

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：倉敷市市民会館、アイビースクエア
 会 長：副島林造（川崎医科大学呼吸器内科教授）

一 般 演 題

204 血液培養に関する研究

—Antimicrobial Removal Device の
 抗菌剤吸着除去能力についての検討—

奥田新一郎・斎藤 篤・嶋田基五郎
 大森 雅久・柴 孝也・山路 武久
 北條 敏夫・加地正伸・南雲久美子
 堀 誠 治・宮原 正
 東京慈恵会医科大学第二内科

血液検体中の抗菌剤除去システムである Antimicrobial Removal Device (ARD) について以下の検討を行った。

(方法) 1) 抗菌剤水溶液に対する吸着除去能力：14 種類の抗菌剤 (ABPC, TIPC, PIPC, CEZ, CMZ, CZX, CPZ, LMOX, GM, TOB, AMK, CLDM, PPA, OFLX) を被験薬として ARD の抗菌剤吸着除去能力を Bioassay 法を用いて検討した。

2) 血中含有抗菌剤に対する吸着除去能力：健康成人男子 5 名に 7 薬剤 (ABPC, TIPC, CEZ, CMZ, LMOX, TOB, CLDM) を投与し、採取した抗菌剤含有血液検体に対する ARD の抗菌剤吸着除去能力を Bioassay 法を用いて検討した。

3) 細菌に及ぼす影響：2 菌種 6 菌株を一定量含有する生理食塩水を ARD 処理し、処理前後での菌数の変化を平板希釈法で測定した。

4) その他：菌数、菌の β -lactamase 産生能ならびに抗菌剤感受性が ARD の除去効果に及ぼす影響を臨床分離株 (*E. coli*) を用いて Bioassay 法で検討した。

(結果ならびに考察) 1) ARD は抗菌剤水溶液を用いた検討では、14 薬剤のすべてに対して 95% 以上の除去効果を示し、また抗菌剤含有血液を用いた検討では 87.3%～99.4% の除去率であった。

2) ARD には細菌に対する吸着作用のないことが判明した。

3) ARD の抗菌剤除去効果は、菌数、 β -lactamase 産生能ならびに抗菌剤感受性によって影響されることが

示唆された。

以上の結果から、ARD は各種抗菌剤に対して優れた吸着除去能力を有することが判明した。しかし、その吸着効果は菌数、菌の β -lactamase 産生能ならびに抗菌剤感受性によっても影響されるため、ARD を臨床使用するにあたっては、十分な注意が必要である。

205 腸球菌の薬剤感受性と血液分離症例の臨床的背景

小 栗 豊 子
 順天堂大学中検

西園寺 克・林 康 之
 同 臨床病理

小 酒 井 望
 同 浦安病院

猪 狩 淳
 琉球大学臨床病理

腸球菌は臨床材料より分離されるグラム陽性菌の中で最も多剤耐性の著しい菌群である。第 3 世代セファロスポリン剤の普及に伴いこれらの菌群の増加が予想される。そこで 1961 年より 1985 年までの間、血液からの腸球菌の分離頻度を検討した。また、最近の分離株を用い 20 薬剤について MIC 90 を求め、抗菌力を比較した。血液より本菌群が分離された 12 症例について臨床的背景を検討した。

腸球菌の血液からの分離頻度は 1964 年以前は検出されず、以後 1～7% の頻度であり、1981 年以後は 4～7% とやや増加傾向が認められた。菌種別にみると、*E. faecalis*、*E. faecium*、*E. avium* の 3 菌種であり、特に後の 2 菌種は最近多く検出された。腸球菌検出例は一般に他の菌と混在して分離されることが多いが、血液においてもこの傾向が強かった。薬剤感受性では *E. faecalis* は ABPC、PIPC、Imipenem に優れた感受性を示したが、他の 2 菌種では耐性であった。VCM は 20 薬剤中 3 菌種に対し最も優れた抗菌力を示した。AGs、EM、CLDM、ST 合剤、MINO は菌種により抗菌力に差が認められた。

由来患者の臨床的背景では 60 歳以上が殆どであり、すべてが重症基礎疾患を有しており、12 例中 11 例は死亡例であった。11 例中 6 例は血液より菌検出後 6 日以内に死亡しており、末期感染の様相がうかがわれた。

206 菌血症の原因菌の推移と薬剤感受性

石丸敏之・熊谷幸雄・沢江義郎

九州大学医学部第一内科

竹森 紘一・横田 英子

九州大学附属病院検査部

近年、化学療法の進歩や compromised host の増加に伴い、薬剤耐性菌の増加や起炎菌種の変化が問題となっている。我々は、菌血症を対象に過去 8 年間に血液培養から検出された起炎菌の種類や薬剤感受性の変化、その宿主の状況を検討した。

各年代とも 127~173 例の血液培養陽性例が認められ、総計 1,187 例であった。全体を通じてグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、真菌、および複数菌の分離頻度は、それぞれ 48%, 26%, 8%, 9%, 9% であり、菌種別では、*S. aureus* 6.9%, *E. faecalis* 4.3%, *α-streptococcus* 3.9%, *E. coli* 6.0%, *P. aeruginosa* 5.5%, *Candida* 8.1% であった。*S. epidermidis* が 22.1% と高率に含まれたが、雑菌の混入の可能性は否定できなかった。各年代別の推移をみると、グラム陰性菌の明らかな増加傾向は認められなかった。真菌例は、昭和 58 年まで急増し、以後漸減している。また、*S. aureus*, *α-streptococcus* 検出例の増加と、昭和 57 年以降の *Acinetobacter*, *Campylobacter* の出現が目される。これらの薬剤感受性をみると、*S. aureus* は PCG, ABPC に対する耐性株が多いが MCIPC, CER には 90% 以上が感受性であった。*E. faecalis* は 90% が ABPC 感受性で、CEX, GM, MINO には耐性株が多かった。*E. coli* の ABPC 感受性株は少なく、cephem 系, aminoglycoside 系薬剤には 70% 以上が感受性であった。嫌気性グラム陰性桿菌は MINO, EM 以外の薬剤に対する感受性が 50% 以下であった。薬剤耐性菌の推移をみると、昭和 58 年以降、*S. aureus* の MCIPC 耐性株が出現し、*S. epidermidis* は ABPC, CEX, GM に耐性化が認められた。起炎菌別の宿主の年齢分布は、*S. aureus* が 19 歳以下と 40 歳以上に多く、*S. epidermidis* が 1~19 歳、*E. faecalis* は 1 歳以下に、真菌、*E. coli* は 40 歳以上に多く、菌種により差異が認められた。臨床科別では、内科 38%, 小児科 15%, 外科 10%, 小児外科 8% で、複数菌検出例に限ってみると、小児外科、心臓外科例の頻度が高かった。

207 最近の菌血症症例の検討

田島 華陽・中山一誠・秋枝洋三

山地恵美子・坂部 孝

日本大学医学部第三外科

目的および方法：外科系感染症のうち、重篤な経過をたどる菌血症に関しては、常にその起炎菌に注目し、第 32 回本学会総会でも GPC の増加を報告した。今回は 1984 年 1 月から 1985 年 12 月までの 2 年間に、駿河台日大病院外科において経験した 51 例の菌血症について起炎菌の動向、侵入門戸、ショックの合併などについて検討した。

結果ならびに考察：51 症例より 65 株が検出され GNR 33 株 (50.8%) と過半数を呈し、主なものは *E. coli* 10 株 (15.4%), *Pseudomonas* 6 株 (9.2%), *Klebsiella*, *Serratia* それぞれ 5 株 (7.7%) である。GPC は 21 株 (32.3%) で、*S. aureus* 9 株 (13.8%), *Streptococcus* 6 株 (9.2%), *S. epidermidis* 5 株 (7.7%) であった。その他 *Candida* 6 株 (9.2%), *Anaerobe* 3 株 (4.6%), GPR 2 株 (3.1%) を認めた。また 9 例に複数菌感染を認め、2 例は同時期のもの、7 例は異時期のものであった。死亡例は 51 例中 23 例 (45.1%) あり、単菌感染では 17 例 (38.1%), 複数菌感染では 6 例 (66.7%) であった。特に同時期複数菌感染例 2 症例は 2 例とも死亡している。

菌の侵入門戸は hepatobiliary tract, IV catheter がそれぞれ 12 例と多く、その他 peritoneum が 8 例, urinary tract, respiratory tract が 4 例ずつ, infections wound 3 例, esophagus 2 例, unknown 6 例であった。10 例 (19.6%) にショックの合併が認められた。

いわゆる第 3 世代 cephem 系剤が臨床導入された 1982 年前後の 6 年間で 1980~1981, 1982~1983, 1984~1985 と分けて GNR, GPC の比率を考えると、それぞれ GPC < GNR, GPC > GNR, GPC < GNR, となり必ずしも GPC が GNR を逆転したとはいえないが、GPC の菌血症の起炎菌としての比率はかなり高まりつつあるといえる。

208 全国アンケート調査による最近の小児敗血症

3. 使用抗生剤と予後

藤井 良知・平岩 幹男

帝京大学医学部小児科

西村 忠史

大阪医科大学小児科

1980年より84年6月まで、本邦48施設の協力による流血中より原因菌を証明した小児敗血症713例についての使用抗生剤と予後とのアンケートによる調査である。

単剤療法の致死率(以下の%はすべて致死率を指す)12.8%と2剤併用27.1%, 3剤併用35.8%の間には有意差がある。藤井の β -lactam 剤群別により抗生剤別に検討すると、以上の傾向はPC, CEPどの群でもほぼ同様に認められ、PC各群CEP各群間に差がない。ただし単剤使用はPCよりCEPが約1.3倍多い。

各抗生剤の使用頻度は延べ数でPC:CEP:AG:その他がほぼ10:8:7:2であり全体の約1/5以上が新セフェムで占められている。

AGは殆どすべて抗緑膿菌性でABPC+AGならびにこれに準ずるものが135例あり31.1%の高い致死率を示した。CEP IV-Vの使用は日本全体の消費推移と平行していた。単剤療法の主力のCEP Vは18/78, 23.1%を示したが、更に新しいCAZ, CTRX, AZTなどは17例で死亡なく有意差がある。

AG+ β -lactamの中心をなすのがABPC+GMで高い致死率を示したが、併用 β -lactamを分析すると、PC・CEP各群、LMOX併用についても同様に高い致死率でその間に有意差は存在しない。AG併用そのものに問題があるように思われる。

β -lactam+AG 289例につき32.9%とそれ以外の併用療法81例につき13.6%との間には $P < 0.005$ で有意差がある。年齢的には3日齢までを最高として50%を超え6~8か月まで低下以後再上昇する β -lactam+AGと全く逆に単剤は経過する。その致死率の差も新生児期と乳児後期以後に開きが著しい。症例6以上の報告のある33施設で致死率の施設差を検討すると、ABPC+GMを基調とする施設は有意に致死率が高い。PC+AGとしても同様であるがそれ以外の併用療法を採用する施設、あるいは単剤療法を基本とする施設は致死率が低い成績を得た。

209 全国アンケート調査による最近の小児敗血症

4. 原因菌別使用抗生剤と予後

藤井 良知・平岩 幹男

帝京大学医学部小児科

西村 忠史

大阪医科大学小児科

G(+), G(-), 真菌いずれでも単剤療法の致死率が併用療法より有意に低い。ただし β -lactam, AG以外の抗菌剤を加えた3剤併用11例に死亡はない。藤井によるPC, CEPの群別により致死率を比較すると、単剤療法ではG(+), G(-)菌いずれでも有意差はない。併用療法ではAG+PCはG(-)の致死率がG(+)より高く、AG+CEPではほぼ両者同様である。 β -lactam同志の併用はAG+ β -lactamより有意に予後が良い。FOM, CP, ML, TC, STが2・3剤の一つとして加えられたものも、これらの単剤の成績共に治療成績が良い。以下%は致死率を示す。

*S. aureus*は単剤12.5%に対し2・3剤併用30%, 内 β -lactam+AG 36%で有意差がある。併用でも β -lactam+AG以外の組合せは3/20, 15%に過ぎない。頻度2位の*E. coli*以下,*S. pneumoniae*, *H. influenzae*すべて単剤療法が優れ葡萄菌と同じことがいえる。5位の緑膿菌ではすべての療法で高い致死率である。PC耐性の全くないかあるいは低い連鎖球菌群をまとめると、単剤10.1%, 2・3剤17.3%, β -lactam+AG 21.6%, それ以外の組合せが6%と稍低いながら同様の傾向を示す。

AG+ β -lactamが10例以上ある起炎菌別に分析すると、黄葡萄菌, 上皮葡萄菌共に36, 41.7%と高くPC併用がCEP併用より致死率が高いものの有意差はないのに、G(-)菌では,*E. coli*, *K. pneumoniae*ともに有意にCEP併用がPC併用より優れる。年齢的にAG+ β -lactamの死亡をみると、葡萄菌では各年齢層に同様に、また大腸菌は新生児期に最も多い。なお嫌気性菌, 真菌, 複数菌検出例の治療と予後についても触れた。

多くの小児科教科書に記載されている菌不明の時期の第一選択としてのABPC+GMが、ことに新生児期に教条主義的に広く行なわれており、この過信が抗菌剤変更の時期を失しあるいは抗菌剤の進歩について行けなかったことが、PC+AGの小児敗血症に対する治療成績の悪かった原因の一つであったと考えられる。

210 PC-G 大量投与による SBE の治療と経時的抗菌力

増田剛太・根岸昌功・楊 振典
東京都立駒込病院感染症科

山崎 悦子・水岡 慶二
同 臨床検査科

目的: *Streptococcus sanguis* を分離した SBE 3 症例に PC-G 大量点滴静注 3~4 週間を行ない、抗生剤の血中濃度と分離菌の PC-G に対する経時的抗菌力の測定から、臨床効果と *in vitro* 成績との演繹的解析を試みた。

方法: PC-G は 300 万単位/1 時間を 3~4 時間ごとにくり返す間歇点滴静注とした。また、抗菌力の測定には Todd-Hewitt broth (BBL) を用い、先に発表した方法 (Masuda, G.: Chemotherapy 28: 454, 1982) により短時間 (6 時間) 作用時および長時間 (24 時間) 作用時における PC-G の殺菌 (99.9% 殺菌) および静菌濃度を測定した。

成績: 患者血液での PC-G 濃度の最低値 (次回点滴開始直前) は 1.5~5.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。*in vitro* 抗菌力をみると、短時間作用時の殺菌濃度は 12.5~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ と極めて高濃度であり、このような高濃度は患者血液中に形成されないか、あるいは形成されても極めて短時間であった。しかし、作用時間を 24 時間とした従来法での静菌濃度 (MIC) は 0.013~0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、また、殺菌濃度 (MLC) は 0.025~0.2 $\mu\text{g/ml}$ で、患者の最低血中濃度に比べはるかに低い値を示した。これら 3 例中 2 症例は臨床的、細菌学的治癒が得られ、その最小血中濃度/短時間作用時殺菌濃度比は 0.1~0.4、最小血中濃度と短時間作用時静菌濃度 (および MIC, MLC) の比は 50~385 と高値であった。これに対し、臨床的に治癒が得られなかった 1 症例での比はいずれも低値を示した。

考按: PC-G 大量投与時の SBE の治療法を検討した。患者血中 PC-G 濃度と各種抗菌数値から判定すると、その臨床効果の指標にはこれらいずれの抗菌数値もかなり得るもの、現段階では従来法による MIC, MLC が用いられると考えた。

211 産婦人科領域悪性腫瘍症例の Line sepsis について

小池清彦・小幡 功・林 茂興
横山志郎・大和竜夫

東京慈恵会医科大学産婦人科、佐成病院産婦人科

目的: 中心静脈栄養法 (IVH) は制癌剤の効果増強と副作用の軽減をはかる目的で、産婦人科領域でも日常臨床で多用されている。しかし IVH は輸液内容が高カロリーであること、長期間 catheter を留置することなどから各種感染症いわゆる line sepsis を誘発することが少なくない。今回我々は、主として卵巣癌、子宮頸癌進行症例で癌化学療法施行時の line sepsis の発生頻度と背景因子につき若干の検討を加えて報告する。

対象および方法: 卵巣癌 6 例 (Ⅲ期 4 例, Ⅳ期 2 例)、子宮頸癌 16 例 (Ⅲ期 15 例, Ⅳ期 1 例)、合計 22 例に対し化学療法開始前に右鎖骨下中央部より Intra mediate catheter kit を用いて鎖骨下静脈を穿刺、catheter を 15~17 cm 挿入し固定した。この catheter はテルモ社製フィナルフィルターセット TF-W 221 を介して輸液と接続した。TF-W 221 は毎週 2 回交換した。血液サンプルは 5 日ごとに採取、Blood Culture Bottle Cal Roche, Blood Culture Bottle Thio Roche にて培養した。培養検体数は好気性培養 90 検体、嫌気性培養 90 検体である。また担癌生体の免疫学的背景を明確にするため同時に OKT 4, 8, IgA, IgG, IgM, C₃, C₄, C₅ Act (Factor B), CH₅₀, NK 活性を測定した。

結果: 180 検体中 33 株 (18.3%) が分離同定された。菌種別では、*S. epidermidis* 10 株 (30.3%), *A. calcoaceticum* 8 株 (24.2%), *Corynebacterium* sp. 5 株 (15.2%), *Propionibacterium acnes* 4 株 (12.1%), *C. tropicalis* 3 株 (9.1%), *Putrefaciens* 2 株 (6.1%), *Staphylococcus coagulase*(-) 1 株 (3.0%) であった。

考案: 今回分離同定された菌種の多くは常在菌であり病原性は高くない。しかし進行癌症例あるいは化学療法時の生体の免疫能は、細胞性免疫能、体液性免疫能とも極めて低下しており、ひとたび感染症が成立した場合、抗生剤の投与のみでは不十分な効果しかあげないことが推察された。

212 ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌血症 35 例の臨床的検討

村上信乃・五十嵐辰男・山城 豊

旭中央病院泌尿器科

大谷かおる・鈴木 玲子

同 中央検査科

未だ評価の定まっていない緑膿菌を除くブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (NF-GNR) の病原性について、同菌血症症例の病歴調査を介して臨床的に検討した。

対象は昭和 58 年から 60 年までの 3 年間に、旭中央病院中央検査科細菌検査室の血液培養で NF-GNR が分離された 44 例の内、病歴が不備な者や、臨床所見より contamination が疑われた者などの 9 例を除外した 35 例 (男 21 例, 女 14 例) で、平均年齢は 54.9±21.9 歳である。これらの基礎疾患は悪性腫瘍 11 例, 中枢神経疾患 8 例, 術後創部感染 6 例, 呼吸器疾患 4 例, 心疾患 4 例, その他 2 例で、ほとんどが全身状態の悪い compromised な症例である。オキシフェームチューブ 2 (ロッシュ) により同定された菌種は、*Pseudomonas* sp. 7 例, *Alcaligenes* sp. 4 例, *Flavobacterium* sp. 3 例, *Acinetobacter* sp. 21 例であった。

尿道カテーテル留置 26 例, 中心静脈カテーテル挿入 13 例, 体内ドレーン留置 6 例, 気管内挿管 5 例など全例に、院内感染を起こし易い何らかの医学的処置が行なわれていた。しかし同時に行なわれた他検体の細菌培養で、血液培養と一致する菌が証明された例は少なかった。また本菌分離時に抗菌剤を使用中であった者は 30 例であるが、この内 20 例は分離菌に感受性のない薬が使用されていた。死亡例は 6 例 (致死率 17.1%) で、内 1 例は生後 10 か月の乳児であった。

以上の結果は、NF-GNR は主として compromised host に対して院内感染起炎菌として働き、致命率も他の菌と変わらない、その病原性が明白な菌であることを示している。したがって、消毒法の改良も含めて本菌に対する院内感染対策が不可欠であることが確認された。

213 *Aeromonas* による敗血症例の臨床的 検討

中 根 豊

総武臨床検査センター

小 松 貞 男

慶応義塾大学医学部微生物

柏 戸 正 英

柏戸病院

敗血症においてグラム陰性桿菌 (嫌気性菌を除く) が原因菌とすれば、 β -lactam 系薬剤, Aminoglycoside 系薬剤の併用投与が原則である。しかし多くは基礎疾患のある患者に発症するため単独投与することがある。今回我々は *Aeromonas* による敗血症を経験したので報告する。

症例は 77 歳の男性。昭和 60 年 3 月 25 日 40°C の発熱のため近医で投薬を受け以後熱したが、abdominal pain が消失しないため 3 月 28 日柏戸病院へ紹介入院された。入院時所見では、血圧: 90/mmHg, 脈搏: 108/分, 体温: 38.5°C, WBC: 15,900, RBC: 539 万, Hb: 12.5 g/dl, Ht: 39.4%, γ -GTP: 262 mu/ml, GOT: 118 Ku, GPT: 53 Ku, CRP: 4+ を示したことから、右上腹部に圧迫を認めることにより胆石症に合併した急性胆のう炎と診断され CTM の投与を受けた。3 月 29 日の血液培養からグラム陰性桿菌を分離したので CTM 1 g/day を続けた。3 日間の抗生薬療法で解熱をみなかった。血液から分離された菌は *Aeromonas hydrophila* と同定され、一濃度ディスク法による成績は、ABPC(-), PIPC(-), AMK(3+), GM(3+), CEZ(-), CTM(-), CZX(-), CXD(-), CXM(-), ST(3+), FOM(+) であった。MIC 測定は現在進行中である。*Aeromonas hydrophila* は抗菌剤に対する感受性パターンが特異的であり、 β -lactam 剤の使用量が多い。現在、薬剤選択には充分注意したい。

214 *Pseudomonas cepacia* による感染性 心内膜炎の 1 治験例

羽藤誠記・三島 晃・武田佳秀

石川 周・鈴木克昌・品川長夫

由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

Pseudomonas cepacia を起炎菌とする感染性心内膜炎 (以下 IE) は稀とされ、また致死率の高い難治性感染症の一つである。今回我々は開心術後 5 年以上を経て、IE

を発生し、化学療法と二度の弁置換術により治癒せしめた症例を経験したので報告する。

症例は14歳男児で、昭和53年11月15日VSD, PDAの根治術を受け、術後経過は良好であったが、昭和59年3月5日より弛張熱が出現し、血液培養により、*P. cepacia*が検出され、PIPC, MINO, STに感受性を示したため、これらに加え、IPM/CSを併用投与した。しかし、発熱をくり返し、また骨髄抑制も出現したが、6か月後軽快した。しかし大動脈置換術を施行、摘出弁培養は陰性であり、術後経過は良好であったが、5か月後再び発熱し、血液培養で再び*P. cepacia*を検出した。PIPCに対する感受性を失っていき、MINO, ST, CAZを併用投与したが、血液培養は陰性化せず、肺動脈弁にvegetationを認め、弁の破壊が進行し、昭和60年10月28日肺動脈置換術を施行した。VSD閉鎖部には異常所見なく、摘出弁培養で*P. cepacia*を検出、病理組織像でも細菌の集簇像を認めた。術後7か月以上経過し、再発所見はない。

Pseudomonas cepacia IEは、非常に稀ではあるが、それに対する有効な抗生物質は限定され、難治性と考えられ、的確な化学療法とともに、罹患部位の同定と外科的手術を失わないことが重要であり、IEの再発を防ぐことが可能であると考えられる。

今回の症例では、化学療法剤としては、ST合剤、MINO, IPM/CS, CAZが有効であった。

215 Imipenem 耐性尿由来 *S. marcescens* による敗血症肺化膿症の1例

柳岡正範・安藤慎一・石黒幸一
玉井秀亀・篠田正幸・小川 忠
名出頼男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

花井 俊典・置塩 則彦
静岡赤十字病院泌尿器科

第3世代セフェム系薬剤耐性 *S. marcescens* による敗血症から肺化膿症をきたした例を経験し、その治療に苦慮したので報告する。

症例：29歳女性、神経因性膀胱に伴う慢性尿路感染症とVURによるくり返す腎盂腎炎に対し、右腎摘除術、排尿障害改善を目的としたTUR、左側尿管逆流防止術を施行したが、残存する左腎感染から、*S. marcescens*による敗血症を併発し、肺化膿症となった。これに対し、CPM・MINOを投与しつつ、左側尿管皮膚瘻施行したが、DICで死亡した。

本症例の血中より分離された *S. marcescens* の Imipenem の MIC は 200 µg/ml で、LMOX 400 µg/ml, CZX 3, 200 µg/ml, 他のセフェム剤はすべて 3, 200 µg/ml 以上であった。

