

第 35 回日本化学療法学会総会

会期：昭和 62 年 5 月 21 日～23 日

会場：岩手県民会館，岩手県自治会館

会長：川名林治（岩手医科大学医学部細菌学教室）

一 般 演 題

085 Cefodizime の感染動物モデルでの pharmacokinetic study

新井 進・小林晋三・田端 滋
 稲津水穂・林 昌亮・坂口 孝
 ヘキストジャパン総合開発研究所

目的：新しいセフェム系抗生物質である cefodizime (THR 221) は、長い血中半減期を有し、生体内でほとんど代謝を受けないことが報告されている。今回我々は、マウスの各種感染モデルを作製し、THR 221 を静脈内投与した時の血漿中および組織内濃度推移を測定し、健常動物のそれらと比較検討した。

方法：全身感染、肺感染では雄性、尿路感染では雌性の 4 週齢 ICR マウスを用い、全身、尿路感染では *E. coli* を感染菌として、それぞれ腹腔内感染、経尿道感染した。肺感染では、*S. pneumoniae* を経鼻感染した。薬剤投与は、THR 221 の 40 mg/kg をそれぞれ感染 6, 24, 48 時間後に尾静脈投与した。薬剤投与後の血漿、肺、肝、腎の薬剤濃度推移を、bioassay 法にて測定した。

結果および考察：1) 全身感染：血漿および肝、腎、肺中濃度は 2-compartment model に従って推移した。感染群における血漿および組織中濃度の消失は、健常時に比べて明らかな遅延および K_E 減少ならびに V_2 増加がみられた。

2) 肺感染：感染群では、肝において $T_{1/2(\beta)}$ および AUC、腎において $T_{1/2(\beta)}$ の増大が認められたが、他の組織では健常群との間に大きな差は認められなかった。

3) 尿路感染：感染群では、感染部位である腎、および腎とともに本薬の排泄に主要に関与する肝で健常群と異なり、それらの消失半減期および AUC が著しく増大した。さらに分布容積に関連する因子を検討したところ、全身感染群では末梢組織（筋肉等）、尿路感染群では、肝、腎をはじめとする全身的な水分含量の増大による生理的变化との関連が示唆された。また、これらの感染群における *in vivo* タンパク結合率は正常動物のそれと比べて明らかな差は認められなかった。

086 AZT および MK-0787/MK-0791 の気管支肺胞腔内移行に関する検討（正常ラット，感染ラットにおける）

多代友紀・加藤政仁・吉友和夫
 松浦 徹・黒木秀明・伊藤 剛
 林 嘉光・武内俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科

目的：以前より私達は、各種抗生剤の正常時および感染時における気管支肺胞腔内移行を検討するため、ラットを用い気管支肺胞洗浄（以下 BAL）により、抗生剤を回収し検討している。今回は、AZT および MK-0787/MK-0791 について同様に検討し、従来発表した 10 セフェム系薬剤（CET, CMD, CFX, CEZ, CEC, CFS, CPZ, CZX, LMOX, CRMN）の気管支肺胞腔内の移行と比較検討した。

方法：実験動物は SPF-SD 系の 240 ± 40 g の雄ラットで、感染ラットの作製には *P. aeruginosa* IFO 3445 を 10^8 /ml に調製した菌液を松本らの噴霧感染装置で 40 分間噴霧し、24 時間後に実験に供した。抗生剤の投与法は 100 mg/kg を筋注し 30 分後に脱血死させ、前回と同様に 10 回の BAL を施行し抗生剤を回収した。

結果：AZT, MK-0787/MK-0791 はともに良い移行を示し、特に AZT は高度の移行を示し、AZT の回収量および回収量を投与量で除した回収率は、それぞれ正常群では $79.9 \pm 42.3 \mu\text{g}$, $0.32 \pm 0.16\%$ 、感染群では $114.2 \pm 31.7 \mu\text{g}$, $0.45 \pm 0.12\%$ で、従来発表した 10 セフェム系薬剤中最も良い移行を示した CFS と匹敵した。また AZT, MK-0787/MK-0791 はともに感染群で移行の増加がみられた。10 回の BAL による BAL 液内の抗生剤の濃度推移では、MK-0787 は濃度低下を認めたが、AZT の濃度低下は比較的軽度であり、これが薬剤の気管支肺胞腔内移行の差異と関連するかは興味を引きますが、今後さらに検討する所存です。

087 家兎黄色ブ菌性髄膜炎における SBT/ABPC の髄液中移行について

春田 恒和・大倉 完悦
黒木 茂一・山本 初実
神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕
神戸市立看護短期大学

目的：化膿性髄膜炎に対して従来 ABPC を中心に治療が行なわれてきたが、ABPC 耐性の *H. influenzae* や *E. coli* の増加のため最近では CTX や CTRX などが使用されている。しかし、これらの薬剤は *L. monocytogenes* や *E. faecalis* には無効である。SBT/ABPC は β -lactamase 産生の *H. influenzae*, *E. coli* に対しても有効であるから、本症に対する第一次選択剤としての可能性が考えられるので、家兎黄色ブ菌性髄膜炎を用いて本剤の髄液中移行を検討し ABPC 単独投与時の成績と比較した。

方法：家兎黄色ブ菌性髄膜炎は既報の方法により作製した。SBT/ABPC 50/100 mg/kg または ABPC 100 mg/kg を one shot 静注後 90 分までは 15 分ごとに、以後 180 分まで 30 分ごとに血液、髄液を同時に採取した。濃度測定は paper disc 法による bioassay で、ABPC には *M. luteus* ATCC 9341 株を、SBT には ABPC 高度耐性の *E. coli* 273 株を検定菌とした。標準曲線作成には 1/15 M PBS (pH 7.0) を用いた。

結果：SBT/ABPC の成績は SBT, ABPC の順に最高髄液中濃度 (C_{max} CSF) 5.50, 2.92 μ g/ml, 最高濃度髄液血清比百分率 (C_{max} C/S) 5.05, 1.93%, 血中濃度半減期 ($T_{1/2}$ serum) 29.3, 23.8 分, 髄液中濃度半減期 ($T_{1/2}$ CSF) 80.9, 45.5 分, 半減期髄液血清比 ($T_{1/2}$ C/S) 2.83, 1.91, AUC 髄液血清比百分率 (AUC C/S) 60 分まで 7.95, 3.24%, 120 分まで 11.8, 4.17%, 180 分まで 14.3, 4.64% であった。SBT の C_{max} CSF は ABPC より有意に高く、 C_{max} C/S, AUC C/S も大きく髄液中移行が優れていた。ABPC 単独投与時の成績は C_{max} CSF 4.77 μ g/ml, C_{max} C/S 4.41%, $T_{1/2}$ serum 23.0 分, $T_{1/2}$ CSF 36.0 分, $T_{1/2}$ C/S 1.57, AUC C/S 60, 120, 180 分までの順に 6.69, 7.87, 8.38% で、 C_{max} C/S, AUC C/S は併用時に比べ有意に高く、ABPC の髄液中移行は併用により抑制されることがうかがわれた。

088 New quinolones の胸水中移行に関する実験的研究

池田博胤・松島敏春・田辺 潤
富澤真夫・原 宏紀・田野吉彦
川崎医科大学附属川崎病院第二内科

目的：新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤、いわゆる new quinolones の、胸水移行を知る目的で実験を行なった。

実験材料：実験動物は、雄性白色家兎、体重約 2 kg を用い、使用薬剤は NY-198 (北陸製薬), norfloxacin (NFLX, 杏林製薬) を使用した。

実験方法：1) 胸水作製、薬剤投与方法：非炎症時での移行は生理食塩水 50 ml を胸腔内に注入し、各薬剤を耳静脈から 20 mg/kg bolus にて静注した。炎症時の移行は、turpentine oil 0.3 ml を胸腔内に注入し、胸膜炎を惹起させ 12 時間後に非炎症時と同様の操作を行なった。

2) 検体の採取：薬剤投与後 30 分、以後 1 時間おきに 6 回静脈血および胸水を採取した。

3) 薬剤濃度測定：NY-198 は *E. coli* Kp 株を検定菌としたペーパーディスク法、NFLX は *E. coli* NIHJ JC-2 株を用いた薄層カップ法で測定した。

結果：非炎症状態での NY-198, NFLX の血清濃度は 30 分が peak で以後急激な低下を認めた。胸水濃度は全体に低値であり、血清濃度より遅れて増加し peak は 3 時間後で、この時の胸水濃度と血清濃度の比 (P/S ratio) は 0.73, NFLX が 0.38 と NY-198 が高かった。胸膜炎時の NY-198, NFLX の血清濃度は、非炎症時と比較して peak は同様に 30 分後であったが、濃度は両薬剤ともに非炎症性胸膜炎の家兎に比べ低い傾向にあった。胸水中へは非炎症時とは対照的に両薬剤ともに高い移行性を示し、また peak も 1 時間後とより早期であった。この時の P/S ratio は NY-198 が 1.26, NFLX が 0.74 で非炎症時と同じく NY-198 が高かった。

結語：今回の基礎的な検討によると、ニューキノロン系抗菌剤は非炎症時に比べ胸膜炎時には胸水中への移行が良好であった。このことは臨床的にも意義のあることと考えられた。

[問] 1) 炎症時の方が胸水中移行が高いということは、他のニューキノロンでも同様でしょうか。

2) テレピン油による胸膜炎と感染性胸膜炎を同様に考えてよいでしょうか。

[答] 1) 他の new quinolones の検討について、

現在検討中。

2) 感染実験胸膜炎とテレビン油胸膜炎との比較、今回行っていないが、文献上は感染実験胸膜炎の方が移行が良いといわれている。

089 実験的家兎顎骨内化膿病巣の作製と抗菌剤の移行について

杉本力康・佐藤田鶴子・高松和広
湯沢伸好・久野 吉雄

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第一講座

近年、培養・同定技術の向上により、*Peptostreptococcus* sp. anaerobic streptococci, *Bacteroides* sp. などの嫌気性菌が多く検出されている。また、好気性菌との混合感染が多いとの報告もみられ、嫌気性菌関与による感染症の重要性が確認されている。今回我々は、口腔外科領域感染症において検出率の高い *Streptococcus* sp., *Bacteroides* sp. の中で、*S. milleri*, *B. fragilis* を用いて家兎の下顎骨内混合感染モデルの作製を試み、化膿病巣作製に成功し、さらに、この感染モデルに ampicillin を投与した膿汁中および下顎骨への移行濃度と血清中濃度とを比較したので報告する。

実験方法：体重 2.5~3.0 kg の雄 NZW 家兎に人工的下顎骨骨欠損を形成させ、同部に *S. milleri*, *B. fragilis* を接種して化膿病巣を作製した。また、ampicillin は 20 mg/kg を経口投与し、bioassay は paper disc 法に行ない、合わせて薬動力学的検討を行なった。

結果：実測値と simulation curve はほぼ一致していた。 C_{max} において、膿汁中および下顎骨と血清との比較では、膿汁中がその約 30%、下顎骨が約 10% 前後の濃度が移行していた。

〔問〕 1. 接種菌が検出される頻度と、検出されない頻度はどれ位か。

2. 口腔の感染症から検出頻度の低い *B. fragilis* を用いた理由は。

〔答〕 1. 膿汁中よりの菌検索結果では、*S. milleri*, *B. fragilis* が両方検出されたがすべての感染モデルを検索したものではない。

2. 特に理由はありますが、協同研究施設より提供を受け、選択いたしました。

〔問〕 1. 病巣完成までの期間

2. 顎骨内化膿巣とは、下顎骨骨髓炎ではなく、骨欠損部皮下膿瘍ではないか。

3. 骨移行に関しては、病変骨ではなく病変周囲骨と理解してよいか。

〔答〕 周囲組織へ菌液の浸潤をさけ、骨欠損部に菌液を貯留させる目的のため、骨欠損部を作製しました。下顎骨については、膿瘍周囲の骨を採取いたしました。

090 家兎実験的腎盂腎炎における尿中抗菌力の検討（第3報）

落司 孝一・後藤 俊弘
坂本 日朝・大井 好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科

目的：尿路感染症における薬剤の臨床効果予知のため、尿中 MIC, 尿中 MBC の意義について検討する目的で家兎実験的腎盂腎炎を作製し、尿中抗菌力について検討を試みた。

方法：第1報、第2報にて報告した6時間カテーテル閉鎖群を用い、今回、使用した菌液は *Serratia marcescens* No.10 株（教室の臨床分離株）、*E. coli* NIHJ-JC 2 株を使用し、CTM 治療群について検討した。

結果：*E. coli* NIHJ-JC 2 株腎盂腎炎モデルでは、CTM 治療群 20 mg/kg 投与で腎盂尿、腎実質とも細菌を認めず、尿中 MIC は平均 7.48 $\mu\text{g/ml}$ と実測 MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ よりやや高く、尿中 MBC は平均 19.8 $\mu\text{g/ml}$ で M-H 培地より家兎尿にて希釈した方が2~3段階高い傾向にあった。

S. marcescens No.10 腎盂腎炎モデルでの CTM 治療群では1例は死亡し、他の2例も腎盂尿、腎実質とも細菌は存続し尿中 MIC は 2,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高く、治療効果は不良であった。

結論：尿路感染症の化学療法において、試験管内抗菌力は優れた指標となるが、臨床的に効果が得られないことがある。その意味で尿中薬剤抗菌力を測定することは抗生剤の有効性を総合的に予測できる利点があり、理論的尿中濃度値が設定できれば臨床的応用も可能となり得るであろう。今回のモデルでの理論的尿中濃度値は *E. coli* NIHJ-JC 2 株モデルでは CTM 7.48 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 4.11 $\mu\text{g/ml}$ であった。実測 MIC よりも高値であることは患側の炎症と尿流閉鎖解除後の尿のアルカリ化、 β -lactamase による不活化の影響が考えられる。

まとめ：尿路感染症の治療効果予知のための、尿中 MIC, 尿中 MBC の有用性が示唆された。

091 前立腺組織内抗菌薬濃度測定に及ぼす実験的手術操作の影響について

川嶋敏文・西澤和亮・宮北英司
岡田敬司・河村信夫
東海大学医学部泌尿器科学教室

目的：今回我々は、広く普及している経尿道的前立腺切除術が、どの程度前立腺組織内抗菌薬濃度に影響を及

ばすか、動物実験で検討した。

方法：ABPC 400 mg, MINO 10 mg, DKB 20 mg, CPFX 20 mg, CPZ 250 mg を雄のウィスターラットに腹腔内投与し、30 分後に屠殺。前立腺摘出後、各々の薬剤について、前立腺を直ちに冷凍保存 (A group)、室温で1時間静置後冷凍保存 (B)、10% ウリガール液中に1時間静置後冷凍保存 (C)、10% ウリガール液中に1時間振盪後冷凍保存 (D)、細切し10% ウリガール液中に1時間静置後冷凍保存 (E)、細切し10% ウリガール液中に1時間振盪後冷凍保存 (F) の6群に分け、各々の群の前立腺組織内抗菌薬濃度を測定し、群間濃度差をT検定で評価した。

結果：1) CPZ では、10% ウリガール液に浸す、細切の各々の操作で濃度は有意に低下した。

2) ABPC では10% ウリガール液に浸す操作で濃度は有意に低下したが、振盪、細切操作では低下しなかった。

3) DKB, MINO, CPFX では、各々の操作で濃度の低下を認めなかったが、DKB は各操作の総和で軽度低下した。

4) CPFX では、各操作でほとんど濃度は変化せず、各操作の総和でも濃度は低下しなかった。

考察：ウリガール液に浸すことによる濃度低下は、ABPC, CPZ のような水溶性の薬剤で認められ、逆に CPFX のような非水溶性薬剤は各操作による影響を受けないと考えられた。

〔問〕 ラット前立腺はヒトのそれとは異なり、腹葉が大きく分泌液貯留に富むので、細切してウリガールに浸漬した場合に親水性薬剤が濃度低下するのは、むしろ解剖学的な意味の方が大きいのではないかと。

〔答〕 ラットのの前立腺は、人間の BPH とは異なり、細切操作で、内容が外に漏出してしまうのは事実です。しかし、今回の実験では細切をしていない群において、10%ウリガール液に浸すと濃度低下がみられた。逆に、CPFX では、細切操作を加えても操作前の濃度とほとんど変化しておらず、ラットのの前立腺の解剖学的な差異だけでこのような濃度低下がきたとは思えない。

使用薬剤はすべて β -lactam 剤で、その薬剤が、10%ウリガール液中において破壊されるかどうかは不明であり、今後、検討したい。

092 ヒトモノクローナル抗体の実験的緑膿菌感染に対する防御効果

大岡久芳¹⁾・黒岩保幸¹⁾²⁾・奥谷弘明¹⁾

福田 保¹⁾・小野 魁²⁾・茂田士郎³⁾

¹⁾三井製薬(株)生物科学研

²⁾日本大学医学部微生物

³⁾福島医科大学細菌

目的：我々は、EB-ウイルス形質転換法により緑膿菌表面抗原に対するヒトモノクローナル抗体を作製し、その感染防御能を検討してきた。今回我々は、緑膿菌O抗原に対するIgM抗体について、マウスでの血中への移行、およびマウス全身感染モデルにおける抗体の投与ルートおよび抗生剤との併用による感染防御活性の比較検討を行なったので報告する。

方法：抗E群(緑膿菌研究会分類)緑膿菌ヒトIgMモノクローナル抗体(M5)は、EB-ウイルス形質転換細胞(HMC#5)の無血清培地培養上清より調製した。血中動態の測定には、マウス(BALB/c)を用い、PBS(-)に溶解した抗体をip, im, scあるいはiv投与した。血清中のヒトIgM量は、ELISA、緑膿菌に対する抗体価はドットイムノバインディングアッセイにて求めた。感染防御実験には、マウス(BALB/c)を用い、5%ムチンに懸濁したE群緑膿菌(PA103)をip感染させる2時間前に、PBS(-)に溶解した抗体をip、あるいはim投与した。抗生剤との併用実験においては、CFSを菌感染日を含め4日間連投した。

結果と考察：ヒトIgMモノクローナル抗体M5は、ip, im各投与において速やかに血中に移行した。また、血中ヒトIgM濃度より計算される抗体価は、測定された血中抗体価とよく一致した。これらのことから、血中のヒトIgM抗体の大半は抗原との結合能力を維持していたものと考えられた。

マウス全身感染モデルにおける抗体M5の腹腔内および筋肉内投与におけるED₅₀値は、それぞれ0.085 μ g, 3.3 μ gであり、抗体の血中への移行量に相関した。CFSと抗体M5との併用投与群では、CFSあるいはM5単独投与群と比べて延命がみられた。

以上のことから、抗緑膿菌ヒトモノクローナル抗体による緑膿菌感染症の予防および治療の可能性が強く示唆された。

〔問〕 1. 抗体M5が血清型E, Fに反応しているが、O抗原特異的モノクローナル抗体であるのに、どのように考えたらよいか。

2. 抗体M5は血清型Fの感染を防御するか。

3. 抗体 M5 の血清型 E および F の菌株に対する反応率はどれくらいか。

〔答〕 1. E 群・F 群それぞれの緑膿菌より抽出した LPS において、両者は M5 に競合阻害を示す。Lipid A, コアに対する反応はない。さらに、ソ連のグループの発表で、E・F 群 O 多糖側鎖に共通構造がみられた。

2. E 群 11 菌株中 11 株に、F 群 2 株中 2 株に、ドットイムノブインディングアッセイにて反応した。

3. F 群に対する感染防御実験は、検中中である。

093 全身オートバクテリオグラフィによる白血球減少症マウスの緑膿菌感染と Ceftadizime の治療効果の観察

石井信男・谷 佳 都・春日 修
芝田和夫・山口東太郎

田辺製薬株式会社生物研究所

目的：動物体内における感染菌の分布を観察する全身オートバクテリオグラフィを用いて、cyclophosphamide 処理による白血球減少症マウスでの緑膿菌の易感染性を大腸菌と比較し、白血球減少症マウスでの緑膿菌感染に対する治療効果を、ceftadizime (CAZ), cefsulodin (CFS), cefpiramide (CPM) および cefoperazone (CPZ) を用いて検討した。

方法：白血球減少症マウスは、SLC, ddY 雄（体重 19~21 g）に cyclophosphamide 250 mg/kg を感染 4 日前に腹腔内投与した。感染菌は、全身オートバクテリオグラム（全身 ABGM）において接種菌を選択的に検出するため、リファンピシン耐性株を誘導して用いた。感染は 6% ムチン懸濁液として腹腔内に接種し、経時的に全身 ABGM を作製するとともに血中および腹腔内生菌数を測定した。薬剤の治療効果は、マウス生存率、ED₅₀ 値および全身 ABGM により検討した。

結果：緑膿菌で感染死を起こす白血球減少症マウスの全身 ABGM では、マウス切片上に全身的な多数の菌集落が認められ、血中および腹腔内の生菌数推移からも菌増加は正常マウスより急速に起こった。大腸菌では易感染化を示さない菌株もあり、易感染化の程度は、大腸菌より緑膿菌で著しかった。白血球減少症マウスでの緑膿菌感染に対する治療効果は、いずれの薬剤も正常マウスに比べ低下し、CAZ は CFS と同等、CPM および CPZ より優れていた。全身 ABGM においても、治療効果と菌分布密度との間に相関性が認められた。

094 グラム陰性桿菌のマウス全身感染系と局所感染系における菌力の関係

宇治達哉・小川正俊・五島瑠智子
東邦大学医学部微生物学教室

目的：グラム陰性桿菌の感染部位における菌力の違いを調べる目的で、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* のマウス全身感染と経気道感染、経尿道感染における菌力を比較し、さらに菌力と SOD, カタラーゼ, プロテアーゼの産生性およびニワトリ赤血球に対する凝集能について検討した。

方法：マウスは ICR, 雄または雌を使用し、全身感染では菌力の腹腔内接種により、5 日後の生存率から LD₅₀ を算出した。経気道・経尿道感染では、感染 5 日後の肺または腎内生菌数を 5 匹の平均で表わした。SOD 活性は McCord らの方法に、カタラーゼ活性は Beer らの方法に準じて測定した。プロテアーゼ活性はカゼイン培地平板で観察した。ニワトリ赤血球に対する凝集能は、マイクロプレートで 2 倍段階希釈した菌液に、1% ニワトリ赤血球浮遊液を加え、37°C で 1 時間静置後、凝集を観察した。同時に各希釈液の生菌数も測定した。

結果および考察：経気道感染および経尿道感染では、*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の各 1 株が敗血症に至る強い感染力を示した。また、*E. coli* の 1 株が、経尿道感染で他の株に比べて強い感染力を示した。しかし、各菌株の腹腔内接種における菌力は、同菌種他株に比べて中等度であり、全身感染と経気道・経尿道感染における菌力に相関はみとめられなかった。一方、全身感染で強い菌力を示す菌株では、SOD 活性が高い傾向がみられたが、経気道・経尿道感染における菌力と SOD, カタラーゼ, プロテアーゼの産生性との相関はみとめられなかった。また、経気道・経尿道感染で強い菌力を示した *E. coli*, *P. aeruginosa* は、ニワトリ赤血球に対し強い凝集能を示し、両感染系における菌力には付着因子が関与すると考えられ、粘膜系での感染力に関わる因子が、全身感染とは異なることが示唆された。

〔問〕 1. 呼吸器感染で毒力が強い菌株での検討で、致死マウスでの呼吸器病変が局限していた期間は。

2. 呼吸器感染で自然治癒し、腹腔感染ではげしい全身感染で死亡さす *Pseudomonas aeruginosa* 株はみられたか。

〔答〕 1. 局所感染で死亡したマウスは最終的には敗血症を惹起していた。

2. 経気道感染で死亡したマウスでは明瞭な肺病変が認められた。

3. 全身感染で強く、局所感染で弱い株が認められた。

095 β -ラクタム抗菌薬の血漿第 XIII 因子に及ぼす影響

—実験感染マウスでの変動—

金子晴生・梅田正法・白井達男

東邦大学医学部第一内科

辻 明良・宇治達哉・五島瑩智子

東邦大学医学部微生物

凝固第 XIII 因子は組織修復に対し重要な役割を果たしている。先に我々は正常マウスに各種抗菌薬を投与したときの XIII 因子活性値の変動を検討し、その結果、ペニシリン系、CPZ, CMZ では比較的高値を示し、LMOX は正常域下限を推移した。また緑膿菌感染マウスでは感染初期に著明に増加し、その後急激な減少を認めている。今回 cyclophosphamide を投与した際の緑膿菌感染時と各種抗菌薬治療における第 XIII 因子変動、さらにヒト第 XIII 因子製剤を投与したときの変動についても調べ、第 XIII 因子の感染治療における効果を基礎的に検討した。

実験材料と方法：血漿第 XIII 因子の測定は蛍光スポット法を用いて活性値を調べた。ICR 系マウスに cyclophosphamide を 250 mg/kg 腹腔内投与し、4 日目に緑膿菌 E7 株を 1×10^7 CFU/mouse 接種した。感染 1 時間後に抗菌薬 (CBPC, TIPC, PIPC, CMZ, CPZ, LMOX, CFS) を各 20 mg/mouse 皮下投与し、経時的に第 XIII 因子を測定した。ヒト第 XIII 因子製剤は、正常マウスおよび cyclophosphamide 処理マウスの緑膿菌感染時に 0.48 ml/kg と 0.24 ml/kg 2 濃度を静注し、未投与群と比較検討した。

結果および考察：正常マウスに緑膿菌を感染させると 1～2 時間後に著明な増加を認めるが、cyclophosphamide 投与時の感染では第 XIII 因子の増加は軽微で、易感染化の要因の一つと考えられた。この感染マウスに抗菌薬を投与すると、生残率の高い抗菌薬では第 XIII 因子は正常化傾向を示したが、正常マウス感染治療の場合に比し低かった。またこれら感染マウスに第 XIII 因子製剤を補充すると対照に比べ減少が抑制され、重症感染での治療効果が期待される結果を得た。

096 糖尿病マウスに対する実験的化学療法

—上行性尿路感染症に対する ofloxacin の治療効果について—

尾花芳樹・西野武志・谷野輝雄

京都薬科大学微生物

目的：すでに我々は、第 32 回本学会総会などにおいて、実験的糖尿病マウスに対するグラム陰性桿菌の尿路

感染性の検討を行ない、糖尿病マウスの易感染化ならびにそのメカニズムについて報告してきた。今回、*S. marcescens* による尿路感染症に対して ofloxacin (OFLX) および ciprofloxacin (CPFX) の治療効果が糖尿病病態により影響が見られるかどうかを検討した。

方法および結果：雌マウスを用い、alloxan (250 mg/kg) を 1 回腹腔内投与することにより実験的糖尿病を作製した。菌株は *S. marcescens* T-55 株を用い、液体培地で培養後 15 時間絶水したマウスの外尿道口より菌液 0.1 ml を注入し、その後 4 時間止尿した。感染 4 時間後、OFLX あるいは CPFX を 1 回経口投与し、投薬 20 時間後の腎内菌数を測定することにより効果判定を行なった。種々の接種菌量において、糖尿病マウスは正常マウスに比べ易感染状態にあった。また OFLX および CPFX の治療効果を検討したところ、いずれの薬物も投与量に対応した腎内菌数の減少が認められ、良好な治療効果を示した。さらにこの治療効果は正常マウスおよび糖尿病マウスともにほぼ同等なものであり治療効果に及ぼす糖尿病病態の影響はほとんど認められなかった。糖尿病マウスの尿中成分は正常マウスに比べ、糖含量が高く、尿素窒素量が低いという結果を得ているが、これら成分量の増減は両薬物の抗菌力にはほとんど影響しなかった。また血清、腎への薬物移行も両マウス群において、ほとんど差異はなかった。

考察：すでに我々は、糖尿病マウスにおける肺炎桿菌による肺炎に対するセフェム剤の治療効果について検討し、治療効果が非常に低下すると報告してきた (J. Antibiotics 38: 941, 1985)。しかし腎盂腎炎の場合、糖尿病病態による治療効果の低下はほとんど認められなかった。これは OFLX および CPFX の感染病巣への移行が良好であり、強い抗菌力を有する特徴によるものと考えられた。

097 *P. mirabilis* 単独および *E. faecalis*

との混合接種によるマウス上行性腎盂腎炎に対する抗菌剤の治療効果

中田勝久・藤井 明・山崎 浩

荒川創一・守殿貞夫・川端 岳*

梅津敬一*・石神襄次*

神戸大学医学部泌尿器科, *国立神戸病院泌尿器科

目的：*P. mirabilis* 単独および *P. mirabilis* と *E. faecalis* 混合接種によるマウス上行性腎盂腎炎に対する抗菌剤の治療効果について検討した。

方法：ICR 系雌マウス (7 週齢) を用い、麻酔下、経尿道的に *P. mirabilis* (10^8 CFU/0.1 ml) 単独または *P.*

mirabilis (10^8 CFU/0.05 ml) と *E. faecalis* (10^8 CFU/0.05 ml) を同時に混合接種し、外尿道口を5時間クランプし上行性腎盂腎炎を作製した。抗菌剤の投与は菌接種24時間後より1日2回5日間行ない、菌接種7日目の両側腎から菌回収を行なった。薬効の評価は腎中からの菌消失率および減少率から行ない対照群に比べ、有意に減少した場合有効とした。

結果：*P. mirabilis* 単独感染：ENX 12.5~50 mg/kg 投与で腎中からの菌消失率は20~100%であり、25 mg/kg 以上の投与量で、有意の菌減少効果が認められた。OFLX 投与群の菌消失率および菌減少効果はENXと同等であった。PPA および ABPC では50 mg/kg 投与で菌消失率が高率にみられた。

混合感染：*P. mirabilis* については ENX および OFLX の 100 mg/kg 投与で全例陰性化し、菌減少効果は両剤とも 25 mg/kg 投与で認められた。PPA 100 mg/kg 投与で菌減少効果を認めたが、ABPC では認められなかった。一方、*E. faecalis* は ENX の 25 mg/kg、OFLX および ABPC の 50 mg/kg 投与で菌減少効果が認められた。

結語：*P. mirabilis* と *E. faecalis* の混合感染マウスに対して ENX および OFLX 投与群は優れた治療効果を示した。しかし *P. mirabilis* 単独感染と同じ治療効果を得るには約2倍の投与量が必要であることが明らかになった。PPA および ABPC 投与群では、混合感染の場合には単独感染時に比べ、除菌効果が明らかに低下した。これらの成績から両菌による混合感染は難治性であり、より強力な化学療法必要性が示唆された。

098 リポソーム封入抗生剤による実験的マウス、リステリア敗血症の治療

林 敏明・真崎美矢子・山下京子
増山泰治・道津 安正・古賀宏延
河野 茂・山口 恵三・広田正毅
齋藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的：リポソーム封入抗生剤による感染症治療は drug delivery system の一つとして、近年注目を集めており、私達はこれまで実験的 Legionella 肺炎の治療に応用し、その成績を報告してきた。今回は臨床分離の *Listeria monocytogenes* を用いて、マウス敗血症を作製し、ABPC、MINO による治療を行ない、本法の有用性に検討を加えたので報告する。

方法：SPF、ddy 系マウス（4週齢、体重 17~19g）の尾静脈から *L. monocytogenes* $5 \sim 8 \times 10^5$ CFU/ml、

0.2 ml ($1.0 \sim 1.6 \times 10^8$ CFU/mouse) を接種して、18時間後から治療を開始した。治療は ABPC 40 および 200 mg/kg/day、MINO 4 および 20 mg/kg/day の抗生剤単独とリポソーム封入したものについて、1日2回に分けて尾静脈から投与した。

成績：Control は3~4日以内にすべて敗血症死するが、ABPC、MINO の高濃度治療群ではいずれもすべてのマウスが生存した。低濃度群には MINO 単独とリポソーム封入薬との生存率はそれぞれ 20% と 80% を示し、有意差 ($p < 0.05$) が認められた。今回使用したリポソームは一枚膜でこれをアミロベクテンで被覆 (coating) したものをを用い、薬剤の封入率はいずれも 31.0~34.0% の範囲内であった。これらの臓器内分布および病理所見についても報告する。

099 *Bacteroides fragilis* ラット・パウチ内感染の治療実験

加藤 直樹・大橋業津希
渡辺 邦友・上野 一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

作製が容易で再現性が高く、治療効果が生死判定以外の成績で得られる嫌気性菌感染動物モデルとして、ラット・パウチに注目し、その有用性を検討した。ラット・パウチは村川らの方法に準じて作製した。

使用菌株は *Bacteroides fragilis* GAI 5562 で、パウチ作製後1週間目に嫌気性希釈液に一定量になるよう調整したのちにパウチ内に接種した。抗菌薬による治療は菌接種24時間後から開始したが、CFX を用いた場合には200 mg/kg 静注で菌の MIC 値を上回るパウチ内薬剤濃度が得られたものの、 10^8 CFU/パウチの菌接種群では7日間の連投で菌の消失をみたが、 10^8 CFU/パウチ接種群では菌の減少や消失を認めなかった。このことから、以後は、接種菌量は 10^8 CFU/パウチとし、菌接種24時間目より治療を開始することとした。AMPC、CFIX のそれぞれ 50 mg/kg と 20 mg/kg の1日2回、7日間経口投与によってはパウチ内に使用菌株に対する MIC 値を上回る薬剤濃度が得られず、パウチ内菌数は薬剤未投与のコントロール群と同様の推移を示した。CLDM の 90 mg/kg、1日2回、7日間経口投与では菌の MIC 値を上回る薬剤移行がみられたものの、パウチ内菌数は一時的に減少したのみで、48時間以降はコントロール群と同様であった。LMOX の 200 mg/kg、1日2回、7日間腹腔内投与では菌の MIC 値を上回る薬剤移行が認められ、菌は7日目には消失した。嫌気性菌によるラット・パウチ内感染は作製が容易で再現性が高

