

み合わせでは病原性が増加すること、などの意見も出され、病原性に多面性のありうる点が示唆された。結局、病原性を示す指標の探求、*Enterococcus* の細分化などの必要性も述べられた。

抗菌剤投与を中心とした治療法については、*Staphylococcus* における MRSA 対策のむずかしさが討論された。 $\beta$ -ラクタムと AGs 併用、MINO や VCM 投与が一般的であるが必ずしも効果的ではないようである。キノロン系投与量上昇による耐性株増加も報告され、TSS-Toxin の問題もからみ、MRSA に対する臨床策は困難性を増すと予測される。*Enterococcus* では薬剤耐性化傾向は明らかではなく ABPC の適用の余地が現在でもあるが、将来の変貌に注意すべきであろう。

## 一般演題

### 001. *Citrobacter freundii* に対する Imipenem の抗菌力

布施愛栄・井上松久<sup>1)</sup>・三橋 進  
エビゾム研究所、

<sup>1)</sup>群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

*C. freundii* に対する Imipenem (IPM) の感受性分布は、他の第3世代セフェム剤が二峰性であるのに反し鋭い一峰性の分布である。我々は IPM の *C. freundii* に対する作用機構を検討した。(1) MIC<sub>90</sub> は IPM が 0.33  $\mu\text{g/ml}$ 、他の4剤は 15.66~37.60  $\mu\text{g/ml}$  であった。IPM と CAZ の感受性相関より CAZ 耐性菌にも IPM は低い MIC を示した。(2) CFX 添加または高温培養により誘導された CSase の影響を MIC より調べた。IPM はいずれの場合も MIC の上昇は認められなかったが CAZ は MIC の上昇した株が多数認められた。CAZ 耐性は CSase によることが判明した。(3) CAZ 耐性株より分離した CSase に対する安定性は、UV 法では CPZ のみがやや不安定であった。また、薬剤と相酵素液との18時間反応後の残存力価を Bioassay 法で調べると、IPM と CAZ はわずかに分解され、60% 以上、CTX は 30~60%、CZX、CPZ は検出限界以下であった。(4) CSase 親和性を CER の水解の阻害で調べたがいずれも同程度の小さい Ki 値を示した (IPM 0.22~2.28  $\mu\text{M}$ 、CAZ 1.33~7.50  $\mu\text{M}$ )。(5) 薬剤の外膜透過性を比較した。*E. coli* の外膜欠損変異株とその pMS 185 保有株 (*C. freundii* の CSase の clone) の MIC を比較した。CS 109 株のシリーズでは IPM は不変、他剤は親株の 8~16 倍 MIC が上昇し、これに pMS 185 を保有するとさらに MIC は上昇した。また、MC 4100 のシリーズでは pMS 185 非保有株間でみると、IPM は ompF<sup>-</sup> の

影響を受けたが他剤と異なり ompR 2, envZ の影響を受けなかった。さらに pMS 185 保有株の MIC は元株のそれと全く同様であった。これらの結果より IPM は *E. coli* の porinF を他剤と異なる速度で透過しているものと推察された。以上の結果より、IPM の抗菌力は *C. freundii* の CSase に対する安定性、良好な外膜透過性に加え、菌の生育に必須でかつ量的に最も少ない PBP-2 に親和性が高い点などにより説明されよう。

### 002. 新鮮分離株に対する Rokitamycin の薬剤感受性

高島明子・山路 真也・諸星 俊郎  
尻谷善則・三枝美貴子・横井山繁行  
早野和夫

東洋薬造(株)リサーチセンター

目的：近年臨床より分離された株に対する新マクロライド (Mac) Rokitamycin (RKM) の抗菌力を、EM, JM, MDM, LCM および CCL を対照薬剤として比較検討した。

方法：MIC は日本化学療法学会標準法に準じた。殺菌力は 37°C 1時間培養後薬剤を添加し、経時的に生菌数を調べた。

結果と考察：*S. aureus* に対する RKM の感受性ピークは 0.20~0.39  $\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub> は 8.06  $\mu\text{g/ml}$  を示した。RKM の高度耐性株の分離頻度は他の薬剤に比べ少なかった。*S. epidermidis* では 0.20  $\mu\text{g/ml}$  に感受性のピークがみられ、*S. aureus* 同様優れた抗菌力を示した。また *S. pyogenes* の感受性ピークは 0.05  $\mu\text{g/ml}$  であり、EM, JM, MDM 耐性株の約 20% が RKM に感受性を示し、他の Mac より優れた抗菌力を示した。MIC<sub>90</sub>、MIC<sub>50</sub> との差が小さいことから、RKM に対する耐性菌は少ないと推察された。また MIC 濃度における殺菌力について検討した結果、*S. aureus* Smith では RKM は 2時間目から生菌数の減少が認められ、8時間目の再増殖は認められなかった。また、CEX、CCL でも同様の現象がみられたが、8時間後の増殖が認められた。*S. pyogenes* Cook では RKM のみ生菌数の減少が認められた。*H. influenzae* Shiga に対する CCL の増殖抑制作用は静菌的であったが、RKM は4時間後に生菌数は測定限界以下に達した。また *H. influenzae* では、1/2 MIC 濃度で走査型電顕により著明な形態異常が認められた。RKM は構成型耐性菌の一部および誘導型耐性菌に優れた抗菌力を示し、また強力な殺菌作用を有することを特徴とする Mac と考えられた。

003. 一濃度ディスク法の再検討: 精度管理用菌株, 日本化学療法学会標準法との関連について (続報)

金 沢 裕

新津医療センター病院内科

倉 又 利 夫

KKニチエー

一濃度ディスク(D)法としては日本では昭和Dを用いる金沢法, 米国ではBBL-Dを用いるKirby-Bauer法, 北欧ではBB, Bio-Dを用いるEricsson法, 英国ではOxoid-Dを用いるStokes法など多彩な方法が行なわれ, また同一Dでも(例えばBBL-Dなど)D含有量, 判定基準が時に変更されているのが実状である。著者らは一貫して変更のないDを用い連続的な数値の得られるD法の長所を利用して世界共通の基準であるMIC値を, 日本化標準法に基づいて推定するのを主目的とするD法を提唱し, 本学会でたびたび報告した。このようにして求めたMIC値は他の如何なるD法, または希釈法の成績とも比較することができる。MICの測定には化標準法が広く行なわれ, その精度管理用菌株として, *S. aureus* 209P, *E. coli* NIHJが定められている。NCCLSのD法精度管理用菌株としての*S. aureus* ATCC 25923は $\beta$ -lactam剤に二重リングを形成する傾向があり, 209P株使用が合理的と考えられる。化療法標準株を用いるD法精度管理用数値については1977, 1986の本学会総会で報告した。

今回はさらに5回連続測定による正確度および精密度の算出方式を加えた。すなわち, 2倍希釈法で繰返し求めたMICの幾何平均の $1/\sqrt{2}$ を真のMICとし, また同一菌株配布MIC測定の集計成績(桑原, 藤井, 1968)の最小変動幅グループの2SD( $\approx 3.4$ )をルーチン検査としてのMIC変動幅とした。1)測定値阻止円の管理限界はMICが $M \pm 2SD$ に相当する阻止円径, 2)正確度の管理限界はMICが $M \pm 2SD/\sqrt{5}$ に相当する阻止円径, 3)精密度の管理限界は正規母集団から5個を選んだ場合の偏位( $d_5$ )を示す数値を適用した $\pm 2SD d_5$ に相当する阻止円径の幅, 4)その平均の最大幅はMICが $2SD/\sqrt{5}$ に相当する阻止円径の幅から求められる。このような理論的管理限界のMIC表現, 回帰式を含めて精度管理に役立ち, 従来の実験的に求めた数値に比べさらに一般的とも考えられる。

006. 材料別 *Enterococcus faecalis* の薬剤感受性と溶血性, プロテアーゼ活性の関係について

小林 實結・宮崎 修一

西田 実・五島聡智子

東邦大学医学部微生物

手塚 孝一・草野 朱美

佐藤 弓枝・高橋かおる

バイオ臨床検査センター化学療法部

前報で *Enterococcus faecalis* を含むD群連鎖球菌は材料別で各菌株の分離頻度は明らかに異なり, 病原性に関与すると考えられる溶血性およびプロテアーゼ活性が検査材料および菌株によって差のあることを報告した。感染症が疑われる患者の血液, 尿由来の株に比べ正常フローラを構成している糞便由来株では溶血性, プロテアーゼ産生を示す菌株の割合は他の臨床材料由来株と比べて低く, 特定の薬剤に対する感受性は高い傾向が認められた。

糞便由来 *E. faecalis* でCTXに感受性を示す *E. faecalis* 20株について溶血性およびプロテアーゼ活性について耐性を示す株および他の由来株と比較した。CTX 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の耐性株(59株)は約20%が溶血性を示し88%はプロテアーゼ陽性を示し, 両性状がともに陽性の株は12%であるのに比べMIC 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下感菌株(20株)では $\beta$ 溶血性を示す株は認められず, プロテアーゼ活性陽性株は65%, 溶血性およびプロテアーゼともに陽性の株は1株も検出されなかった。またGM, EM, MINOについても同様な傾向が認められた。

009. 黄色ブドウ球菌のMLs耐性の分類 (第1報)

大久保豊司・井上松久・橋本 一

群馬大学医学部薬剤耐性菌・微生物

黄色ブドウ球菌のMLs系薬剤耐性菌の分離率は, 大学病院由来菌ではEM(40~50%), OL(30%), LM(30%), JM(30%), LCM(30%)であり, この5年間で耐性菌はやや減少傾向にあった。また, 県下病院由来菌のMLs系薬剤耐性菌は, 大学病院由来菌のその1/2である。MLs系薬剤耐性を耐性型で分類すると, A群菌(構成型)34.5~21.4%, B群菌(誘導型)2~7%, C群菌(誘導型)16.9~10.7%である。A, B, C群菌の分類は平板法によるMIC判定結果より得られるが, A群耐性菌の判定時にLM, JM, RKM平板上の菌の発

育が、EM 平板上の菌の発育に比べ明らかに抑えられることを知った。しかし、MIC 値で判定すると耐性と判定される。そこで A 群耐性菌について感受性ディスク法により再検討したところ次の結果を得た。

1) Type I として EM を除く MLs 系薬剤により、少し菌の増殖が抑えられるもの。

2) Type II として菌の増殖は認められるが、明らかに阻止帯の強さは  $RKM > JM > LM$  であるもの。

3) Type III として、C 群耐性菌型の阻止帯が認められ、菌の増殖はごく弱いものが存在する。

4) これら Type I, II, III はいずれも、EM, OL に加え従来非誘導剤といわれていた LM, JM, RKM によって耐性誘導される。

5) 臨床分離黄色ブドウ球菌の MLs A 群耐性菌 50 株の Type I, II, III はそれぞれ 8%, 42%, 50% で、完全な構成型耐性菌は検出されなかった。

6) 遺伝学的解析により、Type III は C 群耐性菌から  $10^{-7}$  程度で分離され、Type II はプラスミド支配の MLs 耐性と染色体性の C 群耐性が共存していることも明らかにされた。

