

炎桿菌で、CTX と THR-221 を比較した。*in vitro* の系の試験管内におけるマクロファージの殺菌作用、*in vivo* の系における MLD と腹腔内生菌数においていずれも THR-221 の方が食細胞の殺菌作用に優れた影響を与えた。

感染症の治療の場において、抗生物質と食細胞との関連を検討した。感染したマウスが生存するか死亡するか、すなわち感染症が治癒に向かうかどうか、大きなポイントは、感染を受けてから数時間内の菌の増減によることが判明した。この時期において抗生物質による食細胞の殺菌作用に及ぼす影響が重要であると思われる。

抗生物質の種類、菌種や動物種による違い、また、今回は実験を単純化させるためあえて検討しなかった補体や抗体など、*in vivo* と *in vitro* の系を関連させるには多数の問題がある。今後、さらにこの点に関し研究を進めていきたいと考えている。

一般演題

001 β -lactam 耐性緑膿菌に対する Nolfroxacin, Gentamicin, β -lactam 3 剤の *in vitro* 併用効果

渡辺貴和雄・力富 直人

ヨネユットジタロバ・松本 慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：緑膿菌による難治性感染症の問題点は、本菌が抗生物質に耐性を獲得しやすきことである。AGs と β -lactam 剤の併用は本菌感染症に有効であるとされている。一方、新ピリドンカルボン酸系薬剤は尿路以外にも全身臓器への移行が良く、ピリドンカルボン酸系抗生剤と他の抗生物質との組み合わせによる治療の可能性も考えられるので、*in vitro* において NFLX と GM, β -lactam 薬剤の併用効果を2剤、3剤併用により比較し、興味ある知見を得たので報告する。

方法：臨床分離の緑膿菌を中心とした 10 株を用い、microdilution 法による NFLX と β -lactam 剤(PIPC, CTRX, CAZ, CFS) および GM と β -lactam 各薬剤の2剤併用の効果を比較した。また1株の高度 β -lactam 耐性菌に対し、NFLX+ β -lactam 各薬剤+GM の3剤併用効果を比較した。効果判定は FIC (Fractional inhibitory concentration) 係数で表示し、 $FIC \leq 0.5$ (相乗)、 $0.5 < FIC < 1$ (相加) とした。

成績：1) 緑膿菌 10 株に対し GM+ β -lactam 各薬剤では 30~70% が相乗的であったが、NFLX+ β -lactam 各薬剤では 0~40 に止まった。2) 高度耐性菌 1 株に対

する 3 剤併用の効果は、NFLX+GM+ β -lactam 各薬剤は、殆どが NFLX+ β -lactam 各薬剤や GM+ β -lactam 各薬剤 2 剤併用より良い相乗効果を示した。3) NFLX+ β -lactam 各薬剤+GM の 3 剤併用において、GM の濃度の違いによる併用効果の差の検討では、GM を 1/4~1/32 MIC まで変えてみると、FIC 値を最小にする濃度は各組み合わせで違っており、その中で NFLX+PIPC+GM 1/8 MIC の組み合わせの時で FIC 0.25 であり、その他の組み合わせでは最小 FIC 値は 0.31~0.53 であった。また、いずれの組み合わせでも拮抗作用は認められなかった。

考察：NFLX と GM, および β -lactam 剤の 2 剤、3 剤による併用療法の有用性が示唆された。

002 Aztreonam とアミノ配糖体抗生剤の併用効果

杉原 芳樹・勝 謙政

森山めぐみ・紀藤 恭輔

エーザイ株式会社筑波研究所

目的：モノバクタム系抗生剤 Aztreonam (AZT) とアミノ配糖体抗生剤の *in vitro* および *in vivo* 併用効果を臨床分離株を用いて検討した。

方法：*In vitro* 併用効果は、1) *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *Enterobacter* spp. 各 24~26 株を対象に、AZT と AMK または DKB を併用した FIC index の測定、2) 増殖曲線に及ぼす影響、3) 位相差顕微鏡観察、について検討した。

In vivo 併用効果は、ICR 系マウスを用いた実験の全身感染症に対する治療成績より FED index を求め検討した。

結果：*In vitro* で FIC index を測定した結果、*P. aeruginosa* に対し AZT-AMK の併用で全株中の 75%、AZT-DKB では 66.7% の菌株が相乗効果を示した。*S. marcescens* に対し、AZT-AMK の併用で 45.8%、AZT-DKB では 33.3% の菌株が相乗効果を示した。*C. freundii* および *Enterobacter* spp. に対しては、*P. aeruginosa* や *S. marcescens* ほどの相乗効果は示さなかった。また、いずれの組み合わせにおいても拮抗作用は観察されなかった。

増殖曲線に及ぼす影響では、各薬剤単独に比較し、併用することにより急激な菌数の減少がみられた。

位相差顕微鏡観察の結果、併用時には伸長化した菌に、菌体内内容物が漏出したと思われる像が観察され、併用効果を認めた。

In vivo における *P. aeruginosa* 実験感染に対する治

療効果を検討した結果、AZT:AMK の投与量が 1:2 から 16:1 までの比率で併用した場合、FED index が 0.7 以下となり相乗効果が観察された。

以上、*in vitro* および *in vivo* の結果より臨床での有用性が期待された。

003 抗生物質の併用療法に関する基礎的研究

第6報 *P. aeruginosa* に対する抗菌力に及ぼす β -lactamase 阻害剤の影響

島田 剛・川原元司・後藤俊弘

坂本日朗・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

目的：尿路分離 *P. aeruginosa* 27 株に対する AGs 剤と β -lactam 剤の *in vitro* 併用効果、ならびに、さらに β -lactamase 阻害剤 (CVA, SBT) を加えた時の MIC と FIC index について検討する。

材料と方法：尿路から分離した *P. aeruginosa* 27 株を対象に β -lactam 剤 (PIPC, CFX, LMOX, CPZ, CMX, CAZ, CZX) と AGs 剤 (GM, AMK, MCR) をそれぞれ倍数希釈し、全段階を互いに組み合わせた系列を作製して寒天平板とし、checkerboard 法により FIC index を求め併用効果を検討した。また β -lactamase 阻害剤と β -lactam 剤を 1:1 とし、 β -lactam 剤の MIC の推移をみるとともに FIC index の変動についても検討した。

成績：各 AGs 剤と β -lactam 剤の組み合わせでは、AMK と CPZ の併用効果が最も顕著で、平均 FIC index は 0.4891 で、相乗効果を認めた株は 19 株 (70.4%) であった。第3世代 β -lactam 剤に CVA, SBT を 1:1 に混合した場合、MIC 値が2管以上低下した株は CPZ と CVA の併用で6株 (22.2%) にみられた。MIC が2管以上上昇した株は CZX と CVA の併用で 15 株 (55.6%) にみられた。AGs 剤と β -lactam 剤の併用にさらに CVA, SBT を併用して FIC index の変動をみた。GM と CPZ に CVA を加えた場合、AMK と CPZ に CVA を併用した場合には平均 FIC index の軽度の低下のみみられた。しかし、GM と CZX に CVA を併用した場合は平均 FIC index は 0.6410 から 0.8872 となった。2剤併用時には 10 株 (37%) が相乗効果を示したが、CVA 併用により FIC index 0.5 以下の株は 1 株 (3.7%) のみとなった。

緑膿菌に対して β -lactamase 阻害剤を併用した場合、抗菌力に及ぼす影響は少なく有用性は低いと思われた。

また CZX と CVA の併用は抗菌力の低下を来すことが示唆された。

004 尿路由来臨床分離緑膿菌のペニシリン系抗生剤に対する耐性機序

三田 憲明・世古 昭三

中野 博・仁平 寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

三宅洋一郎・杉中 秀寿

広島大学歯学部口腔細菌学教室

目的：我々は尿路由来臨床分離緑膿菌のペニシリン耐性について検討しており、現在までに外膜透過性、 β -lactamase の関与について報告してきた。今回は peptidoglycan (PG) 架橋酵素のペニシリンに対する感受性について、尿路由来臨床分離緑膿菌の中から中等度耐性株 (MIC: PCG 800, ABPC 100, PIPC 0.78 μ g/ml) および高度耐性株 (MIC: PCG 12,800, ABPC 800, PIPC 3.13 μ g/ml) を用いて検討した。

方法：Mirelman らの方法に準じてエーテル処理した全菌 (ETB 細胞) を酵素源とし、基質として UDP-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamyl-meso-diaminopimelyl-D-alanyl-D-alanine (UDP-MurNAc-pentapeptide) と UDP-N-acetyl-[14 C] glucosamine (UDP-GlcNAc) を用い SDS 不溶画分に取り込まれた放射能値で架橋 PG 量を測定し検討した。

結果：ETB 細胞と UDP-MurNAc-pentapeptide および UDP-GlcNAc とを反応させると 2 株とも経時的に架橋 PG が形成される。いずれの株においても PG 架橋阻害の程度は PCG が最も悪く、ABPC と PIPC は同程度の阻害を示した。また両株間において PG 架橋酵素のペニシリン系抗生剤に対する感受性に大きな差はなく、耐性機序への関与は少ないと思われる。さらに両株とも β -lactamase 活性は殆どないことから、この2株間の耐性の差は外膜透過性の差によるところが大きいと考えられる。

005 ABPC, DMPPC の蛋白結合に対する各種薬剤の影響

阿部敏明・小川希代子・藤井良知

帝京大学医学部小児科

複数の薬剤併用時には、各種薬剤の血液蛋白質との結合率変化などにより、薬剤の体内動態が変化する可能性が考えられる。このような複数薬剤併用時における体内

薬物動態を解析するための基礎的実験として、 β -lactam 剤 (ABPC, DMPPC) のアルブミンに対する結合率、およびその他薬剤による影響を *in vitro* 実験系において検討した。

薬剤のアルブミンに対する結合率は、各薬剤とアルブミン溶液をインキュベーションの後、遠心限外濾過により得た非結合型薬剤を HPLC により定量して求めた。

薬剤濃度 100 $\mu\text{g/ml}$ 、アルブミン 50 mg/ml の条件で ABPC, DMPPC の蛋白結合率は各々 22 ± 3 , $66 \pm 0.7\%$ であり、結合定数は 2×10^{-8} , 2×10^{-8} であった。また、蛋白濃度の増加に伴い、単位蛋白量当りの結合量は低下した。併用剤として、Amikacin, Streptomycin, Phenobarbital, Theophylline, Diphenhydramine を用い、ABPC または DMPPC の蛋白結合への影響を検索したが、追いつき濃度 50~400 $\mu\text{g/ml}$ の範囲では顕著な変化は認められなかった。さらに ABPC または DMPPC 添加により Phenobarbital, Theophylline の蛋白結合に対する影響を検討したところ、Phenobarbital に対して数%以内および Theophylline に対し 13~17% の結合量の低下が認められた。

006 sub-MIC における細菌の hydrophobicity の検討

森 賢治・重野芳輝・金城勇徳
中富昌夫・小張一峰

琉球大学医学部第一内科

目的：細菌感染症成立の第一段階として、細菌の宿主細胞への定着が必須とされている。その際には、レセプターを介して菌側の定着因子と特異的に結合する様式と、疎水性結合による非特異的結合が重要な役割を果たしていると考えられる。今回、5種類の臨床分離株 (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*) を対象として、各種抗菌剤 (AZT, CLDM, CMX, GM, MINO, OFLX) の sub-MIC における疎水性の変化を hydrophobic interaction chromatography を用いて検討した。

方法：各種抗菌剤の 1/2 MIC, 1/4 MIC の濃度を含んだ培地、およびコントロールとして抗菌剤を含まない培地で一夜 37°C で培養した細菌を白金耳でかきとり、生理的食塩水に 10^8 CFU/ml となるように調整したものを試験菌液とした。この菌液をカラムの上に静かに滴下し、その後 1M の硫酸アンモニウムリン酸緩衝液を 5 ml 追加し、カラムを通過した菌液を採取してその生菌数を測定した。吸収率は、吸収された生菌数の接種生菌

数に対する%で示した。この実験系では疎水性の高いものほど吸収率が高いことになる。

結果：グラム陽性球菌では、CLDM により疎水性の低下を示した。*E. coli* については、検出薬剤すべてにおいて疎水性の低下が認められた。*E. cloacae* および *P. aeruginosa* についても MINO 以外の抗菌剤で疎水性の低下が認められた。

考案：今年の化学療法学会総会において、各種抗菌剤の毒素原性大腸菌の pili に及ぼす影響について報告したが、今回の実験結果は形態学的な pili の変化と疎水性がよく相関していることを示していた。

007 Cefbuperazone による尿中 *E. coli* の形態変化について

和志田裕人・阪上 洋・岩瀬 豊
佐々木昌一・竹内賢次・犬塚和久

安城更生病院泌尿器科, 同 中検微生物検査室

目的：*In vivo* における Cefbuperazone (CBPZ) の抗菌機作について、投与後の尿中細菌の形態変化より検討した。

対象および投与方法：10 株の急性膀胱炎患者 (起炎菌：*E. coli* 9 株, *P. rettgeri* 1 株, *S. aureus* 1 株) を対象とし、CBPZ 250 mg を生食水 20 ml に溶解したものを静注し、前、5, 10, 15, 30 分に経尿道的にカテーテルより採尿を行なった。尿は、1,000 回転/分にて遠沈し、上清を濃度測定に、沈渣を形態変化の検討に供した。得られた沈渣をあらかじめスライドグラス上に作製した薄層 TSA に 1 白金耳塗布し、透過型微分干涉顕微鏡にて観察、撮影した。さらに沈渣を 3% グルタルアルデヒド、1% 四酸化オスミウムで固定し、Epon 812 に包埋し、超薄層切片を作製し、酢酸ウラニール-クエン酸鉛の二重染色をほどこして透過電子顕微鏡撮影した。

成績：*E. coli* の MIC は 1 株 25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、残りの 7 株はいずれも 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*P. rettgeri*, *S. aureus* の MIC はそれぞれ 0.78, 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄は良好で 15 分後には平均 1,343 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与後 30 分にも MIC が 0.05, 0.78, 25 $\mu\text{g/ml}$ の *E. coli* 3 株と 25 $\mu\text{g/ml}$ の *S. aureus* 1 株が 10^4 個/ml 以上の菌量であった。*E. coli* の形態は空胞変性を伴う filament 形成を主体とし、spheroplast 化, bulge 形成などの溶菌にいたるさまざまな形態変化が光顕的、電顕的に観察された。*S. aureus* は菌体同士の結合が粗となり白血球に食食されるものが多くなっていた。

結論：CBPZ は尿中においても基礎的検討と同様の抗菌作用、すなわち PBP_s のⅢ, Ia, Ib との強い結合が *in vivo* においても示すことが確認された。

008 β-lactam 抗生物質の作用によるブドウ球菌の溶菌部位について

西野武志・大槻雅子・谷野輝雄
京都薬科大学微生物

目的：β-lactam 抗生物質とペニシリン結合蛋白質との相互関係については詳細に検討され、多くの報告がなされている。しかし β-lactam 抗生物質作用後に観察される溶菌過程については未だ不明なことが多い。今回私も、β-lactam 抗生物質作用後の溶菌部位に注目し、電子顕微鏡を用いて検討を行なったので報告する。

方法および結果：薬剤としては cephem 抗生物質の Cefotiam (CTM) を用い、CTM 作用後に観察されるブドウ球菌 209-PJC 株の溶菌部位について、透過型電子顕微鏡および高分解能の走査型電子顕微鏡を用いて検討を行なった。

透過型電子顕微鏡による観察では CTM の作用により隔壁形成部位に顕著な膨隆像が観察され、これは電子密度が一定の領域と疎になった部分から成っていた。作用時間の経過とともにこの膨隆部位が自己融解酵素により消化されていく様子が観察された。すなわち大部分の細胞は最初の隔壁形成部位の cutting system および splitting system の働きにより溶菌するものと思われた。高分解能の走査型電子顕微鏡では、これまで観察が困難であった細胞表面の変化を捉えることができ、隔壁形成部位に溶菌部位を観察することができた。これらの結果は、透過型電子顕微鏡による観察結果を裏付けるものであった。また phosphate buffer 中での溶菌について検討を行なったところ、stripping および disintegrating system の働きにより溶菌している像が観察され、CTM 作用時の溶菌像とは異なっていた。

考察：cephem 抗生物質による溶菌部位はペニシリンとは若干異なっていた。このような差はどのような理由に基づくものか、またリボタイコ酸との関連性はどのようなのか、免疫電顕などによりさらに検討を進めて行く予定である。

009 Rokitamycin の嫌気性菌に対する透過性について

武藤吉徳・渡辺邦友・上野一恵
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的：Rokitamycin (RKM) は Erythromycin (EM) や他のマクロライド系薬剤に耐性を示す菌株にも強い抗菌力を有することが知られている。また、RKM は *Bacteroides* 属や *Peptostreptococcus* 属などの嫌気性菌に対しても著しく低い MIC 値を示すことが明らかにされている。そこで、本研究では RKM の嫌気性菌に対する透過性を他の薬剤と比較検討した。

方法：使用菌株は *Bacteroides fragilis* (ATCC 25285) であり、薬剤は ¹⁴C でラベルされた RKM, JM, EM を用いた。透過性の測定は Anaerobic glove box 内(CO₂ 10%, H₂ 10%, N₂ 80%) で一定時間、菌と放射性の薬物をインキュベート後、ミリポアフィルターで濾過し、フィルター上の放射能を計数することにより行なった。

結果と考察：RKM, JM, EM の *B. fragilis* への取り込みを測定すると、その初速度はそれぞれ、4.2, 1.7, 0.2 nmol/min/OD unit であり、RKM が最も大きな値を示した。また、菌体への最大取り込み量も EM < JM < RKM の順に増加した。一方、あらかじめ菌体に取り込ませた薬剤の単方向流出 (unidirectional efflux) について検討すると、薬剤流出の速度定数は、EM = 5.11×10^{-4} , JM = 4.58×10^{-4} , RKM = $2.67 \times 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$ であった。このことから薬剤の流出速度は EM > JM > RKM の順に減少していることが推定された。

以上の結果は、今回用いた3種の薬剤の中で RKM が *B. fragilis* に対して最も高い移行性を有することを示している。また、オクタノール水系の分配率から推定された薬物の脂溶性は、RKM > JM > EM の順であることから、RKM は菌体外膜および内膜の脂質二重層を効率よく通過することにより、その高い抗菌力を発現する可能性が示唆された。

010 外来呼吸器感染症由来株に対する Rokitamycin の感受性

出口浩一・横田のぞみ・丹 昌美
深山成美・西村由紀子・吉原久子
東京総合臨床検査センター研究部

外来呼吸器感染症由来株 (1986. 3~11 分離) に対する Rokitamycin (RKM) の感受性 (MIC) 測定成績を

報告した。

検討方法：1) 供試臨床分離株；*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, group F, G *Streptococcus*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* 合計 300 株。2) 感受性測定薬剤；RKM, EM, JM, MOM (acetyl MDM), LCM, AMPC, CCL, MINO, FOM, OFLX 合計 10 剤を用い、日本化学療法学会標準法（平板希釈法）にて MIC を測定した。

成績：RKM の感受性は *S. aureus* の EM 耐性 17 株 (34%) 中 14 株が $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示すなど、14 員環および 16 員環マクロライド耐性菌にもユニークな抗菌力を示した。一方、*H. influenzae*, *B. catarrhalis* に対する RKM の MIC₈₀ は前者が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、後者が $1.56 \mu\text{g/ml}$ だった。

