

第 34 回 日本感染症学会東日本地方会総会

第 32 回 日本化学療法学会東日本支部総会

会期：昭和 60 年 11 月 7～8 日

会場：日本都市センター

会長：日本感染症学会 松田静治（江東病院 副院長）

日本化学療法学会 紺野昌俊（帝京大学医学部教授）

一般演題

022 抗生物質の唾液中移行に関する検討

椎木 一雄

磐城共立病院歯科口腔外科

鷹野明剛・宮島 浩・中島義真

奥村裕美・足立 深

東北歯科大学口腔外科学第二講座

日常臨床において抗生物質療法を行なうにあたり、ベツトサイドで迅速かつ容易に薬剤の体内濃度を知ることができれば、投与方法、投与量の増減および投与間隔の決定に有力な指針が得られる。特に消化管からの吸収に個体差の大きい経口剤においては、その必要性が高い。しかし組織内濃度はもちろんのこと、血中濃度の測定にしても経時的に頻回の採血を行なうことは患者に苦痛を強いることになり困難が伴う。そこで生体内における抗菌剤濃度モニターとして、血液採取によらず採取の容易な唾液中の濃度を測定することによって血中濃度を推測することが可能であるか、両者の相関性について検討した。

測定方法：健康成人に ABPC, BAPC, AMPC, CEX, CFT, JM ならびに CLDM を空腹時に経口投与し、経時的に血液および唾液を採取し試料とした。濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とするペーパードиск法で行なった。

結果：(1) ABPC, BAPC, AMPC および CEX においては、唾液中濃度は血中の 1～3% と低く、測定限界以下の測定不能な例が多いこともあり、相関性は得られず、唾液中濃度から血中濃度を推測することは不可能であった。

(2) CFT では唾液中濃度が血中の 6～15% と比較的高く、統計学的にも両者は相関が得られ、本剤は唾液中濃度より血中濃度の推測が可能な薬剤であった。

(3) JM では唾液中濃度は血中の 40～80% と高く、統計学的にも 5% の有意水準ながら両者の相関性が

得られた。

(4) CLDM では唾液中濃度は血中の 10～20% と比較的高く、統計学的には両者に強い相関が得られ、本剤も唾液中濃度より血中濃度の推測が可能な薬剤であった。

023 セフォペラゾンの乳房組織および術後創部浸出液中への移行についての検討

佐藤敬文・平出星夫・玉熊正悦

防衛医科大学校第一外科

目的：外科領域では術後感染に対して抗生剤の予防的投与が行なわれるが、その際問題となるものの一つに薬剤の組織への移行性がある。我々は Cefoperazone (CPZ) の乳房組織および乳癌術後創部浸出液中への移行濃度を測定し乳癌手術後の感染予防に対する CPZ の有用性を検討したので報告する。

対象および方法：当科で手術を実施した乳癌 33 例（定乳切 23 例、非定乳切 10 例、平均年齢 51.7 歳）を対象とした。術前に CPZ 2g を静脈内投与した 22 例は乳腺、皮膚、脂肪組織への移行濃度測定のため、投与 30 分、1、3 時間後に組織を採取し、同時に血中濃度も測定した。手術終了時に投与した 11 例は創部浸出液中への移行濃度測定のため、浸出液を 1 時間から 6 時間後まで経時に採取し同時に血中濃度も測定した。濃度測定は薄層ペーパーディスク法に従った。

結果：投与 30 分、1、3 時間後の各組織内 CPZ 濃度（平均値）は乳腺 20.6, 31.0, 16.4 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚 17.4, 59.9, 27.1 $\mu\text{g/ml}$ 、脂肪 9.6, 12.6, 6.8 $\mu\text{g/ml}$ 、血中 94.2, 133.6, 77.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、すべて投与後 1 時間後にピークを示し、薬剤濃度は血中、皮膚、乳腺、脂肪の順に高値を示した。創部浸出液内濃度の投与 1 時間から 6 時間後までの平均値は、それぞれ 69.5, 58.3, 67.8, 20.5, 34.5, 43.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、これらと血中濃度との関係を対比すると、投与後 1 時間で血中濃度は 142.1 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し、以後漸減するが、投与後 3 時間を経過すると浸出液内濃度の方が血中濃度より高値

を示した。

結論：CPZ の乳房組織および創部浸出液中への移行は良好であり、感染予防に有用性が充分認められた。

024 乳癌術後創内浸出液中への L-105 の移行

花谷勇治・寺本英樹・横山 勲
新井健之・中津喬義・斎藤敏明
川崎市立川崎病院外科

目的：乳癌術後創内浸出液中への L-105 の移行を経日および経時的に測定し、投与量、投与方法による成績を比較検討した。

対象と方法：乳癌にて根治的乳房切断術を行なった18例を対象とした。年齢は 32~79 歳、平均 51.3 歳、体重は 40.5~71.5 kg、平均 54.2 kg であり、肝腎機能異常は認めなかった。手術終了時に腋窩および胸骨傍に挿入留置したドレーンを持続吸引し、貯留する浸出液を経時的、経日的に分別採取した。L-105 は 1g one shot 静注 (1g IV)、2g one shot 静注 (2g IV) および 2g 60 分間点滴静注 (2g DIV) で 1 日 2 回投与した。L-105 濃度は *E. coli* NIHJ を検定菌とする円筒平板法にて測定した。

成績：浸出液量および浸出液中ヘモグロビン濃度は、術後 1 日目より急激に減少したが、浸出液中 L-105 濃度は術後 5 日間で大きな変動を認めず、5 日間の平均は 1g IV 群 4.91、2g IV 群 9.68、2g DIV 群 8.53 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。経時的検討では、L-105 の浸出液中ピーク濃度および濃度曲線下面積は 1g IV 群 16.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、57.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 、2g IV 群 51.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、165.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 、2g DIV 群 27.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、121.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であり、2g IV 群は 1g IV 群の 2 倍および 2g DIV 群に比べて有意に高値を示した。時間-濃度曲線は緩やかな変動を示し、1g IV 群では 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を 3.3 時間、3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を 5.5 時間、2g IV 群および 2g DIV 群では 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を 4.8、4.3 時間、6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を 6.4、7.0 時間にわたり維持した。投与後 10 時間までの浸出液中への回収率は、1g IV 群 0.026%、2g IV 群 0.030%、2g DIV 群 0.022% であった。

考案：L-105 の術後創内浸出液中への移行は良好であり、術後手術野におこる感染症を予防するために有用であると考えられた。投与量、投与方法に関しては、投与量による成績の差が大きく、one shot 静注が点滴静注よりもすぐれていると考えられた。

025 産婦人科領域における Azthreonom (AZT) の子宮組織への移行性に関する検討

大和竜夫・林 福勝・横山志郎
小池清彦・小幡 功・蜂屋祥一
東京慈恵会医科大学産婦人科、佼成病院産婦人科

目的：Azthreonom (AZT) の婦人科領域感染症に対する有用性を評価するため AZT の婦人性器各組織への経時的移行性について検討を行なったので報告する。

方法：単純子宮全摘術を施行した 33 症例に術前に AZT 1g を one shot で静脈内投与し、子宮腔部、子宮頸部、子宮体部筋層、子宮内膜、卵管、卵巣の組織内濃度と肘静脈血、子宮動脈血の血清中濃度を測定した。濃度測定は *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とするカップによる寒天平板拡散法を用いた。また薬動学的解析は組織内濃度については one compartment model により、血清中濃度については two compartment model により行なった。

成績：子宮各組織の T_{max} は 0.10~0.44 hr、 C_{max} は 27.0~48.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、AUC は 29.4~84.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{g}$ 、子宮付属器各組織の T_{max} は 0.10~0.29 hr、 C_{max} は 29.3~47.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、AUC は 52.6~56.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{g}$ を示し各組織への移行性は良好であることが認められた。しかし、 $T_{1/2}$ は子宮各組織の 0.32~1.04 hr、子宮付属器各組織の 0.63~0.92 hr と多少異なっていた。また、AZT の臨床分離菌株に対する効果を MIC_{90} を求めて検討した結果、*E. coli* では 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*K. pneumoniae* では 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、その他の Gram 陰性菌では 0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低値を示していた。したがって Gram 陰性菌については AZT 1g one shot 投与後の婦人性器各組織内濃度から、本剤投与後 4 時間においても十分な抗菌活性を有すると考えられた。

考案：AZT の婦人性器各組織への移行性は良好であり、婦人科領域感染症から得た Gram 陰性菌 34 株について MIC_{90} を求めた結果 Gram 陰性菌の発育を充分阻止する濃度の移行が認められた。以上の結果から本剤は婦人科領域感染症に対して十分な臨床効果を有することが示唆された。

026 Ceftazidime の母子間移行とその臨床的意義

千石一雄・石川睦男・清水哲也

旭川医科大学産婦人科

目的：周産期領域感染症における起因菌は、グラム陰性桿菌，グラム陽性球菌，さらには嫌気性菌との混合感染など多岐にわたり，またその薬物療法に際しては，薬剤の細菌学的有効性のみならず，母子に対する安全性，および羊水，胎児への移行性の問題が重要な位置を占める。そこで今回，演者らは β -lactamase に対し極めて安定であり，広範囲な抗菌スペクトラムを有する cephalosporin 系抗生物質 Ceftazidime (CAZ) の羊水，臍帯血への移行性に関し基礎的検討を行なうとともに，周産期感染症に対する臨床の有効性および安全性の検討を行なった。

方法：当院で分娩した患者 15 名を対象として，分娩前 15 分～2 時間前に CAZ 1g もしくは 2g を one shot 静注し，分娩時に母体血，臍帯血および羊水を採取し本剤の移行濃度を測定した。さらに，周産期感染症患者 3 例に対し本剤の臨床的効果および副作用の有無に関し検討した。血清ならびに羊水中の濃度測定は，*Proteus mirabilis* ATCC21100 を検定菌とする薄層ディスク法による Bioassay 法で測定した。

結果：1) CAZ 1g，2g 静注時の母体血中濃度は投与後 30 分で各々 82.2 $\mu\text{g/ml}$ ，89.4 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し，以後漸減した。2) 臍帯血への移行は各々 14.1～20.8 $\mu\text{g/ml}$ ，14.8～26.7 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。3) 羊水中濃度は 1g 静注に比し 2g 静注例が高値を示し，最高濃度は 8.44 $\mu\text{g/ml}$ に達した。4) 臨床効果は，3 症例中 2 例が有効であり，さらに本剤投与に起因すると考えられる副作用は母子共に認められなかった。

考察：以上の成績より本剤は胎盤通過性，羊水への移行性に優れ，また胎児，新生児に対しても極めて安全であり，子宮内胎児感染予防，治療を含め周産期領域感染症において有用な薬剤であることが明らかとなった。

027 L-105 の外科的感染症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

清水矩基雄・上田 直紀

北央病院

新しく合成された，抗 β -lactamase 性とブドウ球菌を含むグラム陽性球菌にも有効性を有し，グラム陰性桿菌群には第 3 世代に匹敵する抗菌力を有する cephalosporin 系抗生剤 L-105 の静注剤を使用して，外科的感染症に対する治療を試みた。症例は急性虫垂炎による限局性および汎発性腹膜炎 11 例，皮膚および軟部組織感染症 2 例，胆道系感染症 2 例，計 15 例で，年齢 13～68 歳，男 7 例，女 8 例であった。L-105 の投与は 6 例において 2g，1 日 1 回の点滴静注により，他は 1g，1 日 2 回の静注または点滴静注により，1 例は 12 日間，他は 4～8 日間の投与を行なった。臨床効果は著効 4 例，有効 10 例，無効 1 例を示した。起炎菌として 13 例より 18 株を得たが，*E. coli* 12 株，*K. pneumoniae* 3 株，*B. fragilis* 2 株および *E. faecalis* 1 株であった。無効例より分離された *E. coli* は耐性菌の *B. fragilis* に菌交代を示し，また 6 例は投与後の菌検索ができなかったが，他は全例が除菌された。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

症例のうち 9 例で，手術時採取試料により L-105 各種体液，組織内濃度を *E. coli* NIHJ を検定菌とする Bioassay 法にて測定した。総胆管胆汁内濃度は 1g 静注後 2 時間で 2,350.0 $\mu\text{g/ml}$ に達し，胆嚢壁も 225～750 $\mu\text{g/g}$ を認め，膿性腹水では 20～80 分で 4.60～21.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し，虫垂壁は 25～60 分で 0.025～11.2 $\mu\text{g/g}$ を認め，痔瘻および膿瘍壁では 20～30 分で 15.5～23.4 $\mu\text{g/g}$ に達していた。

L-105 は胆汁移行が良好である他に，炎症病巣への移行も良好であり，広い抗菌スペクトラムと，低い MIC により，外科領域の感染症に対して使用して，極めて有用な薬剤であるといえる。

028 Clavulanic acid-Ticarcillin (BRL 28500) に関する基礎的・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

Penicillin 系抗生剤 Ticarcillin (TIPC) 1.5 g に β -lactamase 阻害剤 Clavulanic acid (CVA) 0.1 g を加えた合剤 BRL 28500 1.6 g の静注剤を用い、胆石症を伴う胆嚢炎 4 例、急性腹膜炎 9 例、皮膚軟部組織感染症 2 例、計 15 例の治療を試みた。年齢は 13~81 歳、男 5 例、女 10 例であった。起炎菌として 12 例より 18 株を得たが、3 例は複数菌感染であった。分離菌は *E. coli* 11 株、*K. pneumoniae* 3 株、*S. epidermidis*、*E. faecalis*、*B. fragilis* および *P. aeruginosa* 各 1 株である。BRL 28500 は、1.6 g、1 日 2 回の静注または点滴静注にて投与し、投与期間は 4~10 日間であった。臨床効果は著効 5 例、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例を示した。副作用および BRL 28500 によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

一部の症例で、術前 BRL 28500 1.6 g を静注し、術中採取した体液および組織内の TIPC および CVA 濃度を測定した。TIPC は *P. aeruginosa* NCTC 10701 を検定菌とする Agar well 法で、CVA は *K. pneumoniae* ATCC 29665 による薄層 cup 法にて測定した。胆道系疾患では、総胆管胆汁内 TIPC 濃度は静注後 37~99 分で 1.4~11.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し、胆嚢胆汁では 6.6~11.9 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁は 5.5 および 10.8 $\mu\text{g/g}$ を示した。CVA は 109 分後の胆嚢胆汁で 0.4 $\mu\text{g/ml}$ を認めたが、他は測定限界以下であった。30~40 分後の虫垂壁内 TIPC 濃度は 25.7~113.8 $\mu\text{g/g}$ を示し、腹水内 TIPC 濃度は 140.9~669.9 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。CVA 濃度は虫垂壁内で 1.0~4.1 $\mu\text{g/g}$ 、腹水内では 3.6~48.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

これらの濃度は、分離起炎菌の大部分の菌の MIC 濃度を上回っており、BRL 28500 の有用性が裏付けられたといえる。

029 形成外科領域における BRL 28500 の基礎的・臨床的検討

本間賢一・吉田哲憲・大浦武彦
 北海道大学形成外科

本田 耕一・野崎 敏彦
 形成外科メモリアル病院

目的：Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の割合で配合した注射用抗生物質である BRL 28500 について、皮膚組織への移行を検討するとともに、抗菌力、臨床効果について検討を行なった。

対象と方法：植皮術を受けた成人患者 5 例に術中に BRL 28500 1.6 g を one shot で静注し投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間に採血と鼠径部全層皮膚の採取を行なった。また臨床分離の *S. aureus* 106 株について BRL 28500、TIPC、TIPC+CVA 2.0 $\mu\text{g/ml}$ 、PIPC、DMPPC について MIC を測定し比較検討した。臨床効果判定は BRL 28500 を投与した感染症 16 例に対して行なった。

結果：TIPC、CVA の血中濃度は 30 分値にピークを示したのに対し、皮膚内濃度は 1 時間値にピークがみられ、それぞれ 20.60 $\mu\text{g/g}$ 、1.30 $\mu\text{g/g}$ であった。ピーク時の皮膚内濃度は TIPC は血中濃度の 29%、CVA は 39% であった。臨床分離の *S. aureus* 106 株のうち 88.7% は β -lactamase 産生株で、TIPC、PIPC には高度耐性株が存在したが、BRL 28500 は TIPC、PIPC に対して 2 段階強い抗菌活性を示した。BRL 28500 を投与した 16 例の感染症中、著効 2 例 (12.5%)、有効 13 例 (81.3%)、無効 1 例 (6.2%) で有効率は 93.8% であった。

考案：TIPC に CVA を配合した BRL 28500 では TIPC 単独の場合に比べ、約 2 段階抗菌力が増強されているので、TIPC の皮膚内濃度が 12.5 $\mu\text{g/g}$ 以上の値を 2 時間以上持続していることを考慮すると、創感染などの皮膚における耐性ブドウ球菌感染症に対して BRL 28500 は臨床効果を発揮できると考えられる。

031 抗生剤の術中投与と術後肝障害

松下兼昭・岩井重富・高井一光
 佐藤 毅・国松正彦・堀川 明
 古畑 久・西川 亨・加藤高明
 佐藤いづみ・酒井弘子・坂部 孝
 日本大学医学部第三外科学教室

目的：上腹部手術後の術後肝障害の発生率は他の部位

の手術に比べて高いとされており、その発生因子として抗生剤も問題とされることが多い。今回、我々は当教室において数年間にわたり施行している抗生剤の術中予防投与と術後肝障害との関係を検討した。

方法：昭和 56 年 10 月から 3 年間の日大板橋病院第三外科における胃切除例 222 例を対象とした。抗生剤の術中予防投与は全症例に行ない、その投与法は β -lactam 系抗生剤を手術時間 1 時間に対し 1 g の割合で点滴静注し、宿主に特別な理由がない限り術後の予防投与は行わないことを原則とした。術後肝障害の判定基準は術後 1 週間以後の GOT, GPT のいずれか一方または双方が 50 以上のものを術後肝障害例とし、100 以上のものを術後高度肝障害として、抗生剤の投与時期、投与量、種類、投与経路との関係を検討した。

