

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，アイビスタエア

会長：副島林造（川崎医科大学呼吸器内科教授）

一 般 演 題

096 尿中における大腸菌の増殖について

清田 浩・町田豊平・小野寺昭一
鈴木 博雄・岸本幸一・後藤 博一
高見沢重教

東京慈恵会医科大学泌尿器科

岡崎 武二郎

都立台東病院泌尿器科

目的：Compromised host の尿路感染症において尿そのものが難治性因子となり得るかどうかを知る目的で、正常人と compromised host の尿の殺菌力について比較検討した。また尿の抗生剤の抗菌力に及ぼす影響も検討した。

方法：0.45 μm のミリポアフィルターで濾過した健康成人 3 名と膀胱腫瘍を基礎疾患とする慢性複雑性膀胱炎患者 3 名の早朝尿および L-broth に $1 \times 10^8/\text{ml}$ と $1 \times 10^9/\text{ml}$ の 2 種の菌数の大腸菌 NIHJ JC-2 を加え 37°C で振盪培養を行なった。培養開始後 1, 3, 5, 24 時間後の各尿および L-broth 中の生菌数を colony forming unit で求め殺菌力の有無を検討した。また上記各尿および L-broth に ID₅₀ の CMX あるいは CTX を加え $1 \times 10^8/\text{ml}$ の大腸菌の経時的生菌数を同様に求め、尿の抗生剤の抗菌力に及ぼす影響を検討した。

結果：尿における大腸菌の増殖はおおむね L-broth に匹敵する程良かったが、一部の尿に強い殺菌力を認めた。また $1 \times 10^9/\text{ml}$ の大腸菌には殺菌力を認めないが $1 \times 10^8/\text{ml}$ の大腸菌に対して殺菌力を有する尿もあった。しかし、これらは宿主との特定の関連性はなかった。ID₅₀ の抗生剤の抗菌力に尿は特定の影響力は及ぼさなかった。

097 急性単純性膀胱炎に関する検討一

E. coli の溶血能について

近藤 捷嘉・近藤 淳

岡山赤十字病院泌尿器科

目的：溶血性 *E. coli* は非溶血性 *E. coli* に比して病原性が強く、上部尿路感染症からの分離頻度が高いとされている。今回、我々は溶血性 *E. coli* による急性単純性膀胱炎の臨床像を非溶血性 *E. coli* のそれと比較し、両群にいかなる差がみられるかについて検討した。

方法：UTI 基準に合致した急性単純性膀胱炎 79 例を対象とし、*E. coli* の溶血能はヒツジ赤血球を使用し判定した。

結果：*E. coli* 79 株中溶血能 (+) を示した株は 32 株 (40.5%) であった。発症から受診までの日数は溶血群で平均 1.97 日、非溶血群で 3.30 日であり、前者の方が有意 ($P < 0.05$) に短かった。両群における患者の年齢分布、既往の有無、尿蛋白の程度、尿中赤血球数、溶血反応の程度に差は認めなかった。尿中白血球数でみると、溶血群で 10～29 個/hpf を示すものは 32 例中 1 例 (3.1%) であるのに対し、非溶血群では 47 例中 12 例 (25.5%) であった。当科受診前の化学療法の影響について検討したが、その影響は考えられず、あきらかに ($P < 0.01$) 溶血群において尿中白血球数の程度の強いものが多く認められた。

尿中生菌数、ABPC 耐性株の頻度、臨床効果について両群に差はなく、再発は溶血群で 24 例中 3 例、非溶血群で 30 例中 0 例であったが、再発率に差は認めなかった。

考察：臨床所見からみた *E. coli* の病原性の強弱と溶血能との相関については断定できないが、溶血群では発症後早期に受診するものが多く、また、尿中白血球数の程度の強いものが多く認められた。

098 高知県立中央病院泌尿器科における尿路感染症分離菌の検討

宮田 和豊・池 紀 征

高知県立中央病院泌尿器科

近年、化学療法剤の開発・普及はめざましく、また compromised host の増加など種々の要因により感染症は変貌をとげ、尿路感染症も例外ではない。起炎菌の面より臨床的検討を行なった。

対象：高知県立中央病院泌尿器科で 1977～1985 年の 9 年間に尿路感染症患者より菌数 10^4 /ml 以上分離された症例を対象とした。原則として男子は中間尿、女子はカテーテル尿で培養、同定を行ない、同一患者よりの分離菌は 1 患者 1 菌種として集計した。薬剤感受性は一濃度ディスク法により施行し、(+) 以上を感受性有、(+) 以下を感受性無とした。

結果と考按：1) 急性単純性膀胱炎 337 株が分離され、*E. coli* が約 75% を占めていた。薬剤感受性は GM, CEX, PPA, MINO, NA が約 90% 以上の菌株に対し感受性を有していた。

2) 複雑性尿路感染症 男性が外来で 62.9%、入院で 84.1% を占めていた。基礎疾患は外来で神経因性膀胱、前立腺肥大症、上部尿路結石症が多く、入院では前立腺肥大症、膀胱腫瘍が多かった。UTI 疾患病態群別は外来では第 4 群の下部尿路感染症、入院では第 1、5 群のカテーテル留置症例が多かった。9 年間の総分離株数は外来で 740 株、入院で 515 株が分離され、菌種別には外来で *E. coli*, *P. aeruginosa* が多く、年次変遷は認めなかったが、入院では 1977 年は *P. aeruginosa*, *E. coli* が多く分離されていたが、次第に減少し、代って *E. faecalis* が増加した。薬剤感受性は *E. coli* に対しては GM, CMZ, CTM, CEZ, MINO, PPA, ST, *P. aeruginosa* に対しては GM, CFS, PIPC, *E. faecalis* に対してはペニシリン系が良好な感受性を示した。*P. aeruginosa* に対する GM, PIPC, CPZ の耐性菌が少なく、さらに検討を要すると考えられた。

099 3 年間の急性膀胱炎に関する検討

藤田公生・村山猛男・亀山周二

川村 実・佐山 孝

国立病院医療センター泌尿器科

目的：ほぼ 3 年間にわたって当院を受診した急性膀胱炎症例について、その実態を検討した。

対象と方法：1983 年 4 月から 1985 年 12 月までに当

科外来を受診した、臨床的に急性膀胱炎と思われた 15 歳以上の症例を対象とした。治療としては Cinoxacin (Cinobact) 800 mg/日を分 2 で 7 日間経口投与した。効果判定は UTI 研究会の単純性尿路感染症の判定基準に準じた。投与終了の 7 日後に、再発の有無を調べた。

結果：516 例が対象となった。UTI 研究会の単純性尿路感染症の基準を満たし、効果を判定できた女性の急性膀胱炎症例 233 症例においては 98.7% の有効率が得られた。排尿痛・尿中白血球・細菌数の 3 感染条件は満たすが、他の条件は合致しなかった症例は有効率がやや低く、また再発率が高かった。原因菌別の検討では、*S. epidermidis* に対する治療効果が低かった。

考察：熊本らの記載 (Chemotherapy 30 : 259, 1982) に基づき、今回は Cinoxacin を 7 日間投与したことによって有効率を 98.7% にあげ、再発率を 2.8% に抑えることができた。急性膀胱炎においては 1 回療法、3 日間治療でも治癒する症例もあるが、逆に 7 日以上投与を継続することが必要な例もある。また、UTI 研究会の患者条件に合致しない症例はやはり種々な因子を含む可能性が大きく、典型的な膀胱炎と比べて、より大きな注意を払う必要がある。

100 尿道炎の原因微生物

齊藤 功・国沢 義隆

東京共済病院泌尿器科

横沢 光博・小野 一徳

同 微生物検査室

尿道炎の原因菌として淋菌、クラミジアについては問題ないが非淋菌性尿道炎 (NGU) から分離される菌は多種にわたり、特に分離頻度の高いウレアプラズマ、GPC 群は直ちに原因菌と断定することはできない。我々は尿道炎の臨床像を分離菌別に比較するとともに、化学療法による菌の分離推移から NGU の原因菌の検討を行なった。

分離菌別尿道分泌物所見 (塗抹原本中の白血球数も含め) を淋疾と比較すると、尿道分泌物についてはクラミジア群は淋疾によく似るが、ウレアプラズマ、一般細菌群、菌陰性群はいずれも 50% 前後であった。一方、鏡検上の白血球数についてはいずれの群も 92～98% (5 \leq) の白血球を認めた。

NGU からの分離菌は各種抗菌、抗生剤に対し比較的良好に反応する。今回、治療前、治療後臨床症状改善群、不変群、尿道炎のない対象群の 4 群について分離菌の検出率について検討したが、その結果、クラミジアは治療改善群と対象群からは全く分離されなかった。

Staphylococcus と *Enterococcus* は治療前、後の分離率に大差なくむしろ治療中、後に分離されるものが多い。特に *S. epidermidis* は治療前、治療後不変群、改善群、対象群の順に分離率が高くなり常在菌としての真付けが確認された。

ウレアプラズマ、*Streptococcus* 群はともに治療後、臨床症状の改善と一致。菌の陰性化例が多く、また、治療後臨床症状不変においても除菌されたものが多かった。これらから、これら2種の菌の病原性については、化学療法への反応からは肯定的であったが、今後さらに検討を加える予定である。

101 外来患者の尿中細菌と感受性について

仁藤 博・押 正也・徳田 拓

武蔵野赤十字病院泌尿器科

昭和60年1月から12月までの当科外来患者(新患3,100, 再来16,800)の原菌量より分離され、菌数 10^4 /ml以上であった243株につきその種類と各種薬剤に対する感受性を調査検討した。

採尿方法は男性は中間尿、女性はカテーテル尿で、原細菌培養法は標準白金耳による定量培養法で、薬剤感受性は一濃度ディスク法により、+2以上を感受性ありと判定した。

女性358検体中164検体が陽性で、このうちグラム陰性桿菌が144(87.8%)を占めた。男性281検体中79検体が陽性で、このうちグラム陰性桿菌が57(72%)を占めた。

分離菌中で最も多かったのは、男女ともに *E. coli* で(男28, 女105)、次いで *Pseudomonas* (男9, 女14)、*Staphylococcus* (男13, 女13)の順であった。

グラム陰性桿菌の各種薬剤に対する感受性は、PPA, AMK, GM, CTM, LMOX が各々 80.9, 86.1, 84.7, 82.5, 80.3% に、PMPC, DOXY, ST は各々 62.8, 57.4, 55.0% であった。これに対し ABPC, CBPC は 21.2, 32.7% と低かった。*E. coli* のみの成績は上記数値を多少上回るが、ほぼ同じ傾向であった。

グラム陽性球菌では、CBPC, PIPC, CTM が各々 83.3, 88.1, 80.0% で、ABPC, PMPC, DOXY, AMK, GM, LMOX は各々 66.7, 54.3, 77.1, 58.8, 60.0, 66.7% であり、PPA, ST は各々 13.3, 33.3% と低かった。

以上の成績から尿路感染を有する外来患者の経口投与による治療薬として、グラム陰性桿菌では PPA, PMPC が、グラム陽性球菌では CBPC, DOXY, ABPC が 60% 以上の感受性を有する適当な薬剤と考え

た。

102 尿中分離菌の推移とその薬剤感受性について

後藤博一・小野寺昭一・清田 浩

鈴木博雄・岸本 幸一・高見沢重教

町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的: 最近の尿中分離菌の動向と薬剤感受性の現況を知るために、慈恵医大泌尿器科における最近5年間の尿中分離菌の検出状況とその薬剤感受性について、第3世代セフェムや新キノロンカルボン酸系抗菌剤などを用いて検討した。

方法: 慈恵医大泌尿器科に1981~1985年に入院した尿路感染症患者を対象として、その尿中分離菌の出現状況を調査した。また1985年に尿中より分離保存し得た *S. epidermidis* 26株、*E. faecalis* 39株、*E. coli* 54株、*Serratia* 22株、*P. aeruginosa* 27株、*Citrobacter* 10株の計170株に対する各種セフェム系抗菌剤とキノロンカルボン酸系抗菌剤のMICを測定した。使用薬剤は、CEZ, CTM, CPZ, LMOX, CAZ, CZX, L-105, NA, PPA, NFLX, ENX, CPFX の12薬剤を用い、MICは日本化学療法学会標準法に従って測定した。

結果: 各年度別尿中分離菌頻度は、ほぼ同等の出現頻度であった。これら5年間をまとめた尿中分離菌の頻度は、*E. faecalis* が20.9%と最も多く、次いで *Enterobacter* 11.6%, *E. coli* 10.8% の順でみられ、*P. aeruginosa* は9.3%, *Serratia* は7.7% であった。また、各菌種における薬剤感受性は、*S. epidermidis* においては、第1・第2世代セフェム、新キノロンカルボン酸系抗菌剤に対して高い感受性が認められた。*E. faecalis*, *P. aeruginosa* においては、新キノロンカルボン酸系抗菌剤が優れており、それ以外の薬剤に対しては耐性株が多数認められた。全体的に、各菌種とも新キノロンカルボン酸系抗菌剤に対して高い感受性が認められた。

考察: 第3世代セフェム剤、新キノロンカルボン酸系抗菌剤の出現による臨床分離菌の出現頻度の変遷に興味をもたれたが、今回の結果は、これら新薬剤を第二選択剤として使用しているためのものと考えられた。

103 最近の尿路感染症における腸球菌の動向

村中幸二・河原 優・鈴木裕志
中村直博・清水保夫・河田幸道
福井医科大学泌尿器科

尿路感染症において腸球菌の占める割合は増加傾向を示している。この腸球菌の大部分は *E. faecalis* であるが、最近、腸球菌の中でも *E. faecium* が分離される頻度が増加しているように思われるため、尿路感染症における *E. faecium* の動向および薬剤感受性について *E. faecalis* と対比して検討した。

方法：最近施行された複雑性尿路感染症の比較試験から702例を対象とし、腸球菌の分離頻度について検討した。また、尿路由来の *E. faecalis*, *E. faecium* 50株に対する Ampicillin (ABPC), Piperacillin (PIP), Cefazolin (CEZ), Cefmetazole (CMZ), Latamoxef (LMOX), Minocycline (MINO), Gentamicin (GM), Ciprofloxacin (CPFX) の薬剤感受性についても検討した。

結果：*E. faecalis* は702例中126例(18%)から分離され、そのうち77%は複数菌感染であった。*E. faecium* は18例(2.6%)から分離され、そのうち72%が複数菌感染であった。また、投与後出現菌として、*E. faecalis* は27例に、*E. faecium* は29例に認められ、投与後出現率は *E. faecium* が *E. faecalis* を上回っていた。両菌種に対する ABPC の MIC は、*E. faecalis* では 12.5 µg/ml 以下で全株阻止されたが、*E. faecium* では 80% 以上の株が 12.5 µg/ml 以上であり ABPC に耐性であった。PIP でも *E. faecium* に対しては 90% の株が 12.5 µg/ml 以上であった。セフェム系抗生剤は両菌種とも耐性を示した。CPFX は *E. faecalis* に対して 0.25 µg/ml 以下で全株阻止し、*E. faecium* に対しても 90% の株が 12.5 µg/ml 以下であった。このように *E. faecium* は *E. faecalis* と同じような背景因子で出現すること、新しいβリドンカルボン酸系抗生剤以外、感受性のよい抗菌剤がないことを考えると、病原性の問題は残るものの今後の *E. faecium* の動向には注意を払う必要がある。

104 慢性前立腺炎患者からの *Ureaplasma urealyticum* の検出頻度について

菅田敏明・大川光央・中嶋孝夫
徳永周二・池田彰良・川口正一
久住治男

金沢大学医学部泌尿器科

藤田 信 一

金沢大学附属病院検査部

目的：*Ureaplasma urealyticum* は性行為による非淋菌性尿道炎の病原菌の一つといわれているが、慢性前立腺炎における本菌の病原性については明確にされていない。今回、慢性前立腺炎患者の前立腺液(以下、EPS)からの *U. urealyticum* の検出を行なうとともに、陽性例の一部に Minocycline (以下、MINO) を投与した。

方法：対象は慢性前立腺炎患者 97 例(平均年齢 43.9 歳)であり、EPS (もしくは前立腺マッサージ後尿)中の *U. urealyticum* の分離培養には Taylor-Robinson 液体培地を用いた。また原則として、一般細菌培養も施行した。また、*U. urealyticum* 陽性の 17 例に MINO を投与し、原則として 7 日後に本菌の消長および臨床所見の推移について検討した。

結果：97 例中 40 例(41.2%)の EPS 中より *U. urealyticum* が検出された。なお、いわゆる prostatodynia と考えられる 30 症例(平均年齢 43.7 歳)の検討では、6 例(20%)の EPS 中より本菌が分離された。また、EPS の一般細菌培養は 97 例中 69 例に施行され、40 例(58.0%)より 11 菌種 75 株が分離された。*Streptococcus epidermidis* が 25 株と最も多く、次いで *Streptococcus* spp. 17 株、*Corynebacterium* spp. 15 株と多く分離された。MINO が投与された 17 例中 16 例(94.1%)において *U. urealyticum* の消失および 14 例(82.4%)に臨床所見の改善が認められた。なお、この 17 例中 13 例は MINO 以外の抗菌剤によりすでに治療を受けたものの、効果の認められなかった症例であった。

結語：*U. urealyticum* の EPS よりの検出頻度は慢性前立腺炎患者において 41.2% であり、prostatodynia 患者に比し有意に高率であった。また難治性症例における MINO の有効性からみて、本菌は慢性前立腺炎と何らかの関係の有する可能性が示唆され、今後さらに研究を要するものと考えられた。

105 *Trichomonas vaginalis* の尿, 尿道 smear および前立腺液中からの検出頻度について

大川 光央・菅田 敏明
中嶋 孝夫・久住 治男
金沢大学医学部泌尿器科

元井 勇・竹前克朗・田尻伸也
長野赤十字病院泌尿器科

沢 木 勝
富山労災病院泌尿器科

性 *Trichomonas* 症の多くは STD と考えられているが、男性側における意義については意見の一致をみているとはいえない。そのため、すべての尿検査が中検にて施行されている、3 関連施設における 43,050 尿検体の鏡検による *T. vaginalis* の検出頻度を調べるとともに、淋菌性尿道炎 (GU) 患者 61 例 (平均年齢 28.6 歳)、非淋菌性尿道炎 (NGU) 患者 113 例 (平均年齢 31.7 歳)、慢性前立腺炎患者 55 例 (平均年齢 42.7 歳) および性 *Trichomonas* 症患者の配偶者 (夫) 19 例 (平均年齢 39.6 歳) を対象として、*T. vaginalis* の鏡検および培養法による検索を施行した。尿検体については、男性では 22,199 検体中 54 症例の 69 検体 (0.31%)、女性では 20,851 検体中 66 症例の 85 検体 (0.41%) より検出されたが、男性陽性者には高齢者が多く、平均年齢は 65.7 歳で、また前立腺肥大症などの尿路の基礎疾患が 31.5% の症例に認められた。*T. vaginalis* は、慢性前立腺炎患者の 14.5% から検出されたが、GU 患者では 1.6%、NGU 患者では 1.8%、配偶者では 5.3% から分離されたにすぎなかった。なお、*T. vaginalis* 陽性の慢性前立腺炎症例 8 例の平均年齢は 60.3 歳と高く、75.0% の症例に尿路の基礎疾患が認められた。また、8 例中 6 例に metronidazole (250 mg × 2/日) が投与され、1 週間後に臨床評価が可能であった 4 例ではすべて陰性化した。

以上より、*T. vaginalis* は男性にとってあくまで opportunistic pathogen であり、むしろ男性は *T. vaginalis* の伝搬者としての役割を果たしていることが推察された。また、少数例の検討ではあるが、*T. vaginalis* による慢性前立腺炎に対する metronidazole の有用性を示唆する成績が得られた。

106 緑膿菌による尿路感染症の臨床的検討

永友 和之・石澤 靖之
宮崎医科大学泌尿器科

大滝 幸哉・島田 雅己
宮崎医科大学中央検査部

目的: 宮崎医大泌尿器科における尿路感染分離菌の中で、緑膿菌は外来・入院と常に高頻度に分離され、主要な起炎菌となっている。そこで、緑膿菌と同じ弱毒菌といわれるセラチア、シトロバクターと比較して、緑膿菌尿路感染症の臨床的検討を試みた。

方法: 1978 年から 1985 年までの当科外来・入院患者において緑膿菌が分離された尿路感染症患者を対象とし、以下の点などについて調べた。1) 分離頻度、2) 混合感染の有無、3) 分離前の菌種、4) 薬剤感受性、5) 基礎疾患、6) 手術、7) カテーテル留置、8) 分離前の使用抗生物質、9) 症状および経過。

成績: 全例何らかの基礎疾患を有する患者から分離され、カテーテル留置症例、高齢者に好発しているが、セラチア、シトロバクターに比べると、非留置群、若年者にも多くみられた。薬剤感受性では多剤耐性傾向であったが、所謂第 3 世代セフェム系や GM には中等度の感受性、AMK、CFS には高感受性を示した。

考案: 近年の化学療法剤の目ざましい開発などで尿路感染症の分離菌の種類や感受性に大きな変化がみられるが、緑膿菌は依然として主要分離菌として分離されている。しかもその日和見性や多剤耐性など治療抵抗因子の側面が多く、その治療には薬剤のみならず、宿主側、細菌学的な検索を怠りがしるにできないと改めて痛感した。

107 体内動態からの臨床有効濃度 (CEL) 算出の試み

一複雑性尿路感染症における検討一

蟹本雄右・中村直博・河原 優
鈴木裕志・清水保夫・河田幸道
福井医科大学泌尿器科

土井達朗・坂 義人・西浦常雄
岐阜大学医学部泌尿器科

我々はこれまで臨床有効濃度 (clinically effective level: CEL) について、その概念と急性単純性膀胱炎を対象とした CEL 算出の試みを報告したが、今回さらに複雑性尿路感染症について検討した。CEL は治療を行

なった集団を対象に、MIC 果積曲線と、細菌消失率から求められる濃度であり、抗菌力、体内動態、全身的、局所的感染防御能などの総合的なものとして捉えられ、臨床的な感性、耐性の境界を示すものでもある。しかし CEL が治療後に算出されたのでは、臨床効果を推定したり、至適投与量を決定することは不可能である。このため抗菌力以外で臨床効果に最も影響を与える因子と考えられる体内動態と CEL の関係について検討した。

方法：複雑性尿路感染症を対象として行なわれた6剤の比較試験の成績から単独菌感染症の CEL を算出し、さらに各薬剤の血中濃度と尿中排泄量から尿中濃度をシミュレートして、その関係を検討した。

結果：算出された CEL は各薬剤によって異なり、尿中濃度が CEL を上回る時間 (CEL-covering time: CEL-CT) も異なっていたが、血中半減期の短い薬剤は CEL-CT も短く、半減期の長い薬剤は CEL-CT も長くなる傾向を認めた。この両者には $Y=0.235e^{0.2292x}$ なる指数関数がよく適合し、その相関係数は $r=0.969$ と良好であった。この指数関数を用いて予測した CBPC, CMD の細菌消失率は 39.4%, 51.3% であり、実際に得られた消失率との誤差は 3.2%, 1.7% と極めて小さいものであった。このように CEL は複雑性尿路感染症においても、臨床検討前に治療効果、至適投与量を推定する際などに有用性の高い指標と思われた。

108 複雑性尿路感染症における病態と薬効との関係について

岡野 学・河原 優・中村直博
鈴木裕志・清水保夫・河田幸道
福井医科大学泌尿器科

複雑性尿路感染症においては、化学療法剤の薬効に影響を与える因子が多数存在するため、UTI 薬効評価基準では、薬効を正しく評価する目的で疾患病態を6群に分類して検討がなされている。今回我々は、これら6群の疾患病態の特徴が、最近開発され各種細菌に対する抗菌力が増強した薬剤に対しても、同様の傾向を示すかどうかを検討した。

対象は複雑性尿路感染症を対象として行なわれた比較試験4種類8薬剤 (AMPC/CVA, CFT, ASTM, AMK, SBT/CPZ, CPZ, SBTPC, CDX) である。疾患病態分類および薬効評価法は、UTI 薬効評価基準に従って行ない、各薬剤の MIC は化学療法学会標準法に従って測定したものをを用いた。統計的解析では危険率5%を有意水準とした。

群別臨床効果をみると、単独感染では、Ⅲ、Ⅳ群が高

く、Ⅰ群が低かった。混合感染でもⅤ群が低く、カテーテル留置症例の効果が低かった。また、単独感染に比較して混合感染の効果が低かった。膿尿効果をみると、単独感染の中では、Ⅲ、Ⅳ群が高く、Ⅱ群が著明に低かった。混合感染では両群ともに低かった。細菌尿効果は、単独感染の中ではⅠ群が、混合感染の中ではⅤ群が低かった。また、菌交代率は細菌尿効果の低かったⅠ、Ⅴ群で高かった。原因菌分布は、Ⅰ、Ⅱ群では *Serratia*, *P. aeruginosa* が多く、Ⅲ、Ⅳ群では *E. coli* が多かった。Ⅴ群では *Proteus*, *Serratia* が多く、Ⅵ群では球菌、なかでも *E. faecalis* が多かった。

以上の結果を1979年の河田らの報告と比較すると、総合臨床効果はすべての群で、膿尿効果はⅠ、Ⅴ群で、細菌尿効果はⅥ群以外の群で改善されていた。しかし、最近の抗菌力の増強した薬剤に対しても、6群間相互の関係は前回と同様であり、やはり複雑性尿路感染症では6群に分類し検討する必要があると考えられた。

109 複雑性尿路感染症に対する T-2588 と Cefadroxil の比較検討

河田 幸道
福井医科大学泌尿器科
熊本 悦明
札幌医科大学泌尿器科

西本 正・土田 正義
秋田大学泌尿器科

北川 龍一
順天堂大学泌尿器科

町田 豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科

岸 洋一・新島 端夫
東京大学泌尿器科

斉藤 功
東京共済病院泌尿器科

岡田敬司・河村信夫・大越正秋
東海大学泌尿器科

鈴木 恵一
平塚市民病院泌尿器科

阿曾 佳郎
浜松医科大学泌尿器科

坂 義人・西浦 常雄

岐阜大学泌尿器科

中 村 武 夫

富山県立中央病院泌尿器科

酒 井 晃

富山赤十字病院泌尿器科

神 田 静 人

富山市民病院泌尿器科

菅田 敏明・久住 治男

金沢大学泌尿器科

名 出 頼 男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

多 田 茂

三重大学泌尿器科

吉 田 修

京都大学泌尿器科

守殿 貞夫・石神 襄次

神戸大学泌尿器科

大 森 弘 之

岡山大学泌尿器科

仁 平 寛 巳

広島大学泌尿器科

黒 川 一 男

徳島大学泌尿器科

熊 澤 浄 一

九州大学泌尿器科

江 藤 耕 作

久留米大学泌尿器科

斉 藤 泰

長崎大学泌尿器科

大 井 好 忠

鹿児島大学泌尿器科

渡辺 邦友・上野 一恵

岐阜大学嫌気性菌実験施設

田 中 恒 男

東京大学保健管理学教室

2588 の有用性を客観的に評価する目的で、Cefadroxil (CDX) を対照とした二重盲検法による比較検討を、全国 52 施設の協力により行なった。

T-2588 は 1 回 100 mg, CDX は 1 回 250 mg をいづれも 1 日 3 回, 5 日または 7 日間経口投与した後, UTI 薬効評価基準に従って臨床効果の判定を行なった。

総投与症例 386 例中, あらかじめ定めた規定に違反した除外の 70 例および脱落の 23 例を除く, T-2588 投与群の 153 例, CDX 投与群の 140 例について臨床効果の判定を行なったが, 両群の背景因子には差を認めなかった。

総合臨床効果は, T-2588 投与群では著効 51 例 (33.3%), 有効 46 例 (30.1%), 有効率 63.4%, CDX 投与群では著効 58 例 (41.4%), 有効 25 例 (17.9%), 有効率 59.3% であり, 両群間に差を認めなかった。

細菌学的効果は, T-2588 投与群から分離された 215 株中 165 株 (76.7%), CDX 投与群から分離された 201 株中 152 株 (75.6%) が消失し, 細菌消失率に関しても差を認めなかった。なお, *P. aeruginosa* の消失率は両群ともに低率であった。投与後出現菌を認めた症例の頻度にも差はなかったが, 出現菌種の内訳では, T-2588 投与群におけるグラム陽性球菌の出現頻度が高く, 逆にグラム陰性桿菌の出現頻度が低い傾向を認めた。

自覚的副作用の発現率は両群ともに 2.1% で差を認めず, また臨床検査の異常値発現頻度に関しても差を認めなかった。薬効と副作用を勘案して治療担当医が判定した有用性も, 両群間に差を認めなかった。