なお *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* の TCs 耐性株が高頻度に確認された。

011 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗生剤の抗菌力の比較（1985 年）

池本 秀雄・渡辺 一功
順天堂大学内科・感染症

小 酒 井 望
同 浦安病院

近 藤 宇 史
北海道大学第一内科

斎 藤 玲・篠原 正英
同 第二内科

松宮 英視・上田 京子
同 中央検査部

寺 井 継 男
帯広厚生病院内科

井田 士朗・西岡 きよ
東北大学第一内科

山根 誠久・戸板 雅一
熊本大学中央検査部

荒川正昭・和田光一・五十嵐謙一
新潟大学第二内科

屋 形 稔・尾崎 京子
同 検査診断学

関 根 理
信楽園病院内科

大 島 博・渡辺 京子
同 検査部

林 康 之
順天堂大学臨床病理

小 栗 豊 子
同 中央検査部

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

可部順三郎・石橋 弘義
国立病院医療センター呼吸器科

山 本 優 美 子
同 臨床検査科

鶴 沢 毅・田村 静夫
関東逓信病院呼吸器科

岡 田 淳
同 微生物学検査科

小林 宏行・武田 博明
押谷 浩・河合 伸
杏林大学第一内科

島 田 馨
東京大学医科学研究所内科

伊 藤 章・佐野 文彦
横浜市立大学第一内科

神 永 陽 一 郎
同 中央検査室

副島 林造・二木 芳人
川崎医科大学呼吸器内科

原 耕 平・斎 藤 厚
長崎大学第二内科

山口 恵三・草野 展周
同 中央検査部

安藤 正幸・菅 守隆
熊本大学第一内科

那 須 勝・後 藤 純
後藤陽一郎・重野 秀明
大分医科大学第二内科

RTI 患者の主に喀痰から分離され、起炎性が疑われた細菌の種類、頻度、疾患別パターンならびにこれら細菌に対する主として抗生剤(16種、一部は24種)のMICを調査してきた。今回は1981-85年の5年間の成績を比較検討した。結果は次のとおりである。

1) RTIの疾患別は、慢性気管支炎、気管支拡張、DPBなどの感染が63%、次いで肺炎が17%。2) 分離菌種は *H. influenzae* が最多で、次いで *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Branhamella catarrhalis*, *K. pneumoniae* の順。3) 抗生剤に対する感受性は、*S. aureus* は低下傾向、*S. pneumoniae* は不変(ただし1984, 85年度にはABPCに比較的耐性株が各1), *H. influenzae* はほぼ不変(ABPCのMIC 6.25 µg/ml以上が15%), *P. aeruginosa* はほぼ不変, *B. catarrhalis* はEM, MINO, 第3世代セフェムには感性。

012 喀痰からの分離菌および薬剤感受性成績について

永沢善三・加悦みわ子・南雲文夫

植田 寛・只野寿太郎

佐賀医科大学検査部

加藤 収・山田 穂積

同 呼吸器内科

目的：今回、当院細菌検査室で、過去1年半の喀痰からの分離菌状況および薬剤感受性成績について集計したので報告する。

方法：同定検査にはVITEK(自動細菌検査装置)および簡易同定キットを使用した。薬剤感受性試験は液体ブイヨン希釈法(MIC 2000)で行なった。使用薬剤はABPC, PIPC, MDIPC, CEZ, CCL, CTM, CMZ, CFS, LMOX, CMX, CPZ, CZX, GM, AMK, MINO, CLDMの16薬剤である。

成績：喀痰からの分離菌の陽性率は69.1%であった。そのうちグラム陰性桿菌の占める割合は約60%であり、腸内細菌とブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌が同程度分離された。喀痰の採取方法の違いによる分離菌頻度を入院患者喀痰でみると、喀出痰と吸引チューブでの分離菌には大きな差はみられず、グラム陰性桿菌の中でも特に緑膿菌や *Acinetobacter* などの日和見感染菌の占める割合が高かった。しかし、外来ではインフルエンザ菌などの呼吸器感染菌の占める割合が高く、入院での分離菌状況とは大きな差がみられた。

薬剤感受性試験の成績では、第3世代セフェム剤がインフルエンザ菌、肺炎球菌および肺炎桿菌に優れた抗菌

力を示した。入院・外来別患者のインフルエンザ菌の成績では、入院患者のみベニシリン系薬剤に対し5~10%程度の耐性株が認められ、しかも、すべてβ-lactamase産生株であった。また材料別薬剤感受性成績では、喀痰などの材料に比べ由来の分離菌が耐性の傾向にあり、特に *Serratia marcescens* でその傾向が強かった。

013 ニューキノロン系抗菌剤のレジオネラ感染症における基礎的検討

河野 茂・増山泰治・真崎美矢子

山下京子・道津安正・須山 尚文

古賀宏延・山口恵三・広田 正毅

斎藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的：開発のめざましいニューキノロン系抗菌剤をモルモットのレジオネラ肺炎に用い、抗菌力、体内動態、細胞内移行および治療実験の検討を行なった。

方法：MICはレジオネラ標準菌株および臨床分離株を用い、B-SYE寒天培地に 10^8 CFUの菌量を接種し測定した。体内動態は、3週齢のHartleyモルモットに *L. pneumophila* 80-045株 $1\sim 3.5 \times 10^8$ CFU/匹を気管内へ接種し、12時間後よりOFLX, CPF, NY 198, T 3262 5 mg/kgを経口投与し、経時的に各臓器の薬剤濃度をbioassay法で測定した。細胞内移行は、ヒト好中球と薬剤を30分培養後、細胞内と細胞外の濃度をHPLCにて測定した。治療実験では、上記の方法で感染後、12時間後より10 mg/kg/day 2×7 日間投与を行ない、生存率の推移を観察した。

結果：*L. pneumophila* 80-045株に対するMICは、OFLX 0.0125, T 3262 0.025, CPF ≤ 0.0314 , NY 198 0.0314 µg/mlであった。レジオネラ肺炎モルモットにおける最高血中濃度および肺内濃度は、OFLXでそれぞれ1.91, 1.41, NY 198で0.27, 0.84, T 3262で0.23, 0.17, CPFで0.27, 0.15 µg/mlであった。ヒト好中球細胞内/外濃度比は、OFLX 6.73, NY 198 4.98, T 3262 N.T., CPF 3.03であった。レジオネラ肺炎の治療実験では、 5×10^8 CFU/匹接種群で、コントロールは4日目で全例死亡し、14日後の生存率はCPF, T 3262は0%, EM 20%, NY 198 60%, OFLX 80%であった。 1×10^8 CFU/匹接種群では14日後の生存率は、EM, CPFで20%, OFLX, NY 198, T 3262で100%であった。

考案：ニューキノロン剤のレジオネラ肺炎に対する有用性は、EM以上であり、抗菌力、体内動態、細胞内移

行、治療成績の結果を総括すると、OFLX>NY 198>T 3262>CPFX の順であった。今後、臨床的検討が充分期待し得るものと思われた。

014 ブランハメラ・カタラーリスの薬剤感受性

—各種薬剤の年次変動について—

小笠原 Cecy さゆみ・渡辺貴和雄
永武 毅・力富直人・松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：ブランハメラ・カタラーリス（ブランハメラ菌と略）は、呼吸器感染症の起炎菌として年々増大し、また本菌は β -lactamase 産生による耐性菌として増加していることはすでに報告してきた。今回、過去約6年間の本菌の年次推移、 β -lactamase 産生菌の分離頻度、最近開発された新 MLs を含めた抗生剤感受性測定による薬剤耐性化の現況を知ることを目的とし以下の研究を行った。

材料および方法：1) 細菌菌株；1981~1986年9月まで、患者喀痰から分離された呼吸器病原性の明確なブランハメラ菌 125株を用い、1981~1982年を前期、1983~1984年を中期、1985~1986年9月までを後期として各2年ごとに薬剤感受性成績を3期に分類して比較した。2) 抗生剤は新 MLs 剤を含めて、 β -lactam 剤を中心に26薬剤を選んだ。3) 薬剤感受性測定法は本学会標準法に準じ、接種菌量は 10^6 /ml で行なった。

成績：1) 薬剤感受性； β -lactam 剤で $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性菌とした耐性比率は、ABPC で前期 10%、中期 57.1%、後期 58.5% であった。また CEZ では前期 55%、中期 78.6%、後期 79.3% であった。2) β -lactamase 産生菌の分離頻度；前期 57.8%、中期 81.0%、後期 91.8% であった。3) 新 MLs 感受性；TE-031, Ru-28965 などは EM ($0.01\sim 0.39 \mu\text{g/ml}$) に比べて抗菌力はやや劣るが全株を $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下で阻止する抗菌力を示した。一方、MINO, CP, GM, 新キノロン系ではいずれも3期ともに全株を $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ で阻止し、耐性化傾向はみられず高い抗菌力を示した。

結論： β -lactamase 産生菌の割合は年々増加する傾向にあるが、 β -lactam 剤に対する感受性を年次推移で見ると、耐性菌の比率は中期でも最も高く後期では若干低下傾向にあった。また新 MLs 感受性成績は EM とほぼ同様に強い抗菌力を示し、耐性化は認められなかった。

015 Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌に対する数種 β -lactam 剤の MIC および MBC

黒木 茂一・春田 恒和
大倉 完悦・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

目的：免疫能の低下した宿主や抗生剤の到達しにくい病巣に対する化学療法では、抗生剤の MIC 値よりも MBC 値の方が重要となってくる。そこで、最近問題となっている Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌に対する各種抗生剤の MIC および MBC を検討した。

方法：最近の臨床分離の Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌 44株に対する CEZ, CET, CMD, CMZ, CZON, FMOX, IPM, DMPPC の MIC, MBC を液体培地希釈法により測定した。99.9% 以上殺菌される最小濃度を MBC とした。30°C での DMPPC の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株を Methicillin 耐性株とした。

結果：MIC は、IPM は 0.025 から $12.5 \mu\text{g/ml}$, FMOX は 0.78 から $25 \mu\text{g/ml}$, CET は 0.78 から $50 \mu\text{g/ml}$, CMD は 1.56 から $25 \mu\text{g/ml}$, CMZ は 6.25 から $25 \mu\text{g/ml}$, CZON, CEZ は 1.56 から $100 \mu\text{g/ml}$, DMPPC (35°C) は 6.25 から $200 \mu\text{g/ml}$, DMPPC (30°C) は 12.5 から $800 \mu\text{g/ml}$ までに分布した。MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は IPM, FMOX, CET, CMD, CMZ, CZON, CEZ でそれぞれ 1, 1, 10, 10, 20, 22, 34 株存在した。MBC は、IPM は 0.2 から $50 \mu\text{g/ml}$, FMOX は 1.56 から $100 \mu\text{g/ml}$, CET は 3.13 から $100 \mu\text{g/ml}$, CMZ は 6.25 から $100 \mu\text{g/ml}$, CZON は 6.25 から $200 \mu\text{g/ml}$, CMD, CEZ は 6.25 から $400 \mu\text{g/ml}$, DMPPC (35°C) は 12.5 から $800 \mu\text{g/ml}$, DMPPC (30°C) は 12.5 から $3,200 \mu\text{g/ml}$ に分布した。

考察：MIC, MBC とともに IPM が最も優れ、次いで FMOX であったが、IPM は MIC と MBC の差が大きいという難点があった。

016 コアグラールゼ陰性ブドウ球菌に関する 臨床細菌学的検討

重岡秀信・桑原健介・滝井昌英

福岡大学医学部第二内科

村上紀之

福岡大学病院中央検査部

コアグラールゼ陰性ブドウ球菌(以下 CNS)は、近年、特に人工弁、カテーテル留置症例などにおいて日和見感染症の原因菌として検出頻度が増加してきている。CNSの中で起炎性の高いとされる *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* の簡易同定を目的とし、今回、Trehalose Mannitol Agar (以下 TM Agar) 上での糖分解、Novobiocin (以下 NB) 感受性検査を行なった。血液、髄液より分離された 37 株、尿より分離された 58 株の CNS を対象とし、生物学的同定を Kloos & Schleifer の方法に従って行ない、TM Agar による *S. epidermidis*, NB Disk 感受性による *S. saprophyticus* の簡易同定を対比させその有用性を検討した。これら CNS の各種抗生剤 (PCG, ABPC, DMPPC, CEZ, CFX, CMZ, CTX, AMK, GM, ENX, MINO, EM) に対する薬剤感受性動向についても検討した。生物学的同定では CNS 95 株の半数以上が *S. epidermidis* で、次いで *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. cohnii* の順に多く検出した。TM Agar で *S. epidermidis* 51 株のすべて、その他の菌種 44 株中 2 株のみが糖分解陰性であった。また、NB Disk 法で阻止円が 20 mm 以下を耐性とする *S. saprophyticus* 6 株すべて、その他の菌種 89 株中 1 株のみが NB 耐性で、TM Agar, NB Disk 法による簡易同定としての鋭敏度、特異度はそれぞれ 100%, 95%, 100%, 99% と良好な成績を得、臨床的にも有用と考えられた。抗菌力では、MINO > ENX ≥ CEZ > AMK の順に優れていた。また、これらの 36% の株は β -lactamase 産生菌であった。血液、髄液より分離した CNS で起炎菌と推定可能なものは 30 株中 7 株、23% に過ぎなかった。

017 *Vibrio cholerae* non-01 の臨床分離株と環境分離株の薬剤感受性成績の比較

館田 一博・草野 展周

菅原 和行・山口 恵三

長崎大学医学部附属病院検査部

河野 茂・広田 正毅

斎藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

石井良和・松本菜穂子・市川正孝

長崎大学医学部附属病院薬剤部

野口英太郎

長崎県衛生公害研究所

目的: *Vibrio cholerae* non-01 は食中毒の起炎菌として知られていたが、肝疾患などの基礎疾患を有した患者では、しばしば敗血症の起炎菌としても重要な役割を果たしていることが報告されている。今回私達は、本菌の臨床分離株について薬剤感受性試験を施行し、環境分離株のそれと比較検討したので報告する。

方法: 薬剤感受性の測定は臨床分離株 10 株、環境分離株 80 株を用い微量液体希釈法にて、また、 β -lactamase 活性および基質特異性の測定は、それぞれニトロセフィン法、マイクロヨード法にて行なった。伝達実験はメンブランフィルター法を用い種の条件で試みた。

結果: 臨床分離株には耐性菌は認められなかったものの、環境分離株のうち 30 株 (37.5%) が ABPC に対し 6.25 μ g/ml 以上の耐性を示した。その他の薬剤に対する耐性菌は認められず、特に CZX, TC, OFLX に対し高感受性を示した。また、ABPC に耐性を示した株のすべてが β -lactamase を産生しており、その基質特異性は構成型ベニシリナーゼであることが示唆された。そこで、*Vibrio cholerae* non-01 (ABPC-, REP+) を recipient として伝達実験を試みたが、明らかな伝達は認められなかった。

今回調べた限りでは、臨床材料由来株には耐性菌は見つからなかったが、環境分離株の 40% 近くが ABPC 耐性であるという事実をふまえ、治療にあたる必要があると思われた。

018 *Mycobacterium intracellulare* の諸種抗菌剤, 特に Rifabutine (LM427) に対する感受性

斎藤 肇・佐藤 勝昌
島根医科大学微生物・免疫

Mycobacterium intracellulare はわが国における「結核菌以外の抗酸菌」による肺感染症の主要原因菌であり, また最近, AIDS との関連において注目されている。本菌は一般に諸種化学療法剤に対する感受性が低く, またその程度は菌の集落形態によって異なる。今回, 我々は本菌の諸種抗菌剤, 特に Rifabutine に対する感受性を検討した。

薬剤は Rifabutine の他に RFP, SM, KM, EB, INH, OFLX, CFPX および CFX を使用した。供試菌は *M. intracellulare* の新鮮分離菌を 7H10 寒天培地上に移植して SmT (平滑, 扁平, 透明) 型集落菌を, また一部の菌では 7H10 寒天培地に数代継代することによって SmT, SmD (平滑, ドーム状, 不透明) ならびに RG (粗, 顆粒状) 型集落菌を得た。MIC は薬剤の 100 $\mu\text{g/ml}$ ~ 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ が含まれるように調整した 7H10 寒天上に約 10^6 CFU/ml に調整した Dubos 液体培地培養菌を Microplanter でスポットし, CO_2 ふらん器内で 37°C , 2 週間培養後判定した。

SmT, SmD ならびに RG 型菌の Rifabutine, RFP, SM, KM, OFLX, CFPX および CFX に対する感受性は SmD, RG, SmT の順に高かったが, EB と INH に対する感受性は集落形態とは無関係であった。Rifabutine はいずれの集落形態の菌に対しても強い抗菌活性を示し, その MIC は $\leq 0.4 \mu\text{g/ml}$ であり, 次いで RFP の $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。他の薬剤の抗菌力はこれらに比べて劣るものであった。

019 マクロライド耐性 *Peptostreptococcus anaerobius* に関する研究

今朝洞忠孝・渡辺 邦友
金澤 照子・上野 一恵
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的: *Peptostreptococcus anaerobius* は臨床的に重要なためばかりでなく, 近年 β -lactam 剤などに対し耐性菌の出現が見られるようになってきたことから注目されている。今回我々は, 近年分離した *P. anaerobius* 20 株を用い, マクロライド系抗生物質に対する薬剤感

受性分布を調べたところ, EM に対し高度耐性を示す株が見出されたので, その耐性メカニズムの検討を試みた。

結果および考察: *P. anaerobius* に対する各マクロライド系抗生物質の抗菌力を MIC₅₀ 値で比較すると, EM (0.025 $\mu\text{g/ml}$) > RKM = JM (0.1 $\mu\text{g/ml}$) > MDM (0.2 $\mu\text{g/ml}$) > SPM = OL (0.39 $\mu\text{g/ml}$) の順で優れていた。一方, 分離された EM 耐性 *P. anaerobius* GAI 3837 の各薬剤に対する MIC 値は, RKM が 1.56 $\mu\text{g/ml}$, JM が 12.5 $\mu\text{g/ml}$, MDM が 50 $\mu\text{g/ml}$, SPM が 100 $\mu\text{g/ml}$ そして EM および OL が >100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

そこで, 本菌株に対し最も優れた抗菌力を示した RKM と高度耐性を示した EM の ^{14}C -ラベル体を用い, 両剤の菌体への取り込みを比較した。その結果, 強い抗菌力を示した RKM に比べ, 耐性を示した EM の菌体取り込み量は非常に少ないものであった。このことより *P. anaerobius* GAI 3837 の EM 耐性には膜の透過性に関与している可能性が示唆された。そこで, EDTA の MIC 値に及ぼす影響を調べたところ, 1 mM の EDTA の添加で EM の MIC 値は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ へと低下した。一方, RKM の MIC 値は変動しなかった。グラム陽性菌には現在までのところ, outer membrane の存在は知られていない。しかし, それにもかかわらず本菌においては EDTA の添加の影響が明らかにみられた。このことから今後, 本菌の膜の構造を含め, さらに EM 耐性のメカニズムを検討する必要があると考える。

020 *Bacteroides fragilis* group の Cephamycin 耐性の伝達

武内美登利・日置由香里・宮内正幸
山岡 一清・加藤 直樹・渡辺邦友
上野 一恵
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

1983 年から 1985 年の 3 年間に, 日本各地の病院から送付された臨床分離 *Bacteroides fragilis* group 中に Cefoxitin に対する MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が 327 株中 4 株存在した。これら Cefoxitin 耐性株のほとんどは cefoxitinase を有することが *B. subtilis* を用いた生物学的方法で確認された。Cefoxitin 不活化能を有し, Cefoxitin 耐性の *B. fragilis* group の株の耐性伝達能を検討した。Cefoxitin 耐性, Tetracycline 耐性の表現型を示す *B. fragilis* GAI-7955 は, Cefoxitin 耐性を *B. fragi-*

his JC-101 (Rif^r, His⁻, Arg⁻)に10⁻⁷/input donorで伝達した。なお、この株ではTetracycline耐性の伝達は認められなかった。Cefoxitin耐性, Tetracycline耐性, Clindamycin耐性の*B. fragilis* Tm-46は、Cefoxitin耐性, Tetracycline耐性, Clindamycin耐性をそれぞれ10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁶の頻度で伝達した。

Tetracycline耐性, およびClindamycin耐性で選択したtranscriptのそれぞれ6%, 9%がCefoxitin耐性であった。Cefoxitin耐性で選択したtranscriptにはClindamycin耐性, Tetracycline耐性は認められなかった。

GAI-7955, Tm-46の2株をそれぞれ交配して得られたtranscriptのplasmid分析では、Cefoxitin耐性, Tetracycline耐性, Clindamycin耐性の伝達と関連したplasmidの存在を確認できなかった。

021 1985年度に臨床材料から分離された嫌気性菌とその薬剤感受性について

宮内正幸

(株)相互生物医学研究所

渡辺邦友・上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

1985年4月から1986年3月までの1年間に、全国の69施設から送付された膿・血液・腹水・胆汁などの127検体から分離された嫌気性菌について、その検出状況, ABPC・PIPC・CEZ・CTM・CPZ・CMX・CZX・CFX・CMZ・CTT・LMOX・EM・CLDM・TC・MINO・CP・Metronidazole・IPMの18薬剤に対する感受性分布を1983年度・1984年度の成績と比較検討した。

