

第 35 回 日本化学療法学会西日本支部総会

会期：昭和 62 年 11 月 27 日～28 日

会場：鹿児島市民文化ホール

会長：大井好忠（鹿児島大学医学部泌尿器科教授）

一般演題

088 Sulbactam/Ampicillin の細菌学的検討

横 田 健

順天堂大学医学部細菌学教室

目的： β -lactamase 阻害剤 SBT は、penicillinase (PCase) を強く、cephalosporinase (CSase) を中等度に不活化するので、これと ABPC を配合した場合、どのような効果がみられるか、試験管内抗菌力、動物の実験的感染防御などから基礎的に検討することを目的とした。

方法：MIC の測定は化療標準法に従った。マウスの実験感染に対する防御効果は、腹腔に菌を注射したあと、薬剤を皮下投与し、その ED₅₀ 値を、SBT/ABPC、ABPC、CEZ および CMZ の間で比較した。作用点における ABPC と SBT の協力作用は β -lactamase に対する SBT の不活化作用の影響を避けるため、感染性 *S. aureus* に対する SBT/ABPC と ABPC の電顕的形態変化に及ぼす影響と、PBP_s に対する結合親和性の違いから検討した。

成績：SBT/ABPC は *S. aureus*, CNS, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *A. calcoaceticus* および *B. fragilis* などの臨床分離株に、ABPC、PIPC よりかなり小さい MIC₉₀ を示し、その差は 10⁸ CFU/ml 菌液スポット接種時に著明であった。*B. fragilis* と *A. calcoaceticus* には CTX や CPZ より抗菌力が強かった。*In vitro* でもマウス *in vivo* でも SBT と ABPC の最適配合比は等量の前後にみられた。感受性 *S. aureus* に対し MIC で、SBT/ABPC の方が ABPC 単独より、強い殺菌性をうかがわせる走査電顕像が得られ、その理由は、合剤の方が *S. aureus* の PBP 2 により強い結合親和性を示すためであることが確かめられた。SBT/ABPC はマウスにおける実験的腹腔感染において、*P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *A. calcoaceticus*, *S. aureus* などを起因菌とするときは、ABPC や CEZ よりはるかに小さい ED₅₀ 値を示すのはもちろん、CMZ にも勝るとも劣らぬ優れた感染防御効果を示した。

考察：基礎的にみる限り、SBT/ABPC は第 3 世代 cephem が普及した現在でも、有用な耐性菌用薬剤と考えられる。

089 成人領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的・臨床的検討

Sulbactam/Ampicillin 研究会

(研究代表：横田 健、島田 馨)

Sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) (SBT : ABPC = 1 : 2) の吸収、排泄と内科、外科、泌尿器科、産婦人科領域での臨床検討成績を報告する。

吸収・排泄：SBT/ABPC 0.75 g と 1.5 g を健常成人に one shot 静注した際の 5 分後の血中濃度は 0.75 g 投与で SBT 18.7 μ g/ml, ABPC 39.2 μ g/ml, 1.5 g 投与で SBT 40.0 μ g/ml, ABPC 78.8 μ g/ml であり、T_{1/2 β} は SBT が 0.78 時間、0.65 時間、ABPC が 0.65 時間、0.66 時間であり、SBT, ABPC とほぼ類似の推移をとりながら減衰した。SBT, ABPC とともに速やかに尿中に排泄され、0.75 g, 1.5 g 投与時の 6 時間までの尿中回収率は SBT 84.4%, 77.4%, ABPC 81.3%, 79.3% であった。また喀痰、女性性器、死腔液へも良好な移行を示した。

臨床検討：内科、外科、泌尿器科、婦人科領域で 646 例に検討が行なわれ、622 例で臨床評価が可能であった。主な疾患の有効率は呼吸器感染症 82.6%、腹膜炎 82.9%、骨盤内腹膜炎 95.5%、腎盂腎炎 80.0%、膀胱炎 76.2% であり、領域別では内科領域 82.8%、外科領域 77.8%、泌尿器科領域 77.7%、婦人科領域 81.6% であった。

細菌学的効果は分離菌 586 株中 475 株が消失し、消失率は 81.1% であった。主な菌の消失率は *S. aureus* 83.3%、*S. pneumoniae* 100%、*E. coli* 78.3%、*Enterobacter* sp. 77.8%、*H. influenzae* 91.7%、*Acinetobacter* 100% などである。分離された細菌のうち β -lactamase 高度産生株 173 株の消失率は 71.1% であった。副作用は 646 例中 23 例にみられ、うち 17 例までが薬疹、発熱などのアレルギー症状を呈していた。臨床検査値異常は 81 例に認められ、好酸球増多が最も多く、次

いで GPT, GOT 上昇であった。

結論: SBT と ABPC はともに類似の体内動態を示し, その臨床効果と細菌学的効果から一般細菌感染症, とくに β -lactamase 産生菌の感染症に使用に値する薬剤と考えられた。

090 呼吸器感染症に対する Sulbactam/Ampicillin と Ampicillin の薬効評価比較試験

SBT/ABPC 呼吸器感染症研究会 (小委員会)

今野 淳・斉藤 玲・鈴木 明

平賀洋明・武部和夫・田村昌士

大泉耕太郎・小林宏行・斉藤 篤

藤森一平・三木文雄・副島林造

原 耕平・松本慶蔵

目的: Sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) の呼吸器感染症に対する有効性と安全性を評価する目的で, ampicillin (ABPC) を標準薬として全国 58 施設において 3 群比較の二重盲検比較試験を実施した。

方法: 18 歳以上の呼吸器感染症の入院患者を対象とし, SBT/ABPC は 1 回 1.5 g または 3 g, ABPC は 1 回 2 g を 1 日 2 回原則として 14 日間の点滴静注とした。

成績: 総投与 364 例中, 小委員会において採用された臨床効果解析対象例は 298 例 (SBT/ABPC 1.5 g 群 102 例, SBT/ABPC 3 g 群 101 例, ABPC 群 95 例) であった。

小委員会による臨床効果は肺炎・肺化膿症では SBT/ABPC 1.5 g 群 82.5%, SBT/ABPC 3 g 群 92.1%, ABPC 群 94.6%, 慢性呼吸器感染では SBT/ABPC 1.5 g 群 86.7%, SBT/ABPC 3 g 群 81.6%, ABPC 群 82.1% の有効率で, いずれにおいても 3 群間に有意の差を認めなかった。

細菌学的効果において, SBT/ABPC 1.5 g 群 93.0%, SBT/ABPC 3 g 群 81.6%, ABPC 群 83.3% の菌消失率であり, 3 群間に有意の差を認めなかった。しかし, 分離菌のうち 78 株が集中検査施設に送付され, ABPC 単独, および SBT/ABPC の MIC が測定された。このうち, ABPC 単独の MIC が 25 μ g/ml 以上であった 13 株に対する SBT/ABPC の MIC は明らかに低かった。

有用性は SBT/ABPC 1.5 g 群 78.7%, SBT/ABPC 3 g 群 79.8%, ABPC 群 82.5% の高い有用率を示したが, 3 群間に有意の差を認めなかった。

結論: 以上の成績より, SBT/ABPC は呼吸器感染症の治療において ABPC と同様, 有用性の高い薬剤と考えられた。

091 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam/Ampicillin と Piperacillin の比較検討

河田 幸道

福井医科大学泌尿器科

熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科

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

大越 正秋

東海大学泌尿器科

坂 義人

岐阜大学泌尿器科

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

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

大井 好忠

鹿儿岛大学泌尿器科

郡司 篤晃・田中 恒男

東京大学保健管理学教室

上野 一恵

岐阜大学嫌気性菌実験施設

複雑性尿路感染症に対する sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) の有用性を客観的に評価する目的で, pi-

peracillin (PIPC) を対照薬とした二重盲検比較を行なった。

SBT/ABPC は1回 1.5g, PIPC は1回 2g を1日2回, 5日間静脈内投与した後, UTI 薬効評価基準により臨床効果を判定した。

総投与症例 279 例中, 除外・脱落の 80 例を除く SBT/ABPC 投与群の 101 例, PIPC 投与群の 98 例について臨床効果の判定を行なったが, 両群の背景因子には差を認めなかった。

総合臨床効果は SBT/ABPC 投与群では著効 29 例 (28.7%), 有効 37 例 (36.6%) で有効率は 65.3%, PIPC 投与群では著効 24 例 (24.5%), 有効 35 例 (35.7%) で有効率 60.2% であり, 両群間に有意差を認めなかった。細菌学的効果も SBT/ABPC 投与群で 80.7%, ABPC 投与群で 78.2% の細菌消失率であり, 両群間に差を認めなかった。

自覚的副作用の発現率は SBT/ABPC 投与群で 1.4%, PIPC 投与群で 0.7% と差を認めず, また臨床検査の異常値発現頻度に関しても両群間に差を認めなかった。

以上の成績から SBT/ABPC は PIPC と同様に, 複雑性尿路感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

092 Sulbactam/Ampicillin の小児科領域における基礎的, 臨床的検討

Sulbactam/Ampicillin 小児科領域研究会
(会長: 藤井良知)

藤井良知・目黒英典・有益 修

岡本義明・益子 仁
帝京大学

中 沢 進・新納 憲司
佐 藤 肇・鈴木 博之
昭和大学

砂川 慶介・岩田 敏
佐藤 吉壮・秋田 博伸
国立東京第二病院

岩井 直一・種田 陽一
中村はるひ・宮津 光伸
名鉄病院

久野 邦義・中尾 吉邦
安城更生病院

櫻井 實・神谷 斉・伊藤正寛
三重大学

三河 春樹・真弓 光文
伊藤 節子・伊藤 正利
京都大学

西村 忠史・青木 繁幸
田吹 和雄・高木 道生
大阪医科大学

小林陽之助・小林立美・東野博彦
関西医科大学

小林 裕・春田恒和・筒井 孟
黒木茂一・大倉完悦・山本初美
神戸市立中央市民病院

宮尾 益英・細田 禎三
市岡 隆男・武田 英二
徳島大学

岡 本 喬・関口 隆憲
高松赤十字病院

松田 博・貴田嘉一・林 正俊
愛媛大学

喜多村 勇・倉繁隆信・小倉英郎
高知医科大学

本廣 孝・荒牧雅史・織田慶子
川上 晃・古賀達彦・阪田保隆
山下文雄
久留米大学

辻 芳郎・柳島正博・中山紀男
長崎大学

目的: Sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) の成人における研究会の成績をふまえて, 小児科領域の検討を行なったので結果を報告する。

方法: 全国 16 施設およびその関連施設の共同研究で実施した。SBT/ABPC の1回投与量は, 体重 1kg 当り 30mg とし, 1日3~4回静注または点滴静注により投与, 重症例には必要により増量した。なお臨床検討については効果判定委員会にて行なった。

結果: 抗菌力は成人領域における成績と同等であり, 特に β -lactamase 高度産生の *B. catarrhalis* にも強い抗菌力を示した。吸収・排泄については 30, 60mg/kg の静注ならびに 30 分点滴静注にて検討した。血中濃度は静注 15 分後の SBT で 26.2, 45.3 $\mu\text{g/ml}$, ABPC で 46.2, 79.0 $\mu\text{g/ml}$ であり, 点滴静注では投与終了時の SBT が 28.9, 51.4 $\mu\text{g/ml}$, ABPC は 41.2, 89.9 $\mu\text{g/ml}$

とほぼ用量依存性を示し、 $T_{1/2(\beta)}$ は静注で SBT 0.95, 0.97, ABPC 0.84, 0.86 時間, 点滴静注で SBT 0.95, 1.17, ABPC 0.87, 0.96 時間であった。尿中排泄率は6時間までに静注で SBT 72.6, 71.2%, ABPC 61.7, 53.6%, 点滴静注が SBT 70.7, 78.7%, ABPC 51.7, 67.7% であった。

臨床効果は判定可能症例 442 例中起炎菌が検出された 238 例の 95.8%, 起炎菌の検出できなかった 204 例の 96.1% が有効以上で総計 95.9% の成績を示した。細菌学的効果では起炎菌 288 株中 240 株 (87.9%), また β -lactamase 高度産生菌 64 株中 57 株 (91.9%) の消失率であった。

副作用は検討症例 462 例中 28 例 (6.1%) に下痢, 軟便, 発熱, 発疹などがみられた。臨床検査値異常は好酸球増多, 血小板上昇, GOT・GPT 上昇などが 72 例に認められたが, いずれも軽度であり重篤なものはいなかった。

本剤は成人と同様, 小児に対しても有用な薬剤であると考えられる。

093 Cefotaxime の肺組織移行および血中動態

森田 純二・浜口 伸正
吉澤 潔・近藤 和也
高松赤十字病院呼吸器外科

Cefotaxime (CTX) はセフェム系第3世代の中で唯一代謝を受ける抗生剤であり, その代謝産物である des-acetyl-CTX (DES-CTX) にも抗菌力が認められている。今回我々は, 肺癌患者を中心に, 肺切除に先駆け CTX を投与し血中および肺組織移行を bioassay 法ならびに HPLC 法にて CTX および DES-CTX を測定しこの薬剤の呼吸器疾患に対する有用性を検討した。