これらの成績から, T-2588 の 1 日 300 mg 投与は, CDX の 1 日 750 mg 投与と同様に, *P. aeruginosa* 以外の細菌による複雑性尿路感染症の治療に際して, 有効かつ安全であると判断された。

110 複雑性尿路感染症に対する Ciprofloxacin (BAY o 9867) と Norfloxacin の比較試験

熊澤 浄一・松本 哲郎

九州大学泌尿器科

土 田 正 義

秋田大学泌尿器科

新 島 端 夫

東京大学泌尿器科

町 田 豊 平

東京慈恵会医科大学泌尿器科

複雑性尿路感染症に対する新経ロセフェム剤, T-

大越 正秋・河村 信夫

東海大学泌尿器科

名出 頼 男

保健衛生大学泌尿器科

西浦 常雄・坂 義人

岐阜大学泌尿器科

河田 幸 道

福井医科大学泌尿器科

久住 治 男

金沢大学泌尿器科

石神喜次・守殿貞夫・荒川創一

神戸大学泌尿器科

大森 弘之・公文 裕巳

岡山大学泌尿器科

仁平 寛巳・中野 博

広島大学泌尿器科

黒川 一 男

徳島大学泌尿器科

藤田 幸利・松本 茂

高知医科大学泌尿器科

江藤 耕 作

久留米大学泌尿器科

真崎善二郎・中牟田誠一

佐賀医科大学泌尿器科

石澤 靖 之

宮崎医科大学泌尿器科

大井 好忠・後藤 俊弘

鹿児島大学泌尿器科

小川 暢 也

愛媛大学薬理学

永山 在 明

佐賀医科大学獣生物学

目的：ピリドンカルボン酸系新合成抗菌剤である Ciprofloxacin (CPFX, BAY o 9867) の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、Norfloxacin (NFLX) を対照薬とした二重盲検法による比較試験を行なった。

対象と方法：全国 18 大学およびその協力施設の泌尿

器科を受診した複雑性尿路感染症を対象とした。これらの症例に CPFX 1 日 600 mg (分 3) または NFLX 1 日 800 mg (分 4) を 7 日間経口投与し、UTI 薬効評価基準に準拠して 5 日目と 7 日目に評価した。

成績：総症例 343 例中除外・脱落例を除いた 269 例について臨床効果を判定した。このうち 5 日目判定されたもの 68 例 (CPFX 群, NFLX 群各 34 例), 7 日目判定されたもの 252 例 (CPFX 群 131 例, NFLX 群 121 例) であった。なお、背景因子において両群間に偏りはみられなかった。総合臨床効果は 5 日目判定で、CPFX 群 73.5%, NFLX 群 67.6% の総合有効率であり、両群間に有意差はみられなかった。7 日目判定では、CPFX 群 79.4%, NFLX 群 66.9% の総合有効率であり、CPFX 群で NFLX 群より優れた成績が得られた ($P < 0.05$)。

疾患病態群別では、第 5 群で CPFX 群で優る傾向が認められたが他の群では有意差はなかった。しかし、カテーテル留置の有無で層別した場合、留置例 (第 1 群 + 第 5 群) で CPFX 群 54.2%, NFLX 群 27.3% の総合有効率であり、CPFX 群で有意に高い有効率が得られた ($P < 0.05$)。

7 日目の細菌学的効果は、CPFX 群 190 株中 89.5% NFLX 群 173 株中 79.8% の菌消失率であり、CPFX 群で有意に高い菌消失率であった ($P < 0.05$)。投与後出現細菌は、CPFX 群 17 例 (13.0%) から 23 株, NFLX 群 15 例 (12.4%) から 22 株が認められた。

臨床的副作用は、CPFX 群 165 例中 6 例 (3.6%), NFLX 群 168 例中 7 例 (4.2%) に、また、臨床検査値の異常は、CPFX 群 6 例 9 件, NFLX 群 6 例 10 件に認められた。いずれの発現頻度も両群間に有意差はなかった。

以上の結果より、CPFX は複雑性尿路感染症に対し非常に有用性の高い薬剤であると考えられた。

111 複雑性尿路感染症に対する HBK と Amikacin の比較検討

大森 弘之・公文 裕巳

岡山大学泌尿器科

熊本 悦明・酒井 茂

札幌医科大学泌尿器科

土田 正義

秋田大学泌尿器科

小磯 謙 吉

筑波大学泌尿器科

新島 端夫・岸 洋一
東京大学泌尿器科

町田 豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科

大越正秋・河村信夫・岡田敬司
東海大学泌尿器科

名出 頼男
保健衛生大学泌尿器科

西浦 常雄・坂 義人
岐阜大学泌尿器科

河田 幸道
福井医科大学泌尿器科

守殿 貞夫・荒川 創一
神戸大学泌尿器科

田中 啓幹
川崎医科大学泌尿器科

仁平 寛巳
広島大学泌尿器科

黒川 一男
徳島大学泌尿器科

藤田 幸利
高知医科大学泌尿器科

熊澤 浄一・松本 哲朗
九州大学泌尿器科

大井 好忠・坂本 日朗
鹿児島大学泌尿器科

金政 泰弘・平井 義一
岡山大学細菌学教室

小川 暢也
愛媛大学薬理学教室

成績：投薬総症例数 293 例中、除外・脱落の 71 例を除いた HBK 群 115 例、AMK 群 107 例について臨床効果の判定を行なった。両群の患者背景因子には、有意な隔りは認められなかった。総合臨床効果 (UTI 判定) では HBK 群 115 例中著効 12 例、有効 48 例、AMK 群 107 例中著効 14 例、有効 45 例であり、HBK 群 52%、AMK 群 55% の有効率を示し、両群間に有意差を認めなかった。細菌学的効果では全体の菌消失率は HBK 群 71%、AMK 群 73% であった。グラム陽性菌では HBK 群 81%、AMK 群 68%、グラム陰性菌では HBK 群 68%、AMK 群 75% といずれも両群間には差は認められなかった。副作用発現例数は HBK 群 146 例中 1 例、AMK 群 145 例中 1 例、また、臨床検査値異常例数は HBK 群 142 例中 13 例、AMK 群 141 例中 10 例で、いずれも両群間に有意差は認められなかった。主治医による臨床効果の有効率は HBK 群 51%、AMK 群 55% であり両群間に有意差は認められず、有用性についても有意差は認められなかった。

考察：以上の成績から複雑性尿路感染症に対して HBK (1 日量 200 mg) は AMK (1 日量 400 mg) とほぼ同等の有効性、安全性ならびに有用性が期待できる薬剤と考えられた。

112 複雑性尿路感染症に対する HAPA-B と Amikacin の臨床的検討—二重盲検法による比較—

熊澤 浄一・松本 哲朗
九州大学泌尿器科

杉田 篤生・城戸 啓治
産業医科大学泌尿器科

坂本 公孝・大島 一寛
福岡大学泌尿器科

江藤 耕作・植田 省吾
久留米大学泌尿器科

斉藤 泰・草場 泰之
長崎大学泌尿器科

真崎善二郎・中牟田誠一
佐賀医科大学泌尿器科

池上 奎一・山崎 浩蔵
熊本大学泌尿器科

緒方 二郎・岩下 光一
大分医科大学泌尿器科

目的：新規アミノ配糖体抗生物質 HBK の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性ならびに有用性を客観的に評価する目的で Amikacin (AMK) を対照薬剤として二重盲検法による比較試験を実施した。

方法：対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者とした。HBK は 1 日量 200 mg、AMK は 1 日量 400 mg を各々 2 回に分けていずれも 5 日間連続筋肉内投与し、UTI 薬効評価基準に従って検討した。

石澤 靖之・長田 幸夫

宮崎医科大学泌尿器科

大井 好忠・坂本 日朗

鹿児島大学泌尿器科

大澤 炯・池内 幸一

琉球大学泌尿器科

小川 暢也

愛媛大学薬理学

永山 在明

佐賀医科大学微生物学

目的：新アミノ配糖体系統生剤 HAPA-B の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価するため、Amikacin (AMK) を対照薬剤として二重盲検比較試験により検討を行なった。

方法：九州地区 11 大学およびその関連施設泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症の患者を対象とし、HAPA-B および AMK いずれも 1 回 200 mg、1 日 2 回、5 日間筋注投与した。

成績：総投与症例 268 例中、除外・脱落例を除いた、212 例 (HAPA-B 群 118 例、AMK 群 94 例) について UTI 薬効評価基準に基づき効果判定を行なった。両群の患者背景因子の内、尿路に腫瘍または癌を有する症例が、AMK 群に多く認められたが、補正検定を行なうことにより評価は可能となった。他の因子においては有意な偏りは認められなかった。総合臨床効果は、HAPA-B 群 62.7% (74/118 例)、AMK 群 43.6% (41/94 例) の有効率を示し、HAPA-B 群が AMK 群より有意 ($P < 0.01$) に優れた成績が得られた。疾患病態群別では、第 6 群および第 5 群 + 第 6 群 (複数菌感染群) において、HAPA-B 群が有意 ($P < 0.01$) に優る有効率が得られた。細菌学的効果では全体の菌消失率は HAPA-B 群 78.1%、AMK 群 66.0% で、HAPA-B 群が有意 ($P < 0.05$) に高い菌消失率を示した。

副作用発現は、HAPA-B 群 136 例中 1 例 (0.7%)、AMK 群 128 例中 1 例 (0.8%) で、また、臨床検査値異常は、HAPA-B 群 135 例中 7 例、AMK 群 126 例中 10 例に認められたが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より、HAPA-B は複雑性尿路感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられた。

113 胃切除症例における経口制癌剤の薬物動態に及ぼす影響

—HCFU を中心に—

山崎達雄・鋤柄 稔・古賀和美

駒崎敏郎・安西春幸・石井俊昭

金子公一・小山 勇・尾本良三

埼玉医科大学第一外科

目的：胃全摘症例、胃亜全摘症例および胃非切除症例に対し、HCFU 100 mg 内服後の血中 HCFU 濃度および 5-FU 濃度を測定し、胃切除術が HCFU の薬物動態に及ぼす影響を及ぼすかを検討することである。

対象：対象は 33 例であり、胃全摘症例 9 例 (Roux-en-Y 再建例 5 例、空腸間置例 4 例)、胃亜全摘症例 (Billroth I 法) 8 例、胃非切除症例 16 例である。

方法：対象に HCFU 100 mg を経口投与した。投与前、投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間目に採血し血漿分離後直ちに凍結保存し、GC-MS により HCFU 濃度および 5-FU 濃度を測定した。

結果：HCFU の平均血中濃度は、胃全摘症例では投与 1 時間後に 1.37 $\mu\text{g/ml}$ となり、最高値を示し、以後速やかに減少し 6 時間後には 0.03 $\mu\text{g/ml}$ であった。胃亜全摘症例では、投与 1 時間後に 1.22 $\mu\text{g/ml}$ となり、最高値を示し、6 時間後に 0.14 $\mu\text{g/ml}$ であった。胃非切除症例では、投与 2 時間後に 1.32 $\mu\text{g/ml}$ となり、最高値を示し、以後漸減し、6 時間後には 0.17 $\mu\text{g/ml}$ であった。5-FU の平均血中濃度は、胃全摘症例では、1 時間後に 0.77 $\mu\text{g/ml}$ となり、最高値を示し、6 時間後には 0.02 $\mu\text{g/ml}$ であり、胃亜全摘症例では、2 時間後に 0.46 $\mu\text{g/ml}$ となり、最高値を示し、6 時間後には 0.04 $\mu\text{g/ml}$ であった。胃非切除症例では、2 時間後に 0.27 $\mu\text{g/ml}$ となり、最高値を示し、6 時間後でも 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。

考察：HCFU は生体内で 5-FU を遊離し、抗腫瘍効果を表わすので、5-FU の血中有効濃度が重要である。術式の違いにより、5-FU の血中有効濃度の持続時間に差があり、HCFU の投与方法を考慮する必要性が示唆された。

114 低心毒性 anthracycline 系および anthraquinone 系制癌剤の pharmacokinetics

上田隆美・酒井克治 藤本幹夫
森本 健・中谷守一

大阪市立大学医学部第二外科

我々は最近開発された低心毒性 anthracycline 系, THP-adriamycin (以下 THP) および 4'-epidriamycin (以下 EPI) あるいは anthraquinone 系, Mitoxantrone (以下 MXN) をそれぞれ乳癌患者 6 例に one shot 静注あるいは動注し, 血中および癌組織内濃度について検討した。

THP 30 mg/m² を one shot 動注または静注した時の血中濃度は, 投与 5 分後動注 54.6 ng/ml, 静注 60.0 ng/ml となり, 1 時間後, 4 時間後には動注 17.3 ng/ml, 9.9 ng/ml, 静注 14.3 ng/ml, 6.83 ng/ml と, 両投与群間にほとんど差は認められなかった。一方, EPI 60 mg/m² を one shot 動注または静注した時の血中濃度は, 静注 5 分後 3,231 ng/ml に対し, 動注後 763 ng/ml と明らかな差が認められ, この傾向は投与 8 時間後まで認められた。なお, THP 30 mg/m² 動注 1 時間後の癌組織内濃度は 23,200 ng/g で, 同量を静注した場合 4,830 ng/g, また EPI 40 mg/m² 動注 1 時間後では 6,362 ng/g, 60 mg/m² 静注時 1,381 ng/g となり, ともに動注時の方が約 5 倍高値を示した。組織内濃度と末梢血中濃度の比を求めると, THP 動注 1,341, 静注 338, EPI 動注 164, 静注 13 となり, THP 動注では組織内移行は良好であるものの, 末梢効果は低く, EPI 静注では末梢血中濃度が高く, 副作用に注意する必要があるものの全身投与による効果が期待される。次に, MXN 15 mg/body を one shot 動注または静注した時の血中濃度は, 5 分後動注 442.5 ng/ml, 静注 241 ng/ml, 30 分後動注 83.5 ng/ml, 静注 59.5 ng/ml と動注の方が高値を示すが, 1 時間後にはそれぞれ 40.0 ng/ml, 35.5 ng/ml とほとんど差は認められなくなった。また, 動注 1 時間後の癌組織内濃度は 20,006 ng/g である一方, 同量静注時は検出限界以下となった。また, 3 剤の AUC において, THP, MNX は動注, 静注に差はなく, EPI では静注が著明に高値を示した。

以上のことより, THP, MXN は動注が, EPI では静注が好ましい投与方法と考える。

115 CDDP 大量投与時の血中および尿中薬物動態と腎機能について

山本 憲男・島袋智之・清水功基
三井 博・金田芳孝・瀧原博史
酒徳治三郎

山口大学医学部泌尿器科

藤田 俊生・神代 昭
岡 兼利郎

柳 邦 治

山口日赤病院泌尿器科

目的: シスプラチンは泌尿器科領域では優れた抗腫瘍効果を示す抗癌剤の一つであるが, その投与方法は多様であり小量分割投与から大量一括投与までさまざまである。いずれが優れた投与方法であるかは副作用の点からと臨床治療効果の両方から論ぜられねばならない。このような目的でシスプラチンの大量反復投与時における血中濃度, 尿中排泄率の薬物動態を解析し併せて腎機能に与える影響についても検討した。

対象および方法: 単丸腫瘍 2 例, 尿路-皮膚癌 1 例, 前立腺肉腫 1 例を含む 4 例の尿路性器腫瘍患者において 80~120 mg/m² のシスプラチンを 0.5~4 時間の注入時間で利尿条件下で投与した。各症例とも 3 回の反復投与を行い, 腎機能への影響を Cr₂₄ の変化にて検討した。各投与条件における血中および尿中排泄の総プラチナ量を経時的に原子吸光法にて測定した。また組織内移行を知るために 4 例の膀胱腫瘍患者で手術直前に 40~100 mg のシスプラチンを投与し抽出標本組織内の総プラチナ量を同様の方法にて測定した。

結果: 1) 血中濃度を two compartment open model で解析した結果, T_{1/2 α} は α 相で 24.4 ± 9.23 min, β 相で 51.7 ± 26.8 hr (\bar{x} ± S. D.) であった。

2) 尿中 platinum 排泄濃度は点滴終了直後で 10~72 μ g/ml を示し, 24 時間での総排泄量は 25~70 mg で総投与量の 18~54% を示した。

3) 尿中排泄速度は最初の 4 時間で総投与量の 12~40% が排泄され, 点滴注入速度が速いほど排泄量は多く, したがって体内残存量も少なくなる傾向が認められた。

4) 反復投与による腎機能への影響は Cr₂₄ で 30~50 l/day 程度の減少を投与後 7~10 日目に認めたが, 3 週間以内にもとの値にもどっている。

5) 組織内濃度の測定では膀胱腫瘍部分 0.87~9.6 μ g/g, 正常膀胱組織 4.2~12.3 μ g/g, 前立腺 6.3~15.1

$\mu\text{g/g}$, 精のう腺 2.5~8.6 $\mu\text{g/g}$ と比較的良好な組織内移行が認められた。

116 シスプラチン (CDDP), アドリアマイシン (ADR) の Pharmacokinetics

一動脈内投与方法 (IA) と静脈内投与方法 (IV) の比較—

林 茂一郎・林 茂典・大和竜夫
今川信行・小池清彦・小幡 功
寺島芳輝

東京慈恵会医科大学産婦人科, 俵正病院産婦人科

目的: 子宮頸癌進行例に対する内腸骨動脈注入法 (以下動注法) の治療効果についてはこれまで多くの施設で検討されている。そこで今回我々は、動注例と末梢投与例の臨時的濃度移行性を薬動学的解析を行なって比較し、それぞれの投与方法の特性を明らかにした。

対象および方法: 動注例は子宮頸癌進行例 8 例, 末梢投与例は子宮頸癌症例 3 例および卵巣癌例 5 例を対象に、使用抗癌剤を ADR, CDDP として薬動学的検討を目的とするためそれぞれの投与量を 50 mg, 100 mg とし、単独投与して検討した。測定法は ADR については HPLC を使用し、CDDP はフレイムレス型原子吸光度計にて行なった。薬動学的検討は実測値をもとに two-compartment model を使用して解析した。

成績および考察: ADR, CDDP (conjugate 型) では末梢投与例に比して動注例では有意に $t_{1/2}$ の延長, AUC の増大を認めた。この成績から動注例は末梢投与例に比して良好な移行性が認められたが、動注例では $t_{1/2}$ の延長が認められるため、投与間隔の決定には十分な注意が必要であると考えられた。

117 BHAC 少量療法の臨床効果と薬動学的検討

仲田 浩之・高橋 功・依光聖一
大本英次郎・木村郁郎

岡山大学医学部第二内科

真 田 浩
岡山大学医学部中検

喜多嶋康一
岡山大学医療技術短期大学部

目的: Ara-C 誘導体の一つである Behenoyl-ara-C (BHAC) は Cytidine deaminase に対する抵抗性とその Depot 効果において注目されるものである。今回、これら薬理学的特性に注目し、本剤の少量療法 (LD-

BHAC) 効果を低形成型白血病 (Hypo-AML) を中心に検討したので、その薬動学的所見と併せて報告する。

対象・方法: 対象は、Hypo-AML 6 例, 高齢者 AML 2 例, RAEB-t 1 例の計 9 例で、BHAC は 50 mg/日を 1 時間の点滴静注方式で、原則として 14 日間投与した。なお、CR 例に対しては LD-BHAC にて地固め・強化療法を行なった。

成績: 全例評価可能で、9 例中 5 例 (Hypo-AML 3 例, 高齢者 AML 2 例) に CR, 2 例 (Hypo-AML) に PR, 奏効率 77.8% を得、特に、Hypo-AML では 83.3% と高い奏効率が認められた。なお、CR 持続期間は 1+~9+か月 (中央値 7+か月) である。血液学的変化としては、全例に cytopenia を、高齢者 AML では CR 前に骨髄有核細胞数の減少が認められ、副作用としては軽度の消化器症状を認めたが、重篤なものは認められなかった。また、血中 Ara-C 濃度を 3 例で検討したが、投与終了直後あるいは 1 時間後に最高値 (18.9, 14.8, 4.71 ng/ml) を示し、6 時間後においても、4.89, 2.75, 3.31 ng/ml の Ara-C が検出された。

考察、結語: BHAC のもつ薬理学的特性、特に、Depot 効果に注目し、LD-BHAC の臨床効果を非典型的な白血病を中心に検討した結果、Hypo-AML に対し高い奏効率が確認された。また、薬理学的検討から、投与 6 時間目にも 2.75~4.89 ng/ml と Ara-C 10 mg/m² 持続点滴とほぼ同程度の Ara-C 濃度が維持されていたことは、その臨床効果のみならず投与方法における簡便性ということからも、LD-BHAC に対し一つの評価を与えるものと考えられる。

118 慢性骨髄性白血病における Bis-(3-mesyloxypropyl) amine *p*-toluene sulfonate (864T) 経口投与の治療成績

永峯檀二郎, 他

東京慈恵会医科大学第三内科

新アルキル化剤として桜井らにより合成された 864 T は慢性骨髄性白血病 (CML) に対して極めて有効であると報告されている。我々は 1976 年より当科および癌研化療科における CML 症例に対する治療として、864 T を用いその治療成績を得たので報告する。

方法: 末梢血所見および骨髄所見などから CML と診断し得た症例に対して、864 T の経口投与を行なった。初回投与量は 10 mg/day から 60 mg/day とし、末梢白血球数および肝臓の変動により漸増減し、最高投与量は 90 mg/day とした。効果判定は木村の判定基準に従った。

結果：対象症例は 22 例であり、男性 15 例、女性 7 例であった。年齢は中央値 46 歳（21～70 歳）であった。CR は 15 例、PR は 4 例であり、有効率 86% であった。寛解期間は中央値 17 か月 +（1 か月 + ~ 61 か月 +）であった。寛解に至るまでの総投与量は中央値 4,800 mg（600 mg ~ 10,800 mg）であり、寛解到達期間は中央値 21 週（5 週 ~ 40 週）であった。生存期間は 50% 生存率では 55 か月であった。白血球減少効果および脾腫縮小効果は著明にみられ、赤血球および血小板に及ぼす影響は少なかった。副作用は軽度の胃部不快感が 1 例にみられたが治療継続は可能であった。強度の骨髓低形成、無月経、肺毒性などはいまだみられていない。

まとめ：我々は CML 22 例に対して 864 T の経口投与を試みた。有効率は 86% であり優れた成績が得られた。副作用はほとんどみられず、安全性が高く使用しやすい薬剤であると思われる。今後症例を重ね、慢性毒性や急性転化に関する検討を加えて行きたい。

119 多剤耐性非ホジキンリンパ腫 (NHL) における mitoxantrone (MIT), etoposide (ETP), cisplatin (CDDP), prednisolone (PDS) 併用療法 (MEPP)

上野邦夫・大塚泰亮・林 恭一
上岡 博・西原龍司・豊田莞爾
山根俊樹・村嶋 誠・多田教彦
木村郁郎

岡山大学医学部第二内科

目的：多剤併用療法の導入により、進展期 NHL の予後は著しく改善されてきたが、寛解導入失敗例や再発例の治療成績は満足すべきものではない。今回、Adriamycin を含む標準的な多剤併用療法に抵抗性となった NHL 22 例（年齢中央値 52 歳、組織型：F. mixed 1 例、D. small 1 例、D. medium 4 例、D. mixed 8 例、D. large 8 例、病期：Ⅱ期 1 例、Ⅲ期 5 例、Ⅳ期 16 例）に対し、MIT, ETP, CDDP, PDS を併用した MEPP 療法を行ない、salvage 療法としての意義を検討した。

方法：治療スケジュールは、MIT 8 mg/m² を day 1 に静注、ETP 140 mg/m² を day 1, 3, 5 に経口投与、CDDP 14 ~ 20 mg/m² を day 1 より 5 日間点滴静注、PDS 40 mg/m² を day 1 より 5 日間経口投与し、これを 4 週間ごとに反復した。

結果：評価可能 20 例中、完全寛解 (CR) 4 例、部分寛解 (PR) 7 例が得られ、全奏効率 55% であった。

CR および PR 例の寛解持続期間は、4 ~ 81 週、中央値 33 週であった。MEPP 開始からの生存期間は、中央値 49 週で、8 例が 5 ~ 105 週の間で生存中である。副作用では、白血球減少がほぼ全例に出現し、8 例では 500/cmm 未満となったが、血小板減少は軽微で、50,000/cmm 以下となったのは 2 例にすぎなかった。これらはいずれも可逆的であった。その他、悪心、嘔吐は、ほぼ全例に出現したが、CDDP による重篤な腎障害や MIT による心不全症状は認められなかった。

考察：MEPP 療法は、標準的化学療法に抵抗性となった NHL 症例に対する salvage 療法として有用性の高い治療法と考えられる。

120 各種悪性腫瘍に対する 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (DTIC) を含む併用化学療法法の臨床研究

薄井紀子・小林 直・相羽恵介
船越 哲・目黒定安・倉石安庸
市場謙二・磯貝行秀

東京慈恵会医科大学第三内科

青山 辰夫

富士市立中央病院内科

目的：5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (DTIC) の臨床効果につき各種悪性腫瘍で検討した。

対象と方法：対象症例は 1979 年 9 月より 1986 年 5 月までの 6 年 8 か月に当科に入院した軟部肉腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、悪性黒色腫の症例である。DTIC の投与方法は 130 mg/m² 5 日間点滴静注とし、軟部肉腫に対し Cyclophosphamide (CPM), Adriamycin (ADM) との併用療法 [CAD 療法] を、ホジキン病に対し、ADM, Bleomycin (BLM), Vinblastine (VLB) との併用療法 [ABVD 療法] を、悪性黒色腫に対し ACNU との併用療法 [AD 療法]、非ホジキンリンパ腫に対しては、VLB, BLM との併用療法 [VBD 療法] を施行した。効果判定は、厚生省固形癌化学療法効果判定基準に準拠した。

成績：対象症例は、軟部肉腫 13 例、ホジキン病 5 例、悪性黒色腫 4 例、非ホジキンリンパ腫 1 例の計 23 例で、男女比 11:12、年齢は中央値 44 歳（17 歳 ~ 72 歳）、Karnofsky Performance Status は、中央値 60%（40% ~ 100%）であった。抗腫瘍効果は、術後の adjuvant 療法の 4 例と治療回数が 1 回の 1 例を除く 18 例が

評価可能で、complete response (CR) 3例、partial response (PR) 4例、no change (NC) 6例、progressive disease (PD) 5例で、有効率 38% であった。CR の 3例はすべてホジキン病であり、PR は3例が軟部肉腫、1例がホジキン病であり、有効期間は中央値 26 か月 (2か月～47 か月)、生存期間は有効例 (CR+PR) では 32 か月+(11 か月+～60 か月+)、無効例 (NC+PD) では中央値 4.5 か月 (2～17 か月) であった。副作用は、嘔気・嘔吐、下痢などの消化器症状、脱毛、白血球減少が認められたが、いずれも臨床的に管理可能であった。

考察: DTIC を含む併用化学療法は、ホジキン病と軟部肉腫に有効効果が得られ、副作用は管理可能であり、有用な治療法と考えられた。

121 L-Asparaginase により著しい高血糖をきたした非ホジキンリンパ腫の 1 例

平野明夫・相羽恵介・倉石安庸
小林直・知念俊昭・池田幸市
船越哲・横山淳一・阪本要一
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

L-Asparaginase (L-Asp.) は、外因性 L-アスパラギン依存性腫瘍細胞のアスパラギン供給を阻害することにより、抗腫瘍効果を発揮するユニークな薬剤である。私達は L-Asp と Methotrexate (MTX) の併用療法により著しい高血糖を呈した非ホジキンリンパ腫 (NHL) の 1 例を経験したので報告する。

症例: 30 歳男性。主訴: 腹部腫瘍。現病歴: 1984 年 10 月右頸部リンパ節腫脹あり、某院耳鼻科精査入院。同部生検にて NHL、びまん性小細胞型、臨床病期 II A の診断。術後 XRT、治療施行。1985 年 8 月 CT にて腹部腫瘍あり再発と判断。このため化学療法 (ADR-VP 16-Pred.) 施行するも抵抗性のため L-Asp+MTX 療法 (L-Asp 10,000 U/body iv daily, MTX 200 mg/body iv day 1) 施行し 1985 年 11 月 30 日 (治療開始 3 日目) 当科入院。

現症: PS 50%, 意識程度低下 (I-1)、軽度貧血・黄疸なし、左側腹部抵抗あり、表在リンパ節触知せず。検査成績: WBC $5.0 \times 10^3/\text{cmm}$, Ht 36%, GOT 75, GPT 107, LDH 1714, AMY 27, BUN 71, 血糖値 975 mg/dl, 血清浸透圧 357, 尿糖 3(+), 尿中ケトン体 (-), 血液 pH 7.39。入院後経過: 多飲, 多尿, 口渴著明, 意識レベル軽度低下あり。非ケトン性高浸透圧性昏睡の前段階と判断し、インスリン持続点滴静注および大量輸液施

