

第 34 回日本化学療法学会総会

会 期：昭和 61 年 6 月 5~7 日

会 場：倉敷市民会館、アイビススクエア

会 長：副島林造（川崎医科大学呼吸器内科教授）

一 般 演 題

001 緑膿菌肺炎発症要因の検討

中森 祥隆・吉村 邦彦・中谷 龍王
鎌名林直彦・中田絏一郎・谷本 普一
虎の門病院呼吸器科

目的：緑膿菌肺炎の頻度、背景因子、発症要因、治療経過などの実態を明らかにすることを目的とした。

対象および方法：経気管吸引法 (TTA) にて得られた検体を培養し、緑膿菌を a few 以上認められた急性肺炎 12 例 (男 11 例, 女 1 例, 平均年齢 56 歳) を対象とし複数菌感染、基礎疾患、発症要因、治療経過などについて検討した。

成績および結論：1) TTA 施行肺炎 130 例中、緑膿菌を 12 例 (9%) に認めた。

2) 単一菌検出肺炎 52 例中、緑膿菌は 5 例 (10%) であったが、複数菌検出肺炎 19 例では 7 例 (37%) と最も高頻度に検出し、複数菌肺炎において重要な菌である。

3) 緑膿菌との複数菌感染の組み合わせは、緑膿菌と *H. influenzae* 2 例, *E. coli* 2 例, *S. marcescens* 1 例, gnf-GNR 1 例, *Veillonella* 1 例とグラム陰性桿菌との組み合わせを多く認めた。

4) 基礎疾患では悪性腫瘍が重要であり、食道癌 3 例, 甲状腺癌 2 例, 肺癌, 直腸癌, 膀胱癌, リンパ肉腫各 1 例の 9 例 (75%) と高頻度に認めた。

5) 発症前の白血球数 (好中球数), 血清蛋白質 (分画) はほぼ正常であった。

6) 誤嚥を 7 例 (58%) に認め、特に複数菌感染 7 例では、食道気管瘻, 気管支食道瘻, 脳転移, イレウス, 脳出血, 慢性アルコール中毒に起因すると考えられる誤嚥を 6 例 (86%) に認めた。感染経路として誤嚥が非常に重要である。1 日 3 合以上の飲酒者を 4 例認めた。

7) 治療は抗緑膿菌 PC 剤と抗緑膿菌アミノ配糖体の併用療法が主に施行され、有効 8 例 (67%), 無効 4 例であり、無効例は全例死亡した。

以上より、緑膿菌は複数菌肺炎の重要な細菌であり、また、緑膿菌肺炎例の基礎疾患として悪性腫瘍、感染誘因として誤嚥が重要である。

002 緑膿菌による呼吸器感染症に対する抗緑膿菌剤の *in vitro* 抗菌力と臨床効果佐々木昌子・大泉耕太郎・渡辺 彰
青沼 清一・大沼 菊夫・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

我々は昨年度本学会総会および国際化学療法学会総会において黄色ブドウ感染症における新鮮株で測定した MIC 値と臨床効果の有無との間に高い相関があることを報告した。今回は同じ呼吸器感染症ではあるが個体側の因子が大であり、有効薬剤も限られているように思われる緑膿菌による呼吸器感染症を対象として、抗緑膿菌剤の *in vivo*, *in vitro* 効果について検討した。

結果：臨床分離緑膿菌に対する β -lactam 剤, AG 剤の MIC を新鮮株と保存株と比較すると、新鮮株での MIC が保存株の MIC に比べ高い株が β -lactam 剤, AG 剤共に 60~70% を占めていた。Disc 感受性と新鮮分離株 MIC との相関では、PC 剤は Disc 感受性 (+), (-) を示す菌株では、MIC は 100 μ g/ml 以上、Disc 感受性 (++)~(++) の菌株では、PIPC, CPZ の MIC は 50 μ g/ml 以下に、CFS の MIC は 100 μ g/ml 以下に分布し、MIC と良好な相関を示した。AG 剤は Disc 感受性 (+), (-) の菌株では MIC は 25 μ g/ml 以上でありよく一致していたが、Disc 感受性 (++)~(++) の菌での MIC 分布は 0.25 μ g/ml~50 μ g/ml 以上と広い範囲にあり一致率は低かった。各臨床例ごとに使用薬剤に対する MIC 値と臨床効果すなわち除菌効果との相関をみると、 β -lactam 剤を使用し除菌した例は、 β -lactam 剤の MIC が 100 μ g/ml 以下であり、かつ併用薬剤の MIC が 6.25 μ g/ml 以下の症例であった。また AG 剤からみると除菌例は AG 剤の MIC 6.25 μ g/ml 以下の症例であった。臨床分離緑膿菌に対する新鮮株 MIC は、 β -lactam 剤の除菌可能限界点を 100 μ g/ml におくと、CFS で 80%, PIPC, CPZ, SBPC では 60%

の菌が除菌可能域にはいった。AG 剤では 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に除菌可能限界点をおくと、DKB, GM, AMK 共に 60~70% の菌が除菌可能域に入った。

結論：新鮮分離性で測定した β -lactam 剤, AG 剤の MIC, Disc 感受性(ただし AG 剤(II), (III)菌を除く)は、臨床使用薬剤の臨床効果とよく一致し、薬剤を選択するにあたって臨床上有用なデータと思われる。

003 当院外来における最近1年間の緑膿菌性慢性気道感染の臨床的検討

小田切繁樹・千場 純・鈴木周雄
室橋 光宇・木内充世・福田 勉
芦刈 靖彦

神奈川県立長浜病院呼吸器科

目的：外来の緑膿菌性慢性気道感染患者を臨床的に検討すること。

方法：昭和 60 年 1.1~12.31 の最近1年間に、当院当科外来で治療を行なった緑膿菌性慢性気道感染患者について、患者背景・化療状況を中心に検討を行なった。

結果：症例数は 21 症例で、疾患の内訳は気管支拡張症 16 例、慢性気管支炎 3 例、DPB 2 例であった。年齢は 35~72 歳にわたるが、61 歳以上 10 例(47.6%)、51 歳以上 14 名(66.7%)と高齢者が多かった。男女比は 10:11 とほぼ同数であった。発病よりの経年数は 3~41 年で 10 年以上が 16 例(76.2%)と陳旧例が多く、既存構造の器質的変化も高度、かつ広範囲が 16 例(76.2%)と多数を占めた。基礎疾患は肺結核症 3 例(V 型 2 例, I 型 1 例)で、合併症は慢性呼吸不全 14 例(66.7%)($\text{Po}_2 < 70$: 4 例, < 60 : 6 例, < 50 : 4 例)、慢性副鼻腔炎 6 例、肺性心 3 例、気管支喘息 1 例であった。化療施行状況は 0 回・3 例, 1 回・7 例, 2 回・3 例, 3 回・4 例, 4 回・4 例で、延べ化療施行回数は 41 回であった。投与化療剤はビリドンカルボン酸系と MINO の単・併用が主であった。臨床効果は 41 例(延べ症例)中、著効 1, 有効 18, やや有効 12, 無効 10 で有効率 46.3% で、細菌学的効果は 41 株中、消失 2, 減少 1, 不変 38 で消失率 7.3% であった。副作用は悪心・嘔吐 3 例、眩暈 1 で発現率は 9.6% (4/41) であったが、臨検値では臨床的に特に問題となるものはなかった。

考察：緑膿菌性慢性気道感染は既存構造の高度、かつ広範な器質的変化を基盤に発症し、これに本菌の特性や著効薬剤の不在などが相まって難治化となる。

004 Macrolide 系抗生剤, Tetracycline 系抗生剤等によるインフルエンザ菌の繰り返し感染の防止に関する研究

高橋 淳・宍戸春美・秋山盛登司
渡辺貴和雄・松本慶藏

長崎大学熱帯医学研究所内科

H. influenzae は慢性気道感染症における最も重要な起炎菌であり、かつ適切な化学療法にもかかわらず同一患者に繰り返し感染することが多い。私共は、このような繰り返し感染の機序として、本菌の L 型菌化および L 型菌の親株への復帰が関与するとの仮説の下に *in vitro* での研究を行ない、*H. influenzae* の L 型菌への誘導・継代、親株への復帰が可能であることを明らかにし発表してきた。今回、このような機序で L 型菌が関与すると考えられる慢性気道感染症患者における *H. influenzae* の繰り返し感染に対し、macrolide 系・tetracycline 系抗生剤、新キノロン系抗菌剤などを、単独あるいは β -lactam 剤と併用することにより治療を試み、有意の成績が得られたので報告する。

方法：*H. influenzae* による急性増悪を繰り返している慢性気道感染症患者 26 人を研究対象として、95 感染エピソードに対して上記治療を試み、その後の *H. influenzae* 感染の再発の有無を検討した。

成績：95 エピソード中 41 エピソード(43.1%)において、*H. influenzae* による繰り返し感染の阻止が認められ、その効果は MINO、新キノロン系抗菌剤が優れていた。また同一患者で、このような化学療法を反復施行することにより、*H. influenzae* 感染の繰り返しを阻止できた症例も認められた。*H. influenzae* 繰り返し感染阻止後の初感染の起炎菌は、*H. influenzae* を中心とし慢性気道感染症の起炎菌頻度順であった。またこの期間には菌種を問わず約 50 日であった。

考察：このような化学療法により、慢性気道感染症患者における *H. influenzae* の繰り返し感染を阻止できることは、本菌の繰り返し感染の発症機序として L 型菌の関与が臨床的に確認され、かつ、このような化学療法デザインが繰り返し感染阻止のための化学療法として有用であると考えられる。

005 Community acquired pneumonia に対する適正化学療法期間の検討

押谷 浩・川平昌秀
河合 伸・小林宏行
杏林大学医学部第一内科

目的：肺炎の化学療法をいかなる時期に中止するかという課題は、その適切な判断がむずかしい場合が少なくない。ここで治療中止の適切な時期を設定する上から主として、いわゆる Community acquired pneumonia の市中肺炎を対象に抗菌剤の治療期間を検討した。

方法と成績：1) 臨床的検討 対象症例は 80 例で、これら肺炎は全例が予後良好であった。ここで治療期間を 6 日以内投与群を A 群 (29 例)、7 日以上投与群を B 群 (51 例) に分けて以下検討した。まず、A・B 両群において、治療開始時に自覚症状、検査所見を検討したが、各項目ともほぼ同様の所見であった。一方、中止時点で各項目を検討すると、両群とも、咳嗽は (+) 程度、喀痰は (+)、発熱は平熱化、胸部レ線像は 3 点以下 (肺炎陰影をその広がりを中心に陰影のない 0 点から全肺野に及ぶ 10 点に分け点数化)、また白血球数は 8,000 前後、CRP (2+) 以下、血沈は 40 以下であった。

2) 実験的検討 実験的マウス肺を用い抗生剤投与期間別の生存率と肺内生菌数を比較検討した。まず生存率は、未処置群では 4 日目で 40%、5 日目で全例死亡した。抗生剤投与群は 3 日間、5 日間、7 日間投与の 3 群に分け検討したが、全群とも死亡例はみられず治療期間による差はみられなかった。肺内生菌数は、未処置群では全例が死亡する 5 日目には 6×10^8 CFU/lung に達したが、抗生剤投与群では 3 群間に差はなく 4 日目まで 1×10^4 程度であり 5 日目以降では生菌は消失していた。

考案と結論：Community acquired pneumonia における治療中止時期として、発熱の平熱化、CRP は改善傾向にあることを背景に (2+) 以下、胸部レ線像も改善傾向にあり 3 点以下を基準とした場合、再発・再燃はみられなかった。以上のことから、いわゆる Community acquired pneumonia においては、3~7 日間の菌種に適合した化学療法で充分と考えられた。

006 千葉大附属病院における喀痰分離菌の疫学的検討

—抗菌剤投与と分離菌種について—

陳 瑞明・渡辺昌平
千葉大学肺癌研究施設内科
高橋公毅・菅野治重
千葉大学医学部検査部

目的：千葉大附属病院における最近 5 年間の喀痰分離菌の疫学的解析を行い、さらに前投与抗菌剤に対する喀痰分離菌の MIC について検討した。

方法：昭和 56 年 1 月から 60 年 12 月までに、千葉大検査部において、膿性喀痰、TTA 吸引痰および気管内採痰より純培養または口腔内常在菌より優性に分離した菌株 (*Viridans strep.*, *Neisseria* sp. および真菌を除く) を対象とした。分離菌の薬剤感受性は菌分離時に微量液体希釈法により測定した。

結果：1) 外来患者由来株の菌種別の分離頻度は、年度による差は少なく、*H. influenzae* が常に 60% 以上を占め、次いで、*S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の順で分離されている。入院患者由来株では、*P. aeruginosa*, *H. influenzae* と CPS の順で分離され、*Klebsiella* spp. は減少し、*P. aeruginosa*, CPS, *Acinetobacter* が増加している。特に、1985 年度は *B. catarrhalis* が著明に増加している。また、抗菌剤の前投与により、*H. influenzae* と *S. pneumoniae* の分離が減少し、逆に *P. aeruginosa* と CPS の分離が増加している。

2) 前投与抗菌剤に対する喀痰分離菌の MIC の検討では、喀痰移行濃度は penicillin 系、cephem 系は 2 $\mu\text{g/ml}$ 、aminoglycoside 系は 0.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、多くの例ではこの濃度以上の MIC を示す株が分離されているが、この濃度以下の MIC を示す株もそれぞれ 11%、21%、22% の症例より検出されている。

3) 基礎に慢性呼吸器疾患をもつ場合は、*B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* の順で慢性呼吸器疾患をもつ患者からの分離率が高く、特に *B. catarrhalis* は 51.5% と著しく高率で、逆に *Acinetobacter* は 3.8% と最も低率であった。また、分離した *H. influenzae*, *P. aeruginosa* の前投与抗菌剤に対する MIC をみると、慢性呼吸器疾患患者では、 β -lactam 系 2 $\mu\text{g/ml}$ 以下、aminoglycoside 系 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す株はそれぞれ 10~50%、0~26% の症例より検出された。

まとめ：呼吸器感染症に対して、特に抗菌剤の移行が悪く、難治下しやすい慢性呼吸器疾患では、喀痰移行を

考慮し、通常的感受性基準より厳しい基準の設定を検討すべきであると思われる。

007 脳神経疾患における呼吸器感染症

青木信樹・関根 理

薄田芳丸・湯浅保子

信楽園病院内科

昭和 51 年から昭和 60 年までの 10 年間に、当院で入院治療を行なった呼吸器感染症 1,236 例（以下 A 群）と、そのうちで脳神経疾患を基礎に有する 294 例（以下 B 群）について検討を行なった。疾患の内訳は A 群では細菌性肺炎 677、マイコプラズマ肺炎 90、肺化膿症 18、慢性気道感染症 401、肺菌二次感染 14、肺線維症二次感染 5、膿胸 31 例と多岐にわたっていたが、B 群においては肺炎 281、慢性気道感染症 11、膿胸 2 例と肺炎が 95.6% を占めた。年齢は 60 歳以上が A 群で約 70%、B 群で 85%、70 歳以上が各々約 50%、約 60% であった。起病菌は A 群の肺炎、肺化膿症では不明 69.9%、グラム陽性菌 8.6%、グラム陰性菌 14.5%、嫌気性菌 0.7%、複数菌 6.2%、慢性気道感染症においてはそれぞれ 36.4、12.6、44.3、0.7、6.0% で、複数菌感染はいずれもグラム陰性菌が関与していた。B 群では肺炎例がほとんどであったこともあり、A 群の肺炎と同様の分離頻度であった。肺炎、肺化膿症での緑膿菌の検出率は 4.0% であったが、B 群では 9.5% で、交代菌を含めると 14.3% であった。緑膿菌による呼吸器感染症は経過中菌交代症をきたした例を含め、過去 10 年間で 125 例みられ呼吸器感染症全体の約 10% であった。緑膿菌性肺炎は 50 例であり、うち 42 例は基礎に脳神経疾患を有し、30 例に気管切開、気管挿管がなされ、ステロイドが 11 例、抗生剤が 35 例、抗凝固剤が 2 例に使用されていた。緑膿菌性肺炎の予後は複数菌感染を含め、最初から菌が検出された 27 例では 16 例が病状の好転をみたが、菌交代症例 23 例では 6 例のみ改善し残り 17 例はいずれも死亡した。脳神経疾患患者は高齢者がほとんどで、気管切開、人工呼吸器使用の機会が多く、ステロイド、抗生剤が大多数で使用されるため、緑膿菌性肺炎の発症頻度が相対的に高く、しかも致命的となりやすい。かかる症例においては本菌の関与を常に念頭におき、その発症が疑われた場合は、適切な薬剤の早期使用が必要と考えられる。

008 糖尿病 (DM) に合併した呼吸器感染症の臨床病態像について

岡野昌彦・本田和徳・佐藤篤彦

浜松医科大学第二内科

目的：基礎疾患に糖尿病をもつ呼吸器感染症の臨床病態像と生体防御能につき検討を加えた。

対象：1979 年 1 月～1984 年 12 月に当科に入院した DM 患者 324 例のうち、呼吸器感染を合併した 26 例（8%）を対象とした。男性 17 例、女性 9 例で平均年齢 56 ± 10 歳であった。

検討項目ならびに結果：1) 呼吸器感染を合併した糖尿病の臨床的特徴像 40～60 歳代の壮年層が 21 例（80%）と多く、合併率では 70 歳以上の老人が 13.8% と最も高かった。治療内容ではインスリン治療中が 14 例（53.8%）を占めた。DM コントロールで良好と思われる症例が約 40% であった。これらの患者の PPD 反応、免疫グロブリン、補体については異常を認めなかった。

2) 呼吸器感染症 肺炎 16 例、肺結核 7 例、肺膿瘍 2 例、膿胸 1 例であった。肺炎の感染範囲は二葉以上に及ぶものが 50% で、かつ両側に認められた症例は 27.8% であった。起病菌はグラム陰性桿菌が 77% を占め、緑膿菌への菌交代症が 8 例に認められた。治療期間は平均 27.2 日で、抗生物質併用療法を 7 例（36.8%）に要した。

3) 糖尿病患者の好中球機能として NBT 還元能と食食能につき検討し、軽度の低下を認めた。

考案：今回、我々の検討で、糖尿病に合併する呼吸器感染症は、compromised host としての感染の特徴を認めた。糖尿病が感染防御能力の低下をもたらしていることは明らかであるが、どの防御因子に影響を与えているかは不明である。我々の検討では、免疫能に異常は認めず、細菌を貪食・殺菌する好中球機能に異常を認め、これが易感染を有する一因と推察された。

009 *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* による呼吸器感染症に関する臨床的・細菌学的検討

渡辺貴和雄・力富直人・木下和久

永武 毅・中山隆英・松本慶藏

長崎大学熱帯医学研究所内科

ジフテリア菌以外のコリネバクテリウムはヒトの感染は稀で、臨床由来の分離菌も殆どが常在菌の混入と考

えられている。文献的には心内膜炎の起炎菌としての報告は時にみられるが呼吸器感染症の原因とされているものは非常に稀で、しかも報告例の殆どが compromised host であり、1983年に初めて報告された *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* による肺炎も免疫不全状態に起こったものであった。

今回の私共の報告は、世界的にも初めての、通常の慢性肺炎を有する患者におこった、*C. pseudodiphtheriticum* 6 症例と *Corynebacterium* sp. 2 例の呼吸器感染症である。

患者は DPB 2 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症 1 例、慢性肺気腫 + 感染 1 例、陳旧性肺結核 + 感染 1 例、肺癌 + 感染 1 例であった。DPB の 1 例は喀痰と剖検肺より両菌を検出した。慢性気管支炎の 1 例は後結核症も合併することが判明した。いずれの症例も他の通常の呼吸器病原細菌の感染による増悪の既往がみられた。PHA と免疫グロブリンが測定できた 7 名のうち、DPB で死亡した 1 名のみに PHA の低下がみられた。診断基準は当科の基準に従い、膿性痰から 10^7 /ml 以上分離され、しかも明確な貪食像がみられること、臨床症状ならびに検査所見が本菌の消長と一致するものとし、剖検肺の培養成績も重視した。

本菌の性状はグラム陽性桿菌で多くの炭水化物を分解せず、ウレアーゼおよび硝酸還元テスト陽性である。

当科で経験した 6 例の、*C. pseudodiphtheriticum* の各種抗生剤に対する感受性は β -ラクタム剤 MINO, GM が優れており、次に OFLX で、EM, CLDM では高度耐性株もみられた。

本菌は喀痰中の常在細菌として認められることも少なくないが、明らかな感染症状を有する患者から本菌が優位に検出されたときは必ず塗抹を行ない、貪食像の観察を行なって起炎性の確認をすることが重要である。本菌感染症の将来には注意を要すると思われる。

010 細菌性肺炎に対する T-2588 と Bacampicillin の薬効比較試験成績

(全国 52 施設共同研究)

代表：杏林大学医学部第一内科 小林宏行

目的：新しい経口用エステル型セフェム系抗生剤 T-2588 の細菌性肺炎に対する臨床効果、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、Bacampicillin (以下 BAPC) を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

方法：細菌性肺炎を対象とし、それぞれ 1 日量を T-2588 600 mg (分 3)、BAPC 1,000 mg (分 4) とし、14 日間投与を原則とした。

成績：総投与例数 161 例 (T-2588 群 82 例、BAPC 群 79 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 125 例 (T-2588 群 65 例、BAPC 群 60 例；このうち非細菌性肺炎 22 例を含む)、副作用解析例数は 151 例 (T-2588 群 77 例、BAPC 群 74 例)、臨床検査値異常解析例数 149 例 (T-2588 群 76 例、BAPC 群 73 例) であった。両薬剤群間の背景因子に偏りはみられなかった。

臨床効果は T-2588 群 87.7%、BAPC 群 90.0% であり、両薬剤とも同等の成績が得られた。

菌消失率は T-2588 群 18 株で 94.1%、BAPC 群 26 株で 84.6% であり、両薬剤とも高率であった。

副作用は T-2588 群に 4 例、BAPC 群に 5 例みられ、臨床検査値異常変動は両群各 20 例にみられ、ともに重症なものではなく、両薬剤群の発現率に有意差はみられなかった。

有用性は T-2588 群 86.2%、BAPC 群 86.7% の有用率であり、両薬剤群間に有意差はみられなかった。

結語：以上の成績より T-2588 1 日 600 mg 投与は細菌性肺炎に対し、BAPC 1 日 1,000 mg 投与と同様、臨床的有用性が高い薬剤であることが確認された。

011 慢性気道感染症に対する T-2588 と Cefaclor の薬効比較試験成績

(全国 52 施設共同研究)

代表：杏林大学医学部第一内科 小林宏行

目的：新しい経口用エステル型セフェム系抗生剤 T-2588 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：慢性気道感染症を対象とし、それぞれ 1 日投与量を T-2588 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 195 例 (T-2588 群 96 例、CCL 群 99 例) であり、小委員会において採用された臨床効果解析例数は 166 例 (T-2588 群 79 例、CCL 群 87 例)、副作用解析例数 181 例 (T-2588 群 89 例、CCL 群 92 例)、臨床検査値異常解析例数 170 例 (T-2588 群 84 例、CCL 群 86 例) および有用性解析例数 169 例 (T-2588 群 81 例、CCL 群 88 例) であった。両薬剤群間の患者背景因子に偏りはみられなかった。

臨床効果 (小委員会判定) は T-2588 群 83.5%、CCL 群 56.3% の有効率であり T-2588 群で有意に高い成績であった。細菌学的効果は T-2588 群 77.6%、CCL 群 52.4% の菌消失率を示し、前者で有意に高い成績であった。

副作用は両薬剤群とも重症例はなく発現率に有意差はみられなかった。臨床検査値異常変動は T-2588 群に好酸球増多例が多く発現し有意に高い結果であった。

有用性は T-2588 群 80.2%, CCL 群 55.7% の有用率が示され、T-2588 群が有意に優れていた。

結論：以上の成績より、T-2588 600 mg/日投与は CCL 750 mg/日投与に比し慢性気道感染症に対し、臨床的有用性の高い薬剤であることが確認された。

012 細菌性気管支炎に対する Cefixime (CFIX) と Cefaclor (CCL) の臨床比較試験成績

FK 027 呼吸器感染症研究会 (小委員会)

今野 淳・斎藤 玲・大泉耕太郎
渡辺 彰・長濱文雄・小野寺壮吉
鈴木 明・田村昌士・武部 和夫
平賀洋明・林 泉・青沼 清一

細菌性気管支炎に対する新経口用 cephalosporin 系抗生物質 Cefixime (CFIX) と Cefaclor (CCL) の有効性、安全性および有用性について二重盲検法により比較検討を行なった。CFIX は 1 回 100 mg, 1 日 2 回, CCL は 1 回 250 mg, 1 日 3 回を 7 日間投与した結果、以下の成績を得た。

