注の胆嚢炎、腹膜炎に対する臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄
沢田康夫・三上 二郎
天使病院外科

戸次 英一
同 内科

吉本正典・中西昌美
北海道大学第一外科

幅広い抗菌力と低い毒性を特徴とする新開発の aminoglycoside 系抗生剤 HAPA-B 200 mg を 1 日 2 回筋注にて 4~7 日間投与し、胆石を合併せる胆嚢炎 4 例、虫垂炎による限局性腹膜炎、汎発性腹膜炎各 3 例、計 10 例の治療を試みた。

年齢 10~72 歳、男女各 5 例であった。起炎菌は 8 例より 12 株が分離され、10⁶ cells/ml の MIC 0.39 μg/ml (1 株のみ 6.25 μg/ml) の *E. coli* 8 株、MIC 0.78 μg/ml の *K. pneumoniae* 2 株、MIC 6.25, 12.5 μg/ml の *S. faecalis* 株を得た。臨床効果は著効 4 例、有効 6 例で HAPA-B によると思われる副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。10 例全例の手術に際して、HAPA-B 200 mg を筋注後、術中に採取した胆汁、胆嚢壁、膿性腹水、虫垂への移行を *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Agar well bioassay 法にて検索した。

HAPA-B の総胆管胆汁移行は、筋注後 92~102 分で 0.67~2.27 (平均 1.55±0.59) μg/ml、胆嚢胆汁は 0.29~1.22 (平均 0.59±0.45) μg/ml、胆嚢壁は 3.45~6.05 (平均 4.83±1.56) μg/g の移行を認めた。膿性腹水では、筋注後 10~215 分で 2.44~14.89 (平均 7.87±4.60) μg/ml、虫垂粘膜部は 1.12~5.52 (平均 2.35±1.71) μg/g、他の虫垂壁で 1.45~6.64 (平均 2.85±2.05) μg/g、虫垂内膿汁の測定例は 4 例であったが、

0.71~3.96 (平均 1.63 ± 1.56) $\mu\text{g/ml}$ の移行を認めた。HAPA-B 組織内濃度の大部分は、起炎菌の HAPA-B に対する MIC 値を上回っており、臨床効果、安全性と相まって、本剤の胆道系感染症、急性腹膜炎に対する有用性が裏付けられたといえよう。

192. Cefotetan の皮膚剝離創浸出液中への移行

杉山博子・高柳きよみ・羽田野徹夫
守屋英一・青山久

愛知医科大学形成外科

目的：熱傷、膿痂疹、癬など皮膚感染症に対して全身投与された抗生剤がどの位皮膚に移行するかは興味ある問題である。そしてこの問題に関してのデータは多くはない。われわれは今までに全身投与抗生剤の皮膚移行について、1) 皮膚を homogenize する方法では測定誤差が大きすぎて信頼に値するデータは得られない、2) 全身投与抗生剤の皮膚移行の測定は皮膚浸出液を使用して行なうのがよい、ことを報告してきた。

今回は、その研究の一環として、CTT の剝離創皮膚浸出液中への移行を調べたので報告する。

方法：剝離創は形成外科手術の際、カミソリを用いて、0.1 mm の厚さの採皮を行なった部位を使用した。CTT は体重当り 50 mg を生理食塩水に溶解、one shot に静注した。経時的に採血するとともに、剝離創浸出液を Whatman 氏 paper disk (直径 13 mm) に 50 μg くらいになるように吸わせた。paper disk は密封容器の中に入れ、 -20°C で保存、できるだけ 1 週間以内に濃度測定を行なった。測定は *E. coli* NIHJ を測定菌とする Bioassay 法によった。

結果：CTT を体重 1 kg 当り 50 mg を one shot に静注後の皮膚剝離創浸出液中の CTT 濃度は投与後 1 時間目にピークに達し、漸次減少した。その値は 30 分 102.1 (平均値)、1 時間 143.1、2 時間 122.1、3 時間 80.3、4 時間 54.9、6 時間 37.0、8 時間 25.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。