対象症例は 33 例で肺癌患者が最も多かった。対象症例の平均年齢は 60 歳以上となっており大多数が肺癌症例であるため高齢となっていた。これまでのデータと比べ血中濃度の下がり方が遅れていたが対象症例が高齢であったためと思われた。第 33 回本学会総会において, 我々は cefoperazone (CPZ) についても同様な試験を行ない報告した。そこで CTX と CPZ の AUC と MIC₉₀ および持続時間を対比してみた。呼吸器感染症の起炎菌の代表的菌種を用い検討したところ, MIC₉₀ は CTX が優れ, 持続時間, AUC は CPZ が勝るという結果を得た。また CTX の肺組織内移行の推移を bioassay と HPLC とで測定したところ, 両者とも呼吸器感染症の起炎菌の代表的菌種の MIC₉₀ はクリアーしているもの

時間経過とともに組織内濃度は低下しており, 肺組織からの排泄は比較的早いものと推察された。また肺組織内の HPLC・CTX が全く検出されておらずこの解釈が今後の課題と思われた。骨髄血中への移行を桜井らが報告しているが, 骨髄中에서도 HPLC・CTX よりも HPLC・DES の方が高値となっており臓器内では CTX が比較的早急に DES に変化する可能性と CTX が元々不安定であるため測定過程において失活するのか今後慎重に検討を要すると考える。いずれにしても CTX の場合 DES にも強力な抗菌作用のあることは報告されており, 我々の検討した結果からも CTX は肺内移行も良好で呼吸器外科領域において有効な薬剤であると思われた。

094 ラットにおける TE-031 の気管支肺胞洗淨液中移行に関する検討

吉友和夫・多代友紀・林 嘉光
松浦 徹・加藤政仁・武内俊彦
名古屋市立大学医学部第一内科

目的: 私共は抗生剤の気管支肺胞腔への移行を検討するため, ラットを用い気管支肺胞洗淨 (BAL) を行ない各種抗生剤の移行を報告してきた。今回は新しい経口用マクロライド剤である TE-031 において BAL による TE-031 の回収量と肺内総 TE-031 量を正常群, 感染群において測定し, その結果を, 以前に本学会に報告した ABPC, CEZ の結果と比較, 検討して報告した。

方法: 実験動物, BAL の方法, 感染ラットの作製は前回と同様である。TE-031 はラクトビオン酸塩として TE-031 換算 20 mg/kg, 100 mg/kg の濃度で筋注し, 投与後 30 分で BAL を施行した。肺内総 TE-031 量は BAL 未施行のラットで肺組織内濃度と肺重量を測定し計算した。

結果および考察: TE-031 は回収量, 回収率, 移行性とも ABPC, CEZ より優れていた。正常群, 感染群の間で比較すると回収量, 回収率, 移行性とも感染群が優れていた。このことは TE-031 が血中濃度は低い肺への親和性が高いため肺内総 TE-031 量が高値となることと, 感染時に blood-bronchoalveolar-barrier が障害されて抗生剤の気管支肺胞腔への移行が増加したことが原因と考えられた。しかし逆に回収量と肺内総抗生剤量との関係より TE-031 と ABPC, CEZ を比較すると, TE-031 は BAL により洗い出される割合が低い薬剤であった。これはやはり TE-031 が肺への親和性が高いため BAL という操作による TE-031 の肺胞腔内への拡散が他剤に比べて低値であることによると考えた。

095 Cefbuperazone の血中濃度ならびに 喀痰中移行に関する検討

杉本勇二・松本行雄・櫃田 豊
平位広章・佐々木孝夫

鳥取大学医学部第三内科

目的：呼吸器感染症を扱う場合、抗生物質の気道内動態を知ることは重要である。今回慢性気道感染症に cefbuperazone (CBPZ) を投与し、血中および喀痰中濃度を測定し本剤の臨床効果について検討した。

方法：慢性気道感染症患者 10 例（年齢は 33 歳から 77 歳，男性 6 例，女性 4 例）を対象として，CBPZ を 2g×2/日点滴静注し，血中濃度は第 1 回投与開始後，30 分，1, 2, 3, 5 時間に採血し，喀痰中濃度は初日，3 日目，5 日目，7 日目に点滴開始後 1 時間ごとに蓄痰し，*K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とする bioassay 法により科研製薬応用工学研究室で測定した。

結果：血中 CBPZ 濃度は点滴終了時 $171.0 \pm 40.3 \mu\text{g/ml}$ ，血中半減期は 1.76 ± 0.63 時間であった。個々の症例の喀痰中濃度のピークは 2～6 時間にあり，最低 $1.7 \mu\text{g/ml}$ ，最高 $10.9 \mu\text{g/ml}$ ，平均 $5.1 \mu\text{g/ml}$ であった。10 例の平均の経日的喀痰中濃度の最高値は，初日，3 日目，5 日目，7 日目で各々 $4.06 \mu\text{g/ml}$ ， $4.28 \mu\text{g/ml}$ ， $3.73 \mu\text{g/ml}$ ， $4.08 \mu\text{g/ml}$ であり，経日的変化はなかった。*H. influenzae*，*K. pneumoniae* 各 3 例，*S. pneumoniae*，*B. catarrhalis* 各 1 例はいずれも起炎菌消失し有効であったが，3 例で *P. aeruginosa* に菌交代した。無効例 2 例はいずれも起炎菌不明であった。

考察：CBPZ 2g 点滴静注にて高い喀痰中濃度と喀痰移行率が得られ，7 日目まで *P. aeruginosa* を除く菌種の MIC を超える喀痰中濃度が持続していた。CBPZ は呼吸器感染症に有用性の高い抗生物質と考えられた。

096 開胸手術患者における aminoglycoside 系抗生剤 astromicin の肺組織内移行について

今泉宗久・梶田正文・内田達男
新美隆男・高橋 隆・天野 謙
浅岡峰雄・内田安司・小鹿猛郎
阿部稔雄

名古屋大学医学部胸部外科

目的：Aminoglycoside 系抗生剤のヒトにおける肺組織内移行の報告は未だみられない。そこで我々は，aminoglycoside 系抗生剤，特に astromicin (ASTM) を中

心に検討した。

材料および方法：胸部疾患の開胸手術患者 35 例を対象 (ASTM 28, GM 7) とした。ASTM 200 mg または GM 60 mg を生食水 100 ml に溶解し，自動輸液ポンプにて 1 時間で点滴静注した。採血は投与開始後 1, 1.5, 2 時間，以後 1 時間間隔で行なった。正常肺組織は摘出予定肺より，細気管支は肺摘出後直ちに採取された。ASTM, GM の濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌として bioassay で行なった。

結果：ASTM 200 mg 点滴静注後の血清中濃度は 1 時間で最高 (平均 $11.2 \mu\text{g/ml}$) となり，2, 3, 4, 6 時間で，それぞれ平均 5.7, 3.8, 2.7, $1.7 \mu\text{g/ml}$ と漸減し，薬動力学的解析から半減期は 2.90 時間であった。肺組織内移行は正常肺組織で採取に制約があるが，2, 3, 4 時間がそれぞれ平均 7.7, 4.7, $3.6 \mu\text{g/g}$ で，平均採取時間 185 分で $5.2 \mu\text{g/g}$ であった。細気管支への移行は 2, 3, 4 時間で，それぞれ平均 3.7, 8.1, $4.6 \mu\text{g/g}$ で，平均採取時間 194 分で $7.3 \mu\text{g/g}$ であった。GM 60 mg 点滴静注後の血清中濃度は 1 時間で $3.8 \mu\text{g/ml}$ となり，β相の半減期は 2.82 時間であった。肺組織内移行は正常肺組織で平均採取時間 180 分で $0.5 \mu\text{g/g}$ であり，細気管支では 190 分で $1.4 \mu\text{g/g}$ であった。

結語：ASTM は GM とともに肺組織，特に細気管支への移行が良好であり，呼吸器感染症の治療と術後感染予防の併用剤として有用であると考えられた。

097 Cefoperazone の腹腔内浸出液中移行

松本浩生・田村 淳・有本 明
花房徹児・中島康男・福地浩三
粟根弘治・安達隆一郎・大谷 博
大阪赤十字病院外科

目的：術後感染予防に対する cefoperazone (CPZ) の有効性を経日的・経時的腹腔内浸出液中移行により検討した。また同時に，血中および浸出液中 Ht, Hb 値を測定し，血液混入による CPZ 濃度への影響についても検討を試みた。

方法：経日的検討 23 例，経時的検討 3 例について手術終了後，CPZ 2g 1 日 2 回を点滴静注し，所定の時刻にドレーンより浸出液を採取，CPZ 濃度，Ht, Hb, AG 比，total protein および血中 Ht, Hb を測定した。

結果：経日的移行は術式別，症例別に検討し，その最高値 ($\mu\text{g/ml}$) は，胃全摘術 36.6 ± 17.7 (2 日目)，胃切除術 34.7 ± 33.0 (1 日目)，大腸癌 22.6 ± 8.24 (3 日目)，胆石症 22.3 ± 0.65 (2 日目)，痔瘻 29.4 ($n=1$, 2 日目)，その他症例 45.8 ± 45.1 (6 日目)，major sur-

gergy 施行例 37.6 ± 16.1 (2日目) であった。経時的移行は、1回目投与開始 0.5, 2, 4, 6, 24 時間後に測定し 0.42 ± 0.60 , 12.1 ± 5.45 , 23.9 ± 15.3 , 19.7 ± 9.90 , 6.61 ($n=1$) $\mu\text{g/ml}$ であり、投与4時間後にピークを示した。また、浸出液中 Ht, Hb 値は、経日的には術後1日目に $3.10 \pm 3.18\%$, $1.00 \pm 1.01 \text{ g/dl}$, 経時的には0.5時間後に $1.70 \pm 0.60\%$, $0.60 \pm 0.40 \text{ g/dl}$ とやや高値を示したが、血中 Ht, Hb 値と比較すると、1日目 $36.4 \pm 2.40\%$, $11.2 \pm 0.54 \text{ g/dl}$, 0.5時間後 $29.4 \pm 9.90\%$, $10.1 \pm 3.10 \text{ g/dl}$ であり、いずれも僅かな値であった。

考察：経日的・経時的に CPZ の良好な浸出液中移行が得られ、特に術中の細菌汚染の可能性の高い major surgery 施行例においては、術後1～6日まで汚染細菌の発育を抑制しうる十分な移行が認められ、術後感染予防に対する CPZ の有効性が示唆された。また、血液混入による影響はほとんどないものと考えられた。

098 Ceftrizoxime の胆嚢組織および胆汁中移行の検討

門谷洋一・黒岩延男・丹生智史

大坂芳夫・山谷和則・鳥山紀彦

明石市立市民病院外科

目的：第3世代セフェム系抗生物質である ceftrizoxime (CZX) の胆嚢組織内、および胆汁中への移行について検討した。

対象と方法：昭和60年9月より61年1月までに当院において手術施行した胆石症例30例を対象とした。術前 CZX 2g を one shot 静注し、胆嚢摘出時に胆嚢組織、胆嚢内胆汁、末梢血を採取し、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、bioassay により濃度測定を行なった。

結果：CZX 2g 静注後の薬力学的解析による血清中濃度は、1, 2, 3, 4時間後それぞれ 103.9 , 56.8 , 31.0 , $16.9 \mu\text{g/ml}$ であり、半減期は1.15時間であった。また胆嚢組織内濃度は1, 2, 3, 4時間後それぞれ 51.5 , 37.4 , 27.2 , $19.8 \mu\text{g/ml}$ であり、半減期は2.17時間であった。静注後30～240分における胆嚢組織内濃度の対血清比は $0.43 \sim 1.16$ であった。また胆嚢組織を壁の慢性炎症性変化の程度により、軽度11例、中等度12例、高度7例の3群に分けると高度群にも壁への良好な濃度移行を認めた。また胆嚢内胆汁を採取し得た20例を胆嚢管開存例13例、閉塞例7例に分け、胆汁中濃度をみると閉塞例では低濃度の症例を認めたが、これらの症例でも胆嚢壁への移行は良好であった。

考察：CZX 2g one shot 静注において胆嚢組織内への濃度移行は、その慢性炎症性変化の程度や胆嚢管の開存、閉塞にかかわらず良好であった。胆嚢組織内の CZX 濃度は胆道感染症の主要起炎菌の MIC₉₀ を長時間にわたり上回り、CZX 2g 静注法は胆道感染症の治療および術中、術後の感染予防に十分な効果が期待できるものと考えられた。

099 化学療法剤の膀胱内移行に関する研究 第2報：Cefbuperazone について

上原康雄・木下 徳雄・小嶺信一郎

井口厚司・中牟田誠一・真崎善二郎

佐賀医科大学泌尿器科

目的：抗菌剤の膀胱壁内移行を知ることは膀胱炎の治療、予防に重要である。今回我々は、セフェム系抗生物質である cefbuperazone (CBPZ) について膀胱壁内濃度を測定した。

方法：昭和61年4月より62年6月まで、当科にて経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した患者を対象とした。症例は17例で、男12例、女5例であった。年齢は49歳から80歳で、平均65歳であった。CBPZ 2g を one shot 静注し、任意の時間における膀胱粘膜を経尿道的切除にて採取し、同時に採血を行なった。膀胱壁濃度および血清中濃度は、*Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 株を用いたペーパーディスク法にて測定した。