結果、考察：全症例中術後肝障害は 66 例 (29.5%) に、術後高度肝障害は 26 例 (11.6%) に認められた。投与時期別に肝障害の発生率をみると、術中投与のみの症例 128 例 (28.1%)、術後予防投与例 44 例 (20.5%)、術後感染の出現による治療投与例 (40.0%) であり、治療投与例に肝障害が高率に発生していた。また前記 3 群の抗生剤の平均使用量はそれぞれ 1.9 g, 18.9 g および 23.1 g であり、抗生剤の使用量と肝障害との間に相関はみられなかった。抗生剤の種類は PIPC, CMZ, CFX, CTM, CEZ が主に用いられ、CMZ, CPZ, CEZ 投与剤の肝障害の発生率がやや高率であったが、これら 3 薬剤は胃全摘例に多く使用され、薬剤の種類による術後肝障害の差とは断定できなかった。一方、手術々式別の肝障害の発生率は胃全摘 35 例 (65.7%)、噴門側胃切術 16 例 (50.0%) および幽門側胃切除 171 例 (19.9%) であり、胃全摘例、噴切例の肝障害の発生率は極めて高率であった。また投与経路別の肝障害発生率は経静脈投与 183 例 (30.6%)、腹腔内散布 23 例 (21.7%)、両者併用 16 例 (25.0%) であり、肝障害の発生率に大差はみられず、特に門脈血への高濃度の移行による肝障害が懸念された腹腔内投与例での肝障害発生率は低く、高度肝障害は認められなかった。以上より抗生剤の術中予防投与と胃切除術後の肝障害との因果関係は認められず、術後肝障害は手術侵襲や術後感染により強く影響を受けるものと推測された。

032 産婦人科領域における Micronomicin と Cephem 系抗生物質の併用による術後感染予防効果の検討

千村 哲朗・森崎 伸之
山形大学医学部産婦人科

目的：産婦人科領域の術後感染予防に対する抗生物質の選択・投与方法には、現在まだ基準はなく施設によりまちまちである。今回、われわれは、Micronomicin (MCR) と cephem 系抗生物質の併用効果を臨床的に検討することを目的とした。

方法：東北産婦人科 MCR 研究会 (11 施設) において、約 1 年間に施行した手術症例 (腹式子宮全摘術 N=61, 腹式帝王切開術 N=43) を対象とした。薬剤および投与方法は、MCR 120 mg \times 2/day とし、cephem 系薬剤の選択は各施設での自由選択とした。

術後の熱型の判定は、Fever index (FI) によった。また、臨床検査値 (白血球数、血沈、CRP) の推移を検討した。

術前後の下部生殖器の細菌学的変動も検討した。

結果および考察：腹式子宮全摘群での各投与薬剤群別の FI 比較では、MCR 単独投与群では併用投与群に比べ高値を示し、CMX+MCR, CTX+MCR では有意な低値を示した。腹式帝王切開群での FI は、各群間で有意差を認めなかった。臨床検査値の推移では、両手術群ともに白血球数では術後 1 日目、血沈・CRP 値は術後 3 日目に peak を示した。各薬剤投与群間での有意差は認められない。術前・術後 7 日目の下部生殖器の細菌変動は、全摘群で好気性グラム陰性菌の減少と、グラム陽性菌の増加を認めた。帝切群では減少を認めた。

今回の検討症例での自他覚的副作用および術後感染症の発生は認められなかった。

以上の結果より、産婦人科領域の術後感染予防に対する MCR+cephem 系薬剤の併用投与方法は、臨床的に有用性を有するといえよう。

033 急性腎盂腎炎における各種検査所見の変動に関する検討

田仲紀明・岡山 悟・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

急性腎盂腎炎において尿中 N-Acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)、尿中 β_2 -Microglobulin (β_2 -MG)、赤沈、CRP、末梢白血球数などが上昇するが、治療後のこれらの変動の経過が臨床重要な指標となることを既に報告した。今回は尿路の複雑性の程度 (基礎疾患によ

る尿流停滞の強さ)によるこれらの臨床検査所見の推移の違いにつき検討した。

対象・方法：急性腎盂腎炎 50 例を A 群 (単純性 29 例), B 群 (VUR を有する 9 例), C 群 (前立腺肥大症, 尿管狭窄, 腎内の小結石を有する症例など尿流の閉塞を有する 12 例) に分類し, 各群において上記の検査所見につき検討した。なお, NAG, β_2 -MG の測定は随時尿を用い, 尿中 Creatinine (Cr) 比で, データを検討した。治療は解熱まで注射剤で, その後は経口剤にて化学療法を行なった。

結果：1) 尿中白血球は C 群 (平均 10.2 日) で A 群 (6.8 日), B 群 (7.1 日) よりも消失するまでの時間が長かった。

2) β_2 -MG/Cr は, 治療前では C 群 (平均 3.4 μ g/mg) で A 群 (2.0), B 群 (1.3) よりも高値を示した。正常化に要した日数も C 群 (10.5 日) で A 群 (6.9 日), B 群 (5.7 日) よりも長かった。NAG/Cr は, 治療前では C 群 (平均 33.0 U/g creatinine) で A 群 (20.1), B 群 (15.2) よりも高値を示した。正常化に要した日数は, A 群 (7.9 日), B 群 (6.7 日), C 群 (7.7 日) でありほぼ同時期であった。

3) 赤沈, CRP, 末梢白血球数は治療前において C 群で A, B 群よりも高値を示した。治療開始後も C 群で正常化に要した日数が他の 2 群に比べ長かった。

結論：急性腎盂腎炎において尿流の閉塞が存在すると各種臨床検査値の反応レベルが高くなる傾向を認めた。また, 治療開始後の尿中白血球の消失が遅れるとともに, 各種臨床検査値の正常化に要する日数も延長する傾向を認めた。

034 体外衝撃波腎結石破砕機による治療における術後尿路感染症についての検討

富永登志・東原英二・岸 洋一
梅田 隆・岩動孝一郎・新島端夫
東京大学医学部泌尿器科

目的：体外衝撃波腎結石破砕機 (Extra corporeal shock wave lithotripter, ESWL) は 1972 年西独で開発された。1984 年 12 月より当科において治験を開始した。30 名の治験を終了し, この装置による治療において, 術後尿路感染症とその予防の必要性の有無について検討した。

方法：第 1 世代セファロスポリン投与群と抗生物質を全く投与しない無投与群に, 無作為に分けた。ESWL は 600~2,000 回投与した。施行前と施行後 1 日目, 3 日目, 1 週間目, 2 週間目に膿尿, 尿培養, 血沈, 白血

球数, 発熱の有無を調べた。

結果：尿路感染症の有無は膿尿と尿培養を指標とした。 10^5 /ml 以上の細菌尿は, 施行後 1 例に認められただけであり, 10^3 /ml 以上の細菌尿は, 抗生物質投与群, 無投与群とも施行前 1 例, 施行後 3 例に認められた。1 視野 5 個以上の膿尿についても t 検定で有意差は認められなかった。全身の感染症状では, 血沈, 白血球数, 発熱を指標にした。血沈, 発熱に関しては, 統計上有意差は認めなかった。白血球数は施行後 1 週間目, 無投与群の白血球数が有意に上昇していた。

考案：以上より, ESWL による治療に関しては, 原則的には抗生物質の投与は必要ないと考えられた。しかし, 今回の検討では, 症例数が限られ, 治療剤に感染を合併していると思われる鑄型結石が少数であり, 治療前に著明な膿尿や有意の細菌尿のある症例はなかったので, これらの症例に関しては, さらに検討を加える必要があると思われた。

035 経尿道的前立腺切除症例の感染の検討

藤田 公生・佐山 孝
川村 実・村山 猛男
国立病院医療センター泌尿器科

目的：経尿道的前立腺切除症例の感染をコントロールするためのプロトコールを作製し, この方式で管理の行なわれた 46 例について, 術前術後の感染がどの程度起きているかを検討した。

方法：切除は持続灌流とし, 術後も原則として閉鎖灌流とした。抗菌剤はセフトラックスとし, 手術開始時に, 1g をゆっくり静注した。手術当日は術後にさらに 1g 投与し, 翌日は 2 回, その後 2 日間は 1 回, 1g を点滴静注した。発熱, 副睾丸炎などの感染症状をチェックした。術前と術後 4 日目に尿中細菌数などを検討した。細菌数 10^4 /ml 以上を尿路感染とした。

結果：副睾丸炎などの顕症感染はみられなかった。術前尿路感染は 13/46 例 (28.3%) にみられたが, そのうち 8 例は術後消失した。術前尿路感染のない 33 例についての検討では 1 例に術後感染がみられた (3.0%) が, これは術前に 10^3 /ml 検出されていた *E. faecalis* が 10^4 /ml に増加していたものであった。

036 MK-0787 (Imipenem)/MK-0791 (Cilastatin) の泌尿器科領域における長期投与対象の選択と治療成績の検討

鈴木 恵三・高梨 勝男

平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・藤田民夫・小川 忠

平林 聡・玉井秀亀・柳岡正範

石黒 幸一

名古屋保健衛生大学泌尿器科

浅野 晴好・米津 昌弘

愛知県済生会病院泌尿器科

置塩 則彦・花井 俊典

静岡赤十字病院泌尿器科

森口 隆一・山越 剛

練馬総合病院泌尿器科

長久保一朗・青木 誠一

立川共済病院泌尿器科

平 野 功

日野市立総合病院泌尿器科

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター

目的：新規のカルバペネム系注射用抗生物質 MK-0787 (Imipenem)/MK-0791 (Cilastatin) を、泌尿器科領域において難治性の慢性複雑性 UTI を対象として、長期投与（原則として 10 日以上）における有効性と安全性を評価することを目的として臨床検討を実施した。

方法：対象はいずれも成人で、男性 28 例、女性 7 例で、合計 35 例である。投与方法は 0.5 g×2/日で点滴静注し、その効果判定は初期段階（4～7 日）と終了時（10 日～終了時）に検討した。

成績と考察：UTI 薬効評価基準で判定した症例では、5 日目 13 例中 8 例（61.5%）、終了時 13 例中 10 例（76.9%）の有効率となり、長期投与の効果上昇がみられた。細菌学的効果では、5 日目 35 株中 30 株（86.2%）、終了時 35 株全て（100%）が除菌された。3 例の複数菌感染の起炎菌は CPZ, CZX に耐性を示したが、本剤投与によりすべてが除菌され有効であった。有用性の評価をみると、初期と終了時では終了時の評点が高くなっていた。その主な原因は除菌効果と膿尿の改善にあると思われた。反面、菌交代としては真菌類が多く認め

られたこと、中止後の再発等が今後の課題である。

安全性については、臨床検査値で血小板減少 1 件、好酸球増加 1 件、GPC 上昇 3 件、GOT 上昇 2 件を認めたが、いずれも軽度で可逆性であった。自覚的副作用では 1 件嘔吐があり、この例のみ投与を中止した。本剤は GNB, GPC のほとんどの菌種に強い抗菌活性をもつ優れた抗菌剤であるが、それだけに投与対象の選択は充分配慮する必要がある。今回の我々の対象では、長期投与の適応としてかなっており、治療の意義が充分認められた。

039 尿道分泌物中への抗生剤の移行

斎藤 功・国沢 義隆

東京共済病院泌尿器科

抗生物質の血中、尿中、EPS 移行についてはよく研究されているが、尿道炎における尿道分泌物中への移行については報告をみない。

今回我々は Cefixim (CFIX), AMPC, ABPC 投与後の尿道分泌物中への移行を測定し、血中、尿中濃度と比較した。

対象と方法：淋菌性尿道炎 8 例を対象に、CFIX 200 mg, AMPC 1～2 g, ABPC 2 g をそれぞれ内服、1～2 時間後尿道分泌物を採取、同時に血中、尿中移行について測定した。

測定方法は Bioassay で行ない、試験菌として CFIX では *E. coli* ATCC 39188, AMPC, ABPC では *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた。

結果：CFIX 200 mg 内服 2 例は分泌物濃度 0.23 μg/ml, 0.16 μg/ml で血清比は 13.3% と 10.2% であった。

AMPC 1 g 内服、1 時間後の 3 例については尿道分泌物濃度は 0.36～1.43 μg/ml で血清比は 5.41%～20.2% であり、1 g 内服 2 時間後の 2 例については、尿道分泌物濃度 0.17 と 1.64 μg/ml で血清比は 1.8% と 24.5% であり、ABPC 2 g 内服、2 時間後、尿道分泌物濃度は 0.31 μg/ml, 血清比は 7.21% であった。

結語：淋菌は適正薬剤治療で速やかに消失するのが特徴であり、今回の検討で CFIX の尿道分泌物中への移行は、淋菌の MIC に対し充分効果の得られる高濃度（6～10 倍）でありその移行は良好であった。一方 AMPC, ABPC については、nm. PPNG 株のほぼ 80% をカバーするが、PPNG 株を含めたすべての菌株ではわずか 60% をカバーする濃度であった。

淋菌感染症が適正薬剤で治療後、短期間に劇的に改善する要因として高濃度の薬剤を含む尿が排尿という尿道洗浄を繰り返すと同時に、淋菌の発育を阻止するに十分な薬剤濃度が尿道分泌物中に移行していることも重要な

要因であることが推察できた。

040 Latamoxef の前立腺および膀胱粘膜内移行に関する検討

中田 康信・水永光博・森川 満
 小山内裕昭・稲田文衛・八竹 直
 旭川医科大学泌尿器科学教室

近年、各種化学療法剤の前立腺組織内移行に関する報告は数多くみられるが、膀胱粘膜組織内移行についての報告は少ない。今回われわれは Latamoxef (LMOX) の前立腺および膀胱感染症に対する有効性を調べるため、LMOX 投与後の血清、前立腺および膀胱粘膜組織内濃度について検討した。

方法：対象は前立腺肥大症の TUR-P 12 例、前立腺被膜下摘除術 5 例、膀胱腫瘍の膀胱全摘除術 3 例の計 20 例で、LMOX 1g 投与群、2g 投与群それぞれ 10 例ずつとした。1g または 2g の LMOX を one shot 静注し、1 時間後の血清、前立腺および膀胱粘膜組織を採取した。膀胱粘膜は TUR-P 時は cold punch で行ない、その他は直視下に切除した。LMOX の濃度測定は *E. coli* 7437 株を検定菌とする Agar well 法により測定した。

結果：1g 投与群の血清、前立腺および膀胱粘膜組織内濃度は各々平均 53.5 $\mu\text{g/ml}$ 、19.8 $\mu\text{g/g}$ 、33.4 $\mu\text{g/g}$ であり、2g 投与群では各々平均 109.5 $\mu\text{g/ml}$ 、46.5 $\mu\text{g/g}$ 、66.3 $\mu\text{g/g}$ といずれも良好な dose response が認められた。対血清比をみると前立腺では 1g で 37.8%、2g では 43.8% と比較的高く、膀胱粘膜では 1g 64.0%、2g 63.0% と非常に高い移行率を示した。組織採取方法の違いについてみると、内視鏡手術と開放性手術には有意の差はなかった。前立腺および膀胱粘膜組織内濃度を比較すると、膀胱粘膜組織内濃度の方が有意に高かった。

考察：今回の結果と臨床分離株に対する LMOX の MIC 80 値を比較してみると、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus*、*Enterobacter* などのグラム陰性菌や *S. aureus*、*S. pneumoniae* などのグラム陽性菌、また *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌をも十分に阻止でき、感染に対して十分な効果が期待できるものと考えられた。

041 L-105 の前立腺組織内移行に関する検討

太田信隆・北川元昭・神林知幸
 牛山知己・畑 昌宏・鈴木和雄
 田島 惇・阿曾佳郎
 浜松医科大学泌尿器科学教室

目的：新しい半合成セファロsporin 製剤である L-105 の前立腺組織への移行を調べるため、TUR-P 術前の前立腺肥大症患者に L-105 を投与し、血中および組織内濃度について検討した。

方法：48 歳から 83 歳までの、肝および腎機能に異常を認めない前立腺肥大症患者 22 名を対象とし、術前 L-105 1g を静脈内注射した。0.5~2.5 時間後、経尿道的前立腺切除術により組織を採取し、検体の薬物濃度を求めた。また同時に採血を行ない、血中濃度の測定を行なった。濃度測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とする Bio-assay 法を用いた。また組織移行性と組織所見の検討を行なった。前立腺切除標本写真より、全組織面積に占める腺管面積の比率を求め、薬物の prostate/serum 比との関連を検討した。

結果：血清中および組織内の L-105 濃度を、One-compartment model を用いて検討すると、血清中濃度については、薬物初濃度 $C_p 0 = 59.47$ ($\mu\text{g/ml}$)、半減期 $t_{(1/2)\text{el}} = 46.9$ (min) であり、前立腺組織内濃度については、薬物初濃度 $C_p 0 = 24.30$ ($\mu\text{g/g}$)、半減期 $t_{(1/2)\text{el}} = 66.8$ (min) であった。

また前立腺組織内濃度 (P) の血清中濃度 (S) に対する P/S 比は 0.53 であった。前立腺組織の検討では前立腺内腺管面積比と P/S 比は負の相関を示し、腺管の少ない症例ほど高い P/S 比、すなわち良好な組織移行性が認められた。

結語：以上の結果より、本剤の前立腺組織移行性は良好であり、組織所見では間質の多い症例程、組織移行性は良好であった。

042 ピリドンカルボン酸系抗菌剤の尿中抗菌力に関する研究 (第二報)

熊田徹平・深田智子・清水喜八郎
 東京女子医科大学内科

目的：尿中でのピリドンカルボン酸系薬剤の抗菌力の低下について、薬剤を 2 回作用させた際の増殖曲線について検討した。

方法：薬剤は Ofloxacin, Enoxacin を用い、臨床分離 *E. coli* 株を用いた。薬剤の除去は、0.22 μm フィルター

により3~4回洗浄した。薬剤濃度は2 MIC, 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とし、初期菌量は $10^7/\text{ml}$, $10^6/\text{ml}$, 菌・薬剤接触時間は2~6時間とした。

