

## 一般演題

## 001 近年の呼吸器感染症原因菌の動向と主要菌の抗生剤感受性

西岡きよ・井田士朗・滝島 任  
東北大学医学部第一内科

目的：近年の呼吸器感染症原因菌の動向および主要菌の抗生剤感受性の現状把握。

対象および方法：1984～86年の、当科での喀痰定量培養結果をもとに原因菌内訳を感染エピソード数で示した。また、*H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *S. pneumoniae* および *P. aeruginosa* に対する各種抗生物質、抗菌剤のMICを寒天平板希釈法で測定し、分離年ごとのMIC range, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> 値で比較した。

結果：1) 原因菌の動向 喀痰のスミアの鏡検による真の膿性痰（1視野当り白血球 25 コ以上、扁平上皮細胞 25 以下）からの 10<sup>7</sup> CFU/ml 以上の分離菌では各年ともに *H. influenzae* が最も多く、*P. aeruginosa* がこれに次ぎ以下 *B. catarrhalis*, *S. pneumoniae* の順であった。*S. pneumoniae* は 1985 年から増加傾向にあり、一方 enteric GNR は著しい減少を示している。

2) 抗生物質感受性 原因菌の約 80% を占める前記 4 菌種についての感受性測定結果の概要は以下のとおりである。

*H. influenzae* :  $\beta$ -lactamase 産生菌の頻度が 1984 年 15.1%, 85 年 16.1% から 86 年は 8.6% と減少し、これを反映して PC 系 (ABPC, PIPC) の MIC<sub>90</sub> 値も低下している。第 3 世代セフェム剤、新キノロン剤ともに強い抗菌力を示し耐性化はみられない。

*S. pneumoniae* : PCG が強い抗菌力で各年とも  $\leq 0.1$   $\mu\text{g/ml}$  であり耐性菌は出ていなかった。しかし新キノロン剤、MINO では MIC は大きくこれらを使用中の患者からの分離例が多くみられた。

*B. catarrhalis* :  $\beta$ -lactamase 産生率が分離株の約 80% と高いが ABPC の MIC<sub>90</sub> は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と比較的小さく、また他の  $\beta$ -ラクタム剤や EM, MINO, 新キノロン剤も年度による MIC の変動はなかった。

*P. aeruginosa* : アミノ配糖体系の MIC<sub>90</sub> は低下の傾向にあるものが認められた (TOB, DKB, SISO)。一方、 $\beta$ -ラクタム系はいずれも MIC<sub>90</sub> が大きくさらに耐性側への移行がみられる。新キノロン剤も MIC<sub>90</sub> が明らかに耐性化傾向を示した。

〔問〕新キノロン系抗菌剤使用中、たとえば 1～2 週間後に MIC の上昇 ( $\times 4$  以上) した例がありますか、

またその頻度は。

〔答〕新キノロン系抗菌剤使用中に、*P. aeruginosa* の MIC が上昇 (4 倍以上) したものは数例ありましたが、正確な数、頻度などは未だ整理しておりませんのでわかりません。

## 002 喀痰由来黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌の新鮮分離株に対する常用抗生物質の MIC

佐々木昌子・大泉耕太郎・渡辺 彰  
青沼 清一・小野 玲子・本田 芳宏  
今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

新鮮株で測定した MIC と保存株で測定した MIC との間にひらきがあり、新鮮株 MIC が抗菌性薬剤の臨床上の有効性を示す指標として大きな意義を有することについて、我々は今までに報告してきている。今回は、こうしたことをふまえて、喀痰分離菌に対する MIC を、臨床上問題となる患者分離直後の菌を使用し測定したのでその結果について報告する。

MIC は Dynatech MIC 2000 system を使用し、菌は薬剤感受性の幅が広く、抗菌剤使用時間問題となる大腸菌、エンテロバクター、セラチア、緑膿菌、肺炎桿菌および黄色ブドウ球菌である。

結果および結論：臨床除菌可能限界 MIC を 12.5  $\mu\text{g/ml}$  としそれ以下の MIC<sub>70</sub> を示した薬剤を以下にあげる。大腸菌に対しては NFLX と AG 剤が、*Enterobacter* に対しては MINO, NFLX, AG 剤が、*Serratia liquefaciens* に対しては PIPC, 第 3 世代セフェム, AG 剤, NFLX がそれぞれ 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC<sub>70</sub> を示した。肺炎桿菌に対しては、第 2・3 世代セフェム, NFLX, AG 剤が、緑膿菌に対しては NFLX, AG 剤のみが 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC<sub>70</sub> を示していた。黄色ブドウ球菌に対しては PIPC 以外すべて除菌可能 MIC<sub>70</sub> 以下であった。

グラム陰性桿菌、黄色ブドウ球菌を中心に検討したため、NFLX, GM, 第 3 世代セフェムの強い抗菌力が示された。しかし、臨床薬剤の選択の際には、新鮮株での抗菌力とともに、体内動態、副作用についても充分検討した上での適切な薬剤の選択が望まれる。

## 003 尿路感染症分離菌に対する抗菌薬の抗菌力比較 (1986 年)

小酒井 望

順天堂大学浦安病院

熊本悦明・酒井 茂・広瀬崇興

札幌医科大学泌尿器科

茂田 士郎・白岩 康夫<sup>2)</sup>吉田 浩<sup>3)</sup>・三浦 裕<sup>3)</sup>福島県立医科大学細菌, 同 <sup>2)</sup>泌尿器科,  
同 <sup>3)</sup>中央臨床検査部

入 久己・内田 博

安藤 泰彦・田崎 寛<sup>2)</sup>慶応義塾大学中央検査部, 同 <sup>2)</sup>泌尿器科古谷 博・松田静治・北川龍一<sup>2)</sup>宮崎尚文<sup>2)</sup>・林 康之<sup>3)</sup>・小栗豊子<sup>4)</sup>順天堂大学産婦人科, 同 <sup>2)</sup>泌尿器科,  
同 <sup>3)</sup>臨床病理, 同 <sup>4)</sup>中央検査室古澤 太郎・竹内 泰子<sup>2)</sup>守山 洋美<sup>2)</sup>・山下 伸幸<sup>2)</sup>京都第二赤十字病院泌尿器科, 同 <sup>2)</sup>中央検査部

米津 精文・飯田 夕

関西医科大学第一内科

高羽 律・小出 卓生

松宮 清美・田中智男<sup>2)</sup>国立大阪病院泌尿器科, 同 <sup>2)</sup>臨床検査部

山口 恵三・草野 展周

長崎大学検査部

猪 狩 淳

琉球大学保健学科

1979 年以来, 8 施設において毎年尿路感染症患者より原因菌を分離し, 菌株を順大臨床病理に送付し, 同施設で同定ならびに各種抗菌薬感受性を MIC 2000 を用いて測定してきた。今回は 1986 年度分離菌と前年度までのとの比較成績の一部を報告した。

尿路感染症を単純性, 複雑性(カテーテル非留置), 複雑性(カテーテル留置)の3群に分け, 検出菌種を比較すると, *E. coli* は単純性に最も多く, 複雑性(非留置)で著しく減少し, 複雑性(留置)でさらに減少した。*E. faecalis*, *P. aeruginosa* はその逆であった。この傾向は例年と大差はなかった。

*E. coli*, *Klebsiella* について, MPC, ABPC, PIPC, CEX, CCL, CEZ, CTM, CMZ, CMX, LMOX, GM, MINO, NA, OFLX の MIC<sub>90</sub> を求め, 3群それぞれに前年度と比較したが, 殆ど変化はみられなかった。しかし単純性からの菌株に比し, 複雑性(非留置および留置)または複雑性(留置)からのものの MIC<sub>90</sub> の大きい薬剤が多かった。*S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* は単純性からの分離株が少ないので, 複雑性(非留置), 複雑性(留置)を比較したが, 両者間に殆ど差はみられなかった。

## 追加

カテーテル留置症例と一括していわれる中には, その留置期間の長短, いろいろありそれによって菌種も変わってくる。留置期間が数日以内で, 完全閉鎖カテーテルであるならばほとんど無菌であり, 1~2 週間たつと, 単なる異物としての感染が起こる。1~2 か月以上となると複数菌となりこの中には, 緑膿菌と腸球菌の混在する率が高くなり, 強力な化学療法を行なっても, 一時的にしか消失しないので, 我々は長期留置例には発熱など症状がない限り抗菌薬投与は行っていない。

菌種別統計をとる際, 以上のことを考慮に入れて頂きたい。(東海大泌尿器科:大越正秋)

## 004 尿路感染症分離菌における MIC 測定

宮 勉・川名 林治

松本 一郎・吉田 武志\*

岩手医科大学医学部細菌学, 同 \*臨床細菌

舟生 富寿・古川 利明

弘前大学医学部泌尿器科

土田 正義・西本 正

秋田大学医学部泌尿器科

大堀 勉・大日向 充

岩手医科大学医学部泌尿器科

折笠 精一・鈴木 康義

東北大学医学部泌尿器科

鈴木 麒一・恩村 芳樹

山形大学医学部泌尿器科

白岩 康夫・鈴木 信行

福島県立医科大学泌尿器科

目的: 臨床の分野で有用な情報である尿路感染症分離菌における薬剤感受性を測定し, その動態を検討した。

方法: 東北 6 県の施設で尿路感染症患者より分離された 700 株を対象とした。分離菌は *E. coli* 125 株, *Serratia marcescens* 46 株, *Staphylococcus aureus* 13 株,

*Pseudomonas aeruginosa* 91 株, その他などである。感受性は AZT, CPZ, LMOX, CFS, GM, ABPC, MZPC の 7 剤について化学療法学会標準法により測定した。

結果: *E. coli* は ABPC, CFS を除き, AZT をはじめとする抗生剤に対し感受性を示した。他の腸内細菌は臨床的耐性 (MIC $\geq$ 12.5  $\mu$ g/ml) を示す株が多くみられた。また, グラム陽性菌についても薬剤耐性を示すものが多くみられた。

考察: 尿路感染症において薬剤耐性を示す菌が予想以上に多くみられた。今後, 耐性菌が増加する可能性があり得る。よって更に新しい抗菌剤の開発を期待するとともに, 臨床分離株の薬剤感受性に関する情報の収集を続け検討して行きたいと考えている。

#### 005 外科感染症分離菌および感受性調査について, 1985 年度の成績と経年的推移

由良 二郎・品川 長夫  
石川 周・水野 章  
名古屋市立大学第一外科

早坂 滉・白松 幸爾  
札幌医科大学第一外科

石引 久弥・相川 直樹  
鈴木啓一郎・高橋 孝行  
慶応義塾大学外科

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美  
大阪市立大学第二外科

折田薫三・瀧本定儀・浜田史洋  
岡山大学第一外科

木村 秀幸・間野 清志  
北村 元男・筒井 信正  
岡山済生会病院外科

小長 英二  
国立岩国病院外科

志村 秀彦・山本 博  
福岡大学第一外科

出口 浩一  
東京総合臨床検査センター

全国 6 地区, すなわち北海道, 関東, 東海, 近畿, 中国, 九州の 6 大学を中心に, 消化器外科領域における感染症で, 入院治療症例の分離菌について, 1982 年以降その分離頻度と抗生剤の感受性の推移を検討してきた。

分離菌の種類は 1982 年以降 4 年間を通じ大きい変動はないが, *S. aureus* は 1985 年度では 13.7% で最も多くやや増加傾向にある。次いで *E. coli*, *E. faecalis*, *Bacteroides fragilis* spp., *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. が多く分離される。

術後感染例では嫌気性菌の分離率が減少し, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*, *E. coli* の順に多く分離され, グラム陽性球菌の割合が多くなる。既に抗生剤の投与を受けている症例も術後感染例と同様の傾向を示す。地区別の分離菌の種類については一次感染例ではあまり差異を認めないが, 術後感染例では *Staphylococcus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* などに分離頻度の差を認めた。

分離菌の抗生剤感受性は, SBPC, PIPC, CET, CEZ, CMZ, CTM, CPZ, CTX, CZX, CMX, LMOX, GM, AMK, LCM の 14 種類について検討した。MIC<sub>90</sub> が 12.5  $\mu$ g/ml 以下の薬剤は, *S. aureus* については CET, CMZ, CTM, AMK で, GM には耐性化が亢進しており 65% が耐性となった。*E. coli*, *Klebsiella* には第 2, 第 3 世代セフェム剤, アミノ配糖体の感受性は良好で大きい変化はみられない。*P. aeruginosa* では GM, AMK, *Bacteroides fragilis* は PIPC, CMZ, CZX, LMOX が良好であった。

以上, 外科領域の分離菌については *S. aureus* がやや増加傾向にあり, しかも GM に耐性化が亢進していることが特徴的であるが, 他はこの 4 年間を通じ, 分離頻度, 感受性ともに大きい変動はみられない。

#### 006 神奈川県下の主要病院における血中分離菌の抗生剤感受性

神奈川県感染症研究会

小林 芳夫・小田切繁樹  
伊藤 章・松本 文夫

目的: 神奈川県感染症プロジェクトチームの研究の一環として, 神奈川県下の主要病院における血中分離菌の抗生剤感受性を検討した。

方法: 昭和 61 年 7 月から 12 月までに分離された血中分離菌に対する各種抗生剤の MIC を測定した。方法は化療標準法に従い, 接種菌量は一夜培養菌液の 100 倍希釈液を用いた。

結果: GNR では *E. coli* は 36 株であったが, CEZ の MIC は 34 株に対し 0.2~3.13  $\mu$ g/ml で, ピークは 0.78  $\mu$ g/ml と良好であった。CTM, CTX, CZX, CPZ, CMX, LMOX, CMZ は CEZ に比べ抗菌力は優れていた。*K. pneumoniae* 18 株に対する CEZ の MIC は

0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。他の第2, 第3世代のセフェム剤は CEZ に比べ優れている点は *E. coli* と同様であった。*E. cloacae* 12 株, *S. marcescens* 9 株に対しては第3世代セフェム剤に対し耐性株が目立っていた。すなわち *E. cloacae* および *S. marcescens* に対する PIPC 耐性株は各々 8 株ずつであったが、前者では 7 株が、後者では 6 株が第3世代セフェム剤にも耐性であった。なお、これら 4 菌種 86 株中血液疾患および悪性腫瘍から分離されたのは 20 株であった。*P. aeruginosa* ではこれに対し 22 株中 17 株まで血液疾患および悪性腫瘍よりの分離株でそのうち 12 株までが GM, AMK あるいは  $\beta$ -lactam 剤のいずれかに耐性株であった。また  $\beta$ -lactam 剤の MIC 値も高値で CAZ では 16 株が 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$ , 残る 6 株は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。CFS では 17 株に対し 0.39~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。

GPC では *S. aureus* 32 株中 DMPPC の MIC 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上の株が 14 株であった。これらに対する CMZ の MIC 値は 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の株が 9 株であったが、MINO および NFLX, OFLX に対する感受性は比較的良好であった。*S. epidermidis* に対する DMPPC の抗菌力も不良で MINO および NFLX, OFLX の抗菌力が優れていた。*Enterococcus* に対する ABPC の MIC は 16 株中 14 株に対し 0.1~0.78  $\mu\text{g/ml}$  と良好な抗菌力を示していた。

## 007 救急領域における臨床分離菌の推移とその抗生剤感受性について

山本 保博・大塚 敏文

日本医科大学救命救急センター

救急医療の現場では患者自身の免疫状態、環境要因、抗生剤の大量投与などで、種々の感染症における分離菌やその感受性が他の領域と異なる可能性は強い。本施設における昭和 56 年から 60 年までの入院患者 1,144 例を対象として検討した。

臨床分離菌の年次推移を調べると、*S. aureus*, *E. faecalis*, *P. cepacia*, *Candida* が増加傾向にあり、*P. aeruginosa* は以前より多かったが、更に増加傾向にあった。これに反し、*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌は減少傾向にあった。検査材料別分離菌の頻度を検討すると、血液では *E. faecalis*, *E. cloacae*, *S. aureus* などがやや多いが多種多様だった。喀痰では *Pseudomonas* 属が多かった。尿では *Candida* が約 60% を占めており、熱傷創感染、膿などでは *E. cloacae*, *E. faecalis* が多かった。検査材料別の菌の分離頻度

は、最近の抗生剤多用傾向にあるにもかかわらず全体の菌分離頻度は減少していなかった。そのなかでも喀痰と尿は減少傾向にあった。

代表的な分離菌における薬剤感受性の年次推移を調べると、*S. aureus* は昭和 59 年度以後  $\beta$ -ラクタム系の耐性化が著しかった。この機序として MRSA の出現増加か、 $\beta$ -lactamase 産生型なのかは不明だった。*E. faecalis* はペニシリン系が良好な感受性を示していたが、やや低下傾向にあった。アミノグリコシド系も概して感受性は低くなってきていた。*E. cloacae* は熱傷創、膿汁、排液などに多く分離されており、アミノグリコシド、MINO は感染性が高かった。*P. aeruginosa* は年度別に感受性はあまり変化はなかった。*Acinetobacter* については  $\beta$ -ラクタム系抗生剤の感受性は概して悪かった。しかしアミノグリコシド、MINO の感受性は良好であった。

〔問〕 *Acinetobacter* で AMK 耐性株の分離頻度が GM 耐性株より高いようですが、AMK 耐性、GM 感受性株の分離状況につき御教示下さい。

〔答〕 *Acinetobacter* に対する GM と AMK の感受性の違いについて：抗生剤の使用にはある期間同一薬剤を高頻度に使用する傾向があり、2~3 年前まで GM をよく使用していたところ、耐性化が出現してきた。AMK を高頻度に使用する傾向が現在うかがえるため、AMK の感受性が低くなってきているのではなからうか。

*S. aureus* の MRSA の %, 院内感染について (座長)：我々の施設における *S. aureus* のうち MRSA は約 50% 程度は出現しているのではないか。特に免疫不全宿主における敗血症では MRSA の頻度は 100% 近い。我々の施設で分離される細菌は院内感染が著しく多いのではないか。

## 008 院内感染に関する研究

第2報：病棟における細菌分布の推移ならびに薬剤感受性について

加藤はる・大坪亨子・江原英俊  
多田晃司・張 邦光・石原 哲  
岩田英樹・山羽正義・兼松 稔  
坂 義人

岐阜大学医学部泌尿器科

加藤直樹・渡辺邦友・上野一恵  
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

当大学附属病院の病棟増改築を機会に新築より 1 年 8 か月間における病棟細菌叢の推移を検討した。また病棟環境由来菌と同病棟入院患者より分離された菌との薬剤

感受性を比較した。

検体は当泌尿器科病棟の50か所より採取し、菌の同定は簡易同定キットを用いて行なった。新築1年3か月以降多数のコロニーが検出されるようになり、特に流し台排水口においてグラム陰性桿菌が多く認められた。区域別に比較すると、医療スタッフ区域にて1年3か月後と1年8か月後に多数のコロニーを認めたのに対し、患者区域においては1年8か月後にはグラム陰性桿菌のコロニー数が再び減少した。これは患者区域において汚染が予想される場所は意識的に清掃消毒が行なわれるために採取時期によって汚染状況が変化するのに対し、直接患者の入室しない医療スタッフ区域では意識的には清掃消毒が行なわれないため、汚染状態が定着したことによると思われる。1986年に分離した臨床分離株と環境由来株の薬剤感受性の比較を行なったところ、ABPC, CEZ, CTM, LMOX, GM, MINO, OFLX に対して臨床分離株は環境由来株に対して感受性が低く、差が認められた。臨床分離菌の中で分離株数の多かった *Pseudomonas cepacia* についてみると、長期カテーテル留置例、尿路変更例などカテーテル操作が煩雑にある症例の尿より *P. cepacia* が分離されると、同時期に生化学的性状と薬剤感受性が同じパターンの *P. cepacia* が他の患者からも分離される傾向が認められ、医療スタッフの手や機器などを介して、*P. cepacia* が広がることが示唆された。

#### 009 長崎大学医学部附属病院における臨床分離菌の変遷と薬剤感受性

山口恵三・草野展周・朝野和典  
下口和矩・館田一博・餅田親子  
菅原和行・臼井敏明

長崎大学医学部附属病院検査部

石井 良和・市川 正孝

長崎大学医学部附属病院薬剤部

目的：近年における抗菌剤の開発には目覚ましいものがあり、細菌感染症の治療は飛躍的に向上したが、一方ではこれらの新しい化学療法剤の登場が、臨床材料からの各種細菌の分離頻度に大きな影響を及ぼしていることも事実である。

今回私達は、長崎大学附属病院検査部における分離菌の年次推移および薬剤感受性などについて、若干の検討を加えたので報告する。

方法および対象：長崎大学附属病院検査部における過去19年間の成績をもとに、臨床材料由来株の年次的推

移を観察するとともに、薬剤部における化学療法剤の購入状況についても検討を加えた。また、主要菌種の薬剤感受性については、当検査部で日常行なわれているマイクロブイヨン希釈法(8濃度)の1986年度の成績をもとに解析を加えた。

成績：臨床材料から、従来最も高い頻度で分離されていた *K. pneumoniae* と *E. coli* は近年著明に減少し、それに代わって *P. aeruginosa* と *Enterococci* が1,2位を占めるようになり、*S. aureus* の増加も注目された。

呼吸器感染症の起炎菌として重要な、*H. influenzae* における  $\beta$ -lactamase 産生株の頻度は13.5%と最近増加の傾向が認められ、*S. aureus* と *M(B). catarrhalis* のそれは、各々86.4%と63.3%であった。*Enterococcus* 属では、*E. faecalis* は依然としてペニシリン系抗生剤に感性を示したものの、*E. faecium* には多剤耐性を示す株が多く、臨床材料からの分離頻度も増加の傾向がみられた。

考察：臨床材料から高頻度に分離される菌種と、抗細菌剤の使用状況との間には深い関連性が認められており、実際の化学療法に際しては、新しく開発された化学療法剤の抗菌スペクトルを充分把握した上での薬剤の選択が重要である。

#### 010 各科臨床分離株の各種薬剤感受性および $\beta$ -lactamase 産生能に関する研究(1986年1月~6月)

中部地区  $\beta$ -lactamase 研究会

下方 薫・小川正道<sup>1)</sup>・由良二郎<sup>2)</sup>  
石川 周<sup>2)</sup>・加藤政仁<sup>3)</sup>・山本正彦<sup>4)</sup>  
馬場駿吉<sup>3)</sup>

名古屋大学第一内科, 同 <sup>1)</sup>小児科,  
名古屋市立大学 <sup>2)</sup>第一外科, 同 <sup>3)</sup>第一内科,  
同 <sup>4)</sup>第二内科, 同 <sup>5)</sup>耳鼻咽喉科

鳥飼 勝隆・名出 頼男<sup>1)</sup>  
藤田学園保健衛生大学内科, 同 <sup>1)</sup>泌尿器科

桜井 実・川村 寿一<sup>1)</sup>  
三重大学小児科, 同 <sup>1)</sup>泌尿器科

大川 光央  
金沢大学泌尿器科

河田 幸道・清水 保夫  
福井医科大学泌尿器科

阿曾 佳郎・太田 信隆  
浜松医科大学泌尿器科

野田 克巳  
岐阜大学産婦人科

坂 義人・兼松 稔  
岐阜大学泌尿器科

上野 一恵・渡辺 邦友  
岐阜大学嫌気性菌実験施設

1986年1月～6月の期間に、中部地区8施設およびその関連病院から分離された *E. coli* 58株, *K. pneumoniae* 47株, *S. aureus* 54株, *H. influenzae* 18株の  $\beta$ -lactamase 産生性および  $\beta$ -lactam 剤12剤に対する感受性を検討した。さらに1985年1月～6月の分離株で得られた成績と比較した。