結果：嫌気性菌は*B. fragilis*が全分離株151株中62株(41%)と最も多く分離され、次いで*C. perfringens*, *B. thetaotaomicron*, *B. uniformis*, *B. ovatus*, *E. lentum*, *P. magnus*などであった。材料別では*B. fragilis*が各検体から分離され、膿からは*B. fragilis*, *B. thetaotaomicron*, *B. uniformis*, *P. magnus*, *B. vulgatus*, *E. lentum*, *P. anaerobius*, 血液からは*B. fragilis*, *C. perfringens*, 腹水からは*B. fragilis*, 胆汁からは*C. perfringens*が多く分離された。

B. fragilis 62株に対する18薬剤の抗菌力は、Metronidazole, IPM, CP, MINO, LMOX, CTT, CFX, CMZの順でみられた。

1983年度, 1984年度および1985年度に分離された*B. fragilis*の薬剤感受性の比較では、CTM, CPZでは1983年度より1984年度・1985年度に高度耐性株の増加

がみられ、CMZ, CTT, CFX, LMOXでは1983年度にはみられなかった高度耐性株が、1984年度ではCMZ 100 μg/ml 6株, CTT>100 μg/ml 5株, CFX 100 μg/ml 4株, LMOX>100 μg/ml 4株, 1985年度ではCMZ 100 μg/ml 1株, CTT 100 μg/ml 1株, >100 μg/ml 3株, CFX>100 μg/ml 1株, LMOX>100 μg/ml 3株が検出され、耐性化の傾向がみられた。

022 グリコラート-O, O'-ジアミン白金(II)の抗腫瘍効果

一投与スケジュールについて一

鈴木恭子¹⁾・加藤武俊¹⁾・太田和雄²⁾

¹⁾愛知がん研化療, ²⁾病院内科

グリコラート-O, O'-ジアミン白金(II)(以下, 254 S)はシスプラチン(CDDP)の腎毒性を軽減する目的で開発された白金化合物の一つである。我々はマウス腹水型のL1210白血病と固型のルイス肺癌を用い、両剤のスケジュールによる抗腫瘍効果を比較検討した。

方法：BDF₁マウスにL1210細胞10⁵個を腹腔内移植, 治療は腹腔内投与でd1, d1.5.9, d1~9の3法で行ない、総投与量をほぼ同じにして対照群に対する延命率(ILS)で比較した。ルイス肺癌はBDF₁マウスそけい部皮下に2×10⁵個を移植, 治療はearlyではd1, d1.5.9, d1~9, advancedではd8, d8.12.16, d8~16に腹腔内投与で行ない、経時的に腫瘍サイズを測定, 増殖抑制で比較した。254 Sは*in vitro*のデータからCDDPの約3倍量を用いた。

結果および考察：254 S, CDDPともL1210白血病に対しての投与方法においてもILS100%前後の延命効果を示し、1回大量投与の効果が最も強く、次いで3回投与, 9回連日投与の順で同様の傾向を示したが、CDDPでは長期生存マウスを認め、効果は254 Sに優れた。earlyルイス肺癌に対し254 Sは移植21日後に増殖抑制率T/Cが50 mg/kg 1回投与で12.0%, 15 mg/kg/day 3回投与で27.9%, 5 mg/kg/day 9回投与で70.7%と1回大量投与で優れた効果を示し投与スケジュール依存性を示した。一方、CDDPは15 mg/kgの1回投与では毒性が生じ、3回投与, 連日投与では21日後のT/Cは60%前後で254 Sに劣った。しかし、10 mg/kgの1回投与で5 mg/kg/dayの3回投与とほぼ同等の効果を示し、1回投与が優れる傾向を示した。advancedルイス肺癌に対してはCDDP, 254 Sのいずれの投与方法でも21日後のT/Cが約50%を示し、1回大量投与で薬剤の影響が強く出る傾向はあったが顕著な

ケジュール依存性はみられなかった。

023 乳癌術後補助化学療法におけるタモキシフェン (T) 併用の検討

森本 健・酒井 克治
上田 隆美・中谷 守一

大阪市立大学医学部外科学第二教室

藤本 幹 夫
藤井寺市立病院

我々は 1967 年 1 月より Stage I, II, III 乳癌を対象に術後の長期補助化学療法の有用性を検討するため、第 1 次から第 4 次までの prospective randomized trial を企画し、実施してきた。これらについて 1986 年 8 月まで追跡し、Kaplan-Meier 法によって健存率を算定した。第 1 次法では無投与の対照群に対して、cyclophosphamide (CPA) 5 年間投与群を検討した。CPA 群の成績は良好で、5 年健存率 80%、10 年健存率 72% であるのに無投与群ではそれぞれ 50% であった。そこで 2 次法では CPA 群を対照に 5-FU の 5 年投与群を設けた。しかし、CPA 群の 5 年健存率は 84%、5-FU 群 71.7%、10 年健存率はそれぞれ 74.6%、68% で CPA 群が良好であった。さらに 1978 年からは CPA を carboquone (CQ) に置き換えた 3 次法を開始した。5 年健存率は CQ 群 85.4%、無投与群 61.8% に比べ有意に良好となった。

すなわち、乳癌の補助化学療法としては CPA、ないし CQ の長期投与が標準治療となりうることを踏まえて、1982 年から CPA 単独投与群を対照に tamoxifen (T) を併用する群を設けて、100 例をこの trial に組み込んだ。T は CQ、CPA の投与法に合わせて、12 週を one cycle として内服させた。現在、最長経過例は 53 か月であり、4 年の成績をみた。4 年健存率は単独群 90.6%、併用群 84.1%、進行度別で n0 例で差を認めず、n1α 例でそれぞれ 84.4%、100% と後者に良好となった。また、ER+群でそれぞれ 100%、83%、ER-群で 75%、91.7% であった。

以上をまとめると、1) CPA、CQ は乳癌術後補助化学療法の standard drug である。2) T の併用効果は軽度進行例で期待される。今後、T を持続投与するなど投与法を勘案して、さらに検討したい。

024 表在性膀胱腫瘍に対する IFN-β (GKT-β) の膀胱腔内注入療法の臨床的検討

原 雅弘・三枝道尚・越智淳三
小浜常昭・赤木隆文・津島知靖
吉本 純・松村陽右・大森弘之
OUCC Group

岡山大学医学部泌尿器科

制癌剤の膀胱腔内注入療法は、表在性膀胱腫瘍に対して効果的な治療法のひとつである。しかし、無効例もみられ、かつ主たる副作用として膀胱刺激症状が挙げられる。我々はこのような症例の予後改善を目的として、IFN-β (GKT-β) の表在性膀胱腫瘍に対する膀胱腔内注入療法の phase 2 study を施行し、その有効性、安全性について検討したので報告する。

対象症例は表在性膀胱腫瘍の 27 例である。

投与方法は GKT-β $3 \times 10^6 \sim 36 \times 10^6$ 単位を、生食 30 ml に溶解し膀胱腔内に注入、2 時間保持とした。1 日 1~2 回、10~20 日間、連日投与を施行した。

効果判定は固形癌化学療法直接効果判定基準に準じて行なったが、評価は原則として、投与終了後 2 週目とし、主として膀胱鏡、超音波検査で施行した。

27 例中 10 例 (37%) に PR が得られ、MR は 2 例 (7%) であった。なお、 18×10^6 単位、1 日 2 回、連日投与群では 8 例中 5 例 (63%) と高い有効率が認められた。

本療法の副作用として、1 例に軽度の排尿痛を認めたのみで、全身的副作用は認められなかった。

以上より、GKT-β の膀胱腔内注入療法は表在性膀胱腫瘍の治療に有益かつ安全であり、今後症例を重ねて検討する価値があると思われる。

025 Cefmenoxime の肺組織および胸腔内滲出液中への移行について

今泉宗久・梶田正文・内田達男
新美隆男・高橋 隆・神谷 勲
浅岡峰雄・内田安司・碓氷章彦
阿部稔雄

名古屋大学医学部胸部外科

目的：Cefmenoxime (CMX) は呼吸器感染症の治療にも使用されているが、本剤の胸腔内臓器への移行に関する臨床知見は少ない。我々は CMX の肺組織および胸

腔内滲出液への移行を測定し、呼吸器感染症に対する有用性を検討した。

方法：対象は肺癌 21 例、肺腫瘍 3 例、肺嚢胞 2 例の計 26 例で、全例 CMX 皮内反応陰性である。CMX 1 g を生食 50 cc に溶解し、自動輸液ポンプを用いて 1 時間で点滴静注した。採血は投与開始後 30 分間隔で行なった。正常肺組織は摘出予定肺より、細気管支および細気管支内分泌物は肺摘出後直ちに採取し凍結保存した。CMX 濃度測定は *E. coli* NIHJ-JC-2 を検定菌として、Agar well 法を用いて行なった。胸腔内滲出液は CMX 投与開始 6 時間後に CMX 1 g 再投与して胸腔内ドレーンより採取した。

結果：CMX 1 g 点滴静注後の血清中濃度は 1 時間で最高（平均 53.2 $\mu\text{g/ml}$ ）となり、2, 3, 5 時間後で 19.6, 12.4, 7.06 $\mu\text{g/ml}$ と漸減した。肺組織への移行は正常肺では投与開始 200 分後で血清ピーク値の 14.8% で、肺病巣部では 9.6% であった。細気管支では 190 分後で血清ピーク値の 20.6% で、細気管支内分泌物への移行も良好であった。胸腔内滲出液への移行は CMX 投与開始 6 時間目の再投与から 1, 2, 3, 6 時間後で、28.8, 21.0, 16.4, 1.61 $\mu\text{g/ml}$ であった。

結語：CMX は肺組織、特に細気管支への移行は良好であり、血清中濃度および胸腔内滲出液への移行からみても、呼吸器感染症の治療と感染予防にも有用であると考えられた。

026 Cefbuperazone の胸水中移行

加治木章・田尾義昭・宮崎信義
城戸優光・黒岩昭夫
産業医科大学呼吸器科・第二内科

目的：Parapneumonic effusion や膿胸の治療、胸部外科術後の胸腔内感染の予防には、起炎菌に有効であるとともに胸水への移行が良好な抗生物質を投与することが必要である。したがって、抗生物質の胸水中移行を知ることが、適切な抗生物質の選択と投与量の決定に重要である。このような観点から、Cefbuperazone (CBPZ) の胸水中移行について検討した。

方法：CBPZ 1 g または 2 g を電解質液 200 ml に溶解し、30 分間で点滴静注した。点滴終了時、終了後 2 時間、4 時間、6 時間、24 時間に血清および胸水を採取し、CBPZ 濃度を測定した。測定方法は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とした薄層ディスク法を用いた。1 g 投与群は結核性胸膜炎 1 例、癌性胸膜炎 4 例、計 5 例を、2 g 投与群は原因不明の胸水 1 例、

癌性胸膜炎 4 例の計 5 例を対象とした。

結果：CBPZ 1 g 投与では、胸水中濃度の peak は終了後 2～6 時間で、3.08～12.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。2 g 投与では、peak は同様に 2～6 時間で、4.88～20.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。胸水への移行率を胸水の peak 値と血清の peak 値の比で表わすと、1 g 投与群では 3.4～19.6%（平均 9.2%）、2 g 投与群では 2.8～13.9%（平均 8.1%）であった。

考察：今回得られた CBPZ の胸水中濃度は、呼吸器感染症および膿胸の主要な起炎菌の MIC を超えており、第一選択抗生物質として使用し得ると考えられた。今回の症例中、胸水移行の悪かった症例では、胸水糖値が低値を示し、ブドウ糖負荷によっても胸水糖値の上昇がみられなかった。今後、薬剤の胸水移行を検討する際は、胸水糖値も参考にすべきと思われる。

027 Cefpiramide の胸水移行に関する臨床的検討

田中 仁・藤 永 裕・三井信介
吉田和弘・青儀健二郎
松山赤十字病院外科

目的：呼吸器外科領域における術後感染予防の対策の一環として、今回 Cefpiramide (CPM) の胸水移行濃度を測定し、本剤の術後感染予防ならびにその治療に対する有用性について検討を加えた。

対象および方法：10 例の開胸手術例を対象として、CPM 2 g を 12 時間間隔で 2 回 one-shot 静注後の血中濃度および胸水濃度を経時的に測定した。濃度測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とする Agar well 法によった。

結果：CPM 2 g one-shot 静注後の血中濃度は、投与後 30 分に 319.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後経時的に低下し、12 時間目が 85.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中濃度曲線下面積 (AUC) は 2,186 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、血中半減期は $T_{1/2(a)}$ が 0.62 時間、 $T_{1/2(\beta)}$ が 7.36 時間であった。胸水濃度は投与後 3 時間に 84.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後経時的に漸減し、7 時間目が 51.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。胸水濃度の消失半減期は、血中半減期 $T_{1/2(\beta)}$ と一致し、その濃度は血中濃度と平行して減少し、血中濃度と同様の持続性が認められた。

考察：CPM 2 g one-shot 静注時の胸水濃度は、長時間高濃度を維持し、呼吸器外科領域の術後感染予防ならびにその治療に満足すべき効果を期待できるものと考えられた。

028 6315-S の胸水移行

山田穂積・鐘ヶ江秀明・山口常子

黒木茂高・加藤 収

佐賀医科大学内科呼吸器

目的および方法：今回我々は、新しい oxacephem 剤 6315-S の胸水移行を測定し、同系薬剤 Latamoxef (LMOX) の胸水移行(第 31 回本学会発表)と比較検討した。6315-S 投与症例は悪性中皮腫 1 名、癌性胸膜炎 2 名、結核性胸膜炎 2 名の 5 名であり、胸水量は 300~1,400 ml, 胸水蛋白 3.5~5.4 g/dl, 細胞数 1.0~1.5×10⁶ であった。また LMOX 投与症例は癌性胸膜炎 3 名、結核性胸膜炎 2 名の 5 名であり、胸水量は 650~1,800 ml, 胸水蛋白量 3.2~6.8 g/dl であった。両薬剤ともに 2g・60 分間点滴静注を行ない、血中濃度と胸水濃度を経時的に測定した。また 6315-S 投与症例は 12 時間ごとの 5 回連続投与による胸水濃度の変化についても検討を行なった。

成績：6315-S の血中濃度は点滴終了時に最高値 83±11 μg/ml に達し、2 時間で 31 μg/ml, 4 時間 9 μg/ml と急速に減少し、血中 T_{1/2} は 1.2 時間であった。胸水濃度は 2 時間で 19 μg/ml に達し、胸水内 T_{1/2} は 5.6 時間であった。一方、LMOX は血中最高濃度は 99±22 μg/dl であり、血中 T_{1/2} は 2.4 時間であった。LMOX の胸水濃度は 4 時間で最高値 21 μg/ml に達し、胸水内 T_{1/2} は 8.0 時間であった。6315-S の 12 時間ごとの 5 回連続投与では血中濃度、胸水濃度に変化はみられなかった。しかし、1 回目 3.7% と移行率が低値を示した症例においては漸次移行率の増加が認められ、5 回目投与で 16.7% に達した。

考察：6315-S は同系薬剤 LMOX に比べて、同量点滴静注では血中濃度はやや低値を示し、血中 T_{1/2} は LMOX の約半分であり、LMOX に比較して速い体内動態を有することが示された。また、胸水内最高濃度は LMOX と同等であった。12 時間ごとの連続投与によって 6315-S の胸水内移行率は血中最高値の 15~35% に達し、本剤が胸腔内感染の治療薬として優れていることが示された。

029 抗生物質の皮膚内動態

山本康生・玉木宏幸・荒田次郎

高知医科大学皮膚科

目的：これまで抗生物質の皮膚内移行(血清内濃度に対する皮膚内濃度比)を血清および皮膚蛋白結合率の面より検討し、すでに報告してきた。今回はさらに、結合型抗生物質の抗菌活性の有無を検討しその皮膚内移行との関連について明らかにする。

方法：PBS, ラット血清, ラット皮膚ホモジネイズ上清(ラット皮膚)に抗生物質を最終濃度 50 μg/ml 加え、37°C, 1 時間インキュベーション後、限外濾過法、ゲル濾過法を用い、結合型と遊離型とを分離し、その抗菌活性をバイオアッセイ法にて測定する。

結果・考察：皮膚内移行の良好な群(0.7 以上)に分類できる GM, MINO, CLDM, OFLX において、ラット血清, ラット皮膚蛋白結合率(%) は各 GM 0, 0, MINO 100, 26.7, CLDM 72.1, 0, OFLX 26.0, 0 であった。皮膚内移行と蛋白結合率の間に一定の関連は認められなかった。3.13 μg/ml から 50 μg/ml までの抗生物質濃度の差による蛋白結合率は、CER (皮膚内移行 0.64, 蛋白結合率ラット血清 37.2, ラット皮膚 10.6) においてほとんど変化を認めず、MINO において、血清ではいずれも 100, 皮膚では濃度に反比例した。限外濾過後の残渣(結合型)において、CER で血清 9.7, 皮膚 34.0, MINO で血清 42.5, 皮膚 38.5% に抗菌活性を認めた。ゲル濾過法での回収率(%) は CER で PBS 59.6, 血清 23.2, MINO で PBS 79.0, 80.6 であり、CER では結合型にほとんど抗菌活性がなく、MINO ではほぼすべての結合型に抗菌活性があると考えられた。さらに各種抗生物質をゲル濾過法にて検討したい。

030 静注 Cefmenoxime の水疱液、皮膚滲出液中への移行

青山 久・杉山 博子

愛知医科大学形成外科

西崎 昭・奥田 潤

名城大学・薬・臨床生化学

水田 栄治

武田薬品工業中央研究所

Cefmenoxime(CMX)を体重当り 50 mg, one shot に静注して吸引水疱液、熱傷水疱液、熱傷創滲出液、皮膚

剝離創滲出液中への移行を調べた。水泡液は注射器で1 ml ずつ採取、滲出液は paper disk で 50 μg 前後を吸引させた。濃度測定は *E. coli* を測定菌とする生物学的測定法によった。血液-水泡液(滲出液)の移行の解析は two compartment open model により行なった。吸引水泡液、熱傷水泡液、熱傷創滲出液、皮膚剝離創滲出液中 CMX 濃度はともに静注後1時間前後にピーク値を示した。その C_{max} , T_{max} , 暫定的に求めた移行定数 F は吸引水泡液、熱傷水泡液、熱傷創滲出液、皮膚剝離創滲出液の順に各々、25.7, 22.9, 19.7, 34.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2.1, 2.03, 1.47, 1.39 hr, 0.49, 0.43, 0.28, 0.47 であった。

以上のことから、水泡液、滲出液は多少の違いはあるものの、吸引水泡液、熱傷水泡液、熱傷創滲出液、皮膚剝離創滲出液中 CMX 濃度は似た動きを示すことが証明された。

031 Cefpiramide の吸引水泡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

皮膚のさまざまな感染症に対して抗生剤が全身投与される。全身投与された抗生剤の皮膚移行を調べる目的で、これまで我々は皮膚剝離創浸出液、熱傷水泡液を測定材料にして調べてきた。今回は抗生剤に Cefpiramide (CPM) を用い、測定材料は吸引水泡液について検討を行なった。吸引水泡は 200 mmHg の圧力で2時間吸引を行ない水泡を作製した。体重 1 kg 当り 50 mg の CPM 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 時間目に吸引水泡液と静脈血を採取し、濃度を測定した。測定は *E. coli* NIHJ を測定菌とする bioassay 法によった。

体重 1 kg 当り 50 mg の CPM を one shot 静注後の吸引水泡液中濃度は、30 分 9.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (平均値)、1 時間 16.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 時間 30.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3 時間 43.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4 時間 47.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6 時間 38.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、8 時間 38.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。一方、血中濃度は 30 分で 284.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、以後しだいに下降し 3 時間で 135 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6 時間で 94.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、8 時間目でも 76.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が保たれていた。以上の結果といままでに吸引水泡液を測定材料にして検討を行なった他の抗生剤についても併せて報告した。

032 Cefotiam の結膜下注射による人眼各組織への移行について

生田 泰裕・杉原いつ子・林田 康宏
永谷 学・中村 旭男・青木さとみ
永末 智子・伊藤 忍・芳野 秀晃
長谷川 靖・西山 陸代・高橋 秀晃
砂金 玲子・安部 泰雄・寺西 秀人
小林 俊策

