

第 34 回日本化学療法学会西日本支部総会

期日：昭和 61 年 12 月 4～5 日

会場：愛知厚生年金会館

会長：山本俊幸（名古屋市厚生院）

一般演題

081 薬剤誘起性肺臓炎 2 例の検討

早瀬 満・大谷 信夫

金沢医科大学呼吸器内科

症例 1：59 歳，男。肺炎の診断で PIPC, SISO の投与を受け症状は一時軽快したが，再度発熱をみ，PIPC 再度投与。投与 2 日目；高熱，呼吸困難をみ当科入院，入院時；吸気終末にラ音聴取，胸部異常陰影，肝機能異常，Ga スキャンでびまん性の RI の集積がみられ，肺と肝生検で肉芽腫性病変で得られた。抗生剤投与中止で症状，臨検値は改善し，薬剤による肺臓炎，肝障害と診断した。LST では PIPC の S.I. 値が 742% と高値で，入院時の *Mycoplasma* の PHA 価も高値で *Mycoplasma* 肺炎 + PIPC による肺臓炎，肝障害と最終診断した。

症例 2：42 歳，男。亀頭包皮炎の診断で CXD の投与を受け一時症状は軽快していたが，CXD より AMPC に投薬変更 2 日目より発熱，その後全身倦怠感，呼吸困難をみ入院，入院時吸気終末にラ音聴取，胸部異常陰影，好酸球増多，肝機能障害をみ，Ga スキャンではびまん性に RI の集積，肺生検で間質性病変，肺機能では拡散能の低下をみた。薬剤の中止で症状，臨検値は改善したがステロイド投与にかかわらず胸部異常陰影と拡散能の低下は長期に残存した。薬剤による肺臓炎を疑い，LST では CXD の S.I. 値が 1,026% と有意に高く，CXD による薬剤誘起性肺臓炎 + 亀頭包皮炎と最終診断した。

抗生剤による薬剤誘起性肺臓炎は最近種々な薬剤による報告がみられ，高熱，呼吸困難をみ，吸気終末にラ音聴取，びまん性の異常陰影を呈し，さらに薬剤中止により速やかに症状の改善がみられるという特徴をもつといわれている。しかし，原疾患との鑑別する必要があること，さらに日常臨床でしばしば用いられる経口 cephem 剤でも起こりうること，また，長期に障害が残存する例もありうるので報告した。

082 抗生物質の止血機構に及ぼす影響
(第 4 報)

飯田 夕・間瀬 勘史・山野雅弘

山中吉隆・前原 敬悟・柳原嘉彦

米津精文・安永幸二郎

関西医科大学第一内科

目的および方法：臨床例において抗生剤の血液凝固能および血小板凝集能に及ぼす影響を検討した。1984 年から 1986 年に当科および関連施設に入院し同一抗生剤の投与を 3 日間以上受けた患者を対象にした。抗生剤投与前後の血小板凝集能，プロトロンビン時間 (PT)，活性化部分トロンボプラスチン時間，ヘパラスチンテスト，トロンボテスト，protein induced by vitamin K absence (PIVKA) を測定した。PIVKA は Ap-Latex 法にて測定し，陽性例については Suttie らの方法に準じて定量も行なった。また一部の症例では HPLC にてビタミン K や epoxide も測定した。

結果および考案：1) 血小板凝集能はセフェム剤の常用量 (2~4 g/day) の投与された 15 例について検討したが，抗生剤投与前にすでに低下しており感染症の治療により回復する症例が 7 例みられた。CRP と血小板凝集能の相関は負の傾向を示したが統計学的に有意差は認めなかった。感染症における血小板凝集能は抗生剤のみならず感染症自身の影響も受けると考えられ今後さらに検討を加えたい。

2) 正常人 14 例の vitamin K₁ は 0.6±0.49 ng/ml，vitamin K₂ の同族体では MK-7 のみ検出され 0.69±0.31 ng/ml であった。3 位に N-methyltetrazolethiol (NMTT) を持たない抗生剤を投与した 30 例では PIVKA 陽性例は 0 例であったが NMTT を持つ抗生剤を投与した 28 例では陽性例は 6 例 (21%) であった。PIVKA 陽性群では PT は抗生剤投与前の 67.8±26.4% から投与後 31±21.8% と有意に減少したが，陰性群では有意差は認めなかった。PIVKA 陽性例は，LMOX 3 例，CMX 3 例であり基礎疾患の重篤な症例であった。ビタミン K 投与後に epoxide の上昇する症例がみられ，NMTT は epoxide-reductase を阻害し

ビタミンK欠乏をひきおこすと考えられた。

以上より経口摂取不良の患者に抗生剤を投与する場合にはビタミンKの予防投与が必要と思われた。

083 産婦人科領域における抗生物質の出血傾向に及ぼす影響の検討

中山昌樹・植村次雄・水口弘司
横浜市立大学医学部産婦人科

最近、セフェム系抗生物質の副作用として出血傾向がとりあげられている。この要因として、1) ビタミンK合成障害、2) 血中ビタミンKの異常消費、3) 血小板凝集機能障害の3点が考えられている。そこで我々は、産婦人科領域手術にCTXを投与し、その有用性と出血傾向について検討した。

対象は当科で婦人科悪性腫瘍の手術を施行した20例とし、手術当日から7日間CTX 1日4g投与した。術前、術後3日目、7日目に血小板、PT、APTT、HPT、PIVKA IIを測定した。また同時に赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数も測定した。

血小板は術後3日目に一過性減少傾向がみられたが、7日目には正常値に回復した。PTも術後3日目に遅延する傾向があったが、7日目には正常に回復した。APTTとHPTの投与前、中、後の推移には一定の傾向はなかった。PIVKA IIは一例を除いて異常はみられなかった。これら出血素因の術前、術後の平均値の間には有意差は認めなかった。赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数にも有意な差は認められなかった。

臨床的有用性については全例有効と判定された。また出血素因については血小板が投与後3日目に減少し、PTも遅延がみられたが、ともに7日目には正常に回復しており、手術の侵襲によるものと考えられる。APTT、HPT、PIVKA IIには変化はみられず、CTXが内因性凝固因子に影響を与えたり、ビタミンKを異常に消費し、出血傾向を示すことはなかった。また他の臨床検査項目でも変化は見出せず、CTXは臨床的に有用性が高く、出血傾向に及ぼす影響もなく安全性の高い薬剤と思われる。

084 Cefotaxime の血液凝固系—特にビタミンK依存性血液凝固因子—に及ぼす影響について

西村 忠史・田吹 和雄
大阪医科大学小児科

本 廣 孝
久留米大学医学部小児科

岩 井 直 一
名鉄病院小児科

抗生物質による血液凝固異常に関して、近年セフェム系抗生物質投与による出血時間が問題となっている。そして、それが薬剤構造に由来することも指摘されている。今回我々は、小児におけるcefotaxime (CTX)の使用にあたり血液凝固系への影響を検討したのでその成績を述べる。

対象は生後1か月～13歳11か月の小児25例でCTX投与症例は20例、CTX以外のセフェム剤投与症例、すなわちCMZは4例、LMOXは1例である。

CTXを使用した疾患は、化膿性扁桃炎2例、気管支炎3例、肺炎5例、髄膜炎5例、急性腸炎3例、尿路感染症1例、バルトリン腺炎1例計20例、他のセフェム剤投与例ではCMZは肺炎3例、熱傷二次感染例1例、LMOXは水痘二次感染例1例に投与された。

投与量はCTXは1日37.5～104mg/kg、CMZ 82.4～104mg/kg、LMOX 83.2mg/kgで1日3～4回に分け、CTXは4～8日間(4例のみ4日間)、他のセフェム剤は3～6日間静注または点滴静注した。

なおPIVKA II測定はAp-Latex法で行ない、同時にヘパラスチンテスト、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間の測定を行ない、投与前後の変動ならびに臨床検査値異常を調べた。

成績：PIVKA IIはCTX投与20例全例陰性、対照にしたCMZ、LMOX投与例は5例と少ないがいずれも陰性であった。また同時に行なった検査についてもプロトロンビン時間はCTX例で投与前後値の調べられた17例では異常なく、投与後のみ調べた3例では2例が正常、1例が正常上限を示した。活性化部分トロンボプラスチン時間も同様の結果で、ヘパラスチンテストも17例は異常なく投与後のみ調べた3例中1例は140%を示した。なお他剤投与例で投与前後値の調べられた4例ではPIVKA IIは全例陰性で他の検査値も正常範囲の変動であった。

以上、CTX投与時における出血傾向検索のためビタ

ミンK欠乏にて生ずるビタミンK依存性凝固因子の異常型 PIVKA II を調べ、同時に血液凝固パラメーターの検討も行なった。PIVKA II はすべての症例で陰性であった。