保存株 21 株についての検討でも、第3世代セフェム剤高度耐性を示す株では、MIC₉₀ は Imipenem は 200 µg/ml であった。

Serratia の Imipenem 耐性が第3世代セフェム耐性に加わったことは重大な現象と考える。

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

三比和美・熊井良司・服部理男
埼玉県立がんセンター血液科

1983年3月より埼玉県立がんセンターに入院し主として造血器悪性腫瘍を中心とした顆粒球減少性感染症に対して、PIPC+AMK (A群) と CMX+AMK (B群) の初回治療の効果について封筒法により検討した。対象は急性白血病A群71例：B群63例、CML/BC A群2例：B群7例、リンパ腫A群17例：B群14例、その他A群2例：B群4例で、これらに発症したA群92回：B群88回の発熱を対象とした。年齢の中央値はA群51歳：B群51歳であった。治療開始時顆粒球数が100/mm³以下であったのはA群43回：B群37回であった。また、敗血症はA群8回：B群14回で、肺炎はA群6回：B群7回であった。

投与方法：PIPCは1回4.0gを6時間ごとに1日4回(総量16g/日)を30分かけて静注、CMXは1回1.0gを6時間ごとに30分かけて静注し、AMKは1回200mgを200mlの5DWに溶解し6時間ごとに1日4回静注した。これらの抗生物質は顆粒球数が1,000/mm³以下に減少し、かつ39°C以上の発熱がみられた時に開始した。

結果：原因不明熱を除いた感染症はA群52回でこのうち抗生物質に効果のみられたものは35回(67.3%)で、B群の感染症は48回でこのうち効果のみられたものは23回(47.9%)であった。しかしながら、A群とB群の間には推計学的な有意差はみられなかった。

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

217 造血器疾患に合併した感染症に対する Cefmenoxime の臨床的効果について

森山 美昭・柴田 昭

新潟大学医学部第一内科,
新潟血液疾患感染症研究グループ

目的:急性白血病, MDS, 悪性リンパ腫などの造血器疾患では, 感染症の合併頻度が高く, かつ重症化しやすく, これらの随伴感染症の管理は極めて重要である。今回, 私共はこのような感染症 73 例に Cefmenoxime (CMX) を投与し, その臨床的効果と安全性について多施設共同で検討したので報告する。

方法:対象症例の基礎疾患は, 急性白血病 43 例, MDS 7 例, 悪性リンパ腫 6 例, その他再生不良性貧血, 骨髄腫など 17 例の計 73 例(男性 38 例, 女性 35 例)。感染症の内訳は, 敗血症およびその疑い 38 例, 肺炎 15 例, 上気道感染 8 例, 尿路感染 3 例, その他 9 例であった。起炎菌検出例は 36 例でその約 2/3 はグラム陰性菌であった。CMX は 1 日 2~6 g を 2~3 回に分け単独, または他剤と併用し点滴静注した。効果判定は高久らの診断基準(臨床血液 25: 588, 1984)に準じた。

成績:CMX 全体の有効率は 57.5% (単独投与群 77.8%, 多剤併用群 50.9%) であった。感染症別有効率では, 敗血症(疑) 57.9%, 肺炎 53.3%, その他 60.0% であった。起炎菌の陰性化は 69.4% (25/36) であった。一方, 有効率は好中球数に依存する傾向がみられたが, 好中球数 100/cmm 以下でも 50% (6/12) の有効率であった。副作用は, CMX 全投与例 77 例中, わずか 2 例(GOT, GPT 上昇および血小板減少各 1 例)で, 重篤なものはない。

結論:造血器疾患に合併した敗血症(疑)および肺炎を中心とした感染症に対して, CMX 単独または他剤併用で 57.5% の有効率を得た。しかも本剤は副作用も少なく(2/77), かつ好中球数 100 以下の場合にも 50% の有効が期待され, 免疫能の低下した造血器疾患に伴う感染症に対し有用性ある抗生剤と考えられた。

218 白血球減少症患者における感染症の抗生物質療法

佐野全生・倉石安庸・小林 直
池田幸市・相羽恵介・尾関博重
船越 哲・市場謙二・慶貝行秀
東京慈恵会医科大学第三内科

目的:白血球減少症患者に対し, Ticarcillin (TIPC), Amikacin (AMK) 併用療法(A法)と, Cefizoxime (CZX), AMK 併用療法(B法)を無作為割付け法で施行し, その有用性について検討した。

対象および方法:白血球が 2,000/cmm 以下または好中球が 1,000/cmm 以下で 38°C 以上の発熱をきたした症例を対象とした。A法—TIPC 5g および AMK 200 mg を 6 時間ごとに各々 1 時間で点滴静注。B法—CZX 2g および AMK 200 mg を同様に点滴静注。効果判定は CR; 完全解熱, 臨床的に感染症の徴候が全く消失し, この状態が 5 日間保持された場合。PR; 感染症は自覚的に改善されたが, 完全に消失していない場合。NR; 上記以外。

成績:評価可能な発熱は A 群 38 回, B 群 35 回。1) 感染の証明された発熱は A 群 13 回, 有効率 (CR+PR) 46% (6/13)。B 群 10 回, 60% (6/10)。2) 感染巣不明熱は A 群 25 回, 有効率 64% (16/25)。B 群 25 回, 72% (18/25)。1), 2) 全体での有効率は A 群 58%, B 群 69% であった。背景因子として両群間の基礎疾患の内訳はほぼ同様であった。両群とも有効率は急性白血病で低く, 悪性リンパ腫および固形癌で高い傾向を示した。副作用は重篤なものは認めなかった。なお AMK の静注法について 5 例で投与開始後 24 時間の血中濃度を測定した。4 回の peak 値および trough 値の平均値は peak 値: ①10.68±2.63 (SD) μg/ml, ②8.9±2.29, ③8.88±2.93, ④9.11±3.80, trough 値: ①2.01±1.18, ②1.18±0.92, ③2.01±1.16, ④1.54±0.65 であった。

考察:骨髄抑制に起因する感染症対策は重要である。今回の成績では両群ともに約 60% の有効率であり, たとえ無効であっても敗血症死などの早期死亡を防止し得たことは臨床的に評価し得ると考えられ, 優れた治療法と思われた。また AMK の点滴静注投与法は筋注法と同様の有効性, 安全性が示唆された。

219 (2'' R)-4'-O-Tetrahydropyranlydoxorubicin (THP) の進行・再発消化器癌に対する第Ⅱ相試験

横山正和・涌井 昭・吉田 豊
菊池彬夫・大澤 一郎・正宗 研
松岡富男・佐藤 俊一・菊地金男
庄司忠実・遠藤辰一郎

東北地区 THP 研究会

目的：低心毒性の anthracycline 剤として開発された THP の第Ⅱ相試験を、進行・再発消化器癌を対象として 10 施設の研究により施行した。

方法：THP は 1 回 21~50 mg/m² (iv-push) を 3~4 週間隔で反復投与した。抗腫瘍効果は本剤を 2 回以上投与した症例に限り、固形がん化学療法直接効果判定基準によって判定した。

成績および考察：登録例 65 例中、効果の判定可能な適格完全例は 35 例であったが、そのうち PS 2, 3 例は 28 例、化療既施行例は 27 例であった。奏効例は胃癌 16 例中 1 例 (PR) に得られたがその他の癌にはなかった。また MR 例が胃癌の 1 例に認められた。なお、PR, MR 例はそれぞれ doxorubicin, aclarubicin 耐性例であった。奏効度を 1 回投与量 21~30, 31~40, 41~50 mg/m² の各 dose level ごとにみると、PR, MR 例いずれも 41~50 mg/m² の範囲にあった。副作用は適格完全・不完全例計 48 例について検討したが、non-hematologic toxicity は食思不振 (16.7%), 悪心・嘔吐 (10.4%) など消化器障害がやや多く、その他軽度の発熱 (6.3%), 肝機能異常 (2.1%) もみられた。脱毛 (10.4%) は doxorubicin に比較して少なく、程度も軽度と思われた。心電図異常は 4.2% (洞性脈頻・低電位差, T 波平低各 1 例) に認められたが、その出現の経過から本剤由来と断定できなかった。なお、うつ血性心不全例はなかった。白血球減少 (<4×10³/mm³) は 54.2% にみられたがその半数は grade 2 以内であった。血小板減少 (<10×10³/mm³) は 12.5% で grade 4 はなく、白血球減少より軽度であった。また反復投与による骨髄毒性の蓄積傾向はみられなかった。副作用を以上の dose level ごとにみると、消化器障害は 41~50 mg/m² 投与例で他の dose level の例よりやや多かったが、骨髄抑制の出現頻度・程度には著しい差は認められなかった。

以上より、進行・再発消化器癌に対する本剤本来の効果の検出には、今後 good-risk patients を対象として、40~50 mg/m² の dose level での治験の続行が必要と考えられた。

220 再発・進行癌に対する CPM-MTX-5-FU 併用療法

吉中 達・佐伯俊昭・世戸芳博
峠 哲哉・新本 稔・服部孝雄
広島大学原医研外科

目的：MTX-5-FU 時間差療法に CPM を加えた多剤併用療法の制癌効果と副作用について検討する。

対象・方法：昭和 59 年 1 月より昭和 61 年 1 月までに当科で経験した再発・進行癌を対象にし、その内訳は胃癌 18 例・大腸癌 2 例・直腸癌 1 例・乳癌 3 例・十二指腸癌 1 例・胆嚢癌 1 例、計 26 例であった。方法は、第 1 日目に CPM 500~1,000 mg/body を点滴静注し、同時に 1,000 cc 程度の hydration を行なう。続いて、第 2 日目に MTX 200 mg/m² を 100 cc に溶解し約 30 分間で点滴静注し、点滴終了時より 3 時間後に 5-FU 1,000 mg/body を点滴静注する。第 3 日目は、MTX 終了後 24 時間目から leucovorin による rescue を経口または静注で 6 時間ごとに 5 回行なった。これを 2 週間の投与間隔で、できるだけくり返した。

結果：臨床効果は固形がん化学療法効果判定基準によると、効果判定可能症例 15 例中 PR 4 例 (26.6%), MR 1 例 (6.7%), NC 6 例 (40.0%), PD 4 例 (26.6%) であった。

副作用では 26 例中、全身倦怠感 15 例 (57.7%) と最も多く、嘔気・嘔吐 6 例 (23.1%), 食欲不振 12 例 (46.2%), 口内炎 5 例 (19.2%) と消化器症状が多くみられた。他覚的には、白血球減少 10 例 (38.5%), 血小板減少 2 例 (7.7%) であり、この治療法の dose limiting factor は白血球減少と考えられた。また、全例前治療があることを考えれば、かなり有用性があると考えられた。

221 進行・再発消化器癌に対する CDDP+MMC+5-FU 併用療法の試み

橋山年和・永田 徹・吉田 忍
瀬川 豊・曾爾一顯・長尾房大*

富士市立中央病院外科,

* 東京慈恵会医科大学第二外科

最近我々は、進行・再発消化器癌に対して、CDDP+MMC+5-FU 併用療法を行なった。対象は、末期消化器癌 18 例で、内訳は、胃癌 8 例、大腸癌 5 例、肺癌 2 例、他食道癌、肝癌、胆管癌 1 例ずつである。年齢は、42~75 歳、男性 13 例、女性 5 例であった。

方法は、Day 1 に MMC 10 mg/body, Day 1~4 or 5 に CDDP total 100 mg/m², Day 8 に MMC 10 mg/body, さらに Day 1~28 の期間に 1日 5-FU 500 mg/body total 14 g を患者の状態により増減しながら点滴静注し、その間 1日約 3,000 ml の補液と、制吐剤として、metochlopramide, domperidone, methylprednisolone, 利尿剤として furosemide を使用し、4週に1コースをできるかぎり繰り返した。

成績は、CR はなく、PR 3例、MR 3例、NC 4例で奏効率は 18.8% であるが、胃癌 8例についてみると、評価可能例 6例中、PR 2例、MR 2例、NC 1例と胃癌の治療には評価できると考える。副作用としては、必発症状である消化器症状は約 40% 前後に発症しているが、どれも比較的軽微であり、骨髄機能抑制は一部脱落症例を除いては問題にならなかった。また、腎機能障害はなかった。

結論：CDDP+MMC+5-FU 併用療法を末期消化器癌 18例に施行した。成績は、PR 3例、MR 3例、NC 4例、奏効率 18.8% であるが、胃癌 8例についてみると、PR 2例、MR 2例、NC 1例と評価できると考えられる。

222 胃癌に対する ADM の内視鏡下注入療法の基礎的研究

泉 嗣彦・佐々木 淳・伊藤哲郎
佐々木容三・丸山 俊秀・白壁彦夫
鎌野 俊紀¹⁾

順天堂大学消化器内科、¹⁾第一外科

胃癌の癌化学療法では、経口剤の全身投与が主体で静脈内投与の併用も行なわれている。我々は、さらに効果を増強するために、制癌剤の内視鏡下注入療法を検討している。制癌剤としては、組織吸着性の強い Adriamycin (ADM) を用いた。イヌを用いての胃粘膜下注入実験では、血中濃度は低く、所属リンパ節の濃度は高く、胃壁の障害も軽度であった。

今回は、胃癌の手術例で静脈内または内視鏡下注入を行ない、血中濃度および所属リンパ節の濃度を測定した。静脈内投与は ADM 10 mg を one shot で投与し、内視鏡下注入は ADM 10 mg を 5 ml の生食水で溶解し、胃癌の周辺の正常部の粘膜下に経内視鏡的に注射針で 1か所 1 ml ずつ 5か所に注入した。注入 1~5 日後に胃切除術を行ない、所属リンパ節を摘出し、リンパ節内の ADM の濃度を測定した。

1) 血中濃度：静脈内投与では ADM 投与後 1分 0.90 μg/ml, 3分 0.52 μg/ml, 5分 0.37 μg/ml, 10分

0.16 μg/ml で以後急減し、30分 0.02 μg/ml, 60分 0.01 μg/ml であった。内視鏡下注入では、いずれの時間でも 0.06 μg/ml 以下の低値を示した。

2) 所属リンパ節内濃度：リンパ節内濃度は各リンパ節によりバラツキはあるが、いずれの症例でも 0.16~9.98 μg/g と極めて高値を示した。

3) 胃壁の変化：ADM の注入部位には発赤、びらんを認め一部浅い潰瘍を形成していた。また自覚的にも著変を認めなかった。

内視鏡下注入療法は全身投与に併用することにより効果増強が期待される。

223 卵巣癌治療としての寛解導入化学療法 (FCAP) および SLO の臨床成績

(多施設共同、同一プロトコールによる臨床的検討)

高桑 好一・湯沢秀夫・本間 滋
鈴木 孝明・渡辺重博・金沢浩二
竹内 正七・笹川重男・高橋 威
後藤 司郎・新井 繁・須藤寛人
永松幹一郎・大野雅弘・徳永昭輝
渡部 坦

新潟婦人科癌研究会

当研究会では、昭和 55 年より 107 例の卵巣悪性腫瘍症例を集積し、Cisplatin を中心とした多剤併用療法すなわち FCAP 療法の有効性について検討を行ってきた。107 例の臨床進行期別内訳は 1期 32 例、2期 11 例、3期 42 例、4期 8 例であり、再発例が 14 例あった。組織型別内訳では、嚢胞性漿液性腺癌が 61 例 (57.0%) と過半数を占め、粘性性嚢胞性腺癌が 12 例、中腎癌が 11 例、未分化癌が 10 例、頰内膜癌が 9 例観察された。107 例中評価可能症例は 45 例であり、うち著効 12 例 (26.7%)、有効 18 例 (40.0%) であり、有効率は 66.7% であった。93 例の初回治療症例のなかで、手術療法を最初に行なった症例は 87 例であり、41 例に完全摘出手術を施行しえた。これら 41 例に対し FCAP 療法を施行しその後 16 例に SLO を施行しているが、うち 3 例 (18.8%) に腫瘍が確認された。一方、初回手術が不完全摘出に終った 46 例中 FCAP 療法後に SLO を施行しえた 31 例のなかで、3 症例 (9.6%) において腫瘍が完全に消失しており、また 8 例においては完全摘出手術が施行しえた。

従来卵巣癌に対し用いられていた FAMT 療法と FCAP 療法との生命予後に対する効果を検討した。全症例の比較では、3年生存率において 5% 以下の危険率で FCAP 療法群が有意に高かった。臨床進行期別では 2、

3, 4 期症例で有意の差が観察されたが、特に症例数の多い3期症例に関しては5年生存率においても1%以下の危険率でFCAP療法群の優位性が観察された。

以上よりFCAP療法は卵巣癌に対する優れた化学療法であることが明らかとなり、卵巣癌の生命予後の改善のために非常に有用であることが示された。

224 進行子宮頸癌患者に対する免疫賦活剤 (OK-432, SPG) 投与の意義

長谷川和男・赤堀泰一郎・衣笠 万里

常盤 洋一・大津 文子・武内久仁生

兵庫県立成人病センター産婦人科

最近、進行癌治療に免疫賦活剤が広く使用され予後の改善もしくは延命効果が報告されている。しかし子宮頸癌に関する報告は少なく、その効果に関しては未だ明確ではない。

そこで我々は、子宮頸癌Ⅲ期で術前照射を行なって根治手術が可能となった患者あるいは放射線単独治療患者などの、いわゆる進行子宮頸癌症例にOK-432またはSPGなどの免疫賦活剤を投与して、免疫療法施行群と非投与の対照群の末梢血リンパ球数、T細胞数、T_H細胞数、リンパ球幼若化能(PHA-Con A)およびPPD-PHAによる遅延型皮内反応などを測定し、それらの変動推移とこれら各群の無再発率や生存率との関係から進行子宮頸癌患者に対する免疫賦活剤投与の意義を検討した。

免疫療法施行群および対照群とも治療直後は免疫賦活剤投与の有無にかかわらず免疫能は著明に低下していたが、免疫療法群は治療開始から12か月後の比較的早期に対照群に比してその回復傾向がみられ、特にこの傾向は根治手術群の方が放射線単独治療群より著明で、36か月後において、ほぼ治療前の免疫能に回復することが認められた。つまり、進行癌治療に免疫抑制作用のある放射線療法などを行なう場合には免疫賦活剤を投与すれば比較的早期に免疫能が回復することが推察される。さらに無再発率や生存率の検討から免疫賦活剤投与は再発抑制や延命効果の観点から有効であることが示唆された。しかし、再発・死亡症例の免疫能パラメーターの推移を検討してみると、対照群と免疫療法群との間には相異がみられ、予後推定の困難性もうかがわれる。

225 進行乳癌に対するベストラブチルの Phase II study

富永 健・北村正次・林 和雄

高橋 勇・神前五郎

東京都立駒込病院外科

目的: クロラムブチルと β -エストラジオール3-ベンゾエートの結合体であるベストラブチルの乳癌に対する抗腫瘍性を検討した。

対象および方法: 進行乳癌患者11例を対象とした。年齢は41~77歳(平均58.3歳)で、閉経前2例、閉経後9例で、ER(+)は5例、ER(-)は3例、不明3例である。対象病巣は局所・リンパ節などの軟部組織の再発が7例、肺転移が3例、骨転移1例であった。ベストラブチルの投与方法は200mg/日分2連日経口投与による。

結果: 臨床効果ではCRはなく、PR2例、NC4例(MR1例)、PD4例、NE1例であった。2例のPR例はいずれも、軟部組織の再発例で、効果発現までの時間は7日および23日であった。また効果持続期間はそれぞれ3か月および2か月であった。

投与期間は2~370日以上(中央値126日)であり、1例がなお投与続行中である。

副作用としては、性器出血4例などエストロゲン様の作用が比較的多く、消化器症状、白血球減少等も若干認められた。

結論: ベストラブチルの抗腫瘍活性に関する作用機序は未だ明確でない。エストロゲン受容体との関連性も現在のところ否定的である。しかしエストロゲン単独投与の場合とは多少様子が異なるように思われる。症例中には長期運用にも耐え得るものもあり、なお臨床的検討の続行が必要である。

226 進行頭頸部癌に対する Cisplatin, Peplomycin, Methotrexate, Mitomycin C/Cisplatin, Peplomycin, Adriamycin, Cyclophosphamide (PP MM/PPAC) 交替療法

小林 直・倉石安庸・相羽恵介

船越 哲・山崎博之・池田幸市

永田隆樹・知念俊昭・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

額川 一信・宮島 逸郎
森山 寛・本多 芳男
岡 耳鼻咽喉科

青山 辰夫
富士中央病院内科

227 ヒト白血球の食菌作用からみた抗緑膿菌抗生物質の効果

西村忠史・田吹和雄・高島俊夫
大阪医科大学小児科学教室

榎木 忠男

大阪医科大学微生物学教室

目的：進行頭頸部癌に対する至適高化学療法法の確立を目的として本療法を行なった。

方法：PPMM 療法として cisplatin (CDDP)20 mg/m²/day iv days 1-5, peplomycin (PEP)20 mg/body/day im days 1, 8, methotrexate 20 mg/m²/day iv days 1, 8, mitomycin C 10 mg/m²/day iv day 1 を4週ごとに、また PPAC 療法として、PPMM 療法と同一の CDDP, PEP と adriamycin 40 mg/m²/day iv day 1, cyclophosphamide 500 mg/m²/day iv day 1 を4週ごとに、各々2コースずつ交互に投与する PPMM/PPAC 交替療法を行なった。PPMM 療法を2コース以上施行しえた症例を評価可能例とした。

結果：対象は計測可能病変を有する17例であり、年齢中央値は48歳(15~67歳)であった。原発巣は上咽頭5例、副鼻腔4例、唾液腺3例、下咽頭、舌各2例、喉頭1例であり、組織型別では扁平上皮癌11例、未分化癌5例、腺癌1例であった。対象17例中8例は前治療として化学療法が施行されていた。本療法の治療成績は、CR 3例(17.6%)、PR 11例(64.7%)、CR+PR 14例(82.4%)、MR 1例、NC 2例、PD 0例であり、CR または PR 到達に要した日数の中央値は17日(6-67)、要した投与コース数の中央値は1コース(1-3)であった。対象症例の観察期間中央値は19.5か月であり、Kaplan-Meier 法による、奏効例(CR+PR)の50%奏効期間は6か月(1+-13)、奏効例の50%生存期間は12か月(1.5+-15.5)であった。本療法の dose-limiting factor は骨髄抑制であり、白血球数が2,000以下となった症例は53%で、53%の症例に感染症の合併をみた。

考察：進行頭頸部癌に対する PPMM/PPAC 療法の奏効率は82.4%と比較的高率であるが、その50%奏効期間は6か月と比較的短期間であり、今後、奏効期間の延長が期待される。

非特異的感染防御機構の中で重要な役割をもつヒト白血球貪食殺菌作用からみた抗生物質の効果について、今回、あらかじめ抗生物質で菌を前処理した場合、ならびに抗生物質、菌共存下での白血球貪食殺菌作用についてG群緑膿菌(非ムコイド型菌)を用いて検討した。使用抗生物質は Carbenicillin (CBPC), Piperacillin (PIPC), Cefsulodin (CSF), Gentamicin (GM), Fosfomycin (FOM) で、それぞれ 1MIC, 1/4 MIC となるように添加し、15分間前処理後、洗滌して抗生物質を除去し、白血球と菌を1:1の割合にして、37°Cで培養し、1時間、2時間目の白血球内外総生菌数を測定した。培養2時間目の生菌数の減少率は白血球のみのコントロールに比べ、CBPCの1MICでは42.0%、1/4MICでは38.5%で、PIPC, CSF, GMでもほぼ同様であった。しかし、FOMでは減少率は他剤に比し多く、それぞれ、46.2%、42.8%であった。以上15分間の抗生物質前処理菌では、コントロールに比し、生菌数の減少はみられるもの、薬剤濃度による著明な差をみることはできなかった。次に、白血球、菌、抗生物質共存下での白血球貪食殺菌作用について検討した。使用抗生物質は Sisomicin (SISO), GM, PIPC, CSF, FOM で薬剤濃度は1, 1/2, 1/4, 1/8 MIC とした。培養1, 2時間目の生菌数は抗生物質無添加のコントロールに比し、薬剤濃度に比例して減少し、特に2時間目に顕著であった。アミノ配糖体のGM, SISOの2時間目の菌減少率はコントロールに比し1MICで40%と最も顕著で、1/8MICではPIPCが最も悪く、特にFOMでは1~1/8MIC添加において良い効果がみられた。

次に、抗生物質添加による白血球貪食殺菌作用を抗生物質単独時のそれと比較すると、1MICの濃度ではアミノ配糖体に増強効果はみられず、却ってβ-ラクタム系抗生物質が強く、低濃度では、この作用が逆転してみられたが、FOMではいずれの濃度でも、ほぼ一定した増強作用がみられた。これは、薬剤の菌に対する作用の強さ、すなわち、MICとMBCの差や、白血球内への移行の差によるものではないかと考えられ、今後、この点も含めて検討したい。