以上のデータより、静注後 8 時間にも浸出液中には 25.7 $\mu\text{g/ml}$ と高い CTT 濃度が維持されていることが証明された。

193. 各種抗生物質の皮膚内濃度と黄色ブドウ球菌に対する MIC—ペニシリン系抗生物質—

山本康生・荒田次郎
池田政身・玉木宏幸
高知医科大学皮膚科

目的：皮膚一般細菌感染症の治療に際しては、起炎菌、抗生物質の抗菌力、体内動態などを知った上で最も適切な抗生物質を選ぶ必要がある。抗生物質により皮膚内移行に差がみられ、この違いを蛋白結合率との関係から検討する。

方法：ウィスター系雄ラットを用い、PCG (50,000 u/kg, 筋注)、ABPC (50 mg/kg, 経口)、MPIPC (100 mg/kg, 経口)、MDIPC (100 mg/kg, 経口)、PIPC (10 mg/kg, 筋注) の皮膚内、血中濃度を経時的に Bioassay 法にて測定する。皮膚内濃度測定には、ホモジナイズした試料を用いる。蛋白結合率は 50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度になるように薬剤 (PCG, ABPC, MPIPC, MCIPC, MDIPC, PIPC) を血清 (ラット, ヒト) に加え、 37°C 、1 時間 incubation 後、限外濾過を行ない Bioassay 法にて測定した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に準じ、マイクロプランターを用いて $10^6/\text{ml}$ 接種にて行なった。

結果および考按：皮膚感染病巣から分離した黄色ブドウ球菌 67 株 (1984 年 4 月~1985 年 3 月) に対する PCG, ABPC, DMPPC, MPIPC, MCIPC, MDIPC, PIPC の MIC のピークは各 3.13, 1.56, 3.13, 0.39, 0.39, 0.39, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は PCG 23 株, ABPC 21 株, DMPPC 8 株, MPIPC 9 株, MCIPC 3 株, MDIPC なし, PIPC 22 株である。MDIPC の抗菌力が最も優れている。ラットにおける血清内濃度に対する皮膚内濃度の比は PCG 0.37, ABPC 0.58, MPIPC 0.50, MDIPC 3.30, PIPC 1.42 であり、血清蛋白結合率は PCG 68.9% (ラット), 64.8% (ヒト), ABPC 20.9%, 20.9%, MPIPC 69.5%, 85.1%, MCIPC 74.4%, 81.9%, MDIPC 93.4%, 89.0%, PIPC 22.3%, 46.9% であった。皮膚内移行と蛋白結合率との間に一定の傾向はみられなかった。構造式ではわずかな違いであるが、皮膚内移行で大きな差がみられ興味深くさらに検討する。

194. 慢性骨髄炎に対する抗菌性抗生剤の間歇的動注療法について、その薬物速度論的考察

葉 山泉・高岸直人
福岡大学医学部整形外科

山本 孫兵衛
福岡大学薬学部薬学科

目的：治療期間が遷延する難治性疾患である慢性骨髄炎には抗菌剤の種々の投与方法が試みられている。我々は薬物の局所病巣濃度を生理的に高めるために、抗菌性抗生剤を間歇的に動脈内に投与し、炎症の確実な鎮静化を図り治療期間の短縮を図っている。本法の有用性を確かめるために薬物速度論的手法による解析を行なったので、その結果を抗癌性抗生剤のそれらも併せて報告する。

方法：症例は抗菌性抗生剤動注 26 例、抗癌性抗生剤動注 16 例の計 42 例。男 22 例、女 20 例。年齢は 12~72 歳、平均 39 歳。主幹動脈内に挿入留置したカテーテルよりシリンジポンプを用いて、全身投与と同量の薬物を 15~95 分で動注した。カテーテル先端の位置は外腸骨動脈が多く、次いで総腸骨動脈、腋窩動脈、上腕動脈の順であった。薬物の注入中および注入停止後の任意の時間に患肢と健肢の静脈血を採血し、血清の薬物濃度は fluorometry, high-performance liquid chromatography, enzyme immunoassay, bioassay で測定した。その実測値を one または two-compartment model に非線形最小二乗法で simulate して、各パラメーターの最確値を大型計算機 FACOM M-200 を利用して求めた。同一症例の静注時健肢静脈血と比較対照した。