1) 小委員会判定による臨床効果は、CFIX 群 90 例で 76.7%, CCL 群 102 例で 78.4% の有効率であり、両群間に有意の差を認めなかった。病型別の臨床効果でも、急性型および慢性型のいずれにおいても両群間に有意の差を認めなかった。

2) 主治医判定による臨床効果は、小委員会判定と同様に両群間に有意の差を認めなかった。

3) 小委員会判定による細菌学的効果 (菌消失率) は、CFIX 群 69.4%, CCL 群 66.7% であり、両群間に有意の差を認めないが、個々の菌種中 *H. influenzae* に対して CFIX 群が優れる傾向を認めた。

4) 副作用発現率は CFIX 群で 2.1%, CCL 群で 3.7%、臨床検査値異常の出現率は CFIX 群 7.8%, CCL 群 10.6% であり、いずれも両群間に有意の差は認めなかった。

5) 小委員会判定による有用性は CFIX 群で 78.8%, CCL 群で 77.4% の有用率であり、両群間に有意の差を認めなかった。病型別にみても両群間に有意の差を認めなかった。また、主治医判定による有用性でも両群間に有意の差を認めなかった。

以上の成績より、細菌性気管支炎の治療において、CFIX は 1 日 200 mg (分 2) 投与で CCL 1 日 750 mg

(分 3) 投与と同様に高い臨床的有用性の得られる薬剤であることが確認された。

013 細菌性肺炎に対する Cefixime (CFIX) と Amoxicillin (AMPC) の臨床比較試験成績

FK 027 呼吸器感染症研究会 (小委員会)

今野 淳・斎藤 玲・大泉耕太郎
青沼清一・長濱文雄・小野寺壮吉
鈴木 明・田村昌士・武部 和夫
平賀洋明・林 泉・渡辺 彰

細菌性肺炎に対する新経口用セフェム剤 Cefixime (CFIX) と Amoxicillin (AMPC) の有効性、安全性および有用性について東北・北海道の 59 施設で二重盲検比較試験を行なった。

CFIX は 1 回 200 mg, 1 日 2 回, AMPC は 1 回 500 mg 1 日 4 回を 14 日間経口投与した。

CFIX 群 108 例, AMPC 群 114 例の計 222 例中、プロトコールに基づいて違反例を除外し、有効性の解析は CFIX 群 82 例, AMPC 群 90 例、安全性の解析は CFIX 群 102 例, AMPC 群 108 例、有用性の解析は CFIX 群 82 例, AMPC 群 88 例について実施し、以下の成績を得た。

1) 性、年齢、体重、入院・外来、先行抗菌剤・併用薬の有無、重症度、基礎疾患・合併症の有無、試験薬投与前の症状・所見などの背景因子に関して両群間に有意差は認められなかった。

2) 臨床効果 (著効と有効を合わせた有効率) は細菌性肺炎・肺化膿症では CFIX 群 73.5%, AMPC 群 78.6%、全症例では CFIX 群 70.7%, AMPC 群 73.3% であり、いずれも両群間に有意差を認めなかった。

3) 喀痰量の 4 日目、15 日目改善度において、CFIX 群の方が AMPC 群より有意に優れていた。

4) 細菌学的効果は CFIX 群 20 例, AMPC 群 21 例について解析され、起炎菌消失率は、CFIX 群 100%, AMPC 群 81.0% であった。

5) 安全性に関して、副作用発現率は CFIX 群 2.0%, AMPC 群 6.4%、臨床検査値異常の出現率は CFIX 群 17.2%, AMPC 群 24.1% であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

6) 臨床効果と安全性を勘案した有用性に関し、有用率は、全症例で CFIX 群 69.5%, AMPC 群 72.7% であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

以上より、細菌性肺炎の治療において、CFIX は 1 日 400 mg (分 2) 投与で AMPC 1 日 2,000 mg (分 4) 投

と同等の有効性、安全性、有用性を示す薬剤と考えられる。

014 細菌性肺炎に対する Cefuzoname と Cefotiam の薬効比較試験成績

Cefuzoname 比較試験研究班

代表：副島 林造（川崎医科大学呼吸器内科）

三木 文雄（多根病院内科）

目的：Cefuzoname (CZON) の細菌性肺炎・肺化膿症に対する有効性と安全性を客観的に評価する目的で、全国 45 機関とその協力施設の共同研究により Cefotiam (CTM) を対照薬剤とした Well controlled study により比較試験を実施した。

方法：CZON および CTM はいずれも 1 回 1g 宛、1 日 2 回、原則として 14 日間、点滴静注により投与した。

成績：薬剤投与 235 例 (CZON : 117, CTM : 118) 中、プロトコール違反および皮内反応陽性 48 例を除いた 187 例 (CZON : 98, CTM : 89) について、小委員会において有効性判定を実施した。

有効性解析対象症例の患者背景因子では、CZON 群に重症例が多い傾向がみられ、咳嗽に関して両薬剤群間に有意差が認められた以外、有意の偏りは認められなかった。

全症例についての有効率は、CZON 群 63.3%、CTM 群 69.0% であり、重・中等症では CZON 群の有効率が高く、軽症では CTM 群が高い有効率を示したが、いずれも両薬剤群間に有意差を認めなかった。

細菌学的効果を比較し得たのは 47 例 (CZON : 21, CTM : 26) にとどまったが、CZON 群 95.2%、CTM 群 80.8% の菌消失率を示し、両薬剤群間に有意差を認めなかった。

副作用は 211 例 (CZON : 107, CTM : 104)、臨床検査値異常化は 195 例 (CZON : 100, CTM : 95) について解析を実施したが、GOT 上昇例が CZON 群に有意に多数認められた以外、副作用・臨床検査値異常化に関して両薬剤群間に有意差を認めなかった。

臨床効果と安全性を基に小委員会において判定した有用性は、CZON 群 62.2%、CTM 群 67.8% の有用率を示し、両薬剤群間に有意差を認めなかった。

考察：以上の成績より CZON は CTM 同様、細菌性肺炎・肺化膿症の治療に有用な薬剤であると判断された。

015 慢性呼吸器感染症に対する Cefuzoname と Cefmenoxime の薬効比較試験成績

Cefuzoname 比較試験研究班

代表：副島 林造（川崎医科大学呼吸器内科）

小林 宏行（杏林大学医学部第一内科）

目的：Cefuzoname (CZON) の慢性呼吸器感染症に対する有効性と安全性を評価する目的で、Cefmenoxime (CMX) を対照薬として全国 45 施設およびその関連施設において二重盲検比較試験を実施した。

方法：16 歳以上の慢性呼吸器感染症患者を対象とし、1 回 1g 宛、1 日 2 回、原則とし 14 日間の点滴静注とした。

成績：全投与症例 167 例 (CZON : 88, CMX : 79) 中小委員会では、プロトコール違反および皮内反応陽性 20 例を除いた 147 例 (CZON : 77, CMX : 70) を効果判定の対象とし、副作用の検討は 160 例 (CZON : 85, CMX : 75) を対象とした。両薬剤群間の患者背景因子には有意の偏りは認められなかった。

臨床効果は CZON 群 81.8% (77 例中 63 例)、CMX 群 80.0% (70 例中 56 例) の有効率を示し、両群間に有意差は認められなかった。細菌学的効果は、CZON 群 54 例、CMX 群 42 例で判定され、菌消失率は CZON 群 85.0%、CMX 群 78.6% であったが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

副作用発現例は、CZON 群 85 例中 5 例、CMX 群 75 例中 6 例、臨床検査値異常の出現例は、CZON 群 75 例中 15 例、CMX 群 74 例中 23 例で、いずれも有意差は認められなかった。

臨床効果と副作用、臨床検査値異常を勘案して判定された有用率は、CZON 群 77.9% (77 例中 60 例)、CMX 群 77.1% (70 例中 54 例) であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

考察：以上の成績より、CZON は慢性呼吸器感染症の治療において CMX 同様、有用性の高い薬剤と考えられた。

016 呼吸器感染症に対する HBK と Amikacin の薬効評価比較試験

HBK-AMK 比較試験研究会（呼吸器感染症）

代表：原 耕平（長崎大学医学部第二内科）

目的：新アミノ配糖体抗生剤 HBK の呼吸器感染症に対する有効性、安全性および有用性について、Amika-

cin (AMK) を対照薬として、全国の研究機関 50 施設とその関連施設において、二重盲検法により比較検討した。

方法：15 歳以上の呼吸器感染症の入院患者を対象とし、HBK 1 日 200 mg または AMK 1 日 400 mg を 2 回に分けて筋注、14 日間連続投与を原則とした。

成績：総投与例数は 230 例 (HBK 群 116 例, AMK 群 114 例) で、このうち小委員会において採用された臨床効果解析対象数は 199 例 (HBK 群 100 例, AMK 群 99 例) で、その背景因子には両群間に隔りを認めなかった。小委員会判定臨床効果は、肺炎・肺化膿症では HBK 群 (57 例) 63%, AMK 群 (49 例) 69%, 慢性呼吸器感染症では HBK 群 (43 例) 47%, AMK 群 (50 例) 60% の有効率で、ともに両群間に有意差を認めず、また、主治医判定による臨床効果は、HBK 群 64%, AMK 群 62% の有効率で、疾患群別臨床効果とともに両群間に有意差を認めなかった。

細菌学的効果は、HBK 群 47 例, AMK 群 48 例について判定され、除菌率は両群ともに 38% で有意差を認めなかった。

副作用発現例は、HBK 群 108 例中 10 例で AMK 群には認められず、また、臨床検査値異常例も HBK 群 107 例中 25 例, AMK 群 105 例中 21 例で、両群間に有意差を認めなかった。

有用性については、HBK 群 54%, AMK 群 65% の有用率で、両群間に有意差を認めなかった。

考案：以上の成績から、呼吸器感染症の治療において、HBK (1 日量 200 mg) は AMK (1 日量 400 mg) と同様、臨床的有用性が期待できる薬剤と考えられた。

017 癌細胞の増殖、膜透過性に及ぼす外因性 ATP の影響

牟礼 勉・岩本末治・木元正利
瀬尾泰雄・長野秀樹・今井博之
清水裕英・林 秀宣・笠井 裕
山本康久・佐野開三

川崎医科大学消化器外科

北川 隆之
国立予研化学部

目的：3T6, HeLa などの培養癌化細胞を細胞外から ATP で処理すると、細胞膜透過性に変化をきたし、本来非透過性の物質が膜を通過できるようになるが、非癌化細胞ではこのような作用は起こらないことが報告されている。

我々はマウス培養細胞を用い、ATP の癌細胞および正常細胞の増殖、膜透過性に及ぼす影響について実験的に検討した。

方法：細胞はマウスの黒色種である Clone-M3 細胞と Ehrlich 腹水癌細胞、非癌化細胞である NIH 3T3 細胞、正常細胞として BALB/c マウス胎児線維芽細胞を用いた。

細胞膜透過性変化の実験は、 $[^3\text{H}]$ uridine でラベルした酸可溶性物質の細胞外への流出と、本来非透過性物質である pNPP の細胞内への流入、加水分解を指標として行なった。また、ATP 処理後の細胞の viability を trypan blue を用いた方法および regrowth assay により検討した。

結果：Clone-M3, Ehrlich 細胞ではアルカリ塩溶液中、0.5-1.0 mM ATP で処理すると、数分以内に著明な細胞膜透過性の亢進、cell viability の低下、さらに形態的变化がみられたのに対し、NIH 3T3, 胎児線維芽細胞におけるこれらの変化は軽微であり、ATP の作用は癌細胞に特異的であった。

したがって、本法は癌細胞膜を選択的に修飾する方法として癌化学療法への応用が期待され、現在、さらに抗癌剤との併用効果について検討中である。

018 担癌マウスの腫瘍と肝における HCFU の細胞内局在について

藤本二郎・高井新一郎・森 武貞

大阪大学医学部第二外科

目的：担癌マウスの腫瘍と肝について、HCFU 由来の 5-FU の細胞内局在のオートラジオグラフィー所見より、HCFU の代謝動態を検討する。

方法：Fujimoto ascites tumor (JNCI 59: 79, 1973) を腹腔内移植した C3H/He マウスに、1-Hexylcarbamoyl-5-fluoro-6- ^{14}C -uracil (^{14}C -HCFU, 比活性 3.5 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) を体重 1g 当たり 0.1 mg ずつ腹腔内投与したあと、経時的に屠殺して腫瘍細胞と肝を取り出し、それぞれ塗抹標本を作製した。この塗抹標本はクロロホルム処理により、標本内の遊離の ^{14}C -HCFU を除去したのち、乳剤適用を行なった。29 日間の露出のあと現象し、メチルグリーン・ピロニン染色を行ない検鏡した。

結果ならびに考察： ^{14}C -HCFU の投与後 12 時間以上経過してから取り出した腫瘍細胞では、銀粒子は大部分が核内に、残余は細胞質に認められた。そして核内の銀粒子の過半数は核小体と一致して認められた。24 時間以降は細胞障害が見られ、48 時間後の標本でも取り込みが認められた。この銀粒子は ^{14}C -HCFU 由来の ^{14}C -

5-FU によるものと考えられ、³H-Tegafur 由来の ³H-5-FU の細胞内局在と全く同一である。

肝細胞では ¹⁴C-HCFU の投与後 2 時間ですでに、わずかながら該内に銀粒子の集積が認められ、以後 48 時間まで取り込みが認められた。腫瘍細胞・肝細胞とも ¹⁴C-HCFU 投与後 16 時間で取り込みが最も著明であった。肝細胞に比較し腫瘍細胞では、最初に取り込みが認められる時期が遅かったという事実から、①両細胞における HCFU の代謝動態の差異、②肝で生成された 5-FU が腫瘍細胞に取り込まれる、③腹水中で HCFU およびその代謝産物が長時間高濃度を維持しているため、オートラジオグラフィではバックグラウンドが高くなり細胞内局在として認められないなどの可能性が考えられる。

019 Bromodeoxyuridine (BrdU) を用いた細胞動態の解析

—スードマウス可移植性ヒト癌株を用いた検討—

菊山成博・久保田哲朗・大石 崇
下山 豊・福富 隆志・磯部 陽
渡辺昌彦・石引 久弥・阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科

Thymidine の関連物質である Bromodeoxyuridine (BrdU) および抗 BrdU 抗体を用いて、免疫組織化学的にスードマウス可移植性ヒト癌株における labeling index (L.I.b) を測定した。

使用した腫瘍は、St-4, H-111 (胃癌株), Co-4 (結腸癌株), MX-1 (乳癌株), Lu-24, 134 (肺小細胞癌株) である。基礎的検討は MX-1 を用いて行ない、BrdU の投与量依存性 (20~300 mg/kg 投与し 1 時間後測定) および時間依存性 (300 mg/kg 投与し 5 分~4 時間後測定) を検討した。他の腫瘍に対しては BrdU 300 mg/kg 投与後 1 時間の L.I.b を測定し、通常の Autoradiography による L.I.a との相関を算出した。MX-1 に対して Mitomycin C (MMC) 6 mg/kg を投与し経時的に L.I.b を測定した。

MX-1 の L.I.b は 5 分後で 24.5% であり、1 時間後には 31.8% となり以後安定した値をとった。40 mg/kg 以上の BrdU 投与量で、一定の L.I.b 値が示された。各種癌の L.I.b と L.I.a は $r=0.92$ で推計学的に有意の相関関係を有していた。MX-1 の L.I.b は MMC 投与後 3 時間目で 0 となり、以後 24 時間目まで回復を示さなかった。

本法は放射性同位元素を用いず、従来の L.I.a と相関することから、臨床症例の細胞動態の解析に有用であ

り、制癌剤感受性を生体内で予測しうる可能性が示唆された。

020 樹立ヒト肺癌細胞株を用いた Successive Colony Forming Assay による薬剤感受性の検討

仁井谷久暢・鳥袋全哲・吾妻安良太
広 沢 彰・林原賢治・山野 義光
青山 昭徳・大塚麻理子

日本医科大学臨床病理科

目的：臨床癌化学療法における適切な抗癌剤投与順位選択の方法を確立するために、colony forming assay を用いて継代コロニー形成法を確立し、薬剤感受性の変化を検討した。現在、抗癌剤感受性試験として SALMON, HAMBURGER によって確立された clonogenic assay は有用な手段の一つとして広く応用されている。しかし、初回 assay によるコロニー形成細胞を用いて、さらにコロニー再形成を行ない、第 2 回コロニー形成に及ぼす薬剤の影響を検討した報告はみられていない。今回我々は第 2 回コロニー形成における薬剤感受性について興味ある結果を得たので報告する。

方法ならびに結果：樹立ヒト肺癌細胞株；PC-9 etc. (国立がんセンターより分与) を用いて colony forming assay を行ない、CDDP およびその誘導体に対する感受性を検討した。さらにコロニー形成細胞を Excel Triplette 7000 (50-III) を用いて釣り上げ、液体培地にて培養後、二重寒天培地に移植した。これを第 2 回 colony forming assay として初回 assay と同様の抗癌剤に対する感受性を再び検討した。対象とした抗癌剤無添加培地におけるコロニー形成能は、初回、第 2 回とも変動は認められなかった。CDDP およびその誘導体と incubation した後の初回 colony forming assay におけるコロニー形成細胞は、それぞれ再び CDDP およびその誘導体と incubation した後に行なった第 2 回 assay でも初回同様のコロニー形成を認めた。

考察：継代コロニー形成法は、適切な抗癌剤投与順位選択のために有意義な実験モデルと考えられた。今後は種々の抗癌剤による癌細胞の感受性変化についてさらに検討を重ねたい。

021 肺癌細胞に対する rh-TNF の抗腫瘍活性の検討

佐々木康綱¹⁾・宮澤文彦¹⁾・松島由佳²⁾
 高橋秀暢³⁾・石原潤一³⁾・星昭夫³⁾
 宮澤直人²⁾・田村友秀¹⁾・新海哲¹⁾
 江口研二¹⁾・佐野哲郎¹⁾・桜井雅紀¹⁾
 西條長宏¹⁾

国立がんセンター¹⁾内科, ²⁾外科, ³⁾薬効試験部

Human Tumor Clonogenic Assay (HTCA) を用いて肺癌継代培養細胞および初代培養細胞に対する recombinant human Tumor Necrosis Factor (rh-TNF) の抗腫瘍活性を disease oriented in vitro preclinical screening として検討し、以下の結果を得た。

1) positive control として用いた L 929 に対する continuous exposure では、rh-TNF 1 u/ml で 50% の colony 抑制を示し、HTCA による rh-TNF の直接的抗腫瘍活性検定の妥当性が示された。

2) rh-TNF 100 u/ml, 1,000 u/ml では、肺癌培養細胞に対し、ともに 11%、また初代培養細胞ではそれぞれ 28%, 34% に 50% 以上のコロニー抑制が認められた。

3) 2) の結果より、肺癌に対する rh-TNF の disease oriented phase II study を行なう意義があるものと考えられる。

4) 化学療法剤に耐性化した後でも rh-TNF に高感受性を示す検体が認められ、rh-TNF と化学療法剤の抗癌スペクトラムの差異が示唆された。

022 ラット線維肉腫の高リンパ節転移株 (A clone) および低リンパ節転移 (G clone) に対する recombinant Human Tumor Necrosis Factor (rh-TNF) の抗腫瘍効果とその作用機序

石原潤一¹⁾・佐々木康綱²⁾・高橋秀暢¹⁾
 佐野哲郎²⁾・桜井雅紀²⁾・二見仁康²⁾
 飯郷正明¹⁾・宮澤文彦¹⁾・星昭夫¹⁾
 西條長宏²⁾

国立がんセンター研¹⁾薬効, ²⁾内科

目的: ラット線維肉腫 AS-653 HM よりクローニングされた A clone, G clone (小山恒太郎氏: 元国立がんセンター) は各種抗癌剤に対しほぼ同一の感受性を示す。ドンリューラットに移植された A clone はリンパ節に高度に転移するが、G clone はリンパ節転移をしな

い。今回、我々はこの2種の培養細胞株を用い、rh-TNF (旭化成株式会社および大日本製薬株式会社より供与) の抗腫瘍効果を3種の assay で比較し、その結果に基づき rh-TNF の抗腫瘍効果の kinetics および mechanism について検討した。

方法: A clone, G clone ともに doubling time は約 30 時間であり、実験にはその対数増殖期の細胞を用いた。⁵¹Cr release assay では、96穴プレートに ⁵¹Cr でラベルした培養細胞株を含む RPMI 1640 加 10% FBS 0.1 ml と rh-TNF 1640 加 10% FBS で希釈した rh-TNF 0.1 ml を接触させた後、1,500 rpm, 10 分間遠心し、その上清 0.1 ml の放射活性を測定した。³H-incorporation assay では、15 ml のプラスチックチューブ中で培養細胞を含む RPMI 1640 加 10% FBS 2.7 ml と生食で希釈した rh-TNF を接触させた後、96穴プレートに 0.1 ml ずつ分注し ³H-TdR, ³H-UdR (5 μ Ci/ml) で coculture し、その取り込みを測定した。また、colony assay により rh-TNF のコロニー形成抑制能を検定した。薬剤を含まない control に対する各種濃度の rh-TNF による測定値から、その抗腫瘍効果を判定した。

結果: rh-TNF は A clone に対し cytolytic および cytostatic な抗腫瘍効果を示したが、G clone に対する抗腫瘍効果は認めなかった。さらに、rh-TNF の A clone および G clone に対する DNA および RNA 合成阻害は認められなかった。

023 新規の Alkylamine 基を有する有機シリコン化合物の抗腫瘍効果

福島弘司・桜井敏晴・八巻由枝
 瀬戸淑子・藤田晴久

慶応義塾大学医学部・薬化研・化療部門

目的: 我々は、経口投与でも抗癌効果を発揮する抗癌剤を開発するために、有機シリコン化合物の抗腫瘍活性の特徴について長年研究し、その成果を発表してきた。今回もその研究の一環として約 20 種類の Alkylamine 基を有する有機シリコン化合物を合成し、その抗腫瘍効果について検討した結果を報告する。

方法: 癌細胞は、L 1210, P 388 白血病細胞および B 16 Melanoma, LLC, MM 46 細胞を用いた。なお、培養 KB 細胞と B 16 Melanoma 細胞を使用し、有機シリコン化合物の増殖阻止効果も検討した。

結果: 次のように要約できる。

(i) Alkylamine 基を有する有機シリコン化合物の中にマウス白血病細胞に対し有効な化合物を見出すことはできなかった。

(ii) 固型癌細胞である B 16 Melanoma に対して、これら Alkylamine 誘導体は顕著な抗腫瘍活性を示し、特に, Butyldimethylsilylthioethylamine (SDK-106) は 200 mg/kg の dose で腫瘍増殖阻止率が 92% で 5/9 の Tumor free mice も得られた。

(iii) MM 46 乳癌細胞に対しては、Isopropylsilylthioethylpropylamine (SDK-109) および Trimethylsilylpropylthioethylamine (SDK-110) が著しい延命効果を示した。

(iv) Meth A 細胞に対して Dimethylphenylsilylthioethylamine (SDK-103) が顕著な延命効果を示し、50% の Tumor free mice も得られ、さらにこれらのマウスは Meth A の rechallenge に対し抵抗性も示した。

(v) SDK-109 および SDK-110 による培養 B 16 Melanoma に対する IC_{50} は各々 12 μ g/ml と 16 μ g/ml で余り強い増殖阻止効果ではなかった。

考察：以上種々検討した結果から、Alkylamine 誘導体の中にはユニークな抗腫瘍活性を有している誘導体が見出され、この誘導体と既知の抗癌剤 (5-FU) と結合した SDK-12-B-5 は、毒性が軽減され抗腫瘍スペクトルが拡大し、かつ抗腫瘍効果も増強するという知見から相補的に作用している可能性が示唆された。

024 新 FUR 誘導体 FO-152 の薬理動態

藤田 浩・岡本公彰・高尾亜由子
渋谷真也・布沢哲二

鶴見大学歯学部細菌

FO-152 は FUR のリボースの 5'-O 位に L-パリンがエステル結合した化合物で、分子量は 398、水溶性、静注用として富士化学工業(株)で合成された。本剤は生体内で protease 様の酵素あるいは自然分解により FUR に変換され、また一部は 5-FU に分解される。生成した FUR は kinase によりリン酸化され易く、FUTP から RNA へ取り込まれ抗腫瘍性を発揮すると考えられる。本剤は少量連日投与より大量間欠投与の方が優れた効果を示す。FO-152 のマウス iv の LD_{50} は 330 mg/kg (ddY) で、FUR (127) に比し低毒性である。BDF₁ マウスで経口と静注は近接した LD_{50} を示している。