結果: *E. coli* 株の Ofloxacin の MIC は, pH 7.4 MH Broth で 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, pH 5.5 MHB で 0.4, pH 7.4 尿で 0.8, pH 5.5 尿で 12.5 であった。Ofloxacin の pH 5.5 尿での増殖曲線では, 初期菌数 $10^7/\text{ml}$ の場合, 1回目2時間作用後の菌数は2 MIC と 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の薬剤濃度間での差はなく, 菌数減少率は 10^{-3} 程度であった。2回目の作用後の菌数減少率は 10^{-2} 以下であり, 再増殖傾向がみられた場合により減少した。その菌数は1回目作用後とほぼ同じであった。1回目6時間作用の場合, 菌数減少率は 10^{-4} 程度とやや増加したが, 再増殖は抑制傾向を示し, 2回目作用後の菌減少率は小さかった。初期菌数 $10^6/\text{ml}$ の場合, 菌減少率, 再増殖傾向とも $10^7/\text{ml}$ の場合とほぼ同じであった。pH 7.4 尿での Ofloxacin の場合も, Enoxacin の場合も同様の傾向が示された。

考按: 薬剤を一定時間後に除去した際の増殖曲線の検討で, ビリドンカルボン酸系薬剤では, 菌数減少率は2 MIC 以上の薬剤濃度ではほぼ一定で, 初期菌数と関係なく, 接触時間が影響した。再増殖傾向は薬剤濃度, 接触時間が影響した。2回目作用時の菌数減少率は再増殖傾向がみられない場合には小さかった。

下部尿路感染に本剤を使用する場合, 尿中での抗菌力の低下があるので, とくに菌数の減少をはかることが重要である。

043 Human Tumor Clonogenic Assay による新制癌剤 RA-700 の *in vitro* phase II study

小林 直, 他 11 名

東京慈恵会医科大学第三内科

目的: Human tumor clonogenic assay (HTCA) を用いて, 前臨床試験の段階にある新制癌剤 RA-700 の *in vitro* phase II study を行なった。

方法および対象: HTCA の方法は SALMON らの方法に準じて行なった。RA-700 の濃度は 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とし, 可能な場合は 10, 1, 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 3 濃度につき検討した。接触時間は 14 日間の持続的接触とした。

結果: 制癌剤感受性の評価可能症例は 46 例であり, 腫瘍例では, 乳癌 18, 非小細胞肺癌 8, 大腸癌 5, 胃癌, 腎癌, 睪丸腫瘍, 子宮頸癌, 上顎癌各 2, その他 5 であり, これらにつき RA-700 の抗腫瘍効果を検討した。コロニー形成阻止率 70% 以上を感受性を有すると規定

すると, 全評価可能例 46 例中 10 例 (22%) に感受性が認められた。腫瘍別の感受性率は, 乳癌 22%, 肺癌 25%, 大腸癌 0%, 子宮頸癌 100%, 上顎癌, 腎癌 50% であった。既存の制癌剤による前治療の有無別の RA-700 の感受性率は, 前治療を有しない 32 例では 9%, 前治療を有する 14 例では 50% であり, 既治療で有意に高率であった ($P=0.0072$)。また RA-700 に感受性を示す 18 例において, 既存の制癌剤の抗腫瘍効果との比較を行なうと, 18 例中 14 例は RA-700 のみに感受性を有していた。

考察: 新制癌剤 RA-700 は, 13 種類の悪性腫瘍 46 検体を対象とした HTCA による *in vitro* phase II study において 22% の感受性率を示し, 今後の臨床試験の結果を期待しうる制癌剤と考えられた。

044 Cisplatin および Carboplatin の抗腫瘍活性の検討

佐々木康綱¹⁾・西條長宏¹⁾・江口研二¹⁾

新海 哲¹⁾・富永慶悟¹⁾・二見仁康¹⁾

桜井 雅紀¹⁾・石原潤一²⁾・高橋秀暢²⁾

官澤 文彦²⁾・星 昭夫²⁾

国立がんセンター内科¹⁾, 薬効試験部²⁾

目的: 現在, 癌化学療法の中核となっている Cisplatin の副作用を軽減し, 抗腫瘍活性を高める目的で開発された, Carboplatin の癌化学療法への導入の可能性を検討する目的で, ヒト肺癌培養細胞株に対する Cisplatin および Carboplatin の抗腫瘍活性を比較した。また同時に抗腫瘍活性と密接に相関する, 血漿蛋白との結合性についても *in vitro* で検討した。

方法: ヒト非小細胞癌由来である PC 1, 3, 7, 9, 13 (東京医大早田教授より供与), および小細胞癌由来である NCI-H 69, N 231, N 857 (NCI Dr Minna より国立がんセンター下里部長を経て供与) を用いて colony assay により抗腫瘍活性を検定した。二重軟寒天培地の土層には, 0.1~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の Cisplatin もしくは Carboplatin を含む 10% FCS 加 RPMI 1640 培地中に標的細胞を浮遊させ, agar を最終濃度 0.3% となるように調整した。5% CO₂ 37°C で 10 日~20 日間培養後形成された colony 数を測定し, 薬剤を含まない control plate に対する colony 抑制率を算定した。また接触時間を 1~24 時間と変化させた場合の抑制率も検討した。一方, 薬剤の蛋白結合能については, 健康人血漿内に 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の Cisplatin および Carboplatin を混じ 37°C で持続的に shaking し, 経時的に総プラチナ, 遊離プラチナを原子吸光法にて定量した。一部検体

は NCI-H 69 に対する抗腫瘍活性も測定し、遊離プラチナ濃度との相関関係を検討した。

結果：(1) 検定した 8 種の cell line に対しては、常に Cisplatin は Carboplatin よりも 3~10 倍高い抗腫瘍活性を示したが、その差は cell line により異なった。

(2) Cisplatin に高感受性株では Carboplatin に対しても比較的高い感受性を示した。

(3) 同一濃度では Cisplatin, Carboplatin ともに薬剤接触時間を長くすればするほど colony 抑制率は高くなり、Carboplatin の濃度および時間依存性が示された。

(4) Cisplatin が *in vitro* でも 24 時間後には 90% 以上蛋白と結合するのに対して Carboplatin はおよそ 50% が蛋白非結合型として血漿内に存在した。

(5) 血漿内の蛋白非結合型 Carboplatin は抗腫瘍活性を有することが示された。

045 Recombinant Human Tumor Necrosis Factor (rH-TNF) のヒト癌培養細胞株に対する抗腫瘍効果の検討 —HTCA を用いて—

高橋秀暢¹⁾・佐々木康綱²⁾・二見仁康²⁾
石津谷義昭²⁾・桜井雅紀²⁾・石原潤一¹⁾
官澤文彦¹⁾・星 昭夫¹⁾・西條 長宏²⁾
国立がんセンター研・薬効¹⁾、内科²⁾

目的：ヒト遺伝子組換え型腫瘍壊死因子 (recombinant human tumor necrosis factor; rH-TNF) は、その実験腫瘍に対する抗腫瘍効果から癌治療への大きな期待がもたれ、現在 Phase I study が開始されている。しかし Human tumor clonogenic assay (HTCA) を用いた rH-TNF の抗腫瘍活性の検討は現在まで報告がなく、今回我々はこの臨床効果と相関の高い HTCA を用いて rH-TNF の抗腫瘍活性を検討した。

方法：ヒト胃癌培養細胞株として KATO III, MKN 28, MKN 45, MKN 74 の 4 種、ヒト肺癌培養細胞株として PC-1, 3, 7, 9, 13, 14 (非小細胞癌株；東京医大早田教授より供与)、NCI-H 69, N 231, N 857 (小細胞癌株；米国 NCI より国立がんセンター下里部長を経て供与) の 9 種、計 13 種を用いた。rH-TNF は旭化成工業株式会社および大日本製薬株式会社より供与された。HTCA は SALMON と HAMBURGER の方法を若干 modify して行なった。薬剤を含まない control plate に対する rH-TNF 10~1,000 U/ml を持続接触とした plate の colony 形成抑制率から、rH-TNF の抗腫瘍活性を判定した。

結果：用いた 13 種のヒト癌培養細胞株は、rH-TNF

1,000 U/ml の濃度にて 50% 以上の colony 形成抑制を示さなかった。

考察：rH-TNF に関しては今後 *in vivo* の実験を含む、他の assay 法での抗腫瘍活性および作用機序を明確にしてゆく必要があると考えられる。

046 各種 Interferon (IFN) の培養ヒト癌細胞に対する増殖阻害動態について

三田地泰司・朝村光雄・涌井 昭
東北大学抗酸菌病研究所臨牀治療

目的：IFN による抗腫瘍効果発現の条件を明らかにする目的で、各種 IFN の直接作用による細胞増殖抑制効果および増殖阻害動態について検討した。

方法：培養癌細胞としては、腎癌由来の ACHN, CAKI-1, および A-498 細胞のほか、HeLa S₃, K-562, Raji, Daudi, CCRF-CEM, HL-60 細胞を用い、細胞の指数増殖期に、natural あるいは recombinant IFN- α , - β , および - γ を最終濃度 1~10⁸ U/ml とするように加えた。増殖抑制効果および阻害動態は、細胞を 24 時間ごとに各濃度の IFN を含む新鮮な培養液に交換して培養を続け、増殖曲線、flow cytometry 分析による DNA 量分布曲線、³H-TdR による autoradiogram からの細胞標識率 (LI) などより解析した。

結果および考察：HeLa S₃, ACHN, A-498 は用いたすべての IFN により増殖が抑制されたが、CAKI-1, K-562, Raji, CCRF-CEM はいずれの IFN にも低感受性であった。これに対し、Daudi は IFN- γ に低感受性であったが、他の IFN には感受性を示した。また、HL-60 は IFN- γ には感受性を示したが、他の IFN には低感受性であった。HeLa S₃ の増殖は、各 IFN により濃度および時間依存性に抑制されたが、それぞれの IFN についてみると、IFN- β では 10 および 10² U/ml の濃度で LI は 72 時間目を peak として増加し、DNA 量分布曲線においても、S 期の細胞分率の増加を主体とする著明な変化が認められた。IFN- α では 10⁸ U/ml で、IFN- β 10² U/ml と同程度の効果が得られた。これに対し、IFN- γ では α や β と異なり、10⁸ U/ml でも S 期の細胞分率の増加や LI の増加は明らかではなかったが、増殖抑制効果は強く、IFN 除去後の増殖の回復は遅延した。これらの結果は、IFN- γ が細胞増殖阻害動態および増殖抑制 spectrum において、 α や β とは異なることを示し、IFN- γ と IFN- β あるいは α との併用療法の可能性を示唆するとともに、IFN と制癌剤との併用療法において考慮すべき問題点を提起するものと考えられた。

047 Batroxobin による抗癌剤の効果増強について

矢野 侃・青山昭徳・大塚麻理子
大貫久美子・渋谷昌彦・仁井谷久暢

日本医科大学臨床病理

大越美希子・浜中 敏議
東菱薬品工業青梅研究所

目的: Batroxobin は蛇 *Batrox atrox* より抽出・精製した分子量 36,000 の glycopeptide で、脱フィブリノーゲン作用を有する蛇毒酵素剤であり、血栓症の治療薬として用いられている。これを抗癌剤と併用することで、マウス 3LL 腫瘍に対する効果を生存について検討を行った。

方法: BDF₁ マウス (8週齢, 雄) に Lewis lung tumor cell 5×10^6 個を皮下接種し (Day 0), Day 2 に ACNU 30 mg/kg, あるいは CDDP 6 mg/kg をそれぞれのように Batroxobin とともに投与した。ACNU 群-①コントロール群, ②ACNU 単独群, ③ACNU + Batroxobin 10 BU/kg \times 2/日 (A-10 BU 群), ④ACNU + Batroxobin 20 BU/kg \times 2/日 (A-20 BU 群), CDDP 群-①コントロール群, ②CDDP 単独群, ③CDDP + Batroxobin 10 BU/kg (C-10 BU 群), ④ CDDP + Batroxobin 20 BU/kg \times 2/日。

結果: ACNU 群ではコントロール群の MST (median survival time) は 28 日, ACNU 単独群のそれは 40 日, A-10 BU 群のそれは 46 日, A-20 BU 群のそれは 90 日であった。CDDP 群ではコントロール群の MST は 18 日, CDDP 単独群のそれは 31 日, C-10 BU 群のそれは 26 日, C-20 BU 群のそれは 33 日であった。ACNU 群の Batroxobin 併用群で生存期間の延長が認められた。

048 婦人科領域腫瘍一特に上皮性卵巢癌一における各種腫瘍マーカーの出現頻度と臨床的意義

横山志郎・今川信行・林 茂興
小池清彦・小幡 功・蜂屋祥一
東京慈恵会医科大学産婦人科
桜成病院産婦人科

目的: 近年, 婦人科領域の悪性腫瘍症例について各種腫瘍マーカーの有用性が指摘されその変動が臨床経過を反映するといわれている。そこで今回, 我々は婦人科悪性腫瘍症例の各種腫瘍マーカーの出現頻度について検討

した。

方法: 病理組織学的診断から, 卵巢腫瘍悪性群 21 例 (1 群), 良性群 30 例 (2 群), 子宮頸癌 18 例 (3 群), 子宮筋腫 79 例 (4 群), 子宮内膜癌 8 例 (5 群), 合計 156 症例について, 術前に血清中の CA 125, CEA, IAP, β_2 MG, CRP を測定した。

成績: CA 125 の cut off 値を 32 u/ml にした場合の陽性率は 1 群において stage I ~ II 36.4%, III ~ IV 90%, 3 群においては stage I ~ II 0%, III ~ IV 11.1%, 5 群においては I ~ II 0% であった。CEA は 1.8 ng/ml 以上を陽性にする, 1 群において stage I ~ II 23.3%, III ~ IV 30%, 3 群において stage I ~ II 11.1%, III ~ IV 55.6%, 5 群においては stage I ~ II 25% であった。また IAP は 600 μ g/ml を cut off 値とすると, 1 群 stage I ~ II 23.7%, III ~ IV 60%, 3 群 stage I ~ II 22.2%, III ~ IV 77.8%, 5 群 stage I ~ II 0% が陽性を示した。 β_2 MG は 1.9 mg/dl 以上を陽性とした。その結果 1 群 stage I ~ II 9.1%, III ~ IV 50%, 3 群 stage I ~ II 22.2%, III ~ IV 66.7%, 5 群 stage I ~ II 0% が陽性となった。CRP は 0.6 mg/dl を cut off 値としたところ, 1 群 stage I ~ II 36.4%, III ~ IV 70.0%, 3 群 stage I ~ II 44.4%, III ~ IV 77.8%, 5 群 stage I ~ II 25% が陽性となった。cut off 値は 2 群と 4 群の良性症例 109 例より g 次 の Winsor 化平均値より各腫瘍マーカーについて算出された。

結語: CA 125 は漿液性卵巢癌症例では高値を示したが, いずれも進行癌症例であり stage I ~ II 症例では 30% 程度の陽性率を示したにすぎなかった。IAP, β_2 MG, CRP も, CA 125 と同様進行癌症例で陽性となる症例が増加した。したがって腫瘍マーカーの有用性を高めるためには, 今回私達が行なった数種の腫瘍マーカーを複合的に測定する必要がある, 卵巢癌鑑別診断に有用であることが示唆された。

049 悪性リンパ腫に対する化学療法に関する研究

倉石安庸・知念俊昭・小林 直
池田幸市・相羽恵介・尾関博重
市場謙二・磯貝行秀
東京慈恵会医科大学第三内科

1976 年より非ホジキンリンパ腫 (NHL) に対して stage I, II A に対しては局所療法後に adjuvant chemotherapy として Vincristine (VCR), Cyclophosphamide (CTX), Prednisone (PDN) の併用療法 (Adj. VCP) を施行し, II B, III, IV に対しては第一選

扱の化学療法として VCP を施行し、VCP に無効あるいは耐性症例に対しては Adriamycin (ADM), Bleomycin (BLM), PDN の併用療法 (ABP) を施行してきたのでその治療成績を報告する。

対象症例は組織学的に診断された NHL で Adj. VCP を施行した症例は 54 例 (IA 12, IIA 14, IE 22 (胃 9, 鼻副鼻腔 7, 回腸 3, 乳房 1, 眼瞼結膜 1, 嚔丸 1), IIE 6 (胃 4, 鼻腔 1, 歯肉 1): DHL 33, DPDL 6, DML 5, MNL 8, NWDL 1, Unclass. 1), VCP を施行した症例は 49 例 (IIB 8, III 18, IV 23: DHL 26, DPDL 11, DML 6, DUL 2, NML 3, DWDL 1), ABP を施行した症例は 22 例 (III 8, IV 14: DHL 15, DPDL 3, DML 3, DUL 1) である。

Adj. VCP の投与スケジュールは VCR 1 mg/body/W, CTX 350 mg/m²/W, PDN 40 mg/m²/day, days 1~5 とし 20 週間施行。VCP は CTX 500 mg/m² で、VCR, PDN は Adj. VCP と同様のスケジュールで寛解導入療法として 30 週間施行。ABP は ADM 40 mg/m²/3 W, BLM 15 mg/body/W, PDN 40 mg/m²/day, days 1~7/3 W とした。

治療成績は Adj. VCP を施行した症例の無再発 5 年生存率は IA 82%, IIA 57%, IE 83%, IIE 75% であった。

VCP 施行症例 49 例中 48 例が評価可能で 26 例が CR (54.2%) で、CR 例の無再発 5 年生存率は 32%, ABP 施行症例 22 例中 20 例が評価可能で 10 例が CR (50%) で、CR 例の無再発 5 年生存率は 10% であった。