085 Norfloxacin のヒト糞便内細菌叢への影響

畠田尚文・織田慶子・荒巻雅史
川上 晃・古賀達彦・島田 康
阪田保隆・藤本 保・西山 亨
石本耕治・富永 薫・本廣 孝
山下文雄

久留米大学医学部小児科

目的：Norfloxacin (NFLX) を成人に投与し、糞便内細菌叢への影響を検討した。

方法：22歳から25歳の健康男性7例に、200mgを1日3回5日間経口投与し、糞便内細菌叢に対する影響と、糞便中のNFLX濃度および分離菌に対するNFLX、NAの薬剤感受性を測定した。

結果ならびに考察：糞便内細菌叢ではEnterobacteriaceaeは、投与開始前の平均菌数 10^{10} cells/gが投与開始後より漸次減少し、5日後すなわち投与終了日には 10^8 cells/g台となり、その後菌数は漸次増加し、投与終了10日後にはほぼ投与前の菌数に回復した。Enterobacteriaceaeを個々の菌種でみた場合、*E. coli*は、投与開始後減少傾向を示し、投与終了3日後 10^8 cells/g台となり、投与終了10日後に投与開始前の菌数に回復した。*Klebsiella* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp.は、投与開始5日後には陰性となったが、投与終了3日後には投与開始前の菌数に回復した。その他のグラム陰性桿菌では、*Pseudomonas* sp.が、投与開始5日後と投与終了3日後にやや検出例が増加した。グラム陽性菌は、一定の傾向を示さなかった。総嫌気性菌数には本剤の影響はみられなかったが、*C. difficile*が投与終了3日および5日後に一過性に検出された例が多く、投与開始3日以後に6例の糞便から*C. difficile* D-1 toxinが検出された。

糞便中濃度は、投与開始3、5日後、投与終了3日後で全例、投与終了5日後まで3例に検出され、平均濃度の最高は、投与開始5日後の $923.0 \mu\text{g/g}$ であった。

分離株のNFLXおよびNAに対するMICは、いままでに報告されている成績に類似し、投与開始前、中、後の3群間で比較したが変化を認めなかった。

086 尿中分離菌の年次的変遷(第2報)

上原康雄・中牟田誠一・真崎善二郎
佐賀医科大学泌尿器科

加悦みわ子・田中 真一

永沢 善三・只野寿太郎

佐賀医科大学附属病院検査部

尿路感染症の治療において、起炎菌の実態を知っていることは非常に重要である。当病院全体および泌尿器科の成績について分離菌の頻度と各種抗生剤に対する感受性を検討した。1985年1月より1986年6月までに検査部に提出された尿を対象とし、尿路感染症の起炎菌と考えられる 10^4 個/ml以上を陽性とした。

主に同定検査はバイテックを、薬剤感受性検査はMIC2000を用いた。

分離頻度の高いものより、*E. coli*, *E. faecalis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *K. pneumoniae*の順であった。

*E. coli*における薬剤感受性はcephem系に対して高い感受性を示した。MIC₈₀がCZX, LMOXにおいて $20 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

*E. faecalis*ではpenicillin系が高い感受性を示したが、MIC₈₀はABPCで $1.56 \mu\text{g/ml}$, PIPCで $3.12 \mu\text{g/ml}$ であった。

*S. marcescens*では各薬剤とも感受性が低かった。CZX, MINO, AMKで比較的感受性を示したが、MIC₅₀は $25 \mu\text{g/ml}$ であった。

*P. aeruginosa*においてはCFSが最も感受性を示した。MIC₅₀は $3.12 \mu\text{g/ml}$, MIC₈₀は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

*K. pneumoniae*ではcephem系の薬剤の感受性が高かった。

087 尿路感染分離菌の年次的変遷(第3報)

松本 茂・杉田 治・藤田幸利

高知医科大学泌尿器科

目的：1985年1月から1986年10月までの当科外来および入院患者由来の尿路感染分離菌の検出頻度ならびに薬剤感受性について集計し、1981年10月より1984年12月までの成績と比較検討し報告した。

方法：対象は尿細菌培養で菌数 10^4 cells/ml以上とし、薬剤感受性の判定は昭和一濃度ディスクを用い、(十)および(卅)のものを合わせて感受性株とした。

結果、考察：1985年では外来で59株、入院で77株、計136株、1986年1月より10月まででは外来で

80株、入院で67株、計147株が分離された。内訳は1985年度GNB74.6%、GPC25.4%、1986年度GNB75%、GPC25%であり、1981年より1984年までとほぼ同様の割合であった。菌種別では外来で例年通り*E. coli*が最も多く分離され、1985年では外来患者分離株の47.4%を占めた。入院では例年最も多く分離され、1984年は入院患者分離株の30.3%を占めた。*S. marcescens*が1985年度16.9%、1986年度13.4%と減少傾向を示した。これは術後感染予防にいわゆる第3世代CEPs剤が多用されたことが一因と考えられる。その他の菌種では例年と分離頻度の差は認めなかった。また主要分離菌の薬剤感受性成績では例年と大差は認めなかった。

088 宮崎医科大学泌尿器科における尿路分離菌の年次的変遷 (第5報)

大藤哲郎・長田幸夫・石澤靖之
宮崎医科大学泌尿器科

大滝 幸哉・島田 雅己
宮崎医科大学中央検査部

目的：近年の化学療法剤の開発や、治療法の進歩などに伴い、泌尿器科領域においても病原菌の種類や薬剤感受性に変化がみられる。これらに対する認識は尿路感染症の治療指針として非常に重要である。我々はすでに宮医大開院後6年間、1978年～83年の起炎菌の分離とその薬剤感受性について報告したが、今回は第5報として、1984年～85年の外来と入院患者の尿路分離菌について集計し、前回までの成績と比較検討した。

方法：1984年1月より85年12月までの泌尿器科外来および入院患者由来菌の菌種別分離頻度を算出し、1978年～83年のそれらと比較検討し、主要分離菌についても外来・入院、年次別に薬剤感受性を比較検討した。

結果：1) 1984年～85年の外来患者からの分離株は290株で、球菌系25.9%、桿菌系74.1%であった。主要分離菌は*P. aeruginosa* 16.2%、*E. coli* 14.5%、*E. faecalis* 12.4%、*Staphylococcus* 9.7%であった。*P. aeruginosa*が増加し、第1位となった。

2) 1984年～85年の入院患者からの分離株は227株で、*E. faecalis* 20.7%、*P. aeruginosa* 14.5%、*S. marcescens* 11.0%、*C. freundii* 9.3%であった。*E. faecalis*が倍増した。

3) *E. coli*は外来・入院由来株ともに、アミノ配糖体、セフェム系、PIPC、PPAに高度感受性を示した。*P. aeruginosa*は外来由来株では、PIPC、AMKに高度

感受性を示し、入院由来株では、外来に比べて、やや感受性が低かった。*E. faecalis*はPC系に高い感受性を示し、例年感受性の高かったCEZに今回は感受性の低下が認められた。

089 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第13報)

田中 正利・松本 哲朗
尾形 信雄・熊澤 浄一
九州大学医学部泌尿器科

目的：近年、第3世代セフェム系、ニューキノロン系など新しい抗菌剤の開発に伴い尿路感染症の起炎菌およびその薬剤感受性に変化がみられる。我々は1959年より、尿路感染分離菌の年次的変遷と薬剤に対する感受性の変化について報告してきた。今回は1985年1月より86年9月までの外来および入院患者の尿路感染分離菌について、検出頻度および各種抗菌剤に対する感受性を集計し、前回までの成績と比較検討した。

方法：対象は尿細菌培養で菌数 10^4 CFU/ml以上とし、薬剤感受性検査は三濃度ディスク法(栄研)を用い、(++)および(+++)を合わせたものを感受性菌として感受性率を算出した。

結果：1) 1985年1月から86年9月までの外来患者由来株数は597株で、検出頻度の高いものより、大腸菌(19.0%)、腸球菌(14.6%)、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌(10.9%)の順であった。1985年1月から12月までの入院患者由来株数は145株で、腸球菌(20.0%)、変形菌(16.5%)、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌(9.6%)の順であった。1986年1月から9月までの入院患者由来株数は125株で、ブドウ球菌(25.6%)、腸球菌(16.8%)、変形菌(9.6%)の順であった。

2) 分離菌の年次的変遷では、腸球菌、表皮ブドウ球菌の検出頻度の増加が目立った。

3) 各種抗菌剤に対する感受性を調べた結果、エンテロバクターでPPA、変形菌でST、PPAに対する感受性の低下傾向を示した。

090 尿路感染症分離菌の年次的変遷と薬剤感受性

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

目的および方法：化学療法剤の開発、普及に伴い尿路感染症の起炎菌およびその薬剤感受性に変遷がみられ

る。1984年1月から1985年12月までの2年間の当科外来ならびに入院患者より検出された尿路感染症分離菌について、その検出頻度と薬剤感受性を集計し、1979年1月から1983年12月までの過去5年間の成績と比較検討した。検討対象は尿細菌培養で菌数 10^4 /ml以上、一患者一感染を原則とした。薬剤感受性検査は昭和一度度ディスク法を用い、(++)以上を感受性ありとした。