方法：ウサギと担癌マウスの血中、組織内濃度を酢酸酸性下、アセトニトリルで未変化体と FUR および 5-FU を分別し、HPLC 法にて定量した。

結果：ウサギに 100 mg/kg 静注後の未変化体の血中濃度は半減期 3 分で急速に下降する。代謝物 FUR、5-FU は 5 分後にそれぞれ、60.0 : 5.6 μ g/ml の最高値に

達し、半減期それぞれ約 10 分、約 20 分で下降する。ウサギに同量を 30 分点滴静注後の血中濃度は点滴中は未変化体が最も高いが、終了 1 時間後から FUR が最高値となる。S-180 担癌マウスの血中濃度はウサギと同様の傾向を示し、未変化体、FUR、5-FU の $t_{1/2}$ はそれぞれ、3.8, 16.3, 35.9 分で、投与 5 分以降は FUR が最も高い。

S-180 担癌マウスの組織内濃度は、脳は低濃度、肝は FUR が高く、小腸は FUR、5-FU が中等度に認められる。S-180 腫瘍組織内濃度は投与初期から FUR が高値を示し、30 分以後は F-nucleotides が最高値を示し、数時間にわたり持続的に観察された。

025 TAC-788 のヌードマウス移植ヒト癌系に対する効果

阪本康夫・藤田昌英・下妻晃二郎
藤田史子・稲葉 秀・田口 鐵男
大阪大学微生物病研究所外科

目的：5-FU 系の新しい薬剤 TAC-788 のヌードマウス移植ヒト癌系に対する効果を、教室で確立し維持中のヒト癌株を用いて検討した。

方法：用いた腫瘍は胃癌 4 株 (高分化腺癌 H-55, H-111, 中分化腺癌 H-23, 低分化腺癌 H-106)、大腸癌 (H-143)、乳癌 (乳頭腺管癌 H-31) 各 1 株、計 6 株である。ビニールアイソレーター内で SPF 条件下に飼育中の 4~5 週齢の BALB/c ヌードマウスを用い、背部皮下に移植した腫瘍の体積が約 100 mm³ に達した時点で、腫瘍体積の平均値・標準偏差を均等に 1 群 7 匹に群設定し、薬剤投与を開始した。TAC-788 100 mg/kg (一部の試験では 50 mg/kg) を 6 回/週、計 25 回経口投与した。100 mg/kg は本投与方法における教室で決定した TAC-788 の最大耐量である。効果判定は屠殺時の腫瘍重量による増殖抑制率 Inhibition Rate (I. R.) に行ない 58% 以上を有効とした。実験終了まで腫瘍体積、体重の変化を 2 回/週の計測にてモニターした。

結果：1) TAC-788 50 mg/kg と 100 mg/kg の効果比較を胃癌 2 株について検討したところ明らかな容量反応相関性を示した。

2) TAC-788 100 mg/kg 投与にて 58% 以上の I. R. を示した有効例は 6 株中 4 株であった。特に乳癌株 H-31 では腫瘍縮小効果を認めた。

3) 副作用についてみると TAC-788 100 mg/kg 投与にて最大体重減少率はすべて 20% 以内にとどまった。まとめ：1) TAC-788 は有効率 67% と広いスペクトラムを示した。

2) 教室における過去のデータにて、他の同系薬剤との比較をすると、胃癌株 (H-23) において Tegafur, UFT では I.R. 20% 台と低感受性であるのに対し、TAC-788 では 71% と高感受性を示した。

026 スードマウスヒト癌株に対する KW-2152 の効果

藤田 史子・藤田昌英・阪本康夫
下妻晃二郎・稲葉 秀・田口鐵男
大阪大学微生物病研究所臨床部門外科

新規構造の抗癌性抗生物質、KW-2152 は RNA 合成阻害優位で多くの動物腫瘍系に効果を示す興味ある薬剤である。今回、我々はその前臨床スクリーニングとして胃癌その他の臓器癌株の担癌スードマウスに対する効果を検討した。

方法：教室で確立し継代中の胃癌 3 株 (高分化 H-55, 中分化 H-30, 低分化 H-154), 高分化型大腸癌 2 株 (H-26, H-143) および乳癌 2 株 (H-31, H-62) の計 7 株のヒト癌株を BALB/c スードマウス背部皮下に移植し、腫瘍が推定 100mm³ 前後に達した時、1 群 7 匹の均等な群設定をし、治療を開始した。治療効果は、実験開始 4 週後に屠殺し各群の平均腫瘍重量から増殖抑制率 (I.R.) を求めた。また実験中の推定腫瘍体積の推移から最大抑制値 max. I.R. および副作用発現を体重減少でモニターした。薬剤は 5 および 7.5 mg/kg/day を連続 10 日間静注する群を基本とし、10 mg/kg を隔日に静注または腹腔内に 10 回投与する方法も検討した。

結果：5 mg/kg を連日静注した 5 株中、3 株において投与中腫瘍の縮小がみられたが、実験終了までの観察期間に再増殖をみ、I.R. が 58% を超える有効例は 2 株であった。7.5 mg/kg の連日静注 6 株では、4 株 (胃癌 H-30, H-154, 乳癌 H-62, 大腸癌 H-143) において投与中腫瘍の縮小がみられ、なかでも H-30 と H-62 では一部腫瘍の消失をみ、max. I.R. が 99% 以上にも達した。I.R. でみると 4 株が 80% 以上の著効であった。H-62 において 4 種の投与方法を比較すると、10 mg/kg 隔日静注が max. I.R. 99.7% と最も有効であり、次いで 7.5 mg/kg 連日と 10 mg/kg 腹腔内投与が有効であった。7.5 mg/kg 群で投与中 20% 前後の体重減少をみた例があるが、中止後対照群と同値に回復した。本剤はスードマウスヒト癌株に高い有効性を示し、臨床における効果が期待される。

027 OH-1 の抗腫瘍効果の検討

—スードマウス可移植性腫瘍に対して—

瀧本良夫・田中紀章・近藤秀則
瀧本定儀・折田薫三
岡山大学医学部第一外科

BALL-1 (B cell acute lymphatic leukemia) 細胞由来の抗腫瘍性リンフォカインである OH-1 の効果を検討した。

OH-1-H-7-1 fraction は一般的物性、amino acid sequence の解析および *in vitro*, *in vivo* での biological activity から、natural human tumor necrosis factor (n TNF) と classify した。移植 1 週後に約 100 mg に発育した Meth A sarcoma に対して、H-7-1 を 10⁶ U (林原単位) 以上 *iv* または *it* 投与することによって出血壊死をおこすことが確認された。

OH-1-H-7-1 (n TNF) fraction と OH-1-H-1 (Natural human interferon α : n IFN- α) fraction の *in vivo* での併用効果をヒト大腸癌由来培養細胞株 P 4788 を移植したスードマウス肺転移系を用いて検討した。n TNF 10⁶ U/body/day, n IFN- α 10⁶ IU/body/day を 21 日間連続投与することで、併用群で明らかな相乗効果 (100% inhibition of lung metastasis) がみられた。

スードマウス可移植性の胃癌株、大腸癌株、肺癌株に対して、n TNF, n IFN- α 併用 *it* 投与を行なった。n TNF 10⁶ U/body/day, n IFN- α 10⁶ IU/body/day 併用 *it* 投与を連日 7 日間行なったところ治療開始後 14 日目には、胃癌株 (GC-1), 大腸癌株 (CC-2), 肺癌株 (LC-1) の全例に complete regression がみられた。これらは、組織学的にも腫瘍組織の消失が確認された。治療開始翌日の組織像では、治療群で組織構築の破壊、腫瘍細胞の壊死脱落、核の崩壊などが認められた。

028 抗腫瘍性リンフォカイン OH-1 の *in vitro* 抗腫瘍効果に及ぼす化療剤の増強効果

藤原良一¹⁾・小山駿作²⁾
栗本雅司¹⁾・折田薫三²⁾

¹⁾(株)林原生物化学研究所, ²⁾岡山大学医学部第一外科

目的：BALL-1 細胞由来リンフォカイン OH-1 の中の 1 標品である H-14 標品と化療剤との併用による *in vitro* での細胞障害性スペクトラムの増強について検討を加えたので報告する。

実験材料ならびに方法: H-14 標品はヒトナチュラル LT と思われる H-7-1 画分と IFN- α を L-929 活性と抗ウイルス活性で1対1の割合で混合して調製した。腫瘍細胞としては、ヒト培養株である KB, KATO-III, P-4788, HEC-1C, CCRF-CEM, BALL-1, EB-3, Raji, ARH-77, RPMI-1788 を用いた。Culture plate に細胞を seeding した後1日目にサンプルを加えた。サンプル添加後 2, 3, 4 日目に生死判定ならびに細胞数の測定を行なった。

実験成績: H-14 標品は, KB, KATO-III に対し強い増殖抑制効果を示したが, 血液系の細胞には強い効果を示さなかった。そこで, H-14 標品の細胞障害活性に対する化療剤の効果を開いたところ, H-14+MMC では CCRF-CEM, Raji の血液系細胞に, H-14+5-FU では KB, KATO-III, P-4788, HEC-1C ならびに血液系細胞に対して細胞障害活性の増強がみられた。また, 化療剤単独で細胞障害活性がみられないような用量で, MMC は BALL-1, Raji, 5-FU では CCRF-CEM に対し H-14 標品の効果を増強した。

考察: 以上の成績にみられるように H-14 標品では血液系細胞に対し弱い効果しか示さなかったが, MMC, 5-FU との併用により血液系細胞に対しても強い効果がみられるようになった。さらに H-14 標品との併用により化療剤の最小有効用量の減少も期待された。

029 新しいリンフォカイン OH-1 (H-7-1) の抗腫瘍効果の検討

板野 聡・淵本定儀・浜田史洋
 猶本良夫・木村隆信・吉岡裕彰
 渡辺良平・河野良寛・岩垣博己
 前田徹也・折田薫三

岡山大学医学部第一外科

我々は, BALL-1 細胞由来のリンフォカイン (OH-1) から分離精製し得られた OH-1-H-7-1 画分の抗腫瘍効果について検討したので報告した。なお, 最近になってこの OH-1-H-7-1 画分は natural-human TNF であることが判明した。

実験は, ルイス肺癌を移植した BDF₁ マウスによる肺転移腫瘍モデルを用い, 抗腫瘍効果の評価は Wexler 法に準じて行なった。

OH-1-H-7-1 単独投与 (10 日間連続, i. v.) では 5×10^2 u/kg/day 以上の濃度で, 濃度依存性に抗腫瘍効果が示された。組織学的に検討すると, 下里・大星分類の Grade IIb と診断された。また, 多くの有糸分裂像を示す細胞もみられ, OH-1-H-7-1 が腫瘍細胞の cell

cycle に関連して作用する可能性が示唆された。

投与方法を検討すると, OH-1-H-7-1 は投与総量が一定の場合, 分割連続投与が有効であった。投与経路を検討すると, i. v., i. m., i. t. の各経路で有効であった。OH-1-H-7-1 と他の制癌剤の単独投与時の効果を比較すると, OH-1-H-7-1 (1×10^4 u/kg/day) は, MMC (1 mg/kg/day), 5-FU (5 mg/kg/day), Adriamycin (1 mg/kg/day), Cyclophosphamide (10 mg/kg/day) と同等の効果を示した。また, OH-1-H-7-1 をこれらの制癌剤と併用投与すると, 効果の増強がみられ, 特に 5-FU との併用では有意の効果の増強がみられた。さらに, OH-1-H-7-1 を m IFN- β と併用すると, OH-1-H-7-1 単独では効果を示さない濃度で著明な抗腫瘍効果が得られ, 両者の相乗効果が示された。今回の全実験を通して, OH-1-H-7-1 はマウスの体重および脾重量に影響せずその安全性が示唆された。

030 スードマウスとヒトにおける制癌剤の腫瘍中移行に関する研究

久保田哲朗・磯部 陽・福富隆志
 渡辺 昌彦・菊山成博・高橋孝行
 下山 豊・大石 崇・岡 昭一
 石引 久弥・阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科

山田好則・河村栄二

北里研究所病院外科

各種制癌剤の血清中より腫瘍中への移行について, スードマウス (マウス) とヒトとを比較検討した。

材料と方法: 薬剤は Mitomycin C (MMC), Adriamycin (ADM), 5-fluorouracil (5-FU), Cisplatin (CDDP) を用い, 以下の投与量 (mg/kg) をヒトでは iv, マウスでは ip (除 ADM, iv) 投与した。

薬剤	MMC	ADM	5-FU	CDDP
宿主				
マウス	6	5	60	9
ヒト	0.4	0.8	20	1

薬剤濃度の測定は MMC, 5-FU は bioassay, ADM は HPLC, CDDP は原子吸光法により行なった。血清中濃度を経時的に測定し, 血中最高濃度 (B_{max}) をマウス・ヒトについて求めた。腫瘍内濃度はマウスではヒト由来の MX-1, Co-4, Li-7 を用いて各薬剤投与後の最高腫瘍中濃度を求め, ヒトでは胃, 結腸癌症例を薬剤毎に各 5 例を対象として, 薬剤投与後 5 分~2 時間後の腫

瘍内濃度 (T) を測定した。両者の腫瘍内濃度 (T) と血清中最高濃度 (B_{max}) の比を各薬剤について算出し比較検討した。

結果と考察: マウスとヒトにおける最高血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) および T/B_{max} は以下のごとくであった。

パラメーター	薬剤 宿主	MMC	ADM	5-FU	CDDP
		B_{max}	マウス ヒト	1.09 0.84	0.85 0.42
T/B_{max}	マウス ヒト	1.3 0.9	282.4 354.6	10.4 3.1	40.6 42.9

各種の腫瘍を対象とし、マウスでは最大耐量 ip, ヒトでは臨床常用量 iv 投与を行なったにもかかわらず、両群の T/B_{max} は薬剤によって一定しており、推計学的に有意 ($r=0.9997, P<0.001$) の相関関係が示された。制癌剤の血清中濃度を示標として、マウスとヒトにおける制癌剤感受性の比較が可能であることが示唆された。

031 肺癌患者骨髄幹細胞およびヒト培養癌細胞に対する CDDP と CBDCA の効果の比較

高橋秀暢¹⁾・江口研二²⁾・佐々木康綱³⁾
佐野哲郎³⁾・中野秀彦¹⁾・中川和彦¹⁾
石原潤一¹⁾・星昭夫¹⁾・西條長宏²⁾
末井恵一³⁾

国立がんセンター研・¹⁾薬効, ²⁾内科, ³⁾外科

目的: 各種制癌剤の主たる dose limiting toxicity は骨髄抑制である。今回我々は CFU-C assay と Human Tumor Clonogenic Assay (HTCA) を用いてヒト骨髄幹細胞とヒト癌培養細胞に対する CDDP および CBDCA の効果を比較することにより、制癌剤投与による骨髄抑制の予言性を検討した。

方法: CFU-C assay には遠隔転移および前治療のない肺非小細胞癌患者手術時に患者より了解を得、摘除された肋骨の骨髄細胞を用いた。HTCA にはヒト肺非小細胞癌株として、NCI-N 231, N 857, H 69 (国立がんセンター, 下里部長より供与) とヒト肺非小細胞癌株である PC-1, 3, 7, 9, 13 (東京医大, 早田教授より供与), ヒト胃癌培養細胞株として KATO-III, MKN 28, MKN 45, MKN 74, 計 12 種を用いた。CFU-C assay は monocyte, erythrocyte 系の細胞を比重遠心法等で除去した後, 2.0×10^5 個の骨髄有核細胞に CSF-"CHUGAI" を 100 U/ml , CDDP または CBDCA を $0 \sim 10$

$\mu\text{g/ml}$ 加え、最終濃度 0.3% となるよう agar を加えた 1 ml を上層した。下層は 0.5% agar を含む enriched McCoy's medium を用いた。5% CO_2 , 37°C にて 10~12 日間培養の後、倒立顕微鏡下に生じた colony (50 個以上の細胞集団) を count した。HTCA は HAMBURGER の方法を modify して行なった。

結果・考察: CFU-C assay では CBDCA に比べ CDDP の方が約 3 倍 CFU-GM に対する抑制が強かった。しかし HTCA における IC_{50} の濃度では CBDCA の方が強くなり、両 assay の比較から platinum 誘導体の骨髄抑制の予測可能性が示唆され、今後さらに臨床効果の予言性を高めるよう検討してゆく必要があると考えられた。

032 抗腫瘍性 cyclic peptide, RA-700 と各種制癌剤との併用効果

加藤武俊・鈴木恭子

愛知県がんセンター研究所化学療法部

太田和雄

同 病院内科

目的: RA-700 は、糸川らにより茜草根 (*Rubia cordifolia*) より抽出された cyclic hexapeptide で、各種マウス腫瘍に対し vincristine に匹敵する抗腫瘍効果が認められており、本剤は蛋白合成を阻害する。今回、我々は RA-700 と各種制癌剤との併用効果を検討したので報告する。

方法: BDF₁ マウス腹腔内に P 388 白血病細胞を 10^6 cells/マウス移植し、治療は移植 24 時間後より腹腔内投与により行なった。各薬剤は 100~200% ILS (延命率) を生じる dose の 1/2 量ずつを同時投与し、単剤の ILS と比較、判定した。

結果と考察: Cyclophosphamide (100 mg/kg, d1), adriamycin (2 mg/kg, d1), 5-FU (20 mg/kg/day, d1-9), vincristine (0.25 mg/kg/day, d1-9) および RA-700 (4 mg/kg/day, d1-9) はいずれも 100~200% ILS を示し、それぞれの 1/2 量ずつを併用すると cyclophosphamide との併用において 231.7% ILS で、5 匹中 3 匹が 60 日以上生存し併用効果を認めた。他の薬剤との併用は、いずれも単独での成績と有意な差を認めなかった。そこで cyclophosphamide 50 mg/kg, d1 と RA-700 4~0.5 mg/kg/day, d1-9 を併用したところいずれの併用も cyclophosphamide 100 mg/kg の延命率を上回った。また cyclophosphamide 5 mg/kg/day と RA-700 2 mg/kg/day の連日 9 日間併用投与でもそれぞれ単独の

延命率を上回った。cyclophosphamide の他 ACNU (20 mg/kg, d1), MMC (1 mg/kg/day, d1-9), Cis-DDP (10 mg/kg, d1) のアルキル化作用をもつ薬剤との併用は、いずれも単独の成績を上回り、特に ACNU との併用では 5 匹中 4 匹が 60 日以上生存した。以上、RA-700 はアルキル化剤との併用が有用と考えられ、現在その機序を検討中である。

033 マウス固型腫瘍に対するシスプラチン (CDDP) と放射線との併用効果の検討

額川 晋・門脇和臣

北里研究所病院泌尿器科

小宮山寛機・梅沢 巖

北里研究所

李 漢栄・石橋 晃・小柴 健

北里大学病院泌尿器科

目的：CDDP と放射線との併用効果を、我々の考察した CDDP 毒性の軽減をはかる STS Rescue を用いつつ検討し、また、併用効果の機序につき若干の考察を加えた。

方法：2 腫瘍系を検討の対象とした。

a) Sarcoma 180 固型肉腫系：1 群 8 匹とし、6 週齢 ♀ ICR マウス左後肢皮下に細胞を 1×10^6 個移植し、1 週後に治療開始した。

b) Ehrlich 固型癌系：1 群 8 匹とし、6 週齢 ♀ ddY マウス左後肢皮下に細胞を 1×10^7 個移植し、1 週後に治療開始した。

投与方法：CDDP は単回腹腔内投与、放射線は ^{60}Co にて腫瘍部局所 1 回照射、併用群での投与間隔は 24 時間とした。

結果：i) Sarcoma 180 固型肉腫に対する CDDP、放射線の最小有効濃度は NCI の基準に従うと各 19.5 mg/kg, 10, 375 rad となり、単剤では有効な抗腫瘍効果を得られないが、CDDP 9 mg/kg 投与 24 時間後 1,000 rad 1 回照射の併用で、有効な相乗効果を得ることができた。

ii) STS Rescue は、特に CDDP、放射線併用群での毒性死などの副作用を軽減する傾向があった。

iii) フローサイトメトリーによる Sarcoma 180 固型肉腫の治療後の DNA パターンの経時的変化では、CDDP 9 mg/kg 投与 24 時間後に 1,000 rad 1 回照射群で最も効果が著明であり、92 時間目においてもなお G_2/S block が認められ、実測腫瘍重量の変化と良く一致した。

iv) Ehrlich 固型癌に対する CDDP、放射線の最小有効濃度は各 13.8 mg/kg, 2,892 rad であり、CDDP 投与 24 時間後に放射線を併用した場合、3, 6, または 9 mg/kg+2,000 rad および 9 mg/kg+1,000 rad 群で相乗効果が認められた。

034 レンチナンのマウス腫瘍転移抑制効果

椎尾 剛・北村京子

大石和夫・弓狩康三

味の素(株)中央研究所生物科学研究所

目的：レンチナンは直接の細胞毒性がなく宿主を介して抗腫瘍作用を示すものである。したがって、最も期待される対象の一つに腫瘍転移の抑制が考えられる。演者らは先に、転移性腫瘍 (MH 134, L 1210, ルイス肺癌 (3 LL) など) の担癌マウスに対して、レンチナンが著しい延命効果を示し、特に腫瘍原病巣切除手術後の投与が著効を示したことを報告している。今回は腫瘍の肺転移率に対する効果について報告する。

方法：同系腫瘍 MC-CS-1 を DBA/2 マウスに静脈注射した人為的肺転移系、および 3 LL, B 16 melanoma を用いた自然肺転移系を用い、レンチナンを投与した後、肺における転移コロニー数を測定し対照群と比較した。

結果：MC-CS-1 を用いた人為的肺転移系においてレンチナンは著効を示し、肺転移抑制率 max 94.2% を示した。この効果は手術侵襲下でも変わらず、また、あらかじめ担癌状態にしておいたマウスにおいても著効が認められた。

一方、自然肺転移系である B 16 melanoma の実験系では腫瘍原病巣切除手術後の投与が効果的であり、手術後、翌日からレンチナン 1 mg/kg を 10 日間にわたって静脈内投与した場合に肺転移抑制率 53.8% を示した。3 LL の実験系では腫瘍細胞をマウス足趾皮下に移植後、レンチナン 1 mg/kg を翌日から隔日 10 回、静脈内投与した群で肺転移抑制率 83% の結果が得られた。レンチナンの投与を手術前と後に分けて比較すると、手術後の投与が良く、手術後 5 日間レンチナン 2 mg/kg 静脈内投与した群において 77% の肺転移抑制率を示した。これらの結果はレンチナンの腫瘍転移抑制面での有用性を示唆するものと考えられる。

035 有機シリコン化合物の癌転移抑制効果について (Ⅲ)

—SDK-12A 誘導体の抗転移効果—

桜井敏晴・福島紘司・藤田晴久
慶応義塾大学医学部・薬研・化療

目的：我々は、有機シリコン化合物の 2-Trimethylsilylethylthioethylamine (SDK-12A) とそのアミノ基に置換基を付加した誘導体が、著しい癌転移抑制効果を示すことを本学会で報告してきた。今回は、さらに新しく SDK-12A の誘導体を合成し、それらの Lewis 肺癌のリンパ節および肺転移に対する抑制効果を検討し、より有効な化合物の検索とその構造と活性との相関性について検討したので報告する。

方法： 1×10^6 個の Lewis 肺癌細胞を BDF₁ mice の右耳皮内に移植し、14 日目に原発腫瘍を外科的に切除し、21 日目の頸部リンパ節および肺への転移を重量と肺表面結節数により測定した。薬物は、細胞移植 24 hr 後より 1 日 1 回 10 日間連日経口投与した。

結果および考察：今回検討された SDK-12A の誘導体の内、i) SDK-12A の分子内炭素鎖数を変えた SDK-101 ($m=2, n=3, R=CH_3$) また SDK-110 ($m=n=3, R=CH_3$) などの化合物は、いずれも 14 日目までの原発腫瘍の増殖に影響しない濃度で、リンパ節転移を 80% 以上、また肺転移を濃度依存的に 50~60% と有意に抑制した。さらに、ii) Me 基を iso-Pro 基にした誘導体では、リンパ節転移を SDK-112 ($m=2, n=3, R=i-Pro$) で 79% 有意に抑制し、肺転移は SDK-105 ($m=n=2, R=i-Pro$) と SDK-112 で有意に抑制された。そして、今回の SDK-12A 誘導体の内で、SDK-110 ($m=n=3$) がリンパ節および肺転移に対し最も強い抗転移活性を示したが、その Me 基を iso-Pro 基にするとやや効果の減少をみた。また SDK-110 は、その投与 schedule dependency および癌細胞 iv 移植による人工的転移モデル系に対する効果より転移過程の早期に作用し、転移細胞の primary site からの release、脈管内侵入、脈内移動さらに second site への定着などをなんらかの機構で抑制していると考えられる。