結果：CBPZ 投与による血清濃度は、15分値は $210 \mu\text{g/ml}$, 60分値は $111 \mu\text{g/ml}$ であった。CBPZ 投与による膀胱粘膜内濃度は、15分値は $11.8 \mu\text{g/g}$, 60分値は $7.7 \mu\text{g/g}$ であった。さらに、前回報告した PIPC との乗動力学による比較を行なった。膀胱粘膜における C_{max} は CBPZ が 12.0 , PIPC が 13.4 とほぼ等しかった。 T_{max} は CBPZ が 18.6 分、PIPC が 26.7 分であった。対血清中濃度比は、CBPZ は 6.21% , PIPC は 12.1% であった。膀胱粘膜における AUC は CBPZ が 29.8 , PIPC が 24.5 とほぼ等しい値を示した。

考察：CBPZ の膀胱移行は良好であった。前回報告した PIPC と同様の結果が得られた。

100 THR-221 の胆汁中移行

藤本 幹夫・大野 耕一

市立藤井寺市民病院外科

酒井克治

大阪市立大学医学部第二外科

新しいセフェム剤 THR-221 (cefodizime) の胆汁中

移行をその投与法を変えて検討したので報告する。対象は胃癌や結腸癌の再発、膵頭部癌、十二指腸乳頭部癌、胆管癌などでいずれも閉塞性黄疸があるため、PTCDが施行されている患者および総胆管結石症術後 T-チューブが挿入された患者である。

投与方法として one shot 静注と点滴静注を設けた。静注の場合は本剤 1g を生食 20 ml に溶解して 2～3 分で one shot 注入した。点滴の場合には本剤 1g を生食 100 ml に溶解し 30 分かけて点滴静注した。1 群 9 例とし、このうち 7 例の胆汁中濃度は cross-over 法で比較検討した。なお、濃度は HPLC 法で測定した。

本剤を one shot 静注した 9 例中 7 例の胆汁中濃度は 2～3 時間後にピーク値 7.4～213.3 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間後にも 4.8～129.9 $\mu\text{g/ml}$ が得られた。しかし、TB が 4 mg/dl 以上、胆汁の 1 日排泄量が 300 ml 以下の症例では胆汁中移行は不良であった。点滴群 9 例中 7 例の胆汁中濃度は 2～3 時間後にピーク値 9.9～175.9 $\mu\text{g/ml}$ が得られた。静注時に比較して移行が遅れ、ピーク値もやや低くなった。しかし、recovery では両群間に差を認めなかった。

以上より、本剤の胆汁中移行は比較的良好で持続性もあるといえるが、両群とも症例によるばらつきが大きく、しかも肝機能による影響を受けやすい。本剤は投与方法を変えても胆汁中移行に差が認められなかった。

101 ニューキノロン系抗菌剤 NY-198 の眼組織内移行動態の検討

福田 正道・周 静 聖
富井 隆夫・佐々木一之
金沢医科大学眼科学教室

目的：新しい合成抗菌剤である NY-198 の眼組織内移行動態を家兎眼を用いて検討を行なった。

方法：使用した抗菌剤は (±)-1-ethyl-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid hydrochloride (NY-198) である。また、実験には成熟白色および有色家兎 (体重 2.5～3.0 kg) を用いた。白色家兎群では、20 mg/kg の NY-198 を 1 回経口投与し、投与後 15 分～720 分までの 12 時点での涙液、球結膜、房水、角膜、虹彩・毛様体、水晶体、硝子体および血清中の本剤濃度測定を行なった。また、有色家兎群についても経口投与後、1, 3, 24 時間の各時点で房水、角膜、虹彩・毛様体および血清中の薬剤濃度を測定した。濃度測定には高速液体クロマトグラフィーを用いた。

結果：投与された NY-198 の白色家兎眼の各組織へ

は投与後、速やかにみられた。最高値は、涙液では 60 分後 2.55±0.85 $\mu\text{g/ml}$ 、房水では 90 分後 0.55±0.04 $\mu\text{g/ml}$ 、角膜で 90 分に 1.01±0.04 $\mu\text{g/g}$ 、虹彩・毛様体では 90 分には 0.79±0.08 $\mu\text{g/g}$ であった。有色家兎へは房水には 1 時間後 0.28±0.18 $\mu\text{g/ml}$ 、角膜には 1 時間後 0.40±0.08 $\mu\text{g/g}$ 、虹彩・毛様体には 1 時間値 2.67±1.20 $\mu\text{g/g}$ の移行を示した。

結論：NY-198 の眼組織内移行動態は有色家兎；白色家兎群共に良好であった。組織によっては白色家兎群；有色家兎群との間に差が認められたものもあった。今後の検討に際して考慮すべき事項と考える。

102 New quinolones の胸腔内投与に関する実験的研究

池田博胤・松島敏春・田辺 潤
富澤貞夫・安達倫文・田野吉彦
川崎医科大学附属川崎病院第二内科

目的：New quinolones の胸腔内移行に関する動物実験成績を第 35 回化学療法学会総会にて発表した。今回はさらにその薬物動態を知る目的で胸腔内に投与した薬剤の血液移行に関する動物実験を行なった。

方法：使用動物は雌性白色家兎、体重約 2 kg を使用した。非炎症性胸水は生理食塩水 50 ml を胸腔内に注入して作製し、炎症性胸水は turpentine oil 0.3 ml を胸腔内に注入し 12 時間後に実験に供した。蒸留水にて希釈した NY-198 および 0.2 N NaOH で希釈した norfloxacin を胸腔内に 20 mg/kg 注入し、その後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間に静脈血および胸水を採取した。NY-198 の濃度は、*E. coli* KP 株を検定菌としペーパーディスク法、NFLX は NIHJ JC-2 株を検定菌とした薄層カップ法にて測定した。

成績：NY-198 胸腔内投与後の胸水中濃度は、非炎症性では 30 分がピークで 480.07 $\mu\text{g/ml}$ (以下単位は同じ)、血清中濃度は遅れて増加し 3～4 時間後にピークを迎え 2.00 であった。炎症性の胸水中濃度は非炎症時に比べ低くピークは同じく 30 分後で 402.33、血清中濃度は非炎症性とは対照的に高い移行を示しピークも 30 分後と早期にあり 3.84 であった。NFLX の非炎症性の胸水中濃度は、NY-198 と同様に 30 分がピークで 496、血清中濃度のピークは 2 時間後にあり 3.64 であった。炎症性の胸水中濃度も 30 分にピークがあり 494 と非炎症性と差はなかったが、消失は早かった。血清中濃度はピークは非炎症性と同じく 2 時間後であったが、その濃度は投与早期から高かった。

結語：両薬剤ともに胸水中から血液中への移行は非炎症時に比較して、胸腔内への移行と同様に炎症時に移行性が亢進していた。

103 NY-198 および T-3262 の吸収、排泄

澤江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄
石丸敏之・高木宏治・菅 朗

九州大学医学部第一内科，医療技術短大部

近年，ピリドンカルボン酸系経口抗菌薬の進歩はめざましく，その優れた抗菌力とともに吸収，排泄の改善から，ニューキノロン薬として臨床に広く使用されている。同時に，新しいキノロン系抗菌薬も開発されつつある。今回は NY-198，T-3262 の吸収，排泄について，これまでのものと同様に，同一健康成人男子で検討した。

平均年齢 37 歳，平均体重 65 kg の 3 名に，NY-198 の 200 mg，T-3262 の 300 mg を 2 週間の間隔において早期空腹時に内服させた。血清中および尿中濃度は *E. coli* Kp 株を検定菌とする bioassay 法により測定した。また，NY-198 については HPLC 法により代謝物の有無も測定した。

NY-198 の血清中濃度は 3 名がそれぞれ 0.5，1，2 時間後に 1.68~1.89 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり，12 時間後も 0.24~0.32 $\mu\text{g/ml}$ が維持されていた。そこで，3 名の平均値でみると，1.5 時間後に 1.43 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり， $T_{1/2(\beta)}$ が 7.71 時間，AUC は 12.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。このときの尿中排泄をみると，12 時間後まで 110 $\mu\text{g/ml}$ 以上の尿中濃度が得られ，12 時間後の平均累積尿中排泄率は 58.6% であった。また，血清中には認められなかった代謝物が尿中に少量検出された。

T-3262 の血清中濃度は 1，3 時間後に 0.60~1.10 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり，12 時間後が 0.10~0.22 $\mu\text{g/ml}$ であった。3 名の平均値でみると，1 時間後に 0.71 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり， $T_{1/2}$ は 3.12 時間で，AUC が 5.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。このときの尿中排泄をみると，12 時間後まで 14~175 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られ，平均累積尿中排泄率は 2.81% であった。

104 胆嚢摘除術後の予防抗生物質投与

大河内則仁・笠野 泰生・南 浩二
落合 実・岩橋 誠・嶋田浩介
佐々木政一・石本喜和男・青木洋三
谷村 弘

和歌山県立医科大学消化器外科

胆嚢結石症 37 例において術中術野に抗生物質を局所

散布するのみのとし，術後抗生物質全身投与群 26 例と比較し，その有用性を検討した。LMOX 1g (11 例)，CTM 2g (10 例)，または CMD 2g (16 例) をそれぞれ生理食塩水 500 ml に溶解し，開腹直後にこの抗生物質溶液 70 ml 含有ガーゼ 3 枚を腹腔内に挿入し，術野を露出し，さらに 100 ml 散布した。その直後から 30 分ごとに採血し，胆嚢摘除操作中に総胆管胆汁を，胆嚢摘除終了時に胆嚢胆汁と胆嚢組織を，閉腹時に腹壁腹膜を一部採取し，各抗生物質濃度を測定した。閉腹直前に抗生物質溶液 50 ml を再び散布し，ドレーンは挿入せず，腹壁皮下組織を抗生物質溶液 50 ml で洗浄後，創を縫合閉鎖した。さらに，帰室後 60 分ごとに 2 回，血中濃度を測定した。また，臨床経過の面から，術後の最高発熱・有熱日数・合併症発生率・入院期間を，術後抗生物質全身投与群と比較した。

LMOX 群では，術後血中濃度 120 分値を除く各検体で主な胆汁中検出菌に対し MIC_{90} 以上の濃度を示した。CTM 群では，すべての検体で嫌気性菌を除く胆汁中検出菌の殆どの菌種に対し MIC_{90} 以上の濃度を示した。CMD 群では，胆嚢胆汁，総胆管胆汁および術中・術後の血中濃度で MIC_{90} を超えなかった。臨床的には，術後合併症として CMD 群で膀胱炎 1 例 (6.3%) が認められたのみで，LMOX 群と CMD 群ではむしろ短期間に解熱していた。

以上より，胆石症の胆嚢摘除術後の感染予防には，術野が胆汁汚染されなければ術中の腹腔内・手術創局所投与のみで充分効果が期待できるといえる。しかし，その抗生物質の選択には，抗菌力と各組織への移行性に配慮する必要がある。

105 Cefazidime の子宮組織内移行および術後感染予防に関する検討

森 巍・小川 達博
愛媛県立中央病院産婦人科

目的：Ceftazidime (CAZ) の女性性器感染症に対する有効性と安全性についてはすでに報告されているが，今回私達は，腔式子宮全摘除術を施行した症例を対象に子宮組織内移行および術後感染予防効果を検討したので報告する。

方法：CAZ を術後感染予防の目的で術前に 2g 静脈内投与し子宮組織内濃度を測定した。術後は CAZ 1g を 12 時間ごと 5 回投与し，他の抗生剤投与群 (術後 12 時間ごと 10 回投与群) と比較して感染予防効果を検討した。

成績：CAZ を静脈内投与した際の肘静脈血および子

官組織における最高濃度は投与終了時にみられ、肘静脈血 119 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、子宮腔部 99.7、子宮頸部 83.4、子宮体部 73.9、子宮内膜 70.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。卵巣および卵管組織の濃度はそれぞれ 116 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、98.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。術後感染予防効果は最高体温の推移、fever index、febrile morbidity、白血球数、血沈を指標として比較した。対照群(104例)の各病日ごとの fever index をみると、術後1日目から7日目にいたるまで、それぞれ 4.16 ± 3.43 、 0.59 ± 1.36 、 0.58 ± 1.49 、 0.34 ± 0.73 、 0.27 ± 0.72 、 0.30 ± 0.90 、 0.24 ± 0.94 であるが本剤投与群(22例)においても同様の経過を示し、有意差は認められなかった。最高体温の各病日ごとの推移および febril morbidity にも差はなく、CAZ 3日間投与群は他の抗生剤5日間投与群と同程度の術後感染予防効果をもつと考えられた。

106 フィブリン糊への感染とその対策— DKB 添加フィブリン糊の実験的検討

種本和雄・津島義正・岩藤浩典
片岡正文・小長英二

国立岩国病院心臓血管外科

フィブリン糊自体への細菌感染の可能性およびフィブリン糊に抗生物質を添加した場合の生体内での動態を検討するために基礎的検討を行なった。

実験1：14菌種のうち12菌種がフィブリン糊を培地にして発育生存が可能であった。またフィブリン糊にDKBを添加することによってDKBに感受性のある8菌種の発育を抑制し得た。