結果：1) 7年間の総分離株は2,999株であり、グラム陰性桿菌群2,474株(82.5%)、グラム陽性球菌群436株(14.5%)、真菌類89株(3.0%)であった。菌種別には *Pseudomonas* spp. 29.8% (*P. aeruginosa* 23.7%)、*E. coli* 18.1%、*Serratia* spp. 12.6% の順であった。

2) 年次変遷：総分離菌株数は1979年617株、1980年597株、1981年460株、1982年410株、1983年395株、1984年266株、1985年254株と年々減少している。急性単純性膀胱炎では各年とも *E. coli* が分離菌の70%以上を占めていた。外来複雑性尿路感染症からは、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*E. faecalis* が多く分離されているが、近年 *E. faecalis* の分離頻度が増加しつつある。一方、入院複雑性尿路感染症では、近年、術後尿路感染症の割合が減少し、疾患病態別には1群、特に腎瘻造設後の慢性腎盂腎炎の増加を認めた。分離頻度では *P. aeruginosa* が第1位であったが、近年、他の *Pseudomonas* spp. が増加傾向にある。

3) 薬剤感受性：*E. coli* では大きな年次変遷は認められなかったが、*P. aeruginosa* に対する GM, AMK, PPA, NFLX の感受性の低下を認めた。

091 最近の尿路感染症分離菌（特に複数菌感染について）

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

最近1年間(1985年7月～1986年6月)の尿中分離菌(菌数 $\geq 10^4$ /ml)、真菌(菌量を問わず)を、当科入院、外来、他科入院別、単独菌感染、複数菌感染別に集計し、その組み合わせ、薬剤感受性を比較した。

分離頻度上位3菌種は当科外来では、① *E. coli*、② *K. pneumoniae*、③ *E. faecalis*、当科入院では、① *E. faecalis*、② *P. aeruginosa*、③ *Pseudomonas* spp.、他科入院では、① *E. faecalis*、② *E. coli*、③ *P. aeruginosa* であった。また、複雑菌感染は当科外来で6.0%と低率であるのに対し、当科入院、他科入院では26～27%と多

かった。複数菌感染の組み合わせでは、*E. faecalis* と *P. aeruginosa* を含むものが多く、次いで、*E. faecalis* と *E. coli* であった。また、複数菌感染において頻繁に分離される *E. coli*、*S. marcescens*、*E. faecalis* および *P. aeruginosa* について、その薬剤感受性を単独菌感染起因菌(単独群)、複数菌感染起因菌(複数群)別に比較、検討した。

E. coli においては単独群、複数群とも、多剤耐性傾向はなく、多系統抗菌剤とともに70%以上の良好な感受性を示した。*S. marcescens* では複数群で多剤耐性菌が多く、薬剤別感受性は GM, AMK, CZX では良好であったが、CET, CMZ, ABPC では低く、LMOX, NA, MINO ではその中間に属した。*P. aeruginosa* においては、単独群でやや多剤耐性傾向が強く、感受性率は60～100%に分布したが、単独群に比べ複数群で優れていた。なお MINO の感受性は低かった。*E. faecalis* では単独群、複数群とも同様に多剤耐性のものが多く、PCG, ABPC で感受性率が高かったが、CLDM, MINO, CET の感受性率は低かった。

092 Luciferin-luciferase 生物発光による ATP 定量を利用した細菌尿判定および抗菌剤感受性試験の試み(第2報)

石原 哲・山本 直樹
兼松 稔・坂 義人
岐阜大学医学部泌尿器科

前田真一・小林 寛・北島和一
社会保険埼玉中央病院腎センター

目的：Luciferin-luciferase 生物発光現象により極微量の ATP が簡便に定量できることを利用し、細菌内の ATP を抽出・測定することによって細菌尿の判定や細菌の抗菌剤に対する感受性の評価を行なう方法を検討した。

方法：臨床尿検体や各種抗菌剤条件下で液体培養した *E. coli* の菌液またはこれらから菌体内 ATP を抽出した検体に、充分量の luciferin-luciferase を加え、ラボサイエンス社製 TD 4000 にて、発光量を計測・積分して標準曲線より ATP 量に換算した。

結果：1) ATP 量は、 10^{-15} mol/l 以上で発光量と直線の相関があった。

2) 1CFU 当りの ATP 量は菌種や菌の増殖状態により変動がかなりあることと、血尿など細菌以外の混入が認められる場合、ATP の完全な回収が困難なことがあり、臨床尿検体の ATP 量から直接に細菌尿を判断す

るためには、更に検討が必要と考えられた。

3) 各種抗菌剤濃度下の液体培地にて菌を培養させ、生成した菌体内 ATP 総量を測定することにより、菌の増殖の程度を簡便・リアルタイムに定量することが可能であり、sub-MIC での抗菌作用が観察されたほか、抗菌作用の早期判定の可能性が示された。

093 尿路感染症におけるメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌について

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

メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は分離頻度が増加し、その対策も含め大きな問題となっている。一方、尿路感染症においては、*S. aureus* の占める割合は少なく MRSA については検討がなされていない。そこで、尿路感染症における MRSA の現状を把握する目的でその分離状況および薬剤感受性について検討するとともに、*S. epidermidis* についてもメチシリン耐性株があるとの報告があり、これらについても検討した。

最近、複雑性尿路感染症を対象として行なわれた2つの比較試験から、*S. aureus*、*S. epidermidis* が分離された40症例についてその背景因子を検討するとともに、それぞれ40株の薬剤感受性をMICにて検討した。*S. aureus* は薬剤投与前から22株、投与後出現菌として18株が認められた。メチシリンのMICが12.5 µg/ml以上を耐性すると、MRSAは投与前に分離された22株中6株(27%)、投与後に分離された18株中11株(61%)であった。22症例についてUTI疾患病態群別に検討しても各群間に分離頻度の差は認めず、MRSAは投与後出現菌として分離されることが多かった。

一方、*S. epidermidis* は薬剤投与前から27株、投与後出現菌として13株が認められた。そのうちメチシリン耐性は投与前に分離された27株中9株(33%)、投与後に分離された13株中5株(38%)であり両者の間に分離頻度の差は認めなかった。また、メチシリン耐性株の他剤に対する感受性をみても、多剤耐性の傾向を示しメチシリン耐性株に対して優れた抗菌力を示したのは minocycline と ciprofloxacin であった。尿路感染症におけるメチシリン耐性ブドウ球菌の現状の把握はなお不十分であり今後の症例の集積が望まれる。

094 197施設の臨床分離菌株の抗菌薬感受性について

OFLX感受性測定研究会

代表世話人：順天堂浦安病院 小酒井 望

昭和60年5月より昭和61年3月までの期間、全国197施設の協力を得て、臨床分離株約30,000株の各種抗菌薬感受性について検討した。感受性測定は三濃度ディスク(栄研)または一濃度ディスク(昭和)によって、各施設において行なわれた。抗菌薬はニューキノロンを含む合成抗菌薬、ペニシリン系、セフェム系、テトラサイクリン系、アミノグリコシッド系、マクロライド系抗菌薬など54種類である。

菌種は *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Pseudomonas* など61菌種である。このうち今回は、500株以上について集計した *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* を中心に、検討結果を報告した。

ニューキノロン系では、OFLX, NFLX について検討したが、この両薬にはグラム陰性桿菌では、*S. marcescens*, *P. aeruginosa* を除く菌種の80%以上が(卍)を示した。*S. aureus*, *S. epidermidis* ではその80%がOFLXに(卍)であったが、NFLXはOFLXに比べて(卍)を示す比率はやや劣っていた。とくに常用抗菌薬の多くに耐性を示す *E. cloacae* では、80%以上が(卍)であったのは、OFLX, NFLX のほかにGM, STであり、ペニシリン系、セフェム系には耐性のものが多かった。検査株数は500以下であったが、*Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Campylobacter jejuni* の80%以上がOFLX, NFLXに(卍)であった。経口抗菌薬ABPC, CCL, STとこの両薬を比べると、両薬とくにOFLXは幅広い抗菌力を示した。

095 血中有効濃度をうるための Ceftizoxime 投与量設定あるいは評価へのアプローチ

一濃度ディスク (8 mm 径および 6 mm 径-30 μg 含有) 感受性結果の定量的利用と 4 カテゴリー評価システムの意義

植手 鉄男・松尾 清光

田附興風会医学研究所, 北野病院臨床部

本研究においては ceftizoxime (CZX) の血中有効濃度をうるための投与量設定, 評価へのディスク感受性結果の定量的吟味, 検討を行なった。8 mm 直径-30 μg 含有ディスク (昭和薬化工製) および 6 mm 直径-30 μg 含有ディスク (栄研化学製) の阻止円の大きさの定量的評価, すなわち MIC 値の推定について, MIC 実測値と比較し, その信頼性を究明した。