228 慢性緑膿菌感染患者の好中球機能の検討

加藤 収・日浦 研哉
山口 常子・山田 穂積
佐賀医科大学内科呼吸器

永 沢 善 三
同 病院検査部細菌

目的：慢性緑膿菌感染症の宿主要因の一つとして好中球機能を検討した。

方法：正常健康人（正常群）と常時喀痰より緑膿菌が検出される慢性緑膿菌感染患者（感染群）を対象とした。好中球はヘパリン加末梢血から Ficoll, Dextran によって分離後、opsonized zymosan を使用して chemiluminescence (CL) と cytochrome-C reduction を測定した。また食菌能および殺菌能は臨床分離株である nonmucoid type の緑膿菌を使用した。好中球 $5 \times 10^6/\text{ml}$ を 1 ml, 緑膿菌 $4.3 \times 10^8/\text{ml}$ および $3.9 \times 10^7/\text{ml}$ を 0.1 ml にヒト血清 0.1 ml を加えて総量 1.2 ml に調整後 37°C で培養した。培養 20 分後、検鏡にて好中球に貪食された菌数を算定した。殺菌能は培養 20 分と 80 分時点で好中球内の生菌数を測定した。さらに同実験系を用いて PIPC, CPZ の $1/2 \sim 1/16$ MIC の効果を検討した。

結果：CL は正常群 $52 \pm 14 \text{ RLU}/5 \times 10^6$ 好中球、感染群 $105 \pm 29 \text{ RLU}/5 \times 10^6$ 好中球で感染群が高値を示した。Cytochrome-C reduction では両群に差はなかった。一方、緑膿菌を用いた実験では感染群の好中球は貪食能の亢進を示していたが、殺菌率は正常群と同様に 90% 以上を示し、殺菌能の低下は認めなかった。また同実験系に $1/2$ MIC の PIPC ならびに CPZ を加えることにより貪食能は増強されたが、それ以下の濃度では変化を認めなかった。

結語：感染群では CL および緑膿菌貪食能は正常群と比較して高値を示した。Cytochrome-C reduction および緑膿菌に対する殺菌能では両群に差を認めなかった。Sub-MIC ($1/2$) の PIPC, CPZ は両群とも緑膿菌の貪食能を高めた。以上のことより、慢性緑膿菌感染患者の好中球機能は低下しておらず、気道系局所の障害がより重要と考えられた。

229 副腎皮質ステロイド投与患者好中球機能の検討および各種抗生物質のこれら好中球機能に及ぼす影響

福島 一雄・菅 守隆
安藤 正幸・荒木 淑郎
熊本大学医学部第一内科

目的：我々は、ステロイド投与による易感染性および難治化の機序の解析を試み、これまで、動物感染実験において、好中球 (PMN) 機能 (O_2^- 産生能、遊走能) の低下が重要な要因であることを報告した。今回は、ヒト末梢血好中球機能の面より検討を行ない、更に各種抗生剤が、これらの機能に影響を及ぼすか否かを *in vivo* および *in vitro* の系において検討した。

対象および方法：1) 対象 健康者 15 名、ステロイド投与患者 12 名 (投与期間：109~552 日、1 日投与量：10~56 mg、総投与量 2,920~24,825 mg) を対象とした。2) 好中球機能 O_2^- 産生能は、Co A+cyt D, FMLP, PMA 刺激により産生させた O_2^- を cytochrom C 還元法により測定した。遊走能は、Boyden 法を用いて、FMLP, ZAS による遊走能を検討した。3) PMN 機能に及ぼす抗生剤の影響 抗生剤は CBPZ, CPZ, PIPC を用いた。*in vitro* study: 抗生剤 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を PMN に 10 分間試験管内で作用させた後、 O_2^- 産生能を測定した。*in vivo* study: CBPZ 1.0 g を静注 15 分後、PMN 機能を測定した。

成績：1) ステロイド投与患者の PMN は、FMLP および PMA 刺激に対する O_2^- 産生能が健康者 PMN に比し、有意に低下し ($P < 0.001$)、ZAS に対する遊走能が低下傾向を示した。

2) CBPZ, CPZ, PIPC の各種抗生剤は、*in vitro* および *in vivo* において、ステロイド投与患者における低下した PMN 機能ならびに健康者 PMN 機能に一定の影響を与えなかった。

考察および結語：ステロイド投与患者における易感染性、難治化に PMN 機能低下が重要な要因であることが示唆され、また、刺激に対する反応性の相違は、ステロイド投与による PMN 機能障害の機序を解明する重要な所見と考えられる。抗生剤と貪食系細胞の機能の検討は、現在問題となっている免疫不全状態、貪食細胞機能低下患者における難治性感染症のより有効な治療に手がかりを与えると考えられる。

230 抗生剤の髄液中殺菌能の検討(第2報)

春田 恒和・山本 初実

大倉 完悦・黒木 茂一

神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕

神戸市立看護短期大学

化膿性髄膜炎では髄液中抗生剤濃度が起炎菌に対する *in vitro* MBC を超えても殺菌できない症例がある。第33回西日本支部総会に引き続き、培地中 MBC と髄液中 MBC を種々の条件下で比較検討した。

実験方法は、感受性ブイヨンで18時間培養後菌数計算を行ない、接種菌量の99.9%が殺菌された濃度を培地中 MBC とし、髄液中 MBC 測定には、感受性ブイヨンの代わりに *S. aureus* 髄膜炎家兎髄液を用いた。なおこの髄液からは *S. aureus* は回収されない。

臨床材料由来大腸菌7株を用い、CTX, CAZ, LMOX の接種菌量/髄液細胞数比と髄液中 MBC/培地中 MBC 比との関係を見ると、接種菌量/髄液細胞数比が7前後以上では MBC 比が1以上、1以下では1以下、その間では上下にばらついていた。すなわち菌量が細胞数がある程度上回れば *in vitro* MBC では殺菌できない。正常髄液、炎症髄液上清中での CTX, CAZ の MBC も殆どの場合培地中 MBC を超えていた。炎症髄液細胞を正常髄液に浮遊した場合、接種菌量/髄液細胞数比が1以上の条件では CTX, CAZ の MBC 比は1以上、1以下の条件では、CAZ の MBC 比は4株中3株が1以下となった。正常、炎症各髄液に家兎新鮮血清または56°C 30分非働化血清を等量添加した場合、正常髄液中と非働化血清添加時の CAZ の MBC 比は1以上であったが、新鮮血清添加の場合、正常髄液では7株中4株、炎症髄液では6株中5株が1以下となった。この効果は新鮮血清5% 添加でも発現した。TAUBER らは髄液中殺菌濃度が *in vitro* MBC より高い理由として培地中と髄液中での分裂時間の差をあげているが、*E. coli* 2株で検討した結果ではあまり差がなかった。この理由については更に検討したい。

231 老年者感染症患者における化学発光を用いた白血球機能の検討

—各種抗生剤の影響について—

川村秀和・足立 暁・山本和英

鈴木幹三・山本俊幸・城 義政*

児玉裕幸**・鈴木 例**・御供泰治**

山本正彦**

名古屋市厚生院内科、* 同 外科

** 名古屋市立大学医学部第二内科

目的：老年者感染症患者で、各種抗生剤の *in vitro* での白血球機能に及ぼす影響を chemiluminescence (CL) を用いた方法で検討した。

対象と方法：対象は老年者67名(男30名、女37名。年齢は63~101歳、平均79歳)である。白血球機能は、HEPES buffer にて調整した白血球浮遊液0.5 ml (5×10^5 個)に、AB型健康人 pool 血漿による opsonised yeast cell wall 0.5 ml と、luminol 液0.5 ml (5×10^{-3} M) とを加え、ATP photometer (Analytical Luminescence Laboratory Inc.) にて CL を測定し、recorder に記録された曲線の最大値を示すまでの総面積 (cm^2) で表示した (CL 値)。使用した抗生剤は、CBPZ (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、以下終濃度)、FOM (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、SBPC (300 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、CTM (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、MINO (4 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、AMK (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) で、あらかじめ白血球浮遊液と5分間、37°C incubation し、同一条件下で生食を加えた control と比較した。

結果ならびに考察：CBPZ は $457 \pm 235 \text{ cm}^2 \rightarrow 478 \pm 225 \text{ cm}^2$ (control \rightarrow 抗生剤、以下同順)、FOM は $630 \pm 232 \rightarrow 678 \pm 231$ と、薬剤添加により白血球機能の亢進傾向がみられたが、SBPC は $518 \pm 292 \rightarrow 356 \pm 201$ 、CTM は $518 \pm 292 \rightarrow 358 \pm 176$ 、MINO は $493 \pm 127 \rightarrow 352 \pm 168$ ($P < 0.01$)、AMK は $475 \pm 245 \rightarrow 356 \pm 130$ ($P < 0.025$) と、機能の低下がみられた。臨床所見と比較すると、CBPZ と FOM は、炎症所見(血沈、CRP)の弱い群で白血球機能亢進を促進し、一方、SBPC と CTM は発熱期間の長い群で有意に白血球機能を低下させた。各種抗生剤の白血球機能に及ぼす影響はさまざまで、予後との関連も含めて興味深いと思われる。

232 実験的顆粒球減少症マウスでのヒト G-CSF の感染防御効果(I)

松本雅彦・田村政彦・服部有宏
野村 仁・松原秀三

中外製薬(株)新薬研究所

目的: 種々の原因による末梢血顆粒球 (PBG) の減少は, 患者の感染抵抗性を極度に低下させる。最近, 我々は顆粒球増殖因子 (G-CSF) をヒト口腔癌細胞の培養上清より精製純化し, その標品を Cyclophosphamide (CPA) 投与によって易感染化したマウスに投与すると, 飛躍的に感染抵抗性が回復することを認めた。今回は, 2種の pathogen に対する感染防御効果について報告する。

方法: G-CSF は, CHU-2 細胞の培養上清より精製純化し, specific activity は 1.1×10^8 units/mg protein である。1% n-propanol および 10% マウス血清を含む生理食塩水に溶解し, その 0.1 ml を投与した。顆粒球減少症マウスは, 7-9 週齢の ICR マウスに 200 mg/kg の CPA を腹腔内投与し作成した。翌日より G-CSF を 1日1回, 計4回各ルートから投与した。その最終投与4時間後に, *P. aeruginosa* GNB-139 を各ルートから, また, *C. albicans* U-50-1 を静脈内より感染した。

結果: CPA 200 mg/kg 投与マウスの PBG は4日後に最低となり, その時のマウスの感染抵抗性は正常マウスに比し, 10^{-5} 倍低下した。ところが, CPA 処置翌日より感染4時間前まで, 2.5 μ g の G-CSF を毎日1回, 計4回皮下投与すると, カンジダおよび緑膿菌に対する感染を防御した。緑膿菌感染系における ED₅₀ は, 1回当りの投与量として 87 ng であり, 1 μ g の投与は, CPA による感染抵抗性の減弱をほぼ完全に回復させた。本実験に関しヒト G-CSF の投与は, 前駆細胞の増殖・分化を促進し, 素早く成熟好中球のレベルを回復させることにより, 宿主の感染抵抗性を回復させることが確認された。

233 MDP-Lys(L18) の白血球減少治療効果

中島 良平・大谷 剛
采 孟・長田 恭明
第一製薬中央研究所

螺 良 英 郎
国療刀根山病院

目的: 抗癌剤や免疫抑制剤などの化学療法下における

易感染状態は, 白血球機能のみならず白血球数の低下によるところが大きい。我々は合成 MDP 誘導体である MDP-Lys (L18) がマウス感染防御能を増強させることを報告してきた。今回, 本剤の白血球数増多効果をサイクロフォスファミド (CY) によるマウス白血球減少モデルを用いて検討した。

方法: マウス; STD: ddY 系雄性, 6週齢, 体重 25-30g, 1群5匹。CY; 50あるいは100 mg/kg の割合に1日1回3日間連続腹腔内投与。MDP-Lys(L18); 1, 10あるいは100 μ g/マウスの割合に1日1回3日間連続皮下投与。末梢白血球数; 自動血球カウンターを用いて計測。

成績: CY による白血球数減少に対する MDP-Lys (L18) の治療効果は, その投与時期により異なった。CY 投与前あるいは同時投与では, 本剤投与群の末梢白血球数推移は非投与対照群のそれと差がなく, 明瞭な治療効果は認められなかった。しかし, CY 投与後に本剤を投与した場合 (100 μ g), CY による白血球数減少を抑制することはできなかったが, 本剤投与群では対照群と比べ白血球数の回復が促進され, 回復時の白血球数も有意に高かった。この白血球数回復促進効果は, CY 反復投与モデル (3日間連続投後7日間休薬を1クールとし3クール) においても認められた。このことは, 本剤が白血球数減少による易感染状態からの早期回復に有用であることを示唆するものと考えられた。

234 ヒト子宮内膜 Peroxidase の大腸菌, ブドウ球菌に対する抗菌作用について

岩波 一博・保田 仁介
山元 貴雄・岡田 弘二
京都府立医科大学産婦人科学教室

ヒト子宮内膜 Peroxidase は, 大腸菌標準株に対し, 抗菌作用のあることを第 33 回西日本化療学会において発表した。今回はさらに子宮内膜 Peroxidase の産婦人科領域でよくみられる大腸菌, ブドウ球菌のそれぞれの標準株および臨床分離株に対する抗菌作用と正常性周期, 子宮内膜癌における Peroxidase 活性の変化との関係について検討し, Peroxidase の酵素学的検討も加え若干の知見を得たので報告する。

方法: 前回の報告のように, Peroxidase 活性は Himmelhoch の方法に準じて測定した。抗菌作用の検討は大腸菌, ブドウ球菌と Peroxidase extract を 37°C にて 1 時間 incubate し, それぞれの生菌数を測定した。生菌数の測定は平板培養法を用いて行なった。

Peroxidase extract を用い正常内膜と内膜癌での Gu-

aiacol に対する K_m , V_{max} また H_2O_2 添加の有無による吸収スペクトルの変化について検討した。

結果・考察：正常子宮内膜の活性は、性周期により活性変化があり分泌期にそれも後期ほど高い傾向にあった。内膜癌では、正常内膜に比しはるかに高値を示した。子宮内膜 Peroxidase は大腸菌の標準株、臨床分離株およびブドウ球菌の標準株に対して抗菌作用を認めた。ブドウ球菌の臨床分離株においては上記の菌に比べ抗菌作用はそれほど充分とはいえなかった。内膜癌では Peroxidase 活性が正常内膜に比べ高いにもかかわらず強い抗菌力があるように思われなかった。正常内膜の Guaiacol に対する K_m は $0.94 \times 10^{-8} M$ とほぼ等しく V_{max} は分泌期の後期ほど大きく、一方内膜癌の K_m は $1.33 \times 10^{-9} M$ と正常内膜より大きく基質に対する親和性に差がみられた。吸収スペクトルで正常内膜 412 nm, 内膜癌 418 nm に極大吸収をみ、 H_2O_2 添加により内膜癌では極大吸収が波長の短い方に移動するという差が認められた。

今回の検討より酵素的性質の違いから正常内膜と内膜癌では抗菌力の差になっている可能性が示唆されたが、現在その酵素的性質の違いについて検討中である。

235 OK-432 の実験的 Herpes simplex virus(HSV-1) 感染に対する感染防御効果

原田祐輔・黒川えり・木村孝雄
斎藤元男・菅原 豊・入江 宏²⁾
伊東恭悟³⁾・清水義信³⁾・熊谷勝男³⁾
中外製薬応用研, ²⁾ 関東中央病院,
³⁾ 東北大学歯・微生物

目的：OK-432 は実験的 HSV-1 感染に対する防御効果を認め、第 14 回国際化学療法学会にて報告した。今回、作用機序を明らかにする目的で、臓器内ウイルス量、病理組織学的検討ならびに OK-432 によって誘導される非特異的体防御能と抗ウイルス効果について検討したので報告する。

方法：C3H/HeN マウスに OK-432 を感染 4 日前に 1KE/匹を ip 投与した。HSV-1 (Miyama, +GC 株) は 5.6×10^8 PFU/匹 (5,600 LD₅₀) を ip 感染させ生存率から効果を判定した。その際抗 AsGM1 抗体 (20 μ/匹, iv, 和光純薬) および Silica (2 mg/匹, ip, Sigma) を感染 1 日前に投与し、NK 細胞および Mφ の関与について検討した。臓器内ウイルス量の定量は感染後経時的に臓器を摘出し 10% 乳剤とし遠心上清を Plaque 法により定量した。病理標本は常法に従い作製し、光学顕

微鏡、電子顕微鏡 (日立 H-800) にて病理組織変化を観察した。

結果：Control 群は感染後 4~7 日で全例死亡したが OK-432 投与群は全例生存し強い感染防御効果を示した。一方 OK-432 の効果は抗 AsGM1 抗体と Silica との投与によって著しく減弱した。臓器内ウイルス量を定量すると Control 群は腹腔内、肝、脾、肺、腎で増殖し感染 12 時間後に $10^4 \sim 10^8$ PFU/g に達し以後 3~4 日後に消失した。副腎は 2 日以後 10^7 PFU/g 以上が持続して分離された。腎臓は 3 日後から分離され以後 10^8 PFU/g が、脳は 5 日以後の約半数から 10^3 PFU/g が分離された。OK-432 投与群は腹腔感染直後、同部位でウイルスが検出されたが以後減少し 8 時間目に消失し、その他主要臓器からは全く分離されなかった。Control 群の組織所見は、副腎壊死 (100%)、脳炎および神経節のリンパ球浸潤 (75%) などの組織変化が観察され、特に副腎では壊死細胞の核内 HSV の増殖を示す電顕所見が得られた。OK-432 投与群は組織変化を特に認めなかった。

以上の結果、OK-432 投与群は HSV 感染死を免れることを認め、本感染系での NK 細胞と Mφ が感染防御作用に重要な働きをしていることが示唆された。

236 新合成抗菌剤の経口 Theophylline 血中濃度に及ぼす影響の検討

二木芳人・角 優・中川義久
日野二郎・川根博司・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科

目的および方法：Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX), Enoxacin (ENX) などの新しい pyridone carbone 酸系合成抗菌剤は、その適応範囲を呼吸器感染症にまで広げ、既に同領域における高い有用性が評価されつつある。この中で ENX は、慢性気道疾患患者に使用頻度の高い、Xanthine 製剤である Theophylline と併用した場合、Theophylline 血中濃度を顕著に高め、その結果、高率にそれに伴う副作用を出現させることが報告されている。今回我々は、徐放性経口 Theophylline 製剤の血中濃度推移に及ぼす OFLX および ENX の影響を、健康成人ボランティアならびに徐放性 Theophylline 製剤を常用中の患者についてクロスオーバー法で検討した。

成績：健康成人男子ボランティア 5 名を対象に、まず Theophylline 300 mg と OFLX もしくは ENX 200 mg を単回同時に服時の検討を行なったが、この場合いずれも明らかな変化を認めなかった。次に予め徐放性 Theo-

phylline 製剤を1回 200 mg 1日2回, 4日間内投し, 血中濃度の安定した状態で, OFLX および ENX を1回 200 mg 1日3回, 5日間併用し, 3日目, 5日目に採血してその影響を検討した。この場合, ENX 投与時は5例中4例に AUC で2倍近い Theophylline 血中濃度の上昇が認められたが, OFLX は何ら影響を及ぼさなかった。また, ENX 併用中止後の Theophylline 血中濃度は3~5日で前値に復し, その影響の消失は速やかであると考えられた。

徐放性 Theophylline 常用中の患者において, 同様のスケジュールで ENX, OFLX を併用し, その影響を検討した結果では, ENX はボランティアと同様の傾向を示したが, OFLX は逆に6例中4例で Theophylline 血中濃度は2~3 $\mu\text{g/ml}$ 低下傾向を示した。

ENX の Theophylline 血中濃度上昇の機序としては, 肝での Theophylline 代謝酵素の阻害が, また OFLX の患者での成績は, 逆に酵素の誘導を示唆するものである。

237 Ciprofloxacin の経口 Theophylline 血中濃度に及ぼす影響の検討

二木芳人・守屋 修・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

目的および方法: Ciprofloxacin (CPF) は, 新しい pyridone carbone 酸系合成経口抗菌剤であり, 呼吸器感染症領域においても優れた臨床効果の期待し得る薬剤の一つである。本系統に属する Enoxacin (ENX) が, Theophylline 製剤と併用した場合, その血中濃度を顕著に高めることは, 前報で報告したが, 今回, CPF および既に発表されて, 広く臨床使用されている Norfloxacin (NFLX) の2剤について, 徐放性経口 Theophylline 製剤と併用時の血中濃度推移に及ぼす影響を健康成人ボランティアを対象に検討した。

成績: 健康成人ボランティア 5例に, 予め徐放性 Theophylline 製剤を1回 200 mg 1日2回, 4日間投与して, Theophylline 血中濃度の安定した状態で CPF もしくは NFLX 1回 200 mg 1日3回, 5日間併用し, 3日目, 5日目に採血してその影響を検討した。

Theophylline 単独内服時の血中濃度は, 内服後6~8時間でピーク値 8.88 $\mu\text{g/ml}$ (5例平均) を示したが, CPF 併用3日目では 11.16 $\mu\text{g/ml}$, 5日目には, 10.42 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり, CPF はわずかに Theophylline 血中濃度を上昇させる傾向が明らかであった。これに対して NFLX は, 併用3日目, 5日目で, いずれも

Control 値と明らかな差は認められなかった。

CPF 併用中止後は, Theophylline 血中濃度は翌日には前値にまで復しており, CPF の影響も速やかに消失するものと考えられた。

CPF の Theophylline 血中濃度上昇の機序も ENX 同様, 代謝酵素の阻害作用によるものと考えられているが, その程度は軽く, 臨床的な副作用出現という観点からは問題ないものと考えられる。

238 ラットにおけるピリドンカルボン酸系薬剤とテオフィリンとの相互作用の検討

関根 豊・水木 康之
山口 俊和・橋本 昌久
大日本製薬(株)総合研究所
二木 芳人・副島 林造
川崎医科大学呼吸器内科

目的: テオフィリン (TP) を服用している気管支疾患患者にエノキサシン (ENX) を併用投与すると TP の血漿中濃度が上昇するとの報告がなされている。今回我々は, この機構を明らかにするためにラットを用いて両剤の相互作用について検討した。また, オフロキサシン (OFLX) についても同様の検討を行なった。

方法: ENX もしくは OFLX を前処置あるいは無処置した Wistar 系雄性ラットに TP を1回投与し, その後の血中および尿中各薬物量を高速液体クロマトグラフィーで測定した。

結果および考察: ENX の1日3回1日間の経口投与によって TP の血漿中最高濃度に有意な変化はみられなかったが, 消失半減期 ($t_{1/2}$) は対照群に比較して約2倍に遅延した。ENX を1日3回3日間投与し, 4日目に ENX と TP を投与した場合でも同様の結果が得られたが, 4日目に TP のみを投与した群では対照群との差はみられなかった。OFLX の1日3回1日間の投与では, TP の $t_{1/2}$ に対照群との差は認められなかったが, 8日間反復投与すると8日目には1日目の約2/3に減少した。また, TP 投与後の尿中未変化体および代謝物の排泄量を測定すると, ENX 投与時には1,3-ジメチル尿酸が減少, TP が増加し, OFLX 反復投与後では1-メチル尿酸が増加, TP が減少した。したがって, ENX は TP の1,3-ジメチル尿酸への代謝を競合的に阻害し TP の $t_{1/2}$ を遅延させ, OFLX は1-メチル尿酸への代謝を促進することで $t_{1/2}$ を減少させ, その結果両剤とも TP の血漿中濃度に若干の影響を与えるものと推測される。

239 tetrazole 基を有する cephem 系抗生剤投与時の人血中遊離 tetrazole 濃度の検討

中畑 久・平井裕一・米田政志
宮沢 正・中村光男・今村憲市
牧野 勲・工藤 肇¹⁾・熊坂義裕²⁾
武部和夫

弘前大学第三内科, ¹⁾ 弘前大学中央検査部,

²⁾ 岩手県立宮古病院第三内科

目的: Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX) などの薬剤は, alcohol との相互作用として disulfiram-like reaction を引き起こすことが知られている。この副作用は3位に methyltetrazolethiol (以下 tetrazole) 基を有する薬剤に共通であり tetrazole 基を有しない他の cephem 系薬剤には認められない。したがって本副作用に関し薬剤の biotransformation の面から考える際, 遊離の tetrazole 基が出現し本副作用の原因となっている可能性もあるが, 実際に測定した報告はない。そこで今回我々は, これら薬剤投与時の血中遊離 tetrazole 濃度を測定し検討を加えた。