行。翌日には血糖は正常化した。その後約 2 週間インスリン皮下注射療法が必要であった。NHL は治療抵抗性であり 1986 年 1 月死亡す。

まとめ: L-Asp による耐糖能異常の報告は散見されるものの、本症例のごとき急激に発症する高血糖、高浸透圧血症の臨床報告は極めてまれである。剖検の病理組織所見についても併せて報告したい。

122 非小細胞肺癌に対する MVP 療法の Pilot study

菅純二・新海哲・江口研二
佐々木康綱・田村友秀・桜井雅紀
佐野哲郎・宮岡博之・慶長直人
高橋秀暢・石原潤一・James R. Jett,
西條長宏

国立がんセンター内科

我々は 1984 年 12 月以降、Mitomycin C, Vindesine, Cisplatin の 3 剤併用療法である MVP 療法の Pilot study を行なった。

対象および方法: 対象は切除不能非小細胞肺癌 19 例である。治療効果判定可能例は 16 例で、年齢は 43～83 歳 (中央値 63 歳)、性別は男性 14 例、女性 2 例、PS は 0-1 13 例、2-3 3 例、組織型は腺癌 11 例、扁平上皮癌 5 例、臨床病期は III Mo 期 2 例、III M₁ 期 14 例であった。16 例中 8 例は未治療例であり、8 例は前治療として化学療法を受けていた。投与方法は、Mitomycin C 8 mg/m² を day 1, Vindesine 3 mg/m² を day 1, 8, Cisplatin 80 mg/m² を day 1 に投与し、これを 1 コースとして 4 週毎に 2 コース投与することを原則とした。

結果: 16 例のうち、未治療例 8 例中 4 例に PR を認めたが、既治療例には有効例は認められなかった。副作用は 19 例で評価を行なった。血液毒性として、WHO grade II 以上の白血球減少を 15 例に認め、1 例敗血症によるショックで死亡した。また、WHO grade II 以上の Hb 値の低下を 10 例に、血小板数の低下を 3 例に認めた。血液毒性以外の副作用として、嘔気、嘔吐などの消化器症状を 14 例に認めた。

結論: MVP 療法は非小細胞肺癌に対して有効な治療法であると考えられる。現在、MVP 療法の非小細胞肺癌に対する治療効果を、Vindesine+Cisplatin 療法との randomized trial により検討を開始している。

123 原発性肺癌に対する CDDP, ACR を中心とした治療成績

矢木 晋・安達倫文 守屋 修
中浜 力・渡辺正俊・川西正泰
川根博司・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

原 宏紀・田野吉彦・松島敏春
同 附属川崎病院内科Ⅱ

目的：私共は昭和 58 年 4 月以来、原発性肺癌に対し CDDP, ACR を中心とした多剤併用療法を施行してきた。今回 Stage III および IV の症例を対象に、本療法の治療成績を検討し報告した。

対象と方法：対象症例は Stage III および IV の原発性肺癌 35 例で、組織型別には腺癌 18 例、類表皮癌 10 例、腺扁平上皮癌 2 例、小細胞癌 5 例である。薬剤投与方法は CDDP 20 mg/m², d. i. v., day 1~5, ACR 10 mg/m², i. v., day 1~5, 5-FU 1,000 mg/body, d. i. v., day 1~5 を基本とし、類表皮癌に限り 5-FU を PEP 8 mg/body, d. i. v., day 1~5 に変更、これを 1 クールとし 3 週間隔で投与、原則として 2 クール施行した。また副作用防止のため、強制利尿、steroid 剤および各種制吐剤を併用し頭部冷却も施行した。なお治療効果の判定は、固形癌化学療法直接効果判定基準に準じた。

成績：35 症例の治療効果は PR 15 例、MR 5 例、NC 13 例、PD 2 例で奏効率は 42.9% であった。また非小細胞癌 30 例中 PR は 11 例 (36.7%) であり、小細胞癌は PR 4 例 (80.0%) であった。生存期間中央値は 13.0 か月で、非小細胞癌 12.7 か月、小細胞癌 15.0 か月であった。次に副作用については、3,000/μl 以下の白血球減少を 26 例 (74.3%) に、うち 6 例 (17.1%) は 1,000/μl 以下へ減少した。血小板減少は 14 例 (40.0%) が 10×10³/μl 以下に減少し、さらに 6 例 (17.1%) は 3×10³/μl 以下へ減少した。腎機能障害は 5 例 (14.3%) が Ccr 値 60 ml/min 以下の異常を示したが、一過性であり腎不全例はなかった。また何らかの食欲減衰は全例に認め、高度の脱毛は 3 例 (8.6%) に、また心電図上の変化は 1 例 (2.9%) のみに認めた。

結語：進行肺癌に対し、CDDP, ACR を中心とした併用療法を検討し、奏効率は 42.9% であり、特に非小細胞癌においては 36.7% との成績を得、有効な療法と考えられた。

124 肺小細胞癌に対する多剤併用交替療法 (COMP-VAN) の治療成績

河原 伸・大賀泰亮・平木俊吉
田村 亮・米井敏郎・山下英敏
石井純一・江川知男・木村郁郎

岡山大学医学部第二内科

目的：従来、我々は肺小細胞癌の治療として Cyclophosphamide (CPM), Vincristine (VCR), Methotrexate (MTX), Procarbazine (PCZ) 併用療法 (COMP療法) を施行し、完全寛解率 24% を含む有効率 68%, median survival time, limited disease (LD) 10.8 か月, extensive disease (ED) 8.0 か月と良好な成績を得てきたが、さらに有効性を向上させるため、1981 年 2 月以降 COMP 療法に対して臨床的に交叉耐性を示さないと思われる薬剤 VP-16, Adriamycin (ADM), ACNU 併用療法 (VAN 療法) を COMP 療法と交互に投与する COMP-VAN 交替療法を試みている。

方法と対象：COMP-VAN 交替療法の投与方法は、COMP phase として CPM 270 mg/m², i. v., day 1~5; VCR 1.4 mg/m², i. v., day 1; MTX 6.5 mg/m², i. m., day 1~5; PCZ 65 mg/m², p. o., day 1~5, VAN phase として VP-16 140 mg/m², p. o., day 29~32; ADM 40 mg/m², i. v., day 29; ACNU 40 mg/m², i. v., day 29, これを 1 cycle として 8 週毎に投与する。現在までに評価しえた症例は 78 例 (男 65 例, 女 13 例) で、年齢の中央値は 68 歳 (24~80 歳)、病変の拡がりは, limited disease (LD) 26 例, extensive disease (ED) 52 例であった。

成績：近接効果は、LD では CR 率 50%, PR 率 35% で PR 以上の有効率 85%, ED ではそれぞれ 31%, 58%, 88% であった。CR 症例の全奏効期間中央値は、LD 10.0 か月, ED 9.0 か月で、生存期間中央値は、LD 15.0 か月, ED 11.0 か月で、治療効果別では CR 例 16.5 か月, PR 例 11.0 か月, 不変例 6.5 か月であった。主たる副作用は骨髄抑制で、1,000 未満の白血球減少が COMP phase で 14%, VAN phase で 28%, 5 万未満の血小板減少が COMP phase で 8%, VAN phase で 18% 認められたが、これらに基づく重篤な感染症、出血傾向はなく臨床管理可能であった。

考察：COMP-VAN 交替療法は、近接効果のみならず延命効果の点においても優れた治療法と思われた。

125 原発性肺癌・転移性肺腫瘍および胃癌に対する Recombinant IL-2(rIL-2)の使用経験

佐野哲郎¹⁾・佐々木康綱¹⁾・高橋秀暢²⁾
 石原潤一³⁾・桜井 雅紀¹⁾・菅 純二¹⁾
 宮岡博之¹⁾・田村 友秀¹⁾・江口研二¹⁾
 新海 哲¹⁾・中野 秀彦³⁾・中川和彦³⁾
 星 昭夫²⁾・西條 長宏¹⁾
 国立がんセンター¹⁾内科, 研²⁾薬効試験部

IL-2 は lymphokine-activated killer (LAK) 細胞を誘導することにより, *in vivo*, *in vitro* で広範囲スペクトルの抗腫瘍活性を示し, 現在我が国では Phase I/II study が進行中である。

今回我々は, 原発性肺癌・転移性肺腫瘍および胃癌を対象に rIL-2 (S 6820, 塩野義製薬より供与) の Phase I study を行なった。同時に NK および LAK 活性を K 562, PC-9, PC-14, Daudi を標的細胞として測定した。

方法: 対象は化学療法および放射線治療に無効であった原発性肺癌 17 例, 転移性肺腫瘍 7 例, 胃癌 1 例である。投与方法は A 群: rIL-2, 1.0×10^6 U, 3.3×10^6 U 2 時間点滴静注 5 日間連続投与 6, 8 例, B 群: rIL-2, 1.0×10^6 U 皮下注 28 日間連続投与 3 例, C 群: rIL-2, 5.0×10^6 U, 1.0×10^6 U, 1.65×10^6 U 24 時間持続点滴静注 28 日間連続投与 1, 6, 1 例である。脱落症例は A 群 2 例, B 群 1 例, C 群 2 例であった。血中リンパ球の標的細胞に対する細胞障害能は $5 \text{ hr } ^{51}\text{Cr}$ release assay により測定した。

結果: rIL-2 の全身投与による副作用として, 低血圧, 体重増加, 発熱, 悪寒戦慄, 全身倦怠感, 嘔気・嘔吐, 好酸球増多症などが認められ, dose limiting toxicity は A 群では血圧低下, C 群では体重増加であった。rIL-2 の全身投与により, NK 活性の有意な上昇と LAK 活性の上昇傾向を認めた。C 群において, 末梢リンパ球中 IL-2 receptor 陽性細胞の比率およびリンパ球表面抗原の Leu HLA-DR の比率が有意に上昇した。rIL-2 の血中半減期は 15~45 分と短く, LAK 細胞を誘導するにはある程度の血中濃度を長時間持続させる必要がある。現在, rIL-2 の 24 時間持続点滴静注による投与が進行中である。

126 各種固形癌に対する Cis-platinum, Carboquone 併用療法の研究

中尾 功・鑑江隆夫・横山 正
 西 一郎・大橋泰彦・原島三郎
 伊藤憲一・浅井隆二・斉藤達雄
 癌研究会附属病院内科

肺癌を主にした固形癌患者を対象にして, Cisplatin, Carboquone の併用投与を検討した。薬剤投与法は, Cisplatin 30 mg/日を 5 日間静注の計 150 mg, 副作用防止のため Prednisone 30 mg 経口 5 日間投与を併用した。これを PP 療法とし, それに Carboquone 7~10 mg/m² を第 1 日に静注投与するのを PPQ 療法とし, これを 4 週毎に繰り返すのを原則とした。

PP 療法は肺癌 6 例, 胃癌, 大腸癌, 肝癌, 子宮癌各 1 例, 原発不明癌 2 例, 肉腫 2 例に行なった。CR は原発不明癌 2 例に得られた。その 1 例は未分化癌で頸部リンパ腺腫脹の男性症例で, PP 療法 1 ケールにより腫瘍は全く消失, 2 ケール施行後退院, 9 か月を経た現在なお再発なく社会復帰中である。もう 1 例は 25 歳の男性で原発不明の腺癌症例で, 腹部腫瘍摘出後肺転移をみ, PP 療法施行, 3 ケールにより肺腫瘍陰影消失をみた。本例は性腺由来の腺癌と考えられ, その後も再発時本剤ならびにその併用が奏効している。

PPQ 療法は胃癌, 肝癌, 胆管癌各 1 例, 肺癌 10 例, うち腺癌 9 例, 原発不明癌 2 例の計 15 例に行なった。PR は肺癌の腺癌 3 例 (33%), 原発不明癌 1 例に得られた。また MR は肺癌 2 例にみられ, 全体の奏効率は 15 例中 4 例 27% である。投与量との関係では 2~3 ケールで効果がみられた。体腔液の効果は肺癌の胸水に 1 例有効例が得られた。

副作用は PP 療法では嘔吐, 食思不振が主なもので, 肝機能障害, 腎障害, 造血器障害, 神経障害が軽度ながらみられた。PPQ 療法では, 肝機能障害は軽度であったが, 腎障害, 悪心・嘔吐, 食思不振は PP 療法に比してやや強く出現した。さらに造血器障害は強くみられ, 白血球数減少, 検球数減少の頻度, 程度とも強く, ことに白血球減少は一部遷延する傾向がみられた。これは主として Carboquone の投与量に関係すると思われる。Cisplatin 150 mg の静注との併用の際は, 7 mg/m² の投与が適当と思われた。

127 短期入院による化学療法を試み

宮岡博之・慶長直人・佐々木康綱
菅 純二・江口研二・新海 哲
桜井雅紀・佐野哲郎・富永 慶明
西條長宏・James R. Jett

国立がんセンター内科

近年癌化学療法の進歩により、長期にわたり化学療法を必要とする症例が増加し、適切な時期に化学療法を実施できず入院待ちせざるを得ない症例が増加してきた。我々は限られたベッドを効率良く運用するため、短期入院による化学療法の試み(化療ベッド)を1985年7月より開始し、以後一定の経験を得たので報告する。

対象および方法:対象は1985年7月より12月末までに化療ベッドに入院した肺癌患者38名で、男性21名、女性17名。年齢は40~84歳、中央値60歳であった。原発性肺癌は34例、転移性肺癌4例であった。PSは全例0~1であり、化療の前治療のない症例は8例、他の30例は平均、4.6回の化療を受けていた。化療ベッドは4床を確保し、入院期間は1週間以内を原則として化療を実施した。

結果:実施された化療は38名に対して合計61回施行されており、CDDP+VDSが17名に対し29回、CDDP+VP16が7名に11回、CAVが4名に7回などであった。このうちCDDPを使用している者は46回(75%)を占めた。化療ベッド入院の目的別にみると術後の転移症例9例、CRに入った後の維持療法6例、PR後の継続化療が6例などであった。入院期間を延長した例は3例あり、理由は白血球減少2例、脱水1例であった。再入院した者が8例で、理由は白血球減少4例、脱水3例、吐血1例であった。両者合わせて10例、11回あり、61回のうちの18%を占め、全例CDDPの投与を受けていた。

結論:1)少数のベッドで効率良く化療を行なうことができた。

2)入院延長と再入院を合わせ11回(18%)あり、入院期間に一定の幅をもたせ、対象症例の選択基準を明確にしていく必要があると考えられた。

128 進行膀胱癌に対する Angiotensin II 併用による動注化学療法の検討

那須保友・赤木 隆文・小浜常昭
津島知清・尾崎雄治郎・松村陽右
大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科

OUCCG(Okayama Urological Cancer Collaborating Group)

緒言: Angiotensin II は正常組織の血管を収縮させ、腫瘍部の血流を増加させる作用をもち、癌化学療法の効果増強手段として注目されている。今回、我々は進行膀胱癌患者20例に対し、angiotensin II 併用による動注化学療法を施行し有効であったので報告する。

対象および方法:血管カテーテルを左・右内腸骨動脈に挿入し、制癌剤をangiotensin II と同時に注入した。注入時間は原則として、一側10分間、両側で20分間とし、angiotensin II の注入量は $2\mu\text{g}/\text{分}$ とした。使用薬剤としてはCDDP $70\text{mg}/\text{m}^2$ とADM(またはTHP) $40\text{mg}/\text{m}^2$ を併用した。以上の注入を2コース施行することを原則とした。対象症例はT₂以上の進行膀胱癌患者20例であり、男15例、女5例、年齢は40~87(平均68.5歳)である。効果判定は、注入後3~4週目に膀胱鏡、超音波、CT scan、双手診、DIP像などを併用して行ない、病理組織所見を参考にした。

結果:小山、斎藤近の判定基準ではCR7例、PR10例、NC3例で奏効率は85.0%と極めて良好な成績であった。副作用としてはangiotensin II による血圧上昇が注入時に認められたが、なら重篤な合併症は認められなかった。また制癌剤による嘔気・嘔吐、食欲不振、骨髄抑制などが認められたが、全身投与でのCDDPを含むcombination chemotherapyと比較して軽度であった。

結論:以上より、angiotensin II 併用による動注化学療法は進行膀胱癌に対する有効な治療法であるといえる。

129 膀胱腫瘍に対する Carbazilquinone の膀胱腔内注入治療効果

小川 秀彌・石井洋二・金子直之
久保田正充・田中求平

関東通信病院泌尿器科

我々は約20年にわたりMitomycin Cを中心に種々の抗腫瘍剤を用いて約200例の膀胱腫瘍に対しintra-

cavitary chemotherapy を施行，非常に良好な治療効果を得ているが，今回は抗腫瘍剤 Carbazilquinone (CQ) を用いた本法について報告した。

治療症例は主として low stage の膀胱腫瘍 26 例であるが，数例の high stage 症例も含まれている。

CQ の注入量は 3 mg または 5 mg であるが，600～1,000 mcg/ml と高濃度のものを注入した。

注入間隔は週 2～3 回，注入回数 (20 回を目標とした) が 7～59 回であった。

治療効果の概要は 26 例中，腫瘍が消失し 12 か月以上再発を認めなかったもの 4 例，1/2 以下に縮小 (複数発生のは部分的消失も含む) 13 例，縮小は明らかであるが 1/2 に至らなかったもの (部分的消失も含む) 5 例，無効 3 例，効果判定不能 1 例であった。

なお代表的症例の治療前後の膀胱鏡写真と注入治療中に尿中に排泄された壊死組織とその組織像を供覧した。

組織学的には腫瘍細胞の剝離・脱落と腫瘍間質の類線維索性壊死性変性・一部硝子様変性，リンパ球を中心とする細胞浸潤が認められた。

また systemic side effect としては薬疹 2 例，vesical side effect は膀胱炎様症状の軽度なもの 7 例，高度 15 例であり，我々の行なっている MMC 注入に比して明らかに高頻度であった。

130 予報：泌尿器科領域悪性腫瘍に対する 6 剤併用化学療法

藤井昭男・安野博彦・中村一郎
守殿貞夫*・松本 修*・浜見 学*
泉 武寛**・武市佳純**・石神窪次***
荒川創一***・川端 岳***・大前 博****

兵庫県立成人病センター泌尿器科

*神戸大学医学部泌尿器科

**加西市民病院泌尿器科

***国立神戸病院泌尿器科

****原泌尿器科病院

我々は 1985 年 5 月より移行上皮癌を中心に CDDP・MTX・CPM・ADM・BLM・VCR による多剤併用療法を行ない，小山・斉藤らの癌化学療法効果判定基準で良好な成績が得られているので，その成績について報告する。

対象：対象症例は移行上皮癌 3 例，leiomyosarcoma 1 例，腎細胞癌 1 例の 5 例で，全例計測可能病変を有し，その平均年齢は 61.4 歳である。

投与方法：induction therapy として第 1 日目に MTX

20 mg/m²，CPM 500 mg/m²，ADM 20 mg/m²，BLM 30 mg/body，VCR 1 mg/body，第 2 日目に CDDP 50 mg/m² を hydration 下に利尿剤とともに投与するもので，これを 4 週間毎に最高 3 クールまで行なうものである。

成績：移行上皮癌 3 例については，いずれも 75% 以上の転移巣あるいは原発巣の縮小効果が得られ有効であった。leiomyosarcoma については有効，腎細胞癌については不変であった。

主な副作用については，全例に脱毛および一過性の胃腸症状が，骨髄機能障害については白血球減少 1,000/mm³ 以下が 2 例，1,000/mm³ 台が 2 例に，血小板減少は 1 例に 3.5×10⁴/mm³ までの低下が認められ，骨髄機能障害に起因すると思われる敗血症のため 1 例が死亡した。

131 膀胱癌の化学療法

田代 和也・和田 鉄郎
大石 幸彦・町田 豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科

進行性膀胱癌の治療は，近年膀胱全摘と放射線治療がその中心的役割をなしているが，再発，転移に関して手術や放射線治療には限界があり，化学療法が欠くことのできないものになりつつある。教室では，1977 年より進行性膀胱癌に対して多剤併用化学療法を行なっているのので，その結果を検討した。

対象は 1977 年より当教室で化学療法を施行した進行性膀胱癌 58 例のうち，臨床評価可能な病巣をもつ 16 例であった。化学療法の対象臓器は，原発巣が 7 例，転移巣が 9 例であった。

化学療法剤の組み合わせは，第 1 法が ADM，CPM，5-FU の組み合わせで 5 例，第 2 法が ADM，CDDP，5-FU で 6 例，第 3 法が ADM，CDDP，CPM で 5 例であった。

全体の治療成績は，CR が 4 例，PR が 4 例，NC が 4 例，PD が 4 例であった。CR が得られた症例はいずれも膀胱の原発巣で，組織型は移行上皮癌で，病変が個々の最大径で 2 cm 以下のものであった。PR が得られたものは原発巣が 1 例，リンパ節が 2 例，腹壁腫瘤が 1 例であった。投与薬剤別の反応は，第 1 法で PR が 2 例，第 2 法で CR が 2 例，PR が 1 例，第 3 法で CR が 2 例，PR が 1 例であった。副作用としては消化器症状，脱毛などが高率にみられたほかに腎機能や肝機能の一過性の異常を認めたが，これに伴う重篤な合併症はなかった。

考案：CDDP や ADM の導入により泌尿生殖器系の化学療法の成績は著しく改善してきたが、睾丸腫瘍を除くといまだ満足のできるものになっていない。今回の膀胱癌での成績でも、CR が 4 例、PR が 4 例と 50% に有効性を認めたが、いずれも標的病変が直径 2 cm 以下の小さなもののみ効果があった。しかし、これらの成績は膀胱癌に対する化学療法の有用性を示すものであり、早期に化学療法を行なうことが重要と考えられた。

132 尿路性器腫瘍に対する Vincristine, Ifosfamide, Peplomycin 併用療法の臨床効果

一主として尿中ポリアミンからの検討一

酒井俊助・伊藤康久・小出卓也

岐阜県立岐阜病院泌尿器科

鄭 漢 彬

長浜赤十字病院泌尿器科

Vincristine, Ifosfamide, Peplomycin 併用療法は泌尿器科領域においても種々の悪性腫瘍に施行され、有用な結果を得ている。我々も進行性前立腺癌患者 7 例に対して VIP の併用療法を施行し、その結果を臨床的に検討するとともに、その成績を尿中ポリアミンの面からも検討した。投与方法は吉本らに準じて施行した。VIP 療法の有効率は KARNOFSKY, 志田らおよび小山・斉藤班の基準で 14% の結果を得た。7 例全例に何らかの副作用が認められたが、いずれも軽度であり治療上特に支障をきたすことはなかった。

尿中ポリアミンは抗癌剤の有効性を判定する指標となりうるが、RUSSELL らにより示されており、VIP 療法の臨床効果を尿中ポリアミンにて検討した。尿中ポリアミンの測定方法は加水分解された遊離型ポリアミンを基質特異性の異なる 2 種類のアミン酸化酵素にて簡便に分別定量できる新しい酵素法を用いて検討した。小山・斉藤班における PR と MR の症例を有効症例とし、それ以外の症例を無効症例として比較した。その結果、尿中スベルミジンにおいて、有効症例は投与後 24~48 時間に peak を認めたが、無効症例の多くは peak がみられなかった。RUSSELL らの成績では抗癌剤を行なって有効であった場合には、最初血中および尿中スベルミジンの増加がみられ、その後正常域におちつくとされる。これらの結果は腫瘍細胞が抗癌剤により障害されたため、治療の有効性を示す証拠をうらづけている。以上より尿中ポリアミンは抗癌剤の有効性を判定する指標となりうる。

133 腎細胞癌に対する化学療法の成績

大西 哲郎・清田 浩

小野寺昭一・町田 豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科

1957 年 1 月より 1984 年 12 月までの 28 年間に、慈恵医科大学泌尿器科とその関連病院において治療した腎細胞癌 301 症例中、腎摘除術が施行されなかった症例、および他病死した症例を除く 222 症例について、現在までに行なわれた各種化学療法による成績を検討した。歴史的に最も古い regimen は、MFC 療法 (MMC, 5-FU, Ara-C) が 40 症例、MACV 療法 (MTX, Ac-D, CPM, VCR) が 49 症例、Fluorouracil 系薬剤を中心とした療法 (F-療法) が 58 症例、FAV 療法 (5-FU, ADM, VBL) が 34 症例、それに化学療法未施行例が 41 症例であり、これらの療法について生存率を算出した。各 regimen における臨床的背景を分析する上で重要な stage および grade についてみると、各 regimen とも low stage および low grade の占める率は 51.0~67.6%、および 42.5~61.0% と大差なく、各 regimen とも臨床的背景はほぼ同一と考えられた。そこで各 regimen (MFU, MACV, F-, FAV 療法および化学療法未施行例) 間での腎摘後 15 年までの生存率を比較検討した。その結果、生存率が最も良好であったのは腎摘後 2 年までは FAV 療法で、3 年以後は MACV 療法がよく、つづいて MFC 療法、F-療法とつづき、化学療法未施行例が最も生存率が悪い結果であった。しかし、F-療法を除く各 regimen 間での生存率に有意差は認められなかったが、化学療法を行なわなかった例と、何らかの化学療法を行なった例間での生存率には有意差 ($P < 0.05$; Logrank test および Cox-Mantel 検定いずれも) がみられた。

以上のことから、現在までに腎細胞癌の治療成績を著明に改善するような化学療法は見出せなかった。ただ、化学療法未施行例より化学療法施行例の生存率が良いことから、化学療法に期待をもって、より優れた薬剤の使用、より優れた投与方法、より優れた組み合わせ法の工夫をし、新しい観点からの腎細胞癌に対する approach が必要な時期がきていると考えられる。

134 非セミノーマ性辜丸腫瘍の転移巣に対する化学療法の検討

赤坂雄一郎・望月 篤・東 陽一郎

吉田 正林・町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科

1) 進行性非セミノーマ性辜丸腫瘍に対し、化学療法施行後の残存腫瘍摘出標本で、組織の maturation が時として経験される。慈恵医大泌尿器科および関連病院で stage II 以上で cytoreductive surgery を施行した 20 例について検討した。

2) 20 症例の原発巣の組織像は Embryonal ca (E) 4 例, E+Terato ca (T-ca) 4 例, E+Seminoma (S) 2 例, E+T-ca+Chorio (C) 3 例, E+C 2 例, E+T+ST cell 1 例, E+S+ST cell 3 例, T-ca+ST cell 1 例で, stage II 9 例, stage III 11 例であった。

施行した化学療法は Actinomycin-D を中心とするもの 2 例, PVB 16 例, VAB-6 2 例であった。

3) 化学療法後の組織像は mature teratoma 6 例, 壊死組織, scar が各 1 例, active tumor 12 例であった。

maturation 例の 3 年生存率 67% に対し, 非 maturation 群の 3 年生存率は 37% で, 2 群に有意差が認められた。

4) maturation の機構としては, 原発巣の検索から, mature teratoma 成分が認められないので化学療法剤による分化の induction によるものと考えている。

135 ホルモン抵抗性前立腺癌に対する化学療法の効果

上田公介・佐々木昌一・林 祐太郎

平尾憲昭・渡辺 秀輝・大田黒和生

名古屋市立大学医学部泌尿器科

昭和 49 年から昭和 60 年の 12 年間にわたり, 当科で加療を行なった前立腺癌症例の内, ホルモン抵抗性と考えられた 14 症例の治療成績について報告した。これを初回ホルモン療法が無効の I 群 (4 例) と再燃群の II 群 (10 例) に分類した。まず I 群では初診時の stage (NCP) はすべて D₂ であり, II 群では stage C₂ 1 例, D₂ 9 例であった。初診時の病理組織学的分類では, I, II 群中分化から低分化型腺癌が多かった。I 群に対しては治療として, 放射線療法や DES-P の大量投与, 5-FU, Bleomycin, Adriamycin などの投与が行なわれたが, 治療効果 (小山・斎藤症) は 1 例が NC, 他

の 3 例は PD であり, 全例が死亡した。治療開始から, 死亡までの期間は 3 か月から 17 か月 (平均 8.2 か月) と非常に短期間であった。一方, 再燃群 (II 群) に対しては放射線療法をはじめとして Peplomycin, Cyclophosphamide, Ifosfamide, 5-FU, CDDP など種々の治療を行なったが, 1 例を除いて 9 例が死亡した。この内 5 例が痛死であり, 4 例が他因死であった。10 例の治療成績は, 1 例が MR, 他の 1 例が NC であり, 残りの 8 例が PD であった。再燃から死亡までの期間は 1 か月から 29 か月 (平均 8.6 か月) と短期間であった。