実験2：ラットの後腹腔腔にDKB添加フィブリン糊を投与し、経時的に動態を観察した。フィブリン糊に添加したDKBは急速にフィブリン糊から溶出し、一過性に血中濃度が上昇した。しかし、投与後7日間は感染防止に有効な濃度は保っていた。またフィブリン糊の周囲組織内にDKBがややとどまる傾向をみせた。

菌種によってはフィブリン糊に細菌感染を成立させることは可能であるが、ウマ脱線維素血液を加えて栄養分を与えても発育できない菌種があった。この感染に対する抵抗力はフィブリン糊がpH 6.05と弱酸性であることも寄与していると思われる。フィブリン糊にDKB添加することによってDKBに強い感受性のある菌種の発育を抑制する効果が認められた。フィブリン糊内の抗生物質濃度は早期に低下し、DKBが急速にフィブリン糊より溶出していくことが観察され、それに伴ってDKB濃度も一過性に上昇した。しかし、フィブリン糊内のDKB濃度、投与量を調節すれば、全身的副作用を発現することなく術中、術後早期の感染予防を行なうことは

可能であると思われた。またDKB添加フィブリン糊の周囲組織への抗生物質の徐放効果も期待でき、今後も検討を重ねていきたい。

107 中心静脈カテーテル管理におけるポビドンヨードの効果

鈴木勝也・石川 周・吉見 治
東海通信病院外科

由良二郎・品川長夫・水野 章
名古屋市立大学医学部第一外科

目的：経中心静脈高カロリー輸液療法(TPN)におけるカテーテル感染予防としてのカテーテル刺入部に用いたポビドンヨード・ゲルの効果について検討した。

方法：当施設においてTPNを施行した臨床例においてカテーテル刺入部にポビドンヨード・ゲルを使用し、1週間ごとの刺入部の消毒の際に同部の細菌培養を施行した。またヒトの皮膚においてポビドンヨード・ゲルを同様に用い、経時的な抗菌力の変動についても検討した。

結果：ポビドンヨード・ゲルを使用したカテーテル刺入部より検出された細菌としては *S. epidermidis* が8株(40%)と最も多く、次いで *Bacillus* 属が6株(30%)、*Candida* 属3株(15%)などであった。また刺入部に用いられたポビドンヨードの濃度をバイオアッセイ法にて測定した。その結果、色調の低下と濃度の低下が関連しており、何らかの理由で色調が低下した検体では著しい濃度低下がみられた。さらに、カテーテル刺下部よりの細菌検出率は色調低下の見られた例で高かった。

考察：ポビドンヨードは近年臨床において最も高頻度に用いられる優れた消毒剤のひとつであり、本剤の有効性が広く認められているが、色調の低下に伴ってその濃度が低下することよりカテーテル刺入部にポビドンヨード・ゲルを使用する場合、色調の変化に留意して管理することが第一に重要であると思われた。

108 尿路感染症の再発予防に関する臨床的研究

小林勲勇・武田祐輔・松岡則良
安川明広・竹中生昌

香川医科大学泌尿器科

複雑性尿路感染症37例を対象として、初期治療後NFLX 200mg、1日1回投与による維持療法を行ない再発予防効果を検討した。維持療法の期間は12週とし、4週ごとに再発の有無を判定した。効果判定は膿

尿、自覚症状を主に行ない尿中細菌の検出を参考とした。対象の基礎疾患は前立腺肥大症術後 9 例、神経因性膀胱 7 例、尿道狭窄 4 例などであった。初期治療は症状に応じて注射、内服いずれでも可としたが、効果の内訳は著効 12 例、有効 25 例であり、検出された尿中細菌は 5 種 14 株で *E. coli* が半数を占めていた。再発症例は 12 週までで 13 例、再発予防効果は 64.9% であった。前立腺肥大症術後では 9 例中 7 例 (77.8%) に再発がなく有用な手段と思われた。副作用、臨床検査値の異常は特になく、安全性の面では問題はなかった。

109 ヒト白血球の貪食殺菌能からみた抗緑膿菌抗生物質の効果 (第 3 報)

西村 忠史・田吹 和雄
大阪医科大学小児科学教室
領 木 忠 男
大阪医科大学微生物学教室

目的：ヒト白血球の貪食殺菌作用からみた抗緑膿菌性抗生物質の効果についてすでに本学会で報告した。すなわち AGs の GM, TOB, SISO, AMK では β -lactam の PIPC, CFS および FOM に比べ添加効果は強く現われ、AMK を除き AGs の 3 剤では総生菌数、内外生菌数からみて 1/8 MIC でも効果がみられた。

そこで、今回は予め抗生物質にて処理した菌が白血球に貪食された後の推移について検討するとともに、殺菌活性低下白血球について同様の検討を行なった。

方法：G 群緑膿菌 (非ムコイド型) を用い上記抗生物質の 1~1/8 MIC を添加し、15 分間処理後抗生物質を除去し 30 分間貪食させ、白血球に貪食された菌についてその推移を検討した。また、殺菌能低下白血球としてフェニルブタゾン処理白血球を用い内・外生菌数の推移も検討した。

結果：白血球内生菌数の推移は、培養 2 時間目についてみると、TOB が 58.2% と最も大きい減少率を示し、次いで GM, SISO, AMK, PIPC, FOM, CFS であり 1/8 MIC では AGs の TOB, GM, SISO が高く AMK はやや劣った。 β -lactam の PIPC, CFS および FOM では 1 MIC ではほぼ同様の減少率を示したが 1/8 MIC では PIPC, CFS は AGs に比べ劣り FOM はその中間であった。殺菌能低下白血球を用いた場合、培養 2 時間目での白血球外生菌数の減少率は TOB で 36.7%、次いで FOM, AMK, PIPC であり 1/2 MIC でも TOB で 24% の減少率がみられた。また、白血球内生菌数は TOB の 1, 1/2, 1/4 MIC, FOM の 1, 1/2 MIC, AMK, PIPC の 1 MIC で明らかな減少を認めた。

抗生物質により障害を受けた菌は白血球に貪食された後より殺菌され易くなっていることが示唆された。また、白血球の機能が低下した状態でも同様の傾向が認められたが、このような場合には、正常白血球の場合に比べ、より高い濃度の抗生物質が必要と考えられた。

110 *In vivo* における CBPZ の好中球 chemiluminescence に及ぼす影響

佐分利能生・中山俊之・後藤陽一郎
重野 秀明・水谷良子・那須 勝
大分医科大学第二内科

熊 江 隆
弘前大学医学部衛生

河 田 倫 彦
科研製薬学術部

目的：セフェム系抗生剤のある種類では好中球機能を亢進させる作用があるといわれている。その内 CBPZ の好中球に対する効果は評価が一定していない。今回我々は、CBPZ の好中球に対する影響を *in vivo* において、好中球 chemiluminescence 法を用いて検討したので報告した。

方法：12 名の健康成人の内、2 名をコントロールとして生食 100 ml のみ、他は CBPZ 1g を生食 100 ml に溶解し 30 分で点滴し、投与前と投与後の好中球 chemiluminescence を熊江の多検体同時測定法により検討した。好中球は、全血をヘパリン含有 buffer に混和しヒストバック 1077, 1119 を重層したものの上にさらに重層し遠心後単離した。血清と貪食顆粒 (zymosan) を 30 分間 incubate し、ルミノールを添加後、好中球を加え、ラボサイエンス社 TD 4000 ルミフォトメーターにて測定した。結果はコントロールに対する PT (peak time) と PH (peak height) の比率で検討した。

結果：好中球機能：PH は投与前値に比べて有意 ($p < 0.01$) に上昇 (1h, 3h) しその後下降した。PT は投与後 3h に最大に延長し、24h との間に有意差が認められた ($p < 0.05$)。血清オプソニン活性：PT, PH とも、好中球機能の場合の PT, PH と同様の動きを示したが、著しい変化は認められなかった。

考察：今回我々は、CBPZ の *in vivo* における好中球に対する影響を多検体同時測定システムによる chemiluminescence 法にて検討したが、オプソニン活性については著しい変化はみられなかったが、好中球機能は濃度に依存して有意に変化していた。このことから、CBPZ は *in vivo* において、好中球機能を亢進させてい

ることが示唆された。

111 セファム系抗生剤ケイペラゾンの免疫殺菌能に与える影響—NBT還元能を中心として

鈴木 宗 司

科研製薬株式会社創薬研究部

八木田 旭 邦

杏林大学医学部第一外科

目的：ケイペラゾン® (CBPZ)は緑膿菌を除くグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示すセファマイシン系抗生剤である。CBPZが*E. coli*および*Klebsiella pneumoniae*感染実験で*in vitro*活性で示した他のセファム系抗生剤よりも*in vivo*でより有効な結果を得た。これらの事実より、CBPZは生体防御能を活性化作用があるものと推察されたので、CBPZによる補体の活性化があるものかを検討した結果、補体とCBPZは協力的殺菌作用があることを示した。また好中球などの食細胞から放出される抗菌物質のリゾチームの活性化についても前回検討し、リゾチームの放出を促進することを示した。今回はCBPZが好中球のNBT還元能に与える影響について検討した。

方法および結果：感染菌は*E. coli* (KC-14)で臨床分離株である。NBT還元能はpark変法により正常および感染後のヘパリン血をformazan顆粒形成陽性細胞と陰性細胞の割合を百分率で表わした。

CBPZの治癒量(0.1 mg/mouse)でKC-14の菌体量は感染4時間目まで減少し、また8時間目までは増加傾向を示し、その後また減少し、完全治癒に向かった。

考察：感染後4時間目まではCBPZの直接作用を観察した。しかし正常マウスでも0.1 mg/kg量で4時間目までNBT還元能は増強され、それ以降低下するが、感染治癒群(0.1 mg/mouse)では、4時間目まで増強されたレベルが15時間目まで維持された。この事実は、CBPZが宿主の感染抵抗性を感染初期の段階で促進し、生体防御能の増強に一役担っていることを示唆している。

112 緑膿菌のムチン親和性に対する抗生物質の影響

加藤 収・山口常子・青木洋介

黒木茂高・中西洋一・日浦研哉

山田穂積

佐賀医科大学内科呼吸器

目的：緑膿菌は気道ムチンに親和性を有する。この親

和性に対する抗生物質の影響を検討した。

方法：粘性痰より分離したムチン成分をガラス管壁にコーティングした。緑膿菌はATCC 27853株を用い、1/2 MICのPIPC, GM, MINO, OFLXで30分間または4.5時間処理した後、 1×10^6 CFU/mlの菌液をムチン壁に接触させ、37°C, 60分間培養後、管壁付着菌を算定した。対照は菌液に生食を加え、同様の時間で処理したものとした。またムチン層に付着した抗生物質前処理緑膿菌の増殖を検討する目的で、Hanks液とヒト血清を加え、37°C, 60分間培養し、菌数の変化をみた。さらに、抗生物質無処理の緑膿菌をムチン管壁に付着させ、1/2 MICの抗生物質を添加した群と、生食を添加した群での壁付着菌数を比較し、抗生物質がムチン壁付着菌に及ぼす影響を検討した。

成績：30分処理群での付着菌数(CFU/ml)は、対照、PIPC, GMでは差を認めず、MINO(0.7 ± 0.4) $\times 10^4$ とOFLX(0.3 ± 0.1) $\times 10^4$ は低下した。4.5時間処理群の対照、PIPCでは差がなく、GMは(0.7 ± 0.4) $\times 10^4$ 、MINO(0.4 ± 0.2) $\times 10^4$ 、OFLX(0.3 ± 0.1) $\times 10^4$ と低下した。壁付着後の増殖では差はなかった。一方、ムチン付着菌に対しては、抗生物質が菌のムチンからの遊離促進は認めなかった。

結論：1) 緑膿菌のムチン親和性に対する1/2 MIC抗生物質の影響を検討した。30分前処理群ではMINO, OFLX, 4.5時間前処理群ではGM, MINO, OFLXにおいて付着の低下を認めた。

2) 1/2 MIC抗生物質による前処理緑膿菌のムチン付着後の増殖は対照群と差がなかった。

3) ムチン付着後の緑膿菌に1/2 MIC抗生物質を投与しても影響はなかった。

113 尿路性器癌治療における感染症—抗癌化学療法および放射線療法の影響—

押 正 也・朝蔭 裕之

岸 洋 一・阿曾 佳郎

東京大学医学部泌尿器科

目的：抗癌化学療法あるいは放射線療法を受けた担癌患者の易感染性についての検討。

対象および方法：1982年1月から1987年6月までの入院患者で上記療法を受けた121例を対象とした。患者の年齢、治療期間中および終了後1か月以内の末梢白血球数、血清蛋白、予防的抗菌剤投与の有無が感染症の発現に及ぼす影響をretrospectiveに検討した。

結果：対象患者は17歳～83歳で60歳以上が54例であった。感染症の発現を認めたのは41例(33.9%)