036 スードマウス可移植性ヒト乳癌株を用いた実験的内分泌療法

岡 昭一・久保田哲朗・池田 正
西海孝男・中村 明彦・嶋田昌彦
福富隆志・榎本 耕治・石引久弥
阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科

Estrogen receptor (ER) 陽性乳癌に対する内分泌療法の有効率の向上を目的として、スードマウス可移植性ヒト乳癌株を用いて実験的内分泌療法を行なった。実験に用いた株は ER (+) ヒト乳癌株 4 株で、ホルモン依存性の高い順に MCF-7, R-27, Br-10, T-61 である。使用内分泌療法剤は抗 estrogen 剤 TAM, 3-および 4-hydroxytamoxifen (3-OH-TAM, 4-OH-TAM), 合成 progesterone 製剤 medroxyprogesterone acetate (MPA), steroid 生合成阻害剤 aminoglutethimide (AMG), trilostane (TRL), estradiol (E_2), testosterone (TST) および bestabucil (KM 2210) である。TAM は MCF-7, R-27, Br-10 の腫瘍増殖を抑制したが T-61 には無効で、その有効性は各株のホルモン依存性とは必ずしも一致しなかった。TAM 誘導体は *in vitro* では TAM よりも ER に対し高い親和性を有し、4-OH-TAM は *in vivo* の効果も TAM よりも強かったが、3-OH-TAM は TAM 非感受性の T-61 にも有効であった。MPA, TRL の効果は少なかったが、AMG は MCF-7 を除く 3 株に増殖抑制効果を示した。 E_2 は MCF-7, R-27, Br-10 の腫瘍増殖を促進したが、逆に T-61 に対しては用量依存性をもって退縮効果を示した。また、TST および KM 2210 も T-61 に対してのみ著明な退縮効果を示した。以上、使用内分泌療法剤 9 剤の ER(+) ヒト乳癌株 4 株に対する有効率は 25.7% であった。また、TAM+AMG の併用は、MCF-7, R-27, Br-10 に対し著明に増殖を抑制し、AMG の E_2 生合成阻害作用が TAM の効果を強めるものと考えられた。TAM+MPA の併用効果は 3 株とも認められなかった。

以上より、ヒト乳癌株のホルモン依存性、内分泌療法剤に対する反応性は多様であると考えられた。

037 N⁴-behenoyl-1-β-D-arabinofurano-sylcytosine (BHAC) 投与後の血漿中薬剤濃度保持の機序

中村 徹・田中幸枝・上田 孝典
内田三千彦・津谷 寛・加川大三郎
安藤 精章・堂前 尚親

福井医科大学第一内科

目的: BHAC 投与後の生体内動態や同薬剤の細胞内作用機序を検討して合理的な使用法を考察する。

方法: ヒト急性白血病症例に BHAC を投与した後、血液および尿分画を経時的に採取し、BHAC, ara-C および ara-U 濃度を測定した。また、血液に BHAC を加えて 37°C×60 分加温することにより薬剤を取り込ませた赤血球を新鮮血漿または RPMI 1640 培地に浮遊させて incubate し、経時的に血漿および RPMI 1640 培地中の薬剤濃度を測定した。BHAC-¹⁴C と incubate した血漿の電気泳動を行ない放射活性の分布を測定した。

結果: BHAC を人体に投与すると血中濃度が速やかに上昇したのち、極めて緩やかに下降する。血漿 ara-U 濃度も急速に上昇したのち血漿 BHAC より一層緩徐な下降を示した。血球中の BHAC 濃度は薬剤投与直後は血漿中濃度とほぼ同濃度に達するが、その後の下降は血漿中のそれより一層緩やかであり、24 時間後の血球中 BHAC 含量は血漿中濃度の約 10 倍であった。BHAC を取り込ませた赤血球を新鮮血漿に浮遊させると、薬剤は徐々に赤血球より血漿中に放出された。しかし同赤血球を RPMI 1640 培地に浮遊させた場合には放出が僅少であった。BHAC-¹⁴C と incubate した血漿の電気泳動像において放射活性の大半は β-globulin の位置に認められた。

考察: 静注投与された BHAC は、血漿リポタンパクに結合することが、血漿中薬剤濃度保持の一つの機序である。薬剤の大半は赤血球膜に溶解し、血漿中の薬剤濃度が低下した時期に、徐々に血漿中に溶出することが、血漿中薬剤濃度保持を更に効果的にしている。

(厚生省がん特別研究費の援助を受けた)

038 制癌剤感受性試験と臨床効果

西山正彦・野宗義博・平林直樹
山口昌宏・峠 哲哉・新本 稔
服部孝雄

広島大学原医研外科

個々の腫瘍に対する制癌剤感受性を判定する目的で、ヌードマウスを用いた Isotope 法(ヌードマウス法)と腎被膜下移植法(SRC 法)とを同時に行ない、臨床応用しその相関を検討した。対象とした腫瘍は上部消化器癌を中心とした 63 例の新鮮摘出腫瘍で、このうち 9 症例が固型がん化学療法効果判定基準による臨床効果判定が可能となった。臨床的に効果を得たのは 2 症例で肝癌に対して Adriamycin の投与を行ない PR と判定された症例と頸部扁平上皮癌に対して Mitomycin C および Cis-platinum を投与した症例で MR と判定された。いずれの症例も投与制癌剤に対し、両法による感受性試験は陽性を示した。他の 7 例は PD と判定され、両法ともに感受性陰性と判断された 3 例は生存期間も短く臨床制癌剤化学療法に対し強い抵抗を示した。他の 4 症例は感受性試験の結果の一致が認められず、感受性陰性が優勢であった。ヌードマウス法、SRC 法は各々評価可能率が 80% を超え、判定期間も 10 日以内と短く、臨床相関率も高い方法であるが、ヌードマウス法での 5-Fluorouracil の ³H-Thymidilate synthetase との競合阻害による判定への影響、SRC 法での実体顕微鏡下計測による判定の誤差などの問題点も存在し、それを補うべく他の制癌剤感受性試験と併用し臨床との相関率を高くする試みが必要と考えられる。両法の感受性判定の一致した 5 症例がいずれも、その結果と臨床効果とが相関した結果からも、両法を併用することの有用性が示唆された。

039 Subrenal capsule assay 法を用いた制癌剤感受性試験

楠山剛紹・下妻晃二郎・薄金真雄
折笠 久・藤田 昌英・田口鐵男
大阪大学微生物病研究所付属病院外科

目的: 制癌剤感受性試験としての、Subrenal capsule (SRC) assay 法の有用性と問題点の検討および臨床相関との一致性の検討。

方法: Bogden らの原法に準じ、CDF₁ マウスなどの腎被膜下に約 1mm² に細切した腫瘍片を移植し、その大きさを測定する。制癌剤(5-FU, MMC, CDDP,

ADR, CPA, MTX) を予め基礎的実験にて決定した至適投与量および投与方法にて投与した後、移植後6日目に移植腫瘍片の大きさを測定し、その大きさの差をもって制癌剤感受性の効果判定を行ない、同時に組織学的検討を加えた。assay evaluable; mean Δ TS ≥ -0.5 omu, drug sensitivity; mean Δ TS ≤ -1.0 omu にて判定した。制癌剤を実際に臨床に使用して、臨床結果との対比を行なった。

結果: 臨床例 17 例において、SRC assay 法を施行した。17 例中 15 例にて assay evaluable であり、評価可能病変存在例は 9 例であり、8 例は assay evaluable であった。SRC assay と臨床との双方で感受性ありと一致したものは 2/5 であり、感受性なしで一致したのは 3/3 であった。組織学的検索において、対照群の移植腫瘍片は宿主反応の影響が強く、腫瘍細胞がほとんどみられないものが多かった。5-FU, CPA 投与群では、炎症細胞浸潤が比較的少なかった。宿主としてヌードマウスの使用を検討している。

040 Nude mouse 可移植性ヒト胃癌に対する New polyamine antimetabolite の制癌作用の検討

セレストラ R D・藤本 茂・宮崎 勝
遠藤 文夫・太田 正保・志村 賢範
菅沢 寛健・高橋 修・河田 滋
栗原 正利・宇田川郁夫・伊藤 博
神野 弥生・寺本 修・五十嵐一衛*
奥井 勝二

千葉大学医学部第一外科, *同 生物活性研究所

癌化学療法における制癌効果の増強を目的として、polyamine antimetabolite である alpha-difluoromethylornithine (DFMO), methylglyoxal-bis-guanylhydrazine (MGBG) との併用療法を報告した。今回は new polyamine antimetabolite である ethylglyoxal-bis-guanylhydrazine (EGBG) との併用療法について報告する。

研究方法: BALB/c nude mouse にヒト胃癌継代腫瘍を移植し、腫瘍が 100 mg に増殖した時点において DFMO 1,000 mg/kg と MGBG 50 mg/kg あるいは EGBG 50 mg/kg を連続 6 日間投与した。anticancer drug として MMC 2 mg/kg は 3 回隔日 ip 投与した。抗腫瘍効果の判定は経時的に Battelle's Columbus Institute protocol により算出した tumor volume, 3 H-TdR の投与による DNA 生合成能の測定と HPLC によ

って polyamine level を測定した。また、摘出した腫瘍の組織像を検索し、有意差の検定は Student-t 検定により行なった。

成績: polyamine antimetabolite である EGBG+DFMO の投与によりさらに著明に抑制効果が認められた。DNA 生合成能の抑制も EGBG では高い傾向を示した。これは腫瘍増殖と強い相関を示した。polyamine 量は DFMO+MGBG よりも DFMO+EGBG の方は低下し、spermine の変動が著明であった。

考察: EGBG は MGBG よりも優れており、また、副作用もほとんど認められない。

041 温熱化学療法における Thermosensitizing drug としての Misonidazole, Metronidazole の併用効果

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

千葉大学医学部第一外科

Nude mouse 可移植性ヒト胃癌腫瘍に対して、MMC を用いた温熱化学療法について先に報告したが、制癌効果をより確実にするために thermo-chemosensitizing drug として Misonidazole (MIS), または Metronidazole (MTZ) の併用を検討した。さらに、制癌剤の効果を高める所謂 chemosensitization としての MIS, MTZ の効果についても検討を行なった。

研究方法: BALB/c nude mouse 後肢根部にヒト胃癌継代株を移植し、腫瘍重量が 150~200 mg に増殖した時点において MIS あるいは MTZ 500 mg/kg ip 投与し、60 分後に MMC 3 mg/kg ip 投与直後に 43.5°C の water bath に移植腫瘍部分を 23 分間浸し、48 時間の間隔でこれを 2 回施行した。抗腫瘍効果は、tumor growth の time course, DNA 生合成能および摘出腫瘍の組織像により検討した。

結果、考察: 抗腫瘍効果は、MMC+加温+MIS>MMC+加温+MTZ>MMC+加温>MMC>加温単独の順であった。MMC に対して MIS は chemosensitization および thermo-chemosensitization としての効果があり、それらの作用はいずれも synergistic であるとされた。MTZ の作用は MIS に比較して非常に弱いものと考えられた。MIS と MTZ の併用により体重減少などの副作用は認められなかった。

042 Cisplatin および Carboplatin の抗腫瘍効果の検討

下山 豊・久保田哲朗・大石 崇
岡 昭一・菊山 成博・磯部 陽
福富隆志・渡辺 昌彦・石引久弥
阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科

Cisplatin (CDDP) および carboplatin (JM-8) の抗腫瘍効果を、ヌードマウス・ヒト癌系および clonogenic assay を用いて比較検討した。

ヌードマウス・ヒト癌系・ヌードマウス可移植性ヒト癌株 8 株を使用した。内訳は、胃癌株 6 株 (St-4, St-15, St-40, H-111, SC-2-JCK, SC-6-JCK), 結腸癌株 1 株 (Co-4) および乳癌株 1 株 (MX-1) である。治療群は CDDP 9mg/kg 1 回投与群, JM-8 100mg/kg 1 回および 4 回分割投与群の 3 群とし、各群共に薬剤は腹腔内に投与した。抗腫瘍効果の判定は、実験期間中の相対腫瘍重量比値の最低値をもって行ない、42% 以下を有効とした。

CDDP 投与群, JM-8 1 回投与群および分割投与群の有効率は、全 8 株に対してそれぞれ 62.5%, 62.5%, 37.5% であった。CDDP と JM-8 1 回投与の抗腫瘍効果はほぼ同等であり、JM-8 は分割投与よりも 1 回投与の方が有効であると考えられた。また、他制癌剤と比較して、CDDP および JM-8 の抗腫瘍スペクトラムは互いに類似していた。毒性は、各群のヌードマウスの体重変動より、CDDP, JM-8 1 回, JM-8 分割の順に大であると考えられた。

Clonogenic assay: ヒト結腸癌継代培養株, C-1 を使用した。接触薬剤濃度を 0.1 より 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ までの間に設定し、各濃度における治療群と対照群のコロニー数の比を求め、回帰直線より 50% コロニー抑制濃度, IC_{50} を推定した。

IC_{50} は CDDP が 0.23 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、JM-8 は約 7.6 倍の 1.74 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

043 術後感染症に対する予防的化学療法の臨床的評価は正しく行なわれているか?

石引久弥・相川直樹・山田好則
慶応義塾大学医学部外科

目的: 術後感染症防止を目的とした予防的化学療法は

最終的に臨床評価が基盤となる。本邦における発表論文は少なくないが、正当な結論が導き出されているか疑問がある。国外でも論文を評価する研究報告が数篇あることは、同様な問題点のあることを意味する。最近 5 年間に発表された論文で MEDLARS 収載の 23 論文を主体に論文内容の評価を加えた。

方法: 論文評価には EVANS & POLLOCK (1985) の点数評価方式を応用した。研究の計画・実施は 15 項目に細分され、合計 50 点が配分され、結果の解析には 30 点、10 項目、論文発表には 8 項目、20 点が与えられる。合計 33 項目、100 点で構成される方法をとった。

結果: 検討論文は外科領域 10 篇、産婦人科領域 8 篇、整形外科、泌尿器科領域各 2, 3 篇であった。全論文の平均点数を算出すると、研究計画・実施で 19.6 点 (50 点中の 39.2%), 分析で 4.7 点 (同 15.6%), 論文表現で 9.9 点 (同 49.5%), 合計では 34 点 (100 点中 34%) となった。論文表現以外の 2 項目での点数は 50% 以下と低く、特に結果分析に欠点があるように思われた。EVANS らが英文論文について行なった調査では平均 63 点であり、今回の邦文論文に関する点数の 2 倍の値が報告されている。しかし、内容項目別にみると、両調査共に論文表現、計画・実施、結果分析の順に点数割合が低下する傾向があった。

考察: 詳細な項目について共通した問題点をとりあげてみると、第 1 は「術後感染症」の定義が本邦論文では不明確で、手術野に発生する感染以外のものも含めてしまっていること、第 2 は感染症の診断根拠も不明確で、発熱、白血球増多など、一見客観性のありそうな指標のみでも感染症とみなされている点であった。第 3 は必要症例数の算定も行なわれずに計画され、type II error が高率にみられることである。術後感染症に対する予防的化学療法の研究は以上の諸点を考慮すべきである。

044 術創汚染菌からみた予防的化学療法の評価

小長英二・折田薫三・淵本定儀
関野清志・徳田直彦・佐藤克明
万波敏也・島山哲朗・笠原潤治
桑田康典・小谷稔治・田淵典久
宮田信照・近藤慶二・岡田康男
清水準也・八木 健
岡山大学医学部第一外科,
同 関連施設化学療法研究グループ

消化器外科領域の手術では管腔臓器を開くため、常在

菌による創汚染があり、術後創感染の可能性がある。抗生剤の術中投与による汚染菌の変化、創感染について、術後投与群（術中非投与、昭和58年4月～12月）を historical control として検討した。

昭和59年4月より60年7月までの1年間に、岡山大学第一外科ならびに関連施設で開腹手術を受けた297例を対象にした。対象症例は術中に Cefmetazole (CMZ) 2g を投与され、閉腹時に皮下筋肉層を生食で湿した棉棒で拭い、菌検索を行なった。

術創汚染菌検出率は術中投与群 36.0%、術後投与群 56.9% であり、手術部位別には肝・胆・脾、結腸・直腸などの手術で有意に低い検出率であった。

検出菌種については、グラム陽性球菌は術中投与群で 44.3%、術後投与群で 52.0% を占め、術中投与群で *S. epidermidis* の減少、*E. faecalis* が増加した。グラム陰性桿菌は術中投与群 41.7%、術後投与群 23.6% と、術中投与群で高い比率を占めるが、菌種別には術中投与群で *E. coli* が減少、*Pseudomonas*、その他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が増加を示した。嫌気性菌については術中投与群 8.7%、術後投与群 22.2% と術中投与群で低い比率であった。術後創感染は術中投与群 3.4%、術後投与群 2.7% であり差は認められなかった。

以上 CMZ の術中投与により感受性菌を中心に術創汚染菌を減じ、術後感染予防に有効であることを示唆する結果であった。

045 胆石症術後感染起炎菌の変動

（予防的投与抗生剤との関連において）

児玉 節・横山 隆

竹末芳生・山田 洋

広島大学医学部第一外科

目的：近年抗菌力の優れた抗生剤の開発により、起炎菌の変遷が指摘されている。外科領域、殊に術後感染症にこの傾向は強い。その原因として予防的投与抗生剤をあげよう。そこで今回、胆石症 411 例を対象に抗生剤が術後感染起炎菌に及ぼす影響を検討した。対象は昭和 57～60 年の間に広島大学第一外科および関連病院で経験した胆石症 411 例（胆嚢結石 271、総胆管結石 140 例）である。術直後より3日間以上連続投与したものを予防的投与抗生剤とし、PC系、第1世代、第2世代、第3世代セフェム系に群別した。

結果：胆石症 411 例中有菌率は 38.7%（胆嚢結石 25.5%、総胆管結石 63.3%）であった。術中胆汁中検出菌は 15 種 208 株で、GPC 34 株 16.3%、GNB 174 株 83.7% であった。高頻度に検出されたのは、*K. pneu-*

moniae 58 株、*E. coli* 54 株、*Enterococcus* 株などであった。術後感染症は 411 例中 49 例 11.9% であった。その内訳は創感染 5.6%、腹腔内感染 2.7%、胆管炎 3.4%、敗血症 0.2% であった。各予防的投与抗生剤別にみると、術後感染症は PC 系 15.8%、第1世代セフェム系 11.6%、第2世代セフェム系 8.8%、第3世代セフェム系 20.6%、その他 10.5% であった。しかし術後感染発生率は胆石症の場合、術中胆汁中細菌の有無、結石の存在部位、胆汁中細菌の菌種等により影響され、今回の検討では投与対象間にこれら背景因子の統一がなく各投与抗生剤間の感染発生率の比較はできなかった。術後感染起炎菌をみると、術中胆汁中細菌は 62% が感受性菌であったが術後感染起炎菌では 69% が非感受性菌であった。各予防的投与抗生剤間では、PC 系では *K. pneumoniae*、第1世代セフェム系では、耐性 *E. coli*、*K. pneumoniae*、第2世代セフェム系では *Enterococcus*、*Enterobacter*、*P. aeruginosa*、第3世代セフェム系では *Enterobacter*、*Pseudomonas* が起炎菌の主体であった。セフェム剤の世代上昇につれ起炎菌は弱毒株へと多様化しているが、これは抗生剤の選択現象によるものであり、このことが感染起炎菌の変遷に関係あるものと考えられた。

046 消化器術後感染予防の検討

一薬剤による糞便内細菌叢の変動について一

加藤 高明・岩井重富・高井一光

佐藤 毅・松下兼昭・国松正彦

古畑 久・西川 亨・千島由朗

佐藤いづみ・酒井弘子・坂部 孝

日本大学医学部第三外科教室

我々は、結腸および直腸手術後の感染予防の目的で、ピリドンカルボン酸系の Ofloxacin (OFLX) を術前経口抗菌剤として選択し、Kanamycin (KM)-Metronidazole (MTN) 経口投与群と糞便内細菌叢の変動について比較検討を加えた。

方法：KM 1g/日と MTN 1g/日の3日間併用投与群 (I群)、KM 3g/日と MTN 2g/日の1日投与群 (II群)、OFLX 600mg/日単独投与群 (III群)、OFLX 600mg/日と MTN 1g/日の3日間併用投与群 (IV群) の4群に分け、投与前の無処置の糞便、および投与後に下剤を服用させ、翌日の早朝に採取された便の細菌を検索した。

結果：I群 (10例) において、投与後、総菌数は 1/50、好気性菌は 1/10、嫌気性菌は 1/1,000 に減少し、II群 (5例) では、それぞれ 1/10、1/5、1/500 の減少を

認めた。Ⅲ群 (13例) では、*Enterobacteriaceae* は投与後、10例において $10^2/g$ 以下 (検出率 23%) となり、また、*Enterococcus* spp. の菌数は $1/1,000 \sim 1/10,000$ と著減し、好気性菌は $1/1,000$ となったが、嫌気性菌の減少は $1/100$ と比較的少なかった。N群 (16例) では、投与後、総菌数は平均 $9.1 \times 10^2/g$ となり、 $1/5,000$ に著減し、好気性菌の減少は $1/100$ であったが、嫌気性菌は16例中12例に検出されなかった。*Enterobacteriaceae* は著減したが、*Enterococcus* spp. の減少は $1/200$ で、Ⅲ群に比べ減少程度が少なくなった。

次に、N群における腸内細菌の経日変動をみると、*Enterobacteriaceae*、*Staphylococcus* spp. は投与1日後で著減した。また、*Bacteroides* spp.、*Clostridium* spp. は、6例中5例は著しい減少を示したが、1例において減少が少なかった。*Enterococcus* spp. は個々の症例により変動が異なり、再上昇した症例があった。このため、2症例に OFLX 200mg、MTN 1g を検査2日前の夜1回、検査前日3回の計4回の短期間経口投与を試みた。

結論：この短期間投与を含めて、OFLX、MTN 併用経口投与により、*Enterococcus* は $1/100 \sim 1/1,000$ 程度の減少を示したが、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*Staphylococcus*、*Bacteroides* など、術後感染症の主な起因菌は十分な減少を認めた。

047 下腹部疾患における PIPC, CTX の術後腹腔内浸出液への移行性と、その予防投与について

田中 豊治・加藤 繁次
小野 成夫・戸戸清一郎
東京歯科大学外科

我々の術前腸管処置と術前・術中感染予防法を施行した約130例の下部消化管手術に対し、その閉腹時、腹腔内洗浄前後の汚染菌を検索すると、腸内常在菌はほとんど消失し *E. faecalis* のみが検出される場合が多い。今回、これらの症例の内 PIPC と CTX の術後腹腔内への移行性を測定し得た12症例の腹腔内洗浄前後の汚染菌と術後ドレーン排液内細菌の検索より、下部消化管の術後抗生剤予防投与について若干の検討を加えた。

対象は大腸癌10例、絞扼性イレウス1例、多発性憩室炎1例の総計12例で、我々の術前腸管処置を大腸癌の9例に施行した。また12症例のすべてに術前術中感染予防法を行なうとともにダグラス窩に貯留した洗浄液を採取培養し同部位にドレーンを挿入して閉腹した。術後1日目よりドレーンからの浸出液の汚染菌検索と術後

投与抗生剤の腹腔内移行性を経時的、経日的に測定した。濃度測定は日本化学療法学会標準法に準じて行なった。

その結果、腹腔内洗浄前後の汚染菌検索では洗浄前12例中、9例75%の腹腔内汚染菌陽性率が洗浄後は58.3%に低下した。また洗浄後、腹腔内汚染菌には *E. faecalis* のみが多い。*E. faecalis* に対してはペニシリン系抗生剤が高い感受性を示した。術後ドレーン排液菌検索では術後1日目の3例より細菌を認めたが2および3日目には全例菌陰性となった。PIPC または CTX 1回2g を one shot 静注すると、そのピーク値は CTX で1および2日目の3時間後に24.8、27.5 $\mu g/ml$ 、3日目の1時間後に29.5 $\mu g/ml$ となり、一方 PIPC では投与1時間後に1日目35.2、2日目35.8、3日目33.9 $\mu g/ml$ といずれも30 $\mu g/ml$ 以上の高値を示している。

以上の結果より下部消化管の術後抗生剤予防投与は、われわれの術前腸管処置と術前・術中感染予防処置例では、主として創および腹腔内感染に関し、ペニシリン系薬剤を主体に3日前後の使用で充分であると推察される。

048 術後感染予防に関する臨床的研究

第2報：精索静脈瘤根治術について

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5か月間に精索静脈瘤根治術すなわち内精索高位結紮術が施行された症例を対象として、予防的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32症例を対象に下記の4群に分け術後の経過を追跡検討した。

I群：抗生剤非使用 (N=11, 平均年齢 33.1 \pm 7.3歳, 手術時間 73.6 \pm 18.2分, 術中出血量 11.8 \pm 13.7ml)。