結果：1) 静注時および動注時の健肢静脈血の薬物濃度は同じ推移を示し、注入終了時に C_{max} に到達した。動注時の患肢静脈血の薬物濃度は高く、注入途中で C_{max} に到達し、注入終了後は two-compartmental fitting を示す 2 相性で、 K_0 の分布相は速いが、消失相は健肢と殆ど同じである。注入時間が短いほど C_{max} への立ち上がりは早く、高い。

2) Tobramycin, Cefotiam, Adriamycin の C_{max} , K_0 , V_d は患肢と健肢で有意差がみられた ($P < 0.05$)。

3) 動注法は患肢の V_d が小さいため、薬物の局所病巣濃度を有効濃度に到達させ得る方法であるが、カテーテルの位置、注入速度などに関連して変動するので、解析法と共に最も有効な投与方法の確立が今後の検討課題である。

195. *in vitro*, *in vivo* 制癌剤感受性試験の相関について—薬物動態学的観点から—

磯部 陽・菊山成博・福富隆志
稲田高男・窪地 淳・栗原博明
浅沼史樹・石引久弥・阿部令彦
慶応義塾大学医学部外科

久保田 哲朗
北里研究所附属病院外科

庄 村 知子
明治製薬薬理安全性研究所

in vitro 制癌剤感受性試験における最適薬剤接触条件を理論的に設定することを目的として、*in vivo* および *in vitro* 制癌剤感受性試験を行ない、両者の成績を比較検討した。

制癌剤感受性試験として *in vivo* では NCI プロトコールに準じたヌードマウス法を、*in vitro* では薬剤の 2 週間持続接触法による clonogenic assay を用いた。腫瘍はヌードマウス可移植性ヒト癌株を用い、薬剤は 5-fluorouracil (5-FU) を使用した。また、薬剤投与後のマウス血清中および培地中の経時的な薬物濃度変化を Bioassay を用いて測定し、これらの濃度の曲線下面積 (AUC) を求めた。

in vivo では、5-FU の投与量の増加に従って AUC は著明に増大した。*in vitro* では培地中の 5-FU 濃度は 2 週間ほぼ一定に保たれていた。胃癌株 H-111 に対し *in vivo* での 5-FU の T/C 値 ($=y$) と AUC ($=x$) は相関を示した ($y=54.1 \times 0.999869^x$, $P < 0.02$)。*in vitro* でも T/C 値 ($=z$) と AUC ($=w$) は相関を示した ($z=60.1 \times 0.999995^w$, $P < 0.01$)。この結果より *in vivo* と *in vitro* の AUC の関係が $w=24.3x+19500$ となる条件下で両者の T/C 値は一致すると考えられた。この条件式に 50 mg/kg q 4d × 3 ip の AUC を代入すると、この投与方法における T/C 値を予測するために必要な *in vitro* における接触濃度は約 2.3 $\mu\text{g/ml}$ と求められた。同様にして結腸癌株 Co-4 ではこの濃度は約 4.4 $\mu\text{g/ml}$ と求められた。実際にこれらの条件下で消化器腺癌を中心に 6 株を治療したところ、2 $\mu\text{g/ml}$ において *in vivo* の T/C 値の予測性が良好であった。以上より、*in vitro* 制癌剤感受性試験を用いて *in vivo* での抗腫瘍効果を定量的に予測できる可能性が示唆された。

196. 5-FU の Pharmacokinetics について

藤田 浩・高尾亜由子・岡本公彰
鶴見大学歯学部細菌

近年、5-FU の新誘導体が多数登場し、詳細な pharmacokinetics が発表されているが、5-FU 投与時の生体内動態は以前の簡単なものしかない。我々は実験動物を用いて、5-FU の血中、組織内濃度を再検討し、薬動力学的パラメーターを算定した。