8 mm, 6 mm ディスクともに阻止円の大きさから (卍), (卅), (+), (-) と我国で使用されている 4 分類を行なった。(卍) は MIC 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下, (卅) 3~15 $\mu\text{g}/\text{ml}$, (+) 15~60 $\mu\text{g}/\text{ml}$, (-) 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と阻止円の break points を設定し, ディスク感受性結果の分類と測定 MIC 値を比較すると, 各種臨床分離菌株において両ディスクの結果はともに MIC 値と良い相関関係を示した。しかし, 両ディスクともに, 緑膿菌, 腸球菌などの一部菌株で (+) を (卅)~(卍) に甘く判定する傾向がみられた。

重症感染症には β -ラクタム剤の血中濃度を MIC の 8 倍以上, また細菌性心内膜炎, 100/ μl 以下の顆粒球減少患者では MBC の 16 倍以上にある一定期間保つ時, 治療的成功率が高いと報告されている。本研究より, CZX ディスク結果が (卍) であれば, MIC は 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下と推定が可能である。CZX 1 g 投与時の 1 時間後の血中濃度は約 31 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, MIC の約 10 倍の濃度にあることが推定される。このように CZX 一濃度ディスク結果の 4 カテゴリー評価は, 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ MIC に break point を有する 3 カテゴリー分類より重症感染症治療に有意義であろう。なお CZX の主要グラム陰性菌に対する MBC は MIC の約 1~2 倍にあり, ディスク結果より MBC 概値の推定も可能であろう。

096 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・道津安正・山下京子
増山 泰治・古賀宏延・河野 茂
山口 恵三・広田正毅・斉藤 厚
原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的: 我々は EM, JM, TE-031, RKM, Ru 28965 に関してヒト多形核白血球内への移行性を 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多形核好中球を分離し, ^{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各々の薬剤濃度を測定した。また培養条件の変化 (10% ホルマリン処理好中球, 低温培養, pH の変化) による影響, 更に代謝阻害剤 (KF, NaCN) の影響, およびスクレオンド輸送系の関与についても検討した。

成績: 37°C 培養下での移行率 (細胞内/外濃度比) は EM 6.6 倍, JM 15.5 倍, TE-031 16.4 倍, RKM 30.5 倍, Ru 28965 21.9 倍といずれも高値を示した。ホルマリン処理好中球および 4°C 低温培養下での移行率は 5 薬剤ともに著明に低下した。また pH が酸性になるほど移行率は低下しており pH 依存性が示唆された。KF による移行率の低下は Ru 28965 を除いた 4 薬剤に認められ, NaCN の影響は EM および JM にとくに強く現われた。アデノシンでは EM 以外の 4 薬剤で 10~20% 移行率の低下がみられた。細胞外薬剤除去ではいずれの抗生物質も細胞外へ急速に流出し 5 分後には 30% 以下に低下した。

考察: いわゆる細胞内寄生性病原体による感染症の治療には薬剤の食細胞内移行性が重要な因子となる。今回, 我々が用いた 5 種のマクロライド系抗生物質はいずれも良好な移行性を示し, なおかつ細胞内への移行には能動輸送系の関与が示唆された。

097 Rokitamycin の家兎肺胞マクロファージ内移行性に関する研究

田坂佳千・二木芳人・角 優
中浜 力・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

目的: 抗生物質の生体細胞, 特に食細胞内への移行性

は、細胞内増殖による感染症においてはその有効性を左右する重要な因子の一つである。マクロライド剤やクリンダマイシンについては、その良好な細胞内移行性が従来より認められているが、今回我々は、新しく開発された経口マクロライド剤である rokitamycin (RKM) について、その細胞内移行性を erythromycin (EM), josamycin (JM) を対照として *in vitro* で比較検討した。

材料および方法：5週齢のニュージーランド白色家兔（雄性、1 kg）の肺胞洗浄によって得られた肺胞マクロファージを用いた。10% FCS 加 RPMI 1640 medium 中に細胞数 1×10^6 cells/ml にて再浮遊させ、 ^{14}C 標識の EM, JM, RKM の各薬剤を 5, 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度となるよう加え、 37°C (5% CO_2) で培養した。20 分および 120 分後にシリコンオイルを用いた速度勾配遠心分離法にて細胞成分と細胞外液を分離し、それぞれの薬剤分布を液体シンチレーションカウンターにて計測した。細胞容積は ^3H 標識 H_2O を用いて計測した。

成績：各薬剤の細胞内/細胞外濃度比は、EM では 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 添加、120 分後で 20.1 ± 2.6 であった。JM 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ では 40.8 ± 7.4 と EM の約 2 倍の移行率を示したが、RKM はさらに 6 倍の 120.0 ± 29.9 と高い移行率を示した。 4°C の培養条件下では 37°C に比べ、いずれの薬剤も取り込みはほぼ 1/10 に減少を示した。洗浄により細胞外濃度を減少させた後の細胞内抗生剤の流出は、最初の 10 分間では JM, RKM とも 1×10^6 cells 当たり $0.06 \sim 0.08 \mu\text{g}$ と近似しており、相対的な減少率は細胞内移行の高い RKM ではむしろ低い値を示した。

098 ヒト白血球の緑膿菌食菌能からみた抗緑膿菌抗生物質とくにアミノ配糖体系抗生物質の効果

西村忠史・田吹和雄・高島俊夫

大阪医科大学小児科学教室

領木忠男

大阪医科大学微生物学教室

ヒト白血球食菌殺菌作用からみた抗生物質の効果について、抗生物質、菌共存下ならびに抗生物質で菌を前処理した場合の白血球食菌殺菌作用について G 群緑膿菌（非コムイド型菌）を用いて検討した。使用抗生物質は gentamicin (GM), sisomicin (SISO), amikacin (AMK), piperacilin (PIPC), cefsulodin (CFS) で、それぞれ 1 MIC, 1/2, 1/4, 1/8 MIC になるように添加し、培養 1, 2 時間後の総残存生菌数、白血球内・外生菌数の推移を検討した。

菌・抗生物質共存下での総残存生菌数は抗生物質無添

加のコントロールに比べ、薬剤濃度に比例して減少し、アミノ配糖体 (AGs) では sub-MIC の添加で β -ラクタム剤に比べ、より高い減少率を示した。次に、同じ条件での白血球内・外生菌数の推移を検討した。白血球内・外生菌数ともに添加濃度に応じた減少がみられた。とくに、白血球内生菌数について培養、2 時間後の生菌数と 1 時間後の生菌数の差を減少率としてみると、1 MIC ではほぼ同じで 1/2 MIC 以下の濃度で AGs では β -ラクタム剤に比べ高い減少率を示した。

また、あらかじめ菌と抗生物質を 15 分接触させた後抗生物質を除去した場合の白血球内・外生菌数の推移は、AGs では白血球内・外生菌数は GM, SISO の 1, 1/2 MIC, AMK 1 MIC で減少が認められたが、より低濃度の AGs および β -ラクタム剤ではコントロールに比べ差はみられなかった。これらのことは試験薬剤の被験菌に対する MIC, MBC の差によるものではないかと考えられた。

099 ピリドンカルボン酸系抗菌剤の好中球機能に及ぼす影響

—*in vitro* 実験—

佐分利能生・生田真澄・田村多津子
山崎 仁志・永井寛之・黒田 芳信
後藤陽一郎・後藤 純・重野 秀明
水谷 良子・田代隆良・那須 勝
大分医科大学第二内科

今回我々は、luminol dependent chemiluminescence を基にして熊江が開発した多検体同時測定システムの臨床応用として抗菌剤、特にピリドンカルボン酸系薬剤への影響を主として検討した。Chemiluminescence の評価は peak に達するまでの時間 (PT) と peak の高さ (pH) をコントロールと比較することにより行なった。結果は薬剤の最高血中濃度と高濃度 (100 倍) で行なった時、薬剤の最高血中濃度レベルでは、ほとんど影響がみられなかったが、100 倍の濃度では OFLX にて pH が有意に上昇し、AMPC, CCL, EM では有意に低下した。また、同一薬剤の濃度差による検討では、AMPC, CCL, EM, MINO が高濃度で有意に低下を示し、ピリドンカルボン酸系薬剤では影響がみられなかった。このことから、ピリドンカルボン酸系薬剤が好中球機能に関して障害的に働いておらず、一部のものに対して機能亢進の傾向がみられたことは、臨床における治療効果に及ぼす影響に興味もたれる。

100 老年者感染症患者における化学発光を用いた白血球機能の検討

—各種抗生剤と Lysozyme の影響について—

川村秀和*・足立 暁**・山本和英**
鈴木幹三**・山本俊幸**・児玉裕幸*
鈴木 例*・御供泰治*・山本正彦*

* 名古屋市立大学医学部第二内科,

** 名古屋市厚生院内科

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

対象と方法: 対象は老年者感染症患者 86 名 (男 41 名, 女 45 名。年齢は 63~101 歳, 平均 79 歳) である。

白血球機能は、既報(第 34 回日本化療総会抄録集 p. 200)のごとく測定した。使用した抗生剤は、CPIZ (100 $\mu\text{g/ml}$, 以下終濃度), OFLX (2 $\mu\text{g/ml}$), CBPZ (100 $\mu\text{g/ml}$), FOM (100 $\mu\text{g/ml}$), SBPC (300 $\mu\text{g/ml}$), CTM (100 $\mu\text{g/ml}$), MINO (4 $\mu\text{g/ml}$), AMK (10 $\mu\text{g/ml}$) で、あらかじめ白血球浮遊液と 5 分間, 37°C incubation し、生食を加えた control と比較した。さらに、抗生剤添加時に、lysozyme (1 $\mu\text{g/ml}$) を加え、CL 値の変化も観察した。