5 年生存率では IA 91%, IIA 64%, IE 84%, IIE 100% であり、VCP, ABP 施行例全例では各々 30%, 20% であった。

050 非小細胞肺癌に対する Cis-platinum 併用療法

相羽 恵介・倉石安庸・小林 直
知念 俊昭・池田幸市・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

永田 隆樹・佐野 全生
田浦共済病院内科

小川 一 誠
癌研附属病院化学療法科

近年 Cis-platinum (CDDP) が臨床に導入されて以来

肺癌の化学療法は大きく前進し、新たな局面を迎えている。私達は、1979 年より CDDP を軸とした併用化学療法を進行非小細胞肺癌に対して施行したのでその成績を報告する。

1) Generation (I) CAP-AV 療法: 1979 年より 1982 年 9 月まで Cyclophosphamide 500 mg/m² iv, Adriamycin 40 mg/m² iv, CDDP 50 mg/m² iv day 1, ACNU 100 mg/m² iv, Vincristine 1 mg/m² iv day 2, q 4~6 wks を施行した (遷延性血液毒性のため CAP 療法とした症例も含まれる)。評価可能例 13 例の内 PR 1 例, 有効率は 8% であった。

2) Generation (II) PV 療法: 1982 年 10 月から 1984 年 10 月まで CDDP 13 mg/m² iv days 1~5, Vinblastine (VLB) 6 mg/m² iv 24 hrs day 1 q 3 wks を施行した。2 コース以上施行した評価可能例 15 例 (腺癌 8, 扁平上皮癌 6, 大細胞癌 1) のうち PR 2 例, NC 11 例, PD 2 例, 有効率は 13%, 全症例の生存期間中央値 8 か月 (2~14+) であった。

3) Generation (III) PVF 療法: 1984 年 11 月から on-going。CDDP 20 mg/m² iv days 1~5, VLB 3 mg/m² iv day 1, 2, 5-FU 500 mg/m² iv days 1~5 q 3 wks を施行した。現在までのところ評価可能例 10 例 (腺癌 9, 大細胞癌 1) のうち PR 4 例, MR 2 例, NC 4 例, 有効率は 40%, 全症例の生存期間中央値 5 か月 + (3+~9+) であった。

考按: PVF 療法により優れた成績が得られた。これは CDDP 増量, VLB 二分割投与, 5-FU の併用などによりもたらされた抗腫瘍効果の増強が示唆された。また対象例については、Generation (I), (II) よりも胸水貯留例, ED 例が若干少ない, すなわち腫瘍量が若干少ない傾向もあり、これが成績向上の一因とも考えられた。Generation (III) は on-going であり、今後さらに各薬剤の至適投与方法を念頭に抗腫瘍効果, 毒性の両面から検討をはかりたい。

051 肺小細胞癌に対する化学療法: VCR, ADM, ACNU と VCR, THP-ADM, ACNU の比較および CDDP を含む併用療法の検討

倉根修二・平田清二・河内重人
矢野 侃・仁井谷久暢

日本医科大学臨床病理科

弦 間 昭 彦
滋山会坪井病院内科

肺小細胞癌に対する化学療法は、新しい薬剤の開発お

よび多剤併用療法の試みにより、奏効率の向上に目覚ましいものがある。しかし癌細胞の薬剤耐性化および転移、薬剤による副作用の蓄積など、さまざまな問題により、治療開始からの生存期間でみると、必ずしも著しい延命効果が認められたとする報告ばかりではない。こうした肺小細胞癌患者の長期生存への障害となる諸問題の検討を含め、我々は下記のプロトコールにて、その有効率、副作用、延命効果などを検討している。

対象、方法：対象は1984年3月より1985年9月までに登録された29症例で、組織診あるいは細胞診により肺小細胞癌と診断された未治療症例である。その背景因子は、平均年齢60歳、臨床病期分類ではstage I～IIが1例、IIIが10例、IV 18例で、LD 13例、ED 16例であった。これらの症例を封筒法により1st line regimensとして、VCR, ADM, ACNU (VAA) 投与群と、VCR, THP-ADM, ACNU (VTAA) 投与群とにrandomizeし、1～2クール施行、その効果を判定、腫瘍縮小効果により、1st コースの継続、あるいはCDDPを含む併用療法(2nd line regimens)に切り替え施行した。

結果：1st line regimensを施行し得た症例は、VAA群15例でCR 0例、PR 8例、その奏効率は53.3%であり、一方、VTAA群ではCR 1例、PR 6例で53.8%の奏効率であった。両群間の背景因子、あるいは血液毒性、自覚症状などの副作用に有意差は認められなかった。現在1st line, 2nd line 合わせての奏効率、副作用、延命効果について検討中である。

052 進行尿路悪性腫瘍における Benzyli-dene glucopyranose の使用経験

中藺昌明・中村 聡・出口修宏
馬場志郎・田崎 寛
慶応義塾大学医学部泌尿器科

目的：尿路悪性腫瘍に対するAdriamycin, Cyclophosphamide, Cisplatinによる3剤併用療法(CAP療法)およびOK 432, Interferons, BCGなどによる免疫化学療法の有効性が報告されているが、これらの治療法は進行癌症例に実施しえとは限らない。我々は骨髄抑制発熱などの副作用がなく、長期連続使用が可能と考えられている4,6-O-Benzyli-dene-D-glucopyranose(KBG)を進行尿路悪性腫瘍患者に使用する機会を得たのでその概要を報告する。

症例：昭和60年6月より8月までに慶応大学病院にて治療した移行上皮癌2例、腎細胞癌(淡明細胞癌)1例である。移行上皮癌の1例は72歳女性、根治的膀胱

全摘出術を57年2月に施行しており、病理診断はGr. 3, inf γ , pT₄ N₁ Moであった。60年4月骨盤腔内に再発腫瘍および第5腰椎に転移巣を認めている。他の1例は左腎盂腫瘍術後2年、腹部大動脈周囲リンパ節転移を認めCAP療法を4コース施行した症例である。腎細胞癌の1例は47年他院にて右摘術を受けている。58年喉頭転移を認め手術治療を受けたが局所再発を繰り返しHLBI, OK 432にて治療していたが60年5月下咽頭、肺、肝に転移巣を認めた症例である。

投与方法：KBG 600mg～1,200mg/bodyを連日点滴静注した。

効果判定：計測可能病変について固型がん化学療法直接効果判定基準に従った。

結果：3症例とも進行(PD)と判定した。また一般状態(PS)もgrade 4よりgrade 3に改善されなかった。

考察：今回の治療経験では有効例は得られなかった。しかし60日以上長期投与にもかかわらず骨髄抑制などの重篤な副作用は認めなかった。注目すべき点はいわゆる悪液質状態に陥らず皮膚のtrugorが保たれていることである。KBGは末梢血所見の悪化を防止する作用があるのではないかと考えられた。

053 Etoposide (VP-16) および Cisplatin による染色体異常

菅 純二・富永慶悟・新海 哲
西條長宏・江口研二・佐々木康綱
二見仁康・桜井雅紀・石津谷義昭
国立がんセンター内科

Etoposide および Cisplatin は両者ともDNAレベルで作用することが知られている。今回我々は、両薬剤のヒト染色体に及ぼす影響を検討する目的で、変異原物質の検出のための有効な指標として知られるsister chromatid exchange (SCE) および染色体異常誘発作用の両面から、*in vitro* および *in vivo* において検討を行なった。

方法 *in vitro* study：ヒト末梢血リンパ球培養液中に、0.025, 0.05, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のEtoposideないしはCisplatinを加え、48時間培養後標本を作製し染色体異常を検討した。一方、両薬剤添加時にbromodeoxyuridineを加えて培養しWOLFFらの変法で標本を作製、リンパ球染色体におけるSCEの頻度を検討した。*in vivo* study：小細胞肺癌患者3例についてEtoposideおよびCisplatin投与前後で採血、リンパ球を培養し標本を作製、*in vitro* studyと同様の検討を行なった。

結果 *in vitro* study：Etoposide および Cisplatin の

最低添加濃度 0.025 $\mu\text{g/ml}$ においてすでに SCE 頻度の有意な増加が認められ、これは薬剤濃度の上昇に伴いさらに著明となった。また Etoposide による染色体の構造異常として、chromatid の gap, break, exchange figure および dicentric chromosome が認められ、これらの出現頻度は Etoposide の濃度の上昇に伴い増加した。*in vivo* study: 薬剤投与後 SCE 頻度は投与前に比べ有意に増加した。染色体構造異常として chromatid gap, break のみが認められ chromatid exchange figure は認められなかった。また薬剤投与 14 日目に採血した症例において、染色体の構造異常は 0.7% しか認められなかったのに対し数的異常は 17% 認められ、数的異常の方がより長期にわたって残る傾向が示唆された。

今回の我々の検討では未だ症例数も少ないため、今後さらに症例を重ねる薬剤の SCE および染色体異常誘発作用について検討を行なう必要があると思われる。

054 外科患者由来黄色ブドウ球菌の多剤耐性率の検討

高橋 孝行・相川 直樹
山田 好則・石引 久弥
慶応義塾大学医学部外科

外科感染症の原因菌として黄色ブドウ球菌が増加しており、特に β -ラクタム系抗生剤に対する耐性菌による感染症が臨床問題となっている。そこで黄色ブドウ球菌の多剤耐性状況を調査し、その臨床的意義を検討した。

対象・方法: 1981 年, 83 年, 84 年の教室の一般・消化器外科患者由来の黄色ブドウ球菌は 546 株で、このうち PCG, ABPC, DMPPC, CER, LCM, GM, AMK, TC の 8 剤すべてに一濃度ディスク法による薬剤感受性検査を行なった 506 株を対象に、複数の薬剤に対する耐性率(多剤耐性率)を算出した。

結果: 各薬剤に対する耐性率は、PCG に対して 1981 年 89%, 83 年 96%, 84 年 98% と徐々に増加した。ABPC では 81 年 78%, 83 年, 84 年では PCG に近い傾向がみられた。DMPPC では、81 年 54% から 83 年 81% と急増した。CER では 81 年 27%, 83 年 77% と約 3 倍となった。LCM では 81 年 53%, 83 年 59%, 84 年 64% とゆるやかに増加した。GM では、81 年 19% より 83 年 42% に急増し、84 年 50% に達した。AMK も増加著しく 84 年 53% になった。TC では他の 7 剤と違い、耐性率は低かった。

多剤耐性率では、PCG, ABPC, DMPPC の 3 剤すべ

てに耐性の菌は 1983 年 81%, 84 年 76%, CER を加えた 4 剤耐性率は 83 年 76%, 84 年 66% であり、さらに LCM を加えた 5 剤耐性率は両年ともに 50% 以上であった。GM を加えた 6 剤耐性率は 35%, 41%, さらに AMK を加えた 7 剤耐性率は 10%, 29% であった。TC を加えた 8 剤耐性率は 0%, 1% であった。

84 年分離菌に関して、DMPPC, CER, LCM, GM の 4 剤から 2 剤を組み合わせた 2 剤耐性率が、最も低下したのは CER と GM の組み合わせであり、単独耐性率との差が最も大きかったのは CER と LCM の組み合わせであった。

055 ブドウ球菌の分離状況と薬剤感受性について

富澤 和広
鹿島労災病院薬剤部
佐藤 重明
同 内科

当院におけるブドウ球菌の分離状況と薬剤感受性を知る目的で、MIC を測定し検討したので報告する。なお当院は小児科、産婦人科を除く 9 科よりなる昭和 56 年 6 月に開院したベット数 300 床の病院である。

対象は昭和 59 年 10 月から 60 年 6 月までに当院の臨床検査科より各種臨床材料から分離された 144 株を用いた。薬剤感受性試験は日本化学療法学会標準法に従い 10^8 cells/ml 接種で 19 薬剤の MIC を測定した。 β -lactamase 産生能については Nitrocefin 含有の Cefinase を用いた。診療科別による *S. aureus* の分離頻度は耳鼻科・皮膚科の外来患者、内科・整形外科の入院患者に多く、検体別では耳漏が最も多く、次いで膿、喀痰の順であった。CNS では泌尿器科外来・入院に最も多く、検体別では中間尿が多く、次いで膿、導尿の順であった。MRSA は 10 株と少ないながら多種類の検体より分離されており、検体別の偏りはなかった。年齢別では *S. aureus*, CNS とともに差はみられないものの性別では男性から分離が多くみられ MRSA の 70% を占めた。これは小児科、産婦人科がないための偏りと思われる。CNS の分離頻度は *S. epidermidis* が 79.2% と最も多く分離された。*S. aureus*, CNS 分離時の各種細菌の混合分離頻度は *S. aureus* では 91 株中 17 株, CNS では 53 株中 20 株でその菌種も多種類であった。*S. aureus* の MIC 分布は DMPPC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上は 11.0% であったが高度 MRSA はみられなかった。また 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値はみられなかった。CMD, CMZ は 0.39, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。CNS では

CET, CEZ の 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上は, 1.9, 7.5% で, CMD, CTM で 0.78, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。GM は *S. aureus*, CNS とともに二峰性分布がみられすべての MRSA に耐性を占めた。MINO は *S. aureus* で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられ耐性菌は認められず, CNS では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられ 1 株に耐性菌が認められた。 β -lactamase 産生は *S. aureus* 91.2%, CNS 90.5% であった。今後更に両者の動向を経時的に注目していく必要があると思われる。

056 メチシリン耐性ブドウ球菌のミノサイクリンおよびセフェム剤感受性

新井 俊彦・吉田 益史
明治薬科大学微生物

目的: ベータラクタム剤の多用によって, これらの薬剤に耐性のブドウ球菌が増加していることは衆知の事実である。そこで, ペニシリンに代わってメチシリンが導入されたが, すでにこれに対する耐性菌も化膿巣から分離される菌株を中心に増加している。本報では, これらメチシリン耐性ブドウ球菌に対する代表的セフェム剤およびミノサイクリンの MIC を求めた結果を報告する。

方法: 被験菌株は感受性ディスクでメチシリン中等度耐性以上の菌株という条件で都内 16 施設から集めた黄色ブドウ球菌 192 株および表皮ブドウ球菌 61 株である。使用薬剤は DMPPC, CEZ, CTM, CPM, CMD, CPZ および MINO であり, MIC は本学会標準法に準じて求めた。

結果: いずれのベータラクタム剤の MIC も菌株が分離された施設によって大きく異なることがわかった。すなわち, 分離株の耐性は施設によって非常に異なっていた。全体として求めた黄色ブドウ球菌に対する各薬剤の MIC 50 値は, MINO, DMPPC, CEZ, CMD, CTM, CPM および CPZ それぞれが 0.09, 16.3, 43.5, 8.0, 47.5, 38 および 100 $\mu\text{g/ml}$ であり, 表皮ブドウ球菌に対しては, それぞれ 0.1, 5.4, 1.6, 1.0, 1.23, 2.6 および 2.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。また, 黄色ブドウ球菌 192 株中に MINO の MIC が 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ の株が 20 株見出された。

考察: 1) ブドウ球菌のベータラクタム剤感受性では, 他施設で得られた成績から自己施設分離株の感受性を推定できないこと, 2) メチシリン耐性株に対するミノサイクリンの MIC は, いずれのベータラクタム剤のそれに比べても 1/10~1/100 であること, 3) しかし, 黄色ブドウ球菌ではすでに少数ではあるがミノサイクリン耐性株が出現し始めていることがわかった。

057 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する 6315-S の抗菌作用機序

村上 和久・土肥 正善
野村 和秀・吉田 正
塩野義製薬研究所

目的: 1-オキサセフェムの新物質 6315-S のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する抗菌活性を他剤と比較し, 更に, その作用機序について検討した。

結果: 最近, 臨床分離された 360 株の黄色ブドウ球菌に対し 6315-S は, 6.3 $\mu\text{g/ml}$ で 94% の菌の生育を阻止したが, CEZ は 53% であった。CEZ が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す 137 株の MRSA に対し 6315-S の MIC 分布は二峰性を示し, 0.8~6.3 $\mu\text{g/ml}$ に 83% (L-MRSA), 12.5~200 $\mu\text{g/ml}$ に 17% (H-MRSA) の株が分布した。H-MRSA はどの β -ラクタム剤にも耐性であった。

MRSA は, 耐性菌に特有のペニシリン結合タンパク質 (PBP)2' を産生した。L 群は H 群に比べて産生量が少なかった。6315-S の PBP-2' 結合親和性は他剤同様低かった。

ペニシリナーゼを産生する MRSA は, PBP-2' も誘導産生することが報告されている。膜タンパクを SDS-PAGE で分離し色素染色して PBP-2' を比色定量した。各薬剤の PBP-2' 誘導産生能を比較すると, 6315-S は, L-MRSA の PBP-2' 誘導産生能が極めて低かったが, CEZ, CMZ, その他の薬剤は高く, 産生量を 4 倍以上ふやした。これらの薬剤でも高濃度になると PBP-2' の産生量は減少し, MIC 濃度では PBP-2' 量は, 非誘導時の 2 倍以内であった。MIC と PBP-2' 誘導産生量はよく相関した。一方, H-MRSA では, 非誘導時の PBP-2' 量が多く, 6315-S でも他剤同様誘導される点で L 群と挙動が異なった。

結論: 6315-S は, L-MRSA の PBP-2' 誘導産生能が低いという特性をもち, これが 6315-S の L-MRSA に対する抗菌活性に寄与した。