#### 010. *Staphylococcus aureus* の臨床分離株に対する Cefotaxime の抗菌力に関する研究

新井 進<sup>1)</sup>・小林晋三<sup>1)</sup>・中 昌亮<sup>1)</sup>  
張簡俊義<sup>2)</sup>・横地武敏<sup>1)2)</sup>・川名林治<sup>1)</sup>  
吉田武志<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> ヘキストジャパン総合開発研究所

<sup>2)</sup> 岩手医科大学医学部細菌学・<sup>3)</sup> 中研細菌

目的：最近臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus* に対する Cefotaxime をはじめとする各種抗生剤に対する MIC を測定することを目的とした。

実験方法：使用菌株としては、1984 年 12 月より 1985 年にかけて、岩手医大病院で分離同定された *S. aureus* 200 株を用いた。

使用薬剤は Cefotaxime, Cefpiramide, Cefoperazone, Cefmetazole, Cefazolin および Methicillin を用いた。

抗菌力の測定は、日本化学療法学会標準法により実施し、ミクロプランターを用い、それぞれの MIC 値を求めた。

実験成績：上述の 200 株に対する MIC 値を比較した。

Cefotaxime は *S. aureus* に対して 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に感受性のピークを示した。

他の薬剤もともに 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあり、ことに Cefazolin は 0.3  $\mu\text{g/ml}$  と最も低い値を示した。

また、MIC<sub>10</sub>, MIC<sub>70</sub> で Cefotaxime は他剤に遜色のない値を得た。

MIC<sub>90</sub> では Cefazolin, Methicillin, Cefoperazone が高い値を示した。

結論：以上のことから Cefotaxime は *S. aureus* に対し極めて有効な薬剤であることを示した。

また、Methicillin 耐性については本実験で使用した 200 株については、あまり多くない成績であった。

#### 011. 1985 年度に分離されたブドウ球菌の薬剤感受性と GM 耐性の接合伝達について

笹津備規・田村 忍・河野 恵  
東京薬科大学第二微生物学教室

目的：近年、第 3 世代セフェム系薬剤の繁用の結果グラム陽性菌、特に多剤耐性ブドウ球菌の分離頻度が多くなってきている。またブドウ球菌の薬剤耐性プラスミドは、従来フェージによって運ばれて伝播していくと思われていたが、1983 年ごろより米国等で 30 キロベース以上の大きな GM 耐性プラスミドは接合様の機構で伝達することが報告された。そこで我々は、1985 年度に臨床材料より分離されたブドウ球菌に関し、薬剤感受性と GM 耐性プラスミドの伝達性について検討した。

方法：実験に使用した菌株は、本研究室で 1985 年度に外科領域の臨床材料より分離した黄色ブドウ球菌 34 株、コアグラゼ (-) ブドウ球菌 (CNS) 38 株を使用した。プラスミドの伝達実験は SCHABERG ら (1982) の方法に従って行なった。

結果・考察：実験に使用した菌株のうち、GM に耐性を示した株は黄色ブドウ球菌では 59%、CNS では 37% であった。また、これら GM 耐性株はメチシリンにも耐性を示し、黄色ブドウ球菌の 90%、CNS の 79% は両薬剤にも耐性を示した。GM 耐性をフィルターメイトング法により感受性株へ伝達したところ、 $10^{-4}$  から  $10^{-7}$  の程度で伝達株が得られた。伝達したマーカーは GM, KM, エチジウムプロマイド、塩化ベンゼトニウムに対する耐性であり、他の耐性マーカーは GM 耐性と一揃には伝達しなかった。いずれの伝達株からもほぼ同一の大きさのプラスミド DNA が検出された。以上の結果より、わが国にも大きな伝達性 GM 耐性プラスミドが存在することが明らかになった。

## 012. 黄色ブドウ球菌のエンテロトキシン産生と薬剤感受性について

佐藤 清

北海道大学病院検査部

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

1985年に分離した黄色ブドウ球菌364株について、エンテロトキシン産生と薬剤感受性を検討した。エンテロトキシン検出用キット(RPLA・ダンカ生研)を用いて、エンテロトキシンA, B, C, Dの産生性を検討しコアグラマーゼ型別との関係もみた。一部の菌について、各種薬剤のMICを測定した。

364株の検出材料は膿が159株と最も多く、喀痰62株、尿60株、耳漏43株、その他であった。エンテロトキシン産生株は268株、非産生株96株で、産生株73.6%であった。エンテロトキシンはA型が最も多く241株、C型18株、B型4株、D型2株、A+B型3株であった。材料別のエンテロトキシン産生性は、膿が最も高く84.9%、次いで喀痰72.5%、耳漏65.1%で、尿は50%と低値であった。コアグラマーゼ型別ではⅡ型のA産生性が極めて高く90.3%を示し、Ⅱ型44.7%、Ⅲ型39%と大きな相違を示した。

薬剤感受性は、エンテロトキシンA型産生株241株のうちコアグラマーゼⅡ型202株についてみた。DMPPCで12.5 µg/ml以上の株は54%、MPIPCで55%、MDIPCは12%であった。CEZは59%、CMDは26%、CTMは51%、CMZは42%であった。GMは79%で100 µg/ml以上に分布する株は46%と強い耐性を示した。EMは29%であった。MINOは12.5~25 µg/mlで分布がとどまり31%であった。エンテロトキシン非産生株でコアグラマーゼⅡ型23株での12.5 µg/ml以上の株は、全薬剤とも分布は少なく、13~39%の範囲であった。本院の黄色ブドウ球菌のエンテロトキシン産生株はA型が最も多く、コアグラマーゼⅡ型にA型が集中していた。薬剤感受性で、エンテロトキシン産生株と非産生株では、耐性株の分布は産生株に多く認められた。

## 013. 黄色ブドウ球菌の分離状況と薬剤感受性について

富澤 和広

鹿島労災病院薬剤部

佐藤 重明

同 内科

目的：最近、黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)の増加傾向が指摘され多くの報告がみられる。今回我々は、*S. aureus*の分離状況、コアグラマーゼ型別、薬剤感受性を検討したので報告する。

対象・方法：昭和60年1月から12月までに当院臨床検査科より各種臨床材料から分離、同定され更にAPI staphによって*S. aureus*と同定した152株を用いた。MICは日本化学療法学会標準法に従いABPC, DMPPC, MCIPC, CET, CEZ, CMZ, CMD, FMOX, CTM, CFT, NFLX, MINO, GM, EM, CLDMの15薬剤について測定した。コアグラマーゼ型別試験はダンカ生研、β-lactamase産生能はcefinazeディスクを用いた。

結果・考察：月別の分離状況は7月より分離頻度が高くなり、7,8月で外来分離株が多く9月以降入院分離株がほぼ一定で高い分離頻度を示した。メチシリン耐性*S. aureus* (MRSA)の分離頻度は152株中13株(8.6%)で月別の増加傾向は認められなかったが、外来81株中5株(6.2%)、入院71株中8株(11.3%)と入院分離株に多く認められた。コアグラマーゼ型別分布はⅢ型が40株(26.3%)と最も多く、次いでⅡ型31株(20.4%)、Ⅰ型22株(14.5%)、Ⅳ型20株(13.2%)の順であった。外来、入院別では外来がⅣ型、Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型、入院ではⅡ型、Ⅳ型、Ⅲ型、Ⅰ型の順であった。MRSAはⅡ型の入院由来株19株中8株(42.1%)、Ⅰ型の外来由来株15株中4株(26.7%)と高い分離頻度が認められたが、全体の分離頻度の高いⅣ型、Ⅲ型には認められずまたⅡ型、Ⅰ型にも外来、入院別の差が認められるための低分離率となっていると思われる。薬剤感受性試験ではペニシリン・セフェム系でMCIPC, FMOXがより優れた抗菌力を示し、次いでCMZ, CMDが優れていた。GM, EM, CLDMでは高度耐性株が認められ二峰性分布を示した。MINOには耐性株は認められなかった。β-lactamase産生は152株中130株(85.5%)であった。抗生物質の使用状況は経口薬でニューキノロン系、注射薬でセフェム系抗菌薬の使用頻度が目立ち*S. aureus*の分離状況とともに薬剤の使用状況も経時的に注目していくつもりである。

## 015. MRSA の分離状況と薬剤感受性

森 伴 雄・清 瀬 関

三井記念病院中央検査部

目的：近年、当院でもメチシリン・セフェム耐性の *S. aureus* (MRSA) が増加傾向にある。そこで本菌の分離状況、薬剤感受性、エンテロトキシン産生性およびコアグララーゼ型について検討し、報告した。

対象および方法：対象は当検査部で1984年～85年に各種臨床材料より分離された、*S. aureus* 1,948株のうち、一濃度ディスタ法でCEZ(-)を示した425株である。薬剤感受性は化療標準法で23剤(PCs 5剤, CEPs 7剤, AGs 2剤, TCs 2剤, その他7剤)についてMICを接種菌量 $10^8$ 個/ml, 培養温度 $35^{\circ}\text{C}$ で測定した。また、エンテロトキシン産生性とコアグララーゼ型はデンカ生研のキットで実施した。

成績：*S. aureus* の分離率は1983年6.9%, 84年7.7%, 85年10.2%で、このうちMRSAは84年137株, 17.6%, 85年291株, 25.6%と増加傾向にある。当院では84年に最初、消化器外科病棟より高頻度に分離され、この病棟では分離株の65%がMRSAで当院全体の半数を占めた。85年になると次第に他の外科病棟および内科病棟にも拡散された。材料別では膿と喀痰で85%を占めた。

MRSA 100株に対する $\text{MIC}_{50}$ はRFPが $\leq 0.025$   $\mu\text{g/ml}$ で最も抗菌力が優れ、次いでMINOの0.39  $\mu\text{g/ml}$ , VCM 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , TC, NFLX 1.56  $\mu\text{g/ml}$ の順であった。 $\beta$ -ラクタム系ではFMOXのみが3.13  $\mu\text{g/ml}$ で39%の株を発育阻止した。一方、これらのエンテロトキシン産生性はAC, ABC型が多く、TSST-1産生性は85%の株が陽性であった。コアグララーゼ型は97%の株がII型であった。

また常用消毒薬(クレゾール石けん液、ヒビテン液、ハイアミン液、テゴ51液、70%エタノール)は、いずれも規定濃度30秒作用で菌を消滅させ、消毒効果が認められた。

## 016. 外科感染症におけるブドウ球菌感染の問題点(特にMRSAについて)

中山 一誠・秋枝 洋三

渡辺 哲弥・鈴木 俊明

日本大学医学部第三外科学教室

山地恵美子・川村弘志・川口 広

日本大学医学部総合実験センター細菌研究室

最近、臨床材料より分離されるメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)は増加傾向にある。今回病巣由来MRSA 52株について検討した。MRSAの分離は臨床材料よりメチシリン disc により耐性株を用いた。

感受性測定に関しては日本化学療法学会標準法により、接種菌量は $10^8$  cells/mlを用い、温度は $37^{\circ}\text{C}$ にて培養した。また併用に関しては、FOMを主体に各系統の代表的薬剤と併用しその感受性分布とFIC indexを求めた。