結果ならびに考案: CPIZ は $608 \pm 251 \text{ cm}^2 \rightarrow 645 \pm 388 \text{ cm}^2$ (control \rightarrow 抗生剤添加, 以下同順) と、白血球機能の亢進傾向を示したが、OFLX は $608 \pm 251 \rightarrow 543 \pm 245$ と、低下傾向を示した。Lysozyme による影響を検討すると、既報の CL 値を増加させる抗生剤および CPIZ については、Lysozyme 添加後、CL 値の著変はなかった。一方、CL 値を低下させる抗生剤のうちでは、SBPC で $356 \pm 201 \rightarrow 402 \pm 245$ (抗生剤 \rightarrow 抗生剤 + lysozyme, 以下同順), MINO で $352 \pm 168 \rightarrow 381 \pm 241$ と、低下した CL 値が、lysozyme 添加により再び増加傾向を示すものもあった。抗生剤の白血球機能に及ぼす影響はさまざまであった。また、 O_2 非依存性殺菌系の lysozyme が、 O_2 依存性殺菌系である CL に影響を与える点も興味深い。

101 Cefotiam の胆汁中移行に対する Propylene glycol, Colchicine の影響

早川富博・片桐健二・宮治 真
星野 信・吉岡宜夫・竹島彰彦
川村益夫・大西勇人・武内俊彦
名古屋市立大学医学部第一内科

蜂 矢 仁・山本 俊幸
名古屋市厚生院内科

目的: 私達はラット肝灌流法を用いて、cefotiam (CTM) の胆汁中移行に対する胆汁酸の影響を報告してきた。今回は膜流動性を増加させる propylene glycol で処理したラット、および微小管を障害する colchicine で処理したラットを用いて CTM の胆汁中移行について検討した。

方法: SD 系雄性ラットに PG (2 ml/kg) を 5 日間皮下注射した群 (PG 群)、肝灌流 3 時間前に colchicine (2 mg/kg) を静注した群 (C 群) の 2 群を作製し、肝灌流における CTM 添加後の胆汁流量、CTM の胆汁中排泄量について対照群と比較した。

成績: 1) 対照群では CTM は添加後速やかに胆汁中へ排泄され、20 分後に $1.28 \pm 0.14 \text{ mg/h} \cdot \text{g} \cdot \text{liver}$ のピークを示した。また、CTM 排泄に伴い胆汁流量の増加がみられ、そのピーク値は $149.2 \pm 12.0 \mu\text{l/h} \cdot \text{g} \cdot \text{liver}$ であった。

2) PG 群では対照群に比べ胆汁流量の有意な変化はみられなかったが、CTM の胆汁中濃度が上昇し、その結果、CTM 排泄量は有意に増加して添加後 20 分のピーク値は 1.76 ± 0.13 であった。

3) C 群では対照群に比較して胆汁流量、CTM 排泄量ともに有意に増加し、それぞれのピーク値は 184.2 ± 27.6 , 1.93 ± 0.76 であった。

結論: CTM の胆汁中移行機序に対して微小管はほとんど関与していないが、細胞の膜流動性が重要な役割をしていることが明らかとなった。

102 Norfloxacin の胆嚢組織内濃度、胆汁中移行について

吉田圭介・谷村 弘・小林展章
斎藤 徹・内山和久・薄井祐治
西村直彦・小澤和恵

京都大学医学部第二外科

Norfloxacin (NFLX) は高い胆汁中濃度が得られることはすでに確認されているが、連続投与時の移行や胆汁

酸併用効果については検討されていないので、血清、胆汁、胆嚢組織を HPLC にて測定した。

1) 我々は、臨床の実際に相当するよう NFLX 200 mg 1日3回連続投与 14例を対象とし、100 mg および 200 mg 単回投与例と比較した。NFLX 200 mg 1日3回連続投与は、最終投与3時間後の血清中濃度は 0.91 $\mu\text{g/ml}$ 、3~8時間に採取した胆嚢組織内濃度は5~6日間投与例では 1.72 \pm 0.6 $\mu\text{g/g}$ となり、血清中濃度よりも高値のものが存在した。胆嚢胆汁中濃度は、4日では 12.7 \pm 6.7 $\mu\text{g/ml}$ (最高 32.2 $\mu\text{g/ml}$)、平均 8.3 $\mu\text{g/ml}$ となった。

2) T-tube 挿入 10例における血清中濃度は 200 mg 投与5時間後では 0.81、24時間でも 0.14 $\mu\text{g/ml}$ であり、UDCA 300 mg 併用投与時の影響はなかった。

3) 初日に NFLX 200 mg を単独投与し、翌日 NFLX 200 mg と UDCA 300 mg 併用投与した例では、5例の最高胆汁中濃度が 2.6~9.1、10.8~18.4 $\mu\text{g/ml}$ となり、24時間胆汁中回収率も NFLX 単独の 0.09~0.49% に比較し、UDCA 併用では 0.08~0.89% となり、UDCA 併用は胆汁中移行性を高める対策法の一つであるといえる。

4) NFLX が 5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した胆汁について β -glucuronidase による酵素水解後の濃度を測定し、グルクロン酸抱合体を測定した結果、NFLX 濃度が 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の3検体のみ 7.6~27.1% のグルクロン酸抱合体を認めたと、他の 12 検体では測定誤差範囲であり、グルクロン酸抱合体は 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下では殆どないと考えられる。

103 肝膿瘍の化学療法に関する基礎的研究

(I): Cefotetan の肝組織内濃度について

吉田圭介・小林展章・谷村 弘
内山和久・斎藤 徹・小澤和恵
京都大学医学部第二外科

薬剤の肝組織移行を測定する際の問題点を検討するため、肝切除9例に cefotetan (CTT) 1g を 30 分点滴静注にて投与し、採血は点滴終了時と肝切除時まで 1~2 回行ない、開腹後、穿刺により胆嚢胆汁を採取し、肝切除時に胆嚢と肝組織を採取し、 -80°C に保存した。血清、胆汁および胆嚢と肝組織内濃度の測定は HPLC を使用し、UV 280 nm で検出した。

1) CTT の回収率はホモジネート上清液に CTT を添加した場合には 80% あるが、真の回収率は組織のホモジネートの際に CTT を添加するべきであり、従来の CTT 分析の前処理法では TCA による除蛋白操作を必

要とする血清と肝・胆嚢組織の場合に CTT の回収率が非常に悪いことが判明した。

2) CTT の平均回収率は、血清では 45.1 \pm 5.4% であり、肝組織では 38.5 \pm 6.3% あり、胆嚢組織でも 56.2 \pm 7.2% であった。しかし、胆嚢胆汁は 101.7% と、胆汁は補正の必要がないことが判明した。この添加回収率の差は各組織に含有されている蛋白量の多少に起因し、除蛋白操作における遠心分離の際に TCA 除蛋白分画への CTT の付着が回収率に影響を及ぼした。

3) 肝組織と胆嚢組織における CTT の回収率は臓器間あるいは同じ組織でも個体間に差がみられ、さらに濃度による差もみられた。

4) CTT 1g 30 分点滴投与した各症例ごとに回収率の補正を行なった CTT の肝組織内濃度は、2時間で 12.6 $\mu\text{g/g}$ 、4時間で 10.7 $\mu\text{g/g}$ 、5時間で 9.9 $\mu\text{g/g}$ となり、胆嚢組織の CTT は 1.5 時間で 62.6 $\mu\text{g/g}$ 、4時間で 34.5 $\mu\text{g/g}$ であった (我々の bioassay では CTT 1g 静注で 87.6 \pm 23.9 $\mu\text{g/g}$ であった)。

以上の検討から、抗生物質の肝組織内濃度に際しては、個々の添加回収率の結果を使用して濃度の補正を行なう方法が最も良い方法であるといえる。

104 Ceftizoxime の骨組織内移行に関する検討

三喜長明・城戸正詩・吉富 健
下関市立中央病院整形外科

整形外科領域では、手術に際し、広く抗生物質が用いられているが、当科でも、主に感染予防の目的で、術前術後に抗生物質の投与を行なってきた。しかし、他の組織に比べ、骨組織への移行に関する研究が少ないこともあり、経験的になされてきた。そこで、今回我々は CZX の骨組織内移行に関する検討を行なったが、骨組織の性質上、皮質骨と海綿骨との分離、海綿骨と骨髓血との分離など、技術的な問題がある。正確な値を得るためには、採取法、分離法を可能な限り統一する必要があるが、今回我々は、当施設のみによって行ない、採取法、分離法によるばらつきを最小限にできたとと思われる。