方法: 当科に入院した感染症患者 10 名 (平均 59.2 歳) を対象に, CPZ 1g (4 例), LMOX 1g (3 例), Cefmetazole (CMZ) 2g (3 例) を点滴投与し, 3, 12 時間目に血中抗生物質, 遊離 tetrazole 濃度を HPLC 法にて測定した。

結果: CPZ 投与後の血中 CPZ 濃度は3時間目で $61.88 \pm 14.88 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S. D.), 12 時間目で $6.4 \pm 2.67 \mu\text{g/ml}$, 血中 tetrazole 濃度は3時間目で $0.523 \pm 0.168 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S. D.), 12 時間目で $0.261 \pm 0.118 \mu\text{g/ml}$, LMOX 投与後の血中 LMOX 濃度は3時間目で $26.67 \pm 6.44 \mu\text{g/ml}$, 12 時間目で $1.02 \pm 0.661 \mu\text{g/ml}$, 血中 tetrazole 濃度は3時間目で $1.247 \pm 0.393 \mu\text{g/ml}$, 12 時間目で $0.16 \pm 0.037 \mu\text{g/ml}$, CMZ 投与後の血中 CMZ 濃度は3時間目で $75.17 \pm 13.75 \mu\text{g/ml}$, 12 時間目で $1.4 \pm 0.903 \mu\text{g/ml}$, 血中 tetrazole 濃度は3時間で $2.073 \pm 1.10 \mu\text{g/ml}$, 12 時間目で $0.14 \pm 0.014 \mu\text{g/ml}$ であった。

考察: 人において tetrazole 基を有する抗生物質の投与で, 血中遊離 tetrazole 濃度が薬剤投与3時間後に $0.5 \sim 2.0 \mu\text{g/ml}$ の濃度で血中に出現していたことを認めた。柳原らのラットでの tetrazole 基の単独投与によって disulfiram-like reaction を引き起こし, また谷村らの肝より排泄された抗生剤の tetrazole 基が胆汁中で遊離され本副作用の原因になり得るとの報告があり, 遊

離 tetrazole 基が血中に出現している事実はこれら薬剤による本副作用に遊離 tetrazole 基が関与している可能性が考えられる。なお, 現在肝障害時においても検討中である。

240 抗菌薬投与に関連した下痢症例からの *Clostridium perfringens* の分離とその細胞毒素検出の試み

加藤直樹・青木 誠・山岡 一清
沢村治樹・沢 幹代・小林とよ子
渡辺邦友・上野一恵

岐阜大学医学部附属産婦人科実験施設

Antibiotic-associated diarrhea (AA diarrhea) の原因菌として, *C. difficile* 以外に *C. perfringens* を考え, 本症からの *C. perfringens* の検出とともに糞便中および分離株からの cytotoxin (Vero 細胞), マウス致死毒性, *C. perfringens* enterotoxin (ゲンカ生研) および *C. difficile* D-1 toxin (ダイア・ヤトロン) の検出を試みた。

検討症例は 24 例, 34 検体で, 平均年齢は 52 歳とやや高齢であった。投与薬剤は β -lactam 剤がやや多い傾向にあった。各症例の糞便中毒素は, *C. perfringens* enterotoxin が 1/12 例 (8%), *C. difficile* D-1 toxin が 3/35 例 (12%), Vero 細胞における cytotoxin が 1/20 (4%), マウス致死毒性が 0/20 (0%) であった。このうち, *C. perfringens* enterotoxin 陽性例からは *C. perfringens* は検出されず, 他の毒素は糞便から検出できなかった。また, cytotoxin 陽性の 1 例は *C. difficile* が分離された症例で, D-1 toxin も検出された。分離された *Clostridium* のうち, *C. perfringens* が分離された症例は 5 例 (21%) で最も多く, 次いで *C. difficile* 3 例 (13%), *C. bifermentans* 2 例 (8%), *C. innocuum* 1 例 (4%), その他 8 例 (33%) であった。*C. perfringens* は下血を伴った 1 例で純培養状に分離されたが, この症例の糞便中および分離株から毒素は検出されなかった。また *C. difficile* と同時に分離された症例が 1 例みられたが, この株においても毒素は検出されなかった。その他の症例から分離された *C. perfringens* 株においても, 今回行なった毒素検査において陽性を示すものはみられなかった。さらに症例を増して検討したい。

241 Delayed type hypersensitivity における β -Lactam 剤の交叉性の検討 (I)

—Monobactam 剤過敏症における交叉性—

宇野 勝次

水原郷病院薬剤科

山作 房之輔

同 内科

β -Lactam 剤によるアレルギー反応は、分子構造の類似性から交叉反応が起こり易く、抗生剤の二次選択に重大な問題の一つになっている。本学会で我々は薬剤アレルギーにおいて LMIT を用いて原因薬剤を検出することにより、薬疹、drug fever、薬剤性肝障害に delayed type hypersensitivity (DTH) が大きく関与していることを報告した。今回は monobactam 剤過敏症患者 5 例に対して、LMIT の agarose plate 法の間接法を用いて DTH における β -Lactam 剤の交叉性の検討を行ない、若干の知見を得たのでここに報告する。

症例 1 は被疑薬剤が AZT である薬疹の患者で、LMIT は AZT, CTM に弱陽性を示した。症例 2 は被疑薬剤が AZT である薬熱、薬疹の患者で、LMIT は AZT, CAZ, CTM に陽性、CEZ, ABPC に陰性を示した。症例 3 は被疑薬剤が CRMN である薬熱、薬疹、薬剤性肝障害の患者で、LMIT は CRMN, AZT に陽性、CEZ に陰性を示した。症例 4 は被疑薬剤が CRMN である drug fever の患者で、LMIT は CRMN, AZT, CTX, CTM, CFX に陽性、CEZ, ABPC に陰性を示した。症例 5 は被疑薬剤が CRMN である drug fever の患者で、CRMN, AZT, CET, TIPC に陽性、LMOX に陰性を示した。

以上の結果から、monobactam 剤による DTH において、第 1 に monobactam 剤は β -Lactam 環に隣接する部位に 6 員環や 5 員環の環状構造を母核に有していないため、抗原特異性は母核の影響を受けずに 3 位側鎖構造に依存すること、第 2 に monobactam 剤の AZT や CRMN は determinant として 3 位側鎖の aminothiazole 基が関与し、2 剤間の交叉反応が成立すること、第 3 に 7 位側鎖に類似構造を有する CTX, CTM, CFX, CET の cephem 剤や 6 位側鎖に類似構造を有する TIPC の penam 剤にも交叉反応が成立することが考えられた。

242 FOM によると思われる薬剤性肺臓炎の一例

荒川 孝・中條 弘隆

久保 星一・吉沢 一彦

相模台病院結石破砕センター

城 間 剛

相模台病院内科

池田 滋・真下節夫・小柴 健

北里大学病院泌尿器科

症例は 55 歳、女性、左腎尿管結石症の診断のもとに当院受診。昭和 60 年 5 月 23 日、尿管結石に対しバスケットカテーテル法施行。一時退院の後、同年 6 月 21 日残石に対し経尿道的尿管結石破砕術、6 月 22 日に体外的腎結石破砕術をそれぞれ施行した。術前尿培養は陰性であったが、予防的に FOM 4g/日を 6 月 21 日より 4 日間 IV 投与した。6 月 22 日よりみられた 38°C 台の発熱が改善しないため、6 月 25 日より DKB 200 mg/日を DIV 投与とし、6 月 26 日より FOM は CTM 4g/日 IV 投与と変更した。また、ボルタレン坐薬、ペノピリンの DIV 投与も施行した。発熱は 6 月 28 日より改善し 37°C 台に安定したものの、6 月 26 日より認めていた咳嗽が 6 月 29 日より増強し、dyspnea もみられたため同日胸部 X 線施行したところ、両肺野にスリガラス様病変を認めた。また、両肺野に Velcro ラ音を聴取し、 PO_2 42 mmHg、VC 57% の結果から考えあわせ、薬剤性肺臓炎を最も疑い、抗生剤、解熱剤の使用を中止とし、 O_2 投与の上、ブレドニン 40 mg/日の DIV 投与を開始とした。ブレドニンは最大 120 mg/日まで増量としたが、6 日目総量 500 mg の段階で黒色便を認めためブレドニンを中止とし、翌日胃内視鏡施行したところ、幽門輪上に Ul II/A₁ stage の ulcer を確認した。ulcer については、止血剤、抗潰瘍剤の投与にて改善をみた。dyspnea は 7 月 8 日頃より軽快し、7 月 11 日には PO_2 80%、%VC 82% の値を得、7 月 12 日の胸部 X 線に明らかな所見は認めなかった。

7 月 2 日に施行した薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) においては、DKB, CTM, ボルタレン、ペノピリンすべて陰性を示したが、FOM のみ SI 193% と疑陽性を示した。比較的単純な構造式をもち、182.02 と分子量小さく、また抗アレルギー作用もつとされる FOM において、薬剤性肺臓炎の起因薬剤としての疑いがもたれたことは、興味のあるところである。

243 Drug fever に関する臨床的検討

—第1報：抗生剤について—

安達倫文・川西正泰・渡辺正俊

矢木 晋・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

川崎医科大学内科II

目的：抗生剤使用中の発熱は、その原因が治療の不充分によるものか、あるいは抗生剤そのものに対する反応、いわゆる drug fever なのか判断に迷うことも少なくない。我々は最近、抗生剤による drug fever の症例を続けて経験し、検討を加える機会を得たのでここに報告する。

対象：臨床的に drug fever と考えられた 17 症例を対象とした。基礎疾患は肺炎 13 例、以下肺化膿症、下気道感染症、尿路感染症、髄膜炎が各 1 例であった。

結果：原因と考えられた抗生剤は cephem 系 12 例、次いで PCs 系 3 例、TCs 系が 2 例であった。発熱は 17 例全例で認められた。主な検査所見では WBC が 13 例で増加し、2 例は逆に減少していた。CRP は全例で、ESR は 1 例を除いて上昇していた。IgE は 9 例中 5 例で上昇していた。同時発現症状としては薬剤誘起性肺炎が 8 例で、次いで肝障害 7 例、血小板減少症 5 例、発疹 2 例の順で認められた。薬剤誘起性肺炎及び慢性粒状影を示す型と末梢浸潤影を示す型に大別された。DLST は 8 例中 2 例で陽性を示した。

結語：薬剤による副作用の一つに発熱がある。近年この drug fever が増加しているとの印象があり検討を行った。その結果、従来からの報告以上に抗生剤が重要な原因薬剤となっていることが示された。

244 新生児期における抗生剤投与が血液凝固系に及ぼす影響

楠本 裕・城 裕之・佐藤吉壮

岩田 敏・秋田博伸・老川忠雄

慶応義塾大学医学部小児科

砂川 慶介

国立東京第二病院小児科

新しいセフェム系抗生剤、特に構造上 3 位に methyl-tetrazole thiomethyl 基 (以下 MTT) を有する薬剤の使用に伴う出血傾向が問題となっている。今回我々は、新生児期における抗生剤投与が血液凝固系に及ぼす影響について正常新生児を対照として検討を行なった。

方法：慶応義塾大学病院およびその関連施設で出生した正常新生児で、生後 3 日目にビタミン K₂ 2mg の経口投与を受けた 20 例とビタミン K 投与を受けていない 20 例の血液凝固系検査を 生後 5 日目ないし 6 日目に行ない対照群とした。また、Latamoxef (LMOX), Cefmenoxime (CMX), Cefotaxime (CTX), Cefazidime (CAZ) の新生児期投与例 50 例につき、血漿中 PIVKA II を測定した。更に 10 例の新生児に対しては予めビタミン K₂ 2mg を静脈内投与した後に LMOX 投与を行ない、ビタミン K 投与を受けなかった場合との比較を行なった。

結果：正常新生児では予めビタミン K 投与を受けた群と受けなかった群ともに血液凝固系検査で異常値を示した例はなく血漿中 PIVKA II は全例陰性であった。抗生剤投与例では MTT を有する LMOX, CMX 投与群で各々 72%, 50% と高い PIVKA II 陽性率を認め、なかでも母乳栄養例および経口摂取不良例で著しく高い陽性率を認めた。CTX, CAZ 投与例では経口摂取に関係なく全例 PIVKA II 陰性であった。またビタミン K を予め投与した後 LMOX の投与を行なった例ではいずれも PIVKA II 陰性であった。

考按：LMOX, CMX など MTT を有する抗生剤投与により新生児、特に母乳栄養例や経口摂取不良例ではビタミン K 欠乏をきたし易いと思われる。今回の検討例では幸い臨床的に著明な出血傾向を認めた例はなかったが、新生児期の抗生剤投与に際しては、ビタミン K₂ の予防的投与が有効かつ必要と考えられる。

245 各種抗菌薬の血漿凝固第 XIII 因子に及ぼす影響

金子 晴生・梅田 正法

塚原 敏弘・白井 達男

東邦大学医学部第一内科

宇治達哉・大野 章・笠井一弘

辻 明良・五島瑠智子

東邦大学医学部微生物

凝固第 XIII 因子は凝固の最終過程に関与し、thrombin と Ca²⁺ の存在下に fibrin を crosslink させる。この血漿第 XIII 因子の活性値について、マウスに各種抗菌薬を投与した際の影響を調べた。また緑膿菌をマウスに接種し、感染時における変動、さらに感染マウスに抗菌薬を投与した場合についても検討した。

実験材料と方法：凝固第 XIII 因子の測定は 3.8% クエン酸加の血漿を用い、monodansylcadaverine を基質とした蛍光スポット法で活性値を測定した。実験に用いた

マウスは ICR 系 4 週齢雌である。このマウスに CBPC, TIPC, PIPC, CMZ, CPZ, LMOX, CTX, CAZ, CFS を各 20 mg/mouse, GM 0.75 mg/mouse を皮下投与し、1, 2, 4, 6, 24 時間後の活性値を測定した。感染実験は緑膿菌 E7 株 (1×10^8 CFU/mouse) を腹腔内に接種し、1, 2, 4, 6, 8 時間後に測定し変動をみた。治療実験は、緑膿菌感染 1 時間後に CMZ, CPZ, LMOX, CAZ を投与し、1, 2, 4, 6, 24 時間後に測定した。

成績：抗菌薬投与では CBPC, TIPC, CPZ が高い傾向を認めた。CTX, CAZ はほぼ正常域の変動であった。CMZ は一過性の高値をみた。LMOX は低値を示した。緑膿菌 E7 を感染させると 1~2 時間後に著明な増加を認めたが、その後急速に減少した。治療実験では感染時高値であった XIII 因子は、生残率の良い CPZ, LMOX, CFS で低下を認めた。LMOX は治療 24 時間後に増加がみられた。

考察：ペニシリン系は血漿第 XIII 因子活性値は低下せず、fibrin 化を促進することが考えられた。セフェム系では CPZ, CMZ が増加し、LMOX は低値であった。また感染初期に著明な増加を認めたことは、第 XIII 因子が組織の修復に関与することから、感染での防御機序の一つとして重要な役割を演ずると思われる。治療実験では、感染時高値であった XIII 因子を、生残率の高い抗菌薬程低下させ、治療効果を反映した。

246 抗生物質と血小板機能

砂川 慶介

国立東京第二病院小児科

秋田 博伸・岩田 敏

佐藤 吉壮・老川 忠雄

慶応義塾大学医学部小児科

市橋 保雄

国立小児病院

抗生物質の投与に伴う副作用としての出血傾向について血小板機能の面から注射用抗生物質の影響を検討した。

対象および方法：昭和 59 年 6 月より 61 年 5 月までの 2 年間に国立東京第二病院小児科に入院した小児を対象に、入院時抗生物質投与前、投与中、投与終了後の血小板機能を測定した。

血小板機能の測定は多血小板血漿に ADP を最終濃度が $2 \mu\text{M}$ となるように加え、NKK 社製 Haematracer を用いて血小板凝集曲線を記録し、その最大凝集率を比較することとし、control として喘息、腎疾患、テンカン

などの感染以外の子 14 例の血小板機能を測定した。

結果：感染症入院時の血小板凝集率は 79 例で検討し、最大血小板凝集率は平均 $41.9 \pm 17.6\%$ であり、抗生物質投与終了後は 53 例で検討し、平均 $54.6 \pm 23.5\%$ であり有意差がみられた。また感染症以外の例の平均凝集率は 61.2% と感染症入院時に比べて有意に高い値を示した。

次に抗生物質投与中の最大血小板凝集率を薬剤別にみると、平均値で CZX 63.9%, CTX 59.9%, CTRX 56.9%, CZON 51.3%, CPZ 41.6%, CMX 39.5%, LMOX 36.6% であった。CZX と CPZ, CMX, LMOX, CTX および CTRX と CMX, LMOX の間に有意差がみられた。

経過の追えた 44 例について薬剤別の血小板凝集率の抑制の有無について検討したところ、CZX, CTX, CTRX, CZON では抑制がみられず、構造中にテトラゾール基を有する CMX, LMOX では抑制が強かった。

247 抗生物質投与時の γ -Carboxyglutamic acid (γ -Gla) の変動について

後藤勝博*・上原総一郎・加藤清治*

住谷貞春*・平山 亮夫

斗南病院内科、* 薬剤部

N-メチルチオテトラゾール側鎖を有する抗生物質の投与による、出血性素因の検討を VK 作用のメルクマールである γ -Carboxyglutamic acid (γ -Gla) を測定することで試みた。

対象：肺炎、肝疾患、悪性腫瘍など基礎疾患を有する各々 17 例の臨床例での感染症に対して、N-メチルチオテトラゾール基 (TZ) を有する群の抗生物質とない抗生物質 (CZX) を各々 4 g/D を 2 週間投与し、その前中後について尿中 γ -Gla を測定した。

方法： γ -Gla は KUWADA らの方法による HPLC で測定し尿 creatinine で補正した。他にトロンボテスト、ノルモテストを測定し PIVKA index を計算した。血小板 ADP 凝集率の測定を加えた。

成績：TZ(+) 抗生物質群の尿中 γ -Gla は、投与前値に対して 89.3 ± 34.7 , $95.2 \pm 34.8\%$ と減少傾向を認めた。また TZ(-) 抗生物質群は前値に対して、 147.2 ± 108.8 , $134.0 \pm 46.9\%$ と増加するのを認めた。また悪性腫瘍群は γ -Gla の増加を認めるので、これらの症例を除いた群と比較すると TZ(+) 群は投与後 74.4 ± 32.9 , $85.4 \pm 34.6\%$ と減少し、TZ(-) 群は 162.3 ± 122.2 , $136.7 \pm 28.0\%$ と増加するのを認めた。

また Thrombo test, Normo test では TZ(+) 群でや

や低下するのを認めたが、TZ(-)群では変化を認めず、PIVKA index は両群ともに変化を示さなかった。

結論：TZ 基を側鎖にもつ抗生物質を投与すると、長期間においては TZ 基が *in vivo* で遊離し、胆汁などをへて肝に対して影響を及ぼし、VK の作用機点である γ -Carboxylation を阻害する可能性が示唆されたとの考えられる。

248 *Clostridium difficile* toxins の検出と他の Clostridia との交差反応性について

神野英毅・小林とよ子・加藤直樹
渡辺邦友・上野 一恵

岐阜大学医学部附属臨床微生物実験施設

抗生剤関連下痢症の原因菌である *Clostridium difficile* 産生毒素の研究はその免疫的迅速検査法の開発と相まって急速に進んでいる。演者らは *C. difficile* の培養液より少なくとも 2 種類以上の毒素の単離を行ない enterotoxin D-1, cytotoxin D-2 として報告した。今回は *C. difficile* 産生毒素の精製法の確立、抗生剤関連下痢症における enterotoxin と cytotoxin の関係、更に *C. difficile* enterotoxin の latex 凝集反応による検査法と他の Clostridia との交差反応性について報告する。

材料と方法：当研究室において *C. difficile* 感染症を疑われる患者糞便より菌分離および毒素の検出を行なった。免疫抗原に用いた毒素は GAI 0280 の培養液から得られた。毒素の精製は Sephacryl S-300, DEAE Sepharose A-25 を用い、精製は immunoblotting で確認した。enterotoxin D-1 (toxin-A) でウサギを免疫し高力価抗体を得、それを精製して latex agglutination test を行ない、同時に細胞変形能 (CHO-K1) で cytotoxicity と enterotoxin の関係を調べた。更に本抗毒素血清を用いて他の Clostridia との反応性を調べた。

結果：1. 毒素の精製法は上記の方法において immunoblotting で単一であった。

2. 抗生剤関連下痢症の糞便において enterotoxin と cytotoxin の検出は良く一致した。

3. 抗 enterotoxin 抗体は *C. sporogenes*, *C. botulinum* の産生物質と反応し、この物質を同定した。

249 成人における Lenampicillin および Ampicillin 経口投与時の糞便内細菌叢への影響

古賀達彦・川上 晃・荒巻雅史
田中耕一・島田 康・富田尚文
飯田保隆・藤本 保・西山 亨
久田直樹・石本耕治・富永 薫
本廣 孝・山下文雄

久留米大学医学部小児科学教室

目的：Lenampicillin (LAPC) と対照薬として Ampicillin (ABPC) を成人に投与し、糞便内細菌叢への影響を検討した。

方法：21 歳から 25 歳の健康男性 12 例中各 6 例に LAPC, ABPC を 1 回投与量 250 mg を毎食後 3 回、5 日間経口投与し各薬剤の糞便内細菌叢に対する影響と、糞便中の薬剤およびその代謝物の濃度を測定した。また 22 歳から 24 歳の健康男性 6 例に LAPC 500 mg を 1 回投与し、5 日間の糞便中の LAPC およびその代謝物を測定し、回収率を求めた。

結果ならびに考察：LAPC 5 日間投与例の糞便内細菌叢では、Enterobacteriaceae 中 *E. coli* と *Klebsiella* sp. が薬剤投与前および投与後に比べ薬剤投与中に 2 段階以上高い菌数を呈し、その他のグラム陰性桿菌は一定の傾向を呈さず、グラム陽性菌では *Staphylococcus* sp. は投与中に分離菌数がやや減少する傾向がみられたが、その他に対しては特に影響はみられなかった。*Bacteroides* sp. と総嫌気性菌数にも本剤の影響はみられなかった。ABPC 投与例でも、LAPC 投与例と類似かほぼ同じ傾向を示した。LAPC および ABPC 5 日間投与例の糞便中濃度はいずれも検出限界以下であった。LAPC 500 mg 1 回投与例でも、5 日後までのすべての糞便につき測定したが、全例が検出限界以下であった。

250 *Enterococcus faecalis* その他のD群連鎖球菌の分離材料及溶血性、プロテアーゼ活性および各種抗菌剤感受性について

小林實誌・宮崎 修一・宇治達哉
西田 実・五島遼智子

東邦大学医学部微生物

手塚 孝一・草野 朱美・佐藤弓枝
金沢美奈子・高橋かおる

バイオス臨床検査センター化学療法部

Enterococcus faecalis を含むD群連鎖球菌は、ヒトの正常腸内細菌叢を構成する常在菌で、非病原性細菌とみなされてきた。

近年、この種の細菌が尿路感染症から分離例が報告され、また、高齢者および compromised host における敗血症から分離され、本菌種の病原性が注目されるようになった。特に本菌種が現在使用されている代表的な抗菌剤であるセフェム系薬剤に耐性であり、また測定条件によっては薬剤感受性が変動するなど臨床検査の立場からも問題視されている。

今回我々は、D群連鎖球菌の分離頻度を正常者の糞便および尿路、血液などの病原材料について比較した。

糞便由来では *E. avium* (36%)、*E. faecium* (31%) および *E. faecalis* (25%) に対して、尿路由来では *E. faecalis* が 80% と最も多く、次いで *E. faecium* が 19% と両菌種が大部分を占め、さらに血液由来では *E. faecalis* が 93% を占め残りはすべて *E. faecium* であった。両菌種の感染症に対する関与が高率にみられた。

また、これらの菌種の病原性に関与すると推定される溶血性、プロテアーゼ活性を材料別および菌種別に測定し、さらに各種抗菌剤に対する感受性を検討した結果、溶血性とプロテアーゼ活性をともに産生を示す株は血液および尿路由来の株が糞便由来の株と比べ *E. faecalis*、*E. faecium* とともに高い傾向が認められた。

さらに薬剤感受性パターンにおいても由来別で明らかに異なり血液、尿および胆汁由来の株が糞便由来と比較して耐性菌分離率が高い傾向が認められた。

251 最近の消化器外科領域における術後感染症

水野 章・中村善則・福井拓治
真下啓二・細野 進・花井拓美
石川 周・品川長夫・由良二郎
名古屋市立大学医学部第一外科

目的：我々は 1981 年より上部消化管系を I 群、脾および肝胆道系を II 群、下部消化管系を III 群に分けて、定められた抗生物質を投与し、術後感染症の動向と感染菌分離菌との関連を検討した。