感受性分布に関してはMINOが最も優れ、次いでVCM, HBK, NTL, CER, AMK, CMZ, FOMの順序であり、その $\text{MIC}_{50}$ はMINO 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , VCM 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , HBK 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , NTL 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , CER, AMK 25  $\mu\text{g/ml}$ , CMZ, FOM, DKB, GM 50  $\mu\text{g/ml}$ , TOB, ASTM 400  $\mu\text{g/ml}$ , CLDM, CMNX 800  $\mu\text{g/ml}$ , LMOX, DMPPC 800  $\mu\text{g/ml}$ 以上の成績であった。

MRSAによる重症感染症の治療に関しては、単剤ではMINO, VCM, HBK, NTLとごく限られた薬剤となり、これらの薬剤大量使用が不可能のことより、FOMを中心とした併用療法が中心となる。

017. MRSA に対する新アミノ配糖体抗菌物質 HBK の *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌作用

渡辺忠洋・原 哲郎・松橋祐二

明治製菓中央研究所

横 田 健

順天堂大学医学部細菌学教室

HBKは1位にアミノヒドロキシブチリル基を有するジベカシンの新規誘導体である。今回我々は、MRSAに対するHBKの*in vitro*および*in vivo*抗菌力をGM, NTL, AMK, TOBを対照薬剤として検討したので報告する。

*in vitro* 抗菌力および酵素的検討：順天堂大学細菌学教室にて分離同定したMRSA 46株に対するHBK,

GM, NTL, AMK, TOB の MIC<sub>90</sub> は各々 6.25 µg/ml, >400 µg/ml, 50 µg/ml, 50 µg/ml, >400 µg/ml で、HBK が最も強い抗菌力を示した。これら 46 株のうち APH (2''), APH (3'), AAD (4') を産生する株が各々 76%, 7%, 17% であり、すべての株がいずれかの酵素を産生していた。APH (2'') 産生株に対する HBK の MIC は 0.78~6.25 µg/ml で、他の薬剤に比べ低い MIC を示した。APH (3') 産生株に対して HBK は他の薬剤と同様に低い MIC を示し、AAD (4') 産生株に対して HBK, GM, NTL は低い MIC を示した。以上のことから HBK は、MRSA によって産生される APH (3'), AAD (4') に安定であるばかりでなく、APH (2'') にも安定であることが示された。

*in vivo* 抗菌力: MRSA 3 株を用いた実験的マウス全身感染症に対する HBK の ED<sub>50</sub> は 0.21~0.67 mg/mouse であり、GM, NTL, AMK はすべての株に対して 2 mg/mouse 以上であった。実験的皮下膿瘍感染症に対して、各薬剤を 2 mg/mouse 投与した場合の膿瘍形成阻止率は、HBK 50~100%, GM 0~10%, NTL 10~60%, AMK 0~40% であった。

まとめ: HBK は MRSA に対して優れた *in vitro*, *in vivo* 抗菌力を示した。これは HBK が MRSA の産生するアミノ配糖体修飾酵素によって不活性化され難いためである。

#### 018. メチシリン耐性ブドウ球菌に対する薬剤感受性の検討

富澤和広  
鹿島労災病院薬剤部  
佐藤重明  
同内科

最近、メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRS) が問題化され、多くの報告がみられる。今回我々は、β-ラクタム剤に対するメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA), メチシリン耐性 *S. epidermidis* (MRSE) の薬剤感受性および温度処理効果について検討した。

対象・方法: 昭和 59 年 10 月から 61 年 3 月までに当院臨床検査科より各種臨床材料から分離、同定され更に API staph によって *S. aureus*, *S. epidermidis* と同定したメチシリン感受性 *S. aureus* (MRSE) 5 株, MRSA 19 株, MRSE 23 株の 47 株を用いた。MIC は日本化学療法学会標準法に従い、温度処理効果では 320, 240, 160, 80, 60, 40 µg/ml 以下 2 倍希釈系列で行ない接種菌量、培養時間は上記の方法に従い、ABPC, DMPPC, MCIPC, CET, CEZ, CMZ, CMD, FMOX の 8 薬剤に

ついて 30°C, 37°C 培養で行なった。406-P, K-5, 臨床分離株の温度処理効果では pre-incubation を 37°C, 1 日・30°C 4 日から 37°C, 30°C 1 日で行なった。

結果・考察: MRS の分離状況は、MRSA, MRSE ともに多種類の臨床材料から分離され、MRSA は入院由来の株、外来由来の耳漏、MRSE は外来・入院由来の尿に多く、当院では MRSA と比較し MRSE の IVH カタ先、血液からの分離が目立った。薬剤感受性試験では MRSA で MCIPC, FMOX, MRSE では CET, CMD がより小さい MIC 分布を示し、DMPPC の各濃度に相当する耐性化でも MRSA は ABPC>CEZ>CET>CMD>CMZ>MCIPC および FMOX, MRSE では CMZ>MCIPC>FMOX および ABPC>CEZ>CMD>CET の順で傾向が異なり MRSA, MRSE では感受性が全く異なっていた。温度処理効果では、MRSA で DMPPC>CEZ>CET>MCIPC および CMZ>CMD>FMOX, MRSE では FMOX>CMZ>MCIPC および DMPPC>CEZ>CET および CMD の順で効果を示した。メチシリン耐性の本態が PBP-2' の誘導耐性であると考えられる MRSA, MRSE で特に MRSE では菌種によって相違がみられるものの両者における PBP-2' の性状が異なることを温度処理効果で示しているものと考えられる。

#### 019. *Serratia marcescens* の第 3 世代セフェム系抗生物質に対する感受性について

池田達夫・菅野理恵子・木村光子  
村松弘志・木村 貞夫  
帝京大学医学部細菌学教室

近年、*S. marcescens* の CTX 耐性株は増加の傾向にある。そこで第 3 世代セフェム剤の CTX, CAZ, CZX および LMOX の 4 剤を選んで、*S. marcescens* の薬剤感受性を調べ、その MIC を CTX と比較検討した。また *S. marcescens* の β-lactamase に対するこれら 4 薬剤の安定性および β-lactamase の誘導能、薬剤の外膜透過性についても検討した。

MIC 値 12.5 µg/ml を耐性限界値とし、臨床分離株 245 株について CTX の感受性テストを検討した結果、245 株中 78 株 (31.8%) が耐性を示した。これら 78 株について他の 3 剤の薬剤感受性を調べた結果、CAZ と CZX ではその過半数以上の株が 6.25 µg/ml 以下の MIC 値を示し、CAZ と CZX に感受性であった。逆に LMOX は 78 株中 63% 以上の株が 12.5 µg/ml 以上の MIC 値を示し、非感受性であった。

次に、これら4薬剤すべてに耐性の株についてその耐性機序を検討した。 $\beta$ -lactamase に対する安定性について調べた結果、これら耐性株は4剤に対して不活化活性が高いことが判明した。CAZ と CTX による  $\beta$ -lactamase 誘導能についてはこれら耐性株は誘導能が低いことが推察された。さらに薬剤の外膜透過性を 1/2 MIC 濃度の EDTA 存在下で、MIC 値の変動により検討した結果、これら耐性株は4薬剤に対して感受性が著明に高くなり、薬剤の外膜透過障害が認められた。以上の結果より、これら4薬剤すべてに耐性の *S. marcescens* は菌株によってその耐性化が異なり、薬剤の外膜透過障害、 $\beta$ -lactamase またはその他の要因が関与していることが推察される。

## 020. *Serratia marcescens* に対する $\beta$ -lactam 剤の抗菌力とその誘導能の検討

代居敬子・井上松久・橋本 一

群馬大学医学部微生物・薬剤耐性菌実験施設

結果：CTX の感受性分布から *S. marcescens* 54 株中、高中低の耐性を示す任意の 27 株を選び  $\beta$ -lactam 剤の誘導能を検討した。感受性菌 (CTX  $\leq 0.8$ ) 16 株における  $\beta$ -lactam 剤の誘導能は、強いものから順に、CER > CMZ > CFX > CTT > CCL > CMD > IPM > PIPC, CBPZ > CZX, CPZ > ABPC, LMOX, CTM > CBPC > CAZ, CFS > AZT であった。中等度耐性菌 ( $1.6 \leq \text{CTX} < 12.5$ ) 7 株では、CFX > CMZ > CER > CBPZ > CTT > IPM > CCL > CFS, LMOX > CZX > CMD > ABPC, PIPC, CTM > CBPC, CPZ, CAZ > AZT。高度耐性菌 (CTX  $\geq 25$ ) 4 株においては、CMZ, CFX > CER > IPM > CTT, CCL, ABPC > PIPC, CBPC, CBPZ, CPZ > CMD, LMOX, CZX, CTM, CFS > CAZ, AZT であった。

1)  $\beta$ -lactam 剤耐性の至適濃度が高濃度の薬剤を必要とするなかでは、CER (50  $\mu\text{g/ml}$ ) > CMZ (10) > CCL (50) > CMD (10) > ABPC (100) > CBPC (500) > CFS (10), 1  $\mu\text{g/ml}$  が至適濃度の薬剤では、CMZ > CFS > CER > CBPZ > CCL > CTT > CFS, LMOX > CPZ, CTM > ABPC。低濃度が至適濃度の薬剤においては、CFX (0.25) > CMZ (0.1) > CTT (0.1) > IPM (0.05) > CZX (0.1), CMD (0.1) > LMOX (0.1), AZT (0.01) > CTM (0.01) > CPZ (0.05) > CAZ (0.005) の順であった。

2)  $\beta$ -lactam 剤の高度耐性菌から、 $10^{-2}$ ~ $10^{-4}$  頻度で R<sup>-</sup> 菌が分離され、この R<sup>-</sup> 菌の MIC は PCase により加水分解される ABPC, PIPC, CPZ では著明に MIC

の低下が認められ、酵素に安定な CTX, CAZ, CFX, LMOX の MIC は R<sup>+</sup>, R<sup>-</sup> 間でほとんど変わらなかった。3)  $\beta$ -lactamase 活性と CTX の MIC < 0.8 (0.012  $\mu\text{g/mg protein}$ ), MIC 1.6~12.5 (0.25), MIC  $\geq 25$  (0.8) と、両者の間に相関関係が認められた。

## 021. 細菌の生物学的性状に対する抗生剤の影響—第5報—

高橋孝行・杉浦英五郎・田浦勇二  
神奈川県衛生看護専門学校付属病院中核

松本 文夫・桜井 馨  
同 内科

城 宏 輔  
同 小児科

目的：私達は、これまで  $\beta$ -ラクタム剤の sub-MIC 濃度における糖利用能、接着能、食菌能および殺菌能に対する影響について報告してきた。

今回キノロン剤について検討した。

方法：被験菌として、尿路感染症分離 *E. coli* No. 1 (Mannose sensitive) および No. 4 (Mannose resistant) を、被験薬剤として NFLX, OFLX, ENX, PPA の4薬剤を選び、生物学的活性の検討は、1/10, 1/8, 1/4, 1/2 および 1 MIC 濃度を含む生食水に被験菌を  $10^6$ - $7$  cells/ml となるよう懸濁し、API 20E にて 37°C 18 時間培養後糖利用能を検討した。接着能の測定は、健康女性の尿より採取した上皮細胞に無処理あるいは sub-MIC で処理した菌の接着菌数を測定した。ヒト好中球の食菌能は、1/4 MIC の濃度のキノロン剤を含む培地で2時間培養後菌体を洗浄し、5% ヒト血清でオプソナイズしたのち、菌と好中球の細胞比が 100:1 になるように調整した。食菌状況は好中球をギムザ染色後、顕微鏡下で 100 個の好中球を観察して食菌された菌数の平均を求めた。chemiluminescence は健康成人の好中球を用い、ルミノール添加によって測定した。