方法：Bioassay 法 (*S. aureus* 209 P)

結果：ウサギの 5-FU 急速静注後の血中濃度はわずかに 2 相性をなし、速やかに減少している。投与量を増加すると、血中濃度曲線の傾斜がゆるやかとなり、 $t_{1/2}$ 、AUC の値が大となり、Cl 値が小となる。15 mg/kg および 70 mg/kg 投与の $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ 27, 35 分、AUC は 609, 7,280 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ 、Cl は 0.025, 0.010 l/kg/min であった。

ウサギに 15 mg/kg および 70 mg/kg の 5-FU を点滴静注した場合、 $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ、14, 28 分、AUC は 117, 3,180 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ であり、急速静注に比べ AUC の値が小さい。

ウサギに 15 mg/kg および 50 mg/kg の 5-FU を経口投与した場合、 $t_{1/2}$ はそれぞれ、24, 26 分、AUC は 33.2, 439.0 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ 、Cl は 0.45, 0.11 l/kg/min であり、投与量による著明な変動と初回通過効果がみられた。

S.180 担癌マウスに CCl_4 で肝障害を起こさせると、血中、組織内 5-FU 濃度の高値、長時間持続が認められた。

Ehrlich 腹水癌細胞担癌マウスにおいて、5-FU は血中より腹水中に速やかに移行し、腹水中では緩徐に減衰し、腹水癌細胞へかなり高濃度に移行する。正常組織では初期濃度は腎、脾、筋肉に高いが、小腸、胃、脾、腎は中等度の濃度が比較的長時間持続した。

結論：5-FU の生体内動態は投与量、投与時間、投与ルート、肝機能に依存した著明な変動が認められた。

197. 術後人体内における制癌剤の薬物動態

久保田哲朗・河村栄二
北里研究所病院外科

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

in vitro 制癌剤感受性試験における薬剤の接触濃度を検討するために、制癌剤投与後の血漿中、腹腔内浸出液中、組織中濃度について手術症例を対象として検討した。

薬剤は Mitomycin C(MMC), Adriamycin (ADM), 5-fluorouracil (5-FU) を用い、全身麻酔下の手術患者に MMC 20 mg/body, ADM 40 mg/body, 5-FU 500 および 1,000 mg/body を 1 回静脈内に投与した。対象症例の内訳は胃癌 14 例、大腸癌 6 例、術前に確診しえなかったクローン氏病 1 例である。薬剤濃度の測定は MMC, 5-FU は Bioassay により、ADM は HPLC により行なった。

血漿中における各薬剤の薬物動態は、MMC で C_{\max} 0.84 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、AUC 18.6 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ 、 $T_{1/2}$ 12.7 min、ADM で C_{\max} 0.42 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、AUC 15.8 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ 、 $T_{1/2}$ 213.9 min、5-FU 500 mg 群で C_{\max} 50.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、AUC 828 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ 、 $T_{1/2}$ 8.2 min、5-FU 1,000 mg 群で C_{\max} 85.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、AUC 1,656 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ 、 $T_{1/2}$ 12.8 min であった。腹腔内浸出液中の濃度は、MMC で 0.01~0.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ADM で 0.02~0.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、5-FU で 0.04~0.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、多くの場合 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。腫瘍・正常組織中への移行は、MMC ではすべての検体で測定限界以下であり、ADM では 0.6~2.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ の濃度が腫瘍組織中に検出されその濃度は投与後の時間に相関して上昇した。5-FU の組織中濃度も症例によりさまざまであったが、投与後早期の間は経時的に低下する傾向がうかがわれた。

in vitro clonogenic assay の薬剤接触濃度は腫瘍組織内の間質における濃度=腫瘍細胞外濃度に相当するものと考えられるが、この濃度を実際に測定することは困難である。本報では腫瘍組織全体の濃度を測定したが、その濃度は最高血漿中濃度と比べ ADM で約 3 倍、5-FU で 1/40~1/100 であり、SALMON らの主張するように 1/10 ではなかった。