山口大学医学部眼科

菅 順子

山口済生会病院眼科

柴山 義信・今田 直基

宇部興産中央病院眼科

目的：眼感染症の薬剤を選択する場合、優れた抗菌力と、その有効濃度が眼内に移行するかどうか重要な問題である。投与方法では全身投与より局所投与で移行濃度が高いとされている。今回我々は、cephalosporin 系薬剤である Cefotiam (CTM) を非炎症眼に結膜下注射し眼内移行を検討した。また、静注の場合の眼内移行濃度は、第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会で報告したが、この結果とあわせて比較検討した。

方法：対象は白内障と緑内障の手術患者合計 36 名 40 眼で、術前に CTM を 10, 20, 40 mg/0.2 ml の 3 群に分けて結膜下注射し、術中(注射後 15~60 分の間)に採取される眼組織(前房水、虹彩)の CTM 濃度をアガーウェル法で測定した。

結果：

CTM (/0.2 ml)	10 mg	20 mg	40 mg
前房水 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	6.0-13.0 (n=3)	7.0-57.4 (n=4)	3.3-83.7 (n=6)
虹彩 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0-0.13 (n=7)	0-0.63 (n=4)	0-1.8 (n=11)

前回発表の 1 g 静注での前房内移行濃度との比較では、10 mg 結膜下注射の方が良好な移行を示した。

結論：CTM の結膜下注射による眼内移行は、各群にばらつきはみられるが、前房水への移行は良好であった。

033 アシクロビルの眼組織内移行動態の検討

福田正道・北川和子・佐々木一之
金沢医科大学眼科学教室

目的：抗ウイルス剤であるアシクロビルを全身および局所的に投与し、眼房水、角膜への移行動態について検討した。

方法：実験には体重 2.5~3.0 kg の白色家兎を使用した。アシクロビルは全身的には 5 mg/kg を経静脈的投与を、局所的にはアシクロビル原末の 3% 懸濁液を 1 回 40 μ l (力価 1.2 mg), 3% 眼軟膏の 1 回 40 μ l (力価 1.2 mg) 点入、および 1.5 mg/0.1 cc の結膜下注射の 3 群、全身投与では 10~240 分の 6 時点で房水を採取し試料とした。また局所投与群については投与後 30~180 分の 4 時点で、房水、角膜を試料とした。

試料中のアシクロビルの濃度は高速液体クロマトグラフィーで行なった。カラムには Zorbax-ODS を用い、検出は UV 254 nm で行なった。

結果：局所投与による房水内移行濃度は、点眼法では 120 分で最高値 $1.05 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$ 、眼軟膏点入では 60 分に $3.38 \pm 2.08 \mu\text{g/ml}$ 、また、結膜下投与では $15.32 \pm 13.81 \mu\text{g/ml}$ を示した。角膜への移行は、眼軟膏点入では 30 分に最高値 $45.78 \pm 19.69 \mu\text{g/g}$ 、結膜下投与では 30 分に $111.97 \pm 40.79 \mu\text{g/g}$ の最高値を示した。

点滴静注では、房水内移行は 30 分で最高値 $0.50 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ 、血清内へは 5 分で $7.92 \pm 1.17 \mu\text{g/g}$ の最高値を示した。角膜内へはすべての時点で検出限界以下であった。

結論：アシクロビルは特に眼軟膏の点入、結膜下注射により良好な角膜内、房水内移行を示し、角膜などの前眼部のヘルペスウイルス感染症の治療に充分有用であると考える。

034 CAPD 施行中の慢性腎不全患者における Cefotiam の体内動態

板垣信生・長谷川廣文・辻野正隆
寺下泰成・高橋 計行・山本義久
農野正幸・今田 聰雄・堀内 篤
近畿大学医学部第三内科

目的：近年、慢性腎不全の治療法の一つとして continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) 療法が普及してきた。この治療法の問題点の一つに腹膜炎の合

併がある。我々はこの腹膜炎合併時に投与する抗生物質の適正な投与方法、用量を把握する目的で、今回 Cefotiam (CTM) を選び、その体内動態について検討した。

方法：対象は CAPD を施行中の慢性腎不全患者である。CTM の投与方法は静脈内投与 (IV) と腹腔内投与 (IP) の二方法で行なった。IV 群は CTM 1 g を one-shot で静注し、また IP 群は 2 L の透析液中に CTM 1 g を混注後腹腔内に投与し、それぞれ一定時間ごとに血液と透析液を採取した。測定方法は bioassay 法を用いた。

結果：IV 群では投与 5 分後の CTM の血清濃度は 103 mg/l、6 時間後の血清濃度は 25.9 mg/l で、 $T_{1/2\beta}$ は 5.09 時間であった。また 6 時間後の CTM の透析液中の濃度は 12.4 mg/l であった。IP 群では投与 6 時間後の透析液中の濃度は 109 mg/l で、この時の血清濃度は 14.0 mg/l であった。

考案：CAPD を施行中の慢性腎不全患者において、CTM を静注した時の $T_{1/2\beta}$ を他の β -lactam 系抗生物質に比べると、Cefotaxime 2.2 時間、Cephalothin 3.0 時間よりは長い、Ceftizoxime 9.8 時間、Ticarcillin 11.9 時間よりは短くそれらの中間に位置するものと考えられた。

035 CAVH 施行中の腎不全患者における Cefmenoxime の体内動態

長谷川廣文・板垣信生・辻野正隆
寺下 泰成・高橋計行・山本義久
農野 正幸・今田聰雄・堀内 篤
近畿大学医学部第三内科

目的：急性腎不全や多臓器不全に伴う腎不全では、低血圧等の循環器系統の問題が生じて、従来の血液透析を施行することが困難なことが多い。最近これらの腎不全に対して血液濾過を緩徐に連続的に施行する continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH) が臨床的に応用されるようになってきた。この CAVH を施行中の腎不全患者では、抗生物質を投与する機会も多く、投与するにあたっては、その抗生物質の CAVH 施行時の体内動態を知ることが重要である。今回、この CAVH 用 filter 使用時の hemofiltration における Cefmenoxime (CMX) の体内動態について検討した。

方法：対象は腎不全で CAVH を施行中の患者で、使用 fiber は PAN-50 P (polyacrylonitrile, 0.5 m²)、血液流量 100 ml/min、濾過液量 1,200 ml/hr であった。この条件下で CMX 1 g を one-shot で静注して、5, 10,

15, 30, 60, 120, 240, 300 分後に血液と濾過液を採取した。測定方法は bioassay 法を用いた。

結果：投与 5 分後の血清濃度は 126.8 $\mu\text{g/ml}$, 300 分後の血清濃度は 31.5 $\mu\text{g/ml}$ で, $T_{1/2\beta}$ は 3.55 時間であった。投与後 5 時間の濾液中に排泄された CMX は投与量の 11.6% であった。

考察：CAVH 施行時における CMX の体内動態は高度腎機能低下 (Cr: 10-20 ml/min) 患者に相当し, CMX 投与に際しては以上を考慮して投与する必要があると思われた。

036 腎機能障害時における Carumonam の体内動態の検討

浜田 勝生・宮崎 重
大阪医科大学泌尿器科

目的：新しく開発された注射用単環性 β -lactam 抗生剤 Carumonam (CRMN) を血液透析患者および Cr 30 ml/min 以下の高度腎機能障害患者に投与し, その体内動態について検討した。なお, 血液透析患者においては, 本剤の透析性についてもあわせて検討した。

方法：血液透析患者 6 例および高度腎機能障害患者 (Cr < 30 ml/min) 4 例に CRMN 1.0 g を生理食塩水 100 ml に溶解し, 1 時間かけて点滴静注した後, 経時的に採血した。また, 血液透析中の患者では透析液を, 高度腎機能障害患者については尿を経時的に採取し濃度測定を行ない, two-compartment model により薬力学的解析を行なった。

結果：Cr 24~28 ml/min の患者では血中濃度は投与直後に最高値を示し, 24 時間では平均 1.1 $\mu\text{g/ml}$ で, 半減期は 5.4 時間, 投与後 10 時間の尿中排泄率は 47.7% であった。Cr 12 ml/min の患者では 24 時間の血中濃度は 7.6 で半減期は 8.1 時間であり, 10 時間の尿中排泄率は 18.6% であった。一方, 血液透析患者においては, 非透析時の血中濃度は投与直後に過高値を示し, その半減期は約 14 時間であったが, 24 時間においても平均 25.0 $\mu\text{g/ml}$ と高い値を示した。透析時においては, 半減期は約 2 時間であり, 透析液中への本剤の移行は 5 時間透析で 70.1% と高い値を示した。

以上の検討から, 本剤を投与する場合には, 患者の腎機能の程度に応じて投与量, 投与間隔を考慮する必要があり, 透析患者においては透析時と非透析時では投与方法を変える配慮が必要と思われた。

037 腎機能障害患者における Cefixime 連続投与時の体内動態

中野 博・榊 知果夫
世古 昭三・仁平 寛巳
広島大学医学部泌尿器科学教室
神谷 晃・堀 了平
京都大学医学部附属病院薬剤部

目的：経口用セフェム剤である Cefixime (CFIX) は, 従来の経口用剤とは構造が異なるため, その体内動態特性の解明が急がれている。特に CFIX の主排泄経路は腎であり, 半減期も比較的最長いため, 腎疾患患者における連続投与時の体内動態の変動については充分検討する必要がある。今回我々は, 重症度の異なる腎機能障害患者を対象として CFIX の吸収および排泄試験を実施し, 薬力学的解析を行なった。

方法：腎機能障害を有する尿路感染症患者のうち, 重症, 中等度障害, 軽症各 3 例を対象とし, CFIX を 6~10 日間経口投与した。投与開始後 3~4 日目および最終投与日に採血および採尿を行なった。体内動態は, 吸収過程に lag time のある 1-compartment model を用いて, 2 回のデータに対する同時あてはめにより解析した。

結果・考察：尿中回収率は各患者 2 回の測定値間に有意な差を示さなかった。しかし, 個人間では大きな差 (8~79%, 平均 24%) が観察され, 腎機能との間に一定の傾向は認められなかった。血中濃度下面積は重症患者で大きくなる傾向がみられたが, 中等度および軽症患者では殆ど差が認められなかった。一方, 薬物動態の解析値では, 消失速度定数は Cr と有意な相関を示したが, 吸収速度定数および見掛けの分布容積は個人間で大きな差が認められた。したがって, 腎機能障害患者における CFIX 経口投与時の体内動態には, 腎障害による排泄の低下とともに各個人間の吸収の差も関与しているため, 薬物療法上注意が必要と考えられる。

038 Tubeless 尿管皮膚瘻症例における採尿法の検討

岸 幹雄・那須良次・津川昌也
水野全裕・公文裕巳・大森弘之
岡山大学医学部泌尿器科

白 神 健 志
岡山済生会病院泌尿器科

宮田 和豊・池 紀 征
高知県立中央病院泌尿器科

高 本 均
笠岡市民病院泌尿器科

赤 沢 信 幸
香川県立中央病院泌尿器科

石 戸 則 孝
広島市民病院泌尿器科

目的：tubeless 尿管皮膚瘻症例での UTI 薬効評価における採尿法として、二重カテーテル法と単カテーテル法との比較検討を行なった。

対象・方法：tubeless 尿管皮膚瘻症例 25 例 42 尿管を対象とし、1) 二重カテーテル法が可能か否か、2) 可能な場合、以下の方法で採取して膿尿、細菌尿の検討を行なった。

採取方法：外管として先穴ネラトンカテーテルを10～15 cm 挿入、採尿 (Us₁) した後、内管としてアトム栄養チューブあるいは尿管カテーテルを腎盂内に挿入し、採尿 (Ud) した。内管を抜去後、外管をさらに腎盂まで進め、採尿 (Us₂) した。なお、菌数、菌種の比較は、Ud と一致したものの割合をそれぞれ一致率とした。

結果・考察：11.9% に二重カテーテル法不可能尿管を認めた。菌数比較では、Us₁ および Us₂ の一致率はそれぞれ 83.3%、82.3% であった。このうち Ud において膿尿 (WBC ≥ 5/hpf) を有する場合はともに 100% の一致率であった。菌種の比較では、Us₁、Us₂ の一致率はそれぞれ 78.7%、86.4% であった。このうち Ud の菌数が $\geq 10^8$ /ml の場合、85.4%、88.4% の一致率であった。

以上より、最初に流出してくる尿を捨てて採尿すれば、単カテーテル法でも UTI 薬効評価のための採尿法として問題ないものと考えられた。

039 TUR-P と尿路感染症について

植田省吾・宮原 茂・松岡 啓
野田進士・江藤耕作
久留米大学医学部泌尿器科

目的：前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) は、現在、広く普及し、非常に有用な手術方法であるが、術後の尿路感染症は前立腺床炎を含め、重要な下部尿路感染症の一つである。今回、TUR-P 後の尿路感染症について、時間的要因を加味した検討を行なったので報告する。

対象と方法：対象は昭和 56 年 1 月より昭和 61 年 6 月までに、当科において TUR-P を施行した 118 例であり、平均年齢は 69.3 歳である。術後の非感染期間、膿尿および細菌尿の存続期間を Kaplan-Meier 法を用いて算出し、TUR-P 前後の種々の要因の影響について検討した。また、統計学的検定は Z-test, generalized WILCOXON test を用いた。

結果および考察：全体では、対象の 50% は 10 日以内に感染を起し、膿尿においては対象の 80% は術後 22 日間、50% は 48 日間、20% は 74 日間存続し、細菌尿では膿尿と比較してその消失は早く、対象の 50% は術後 17 日間、20% は術後 37 日間持続した。術前後の要因においては、術前膿尿の有無は、術後の非感染期間に有意に影響したが、術後の尿所見の改善には影響しなかった。また、前立腺切除重量別では 20 g 未満と 20 g 以上に分けて検討すると、20 g 以上の群が細菌尿が早期に改善した。カテーテル留置期間では 5 日以内が膿尿の存続期間の短縮に役立った。また、術直後に用いた抗菌剤では第 3 世代セフェム剤が感染防止および膿尿の改善に役立ったが、術後の細菌尿の存続には影響しなかった。

以上の結果を踏まえ、今後、さらに前立腺切除率などの他の因子についても検討を重ねる必要があると考えられた。

040 複雑性尿路感染症の病態に関する検討

—著効例の背景因子—

秋野裕信・中村直博・岡野 学
蟹本雄右・清水保夫・河田幸道
福井医科大学泌尿器科

複雑性尿路感染症は、一般に基礎疾患を除去しない限り完治は困難とされている。しかし化学療法のみで治療に導き得る患者が存在するのも事実である。臨床的治療とは UTI 薬効評価基準における著効の状態を長く継続することに他ならない。そこで複雑性尿路感染症のうち化学療法のみで完治を期待し得る病態を検索する目的で、最近、施行された経口 β -lactam 剤の二重盲検比較試験から外来症例 381 例を対象とし、UTI 薬効評価基準における著効例の背景因子を検討した。

抗菌剤の MIC と総合臨床効果との関係を見ると、著効群と有効群との間で MIC 分布に差はなく、著効群と無効群、有効群と無効群との間で MIC 分布に有意差を認めなかった。このことから有効以上であるか、無効であるかは、主に抗菌力の差異によるものであるが、著効を決定

する因子は細菌と抗菌剤の関係よりも患者側の背景因子が重要であると考えられた。著効群と有効群との間で背景因子の差異を検討すると、著効群において、1) 女性が多く、2) 年齢は若干低年齢側に分布し、3) UTI 疾患病態群での第4群が多く、4) *E. coli* の分離頻度が高く、5) 基礎疾患では神経因性膀胱が多いという結果が得られた。これらの因子をさらに検討すると、MIC と無関係な因子は基礎疾患が神経因性膀胱であるということのみで、他の因子は MIC と有意な関連を有していた。また女性が著効となりやすい理由に、腎尿管結石、水腎症といった因子も関連しており、これらの基礎疾患は MIC と無関係であった。

これらの結果から、神経因性膀胱、腎尿管結石、水腎症を基礎疾患に有する症例に、臨床的治癒に導き得る症例が多数存在するものと考えられた。

041 Carumonam の複雑性尿路感染症に対する臨床的検討

一筋注射による一

彦坂幸治・安室朝三・吉村光司
兵庫県立尼崎病院泌尿器科

Carumonam (CRMN) は武田薬品工業が開発した半環性 β -lactam 抗生物質 sulfazecin の基本骨格を化学修飾することによって得られた新しい注射用抗生物質である。

我々は今回、本剤を筋肉内投与にて複雑性尿路感染症に使用し、その臨床効果、安全性および有用性について検討した。

1. 対象と方法：対象症例は、1985年8月から1986年4月までに、兵庫県立尼崎病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症患者20名（前立腺肥大症14例、前立腺癌4例、それらの合併症1例、腎結石1例）である。

投与方法は、すべて筋注で1回1g、朝夕2回、5日間投与とした。

2. 結果：薬効評価は、UTI 薬効評価基準第3版により判定した。評価し得た症例は15例で、5例は投与前の細菌尿検査でYeastが検出され除外例とし、安全性のみ評価した。

1) 検討し得た15例のうち、有効8例、無効7例で有効率は53%であった。

2) 投与前に分離同定された菌株は32株であり、26株が消失しており、消失率は81%だった。なかでもグラム陰性桿菌の消失率は100%と特徴的であった。

3) 副作用は、全例に特記すべきものは認められな

かった。1例に軽度のGOT、BUNの上昇があったが、無処置にて1か月後の検査では正常に復していた。

042 複雑性尿路感染症に対する Carumonam と Cefoperazone の比較検討

河田 幸道、他 33 名

福井医科大学泌尿器科、他 27 施設

新しく開発された monobactam 系抗生物質 Carumonam (CRMN) の、複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、グラム陰性桿菌 (GNR) 感染症を対象とし、Cefoperazone (CPZ) を対照薬とした二重盲検法による比較検討を行なった。

CRMN、CPZ ともに1回1gを1日2回、点滴静注により5日間投与した後、UTI 薬効評価基準により臨床効果を判定した。

総投与症例366例中、不完全例153例を除くCRMN投与群の113例、CPZ投与群の100例について臨床効果の判定を行なったが、両群の背景因子には差を認めなかった。

総合有効率はCRMN投与群で70.8%、CPZ投与群で61.0%と有意差を認めなかったが、UTI疾患病態群の第1群に対してはCRMNの効果が高い傾向を示した。また菌交代の頻度はCRMN投与群で有意に高かったが、これはグラム陽性球菌 (GPC) への交代例が多いためであった。

細菌消失率はCRMN投与群で175株中90.3%と、CPZ投与群の151株中80.1%より有意に高く、菌種別には *E. cloacae* の消失率に傾向差、*S. marcescens* の消失率に有意差を認めた。投与後出現菌を認めた症例の頻度はCRMN投与群で有意に高く、また出現菌種の内訳では、CRMN投与群におけるGPCの出現頻度が有意に高かった。

副作用の発現率はCRMN投与群で1.1%、CPZ投与群で0.6%と差はなく、臨床検査値では、CRMN投与群におけるGOT、GPTの異常値発現頻度が有意に低かったが、概括安全度では両群間に差を認めなかった。

これらの成績から、CRMNはGNRによる複雑性尿路感染症の治療に際して有用な薬剤であると考えられた。

043 BRL 28500 の複雑性尿路感染症に対する有用性の評価

—Ticarcillin と Cefoperazone を
対照とした 3 群比較試験—

坂 義 人
岐阜大学泌尿器科

熊本 悦明・酒井 茂
札幌医科大学泌尿器科

土 田 正 義
秋田大学泌尿器科

新島 端夫・岸 洋 一
東京大学泌尿器科

北 川 龍 一
順天堂大学泌尿器科

町 田 豊 平
東京慈恵会医科大学泌尿器科

三 橋 慎 一
東京厚生年金病院泌尿器科

大越正秋・河村信夫・岡田敬司
東海大学泌尿器科

久住 治男・大川 光央
金沢大学泌尿器科

河 田 幸 道
福井医科大学泌尿器科

阿 曾 佳 郎
浜松医科大学泌尿器科

小 幡 浩 司
名古屋第二赤十字病院泌尿器科

名 出 頼 男
藤田学園保健衛生大学泌尿器科

川 村 壽 一
三重大学泌尿器科

石神 襄次・守殿 貞夫
神戸大学泌尿器科

大 森 弘 之
岡山大学泌尿器科

仁 平 寛 巳
広島大学泌尿器科

黒 川 一 男
徳島大学泌尿器科

藤 田 幸 利
高知医科大学泌尿器科

熊 澤 浄 一
九州大学泌尿器科

江 藤 耕 作
久留米大学泌尿器科

斎 藤 泰
長崎大学泌尿器科

大 井 好 忠
鹿児島大学泌尿器科

上 野 一 恵
岐阜大学嫌気性菌実験施設

田 中 恒 男
東京大学

目的：BRL 28500 (以下 BRL) は Ticarcillin (以下 TIPC) に β -lactamase 阻害剤であるクラブラン酸を 15:1 の割合で配合した合剤で、TIPC の β -lactamase 産生菌に対する抗菌力を強化したものである。今回、本剤の複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、TIPC および Cefoperazone (以下 CPZ) を対照として、全国 25 の参加施設において比較試験を行った。