*E. coli* 58株中52株(90%), *K. pneumoniae* 47株中36株(77%), *S. aureus* 54株中44株(72%), *H. influenzae* 18株中2株(11%)が  $\beta$ -lactamase 産生株であった。1985年では, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* でそれぞれ77株中74株(96%), 22株中17株(77%), 34株中22株(62%)であった。 $\beta$ -lactamase 産生株の分離頻度の両期間中の差は、両年の分離株の集められた施設が相当異なったためと考えられた。

*E. coli*, *K. pneumoniae* に対する各種  $\beta$ -lactam 剤の MIC<sub>70</sub> 値を比較すると, CTX, LMOX, CMZ, CEZ, CCL, AMPC+CVA の順で小さい値を示した。*S. aureus* に対する MIC<sub>70</sub> 値は, MCIPC, CET, CEZ, AMPC, AMPC+CVA, CMZ の順で小さい値を示した。1985年の分離株に対する MIC<sub>70</sub> 値と比較すると, *E. coli*, *K. pneumoniae* では、ほぼ同一の値を示したが, *S. aureus* では相当程度の差がみられた。*S. aureus* におけるこの差は、1985年の1施設から MRSA が集中して分離されたことによる。

## 011 尿路感染症の年次的変遷と化学療法剤の関連性について

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

目的ならびに方法：化学療法剤の開発、普及により尿路感染症 (UTI) の病態、起炎菌および薬剤感受性に年次的変遷がみられる。当教室では1971年以降、UTI 起炎菌の分離頻度、感受性、化学療法剤の使用状況について報告してきた。今回、1979年から1985年の入院患者を対象として、化学療法剤の使用量を集計、以前の成績と比較し、UTI の年次的変遷と化学療法剤との関連性を過去15年間にわたり検討した。

結果ならびに考察：化学療法剤の使用量はペニシリン系薬剤では、ABPC, CBPC, SBPC の使用量が減少したのに対し、1980年以降、PIPC の使用量が増加し、1985年には2,471gに達した。セフェム系薬剤の使用量は1972年から1978年までは約4,000g とほぼ一定であったが、1980年以降漸増し、1985年には8,158gとなった。なかでも1981, 82年以降の第2, 第3世代の増加が著しく、1985年には、両者でセフェム系薬剤の約1/2を占めた。化学療法剤の変遷とUTI 起炎菌の分離頻度との関連性についてみると、*Serratia* spp. は年々増加し、1979年には32.5%を占めたが、PIPC, 第2世代セフェム系の使用されるようになった1980年以降減少し、1981年には僅か4.7%となった。しかし、1983年より再び増加に転じ、1985年には13.8%分離された。*P. aeruginosa* の分離頻度は1979年以降増加傾向にあったが、1981, 82年の約40%をピークとし、第3世代セフェム系の使用量の増加した1983年には16.6%に減少し、以後著変を認めなかった。また、近年 *P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の分離頻度が増加し、1985年には34.9%に達した。

## 012 老年者尿路感染症の臨床的検討

松本 茂・谷村正信・藤田幸利  
高知医科大学泌尿器科

目的：老年者は加齢にともない、全身的には免疫能をはじめ、各種体力の低下が感染防禦能の減退として現われる。さらに局所的には尿路障害を来す疾患の増加により、難治性尿路感染が増加する。今回、当科外来および入院老年患者における尿路感染症の背景因子について若干の臨床的検討を加え報告した。

方法：対象は昭和56年10月より昭和59年12月までの尿路感染症患者で、60歳以上を老年者として扱い、尿培養で菌数10<sup>4</sup>CFU/ml以上を有するものを尿路感染症患者とした。

結果：男子では60歳未満GNB 69%, GPC 27%, 60歳代GNB 62%, GPC 34%, 70歳代GNB 62%, GPC 32%, 80歳代GNB 71%, GPC 20% の分離頻度であった。菌種別では *E. coli* は60歳未満に比べ、60歳以上ではその分離頻度が著減していた。*S. marcescens* は80歳代を除き、前立腺肥大症術後を中心に最も多く分離された。尿路基礎疾患としては60歳未満では尿路結石症が1位を占めたのに対し、60歳以上では前立腺肥大症が大半を占めた。年齢別に混合感染の占める割合をみると、60歳代20.0%, 70歳代20.8%, 80歳代27.2% と加齢にともなってその占める割合が高く、ま

たその分離株数も増加していた。年齢別に平均細菌尿持続期間を検討したが、60歳未満と60歳以上では有意差は認めなかった。その他全身的因子として、入院患者における術前の総蛋白、Cerについても検討を加えたが、年齢による有意差は認めなかった。

考察：老年患者においては尿流障害を基礎疾患に有する 경우가多く、今回の臨床的検討では、複雑性尿路感染症の特徴が前面に現われた。混合感染は加齢とともに増加していたが、平均細菌尿持続期間では年齢差はなく、むしろ基礎疾患の関与が考えられた。

### 013 抗菌剤の前立腺移行の検討

塚本 泰司・広瀬 崇興  
酒井 茂・熊本 悦明  
札幌医科大学泌尿器科

目的：一般に、慢性前立腺炎の診断基準あるいは抗菌剤による治療効果の評価基準は、この疾患の病態の複雑性もあり十分に確立されているとはいえない。このような慢性前立腺炎に対する、抗菌剤の治療効果を検討する研究の一環として、我々は抗菌剤の前立腺への移行を検討してきた。今回は4種の抗菌剤の精液への移行を検討したので、その結果を報告する。

対象と方法：23-35歳の健康成人男子4-5人を対象に、各種抗菌剤を早朝空腹時に1回経口投与し、その後の精液中濃度および血清中濃度を経時的(2, 4, 6, 8時間後)に測定した。用いた抗菌剤はマクロライド系抗菌剤のTE-031 200mg, RU 28965 150mgおよび新キノロン系抗菌剤のnorfloxacin (NFLX), NY-198である。精液の採取は用手にて行ない、抗菌剤の濃度は、TE-031では*M. luteus* ATCC 9341を用いたdisc法、その他はHPLCにより測定した。

結果および考察：各種抗菌剤の精液中への移行はRU 28965を除けば比較的良好な結果が得られた。すなわち、TE-031では投与後2, 4, 6, 8時間後の濃度(平均±S.E.  $\mu\text{g/ml}$ )はそれぞれ $2.09 \pm 0.2$ ,  $2.56 \pm 0.32$ ,  $1.94 \pm 0.37$ ,  $1.41 \pm 0.15$ , NFLXでは $4.43 \pm 0.58$  (2時間後),  $3.13 \pm 0.48$  (4時間後), NY-198では $1.87 \pm 0.19$ ,  $1.27 \pm 0.14$ ,  $0.96 \pm 0.18$ ,  $0.88 \pm 0.14$ であった。TE-031では4時間後に精液中濃度がピークとなったが、NFLXおよびNY-198では2時間後の濃度が測定し得るうちでは最も高濃度となっていた。慢性前立腺炎、特に細菌性前立腺炎に有効な抗菌剤としては、抗菌力、前立腺への良好な移行などが条件としてあげられているが、これらの点に関してさらに検討し、報告する。

### 014 泌尿器科疾患における Fosfomycin の Dibekacin 腎毒性軽減作用についての検討

溝口 裕昭・酒本 貞昭  
大分医科大学泌尿器科  
有田 愨・西田 勉  
大分県立病院泌尿器科

目的：泌尿器科領域において fosfomycin (FOM) の有する dibekacin (DKB) 腎毒性軽減作用を尿中 N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) 活性を指標として検討した。

対象および方法：術後感染予防症例32例と尿路感染症例6例。症例を4群に分け、第1群はDKB 200mg/日単独、第2群はFOM 4g/日単独、第3群はFOM 4g/日+DKB 200mg/日、第4群はFOM 8g/日+DKB 200mg/日とし各群とも7日間連続投与した。尿中NAG活性は投与開始日、2, 4, 6, 8日目の早期1尿を用い比色定量法により測定した。第3群の一部については1日蓄尿についてもNAG活性を測定し比較検討した。

結果：薬剤投与前のNAG活性は $4.6 \pm 0.5 \text{ U/l}$ で各群間に有意差はなかった。第1群は5例、6日目には $19.4 \pm 6.3 \text{ U/l}$ まで上昇したが統計学的には有意ではなかった。第2群は5例、投与前値とほとんど変化しなかった。第3群は18例、2日目より有意に上昇し6日目には $16.9 \pm 2.6 \text{ U/l}$ に達したが( $p < 0.001$ )8日目には $11.0 \pm 2.4 \text{ U/l}$ とやや下降する傾向がみられた。第4群は10例、4日目に $8.4 \pm 2.4 \text{ U/l}$ とやや上昇するものの有意ではなく、8日目には前値に復した。第3群の9症例について1日蓄尿のNAG活性を比較したが、有意ではないものの1日蓄尿の方が低い傾向があった。

考察：FOM 4g/日、DKB 200mg/日併用群ではNAGは有意に上昇しており、DKBの腎毒性軽減作用は認められなかったが、FOM 8g/日、DKB 200mg/日併用群ではNAGの有意な上昇が認められないことから、FOM併用によるDKB腎毒性軽減作用はFOMの投与量が多くないと作用が現われないと考えられた。また1日蓄尿の方がNAGは低い傾向にあることから検索には早期第1尿の方が望ましいように思われた。

## 015 腎移植術後尿路感染症の検討

太田信隆・上田大介・中野 優  
牛山知己・田島 博・阿曾佳郎  
浜松医科大学泌尿器科

目的：第 34 回日本化学療法学会総会において、我々は当科で施行した腎移植症例の 1985 年 12 月までの尿路感染症例について報告した。今回、1986 年に経験した症例を追加するとともに、多核球機能に及ぼす免疫抑制剤の影響について検討したので報告する。

対象および方法：1979 年 11 月より 1986 年までに当科に入院した腎移植症例 88 例を対象とした。尿路感染症の診断は、膿尿 10 個/hpf 以上および細菌尿  $10^3$ /ml 以上とした。免疫抑制療法については、シクロスポリン非投与例とシクロスポリン投与例の 2 群に分け尿路感染症の発症率を検討した。シクロスポリン非投与例とは免疫抑制療法として prednisolone, methyl-prednisolone のステロイド剤に mizoribine を加えた免疫抑制を行なった症例であり、シクロスポリン投与例とは cyclosporin 12 mg/kg および少量の prednisolone 投与を行なった症例である。多核球機能の指標として化学発光に及ぼす免疫抑制剤の影響を検討した。

結果：尿路感染症は生体腎移植では 49 例中 13 例、死体腎移植では 39 例中 10 例にみられた。術後尿路感染症発症までの日数は 1 か月以内が 60% を占めていた。術後乏尿期に尿路感染症がみられたのは死体腎移植術後の 3 例のみで尿量との関連は明らかではなかった。免疫抑制剤と発症率をみると、シクロスポリン非投与例では、尿路感染症は 59 例中 20 例、33.9% にみられたのに対し、シクロスポリン投与例では 29 例中 3 例 10.3% で両者間には出現率に有意差が認められた。多核球化学発光はステロイド投与量と逆相関がみられた。以上の結果よりシクロスポリン投与例ではステロイド剤投与量の低下が尿路感染症の減少に関係していると考えられた。

〔問〕尿中に出現した顆粒球機能の指標として、化学発光を検討されたことはありますか。

〔答〕化学発光は末梢血でのみ測定しています。

## 016 経尿道的前立腺切除後の膿尿について

藤田公生・川村 実・村山猛男  
成田佳乃・小関清夫  
国立病院医療センター泌尿器科

目的：経尿道的前立腺切除 (TUR-P) 後の尿路感染は必発であるともいわれ、我々の検討でも 35 例中 2 例に 8 週後に尿路感染を認めている。今回は理想的な管理によってこのような細菌尿と膿尿を消失させることができるものか検討した。

対象と方法：1979 年 4 月から 1981 年 9 月までに行なわれた 145 例の TUR-P 症例が検討の対象になった。カテーテルは原則として 4 日目に抜去した。経静脈的な抗生物質としてはセファロスポリン系のものを手術当日を含めて 4 日間使用し、その翌日から経口剤として NFLX (Baccidal) 600 mg を 3 回に分けて投与、ほぼ 1 週間で 300 mg に減量、以後は症例に応じて尿所見をみながら投与の終了を決定した。尿中細菌  $10^4$ /ml 以上のものを尿路感染とした。膿尿は白血球数が尿沈渣で 5/hpf 以上のものとした。感染ないし膿尿の持続期間に関与する因子として年齢、前立腺腫重量、残尿量、術前感染の有無、術前カテーテル留置の有無、術後カテーテル留置期間などとの関係を分析した。

結果：この方針で観察できた 115 例についての分析では、4 週までに大多数の例で細菌尿が消失し、47.0% においては膿尿も消失した。管理の仕方によって、TUR-P 後の感染を減少させることは可能と思われた。種々の因子との関係については、有意な差をみつけることはできなかった。

## 017 前立腺手術における Povidone-Iodine による術前膀胱洗浄の効果について

島村 正喜・宮城徹三郎  
石川県立中央病院泌尿器科

大川 光 央

金沢大学医学部泌尿器科

目的：前立腺手術における Povidone-Iodine (Iso-din, イソジン液) による術前膀胱洗浄の有用性を術前尿路感染症を有し、前立腺肥大症にて手術を受けた 52 例 (恥骨上前立腺摘除術 32 例、経尿道的前立腺切除術 20 例) について検討した。

方法：22 例については手術当日の朝および術直前の 2 回、10% イソジン液を生食水で希釈した 2%、100 ml の溶液で膀胱洗浄を行なった (I 群)。他の 30 例に



については生食水のみで膀胱洗浄を行なった (Ⅱ群)。術前、術後の尿、術中の動脈血、摘除前立腺組織、前立腺摘除直後の前立腺床内貯留液および経尿道的切除中の灌流廃液などにつき、それぞれ細菌培養を行なった。

結果：動脈血培養はⅠ群では 22 例中 4 例 (18.4%) が陽性であった。Ⅱ群では 30 例中 17 例 (56.7%) が陽性であり、うち 4 例 (13.3%) が症候性菌血症と考えられた。Ⅰ群とⅡ群との間で菌血症の発症頻度に有意の差が認められた。術後の化学療法は 52 例全例に施行されたが、Ⅰ群とⅡ群との間で術後尿路感染の発生頻度に有意の差は認められなかった。Ⅰ群においてイソジン液による膀胱洗浄の副作用としては 6 例 (27.3%) に軽度の膀胱刺激症状が認められた。

考察：前立腺手術において、術前尿路感染を有する症例に対する術直前のイソジン液による膀胱洗浄は術中の菌血症の発生防止に有用と考えられた。

#### 018 緑膿菌の新キノロン剤耐性について

岡野 学・村中幸二・蟹本雄右

清水保夫・河田幸道

福井医科大学泌尿器科

最近、新キノロン剤に耐性を示す *P. aeruginosa* が増加しているといわれている。我々は、1981 年の尿路由来の *P. aeruginosa* 55 株と、1986 年の 47 株に対する NFLX, CPMX の MIC を比較検討し 1986 年の分離株が有意に耐性側へ偏る傾向を認めた。このため、液体培地および bladder model を用い、*P. aeruginosa* の新キノロン剤に対する耐性獲得について検討を行なった。

液体培地における実験では、対象薬剤を NFLX, OFLX, CPMX, ENX とし、各薬剤につきそれぞれ 3 段階の MIC をもつ尿路由来の *P. aeruginosa* を各 MIC ごとに 4 株ずつ選び使用した。これらの株をその 1/8, 1, 8 MIC の新キノロン剤含有培地に 5 日間継代培養し MIC を再度測定した。さらに、その後 5 日間、薬剤非含有培地にて継代培養を行ない、MIC の変化の有無をみた。

実際の尿中濃度に擬した bladder model の実験では、対象薬剤を CPMX とし、MIC 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の株を用い、排尿は 1 回/h、残尿 20 cc とし、薬剤濃度は 1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 1 回もしくは 3 回内服した際の血尿濃度より simulate して得た尿中濃度を用いて行なった。

液体培地における実験では、*P. aeruginosa* は新キノロン剤に対し数日で耐性を獲得し、その程度は、薬剤濃度依存性であり、原株の MIC が低いほど大きく、4 剤

の中では OFLX が低かった。また、薬剤相互に cross resistance も認められた。獲得した耐性は短期間の培養に対しては安定で、耐性の変化は認められなかった。bladder model においては、MIC の上昇は投薬量、投薬回数によらず 1 管と軽度であった。

液体培地における実験では、短期間で耐性が得られたものの、bladder model では MIC の変化は軽度であったが、実際の尿路感染症においても新キノロン剤に対する耐性化がすすむことも充分予測され、今後、新キノロン剤の投与量、投薬期間などに関してさらに充分な検討が必要と思われた。

#### 019 浅在性膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤の膀胱腔内注入治療効果

小川秀彌・山田 晋介・石井洋二

金子直之・久保田正充・田中求平

関東通信病院泌尿器科

演者らは昭和 41 年以来、205 例の膀胱腫瘍に対して種々の抗腫瘍剤を用いた膀胱腔内注入療法を行なっているが、今回は特に low stage の膀胱腫瘍に対する mitomycin C (MMC) の腔内注入療法を行なった 92 例についての治療効果を下記のように報告した。

治療方法は高濃度 (2,000  $\mu\text{g/ml}$ ) の MMC 溶液 10~20 ml を Nelaton catheter で空虚にした膀胱腔内に注入、患者に 2 時間以上排尿を我慢させた。

注入回数は週 2~3 回、計 20 回を目標とした。92 例の治療成績は、腫瘍の消失したもの 32 例、1/2 以下に縮小 41 例、縮小 12 例、無効 4、効果判定不能 3 例であった。なお消失というのは内視鏡的に腫瘍が消失し、生検で腫瘍細胞の残存が認められなかったもの、あるいは 3 か月後の内視鏡検査でも腫瘍がみられなかったものである。腫瘍の大きさ (最大径) と効果との関係は 1 cm 以下と 1~2 cm のものとは差なく約 40% が消失していたが、2 cm 以上になると消失例はなかった。しかし 2 cm 以上のものでも約 80% は 1/2 以下に縮小していたので、やはり有効である。発生数と効果については 2~5 個の散発性のものが最も有効で次いで多発、単発例といった傾向がみられた。病理診断と効果は low grade のものは差なく有効、stage は O-A のものでは約 40% 消失、B<sub>1</sub> では約 20% であった。副作用は薬疹 5.4% 以外は造血・消化器その他系統的副作用は皆無であった。

局所的副作用としては膀胱炎様症状軽度 13%、高度 20% であったが、休業により速やかに改善された。以上本法は浅在性膀胱腫瘍に対する有効かつ安全な治療法であることを報告した。

## 020 表在性膀胱腫瘍に対する K 18 の使用経験

三枝道尚・越智淳三・原 雅弘  
小浜常昭・赤木隆文・吉本 純  
松村陽右・大森弘之  
岡山大学医学部泌尿器科

ヒト IgG にメルファランを結合させた新合成抗癌剤である K 18 は、腫瘍に高濃度に集積、停滞することにより、メルファラン単独に比べ優れた薬効を示す抗癌剤である。今回我々は、表在性膀胱腫瘍に対して K 18 を使用する機会を得たので、その近接効果について検討した。

Ta, T1 の表在性膀胱腫瘍 30 例（男 27, 女 3, 年齢 36~79, 平均 64.0）に対し、K 18 を経口投与した。投与量は 1 日 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 240 mg の 5 群とし、60 mg : 10 例, 90 mg : 6 例, 120 mg : 5 例, 180 mg : 4 例, 240 mg : 5 例, 総投与量は 1,620 mg~99,360 mg（平均 11,126 mg）であった。

臨床効果は全体で、CR 1 例, PR 2 例, NC 12 例, PD 15 例と有効率 10% であった。1 日 60 mg, 90 mg, 120 mg 投与群では有効例は得られなかったが、1 日 180 mg 投与群 4 例中 1 例に CR を、1 日 240 mg 投与群 5 例中 2 例に PR を認めた。1 日 180 mg, 240 mg の投与群に限ると、9 例中 3 例, 33% の有効率であった。効果発現までの投与量は 6,750 mg~22,080 mg（平均 12,100 mg）、効果持続期間は 7~38 週（平均 19 週）であった。

副作用は 1 例に悪心が出現したが、その他の 29 例には自、他覚的に異常を認めなかった。

以上より、K 18 は高投与量で表在性膀胱腫瘍に対して有効であることが示唆された。今後さらに症例を重ね、検討していく予定である。

## 021 予報：新鮮 stage D 前立腺癌に対する Hormone-Cyclophosphamide 併用療法

神戸泌尿器科悪性腫瘍研究会  
中村一郎・藤井昭男・田 珠相  
守殿貞夫・石神襄次・小田芳経  
富岡 収・羽間 稔・伊藤 登  
中野康治

昭和 60 年 10 月から兵庫県立成人病センターならびに神大泌尿器科関連施設を受診した、計測可能病変を有

する新鮮 stage D 前立腺癌 20 例に対し、3 種類の経口 hormone 剤と cyclophosphamide (CPM) の併用療法を randomized study で開始したので報告する。

治療法は estracyt 4 cap/day 分 2, honvan 300 mg/day 分 3, prostal 100 mg/day 分 2 を連日経口投与とし、これに CPM 1 g/m<sup>2</sup>/3 weeks（最小投与量 700 mg/body）を投与するもので、estracyt 群（A 群）、honvan 群（B 群）、prostal 群（C 群）各群に対する症例の割りつけは block randomization で行なった。

背景因子は、平均年齢 A 群 71.3 歳, B 群 68 歳, C 群 77.5 歳, Karnofsky performance status は 3 群ともに平均 80%, 原発巣病理組織は高分化型 3 例, 中分化型 7 例, 低分化型 9 例, 不明 1 で、全例骨転移を有する。平均観察期間は A 群 8 か月, B 群 11 か月, C 群 10 か月であった。

臨床効果は NPCP 効果判定規準で、A 群 6 例中 PR 2 例, stable 3 例, drop out 1 例, B 群 6 例中 PR 1 例, stable 5 例, C 群 8 例中 PR 2 例, stable 5 例, progression 1 例であった。stable 以上を有効とすると、各群の有効率および有効持続期間は A 群 100%, 8 か月, B 群 100%, 8.7 か月, C 群 89%, 8 か月であった。

主な副作用は、胃腸症状が 65%, 女性化乳房が 55% に認められ、胃腸症状は A 群, 女性化乳房は B 群に多い傾向が認められた。骨髄機能障害は白血球減少であり 20% に認められたが、すべて軽度で一過性であった。

〔問〕 1. CPM はどこまで投与するか。

2. 現在までのところ CPM の追加は estrogen 単独より上回る効果を示している印象はあるか。

〔答〕 1. CPM は再燃徴候が出現するまで、あるいは重篤な副作用が出現するまで継続投与とする。

2. Hormone・CPM 併用療法は、その近接効果（1 クール判定）においては、hormone 単独療法と比べてほぼ同等の効果を得ているが、有意に優れているとはいえない（ただし、除癌効果は良好な印象を受ける）。遠隔効果においては今後さらに観察期間を延長し検討していく予定である。

## 022 ホルモン抵抗性前立腺癌に対する化学療法

田代和也・和田鉄郎・吉越富久夫  
遠藤勝久・小針俊彦・大石 幸彦  
町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科