成績：薬剤添加菌浮遊液においてソルビトール、フラビノースなどの変動(陰性化)がみられた。No. 1 株および No. 4 株のキノロン剤 1/4 MIC 濃度での上皮細胞への接着抑制率はいずれの薬剤でも発現した。PPA は 21~15% と弱く、NFLX, OFLX, ENX はそれぞれ 31~23, 38~30, 31~20% と中程度の効果が発現した。ヒト好中球による食菌能は、OFLX, NFLX, ENX で食菌されやすく、PPA で食菌能が抑制される傾向が認められた。この傾向は No. 1 株および No. 4 株でも同様であったが若干 No. 4 株で低下の傾向がみられた。Chem-

iluminescence の測定結果は、食菌能とはほぼ同等の傾向で、OFLX, ENX で増強が認められた。以上の結果から新キノロン剤による sub-MIC 濃度処理した菌株は接着能抑制効果を発現することや、食菌および殺菌されやすい傾向がみられ、PPA で抑制される。この点について不明な点も多く今後さらに検討していきたいと思う。

## 022. 化学療法剤の中樞神経毒性に関する研究

—セフェム系抗生剤と  $\gamma$ -アミノ酪酸—

堀 誠治・斎藤 篤・嶋田基五郎  
大森雅久・柴 孝也・山路 武久  
北条敏夫・加地正伸・奥田新一郎  
宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

セフェム系抗生剤 (CEPs) により痙攣が誘発されることは、よく知られた事実であるが、その痙攣発現機序に関する研究はほとんどない。そこで、中樞神経系において、抑制性伝達物質と考えられている  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体結合および GABA 代謝に及ぼす CEPs の影響を検討した。

GABA 量は、ダンシル化により、GABA 受容体結合は、 $^3\text{H}$ -GABA の特異的結合量を、マウス脳シナプス膜を用い、遠心法により求めた。

CEZ, CER, IPM をマウス脳室内に投与すると、疾走痙攣が誘発された。その際、シナプトソーム内 GABA 量には、変化が認められなかった。さらに、GABA 合成および分解酵素活性にも、変化はみられなかった。

一方、IPM, CEZ, CER, LMOX, CPZ, CZX, CFX, CET, CTX は、*in vitro* で、濃度依存的に GABA 受容体結合を抑制し、それらの  $\text{IC}_{50}$  は、それぞれ、0.90, 1.33, 2.83, 2.99, 8.49, 9.39, 13.9, 21.7, 24.7 mM であった。さらに、この GABA 受容体結合の抑制は、その最大結合量の減少によることが明らかとなった。

また、CEZ, CER は、シナプトソームよりの GABA 放出を、それぞれ、51%, 27% に減少させた (10 mM)。

以上の結果より、CEPs は、GABA 作動性抑制性伝達を、その受容体結合および神経終末よりの放出を抑制することにより阻害し、痙攣を誘発する可能性が示唆された。

## 023. *Bacteroides fragilis* NCTC 11295 株のメトロニダゾール耐性について

成川新一・井上京市・中村正夫

聖マリアンナ医科大学臨床検査医学教室

*Bacteroides fragilis* NCTC 11295 株は、メトロニダゾール (Mz) 長期投与患者由来の例外的 Mz 耐性株 (MIC は 32~64  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) である。両者は、この株が耐性を示す理由を検討した。

被験菌株は、0~16  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の Mz 加 GAM 寒天平板で嫌気培養し、菌体を破砕して無細胞抽出物とした。この抽出物について Mz 感受性因子といわれる pyruvate: ferredoxin oxidoreductase (EC 1.2.7.1) と nitroreductase, 耐性株に認められる pyruvate: lipolate oxidoreductase (EC 1.2.4.1) と pyruvate decarboxylase (EC 4.1.1.1) の各酵素活性を測定し、Mz 感受性 *B. fragilis* との比較を行なった。Mz 不活化にも関与する nitroreductase 活性は、培養液についても測定した。

Mz 無添加平板に発育した被験菌株は、感受性株と同様に pyruvate: ferredoxin oxidoreductase 活性を示し、他のビルビン酸分解酵素を欠いていた。しかし、8~16  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の Mz 加平板に発育した菌体の pyruvate: ferredoxin oxidoreductase 活性は無添加平板の菌体の 1/3 以下を示し、nitroreductase 活性も約 1/6 であった。一方、培養液は nitroreductase 活性を欠いており、菌体外での Mz 不活化は否定された。

Mz 感受性因子とみなされる pyruvate: ferredoxin oxidoreductase 活性と nitroreductase 活性について *B. fragilis* NCTC 11295 株は、Mz が存在しない状態では他の感受性 *B. fragilis* と同様の活性を示し、Mz 存在下では両酵素活性が低下するため Mz に耐性を示すと考えられる。

## 024. 肺炎桿菌の NFLX 耐性変異株の性状 —特に病原性について—

保坂 雅喜・安江徳太郎

平井 敬二・鈴江 清吾

杏林製薬(株)中央研究所

目的: 我々は、これまで NFLX 耐性変異株の中に菌体外膜成分が変化した株が多くみられることを報告してきた。一方、細菌の菌体表面成分が菌の病原性に関連していることはよく知られている。そこで今回我々は、腹腔内接種によりマウスに強い病原性を示す臨床由来の肺炎桿菌の NFLX 耐性変異株を分離し、それらの株の表面構造の性状と病原性との関連について検討したので報



告する。

方法: NFLX 耐性変異株は, NFLX を含有する普通寒天培地で選択分離した。薬剤感受性は日本化学療法学会標準法により測定した。性状としては, 外膜タンパク質および LPS の変化, 荚膜型別抗血清に対する反応, 寒天中でのコロニー形態等について調べた。病原性は, マウス腹腔内接種による致死力により検討した。

結果: 1) 肺炎桿菌から分離した NFLX 耐性変異株は, 薬剤感受性, マウスに対する病原性から3つのタイプに分けられた。

2) 3つのタイプともに, 外膜タンパク質のパターンに変化がみられ, 膜透過性による耐性化が考えられた。

3) 41 K および 42 K の外膜タンパク質が同時に欠失したタイプの変異株では, マウスに対する致死力の低下はみられなかった。

マウスに対する致死力が低下した変異株では, 42 K の外膜タンパク質以外に, 荚膜に変化がみられたものと, 荚膜と同時に LPS にも変化がみられたものがあった。

## 025. 低濃度抗生剤(CP と MINO)溶液中に培養前後の *Klebsiella pneumoniae* の感受性変化

増田剛太・根岸昌功・楊 振典

都立駒込病院感染症科

山崎 悦子・水岡 慶二

同 臨床検査科

外山 圭助

東京医科大学第一内科

結論: 低濃度の CP と MINO 中に培養前後の *Klebsiella pneumoniae* の多数の臨床分離株 (26 株) についてその感受性変化を検討した。

実験方法: Mueller-Hinton broth を用い, CP と MINO の *K. pneumoniae* に対する MIC を求めた。次いで, これら菌株について低濃度 (1/2 MIC, 1/4 MIC, 1/8 MIC……1/128 MIC) の抗生剤中生菌菌株 (Daughter strain) を回収し, 原菌株 (Parent strain) の MIC と比較した。なお, この比較は寒天平板法による。

実験成績: Parent strain 26 株に対する CP の MIC は 3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$ , MINO の MIC は 0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。低濃度 CP 溶液に培養後の感受性変化を Daughter strain の MIC/Parent strain の MIC 比としてみると, 1/2 MIC, 1/4 MIC からの回収菌では最大 64 を示し (MIC が 64 倍に上昇), その中央値は

16 であった。CP 濃度が 1/8 MIC, 1/16 MIC と低くなるに従って耐性菌出現頻度は低くなり, 1/128 MIC からの回収菌では耐性化は認められなかった。同様な実験を MINO について行なったが, CP と同様に 1/2 MIC, 1/4 MIC 溶液からの回収菌に耐性菌の出現率とその耐性化度が高く, MIC 上昇 64 倍を示す菌株がみられ, その MIC 上昇を中央値で示すと 8~12 倍であった。1/128 MIC 溶液からの回収菌検間に耐性化はみられなかった。

考按: *K. pneumoniae* は低濃度 CP および MINO 溶液中に培養すると極めて速やかに耐性化する, この現象は本菌による化膿性髄膜炎に CP が用いられた場合, 治療中に高頻度に耐性菌株が出現したとする, 主として欧米からの報告での耐性化機序の一部を説明するものと考えられる。

## 026. *Yersinia enterocolitica* の産生する $\beta$ -lactamase の性状について

井上邦雄・佐藤謙一・藤井 正

井上松久\*・三橋 進

エビゾーム研究所,

\* 群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的: *Y. enterocolitica* に関する  $\beta$ -lactam 剤感受性の検討および  $\beta$ -lactamase の性状について検討した。

材料および方法: 使用菌株: 静岡県環境衛生センターより分与された, ヒトおよび家畜由来の新鮮分離株を供試した。感受性測定,  $\beta$ -lactamase の精製および活性の測定は常法に従った。

結果: 1) 薬剤感受性: ペニシリン系薬剤のうち PCG, ABPC, AMPC, CBPC に対し, 供試した菌株の大部分は, MIC 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示した。しかし, PIPC に対しては比較的感受性でその MIC は 0.8  $\mu\text{g/ml}$ ~25  $\mu\text{g/ml}$  であった。セフェム系薬剤の検討では調べた CER, CEG, CEX, CED, CCL, CXD, CDX および FK-027 は二峰性の分布を示した。

2)  $\beta$ -Lactamase の性状: 耐性株より2つの  $\beta$ -lactamase を分離した。一つは誘導性の CSase, 他の一つは PCase 活性を示した。CSase の基質特異性は CER (100) を  $V_{\text{max}}$  比で示すと, CET (113); CEZ (140); CEX (11); CTM (23); CPM (4); CPZ (2); PCG (48) であった。本酵素はセフェマイシン系薬剤に拮抗阻害を受けるが, CVA には阻害されなかった。分子量 (41,000), 等電点 (5.1) であった。一方, PCase の基質特異性は, PCG (100); ABPC (27); CBPC (97); CER (29); AZT (10) を示した。分子量 (20,000), 等電点 (9.5) であった。

考察：我々の成績より、*Y. enterocolitica* は一つの菌株が2つの酵素を同時に産生することが確認された。一つは酵素型の CSase で、誘導により高い酵素産生を示し、*E. cloacae* を代表とする典型的な CSase 群の基質特異性と類似していた。PCase に関しては、プラスミド支配の有無など、今後検討する予定である。

## 027. *Citrobacter freundii* の DNA gyrase の精製ならびにキノロンカルボン酸系化合物の阻害作用

青山 博・佐藤謙一・井上喜雅  
藤井 正・井上松久\*・三橋 達  
エビゾーム研究所、

\* 群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的：Norfloxacin を始めとする、いわゆる new quinolones (NQCs) は幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有している。しかし、臨床由来の *C. freundii* の中には NQCs に対して耐性を示す株が多く認められる。そこで、*C. freundii* からキノロンカルボン酸系化合物の標的酵素である DNA gyrase を分離し、本酵素に対する QCs の阻害作用について検討した。