く、使用菌株は特に毒力の強い株を使用する必要はない。

治療効果はパウチ内菌数を測定することにより得られ、容易である。今回、CFX と LMOX 投与で使用菌株の MIC 値とパウチ内薬剤濃度に対応したパウチ内菌数の推移がみられた。以上より、ラット・パウチは嫌気性菌治療実験に有用であると考えられた。

100 *Propionibacterium acnes* による実験的嫌気性菌眼内炎

—*S. epidermidis* 混合接種の影響—

坂上富士男・田沢 博
大桃 明子・大石 正夫
新潟大学医学部眼科

目的：眼感染症の原因菌として、嫌気性菌の検出率は20%前後で、好気性菌との複数菌感染が多い。私はこれまでに嫌気性菌でもっとも多く検出される *P. acnes* による実験的眼内炎の検討を行ってきた。今回は好気性菌が嫌気性菌の病原性に及ぼす影響について検討した成績を報告する。

方法：好気性菌として *S. epidermidis* を用いた。モルモット硝子体内に *S. epidermidis*, *P. acnes* それぞれ単独菌注入接種時と、両菌の混合接種時の眼内炎の経過を観察して比較検討した。臨床像の変化は接種後 6, 12 時間, 1, 3, 5, 7 日の各時期に、前房内浸出物、虹彩透見の有無、眼底徹照所見、眼球穿孔の有無などを観察し、病変スコアを設けて各時期におけるスコアの合計点で判定した。

結果：*P. acnes* 10^7 CFU と *S. epidermidis* 10^2 CFU の混合接種時では、*P. acnes* 単独接種時と病変スコアにはほとんど差を認めなかった。*S. epidermidis* を 10^8 CFU に増量して混合接種すると、*P. acnes* 単独接種に比べ病変スコアが有意に高値を示した。とくに接種後1日の病変スコアをみると、*P. acnes* 10^7 CFU 単独接種では 1.5, *S. epidermidis* 10^8 CFU 単独接種では 1.5 であったのに対し、*P. acnes*+*S. epidermidis* 混合接種では 3.1 と明らかに高値を示した。

考按：今回の実験で、*P. acnes* 眼内炎の臨床経過に *S. epidermidis* が影響を及ぼすのに接種菌量の設定が問題であり、同時接種の他に両菌の接種時間をずらした実験系が必要であると考えられた。なお単独菌接種および混合接種時の硝子体酸化還元電位についても検討する。

101 Aminoglycoside 系抗生物質の子宮収縮抑制作用

佐藤広造・高橋三郎*・榎本威志*
岩手医科大学医学部産婦人科*・薬理

Aminoglycoside 系抗生物質 (AGs) は、妊娠・産褥期のグラム陰性桿菌感染症の治療薬としても汎用されているが、その子宮平滑筋の収縮に及ぼす影響については殆ど研究が行われていない。今回我々は、臨床上特に使用頻度の高い4種の AGs, すなわち fradiomycin (FRM), gentamicin (GM), tobramycin (TOB), kanamycin (KM) の、ラット摘出子宮平滑筋の high KCl (high K⁺) および acetylcholine (ACh) による収縮に対する影響を検討した。

子宮平滑筋を Ca²⁺ 除去修正リソゲル液で 60 分間 incubate し細胞外 Ca²⁺ を完全に除去した状態で、Ca²⁺ 除去 high K⁺ または ACh で刺激しても収縮反応は殆ど観察されなかったが、さらに Ca²⁺ を添加すると、強い収縮反応が認められた。

この収縮は K⁺ または ACh 濃度に依存して増大した。また、この収縮は添加する Ca²⁺ に依存して増大した。

4 種の AGs, FRM, GM, TOB, KM はこの収縮を濃度依存性に抑制したが、その収縮抑制作用は添加する Ca²⁺ 濃度を増加させることによって競合的に拮抗された。

以上の結果より、AGs は細胞外 Ca²⁺ に競合的に作用しその細胞内への influx を抑制することによって、子宮平滑筋の収縮を抑制することが判明した。

102 女子急性膀胱炎に対する Enoxacin の single dose therapy

宮本慎一・田宮高宏・高塚慶次
砂川市立病院泌尿器科

目的：女子急性膀胱炎に対する single dose therapy は、本邦ではいまだ十分に検討・評価されていない。我々は enoxacin を用いて急性膀胱炎に対する single dose therapy の有用性を報告したが、今回は enoxacin (ENX) の治療成績を報告する。

対象と方法：16 歳以上の女子急性膀胱炎患者に、ENX 400 mg を 1 回投与した。臨床効果は服薬 2～3 日後に UTI 薬効評価基準を参考にして判定した。有効例については、治療後 7～10 日までの再発について検討した。

結果：ENX を投与した症例のうち 52 例が評価可能であった。原因菌は *E. coli* が 46 例、その他が 6 例であり、ENX 感性菌が 51 例、ENX 耐性菌が 1 例であった。

細菌学的効果は、消失 52、減少、不変ともに 0 であった。膿尿は消失 44、減少 6、不変 2 であった。臨床効果は著効 45、有効 6、無効 1 で、有効率は 98% であった。

無効と判定された 1 例の原因菌は ENX 耐性であった。

臨床的に有効で、7~10 日後の所見が得られたものは 28 例あり、このうち 2 例に再発があった。

ENX 400 mg 服用による副作用はなかった。

結論：抗菌剤の single dose therapy は女子急性単純性膀胱炎の治療法として有用である。Enoxacin による治療では 400 mg 投与にて満足できる効果が得られた。

103 単純性尿路感染症に対する Norfloxacin

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：Norfloxacin (パクシダール；以下 NFLX) の膀胱炎、特に典型的な急性単純性膀胱炎でない症例に対する臨床効果を検討した。

対象と方法：1986 年 1 月から 1986 年 12 月までに当科外来を受診した単純性膀胱炎と思われた症例を対象とした。NFLX は 600 mg または 300 mg を 1 日量とし、3 回に分服し、7 日間投与後にその効果を判定した。判定は UTI 研究会の基準に準じた。ただし 7 日目判定である。7 日間の投与で治癒したと思われた症例は投薬を終了し、その 1 週間後に再発の有無を検査した。

結果：本剤治療の対象となったのは 177 例であった。177 例のうちで UTI 研究会の急性単純性膀胱炎の基準を満たすのは 88 例であった。そのうちで 7 日目に治療効果を判定できたのは 74 例であり、1 例を除いて有効と判定された。著効率 75.7%、有効率 98.6% であった。この無効例は *E. coli* が最初 10^8 認められたのが 10^9 残り、白血球も減少したものの 10 個以上残ったために、UTI 基準によれば両因子とも不変の範囲にはいり総合的に無効と判定されたものであるが、臨床的には症状もとれ、さらに投薬を続けて完治している。排尿痛、膿尿、細菌尿の 3 条件を揃えているが、15 歳以上で 70 未満の女性で発症から 2 週間以内という UTI 基準にはずれず非典型例は治療効果は低いという傾向があ

るが、今回はこのような非典型例に対する効果が典型例に勝るとも劣らないという結果が示された。また興味ある結果として、有効例における投薬終了 1 週後の再発例が 1 例もみられなかった。副作用は発疹が 1 例、めまいが 1 例にみられた。

〔追加〕急性単純性膀胱炎の治療のためには、7 日間必要と思われるが、UTI 薬効評価基準を使用されたのであれば、3 日目判定を行なって頂きたい。

〔答〕UTI 基準では急性単純性膀胱炎の判定は 3 日目になっています。河村先生はこのことに関連して、3 日以内に改善するという時間的な因子も著効の条件であるという意味の発言をされています。我々も最初は 3 日目判定を試みたのですが、日常臨床の場では現実的でなく、7 日目判定で検討しました。したがって 7 日目判定であり、UTI 規準に準拠したという表現をしております。

104 急性膀胱炎における膀胱腔内ポリミキシン B 1 回注入療法の検討

鈴木康義・豊田精一・加藤慎之介
富士泰夫・折笠精一

東北大学医学部泌尿器科

我々は、一連の膀胱の感染防御の研究で、膀胱炎は腔内炎であり、菌の侵入があったとしても superficial cell でとどまるとの考えをもっている。そこで急性単純性膀胱炎患者にポリミキシン B (以下 PL-B) を 0.05% 濃度に生理食塩水で溶解したものを膀胱腔内に注入して検討した。

症例は 17 例で、PL-B を膀胱腔内に 75 ml 注入、30 分間停滞後排尿させる。結果は UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に準じて判定した。著効 8 例 (47%)、有効 6 例 (35%)、無効 3 例 (18%) で総合有効率 82% であった。原因菌は *E. coli* が 15 例、*P. rettgeri*、*K. pneumoniae* がそれぞれ 1 例ずつであった。無効の 3 例は全例とも発症後 7 日以上経過しており、うち 2 例は *E. coli* が残存した。除菌率は 88% と良好であったが、膿尿の改善率は 47% と低かった。無効の 3 症例はただちに内服薬を投与して治癒、また有効の 6 例中 3 例は患者本人の内服加療の希望によりこれを投与して治癒、残りの 3 例は 3 日後に検査したが膿尿の消失と症状の改善をみ、治癒と判定した。また PL-B の血中移行を検討したところ、4 例中 1 例のみに痕跡程度を認めただけであった。

まとめ：急性単純性膀胱炎における PL-B 1 回膀胱腔内注入療法にては、82% の有効率であった。内服加療の治療成績と比べると良いものではないが、その理由としては内服加療は血中、尿中に高いレベルの薬物濃度を維持できるのに、1 回注入療法は 30 分間の接触だけであ

るためです。しかし、この 30 分間の注入だけで、これだけの有効率を示し得たのは、急性膀胱炎の病態はやはり膀胱の腔内炎と考えてよいと思われ、また同時に内服治療を好まない過敏性大腸炎患者などにも臨床に適用できることが示唆された。

〔追加・問〕 1. ポリミキシン B の血清中移行量は、動物実験的には、もっと多量であるというデータを得ているので注意されたい。

2. 効果の判定は、やはり 3 日目に行なりべきではないか。

3. unit と mg の換算は。

〔答〕 0.05% のポリミキシン B の作製は、生食 100ml に対してポリミキシン B 50 万単位 1 本を溶解したものです。

〔問〕 本治療法にポリミキシン B を用いられた理由をお教え下さい。対照として生食のみによる洗浄例のご経験がおありでしょうか。

急性膀胱炎に対するカテーテル操作は禁忌とする考えがあるほどですが、あえて本療法を行なわれたお考えをお教え下さい。

〔答〕 1) ポリミキシン B を選んだのは、グラム陰性桿菌に殺菌的に作用するためです。

2) 生食の洗浄の効果も充分あるとは思いますが、今回はこれについて答えるデータを持っておりません。

105 女子急性単純性膀胱炎 7 日間治療後の早期および晩期再発の検討

広瀬 崇興・酒井 茂

吉岡 琢・熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科

目的と方法：我々は、急性単純性膀胱炎の再発を検討するために各種抗菌剤を用いて 7 日間化学療法を行ない、7 日間休業後の再発、つまり“早期再発”についての検討を行なって来た。しかし、化学療法終了後長期の再発“晩期再発”については未だ充分な調査を行なっていない。そこで、今回新経ロセフェム系抗生剤 A 薬を 7 日間投与した症例に対しアンケート調査を行ない、化学療法後 3～9 か月、平均約 6 か月の間の晩期再発について検討した。

結果と考察：各種抗菌剤 (NFLX, OFLX, CFLX, 他に 3 種類の開発中抗菌剤計 6 薬剤) による 7 日間の化学療法後に著効であって、7 日間休業後の再発を検討し得た 227 症のうち、早期再発は 0.9% (2 例) と僅かであった。それに対し、A 薬 7 日間化学療法 3～9 か月後の晩期再発についてアンケート調査により検討したところ、調査し得た化学療法 7 日目著効例 51 例中、平均約 3 か月後に排尿痛を伴う再発と疑われる症状を有した症例を 17.6% (9 例) にも認め、また残尿感などの軽い症

状のみの症例を加えると、25.5% (13 例) もの症例が炎症性下部尿路症状を経験していた。しかし、7 日目有効例 11 例では再発と疑われる症例は 9.1% (1 例) であり、軽い症状のみの症例を加えても 18.2% とむしろ著効例よりも晩期再発率が低い傾向であった。さらに再発例と非再発例間の年齢と UTI 既往歴の回数を比較したところ、有意な差は認められなかった。

したがって、7 日間の化学療法により治癒したと思われても、約 3 か月後に 20% 弱の症例が再発 (再感染と思われる) を起こしており、これは host 側の何らかの要因により、急性膀胱炎に罹患しやすい人は抗菌剤の根治能力にかかわらず晩期再発を繰り返すことが考えられた。

106 慢性複雑性尿路感染症に対する維持化学療法の意義

上間 健造・香川 征

滝川 浩・黒川 一男

TEKK グループ

徳島大学医学部泌尿器科

慢性複雑性尿路感染症に対する norfloxacin (NFLX) の初期治療効果と維持化学療法による再発防止効果について検討した。

対象は徳島大学泌尿器科および関連 20 施設 (TEKK グループ) で 16 歳以上の慢性複雑性尿路感染症患者とした。原則として、初期治療は NFLX 600 mg/日を 1～2 週間投与し、UTI 薬効評価基準にて著効または有効と判定された症例に対し、維持化学療法として NFLX 200 mg を就寝前 1 回投与、またコントロールとして化学療法剤無投与にて 12 週間にわたり再発の有無を観察した。

初期治療効果を判定し得た 128 例での総合臨床効果は著効 67 例、有効 27 例、無効 34 例で、有効率は 73% であった。単数菌感染群 (60 例)、複数菌感染群 (68 例) での有効率は、それぞれ 75%、72% と大差はなかったが、カテーテル留置群 (17 例) では 29% と低かった。菌消失率は *P. aeruginosa* で 67%、*Serratia* で 57% であったが全体では 87% と良好であった。

維持化学療法群 (55 例) とコントロール群 (20 例) の患者背景に差は認めなかった。維持化学療法群における累積再発率は、4 週間目 11%、8 週間目 20%、12 週間目 26% であり、コントロール群のそれぞれ 26%、38%、38% に比べ低かったが有意差はなかった。再発例での出現菌は *E. faecalis*、*Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* の順であり、グラム陽性球菌が 11 株、グラム陰

性桿菌は12菌種17株、YLO1株であった。

副作用は1例に軽度の胃部不快感を認めた。

以上より、NFLXは慢性複雑性尿路感染症の初期治療と再発予防のための維持療法に有用な抗菌剤と考えられた。

107 複雑性尿路感染症に対するシノキサシンの再発予防効果と安全性の検討

田中正利・尾形信雄・北田真一郎
内藤誠二・上田豊史・熊澤 淨一
九州大学医学部泌尿器科

原岡 正志・吉峰 一博
森田一喜朗・平田 耕造
国立福岡中央病院泌尿器科

八木 拓朗・尾本 徹男
九州厚生年金病院泌尿器科

外村 慶蔵・安東 定
北九州市立小倉病院泌尿器科

目的：複雑性尿路感染症患者に抗生剤または新キノロン系抗菌剤などで初期治療を行ない、その後シノキサシン(CINX)を投与し再発予防効果ならびに安全性につき検討した。

対象・方法：初期治療として抗生剤または新キノロン系抗菌剤を5~14日間投与し、有効以上(主治医判定)を示した複雑性尿路感染症患者50例(複雑性腎盂腎炎13例、複雑性膀胱炎37例、原則としてカテーテル留置例は除外した)に、A群はCINX1日800mgを朝・就寝前分2、B群はCINX1日400mgを就寝前1回28日間投与した。C群は対照として無投与とした。3群への患者の割当は封筒法で行なった。再発予防効果の検討は、50例のうち、初期治療により 10^4 CFU/ml以上の細菌尿が消失した38例について行なった。本剤投与開始28日目に 10^4 CFU/ml以上の細菌尿を認めた場合を再発と判定した。

成績：各群の再発率は、A群7.7%(1/13)、B群8.3%(1/12)、C群46.2%(6/13)であり、本剤投与群で有意に低かった。しかし、A群とB群との差はほとんどなく、400mg1日1回投与で再発予防効果が期待できた。再発の際の分離菌は*E. coli*などで、その多くが初期治療の分離菌と同種であった。副作用は50例中1例(2%)にのみ下痢を認めた。臨検値異常は1例も認めなかった。

108 Norfloxacinによる複雑性尿路感染症の再発予防効果の検討

富永登志・岸 洋一・新島端夫
仁藤 博・斉藤 功・西村洋司
東京大学医学部泌尿器科

目的：複雑性尿路感染症に対して、norfloxacin(NFLX)を投与し、著効または有効症例には再発予防を目的として、1日1回200mgを就寝前に投与し、再発予防効果および安全性を検討した。

対象と方法：年齢16歳以上、投与前膿尿 ≥ 5 個/1視野、投与前生菌数 $\geq 10^4$ /mlの複雑性尿路感染症の患者を対象とした。対象患者に、NFLXを1回200mg、1日3回、7~14日間投与した。著効または有効と判定した症例は、無作為に2群に分け、1群はNFLX200mgを1日1回就寝前に投与し、2群は無投与とした。1群と2群の間には、重症度、基礎疾患、起炎菌、罹患部位に有意差は認めなかった。

結果および結論：4週間後に再発予防効果を判定した。1群(予防投与群)は、35例中1例に再発を認め、再発率は2.9%であった。2群(無投与群)は、24例中10例に再発を認め、再発率は42%であった。再発の際の分離菌は、ほとんど治療前の起炎菌と同種であり、再燃の可能性も示唆された。

副作用としては全症例の全経過中で、1例の軽度便秘を認めたが、継続投与中に消失した。

カテーテル留置症例は、この検討から除外したが、カテーテル非留置の複雑性尿路感染症に対しては、NFLX1日1回200mg就寝前投与により、十分な再発予防効果が認められた。また長期投与によっても、重篤な副作用を認めず、安全な薬剤と思われた。

109 Norfloxacin の複雑性尿路感染症における再発・再燃予防効果

尾形信雄・田中正利・熊澤淨一

九州大学医学部泌尿器科

原 三 信

三信会原病院泌尿器科

尾 本 徹 男

九州厚生年金病院泌尿器科

安 東 定

北九州市立小倉病院泌尿器科

伊 東 健 治

九州労災病院泌尿器科

目的：尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症の再発予防は非常に困難であり、長期に化学療法を行なってもいずれは再発をきたすことが多い。今回、当科及び関連4施設においてニューキノロン系抗菌剤 norfloxacin (NFLX) を複雑性尿路感染症患者に投与し、再発・再燃予防効果を検討した。

対象および方法：対象は16歳以上のカテーテル非留置の複雑性尿路感染症患者で、投薬前膿尿が5個/hpf以上、生菌数が 10^4 個/ml以上を認めるものとした。初期治療として、NFLX 1日600~800mgを5~14日間投与し、UTI薬効評価基準に準じて有効以上と判定された症例について維持療法を行なった。維持療法はNFLX 1日200mgを就寝前1回投与し、4, 8, 12週目に尿中生菌数が 10^4 個/ml以上を「再発」とした。

成績：維持療法を行なった30例中、4週目で26例(86.7%)、8週目および12週目で23例(76.7%)に再発予防効果が認められた。12週までに再発した7例では、生菌数が 10^4 個/ml以上、膿尿が5個/hpf以上であったものが、4週目で2例、8週目で2例みられた。また、生菌数は 10^4 個/ml以上であったが、膿尿が4個/hpf以下であったものが4週目で2例、8週目で1例みられた。維持療法において、NFLX投与後の出現菌は*E. faecalis*などグラム陽性菌であった。安全性については、初期療法、維持療法を通じて副作用はみられなかった。

考察：以上の結果より、NFLXは複雑性尿路感染症の再発予防を目的とした長期維持療法に、有効かつ安全な抗菌剤と考えられた。

110 北里大学病院における急性副睾丸炎の臨床統計

大堀 理・岩村正嗣・西村清志

池田 滋・石橋 晃

北里大学医学部泌尿器科

目的・対象：北里大学病院における急性副睾丸炎入院症例198例を統計学的に観察し、年次の動向、治療方針などにつき検討を行なった。

方法：検討した項目としては年齢、患側、合併疾患、発熱の有無、解熱期間、手術施行の有無、臨床検査所見、使用薬剤などである。

結果：年齢分布では20~60歳が72.8%を占めた。患側は右49.5%、左45.0%と右側がやや多く両側性も4.5%認め、尿培養上陽性例は60例(30.3%)で、大腸菌が19例と多く、緑膿菌、セラチアと続いた。既往歴は副睾丸炎18例、前立腺切除術施行6例、陰囊水腫5例、尿道炎3例など計54例(27.3%)に認められ、合併症では前立腺肥大症14例、前立腺炎8例など計49例(24.7%)に認められた。治療は51例(25.3%)に副睾丸摘除術を施行し、そのうち8例は結核性であった。手術非施行例の薬剤の第一選択はセフェム系のみ63例(42.9%)、セフェム系+アミノグリコシド系43例(29.3%)であった。また、入院日数の平均は約12.7日であり手術施行例では約19.3日、非施行例では約10.5日であった。

考察：急性副睾丸炎は性器感染症の中でも頻繁にみられ、その治療は化学療法としてはUTIとほぼ同様のもののでよいと思われた。手術は結核の多かった52年以前に多く施行されたが、化学療法の発達してきた近年においては激減している。したがって早期の適切な化学療法により保存的治療で充分であることが多いが、近年、弱毒菌あるいはクラミジアによる本症もみられており、今後、検討を要する点もみられる。

111 Latamoxef の急性細菌性前立腺炎に対する基礎と臨床的検討

鈴木 恵三・堀場 優樹

平塚市民病院泌尿器科

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター

目的：急性細菌性前立腺炎15例に対してlatamoxef (LMOX)を投与して、基礎的、臨床的検討を行なった。

対象と方法：対象は20~60歳の男性15名で、平均

年齢は 39.5 歳である。この内入院が 10 例、外来が 5 例であった。LMOX の 1 日投与量は 2.0~4.0 g であるが、2 g を投与した例が最も多く 11 例である。他の 4 例は 4 g または 3 g を数日投与後 2 g に変更した。投与日数は 5~7 日が 11 例、8~14 日 4 例であった。検査項目の主体は前立腺圧出液 (EPS) 中の細菌の消長、白血球と臨床症状である。EPS の検査は急性症なので一部の症例では初尿 (VB1) によったものがある。合併症として急性副睾丸炎 5 例、前立腺マッサージ後の菌血症 1 例があった。

成績：治療前 EPS または VB1 から分離した細菌は、*E. coli* 13 株を主とする 7 種 21 株であった。GNR はこの他に *M. morgani* 1 株で全体の 67% を占めた。治療後は 18 株 (86%) が除菌された。GNR 14 株はすべて消失した。存続した菌は *S. epidermidis* 2 株、*E. faecalis* 1 株である。投与後出現菌は 6 株あり、主なものは *E. faecalis* 2 株、*Staphylococcus* sp. 2 株などである。効果を個々の指標でみると、細菌に対して 14/15, 93%, 膿球に対して 4/15, 27%, 症状に対して 15/15, 100% であった。総合的臨床効果は、著効 3/15, 20%, 有効 11/15, 73%, やや有効 1/15, 7% で、有効率は 14/15, 93% を得た。1 例の症例で 1 g 投与 1 時間後の EPS 内濃度を測定した。濃度は 0.36 $\mu\text{g/ml}$ で、本症例から分離した *E. coli* の MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、これは治療後 1 日に除菌された。安全性については 1 例下痢をみたが他に副作用を認めなかった。臨検値にも特記すべき異常を認めなかった。

結語：LMOX は *E. coli* を主とする GNR による急性細菌性前立腺炎には、抗菌活性、移行性に優れているので、治療には極めて有効性、有用性の高い薬剤である。

112 泌尿器科入院患者における臨床細菌学の検討

一複数菌検出 (感染) を主として一

上間 健造・香川 征
滝川 浩・黒川 一男
徳島大学医学部泌尿器科

目的：複雑性尿路感染症を臨床的に把握するために分離菌頻度の変遷と複数菌検出 (感染) の実態について検討した。

対象と方法：対象は当科入院患者とし、(I) 1981~1985 年の化学療法剤の使用状況と分離菌頻度の変遷、(II) 1984~1985 年の尿路に基礎疾患を有する症例での尿培養検査成績を単数菌 (検出)、複数菌 (検出) に群別

し、膿尿の程度、カテーテル留置と化学療法剤の有無との関連を検討した。

成績：(I) *E. coli*, *Klebsiella* spp. の減少と *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *X. maltophilia*, *Acinetobacter* spp. の増加は PCs, 第 1 世代セフェム剤の減少, 第 3 世代セフェム剤の使用頻度の増加と一致した。

(II) ①検出菌種数別頻度は、単数菌 65%, 2 菌種 27%, 3 菌種 5%, 4 菌種 2%, 5 菌種 0.1% であった。②菌検出時に膿尿 (±) 以上の頻度は、単数菌群で 43%, 複数菌群で 52% であり、また、カテ非留置群で 33%, 留置群では化学療法剤の影響はなく 62% であった。③尿培養の推移は複数菌群は単数菌群に比べ菌陰性化、不変が減少し菌交代の頻度は大差なく、化学療法剤よりはカテ留置の有無がより影響が強かった。④複数菌群では *S. marcescens*, *Pseudomonas* spp., YLO が減少し、*P. aeruginosa*, *Proteus* spp. の頻度が増加した。菌種別のコロニー数 (+~卍で算定) では、*Proteus* 属、*S. marcescens*, *P. aeruginosa* で (卍), (卍) の頻度が著明に高かった。⑤菌種別の膿尿 (-) 頻度は、*Flavobacterium* spp., NF-GNR, *Acinetobacter* spp., *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas* spp. で 40 数%~50 数% を占めた。

113 慢性前立腺炎患者からの *Ureaplasma urealyticum* の分離成績について

菅田敏明・大川光央・中嶋孝夫
徳永周二・久住治男

金沢大学医学部泌尿器科

藤田 信 一

金沢大学医学部中央検査部

目的：*Ureaplasma urealyticum* と慢性前立腺炎の関係を検討する目的で、昨年の本総会で慢性前立腺炎患者の前立腺液 (EPS) からの本菌の分離成績を発表した。今回は症例を追加するとともに、一部の症例について EPS 中の *U. urealyticum* の菌数も測定した。

方法：対象は慢性前立腺炎患者 118 例 (平均 42.4 歳) で、EPS (もしくは前立腺マッサージ後尿) 中の *U. urealyticum* の分離培養には Taylor-Robinson 液体培地を用い、菌数の測定には同培地 1.8 ml に検体 0.2 ml を接種し、10 倍段階希釈により測定した。また、*U. urealyticum* 陽性の 20 例に minocycline (MINO) を投与し、原則として 7 日後に細菌学的、臨床的効果を検討した。

結果：118 例中 51 例 (43.2%) の EPS 中より *U.*

urealyticum が分離された。なお、いわゆる prostatodynia と考えられた 36 例 (平均 41.8 歳) の検討では、8 例 (22.2%) の FPS 中より本菌が分離された。EPS 中の *U. urealyticum* の菌数に関しては、本菌が陽性であった慢性前立腺炎患者 12 例中 11 例 (91.7%) において 10^4 color-changing units/ml 以上の菌数を示した。また、MINO が投与された 20 例中 19 例 (95.0%) に本菌の消失が認められ、16 例 (80.0%) で EPS 中の白血球数の正常化もしくは減少が認められた。

結語：*U. urealyticum* の分離頻度、菌数および難治性症例における MINO の有効性からみて、本菌は慢性前立腺炎の原因となりうる事が推測された。

114 血液疾患に合併した重症感染症に対する Cefbuperazone の有効性と安全性の検討

阪神造血管器疾患感染症研究グループ

陰山 克・大藪 博

大阪医科大学第二内科

正 岡 徹

大阪府立成人病センター

永 井 清 保

兵庫医科大学第二内科

木 谷 照 夫

大阪大学微研内科

堀 内 篤

近畿大学第三内科

川 越 裕 也

国立大阪病院内科

安 永 幸 二 郎

関西医科大学第一内科

米 沢 毅

大阪大学第二内科

Cefbuperazone (CBPZ) は、新しく開発された第 3 世代セファマイシン系抗生剤で、グラム陽性、陰性、嫌気性菌にまで及ぶ広範囲な抗菌スペクトルを有し、各種細菌が産生する β -ラクタマーゼに対して極めて安定であるといわれている。今回我々は、血液疾患に合併した重症感染症に対して CBPZ を投与し、その有効性および安全性について検討を行なった。

方法：基礎疾患としては急性白血病 43 例、慢性白血病 6 例、悪性リンパ腫 13 例、多発性骨髄腫 3 例、再生

不良性貧血 5 例、その他 8 例、総例 78 例である。年齢は 14 歳から 85 歳で、平均年齢は 43.9 歳で、男 46 例、女 31 例である。感染症の内訳は敗血症およびその疑い 59 例、呼吸器感染症 8 例、上気道感染症 5 例、その他 6 例である。CBPZ は 1 日 4~8 g を点滴静注した。

成績：CBPZ 投与の臨床効果は、著効 24 例、有効 22 例、やや有効 2 例、無効 30 例である。その有効率は (著効+有効) 59.0% であった。感染症例の有効率は敗血症 16.7%、敗血症の疑い 58.5%、細菌性肺炎 71.5%、上気道感染症 100% であった。CBPZ 投与前の好中球数と有効率との関係は、好中球 500/cmm 未満の症例では 61%、500/cmm 以上の症例では 56.8% であり、両群間の有意差は認められなかった。副作用では皮疹および下痢 1 例、胃部不快感 1 例、肝機能異常 5 例に認められたが、投与前にすでに正常範囲を超えて高い値を呈していた例が多く、投与量による差はなく、いずれも重篤なものは認められなかった。

結語：血液疾患に合併した重症感染症に対して CBPZ による治療を行なった結果、有効率は 59.0% であった。好中球数 500/cmm 以下の症例に対しても 61% の有効率が得られたことより、CBPZ は血液疾患に合併した重症感染症に対して、有用かつ安全性の高い抗生剤として高く評価されるものと考えられた。

〔問〕血液疾患に合併した感染症の場合、好中球やリンパ球の質・量的な変化によって、一般細菌以外にウイルス感染等を考慮しなくてもいいのでしょうか、お教え下さい。

〔答〕もちろん、血液疾患に合併した感染症の場合、一般細菌以外にウイルス感染等の考慮は常になされております。

115 悪性腫瘍に合併した感染症に対する Piperacillin の有用性について

ピペラシリン研究会

島 田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

造血管腫瘍などの悪性腫瘍に合併した感染症は、免疫能の低下や白血球の減少により、重篤かつ難治である。かかる感染症 314 例に PIPC 単独および他の抗菌薬との併用投与し、有効性と安全性について multicenter study を行なった。

方法：急性白血病 144 例、慢性白血病 14 例、悪性リンパ腫 31 例、多発性骨髄腫 16 例、固型腫瘍 40 例、その他 69 例であった。PIPC の投与量、投与方法、他剤との併用に関しては主治医の判断によったが、PIPC 単独 69 例、セフェム剤併用群 55 例、AGs 併用群 89

例、セフェム剤と AGs 三者併用群 69 例、他の抗菌薬併用群 32 例であった。対象となった感染症は敗血症 50 例、敗血症疑 162 例、呼吸器感染症 77 例、その他 25 例であった。

成績：基礎疾患や感染症によって治療法の使い分けがなされており、白血病に合併した重篤な感染症には AGs との併用ないし三者併用が過半数をこえ、固型腫瘍の呼吸器感染症では 2/3 が PIPC 単独であった。また PIPC 単独では 1 日 4g 以下の、AGs 併用群と三者併用群では 1 日 5g 以上の投与例が多かった。

全体の臨床効果は著効 57、有効 99、やや有効 70、無効 64、判定不能 24 で、有効率は 53.8% であった。感染症別の有効率は敗血症 55.6%、敗血症疑 50.9%、肺炎 58.9%、上気道感染症 72.2% であった。起炎菌の陰性化率は 64.8% (68/105) であった。有効率は顆粒球数の回復に依存する傾向があり、投与後値 $100/\text{mm}^3$ 以下 37.7%、 $500/\text{mm}^3$ 以下 56.0%、 $500/\text{mm}^3$ 以上 61.0% と有効率と相関がみられた。副作用発現率は 4.8% (15/314) で、主なものは発疹であり、重篤なものはみられなかった。

結語：悪性腫瘍に合併した感染症に対する PIPC 単独および併用投与の有効率は 53.8% であり、顆粒球数 $500/\text{mm}^3$ 以下の症例に対しても 51.9% (84/162) の有効率を得たことは、本療法も造血器腫瘍の感染に有効な治療の一つと考えられる。