前立腺癌の治療法は、従来ホルモン療法が中心であった。しかし、前立腺癌の約 2/3 の症例は経過中にホルモ

ン抵抗性を示すことがわかっている。このため、教室では1984年よりCDDPを中心とした多剤併用化学療法を行なっているので報告した。

対象はホルモン抵抗性を示した前立腺癌症例17例であった。対象の年齢は55歳から74歳で平均65歳であった。前治療はDSB単独が14例、除手術が2例と放射線が1例に併用した。治療開始から化学療法開始までの平均期間は16か月であった。組織学的には中等度分化型腺癌が10例、低分化型が6例であった。投与方法は第1日目にiphosfamide 1,000 mg/m<sup>2</sup> (またはCPM 500 mg/m<sup>2</sup>) と5-FU 500 mg/body, 第2日目にCDDP 50 mg/m<sup>2</sup> を原則として投与した。なお、両日とも2,000 ml以上の利尿をつけた。投与間隔は3~4週ごととした。

結果: 対象17例中16例が1コース以上の投与ができ評価可能であった。小山・斎藤の固形癌判定基準に従って効果を判定すると、完全緩解はなかったが、部分緩解が4例、不変が7例、進行が5例で、有効率は25%であった。部分緩解が得られた症例はいずれも中等度分化型腺癌であった。再燃までの期間と反応の関係をみると、1年以内の症例の有効例が3例と1年以上の症例に比べ良好であった。対象臓器別の反応では骨が3例、原発巣が3例、リンパ節が1例、肝が1例、腹水が1例であった。副作用は白血球減少が2例、血小板減少が1例、悪心・嘔吐が5例、腎障害と心不全が1例ずつみられた。心不全例は余儀なく治療を中止した症例である。反応と予後の関係をみると部分緩解例も全例死亡しているがその平均生存期間は10か月であった。

以上、本化学療法は比較的效果が高く、副作用の少ないものであったが、延命効果がややみられたのみであり、今後更に有効性の高い化学療法を検討する必要があると考えられた。

## 023 性器悪性腫瘍に対するCDDPの投与方法に関する研究

吉田 幸洋・岩佐 剛

久保田武美・高田 道夫

順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院産婦人科

目的: 性器癌患者に対しCDDPを点滴静注(di)、選択的動注(ia)、腹腔内注入(ip)で投与した際の体内動態を検討し、有効な投与方法を確立することを目的とした。

方法: 対象は子宮頸癌8例、子宮体癌3例、卵巣癌18例である。diは7例、iaは16例に対して行ない

CDDP投与量は34 mg/m<sup>2</sup>とした。diは生食500 mlに溶解し約2時間で投与し、iaは子宮動脈よりone shotでbolus投与とした。ipは6例で投与量は100 mg/bodyで腹腔穿刺もしくは腹腔内留置カテーテルよりone shot, bolus投与した。CDDPの濃度測定はPtをマーカーとする原子吸光分析法により、conjugate Ptとfree Ptに分けて測定した。

結果: 1) di, iaにおけるconjugate Ptの血漿中濃度のピークは投与終了直後であり、iaで高値を示した(di; 2.62, ia; 3.13 μg/ml)。

2) di, iaにおけるfree Ptの血漿中濃度のピークも投与終了直後で、iaで高かった(0.12, 0.48 μg/ml)が、diで30分、iaでも投与後2時間までしか検出できなかった。

3) ipでは腹水中Ptは投与後48時間でもfreeの状態で存在し、また血中にもfree Ptは投与後4時間まで検出可能であった。一方conjugate Ptも持続的に高値を示した。

4) 投与後48時間以内に抽出された組織中Pt濃度は子宮頸部で(ia; 2.51, di; 1.50, ip; 1.46 μg/g)、子宮体部で(3.23, 0.93, 1.58 μg/g)、卵巣で(1.08, 0.29, 1.23 μg/g)であり、子宮ではiaが卵巣ではipが最も高い濃度であった。またipで反復投与(計800 mg)後の卵巣組織では27.3 μg/gと著明に高値を示した。

5) ip反復投与の場合、血中濃度は徐々に高くなる傾向がみられた。また、前回投与から3週間後でも、血中conjugate Ptは1.06~1.75 μg/mlの濃度であった。

結論: 卵巣癌に対してはipとくに反復投与が、子宮癌に対してはiaが最も有効と思われるが、この傾向は副作用についても考慮すべきである。

## 024 免疫賦活剤の子宮頸癌Ⅲ期術前照射例に対する臨床的評価

長谷川和男・衣笠万里・木村あずさ

赤堀泰一郎・大津文子・武内久仁生

兵庫県立成人病センター産婦人科

進行癌治療には放射線療法や化学療法が種々行なわれているが、これらの方法は一方で担癌宿主の免疫能の低下もしくは減弱という問題を惹起している。そこで今回我々は、術前照射を行なって根治手術可能となった進行子宮頸癌Ⅲ期症例に対して免疫賦活剤(OK-432もしくはSPG)を投与した免疫療法群と非投与の対照群について末梢血リンパ球数、T細胞数、T<sub>γ</sub>細胞率、PHAおよびCon Aリンパ球幼若化能、さらに遅延型皮内反応PPD、PHA testなどによって免疫能推移の動静を追跡

し、さらにこれら各群の無再発率、生存率の比較を行なって予後の検討を行なった。

まず免疫能推移をリンパ球数やT細胞数からみると免疫療法群、対照群ともに術前照射などの影響によって治療直後はその数が著明に減少し、その後は回復する傾向がみられたが、特に免疫療法群は18か月以後では対照群より有意な回復傾向がみられ、36か月以降ではほぼ治療前値近くまで回復した。

一方、PPD, PHA 皮内反応の推移をみると、リンパ球、T細胞数と類似の傾向であったが、リンパ球幼若化能はこれらとやや相異した推移が認められた。

無再発率の検討では免疫療法群は対照群に比べてその比率推移は有意に高い傾向を示し、再発抑制効果が認められた。

生存率推移では3年以後にやや延命効果のあることがうかがわれた。これらのことから進行子宮頸癌患者であっても術前照射などによって、根治手術可能となるような症例に対しての免疫賦活剤 OK-432 や SPG の投与は低下した免疫能の早期回復促進作用と臨床的には再発抑制効果のあることが認められ、これらの治療法は進行子宮頸癌治療の一環として臨床的に評価できると考えられた。

## 025 卵巣癌に対するシスプラチン・アクラシノン併用療法の成績

北口光江

神戸市立西市民病院産婦人科

目的：卵巣癌30例に対してシスプラチン・アクラシノン併用療法を行ない、その治療効果、治療効果を左右する要因、生存率および副作用の検討を行なった。

方法：シスプラチンは50-70 mg/m<sup>2</sup> iv, アクラシノンは1回20 mg 連日5日間 iv 投与を原則とした。これを1コースとし、4wごと最低3コースを目標とした。

結果：治療効果判定の可能であった症例は19例である。厚生省小山・斉藤班の固型癌化学療法直接効果判定基準による治療成績は、CR 4例、PR 7例で、奏効率57.9%であった。

ACR および CDDP の使用量と response との関係を見ると、投与量の増加にともなって治療効果の高まる傾向がうかがわれたが、統計的に有意差は示さなかった。投与コース数と response との関係を見ると、投与回数増加にともなって有意に治療成績があがることが認められた。また、CR 例と PD 例の間では、平均投与量、平均投与コース数ともに有意差を認めた。

CDDP・ACR 療法の臨床期別の生存曲線を、Kaplan-

Meier 法で作製し、さらに I + II 期群と III + IV 期群の生存曲線の比較を行なったが、両者の間に有意差はなかった。この点については、今後症例数の増加、観察期間をさらにのばして検討する必要がある。

主な副作用は、悪心・嘔吐などの上部消化器症状で、脱毛は46.7%、骨髄抑制は20~60%と比較的高頻度で認められたがいずれも重篤なものは少なく、心電図異常も16.7%で認められたが軽微であった。

結論：シスプラチンともう一つのアントラサイクリン系の抗癌剤であるアドリアマイシンとの併用療法の報告では、有効率33~58%とされているが、CDDP・ACR 療法の成績もこれに劣らないもので、副作用軽減の意味から今後の検討が期待される。

## 026 子宮頸癌に対する非観血的 CDDP 動注療法の基礎的・臨床的検討

井筒俊彦・西谷巖

岩手医科大学産科婦人科学教室

研究目的：Cisplatinum (CDDP) は、性器癌とくに卵巣癌の化学療法において卓越した効果を発揮する薬剤としてその有効性が確かめられている。しかしまだ子宮頸癌に対する効果に関する詳細な研究は少なく、その作用機序、臨床的效果における知見もほとんどみられない。そこで我々は、子宮頸部扁平上皮癌に対する CDDP の効果を基礎的・臨床的に検討したので報告する。

研究方法および研究結果：基礎的に子宮頸部扁平上皮癌由来培養細胞 (SKG-III b) に 10 μg/ml, 1 μg/ml, 0.1 μg/ml の各濃度の CDDP を添加し、flow cytometry (FCM) によって cell cycle の変動を解析した。10 μg/ml 群では非特異的な殺細胞効果が認められ、1 μg/ml 添加群では cycle phase specific に S 期細胞の arrest を認めた。臨床的には子宮頸癌 22 症例の子宮動脈より非観血的選択的に CDDP 100~200 mg を動注し、経日的に生検を行ない組織学的効果と DNA 量の変動を比較検討した。

組織学的に有効であった症例では、癌細胞の肥大膨化、核濃縮、とそれに引きつづく壊死が認められ、FCM による子宮頸癌細胞の細胞周期解析では S 期細胞の蓄積がみられたが、無効例ではこれらの所見がほとんど認められなかった。

〔問〕子宮頸癌の化学療法(子宮動脈内注入)の有効例、無効例の検討を cell cycle から説明されているが、子宮頸部の microvasculature は case by case、さらに癌の組織浸潤の程度によってかなり差がある。したがって各症例の頸部における制癌剤濃度は有効例と無効例で差がなかったかどうかをお尋ねしたい。

〔答〕 動注症例中、3例について CDDP の組織内濃度を測定したがそれらの症例は全例有効例であり、有効例と無効例で組織内濃度に差があったかどうかについては検討しておりません。

〔問〕 1. CDDP の cell kinetics からみた CDDP 治療法のあり方についてお考えをお教え下さい。

2. S phase arrest と治療効果との関連を示されましたが、その cell level での意味について特に腫瘍細胞群の proliferative compartment がどれだけ含まれるかなどについてお教え頂きたい。

〔答〕 1. 子宮頸癌動注後の癌細胞の cell kinetics よりみると、CDDP 動注後 10 日～14 日で S 期 arrest が最大になるようですので、その時期に追加治療を行なうのが効果的と思われます。

2. 子宮頸癌 CDDP 動注における S phase arrest は濃度依存性に arrest の部位が異なると思われ、動注 CDDP 200 mg では early S 期に arrest することがわかってきております。この arrest した S 期の細胞は約 14 日間の間、徐々に蓄積されてきますので、これら arrest された細胞はほとんどは細胞死に至る細胞と思われ、proliferative な細胞は少ないと思われま

す。与の有用性が再確認された。また、5-FU 投与の成績も 1 次法 B 群に比べ、改善を認めた。

さらに、2 次法の成績を 10 年生存率からみると、A 群 79.5%、B 群 82.1%、軽度だが逆転していた。n 0 例では A 群 88.4%、B 群 94.7% となっていた。B 群の成績が優る傾向は 50 歳以下の例にも認められ、A 群 79.1%、B 群 84.6% となった。いずれも有意差でない。

しかし、5-FU は長期に投与しても白血球の減少はなく、CPA に比べ大きな利点である。

以上まとめると、1) CPA は乳癌術後の補助化学療法に用いて有用である。

2) 5-FU は長期投与した時に有用性が認められる。

3) 病期の若い症例には、5-FU の投与を行なってもよいのではないか。

## 028 乳癌根治手術後の補助放射線・化学療法の治療成績

藤井常宏・倉石安庸・小林 直  
中村 督・薄井紀子・山崎博之  
高崎信子・青山辰夫・船越 哲  
平野明夫・水沼信之・市場謙二  
磯貝行秀

東京慈恵会医科大学第三内科

目的：乳癌に対して根治手術、補助放射線照射の局所療法に加えて、補助化学療法を施行し、治癒率の向上を図った。

方法：1980 年 4 月以降の stage I (n+), II, III の女性乳癌症例を対象とした。n ≥ 4 個の症例に対しては、根治手術後、胸骨傍・鎖骨上へ、T 3, 4 症例に対しては胸壁へ放射線照射を施行後に、また他の症例に対しては術後より CMF 療法を施行した。CMF 療法は、CPM 500 mg/m<sup>2</sup> iv D 1 q 2 w, MTX 20 mg/m<sup>2</sup> iv D 1 qw, 5-FU 300 mg/body/day PO daily とし、6 か月間施行した。

結果：評価可能症例は 67 例であり、年齢中央値は 48 歳 (20-75 歳) であった。Kaplan-Meier 法による健存率 (disease-free survival) は、7 年の時点で、全例で 85%、stage I 76%、stage II 94%、stage III 58% であった。同様に生存率は、全例で 90%、stage I 100%、stage II 97%、stage III 67% であった。本療法開始前 6 年間に、同一病期ではほぼ同一の基準により術後補助放射線療法を施行した乳癌症例を historical control とし比較すると、補助化学療法 (CMF 療法) を加えた本

## 027 乳癌術後補助化学療法長期成績の検討

森本 健・酒井克治・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

上 田 隆 美  
財団法人春木病院

我々は、乳癌の primary operable case を対象に術後に補助化学療法を実施し、10 年を経過するに至った。今回、T, n, stage, 年齢による層別化評価を含めた検討を行なった。

1 次法は昭和 46 年 1 月から開始し、術中より cyclophosphamide (CPA) を 5 年間投与する A 群 15 例、また、5-FU を術中および術後のみ投与する B 群 15 例、さらに手術単独群 C 群 16 例の 3 群を設定した。

2 次法は昭和 48 年 3 月より開始し、A 群は 1 次法の A 群と同様の CPA の 5 年投与群で 69 例、B 群は 1 次法の B 群の術中および術後に加え、5-FU を 5 年間、内服させるもので 30 例を割り付けた。

Kaplan-Meier 法を用い、10 年健存率、生存率を算定した。背景因子はほぼ均等であった。

10 年健存率は 1 次法 A 群 72.7%、B 群 46.7%、C 群 50% 5 年では有意差を認めた。2 次法 A 群では 74.9%、B 群 68.1%、10 年を通じて A 群の成績が良好であった。この傾向はすべての subgroup でみられ、CPA 投

療法群において、全例での健存率、生存率は有意に高率であった ( $p=0.014, 0.016$ )。

考察：根治手術後の乳癌に対する本療法は、historical control との比較において健存率、生存率に有意差を認め有用な治療法であるものの、stage III および組織学的リンパ節転移数 4 個以上においては、不十分な補助療法と考えられた。また、長期間にわたり全身諸臓器に再発転移をみる可能性のある乳癌においては、予後を正確に把握するために全身的検索を反復することが必須と考えられる。

## 029 各種悪性腫瘍に対する Vindesine 持続点滴療法の臨床研究

薄井紀子・倉石安庸・小林 直  
相羽恵介・中村 督・山崎博之  
高崎信子・青山辰夫・多田則道  
土橋史明・市場謙二・磯貝行秀  
東京慈恵会医科大学第三内科

目的：各種進行悪性腫瘍に対し vindesine (VDS) を持続点滴で投与し、副作用と抗腫瘍効果を検討した。

対象と方法：対象は 1985 年 10 月より 1987 年 4 月までの 1 年 6 か月間に、当科に入院した各種治療に抵抗性となった進行悪性腫瘍症例である。VDS は中心静脈より 5 日間持続点滴投与とし 0.7 mg/m<sup>2</sup>/日 (総投与量 3.5 mg/m<sup>2</sup>) より開始し、可能な限り 4 週ごとに投与量を増加して 1.3 mg/m<sup>2</sup>/日 (総投与量 6.5 mg/m<sup>2</sup>) までの投与を試みた。臨床効果の判定は日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準に準拠した。

成績：対象症例は 11 例で、男女比 4 : 7、年齢は中央値 56 歳 (39-74 歳)、performance status は中央値 grade 2 (1-3)、腫瘍の内訳は、乳癌 6 例、頭頸部癌 3 例、非小細胞性肺癌 2 例であり、全例が前治療に放射線療法と化学療法を有していた。投与量別症例数は、0.7 : 2 例、0.8 : 3 例、1.0 : 11 例、1.1 : 2 例、1.2 : 3 例、1.3 : 4 例であった。副作用は 25 例で評価し、主な副作用は骨髄抑制で、白血球減少 25 例 (100%)、貧血 20 例 (80%)、血小板減少 3 例 (12%) を認めた。その他、消化器症状 4 例 (16%)、口内炎 3 例 (12%)、便秘 5 例 (20%)、手指のしびれ 2 例 (8%)、手指の振戦、イレウス、脱毛各 1 例 (4%) を認めた。これらの副作用は投与量の増加に伴い増強し、貧血を呈した症例の内 1 例、手指のしびれで 1 例、イレウスで 1 例は投与を中止し、白血球減少で 1 例が投与量を減じた。しかし、多くの副作用は臨床的に管理可能であった。抗腫瘍効果は

11 例が評価可能であり、MR 3 例、NC 7 例、PD 1 例に留まった。

考察：VDS の 0.7~1.3 mg/m<sup>2</sup>/日 5 日間持続投与は比較的安全に投与可能であったが、投与規制因子としては骨髄抑制、末梢神経症状が考えられた。最大耐用量および抗腫瘍効果については更に症例を蓄積し、検討を加える必要がある。

## 030 乳癌の内分泌療法感受性に関する基礎的研究

久保田哲朗・福富隆志・岡 昭一  
井上 聡・葛岡真彦・菊山成博  
榎本 耕治・石引久弥・阿部令彦  
慶応義塾大学医学部外科科学教室

ホルモン依存性でヌードマウス可移植性の 4 種類のヒト乳癌株 (MCF-7, R-27, Br-10, T-61) を用いて乳癌の内分泌療法感受性に関する基礎的検討を行なった。

MCF-7 は無処置の雌雄マウスで増殖せず、R-27 は雌マウスで緩やかな増殖を示した。Br-10 は雄マウスでは増殖せず、雌マウスでは対数増殖を示した。T-61 は ER 陽性であるが、雌雄マウスで同様な増殖速度を示し、これら 4 株のエストロゲン依存性は、MCF-7 > R-27 > Br-10 > T-61 の順であると考えられた。

薬剤には tamoxifen (TAM) とその水酸化化合物である 3-hydroxy tamoxifen (3-OH-TAM) と 4-hydroxy tamoxifen (4-OH-TAM) を 5 mg/kg、週 2 回筋肉内に投与し抗腫瘍効果を検討した。これらの薬剤のヌードマウス血清中濃度を HPLC により測定し、ER に対する結合能を SD ラット子宮およびヒト乳癌手術材料を用いて競合阻害実験により判定した。

薬剤をそれぞれ 5 mg/kg 1 回筋肉内投与した時のヌードマウス血清中濃度は、C<sub>max</sub> で TAM 20 ng/ml、3-OH-TAM 1 μg/ml、4-OH-TAM 120 ng/ml であり、AUC も 3-OH-TAM > 4-OH-TAM > TAM の順に高かった。ER に対する結合能は、3-OH-TAM は TAM に比べて SD ラット子宮で 5 倍、ヒト乳癌組織で 67 倍であり、4-OH-TAM は TAM に比べて SD ラット子宮で 67 倍、ヒト乳癌組織で 100 倍以上であった。各薬剤の 4 株に対する抗腫瘍効果は実験期間中の最小 T/C 値

	MCF-7	R-27	Br-10	T-61
TAM	54	40*	50*	69
3-OH-TAM	78	55	92	39*
4-OH-TAM	49*	28*	87	54

(%)で上の表の通りであった(表中\*有効)。

各乳癌株のエストロゲン依存性と内分泌療法感受性は必ずしも関係せず、薬剤の血清中濃度やERに対する結合能の高さも直接抗腫瘍効果の向上には結び付かなかった。乳癌の内分泌療法感受性は個々の乳癌における独立した因子であることが示唆された。

[問] ER status について、cER と nER と内分泌療法感受性との関連性につき、基本的な考え方をお聞きしたい。Jensen, O'malley から Gelski そして Greene の論文を比べると、著しい変遷がみられる。

[答] D. C. C. 法による ER 測定と、Jensen らの抗 ER 抗体を用いた免疫組織学的測定の間には差があり、MCF-7, R-27, Br-10 では両者陽性、T-61 では D. C. C. 法のみ陽性となり、T-61 の ER は免疫的に異なるものと考えられる。また抗 ER 抗体は核のみに陽性であった。したがって免疫組織学的に ER は核に局在するものと考えられるが、D. C. C. 法による ERc, ERn は核との親和性の違いをみている可能性がある。また T-61 の ER は D. C. C. 法によってのみ測定可能であり、なおこの株が各種ホルモン剤に反応することから、D. C. C. 法は臨床的に意味をもつものと考えられる。いずれにせよ ER には多様な面があり各種測定法により検討する必要がある。

### 031 Stage I, II の頭頸部初発非ホジキンリンパ腫に対する化学療法と放射線療法併用の試み

倉石安庸・小林 直・相羽恵介  
山崎博之・薄井紀子・高崎信子  
青山辰夫・佐野全生・浅井 治  
藤井常宏・林田恵子・平野明夫  
海渡裕郎・水沼信之・萩原朝彦  
多田則道・市場謙二・磯貝行秀  
東京慈恵会医科大学第三内科

目的: Stage I, II の頭頸部初発非ホジキンリンパ腫(NHL)に対する治療成績の向上を目的として、1983年3月より化学療法を先行して施行し完全寛解(CR)に導入し得た後に放射線療法を施行する治療法を試みてきたので報告する。

対象: 1983年3月より当科を受診した頭頸部初発のstage I, II NHL 14例で、男性10例、女性4例、年齢中央値56歳(31-67歳)、組織型は全例diffuse typeでlarge 7例、medium 6例、mixed 1例である。臨床病期はIA 3例、IE 2例、IIA 9例である。初発部位はワルダイエル輪9例、頸部リンパ節3例、鼻腔1例、口蓋1例である。

方法: 第一選択の治療として VCP 療法 (VCR 1mg/body, q 1wk, I.V., CTX 500mg/m<sup>2</sup>, q 1wk, I.V., PDN 40mg/m<sup>2</sup>/day, days 1-5, q 2wks) を施行し、CRを得た症例は VCP 療法 10週間施行後初発部位に 30Gy の放療を施行、その後 10週 VCP 療法を施行した。VCP 療法 4週で CR を得られなかった症例には AVpP 療法 (ADM 40mg/m<sup>2</sup>, day 1, I.V., VP-16 200mg/body/day, days 1-5, P.O., PDN 40mg/m<sup>2</sup>/day, days 1-7, q 3-4wks) を施行し、CR となった症例は AVpP 療法 3-4 コース後に初発部位に 30Gy の放療を施行し、その後 AVpP 療法を施行した。

結果: VCP 療法で 14例中9例(64.3%)が CR となり、VCP 療法で CR が得られなかった5例中3例が AVpP 療法で CR となり、全体では 14例中12例(85.7%)が CR となり、うち11例に放療が施行されている。再発は1例のみで、現時点での無再発生存率は 83% である。