検討方法：BRL:1.6g, TIPC:1.5g, CPZ:1.0g 1日2回(朝・夕), 5日間静注し, UTI 薬効評価基準に従って薬効, 副作用, 有用性を検討した。

結果：各薬剤は BRL 群 158 例, TIPC 群 159 例, CPZ 群 159 例に投与されたが, このうち臨床効果の判定可能症例は各々 110 例, 124 例, 119 例であり, これらの各種背景因子には有意の偏りはみられなかった。

総合有効率は BRL 群 64.5% (71/110 例), TIPC 群 47.6% (59/124 例), CPZ 群 53.8% (64/119 例) で, BRL 群の臨床効果は TIPC 群に比べて有意に優っていたが, 他の群にはいずれも有意差はみられなかった。細菌学的効果は, 全体ではどの群にも有意差はみられなかったが, グラム陰性菌については BRL 群が TIPC 群に比べて有意の高い消失率を示した。

自覚的副作用および臨床検査値異常は各々 BRL 群に

1例, 12例, TIPC群に3例, 5例, CPZ群に7例, 6例がみられたが, 各群の発現率に有意差はみられなかった。また有用性の判定ではBRL群がTIPC群に比べて有意に高い成績であった。

以上よりBRL 28500は複雑性尿路感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられる。

044 急性単純性膀胱炎に対する Enoxacin 1日2分割投与の有用性

—1日3分割投与を対照とした二重盲検比較試験—

荒川創一・藤井 明・守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

石 神 襄 次

国立神戸病院泌尿器科

片 岡 頌 雄

西脇市立西脇病院泌尿器科

彦 坂 幸 治

兵庫県立尼崎病院泌尿器科

馬 場 駿 吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

目的：急性単純性膀胱炎に対する新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 Enoxacin (ENX) 1日2分割投与の有用性を, 1日3分割投与を対照とした二重盲検比較試験により検討した。

方法：朝夕2分割投与群 (b.i.d. 群, 1回 150mg) と, 朝昼夕3分割投与群 (t.i.d. 群, 1回 100mg) の2群で比較することとし, 両群とも1日投与量 300mg, 投与期間3日とした。

結果：UTI 薬効評価基準の患者条件に合致する症例は b.i.d. 群 110例, t.i.d. 群 121例であり, 両群の背景因子に有意差は認められなかった。総合臨床効果は, b.i.d. 群で有効率 100% (著効率 78.2%), t.i.d. 群で有効率 99.2% (著効率 81.5%) であり, 両群間に有意差は認められなかった。細菌学的効果 (除菌率) は b.i.d. 群で 100%, t.i.d. 群で 97.8% であり, 両群間に有意差は認められなかった。副作用の発現率は b.i.d. 群 1.4%, t.i.d. 群 1.3% で両群間に有意差は認められなかった。臨床検査上の異常値発現頻度においても両群間に有意差は認められなかった。

結論：以上の成績から, 急性単純性膀胱炎に対して ENX 1日2分割投与は3分割投与と効果および安全性において同等であり, 有用と考えられた。

045 産婦人科領域の *Chlamydia trachomatis* 感染症の血清型別抗体の同定と出現頻度に関する検討

小池清彦・宮崎敬子・大和竜夫

林 茂興・林茂一郎・小幡 功

寺島芳輝

倭成病院産婦人科, 東京慈恵会医科大学産婦人科

和 山 行 正

北里大学衛生科学検査研究センター

我々は, *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) 感染症の診断について, 血清学的診断法および Micro Trak™ 法などを比較検討し, 血清学的診断法の有用性について報告してきた。今回, 産婦人科領域の本症について血清型別抗体 (sero type) を測定し, その分布について検討した。

対象および方法：産婦人科感染症例, 不妊症例, 良・悪性腫瘍症例など 339 症例を対象にして, 血清学的診断法, Micro Trak™ 法を施行, 同時に Micro-Immunofluorescent 法 (Micro-IF 法) で sero type を判定した。sero type の判定は以下の方法で行なった。*C. trachomatis* 抗原は, HeLa 229 細胞で培養した *C. trachomatis* を 30% ウログラフィンで精製したものを使用した。また, 抗原作製は A/G-17/OT, B/TW-5/OT, Ba/AP-2/OT, C/TW-3/OT, D/UW-3/CX, E/UW-5/CX, F/UW-6/CX, G/UW-57/CX, H/UW-4/Cr, I/UW-12/Ur, J/UW-36/CX, K/UW-31/CX, L₁/440 Bubo, L₂/434 Bubo, L₃/404 Bubo の 15 種類の標準株を用いて行なった。各抗原の共通部分の多いものは, 各々混合して BDEL₂, FG, HI, CJ とし, AおよびKは単独抗原とした。

結果：339 症例中 MicroTrak™ 法陽性例は 243 症例 71.7% であった。sero type の判定が可能であった症例は 269 症例 79.4% であった。各血清型別抗体の分布は BDEL₂ 型 43.4%, HI 型, K型, FG 型は各々 9.4%, CJ 型 9.1%, 混合型 6.2%, そのうち, Aから L₂ 型まですべての sero type を有していた症例は 3 症例であった。

考案：今回の検索では, MicroTrak™ 法, Micro-IF 法はほぼ近似した陽性率を示し, 産婦人科疾患症例の約 70% に *C. trachomatis* 感染症が認められた。sero type の分布は BDEL₂ 型が最も多く, A型は 339 症例中 3 症例のみに出現した。以上のことから, 本邦における *C. trachomatis* 感染症は欧米先進国と同様, STD で

あることが推察された。

046 *Chlamydia trachomatis* の血清学的 診断法-新生児肺炎の2例

大西 喜夫

尾道総合病院泌尿器科

角井 徹

広島総合病院泌尿器科

中野 博

広島大学医学部泌尿器科

目的：*Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) 感染の診断法として血清学的検査がある。新生児肺炎の2例に対し*C. trachomatis* に対する抗体価の推移を経時的に検討した。

方法：*C. trachomatis* の検出は1例に MicroTrak にて行なった。抗体価の測定は IgG, IgM 抗体を Micro-IF 法にて新生児、両親について行なった。

結果：新生児2例とも IgG 抗体は全経過を通じ陽性であり、母親の抗体価と同様で、sero type も同じであった。一方、IgM 抗体は、肺炎発病早期より上昇しており、約3週間で陰性となった。

考案：*C. trachomatis* は新生児肺炎の起炎菌となる場合があり、*C. trachomatis* の検出を行なえなかった時には血清抗体価(特に IgM 抗体)を測定することは意義のあることと考えられた。

sero type が同一であることより、父親から母親への STD による感染から垂直感染にて新生児肺炎を起こしたことが予想された。

047 *Chlamydia trachomatis* 尿道炎に対 する Doxycycline による治療成績

天野 正道・山本 省一

鈴木 学・田中 啓幹

川崎医科大学泌尿器科

別所 敏子・松本 明

川崎医科大学微生物学教室

目的：*C. trachomatis* 尿道炎に対する Doxycycline (DOXY) による治療効果について検討を加えた。

対象と方法：非淋菌性尿道炎 72 例を対象とした。その内訳はクラミジア性 54 例 (IgG 抗体価陽性 16 例, 抗原陽性 38 例), 非クラミジア性 18 例 (IgG 抗体価陰性 6 例, 抗原陰性 12 例) であった。DOXY は 1 日 200

mg を経口投与し、期間は 2 週間を原則とした。効果判定とその指標は、1) 主治医判定 (72 例) は自覚所見と白血球、2) 総合臨床効果 (25 例) は自覚所見、白血球とクラミジアとした。

結果：1) クラミジア性尿道炎；①主治医判定 (54 例)：症状消失率 94.4%，白血球消失率 87.0%，著効 48 例、有効 5 例、無効 1 例で有効率 98.1%，②総合臨床効果 (25 例)：症状消失率 100%，白血球消失率 96%，クラミジア消失率 88% で、著効 21 例、有効 1 例、無効 3 例、有効率 88% を得た。

2) 非クラミジア性尿道炎；主治医判定 (18 例)：症状消失率 66.7%，白血球消失率 66.7%，著効 12 例、有効 1 例、無効 5 例で有効有効率 72.2%，クラミジア性尿道炎の有効率に比べて有意 ($P < 0.01$) に低率であった。

3) 非淋菌性尿道炎；主治医判定 (72 例)：症状消失率 87.2%，白血球消失率 80.6%，著効 60 例、有効 6 例、無効 6 例で有効有効率 91.7% と高率であった。

4) 副作用；軽度の悪心を 1 例に認めた。

考察：1) *C. trachomatis* 尿道炎に対する DOXY の臨床的有用性が再確認された。2) 初診時尿道分泌物の鏡検によって淋菌性か非淋菌性尿道炎かの診断をして化学療法を開始する。非淋菌性尿道炎の治療に際しては今回の検討で DOXY の有効率が 91.7% と高率であったことより今後も DOXY を第一選択剤として使用していく考えである。

048 Ofloxacin の家兎実験梅毒治療効果

中島 良平・大谷 剛

采 孟・長田 恭明

第一製薬中央研究所

大谷 道廣

県立岐阜病院皮膚科

目的：淋病患者の 30% はクラミジア感染を、また 3% は梅毒を合併している。キノロン系抗菌剤 Ofloxacin (OFLX) は *Neisseria gonorrhoeae* および *Chlamydia trachomatis* に対して優れた抗菌活性を示す。今回我々は、OFLX の駆梅効果について家兎感染モデルを用いて検討した。

方法：日本白色種家兎、雄、2.5~3.0 kg, 1 群 3~5 匹に *Treponema pallidum* Nichols 株の 10^7 個を背部皮内接種し、感染 10 日目から OFLX (10 mg/kg, 1 日 2 回, po) あるいは Penicillin G (PCG: 1 万単位/kg, 1 日 1 回, im) を連続 3 週間投与した。治療開始後 9 週目までの経時的な病理所見 (組織所見を含む) と血清学的

診断（ガラス板法）によって効果判定した。

成績と考察：感染後3～5日目で接種局所の発赤・腫脹が著明となり、10日目には中央部の陥凹、壊死を伴う梅毒性丘疹へ進展した。血清抗体価は8～16倍であった。PCG投与群では投与1週目から病巣の治癒傾向がみられ、2週目には局所病変はほとんど消退した。以後抗体価は漸次低下・消失した。一方、OFLX投与群では投与1週目まで潰瘍・壊死病巣が拡大し、投与終了後（感染後31日目）から腫脹の消退傾向がみられた。この所見は無処置対照群とまったく同様で、両群では血清抗体価の低下は認められず、OFLXは実験的家兎梅毒に無効であった。また、組織学的にもOFLX投与群では病巣の改善はまったく認められなかった。OFLXは梅毒を合併する淋病あるいはクラミジア感染患者の治療において梅毒を不顕性化する危険性は極めて低いと考える。

049 糖尿病マウスに対する実験的薬療法

—上行性尿路感染症について—

尾花芳樹・西野武志・谷野輝雄

京都薬科大学微生物

既に我々は、本学会総会において実験的糖尿病マウスに対するグラム陰性桿菌の尿路感染性の検討を行ない、糖尿病マウスの易感染性を報告し、そのメカニズムについて現在まで検討を加えてきた。今回 *S. marcescens* T-55株による尿路感染症に対し化学療法を行なう場合、その治療効果に及ぼす糖尿病態の影響について検討を行なった。

Std-ddY系雌マウスを用い、フロキササン250mg/kgを1回腹腔内投与し、実験的糖尿病を作製した。菌株は液体培地で培養後、菌接種3あるいは15時間絶水させたマウスの尿道より菌液0.1mlを注入し、その後4時間外尿道口を閉鎖した。薬物はCefiximeおよびOfloxacinを用い、感染4時間後に1回経口投与した。また投薬20時間後の腎内菌数を測定することにより治療効果を判定した。

種々の接種菌量において、正常マウスに比べ糖尿病マウスの易感染性が確認できた。また両薬物の治療効果を検討したところ、投与量に対応した腎内菌数の減少が認められ良好な効果が得られた。この治療効果は両マウス群ではほぼ同等なものであり、治療効果に及ぼす糖尿病態の影響はほとんど認められなかった。両抗菌剤の抗菌力に及ぼす糖、尿素付加の影響はほとんど認められず、また腎への薬物移行も両マウス間で差が認められなかつ

た。

既に我々は、糖尿病マウスにおける肺炎桿菌性肺炎に対するセフェム剤の効果について検討を行ない、治療効果が非常に低下すると報告してきた。しかし腎盂腎炎の場合、糖尿病態による効果の低下はほとんど認められず、これは両薬物の感染病巣への移行が良好であり、強い抗菌力を有する特徴によるものであると推察された。

050 性器、副性器感染症の実験的研究

第4報：家兎実験的副睾丸（精巣上体）炎の成立と長期観察について

川原 和也・後藤 俊弘

坂本 日朗・大井 好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

目的：実験的副睾丸炎は *E. coli*, *P. aeruginosa* を、経精管的に逆行性に接種した後、精管結紮をすれば成立することは、前回までに報告した。今回は、副睾丸炎成立に不可欠な要件である精管結紮を、何時間施行すると易感染性が得られるか、また無治療の副睾丸炎は組織学的・細菌学にどのような経過をたどるかを、3か月まで観察し検討した。

実験方法ならびに材料：白色雌性家兎を1群3羽として用いた。使用菌株は *E. coli* O-14 と *S. marcescens* IFO 12648 株である。

鼠径部に小切開を加え精管を露出した後、trypticase soy broth に一夜培養し、生食浮遊液とした同菌 10^8 /ml の0.1ml接種した。精管は皮膚に通した3号絹糸で体外から結紮した。結紮糸は、3, 6, 24時間後に解除した。精管結紮解除24, 72時間、1週、1, 3か月後に除手術を施行した。細菌学的検索はstamp cultureで行ない、HE染色により病理組織学的に検討した。

成績ならびにまとめ：両菌株接種群とも精管結紮解除後48, 72時間の辜丸重量が最も重く、細菌学的にも組織学的にも感染の成立が確認された。精管結紮3時間群で副睾丸炎の成立は認められた。*E. coli*群ではすべての群で、1週間後辜丸・副睾丸組織内の細菌の消失を認めたが、*Serratia*群ではすべての群で1週間後まで生菌を認め、1か月後に消失した。したがって家兎における副睾丸炎の成立には、細菌を精管に注入後、3時間以上の精管結紮を行なうことが必要と考えられた。辜丸は1, 3か月後には肉眼的・組織学的にも高度の萎縮と精細胞の変性を認め、精子形成能は阻害された。

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

第5報：*E. faecalis* と *P. mirabilis* の
混合感染実験について

山崎 浩・中田勝久・前田浩志
藤井 明・荒川創一・守殿貞夫
川端 岳*・梅津敬一*・石神襄次*

神戸大学医学部泌尿器科, * 国立神戸病院泌尿器科

目的：1～4報において、ヒト尿路感染症尿中由来 *E. faecalis* が無処置および糖尿病マウスに実験的上行性腎盂腎炎を惹起することを報告した。今回は、*E. faecalis* 16148 および *P. mirabilis* P-3003 のそれぞれを単独接種、および両者の混合接種時における腎内生菌の経時的变化について検討するとともに同複数菌感染モデルにおける各種抗菌剤の感染治療効果について検討した。

方法：Jcl-ICR 雌性マウス7週齢、体重 23～27 g を用い、麻酔下に単独接種群として *E. faecalis* では 10^6 CFU/mouse, *P. mirabilis* では 10^5 CFU/mouse, 混合接種群ではそれらを同時に膀胱内に注入し、外尿道口を5時間クランプした。菌接種後 3, 7 および 14 日目に両側腎からの回収菌数を測定した。なお腎内生菌数は対数 (\log_{10}) で表わした。感染治療実験における抗生剤の投与は両菌接種 24 時間後から1日2回5日間行ない、感染後7日目の腎内生菌数を測定し無投薬コントロール群のそれとの比較により判定した。

結果：*E. faecalis* 単独接種では 3, 7 および 14 日目の腎内生菌数の平均はそれぞれ 6.6, 7.0 および 5.4 であった。*P. mirabilis* 単独接種では 3, 7 および 14 日目の腎内生菌数の平均は 4.9, 4.2 および 3.2 と漸減傾向を示した。両菌の混合接種では 3, 7 および 14 日目で *E. faecalis* 生菌数はそれぞれ 5.5, 5.6 および 4.3, *P. mirabilis* 生菌数は 6.0, 6.6 および 6.0 であり、*E. faecalis* は単独接種時に比べ低値であるのに対し、*P. mirabilis* は単独接種時に比べいずれの測定時においても高値であった。感染治療実験では ENX および OFLX では複数菌感染に対して高投与量 (1回 50～100 mg/kg) においては *E. faecalis*, *P. mirabilis* 両者に対し著明な除菌効果を示した。低投与量 (1回 25 mg/kg) では *P. mirabilis* に対しては除菌効果がみられたが、*E. faecalis* は残存した。PPA および ABPC では両菌とも明らかな除菌効果は得られなかった。

結論：今回のマウスにおける実験結果から、*E. faecalis* と *P. mirabilis* の複数菌感染では *P. mirabilis* が優位

の起炎菌となる可能性が示唆された。また両菌の複数菌感染に対して ENX および OFLX は有用と考えられたが、低用量では、*E. faecalis* が日和見感染菌として残存する可能性が示された。

052 *Bacteroides fragilis* 接種によるラット・パウチ内感染モデルの治療実験

加藤 直樹・大橋業津希
渡辺 邦友・上野 一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

従来、嫌気性菌感染症動物モデルは、1) 使用できる菌種菌株が病原性の点から自由に選択できない、2) 感染性の点から再現性がややもすると低い、3) 治療実験を行なう際効果判定が困難である、などの欠点を有している。我々は、これらの短所を補う新しい動物モデルとしてラット・パウチ内感染の有用性を検討した。

ラット・パウチは、Selye の原法に基づいた村川らの変法に準じ、Wistar 系ラット雄5週齢の背部皮下に空気 50 ml を注入後、1% クロトン油加オリーブ油を 1 ml 注入し、作製した。パウチは1週間放置後、平板培養の *B. fragilis* GAI 5562 株の菌液を作製し、これに等量の 10% ムチンを混和後パウチ当り 1 ml 接種した。その後、経時的にパウチ内菌数を測定したところ、パウチ当り 10^8 , 10^6 , 10^4 CFU 接種のいずれにおいても 10^6 CFU/ml の菌の増殖が認められ、白血球の集簇がみられた。この感染系を用いて、CFX の静注による治療効果を検討した。 10^8 CFU/パウチの接種群において菌接種後 24 時間目に CFX 200 mg/kg, 1 回投与したところ菌数の変動はほとんどみられなかった。 10^6 CFU/パウチ接種の 24 時間後、すなわち対数増殖期に同量の CFX 投与では、菌数の減少がみられ、1日1回の連投により7日目には菌はまったく検出されなくなった。この時のパウチ内薬剤濃度は、3 および 6 時間目に $10\sim 20 \mu\text{g/ml}$ で、24 時間目には $1\sim 3 \mu\text{g/ml}$ 検出された。CFX 200 mg/kg の投与では、コントロール群に比べ増殖が一時抑制されたものの、24 時間後にはコントロールと差は認めなかった。また、連投による菌の減少もしくは消失はみられなかった。またこの時の薬剤濃度は、検出限界の $1 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