MR の 1 例には MTX と CQ (カルボコン) が有効と考えられ, 今後, 症例数を増していきたい。

136 Sub-MIC 濃度における抗生剤の細菌に及ぼす影響について—第 4 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附属病院中核

松本文夫

同 内科

井口 芳男・加藤 伸朗

味の素(株)中央研究所生物科学研究所

目的: 抗生剤は MIC 以下の濃度いわゆる sub-MIC においても細菌の種々の性状を変化させ, 臨床的にも意義あるものと考えられている。我々はこれまでに β -ラクタム剤のセフメタゾール (CMZ), セフピミゾール (CPIZ) が sub-MIC において糖利用能を低下させ, 好中球に貪食されやすくすることを報告してきた。今回は細菌のコロナイゼーションに重要な役割を果たす接着性に対する効果を *E. coli* を選び, 膀胱上皮細胞について検討した。

方法: 1) 菌の sub-MIC 処理 腎盂腎炎患者由来の *E. coli* からマンノースにより赤血球凝集活性が阻害される菌 (MS の菌) とマンノースにより赤血球凝集活性が阻害されない菌 (MR の菌) を選び, HIB あるいは HIA で一晩培養後 HIB に 1×10^7 /ml に懸濁し, sub-MIC の抗生剤を加え, 時間を変えて培養し, 洗浄後, sub-MIC 処理菌として使用した。

2) 接着能の測定 sub-MIC 処理した菌あるいは, しない菌をヒト女性尿より採取した上皮細胞と 30 分反応させ, 上皮細胞への接着菌数を測定した。

結果: MS, MR の菌の接着能に対する β -ラクタム剤 5 剤の効果を比較した。MS の菌を $1/4$ MIC で 2 時間処理した場合に ABPC, MPC, CPZ, CMZ, CPIZ は各々 13%, 25%, 28%, 49%, 59% 接着を抑制した。MR の

菌を同条件で処理した場合、ABPC、MPC、CPZ、CMZ、CPIZ は各々 11%、8%、28%、50%、42% 接着を抑制した。以上の結果より CMZ、CPIZ が MS、MR の両方の菌に対し強い抑制効果が発現することが明らかになった。

考察：MS の *E. coli* は膀胱炎、MR の *E. coli* は腎盂腎炎を発症しやすいとの報告があり、sub-MIC において、*E. coli* の接着能を抑制するという事は尿路系感染の治療においても、また、再感染の予防という面においても意義深いと考えられる。

137 Sub-MIC における細菌の形態学的変化と好中球の殺菌能

森 賢治・道津安正・須山尚史
古賀宏延・宮崎幸重・朝長昭光
重野芳輝・河野 茂・山口憲三
広田正毅・斉藤 厚・原 耕平
長崎大学医学部第二内科

目的：各種抗菌剤の sub-MIC における細菌の形態学的変化を slime や pili などの glycocalyx を中心として電子顕微鏡を用いて観察した。さらに、ヒト好中球の殺菌能および superoxide 産生能に及ぼす影響についても検討した。

方法：slime 産生 *K. pneumoniae* と pili 産生 *E. coli* を用いて、各種抗菌剤 (CAZ, CLDM, GM, MINO, OFLX) の 1/2~1/32 MIC における菌体の変化を negative staining で観察した。好中球の殺菌能については、上記抗菌剤の 1/2 MIC で 30 分処後 Hank's solution に接種して経時的に生菌数を測定して検討した。さらに、好中球の superoxide 産生能に及ぼす影響についても検討した。

結果：(形態学的変化) *K. pneumoniae* の slime については、抗菌剤による影響は認められなかった。*E. coli* の pili に関しては、CAZ, CLDM において 1/2~1/8 MIC の濃度で、GM, MINO および OFLX においては、1/2~1/4 MIC で pili の減少や消失が観察された。

(好中球殺菌能) *K. pneumoniae* については、CAZ, GM で control と比較してその増殖が抑制された。*E. coli* では、CAZ, GM および OFLX で好中球の殺菌能の増強が認められた。

(好中球の superoxide 産生能) 両細菌とも薬剤間の差は認められなかったが、*K. pneumoniae* においては control に比べて superoxide の産生が有意に抑制されていた。

考察：CLDM は sub-MIC においても *B. fragilis* の

slime の変形、異常をもたらし、好中球の phagocytosis を増強するという報告がある。さらに、*S. aureus* についても同様にその glycocalyx に作用することが知られている。

今回、私達は CLDM を含む各種抗菌剤を用いて glycocalyx である pili や slime に及ぼす影響を電子顕微鏡 (negative staining) で観察した。pili については 1/2~1/8 MIC でその減少、消失が認められたが、slime に関しては形態学的変化は確認されなかった。

138 各種抗生剤のヒト好中球内への移行に関する研究 (第3報)

古賀宏延・山下京子・中里博子
長沢正夫・伊藤直美・河野 茂
山口憲三・広田正毅・斉藤 厚
原 耕平

長崎大学医学部第二内科

小笠原正良・市川 正孝

同 薬剤部

目的：私達は第 32, 33 回日本化学療法学会総会において、HPLC を応用した、薬剤の細胞内移行率の測定法の有用性について報告した。今回はその中でも特に移行率が良好な薬剤やニューキノロン系の薬剤に関して、移行の特性を調べるとともに、特に CLDM の能動輸送について若干検討したので報告した。

方法：健康成人より多形核好中球を分離し、各種抗生剤と混合培養後、シリコン油を用いて細胞と細胞外液を分離し、HPLC を使って濃度を測定した。CLDM, RFP, CP, ニューキノロン系薬剤に関しては、培養条件の変化 (10% ホルマリンで処理した死好中球、低温培養) による影響や、解糖系代謝阻害剤 (NaF), フェノシン, ビューロマイシンなどとの併用による移行率の変化についても検討した。

成績：CLDM (C/E=12.7), RFP (C/E=6.8), CP (C/E=7.9) などの移行率は優れており、キノロンカルボン酸系のなかでは、OFLX (C/E=6.7), NY-198 (C/E=5.0), PPA (C/E=4.6) の移行率が良好であった。CLDM の細胞内移行には能動輸送が関与していると考えられ (NaF 投与で低下)、特にヌクレオシド輸送系の関与が示唆された (フェノシン, ビューロマイシンとの競合的阻害)。

考察：各種抗生剤により、その細胞内移行の程度はさまざま、かつそのメカニズムは複雑であると思われる。CLDM を含め、他の薬剤に関しても今後の研究が

必要である。

139 セフピミゾール (AC-1370) の生体内抗菌力について

(特に補体による抗菌力の増強)

加藤伸朗・岡野利恵子・村田定三

味の素(株)中央研究所

目的：新セフェム系抗生物質セフピミゾール (CPIZ) は *in vitro* 抗菌力から予想される以上の良好な感染治療効果を示し、また本剤の抗菌力は新鮮血清共存下にて増強されることが知られている。今回我々は、この効果に対する補体の関与について大腸菌を用いて検討したので報告する。

方法：新鮮血清としてヒトプール血清 (CH 50=40 unit), モルモット血清 (CH 50=200 unit) を用いた。補体の関与については *E. coli* ML 4707 で非働化血清、自然抗体吸収血清を用いて確認し、また血清に対する感受性の異なる S 15, S 17 (S 15 のホスホリパーゼ A 欠損変異株) を用いて血清共存下の CPIZ の抗菌力を比較した。また *in vivo* では ICR (CH 50=0.8 unit), DBA/2 (CH 50=<0.1 unit) に ML 4707 を感染させ、1 時間後に CPIZ (MIC=1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$), CMZ (MIC=0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$), CPZ (MIC=0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を各々 5 mg/kg 皮内投与した後、その血中菌数を測定した。

結果：1) CPIZ の抗菌力の血清による増強効果は、補体および抗体が同時にある場合にのみ著明に認められた。

2) 菌体を血清で前処理した場合でもこの効果が認められた。

3) S 15 ではホスホリパーゼ A 欠損変異株の S 17 と比べこの効果が顕著にみられた。

4) ICR では感染 9 時間後の血中菌数が CPIZ 投与群では他の 2 剤に比べて有意に低かったのに対し、DBA/2 では CPIZ 投与群と CPZ 投与群で差はなかった。

考察：以上の結果から本効果の発現は CPIZ の血清成分との相互作用ではなく、血清中の補体成分により菌の外膜上に損傷がおり CPIZ が効きやすくなるためと考えられる。また実際の感染モデルにおいても ICR の CPIZ による菌の除去が DBA/2 より早いことは、本剤の高い生体内抗菌力の発現に補体が重要であることを示唆するものである。

140 ビリドンカルボン酸系抗菌薬の尿中抗菌力に関する研究 (第 3 報)

深田 智子・熊田 徹平

片平 潤一・清水喜八郎

東京女子医科大学内科

目的：ビリドンカルボン酸系抗菌薬の抗菌力が尿中で低下する要因について検討した。

方法：臨床分離の *E. coli*, 薬剤は Ofloxacin (OFLX), Ciprofloxacin (CPF), Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA) などを用いた。培地は健康成人尿および MHB を pH 7.4, pH 5.5 に調整し、0.45 μm のフィルターにより濾過滅菌したものをを用い、液体希釈法で MIC を測定した。

結果：NA, PPA では pH, 尿の影響はあまりみられなかったが、新しいビリドンカルボン酸系抗菌薬では pH 5.5, 尿で抗菌力が低下した。すなわち、OFLX の MIC は pH 7.4 MHB では 0.05~0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, pH 5.5 MHB では 0.8~1.6, pH 7.4 尿では 0.4, pH 5.5 尿では 6.3~12.5 であった。また、尿と MHB をさまざまな比率で混和した場合、MHB に尿を 10% 加えると MHB に比べ MIC は 1 管低下し、尿を 75% にすると尿と同じ MIC を示した。尿を pH 7.4, pH 5.5 に調整後、尿中成分を測定すると、Ca は pH 7.4 では 7~11 mg/dl, pH 5.5 では 17~20, Mg は pH 7.4 では 2~5 mEq/l, pH 5.5 では 5~8 であった。その他の成分は pH による差はなかった。MHB に Na⁺, K⁺, リン酸, クレブチン, 尿酸, 尿素をそれぞれ尿中濃度の約 2 倍量添加したが OFLX の MIC は影響を受けなかった。CPF, NA も同様であった。一方、MHB に Ca, Mg を尿中濃度と等量, 2 倍量, 4 倍量添加すると、OFLX の MIC は 4 倍量添加で 2 管ないし 3 管、つまり尿中の MIC まで低下した。等量の添加では 1 管の低下にとどまった。pH 5.5 でも同様であった。CPF も同様の傾向を示したが、NA では MIC の低下は程度であった。また、尿中での発育条件の改善のため、尿に MHB 成分を約等量加えたが MIC は変わらなかった。尿にシュウ酸アンモニウムを加え尿中 Ca, Mg を約 1/2 にすると、MIC は尿より 1 管ないし 2 管上昇した。なお、シュウ酸アンモニウム添加による増殖曲線の変化はなかった。

考察：尿中での抗菌力低下は Ca, Mg で大部分説明できるが、その他の因子の関与の可能性も考えられる。

141 肺炎桿菌性マウス実験肺炎を場とする 病原体・宿主・化学療法に関する研究

宇塚良夫

帝京大学医学部第三内科

坂本 翔・永 武 毅・力富直人

井手政利・ムバキ・ンシアラ・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：重症肺炎化学療法解析を目的に、致死性肺炎桿菌性マウス実験肺炎モデルを確立し、化学療法による肺炎治療過程に関する臨床例への近似化と解析を行ってきた。今回さらに、本実験モデルを場にして、臨床における肺炎の発症・治療を決定する菌の毒力・宿主状態・抗生剤の相互作用の検討を行なった。

方法：肺炎桿菌強毒株 B-54、弱毒変異株 B-54R、弱毒株 B-630 を既報 (Chemotherapy, 27:109, 1979) のごとく ddY マウスに噴霧吸入感染させ肺炎を作製した。サイクロフォスファミド (CY)、トリアムシノロン (TR) 前投与、抗生剤 (CEZ, CMX) 皮下注射と治療の各系における、肺内生菌数、肺組織所見、肺スタンプ標本での菌貪食像の比較検討を行なった。

成績：1) 無処置マウスでは、B-54 株は6時間以後肺内生菌数が増加し、重症肺炎を惹起して肺炎死させるが、他の2菌株は菌数が増加することなく除菌される。

2) 肺スタンプ標本で、B-54 株は貪食像を認めず、他の2株は明確な貪食像を認めた。

3) CY または TR 前投与群では、B-54 R 株は12時間以後肺内で増加し、B-54 より遅れて肺炎死する。B-630 株は、感染後72時間まで肺内生菌数が殆ど一定で、スタンプ標本で、貪食像を認めなかった。

4) 肺炎発症後の抗生剤投与では、肺内生菌数を充分減少せしめ得る投与スケジュールを用いれば、前処置群においても除菌され、肺炎は治療した。

5) 肺内生菌数を減少せしめ得ない投与スケジュールで抗生剤を投与すると、延命効果は認めるが、肺の炎症像は時間の経過と共に拡大増悪した。

結論：肺炎発症過程においては、好中球による肺内での起炎菌貪食によるクリアランスの有無が重要である。十分な抗生剤は、宿主状態の如何にかかわらず除菌を促進し肺炎を治療せしめ得るが、起炎菌の貪食抵抗性、肺内生菌数、肺炎の強度と宿主機能の程度に応じた投与スケジュールの選択と宿主機能を維持する補助療法を必要とする。

142 気管内注入法による実験的マウス緑膿菌性肺炎を用いた抗菌剤の評価

河野 茂・笹山一夫・道津安正

渋谷直道・宮崎幸重・古賀宏延

福田義昭・森 賢治・林 敏明

重野芳輝・山口恵三・斉藤 厚

原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的：Cyclophosphamide 処置マウスによる実験的緑膿菌性肺炎は抗菌剤による治療モデルとしてしばしば用いられているが、私達は無処置の健康マウスに気管内注入法による実験的緑膿菌性肺炎を作製し、その病体の解析および抗菌剤の薬効について検討を加えた。

方法：4~6週齢、体重17~20gのddY系SPF雄マウスに、気管を露出後ツベルクリン用注射器にて、*P. aeruginosa* NC5の希釈菌液0.05mlを注入した。経時的に生存率や血中および肺内生菌数、さらには病理組織学的検討を行なった。治療実験には、Ceftazidime (CAZ) 20~200mg/kg、Gentamicin (GM) 10mg/kg、NY-198、Pefloxacin (PFLX)、Ciprofloxacin (CPF) それぞれ5mg/kgを1日2回5日間投与し生存率の検討を行なった。

結果：本モデルにおける *P. aeruginosa* NC5 のLD₅₀ は 5.1×10^8 CFU/mouse であった。10⁷ CFU/mouse 接種群では、肺内生菌数は経時的に増加し、24時間で10⁸ CFU/mouse となり、10⁶ CFU/mouse 接種群では、次第に減少し48時間で10² CFU/mouse 以下とクリアランスされた。また10⁶ CFU/mouse 接種群では、6時間後より菌血症がみられ次第に菌量は増加していった。組織学的には菌接種6時間後より気管支周囲に好中球をまじえ単核球を主とする炎症細胞浸潤を認め、24時間後には菌の colonization や出血および浮腫を伴う緑膿菌性肺炎の像が、48時間後には胸膜炎の像なども見られた。治療実験では CAZ 投与群で、投与量や投与回数が増加につれて生存率は改善し、また CAZ より GM が、NY-198 より PFLX さらに CPF が優れた抗緑膿菌性抗菌作用を示した。

考察：免疫能低下により病態や治療成績の解釈が複雑な実験モデルを避け、健康マウスにおける気管内注入法による実験的緑膿菌性肺炎モデルの作製に成功した。病理組織学的にもヒト緑膿菌肺炎に類似し、再現性に優れた本モデルは薬物評価に適しており、今後さらに検討をかさねたい。

143 ムコイド型緑膿菌によるマウス亜急性気管支肺炎モデルの作製

田中栄作・網谷良一・久世文幸

京都大学結核胸部疾患研究所内科I講座

目的：びまん性汎細気管支炎や気管支拡張症などの慢性気道病変においては、病変の進展とともに緑膿菌の検出率が増加し、薬剤耐性の傾向が強いこともあって、難治性の要因となっている。従来、特定の緑膿菌株を使って吸入感染によるマウス急性肺炎モデルは作製されているが、臨床分離株では菌液濃度を上げて肺内からの菌の消失は極めて速やかで感染症は成立しないと報告されている。今回我々は、びまん性汎細気管支炎の患者より分離したムコイド型緑膿菌の1株を使用して、致死性の亜急性気管支肺炎のマウスモデルを作製したのでここに報告する。

方法：Cassinの方法に基づき、臨床分離株の *P. aeruginosa* (non typable, ムコイド型) を 10^8 /ml に調整し、5 ml を Tryptic soy agar 20 ml に混ぜ Heavy mineral oil 中でかくはんし、径 100~200 μ m の agar beads を作製し 10^4 /ml の浮遊液に調整した。体重 20 g の6週齢 ddY マウスをケタラール麻酔し気管の露出後 agar heads 浮遊液 0.01 ml を気管内注入した。

結果：20 匹中、術後2日以内2匹、3日~7日で9匹、8日~17日で6匹死亡。18日目に3匹を屠殺した。死亡した全例において2~3mmの結節状の病変を数個以上両肺に認め、片肺の組織を homogenize して培養した結果 *P. aeruginosa* を 10^7 CFU 以上認めた。肝臓および腎臓には病変は認めなかった。組織見では結節部はリンパ球および好中球の浸潤と肺胞構造の破壊を認め周辺気管支の壁の肥厚、上皮の杯細胞化生が認められ、付近の静脈周囲にはリンパ球の浸潤が認められた。

考案：同モデルは、緑膿菌感染症の免疫学的解析および治療実験などに使用できる可能性が示唆された。

144 *M. avium-intracellulare* マウス感染モデルの検討—ページジュマウスについて—

桜井信男・戸川真一・久世文幸

京都大学結核胸部疾患研究所内科I講座

目的：*M. avium-intracellulare* マウス感染モデルをページジュマウスを用いて作製し、ddY マウスを用いたものと比較検討した。

方法：ddY 普通マウスとページジュマウス (C 57 BL/6

bg/bg) それぞれ 85 匹の2群に、マウス毒力株 *M. avium-intracellulare* (31 F 093 T 株) の約 2.2×10^4 v. u./lung を Airborne Infection Apparatus を用いて感染させた。感染直後、感染後1週目以降2週間隔に、両群5匹ずつ屠殺剖検し、臓器の内臓的観察を行なうとともに肺・脾の定量培養を実施した。

結果：体重の変化については、ddY 群が増加し続けるのに対し、ページジュ群は3週目までは増加するが、3週目以降は徐々に減少していった。肺重量については、両群とも増加傾向を示すが、ページジュ群が1週目以降、かなり急激に増加するのに対し、ddY 群では4週目まではほとんど変化なく、4週目以降より増加傾向を示した。肺内眼所見ではページジュ群が ddY 群より早期かつより高度の病変を示した。また肺内生菌数でもページジュ群は4週目で ddY 群の約 100 倍の還元菌数を示した。

考察：私共は従来、*M. avium-intracellulare* マウス感染モデルとして、31 F 093 T 株を用い、ddY, C 57 BL/6, BALB/c などの静脈感染、腹腔感染、吸入感染により、進行性の慢性感染病変作製に成功してきた。今回ページジュマウスを用いて検討したところ、ddY に比較しより高度の、より早期の病変をより均一に作製できることを見出した。

145 *S. pneumoniae* によるマウス実験的髄膜炎の作製と各種 β -ラクタム剤の治療効果

堀賢司・松浦真三

塩野義製薬株式会社研究所

目的：髄膜炎の主要な原因菌の一つである *S. pneumoniae* をマウス大槽内に接種することにより実験的髄膜炎モデルの作製条件を設定し、このモデルに対する各種 β -ラクタム剤の治療効果の検討ならびに髄液内移行度の測定を行なった。

方法：ICR 系雌マウス (5週齢) を用い、オーロパンソダ麻酔下で大槽内へ先端を折り曲げた皮下針付きマイタロシリンジで *S. pneumoniae* type 1 (10^8 CFU/10 μ l/mouse) を接種することにより髄膜炎を発症させた。薬物は感染24時間後から3時間毎皮下投与し、感染48時間後の髄液内生菌数の減少率から ED₅₀ を求めた。また、感染24時間後に薬物を投与したマウスの血中および髄液内濃度を Pulp-disk 法で測定し、健常マウスのそれと比較した。

結果：マウスの髄液内生菌数は感染後6時間で 10^4 CFU/ml であったが24時間には 10^9 CFU/ml, 48時間

で 10^7 CFU/ml となり以降死亡を開始し 72~120 時間でほとんど死亡した。一方、血中には 24 時間以降常に $1/100$ 以下の菌数が検出されたに過ぎなかった。本感染モデルに対する各種 β -ラクタム剤の治療効果を検討した結果、概ね *in vitro* の抗菌力を反映する成績が得られたが、LMOX のように MIC 値に比べ治療効果が比較的優れている例もあった。次に、薬物投与後の血中ならびに髄液内濃度推移を感染マウスと健常マウスについて比較すると、血中濃度は両者間で差はなかったが、髄液内濃度は健常時に比べ感染時に各薬剤とも明らかに上昇する傾向を示し、特に LMOX ではその差が著しかった。

146 メチシリン耐性 *S. aureus* に対する Cefazolin(CEZ) および Cefmetazole (CMZ) の *in vitro* および *in vivo* 活性の相関について

横田好子・若井芳美・池田文昭
松本 哲・峯 靖弘
藤沢薬品(株)中央研究所

MRSA の分離頻度は施設によって変動はあるが年々増加していることは事実である。1985 年に分離された *S. aureus* 100 株に対し CEZ は $0.39 \mu\text{g/ml}$ に、CMZ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に 50% を超えるピークがあるが、MRSA に対する MIC₉₀ はそれぞれ $50 \mu\text{g/ml}$ および $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。両剤の抗菌力が逆転する MSSA と MRSA による各種の感染モデルにおける *in vivo* 効果を検討した結果、次の結果を得た。

MSSA によるマウス腎盂腎炎およびラット・ポーチ内感染に対する CEZ の治療効果はその抗菌力を反映して CMZ より有意に優れる効果が得られた。一方、抗菌力は CEZ より CMZ の方が優れる MRSA 11 株を用いた、マウス全身感染において ED₅₀ と MIC の相関性から直線回帰によって次の式を得た。

$$\text{CEZ; } \log \text{ED}_{50} = 0.69 \log \text{MIC} - 0.069 (\text{相関係数 } 0.80)$$

$$\text{CMZ; } \log \text{ED}_{50} = 0.85 \log \text{MIC} + 0.23 (\text{相関係数 } 0.55)$$

すなわち、この式から同一 MIC では CMZ より CEZ の方が *in vivo* 効果が優れることが示唆された。また MRSA による皮下膿瘍、マウス腎盂腎炎およびラット・ポーチ内感染においても CEZ は CMZ とほぼ同等かもしくは優れる効果が得られた。

このような MRSA に対する抗菌力と感染治療効果の相反する効果の原因として、1) CEZ は CMZ より体液中濃度が高く、かつ持続する。2) CEZ は好中球と協力的に作用し貪食殺菌活性が増強されることが挙げられ

る。感染治療効果は抗菌力と病巣内濃度および生体防御因子など、多くの factor が関与した結果である。特に sub-MIC level で生体防御因子と協力し、効率的に菌を貪食殺菌することは、一般に薬剤の移行性の悪い局所感染に対して治療効果が期待され、CEZ の成績はそれに裏付けられていていると考えられる。

ただ MSSA 感染に比べ、MRSA 感染に対しては抗菌力の低下を補うに十分な投与量を必要とした。

147 *Enterococcus faecalis* の溶血性とマウスに対する菌力との関係

宮崎修一・宇治達哉・村岡 宏昭
金子康子・西田 実・五島遊智子
東邦大学医学部微生物

Enterococcus faecalis はヒト腸管内に常在する菌種であるが、多くの常用抗菌薬に耐性であることから、本菌種による感染症の増加傾向が問題となっている。しかし本菌種の病原性に関する報告は混合感染モデルに関する実験成績が主であり、本菌種自体の病原因子に関する研究は少なく、MONTGOMERIE ら、GUTSCHIK ら、および IKE らがそれぞれプロテアーゼ、溶血物質について報告しているのみである。

我々は、最も頻用されているマウス全身感染系を用いて、これら産生物質が菌力にどのように関係しているかを検討した。

尿路感染症由来の 15 株と敗血症由来の 10 株のマウスに対する菌力とプロテアーゼ活性との間には、相関関係を認めなかった。しかし尿路感染症由来株および敗血症由来株いずれにおいても β 溶血株の菌力は比較的強いに対し、非溶血株では菌力がほとんど認められなかった。また β 溶血株から得られた溶血性の脱落した変異株は親株に比べ菌力の著しい低下が認められた。この結果により、*E. faecalis* の産生する溶血性とマウスに対する菌力との間の相関性が明らかとなったのでこの現象を解析するため、溶血物質を含む培養上清液をマウスに接種(腹腔内、静脈内)したが、マウスは死亡しなかった。次に、正常と白血球減少症マウスに対する菌力を比較した結果、溶血株よりも非溶血株の方が白血球減少症マウスにおいて菌力の増強が著明であり、正常マウスに比べ易感染化の程度が大きいことが認められた。この理由は、溶血物質が好中球に障害を与え、感染菌の殺菌され難くなることが *in vitro* において確かめられた。

以上の成績から、全身感染系においては、*E. faecalis* の産生する溶血物質が病原因子の一つと考えられたが、現在のところ溶血物質は単離されていないので、好中球

に対する作用が、同一物質によるか否かを検討中である。

148 *Enterococcus faecalis* の病原性に関する研究

第3報：実験的上行性腎盂腎炎（健常および糖尿病マウス）に対する薬剤治療効果

荒川創一・前田浩志・藤井 明
山崎 浩・梅津敬一・片岡陳正
守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

川端 岳・石神 嘉次
国立神戸病院泌尿器科

目的：ヒト尿路感染分離 *E. faecalis* が健常および糖尿病マウスに対し、腎盂腎炎を惹起し、後者でより易感染であることは先に報告した。今回は、臨床分離 *E. faecalis* に対する各種抗菌薬の MIC を測定するとともに、本菌によるマウス実験的腎盂腎炎に対する薬剤治療効果につき健常および糖尿病マウス別に比較検討した。

方法：1) ヒト尿路感染由来 *E. faecalis* 23 株につき、各種抗菌薬の MIC を化療標準法により測定しその分布を比較した。2) JCI-ICR 雌マウス7週齢に100%腎盂腎炎を惹起する菌数として、*E. faecalis* 16148 を健常マウス群（N群）で 10^6 CFU/マウス、糖尿病マウス群（DM群、Streptozotocin 150 mg/kg 静注により作製）で 10^4 CFU/マウスを経尿道的に膀胱内に注入し上行性腎盂腎炎を作製した。抗菌薬（ENX, OFLX, NFLX, CPF, NY-198, ABPC, CCL, MINO, ST）は菌接種24時間後から1日2回投薬し、期間はN群で5日間、DM群で5日または10日間とした。5日間投薬では菌接種後7日目に、10日間投薬では14日目の腎剖面からの菌回収の有無により Probit 法にて ED_{50} を算定した。

結果：1) MIC のピーク値は ST が $0.1 \mu\text{g/ml}$ と最も低く、以下 CPF, ABPC, MK 0787, OFLX, NFLX, ENX, GM, MINO の順であった。第3世代セフェムには全般に耐性を示した。

2) N群では CPF (17.7 mg/kg/dose) の ED_{50} 値が最も低く、以下 OFLX (45.8), MINO (46.1), ENX (48.7), ABPC (71.3) の順であった。DM群は、5日間投薬では ABPC (69.9) を除き全薬剤で $ED_{50} \geq 100$ と治療効果が認められず、10日間投薬では ABPC (27.5) が最も低い ED_{50} 値を示し、以下 CPF (28.8), MINO (41.9), ENX (43.3), OFLX (43.3) の順であった。

結論：*E. faecalis* によるマウス上行性腎盂腎炎に対する治療実験において、糖尿病マウスでは健常マウスと同等の治療効果を得るのに2倍の投薬期間を有し、難治であることが示された。ただし、ABPC では両者で差がなく、優れた治療成績が得られた。

149 *E. coli* によるマウス実験的腎盂腎炎モデルにおける好中球殺菌能の検討

田中紀明・岡山 悟・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

目的：*E. coli* によるマウス上行性腎盂腎炎モデルを作製し、経時的な細菌数・組織変化を検討するとともに宿主の感染防御能のひとつとしての腹腔浸出好中球の superoxide (O_2^-) 産生能の検討を行なった。