116 救急領域熱傷に対する Piperacillin の有用性について

ピペラシリン研究会
大塚 敏文
日本医科大学救急医学

熱傷に合併した感染症は、局所の感染のみならず宿主が免疫不全状態に陥いるため種々の感染症、特に全身的感染合併症を惹起ししばしば重篤となる。さらに頻回の植皮術を施行しなければならず、抗生剤の治療効果の判定指標に苦慮するのが実際である。我々は熱傷に合併した感染症に piperacillin (PIPC) を投与し、その臨床効果および安全性について全国 18 施設の共同研究として検討し、さらに効果判定基準の作成を試みた。

44 症例の熱傷に合併した感染症、および感染予防に PIPC が投与された。平均熱傷面積は 45.8 ± 25.6 (SD) % で、合併した感染症は敗血症が最も多く、次いで肺炎、尿路感染症、創感染が続いていた。熱傷に合併した感染症 33 例、感染予防 11 例についての判定基準による臨床効果は感染症に対しては有効率 45.2%、感染予

防については 88.9% であった。感染症 33 例中、敗血症が 21 例で最も多く、有効率は 28.3%、創感染は 17 例で有効率は 52.9% であった。熱傷面積 30% 以上では敗血症と創感染が多くみられ、敗血症に対する有効率は熱傷面積が増えるにしたがい感染症も重篤となり、有効率も悪くなっていった。

起炎菌の分離状況では、*Staphylococcus aureus* が 14 例と最も多く、次いで *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter* などが多く分離された。細菌学的効果では 53 株中消失 16 株で消失率は 32.0% だった。

熱傷に対する感染合併症に対する抗菌剤の判定基準を作成し、主治医判定と比較した感染症に対する主治医判定の有効率は 35.5%、判定基準における有効率は 45.2% で 10% 近い差がみられた。

〔問〕 熱傷例感染症に対する化学療法の評価基準設定の試みは今までなかったので、大きく評価されるべきと思う。これに関連して、1. 死亡例はあったのか、感染症によるものは。2. 局所療法との関与は。

〔答〕 1. 敗血症での死亡例があります。

2. 局所剤は大多数の施設でシルバースルファダイアジン、サルファマイロンを使用しております。感染予防に抗生剤を用いるか否かは一定した見解はないが、多くの施設では、受傷直後より投与している。

117 小児外科領域における黄色ブドウ球菌感染症に関する検討

神谷保廣・鈴木達也・保里恵一
成田 洋・林 周作・橋本 俊
鶴賀信篤・由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

目的：小児外科領域における黄色ブドウ球菌（黄色ブ菌）感染症に関して臨床および環境における黄色ブ菌の検出状況および薬剤感受性について比較検討した。

1) 黄色ブ菌感染症の発症状況；(対象) 過去 5 年間に当科入院小児例 535 例（手術例 443 例）を、3 群：新生児 70 (57)、乳児 148 (136)、幼小児 317 (250) に分け検討した。(結果) ①感染性疾患 (primary) は、44 例 (8.2%) (新生児 5 例、乳児 5 例、幼小児 34 例) で、黄色ブ菌感染症は、新生児 2 例、幼小児 1 例であった。②術後感染症は、17 例 (3.2%) (新生児 6 例、乳児 3 例、幼小児 8 例) で、黄色ブ菌検出例は、新生児 4 例、乳児 2 例であった。③薬剤感受性は、primary 例では良好な感受性を認めたが、他は ABPC, GM に対して耐性を示した。

2) 環境分離黄色ブ菌の検討；(対象と方法) 1986 年、小児系 3 病棟、成人系 3 病棟、手術室および ICU

にてブ菌選択培地を用いて空中落下細菌を採取した。コ
アグラゼ試験陽性菌を環境分離黄色ブ菌とし9種類の
抗生物質に対する感受性を測定した。(結果) ①環境分
離したブ菌は1,982株で、黄色ブ菌は60株(3.0%)
であった。②部所別では小児系44株(73.3%), 成人系
10株, 手術室5株, ICU1株であった。③薬剤感受性
では, CEZ, AMK, MINO に対して良好な感受性を示
し, メチシリン耐性黄色ブ菌は10株(17%)で, 小児
系がそのうち9株を占めた。

結語: 1) 黄色ブ菌感染症は, 新生児において高率に
認められ, 薬剤感受性は院内・外感染に差が認められ
た。

2) 環境分離黄色ブ菌は, 小児系病棟に高頻度に検出
され, 17%に耐性黄色ブ菌を認めたが, CEZ, AMK,
MINO が良好な薬剤感受性を示した。

118 小児科領域における TMS-19-Q ドラ イシロップの臨床的検討

ロキタマイシン小児科領域研究会

藤井 良知・篠崎 立彦

目黒 英典・有益 修

帝京大学

吉岡 一・藤田晃三・坂田 宏

丸山静男・滝本昌俊

旭川医科大学

我妻義則・服部 司・福島直樹

札幌市立札幌病院

横山 碓・木村 滋

弘前大学

渡辺 章・斉藤 明

青森県立中央病院

早川 浩・藤田 昌宏

東京大学医学部分院

小佐野 満・老川忠雄・山下直哉

慶応義塾大学

砂川 慶介

国立東京第二病院

堀 誠・豊永 義清

杉田 守正・城 宏輔

国立小児病院・東京慈恵会医科大学

南谷 幹夫・八 森 啓

東京都立駒込病院

中沢 進・近岡秀次郎・佐藤 肇

新納憲司・中沢 進一・平間裕一

昭和大学, 都立荏原病院, 総合高津中央病院,

大口東総合病院

市橋治雄・松田博雄・廣沢 浩

矢島晴美・森川嘉郎

杏林大学

久野 邦義・三浦 清邦

愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院

岩井直一・宮津光伸・中村はるひ

片山道弘・笠井啓子

名鉄病院

西村忠史・田吹和雄・青木繁幸

大阪医科大学

小林 裕・筒井 孟・春田恒和

神戸市立中央市民病院

本廣 孝・古賀達彦・島田 康

阪田保隆・富永 薫・山下文雄

久留米大学

Rokitamycin (RKM) ドライシロップ製剤につき錠剤
との等価性ならびに小児安全保証のための諸データがそ
ろったので21施設の共同研究を行なった成績である。

腎・肝機能正常の患児に標準量10mg/kg/回投与後の
血漿濃度 T_{max} はほぼ30分, $\beta T_{1/2}$ は約2時間, C_{max}
は30分で $0.54 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$, 6時間後でも $0.05 \mu\text{g}$ で
あり, 15, 10, 5mg/kg/回投与との間に用量依存性がみ
られ, T_{max} , $\beta T_{1/2}$ はほぼ同様であった。6時間後まで
の尿中回収率は約2%前後に過ぎない。食事前後では食
後の T_{max} が遅れ C_{max} が低下するのは成人同様であ
った。胃酸の影響をGA試験で53名の小児について検
査したが年齢による吸収の差は認められなかった。

臨床成績は原因菌を検出したA群379例につき主と
して分析した。上気道炎80例; 有効率90.2%, 肺炎
33例; 66.7%, 猩紅熱などRTI129例; 84.8%, マイ
コプラズマ肺炎66例; 90.9%, クラミジア感染症12
例; 100%, その他 *Campylobacter jejuni* による腸炎
36例; 100%, 全体として著効152例, 有効114例で
有効率88.2%であるが著効例が多いが目立った。原
因菌の不明のB群を加えると総数598例; 87.0%の成

積である。*C. jejuni*, *C. trachomatis*, *S. pneumoniae* の除菌率は高く, *S. aureus* にもよいが, *S. pyogenes*, *H. influenzae* は臨床的には有効でも完全除菌できない例が半数ある。*S. pyogenes*, *M. pneumoniae* の除菌には1日用量 30 mg/kg 以上にする必要を示す成績が得られた。

3日以上投与した抗生剤が無効で RKM に変更しての有効率は 84% で, その際の原因菌は β -lactam 剤無効の *Campylobacter* をはじめとする病原が多かった。副作用は消化器系が少数, 検査値異常も甚だ少なく, ことにアレルギー性反応が少ない点が注目された。

RKM dry syrup は 10 mg/kg/回 1 日 3~4 回を標準に, 必要により増量, 小児期に有用性の高いマクロライド剤の一つと結論した。

119 小児科領域における Flomoxef の基礎的・臨床的検討

藤井良知・目黒英典・有益 修
岡本義明・益子 仁
帝京大学小児科

中沢 進・佐藤 肇・成田 章
中沢進一・新納憲司・中田義雄
昭和大学小児科, 都立荏原病院小児科

砂川 慶介・岩田 敏
国立東京第二病院, 慶応義塾大学小児科

岩井 直一・種田 陽一
名鉄病院小児科

久野邦義・中野吉邦・早川文雄
安城厚生病院小児科

桜井 実・神谷 齋
伊藤 正寛・庵原 俊昭
三重大学小児科

三河春樹・真弓光文・伊藤節子
京都大学小児科

西村 忠史・田吹 和雄
青木 繁幸・高木 道生
大阪医科大学小児科

小林陽之助・小林立美・東野博彦
藪田 典明・安原昭博
関西医学大学小児科

小林 裕・春田 恒和
筒井 孟・黒木 茂一
神戸市立中央市民病院小児科

宮尾益英・市岡隆男・細田禎三
徳島大学小児科

岡本 喬・関口 隆憲
高松赤十字病院小児科

古川 正強・岡田 隆滋
国立療養所香川小児病院内科

松田 博・貴田嘉一・森本武彦
愛媛大学小児科

喜多村 勇・倉繁隆信・小倉英郎
高知医科大学小児科

本廣 孝・川上 晃・古賀達彦
島田 康・阪田保隆・富永 薫
山下文雄
久留米大学小児科

辻 芳郎・柳島 正博
長崎大学小児科

成人領域の有用性確認の後, 小児臨床試験に必要な基礎検討をすませた上での 17 施設の共同研究成績である。

Flomoxef (6315-S) 血中濃度は 20 mg/kg, 1 回静注で平均 C_{max} は約 100 μ g/ml に達し, 10, 20, 40 mg/kg の間には明らかな用量依存性を示した。 $T_{1/2\beta}$ はいずれも同様で 50 分台にあった。30 分点滴静注でも C_{max} が低下する以外は同様な経過を示した。以上は 43 名の腎・肝機能正常の入院小児についての成績である。尿中排泄は極めて良く投与 6 時間後までに 70% 前後の回収率を示した。

臨床効果は評価可能な 399 例について有意起炎菌を証明した A 群 217 例を主として分析した。*S. epidermidis* による髄膜炎 1 例に有効, 肺炎球菌髄膜炎 1 例にやや有効, 肺炎 121 例では著効 96, 有効 23 で有効率 98.3%, その他を加え RTI 全体で 97.4%, UTI は 36 例全例, SSTI 19 例で 89.5% の有効率, 全体では 96.3% であり著効が有効例の 73.7% を占めるのが注目された。*S. aureus* 36 株全例, *S. pneumoniae* 36 株中 34, その他の連球菌にも優れ GPC に対する除菌効果は高い。GNB にも 125 株で 89.6% 除菌, 更に 6% は減少している。全体で 216 株につき 92.6% の除菌率を示した。用量は大多数が 20 mg/kg 1 日 3~4 回で dose response

は著明でなかった。

3日以上の前投与抗生剤が無効で本剤に変更した79例のうち96.2%が有効経過をとり著効率も約70%と高い。GPC 18例の100%除菌例を含め他剤で消失しなかった44株中93.2%が除菌されている。

副作用はminorなもの4.7%,検査値異常は好酸球増多,などを含め成人領域よりやや高率であったが特別なものはない。アレルギー反応は将来観察を必要としよう。小児肺炎はじめ一般感染症に広く有効・安全な抗生剤と考えられた。標準量は20mg/kg/回を1日3~4回bolusあるいはd.i.にて投与,重症例には倍量まで増加,ただし成人量を超えないことを勧告した。

120 新しい抗癌剤感受性試験, Subrenal capsule assay の試み

第2報:容積法による臨床効果との一致性

坂井 保信・佐々木常雄・今井邦之
井深田鶴子・岩本 昌平²⁾
都立駒込病院化療,²⁾都立荏原病院口外

BOGDEN らによる腎被膜下移植抗癌剤感受性試験について,臨床効果との一致性とルーチン導入の二点に重点をおき,本法の有する問題を検討しながらその改善を行ってきた。

我々の方法の原法と異なる点は,1)独自の三次元測定法(容積法)を用いる,2)円板型移植片と,1側腎への2コ移植の採用,3)prospective studyを中心に行える限り単独治療で一致性をみる,4)評価はできる限り定量的に行なう,5)臨床効果との一致性との関連において assay 諸条件の検討調整を行なう,などである。

現在までに,新鮮ヒト癌材料を用いる31回の検討を行なった。このうちprospective studyとして臨床効果との一致性の判定を行なったものは,15症例における16 assayによる22治療である。この結果は原法よりはるかに優れ, assay 判定可能率95%,臨床効果との一致性については,正診率77%,相関係数0.38,同一症例で2種類の治療を行なったものの順位一致性6/6,PR以上の寛解が,15症例中9例60%,造血管腫瘍を除いても,11例中6例64%に得られた。なお,これらの中には思いがけない有効例5例が含まれており,うち2例が単独治療のみで2年以上完全寛解を続けている。

また,移植直前の組織所見,移植後の経時的組織所見あるいは諸処理条件と,臨床効果との一致性との関係をも検討した。腫瘍細胞量は移植前平均65% area に対し, assay 終了時(Day 6)では平均26% area と腫瘍残存性はあまりよくない。しかし,残存性には種々の条

件の関与が考えられ,良い条件ではかなりの腫瘍細胞が残存することが観察された。臨床効果との一致性との関連において諸 assay 条件の改善調整を行ない本法の精度向上を計る方法論もほぼ確立した。

まだ多くの問題はあがるが,本法は従来の感受性試験に比べ飛躍的に優れた一致性を有し,実用性はほぼ確実で,今後,癌治療の新しい展開に寄与することが期待される。

〔問〕BOGDEN 原法と坂井法(容積法)とにその臨床成績との一致性に大きな差異があるが,両者は同一検体における比較なのか。

〔答〕その通り,長短径は同じ数字を用いそれに高さを加えて容積を算出したものが我々の法として示したものである。

121 Subrenal capsule assay による UFT と他の制癌剤との併用効果の検討

西山正彦・新見 健・平林直樹
山口昌宏・王 殿昌・野宗義博
新本 稔・服部孝雄

広島大学原医研外科

UFT と他の制癌剤との併用効果を検討する目的で4 day subrenal capsule assay を用い, mitomycin C (MMC), cis-DD platinum (CDDP), adriamycin (ADM), methotrexate (MTX) の4薬剤を選び,各々との併用実験を行なった。

対象として,当科にて継代樹立したヌードマウス可移植ヒト胃癌株 SH-6,8,同食道癌株 EH-1,同大腸癌株 CH-3 の4腫瘍を用いた。各腫瘍を1.5mm 立方大に細切し ddY マウス,オス8週齢の腎皮膜下に移植し,翌日より3日間薬剤投与後,4日目に移植腫瘍の相対重量変化率($\Delta TW/TW_0$)を求め,抗腫瘍効果を判定した。対照,単剤投与,併用群合わせて10群を各腫瘍に対して設定し,各群マウス5匹とした。 $\Delta TW/TW_0$ の値が対照群で15%以上を評価可能,薬剤投与群で-15%以下を制癌剤感受性陽性とする,4腫瘍とも評価可能で,SH-8 に対する MMC 単独および MMC+UFT 投与群,CH-3 に対する MMC+UFT 投与群が感受性陽性となった。併用群の相加,相乗効果を判定すると,MMC+UFT 群では SH-6, EH-1, CH-3 の3腫瘍に対し相加効果,ADM+UFT 群では EH-1 のみに相乗効果が認められた。これらすべての実験においてマウスの体重変化は20%以下におさえられ,単剤投与群と併用投与群間に有意の差は認められなかった。

以上より,UFT は MMC との併用で最大の抗腫瘍効果が得られる可能性が示唆された。

122 Subrenal capsule assay による制癌剤感受性試験の基礎的検討

菊池寛昭・朝村光雄・蒲生真紀夫
松下達也・陳東義・涌井昭
高橋徹²⁾・阿部由直³⁾

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門・

²⁾ 病理学部門・³⁾ 放射線医学部門

目的：SRC (subrenal capsule) assay は迅速性、高い臨床相関性により期待されている制癌剤感受性試験であるが、種々の問題点が指摘されている。そこで我々は、腫瘍の増殖動態、および宿主反応と免疫抑制法の効果などにつき検討を加えた。

方法：ヌードマウス可移植性ヒト胃癌株 (H-111, SC6-JCK) を BDF₁ マウスと BALB/c nu/nu マウスに SRC 法により移植し、増殖曲線、組織学的検索、オートラジオグラム (ARG)、フローサイトメトリー (FCM) から腫瘍の増殖動態および宿主反応、薬剤感受性などを検討した。

結果、考察：実体顕微鏡下の観察より、BDF₁ マウスでは day 6, BALB/c nu/nu マウスでは day 16 まで腫瘍径は増加したが、FCM により宿主の細胞浸潤の程度を比較すると、前者では day 4 からそれが著しいのに対し、後者では day 20 まで腫瘍細胞が充分残存した。³H-TdR を用いた ARG 法により腫瘍細胞の増殖動態を検討すると、標識率は両者の間で大差なく、day 1 には定常状態であった。免疫抑制としては、cyclosporin A (CSA, 80 mg/kg, daily), cyclophosphamide (EX, 200 mg/kg, day-1) を用い、放射線照射 (400 rad, day 0) も行なった。免疫抑制効果は、CSA > EX ≒ 放射線照射の順であり、後二者では day 6 以降の細胞浸潤が高度だったが、CSA 投与群では day 16 でも軽度であった。Adriamycin, cisplatin, mitomycin C の3剤にて抗腫瘍効果の発現の差異を検討すると、BDF₁ マウスの EX 投与群では薬剤順位はヌードマウスの SRC の成績に一致したが非投与群では異なった。本法を正常マウスを用いて行なう場合、免疫抑制法の併用は不可欠と考えられる。

123 Subrenal capsule assay 法の問題点の基礎的検討

楠山剛昭・藤田昌英・坂田哲啓
下妻晃二郎・藤田史子・田口鐵男
大阪大学微生物病研究所附属病院外科

目的：抗癌剤感受性試験としての subrenal capsule assay 法の問題点の基礎的および臨床例の検討。

方法：①ヌードマウス移植ヒト癌株を CDF₁ マウス, BALB/c-nu/nu マウスに移植し, CDF₁ マウスに対しては cyclosporin A (CsA) (60 mg/kg, daily, s.c.), bredinin (200 mg/kg, every other day, s.c.) を腫瘍移植後投与し, 移植腫瘍の経日的変化および組織像を対比検討した。②ヌードマウス移植ヒト癌株を CDF₁ マウス (CsA 処置を移植後施行), BALB/c-nu/nu マウスに移植し, 5-FU (25 mg/kg, day 1~5, s.c.), MMC (3 mg/kg, day 1, i.v.) による治療実験を試み, 移植後 6 日目, 9 日目の肉眼的サイズ, 組織学的検索を行ない, BOGDEN 原法と比較した。③臨床材料 12 例に対し, 対照群, CsA 60 mg/kg 処置群, BALB/c-nu/nu マウス群に移植し, ΔTS の変化, 組織学的変化を移植後 6 日目, 9 日目にて対比検討した。

結果・考察：① CsA 処置群では移植後 15 日目まで経日的に移植腫瘍は増大し, 組織学的にも腫瘍細胞は増殖を示し, BALB/c-nu/nu マウス群とはほぼ相関を示した。Bredinin は宿主反応を抑制できなかった。② CsA 処置群, BALB/c-nu/nu マウス群とも腫瘍生着の場での抗癌剤の感受性をみており, 肉眼的サイズ, 組織像とも両者間にほぼ相関が認められた。③対照群では種々の程度に宿主反応が起こっており, CsA 60 mg/kg 処置にて宿主反応はほぼ抑制された。CsA 処置群, BALB/c-nu/nu マウス群においても, 原腫瘍により, 拒絶されるもの, 生着しているもの, 増殖していると考えられるものがあり, 移植腫瘍の生着増殖には腫瘍側の因子が考えられた。

BOGDEN 原法では肉眼的判定に宿主反応が影響を及ぼし, immunocompetent な腎被膜下は移植腫瘍が生着増殖する場というには程遠いものだが, 今回我々の用いた方法は抗癌剤の感受性を腫瘍生着増殖の場で判定できる可能性が示唆された。

124 新制癌剤 Quinocarmycin の作用機作
について

金丸龍之介・佐藤利秋・石岡千加史
小西ゆかり・涌井 昭

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門

目的：Quinocarmycin monocitrate は新規抗癌性抗生物質であり、その作用機作は未だ不明である。今回我々は、この物質の作用機作について、主に生体内高分子物質代謝の面から検討した。

方法：使用した細胞は、マウス白血病細胞株 L 1210 で、quinocarmycin 存在下における、1) [³H] thymidine, [³H] uridine, [³H] leucine の酸不溶画分への取り込み、2) アルカリ蔗糖密度勾配遠心による DNA 鎖切断効果、3) 蔗糖密度勾配遠心による rRNA の processing の阻害について検討した。さらに DNA に対する直接効果をみるために、4) quinocarmycin 処理した plasmid pBR 322 のアガロースゲル電気泳動を行なった。

結果：Quinocarmycin 10^{-6} M, 24 時間接触により、[³H] thymidine の酸不溶画分への取り込みは約 80% 阻害されたが、短時間処理ではこの阻害は認めなかった。また 24 時間接触時、 10^{-7} M より DNA の single strand scission が認められた。rRNA の processing の阻害は認めなかった。pBR 322 への直接効果は電気泳動上認められなかった。

考察：Quinocarmycin の DNA への主な作用機作は、DNA の strand scission であり、長時間の接触が必要なこと、plasmid DNA への直接効果は認めなかったことから、この作用は細胞の soluble component の作用を介することが示唆された。

〔問〕 Quinocarmycin は DNA 2 本鎖間に intercalate するか。DNA との結合は anthracycline と比較してどうか。DNA 2 本鎖の thermal profile に影響があるか。

〔答〕 DNA 2 本鎖間に intercalate する可能性につき、制限酵素を用いて検討中であるが、現在のところ、intercalation を示唆するデータは得られていない。

DNA との結合、および DNA 2 本鎖の thermal profile への影響については、検討していない。

125 新規制癌剤 MST-16 の抗腫瘍活性と
その作用機序について

塚越 茂・稲葉 實
癌研・化学療法センター

高瀬 宗章・成田 利晴
我妻 仁・矢口 信一
全業工業・研究所

MST-16, [1,2-bis (4-isobutoxycarbonyloxymethyl-3,5-dioxopiperazin-1-yl) ethane] はジケトピペラジン環を有する新規制癌剤で、現在、その臨床試験が進行中である。今回、MST-16 の抗腫瘍スペクトルを明らかにするとともに、その作用機序について検討した。

抗腫瘍活性は、マウス実験腫瘍、ヒト癌由来培養細胞、ヌードマウス可移植ヒト癌で検討した。MST-16 は、各種マウス腫瘍に対して強い抗腫瘍活性を示し、L 1210 に対して、ILS ip 254%, po 124% で、ip の場合の ILS_{max}/ILS₉₀ は 20 であった。P 388 に対しても同様に強い活性を認め、その ILS_{max}/ILS₉₀ は 25 を示した。固形腫瘍 B 16 に対しても TWI ip 91%, po 83% を示し、他の実験腫瘍 Colon 26, Colon 38, LL, M 5076 などに対しても ip, po 投与のいずれにおいても強い抗腫瘍活性を認め、MST-16 が、po 投与で有効であることが示された。また、ヒト癌培養細胞 A-549 (肺癌), KU-2 (腎癌), CEM (白血病), WiDr (結腸癌) に対してもマウス細胞と同程度の直接作用を示した。ヌードマウス移植 MX-1 には、po, ip 投与で有効であったが、LX-1 に対しては無効であった。

作用機序については、MST-16 耐性 P 388 を用いて各種のアルキル化剤との交叉耐性を検討した結果、いずれのアルキル化剤とも交叉耐性を示さず、MST-16 の作用機序は、アルキル化剤とは異なると推定された。また、MST-16 感受性 P 388 細胞および耐性細胞を用い、MST-16 の活性主代謝物である ¹⁴C-ICRF-154, [1,2-bis (3,5-dioxopiperazin-1-yl) ethane] の取り込みおよび結合を比較した結果、ICRF-154 は細胞に取り込まれ、細胞内高分子物質と結合して抗腫瘍作用を発現すると推察された。

126 FUR 誘導体 FO-152 の体内動態 (第2報)

藤田 浩・岡本公彰・高尾亞由子
澁谷真也・布沢哲二

鶴見大学歯学部細菌

FO-152 は 5-fluorouridine (FUR) の 5'-O 位に L-パリンの付着した FUR 誘導体である。昨年の本学会で、本剤静注後のウサギと担癌マウスの血中濃度を示した。その結果、FO-152 の急速な下降、FUR の早期よりの高値出現、低値の 5-FU が観察された。

今回、S. 180 担癌マウスに本剤静注後の FO-152 と各種代謝物の組織内濃度と、ヒト剖検より得られた組織乳剤中での本剤の FUR への変換について検討したので報告する。

結果：S. 180 皮下担癌マウスにおける FO-152 静注後の組織内濃度は血漿、腎、腫瘍中に少量が認められたが、他は検出限界以下であった。5-FU は各組織に検出されるが、低濃度であった。これに対し、FUR は高値に認められ、とくに腎、脾、皮膚、腫瘍は高濃度であった。FUR のリン酸化された F-nucleotide は肝、腎、胸腺、脾、膵、消化管、肺、腫瘍などに高濃度に検出された。RNA 中に組み込まれた薬剤の濃度は、腫瘍の他に、脾、胸腺、腎に高値を示した。

脳組織中の未変化体および代謝物の濃度は検出限界以下であった。

ヒト組織乳剤中での FO-152 から FUR への代謝は肝、腎に最も強く、率丸、心、小腸、肺、脾などで中等度であった。各種腫瘍乳剤中では各種の程度に FUR 産生がみられた。各 1 例であるが、肝癌、乳癌、肺癌乳剤中で比較的産生がみられた。

考察：FO-152 は組織内で FUR、F-nucleotide に代謝され、一部は RNA に組み込まれる。本剤の作用機序は RNA 障害を主とするため、5-FU 誘導体とは異なった抗癌スペクトル、副作用を示すことが予想される。また、本剤は水溶性、静注可能、低毒性である。

[問] FO-152 投与後各組織に FUR の型で見出されるとのご報告であるが、RNA への相当量取り込まれるのか、5-FU に比べて RNA への取込み量は多いか、RNA への取り込みによる抗腫瘍作用が nucleotide level での阻害によるそれより大きいとお考えか。

[答] FO-152 は生体内で L-パリン側鎖が容易に切れ、FUR が早期より高値に血中に出現する。FUR は組織細胞内でリン酸化されて ribotide となり、RNA 中に取り込まれ、主に RNA-directed toxicity で抗腫瘍作用を呈する。5-FU を投与するよりも、FO-152 を投与する方が、明らかに F-RNA 量は多い。

127 'N-behenoyl-1-β-D-arabinofuranosyl-cytosine (BHAC) の薬理動態

田中 幸枝・上田孝典・神谷 健一
内田三千彦・吉村輝夫・佐々木欣也
加川大三郎・津谷 寛・安藤 精章
中村 徹

福井医科大学第一内科

目的：急性白血病症例における BHAC の合理的な投与法を検討するため、本剤静注後の血液中薬剤濃度の推移を血球、血漿別に測定した。また、ラットについて血漿、血球および臓器内薬剤濃度を比較検討し、併せて、この血漿中薬剤濃度持続の機序を検討した。

方法：BHAC 濃度の測定は C_{18} - μ Bondapak を用いる HPLC による。Ara-C 生成量の測定は既報の薄紙クロマトグラフィーを用いた。

結果：BHAC 点滴投与中、血漿中濃度は速やかに上昇し、その後比較的急速に低下したが、赤血球中の薬剤濃度は血漿濃度に到達したのち低下は緩徐であった。ラットに 8 mg/kg の BHAC を静注した場合の血漿、赤血球中薬剤濃度はヒトの場合と同様で、肝臓および腎臓組織内濃度は低値を維持し、脾臓と肺臓組織内濃度は緩徐ながら赤血球内濃度に相当する高値に達した。*in vitro* で全血に BHAC を添加して incubate すると、薬剤は赤血球に濃度依存性に取り込まれ、その濃度は当量の ara-C のそれより一層高率であった。BHAC を取り込ませた赤血球を新鮮血漿中に浮遊、incubate した場合、薬剤は比較的急速に血漿中に放出され ara-C と ara-U の産生は 1% 以下であった。ラットにおいて iv 投与と当量の BHAC を ip 投与すると血漿中の薬剤濃度の上昇が緩徐で、赤血球中薬剤濃度も緩徐な上昇を示し、赤血球内薬剤濃度は血漿中濃度に追従的に変化することが明らかにされた。

結論：BHAC を静注すると本薬は速やかに赤血球中に取り込まれ、血漿中の薬剤濃度の低下に従って徐々に放出されるが、ara-C への代謝や肝腎への移行は極めて緩慢である。すなわち、脂溶性の薬剤である BHAC の静注時には本薬は赤血球内に貯蔵され、血漿中濃度の維持を助長し遷延性に作用する。脾内薬剤濃度の遷延性上昇は BHAC 含有赤血球の抑留によると考えられる。

[問] BHAC が赤血球に多いというのは、赤血球内へ取り込まれるのでしょうか、膜に吸着されるのでしょうか。

[答] 赤血球に取り込まれた BHAC の 99% は stroma に存在する。これは、本薬の lipophilicity によるものと思われる。

128 Ca²⁺拮抗剤併用による癌化学療法の実験的検討

—5-FU を中心として—

岩本 末治・牟礼 勉

山本 康久・佐野 開三

川崎医科大学消化器外科

目的：抗癌剤の効果増強のひとつに他の薬剤との併用があり、最近 Ca²⁺拮抗剤との併用が注目され、耐性を克服する可能性が示されている。

5-FU 系薬剤との併用の報告は少ないが、今回胃癌に対する主要抗癌剤のひとつである 5-FU を中心として、種々の抗癌剤の効果に Ca²⁺拮抗剤 verapamil が与える影響を Ehrlich ascites tumor cell (以下 EA cell) を用いて実験的に検討したので報告する。

方法および結果：抗癌剤は 5-FU の他に VCR, ADM, BLM を使用し、単独では増殖に影響を与えない濃度の verapamil を併用し単独群と比較検討した。

また、¹⁴C-5-FU を用いて細胞内への取り込みを検討した。いずれも単独に比べて増殖抑制効果の増強が認められ、5-FU でも VCR, ADM に比べて効果増幅は小さいが、verapamil が抗癌剤に選択的でなく作用し、抗腫瘍効果を増強したと思われる。¹⁴C-5-FU を用いた細胞内取り込みの検討では、併用群において有意の上昇が認められた。

In vivo の検討は、ICR マウスに EA cell を腹腔内移植したのち、5-FU, verapamil を腹腔内投与し survival で検討した。単独では survival に影響のない 10~20 mg/kg の verapamil を併用することで、5-FU 単独に比べ有意の延命効果が得られた。

Verapamil の作用機序は未だ明らかでないが、*in vitro*, *in vivo* で併用効果が認められた。しかし併用量によっては過剰反応をひきおこし逆に単独に比べて生存期間が短くなる例もあり、併用量の設定には慎重を要するものと思われる。

至適濃度や投与方法の工夫、副作用の問題など残された課題は多いが、化学療法への応用が示唆された。

〔問〕 Verapamil 存在下では細胞内 5-FU 濃度が高いというご報告であるが、これは anthracycline の場合のように薬剤を細胞外に放出する機構の阻害によるものか、5-FU 耐性細胞ではどうか。

〔答〕 細胞内への取り込みや排出の実験は ¹⁴C-5-FU を用いて行ないましたが、取り込みにおいては verapamil の併用で有意の増加がみられましたが、排出を検討しますと、verapamil の存在でも有意の排出阻害効果は得られず、今回の検討では細胞内 5-FU 濃度の上昇は

取り込みの増加によるものが主たる原因と考えております。使用した EA cell が非常に強い負電荷にあること、verapamil が 99.4% において陽電荷にあることも取り込みの増大の一因ではないかと現在も検討を進めています。耐性(5-FU)細胞においては今回検討していませんが、細胞入手しだい検討し、anthracycline の場合との違いなど実験予定です。

