

第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会

会 期：昭和 60 年 12 月 5～6 日

会 場：大阪商工会議所

会 長：西村忠史（大阪医科大学小児科）

一般演題

056 造血器腫瘍に伴う感染症に対する CTM, CMX の効果と予後判定因子

澤田博義・錦織 優・笹田昌孝
 福原資郎・田嶋政郎・内野治人
 京都大学医学部第一内科

稲 本 康 彦
 京都市立病院

岡 田 弘
 国立京都病院

田 澤 照
 京都桂病院

赤 坂 清 司
 天理よろづ相談所病院

川 瀬 満 雄
 福井日赤病院

古 川 裕 夫
 大津日赤病院

萩 原 辰 作
 武田薬品工業

造血器腫瘍患者に続発する重症感染症の予後は原疾患の推移に大きく影響される。我々は主に造血器腫瘍患者の顆粒球減少時の予防投薬および続発感染症に対する CTM, CMX の有用性を多施設共同で検討し、同時にその効果に影響する背景因子について若干の検討を行った。

患者、投与方法：京大第一内科および関連病院に入院した血液疾患 63 例を対象とした。投与スケジュールは CTM または CMX の 2g～4g/day の予防投薬を顆粒球実数 500 以下の時点で考慮し、また感染の併発時には CTM または CMX の 2g～4g/day (最大 8g) を 1 日 2～4 回 di にて投与し各薬剤の臨床効果を検討した。同時に感染症の重症度および効果判定基準設定に有用な因

子について数量化 II 類を用い検討した。

結果：予防投薬 16 例中 15 例が有効であった。各感染症に対する効果は CTM 18 例中 15 例 (83%) CMX 55 例中 36 例 (65.5%) が著効または有効であった。感染症の重症度の判定のため年齢、好中球実数、基礎疾患の状態、他の合併症の 4 因子を選び検討した。その結果、投与前の好中球実数のみでなく投与開始後の動が重要でありこれと年齢を除く 2 因子を層別化するとにより委員会判定と高い相関 (93%) を有する重症判定基準の設定が可能であった。さらに上記の重症度、体温の推移、CRP、ESR の各因子を層別化し検討したところ、ESR を除く各因子により委員会判定によく一致した効果判定の設定の可能性が示唆された。

考案：上記の結果は造血器腫瘍に併発する感染症の予後の決定に重要な因子の解析や客観的効果判定基準の設定に寄与する。

057 原発性肺癌に合併した呼吸器感染症の検討

河野 茂・道津安正・山下京子
 河野謙治・岡三喜男・長沢正夫
 林 敏明・重野芳輝・神田哲郎
 山口恵三・広田正毅・斉藤 厚
 原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的：肺癌治療の進歩には著しいものがあるが、その際の併発感染症が直接死因として重要である。化学療法剤の開発に伴い併発感染症の原因菌、治療法にも変化がみられるが、私達は過去約 10 年間の自験例に検討を加えた。

対象および成績：1975 年 1 月から 1985 年 5 月まで当科に入院した原発性肺癌 413 例を対象に、感染症の頻度、起炎菌の動向および治療抗生剤の有効率などについて検討を加えた。これら患者における入院時の呼吸器感染症の併発頻度は、小細胞癌において最も高く 69 例中 12 例 (17.3%)、一方腺癌では最も低く 191 例中 14 例 (7.3%) であり、全体は 413 例中 44 例 (10.7%) であった。これに比べ、入院中の感染症の併発頻度は全体で

と高く、剖検時は 40.6% とさらに高くなる傾向られた。入院時の喀痰からの検出菌はインフルエンザ (16.8%), 肺炎桿菌 (12.1%), エンテロバクテリヤ (6%) が多く、緑膿菌は 5.9% であった。これに剖検時の緑膿菌 16%, 肺炎桿菌 14%, エンテロバクテリヤ 8% の頻度であった。入院中併発した肺炎の治療、臨床病期が進行する程難治傾向がみられたが、にみて単剤による有効率では PCs 系抗生剤、第 1, 第 2 世代 CEPs 剤 42.1%, 第 3 世代剤 57.9% で、併用療法では CEPs 系抗生剤 + 抗生剤の組合せが 61.5% と最も優れていた。第 3 世代剤使用群では腸内細菌に対する除菌効果は極めて弱かったがブドウ球菌に対する除菌効果は劣って以上の成績より原因菌が判明するまでの抗生剤の第 3 世代を基本として、これにブドウ球菌に抗菌作用のある抗生剤の併用が最適と思われる。

Branhamella catarrhalis 培養濾液中に存在する *Haemophilus influenzae* L 型菌に対する発育増強因子

宍戸春美・高橋 淳・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

境 晶子・石黒 正恒

長崎大学薬学部薬品生物化学

目的：私共は、慢性呼吸器感染症患者における *H. influenzae* による繰り返し感染の機序として、本菌の L 型 → 親株への復帰によって再発するとの仮説のもと *in vitro* 実験を行ってきた。この過程で、喀痰より分離される多くの咽頭・口腔内常在菌と呼吸器病原菌培養濾液が *H. influenzae* L 型菌に対する発育増強因子 (Growth-enhancing factors; GEFs) を有することを出した。今回、*B. catarrhalis* 培養濾液中の GEFs を化学的に分析したので報告する。

方法：限外濾過と透析およびゲル濾過により分子量 (MW) を推定した。限外濾過、透析、ゲル濾過、イオン交換クロマトグラフィーにより分離し各画分の活性測定を行って GEFs の成分を分析した。活性の測定は前報 (石黒ら 1984) に準じて行なった。結果：*B. catarrhalis* 培養濾液中の GEFs は、MW 約 100~5,000 のペプチドと推定される。ゲル濾過にて分離された活性画分をイオン交換クロマトグラフィーにかけ、糖とペプチドとが分離できた。ペプチド画分に GEFs 活性が認められた。また、透析外液をイオン交換クロマトグラフィーにかけ、5 つのピークに分離でき

た。糖画分以外のすべてのペプチド画分に活性が認められた。GEFs は単一のペプチドではなく、数種のペプチドであり、そのアミノ酸配列が近似しているものと考えられる。

考察：*H. influenzae* の繰り返し感染に *B. catarrhalis* などの GEFs の関与が示唆される。また、この GEFs は L 型菌用培地への添加物として *in vitro* 実験にも有用である。

059 ブランハメラ・カタラーリス：呼吸器疾患患者咽頭上皮細胞への *in vitro* 付着率と感染エピソードの季節的変動

ムバキ・ンシアラ、力富直人

永武 毅・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：① 細菌性下気道感染症は一般に冬季に多発する。そこでブランハメラ・カタラーリス (以後 Br) の患者発生数を月別に調査し、慢性呼吸器疾患患者の咽頭上皮細胞と Br を *in vitro* で付着させたときの、付着率の月別変動と比較した。

② すでに報告した β -ラクタメース産生の有無による付着率の差が pili の形態の違いによるものかどうかを電顕で観察した。

方法：臨床分離の Br 1 株と 47 名 (計 79 回) の呼吸器疾患患者と 15 名 (15 回) の健康成人を対象に、昭和 59 年 11 月から 60 年 11 月まで付着率を調べた。Br 感染患者発生数を昭和 59 年 1 月から 60 年 11 月まで調査した。

結果：① 患者群において、付着率の平均は昭和 59 年 11 月 (5.30/cell), 12 月 (2.65), 昭和 60 年 1 月 (3.2), 2 月 (2.7), 3 月 (1.41), 4 月 (0.96), 5 月 (1.36), 6 月 (0.27), 7 月 (0.33), 8 月 (0.62), 9 月 (1.09), 10 月 (2.05), 11 月 (2.09) で冬季に高く、夏季に低かった。同一症例での追跡調査でも同様であった。ブランハメラ患者の発生件数も昭和 59 年、60 年ともに、1 月がピークで、以後漸次減少し、夏季が低く、以後再上昇して、11 月と 12 月には高くなった。

② 電顕による 6 株の β -ラクタメース産生菌と 3 株の非産生菌の電顕による観察では、pili はいずれも少なく差異は認めなかった。

結論：① 患者群の *in vitro* 付着率とブランハメラ患者発生の季節的変動を比較すると、いずれも冬に高く、夏に低く、両者には密接な関連がある。

② β -ラクタメース産生菌、非産生菌とも pili は少なく、付着率に関与する pili の影響は少ない。

060 *Branhamella catarrhalis* による呼吸器感染症例の臨床的検討

角 優・中川義久・日野二郎

二木芳人・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

目的：近年 *Branhamella catarrhalis* による呼吸器感染症の増加ならびに本菌の高い β -lactamase 産生率が注目されており、当科においても昭和 55 年以来本菌による感染症が確認されるようになってきている。今回当院にて経験した *Branhamella catarrhalis* による呼吸器感染症例について臨床的・細菌学的検討を行なった。

方法：対象は昭和 59 年 3 月より 60 年 9 月までに当院呼吸器内科で経験した *B. catarrhalis* 感染症例で、内訳は外来受診患者 7 例、入院患者 8 例である。これらについて年齢、基礎疾患あるいは臨床経過などの臨床的背景因子を検討するとともに、各種化学療法剤の臨床効果について検討した。さらに β -lactamase 産生の有無を Oxoid 法、Nitrocephin 法で検討し、MIC は ABPC, TIPC, BRL 28500, CTM, CMX および OFLX について測定した。

結果：対象となった 15 症例中基礎疾患としては、肺炎腫 5 例、DPB 4 例、慢性気管支炎 2 例と COPD がその約 2/3 を占めていた。内 11 感染エピソードに対して化学療法が実施されており、T-2588, SN-407 などの新しいセフェム剤、BRL 28500 ならびに OFLX を代表とするキノロン系の新しい合成抗菌剤は 100% と優れた有効率を示したが、ペニシリン製剤やアミノ配糖体剤での有効率は低かった。 β -lactamase 陽性株は 18 株中 14 株 77.8% で、ペニシリン製剤はこれらに対する感受性が低下していたのに対し BRL 28500, OFLX などはいずれに対しても優れた抗菌活性を示していた。

061 細菌性肺炎を対象とした BAY o 9867 と Bacampicillin の薬効比較試験成績

BAY o 9867 細菌性肺炎比較試験研究班

代表：長崎大学医学部第二内科 原 耕平

目的：ピリドンカルボン酸系の新経口合成抗菌剤 BAY o 9867 (Ciprofloxacin, CPFX) の細菌性肺炎に対する有効性と安全性を客観的に評価するため、Bacampicillin (BAPC) を対照薬とし、全国 63 施設の共同研究として二重盲検比較試験を実施した。

方法：感染症状の明確な 18 歳以上の患者を対象とし、CPFX 1 日 600 mg (分 3) または BAPC 1 日 1 g (分 4) を原則として 14 日間経口投与した。

成績：総投与症例 175 例中、小委員会において採用された臨床効果ならびに有用性解析例数は 135 例 (CPFX 群 68 例、BAPC 群 67 例)；このうち非細菌性肺炎 33 例を含む、副作用解析例数は 167 例 (CPFX 群 83 例、BAPC 群 84 例)、臨床検査値異常解析例数は 157 例 (CPFX 群 80 例、BAPC 群 77 例) であった。

小委員会による臨床効果判定では CPFX 群は 85.3%、BAPC 群は 90.5% の有効率を示し、両群間に有意差は認められなかった。

細菌学的効果では、CPFX 群は 21 例中 85.7%、BAPC 群は 20 例中 65.0% の菌消失率を示し、CPFX 群の消失率が高かったが、有意差は認められなかった。

副作用は CPFX 群 7 例 (8.4%)、BAPC 群 8 例 (9.5%) に発現し、臨床検査値の異常は各々 12 例 (15.0%)、18 例 (23.4%) に認められたが、重篤なものはなく、その発現率において両群間に有意差はみられなかった。

小委員会による有用性判定では、CPFX 群は 82.4%、BAPC 群は 86.2% の満足率を示し、両群間に有意差は認められなかった。

また、主治医による臨床効果、および有用性判定においても、両群間に有意差はみられなかった。

考察：以上の成績より、CPFX は細菌性肺炎の治療において BAPC と同様、臨床的に有用性の高い薬剤であると考えられた。

062 慢性気道感染症に対する BAY o 9867 と Cefaclor の薬効比較試験

BAY o 9867 慢性気道感染症比較試験研究班

代表：杏林大学医学部第一内科 小林宏行

目的：新しいピリドンカルボン酸系の経口合成抗菌剤 BAY o 9867 (Ciprofloxacin, 以下 CPFX) の慢性気道感染症に対する臨床効果、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、Cefaclor (以下 CCL) を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

方法：慢性気道感染症患者を対象とし、それぞれ 1 日投与量を CPFX 600 mg (分 3)、CCL 750 mg (分 3) とし、14 日間投与を原則とした。

成績：総投与例数 230 例 (CPFX 群 111 例、CCL 群 119 例) であり、小委員会において採用された臨床効果解析例数および有用性解析例数 205 例 (CPFX 群 103 例、CCL 群 102 例)、副作用解析例数は 221 例

CPFX 群 107 例, CCL 群 114 例), 臨床検査値異常解析例数は 209 例 (CPFX 群 104 例, CCL 群 105 例) であった。両群間の患者背景に偏りはみられなかった。

臨床効果は, CPFX 群 84.5%, CCL 群 61.9% の有効率が示され, CPFX 群で優れた成績が得られた ($P < 0.001$)。

菌消失率は, CPFX 群で 75.0%, CCL 群で 52.6% であり, CPFX 群で高率であった ($P < 0.05$)。

副作用は CPFX 群に 6 例, CCL 群に 7 例みられ, 臨床検査値異常変動は各群ともに 12 例にみられ, ともに重症なものではなく, また両群間の発現率に有意差はみられなかった。