で、そのうち 33 例が尿路感染症であり、起炎菌としては *P. aeruginosa* が最も多く、殆どすべてが弱毒菌であった。また白血球数が 3,000 以下まで減少していたものが 25 例 (61%) であった。60 歳以上の患者で感染症を認めたものは、白血球数が 3,000 以下まで減少しなかった 28 例中 8 例 (28.6%) に対し、3,000 以下まで減少した 26 例中 15 例 (57.7%) とその発現率が高かった。60 歳以上で血清蛋白の最低値が 6.6 以上では 18 例中 7 例 (38.9%), 6.5 以下では 36 例中 15 例 (41.7%) に感染症の発現を認めたが、59 歳以下では、TP が 6.6 以上の 39 例中 6 例 (15.4%) に対し 6.5 以下では 28 例中 12 例 (42.9%) に感染症を認め、若年者では血清蛋白の低下した症例で感染症発現率が高かった。白血球数が 3,000 以下まで減少した患者では抗菌剤の予防投与がなされていた 23 例中 16 例 (69.8%) に、予防投与のされていなかった 35 例中 9 例 (25.7%) に感染症を認め、予防投与がなされていた症例で感染症の発現率が高く、抗菌剤の予防的投与の明らかな効果は認められなかった。

114 *Escherichia coli* の赤血球凝集能に及ぼす ampicillin の影響

西本憲治・中野 博・碓井 亞
 広島大学医学部泌尿器科
 三宅洋一郎・杉中 秀寿
 広島大学歯学部口腔細菌学

目的: Sub-MIC 濃度の penicillin 存在下で培養した *E. coli* は赤血球凝集能が低下することが知られているが、一部に高まるとの知見もある。今回我々は、赤血球凝集能の変化の機序を明らかにすることを目的とした。

方法: 菌種は *E. coli* K12, W13 (マンノース感受性株) を、抗生物質は ampicillin (ABPC) を使用した。1/2 MIC 濃度の ABPC 存在下で培養した *E. coli* の赤血球凝集能と疎水性を測定した。赤血球凝集には micro-titer plate を用い、菌濃度を連続 2 倍希釈し 1% ヒト赤血球と室温で 60 分反応させ、凝集価を最大希釈倍数で表示した。菌の疎水性はヘキサデカンへの吸着率で測定した。また、菌の形態と線毛の数の変化は光学顕微鏡ならびに透過型電子顕微鏡で観察した。

結果: 1/2 MIC 濃度の ABPC 存在下で培養した *E. coli* の赤血球凝集能は高まった。形態学的には菌の伸長化と線毛の減少が認められた。一方、菌の疎水性には変化が認められなかった。伸長化した菌を ABPC を含まない培地中で 2 時間増殖させたのちの正常の長さを示した菌では赤血球凝集能の低下が認められた。

考察: ABPC による *E. coli* の赤血球凝集能は線毛の数の変化によることがいわれているが、菌自体の形態変化も大きく関与しており、線毛の数が減少しても菌の伸長化により *E. coli* の赤血球凝集能が高まることが明らかとなった。

115 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対するセフェム剤の抗菌作用と PBP-2' 誘導能との関係

野村 和秀・土肥 正善
 宮本 直美・吉田 正
 塩野義製薬株式会社研究所

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に多く分布する FMOX 感受性菌 (L-MRSA) について、各種セフェム剤のペニシリン結合蛋白質 (PBP)-2' に対する親和性と誘導産生量を測定して薬剤感受性との相関性について調べた。

方法: PBP の検出は、超音波破砕法で調製した膜画分を用いて常法に従って行なった。PBP-2' 誘導産生量は、対数期の菌に薬剤を 90 分間作用させ、リゾスタフィンを用いて膜画分をとり、SDS-PAGE の後、コマンブリアントブルー染色した蛋白を比色定量した。MIC は 0.5% 食塩を含むミュラーヒントン培地を用いて寒天希釈法で測定した。実験には L-MRSA を用い、すべて 32°C で行なった。

結果と考察: SR 3681 株のペニシリナーゼ欠損株を高温培養法により分離し、その株の PBP-2' に対する CER, CMD, CMZ, FMOX の ID₅₀ を求めると、それぞれ 120, 140, 280, >800 μg/ml であった。これらの薬剤の被験株に対する MIC は、FMOX, CER が 3.1 μg/ml, CMD, CMZ が 6.3~12.5 μg/ml であり、ID₅₀ は MIC をはるかに超える大きい値で、両者の間に相関性があるとはいえなかった。次に SR 3636 株で PBP-2' 誘導産生量を調べると、FMOX による誘導は極めて低かった。他剤は 1 μg/ml 付近でピークに達し、作用濃度が高くなるに従って減少した。他剤の MIC 値は、PBP-2' 産生量が FMOX によるそれとほぼ等しくなる濃度とよく相関した。

以上の結果より、L-MRSA に対するこれらセフェム剤の MIC 値は、PBP-2' への親和性よりはむしろ誘導産生量で説明されると考えられた。

116 *B. fragilis* の形態に及ぼす new quinolone の影響

高畑 正裕・西野 武志

京都薬科大学微生物

目的：近年開発された new quinolone 剤は好気性のグラム陽性菌および陰性菌に対してだけでなく *B. fragilis* など偏性嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示す。New quinolone の強い抗菌作用は DNA gyrase に対する強い阻害効果と考えられるが、形態学的にみると種々の菌種で異なっており、これに関する報告は少ない。そこで演者らは *B. fragilis* に対する quinolone 剤の影響を透過型電子顕微鏡を用いて観察した。

方法：New quinolone の NFLX, OFLX, CPFx, T-3262 などに対する臨床分離 *B. fragilis* の感受性の測定を日本化学療法学会標準法に基づき行なった。菌体の形態学的観察は *B. fragilis* ATCC 25285 に良好な抗菌力を示した T-3262 を用い行なった。試料はグルタルアルデヒド (2.5%)、四酸化オスミウム (1%) で固定し、エタノール系列により脱水した。プロピレンオキシドに置換後エポキシ包埋し超薄切片を作製、JEM-1200 EX 透過型電子顕微鏡により観察した。また Zusman らの方法に従い、RNase, pepsin 処理により核 DNA を調べた。

結果および考察：臨床分離の *B. fragilis* に対して T-3262 > OFLX > CPFx > NFLX の順に強い抗菌力を示した。*B. fragilis* ATCC 25285 の形態に対する T-3262 の影響を観察したところ、MIC 濃度 (0.39 μg/ml) では菌体の伸長化が認められると同時に、不完全な septum 形成開始点と考えられる constriction がみられた。また細胞先端部に mini-cell や mesosome 様構造を多数認めた。4 MIC 濃度になると細胞は丸みを帯び、一部外膜の切断された細胞が観察された。

117 ブドウ球菌における β-lactam 抗生物質アナログの反転現象について

大槻 雅子・西野 武志

京都薬科大学微生物

ブドウ球菌に β-lactam 抗生物質の高濃度を作用させた場合、反転現象が観察されるが、一部の cephem 抗生物質ではこの反転現象が観察されないことをすでに報告してきた。今回、この反転現象が観察されなかった cephem 抗生物質の中から cefmenoxime を選び、その構造類似物質との相関性について検討を行なった。

使用菌株はブドウ球菌 209-PJC 株で、使用抗生物質

は cefmenoxime (CMX) およびそのアナログである demethoxyimino CMX, hydroxyimino CMX である。

濃度による反転現象について検討を行なったところ、7位の側鎖に methoxyimino 基を有する CMX では反転現象を観察することができなかったが、7位側鎖が demethoxyimino または hydroxyimino 基になった CMX のアナログでは多くの β-lactam 抗生物質同様に反転現象が観察された。このときの透過型電子顕微鏡による形態観察では CMX の低濃度および高濃度作用で溶菌像が一部にしかみられないのに比べ、demethoxyimino CMX, hydroxyimino CMX の低濃度作用で隔壁の膨隆や多くの溶菌像がみられ、逆に高濃度作用では溶菌像は観察されなかった。LTA の遊離に対する影響では CMX 作用では dose response が認められ、高濃度作用で多くの遊離がみられた。しかし、2種の CMX アナログでは高濃度より低濃度でより多くの遊離がみられた。

以上の結果より、CMX の7位側鎖の置換によりブドウ球菌における反転現象をひき起こすことがわかった。この反転現象における機構はすでに報告している多くの β-lactam 抗生物質と同じであり、反転現象を起こさなくなった cephem 抗生物質では、7位側鎖の methoxyimino 基が、ブドウ球菌の自己融解酵素系に何らかの関連性を有していると思われる。

118 THR-221 前処理による食細胞の殺菌相乗作用：in vitro と in vivo の比較

野村 秀一・永山 在明

佐賀医科大学微生物学教室

目的：感染症治療においては、抗生物質の細菌に対する直接作用に加え、補体、多核白血球やマクロファージなどの生体防御機構が大きく関与している。食細胞の殺菌作用に及ぼす抗生物質の影響については、in vitro の系で、多くの研究がなされている。今回我々は、in vitro の系で得られた成績がより生体に近い in vivo の条件下でも反映されるのかを調べた。

方法：菌種は *K. pneumoniae* 163 株、*E. coli* S 615 株を、抗生物質は THR-221 (cefodizime), CTX および CPZ を使用した。In vitro の系では、1/8 MIC または 1/4 MIC の抗生物質で 30 分前処理した菌をマクロファージと混和、培養し、経時的に培養液中の細菌数を測定した。In vivo の系では、あらかじめ食細胞を誘導したマウスにそれぞれ抗生物質の 1/4 MIC で 2 時間前処理した菌を腹腔内に感染させ、マウスに対する MLD

値、感染後の腹腔内の菌数の変化を時間経過を追って検討した。

結果：マクロファージによる肺炎桿菌の殺菌作用は、1/8, 1/4 MIC 抗生物質前処理菌とともに、THR-221 が殺菌作用に及ぼす影響が他剤に比べ強かった。感染実験では、1/4 MIC 2 時間前処理菌の MLD 値測定で、THR-221 前処理菌の場合 3.8×10^4 CFU/mouse となり最も優れた成績を示した。また、感染後の腹腔内菌数変化でも THR-221 前処理菌が最も菌数の減少が大きく、したがって MLD 値が他剤と比較し最大になることが判明した。*E. coli* は食作用を受けやすく、薬剤内の相違が顕著でないことが明らかになった。

119 糖尿病および顆粒球減少マウスにおける *E. coli* 実験尿路感染症に対する Cefixime の治療効果

公文裕巳¹・岸 幹雄¹・大森弘之¹
横田好子²・岩井芳美²・池田文昭²
峯 靖弘²

¹ 岡山大学医学部泌尿器科,

² 藤沢薬品工業開発研究所

目的：Streptozotocin (STZ) によって誘発される糖尿病マウスと cyclophosphamide (CPA) で誘発される顆粒球減少マウスを用い、生体防御機能に関与する好中球の機能と感染性、ならびに、*E. coli* 実験尿路感染における CFIX, CCL および CDX の治療効果について検討した。

方法：ICR, 雌マウスを用い、糖尿病マウスは STZ 200 mg/kg を静脈内投与、顆粒球減少マウスは CPA 200 mg/kg を腹腔内投与し、4 日後実験に供した。尿路感染の作製は *E. coli* 41 を 0.1 ml 経尿道的に接種し、4 時間クリップで止尿した。

結果および考察：血糖値が 160 mg/dl を示す糖尿病マウスの腹腔好中球数は 1/8 に減少したが、末梢血好中球数は変化がなかった。また、腹腔好中球は *in vitro* chemotaxis および NBT 還元能による殺菌能がやや低下したが、*E. coli* に対する貪食能は低下しなかった。一方、顆粒球減少マウスは腹腔および末梢血中の好中球数の減少が著しかったが、superoxide anion release 能は低下していなかった。*E. coli* 実験尿路感染において糖尿病マウスは正常マウスと同程度の感染性を示したが、顆粒球減少マウスは著しい易感染性を示した。また、糖尿病マウスでの治療実験では CFIX は CCL および CDX に比べ、有意に優れた治療効果を示したが、いずれの薬剤も正常マウスの場合に比べてやや難治化傾向を認めた

に過ぎなかった。一方、顆粒球減少マウスでの治療効果は著しく低下し、いずれの薬剤も大量投与を必要としたが、CFIX の治療効果が最も優れていた。これらの感染治療効果はそれぞれの薬剤の抗菌力として反映した結果であるが、特に CFIX が優れた理由として組織内濃度の持続と殺菌力の強さが考えられた。

120 白血球減少マウスの緑膿菌感染症に対する各種抗菌剤の感染防御効果

中田 勝久・ISIDRO C. SIA

前田浩志・藤井 明・山崎 浩

川端 岳・荒川創一・梅津敬一

守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

目的：Cyclophosphamide 処理による白血球減少マウスでの緑膿菌感染症に対する ENX, OFLX, NFLX, CPFX, NY-198, GM, CPM および IPM/CS の感染防御効果について調べた。

方法：Jcl-ICR 雌マウス (体重 20~22 g) に cyclophosphamide 300 mg/kg 腹腔内投与し、白血球減少症マウス (投与 4 日目、白血球数約 600 mm³) を作製した。感染菌として *P. aeruginosa* No. 12 (serotype E, protease +, elastase +) を用いた。菌接種は tryptose soy broth で一夜培養後、同培地で希釈した菌液を 10 LD₅₀ および 100 LD₅₀ 腹腔内に接種した。抗菌剤の投与は菌接種後 10 分および 6 時間の 2 回行なった。効果判定は菌接種後 14 日間マウスの生死を観察し、生存マウス数により ED₅₀ 値を求めて行なった。