129 消化器癌に対する polyamine anti-metabolites を用いた併用制癌療法の検討

セレスト R D・藤本 茂・太田 正保

国分 和司・奥井勝二・五十嵐一衛²⁾

田口 鐵男³⁾・藤田昌英³⁾

千葉大学医学部第一外科・²⁾ 生物活生研究所、

³⁾ 大阪大学微生物研究所外科

現在行なわれている制癌療法の多くは DNA 生合成の直接阻害を目的としているが、より強力な効果を得る目的として DNA の destabilization を誘発し、その destabilized DNA を化学療法により attack する併用療法が想定される。DNA を destabilize させる物質として polyamine antimetabolite である alpha-difluoromethylornithine (DFMO) と ethylglyoxal-bisguanylhydrazone (EGBG) を用い、DNA を直接 attack する drug としては MMC を用いた。さらに DNA の destabilization をより強力にするために polyamine free diet を用いた。ヒト胃癌細胞株 H-23 を nude mouse に移植し、normal diet (ND) と polyamine free diet (Pf-D) を与え 2 群とした。EGBG 20 mg/kg と DFMO 1,000 mg/kg を 6 日間連続投与し、MMC 2 mg/kg を隔日に 2 回 ip 投与した。抗腫瘍効果の判定は移植腫瘍の増殖抑制、DNA 生合成能、tissue polyamine 量と組織像より行なった。ND の control と Pf-D の control 両群間に有意差がみられなかった。しかし EGBG+DFMO を投与した Pf-D と ND 群間には、投与終了後 2 日と 6 日において前者の腫瘍が有意に小さく、MMC 投与の場合と EGBG+DFMO+MMC の場合の Pf-D の方が共に有意の増殖抑制を示した。特に Pf-D の EGBG+DFMO+MMC 併用群は著明な腫瘍の増殖抑制を示し、投与中止後も増殖を認めなかった。さらに、tissue polyamine は spermine の減少が特に著明であった。Pf-D と EGBG+DFMO の投与により、polyamine 生合成を阻害して polyamine deficient state とし DNA を著明に destabilize させる。この状態における MMC の投与は MMC による DNA cross-linking の増加を招来して強力な制癌効果を発揮するものと考えら

れた。

130 可移植性腫瘍に対する抗癌剤とアスコルビン酸の併用投与の効果

中野 喜久男

静岡瀬名病院

藤本 修一

千葉県がんセンター化学療法部

時田 尚志

千葉県がんセンター動物室

目的：臨床的に治癒切除を施した進行癌患者に、術後 MMC と 5-FU と共にアスコルビン酸（以下 VC）を併用したところ、有意に生存期間の延長を認めたため、これを解析する目的で本実験を行なった。

方法：1群 10 匹の C₅₇BL/6 雌性マウスを 4 群設け、飼料は VC 欠乏食を用い、Lewis 肺癌細胞を 1 匹当たり 1×10^6 個皮下移植し、1 日目に、①群 MMC 2 mg/kg、5-FU 50 mg/kg および VC 1,000 mg/kg、②群 MMC 2 mg/kg および 5-FU 50 mg/kg、③群 VC 1,000 mg/kg、および④群対照（生食水）をそれぞれ MMC と 5-FU は週 1 回ずつ、VC と生食水は週 2 回ずつ腹腔内注射して腫瘍の大きさを計測した。また別に各群 5 匹ずつに同様に投与し、移植後 10 日目の腫瘍を組織学的に検査した。

結果：移植後 6 日目の腫瘍重量 (mg) は、平均①群 7.5、②群 75、③群 194、および④群 238、13 日目では①群 925、②群 1,430、③群 2,894、および④群 3,564 と 13 日目までは腫瘍重量は有意に①<②<③<④の順序で大きくなった。17 日目以後はこの傾向は不明瞭となった。組織学的には VC 投与した群は腫瘍組織内の裂け目状の変性壊死の範囲が比較的広く、抗癌剤を投与した群は核小の膨化、変性が明らかであるとともに、裂け目状の変性壊死の部分に細胞破砕片が多くみられた。したがって両者の投与された①群が最も変化が強く、②>③>④の順に弱くなった。

考案：培養系の腫瘍細胞に対する抗癌剤の作用を VC が増強するという報告があるが、*in vivo* でも同様の効果を認めた。

131 レンチナンと癌化学療法剤との併用—術後転移抑制効果を中心として

椎尾 剛・北村京子・大石和夫

味の素株式会社中央研究所・生物科学研究所

目的：レンチナンは多くの癌化学療法剤との間に併用

効果があり補完的療法剤として広く期待されている。

なかでも、術後の腫瘍転移を抑制する目的でレンチナンと癌化学療法剤を併用することが考えられる。マウス実験系で検討した。

方法：レンチナンと癌化学療法剤の併用については sarcoma-180 固型癌実験系で基礎検討を行ない、肺転移実験系にすすめた。供試癌化学療法剤としてはテガフルの他に UFT、5-FU、アドリアマイシン、シスプラチン、プレオマイシン、マイトマイシン C、シクロホスファミド、カルボコン、などを用いた。

転移実験腫瘍としては Lewis lung carcinoma (3 LL) およびマウス扁平上皮癌 KLN 205 を用いた。

結果：KLN 205 転移系ではレンチナンは腫瘍切除手術前に投与しても、手術後に投与しても明らかな延命効果を示した。一方、3 LL 転移系では腫瘍切除手術後の投与が、より有効であり、明らかな肺転移抑制効果がみられた。

Sarcoma-180 固型癌に対してレンチナンと癌化学療法剤を同時併用したところ、供試したすべての癌化学療法剤についてレンチナンとの併用効果が認められた。

3 LL の自然転移系についてレンチナンと癌化学療法剤を併用したところ、いずれの場合にも併用効果が得られた。至適条件としてはテガフル（ネベルク使用）、シクロホスファミドでは手術前投与がよく、マイトマイシン C、プレオマイシンでは手術後投与で、よりよい併用効果が得られ、これらにレンチナンを手術後投与した場合に明らかな併用効果がみられた。

〔問〕 Lentinan の 3 LL の肺転移抑制のメカニズムについてどういう考えをおもちですか。

〔答〕 術後投与が、より有効であるという点からレンチナンが単なる手術侵襲による免疫低下をカバーするというのではなく、抗腫瘍作用として腫瘍転移を抑制している可能性が高い。その際のエフェクターレベルの検討は、まだ検討していない。今後の課題と考えています。

〔問〕 肝の P 450 活性に対するレンチナンの影響はどうか。

〔答〕 専門でないので明確なお答えはできないが、レンチナン投与により P 450 活性が高まるという報告があります。

132 HCFU のマウス腫瘍細胞内局在に及ぼすアクチノマイシン D の影響について

藤本 二郎・森 武貞

大阪大学医学部第二外科

担癌マウスにおいて、アクチノマイシン D (AD) の

前投与により 5-FU および Tegafur の腫瘍細胞内取り込みが増加することをオートラジオグラフィ (ARG) によって認めているので、今回 HCFU について検討した。

担癌マウスについて、1-hexylcarbamoyl-5-fluoro-6-¹⁴C-uracil (¹⁴C-HCFU, 比活性 3.5 μ Ci/mg) の腫瘍細胞内局在を ARG により検討したところ、¹⁴C-HCFU に由来する ¹⁴C-5-FU などの活性物質は主として核小体に取り込まれることを認めた。そこで Fujimoto ascites tumor (JNCI 59:79, 1973) 移植マウスに体重 1g 当たり 0.0001 mg の AD を腹腔内投与し、経時的に腫瘍細胞を採取して塗抹標本を作製した。この塗抹標本はクロロホルム処理により標本内の遊離の ¹⁴C-HCFU を除去したのち ARG を行なった。

AD 非投与では最初に細胞内に銀粒子の集積が認められるのは ¹⁴C-HCFU 投与後 12 時間であったが、AD 前投与の場合は 2 時間ですでに細胞内に銀粒子の集積が認められた。AD 非投与および前投与の両群とも 48 時間目まで細胞内取り込みを認めたが、AD 投与群では核小体は不明瞭となり、核小体に一致した銀粒子の集積は認められず、細胞障害の程度が高かった。細胞内の銀粒子は大部分が核内に、残余は細胞質に認められた。

腹水中の HCFU 由来の 5-FU の濃度を測定したところ、HCFU 投与後 2 時間では AD 非投与群が 0.31, 0.26 μ g/ml であるのに対し、AD 前投与群では 0.77, 0.50 μ g/ml と高値であった。そして腫瘍細胞 5-FU 濃度も AD 非投与群の 0.172, 0.125 μ g/ml に対し、AD 投与群では 0.244, 0.153 μ g/ml と高い傾向を示した。これは ARG の所見とよく一致する。AD による RNA 合成の阻害のため HCFU 由来の 5-FU の RNA への取り込みも阻害を受け、このため 5-FU の DNA への取り込みが顕在化すると考えられる。

〔問〕 HCFU は hexylcarbamoyl 基がはずれて細胞内または核酸内に入るのですか。

HCFU は DNA 内にどの程度取り込まれますか。

Actinomycin による HCFU 取り込みの促進のメカニズムについてどうしてお考えをおもちか。

〔答〕 Hexylcarbamoyl 基: HCFU は hexylcarbamoyl 基がはずれてから細胞内あるいは核酸に入ると思われるが、本実験では乳剤適用の前にクロロホルム処理を行なっているので、たとえ hexylcarbamoyl 基のついた HCFU のまま細胞内に入ったとしても、その free の HCFU は除去される。

HCFU の DNA への取り込み: Actinomycin D 投与後の核質における銀粒子の集積が DNA への取り込みと考えられる。これは actinomycin D 非投与の場合、すなわち DNA と RNA 両方の取り込みよりもかなり少ないことは明らかであるが、定量的にはまだ検討して

いない。

Actinomycin D による HCFU 取り込みの促進: 1) Actinomycin D を腹腔内投与することにより腹膜の炎症性変化が生ずるため、そのあとで投与した HCFU, さらにそれから生成された 5-FU などの活性物質の拡散状態が変化を受ける。そのため最初は 5-FU の腹水中の濃度が高く、腫瘍細胞内濃度も高くなる傾向が認められており、さらに時間の経過とともに腹水中のこれらの物質が速やかに消失するので、細胞の内外の濃度差が生じ、オートラジオグラムでは取り込みの促進として認められると考えられる。

2) Actinomycin D を投与すると腫瘍細胞の退行性変性の傾向が認められるので、この結果細胞膜の透過性に変化が生ずる可能性がある。

3) Actinomycin D が腫瘍細胞周期の部分同調を惹起する。

133 MST-16, ICRF-154, ICRF-159, および Bimolane のマウス実験腫瘍に対する抗腫瘍効果の比較

待田 智・中西文雄・星野 章

安城更生病院化学療法科

MST-16 [1, 2-bis (4-iso-butoxycarbonyloxymethyl)-3, 5-dioxopiperazin-1-yl] ethane] は中国の CAI らおよび日本の高瀬 (全薬工業) らによって合成された。ICRF-154 の誘導体であり、今回我々は、L 1210, および P 388 白血病を用いて、MST-16 の抗腫瘍効果を、ICRF-154 およびその誘導体である、ICRF-159, bimolane と比較検討した。

L 1210 白血病は 10^5 個を、P 388 白血病は 10^6 個を BDF₁ マウスの腹腔内に移植し、24 時間後に薬剤を 1% HPC (L) にて懸濁して腹腔内に投与した。成績は、最大耐量 (MTD), 延命率 (ILS), および化学療法係数 CI (MTD/ILS₅₀) にて示した。L 1210 白血病においては、MST-16 は、MTD=1,000 mg/kg, CI=8.2, ICRF-154 は、MTD=800 mg/kg, CI=6.2, ICRF-159 は、MTD=1,000 mg/kg, CI=2.6 であった。また P 388 白血病においては、MST-16 は、MTD=600 mg/kg, CI=11.3, ICRF-154 は、MTD=500 mg/kg, CI=6.3, ICRF-159 は、MTD=1,000 mg/kg, CI=4.4, bimolane は、MTD=150 mg/kg, CI=1.9 であった。

また、MST-16, ICRF-154 と各種代謝拮抗剤および各種抗生物質との併用については、L 1210 白血病で、MST-16 300 mg/kg, ILS 55%, ICRF-154 200 mg/kg, ILS 78% で、MTX, 6MP, 6TG, 5-FU, Ara-C, CPA は ILS 40~63% を示し、それらとの併用では、60 日生存マウスも認めず、相加効果程度にとどまった。P 388 白血病においては、ADR, DNR, ACM,

MMC, VCR, VBL は、ILS 54~112% を示し、それらとの併用は、MMC で相乗効果を示し著明な延命効果を認めた。

これらの成績は、MST-16 の抗腫瘍効果が L 1210 と P 388 白血病の両系において、ICRF-159, ICRF-154 および bimolane より優れていることを示し、また併用においては、P 388 白血病で、MST-16+MMC, ICRF-154+MMC が、60 日生存マウスを認める、著明な延命効果を示し、MST-16 が、併用薬剤としても有用であると考えられる。

134 ヌードマウス可移植性ヒト癌株に対する Quinocarmycin の抗腫瘍効果

井上 聡・久保田哲朗・大石 崇
葛岡真彦・岡 昭一・下山 豊
菊山成博・石引 久弥・阿部令彦
慶応義塾大学医学部外科

Quinocarmycin (KW-2152; 以後 QCM) は新たに開発された抗癌抗生物質であり、その分子構造は従来の抗癌剤との類似をみない。我々はヌードマウス可移植性ヒト癌株 11 株を用いて本薬剤の抗癌スペクトラムおよび投与方法による抗腫瘍効果の違いについて検討した。

実験には BALB/c nu/nu 雄マウスに移植された胃癌株 7 株 (St-4, St-15, St-40, SC-2-JCK, SC-6-JCK, Exp-4, H-111), 乳癌株 1 株 (MX-1), 結腸癌株 1 株 (Co-4), 肺小細胞癌 2 株 (Lu-24, Lu-130) を用いた。

MX-1 と SC-2-JCK に対しては、QCM を 2.5 mg/kg 14 日間連日投与, 5 mg/kg 7 日間連日投与, 7 mg/kg 週 2 回計 5 回投与, および 10 mg/kg 週 1 回計 3 回投与の 4 通りの方法で腹腔内投与したところ、両腫瘍に対して抗腫瘍効果は 5 mg/kg 7 日間連日投与の時に最も優れていた。他の 9 株に対しては本法を用いて抗腫瘍スペクトラムを比較検討した。本投与方法による体重減少は一般的に 20% を上回らず、5 mg/kg 7 日間連日投与がヌードマウスにおける最大耐量と推定された。

各種抗癌剤に対して高い感受性を示し一次スクリーニング系として用いている乳癌株 MX-1, 結腸癌株 Co-4 に対して QCM は強い抗腫瘍効果を示した。肺小細胞癌株 Lu-24 と Lu-130 に対しては、Lu-24 では 6 腫瘍中 5 腫瘍が消失し、Lu-130 でも治療開始後 10 日目までに全腫瘍が消失するという著効を示し、この成績は既存の抗癌剤より優れていた。胃癌株に対する有効率は 71.4% (5/7) であり、特に SC-2-JCK と Exp-4 に対しては著明な抗腫瘍効果を示した。(著効率 28.6%; 2/7) この有効率は当施設における mitomycin C, cispla-

tin とほぼ同等であり adriamycin, 5-fluorouracil, cyclophosphamide より優れていた。本剤は高い抗腫瘍効果を示すので、今後毒性の検討および類縁化合物の開発が望まれる。

135 有機シリコン化合物 (SDK-12B 誘導体) による抗腫瘍効果の多様性

福島弘司・福岡真理子・藤田晴久
桜井敏晴・瀬戸 淑子
慶応義塾大学医学部薬化研・化療部門

目的: 我々は、経口投与でも制癌効果を発揮する抗癌剤を開発するために有機シリコン化合物の抗腫瘍活性について長年研究し、その成果を発表してきた。今回は、選択された数種の alkylamine 基を有する有機シリコン化合物と 5-FU とを化学的に結合させた誘導体 (SDK-12B 誘導体) による抗腫瘍効果の多様性について得られた成績を報告する。

方法: 癌細胞は、P 388 および L 1210 白血病細胞 B 16 melanoma, MM 46, Meth A 肉腫および MX-1, MKN-45 細胞を用いた。なお、培養ヒト OAT 細胞を使用し、有機シリコン化合物の殺細胞効果も検討した。

結果: (1) 選択された dimethylphenylsilylthioethylamine (SDK-103) は、経口投与で MM 46 を含むマウス固形癌に対して抗腫瘍効果を有し、特に、Meth A 肉腫細胞に対し著しい延命効果 (% ILS: 80%) を示し、至適的投与条件下で治癒するマウス (5/10) も得られた。これらの治癒したマウスは、生 Meth A 肉腫の再接種に対し抵抗性を示した。

(2) SDK-103 は、5-FU との併用により Meth A 肉腫および MM 46 細胞に対して有意な延命効果を示したが、その併用より SDK-103 に 5-FU を結合した SDK-12B-5 の方が顕著な延命効果を示した。

(3) 同様に、SDK-110 (trimethylsilylpropylthio-propylamine) に 5-FU を結合させた SDK-12B-14 も、Lewis 肺癌に対し手術との併用で顕著な延命効果 (% ILS: 243%) を示し 8 匹全例治癒した。

(4) この 2 つの化合物は、ヌードマウスにおける MX-1 および MKN-45 ヒト胃癌に対しても有意な増殖抑制効果を示した。

(5) また、*in vitro* ヒト肺癌 (OAT) 細胞での SDK-103 による殺細胞効果は時間依存性であった。一方、SDK-12B-5 による殺細胞効果は SDK-103 と 5-FU との併用と明らかに異なり短時間で殺細胞作用を示した。

考察: 以上検討した結果から、alkylamine 誘導体の中

には既知の抗癌剤 (5-FU 等) と結合することにより毒性の軽減と抗腫瘍効果の増強とともにユニークな作用機序を有する誘導体を見出す手掛りを得た。

〔問〕 5-FU の毒性を軽減することは理解できたが、5-FU の至適投与量での成績と比較した場合はどうか。

〔答〕 経口投与による 5-FU の至適投与量の 0.52 mmol/kg で Meth A 肉腫に対して若干の延命効果 (% ILS : 30%) が認められたにすぎなかった。一方、5-FU + SDK-103 (1 : 1) の 0.52 mmol/kg では 5-FU の単独投与と比較して有意な延命効果 (% ILS : 90%) を示した。更に、5-FU と SDK-103 とを化学的に結合させた SDK-12B-5 では 5-FU と SDK-103 の併用群より優れた抗腫瘍効果であった。0.52 mmol/kg より低い投与量 (0.35 mmol/kg) では抗腫瘍活性の差がより明らかとなった。これらの相違は毒性緩和と生体内動態の違いによるものと推定される。

136 OK-432 および Ge-132 による Methylcholanthrene 誘発肉腫の発症の抑制

玉井 守・片岡 幹男
大野 泰亮・木村 郁郎
岡山大学医学部第二内科

目的 : C3H マウスを用いて methylcholanthrene (MC) 誘発肉腫を作製し、その発症に及ぼす OK-432 および Ge-132 の効果を検討した。

方法 : 実験には、C3H 6 週齢雌性マウスを用い、MC 1 mg を皮下注射した。マウスは 1 群 30 匹を用いた。第 1 群は無処置の対照群とした。第 2 群は OK-432 1 KE/body を MC 注射後、週 2 回 8 週間の腹腔内投与を行ない、第 3 群は MC 注射 2 週前より連日 2 週間 OK-432 0.1 KE/body 投与し、MC 注射後は第 2 群と同様に投与した。第 4 群および第 5 群は Ge-132 を 100 mg/kg の腹腔内投与を行ない、その投与方法は第 4 群は第 2 群と、第 5 群は第 3 群と同様のスケジュールで行なった。これら 5 群の腫瘍発生状況を逐次観察し、腫瘍径が 5 mm 以上となった時点を腫瘍発生と判定した。また各時期における末梢血の LGL 比率および脾細胞の LGL 比率、NK 活性の測定を行なった。

結果 : 各群における腫瘍発生率を経時的にみると、対照群 (1 群) と OK-432 後投与群 (2 群) との間には有意の差は認められなかったが、OK-432 前後投与群 (3 群) との間には、MC 注射後 10, 12, 14 週において有意の発生抑制が認められた。また Ge-132 後投与群 (4 群)、Ge-132 前後投与群 (5 群) 共に対照群に比べ、10, 12 週において有意の発生抑制が認められた。末梢血の LGL 比率および脾細胞の LGL 比率、NK 活性は、

OK-432 および Ge-132 の前後投与群において、MC 注射直前で対照群に比べ有意の上昇が認められた。

結論 : Methylcholanthrene 誘発肉腫に対して、OK-432 の前後投与および Ge-132 の後投与、前後投与により発症の抑制を認めた。これら薬剤による発症の抑制に LGL の関与が示唆された。

137 ヒト腫瘍細胞に対する γ 型および α 型インターフェロンの抗細胞活性と細胞結合性の比較

石井 義昭
癌研・附属病院薬剤部
塚 越 茂
癌研・癌化学療法センター

目的 : インターフェロン (IFN) には α , β , γ の 3 つの型があり、それぞれ生物学的活性が異なるといわれ、その原因を細胞表面レセプター (RC) との関係に求めるいくつかの報告がある。そこで我々は、組換え型 IFN- γ (41 U/ng, ジェネンテック社) および IFN- α_2 (470 U/ng, 日本ロッシュ社) を使用し、IFN の抗細胞活性と特異 RC 結合性について比較検討したので報告する。

方法 : 用いた細胞は肺癌 2 株 (PC-13, QG-90)、悪性黒色腫 2 株 (SEKI-F, HMV-1)、腎癌 1 株 (ACHN)、パーキッリン腫 1 株 (Daudi) で、これらに Bolton-Hunter 法により 125 I を標識した 125 I-IFN- γ , 19 Ci/mmol (557 cpm/ng) ; および 125 I-IFN- α_2 , 71 Ci/mmol (4,405 cpm/ng) を添加し、非標識体の *in vitro* 抗細胞効果と特異結合性について検討した。

結果 : IFN- γ に感受性の細胞はすべて当該 IFN と特異結合し [RC 数, 500~1,700 ; K_d , 1.3~6.0 $\times 10^{-10}$ M], 同非感受性細胞 [PC-13, Daudi] は特異 RC 陰性であった。しかし、IFN- α_2 に対しては PC-13, QG-90 は非感受性であったが、これらを含めた全細胞が IFN- α_2 と特異結合し [RC 数, 100~2,300 ; K_d , 1.6~7.3 $\times 10^{-10}$ M] で感受性と RC 数, K_d 値との間に有意な相関性はみられなかった。

考察 : IFN の抗細胞効果とその特異 RC の関係については肯否両論があるが、今回検討した細胞種については、 γ 型は肯定的で α 型については否定的であった。今後はさらに IFN の細胞結合性とその後の抗細胞作用機序を解析する必要がある。

〔問〕 臨床的に INF に効果のある腫瘍は限られているが、造血器腫瘍などでこのレセプターはどのように考えておられますか。

[答] 興味ある問題ですが、現在未だ分っていませんので、今後、さらに研究をすすめていきたいと思いません。

138 *Corynebacterium parvum* の菌体成分による adoptive chemoimmunotherapy の可能性

向井 晃太・堀見忠司・岡林孝弘
金田 道弘・武田 功・下山 均
丁野真太郎・田中 出・三宅規之
折田 薫三

岡山大学医学部第一外科

目的：*Corynebacterium parvum* は、抗腫瘍免疫賦活剤であることが知られている。その菌体成分である pyridine extract residue (CP-PER) を用いた、adoptive chemoimmunotherapy による同系腫瘍排除の可能性を検索する目的で、マウスを用い実験を行なった。

方法：BALB/c マウス背部皮下に Meth A (2×10^6) と CP-PER (100 μ g) を混合接種して Meth A 感作賦活化マウスを作製し、7~35 日後に脾臓より Meth A 感作脾細胞を得た。次に他の BALB/c マウスに Meth A (1×10^6) を背部皮下接種後 2 日目に cyclophosphamide (100 mg/kg) 腹腔内投与し、3 日目に Meth A 感作脾細胞 (1×10^6) の passive transfer を行ない、腫瘍の退縮を検索した。次にこれらの感作脾細胞の担当細胞を同定する目的で抗 Thy-1, 抗 L3T4 の各抗体を用いて腫瘍退縮に及ぼす影響と腫瘍内浸潤細胞の抗 L3T4 および抗 L3T4 抗体を用いた免疫組織学的染色 (ABC 法) を行ない検討した。

結果：混合接種後 10~13 日目の Meth A 感作賦活化マウス脾細胞に腫瘍を完全退縮させる能力が認められた。この腫瘍退縮は passive transfer 後 7~10 日目から認められた。これら感作脾細胞を抗 Thy-1, 抗 L3T4 抗体と補体で処理すると抗腫瘍効果は失活するのに対し、抗 L3T4 抗体と補体処理では影響を受けなかった。退縮中の腫瘍の浸潤細胞は、L3T4⁺ T cell が大部分であり、Lyt-2⁺ T cell は少数であった。

考察：Meth A と CP-PER 混合接種後 10~13 日目の Meth A 感作賦活化マウス脾細胞の passive transfer により、同系腫瘍排除系が確立したが、その担当細胞は移入細胞として helper T cell が、腫瘍内浸潤細胞として DTH effector cells が同定され、これらの細胞により腫瘍退縮が起るものと考えられた。

139 Thermosensitizer を使用した温熱化学療法

太田正保・藤本 茂・セレスター D
国分和司・奥井勝二・三好武美¹⁾
母里知之²⁾・藤田昌英⁴⁾・田口 鐵 男⁴⁾
千葉大学医学部第一外科・²⁾放射線科,
¹⁾ 東海大学医学部放射線科,
⁴⁾ 大阪大学微生物研附属病院外科

温熱療法と併用することにより制癌剤の効果が増強されることが知られている。我々は温熱化学療法の効果を更に高める目的で thermochemosensitizing drug を検討しており、昨年の本総会で MMC を用いた温熱化学療法に対し、misonidazole (MIS) が強力な thermosensitizer として作用することを報告した。今回、ACNU を用いた温熱化学療法に MIS を併用してその効果を検討した。

実験方法：継代移植されたヒト胃癌を nude mouse 後肢根部に移植し、腫瘍が 150 mg に達した時点で温熱化学療法を開始する。加熱の 60 分前に MIS 500 mg/kg, 直前に ACNU 20 mg/kg ip 投与した後、移植腫瘍部分を 43.5°C の water bath 内に 23 分間浸し、これを 7 日の間隔で 2 回繰り返した。治療効果は、1) 腫瘍増殖率の time course, 2) DNA 生合成能によって判定した。

結果：ACNU+加温群は ACNU 単独群に比べて強い増殖抑制を示した。更に、MIS を併用することにより、MIS+ACNU+加温群は、より強力な抑制効果を示し、synergistic な効果と考えられた。しかしながら、ACNU 単独群と ACNU+MIS 群間、対照群と MIS 単独群間では差は認められず、MIS 単独では温熱を加えない場合には効果がみられなかった。DNA 生合成能も同様の結果を示唆した。MIS の併用により特に副作用は認められなかった。

以上、MIS は温熱療法において ACNU と併用することにより、強力な thermochemosensitizer として作用し、副作用もなく、その臨床応用が期待された。

140 アドリアマイシン包埋リポソームを用いた婦人科悪性腫瘍の化学療法に関する基礎的研究

上野直樹・小嶋仲夫*・藪下廣光
野口昌良・石原 実・八木國夫*

愛知医科大学医学部産婦人科, *応用生化学研

目的: リポソームは主として生物膜成分から構成されているため低毒性であり, 抗原性も低く, また物質を包埋することによりその生体内動態を変化させ得ることから生体内における薬物の輸送担体として注目されている。そこでアドリアマイシン (ADM) をリポソームに包埋することによって ADM の心毒性の軽減と血中および腫瘍内濃度の増加をはかるとともにその抗腫瘍効果について検討した。

方法: 卵黄ホスファチジルコリン, コレステロールおよびサルファタイドからなるリポソームに ADM を包埋し, これをヒト卵巣癌株移植ヌードマウスに静注し, 各臓器での ADM 濃度, 腫瘍の大きさおよび体重を経時的に測定した。

成績: ADM は正電荷をもつためリポソーム膜のサルファタイドと結合し大量に包埋された。リポソームに包埋した ADM の血中および腫瘍内濃度は, 静注後1時間では ADM を単独で投与した場合よりもそれぞれ 16.2, 1.6 倍高く, 心臓における ADM 濃度は逆に ADM 単独投与よりも 68% 減少した。また ADM 単独投与でみられる体重減少はリポソームに包埋することにより抑制された。ADM をリポソームに包埋してもその抗腫瘍効果は低下しなかった。

結論: ADM をリポソームに包埋することにより心臓への ADM 取り込みと体重減少を抑制し, 血中および腫瘍内の ADM 濃度を高め得ることから, 本リポソームは ADM の輸送担体として臨床上有用であると考えられる。

[問] アドリアマイシン包埋リポソームの血中濃度が高く持続するのは, リポソームの粒子が大きく, 血管外に漏出しにくいからではないか。

[答] 確かにリポソームの粒子が大きいため, 血管外に漏出しにくいことも血中濃度維持に関係していると思われませんが, 粒子の大きい多重膜リポソームの方が小さい1枚膜リポソームより血中濃度が低く維持されることから考えると, リポソームによって ADM の正電荷を打ち消し, ADM の組織との親和性をおさえたために血中濃度を高く維持すると考えています。

141 アドリアマイシン包埋リポソームの抗腫瘍効果

永田二郎・山内晶司・市橋秀仁
高木 弘・小嶋仲夫*・八木國夫*
名古屋大学医学部第二外科, *応用生化学研

目的: アドリアマイシンは消化器癌に対しても有効性が高い制癌剤の一つであるが, 心毒性に代表される副作用のためにその使用が制限されている。そこで, アドリアマイシンを脂質二分子膜よりなるリポソームに包埋することによって副作用の軽減および制癌効果の増強を図った。

方法: 超音波法によりアドリアマイシンを包埋したサルファタイド挿入リポソーム [小さな1枚膜リポソーム (SUV) と多重膜リポソーム (MLV)] を調製した。3種のヌードマウス可移植性ヒト胃癌株 (SC-1-NU, H-111, SC-6-JCK) を用い, *in vitro* では SDI 法および colony forming assay, *in vivo* では SRC assay にて制癌剤感受性試験を行なった。また, ヌードマウスを用いてアドリアマイシンの組織内濃度を経時的に測定した。

結果: SDI 法では遊離のアドリアマイシンとアドリアマイシン包埋リポソームの間に差を認めなかったが, colony forming assay では2種の胃癌株でリポソーム包埋によって有効性の上昇が認められた。SRC assay ではアドリアマイシン包埋リポソームは遊離のアドリアマイシンと同等またはそれ以上の制癌効果をもつことが認められた。また, アドリアマイシン包埋リポソームの組織内分布の特徴として, 長時間高い血中濃度を持続すること, 網内系への移行が高まること, および心筋への取り込みが遊離のアドリアマイシンに比べ有意に低下することが挙げられる。

考察: アドリアマイシンをリポソームに包埋することにより, 抗腫瘍効果を損うことなく, 心毒性に代表されるアドリアマイシンの副作用を軽減する可能性が示唆され, 今後, 臨床応用においても高い制癌効果が得られるものと期待される。

142 血液透析患者の Cisplatin 血中動態の検討

大江裕一郎・杉本健一・増岡秀一
宮川 政昭・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

目的: 慢性腎不全維持透析患者に悪性腫瘍の合併する例が増加しており, 慢性腎不全の病態ならびに透析とい

う特殊性を踏まえた、抗癌剤の投与方法の設定が望まれる。今回、維持透析中に発症した胃癌症例5例に cis-dichlorodiammine platinum (CDDP) を投与し、血中動態を検討した。

対象、方法：胃癌非治癒切除例5例に術後 CDDP 25 mg/m² を30分間で点滴静注を行ない、CDDP 投与と同時に血液透析 (HD) を開始した例と、HD 開始1時間前より投与した例の血中濃度を比較した。ダイアライザー前回路 (B_i) およびダイアライザー後回路 (B_o) よりヘパリン採血し、それぞれ総 CDDP 濃度 (total-CDDP)、蛋白非結合型 CDDP 濃度 (free-CDDP) を原子吸光法により Pt 濃度として定量した。

結果：CDDP 投与と同時に HD を開始した例では、B_i-free-CDDP の血中濃度は急速に低下し B_o-free-CDDP は透析開始時より定量感度以下の血中濃度を示した。B_i-total-CDDP の推移は二相性の低下を示した。CDDP 投与1時間後より HD を開始した例では、その血中濃度は同時開始例と同様であったが、free-CDDP をより高濃度で長時間、維持することができた。HD 終了時の total-CDDP 濃度は腎機能正常例の投与 24~36 時間後の血中濃度とほぼ同様であった。副作用は嘔気以外には認めていない。

結語：慢性腎不全維持透析患者においても CDDP の投与は可能であり、投与方法としては HD 開始1時間前より点滴静注する方法がより有効と考えられた。

143 ヒト肺小細胞癌における etoposide (VP-16) 耐性株の樹立とその性状

中川和彦・西條長宏²⁾・佐々木康綱²⁾
高橋秀暢・中野彦彦・洪元善
桜井雅紀²⁾・森川映之²⁾・星昭夫
国立がんセンター研・薬効、同²⁾内科

目的：癌化学療法における薬剤耐性の出現は臨床によく経験することであり、治療失敗の大きな原因である。この薬剤耐性獲得機構を解明するために、ヒト肺小細胞癌株である NCI-H 69 を用いて etoposide 耐性株 (NCI-H 69/E) の樹立を試みた。

方法：NCI-H 69 cell line は 10% FBS (fetal bovine serum) 加 RPMI-1640 medium 中で培養した。Etoposide との接触は持続接触とし、medium 中の etoposide 濃度を 0.025 μg/ml から4か月で徐々に 0.375 μg/ml まで引き上げた。抗癌剤感受性試験として MTT assay を用い、耐性度は IC₅₀ の比によって示した。