有用性について; CPFX 群 83.5%, CCL 群 57.6% の満足率が示され, 前者で優れた成績が得られた ($P < 0.001$)。

結語: 以上より, CPFX は慢性気管支炎などのいわゆる難治性呼吸器感染症に対して, 臨床的に高い有用性が期待される薬剤と考えられた。

063 呼吸器感染症に対する MK-0787/MK-0791 と Piperacillin の薬効比較試験成績

MK・PIPC 呼吸器感染症比較試験 48 機関

代表: 副島林造 (川崎医科大学呼吸器内科)

新しい carbapenem 系抗生剤 MK-0787 と腎の dipeptidase 阻害剤 MK-0791 とを, 1:1 の比率で配合した MK-0787/MK-0791 (MK) の, 呼吸器感染症に対する臨床効果と, 安全性を客観的に評価する目的で, 1 日 1 回 MK は 1g/1g, Piperacillin (PIPC) は 4g, 原則として 14 日間点滴静注による well controlled study にて検討し, 以下の結果を得た。

1. 全投与症例は 367 例 (MK 群 183 例, PIPC 群 184 例) であったが, 委員会による臨床効果判定対象例は 301 例 (MK 群 155 例, PIPC 群 146 例) であった。

2. 委員会判定による臨床効果は, 全症例では MK 群 80.0%, PIPC 群 71.7% の有効率であり, また主治医による効果判定では, MK 群 82.0%, PIPC 群 74.0% の有効率を示した。

3. 委員会判定による肺炎・肺化膿症に対する臨床効果では, MK 群 76.3%, PIPC 群 80.6% の有効率であり, 両薬剤間に有意の差は認められなかったが, 慢性呼吸器感染症では MK 群 83.5%, PIPC 群 63.0% の有効率であり, MK 群が有意に優れていた。これらの結果

は主治医判定でも同様であった。

4. 起炎菌別臨床効果は, *P. aeruginosa* 単独感染例で MK 群が有意に優れていた。

5. 副作用, 臨床検査値異常の発現率では両薬剤間に有意の差は認められなかった。

6. 委員会判定による有用性は, 全症例で MK 群が有意に優れており, 有用以上は MK 群 75.3%, PIPC 群 66.0% であった。また, 慢性呼吸器感染症でも MK 群が有意に優れていた。

以上の成績より, MK-0787/MK-0791 は呼吸器感染症に対して有用な薬剤であることが示された。

064 高齢者の器質化肺炎に関する臨床的検討

山本和英・足立 暁・鈴木幹三

山本俊幸・白井智之*

名古屋市厚生院内科, 同 病理*

目的: 器質化肺炎の成因, 診断および治療は未だ解明されていない。しかし, 発生頻度は近年増加傾向にあり, その実態を把握する目的で臨床病理学的検討を行なった。

対象と方法: 1982 年 7 月より 1983 年 3 月までの剖検例から, 肺に比較的広範囲に器質化病変を認めた 12 例 (男 8 例, 女 4 例, 平均年齢 86.1 歳) について, 基礎疾患, 喀痰よりの検出菌などの臨床的検討を行ない, 肺炎発症時の患者背景要因および検査成績については, 器質化群と陰影を残さず治癒した肺炎群 (非器質化群) で比較検討した。

成績: 1) 当院剖検例から肺に器質化病変を認めた症例の頻度は, 1983 年以後増加傾向にあった。

2) 基礎疾患は, 脳血管障害後遺症をはじめとする脳神経疾患が半数以上を占め, 殆どが寝たきり患者であった。

3) 喀痰よりの検出菌は, 緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌が 85% を占めていた。

4) 発症時の白血球数, 総蛋白値は器質化群において低い傾向が認められた。

5) 年齢では器質化群において有意に高齢で, また肺炎持続期間も長かった。しかし日常生活動作, ツ反, 免疫グロブリンなどに関しては両群間に差は認めなかった。

6) 当院における抗生剤の年次別使用量は, 1983 年以後第 2, 第 3 世代セフェム系薬剤と PIPC, TIPC が急激に増加していた。

7) このうち、器質化群と肺胞性肺炎にて死亡した群の間で使用抗生剤に差は認めず、全体に抗菌活性の強い抗生剤が使用されていた。

考察および結論: 1) 器質化肺炎例は高齢者に多く、発症時の白血球数、総蛋白値は非器質化群に比べ低い傾向があり、今後宿主の免疫機構と病巣における炎症治癒過程を詳細に検討する必要がある。

2) 抗菌活性の強い抗生剤が器質化に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。

065 遷延性肺炎におけるステロイド療法の検討

鈴木 幹三・足立 暁

山本 和英・山本 俊幸

名古屋市厚生院内科

目的: 抗生剤治療にもかかわらず、胸部X線上陰影が残存する遷延性肺炎は増加傾向にある。これらに対しステロイド治療を試み、その有用性について検討した。

方法: 対象は、昭和57年1月から昭和60年3月までに、肺炎治療中陰影が残存した16例(男14例、女2例、平均年齢78.7歳)である。抗生剤は継続し、ステロイド剤を併用した。臨床効果判定は胸部X線上の陰影の改善度を指標とした。

結果: 基礎疾患は脳血管障害後遺症12例、陳旧性肺結核4例、肺気腫2例などがみられ、14例(87.5%)が寝たきりであった。胸部X線上陰影の分布は両側10例、片側6例、拡がりは広範囲7例、中範囲7例、小範囲2例、性状は粒・網状、compactな陰影を呈した。陰影の持続期間は平均32.1日であった。抗生剤としてはPIPC、MINO、CTM、CTTなどを使用し、ステロイド剤の初回投与量は、原則としてプレドニゾン20mg/日、またはベタメサゾン2mg/日であり、平均投与期間は15.5日であった。臨床効果は有効8例(50%)、やや有効7例、無効1例であり、副作用は認めなかった。臨床検査値では血沈、CRPが有意に低下した。本治療終了後に死の転帰をとった症例の病理像では、肺胞壁の肥厚および細胞浸潤、線維化、器質化、混合型などの所見を認めた。

考察: ステロイド剤の併用により、血沈、CRPは著明に改善し、遷延性肺炎に対するステロイド剤の抗炎症作用が示唆された。遷延性肺炎の病理学的所見としては器質化、混合型肺炎の関与が推察され、これらに対しては抗生剤は無効であり、ステロイド剤の併用が有用と考えられた。

066 サイトメガロウイルス肺炎の臨床的検討

望月吉郎・岩田猛邦・種田和清

郡 義明・田口善夫・藤本憲弘

田中栄作・南部静洋

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

市島国雄・小橋陽一郎・上田善道

同 病理

目的: CMV肺炎は免疫抑制療法などの進歩に伴いその増加がめだち、日和見感染症の中で重要な位置を占めるに至っている。我々はCMV肺炎の実態を知るべく剖検例を検討した。

方法および対象: 昭和53年1月~59年12月までの7年間の本院における剖検例1,005例のうち、剖検肺にCMV肺炎を認めた14症例を臨床的に検討した。

成績および考察: CMV肺炎は昭和53年より56年まで毎年1例発生し、57年以後はそれぞれ5例・3例・2例であり、最近3年間は増加傾向にあった。うち重症例は4例、中等症例も4例であった。

重症・中等症例8例の基礎疾患の内訳は、肺線維症2例・膠原病2例・心疾患術後2例・胃癌1例・肺癌1例であった。

基礎疾患に対してステロイド剤・免疫抑制剤の投与を行なった例が多かったが、どちらか1剤投与のものや、両剤未使用例もみられた。両剤による免疫抑制作用および宿主側の因子がCMV肺炎の発生を招いていると思われた。

臨床症状では発熱・ラ音聴取が多かった。胸部写真では、肺容積の減少をともなった微細粒状影を示すものが多かった。5例に他の感染合併がみられた。カンジダ2例・緑膿菌2例などであった。従来いわれているPC肺炎との合併は1例のみであった。

067 新生児・未熟児における Cefmenoxime の検討

Cefmenoxime 周産期感染症研究会

藤井 良知・柱 新太郎

帝京大学小児科

吉岡 一・藤田 晃三

丸山 静男・早苗 信隆

旭川医科大学小児科

中沢 進・佐藤 肇・近岡秀次郎

田添克衛・新納憲司・中沢進一

昭和大学小児科

小佐野 満・老川 忠雄

佐藤 吉壮・岩田 敏

慶応義塾大学小児科

砂川 慶介

国立東京第二病院小児科

堀 誠

国立小児病院感染症科

黒須義宇・豊永義清・杉田守正

東京慈恵会医科大学小児科

岩井直一・種田陽一・柴田元博

中村はるひ・片山道弘

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・鶴賀信篤・神谷保廣

名古屋市立大学第一外科

目的：Cefmenoxime の小児科領域における有効性ならびに安全性については、既に確立されたが、本剤の優れた広領域性と抗菌力から、新生児・未熟児における有用性につき周産期感染症研究会として本剤の評価を行った。

方法：新生児・未熟児における各種感染症に対し、1回 20 mg/kg 投与を中心に1日 2~4回静注または点滴静注にて有効性と安全性を検討した。投与方法の根拠となる血中濃度ならびに尿中回収率の推移の検討は、症例を選択し治療と並行して行なった。

成績：20 mg/kg 静注後の血中濃度、30分値 $\mu\text{g/ml}$ ならびに半減期 ($t_{1/2}$, hr) は、未熟児では生後3日までは $9.4 \mu\text{g/ml}$, 2.9 時間、4~7日では 54.4, 1.5, 8~14日では 49.0, 1.8, 15~30日では 60.0, 1.5 となり、生後3日までは $t_{1/2}$ の延長がみられたが、4日以後では大差は認めなかった。

成熟児 ($\geq 2,500 \text{ g}$) では、各々生後3日までは 65.8

$\mu\text{g/ml}$, 3.0 時間、4~7日では 56.3, 1.4, 8~14日では 55.3, 1.5, 15~30日では 55.5, 1.2 と、未熟児と同様の傾向が認められた。また、尿中回収率はばらつきが大きく未熟児と成熟児間に顕著な差はみられなかったが、日齢の経過とともに高くなる傾向が認められた。

臨床的には敗血症、髄膜炎、呼吸器感染症および尿路感染症等 95 例に使用し、92.6% の有効率を得た。細菌学的には有意菌を検出した 44 例についてグラム陰性桿菌、陽性球菌双方に 90.7% の除菌率を得た。また純予防的に極小未熟児 6 例を含む 36 例に投与され 97.2% に有効であった。

副作用は、本剤を投与した 150 症例中 2 例に下痢、1 例に出血傾向が、またトランスアミナーゼ上昇などの臨床検査値の変動が 21 例にみられたが、いずれも軽度の変動であった。

結論：生後 0~3 日は 20 mg/kg, 1日 2~3回, 4日以降は同量を1日 3~4回, i.v., d.i. 投与を標準用量とし、重症例は倍量までの増量とした。

068 新生児・未熟児における Cefsulodin の検討および母子間移行の検討

母子化学療法研究会 (会長：藤井良知)

西村忠史・藤井良知・吉岡 一

市橋保雄・中沢 進・堀 誠

岩井直一・小林 裕・本廣 孝

由良二郎・高瀬善次郎・清水哲也

一戸喜兵衛・松田静治・張 南薫

野田克己・二宮敬宇・岡田弘二

八木澤守正

目的：Cefsulodin の小児科領域における有効性ならびに安全性については既に検討され、適応症と用法・用量が確かめられたが、新生児・未熟児に関しては未検討であった。

新生児・未熟児における緑膿菌感染症は、重篤で子後も極めて悪い。

そこで本剤は、緑膿菌に対して特異的に作用し、その抗菌力はアミノ配糖体系抗生剤に匹敵することから、本領域においても有用性のある抗生剤と判断し、本剤の評価を行なった。

方法：新生児・未熟児における緑膿菌感染症に対し1回 20 mg/kg 投与を中心に1日 3~4回静注または点滴静注にて有効性と安全性を検討した。

投与方法の根拠となる血中濃度ならびに尿中回収率の推移の検討は症例を選択し、治療と並行して行なった。

成績：20 mg/kg 静注後の平均最高血中濃度（30 分値）ならびに半減期（ $t_{1/2}$ ）は、未熟児では、生後 3 日までは 34.9 $\mu\text{g/ml}$ 、4.1 時間、4～7 日では 31.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2.8 時間、8 日以後では 41.7 $\mu\text{g/ml}$ 、2.4 時間と、日齢の経過とともに短縮する傾向がみられた。

なお、成熟児（ $\geq 2,500$ g）では、それぞれ生後 3 日までは 31.2 $\mu\text{g/ml}$ 、4.8 時間、4～7 日では 37.6 $\mu\text{g/ml}$ 、2.1 時間、8 日以後では 34.6 $\mu\text{g/ml}$ 、2.1 時間と、未熟児と同様、日齢の経過とともに短縮した。

また、尿中回収率はばらつきが大きく未熟児と成熟児間に顕著な差はみられなかったが、日齢の経過とともに高くなる傾向がみられた。

臨床的には肺炎、尿路感染症、中耳炎など 11 例の緑膿菌感染症に使用し、81.8% の有効率、また細菌学的にも 81.8% の完全除菌率が得られた。

副作用は、本剤を投与した 19 例中 2 例に好酸球増多、1 例に GOT 上昇が認められた。

なお、早期破水例の感染予防などで分娩前の母体に本剤を投与した例で、胎盤通過性について検討した結果、ピーク値で母体血清の約 1/2 の濃度が臍帯血清に移行することが明らかとなった。