方法：感受性菌として *C. freundii* IID 976, 耐性菌としては臨床分離株 No. 14 を供試した。Gyrase の精製は、菌体をリゾチームで溶菌させ硫酸ストレプトマイシンで除核酸し硫酸分画後、ノボビオシンならびにヘパリンアフィニティクロマトグラフィーにより行なった。酵素活性は Topoisomerase I (BRL) により作製した relaxed pBR 322 を基質とし ATP 存在下、酵素および QCs を添加し 37°C, 2 時間反応させアガロースゲル電気泳動を行なった。supercoiling 反応により生成した cccpBR 322 をデンストメーターにより定量した。

結果：*C. freundii* IID 976 株は NFLX, CPFX および NA に対し、各々 0.05, 0.006, 3.13  $\mu\text{g/ml}$  の MIC 値を示した。一方、No. 14 株はそれぞれ、100, 50, 25,  $\geq$  1,600  $\mu\text{g/ml}$  と耐性であった。感受性株より得られた DNA gyrase に対する阻害濃度 ( $\text{ID}_{50}$ ) は NFLX: 0.50  $\mu\text{g/ml}$ , CPFX: 0.23  $\mu\text{g/ml}$ , NA: 14.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。一方、耐性株より得られた DNA gyrase に対する  $\text{ID}_{50}$  値は NFLX: 18.0  $\mu\text{g/ml}$ , CPFX: 4.9  $\mu\text{g/ml}$ , NA: >800  $\mu\text{g/ml}$  の  $\text{ID}_{50}$  値を示した。また、耐性株の DNA gyrase subunit A と B (Ar, Br とする) および、感受性株の DNA gyrase の subunit A, B (As, Bs) を組み合わせ Ar+Bs, As+Br とし NFLX の阻害作用について検討したところ、As+Br の組み合わせでは  $\text{ID}_{50}$  値 0.65  $\mu\text{g/ml}$  であり、Ar+Bs の組み合わせで

は、 $\text{ID}_{50}$  値と同様な 18.8  $\mu\text{g/ml}$  であった。以上の結果から臨床由来の *C. freundii* No. 14 株の耐性の一つの要因として DNA gyrase の subunit A の変異によることが示唆された。

## 028. Rokitamycin の作用機構について

山路真也・踏星 俊郎・尻谷 善則  
高島明子・三枝美貴子・横井山繁行  
早野和夫

東洋薬造(株)リサーチセンター

目的：Rokitamycin (RKM) は他のマクロライド系薬剤 (Mac) に比べてその作用は殺菌的であり、A 群の *S. aureus*, *S. pyogenes* の一部 (A' 群) に対して強い抗菌力を発揮する。そこで A 群, A' 群の *S. aureus* に対する RKM と JM の蛋白合成阻害, リボソームとの親和性, 透過性および薬剤処理後の菌体の形態変化から RKM の作用を検討した。

方法：感受性菌として *S. aureus* 209 P JC-1, A 群菌として *S. aureus* S-23 株, A' 群として *S. aureus* S-10 株を用いた。また対照薬剤として JM を使用した。蛋白質合成阻害は *E. coli* Q-13 の S-100 と *S. aureus* の R-100 とを組み合わせる実験を行なった。リボソームとの親和性は、 $^{14}\text{C}$  ラベルの RKM, JM を用いて検討した。形態変化は透過型電子顕微鏡を用い、RKM 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , JM 100  $\mu\text{g/ml}$  で S-10 株を6時間処理し菌体を観察した。

結果と考察：リボソームとの親和性は JM では S-10 株と S-23 株との間に差は認められなかったが、RKM では約 30 dpm の差が認められた。また RKM の透過性は 209 P, S-10 とともに JM に比べて非常に優れていた。無細胞蛋白質合成系では S-23 および S-10 の R-100 を用いた場合、RKM, JM は  $^{14}\text{C}$ -Phe の取り込みを阻害し、両者に顕著な差は認められなかった。S-10 では RKM 処理菌において細胞壁の肥厚化、分裂異常等が認められたが JM 処理菌では壁の肥厚化が認められただけであった。RKM のリボソームに対する親和性は JM に比べて若干高く、また透過性も優れていることから、RKM はこれらの因子により強い抗菌力、あるいは電顕像による形態異常を示したと考えられる。

#### 047. MDP-Lys(L18) の白血球減少症治療効果

—X線照射マウスにおける効果—

大谷 剛・中島良平・高森敦子

采 孟・長田恭明

第一製薬中央研究所

大川 智彦

東京女子医科大学放射線科

螺 良 英 郎

国療刀根山病院

目的：種々の原因によって惹起される白血球減少症は、宿主の感染抵抗性の低下を招来する。我々は、マウス感染防御効果を有する合成 MDP 誘導体、MDP-Lys (L18) の Cyclophosphamide (CY) によるマウス白血球減少モデルに対する治療効果を報告してきた。今回、本剤の白血球増多効果をX線照射によるマウス白血球減少モデルを用いて検討した。

方法：マウス；STD-ddY 系，X線照射；100~200 rad，全身照射。MDP-Lys (L18)；100 µg/マウス，s.c。

結果：MDP-Lys (L18) は、投与時期にかかわらず、単回投与ではX線照射による白血球減少に対し無効であった。照射後から1日1回の割合で連投しても、白血球数の減少は抑制しえなかったが、その回復を促進し、本剤投与群の白血球数は、非投与対照群に比べて早期に正常値に復帰した。

#### 048. MDP-Lys(L18) の実験的緑膿菌肺炎防御効果

大谷 剛・片見一衛・采 孟

長田恭明・小河秀正

第一製薬中央研究所

目的：合成 MDP 誘導体、MDP-Lys (L18) (以下 L18 と略) の感染防御効果を、酢酸コーチゾン (CA) 処置モルモットに作出した緑膿菌肺炎モデルを用いて検討した。

方法：モルモット；ハートレー系雌性 (200~250 g)，CA；100 mg/kg，感染前日まで1日1回連続5日間皮下投与，L18；動物あたり100 µg，感染前日1回皮下投与，感染；緑膿菌 2126 株を噴霧 (噴霧直後肺 1g あたりの生菌数は約  $10^7$  個)。

結果：本モデルは3種の病態，すなわち耐過型 (著変

なし)、持続型 (化膿性肉芽腫性病変) および致死型 (出血性壊死性病変) に分類される。CA 無処置動物はそのほとんどが耐過型病態を呈したが、CA 処置によって病態は例外なく致死型へ移行した。CA 処置動物に感染前日 L18 を投与すると、本剤は CA による免疫抑制状態を回復させ、病態は致死型から持続型へ移行した。また、本剤のこの感染防御効果には少なくとも多形核白血球の食菌能や殺菌能などの機能亢進が関与していることが明らかとなった。

#### 049. MRSA に対する Rokitamycin, HAPA-B および併用時の抗菌作用と宿主感染防御機構との協力について

鈴木 映子・横田 健

順天堂大学医学部細菌学

目的：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) はマクロライドやアミノ配糖体に対しても耐性菌が多い。今回私たちは、他のマクロライドと比較して耐性菌の少ない Rokitamycin および新アミノ配糖体である HAPA-B をそれぞれ単独および重量比 1:1 で混合した時の抗菌力、白血球、血清・補体との協力的殺菌作用について検討した。

方法：MIC 測定は、MRSA 株 48~52 株について行なった。血清・補体との協力作用は、20% ヒト非働化血清および 0.66 units/ml のモルモット補体および ID<sub>50</sub> の薬剤存在下で行なった。マウス培養 Mφ との協力的食菌殺菌作用は、培養5時間後の光顕像、電顕による超薄切片像を観察するとともに、Mφ 内の生菌数を測定した。

結果と考察：MRSA 51 株に対する MIC<sub>50</sub> は、Rokitamycin 25, HAPA-B 12.5, Rokitamycin+HAPA-B (1:1) 3.13 µg/ml で混合時に最も優れた抗菌力を示した。血清・補体との協力作用は、HAPA-B では顕著に認められ、24 時間後には薬剤単独存在下よりも約 1/10<sup>4</sup> 少ない生菌数だった。一方、Rokitamycin では、協力作用は全く認められず、併用した場合も同様だった。

マウス培養 Mφ との協力的食菌殺菌作用は、Rokitamycin では 1/8 MIC という低濃度でも食菌作用が活発におこり Mφ は正常だった。併用した場合も同じだった。一方、HAPA-B では 1/4 MIC 存在下で Mφ 内の菌の再増殖が進み、協力作用はそれほど強いものではなかった。透過型電顕像の結果でも、1/2 MIC 存在下で Rokitamycin では Mφ 内に取り込まれた MRSA は、細胞壁の肥厚や隔壁の異常がおこり殺菌されていた。HAPA-B では、細胞内での菌の殺菌消化はそれほど進

んで、こわれた Mφ もみられた。細胞内の生菌数を測定したところ、これらの結果を裏づけるものだった。このようにそれぞれ別の生体成分と強い協力作用をもつ2剤を併用した場合、*in vivo* での併用効果が期待される。

#### 051. Rokitamycin の宿主感染防御機構との協力作用

新井 京子・横田 健

順天堂大学医学部細菌学

目的: Rokitamycin (RKM) は、既存の 16 員環マクロライド系抗生物質 (MLs) である Josamycin (JM), Kitasamycin よりも強い抗菌力を示し、グラム陽性菌による感染症に優れた効果があると報告されている。我々は、宿主感染防御機構との協力作用を明らかにする目的で、血清・補体との協力作用、マウス培養マクロファージ (Mφ) の協力的食菌・殺菌作用、および食細胞中への薬剤の取り込みについて他の MLs と比較検討した。

方法: 血清・補体との協力作用は、臨床分離の *S. pyogenes* 16 および *S. aureus* 209 P 株を被験菌として行なった。マウス培養 Mφ との協力的食菌・殺菌作用には、ICR マウス、8、6 週齢を使い、腹腔内細胞を saline G で採取、洗浄後、HAM'S F12 培地で培養した。被験菌に *S. aureus* 209 P を用い、食細胞の 50 倍量を作らせ、4 時間 CO<sub>2</sub> インキュベーターで培養した。ICR マウス、8、5 週齢の腹腔内に 15% glycogen を注射し、腹腔内 Mφ を、また 0.1% glycogen を注射して腹腔内 PMN を誘導させた。誘導型 Mφ および PMN を使って RKM, JM, Erythromycin (EM) および Cefaclor (CCL) の取り込みをバイオアッセイ法で行なった。被験菌に *M. luteus* ATCC 9341 を使用した。

結果および考察: RKM の血清・補体との協力作用は、*S. pyogenes* において若干みられたが、*S. aureus* 209 P に対しては、他の MLs と同様全くみられなかった。食細胞内への薬剤の取り込みは良好で、マウス腹腔 Mφ 中へは、RKM を 100% とした時、EM 91%, JM 58%, CCL 2.5% であった。またマウス腹腔 PMN 中へは、RKM を 100% とした時、EM 47.6%, JM 28.2%, CCL 3% であった。ヒト PMN 内には EM が最も良く 120%, JM 82.8%, MDM 65.8%, CCL 1.4% であった。Mφ の食菌・殺菌作用は、RKM 1/8 MIC 存在下でも協力的に働くことが認められた。他の MLs や経口 cephem よりも食細胞中への薬剤の取り込みが良好なため、優れた宿主感染防御機構との協力作用があると判断された。