目的: Ceftizoxime (CZX) の有効な投与ができるよう、骨組織への移行を検討した。

方法: CZX 1g を静注し、30、60、90、120 分後などに骨組織を採取するとともに、静脈血を採血した。骨組織は、皮質骨と海綿骨に分離凍結し、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした薄層ディスク法にて濃度測定を行なった。

結果ならびに考察: 人工関節置換術、骨移植術を中心

に 40 例について行なった。採取分離が正確に行なわれ、測定が可能であった皮質骨 32 例、海綿骨 27 例について測定検討を行なった結果、若干の知見を得たので報告する。

105 Ceftizoxime の顎骨組織移行に関する臨床的検討

久保証修・寺野敏之・堂谷一仁
覚道健治・虫本浩三・白数力也
大阪歯科大学口腔外科学教室第 1 講座

一般に、顎口腔領域における感染症は、軟組織のみならず、硬組織すなわち歯牙から顎骨への炎症の波及が多い。そこで、薬剤の血中濃度や軟組織内濃度の推移を知るとともに顎骨への薬剤移行も知らなければならない。

今回、私たちは、第 3 世代の cephalosporin 系抗生剤で、とくにグラム陰性桿菌に対する抗菌力が非常に強く、また従来の cephalosporin 系薬剤では、無効であったインドール陽性菌や、嫌気性菌などによる感染症にも効果が大きい期待され、また諸種細菌の産生する β -lactamase に対して非常に安定で多剤耐性菌に対しても強い抗菌力を示すといわれる ceftizoxime (Epocerin[®], 以下 CZX と略す) の血清中濃度および顎骨内濃度を検討したので報告した。

材料・方法：対象症例は、当科にて、下顎体一部切除法による下顎後方移動術を施行した下顎前突症患者 11 症例を対象とした。投与方法は、術前あるいは術中に CZX 2g を生理食塩液 20 ml に溶解し、one shot にて静注し、投与後 30~180 分までの各時期に顎骨片を採取し、あわせて採血も行なった。血清中および顎骨内濃度測定は bioassay 法にて行ない、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 と *Escherichia coli* NIHJ JC 2 を検定菌とする薄層 disc 法にて測定した。

結語：1) CZX 2g 静注後の血清中および顎骨組織内濃度を測定した結果、血清中濃度は $C=120.2e^{-0.718t}$ の式で表わされ、半減期は 0.97 時間であった。また、顎骨組織内濃度は $C=11.8e^{-0.672t}$ の式で表わされ、半減期は 1.03 時間であった。

2) 顎骨組織内濃度の対血清比は 30~180 分の間で約 10% を示した。

3) CZX の血清中および顎骨組織内濃度は主要起炎菌に対する MIC₉₀ を超えており、口腔外科領域における各種感染症の治療ないし術後感染予防効果に充分期待できるものと考えられる。

106 ネチルマイシン筋注時の吸収・排泄に及ぼす注射部位筋マッサージの影響

能塚隆之・古澤元之助・宮崎弘和*
中山友博*・友田 博次・瀬尾洋介
倉重誠二・亀田 勘司・園田孝志

国立病院九州がんセンター消化器部 I, 同 * 薬剤科

目的：アミノ配糖体系抗生剤は治療域の狭い薬剤であり、わが国では従来筋肉内投与により使用されてきた。筋注時における薬剤の吸収・排泄は年齢や筋の発達度その他の条件により影響をうけるといわれているが、その一つと考えられる注射部位をもむことによる影響についての報告はみられない。今回我々は、ネチルマイシン筋注時における注射部位マッサージの有無により吸収・排泄にどのような相違があるか、比較検討したので報告する。

方法：対象は健康成人男子 7 名で、ネチルマイシン 150 mg を三角筋に筋注し、筋注後全くもまない群と 15 分間もみ続ける 2 群に分けてクロスオーバー方式にて検討した。採血をネチルマイシン筋注前後 9 回にわたり行ない血清を分離した。血中ネチルマイシン濃度はダイナボット社の TD_x アナライザーを用いて蛍光偏光免疫測定法にて測定した。薬動力学的解析はマイクロコンピュータによる非線形最小二乗法プログラムを用い one-compartment model に従って行なった。

結果および考察：

	K_{el}	K_a	AUC	予測最高血中濃度時間 (t _{max})	予測最高血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
もみ ⊖	0.326 ±0.062	2.87 ±1.02	26.4 ±6.1	0.527 ±0.140	7.04 ±0.88
もみ ⊕	0.379 ±0.052	8.91 ±3.62	26.8 ±6.6	0.280 ±0.080	8.89 ±1.20

上記の結果が示すように筋注時の 15 分間のもみにより薬剤の吸収速度は速くなり最高血中濃度も高くなったが、排泄には変わりがなく AUC にも差はみられなかった。アミノ配糖体の筋注時には注射部位を充分もむことが、同一投与量での薬剤の効果をより高めるものと考えられる。

107 抗生剤の前立腺組織内濃度測定に及ぼす経尿道的な前立腺切除術の影響について

高 本 均

笠岡市立市民病院泌尿器科

目的：抗生剤の前立腺組織内濃度は、従来前立腺被膜下摘除術 (以下 Open) によって得られた検体について

測定されてきたが、最近経尿道的前立腺切除術（以下TUR）の普及につれTURで得られた検体で測定される場合が多い。そこで前立腺組織内濃度測定に及ぼすTURの影響を臨床例で検討したので報告する。

方法：前立腺疾患患者15名（前立腺肥大症13名、前立腺癌2名）にcefmenoxime (CMX) 1gを静注し、CMXの血中濃度および前立腺組織内濃度を測定した。前立腺組織は7名についてはTURで経時的に採取し、8名についてはOpenで採取した。さらにOpenで採取した8名については前立腺組織の一部を滅菌水内でIgresias resectoscopeにて細片とした後（以下TUR操作）、前立腺組織内濃度測定に供した。

結果：1) 血中濃度 ピーク値は投与後30分にあり平均57.5 µg/ml、以後漸減し3時間後では平均12.1 µg/mlであった。

2) 前立腺組織内濃度 (a) TUR；ピーク値は投与後35～60分にあり平均15.1 µg/g、以後漸減し150～175分後では平均5.6 µg/gであった。(b) Open；ピーク値は投与後35～60分で平均36.7 µg/g、以後漸減し135分で平均5.3 µg/gであった。(c) TUR操作；Openと同一検体で平均29.0%の薬剤濃度の低下を認めた。Openで高値を示すもの、すなわち投与後35～70分の検体でTUR操作による低下が著明であった。

考察：以上の結果は、血中濃度が高い時期の検体でTURによる前立腺組織内濃度の低下が著明であることを示している。すなわちTURの場合、組織の細片化、灌流液の洗浄作用による前立腺組織中の組織液、分泌液さらに血液の流出が組織内濃度低下の主因であり、電気切除の薬剤への影響は少ないものと考えられる。

108 Astromicin の骨盤死腔浸出液移行について

伊藤邦彦・飯田晃司・近藤英明
早崎源基・野田克己
岐阜大学医学部産科婦人科学教室

Astromicin (ASTM) を産婦人科感染症に使用する場合の基礎的資料を得るため、本剤の骨盤死腔浸出液移行濃度を測定し、2-コンパートメントモデルで解析した。

方法：当科に子宮頸癌で入院し、広汎子宮全摘術を施行した患者15例を対象とした。術直後よりASTM 200mgを5%糖液200mlに溶解し、持続点滴注入ポンプを用いて正確に60分で投与し、投与開始後1, 2, 3, 4, 6, 8, 10時間の各時間ごとに骨盤死腔浸出液を採取し、そのASTM濃度を測定した。また、同時に採取した肘静脈血清中のASTM濃度も測定した。

結果：点滴終了時の肘静脈血清中濃度は、10.9 µg/mlから17.0 µg/mlに分布しており、平均は14.3 µg/mlであった。また、2-コンパートメントモデルで解析した骨盤死腔浸出液中濃度は、点滴開始後2.31時間で5.30 µg/mlのピークを示し、12時間後でも1.29 µg/mlの濃度を維持した。

考察：本剤の新薬シンポジウムにおける臨床分離菌株のMIC₉₀は、*E. coli*で6.25 µg/ml；*P. vulgaris*で6.25 µg/ml、*S. aureus*で3.12 µg/ml、*Klebsiella sp.*および*Enterobacter sp.*で3.12 µg/ml、*H. influenzae*で1.56 µg/mlであった。産婦人科感染症に本剤を200mg 60分点滴で投与する場合、骨盤死腔浸出液中の濃度は*E. coli*、*P. vulgaris*のMIC₉₀を超えていない。このため臨床効果が不十分な症例も出現すると思われる。このような場合は今後、用量を多くすることを考慮すべきだと考える。