### 032 成人急性非リンパ性白血病の治療と感染症

向井 賢司・片山 直之  
南 信行・白川 茂  
三重大学医学部第二内科

目的: 成人急性非リンパ性白血病の治療成績の検討と寛解導入療法における感染症の重要性を明らかにするための統計学的検討を行なった。

方法: 昭和 50 年より 60 年までに治療した成人急性非リンパ性白血病 84 例を対象とした。初診時臨床所見、検査所見、治療中の感染症、発熱の日数などについて検討した。年齢は、15 歳から 68 歳(中央値 42 歳)、男女比は 1 対 1、病型分類は、AML 40 例、APL 22 例、AMMoL 17 例、AMoL 5 例であった。寛解導入療法には、DCTP, DCMP, DCVP, DCMP 二段、NCVP, BH-AC-DMP, BH-AC-AMP 療法などを施行した。

結果: 11 年間で全症例の完全寛解率は 54% で、50% 生存期間は全症例で 7.5 か月、寛解例で 15.2 か月、非寛解例で 1.4 か月であった。最近 3 年間では、寛解率は 62%、50% 生存期間は 9.9 か月であった。入院時末梢白血球数 1~5 万/mm<sup>3</sup> の群で寛解率 65%、5 万以上の群で 44% と低下の傾向がみられた。入院時 38℃ 以上の発熱の有無、肝脾腫、感染症合併の有無で寛解率に有意差はみられなかった。非寛解群 39 例のうち感染症が直接の死因と考えられたものは、敗血症および疑いが 10 例、肺炎 6 例、肺真菌症 1 例、肝炎 1 例であっ

た。治療開始後の白血球減少と発熱には関連があり、38°C以上の発熱の episode は、78%が好中球 500/mm<sup>3</sup>以下の時に出現し、特に100/mm<sup>3</sup>以下の時は全体の60%を占めた。

考察：治療成績としては不満足な結果であった。今後さらに治療法の内容、投与期間などの検討が必要と思われた。一方、非寛解群の死因の中で半数を占める感染症の対策が寛解率向上のために重要であると考えられた。

〔問〕白血病症例の好中球は、食食機能のうち特に細胞内殺菌に低下があるので、敗血症の場合に細胞内に取り込まれるST合剤の併用が有効である場合がある。そのようなご経験はなかったか。

〔答〕ST合剤を併用した症例もありますが、例数が少なく充分検討しておりませんので、有効か否かの判定は難しいように思います。

### 033 成人急性非リンパ性白血病に対する DCTP (Ⅱ) 療法

小林 直・倉石安庸・知念俊昭  
永田隆樹・池田幸市・中村 督  
薄井紀子・佐野全生・浅井 治  
林田恵子・海渡裕郎・荻原朝彦  
目黒定安・市場謙二・磯貝行秀  
堀越 昇\*・井上雄弘\*・向山雄人\*  
小川一誠\*

東京慈恵会医科大学第三内科、\*癌研化学療法科

目的：成人急性非リンパ性白血病 (ANLL) の治療率向上を目的として本法を施行した。

方法：1980年8月より1985年1月までの定型的ANLL 51症例を対象とした。既治療例3例を含み、年齢中央値は50歳 (15-71歳)、病型別では、AML 41例、APL 5例、AMMoL 3例、AMoL 2例であった。寛解導入療法として、daunomycin 30 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, 2, cytosine arabinoside (Ara-C) 40 mg/m<sup>2</sup> iv q 12 h d 1-7, 6-thioguanine 30 mg/m<sup>2</sup> po q 12 h d 1-7, prednisolone (PDN) 60 mg/m<sup>2</sup> po d 1-5 (DCTP療法) を可能な限り2-3週ごとに反復した。完全寛解 (CR) 導入後は、地固め療法として導入療法と同一のDCTP療法を2コース施行した。維持強化療法は、導入療法より投与量、期間を減じたDCTP療法と、vincristine, Ara-C, PDN併用のOAP療法を、1か月ごとに交互に2年間施行した。また、DCTP耐性例に対しては、BH-AC, aclacinomycin-A, PDNよりなるBH-AC・AP療法をsecond-line therapyとして施行した。

結果：観察期間中央値は52.5か月 (28-85) であっ

た。CRは評価可能50例中37例 (74%) に得られ、Kaplan-Meier法による50% CR期間は10.5か月、7年目の時点での予測CR率は23.2%であった。50%生存期間は、全評価可能例では14.5か月、CR例では37.3か月、非CR例では1.8か月であった。導入療法中の合併症、副作用としては、発熱、出血、肝機能障害、消化器症状、ステロイド糖尿病、心電図異常等が認められたが、臨床的に管理可能であった。また、BH-AC・AP療法の評価可能例は19例であり、CRは10例 (53%) に得られた。その50% CR期間は14か月であった。

考察：DCTP (Ⅱ) 療法により得られた治療成績は、ANLLに対する近年の標準的成績の範囲内にあると考えられた。また、DCTP療法耐性例に対するBH-AC・AP療法の成績は、BH-AC・AP療法が臨床的にDCTP療法と交叉耐性を有しない可能性を強く示唆する結果であった。

〔問〕1) 6-MPと6-TGは同じプリン拮抗剤でHGP RTaseにより活性化され、プリン合成系の作用点も同一へ近いという類似点が多いが、臨床上の差異はどうか。

2) 腎不全が2例ばかりあったようですが、これは尿酸の過産生によるものか、allopurinolの治療を行なわれたか。

〔答〕1) 6-TG導入の意義について。①動物実験においては、6-MPより肝障害が軽度であること、②Ara-Cとの相乗効果が一応示されていること、③アロプリノールの影響を受けないこと。

2) 5年以上のCR持続例の数は (座長：大野)：2例。

### 034 ヒト EGF の制癌増強効果

天ヶ瀬晴信・橋本 健・不破 亨  
湧水製薬中研  
塚 越 茂  
癌研治療センター

目的：上皮細胞成長因子 (EGF) は固型癌細胞のDNA合成を促進する。一方、活発に分裂している癌細胞は静止期のものと比べてcell-cycle依存性制癌剤の標的サイトをより多く有している。したがってcell-cycle依存性制癌剤に対する固型癌細胞の感受性がEGF投与により増感されるものと考えられる。この仮説を証明するため、実験固型腫瘍に対するcell-cycle依存性制癌剤の効力に与えるEGF投与の効果を検討したので報告する。

方法：使用したヒトEGFは遺伝子工学的に合成し、



高度に精製したものをを用いた。固型癌重量の変動は、制癌剤単独投与群と EGF 併用投与群の間で比較し、統計学的処理をし、制癌増強効果を検定した。

結果：結果の一部を表にまとめて以下に示す。併用投与時の癌重量は丸カッコ内の制癌剤単独投与時の値と比較して明らかな減少を示している。

DRUGS (mg/kg, s.c.)	% OF THE INITIAL TUMOR WEIGHT <sup>a</sup> BEFORE TREATMENT			
	COLON 38 (25) (17)	COLON 26 (20) (13)	M5076 (14) (11)	KB (10) (7)
5-FLUOROURACIL (150)	75±5(4)	88±5(3)	144±4(5)	44±7(5) <sup>b</sup>
TEGAFUR (400)	84±7(4)	202±33	(187±19)	(103±16)
ADRIAMYCIN (10)	59±5(7)			52±5(7) <sup>o</sup>
MITOMYCIN C (5)	112±12(3)			(71±8)
CYCLOPHOSPHAMIDE (200)	44±4(7) <sup>d</sup>	102±12(6)		
CISPLATIN (10)	85±10(2)	135±13	27(5)	80±8(7) <sup>b</sup>
	(140±18)	(277±35)		(109±6)

Fluorouridine (FUR) は優れた抗腫瘍作用を示しながら、毒性が強いために臨床試用が中止され、その後は勝導体開発の努力が続けられてきた。FO-152 は FUR の勝導体である、本化合物の基礎成績については既に昨年の本学会で藤田らによって報告された。今回は本物質の共同研究による第 I 相臨床試験成績を報告する。

まず、初回投与量はマウスの LD<sub>10</sub> の 1/5 値と、ビーグル犬の TDL の 1/3 値から 1N を 50 mg/m<sup>2</sup> と設定し、すべて点滴静注した。単回投与は 21 例について行なったが、MTD は 5N 以上 (6.5N 以下) と判断された。主たる副作用は白血球減少で、投与終了後 2~3 週で最低となり、投与量にかかわらず、速やかにほぼ 1 週間で回復した。血小板減少は軽度であった。一部の症例に点滴投与中の熱感がみられたが、点滴速度を遅くすることによって、軽減、あるいは消失した。消化器症状は軽度であった。5 日連続投与は 0.8N × 5 日を 8 例、1N × 5 日を 6 例について行なったが、MTD は 0.8N (合計で 4N) と判断された。副作用のスペクトラム、程度は単回投与の場合と相似であったが、一部の症例に血小板減少がみられた。なお週 1 回の間欠投与を 8 例について行なった。MTD は決定されていないが、副作用については単回投与の場合と相似であった。なお胃癌の肝転移を伴った症例で著明な臨床効果 PR がみられた。現在、臨床第 II 相試験が進行中である。

表はカギカッコ内に示した投与後の日数における癌重量<sup>a</sup>の平均値±標準誤差を示し、統計学的有意差をもって最大の効果を得た時の値である。投与スケジュールは、b) qd 1-4, c) qd 2-7, d) 1, 3 である。なお EGF の投与量は 0.1 mg/kg で皮下投与した。一方、EGF は制癌剤の LD<sub>50</sub> を増悪しなかった。

結論：単回もしくは数回のヒト EGF と制癌剤の併用投与により制癌剤の効果が著しく増強された。今後ヒト EGF と制癌剤の至適投与法を検討することにより、より大きな制癌作用の増強が期待される。

035 5'-O-L-Valyl-5-Fluorouridine hydrochloride(FO-152) の第 I 相試験

古江 尚・麦谷曜夫・広田文雄  
帝京大学溝口病院内科

仁井谷久暢・島袋 全哲  
日本医科大学臨床病理

長谷川浩一・林原 賢治  
坪井病院内科

栗原 稔・安斉 勝行  
昭和大学豊洲病院消化器

中尾 功・伊藤 恵一  
癌研附属病院内科

藤田 浩  
鶴見大学細菌

塚 越 茂  
癌研化療センター

036 新規経口制癌剤 MST-16 の第 I 相試験

中尾 功・伊藤 恵一  
癌研附属病院内科

長谷川浩一・久勝 章司  
坪井病院内科

星 野 章  
安城更生病院化療

仁井谷久暢・島袋 全哲  
日本医科大学臨床病理

古江 尚・麦谷曜夫・広田文雄  
帝京大学溝口病院内科

新規経口制癌剤 MST-16 は、L 1210 をはじめ多くの実験腫瘍に幅広い抗腫瘍効果を示し、連続投与しても毒性が低いという特徴を有している。今回我々は、MST-16 の臨床第 I 相試験を 5 施設共同で実施した。対象は、標準的治療が無効であり、肝、腎、骨髄機能に高度な障害がなく、P.S. が 0-3 であり、前治療の影響から回復

しているなどの選択基準を満たしている組織・細胞学的に確診された癌患者で、投与は、単回 ( $n=300\text{ mg/m}^2$ ) および 1 日 1 回 5 日間連日 ( $n=80\text{ mg/m}^2$ ) とし、毒性の出現に注意しながら各々 5n, 15n まで増量した。

単回投与においては、総投与症例数 17 例のうち 11 例が評価可能症例であり、毒性発現は軽度であったが、5n ( $1,500\text{ mg/m}^2$ ) 以上の用量では容量が多く、服用困難が予想されたので、5n をもって試験を終了した。

連日 5 日間投与では、総投与症例数 42 例のうち 34 例が評価可能症例であり、7n より用量依存性の白血球数減少が発現し、Nadir までの期間は約 2 週間で、2 週間以内に回復した。他の血液および生化学所見への影響は軽度であった。一般症状では、10n より食欲不振、悪心・嘔吐、下痢などが観察された。

連日 5 日間投与においても MTD には至っていないが、subtoxic な状態に入っており、ホジキン病 1 例に CR を認めた他、乳癌肺転移、悪性リンパ腫と肺癌の体腔液に反応が認められていることより、15n ( $1,500\text{ mg/m}^2$ ) をもって第 I 相試験を終了することにした。

なお、第 II 相試験の recommended dose を設定するために、10n ( $800\text{ mg/m}^2/\text{day}$ ) $\times 10\sim 14$  days の試験を追加、進化した結果、MTD は、10n $\times 10$  days と予測された。

### 037 Enoxacin による日光疹型薬疹の 3 例

池田 滋・大堀 理・岩村正嗣

西村清志・石橋 晃

北里大学医学部泌尿器科

目的と方法：ニューキノロン系抗菌薬 enoxacin (ENX) の投与後、日光疹型薬疹が 3 症例にみられたのでこれを呈示し、臨床像、検査方法、診断およびこれに対する対応につき検討した。

成績：症例 1. 62 歳男性。慢性細菌性前立腺炎にて ENX 300 mg/日投与後、9 日目より両手背に皮疹出現。服薬中止後症状は改善。

症例 2. 83 歳男性。神経因性膀胱にて尿道カテーテル留置中、尿道痛、尿意頻数が出現したため ENX 600 mg/日使用、投与後 21 日目より露出部皮膚の紅斑および掻痒感が出たため服薬中止。その後症状は改善。

症例 3. 83 歳男性。前立腺肥大症にて経尿道的前立腺切除術施行、術後 CZX, CCL の投与を受け、退院後 ENX 600 mg/日を使用した。投与後 7 日目より顔面、頸部手背部の日光暴露部に一致して掻痒感を伴う潮紅紅色丘疹が出現したため入院。内服中止後約 4 週間にて紅斑消失した。なお肝、腎機能は正常であった。皮疹消失後

各アレルギーを検討したが、スタンダード貼布試験、光線貼布試験では各薬剤ともいずれも陰性、一方、内服照射試験では ENX 内服後 UVA 照射により紅斑が出現、作用機序として光アレルギーを推定した。さらに NA においても陽性所見が得られた。

考察：日光疹型薬疹はその原因としてさまざまな種類の薬剤が報告されているが、ニューキノロンにおける報告は比較的希である。本副作用は重篤になる例は少なく、使用中によりそのほとんどが改善されうるものではあるが、最近、比較的安易に使用されがちな本系統薬剤の投与にあたってはその使用量や、年齢、一般状態などの点において十分な考慮が必要と思われる。

### 038 抗菌剤による薬剤熱について

三笠桂一・澤木政好・国松幹和

浜田 薫・成田亘啓

奈良県立医科大学第二内科

感染症治療の際、抗菌剤使用中に新たな発熱が出現し、こうした発熱に対し、新たな感染症の出現について診断に困惑することを時折り出現する。そこで我々は、抗菌剤の薬剤熱について若干の検討を行なったので報告する。

対象と方法：1986 年 1 月から 12 月までに抗菌剤を投与した 228 回のうち、下記の基準で薬剤熱と診断した原因薬剤の明らかな 22 回 (19 例)。薬剤熱：抗菌剤投与中に新たに出現し、2 日以上持続し、抗菌剤投与中止のみで消失する一過性の発熱。

結果：1) 薬剤熱は 96% にみられ、原因薬剤として、 $\beta$ -ラクタム剤が最も多かったが、アミノグリコシド、クリンダマイシン、ピリドンカルボン酸にも認められた。2) ①薬剤熱発現日は、抗菌剤投与後 4~42 日であったが、11~15 日で最も多かった。②熱型は、漸次上昇型、突発型、微熱型があり、漸次上昇型が最も多かった。③薬剤投与中止後、解熱まで 1~5 日を要したが、多くは投与中止後 1 日で解熱した。3) ①臨床検査値の変動では、白血球数、CRP、ESR は一定の傾向を示さず、増加するものも、減少するものもあった。② LDH、血小板数も薬剤熱出現前後で有意の変動を示さなかった。

考察：薬剤熱の病態は種々であり、その診断には臨床検査値の変動のみからは困難であり、臨床経過の正確な把握が重要と考えられる。

## 039 黒色甲状腺の臨床病理学的検討(続報)

鈴木 幹三・山本 和英

足立 暁・山本 俊幸

名古屋市厚生院内科

白井 智之

名古屋市厚生院病理

目的：甲状腺に著しい色素沈着を認めた症例を経験し、甲状腺の黒色の色素沈着 (black thyroid) とミノサイクリン (MINO) 投与との関連について報告した。

方法：1983年から1986年までの4年間に、名古屋市厚生院で行なった剖検269例中MINOが投与された症例は138例であり、このうち甲状腺に黒色の色素沈着を認めた8例を対象とした。性別は男性4例、女性4例、年齢は77歳から91歳、平均83.5歳であった。全例基礎疾患を有し寝たきりで、体重は平均35.1kgであった。これら8例の患者背景、MINO投与歴、甲状腺機能について検討し、甲状腺は病理組織学的に検索し、一部で顕微鏡的観察ならびに甲状腺組織よりMINOの検出を行なった。

結果：1) 慢性下気道感染症、肺炎などに対し、各種化学療法が行なわれ、MINO投与期間は27~613日(平均151.1日)、総投与量は5.3~110.6g(平均24.9g)であった。一方、非黒色甲状腺130例ではそれぞれ1~120日(平均23.3日)、0.1~21.4g(平均3.9g)であった。2) 甲状腺は6例で測定され、 $T_3$ 低下2例、 $T_3$ および $T_4$ 低下1例、 $T_3$ 低下およびTSH上昇1例、正常2例であった。3) 病理学的には、甲状腺濾胞上皮細胞内に無数の微小顆粒状褐色色素を認め、組織化学的にメラニンまたはメラニン類似物質と考えられた。顕微鏡では濾胞上皮細胞の胞体内にelectron-dense bodyとresidual bodyが観察された。4) 黒色甲状腺組織中のMINOの検出を5例で行ない、3例は定性分析で証明され、他の2例の組織内濃度は1.76  $\mu\text{g/g}$ 、1.73  $\mu\text{g/g}$ であった。

考察：黒色甲状腺の発現にはMINOの投与量がある一定量以上必要で、さらに他の要因の関与が推定された。甲状腺機能については $T_3$ の低下傾向を認めたが、加齢による影響あるいは慢性疾患によるlow  $T_3$  syndromeも考えられ、MINOの甲状腺機能への影響については今後解決すべき課題と考えられた。

## 040 血液凝固系に対するセフォタキシムの影響についての検討

早崎源基・松波和寿・山本和重

岐阜市民病院産婦人科

伊藤邦彦・近藤英明・野田克己

岐阜大学医学部産科婦人科学教室

最近、セフェム系抗生剤による副作用としてビタミンKを介する出血傾向が問題となっており、その原因は化学構造上3位のチオメチルテトラゾール基であるという報告もなされている。今回私たちは、チオメチルテトラゾール基をもたないセフォタキシム (CTX) について、出血傾向出現の有無、ビタミンKの異常消費の有無を検討した。

方法：子宮筋腫、卵巣腫瘍、子宮脱、腔欠損症などで手術を行なった症例30例にCTX1日4gを7日間投与し、その前後におけるプロトロンビン時間 (PT)、トロンボテスト (TT)、ヘパラスチンテスト (HPT)、部分活性トロンボプラスチン時間 (APTT)、PIVKA-II、トロンボエラストグラフ (TEG) (r, k, ma 値)、フィブリノーゲン (I 因子)、プラスミノーゲン、FDPを測定した。

結果：臨床上全例とも出血傾向は認めなかったが、PTのみ正常範囲内の変化ではあったが軽微な延長がみられた。他には出血傾向にかかわる検査値の変化はみられなかった。

## 041 抗生物質の止血機構に及ぼす影響 (第5報)

飯田 夕・間瀬勘史・山野雅弘

山中 吉隆・榎原嘉彦・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：我々は抗生物質の血小板、血液凝固能に及ぼす影響について基礎的、臨床的に検討し報告してきた。従来はビタミンK欠乏状態は、prothrombin time (PT) の延長や、protein induced by vitamin K absence (PIVKA-II) の出現がその指標として用いられてきた。今回我々は、経口摂取不良で中心静脈栄養を施行中の患者11例で抗生物質の血液凝固能への影響を検討した。抗生物質投与前後のprothrombin活性、activated partial thromboplastin time (APTT)、PIVKA-IIおよびHPLCにてビタミンKを測定した。PIVKA-IIは、Ap-Latex法と、バリウム吸着処理後の血漿を蛇

毒により活性化し、S-2238 で発色させ、比色定量する Suttie の方法を併用した。ビタミンKは coulometric reduction と HPLC を組み合わせた平内の方法を用いた。

結果および考案：納豆を常食としない正常人男 15 人のビタミン  $K_1$  は  $0.73 \pm 0.33$  ng/ml, 女 7 人では、 $0.65 \pm 0.16$  ng/ml であった。 $K_2$  の同族体では MK-7 のみ検出され、男では  $0.74 \pm 0.19$  ng/ml, 女では  $0.67 \pm 0.24$  ng/ml でありそれぞれ男女間で有意差は認めなかった。N-methyltetrazolthiol (NMTT) のない抗生物質を投与した 2 例中 1 例、NMTT をもつ抗生物質を投与した 9 例中 6 例で PIVKA-II 陽性を示した。食事の影響を検討すると、完全に絶食の 8 例中 7 例で PIVKA-II は陽性を示したが、経口摂取不良の 3 例では陽性はみられなかった。この成績より NMTT の存在とビタミンK欠乏が重なると PIVKA-II 陽性をきたすと思われた。PIVKA-II の測定法の差を検討したが、Ap-Latex 法と Suttie の方法では相関を認めた ( $r=0.77$ )。また prothrombin 活性と PIVKA-II は負の相関を示した (Ap-Latex 法で  $r=-0.87$ , Suttie 法で  $r=-0.79$ )。Prothrombin 活性の低下を示した症例では、ビタミン  $K_1$  は  $0.1$  ng/ml 以下を示すものが多かった。

#### 042 泌尿器科術後症例における抗生剤の血液凝固系に及ぼす影響

津川昌也・山田大介・那須良次  
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学教室

目的：泌尿器科術後症例における抗生剤の血液凝固系に及ぼす影響について検討した。

方法：Latamoxef (A群, 91 例), cefbuperazone (B群, 48 例), cefamandole (C群, 29 例), cefoxitin (D群, 33 例), をそれぞれ 1 日 4 g, 術後 7 日間点滴静注投与した。また、それぞれの群を Vit.  $K_2$  (以下,  $K_2$ ) 投与群, 非投与群に分け,  $K_2$  投与群には 1 日 100 mg, 術後 7 日間静注投与した。

なお、血液凝固系検査として、prothrombin time (PT), hepaplastin test (HPT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombotest (TT), および fibrinogen を術前、術後 2 日目、4 日目、8 日目に測定した。

結果ならびに考察：A～D群いずれの群でも PT, HPT, APTT, TT, fibrinogen は術後 2 ないし 4 日目に軽度の変動が認められたが,  $K_2$  投与群, 非投与群間で

の差は認められなかった。したがって、これらの変動は、抗生剤そのものというより、手術による影響が主体であると考えられた。

血液凝固系異常の危険因子と考えられている高齢者について A 群で検討したが、70 歳以上の高齢者群と 70 歳未満の群で差は認められなかった。

また、全症例を術当日より経口摂取可能な非開腹手術の群と、そうでない開腹手術の群に分けて検討したが、 $K_2$  投与群, 非投与群間での差は認められなかった。

#### 043 セファマイシン耐性 *S. aureus* の耐性機構

小此木研二・野路 弓子  
近藤 正熙・今田 哲  
武田薬品工業中央研究所

横 田 健  
順天堂大学医学部

目的：臨床分離 *S. aureus* の中に見出されたセファマイシン系薬剤特異的耐性株の耐性機構を調べた。

方法：セファマイシン耐性株 *S. aureus* N 315 からペニシラーゼ (PCase) プラスミドを除去した N 315 P を TSB を用いて  $30^\circ\text{C}$  で振盪培養し、経時的に濁度を測定した。PBP は 8% ゲルを用いて検出した。