II群：術前2g・術中2g CEPR 投与 (N=7, 平均年齢 33.9 \pm 5.7歳, 手術時間 76.4 \pm 17.7分, 術中出血量 1.9 \pm 0.4ml)。

III群：術後1日2g \times 2回, 3日間 CEPR 投与 (N=7, 平均年齢 30.0 \pm 3.9歳, 手術時間 80.0 \pm 12.6分, 術中出血量 4.0 \pm 5.0ml)。

IV群：術後1日2g \times 2回, 3日間 CMD 投与 (N=7, 平均年齢 33.4 \pm 2.8歳, 手術時間 89.4 \pm 11.2分, 術中出血量 2.9 \pm 4.9ml)。

なお各群とも全例で術直前に切開予定部皮膚面の Blushing 消毒が行なわれた。これら各群で術後感染の有無および体温の経過につき比較検討した。また術前後における各種免疫学的パラメーターの変動についても検討した。

結果：各群とも全例で創感染は認められなかった。また術後 37.0°C 以下に解熱するまでの平均日数は第 I 群 1.4 日，第 II 群 0.4 日，第 III 群 1.1 日，第 IV 群 1.4 日であった。Fever Index はそれぞれ 0.07, 0.03, 0.02, 0.36 degree hour であった。免疫学的パラメーターの術前後での変動をみると，第 I～IV 群合わせて IgG, M および IgA は術後軽度低下し，CH₅₀, C₃, C₄ は術後軽度上昇を認めた。

結論：内精静脈高位結紮術においては抗生剤非使用でも創感染はみられず，また発熱に関しても各群間に有意な差異を認めなかったことから，予防的抗生剤投与は不要と考えられた。

049 歯科処置と抗菌剤の予防投与

(老人の抜歯創への移行濃度)

森 島 丘

東京都養育院付属病院歯科口腔外科

関口登貴子・富田文貞・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

抜歯などの口腔外科領域小手術における経口用抗菌剤の予防投与については，患者に負担にならない方法で検体を採取するということから，あらかじめ抗菌剤を経口投与しておいて，抜歯直後に創に貯留した血液を採取し，移行濃度を測定し，口腔領域感染症よりの検出菌の 90% susceptibility をカバーすることを目標に，感染予防としての経口用抗菌剤の投与基準を作成し，本学会等に報告してきた。

それによれば，BAPC, TAPC 500 mg を内服しその後 45 分後に観血的処置を行なうのが最良の予防投与方法である。

今回，東京都養育院付属病院で抜歯を行なった 60 歳以上の老人での抜歯創血液中の抗菌薬濃度を測定し，成人症例と比較検討を行ない，若干の知見を得たので報告する。

老人症例の年齢は 60 歳から 91 歳までにわたり平均 71.8 歳で，成人症例の平均は 37.1 歳であった。また体重は老人平均は 48.5 kg，成人平均は 55.3 kg であった。

BAPC 68 例，TAPC 66 例の計 134 例について行なっ

た。実際の方法は，あらかじめ BAPC あるいは TAPC 500 mg 内服した症例の抜歯を行ない，その直後に唾液の混入を避け，6 mm thick disc で創中の血液を採取し，濃度測定はこれを使った disc 法で行なった。

結果：老人症例では成人に比べ個体差が大きく，各時間帯ごとの平均値を比較すると，薬剤の吸収段階では成人症例とほぼ同様の濃度移行を示したが，それ以降は老人症例が 1.3～1.6 μg/ml 高い値を示し，代謝，排泄臓器の機能低下によるものと示された。

また老人症例では個体差が大きいがわかった。

臨床的には今回行なった 134 例中，術後感染などの合併症，あるいは抗菌薬の高濃度によるものと思われる副作用はなく，老人に関しても著しい代謝，排泄臓器の機能低下がない場合には，成人症例と同様の感染予防としての抗菌剤投与が最良である。

050 HBIG, HB ワクチン併用による HBV 母児間垂直感染予防

—HB ワクチン投与に対する免疫応答能に関する研究—

大桃幸夫・吉谷徳夫・竹内正七

新潟大学医学部産科婦人科学教室

目的：HBV 母児間感染予防における HBIG, HB vaccine 併用投与は carrier 化減少に極めて有効な手段であるが，vaccine に対する免疫応答については十分な成績が得られていない。今回我々は HB vaccine 投与における能動免疫獲得効果および免疫獲得後の HBs 抗体保有率の変化を検討した。

方法：HBe 抗原陽性キャリア妊婦からの出生児のうち臍帯血の HBs 抗原 (RPHA 法) 陰性の児に対し出生後 2 日以内，および生後 2 か月に HBIG 1 ml を筋注，生後 2, 3, (5) か月目に adjuvant 添加 HB vaccine (10 μg/回) を皮下注した。児の HBs 抗体価 (PHA 法) を経時的に検索し，①能動免疫獲得までに要した HB vaccine 投与回数，②免疫獲得後 6 か月以上観察した症例で HBs 抗体保有率の経時的変化を検討した。

成績：投与スケジュールの終了した 46 例中 1 例がキャリア化した。それを除く 45 例中で，①免疫獲得までに要した vaccine 投与回数は 2 回 6 例 (13.3%)，3 回 31 例 (68.9%)，4 回 6 例 (13.3%)，4 回でも免疫効果を認めない non-responder 2 例 (4.4%) であった。②能動免疫獲得後 6 か月以上観察した 30 症例のうち免疫獲得時 (生後 6～8 か月) の HBs 抗体価は 2⁺ の症例が 8 例 (I)，2⁺ が 10 例 (II)，2⁺ 以上が 12 例 (III) であり，免疫獲得後 6 か月の時点での抗体保有率は I 群 6/8

(75%), II群 10/10 (100%), III群 12/12 (100%), 12か月経過後ではI群 1/3 (33.3%), II群 4/6 (66.7%), III群 7/9 (77.8%)であった。

考案:最終的に能動免疫を獲得した43例のうち82.1%が3回までの vaccination で抗体を獲得し, その抗体価が 2^8 以上であれば免疫獲得後6か月後では100%, 12か月後でも73.3% (11/15) が抗体を保有していることが判明した。副作用としては軽度発熱が109名中2名に認められた。以上の成績は今後のHBウイルス母児間垂直感染予防対策の有用な資料と思われる。

051 尿路感染症における抗生剤の予防投与についての検討

西村美保・大島久明・山口 寛
福西大学医学部小児科

抗菌剤は sub-MICs においても感染の成立あるいは病巣の拡大には、抑制的に働くことがわかってきている。今回、CEX, NA, ST を用い、それらが患者の尿中でも、sub-MICs において、臨床効果に関連した抗菌作用を有していることを確認。尿路感染症の再発予防において、その使用間隔および必要最小量の検討をした。

対象は反復性尿路感染症および尿路の基礎疾患をもつ24名(ST 10名, NA 8名, CEX 8名)である。各抗生剤を内服させ、12, 24, 48, 72, 96, 120時間後に採尿し、各尿において尿中濃度を測定した。そして、外来尿路感染症分離大腸菌を1ml 10⁷になるように接種し、37°C で8時間静置培養、1ml 当りの菌数を測定した。また各尿に大腸菌を接種、5時間静置培養し、電顕で観察した。

各抗生剤は sub-MICs で大腸菌の増殖曲線に影響を与えていた。sub-MICs で発育阻止がみられる以下の濃度でも大腸菌の形態学的変化がみられた。抗生剤内服中止後尿において、ST は72時間後尿、NA は24時間後尿、CEX は12時間後尿で大腸菌の発育阻止がみられた。尿路感染症の再発防止として、ST は0.025 g/kg、就寝前3日ないし4日に1回投与、NA は15 mg/kg、就寝前1日ないし2日に1回投与、CEX は10 mg/kg、1日2回ないし就寝前1回投与が合理的と考えられた。

052 当科における小児尿路感染症の統計的観察

豊田 精一・鈴木 康義
福士 泰夫・折笠 精一
東北大学医学部泌尿器科

昭和52年4月より昭和60年12月まで当科を受診した新患患者を対象に、小児尿路感染症を統計的に検討したので報告する。

当科を受診した患者総数は16,240名で、そのうち小児は2,491名(15.3%)であった。小児尿路感染症患者数は386名で全小児患者の15.5%であった。そのうち単純性尿路感染症は118名で、残りの268名は何らかの基礎疾患をもつ複雑性尿路感染症であった。単純性尿路感染症では急性膀胱炎が70名、急性腎盂腎炎が29名でこの2つの疾患で大部分を占めた。複雑性尿路感染症ではVURが153名と最も多く、先天性水腎症が22名、尿路結石症が15名、異所性尿管開口10名、巨大尿管症7名などであった。これらの疾患の総数に対する感染併発率はVUR 79.7%、先天性水腎症46.8%、尿路結石症51.7%、異所性尿管開口55.5%、巨大尿管70.0%であった。これら尿路感染症基礎疾患の初発症出現から診断までの期間をみると、水腎症のように胎児のうちに超音波で発見されるものから16歳までと様々であった。性差をみるとVUR、巨大尿管症では差はないが、先天性水腎症、結石症、尿道弁は男子に多く、異所性尿管、尿管瘤は女児に多くみられた。

起炎菌は、単純性複雑性ともに*E. coli*が多いが、複雑性では*Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*が目立ち、結石症で*P. mirabilis*がみられ結石生成に一役かっていると思われた。

複雑性尿路感染症の基礎疾患の中で最も多いVURをみると、発熱などの初発症状から診断がつくまでの期間に性差がみられ、1年以内に診断がつくものは男子に多く、診断に1年以上を要するものは女子に多かった。

053 当科異常新生児室における新生児・未熟児感染症と抗生物質の使用現況

西村 満・大桃幸夫・吉沢浩志
湯沢秀夫・竹内正七
新潟大学医学部産科婦人科学教室

目的: NICU での集中管理により新生児死亡率は著明に低下したが、その管理上感染対策も重要な位置を占めている。そこで、当科 NICU での抗生物質の使用現

況について retrospective に検討した。

方法：昭和 60 年 1 月から 12 月までの 1 年間に当科 NICU で管理した 187 例中抗生物質を使用したのは 66 例で、1~3 日間が 15 例、4 日以上が 51 例、延べ例数で 56 例であった。今回は 4 日以上使用した例を対象とした。出生体重、在胎週数、抗生物質使用開始日齢、細菌培養結果、抗生物質の投与背景、使用薬剤等について感染症有り、感染症疑い、感染予防の 3 群に分け検討した。

結果：1) 出生体重では 1,500 g 未満の未熟児の 50% の例に抗生物質が使用されていた。

2) 在胎週数別の検討でも体重別の場合とほぼ同様の結果であった。

3) 抗生物質使用開始日齢では、感染症有りの群と感染症疑いの群とで差がみられた。

4) 血液培養は 31 例に施行され、7 例が陽性で、*S. epidermidis*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes* などが検出され、一方、髄液培養では 9 例中 2 例が陽性で *S. aureus*, *S. epidermidis* が検出された。

5) 抗生物質の投与背景は、感染群では Sepsis, Meningitis のほかに CRP 2(+) 以上に加えて腹部膨満、活気がないなどの臨床症状が存在する場合が多く、感染症疑い群では臨床症状を主眼として投与している例が多いという結果であった。また、予防投与群では PROM からの出生児に対する例が 7 例と最も多く、PROM から出生して NICU に入院した 16 例の約半数に達していた。その他、外科的処置後に投与されている例が多いという結果であった。

6) 使用抗生物質は、ABPC を first choice とし、併用薬剤として CTX, LMOX が多数を占めていた。なお、ドロブリン製剤は、抗生物質 4 日以上投与した 56 例中 22 例、39.3% に投与され、そのほとんどが早産未熟児の感染症例であった。

054 新生児・未熟児における Ceftriaxone の検討

藤井 良知・柱 新太郎

帝京大学小児科

吉岡 一・藤田見三・丸山静男

印論史衛・坂田 宏

旭川医科大学小児科

中沢 進・佐藤 肇・中沢進一

新納憲司・近岡秀次郎・神垣昌人

昭和大学・都立荏原病院・高津中央病院・大口東病院小児科

小佐野 満・老川 忠雄

城 裕之・楠本 裕

慶応義塾大学小児科

砂川 慶介

国立東京第二病院小児科

堀 誠・豊永義清・杉田守正

国立小児病院、東京慈恵会医科大学小児科

岩井直一・種田 陽一・宮津光伸

柴田元博・中村はるひ・片山道弘

名鉄病院小児科

由良 二郎・神谷 保廣

名古屋市立大学第一外科

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・阪田保隆・富永 薫・山下文雄

久留米大学小児科

CTX の小児期の有用性が確認されたので、新生児期へ適用の必要性を認め共同研究を行なった。Pharmacokinetics は成熟児 36 例につき one shot 静注の際当 kg 10 mg, 20 mg で用量依存性を認め $T_{1/2\beta}$ は 3 日齢まで 11 hr., 4~7 日、8 日以後 9 hr. 弱で、小児期が約 6 hr. であったのに比較し延長がある。未熟児 42 例でも用量依存性があるが 20 mg/kg の大量投与群に $T_{1/2\beta}$ の延長が 10 mg/kg 投与より著明であった。 $T_{1/2}$ の甚だ長い症例でも血中濃度の異常上昇があるわけではなく、 α - β phase の移行に個人差が大きく関係する物質と考えられた。したがって $T_{1/2}$ と生下時体重の関係で $T_{1/2}$ の短い従来のセフェム剤と異なり、バラツキが著明であった。尿中排泄は 6 時間までに各日齢共 20~30% が回収されており、UTI 治療には充分な量と考えられた。

臨床例は感染予防例 36 を別として解析可能例が 112 例あり、男女比 57:55, 45.4% は 3 日齢までのものである。

原因菌を検出した A 群 60 例を主に分析した。化膿性髄膜炎 7/8 有効、B 群を加え 9/10 となり小児期の検討での 19/21 の有効率を考え併せ CTX は化膿性髄膜炎に優れる。敗血症でも 10/11, B 群を加え 34/35 となり新生児期重症感染症に適している。肺炎, UTI, SSTI にも優れ、A 群 60 例で 90% の有効率で内効率が 56%

を占める。B群共で112例で92.9%であった。完全除菌率は葡萄菌16株で75%以外はG(+)菌11株G(-)菌32株すべて100%除菌された。混合感染5例11株もすべて除菌されたのは本剤の特徴の一つであろう。重症例29例の97%に有効であった。副作用は下痢・嘔吐が8%とやや多く、下痢・発疹各1例は投与が中止された。検査値異常は好酸球増多9.2%、血小板減少2、PIVKA II増多1を含め25件みられたが重篤なものはない。本剤は3日齢まで10~20 mg/kg 1日1回、4日齢以後は同量を2回が標準、UTIには低い方をとり、化膿性髄膜炎には50 mg/kg 2回までとする。

055 新生児外科的感染症の検討

楢山 英三・横山 隆
児玉 節・市川 徹
広島大学医学部第一外科

昭和57年から60年までに当科で経験した新生児外科症例127例(感染を有して入院した症例23例、術後感染症例21例)を対象に、宿主側因子および病巣分離菌について検討し、DICを併発した重症感染症例についても若干の検討を加えた。

宿主側因子として血中オプソニンに感染(-)群、術後感染群術前値、局所感染群、重症感染群の4群と比較した。免疫グロブリンは各群間に有意差はなかったが、血漿フィブリン値、血清C_{3e}値は重症感染群で有意に低値であり、重症感染症例では感染防御能が著しく低下した状態にあると考えられた。

細菌側因子として、病巣分離菌を検討した。皮膚軟部組織感染にて入院した症例11例は全例*S. aureus*が検出された。呼吸器感染(肺膿瘍)にて入院した2例も*S. aureus*であった。*S. aureus*の感受性では、MCIPC耐性、CEZ耐性が半数を占め、薬剤選択に留意すべきと考えられた。腹腔内感染にて入院した8例では、上部消化管穿孔が多いためグラム陽性菌が多く検出された。術後感染では、創感染が最も多く9例中4例が*S. aureus*であった。術後呼吸器分離菌では、感染徴候なく気道分泌物から*Pseudomonas*を検出した症例が8例で、呼吸器感染を発症した5例中4例に*Pseudomonas*を検出し全例呼吸器を使用した症例であった。術後腹腔内感染4例は全例グラム陰性桿菌であった。

DICを併発した重症感染症を4例に認め、うち3例は敗血症の症例であった。起炎菌に対する適切な抗生剤投与と血中opsonin補充を目的としたヒト血漿の投与で感染症をコントロールし、全例救命することができた。

以上、新生児感染症では、病巣部位により極めて特徴

的な菌種が検出された。また、新生児重症感染症例では、血中opsoninが低下し、感染防御能が著しく低下することが示唆された。

056 CTRX 静注による百日咳治療に関する検討

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

村岡 良昭・福井 真紀
同 検査科細菌

近岡秀次郎・中沢 進
総合高津中央病院小児科、昭和大学小児科

新納 憲司
大口東総合病院小児科

岡 秀
田園調布中央病院小児科

百日咳は、近年、やや減少傾向にあるが、予防接種前の乳幼児に比較的良好に見る疾患であり、特に、新生児、乳児期では重症百日咳の経過をたどる症例に出会う機会もしばしばある。今回、セファロスポリン系の新抗生剤であるセフトリアキソン、CTRXを用い、12例の百日咳患者に点滴静注を行ない検討した。

最近分離した百日咳菌13株について化療法にてMICを測定した。10⁶個接種で0.05~0.2 µg/mlであった。

20~30 mg/kgを30分または60分で点滴静注した時、血中濃度のピークは終了時で117~137 µg/mlであり、12時間後でも14.1~26.7 µg/mlと高濃度を示し、半減期は4.7~7.2時間であった。

生後7日目の新生児に20 mg/kgを1時間で点滴静注した。血中濃度のピークは終了時にあり、29.7~68.8 µg/mlであり、11時間後で21.1~25.0 µg/mlであった。半減期は9.8~22.8時間を示した。

1例のみだがCTRXを連続して1日2回30分で点滴静注したが、蓄積作用は認められなかった。

治療の対象症例は2か月~2歳9か月までの乳幼児12例で、投与量は1例を除き、1回20~25 mg/kg、1日2回、30分~1時間で点滴静注した。投与日数は8~19日間で、総投与量は1.04~7.0gであった。

6日目までに大発作が消失した著効例は12例中4例であり、1例を除き11例に有効であり、有効率は91.7%であった。

副作用として軟便程度の下痢が2例に認められたが、投薬の中止に至る程ではなく、肝機能などの検査値異常は認められず、発疹などの過敏反応も認められなかった。

特に、乳児の百日咳患者で、肺炎や他の細菌の合併が考えられる症例に対しても1日2回投与により充分な治療成績を得ることができた。

057 全国アンケート調査による最近の小児細菌性髄膜炎

3. 使用抗生剤と予後

藤井良知・平岩幹男
帝京大学医学部小児科

小林裕
神戸市立看護短期大学

1979年より84年6月まで5年半小児細菌性髄膜炎についてアンケート調査を行ない、107施設より1,294例の回答を得た。厚生省死因統計よりみて約15%程度を集積できたと考える。抗生剤の単剤使用例は半数に達し、致死率が2・3剤併用より低いのは敗血症の際と同様である。単剤使用はPC系62.4%、CEP系31.8%で致死率は10.7%程度で同様、その他は5.8%と使用され方は少ないが致死率3.7%と低い。

2・3剤併用507例で最も例数が多いのはPCⅢ(ABPC)とAG(抗緑膿菌性)で致死率は16.1~21%と高い。CEPⅤ, LMOXは2.8~6.7%に過ぎない。単剤とAG併用を比較するとABPC単剤11.1%に対し、AG併用は24.2%で有意差が存する。PC系、CEP系いずれでもAG併用例に高くなるのは同様であるが、LMOXでは2.7:14.3%の差がある。またCPでは単剤19、AG併用3例に死亡をみない。この6年間の使用傾向は単剤でABPCは減少、CEPⅤ, LMOXは増加、ABPC+AGは急速に減少しPC+CEPが増加する。致死率はABPC+AGは上昇、PC+CEPは低下傾向がみられる。AG併用と年齢の関係は明らかに3日齢までが最高で以後漸減するが、単剤・AG以外との併用は逆に増加する。致死率は同様AG併用は3日齢までが最も高く、以後漸減し単剤療法との間に明瞭な差があるが、AG併用の問題が細菌性髄膜炎の場合は専ら新生児期にある。ABPC単剤とABPC+AGを年齢別に細くみてゆくとやはり3か月までの新生児・乳児に併用の死亡例が多く、ABPC+AGの好ましくない理由がこの年齢層にあることがわかる。

その他CPの単剤・併用の良い成績と同様にFOM

は単剤1例は生存、併用9例は死亡1名のみという成績で、髄液移行の良いCP・FOMなどの検討が必要である。新生児期に多い大腸菌、菌菌に対するABPC、GBSに対するAGの不利益など細菌学的問題に加え、髄液移行の良否その際の2剤の競合、不活性化などが関連する髄膜炎の治療は、共通点の多い小児敗血症とまた一線を画する問題でもある。

058 全国アンケート調査による最近の小児細菌性髄膜炎

4. 原因菌別使用抗生剤と予後

藤井良知・平岩幹男
帝京大学医学部小児科

小林裕
神戸市立看護短期大学

6年間の使用頻度、致死率の推移はG(+)菌では単剤は横ばい、 β -lactam+AGは僅かに減少、致死率は前者は低下、後者は上昇する。G(-)菌では使用頻度は同じ傾向、致死率はすべて改善傾向がある。

起炎菌別には*N. meningitidis* 22例は療法に関係なく死亡0、*L. monocytogenes* 18例は単剤11.1%の致死率に対し多剤併用・AG併用共予後は40%台と悪くなる。緑膿菌は単剤0/1、AG併用2/8で敗血症の際よりも予後は良い。*E. faecalis*は高い致死率であるがAG併用が60%と最も悪い。

主要4菌種の*H. influenzae*は単剤で6.1%、LMOX、CPには死亡例なくABPC-CEPⅤ間に有意差はない。*S. pneumoniae*、*E. coli*、GBSにも薬剤別に有意差はなく単剤療法が優れる。多剤併用療法では*H. influenzae*、*S. pneumoniae*は単剤との間に差はないが*E. coli*は明らかに致死率が高い。また以上3菌種はPC+CEPまたはLMOX、CP併用が優れている。 β -lactam+AGとすると*E. coli*に差があるのは当然として肺炎球菌、GBSなど球菌の致死率も上昇する。

5番目に多い黄葡萄球菌は27例に付き40.7%の致死率であるが、同様単剤療法の方が致死率は低い。AG併用は12例中6例死亡、PCⅡ+AGでも2/6である。*P. mirabilis*は14例に付き57.1%、ABPC+AGで8例中5例死亡である。

Major各菌について年齢との関係は3か月以降多い。*H. influenzae*に単剤、AG併用に致死率の差がないのに*S. pneumoniae*、3か月までに多い。GBS、*E. coli*では差があるのは、菌、抗生剤、新生児いずれに問題があるのか検討を要する。複数菌、嫌気性菌、真菌の計17例

の抗菌療法にもふれた。いずれも敗血症の際より致命率は低い。米国 Schleich の報告と比べ日本の治療成績は甚だ優れており、菌検出不可能な例が日本で 21.6%、致命率 6.5% に対し、米国の集計では各々 5.9%、16.4% と両国間に著明な相違が認められた。

059 MFA 法による抗 *C. trachomatis* 血清 IgA 抗体の検出

別所 敏子・松本 明
川崎医科大学微生物学教室

我々は主として疫学ならびに recent infection 血清診断の観点から、抗 *C. trachomatis* IgG と IgM 抗体を測定してきた。その結果、特に泌尿器科受診 *trachomatis* 感染患者の IgM 陽性率が婦人科のそれらに比べて顕著に低いことが判明した。このことは recent infection の血清診断にはまだ問題が残されていることを意味している。最近、特に女性患者の血清 IgA 抗体の recent infection の診断における有用性が検討されつつある。今回 IgG, IgM に加えて IgA を測定し、特に IgM との比較を行なった。

対象血清は泌尿器科受診の成人男子 206 検体、婦人科受診の女子 113 検体および小児科受診患者 32 検体の 3 群の合計 351 検体である。抗体価は既報の MFA 法で測定したが、患者血清反応は IgG と IgA 検出には 37°C 1 時間、IgM 検出には 35°C 3 時間行なった。男子患者 135 名については抗原検出を同時に実施し、分離培養と MicroTrak により、いずれか一方あるいは両方陽性の場合を陽性とした。その結果、1) IgA 陽性率は男子 33% (68/206)、女子 56% (63/113)、小児 41% (13/32) であったが、IgM 陽性率は男子 20% (39/206)、女子 48% (54/113)、小児 38% (12/32) で、男子の IgM 陽性率に比べ IgA 陽性率は有意に高かった。特に抗原陽性であった男子 89 例は IgA 陽性率 53% (47 例)、IgM 陽性率 26% (23 例) であり、IgA が IgM より著しく高い陽性率を示した。