058 皮膚剝脱毒素産生性黄色ブドウ球菌のフェージ型と抗生剤感受性: 深部感染症由来菌との比較

藤田晃三・室野晃一・吉岡 一
旭川医科大学小児科学教室

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) は黄色ブドウ球菌の産生する皮膚剝脱毒素 (Exfoliative

toxin, ET)により惹起される病態である。この毒素産生菌のフェージ型と抗生剤感受性は特異であり、深部感染症由来黄色ブドウ球菌との比較を試みた。

材料と方法：材料は当科および関連病院において、昭和52年から59年にSSSSと診断された患者(全身型25例、膿痂疹37例)から分離された黄色ブドウ球菌62株(A群)、昭和56年から58年に深部感染症患者(敗血症16例、膿胸8例、膿瘍9例、その他2例)からの分離菌35株(B群)、および昭和47年から50年に北海道内の膿胸患者から分離された51株(C群)である。方法は、ET産生性は新生仔マウスを用いた表皮剥脱法で、フェージ型は標準フェージセットを用いて行なった。抗生剤感受性試験はMueller-Hinton寒天培地を基礎培地とする平板希釈法で最小発育阻止濃度(MIC)を求め、接種菌量は 5×10^4 CFUである。

結果：A群62株のフェージ型はII群27株(43.5%)、III群17株(27.4%)、I/III群14株(22.6%)、型別不能3株(4.8%)、およびI群1株(1.6%)であった。B、C群の株についてはET産生性を認めず、B群35株のフェージ型は型別不能18株(51.4%)、I群8株(22.9%)、III群5株(14.3%)、雑群3株(8.6%)、II群1株(2.9%)であり、C群51株ではI群26株(51.0%)、型別不能23株(45.1%)、I/81群2株(3.9%)であった。

Penicillin Gの各群株に対するMICは、A群ではすべて $2 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、B群株では10株(28.6%)、C群株では47株(92.2%)が $16 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。Erythromycin耐性株はA群11株(17.7%)、B群13株(37.1%)、C群49株(96.6%)であり、Chloramphenicol耐性株はそれぞれ1株(1.6%)、1株(2.9%)、49株(96.1%)、Tetracycline耐性株はそれぞれ4株(6.5%)、13株(37.1%)、50株(98.0%)であった。また、Methicillin耐性株はB群にだけ10株(28.6%)存在した。

059 血液由来コアグラール陰性ブドウ球菌の薬剤感受性について

保科定頼・嶋山泰文・黒坂公生
東京慈恵会医科大学臨床検査医学

最近コアグラール陰性ブドウ球菌(CNSと略す)の血液からの検出率が高まってきている。われわれは、血液の増菌培養で検出されたCNSについて薬剤感受性の特徴を検討してみた。

被験菌は当院にて1984年1月から1985年2月の期間に血液から検出されたCNS41株と、健常者の皮膚、

鼻前庭、咽頭から採取したCNS167株である。

アピスタフを用いた同定成績では、血液由来41株中30株(73%)が*S. epidermidis*であり、コード番号6606113の株が22株(53%)にみられた。他は、*S. haemolyticus* 2株、同定不能株9株であった。血液の増菌培養にて検出されたCNSの中には常在菌が迷入している可能性が考えられるので、健常者から得た株について同様に同定してみると、6606113の株は血液ほど高い頻度で検出されず、他のCNSの菌種も多くみられた。

出口らは多剤耐性黄色ブドウ球菌の高度耐性株の占める割合から、抗生剤を5群に分けている。これに従って高度耐性株が50%以上を占めるABPC、TOB(A群)、30~50%のCEZ、GM(B群)、20~30%のMCIPC、CTX(C群)、10~20%のCET(D群)、0~10%のCMD、CMZ、AMK、MINO(F群)の薬剤についてこれらCNSのMICを測定してみた。血液由来株では、MICが $100 \mu\text{g/ml}$ を示した株がMCIPC、TOBに6株(15%)、CTXに3株(7%)、ABPC、CEZに2株(5%)、CETに1株(2%)みられ、全体として $100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株の出現は耐性黄色ブドウ球菌の場合に似た傾向がみられた。

血液から最も多く検出された6606113の株は、GMに56%、TOBに68%、AMKに64%耐性を示したが、 β -lactam剤には感受性を示した。一方、健常者から得られた株はどの薬剤に対しても感受性を示し、GM、TOB、AMK耐性で6606113の株は血液由来株に特徴的に認められた。

060 千葉大附属病院におけるD群レンサ球菌の同定と薬剤感受性

嶋山靖子・久保勢津子・渡辺正治
長谷川尚子・斎藤知子・高橋公毅
菅野治重

千葉大学医学部検査部

陳 瑞 明
千葉大学医学部肺研内科

最近アンピシリン耐性のD群レンサ球菌が臨床問題となっている。1985年5月~7月の3か月間に千葉大附属病院で多種の臨床材料から分離したD群レンサ球菌136株について同定と菌種別の感受性を測定した。同定はApi 20 STREPで行ない、MICは微量液体希釈法により、Ca、Mg加Mueller-Hinton Broth(Difco)を用い接種菌量 5×10^5 CFU/ml、37°C、18時間培養で行なった。使用した薬剤はアンピシリンを含む13薬剤である。今回検討した136株の内訳は*E. faecalis* 100株、*E.*

faecium 18 株, *E. avium* 17 株, *S. bovis* 1 株であった。

検体別では、尿由来 65 株では *E. faecalis* 57 株 (87.7%), *E. faecium* 6 株 (9.3%), *E. avium*, *S. bovis* 各 1 株 (3.0%) で、膿由来 49 株では *E. faecalis* 31 株 (63.3%), *E. avium* 10 株 (20.4%), *E. faecium* 8 株 (16.3%) であった。その他の検体では、*E. faecalis* 12 株 (54.5%), *E. avium* 6 株 (27.3%), *E. faecium* 4 株 (18.2%) であった。

アンピシリン耐性株 MIC > 8 $\mu\text{g/ml}$ は 136 株中 22 株 (16.1%) で、菌種別では *E. faecium* 15 株 (11.0%), *E. avium* 7 株 (5.1%), *E. faecalis* には ABPC 耐性は認められなかった。検体別でみると、尿由来 65 株中、*E. faecium* 5 株 (7.7%), 膿由来 49 株中、*E. faecium* 7 株 (14.3%), *E. avium* 3 株 (6.1%), 検体数は少ないものの穿刺液、胆汁、帯下羊水からも、ABPC 耐性が検出された。

今回の成績では、当院で分離される ABPC 耐性 *Enterococcus* は *E. faecium* と *E. avium* に限られ、*E. faecalis* は検出されなかった。*E. faecium* は *E. avium* に比べ ABPC に高度耐性でバンコマイシン、CP 以外の抗菌剤にも比較的高い MIC を示した。

ABPC 耐性 *Enterococcus* は複数菌として他菌種と同時に検出される例が多く、患者の基礎疾患には悪性疾患が 82% と高く、セフェム系を投与中の患者から高率に分離されることがわかった。以上より、本菌は日和見感染の原因菌としての可能性が示唆された。

062 院内汚染菌にかんする検討

田浦勇二・杉浦英五郎・高橋孝行
神奈川県衛生看護専門学校付属病院中検

松本 文夫・桜井 磐
同 内科

Opportunistic infection あるいは病院感染症が目まされている今日、病院内の細菌分布とその薬剤感受性を把握することは臨床意義がある。今回私達は院内各所の汚染菌の推移を知る目的で諸検討を行なったので報告した。

院内各所すなわち流槽内、机、床頭台、ベッド、床、戸、把手などを対象に、その場所の汚染菌を検索した。Trypto Soy Broth 培地で 18 時間培養後、Mannitol Salt Agar, MacConkey Agar, Blood Agar などに塗抹培養して行なった。分離菌の薬剤感受性は PCs (ABPC, PIPC), CEPs (CER, CEZ, CPZ, CMZ, CTX), AGs (GM, AMK), MLs (EM),

ボン酸剤 (NFLX) の 12 薬剤を検討薬剤として日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

院内各所で検出された菌種は、*S. aureus*, *S. epidermidis* 40~42% と高頻度に検出され、次いで緑膿菌の 8~15%, GNF-GNR の 8~11% の順であった。他の菌種は旧棟、新棟でも同様な傾向であった。

Sink では GPC, *E. coli*, GNF-GNR の検出頻度の増加が旧棟でみられ、*Pseudomonas* sp. と *K. pneumoniae* の増加と GPC の減少が新棟でみられた。

Bed, Desk では両者とも GPC の増加が目立った。Floor, Wall でも同様な傾向で GNF-GNR の増加もみられた。

S. aureus, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* および *Pseudomonas* の 5 菌種の MIC₈₀ 値は GPC において CER, GM, AMK, EM, NFLX で良好な結果であり、前回に比べ大きな変動はみられなかった。*E. coli* では、CTX, NFLX が最も低値で GM, AMK, CPZ が良好であった。*K. pneumoniae* でも同様であった。*Pseudomonas* では、NFLX が最も良好で、AGs の順だった。

S. aureus の耐性株は NFLX 以外では 1~8 株みられ、CEZ, DMPPC 耐性株が 5 株 9.3% 検出され、*E. coli* では今回 CEZ 耐性株は 5 株 35.7% 検出された。

今後、院内汚染菌として意味をもつ諸菌種の汚染状況とその抗菌剤感受性を継続して検討したいと思う。

068 Habekacin の眼内移行に関する研究

—第 2 報 結膜下注射—

大 桃 明 子

新潟大学医学部眼科

目的：強い抗緑膿菌作用を有する新しいアミノ配糖体抗生剤、Habekacin (HBK) の眼内移行の動態について検討しているが、第 1 報では点眼による成績について報告した。今回は、結膜下注射による成績を述べる。

方法：体重 2 kg 前後の健康白色成熟家兎眼に、0.4% 硫酸オキシプロカインで点眼麻酔した後、注射用 HBK を 20 mg (0.4 ml) 結膜下注射した。注射は角膜上方の結膜に行なった。結膜下注射の後、経時的に眼球を摘出し、眼組織内の HBK 濃度を測定した。HBK 濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層平板カップ法により行なった。

結果：外眼部組織においては、15.71~99.78 $\mu\text{g/g}$ の移行濃度が認められ、すべての時間において移行濃度が証明された。強膜では 1/2 時間後に、その他の組織では 1 時間後に peak を示した。眼球内部組織では 0.74~

100.08 $\mu\text{g/g}$ or ml の移行濃度が認められ、水晶体・視神経以外ではすべての時間に移行濃度が証明された。peak はすべて 1/2 時間にあった。これは各組織ともに 0.3% HBK 点眼における成績をはるかに上回る良好な成績である。

結論：HBK (20 mg) 結膜下注射における眼組織内移行について検討した。外眼部組織・眼球内部組織ともに 0.3% HBK 点眼時の成績よりも良好な移行量が得られた。水晶体を除く各組織に、*S. aureus* の 100% 発育阻止濃度 (6.25 $\mu\text{g/ml}$) を上回る移行濃度が示された。さらに水晶体を除く各組織に、*P. aeruginosa* の 80% 発育阻止濃度 (6.25 $\mu\text{g/ml}$) を上回る、また、眼瞼、水晶体、視神経を除く各組織に *P. aeruginosa* の 95% 発育阻止濃度 (25 $\mu\text{g/ml}$) を上回る移行濃度が示された。以上より、外眼部感染症、眼球内部感染症に対する、HBK 結膜下注射の有用性が推定された。

069 Ofloxacin 点眼液の眼組織内移行動態の検討

福田 正道・佐々木一之
金沢医科大学眼科

目的：ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である Ofloxacin (OFLX) 点眼液の家兎眼および人眼への移行動態を検討した。

方法：1) 家兎眼内各組織への移行—0.3% OFLX 点眼液を家兎眼に 1 回 1 滴 (40 μl) および 5 分ごと 5 回 (40 μl × 5) 点眼し 1/12, 1/4, 1/2, 1, 2, 3, 4, 6, 8 時間後の各時点の結膜、外眼筋、角膜、強膜、房水、虹彩・毛様体、硝子体、水晶体、網脈絡膜、視神経、および血清を試料とした。試料中の OFLX 濃度は CHCl_3 で抽出し、さらに濃縮操作を行なった後、高速液体クロマトグラフィーで測定した。カラムに Zorbax-C₈、移動相には 0.04M- H_2PO_4 : CH_3CN = 12.88 を用い、検出は UV 295 nm で行なった。

2) 人眼の房水内移行—白内障手術患者に対し術前 0.3% OFLX 点眼液を 5 分ごと 5 回点眼し、1/2~3 時間後の数時点で術中、前房を開放する直前に一次房水を採取した。採取した房水中の OFLX 濃度測定は家兎眼での測定法に準じた。

結果：家兎実験群では 1 回点眼、頻回点眼とも、水晶体、網脈絡膜、視神経、および血清中には、OFLX の移行は認められなかったが、房水、結膜、外眼筋、強膜、虹彩・毛様体、硝子体では点眼後 5 分より、その移行を認めた。1 回点眼では 1/2~1 時間後にその最高値が集中し、移行がみられた組織中では角膜が 1 時間後

3.32 $\mu\text{g/g}$ と最高値を示した。頻回点眼では各組織とも点眼後 1 時間以内に最高値を認め、結膜の 34.9 $\mu\text{g/g}$ (30 分後) が最も強かった。人眼の房水内移行では 1 時間で最高値 1.22 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。

結論：OFLX 点眼液の家兎眼組織内移行状態は良好で、点眼後 5 分より結膜、角膜、房水、虹彩・毛様体、強膜、硝子体中に OFLX が確認された。また、頻回点眼では、人眼房水中へも移行することが確認された。

070 β -ラクタム剤の家兎胸水中移行について

熊野克彦・林 敏雄・北山理恵子
堀井妙子・渡辺泰雄・保田 隆
才川 勇

富山化学工業(株)総合研究所

上 田 泰
東京慈恵会医科大学

目的：薬剤の炎症巣への移行は血清蛋白結合によって影響を受けることが知られている。今回我々は β -ラクタム剤として CZX, CBPZ, CPZ, CPM を用い、ヒト血清蛋白結合率と類似した結合率を示す家兎に実験的胸膜炎を発生させ、薬剤の胸水中への移行について検討したので報告する。

方法：家兎胸腔内にテレピン油 0.5 ml/kg を注入し、実験的胸膜炎を惹起させた。48 時間後に薬剤を点滴静注し、経時的に血液、胸水を採取した。薬剤濃度は高速液体クロマトグラフィーで測定した。また、遊離体の調製にはセントリフロー膜を用いた。

結果および考察：今回の家兎での検討から以下の結果が得られた。

1. CZX, CBPZ, CPZ, CPM の血清蛋白結合率はそれぞれ 25%, 43%, 96%, 99%, 胸水蛋白との結合率はそれぞれ 25%, 26%, 83%, 99% であった。

2. CPZ の 40 mg/kg の 8 時間点滴による検討から胸水中への移行には血中の遊離体が大きく関与していることが示唆された。

3. 上記 4 剤の各 40 mg/kg を 2 時間点滴した時の最高胸水中濃度/最高血中濃度比を比較すると、CZX > CBPZ > CPZ > CPM であり血清蛋白結合率と逆の順であった。CPZ, CPM は胸水中で持続的な推移を示したが、これは CPZ, CPM が胸水蛋白と強く結合するためと考えられた。

4. CPZ, CZX の各 40 mg/kg を 4 時間ごとに 3 回、30 分点滴した時の胸水中濃度を単回投与時と比較した。その結果、CPZ の方が CZX に比べ AUC の増加が顕著

であった。

071 アミノ配糖体系抗生剤の点滴静注時における腎障害の回復

川嶋敏文・稲土博右・岡田敬司

河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

最近アミノ配糖体系抗生剤は点滴静注でも使用されるようになった。そこで筋注時と点滴静注時で腎障害度およびその回復度に差が生じるかどうか検討した。

アミノ配糖体系抗生剤として、Micronomycin を使用し、体重約 3 kg の家兎 4 羽を 1 群とし、80 mg/kg, 100 mg/kg で 1 日 1 回 14 日間 1 時間点滴静注および筋注を行なった。最終投与 24 時間後に各群 2 羽を屠殺、残りの各群 2 羽を 14 日間の休薬後に屠殺し、腎組織内濃度、血中濃度を測定した。3～5 日ごとに採血し、Creatinine, BUN, LDH, Al-P などの変動を見、毎日採尿し、NAG, β_2 -Microglobulin の変動をみた。

最終投与 24 時間後の腎組織内濃度は 80 mg/kg 点滴静注群で 940 μ g/g, 筋注群で 755 μ g/g であった。100 mg/kg 点滴静注群では 2,639 μ g/g, 筋注群で 2,624 μ g/g と腎組織への蓄積性は高かったが、2 週間の休薬でその濃度は 1/20～1/10 に減少した。また、血中蓄積性は 80 mg/kg, 100 mg/kg 投与時に算出された Pharmacokinetic parameter から得られた Simulation serum level より認められなかった。BUN, 尿中 NAG は投与期間中漸増し、休薬後には正常化する傾向があったが、Creatinine, LDH, Al-P, β_2 -Microglobulin を含めすべて有意差は認められず、腎障害を知る上で良い指標となり得なかった。

病理組織学的には、80 mg/kg, 100 mg/kg 投与では、光顕で胞体の染色性の低下、focal tubular necrosis を、電顕で myeloid body の出現、brush border の破壊・脱落が認められたが、点滴静注群と筋注群の間に大きな差はみられなかった。これらの病理組織学的変化は、2 週間の休薬でほとんど回復していた。

072 Cefotetan の体内動態におよぼす Probenecid の影響

菊地康博・池田智恵子・立花章男

山之内製薬(株)中央研究所

熊田 徹平・清水喜八郎

東京女子医科大学

分泌の程度を把握する目的で、尿細管における有機アニオン分泌阻害剤である Probenecid (PROB) を併用した時の Cefotetan (CTT) および Cefazolin (CEZ) の体内動態をウサギにて検討した。

方法：PROB (10, 20, 40 mg/kg) を one shot 投与後または持続点滴投与し、CTT または CEZ 20 mg/kg を静脈内投与しその体内動態を検討した。定型腎クリアランス実験についても検討した。薬剤および PROB 濃度は HPLC 法により測定した。