結果：Cyclophosphamide 処理 4 日目のマウスの末梢血の白血球数は健常マウスの 1/6~1/10 に減少し、特に好中球、リンパ球の低下が顕著であった。各種抗菌剤の感染防御効果は 10 LD₅₀ の菌量接種の場合、経口剤では CPFX が 2.3 mg/kg の ED₅₀ 値で最も優れ、次いで OFLX, NY-198, ENX, NFLX の順であった。一方、注射剤では IPM/CS が 1.4 mg/kg の ED₅₀ 値で最も優れ、次いで GM, CAZ, CPM の順に優れていた。100 LD₅₀ の接種では GM が 3.7 mg/kg の ED₅₀ 値で最も優れた効果を示した。以上の結果から好中球減少マウスの実験的緑膿菌感染症の治療には経口剤では CPFX, OFLX, ENX および NY-198, 注射剤では IPM/CS, CAZ および GM が優れた感染防御効果を示したことから、臨床における顆粒球減少時の難治性の緑膿菌感染症に対して、これらの抗緑膿菌剤の有用性が示唆された。

121 *Acinetobacter calcoaceticus* の産生する粘液物質の生物学的活性について

尾花 芳樹・西野 武志

京都薬科大学微生物

目的：既に我々は、*A. calcoaceticus* の一部の菌株が粘液物質 (slime) を産生し、本物質は好中球やマクロファージに対して細胞傷害性やマウスに対して致死性を示すことを報告してきた (Microbiol. Immunol. 30 (7), 1986; 感染症誌 61 (9), 1987)。今回、本菌の産生する slime をマウスに接種した時に著明な白血球減少作用が認められたので報告する。

方法および結果：臨床分離 *A. calcoaceticus* TMS 266 株 (東邦大学五島教授分与) を用い、brain heart infusion 寒天培地で培養後 slime を調製した。本物質は糖、蛋白、RNA などを含む複合物質であった。末梢白血球数に及ぼす影響では slime をマウス腹腔内に接種後、経時的に白血球数を測定した。腹腔内に 0.025 あるいは 0.05 mg/mouse の slime を投与することにより投与量に応じた白血球数の減少が認められ、投与 2 時間後にはそれぞれ正常マウスの白血球数の約 1/2 および 1/3 に減少し、6 時間以降は回復傾向が認められるが 48 時間においても正常マウスに比べ若干低値を示した。また、*E. coli* 腹腔内に接種し感染に及ぼす slime の感染増強作用について検討したところ、slime と *E. coli* の混合接種により著明な感染増強が認められ、これは白血球数の減少や機能障害の結果であると考えられた。またマウスを sublethal な slime で免疫しておくことこれらの作用は抑制されることが分かった。

考察：細菌の産生する slime については緑膿菌がよく知られており、マウスに対する致死性や貪食細胞に対する細胞傷害性が報告されている。今回検討した *A. calcoaceticus* は弱毒菌といわれておりマウスに対してほとんど菌力を示さない。しかし本菌の産生する slime は緑膿菌に匹敵する生物学的活性を示すことから、その病原的意義についてさらに注目していかなければならない。

122 性器・副性器感染症の実験的研究

第 5 報 ラット実験的副睾丸炎(精巣上体炎)の成立と治療成績について

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：前回、家兎において実験的副睾丸炎の成立と、

長期観察における組織学的睾丸・副睾丸の変化を報告した。今回はラットにおける感染成立の状況を観察するとともに、治療成績と薬剤移行性についても検討した。

方法：ウィスター系雄性ラット 8 週～10 週齢 (250～300 g) を用い、生食浮遊液とした菌液を経精管的逆行性に 10^8 CFU 接種した。用いた菌種は、*S. aureus* 209 p, *E. coli* 0-14, *P. mirabilis* ATCC 21100, *P. aeruginosa* NCTC 10490 である。精管結紮 3, 24, 72 時間後に結紮を解除し、*E. coli* 0-14 を接種し 1 週後の感染の成立を組織学的に検討した。治療として 72 時間結紮後に結紮を解除し、*E. coli* 0-14 を注入し 2 日目より ABPC, CEZ と CAZ を各 20, 40, 80 mg/kg, AMK と MINO を各 5, 10, 20 mg/kg, CPFX を 2, 4, 8 mg/kg 1 日 1 回静注し、1 週、2 週目に組織内残存菌数と組織学的検索により治療効果を判定した。また、感染群と非感染群での CEZ 40 mg/kg と CPFX 4 mg/kg の組織内移行濃度も測定した。

成績：各菌液を精管内に注入しても、組織学的に感染の成立は認められなかった。精管結紮 72 時間後結紮を解除し *E. coli* 0-14 を注入した群で、感染の成立を 100% 認めた。治療成績では CPFX 投与群が最も良く、CAZ がこれに次いだ。AMK, MINO は投与量を増加すると成績は改善したが、投与期間による差は認めなかった。ABPC, CEZ も同様の成績であった。薬剤の組織内移行は感染群、非感染群 15 分値で CEZ, CPFX とともに血清値の約 1.7 倍移行した。2 時間値で CPFX は 2～3 倍の組織内濃度を示し感染群が有意に高値であった。

123 抗生剤混入骨セメントビーズ充填法の検討 (第 4 報)

橋本晋平・澤井一彦・三木春一郎

山崎節正・服部友一・佐藤 素己

山路倫生・村瀬範高・丹羽 滋郎

愛知医科大学整形外科

目的：我々は、1985 年以来実験結果を基に慢性化膿性骨髄炎に対する抗生剤混入骨セメントビーズ充填法の定式化をデオキシカナマイシン B を用いて企図してきた。現在我々は、各種抗生剤についても溶出試験を行ない抗生剤混入骨セメントビーズ充填法の定式化を企図している。今回、セフェム系抗生剤 cefamandole (以下 CMD) 混入骨セメントビーズの溶出試験を行ない、*in vitro* における定式化を企図したので報告する。

方法：抗生剤 CMD; 骨セメント (ポリメチルメタクリレート, 以下 PMMA) Simplex P®。

自作の PMMA ビーズ作製器による直径 5, 7 および 10 mm の 3 種類の PMMA ビーズに CMD を混入し作製した。それぞれの含有量は、直径 5 mm では 4, 8 および 16 mg 力価、直径 7 mm では 10, 20 および 30 mg 力価、直径 10 mm では 30, 60 および 120 mg 力価とした。それぞれ CMD ビーズを 1 ml の蒸留水に浸漬し、浸漬後経日的に採取し、溶出 CMD 量を agar well 法で測定した。

結果：溶出 CMD 量は、経日的に減少した。その溶出パターンを数式化するため、溶出量の対数を取り、多項式回帰分析、ならびに重回帰分析を行ない、最良のモデル式を導出した。これにより *in vitro* における CMD 混入骨セメントビーズ充填法を定式化した。

直径 5 mm : $\log(\text{MIC} \cdot P \cdot (1/n)) \leq 1.2990782 - 0.11480782 \cdot D + 1.22969152 \cdot (1/D) - 5.0162 \times 10^{-5} \cdot D^2 + 9.948874 \times D^{-2} x$

直径 7 mm : $\log(\text{MIC} \cdot P \cdot (1/n)) \leq 1.55723277 - 9.94535 \times 10^{-2} \cdot D + 1.14691610 \cdot (1/D) + 2.0129 \times 10^{-5} \cdot D^2 + 4.678761 \times 10^{-2} x$

直径 10 mm : $\log(\text{MIC} \cdot P \cdot (1/n)) \leq 1.80873397 - 0.11855187 D + 0.95588111 \cdot (1/D) + 6.5542 \times 10^{-5} \cdot D^2 + 1.764748 \times 10^{-2} x$

P : 病巣死腔, x : 含有力価, n : ビーズ個数, MIC : 最小発育阻止濃度, D : 溶出開始後日数を示す。

124 エンドトキシン門脈内投与による肝障害：生体酸化防御機構としての SOD の変動

谷口正哲・竹山廣光・水野 章
花井拓美・品川長夫・由良二郎
名古屋市立大学医学部第一外科

篠原力雄

藤田学園衛生技術短期大学生化学

腸管内感染あるいは腹腔内感染においては、増加した bacterial endotoxin (以下 Etx) が門脈内へ流入し、種々の機構により肝障害を起こすといわれている。この障害機構の一部を解明する目的で、実験を施行した。

方法：約 200 g の SD 系雄性ラットを用い、腸間膜静脈より Etx (*E. coli*, 0111 B 4, Boivin) を 7.5 mg/kg 注入した。経時的に脱血屠殺し、生理食塩水を注入した対照群と比較した。肝組織・血清について生体過酸化の指標として過酸化脂質 (LPO) を、活性酸素の消去酵素である super oxide dismutase (SOD) 活性と併せ検討した。血清 LPO は八木法と同時に、 Fe^{3+} イオン添加

により TBA との反応性を高めた測定も行った。肝組織 SOD は、細胞質内の Cu-Zn-SOD と、ミトコンドリア内の Mn-SOD とを分別して測定した。

結果：Etx 投与群 (E 群) は、43 匹中 21 匹が死亡し、生存ラットも含め、著明な肉眼的肝脂肪浸潤を呈した。肝組織 LPO は、18 時間後に対照群 (C 群) $39.6 \pm 6.6 \text{ nmol/g}$ に対し、E 群 64.9 ± 13.7 と有意に増加した。血清 LPO は、有意の変動を示さなかったが、 Fe^{3+} 添加により、36 時間後で E 群が C 群に比べ低下した。肝組織 Cu-Zn-SOD は、18 時間後で C 群 $310 \pm 90 \mu\text{g/g}$ に対し、E 群 610 ± 182 と増加し、36 時間後も高値を維持した。Mn-SOD も、6, 36 時間後で E 群が有意に高値であった。血清 SOD には、有意の変動を認めなかった。

結語：Etx による肝障害時、LPO の生成は SOD の低下によるものでなく、活性酸素生成増加によるもので、SOD は防御機構として有効に作用していると考えられた。

125 *In vitro* における *S. pneumoniae* の *B. catarrhalis* 発育抑制作用について

渡辺貴和雄・植木 信介
力富 直人・松本 慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：細菌相互間の共生と拮抗に関係した作用は一部の菌種間で確認されている。今回我々は、*S. pneumoniae* (*S. pn.*) と *B. catarrhalis* (*B. c.*) の broth 培養下で *S. pn.* による *B. c.* の増殖抑制作用とさらにその作用が殺菌的であることを確認し、極めて興味ある知見を得たので報告する。

材料および方法：実験に供した *S. pn.* および *B. c.* 4 株、さらにインフルエンザ菌 (*H. inf.*) 4 株、黄色ブドウ菌 (*S. a.*) 3 株、*Corynebacterium pseudodiphtheriticum* (*C. p.*) 3 株を用いた。各菌各々を 5% 馬血液加 M-H broth (BBL) で一夜培養後、同 broth で $10^{-6}/\text{ml}$ になるように希釈し、予め同 broth を 2.6 ml 分注した試験管に各々を 0.3 ml ずつ加え、肺炎球菌と上記菌種の混合菌液作製後、 37°C で培養を続けながら、6, 24, 48 時間後におけるそれぞれの生菌数を定量培養法にて算定した。

成績および考察：1) *S. pn.* と *B. c.* との組み合わせでは 4 株中 2 株 (1 株は 6 h 後、1 株は 24 h 後) に明確な殺菌的な抑制作用が認められ、また残り 2 株では $10^5/\text{ml}$ のオーダー (添加時生菌数) から $10^4/\text{ml}$ と $10^3/\text{ml}$ の生菌数低下 (24 h ~ 48 h 後) がみられた。2) 複数

菌感染をしばしば経験する観点から S. pn. + B. c. + H. inf. の組合せ系で検討したが、H. inf. はいずれの系でも正常な増殖を示すのに対し、B. c. では4株中3株に明確な殺菌的抑制作用が認められた。3) S. pn. と S. a., S. pn. と C. p. 間では3株ともに共生、拮抗関係は認められなかった。

S. pn. と B. c. 増殖抑制因子の解明を現在検討中であるが、B. c. の β -lactamase 産生能の有無とは関係なく、複数菌感染で S. pn. と B. c. の感染病巣内でのそれぞれの分布を明らかにし、本実験の臨床的確認も検討中である。

126 皮膚科領域から分離の黄色ブドウ球菌の性状

池田 政身・山本 康生
 玉木 宏幸・荒田 次郎
 高知医科大学皮膚科

昭和57年8月～62年9月の間、皮膚科領域感染症患者の病変部から黄色ブ菌を分離し、コアグラゼ型、exfoliative toxin (ET) 産生能、各種抗菌剤に対する感受性などを検討。使用抗菌剤は PCG, ABPC, MDIPC, DMPPC, CEX, CER, GM, AMK, MINO, EM, CLDM, OFLX, CPFY, NFLX, ENX。

黄色ブ菌 525 株を疾患別にコアグラゼ型別をみると、毛包炎ではⅢおよびⅣ型、癬、癰腫症および汗腺性膿皮症ではⅣ型、膿疱疹ではⅠおよびⅤ型、SSSS ではⅠ型が多い。つまり浅在性膿皮症ではⅠおよびⅤ型がほとんどを占め、深在性膿皮症では主にⅣ型がその病原菌となる。