結果：N 315 P は methicillin (DMPPC) およびセフェム剤に対して PCase プラスミドを保有する親株 N 315 とほぼ同じ感受性を示した。対数増殖期の N 315 P に  $5 \mu\text{g/ml}$  (約  $1/4$  MIC) の CFX を添加すると、いったんわずかに溶菌した後 3～4 時間後から再増殖した。この株は通常は感性株と同じ PBP しか産生していないが、CFX 存在下ではメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) に特有の PBP 2' も産生した。また、 $1 \mu\text{g/ml}$  の CFX をあらかじめ添加すると DMPPC による溶菌作用を受けなくなった。この DMPPC 耐性は CFX 添加後 2～3 時間 (2～3 世代) で発現し、CMZ, LMOX などの他のセファマイシン系薬剤でも引き起こされたが、CMX, CZX では起こらなかった。

考察：*S. aureus* N 315 P は、通常発現していない PBP 2' がセファマイシン系薬剤によって容易に誘導されるためにセファマイシン耐性を示すこと、また、いったん PBP 2' が誘導されると DMPPC にも耐性化することが判明した。耐性発現に約 3 世代を要したが、この時間は充分量の PBP 2' が細胞内に蓄積するまでに必要な時間と考えられる。臨床分離株中のセファマイシン耐性株の割合は増加傾向にあり、このような株が近年急増した MRSA の起源である可能性も考えられる。

#### 044 Norfloxacin 耐性 *S. aureus* の性状について

高畑 正裕・西野 武志  
京都薬科大学微生物学教室

目的: Nalidixic acid, pipemidic acid などの pyridonecarboxylic acid は, *S. aureus* に対し極めて抗菌力が弱い。これに対して norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, T-3262, NY-198, pefloxacin など, new quinolone と呼ばれる group は *S. aureus* を始め多くのグラム陽性菌に対しても良好な抗菌力を示す。ところが、演者らはこれら new quinolone に耐性を示す *S. aureus* を認め、その性状の一部を明らかにしたので報告する。

材料および方法: *S. aureus* 209 P-JC およびこれから NTG 処理により得られた norfloxacin 耐性株 NFRS-7, NFRS-13, 臨床分離由来の norfloxacin 耐性株 KP-L4, KP-L101 を用いた。これら菌株の各種抗菌剤に対する感受性の測定は日本化学療法学会標準法に基づき行なった。各薬剤の n-octanol/0.1 M phosphate buffer (pH 7.2) 系における分配係数を調べると同時に菌体内への uptake を Hirai らの方法に基づき、また *S. aureus* 各株の cell-surface hydrophobicity を Rosenberg らの方法を用いて測定した。膜画分は lysostaphin 処理後遠心除菌し、更に 100,000×g 遠心沈渣を SDS-PAGE により分離した。

結果および考察: *S. aureus* は高い cell-surface hydrophobicity を示すとの報告は多い。一方、我々が用いた norfloxacin 耐性株は 209 P-JC 株より更に hydrophobic な cell-surface を構築していることが推察された。また norfloxacin など分配係数が小さい quinolone は耐性株菌体内への uptake がほとんどないのに対し、逆の ofloxacin, T-3262, pefloxacin では uptake が認められ抗菌力も優れていた。また耐性株では膜画分の 55 k 付近に感受性株に認められない蛋白が存在した。この蛋白と感受性との関連は明らかでないが、現在引き続き検討中である。

#### 045 ピリドン・カルボン酸系抗菌薬に耐性を示す *S. aureus* について (第1報)

大成 滋・伊藤 直子  
生方 公子・紺野 昌俊  
帝京大学医学部臨床病理

目的: 1986年4月より、ピリドン・カルボン酸系抗

菌薬に耐性を示す *S. aureus* が検出され始め、同薬剤に耐性の *S. aureus* は、現在では 10% 以上となっている。このような *S. aureus* の他の薬剤に対する MIC を測定すると、96.3% が MRSA であり、MRSA の方がピリドン・カルボン酸系抗菌薬に耐性を獲得し易いのではないかと考え、以下の実験を行なった。

方法: 被験菌株を薬剤に触れさせることなく、broth で 37°C、一夜培養し、MIC の数倍の濃度の各種ピリドン・カルボン酸系抗菌薬含有の寒天培地に塗抹し、培養した。翌日発育したコロニーを釣菌して薬剤無含有の broth で増菌し、MIC を測定後、再びその MIC より濃度の高い薬剤含有培地に塗抹培養するという操作をくり返した。

結果と考察: NFLX に対する耐性変異株の出現状況は、平均出現数(平均値)で比較すると、MSSA においても、MRSA においても、推計学的には有意差は認められなかったが、MRSA においては、出現頻度の極端に高い菌株が認められ、その分散の上では、推計学的に有意であった。

NFLX, OFLX, CPFX, の3剤を使用した。いずれの薬剤においても、耐性菌の出現が認められ、交叉耐性を示していた。また、NFLX に 100 μg/ml 以上の耐性を示す菌は、3回の実験の繰り返しで出現した。MRSA の臨床分離株、TK 2566 の染色体 DNA を *E. coli* TG 1 へ cloning したところ、NFLX に 6.25 μg/ml の MIC を示す transformant が得られた。これより計算すると、ピリドン・カルボン酸系抗菌薬の耐性を支配する DNA は、5.5 kb 程度であると思われた。*S. aureus* におけるキノロン耐性も、他の菌種と同様に、染色体上にあると思われた。

#### 046 ブドウ球菌における伝達性耐性遺伝子について

笹津備規・田村 忍・河野 恵  
東京薬科大学第二微生物

目的: 近年、MRSA を中心として多剤耐性化したブドウ球菌が再び問題となってきている。従来、ブドウ球菌の耐性遺伝子は非伝達性のミニプラスミド上に存在し、各種のミニプラスミドの共存により多剤耐性化していると考えられていた。しかし、新しく臨床分離される MRSA はその遺伝学的性状がかなり変化してきていると思われるので、薬剤耐性遺伝子の解析を行なった。

材料および方法: 実験に使用した菌株は 1985 年に臨床分離された *S. aureus* L20 A 株、本菌株は GM, KM, TOB, SM, DMPPC, PCG, TC, FOM, EM, ethidi-

um bromide (EB), 塩化ベンゼトニウム (BC) に対し耐性を示した。伝達実験の受容菌株としては RN 2677 (RFP<sup>r</sup>, NB<sup>r</sup>), L 20 A より一部耐性の脱落した 20 AEG, 20 AE 株を使用した。

結果および考察：これまでの実験で L 20 A 株は 3 種のアミノ配糖体不活化酵素と EB, BC に対する耐性を 43.7 kb の伝達性プラスミド上に持ち未知のプラスミド上に APH (3') III, ペニシリナーゼ (PCase), DMP-PC, SM, TC, FOM などの耐性遺伝子を、染色体上に EM 耐性遺伝子を持っていることが判明している。今回の実験で、EM 耐性遺伝子は 2 種類存在し、いわゆる A 群の MLS 耐性が未知のプラスミド上に、B 群の MLS 耐性が染色体上に存在していることがわかった。PCase に関しても、未知のプラスミド上と染色体上に 2 つの耐性遺伝子が存在すると思われる。以上の結果より、未知のプラスミドはブドウ球菌に由来より存在する EM 耐性を持った PCase プラスミドに様々なトランスポゾンが付加して大型化したものと思われる。このようにブドウ球菌の薬剤耐性遺伝子の存在状態は変化してきている。

#### 047 セファロスポリナーゼ産生とオキシム型セファロスポリン耐性

平岡聖樹・布施愛索・加藤たか子  
井上松久\*・三橋 進

エビゾーム研究所,

\*群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的：E. cloacae, C. freundii などのセファロスポリナーゼ (CSase) 高産生株は CTX 等のオキシム型セファロスポリンに対して耐性を示す。この耐性機構は、CSase に安定な薬剤に対する CSase に起因する耐性として議論されている。CTX と同様のオキシム型セファロスポリンである BMY-28142 (BMY) は CSase による影響を受けにくい。我々は、C. freundii の CSase を用いて BMY, CAZ, CTX, IPM との相互作用を調べ、この耐性機構に関して興味深い知見を得たので報告する。

方法：MIC 測定 化学療法学会標準法により測定した。

加水分解速度の測定 UV 法により測定した。

酵素に対する不活化反応の測定 CSase (約 2 μM) および薬剤 (2 μM) を混合し、経時的に残存酵素活性を測定した。

結果と考察：CAZ および CTX の C. freundii GN 14289 に対する MIC は、CFX (20 μg/ml) による CSase 誘導により約 60 倍に上昇し、脱抑制変異株では

野生株の 500-1,000 倍に上昇した。一方、BMY の MIC に対する CSase の影響は小さく、IPM では CSase 活性の増大による MIC の上昇は認められなかった。C. freundii GN 7391 の CSase により、これらの薬剤はともに加水分解を受けた。K<sub>m</sub>(K<sub>i</sub>) と V<sub>max</sub> から Michaelis-Menten の速度式により、0.1 μM での分解速度を推定すると、BMY < CAZ < IPM < CTX の順で BMY が最も小さかった。CTX, CAZ は C. freundii の CSase に対しアシル中間体の生成と考えられる一時的な不活性化を示した。E. coli の外膜タンパク変異株で CSase 産生の MIC への影響を調べた結果、薬剤の外膜透過速度が低いと考えられる株で、MIC の上昇が最も顕著であった。以上の結果から CSase に起因するオキシム型セファロスポリンに対する耐性機構は、ペリプラズム内での酵素と薬剤の結合 (アシル中間体生成) による遊離薬剤濃度の減少と、低濃度での薬剤透過速度と拮抗する加水分解反応の 2 つの要因で説明できると考えられた。BMY は、CSase との親和性が低く ES 複合体あるいはアシル中間体の生成が小さく、低薬剤濃度では全体の反応速度が遅いため CSase の影響を受けにくく、IPM の外膜透過速度が加水分解速度を大きく上回るため CSase の影響を受けないと考えられた。

#### 048 β-ラクタム剤のペニシリナーゼ安定性評価用菌株について

岡本 了一・平岡 聖樹  
井上 松久\*・三橋 進

エビゾーム研究所,

\*群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的：β-ラクタム剤の MIC に影響する細菌の要因として、(1) 菌体への透過性、(2) PBP への親和性、(3) 染色体支配の β-ラクタマーゼ、(4) R 因子支配の β-ラクタマーゼが考えられる。MIC はこれらの要因が複合した結果として測定される。我々は R 因子支配の β-ラクタマーゼ (ペニシリナーゼ, PCase) に対する安定性を MIC 測定法により測定する系について検討したので報告する。

方法：MIC 測定は日本化学療法学会標準法に従った。R 因子の接合伝達、形質転換および PCase 遺伝子のクローニングは常法に従った。酵素活性の測定は UV 法を用いた。

結果および考察：上記 (1)~(3) の条件を一定にするために、E. coli ML 4901 を宿主菌として、これに各 PCase 産生 R 因子を接合伝達あるいは PCase 遺伝子を low copy プラスミド pKP 1013 にクローニングしたも

のを形質転換した。I, II, IV, V, SHV-1, TEM-1, TEM-2, OXA-1, PSE-1, PSE-3 産生株に対する PIPC の MIC は各々 25, 50, 25, 3.13, 200, 6.25, 800, 25, 12.5, 25  $\mu\text{g/ml}$  であった。これらから PCase 高産生株を作るために、各々の PCase 遺伝子を high copy プラスミド pACYC 184 にクローニングしたところ PIPC の MIC は各々 200, 400, 50, 50, 3,200, 50, 3,200, 400, 400, 50  $\mu\text{g/ml}$  であった。さらに各々の PCase 産生株とクローニングにより得られた高産生株の酵素活性を比較したところ、MIC の上昇に伴って 1-17 倍の上昇が認められた。

これらの PCase 産生株と宿主菌の MIC を比較することにより、 $\beta$ -ラクタム剤の PCase に対する安定性を知ることが可能になった。

#### 049 *Alcaligenes* 属の産生する $\beta$ -lactamase の免疫学的性状について

藤井 正・佐藤謙一・横田栄作  
小笠原 晃・井上松久\*・三橋 進  
エビゾーム研究所、

\*群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的：最近、*Alcaligenes* 属の *A. faecalis* および *A. denitrificans* subsp. *xylosoxydans* の臨床材料からの分離頻度が増大し、これら分離株の多くは  $\beta$ -lactam 剤に耐性を示す。そこで、両菌種の産生する  $\beta$ -lactamase の基質特異性および物理化学的性状を検討し、その結果については本学会等で発表した<sup>1,2)</sup>。しかし両菌種の産生する PCase は、基質特異性、分子量あるいは等電点において類似する  $\beta$ -lactamase が見出されている。今回は、これら  $\beta$ -lactamase と両菌種の産生する酵素との免疫学的性状について検討した。

材料および方法：*A. faecalis* GN 14061 および *A. denitrificans* subsp. *xylosoxydans* GN 14062 より精製した  $\beta$ -lactamase を抗原として、家兔を免疫し抗血清を作製した。この抗血清を用い各種菌株より精製した  $\beta$ -lactamase とのゲル内沈降反応および抗血清による酵素活性の中和試験を行なった。

結果および考察：両菌種の産生する PCase を用いて作製した抗血清は、三橋らの分類による PCase I-V 型とのゲル内沈降反応において沈降線が認められず、さらに、酵素活性の中和反応を示さなかった。また、両菌種産生の PCase と基質特異性、分子量あるいは等電点の類似する TEM, SHV, PSE 型の  $\beta$ -lactamase は、これらの抗血清とはゲル内沈降反応および中和反応を示さなかった。このことより、両菌種の産生する PCase は、

他の菌種の産生する  $\beta$ -lactamase と免疫学的性状が異なる酵素であることが認められた。

#### 文 献

- 1) FUJII, T. et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 27: 608~611 (1985).
- 2) FUJII, T. et al.: *J. Antimicrob. Chemother.* 18: 297~304 (1985).

#### 050 *Serratia marcescens* の $\beta$ -lactam 剤耐性の誘導とその解析 (第2報)

代居 敬子・橋本 一

群馬大学医学部微生物

井上松久

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

今回我々は、*Serratia marcescens* の  $\beta$ -lactam 剤感受性分布から、中および高度の耐性の出現背景を、解析したので報告する。低度耐性から中等度耐性菌 ( $10^{-6}$ ~ $10^{-8}$ )、中等度から高度耐性菌 ( $10^{-7}$ ~ $10^{-9}$ ) の分離率を求めた。しかし低度耐性から高度耐性への変化は、認められなかった。得られた中等度耐性変異株の  $\beta$ -lactamase の誘導は、低度耐性菌よりもさらに著しい上昇が認められた。 $\beta$ -lactam 剤の高度耐性変異株の中には、 $\beta$ -lactam 剤以外の薬剤に同時耐性を示す外膜変異株が分離された。得られた中等度と高度耐性変異株の  $\beta$ -lactamase 活性および膜タンパクの解析をした結果、次の結論を得た。

- 1)  $\beta$ -lactamase 活性は元株と同じで、変化していないもの、あるいは量的増加が認められたものがあつた。
- 2) 誘導型から構成型の変異株も認められた。
- 3)  $\beta$ -lactam 変異株の誘導型の中には、外膜タンパクの量的変化のしているものが認められた。
- 4)  $\beta$ -lactamase 構成型変異株の中には、外膜タンパク (41 K) が消失し、逆に 39 K タンパクの増加したものも認められた。
- 5) 以上の外膜変異株は、 $\beta$ -lactamase の活性に左右されることなく、 $\beta$ -lactam 剤の MIC が上昇していた。

## 051 *S. marcescens* におけるノルフロキサシン耐性機構について

安江徳太郎・平井 敏二

鈴江 清吾・入倉 勉

杏林製薬(株)中央研究所

伊予部 志津子

群馬大学医学部微生物

三 橋 進

ービゾーム研究所

我々は、ノルフロキサシン (NFLX) の作用および耐性機構を明らかにすることを目的に、各種の菌で NFLX 耐性変異株を作製しその解析を行なっている。今回は、多くの抗菌薬剤に耐性を示す *Serratia marcescens* における NFLX 耐性機構を明らかにするために若干の検討を行なったので報告する。

供試菌株として *S. marcescens* IID 618 株を用い、NFLX 含有普通寒天培地で NFLX 耐性変異株を選択分離した。薬剤感受性は、本学会標準法により測定した。NFLX の菌体内への取り込み量は、最終濃度 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の NFLX と培養した後、バイオアッセイにより測定した。外膜タンパク質はザルコンル不溶画分として調製し、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動により検討した。臨床分離の NFLX 耐性株についても併せて検討した。

今回分離した *S. marcescens* の NFLX 耐性変異株の中には、他のキノロン剤に耐性を示すと同時に、 $\beta$ -ラクタム剤、クロラムフェニコールなどにも感受性が低下するタイプと、キノロン剤にのみ耐性を示すタイプの株がみられた。前者のタイプの変異株では、NFLX の菌体内取り込み量が親株の 1/4 以下に減少しており、分子量 41 k の菌体外膜タンパク質が欠損あるいは減少していた。後者のタイプの株では、NFLX の菌体内取り込み量は親株と差異がなく、膜透過性以外の機構 (DNA gyrase の変化) が推定された。

臨床分離の NFLX 耐性株では、NFLX の菌体内取り込み量が感受性株の 1/10 以下であり、その外膜タンパク質の電気泳動では、41 k タンパク質が欠損していることが判明した。

*S. marcescens* の NFLX 耐性機構には、DNA gyrase の変異の他に、*E. coli* における Omp F の欠損による透過耐性に類似した、41 k 外膜タンパク質の欠損による膜透過性も存在すると考えられた。

[問] 1. DNA gyrase の変異について。

2. 変異株のコロニー形態について。

[答] 1. NFLX 耐性変異株についての DNA gyrase については、まだ精製して検討していませんので、今後、親株のそれと比較する予定です。

2. 親株は色素をよく産生するのですが、透過性の低下した株は、色素産生能がやや落ちていようですし、増殖も親株に比べ遅いようであります。

[問] 臨床分離株の感受性と外膜タンパク質の変化について。

[答] NFLX 高度耐性株 (>12.5 $\mu\text{g}$ ) では、90% 近く 41 k の外膜タンパク質が欠損しています。また、中等度耐性株では、41 k が減少しているもの、全く変化していないものもあり、DNA gyrase の変異との関係があるものと考えています。

[問] 耐性のメカニズムには外膜透過性の変化と DNA gyrase の変化の 2 種類が考えられるということですが、耐性機構の違いによりコロニーの大きさが違うといったことは観察されたでしょうか。

[答] 耐性機構の違いによるコロニーの大きさの違いについては、特に観察しておりませんが、41 k の外膜タンパク質の欠損した変異株では、親株に比べ増殖が遅いようです。また、色素産生能もやや落ちていようです。

## 052 多剤耐性 *S. marcescens* の産生する R-plasmid 性アミノ糖不活化酵素 A AC (2'), AAC (6') について

林 泉・大沼 菊夫

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

目的：以前我々は、多剤耐性 *Serratia* による院内感染とその対策について報告した。これは R-plasmid による耐性伝達に関与していたが、最近 *Proteus* 属にのみ証明されているアミノ糖不活化酵素 AAC (2') を保有する *Serratia marcescens* 2 株 (218 株, 219 株) と AAC (6') を有する 1 株 (220 株) を分離し、その性質について検討した。

方法：1) *S. marcescens* の MIC は化学療法学会標準法に準じた。2) アミノ糖不活化酵素の基質特異性と酵素活性は HAPA-B, AMK, DKB, KM, GM, ASTM, HBK, RSM, TOB, MCR を使用し、bioassay は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌として行なった。3) R-plasmid の抽出をアルカリ簡便法で行ない、抽出した R-plasmid をアガロース電気泳動法により確認した。4) R-plasmid の伝達は上記の *S. marcescens* を donor とし、*E. coli*  $\chi$  1037 (NA<sup>r</sup>) を recipient として行なった。

結果：1) *S. marcescens* 218 株, 219 株はともに HAPA-B, ASTM にのみ感受性を示し、220 株は



HAPA-B, GM, ASTM に感受性を示した他はすべて耐性であった。2) 218 株と 219 株では DKB, GM-C<sub>12</sub>, HBK, RSM, TOB が不活化され、220 株では HAPA-B, GM, HBK 以外が不活化された。3) 0.72% アガロース・ゲル電気泳動による解析では 218 株, 219 株共に分子量の異なる 3 本のバンドが検出され、220 株は 1 本のバンドが検出された。しかし、これら 3 株は約 4.6 kb のところに共通のバンドを有した。4) recipient である *E. coli*  $\chi$  1037 (NA<sup>r</sup>) 株は上記の各種アミノ糖系薬剤に対する耐性を獲得したが、HAPA-B と ASTM は donor の性質と同じように感受性を保持した。ただし GM に対しては *E. coli* は 100  $\mu$ g/ml 以上の耐性となった。

結論：以上の成績から、アミノ配糖体の耐性に関与するアセチル転位酵素は *S. marcescens* 218 株および 219 株は AAC (2'), 220 株は AAC (6') であることが推定され、*Serratia* にも R-plasmid に支配されるアミノ糖不活化酵素があり、*Proteus* 属から伝達されることも推測され、院内感染対策上注意を要する。

### 053 緑膿菌の染色体 DNA からプラスミドの出現

武藤 弓子・五島瑛智子  
東邦大学医学部微生物学教室

目的：我々は先に *P. aeruginosa* PAO 1819 と  $\beta$ -lactamase 産生プラスミド RSF 007 保有 *H. influenzae* G 32 との接合に伴って、*P. aeruginosa* PAO 1819 の菌体内に 12 kb のプラスミド (pYZ1 と命名) が見出されたことを報告した。今回は *P. aeruginosa* 中に見出されたプラスミド pYZ1 の由来を明らかにすることを目的として以下の実験を行なった。

結果および考察：プラスミド pYZ1 の由来を明らかにするため、*H. influenzae* のプラスミド RSF 007 との相同性を調べたところ、相同性は全く認められなかった。ところが pYZ1 は *P. aeruginosa* PAO 株の染色体 DNA と明らかに相同性が認められ、PAO 株の染色体 DNA 中に pYZ1 の完全な copy が存在していることが確認された。したがって pYZ1 は *P. aeruginosa* PAO 1819 の染色体 DNA から出現したプラスミドであることが示唆された。さらに pYZ1 は *P. aeruginosa* 1819 (pYZ1) の菌体外 DNA を介して *P. aeruginosa* PAO 1819 へ transformation され、transformants はカルベニシリン耐性 (MIC : 400  $\mu$ g/ml, 親株の PAO 1819 の MIC : 25  $\mu$ g/ml) を示した。なお親株および transformants とも  $\beta$ -lactamase の産生は認められなかった。このことは  $\beta$ -lactamase 以外のカルベニシリン耐性に関

与する染色体性の耐性遺伝子が、プラスミドとし構築され耐性に寄与していることを示しており、*P. aeruginosa* の耐性遺伝子伝播の上で重要であると考えられる。