対象と方法：1981 年～1982 年は I 群に CET、II 群に CEZ、III 群に CFX を投与し、この間は手術創局所に DKB の投与を行なった。1983 年～1985 年は I 群に CFX または CZX、II 群に CTM または CPZ、III 群に CMZ または LMOX を無作為選別して、原則として術中より 1 日 3 回、4 日間投与を行なった。

結果：1981 年～1982 年には 280 例中 31 例(11.1%) に術後感染が発症し、創感染 15 例、腹腔炎 9 例、腹腔内膿瘍 4 例、呼吸器感染 2 例などであった。1983 年～1985 年には 614 例中 69 例(11.2%) に術後感染が発症し、I 群では 202 例中 29 例(14.4%)、II 群では 260 例中 16 例(6.2%)、III 群では 153 例中 24 例(15.7%) であった。創感染 23 例、呼吸器感染 13 例、腹腔内膿瘍 11 例、尿路感染 7 例、胆道感染 5 例であった。II 群の術後感染率が低値であったのは良性疾患である胆石症が対象の約 70% を占めていたためと思われた。

分離菌をみると、第 1 および第 2・第 3 セフェム系抗生物質の投与を背景にした変異が観察され、*E. coli*、*Klebsiella* sp. が減少した反面、グラム陽性球菌および *P. aeruginosa* の分離頻度がふたたび増加してきた。

252 胃癌患者の免疫機能と術後感染症発生に関する臨床的検討

高橋 孝行・相川 直樹
熊井浩一郎・石引 久弥
慶応義塾大学医学部外科

目的：胃癌患者の術前免疫機能が、術後感染症発生のどのように関与するかを臨床的に検討した。

対象・方法：昭和 58 年から 60 年に慶大外科で手術を受けた胃癌患者のうち以下の免疫機能検査を施行した 144 例を対象とした。術後感染症の有無により感染群(18 例)と非感染群(126 例)に二分し、年齢別、stage 別に免疫機能を比較した。免疫機能の指標として PPD-

PHA 皮膚反応, 免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM), 末梢血リンパ球数, T細胞数, B細胞数を用いた。

結果: 感染症発生率は 12.5% で, 感染症内訳は腹腔内膿瘍 9 例, 呼吸器感染症 6 例・胆嚢炎 2 例, 腹壁膿瘍, 菌血症, 尿路感染症, 皮膚軟部組織感染, 急性扁桃炎各 1 例であった。平均年齢は感染群 (67.3 歳) が非感染群 (59.6 歳) より高く, 感染率は加齢とともに増加した。胃癌の stage 別感染率は stage I 10.7%, II 8.7%, III 9.1%, IV 18.6% と IV が高かった。術式別では感染群で胃全摘率の割合が高かった。PPD・PHA 皮膚反応では両群間に差はなかったが, 陰性率は感染群がわずかに高かった。PPD は両群とも stage の進行 (III, IV) と高齢者 (70 歳以上) に反応抑制の傾向がみられ, 感染群はより顕著であった。免疫グロブリン値は感染群がやや高値を示したが, 有意差はなかった。リンパ球数, T細胞数, B細胞数は感染群でわずかに少なく, stage 進行とともに減少した。

結論: 胃癌術後感染症の発生率は, 年齢, 進行度, 手術侵襲が増大するに従い増加し, 高齢で stage の進んだ症例では, 免疫機能の低下とともに感染症発生率が高くなることが示された。

253 悪性腫瘍術後感染の検討

藤本幹夫・酒井克治・上田隆美
大阪市立大学医学部第二外科

我々の教室では年間 500 例近い患者が手術を受けているが, その約 60% は悪性腫瘍患者である。しかも, 術後感染発生率は悪性腫瘍患者が良性疾患患者の約 3~4 倍高くなっていた。そこでその原因を検索するため matched pair 法を用いて, ほぼ同時期に同じ手術を受けた悪性腫瘍患者の術後感染発生例と感染非発生例とを選択し, 各種因子について検討を加えた。その結果, 手術時間, 出血量はともに感染発生群で有意に多く, 手術時間 300 分以内, 出血量 1,000 ml 以内に含まれる患者は 58% にすぎなかった。術前のリンパ球数は感染発生群 2,060±810, 非発生群 2,570±800 で感染発生群のそれが有意に減少していた。術前血清アルブミン量も有意に低下していた。小野寺の prognostic nutritional index (PNI) も感染群で術前から有意に低下しており, 感染発生後はさらに低下した。術後 PNI が 40 以下で持続する症例は予後不良であった。

次に, 良性疾患および悪性腫瘍患者の術後感染菌からの分離菌, その分離頻度は両群間に大差を認めず, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* が多かった。また, これら菌種の薬剤感受性にも差が認

められなかった。同様のことは多施設による術後感染に対する薬効比較試験 (CTX vs. CZX, CPM vs. CTM) の結果ともよく一致した。

一方, 術後感染に対する化学療法臨床効果は疾患の良悪によって差がみられ, 悪性腫瘍術後感染に対する臨床効果は明らかに不良となっていた。このことは, 悪性腫瘍患者の術後感染は細菌側の要因よりも, 宿主側のあるいは環境側の要因が大きいと考える。したがって, 術後感染の予防ならびに治療にあたっては患者の術前・術後の全身状態, 栄養状態の改善をはかるとともに, 患者の感染防御能を考慮した術中操作が望まれる。なかでも栄養管理が重要と考えている。

254 術後感染症に対する Cefotaxime と Ceftizoxime の薬効比較試験

酒井 克治, 他

大阪市立大学医学部第二外科, 他

目的: 術後感染症に対する Cefotaxime (CTX) の有効性および安全性について Ceftizoxime (CZX) を対照薬として Well-controlled 法により比較検討した。

方法: 全国 28 大学およびその関連施設で術後創感染 (A層) と術後腹腔内および死腔感染 (B層) を対象とした。CTX, CZX とともに 1 回 1g を 1 日 2 回点滴静注し, A層では 7 日間, B層では 14 日間投与した。

成績および考察: 総投与症例数 299 例について効果判定委員会が検討した結果, 39 例を除外とし, 有効性解析対象例は A層 145 例 (CTX 群 71 例, CZX 群 74 例), B層 115 例 (CTX 群 57 例, CZX 群 58 例) であった。副作用の検討には全症例を解析対象とした。効果判定委員会による総合臨床効果は, A層で CTX 群 84.5% (60/71), CZX 群 75.7% (56/74), B層で CTX 群 73.7% (42/57), CZX 群 68.4% (39/57) の有効率で A層 B層とも両薬剤群間に有意差を認めなかった。しかし, A層を良性の基礎疾患で, また CTX, CZX の適応菌のみの症例で層別解析した結果, それぞれ χ^2 検定で CTX 群が有意に優れていた ($P < 0.05$)。主治医判定による最終全般改善率は, A層で CTX 群 76.1% (54/71), CZX 群 74.3% (55/74), B層で CTX 群 64.9% (37/57), CZX 群 57.9% (33/57) の改善率で A層 B層とも両薬剤群間に有意差はみられなかった。細菌学的効果は A層で CTX 群 69.5% (41/59), CZX 群 52.6% (39/57), B層で CTX 群 52.2% (26/46), CZX 群 42.6% (20/47) の消失率で A層 B層とも両薬剤群間に有意差は認められなかった。副作用発現例は A層 B層とも CTX 群にはみられず, CZX 群で 4 例にみられた。臨床検査

値異常例は、CTX 群 2 例、CZX 群 6 例であった。主治医による有用性判定では、A 層 B 層とも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の結果より、CTX は術後感染症に対する治療薬として有用性の高い薬剤であると考えられた。

255 術後感染症に対する L-105 (Cefuzo-name) と Cefotiam との薬効比較臨床試験

由良 二郎・品川 長夫

石川 周・水野 章

名古屋立市大学第一外科

坂部 孝・岩井 重富

日本大学第三外科

石引 久 弥

慶応義塾大学外科

谷村 弘

京都大学第二外科

酒井 克治・上田 隆美

大阪市立大学第二外科

横山 隆

広島大学第一外科

折田 薫三・小長 英二

岡山大学第一外科

志村 秀彦・山本 博

福岡大学第一外科

中島 光好

浜松医科大学薬理学

河野 恵

東京薬科大学第二微生物学

目的：創感染を含む術後感染症を対象として、L-105 の有効性、安全性ならびに有用性を客観的に評価するため Cefotiam (CTM) を対照薬として、Well-controlled study での薬効比較臨床試験を行なった。

方法：全国 91 施設において術後感染症を対象とし、L-105, CTM とともに 1 回 1g 1 日 2 回連続 10 日間点滴投与した。

成績・考察：総症例 263 例 (L-105 132 例, CTM 131 例) 中除外・脱落を除く 221 例を臨床効果解析対象とした。

臨床効果は有効率として L-105 群 81.3% (91/112),

CTM 群 75.2% (82/109) であり、創感染とその他の術後感染症に分けて比較すると、創感染では L-105 群 89.6% (60/67), CTM 群 89.4% (59/66), その他の術後感染症では L-105 群 68.9% (31/45), CTM 群 53.5% (23/43) であった。

細菌学的効果は菌消失率として、L-105 群 63.2% (48/76), CTM 群 53.4% (39/73) であり、創感染では L-105 群 67.3% (33/49), CTM 群 61.7% (29/47), その他の術後感染症では L-105 群 55.6% (15/27), CTM 群 38.5% (10/26) であった。

最終全較改善度は L-105 群 80.4% (90/112), CTM 群 73.4% (80/109) であり、創感染では L-105 群 89.6% (60/67), CTM 群 87.9% (58/66), その他の術後感染症では L-105 群 66.7% (30/45), CTM 群 51.2% (22/43) であった。

副作用ならびに臨床検査値異常の発現率は、L-105 群ではそれぞれ 1.5% (2/130), 12.3% (14/114), CTM 群ではそれぞれ 2.3% (3/129), 12.7% (15/118) であった。いずれも特に重篤なものは認められなかった。

有用性判定を含めていずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から L-105 は CTM と同様に創感染を含む術後感染症の治療薬として、有用性の高い薬剤であると考えられた。

256 体外衝撃波腎結石破砕機による治療における、術後尿路感染症についての検討 (第 2 報)

富永登志・東原 英二・岸 洋一

梅田 隆・岩動孝一郎・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科

目的：体外衝撃波腎結石破砕機 (Extracorporeal Shock Wave Lithotripter, ESWL) は 1972 年西ドイツ、ドルニエ社で開発され、1984 年 12 月より当科において治験を開始した。30 例の治験が済んだ時点で第 32 回日本化学療法学会東日本支部総会でその成績を発表したが、今回治験が終了し、その全成績について術後尿路感染症に対する予防の必要性の有無について検討した。

方法：尿路に結石以外の通過障害のない症例を、第 1 世代セファロスポリン投与群と、抗生物質または抗菌剤を全く投与しない無投与群に分けた。施行前と施行後 1 日目、3 日目、1 週間目、2 週間目に血沈、白血球数、発熱の有無、膿尿、細菌尿を調べた。

結果： 10^3 /ml 以上の細菌尿、膿尿、血沈、白血球数、発熱率では両群間に、t 検定または rigid の方法による

検定で有意差を認めなかった。 10^5 /ml以上の細菌尿のみられた症例は8症例と少なく、比較できなかった。

治療後、結石による閉塞の生じた症例に感染発生が多いのではないかと思われたので、結石による閉塞の有無と抗生物質投与の有無とに分け、4群で比較した。施行後1日目と3日目の白血球数、発熱率において、閉塞群は有意に高値を示した。

結論：ESWLによる治療に関しては、原則的には抗生物質の投与は必要ないと考えられた。しかし治療後、完全閉塞を生じる可能性の高い、大きな結石に関しては抗生物質の予防投与がある程度有用であると思われた。施行前に著明な膿尿や有意の細菌尿のある症例に関しては、例数が少なく明確な判断はできなかった。

257 尿路結石に対する超音波砕石術における菌血症およびエンドトキシン血症に関する臨床的研究

田中正利・松本哲朗・熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科

目的：尿路結石症に対する治療として、近年観血的手術療法に代り、経皮的および経尿道的超音波砕石術が積極的に用いられるようになった。その術後にしばしば高熱を出す症例を経験したため、菌血症およびエンドトキシン血症を調べてみた。

対象および方法：超音波砕石術を施行された患者、対照群としてTUR、その他の手術を施行された患者を対象とした。術直後および術後1日目の2回患者より採血し、リムラステスト、静脈血培養を行なうことを原則とした。リムラステストはミドリ十字社製パイロセートキットを使用し、ゲル形成の有無で判定した。0.075 ng/ml以上検出されたものを陽性とした。

結果：エンドトキシン血症の発生頻度は、超音波砕石術17例中14例(82%)、TUR11例中1例(9%)、その他の手術8例中1例(8.5%)であった。このように超音波砕石術後に高頻度にエンドトキシン血症を認めた。菌血症の発生頻度は、超音波砕石術41例中2例(4.9%)、TUR7例中0(0%)、その他の手術6例中0(0%)であった。超音波砕石術においてエンドトキシン血症に比べ菌血症の発生頻度は低かった。超音波砕石術を受け、第1病日以内に 38°C 以上の発熱をきたした症例はエンドトキシン血症陽性14例中6例(43%)、陰性3例中0(0%)であり、エンドトキシン血症は超音波砕石術後の発熱因子の一つであることが示唆された。しかしエンドトキシンショックという重篤な症状をきたした症例はなかった。これは血中エンドトキシン濃度が

0.075 ng/ml~0.3 ng/mlと比較的低濃度であったためと思われる。

258 経尿道的前立腺切除術後尿路感染症の統計的検討

西澤和亮・日原 徹・中島 登

宮北英司・川嶋敏文・河村信夫

東海大学医学部泌尿器科

昭和57年4月からの3年間に行なったTUR-P135例について術後感染を中心に報告した。術後感染率は10.2%で感染に関与する因子として年齢70歳以上、切除重量30g以上のものが有意に感染率が高かった。手術時間の長いもの、悪性群、術前カテーテル留置群、長期術後カテーテル留置群に感染が高い傾向を認めたが統計的には有意差を認めなかった。

術後膿尿持続期間と細菌尿持続期間では膿尿が遅延する傾向を認め、抗生剤中止時期決定が難しいことを示した。

術後点滴抗生剤は85%をセフェム系が占めそのうち68%が第3世代セフェム系であった。*S. epidermidis*が検出菌で最も多く、第3世代セフェム系使用が高まるにつれグラム陽性球菌が増加する傾向をうかがわせた。

術後抗生剤投与期間は4日以内と5日以上で有意差を認めず短期間投与で充分と思われた。

259 Carumonamの筋肉内投与における基礎的・臨床的研究

和志田裕人・津ヶ谷正行

阪上 洋・岩瀬 豊

愛知県厚生農業協同組合連合会

安城更生病院泌尿器科

新しい単環性 β -lactam系抗生剤Carumonam(CRMN)についての筋肉内投与法は十分に検討されているとはいえないところがある。今回、我々は本剤筋注時の有効性・安全性をさらに明らかにするためにその血中濃度・尿中排泄および臨床効果について検討したのでその成績を報告した。

血中濃度については、本剤0.5, 1gを筋肉内に投与した時の時間推移を*E. coli* NIHJ (IFO 14249)を検定菌とするアガーウェル法により測定した。同時に尿中排泄の時間推移についても同様に検討した。その結果は投与約1時間に最高濃度に達し、時間の経過とともに血中濃度半減期1.9(0.5g), 1.4時間(1g)の速さで減衰した。0~8時間の尿中排泄は約72%(0.5g)であった。

臨床的には18例(効果判定可能例は15例)の複雑性尿路感染症について本剤1回1.0g 1日2回5日間の投与により検討した。UTI薬効評価基準第2版による効果判定では著効2例、有効10例、無効3例で有効率80%であった。筋肉注射部位の疼痛は軽度であり、特に処置を必要とするものではなく、重篤な副作用およびCK値を含めた臨床検査値の異常は認めなかった。

260 長期尿道カテーテル留置例の複雑性尿路感染症に対する抗菌剤の膀胱内注入療法の検討

朝藤 裕之・塚田 修

亀田総合病院泌尿器科

岸 洋一・新島 端夫

東京大学医学部泌尿器科

目的：従来尿道カテーテル留置症例に対し、主に感染予防の目的で抗菌剤を含む洗浄液による膀胱内洗浄が一般に行なわれている。今回、長期尿道カテーテル留置患者の複雑性尿路感染症に対して、治療を目的として抗菌剤を含む洗浄液による膀胱内洗浄が有効であるか、あるいは抗菌剤溶解液の膀胱内注入が有効であるかを検討した。抗菌剤としてポリミキシンB(以下PL-Bと略す)を用いた。

方法：①生食100mlにて1日1回膀胱内洗浄。②PL-B50万単位を生食100mlに溶解し1日1回膀胱内洗浄。③PL-B50万単位を生食40mlに溶解し1日1回膀胱内注入。④PL-B50万単位を生食30mlに溶解し5~6時間かけて簡易型自動注入器にて注入。以上の4群に関して細菌尿に対する効果をみた。

結果、考察：抗菌剤洗浄群②では対照である生食洗浄群①との間に細菌尿に対する効果において有意の差を認めなかった。これに対し抗菌剤注入群③④では、細菌学的効果において高い有効率を示し、治療5日後では治療前の細菌が80%以上の症例で消失した。すなわち、洗浄による治療より注入による局所治療の有効性が示された。

次に院内感染の主たる検出菌である緑膿菌に対する抑制効果を比較すると、抗菌剤使用群では対照群の約4倍であり、抗菌剤持続注入群④では完全に抑制した。

尿道カテーテル長期留置症例の複雑性尿路感染症に対して、抗菌剤持続注入法は簡便かつ有効な局所治療法であると思われる。

今後、症例を重ねて抗菌剤血中移行の有無、尿中濃度の測定などを行ない、最小有効濃度についても検討するつもりである。

261 淋菌感染症に対する治療学的研究

—T-2588による検討—

(札幌STD研究会)

酒井 茂・熊本 悦明

広瀬 榮興・恒川 琢司

札幌医科大学泌尿器科

田端 重男

田端皮膚泌尿器科医院

郷 路 勉

札幌泌尿器科医院

猪野 毛 健男

いのけ医院

井川 欣市

陸上自衛隊札幌地区病院

辺見 泉

辺見医院

丹田 均・加藤 修爾

東札幌三樹会病院

吉尾 弘

吉尾病院

生垣 舜二

いけがき医院

上戸 文彦

光星泌尿器科医院

上野 了・毛利 和弘

第一臨床検査センター

出口 浩一

東京総合臨床検査センター

目的および方法：新経口セフェム系抗生剤 T-2588 を用いて、淋菌感染症に対する治療学的検討を行なった。対象症例は、男子淋菌性尿道炎140例、女子淋菌性子官頸管炎6例であり、T-2588 300mg~600mgを7日間投与し、投与1日目、3日目、7日目に治療成績をSTD研究会の判定規準(試案)により検討した。また同時に MicroTrak 法を用いて、*C. trachomatis* 感染の合併および治療成績との関連についても検討した。分離した *N. gonorrhoeae* については、T-2588 および他の抗菌剤に対する MIC、さらに β -lactamase 産生につき検討した。

結果および考察: 1) 年齢分布: 男子は 17 歳~57 歳, 女子は 19 歳~27 歳に分布し, 男女にも 20 代前半にピークを認めた。

2) 細菌学的検査: 分泌物中の *N. gonorrhoeae* はグラム染色鏡検および培養または EIA により確認し, 分離した *N. gonorrhoeae* に対する MIC は T-2525, PCG, AMPC, DOXY, MOM について検討した。T-2525 に対する MIC は, 全株とも 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (10^8 CFU/ml) 以下に分布し, 良好な感受性を示した。 β -lactamase 産生株の分離頻度は 20.7% (23/111) であった。*C. trachomatis* との混合感染は 21.2% (男子 20.7%, 女子 33.3%) に認められた。

3) 治療成績: 男子例では, 3 日間投与では 400 mg (2 分服) 投与群で著効 37%, 有効 53.4%, 無効 9.6% であったのに対し, 300 mg (3 分服) 投与群で著効 57.1%, 有効 35.7%, やや有効 7.1%, 600 mg (3 分服) 投与群で著効 42.9%, 有効 52.4%, やや有効 4.8% と 3 分服投与群の方で良好な成績が得られた。7 日間投与では, 400 mg (2 分服) 投与群で著効 74.4%, 有効 21%, 無効 4.7%, 300 mg (3 分服) 投与群で著効 84.6%, 有効 15.4%, 600 mg (3 分服) 投与群で著効 80%, 有効 15%, やや有効 5% と, 7 日間投与では 600 mg 投与群で最も良好な成績が得られた。女子例では, 3 日間投与では著効 100%, 7 日間投与では著効 80%, 有効 10%, 無効 10% であった。T-2588 は淋菌感染症治療に有効であると考えられた。

対して Norfloxacin (NFLX) を投与して, 有効性と有用性の検討を行なった。

方法: 臨床的検討に先立ち, NFLX 200 mg を前立腺炎患者に投与し, 1 時間後に得た前立腺圧出液 (EPS) 内の薬剤濃度を測定した。臨床的には急性症 10 例, 慢性症 5 例に NFLX 1 日 600 mg を投与し, 7 日, 14 日, 21~28 日後に効果を観察した。対象となった症例は, EPS の定量培養で GNR が $\geq 10^4$ /ml 検出され, 白血球が 10 \times hpf 以上のものである。効果判定は EPS 中の細菌の消長をもっとも重視し, 次いで膿球, 症状の推移によって総合的に行なった。安全性は自覚的副作用と末梢血, 肝, 腎機能検査によって確認した。

成績: EPS への濃度移行は, 0.05~0.44 $\mu\text{g/ml}$ (平均 0.16 $\mu\text{g/ml}$, $n=6$) であった。血清濃度平均は 0.60 $\mu\text{g/ml}$ であるから, 血清との比は 0.22, すなわち 22% の移行比であった。EPS からの分離菌は *E. coli* 13 株, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* それぞれ 1 株ずつである。細菌学的効果を最終評価時でみると, 15 株中 14 株消失, 93.3% の除菌率を得た。総合有効率は 15 例中 13 例, 86.7% であった。安全性については全例に副作用をみず, 臨床検査値で本剤によると思われる異常を認めなかった。

まとめ: NFLX は *E. coli* をはじめとする GNR による細菌性前立腺炎に有効かつ有用な抗菌剤である。これは, 強い抗菌活性とこれを上回る EPS への移行を反映したものである。

262 細菌性前立腺炎に対する Norfloxacin の臨床的検討

鈴木 恵三・高梨 勝男
平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・柳岡正範・玉井秀亀
藤田学園保健衛生大学泌尿器科

長久保一朗・平野 功・青木清一
立川共済病院泌尿器科

置塩 則彦・花井 俊典
静岡赤十字病院泌尿器科

浅野 晴好・米津 昌宏
愛知県済生会病院泌尿器科

森口 隆一郎
練馬総合病院泌尿器科

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

目的: 細菌性前立腺炎 15 例 (平均年齢 43.5 歳) に

263 Cefotetan による前立腺切除前後の感染管理

藤田公生・佐山 孝・川村 実
亀山周二・村山猛男
国立病院医療センター泌尿器科

目的: 術前感染のある症例を含む経尿道的な前立腺切除予定の 52 例について, Cefotetan で術前術後を管理できるものかどうか検討した。

方法: Cefotetan 1g を手術当日と翌日は 2 回, 次の 2 日間は 1 回点滴投与した。術前と, 本剤投与終了の翌日にあたる術後 4 日目の, 2 点をチェックポイントとした。尿中細菌数 10^4 /ml 以上を尿路感染とした。

結果: 全例において敗血症, 副睾丸炎, あるいは顕症の尿路感染症を起すことなく順調な経過をとることができた。術前感染が 22 例 (42.3%) と高率にみられたが, そのうちの 19 例 (86.4%) は術後に菌が消失した。術前感染のみられなかった 30 例については, 26 例 (86.7%) はそのまま感染を認めなかった。術後に検出