069 小児細菌性肺炎における Ceftizoxime 坐剤の薬効評価—Ceftizoxime 静注との比較試験

藤井良知・目黒英典・有益 修

田村健一・比留間勝昭

帝京大学医学部小児科学教室

堀 誠・豊永義清・杉田守正

国立小児病院内科及び関連施設

久野 邦 義

愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院小児科

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

西村 忠史・高島 俊夫

田吹 和雄・高木 道生

大阪医科大学小児科学教室及び関連施設

本廣 孝・富永 薫・西山 亨

島田 康・古賀達彦・田中耕一

藤本 保・阪田保隆・山下文雄

久留米大学医学部小児科学教室及び関連施設

CZX-S の筋注に相当する優れた bioavailability から

入院肺炎患児を対象として、6 施設の共同研究として封筒法による well controlled trial を行なった成績である。昭和 59 年 11 月より 60 年 7 月までの期間、詳しい実施要項を作成の上大阪市大酒井克治教授をコントローラーとした。CZX-S は 250 mg 坐剤を 1 日 4 回、注射は 50 mg/kg/日 を分 4 とした。

74 例中 7 例を除外規定により除外し坐剤 35 例、静注 32 例につき分析した。

細かく分けた背景因子には両群間の差はない。起炎菌の分散も同様で MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下にすべての菌が含まれた。

臨床効果は小委員会にて判定した結果、坐剤群 35 例中著効 14、有効 20 で有効率 97.1%、注射群は各々 15、15、93.8% で両群間に有意差はない。これは菌検出の有無で分けても同様の結果であった。

臨床効果を層別して検討したが重症度、基礎疾患、合併症、投与量、起炎菌、体温、WBC、赤沈、CRP 改善率、また自覚諸症状、投与 4 日目、終了時判定いずれについても両群間に有意差はない。

細菌学的効果は *S. aureus*、 β -*Streptococcus*、*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis*、*H. influenzae*、また混合感染について両群 93.8% の除菌率で有意差はない。一般小児肺炎の起炎菌によく作用している。

副作用は静注にじん麻疹 1、好酸球増多 34 例中 7 例とやや多いが、坐剤群には 1 例もない。逆に坐剤群には下痢・腹痛が 3 例あったが使用中止を要したものはない。

挿入 10 分以内に排出した場合は再挿入させたが 22 例はその必要がなかった。安全性判定、有用性判定いずれでも両者間に有意差を認めなかった。

CZX-S は小児の入院を要する細菌性肺炎患児に用いて、CZX 注射に匹敵する臨床効果が得られた。

070 Azthreonom の基礎的、臨床的検討に関する小児科領域総合評価

藤井良知・目黒英典・有益 修

帝京大学

砂川 慶介・石塚 祐吾

国立東京第二病院

中沢 進・佐藤 肇・成田 章

松本貴美子・鈴木博之・中沢進一

昭和大学、都立荏原病院

近岡秀次郎・神垣 昌人
小井土玲子・中田 義雄
総合高津中央病院

新 納 憲 司
大口東総合病院

岡 秀
総合田園調布中央病院

早川文雄・中島佐智恵・中島崇博
宮地幸紀・袴田 亨・久野邦義
愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院

岩井直一・種田陽一・柴田元博
溝口文子・中村はるひ・片山道弘
名 鉄 病 院

櫻井 實・神谷 斎・井戸正流
三 重 大 学

三河 春樹・伊藤 節子
京 都 大 学

望月康弘・大久保秀夫・吉田 晃
静岡県立総合病院

西村忠史・田吹和雄・高島俊夫
大阪医科大学

高 木 道 生
舞鶴共済病院

小林 裕・春田恒和・大倉完悦
黒木茂一・山本初実・白石英幸
山岡幸司・久保桂子
神戸市立中央市民病院

小橋秀彰・栗飯原良造・西岡敦子
大原克明・岡本 喬
高松赤十字病院

岡田 隆滋・古川 正強
国立療養所香川小児病院

新野正治・貴田嘉一・松田 博
愛 媛 大 学

細田禎三・増田昌英・宮尾益英
徳 島 大 学

喜多村 勇・小倉 英郎
高知医科大学

本廣 孝・島田 康・古賀達彦
西山 亨・富永 薫・山下文雄
久留米大学

Azthreonam の小児科領域の共同研究の結果を報告した。標準量 20 mg/kg を中心とし、10, 20, 40, 50 mg/kg を 53 例の腎機能正常の小児に静注した際の血清濃度は dose response を示し、 $T_{1/2}$ は 1.5 時間前後であった。点滴静注 20 例でも C_{max} は静注より低いが、他は同様な成績で 20 mg/kg/dose が十分な量であると考えられた。尿中排泄は 6 時間までに 50~70% が排泄された。髄液移行は化膿性髄膜炎の初期に高く、経過に従い移行量は減ずるが大腸菌、インフルエンザ菌性髄膜炎には十分な量と考えられた。

原因菌を検出した 166 例の分析では、敗血症 3 例、化膿性髄膜炎 3 例にはすべて有効、肺炎 37 例に有効率 94.6%、UTI 76 例では 94.7% であった。菌を証明しない B 群 100 例でも同様の成績なので加えると 231 例で有効率 86.8% となる。

細菌学的効果は、*E. coli* 52 株で 98.1% の除菌率、*Citrobacter* 3, *Klebsiella* 9, *Enterobacter* 4, *S. marcescens* 2, *Proteus* 属 7 はすべて 100% に除菌、緑膿菌は 13 例中 10 例、*H. influenzae* 34 株全例が除菌された。*N. meningitidis* 2, *B. catarrhalis* 1 は全例除菌されたが、*Salmonella* は 20 株につき 30%、また GPC は 11 例混入したが 54.5% と低い除菌効果であった。

先行抗生剤無効で本剤に変えた例が 53 例あるが 75.5% は有効に反応した。緑膿菌でも 6 例中 4 例が除菌され、PC 系無効の *E. coli*, *H. influenzae* 各 3 例も除菌され GNB に対する確な効果が認められた。

副作用は検査値を含め他の抗生剤に比較して少なく、凝固阻害も可能性は低く小児の GNB 感染症に安全に用い得よう。原因菌が GNB と判明した時ははじめより用いてよいが、先行物質が無効の際あるいは他抗生剤との併用が考究さるべきである。標準小児用量は 20 mg/kg/dose を 1 日 3~4 回、症状・疾患によって適宜用量・回数を変更してよからう。

071 小児科領域における Cefuzoname の検討

藤井良知・目黒英典・有益 修
益子 仁・小林正明
帝京大学小児科

中沢 進・佐藤 肇・成田 章
松本貴美子・鈴木博之・中沢進一

近岡秀次郎・小井戸玲子・神垣昌人
中田義雄・岡 秀・新納憲司

昭和大学, 都立荏原病院, 総合高津中央病院小児科

堀 誠・豊永義清・杉田守正
瀬尾 究・河村研一

国立小児病院, 東京慈恵会医科大学小児科

砂 川 慶 介
国立東京第二病院小児科

岩井 直一・種田 陽一
名鉄病院小児科

久野 邦義・宮地 幸紀
安城更生病院小児科

荒井祥二郎・神谷 斎・広田 久佳
川口 寛・吉住 完・清水 信
岩佐 敏秋・井上 正和・小島 當三
桜井 実

三重大学小児科

真弓光文・望月康弘・三河春樹
京都大学小児科

西村 忠史・高島 俊夫
田吹 和雄・高木 道生
大阪医科大学小児科

小林 裕・春田恒和・山本初美
神戸市立中央市民病院小児科

宮尾 益英・細田 禎三
徳島大学小児科

古川 正強・岡田 隆滋
国立療養所香川小児病院小児科

岡本 喬・関口 隆憲
高松赤十字病院小児科

松田 博・貴田嘉一・後藤義則
愛媛大学小児科

喜多村勇・小倉英郎・浜田文彦
大原雄二・友田隆士・藤枝幹也
高知医科大学小児科

本廣 孝・田中耕一・島田 康
富田尚文・西山 亨・富永 薫
山下文雄

久留米大学小児科

辻 芳 郎・福田 晋平
長崎大学小児科

葡萄菌に優り, GNB に平均以上の作用をもち, 3位 te-trazol 核をもたぬ 5 群 CEP に属する Cefuzoname の小児科領域での必要性を認め共同研究を行なった。腎機能正常の小児 83 例について薬物動態を調べた。20 mg/kg を標準量として上下 10, 40 mg について検すると, 明らかな dose response があり $T_{1/2}$ は約 1 時間であった。1 時間 di では注射終了時の C_{max} はやや低くなるが $T_{1/2}$ は同様に黄葡萄菌の MIC_{80} 3.13 $\mu\text{g/ml}$ からみて期待できる。58 例の尿中排泄は 6 時間までに 50% 前後, 髄液移行は化膿性髄膜炎で病日の早い方が移行が良いが 50~100 mg/kg/回 で 2 病日 3.15~6.40 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床例は性別男女比 1:1 で乳児幼児で 78.5% を占める。原因菌を検出した 263 例について化膿性髄膜炎 6 例, 敗血症 10 例すべて有効, 肺炎・膿胸 115 例で有効率 92.2%, 他の気道感染 44 例全例, UTI 55 例中 52 例, SSTI 21 例中 18 例, 全体で 93.2% の高い有効率が得られた。菌検出のできなかったものも同様の成績で全体で 394 例につき 360 例 91.4% の有効率であった。細菌学的には黄葡萄菌 53 例の 84.9% が完全除菌, GPC 全体で 89.9% と CEP V 群中では優れている。*E. coli* 49 例全例, 除菌を含め藤井のいう 4 mGNB について 153 例につき 94.1% の優れた除菌率であり, その他を含め全体 266 の 90.6% が除菌された。2~3 種の混合感染 18 例の 85.7% に有効であったのも特徴的といえよう。

3 日以上他剤を使用して, 無効で本剤に変更して有効であったのが 77 例中 67 例あり, 黄葡萄菌 5 例を含め GPC 83%, GNB 91.2% の除菌に成功しており変更薬剤としての成功率も高い。

副作用は下痢・軟便が 5.9% で, やや多いようであるが検査値異常に特別なものはない。

投与量と臨床効果の検討では用量依存性は採用量の内でははっきりしない。

本剤は標準用量として 20 mg/kg/回 を 1 日 3~4 回投与することで充分であるが, 疾患, 起炎菌で適宜増減してよい。

072 小児科領域における MK-0787/MK-0791 の基礎的検討

小児科領域 MK-0787/MK-0791 研究会
(会長：藤井良知)

小林 裕・春田恒和・大倉完悦
山本初実・黒木茂一
神戸市立中央市民病院

吉岡 一・藤田 晃三
丸山 静男・印鑰 史衛
旭川医科大学

永松一明・我妻義則・高瀬愛子
楠 幸博・堀口貞子・立野佳子
市立札幌病院

永田紀四郎・大西 彬
横山 確・泉 幸雄
弘前大学

藤井良知・目黒英典・有益 修
帝京大学

市橋 治雄・保科 弘毅
森川 嘉郎・広澤 浩
杏林大学

中澤 進・近岡秀次郎・佐藤 肇
新納 憲司・成田 章・松本貴美子
神垣 昌人・小井土玲子
昭和大学

豊永 義清・杉田 守正
東京慈恵会医科大学

城 宏 輔
神奈川県衛生看護専門学校附属病院

堀 誠
国立小児病院

城 裕之・楠本 裕
老川 忠雄・小佐野 満
慶応義塾大学

砂川 慶介・石塚 祐吾
国立東京第二病院

南谷幹夫・八森 啓・金田一孝
都立駒込病院

久野邦義・袴田 亨・宮地 幸紀
中島崇博・早川文雄・中島佐智恵
安城更生病院

岩井直一・種田陽一・中村はるひ
名鉄病院

西村 忠史・高木 道生
高島 俊夫・田吹 和雄
大阪医科大学

本廣 孝・島田 康・西山 亨
富永 薫・山下文雄
久留米大学

小児科領域研究会 17 施設の成績をまとめて報告した。投与法は 30 分か 60 分の点滴静注であった。以下投与量、濃度ともに MK-0787 のものを記載する。血中濃度のピークはいずれも点滴終了時にあり、30 分点滴 10, 20 mg/kg 投与時 35.7, 69.7 $\mu\text{g/ml}$, 60 分点滴 10, 20, 30 mg/kg 27.7, 47.1, 82.8 $\mu\text{g/ml}$ で、用量依存性が認められ、半減期は 60 分前後、5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が 10, 20, 30 mg/kg 投与でそれぞれ 2, 3, 4 時間維持された。MK-0791 の値は MK-0787 に近似していた。尿中には 6~7 時間までに 54~90% が回収され、尿中濃度ははじめの 2~3 時間 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上、次の 2 時間 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。化膿性髄膜炎髄液中濃度は 2.0~14.4 $\mu\text{g/ml}$ 、無菌性髄膜炎では低かった。その他糞便中濃度、胆汁中濃度についても報告した。

073 小児科領域における MK-0787/MK-0791 の臨床的検討

小児科領域 MK-0787/MK-0791 研究会
(会長：藤井良知)