結果：Etoposide 0.375 μg/ml を含む medium 中で増

殖する NCI-H 69/E とその parent cell である NCI-H 69/S の各種薬剤 (etoposide, CDDP, CBDCA, MMC, teniposide, 5-FU, VDS) に対する感受性を MTT assay を用いて測定した。

| | | etoposide | CDDP | CBDCA | MMC | VM-26 | 5-FU | VDS |
|------------------|--------------|-----------|-------|-------|-------|-------|------|--------|
| IC ₅₀ | A. NCI-H69/S | 1.92 | 0.305 | 1.50 | 0.134 | 0.232 | 2.25 | 0.0069 |
| (μg/ml) | B. NCI-H69/E | 16.2 | 1.50 | 14.6 | 1.83 | 0.412 | 7.05 | > 0.1 |
| | B/A | 8.4 | 4.9 | 13.7 | 13.7 | 1.76 | 3.12 | > 10 |

結果、NCI-H 69/E は etoposide に対し約8倍の耐性を示すとともに、構造式、作用機序の異なる薬剤に対しても交叉耐性を示した。しかし一方では、同じ epipodophyllotoxin 誘導体である teniposide に対して 1.78 倍と交叉耐性は軽度であった。NCI-H 69/E の樹立は肺小細胞癌の治療モデルとして有用であり、その各種薬剤に対する交叉耐性は etoposide 耐性となった症例に対する治療方針の決定に重要な示唆を与えると考えられた。

【問】ヒト肺小細胞癌の癌細胞を培養したり、耐性癌細胞を作製が容易にできるものか。

【答】癌細胞の培養 (継代培養) は容易であるけれども、初代培養細胞から cell line 化するには技術と労力が必要とされる。耐性細胞の樹立はマウスなどの細胞では比較的容易であるが、ヒト癌細胞での樹立は困難で長期間 (1~2年) を要する。

144 肺非小細胞癌に対する ifosfamide, cis platin, vindesine 併用療法の pilot study

小塚 彰・大野泰亮・平木俊吉
田村哲生・河原 伸・森高智典
宇治秀樹・木村郁郎

岡山大学医学部第二内科

目的：Cis platin (CDDP), vindesine (VDS) 併用療法は肺非小細胞癌 (NSCLC) において 30~40% の奏効率を示すが、延命効果については必ずしも一定の評価を得るには至っていない。我々は、本併用療法の骨髄抑制が比較的軽微であること、ifosfamide (IFX) が NSCLC に対して active であることに注目し、CDDP, VDS 併用療法と IFX, CDDP, VDS 併用療法の比較試験を計画中である。今回はその pilot study として実施中の IFX, CDDP, VDS 併用療法の子備的成績を報告する。

対象と方法：対象は組織診断を有する進行肺癌初回治療例 16 例で、腺癌 12 例、大細胞癌 3 例、扁平上皮癌 1 例であり、病期はⅢ期 6 例、Ⅳ期 10 例であった。投与方法は、IFX 1.4 g/m² (iv), day 1-5, CDDP 20 mg/m² (iv), day 1-5, VDS 3 mg/m² (iv), day 1 and 8 を 1 コースとし、これを 4 週ごとに投与した。

成績：現在までに効果と毒性を評価し得た症例は13例で、これらには2-5コース、中央値3コースが投与された。効果としては、CR 1例、PR 6例が得られ、奏効率は54%であった。奏効期間は、11, 12, 12, 12+, 13+, 15+, 30+週であった。主たる副作用は血液毒性であり、1,000/ μ l以下の白血球減少は10例にみられた。また、100,000/ μ l以下の血小板減少は9例にみられたが、50,000/ μ l以下のそれは5例にとどまった。血球減少はいずれも可逆性で、重篤な合併症はなく、4週1コースの投与が可能であった。上部消化器毒性はほぼ全例に出現したが管理可能であった。

断案：IFX, CDDP, VDS 併用療法はNSCLCに対しactiveな併用療法であり、副作用は管理可能と考えられた。今後CDDP, VDS 併用療法との比較試験を行なう予定である。

〔問〕IFXの追加で、血流毒性が増強したか、それに対して(WBC 1,000以下約50%)ステロイド療法を実施したか否か。

〔答〕CDDP・VDS 併用療法にIFXを追加したことで血液毒性は増強するが、ステロイド療法などの治療は特に行っていない。それでも重篤な合併症は認められていない。

145 進行非小細胞肺癌に対するMMCの療成績

平野明夫・倉石安庸・小林直
相羽恵介・佐野全生・船越哲
水沼信之・海渡裕郎・高尾匡
市場謙二・磯貝行秀

東京慈恵会医科大学第三内科

目的：進行非小細胞肺癌において、前治療としてcisplatin (CDDP), vinblastine (VLB)を含む併用療法施行後の症例にmitomycin C (MMC)を投与しその有用性を検討した。

対象：1985年1月より1986年12月までの2年間に登録されたCDDP, VLBを含む併用療法の前治療歴があり、計測可能病変を有する進行性非小細胞肺癌12例を対象とした。評価可能例は11例、男性9例、女性2例、年齢中央値は65歳(38~78)、組織型は、腺癌9例、扁平上皮癌1例、大細胞癌1例。臨床病期はLD 2例、ED 9例、PSの中央値は1(0~2)であった。前治療は手術療法1例、放射線療法1例、化学療法は11例全例に行なわれた。

方法：MMC 10mg/sqmをday 1に静注4~6週ごとの投与とし、NC以上の効果が得られた場合反復した。後療法はvindesineの持続点滴静注を行なった。

結果：PR 1例、MR 0例、NC 10例で奏効率(CR+PR)は9%で、評価可能例の全奏効期間の中央値は15.4週であった。主たる副作用は血液毒性で、この他腎機能障害、消化器症状を認めたが、臨床的に管理可能であった。

考察：本研究におけるMMCの奏効率は9%にすぎず、満足な結果は得られなかった。しかし、CDDP, VLBを含む併用療法の既治療例を対象としており、正当な評価は困難であり、今後症例を集積し、前治療の意味も含め検討を重ねる必要があると考えた。

146 Etoposide 経口大量療法と pharmacokinetics

船越 哲・薄井紀子・青山辰夫
佐野全生・相羽恵介・倉石安庸
市場謙二・磯貝行秀

東京慈恵会医科大学第三内科

目的：悪性腫瘍症例に対しetoposide 経口大量療法を施行し、その結果をpharmacokineticsと合わせて検討した。

方法：対象は原発性肝癌3例、肺小細胞癌3例であり、男性5例、女性1例、年齢の中央値59歳であった。Etoposideは、原則として400mg/body/dayを1日2回、朝夕12時間ごとに5日間連続投与し、その抗腫瘍効果および副作用について検討した。効果判定は固形がん化学療法直接効果判定基準に準じた。また第1日目より5日目まで経時的に血中および尿中のetoposide濃度を、HPLCにて測定した。

結果：原発性肝癌2例でPR, 1例NC、肺小細胞癌ではそれぞれCR・MR・PRと、良好な抗腫瘍効果が得られた。副作用は血液毒性が主たるものであり、白血球数最低値700~2,400/cmm、血小板数量低値24~132 \times 10⁹/cmmであった。その他悪心・嘔吐、脱毛が全例に認められたが、これらの副作用は通常投与量に比べて大きな差はなかった。Pharmacokineticsでは、 C_{max} 3.2~14.1 μ g/ml, AUC 14.6~37.1 μ g/h/ml, $t_{1/2}$ 2.6~7.2hと、通常量1日1回投与の場合と差はなかったが、2日目以降2.0 μ g/ml以上の血中濃度を維持することができ、蓄積性は認めなかった。また肝機能・腎機能低下症例では C_{max} の低下、 t_{max} ・ $t_{1/2}$ の延長する傾向を認めた。

考察：Etoposideを総量2,000mg/bodyを5日間12時間ごとに連続投与し、良好な抗腫瘍効果を認め、比較的安全に投与可能であった。2.0 μ g/ml以上の血中濃度が維持され、蓄積性は認めなかった。1回投与量を増す

ことにより臨床的に有効な血中濃度を維持できる可能性が示唆された。

147 消化器悪性腫瘍に対する制癌剤感受性試験の検討

寺島雅典¹⁾²⁾・池田健一郎¹⁾・天野一之¹⁾
石田 薫¹⁾・佐藤 雅夫¹⁾・斉藤和好¹⁾
稲田捷也²⁾・平田 陸正²⁾・吉田昌男²⁾
森 昌造³⁾

岩手医科大学医学部 ¹⁾ 第一外科・²⁾ 細菌,
³⁾ 東北大学医学部第二外科

目的：各種消化器悪性腫瘍患者に対し *in vitro*, *in vivo* の制癌剤感受性試験として近年注目されている, human tumor clonogenic assay (HTCA) と subrenal capsule assay (SRCA) を施行し, この2法間の比較および臨床での治療効果との相関について検討した。

対象と方法：1) 対象：各種消化器悪性腫瘍患者より得られた臨床材料 58 例に対して HTCA を, 41 例に対して SRCA を実施した。2) HTCA ; SALMON らの2層軟寒天法に準じて行ない, 対照群で 30 個以上のコロニーを形成したものを感受性判定可能とし, 各薬剤処置群で 50% 以上のコロニー数の減少が認められた場合に感受性陽性とした。3) SRCA ; BOGDEN らの6日間法に準じ, 対照群で移植腫瘍の最短径の平均値の差 (Δ TS) が -0.5 dmm 以上の場合に薬剤感受性の評価可能とし, 各薬剤処置群での Δ TS ≤ -1.0 dmm の時に感受性陽性とした。

結果：HTCA を施行した 58 例中 15 例 (25.9%) で感受性判定可能であり, SRCA を施行した 41 例中 36 例 (87.8%) で評価可能であった。また, 感受性を検討できた薬剤中, HTCA では 62 剤中 7 剤 (11.3%) で, SRCA では 151 剤中 41 剤 (27.2%) で感受性陽性と判定された。HTCA と SRCA を同時に実施できた 19 例中 11 例 (57.9%) で両者ともに評価可能であり, この 11 例で合計 35 の薬剤について感受性を検討したところ, 70.2% で感受性の一致が認められた。さらに, HTCA では 7 例, SRCA では 5 例について臨床効果との相関が検討可能であり, 各々 85.7%, 80.0% の一致率が得られた。以上のことより, HTCA と SRCA は制癌剤感受性試験として優れた方法であることが示唆された。

148 進行期胃癌の治療成績

—制癌剤感受性試験を中心として—

佐伯俊昭・吉中 建・西山正彦
新見 健・平林直樹・新本 稔
服部孝雄

広島大学原医研・外科

目的：昭和 58 年 3 月より昭和 61 年 12 月までに当科で経験した進行期胃癌症例 (絶対非治癒切除症例と再発症例) について制癌剤感受性試験の有用性を検討するため, 感受性陽性薬剤により治療した群と, 感受性陰性薬剤で治療した群とで生存率の検討を行なった。

方法：制癌剤感受性試験は, nude mouse isotope assay (NM-IA), subrenal capsule assay (SRCA), human tumor clonogenic assay (HTCA) を行なった。使用した薬剤は, mitomycin C (MMC), adriamycin (ADM), 5-fluorouracil (5-FU), cis-DD platinum (CDDP) の 5 薬剤を用いた。また, 生存率の検定は Kapman-Meier 法により行なった。

対象：Stage IV・絶対非治癒切除症例 47 例のうち, 感受性陽性薬剤使用群は 16 例 (34.0%), 陰性薬剤使用群は 31 例 (66.0%) であった。再発症例は 17 例で, 陽性薬剤使用群 11 例 (64.7%), 陰性薬剤使用群 6 例 (35.3%) であった。

結果：Stage IV・絶対非治癒切除症例の感受性陽性率は, NM-IA (31.0%), SRCA (18.8%), HTCA (25.0%) であり, 再発症例では, NM-IA (35.5%), SRCA (17.1%), HTCA (20.0%) であった。また固型がん化学療法効果判定基準による感受性試験との臨床相関は, stage IV・絶対非治癒切除症例では 61.5%, 再発症例では 45.5% であった。Stage IV・絶対非治癒切除症例では, 陽性薬剤使用群と陰性薬剤使用群との背景因子がほぼ一致し, その生存率は 18 か月目で 5% 以下の危険率で, 陽性薬剤使用群が陰性薬剤使用群よりも高かった。再発症例では, 両群間に有意差は認められなかった。

149 胃癌に対するメソトレキセート・5-FU sequential 療法 (続報)

近藤博満・石渡 淳一・神沢輝実
江川直人・加藤久美子・伊沢友明
榊 信広・喜田 剛・田畑育男
田島 強・松本 博成・山田浩文
前田義治・佐々木常雄¹⁾
都立駒込病院内科・¹⁾化学療法科

我々は当院で胃癌と診断された 52 例に対し、MTX-5-FU 交代療法を試みた。投与方法は MTX を 30 mg/m² 投与 3 時間後に 5-FU 750 mg/day 投与し、さらに 24 時間後にロイコポリン 30 mg/m² 投与した。週 1 回ごとの投与で最低 4 週間は投与を続けた。結果は PR 10 例、MR 15 例、NC 11 例、PD 16 例で total response rate は 19% であった。MR 症例も含めると 48% に有効性が認められた。PS ごとの効果判定では有意差が認められなかったが、組織分化度毎では低分化になるほど有効性が認められた。治療効果判定の可能な臓器別に効果をみると、最も有効であったのはリンパ節で response rate 50%、MR も含めると 79% に有効性が認められた。効果が認められなかったのは肺および肝で、特に肝では有効例は 1 例もなかった。前治療でフッ化ピリミジン系を投与していた群と前治療のない群と比較すると、両者の有効率には差が認められなかった。Kaplan-Meier 法による累積生存率では、50% 生存期間 154 日、平均生存期間は 190 日であった。組織分化度ごとの累積生存率では各々に有意差は認めなかった。PR、MR を含めた治療有効群と有効群とを累積生存率で比較してみると、generalized Wilcoxon 検定で 1% の危険率で有意差が認められ、明らかに治療有効群の生存率が良好であった。現在、胃癌に対する有効な化学療法は MTX-5-FU 交代療法に勝る報告はない。

今後の課題は MTX、5-FU の投与間隔時間、および MTX の増量など、変化を加え、基礎的研究のもとに臨床応用する必要があると考える。

150 胃癌所属リンパ節の抗腫瘍能賦活の試み

—インターロイキン 2 の内視鏡的胃癌巢内局注—

堀見忠司・内多嘉具・依光幸夫
横田哲夫・津野憲雄・松野 剛
近藤雄二・根津真司・尾形雅彦
森 一正・徳岡裕文・寺田紘一
吉田 貢・近藤慶二

高知県立中央病院外科・消化器科、癌研

目的：胃癌所属リンパ節は、抗腫瘍能を秘めた T cell 系のリンパ球が充満している。このリンパ球の抗腫瘍能を賦活化し、胃癌手術に伴う遺残癌細胞に対する治療を目的として、インターロイキン 2 (IL-2) を術前内視鏡的に胃癌巢内に局注した。

対象と方法：45 例の胃癌を対象とした。胃癌手術 2~23 日前に、組換え DNA 法により作製された rIL-2 (TGP-3：武田薬品工業) 2,000~3,000 単位を 2 ml の生食に溶解し、1~3 回、胃癌巢内に 4 か所局注した。各症例の末梢静脈血および術中に採取した所属リンパ節のリンパ球サブセット、ADCC 活性、NK 活性、LAK 活性を検討した。

結果：末梢静脈血のリンパ球サブセット、ADCC 活性や NK 活性は、局注前後さらに術後の検索において大きな差異は認められなかった。一方、胃癌所属リンパ節では、IL-2 非局注群に比較して、局注群では OKT 8、Leu 7、Leu 11 b、さらに抗 IL-2 リセプター抗体陽性細胞の増加が認められ、また ADCC 活性、NK 活性や LAK 活性の上昇が認められた。これらの変化は、局注後 10 日以内に強く出現した。

考察：IL-2 の内視鏡的胃癌巢内局注により、所属リンパ節の ADCC 活性、NK 活性さらに LAK 活性の増強が認められた。これは所属リンパ節の cytotoxic T cell や NK 細胞の抗腫瘍能を賦活化したものと考えられ、胃癌手術における微小癌細胞の遺残に対して極めて有効な治療方法であると考えられる。

151 原発性肝癌に対する肝動脈栓塞術の効果について

松本 章夫・大橋 計彦・村上 義史
 小山田裕一・佐々木明德・佐々木喬敏
 鑑江 隆夫・中尾 功・横山 正
 西 一郎・大橋 泰彦・伊藤 恵一
 中村 純一・斉藤 達雄

癌研究会附属病院内科

目的：1980年から1985年12月までに当院内科で経験し手術不能と診断した原発性肝癌85例を対象とし、肝動脈栓塞術(TAE)、抗癌剤動注法、抗癌剤全身投与方法の効果を比較検討する。

方法：TAEは固有肝動脈より末梢で、リビオドールまたはゲルフォーム+MMCまたはADMを注入した。効果判定は固型癌化学療法直接効果判定基準により血管造影、CTで行なった。A群は選択的肝動脈造影を行ない適応決定後にTAEを行なったもの、B群はTAEの適応がないために肝動脈内に抗癌剤を注入したもの、C群は抗癌剤全身投与および診断のためのみに血管造影を行なったものである。

結果：85例中CRは1例もなく、PRはA群34例中19例(56%)、B群27例中1例(4%)、C群24例では1例もなかった。TAEが有効であった症例は被膜のある結節型で門脈浸潤のないものが多かった。

総括：原発性肝癌で手術適応のない症例に対し、TAEは他の治療法より有効例が多かった。今回我々は、原発性肝癌のCT、血管造影での効果判定、AFPの推移、TAE有効例の腫瘍形態、予後、分布、門脈所見の特徴を検討し報告するとともに、TAE後に肺にびまん性の転移をきたした3症例を呈示し、栓塞術とその後の治療の問題点についても言及する。

〔問〕TAE療法に加えて肝癌に対しては最近エタノール注入法が多く施設で行なわれているが、これらに対する検討は。

〔答〕当院においては、エタノール局注療法の併用は行っておりません。今後検討していきたいと考えております。

152 Cefbuperazoneの肺組織移行および肺門リンパ節移行について

今泉宗久・梶田正文・内田達男
 新美隆男・高橋 隆・神谷 勲
 浅岡峰雄・内田安司・阿部稔雄
 名古屋大学医学部胸部外科

目的：新cephem系抗生物質cefoperazone(CBPZ)

はグラム陽性菌および陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、呼吸器感染症の治療にも使われている。そこで開胸手術患者においてCBPZの肺組織移行および肺門リンパ節移行について検討した。

対象および方法：胸部疾患にて開胸手術を施行した30例を対象とした。全例CBPZ皮内反応陰性であった。CBPZ 1gを生食100mlに溶解し、自動輸液ポンプを用いて1時間で点滴静注した。採血は投与開始後1時間、1.5時間、2時間以後1時間間隔で行なった。正常肺組織と肺門リンパ節は摘出予定部位より、細気管支は肺摘出後直ちに採取し、凍結保存した。CBPZ濃度測定は*K. pneumoniae* ATCC 10031を検定菌として薄層ディスク法を用いて行なった。

結果：CBPZ 1g点滴静注後の血清中濃度は1時間で最高(平均83.3 μ g/ml)となり、1.5、2、4、6時間でそれぞれ53.2、40.4、19.8、9.62 μ g/mlと漸減し、8時間でも6.73 μ g/mlであった。肺組織移行は正常肺組織で1、2、4時間が平均31.6、12.3、11.0 μ g/gであり、1例ではあるが8時間で4.56 μ g/gであった。細気管支組織移行は例数が少ないが3、3.5、5時間値で血清ピーク値に対する比率は9.4、11.7、5.8%であった。肺門リンパ節組織移行は同じ時間でその比率は7.2、12.2、4.2%であった。

結語：CBPZは高い血清中濃度を長時間持続し、肺組織、特に細気管支および肺門リンパ節組織への移行は良好であり、呼吸器感染症の治療と術後感染予防にも有用であると考えられた。

153 Ceftizoximeの気管支組織内と肺組織内への移行について

市谷迪雄・弘野慶次郎・坪井裕志
 西川忠男・小田 芳郎

大阪日赤呼吸器外科・呼吸器内科

目的：肺の感染症に対する化学療法を行なうに当たって血中の抗生物質の濃度がどの位あるかを知ることは重要である。それにもまして、炎症の場である気管支や肺の組織内の抗生物質の濃度に関する知見は病原菌に対する有効性を推測するのに大切である。我々は切除肺から肺と気管支の組織を採取しその濃度の時間的推移を検討した。

検査対象と検査方法：検査対象は肺切除なされた29例の肺癌と1例の肺結核患者の30例である。平均年齢は62.6歳である。CZX 2gを静脈注射し、ある一定の時間経過後肺と気管支の標本を採取した。

濃度の測定は生物学的方法でなされた。濃度対時間曲

線は、血中濃度は 2-compartment model で組織濃度は見かけの 3-compartment model で解析した。

検査結果：CZX 2g 静注時の半減期は 1.38 h である。また、肺組織内と気管支組織内の濃度が max に達する時間はほぼ等しいし、その時の濃度も両者の間にはほとんど差がない。ほんのわずかに気管支組織内の方が最高濃度に達する時間が早いという結果を得た。前回の本学会で発表した CZX 1g 投与時の肺組織濃度と 2g 投与時と比較検討する予定である。

154 Imipenem/cilastatin sodium の胸水内移行について

高本正祇・原田泰子・原田 進
石橋凡雄・篠田 厚

国立療養所大牟田病院内科

新しい配合抗生剤 imipenem/cilastatin sodium の胸水中移行について検討を加え、同時にその他の抗生剤 CEZ, CZX, NTL, CLDM-P についても胸水中濃度を測定した。

方法：対象は国立療養所大牟田病院で入院治療を受けた 9 例で男性 6 例、女性 3 例、年齢は 23 歳より 86 歳（平均 66.3 歳）、胸水貯留を来した疾患は肺癌、肺結核症および肺炎症であった。2 例に本剤 250 mg/250 mg を、7 例について本剤 500 mg/500 mg を投与し点滴終了直後および 1, 2, 4, 24 時間後に血液および胸水を採取し、imipenem は *Bacillus subtilis* ATCC 12432 を用いた薄層ディスク法による bioassay で、また cilastatin sodium は高速液体クロマトグラフィーで測定した。

採取された血液および胸水は生化学検査として T-P, Alb., GOT, GPT, Al-P, LDH, γ -GTP, T-Bil., D-Bil., BUN, Cr. を可能な限り測定した。

成績：250 mg/250 mg 投与時の imipenem の血漿ピーク値は投与直後で 18.8 μ g/ml、胸水ピーク値は投与 2 時間後で 3.8 μ g/ml、500 mg/500 mg 投与時の血漿ピーク値は投与直後で 26.6 μ g/ml、胸水ピーク値は投与 1 時間後で 6.5 μ g/ml であった。移行率は 250 mg/250 mg 投与で 22.1%、500 mg/500 mg 投与で 22.4% であった。

250 mg/250 mg 投与時の cilastatin sodium の血漿ピーク値は投与直後で 25.9 μ g/ml、胸水ピーク値は投与 2-4 時間後で 3.5 μ g/ml、500 mg/500 mg 投与時の血漿ピーク値は投与直後で 32.8 μ g/ml、胸水ピーク値は投与 2 時間後で 5.7 μ g/ml であった。また胸水移行率は 250 mg/250 mg 投与で 14.6%、500 mg/500 mg 投与で 17.3% であった。

これらの値は MIC₉₀ よりみると、緑膿菌を含むほとんどすべての菌をカバーしていた。

その他の抗生剤も同様の検討を行ない、分子量や蛋白結合率との関係をみたが、胸水移行率は蛋白結合率と逆相関を示した。

155 エノキサシン、フェンブフェン併用による痙攣、高 CK 血症

竹尾 剛・渋谷 統寿
安戸 春美¹⁾・松本 慶蔵²⁾

国立療養所川棚病院神経内科・¹⁾呼吸内科、

²⁾長崎大学熱帯医学研究所内科

最近、市販されたニューキノロン剤は、各種感染症に広く用いられる一方で、消炎鎮痛剤との併用による痙攣の発症が注目を集めている。我々は、エノキサシン (ENX)、フェンブフェン (FBF) 併用中に痙攣を生じた 1 例をもとに動物実験を行なったので報告する。

症例は 64 歳女性。家族歴、既往歴にてんかんや痙攣はない。膀胱炎のため ENX 300 mg/日、FBF 1,200 mg/日の投与を受けたところ 4 日目に突然痙攣が出現し緊急入院となった。痙攣は全身性強直性で、痙攣の合間、消失後は激しい不穏状態を呈し、約 4 時間後意識は清明となった。意識回復後は深部反射の軽度亢進以外には神経学的に異常所見を認めなかった。入院時一般検査では、白血球増多と LDH 上昇以外異常なく、頭部 CT スキャン、心電図-脳波も正常であった。第 3 病日より creatine kinase (CK) の上昇を認め、第 5 病日には 17,712 IU/l とピークに達し、第 13 病日に正常化した。LDH などの他の筋原性酵素も同様の消長を示し、アインザイムでは骨格筋由来であったが針筋電図、筋生検、阻血下前腕運動試験に著変を認めなかった。

本症例をもとにマウスを用いてニューキノロン剤と FBF の併用実験を行なった。ENX と FBF では各 50 mg/kg で痙攣が発症し、各 200 mg/kg では 100% に発症した。シプロフロキサシンと FBF では各 200 mg/kg で約 40% に痙攣が発症したが、各 100 mg/kg では発症しなかった。オフロキサシンと FBF では、各 200 mg/kg でも痙攣は発症しなかった。痙攣は間代性から強直性へ移行し、ほぼ全例が死亡した。ジアゼパム、フェノバルビタールの前投与で痙攣は予防できなかったが、発症および死亡までの時間が延長した。しかし、既に生じた痙攣に対しジアゼパムは無効であった。各マウスに対し、CK, LDH 等の筋原性酵素の測定を行なったが、痙攣の有無、各薬剤間で有意差は認めなかった。筋標本では、光顕レベルでは著変を認めなかった。

156 化学療法剤の中樞神経毒性に関する研究

—キノロン系化学療法剤による γ -アミノ酪酸受容体結合の阻害と構造活性相関—

堀 誠治・斎藤 篤・嶋田甚五郎
大森雅久・柴 孝也・山路 武久
北条敏夫・加地正伸・奥田新一郎
宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

目的：近年のキノロン系化学療法剤の進歩には著しいものがある。その反面、本系剤の宿命的副作用ともいえる中樞神経系に対する副作用が、クローズアップされてきている。特に、非ステロイド系消炎鎮痛剤との併用において、痙攣が誘発されたという報告があり、その痙攣発現機序が注目されている。今回我々は、中樞神経系において抑制性伝達物質と考えられている γ -アミノ酪酸 (GABA) の受容体結合に及ぼすキノロン系化学療法剤の影響を検討し、その構造活性相関を明らかにした。

方法：GABA 受容体結合は、 ^3H -GABA をリガンドとして用い、マウス脳シナプス膜への特異的結合を遠心法により求めた。

結果：キノロン系化学療法剤は、GABA 受容体結合を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} は以下の通りであった。NFLX 12; CPFX 100; ENX 160; PPA 860; OFLX 1,000; NA >1,000 ($\times 10^{-6}$ M)。さらに 7 位のピペラジニル基を N-メチル化したものでは、その IC_{50} は大きくなり、ピペラジニル基を持たないものは、GABA 受容体結合は殆ど阻害されなかった。また、この受容体結合の阻害は最大結合量の減少によることが明らかとなった。

結論：以上の結果より、キノロン系化学療法剤の中樞神経副作用、特に、痙攣誘発作用は、同系剤が GABA 受容体結合を阻害するためである可能性が示唆された。同時に、その阻害には遊離のピペラジニル基が必要であることが明らかとなった。

157 化学療法剤の中樞神経毒性に関する研究

— γ -アミノ酪酸受容体結合とエノキサシン・フェンブフェンの相互作用—

堀 誠治・斎藤 篤・嶋田甚五郎
大森雅久・柴 孝也・山路 武久
北条敏夫・加地正伸・奥田新一郎
宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

目的：キノロン系化学療法剤の発展にはめざましいものがあるが、反面、その副作用も認められてきている。特に、中樞神経系に対するものとして、エノキサシン (ENX) とフェンブフェン (FB) との併用時に痙攣の発現を見たとする報告がある。一方我々は、キノロン系化学療法剤が γ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体結合を阻害することを示し、同系剤が痙攣を誘発する可能性を示唆してきた。そこで、今回我々は、GABA 受容体に及ぼす ENX と FB および FB の代謝産物で薬理活性を有するビフェニル酢酸 (BPA) の影響を検討した。

方法：マウス脳より調製したシナプス膜を用い、GABA 受容体結合を ^3H -GABA をリガンドとした特異的結合として遠心法により求めた。

結果：ENX および BPA は、GABA 受容体結合を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} は、ENX では 1.3×10^{-4} M、BPA では 1.0×10^{-3} M であったが、FB では殆ど阻害されなかった。FB および BPA 存在下では、ENX の GABA 受容体結合への阻害効果は増強された。ENX の GABA 受容体結合に対する IC_{50} は、単独では 1.6×10^{-4} M であったが、 10^{-4} M の FB 共存下では 1.3×10^{-6} M、 10^{-5} M の BPA では 1.8×10^{-7} M、 10^{-4} M の BPA では 1.1×10^{-6} M といずれも著しく低下し、特に BPA において顕著であることが明らかとなった。また、アスピリンでは ENX の阻害効果の増強は認められなかった。

結論：FB および FB の代謝産物である BPA 共存下では、GABA 受容体結合に対する ENX の阻害作用は著しく増強され、特に BPA において顕著であった。以上より、ENX と FB 併用時には GABA 作動性抑制性伝達の阻害が増強され、痙攣が誘発される可能性が示唆された。

158 キノロン系抗菌剤と痙攣

—NY-198 の中枢作用を中心に—

森川 宏二・永田 治
北陸製薬株式会社中央研究所山本 研一・吉村 弘二
内藤 行雄・井上 譲
塩野製薬株式会社研究所

Enoxacin (ENX) と fenbufen (FB) を併用した患者で痙攣の発生が報告された(厚生省副作用情報 No. 81)ので、NY-198 の中枢作用を明らかにするため動物を用いて解析を行ない、特に抗炎症薬との相互作用について検討した。

マウスによる行動解析: NY-198 を含む大量 (1,000 mg/kg, p.o.) の新キノロン剤または非ステロイド系抗炎症薬を別個に経口投与したが痙攣は発生しなかった。一方、NY-198 と 27 種の抗炎症薬を併用した場合、臨床用量の 20 倍で痙攣が発生したのは FB, naproxen, phenoprofen Ca の 3 種で、10 倍に減量した場合は FB のみであった。また ENX や NY-198 と中枢興奮薬 (pentylene tetrazole, bemegride bicuculline) を併用すると痙攣が誘発されたので、新キノロン剤には痙攣増強作用のあることが判った。ラットの行動と脳波による解析でも同様の成績が得られた。一方、慢性電極うえこみネコに新キノロン剤を投与すると少量から脳波賦活、悪心、嘔吐、心拍数と呼吸数の増加、一部で間代性痙攣と全般性発作発射が現われ、FB の併用により著しく増強された。NY-198 のマウス血清蛋白結合率、血清中および脳内濃度などは FB の併用により修飾されなかった。

しかし ENX と NY-198 は、100 および 1,000 μM 濃度で大脳皮質の benzodiazepine (BDZ) receptor に対する ^3H -diazepam の結合をそれぞれ 36.81% 阻害、また両薬物は 100 μM 濃度で全脳の GABA receptor に対する ^3H -muscimol の結合を 40~50% 阻害し、さらにその 0.1~100 μM と FB 100 μM を併用すると結合は濃度依存性に強く阻害され、各 K_i 値は 1.3, 12.5 μM であった。新キノロン剤と FB の併用により誘発されたネコの痙攣は、pentobarbital-Na (20 mg/kg) または diazepam (2 mg/kg) の静注により完全に抑制された。すなわち、NY-198 を含む新キノロン剤には程度の差はあるが、すべて中枢神経刺激作用があり、痙攣は新キノロン剤が GABA receptor > BDZ receptor に対する抑制性伝達物質 (内因性リガンド) の結合を阻害 (拮抗/非拮抗混合型) するためと推定された。

159 新経口合成抗菌剤のテオフィリン徐放製剤血中濃度に及ぼす影響

二木芳人・田坂佳千・角 優
川根博司・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

前回の本学会総会において、我々は新しいキノロン系合成抗菌剤のテオフィリン (TP) 血中濃度に及ぼす影響を、NFLX, OFLX, ENX および CFX について主に健康成人男子ボランティアを用いて検討し報告した。その結果、ENX 1日 600 mg と TP 徐放製剤 1日 400 mg の 5 日間の併用で C_{max} 1.74 倍、AUC 1.84 倍 (各 5 名平均) と顕著な TP 血中濃度の上昇を示し、5 名中 2 名に嘔気、フラフラ感などの副作用の出現を認めた。これに対して CFX 600 mg では C_{max} 1.17 倍、AUC は 1.22 倍と軽度の上昇のみみられ、OFLX, NFLX では殆ど TP 血中濃度に変化がみられず、副作用はこれら 3 剤では認められなかった。

今回は、その後新しく開発された NY-198 および pefloxacin の 2 剤と pipemidic acid について同様の検討を行ない若干の成績を得たので報告する。