された菌は1例を除いて *E. faecalis* ないし *P. aeruginosa* であったのが特徴的であった。

考察：経尿道的前立腺切除後の感染症については、我々もいろいろ検討を重ねているが、最近術前尿路感染のある例もない例も一定の方針で抗生剤の投与を行ない、術前と手術の4日後の2点でチェックすることによって、実際の感染がどの程度に起きているか、またこの方針で感染がコントロールできるものなのか検討している。今回は細菌の消失率が高いことと、術後に検出された菌が持続菌、交代菌、新規感染菌を含めて *E. faecalis* ないし *P. aeruginosa* ばかりであったのが特徴的であった。

264 Ciprofloxacin (BAY o 9867) の急性および慢性前立腺炎、急性副睪丸炎に対する臨床効果

熊澤浄一・松本哲朗・田中正利
九州大学泌尿器科

原 三 信・岩川愛一郎
三信会原病院泌尿器科

伊 東 健 治
九州労災病院泌尿器科

永芳 弘之・平野 遙
新日鉄(株)八幡製鉄所病院泌尿器科

佐 藤 伸 一
済生会八幡病院泌尿器科

尾 本 徹 男
九州厚生年金病院泌尿器科

天野 拓哉・副 島 司
北九州市立若松病院泌尿器科

陣 内 謙 一
陣内泌尿器科医院

御 厨 正 夫
御厨泌尿器科医院

中 尾 借 主
中尾泌尿器科医院

南 里 和 成
南里泌尿器科医院

平 田 弘・宮崎 徳義
広島赤十字病院泌尿器科

永 山 在 明
佐賀医科大学微生物学

目的：ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 Ciprofloxacin (CPFX) を前立腺炎および急性副睪丸炎患者に投与し、その臨床的検討を行なった。

対象および方法：16歳以上の急性および慢性前立腺炎、急性副睪丸炎患者を対象とし、CPFX 1日 400~600mg を7~21日間経口投与し、投与終了後に臨床効果を判定した。なお、前立腺炎の患者選択条件は、次の3項目を満たすものとした。1) 自覚症状のあるもの、2) 前立腺触診で異常所見を有するもの、3) 前立腺マッサージ後の膿尿が5コ/hpf以上、あるいは前立腺マッサージ後の尿道分泌液 (EPS) の塗抹標本中白血球が10コ/hpf以上のもの。副睪丸炎患者では、副睪丸の腫脹、疼痛 (自発痛、圧痛) を認めるものとした。また、細菌学的検査については、前立腺炎患者では前立腺マッサージ前の中間尿 (VB₂)、後の初尿 (VB₁)、BPS を、副睪丸炎患者では中間尿をそれぞれ採取し、起炎菌を検索した。

成績：総投与症例は50例で、そのうち急性前立腺炎11例、慢性前立腺炎10例、急性副睪丸炎24例の計45例が臨床効果の評価対象とされた。

疾患別有効率はそれぞれ急性前立腺炎90.9%、慢性前立腺炎90.0%、急性副睪丸炎95.8%であった。

細菌学的効果については、前立腺炎で *S. epidermidis* 8株、*E. faecalis* 4株、*E. coli* 3株など計19株が起炎菌として分離され、88.9% (16/18) の菌消失率を示した。また、急性副睪丸炎では、*S. epidermidis* 6株、*P. aeruginosa* 3株、*S. marcescens* 4株など計17株が起炎菌として分離され、80.0% (12/15) の菌消失率を示した。

副作用は、50例中4例 (8.0%) にみられたが、消化器症状が主なものであり、いずれも重篤なものでなかった。臨床検査値でも、GOT・GPTの軽度上昇が1例に認められただけであった。

結語：以上の結果より、CPFXは急性および慢性前立腺炎、急性副睪丸炎に対し、臨床的に有用性の期待できる薬剤であると考えられた。

265 5-fluorocytosine による *Candida* 尿路感染症の治療経験：血中抗体価および血中 D-arabinitol 値の推移を中心として

徳永周二・大川光央・久住治男
金沢大学医学部泌尿器科

目的：今回、我々は *Candida* による尿路感染症に5-

fluorocytosine (5-FC) を投与し、その臨床効果を検討するとともに血中の *Candida* 抗体価と *Candida* の代謝産物である D-arabinitol 値を測定し、それらの有用性につき検討した。

対象および方法：対象は *Candida* 尿症を有する 11 症例で年齢は 39~76 歳であった。そのうち 2 例には尿路感染症とともに真菌血症が認められた。全例に尿路の基礎疾患が認められた。5-FC は 1 日 1.5~6.0 g を 6~22 日間投与され、効果判定は UTI 薬効評価基準に準じて行われた。8 例には *Candida* HA test (Roche) を用いて血中抗体を、6 例にはガスクロマトグラフィーを用いて血中 D-arabinitol 値を測定した。

結果：臨床効果判定では、著効 6 例、有効 4 例、無効 1 例であった。この無効例は真菌血症を伴っていた症例で、血中より真菌は消失したが、尿中真菌および膿尿が持続した。5-FC による自覚的副作用は認められなかった。血中抗体価は 8 例中 4 例で陽性を示した。血中 D-arabinitol は 6 例中 4 例に 0.2 μg/ml 以上で検出され、薬剤投与とともに速やかに減少した。抗体価、D-arabinitol 値に変化が認められた症例はいずれも臨床的に *Candida* 腎盂腎炎が疑われた症例であった。

考察：5-FC は *Candida* spp. による尿路感染症に対し有用な薬剤であると推察された。また *Candida* 腎盂腎炎が疑われる症例においては、血中抗体価の測定は補助的診断法として、血中 D-arabinitol 値の測定は診断のみならず、治療効果の判定にも有用であると考えられた。

266 腎移植における尿路感染症

太田信隆・中野 優・牛山知己
畑 昌宏・鈴木和雄・田島 博
阿曾佳郎

浜松医科大学泌尿器科

腎移植術後、尿路感染症は高頻度にみられ、その原因として下部尿路の機能低下、手術侵襲、免疫抑制療法による免疫能の低下があげられる。しかし尿路感染症の症状のみられる症例は少なく、その診断が困難な場合がある。今回我々は、腎移植術後の尿路感染症と免疫抑制剤との関連について検討したので報告する。

対象および方法：1979 年 11 月より 1985 年 12 月までに当科で施行した腎移植 81 例について検討した。尿路感染症の診断は膿尿 5 個/HPF 以上、細菌尿 10⁴/ml 以上とし、そのうち 37°C 以上の発熱、腎圧痛のみられた症例を腎盂腎炎と診断した。免疫抑制剤についてはステロイド、ミゾリピン、アザチオプリンを使用した群

と、シクロスポリンを中心とし少量のステロイドを併用した群とに分け比較検討した。生体防御能の一指標として多核白血球化学発光の測定を行ない薬剤との関連を検討した。

結果：尿路感染症は 81 例中 31 例にみられ、これを免疫抑制剤別にみると、シクロスポリン使用前では 59 例中 32 例 54.3% であるのに対し、シクロスポリン使用例では 21 例中 7 例 33.3% であった。多核白血球化学発光の測定ではステロイド大量投与例では化学発光量の低下がみられた。腎盂腎炎は 6 例にみられたが重篤な症状のみられたのは 1 例のみであった。

考察：腎移植術後の尿路感染症の頻度は、ステロイド投与量の多い群で高く、これはこの群で多核白血球化学発光が低値であることから免疫抑制療法の影響と考えられた。反面ステロイド剤により臨床症状がマスクされていたと考えられる症例もあり、腎移植術後は尿路感染症に対して十分な注意が必要であると考えられた。

267 腎移植患者尿路感染症の検討(第 2 報)

西村清志・岩村正嗣・泉 博一
荒川 孝・池田 滋・石橋 晃
北里大学泌尿器科

目的：免疫抑制療法という条件下において手術・術後管理を行なうという点で、腎移植患者における尿路感染症には特殊性がみられる。第 33 回本総会での報告に、今回別の要因を加え検討した。

対象・方法：北里大学泌尿器科において昭和 48 年から昭和 58 年までに施行された腎移植症例 176 例に対し、尿中白血球、細菌尿につき検討した。

結果：膿尿発生率では術後 1 週、1 か月、2 か月で 42%、34%、27% と経過とともに減少するが、細菌尿では 46%、53%、42% と遷延する傾向であった。

また、膿尿、細菌尿の誘因を知る目的で、術前細菌培養陽性例と陰性例につき比較したが、膿尿は陽性例に有意に発生率が低く、細菌尿に関しては有意差はなかった。また、尿道カテーテル留置期間を 3 日以内、4 日以上に分け比較報告した。今回更に、膿尿、細菌尿発生の要因として術前、VUR (膀胱尿管逆流) の有無別に比較検討した。膿尿に関しては、VUR の認められた群では術後 1 週、1 か月、2 か月では 61%、47%、54% に発生を認め、VUR の認めなかった群ではそれぞれ 52%、30%、24% となり、術後 1 週ではほとんど差を認めないが、経過とともに差が現われ、術後 2 か月では有意に差を認めた。また細菌尿に関しては、VUR 陽性群では 1 週、1 か月、2 か月でそれぞれ 58%、72%、55%、

VUR 陰性群では 45%, 49%, 39% と各期間とも有意差を認めなかった。また、術後 2 か月までの拒絶反応の有無と尿所見を調べたところ、膿尿に関しては拒絶反応陽性群では 34%, 陰性群 15% と有意差を認め、細菌尿では陽性群 41%, 陰性群 73% と逆の有意差を認めた。

268 血液疾患合併敗血症における臨床効果と *in vitro* 短時間薬剤作用時殺菌・静菌効果とに関する検討

外山 圭助

東京医科大学一内

内田 博

慶応義塾大学中検

増田 剛太

都立駒込病院感染症科

目的：顆粒球減少例に合併する敗血症の治療法を検討するため、血中分離菌の抗生剤短時間作用時殺菌・静菌濃度を測定し、さらに 3 症例の抗生剤血中濃度を測定しこれらの成績と臨床治療効果と比較検討した。

方法：症例 1, 再生不良性貧血 *Klebsiella*, 症例 2, 急性白血病 *S. aureus*, 症例 3, 急性白血病 *S. epidermidis* 敗血症。症例 1, 3 は TOB 60 mg/h と CMX 2 g/2 h 点滴, 症例 2 は AMK 200 mg/h と CMX 2 g/2 h 点滴にて治療した。TOB, AMK, CMX 血中濃度はアガールウェル法にて分別測定した。分離菌の MIC は従来法に準じて液体培養にて測定した。MLC (minimal lethal conc.) は抗生剤含有液体培地に分離菌 $N \times 10^6$ /ml 加え 24 時間培養後、抗生剤非含有寒天平板に移して一夜培養し、最終的に生菌数が $N/1,000$ に減少する濃度。また同様に抗生剤非含有液体培地に分離菌を 6 時間培養後、抗生剤非含有寒天平板に移し、最終的に $N/1,000$ に生菌数の減じた濃度を 6 h-MLC, $N/2$ に減じた濃度を 6 h-MRC (minimally reducing conc.) とした (MASUDA, G., 1982)。

結果：症例 1 の血中濃度は TOB 3.55 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{h}$, 0.75/2 h, CMX 47.9/2 h, 14.1/4 h で、TOB の 6 h-MLC 3.13, 6 h-MRC, MLC は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CMX の 6 h-MLC 3.13, 6 h-MRC, MLC は 0.1 以下で臨床的には有効。症例 2 の血中濃度は AMK 10.8/h, 9.38/3 h, CMX 48.0/2 h, 6.75/5 h で、AMK の 6 h-MLC 3.13, 6 h-MRC 1.56, MLC 12.5, CMX は >200 , 3.13, 3.13 で臨床的效果はやや有効。症例 3 の血中濃度は TOB 5.35/h, 1.56/3 h, CMX 69.0/2 h, 11.4/4 h で、

TOB の 6 h-MLC 50, 6 h-MRC 3.13, MLC 200, CMX はすべて 1.56 以下であり、臨床効果は殆ど無効であった。以上より顆粒球減少症合併敗血症の治療には、少なくとも使用された抗生剤の 6 h-MLC を上回る血中濃度が必要であると考えられた。

269 Astromicin の点滴静注使用における安全性と有用性の検討

平山 隆・国井康男・菊地金男

国立仙台病院外科

最近アミノ糖系抗生剤が点滴静注法で使用されることが多くなってきた。今回我々は新アミノ糖系抗生剤である Astromicin (ASTM) を点滴静注投与し、血中濃度を測定し、併せてその有用性、安全性について検討を行なったので報告する。

血中濃度測定は、各種疾患患者 3 名、年齢 24~54 歳、体重 47~66 kg を対象とし、ASTM 200 mg を、2 例は 30 分、他の 1 例は 60 分かけて点滴静注し、経時的に採血しその濃度を測定した。測定方法は HPLC 法によった。30 分投与群の成績は投与後 30 分がピークで、平均 13.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 8 時間後 0.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。一方 60 分投与群では投与後 60 分がピークで 10.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 8 時間後 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

次に、本剤による臨床的検討を行なった。対象疾患は尿路感染症 3 例、敗血症 2 例、術後肺炎 2 例など外科的感染症 11 例である。

本剤の投与方法は 1 回 200 mg を 60 分にて点滴静注し 1 日 2 回、3~5 日間投与した。

臨床効果は著効 1 例、有効 8 例、無効 2 例で有効率は 82% であった。

副作用は 1 例も認められなかった。

以上より本剤の点滴静注使用は、腎機能をチェックし、体内濃度をモニターしつつ行なえば外科的感染症に対する有力な武器の一つになりうると考えられる。

270 Netilmicin の静脈内投与方法に関する薬動学的研究 (I)

一蛍光偏光免疫測定法 (FPIA) による Netilmicin の測定一

宮崎 弘和・村田健次郎・能塚隆之¹⁾

古澤元之助¹⁾・久保 博昭²⁾・朝長文弥³⁾

村瀬勢津子³⁾

国立病院九州がんセンター薬剤科, ¹⁾ 同 消化器部 I

²⁾ 北里大学薬学薬品分析学, ³⁾ 北里大学病院薬剤部

目的：新しいアミノ配糖体抗生剤である Netilmicin

(NTL)の点滴静注法を検討するに当たり、血中 NTL 測定法として、Fluorescence polarization immunoassay (FPIA)を採用した。FPIA による NTL 濃度測定値の信頼性を、Bioassay (BIA), High performance liquid chromatography (HPLC) との相関性をみるとともに、FPIA による測定値の同時再現性と測定間再現性をみることに検討した。

方法：対象は健康成人男子5名で、各々に約3週間の間隔において NTL 100 mg を、①30分間点滴静注、②1時間点滴静注、③筋注の3通りの方法にて投与した。採血はそれぞれ経時的に9回行ない(投与前、15, 30, 60, 120, 180, 240, 480, 720分)、FPIA 法により NTL 濃度を測定した。また、これらの検体中33検体については、BIA 法および HPLC 法でも測定した。

結果および考察：FPIA 法 (Y) と BIA 法 (X_1)、HPLC 法 (X_2) で測定した分析値の関係は、 $Y=0.783 X_1+0.581(r=0.904, n=33)$ 、 $Y=0.949 X_2-0.168(r=0.987, n=33)$ 、 $X_2=0.831 X_1+0.772(r=0.920, n=33)$ であった。また、FPIA 法による測定の同時再現性および測定間再現性については良好な結果を得た。以上の結果から、血中 NTL 測定法として FPIA 法は、迅速性、簡便性および精密性に優れた測定方法であり、臨床に極めて有用であると考えた。

271 Netilmicin の静脈内投与方法に関する薬力学的研究(II)

一健康人および消化器外科術後患者における血中濃度の検討一

能塚 隆之・古澤元之助・宮崎弘和¹⁾
村田健次郎¹⁾・友田 博次・瀬尾洋介
松口 宰邦・倉重 誠二・亀田勘司

国立病院九州がんセンター消化器部 I, ¹⁾ 同 薬剤科

目的：アミノ配糖体系抗生剤はグラム陰性桿菌に対し強力な殺菌作用をもつため、消化器外科領域において使用される抗生剤の中でも重要な位置を占めているが、有効量と中毒量の差が小さいため、投与方法の設定には慎重な配慮が望まれる。今回我々は、新しいアミノ配糖体系抗生剤である Netilmicin (NTL) の使用にあたり、適正な投与方法を知る目的で、健康人および消化器外科術後患者において筋注時、30分間点滴静注時および60分間点滴静注時の血中濃度推移を比較検討した。

方法：健康成人男子5名に NTL 100 mg を筋注、30分間点滴静注、60分間点滴静注し、投与前後9回にわたり経時的に採血し、蛍光偏光免疫測定法 (FPIA 法) により血清中濃度を測定した。また消化器外科術後の患

者15名を手術当日に前述の3通りの投与方法に分けて同様の検討をした。

結果および考察：投与開始後 peak 時までの時間と peak 値は、筋注時には健康人では15分後に $4.56 \mu\text{g/ml} \pm 0.44$ 、患者では60分後に $4.40 \mu\text{g/ml} \pm 0.58$ であった。点滴静注時には peak 値はいずれも点滴終了時に一致してみられ、30分点滴静注時には健康人で $7.04 \mu\text{g/ml} \pm 0.64$ 、患者で $7.64 \mu\text{g/ml} \pm 1.97$ 、また60分点滴静注時には健康人で $6.01 \mu\text{g/ml} \pm 0.88$ 、患者で $5.79 \mu\text{g/ml} \pm 0.38$ の peak 値であった。いずれの投与方法でも投与開始4時間後には $2 \mu\text{g/ml}$ 以下になっていた。以上の結果より NTL 30~60分間点滴静注法はより適正な投与方法であろうと考えられた。

272 新生児期における Gentamicin 血中濃度の変動に関する検討

佐藤 吉壮・金 慶彰・緒方 勤
仲宗根一彦・鈴木敏雄・石川和夫
富士重工薬健保組合総合太田病院小児科

砂川 慶介
国立東京第二病院小児科

岩田 敏・秋田博伸・老川忠雄
慶応義塾大学病院小児科

新生児期の細菌感染症に対して使用頻度の高いアミノ配糖体系抗生剤は、血中濃度の安全域が狭いことから、近年、使用に際してのモニタリングの必要性が提唱されてきている。

今回我々は、蛍光偏光免疫測定装置 (FPIA) を用いた TDX-全自動蛍光偏光測定装置 (ダイナボット社) を使用して、新生児期の Gentamicin (GM) の血中濃度の変化について検討を加えたので報告する。対象は、昭和60年1月から昭和61年4月までの16か月間に、総合太田病院 NICU に入院した細菌感染症およびその疑いの成熟児16例、未熟児14例で、GM 1回 2.5 mg/kg を1日1回、30分点滴静注し、血中濃度の測定を投与直前、投与終了時、終了後1, 2, 4時間に行ない、日齢別および出生体重別に分けて検討を加えた。

半減期の日齢別変化は、出生体重 $2,500 \text{ g}$ 以上の群、 $1,500 \text{ g}$ 以上 $2,500 \text{ g}$ 未満の群、 $1,500 \text{ g}$ 未満の群3群とも日齢0あるいは日齢1をピークにしたいに短縮する傾向を認めた。また、体重別に比較すると、出生体重が少ないほど半減期は延長する傾向を認めた。薬力学的パラメーターでは体重当りの分布容積 (V_d) は成人に比べ大きく、クリアランス (Cl) は出生体重が少ないほど低

下する傾向を認めた。これらのパラメーターを用いて、ピーク値を $8 \mu\text{g/ml}$ 、トラフ値を $1 \mu\text{g/ml}$ と設定し投与間隔を求めると、2,500 g 以上の群では日齢 0 で 11.8 時間、日齢 1 で 14.0 時間、以後次第に短縮し、日齢 7 では 7.5 時間であった。1,500~2,500 g の群では日齢 0 で 16.2 時間、日齢 7 で 12.0 時間、1,500 g 未満の群では日齢 0 で 17.3 時間、日齢 7 では 12.1 時間であった。以上の結果より、新生児期では、GM 2.5 mg/kg 30 分点滴静注をその出生体重および日齢に応じて 1 日 1~3 回行なうことが適当と考えられる。

273 Carumonam の高齢者における体内動態と臨床的検討

山本 和英・足立 暁
鈴木 幹三・山本 俊幸
名古屋市厚生院内科

目的：高齢者における Carumonam (CRMN) の体内動態を筋注時と点滴静注時で比較検討し、臨床的には細菌学的検討を含めて、本剤の筋注および点滴静注による有用性、安全性を検討した。

方法：重篤な基礎疾患を有しない高齢者 3 例（男 1 例、女 2 例、平均 80 歳、平均 Cr 45.5 ml/min）において、本剤 0.5 g 筋注時と点滴静注時の体内動態を、*E. coli* NIHJ 株を用いた Agar well 法で測定した。臨床的には入院中の呼吸器感染症 25 例、尿路感染症 3 例、敗血症 3 例（男 14 例、女 17 例、63~94 歳、平均 82 歳）に、筋注は 1 回 0.5 g、点滴静注は 1 回 1.0 g を各々 1 日 2 回投与した。

成績：1) 本剤の体内動態における筋注群と点滴静注群の比較では、 C_{\max} は各々平均 $34.9 \mu\text{g/ml}$ 、 $48.1 \mu\text{g/ml}$ と点滴静注群で高値であったが、血中半減期は各々平均 3.8 hr、1.9 hr と筋注群で 2 倍に延長し、また AUC も筋注群で 2 倍の高値であった。投与後 6 時間までの尿中総排泄率は各々 57.1%、61.0% と著しい差は認めなかった。

2) 臨床成績では、呼吸器感染症 25 例中有効 11 例、尿路感染症 3 例中有効 2 例、敗血症 3 例中有効 2 例で、有効率 48% であった。筋注群と点滴静注群の比較では、筋注は 15 例中有効 11 例 (73%)、やや有効 3 例、無効 1 例であり、点滴静注は 16 例中有効 4 例 (25%)、やや有効 7 例、無効 5 例であった。なお点滴静注群には重症例が多く含まれていた。副作用、臨床値異常では発疹 1 例、白血球減少 2 例、好酸球増多 1 例認めしたが、いずれも投与終了後改善した。

3) 臨床分離株に対する本剤の MIC は、*P. aerugi-*

nosa 6 株は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、1 株は $25 \mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* 4 株、*P. mirabilis* 4 株、*E. coli* 3 株、*P. stuartii* 3 株はいずれも $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、*S. aureus* 4 株、*E. faecalis* 4 株はともに $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

結論：高齢者において本剤は、筋肉内投与でも充分有効な血中濃度を得られ、筋注例において有効率 73% の臨床成績であり、筋注薬としても有用かつ安全な薬剤である。

274 化学療法剤の Pharmacokinetics

(CMZ の術中、術後の体内動態変動について)

秋枝洋三・中山 一誠・田島幸陽
川村弘志・山地恵美子

日本大学医学部第三外科

今回我々は、抗生剤の体内動態が特殊状態でいかなる変動をするかを知るために、全麻下腹部手術患者に CMZ を用いて、血中、尿中濃度を測定し、その変動につき検討を加えた。

まず、4 例の腹部手術患者に術直前 CMZ 1 g 30 分間点滴静注し、終了とはほぼ同時に手術開始。サンプリングは CMZ 点注開始後 1/4, 1/2, 3/4, 1, 1 1/2, 2, 3, 4 時間で採り、HPLC で測定した。結果はピーク値の低下、早期消失などみられるものがあり、個々の例で異なっていた。健康成人のものに比べても、変動は著明であり、術中侵襲などの影響が考えられた。このデータを one compartment model で解析した。

以上の結果をもとにして、次の 4 例腹部手術患者に同様に CMZ を用いて、3 日間測定を考えた。それに際して、CMZ 終了後の 30 分、1 時間、3 時間の 3 点でサンプリングし、そのデータから one compartment model で解析したが、3 点測定で近似値を求めることは可能と考える。また、術中、術後 3 日間で体内動態は安定する傾向になく、TDM の必要性が高いと考えられた。

275 術中および術後の Cefmetazole の血中動態の比較検討

千村哲朗・吉村由紀子・森崎伸之
山形大学医学部産婦人科

目的：産婦人科領域での prophylactic antibiotics の投与は、cephem 系を主体とし現在一般に行なわれているが、術中・術後の体内動態の検討は、抗生剤の有効な投与方法の問題を理解するためにきわめて重要である。したがって、我々は Cefmetazole (CMZ) の術中・術後の体内動態を比較検討したので報告する。

方法：子宮筋腫の診断で全身麻酔下で単純子宮全摘術を施行した14例を対象とした。手術開始および術後3日目のCMZ濃度を静注し、0～6時間までの血中および尿中のCMZ濃度を *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層 Cup または Disc 法 (Bioassay) と、ALC/GPC 2000 (Waters) による HPLC 法にて測定した。なお術中輸血血群 (N=7) と非輸血群 (N=7) に分類し、経時的濃度の比較も行なった。