#### 052. 白血球の食菌殺菌作用に及ぼすピリドンカルボン酸系薬剤の影響

辻 明良・麻原 教憲・青木泰子

小川正俊・五島聡智子

東邦大学医学部微生物学教室

目的: 細菌感染に対する生体防御の重要な因子の一つである白血球の食菌殺菌能のうち、chemiluminescence (CL) response および食菌殺菌能に及ぼすピリドンカルボン酸系薬剤の影響を検討した。

方法: 被験菌として *E. coli* C-11, 被験薬剤には Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX), Enoxacin (ENX), Ciprofloxacin (CPF) を用いた。CL の測定は、パイアル中に luminol, マウス好中球およびあらかじめ被験菌を各薬剤の 1 MIC, 1/4 MIC 量で処理 (37°C 30 分間) した洗浄菌液を加え、液体シンチレーションカウンター (暗室内) で測定し、薬剤無添加の CL response と比較した。食菌殺菌能の測定は、菌に各薬剤の 1 MIC, 1/4 MIC 量を加え、マウス好中球に食菌させ、作用 1 時間、2 時間目の生菌数をコロニーカウントで測定した。

結果: *E. coli* に対する好中球の CL response は、薬剤の処理で無処理の場合より高いカウント数が得られ、各薬剤とも機能の亢進が認められた。薬剤間の比較では CPF, OFLX, NELX は ENX に比べ、わずかに高い response が得られた。食菌殺菌作用では、各薬剤の添加で食菌率は上昇し、1 MIC 添加の方が 1/4 MIC より著明であった。

被験菌を薬剤であらかじめ前処理したときの食菌能は、同時添加より著明な増強が認められたが、各薬剤間には大きな差はみられない。また各薬剤をあらかじめ前処理した好中球の食菌能は、薬剤無処理の好中球の場合とはほぼ同程度の食菌率を示した。

#### 057. 当科における呼吸器感染症の臨床像

小野 玲子・渡辺 彰・大泉耕太郎

佐々木昌子・青沼清一・大沼 菊夫

本田 芳宏・西條康夫

東北大学抗酸菌病研究所内科

我々は第 25 回総会で昭和 46~50 年、第 31 回総会では昭和 51~55 年の呼吸器感染症 (肺癌二次感染を除く) の臨床像を報告した。今回は昭和 56~59 年の 4 年間の肺炎 148 例、肺化膿症 35 例、慢性気道感染症 30 例の計 213 例 (236 エピソード) の臨床像と起病菌の動

向について解析を行なった。

平均年齢は 60.7 歳、男女比は 2:1 だが、肺炎膿症では 6:1 と圧倒的に男性に多かった。死亡例は 18 例(肺炎 8, 肺炎膿症 1, 慢気 9)であり、全例が種々の基礎疾患を有していた。呼吸器基礎疾患としては陈旧性肺結核が多いが、肺線維症に死亡例が多かった。全身疾患のうち糖尿病に死亡例が多かった。喀痰は 76%, 咳嗽は 65% にみられた。X線陰影は肺炎では 5:4, 肺炎膿症では 2:1 で右に多かった。喀痰分離菌は分離 116 株中、*H. influenzae* が 49 株と最多で、次いで *S. pneumoniae* 24 株、*Klebsiella* 12 株と続き、嫌気性菌は 3 株が分離された。

肺炎例で繰返し感染を示した 10 例では全例に呼吸器基礎疾患があり、内 5 例が死亡したがすべて 70 歳以上であった。

## 060. 呼吸器感染症に対する Norfloxacin と他剤との併用

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

目的: 慢性呼吸器疾患患者を管理する上で、緑膿菌単独感染、緑膿菌+他菌種の混合感染、あるいは緑膿菌以外の単独または複数菌感染など難治とされる慢性気道感染症に対し、new quinolone の代表とされる NFLX を用い、これに FOM, MINO, LMOX など他抗菌剤を併用し、基礎的・臨床的検討を行なった。今回は臨床的検討を報告する。

方法: RTI 46 例(慢性気管支炎 19, 気管支拡張症 8, DPB 9, 中葉症候群 5, 肺炎 7)に NFLX+他抗菌剤(FOM 17, MINO 15, LMOX 8, CFS, CTX 各 2, PIPC, CBPZ 各 1)の併用投与を行なった。NFLX は 1 回 100 mg を 1 日 3 回食後投与し、併用薬剤は経口剤は FOM 0.5 g 又は MINO 100 mg を 1 日 3 回同時投与し、LMOX, CFS, CTX, PIPC, CBPZ 等注射剤は 1 回 1~2 g を 1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 2 週以内 20, 2~4 週 13, 4 週以上 13 例、最長 185 日であった。緑膿菌単独感染 15, 緑膿菌+他菌種 10, 緑膿菌以外の単独感染 11, 複数菌感染 9, 不明 1 例であった。

結果: 緑膿菌消失率 18/25=72.0%, 緑膿菌以外の菌消失率 43/43=100.0%, 臨床効果は著効 9, 有効 32, やや有効 4, 無効 1 例, 有効率 41/46=89.1% であった。併用薬剤別臨床効果は FOM 94.1%, MINO 80.0%, LMOX 100% であった。

考察: 難治性慢性気道感染症に対して、NFLX と FOM, MINO, LMOX などとの併用療法は優れた臨床

効果が期待できる。特に緑膿菌感染に対して NFLX+FOM の長期投与は意味がある。

## 061. 呼吸器感染症における Ciprofloxacin 長期投与の検討

中森 祥隆・吉村 邦彦・中谷龍王  
株名林直彦・中田絏一郎・谷本晋一  
虎の門病院呼吸器科

目的: 呼吸器感染症 21 例に Ciprofloxacin を長期間投与(28 日以上)し、治療効果、副作用について検討した。

対象: 男 8 例, 女 13 例, 平均年齢 57 歳, 基礎疾患の内訳は、DPB 15 例, 気管支拡張症 6 例である。1 回 200 mg, 1 日 2~3 回投与し、投与期間は 28~265 日(平均 63.7 日)、総投与量は 16.8~159 g (平均 36.1 g) である。臨床効果判定は、投与 2 週間後と終了時で行ない、細菌学的効果は、1 か月後と終了時とで行なった。

成績: 臨床効果は、投与 2 週間後、21 例中有効 11 例、やや有効 10 例、有効率 52% であり、投与終了時には、有効 12 例、やや有効 9 例、有効率 57% であった。細菌学的効果は、投与 1 か月後、緑膿菌 11 例中、消失 3 例、減少 2 例、不変 5 例、肺炎球菌へ菌交代 1 例、除菌率 36%, 投与終了時、消失 2 例、減少 4 例、不変 4 例、菌交代 1 例で除菌率 27% であった。ドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 4 例では、1 か月後、投与終了時とも、減少 1 例、不変 3 例であった。菌交代を 4 例認めた。交代菌は 1 例がドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、3 例が肺炎球菌であった。

副作用は、投与 80 日目に胃部不快感を 1 例認めたが投与中止で軽快した。血液、生化学検査では、軽度の好酸球増多を 1 例認めた以外異常を認めなかった。

考察・結語: 今回、DPB 15 例、気管支拡張症 6 例の 21 例に Ciprofloxacin を平均 64 日間投与したが、胃部不快感を 1 例認めた以外重篤な副作用はなく継続投与が可能であった。起炎菌の約半数は緑膿菌であり、除菌率 1 か月後 36%, 投与終了時 27% であり、従来の非経口抗緑膿菌剤に比べ遜色のない成績であり、Ciprofloxacin は緑膿菌を中心とする難治性気道・中間領域感染症の長期治療に有用である。

062. 免疫不全患者の胸部異常陰影診断における気管支肺胞洗浄法 (BAL) の有用性

金子 昇・陳 瑞明・藤田 明  
 斎藤 学・山口哲生・長尾啓一  
 栗山喬之

千葉大学肺研内科

菅野 治 重  
 同 検査部

目的: 抗癌剤やステロイド剤が使用される悪性腫瘍や膠原病などの症例は、続発性免疫不全状態になり易く、しばしば呼吸器疾患合併による胸部異常陰影が出現する。今回、その診断法として、気管支ファイバースコープ検査を実施し、従来より施行されている気管支擦過 (bronchial brushing), 経気管支肺生検 (広義 TBLB) とともに BAL も加えその成績を検討した。

対象と方法: 対象は、当科にて胸部異常陰影の診断目的で気管支鏡検査を施行した続発性免疫不全症例 30 例である。基礎疾患の内訳は、膠原病 12 例、悪性腫瘍 10 例、肺線維症 3 例、その他 3 例である。BAL は、異常陰影領域の気管支で行ない、全例で施行した。同時に、brushing や TBLB を可能な限り実施した。さらに、診断確定のため気管支ファイバースコープ検査以外の検索も行なった。

成績と結果: 今回、気管支ファイバースコープ検査を含むすべての検索で、30 例中 24 例 (80%) で診断が確定した。診断確定 24 例における気管支ファイバースコープ検査 (BAL, brushing, TBLB) の診断陽性率は、感染症で 69%、非感染性疾病で 91% であり、全体で 19/24, 79% であった。さらに、BAL のみでは 15/24, 63% の陽性率であり、その内訳は、感染症では真菌感染 3 例、抗酸菌感染 3 例、カリニ肺炎 2 例、細菌性肺炎 1 例、非感染性疾病では肺出血 4 例、悪性腫瘍の肺転移 1 例、薬剤性肺臓炎 1 例であった。なお、今回、合併症、TBLB で 1 例に気胸、1 例に出血を認めたが、BAL, brushing ではみられなかった。

まとめ: BAL は、続発性免疫不全症例の経過中に出現した呼吸器合併症の診断において、特に肺感染症や肺出血には有用かつ安全な検査法と思われた。

063. MCIPC による Nebulization が著効を示した難治性ブ菌性気管支拡張症の 1 例

小田切繁樹・千場 純・鈴木周雄  
 室橋 光宇・高橋 宏・声刈清彦  
 綿貫 祐司

神奈川県立長浜病院呼吸器科

目的: 難治性ブ菌性気管支拡張症に対する抗生剤の nebulization の有用性を述べる。

方法: 当科入院下の難治性ブ菌性気管支拡張症患者に MCIPC を nebulize した。

結果: 症例: 60 歳、女子。既往に慢性副鼻腔炎 (昭和 53 年 op.) あり。喫煙・飲酒なし。現病歴: 昭和 54 年頃より P 痰出現。56 年某院で気管支拡張症と確診さる。58 年 3 月当科初診後、通院 (急性増悪時には入院) を継続し、61 年 1 月感染病態 (PO<sub>2</sub>: 47.1) にてまた入院した。BRL 28500・TIPC・PIPC の使用 (2W) にて病態改善するも、原因菌と判明した黄色ブ菌が多数残存した。MFIPC を使用 (3W) するも充分奏効せず、以後、気道のクリーニングを主として経過を観察 (5W) したところ、微熱 (+), P 痰 (卅), 黄色ブ菌 (卅) (喀痰) となった。この時点で、MCIPC の nebulization を施行し著効をおさめた。