109 Ceftizoxime の母児間移行性に関する検討

林 茂一郎・大和竜夫・今川信行
林 茂興・小池清彦・小幡 功
寺島 芳輝*

桜成病院産婦人科、* 東京慈恵会医科大学産婦人科

目的：Ceftizoxime (CZX) の周産期感染症に対する有用性を評価するため、CZXの母体血、臍帯血および羊水への経時的移行性について検討を行なったので報告する。

方法：当院にて分娩および腹式帝王切開術を行なった患者75名について、CZX 1gをone shot 静脈内投与し、児娩出時に、母体血、臍帯血および羊水を採取し、投与直後から7時間後までの9段階について、本剤の移行濃度を検討した。濃度測定は、母体血、臍帯血については、検定菌として*B. subtilis* ATCC 6633を用い、羊水については、*E. coli* NIHJ JC-2を用いて、薄層ディスク法によるbioassay法で測定した。その測定値の経時的変動は、平均値±SDで検討するとともに、薬動力学的解析は、two compartment modelにより行なった。

成績：CZX 1g one shot 静脈内投与時の各濃度は、1) 母体血中濃度は、投与直後に64.9±36.3 µg/mlと最高値を示し、以後漸減した。2) 臍帯血中濃度は、30分で最高値の16.5±2.2 µg/mlを示した。3) 羊水中濃度は、120分かけて13.3±5.1 µg/mlの最高値を示した後、徐々に漸減した。

考察：CZXの母児間の移行性を検討した結果、血中、羊水中ともに主要臨床分離菌に対するMICを超える濃

度が得られた。

以上の結果から、本剤は周産期感染症に対し、十分な臨床効果を有することが示唆された。

110 産婦人科領域における Cefuzonam の基礎的検討

Cefuzonam(L-105)産婦人科研究会

代表：順天堂大学産婦人科，江東病院産婦人科

松田 静治

平林 光司・岡田 悦子

国立福山病院産婦人科

牧野田 知

北海道大学産婦人科

高見沢裕吉・松井 英雄

千葉大学産婦人科

蜂屋祥一・森本 紀・小幡 功

東京慈恵会医科大学産婦人科

張 南薫・國井 勝昭

福永 完吾・木村 武彦

昭和大学産婦人科

松井 幸雄

東京共済病院産婦人科

水口 弘司・植村 次雄

大塚 尚之・鈴木 猛

横浜市立大学産婦人科

野田克己・早崎源基・鷺見裕久

伊藤邦彦・門元則達・近藤英明

飯田晃司

岐阜大学産婦人科

岡田 弘二・山元 貴雄

保田 仁介・金尾 昌明

京都府立医科大学産婦人科

野田起一郎・堀井 高久

近畿大学産婦人科

本郷 基弘

岡山赤十字病院産婦人科

加藤 俊・畑瀬 哲郎

久留米大学産婦人科

森 憲正・宮川 勇生

宮崎医科大学産婦人科

今村 定臣・瀧 利雄

長崎大学産婦人科

久保田 健二

国立長崎中央病院産婦人科

小林 裕・春田 恒和

神戸市立中央市民病院小児科

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

新規開発された抗生物質 cefuzonam (L-105) の本領域における有用性を評価するために、本剤投与例から分離された臨床分離株に対する抗菌力と婦人性器各組織、および骨盤死腔滲出液中への移行を検討した。

臨床分離株に対する cefuzonam の MIC を化療標準法に従い測定し、CMX, CPZ, CTM, CEZ と比較した。Cefuzonam の主要菌種のピーク値は、*S. aureus* $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$, *E. coli* $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, *Peptostreptococcus* spp. $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$, *B. fragilis* (group) $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

組織移行性については、本剤 1g 点滴静注時の最高濃度はいずれも投与終了時に認められ、肘静脈血 67.44 $\mu\text{g/ml}$, 子宮動脈血 70.18 $\mu\text{g/ml}$, 卵管 30.02 $\mu\text{g/ml}$, 卵巣 14.27 $\mu\text{g/ml}$, 子宮内膜 22.29 $\mu\text{g/ml}$, 子宮体部筋層 24.11 $\mu\text{g/ml}$, 子宮頸部 15.41 $\mu\text{g/ml}$, 子宮腔部 17.61 $\mu\text{g/ml}$ であった。骨盤死腔滲出液内の最高濃度は、1g 点滴静注で 1.62h 後に 8.29 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また投与量に比例してこれら組織内の cefuzonam 濃度は上昇した。

産婦人科感染症から分離された各種細菌に対する本剤の抗菌力は、比較した 4 種の抗生剤より優れた結果を示した。また婦人性器および骨盤死腔滲出液への移行性も良好なことから、本剤は産婦人科感染症に対し有用な薬剤の一つと考えられた。

111 産婦人科領域における Cefuzonam の臨床的検討

Cefuzonam(L-105)産婦人科研究会

代表：順天堂大学産婦人科，江東病院産婦人科

松田 静治

松田静治・鈴木正明・宮崎亮一郎

順天堂大学産婦人科，江東病院産婦人科

清水 哲也・牟禮一秀・相馬 彰

長谷川天洙・芳賀宏光・斉藤豊一

斉藤 聰史・鳥居 豊・柴田繁男

佐藤 卓

旭川医科大学産婦人科

一戸喜兵衛・牧野田 知
高岡波留人・川口 勲
北海道大学産婦人科

真木 正博・太田 博孝
秋田大学産婦人科

千村哲朗・渡辺哲也・吉村由紀子
山形大学産婦人科

矢嶋 聰・岡村州博・中川公夫
吉田 威・熊谷一郎
東北大学産婦人科

高橋 克幸・池野 暢子
国立仙台病院産婦人科

佐藤 章・星 和彦
坂本 且一・荒木 壮
福島県立医科大学産婦人科

高見沢裕吉・松井英雄・鈴木三郎
小林總介・加藤喜市
千葉大学産婦人科

蜂屋 祥一・森本 紀
有広 忠雅・小幡 功
東京慈恵会医科大学産婦人科

穂垣正暢・池下久弥・岩瀬 一
帝京大学産婦人科

張 南薫・國井 勝昭
福永 完吾・木村 武彦
昭和大学産婦人科

小原達也・野田正和・大岩一彦
東京共済病院産婦人科

大屋 敦・飯塚貞男・河合 俊
坂元秀樹・正岡直樹
東京都立広尾病院産婦人科

我妻 堯・箕浦茂樹・寺師恵子
林 鶴雄・高橋敬一・佐藤 孝
国立病院医療センター産婦人科

水口 弘司・植村 次雄
大塚 尚之・鈴木 猛
横浜市立大学産婦人科

竹内 正七・湯沢 秀夫
大桃 幸夫・西村 満
新潟大学産婦人科

館野 政也・中野 隆
南 幹雄・森本 勝
富山県立中央病院産婦人科

野田克己・早崎源基・鷺見裕久
伊藤邦彦・門元則達・近藤英明
飯田晃司
岐阜大学産婦人科

岡田 弘二・山元 貴雄
保田 仁介・金尾 昌明
京都府立医科大学産婦人科

野田起一郎・堀井 高久
近畿大学産婦人科

藤原 篤・占部 武
内藤 博之・原 鉄晃
広島大学産婦人科

平林 光司・岡田 悦子
国立福山病院産婦人科

白川 光一・池田 信子
山本 和喜・古野 剛一
福岡大学産婦人科

加藤 俊・畑瀬 哲郎
久留米大学産婦人科

久保田 健二
国立長崎中央病院産婦人科

出口 浩一
東京総合臨床検査センター研究部

産婦人科領域における cefuzonam (L-105) の有効性と安全性を評価する目的で全国規模での研究会を組織し、本剤の臨床効果、細菌学的効果ならびに安全性を検討した。

対象疾患は子宮内感染、子宮付属器炎、骨盤内感染、外性器感染などの感染症で投与量、投与方法は cefuzonam 1日量 2~4g を1~2回に分割して点滴静注あるいは静注にて3~15日間投与した。患者の最年少は16歳、最年長は79歳であった。効果判定は臨床効果、細菌学的効果をもとに総合効果として著効、有効、無効の3段階で判定した。

本剤を投与した除外例を除く 193 例中総合効果は、著効 7 例 (3.6%)、有効 167 例 (86.5%)、無効 19 例 (9.8%) で有効率 90.2% であった。疾患別有効率は、子宮内感染 95.2% (59/62)、子宮付属器炎 93.8% (45/48)、骨盤内感染 81.0% (34/42)、外生殖器感染 94.4% (17/18)、その他 82.6% (19/23) であった。本剤投与前に分離された 173 株の除菌効果はグラム陽性菌 87.0% (40/46)、グラム陰性菌 90.2% (46/51)、嫌気性菌 94.7% (72/76) であった。他剤無効例に対する臨床効果は 92.1% (58/63) であった。

安全性については、本剤を投与した 253 例中 7 例に副作用が発現した。発疹 6 例、下痢 1 例でいずれも軽症あるいは中等症で、投与継続可能か、投与中止 7 日以内に消失した。臨床検査値異常は、GOT、GPT の上昇などを含む 9 例に認められた。