ラット・パウチは、*B. fragilis* の単独投与で菌の増殖が認められ、良好な再現性があり、動物モデルとして有用と思われた。

053 ラットを用いた実験的肺炎球菌性髄膜炎モデルの作製

春日 修・谷 佳都・奥野 哲

前澤 功・岩崎 仁・山口東太郎

田辺製薬株式会社生物研究所

目的：ラットを用いて、肺炎球菌による致死性の髄膜炎モデルを作製し、各種ペニシリン剤の治療効果および髄液中への移行性について検討した。

方法：SD 系雄ラット（7週齢）を用い、エーテル麻酔下で、髄液採取針（25 G 針にポリエチレン管を接続）を大槽内へ刺し、髄液が管内へ流出するのを確かめてから、*S. pneumoniae* type III 10^8 CFU/ 10μ l を接種し、生死観察、髄液中および血中の生菌数測定ならびに病理学的検索を実施した。薬剤の治療効果および髄液中への移行性は、菌接種 24 時間後に 1 回尾静脈内投与し、治療効果は 14 日間の生死観察により、髄液中濃度は経時的に髄液を採取し、HPLC 法により測定した。

結果：ラットは菌接種 2 日後より死亡し始め、3 日から 5 日でほとんど死亡した。髄液中の生菌数は菌接種 5 分後に 10^8 CFU/ml、6 時間後には 10^4 CFU/ml に減少し、24 時間後には 10^7 CFU/ml に増加し、72 時間まで維持した。一方、血中の生菌数は 5 分後にすでに 10 CFU/ml 検出され、6 時間後には 10^4 CFU/ml に増加し、以後 72 時間まで維持した。菌接種 24 時間後の病理組織学的検索では、大脳、小脳、延髄および脊髄のクモ膜下腔に局限した好中球を主体とした炎症性の細胞浸潤が観察された。また、髄液中のグルコース量の減少および総蛋白質の増加が認められた。この感染モデルにおける ASPC の治療効果は ABPC、PIPC および MZPC とほぼ同等もしくはやや優れ、ASPC の髄液移行は良好であった。

054 *S. pneumoniae* による実験的家兎上気道噴霧感染の走査電顕の観察

小林武弘・馬場駿吉・小山賢吾

森 慶人・征矢野薫・稲垣光昭

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

肺炎球菌はインフルエンザ桿菌と並び耳鼻咽喉科領域において副鼻腔炎をはじめとし鼻炎、扁桃炎、咽頭炎など多彩な急性疾患を惹起する。今回我々は、肺炎球菌 III 型を用いて家兎に噴霧吸入感染を行ない走査電子顕微鏡にて観察を行なった。

実験には体重 2,000~2,500 g の日本白色種家兎と、これに 1% ホルマリン 1 ml を噴霧吸入した気道損傷させた家兎を用いた。 10^8 CFU/ml に調整した菌液 20 ml をジェット型ネブライザーにて約 1 時間で噴霧し、経時的に 2 時間、1 日、3 日、7 日後に屠殺解剖し、気管、扁桃、甲介、副鼻腔より菌検を行なうと同時に組織標本を採取した。鼻腔・気管において正常群では 2 時間後に線毛の乱れ、粘液の付着増加を認めたが、菌の付着は認められず、その後、線毛の変化も軽快し、7 日後にはほぼ正常像を呈した。ホルマリン処理群では線毛の乱れ・脱落が著明で、2 時間後に肺炎球菌の付着を認めたが 1 日以降は認められなかった。線毛の変化は 7 日後まで残存したが、この頃より線毛の再生像が認められた。扁桃においては、正常群で肺炎球菌の付着を 1 日後まで認め、微小皺壁の乱れ、微絨毛の一部消失を認めたが、3 日以降は菌の付着も認められず、ほぼ正常所見を呈した。ホルマリン処理群では、3 日後まで肺炎球菌の付着を認めると同時に、常在する桿菌の付着増加も認められた。7 日後では、微絨毛の消失、上皮の剝離脱落所見が残存していたが、桿菌の付着増加は認めなかった。副鼻腔においては、2 時間後に一部粘液顆粒の放出像を認めたが、全体にわたりほぼ正常所見を呈した。

055 ラット気管粘膜に対するグラム陰性桿菌付着性の検討

黒木秀明・加藤政仁・林 嘉光

多代友紀・伊藤 剛・松浦 徹

武内俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科

目的：気管チューブ挿管あるいはインフルエンザウイルス感染などにより気道に障害が起きると、細菌性肺炎特にグラム陰性桿菌による肺炎の発生率が高くなることはよく知られている。その原因の一つとして障害された気道へのグラム陰性桿菌の付着性の亢進が考えられる。今回私どもは、ラット気管粘膜へのグラム陰性桿菌の付着性を、正常群と機械的ならびに化学的に障害した群とで比較検討した。

方法：Swan Ganz Catheter を気管内に挿入しバルーンをふくらませ、2 時間圧迫固定した群（機械的障害群）、0.1 N HCl を 15 分気管粘膜に接触させた群（化学的障害群）、ならびに正常群にグラム陰性桿菌を *in vitro* で付着させ、走査型電顕で観察した。使用菌は *P. aeruginosa* 1210, *K. pneumoniae* NK-31, *E. coli* NIHJ JC-2 の 3 菌種で、 10^7 CFU/ml に調整し実験に供

した。なお、それぞれの菌の pili (fimbriae) の有無を調べるため、菌体を透過型電顕で観察した。

成績：5,000 倍で 20 視野を観察し、1 視野当りの平均菌数を算出すると、正常群では *P. aeruginosa* 1210 0.16 ± 0.13 , *E. coli* NIHJ JC-2 0.23 ± 0.19 , *K. pneumoniae* NK-31 0.20 ± 0.28 , 化学的障害群では順に 11.09 ± 3.98 , 1.91 ± 0.97 , 1.33 ± 0.67 であった。機械的障害群では順に 12.70 ± 6.01 , 1.43 ± 0.66 , 1.09 ± 0.82 であった。また 3 菌種の菌体にはいずれも pili が多数みられた。

考察：化学的障害群では正常群に比べ 3 菌種とも明らかに付着率が増加した。特に *P. aeruginosa* 1210 は高い付着率を示し菌種間で差がみられた。また化学的および機械的障害群の間で 3 菌種の付着態度に差はなく、障害の方法による差はみられなかった。3 菌種はいずれも多数の pili を持ち、菌種間での付着率の差はそれぞれの pili に対する細胞側の特異的なレセプターの数に差がある可能性が示唆された。

056 術後腹腔内感染における分離菌の変動

児玉 節・横山 隆・竹末芳生

広島大学医学部第一外科

開腹術症例の術後感染の中で、腹腔内感染は創感染に次いで発生頻度が高く、かつ重篤化しやすい点で極めて重要な術後感染症である。そこで今回我々は、術後腹腔内感染の分離菌の変動に注目し、その病態により菌の変動を検討したので報告した。

対象は昭和 51 年から 61 年 11 か月間に経験した術後腹腔内感染 98 例 (4.5%) で、その病態を Type 1 (消化管と交通を有するもの)、Type 2 (消化管と交通を有さないもの)、Type 3 (感染遺残) の 3 型に分類した。

結果：Type 1 GNB の検出率が高く、かつ多様化が特徴的で、経時的にみても検出菌の変動が激しかった。Type 2 GNB の占拠率は低下し、GPC の中でも *Enterococcus* の検出率の増加が特徴的で、GNB では *Enterobacter*, *P. aeruginosa* の検出率が高かった。経時的には菌種の変動は少なく、時間経過とともに皮膚常在菌の検出が加わった。Type 3 は手術時検出菌は *E. coli*, *Bacteroides* が多く検出されたが、術後では *E. coli* の減少とともに *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* が検出菌の主体であった。経時的にみても、Type 1 から Type 2 への移行型を示し、検出菌の変動は少なかった。経時的に同一菌種の検出が続く病態下において、*Enterococcus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* について MIC が上昇しているか否かを検討したが、*Enterococcus* を除い

ては、MIC の上昇を認めなかった。

考察：以上の結果より、Type 1 では検出菌種も多く、菌種の変動も激しいため一常に腸管内より細菌が供給されている一腸内細菌を主体とした広範スペクトラムを有する抗生剤を投与する必要がある。Type 2 では菌種も少なく菌種も固定されるので、その菌種に有効な選択性を有する抗生剤で対処すべきである。Type 3 では Type 1 から Type 2 へと移行することにより、初期には広域、起炎菌が同一化したら選択性を有する抗生剤で対処すべきであると考えられた。

057 子宮癌術後の骨盤死腔炎発生についての細菌学的検討

岩破一博・初田和勝・鈴木秀文

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

目的・方法：子宮癌根治術後にできた骨盤内死腔への感染症、すなわち骨盤死腔炎は、抗生剤の進歩もあり以前に比べその頻度は減少しているが、婦人科領域でなお最も重症な感染症の一つである。昭和 51 年から 60 年までに、当科で行なった子宮癌手術 264 例を対象とし、感染予防のため投与された抗生剤と死腔ドレーンよりの分離菌の関係について検討し、さらに子宮癌手術中における骨盤内滲出液、動脈血を細菌学的に検討し骨盤死腔炎の発生について考察した。

結果：抗生剤の単独投与は、213 例 [ペニシリン (以下 P) 33 例, 第 1 世代セフェム (以下 CEPs I) 112 例, 第 2 世代セフェム (以下 CEPs II) 22 例, 第 3 世代セフェム (以下 CEPs III)], 併用投与は 51 例であった。ドレーンよりの菌検出率は、P で 87.9% であったが、CEPs I ~ III と検出率は低下した。死腔炎を発症しなかった症例のドレーンからの分離菌は、昭和 51 年では GNR が 88.9% を占め、特に *E. coli* は 61.6% でその後年を追うごとに GPC が増加し、昭和 60 年には 88.3% を占めその比率が逆転した。使用抗生剤剤についてみると、GPC は P, CEPs I で 20%, CEPs III で 81.9% で GNR は P, CEPs I, CEPs II と徐々に減少し、CEPs III では 20% 以下の分離率であった。死腔炎の発生率は、CEPs III が 21.7% と他に比べ低く予防効果が高かった。後に死腔炎を発症した症例のドレーンよりの分離菌は P, CEPs I では死腔炎を起こさなかったものと同様だが、CEPs II, III では GNR の分離率が増加した。CEPs III 予防投与後の死腔炎からの分離菌は、*E. faecalis*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Bacteroides* が多く認

められた。術中の滲出液より *E. coli*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *P. magnus* が検出された。

考察：死腔炎予防は CEPs Ⅲ が優れていると考えられた。しかし GNR に強力な CEPs Ⅲ を使用しても後に死腔炎を発生した症例にも GNR が多く分離され、また起炎菌もこれらが多いことは、CEPs Ⅲ に対して抵抗性を示す GNR に対する考慮が必要であり、*E. faecalis* など腸球菌に対する対策も今後問題となると考えられた。また術中よりすでに骨盤腔内に菌が存在することが明らかでこれが死腔炎の発生に関与している可能性が示唆された。

058 高齢者の術後感染症の検討

藤本 幹夫

藤井寺市立道明寺病院

酒井 克治・上田 隆美

大阪市立大学医学部第二外科

1980年から1984年までの5年間に、大阪市立大学第二外科入院患者のうち手術を受けた2,535例について、年齢別術後感染発生率を調べてみた。39歳以下755例では創感染15例(2%)、腹膜炎5例、肺炎2例、尿路感染3例、敗血症4例の発症が認められた。40歳以上69歳以下の1,473例では創感染93例(6.3%)、腹膜炎51例、肺炎28例、尿路感染20例、敗血症21例が、70歳以上307例では創感染23例(7.5%)、腹膜炎13例(4.2%)、肺炎9例、尿路感染3例、敗血症4例が発症した。これを創感染(創感染+腹膜炎)と創外感染(肺炎+尿路感染+敗血症)に分けると、70歳以上群では39歳以下の群に比べて発生率が有意に高くなっていた。

ところで、手術例の多い癌疾患をとりあげ、その手術侵襲別に各年齢層における術後感染発生率を調べると、胃癌のうち胃全摘群では70歳以上で21.4%と高率であったが、胃亜全摘群では差を認めなかった。食道癌、肝癌では高齢者ほど発生率は高くなるが、肺癌、結腸癌・直腸癌では逆であった。創感染に限ってその分離菌の種類と頻度を年齢別にみると、39歳以下、40~69歳では *S. aureus* が最も多く、70歳以上では *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* が多く検出された。一方、乳癌患者に限って術前の免疫学的検索を行なったが、加齢との相関は得られなかった。しかし、胆石症患者で術後の白血球数、最高体温、fever index などの推移をみると、高齢者では若年者に比べて高値をとることが多い。これは高齢者が易感染状態にあると考えられる

ので、術後の感染予防投与はより長期に行なわれる必要がある。

059 下部消化管術後感染予防としての Latamoxef と Cefmetazole の効果

—A Prospective Randomized Study—

福井拓治・品川長夫・真下啓二

荻野憲二・鈴木達也・加藤文彦

由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

目的：下部消化管手術後感染予防を目的とした抗生剤の検討の一環とし、Latamoxef (LMOX) と Cefmetazole (CMZ) の効果を比較検討したので報告する。

対象と方法：対象は1983年1月より1986年3月まで、当教室における下部消化管手術症例154例である(解析対象は、各群2例の脱落例を除き各群75例で、平均年齢、男女差に有意差はなし)。これらにLMOXとCMZを無作為割り付けした。投与方法は、2gを手術開始時にゆっくりと静注し、以後8時間ごとに1gを点滴静注し、合計4日間の投与を原則とした。

背景因子としての、70歳以上の高齢者数、貧血、低蛋白血症、肝機能異常、腎機能異常、併存疾患(糖尿病、高血圧、胆石症、その他)について群間に差は認められなかった。各疾患別・手術術式別症例数、出血量、手術時間についても、群間に有意差はなかった。

結果：手術に直接関係し予防的抗生剤の効果が期待できる、創感染および腹腔内膿瘍の発生率については1例対10例と、CMZ群に有意に高率であった。その他の感染性合併症については、2群間に有意の差はなかった。

術後感染症例よりの分離細菌は、GPCはLMOX群で4株、CMZ群で7株。GNRはLMOX群で8株、CMZ群で8株であり、群間に差はなかった。

副作用および臨床検査値異常では、発疹がLMOX群に1例、下痢がCMZ群に1例認められ、肝機能値異常がLMOX群に19例、CMZ群に10例認められたが有意の差ではなかった。

結語：下部消化管を対象としたProspective Randomized Studyにおいて、LMOXはCMZに比べて術後感染予防に優れた効果を示した。

060 術後感染予防に関する臨床的研究

第3報：汚染手術について

藤井 明・前田浩志・山崎 浩

荒川創一・守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

川端 岳・梅津敬一・石神襄次

国立神戸病院泌尿器科

目的：最近 1.5 年間に行なわれた汚染手術を対象として、予防的抗生剤の投与方法および術後感染について検討した。

対象および方法：汚染手術を受けた 20 症例を対象に抗生剤の投与方法別に下記の 2 群に分け術後経過を追跡検討した。

(第1群)：術直後から 1 日 2g × 2 回、5 日間 CTM または CMD 投与 (N=12, 平均年齢 54.6 歳, 手術時間 203.8 分, 術中出血量 457.1 ml)

(第2群)：術前 2g・術中 2g および術直後から 1 日 2g × 2 回、5 日間 CTM または CMD 投与 (N=8, 平均年齢 56.3 歳, 手術時間 165.0 分, 術中出血量 509.9 ml)

両群とも全例で術直前に切開予定部皮膚面の Brushing 消毒が行なわれた。これら両群で術後感染出現の有無および体温の経過につき比較検討した。

結果：術後感染発現例は第1群 6 例 (41.7%), 第2群 4 例 (37.5%) で、その内容は創感染 1 例 (第1群), UTI 7 例 (第1群 4 例, 第2群 3 例), 深部感染 2 例 (第1群, 第2群各 1 例) であった。最高体温および Fever index の推移についてみると、第1群が第2群より有意に高く、第2群でより解熱が速やかに得られることが示された。免疫学的パラメーターの術前後での変動をみると、両群あわせて IgG, IgM および IgA は術後軽度低下し, CH₅₀, C₃ は術後軽度上昇を認めた。

結論：泌尿器科的汚染手術において、CTM あるいは CMD を術後感染予防薬とした場合、術後のみ投与した場合に比べて術前・術中にも合わせて投与した場合の方が、発熱の経過についてより良好な抑制効果が得られたことから、術前および術中にも抗生剤を投与することの有用性が示唆された。

061 術後感染予防における化学療法剤の評価について

中谷 剛彬・花田 征治

水野金一郎・八神 喜昭

名古屋市立大学医学部産科婦人科

今回、従来よりの一般的感染症の指標としてきた白血球数、赤沈値、CRP 値の動態とともに、Febrile morbidity, Fever index を用いて、各種薬剤による術後感染予防効果を定量的、客観的に検討した。症例は主に子宮筋腫にて単純子宮全摘出術を施行した総数 376 例について、当科以外 14 の関連病院の協力を得て検討した。なお使用薬剤は、FOM 4g/day 5 日間単独投与群、FOM 4g/day, ABPC-MCIPC 4g/day 5 日間投与群、FOM 4g/day, DKB 200mg/day 5 日間投与群の 3 群について検討した。術後感染予防効果を白血球数、赤沈、CRP の各項について検討したが、各項について、3 群間には有意の差を認めず評価は不可能であった。Schwartz の Febrile morbidity のみでも 3 群間に差を認めなかった。Ledger の Fever index には、FOM 単独投与群 (13.4 ± 12.4) と FOM・DKB 併用群 (9.7 ± 8.8), FOM・ABPC-MCIPC 併用群 (10.6 ± 8.9) の間に有意の差を示し感染予防効果を認めた。Fever index 5 未満では FOM・DKB 併用群が最も多い頻度を示し、一方 Fever index 20 以上では、FOM 単独投与群に多く認め、予防効果の質的評価を示した。次に、Febrile morbidity の陰性例、陽性例について Fever index の面より検討すると、Febrile morbidity 陰性例は 8.6 ± 8.0 ~ 11.1 ± 9.3 と著変はないが、陽性例では FOM 単独群 41.1 ± 13.6 高値を示すに対し、FOM・ABPC-MCIPC 併用投与群 23.8 ± 11.2, FOM・DKB 併用投与群 18.4 ± 7.8 と著明な低値を示し、各群間に有意の差を示した。

以上より、術後の化学療法剤の効果判定に Fever index を用いて、定量的に評価し得、Febrile morbidity を併せて解析することにより、質的にも評価しえ、化学療法剤の効果判定への Febrile morbidity, Fever index の有用性を認めた。

062 腹式単純子宮全摘術後の感染予防に関する検討

—Ceftizoxime 投与方法の比較—

高杉信義・佐世正勝・新田 豊
中村 薫・杉野法広・加藤 絃
鳥越 正

山口大学医学部産科婦人科学教室

円谷一雄・伊東忠一郎・右田満明
豊島博幸・井上 幸雄
小倉記念病院延谷寿三郎・松原信行・冬野幾久男
国立下関病院是澤正寛・平塚圭祐・秋田彰一
南條和也・猪口博臣・高崎彰久
済生会下関総合病院伊 藤 輝 夫
国立山口病院平 川 修
長門総合病院広 澤 豊 彦
小野田市立病院永 井 理 博
山陽中央病院長屋 寿雄・竹島 信宏
小郡第一病院玉 井 和 則
済生会山口総合病院西村博通・長神 清 蔵本武志
山口県立中央病院伊 東 武 久
徳山中央病院山 下 裕 幸
光市立病院吉 村 宏 明
町立大和病院三 宅 輝 彦
周東総合病院

目的：抗生剤の術後感染予防効果は、薬剤の種類あるいは投与方法などによって左右されるが、静注法と点滴静注法を比較した場合、患者側および医療側からみて簡単である静注法の方が利点が多いと考えられ、両者の差を検討した。

方法：山口大学医学部婦人科および関連病院において、まずはじめに基礎的検討として婦人科領域の良性腫瘍に対し腹式単純子宮全摘術を施行直後、Ceftizoxime (CZX) 1g 静注と点滴静注後のCZXの血清中濃度を経時的に測定した。さらに臨床的検討として同手術施行した113例を対象として、術後直ちに封筒法によりCZXを1日1g 2回計10gの静注群53例と点滴静注群60例の2群に分類し、両群間における背景因子と投与方法による予防効果の差を検討した。