藤井良知・目黒英典・有益 修
帝京大学医学部小児科

吉岡 一・藤田 晃三
丸山 静男・印鑰 史衛
旭川医科大学小児科

永松一明・我妻義則・高瀬愛子
楠 幸博・堀口貞子・立野佳子
市立札幌病院小児科

佐藤 謙二・渡辺 章
青森県立中央病院小児科

永田紀四郎・大西 彬
横山 碓・泉 幸雄
弘前大学医学部小児科

市橋 治雄・保科 弘毅
森川 嘉郎・広澤 浩
杏林大学医学部小児科

中澤 進・近岡秀次郎・佐藤 肇
新納 憲司・成田 章・松本貴美子
神垣 昌人・小井土玲子
昭和大学医学部小児科

豊永 義清・杉田 守正
東京慈恵会医科大学小児科

城 宏 輔
神奈川県衛生看護専門学校附属病院小児科

堀 誠
国立小児病院内科

城 裕之・楠本 裕
老川 忠雄・小佐野 満
慶応義塾大学医学部小児科

砂川 慶介・石塚 祐吾
国立東京第二病院小児科

南谷幹夫・八森 啓・金田一孝
都立駒込病院感染症科

久野邦義・袴田 亨・宮地 幸紀
中島崇博・早川文雄・中島佐智恵
安城更生病院小児科

岩井直一・種田陽一・中村はるひ
名鉄病院小児科

西村 忠史・高木 道生
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
山本初実・黒木茂一
神戸市立中央市民病院小児科

Imipenem 量を基準にして基礎的検討により 20 mg/kg/dose 1日 3~4回を標準量として 18施設 316例について臨床評価を行なった。

男女ほぼ同様に分布、年齢は乳児 23% を含み 78% が乳幼児であった。

原因菌を検出した 193 例を主として分析すると、化膿性髄膜炎 3/4、敗血症 6/8、肺炎・膿胸 76/79、UTI 57/57、SSTI 10/11 の成功例を含め全体で 88.6% の優れた有効率を得た。原因菌を検出し得なかったものも同様 97.9% の有効率で、両者合わせると evaluable 289 例について 91.7% であった。細菌学的効果も黄葡萄菌 29/33 87.9% の高い除菌率で、*E. faecalis*、*E. faecium* 7例全例除菌を含め GPC 75 株で 94.7% の除菌率であった。GNB でも大腸菌 50 例 98% 除菌をはじめ 4 mGNB にも優れ、また緑膿菌 8 例中 7 例除菌を含め 134 例で 90.3%、嫌気性菌を含め全体として 91.9% の除菌成績が得られた。

用量では採用用量の範囲内で用量依存性は明らかでない。

他の抗生剤が 3 日以上使用され、無効で本剤に変えて有効であったのは PC III 8 例全例、PC IV 2 例中 1 例、CEP III 24 例全例、CEP IV 1 例、CEP V 4 例中 1 例、全体として 59 件 93.2% とはなほ高率でこの点従来の新セフェムと異なるものがある。変更してはじめて消失した菌は葡萄菌 5/6 はじめ、GPC 10/11、大腸菌 2/2、*Klebsiella* 3/3、インフルエンザ菌 9/11、緑膿菌 5/5 を含み 21/23 91.3% とははじめから本剤を選択した時には近い臨床的・細菌学的成績が得られた。

副作用は発疹、下痢、けいれん 2 例など 6.7% あったが重篤なものはない。検査値異常は肝酵素異常値が 6.7% など他剤と変わらないが直接ビリルビン増加 4% があり、副作用のけいれんともに将来さらに観察を必要としよう。本剤は従来の CEP 剤と異なり葡萄菌 *E. faecalis*、緑膿菌を含み広く領域を覆い、交叉耐性の希少な点評価すべきと考えられる。

074 腎機能障害例における Cefixime (FK 027) の体内動態

前田浩志・藤井 明・山崎 浩
原田益善・荒川創一・梅津敬一
守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

浜田 勝生・宮崎 重
大阪医科大学泌尿器科

目的：腎機能障害例における Cefixime の体内動態の検討。

方法：種々の程度の腎機能障害例 7 名に本剤 100 mg (力価) を単回投与し、投与後 24 時間までの血清中および尿中濃度を経時的に測定した。便宜上、対象を中等

度障害 (Ccr 30~60 ml/min) 例 3 名 (I 群), 高度障害 (Ccr 10~30 ml/min) 例 4 名 (II 群) の 2 群に分けて検討し, 濃度測定は Bioassay 法によった。

結果: 血中濃度 I 群では投与後 6 時間で最高濃度 2.04 $\mu\text{g/ml}$ を示し, II 群では 8 時間で同じく 2.27 $\mu\text{g/ml}$ で, 以後ともに漸減した。24 時間後には, I 群 0.10 $\mu\text{g/ml}$, II 群 0.99 $\mu\text{g/ml}$ と後者で遷延していた。血中半減期は I 群で 4.15 時間, II 群で 12.3 時間と両者で明らかな差異を認められた。

尿中排泄 最高尿中濃度は両群とも 4~6 時間にあり, I 群で 66.1 $\mu\text{g/ml}$, II 群で 8.9 $\mu\text{g/ml}$ と後者で明らかに低かった。12~24 時間では, 前者が 11.0 $\mu\text{g/ml}$ と著明に減衰しているのに対し, 後者では 6.9 $\mu\text{g/ml}$ であり, 最高濃度が 8.9 $\mu\text{g/ml}$ であったことから腎からの排泄が遅延していることがわかる。24 時間尿中回収率は I 群 12.2%, II 群 11.1% で両者に明らかな差は認められなかった。

考察: 本剤は腎機能正常者においては腎排泄が主体と考えられ, 血中半減期は約 2.5 時間で 1 日 2 回投与が標準用法とされている。今回の成績より, 腎機能障害例における本剤の 1 日投与回数は Ccr 30~60 ml/min では 1 日 1~2 回, Ccr \leq 30 ml/min では 1 日 1 回以下が適当と考えられたが, 連日投与時の体内蓄積の有無については今後の検討が必要と考えられた。

075 CAPD を施行中の慢性腎不全患者における Cephalothin sodium (CET) の体内動態について

板垣信生・長谷川廣文・寺下泰成
高橋計行・山本 義久・農野正幸
今田聰雄・堀内 篤

近畿大学医学部第三内科

目的: 近年慢性腎不全の治療法として CAPD 療法が普及してきた。この治療法の最大の問題点として腹膜炎の合併がある。この合併する腹膜炎の治療の際に投与される抗生物質の投与方法を検討する目的で, いわゆる第 1 世代 cephem 系の Cephalothin sodium (CET) を選択し, 投与方法別の体内動態について検討した。

方法: CAPD 療法を受けている症例を対象に, 投与方法は静脈内投与 (IV) と腹腔内投与 (IP) の二方法で行なった。IV 群は新しい透析液を腹腔内注入後に one-shot で投与し, IP 群はあらかじめ 2 L の透析液に混注して投与した。投与量はそれぞれ 1 g とし, 投与後血中および透析液を経時的に採取し濃度を測定した。また腹

膜炎合併時には, 腹腔内投与とし透析液交換ごとに CET 1 g の投与を行ない検討した。測定方法は bioassay 法と一部 HPLC 法も併用した。

結果: IV 群では 6 時間後の血清濃度は 17.4 mg/l (9.66 mg/l-HPLC) であり, $T_{1/2\beta}$ は 3.0 時間 (2.1 時間) であった。また透析液のピーク値は 4 時間後に 15.5 mg/l (12.0 mg/l) であった。IP 群では, 15 分後の血清濃度は 7.4 mg/l で, ピーク値は 4 時間後に 18.3 mg/l であった。また, 6 時間後の透析液濃度は 55.0 mg/l であった。腹膜炎合併時腹腔内投与では, 15 分後の血清濃度は 14.6 mg/l で, ピーク値は 2 時間後に 24.0 mg/l と血清中の移行は非腹膜炎時に比べて速やかであった。臨床・検査所見も 2 日後には改善を認め, 投与中止により速やかに濃度低下がみられた。

考察: CAPD 療法施行中に合併する腹膜炎に対して, 抗生物質を投与する場合には腹腔内濃度を高めかつ充分な血清濃度が得られる腹腔内投与が有効と考えられた。

076 片腎機能障害時における Cefmenoxime (CMX) の排泄動態

岡田茂樹・浜田勝生・上田陽彦
大西周平・高崎 登・宮崎 重
大阪医科大学泌尿器科

分腎尿採取が可能であった 33 例を対象として, 片腎機能障害時における CMX の尿中排泄動態を検討した。各々の腎の CMX クリアランス (C_{CMX}) と STS および PAH クリアランス (C_{STS} および C_{PAH}) との間にはほぼ比例関係が認められた。患側腎 C_{CMX} の総腎 C_{CMX} に対する比率と患側腎 C_{STS} , C_{PAH} の総腎 C_{STS} , C_{PAH} に対する比率との間にも高い相関性が認められ, 患側腎の機能が低下すればするほど, その C_{CMX} は低下し, 相対的に健側腎の C_{CMX} が高くなり, CMX の尿中排泄についても健側腎が代償機能を果していると考えられた。

各症例における患側腎と健側腎についての C_{CMX} と C_{STS} および C_{PAH} との比率では, 片腎機能障害の程度にかかわらず, 患側腎よりも健側腎の方が高い値を示す傾向が認められ, 患側腎の C_{CMX} は C_{STS} , C_{PAH} の低下以上に低下していることが多いと思われた。

患側の健側に対する尿中 CMX 濃度比と患側の健側に対する C_{STS} 比および C_{PAH} 比の間には相関は認められず, 患側の腎機能障害が高度な場合でも比較的高い尿中 CMX 濃度が得られた症例が多かった。すなわち, 患側腎にみられる C_{CMX} の低下は, 患側尿中の薬剤濃度の低下よりも尿量の低下に依存していることが多いと考

えられた。

以上の成績から、片腎機能障害を有する患者に対して化学療法を行なう場合には、それぞれの腎機能を十分に把握したうえで、薬剤の腎毒性も考慮して、治療目的に応じた投与量および投与方法を慎重に決定する必要があると考えられた。

077 体外循環中における Ceftizoxime (CZX) の体内動態

浅井忠彦・石原智嘉・大宮 孝
宮田義弥・柵木隆志・沢崎 優
平手裕市

名古屋掖済会病院心臓血管外科

目的：近年の心臓外科手術成績の向上には、手術手技の進歩もさることながら体外循環、心筋保護法の確立などが重要視されている。一方、感染予防としての抗生物質の果たす役割も大きく、当院では予防的に抗生物質を使用している。しかし体外循環中の抗生物質の体内動態は血液希釈、低体温などがあって一般の手術時とは異なっていると考えられる。今回体外循環中における抗生物質の有用性を検討するため、CZXを用いてその血清中濃度を測定し、あわせて心臓手術患者の非体外循環時の血清中および心筋内への移行について検討した。

対象および方法：当科において開心術を施行した31症例に対して、体外循環開始直前にCZX 2gを人工心肺充填液中に注入した。体外循環開始後5, 15, 30, 60, 120分後および体外循環終了時まで採血した。

結果：体外循環時間は44~223分に分布し、平均143分であった。体外循環中の血清中濃度は実測値をもとに薬動学的解析を実施したところ、 $C=130.1e^{-0.388t}$ の回帰式が得られ、半減期は1.34時間であった。この成績は前回報告した非体外循環時の生体内半減期より延長していた。

078 Minocycline の男子性器移行に関する検討

岸 幹雄・那須良次・水野全裕
公文裕己・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科

目的：Minocycline (MINO) の前立腺組織、前立腺液、睪丸、副睪丸ならびに精液への移行について検討した。

方法：MINOの投与量、投与経路、投与時間は200

mg、経口投与、2時間とした。前立腺組織移行は、前立腺肥大症患者8例を対象として、恥骨上式前立腺摘除術施行し、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(Varidase併用群4例、非併用群4例)を対象とし、睪丸、副睪丸移行は前立腺癌患者4例を、精液移行は健康ボランティア5例を対象とした。濃度測定は*B. subtilis* ATCC 6633 および *B. cereus* ATCC 11778 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、 $1.93 \pm 1.07 \mu\text{g/g}$ (mean \pm S. D.), 対血清比は 1.03 ± 0.43 を示した。MINO 単独投与の場合の前立腺液内濃度は $1.15 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$ 、対血清比は 0.67 ± 0.16 で Varidase 併用群では対血清比は 1.30 ± 0.55 を示した。前立腺組織、液ともに良好な移行性を示し、Varidase 併用により有意差は認められないものの移行性が良好であった。睪丸、副睪丸移行については組織内濃度はそれぞれ $1.76 \pm 1.22 \mu\text{g/g}$ 、 $1.37 \pm 1.10 \mu\text{g/g}$ で、対血清比は 0.95 ± 0.62 、 0.72 ± 0.39 を示した。精液内濃度は $1.74 \pm 0.78 \mu\text{g/ml}$ 、対血清比は 1.13 ± 0.49 を示し、前立腺液移行に比較しても良好な成績で、この理由の一つには精液のpHが前立腺液より高いことが関与しているものと考えられる。以上より本剤の男子性器移行に関しては、他剤と比較して優れていると考えられ、その抗菌力より考えるとドブウ糖非発酵菌ならびに *E. faecalis* あるいはその病原性に関してはなお問題を残しているものの *C. trachomatis* あるいは嫌気性菌などが想定される場合に臨床上的有用性が発揮されるものと思われる。