結果、考察：CTT および CEZ の血中濃度は併用した PROB のいずれの投与量においても濃度の上昇と持続化が認められたが、その程度に PROB の投与量による差は顕著ではなかった。PROB については同一投与量においても血中濃度は大きく変動し、ウサギにおける PROB の体内動態は個体差が大きいものと示唆された。一方、ウサギ個体毎の PROB と両薬剤の AUC 間には相関が認められた。両薬剤ともウサギにおける主排泄経路は、PROB 負荷の有無に関係なく腎排泄であった。PROB の血中濃度を一定(約 10, 100 および 200 μ g/ml) に保った時の CTT および CEZ の排泄比は PROB の血中濃度の上昇に比例して低下した。腎クリアランス実験から、PROB free 時の尿中排泄速度 (UV) は両剤で差はなかったが、PROB (約 40 μ g/ml) 負荷時に、PROB free 時より CTT で 16%、CEZ で 46% 低下した。正味の腎尿細管からの分泌 [UV-GFR \cdot P] は PROB により阻害された。PROB による CTT および CEZ の血中濃度の持続化は尿排泄速度の低下によるものと認められ、その低下は CTT に比較して CEZ で顕著であり、CEZ の血中濃度が PROB の併用により、大きく上昇する結果と一致するものであった。CTT および CEZ のようなアニオン系薬剤の体内動態におよぼす PROB の影響を詳細に検討する場合には PROB の血中濃度を一定に保つ必要性が示唆された。

目的：Cefotetan の腎排泄過程における腎尿細管での

086 Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎の1幼児例

岩田 敏・山下行雄・熊谷 昇
横田隆夫・草野正一・浅石嵩澄
足利赤十字病院小児科

大蔵 幹彦・西川 邦
同 心臓血管外科

川島千恵子・青木 阪
同 中央検査部

砂川 慶介
国立東京第二病院小児科

老川 忠雄・小佐野 満
慶応義塾大学小児科

黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎(IE)は、化学療法の進歩した今日においても、死亡率の高い難治性感染症の一つである。最近我々は、Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が起因菌となり、内科的治療に抵抗した1幼児例を経験した。症例は4歳男児で、入院6か月前に緑色レンサ球菌によるIEに罹患し、某院で化学療法を受け軽快したが、僧帽弁のvegetationと、僧帽弁閉鎖不全は残存した。その後経過順調であったが、昭和59年9月16日、発熱と痙攣を主訴に足利赤十字病院に入院した。入院時のUCGで僧帽弁前尖にvegetationを認め、血液よりOxacillin, Gentamicin 耐性の黄色ブドウ球菌が分離された。ただちにCefazolin, Amikacin, Fosfomycinを中心とした化学療法が開始されたが、一時的解熱効果を認めたのみで、血液培養は陰性化せず、入院10日目には脳腫瘍も併発した。その後Chloramphenicolなども併用したが効果はなく、分離菌が使用抗生剤、特に β -lactam系薬剤に対して耐性化する傾向が認められたため、入院23日目に僧帽弁置換術を施行した。術後の経過は順調で、Minocyclineを中心して約8週間の化学療法を行ない軽快した。vegetation中の生菌数は $2.7 \sim 6.1 \times 10^8/g$ であったが、これらの菌株の最小発育阻止濃度(MIC)を測定したところ、Methicillin やcephem系薬剤に対して感受性から高度耐性まで、幅広い感受性分布を示した。このうち耐性を示す株を、薬剤の含まれない培地で継代培養すると、2~5回の継代により感受性化した。また、入院時の初回分離株を、Ceftizoxime $10 \mu g/ml$ の存在下で、 $32^\circ C$ で培養したところ、MRSAに特徴的なペニシリン結合蛋白(PBP)であるPBP-2'の産生が誘導された。なお、分離株のコアグラマーゼ型およびフェージ型は、いずれもII

型およびIII群、83Aと一致していた。以上より、本症例における分離菌の耐性化の機序は、使用されたcephem系薬剤により、生体内でPBP-2'が誘導された誘導耐性によると推測される。

087 Methicillin 耐性 *S. aureus* に対する各種抗菌剤の併用効果

小川正俊・金子康子・五島瑳智子
東邦大学医学部微生物

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、有効な薬剤が少ないために、併用投与の必要性が考えられる。

方法：薬剤は β -lactam剤、GM, OFLX, DOXY, MINO, FOM, EM, JAを用いた。MICは日本化学療法学会標準法に準じて測定した。*in vitro*併用効果の評価は、Checker board法により、各々のMICからfractional inhibitory concentration (FIC index)を求め評価した。

成績：MRSAに対し、MICが $12.5 \mu g/ml$ 以上を耐性とした場合、penicillin剤では80~95%の株が耐性となった。cephem剤ではCERが40%、CFSでは20%の株が $12.5 \mu g/ml$ 以上のMICを示した。OFLXでは全株 $6.25 \mu g/ml$ 以下のMICを示し、DOXYおよびMINOでは約5%の株が $6.25 \mu g/ml$ 以上の値を示した。

*in vitro*における併用効果は、FOMと β -lactam剤、CLDMとcephem剤、DOXYとcephem剤およびOFLXと他剤との併用において認められたが、 β -lactam剤相互、macrolide剤と β -lactam剤では併用効果が認められない組み合わせが多くみられた。

088 Methicillin 耐性ブドウ球菌に対するVancomycinとMinocyclineまたはCefamandoleとの併用効果

高橋 公毅・菅野 治重
千葉大学医学部検査部

陳 瑞 明
千葉大学医学部肺研内科

Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対するVancomycin (VCM)とMinocycline (MINO)、またはCefamandole (CMD)との併用効果を検討した。

実験材料と方法 (1) 供試菌株：千葉大学病院検査部で臨床材料から分離した MRSA (Methicillin に対する MIC が $>4 \mu\text{g/ml}$ の *S. aureus*) 69 株を用いた。

(2) MRSA に対する *in vitro* での併用効果の検討：VCM と MINO または CMD の MIC の測定および *in vitro* での併用効果は Mueller-Hinton broth (Difco) を用い微量液体希釈法により検討した。VCM と MINO または CMD の種々の濃度の組み合わせのプレートを作製しておき、一夜培養菌を滅菌水で 10 倍に希釈し、抗生剤含有培地に接種し (この際 0.1 ml の薬剤含有培地に約 5×10^4 個の接種菌量となる)、 37°C 、48 時間培養後菌発育のみられぬ抗生剤の最小濃度の組み合わせ点を求めた。併用効果の強さは、fractional inhibitory concentration (FIC) index で表わした。相乗作用は $\text{FIC index} \leq 0.5$ 、拮抗作用は $\text{FIC index} > 2$ とした。

実験成績 VCM と MINO の併用効果をみると 67 株中相乗作用は 4 株 (5.9%)、部分相乗作用は 10 株 (14.9%)、相加作用は 14 株 (20.8%)、不関が 39 株 (58.2%) にみられた。一方、VCM と CMD との併用効果をみると、69 株中 58 株 (84.0%)、部分相乗作用は 11 株 (15.9%) にみられ、VCM と CMD の組み合わせの方が VCM と MINO の組み合わせよりも優れていた。また MRSA に対する VCM+MINO および VCM+CMD の組み合わせによる殺菌効果でも、VCM+CMD の組み合わせの方が、VCM+MINO の組み合わせよりも優れており、重症な MRSA 感染症に対する臨床的有用性がうかがわれた。

089 実験的 MRSA 感染症に対するホスホマイシンと β -ラクタム 抗生物質の治療効果

五井 仁・渡辺忠洋・原 哲郎

明治製薬(株)薬理安全性研究所

国定 孝夫

同 薬品開発研究所

横田 健

順天堂大学医学部細菌学

目的 FOM はメチシリン・セフェム耐性 *S. aureus* (MRSA) の PBP-2' の生成と密接に関連していること、また、MRSA に対して CMZ との *in vitro* 併用効果が優れていることを横田らは報告している。演者らは、これらの知見に基づき実験的 MRSA 症に対する FOM と β -ラクタム剤の併用による治療効果の検討を行なった。

実験方法 *in vitro* : Checker board 法で FOM との併用薬剤は CPZ, CMX, CEZ を用い、菌の接種は 10^6 CFU/ml で Mueller Hinton agar (BBL) により行なった。

in vivo : 皮下膿瘍治療では、ddY Slc マウス、5 週齢、雄に MRSA を $10^7 \sim 10^8$ CFU/mouse 皮下接種後、薬剤を投与し 4 日後判定を行なった。全身感染治療では、同マウス 4 週齢雄に MRSA を 10^7 CFU/mouse 腹腔に接種後、薬剤を投与し 7 日後に判定した。FOM は経口または皮下投与で、その他の薬剤はすべて皮下投与した。

結果および考察 *in vitro* 併用効果：MRSA 20 株についての FOM と CPZ, CMX, CEZ のそれぞれの FIC index は、ほとんどが 0.5 以下でいずれも併用効果がみられた。

in vivo 併用効果：マウス皮下膿瘍形成に対して FOM, CPZ, CEZ、それぞれ 1 mg 単独投与では顕著な皮下腫瘍が形成されたが、それぞれ FOM を 1 mg/mouse を併用するとほとんど膿瘍の形成がみられなかった。また、全身感染治療では、単独投与群の ED_{50} は高い値を示したが、FOM と他薬剤を 1:1 で併用すると ED_{50} は著しく低下して、明らかに有意差が認められ優れた併用効果を示した。

このように FOM と β -ラクタム剤は、*in vitro* と *in vivo* のいずれにおいても併用効果が顕著なことが認められた。このことから FOM と β -ラクタム剤の併用は、新しい難治感染 MRSA 症の臨床面への応用が期待できるものと考えられる。

090 実験的緑膿菌感染における各種抗菌薬の併用効果の検討

小川正俊・宮崎修一・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物

目的：第 33 回日本化学療法学会総会において、緑膿菌に対する抗菌薬の併用における *in vitro* および *in vivo* 併用効果を報告した。前回は特に CBPC と CFS の併用において解析を試みたが今回は他の組み合わせについての併用を検討した。

方法：マウス実験感染モデルに薬剤を皮下、経口により投与し、治療効果の成績から fractional effective dose (FED) index を求めた。

成績：SBPC と DOXY, CBPC と PIPC, PIPC と CFS, FOM と CBPC, PIPC と DOXY では併用が無効であった。

FOM と DOXY の場合、FOM を先に投与する時差投与により併用効果が増強され、一方 DOXY の投与量

も減少させた。

CBPC と DOXY は時差投与により、FED index が同時投与 2.0 から 1.21 を示し、併用効果は認められなかったが、DOXY の投与量は減少した。この傾向は CPZ と OFLX においても認められた。

DOXY と OFLX, MINO と OFLX では OFLX を先に投与する時差投与により併用効果が認められた。すなわち total ED₅₀ で比較すると、OFLX 単独投与時の ED₅₀ より大きい値となったが、OFLX の投与量は減少させることができた。

CFS と OFLX は同時投与、CFS を先にあとから OFLX を投与する時差投与により併用効果が認められ、一方 OFLX の投与量を減少させた。

以上のように副作用が懸念される DOXY, OFLX などでは、併用により投与量を減少させる可能性が示された。

091 実験的白血球減少症マウスの緑膿菌感染に対する抗菌薬と各種ヒト免疫グロブリンの併用効果

金子 晴生・白井 達男
東邦大学医学部第一内科

辻 明良・笠井 一弘
大野 章・五島瑳智子
東邦大学医学部微生物

悪性腫瘍患者における感染は、抗腫瘍剤併用治療による白血球数の著明な減少および二次性の免疫不全を惹起し重症化する。この状態での感染症は抗菌薬のみでは治療困難な例が多く、このため治療効果の増強を目的としてγ-グロブリンの併用療法が行なわれている。現在使用されている、各種ヒトγ-グロブリン製剤は処理法を異にしており、その機能にも若干の違いがあるとされている。白血球減少宿主の感染で、抗菌薬と各種γ-グロブリンを併用し、それぞれの効果を比較検討する目的で、実験的白血球減少症マウスによる緑膿菌の感染モデルを用い実験を行なった。

実験方法：感染菌株は *P. aeruginosa* E7 を用いた。白血球減少症は ICR 系マウスに Cyclophosphamide 250 mg/kg i.p. 投与し、白血球数が 600/mm³ 前後となる4日目に、1×10⁷ CFU/mouse の菌量を i.p. 接種し、1時間後に抗菌薬 Gentamicin, Cefsulodin, Ceftazidime, Cefoperazone, Latamoxef を皮下投与した。これら各種抗菌薬にポリエチレングリコール処理、ペブシン処理、スルホ化、プラスミン処理のヒトγ-グロブリン

を 100 mg/kg 皮下同時投与し、抗菌薬単独治療と各γ-グロブリン併用の生残率を比較した。

結果：1) γ-グロブリンの単独治療効果はみられなかった。

2) γ-グロブリンと抗菌薬の併用は、抗菌薬単独治療に比べ生残率の上昇を認めた。

3) γ-グロブリンの種類による併用効果に明らかな差は認められなかった。

考案：実験的白血球減少症マウスにおける緑膿菌敗血症モデルで、抗菌薬とγ-グロブリン併用により治療効果が強増されることが裏づけられた。近年開発された各種のγ-グロブリンによる併用効果には差はなかった。

096 各領域より分離された *Plesiomonas shigelloides* の各種抗生剤に対する薬剤感受性

佐藤 肇・中西 好子・鈴木博之
中沢進一・松本貴美子・成田 章
都立荏原病院小児科

村岡 良昭
同 検査科細菌

近岡 秀次郎
高津中央病院小児科

中田 義雄
同 検査科細菌

中沢 進
昭和大学小児科

小児期における感染症も著しい変遷がみられ、また腸管感染症の起因菌の変貌も著しい。

本院各科より昭和 52 年から 8 年間に下痢症患者より検査科に提出された総検体数は 10,269 件で、うち 32.9% 3,378 株の起因菌が検出されている。なお *jejuni* に関しては 54 年 6 月より培養検査を始めて、55 年頃までは *Salmonella* 菌が最も高率に検出されていたが、以後は本菌が優位を占め、59 年度は約 42% 本菌による下痢症であった。特に小児においては、症患者よりの検出菌の 70% を本菌が占めている。

一方、57 年度より下痢症や食中毒の起因菌として *P. shigelloides* は注目されており、59 年度も 5 株程度より検出されている。

しかし腸管外感染はまれであるといわれているが、生児化膿性髄膜炎に遭遇しその起因菌も含め 12 株、各種薬剤に対する感性態度について検討を加えた。PC

ABPC, MCIPC, CEPs 系 CTX, LMOX, CPZ, CMZ, CEZ, CET, AGs 系 GM, DKB, AMK, その他 CP および FOM の 13 薬剤について治療法に基づき感受性の測定を行なった。10⁶ 個接種で ABPC は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$, MCIPC 100~400 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。CEPs 系では <0.006~3.13 $\mu\text{g/ml}$ 間に MIC 分布がみられた。特に CTX は 0.006~0.013 $\mu\text{g/ml}$ と最も優れた抗菌力を示した。AGs 系 3 剤では GM が最も優れ 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ を示し, FOM 3.13~12.3 $\mu\text{g/ml}$, CP 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

099 感染性腸炎に対する AM-715 (NFLX) の臨床的検討

AM-715 (NFLX) 研究会

感染性腸炎研究班 (班長 青木隆一)

東京都立荏原病院

清水長世・斎藤 誠, ほか 14 施設

感染性腸炎 (細菌性赤痢, 病原大腸菌腸炎, カンピロバクター腸炎, サルモネラ腸炎など) に対する AM-715 (Norfloxacin: NFLX) の有用性, 安全性を評価する目的で, 感染性腸炎患者および保菌者 274 例に本剤を投与し, その臨床効果, 副作用などの検討を行なった。併せて, 臨床分離株について本剤の抗菌力を測定した。投与方法は 1 日量 600 mg, 投与期間 5 日間 (サルモネラ腸炎患者, 保菌者には 7 日間) とした。

解析の対象となった感染性腸炎は 176 例で, 細菌性赤痢での対症状効果は有効率 100%, 対排菌効果は 98.8%, 総合効果は 98.9% であった。病原大腸菌腸炎, 腸炎ビブリオ腸炎に対しては対症状効果, 対排菌効果とも全例有効以上であったが, サルモネラ腸炎, カンピロバクター腸炎の対排菌効果の有効率はそれぞれ 73.3%, 80.0% であった。

副作用は 274 例中, 消化器症状 4 例, 皮疹 1 例, 計 5 例 (1.8%) に認められたが, いずれも軽微であった。臨床検査値異常は 204 例中, GPT 上昇 7 例, GOT・GPT 上昇 4 例, 好酸球増多 3 例, 計 14 例 (6.9%) にみられた。

臨床分離株 (184 株) について, NFLX の抗菌力を測定した結果では, 本剤は NA, PPA, KM, FOM に比べ強い抗菌力を示し, OFLX, ENX とほぼ同等の MIC 分布を示した。NFLX は赤痢菌, 腸炎ビブリオに対して 0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$, 病原大腸菌, サルモネラに対して 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ で大部分の菌株を, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で全株の発育を阻止した。0.39 $\mu\text{g/ml}$ では 175 株 (95.1%) の発育を阻止した。

103 肺癌で死亡し, その剖検肺から Cyto-megalovirus (CMV) の分離培養された 4 症例について

小野 玲子・本田 芳宏・大谷 紀子
大沼 菊夫・青沼 清一・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

沼崎 義夫

国立仙台病院ウィルスセンター

目的: 血液疾患や骨髄および腎移植に伴う CMV 肺炎の報告はあるが, 肺疾患終末時の CMV 肺炎の意義は未だに不明確である。今回, 昭和 59 年 8 月~60 年 3 月まで剖検の行なわれた症例の肺組織から CMV の分離培養を試み, 陽性 4 例に幾つかの共通点を認めたので報告する。