結果：1) 術中投与時のCMZの血中濃度の推移では、Bioassay-HPLC 両方法による相関率はきわめて高く、投与15分後に peak を示し以後2時間値で 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に低下し、非輸血群 > 輸血群を示したが有意差は認められない。

2) 術後3日目の同時推移では、術中投与時とはほぼ同様な pattern を示し、非輸血群 > 輸血群の傾向を示したが、群差は術中投与時より少ない。

3) 術中・術後3日目のCMZの血中濃度の推移は、ほぼ同様の pattern を示し有意差を認めない。また尿中回収率 (0-6 hr) では、術中投与時で 68.1 \pm 14.8%，術後3日目投与時で 74.1 \pm 11.3% を示した。

276 β -Lactam 系抗生物質 Cefotiam, Cefmenoxime の肺組織内移行に関する実験的研究

平井 一也・小林俊夫・小林啓之
八木ひかる・久保恵嗣・草間昌三
信州大学医学部第一内科

目的：抗生物質の肺組織への移行を定量的に評価するために、綿羊を用いて肺組織間液とほぼ等しい肺リンパ液を採取し、Cefmenoxime (CMX), Cefotiam (CTM) の静脈内投与後における血清中および肺リンパ液中のこれらの濃度を測定し、肺組織への移行度を検討した。

方法：綿羊 (体重 26～36 kg) を用い、STAUB らの方法 (J. Surg. Res. 19: 315, 1975) に従い、慢性肺リンパ嚢を作製し、ほぼ純粋な肺リンパ液を得た。実験は手術の影響を脱して後、覚醒立位の状態で行なった。実験中、綿羊は飼料、水分を自由に摂取した。CTM, CMX 濃度測定法は Bioassay 法により測定した。(実験1) 頸静脈より、CMX 20 mg/kg, 40 mg/kg, CTM 20 mg/kg, 40 mg/kg を one shot で投与し、その後、肺リンパ液を15分ごとに集め、その中間点で頸静脈より採血し、6時間後まで経時的に肺リンパ、血清中の濃度を測定した。(実験2) ハーセン麻酔下で CMX 50 mg/kg 投与後、15分間肺リンパ液を集め、8分後採血し、15分後に脱血屠死させ、両肺を摘出し、各々について CMX 濃

度を測定した。

結果：(実験1) 血清中および肺リンパ中の CTM, CMX 濃度の経時的変化は、それぞれ8分後に最高濃度を示し、以後次第に減少した。肺リンパ液の移行度を示す、肺リンパ濃度/血清中濃度比は、各々の測定時点で1.0前後で、速やかに移行し、ほぼ同量存在することが示された。

(実験2) 両側肺組織内濃度は肺リンパ濃度に比し、著しく低値を示した。

277 呼吸器疾患症例における Cefaclor の肺組織内移行について

今泉宗久・堀田正文・藤田興一
新美隆男・神谷 勲・高橋 隆
浅岡峰男・阿部稔雄
名古屋大学医学部胸部外科

Cefaclor (CCL) は経口用 cephem 系抗生物質で呼吸器感染症にも有用性が示されている。しかし、この薬剤の人の肺組織内移行は全く検索されていない。そこで我々は CCL の血清中濃度および肺組織内移行について呼吸器疾患手術症例で臨床的に検討したので若干の考察を加えて報告する。

材料および方法：対象は胸部疾患手術症例18例である。薬剤の投与法は術前早朝空腹時に CCL 500 mg 1回内服投与とした。その後経時的に採血し、肺組織は術中摘出予定肺より一部分採取し、直ちに凍結保存した。CCL の濃度は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌として Bioassay 法によって測定した。

成績：血清中 CCL 濃度は薬剤内服後1.5時間値平均 4.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、2, 3, 4, 5 時間値は 3.03, 1.68, 0.86, 0.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と経時的に漸減し、投与後5時間値の11例中5例が測定限界以下であった。採取できた肺組織内濃度は薬剤内服後3, 4, 5 時間値が平均 0.120, 0.272, 0.297 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、血清中濃度に対する比率は 7.1, 31.6, 66.6% であった。また17検体中10検体が測定限界以下であったが、測定できた症例の最低値は6時間値でも 0.30 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以上であった。

結語：呼吸器疾患手術症例18例について、内服剤 CCL の血清中濃度は平均で1.5時間値 4.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、その後経時的に漸減した。肺組織内濃度は3時間以後、血清中濃度に対する比率が 7.1～66.6% であり、呼吸器感染症に対する有用性が期待できるものと考えられた。

278 PC 系抗生剤の気管支肺胞腔内移行に関する検討

多代友紀・加藤政仁・吉友 和夫
黒木秀明・伊藤 剛・宇佐美郁治
都筑瑞夫・林 嘉光・武内 俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科

山本 俊幸・鈴木 幹三

名古屋市厚生院内科

目的：私達は各種抗生剤の気管支肺胞腔内移行を検討するため、ラットを用い気管支肺胞洗浄（以下 BAL）を行ない回収される抗生剤を測定している。今回、ABPC、PIPC、ASPC、SBPC について正常時、感染時の移行を検討し、移行に影響する要因として親水性の面から AMPC、ABPC、ASPC、ABPC 型 ASPC（Dehydroxy ASPC）を検討したので報告した。

方法：BAL および感染ラットの作製は前回の報告と同様の方法で行なった。投与量は、1) ABPC、PIPC、ASPC、SBPC の正常時、感染時の移行は 100 mg/kg 筋注 0.5 時間、1 時間、2 時間後測定し、2) 親水性と移行では 20 mg/kg 筋注後 0.5 時間の値で検討した。

結果：1) 回収量は正常ラットでは薬剤間に著明な差を認めなかったが、感染による回収量の増加は薬剤間で差を認めた。感染群の投与後 30 分の回収率は ASPC ≧ SBPC > ABPC > PIPC の順であり、移行率（体重当りの回収量を血中濃度で除した値）は、ABPC が他の 3 剤に比し若干低い値を示した。

2) フェニル基に水酸基を有し、親水性の AMPC、ASPC は、水酸基を有しない ABPC、ABPC 型 ASPC に比して回収量は多く、高い血中濃度と相関した。

考案：以前より報告している如く、これら PC 系薬剤に対しても感染による移行の増加はさまざまであったことより、感染時の移行の検討は、各薬剤の臨床評価の上からも有意義と考えられた。また親水性薬剤の高い移行を、高い血中濃度によるものかどうかは、さらに検討すべきものと考えた。

279 Cephem 系抗生剤の気管支肺胞腔内移行に関する検討（正常ラット、感染ラットにおける）

吉友和夫・加藤政仁・多代 友紀
黒木秀明・伊藤 剛・宇佐美郁治
都筑瑞夫・林 嘉光・武内 俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科

山本 俊幸・鈴木 幹三

名古屋市厚生院内科

目的：抗生剤の気管支肺胞腔への移行を検討するた

め、ラットを用い BAL による抗生剤の回収量を測定してきた。今回は cephem 系抗生剤で正常時、感染時の移行を検討し、移行に関係する因子についても検討したので報告した。

方法：実験動物、BAL、感染ラットの作製は以前に報告した方法を用いた。抗生剤は、CEZ、CPZ、CZX、CFS、CRMN、CET、CMD、CFX、CEC、LMOX の 10 剤。投与濃度は 100 mg/kg で投与後 0.5 時間で BAL を行なった。濃度測定は Bioassay 法を用いた。

結果：抗生剤の回収量を投与量で割った回収率で検討すると、すべて感染群が正常群より高く、CFX、CPZ、CEZ、CET、CZX、LMOX において有意差を認めた。薬剤間の比較は、正常群では CFS ≧ CRMN ≧ LMOX ≧ CEZ ≧ CEC ≧ CZX > CMD > CPZ ≧ CFX ≧ CET の順であった。感染群では CFS ≧ CEZ ≧ LMOX ≧ CEC ≧ CZX ≧ CRMN ≧ CPZ ≧ CMD ≧ CFX ≧ CET の順であった。

回収量を血中濃度、体重で割った値を移行性として検討した。CEZ、CPZ、CFS で感染群が有意に高く LMOX、CRMN 以外の他剤では感染群がやや高値を示した。薬剤間では正常群で LMOX > CRMN > CEC > CZX ≧ CMD ≧ CFS ≧ CEZ > CPZ ≧ CFX ≧ CET の順であった。感染群では LMOX ≧ CZX ≧ CEC ≧ CFS ≧ CRMN ≧ CPZ ≧ CEZ ≧ CMD > CFX ≧ CET の順であった。

分子量、蛋白結合率、薬剤の親水性、*E. coli* 外膜の OmpF porin channel の拡散率の 4 項目と回収率、移行性との関係を検討した。分子量、蛋白結合率、拡散率では相関を認めなかった。親水性と回収率、移行性の間に相関の傾向を認めた。

280 Cefmenoxime の気管支肺胞洗浄液中への移行に関する臨床的検討

—Serrapeptase (TSP) との併用効果について—

藤野博巳・小林幹夫・原澤 寛
登坂英明・増山哲茂・中元隆明
徳田良一・吉村正治

獨協医科大学第一内科

目的：我々は気管支肺胞腔への Cefmenoxime (CMX) の移行性を知る目的で、気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行する患者に CMX を投与し、洗浄液 (BALF) 中の CMX 濃度について、CMX 単独投与時と CMX+TSP 併用投与時との比較を試みたので報告する。

対象と方法：慢性呼吸器疾患の患者 28 症例を対象に CMX 単独投与群と CMX+TSP 併用投与群とに分け、いずれも CMX を 2g、30 分点滴静注した。CMX 投与開始 35 分から 180 分の間に気管支ファイバースコープ

を用い、1回 20 ml の生理食塩水で計 3 回 BAL を施行した。また、BAL 施行前後に採血を行なった。一方、併用群の TSP は、BAL 施行 2~3 週間前から施行日まで、1回 10 mg、1日 3回 (30 mg/日) を連日経口投与した。

結果: BALF 中の CMX 濃度の平均値は、Cross-over 例の単独投与群において、第 1 液 1.02 $\mu\text{g/ml}$ (以下単位は略す)、第 2 液および第 3 液は測定限界 (0.3) 以下、全体で 0.341 であった。一方、併用投与群では第 1 液 0.951, 第 2 液 0.803, 第 3 液 0.726, 全体で 0.827 であった。また、CMX 投与 60 分値において、単独投与群の全体で 0.686, 併用投与群の全体で 0.929 であった。

考察: BALF 中への CMX の移行は、TSP の併用により高まる可能性が示唆された。しかし、測定限界以下の症例も多く、症例間のばらつきも大きく、また、症例数も少ないため結論は出し得ない。今回の検討で測定限界を 0.03 $\mu\text{g/ml}$ にすると測定限界以下の症例がほとんどないことも判明したので、今後症例数を増してさらに検討していく予定である。

281 各種抗菌剤の肺内リンパ液移行にかんする研究

高村 研二・武田 博明
高村 光子・小林 宏行
杏林大学医学部第一内科

目的: 抗菌剤の選択上、標的臓器の組織中濃度は重要な因子である。かかる観点から各種薬剤の肺間質への移行を検討するため成熟家兎を用い肺リンパ中の薬剤濃度を観察した。

成績: キノロン系薬剤は各 30 mg/kg を胃中に投与したが、いずれも空腹時に吸収が良好で観察時間内の各薬剤の血漿、胸管リンパ液、右リンパ本幹リンパ液 (右肺リンパを代表する) のピーク値 (各 P_{\max} , L_{\max} , R_{\max}) および R_{\max}/P_{\max} は NFLX (3.0, 2.2, 1.8 $\mu\text{g/ml}$, 0.60), OFLX (17.0, 13.0, 13.0 $\mu\text{g/ml}$, 0.76), CPFX (0.9, 1.0, 0.9 $\mu\text{g/ml}$, 1.0) が示された。

CEPs 系薬剤は各 30 mg/kg を経耳静脈的に投与した。CTX の P_{\max} , L_{\max} , R_{\max} , R_{\max}/P_{\max} は (357, 46, 43 $\mu\text{g/ml}$, 0.12), CTRX では右リンパ本幹リンパは得られていないが P_{\max} , L_{\max} , L_{\max}/P_{\max} は (450, 88 $\mu\text{g/ml}$, 0.20) であった。SBT/CPZ (1:1) 合剤も各 30 mg/kg を経耳静脈的に投与した。 P_{\max} , L_{\max} , R_{\max} , R_{\max}/P_{\max} は SBT (1,398, 365, 193 $\mu\text{g/ml}$, 0.14), CPZ (1,765, 609, 305 $\mu\text{g/ml}$, 0.17) が示された。

MCLs 系薬剤は各 20 mg/kg を経耳静脈的に投与した。観察時間内の各薬剤の P_{\max} , L_{\max} , R_{\max} , R_{\max}/P_{\max} は TE 031 (5.7, 1.2, 1.5 $\mu\text{g/ml}$, 0.26), EM (2.5, 1.5, 1.1 $\mu\text{g/ml}$, 0.44) が得られた。

まとめ: 今回検討された各薬剤のリンパ液移行は NFLX, OFLX, CPFX, CTX, TE 031, EM では、胸管リンパ、右リンパ本幹リンパで、ほぼ同一であったが、CPZ, SBT では解離傾向が示された。キノロン系、MCLs 系では蛋白結合率の高い薬剤の肺リンパへの移行が良好で親水性とは関係のない成績が得られた。しかし CEPs 系および SBT では必ずしもかかる関連は示されず、この点については今後さらに検討を加える必要がある。また MCLs 系 2 剤では他剤に比し R_{\max}/P_{\max} が高く、 T_{\max} も短く、薬剤により肺リンパへの移行態度が異なる事が示された。

282 β -ラクタム剤 2 剤同時投与時の髄液移行

—Ceftriaxone と Ampicillin—

大倉 完悦・春田 恒和
黒木 茂一・山本 初実
神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕

神戸市立看護短期大学

我々は、髄膜炎家兎を使って、ABPC と他の β -ラクタム剤の同時投与時における各薬剤の髄液中移行を調べ、本学会で報告してきた。Latamoxef, Cefotaxime, Ceftazidime, Azthreonam の 4 剤では、CTX を除く 3 剤では同時投与時の ABPC の髄液中濃度が低下する結果が得られた。今回 Ceftriaxone (CTRX) について同様の実験を行なったので報告する。

方法: 既報のとおり黄色ブドウ球菌髄膜炎家兎に各薬剤を 100 mg/kg 混合および単独で静注し、経時的に髄液および血液を採取し、HPLC 法で測定した。得られた結果から最高髄液中濃度 (C_{\max})、AUC 髄液血清比百分率 (AUC 比)、髄液中濃度半減期 ($C-T_{1/2}$) および血中濃度半減期 ($S-T_{1/2}$) を算出した。

結果 CTRX は単剤群 (5 羽)、同時投与群 (6 羽) の順に C_{\max} 11.0, 10.3 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間までの AUC 比 3.04, 3.22%, $C-T_{1/2}$ 232, 161 分, $S-T_{1/2}$ 91.2, 93.8 分で両群間に有意差は認められなかった。

ABPC は、単剤群 (4 羽)、同時投与群 (6 羽) の順に C_{\max} 7.93, 7.85 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間までの AUC 比 19.1, 18.2%, $C-T_{1/2}$ 49.3, 39.3 分 ($P < 0.05$), $S-T_{1/2}$ 27.6,

25.4 分で $C-T_{1/2}$ で同時投与群が単剤群より有意に短かったが、他のパラメーターでは両群間に有意差はなかった。以上の結果から、CTRX は ABPC との同時投与によって ABPC の髄液中移行を有意に低下させないと考えられた。

283 TDM としての抗菌剤の唾液中の濃度測定

植松正孝・太田 嘉英・坂本春生
山根伸夫・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

森鼻 健史・金子 明寛
足利赤十字病院歯科口腔外科

現在まで、多種の抗生物質と抗菌剤の血中濃度と口腔内に貯留した自然唾液への関係を測定してきた。ペニシリンとセフェムは血中濃度とパラレルであるものの、唾液中移行濃度は血中濃度の 2~5% と低く、TDM としては濃縮操作を加える必要がある。マクロライドの錠剤では、唾液中移行濃度は血中濃度の 20~40% と高いものの、絶対値が低いためにやはり測定には濃縮操作が必要である。キノロンには、唾液中移行濃度の高いものと低いものがあり、なかでは Ofloxacin は唾液中濃度が血中濃度とほとんど同程度であり、また濃縮操作なしで濃度測定が可能である。本剤では血中濃度のモニタリングとして唾液中移行濃度が用いられることをすでに報告したが、今回は、Ofloxacin の血中濃度と唾液中移行濃度を、9 人の volunteer で繰返し測定した。その結果について薬動学的解析を行ないパラメータを求めた。多くの volunteer で血中濃度と唾液中濃度は関連があり、唾液中濃度から血中濃度を類推することが可能と考えられる。そこで、繰返し実験では、唾液中濃度のみを教室員の 1 名にわたして、それから血中濃度の予想図を画き、そのうえで血中濃度の実測値をわたして予想図と実測値の異同を検討した。これらの検討成績について報告する。

284 Norfloxacin 点眼液の眼内動態

大桃明子・大石正夫・坂上富士男
新潟大学医学部眼科

近年、ニューキノロン剤が新しい抗菌剤として脚光をあびている。その一つである Norfloxacin (NFLX) の局所応用として、点眼液としての有用性を知るために、本剤点眼による眼内移行の動態について検討した。

方法：1) 結膜嚢内滞留濃度 正常家兎眼に 0.3%

NFLX 点眼液を 2 滴 1 回点眼して、経時的に結膜嚢内涙液を採取して、NFLX 濃度を測定した。2) 眼組織内濃度 正常家兎眼ならびにアルカリ腐蝕角膜炎（炎症眼）に 0.3% NFLX 点眼液を 2 滴ずつ 5 分ごと 5 回点眼して、最終点眼時を零時点として以後経時的に眼球を摘出して、各眼組織の NFLX 濃度を測定した。濃度測定には高速液体クロマトグラフィー法により行なった。

結果：1) 結膜嚢内滞留濃度 点眼 5 分後では 1,340 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を示したが、15 分後には 628 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ半減し、30 分後には 314 $\mu\text{g/ml}$ で約 1/4 に減少した。以後は比較的速やかに減少して、6 時間後は 8.3 $\mu\text{g/ml}$ の NFLX 濃度が証明された。

2) 眼組織内濃度 点眼後 15 分より 6 時間におわたる NFLX 濃度は、正常眼で外眼組織に 0.38~7.84 $\mu\text{g/g}$ 、眼球内部では 0.01~0.68 $\mu\text{g/g}$ or ml であった。角膜に最も高濃度に認められた。炎症眼においては外眼部に 0.23~39.8 $\mu\text{g/g}$ 、眼球内部では 0.01~41.5 $\mu\text{g/g}$ or ml の移行が認められた。炎症眼では明らかに正常眼より高い眼組織内濃度が証明され、特に角膜、前房水などに高値を示した。

考按：0.3% NFLX 点眼液を家兎眼に点眼して、結膜嚢内ならびに眼組織内濃度において、長時間 NFLX の諸種細菌に対する MIC を上回る濃度が証明された。したがって 0.3% NFLX 点眼液は臨床治療上有用性が期待できるものと考えられた。

285 Fosfomycin の熱傷水疱液、皮膚剝離創浸出液および吸引水疱液中への移行と解析

杉山 博子・青山 久
愛知医科大学形成外科

高 富彦・井沢 洋平
社会保険中京病院形成外科

小 宮 泉
明治製菓(株)薬理安全性研究所

目的：熱傷その他の皮膚感染症に対して抗生剤が全身投与される。投与された抗生剤が創面への移行するのに関し、これまで我々は熱傷水疱液、皮膚剝離創浸出液を測定材料にして調べてきた。今回は抗生剤に Fosfomycin (FOM) を用い、熱傷水疱液、皮膚剝離創浸出液および吸引水疱液への移行について比較検討した。

方法：体重 1kg 当り 50mg の FOM を one shot 静注し、静注後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間目に熱傷水疱液と皮膚剝離創浸出液

を採取し、FOM 濃度を調べた。一方、吸引水疱は 200 mmHg の圧力で 2 時間吸引を行ない、形成された水疱を用いた。吸引水疱液も同様に FOM を one shot 静注後、経時的に採取を行ない濃度を測定した。測定は *Proteus* sp. (MB-838) を測定菌とする Bioassay 法によった。

結語：1) FOM を全身投与した場合の吸引水疱液、浸出液、熱傷水疱液について C_{max} を比較すると、79.8, 73.4, 80.9 $\mu\text{g/ml}$ と大体同じような結果が得られた。

2) T_{max} を比較すると浸出液 0.7 hr に比し水疱液は 1.3~1.5 hr と遅かった。

3) 移行定数 K_1 と K_2 では吸引水疱液と熱傷水疱液は 0.631, 0.612, 0.839, 1.10 とよく似ていた。

4) FOM のこの傾向と CMX の血中から組織への移行でも同じようであった。

286 AT-2266 の腎および肝における組織内分布

岩村正嗣・西村清志・泉 博一
荒川 孝・池田 滋・石橋 晃
北里大学医学部泌尿器科

目的：AT-2266 の体内動態を検討する意味で、ラットの腎および肝内における細胞レベルの薬剤分布をマイクロオートラジオグラフィを用いて検討した。

方法：体重 200 g 前後の雄性ラットを用い、放射化学的純度 99% 以上の [ethyl- ^3H]AT-2266 を、非標識化合物で希釈し、0.2% カルボキシメチルセルロース (CMC) 懸濁液として 1 匹につき 200~300 $\mu\text{Ci/ml}$ の濃度で経口投与した。投与 2 時間後に脱血死させ腎・肝を摘出し直ちにアセトンドライアイス中にて急速冷凍、その後フリーザー中にて凍結を均一化し、クライオスタット内 -20°C 前後の環境で、5~6 μm 厚の切片を作製した。

フリーザー内で約 12~18 時間の凍結乾燥後暗室内操作下で、あらかじめ乳剤 (Sakura NR-M₂) を塗布しておいたスライドガラスに切片をコンタクトさせ 30 日間の露出を行なった。

その後現像 (コニードール)、定着 (コニフィックス) 操作を行ない、メタノール脱水後ヘマトキシリンエオジン染色を施行した。

結果・考察：1) 腎：腎における AT-2266 の分布は主に糸球体に集中しており、尿管上皮、および内腔への分布は認められなかった。これは本薬剤が糸球体濾過物質であるという報告と一致した所見であると思われ

た。

2) 肝：肝における本剤の分布は diffuse であり、胆汁に面した肝細胞から肝内胆管に至るまで比較的均一に分布していた。この所見は本剤の肝組織内吸収が極めて速く、胆汁内排泄が高濃度であることを示唆するものと思われた。

287 Imipenem/Cilastatin Sodium (MK-0787/MK-0791) の前立腺組織移行

岸 幹雄・那須良次・水野全裕
公文裕巳・大森弘之
西山大学医学部泌尿器科

目的：MK-0787/MK-0791 の前立腺組織移行について検討した。

方法：対象は前立腺肥大症患者 15 例で、MK-0787/MK-0791 (500 mg/500 mg) を 30 分で点滴静注し、投与終了後 0.5, 1, 2, 3.5 時間後に恥骨上式前立腺摘除術にて腺腫を摘出し、組織内濃度を測定した。濃度測定は、MK-0787 では *B. subtilis* ATCC 12432 を検定菌とする paper disk 法で行ない、MK-0791 は HPLC 法にて測定した。

結果と考察：MK-0787 の血清濃度および前立腺組織内濃度は、それぞれ 0.5 時間で最高 20.6 \pm 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4.6 \pm 0.4 $\mu\text{g/g}$ を示し、以後時間とともに漸減し、3.5 時間ではそれぞれ 3.6 \pm 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、0.5 \pm 0.1 $\mu\text{g/g}$ を示した。したがって、0.5, 1, 2, 3.5 時間の対血清比はそれぞれ 0.23, 0.254, 0.202, 0.157 とほぼ一定の値を示し、MK-0787 の前立腺組織移行は血清濃度に比例するものと考えられた。一方、MK-0791 の血清濃度の推移はほぼ MK-0787 のそれと同様であり、0.5 時間で最高 22.8 \pm 3.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。前立腺組織内濃度は 0.5 時間で最高 9.2 \pm 0.8 $\mu\text{g/g}$ を示し、以後時間とともに漸減した。対血清比は 0.5 時間で 0.459, 1 時間で 1.00 を示し、2 時間、4 時間ではそれぞれ 0.979, 0.323 と良好な移行性を示した。以上より、MK-0787 そのものの前立腺組織への移行性は必ずしも良好とはいえなかった。しかし、*E. coli* をはじめ *P. aeruginosa*、*S. marcescens* などのグラム陰性桿菌ならびに *E. faecalis* に対しても強い抗菌活性を有することより、臨床的には細菌性前立腺炎に対し十分な効果が期待できるものと考えられた。