方法：ddY 系6週齢雌マウスを用いた。腎盂腎炎の作製は24時間の絶水後に尿路分離の *E. coli* 06×10^7 cells/ml を 0.05 ml 経尿道的に注入し、2時間外尿道口をクランプすることによった。菌液注入後6, 24時間, 3, 7, 14日目にマウスを屠殺し両腎を摘出した。腹腔浸出好中球は屠殺6時間前に5% casein 生食1mlの腹腔内投与を行なった後、腹腔洗浄により採取した。Superoxide 産生能の測定は島津 MPS 2000 を用い、反応液量1ml (好中球 10^6 cells を含む) として波長550 nm における cytochrome C の還元による吸光度変化量を concanavalin A, cytochalasin D の刺激により測定することによった。

結果：1) 腎盂および腎内細菌数は、注入6時間後から 10^4 CFU/g 以上を認め、24時間, 3, 7日後にも同様であった。14日後では4匹中2匹で細菌を認めなかった。

2) 腎の炎症変化は、注入6時間後では75%に腎盂内にとどまる炎症を、24時間後では36%に軽度の、50%に髄質および軽度の皮質への炎症の波及を認めた。3日, 7日後では約20%において皮質膿瘍の形成を認めた。さらに14日後では12腎中10腎で炎症の継続が認められた。合計すると66腎中57腎(87.5%)において腎盂腎炎の成立を認めた。

3) 腹腔浸出好中球の superoxide 産生能は、非感染対照マウスにおいて $1.62 \text{ nmole/min}/10^6 \text{ cells}$ であった。感染後は6時間後で1.82, 24時間後で2.16と有意差を認めないものの上昇傾向を示した。感染3日以後は対照マウスと同様のレベルで推移した。感染初期における superoxide 産生能の上昇傾向は、この時期において全身的な好中球殺菌能の亢進が起きていることを示唆する所見と考えられた。

150 家兎実験的腎盂腎炎における尿中抗菌力の検討

落司 孝一・後藤 俊弘
坂本 日朗・大井 好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科

目的：尿路感染症における薬剤の治療効果予知のための尿中 MIC, 尿中 MBC の意義について検討する目的で、家兎実験的腎盂腎炎を作製し尿中抗菌力について検討を試みた。

方法：成熟白色家兎を用い、一側尿管にチューブを留置し、菌液 (*Serratia marcescens* No. 10 株, *E. coli* NIHJ-JC 2 株) を接種し、6 時間結紮後の実験モデルを作製した。LMOX, CEZ を 10 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg それぞれの各投与量を 1 群 3 羽として静注後、1 時間および 2 時間の尿を採取し尿中抗菌力について検討した。各薬剤を 5 日間静注し、1 週後に腎摘し、腎盂尿、腎実質の定量培養と、尿中細菌数の経日的変動も検索した。

結果：菌液接種後 6 時間尿流閉鎖が実験的腎盂腎炎のモデルとして腎盂尿定量培養、腎実質定量培養、組織学的所見から最良であると思われた。*S. marcescens* No. 10 株による腎盂腎炎モデルに対する LMOX 投与群では、10 mg/kg 投与での 1 時間尿の尿中 MIC 平均 3.74 μ g/ml, 20 mg/kg 投与で 1 時間尿 1.74 μ g/ml, 40 mg/kg では 0.31 μ g/ml と実測 MIC 12.5 μ g/ml よりも低く、投与量の増加とともに尿中 MIC 値は低くなる傾向がみられた。*E. coli* NIHJ-JC 2 株による腎盂腎炎モデルに対する CEZ 投与群では、10 mg/kg 投与での 2 時間尿の尿中 MIC 平均 4.39 μ g/ml, 20 mg/kg で 4.11 μ g/ml, 40 mg/kg で 3.12 μ g/ml と投与量の増加に伴って尿中 MIC は低い値を示した。尿中細菌数の経日的変動は LMOX 20 mg/kg, CEZ 20 mg/kg 静注 5 日間で見ると、それぞれ 3 日目、4 日目に菌は陰性となっていた。5 日間薬剤投与による細菌学的な効果は良好であったが、組織学的には 5 日間投与では一部に軽度の炎症が残存し、組織学的治癒を得るにはさらに長期の薬剤投与が必要であると思われた。

151 *P. vulgaris* に対する β -lactam 剤の抗菌力反転現象について

(第 2 報: *In vivo* における反転現象)

池田 靖・柿沢 裕美
四辻 彰・保田 隆

富山化学工業株式会社総合研究所

西野 武志・谷野 輝雄
京都薬科大学微生物

目的：第 33 回総会において、7 位アミノアゾール系セフェム剤が *P. vulgaris* に対して抗菌力の反転現象を示すことを報告した。今回、*in vitro* の反転現象が *in vivo* でも反映するかどうかを実験的マウス感染モデルを用い、治療効果より検討したので報告する。

材料および方法：菌株は *P. vulgaris* 11-R 株を用い、薬剤は CMX, CBPZ を用いた。治療効果はマウス腹腔内感染および上行性尿路感染モデルを用い、効果の判定は 7 日後生存率および 24 時間後の腎内生菌数の消長より検討した。

結果および考察：*P. vulgaris* 11-R 株腹腔内感染マウスに対して CMX の 3.13 mg/kg 投与群では 47% の生存率がみられたものの、12.5 および 50 mg/kg 投与群における生存率は各々 40 および 20% に低下し、治療効果の反転が認められた。しかし、CBPZ 投与群では dose response のある治療効果が得られ、また、この傾向は尿路感染モデルにおいても認められ、*in vitro* の結果を反映した。

腹腔内感染マウスにおける CMX 50 mg/kg 投与時の血中および腹腔内浸出液中の薬物半減期は 18.8 および 16.6 分であり、3.13 mg/kg 投与時における半減期 (33.5 および 47.9 分) に比べて明らかに短縮した。しかし CBPZ 投与群では投与量による血中および腹腔内浸出液中半減期の短縮は認められなかった。また、CMX 50 mg/kg 投与群における腹腔内 β -lactamase 活性は 3.13 mg/kg 投与群に比べて約 6.3 倍に上昇しており、治療効果の反転は、高投与量の CMX によって感染菌の β -lactamase 活性が上昇し、これによって薬物が加水分解を受けたためと考えられる。

152 第3世代セフェム耐性弱毒菌に対する
Ceftizoxime (CZX) と Gentamicin
(GM) の *in vitro* および *in vivo* 併
用効果

松本 哲・池田 文昭
横田 好子・峯 靖弘
藤沢薬品(株)中央研究所

抗生物質の併用療法は臨床現場でよく実施されているが、最近、 β -lactam 剤同士の併用の一部に拮抗現象のみられる場合があり問題となっている。Cephem 剤とAGsの併用は古くから用いられる組み合わせであるが、CZXとGMの併用が *in vitro* MIC において拮抗作用のないことを確認したので、cephem 耐性弱毒菌を対象に *in vitro* 活性と *in vivo* 活性について検討した。

臨床分離のセフェム耐性 *S. marcescens* 15 株、*C. freundii* 19 株、*E. aerogenes* 20 株、*E. cloacae* 20 株、*P. aeruginosa* 27 株に対する CZX の平均 MIC はそれぞれ 7.18, 31.1, 19.6, 37.9 および 63.0 $\mu\text{g/ml}$ であったが、1/4 MIC の GM の添加により、それぞれ臨床有効濃度域 (0.86, 10.0, 7.70, 15.9, および 18.4 $\mu\text{g/ml}$) まで低下し、それらの相乗作用 (FIC index: ≤ 0.5) を示す頻度は、93, 47, 35, 40, および 74% であった。また、*S. marcescens* および *P. aeruginosa* に対する *in vitro* 殺菌作用は CZX および GM とも単独 (1/4 MIC) では静菌的であったが、併用により殺菌的に作用した。その効果は、*P. aeruginosa* より *S. marcescens* に対して顕著だった。この *S. marcescens* に対する形態的变化は CZX 単独では filament 像のみ、GM 単独では無変化あるいは水泡様構造を示したのに対し、両剤を併用すると桿菌像が多数見られ、filament 化はおこらなかった。一方、これらの弱毒菌 5 菌種のマウス全身感染に対する CZX と GM (5:1) の併用効果は相乗的で、それぞれ単独時の約 1/5 量で同等の治療効果が得られた。また、*P. aeruginosa* によるラット上行性尿路感染に対し、単独では充分な治療効果は得られなかったが、併用により腎内生菌数は検出限界以下となった。以上のように CZX と GM の併用は 5 菌種のセフェム耐性弱毒菌に対し、高頻度に相乗効果を示し、*in vitro* 抗菌力と *in vivo* 効果はよく相関した。このことは、起因菌不明の緊急時を含め、難治および慢性感染症に対する治療手段として有益であると考えられる。

153 *S. pyogenes* の耳鼻咽喉科領域上皮細胞への付着性に関する研究

鈴木 賢二・馬場駿吉・森 慶人
島田純一郎・稲垣光昭・征矢野薫
小山 賢吾・板谷純孝
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

目的: *S. pyogenes* の扁桃への定着性を明らかにするための糸口として、健康成人の頬部、扁桃、鼻腔上皮細胞の G(+) 常在菌数の検討、およびそれらへの *S. pyogenes* の付着性につき *in vitro* にて検討した。

方法: 細菌は *S. pyogenes* C 203 (M type 3, animal passage 3回) および *S. pyogenes* C 203 S(M-) を用い、37°C 一夜培養し 10⁸ CFU/ml (OD 0.05 at $\lambda=650$ nm) に調整した。上皮細胞は健康成人の頬部、扁桃、下鼻甲より無菌的に綿棒にて擦過採取し、0.05 M PBS buffer pH 7.6 に浮遊、洗浄後 10⁸ cells/ml に調整した。次いで G(+) 常在菌数の検出用にして上皮細胞のみのものを control 群、細菌と上皮細胞を混和したものを incubation 群として、37°C water bath にて 30 分振とうした。洗浄後グラム染色を行ない顕微鏡にて各検体 50 個の上皮細胞に付着する G(+) 細菌数の平均を算定し、上皮細胞付着 G(+) 菌数とした。

結果: 健康成人 15 例の頬部、扁桃、鼻腔の上皮細胞 1 個当りに付着する G(+) 常在菌数の平均はそれぞれ 57.3 個・25.1 個・9.2 個であった。また *S. pyogenes* C 203 は頬部に 7.1 個、扁桃に 6.3 個、鼻腔に 3 個付着し、*S. pyogenes* C 203 S は頬部に 6 個、扁桃に 5.2 個付着し、鼻腔にはほとんど付着しなかったと考えられた。

考察: 今回の検討にて頬部、扁桃、鼻腔それぞれの上皮細胞に付着する G(+) 常在菌数に有意の差があることが示唆されたが、 α -Streptococcus の産生する bacteriocin 様物質が *S. pyogenes* の増殖抑制効果をもつという報告を鑑みるに興味ある結果を得たと思われ、さらに検討を加え明確な回答を得たいと考えている。また *S. pyogenes* C 203 および C 203 S の付着性に関しては、M protein の有無および部位につき付着性に有意の差を認めなかったが、現在酵素抗体法 (Avidin-Biotin 法) にて再度検討中である。

154 急性陰窩性扁桃炎に対する Ciprofloxacin (BAY o 9867) と Norfloxacin の臨床比較試験

馬場 駿 吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

河村 正 三

順天堂大学耳鼻咽喉科

三宅 浩 郷

東海大学耳鼻咽喉科

水 越 治

京都府立医科大学耳鼻咽喉科

松 永 亨

大阪大学耳鼻咽喉科

原 田 康 夫

広島大学耳鼻咽喉科

大 山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

中 島 光 好

浜松医科大学薬理学

上 野 一 恵

岐阜大学細菌性菌実験施設

目的：Ciprofloxacin (CPF) の急性陰窩性扁桃炎に対する有効性、安全性ならびに有用性を検討するため、NFLX を対照薬として臨床二重盲検比較試験を実施した。

方法：15歳以上の急性陰窩性扁桃炎患者を対象とし、CPF または NFLX を1日600mg (分3)、7日間経口投与した。

成績：1) 主治医判定の臨床効果は、有効率 CPF 群 86.0% (111/129)、NFLX 群 85.5% (112/131) であり、両群間に有意差はみられなかった。また各種層別解析でも有意差はなかった。

2) 委員会による臨床効果判定では、有効率 CPF 群 75.2% (97/129)、NFLX 群 74.8% (98/131) であり、両群間に有意差はみられなかった。重症度で層別すると、中等症例で CPF 群が NFLX 群より優れる傾向を示し ($P < 0.10$)、著効率は CPF 群 51.6%、NFLX 群 36.4% と CPF 群で有意に高かった ($P < 0.05$)。一方、重症例では NFLX 群が CPF 群より有意に優れていた ($P < 0.05$)。感染形態で層別すると、混合感染例に

おける著効率で CPF 群が NFLX 群より高い傾向をみた ($P < 0.10$)。

3) 細菌学的効果では、CPF 群 97.6%、NFLX 群 95.8% の高い菌消失率を示し有意差はなかった。

4) 副作用発現率は CPF 群 2.2%、NFLX 群 3.0% で、両群間に有意差はなかった。

以上の結果より、急性扁桃炎に対し CPF 1日600mg 分3投与で同量の NFLX 投与時と同等の高い臨床的有用性が得られることを確認した。

155 化膿性中耳炎に対する CPF と PPA の薬効比較試験

河村 正 三

順天堂大学耳鼻咽喉科

三宅 浩 郷

東海大学耳鼻咽喉科

馬場 駿 吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

水 越 治

京都府立医科大学耳鼻咽喉科

松 永 亨

大阪大学耳鼻咽喉科

原 田 康 夫

広島大学耳鼻咽喉科

大 山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

中 島 光 好

(コントローラー)

浜松医科大学薬理学

上 野 一 恵

(細菌学的検査担当)

岐阜大学細菌性菌実験施設

目的：CPF の化膿性中耳炎に対する有効性、安全性および有用性について検討する目的で PPA を対照薬として、二重盲検比較試験を実施した。

方法：対象疾患は急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎およびその急性増悪症である。投与は、CPF は1日600mg を分3、PPA は1日200mg 分4で7日間投与とした。

成績：主治医判定臨床効果は有効率で CPF 群が優れる傾向がみられた。委員会判定では両薬剤群間に差は

認められなかった。委員会判定の起炎菌群間では、グラム陽性菌、混合感染で、CPFX 群が有意に優れており、グラム陽性菌とグラム陰性菌混合感染では、PPA 群が著効で優れる傾向を認めた。細菌学的効果は起炎菌群別のグラム陽性菌混合感染群で CPFX 群が優れる傾向を認めた。主治医による有用性は満足率で CPFX 群が優れていた。診断名別での有用性は、慢性中耳炎の急性増悪症において CPFX 群が有意に優れていた。重症度別の有用性では、CPFX 群が中等症において PPA 群より有意に優れていた。起炎菌別での有用性は単独感染全例で、PPA 群より有意に優れており、グラム陽性菌群、グラム陰性菌群でも優れる傾向を認めた。混合感染のグラム陽性菌群では、CPFX 群が有意に優れ、グラム陰性菌群においても、満足以上で、CPFX 群が優れていた。

以上の結果より化膿性中耳炎に対して、CPFX は臨床的に有用性が極めて期待できる薬剤であると考えられる。

156 急性陰窩性扁桃炎に対する Cefixime (CFIX) の臨床評価

—Cefroxadine (CXD) を対照とする

二重盲検群間比較試験—

荻野 仁・松永 亨

大阪大学耳鼻咽喉科

河村 正三

順天堂大学耳鼻咽喉科

馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

原田 康夫

広島大学耳鼻咽喉科

大山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

桑原 章吾

東邦大学微生物学教室

清水 喜八郎

東京女子医科大学内科

(研究参加施設 46 施設)

新しいセフェム系経口抗生剤 Cefixime (CFIX) の急性陰窩性扁桃炎に対する有効性、安全性および有用性を Cefroxadine (CXD) を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

対象は成人および体重 30 kg 以上の小児患者で各薬剤の用法・用量は CFIX 1回 100 mg を 1日 2回、

CXD 1回 250 mg を 1日 3回、原則として 7日間経口投与した。総症例数 252 例中、臨床効果検出症例数は 202 例 (CFIX 群 103 例、CXD 群 99 例) であり、患者背景因子のうち重症度および投与前の扁桃発赤、腫脹で CFIX 群に重い症例が有意に多く分布していた。

有効率は主治医判定で、CFIX 群 88.3%、CXD 群 91.3%、委員会 3日目判定で CFIX 群 40.8%、CXD 群 47.9% と両群間に有意差を認めなかったが、委員会 7日目判定において CFIX 群 79.8%、CXD 群 93.4% と有意差 ($P < 0.05$) が認められた。この主治医判定と委員会 7日目判定の差異を検討するため、7日目データの補填状況を調査した結果、CFIX 群の方が 6日目以前のデータで補填した症例が多い傾向が認められた。そこで、6日以前の群と 7日以降の群で層別すると、6日以前の群では委員会 7日目判定は主治医判定よりも低く、7日以降の群では委員会判定の方が高い結果となった。これは委員会判定ではその時点での咽頭痛、膿苔、扁桃発赤の程度で機械的に判定するのに対し主治医は投与前と比較した改善度を重視して判定を下しており、この差が主治医判定と委員会 7日目判定の差として現われたと思われた。なお、主症状の症状消失経過を生命表の手法に従って検討したが、両群間に有意差を認めなかった。

副作用は CFIX 群 6例 (5.5%)、CXD 群 5例 (4.3%) に、臨床検査値の異常変動例は CFIX 群に GOT、GPT 上昇が 1例認められた。主治医による有用性判定では CFIX 群 88.2%、CXD 群 91.9% と両薬剤群間に差は認められなかった。

以上、CFIX は急性陰窩性扁桃炎に対し、1日 100 mg 2回投与で、CXD 250 mg 3回投与と同等の有用性をもつ薬剤であると考えられた。

157 小児急性化膿性中耳炎に対する Cefixime (CFIX) の臨床評価

—Cefaclor (CCL) を対照とする

二重盲検群間比較試験—

馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

河村 正三

順天堂大学耳鼻咽喉科

松永 亨

大阪大学耳鼻咽喉科

原田 康夫

広島大学耳鼻咽喉科

大 山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

桑 原 章 吾

東邦大学微生物学

清 水 喜 八 郎

東京女子医科大学内科

松 永 亨

大阪大学耳鼻咽喉科

原 田 康 夫

広島大学耳鼻咽喉科

大 山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

中 島 光 好

浜松医科大学薬理学

(研究参加施設 49 施設)

目的：新セフェム系経口抗生剤 Cefixime (CFIX) 細粒の小児急性化膿性中耳炎に対する有効性、安全性、有用性を Cefaclor (CCL) 細粒を対象として二重盲検試験により評価した。

方法：体重 10~30 kg の小児を対象とし、1 日投与量は、CFIX 3~6 mg/kg (分 2 回)、CCL 20~40 mg/kg (分 3 回) の用量範囲で設定し、体重 10~15 kg 未満では CFIX 50 mg または CCL 300 mg、体重 15~30 kg では CFIX 100 mg または CCL 600 mg を 7 日間投与した。

成績：総症例 245 例中、臨床効果および有用性検討症例数は 211 例 (CFIX 群: 108 例, CCL 群 103 例)、安全性検討症例は 238 例 (CFIX: 120 例, CCL 群: 118 例) であった。有効率は全症例では主治医判定で CFIX 群 88.9%, CCL 群 83.5%, 委員会判定でそれぞれ 92.6%, 90.3% であり、両群間に有意差は認められなかった。しかし、グラム陰性菌単独感染例では主治医判定で CFIX 群 100%, CCL 群 84.6% で、CFIX 群の有効率が有意に優れる成績が得られた。また除菌率では CFIX 群 97.1%, CCL 群 90.3% で CFIX 群が有意に優っていた。

副作用の発現例数は CFIX 群 1 例, CCL 群 2 例で、いずれも軽度なものであり、安全性の面でも両群間に差はなかった。

以上の成績より CFIX は小児急性化膿性中耳炎に 1 日 3~6 mg/kg、朝夕 2 分割投与により、満足すべき治療効果を期待し得るとともに、安全に使用できる薬剤であると考えられた。

158 急性陰窩性扁桃炎に対する T-2588 と Cefaclor の二重盲検比較試験

馬 場 駿 吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

河 村 正 三

順天堂大学耳鼻咽喉科

大 西 信 治 郎

関東通信病院耳鼻咽喉科

T-2588 の急性陰窩性扁桃炎 (扁桃周囲炎を含む) に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、Cefaclor (CCL) を対照薬とする二重盲検比較試験を実施した。

研究参加施設は全国 49 施設で、コントローラーは中島光好 (浜松医科大学薬理学教室)、細菌学的検討は上野一恵 (岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設) が担当した。

投与量は、T-2588 1 日 300 mg 分 3、CCL 1 日 750 mg 分 3 とし、投与期間は 7 日間とした。

総投与症例は 204 例 (T-2588 群 102 例, CCL 群 102 例) で、委員会により 35 例が除外・脱落とされ、169 例 (T-2588 群 80 例, CCL 群 89 例) について効果判定を行なった。

主治医判定による臨床効果は、T-2588 群が 91.3%、CCL 群が 91.0% の有効率を示し両群間に有意差は認められなかった。委員会による判定でも T-2588 群 93.8%、CCL 群 87.6% の有効率で両群間に有意差はなかった。

起炎菌別に細菌学的効果を検討したが、単独感染で T-2588 群 94.7%、CCL 群 93.5%、混合感染では T-2588 群、CCL 群とも 100% の消失率を示し、両群間に有意差は認められなかった。

有用性判定では T-2588 群 93.8%、CCL 群 92.1% の有用率で、両群間に有意差はなかった。

副作用は T-2588 群 5 例, CCL 群 1 例にみられたが、いずれも軽度なものであった。臨床検査値異常は T-2588 群 1 例にのみ認められた。副作用、臨床検査値異常とも発現率については両群間に有意差は認められなかった。

以上の結果から、T-2588 は CCL と同様に急性陰窩性扁桃炎に対し臨床的に有用性の高い薬剤であると考えられた。

159 化膿性中耳炎に対する T-2588 と Cefaclor の二重盲検比較試験

河村 正三

順天堂大学耳鼻咽喉科

大西 信治郎

関東通信病院耳鼻咽喉科

馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

松 永 亨

大阪大学耳鼻咽喉科

原 田 康 夫

広島大学耳鼻咽喉科

大 山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

中 島 光 好

浜松医科大学薬理学

(研究参加施設 51 施設)

T-2588 の化膿性中耳炎（急性症、慢性の急性増悪症）に対する有効性、安全性および有用性を評価する目的で、Cefaclor (CCL) を対照薬とする二重盲検比較試験を実施した。

研究参加施設は全国 51 施設で、コントローラーは浜松医科大学 中島光好、細菌学的検討は岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設 上野一恵が担当した。

投与量は、T-2588 1日 600 mg (分3)、CCL 1日 750 mg (分3) とし、7日間経口投与した。

総投与症例は 219 例で、除外・脱落の 35 例を除いた 184 例 (T-2588 群 91 例、CCL 群 93 例) について効果判定を行なった。委員会判定での有効率は全症例に対し T-2588 群 56.0%、CCL 群 53.8% で、両群間に有意差は認められなかった。疾患別にも、急性症で T-2588 群 85.7% (21 例)、CCL 群 65.0% (20 例)、慢性の急性増悪症で T-2588 群 47.1% (70 例)、CCL 群 50.7% (73 例) の有効率で、両群間に有意差は認められなかった。重症度別にも、両薬剤間に有意差は認められず、主治医判定による臨床効果でも有意差はなかった。

分離菌別臨床効果（委員会判定）では、混合感染例において T-2588 群が 53.8%、CCL 群が 47.6% の有効率で、T-2588 が優れる傾向が認められた。また、症状・所見の 3日目、7日目での改善度をみた場合、3日

目の耳閉塞感の改善度において T-2588 が優れる傾向があり、3日目の発赤においては T-2588 が有意に優れていた。

有用性判定では両群間に有意差はみられなかった。

副作用は T-2588 群 4 例、CCL 群 3 例にみられたが、重篤なものはない。臨床検査値異常は T-2588 群 3 例にのみみられた。いずれも発現率において有意差はなかった。

以上の結果から、T-2588 は CCL と同様に化膿性中耳炎に対し有用な薬剤であると考えられた。

160 化膿性中耳炎に対する耳用 Fosfomycin の薬効評価一用量設定比較試験

河村 正三

順天堂大学耳鼻咽喉科

馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

水 越 治

京都府立医科大学耳鼻咽喉科

原 田 康 夫

広島大学耳鼻咽喉科

大 山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

中 島 光 好

浜松医科大学薬理学

耳用 Fosfomycin の化膿性中耳炎に対する用量設定の目的で比較試験を全国の 33 施設で行なった。対象疾患は慢性化膿性中耳炎とその急性増悪症および急性化膿性中耳炎で、薬剤の濃度は、0.5%、1% および 3% で、well controlled study による比較試験を実施した。

成績：総投与症例は 190 例、除外が 14 例、脱落が 9 例あった。主治医判定臨床効果の有効率は推計学的には、濃度による差はないが、数値上から濃度が濃いものほど、有効率が高くなっていた。急性中耳炎のみ 1% の有効率が最も有効率が高くなっていた。これは例数が非常に少ないためであろう。委員会判定による臨床効果でも 3% のものが他の濃度のもので比較して有効率が高かった。委員会判定による細菌学的効果でも単独感染と、混合感染を合わせた総合で、やはり 3% 群が他の群に比し高い消失率を認めた。所見別の 3日目と、7日目の改善度において、耳閉塞感に対して、7日目の改善度が、1% 群に比し優れる傾向が認められ、さらに、中耳分泌物性状の 7日目の改善度が、0.5% 群に比し有意に優れ

ていた。全体的にみても、3% の濃度のものが3日目でも7日目でも改善度が良いことがわかった。安全性については3% のものだけに異常の反応があり、その内容はしみる感じ、気分不快、外耳道炎、耳の重い感じ、それぞれ1例ずつであったが、いずれも軽度のもので投与中止後、症状はすべて消失している。安全性も考慮した主治医判定有用性でも有効率は数値上からは濃度が濃いものほど、有効率が高いことが認められた。

以上の成績より、3% 液が化膿性中耳炎に対して極めて高い有用性をもつ濃度であるという結果に達した。

161 化膿性中耳炎に対する耳用 Fosfomycin の薬効評価—二重盲検比較試験成績

馬場 駿 吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

河村 正 三

順天堂大学耳鼻咽喉科

水越 治

京都府立医科大学耳鼻咽喉科

佐藤 喜 一

金沢医科大学耳鼻咽喉科

原田 康 夫

広島大学耳鼻咽喉科

大山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

中島 光 好

浜松医科大学薬理学

目的：化膿性中耳炎に対する耳用 Fosfomycin(FOM)の有効性、安全性、有用性を検討するため、多施設二重盲検比較試験を行なったのでその成績を報告した。

方法：1) 対象 全国61施設を訪れた成人の化膿性中耳炎患者、2) 使用薬剤 被験薬剤として3% 耳用FOM、対照薬剤として耳用プラセボ液(塩化ナトリウム等含有)を使用した、3) 投与方法 基礎薬剤として全例にCEXを1日4回(1,000mg/日)経口投与しつつ、いずれも1日2回(朝・夕)10滴(約0.5ml)ずつを点耳し、約10分間耳浴を行なった。投与期間は原則として7日間とした。

成績：総投与症例は271例で、除外・脱落24例を除いた効果解析対象はFOM群126例、プラセボ群121例であった。安全性はFOM群129例、プラセボ群130

例、有用性はFOM群126例、プラセボ群122例について検討した。臨床効果は、主治医判定ではFOM群66.7%、プラセボ群43.8%、委員会判定ではFOM群64.3%、プラセボ群40.5%の有効率でいずれも有意差をもってFOMが優る成績を得た。副作用の発現率はFOM群1.6%、プラセボ群1.5%でいずれも軽微で有意差はなかった。細菌学的効果および主治医判定、有用性でも有意差をもってFOM群が優れた成績が得られた。

結論：以上の成績より、3% 耳用FOMは化膿性中耳炎の局所療法剤として極めて高い有効性、安全性、有用性を有するものと結論した。

162 前期破水および切迫早産症例における腔内検出菌についての検討

中谷 剛彬・花田 征治

水野金一郎・八神 喜昭

名古屋市立大学医学部産科婦人科

目的：外陰部および腔内の細菌は破水後、上行性の羊水感染また胎児感染を来すことにより、周産期にて嚴重な管理を要してきたが、なお腔内細菌が羊膜感染による破水の発症、また羊膜でのProstaglandinの産生を促し子宮収縮を来す可能性がある。したがって周産期におけるその予防管理に適切な処置が必要であるため、前期破水および切迫早産発症に際して、腔内分泌物に存在する好気性および嫌気性菌について検索し若く検討した。

方法：昭和60年5月より昭和61年1月までの期間に前期破水直後および切迫早産にて入院直後における妊婦腔内分泌物を採取し、細菌の分離、同定および検出菌に対するPIPC、CEZ、CMZ、CTM、CTXのMICを測定した。