疾患別の黄色ブ菌の ET 陽性率では、膿疱疹および SSSS で 80% を超え、他の疾患では平均約 40% と有意の差。

各種抗菌剤に対する感受性をみると、コアグラゼ型別により著明な差を認め、 $I \div V \gg II \div III \div unknown \gg IV$ の順であり、Ⅳ型が最も感受性が低い。

各種抗菌剤に対する耐性率 (MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) を昨年および今年で比較すると、ほとんどすべての抗菌剤で、すべてのコアグラゼ型とも耐性率が増加しており、特にⅣ型株では高度耐性化が進み、PCG, ABPC は 100%, CEX, GM でも 90% 前後、DMPPC も 87.5%, MDIPC も 37.5% と増加。その中では CER, MINO および NFLX を除くニューキノロン剤は比較的良好な感受性を保っている。

127 キノロン系薬剤のヒト染色体に及ぼす影響

上原真理子・木田盈四郎・藤井良知
 帝京大学医学部小児科

キノロン系薬剤は細菌のトポイソメラーゼⅡ (ジャイレース) の活性阻害により抗菌作用を持つが、真核生物に対する影響については不明の点が多い。真核生物ではトポイソメラーゼⅡは姉妹染色分体交換 (SCE) および姉妹染色分体の分離に関与すると考えられている。SCE の発生機構および生物学的意味は未だ明らかでないが、環境変異原に対する鋭敏な指標として広く使われている。また姉妹染色分体の不分離は、染色体数の変化や細胞生存率の低下をもたらすことが予想される。

我々は、ヒト染色体に対するキノロンの影響を調べるため、リンパ球を3日培養する際ナリジク酸 (NA) およびより抗菌力の高い開発中のニューキノロン (NQ) を処理し、SCE と染色体数を調べた。対象は先天異常患者とその家族 10 人で、46, xx, +21; 46, xy, +21; 45, x; 46, xy, t(3; 4) および正常核型を含む。染色体数は NQ 1~10 $\mu\text{g/ml}$ 処理で濃度に従い減少したが 25~50 $\mu\text{g/ml}$ では顕著ではなかった。SCE は NQ の濃度に従い増加したが 10~25 $\mu\text{g/ml}$ でピークとなりその後減少した。50~100 $\mu\text{g/ml}$ 処理では染色体凝縮の異常や細胞分裂の低下がみられた。特に感受性の高かったのは転座 t(3; 4)(q 27: q 21) を持つ父子で、転座部位での SCE は有意に高く、NQ 濃度に従い増加した。NQ の方が NA より染色体への影響が大であったことは、抗菌力と対応している。

染色体への影響が高濃度で一見減少する現象は、低感受性の細胞が選択された結果とも解釈できる。キノロンの感受性について、個体差のみならず、個体内での細胞集団間の差および染色体部位間にも差があることが示唆された。今後キノロンのヒトに及ぼす影響についてはさらに広範囲の詳細な検討が必要と思われる。

128 マクロライド系抗生物質のヒト好中球内への移行に関する研究

眞崎美矢子・賀来満夫・井上祐一
 道津 安正・増山泰治・古賀宏延
 林 敏明・河野 茂・広田正毅
 原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的：我々は EM, JM, TE-031, RKM, roxithro-

mycin に関して、ヒト好中球内への移行機構を解明する目的で、種々の代謝誘導物質を作用させた時の移行率の変化を RI を用いて測定した。

方法：健康成人よりヘパリン加静脈採血後、好中球を分離し、 ^{14}C をラベルしたマクロライド系抗生物質と混合培養後、シリコン油を用いた速度勾配遠心分離法により細胞と細胞外液を分離し、液体シンチレーションカウンターで薬剤濃度を測定した。*S. aureus*, zymosan の食食による影響および PMA $1\ \mu\text{g}/\text{ml}$, con A $500\ \mu\text{g}/\text{ml}$, cytochalasin B $5\ \mu\text{g}/\text{ml}$ を作用させたときの影響について検討した。

結果および考察：マクロライド系抗生物質はいずれも良好な細胞内移行性を示し（細胞内/外濃度比は EM 6.6, JM 15.5, TE-031 16.4, RKM 29.8, roxithromycin 16.2), KF, NaCN, アデノシンを作用させると移行率が低下することより、能動輸送、なかでもヌクレオシド輸送系が関与していると考えられた。*S. aureus* や zymosan 食食時の RMN への移行率は roxithromycin を除いて上昇した。PMA を作用させると EM のみで移行率は上昇した（細胞内/外濃度比は EM 12.3, JM 13.6, TE-031 10.6, RKM 28.8, roxithromycin 13.4)。すなわち、食作用や膜不安定化剤は必ずしも抗生物質の取り込みを促進するわけではないと思われた。Cytochalasin B を作用させても移行率は低下せず、con A を作用させると移行率は低下した。この2つの代謝誘導物質と抗生物質の能動輸送とのかわりについては一定の見解が得られなかった。さらに詳細な検討が必要と思われた。

129 喀痰中の β -lactamase 活性測定に関する検討

中 浜 力・上 田 智

川崎医科大学中核

副 島 林 造

川崎医科大学呼吸器内科

荒木春美・南 新三郎・渡辺泰雄

保田 隆・才 川 勇

富山化学工業総合研究所

目的：喀痰中の β -lactamase 活性の測定法に関する基礎的検討を行ない、その臨床的意義についても若干の知見を得たので報告する。

方法：喀痰に 20% 量の PBS を加え氷気下ホモジナイズ後遠心分離 (4°C , $1,000\times g$ 10 分) した上清を検体とし、測定法は CER を基質とした UV 法にて行な

った。まず、①精製 β -lactamase を加えた添加試験、②喀痰への 20% N-アセチルシステイン (NAC) の 20% 量添加の影響、③ 37°C および -20°C における安定性、④構成型高度産生株による喀痰中活性の経時的変化 (*P. aeruginosa*)、⑤誘導型産生株による BHI broth および喀痰中活性の経時的変化 (*P. aeruginosa*, inducer CMZ $10\ \mu\text{g}/\text{ml}$) など基礎的検討を行なった。さらに、非感染症患者 1 名、緑膿菌感染患者 5 名の早期喀痰中活性を測定した。

結果：添加試験では PBS 中活性値に対して喀痰中活性比は平均 105% であった。20% NAC 添加によりその活性は直後で 1/3 に低下し、 -20°C 保存 24 時間後には検出限界の 0.01 units/ml 以下となった。喀痰中の活性は温度変化に安定であった。構成型産生株を 1×10^8 CFU/ml 喀痰に接種した場合、24 時間後には菌の増殖に伴い (4×10^8 CFU/ml) 活性は 0.01 から 0.18 に著増した。誘導型産生株においても誘導後の喀痰中活性値は漸増しその菌数増加および活性変化は BHI broth 中と差異は認められなかった。患者喀痰中の活性値は非感染症患者を含む 2 名では 0.01, 3 名で 0.012~0.018, 1 名で 0.154 units/ml の高値を示した。なお 0.154 units/ml の高値を呈した検体中より分離された複数菌の内 1 株に構成型の高度産生株が認められ、indirect pathogenesis の臨床上の一傍証となり得るのではないかと考えられた。

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

笠島 哲也・馬場 駿吉・鈴木賢二

島田純一郎・征矢野 薫・小林武弘

板谷 純孝

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

目的：*S. pyogenes* の健康成人頰部、扁桃、咽頭後壁、鼻腔上皮細胞への付着性を酵素抗体法を用いて *in vitro* にて検討した。

方法：*S. pyogenes* C 203 (M type 3, animal passage 3 回) および *S. pyogenes* C 203 S (M⁻) を 37°C 一夜培養し 10^7 CFU/ml に調節した。上皮細胞は健康成人頰部、扁桃、咽頭後壁、鼻腔より滅菌綿棒にて擦過採集し、PBS に浮遊させ洗滌後 10^5 cells/ml に調節した。調節した上皮細胞は *S. pyogenes* C 203 および *S. pyogenes* C 203 S とそれぞれ同量ずつ混和し、 37°C water broth にて 30 分振とうした。洗滌後、酵素抗体法 (avidin-biotin peroxidase method) にて *S. pyogenes* を特異的に染色し、光顕的に 1 検体につき 50 個の上皮細胞それ

それに付着する *S. pyogenes* を数え、その平均を検体の *S. pyogenes* 付着数とした。

結果：頬部においては、C203 は 17.48 個、C203S は 10.89 個付着した。扁桃においては、C203 は 7.88 個、C203S は 4.80 個付着した。咽頭後壁においては、C203 は 5.00 個、C203S は 2.88 個付着した。鼻腔においては、C203 は 3.29 個、C203S は 1.91 個付着した。各上皮細胞への C203 と C203S の付着に有意差を認めた。

考察：*S. pyogenes* C203(M⁺) と *S. pyogenes* C203S (M⁻) を用いることによって、上皮細胞への付着性に M-protein が関与していることを支持する結果が得られた。*S. pyogenes* の各上皮細胞への付着数の差は、感受性宿主細胞の大きさ、細胞表面レセプターと考えられているフィブロネクチン活性に起因すると考えられるが、さらに詳細な検討が必要である。今回我々は、酵素抗体法を使用した。この染色法では *S. pyogenes* を特異的に染色することができ、付着数検討の信頼度を高めると考える。

131 新生児に対する Cefotaxime の有効性と安全性

一特に腎に対する安全性一

石 田 允

大阪通信病院小児科

島 雅昭・清野佳紀・藪内百治

大阪大学医学部小児科

田 中 祥 介

愛染橋病院小児科

新生児期における抗生物質の使用にあたっては、その有効性のみならず安全性の高い薬剤を用いることが重要である。特に新生児期の腎は未成熟であり、腎毒性の強い抗生物質の投与は注意を要する。私達は第3世代抗生物質 cefotaxime (CTX) を新生児感染症 48 例 (sepsis 6 例, suspected sepsis 18 例, probable infection 24 例) に投与してその有効性と安全性、特に腎に対する安全性について検討した。血液像・生化学検査以外に投与前後の尿中 LAP, NAG および β_2 MG を測定した。

結果：1) 全体の有効率は 83.3% であった。

2) Transaminase 値の上昇、黄疸、貧血、顆粒球減少、BUN の上昇など異常は認められなかった。

3) 尿中 LAP, NAG, β_2 MG は腎形成不全、新生児仮死の計 4 例を除きいずれも健常対照群と比較して大きな差は認められなかった。

以上より CTX は新生児感染症に対して有用な抗生物質であると考えられた。

132 ウサギ摘出胸部大動脈ノルアドレナリン遊離収縮反応に対する ofloxacin の作用

柳原 太・榊原嘉彦・山野雅弘

山中吉隆・間瀬勘史・米津精文

安永幸二郎

関西医科大学第一内科

目的：第35回日本化学療法学会総会において ofloxacin が細胞内 Ca 遊離および受容体依存性 Ca チャンネル抑制に関与することを報告した。今回さらに ofloxacin の血管に対する作用を追究するため、アドレナリン作動性神経終末から遊離されるノルアドレナリンの血管収縮作用に対する効果を検討し、また ofloxacin とその他の種々ピリドンカルボン酸系薬剤との血管弛緩作用を比較した。

方法：実験には、2.0~3.0 kg のウサギ摘出胸部大動脈らせん状条片標本を使用した。標本は 37°C Krebs 液中に 1.5 g の張力を負荷して懸垂し、その等尺性変化をトランスジューサーを介してペン書きオシログラフ上に記録した。ノルアドレナリン遊離を惹起させるため、tyramine 3×10^{-5} M および白金双極電極を介する経壁電気刺激を用いた。なおその電気刺激は 3, 5, 10 および 20 Hz, 0.3 msec, 10 V の条件で行なった。

結果：経壁電気刺激による収縮反応は tetrodotoxin 10^{-7} M および prazosin 10^{-7} M により完全に抑制された。Ofloxacin (10^{-5} ~ 10^{-3} M) は経壁電気刺激による収縮反応を用量依存性に抑制し、また低頻度刺激による収縮反応をより強く抑制した。また ofloxacin (10^{-5} M, 3×10^{-5} M, 10^{-4} M) は tyramine 3×10^{-5} M により引き起こされる収縮反応を用量依存性に抑制し、その抑制率はそれぞれ 35.9%, 60.7% であった。またその収縮反応は prazosin 10^{-7} M により完全に抑制された。あらかじめ phenylephrine 10^{-6} M により収縮させた標本に対して ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin, および enoxacin はいずれも弛緩反応を引き起こした。しかし enoxacin のその反応は他の薬剤に比べて明らかに弱かった。

以上の結果より ofloxacin が交感神経終末から遊離されるノルアドレナリンにより惹起される収縮反応を抑制することが明らかとなり ofloxacin のこの効果はアドレナリン作動性 α 受容体を介する収縮関連機構に関与しているであろうことが示唆された。また ciprofloxacin お