### 054 ホスホマイシン耐性緑膿菌における FOM 不活化酵素の性状

小原康治・小竹次郎・河野 恵  
東京薬科大学第二微生物

目的：ホスホマイシン (FOM) は緑膿菌に対しても有効な抗生物質として臨床的に使用されている。その耐性に関しては、腸内細菌におけるプラスミド支配の FOM 耐性について解析されているが、緑膿菌に関する FOM 耐性についてはほとんど知られていない。

そこで 192 株の臨床分離緑膿菌に関して FOM 耐性を調べ、その内の FOM 不活化酵素の性状について検討した。

方法：最小発育阻止濃度 (MIC) の測定 化療法。

Crude extract の調製 TMK 溶液に懸濁した超音波破碎菌体の遠心上清。

FOM 不活化反応 FOM, 耐性菌 crude extract と TMK 溶液を混合して反応。部分精製酵素液の場合は感受性菌 crude extract を TMK 溶液の代わりに使用した。

FOM 力価の測定 *Proteus* sp. MB 838 を用いた微生物検定。

FOM 不活化酵素の精製 硫酸分画, セフアデックス G-100 と DEAE-セフアデックス A-50 によるカラムクロマトグラフィー, ポリアクリルアミドゲル電気泳動。

結果：FOM 耐性緑膿菌 14 株中に 2 株の FOM 不活化酵素産生株が見出された。この内、不活化酵素活性の強い T-75 株を用いて不活化反応系の解析および酵素の精製を行ない、約 800 倍精製した標品を得た。この部分精製酵素を用いて酵素化学的性状を調べてみたところ、至適反応温度, pH, 等電点, 分子量は、各々 25°C, 7.8, 5.4, 32,000 dal であった。

考察：以上のように、FOM 耐性緑膿菌における FOM 不活化酵素の性状が初めて明らかとなった。

## 055 マクロライド系抗生剤のヒト好中球内への移行に関する研究

真崎美矢子・井上祐一・増山泰治  
道津 安正・古賀宏延・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：我々は、EM, JM, TE-031, RKM, RU 28965 に関して、ヒト好中球内への移行性を RI を用いて検討した。

方法：健康成人より好中球を分離し、<sup>14</sup>C をラベルしたマクロライド系抗生剤と混合培養後、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。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、代謝阻害剤）による影響や *Legionella pneumophila* serogroup 1, *Staphylococcus aureus*, ATCC 15923 株およびオプソニン化ザイモザンを食後の好中球内への移行についても検討した。

結果：37°C 培養下での移行率（細胞内/外濃度比）は EM 6.6, JM 15.5, TE-031 16.4, RKM 29.8, RU 28965 16.2 と高値を示した。ホルマリン処理好中球および 4°C での移行率はいずれも低値を示し、また pH が酸性になるほど移行率は低下した。フッ化カリウム、シアン化ナトリウム、2,4-ジニトロフェノールなどの代謝阻害剤、およびアデノシン、ビューロマイシンの競合的阻害剤により、種々の程度に移行率は低下した。しかしアミノ酸（グリシン、ロイシン、メチオニン、セリン）による影響はみられなかった。*L. pneumophila* 食後の移行は低下する傾向にあったが、*S. aureus* およびオプソニン化ザイモザン食後の移行は RU 28965 を除いて有意に上昇した。

考察：5種のマクロライド系抗生剤はいずれも良好な細胞内移行を示し、なおかつ能動輸送の関与が示唆された。菌食時の好中球への移行率は、菌の種類により相違がみられ、レジオネラによる移行率の低下は、toxin の影響が示唆された。

〔問〕 1. 担体輸送のクライテリアである uptake 速度に対する濃度依存性（すなわち uptake rate に飽和性があるか）と薬剤相互間の阻害作用を検討しているか。

2. 細胞内濃度の測定の際、inulin のようなマーカーを用いて細胞外液スペースを補正したか。

〔答〕 1. uptake 速度に対する濃度依存性の問題に関しては今後、実験検討する予定です。薬剤相互間の阻害作用については、アイソトープラベルした抗生剤とラ

ベルしていない抗生剤を同時に作用させ、後者の細胞内/外濃度比を HPLC その他の方法で測定することは困難であると思われます。

2. 細胞外液スペースは、補正しております。

## 056 低出生体重児における Ceftriaxone の体内動態に関する検討

佐藤吉壮・磯畑栄一・仲宗根一彦  
緒方 勤・鈴木敏雄・石川 和夫  
富士重工業薬保組合総合太田病院小児科

砂川 慶介

国立東京第二病院小児科

金 慶彰・横田隆夫・楠本 裕  
岩田 敏・秋田博伸・老川忠雄  
慶応義塾大学医学部小児科

Ceftriaxone (CTRX) は、7-aminocephalosporanic acid の3位側鎖にトリアジン環を有する新しい cephalosporin 系注射薬剤であり、従来の cephalosporin 系薬剤の中では、血中濃度半減期が最も長く、その投与量および投与間隔について十分に注意する必要がある。特に腎機能が未熟な新生児期においてはさらに注意が必要と考え、我々は昨年の日本化学療法学会東日本支部総会において新生児期における CTRX 血中濃度の推移およびその蓄積性について報告した。今回は低出生体重児において検討を加えたので報告する。

対象は昭和 61 年 11 月より昭和 62 年 4 月までの 6 か月間に細菌感染症およびその疑いで入院した生下時体重 1,152 g~1,865 g の低出生体重児 7 例で、CTRX 20 mg/kg を 1 日 1 回 one shot 静注で投与し、経時的にその血中濃度推移を検討した。

日齢 0 における CTRX 血中濃度推移では、そのピークは 5 分で 103.4 μg/ml を示した。その後徐々に減少し、投与後 12 時間値で平均 52.2 μg/ml、24 時間値で平均 17.9 μg/ml、さらに 48 時間値でも平均 4.58 μg/ml となった。日齢 4 における CTRX 血中濃度では、ピークは投与後 5 分で 84.5 μg/ml を示し、投与後 12 時間値で 33.0 μg/ml、24 時間値で 16.8 μg/ml、さらに 48 時間値で 5.20 μg/ml となった。

以上の結果より、各種薬動学的パラメーターを算出したところ、消失係数、および total clearance の値は、正常産児に比べさらに小さくなり、分布容積は増大し、 $T_{1/2}$  は延長する傾向を示した。CTRX はさほど尿中排泄率の高い薬剤ではないが、今回の成績のように、低出生体重児に投与する場合には在胎週数、出生体重をよく

考慮する必要がある。特に在胎週数が少ない場合は1日1回の投与でも24時間値が28.0  $\mu\text{g/ml}$  というように高値となるため、十分に注意が必要と思われる。

### 057 腹腔内投与例における抗生剤 (PIPC, CMZ, CTT) の門脈血および末梢血中濃度の推移

松下 兼昭・岩井重富・佐藤 毅  
 国松 正彦・堀川 明・古畑 久  
 西川 亨・加藤高明・千島由朗  
 佐藤いづみ・酒井弘子・福島信子  
 日本大学医学部第三外科学教室

目的：抗生剤の腹腔内投与法の利点は、局所に極めて高濃度の抗生剤を直接に接触させ得る点にあるが、腹膜に接触した抗生剤は濃度勾配に従って門脈血中に高濃度に移行し肝に流入すると考えられる。今回我々は、術中に腹腔内に投与した抗生剤の門脈血および末梢血への移行を測定し、腹腔内投与抗生剤の肝機能に及ぼす影響について検討した。

対象、方法：日大板橋病院第三外科にて行なわれた胃切除術16例 (PIPC 5例, CMZ 8例, CTT 3例) を対象とした。抗生剤各1gを生食50mlに溶解し腹腔内に投与後、門脈血は術中に腸間膜静脈より門脈本幹内に挿入したカテーテルから、末梢血(肘静脈)と同時に採血し、HPLC法にて血中濃度を測定した。

結果、考察：PIPCおよびCMZの門脈血中濃度は投与後5分で既にpeakに達しており、40.5  $\mu\text{g/ml}$  および68.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。末梢血のpeakは15分でそれぞれ21.7  $\mu\text{g/ml}$  および53.1  $\mu\text{g/ml}$  に達したが30-45分ではほぼ同濃度となり、以後経時的に低下した。CTTの門脈血中濃度は30分で77.9  $\mu\text{g/ml}$  を示し以後非常に緩やかに低下した。末梢血は投与後30分に64.0  $\mu\text{g/ml}$  を示した後門脈血中濃度とほぼ平行に推移した。臨床分離菌 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis*) に対する3薬剤のMICをみると、術後3時間においても門脈血、末梢血ともに十分な抗菌力を有することが確認された。また当教室で昭和56年10月からの5年間に行なわれた胃切除術318例につきGOT, GPT > 50を肝障害例と定義し、抗生剤の術中投与方法別の肝障害の発生率をみると、腹腔内投与は11.8%で点滴静注31.4%やone shot静注25.5%に比較して肝障害発生率は低率であり、投与抗生剤の種類別にも、腹腔内投与例の肝障害の発生率は静脈内投与例に比べ低率であった。

まとめ：腹腔内投与後の抗生剤の末梢血中への移行は良好で術後感染防止に有効な血中濃度を維持する。また

門脈血への移行は5分程度で既にpeakとなるが、1g投与では門脈血中濃度の上限は100  $\mu\text{g/ml}$  以下であり、その上昇期間も極く短時間であるため抗生剤の腹腔内投与による肝障害は惹起されがたいと思われ、臨床的にもこれを示唆する統計が出たと考えられた。

### 058 Cefbuperazone の高齢者透析患者における体内動態の検討

川 明・竹宮秀一・桜井紳一  
 北多摩病院

透析療法中の慢性腎不全患者における抗生剤の体内動態は、健常者のそれとは大きく異なっていることが知られているが、特に高齢者の透析患者では循環器や肝の機能低下が加わるにより、その動態はさらに変化していることが考えられる。そこで cefbuperazone (CBPZ) を用い高齢者透析患者における体内動態を検討した。

対象・方法：透析療法中の慢性腎不全患者で、73~80歳の5例を対象とした。透析施行直前 (HD) および非透析日 (NHD) に CBPZ 1g を静注し、経時的に血液および透析液を採取した。血清、透析液中の CBPZ 濃度を bioassay 法にて測定し、2-compartment model に当てはめ薬動学的解析を試みた。また CBPZ の血清蛋白結合率を遠心限外濾過法にて測定した。

結果：NHD 時の血中濃度は投与直後の濃度は高値でないが、極めて持続的に推移し、8時間後にも54.9  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。 $T_{1/2}$  は10.2hと著明に延長し、Cl (total) は12.1 ml/min であった。HD 時の血中濃度推移は  $T_{1/2}$  2.60h, Cl (total) 44.0 ml/min で健常者における推移と近似していた。CBPZ の血清蛋白結合率は NHD 時44.5%, HD 時50.9% で有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた。連続投与時のシミュレーションでは、24時間間隔の投与ではほとんど蓄積は認められない。12時間間隔では NHD 時4回連続投与で初回の約1.5倍の濃度となる。HD 直後1g, 以後0.5gの12時間間隔投与では血中濃度はほぼ一定に保たれた。

まとめ：CBPZ の高齢者透析患者における体内動態は、成人透析患者のそれと比較しても排泄の遅延を認めた。高齢者透析患者に対する投与方法としては、通常量の24時間間隔投与あるいは、HD 直後通常量、以後半量の12時間間隔投与が適当と考えられる。蛋白結合率についてはさらに症例を追加して、アルブミン濃度、遊離脂防酸濃度の影響を含めて検討中である。

## 059 Ofloxacin の高齢者における基礎的・臨床的検討

足立 暁・山本 和英  
鈴木 幹三・山本 俊幸  
名古屋市厚生院内科

加藤 政仁・武内 俊彦  
名古屋市立大学医学部第一内科

目的：新キノロン剤 ofloxacin (OFLX) の高齢者における体内動態、有用性ならびに安全性を検討した。

方法：体内動態は、重篤な基礎疾患のない高齢者 4 例（平均年齢 80 歳、平均体重 34 kg、平均 Ccr 35.6 ml/min）に、OFLX 200 mg を食後投与し、経時的に血中、尿中濃度を HPLC 法で測定した。臨床的検討は、尿路感染症を主とする 36 例（男性 9 例、女性 27 例、平均 81.5 歳）で行なった。投与方法は、食後投与で本剤 200 mg 1 日 1 回 27 例、100 mg 1 日 1 回 7 例、200 mg 1 日 2 回 2 例であり、投与期間は 3～8 日（平均 5.7 日）、総投与量は 0.4～2.0 g、平均 1.1 g である。

成績：OFLX 200 mg 投与後の血中濃度の平均は、投与後 1, 10, 24 時間で各々 5.9, 2.6, 1.2  $\mu\text{g/ml}$  であり、血中半減期は 10.3 時間、AUC は 89.7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  であった。尿中濃度の平均は 2～4 時間 282  $\mu\text{g/ml}$ 、12～24 時間 65  $\mu\text{g/ml}$  であり、投与後 24 時間までの尿中排泄率は 52.1% であった。臨床成績は尿路感染症 23 例中 20 例、肺炎 5 例中 4 例、敗血症 3 例中 3 例、胆道感染症、不明熱各 2 例中各 2 例は有効以上であり、気道感染症 1 例は無効で、有効率は 31/36 (86%) であった。細菌学的効果は *E. coli* 10 株中 6 株、*C. freundii* 5 株中 3 株、腸球菌、*K. pneumoniae*、*P. stuartii* 各 1 株が消失し、菌消失率は 15/28 (58%) であった。副作用はなく、検査値異常は GOT 上昇 2 例、GOT および GPT 上昇、白血球減少、顆粒球減少が各 1 例にみられたが、投与終了後軽快した。

考察：高齢者での OFLX の体内動態は成人のそれに比べ、半減期延長、AUC 増大を示し、高齢者の有する潜在性腎機能低下を反映する成績であった。臨床的には本剤 100～200 mg 1 日 1 回の投与で高い有効率が得られ、OFLX は高齢者の中等症以下の感染症に対し、有用かつ安全な薬剤と考えられた。

## 060 腎機能障害例における Cefsulodin の体内動態

阪上 洋・和志田裕人  
渡辺 秀輝・佐々木昌一  
安城更生病院泌尿器科

目的：腎機能障害患者における cefsulodin (CFS) の適切な投与方法決定のために体内動態の検討を行なった。

方法：種々の程度の腎機能を有する 17 名の男女に CFS 1.0 g を生食 20 ml に溶解して one shot 静注し、24 時間後まで経時的に血中濃度と尿中排泄量を測定した。濃度測定は高速液体クロマトグラフ法により行ない、薬動学的解析は two compartment model で行なった。対象はクレアチニンクリアランス (Ccr) > 70 ml/min (I 群)、50～70 ml/min (II 群)、30～50 ml/min (III 群) < 30 ml/min (IV 群) に分けて検討した。

結果：血中濃度は Ccr の低下に伴って血中からの消失が遅延する傾向を認め、血中半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) は I 群  $1.03 \pm 0.45$  時間、II 群  $2.09 \pm 0.35$  時間、III 群  $3.44 \pm 1.10$  時間、IV 群  $4.52 \pm 1.76$  時間であり、III 群および IV 群で延長していた。血清クリアランス (S.C.) と Ccr の間には  $S.C. = 1.60 \times Ccr + 7.70$  の関係がみられ、相関係数 ( $r$ ) は 0.881 であった。 $t_{1/2\beta}$  と Ccr の間には  $t_{1/2\beta} = 31.27 \times Ccr^{-0.69}$ 、血中濃度曲線下面積 (AUC) と Ccr の間には  $AUC = 4226 \times Ccr^{-0.81}$  の関係がみられた。投与後 24 時間までの尿中排泄率は I 群  $84.4 \pm 6.9\%$ 、II 群  $69.1 \pm 12.1\%$ 、III 群  $67.5 \pm 10.0\%$ 、IV 群  $56.5 \pm 16.5\%$  と Ccr の低下に伴って低下する傾向を認めたが、Ccr < 30 ml/min の例でも比較的高い尿中排泄率を示した。

考察：今回検討した腎機能障害患者のうち高度障害患者 (Ccr =  $16.0 \pm 4.4$  ml/min) においても 1 回 1 g、1 日 2 回の投与でよいと考えられる。

## 061 腎機能障害時における Carumonam (AMA-1080) の血中動態

小西孝之助・鈴木洋通・猿田享男  
慶応義塾大学医学部内科

目的：腎機能障害患者における carumonam の適切な投与方法決定のために以下の検討を行なった。

方法：種々の腎機能を有する 15 名の男女に carumonam 1.0 g を静注し two-compartment open model で薬動学的解析を行なった。維持血液透析を受けている 2 名では、透析時と非透析時に 1 回ずつの検討を行な

った。

結果：Carumonam 静注後，血中薬剤濃度は時間とともに bi-exponential に下降し， $t_{1/2\beta}$  は  $CL_{OR}$  が 85 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の 4 例では 1.46 ± 0.20 h， $CL_{OR}$  30-84 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> の 5 例で 2.48 ± 1.05 h， $CL_{OR}$  30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 以下の 6 例で 6.50 ± 1.99 h であった。 $\beta$  と  $CL_{OR}$  の間には高い相関がみられ，回帰方程式  $\beta = 0.00465 \times CL_{OR} \pm 0.0470$  を得た。尿中排泄量は腎機能低下とともに減少し，0-24 時間の尿中排泄量は  $CL_{OR}$  85 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の群で投与量の 65.5 ± 7.6% であったが，維持血液透析を受けている 2 例では 18.1% および 20.6% であった。 $V_{d\beta}$  は腎機能の影響を受けず，全例の平均で 0.263 ± 0.092 l/kg であった。血液透析により  $t_{1/2}$  は，1 例では 6.21 h から 1.70 h に，他の一例では 9.46 h から 1.45 h に短縮し，5 時間の血液透析による薬剤除去は各々透析開始時に体内に存在した薬剤量の 63% および 72% と計算された。

考案：高度腎障害時には carumonam の体内蓄積を避けるために，今回得たデータを基にその投与量を変更する必要があると考えられる。また，厳密な血中濃度維持が必要な血液透析施行例では血液透析による除去の補充も必要と思われる。

## 062 びまん性汎細気管支炎 (DPB) における LMOX と TOB の併用療法—緑膿菌感染に対して

岡野 昌彦・安田 和雅  
 本田 和徳・佐藤 篤彦  
 浜松医科大学第二内科

目的：緑膿菌感染の反復と持続は，DPB の難治化を占める要因の一つであるが，その治療には苦慮する。よって併用療法がよく施行されている。我々は，LMOX と TOB の併用療法を緑膿菌感染の DPB に施行し，その臨床効果を *in vitro* 実験による効果と対比検討した。

対象と方法：DPB 11 例（平均年齢 45.7 歳，平均体重 37.3 kg），LMOX 2 g，TOB は 40~60 mg を 1 日 2 回点滴静注。平均投与日数は 12 日間。

結果：1) 臨床効果 喀痰量の減少 7 例，PaO<sub>2</sub> の改善 6 例，白血球・血沈の改善 9 例，胸部レ線の改善 4 例，緑膿菌の消失もしくは減少 3 例に認め，総合的臨床効果は 7 例 (63.6%) であった。2) FIC index での相乗効果は 8 例，相加効果は 3 例で，拮抗を示した症例はなかった。生菌数変化では，1/2 および 1/4 MIC 濃度での併用では，ともに LMOX 単独より 10<sup>3-5</sup>，TOB 単独より 10<sup>2</sup> 前後の減少を示し，相乗効果を示した。3) 臨床

効果無効 3 例の FIC index は相乗効果を示し，生菌数変化でも両剤単独のみが有効例に比して，減少の度合いが低く，併用では有意な差はなかった。

考案：LMOX と TOB 併用治療は DPB の緑膿菌感染症例に対し，*in vivo* と *in vitro* でもともに有用であった。一方，無効であった 3 例は，初期より LMOX に耐性で，併用療法にても 100 μg/ml の MIC であり，生菌数減少効果を得るには 50 μg/ml の濃度を要した。DPB は，病巣域での血流分布が乏しいため，*in vivo* における両者の濃度比が，併用効果を得る比に達しないことが，無効の一因と考えられた。以上の結果から，併用効果の病態を知る上で，FIC index と生菌数減少の変化を検討することは有意義と考えられた。

## 063 当科における慢性下気道感染症急性増悪の治療成績—特に NFLX を含む併用療法について

林 泉・大沼 菊夫  
 いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

目的：慢性下気道感染症急性増悪に対する単剤化学療法の効果 retrospective に検討し，次いで，NFLX を含む併用化学療法での臨床効果・細菌学的効果を検討した。

方法および結果：昭和 59~60 年の当科の慢性下気道感染症急性増悪 221 例に，1 剤による化学療法を行なった。急性増悪時の病態の内訳は，気管支炎 158 例，肺炎・肺化膿症 40 例，細気管支炎 23 例であった。急性増悪時の推定起炎菌は，*H. influenzae* 48 株，*P. aeruginosa* 25 株，*S. pneumoniae* 20 株，*S. aureus* 16 株，*B. catarrhalis* 8 株などであった。

使用した抗菌剤は，注射用セフェム 79 例，ニューキノロン 57 例，経口セフェム 27 例，経口ペニシリン 23 例などが多く，その臨床効果は，著効 46 例，有効 154 例，やや有効 10 例，無効 10 例，不明 1 例であり，全体の有効率は 91% であった。

菌種別の細菌学的効果（除菌率）は *B. catarrhalis* と *S. pyogenes* ではいずれも 100% であり，*S. aureus*，*S. pneumoniae*，*H. influenzae* および *K. pneumoniae* ではそれぞれ 75~85% の間に分布した。他方，単剤化学療法による *P. aeruginosa* の除菌率は，8/25 (32%) と低率であった。

次に，急性増悪例に [NFLX 200 mg × 3/日 p.o.] + ① FOM 500 mg × 3/日 p.o.，② MINO 100 mg × 3/日 p.o. または③ β-lactam 剤 2 g × 2/日 i.v. のいずれか 1 剤] の併用化学療法を試みた。その臨床上的有効率

は、緑膿菌非検出例の場合は 15/15 (100%) と高く、緑膿菌検出例では 20/25 (80%) であった。後者においても、慢性気管支炎の急性増悪に限っては、どの併用でも有効率 100% であった。

上記併用療法により、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* は 100% 除菌された。*P. aeruginosa* の除菌率も 18/25 (72%) と高められた。特に NFLX+FOM の使用例で緑膿菌の除菌率が 8/9 (89%) と高い点が注目された。

結論：慢性下気道感染症の急性増悪では、NFLX を含む併用化学療法が有用であった。

## 064 難治性呼吸器感染症に対する Piperacillin とアミノ配糖体の併用療法の検討

ピペラシリン研究会

副島 林 造

川崎医科大学呼吸器内科

目的：難治性呼吸器感染症に対する、piperacillin (PIPC) の単独投与時とアミノ配糖体 (tobramycin: TOB または netilmicin: NTL) 併用時の臨床効果ならびに副作用について、全国 43 機関とその関連施設の協力による well controlled study により比較検討した。

方法：A群：PIPC 4g/日(分2), B群：PIPC 4g/日(分2)+TOB 120mg/日(分2), C群：PIPC 4g/日(分2)+NTL 200mg/日(分2)の3群に分けて投与した。