079 Ceftizoxime の前立腺、精巣上体および精巣組織内移行に関する検討

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

Ceftizoxime (CZX) の前立腺炎と精巣上体炎に対する使用の可否を検討するために組織内濃度を測定した。

方法：1) CZX 2g を one shot 静注した。

2) 前立腺肥大症28例の摘出腺腫と前立腺癌13例の摘出精巣上体と精巣を検体とした。

3) 血清と組織内濃度測定は disc 法で実施した。

結果：1) 血清濃度(41例, $\mu\text{g/ml}$) 0.5 hr 69.2, 1 hr 49.0, 1.5 hr 45.5, 2 hr 33.0, 3 hr 29.7, 4 hr 24.9, 5 hr 21.0。

2) 前立腺(28例, $\mu\text{g/g}$) 0.5 hr 38.8, 1 hr 30.0, 1.5 hr 19.7, 2 hr 13.9, 4 hr 9.3, 5 hr 16.1。

- 3) 精巣上体 (19 例, $\mu\text{g/g}$) 1 hr 29.3, 2 hr 42.2。
 4) 精巣 (16 例, $\mu\text{g/g}$) 1 hr 27.1, 2 hr 30.6。

考察: CZX の前立腺, 精巣上体および精巣への移行は良好で, 本剤の高い抗菌力を合わせ考えると本剤を前立腺炎と精巣上体炎の治療に使用すれば高い臨床効果が得られるものと思われる。

080 化学療法剤の膀胱内移行に関する研究

第1報: Cefoperazone (CPZ) と Piperacillin (PIPC) について

中牟田誠一・木下徳雄・小嶺信一郎
 井口厚司・真崎善二郎
 佐賀医科大学泌尿器科

尾本徹男

九州厚生年金病院泌尿器科

目的: 化学療法剤の膀胱壁内移行を知ることは, 抗菌剤では膀胱炎の治療, 予防に重要である。今回, われわれは β -ラクタム系抗生物質のうち CPZ と PIPC について膀胱壁内濃度を測定した。

方法: 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (28 例), または膀胱部分切除術 (2 例) を施行した患者に, CPZ, または PIPC 2 g を one shot 静注し, 膀胱壁内と血清中濃度を *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を用いたペーパーディスク法にて測定した。

結果・考察: 血清中濃度は, one compartment モデル, 組織内濃度は two compartment モデルにてシミュレーションカーブを作成し, 薬動力学的定数を求めた。

CPZ では, 血清の C_{\max} は $199.9 \mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は 28 分, AUC は $613.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。膀胱粘膜の C_{\max} は $113.8 \mu\text{g/g}$, T_{\max} 3.7 分, 対血中濃度比は 58.1%, AUC は $356.1 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ であった。腫瘍組織の C_{\max} は $29.8 \mu\text{g/g}$, T_{\max} は 134 分, AUC は $89 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ であった。

PIPC では, 血清の C_{\max} は $156.6 \mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は 3.8 分, AUC は $202.6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。膀胱粘膜の C_{\max} は $13.4 \mu\text{g/g}$, T_{\max} は 26.7 分, 対血中濃度比は 12.1%, AUC は $24.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ であった。腫瘍組織の C_{\max} は $12.7 \mu\text{g/g}$, T_{\max} は 18.6 分, 対血中濃度比は 7.9%, AUC は $20.9 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ であった。

経時的に CPZ と PIPC の膀胱壁内濃度を測定したが, その差については検討中である。

081 セファロsporin 剤およびアミノグリコシド剤を点滴静注した時の血中濃度に関する基礎的検討

伊藤邦彦・伊藤俊哉・松波和寿
 高田恭宏・早崎源基・野田克巳
 岐阜大学医学部産科婦人科学教室

昨年より, アミノグリコシド系抗生剤の点滴静注による投与が許可されたため, セファロsporin 系抗生剤およびアミノグリコシド系抗生剤を同時に投与した, 臨床例も時々みられるようになった。このような場合の基礎的資料を得るため, 両系の薬剤を同時に, 点滴静注により投与し, 静脈血中の両薬剤濃度を経時的に採取測定し, 2-コンパートメントモデルで解析した。

対象および方法: 子宮筋腫などで当科に入院し, 開腹術を行なった症例のうち肝機能, 腎機能に異常を認めない症例 5 例を選び, 術後, セファロsporin 系抗生剤の代表として, セフォチアム (CTM) 1 g, およびアミノグリコシド系抗生剤の代表としてマイクロマイシン (MCR) 120 mg を 5% 糖液 200 ml に溶解し, 正確に 1 時間で点滴静注し, 点滴開始後 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12 時間の各時間に肘静脈血を採取し, 両薬剤の血清中濃度を測定した。

結果: 点滴終了時の CTM, MCR の血清中濃度はそれぞれ $43.68 \mu\text{g/ml}$, $13.43 \mu\text{g/ml}$ であり, 以後ゆるやかに減少した。 β 相における CTM, および MCR の半減期はそれぞれ 1.59 時間および 2.12 時間であった。これらは, 両薬剤を別々に投与した場合の血清中濃度の推移とほとんど同じであり, また MCR の副作用が出現する危険のある濃度にも達しなかった。これらのことから, CTM, MCR を同時に点滴により投与すれば病棟管理上有利であると思われる。

082 Cefotetan (CTT) の子宮組織内移行および臨床効果に関する検討

小川 達博・上村 茂仁
 石井 修平・森 巍
 愛媛県立中央病院産婦人科

目的: 抗生物質を使用する際は, その薬剤の作用時間, 抗菌力, 副作用などをよく理解して使用することが必要である。今回我々は, Cefotetan (CTT) の血中および子宮各組織内移行性について検討するとともに術後感染予防の目的で使用し, その感染予防効果および安全性

について検討した。

方法：子宮全摘術施行患者 41 例を対象として、術前に CTT 2g を生食 100 ml に溶解して約 30 分かけて点滴静注を行ない、両側子宮動脈結紮時に肘静脈採血した血液と摘出標本より子宮各部位を分離採取して濃度測定を行なった。

結果：CTT 2g 投与後の血中における半減期は 3.07 時間であった。陰部、頸部、体部、内膜においても半減期は 3 時間以上であった。投与後 60 分における薬剤濃度は血清 38.3 $\mu\text{g/ml}$ 、陰部 16.6 $\mu\text{g/g}$ 、頸部 13.0 $\mu\text{g/g}$ 、体部 10.7 $\mu\text{g/g}$ 、内膜 12.5 $\mu\text{g/g}$ と高く、投与後 24 時間においてもいずれの部位の値も *E. coli* の 10^6 接種時の MIC_{80} の値 (0.19 $\mu\text{g/ml}$) を上回っていた。術後感染予防効果の判定に関しては、術後 CTT, 1日 1g 2回 5日間投与群と、1日 2g 1回 5日間投与群の 2群に分け、febrile morbidity, fever index について検討した。febrile morbidity は両群とも 0%, fever index は 1日 1g 2回投与群では 3.9 ± 4.7 degree hours また 1日 2g 1回投与群では 1.4 ± 2.3 degree hours であり両群に統計上有意差はなかった。副作用は肝機能 (GOT, GPT), 腎機能 (BUN) について検討したが 41 例中 1 ~ 2 例上昇する症例がみられたが軽度一過性であった。発疹および下痢は 1 例ずつ出現したが CTT 投与によるものか否か因果関係ははっきりしなかった。以上の結果より CTT は血中および子宮内各組織へ良好な移行性を示すと同様に優れた持続性を有することが確認された。また子宮全摘術後の二次感染予防の目的で CTT 1日 2g 1回 5日間または 1g 2回 5日間の投与を行ない、両投与法の比較を行なったところ、効果、安全性のいずれにおいても差は認められず、CTT 2g 1回投与法の有用性が示唆された。

083 胆石症における病態の変化からみた Ceftizoxime (CZX) の胆嚢壁内への移行に対する臨床的研究

黒田吉隆・辻 政彦・喜多一郎
富山県立中央病院外科

広野禎介・石黒信彦・萩野 茂
富山市民病院外科

可西右使・巴陵宣彦・松木伸夫
高岡市民病院外科

対象ならびに方法：肝腎機能が正常な 31 例に 1g, 21 例に 2g の CZX を 30 分にわたって点滴静注し、胆嚢病変の程度から CZX の胆嚢壁内濃度ならびに胆嚢

胆汁中濃度に対し薬動力学的解析を中心に行なった。

結果：血清中濃度は 1g 投与群で 1 時間値 27 μg , 4 時間値 7 μg , 2g 投与群で 1 時間値 49 μg , 4 時間値 11 μg であり、2g 群では約 2.1 倍の dose response が得られた。また胆嚢組織内濃度は 1g 群で 1 時間値 18 μg , 4 時間値 5 μg , 2g 群で 1 時間値 38 μg , 4 時間値 8 μg となり、血清中濃度に比べ 67~77% の移行を示した。胆嚢炎による壁肥厚に伴う組織内濃度の変化は正常例との間にさしたる差異を示さなかった。緑色、白色、膿性胆汁の存在は壁内濃度移行の低下傾向が認められた。一方、胆嚢胆汁中への CZX の濃度移行については、全体に胆汁中濃度低下に対する遷延傾向が強く、半減期の極端な延長が認められた。緑色、白色、膿性胆汁の場合濃度移行は低く、ほとんどは 10 μg 以下であった。胆嚢管閉塞の存在は、正常例で 10 μg 以下の濃度を示したものが 33% であったのに比べ 67% と多くを占め濃度移行の低下が強く認められた。胆嚢壁内濃度の有効持続時間は CZX 1g 投与により *Klebsiella* で 15 時間、*E. coli* で 13 時間の MIC_{80} を得ることができた。

結論：胆嚢組織内濃度は壁肥厚の有無に左右されず、緑色、白色胆汁の存在は組織内濃度の低下とともに半減期がやや遅延する傾向を示したが、*Klebsiella* を中心とした主要起炎菌に対する MIC_{80} は 12 時間以上を cover することが判明した。

084 各種抗生物質の皮膚内濃度

—ペニシリン系およびセファロスポリン系
抗生物質—

山本 康生・池田 政身

玉木 宏幸・荒田 次郎

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、体内動態を知った上で、適切な抗生物質を選ぶ必要がある。今回、ペニシリン (PCs) 系、セファロスポリン (CEPs) 系の各種抗生物質のラットにおける血清および皮膚の蛋白結合率を測定し、皮膚内移行と蛋白結合率との関連を検討した。

方法：皮膚内、血中内濃度測定にはウィスター系雄ラットを用い、bioassay 法で行なった。皮膚内濃度測定には、背部の皮膚に 2 倍量の PBS を加え高速ホモジェナイザーにてホモジェナイズした試料を用いた。蛋白結合率の測定は、50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度になるように薬剤を血清、前述の皮膚試料、PBS に加え 37°C, 1 時間インキュベーション後、限外濾過し bioassay 法にて行なった。

CER のみ 50 mg/kg ラットに筋注し 15 分後に血清、皮膚試料を得、同様に蛋白結合率を測定した。

結果および考察：ラットにおける血中内濃度に対する皮膚内濃度比は PCG 0.37, ABPC 0.58, MPIPC 0.50, MCIPC 0.55, MDIPC 0.44, PIPC 1.42, CEX 0.21, CCL 0.30, CDX 0.33, CXD 0.45, CPZ 0.47, CER 0.27. *in vitro* での蛋白結合率は血清では, PCG 68.9, ABPC 20.9, MPIPC 69.5, MCIPC 74.4, MDIPC 93.4, PIPC 22.3, CEX 52.3, CCL 67.5, CDX 8.3, CXD 28.8, CPZ 61.4, CER 42.7. 皮膚では PCG 20.0, ABPC 14.9, MPIPC 11.1, MCIPC 10.5, MDIPC 31.7, CEX 34.3, CCL 25.0, CDX 8.3, CXD 11.5, CPZ 34.5, CER 14.6. CER における *in vivo* では血清 37.0, 皮膚 18.3. 皮膚内移行と蛋白結合率との間に明らかな関連は見出せなかった。皮膚内移行を考える上で、蛋白結合率のみでなく、分子量、構造式など他の因子もあわせ考える必要がある。

085 Fosfomycin の皮膚剥離創浸出液および吸引水疱液中への移行

杉山 博子・青山 久

愛知医科大学形成外科

西崎 昭・奥田 潤

名城大学薬・臨床生化

目的：皮膚感染症に対して抗生剤が使用されるが、全身投与された抗生剤がどのくらい皮膚へ移行するかヒトで調べたデータはほとんどないのが現状である。我々はいままでにこの問題について、①皮膚剥離創浸出液、②熱傷水疱液を用いて報告してきた。今回は皮膚剥離創浸出液および世界的に行なわれている吸引水疱液を測定材料として Fosfomycin の移行について比較検討したので報告する。

方法：剥離創は形成外科手術の際、カミソリを用いて採皮を行なった部位を使用した。吸引水疱は 200 mHg の圧力で 2 時間吸引を行ない形成された水疱を用いた。Fosfomycin 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、剥離創浸出液を paper disk に 50 μ g くらいになるように吸寄せた。また水疱液を注射器で吸引した。測定は *Proteus* sp. (MB-838) を測定菌とする bioassay 法によった。

結果：皮膚剥離創浸出液中の FOM 濃度は、0.5 時間 71.1 μ g/ml (平均値)、1 時間 70.5、2 時間 46.2、3 時間 31.7、4 時間 22.4、6 時間 11.9、8 時間 5.5 μ g/ml

であり、吸引水疱液中濃度はそれぞれ 64.3 μ g/ml, 75.4, 69.7, 61.3, 49.9, 32.7, 31.8 μ g/ml という結果が得られた。同時に測定した血中濃度はそれぞれ 191.3 μ g/ml, 141, 92.5, 59.3, 42.4, 15.6, 8.6 μ g/ml であった。