よび norfloxacin は ofloxacin と同様の作用を有している可能性が示唆された。

133 セフェム系抗生剤の血液凝固能に対する影響

安岡 彰・木下明敏・渡辺謙一
田中 光・林 敏明・河野 茂
山口恵三・広田正毅・原 耕平
長崎大学医学部第二内科

目的：最近、第3世代セフェム系抗生剤の使用により出血傾向を来す症例が報告され、原因として *N*-methyltetrazolethiol 基（以下 NMTT）を3位側鎖に持つ抗生剤投与によりビタミンK欠乏を来すためとされている。この検討のため NMTT 基を持つ抗生剤群と持たない抗生剤群に分け、投与前後で凝固能およびビタミンK欠乏時に出現する異常蛋白 PIVKA (protein induced vitamin K absence or antagonist) を測定し検討を行なった。

方法：抗生剤は NMTT 基を有する群として latamoxef (LMOX), cefmenoxime (CMX) を、有さない群として cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ) を選んだ。対象症例は昭和 62 年1月より5月の期間にこれらを投与した 104 例である。肝障害が認められた症例を除外し 48 例に LMOX および CMX を、46 例に CTX および CAZ を3日から19日投与しその前後の PT, APTT, thrombo test, hepaplastin test および PIVKA-II を測定し検討した。

結果および考察：LMOX, CMX 群において投与後へパプラスチンテストの低下が認められたが、CTX, CAZ 群との有意の差は認められなかった。検査値の異常の出現率では LMOX, CMX 群で PIVKA-II が有意に多く出現し、他の凝固能検査でも同様の傾向を示した。両群とも食事摂取が不良になると異常値の出現率が高くなった。年齢、基礎疾患、薬剤投与量との関連は認められなかった。セフェム系抗生剤におけるビタミンK欠乏に伴う出血傾向の原因として、NMTT 基によるビタミンK阻害と腸内細菌減少によるビタミンK吸収障害とが考えられているが、今回の検討ではいずれの要因も加味されていると思われる、これを合わせもつ抗生剤を栄養障害例やビタミンKの欠乏し易い患者に使用する場合には注意が必要と思われた。

134 Rifampicin によりステロイド効果の減弱を呈した2症例

重野芳輝・嘉数 朝一・普久原浩
宮城陸子・草野 展周・中村浩明
兼島 洋・伊良部勇栄・下地克佳
橋川桂三・金城 勇徳・斎藤 厚
琉球大学医学部第一内科

玉城 和則・仲宗根恵俊
国療沖縄病院内科

Rifampicin (RFP) は肝臓で代謝される種々の薬剤の代謝に大きな影響を与えることが知られているが、今回、膠原病に対するステロイド治療中に結核を発症し、RFP とステロイド剤の併用によりステロイド効果の減弱を呈したと思われる2症例を経験した。

症例1は51歳男性。ウェジナー肉芽腫症の診断でプレドニソロンとアザチオプリンの内服中に肺結核を発症。RFP, INH を中心とした治療を開始し、その後プレドニソロン減量につれて胸部X線陰影の増強あり。RFP の投与中止と明らかに関連して自覚症、炎症反応、胸部X線像の改善をみた。

症例2は58歳女性。MCTD+間質性肺炎にてプレドニソロン投与中肺結核を発症。途中、自己中断を繰り返す、多剤耐性菌となり、その後徐々に症状、胸部X線像の悪化を来した。ステロイドの増量で一時軽度改善したが、一進一退でありその後 RFP の中止と OFLX の追加により著明改善した。

これら2例の経験から、1) RFP とステロイド併用群、2) RFP 非使用ステロイド投与群、3) ステロイド非使用 RFP 投与群の3群に分け、RFP, ステロイド剤の血中濃度をそれぞれ bioassay 法、高速クロマトグラフィ法にて測定し比較検討した。RFP 濃度はステロイドの使用ではほとんど影響されず、一方、血中プレドニソロン濃度は RFP 投与群と非投与群で明らかに差がみられ、RFP がプレドニソロンの代謝を促進させることをうらづける結果が得られた。

これらの併用においては、充分念頭において使用していく必要がある。

135 薬剤アレルギーに対する LMIT, DLST の有用性の検討

田坂 佳千・角 優
岸本 寿男・副島 林造
川崎医科大学呼吸器内科

近年の化学療法が発達には目覚ましいものがあるが、そ

の副作用は常に臨床問題となるところである。現在使用されている抗菌剤のうち約 60~70% が β -lactam 剤であり、副作用報告からみると、発疹、発熱のみならず、顆粒球減少症、血小板減少症などアレルギー反応に由来するものが少なくない。比較的頻度の高い薬剤性発熱は遅延型アレルギーが主に関与していると考えられているが、その診断は詳細な病歴聴取や臨床経過観察が最も重要で、DLST は日常よく用いられる検査であるが、その有用性については種々の意見がある。最近 LMIT (白血球遊走阻止試験) が薬剤性発熱において陽性率の高いことが宇野らにより指摘されており、この2つの検査法について検討した。

対象は臨床的に薬剤性発熱と考えられた6例8薬剤および無顆粒球症2例3薬剤の計8例11薬剤で、DLST、LMIT 直接法および間接法を施行した。薬剤性発熱に対する LMIT 直接法は8薬剤中4薬剤に陽性を示し、間接法は8薬剤中4薬剤に陽性を示した。また、8薬剤中7薬剤ではいずれかの方法で陽性の結果を示した。一方 DLST は7薬剤(5例)中1薬剤に陽性を示したのみであった。無顆粒球症2例のうち、LMIT 直接法を行ない得た1例2薬剤はいずれも陰性。LMIT 間接法、DLST は3薬剤とも施行しえたが、前者は1薬剤で陽性を、後者は1薬剤で2陽性、1薬剤で偽陽性を示した。LMIT は薬剤性発熱に関し有用性の高い検査法である可能性が示唆された。無顆粒球症については今後症例を追加し検討する予定である。

136 歯性感染症の細菌学的検討

東 堤 稔
大学大阪歯研

佐々木次郎
東海大学

高橋庄二郎
東京歯科大学

塩田重利
東京医科歯科大学

玉井健三
金沢大学

島田桂吉
神戸大学

昭和61年8月から62年1月の期間に全国の39施設を受診した口腔外科領域感染症患者270症例の閉塞膿より得られた検体から244例(90.4%)、725株の菌

を検出し、次の結果を得た。

1) 歯周組織炎、歯冠周炎、顎炎からの検出菌は複数菌の検出例が197例(80.7%)を占めた。また嫌気性菌は25菌種393菌株(54.2%)の過半数を占めた。

2) 主要検出菌は好気性グラム陽性菌では *S. milleri*, *S. sanguis*, *S. mitis* が、グラム陰性菌では *Capnocytophaga* sp. が、嫌気性グラム陽性菌では *Peptost. micros*, *E. lentum* が、グラム陰性菌では *B. gingivalis*, *B. intermedius*, *B. oralis* などの oral group *Bacteroides* の検出率が高かった。

3) 疾患群別検出菌順位は歯周組織炎では *Peptost. micros*, *S. milleri*, *S. sanguis*, *B. gingivalis*, 歯冠周炎では *S. milleri*, *S. sanguis*, *B. intermedius*, *C. ochracea*, 顎炎では *S. milleri*, *Peptost. micros*, *B. gingivalis*, *B. intermedius* の順位であった。

4) 前治療有無別による検出菌の比較では前治療無症例において分離菌種の種類、菌株数ともに多く検出された。

5) Midecamycin, josamycin の累積 MIC₉₀ は両薬剤ともに 0.39 μ g/ml で高い感受性を示し、歯科領域感染症の治療薬としての有用性がみられた。

137 副鼻腔炎に対する Ceftriaxone の臨床的有用性の評価

馬場 駿 吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

河村 正 三

順天堂大学耳鼻咽喉科

松 永 亨

大阪大学耳鼻咽喉科

原 田 康 夫

広島大学耳鼻咽喉科

大 山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

(研究参加 21 施設)

目的・方法：Ceftriaxone (CTRX) の副鼻腔炎に対する有効性・安全性を評価する目的で、16歳以上の急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎の急性増悪症の患者を対象とし、原則として CTRX 1日1回 1g で7日間投与した。

成績：総投与症例67例のうち臨床効果を客観的に判定するために委員会において定めた統一効果判定基準(自覚症状の推移、細菌学的効果、 \vee 線所見の改善度

より総合的に判定)による評価例は 39 例で急性 92.6% (25/27), 慢性 91.7% (11/12), 全体では 92.3% (36/39) と高い改善率を認めた。細菌学的効果においては除菌率 92.3% (42/45) を認め, また副作用は下痢, 発疹のそれぞれ 1 例であり発現率は 2.9% (2/67) であった。主治医の臨床効果判定例は 65 例であり急性 93.5% (43/46), 慢性 89.5% (17/19) と優れた改善率を認めた。

考察: 以上の結果より, CTRX は副鼻腔炎の治療において 1 日 1 回 1 g 投与で高い臨床的效果を示し, 副鼻腔炎の外来治療に優れた有用性が示唆された。

138 化膿性中耳炎に対する Ceftriaxone の臨床的有用性の評価

河村 正三
順天堂大学耳鼻咽喉科

馬場 駿吉
名古屋市立大学耳鼻咽喉科

松 永 亨
大学大阪耳鼻咽喉科

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
(研究参加 21 施設)

目的・方法: Ceftriaxone (CTRX) の化膿性中耳炎に対する有効性・安全性を評価する目的で, 急性化膿性中耳炎, 慢性化膿性中耳炎の急性増悪症の患者を対象とし, 原則として CTRX 1 日 1 回 1 g を 7 日間静脈内投与した。

成績: 総投与症例 50 例のうち, 脱落・除外 3 例を除く 47 例について臨床効果を判定した。委員会判定基準による有効率は 68.1% (32/47 例), 主治医判定による有効率は 72.3% (34/47 例) であった。細菌学的には単独感染 33 例, 混合感染 14 例より 63 株が分離され, 82.0% (50/61 株) の除菌率であった。副作用は 1 例に顔面浮腫, 全身紅斑, 膨疹が, 臨床検査値異常は 2 例に白血球減少がみられた。

考察: 以上の結果より, CTRX は化膿性中耳炎の治療において 1 日 1 回 1 g の静脈内投与で高い臨床的效果を示し, 化膿性中耳炎の外来治療に優れた有用性が示唆された。

139 化膿性中耳炎に対する CS-807 の薬効評価—CCL との二重盲検比較試験

全国 28 施設共同研究世話人

河村 正三
順天堂大学

野村 恭也
東京大学

馬場 俊吉
名古屋市立大学

松 永 亨
大阪大学

原 田 康 夫
広島大学

大 山 勝
鹿児島大学

CS-807 の化膿性中耳炎に対する有用性を客観的に評価する目的で, cefaclor (CCL) を対照とした二重盲検比較試験を実施した。

対象疾患は急性化膿性中耳炎と慢性化膿性中耳炎急性増悪症とし, 投与量は CS-807 は 1 日 200 mg (分 2), CCL は 750 mg (分 3) で, 投与期間は 7 日間とした。

総症例 229 例中 214 例 (CS 群 104 例, CCL 群 110 例) を解析対象とした。概括安全度は 222 例について検討した。主治医による全般改善度は改善以上で CS 群 71.2%, CCL 群 65.2%, 小委員会判定の臨床効果は有効以上で CS 群 68.3%, CCL 群 68.2% で有意差はなかった。概括安全度では CS 群 93.6%, CCL 群 94.6% と両群ともに安全性が高く, 有用性は有用以上で CS 群 71.2%, CCL 群 65.5% であった。

細菌学的効果では CS 群 78.8%, CCL 群は 69.5% の菌消失率であった。副作用は CS 群 6 例, CCL 群 6 例にみられ, 消化器症状が主であった。

以上の成績より, CS-807 は化膿性中耳炎に対して臨床的に高い有用性が示唆される薬剤と考えられた。

140 急性陰窩性扁桃炎に対する CS-807 の
薬効評価—CCL との二重盲検比較試
験

全国 28 施設共同研究世話人

馬 場 駿 吉

名古屋市立大学

河 村 正 三

順天堂大学

野 村 恭 也

東京大学

松 永 亨

大阪大学

原 田 康 夫

広島大学

大 山 勝

鹿児島大学

新経ロセフェム剤 CS-807 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目的で cefaclor (CCL) を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。

用法・用量は CS-807 は 1 回 100 mg 1 日 2 回, CCL は 250 mg 1 日 3 回としダブルブリーにより適格性を保ち、投与期間は 7 日間、最低 3 日間以上の症例を採用とした。

総症例は 202 例で、このうち 172 例を解析対象とし、概括安全度は 182 例について検討した。なお臨床効果採用例で両群間に患者背景に偏りはみられなかった。

主治医判定による全般改善度は改善以上で CS-807 群 73/82 (89.0%), CCL 群 78/90 (86.7%) で有意差は認められず、小委員会判定臨床効果でも前者 78.0%, 後者 84.4% で有意差はなかった。有用性は CS-807 群 89.0%, CCL 群 86.7% であった。細菌学的効果は CS-807 群 98.4%, CCL 群 98.6% の菌消失率を示した。副作用は両群に 3 例ずつ認められ、いずれも軽度の消化器症状が主であった。臨床検査値異常は CS-807 群に 1 例, CCL 群に 2 例認められた。

以上の成績により、CS-807 は 1 日 2 回投与で急性陰窩性扁桃炎に対し、臨床的に高い有用性が示唆される薬剤と思われた。