198. Anthracycline 系抗癌剤 THP-Adriamycin (THP) の投与方法と血中および腫瘍内濃度の検討

森本 健・酒井克治・藤本幹夫
上田隆美・中谷守一
大阪市立大学医学部外科学第二教室

最近開発された anthracycline 系抗癌剤 THP-adriamycin (以下 THP) は Adriamycin (以下 ADM) の 4'-o-tetrahydropyranil 体で心毒性、脱毛は ADM に比べ、極めて少ないとされている。本剤を乳癌再発 3 例に one shot 静注, 3 時間点滴静注, one shot 動注し, 投与後の血中および癌組織内濃度について検討した。なお, 測定は HPLC 法によって行なった。

本剤 30 mg/m² を動注した場合, 点滴静注, one shot 静注に比べ高い血中濃度が得られ, 点滴静注では 1 時間で plateau に達し, 終了後漸減した。one shot 静注ではより早く低下したが, AUC では両静注法間に差を認めなかった。点滴静注は 30 mg/m², 40 mg/m², 50 mg/m² の 3 種類行なったが, いずれも 1 時間で plateau に達し, 明らかな dose response を認めた。

癌組織内移行は one shot 静注, 点滴静注とも 5,000 ng/g に達する値が得られ, 動注療法ではこの約 5 倍の値を得た。

THP 投与時の ADM 出現率を AUC でみると動注時に高いが, THP の AUC に対する比率でみると点滴静注で高く, 投与量に応じてその比率も増大した。

すなわち, THP を静注する場合は one shot 投与で充分で, 点滴するとむしろ ADM の出現率が高くなる。THP 動注は同量の one shot 静注に比べ, 高い血中濃度が得られる。また, ADM 出現率は最も低い。

したがって, 本剤は適応を広くとり積極的に動注療法に用いられるべきである。

199. STS-rescue の併用がシスプラチン (DDP) の体内動態へ及ぼす影響

李 漢榮・久保田哲朗*・澤村正之
門脇和臣**・石橋 晃・河村栄二*
北里大学病院泌尿器科
北里研究所病院外科*・泌尿器科**

演者らは DDP と sodium thiosulfate (STS) を組み合わせた全身癌化学療法, いわゆる STS-rescue を考案し, 担癌マウスに対して化学療法係数が向上することを報告してきた (第 32 回化療学会総会, 第 43 回日本癌学会総会)。今回, STS-rescue の併用がプラチナの体内動態に及ぼす影響を検討した。

(材料と方法) 動物: BALB/c nu/nu 雌, 腫瘍: MX-1 (ヒト乳癌株)。担癌マウスに最大耐量に相当する DDP 9 mg/kg を 1 回 ip 投与し, 経時的に屠殺し検体を採取した。対照群 (A 群) のマウスに対しては DDP のみを投与し, STS-rescue 併用群 (R 群) に対しては既報の方法に従い薬剤を投与した (STS は DDP 投与後 6 時間目より投与を開始した)。総プラチナ (Pt) 濃度は flameless atomic absorption spectrometry により測定した。

(結果) 1) 血清中総プラチナ濃度は α 相性に推移し, $T_{1/2\alpha}$ は STS-rescue の併用により影響を受けなかった。一方 STS 投与開始後, R 群の血清中 Pt 濃度は A 群に比べ有意に低下し, A 群の $T_{1/2\beta}$ は 30.9 に対して R 群では 13.8 時間となった。また STS 投与開始後の濃度下面積 (AUC 6-72) も A 群 29.3 に対して R 群 17.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ と 40% 減少した。

2) 腫瘍中濃度も STS 投与後 R 群では有意に低くなった。

3) 腎内濃度は各観察時点において R 群で低く, STS 投与後有意差を認めた。

(考案) STS-rescue の併用は体内よりプラチナの排泄を促進させる可能性が示唆された。また既に報告した STS-rescue の毒性軽減効果を合わせると, 血清中総 Pt の β 相は宿主毒性発現に強く関与しているものと考えられた。