方法: 対象は各薬剤につき健康成人男子ボランティア 5 名とし、各薬剤の投与量は NY-198 600 mg 分 3, pefloxacin 400 mg 分 2, PPA 1,500 mg 分 3 とした。TP 徐放製剤は 1日 400 mg 分 2 とし、あらかじめ 4 日間 TP 製剤のみを内服させ、control の採血を行なった後、各合成抗菌剤を 5 日間併用させ、併用 3 日、5 日目に経時的に採血して、TP 血中濃度を前値 (control) と比較した。

成績: PPA は、併用 5 日目で C_{max} 1.75 倍、AUC では 1.81 倍と、ENX と同程度の TP 血中濃度の上昇を原因し、うち 2 名に副作用の出現を認めた。NY-198 は殆ど TP 血中濃度に影響を及ぼさず、pefloxacin は 5 日間の併用で TP 血中濃度を若干上昇させたが、PPA, ENX に比べて程度は軽く、副作用の発現もみられなかった。

160 ウサギ摘出胸部大動脈に対するキノロンカルボン酸系合成抗菌剤 ofloxacin の作用

柳原 太・榎原嘉彦・安永幸二郎
関西医科大学第一内科

目的: 新キノロンカルボン酸系合成抗菌剤 ofloxacin (OFLX) は臨床的には副作用として頭痛が、また実験

的には、イヌの血圧を低下させることが報告されている。このことは、OFLX が血管に作動し得る薬物であるうことを示している。本研究では、OFLX の血管に対する作用をウサギ摘出胸部大動脈で調べ、その作用機序を Ca 拮抗薬である diltiazem と比較検討した。

方法：実験には、体重 2.0~3.0 kg のウサギ摘出胸部大動脈ラセン状条片標本を使用した。標本は 95% O₂, 5% CO₂ 混合ガスを通気し、37°C Krebs 液中に一定の張力 1.5 g を負荷して懸垂し、その等尺性変化をトランスジューサーを介してペン書きオシログラフ上に記録した。

結果：Ofloxacin (3×10^{-8} ~ 10^{-6} M) は phenylephrine (10^{-9} ~ 10^{-5} M) による胸部大動脈収縮反応を用量依存性に抑制したが、KCl (10~40 mM) により引き起こされる収縮反応に対する抑制効果はなかった。一方、diltiazem (10^{-7} ~ 10^{-6} M) は phenylephrine (10^{-9} ~ 10^{-5} M) の収縮反応を軽度抑制するにすぎなかったが、KCl (10~40 mM) による収縮反応を diltiazem (10^{-6} ~ 10^{-6} M) は強く抑制した。Ca 除去栄養液中は 40 mM KCl 存在下における CaCl₂ の収縮反応は、OFLX 10^{-8} M によっても抑制されなかった。しかし、Ca 除去栄養液中 EGTA 0.1 mM 存在下において、OFLX 10^{-4} M は phenylephrine 10^{-6} M、およびその後の CaCl₂ 2.5 mM による収縮反応を抑制した。同条件下において diltiazem 10^{-6} M は、phenylephrine 10^{-6} M による収縮反応には影響を与えず、CaCl₂ 2.5 mM の収縮反応のみを抑制した。

考察：以上の結果より、OFLX は血管収縮反応を抑制することが明らかとなった。Ofloxacin のその作用機序としては、diltiazem とは異なり、膜電位依存性 Ca チャンネルを介する収縮には無影響であるが、細胞内遊離 Ca²⁺、および受容体依存性 Ca チャンネルを介する収縮反応に対する抑制効果が関与していることが示唆された。

161 *Acinetobacter calcoaceticus* 株間における薬剤耐性因子の接合伝達について

高橋 綾子・四方田幸恵
井野佳代子・田波 洋
群馬大学病院検査部

近年、医療の発展に伴い慢性、難治感染症の新たな問題が提起されている中で、元来弱毒菌として取り扱われてきた菌種、例えば *A. calcoaceticus* は、compromised host に対し容易に感染症を惹起し、喀痰、尿および血液

などからの分離頻度の増加が報告されている。

我々は、臨床材料より分離された *A. calcoaceticus* の薬剤耐性因子が、同種菌株間でのみ接合伝達されることを見出したので報告する。

材料および方法：1986年に当検査部で分離した59株を試験菌株とした。MIC測定は、化学療法学会標準法によった。R因子の接合伝達実験では、受容菌として *A. calcoaceticus* TY 9012, *E. coli* K12 および *P. aeruginosa* PAO 2142 を用い、混合培養法で検討した。 β -lactamase産生の有無はヨード粉法で検討し、ヨード量はマイクロヨード法で定量した。

結果および考察：1) *A. calcoaceticus* 59株中約60%は気道系より分離された。

2) 薬剤耐性菌30株のうちSM, ABPC, KM耐性が4株, SM, SA, KM耐性が2株あり、その他1耐性菌もあった。

3) SM, ABPC, KM耐性, SM, SA, KM耐性の接合伝達は1株を除き 10^{-5} ~ 10^{-6} の頻度で、*A. calcoaceticus*にのみ伝達され、*E. coli*, *P. aeruginosa*を受容菌とした時、伝達性は認められなかった。

4) 得られたR plasmidの耐性型は、SM, ABPC, KM; SM, SA, KMであった。

5) またSM, ABPC, KM耐性R plasmidは、エチジウムブロマイドでSM, ABPC, KMが同時に脱落した。

6) R plasmid由来の β -lactamaseの基質特異性は、PCG, ABPC, CERが加水分解された。

この研究にあたり群馬大学医学部薬剤耐性施設・井上松久助教授、大久保技官に御指導いただきましたことを感謝いたします。

162 *K. pneumoniae* 由来 R lac Ap について (第3報)

角田 光子・岡本 了一
井上 松久・橋本 一

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設・微生物

K. pneumoniae ABPC高度耐性菌から検出されたRプラスミドは、ABPC耐性と、乳糖分解能を同時に持っているR lac Apである。このR lac Apは種々の不和合性群(inc)に属していた。inc Tプラスミドはこれまでプロテウス5株からのみ報告されているが、我々が検出したR lac Apプラスミドinc Tは14株中5株と高い頻度で検出された。これらのinc Tプラスミドは温度感受性であった。臨床材料から最も高い頻度で分離される1型PCaseの酵素とは異なりR lac Apの β -ラク

ターゼは、その基質特異性、免疫学的交叉反応などから特有の酵素である。pMS 162 由来 Ap 遺伝子 DNA は、pM 5506, pM 5507 との間に強い DNA 相同性は認められたが、pUC 8, pM 574 : : Tn3 との間には DNA 相同性は認められなかった。同様に pM 5506, pM 5507 との間に強い DNA 相同性が認められなかったものの pUC 8, pMS 74 : : Tn3 との間に DNA 相同性は認められなかった。pUC 8, pM 5574 : : Tn3 由来の Ap 遺伝子 DNA は、pUC 8, pM 74 : : Tn3 との間でのみ DNA 相同性は認められ、他のクローニング株との間には DNA 相同性が認められなかった。したがって R lac Ap の Ap 遺伝子の由来は、1型 PCase Ap 遺伝子と異なったものと推定される。

163 *Citrobacter freundii* のキノロン剤耐性について

青山 博・佐藤謙一・藤井 正
藤巻一雄・井上喜雅・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

Norflaxacin (NFLX) を始めとするニューキノロン剤は広域抗菌スペクトルと強い抗菌力を有している。近年、臨床から分離される *Citrobacter freundii* の中にはニューキノロン剤に耐性を示す株が比較的多く認められており、幅広い感受性分布を呈している。そこで我々は、本菌種のキノロン剤耐性化の要因について検討を加えている。

標準菌株として *C. freundii* IID 976 および、本株よりナリジクス酸含有寒天平板上で選択分離した耐性変異株 M 2-5 ならびに臨床分離株 No. 34, No. 14 を供試し、これらの株より novobiocin および heparin アフィニティーカラムクロマトにより DNA gyrase の subunit A, B を精製した。本酵素に対するキノロン剤の活性阻害作用は、基質とする弛緩型 pBR 322 を酵素反応により生成する超らせん型 DNA を定量し 50% 阻害濃度 (ID_{50}) を算出し比較した。IID 976 株から得た DNA gyrase に対する各キノロン剤の阻害濃度は本株に対する MIC 値と直線的な相関性が認められ、 ID_{50} 阻害濃度は MIC を反映するものと思われた。ナリジクス酸耐性変異株 M 2-5 株に対する NFLX の ID_{50} 値は 20.1 $\mu\text{g/ml}$ と IID 976 (ID_{50} : 0.50; MIC: 0.05 $\mu\text{g/ml}$) の約 40 倍、それに伴い MIC 値も 16 倍の 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示したことから、本株は DNA gyrase の変異により耐性化していると考えられた。一方、No. 34 株では

NFLX の MIC 値は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と耐性化しているものの、本株より分離した DNA gyrase に対する ID_{50} 値は 0.48 $\mu\text{g/ml}$ と IID 976 との差は認められず他の要因により耐性化していると思われた。また、No. 14 株では、M 2-5 で認められた ID_{50} と同程度の値 (18.0 $\mu\text{g/ml}$) を示すが MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$ と M 2-5 の 64 倍高い値を示していることから DNA gyrase の変異に加えて他の要因が付加している物と思われた。大腸菌において、キノロン剤耐性化の機構としては DNA gyrase もしくは化合物の菌体内への透過性の減少によるいずれかであることが報告されている。本菌種においても NFLX の菌体内取り込み量について検討したところ、No. 34, No. 14 の両株は IID 976 により約 2~3 倍程度、減少していた。M 2-5 は IID 976 と同様であった。この透過性減少の要因としては菌体外膜タンパク質の一部の欠失によるものと推測された。これらの結果から *C. freundii* No. 34 株のキノロン剤耐性の主な要因としては菌体内への薬剤透過性減少によること、また M 2-5 株では DNA gyrase の耐性変異が考えられた。さらに、No. 14 株ではこれらの両者が関連し高度耐性化しているものと思われた。

〔問〕 M 2-5 株と No. 34 株とは耐性機構が異なることですが、これらの株の他系統の薬剤に対する感受性はいかがでしょうか。

〔答〕 CM, CFX などの薬剤で感受性を測定しており M 2-5 株は、親株と同じ感受性ですが、No. 34 株は耐性化しています。

164 *E. cloacae* 由来 DNA gyrase に対するピリドンカルボン酸系化合物の阻害作用

藤巻一雄・佐藤謙一・青山 博
藤井 正・井上喜雅・山下 悟
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：近年、ピリドンカルボン酸系化合物 (PCAs) の使用頻度が増大し、本化合物群に対する耐性菌も問題になりつつある。それらの菌種の中で PCAs に対して耐性を示す *E. cloacae* も臨床分離株から多数認められるようになった。そこで PCAs の標的酵素といわれている DNA gyrase を分離し、本酵素に対する PCAs の阻害作用について検討した。

材料および方法：感受性菌として *E. cloacae* 963 株および耐性菌として臨床分離の GN 10709 株を使用した。

MIC の測定は化療学会標準法に準じ、gyrase の精製は第 34 回本学会、第 33 回東日本支部総会において発表されたものに基づいて subunit A, B を分別精製した。酵素活性は open circular pBR 322 DNA を基質とし、ATP 存在下で DNA gyrase および PCAs を添加し、37°C、2 h の supercoiling 反応により生成した ccc pBR 322 DNA をデンストメーターで定量し、阻害濃度を求めた。

結果および考察：*E. cloacae* 963 株の CPFx, OFLX NFLX および NA に対する MIC 値は各々 0.05, 0.1, 0.1 および 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示した。一方、*E. cloacae* GN 10709 株の MIC 値は 12.5, 25, 25 および 1,600 $\mu\text{g/ml}$ と耐性を示した。また両株より精製した DNA gyrase に対する PCAs の阻害濃度は *E. cloacae* 963 株より GN10709 株の方が高い値であった。この酵素活性の阻害と MIC 値との間には関連性が認められた。このことより *E. cloacae* の PCAs 耐性の要因の一つとして gyrase の変異が示唆された。また感受性株、耐性株よりの subunit A, B の再構成実験において GN 10709 株は感受性株と比べ subunit A, B のいずれも変異しているものと思われた。

165 *Bacteroides fragilis* の ampicillin 高度耐性株の分離頻度とその耐性能について

山岡一清・武藤 吉徳・金沢照子
宮内正幸・今朝洞忠孝・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

我々は、近年臨床材料から分離された、*B. fragilis* の ampicillin 高度耐性株の出現頻度とそれらの薬剤耐性伝達能を検討した。

1983 年～1985 年の 3 年間における ampicillin 高度耐性 *B. fragilis* の分離状況は、MIC 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、1983 年には 37 株中 6 株 (16.2%)、84 年には 73 株中 20 株 (27.3%)、85 年には 62 株中 9 株 (14.5%) に分離され、この 3 年間で 172 株中 35 株すなわち 20.3% の分離率であった。

1985 年に分離された ampicillin 高度耐性 *B. fragilis* 9 株の MIC は 200 $\mu\text{g/ml}$ ～1,600 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、その 9 株中 6 株は膿汁から分離された、2 株は血液からまた 1 株は髄液から分離された。また ampicillin 高度耐性の約 80% は latamoxef 耐性であった。

Ampicillin の MIC が 1,600 $\mu\text{g/ml}$ の GAI-10150 株を用いて耐性伝達実験を行なった。

供与体 *B. fragilis* GAI-10150 株から受容体 *B. fragilis* JC-101 株に ampicillin 耐性と latamoxef 耐性が 10^{-6} ～ 10^{-7} /input donor の頻度で伝達した。なお ampicillin 耐性と latamoxef 耐性は、常に一塊となって伝達した。

この耐性伝達は、tetracycline 耐性伝達とは無関係に起こった。

交配で得られたトランスコンジュガントは、ampicillin および latamoxef 不活性化をかくとしていた。

供与体はいくつかのプラスミドバンドを有しており、トランスコンジュガントにそれらいくつかのプラスミドバンドの伝達が認められた。

166 *Bacteroides fragilis* NCTC 11295 株のメトロニダゾール耐性と感受性因子の関連について

井上 京市・成川 新一
鈴木 卓・中村 正夫

聖マリアンナ医科大学臨床検査医学教室

目的：*Bacteroides fragilis* NCTC 11295 株はメトロニダゾール (Mz) 長期投与患者由来の例外的 Mz 耐性株 (MIC は 32-64 $\mu\text{g/ml}$) である。この株の耐性機作は、Mz 感受性因子と考えられている nitroreductase (NRase), pyruvate : ferredoxin oxidoreductase (PDH) 活性の面から検討されてきたが、他の感受性株との間に著しい相違は見出されていない。我々は先に、この株の Mz 感受性因子は、Mz 無添加培地で培養した cell については、他の感受性株と違いがなかったが、Mz 添加により明瞭な感受性低下を起こすことを認め、前回の本学会で報告した。今回は、Mz 添加培地で培養した 11295 株の感受性因子活性の経時的変化と培地中 Mz 濃度の関係を検討した。

方法：被験菌株を 16 $\mu\text{g/ml}$ (この株の MAC に相当する) の Mz 加平板に接種し、18, 24, 48 および 72 時間培養後の菌体抽出物について、NRase, PDH 活性を測定した。また、それぞれの培養時間後の培地中 Mz 濃度をガスクロマトグラフにより測定した。さらに、18 時間培養菌については、集菌して無添加培地に接種し、18 時間後の感受性因子活性も測定した。

結果および考察：18 時間培養後の NRase 活性は、無添加時の 6 unit に対し、Mz 添加培地では 1 unit に低下していた。PDH 活性は、無添加時の 619 unit に対し、0 unit であった。培養時間の経過につれて、両酵素活性は高くなり 72 時間培養後では、NRase 活性は 4 unit, PDH 活性は 800 unit であり、無添加培地と同様

の値を示した。培地中 Mz 濃度は、18 時間培養後では 16 $\mu\text{g/ml}$ から 4.4 $\mu\text{g/ml}$ に低下しており、24, 48, 72 時間後にはそれぞれ 2.7 $\mu\text{g/ml}$, 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 0 $\mu\text{g/ml}$ であった。このように Mz 添加培地では、培養時間の経過にともなう感受性因子活性の回復は、培地中 Mz 濃度の減少と一致するため、この株の Mz 耐性は、培地中 Mz による両感受性因子の活性低下と関連すると考えられる。また Mz 加培地で感受性因子活性が低下した cell も、無添加培地に移すと 1 回の継代で元の値に戻るため、いわゆる変異ではなく、培地中 Mz に対する適応と思われる。

167 Imipenem 耐性 *Bacteroides distasonis* GAI-382 に関する研究

今朝洞忠孝・宮内正幸・武藤吉徳

渡辺 邦友・上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的：Imipenem はブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌および腸球菌の一部分を除く広い範囲の細菌に対し強い抗菌力を示す。しかし、嫌気性菌においても当初有効とされていた *Bacteroides fragilis* および *Fusobacterium nucleatum* などにおいて、すでに耐性菌の出現が報告されている。

今回我々は、最近分離同定した *Bacteroides* 属に対する薬剤感受性分布を調べたところ、*Bacteroides distasonis* GAI-382 株が imipenem に対し耐性を示すと同時に、imipenem 分解活性を有する β -lactamase を産生していることを見出したので報告する。

方法：菌株は昨年度当教室にて分離同定した *Bacteroides* 属 49 株を用いた。薬剤は抗菌剤として PIPC, CER, CZX, CTX, CMZ, CBPZ, LMOX, AZT, IMP, CLDM, TC, RKM および OFLX の 13 剤を、そして β -lactamase 阻害剤として CVA および SBT の 2 剤を用いた。MIC の測定は化療標準法に準じた。 β -lactamase 活性はマイクロード法、あるいは direct spectrophotometric 法にて行なった。等電点は Ampholine PAG plate 中で泳動した後、ニトロセフィン溶液を用いて検出することにより求めた。

結果および考察：*Bacteroides* 属に対する各薬剤の抗菌力を MIC₉₀ 値 (10⁶ CFU/ml) で比較すると、RKM (0.39 $\mu\text{g/ml}$) > IMP = CLDM (0.78 $\mu\text{g/ml}$) > CZX (6.25 $\mu\text{g/ml}$) > LMOX = CTX (12.5 $\mu\text{g/ml}$) > CBPZ = OFLX (25 $\mu\text{g/ml}$) > PIPC = TC (50 $\mu\text{g/ml}$) > CER = CMZ = AZT (100 $\mu\text{g/ml}$) の順で優れていた。IMP に対して耐性を示した *B. distasonis* GAI-832 の MIC 値は、1:1 の割

合で CVA を添加することにより 50 $\mu\text{g/ml}$ から 6.25 $\mu\text{g/ml}$ へ、そして SBT の添加で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ へと低下した。GAI-382 より調整した粗 β -lactamase は IMP, CFX および CTX を含む各種の β -lactam 剤に対しブロードな基質プロファイルを示した。等電点は *B. fragilis* と同様ブロードなバンドが 6.0 のところに認められた。

168 嫌気性菌の新ピリドンカルボン酸系抗菌剤に対する耐性獲得

加藤 直樹・武藤 吉徳

渡辺 邦友・上野 一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

嫌気性菌における新ピリドンカルボン酸系抗菌剤に対する耐性化問題を検討する目的で、*in vitro* 耐性獲得試験を行なった。使用した菌株は *E. coli* ATCC 25922, *B. fragilis* GAI 5562, *B. vulgatus* ATCC 8482, *B. thetaiotaomicron* ATCC 29741 である。耐性獲得試験は 2 倍段階希釈した抗菌剤を含む GAM 半流動培地を用いて増量の継代培養法により行なった。

E. coli では NFLX, OFLX, NY-198 を含む培地で継代することにより容易に耐性化した。*B. fragilis* では継代当初は MIC の上昇がみられなかったが、4~7 回の継代により OFLX, NFLX のいずれにおいても耐性化がみられた。*B. vulgatus* では OFLX に対し *B. fragilis* と同様な耐性化がみられたが、*B. thetaiotaomicron* では 2 倍の MIC 上昇しかみられなかった。継代前と継代後の株の MIC population の検討では、継代後においていずれの薬剤でも耐性側への大きな変動が認められた。継代に使用した薬剤のみならず他剤への交差耐性獲得の有無を検討する目的で、ABPC, CFX, LMOX, EM, MINO, CP, RFP, NFLX, OFLX, NY-198 に対する継代前と継代後の株の感受性を測定した。

E. coli では NFLX で継代すると、いずれの系統の薬剤にも MIC の上昇を示した。*B. fragilis* と *B. vulgatus* では同じ新ピリドンカルボン酸系抗菌剤の間でのみ交差性を示し、他系統の薬剤には耐性化を示さなかった。今回、*B. fragilis* group の菌は *E. coli* と同様に *in vitro* で比較的容易に耐性化することが確認されたが、耐性化の発現には、*E. coli* とは異なり、数回の継代を要した。また、他系統の薬剤との交差耐性は *E. coli* でみられたが、*B. fragilis* group では同系統の新ピリドンカルボン酸系抗菌剤にのみ限られており、*E. coli* とは耐性メカニズムが異なることが示唆された。

169 腹部外科領域における菌血症症例の検討

岩井 重富・佐藤 毅・国松正彦
松下 兼昭・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・坂部 孝

日本大学医学部第三外科

1980年から1985年までの6年間、日大板橋病院第三外科における菌血症 37 症例について検討した。年齢は19歳から84歳までで平均56.3歳、男性が22例、女性が15例であった。基礎疾患は消化器悪性疾患が27例(73.0%)、良性疾患が10例(27.0%)で、悪性疾患の内訳は胃癌11例、大腸癌5例、胆道癌5例、食道癌、肺癌、その他が各2例であった。良性疾患では胆道結石5例、その他5例であった。菌血症37例中21例(56.8%)が入院中に死亡しており、悪性疾患の症例は末期の症例が多い。

検出頻度の高い菌では *Candida* sp. (7例)、および *Staphylococcus* sp. (5例) で、いずれも IVH 施行中の症例で、IVH 抜去後その先端部培養により同一菌を検出し得た。その他 *P. aeruginosa*, *E. coli* などの好気性グラム陰性桿菌の検出された症例が13例であったが、これらのうち9例(75.0%)が胆道感染によるもので、いずれも胆汁より同一菌を検出している。嫌気性菌の検出された症例は6例(16.2%)で、すべて悪性腫瘍の基礎疾患を有し、4例が入院中に死亡している。嫌気性グラム陰性桿菌が3例に、グラム陽性桿菌が3例に検出された。上記菌血症例の殆どが38-39°Cの発熱があり半数以上が10,000/mm³以上の白血球増多症を来し、CRP 4+以上の症例が83.3%であった。

嫌気性菌検出例では *Clostridium* sp. が検出された症例が最も重篤な症状を示し、嫌気性グラム陰性桿菌検出例がこれに次ぎ、*Propionibacterium* sp. の症例では一過性の発熱で軽症であった。

【問】1. Bacteremia の内、IVH に起因する tube sepsis は臨床症状、治療系かその他の原因による bacteremia と異なり軽いので、bacteremia として一括するよりも概念的には分けた方がよいように思うのですが、先生のお考えをお教え下さい。

2. Bacteremia で白血球減少を伴う症例ではしばしば endotoxemia を伴うように思うのですが、先生の症例にそのような症例はなかったでしょうか。

【答】1. IVH に起因する bacteremia と他のものとは一応分けて検討しています。IVH bacteremia は軽いという先入観はぬきにして素直に対比検討しました。また IVH による感染は bacteremia を起こしているもの

とそうでないものについても検討し、bacteremia が発生していなくとも患者に対してかなりの苦痛を与えていることが判明しました。

2. 白血球の減少を伴った症例は2例ありましたが、endotoxin の測定は行なっていません。また endotoxin shock はこれまでは発生していません。

170 化学療法のみにて治癒した脳膿瘍の2例

野末 則夫・大村正人・安達悦子
上田雄一郎・村岡 啓・芳賀敏昭
斧 康雄・西谷 肇・国井乙彦
宮下 英夫

帝京大学医学部第二内科

かつては高い死亡率を示した脳膿瘍も、近年第3世代セフェム系抗生剤の登場や、CT スキャンの普及により治療成績は著しく向上した。しかし未だその死亡率は10~20%を示し、中枢神経系の重篤な感染症にかわりはない。今回我々は、短期間に内科的治療のみにて軽快した2例の脳膿瘍の患者を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症例 1. 54歳、男性。昭和61年10月発熱と頭痛を主訴に入院。入院時意識清明、頂部硬直著明、髄液検査にて細胞数1,078/3mm³(好中球優位)、頭部CTにて左側内包に径約2cmの周囲に浮腫を伴う膿瘍像を認め、髄膜炎、脳膿瘍と診断し LMOX 4g/日、ABPC 6g/日を投与したが無効。LMOX 8g/日、ABPC 8g/日に増量し3日目に平熱になり、CT 上膿瘍像の縮小、髄液所見も改善を認めた。その後 LMOX 6g/日を単独で27日間投与、CT 上膿瘍像消失、髄液所見も改善し後遺症を残さず退院した。

症例 2. 21歳、男性。上気道炎の診断にて他院外来通院していたが右片麻痺、失語症出現。昭和61年12月13日当科入院。入院時、髄膜刺激症状、運動性失語、右片麻痺を認めた。

髄液検査にて細胞数4,692/3mm³(好中球優位)、頭部CTにて左急性化膿性副鼻腔炎を認めたが、脳膿瘍は認めなかった。LMOX、ABPCの併用投与を開始し3日目に解熱。著効と思われたが著明な薬疹出現し、CTXに変更した。その後のCTで左後側頭部に脳膿瘍出現。CTXにて治療していたが発熱し、薬剤による発熱も考えられたので抗生剤をCTR、さらにCAZに変更し解熱。膿瘍像の縮小、臨床症状の著明改善を認めた。

【問】1. 2症例ともその後再発はみられていませんか。

2. 脳膿瘍の起炎菌として多いのは、LMOXとABPC

を第一選択として選んだのに特別な理由がありますか。

[答] 1. follow up CT 上では再発は認めておりませんが、脳波上ではいまだ異常波が認められます。

2. Streptococci や *S. aureus* が多いようですが、最近では嫌気性菌の分離頻度が増加しているようです。特別な理由はありませんが髄液移行が良好なこと、MIC が低いこと、抗スペクトラムが広いことなどより選択しました。2 剤を併用したのは、グラム陰性、陽性菌をカバーするためです。

171 胆道感染症における胆汁内細菌数と胆汁沈渣の解離について

清水武昭・高木健太郎・大村康夫
青木信樹*・塚田 芳久*・薄田芳丸*
関根 理*

信楽園病院外科・*内科

胆道感染症の治療効果判定の直接証明として胆汁内細菌培養が用いられている。胆汁は自然な形で採取が難しいため、経皮経肝胆汁ドレナージ (PTBD) や T チューブドレナージによっているが、感染症状が明らかに改善しているにもかかわらず、胆汁内細菌数が増加している症例にしばしば遭遇する。我々は胆道感染症の直接診断および治療効果判定の手段として胆汁沈渣を行なうようになり 3 年が経過し、1 か月以上にわたって胆汁沈渣を中心として経過観察が可能であった症例が 100 例を超えたので検討を試みた。

検討症例は PTBD 123 例、T チューブドレナージ 26 例であった。細菌検査は胆汁をチューブより採取後直ちに嫌気ポーターに入れ好気性、嫌気性培養を行なった。胆汁沈渣は胆汁採取後直ちに遠心し、尿沈渣と同様に検査した。

結果：初回胆汁内細菌培養陰性例が 52 例であったが経過を追うごとに陽性例が増加し、1 か月後には細菌陰性例は 1 例に激減、 10^5 個/ml 前後に上昇した症例が 12 例、残りの 39 例はいずれも 10^7 個/ml 以上となり特に 10^{10} 個/ml となった症例が 4 例あった。胆汁沈渣では初回白血球多数例が 48 例ありすべて胆道感染症例と考えられた。1 か月後にはすべての症例で陰性化し、細菌検査と全く反対であった。また興味あることに、胆汁内細菌培養陰性例の胆汁沈渣で 12 例に細菌が多数認められた。

結論：胆道感染症では胆汁内細菌数よりも胆汁内白血球数のほうがより正確に感染症の実態を反映していると考えられた。

172 急性乳腺炎に対する Cephem 系内服剤の臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

授乳期の婦人にとって、急性乳腺炎は数多く認められる感染症である。起炎菌の多くはブドウ球菌群であるが、最近種々の抗生剤に対する耐性菌が認められるようになってきた。乳腺炎は外来において治療されることが多く、内服剤が主として用いられている。抗生剤は乳汁移行の良好な薬剤が有用であるとされ、一般にはマクロライド系の抗生剤が使用されている。Cephem 系抗生剤は乳汁移行が不良な薬剤に属するが、急性乳腺炎患者の大部分は授乳中の母親であり、乳汁移行の良好な薬剤は乳児移行の問題があり、さらに耐性菌の関連により cephem 系抗生剤の有用性が検討されるべきであろう。

Cefaclor (CCL), cefuroxime axetil (CXM-AX), SCE-2174 の 3 種の経口用 cephem 剤の有用性について検討した。臨床的にこれらの cephem 剤により治療を施行し、有用性を検討した患者の一部において、穿刺あるいは切開により得た膿汁中の薬剤移行を同時に採取した正常乳汁内濃度と bioassay による濃度測定により、比較検討した。CCL において、250 mg 投与後 30 分の穿刺膿汁内濃度は 0.21 および 0.22 $\mu\text{g/ml}$ で正常乳汁濃度 0.48~0.57 $\mu\text{g/ml}$ より低濃度であったが、切開膿汁では 0.48 $\mu\text{g/ml}$ に上昇した。CXM-AX の 1 例では切開後 3 日間にわたり測定した膿汁内 CXM 濃度は、500 mg 投与後 90 分で 0.57~1.05 $\mu\text{g/ml}$ を示し、正常乳汁の 0.09~0.59 $\mu\text{g/ml}$ より高濃度を認めた。SCE-2174 200 mg 投与後 90 分の切開膿汁内濃度は 0.1~3.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、正常乳汁では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ または測定限界以下を示した。

これらの結果より、授乳中の乳腺炎に対しては、乳汁移行の少ない点と、切開膿汁への良好な移行より、これらの cephem 剤が有用であるといえる。

173 急性虫垂炎の病型による起炎菌の検討

堀川 明・岩井重富・松下兼昭

佐藤 毅・国松正彦・古畑 久

西川 亨・加藤高明・千島由朗

佐藤いづみ・酒井弘子・坂部 孝

日本大学板橋病院第三外科

急性虫垂炎 92 例について開復時の虫垂内容、腹水の

細菌学的検討を行なった。また、それらの炎症程度により3つの病型に分類した。I群、カタル性24例、II群、蜂巣性32例、III群、壞疽性および穿孔性36例となった。病型分類した検体よりの好気性菌と嫌気性菌の検出率は各病型とも好気と嫌気性菌の混合感染の割合が多く、特に壞疽性、穿孔性で最も多かった。また、菌種も重症となるほど、好気、嫌気性菌の割合が多く、例えば5種類以上の混合感染は、I群27.2%、II群29.4%、III群55.8%と多かった。

全検出菌株中での割合は、*Bacteroides* sp. (32.8%)、*Streptococcus* sp. (6.7%)、嫌気性菌グラム陽性桿菌(6.7%)などとなっていた。また、検出率は*E. coli* 44例(49.2%)、*Bacteroides* sp. 41例(46.1%)、*P. aeruginosa* 18例(20.2%)、*K. pneumoniae* 16例(18.0%)であった。

各病型別での菌株の検出率は、重症になるほど*E. coli*をはじめとする好気性グラム陰性桿菌や*B. fragilis*を主体とする*Bacteroides* sp.の割合が増加していた。

術後二次感染症例は92例中4例(4.3%)であった。その内訳は3例が腹壁膿瘍であり1例が腹腔内膿瘍であった。ほとんど初回検出菌が二次感染菌として認められた。これらは不適切な抗生剤の使用や、菌量が多いにもかかわらず、ドレインを挿入しなかった症例であった。これら二次感染症例に対してキノロンカルボン酸系のOFLXの抗生剤が好気性グラム陰性桿菌や嫌気性菌に対し幅広く抗菌力があり有用であると思われた。

174 上部消化器術後感染防止効果に関する検討

—Cefazolin (CEZ)の感染予防効果—

酒井克治・木下博明・上田隆美
東野正幸・広橋一裕

大阪市立大学医学部第二外科

藤本幹夫
藤井寺市立道明寺病院

抗生剤の術後感染防止効果の評価方法として、熱型[最高体温, fever index (F.I.)], 白血球数, CRP値, 赤沈値, 細菌分離の5項目を用いた方法についてはすでに本学会で報告したが、今回上部消化器手術症例を対象にCEZの感染予防効果について、本評価方法による検討を行なった。

対象患者は胃癌をはじめとする上部消化器手術施行33例で、CEZは術中2g静注し、術後4日間2g×2/日点滴静注した。術後は1日4回の検温、白血球数な

ど上記5項目および他の自覚症状を観察し、最高体温: $\geq 38^{\circ}\text{C}$, F.I.: ≥ 8 degree hours, 白血球数: $\geq 10,000$, CRP値: $\geq 3+$, 赤沈値: ≥ 50 mm/1h, 細菌検出, をそれぞれ陽性所見とした。