2) 同一血清中の抗体価はほとんどの血清で IgA が IgM より高い値を示した。

3) 初回採血日より最長 113 日まで複数回採取した 22 名の患者血清の各抗体価の推移を検討したところ、IgG 抗体価は著しい減少を示さないが、IgA はすべての血清で IgM より比較的長期間残存する傾向を示した。

以上の結果より IgA 抗体価は IgM のそれらに比べ判定の容易さも含めて検出率が高く、反応時間短縮も可能で recent infection の判定に有用と考えられる。

060 *Chlamydia trachomatis* 尿路器感染症の臨床的検討

第 3 報 臨床診断における抗体価測定の意義について

天野正道・山本省一・鈴木 学
田中啓幹・別所敏子*・松本 明*
川崎医科大学泌尿器科、*微生物学教室

目的：*C. trachomatis* 尿路器感染症に対する血清学的診断法の問題点としては、1) *C. trachomatis* 感染と *C. psittaci* 感染の血清学的検索による判別の可否、2) 「最近の感染」と「過去の感染」の IgG 抗体検出による鑑別の可否、3) *C. trachomatis* が検出されながら血清抗体を認めない症例の存在が挙げられ、これら問題に対して自験例の成績に基づいて検討を加えた。

対象と方法：1. 抗体価測定は MFA 法によって、253 血清につき測定した。2. 抗原検出は細胞培養法と MicroTrak 法によって 281 検体につき実施した。

結果：1. *C. trachomatis* L-2 と *C. psittaci* IZAWA に対する IgG 抗体価を測定し陽性所見は、*C. trachomatis* に関しては 473 血清 (37.7%)、*C. psittaci* については 45 血清、陽性血清中同一抗体価を示したのは 22 血清 (4.2%) に過ぎず、95.8% の血清で抗体産生に関与した種の決定が可能であった。

2. IgG 抗体価陽性例中、最近の感染による抗体価上昇例の割合は、疫学的には感染症群と対照群の抗体価陽性率の差と推察され 68.5% (48.9-15.4/48.9-100) と算出され、*C. trachomatis* 検出成績からは 57.8% (32/60)、補助的診断法の IgM 抗体価測定成績からは 27.5% (53/193)、pair 血清での検討からは 33.3% (20/60) であった。

3. *C. trachomatis* が検出された尿道炎 58 例における抗体価陽性率は、IgG 55.2%、IgM 15.5% と低値であり、その理由としては、*C. trachomatis* が尿道に侵入しても抗原刺激として弱いため血清抗体が認められない可能性と *C. trachomatis* 尿道炎では症状が軽いため感染より来院までの期間が長く、抗体価の上昇ないし推移を捕えられないことが考えられた。

4. 男子尿道炎 241 例に対して抗体価測定法を実施し、45.2% の症例が *C. trachomatis* 感染症と診断された。

考察：*C. trachomatis* 尿路器感染症に対する血清学的診断は困難といわれているが、MFA 法によって IgM と IgG 抗体価測定を実施し、pair 血清での検討を加えれば多数の症例で *C. trachomatis* 感染症の臨床診断可能と考えられる。

061 産婦人科における Chlamydiazyme の有用性の検討

保田仁介・岩破一博・山元貴雄
金尾昌明・岡田弘二
京都府立医科大学産婦人科学教室

目的：Chlamydia trachomatis 感染症の診断にはこれまでの細胞培養法ほかに、簡便な FITC 標識抗クラミジア抗体を使用した直接塗抹法が用いられるようになってきた。産婦人科領域でもこれらの方法が実施されているが、培養法は繁雑で設備を要し、直接塗抹法も診断にある程度の熟練と、検体採取上に問題点もみられる。今回我々は enzyme immunoassay を利用した診断法である Chlamydiazyme (ダイナボット社)の産婦人科における有用性を他法と比較検討したので報告する。

方法：京都府立医科大学産婦人科を受診し、Chlamydia 感染症が疑われた婦人を対象とした。検体の採取は子宮頸管よりスワブで行なった。培養法は McCoy cell を使用し、直接塗抹法は MicroTrak[®] キットを用いた。Chlamydiazyme はキットであり、Chlamydia 抗原に対して抗 Chlamydia 抗体、ペルオキシダーゼ標識抗 IgG 抗体、基質の順に反応させ 492 nm での吸光度を測定し診断した。

結果：細胞培養法と比較して Chlamydiazyme 法の陽性一致率は 90%、陰性一致率は 95% であった。一方、直接塗抹法の細胞培養法との陽性一致率は 89%、陰性一致率は 90% でありほぼ同様の成績であった。

考察：Chlamydiazyme 法は検査に要す時間が約 4 時間と直接塗抹法に比し長い。培養法よりは短時間であり、また直接塗抹法で問題となる頸管よりの出血の障害が少なく、また一度に多くの検体が診断できるなどの長所がみられた。Chlamydiazyme は産婦人科領域での Chlamydia 感染症の診断に簡便で信頼性も高く、他法とともに有用性のある検査法と考えられた。

062 Chlamydia trachomatis に対する各種抗菌剤の MIC

小花光夫・安達正則・富井正邦
小林芳夫・藤森一平
川崎市立川崎病院内科

24-well dish を使用しての Chlamydia trachomatis の各種抗菌剤に対する感受性測定法についてはすでに報告したが、本法により各系統抗菌剤の C. trachomatis に対する MIC を測定し、さらに電顕の併用にて本法の有用性を確認した。

方法：カバースリップ入り 24-well dish で単層培養した HeLa 229 細胞に 5×10^3 IFU/well の C. trachomatis D/UW-3/Cx 株を接種後、 $80 \sim 0.0025 \mu\text{g/ml}$ まで 2 倍希釈系列の各種被験抗菌剤を含む培地で 48 時間培養した。C. trachomatis 封入体を FITC 標識抗 C. trachomatis モノクローナル抗体による直接蛍光染色で観察し、C. trachomatis 封入体形成を阻止した最小抗菌剤濃度を被験抗菌剤の C. trachomatis に対する MIC とした。上記条件に加えて、C. trachomatis 接種後 20 時間培養した後に抗菌剤を添加したものについて電顕により封入体を観察した。

結果：1) テトラサイクリン系薬剤の MIC は $0.01 \sim 0.04 \mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。

2) マクロライド系薬剤では EM の MIC は $0.08 \mu\text{g/ml}$ であった。

3) ビリドンカルボン酸系薬剤では OFLX の MIC が $0.64 \mu\text{g/ml}$ であった以外はかなり低い抗菌力であった。

4) β -ラクタム系薬剤、アミノグリコシド系薬剤の MIC は $80 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

5) 抗菌剤に対する C. trachomatis の感受性をみる時に蛍光抗体法のみによった場合、C. trachomatis が正常に成熟していなくても intact の封入体と同様に染色され、intact の封入体と区別し得ないため、抗菌剤の添加時期によっては同時に電顕による観察の併用が必要となる。しかし、本法によれば蛍光抗体法のみにて抗菌剤の MIC が direct に反映されていることがわかった。

063 Chlamydia trachomatis に対する薬剤感受性の検討

一主に新しいマクロライド系抗生剤について一

中川義久・角 優・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：C. trachomatis (以下 C.T.) 感染症の治療にはテトラサイクリン系抗生剤が第一選択薬として使用されるが、近年新しいマクロライド系抗生剤も若干開発されている。今回我々はそれらを含めた数種の薬剤について、C.T. の薬剤感受性とその測定法を検討したので報告する。

方法：C.T. は B, E, L₂ strain を用い、単層 L 細胞および HeLa 細胞にて培養した。使用薬剤は MINO, DOXY, EM, TMS-19-Q, MDM, RU 28965, TEO 31 他 9 剤であり、測定方法は C.T. を $\times 600$ 倍、1 時間にて細胞に遠心吸着させた後に被験薬剤を加え、 35°C で

48 時間培養後封入体形成の有無を観察し MIC を求めた。また抗菌薬を除去後さらに 48 時間培養し、細胞を破壊した後に同様の操作にて継代を行ない 48 時間培養後封入体形成の有無を観察し MCC を求めた。封入体の検出はヨード染色と MicroTrak を用いて行なった。

結果：ヨード染色を用いた単層 L 細胞における MIC 値において、strain 間に薬剤感受性の差はほぼ認められず、DOXY および MINO は 0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、EM、MDM および RU 28965 は 0.78~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、TMS-19-Q は 0.18~0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、TEO 31 は 0.05~0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。HeLa 細胞における検討では他剤と異なり、マクロライド系抗生剤では単層 L 細胞に比較して 3~6 管程度低い MIC 値を示した。また C.T. の接種量においても若干 MIC 値に差が認められた。MicroTrak を用いた MIC 値ではヨード染色を用いた場合に比し 1~3 管程度高い成績が得られた。

マクロライド系抗生剤の MCC 値は、MIC 値に比較し 2~4 管程度高い成績を示した。

以上の結果より、TEO 31 は EM、MDM および RU 28965 に比較し 4 管程度、TMS-19-Q は 2 管程度優れた抗 *Chlamydia* 効果を有するものと考えられた。

064 *C. trachomatis* に対する薬剤感受性の検討

下前英司・城代明仁・亀本裕徳
桜木 勉・進藤和彦・斎藤 泰
長崎大学医学部泌尿器科

目的：*C. trachomatis* 臨床分離株の各種薬剤に対する感受性を薬剤投与方法の相異により検討した。

材料および方法：*C. trachomatis* は非淋菌性尿道炎患者由来 7 株で、5 継代以内のものを使用し、HeLa-229 細胞の単層培養で行なった。薬剤は、RFP、MINO、EM、TMS-19-Q、MOM、OFLX、ENX、NFLX、PPA、CINX、GM、ABPC、AMPC を使用した。培養は、1 時間遠心、2 時間静置による吸着を行ない、薬剤添加にて 48 時間のみのもの、薬剤下 40 時間薬剤除去後 30 時間のもの、薬剤なし 30 時間後薬剤添加 40 時間のもの 3 種とし、これらをさらに継代した。48 時間薬剤のみの場合、封入体の見られなくなった最小薬剤濃度を MIC とした。判定はすべてギムザ染色にて行なった。

結果：各薬剤の MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) は、RFP 0.0015~0.003、MINO 0.006~0.0125、TMS-19-Q 0.0125~0.025、MOM 0.025、EM 0.025~0.05、OFLX 0.39~0.78、ENX 1.56~3.13、NFLX 3.13~6.25、PPA 25~

50、CINX 50<、GM 50< であり、ABPC および AMPC では 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで封入体様形態が観察された。次継代では ABPC、AMPC 共に 0.2~0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で封入体は見られず、他薬剤では MIC 以上ですべて封入体は見られなかった。薬剤除去後培養では、MINO 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ABPC 0.78 で封入体は見られず、薬剤のみの場合より 1 管高い濃度であった。薬剤なしで培養すると、以後の薬剤添加による感受性が弱い傾向を示し、検討した 3 種薬剤 (EM、OFLX、ABPC) 中 EM、OFLX で MIC より 1 管高い濃度で封入体が見られなくなった。

065 尿道炎患者からの *Chlamydia trachomatis* の検出率について

中嶋孝夫・大川光央・徳永周二
菅田敏明・久住治男
金沢大学医学部泌尿器科

島村正喜

石川県立中央病院泌尿器科

目的：尿道炎患者の尿道 smear 中の *C. trachomatis* の検出率について検索するとともに、*C. trachomatis* 陽性尿道炎患者に対する Minocycline (MINO) の治療成績について検討した。

対象および方法：対象は 1984 年 1 月から 1985 年 12 月までに金沢大学および関連病院を受診した尿道炎患者 406 例で、その内訳は淋菌性尿道炎 (GU) 患者 96 例および非淋菌性尿道炎 (NGU) 患者 310 例である。尿道炎患者から採取した尿道 smear に FITC 標識モノクローナル抗体 (*Chlamydia trachomatis* Direct Specimen Test, MicroTrak™, Syva Co., USA) を反応させ、蛍光顕微鏡を用いて観察した。なお、23 例に MINO による治療効果を検討した。

結果：*C. trachomatis* は GU 96 例中 19 例 (19.8%)、NGU 310 例中 120 例 (38.7%) より検出された。患者の年齢分布の検討では、GU では 20 歳代が 40 例と最も多く、NGU でも 20 歳代が 123 例と最も多かった。感染源と考えられた sex partner はいずれも soap land の女性が最も多かった。潜伏期間は GU の 50% 以上では 7 日以内であったのに対して、NGU では 8~14 日のが最も多かった。MINO の治療効果の検討では、投与 7 日後で *C. trachomatis* は 23 例中 18 例 (78.3%)、14 日後で 23 例中 21 例 (91.3%) が陰性化した。

考察：尿道炎患者からの *C. trachomatis* の検出率は諸家の報告と大差なく、また *C. trachomatis* 陽性の尿道炎の治療に MINO は有効と考えられた。

066 男子尿道炎における *C. trachomatis* 感染症の検討

松山 豪 泰
長門総合病院泌尿器科
常岡 英 弘
同 検査科

金田芳孝・馬場良和・山本憲男
山口大学医学部泌尿器科

目的：男子尿道炎患者に対して *C. trachomatis* (以下クラミジア) モノクローナル抗体を用いた直接塗抹染色および ELISA 法による血清抗クラミジア IgG 抗体価測定を行ないクラミジア尿道炎の診断および治療効果に対する有用性を検討した。

対象および方法：対象は 1985 年 1 月から 12 月までの過去 1 年間に長門総合病院泌尿器科を受診した男子尿道炎 51 例で、直接塗抹染色は CHLAMYSET® を用い、ELISA 法は Whittaker M. A. Bioproduct 社のキットを用いた。

結果：起炎菌はクラミジア 22 例 (43%)、淋菌 9 例 (18%)、両者の混合感染 5 例 (10%)、その他 15 例 (29%) であった。クラミジア尿道炎と診断された症例の抗原粒子数と初診時尿中白血球数との関係を検討したが、相関はみられず尿中白血球陰性 (0~1/hpf) で抗原陽性例は 5 例 (23%) にみられた。またクラミジア感染後の経過日数と血清 IgG 抗体価の関係をみると、感染後 2 週間以上経過した症例では全例に抗体価の上昇がみられた。クラミジア尿道炎に対する MINO の効果を 27 例に対して検討し、有効率は 100% で服用から尿中白血球陰性化までの日数、症状消失までの日数はそれぞれ 8.8 ± 3.0 日、 9.0 ± 3.2 日 ($\bar{X} \pm S. D.$) であったが抗原陰性化までの日数は 19.8 ± 7.8 日と延長がみられた。また配偶者への感染率を検討したところ 9 例中 8 例 (89%) と高率に感染が認められた。

以上の結果よりクラミジア尿道炎の診断には直接塗抹法および抗体価測定が有用であり、治療効果判定には前者が有用であることが示唆された。

067 いわゆる淋疾後尿道炎について

森 忠三*・小島弘教*・橋本昭一**
野口泰子**・村田松雄**

* 日赤医療センター泌尿器科

** 日赤医療センター細胞診検査科

淋菌培養の陰性化にもかかわらず症状が持続あるいは再燃するいわゆる淋疾後尿道炎 (PGU) があり、主な原因として淋菌と非淋菌の病原菌との混合感染が考えられ、特に *C. trachomatis* (以下 CT) が注目されている。

過去 30 か月間に 596 例の男子尿道炎患者を診断・治療したが、病因の内訳は淋菌のみ陽性 196 例 32.9%、CT のみ陽性 251 例 42.1%、淋菌と CT の両方が陽性は 57 例 9.6% で、GU における CT の合併率は 253 例中 57 例 22.5% であった。治療後も follow した GU 220 例中 9 割は SPCM 投与例であるが、治療後他覚症状陽性の PGU を考えられる症例は 63 例 28.6% あり、うち 52 例 82.5% が CT 陽性であった。

淋菌と CT の両方が陽性 57 例のうち初診時淋菌と CT が同時に検出された例が 42 例、初診時淋菌のみ陽性でその後 21 日まで (平均 13.3 日) の経過中に CT が陽転した例が 13 例あった。初診時 CT が陰性の原因として、GU はクラミジア性尿道炎 (CT-U) に比べ潜伏期間が短いことから、同一時期に重複感染した場合 GU として来院した時点では CT-U としては潜伏期間にあることが考えられる。また GU は尿道からの濃い膿性分泌物のため MicroTrak の判定が困難な場合があり、Chlamydiazyme でも GU 例では感染機会から検査までの期間に無関係に低値の傾向が認められ、GU では CT の細菌学的検査が偽陰性を呈する可能性がある。CT-U は症状が軽微で無症候性細菌者の存在が考えられ、実際当院においては、結膜炎児の父親、CT 性子官頸管炎の partner、男子結膜炎患者などで、無症状にもかかわらず尿道より CT が検出された例が散見されており、初診時淋菌・CT 同時検出例の中には無症候性細菌者に GU が合併した例がある可能性も考えられる。

GU と CT-U では潜伏期間が異なること、GU では CT の細菌学的検査が偽陰性を呈する可能性があることより、GU の治療後、できれば CT-U の潜伏期間と同程度の期間をおいて、CT の再検がなされる必要があると考えられる。

男子尿道炎において淋菌性尿道炎 (GU) の治療後、

068 尿道感染症における AT-2266 の臨床的検討

—非淋菌性尿道炎を中心として—

藤井光正・山本憲男・酒徳治三郎

山口大学医学部泌尿器科

松山豪泰・常岡英弘

長門総合病院泌尿器科

原田宏行・佐長俊昭

小倉記念病院泌尿器科

AT-2266 を非淋菌性尿道炎に投与してその臨床効果を検討した。投与対象は山口大学、長門総合病院および小倉記念病院泌尿器科を受診し、非淋菌性尿道炎と診断された 15 症例で、投与方法は 1 回 200 mg を 1 日 3 回、投与期間は 7 日から 14 日間とし、併用薬剤は使用せずその臨床効果と副作用の有無を検討した。*Chlamydia trachomatis* の検査方法としてはクラミジア培養、クラミジアモノクローナル抗体を用いた直接塗抹法および血清学的診断法として ELISA 法と micro-IF テストを行なった。クラミジア陽性であった 6 例中 3 例に著効、3 例に有効を認め、無効例は認めなかった。またクラミジア陰性群 (9 例) でも著効 6 例、有効 2 例と 90% に治療効果を認め、不変は 1 例のみであった。また副作用に関しては 1 例に下痢を認めた他にはなかった。

069 産婦人科領域の *Chlamydia trachomatis* 感染症について

林 茂一郎・小池清彦・小幡 功

東京慈恵会医科大学産婦人科、桜成病院産婦人科

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：現在 *Chlamydia trachomatis* (以下 CT) 感染症の診断には、各種の方法が採用されているが、今回我々は、産婦人科領域の CT 感染症例を対象にし、同時に各種検査を行ない、その特性および有用性について比較検討したので報告する。

対象および方法：当科受診の産婦人科感染症例、不妊症例、妊娠例、腫瘍症例、その他、合計 386 例、平均年齢 30.8 ± 6.7 (S.D.) 歳を対象とした。CT 感染症の診断法には、血清学的診断法として、IgG-IgM Test (ELISA 法および IFA 法) および CF Test (Complement Fixation Test) を行なうとともに、子宮頸部、頸部からの擦過材料について、MT Test (MicroTrak *Chlamydia* direct specimen test) を施行し、各検査法の陽性率およ

び陰性率を比較検討した。

結果：対象例に対する各種検査法の陽性率は、IgG-IgM Test で 59.6%、CF Test で 51.0%、MT Test では 30.1% であった。また、各種検査法相互の関連性について、その陽性率および陰性率から比較すると、IgG-IgM Test と CF Test が一致して陽性を示した例は 73.1%、陰性を示した例は 54.5% であった。しかし、IgG-IgM Test と MT Test がともに陽性を示した例は 31.7%、CF Test と MT Test がともに陽性を示した例は 31.0% であった。

考案：血清学的診断法である IgG-IgM Test および CF Test の陽性率は、MT Test に比して有意に高値を示すとともに、CF Test および IgG-IgM Test の陽性率および陰性率には有意な相関性が認められた。しかし、MT Test は血清学的検査法に比して有意に陽性率が低く、その一致率も低値を示した。この陽性率および一致率の差は、産婦人科領域の CT 感染症が広範囲でなおかつ採取不能な部位に局在している可能性がある点や局所のみ CT が存在して血清学的変化が認められない初期感染が存在するためであると推察されたが、感染域の広域性や、その陽性率の差から CT 感染症の診断には、血清学的診断法がより適切であると考えられた。

070 Sexually transmitted disease における *C. trachomatis* 感染症に対する化学療法について

本 村 龍太郎

もとむら産婦人科医院

目的：Sexually transmitted disease (STD) における *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) 感染症に対する化学療法剤の投与効果について検討した。

方法：1) STD を有する一般婦人の子宮頸管内より *C. trachomatis* および一般細菌の検索を行なった。2) 同時に、子宮頸管内より細胞診も行なった。3) *C. trachomatis* の検出はモノクローナル抗体を利用した直接蛍光抗体法 (MicroTrak™) で、また *C. trachomatis* に対する血清中抗体価は酵素抗体法で測定した。4) 化学療法剤の投与方法は Minocycline (MINO) 1 日 200 mg ならびに Josamycin (JM) 1 日 1,200 mg、5 日間経口投与を 1 クールとして、3 クールまで投与して *C. trachomatis* の消失を検討した。

結果：1) STD 102 例中 32 例 (31.3%) に *C. trachomatis* が検出された。

2) 一般細菌では *S. faecalis* を主とするグラム陽性球菌が分離菌種の 44% を占め、最も多かった。

3) 血清中 (IgG) 抗体価が 512 倍以上を示したのは半数以上であった。

4) 子宮頸管内細胞診の異常所見は 4 例 (Class II 2 例, Class III a 2 例) であった。C. trachomatis 消失後は、すべて Class I の正常所見となった。

5) MINO の投与効果は 1 ケールで 23 例中 11 例 (47.8%), 2 ケールで 6 例 (26.1%) および 3 ケールで 6 例 (26.1%) であった。

6) JM では 1 ケールで 15 例中 2 例 (13.3%), 2 ケールで 8 例 (53.3%) および 3 ケールで 5 例 (33.3%) であった。

7) また、化学療法剤の投与によって、子宮頸部における生検組織でも C. trachomatis 封入体の消失が認められた。

8) 副作用は MINO では 23 例中 4 例 (17.3%) ならびに JM では 15 例中 1 例 (6.6%) にみられた。

071 オウム病の化学療法およびマウス感染実験について

山下京子・須山尚史・林 敏明
鈴山洋可・斎藤 厚・原 耕平
長崎大学医学部第二内科

泉 川 欣 一
佐世保市立総合病院内科

富 田 弘 志
北九州市立八幡病院内科

目的：私達は最近 3 年間に経験したオウム病症例について薬剤別の臨床効果を解析し、また *Chlamydia psittaci* MP 株に対する各種抗菌剤の MIC および MCC の測定と実験的マウス *C. psittaci* 肺炎における治療実験を行なったので報告する。

方法・結果：1) MIC および MCC 測定はチェンバースライドと L 細胞を用いた細胞培養法により行ない、Giemsa 染色にて封入体形成の有無を観察した。MIC 値は MINO-DOXY-RFP 0.006 $\mu\text{g/ml}$ 以下, RU-28965 0.025, JM 0.05, EM 0.1, OFLX-CPFX-CLDM 0.39, ABPC-CAZ-GM 100 以上であった。MCC 値は MINO-DOXY-RFP 0.78 $\mu\text{g/ml}$, RU-28965-JM 1.56, EM 3.13, OFLX-CPFX 1.56, CLDM 50 であった。

2) マウス実験モデルは 1CR 89 週齢を用い、MP 株 6×10^4 IFU/ml を経気管支的に 0.05 ml 接種した。治療は感染 24 時間後から 1 日 2 回腹腔内投与により 7 日間行ない、1 日投与量は MINO 4 mg/kg, EM 40 mg/kg, CPFX 8 mg/kg, PIPC 80 mg/kg とした。未治療対

照群と PIPC 投与群は 12 日以内にすべて死亡したが、CPFX 投与群は生存日数がわずかに延長し生存率は 10% であった。MINO および EM 投与群では治療中止後 7 日目から死亡してきたが生存率は 50% であった。

3) オウム病症例における投与薬剤別の臨床効果として、解熱までの日数および肺炎象の消失に至るまでの日数のそれぞれの平均値を示した。TCs 10 例 2.8 日・8 日, MLs 5 例 2 日・11.8 日, Quinolone compounds 2 例 4.5 日・15 日, CLDM 2 例 4.5 日・13 日, CEPs 4 例は無効であった。