結論: PO<sub>2</sub>(111) の気管支拡張症で全身的化療効果が不充分の時、抗生剤の nebulization は試みるべき一法である。

064. MTX による 5-FU の biochemical modulation

角田英樹・金丸龍之介・涌井 昭

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門

癌化学療法効果増強のための biochemical modulation が注目されているが、methotrexate (MTX) と 5-fluorouracil (5-FU) の併用もこの観点に立った投与方法である。我々は L 1210 細胞および HeLa S<sub>2</sub> 細胞を用い、MTX による細胞内 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP) 濃度の上昇と、5-FU の高分子物質への取り込み増強の面より、MTX, 5-FU 併用の作用機序および、両薬剤の至適投与間隔などにつき検討を加えた。その結果、10<sup>-8</sup>M の MTX 処理により L 1210 細胞および HeLa S<sub>2</sub> 細胞のいずれも PRPP は上昇したが、L 1210 細胞では MTX 処理後 2 時間で、HeLa S<sub>2</sub> 細胞では 12 時間で最大値を示した。L 1210 細胞を

MTX で処理後、間隔をおき  $^3\text{H}$ -5-FU 処理を行なうと、その rRNA への取り込みが増加し、また  $^3\text{H}$ -5-FU を取り込んだ rRNA のプロセッシングの阻害がみられた。MTX 前処理により、両細胞とも酸可溶性画分, ternary complex, RNA への  $^3\text{H}$ -5-FU の取り込みの増加がみられたが、それは MTX による PRPP の上昇と相関する傾向にあった。

以上より、MTX 前処理により細胞内 PRPP が充分に上昇した時点で 5-FU 処理を行なえば、その細胞内各高分子への取り込みが増大し、その結果抗腫瘍効果が高まるものと考えられた。また当部門では MTX, 5-FU の併用を臨床に応用しているが、現在までのところ胃癌では評価症例 5 例のうち 2 例が PR, また大腸癌では 13 例中 3 例が PR で、それぞれ 40%, 23% の奏効率が得られている。

#### 065. 遺伝子組換え型ヒト IFN- $\gamma$ (rHuIFN- $\gamma$ ) の各種癌化学療法剤との併用効果

熊澤 栄治・橋本新二郎

永尾 伸一・長田 恭明

第一製薬中央研究所

目的: rHuIFN- $\gamma$  (Genentech Inc., Calif., USA) の有用性評価の一環として、各種癌化学療法剤との併用効果を *in vitro* および *in vivo* 実験系を用いて検討した。

方法: ヒト肺癌株 QG 56, およびヌードマウス可移植性ヒト脳腫瘍株 TMIMS 583 を標的細胞とし、併用癌化学療法剤には MMC, CDDP, VCR, MTX, ACNU を用いた。*in vitro* 系では QG 56, *in vivo* 系では TMIMS 583 に対する腫瘍増殖抑制効果を判定した。

結果: rHuIFN- $\gamma$  は、QG 56 において MMC, VCR, CDDP との間に相加的増殖抑制を示した。TMIMS 583 においては、rHuIFN- $\gamma$  0.6 MIU/mouse の日 1 回連続 20 日間 iv, および ACNU 30 mg/kg の週 1 回連続 3 週間 ip により、それぞれ非投与群の約 50% の増殖抑制がみられた。両者併用群では、約 90% の増殖抑制がみられ、相乗効果を示した。

結論: rHuIFN- $\gamma$  は、標的腫瘍によってはある種の癌化学療法剤と併用効果を発揮しうることが示された。今後 rHuIFN- $\gamma$  の抗癌作用機作がさらに明確化されることによって、その有意性が明らかにされると考える。

#### 066. ヒト recombinant TNF (Tumor Necrosis Factor) の培養癌細胞に対する増殖阻害作用

三田地泰司・菊池 寛昭

朝村 光雄・涌井 昭

東北大学抗腫瘍病研究所臨床癌化学療法部門

目的: TNF は、癌細胞に対する直接的な細胞障害作用を期待し得る cytokine であり、当部門においてもヒト recombinant TNF (rH-TNF) の phase I-II study を実施してきたが、投与直後にみられる悪寒、戦慄、発熱、血圧の変動などの副作用、および cachectin との homology が臨床応用上の問題点となっている。

今回我々は、TNF の抗腫瘍効果発現の条件を明らかにする目的で、ヒト recombinant TNF (rH-TNF) の培養癌細胞に対する増殖阻害作用について検討した。

方法: マウス LM 細胞、ヒト腎癌由来 ACHN 細胞、および HeLa S<sub>3</sub> 細胞の指数増殖期に、 $0.1 \sim 10^4$  U/ml の濃度の rH-TNF を加え、増殖阻害動態の解析を行なった。また、HeLa S<sub>3</sub> 細胞に対し増殖抑制作用を示す recombinant interferon- $\beta$  (rIFN- $\beta$ ) および natural interferon- $\alpha$  (nIFN- $\alpha$ ) との併用効果についても検討した。

結果並びに考察: rH-TNF は LM および ACHN 細胞に対し、濃度および時間依存性に増殖を阻害し、特に LM 細胞に対し強い細胞障害活性が認められた。LM 細胞の DNA 量分布曲線においては、低濃度 ( $0.1 \sim 1$  U/ml) では tetraploid の細胞の減少を主体とする変化がみられ、 $10$  U/ml 以上の濃度では、著しい細胞障害を示唆する cell debris の増加が認められた。HeLa S<sub>3</sub> 細胞は rH-TNF に対し低感受性であったが、rH-TNF ( $10 \sim 10^2$  U/ml) と、rIFN- $\beta$  ( $10$  U/ml) あるいは nIFN- $\alpha$  ( $10^2$  U/ml) の同時添加により、HeLa S<sub>3</sub> 細胞に対し、IFN 単独の場合よりも強い増殖阻害効果が得られた。これは TNF と IFN の細胞障害性相乗・相乗効果であり、cytokine の相互作用として臨床応用上も興味深い知見である。今後はこのような観点からの検討も必要と考えられる。

067.  $^{18}\text{F}$ FDG(2-deoxy-2-fluoro[ $^{18}\text{F}$ ]-D-glucose)の腫瘍摂取からみた抗癌剤効果の検討

高橋 弘・ヤン ビン コン

前田 俊一・浦井 昭

東北大学抗腫瘍病研究所臨床癌化学療法部門

目的: Glucose の analog である  $^{18}\text{F}$ FDG をトレーサーとして、腫瘍の糖摂取および初期代謝のポジトロン CT による画像表示を、癌化学療法効果との関連において基礎的および臨床的に検討した。

方法: AH 272 皮下移植ラットに MMC 0.15~2.5 mg/kg または Adriamycin (ADR) 4.0 mg/kg を移植 9 日目に静注投与し、移植 15 日目の腫瘍の大きさおよび重量と  $^{18}\text{F}$ FDG 静注 1 時間後のその腫瘍摂取率 (% injected dose/g tissue) との関係のみた。また、化学療法施行癌患者腫瘍の  $^{18}\text{F}$ FDG 摂取状況をポジトロン CT 像で検討した。

結果: 抗癌効果のみられない ADR 投与ラット群では、腫瘍の大きさ、重量および  $^{18}\text{F}$ FDG 摂取率は対照群のそれらと差がなかった。MMC 投与群では 0.75 mg/kg 以上の投与で腫瘍の大きさ、重量および  $^{18}\text{F}$ FDG 摂取率は有意に低下した。これらの成績から、腫瘍細胞の viability あるいは腫瘍組織内の腫瘍細胞数と腫瘍組織  $^{18}\text{F}$ FDG 摂取率との関係があることがわかった。

癌化学療法施行癌患者の効果判定評価と  $^{18}\text{F}$ FDG-ポジトロン CT 像との関係を検討した。MR および PD と評価された時点の術後乳癌肝転移症例の CEA 値および肝転移巣 X線 CT 像の消長と肝転移巣のポジトロン CT 像のそれは強い関連を示した。PR と評価された手術不能胃癌症例で、腫瘍のポジトロン CT 像の縮小と  $^{18}\text{F}$ FDG 摂取の低下がみられた。また、PD と評価された大腸癌肝転移症例では、肝転移巣ポジトロン CT 像の増大および  $^{18}\text{F}$ FDG 摂取の増加がみられた。以上、癌化学療法効果の変化と腫瘍の  $^{18}\text{F}$ FDG-ポジトロン CT 像の変化とは強い関連がみられた。

結論: 癌化学療法施行癌患者腫瘍の  $^{18}\text{F}$ FDG-ポジトロン CT による画像解析は、癌化学療法の効果判定法として有用であると考えられる。

068. 気管支動脈内 CDDP 50mg 投与後の薬理動態

斎藤 純一・中井 祐之

東北厚生年金病院呼吸器科

目的: 抗癌剤の気管支動脈内注入療法 (BAI) は、切除可能肺癌に対する術前補助療法、あるいは非切除肺癌に対する全身化学療法併用療法として広く行なわれている。我々は、術前補助療法として CDDP 50 mg BAI を施行し、経時的血中 CDDP 濃度、BAI 後 7 日目に切除された腫瘍内濃度および近接した肺組織内濃度を測定し、その薬理動態と有用性について検討した。

方法: Seldinger 法にて、選択的に病巣気管支動脈にカテーテルを挿入し、手動的に CDDP 50 mg を 30 分間で注入した。

結果: 原子吸光法にて総 CDDP 濃度を測定した。注入直後に 2.19  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、30 分後 1.42  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、1 時間後 1.09  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3 時間後 0.82  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、24 時間後 0.61  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、7 日後では 0.27  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、2 相性の消失曲線を示し、急速相の  $T_{1/2}$  は 42 分であった。腫瘍内濃度は 0.79  $\mu\text{g}/\text{g}$  で、肺組織の 0.37  $\mu\text{g}/\text{g}$  に比べ 2 倍強の濃度を呈した。

考察: 切除された腫瘍中心部は、壊死性変化が著明で病理組織学的にも効果がありと考えられた。CDDP にもなり腎障害、消化器症状などの副作用も認められず、BAI による CDDP 投与は有用と考えられた。

069. 食道癌に対する CVB 療法

水沼信之・相羽恵介・倉石安斯

小林 直・山崎博之・平野明夫

浅井 治・多田則道・市場謙二

磯貝行秀

東京慈恵会医科大学第三内科

目的: 食道扁平上皮癌症例に対して cisplatin (CDDP), vindesine (VDS) と bleomycin (BLM) による併用療法を施行し、その効果を検討した。

対象および方法: 再発または進行癌 10 例、男性 9 例・女性 1 例、年齢中央値 63 歳 (43~75)、臨床病期 II 期 2 例・III 期 1 例・IV 期 7 例、PS 中央値 70% (50~90) であった。

投与方法: CDDP 20 mg/body iv days 1-5, VDS 3 mg/m<sup>2</sup> iv day 1, BLM 10 mg/m<sup>2</sup> im day 1, 8, 15 q 3 wks。