成績：対象症例数 165 例 (A群 56 例, B群 53 例, C群 56 例) で、小委員会において採用された臨床効果解析例数は 145 例 (A群 47 例, B群 45 例, C群 53 例) であった。副作用は 151 例 (A群 51 例, B群 46 例, C群 54 例)、有用性は 147 例 (A群 49 例, B群 45 例, C群 53 例) について解析した。

臨床効果 (小委員会判定) は A群 66.0%, B群 73.3%, C群 71.7% の有効率であり、そのうち慢性気道感染症については、A群は 38 例で 65.8%, B群は 38 例で 73.4%, C群は 43 例で 69.8% の有効率であり、いずれも統計的に有意の差はなかったが、アミノ配糖体併用群の有効率が高率であった。

特に細菌学的効果では、A群 30 株で 63.3%, B群, C群 62 株では 79.0% の消失率を示し、併用群の菌消失率が有意の傾向 ( $p < 0.1$ ) をもって高く、特に緑膿菌の消失率が併用群で高率であった。

副作用は悪心、嘔吐、発疹、発熱などであるが 3 群間

に差はなく、また臨床検査値異常についても 3 群間に差はなかった。

有用性については、A群 55.1%, B群 68.9%, C群 66.0% が有用性ありと判定された。

考察：以上の成績より、慢性気道感染症を主とする難治性呼吸器感染症に対して PIPC とアミノ配糖体の併用療法は有用であろうと考えられた。

## 065 顆粒球減少時の感染症に対する Ceftizoxime とアミノ配糖体併用療法の臨床効果と基礎的検討

外山 圭助・鳥居 泰志

東京医科大学第一内科

目的：血液疾患ではしばしば顆粒球減少症 (gr-p) を伴い容易に敗血症を発生する。この際、原因菌不明のまま治療開始することが多く、スペクトルの広い強力な抗生剤療法の確立が望まれる。今回、血液疾患の gr-p 時に発症した重症感染症に ceftizoxime (CZX) とアミノ配糖体 (AG) の併用療法を行なった成績と実験的 gr-p マウスの敗血症を CZX と TOB で治療した成績を合わせて検討した。

方法：11 例の gr-p を伴う血液疾患患者 (急性白血病 10, 再不貧 1) に発生した敗血症ならびに敗血症疑いに、それぞれ TOB 60 mg (8 例), AMK 200 mg (2 例), DKB 100 mg (1 例) と CZX 2 g を 1 日 4 回点滴静注した。実験的 gr-p マウスは IRC マウスに cyclophosphamide 200 mg/kg を腹腔内に投与して作製し、4 日後に *E. coli*, *S. marcescens*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* を腹腔内に接種した。1 時間後に CZX と TOB を各々単独あるいは同時に皮下注射し、マウスの生存数から ED<sub>50</sub> を求めた。

結果：臨床例は敗血症疑いで著効 1, 有効 6, やや有効 1, 無効 2 例であり、敗血症例では細菌学的に有効であった。実験成績は各菌による感染における CZX, TOB の ED<sub>50</sub> は一般に単独でも併用でも gr-p マウスで増加した。例えば、*S. marcescens* 感染では、ED<sub>50</sub> は CZX 1.55 mg/kg (対照群), 16.3 (gr-p 群), TOB 2.62 (対照群), 2.79 (gr-p 群) であった。しかし gr-p 群で両者を併用すると CZX は 7.23 mg/kg, TOB 1.45 と単独に比べて減少した。*E. coli* では CZX 25.4 (単独) → 4.22 (併用), TOB 5.90 → 0.54 と相乗作用を認め、その他の菌でも併用はいずれも相加的であった。投与方法に関する検討では、TOB を先に投与し、1 時間後に CZX を投与したものが、CZX を先に投与したものと、同時に投与したものより優れた生存率を示した。

以上より CZX と AG の併用療法はグラム陰性桿菌とブ菌を含む幅広い菌種に対し有効な治療法であることが示された。

〔問〕 悪性腫瘍時の発熱で菌が出ない場合に、感染症とする定義は。

〔答〕 まず顆粒球減少があり、重要感染症の発生が予想されること、臓器症状がないこと、原症の悪性腫瘍の状態（病勢）に変化のないこと、などを参考としている。毒素の検出は正確性にかけるので特に重要視していない。

〔問〕 TOB を先に投与した方が効果のあるメカニズムについては。

〔答〕 通常は  $\beta$ -ラクタム剤が菌膜に作用して、その後 aminoglycoside (AG) が作用した方がよいと考えられているが、顆粒球減少状態では菌の貪食が期待できないので、血中濃度が長く維持される AG を先に投与した方が、AG と  $\beta$ -ラクタム剤の併用ではふれている時間が長くて効果があるのではないかと考えている。

## 066 顆粒球減少性感染症に対する PIPC+AMK と CPM+AMK の封筒法による比較検討：中間報告

三比和美・熊井良司・服部理男  
埼玉県がんセンター血液科

1985年12月より埼玉県がんセンターに入院した、主として造血器悪性腫瘍を中心とした顆粒球減少性感染症に対して PIPC+AMK (A群) と CPM+AMK (B群) の初回治療の効果について封筒法により検討した。対象は急性白血病 A群 34例：B群 37例、CML/BC A群 1例：B群 0例、悪性リンパ腫 A群 6例：B群 6例、その他 A群 1例：B群 1例で、これらに発症した A群 42例：B群 44例の発熱を対象とした。年齢の中央値は A群 44歳：B群 39歳、男女比は A群 21対 21：B群 26対 18であった。治療開始時顆粒球数が  $100/\text{mm}^3$  以下であったのは A群 27例：B群 30例であり、これらの持続時間は A群 7.9日：B群 8.7日であった。また、敗血症は A群 11例：B群 10例で、肺炎は A群 3例：B群 4例であった。

投与方法：PIPC は 1回 4.0g を 6時間ごとに 1日 4回 (総量 16g/日) を 1時間かけて静注、CPM は 1回 2g を 6時間ごとに 1時間かけて静注し、AMK は 1回 200mg を 200ml の 5DW に溶解し 6時間ごとに 1日 4回静注した。これらの抗生物質は顆粒球数が  $1,000/\text{mm}^3$  以下に減少し、かつ  $39^\circ\text{C}$  以上の発熱がみられた時に開始した。

結果：原因不明熱を除いた感染症は A群 21例で、こ

のうち抗生物質に効果のみられたものは 10例 (47.6%)、B群の感染症は 21例で、このうち効果のみられたものは 8例 (38.1%) であった。しかしながら、A群と B群の間には推計学的な有意差はみられなかった。

結論：有効率は全体的に低かったが、A群は B群に比べて有効率に特に差はみられなかった。

## 067 外科領域におけるピペラシリンとアミノ配糖体の併用療法に関する研究

ピペラシリン研究会

由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

全国 44 施設により化膿性腹膜炎を対象に、ピペラシリン (PIPC) とアミノ配糖体併用の効果を比較検討した。

方法は封筒法による well controlled study で PIPC 1日 4g を 2回に分けて点滴静注する単独群と、PIPC の同量にネチルマイシン (NTL) の 200mg を 2回に分けて筋注する併用群について臨床効果、細菌学的効果、副作用を比較した。

解析症例は単独群 68例、併用群 66例であり、疾患は胃十二指腸潰瘍、虫垂炎、結腸穿孔などに由来する腹膜炎が 109例で、他に術後腹膜炎、胆汁性腹膜炎、原発性腹膜炎、外傷性腹膜炎が少数例含まれる。これら疾患の種類、年齢、性別、重症度、基礎疾患、手術法、前投与抗生剤、分離細菌など両群間に有意差のある背景因子はみられない。

小委員会による臨床成績の判定では、単独群 71.6%、併用群 66.2% の有効率で有意差は認めない。細菌学的効果はそれぞれ 94.7%、92% の優れた消失率で差は認めない。

術後感染の発症率は単独群 13例 19.1%、併用群 11例 16.7% でその多くは創感染であり両群間に差を認めない。副作用については併用群に発疹を 1例認めたのみであり、臨床検査値の異常としては両群に 9例ずつ認められ、それぞれ 13.2%、13.6% の発現率で、主として GOT、GPT の一過性の軽度上昇であった。

主治医による有用性の判定では、単独群が 62.1%、併用群 65.6% の有用率である。

以上、急性化膿性腹膜炎に対す PIPC と NTL の併用療法に関しては、有効率においては併用の意義を見出せなかったが、PIPC 単独投与、およびアミノ配糖体併用投与はともに高い有効性と安全性が認められた。

068 MRSA に対する *in vitro* pharmacokinetic system を用いた Cefmetazole と Fosfomycin の併用効果について

岡 慎一・後藤美江子  
後藤 元・島田 肇  
東京大学医学研究所感染症研究部

宇津井幸男・田島 政三  
三共(株)生物研究所

MRSA に対する cefmetazole (CMZ) と fosfomycin (FOM) の併用療法は、FIC index にて相加相乗効果が認められている。この併用効果を *in vitro* pharmacokinetic system を用いて検討した。

方法：実験は、個々の薬剤の体内動態に応じて薬剤濃度を連続的に変化させ、経時的に生菌数を測定した。培地は、FOM 使用の系は Nutrient broth を、それ以外の系では Trypticase soy broth を使用した。被験菌 strain 1 は FOM 感受性、strain 2 は高度耐性であり、CMZ, DMPPC に対してはともに中等度耐性の菌であった。

結果：CMZ 2g DIV モデルでは、CMZ の血中 peak 値が 6~10×MIC に達し、4 時間後まで MIC を上回っていた。この時、生菌数は 5~10 時間にかけて約  $1/10^8$  に抑えられたが、12 時間後には regrowth した。FOM 2g DIV の場合、strain 1 では FOM 血中 peak 値が 50×MIC に達し 8 時間後まで MIC を上回っていたが、生菌数は  $1/10^8$  に抑えられたにすぎず、regrowth した。Strain 2 では FOM の peak 値が 1/5 MIC であり、コントロールとはほぼ同じ動きを示した。CMZ 1g と FOM 1g の併用では、CMZ の血中 peak 値が 5×MIC で MIC を上回る時間が 3 時間であったにもかかわらず、生菌数は  $1/10^5$  に減少し regrowth はなかった。Strain 2 では CMZ の血中 peak 値が 3×MIC で、FOM の血中 peak 値は 1/10 MIC であったにもかかわらず、併用効果を認めた。CMZ 2g に FOM 500 mg を経口服用させたモデルでも、やはり MRSA の regrowth はなかった。また、CMZ の代わりに DMPPC を用いても、CMZ の時とほぼ同じ併用効果を示した。

考察：FOM 単独では 50×MIC の濃度に達しても MRSA は regrowth した。これに対し、CMZ と FOM を併用すると、1/10 MIC (FOM) でもその効果を認めた。この 2 剤併用時の CMZ 濃度は、3×MIC でも、

5×MIC でも併用効果に差はなかった。今回検討した 2 株では、CMZ の代わりに DMPPC を用いても同様の効果が認められた。

以上から、臨床的にも、MRSA に対し CMZ と FOM の併用効果が期待しうると考えられた。

069 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する Netilmicin と Cefmetazole の併用効果について

高橋 公毅・菅野 治重  
千葉大学医学部附属病院検査部

陳 瑞 明  
千葉大学肺癌研究施設内科

Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する netilmicin (NTL) と cefmetazole (CMZ) の併用効果を検討したので、その成績を報告する。

〈実験材料と方法〉(1) 供試菌株：千葉大学病院検査部 (36 株) および他の施設 (19 株) で臨床材料から分離した MRSA (methicillin に対する MIC が  $>4 \mu\text{g/ml}$  の *S. aureus*) 55 株を用いた。(2) MRSA に対する *in vitro* の併用効果の検討：NTL および CMZ の MIC の測定および *in vitro* での併用効果は Mueller-Hinton broth (Difco) を用い微量液体希釈法により検討した。NTL および CMZ は、それぞれ  $0.06\sim 64 \mu\text{g/ml}$  および  $0.5\sim 32 \mu\text{g/ml}$  の 2 段階希釈濃度とした。NTL と CMZ の種々の濃度の組み合わせのプレートを作製しておき一液培養菌を滅菌水で 10 倍に希釈し、抗菌剤含有培地に接種し (この際、0.1 ml の薬剤含有培地に約  $5 \times 10^8$  個の接種量となる)、37°C、24 時間培養後菌発育のみられぬ抗菌剤の最小濃度の組み合わせ点を求めた。併用効果の強さは、fractional inhibitory concentration (FIC) index で表わした。相乗作用は FIC index  $\leq 0.5$ 、部分相乗作用は  $0.5 < \text{FIC index} < 1$ 、相加作用は FIC index = 1、不関は FIC index = 2、拮抗作用は FIC index  $> 2$  とした。

〈実験成績とまとめ〉NTL と CMZ の併用効果を見ると、55 株中相乗作用は 14 株 (25.4%)、部分相乗作用は 27 株 (49%)、相加作用および不関はそれぞれ 7 株 (12.7%) に認められた。NTL と CMZ の平均 FIC index は 0.82 であった。拮抗作用は認められなかった。今回 MRSA 55 株に対する NTL と CMZ の併用効果を FIC index および殺菌曲線から検討した結果、相乗作用を示した株は 24.5%、先に我々が行った細胞壁合成阻害剤と蛋白合成阻害剤の組み合わせ、すなわ



ち VCM と MINO または RFP, CMD と MINO との組み合わせの FIC index よりも良い成績であった。また NTL と CMZ との組み合わせで、拮抗作用を示した株はみられず、単剤に比べて殺菌曲線でも著しい殺菌効果を示した。

## 070 誘導型マクロライド耐性黄色ブドウ球菌に対するマクロライド系薬剤とトリメトプリムまたはサルファ剤の *in vitro* 併用効果

遠藤菊太郎・松岡真由美・中島良徳  
北海道薬科大学微生物

誘導型マクロライド (Mac) 耐性黄色ブドウ球菌の耐性機構は、50S リボソーム亜粒子を構成する 23S rRNA の特定のアデニン残基が、ジメチル化された結果リボソームが Mac に対する親和性を失うことにある。今回は、誘導型 Mac 耐性菌に対して、メチル化反応に関与する葉酸形成阻害剤トリメトプリム (TMP), またはサルファ剤との併用効果すなわち Mac に対する耐性誘導阻止効果の有無を誘導型耐性株 ISP 447 を使用し検討した。

ISP 447 株は、TMP ディスクを3時間作用させた後誘導剤 EM 含有ディスクを重ねた場合、EM による Mac 耐性の誘導能を低下させた。これに対して TMP と EM ディスクを同時に作用させた場合は EM ディスクのみ作用させた control の場合と同様 EM による誘導能は同程度に認められた。同様にスルファメトキサゾール (SMX) 50 µg/disk を同時および3時間前に作用させたものについて検討したが、いずれも、EM による耐性誘導能の低下は認められず、これは ISP 447 株が SMX に耐性であることが原因であると考えられる。

TMP による耐性誘導能低下が認められるようになるまで3時間を要したことは、恐らく TMP が低濃度の故に細胞内への拡散速度が Mac に比べ遅いこと、および培地や細胞内 methionine が枯渇するのに時間を要するためであろう。

更に、TMP と各 Mac との併用効果の有無をチェッカーボード法により検討した。EM, OL では相乗的效果を認めなかったが、LCM, RKM (ロキタマイシン, TMS-19-Q), TS (タイロシン), SPM に弱いながらも阻止帯の増加が認められた。これは TMP が弱いながらも Mac との相乗効果を示すものと判断した。

## 071 β-lactamase 産生 *Branhamella catarrhalis* による β-lactam 剤の不活化とその影響 —感受性 *H. influenzae* との混合培養での検討—

植木信介・渡辺貴和雄・力富直人  
永武 毅・松本 慶蔵  
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：私共は呼吸器感染症で多くの複数菌感染を経験するが、その中で β-lactamase 産生 *Branhamella catarrhalis* (B.C. と略) と感受性 *Haemophilus influenzae* (H.I. と略) の2菌混合感染に対して β-lactam 剤を使用して無効であった症例の、最近における増加がみられ、それが B.C. の β-lactamase による薬剤の不活化であることが臨床的には推定されてきた。そこで *in vitro* で各種濃度での β-lactam 剤の存在下で β-lactamase 産生 B.C. と感受性 H.I. の混合培養を行ない、両菌の菌数・薬剤濃度の時間的変動を追跡し、B.C. の産生する β-lactamase の影響について検討した。

方法：菌株は呼吸器病原性の明確な β-lactamase 産生 B.C. である [Br 85-67] と β-lactamase 陰性 H.I. [H 86-6] を用い、両菌の混合培養と H.I. の単独培養を行なった。β-lactam 剤は ABPC, CEZ, CTM, CMX を用い、菌数および薬剤残存濃度測定は、ABPC が2時間ごとに12時間までと24時間を、他の3薬剤は6時間と24時間をそれぞれ測定した。

結果：B.C. 存在下の混合培養液中では、実験に用いたすべての薬剤で B.C. の1MIC を超えない薬剤添加濃度において12時間以内に不活化がみられ、薬剤は検出下限以下の濃度となり、B.C. および感受性 H.I. も増殖したが、H.I. 単独培養においては薬剤の不活化はみられず、H.I. も12時間以降には検出不能となった。

考察：今日の呼吸器感染症において、B.C. の約90%が β-lactamase 産生株であることや、その強力な β-lactamase によって CMX までも不活化し、また β-lactam 剤の不活化によって感受性菌の増殖を助長するという事実より、B.C. の共存する感染症の治療対策はまず B.C. の起炎性を正しく認識することが重要であり、そして β-lactamase の有無を確認することが必要であると考えられる。

## 072 Cefotaxime と主要代謝産物 desacetyl-cefotaxime の各種細菌, 特に *B. fragilis* に対する *in vitro* 相乗作用

小林 晋三・新井 進

林 昌亮・坂口 孝

ヘキスト・ジャパン総合開発研究所

川 名 林 治

岩手医科大学医学部細菌

目的: Cefotaxime (CTX) と desacetyl-cefotaxime (DCTX) が臨床分離菌に対して, *in vitro* で相乗作用を示すという報告が最近なされている。そこで我々は, *B. fragilis* を中心とする7菌種における, CTX と DCTX の *in vitro* 相乗作用について検討した成績を報告する。

方法: *B. fragilis*, *S. aureus*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. vulgaris*, *P. cepacia* に対し CTX; DCTX 単独および 1:1 併用時の MIC を比較し, *B. fragilis* において checkerboard 法による FIC index を算出した。さらに両剤併用およびヒト静注時の血中濃度にシミュレートした時の殺菌効果を調べた。

結果・考察: CTX と DCTX 1:1 併用時, 相乗作用を認めた株の頻度は, *B. fragilis* の 22%, *E. cloacae* の 4% であり, 部分的相乗作用は *B. fragilis* の 56%, *S. aureus* の 52%, *C. freundii* の 41%, *P. cepacia* の 30%, *E. cloacae* の 19%, *S. marcescens* の 11%, そして *P. vulgaris* の 7% で認められた。拮抗株は, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. vulgaris* で各々 4 および 11% 存在した。Checkerboard 法により最小 FIC index の値から *B. fragilis* において相乗株 11%, 部分的相乗株 59%, 相加株 19% を認め, 拮抗作用がみられた株はなかった。また CTX と DCTX の併用は, *B. fragilis* に対して強い殺菌効果を示し, 単独群に比べ再増殖を強く抑制した。ヒト静注時のシミュレーション実験においても DCTX の存在による殺菌力の増強を認め, 生体内でも CTX と DCTX の相乗作用があると推察された。

## 073 副鼻腔炎中鼻道膿汁の細菌学的検討

稲垣 光昭・森 慶人・鈴木賢二

島田純一郎・征矢野 薫・小林武弘

馬場 駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

目的: 耳鼻咽喉科領域の重要な感染症の一つである副鼻腔炎は小児より老人まで多くの症例があり, 起炎菌の

動向を探ることは化学療法を施行する上で極めて有意義と思われる。今回我々は, 小児副鼻腔炎と青, 壮年および高齢者の慢性副鼻腔炎について比較検討およびその分離菌の  $\beta$ -lactamase 産生能について検討したので報告する。

方法: 本学および関連3施設を訪れた副鼻腔炎と診断され, 抗菌剤未投与, 中鼻道に鼻汁の貯留を認める症例より分離同定した。

結果: 現在, 約 200 株について検討中であるが, 約 28% に混合感染を含め *Branhamella catarrhalis* が (+) 以上の菌量で認められ, 純培養状に認められた例も 4 例あった。年齢的には 5 歳以下が比較的多いようであるが青, 壮年にも認められた。 $\beta$ -lactamase 産生率は 92% であった。*Staphylococcus aureus* は症例の約 6% に (+) 以上検出され中年層にやや多く  $\beta$ -lactamase 産生率は 82% であった。さらに症例数を増して検討中である。

〔問〕 1. *B. catarrhalis* を検出した症例に ABPC, CCL を投与した場合の臨床効果の違いはどうか。

2. *B. catarrhalis* 混合, 単独検出において症状に差がありますか。

〔問〕 ブランハメラが白血球に取り込まれている写真が出ていますが, 他の菌ではどうでしょうか。

〔答〕 1. 私たちの教室の検討では, 小児急性中耳炎症例の耳漏よりの検出菌のうち 9%, 鼻汁より約 20% 認められた。

ABPC, CCL に対してはやや治療に抵抗する例もあり, マクロライド剤投与で軽快するように思われる。

2. *Branhamella* 単独感染例と, B. C. + インフルエンザ菌, B. C. + 肺炎球菌の混合感染の差については, 症状の差についてははっきりした差は感じられなかったが, 今後注意して検討してみたいと思います。

追加

呼吸器感染症のときの問題とほぼ同様で大変興味深い。(順天堂大内科: 池本秀雄)

## 074 扁桃摘出術と血液培養

杉田 麟也

順天堂大学附属浦安病院耳鼻咽喉科

小酒井 望

順天堂大学附属浦安病院院長

河村 正三

順天堂大学耳鼻咽喉科

小栗 豊子

順天堂大学附属医院中央検査室

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

目的：口蓋扁桃には好気性菌と嫌気性菌が常在している。このような臓器を摘出すると菌血状態が生じて、症例によっては後日に亜急性性心内膜炎や肝膿瘍の原因となりうる。扁桃摘出術を実施した場合に生ずる菌血状態の発生率、検出される細菌などについて検討した。

対象と研究方法：慢性扁桃炎で手術を行なった小児29名、成人21名である。全身麻酔での手術5日前に入院し、小児は術前に抗生物質を無投与とし、成人は入院日の夕刻から1日2回、合計5回、ampicillin 4g/day, clindamycin 2,400mg/day, 点滴速度60分の化学療法を行なった。成人はその後、手術まで2日半の間は抗生物質をwashoutした。原則として右扁桃から摘出し、右側を摘出した直後に静脈血15mlを採血、カルチュアボトル1～3号(栄研)に接種、直ちに37°Cにて培養を開始した。

結果：抗生物質未使用群29例中16例(55.2%)でABPC投与群13例中8例(61.5%)、CLDM投与群8例中1例(12.5%)で血液中から細菌を検出した。

検出した細菌は18種類、38株で好気性菌21株(55.2%)、嫌気性菌17株(44.7%)であった。好気性菌で最も検出率が高いのは*Streptococcus sanguis* 11株(28.9%)であり、このほか*S. pneumoniae*, *S. anginosus*, *H. influenzae*である。嫌気性菌は*S. intermedius* 4株(10.5%)、*Peptostreptococcus asaccharolyticus* 3株(7.9%)などであった。