Cefuzonam (L-105) は産婦人科領域感染症に対し優れた臨床効果と高い安全性を示した。本剤は産婦人科感染症に対し、有用な薬剤の一つと考えられた。

112 産婦人科領域周産期における Ceftriaxone の検討

(Ceftriaxone 周産期感染症研究会)

松田 静治・鈴木 正明

順天堂大学産婦人科、江東病院産婦人科

清水 哲也・石川 睦男

相馬 彰・和田 博司

旭川医科大学産婦人科

藤本 征一郎

北海道大学産婦人科

千村哲朗・渡辺哲也・小田隆晴

山形大学産婦人科

張 南薫・福永完吾・國井勝昭

昭和大学産婦人科

野田 克己・早崎 源基

伊藤 邦彦・高田 恭宏

岐阜大学産婦人科

二宮 敬宇

多治見市民病院産婦人科

館野 政也

富山県立中央病院産婦人科

岡田弘二・山元貴雄・保田仁介

京都府立医科大学産婦人科

高瀬善次郎・藤原 道久

三好 敏裕・白藤 博子

川崎医科大学産婦人科

平林 光司・岡田 悦子

国立福山病院産婦人科

今回、我々は周産期感染症研究会において、周産期の妊産婦における ceftriaxone (CTR) の安全性および母児間移行などについて検討を行なった。

CTR を分娩前に感染予防の目的で 1g を静注あるいは点滴静注した際の母体血清中濃度推移は健康成人のそれと同様の推移を示し、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 6.7、6.6 時間であった。臍帯血への移行は速やかで、投与 30 分後より 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度が長時間持続し、24 時間後でも約 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。羊水中への移行はやや遅いが、臍帯血と同様に長時間持続した。児への移行は投与 24 時間後で平均 7.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、母乳汁中への移行は投与 5 時間後で最高値 0.79 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

臨床の効果は分娩前の尿路感染症、感染流産など 7 例で有効率 100%、分娩後の子宮内感染、産褥熱など 30 例で有効率 100% と良好な成績が得られた。また、前期破水、帝王切開術後の感染予防 42 例においても良好な成績が得られた。

以上の成績より CTR は周産期の感染症に対し、今後臨床的有用性が充分期待できる薬剤であると考えられた。

113 産婦人科領域周産期における Ceftizoxime の検討

母子化学療法研究会(会長:藤井良知)

松田 静治・岡田弘二・清水 哲也

一戸喜兵衛・張 南薫・野田 克己

二宮 敬宇・藤井良知・吉岡 一

小佐野 満・中沢 進・堀 誠

岩井 直一・西村忠史・小林 裕

本 廣 孝・由良二郎・八木澤守正

Ceftizoxime (CZX) の女性性器感染症に対する有効性ならびに安全性については既に検討され、適応症と用法、用量が確認されている。本剤は、嫌気性菌を含むグラム陽性菌から陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有しており、産婦人科領域においても汎用される抗生剤であるので、母子化学療法研究会の研究テーマとして取り上げ、周産期の妊婦に使用したときの安全性さらには母児間移行について検討した。

母体に CZX 1g 静注時の母体血清中濃度の推移は成人健常者のものとよく一致し、その半減期は 1.35 時間であった。臍帯血への移行は速やかで 0.5 時間後 15.7 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、以後 2.0 時間の半減期をもって漸減した。羊水中への移行は 4~5 時間後ピーク値 10~30 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後ゆるやかに減少したが、その半減期は算出できなかった。児への移行は母体投与 12 時間後で約 5 $\mu\text{g/ml}$ であった。乳汁中への移行は投与後 1~8 時間で平均 0.30~0.52 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床的検討では、CZX 1回 1g 1日 2回投与された症例が最も多く、有効率は分娩前の感染症では 9/9 (100%)、分娩後の感染症では 19/20 (95.0%)、前期破水後感染予防 15 例では 1 例を除く 14 例に予防効果があった。副作用は GOT・GPT の軽度上昇が 1 例にみられたのみであった。また娩出後の新生児で総ビリルビン値の異常もみられず、その他何ら異常を認めなかった。

以上のことから、周産期妊婦に対し ceftizoxime の投与量 1日 2~4g の安全性を含む有用性が確認された。

114 新生児・未熟児における Cefprozime の検討

母子化学療法研究会(会長:藤井良知)
藤井良知・吉岡 一・小佐野 満
中沢 進・堀 誠・岩井 直一
西村忠史・小林 裕・本 廣 孝
由良二郎・清水哲也・一戸喜兵衛
松田静治・張 南薫・野田 克己
二宮敬宇・岡田弘二・八木澤守正

目的: Cefprozime の小児科領域における有効性ならびに安全性については既に確立されており、新生児・未熟児における感染症に対しても有用性が高いと判断されたので、母子化学療法研究会で取り上げ評価した。

方法: 新生児・未熟児における各種感染症に対し、1回 20 mg/kg 投与を中心に 1日 2~4回静注または点滴静注し有効性と安全性を検討した。投与方法の根拠となる血清中濃度ならびに尿中回収率の推移の検討は、治療と並行して実施した。

成績: 20 mg/kg 静注後の血清中濃度半減期 ($T_{1/2}$) は、未熟児では生後 3日まで 5.26 時間、4~7日、8~14日、15~30日ではそれぞれ 4.59, 3.71, 2.64 時間で、日齢とともに短縮する傾向がみられた。成熟児 ($\geq 2,500\text{g}$) では、 $T_{1/2}$ は生後 3日まで 4.14 時間、4~7日、8~14日、15~30日では、それぞれ 3.01, 2.57, 1.98 時間で、未熟児に比べ $T_{1/2}$ は短い傾向を示し、か

つ日齢とともに短縮する傾向がみられた。投与後 6 時間までの尿中回収率は、未熟児で生後 3日まで約 30%、4日以上 45% 前後、成熟児では、生後 3日まで約 35%、4日以上 45~55% であった。臨床的には生後 0~30日の 120 症例に投与され、このうち感染症で効果判定可能症例は髄膜炎、敗血症、肺炎、尿路感染症など 83 症例、延べ 86 例であった。起炎菌の判明した A 群 40 例の有効率は 95.0%、起炎菌不明 B 群 46 例の有効率は 95.7% であった。起炎菌 41 株の菌消失率は 92.7% であった。また予防的に投与された 29 例のうち 28 例 (96.6%) が有効であった。副作用は認められず、臨床検査値異常は、好酸球増加、血小板数増加、トランスアミナーゼ上昇などがみられた。

結論: 標準用量は、20 mg/kg を生後 0~3日では 1日 2回、4~7日では 1日 2~3回、生後 8日以降は 1日 3~4回、静注または点滴静注し、重症例では 1日 120 mg/kg まで増量するとした。

115 *Candida* 抗体陽性例に対する Amphotericin B の有効性について

大和竜夫・林 茂一郎・林 茂典
小池清彦・小 幡 功・寺島芳輝

使成病院産婦人科、東京慈恵会医科大学産婦人科

目的: 我々は腔真菌症を systemic な真菌感染の部分症と考え、腔分泌物の分離培養法とともに免疫学的検査法を導入し検討を行ってきた。今回、腔真菌症で *Candida* 抗体陽性例に対する amphotericin B (AMPH) 経口投与療法の有効性について検討を行なうとともに AMPH の真菌に対する MIC の測定を行なったのでその成績を報告する。

方法: 腔真菌症で *Candida* 抗体陽性例を対象とし、治療前に *Candida* 抗体価を定量測定し、同時に腔真菌の MIC を測定した。AMPH は内服錠を用い 1日 600 mg 14 日間投与を 1 コースとし、適時 *Candida* 抗体価を測定し陰性化するまで投与を続けた。*Candida* 抗体価は double immunodiffusion system による *Candida* precipitins test を希釈法で定量化して測定した。MIC 測定には 2% Sabouraud's 寒天培地を用い、接種菌量 10^6 cells/ml 37°C, 72 時間培養で判定した。

成績: 治療を行なった 155 例中 91 例が脱落し治療を続行しえた 64 例中 49 例が *Candida* 抗体陰性となりその平均は 16.9 コースであった。これを治療中の *Candida* 抗体価の最高値により分類すると、1 倍を示した 21 例では平均 12.0 コース、2 倍 20 例では 18.5 コース、4 倍以上 8 例では 25.8 コースであった。1 倍と 2

倍, 1倍と4倍以上の間には有意差が認められたが, 2倍と4倍以上の間には有意差が認められなかった。治療中および治療後に本剤の影響と思われる副作用は自他覚症状所見や臨床検査値からは認められなかった。またMICの値は *C. albicans* 42株では 0.20~0.78 $\mu\text{g/ml}$, *C. tropicalis* 2株では 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *T. glabrata* 5株では

0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と極めて狭い範囲の間に分布していた。

考案: *Candida* 抗体陽性の腔真菌症例の治療に AMPH 600 mg 経口投与療法は有効であると考えられたが, その陰性化には平均 16.9 コース, 約 34 週間を要した。