結果：妊娠22週～35週での前期破水群では、グラム陽性菌7株種、グラム陰性菌4株種が検出され、*Lactobacillus*は著減しておりその他には*E. coli*、*Streptococcus agalactiae*、*Staphylococcus* sp. (coagulase negative)、*Enterococcus faecalis*、*Bacteroides* sp. が高率に認められた。妊娠36週～40週の前期破水群では、グラム陽性菌8株種、グラム陰性菌4株種が検出され、*Lactobacillus*は著減しており*Lactobacillus*以外に*E. coli*、*Streptococcus agalactiae*、*Enterococcus faecalis*に高率に認められた。また妊娠15～35週の切迫早産群では、グラム陽性菌10株種、グラム陰性菌4株種が検出され、*Lactobacillus*は減少しており、*Lactobacillus*以外に*Enterococcus faecalis*、*Staphylococcus* sp. (coagulase negative)、*Streptococcus agalactiae*、*E. coli*、*Klebsi-*

la. pneumoniae が高率に認められた。*E. coli*, *Staphylococcus* sp. (coagulase negative), *Bacteroides fragilis* に対する PIPC, CEZ, CMZ, CTM, CTX の抗菌力を検討すると, *E. coli*, *Staphylococcus* (coagulase negative) に対し CMZ, CTM, CTX が強い抗菌力が認められ, *Bacteroides fragilis* に対しては CMZ に強い抗菌力が認められた。

163 産婦人科手術例における細菌学的検討

藤原恵一・白河一郎・福井秀樹

河野一郎・奥田博之・関場 香

岡山大学医学部産科婦人科学教室

近年, 術後管理の一環として予防的抗生剤投与が行なわれ, その有用性を示す多数の報告がされている。しかし一方では, 抗生剤の多用による耐性菌の出現, 菌交代現象などが問題となっている。当科においても, セフェム系薬剤を中心とした予防的抗生剤投与を行なっているが, 最近, 手術の前後における細菌学的検討を行ない, 若干の知見を得た。

対象症例は昭和 59 年 6 月から昭和 60 年 1 月までに当科で開腹手術した 46 例で, これらの症例に対して, 1) 術前腔分泌液よりの細菌分離同定, 2) 消毒後の摘出子宮頸管腔部拭い液よりの細菌分離同定, 3) 術後 3 日目の腔分泌液よりの細菌分離同定, 4) 骨髄死腔ドレーンよりの細菌分離同定を行ないその変化を分析した。その結果, 術前の消毒により細菌の出現頻度は低下したにもかかわらず, *S. epidermidis*, *E. faecalis* は依然高頻度で検出された。術後 3 日目の腔分泌液よりの細菌検査では, 当科で広く用いられているセフェム系薬剤に感受性を有する *E. coli* は検出されなかったが, *P. aeruginosa*, *E. aerogenes* が出現し, *E. faecalis*, *Candida albicans* の出現頻度が増すなど明らかな菌交代現象が認められた。この傾向は手術翌日に採取した死腔ドレーンよりの検査でもみられ, 抗生剤投与後早期より菌交代が起り得ることが示唆された。

次に, 今回分離された細菌に対する各種抗生剤の感受性試験を行ない, その結果を定量的に分析した。その結果, 分離されたすべての細菌に対して最も安定した高い感受性を示し, またセフェム耐性菌に対しても高い感受性を示したのは, MINO, FOM の 2 剤であった。なかでも FOM は, *P. aeruginosa* に対しても GM と同等の感受性を示し, 予防的セフェム系薬剤投与後に起った感染症に対して有効な薬剤である可能性が示唆された。

164 子宮癌手術後における分離菌の年次推移に関する検討

岩崎恭子・内藤博之・原 鉄晃

占部 武・藤原 篤

広島大学医学部産科婦人科教室

現在, 子宮癌術後の骨盤死腔炎発症の予防に種々の抗生物質が日常臨床で用いられている。近年の新しい抗生物質の開発にともない感染症の起る菌については変化がみられ, それに対応する適切な治療が必要となってきている。そこで, 広島大学医学部産科婦人科において 1977 年～1984 年の 8 年間に, 広汎性および準広汎性子宮全摘術を施行した 381 例を対象に骨盤死腔液を採取し, その分離菌の変遷と術後骨盤死腔炎発症について検討を加えた。

分離された好気性菌 264 菌株のうちグラム陽性菌は 33.4%, グラム陰性菌は 66.6% で, 主な分離菌としては *Pseudomonas* sp. が 38.6%, *Streptococcus* sp. 31.1%, *E. coli* 9.5% であった。特に *Pseudomonas* の中では *Pseudomonas cepacia* が 381 例中 86 例, *Streptococcus* では *Enterococcus faecalis* が 72 例と高い検出頻度を示した。

今回検討を行なった 381 症例のうち 319 例(83.7%) に術後感染予防の目的で cephem 系抗生物質を投与した。Cephem 系抗生物質の世代別では, グラム陽性菌の分離頻度は第 1 世代で 23.8%, 第 2 世代 34.5%, 第 3 世代 61.7% と漸増し, 一方グラム陰性菌は第 1 世代で 76.2%, 第 2 世代 65.5%, 第 3 世代 38.3% と漸減する傾向が認められた。予防的 cephem 剤投与にもかかわらず, 319 例中 69 例(21.6%) に術後骨盤死腔炎が発症した。世代別に発症率を検討すると, 第 1 世代では 31.1% (55 例/177 例), 第 2 世代 11.4% (5 例/44 例), 第 3 世代 9.2% (9 例/98 例) と第 3 世代使用群において最も低い骨盤死腔炎の発症率を示した。

分離菌別に骨盤死腔炎の発症頻度をみると, *E. coli* では 40% (10 例/25 例), *P. cepacia* では 16.2% (14 例/86 例) と *E. coli* を中心としたグラム陰性菌が分離された症例に, 術後骨盤死腔炎の発症頻度が高い傾向が認められた。

以上の成績より, 術後骨盤死腔炎発症予防に対する cephem 系第 3 世代抗生物質の有用性が示唆された。

165 産婦人科領域感染症に対する T-2588 と Bacampicillin の二重盲検比較試験

T-2588-BAPC 産婦人科領域感染症比較試験研究会
(全国 32 施設及び協力機関)

高瀬 善次郎

川崎医科大学産婦人科

松田 静治

順天堂大学産婦人科, 江東病院産婦人科

目的: 新 cephem 系経口抗生剤 T-2588 の産婦人科領域感染症に対する有効性, 安全性および有用性を客観的に評価する目的で Bacampicillin (BAPC) を対照薬として二重盲検法による比較試験を実施した。

方法: 対象疾患は子宮内感染, 子宮付属器炎 (A群) とバルトリン腺炎, バルトリン腺膿瘍 (B群) とした。投与方法は, 1日投与量を T-2588 300 mg (分3), BAPC 1,000 mg (分4) とし, 7日間投与を原則とした。

成績: 総投与症例 226 例中, 小委員会において採用された解析対象症例は 162 例中 (T-2588 75 例, BAPC 87 例) であった。この 162 例に対し小委員会判定と主治医判定を行なった。

小委員会による臨床効果判定では, T-2588 74.7%, BAPC 65.5% の有効率であり, A群では, T-2588 49例で 77.6%, BAPC 54 例で 66.7% の有効率であった。B群では, T-2588 26 例で 69.2%, BAPC 33 例で 63.6% の有効率であった。

主治医判定による臨床効果は, T-2588 82.7%, BAPC 70.1% の改善率であり, A群では, T-2588 83.7%, BAPC 64.8% の改善率であった。B群では T-2588 80.8%, BAPC 78.8% の改善率であった。

臨床効果については, いずれにおいても両薬剤間で有意な差は認められなかった。

解析対象例のうち, 委員会による細菌学的効果判定が可能だったのは T-2588 41 例, BAPC 55 例であり, 陰性化率はそれぞれ 85.4%, 58.2% と, T-2588 が有意に優れていた。

副作用発現は T-2588 106 例中 6 例, BAPC 118 例中 7 例であり, 臨床検査値異常発現は T-2588 102 例中 2 例, BAPC 114 例中 4 例であり, 発現率で両薬剤間に有意な差は認められなかった。

以上の成績より T-2588 は産婦人科領域の性器感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

166 最近の胆汁分離菌についての検討

—*Aeromonas hydrophila* を中心に—

斧 康雄・西谷 肇・野末則夫

上田雄一郎・国井乙彦

帝京大学医学部第二内科

川上小夜子・丸山 英行

同 細菌検査室

紺野 昌俊

同 臨床病理

1982 年～1985 年 6 月まで, 当院中央検査部において胆汁より分離された細菌 1,325 株 (200 症例) について検討した。従来より胆道感染症の起炎菌は *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* などのグラム陰性桿菌の頻度が高いが, 近年においては *P. aeruginosa* や *E. faecalis* を中心としたグラム陽性球菌の急増が目される。また, *Aeromonas hydrophila* の分離頻度も増加しており, 今回は本菌の分離頻度, 薬剤感受性および本菌が検出される臨床的背景について検討した。

本菌はグラム陰性, 通性嫌気性の無芽胞桿菌であり, ヒトに日和見感染症を起こすことがあるとされている。本菌の分離頻度は 200 症例中 17 例であり, 胆道系悪性腫瘍, 胆石・胆砂を伴う胆嚢炎・胆管炎, 胆道再検術後などの症例で多く分離された。胆汁採取方法は, PTCO (7 例), 十二指腸ゾンデ法 (5 例), 術中胆嚢穿刺 (5 例) であった。本菌の検出状況は複数菌感染として検出されることが多く, 多くは 3 種～5 種の菌との混合感染で, 組み合わせでは, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* などが多かったが単独菌として分離されたのは 2 例であった。本菌検出前の使用抗生剤は CEZ (7 例) が多く, CMZ (3 例), CEX (2 例), CTX (2 例), LMOX (2 例), CET (1 例), ABPC (2 例) であり抗生剤使用のない 2 例でも検出された。本菌の薬剤感受性は新鮮株 (25 株) を薬研の 1 濃度 disc 法でみると, ABPC, CEZ にはほとんど耐性であり, キノロン系や GM, AMK などのアミノ配糖体には感受性良好で, CMZ, CZX などのセフェム剤は比較的感受性良好であった。また, 保存株の Nitrocefina 法による β -lactamase 産生能は 10 株中 8 株が産生株であった。

本菌の胆道感染症における病原性については, 本菌は抗生剤使用後に菌交代現象として複数菌感染の形で検出されることが多いが, 胆嚢炎 2 例において本菌が単独で検出されており, 胆道感染症の起炎菌となる可能性が示された。また, β -lactamase 産生株が多いことより本菌

の存在は β -lactam 剤を不活化し、胆道感染症を難治化する可能性があると考えられた。

167 消化管穿孔性腹膜炎における検出菌の検討

岩井重富・松下兼昭・佐藤 毅
国松正彦・堀川 明・古畑 久
加藤高明・千島由郎・坂部 孝
日本大学医学部第三外科学教室

教室における消化管穿孔症例 93 例について、開腹手術時腹水の細菌検査を行ない検討した。内訳は胃十二指腸穿孔 73 例、下部消化管穿孔 6 例、虫垂穿孔 14 例である。胃十二指腸潰瘍穿孔例では 72 例中 28 例 (38.9%) にのみ菌が検出された。28 症例で、単独菌検出例が 22 例、2 種検出例が 5 例、3 種が 2 例であった。検出菌で最も高頻度のものは、*Candida* sp. で 28 例中 20 例に、次に好気性グラム陽性球菌で 10 例に、好気性グラム陰性桿菌は 2 例にのみ検出され、また嫌気性菌もグラム陽性球菌が 1 例にのみ検出された。検出菌の菌量の殆どのものが極少数であった。下部腸管穿孔の 6 例では全例に多量の菌が検出され、3 種混合が 2 例、4 種以上のものが 4 例で、全例に嫌気性菌が検出された。嫌気性グラム陰性桿菌が 5 例に、*E. coli* が 4 例に検出されている。虫垂穿孔 14 例では全例に多量の菌が検出され、単独菌検出が 1 例、2 種が 2 例、3 種が 6 例、4 種以上が 5 例であった。検出菌で最も頻度の高いのは *E. coli* で 12 例に、次いで嫌気性グラム陰性桿菌が 9 例に、*P. aeruginosa* が 7 例に認められた。虫垂穿孔で検出される菌種では嫌気性菌が量的に優位のものが多く、*P. aeruginosa* が優位である場合もある。

以上より胃十二指腸潰瘍穿孔例ではグラム陽性球菌に抗菌力を有する薬剤の選択が必要であり、下部腸管および虫垂穿孔例では嫌気性菌を充分考慮にいれて薬剤の選択をすべきであるが、虫垂穿孔例では *P. aeruginosa* にも抗菌力を有するものを選択する必要がある。

168 化膿性腹膜炎に対する Imipenem/Cilastatin Sodium と Ceftizoxime の薬効比較試験

由良 二郎・品川 長夫
石川 周・水野 章
名古屋市立大学第一外科
内野 純一・柿田 章
北海道大学第一外科

早坂 混・白松 幸爾
札幌医科大学第一外科

平山 隆・国井 康男
国立仙台病院外科

武藤 輝一・松原 要一
新潟大学第一外科

石引 久弥・相川 直樹
慶応義塾大学外科

坂部 孝・岩井重富・国松正彦
日本大学第三外科

加藤繁次・小野成夫・田中豊治
東京歯科大学外科

正岡 昭・片岡 誠
名古屋市立大学第二外科

加藤 俊夫・入山 圭二
三重大学第二外科

谷村 弘
京都大学第二外科

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美
大阪市立大学第二外科

坂田 育弘・安富正幸・小川雅昭
泉本源太郎・高橋 均・前田重成
近畿大学第一外科及び救命救急センター

折田 薫三・瀧本 定儀
岡山大学第一外科

横山 隆・三好信和・児玉 節
広島大学第一外科

中山 文夫・萱島 孝二
九州大学第一外科

志村 秀彦・山本 博
福岡大学第一外科

田中 恒男
東京大学保健管理学教室

出口 浩一
東京総合臨床検査センター研究部

目的：化膿性腹膜炎に対する Imipenem/Cilastatin Sodium (IPM/CS) の有効性および安全性について対照薬 Ceftizoxime (CZX) と well controlled method によ

り比較検討した。

方法：全国 17 機関およびその協力施設で化膿性腹膜炎を対象とし、IPM/CS 500 mg/500 mg または CZX 1 g を 1 日 2 回、連続 10 日間点滴投与した。

成績および考察：総症例 151 例 (IPM/CS 群 73 例, CZX 群 78 例) 中除外例 24 例 (IPM/CS 群 10 例, CZX 群 14 例) を除く 127 例を臨床効果の解析対象とし、有用性については副作用中止による投与日数不足の 2 例を加えた 129 例 (IPM/CS 群 64 例, CZX 群 65 例) を解析対象とした。安全性については完全除外例 8 例を除く 143 例 (IPM/CS 群 72 例, CZX 群 71 例) を対象とした。解析対象例の背景因子については両群間に偏りは認められず、均質な集団として群間比較を行なった。

一方、委員会による臨床効果としての有効率は IPM/CS 群では 77.8% (49/63), CZX 群では 77.8% (49/63) となり、有意差は認められず、また主治医による最終全般改善率は IPM/CS 群 93.7% (59/63), CZX 群 87.5% (56/64) であり、両群間に有意の差は認められなかった。また細菌学的効果では症例別の菌消失率が IPM/CS 群 87.5% (42/48), CZX 群 77.3% (34/44) であり、両群間に有意の差は認められなかった。副作用発現例は IPM/CS 群 1 例 (1.4%), CZX 群 2 例 (2.8%) であり、臨床検査値異常発現例は IPM/CS 群 12 例 (17.1%), CZX 群 10 例 (14.1%) であったが、いずれも両群間に有意の差は認められなかった。主治医による有用性判定では IPM/CS 群 79.4% (50/63), CZX 群 76.6% (49/64) の有用率であり、両群間に有意の差は認められなかった。

以上の結果より IPM/CS は CZX と同様に化膿性腹膜炎の治療薬として有用性の高い薬剤であると考えられた。

169 浅在性化膿性疾患に対する Ciprofloxacin (CPFX) vs. Norfloxacin (NFLX) の二重盲検比較臨床試験成績

朝田 康夫
関西医科大学皮膚科

荒田 次郎
高知医科大学皮膚科

占部 治邦
九州大学皮膚科

久木田 淳
防衛医科大学校皮膚科

高橋 久
帝京大学皮膚科

野波 英一郎
関東通信病院

野原 望
岡山大学皮膚科
(研究参加施設 37 施設)

浅在性化膿性疾患に対する CPFX の有効性、安全性ならびに有用性を、NFLX を対照薬として二重盲検法により比較した。

投与方法：両薬剤とも 1 回 200 mg、1 日 3 回 (起床時、昼食後、就寝前) 服用。

対象患者と疾患：16 歳以上の患者を対象とした。対象患者は第 I 群 (毛包炎、膿疱性痤瘡)、第 II 群 (膿腫、膿腫、よう)、第 III 群 (伝染性膿痂疹、膿痂疹性膿疹)、第 IV 群 (丹毒、蜂窩織炎、リンパ管 (節) 炎、癰疽、急性化膿性爪周炎)、第 V 群 (皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、集膿性痤瘡、感染性粉瘤、慢性膿皮症)、第 VI 群 (外傷・熱傷・手術創などの二次感染、感染性褥瘡) の 6 群とした。

判定項目：最終全般改善率、概括安全度、有用性、各評価日別全般改善率などにつき検討した。

症例数：総症例数 318 (CPFX 群 155, NFLX 群 163)、臨床効果解析対象例数 282 (CPFX 群 140, NFLX 群 142)、有用性解析対象例数 284 (CPFX 群 141, NFLX 群 143)、副作用解析対象例数 301 (CPFX 群 146, NFLX 群 155)。

結果：1) 最終全般改善率で CPFX 群が有意に優れていた (U-test $P < 0.05$)。改善以上では CPFX 群 87.9%, NFLX 群 82.4% であった。

2) 有用性で CPFX 群が有意に優れていた (U-test $P < 0.05$)。有用以上では CPFX 群 83.7%, NFLX 75.5% であった。

3) 最終全般改善率を疾患群別に層別すると、第 V 群で CPFX 群が有意に優れており (U-test $P < 0.05$)、第 I 群では優れる傾向がみられた。その他の群では有意差はなかった。有用性では、第 I 群のみ CPFX 群が有意に優れていた (U-test $P < 0.05$)。

4) 評価日別全般改善率をみると、第 I 群～第 V 群をまとめたものでは 10 日目で CPFX 群が有意に優れていた (U-test $P < 0.05$)。第 V 群、第 VI 群をまとめたものでは有意差はなかった。

5) 副作用、臨床検査値異常の発現頻度には有意差はなかった。主治医による概括安全度も有意差はなかつ

た。

結論：以上より、浅在性化膿性疾患の治療において、CPFX は有用な薬剤であると思われた。

170 一濃度ディスク法の再検討：特に精度管理用菌株、日本化療標準法との関連について

金 沢 裕

新津医療センター病院内科

倉 又 利 夫

KK=チュー

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Oxid-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、さらにそれぞれの医療機関で設定された感受性判定にも直ちに役立つわけである。

一方、MICの測定には化療標準法が広く行なわれ、その精度管理用菌株として、*S. aureus* 209 P (ATCC 2538 P)、*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β-lactam 剤に二重リングを形成する傾向があり、209 P株使用が合理的とも考えられる。化療標準法を用いるD法精度管理用数値については、1977年の本学会で報告したが、今回はその後出現したDとしてPIPC、TIPC、MZPC、CFX、STについて、D法精度管理限界値(mm)としての、1)各測定値の管理限界、2)正確度の管理限界(測定値5回の阻止円径の平均の範囲)、3)精密度の管理限界(測定値5回の変動の最大幅および平均)についての成績を追加した。

171 最小発育阻止濃度と一濃度ディスク感受性との相関

滝井昌英・重岡秀信・桑原健介

福岡大学医学部第二内科

村 上 紀 之

福岡大学病院中央検査部

先に、アミノ配糖体剤(AG)について、MICと一濃度ディスク阻止円径の相関を検討したが、今回は、ABPC、SBPC、TIPC、CEX、CEZ、CFX、CPZ、CTX、CZX、LMOX、MINOの11薬剤について同様の検討を加えた結果を報告する。

使用した臨床分離菌株は、*S. aureus* 27株、*E. coli* 27株、*K. pneumoniae* 27株、*S. marcescens* 23株、*E. cloacae* 25株、*M. morgani* 10株、*P. aeruginosa* 27株、*A. calcoaceticus* 21株など合計188株で、一部薬剤について*S. aureus* 62株を追加した。感受性、耐性の限界MIC値はNCCLSの基準を参考とした。

各薬剤とも、ディスク阻止円径より、 μ と判定される菌株でMICとの相関が乏しかったので、MICを基準として、感受性(S)、耐性(R)、中間群の3段階判定を試みた。

ABPC; S: $22 \text{ mm} \leq$, R: $\leq 12 \text{ mm}$ で一致率(A) = 89.3% であり以下、SBPC; S: $21 \leq$, R: ≤ 12 , A = 86.4, TIPC; S: $20 \leq$, R: ≤ 10 , A = 80.7, CEX; S: $25 \leq$, R: ≤ 14 , A = 86.1, CEZ; S: $19 \leq$, R: ≤ 13 , A = 91.6, CFX; S: $21 \leq$, R: ≤ 10 , A = 81.7, CPZ; S: $18 \leq$, R: ≤ 10 , A = 78.2, CTX; S: $23 \leq$, R: ≤ 9 , A = 81.4, CZX; S: $20 \leq$, R: ≤ 11 , A = 84.0, LMOX; S: $21 \leq$, R: ≤ 14 , A = 88.8, MINO; S: $27 \leq$, R: ≤ 21 , A = 78.5 であった。この判定法で一致率の良いものはCEZ、LMOX、一致率の悪いものはCPZ、MINOであった。

この結果は、さきに検討したAG剤にかなり劣っており、また、β-ラクタム剤では、*S. aureus*を加えると一致率の低下が著明であり、同系薬剤の感受性検査には、さらにβ-ラクタマーゼ測定の必要性が示唆された。

172 Luciferin-luciferase 生物発光による ATP 定量を利用した抗菌剤感受性試験の試み

石原 哲・小林克寿・坂 義人

岐阜大学医学部泌尿科

前田真一・小林 寛・北島和一

社会保険埼玉中央病院腎センター

目的：抗菌剤の感受性試験は、通常 bioassay が用いられており、判定までに時間を要する。このため我々は、液体培地で培養した細菌内外の ATP 量を、luciferin-luciferase による生物発光にて定量し、生菌数・死菌数の指標として、抗菌剤に対する感受性を迅速に評価する方法を試みたので報告する。

方法：各種抗菌剤を種々の濃度に調整した液体培地で培養した *E. coli* NIHJ JC-2 菌液 100 μ l、または、これから菌体内 ATP を抽出した検体に、充分量の luciferin-luciferase を加え、ラボサイエンス社製 TD-4000 にて発光量を計測積分して、標準曲線より ATP 量に換算した。

結果：1) ATP 量と発光量は 10^{-12} mol/ml より 4 log order にわたり直線的相関があり、生菌数として 10^8 CFU/ml より定量が可能であった。

2) 抗菌剤無添加の場合、菌体内 ATP 量は培養時間とともに対数的に増加し、 10^{-9} ~ 10^{-8} mol/ml レベルでプラトーに達した。菌体外 ATP 量は 10^{-11} mol/ml レベルで平衡した。

3) 抗菌剤添加時の培養で、菌体内 ATP 量は培養 6 時間目で、MIC 以上と以下で 1 log order 以上の差がみられ、抗菌作用の早期判定が可能と思われた。また、菌体外 ATP 量は、MIC 付近での大きな差はなかったが、sub-MIC でも抗菌剤無添加の菌体外 ATP に比し上昇しており、抗菌活性の存在を示すものと考えられた。

結語：菌体内外の ATP を定量することにより、従来方法より短時間で抗菌活性の把握が可能であることが示唆された。

173 ATP 測定法を用いた薬剤感受性試験の迅速化

菅原和行・岡田昌一郎・朝野和典

下口和矩・草野 展周・山口恵三

白井敏明

長崎大学医学部附属病院検査部

目的：薬剤感受性試験における MIC 値測定は、プロ

スあるいは寒天上で細菌の発育性を直接視覚あるいは機器によって判定する方法が一般的である。しかし、これらの方法は判定までに 5~10 数時間の培養を必要とし、感受性試験の迅速性において問題がある。今回、菌体内 ATP を bioluminescence 法により測定し、薬剤感受性試験迅速化に対する本法の有意性を検討し、若干の興味ある知見が得られたので報告する。

方法：薬剤感受性試験は液体培地希釈法を用いて行なった。薬剤は ABPC, CTM, CMX, GM, MINO, NFLX を用い、その濃度は 0.05~50 μ g/ml までの 12 段階とした。対象菌株は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* とし、それらの一夜培養菌液を 1,000 倍に希釈して上記濃度の薬剤を含む Mueller-Hinton Broth (MHB, Difco) に接種して、37°C で培養した。培養 0, 1, 2, 3, 5 および 18 時間後にそれぞれの培養菌液 25 μ l を採取し、ATP 測定に供した。なお、ATP の測定はルーマック 3M の Bacteriuria Kit と Biocounter M 2010 を用いて行なった。

結果：ATP 量の測定では、培養 3~5 時間目には、被験菌の MIC 値付近から薬剤濃度が高くなるのと並行して Relative Light Unit 値の顕著な低下がみられ、早期判定の可能性が示唆された。

しかし、NFLX と *K. pneumoniae* の組み合わせでは二峰性の曲線が観察されたことや、また耐性菌の場合には培養 3~5 時間では MIC 値よりも数倍低い濃度域において発育速度の抑制がみられることがあり、本法の実際の臨床への応用および判定基準の設定に関してはさらに詳細な検討が必要と思われた。

174 抗生剤感受性試験の再現性・相関性における諸因子（一濃度法と三濃度法に関して）

大久保 憲・稲垣 宏・加藤 勉*

刈谷総合病院外科、*中検

由良 二郎・品川 長夫

名古屋市立大学医学部第一外科

目的：一濃度、三濃度ディスクの再現性、相関性および一濃度法での MIC 測定の意義について、各種培地添加物、培地 pH、寒天の厚さ、塗布菌量などの諸条件のもとに検討を加え報告する。

方法：使用菌株：再現性試験については、大腸菌、黄色ブドウ球菌、緑膿菌の標準株を用いた。ディスク相関試験では臨床株を用い、嫌気性菌を含め被験菌株は 562 株であった。培地：感受性ディスク用培地（ニッスイ）を主

として使用した。薬剤；11種の抗生剤を使用，ディスク；榮研・昭和を用いた。

結果：一濃度ディスクにおける阻止円直径は，培地の厚さ 3.4~4.0 mm の範囲で安定した結果となり，精度管理上の範囲内に適合した。一濃度法と三濃度法の相関については，562 検体中，両者の一致率は 83.3% となった。一方感受性の有無における一致率は 96.1% を示した。感受性判定で 98% 以上の一致率をみた薬剤は CPZ, PIPC, CTM であり，MINO, AMK ではそれぞれ 91.5%, 93.2% と低率であった。特にアミノ配糖体では，培地菌量を 10^8 または 10^4 個/cm² に減少させた場合 98% 以上の一致率をみた。次に培地 pH の影響はディスクの拡散，MIC 値に大きく現われ，pH 6 と pH 8 では MIC 値は 16 倍も変動した。血液添加については，接種菌量が $10^8 \sim 10^4$ 個/cm² であれば血液による差異はなかった。

結語：抗生剤感受性試験の諸条件を薬剤ごとに多少変えることにより，一濃度法と三濃度法は相関した。抗生剤感受性試験法の盲点を正しく把握し，諸因子を考慮した上で，抗菌力の判定を行なわなければならないと考えられた。

175 嫌気性菌の薬剤感受性試験法としての Disk elution 法の検討

沢村治樹・沢 静代・山岡一清

加藤直樹・渡辺邦友・上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

細菌検査室において行なわれている薬剤感受性試験法は，ディスクを用いた寒天拡散法である。しかし嫌気性菌に対しては，この寒天拡散法は不向きとされている。そこで我々は，センシディスク (BBL) を用いて Disk elution 法を行ないその成績を寒天希釈法の成績と比較検討した。

使用菌株は *Bacteroides fragilis* 参考菌株 3 株を含む 53 株，*Peptostreptococcus anaerobius* 9 株，*Peptostreptococcus magnus* 23 株，*Peptostreptococcus asaccharolyticus* 10 株の計 95 株である。