288 Cefotaxime (クラフォラン®) の前立腺組織への移行

柳 邦 治

山口日本赤十字病院泌尿器科

山本 憲男・金田 芳孝・瀧原博史
林 淳二・馬場 良和・陶山健一
磯山理一郎・酒徳治三郎

山口大学医学部泌尿器科

目的: Cefotaxime (CTX) の前立腺組織への移行性について検討した。

方法: 対象は経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) を行なった前立腺肥大症患者 25 例である。CTX 1g を生食 20 ml に溶解し、TUR-P 施行前に one shot で静脈内投与した。0.5, 1.0, 1.5, 2.0 時間後に、血液 2 ml および腺腫組織約 1g を採取し CTX の血清内濃度および腺腫内濃度を bioassay にて測定した。

結果: 血清内濃度は 30 分で 57.40 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分で 35.28 $\mu\text{g/ml}$ 、120 分で 17.00 $\mu\text{g/ml}$ であった。two compartment model での半減期は 49.7 分であった。腺腫内濃度は 30 分で 22.02 $\mu\text{g/g}$ 、60 分で 15.04 $\mu\text{g/g}$ 、120 分で 2.07 $\mu\text{g/g}$ であった。one compartment model での半減期は 35.9 分であった。

CTX の血清内濃度に対する前立腺組織内濃度比は、投与後 60 分で最高値 0.426 を示し、120 分で 0.122 であった。

以上のことより CTX の前立腺への移行は良好であると考えられる。

289 Cefbuperazone の前立腺組織移行についての検討

泉 博一・岩村正嗣・西村清志

荒川 孝・池田 滋・石橋 晃

北里大学医学部泌尿器科

目的: 各種前立腺細菌性炎症性疾患および TUR-P 術後感染に対する有効性を検討する一手段として、Cefbuperazone (CBPZ) の前立腺組織および血清中濃度を測定し、移行性につき検討を加えた。

対象・方法: 対象は北里大学泌尿器科において TUR-P を施行した 24 例で、CBPZ 1g を生食 20 ml に溶解し、術前に bolus 静注を行なった。検体は TUR-P で採取を行ない、直ちに凍結保存、その時点と投与後の経過時間とした。また同時期に採血を行ない血清分離後、凍結保存した。

結果・考察: 血清中濃度は投与 30 分後に 47.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後経時的に漸減し、投与 265 分後に 6.24 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。全データより時間濃度曲線を作成し、 $C=58.40 \cdot e^{-0.4403 \cdot t}$ のカーブが示され、 $K=0.4403$ (hr^{-1})、半減期 ($t_{1/2}$) は 94.5 分であった。前立腺組織濃度は今回の時間帯で 13.5 $\mu\text{g/ml}$ ~ 3.60 $\mu\text{g/ml}$ の値が示され、時間濃度曲線は $C=21.33 \cdot (e^{-0.4403 \cdot t} - e^{-1.990 \cdot t})$ のカーブが示された。 t_{max} は 58.4 分、 C_{max} は 10.54 $\mu\text{g/g}$ であった。 p/s ratio はピーク時で約 30%、その後の時間帯では約 35~40% と比較的高値が示された。

この結果を既に報告されている CBPZ の MIC と比較検討すると *P. aeruginosa* などを除けばほとんどの菌種において有効濃度を上回り、かつ今回検討を行なった最大時間、投与後 4 時間においても充分な有効濃度が維持されることが認められるため、TUR-P 術前投与に、また前立腺炎症性疾患において CBPZ は有用であると思われる。

290 経口抗生剤投与後の末梢血および門脈血中濃度の推移

久保正二・酒井克治・木下博明

藤本幹夫・上田隆美・広橋一裕

街 保敏

大阪市立大学医学部第二外科

目的: 経口抗生剤の体内動態は消化管や肝の機能によって重大な影響を受けると考えられる。そこで我々は、経口抗生剤投与後の門脈血および末梢血中濃度を同時に測定し、経口抗生剤の体内動態に及ぼす消化管および肝機能の意義について検討を加えた。

対象と方法: 対象は肝細胞癌 6 例、肝癌 2 例、転移性肝癌 1 例の計 9 例である。使用薬剤は Cefuroxime axetil (SN-407) と Cefalexin (CEX) で、いずれも空腹時に 500 mg 1 回投与とした。末梢血は肘静脈より、門脈血は術中に留置した経腸静脈的門脈カテーテルより採取した。なお抗生剤濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

結果: SN-407 投与後の血中 CXM 濃度の推移は、肝や消化管に機能異常の認められなかった 3 例では門脈血および末梢血中 CXM 濃度はそれぞれ 4.75 ± 2.42 $\mu\text{g/ml}$ 、 2.89 ± 0.23 $\mu\text{g/ml}$ と上昇した。しかし高ビリルビン血症の認められた症例では末梢血中 CXM 濃度は 0.76 $\mu\text{g/ml}$ と低く、また消化管機能異常の認められた症例では末梢血および門脈血中 CXM 濃度はそれぞれ 1.21 $\mu\text{g/ml}$ 、0.7 $\mu\text{g/ml}$ と低値であった。一方、CEX 投与後の血中濃度の推移は、膵頭十二指腸切除の

施された症例では末梢血および門脈血中 CEX 濃度は明らかなピークを示さず、なかでも高ビリルビン血症の認められた症例では血中 CEX 濃度は低かった。また大量肝切除例では、両薬剤とも末梢血および門脈血への移行が遅延した。

結論：経口抗生剤の吸収・体内動態は肝あるいは消化管機能の状態によって著しい影響を受けることが示唆された。また末梢血および門脈血中抗生剤濃度の同時測定は、経口抗生剤の体内動態を検討する上で有用な手段であると考えられた。

291 外科領域における Cefuroxime axetil の臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

新しく開発された Cefuroxime (CXM) の内服剤 Cefuroxime axetil (CXM-AX) を用いて、外科領域における有用性を検討するために、皮膚、軟部組織感染症 8 例、急性乳腺炎 10 例、胆嚢炎 12 例、計 30 例の治療を試みた。年齢は 11 歳より 81 歳、男 10 例、女 20 例で、外来 18 例、入院 12 例であった。CXM-AX は全例食後 500 mg を 1 日 3 回に投与し、投与期間は 5～10 日間である。起炎菌の分離された症例は 18 例で、*S. aureus* 5 株、*S. epidermidis* 4 株、*E. coli* 9 株、*K. pneumoniae* 3 株、計 21 株であった。これらの菌の CXM に対する MIC は 10^8 cells/ml で 0.39～3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。臨床効果は、著効 6 例、有効 23 例、やや有効 1 例を認め、副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

胆石症の手術において 3 例で、術前 CXM-AX 500 mg を内服せしめ、術中採取した胆汁および胆嚢壁内の CXM 濃度を測定、さらに急性乳腺炎患者の 1 例で、膿汁および乳汁への移行を検索した。測定法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Bioassay 法である。総胆管胆汁内 CXM 濃度は 1.01～3.54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、胆嚢胆汁内濃度は 0.39～2.24 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、胆嚢壁内濃度は 0.96～1.56 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。急性乳腺炎における膿汁への移行は一部では、母乳より高濃度を認めた。

以上の結果より CXM-AX は軽症ないし中等症の外科的感染症に使用して、有用な薬剤の一つであるといえる。

292 Astromicin 点滴静注による急性腹膜炎の臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

腎毒性、聴器障害の少ない、他のアミノ配糖体と交叉耐性のない新しいアミノ配糖体系抗生剤 Astromicin (ASTM) の点滴静注投与による有用性を検討するために、急性虫垂炎に合併せる急性腹膜炎 6 例の手術前に ASTM 200 mg を 1 時間に点滴滴注し、術中採取した膿性腹水、虫垂壁等の ASTM 濃度を *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ Bioassay 法にて測定した。膿性腹水内濃度は点滴終了後 70 分より 95 分で 11.3±25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、虫垂壁内濃度は 8.7±4.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ を認めた。これらの濃度は以前に報告した ASTM 200 mg 筋注後の膿性腹水内 ASTM 濃度 6.8±2.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、虫垂壁内濃度 3.4±1.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ よりも高濃度を示した。

起炎菌として 10^8 cells/ml の MIC、1.56～3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の *E. coli* 5 株、MIC 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の β -haemolytic *Streptococcus* 1 株、6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の *P. aeruginosa* 1 株を得た。*Streptococcus* は減少したのみであったが、他は ASTM 200 mg、1 時間の点滴静注 1 日 2 回 4～6 日間の投与で消失を認めた。臨床効果は、著効 3 例、有効 2 例、無効 1 例であった。副作用および ASTM によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

ASTM の炎症病巣内濃度は、同一量投与では筋注よりも点滴静注が高濃度を示し、起炎菌の MIC を上回っており、ASTM の点滴静注の有用性が裏付けられたといえる。

293 Cefotiam (CTM) の術後創内浸出液中移行

一投与量、投与方法による成績の比較一

花谷勇治・寺本英樹・横山 勲

新井健之・中津喬義・斉藤敏明

川崎市立川崎病院外科

目的：全身投与した抗生物質の術後創内浸出液中移行を測定し、術後予防的抗生物質投与における薬剤投与量および投与方法について検討した。

対象と方法：根治的乳房切断術後の 15 例を対象とした。年齢は 36～74 歳、体重は 43.5～70 kg で、肝・腎機能異常は認めなかった。抗生物質は CTM を用い、1 g one shot 静注 (1g IV)、2g one shot 静注 (2g IV)

および 2g 60 分間点滴静注 (2g DIV) した。術後創内に留置したドレーンより流出する浸出液を経時的に分別採取し、CTM 濃度を bioassay にて測定した。

成績: CTM の浸出液中ピーク濃度は、1g IV 群では 25.5, 15.3, 15.3, 20.4, 31.4, 平均 21.6 $\mu\text{g/ml}$, 2g IV 群では 43.5, 44.1, 58.7, 58.9, 44.8, 平均 50.0 $\mu\text{g/ml}$, 2g DIV 群では 23.3, 50.4, 33.5, 35.6, 31.4, 平均 34.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。時間-濃度曲線は緩徐な変化を示し、1g IV 群では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ を 5.0 時間、2g IV 群および 2g DIV 群では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を 5.8 時間および 5.4 時間にわたり維持した。投与後 10 時間までの濃度曲線下面積 (AUC) は、1g IV 群 63.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 2g IV 群 152 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 2g DIV 群 122 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 浸出液中回収率は 1g IV 群 0.033%, 2g IV 群 0.042%, 2g DIV 群 0.029% であった。

考案: CTM の術後創内浸出液中移行は良好であり、術後感染予防効果を期待しうると考えられた。2g IV 群は 1g IV 群に比べ、ピーク濃度で 2.3 倍、AUC で 2.4 倍、回収率で 1.3 倍であり、投与量による成績の差が大きかった。また、2g IV 群は 2g DIV 群に比べ、ピーク濃度および回収率で 1.4 倍、AUC で 1.2 倍の成績であり、CTM の術後創内浸出液中移行に関しては、one shot 静注が点滴静注よりも優れていると考えられた。

294 抗生物質の胆汁中排泄機序に関する検討

—Cefmenoxime について—

神谷保廣・浅野実樹・桜井 敏
成田 洋・橋本 俊・鷗賀信篤
由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

抗生物質の胆汁中排泄機序は未だ不明な点が多い。今回、我々は作用機序の明かな利尿剤を用い、Cefmenoxime (CMX) の胆汁中排泄状況につき検討し、その排泄機序に関して若干の知見を得たので報告する。

対象・方法: 対象症例は、胆道閉鎖症にて駿河Ⅱ法 (完全外胆汁瘻) 術後患児 6 例を用いた。CMX は 20 mg/kg, one-shot 静注した。利尿剤は glucagon (8 $\mu\text{g/kg/hr}$), secretin (1.2 U/kg/hr) をそれぞれ点滴静注, prostaglandin E₂ (PGE₂) (0.05 mg/kg) を経口にて投与した。胆汁は 1 時間ごと 4 時間にわたり採取し、胆汁量、胆汁中総ビリルビン値 (TB), 総胆汁酸濃度 (TBA) および CMX 濃度を測定した。

結果: 1) 総胆汁排泄量は glucagon にて 2 例, secretin, PGE₂ にて 4 例に基礎値に対して増量を認めた。

2) 総 TB 排泄量は glucagon, PGE₂ にて 2 例, secretin にて 1 例に増加した。

3) 総 TBA 排泄量は glucagon, secretin にて 1 例に増加を認めた。

4) CMX 濃度は 3 $\mu\text{g/ml}$ 前後の胆汁中濃度を示すものの利尿剤による明らかな差は認めなかった。しかし、総排泄量に関しては glucagon にて 1 例, secretin, PGE₂ にて 3 例に増加を示し、総胆汁排泄量の増加例に増加していることが認められた。

結語: 胆汁排泄良好例において利尿剤投与により、総胆汁排泄量の増加を認めたが、TB および TBA に関しては変動を認めなかった。CMX 排泄量は胆汁排泄量と同様の変動傾向を示し、特に secretin, PGE₂ に反応性を認めたことより CMX の胆汁中排泄は、細胆管において行なわれることが示唆された。

295 Latamoxef の胆汁中移行

—投与量、投与方法による成績の比較—

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

目的: 全身投与した抗生物質の胆汁中移行を経時的に測定し、投与量および投与方法による成績を比較検討した。

対象と方法: 胆石症術後 T チューブドレナージ施行中の 5 例を対象とした。男性 2 例、女性 3 例、年齢は 47~84 歳、体重は 35.5~58.5 kg で、5 例とも軽度肝機能異常を認めた。抗生物質は Latamoxef (LMOX) を用い、各症例に対し 1g one shot 静注 (1g IV), 2g one shot 静注 (2g IV) および 2g 60 分間点滴静注 (2g DIV) の 3 回の検討を行なった。

成績: LMOX の胆汁中ピーク濃度は 1g IV 群 87.2, 2g IV 群 139.5, 2g DIV 群 111.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。時間-濃度曲線は緩徐な変化を示し、ピーク時間は 1g IV 群 2.4, 2g IV 群 3.0, 2g DIV 群 3.2 時間であった。50, 25, 12.5, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 1g IV 群 2.0, 4.2, 6.4, 8.1 時間、2g IV 群 4.0, 6.2, 8.0, 9.1 時間、2g DIV 群 3.1, 5.8, 7.5, 8.7 時間であった。投与後 10 時間までの濃度曲線下面積 (AUC) は 1g IV 群 286.2, 2g IV 群 506.2, 2g DIV 群 464.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 胆汁中回収量は 1g IV 群 4.92, 2g IV 群 8.92, 2g DIV 群 8.67 mg であった。

考案: LMOX は胆汁中移行が良好な薬剤であると報告されているが、投与量、投与方法に言及した報告はみられない。2g IV 群は 1g IV 群に比べ、ピーク濃度で

1.6 倍、AUC および回収量で 1.8 倍であり、投与量と胆汁中濃度との関係は dose response に及ばなかった。また、2g IV 群は 2g DIV 群に比べピーク濃度では 1.26 倍であったが、AUC では 1.09 倍、回収量では 1.03 倍であり、両群の成績はほぼ同等と考えられた。時間-濃度曲線は緩徐な変化を示し、1日2回投与で臨床成果を期待しうると考えられた。

296 実験的胆道感染症における Cefbuperazone の体内動態と治療効果

亀山 仁一・塚本 長

山形大学医学部第一外科

浅野泰司・千田尚人・雨宮功治

村上則彦・金田七夫

科研製薬株式会社

目的：胆道感染症の実験モデルで、新しい抗生物質である Cefbuperazone (CBPZ) の治療効果、体内動態などについて検討したので報告する。

方法：体重 2kg 前後の家兎 30 羽を用い、開腹下に総胆管下部を結紮し、1ml 中に 3×10^8 個の大腸菌を含んだ浮遊液 0.1ml を総胆管に注入した。閉腹直後に CBPZ 50mg/kg を筋注した群 (CBPZ group) と注射しない群 (control group) の 2 群に分けて実験を行なった。0.5, 1, 2, 4, 6, 24, 48 時間後に胆管、胆のう中の生菌数、CBPZ の血液、胆汁、組織中の濃度、白血球数、肝機能、組織所見について検討した。

結果：胆汁中生菌数は、control group では胆のう、胆管内の大腸菌数は 48 時間後まで 10^8 個前後の値を示していたが、CBPZ group では 6 時間後では 10^4 個前後の値を示し、24, 48 時間後には 10^1 個以下となった。白血球数は、24 時間後には両群とも増えているが、CBPZ group では control group に比べ有意の低値を示していた。CBPZ の血中濃度は投与 6 時間後でも最小発育阻止濃度 ($0.10 \mu\text{g/ml}$) 以上の値を示していた。胆のう、胆管胆汁中濃度は血中濃度に比べ著明な高値を示した。組織中濃度は胆のう、胆管ともに 6 時間後まで高値を示していた。組織所見についてみると、胆のう、胆管ともに CBPZ group の方が炎症性変化が少なかった。

結論：新しい抗生物質である CBPZ は、実験的には胆道感染症に極めて有効な薬剤であったが、これは胆道系への移行が良好なためと思われる。

297 注射用抗生物質の胆汁移行性の検討

小林穂一郎・佐野栄作・吉位 尚

田口 雅史・南 良尚・雑波良司

伝 春光・中尾 薫・島田桂吉

神戸大学医学部口腔外科学教室

感染症における治療の成否は、起炎菌に感受性のある抗生物質が標的組織に移行し、有効濃度が維持され、菌と接触することが重要であると考えられる。実験動物での健全組織や炎症組織における抗生物質の移行性についての報告は多くみられるが、一般に口腔感染症例の諸組織の検体の採取は微量であるため困難なことが多く、ヒトの口腔領域の感染病巣への移行に関する報告は少ない。そこで我々は、閉鎖性膿瘍内の胆汁に認められる抗生物質の濃度を明らかにすることにより、炎症組織での抗生物質量を類推することができるのではないかと考えて、経時的胆汁内濃度の検索を行なった。

口腔感染症のうち、顔面腫脹を呈する閉鎖性膿瘍症例 14 例を選び、PIPC, CEZ, LCM, CPZ, LMOX, CMZ の 6 種類の抗生物質の胆汁移行性を検索した。PIPC 50mg/kg one shot I.V., CEZ 30mg/kg one shot I.V., LCM 1.5g 2hr D.I. および 1.2g I.M., CPZ 20mg/kg 1hr D.I., LMOX 1g 1hr D.I., CMZ 1g 1hr D.I. 後、可能な限り経時的に採血および膿瘍の穿刺を行ない胆汁を採取した。また、抗生物質の濃度測定は Bioassay 法により行なった。

その結果、1) 胆汁内濃度は個体による差が大きかった。

2) 血清内濃度と比較してピークが遅れ、また低く、ピーク時対血清比で 40% 前後のものが多かった。

3) 血清内濃度と比較して、経時的にプーリングする傾向がある。

以上の結果と、膿瘍の中心部よりも周辺部に抗生物質の移行が良好であるという動物実験の結果を考えあわせると、病巣周囲には比較的高濃度の抗生物質が移行しているものと推測された。

298 BRL28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の母・児・羊水移行性の検討

早崎源基・伊藤俊哉・松波和寿

高田恭弘・伊藤邦彦・野田克己

岐阜大学医学部産科婦人科

目的：BRL28500 投与時の母体血清、臍帯動脈血清および羊水中の TIPC および CVA 濃度を測定し、本剤の母・児・羊水移行性を検討した。

対象および方法：腎・肝機能臨床検査値異常を認めない妊婦 38～42 (平均 38.9±0.8) 週の予定帝王切開術患者 30 名に術前または術中に BRL 28500 3.2 g を 30 分点滴静注にて投与した。投与開始後 10 分から 1 時間におわたって、帝切分鏡時に母体肘静脈血、臍帯動脈血および羊水を同時に採取し、血清および羊水中の TIPC および CVA の濃度測定を行なった。母体血清中濃度推移を Two compartment open model にて、臍帯動脈血中および羊水中濃度推移を Modified three compartment model にてシミュレーションし、本剤の母・児・羊水移行性を薬動学的に解析した。

成績：母体から胎児および羊水への移行率は AUC 比からみると、TIPC で各々 0.75 と 1.22, CVA で各々 0.68 と 1.73 であり、また T_{max} 比からみると、TIPC で各々 0.26 と 0.14, CVA で各々 0.36 と 0.28 であった。母体血清および臍帯動脈血中における半減期は TIPC で 1.15 時間、CVA で 1.05 時間であり、羊水中における半減期は TIPC で 1.16 時間、CVA で 4.43 時間であった。両剤の各部位における時間濃度推移はほぼ平行していた。

TIPC 濃度は母体血清中で 3.2 時間、臍帯動脈血中中で 4.0 時間および羊水中で 5.5 時間におわたって 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を持続し、CVA 濃度は母体血清中で 2.5 時間、臍帯動脈血中中で 2.3 時間および羊水中で 4.5 時間におわたって 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を持続した。

考察：以上の成績から周産期感染症治療における本剤の有用性が推測された。

299 Cefprozime の骨盤死腔浸出液への移行について

伊藤邦彦・伊藤俊哉・高田泰宏
早崎源基・野田克己

岐阜大学医学部産科婦人科

以前私たちは、Cefprozime (CZX) の婦人性器内移行について、1,000 mg 60 分点滴の場合について検討を行なった。その結果は、産婦人科感染症における CZX 使用法決定の 1 指標となった。今回私たちは、CZX 2,000 mg 60 分点滴時における骨盤死腔浸出液移行濃度を測定し、2-コンパートメントモデルで解析を行なった。

対象および方法：子宮頸癌にて当科に入院し、広汎性子宮全摘術を施行した症例のうち肝機能、腎機能等に異常を認めない症例 6 例を選び、術直後より CZX 2,000 mg を生理食塩液 200 ml に溶解し、正確に 60 分で点滴静注し、点滴開始後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 時間の各時間骨盤死腔浸出液を採取し、CZX 濃度を測定した。

結果：CZX の血清中濃度は、点滴終了時約 115 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を、また、骨盤死腔浸出液中濃度は、点滴開始約 2 時間後に約 34 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。

300 子宮全摘術後における Cefmetazole と Tobramycin 併用投与時の血中濃度および骨盤死腔浸出液中濃度について

—単独投与時との比較—

吉田幸洋・久保田武美・高田道夫

順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院産婦人科

目的：近年産婦人科領域においても、抗生剤の併用療法が行なわれる機会が多い。しかし抗生剤の併用投与では、単独投与の場合と異なり、相互作用などに関して不明の点が多い。この原因の一つとして血中濃度モニターが従来のバイオアッセイでは困難である点があげられる。今回我々は、併用投与された抗生剤の体内動態の一部を明らかにすべく、HPLC 法、SLFIA 法により抗生剤の濃度測定を行ない単独投与の場合と比較した。

方法：併用投与した抗生剤は Cefmetazole (CMZ) と Tobramycin (TOB) である。投与対象は子宮全摘術後の感染予防と併用であり、CMZ 単独投与群 8 例、TOB 単独投与群 4 例、CMZ+TOB 併用投与群 12 例である。CMZ は 2 g を 5% ブドウ糖 250 ml に溶解し、子宮摘出直後より 1 時間かけて点滴静注した。TOB は 60 mg を CMZ 点滴開始と同時に筋注した。血中濃度は、投与前、投与開始後 30 分、1, 2, 3, 4, 6, 8 時間毎に採血し濃度測定を行なった。また術中設置した経腔ドレーンより採取した骨盤死腔浸出液中濃度についても同様に検討した。濃度測定法は CMZ は HPLC 法、TOB は SLFIA 法によった。

結果：CMZ+TOB 併用投与群では、CMZ の血中濃度の最高値は点滴終了時、すなわち点滴開始後 1 時間であり、以後漸減した。また、骨盤死腔液中濃度の最高値は点滴開始後 2 時間であり、血中濃度の最高値から約 1 時間遅れた。最高値はそれぞれ 154 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と 97 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。この傾向は CMZ 単独投与の場合と同様であった。CMZ+TOB 併用投与群における TOB の血中濃度の最高値は、筋注後 1 時間であり 2.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。骨盤死腔液中濃度は筋注後 1 時間より一定しており、明らかなピークは認められなかった。TOB 単独投与の場合も血中濃度の推移は、ほぼ同様であったが、骨盤死腔液中濃度の最大値は、投与後 3 時間で認められ、以後漸減した。