以上の成績から、*Chlamydia psittaci* 感染症に対して TCs, MLs は極めて有効であり、また Quinolone compounds, CLDM もある程度の有効性のある薬剤と考えられた。

072 上深頸部リンパ節炎患者由来のクラミジアの性状

松本 明・別所敏子

川崎医科大学微生物学教室

向 井 将

向井診療所

向井らは抗クラミジア CF 抗体が上昇し、テトラサイクリンが著効を示す上深頸部リンパ節炎に罹患し、トリとの接触のない患者からクラミジアを分離した (日耳鼻 88, 1200, 1985)。この分離株の生物学的性状を検討して次の結果を得た。

1) 分離株 2 株 (30 A, 287) の初代感染細胞ホモジネートを L 929 細胞に接種し継代を重ねたところ、両株とも 4 代目までは顕著な増殖を示さなかったが、5 代目以後、旺盛な増殖を示し、感染 2~3 日後に顕著な CPE を呈した。

2) 両株封入体はヨード染色陰性。ギムザ、マキアベロウ染色、電顕観察によって *C. psittaci* に特徴的な形態を示した。

3) 両株の EB は MP 株 EB 精製法に準じて精製されたが、蔗糖密度勾配遠心法によって比重が MP 株 EB よりやや小さいことが判明した。

4) 抗 30 AEB, 抗 MPEB マウス血清を分離株 2 株を含む *C. psittaci* 8 株および *C. trachomatis* L₂ 株を抗原として MFA にて測定したところ、分離株はいずれも MP 株とは等価に反応したが、Izawa, Nose, GCP-1, Yokoyama, Ito の各株および L₂ 株との反応性は低かった。

以上の結果は分離株はいずれも *C. psittaci* の範囲に入ることを示している。トリとの接触のない患者からの分

離株として注目に値する。

30A, 287株を分離した患者を含むリンパ節炎患者(いずれもトリとの接触歴なし)6名と、この疾患を有さない同一診療所外来患者2名の血清IgGを30A, 287, MP, Izawa, L₁株を抗原としてMFAで測定したところ、リンパ節炎患者血清は16~64倍の価を示したが、30A分離患者(女子9歳)は16倍, 287分離患者(女子34歳)は32倍とその価は意外に低かった。また287分離患者はL₁株に対して128倍を示し、この患者の*C. trachomatis*と*C. psittaci*の重複感染が示唆された。

073 ビリドンカルボン酸系抗菌剤による *S. aureus* の溶菌

三宅洋一郎・杉中 秀寿
広島大学歯学部口腔細菌学

桐山 健
同 第一口腔外科学

目的: ビリドンカルボン酸(PCA)の誘導体である6-fluoro-7-piperazino-4-quinoloneは近年開発された合成経口抗菌剤である。旧世代のPCAに比して新しいキノロン剤はグラム陽性菌にも強い抗菌性を有する。DNA gyraseは細菌の必須酵素であり、DNAを切断、再結合することにより超らせん構造を形成したり解消する働きをもっている。PCAはこのDNA gyraseに作用し、DNA複製を阻害することによりその抗菌性を発揮するとされている。しかしPCAの殺菌作用のメカニズムは未だ明らかにされていない。

方法: 今回我々は*Staphylococcus aureus* 209Pに対するPCAの溶菌作用を4種類の薬剤(NFLX, OFLX, ENOX, CPFX)を用いて検討した。一夜前培養した菌をトリプチケースソイブロスに植菌し、1/2MIC~16MICのPCA存在下で培養し、濁度を指標として増殖に与える影響を調べた。菌体の自己溶解は1/2MICのPCA存在下で2~3時間培養した菌を洗浄後、緩衝液中でインキュベートし濁度の減少を観察した。また、これらの系にタンパク合成阻害剤および溶菌酵素阻害剤を加え、その影響についても検討した。

結果および考察: 使用した新しいキノロン剤はすべて1MIC以上で増殖を阻害した。1~2MICでは3~4時間後より濁度の減少をみた。この減少はクロラムフェニコール、カルジオリピンによって阻害を受けた。また1/2MICのPCA存在下で培養した菌体は対照に比して高い自己溶解能を示した。以上よりPCAによる*S. aureus*の溶菌がPCAの殺菌能に関与している可能性が

示唆された。

074 黄色ブドウ球菌のペニシリンによる溶菌に及ぼすムコ多糖類の影響

桐山 健・三井一史
広島大学歯学部第一口腔外科学

三宅洋一郎・杉中 秀寿
同 口腔細菌学

目的: β -ラクタム系抗菌剤は細菌細胞壁の架橋形成および自己溶解酵素の活性化により溶菌を誘発し致死的に働くことが知られている。抗菌剤が生体に投与された場合、その効果は炎症部位に存在する種々の物質により抗菌力に影響を受ける可能性がある。炎症部位はムコ多糖に富んでおりそれらも抗菌剤の効果に影響を与えていると思われる。今回我々はPenicillin G (PCG)による*Staphylococcus aureus* 209Pの溶菌作用に及ぼすムコ多糖の影響について検討した。

方法: ヒアルロン酸(HYAL)、コンドロイチン硫酸(CH) A, C, ヘパリン(HP)およびpolyelectrolyteの一つデキストラン硫酸(DS)を用いた。これらの物質のPCGによる溶菌、自己溶解、自己溶解酵素活性、およびリポタイロ酸(LTA)の遊離に対する影響をみた。

結果: PCGによる溶菌はHYALで促進され、HP, DSにより阻害を受けた。CH-A, Cはともに影響がなかった。菌体の自己溶解に対してはHYALは促進し、DSは阻害したがHPはいずれの作用もなかった。自己溶解酵素活性はDSで阻害を受け、HYALで促進された。HPは高濃度においてのみ阻害効果がみられた。PCGによるLTAの遊離はHP, DSによって抑制されたが、HYALによって影響を受けなかった。また、PCGのMICはHP, DSによって上昇し、HYALによって低下した。

考察: 以上の結果から、1) HPはPCGによるLTAの遊離を抑制し溶菌を阻害する。

2) DSはLTA遊離および自己溶解酵素活性を阻害し溶菌を阻害する。

3) HYALは自己溶解酵素活性を促進することにより溶菌を促進させることが明らかとなった。

075 ブドウ球菌におけるキノロンカルボン酸誘導体の抗菌力の反転現象について

野口 清司・加藤山美子
西野 武志・谷野 輝雄
京都薬科大学微生物

目的：キノロンカルボン酸系薬剤のブドウ球菌に対する抗菌作用について検討を行なったところ、低濃度では殺菌作用が見られたが、高濃度ではその殺菌作用が減弱する、所謂、反転現象が観察された。この反転現象について電子顕微鏡などを用いて検討したので報告する。

方法：反転現象の確認は、ディスク法を用いプレート上の二重阻止円の観察により行なった。また、反転現象の経時的变化を観察するためにブドウ球菌 209 P JC-1 株と Ciprofloxacin (CPFX) を用いて生菌数および O, D, 変化の測定を行なった。さらに電顕観察には、ブドウ球菌 209 P JC-1 株と CPFX を用いて薬剤作用 1, 2, 3, 4 時間後に常法に従い試料を作製して形態変化を観察した。

結果および考察：反転現象は、使用した菌株とキノロンカルボン酸系薬剤間においてすべて確認された。特に 209 P JC-1 に CPFX を作用させた場合、4 時間後の生菌数は $1.9 \mu\text{g/ml}$ 作用で、約 10^9 cfu/ml であったのに対し、 $200 \mu\text{g/ml}$ 作用では約 10^7 cfu/ml で、約 100 倍の差がみられた。この時の電顕像を比べると $1.9 \mu\text{g/ml}$ 作用で多くの溶菌像が観察された。一方、 $200 \mu\text{g/ml}$ 作用では細胞壁が肥厚し、不規則な隔壁が形成されている像が多数観察されたが、溶菌像は見られなかった。キノロンカルボン酸系薬剤が殺菌作用を示すには、充分な高分子合成が行なわれていなければならないという報告があり、キノロンの本来の標的が DNA gyrase であることも考えると、薬剤を高濃度作用させることで、その本来の作用の他に、RNA, protein 合成にまで作用が及び、そのために充分な高分子物質の生合成が行なわれなくなり、殺菌作用が減弱するものと推測される。

076 ブドウ球菌における β -lactam 抗生物質の nonparadoxical effect について

大槻雅子・西野武志・谷野輝雄
京都薬科大学微生物

目的：ブドウ球菌に β -lactam 抗生物質の高濃度を作用させた場合、反転現象が見られることが報告されている。今回私どもは β -lactam 抗生物質をブドウ球菌に作用させたところ、一部の cephem 剤では反転現象が観察されなかったので報告する。

方法：ブドウ球菌 209-PJC 株と第 1, 第 2, 第 3 世代の cephem 抗生物質を用いた。反転現象について濃度の変化と生菌数測定により検討し、次いで透過型電子顕微鏡を用いて菌体の内部構造を観察した。さらに ^{14}C -N-acetylglucosamine の取り込みや遊離に対する影響、リボタイロ酸 (LTA) の遊離に対する影響および PBP₂ についても検討を行なった。

結果および考察：濃度および生菌数測定により反転現象について検討を行なったところ、7 位の側鎖に methoxyimino 基を有する cephem 抗生物質では反転現象を観察することができなかった。この時の形態変化を透過型電子顕微鏡により観察したところ、反転現象の起こる Cefotiam (CTM) では低濃度で多くの溶菌像が見られたが、反転現象を起こさない cephem では殆ど溶菌像が観察されなかった。 ^{14}C -N-acetylglucosamine の取り込みに対する影響ではいずれの薬剤も濃度が高くなるに従ってより強い取り込み阻害が見られた。LTA の遊離に対する影響では CTM の高濃度よりも低濃度でより多くの遊離が見られ、反転現象を起こさない cephem では dose response が認められた。PBP₂ に対しては *in vitro* 抗菌力に比例した親和性が確認された。

以上の結果より β -lactam 抗生物質の中で反転現象を起こさない cephem 抗生物質が存在することが分かり、その原因については自己融解酵素系との関連性が示唆された。

077 ブドウ球菌における β -lactam 剤間の拮抗現象について

西田幸一・平尾昌代
西野武志・谷野輝雄
京都薬科大学微生物

目的：今回私どもはブドウ球菌において β -lactam 剤間、特に cephem 間に拮抗現象を認め、その拮抗作用のメカニズムについて若干の検討を行なったので報告する。

方法：菌株としては、ブドウ球菌 209-PJC 株を用い、薬剤としては各種の β -lactam 剤、特に Cefotiam (CTM) と Ceftizoxime (CZX) を用いた。拮抗現象については濃度の変化と生菌数測定により確認し、次いで常法に従い電子顕微鏡を用いて形態学的に観察した。さらに ^{14}C -N-acetylglucosamine の peptidoglycan への取り込み、 ^{14}C -benzylpenicillin との競合による PBP₂ に対する親和性、nitrocefin による β -lactamase 誘導および buffer 中の自己融解活性などへの影響について検討を行なった。

結果および考察: 1) 各種 β -lactam 剤の MIC 濃度および CTM の 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を併用させたところ, 7 位の側鎖に methoxy 基を有する cephem との間に拮抗現象が認められた。

2) 電子顕微鏡による観察においても, 薬剤の併用により CTM 単独作用時に観察された溶菌や隔壁の膨脹が阻害されていた。

3) N-acetylglucosamine の取り込みおよび PBP₂' の親和性に対する影響では, 両薬剤の併用により協力作用が認められ, β -lactamase 誘導については nitrocefin を用いて検討を行なったが検出されなかった。

4) 対数増殖期の菌を薬剤を含んだ buffer 中に懸濁しても濃度の変化に影響はみられなかったが, 培地中で薬剤を作用後 buffer 中に懸濁すると拮抗現象がみられた。

以上の結果より, 7 位の側鎖に methoxy 基を有する cephem と他の β -lactam 剤間に拮抗作用がみられ, この拮抗のメカニズムは, cephem が自己融解酵素系に何かの影響を与えるために発現するものと推測された。

078 メチシリン耐性ブドウ球菌の種類と性質について

田村 淳・井上松久*

大久保豊司*・三橋 進

エビゾム研究所, *群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的: 臨床分離のメチシリン耐性ブドウ球菌 25 株について, 各薬剤に対する耐性パターンを比較検討したところ, 興味ある知見が得られたので報告する。

方法: MIC 測定は化療学会標準法に従った。ただし培養温度は 30°C で行なった。 β -lactamase 活性測定はマイクロゾド法で行なった。 β -lactamase 産生の脱落は Ethidium bromide と 42°C の処理で行なった。アミノ糖不活化反応は bioassay 法で行なった。

結果と考察: 1) 耐性パターンより 3 つのグループに分類できた。第一グループ; TOB, JM 耐性, LVDM, GM 感受性, DMPPC 高度耐性 (>400 $\mu\text{g/ml}$), 第二グループ; LVDM, GM, TOB 耐性, DMPPC 中等度耐性 (50-200 $\mu\text{g/ml}$), 第三グループ; LVDM, GM, TOB 耐性, JM 感受性, DMPPC 高度耐性。

2) アミノ糖不活化反応の結果, 第一グループは AAD (4', 4''), 第二グループは APH (3')-III と APH (2') + AAC の bifunctional enzyme を産生していた。

3) M-12 株 (第二グループ) の産生する β -lactamase は pI 258 由来の β -lactamase と全く同じ基質特

異性を示した。

4) M-12, M-12 E 株より高頻度 (10^{-4}) で DMPPC 高度耐性株が分離された。これらの株の DMPPC 高度耐性の形質は安定であることから, 耐性誘導されたというよりは高度耐性が選択されたと考ええる方が妥当であるように思える。したがって第三グループは第二グループからの選択株として説明できる。

079 最近分離したメチシリン・セフェム耐性 *S. aureus* の PCase 産生性と耐性誘導, ならびに AGs, MLs 耐性パターンとの関連性について

大野 章・五島遊智子

東邦大学医学部微生物学教室

薄井 貢・清水勇人

須永育美・高梨理由

東薬薬品工業株式会社小金井研究所

メチシリン・セフェム耐性 *S. aureus* (MCRSA) は近年多剤耐性化, 高度耐性化の傾向にある。MCRSA の主な耐性機作は PBP₂' の誘導産生によるとされるが, このように高度耐性化してきた背景はあまり明確ではない。今回我々は, 昨年分離された MCRSA 148 株に対するアミノグリコンド (AGs), マクロライド (MLs), β -ラクタムの感受性を測定した結果, 1) β -ラクタムに対する耐性度および PBP₂' の誘導に起因する MIC 値の温度依存性, AGs 耐性型各グループで大きく相違すること, 2) PCase 非産生株の多くが β -ラクタム高度耐性株, MIC 値の温度非依存性株であり, またプラスミド free であることなどを見出し, 上記高度耐性化との関連性について検討した。

方法: MIC 測定は化療法に準じ, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性とした。PCase は CMZ で誘導後, ニトロセフィン法で検出した。またプラスミドは常法により抽出確認した。

成績とまとめ: メチシリンに対する耐性度および PBP₂' の誘導に起因する MIC 値の温度依存性は AGs 耐性型各グループで大きく相違した。すなわち SM, KM のみ耐性の I 型ではメチシリンに中等度耐性で温度依存性, HBK 以外耐性の II 型ではその高度耐性化と温度依存性, GM, SISO 感性, TOB, AMK 耐性の III 型では全株の高度耐性化と温度非依存性化が示された。また PCase 非産生株の多くが III 型に集中し, これらの株のすべてはプラスミド free であった。既報においてメチシリン耐性遺伝子 (Mec^r) は transposable であり, PCase プラスミド pI 524 の一部と hybridization する

こと、またその近傍に他の transposon が転移することでメチシリンの耐性度が変動すること、 KM^+ ・ GM^+ ・ TOB^+ は連関し transposable であることなどが指摘されている。今回の結果はこれらの報告とも合わせて、AGs 耐性遺伝子が transposon として、 Mec^+ 近傍に transposition しその高度耐性化に影響を与えた可能性と、PCase プラスミドと PBP 2' の産生機構とに相関性があることを示唆するものと考えた。

080 臨床材料より分離されたセフェム耐性黄色ブドウ球菌の各抗生剤に対する感受性、Phage 型および β -lactamase 活性について (第4報)

豊永義清・杉田守正
東京慈恵会医学大学小児科

保科定額・黒坂公正
同 臨床検査医学

出口 浩一
東京総合臨床検査センター研究部

堀 誠
国立小児病院

目的：セフェム耐性黄色ブドウ球菌の推移は常に注目していく必要があり、我々は 1981 年 1 月より検討を加え、既に 3 回、本学会で発表を行なった。今年度 (1985. 4~12 月) の株についても、各抗生剤の MIC, Phage 型、および β -lactamase 活性について検討したので報告する。

方法：慈恵医大小児科および関連施設にて検出した黄色ブドウ球菌を用い、全株について 3 濃度 disk 法により CEZ 低感受性株を選び、それらの株に対して化療標準法に従い MIC を測定した。

薬剤：CEX, CET, CEZ, CMZ, CTM, MCIPC, GM, MINO, CLDM, Phage は原液より 1 RTD の力価に調整して型別の検索を行なった。 β -lactamase 活性は培養菌液より補酵素を抽出し、基質 PCG を用い UV 法で測定した。

結果：CEZ 低感受性株の検出率は前 3 回とはほぼ同様であった。それらの株に対する 10^8 cells/ml 接種時の MIC 分布も同様の傾向を示しているが、CEZ は 100 μ g/ml 以上の MIC を示す株が 75% と高 MIC を示す株の増加傾向を示し、CMZ も MIC_{90} は 25 μ g/ml と前回より若干劣った成績を示していた。Phage 型別は型別不能群が多く、それ以外は III 群が殆どであり Typing phage 47 あるいは 54 に溶菌を示す傾向を認めている。

また β -lactamase 活性と MIC 値との相関は得られなかった。

081 1982 年および 1985 年に喀痰から新鮮分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性および β -lactamase 産生能の比較

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

東北大学抗酸菌病研究所内科

目的および方法：1982 年 1~4 月と 1985 年 1~4 月の両期間の当施設における喀痰由来黄色ブドウ球菌の新鮮分離株 41 株 (前期 24 株、後期 17 株) について、MIC 2000 システムを用いた微量液体培地希釈法により 18 薬剤の MIC を測定し、同時に Bromocresol purple を用いて β -lactamase 活性を測定して、両期間の間での薬剤感受性および β -lactamase 活性の変化について検討を加えた。

成績：検討した β -ラクタム系薬剤の殆どすべて (ABPC, MCIPC, PIPC, CEZ, CTM, CMZ, CZX, CPZ) に対して、この間の同菌の薬剤感受性の低下が認められたが、LMOX, アミノ配糖体剤 (GM, DKB, AMK), MINO, RFP では薬剤感受性の低下は認められなかった。CEZ に臨床的耐性 ($MIC \geq 12.5 \mu$ g/ml) を示す株は 24 株中 3 株 (12.5%) から 17 株中 4 株 (23.5%) に増加していた。MCIPC に臨床的耐性 ($MIC \geq 12.5 \mu$ g/ml) を示す株は 1985 年には 17 株中 3 株 (17.6%) であった。高度耐性を示す黄色ブドウ球菌に対して抗菌力の優れている薬剤は、MINO, RFP, VCM, NFLX, FA などであり、 β -ラクタム系薬剤の中では CMZ が比較的抗菌力を保っていた。

β -lactamase 産生株の比率はむしろ低下傾向にあった。しかし、産生株の中では多量産生株が増加しており、その多量産生が高度耐性と相関していた。 β -lactamase を多量に産生する株では β -ラクタム剤のみならず、アミノ配糖体剤、MINO, RFP に対しても同様な高度耐性を示していた。

082 MRSA の検出を目的とした薬剤感受性検査の検討

千葉県耐性ブドウ球菌研究会

幹事 千葉大学検査部

菅野治重・渡辺正治

千葉県がんセンター検査部

川上浩

目的および方法：千葉県を中心とする 20 病院の細菌検査室により研究会を組織し、Methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* (以下 MRSA) の分離状況につき疫学的検討を行なった。この際各検査室で菌分離時に行なったディスク法による感受性成績と、集菌後に行なった MIC との相関を検討した。調査期間は 1985 年 7 月より 10 月までの 4 か月間で、各病院で臨床材料より分離されたすべての *S. aureus* を対象に、1 症例 1 株を原則に集菌した。分離した *S. aureus* はスキムミルク保存培地に凍結し、千葉大学検査部へ移送後 -70°C に保存した。MIC の測定は微量液体希釈法により、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 加 Mueller-Hinton broth (Difco) を用い、 5×10^8 CFU/ml 接種、 37°C 一夜培養により行なった。ディスク法と MIC との相関を検討した抗菌剤は、DMPPC, MPIP, MCIPC, ABPC, CET, CEZ, CEX, MINO, CLDM, GM の 11 薬剤である。

成績：今回 MRSA の定義は Methicillin に対する MIC が $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ の株とした。MRSA は 516 株中 149 株 (28.9%) に検出された。*S. aureus* は Methicillin に対し、 $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ と $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ の二峰性の MIC 分布を示し、臨床的には MIC $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ の株を MRSA とすることが適当と思われる。一濃度法 (昭和) と三濃度法 (栄研) の各ディスク法の成績では、一濃度法で MRSA を (+) ~ (-) の耐性と表示できた割合は、CEX 87.9%, CEZ 58.8%, DMPPC 43.2%, MPIP 29.3%, CET 13.0%, MCIPC 3.7% であり、三濃度法では CEX 97.8%, MPIP 65.5%, CEZ 64.0%, MCIPC 16.9% であった。逆に Methicillin 感性 *S. aureus* (以下 MSSA) を (+) ~ (-) の耐性と表示した割合は、一濃度法では DMPPC 6.8%, CEX 4.0%, CEZ 3.3%, MPIP 3.0% で、三濃度法では CEX 24.3%, MPIP 11.3%, CEZ 8.7%, MCIPC 1.8%, CET 1.7% であった。

考察：ディスク法による MRSA の検出には CEX を用いるのが最も安全性が高いが、三濃度法では逆に MSSA を耐性とする率が 24.3% あり、その測定法には改良すべき点が多い。

083 北大病院における黄色ブドウ球菌について (第 3 報)

佐藤 清

北海道大学病院検査部

斎藤 玲

北海道大学医歯技術短期大学部

北大病院において、1983 年~1985 年に分離された黄色ブドウ球菌についてコアグラマーゼ産生能および各種抗菌剤の薬剤感受性の年度別推移をみた。特に 1985 年分離株 219 株について、エンテロトキシン A・B・C の産生性を検討した。コアグラマーゼ型別はコアグラマーゼ型別用免疫血清 (デンカ生研)、 β -ラクタマーゼ産生能は Cefinase Disk (BBL)、エンテロトキシン産生性はブドウ球菌エンテロトキシン検出用キット (SET-RPLA-KIT デンカ生研) を用いた。

黄色ブドウ球菌の分離状況は 6.1~5.6% であった。材料別分離頻度では膿が 38~39%、喀痰が 21~34%、耳漏が 10~17% と分離株の変動はみられなかった。しかし尿では 83 年、84 年が 6.4%・9.3% であったが 85 年は 16% と増加がみられた。85 年分離株の 219 株におけるエンテロトキシン産生株は 66% であった。トキシン A が 126 株と最も多く、C が 15 株、B が 2 株であった。材料別の産生性は膿が多く 83% であった。喀痰および尿は 59:24% であった。コアグラマーゼ型別では N 型が 112 株と最も多く、次いで II・III 型であった。エンテロトキシンでの関係では、膿で N 型に産生株が多かった。尿は III 型で非産生株が大部分であった。 β -ラクタマーゼ産生株は各年とも 85~94% と多かった。薬剤感受性は DMPPC, MDIPC, MPIP, CEZ, CMD, CMZ, GM, EM, MINO について各年で検討したが、この 3 年間では GM が耐性株 50% 前後を占めていた。MINO では $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布している株が 5%、14%、19% と耐性の増加傾向を示した。

084 千葉県における MRSA (DMPPC の MIC : $\geq 8 \mu\text{g/ml}$) の分離状況

千葉県耐性ブドウ球菌研究会

幹事 千葉大学検査部

渡辺正治・菅野治重

千葉県がんセンター検査部

川上浩

近年、本邦でも MRSA (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) の報告が多くみられ、その分離率には