方法: 検討症例数は 11 例; 年齢 30~70 歳台, 男女比 10:1, 疾患内訳は肺癌 6 例, Idiopathic interstitial pneumonitis (IIP) 3 例, Mesothelioma 1 例, 肺結核後慢性呼吸不全 1 例だった。実験方法は, 剖検肺を洗滌後 homogenize し遠心。上清をヒト胎児線維芽細胞に加え回転培養。CMV に特徴的な細胞変性効果を観察した。

結果: CMV 分離培養陽性率は 4/11 (36%)。陽性例 4 例の共通点は, ①原疾患が肺癌, ②経過中の呼吸不全に対し Steroid が初回 Prednisolone 換算 60~100 mg, 1 か月以上と大量長期間投与されている, ③死亡直前に Chest X-P でびまん性間質性陰影が認められる 3 点だった。間質性陰影は 3 例では呼吸不全発症時からびまん性で, Steroid 投与で一旦改善したものの, Steroid 漸減中再び悪化しびまん性陰影を呈した。他の 1 例は呼吸不全発症時は限局性で, Steroid 投与で症状はやや改善したものの, 陰影は次第に広がりびまん性となった。陽性例に共通した臨床検査結果は特に認められなかった。CMV 不検出例は, いずれも Steroid の大量および長期間投与, びまん性間質性陰影が認められるという両条件を満していなかった。

結論: 肺癌患者の呼吸不全に対し, 大量長期間の

疾患	n	間質性陰影	Steroid 投与	CMV 分離培養
肺癌	4	びまん性	大量 長期間	(+)
肺癌	2	限局性	なし	(-)
IIP	3	びまん性	大量 短期間	(-)
Mesothelioma	1	限局性	中等量 短期間	(-)
Tbc.	1	なし	少量 長期間	(-)

Steroid 投与を行ない、かつびまん性間質性陰影を呈した場合、CMV 肺炎を考慮する必要があると思われる。

125 免疫学的検査法による *Candida* 抗体の定量的測定とその測定成績について

林 茂興・林 茂一郎

小池 清彦・小 幡 功

俵成病院産婦人科

蜂 屋 祥 一

東京慈恵会医科大学産婦人科

斎藤 和延・二木 孝雄

帝人バイオサイエンスラボラトリーズ

目的：我々は、腔真菌症例や悪性腫瘍症例など、産婦人科症例の一部に systemic な真菌感染が存在すると考え、Double immunodiffusion system による *Candida* precipitins test を導入して陽性頻度について検討したが、今回、希釈法を用いて定量化を試みたので、その成績について報告する。

対象および方法：*Candida* precipitins test にて陽性を示した腔真菌症例 59 例、腔炎例 45 例、妊娠例 31 例、良性腫瘍例 32 例、悪性腫瘍例 22 例を対象に陽性血清を Barbitol borate phosphate buffer pH 8.6 にて希釈し、希釈血清について前回同様の操作を施行し、沈降線の有無により定量化の判定とした。

成績：各種症例において定量的に *Candida* precipitins test を施行した結果、抗体価は 1 倍から 8 倍までに分布した。腔真菌症例の陽性例では 1 倍～2 倍に 50 例 (84.8%)、4 倍～8 倍に 9 例 (15.3%)、が認められた。腔炎例では 1 倍～2 倍に 38 例 (84.4%)、4 倍～8 倍に 7 例 (15.6%) が認められた。妊娠例では 1 倍～2 倍に 22 例 (71.0%)、4 倍～8 倍に 9 例 (29.0%) が認められた。良性腫瘍例では 1 倍～2 倍に 30 例 (93.7%)、4 倍～8 倍に 2 例 (6.2%) が認められた。悪性腫瘍例では 1 倍～2 倍に 13 例 (59.1%)、4 倍～8 倍に 9 例 (40.9%) が存在した。

考察：以上の成績から、①腔分泌物の分離培養により *Candida* 属を証明する、しないにかかわらず、*Candida* precipitins test 陽性例が存在する点から、各種の産婦人科症例には systemic な *Candida* 感染が存在するものと思われた。②各種の産婦人科症例の *Candida* precipitins test 陽性例について *Candida* 抗体価の分布を検討した結果、悪性腫瘍を除いては分布に特異性を認めなかった。③他症例と異なり、悪性腫瘍例では *Candida* 抗体価は均等に分布し、その分布状態から免疫能や

進行度との関連性が推察された。

131 わが国における感染症の変ぼう (その2)

呼吸器感染症患者について検討

松 本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院

平 林 哲 郎

同 薬剤科

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

われわれは感染症患者の宿主因子、特に年齢構成の変遷を知る目的で、新薬シンポジウムの資料をもとに解析した成績を第 1 報として、本年の第 33 回日本化学療法学会総会において報告したが、今回は内科系呼吸器感染症の原因菌、年齢構成、年齢層別臨床効果を新薬シンポジウムの資料をもとに解析したところ以下のごとき結果を得た。

調査対象は、1976～1985 年の約 10 年間に検討された 3,672 症例であり、その内訳は細菌性肺炎 1,896 例、慢性気管支炎、汎細気管支炎、気管支拡張症などのその他の呼吸器感染症 2,076 例である。また調査期間については 1976～1979 年の前期と 1980 年以降の後期に分けて検討した。

原因菌の分離状況は前・後期とも単独菌感染例は 50～60% であったが、両期間に大差なく、全呼吸器感染症では各年齢層のグラム陰性桿菌の分離頻度は 30～40% に分布し、グラム陽性球菌の 15% 前後に比べはるかに高率であり、とくにこの傾向は 80 歳以上の症例において著しく、グラム陽性球菌の分離頻度が後期で低率化していた。

年齢構成については前・後期とも同等の傾向がみられ、60 歳以上の症例が過半数を占めた。

呼吸器感染症の原因菌種別、年齢層別臨床効果は全般的に加齢による有効率の低下がみられたが、その傾向は 1980 年以降の原因菌不明症例において著しかった。

これらの集計成績は新薬シンポジウムという特殊な条件の資料であることから、わが国における呼吸器感染症の真姿を表現するものではないが、諸家の成績と対比して大きな差が認められないので、大まかな傾向は捕捉しえたものと思われる。また年齢層別臨床効果での加齢による有効率の低下については高齢者の増加を考慮すると、今後は新薬の臨床検討にあたっては背景因子を考慮した詳細な解析が必要であることを示唆する成績と考え

られた。

133 びまん性汎細気管支炎の難治性下気道感染症における緑膿菌ワクチン療法の検討

吉村邦彦・中谷龍王・蝶名林直彦
中森祥隆・中田紘一郎・谷本普一
虎の門病院呼吸器科

目的：難治性緑膿菌気道・中間領域感染症の予防と、同菌既感染例の子後の改善を目的とした緑膿菌ワクチン療法の当院における成績を報告する。

対象および方法：対象は1970年から1984年までに当院で緑膿菌ワクチン療法を施行された難治性気道・中間領域感染症38例のうち、DPB22症例である。緑膿菌ワクチンは本間により分離精製された同菌の菌体成分OEPと、protease, elastaseおよびexotoxinの各種toxoidを用い、これらを同時に2～4週ごとに継続投与した。DPB22例を本療法開始前後で緑膿菌感染のないI群(n=11)、本療法開始後同菌に菌交代したII群(n=6)、本療法開始前より同菌感染のあるIII群(n=5)の3群に分類し、各群の本療法開始前後の各種抗体価の推移と、I、II群における緑膿菌感染予防効果について検討した。さらに、本療法施行のDPB22例と非施行72例において、死亡例での緑膿菌感染からの生存期間と、全症例の発症からの生存率を比較し、本療法の子後改善効果を検討した。なお、血中各種抗体価はHAないしELISAにより測定した。

成績：1) 緑膿菌既感染DPBでは、未感染群に比べワクチン投与開始前から抗OEP, exotoxin抗体価が有意に高値であった。

2) 本療法によりI群で抗OEP, protease, exotoxin, II群で抗exotoxin, III群で抗proteaseの各種抗体価が有意に上昇した。

3) I群11例では本療法開始後平均2.6年経過後も緑膿菌感染は認められなかった。

4) 本療法施行群と非施行群で、緑膿菌感染からの生存期間と、DPB発症からの生存期間の両者ともに有意差は認められなかった。

5) 重篤な副作用は認められなかった。

結論：本療法はDPBの難治性緑膿菌感染症の予防と治療に有用であることが示唆されるため、さらに長期の検討が必要である。

138 Cefotaxime が有効であった肺気管支ノカルジア症の1例

菊池 典雄・白沢 卓二
千葉市立海浜病院内科

庄野 勝浩・駿河 洋介
同 検査部

久保勢津子・菅野 治重
千葉大学附属病院検査部

近年、肺ノカルジア症は本邦においても報告例は増加しており、その治療として従来より第一選択剤とされていたサルファ剤に加え、ミノサイクリン、ST合剤などの有効例が報告されている。私たちは既に*in vitro*においてセフェム系抗生剤の中で特に第3世代のCTX, CZXが本菌に対し高感受性を示していることを第31回日本感染症学会東日本地方会総会において報告したが、いまだ臨床例においてセフェム系抗生剤が有効であったという報告はみあたらない。

今回私たちはCTXにより著効を示した肺気管支ノカルジア症を経験したので報告した。

症例は63歳の男性、るいそうと細胞性免疫の低下が認められる以外に基礎疾患はなく、発熱、咳、痰(膿性痰、血痰)を主訴として入院した。胸部X線にて右上葉のconsolidationと右肺門部の腫瘤状拡大を認め、気管支鏡にて右上幹から右上葉区域枝分岐部にかけての粘膜不整と狭窄所見から肺癌が疑われたが悪性細胞は認められず、喀痰と気管支擦過物から*Nocardia asteroides*が検出された。CTX 2g/日の投与にて臨床症状は著明に改善し、肺炎像も徐々に消失、気管支病変も改善した。CTXの投与期間は22日間であり、その後再燃防止のためミノサイクリンを47日間経口投与し経過は良好であった。

本菌株に対する各種抗生剤のMIC(MIC-2000システム、 10^5 CFU/ml接種、48時間培養)では、MINO： $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ 、EM、CLDM： $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、CTM、CTX、CZX、GM： $1 \mu\text{g/ml}$ 、CMZ： $2 \mu\text{g/ml}$ と高感受性であった。

今後CTX、CZXなどの第3世代セフェム剤がノカルジア症の治療薬として有望であろう。

140 細菌性気管支炎に対する S 6472 と Cefaclor の二重盲検法による薬効比較試験

〔L R〕研究班小委員会

渡辺 彰・斎藤 玲・大泉耕太郎

長浜文雄・武部和夫・田村 昌士

平賀洋明・今野 淳

目的：細菌性気管支炎に対する S 6472（持続性 Cefaclor 製剤）と Cefaclor（CCL）の臨床効果，細菌学的効果，副作用および有用性を比較検討する。

方法：東北・北海道の 61 施設の協同研究とし，二重盲検比較試験法により，体重 20 kg 以上の小児を含む成人の患者を対象として，S 6472 1 日 750 mg（分 2）または CCL 1 日 750 mg（分 3）を原則として 7 日間経口投与を行なった。

結果：1) 小委員会採用症例数は 239 例（S 6472 群 117 例，CCL 群 122 例）であり，その臨床効果は全症例では S 6472 群 81.7%，CCL 群 77.5% の有効率を示し，両薬剤群間に有意差は認められなかった。急性型における有効率はそれぞれ 87.2% と 82.6%，慢性型では 70.3% と 64.7% であり，いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

2) コントローラー採用例における主治医判定臨床効果は，全症例，急性型および慢性型のいずれにおいても両薬剤群間に有意差はみられなかった。

3) 細菌学的効果において両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4) 副作用の発現率は，S 6472 群 4.2%，Cefaclor 群 4.0%，臨床検査値異常の発現率は S 6472 群 5.0%，Cefaclor 群 9.5% であり，いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

5) 有用性判定では，両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上より，細菌性気管支炎に対する S 6472 750 mg/日（分 2）の投与は，Cefaclor 750 mg/日（分 3）の投与とほぼ同等の臨床的有用性を有するものと考えられた。

141 細菌性肺炎に対する S 6472, Cefaclor と Amoxicillin の二重盲検法による臨床評価の比較

〔L A K〕研究班小委員会

大泉耕太郎・斎藤 玲・長浜文雄

武部 和夫・田村昌士・平賀洋明

渡辺 彰・今野 淳

目的：細菌性肺炎に対する S 6472, Cefaclor（CCL）および Amoxicillin（AMPC）の有効性，安全性および有用性を比較検討する。

方法：S 6472 の 1 日量 1,500 mg（力価）を 64 例に，CCL の 1 日量 1,500 mg（力価）を 65 例に，AMPC の 1 日量 2,000 mg（力価）を 66 例の患者に投与し，臨床効果，副作用，臨床検査値の異常変動，有用性について二重盲検法により 3 薬剤の比較検討を実施した。

結果：1) 細菌性肺炎に対する S 6472 1 日 1,500 mg（力価）投与，CCL 1 日 1,500 mg（力価）投与，AMPC 1 日 2,000 mg（力価）投与における臨床効果には有意差を認めなかった。

2) 安全性の検討として，副作用および臨床検査値の異常変動の発現頻度において 3 薬剤群間に有意差を認めなかった。

3) 有用性の検討において，小委員会採択例およびコントロール採択例共に 3 薬剤群間に有意差を認めなかった。

以上より本比較試験の成績は有効性，安全性および有用性において S 6472 群，CCL 群，AMPC 群の 3 薬剤は同等の成績であった。

なお，経口抗生物質の適応範囲は，注射用抗生物質に比べて比較的基礎疾患が少なく，外来通院治療の可能な程度の軽症肺炎が多いと思われ，そのような肺炎症例に対しては，1 日の服薬回数より考え，S 6472 1 日量 1,500 mg（力価）の 2 分割投与および CCL 1 日量 1,500 mg（力価）の 3 分割投与は治療上に意義を持つものと考えられる。

142 産婦人科領域感染症に対する抗菌剤の薬効判定基準について

二宮敬宇

多治見市民病院産婦人科

高瀬善次郎

川崎医科大学産婦人科

松田静治

江東病院産婦人科

清水哲也

旭川医科大学産婦人科

張南薫

昭和大学産婦人科

野田克巳

岐阜大学産婦人科

岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科

抗菌剤の臨床効果の判定基準を決めることの必要性は広く認められている。特にグループ研究を行なう場合は、同一の判定基準で薬効を評価する必要がある。このため、尿路感染症をはじめ、いくつかの感染症に対する抗菌剤の薬効評価については、すでにそれぞれの基準化が試みられている。産婦人科領域感染症に対しては、高瀬らによる判定基準があり、これに基づき過去種々の抗菌剤が評価されてきた。この経験の中で、この判定基準は感染症の種類にかかわらず一括して評価しており、重症度分類および投与期間などにも問題点があることが指摘された。そのため、産婦人科感染症研究会の中に薬効判定委員会を設けて、統一的な判定基準作成へ向っての作業を進めた結果、ここにその結論を得たので報告する。

本領域の感染症は、内性器感染症と外性器感染症に大別されるが、両者の感染形態は著しく異なるため、それぞれについて診断基準、薬効判定基準を作成した。本基準が対象とする疾患は、内性器感染症では子宮内感染及び子宮付属器炎、外性器感染症ではバルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍である。

診断基準は、主として過去の臨床試験成績を解析することにより、これら疾患の感染症状を表現する指標として、一定の自他覚症状及び検査項目を選択し、感染症と判定する上でのこれら指標の最低条件を定めることにより作成した。

薬効判定基準は、評価項目として選定された自他覚症

状および検査項目を grade 化し、各 grade に点数を与え、投与開始日、3日後、7日後の総合点数をそれぞれ算出することにより投与3日後、7日後の改善度を求め、その改善度の推移により薬効を判定するものである。

143 産婦人科領域感染症に対する Ofloxacin と Amoxicillin の二重盲検比較試験

OFLX-AMPC 産婦人科領域感染症比較

試験研究会（全国 34 施設及び協力機関）

代表：川崎医科大学産婦人科 高瀬善次郎

江東病院産婦人科 松田静治

目的：新 Pyridonecarboxylic acid 系経口抗菌剤 Ofloxacin (OFLX) の産婦人科領域感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、Amoxicillin (AMPC) を対照薬として二重盲検法による比較試験を実施した。

方法：対象疾患は子宮内感染、子宮付属器炎（A群）およびバルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍（B群）とし、1日投与量 OFLX 600 mg（分3）、AMPC 1,000 mg（分4）を原則として7日間投与した。

成績：総投与症例 257 例中、小委員会において採用された解析対象症例は 192 例（OFLX 群 96 例、AMPC 群 96 例）であった。このうち、139 例（OFLX 群 72 例、AMPC 群 67 例）が小委員会決定の診断基準に適合し、小委員会による臨床効果判定が行なわれた。主治医による臨床効果判定では、OFLX 群が 86.5%、AMPC 群が 76.0% の改善率であり、OFLX 群が優れる傾向にあった。A群とB群に層別した場合は、A群では両薬剤間に有意差は認められなかったが、B群では OFLX 群 34 例中 88.2%、AMPC 群 34 例中 67.6% の改善率であり、OFLX 群が優れる傾向にあった。小委員会による臨床効果判定では、OFLX 群 83.3%、AMPC 群 67.2% の有効率であり、OFLX 群が有意に優れていた。疾患別では、A群およびB群いずれについても両薬剤間に有意差は認められなかった。

安全性についてみると、副作用発現率は OFLX 群 123 例中 7 例（5.7%）、AMPC 群 123 例中 7 例（5.7%）であり、また、臨床検査値異常発現率は、OFLX 群 116 例中 4 例（3.4%）、AMPC 群 119 例中 3 例（2.5%）であり、いずれも両薬剤間に有意差は認められなかった。