成績: 全例評価可能であり、PR 6 例・MR 1 例・NC



3例、奏効率 60% であった。生存期間中央値 6か月 (2-15+) であった。副作用は白血球減少 4,000/cmm 以下 100%, 血小板減少  $100 \times 10^3/\text{cmm}$  以下 20%, Hb 9.4 g/dl 以下 30% であった。非血液学的毒性では、消化器症状 60%, 腎障害 30%, 肺毒性 20%, 神経毒性 20% を認めた。

考按: CVB 療法により奏効率 60% と標準的な成績が得られたが、生存期間は未だ不十分である。今後、生存期間の延長をはかるべく治療戦略を再考する必要がある。遠隔転移を認めない、local regional disease と進行した extensive disease に分類する。Local regional disease には外科放射線、化学療法による集学的治療を行ない治療をめざした治療戦略をたて、一方、extensive disease には、化学療法を主体とした治療を行なう。このためには、さらに有効な併用化学療法の開発が必要であり、症例を重ね検討していきたい。

#### 070. 原発性肝癌に対する etoposide 経口大量療法

船越 哲・相羽恵介・倉石安庸  
小林 直・知念俊昭・池田幸市  
平野明夫・市場謙二・磯貝行秀  
永田隆樹\*

東京慈恵会医科大学第三内科, \* 田浦共済病院内科

目的: 原発性肝癌症例に対して、etoposide 経口大量療法と chemoembolization との併用療法を施行し、その効果を検討した。

対象および方法: 男性 4例, 女性 1例, 年齢の中央値は 69歳で、5例中 2例に肺転移を認めた。etoposide は原則として 400 mg/body/day を朝・夕 12時間ごとに 2分割経口投与し、これを 5日間連続し、この方法を 4週ごとに反復した。etoposide 投与に先行して、5例全例に chemoembolization を施行した。併せて、pharmacokinetics も検討した。

成績: 効果判定は、固形がん化学療法直接効果判定基準に準じた。肺転移症例 2例において、それぞれ 33%, 9% の腫瘍の縮小を認め、MR, NC の効果が得られた。持続期間 (time to progression) は 6か月, 3か月以上であった。全例について、生存期間は 4か月以上から 15か月以上であった。副作用は、血液毒性が主たるもので、白血球最低値 700~3,500/cmm, 血小板最低値  $24 \sim 132 \times 10^3/\text{cmm}$  であったが、臨床的に管理可能であった。その他、脱毛・食欲不振は全例に認められた。Pharmacokinetics では、血中最高濃度 3.2~6.6  $\mu\text{g/ml}$ , 投与 12時間までの尿中回収率 18.9% と、standard dose (200

mg/body days 1→5) と同等であったが、蓄積傾向が認められた。

考案: etoposide 経口大量療法は、良好な抗腫瘍効果が期待され、副作用も、通常量療法に比較し大きな違いを認めず、原発性肝癌に対する有効な治療法と考えられた。

#### 071. 非小細胞肺癌に対する PVF 療法

相羽恵介・倉石安庸・小林 直  
薄井紀子・青山辰夫・藤井常宏  
萩原朝彦・目黒定安・市場謙二  
磯貝行秀

東京慈恵会医科大学第三内科

手術不能の進行非小細胞肺癌症例に対して cisplatin (CDDP), vinblastine (VLB) と 5-fluorouracil (5-FU) による併用療法 (PVF 療法) を施行した。

対象および方法: 進行非小細胞肺癌 20例であり、この内評価可能 17例 (男性 15例・女性 2例), 年齢の中央値 59歳 (39-77), 組織型は腺癌 15例・扁平上皮癌 1例・大細胞癌 1例, 臨床病期は、LD 4例・ED 13例, PS の中央値 80% (40~100), 化学療法の前治療例は 4例であった。治療方法は、CDDP 20 mg/m<sup>2</sup> iv days 1-5, VLB 3 mg/m<sup>2</sup> iv 6 hrs day 1, 2, 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> iv days 1-5 であり 3~4週ごとにくり返した。また耐性化後の後療法として、MMC 10 mg/m<sup>2</sup> iv 6週間ごとを施行した。

成績: 現在までのところ 17例が評価可能であり、PR 5例・MR 3例・NC 9例が得られ有効率は 29% であった。また全症例の生存期間中央値は 9か月 (1+~15+) であった。副作用は血液毒性が主たるものであり、白血球減少 4,000 以下 77%, 1,000 以下 24%, 血小板減少 10 万以下 24%, Hb 値 2 g/dl 以上の減少は 53% の症例に認められた。その他消化器症状 94%, 脱毛 87%, 尿糖陽性などの軽度尿細管障害を含めた腎障害 65%, 白血球減少に伴う発熱 47%, 末梢神経障害 31% などを認めた。

考按: 前回の本学会において PV 療法 (CDDP・VLB 併用) の奏効率 13% を報告した。更に効果増強目的に CDDP 増量, VLB 2分割投与, 5-FU の併用により PVF 療法を開発した。この結果 29% の奏効率を得られたが、生存期間も未だ不十分であるため更に治療戦略の再検討が必要と考えた。

## 072. VDS, VP-16, IFO 三者併用療法の検討

大橋泰彦・中尾 功・横山 正  
西 一郎・伊藤恵一・中村純一  
鑑江隆夫・斎藤達雄

癌研究会附属病院内科

最近、肺癌をはじめとする肺病変に対して長期の観察の必要にせまられている。CCDP を含む併用療法の有用性については、すでに第 34 回本学会総会において発表したが、副作用の点から、また腎機能障害のある患者に対しての second line としての治療法の確立のために、VDS を含む併用療法の確立を企画した。

薬剤としては VEC 療法に範をとり、VEC の代りに VDS を、CTX の代りに IFO を用いた三者併用療法とし、VDS は 3mg/body 各週、VP-16 は 100mg/body iv day 1~5, IFO は 20mg/kg iv day 1~5 投与し、3週ごとに1タームくり返すこととした。

胸膜炎を伴った肺癌患者3例、胃癌・肺転移患者2例の計5例に本療法を施行したが、このうち、肺癌2例および胃癌1例においては、シスプラチンを含むPQ療法後Ccrの低下を示したため、また肺癌の1例でははじめからCcrが低値のため、本療法を施行した。

肺癌の1例に肺転移巣の縮小(M.R.)を示した他には有効例は認めなかった。

同時期にVEC療法を行なった肺小細胞癌では3例中CR2例、PR1例を得ており、またVDC単独療法、他の薬剤との併用療法においても有効な症例を認めている。

本療法のdose limiting toxicityは血液障害と考えられ、今回のprotocolで決して不十分なdoseとは思わないうが、second line, third lineの症例が多かったこと、PSが悪かったこと、adenocarcinomaであったことが有効例を認めなかった原因を考えられ、更に検討を進めたいと考えている。

## 073. 再発・進行乳癌に対するACFV療法

小林 直・倉石安庸・知念俊昭  
相羽恵介・中村 督・佐野全生  
海渡裕郎・市場兼二・磯貝行秀  
東京慈恵会医科大学第三内科

目的：再発・進行乳癌に対する標準的な化学療法の確立を目的として本法を施行した。

方法：ACFV療法は、adriamycin 40mg/m<sup>2</sup> iv day

1, cyclophosphamide 130mg/m<sup>2</sup> iv days 1-5, vincristine 1.0mg/m<sup>2</sup> (max. 2.0mg/body) iv day 1 を 3-4週ごとに投与し、Florafur (tegafur) は 500mg/m<sup>2</sup> po を白血球数 2,000/mm<sup>3</sup> 以下となるまで連日投与した。adriamycin は 450mg/m<sup>2</sup> にて中止し、以後は methotrexate 20mg/m<sup>2</sup> iv day 1, 8 に置換した。

結果：対象症例は 47 例であり、計測可能病変を有する症例は 29 例、有しない症例は 18 例であった。55% の症例で前治療に化学療法が施行されていた。計測可能病変を有する例における奏効率は、CR 17%, PR 59%, CR+PR 76% であり、Kaplan-Meier 法による 50% 奏効期間は 15 か月であった。50% 生存期間は、奏効例で 21 か月、非奏効例では 5 か月であり、奏効例で有意 (P=0.003) の生存期間の延長が認められた。本療法の部位別奏効率は、軟部組織 (79%) よりも実質臓器 (65%) において、また、個々の臓器間においても、肺 (56%), 肝 (57%) で低率の傾向はあるものの有意差は認められなかった。計測可能病変を有しない症例では、明らかに進行性となるまでの 50% 期間は 16 か月、50% 生存期間は 33 か月であった。ACFV 療法による副作用では、白血球数の 2,000/mm<sup>3</sup> 以下への減少が 68% にみられ、骨髄抑制が dose-limiting factor であった。その他の副作用も臨床的に充分管理可能であり、本療法に起因すると考えられる死亡例は認められなかった。

考案：ACFV 療法は奏効率 76%, 50% 奏効期間 15 か月、奏効例の 50% 生存期間 21 か月であり、再発・進行乳癌に対し有用な治療法と考えられた。しかし、その治療効果は一時的であり、今後、治癒を期待しうる治療法の開発が待望される。

## 074. Stage I, II 期の非ホジキンリンパ腫に対する adjuvant VCP 療法の効果

倉石安庸・小林 直・相羽 恵介  
山崎博之・池田幸市・永峯禮二郎  
船越 哲・林田恵子・磯貝 行秀  
東京慈恵会医科大学第三内科

目的：1977 年以来、Stage I, II 期の非ホジキンリンパ腫に対して局所療法後の再発防止を目的として vincristine (VCR), cyclophosphamide (CPM), prednisolone (PDN) の併用療法 (adjuvant VCP) を施行してきた。

対象および方法：対象症例は 60 例で全例評価可能であり、年齢の中央値は 50 歳 (18-74 歳) であった。Stage I は 38 例であり、うちリンパ節 8 例、ワルダイエール輪 4 例、リンパ節外 26 例 (胃 11 例、鼻咽鼻腔 7

例、回腸1例、睾丸1例、結膜1例、乳房1例、眼窩1例)であった。Stage IIは22例であり、うちリンパ節8例、ワルダイエル輪8例、リンパ節外6例(胃4例、鼻副鼻腔1例、歯肉1例)であった。病理組織学的診断では Rappaport 分類で DHL 35例、DPDL 7例、DML 6例、NML 10例、NWDL 2例であった。局所療法として39例に放射線療法、21例に手術療法が施行されている。

adjuvant VCP の投与スケジュールは VCR 1mg/body 週1回静注、CPM 350mg/m<sup>2</sup> 週1回静注、PDN 40mg/m<sup>2</sup> を隔週ごとに5日間経口投与として20週間施行した。

結果：60例の観察期間の中央値は60か月である。Stage Iでは7例が再発し、無再発生存率曲線は78%をもって平坦化しており、Stage IIでは6例が再発し、無再発生存率曲線は72%をもって平坦化している。再発時期は再発13例中2例を除き2年以内に再発し、うち7例は1年以内に再発している。再発部位は1例を除きすべて初発部位以外のリンパ節あるいはリンパ節外臓器より再発している。

考案：以上の結果より非ホジキンリンパ腫では Stage I、IIでも治療成績の向上のためにはより強力な化学療法を局所療法に先行して施行した方が良いことが示唆された。