大きな差がある。そこで、我々は千葉県を中心とする20施設より、千葉県耐性ブドウ球菌研究会を組織し、疫学的調査を行なったので報告する。

期間は、1985年7月から10月末の4か月間で、臨床的に有意と思われる *S. aureus* を1症例1株を原則として集菌した。菌株は、スクラムミルクに凍結保存し、千葉大検査部に輸送し、コアグラマーゼ型とMICを測定した。MICは、微量液体希釈法（基礎培地： Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 加ミューラーヒントンブロス、Difco、接種菌量：約 5×10^8 CFU/ml、37°C、一夜培養）により行なった。

集菌された *S. aureus* は、575株であったが、一部施設で、MRSAを中心として集菌したため、分離率の集計からは除外し、516株を対象とした。MRSAの定義は、種々あるが、当院で採用しているDMPPCのMICが $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ の株をMRSAとすると、149株で耐性率28.9%であり、施設別の耐性率では、9.5%から61.5%に分布していた。地域差は明瞭でなく、長期入院患者をかかえる施設での分離が多かった。検体別の耐性率では、膿32.8%、耳漏29.3%、痰30.4%、血液30.8%で、ほとんどすべての検体から分離された。入院・外来別では、入院35.8%、外来25.7%であり、やや入院由来の分離が多かった。コアグラマーゼ型は、全体ではN型128株、II型120株、VI型107株が多く、MRSAはN型92株、II型53株でほとんどを占めた。N型のMRSAは外来由来株（64株）に多く、II型のMRSAは入院由来株（42株）が多かった。検体別のコアグラマーゼ型では、膿ではN、II型、耳漏ではVI、N型、痰ではII型が多かった。他の抗菌剤でもMRSAはMSSAに比べ多剤耐性であった。MCIPC耐性（MIC： $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ ）は15株のみで、すべてDMPPC、セフェム剤に高度耐性であり、全株コアグラマーゼII型であった。

085 臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性について

岩田 敏・草野正一
足利赤十字病院小児科

川島千恵子・関根和子・青木 阪
同 中央検査部

佐藤 吉壮・秋田 博伸
南里清一郎・老川 忠雄
慶応義塾大学小児科

砂川 慶介
国立東京第二病院小児科

市橋 保雄
国立小児病院

目的：近年、黄色ブドウ球菌の臨床材料からの分離頻度は増加しているといわれ、なかでもメチシリン耐性株の増加傾向は治療上重要な問題となっている。今回我々は、一地方病院における臨床分離黄色ブドウ球菌の薬剤感受性につき検討した。

対象および方法：1983年1月より1984年12月までの2年間に、足利赤十字病院で各種臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌451株について、PCG、ABPC、DMPPC、MCIPC、CEZ、CMZ、CMD、CTX、CZON、GM、AMK、CP、MINOの最小発育阻止濃度（MIC）を、日本化学療法学会標準法に準じて測定した。1985年の分離株311株については、DMPPCのMICを測定した。コアグラマーゼ型別についても同時に検討した。

結果：各薬剤のMIC₉₀はPCG、ABPCが25 $\mu\text{g/ml}$ 、DMPPC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、MCIPC 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 、CEZ 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、CMZ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、CMD 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、CTX 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、CZON 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、GM 50 $\mu\text{g/ml}$ 、AMK 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、CP 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、MINO 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ ：以下MRSA）は129株分離された。これを外来・入院別、年度別にみると、外来患者からの分離率は1983年6株/118株（5.1%）、1984年3株/97株（3.1%）、1985年17株/148株（11.5%）、入院患者では1983年22株/114株（19.3%）、1984年29株/122株（23.8%）、1985年52株/163株（31.9%）と、入院患者から分離される率が高く、かつ急速に増加する傾向が認められた。これらMRSAは多剤耐性の傾向があり、1983年および1984年分離のMRSA60株に対して各薬剤が12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示す割合はPCG 98.3%、

ABPC 95%, CEZ 90%, CZON 70%, GM 85%, CP 71.7% であった。MCIPC は 90% の株に対して 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を、MINO は全株に対して 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。コブラーゼ型別は II 型, III 型, III 型の順に多く, MRSA のほとんどは II 型であった。

086 セフェム第 2, 第 3 世代の MRSA に対する抗菌力の特徴: ATP-Bioluminescence 法による感受性検査

松本隆任・外岡立人
市立小樽病院小児科

目的: 細菌の抗生物質感受性を評価する手段として MIC 法が広く用いられているが, 方法は複雑で判定にも時間を要する。我々は昨年(1980)の東日本化学療法学会で発表した ATP-Bioluminescence 法を用いて, MRSA に対するセフェム第 2, 第 3 世代および PIPC の抗菌力を短時間および overnight 判定で評価してみた。MRSA に対する各種抗生物質の性格を報告する。

材料と方法: 1) MRSA はすべて臨床分離株で, 学会法で測定した Methicillin に対する MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 16 株を用いた。測定までは凍結保存し, 測定時に液体培地にて overnight growth させて使用した。

2) 抗生物質—セフェム第 2 として, CMZ と CTM, 第 3 として CMX と LMOX, そして PIPC の 5 種を使用, 濃度は各 1, 5, 25 $\mu\text{g/ml}$ の 3 濃度とした。

3) ATP-Bioluminescence 法による抗生物質感受性の評価—液体培地内で一定時間, 抗生物質を作用させた細菌から, Extralight (ALL) により ATP を放出させ, Luciferin-Luciferase (ALL) により発光させた。光量を ATP-photometer で測定して, 薬剤無添加群に対する比, % Bioluminescence で表わした。

結果: 1) 4 時間培養ではセフェム第 2 世代である CMZ と CTM が最も感受性が高く, 次いで CMX, PIPC, LMOX の順であった。MIC 法でも同様の傾向であり, PIPC と LMOX はすべての株に 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の感受性であった。

2) CMZ と CTM を比較すると, MIC 法での感受性は 1~5 μg が CMZ で 38%, CTM で 13%, 5~25 μg が CMZ で 62%, CTM で 75%, 25 μg 以上が CTM で 12% であった。

3) 4 時間判定と overnight 判定の結果を比較すると, CMZ では抗菌性が平行しているのに対し, CTM では overnight 後には抗菌性が低下する傾向にあった。

087 多剤耐性ブドウ球菌感染症の検討

和田 光一・田崎 和之・五十嵐謙一
庭山 昌俊・荒川 正昭

新潟大学医学部第二内科

尾崎京子・高野 操
同 検査部

新潟大学医学部付属病院では, 昭和 56 年より多剤耐性ブドウ球菌が分離され始めた。当科においても, 昭和 57 年より分離され始め, ブドウ球菌中に占めるその割合は, 57 年 3.6%, 58 年 22.7%, 59 年 34.0%, 60 年 46.1% と年々上昇している。今回我々は, 当科において分離された多剤耐性ブドウ球菌の MIC と臨床経過について検討した。

MIC を測定した多剤耐性ブドウ球菌は 43 株で, 血液分離株 11 株, 喀痰分離株 17 株, 尿分離株 9 株, 膿分離株 4 株, 胆汁分離株 2 株であった。これらの菌に対する抗菌剤の MIC₉₀, MIC₅₀ は, DMPPC, MCIPC, PIPC, CEZ, CMZ の β -lactam 系抗生剤ではすべて 100 ($\mu\text{g/ml}$) 以上であった。アミノ配糖体薬では, GM は 100 と 0.39, TOB はともに 100 以上, AMK はともに 12.5, ASTM は 100 と 1.56 であった。他の抗菌剤では, MINO, DOXY はともに 12.5, FOM はともに 100 以上, VCM, ST 合剤は 1.56 と 0.78, OFLX はともに 0.39 であった。OFLX, VCM, ST 合剤が最も抗菌力が強く, GM, ASTM も半数以上の株に強い抗菌力を示していた。

多剤耐性ブドウ球菌感染症は, 肺癌, 血液疾患, 腎不全, 脳血管障害, 膠原病, 糖尿病など基礎疾患が重篤なものに多く発生していた。臨床経過を菌血症を中心に検討すると, 12 例(延べ 13 例)の菌血症のうち, 10 例(76.9%)が除菌された。除菌例の使用薬剤は, MCIPC, VCM, ASTM, ST 合剤, MINO, DOXY などが多く, 併用療法が大多数を占めていた。耐性ブドウ球菌に有効な抗菌剤は, 経口剤や副作用の強い薬剤あるいは静菌的作用の抗生剤が多いため, 適切な薬剤の選択が特に必要である。

088 当科における臨床分離 *Staphylococcus aureus* の β -lactamase 産生能と薬剤感受性

小原淳伸・下江敏生・米谷育子
梅村茂夫・野原 望

岡山大学医学部皮膚科

目的: 当科における臨床分離 *S. aureus* の β -lactamase

mase 産生能と薬剤感受性について検討した。

対象と方法：1983年1月から1985年5月までに岡山大学皮膚科を受診した患者の皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 149株を対象とした。毛包炎19例、膿包性膿瘡2例、癬24例、癬腫症11例、癬4例、伝染性膿痂疹6例、蜂窩織炎3例、化膿性爪間炎8例、皮下膿瘍2例、化膿性汗腺炎1例、感染粉瘤4例、慢性膿皮症1例、二次感染66例で、検討薬剤は ABPC, AMPC, CBPC, TIPC, DMPPC, MDIPC, MFIPC, SBTPC, BRL 25000, BRL 28500, CER, CEZ, CEX, CMZ, CFT, CCL, CXD, LMOX, AMK, TOB, GM, MDM, NFLX, OFLX, BAYo 9867 の30種を用いた。日本化学療法学会標準法により MIC(接種菌量 10^8 cells/ml) を測定し、Nitrocefin 法(30分後判定)により β -lactamase 産生能を検討した。

結果：MIC₅₀ は MDIPC, MFIPC, BRL 25000, SBTPC, OFLX が 0.78 μ g/ml で最も良く、次いで CMZ, CFT, MINO, BAYo 9867 である。100 μ g/ml 以上の高度耐性株は CEX で 25.5%, LMOX で 14.4%, MDM で 21.5%, CLDM で 28.9%, LCM で 33.6%, GM で 17.9% みられた。 β -lactamase 産生株は 149株中 49株にみられ、 β -lactamase 産生株に対する MIC が非産生株に対する MIC よりもかなり高値を示す薬剤は ABPC, AMPC, JM, MDM, CLDM であった。 β -lactamase 産生株の頻度の多い疾患は癬腫症で、少ない疾患は伝染性膿痂疹であった。

089 皮膚科領域感染症から分離の黄色ブドウ球菌の性状と抗生物質感受性について

池田 政身・山本 康生
廣谷由佳里・荒田 次郎
高知医科大学皮膚科

皮膚科領域感染症から分離される黄色ブドウ球菌を疾患別に分類し、その性状を検討した。

方法：1982年1月から1986年3月まで当科外来および入院患者の皮膚感染病巣から分離した黄色ブドウ球菌に対し、コアグラゼ試験、DNase 試験、プロテインA産生能、エンテロトキシン産生能、コアグラゼ型別などを検討し、それらに対する各種抗生剤の MIC を測定した。

結果：黄色ブドウ球菌は合計 257株分離された。コアグラゼ型別ではⅢ型(21.4%)、Ⅳ型(26.8%)が多く、疾患別では毛嚢炎群でⅢ型(46.7%)、癬、癬腫症群でⅣ型(54.2%)、膿瘍群でⅤ型(32.0%)が多く、逆に膿瘍

群ではⅣ型が少なく(10.0%)のも目立った。プロテインAは 87.9% の株で産生し、エンテロトキシンAを産生する株が多かった(68.9%)がともに疾患特異性はなかった。DNase は全株産生した。年度別の各種抗生剤の感受性分布ではほとんどすべての抗生剤で耐性株が増加しているが、MDIPC, CER, MINO, OFLX ではない良好な感受性を示す。MRSA(MIC₅₀ \geq 12.5 μ g/ml) は癬、膿瘍群に多く(69.8%)、またコアグラゼⅣ型に多かった(79.1%)。MRSA に対しては MCIPC, MDIPC, CER, MINO, OFLX, FA, RFP が感受性が良く、CFT, CMD, CMZ, AMK では感受性株は少ないが、高度耐性株も少ない。黄色ブドウ球菌の耐性パターンは年度別変化では多剤耐性株が急速に増加している。1983年度では多剤耐性株はほとんど MRSA であったが、1985年度では MRSA に MINO 耐性株が増加し、MRSA 以外の株にも多剤耐性株の著明な増加を認め、これらの多くはコアグラゼⅣ型であった。

考察：癬、癬腫症ではコアグラゼⅣ型の耐性株が多く、これに反し毛嚢炎群ではⅢ型、膿瘍群ではⅤ型が多く、耐性株は少ないという疾患特異性がみられ、これらのことは皮膚科領域感染症を治療するうえで重要な示唆を与えると思われる。

090 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のミノサイクリンおよびベータ・ラクタム剤感受性(続報)

新井俊彦・吉田益史
明治薬科大学微生物

我々はすでに、1985年春に都内および近郊の病院から集められたメチシリン耐性ブドウ球菌のミノサイクリンおよび代表的セフェム剤感受性を報告し、これらの菌株にはミノサイクリンが最も有効であり、耐性株も少ないことを示した。しかし、ごく少数ではあるが、ミノサイクリン耐性株が見出されたので、再度秋にメチシリン耐性株を集め、ミノサイクリン耐性株は増加傾向にあるのか、他のベータ・ラクタム剤の耐性化傾向はどうなのかを調べた。

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という条件で、前報の菌株を集めた施設を含む都内および近郊の病院から集めた黄色ブドウ球菌 130株である。これらの菌株に対する MIC を本学会標準法に準じて求めた。

各薬剤の MIC₅₀ 値は、MINO, CMD, CMZ, ABPC, CEZ および DMPPC それぞれが、0.082, 11.7, 16.1, 25.1, >100 および >100 μ g/ml であった。また MINO

の MIC が 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ の菌株は 3 株であった。

これらの値を 1985 年春に集めた菌株での値と比較すると、MIC 分布では、MINO では変化がみられなかったが、他剤では上昇傾向がみられた。また、MINO 耐性菌株も 10% から 2.2% へ減少して、決して増えていないことが確認された。これらの結果は、臨床分離・チリン耐性黄色ブドウ球菌株ではまだ、ベータ・ラクタム剤多用を反映してベータ・ラクタム剤耐性化傾向は進んでいるが、MINO 耐性株は増えておらず、まだ最も有効と考えられる選択剤であることを示唆している。

091 Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌に対する Vancomycin と Fosfomycin, Cefamandole と Minocycline および Cefamandole と Fosfomycin 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
千葉大学肺癌研究施設内科

Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する VCM と FOM, CMD と MINO および CMD と FOM 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*) 62 株を用いた。

2) MRSA に対する *in vitro* での併用効果の検討: VCM, FOM, CMD および MINO 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 FOM, CMD と MINO および CMD と FOM 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、抗菌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 時間培養後菌の発育のみられぬ抗菌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。

(実験成績) VCM と FOM の併用効果を見ると 62 株中相乗作用は 13 株 (20.9%)、部分相乗作用は 43 株 (69.3%)、相加作用および不関はそれぞれ 3 株 (4.8%) にみられた。CMD と MINO の併用効果を見ると、相乗作用は 12 株 (19.3%)、部分相乗作用は 37 株 (59.6%)、相加作用は 1 株 (1.6%)、不関が 12 株 (19.3%) にみ

られた。CMD と FOM の併用効果を見ると、相乗作用は 62 株 (100.0%) にみられた。CMD 32 $\mu\text{g/ml}$ と FOM 32 $\mu\text{g/ml}$ の併用による殺菌曲線では、3 時間作用させるとはじめての接種菌量 $10^6/\text{ml}$ から $10^2 \sim 10^3/\text{ml}$ に減少し、6 時間後には $10^1/\text{ml}$ から菌培養不能 (10^1 以下/ml) になった。

(まとめ) VCM+FOM, CMD+MINO および CMD+FOM の組み合わせのうち、明らかに CMD+FOM の組み合わせで著しい相乗作用のあることが FIC index と殺菌曲線で証明された。CMD+FOM の併用は重症な MRSA 感染症に用いてみる価値があると思われる。

092 メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する CET と CMZ の相乗効果について

生方公子・山下直子・紺野昌俊
帝京大学医学部臨床病理

目的: MRSA に対し、CET と LMOX あるいは CMZ との併用に相乗効果がみられることが報告されている。この相乗効果はメチシリン・セフェム感性菌 (MSA) においても僅かながら認められ、MRSA の耐性機構のみに主眼をおいて解明するわけにはいかないところに難点を有する。私共はこの点に着目し、興味ある知見を得たので報告する。

方法: 被験菌株には、PBP-2' の誘導が認められた MRSA とその変異株、および MSSA を用いた。Checker board 法により最も相乗効果が強くみられた CET と CMZ との組み合わせを中心に検討を行なった。まず、いずれの薬剤が主として抗菌力を発揮しているかをディスク法で調べ、次いで併用時における経時的生菌数の変化と菌の形態変化から、各 PBP に対する使用 β -ラクタム剤の親和性の関連を検討した。

結果: CET と CMZ のディスクを培地上に適当な間隔で設置し、菌の発育状況を観察すると、CMZ の阻止円は正円であるが、CET の阻止円は CMZ 側に拡大して、CET の抗菌力が増強する現象が認められた。この現象を液体培地中の生菌数の経時変化から追及すると、CET で前処理を行ない、菌が巨大膨潤化した段階で CMZ を添加すると最も強い溶菌作用が起こり、その逆では溶菌は起こり難い現象が見られた。この現象は MRSA で著明であった。

考察: CMZ は PBP-4 に対する親和性が強い。ブドウ球菌においては、PBP-4 の活性を抑制しただけではペプチドグリカンの二次合成は抑えられても菌は死なない。しかしながら、CET のようなペプチドグリカンの

一次合成により強く関与している薬剤をブドウ球菌に作用させると、誘導により PBP-2' は機能し始めるが、その効率は低く、細胞は巨大膨潤化し、そのような状態において PBP-4 の活性を抑制すると、二次機構が阻害されて溶菌し易くなるものと推定された。

093 *Staphylococcus* に対する β -ラクタム剤と fosfomycin の *in vitro* 併用効果

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

東北大学抗感染病研究所内科

目的：近年、いわゆる第3世代セフェム剤が頻用されるに伴って、臨床材料からの methicillin-resistant staphylococcus や methicillin cephem-resistant staphylococcus 分離例の増加が指摘されている。またその耐性機序も徐々に解明されつつある。今回、私共は主に咯痰から分離された *S. aureus* と *S. epidermidis* に対する β -ラクタム剤の抗菌力と FOM 併用時のそれを測定して若干の知見を得たので報告する。

方法：Dynatech MIC 2000 system を用いた液体培地希釈法により、臨床分離 *S. aureus* 38 株と *S. epidermidis* 40 株に対する ABPC, MCIPC, CEZ, CMZ, CTX, DMPPC, FOM の単独の MIC を測定するとともに、FOM 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 併存下での前5剤の MIC を合わせて測定した。培地は Mueller-Hinton broth を使い、最終接種菌量は約 10^8 CFU/ml である。

結果：DMPPC の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は、*S. aureus* 38 株中 10 株、*S. epidermidis* 40 株中 30 株であった。FOM 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 併用により β -ラクタム剤の MIC が単独の場合よりも1段階低下した場合は相加作用、2段階以上の低下を相乗作用、1段階以上の上昇を拮抗作用と定義すると、*S. aureus* 38 株では、相加作用は ABPC 11 株、MCIPC 9 株、CEZ 13 株、CMZ 10 株、CTX 8 株であり、相乗作用はそれぞれ6株、5株、4株、3株、4株で、拮抗作用が CTX に3株みられた。*S. epidermidis* 40 株では、相加作用はそれぞれ4株、2株、4株、4株、3株であり、相乗作用はそれぞれ2株、2株、1株、2株、1株で、拮抗作用は ABPC に4株、CMZ と CTX に1株ずつみられた。

考按：*S. aureus* に対する β -ラクタム剤と FOM の *in vitro* 併用効果は、検討した株の 32~45% に認められ、一方、*S. epidermidis* では 10~15% に認められ、大部分は不関であった。今後、培地を変えるなどして検討

を加えていきたい。

094 道内臨床分離マクロライド抗生物質耐性黄色ブドウ球菌に対する RKM および MOM の効果

松岡真由美・遠藤菊太郎・中島 良徳
北海道薬科大学微生物学教室

(目的) 道内臨床分離マクロライド抗生物質 (MLs) 耐性黄色ブドウ球菌 (ブ菌) について MLs (EM, SPM, JM, OL) に対する感受性を調べ、また、LM の半合成誘導体 rokitamycin (RKM ; TMS-19-Q) および acetyl midekamycin (MOM) の抗菌範囲の拡大の有無、および RKM 以外の MLs 耐性ブ菌由来無細胞タンパク合成系に対する RKM の効果を調べる目的で以下の実験を行なった。

(材料と方法) 使用ブ菌株：札幌医大および北大病院よりの臨床分離 201 株。使用薬剤：EM, OL, SPM, JM, RKM, MOM, LCM。耐性誘導能の判定：Weissblum らの方法に準拠。MIC 測定：本学会 MIC 測定法に準拠。無細胞蛋白質合成系：Mao の方法を若干改変して行なった。

(結果) 1) MLs のうち EM, SPM, JM, OL をそれぞれ含有する disc による感受性パターン分類では、構成型耐性 31%、感受性 15%、中間型 54% であり、感受性を示した 15% の株はすべて RKM, MOM に感受性であった。

2) MIC 測定により EM, SPM, JM, OL に耐性であるにもかかわらず RKM および MOM に感受性 (1.56 $\mu\text{g/ml}$) を示す株が得られたことより、既存の MLs に比べ抗菌範囲の拡大を認めた。

3) MOM と RKM の抗菌力の比較では、検討株数は少ないものの RKM, MOM ともに有効な株においては RKM の方が抗菌力が大きいことを認めた。

4) RKM 有効な構成型 MLs 耐性臨床分離株 [Growth に対する MLs の ID_{50} ($\mu\text{g/ml}$) が EM : 548.00, SPM : 143.50, RKM : 2.76 である] における無細胞タンパク合成系では、Poly(U) 蛋白質合成系での ID_{50} ($\mu\text{g/ml}$) は、SPM : 6.00, RKM : 3.09, Poly(A) 蛋白質合成系での ID_{50} は、EM : 10.35, SPM : 0.97, RKM : 2.50 であった。これより RKM は低濃度で蛋白合成系を阻害することを認めた。

095 高齢者における黄色ブドウ球菌感染症 に対するミノサイクリン療法への検討

鈴木幹三・足立 暁・山本和英
山本俊幸・城 義政*・有我憲仁**
名古屋市厚生院内科, *外科, **検査科

目的：近年、黄色ブドウ球菌感染症において Methicillin 耐性あるいは多剤耐性の黄色ブドウ球菌が増加傾向にあり、注目されている。今回、臨床由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性を測定し、高齢者における黄色ブドウ球菌感染症に対するミノサイクリン (MINO) 療法の有効性、安全性について検討した。

対象および方法：最近、各種臨床材料から分離された黄色ブドウ球菌 30 株の各種抗生剤に対する薬剤感受性を三濃度 disc 法 (DMPPC は一濃度法) で測定した。臨床的検討は、当院に入院している 63 歳から 97 歳までの高齢者 (平均 79.7 歳) 14 例を対象とした。疾患の内訳は肺炎 5 例、肺化膿症 2 例、気道感染症 2 例、尿路感染症、後頭部膿瘍、外耳道炎、慢性中耳炎、右第 1 趾骨髄炎各 1 例であり、全例から黄色ブドウ球菌が検出された。方法

は、MINO 単独 9 例、併用 5 例であり、本剤を 1 回 100 mg、1 日 1~2 回、生食 100 ml に溶解し、60 分で点滴静注した。投与日数は 4~42 日 (平均 11.5 日) であった。

成績：disc 法で (+) 以上の感受性株の割合は、CER 100%、MINO 93.3%、CMZ 83.3%、LCM 60%、CEZ 46.7%、EM 33.3%、LMOX 23.3%、ABPC 16.7%、DMPPC、CZX 各 10%、PIPC 3.3%、KM 0% であった。臨床成績は肺炎 5 例中有効 1 例、やや有効 3 例、無効 1 例、肺化膿症 2 例は有効、気道感染症 2 例中有効 1 例、無効 1 例、その他尿路感染症、後頭部膿瘍、外耳道炎、右第 1 趾骨髄炎各 1 例は有効、慢性中耳炎 1 例はやや有効で、全体での有効率は 57.1% であった。細菌学的効果では、黄色ブドウ球菌 14 株中 8 株は消失、3 株は減少、2 株は不変、1 株は不明であった。副作用は認められず、MINO によると考えられる臨床検査値異常は、GPT 上昇、Al-P 上昇各 1 例であった。

結語：Methicillin を含む多剤に耐性の傾向を示す黄色ブドウ球菌による高齢者感染症に対し、MINO は有効性の高い化学療法剤であると考えられる。