結果：1) 基礎的検討の結果、CZX 1g 投与後の血清中CZX濃度は、投与終了後より漸次減少したが、6時間後においても静注群では1.72 $\mu\text{g/ml}$ で、点滴静注群では1.81 $\mu\text{g/ml}$ であり、産婦人科領域感染症の主要起炎菌のMIC₉₀を上回り、両投与方法とも1日2回12時間間隔の投与で術後感染予防効果が期待できることが示された。

2) 臨床的検討の結果、静注群と点滴静注群における患者年齢、体重、手術時間、出血量などの背景因子および各病日における最高体温の経日変化、各病日における最高体温が37°C以上を示した症例の頻度、Febrile morbidity, Fever index, 白血球数の変動、血清CRP値の変動および赤沈値の変動もすべて、両投与方法間では有意な差を認めなかった。

考案：消化器臓器にほとんど侵襲を加えない産婦人科領域の手術後においては、術後早期より経口摂取が行なわれることより、予防的抗生剤投与を行なう場合には、点滴静注を最少にして静注に切り替える投与方法の方が患者側および医療側からみて簡単で有益であることが示唆された。

063 外科領域における AMPC と CVA 合剤 (オーグメンチン®) の臨床的検討

石川 周・鈴木勝也・吉見 治
東海通信病院外科

由良二郎・品川長夫・水野 章
名古屋市立大学医学部第一外科

渡辺 邦友・上野 一恵
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

花井卓雅・今津市郎・深見武志
加藤剛美・藤井修照・大西哲夫
柴田純孝・西脇慶治
名古屋市立大学第一外科関連病院

目的：皮膚軟部組織感染症に対する AMPC と CVA の合剤 (オーグメンチン®) の有用性を、臨床効果と分離細菌の面より検討した。

方法：皮膚軟部組織感染症 59 例に対して本剤を経口投与した。臨床効果の判定は主治医判定により行ない、また細菌学的検討は岐阜大嫌気性菌において分離、同定、 β -lactamase 産生性ならびに抗生剤感受性について検討した。

結果：感染性粉瘤 15 例、皮下膿瘍 14 例、癰疽 10 例、癰腫 10 例など計 59 例について本剤 (375 mg 錠) を投与した。1 日投与量は 3 錠が 25 例、4 錠が 32 例、6 錠が 1 例であった。また、1 例は副作用のために 1 錠投与のみであった。投与期間は 3 日から 7 日間が中心であった。臨床効果は全体で著効 11 例、有効 33 例、やや有効 5 例、無効 4 例、不明 6 例であり、有効以上の有効率は 83.0% であった。分離細菌としては、好気性菌としては *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. milleri*, *Micrococcus* spp. といった GPC が多く、*E. coli* などの GNR は少数であった。また、嫌気性菌についても検索を加えた。 β -lactamase 産生性は *S. aureus* や *E. coli* などの GNR、嫌気性菌の *Bacteroides* 属などに多い傾向にあった。抗生剤感受性は AMPC 単独と AMPC に CVA を併用したものを比較すると、 β -lactamase 産生株において CVA 併用のほうが良好な抗菌力を示す傾向にあった。副作用としては消化器症状を 3 例 (5.1%) に認めたのみであった。

考察：皮膚軟部組織感染症においても β -lactamase 産生菌が増加しており、AMPC に CVA を併用したオーグメンチン® の有用性がみられるものと考えられた。

064 BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の腹腔内感染症、胆道感染症に対する臨床試験

酒井 克治, 他
大阪市立大学第二外科, 他 8 施設

β -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) の配合製剤, BRL 28500 の外科領域における腹腔内感染症、胆道感染症に対する有効性、安全性を評価する目的で臨床試験を全国 9 施設の協力により実施した。対象疾患として腹腔内感染症、胆道感染症の患者に本剤 1.6 g または 3.2 g を 1 日 2 回、原則として 10 日間点滴静注し、評価した。

投与総症例数 76 例中、除外・脱落症例 9 例を除く 67 例について臨床効果判定を行なった。腹腔内感染症 49 例 (化膿性腹膜炎 29 例、術後腹膜炎 20 例) の有効率は 82% (化膿性腹膜炎 93%、術後腹膜炎 65%) で、胆道感染症 18 例 (胆のう炎 5 例、胆管炎 13 例) の有効率は 67% (胆のう炎 100%、胆管炎 54%) であった。起炎菌検出例 39 例の有効率は 69% (腹腔内感染症 74%、胆道感染症 50%) で、また 39 例中 TIPC 耐性菌が検出された症例 26 例の有効率は 65% (腹腔内感染症 71%、胆道感染症 40%) であった。重症度別の有効率は、腹腔内感染症では中等症 77%、重症 85%、胆道感染症では中等症 70%、重症 63% であった。起炎菌別の細菌学的効果における全菌の消失率は 77%、このうち β -lactamase 産生菌の消失率は 74% であった。副作用は軽度の嘔気・嘔吐 1 例で、投与継続し、終了後に軽快した。臨床検査値については異常例が 8 例 (好酸球増多 2 例、肝機能検査値異常 6 例) に認められた。

以上の成績より、本剤は TIPC 耐性菌に対しても充分な臨床的効果を認め、腹膜炎、胆道感染症に対して有用性の高い薬剤であると考えられる。

065 外科領域感染症に対する治療薬の薬効評価、特に判定基準について

上田 隆美・酒井 克治
大阪市立大学医学部第二外科

抗菌薬の疾患別適応、特にその有効性、安全性、有用性の検討は、第Ⅱ相後期および第Ⅲ相試験で行なわれる。そのための試験例数は多数例を必要とするが、当然一施設での検討はほとんど困難なため、多施設共同研究にならざるを得ない。施設間のばらつきを最小限にする

ため、疾患別に統一した薬効評価基準が必要となり、しかもその基準に先立って、感染症の経過の記録に関する基準を設定しなければならない。これらの基準は各施設間の話し合いや意志の疎通が充分行なわれていれば極めて普遍的なものになるが、それぞれの施設の個性が強調された場合、かなりのくい違いが生じる可能性が高いと考えられる。

そこで、抗菌薬の外科領域8施設の臨床効果判定基準および外科領域感染症に対する比較試験の委員会判定基準について、1980年以降に報告された臨床試験関係論文をretrospectiveに検討した。

その結果、6施設ではすべての外科領域感染症に対して、またいずれの薬剤に関しても同一の判定基準を設定しているものの、評価項目、判定日などが明確に示されているのは3施設にすぎなかった。他の2施設では疾患または剤型により異なる基準を設定し、対象疾患の特徴を反映し得るものと思われる。しかし、このような施設別の判定基準に従って新薬の臨床評価を積み上げてゆくとすれば、1群の感染症に対する薬効評価にかかなりのくい違いが生じる可能性が高い。

一方、第Ⅲ相試験で行なわれる、外科領域感染症に対する二重盲検比較試験に採用された委員会判定基準は、疾患別に設定され、判定日、判定項目の改善数などが明確に示されている。このような疾患別に統一された判定基準に基づく評価作業の集積、さらに学会、研究会を通じ判定基準を修正した上で、これを第Ⅱ相試験に採用するならば、比較試験の場合と同様に信頼性の高い結果が得られる可能性が期待される。

066 化膿性中耳炎に対する Cefuroxime axetil の薬効評価

—Cefaclor との二重盲検比較検討—

馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

古内 一郎

独協医科大学耳鼻咽喉科

河村 正三

順天堂大学耳鼻咽喉科

野村 恭也

東京大学耳鼻咽喉科

川端 五十鈴

埼玉医科大学耳鼻咽喉科

三宅 浩郷

東海大学耳鼻咽喉科

松永 亨

大阪大学耳鼻咽喉科

原田 康夫

広島大学耳鼻咽喉科

大山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

中島 光好

浜松医科大学薬理学

(研究参加 51 施設)

目的：Cefuroxime axetil (CXM-AX) の化膿性中耳炎に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、Cefaclor (CCL) を対照薬として二重盲検試験による比較検討を行なった。

方法：原則として15歳以上の急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症の患者を対象とし、CXM-AX または CCL を1日750mg分3(朝、昼、夕食後)にて7日間経口投与した。

成績：総投与例数は266例(CXM-AX群131例、CCL群135例)で、臨床効果ならびに有用性の解析対象例数は239例(CXM-AX群118例、CCL群121例)であった。また安全性は255例(CXM-AX群127例、CCL群128例)を解析対象とした。なお、両群間の患者背景に偏りはみられなかった。

臨床効果は委員会判定ではCXM-AX群61.9%、CCL群54.5%、主治医判定ではそれぞれ70.3%、および57.9%の有効率であったが、両群間に有意の差はみられなかった。しかし、グラム陽性菌単独感染に対する臨床効果は委員会ならびに主治医判定ともにCXM-AX群で有意に優れていた。細菌学的効果ならびに有用性はCXM-AX群で有意に高い成績を示したが、これらの有意の成績は慢性化膿性中耳炎急性増悪例の成績を反映したものである。

副作用はCXM-AX群4例(3.1%)、CCL群7例(5.5%)にみられたが、その発現頻度は臨床検査値異常ならびに概括安全度とともに両群間に有意の差を認めなかった。

結論：以上の成績によりCXM-AXは化膿性中耳炎に対して有用性のある薬剤であると考えられる。

067 急性陰窩性扁桃炎に対する Cefuroxime axetil の薬効評価

—Cefaclor との二重盲検比較検討—

河村 正三

順天堂大学耳鼻咽喉科

古内 一郎

独協医科大学耳鼻咽喉科

野村 恭也

東京大学耳鼻咽喉科

川端 五十鈴

埼玉医科大学耳鼻咽喉科

三宅 浩郷

東海大学耳鼻咽喉科

馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

松 永 亨

大阪大学耳鼻咽喉科

原田 康夫

広島大学耳鼻咽喉科

大山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

中島 光好

浜松医科大学薬理学

(研究参加 51 施設)

目的：Cefuroxime axetil (CXM-AX) の急性陰窩性扁桃炎に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価するため、Cefaclor (CCL) を対照薬として二重盲検試験を実施した。

方法：原則として 15 歳以上の急性陰窩性扁桃炎患者を対象とし、CXM-AX または CCL を 1 回 250 mg 1 日 3 回、7 日間経口投与した。

成績：総投与例数は CXM-AX 群 123 例、CCL 群 119 例の計 242 例であり、委員会において採用された臨床効果および有用性解析例数は CXM-AX 群 105 例、CCL 群 102 例の計 207 例であった。また、安全性解析例数は CXM-AX 群 114 例、CCL 群 111 例の計 225 例であった。なお、臨床効果解析例全体では両群間の患者背景に偏りはみられなかった。

臨床効果は委員会判定で CXM-AX 群 88.6% (93/

105)、CCL 群 87.3% (89/102)、主治医判定でそれぞれ 90.5% (95/105)、88.2% (90/102) の有効率であり、両群間に有意差は認められなかった。

細菌学的効果は CXM-AX 群 98.0% (96/98)、CCL 群 98.9% (91/92) と両群とも非常に高い菌消失率を示した。

副作用は、CXM-AX 群 114 例中 3 例 (2.6%)、CCL 群 111 例中 3 例 (2.7%) に消化器症状の異常がみられたが、いずれも軽度または中等度であり、発現率に有意差は認められなかった。

有用性は CXM-AX 群 93.3% (98/105)、CCL 群 91.2% (93/102) の有用率で、両群間に有意差はなかった。

結論：以上の成績より、CXM-AX は急性陰窩性扁桃炎に対し有用な薬剤であると考えられる。

068 多剤耐性黄色ブドウ球菌による重篤な敗血症の 1 例

高岡哲郎・福井拓治・河辺章夫

真下啓二・品川長夫・由良二郎

中村隆昭*

名古屋市立大学第一外科、同 *中検病理

最近の術後感染分離菌は第 3 世代のセフェム剤の使用によりグラム陽性球菌、特にメチシリン耐性のいわゆる MRSA といわれる菌が増加傾向にあり問題となっている。今回我々は、多剤耐性黄色ブドウ球菌による重篤な敗血症より脊椎椎体炎を併発した 1 症例を経験したので報告する。

症例は 49 歳、女性、直腸癌の診断にて低位前方切除術を施行した。術後経過良好なるも第 10 病日より 39°C の発熱、悪寒戦慄と敗血症症状を呈し、白血球 13,500/mm³、CRP 6+ となりカテーテル敗血症の疑いにてこれを抜去した。同時に AMK 400 mg/T、PIPC 4 g/T および γ -globulin、steroid などの投与を開始した。しかし 40°C 以上の弛張熱が持続し、敗血症症状出現、2 日目より左肺に異常陰影を証明した。発症後 5 日目にカテーテル刺入部の膿汁、血液、尿中より *S. aureus* が検出され、その感受性は ABPC (-)、MIPIC (-)、CER (+)、GM (-)、EM (-)、TC (-)、MINO (卍) であり、多剤耐性の黄色ブドウ球菌による敗血症と診断し、MI NO 200 mg/T 点滴静注、AMK 400 mg/T の併用投与を開始した。MINO 投与後 5 日目より解熱傾向、白血球数の正常化、CRP 1+ と低下し胸部 X 線像も改善傾向を認め本症発症後約 3 週間にて治癒した。以後、経過良好な

るも敗血症発症後 52 日目頃より強度の背部痛、右上肢しびれ感出現、頸椎精査にて第Ⅵ、Ⅶ頸椎に骨破壊像を認めた。本症例は直腸癌 Stage V であったため頸椎の転移を疑い背部痛出現後 184 日目に本院整形外科にて頸椎固定術を施行した。頸椎の病理学的検索にて転移の所見はなく敗血症による椎体炎と診断された。

本症例は直腸癌術後、全身状態および免疫機能が低下したいわゆる compromised host における多剤耐性黄色ブドウ球菌による重篤な術後感染症であり、本菌の強力な病原性を示す 1 例であると考え若干の考察を加え報告した。

069 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Cefbuperozone の治療成績

東海造血器腫瘍感染症研究会

井村 洋・平野 正美

藤田学園保健衛生大学医学部血液内科

内藤 和行・山田 一正

名古屋大学医学部附属病院分院内科

奥村 雅男・大野 竜三

名古屋大学医学部第一内科

仁田 正和・御供 泰治

名古屋市立大学医学部第二内科

南 信行・白川 茂

三重大学医学部第二内科

池田 靖

浜松医科大学医学部第三内科

小寺 良尚

名古屋第一赤十字病院血液内科

小原 寛治

安城厚生病院内科

小林 政英

県西部浜松医療センター血液内科

目的：白血病、悪性リンパ腫などの造血器疾患は免疫能の低下や白血球数の減少により、種々の感染症を併発し易く、また、しばしば重篤となる。今回我々は、造血器疾患に合併した重症感染症に対して Cefbuperozone (CBPZ) を投与し、臨床効果の検討を行なったので、その成績を報告する。

方法：基礎疾患は急性白血病 53 例、慢性白血病 7 例、悪性リンパ腫 12 例、多発性骨髄腫 7 例、その他 14

例の総計 93 例で、年齢は 13 歳から 84 歳であった。感染症の内訳は、敗血症およびその疑い 49 例、呼吸器感染症 22 例、上気道感染症 9 例、尿路感染症 3 例、その他 10 例であった。CBPZ は 1 日 2g~8g を点滴静注した。また症例により他剤を併用した。単独投与 37 例、2 剤併用 44 例、3 剤併用 11 例であった。

成績：CBPZ の単独および他剤との併用投与の臨床効果は、著効 23 例、有効 27 例、やや有効 7 例、無効 31 例、判定不能 5 例で、有効率(著効、有効)は 57% であった。感染症別の有効率は敗血症 40% (6/15)、敗血症疑い 58% (18/31)、肺炎 53% (8/15)、上気道感染症 78% (7/9) であった。CBPZ 投与開始時の末梢血好中球数と有効率との関係は、好中球数 500/cmm 以下の症例では 51% (19/37)、501/cmm 以上の症例では 63% (28/44) であった。副作用は発疹が 1 例に、肝機能異常が 2 例に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。

結語：造血器疾患に合併した重症感染症に対し CBPZ の単独および併用投与は 57% の有効率を示した。好中球 500/cmm 以下の症例に対しても 51% の有効率を得たことは本療法の有用性を示すものと考えられる。

070 化膿性髄膜炎における化学療法の効果判定に関して

山本 初実・春田 恒和

黒木 茂一・大倉 完悦

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

我々は過去 12 年間に化膿性髄膜炎 72 例を経験した。今回、使用薬剤別に化学療法の効果判定に関する要因を分析したので報告した。

方法：抗生剤を ABPC、PCG の A 群、第 1, 2 世代セフェム剤の B 群、第 3 世代セフェム剤の C 群に分類し、各薬剤間で髄液培養陰性化、および髄液細胞数、糖量、蛋白量正常化の平均日数を比較した。なお、起炎菌の分布を一定にするため、A、C 群間では B 群溶連菌、大腸菌を除いた残りの菌種での比較も行なった。

結果：平均髄液培養陰性化日数は、A 群 1.0 ± 0.0、B 群 3.5 ± 4.69、C 群 1.59 ± 1.37 日で有意差はなく、2 菌種を除いた A、C 群間の比較では殆ど差がなくなった。平均髄液細胞数正常化日数は、A 群 7.42 ± 4.94、B 群 11.11 ± 8.99、C 群 9.48 ± 5.86 日と各群間に有意差はなかったが、A 群は B、C 群より早期に正常化する傾向が

あった。しかし A, C 群間で比較すると、やはりその差はなくなった。髄液糖量正常化は、A 群 2.18±3.19, B 群 7.11±5.99, C 群 3.17±4.02 日と A, B および B, C 群間で有意差があり、B 群が劣っていたが、A, C 群間には殆ど差がなく、2 菌種を除くと全く差がなくなった。また、髄液蛋白量正常化は、C 群が他の 2 群より短く、B 群との間には有意差があり、2 菌種を除くと C 群の方が A 群より明らかに早く正常化した。

考案：今回の検討では、第 1, 2 世代セフェム剤に関しては十分な検討ができなかったが、髄液糖および蛋白量正常化が遅く、他の 2 群より劣っていた。第 3 世代セフェム剤は、起炎菌の条件を一定にすると、従来の主な選択剤である PCs 群と同等で、髄液蛋白量正常化は有意差ではなかったが、むしろ PCs 群より早く、PCs 群に少なくとも匹敵する効果があると思われる。

071 Ofloxacin の呼吸器感染症に対する有用性、用量・用法の検討

澤江義郎・柏木征三郎・熊谷幸雄
石丸敏之・滝井 昌英・重岡秀信
桑原健介・田北 淳・村西寿一
永瀧正法・林田 一洋・山根章敬
三宅 勝・二宮 清・上木良輔
吉松博信

九州大学第一内科及び関連施設

Ofloxacin (OFLX) の下気道感染症の起炎菌に対する抗菌力および 1 日用量別の有効性と安全性を検討するため、九大第一内科および関連 8 施設にて OFLX による治療試験を行なった。

OFLX 投与法は 1 日量 400 mg あるいは 600 mg を朝夕 2 回に分けて食後に内服することとし、原則として 2 週間投与することとした。この 2 群への割付けは封筒法により無作為に行なった。

OFLX 使用症例は 400 mg 群では肺炎 19 例、慢性気管支炎 18 例、急性気管支炎 11 例、気管支拡張症+感染 6 例、その他の二次感染 2 例の計 56 例で、600 mg 群ではそれぞれ 22, 16, 8, 9, 1 例で、さらにびまん性汎細気管支炎の 2 例を加えた 58 例であった。これらの両群の背景因子には、600 mg 群に重症例がやや有意に多くなっていた以外は大差のないものであった。

OFLX による改善率は 400 mg 群 89.1%、600 mg 群 83.9% で、有意差はなかったが 400 mg 群の方が優れていた。しかし、600 mg 群には著明改善のものが多かった。不変と悪化は 400 mg 群 1.8%、600 mg 群 7.2% であ