使用薬剤は CTM, CMX, CEZ, CFX, PIPC の 53 薬剤とし，ブイオン中での薬剤濃度 (推定) は，PIPC (120 µg/ml) を除きすべて 18 µg/ml となるようにした。感受性用培地には，GAM プロス (日水) を用いた。接種菌液は，GAM プロス (日水) で 24 時間培養菌の 0.1 ml を使用し，アネロビクチャムバー内で *Bacteroides* では 37°C，24 時間培養後，球菌では 37°C，48 時間培養後判定した。センシディスクを用いた Disk elution 法

と Agar dilution 法とを比較した結果，CFX を除く 4 薬剤では，両者には良好な一致率 (92~100%) が認められた。しかし CFX の場合には一致率は 28% と低かった。これは CFX の GAM 寒天での MIC が 25 µg/ml と，Disk elution 法での broth 中薬剤濃度 (推定) と近い値を示していたため，この薬剤については broth 中薬剤濃度を高くする必要がある。

176 院内感染に関する研究

第 1 報：新病棟における細菌分布について

加藤 はる・山本直樹・小口健一

山田伸一郎・原田吉将・張 邦光

山羽 正義・出口 隆・松田聖士

兼松 稔・栗山 学・坂 義人

岐阜大学医学部泌尿器科

加藤直樹・渡辺邦友・上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

当大学附属病院の病棟増築を機会に当科の新病棟における細菌分布の推移を検討した。検体の採取場所は東 9 階の合計 50 か所で毎回同一場所で行なった。採取時期は現在までに，新病棟完成直後，整形外科一時使用後で泌尿器科移転直前，泌尿器科移転 5 か月後の計 3 回施行した。採取方法としては，滅菌生理食塩水に浸した綿棒にて各場所をふきとることにより行ない，これを ET 培地，ブドウ球菌培地，マッコンキー培地にそれぞれ直接塗布し培養した。

新病棟完成直後では，わずかにグラム陽性細菌が分離されたのみであった。2 回目ではグラム陽性球菌が多く，なかでも *Staphylococcus epidermidis* が多く分離された。3 回目では 2 回目と比べグラム陰性桿菌の分離頻度が増加し，その中でも腸内細菌に比べて *Pseudomonas* 属を中心とした糖非発酵グラム陰性細菌が多かった。1 か所当りの平均コロニー数の比較では，床より流し台排水口から多くのコロニーが検出され，ドアのノブではほとんど菌が検出されなかった。また，医療スタッフ区域 (ナースセンター，医師記録室等) に比較して患者区域 (病室，洗面所，食堂等) に多くのコロニーが認められた。検体採取場所別分離菌種の推移では，床で毎回グラム陽性球菌が多く分離されたことは異なり，流し台排水口では 2 回目でグラム陰性桿菌の分離比率が比較的高く，3 回目にはさらに増加した。医療スタッフ区域と患者区域においては比較的好似た菌種分離比率を示していた。今後は入院患者からの分離菌との関連を検討したい。

177 神奈川県下の主な病院における分離菌の薬剤感受性

神奈川県 OFLX 薬剤感受性研究会

神永 陽 一 郎

横浜市立大学病院中検

伊 藤 章

同 第一内科

堀 満 夫

神奈川県済生会病院中検

阿 部 美 知 子

北里大学病院中検

宮 井 美 津 男

横浜市民病院中検

(他, 21 施設)

昭和 60 年 8 月より 10 月 31 日までの 3 か月間に、神奈川県下の医療機関 25 施設において分離された主要細菌の各種薬剤に対する感受性について、菌種別、材料別、入院・外来別、施設規模などについて検討すると同時に、CEZ 耐性 *S. aureus* の検出状況と薬剤感受性についても検討し以下の成績が得られた。

総体的には諸家の報告と大差ない成績が得られたが、特に注目されたことは、第 3 世代のセフェム系薬剤に次いで登場した新しいビリドンカルボン酸系合成抗菌剤の成績である。現在、各種細菌に対する抗菌力は最も広域で、経口剤という面からみても、従来の β -ラクタム系経口剤も比較にならない良好な成績が得られた。また MRSA の現況を知る指標として、CEZ 耐性 *S. aureus* について調査したところ、CEZ 耐性株は約 22% あり、膿、喀痰からの検出が多く、大半は入院患者由来で 400 床以上の施設で検出される傾向があり、MINO, NFLX, OFLX および AMK などで高感受性が認められた。しかし、今回は 3 か月という短期間についての検討であることから、これらの動向については継続して観察することが必要であろう。

なお、臨床治療の実際面ではディスク法の成績が利用されていることから、この種の報告も意義なしとはいえない。しかし、データの客観性という面から考えると問題があり、今後は MIC 測定を含めた検討が望まれる。

178 最近 5 年間における臨床分離株の検出状況ならびに薬剤感受性の推移について

大 谷 教・黒川 幸徳

山 口 可・上 田 智

川崎医科大学附属病院中央検査部

1980 年 1 月より 1984 年 12 月までの 5 年間に入院・外来患者より提出された喀痰、尿、血液由来の分離菌を対象とし、各種菌の分離頻度を年次別に集計した。薬剤感受性検査は一濃度ディスク法を用い、-・+ を耐性株、++・+++ を感受性株として各検体別に分離頻度の高い主要 4 菌種について年次別推移を比較検討した。

結果：喀痰分離菌は、外来ではインフルエンザ菌 (18.1%)、肺炎桿菌 (12.4%)、緑膿菌 (8.2%)、黄色ブドウ菌 (7.2%)、肺炎球菌 (5.8%) の順位は、5 年間を通じて変動はないが、入院では 1983 年より 1 位は前年までの肺炎桿菌 (16.3%) より緑膿菌 (21.3%) に変化した。肺炎桿菌の分離頻度は 5 年間で減少傾向にあった。黄色ブドウ菌は外来・入院共に約 3 割増加していた。腸球菌群も増加傾向を示した。尿分離菌では、外来は大腸菌 (37.8%)、緑膿菌 (7.2%)、腸球菌群 (6.8%)、肺炎桿菌 (6.0%)、セラチア (5.3%) の順位であり、喀痰と同様に 5 年間で大きな変動はないが、入院では 1981 年までは、肺炎桿菌 (16.1%)、大腸菌 (15.0%) が上位 2 菌種であったが、1984 年にはセラチア (15.6%)、腸球菌群 (14.1%) が上位 2 菌種となり大きく変化した。しかし、薬剤感受性では大きな変化はなかった。血液分離菌では、総分離株数が 5 年間に倍増し、菌種別ではアシネトバクター、黄色ブドウ菌が増加し、次いで腸球菌群、大腸菌、緑膿菌の順であった。

考察：以上、最近の第 3 世代セフェム剤の使用の増加あるいは高度重症患者の増加などの臨床的背景が各種分離菌の頻度ならびに薬剤感受性の変化に影響していると考えられる成績であった。

179 尿路感染症分離菌に対する抗菌・抗生剤の抗菌力比較

小 酒 井 望

順天堂大学浦安病院

熊本 悦明・酒井 茂

広瀬 崇典・田仲 紀明

札幌医科大学泌尿器科

茂田 士郎

福島医科大学細菌

白岩 康夫

同 泌尿器科

三浦 裕

同 中央臨床検査部

田崎 寛

廣徳農科大学泌尿器科

入久巳・内田 博・安藤泰彦

同 中央検査部

北川龍一・引地功侃・宮崎尚文

順天堂大学泌尿器科

古谷 博・松田 静治

同 産婦人科

林 康之

同 臨床病理

小栗 豊子

同 中央検査室

古澤 太郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

竹内泰子・土田洋美・山下伸幸

同 中央検査部

米津 精文・飯田 夕

関西医科大学第一内科

下江 庄司

国立大阪病院泌尿器科

田中美智男

同 臨床検査部

山口 恵三

長崎大学第二内科

賀来 満夫

同 検査

猪狩 淳

琉球大学保健学部

著者らは1979年以来、毎年7月から10月までの間に、尿路感染症より分離したすべての菌種を、順大中検に集め、再同定し、MIC 2000 (米国ダイナテック社) を用いて尿路感染症に使用される各種抗菌・抗生剤の分離

菌種に対する MIC を測定し、毎年本学会総会に報告してきた。今回は1985年分離菌について、性別、年齢別による菌種の差、感染を単純性、複雑性(カテーテル非留置)、同(カテーテル留置)の3群に分け、各群での菌種の差を報告した。抗菌力については次の菌種と薬剤に限って報告した。*E. coli*, *Klebsiella* に対する MPC, ABPC, CEX, NA, PPA, CEZ, CTM, CFX, CMZ, CPZ, CTX, CZX, CMX, LMOX の抗菌力を MIC₉₀ で、1982年から4年間の推移を、3群に分けて検討したが、著明な変化はみられなかった。*S. marcescens* では複雑性の2群について、CPZ, CTX, CZX, CMX, LMOX の MIC₉₀ を比較したところ、1985年のカテーテル留置群で耐性化が認められた。緑膿菌では CFS, GM, AMK, PIPC, CPZ の MIC₉₀ で比較したが、4年間で著明な変動は認められなかった。なお菌種と薬剤の組み合わせで差はあるが、一般に単純性感染の菌の MIC₉₀ が他に比べ小さい傾向があった。

180 外科病巣分離菌の各種抗生剤に対する感受性

石川 周・谷口正哲・吉見 治

東海通信病院外科

由良二郎・品川長夫・水野 章

名古屋市立大学医学部第一外科

目的：最近の外科病巣分離菌に対する各種抗生剤の抗菌力を測定し検討したので報告する。

方法：外科病巣分離の *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* について、各種抗生剤の抗菌力を MIC 2000 システムを用いて接種菌量 10⁸ 個/ml にて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また、一濃度ディスク (昭和) による薬剤感受性についても検討し比較した。

結果：*S. aureus* 21 株では PC 系では耐性傾向が強く、特に TIPC, PIPC では 100 μg/ml 以上の株が多く、DMPPC 耐性株もみられた。CEP 系では経口用のものと第3世代の薬剤で MIC は高いものの、新しい L-105, 6315-S や第1, 第2世代 CEP で良好な成績がみられた。MINO や新しいキノロン系抗菌剤, Imipenem も良好な抗菌力を認めた。GM には耐性株が多い傾向にあった。

E. coli 23 株では PC 系は全体に耐性傾向を示し、CEP 系では L-105, 6315-S や第2, 第3世代 CEP において良好な抗菌力がみられた。新しいキノロン系やモノバクタム, Imipenem でも極めて優れた抗菌力がみられた。

Klebsiella 23 株の成績は、*E. coli* の成績とほぼ同様な

傾向であった。

P. aeruginosa 29 株では、新しいキノロン系や Imipenem が最も優れ、次いで CAZ, CFS, モノバクタムなどが良好な MIC を示した。また新しいアミノ配糖体薬の HBK や HAPA-B などでは耐性傾向は少なく良好な抗菌力を示していた。

これら MIC の成績と一濃度ディスク法による感受性を比較したが、その成績は比較的相关性がみられたが、判定内容 (-) ~ (卅) については薬剤ごとのばらつきがみられた。

結語：外科病巣分離菌においては従来までの抗生剤に対してやや耐性傾向がみられたが、これらに対して新しい薬剤の中に優れた抗菌力を示すものがみられた。

181 グラム陰性桿菌に対するセフェム系抗生剤の抗菌力の推移について

桑原 正雄

果立広島病院内科

藤上 良寛

同 第一研究検査科

山木戸 道郎

広島大学医学部第二内科

目的：最近、セフェム剤が広く臨床に用いられているが、これにともなうように各種細菌に対する本剤の抗菌力の変動が報告されている。昨年度の本学会において演者らは黄色ブドウ球菌に対するセフェム剤の抗菌力の低下傾向を示した。そこで、今回は 1981 年から 1984 年までに当院で分離したグラム陰性桿菌に対するセフェム剤の抗菌力の推移について報告する。

方法：大腸菌、*Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, 緑膿菌のセフェム剤 (CEX, CEZ, CTM, CMZ, CFS, CPZ, CMX, CTX, LMOX, CZX) に対する感受性を日本化学療法学会標準法に従って測定した。

成績：大腸菌 (138 株) では CTM, CMX, CTX, LMOX, CZX の抗菌力は優れ、いずれも MIC₅₀ が 0.2 μg/ml 以下であった。すべての抗生剤で 4 年間の抗菌力に大きな変動は認められなかった。*Klebsiella* (91 株) では CZX の抗菌力が最も良好で、CTX, CMX, LMOX, CTM と続いた。また、抗菌力の変動は認められず、大腸菌とはほぼ同様の傾向を示した。*Serratia* (86 株) では CZX の MIC₅₀ が 3.13 μg/ml と最も優れていたが、0.05~100 μg/ml と幅広く分布しており、これは他の第 3 世代セフェム剤も同様であった。このうち LMOX では明らかに抗菌力の低下が認められた。*Enterobacter*

(108 株) は *Serratia* とほぼ同様な分布を有し、第 3 世代セフェム剤においてもわずかながら抗菌力の低下傾向を示した。緑膿菌 (112 株) では CFS の MIC₅₀ が 6.25 μg/ml と最も良好であったが、低感受性株が増加しており、この傾向は CPZ でも同様であった。

182 ノルフロキサシンとホスホマイシンとの *in vitro* 併用効果について

庭田 寧・平井 敬二

鈴江 清吾・入倉 勉

杏林製薬(株)中央研究所

林 泉

腎城共立病院呼吸器科

目的：最近、キノロンカルボン酸系化合物と β-lactam 系およびアミノグリコシド系抗生物質との併用効果についての報告がみられるようになってきた。我々も既に第 31 回本学会総会においてノルフロキサシン (NFLX) と β-lactam 剤との組み合わせで *in vitro* の併用効果があることを報告している。今回、我々は NFLX とホスホマイシン (FOM) との併用効果特に呼吸器感染症の起原菌を中心に検討したので報告する。

方法：MIC は日本化学療法学会標準法に準じ、ミューラー・ヒントン培地 (Difco) を用いて測定した。*in vitro* 併用効果はチェス盤法により最小 FIC index を求め、0.50 以下を相乗作用、0.50 < FIC index ≤ 1.0 を部分的相乗および相加作用、2.0 を不関、FIC index > 2.0 を拮抗作用とした。

結果：相乗効果のみられたのは、黄色ブドウ球菌で 19 株中 4 株 (21%)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) で 23 株中 14 株 (61%)、インフルエンザ菌で 25 株中 11 株 (44%)、肺炎桿菌で 22 株中 2 株 (9%)、セラチアで 35 株中 9 株 (26%)、緑膿菌で 26 株中 10 株 (38%)、RTI 由来の緑膿菌で 33 株中 25 株 (76%)、NA 耐性グラム陰性桿菌で 20 株中 6 株 (30%) であった。また今回の実験では拮抗作用は全くみられなかった。

考察：NFLX と FOM との組み合わせによりかなり良い併用効果がみられ、特に MRSA および RTI 由来の緑膿菌で 50% 以上の株に相乗効果がみられた。また、これら 2 菌種に対する併用効果は、β-lactam 剤との組み合わせよりも出やすい傾向がみられた。NFLX と FOM の併用効果のメカニズムとして FOM による NFLX の細菌体内への透過性の亢進が考えられるが、詳細については、現在検討中である。

183 血液由来緑膿菌 77 株に対する各種抗菌剤の最小発育阻止濃度

(1) β -lactam 剤

安達桂子・八谷順子・佐々木宗男
島山 勤・丸山啓子・上條 仁子
浦山京子・深山牧子・稲松 孝思

東京都老人医療センター

岡 慎一・島田 肇

東京大学医学研究所

目的：近年、抗緑膿菌製剤の開発が進み、緑膿菌感染症の治療手段も多様化してきている。抗菌力の面から、これら薬剤の特性を明らかにする目的で、血液培養由来の緑膿菌 77 株について β -lactam 系抗生剤の最小発育阻止濃度を測定した。

方法：供試株は昭和 49~60 年に当院で血液培養にて検出された緑膿菌 77 株である。検討薬剤は penicillin 系 6 剤, cephem 系 6 剤, monobactam 2 剤, carbapenem 1 剤である。MIC 測定は、日本化学療法学会標準法に従い、平板法で行なった。接種菌量は 10^6 CFU/ml である。

成績・考察：各薬剤の MIC₅₀, MIC₉₀ を比較すると、PIPC (3.1 μ g/ml, 50 μ g/ml), BRL-28500 (25, 100), TIPC (25, 100), SBPC (25, >100), CBPC (50, >100), ASPC (100, >100), CAZ (3.1, 6.3), CPM (3.1, 6.3), CFS (1.6, 12.5), CPZ (3.1, 25), LMOX (12.5, 50), CTRX (50, 100), IPM (1.6, 3.1), AZT (3.1, 6.3), CRMW (3.1, 6.3) であった。GM 耐性緑膿菌 (MIC ≥ 12.5 μ g/ml) 17 株の 70~90% の株に対して monobactam, CPM, CFS, CAZ が優れた抗菌力を示し、IPM の MIC は全株 3.1 μ g/ml 以下であった。CFS 耐性株 (≥ 12.5 μ g/ml) が 18 株みられたが、これに対して CAZ, IPM が優れた抗菌力を示し、50% の株に対し monobactam が感受性を示した。CFS 耐性株は 1983~1984 年度に多発したが、その後減少傾向に転じた。CFS 耐性株の血清型別は多岐にわたっており、GM 耐性と交叉はみられていない。

優れた β -lactam 系抗緑膿菌製剤が増加してきたが、抗菌スペクトラム、体内動態、毒性などにそれぞれの特徴を有しており、今後、病態にあわせた使い分けが必要となろう。

184 血液由来緑膿菌 77 株に対する各種抗菌剤の最小発育阻止濃度

(2) アミノ配糖体, その他

佐々木宗男・安達桂子・八谷順子
島山 勤・丸山啓子・上條仁子
浦山 京子・深山牧子・稲松孝思

東京都老人医療センター

岡 慎一・島田 肇

東京大学医学研究所

目的：近年、抗緑膿菌製剤の開発が進み、緑膿菌感染症の治療手段も多様化してきている。抗菌力の面から、これら薬剤の特性を明らかにする目的で、血液由来の緑膿菌 77 株について、アミノ配糖体、ピリドンカルボン酸、その他の抗菌剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、比較検討した。

方法：供試株、MIC 測定法は第 1 報と同じであり、検討薬剤はアミノ配糖体 10 剤、ピリドンカルボン酸系抗菌剤 3 剤、その他 4 剤である。

成績・考察：各薬剤の MIC₅₀, MIC₉₀ を比較すると、TOB (0.8 μ g/ml, 3.1 μ g/ml), DKB (1.6, 6.3), SISO (1.6, 6.3), AMK (3.1, 6.3), HBK (3.1, 6.3), GM (3.1, 12.5), HAPA-B (6.3, 12.5), MCR (6.3, 12.5), NTL (6.3, 25), ASTM (50, 100), CPFX (0.2, 0.4), OFLX (1.6, 3.1), PPA (12.5, 25), PL (1.6, 1.6), CL (3.1, 3.1), FOM (12.5, 25), MINO (25, 25), CP (>100, >100) であった。GM 耐性 (≥ 12.5 μ g/ml) 緑膿菌は 17 株みられたが、これに対し HBK, AMK, HAPA-B が感受性を有し、他のアミノ配糖体は大部分交叉耐性を示した。GM 耐性株は 1983~1984 年度に多発したが、その後は減少傾向にある。これら GM 耐性株の血清型別は多岐にわたっている。CFS 耐性株 (≥ 12.5 μ g/ml) が 18 株みられたが、このうちの約 50% の菌株に対し、TOB, SISO, DKB は優れた抗菌力を示した。CFS 耐性株に対し HBK, AMK, HAPA-B は 3.1~25 μ g/ml の MIC を示した。CPFX は全菌株に対して 0.8 μ g/ml 以下、OFLX は 6.3 μ g/ml 以下の MIC を示した。PL, CL 耐性株はみられなかった。

優れた抗緑膿菌製剤が今日多数出現しているが、抗菌スペクトラム、体内動態、毒性などにそれぞれの特徴を有しており、今後、病態にあわせた使い分けを工夫する必要がある。

185 緑膿菌群別用モノクローナル抗体メイアッセイ緑膿菌による外科病巣由来緑膿菌の血清型別と感受性との関係について

中山 一誠・秋枝洋三・鈴木俊明
田島 華陽・川村弘志・川口 広
山地恵美子

日本大学医学部第三外科教室

昭和49年～58年の10年間における緑膿菌の分離率は13.3%である。

今回は、最近外科病巣由来緑膿菌43株について検討した。これらの菌株はすべて膿汁由来である。緑膿菌の血清型別は緑膿菌群別用モノクローナル抗体メイアッセイ緑膿菌 kit および緑膿菌型別用免疫血清(デンカ生研)の2つの kit により比較検討した。

血清型別に関しては、モノクローナル抗体による測定では、緑膿菌43株中最も頻度の高い型別群はE型9株(20.9%)、次いでA型7株(16.3%)、G型7株(16.3%)、型別不能(NT)6株(13.9%)、B型3株(6.9%)、I型3株(6.9%)の順序であった。免疫血清による測定では、その相関において3株の不一致が認められた。感受性分布に関しては、E型、B型に高度耐性株が分布した。

モノクローナル抗体による血清型別の測定は従来より行なわれている。免疫血清による方法とはほぼ一致する成績であった。本方法は緑膿菌による院内感染の究明、薬剤耐性パターンの解明に対し有用な方法と考えられる。

186 臨床材料より分離された緑膿菌の薬剤感受性および血清型別の推移

田吹和雄・高島俊夫・西村忠史
大阪医科大学小児科

研究目的：近年の難治性感染症において、緑膿菌は主要起炎菌の一種であるが、本菌による感染症は多剤耐性菌が多く、治療上問題も多い。そこで、各種抗生剤に対する感受性の現況をみるため、1976～1985年の10年間に臨床分離された緑膿菌について、薬剤感受性および血清型別の年次推移、さらに β -lactamase産生につき検討した。

対象・方法：対象は1976～1985年に臨床分離された緑膿菌486株で、感受性測定は化療標準法に準じ、接種菌量は 10^8 cells/mlとした。対照薬剤はGentamicin (GM), Tobramycin (TOB), Dibekacin (DKB),

Amikacin (AMK), Sisomicin (SISO), Netilmicin (NLT), Habekacin (HBK) および Carbenicillin (CBPC), Piperacillin (PIPC), Cefoperazone (CPZ), Cefsulodin (CFS), Cefpiramide (CPM), Ceftazidime (CAZ) の計13種類である。なお、血清型別は抗緑膿菌型別血清(デンカ生研)、 β -lactamase産生の有無はNitrocefin (Beecham)を用いて行なった。

成績：10年間の感受性推移をみると、GMおよびAMKでは1980年以降の株が、それ以前の株の感受性に比べ、1～2管程度劣った。しかし、TOB, DKBでは感受性の変動は少なく、SISO, NLT, HBKでも1980年以降の感受性に大きな変動はなかった。CBPCは1976年以降いずれの年度においても95%以上の株がMIC 25 μ g/ml以上を示した。また、PIPCおよび他のセフェム系抗生剤はいずれも感受性の変動が少なかった。1983～1985年度株の臨床分離材料別MIC₉₀は、原由来株が、喀痰・膿汁由来株に比べ、GM, TOB, NLT, SISO, CPZで1～2管高値を示した。GM耐性株はAMK, HBK, CAZ, CPM, PIPC, CFSに感受性を示し、なかでもCAZの感受性が最も優れていた。血清型別の推移は、各年度ともG群、I群が多く、次いでB群、E群の順であった。なお、血清型別と感受性の関係をG, I, B群間で比較しても差は認めなかった。 β -lactamase産生株は年々増加傾向にあり、1984～1985年度では98.7%が β -lactamase産生株であった。

187 ノカルジア臨床分離株に対する各種抗菌剤の抗菌力の比較

磯 沼 弘・小原共雄・稲垣正義
日比谷一郎・浜本恒男・泉 昭
森 健・渡辺一功・池本秀雄
順天堂大学医学部内科(感染症)

渡 部 晶 子
同 共同細菌

はじめに：ノカルジア症は、放射線菌類に属する *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, *N. caviae* などによる急性ないし慢性的炎症性疾患であり、近年は immunocompromised host における opportunistic infection として増加の傾向が報告されている。今回我々は、臨床的に分離した *Nocardia* sp. 7株に対して種々のサルファ剤、トリメトプリム (TMP), その合剤、ミノサイクリン (MINO) の MIC を測定し比較検討した。

対象および方法：臨床症例より分離された *N. asteroides* 6株, *N. brasiliensis* 1株を対象とした。これらを

Mueller-Hinton broth で 37°C, 72 時間培養したものを、7.5% 馬無菌脱線維素血添加 Mueller-Hinton 培地に接種して各種抗菌剤の MIC を測定した。

結果: 1) サルファ剤単独よりも、これと TMP の併用の方が MIC は低値を示す傾向があった。

2) triple sulfas は、その含有各サルファ剤単独よりも低い MIC を示した。

3) MINO と ST 合剤の臨床効果の差は、MIC では説明できなかった。

おわりに: ノカルジア症には、サルファ剤、MINO など有効な薬剤が知られているが、感受性検査の結果と臨床の効果は必ずしも一致しないことも指摘されている。今回我々も MIC 測定により、抗菌力を比較検討したので報告した。

188 Ofloxacin の *Mycobacterium fortuitum* に及ぼす効果

斎藤 隆・渡辺 隆司

島根医科大学微生物・免疫

目的: Ofloxacin (OFLX) の *Mycobacterium fortuitum* に対する抗菌作用、なかんずくその細胞形態に及ぼす効果について検討する。

材料と方法: OFLX の 0.1~6.3 $\mu\text{g/ml}$ 加 Dubos 培液に *M. fortuitum* ATCC 6841 の 1×10^4 を接種し、37°C 7日培養後の MIC を求め、さらにその 2-1/4 倍濃度の薬剤を添加した培養系における菌の増殖推移をも追跡した。他方、1/2 MIC の薬剤含有 Dubos 培養 5日菌を集め SEM ならびに TEM によるその形態学的変化を検討した。

結果: 1) OFLX の供試菌に対する MIC は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 供試菌は薬剤濃度に依存した生菌数の経時的減少推移を示した。

3) 形態学的変化 SEM 的観察により、OFLX 非処理対照菌の菌長は比較的均一で、表面は平滑な桿状形態を示したが、OFLX 処理菌では著しい菌体の伸延、部分的萎縮、崩壊あるいは膨隆がみられた。TEM 的には薬剤処理により、菌体の細胞壁の部分的断裂あるいは遊離—しかしその基本構造は比較的保持されていた—、核様構造の消失、著しい細胞質の空胞化、mesosome の変性に至る状態を思わせる像などがみられた。

考察: OFLX は *M. fortuitum* ATCC 6841 に対して強い抗菌活性 (MIC=0.4 $\mu\text{g/ml}$) を有し、菌体の構築の著しい変化をもたらすことが明らかにされたが、その変化を本剤の作用機作と関連づけて説明するにはなお検討

を要するものと思われる。

189 Dihydropyranone A の臨床分離 抗酸菌株に対する抗菌活性

新井 俊彦

明治薬科大学微生物

青柳 昭雄

国康・東埼玉病院

結核症の治療は長期にわたるので、副作用や耐性菌の出現もあって、必ずしも現在の抗結核剤のみでは治療困難である。すなわち、国立療養所では、耐性菌と副作用によって適切な治療剤のない患者が増えており、また、既存の抗結核剤には抵抗性の強い非定型抗酸菌症患者も多くなっている。したがって、常に新しい薬剤が求められているのが現状である。

最近開発された抗酸菌のみに抗菌活性を有する Dihydropyranone A は、既存の抗結核と交差耐性がない上に、抗酸菌のみを抗菌域とするので常在菌叢に与える影響も少なく、副作用も少ないので新しい抗酸菌治療剤として期待されている。そこで、各種抗酸菌種の臨床分離菌株に対する MIC を求め、既存の抗結核剤および OFLX と抗菌活性を比較した。菌株は小川培地から Dubos 培地に移し、その培養液を階段希釈した薬剤を含む Dubos 培地に 1/2, 500 接種して 37°C で培養し、毎週菌の発育を観察して、肉眼的に発育の見られない最小濃度を MIC とした。3 週後の DHMP, RFP, OFLX, SM および TNH の MIC₉₀ は結核菌に対しては 0.0125, 0.05, 0.29, 0.27 および 0.35 $\mu\text{g/ml}$, *M. kansasii* に対しては 0.32, 0.19, 1.13, 7.86 および >100 $\mu\text{g/ml}$, *M. intracellulare* に対しては 1.6, 4.4, 2.8, 25 および 36 $\mu\text{g/ml}$ であった。*M. bovis* のそれは結核菌に近く、*M. zenoii*, *M. goodii* は *M. kansasii* に近く *M. fortuitum*, *M. nonchromogenicum* は *M. intracellulare* よりも抵抗性であった。