対象症例33例のうち、1例は5項目すべてに陽性所見を示し、4項目陽性は2例、3項目陽性は3例、0~2項目陽性は27例であった。一方、主治医が術後感染発症と判定した症例は2例(発症率6.1%)で、5項目陽性を示した1例と4項目陽性を示した症例のうち、F.I.が高値を示した1例であり、2例とも腹腔内感染であった。

熱型、白血球数などの5項目による判定と主治医による判定はほぼ一致した成績であり、この5項目による評価方法は術後感染症の診断に、また術後感染防止効果の判定に利用しうると考えられた。特にF.I.は腹腔内感染の指標として重要であると思われた。また今回検討したCEZは上部消化器術後感染予防に有用性の高い抗生剤であることが認められた。

175 腹部外科領域における術後感染予防の問題点、特に抗菌剤の選択について

岩井重富・佐藤毅・国松正彦
松下兼昭・堀川明・古畑久
西川亨・加藤高明・千島由朗
坂部孝

日本大学医学部第三外科

教室では以前より胃切および胆嚢摘出術に対し術中のみの抗生剤予防投与を行ない、良好な結果を得ている。初期には主にセフェム系抗生剤の腹腔内注入を行っていたが、その術中点滴静注に代り、近年では血中濃度の持続性の高いCTTなどのone shot静注も行っており、下部腸管の手術にも多用されるに至った。一方、病棟膿汁からの検出菌の推移をみると、1977年から1981年までは嫌気性菌の検出率が急上昇しているが、それ以後は検出率の低下傾向を示すようになった。これは病棟での抗生剤の使用状況と関連している。1981年以前は嫌気性菌に有効な薬剤がほとんど使用されず、検出率の上昇は技術的な面に負うところが多いと思われるが、1981年以後ではセフェマイシンを主体とする嫌気性菌に有効な薬剤が多用されている。

最近、消化管穿孔症例についての穿孔部位別の検出菌を検討したが、胃十二指腸潰瘍穿孔では菌検出率は低く、菌量も非常に少ない。菌陽性例では*Candida* sp.とグラム陽性球菌の検出率が高い。一方、下部腸管、虫垂穿孔例では嫌気性菌の検出率が非常に高く、殆どが

E. coli などの好気性グラム陰性桿菌との混合感染である。特に虫垂穿孔例では *P. aeruginosa* が混合する症例が多い。

以上より胃十二指腸潰瘍穿孔例にはペニシリン系かセフェム第1世代のものを、下部腸管、虫垂穿孔例ではセファマイシン (CFX, CMZ, CTT など) を選択すべきであるが、虫垂穿孔例ではニューキノロン系薬剤も利用すべきである。

176 乳癌術後感染防止のための抗生剤の効果に関する検討

上田 隆美・酒井 克治

森本 健・中谷 守一

大阪市立大学医学部第二外科

藤本 幹夫

市立藤井寺市民病院外科

抗生剤の術後感染防止効果を評価する指標となる、酒井らによる陽性基準 (Chemotherapy 33: 1086, 1985) を乳癌術後症例に適用し、浅在性創感染における本基準の適用について検討を加えた。

対象は、発症した術後創感染が浅在性に限られることから、乳癌根治術施行例とした。抗生剤は、乳癌術後創部浸出液中および術野皮下組織への移行も良好である cefazolin (CEZ) を1回 2g, 1日2回, 術日より術後4日目までの計5日間, 点滴静注することとした。薬剤投与中, 可能な限り1日4回検温し, また白血球数, CRP 値, 赤沈値およびその他の自覚症状について観察した。

対象症例 26 例中 2 例に術後創感染が発症した。いずれも CEZ 投与終了後 3~4 日目に創部の発赤, 腫脹を認め, ドレーン排液の培養より *S. epidermidis*, *Alcaligenes sp.* が検出され, 感染発症と診断した。

感染発症例 2 例および非発症例 24 例について, 体温, 白血球数, 赤沈値, CRP 値などを比較したところ, 最高体温, fever index などの体温は感染例が非感染例より高値を示したものの, 白血球数, 赤沈値, CRP 値は一定の傾向を認めなかった。

前述の陽性基準を感染非発症例 24 例に適用したところ, 3 所見以上陽性例は 2 例に認められ, 感染例 2 例, 3 所見以上陽性例 2 例, 非発症例 22 例の 3 群について, それぞれの指標を比較した。最高体温, fever index などの体温は, 感染例, 3 所見以上陽性例ともに非発症例より高値を示したものの有意差は認めなかった。また感染例と 3 所見以上陽性例はほぼ同等の推移を示した。

以上のことから, 術後浅在性創感染例における感染発症の指標としては, 最高体温, fever index および白血球数, 赤沈値, CRP 値などよりは, ドレーン排液の性状を含む創部の局所所見の方がより重要と考える。

177 術後感染症治療上の問題点

一特に第3世代セフェム系抗生剤を感染予防として用いた場合について一

品川長夫・福井拓治・鈴木達也

保里恵一・荻野憲二・真下啓二

水野 章・高岡哲郎・水野 勇

由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

目的: 我々は術後感染予防について消化管手術を対象として各種のセフェム系抗生剤を中心にその効果について検討してきた。その結果広域スペクトラムを持つ薬剤や抗菌力の優れた薬剤では, 予防効果はより優れていることが判明した。今回は, 術後感染が発症した症例について, その治療法上の問題点を検討してみた。

対象と方法: 1981年1月より1986年12月までに定期手術が施行され感染予防として第2および第3世代セフェム剤が投与された消化器系手術を対象とした。これらの術後感染発症例について患者の背景因子, 術後感染起炎菌, 治療薬剤および予後などについて調査した。

結果: 感染予防として第2世代が投与された症例は 261 例で, 第3世代が投与された症例は 263 例であった。第3世代投与例のうち, 25 例に術後感染がみられた。創感染が 2 例, 腹腔内感染が 5 例で手術操作部位に関係して発症した感染はその他を含め 11 例であった。呼吸器系感染症や尿路感染症など手術操作部位とは別個に発症したものは 14 例であった。分離菌では GPC が 12 株, GNB が 14 株であった。GPC では投与された薬剤に耐性であったものが多かった。治療薬剤としては一部に治験剤が使用されていた。しかし既に市販されている薬剤にも耐性を示した株はごく少数であった。術後感染のため予後不良となった症例はなかった。第2世代投与例でも感染発症率が高かったこと以外にはほぼ同様の結果であった。

結語: 第3世代セフェム系抗生剤を使用しても術後感染を完全に防止することはできなかったが, これらの薬剤を感染予防として使用しても, その後にみられた感染症の治療にあたって特に大きな問題はなかった。しかし, 最も新しい薬剤は術後感染の治療用として残しておくことが望ましいと思われた。

178 前立腺肥大症術後感染症に対する Piperacillin の予防効果

河田 幸道・清水 保夫
福井医科大学

熊本 悦明
札幌医科大学

土田 正義
秋田大学

折笠 精一
東北大学

新島 端夫
東京大学

町田 豊平
東京慈恵会医科大学

北川 龍一
順天堂大学

河村 信夫
東海大学

坂 義人
岐阜大学

名出 頼男
藤田学園

吉田 修
京都大学

守殿 貞夫
神戸大学

大森 弘之
岡山大学

仁平 寛巳
広島大学

黒川 一男
徳島大学

熊澤 淨一
九州大学

江藤 耕作
久留米大学

大井 好忠

鹿児島大学

前立腺肥大症術後感染症に対する piperacillin (PIPC) の予防効果を、第2世代セフェム剤 (Ceps II) と比較した。

PIPC は1回 2g, Ceps II は1回 1~2g をいずれも1日2回、手術当日より5日間投与し、術後感染症の発生率, fever index, febrile morbidity などを指標として、その効果を判定した。

術前に尿路感染症を認めなかった145例について検討を行なったが、その内訳は PIPC 4g 投与群が71例, Ceps II 2g 投与群が46例, Ceps II 4g 投与群が28例であった。

Febrile morbidity は PIPC 4g 投与群が8.0%, Ceps II 2g 投与群が5.3%, Ceps II 4g 投与群が0% であり、また fever index は PIPC 4g 投与群が7.6, Ceps II 2g 投与群が5.4, Ceps II 4g 投与群が2.6 と、いずれも Ceps II 4g 投与群の成績が若干優れていた。術後感染症の発生頻度は PIPC 4g 投与群で8.5%, Ceps II 2g 投与群で8.7%, Ceps II 4g 投与群で3.6% であり、末梢血白血球数, CRP に関しては3群間に差を認めず、これらを総合して判定した感染予防効果は PIPC 4g 投与群で89.9%, Ceps II 2g 投与群で87.0%, Ceps II 4g 投与群で89.3% と3群間に差を認めず、また副作用の発現率にも差を認めなかったことから、前立腺術後感染症に対する PIPC の予防効果は、第2世代セフェム剤とほぼ同等と考えられた。

〔問〕 術後感染症の定義がはっきりすれば、FM, FI はこの研究に関連ないと思うが。

〔答〕 前立腺肥大症術後の感染症には、発熱性の経過を辿る一過性の菌血症や副睾丸炎などと、無熱性の経過を辿ることが多い尿路感染症の2群に大別され、fever index は前者の指標には有用性が高いが、後者には尿培養所見を重要視する必要がある。

179 産婦人科領域における術後感染予防に おける臨床的検討

千村 哲朗・森崎 伸之

山形大学医学部産婦人科

目的：産婦人科領域の術後感染予防に対する各種抗生物質の臨床効果と安全性について、fever index および臨床検査値の面から検討し、出血傾向・肝腎機能に対する影響を考察した。

方法：1) Latamoxef (LMOX) 2g/day + tobramycin (TOB) 120 mg/day を術後5日間点滴静注し (N=81), fever index, PIVKA-II の陽性率、臨床検査値の変動、

自覚的副作用について検討した。2) Cephem 系3剤 (cefotaxime: CTX, cefmetazole: CMZ, cefbuperazone: CBPZ) の術後感染予防投与時の、従来からの各種臨床検査値と PIVKA-II, ENZABILE, NAG を測定し、各薬剤間の比較検討をした。

結果: 1) LMOX+TOB 投与群での各手術群における fever index は低値を示し、臨床検査値の術後 14 日目の変動では、血液一般・肝腎機能での異常は認められなかった。PIVKA-II の陽性率は 3/32 (9.4%) に認められたが、出血傾向は認められなかった。2) CTX, CMZ, CBPZ 各投与群における各検査値間の相関関係を散点図で検討したが、NAG・F-TBA は各投与群で特徴を示した。異常値の出現率も各群で異なった。PIVKA-II 陽性率は、CBPZ 群 12/34 (35.3%), CMZ 群 5/22 (22.7%), CTX 群 0/25 (0%) であった。しかし、临床上では、全例に出血症状などの出現は認められなかった。

180 産婦人科領域の術後感染予防に対する投与方法別による Cefmenoxime, Cefotiam の効果検討

森崎 伸之・千村 哲朗

山形大学医学部産婦人科

目的: 産婦人科領域での術後感染予防に対する化学療法剤の選択と投与方法に関しては、現在一般に術後投与方法が行なわれているが、投与方法からみれば術前・術中・術後投与方法が考えられ、その有用性を比較した報告はきわめて少ない。今回、cefmenoxime (CMX), cefotiam (CTM) の3投与方法について、その効果と副作用を比較検討したので報告したい。

方法: 当大学および山形県内主要施設において、腹式子宮全摘術後、腹式帝王切開術後症例を対象とし、以下の投与群に分類した。

- 1) 術前投与群: CMX (A), CTM (D)
- 2) 術中投与群: CMX (B), CTM (E)
- 3) 術後投与群: CMX (C), CTM (F)

CMX は 8~14g, CTM 10~14g を各群に投与し、これらを術式および投与群別に fever index, 各種検査項目について検討した。

成績: 帝王切開術群での fever index は、 $C > A > B$, $F > D > E$ で術中投与群で低値を示した。単純子宮全摘術群での fever index も $A > C > B$, $F > D > E$ と術中投与群で低値を認めた。CMX 各投与群での fever index は、他の感染予防 (CET, FOM, CMZ, LMOX) 投与群に比較しても低値を認めた。術後感染症の発生は1例

も認められなかった。検査値 (ESR, CRP, WBC) の術後変動からも fever index と同様の傾向が認められた。

以上、CTM, CMX の産婦人科領域での腹式主要手術に対する投与方法・投与量別の効果を比較したが、術中投与方法の有用性が高いことが示唆された。

〔問〕 3群間に感染症発症の差がないのに、FI の差があることは、両者の関連のないことを意味するのではないか。

〔答〕 Fever index に関しては、我々は過去種々の抗生剤に関して検討してきましたが、我々のデータでは、一般に抗菌スペクトラムの広い薬剤では高く、狭い薬剤では低く fever index 値で示す。よってやはり薬剤の効果が fever index 値に反映されていると思います。

181 Fever index を用いたセフェム系薬剤の産婦人科領域における術後感染予防の評価

大桃幸夫・西村 満・吉沢浩志

湯沢秀夫・徳永昭輝・竹内正七

新潟大学医学部産科婦人科学教室、

新潟産婦人科感染症研究会

目的: 産婦人科領域の術後感染予防効果を評価する目的でセフェム系薬剤 (CTX) を投与し、CRP, 白血球数などととも fever index (FI) を検討した。

方法: 新潟県内 23 施設で子宮筋腫を主とする婦人科疾患 139 例の術後に、CTX を $1g \times 2$ 回/日、ないし $2g \times 2$ 回/日を経静脈的に4日間以上単独もしくは併用投与した。予防効果判定は投与開始5日目に行ない感染徴候のない場合を改善、発熱などがみられても明らかな感染のないものをやや改善、感染の起った場合を悪化とし局所所見、白血球数、CRP などから臨床的総合的に勘案し有用度として、極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、判定不能の5段階に判定した。また今回は1日4回 (6, 10, 14, 18 時) に検温し FI を検討した。FI は術後 24 時間内の吸収熱を除外し 120 時間後までに発熱曲線が 37°C 以上を示す部分の面積として求めた。

成績: CTX の単独投与 119 例で FI は平均値 11.9 degree hour, 併用投与例 20 例では 8.64 であった。単独投与のうち $1g \times 2$ 回投与 89 例では 10.23, $2g \times 2$ 回投与 29 例で 10.73 と差がなかった。単独投与の疾患例には筋腫 64 例で 9.45, 卵巣のう腫 15 例で 8.59 に比べ悪性腫瘍 8 例では 22.66 と高値を示した。単独投与の有用度では極めて有用とされた 16 例で 8.34, 有用 85 例で 10.69, やや有用 8 例で 18.75 であった。

考察: FI は CTX の術後感染予防における有用性と

相関し 9 d. h. 未満を極めて有用, 9~15 d. h. を有用, 16~22 d. h. をやや有用, 22 d. h. 以上を無効とする基準が得られたが他のセフェム系薬剤も現在比較検討中である。また CTX の術後感染予防効果を FI でみる限り良性腫瘍には 1g×2 回/日の単独投与で充分であり, 悪性腫瘍には他剤との併用投与が必要と思われた。

〔問〕 子宮筋腫の術後感染予防においてはいかなる抗生剤を用いても FI はさほどかわらない。術後 7 日目以降の発熱の方がよりよい示標となる。したがって FI で術後投与抗生剤の効果を比較するのはむずかしい。

また手術侵襲別は検討するにしても, 術後感染予防投与のあり方をますます投与拡大の方向にもってゆくことになりはしないか。

〔答〕 発熱を問題にするのは術後 7 日目後の発熱が最も問題であり, 抗生剤の感染予防の評価に FI を重要視するのはあまりよくないのでは。

確かに 5~7 日目までの検討は必要と思う。しかし, 術後 2~3 日目の発熱と 5~6 日目の発熱を同等に論ずるのは抗生剤の評価として不充分だが, 投与後 5 日後の高い FI は感染徴候のひとつとして判断し, スコア化により高いポイントを与えて, CRP, WBC とともに判断すれば, 抗生剤の抗価を客観的に判定することが可能と思われる。

〔問〕 悪性疾患での FI が高いのは手術侵襲によるものとしたが感染はないのか。

〔答〕 今回の FI のスコア化は単純子宮全摘に対してであるが, 悪性疾患に対してもスコア化を試み, CRP, WBC の変化を考慮すれば, 感染の有無も客観的に評価できると思う。

182 産婦人科領域における Cefotaxime の安全性に関する検討

西村 満・大桃幸夫・吉沢浩志
湯沢秀夫・徳永昭輝・竹内正七
新潟大学医学部産科婦人科学教室,
新潟産婦人科感染症研究会

目的: 産婦人科領域における注射用 cephem 系抗生物質 cefotaxime (CTX) の安全性, 特に血液凝固系に及ぼす影響について検討した。

対象および方法: 対象は昭和 61 年 5 月から 10 月までに新潟大学産婦人科およびその関連 23 施設で施行された産婦人科領域における術後感染予防投与例 176 例および感染症例 9 例, 計 185 例で, 投与方法は CTX 1 回 1~2g を 1 日 2 回, 点滴静注とした。投与期間は 4 日以上である。安全性は, 自覚症状の他に血液生化学, 血液凝固系に及ぼす影響により検討した。

成績: 投与日数は平均 6.03 日, 総投与量は 15.6g であった。有用率では, 術後感染予防投与例では判定不能 14 例を除いた 162 例中 150 例, 92.6% が, 感染症

例では 9 例中 8 例, 88.9% が有用と判断された。副作用は 185 例中 6 例, 3.2% に認め, 皮膚発疹等のアレルギー症状が主であったが, いずれも程度は軽微であった。血小板数 ($10^4/\text{mm}^3$), プロトロンビン時間 (%), 部分 тромбоプラスチン時間 (秒), 出血時間 (分), PIVKA-II, ヘパプラスチンテスト (%) の本剤投与前後での変動をみると, 各々 26.3→28.8, 81.7→86.0, 30.8→29.8, 2.5→2.4, 1 以下→1 以下, 125.3→133.8 といずれも正常範囲内での変動であった。また, 本剤投与によると思われるその他の臨床検査値の異常も認めなかった。

考察: 本剤は, 産婦人科領域術後感染予防および感染症に対し, 有用かつ安全であり, 血液凝固系に及ぼす影響は極めて少ない薬剤であると考えられる。

183 産婦人科領域における Ceftriaxone の臨床的検討

Ceftriaxone 産婦人科研究会
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

清水哲也・佐藤 卓・牟禮一秀
旭川医科大学産婦人科

真木 正博・村田 誠
太田 博孝・曾我 賢次
秋田大学産婦人科

千村哲朗・井上公俊・森崎伸之
山形大学産婦人科

蜂屋祥一・小幡 功・劉 副勝
今川信行・落合和彦・小池清彦
森本 紀

東京慈恵会医科大学産婦人科

荒井 清・池下久弥・穂垣正暢
帝京大学産婦人科

張 南薫・渡辺博子・吉田 清
森山修一・武田 仁・塚本 彰通
福永完吾・國井勝昭・小森山義弘
昭和大学産婦人科

松田 静治・柏倉 高
國保健太郎・野島美知夫
順天堂大学産婦人科

松井幸雄・野田正和・小原達也
東京共済病院産婦人科

水口弘司・上石 光・中瀬耕作
松崎祐治・植村次雄
横浜市立大学産婦人科

林 茂・坂倉 啓一
川崎市立川崎病院産婦人科

館野 政也
富山県立中央病院産婦人科

桑原 正樹・松井 一成
恵寿総合病院産婦人科

野田 克己・伊藤 邦彦
近藤 英明・早崎 源基
岐阜大学産婦人科

長谷川幸生・二宮敬宇・吉本淑子
多治見市民病院産婦人科

野田起一郎・堀井高久・池田正典
奥村 嘉英・手島研作
近畿大学産婦人科

一條 元彦・辻 祥雅
伊藤 公彦・森山 郁子
奈良県立医科大学産婦人科

土 光 文 夫
広島市民病院産婦人科

平林 光司・岡田 悦子
国立福山病院産婦人科

本郷基弘・清水 礼子・栄 勝美
林 省治・吉野内光夫・光井行輝
岡山赤十字病院産婦人科

高瀬善次郎・三好敏裕・藤原道久
中山 雅人・河本義之・白藤博子
川崎医科大学産婦人科

白川光一・服巻由起子・中山郁男
松尾直裕・内田 克彦
福岡大学産婦人科

山 辺 徹・村上 誠
出口 晴彦・増崎 英明
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

森 憲正・宮川勇生・谷山圭一
宮崎医科大学産婦人科

前山 昌男・福田 宰
熊本大学産婦人科

目的：産婦人科領域における ceftriaxone 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。

対象および方法：対象疾患は子宮内感染、子宮付属器炎、骨盤内感染、外性器感染などで、本剤1日1~4gを1~2回に分割して静注あるいは点滴静注にて3~31日間投与した。臨床効果の判定は主要自覚症状の推移に基づいて著効、有効、無効、また細菌学的効果は起炎菌の消長により菌陰性化、減少、不変、菌交代、不明と判定した。

結果：総症例数は189例で、これらのうち感染症状不明確、対象外疾患、基礎疾患重篤例など除外例38例を除く151例について臨床効果および細菌学的効果を検討した。臨床効果は、著効18例(11.9%)、有効122例(80.8%)、無効11例(7.3%)で、有効率は92.7%であった。疾患別の有効率は子宮内感染96.3%、子宮付属器炎88.9%、骨盤内感染77.3%、外性器感染100%であった。細菌学的効果では本剤投与前に分離された206株の消失率は92.5%で、そのうちグラム陽性菌66株で86.8%、グラム陰性菌62株で96.4%、嫌気性菌70株で93.1%の消失率であった。副作用は総症例189例中6例(下痢3例、発疹1例、発赤1例、発疹・発赤・瘙痒感1例)3.2%に、臨床検査値異常は6例の9件(GOT上昇3件、GPT上昇3件、白血球減少2件、好酸球増多1件、Al-P上昇1件)にみられた。

考察：本剤は産婦人科領域における性器感染症に対し優れた臨床効果を示し、有用な薬剤と考えられた。

184 産婦人科領域における Cefuzonam の基礎的、臨床的研究 (第二報)

張 南 薫

昭和大学医学部産婦人科

福 永 完 吾

国際親善総合病院産婦人科

国 井 勝 昭

国井産婦人科病院

木村 武彦・亀田 省吾

亀田総合病院産婦人科

目的：新セフェム系抗生物質 cefuzonam について、第一報で産婦人科領域での抗菌力、吸収、排泄、組織移行性などの基礎的検討と産婦人科的感染症に対する臨床効果、副作用などの検討成績を報告した。本報では、組織移行性について投与方法を変え、投与量別検討を行ない解析した。また、臨床的検討を追加し、本領域における有用性を明らかにすることを目的とした。

方法：組織内濃度は *E. coli* NIHJ を検定菌とする寒天平板カップ法により測定し、薬動力学的解析は two or three compartment model により解析した。臨床試験は昭和大学産婦人科関連施設において産婦人科的感染症を対象として治療を行ない検討した。

成績：吸収および性器組織内移行は良好で、1回 1g 点滴静注で組織濃度の薬動力学定数は C_{max} 13.4~22.6 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2\beta}$ 0.94~1.28 時間, AUC 17~34.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 2g 点滴静注では C_{max} 19.5~56.8 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2\beta}$ 0.83~1.29 時間, AUC 28.8~83.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ が得られ、その消長は各組織間でよく似た推移を示し、dose response が認められた。

骨盤死腔滲出液中にも良好に移行し、1g、点滴静注後、4時間でピーク値 8.17 $\mu\text{g/ml}$ 、7時間で 7.11 $\mu\text{g/ml}$ と、長時間にわたり、主要病原菌の MIC_{80} をカバーする抗菌価が骨盤内に移行した。臨床成績では、産婦人科的感染症に対し、1回 1~2g、1日2回投与で、21例中 18例 (85.7%) に疾患別臨床効果、93.3% の細菌学的効果を収め、副作用はなかった。

考察：上記の諸成績および第一報の成績から本剤の産婦人科領域における有用性を認めた。

185 分娩時、母体投与における Cefmetazole の母体血、臍帯血、羊水、卵膜、胎盤への移行濃度

中谷 剛彬・花田 征治

水野金一郎・八神 喜昭

名古屋市立大学医学部産婦人科

我々は妊婦の腔内に存在する細菌の上行性感染を重視し、破水症例、切迫早産例での腔内細菌を検索し、分離菌に対する薬剤の抗菌力を測定してきた。その結果検出菌に対して優れた抗菌力を示した cefmetazole (CMZ) に注目し、妊娠末期妊婦に投与した CMZ の妊婦血中、胎児および胎児付属組織および羊水への移行性について検討した。

方法：対象は正常な妊娠経過を示し、正常分娩をした 22 例の産婦に分娩開始後 CMZ 2g (n=7), 4g (n=8), 6g (n=7) を点滴静注した後、産婦血中および分娩時に採取した胎盤組織、臍帯血、羊水、卵膜への CMZ の移行濃度を HPLC 法にて測定した。

結果：1) 母体血中濃度は投与量に応じた移行動態を示し、5時間値ではすべて非常に低い値であった。

2) 2g 投与群では、胎盤組織、臍帯血、羊水、卵膜組織への移行濃度は低かった。

3) 4g 投与群では、臍帯血、羊水、卵膜、胎盤組織への良好な移行性が認められ、しかも羊水、卵膜組織では、投与後 8 時間値で移行濃度の上昇傾向を認めた。

4) 6g 投与群では、投与後 4 時間値で羊水への移行濃度に上昇傾向が認められたが、卵膜、胎盤組織への移行濃度は、他の投与量との間に明らかな相違を認めなかった。

今回の研究結果から、周産期における CMZ の有用性が示唆されたが、さらに投与量、投与方法の検討が必要と考えられた。

186 セファロスポリン系薬剤およびアミノ配糖体系薬剤の骨盤死腔浸出液移行について

伊藤邦彦・近藤英明・玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科学教室

早 崎 源 基

岐阜市民病院産婦人科

今回私たちは、セファロスポリン系薬剤としてセフトetan (CTT) を、アミノ配糖体系薬剤としてシソマイシン (SISO) を選び、産婦人科感染症に使用するための

基礎資料を得るため両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：子宮頸癌にて当科に入院し、広汎子宮全摘術を施行した症例のうち肝機能、腎機能等に異常のない6例を対象とした。術中、経腹的にソラシックカテーテル16Fを骨盤死腔内に挿入しておき、術直後よりCTT 1,000 mg および SISO 75 mg を5%ブドウ糖液 200 ml 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、各時間ごとに骨盤死腔浸出液を採取し、両剤の濃度を測定した。また同時に肘静脈血も採取し、両剤の濃度も測定した。

結果：CTTは血清中では点滴終了時137.03 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。骨盤死腔浸出液中では5.02時間で10.75 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。一方SISOは血清中では点滴終了時19.31 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。骨盤死腔浸出液中では3.89時間で5.70 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。

各種の文献による臨床分離菌株のMIC₉₀値と両剤の骨盤死腔内濃度を比較した場合、今回の薬剤の組み合わせで、ほとんどの菌種のMIC₉₀を超えており、特に起炎菌不明時の産婦人科感染症に有効と思われた。よってCTT 1g, SISO 75 mg の60分点滴は有効な方法と考える。

187 東北地方7病院におけるMRSA分離率の病院間較差、検体間較差および β -lactamase活性との相関

渡辺 彰・大泉耕太郎
東北大学抗酸菌病研究所内科

井田士朗・西岡きよ・滝島 任
東北大学医学部第一内科

目的と方法：近年増加の目立つMRSAの東北地方における動向を知る目的で、1986年2～4月に東北地方の主要7病院で分離された各種検体由来の黄色ブドウ球菌200株について、MIC 2000システムを用いた微量液体培地希釈法により24薬剤のMICを測定し、同時にbromocresole purpleを用いて β -lactamase活性を測定し、MRSA分離率の病院間較差、検体間較差および β -lactamase活性との相関について検討を加えた。

成績および考察：DMPPCおよびCEZに臨床的耐性(MIC \geq 12.5 $\mu\text{g/ml}$)を示す株は各々51株(25.5%)、42株(21%)であり、内32株はDMPPCとCEZの双方に同時に耐性を有していた。MRSAの分離率には病院間較差が大きく最大40.0%から0%にわたり、統

計学的に有意の分布の差を示した。検体別では胆汁分離株でMRSAの分離率が有意に高かった。85.5%の株でpenicillinase産生がみられたが、その活性の強さの分布はMRSAとMSSAの間では有意の差がみられ、さらにMRSAの約30%にその耐性の温度感受性が認められたことから、DMPPC耐性の機序には β -lactamase産生の機構も大きな位置を占めていると考えられた。検討した薬剤でMRSAに抗菌力を保っているものはMCIPC, AMK, CMD, MINO, RFP, OFLX, VCM, FAなどであった。

188 臨床分離黄色ブドウ球菌の薬剤感受性とMRSA

猪 狩 淳
琉球大学医学部臨床病理

仲宗根 勇
琉球大学病院検査科

平 良 恵 貴
県立中部病院検査科

賀 数 亮 一
県立名護病院検査科

目的：沖縄県の主要3病院における臨床分離黄色ブ球菌の抗菌薬感受性を測定し、MRSAの出現状況を検討した。

方法：昭和59年1月より62年3月までに各種臨床材料から分離された黄色ブ球菌190株のMICを日本化学療法学会標準法に準拠し測定した。被験株をTrypticase soy broth (BBL)で、37°C、20時間培養後、10⁸/mlの菌液に調整し使用した。MIC測定用培地はMueller-Hinton agar (BBL)を用いた。被験抗菌薬はABPC, DMPPC, MCIPC, CEZ, CMZ, CMX, LMOX, GM, AMK, MINO, NFLX, FOMの12剤である。

結果：各種薬剤のMIC₉₀値から、MINO, NFLX, MCIPC, CMZ, AMKが強い抗菌力を示した。GMは二峰性の分布となり、0.1 $\mu\text{g/ml}$ と50 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。

MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は、DMPPCで24%、MCIPC 13%、CEZ 24%、CMZ 21%、CMX 41%であった。なお、CEZ-DMPPC耐性株は21%であった。

結語：臨床分離黄色ブ球菌に対する抗菌力はMINO, NFLX, CMZ, MCIPC, AMKで強力であった。

MRSAは24%にみられた。

189 Methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* の Coagulase 型について (特に感受性を中心に)

渡辺正治・久保勢津子・石山尚子
島山靖子・斉藤 知子・高橋公毅
陳 瑞明*・菅野 治重

千葉大学医学部附属病院検査部, 同 *肺研内科

我々は、1981 年以来千葉大附属病院におけるメチリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) について報告してきた。今回は、1981 年から 86 年までの 6 年間の MRSA の動向を Coagulase 型と感受性を中心に報告する。従来は、MRSA の基準を MIC: $>8 \mu\text{g/ml}$ としてきたが、NCCLS は 1983 年以降 2% に NaCl を添加した Cation Supplemented Mueller Hinton Broth で MIC: $>16 \mu\text{g/ml}$ を MRSA と変更した。そこで、1986 年分離 MRSA について、2% NaCl 添加の影響もあわせて報告する。

感受性試験は微量液体希釈法 (基礎培地-Ca²⁺, Mg²⁺ 加 Mueller Hinton Broth, 接種菌量約 5×10^8 CFU/ml, 37°C 18 時間培養) で行なった。Coagulase 型は、Coagulase 型別用血清 (デンカ生研) を用いた。

1981 年~1986 年の検討できた MRSA 465 株の Coagulase 型は、Ⅳ型 255 株, Ⅱ型 210 株, Ⅶ型 13 株で、他の型は見られなかった。同期間における MRSA の分離率は、外来患者由来株では 15.0% から 22.8% の間に分布し大きな変化は見られず、Coagulase 型では、各年度ともⅣ型株が多かった。一方、入院患者由来株では 1981 年 17.8% から 86 年 51.0% と著しい増加が認められた。この増加は 1983 年から分離され始めたⅡ型株の増加によるもので、1986 年では検討できた MRSA 101 株中 94 株がⅡ型株であった。この株はⅣ型株と比べ MCIPC と各種セフェム剤にも MIC が高かった。しかし、MINO, ST ではⅣ型株に比べるとやや MIC が低かった。これら MRSA に MIC が低かったのは、HBK, VCM, OFLX, ST, MINO であった。

2% に NaCl を加えることにより DMPPC の MIC は 2~32 倍上昇し MRSA の検出はより確実となった。

190 当院における MRSA の検出状況 — 一病院内分離菌株と一般診療所分離株との比較 —

高橋孝行・田浦勇二・桜井 碧¹⁾
北條敏夫¹⁾・松本文夫¹⁾・城 宏輔²⁾

神奈川県衛生看護専門学校附属病院中検・

¹⁾ 内科・²⁾ 小児科

鈴木和夫

保健科学研究所細菌科

目的: 近年、抗生剤に対して耐性を示す黄色ブドウ球菌が増加傾向にあり、注目されている。今回我々は、臨床由来黄色ブドウ球菌の DMPPC 耐性検出状況を知る目的で薬剤感受性を測定したので報告する。

材料および方法: 昭和 60 年 7 月から 61 年 6 月までの 1 年間に、当病院および一般診療所より提出された臨床材料から分離した菌株のうち原因菌と判断された黄色ブドウ球菌それぞれ 298 株, 129 株を対象にした。それら分離菌株の MIC を日本化学療法学会標準法に準じ、DMPPC については 30°C 一夜培養で測定した。検討薬剤はペニシリン剤, セフェム剤および MINO など 11 薬剤である。