086 熱傷水疱液への静注 Fosfomycin の移行

高 富彦・井沢 洋平

中京病院形成外科

杉山 博子・青山 久

愛知医科大学形成外科

熱傷患者の創面感染対策として、抗生物質含有軟膏による局所療法と抗生物質の全身投与療法が施行されることが多い。特に広範囲熱傷では、創面敗血症の問題があり、抗生物質の全身投与は不可欠である。これまでわれわれは、熱傷水疱液を用い、全身投与された抗生物質の熱傷創面への移行を検討してきた。今回その一環として、Fosfomycin (FOM) の創面への移行性を調べ、薬動力学的解析を行ない、若干の知見を得たので報告する。

検討対象とした熱傷患者は 7 名である。体重 kg 当り 50 mg の FOM を 20 ml の生食に溶解し、one shot 静注した。静注後の血清中および水疱液中 FOM 濃度は各々 30 分 222+34.8, 64.4+18.1, 1 時間 166+34.6, 77+22.6, 2 時間 114+43.9, 71.6+24.7, 3 時間 79.5+34.9, 64.8+23.6, 4 時間 63+36.4, 43.2+8.8, 6 時間 29.6+20.9, 24.8+7.9, 8 時間 17.9+12.8, 17.9+10.5 μ g/ml であった。水疱液中濃度の T_{max} は 1.3 時間, C_{max} は 80.9 μ g/ml であった。血液-水疱液, 水疱液-血液間の移動常数 K_{12} , K_{21} は各々 0.61/hr, 1.10/hr であった。

これまでわれわれは、Cefmenoxime (CMX), Cefotiam (CTM) 体重 kg 当り 50 mg one shot 静注後の熱傷水疱液への移行性を検討し報告してきた。分子量は FOM < CMX < CTM の順である。蛋白結合率は FOM < CTM < CMX の順である。物理学的に分子量が小さいほど、蛋白結合率が小さいほど、半透膜を介しての移行は良好と考えられるが、 K_{12} は FOM 0.61, CTM 0.67 と CTM の方が高い。これら 2 因子以外の因子の関与が示唆される。しかし、 K_{21} は FOM 1.10, CTM 0.86 と FOM の方が高く、水疱液より血中への移行に関してはこれら 2 因子が関与する割合が大きいのかもしれない。今後、対象薬剤を拡大していき、検討を続けていきたい。

087 Cefmenoxime (CMX) の副鼻腔粘膜への移行について

樋渡章二・風間宣彦・松本 健
藤原隆行・仁瓶誠五

大阪赤十字病院耳鼻咽喉科

目的：抗生剤の投与に際し、その抗生剤の組織移行を知る必要がある。今回、副鼻腔炎に対する薬物投与計画立案のための基礎として、副鼻腔粘膜への CMX の移行性につき検討し、併せて 1g 投与と 2g 投与との間の用量相関性の有無を調べることを目的とした。

方法：副鼻腔根本術を施行した 35 例に、術前または術中に 1g または 2g の CMX を one shot 静注し、上顎洞粘膜を採取、同時に静脈血を採取し、CMX の上顎洞粘膜内濃度と血清中濃度を比較検討した。測定法は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする Bioassay (Agar well) 法を用いた。

結果：1g 静注時の組織内濃度の分布は、1 時間値 6.1~19.5 $\mu\text{g/g}$ 、2 時間値 4.94~7.99 $\mu\text{g/g}$ 、4 時間値 1.83~14.7 $\mu\text{g/g}$ であった。組織内濃度を指数関数に回帰すると 1g 静注時 $C=28.6(e^{-0.872t}-e^{-2.503t})$ となり、AUC 21.79 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ であった。2g 静注の場合 $C=59.3(e^{-0.604t}-e^{-17.250t})$ となり、AUC 85.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ となった。AUC で移行度を比較すると AUC (2g) : AUC (1g) = 4 : 1 となり、用量相関性は低く、また 2g 使用の方が有利であると考えた。

考案：副鼻腔炎の起炎菌として *Streptococcus* 群、*Haemophilus* 群、*P. aeruginosa* などが多いと報告されている。CMX は *P. aeruginosa* 以外の菌種に対して十分な抗菌力を有するため、これら菌種が起炎菌の場合充分な効果を発揮すると期待される。

088 各種抗生物質の顎下腺組織移行に関する研究—第 3 報—

森 慶人・馬場 駿吉
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

抗生物質の基礎面からの評価には *In-vitro* 抗菌作用、すなわち、MIC と体内動態ことに組織移行が重要である。このような観点から、最近、耳鼻咽喉科領域においても中耳粘膜、耳漏中、上顎洞粘膜および口蓋扁桃組織への各種抗生物質の組織移行がたびたび検討され報告されるようになってきた。しかし、当科領域において、重要臓器の一つである顎下腺組織への移行はほとんど検討されていない現状である。

そこで、我々は白色家兎を用い一側の顎下腺 duct のみを結紮することによって閉塞性炎症を生じせしめ、数日後（1 日目、3 日目、7 日目）各種抗生物質を筋注し、30 分、60 分、120 分後に両側顎下腺を摘出、同時に頸静脈より採血し、正常側、炎症側、血清各々の濃度を測定し、比較検討した成績を第 1 報、第 2 報として報告した。

今回、さらに *S. aureus* 209 P 株を用いた感染実験においても同様に比較検討するとともに、手術目的で入院した成人患者に対し ABPC あるいは CEZ 1g を one-shot 静注し、顎下腺組織および血清中濃度を測定した。

その結果、動物実験においては正常時より炎症時により高い組織移行が得られた。また臨床材料における検討においては、ABPC、CEZ とともに起炎菌として多い *S. aureus* および *H. influenzae* の MIC を充分上回る良好な成績を得、顎下腺炎を治療する上で参考になる結果であった。

089 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における Mezlocillin の髄液中移行

山本 初実・春田 恒和
大倉 完悦・黒木 茂一
神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕
神戸市立看護短期大学

目的：Mezlocillin (MZPC) は市販後数年を経ているが、未だその髄液中移行についての成績は多くない。本剤は化膿性髄膜炎の第一選択剤とはならないが、起炎菌判明後、*S. pneumoniae*、*S. agalactiae*、 β -lactamase 陰性 *H. influenzae*、*L. monocytogenes* に対しては ABPC と同様に使用できる可能性があり、また起炎菌判明前に CTX あるいは CTRX と併用して開始することもあり得ると考えられるので、黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎を用いて髄液中移行について検討した。

方法：家兎髄膜炎は既報の通り作製した。MZPC 100 mg/kg one shot 静注後 90 分まで 15 分毎、その後 30 分毎に 180 分まで血液は耳静脈から、髄液は大槽穿刺により採取した。濃度測定法は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper disc 法で、標準曲線作成には血清髄液ともに 1/15 M PBS (pH 7.0) 2 倍希釈液を用いた。測定下限は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

結果および考察：測定し得た 9 羽の血中濃度、髄液中濃度の平均値はそれぞれ 15 分 194、1.69、30 分 113、1.91、45 分 63.8、1.79、60 分 31.4、1.66、75 分

8.4, 1.44, 90分 12.0, 1.26, 120分 4.85, 0.76, 50分 2.63, 0.50, 180分 1.11, 0.36 $\mu\text{g/ml}$ であった。髄液中最高濃度は30分後 1.91 $\mu\text{g/ml}$ で、最高血中濃度 194 $\mu\text{g/ml}$ の 0.98% であった。髄液中濃度、血中濃度半減期は各々 58.3分, 22.3分でその比は 2.61であった。曲線下面積髄液血清比百分率は60分までで 8.6%, 120分までで 2.97%, 180分までで 3.47% であった。

以上の結果を各種抗生剤と比較すると、本剤の C_{max} および AUC 髄液血清比百分率とも ABPC, ASPC, 他の β -lactam 剤に及ばなかったが、PCG のそれとはほぼ類似しており、本剤の抗菌力が PCG とほぼ同等の菌種に対する髄膜炎には奏効する可能性が大きいと思われた。

090 家兔髄膜炎における L-105 の髄液中移行

—正常, 黄色ブドウ球菌, 大腸菌による髄膜炎の比較—

春田 恒和・山本 初実
大倉 完悦・黒木 茂一
神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕
神戸市立看護短期大学

目的: L-105 は日本レダリー社により開発された第3世代セフェム剤で、抗菌域、抗菌力ともに優れており、特にメチシリン耐性 *S. aureus* に対する期待が大きい。本菌による髄膜炎に対する有効な治療法は確立されておらず、これに対しても有効性が期待されるので、本剤の髄液中移行を家兔を用いて検討した。

方法: 黄色ブドウ球菌性髄膜炎は既報の通り作製した。大腸菌性髄膜炎は髄膜炎患者由来 *E. coli* 宮本株生食浮遊液 (2×10^5 CFU/ml) 0.5 ml を大槽内注入により作製し、24時間後実験に供した。対照として無処置の健康家兔を用いた。本剤 100 mg/kg one shot 静注後 90分まで15分毎、3時間まで30分毎計9回、髄液、血液を採取した。濃度測定法は *E. coli* NIHJ 株を検定菌とする paper disc 法で、標準曲線作成には 1/15 M PBS (pH 7.0) を用いた。測定下限は 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ であった。

結果および考察: 髄液中移行に関するパラメーターは、正常群 (5羽), 黄色ブドウ球菌性髄膜炎群 (5羽), 大腸菌性髄膜炎群 (6羽) の順に、最高髄液中濃度 1.06, 4.51, 8.58 $\mu\text{g/ml}$, 最高濃度髄液血清比百分率 0.57, 3.37, 4.40%, 曲線下面積髄液血清比百分率は60分まで 0.61, 4.99, 8.04%, 120分まで 1.44, 7.09, 12.7%, 180分まで 1.87, 8.07, 15.8%, 血中濃度半減期は

28.8, 25.5, 30.6分, 髄液中濃度半減期は 60.4, 50.6, 103分で、その比は 2.10, 1.98, 3.37, であった。以上から炎症の程度が強いほど髄液中移行が良好となることが示された。しかし黄色ブドウ球菌性髄膜炎での移行は、PCG より高いものの第3世代セフェム剤の中では中等度と考えられた。髄膜炎主要4菌種に対しては奏効する可能性が示されたが、ブドウ球菌性髄膜炎に対しては大きな期待はもてないと考えられた。

091 Cefotiam (CTM) の肺組織移行に関する検討

吉澤 潔・仁木 俊助
浜口 伸正・森田 純二
高松赤十字病院呼吸器外科

目的: 呼吸器外科領域における術後感染予防の目的で各種の抗生物質が使用されるが、その組織内濃度の経時的推移を知ることは、投与量および投与間隔を決定するうえで重要な意義をもっている。

方法: 肺癌を中心とする呼吸器疾患で肺切除術を施行した22症例を対象に、CTM を 1g および 2g 点滴静注 (30分間) し、肺組織内濃度と血中濃度を経時的に測定した。濃度測定は *P. mirabilis* 21100 を検定菌とするアガーウェル法によった。

結果: CTM 1g 投与群では肺組織濃度は投与1時間30分後で平均 20.9 $\mu\text{g/g}$, 以後漸減し6時間後で平均 0.9 $\mu\text{g/g}$ であった。CTM 2g 投与群では投与3時間後にピークがあり平均 30.2 $\mu\text{g/g}$, 6時間後で平均 4.7 $\mu\text{g/g}$ を示した。血中濃度は CTM 1g 投与群では30分後に 88.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し6時間後に平均 2.3 $\mu\text{g/ml}$, CTM 2g 投与群では30分後に 154.6 $\mu\text{g/ml}$ で同様に減少し6時間後で 2.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

考察: CTM の肺組織移行性は良好で、用量依存性が認められた。術後感染の主要起炎菌である *Klebsiella*, *Haemophilus* などの MIC₈₀ を上回る肺組織移行が認められたことから、通常呼吸器外科手術後の感染予防および治療には CTM 1g の静注で十分な効果が期待できると思われた。また宿主感染防御能が低下しているような症例には CTM 2g 投与が好ましいと思われた。

092 感染ラットにおける気管支肺胞腔内移行に関する検討

多代友紀・加藤政仁・吉友和夫
伊藤 剛・林 嘉光・都筑瑞夫
加藤錠一・山本俊幸・武内俊彦
名古屋市立大学医学部第一内科

目的：私達は従来より、各種抗生剤の非感染時・感染時における気管支肺胞腔内への移行を、ラットを用い気管支肺胞洗浄（以下 BAL）により検討している。今回は CEZ, CPZ, CZX, CFS, CRMN について感染群と正常群での移行を比較し、さらに CMD, CET を加えた 7 剤についての移行を、分子量、蛋白結合率、親水性¹⁾、*E. coli* 外膜の OmpF porin を通る拡散率²⁾の 4 点にて検討した。

方法：前回と同様、ラットに各種抗生剤 100 mg/kg を筋注し、0.5 時間、1 時間、2 時間後に BAL を行なった。感染ラットの作製には、従来と同様、*P. aeruginosa* を噴霧し、24 時間後に実験に供した。