考察：扁桃摘出術後数日して原因不明の発熱をみる症例があるが、このような場合は術中に散布された菌が全身のどこかで影響しているように思われる。*S. sanguis*は亜急性性心内膜炎の原因菌であり、*S. anginosus*は肝膿瘍から検出されている。したがって術中、あるいは術直後からABPC、第2世代のセフェム、CLDMを用いて十分な化学療法を行なうことが重要である。

〔問〕1. 今回検出された菌の $\beta$ -lactamase産生株の頻度はどの程度でしたか。

2. 全身麻酔と局所麻酔とどちらかで手術されたと思いますが、特に全麻下、挿管時に、菌血症がおこることがあるといわれていますが、手術前の成績がありましたら、また、その影響があるかどうかお教え下さい。

3. 血液中に菌が多数あった例と、なかった例との扁桃摘後の臨床的経過に差がありましたか。

〔答〕1. *H. influenzae*が1例から検出された。

2. 全身麻酔下に手術を実施した。術前の採血は実施していない。

3. 年に数例であるが、扁桃摘後数日してから発熱をする症例がある。これがsepsisかもしれないが血液培養は行なっていないのははっきりしない。

## 075 緑膿菌性角膜潰瘍に対する Habekacin の臨床効果

大桃 明子・大石 正夫

坂上富士男・田沢 博

新潟大学医学部眼科

Habekacin (HBK)は明治製菓(株)で開発された dibekacin (DKB)の新規誘導体で、その特徴は従来のアミノグリコシド不活化酵素により不活化されないため、GMなどの耐性菌にも強い抗菌力を表わすことにある。

今回、ソフトコンタクトレンズ装用眼に発症した緑膿菌性角膜潰瘍の2症例に、新しいアミノグリコシド剤、HBKを投与していずれも著効が認められたので、その成績を報告する。

症例は19歳および28歳の男性である。両者とも右眼のソフトコンタクトレンズ装用眼に発症した角膜潰瘍で、眼痛、充血が強く、角膜傷中心部に潰瘍があり、前者では前房蓄膿が認められた。潰瘍部の擦過物の塗抹標本および菌培養で、*P. aeruginosa*が検出された。HBKの0.5%水溶液を調整して1時間ごとに頻回点眼し、全身にはHBK75mgを1日2回筋注した。両症例とも速やかに自他覚所見の減少がみられて、角膜潰瘍は消失、治癒した。分離された*P. aeruginosa*に対するHBKのMICは、1.56 $\mu$ g/ml、3.13 $\mu$ g/mlであった。

近年、GM耐性菌の増加が注目されているところから、HBKの緑膿菌性眼感染症に対する有用性は高いものと考えられる。併せてHBKの抗菌力、眼内動態の検査成績についても報告する。

〔問〕ソフトコンタクトレンズによって角膜潰瘍が発症する頻度は多いのでしょうか。

〔答〕SCL (soft contact lens) 装用眼における角膜潰瘍の発症頻度をみた成績はありません。SCLの長い年月の装用は角膜の脆弱化を生じいわゆる opportunistic

infection としての角膜潰瘍を生じてきます。なかでも緑膿菌による角膜潰瘍は重篤で近年増加傾向がみられ注目されています。

## 076 Fluconazole が有効であった全身性 *Cryptococcus* 症の1例

時津 学・岡 慎一・後藤美江子

後藤 元・島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

全身性 *Cryptococcus* 症という難治性真菌症に対し、トリアゾール系抗真菌剤である fluconazole により軽快し得た1例を経験したので報告する。

症例：37歳、男性。昭和56年慢性腎不全のため腎移植施行。以後、ステロイド、免疫抑制剤などを投与されていた。昭和60年6月3日、全身性 *Cryptococcus* 症（肺・皮膚・髄液）発症のため入院。Ketoconazole, miconazole, 5-FC 投与にて症状軽快するも、血清抗原価（Latex 法）陽性のため退院後も ketoconazole 200 mg, 5-FC 2 g を投与されていた。昭和61年4月10日、抗真菌剤服用中であるにもかかわらず左下肢に発赤疼痛が出現、病巣より *Cryptococcus* を検出した。4月25日再入院となり miconazole 1,200 mg/日 投与するも症状軽快なく、5月21日より AMPH 静脈内投与を開始、50 mg/日を維持量とした。AMPH 総量約 2 g にて病巣の縮小と血清および髄液中 *Cryptococcus* 抗原価の減少（1:8,000→1:2,000, 1:10→1:4）を認めた。しかし発熱等の副作用により AMPH の投与継続が困難となり、7月22日より fluconazole の経口服用に変更した。450 mg/週投与にて症状は軽快したが抗原価の減少はなく、8月20日より 600 mg/週に増量、以後抗原価も減少、9月4日に髄液、10月14日に血清抗原価が消失し11月9日退院となった。

なお、fluconazole 450 mg/週投与時の血清ならびに髄液中の薬剤濃度は 5.9 µg/ml, 3.5 µg/ml, 600 mg/週では 11.6 µg/ml, 9.2 µg/ml であった。また fluconazole 投与による、血液検査値の異常は特にみられなかった。経過中吃逆が出現、投与中止後軽快したが、本剤との因果関係ははっきりしなかった。

## 077 *Candida* 尿路感染症の診断および治療効果における血清中抗 *Candida* 抗体価および D-arabinitol/creatinine 比の有用性について

徳永周二・大川光央・久住治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

目的：抗真菌剤である 5-fluorocytosine (5-FC) 投与例を中心に、*Candida* 尿路感染症における血清中抗 *Candida* 抗体価と D-arabinitol/creatinine 比の有用性について検討した。

対象および方法：対象は14例の無症候性 *Candida* 尿症ないし膀胱炎症例（A群）と *Candida* 血症を伴う4例を含む13例の腎盂腎炎症例（B群）の合計27例で、5-FC 投与例はそれぞれ4例、7例であった。抗 *Candida* 抗体価は *Candida* HA test (Roche) を用いて細胞壁 mannan に対する抗体価を測定し、D-arabinitol はガスクロマトグラフィーを用いて測定し、腎機能を考慮して D-arabinitol/creatinine 比を求めた。

結果：初診時に抗 *Candida* 抗体価が320倍以上の高値を示したものはA群で4例、B群で5例であった。経時的に測定された15例中6例では有意とされる4倍以上の抗体価の上昇が12~31日後に認められ、全例がB群であった。5-FC 投与例は6例中3例で、抗体価の上昇率や上昇に要した期間には非投与例とに差は認められなかった。血清中 D-arabinitol は27例中11例に0.2 µg/ml 以上で検出されたが、深在性 *Candida* 症が示唆される D-arabinitol/creatinine 比が0.15 以上を示したものは6例で、全例がB群であった。うち5例では経時的に測定され4~16日後にはいずれも0.15 以下に下降したが、非投与例では0.15 以上の値が持続した。

考察：血清中抗 *Candida* 抗体価や D-arabinitol/creatinine 比は *Candida* 尿路感染症のうち深在性 *Candida* 病変である腎盂腎炎やそれに続発する *Candida* 血症の診断に有用であり、特に後者は治療効果の判定にも使用しうるものと考えられた。

〔問〕 1. D-arabinitol/creatinine が高値を示した症例でステロイドを使用していたものがあつたかどうか、お教えください。

2. ガスクロマトグラフィーの全行程はどのくらいかかるのでしょうか。

3. CDC の Repentigny らは、ステロイドを使用すると血中の mannose や D-arabinitol が非特異的に上昇すると家兎の実験結果から述べているが、この点に関して検討していたらお教えください。

- [答] 1. ステロイド投与例はありません。  
 2. ステロイド投与による arabinitol 値の増減については検討していません。  
 3. ガスクロマトグラフィーだけで1検体 40~60 分必要です。

## 078 真菌による呼吸器疾患 20 症例の検討

吉田 司・伊藤利治・金山広海

岩手県立中央病院呼吸器科

目的：近年、呼吸器における真菌感染症が増加している。広域抗生物質の常用、ステロイド剤・制癌剤などの使用が引金となり、肺結核治癒後の荒廃した肺、遺残空洞からの発生などが原因となる。しかし肺感染症で、喀痰などから検出された真菌がその起原菌と断定することは必ずしも容易ではない。我々は過去 10 年間に経験した真菌に起因する呼吸器疾患 20 症例について、その診断上胸部写真、気管支鏡下採痰の有用性、一部血清学的診断（池本教授の御好意による）の有用性について検討した。

結果、考案：疾患の内訳はカンジダ肺炎 5 例、アスペルギルス肺炎・肺化膿症 4 例、アスペルギルス胸膜炎 2 例、肺アスペルギローム 7 例、肺クリプトコッカス症 1 例、その他アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) 4 例であった。この中にアスペルギルス胸膜炎、肺アスペルギローム、ABPA の 3 病状併発 1 例とアスペルギルス肺炎、肺アスペルギロームの 2 病状併発の 1 例が含まれ、非定型抗酸菌症と肺アスペルギルス症の複合感染が 1 例あった。

真菌症誘発因子として、カンジダ肺炎は糖尿病、狭心症、過労などがあり、肺アスペルギルス症の多くは陳旧性肺結核病変に併発し、既往のない肺野型サルコイドーシスにステロイド剤使用中アスペルギルス肺化膿症の続発例があった。肺真菌症において、その確定診断に気管支ファイバースコープ下採痰による真菌の検出は極めて有用である。カンジダ肺炎には病状の悪化進展の速度の早い例があることから特に強調される。肺クリプトコッカス症の 1 例は肺野に孤立性の円形陰影で無症状であった。ABPA の 1 例にのみアスペルギルスが検出された。各々の症例を呈示する。

## 079 Amphotericin B の体内動態に関する研究—SEP-PAK® 処理による高速液体クロマトグラフ法

吉山友二・朝長 文弥・久米 光\*

黒山政一\*\*・村瀬勢津子\*\*

北里大学薬学部, 同 \*医学部病理, 同 \*\*病院薬剤

(目的)：Amphotericin B (AMPH) は数少ない内臓真菌症治療薬にあって、最も有効なものの一つとして本症の治療に広く用いられている。しかしながら AMPH の物理化学的特性とも相まって、その吸収、排泄および体内分布と治療効果の関係については、今なお不明な点も多いのが現状である。そこで我々は、AMPH の体内動態を改めて精検する目的で一連の検索を企画した。そのためには定量法の確立が必要であるが、すでに報告されている高速液体クロマトグラフ法 (HPLC) では、低濃度の試料、溶血した試料、胆汁あるいは臓器ホモジネートなどの検索材料には用に供し得ない難点があった。今回、SEP-PAK® C<sub>18</sub> (ウォーターズ, S-PAK) 処理による HPLC を確立したのでその成績を示す。

(方法) 装置：Waters 600, カラム：Radial-PAK μ BONDAPAK® C<sub>18</sub> 10 μ (ウォーターズ, R-PAK), 移動相：メタノール/0.004 M EDTA 液 (9:1), 流速：2.0 ml/min, 検出器：Beckman (405 nm), 抽出方法：メタノールおよび水を用いて S-PAK 処理した試料液 100 μl を HPLC 分析した。

(結果) 1) R-PAK は、このカラムの特質からピークの広がりが少なく、保持時間 4.2 分と AMPH の分離も良好であった。

2) 従来の HPLC では、低濃度の AMPH を夾雑物から分離することが困難であったが、S-PAK 処理により取り除かれた。また AMPH の回収の再現性も良好であった。

3) 試料 100 μl の注入で、0.02 μg/ml までの微量定量が可能であった。

4) 本法にて検索の結果、カンジダ胆嚢炎患者では、胆汁中 AMPH 濃度は血清中濃度より高値であった。

5) その他。

## 080 Amphotericin Bの血中濃度、肝組織内濃度および胆汁中濃度に関する臨床的研究

谷村 弘・小林展章・山岡義生  
吉田圭介・森敬一郎・嵐原康行  
安田和弘・稲本 敏・小澤和恵  
京都大学医学部第二外科

山口 英世・内田 勝久  
帝京大学医学部医真菌研究センター

久 米 光  
北里大学医学部病理

近年、強力な cephem 剤の頻用により肝切除後に不明熱として経過する症例に真菌が多く検出されるが、その対策として、amphotericin B (AMPH) の点滴静注は副作用も強く、真菌性敗血症の疑い時には静注を差し控え、AMPH の大量経口投与が推奨されている。

今回我々は、真菌性肝膿瘍の予防と治療の基礎資料として肝切除4例に対して術前3日間 fungizone syrup (AMPH 100 mg/ml) 24 ml を1日2回経口投与した後、血中濃度は bioassay と HPLC にて、胆嚢胆汁および肝組織内濃度は HPLC で測定した。3日目最終投与4時間後の AMPH の血中濃度は、bioassay で 0.120  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、HPLC は 0.077  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、手術日は20時間後にもかかわらず 0.123 および 0.093  $\mu\text{g}/\text{ml}$  となお高濃度を持続し、全国多施設の血液疾患症例における同量経口投与7日目の血中濃度 0.112  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と一致した。しかし bioassay の値が HPLC より 1.3 倍高く、活性代謝体の存在が示唆された。さらに手術により採取した胆汁中濃度は  $1.33 \pm 0.95 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、肝組織内濃度は  $0.50 \pm 0.11 \mu\text{g}/\text{g}$  であり、それぞれ最高値は 1.95  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.66  $\mu\text{g}/\text{g}$  に達し、マウスに 1 mg/kg 静注時の血中濃度と肝組織の濃度比から、ヒト肝組織内濃度は 0.48  $\mu\text{g}/\text{g}$  と推定され、我々の成績とよく一致し、経口投与によっても肝組織は *C. albicans* の MIC 0.05~0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を遙かに凌駕する濃度になることが判明し、有用性が期待される。

## 081 Amphotericin Bの経口大量投与による真菌感染症の予防効果

阪神造器疾患感染症研究グループ  
柴田 弘俊・正岡 徹・堀内 篤  
木谷 照夫・川越裕也・米沢 毅  
安永幸二郎・永井清保

目的：Amphotericin B (AMPH) は強力な抗真菌剤であることは知られているが、静脈内投与は副作用も強い。本剤のより安全な投与方法として、経口大量投与を造血器悪性腫瘍患者に行ない真菌症に対する予防効果を検討した。

方法：白血病など原疾患を有する患者 64 例（年齢 19~79 歳，平均 43.5 歳，男性 34 例，女性 30 例）に AMPH を1日 600~4,800 mg 経口投与した。効果判定は真菌学的には口腔・喀痰・尿・糞便の検出菌数の変化により判定した。臨床効果は発熱の有無により判定したが、AMPH 投与中の発熱で抗生剤投与5日以内に解熱しないものは無効とした。

結果および考按：AMPH の1日投与量の中央値は 1,200 mg で3~4回分割投与が行なわれた。投与量および投与期間の平均は各々 53.8 g, 59.3 日であった。1日投与量別の有効率は 800 mg (19 例) 76.5%, 1,200 mg (26 例) 50%, 2,400 mg (10 例) 88.9%, 平均 69.1% であった。好中球数別発熱日数比を投与量 1,200 mg 以下 (A群) と 2,400 mg 以上 (B群) で比較した。発熱日数比は好中球数 500/mm<sup>3</sup> 以上では2群とも 5% 以下であったが、100~500/mm<sup>3</sup> ではA群 10.6%, B群 9.3%, 100/mm<sup>3</sup> 以下ではA群 40.2%, B群 20.6% であった。対照薬剤として nystatin を用いた群 (16 例) における成績は、好中球数の3レベルでの発熱日数比は各々 22%, 28.4%, 39.8% であった。

以上の結果より AMPH 2,400 mg 以上の投与は好中球数 100 以下の減少時でも真菌感染症予防に効果を有するものと考えられた。副作用は皮疹1例であり、本剤は安全に投与可能である。

## 082 *H. influenzae* 臨床分離株の抗生物質感受性の経年的変遷

難波真美・中村 明・石川信泰  
山崎 勉・松村千恵子・鈴木 宏  
水見京子・上原すゞ子  
千葉大学医学部小児科

目的：1976年に、当科にて ABPC 耐性のインフルエンザ

ンザ菌1例を検出して以来、その検出頻度は増加傾向にある。1983年までの耐性菌の動向については、第28回、第29回、第32回本学会において報告してきた。

今回は、1984年度より1986年度の株において、小児呼吸器感染を主とするインフルエンザ菌臨床分離株の、第3世代セフェム系抗生物質およびNFLXを含めた抗生物質感受性について検討し、ABPCその他の抗生物質の耐性の年次的変遷について考察する。

対象と方法：対象となる菌株は1984年度以降に当科およびその関連病院において分離された小児での臨床由来の *Haemophilus influenzae* 402株で、内容は洗浄喀痰370株、鼻咽腔23株、咽頭5株、髄液1株、後鼻漏3株である。

感受性測定は、化学療法学会標準法に準じて、5% Fildes 加 Mueller-Hinton 培地にて、 $10^6$  CFU/ml の5  $\mu$ l 菌量接種で実施した。 $\beta$ -lactamase は、分離時に iodometric slide test で、また MIC 測定時にヨード殿粉重層法にて確認した。

結果：ABPC の年次的耐性率は1984年に14.5%、1985年に16.7%、1986年22.4%と年度ごとに増加していた。これら耐性菌はすべて  $\beta$ -lactamase 産生菌であり、非産生菌で MIC の高値のものはみられなかった。第3世代セフェム系抗生物質の LMOX, CTX, CTRX, CZX の MIC は良好であったが、LMOX に関しては、MIC 値1.6と比較的高いものが少数ながらみられた。NFLX も MIC 0.05 で peak をみたが、これも MIC 値1.6と比較的高いものが少数あった。ABPC 耐性菌の内では、CP, TC の耐性を伴ったものが多くなっている傾向がみられた。

考察：ABPC 耐性率は今後も増加する可能性はまだあり、抗生物質の選択に注意する必要がある。また、LMOX, NFLX の今後の MIC の変化に注目していきたい。ABPC 耐性と CP, TC との同時耐性に関しては、今後も検討する余地があると思われる。

### 083 *Providencia stuartii* の分離状況と薬剤感受性

山崎 堅一郎

大宮赤十字病院細菌検査室

菅野理恵子・木村 貞夫

帝京大学医学部細菌

*P. stuartii* は留置カテーテル患者、compromised host から分離され一般に抗生物質 (PCs, CEPs, AGs) に感受性が低いとされている。我々は大宮赤十字病院における本菌の分離状況を過去6年間にわたり調査し、さら

に1984~86年分離の20株について薬剤感受性およびその plasmid を検討したので報告する。

(方法) 菌株：Minitex system により同定し軟寒天培地に保存後供試した。

薬剤感受性試験、形質転換：常法に準じた。

接合伝達：*P. mirabilis*, *E. coli* K12 を受容菌とし filter 法にて行なった。

(結果と考察) 6年間の検体別分離株数は耳漏69株/2,440検体、喀痰2/14,633、膿穿刺液2/7,882であり、喀痰、膿穿刺液由来の4株中2例は尿からも分離されたが尿単独およびその他の材料からの分離例はなかった。耳漏からの年次別分離率は2~3%とほぼ一定していた。外国の報告例と異なり尿からの分離が少なく耳漏からの分離が多いことが注目された。

20株に対する MIC 分布は一部の薬剤を除き広域にわたり、多くは二峰性を示した。MIC  $\geq 25$   $\mu$ g/ml の株は CP 100%、SMZ 90% (ST 合剤では15%)、TC 85%、MINO 80% と高率に存在した。AGs では SM, KM, GM, DKB, SISO, TOB に対し50~70% と高かったが、HAPA-B では10% と低率であった。FOM, ABPC では65% および60%、CEZ では45% であった。AMK, trimethoprim, NA にはすべての株が  $\leq 12.5$   $\mu$ g/ml で阻止され、fortimicin (1例を除く)、NFLX には3.13  $\mu$ g/ml、CMX, CTM には各々  $\leq 0.39$   $\mu$ g/ml、 $\leq 0.2$   $\mu$ g/ml で阻止された。Plasmid DNA の解析から耐性の多くが染色体支配である可能性が示唆された。

[問] *Providencia stuartii* 単独検出例の臨床的意義は如何でしょうか。この菌に気づかず他菌を対象に化学療法を行なっていて悪い結果になった経験はありますか。

[答] *P. stuartii* の単独検出例は少なく、多くは他の細菌 (*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *S. aureus* 等) と混合で分離されます。また、耳鼻科領域においては慢性中耳炎の患者から分離されることから、一般的な opportunistic pathogen と考えられます。

*P. stuartii* は多剤耐性であることから、治療には充分注意をはらう必要があると思いますが、ご質問に関する検討は行なっておりませんので今後の検討課題の一つにさせていただきたいと思っております。

## 084 *Branhamella catarrhalis* の薬剤感受性の年次的変動

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

目的および方法：*B. catarrhalis* は呼吸器感染症の起炎菌として確立され、 $\beta$ -lactamase による耐性化が進んできていることが報告されている。今回、福大病院における本菌の動向を知る目的で、過去5年間において喀痰より  $10^7$  CFU/ml 以上の菌量で分離された本菌の年次別菌株数、同時検出菌、保存菌株の  $\beta$ -lactamase 産生率を検討した。また、計 82 株を用い、11 薬剤 (ABPC, SBT/ABPC, TIPC, BRL 28500, CEZ, CFX, CTX, GM, AMK, MINO, EM) の MIC を本学会標準法に準じ測定した。ABPC においては MIC と disk 感受性との関連についても検討した。

結果：1982 年より 86 年までの分離症例数 (保存菌株) はそれぞれ 15(10), 15(12), 24(17), 19(18), 24(24) であり、1984 年以降やや増加傾向にあった。保存菌の  $\beta$ -lactamase 産生率も 70% より 83.3% と増加していた。同時検出菌としては、*H. influenzae*, *S. pneumoniae* が上位を占めた。ABPC 3.13  $\mu$ g/ml 以上を耐性とした場合、その比率は 1984 年までは 15%、85 年に

22%、86 年には 30% に増加したが、これら ABPC 耐性株のほとんどは SBT/ABPC, BRL 28500 で 0.39  $\mu$ g/ml 以下の MIC 値を示した。その他の薬剤感受性については大きな年次的変動は認められず、各薬剤に対する MIC の range は CEZ : 0.2-6.25  $\mu$ g/ml, CFX : 0.1-0.78  $\mu$ g/ml, CTX : 0.025-1.56  $\mu$ g/ml, GM : 0.1-0.39  $\mu$ g/ml, AMK : 0.39-1.56  $\mu$ g/ml, MINO : 0.1-0.39  $\mu$ g/ml, EM : 0.1-0.39  $\mu$ g/ml であった。ABPC 3.13  $\mu$ g/ml 以上を示す株も disk 高感受性である場合が多く、disk 感受性検査と並行して  $\beta$ -lactamase 産生の有無を検査する必要性が示唆された。

〔問〕 1. *B. catarrhalis* 分離症例における基礎疾患の有無について。

2. 抗生剤を投与しなかったり、無効抗生剤投与により、臨床的には改善した症例があったか。

〔答〕 1. *Branhamella catarrhalis* 分離症例の基礎疾患としては、慢性肺疾患などが中心になるが、基礎疾患のないものもある。

2. 抗生剤治療をなされなかったり、適切でない抗生剤で加療を受けた場合でも除菌されることは我々も経験している。

本当に気道感染を起こしているのか、単に colonization であるのか、ということによっていると思う。

### 追加

当科 (千葉大小児科) での 1984~86 年の間の *B. catarrhalis* の感受性の検討においては、94% において  $\beta$ -lactamase 陽性であり、1985、86 年分離株では 100% 陽性でした。