以上の成績より、OFLX は産婦人科領域感染症に対し、今後臨床的有用性を充分期待できる薬剤であると考

えられた。

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

三比和美・熊井良司・服部理男
埼玉県がんセンター血液科

1983年3月より埼玉県立がんセンターに入院し、主として造血器悪性腫瘍を中心とした顆粒球減少性感染症に対して PIPC+AMK (A群) と CMX+AMK (B群) の初回治療の効果について封筒法により検討した。対象は急性白血球 A群 54例: B群 50例, CML/BC A群 2例: B群 5例, リンパ腫 A群 15例: B群 10例, その他 A群 2例: B群 4例で、これらに発症した A群 73回: B群 69回の発熱を対象とした。年齢の中央値は A群 51歳: B群 51歳であった。治療開始時顆粒球数が $100/\text{mm}^3$ であったのは A群 34回: B群 27回であった。また、敗血症は A群 6回: B群 10回で、肺炎は A群 5回: B群 7回であった。

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

結果: 原因不明熱を除いた感染症は A群 42回でこのうち抗生物質に効果のみられたものは 26回 (61.9%) で, B群の感染症は 39回でこのうち効果のみられたものは 19回 (48.7%) であった。しかしながら, A群と B群の間には推計学的な有意差はみられなかった。

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

145 産婦人科領域における Azthreonam の基礎的検討

Azthreonam 産婦人科感染症研究会
(代表: 川崎医科大学産婦人科 高瀬善次郎)

松田 静治
順天堂大学産婦人科

清水 哲也
旭川医科大学産婦人科

真木 正博
秋田大学産婦人科

千村 哲朗
山形大学産婦人科

桑原 惣隆
金沢医科大学産婦人科

蜂屋 祥一
東京慈恵会医科大学産婦人科

水口 弘司
横浜市立大学産婦人科

白水 健士
東京船員保険病院産婦人科

小原 達也
東京共済病院産婦人科

荒井 清
帝京大学産婦人科

野田 克巳
岐阜大学産婦人科

八神 喜昭
名古屋市立大学産婦人科

二宮 敬宇
多治見市民病院産婦人科

一條 元彦
奈良県立医科大学産婦人科

岡田 弘二
京都府立医科大学産婦人科

須川 信
大阪市立大学産婦人科

野田 起一郎
近畿大学産婦人科

本郷基弘

岡山赤十字病院産婦人科

平林光司

国立福山病院産婦人科

前田一雄

鳥取大学産婦人科

鳥越正

山口大学産婦人科

白川光一

福岡大学産婦人科

高村慎一

長崎大学産婦人科

久保田健二

国立長崎中央病院産婦人科

森憲正

宮崎医科大学産婦人科

小林裕

神戸市立中央市民病院小児科

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

目的：産婦人科領域での Azthreonam の臨床分離菌に対する抗菌力，血清中濃度，子宮・子宮付属器各組織内濃度および骨盤死腔浸出液への移行性を検討した。

方法：臨床分離株に対する MIC は，日本化学療法学会標準法により測定した。また単純子宮全摘除術を施行する患者に術前，本剤 1g を静注または点滴静注し，子宮動脈血，肘静脈血，卵管，卵巣，子宮内膜，子宮体部筋層，子宮頸部および子宮腔部中の薬剤濃度を測定した。広汎子宮全摘除術を施行した患者には術後，本剤 1g を静注または点滴静注し，投与後経時的に骨盤死腔浸出液および肘静脈血を採取し，薬剤濃度を測定した。濃度測定は *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とする Bioassay 法により行なった。薬動力学的解析は，血清中濃度については two-compartment open model，組織内濃度については one-compartment open model により行なった。

結果：臨床分離菌 650 株のうち，*E. coli* (83)，*Klebsiella* spp. (28)，*Proteus* spp. (13)，*P. aeruginosa* (10 株) に対する MIC ピークは 10^6 CFU/ml 接種時でそれぞれ 0.05，0.05， ≤ 0.025 ，1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また，本剤は子宮各組織に比較的速やかに移行し，最高値は静注後 0.10~0.33 hr で 20.5~39.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，点滴終了直後~0.24 hr で 15.1~28.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ を示した。骨盤死腔浸

出液中への移行は，静注後 1.48 hr で 21.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，点滴終了後 0.17 hr で 20.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の最高値を示した。

考察：本剤の婦人性器組織および骨盤死腔浸出液中への移行は良好で，MIC₉₀ 以上の濃度を *P. aeruginosa* で 5 時間以上，*E. coli*，*Klebsiella* spp.，*Proteus* spp. では 9 時間以上維持していることを考慮すると，本領域における高い有用性が示唆された。

146 産婦人科領域における Azthreonam の臨床的検討

Azthreonam 産婦人科感染症研究会

(代表：川崎医科大学産婦人科 高瀬善次郎)

松田静治

順天堂大学産婦人科

清水哲也

旭川医科大学産婦人科

藤本征一郎

北海道大学産婦人科

真木正博

秋田大学産婦人科

千村哲朗

山形大学産婦人科

鈴木雅洲

東北大学産婦人科

舘野政也

富山県立中央病院産婦人科

岩崎寛和

筑波大学産婦人科

高見澤裕吉

千葉大学産婦人科

張南薫

昭和大学産婦人科

蜂屋祥一

東京慈恵会医科大学産婦人科

我妻堯

国立病院医療センター産婦人科

林茂

川崎市立川崎病院産婦人科

水口弘司

横浜市立大学産婦人科

白水 健士

東京船員保険病院産婦人科

小原 達也

東京共済病院産婦人科

荒井 清

帝京大学産婦人科

野田 克巳

岐阜大学産婦人科

八神 喜昭

名古屋市立大学産婦人科

二宮 敬宇

多治見市民病院産婦人科

一條 元彦

奈良県立医科大学産婦人科

岡田 弘二

京都府立医科大学産婦人科

須川 信

大阪市立大学産婦人科

野田 起一郎

近畿大学産婦人科

藤原 篤

広島大学産婦人科

土光 文夫

広島市民病院産婦人科

本郷 基弘

岡山赤十字病院産婦人科

平林 光司

国立福山病院産婦人科

鳥越 正

山口大学産婦人科

圓谷 一雄

社会保険小倉記念病院産婦人科

加藤 俊

久留米大学産婦人科

高村 慎一

長崎大学産婦人科

久保田 健二

国立長崎中央病院産婦人科

永田 行博

鹿児島大学産婦人科

伊集院 秀明

鹿児島市立病院産婦人科

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

目的：産婦人科領域における Azthreonom の有用性を評価する目的で、全国的な規模での研究会を組織し、本剤の臨床効果、細菌学的効果および安全性について検討した。

対象および方法：対象疾患は主に子宮内感染、骨盤内感染、子宮付属器炎、外生殖器感染で、本剤1回1~2gを1日2回、静注または点滴静注することとした。臨床効果は、主要自他覚症状の経過から著効、有効、無効の3段階に分けて判定した。細菌学的効果は起炎菌の消長により陰性化、減少、不変、菌交代、不明の5段階で判定した。

結果：効果判定可能症例176例について、臨床効果および細菌学的効果を検討した。疾患別有効率は、子宮内感染87.3% (48/55)、骨盤内感染82.1% (46/56)、子宮付属器炎84.8% (28/33)、外生殖器感染87.0% (20/23)、全体では85.2% (150/176)であった。分離菌別の消失率は、*E. coli* 89.8% (44/49)、*Klebsiella* spp. 82.4% (15/18)、*P. aeruginosa* 80.0% (4/5)などをはじめとし、グラム陰性菌全体では87.4% (9/103)であった。前投薬無効症例に対する臨床効果は、前投薬剤がペニシリン系のもので80.0% (8/10)、経口セフェム87.5% (7/8)、第1世代セフェム83.3% (5/6)、第2世代セフェム100% (2/2)、第3世代セフェム77.8% (7/9)などで、全体では81.8% (36/44)であった。副作用は下痢3例(0.9%)、臨床検査値異常は好酸球増多や肝機能異常など計10例にみられたが、重篤なものは無かった。

考察：本剤は各種グラム陰性菌による感染症に優れた効果を示し、さらに前投薬無効症例に対しても81.8%という高い有効率を示したことにより、本領域感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられた。

156 骨髄コロニー形成能におよぼす抗菌薬の影響

(1) ゲンタマイシンの作用

本間啓伸・石川文雄・木村一郎

東邦大学医学部免疫学研究室

小川 正俊・五島瑳智子

同 微生物学教室

目的：薬剤性造血障害の発症機序には薬物の細胞への

直接毒性の他、免疫学的な機序が知られている。今回、GMのマウス骨髄コロニー形成能に及ぼす影響とその作用機序について検討した。

方法：骨髄コロニー法は軟寒天法を用い、コロニー刺激因子にはマウス脾細胞をPHAで刺激した培養上清を用いた。GM 0.5~100 $\mu\text{g/ml}$ の添加により細胞毒性を調べた。また一部は1 mg/kgのGMを4週間連続皮下投与したマウス血清(GM-S)の添加、GM-SとGMとの共存系、GM-Sの2-mercaptoethanol処理および脾付着細胞の添加によるコロニー数の変化を調べた。酵素免疫測定法はガラスビーズを固相とするサンドイッチ法でGM-S中の抗GM抗体の検出を試みた。また、抗GM標準血清のコロニー形成能への影響を検討した。

結果：(1) 5 $\mu\text{g/ml}$ 以上のGMは骨髄幹細胞に直接的な毒性作用を示した。

(2) GM-S中にはGMに対するIgG抗体が出現した。

(3) GM-S中に出現した抗GM抗体はGMとの共存下でコロニー形成を抑制した。

(4) 抗GM抗体とGMとの反応系にM ϕ を共存させると細胞媒介性障害作用の介在が示唆されるコロニー形成の抑制を認めた。

考察：*in vitro* でみられた抑制結果は、*in vivo* 末梢血では認められず、今後検討を要するいくつかの問題点を残した。しかしながら骨髄コロニー法は、EIA法と組み合わせることにより原因薬物の同定とその発症機序の検討が可能であると思われる。

157 Cefbuperazone の感染前投与によるマウス感染防御能の促進効果(第1報)

鈴木 勇・千田 尚人

科研製薬(株)東京研究所

野沢 竜嗣・横田 健

順天堂大学医学部細菌学教室

目的：我々はマウスを用いCBPZが、そのMIC値や血中動態から予想されるより高い生体内効果を示し、さらに*C. albicans*感染実験で2~8 mg/mouseの前処理が延命効果を示すことを報告した。第二相試験の結果はブ菌感染症において、その菌にMIC値の小さい他剤よりもCBPZは高い菌消失率を示した。これらCBPZの生体内効果の詳細を知るのを目的として本実験を行なった。

方法：4週齢ICRマウスに感染24時間前に12.5 mg/kg、6時間前に100 mg/kgのCBPZを皮下投与後、 2×10^3 CFUの*K. pneumoniae* KC-1を腹腔内に接

種した。その後7日間マウスを観察した。一部のマウスは経時的にPBS 2.5 mlで腹腔内を洗い、その中の生菌数を測定した。

結果：無処理マウスは全例死亡した。12.5 mg/kgのCBPZ投与24時間後に菌を接種したマウスも生残したものはなかった。しかし6時間前100 mg/kgのCBPZを投与した群の生残率は20.9 \pm 19.7(SD)%であった。さらに24時間前12.5 mg/kg、6時間前100 mg/kgのCBPZを投与した群では82.0 \pm 24.4%の生残率が認められた。このような感染防御能の促進効果はCTX、LMOX、CTTでは認められなかった。ちなみに100 mg/kgのCBPZ投与マウスでは、6時間後の血中濃度は0.001 $\mu\text{g/ml}$ 以下と計算された。腹腔内菌数は無処理群では増加したが、CBPZで2回前投与したマウスでは、大部分のものが腹腔内生菌数の低下を示し、全例生残したCBPZ感染時投与群と同様に推移した。このことからCBPZ 2回前投与マウスでは、CBPZの抗菌力がほぼ消失しているにもかかわらず、生菌数が減少するので、宿主抵抗性の上昇が示唆された。

考察：CBPZでマウスを2回前処理すると、マウスの*K. pneumoniae*に対する感染防御能が上昇すると考えられた。

158 Cefbuperazone の感染前投与によるマウス感染防御能の促進効果(第2報)

鈴木 勇・千田 尚人

科研製薬(株)東京研究所

野沢 竜嗣・横田 健

順天堂大学医学部細菌学教室

目的：CBPZ前処理による*K. pneumoniae*に対するマウス感染防御能の促進効果を解明するため、CBPZ投与後マウスの血清殺菌力について、およびCBPZの感染防御能促進作用とM ϕ 機能との関係について検討を行なった。

方法：4週齢ICRマウスにCBPZを採血または感染24時間前には12.5 mg/kgを、6時間前には100 mg/kgを投与した。血清殺菌力の検討には、心臓穿刺で採血し、10匹分をプール後、血清を分離しその3.8 mlに0.2 mlの*K. pneumoniae* KC-1浮遊液を加え、37 $^{\circ}\text{C}$ で振盪培養した。経時的にその0.2 mlをとり、平板法で生菌数を測定した。腹腔内感染では、 2×10^3 CFUの*K. pneumoniae* KC-1を接種し、感染7日後の生残匹数を観察した。Carrageenan、Trypan blueは感染24時間前に200 mg/kg、60 mg/kgをそれぞれ腹腔内に投与した。

結果：CBPZ を採血 6 時間前に投与したマウスの血清殺菌力は無処置群のそれより強められ、24 時間前、6 時間前の 2 回投与ではさらに強められた。LMOX でも同様な傾向がみられたが、CBPZ よりも弱かった。CBPZ 2 回投与後マウスの血清殺菌力は 100 mg/kg 投与 6 時間後の感染時に最も強く、感染後では 4 時間後まで低下したが、その後は低下しなかった。この血清殺菌力は感染初期での防御能に寄与する因子の一つであろうと考えられた。Mφ の機能を阻害する Carrageenan, Trypan blue で処理されたマウスでは、CBPZ の 2 回投与による血清殺菌力の増強、および腹腔内感染での生残率の増加等の促進効果は認められなかった。

考察：CBPZ 投与後マウスにみられた感染防御能の上昇には Mφ 機能の関与が示唆された。

159 β-Lactam 系抗生剤の Sub-MIC に関する研究

糖尿病患者血清中での抗菌作用

四辻 彰・柿沢 裕美
保田 隆・才川 勇
富山化学工業(株)総合研究所

大角 誠治・矢野 三郎
富山医科薬科大学第一内科

上田 泰
東京慈恵会医科大学

目的：我々は第 30 回本学会総会において、健常者および各種動物血清中における β-lactam 系抗生剤の Sub-MIC での殺菌作用について報告した。今回、糖尿病患者血清中での殺菌作用について検討を加えたので報告する。

材料および方法：被験菌として臨床分離株で人血清中でも死滅しない *E. coli*, *P. mirabilis* を用いた。薬剤の殺菌作用は 1/4 MIC 濃度の薬剤を添加した糖尿病患者血清、健常者血清および Nutrient broth (NB) 中に被験菌を接種し、4 時間後の生菌数の増減で調べた。

結果：糖尿病患者血清の殺菌力は *E. coli* に対しては健常者血清と同程度であったが、*P. mirabilis* に対しては強まっていた。β-lactam 系抗生剤の殺菌作用を調べた。*P. mirabilis* を用いた場合 NB 中で PIPC, CBPC, CPZ, CBPZ が菌の増殖を阻止したのに対し、CEZ, CMZ の増殖阻止作用は弱かった。健常者血清中で PIPC, CPZ, CBPZ は菌の増殖を阻止したのに対し、CBPC, CEZ, CMZ はほとんど抗菌作用を示さなかった。糖尿病患者血清中では血清の殺菌作用に加え、

PIPC, CPZ, CBPZ が生菌数を減少させたのに対し、CBPC, CEZ, CMZ はほとんど影響がみられなかった。*E. coli* を用いた場合も *P. mirabilis* の場合とほぼ同等であった。

考察：糖尿病患者血清の殺菌力は健常者血清と同等か、あるいは菌種によっては強まっていた。このことは糖尿病患者の易感染性という点から考えると興味ある事象である。この殺菌因子としては、分子量が 20 万以上で非働化で弱められる易熱性物質が推定された。

160 人血清の殺菌作用に対する各種薬剤の Sub-MIC の効果

小川 正俊・五島 瑳智子
東邦大学医学部微生物

目的：第 32 回日本化学療法学会総会において、抗菌剤のマウス血清中濃度のピーク値が MIC 以下を示す投与量を用いて、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* のマウス実験の全身感染に対する治療効果を検討した結果、*E. coli* 感染に対する有効性が確認されたが、他の菌種ではほとんど効果が認められないことを報告した。その理由の一つには好中球の食殺菌作用に対する菌の感受性の差があげられたが、今回は人血清をとりあげ、抗菌剤 (penicillins と cepheims) の Sub-MIC との協力作用を殺菌作用の面から検討した。

方法：人血清は健康成人から採血後、室温に 2 時間放置、遠心後上清を使用した。人血清 1.8 ml, 菌液 0.1 ml および薬剤 0.1 ml, 総量 2 ml を 37°C に 3 時間静置後、生菌数を測定した。菌株は人血清感染株 (*E. coli* 312, *S. marcescens* 201, 13, *P. aeruginosa* 254) と人血清耐性株 (*E. coli* 121, *S. marcescens* 1, *P. aeruginosa* P 121) を使用した。

成績：人血清耐性株の *S. marcescens* 1 に対しては、人血清と SBPC, TIPC, CFX, CMZ, CZX, CTX, CMX, LMOX の 1/2 MIC で、薬剤および血清単独に比べ、殺菌作用の増強が認められた。人血清感性株の *S. marcescens* 201 では人血清単独時より CZX, CMX, LMOX の 1/2 MIC 添加で、血清単独時より殺菌効果は低下した。*E. coli*, *P. aeruginosa* においては、人血清耐性株および感性株は、薬剤と人血清の増強効果が認められた。

人血清においては、特に耐性株の場合に、各種 β-lactam 剤の MIC 以下の濃度においても殺菌作用が増強されることが確かめられた。