結果、考察：CEZ, CPZ, CZX, CFS, CRMN の感染膜の移行に関しては、正常時に比べ移行は増加傾向を示したがその程度はさまざまであり、CEZ, CPZ, CZX は有意の増加を示したが CRMN は短い血中濃度半減期のためか両群に差はなかった。7 剤の移行に対して、感染群投与後 0.5 時間での回収率(回収量/投与量)、移行性(体重当りの回収量/血清濃度)を 4 因子で検討すると、回収率では側鎖にイオンのない CEZ, CPZ, CZX, CMD, CET の間に外膜の porin での拡散性と相関し、移行性では蛋白結合と軽度の相関傾向を認め ($P < 0.10$)、さらに前述した側鎖にイオンのない薬剤間に親水性と相関を認めた。分子量はいずれも相関しなかった。二階堂らは、 β -ラクタム剤において porin での拡散が菌体内移行に重要であり、親水性との相関を一部に認めているとしている。このことと私達の結果より、 β -ラクタム剤の組織移行と菌体内移行の両方に、その薬剤の親水性が何らかに関与しているものと考えた。

(1), 2) : 二階堂, 吉村らによる, 1985)

093 抗生物質の肺内移行に及ぼす Pronase の影響

後藤 純・山崎仁志・後藤陽一郎
田代隆良・那須 勝
大分医科大学医学部第二内科

長 門 宏
長門記念病院

蛋白分解酵素剤は血管壁、細胞壁の透過性を高め血流

を改善し、炎症局所の代謝産物を除去することにより、抗生物質の移行を増加させると考えられている。我々は、慢性閉塞性肺疾患患者を対象に、Cefbuperazone (CBPZ) 単独投与群と蛋白分解酵素剤 Pronase 併用群とについて、気道系・肺胞系への抗生物質移行動態の差異を比較検討した。

方法は、あらかじめ CBPZ 1g を静注し、その後 1 時間目から 4 時間目までの時間を選んで気管支肺胞洗浄 (BAL) を行なった。次に、同一症例に Pronase 1日6カプセルを 7 日間服用させたのと同様に、各症例毎に BAL を行なった。BAL の術式は前報に準じた。対象は慢性気管支炎患者 6 名で、各群 2 名ずつ行なった。濃度測定は、回収液 10 倍濃縮による HPLC 法と薄層カッパ法を併用した。

血中濃度は 1 時間値 59.5 $\mu\text{g/ml}$ で以降漸減した。肺胞液濃度は 1 時間値 0.14 $\mu\text{g/ml}$ で以降血中濃度に比例して漸減した。Pronase 併用による肺胞濃度の変化はみられなかった。気管支濃度では、Pronase 併用群は 1 時間値より高い値を示し、その後も持続した。Pronase 併用群は未投与群に比べ全例気管支濃度が上昇し、最高 1.89 倍、平均 1.56 倍の上昇率であった。

CBPZ の肺胞移行は血中濃度に強く影響されていた。Pronase 併用は肺胞移行に変化を与えなかった。気管支系への移行に関しては、Pronase 併用により抗生剤投与早期から気管支系に高濃度が移行し、長時間持続することが推察された。

094 副鼻腔炎に対する NFLX の薬効評価

全国 22 施設共同研究世話人

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

三 宅 浩 郷

東海大学耳鼻咽喉科

武 田 一 雄

大阪医科大学耳鼻咽喉科

大 山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

目的：NFLX の副鼻腔炎に対する有効性、有用性ならびに安全性について客観的に評価するため、同一プロトコールによる試験を実施した。

方法：対象疾患は急性副鼻腔炎（急性症と略す）、慢

性副鼻腔炎急性増悪症（急性増悪症と略す）とし、投与量は1日 600 mg（分3）で、投与期間は7～14日とした。

成績：総症例 104 例のうち 98 例を解析対象とした。また安全性は 100 例について検討した。疾患別には急性症 51 例、急性増悪症 48 例であった。主治医による臨床効果を著効・有効を合わせた有効率で示すと、急性症で 84.3%，急性増悪症で 72.3%，両者を合計すると 78.6%であった。委員会による臨床効果では急性症 38.2%，急性増悪症 70.2%，合計で 78.6%の有効率であった。有用性では非常に満足と満足を合わせた満足率で、急性症 92.2%，急性増悪症 76.6%，合計 84.6%であった。細菌学的効果での菌陰性化率（菌交代を含む）は急性症で 88.9%，急性増悪症で 80.0%，合計 84.8%であった。

副作用は1例に認められたが、臨床的に意味があると判定された臨床検査異常値は認められなかった。

以上の成績より、NFLX は急性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎急性増悪症に対して臨床的に高い有用性がある薬剤と考えられた。

095 化膿性中耳炎に対する NFLX の薬効評価—PPA との二重盲検比較試験

全国 57 施設共同研究世話人

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

三宅 浩郷

東海大学耳鼻咽喉科

武田 一雄

大阪医科大学耳鼻咽喉科

大山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

目的：NFLX の化膿性中耳炎に対する有効性、有用性、安全性を客観的に評価する目的で、ピペミド酸を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。

方法：対象疾患は急性化膿性中耳炎と慢性化膿性中耳炎急性増悪症とし、投与量は NFLX 1日 800 mg（分4）、PPA 1日 2,000 mg（分4）で、投与期間は7日間とした。

成績：総症例 351 例のうち、308 例（NFLX 群 153 例、PPA 群 155 例）を解析対象とした。また、安全性

については 340 例について検討した。主治医による臨床効果は、有効以上で NFLX 群 68.0%，PPA 群 53.6%と NFLX 群が有意に優っていた。委員会による臨床効果でも著効率、有効率（NFLX 群 41.8%，71.2%，PPA 群 29.0%，50.9%）でともに NFLX 群が有意に優っていた。有用性は、満足以上で NFLX 群 68.6%，PPA 群 56.1%と NFLX 群が有意に優っていた。疾患別にみると、急性中耳炎では有意差は認められなかったが、慢性化膿性中耳炎急性増悪症で主治医および委員会の臨床効果と有用性において NFLX 群が有意に優っていた。副作用は NFLX 群に 7 例、PPA 群に 12 例みられ、臨床検査値異常変動とともに両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より、NFLX は化膿性中耳炎に対して臨床的に高い有用性が認められる薬剤と考えられる。

096 化膿性中耳炎に対する Azthreonom の薬効評価

馬場 駿吉・木下 治二

森 慶人・鈴木 賢二

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

古内 一郎・馬場広太郎

谷垣内由之・長江 大介

独協医科大学耳鼻咽喉科

河合 岸

一宮市民病院耳鼻咽喉科

丸尾 猛

昭和病院耳鼻咽喉科

本堂 潤

名古屋第二赤十字病院耳鼻咽喉科

和田 健二・稲垣 光昭

加茂病院耳鼻咽喉科

原田 康夫・鈴木 衛

広島大学耳鼻咽喉科

高須賀 信夫

愛媛県立中央病院耳鼻咽喉科

大山 勝・花牟礼 豊・伊藤一則

鹿児島大学耳鼻咽喉科

化膿性中耳炎に対する Azthreonom の有効性、安全性を下記により検討した。すなわち、1982年9月～1984年12月に前記施設に受診した化膿性中耳炎の成人患者

を対象とし、原則として本剤 1g×2回/日、5～7日間、D.I. または I.V. で投与した。

成績：総症例 71 例中、除外・脱落 5 例を除いた 66 例について検討した。委員会判定による病態別臨床効果は、急性化膿性中耳炎（3 例）で 66.7%，慢性化膿性中耳炎急性増悪症（22 例）で 72.7%，慢性化膿性中耳炎（34 例）で 61.8%，感染を伴う真珠腫性中耳炎（7 例）で 85.7%，全例（66 例）で 68.2% であり、難治な慢性化膿性中耳炎を主体とする治療成績としては、極めて優れたものといえる。分離菌別臨床効果は *S. aureus* を中心とする GPC 単独検出例（10 例）は、有効率 40.0% と低率であったが、*P. aeruginosa* を中心とする GNR 単独検出例（30 例）では 70.0% と優れた有効率であった。ことに従来難治とされる *P. aeruginosa* 単独検出例（19 例）でも 68.4%，*P. aeruginosa* と他菌種の混合感染例（16 例）では 75.0% と高い有効率を認めた。なお、GNR 単独感染および GNR を含む混合感染（51 例）についても、有効率は 72.5% と高かった。副作用は搔痒感を伴う潮紅が 1 例であった。臨床検査値異常は GOT 上昇 1 例、GPT 上昇 1 例、GOT・GPT 上昇 5 例であったがいずれも軽度で一過性のものであった。以上により本剤の中耳炎に対する有用性が確認された。

097 副鼻腔炎に対する Azthreonom の薬効評価

馬場 駿吉・木下 治二
森 慶人・鈴木 賢二
名古屋市立大学耳鼻咽喉科

古内 一郎・馬場広太郎
谷垣内由之・長江 大介
独協医科大学耳鼻咽喉科

河 合 岸
一宮市民病院耳鼻咽喉科

丸 尾 猛
昭和病院耳鼻咽喉科

本 堂 潤
名古屋第二赤十字病院耳鼻咽喉科

和田 健二・稲垣 光昭
加茂病院耳鼻咽喉科

原田 康夫・鈴木 衛
広島大学耳鼻咽喉科

高須賀 信 夫
愛媛県立中央病院耳鼻咽喉科

大山 勝・花牟礼 豊・伊藤一則
鹿児島大学耳鼻咽喉科

Azthreonom の副鼻腔炎に対する薬効を下記のごとく検討した。すなわち昭和 59 年 6 月から昭和 60 年 1 月の間に前記施設に受診した副鼻腔炎の成人患者を対象とした。投与量、投与方法は原則として 2g/日で 7～14 日間とし、D.I. または I.V. により投与した。

成績：総症例 35 例中、抗菌剤併用の 1 例を除外し、34 例について検討した。

委員会判定により病態別臨床効果は急性副鼻腔炎 5 例では著効 3 例、有効 2 例で有効率 100%，慢性副鼻腔炎急性増悪症 10 例では著効 1 例、有効 6 例、無効 3 例で有効率 70.0%，慢性副鼻腔炎 19 例では有効 6 例、やや有効 9 例、無効 4 例、有効率 31.6% であり、全体では 34 例中著効 4 例、有効 14 例、やや有効 9 例、有効 7 例で有効率は 52.9% であった。

菌株別細菌学的効果は、Azthreonom の適応菌種であるグラム陰性菌では 21 株全株（100%）消失したが、非適応菌種であるグラム陽性菌では 18 株中 6 株（33.3%）と消失率は低かった。副作用は全例にみられなかった。臨床検査値異常は GPT 上昇 1 例、GOT・GPT・Al-P 上昇 1 例、計 2 例に発現したが、いずれも軽度で一過性のものであった。

結論：以上の成績より Azthreonom は副鼻腔炎に対し有用性の高い薬剤と考えられた。

098 乳癌手術後感染予防

福井拓治・水野裕支・石川雅一
細野 進・真下啓二・水野 章
高岡哲郎・水野 勇・品川長夫
鶴賀信篤・由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

石 川 周
東海通信病院外科

目的：術後感染予防抗生剤の投与方法の確立。

対象と方法：1981 年 1 月より 1985 年 6 月までの当教室における乳癌症例 64 例。25 例には ABPC+MPIPC を、39 例には FOM を予防的に投与した。投与方法は各々の抗生剤の 2g を術中に、そして術後 8 時間毎に 1g ずつ 2 回、計 3 回点滴静注した。なお乳癌手術後の創感染の判定にあたっては、明らかに膿汁の分泌を認めたものを陽性とした。

結果：皮弁の壊死は 16 例（25%）に、リンパ液貯留は 22 例（34%）にみられたが、術後創感染のみられた

症例は1例もなかった。また投与された抗生剤によると思われる副作用は出現しなかった。

考案：無菌手術である乳癌手術などの手術においては、ABPC+MPIPC や FOM などの、表在性感染症の起炎菌に抗菌力を有する抗生剤を術中および術後 24 時間投与すれば充分であるとの結論を得た。

099 膀胱全摘・回腸導管造設術における術後感染予防の検討

藤井 明・前田浩志・山崎 浩
守殿貞夫・川端 岳*・荒川創一*
石神襄次*

神戸大学医学部泌尿器科, *国立神戸病院泌尿器科

目的：最近1年間の膀胱全摘・回腸導管造設術症例を対象として、抗生剤の投与方法および術後感染について検討した。

対象および方法：上記手術を受けた23症例中13症例について術後感染予防の目的でCMZを使用し、その投与方法により以下の2群に分け、経過を追跡検討した。

I群：術後1日2g×2回CMZ投与(N=7, 平均64歳, 体重54kg, 手術時間334分, 出血量1,313ml, stage I:3, II:2, III:2例)。

II群：術前2g・術中2g・術後1日2g×2回CMZ投与(N=6, 平均62歳, 体重58kg, 手術時間314分, 出血量1,342ml, stage I:1, II:2, III:2, IV:1例)。

なお両群とも腸管処置として、術前にKMおよびmetronidazoleをそれぞれ1日1,000mg分4,3日間投与し、術直前に術野をBlushingした。

結果：創感染はII群に1例のみ認められた。術後37°C以下に解熱するまでの平均日数はI群10.1日, II群1.0日であった。またドレーナージチューブをすべて抜去しえた平均術後病日はI群16.7日, II群17.0日であった。ドレーナージチューブから細菌の分離された症例はI群で2例(*E. faecalis*), II群で3例(*S. epidermidis* 2例, *S. aureus* 1例)にみられ、*S. aureus*分離例では菌量が多く発熱を伴っており、腹腔内感染と考えられたが、他の4例では菌量が少なく臨床症状も不明確であった。CMZによると考えられる自覚的副作用は全例で認められなかったが、肝機能を中心とする検査値異常を術後5例に認めた。免疫学的パラメーターの術前後での変動は、I, II群合わせて、IgG, M, Aは術後軽度低下し、C₃, C₄は術前後で変化なく、CH₅₀は術後軽度上昇を認めた。