DHMP は他剤より抗菌活性で優れており、*M. fortuitum* を除く抗酸菌には有効であると考えられる。

190 細胞培養による恙虫病リケッチアの薬剤感受性の測定について

宮村 定男・浦上 弘

新潟薬科大学微生物学教室

太田 達夫

同 生物学教室

最近患者から分離した恙虫病リケッチア 5 株 (佐藤,

五十嵐、霜越、入江および川崎株)ならびに土壤中のフトゲツツガムシの幼虫から分離した同2株(恙虫-20および80株)の計7株の各種抗生物質に対する *in vitro* 感受性を細胞培養により測定した。供試株のうち、佐藤、恙虫-20および80株は Gilliam 型、五十嵐株は Karp 型に一致したが、他の3株はモノクローナル抗体で、Gilliam, Karp および Kato のいずれの型にも一致しない。

細胞は L-細胞、培地は7% ウシ胎児血清加 MEM を用いた。リケッチアを吸着させた細胞を各種濃度の抗生物質を含有させた培地に浮遊させ、Linbro の Multi-dish (24 wells) に分注、4~5日培養、形成された単層から細胞塗抹標本を作製、染色法(ギムザおよびライト染色)および間接蛍光抗体法で、リケッチアの増殖の有無を判定した。

結果:測定した MIC は TC 0.09~0.39 $\mu\text{g/ml}$, DOXY 0.02~0.39, MINO 0.04~0.19, CP 0.39~1.56, RFM 0.02~0.78, RFP 0.02~0.78, EM 0.09~1.56, JM 0.09~1.56, CPF 12.5~25.0 であった。

菌株および血清型の間に感受性の差はなく、また染色法と蛍光抗体法との間にも著差は認められなかった。いずれの場合も、sub-MIC の濃度で薬剤の影響を受けたリケッチアは膨脹し、球状に変形する所見が見られ、それを写真で示した。

191 本邦で分離された単純ヘルペスウイルスの Acyclovir に対する感受性の検討

橋戸 円・川名 尚
東京大学医学部産婦人科

最近開発された抗ウイルス剤 Acyclovir (ACV) に対する本邦の HSV 株の感受性を測定し、耐性株の有無を検討した。

材料と方法:東大産婦人科を受診した性器ヘルペス症患者より分離した HSV 1型 26株、2型 30株、米国の新鮮分離株 1型 5株、2型 5株、実験室株 1型 2株、2型 2株の計 70株を用いた。ACV は日本ウェルカム社より供与された静注用バイアルを蒸留水にて溶解し、1.25 μM から 20 μM まで 6濃度に調製した。感受性試験は plaque reduction assay によった。すなわち、R-66細胞にウイルスを接種し、ACV 含有 1.5% アガロース培養液を重層して培養した後、Neutral Red で生体染色して plaque 数をカウントした。plaque 数が control に比して 50%、および 10% に減少した点の ACV 濃度を求め、ID₅₀、ID₉₀ とした。アッセイ系の精度を検討す

るため、ID₅₀ 値のアッセイ内、アッセイ間変動を調べた。

結果および考察:本アッセイ系の精度は C.V. にして 20% 以内であったのでほぼ信頼できると考えた。本邦の新鮮分離株の ID₅₀ 値は 1型の平均値が 2.92 μM 、2型が 6.24 μM と 1型の方が ACV に対し高い感受性を示した。米国の株について BARRY らの Dye-Uptake 法による ID₅₀ 値と本法の ID₅₀ 値とを比較したところ、 $r=0.98$ で高い相関を示した。今回検討した本邦の新鮮分離株の中には米国の ACV 耐性株に匹敵するような耐性株はなく、また BARRY らが耐性の separating point として設定した 3 $\mu\text{g/ml}$ を超える株もなかった。また全体として本邦の株の方が米国の株よりも ACV に対し高い感受性を示す傾向があり、今後例数を増やして検討する必要はあるが、ACV は本邦の HSV に対しても有効であると考えた。

192 *K. pneumoniae* の ABPC 耐性について(II)

K. pneumoniae 由来の R(Ap) の PCase の性状

井上 松久・角田 光子

岡本 一・橋本 一

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

K. pneumoniae は ABPC に対し、そのほとんどが中等度、高度耐性である。これら ABPC 高度耐性菌の約 70% から R(Ap) プラスミドが検出され、それらは、同時に乳糖分解 (lac) 遺伝子を担う R(Ap, lac) が多いこと、種々の不和合性群に属することを報告した。一方、本菌種の染色体性 β -ラクタマーゼは R(Ap) の I 型 (TEM 型) PCase とほぼ同一であることから R(Ap) の由来は *K. pneumoniae* であろうと報告されている。しかし我々は、クローニングされた本菌種の染色体性 PCase (pMS 162) は I 型 PCase (TEM 型) と異なり *K. pneumoniae* 特有の酵素であることを明らかにした。今回 *K. pneumoniae* 由来の R(Ap) の PCase について検討した。

方法:耐性値の測定、PCase 活性の測定などは従来の方法に従った。

結果:(1) 検出した R(Ap) の PCase の基質特異性は、(a) PCG (100), ABPC (190) が 11 株中 10 株、(b) PCG (100), ABPC (90) が 11 株中 1 株であった。

(2) (1)-(a) 型 PCase は pMS 162 の抗血清によりその活性が完全に中和された。

(3) (1)-(b) 型 PCase は pMS 162 の抗血清では

その活性が中和されなかったが Rms 212 (PCase I 型) 抗血清によりその活性が中和された。

以上の結果を中心に報告する。

193 *H. influenzae* の β -lactamase プラスミドの *P. aeruginosa* への伝達と挙動について

武藤 弓子・五島瑠智子

東邦大学医学部微生物

目的：我々は先に *P. aeruginosa* の菌体外 DNA 中のプラスミド DNA を介して薬剤耐性が他菌種に伝達することを報告した。本菌は呼吸器感染症から *H. influenzae* との混合感染あるいは続発感染の症例が多く、一方 *H. influenzae* は β -lactamase 産生株が増加していることから、この2菌種間における β -lactamase 産生プラスミドの移動の可能性を考え、以下の実験を行なった。

結果および考察：45.5 Kb (30 Mdal) のサイズの β -lactamase 産生プラスミド RSF 007 を保有する *H. influenzae* G 32 から CBPC 感性的 *P. aeruginosa* PAO 1819 へ filter mating 法により接合伝達を試みた結果、 10^{-3} の頻度で transconjugants が得られた。transconjugants はカルベニシリン、スルベニシリンに耐性であったが β -lactamase 産生能は認められなかった。しかも transconjugants から得られたプラスミド DNA のサイズは 12.1 Kb であり、電頭において環状 DNA であることを確認した。このような現象は *H. influenzae* 間の接合伝達において認められていないため、*P. aeruginosa* の菌体内において、プラスミド DNA のサイズが縮小したことが明らかとなった。

さらに 12.1 Kb のプラスミドを保有した *P. aeruginosa* の transconjugants は菌体外 DNA 中に大量の同サイズのプラスミド DNA の存在を確認し、*P. aeruginosa* へ 10^{-8} の頻度で transformation された。このことは、*P. aeruginosa* の産生する菌体外 DNA を介してプラスミドの transformation が自然界において起きている可能性を示しており、薬剤耐性プラスミドの伝播に重要な役割を演じていると考えられる。

194 尿路感染症における薬剤耐性菌の研究 (第2報) 尿路由来薬剤耐性 *E. coli* からの R-plasmid の検出ならびに病態との関連について

張 邦光・山羽正義・加藤直樹

兼松 稔・坂 義人

岐阜大学医学部泌尿器科

複雑性尿路感染症から分離される *E. coli* は単純性尿

路感染症のそれと比べて、薬剤耐性菌、とくに多剤耐性菌が多いことを第 32 回化療総会で発表したが、今回我々は、薬剤耐性 *E. coli* から R-plasmid の検出を試み、その検出状況と尿路感染症の病態との関連性を検討した。

検討材料は 1982 年 1 月から 1985 年 12 月までに当科の外来および入院患者から分離された *E. coli* のうち、保存が良好であった 366 株で、同一症例は初回培養株のみを対象とした。使用薬剤は TC, CM, SM, KM, SA, ABPC, RFP と NA の 8 剤を選び、その MIC 分布から薬剤耐性菌を決定して、その薬剤耐性菌を donor として broth 法および membrane filter 法により、recipient の *E. coli* K 12 X 1037 RFP^r と *E. coli* K 12 X 1037 NA^r と conjugation を行なった。

検討された *E. coli* 366 株から薬剤耐性菌 220 株 (60%) が分離され、この薬剤耐性菌 149 株 (68%) から R-plasmid が検出された。薬剤耐性菌から R-plasmid の検出状況を各病態と比較すると、単純性 UTI よりも複雑性 UTI に高い検出率であった。また、単独菌感染症より複数菌感染症の方が検出率が高い傾向にあったが、顕著な差はみられなかった。また、一般的として多剤耐性菌から多くの R-plasmid が検出される傾向がみられた。ABPC 耐性菌についても同じ傾向が認められた。

カテーテル留置群とカテーテル非留置群での検討では、両群の耐性菌分離率はほぼ同じだが、非留置群の R-plasmid の検出率が高かった。薬剤耐性菌の分離および R-plasmid の検出状況を年次別にみると、1982 年から 1985 年の 4 年間とも薬剤耐性菌の分離率は毎年ほぼ 60% 前後であったが、R-plasmid の検出率は 1982 年の 82% が最高で、その後、毎年少しずつ減少する傾向がみられた。木村からも尿路感染症から分離された *Serratia marcescens* の R-plasmid について、同じ傾向を報告した。原因は不明で、今後の推移に注目する必要があると思われる。

195 緑膿菌におけるキノロン剤耐性機構

井上 喜雅・佐藤 謙一

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：ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の使用頻度の増加にともない耐性菌も問題になりつつある。大腸菌における NA 耐性機構は標的酵素である DNA gyrase の subunit A の変異が主であるとされている。今回、我々は緑膿菌において DNA gyrase を分離、精製しその耐

性機構における役割を解析した。

方法：使用菌株は *P. aeruginosa* PAO1 およびそれより分離した NA 耐性の No.10 株である。両菌株とも対数増殖期後期の菌体を Lysozyme, EDTA, Brij58 により溶菌、さらに Polymyxin P 処理、硫酸アミンの後、Novobiocin-Sepharose, Heparin-Sepharose のアフィニティークロマトにより DNA gyrase の subunit A および subunit B を分別精製した。酵素活性はウシ胸腺由来の Topoisomerase I で処理した relaxed pBR 322 plasmid を基質とし、これを ATP 存在下で cccpBR 322 とする supercoiling 反応をアガロースゲル電気泳動およびデンシトメトリーにより DNA を定量することにより測定した。なお MIC の測定は化療標準法に従った。

結果および考察：PAO1 株の NFLX に対する MIC は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であるのに対し No.10 株のそれは 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に上昇し、耐性化していた。これら両菌株より分離した DNA gyrase はほとんど同じ活性を有し、それぞれ他の subunit と組み合わせても活性に変化はなかった。そこで PAO1 由来の subunit を As, Bs, No.10 株由来の subunit を Ar, Br とし、A, B 両 subunit の組み合わせにおける NFLX, OFLX, ENX, CPFX の活性阻害を検討した。(As+Bs), (Ar+Bs) の間にはいずれの薬剤においても阻害の指標とした ID₅₀ 値に差は認められなかったが、(As+Bs), (Ar+Bs) の間にはかなり大きな ID₅₀ 値の開きが認められた。これらの結果より No.10 株に認められた MIC の上昇は DNA gyrase の subunit A の耐性化によると考えられた。

196 *Serratia marcescens* の新キノロン剤耐性

藤井 正・佐藤謙一・井上喜雅

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：最近、新キノロン剤の NFLX, OFLX や CPFX に耐性を示す *S. marcescens* は、臨床分離株に多数みられる。これら新キノロン剤に対する本菌種の耐性は、MIC 値で 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示す株が見出されている。そこで我々は、新キノロン剤耐性の主要因の一つと考えられる DNA gyrase について検討を行なった。

材料および方法：(菌株) *S. marcescens* IAM 1184 および臨床分離の No.19 株を用いた。

(MIC 測定法) 化療学会の標準法に従った。

(DNA gyrase の精製) Novobiocin-Sepharose のアフィニティークロマトにより活性画分を精製した。

(DNA gyrase 活性の測定) 酵素活性は、基質の relaxed DNA に変換したプラスミド pBR 322 が supercoiling 反応により生成した cccDNA 量を測定し算定した。

結果：(MIC 測定) IAM 1184 株の NFLX, CPFX および OFLX に対する MIC 値は、それぞれ、0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の同値を示した。No.19 株のこれら3剤に対する MIC 値は、それぞれ 100, 25 および 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、耐性を示した。

(DNA gyrase 精製) 対数増殖期の菌体約 20 g を溶菌し、ポリミキシン P 処理後、Novobiocin-Sepharose を用い、0~1 M NaCl の塩濃度勾配および 5 M 尿素の溶出により活性画分を得た。

(DNA gyrase 活性の阻害) IAM 1184 株の DNA gyrase 活性は、No.19 株のそれより新キノロン剤による阻害を強く受けた。IAM 1184 株の酵素活性に対する新キノロン剤の阻害は、No.19 株に対するその100倍以上であった。

考察：IAM 1184 株および No.19 株に対する新キノロン剤の MIC 値、さらに、DNA gyrase 活性阻害の結果より、新キノロン剤の活性の阻害は、MIC 値との相関が認められた。このことより、新キノロン剤に対する *S. marcescens* の耐性は、DNA gyrase の関与する耐性が主要因と考えられる。

197 Cefoxitin 耐性 *B. fragilis* group の Cefoxitin 不活化能について

日置由香里・宮内正幸・今朝洞忠孝

渡辺 邦友・加藤直樹・上野 一恵

岐阜大学医学部附属細菌気管実験施設

目的：近年、cephamycin 系の薬剤を不活化する *Bacteroides fragilis* の存在が報告され、*B. fragilis* 感染症の治療上、新しい問題を投げている。そこで、私共は 1983 年から 1985 年に臨床材料から分離された *B. fragilis* group の Cefoxitin (CFX) に対する MIC を測定するとともに CFX 耐性株の CFX 不活化能を検討した。

材料と方法：使用菌株；MIC の測定には 1983 年から 1984 年に臨床材料から分離された *B. fragilis* group 232 株を用いた。CFX 不活化能の検討は MIC $\geq 50 \mu\text{g}/\text{ml}$ の 25 株を用いて行なった。

MIC 測定；化学療法学会標準法に準じた。

Cephamycin 不活化能の測定；被験菌を一様に塗抹した GAM 平板上に 30 μg の CFX を含む disk を置いて 24 時間嫌気培養した。その後 disk を *Bacillus subtilis* ATCC 12435 を混釈した MH 平板の上に置き、24

時間好気培養後、阻止帯の有無及び大きさを測定した。耐性伝達性試験; filter mating 法により行なった。

成績: MIC が $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ の株を CFX 耐性とする。1983 年分離株 135 株中耐性株は 1 株 (0.7%)、1984 年分離株 97 株には 17 株 (18%) 認められた。これまでテストした 25 株中 7 株に CFX の不活化能を認めた。耐性株 1 株を用いて CFX 耐性の伝達性を検討したところ、 10^{-7} の濃度で CFX 耐性の子孫が得られた。その子孫 2 株のうち 1 株は、CFX 耐性ととも CFX 不活化能も伝達された。以上により、最近の臨床分離株において CFX 耐性株の存在が確認され、その耐性機構の一つとして β -lactamase による不活化が関与していると考えられる。また、この性質は伝達性であることが示唆された。

198 Aminothiazole (Iminothiazole) 基をもつ Cephems に対する *Serratia marcescens* の耐性株について

丸茂健治・武田 篤・青木良雄
昭和大学薬学部内科臨床病理科

はじめに: 本院における *S. marcescens* の薬剤感受性について前期 (1979.1~1982.3) と後期 (1983.1~1985.3) で比較したところ、後期に CTX 耐性株の増加 (28.8%) が認められ、血清型別では O_2 型が 76% 占めていた (第 32 回日本臨床病理学会総会報告, 1985.9)。今回我々は、これら CTX 耐性株について Aminothiazole (Iminothiazole) 環を有する Cephem である CTX, CMX, CZX, CAZ, CTM を用いて本菌の MIC 値および β -lactamase による加水分解速度 (CFIX を加えた) を測定したので、その成績について報告する。

方法: 対照株には Disk 法で CTX 耐性を示した臨床分離株 59 株を用いた。MIC 測定は日本化学療法学会標準法に従った。各薬剤に対する β -lactamase の加水分解速度は菌体の超音波破碎後の粗酵素液を用いてマイクロ法で測定した活性値から CET を 100% として表わした。 β -lactamase の分離は Sephadex G-75 のゲル透過で行なった。

結果: CTX に対する MIC ピークでは 10^8 (10^8) CFU/ml で $100(>100) \mu\text{g/ml}$, CMX では $50(100) \mu\text{g/ml}$, CZX では $6.25(25) \mu\text{g/ml}$, CAZ では $25(100) \mu\text{g/ml}$, CTM ではともに $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。この内 CZX の MIC ピークは CTX よりも 4 段階感受性側にあり最も低く、7 α 位側鎖の一部に Methoxylimino 基や Carboxypropyloxyimino 基をもたない CTM では全株が高度耐性であった。一方、各薬剤に対する β -lactamase

の加水分解速度は、CTX では 13.3~72.1%, CMX では 7.0~101.1%, CZX では 59.5~177.8%, CFIX では 7.0~41.2%, CAZ では 0.6~48.6%, CTM では 62.0~239.2% であった。CTX に比べて CMX はやや加水分解され易く、CZX はかなり速く分解された。さらに CTM は最も速く加水分解されていた。しかし CFIX, CAZ は β -lactamase により加水分解され難く、比較的安定であった。また菌体中の β -lactamase は I 型 PCase と CSase が分離された。

199 銀染色法による β -Lactamase の検出について

小原 康治・福田 秀行
大宮 敬一・河野 恵
東京薬科大学第二微生物

中山 嘉太郎

第一化学薬品株式会社東京研究所

目的: β -Lactam 抗生剤 (BLs) 耐性菌の生産する β -Lactamase (BLase) に関して多くの活性測定法が知られているが、いろいろな BLs を基質としてポリアクリルアミドゲル電気泳動 (PAGE) ゲル中の BLase を検出固定できる方法は知られていない。本研究は、銀染色法を用いた BLase の新しい検出法を述べている。

材料と方法: 使用菌株; BLs 耐性 *E. coli*, *Staphylococcus hominis* (*S. hominis*) SA 102, *S. saprophyticus* SA 158。粗酵素液の調整; Osmotic shock (OS) 法 (J. Bact., 94, 1934, 1967), または超音波破碎の超遠心澄清。BLs; PCG, CEZ, CER。蛋白定量; Lowry 法。BLase 比活性; $1 \mu\text{mol BLs}$ 水解能 (1 unit)/1 hr/mg 蛋白, 37°C, pH 7.0 (*E. coli*) または、5.8 (*Staphylococcus*)。PAGE; SDS 不含の HANCOCK らの方法 (J. Bact., 136, 381, 1978)。BLase の検出; ミクロおよびマクロヨウ素法。銀染色法; 銀染色試薬 (第一) および MERRILL らの方法 (Science, 211, 1437, 1981)。等電点電気泳動 (IPGE); MATTHEW らの変法 (J. G. M., 94, 56, 1976)。

結果: Chromosome または R-plasmid 支配 BLase 産生 *E. coli* の OS 液や SA 102, SA 158 株の粗酵素液を PAGE 後、PCG と反応させた。その結果、ヨウ素法による脱色部分は、銀染色法によって検出された特有の茶色透明帯と一致した。IPGE においては、PCG, CEZ または CER と反応させると、各薬剤特有の茶、青、黄色透明帯を呈した。これらの位置もヨウ素法の結果と一致していた。

考察：いろいろな BLs を基質とした BLase 活性が PAGE における蛋白バンド解析とともに検出、固定できる新しい方法を確立した。

200 当院における各種臨床分離菌の β -Lactamase 産生率、および産生能の検出法について

柄沢 安雄・樋口 興三

水原郷病院細菌検査室

山作 房之 輔

同 内科

目的：近年 β -Lactam 剤が広く使用されるに伴い β -Lactamase を産生する耐性菌の出現が問題となってきた。当院ではこれらのことに注目し各種分離菌の β -Lactamase 産生能の検査サイドでの簡便な検査法について検討した。

方法：各臨床材料から分離された5菌種について β -Lactamase 検出紙 (pH) 法と、Nitrocefin 法の両法を用いて実施した。

結果：pH 法、Nitrocefin 法とも *S. aureus* は高率に検出されたが、グラム陰性菌では Nitrocefin 法の検出率が有意に高かった。次に薬剤感受性 disk の発育阻止円周辺に発育した菌と対照として disk から離れて発育した菌に Nitrocefin 液を滴下し β -Lactamase 産生能を調べた。Nitrocefin 法の 30 分後判定では Indole (+) *Proteus* は対照は陰性であったが、薬剤周辺に発育した菌は陽性を示し、 β -Lactamase 産生能が誘導されていたが、*E. coli* では誘導をかけても対照と同じく陰性で、*E. cloacae* は対照も陽性を示したが、CEZ, CMZ は対照より濃い色調を示し、*K. pneumoniae* は ABPC は色調変化が対照より強く誘導能は菌種、薬剤の種類により差がみられた。3時間判定では4菌種とも対照を含めて濃い赤色を示した。pH 法は誘導された菌も対照の菌も陰性で反応する感度が低かった。3時間判定では対照菌も陽性と判定されたため、 β -Lactamase によるものかをチェックする目的で菌の発育した培地上の pH を測定したところ pH 8.56~8.74 とアルカリ性を示していたので、 β -Lactamase 産生能が定量的に調べられている *E. coli* の非産生株を用いて pH と Nitrocefin の反応時間を調べたところ pH は 8.8 で、Nitrocefin 液滴下後 30 分後では陰性、3時間以上経過すると陽性と判定された。

考察：Nitrocefin はアルカリ側では加水分解されるため、 β -Lactamase 産生能を調べる時は 30 分以上反応させると false-positive と判定される恐れがあるので 30 分以内に判定することが望ましく、pH 法は *S. aureus* の

ような β -Lactamase を菌体外酵素として出している菌には有効な検出法と思われる。

201 尿路感染症由来菌の β -lactamase 産生能と薬剤感受性について (第4報)

水野全裕・那須良次・岸 幹雄

公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科

目的：我々は、これまで尿路感染症由来菌の β -lactamase 産生能を disk 法で判定し、各種 β -lactam 剤に対する感受性との相関について検討してきた。今回は、主に菌体内 β -lactamase 活性の定量と disk 法による判定の相関について検討した。

材料および方法：尿路感染症患者より分離された *E. coli* 98 株ならびに *S. marcescens* 57 株を使用した。disk 法はニトロセフィン、PCG および CEZ disk の 3 種 disk を併用した。菌体内酵素活性の定量は、CER を基質とした UV 法ならびに PCG を基質としたマクローード法で測定した。薬剤感受性の評価としては、ABPC, PIPC, CER, CEZ, CMZ, CPZ の MIC を測定した。

結果と考察：定量法による菌体内酵素活性の検討では、*E. coli* においては PCG を基質にした方が CER を基質にした場合の約 10 倍高い活性を示したのに対して、*S. marcescens* では CER を基質にした方が高い活性を示し、両菌種の産生する酵素は基質親和性が異なると考えられた。各 disk の結果と酵素活性の関係による、基質親和性の差のため acidometric disk の基質による感度差が認められ、acidometric disk として PCG および CEZ disk の併用が有用であると考えられた。各 disk の結果を総合的に判断し、negative, low および high の 3 群に判定すると、*E. coli* においては各群間の酵素活性ならびに CMZ を除く薬剤の MIC 分布に明らかな差を認めた。一方、*S. marcescens* は、low と high のみであったが、やはり 2 群間の酵素活性ならびに PIPC および CPZ の MIC 分布に明らかな差を認めた。

以上の結果より、disk 法による β -lactamase 産生能の判定は、両菌種において、菌体内酵素活性をよく反映し、薬剤感受性の推測に有用であると考えられた。

202 各科臨床分離株の各種薬剤感受性および β -lactamase 産生能に関する研究

中部地区 β -lactamase 研究会

下方 薫
名古屋大学第一内科

小川 正道
同 小児科

山良 二郎
名古屋市立大学第一外科

山本 正彦
同 第二内科

馬場 駿吉
同 耳鼻咽喉科

名出 頼男
藤田学園保健衛生大学泌尿器科

鳥飼 勝隆
同 内科

川村 寿一
三重大学泌尿器科

桜井 実
同 小児科

大川 光央
金沢大学泌尿器科

河田 幸道
福井医科大学泌尿器科

阿曾 佳郎
浜松医科大学泌尿器科

上野 一恵・渡辺 邦友
岐阜大学機気性菌実験施設

野田 克己
岐阜大学産婦人科

兼松 稔・坂 義人
岐阜大学泌尿器科

目的：中部地区における各科臨床分離株の β -lactamase 産生株の頻度および薬剤感受性を検討する。

材料と方法：昭和 60 年 1 月から 6 月に、中部地区 8 施設で各種臨床材料から分離された好気性菌 179 株 (*Staphylococcus aureus* 34 株, Coagulase negative

staphylococcus 39 株, *Klebsiella* 29 株, *E. coli* 77 株) を対象とした。 β -lactamase の検出は, Celinase (BBL), β -lactamase detection paper (Oxoid) の 2 種の試薬を用い, 判定は 15 分後に行なった。両方法とも陽性のものを β -lactamase 産生株としてまとめた。MIC の測定は, 化学療法学会標準法に従い, 10^8 CFU/ml 接種で行なった。使用薬剤は, ABPC, AMPC, MFIPC, MCIPC, CEX, CDX, CCL, PMPC, AMPC+CVA の経口剤と PCG, CBPC, TIPC, PIPC, DMPPC, CET, CER, CEZ, CPZ, CXM, CMZ, CTX, LMOX の注射剤を用いた。

結果：*E. coli* 77 株中 36 株 (47%), *Klebsiella* 29 株中 20 株 (69%), *S. aureus* 34 株中 19 株 (56%), Coagulase negative staphylococcus 39 株中 13 株 (33%), 全体で 179 株中 90 株 (50%) が β -lactamase 産生株であった。経口剤 9 種の対象菌株に対する MIC₇₀ 値を比較すると, *E. coli*, *Klebsiella* では PMPC, CCL, CEX が, *S. aureus* では MFIPC, MCIPC, AMPC+CVA が, Coagulase negative staphylococcus では AMPC+CVA, AMPC が最も優れた。注射剤では, *E. coli*, *Klebsiella* では CTX, LMOX, CMZ, CPZ が, *S. aureus* では CER, CET が, Coagulase negative staphylococci では CER, CET, CEZ が最も優れた。

203 *P. aeruginosa* の誘導 β -lactamase に関する研究

山田真理恵・沼野弘美・楠崎明美
筒井 智美・内田昌宏

川崎医科大学附属病院薬剤部

目的：4 種の cephamycin 系抗生剤にて誘導された *P. aeruginosa* の β -lactamase 活性 (以下 β -lact.) を比較し, また, CFX による誘導 β -lact. の菌体内, 菌体外の活性値の経時的变化を検討した。

方法： β -lact. disk 法陰性の 2 株 (P-562, 607 株) を対象とし, CFX, CMZ, CTT, CBPZ を各々 50 μ g/ml の濃度で培養液に添加し, 2 時間インキュベート後, ミクロード法にて菌体内誘導 β -lact. の 9 種抗生剤に対する基質特異性を測定した。また P-562 株の MHB 培養液に CFX を 50 μ g/ml の濃度で添加後, 経時的に菌体内および菌体外 (透析処理培養液) の誘導 β -lact. を CEZ を基質としたミクロード法で 48 時間まで測定した。なお, β -lact. 産生株についても同様の経時的検討を行なった。

結果：*P. aeruginosa* 2 株の 4 種抗生剤による誘導 β -lact. の基質特異性パターンは類似しており, PCG,

CEZ, CER に高く, CZX, CPZ に対しても若干の活性値を認めたが, CFS に対しては特異性は認められなかった。

誘導活性値は CFX > CMZ > CBPZ > CTT の順に高い結果であった。経時的検討では, 誘導 β -lact. の菌体外活性値は CFX 添加後 2 時間目に最高値となり 48 時間

後では 50% に減少していた。構成型 β -lact. 産生株においても同様なパターンがみられた。同じ条件で測定した *Enterobacter cloacae* の β -lact. には活性の低下は認められず, *P. aeruginosa* における菌体外 β -lact. 減少の原因については, 今回, 明確な結果は得ていない。