った。

起炎菌は *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* が多く、*S. aureus*, *B. catarrhalis*, *E. coli*, その他が少数であった。その多くは 100% 消失したが、*H. influenzae* が 400 mg で 83%、*P. aeruginosa* が 400 mg で 50%、600 mg で 25% の消失率であった。全体では、400 mg 群 92%、600 mg 群 71% の消失率で、10% の危険率で有意差が認められた。

安全性では全く安全が 400 mg 群で 95%、600 mg 群で 79% であり、薬剤中止例は 600 mg の 2 例のみで、明らかに 400 mg 群が安全であった。副作用が 400 mg 群に 3.4%、600 mg 群に 22.4% と、明らかに 600 mg 群に多かった。その主なものは不眠、立ちくらみ、視力障害のほか、胃腸障害であった。臨床検査値異常としては好酸球増多と GOT, GPT の上昇があり、400 mg 群の方に多く認められた。

以上、OFLX による下気道感染症の治療では 1 回 200 mg、朝夕 2 回の投与で、安全かつ十分な治療効果が得られることが判明した。

072 慢性気道感染症に対する Ofloxacin 長期外来治療の臨床効果と経済効果の検討

二木芳人・田坂佳千・角 優
日野二郎・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

Ofloxacin (OFLX) をはじめとする新しいキノロン系合成抗菌剤は、従来の経口剤では充分に対応し得なかった緑膿菌などのグラム陰性桿菌による慢性気道感染症の外来治療に極めて高い有用性を示すものと考えられる。また、その結果、外来受診や入院機会の減少も少なからぬ症例に認められ、この事実は医療費や個人の生産性など、経済的な面での効果に結びつくものと考えられる。他方、長期間のキノロン剤投与は、副作用や菌交代などの問題をも生む懸念がある。今回我々は、OFLX 長期治療中の 2 例の慢性気道感染症例につき、このような点を検討したので報告する。

症例は 63 歳のびまん性汎細気管支炎および 57 歳の気管支拡張症の 2 例で、いずれも女性である。前者は自己の判断で服薬を開始する self-control 方式、また後者は 10 か月間の連続内服後、後半は self-control 方式で各々 OFLX の長期投与を試みた。その結果、前者ではそれ以前の 22 か月間で 3 回、延 81 日間、後者でも同じく 22 か月間に 2 回、97 日間の入院加療を必要とした

が、OFLX 開始後は各々 16, 19 か月間外来治療の継続が可能であった。この間さらに外来受診回数の減少も明らかであった。OFLX 治療前後で医療費を比較してみると、各々 11963.8 点 (入院費も含む) から 2422.4 点, 9651.9 点から 4271.9 点と明らかな減額を認め、数字に現われない効果も合わせて、経済効果も高いものであった。

起炎菌の推移をみてみると、びまん性汎細気管支炎例では緑膿菌から *Acinetobacter*, *X. maltophilia* と菌交代し、最終的には MIC 値のやや高い緑膿菌が 16 か月目に再び分離され、再度入院加療を必要とした。また、気管支拡張症例も、20 か月目に OFLX に 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示す肺炎球菌の感染増悪により入院となっている。

OFLX によると思われる副作用、臨床検査値の異常は、いずれの症例にも認められなかった。

073 びまん性汎細気管支炎における Erythromycin 治療の検討

—長期投与例を中心に—

三笠桂一・澤木政好・国松幹和
阿児博文・春日宏友・成田亘啓
奈良県立医科大学第二内科

目的：難治性の慢性下気道感染症である DPB に対する治療法は未だ確立されていない。我々は、本症に対して Erythromycin (EM) 長期投与を行ってきた。今回、さらにその有用性などの検討を行なったので報告する。

対象と方法：1) 臨床効果判定の対象は、EM を 12 か月以上投与した 13 例。治療開始前全例に多量の膿性痰、DOE、低酸素血症が、さらに 3 例には高炭酸ガス血症が認められた。主な TTA 検出菌は、*H. influenzae* 8 例、*Pseudomonas* 3 例などであった。効果判定は喀痰量、DOE、 PaO_2 の改善を点数化して行なった。2) 副作用と臨床検査値の異常の検討には、EM 投与 12 か月未満の 10 例を加え計 23 例で行なった。なお、EM は 600 mg または 1,200 mg/日を分 3 で経口投与した。

結果：1) 13 例の EM 投与期間は 12~41 か月で平均 28.9 か月であった。臨床効果は、著効 1 例、有効 9 例、やや有効 3 例で全例になんらかの臨床効果が得られた。治療前高炭酸ガス血症が認められた 3 例では、臨床効果が少なかった。2) 副作用は、1 例に胃腸障害、1 例に口内炎を認めた。前者は投与を中止した。EM 投与後 10 例に“こむら返り”が認められたが、症状が軽度であるた

め投与続行している。EM との因果関係は不明である。従来の抗生物質短期治療と異なった副作用が出現する可能性もあり、注意が必要である。

今後、EM 長期治療については、投与開始時期、投与量、投与方法、投与期間についてさらに詳細な臨床的検討が必要と考える。

074 高齢者における抗生剤の有効性に及ぼす加齢の影響について

—Ceftizoxime での検討—

加藤政仁・武内俊彦・伊藤 誠
山本俊幸・花木英和・南条邦夫
吉友和夫・山田恭一・鋤柄 宏
日栄康樹・後藤和夫・宮池 真
藤野信男・永坂博彦

名古屋市立大学第一内科及び関連病院

65 歳以上の高齢者を対象に、肺炎を主とした各種呼吸器感染症に Ceftizoxime (CZX) を使用し、高齢者での CZX の有用性のみならず、CZX の有効率に及ぼす加齢の影響を生理的老化と呼吸器系基礎疾患の二つの要因から検討したので報告する。

結果：CZX 総投与例は 113 例であり、95 例について臨床効果を、99 例について安全性を評価した。疾患の内訳は一次性肺炎 (呼吸器系基礎疾患のない患者の肺炎) 51 例、二次性肺炎 (呼吸器系基礎疾患のある患者の肺炎) 27 例、急性気管支炎 8 例、慢性気道感染症急性増悪 9 例であり、全体の有効率は 78.9% であった。そのうち一次性肺炎の有効率は 86.3%、二次性肺炎の有効率は 63.0% であり、呼吸器系基礎疾患の有無の CZX の臨床効果に大きく影響した。一次性肺炎の年齢別有効率は 65~74 歳群 88.9%、75~84 歳群 87.5%、85 歳以上群 75% であり、生理的老化による CZX の有効性の低下は軽度であった。二次性肺炎の年齢別有効率は 65~74 歳群 57.1%、75 歳以上群 69.2% であり、二次性肺炎では年齢の因子よりも呼吸器系基礎疾患の内容が CZX の有効性に大きく影響すると思われた。起炎菌が 38 例に分離され、菌消失率は 71.4%、菌交代を含めた菌消失率は 91.4% であった。肺の基礎疾患の有無および加齢による細菌学的効果の差はみられなかった。副作用として発熱が 5 例、下痢が 2 例みられた。発熱は 5 例中 4 例が 75 歳以上群であり、投与開始後 10~13 日目に出現した。臨床検査値異常として肝機能障害 5 例、好酸球増多 5 例、腎機能障害 1 例がみられた。

結論：高齢者において CZX の臨床効果に影響する年

齡因子は、生理的老化よりも加齢に伴い保有率が上昇する呼吸器系基礎疾患の種類、重症度によるものと思われる。

075 効果を予測した感染症に対するステロイドの併用療法

池田、博胤・原 宏紀
 田野 吉彦・松島 敏春
 川崎医科大学附属川崎病院内科（Ⅱ）

目的：感染症に対するステロイド剤の使用は一般的には禁忌とされている。しかし炎症反応そのものが生体の回復を困難にしている場合など適応がある場合がある。我々は、重症感染症の炎症をコントロールするため抗菌剤とステロイド剤の短期間の併用を行なった。

対象：Proteus mirabilis による敗血症 1 例、肺化膿症 1 例、化膿性歯肉炎 1 例、混合型（中間型）肺炎 2 例（このうちの 1 例で Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis を証明）、嚥下性肺炎 2 例であった。全例易感染性となる基礎疾患を有していた。

方法：強力な化学療法とともにステロイド剤として 4 例にデキサメタゾン、3 例がプレドニゾロンをそれぞれ 2~6 mg、15~20 mg を初回投与し以後漸減した。投与日数は Bechet 病のある化膿性歯肉炎で急速な減量による再燃増悪を考慮して、混合型肺炎の 1 例で呼吸不全の増悪防止のためやむなく長期投与となったものを除いて 3~6 日と短期間であった。

結果：敗血症例、化膿性歯肉炎例は解熱とともに臨床症状の改善を認めた。肺化膿症と嚥下性肺炎の 2 例も解熱とともに胸部レントゲン写真にて急速な異常陰影の改善が得られた。4 例は治癒し、1 例はその後合併症で死亡した。混合型肺炎の 2 例では PaO_2 の改善はあったが酸素投与中止するまでには至らず、胸部レントゲン写真の異常陰影の改善も完全なものではなかった。1 例はその後感染症をくり返して死亡した。

まとめ：感染症に対する安易なステロイド剤の投与は厳に慎まねばならないが、炎症そのものが生体に重篤な障害をもたらしていると考えられる場合には、充分な抗菌剤の投与とともにステロイド剤の短期間の併用を選択する価値のある場合もあると思われた。

076 低肺機能患者の急性増悪時の感染因子の検討

望月吉郎・岩田猛邦・種田和清
 郡 義明・田口善夫・藤本憲弘
 南部静洋・久保嘉朗
 天理よろづ相談所病院呼吸器科

相原 雅典
 同 臨床病理

目的：低肺機能患者が急性呼吸不全状態に至った時、迅速かつ適切な呼吸管理などが必要となる。この急性増悪に感染がいかに関与しているかを検討した。

方法：昭和 58 年 1 月~60 年 12 月までの最近 3 年間に、急性呼吸不全として入院した低肺機能患者 26 名延べ 38 回のエピソードに関して臨床的検討を行なった。なお今回は気管支喘息・びまん性汎細気管支炎患者は除外した。

結果：男 20 名、女 6 名で平均年齢は 69 歳であった。基礎疾患は肺気腫 19 名、慢性気管支炎 3 名、肺結核後遺症 3 名、脊椎変形 1 名であった。

38 例の平均 PaO_2 は 40.8 Torr、 $Paco_2$ は 51.1 Torr であり、呼吸管理には細心の注意が必要であった。

何らかの形で感染が関与したと考えられる症例は 30 例であった。30 例の入院時 WBC は平均 10,160、CRP は 11.4 であった。30 例中菌検索は 24 例に行なわれ、11 例に起炎菌が判明している。内訳は、H. influenzae 6 例、S. pneumoniae 2 例などであった。

考案：急性増悪時には迅速かつ適切な呼吸管理・心不全治療とともに、感染対策が重要である。低肺機能患者より検出される菌種の傾向を知り、適切な抗生物質を選択すべきである。

077 呼吸器感染症に対する BRL 28500 と Ticarcillin の薬効比較試験成績

BRL 28500 呼吸器感染症比較試験研究班
 代表：三木文雄（多根病院内科）

目的：Ticarcillin (TIPC) と Clavulanic acid (CVA) の配合剤 BRL 28500 (BRL) の呼吸器感染症に対する有効性と安全性を客観的に評価する目的で、全国 48 機関とその協力施設の共同研究により、TIPC を対照薬とした well controlled study により比較試験を実施した。

方法：慢性気道感染症、肺炎、肺化膿症患者を対象として、BRL は 1 回 1.6 g (TIPC : 1.5 g + CVA : 0.1 g)

宛, TIPC は1回 1.5g 宛, 1日 2回, 原則として14日間, 点滴静注により投与した。

成績: 薬剤投与 312例 (BRL: 161, TIPC: 151)中, 272例 (BRL: 138, TIPC: 134)について, 小委員会において有効性判定を実施した。有効性解析対象症例の患者背景因子では, BRL群に高齢者が少ない傾向がみられ, 慢性気道感染症症例において BRL群に喀痰量の多い症例, 喀痰が膿性の症例が有意に多く, 肺炎症例において TIPC群に呼吸困難のある症例が有意に多い以外, 有意の偏りは認められなかった。全症例についての有効率は, BRL群 78.8%, TIPC群 75.0%。慢性気道感染症に対する有効率は BRL群 74.6%, TIPC群 79.1%で, いずれも両群間に有意差は認められず, 肺炎に対する有効率は BRL群 82.1%, TIPC群 70.8%と, その差に有意傾向が認められた。細菌学的効果では, GNBの除菌率が BRL群では 76.2%, TIPC群では 51.4%と有意差が認められた。副作用は 289例 (BRL: 148, TIPC: 141), 臨床検査値異常は 278例 (BRL: 141, TIPC: 137)について解析を実施したが, 両薬剤間に有意差は認められなかった。臨床効果と安全性を基に小委員会において判定した有用性は, 肺炎症例において BRL群 81.0%, TIPC群 67.2%と両群間の差に有意傾向が認められたが, 全症例および慢性気道感染症症例においては両群間に有意差は認められなかった。

考察: 以上の成績より, BRLの呼吸器感染症に対する有効性は TIPCの有効性より優れ, TIPCに β -lactamase 阻害剤である CVAを配合した意義が呼吸器感染症の治療において臨床的に実証された。

078 呼吸器感染症に対する BRL 28500 と Piperacillin の薬効比較試験成績

BRL 28500 呼吸器感染症比較試験研究班
代表: 三木文雄 (多根病院内科)

目的: Ticarcillin (TIPC) と Clavulanic acid (CVA) の配合剤 BRL 28500 (BRL) の呼吸器感染症に対する有効性と安全性を客観的に評価する目的で, 全国 48 機関とその協力施設の共同研究により, Piperacillin (PIPC) を対照薬とした well controlled study により比較試験を実施した。

方法: 慢性気道感染症, 肺炎, 肺化膿症患者を対象として, BRL は1回 1.6g (TIPC: 1.5g + CVA: 0.1g) 宛, PIPC は1回 2.0g 宛, 1日 2回, 原則として14日間, 点滴静注により投与した。

成績: 薬剤投与 314例 (BRL: 161, PIPC: 153)中, 269例 (BRL: 138, PIPC: 131)について, 小委員会に

において有効性判定を実施した。有効性解析対象症例の患者背景因子では, BRL群に高齢者が少ない傾向がみられ, 慢性気道感染症症例において BRL群に喀痰量の多い症例, 喀痰が膿性の症例が有意に多く, 肺炎症例において PIPC群に胸痛のある症例が有意に多い以外, 有意の偏りは認められなかった。全症例についての有効率は BRL群 78.8%, PIPC群 79.4%, 肺炎に対する有効率は BRL群 82.1%, PIPC群 79.5%, 慢性気道感染症に対する有効率は BRL群 74.6%, PIPC群 79.3%で, いずれも両群間に有意差は認められなかった。細菌学的効果は, 全般的には両群間に有意差は認められなかったが, *Klebsiella* spp. の除菌率が BRL群では 87.5%, PIPC群では 16.7%と有意差が認められた。副作用は 293例 (BRL: 148, PIPC: 145)について解析を実施したが, 両薬剤間に有意差は認められず, 臨床検査値異常化は 286例 (BRL: 141, PIPC: 145)について解析を行ない, GPT 上昇例が BRL群に, BUN 上昇例が PIPC群にやや多く, 両群間の差に有意傾向が認められた。臨床効果と安全性を基に小委員会において判定した有用性に関して, 両薬剤間に有意差は認められなかった。

考察: 以上の成績より, BRL 1日 3.2g の投与は, 呼吸器感染症に対して PIPC 1日 4.0g の投与と同様に, 臨床的有用性が高い薬剤であることが確認された。

079 細菌性気道感染症に対する Cefuroxime axetil (SN 407) と Cefaclor の二重盲検比較検討

SN 407 RTI-DB 研究会 (小委員会)
今野 淳・大泉耕太郎・斎藤 玲
勝 正孝・斎藤 篤・谷本普一
小林宏行・松本 文夫・三木文雄
副島林造・原 耕平

目的: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の細菌性気道感染症に対する有効性, 安全性および有用性について, Cefaclor (CCL) を対照薬として全国 38 研究機関とその関連施設において, 二重盲検法により比較検討した。

方法: 細菌性気道感染症患者に両薬剤とも 1回 250mg を1日 3回, 原則として14日間投与した。

成績: 総投与症例 255例 (CXM-AX群 129例, CCL群 126例)中, 小委員会採用による臨床効果解析例数は 183例 (CXM-AX群 93例, CCL群 90例)で, 両群間の患者背景因子には有意な偏りはなかった。

小委員会判定による臨床効果は CXM-AX群 74.2%,

CCL 群 64.4% の有効率で、両群間に有意差は認められなかった。疾患群別にみると、小委員会判定では急性気管支炎ならびに慢性気道感染症ともにその有効率は両群間で有意の差を認めなかったが、主治医判定では急性気管支炎の有効率が CXM-AX 群 (13 例) で 100%, CCL 群 (12 例) で 66.7% であり、U 検定で CXM-AX 群が有意に優れていた ($P < 0.05$)。細菌学的効果は CXM-AX 群 (49 例) 67.3%, CCL 群 (42 例) 54.8% の菌消失率で、両群間に有意の差を認めなかった。

副作用は CXM-AX 群 (119 例), CCL 群 (110 例) でそれぞれ 5 例、臨床検査値異常はそれぞれ 11 例、17 例にみられたが、発現率は両群間に有意の差を認めなかった。

有用性は小委員会判定では CXM-AX 群 (94 例) 72.3%, CCL 群 (90 例) 63.3% の有用率であり、両群間に有意差はみられなかったが、主治医判定の急性気管支炎例では CXM-AX 群が有意に優れていた (U 検定, $P < 0.05$)。

考察：以上の成績より、CXM-AX は細菌性気道感染症に対し有用な薬剤であると考えられる。

080 慢性呼吸器感染症を対象とする Carumonam の臨床評価

—Cefoperazone を対照とする二重盲検比較試験—

(全国 55 施設およびその協力施設共同研究)

代表：東京大学医科学研究所感染免疫内科 島田 馨

Carumonam (CRMN) のグラム陰性桿菌による慢性呼吸器感染症に対する有効性と安全性を、Cefoperazone (CPZ) を対照とし、両薬剤とも 1 回 1g、1 日 2 回、14 日間の点滴静注による二重盲検試験で検討し、以下の成績を得た。

1) 背景因子のうち、起炎菌として緑膿菌検出例が CRMN に有意に多かったが ($P < 0.05$)、その他の項目に大きな偏りはみられなかった。

2) 臨床有効率は委員会判定で CRMN 群 51.6% (32/62), CPZ 群 58.2% (39/67) であり、主治医判定で CRMN 群 65.1% (41/63), CPZ 群 66.7% (44/66)。緑膿菌検出が CRMN 群に多い偏りを直接基準化法で補正すると、臨床効果は委員会判定で CRMN 群 55.0%, CPZ 群 54.2%、主治医判定で CRMN 群 66.9%, CPZ 群 62.8% となった。

3) 各症状所見の改善率では両薬剤間に有意差は認められなかった。ただし緑膿菌検出例において、喀痰性状の改善率が CRMN 群のほうが CPZ 群より有意に優れていた ($P < 0.05$)。

4) 細菌学的効果は CRMN 群で 56.5% (35/62), CPZ 群で 53.8% (35/65) の菌消失率であり、このうち緑膿菌については CRMN 群 51.4% (18/31), CPZ 群 31.8% (7/22) と CRMN 群の菌の消失率が高く、減少までを含めた効果では CRMN 群 71.4%, CPZ 群 45.5% でより大きな差が認められた ($P < 0.1$)。

5) 安全性では、自覚的副作用の頻度は CRMN 群で 7.9%, CPZ 群で 8.3%、臨床検査値の異常変動の発現頻度は CRMN 群 19.6%, CPZ 群 18.2% で、副作用、臨床検査値異常の内容も含め両薬剤ほぼ同等であった。

6) 「かなり有用」以上の有用率は、委員会判定では CRMN 群 48.4% (31/64), CPZ 群 54.5% (36/66)、主治医判定では CRMN 群 61.9% (39/63), CPZ 群 62.5% (40/64) であり、両群ほぼ同等であった。

以上 CRMN は、慢性呼吸器感染症に対して CPZ と同等の有効性と安全性を示した。とくに慢性呼吸器感染症に緑膿菌検出例が多い点、CRMN は本感染症に有用性の高い薬剤と結論された。