結論：CMZを感染予防薬とした場合、術前・術中の

投与により術後やや早期に解熱する傾向を認めたが、その他についてはより良好な抑制効果は得られなかった。また術直前のBlushingによる創感染予防効果が認められた。

100 上部消化管手術後感染予防

—Ceftizoxime と Cefoxitin の比較—

品川長夫・福井拓治・水野裕支
石川雅一・細野 進・真下啓二
水野 章・高岡哲郎・水野 勇
由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

石 川 周

東海通信病院外科

目的：術後感染予防としての抗生物質の投与方法について一定の基準を確立するため、各方面より検討しているが、今回は上部消化管手術後の感染予防について、Ceftizoxime と Cefoxitin の効果について検討した。

対象と方法：対象は1983年1月より定期手術を受けた上部消化管手術例である。感染予防としての抗生物質はCeftizoxime (CZX) か Cefoxitin (CFX) を無作為割付けし投与した。割り付けられた抗生物質は第1回投与としてその2gを手術開始と同時にゆっくりと静注した。第2回以後は1gを8時間毎に点滴静注し、合計4日間の投与を行なった。

成績と結語：CZX および CFX ともに術後感染予防としての効果は認められた。しかし、CZX は有意に優れていた。感染予防の効果は投与された抗生物質の抗菌スペクトラムの幅に左右されると考えられた。すなわち、CZX ではよりグラム陰性桿菌に対して有効であり、CFX はよりグラム陽性球菌に対して有効である。手術対象臓器中の常在菌と宿主条件を考慮して薬剤を選ばなくてはならない。第3世代セフェム系抗生物質も手術の種類あるいは宿主条件によっては感染予防としての適応があると考えられた。

101 大腸癌術後感染予防

—特に Whole gut irrigation ならびに
抗生剤投与の効果について—

細野 進・水野 章・高岡哲郎
水野 勇・品川長夫・加藤文彦
宮池英夫・由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

目的：感染予防のため術前腸管処置として whole gut

irrigation (以下, WGI) を行ない, 更に術中より抗生剤投与を施行しその有用性について検討した。

対象と方法: 1981年1月より1984年12月まで当科において定期手術を施行した137例の大腸癌症例を対象とした。感染予防抗生剤は1981年~1982年はCFXを, 1983年~1984年はCMZかLMOXのいずれかを無作為割付けにて選択し, 手術時より点滴投与した。また手術症例の51例にWGIを施行した。

成績: WGI施行例の術後感染率は51例中16例(31.4%), 非施行例86例中25例(29.1%)であり, 手術部位局所における感染は前者で51例中11例(21.6%), 後者で86例中16例(18.6%)であった。抗生剤投与別にみると, CFX群56例中11例(19.6%), CMZ群40例中11例(27.5%), LMOX群41例中5例(12.2%)であった。感染創よりの主要分離菌をみると, 好気性菌は, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *K. oxytoca* であり, 嫌気性菌では, *B. fragilis*, *Fusobacterium* sp. を認めた。術中採取した腸管内溶液の菌数計算で, WGI群ではほぼ1オーダーの減少を認め, また手術時腸管のcollapseを認め, 腸内容量の絶対的な減少と判断した。

結語: 予防的抗生剤投与群において, 術後感染率はLMOX群で低く, 次にCFX群, CMZ群の順であった。三者間に有意差は認めない。機械的腸洗浄群, WGI群間に術後感染率において有意差は認められなかったが, WGI群では腸内細菌数の減少, 腸内容量の絶対的な減少を認め, 術前腸管処置方法として有効手段であると思われる。

102 成人における S 6472 および CCL 投与時の糞便内細菌叢への影響

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

久留米大学医学部小児科

目的: S 6472 と対照薬として CCL を成人に投与し, 糞便内細菌叢への影響を検討した。

方法: 20歳から27歳の健康男性19例中4例にS 6472 (187.5 mg) カプセルを朝食, 夕食後各々2カプセル, 5例はその倍量, 5例にCCL (250 mg) カプセルを毎食後3回, 5例はその倍量を同様に5日間経口投与し, 糞便内細菌叢の変化, 糞便中濃度, 分離株に対するCLLの薬剤感受性および副作用について検討した。

結果ならびに考察: S 6472 (375 mg×2) 投与例の糞便内細菌叢では, *Enterobacteriaceae* は影響なく, その他のグラム陰性桿菌, グラム陽性菌に対しても影響はみられなかった。*Bacteroides* sp. と総嫌気性菌数にも本剤の影響はなかった。S 6472 (750 mg×2) 投与例は, *Klebsiella* sp. が投与終了3日後に, 投与開始日より100倍高い菌数を示し, *Candida* sp. は投与開始3日後から投与終了5日後まで検出例が一時多くなる傾向にあった。CCL (250 mg×3) 投与例は *Enterobacteriaceae* 全体で平均菌数は投与終了後1例で *E. coli* が 10^{10} cells/g 台を呈したことが原因して, 他の検査日に比べ2~3段階高かったが, それ以外はほぼ同様であった。CCL (500 mg×3) 投与例もほぼ同様であった。糞便中濃度はS 6472 (375 mg×2) 投与群で1例が投与開始3日後に $0.95 \mu\text{g/g}$ を呈した以外はいずれも検出限界以下であった。分離株のCCLに対するMICは, これまでの報告と著しい違いはなかった。副作用はCCL (500 mg×3) 投与群の3例でおきた下痢が本剤の影響が疑われた。

103 注射用抗生物質による発熱に関する臨床的研究 (2)

大沼 菊夫・大泉耕太郎・佐々木昌子
渡 辺 彰・青沼 清一・小野 玲子
本田 芳宏・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

目的: 先に PIPC と第3世代 cephem 系薬剤の一部に薬熱が多くみられること, またその際LDHの一過性上昇と好中球・血小板の一過性の軽度減少を伴うことが多いことを報告した。今回の研究はLDH上昇の由来について検討するとともに, 各種免疫学的検査を行ない, 薬熱診断のたすけとなる検査項目を見出そうとした。

方法: ① LDH 上昇を伴う β -lactam 系薬剤による薬熱例において, 薬剤中止直後のLDHの各 isozyme の絶対値と, その後にLDH値が改善した時の各 isozyme 値との差を求め, どの isozyme で差が最大になるかを検討した。

② 薬熱例において, 薬剤中止から約1週間後に当該抗生剤の通常の皮内テストを施行し, 15分後, 4・10・24時間後に判定した。また当該抗生剤による白血球遊走阻止試験 (agarose 平板を用いる直接法, 患者血清添加) を行なった。さらに, 中止から1・2週間後の血清について, 間接赤血球凝集反応による当該抗生剤に対する抗体価の測定を製造会社各社に依頼した。

結果・考察: LDH isozyme 値の経時的差は, 検討10

剤中6例でLDH₂において、3例でLDH₃において最大であった。例外的にLDH₅において最大であった1例ではtransaminase値の一過性上昇を伴っていた。これまでの結果より、葉熱例におけるLDH上昇は、血小球・好中球の一過性減少ときわめて関係が深いと思われる。同時にLDH isozyme分析も葉熱診断上の価値があると考えられる。葉熱発症後の皮内テストでは15例中1例に弱いArthus反応がみられたのみで、他は陰性だった。間接赤血球凝集反応による抗薬物抗体の検出率も1/4と低率だったが、白血球遊走阻止試験では11例中1例が陽性だった。

104 耳用 Fosfomycin の聴覚へ及ぼす安全性に関する研究

佐藤 喜一・宮崎 巨
金沢医科大学耳鼻咽喉科

目的：最近FOMを中耳炎患者の局所治療薬として用いる試みがなされている。その前臨床検索の一環として、FOMを中耳腔へ点耳あるいは耳浴を行なった際の聴覚すなわち内耳感覚細胞に及ぼす影響があるかどうかを明らかにするために動物実験を行なった。

材料及び方法：32匹のモルモットを用いた。左鼓膜人工的な穿孔創を作製して、ここに1%、3%、5%のDMをそれぞれ9匹に点耳した。残りの5匹には溶解のみを点耳した。右耳には穿孔後0.5%CP液を5匹、2%KM液を5匹へ投与し、9匹は穿孔後そのまま置いた。また13匹は無処置のまま放置した。それぞれの動物の聴力はABR（聴性脳幹反応）測定で評価された。その後生体還流固定を施し、通法に準じてセロイン連続切片を作製した。そして、光学顕微鏡的に内耳、特にコルチ器有毛細胞の変性について検索した。

成績：1) ABR測定では閾値の上昇を認めた動物は皆であった。

2) FOMを6日間投与し、その後12日間飼育した。すべてのモルモットの内耳感覚細胞にも変性や消失など病的所見は全く認められなかった。また対照薬として、KMを投与した動物の耳にも病的所見を認めることはできなかった。

3) 中耳腔粘膜に軽度の炎症所見が残存していた。とくに鼓膜穿孔後そのまま放置した例では化膿性炎症がみられた。このことは、自然感染を起こした中耳の炎症にDMが有効に作用した証明にもなった。

結語：今回の実験では、FOMを耳用液として6日間連続投与した場合、内耳への影響は全く認められなかつ

た。このことから本剤を臨床へ使用しても難聴が起こりにくいのではないかと推察された。

105 各種腫瘍マーカーを指標とした、進行、再発子宮頸癌の手術的化学療法—CDDP 内腸骨動脈内注入法について—

小幡 功・小池清彦・横山志郎
今川信行・林 茂興・大和竜夫
峰屋祥一

東京慈恵会医科大学産婦人科、佼成病院産婦人科

目的：早期診断法の確立に伴い、子宮頸癌初期例の予後は著しく改善されたが、根治手術不可能な進行期症例や再発例の治療成績は今日でもなお不良である。そこで今回我々は、子宮頸癌進行期症例や再発例についてこれまで各種の薬剤を使用して試みられている内腸骨動脈内注入法を制癌剤としてシスプラチン（以下CDDP）を選択してその抗腫瘍効果を病理組織学的変化や各種腫瘍マーカーの経時的変化から検討したので報告する。

対象および方法：子宮頸癌Ⅲa期1例、Ⅲb期1例、再発例1例を対象に、動注法の方法としては開腹後進行期症例については、リンパ節廓清を可能な限り行なったのち内腸骨動脈を露出して直接カニューレションを実施した。CDDPは手術当日より1回30~100mg one shot投与で行ない合計350~600mgを投与した。投与終了までの間隔は、全身の検査所見より4週~8週とそれぞれ異なっていた。病理組織学判定は、大星・下里らによる病理組織学的判定基準に従って行ない、抗腫瘍効果については小山・斉藤らの判定基準に従って行なった。腫瘍マーカーについてはSCC・CA19-9・CEA・IAP値を測定して検討した。

結果：抗腫瘍効果は治療開始1週間目より認められ、CDDP300mg投与後著明であった。特に、Ⅲa、Ⅲb期症例では100mg投与1週間目から子宮腔部および陰壁の腫瘍組織は高度の壊死となり、300mg投与後には肉眼的には正常と思われる子宮腔部所見を得た。各種腫瘍マーカー（CEA・SCC）は抗腫瘍効果と一致した動向を示していた。副作用は骨髄機能抑制や、腎機能障害であったが、その出現は緩徐で、静注法に比べ軽度であった。動注に伴う副作用としては、外陰部潰瘍や、薬剤注入部から下肢への疼痛が主として認められた。

考案：本法は子宮頸癌進行症例、再発症例に対する治療法として有効と考えられた。

106 進行膀胱癌に対する Angiotensin II 併用による動注化学療法 of 経験

赤木 隆文・松村 陽右・尾崎雄治郎
津島 知靖・小浜 常昭・那須 保友
大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科

緒言：Angiotensin II は正常組織の血管を収縮させ、腫瘍部の血流を増加させる作用をもち、癌化学療法 of 効果増強手段として注目されている。今回、我々は進行膀胱癌患者 8 例に対し、angiotensin II 併用による動注化学療法を施行し有効であったので報告する。

対象と方法：血管カテーテルを左・右内腸骨動脈に挿入し、制癌剤を angiotensin II と同時に注入した。注入時間は原則として一側 10 分間、両側で 20 分間とし、angiotensin II の注入量は $2 \mu\text{g}/\text{分}$ とした。使用制癌剤としては CDDP $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ と ADM (または THP) $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ を併用した。以上の注入を 2 コース施行する

ことを原則とした。対象症例は進行膀胱癌患者 8 例、男 5 例、女 3 例。年齢は 55~75 歳 (平均 65 歳)。効果判定は、投与後 3~4 週目に膀胱鏡、超音波、CT scan、双手診、DIP 像などを併用して判定し、病理組織所見を参考にした。

結果：小山・斎藤班の判定基準では CR 4 例、PR 3 例、NC 1 例で、奏効率 87.5% の極めて良好な結果を得た。観察期間は 1~5 か月間で CR 例では現在までのところ再発、転移の徴候は認めていない。副作用としては、angiotensin II による血圧上昇が注入時に認められたが、なんら重篤な合併症は認められなかった。また制癌剤による嘔気・嘔吐、食思不振、骨髄抑制などが認められたが、全身投与での CDDP を含む combination chemotherapy と比較して副作用は軽度との印象を受けた。

結論：以上より、進行膀胱癌に対する angiotensin II 併用による動注化学療法は非常に有効であると考えられた。