成績: 当院および一般診療所での耐性 *S. aureus* (MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) の菌株検出率は、ABPC では 34%, 48% と高く、DMPPC は 21%, 36%, CEZ は 8.1%, 11.6% であり、VCM, MINO, OFLX では耐性株は検出されないが、極めて低い検出率であった。

MRSA (DMPPC, CEZ の MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) に対する抗菌力は VCM, MINO, OFLX が優れ、次いで CER, AMK, GM, CMZ, FOM の順であった。これらの抗菌剤の MRSA に対する MIC₉₀ 値はそれぞれ 1.56, 6.25, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

今回の検討では両者とも耐性化傾向がみられ、なお MRSA は後者において顕著であった。その理由としては、私達の病院で抗菌剤未使用例が多かったのに対して、一般診療所では抗菌剤無効例の臨床材料から分離菌株が多かったことが考えられた。このことについては抗菌剤の使用状況との関連が示唆されたので、今後の継続的検討が必要と思われる。

191 黄色ブドウ球菌のメチシリン感受性について

田島政三・宇津井幸男・土門春樹
安食洋子・勝田 光大・岩田正之
三共株式会社生物研究所

横 田 健
順天堂大学医学部細菌学教室

目的：黄色ブドウ球菌多数株のメチシリン (DMPPC) 感受性を測定し、接種菌量、培養温度による MIC の相違ならびに PBP 2' の有無から DMPPC 耐性の問題点を明らかにする。

材料と方法：1983年～1986年に分離・同定された *S. aureus* 1,000株を用いた。MIC 測定は、可能な限り本学会法 (再改訂, 1981年) に従って行なった。カジトン培地 (栄研) に保存している *S. aureus* を TSB (BBL) にて増菌し、その1白金耳を MHB (BBL) にて 37°C、一夜培養後、同培地にて 10⁸ CFU/ml ならびに 10⁶ CFU/ml の菌液を調製した。測定には MHA II (BBL) を用い、判定は 37°C、20時間培養後に行なった。一部は 30°C 培養でも測定した。PBP 実験は常法に従い、β-ラクタメース産生菌はプラスミドを除去後、¹⁴C-PCG の結合親和性から PBP 2' の有無を検討した。

成績：1) 接種菌量 10⁸ CFU/ml ([H]) と 10⁶ CFU/ml ([L]) との MIC 相関係数は 0.855 でありすべての株において MIC は [H] ≥ [L] であった。2) MHA [H] と HIA [H] との MIC 相関は 0.854 であった。3) 現法による接種菌量 10⁶ CFU/ml において MIC 1.56 μg/ml の菌株は、接種菌量の影響を受けないが 6.25 μg/ml 以上の菌株は影響を受けやすい。4) 同様に MIC 1.56 μg/ml の菌株は培養温度の影響を受けないが 6.25 μg/ml 以上の菌株は影響を受けやすい。5) MIC 3.13 μg/ml の菌株には影響を受ける株と受けない株が認められた。6) 接種菌量、培養温度の影響を受けやすい菌株には、PBP 2' が証明された。

考察：接種菌量 10⁶ CFU/ml において、MIC が 6.25 μg/ml 以上の株を耐性菌 (MRSA) として、従来の成績と矛盾は少ないように思われる。しかしながら、3.13 μg/ml の株には一部 MRSA が含まれ、このような株が最近分離された株に多いことは DMPPC 耐性を一層複雑にしており、注意深く検討を進める必要がある。

192 血液から分離された黄色ブドウ球菌について

平 田 泰 良
北里大学病院臨床検査部

大 谷 英 樹
北里大学医学部臨床病理

大 沢 伸 孝
北里大学医学部微生物

目的：当検査室では、細菌検査のコンピューター化を 1981年からは行ない現在も運用している。検査結果の解析内容については、第 29・30・31・32 回本学会総会において報告してきた。

1981～83年までの分離頻度第1位は、*P. aeruginosa* であったが、1984年以降は *S. aureus* (以下 SA) が1位となった。今回、1986年度に血液から分離された SA のメチシリン・セフェム耐性 SA (以下 MCRSA) の検出状況・薬剤感受性・ペニシリンナーゼ産生能 (以下 PCase) およびフェージ型別について検討した。

方法：1986年度に当検査室では、37,349検体 (真菌・結核菌検体を除く) を検査した。なかでも、血液検体は 5,125検体 13.7% を占め、陽性検体は 438検体 8.5% であった。分離頻度第1位は SA 108株 24.5% で、同一患者を除いた SA 57株について、本学会標準法に従い各種抗生剤・化学療法剤の MIC 値を求めた。

PCase は、PCG を基質としたヨード・デンプン法により測定した。

結果：SA 57株中 DMPPC・CEZ それぞれに 12.5 μg/ml 以上の同時耐性を示した SA は、22株 38.5% であった。MCRSA 22株の MIC 分布は、PCG 3.13～50, DMPPC 25～100<, CEZ 25～100<, CET 12.5～100, CMZ 6.25～50, LMOX 50～100<, EM 100≤, LCM 100<, GM 0.2～50, AMK 6.25～12.5, MINO 0.1～0.78, OFLX 0.4～25 μg/ml であった。MCRSA 22株の中で OFLX に 12.5 μg/ml 以上の耐性株が 5株 22.7% 認められた。

PCase は、MCRSA 22株で 100%, non-MCRSA 35株で 97% が産生していた。

フェージ型では、1RTD で MCRSA 全株が NT (型別不能), 100 RTD では NT が 50%, 次いで混合群 22.7% であった。non-MCRSA 35株では、1RTD で NT が 27株 77.1%, 100 RTD で NT およびⅢ群がそれぞれ 12株 34.3% であった。

MCRSA 22株は、すべて入院患者 (59% が外科系

病棟) から分離され、院内感染が示唆された。今後、MCRSA 対策について検討したい。

193 臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性成績について(第2報)

永沢 善三・加悦みわ子・南雲文夫
只野寿太郎・加藤 収*・山田穂積*
佐賀医科大学検査部, 同*内科呼吸器

目的: 我々は、1986年1月から1987年1月にかけて臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌 205 株の薬剤感受性成績を検討し、前回報告(第31回西日本化療)の成績と合わせ、耐性株の推移を検討したので報告する。

方法: 薬剤感受性は、液体希釈法である MIC 2000 を用いて測定した。培地は Mueller-Hinton Broth (BBL) を用い、接種菌数は 10^6 個/ml とし、 32°C 24 時間培養後に判定した。耐性菌の推移は ABPC, CEZ, GM, MINO, CLDM の5薬剤について行なった。また、今回は DMPPC, MPIPC, MDIPC, CMZ, CMX, FMOX, AMK, OFLX についても検討した。

結果: 各薬剤の $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性株の基準とし、以下の成績を得た。耐性株の割合は、前回と比較してみると、ABPC が 18% から 50%, GM が 20% から 27%, CEZ が 15% から 34%, CLDM が 14% から 24% と耐性株の著しい増加が認められた。MINO 耐性株は前回、今回とも見られなかった。また、耐性ブドウ球菌用抗生剤における耐性株の割合は、DMPPC では 26%, MPIPC で 22%, MDIPC で 5% であった。CMZ, FMOX, OFLX 耐性株の割合は、10% 未満であった。

結語: 最近1年間に分離された 205 株の黄色ブドウ球菌は前回の成績に比較し、ABPC, CEZ, GM, CLDM 耐性株の増加がみられ、多剤耐性の傾向を示した。なお MINO および OFLX の耐性株は 1% 以下であった。

194 臨床材料より分離されたセフェム耐性黄色ブドウ球菌の各抗生剤に対する感受性、phage 型および β -lactamase 活性について(第5報)

豊永 義清・杉田 守正
東京慈恵会医科大学小児科

竜野国弘・保科定頼・黒坂公生
東京慈恵会医科大学臨床検査医学

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

堀 誠

国立小児病院

目的: セフェム耐性黄色ブドウ球菌の推移は、小児科領域の感染症の原因菌の推移と関連しており、初期治療薬の選択が非常に困難であるので、常に注目していく必要がある。我々は 1981 年より検討を加えているが、今年度(1986.4~1987.2)の株についても各抗生剤の MIC, phage 型および β -lactamase 活性について検討したので報告した。

方法: 全株について三濃度 disk 法により cefazolin 低感受性株を選び化療標準法に従って全株について MIC を測定した。

薬剤: CEX, CET, CEZ, CMZ, CTM, MCIPC, GM, NTL, MINO, EM, CLDM, FOM, phage は原液より 1 および 100 RTD の力価に調整して型別の検索を行なった。 β -lactamase 活性は培養菌株より補酵素を抽出して基質 PCG を用い UV 法で測定した。

結果: CEZ 低感受性株の検出率は前4回とほぼ同様で、8.6% であった。 10^6 cells/ml 接種時の MIC 分布も前回までと同様の傾向を示し、 β -lactam 剤では、CMZ の MIC₉₀ が $25 \mu\text{g/ml}$ である以外 MIC₉₀ はすべて $> 100 \mu\text{g/ml}$ であった。NTL, MINO が優れ、3.13, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。Phage 型別は、型別不能群が増加しており、Ⅲ群の検出の低下が認められていた。また β -lactamase 活性と MIC との相関は認められなかった。

195 臨床分離された黄色ブドウ球菌の検討—コアグラマーゼ型別分類、 β -ラクタマーゼ産生性を中心に—

竹末 芳生・児玉 節
藤本三喜夫・横山 隆
広島大学医学部第一外科教室

目的: 近年におけるセフェム剤の頻用によりメチシリンセフェム耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の臨床分離頻度が急増している。そこで、当教室において1983年から1986年6月までに分離した *S. aureus* 128 株について、MIC が DMPPC $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の菌株を MRSA とし検討を行なった。

方法: 1) コアグラマーゼ型別分類をデンカ生研の免疫血清を用いて行ない、MRSA における頻度の高い型、ならびに院内流行株の検討を行なった。2) β -ラクタマーゼ産生の有無をアシドメトリーディスク法にて測定

し、MRSA との関係を検討した。3) 腹腔内ドレーンを用い、MRSA における菌検出時の発熱の有無を背景因子別に検討した。

結果・考察: 1) MRSA の *S. aureus* 中の検出頻度は 45.3% であった。1986 年には 61.5% と増加傾向がみられた。

2) コアグラマーゼ型別は II 型 53.2%, IV 型 31.5%, III 型 8.1%, V 型 3.6%, VI 型 3.6% であり、MRSA は II 型が 81.8% と多くみられた。しかし年度別の流行をみると、1985 年以前は IV 型が約半数であったが、1986 年に II 型が急増し約 8 割を占めるようになっており、II 型の流行と MRSA の増加が時期的に一致しただけの可能性も考えられた。

3) β -ラクタマーゼ産生の有無については、ペニシリンナーゼ産生株のみみられ、MRSA においては 30.0% であった。MRSA はほとんどの菌株はペニシリンナーゼ産生株とされてきたが異なる結果が得られた。

4) ドレーンより検出された MRSA においては、メチリン感受性株に比べ、宿主抵抗性が低いと思われる症例でも病原性を示さないことが多く、また正常者においては 38°C 以上の高熱を呈することは稀で、37°C 台にとどまる傾向がみられた。

以上より MRSA はメチリン感受性株に比べ、病原性が若干低いものと考えた。

196 皮膚科領域における MRSA の薬剤感受性

小池俊一・出来尾 哲・地土井襄壘
大野弘幸²⁾・平田 哲夫³⁾・内海 浩一⁴⁾
島根医科大学皮膚科, ²⁾ 出雲市,
³⁾ 大田市, ⁴⁾ 松江市

皮膚科領域でも、多剤耐性の *S. aureus* が存在することが知られていたが、近年、メチリン耐性を指標とする多剤耐性株 (MRSA) が注目されている。今回、化膿性皮膚疾患から分離された *S. aureus* に対する β -ラクタム系抗生物質の感受性を調べ、MRSA については、その他の抗生物質感受性を検索した。

昭和 60 年 6 月から 10 月の間に癰、伝染性膿痂疹、膿痂疹性湿疹の患者から分離された *S. aureus* それぞれ 40 株を対象とし、日本化学療法学会の定める方法により MIC を測定した。検索した抗生物質は、PCG, ABPC, CEZ, CEX, DMPPC の 5 種である。MRSA では EM, GM, TC, MINO, CP, CLDM, NFLX, FOM の 8 種についても測定した。

検索した 120 株のうち、MRSA (MIC \geq 25 μ g/ml) は

10 株で、そのうち 8 株は癰から、2 株は膿痂疹性湿疹から分離された。これら 10 株のすべて、あるいは大部分では、PCG, ABPC, CEZ, CEX すべてが 100 μ g/ml 以上の MIC 値であった。他の薬剤では、EM, GM, CLDM は 10 株すべてに対して 100 μ g/ml 以上であった。TC は 3 株に対しては 0.78~3.13 μ g/ml, 7 株に対しては 100 μ g/ml 以上であった。MINO は 10 株すべてに対して 0.1~1.56 μ g/ml であった。CP は 10 株すべてに対して 12.5~50 μ g/ml であった。NFLX は 10 株すべてに対して 3.13~25 μ g/ml であった。FOM は 10 株すべてに対して 25 μ g/ml 以上であった。

今回の検索の結果をみると、MRSA に対しては、テトラサイクリン系薬剤、特に MINO が非常に有効であることが想像される。

197 臨床分離 β -haemolytic streptococci の薬剤感受性

横田のぞみ・小田 清次・田中節子
佐藤久美子・加藤三枝子・古口昌美
深山 成美・西村由紀子・村尾久子
出口 浩一

東京総合臨床検査センター第 2 検査部・研究部

目的: 1986 年 3 月より 1987 年 3 月末までに分離した β -haemolytic streptococci 190 株の群別同定方法、および A, B, C, F, G 群の薬剤感受性を検討する。

方法: 群別同定は、Streptex (Wellcome), セロアイデンストレプトキット (栄研), パントランシ感受性 (昭和ディスク), 馬尿酸加水分解試験を用いた。薬剤感受性は、ABPC, CCL, EM, OFLX, NFLX の MIC を、MIC 2000 system で測定した。

結果: 抗原凝集反応を用いた Streptex とセロアイデンストレプトキットの結果は、190 株共一致した。パントランシディスク試験の成績と群別同定成績との相関は、A 群では 96.5% の株が相関を示したが、他の群では相関が悪かった。馬尿酸加水分解試験の結果は、B 群はすべて陽性、A, C, F, G 群はすべて陰性だった。感受性 (MIC) の成績は、A 群の EM 耐性株が 3 株 (5.2%) だった。CCL は A 群には強い抗菌力を示したが、B, C, G 群には、一部抗菌力の劣る成績がみられた。

考察: 群別同定におけるパントランシディスク試験は、A 群には有用であるが、他の群に関しては信頼できない。また、B 群の同定には、馬尿酸加水分解試験が重要である。A 群の EM 耐性株は、5.2% と少なく、A 群の MLs 耐性株の減少傾向を示唆していた。また、A 群の ABPC > 3.13 μ g/ml の株が 1 株 (0.2%) あったの

で、今後検討したい。

〔問〕 F群の分離状態、増菌か直接分離か。

〔答〕 今回の検討に用いたF群は31株であり、その由来の内訳は、咽頭粘液11株、喀痰1株、口腔内膿瘍16株、肝膿瘍1株、静脈血2株であった。分離状態は、咽頭粘液と喀痰からは直接分離、口腔内膿瘍、肝膿瘍、静脈血は、増菌後分離した。

198 肺炎球菌のペニシリン耐性株について

小栗 豊子

順天堂大学中検

ペニシリン耐性肺炎球菌は、当院では1980年に最初に分離され、以後、少数株ではあるが現在までに10数株が分離されている。このような耐性株のスクリーニングはPCGのディスク法では困難であるとされており、MIPICディスクを用いることが推奨されている。そこでMIPICディスク法で耐性株がどの程度スクリーニングできるかを知る目的で以下の検討を行なった。

実験材料および方法：使用菌株は1985年より1987年3月までに各種臨床材料より分離した肺炎球菌を用いた。MIPICディスクはトリディスク栄研を用いた。肺炎球菌をMIPICディスク法により卍〜までの4段階に区分し、卍を示した株を感性株、卍〜を示した株を低感受性ないし耐性株とした。MIC測定は寒天平板希釈法により行ない、薬剤含有培地は5%ウマ血液加Trypticase soy agar (BBL)を用いた。菌の群別、型別は市販血清(デンマーク製)を使用した。

成績：MIPICディスク法で卍を示した株は526株、卍〜を示した株は78株あった。これらの株のPCGのMICとMIPICディスク法との相関をみると、ディスク法で+、-の株の殆どはPCGのMICは0.39~3.13 μg/mlに分布し、卍の株は0.025~25 μg/mlに、卍の株は0.025 μg/ml以下に分布した。MIPICディスクに卍を示した株と卍〜を示した株とでは、PCG、CEZ、EM、CLDMのMIC分布に差が認められ、後者の方が耐性株が多かった。しかし、TC、CPでは両菌群の差は小さかった。MIPICに卍〜+の株はPC剤10剤中ではABPC、PCG、PIPC、MZPCが、CEP剤17剤ではイミベナムのCMX、CTM、CTX、CTRX、T2525が優れた抗菌力を示した。これらの株の菌型(群)は優位菌型(G23、G19、G6)に多く認められた。MIPICディスク法では+、-の株はPCG耐性株である可能性が強いと考えられた。

199 自動細菌検査装置 COBAS BACT による抗生剤感受性判定の基礎的解析 —第2報—

遠藤真知子・本田 一陽

東北大学医学部臨床検査診断学講座

目的：今日の細菌感染症の多くは宿主の免疫調節機構の攪乱により生ずる日和見感染であり、菌交代症が頻繁に生じやすいことから有効性確実な抗生剤を的確に使用していく必要がある起炎菌の迅速分離同定および迅速感受性試験は化学療法上極めて重要な課題である。そのような要求に応じ今回自動細菌検査装置COBAS BACT導入を目的とした化療標準法との比較検討を行なったので報告する。

方法：1) 被験菌 新鮮臨床分離 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *S. marcescens*, *M. morgani*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *X. maltophilia*, *P. cepacia*, *A. calcoaceticus*, *F. meningosepticum*, *P. aeruginosa* 各25株。2) 対象薬剤 MZPC, PIPC, CTM, CMZ, CMD, CTX, CZX, CMX, CPZ, CTT, LMOX, MINO, ST, NFX, FOM, AUG (GPCのみ), TIPC (GPC, *P. aeruginosa*), CFSとNTL (*P. aeruginosa*のみ)。3) 抗菌力測定 ①化療標準法に基づきNCCLS disc濃度に合わせた薬剤希釈系列の寒天平板法。②COBAS BACTはdisc broth法により各薬剤毎の設定濃度での耐性(R)、感性(S)、中間(I)判定。4) 判定成績の比較 寒天平板法の成績を基準とし、GRINER*の方法で感度(Se)、特異性(Sp)を、また信頼度は(true "S"+true "R")×100/被験菌数(%)で求めた。

結果：1) 全菌種、薬剤共"I"は"R"に算定した方がSe, Sp共高い値を示した。

2) (GPC/F-GNR/NF-GNR)に対する信頼度(%)は、MZPC (93.3/92.0/48.3), PIPC (84.7/72.0/26.9), CTM (89.9/84.0/93.0), CMZ (91.0/90.0/75.4), CMD (92.9/84.0/95.4), CTX (90.0/84.0/76.7), CZX (84.9/87.2/52.5), CMX (90.9/82.4/73.4), CPZ (95.0/73.2/96.7), CTT (83.0/83.6/75.6), LMOX (85.0/75.6/76.9), MINO (97.9/74.8/47.1), ST (55.4/93.2/41.3), NFX (82.9/98.4/83.0), FOM (89.0/70.4/94.4), AUG (89.8), TIPC (71.8/88.0), CFS (32.0), NTL (76.0)であり、NF-GNRを除くと化療標準法MIC値と高い一致率を示した。

結論：前回の検討では COBAS BACT は MS-II より GPC に優れた成績であり、充分臨床使用できる。

* GRINER : Ann. Inter. Med. 94 (S-2) : 453~600 1981

200 自動細菌検査装置 COBAS BACT による抗生剤感受性判定の基礎的解析 —第3報—

本田 一陽・遠藤真知子

東北大学医学部臨床検査診断学講座

目的：先の自動細菌検査装置 COBAS BACT での抗生剤感受性試験の判定成績と、治療標準法に準じた寒天平板法の比較検討により、本機は短時間判定と over night 判定の差や light transmission と visual reading の差等による判定解離が極めて小さくなるように設計された機器であり、臨床検査用として有用であることが認められたが、今回は国内開発薬剤についての検討成績を報告する。

方法：1) 被験菌 新鮮臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *M. morgani*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*, *X. maltophilia*, *P. cepacia*, *F. meningosepticum* 各 25 株。2) 対象薬剤 [仮使用プログラム, 感性 (S)/耐性 (R) 判定濃度 ($\mu\text{g/ml}$)] VCS (ABPC 6/18), MPIP (6/18), CINO (ST 16/64), OFLX (NFLX 4/16), DKB, MCR, AST, SISO (GM 4/8), CAZ (8/38), CPZ/SBT (CPZ 16/64)。3) 抗菌力測定 ①治療標準法に基づき NCCLS disc 濃度に合わせた薬剤希釈系列の寒天平板法。② COBAS BACT では MPIP, CAZ 以外は昭和一濃度ディスクまたは原末を使用し、各薬剤毎の設定濃度での耐性 (R), 感性 (S), 中間 (I) 判定。4) 判定成績の比較 寒天平板法の成績を基準とした GRINER の精度管理法による。

結果：各菌種、薬剤ごとの [信頼率 (%) / 感度 (%) / 特異性 (%)] は、*S. aureus* : VCS (66.7/60/64), MPIP (100/33.3/92), CINO (100/0/100), OFLX (68/66.7/100), CAZ (100/0/100), CPZ/SBT (80/81/75)。F-GNR : CINO (45.2/65.7/43.2), OFLX (72/100/15.2), DKB (80.8/83.2/38.3), MCR (87.2/85.9/19.1), AST (94.8/99.2/20), SISO (84.4/81.7/24.1), CAZ (19.2/69.4/11.0), CPZ/SBT (44.8/78.2/12.6)。NF-GNR : CINO (99/0/98), OFLX (74.4/96/67.4), DKB (86.4/48.6/52.1), MCR (84/71.7/67.5), AST (76/33.6/87.8), SISO (92.8/73.9/49.5),

CAZ (56.8/69.1/48.2), CPZ/SBT (40/80/7.46) であった。

考察：信頼率の低い CAZ は disc lot 差について、CPZ/SBT は設置ディスクの薬剤濃度の変更, false resistant の多い MPIP では MRSA の slow growth 株について更に検討を要する。

201 臨床応用を目的とした感受性ディスク法の検討 (続報) : 特に殺菌作用の推定

金 沢 裕

新津医療センター病院内科

倉 又 利 夫

ニチエー K. K.

目的：感受性測定法として一般に発育阻止濃度 (MIC) 測定法が行なわれているが、殺菌濃度 (MLC) 推定の臨床的重要性はいうまでもない。

日常検査として広く行なわれているディスク法を応用して行なう MLC の推定量については第 28 回本学会 (昭和 55 年) で報告した。従来、殺菌作用の推定は発育阻止に引きつづいて測定され、すなわち発育初期の菌体に対する殺菌作用のみが問題とされている。しかし、化学療法の対象となる生体内には発育休止期である定常期の菌体も少なからず存在するわけで、したがって発育早期に限らず各時相の菌に対する総合的殺菌作用の観察が最重要と考えられる。今回は、一般検査であるディスク法の応用として各発育時相に対する殺菌作用の簡易推定法について報告する。

実験材料：1) 使用ディスク 昭和ディスク (金沢法) 直径 8 mm, 本ディスクは他のディスクと異なり同一系統薬剤については同一含有量と規定されているので上述の目的の検査に適すると考えられる。

2) 供試菌株 主に臨床分離の計 15 株を用いた。

3) 実験方法 普通の平板ディスク法を行ない、菌接種直後から時間ごとにディスクを配置し、計 16 時間以上培養後に汚紙を用いるレプリカ法を用い、培養出現した菌非発育円を観察した。

実験成績：総合的な成績を 4 時間ごとの殺菌作用表現の有無の菌株数で観察した。すなわち、MINO, CP, ST, FOM の呈する殺菌作用はやや弱く、 β -lactam 剤の殺菌作用は発育期のみ限定されていること、DKB, MCR などのアミノグリコシッド剤およびキノロン剤としての OFLX ではさらに長時間の菌発育時相にも殺菌作用を呈していることが推定された。

β -lactam 剤に関しては上述のように殺菌作用は発育

期にのみ限定されることが確かめられたが、そのなかでも多少の差があり、例えば CMNX などがやや長期間作用する可能性もわかされたがさらに検討の要がある。

考按ならびに結語：ディスク法平板に時間ごとにディスクを配置し、レプリカ法を行ない菌の各発育時期に発揮される殺菌作用を推定することができ、臨床応用の有用性が推定された。

202 MIC との相関よりみた KB ディスクの検討

KB ディスク検討会

千葉大学 菅野治重, 東大医科研 島田 馨(世話人)

山中喜代治
大手前病院

小栗豊子
順天堂大学

久保勢津子
千葉大学

賀屋秀男
日本大学

奥住捷子
東京大学

安達桂子
東京都老人医療センター

山 博
星ヶ丘厚生年金病院

目的：Kirby-Bauer 法を基礎とした感受性測定用ディスクである KB ディスク“栄研”の精度と臨床における有用性を検討した。

方法：上記7施設において臨床分離株8菌種 200 株を対象に、7薬剤に対するディスク成績と MIC との相関を求めた。培地は両法とも感受性測定用培地“栄研”を用い、MIC は化療標準法、KB ディスクは NCCLS 標準法に従って測定した。

成績：KB ディスク法では感受性を、S (感性)、MS (やや感性) または I (中間)、R (耐性) の3段階に判定するが、今回検討した総計 9,275 件中、規定の MIC とディスク成績が完全に一致したものは 8,330 件 (89.8%) であった。抗菌剤別では、ABPC 83.8%、CBPC 89.4%、CET 84.1、CFX 95.1%、GM 94.6%、AMK 92.0%、TC 88.0% の一致率であった。報告の際

の規定に合わせて I=R とした場合は一致率が、全体で 93.7%、ABPC 97.6%、CBPC 90.6%、CET 89.1%、CFX 95.9%、GM 96.9%、AMK 93.4%、TC 93.7% に上昇する。相関が悪かった抗菌剤と菌種の組み合わせには、ABPC と *Klebsiella* (完全一致率 33.1%)、CET と *E.faecalis* (45.7%)、TC と *E.cloacae* (54.3%) があった。

考察：今回の成績で KB ディスクは優れた MIC との相関を示した。特に臨床的に問題となる耐性株を感性に判定する傾向がみられたものは CET と *E.faecalis* のみであった。この場合は菌種に対する抗菌剤の選択が不適当であり問題は少ない。不一致例の多くは判定基準となる MIC 付近での成績のばらつきで、上限付近の MIC の感性株を I または R に判定したものが多かった。全体として約 90% の一致率は従来のディスク法に比べ優れた成績であり、操作法の標準化により精度の高い感受性成績が得られる KB ディスク“栄研”は、臨床検査に最適な検査法と思われた。

203 ラタモキセフ昭和 (8mm 直径-30 μ g 含有) および Difco (6mm 直径-30 μ g 含有) 一濃度ディスク感受性結果の定量的利用、特に投与量設定評価への利用と問題点

松尾 清光・植手 鉄男

田附興風会医学研究所、北野病院臨床検査部

本研究においてはラタモキセフ昭和ディスク (8mm 直径 30 μ g 含有)、および Difco ディスク (6mm 直径 30 μ g 含有) のディスク阻止円の大きさからの抗菌力の定量的評価、すなわち MIC 値の推定についてディスク阻止円径を実測、MIC 値と比較しその信頼性を究明した。

昭和、Difco ディスクともに阻止円直径より感受性を (++)、(+)、(-) に分類した。(++) は MIC 3 μ g/ml 以下、(++) は 3<~15 μ g/ml、(+) は 15<~60 μ g/ml、(-) は 60 μ g/ml 以上となるように阻止円の break-point を評価設定し、ディスク結果と実測 MIC 値を比較した。

昭和ディスクの場合、ブドウ球菌と緑膿菌を除きディスク阻止円結果と MIC 値との間には良い相関関係がみられた。しかし、使用説明書のごとく、ブドウ球菌と緑膿菌の break-point を別に設定した場合、両者の関係はより良好となった。一方、Difco ディスクの場合緑膿菌を除いて良好な相関関係を示していた。緑膿菌の break-point を別に設定した場合、相関関係はより良好

となった。昭和ディスクが Difco ディスクに比べブドウ球菌の阻止円判定基準が他の菌と異なることは、昭和ディスクがラタモキセフ Na 塩を使用しているのに対し、Difco ディスクでは NH_4 塩を使用しているためと思われる。Na 塩を使用した場合ディスク中で decarboxylation がおきブドウ球菌に対する抗菌力が変化し阻止円が大きくなったためである。また両ディスクともに緑膿菌の break-point が他の菌と異なることは、培地組成の影響によるものではないかと思われる。

以上のように break-point の適切な設定、ディスク感受性結果の定量的利用は、臨床上 MIC 概値を推定する上で有意義であり投与量設定、評価に役立つ。

204 CTX, CMX, LMOX および FMOX の *Proteus vulgaris* に対する抗菌力とその培養条件による変化

増田剛太・楊 振典・根岸昌功
山崎悦子*・水岡慶二*
都立駒込病院感染症科・*臨床検査科

臨床検体から分離した *Proteus vulgaris* 27 株について、培養条件による CTX, CMX, LMOX, FMOX の MIC の差異を測定し、さらに、液体培地法で認められた薬剤高度耐性菌株の固型培地法による感受性値を検討した。

実験方法：使用培地は Mueller-Hinton broth と Mueller-Hinton medium (Difco) で、後者は寒天濃度 3% とした。培養条件の検討は、培地 (固型, 液体), 培養時間 (24 h, 48 h), 接種菌量 (10^8 CFU/ml, 10^9 CFU/ml) について行なった。

実験成績：接種菌量を 10^8 CFU/ml とした時の固型培地法による MIC は、CTX 0.013-1.56 $\mu\text{g/ml}$ (中央値 0.05 $\mu\text{g/ml}$), CMX 0.1-1.56 (0.39), LMOX 0.05-0.2 (0.2), FMOX 0.05-0.39 (0.2) であった。菌量を 10^9 CFU/ml とすると、MIC は CTX 0.1->100 (0.2), CMX 0.2-25 (0.78), LMOX 0.05-0.39 (0.2), FMOX 0.1-0.78 (0.39) と 10^8 CFU/ml の場合に比べ中央値が 1~4 倍高値を示した。液体培地法での MIC は、CTX 0.05->100 (3.13), CMX 0.1->100 (6.25), LMOX 0.1-25 (0.78), FMOX 0.2-25 (0.39) で、中央値で評価すると、固型培地法 (10^8 CFU/ml) に比べ、CTX で 64 倍、CMX で 16 倍と極めて大きな上昇を示した。液体培地法で高 MIC 値を示した菌株の、固型培地法での MIC は、原菌株に比べ 1~8 倍の上昇 (中央値) を示した。

考察、結語：*P. vulgaris* は CTX, CMX に対し、固

型培地法感性、液体培地法耐性である菌株が多くみられたが、これらの菌株の感受性を固型培地法で再検討すると、必ずしも高 MIC 値を有さなかった。LMOX, FMOX では MIC 値間に使用培地による大きな差異は証明されなかった。

205 MIC 測定における蛋白結合の影響の検討

西園寺 克

依成病院臨床検査科

佐藤 弓枝・小林 寅詰

バイオス臨床検査センター化学療法研究室

目的：抗生物質と蛋白との結合は可逆的とされているが、MIC 測定における蛋白の影響“蛋白結合・遊離濃度”を検討して若干の成績を得たので報告する。

方法：CTM, CMZ, CFS, CMX, CPM, CTT, LMOX, CAZ, CPZ, AZT の 10 薬剤について、標準菌株：*S. aureus* FDA 209 P JC-1, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* NCTC 10490, 臨床分離菌株：*P. vulgaris*, *C. freundii*, *E. cloacae* 各 1 株, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 各 10 株に対して、broth dilution 法 (Mueller-Hinton broth pH 7.4) による MIC と、broth にヒトアルブミン (5 g/dl : 最終濃度) を添加した測定系の MIC を検討した。

結果：[MIC アルブミン無し→有り ; $\mu\text{g/ml}$] 標準菌株の *S. aureus* で CPM [3.13→25], CTT [12.5→50], CTM [0.78→0.78], CMX [1.56→1.56], CFS [1.56→1.56], LMOX [12.5→12.5], *E. coli* で CPM [3.13→100], CTT [0.78→12.5], CTM [0.39→0.78], CMX [0.10→1.56], CAZ [0.39→1.56], LMOX [0.39→1.56], AZT [0.20→0.39], *P. aeruginosa* で CPM [12.5→>100], CAZ [6.25→25], CFS [1.56→1.56], AZT [0.78→1.56] であった。アルブミン存在下の MIC が小さくなる傾向が臨床分離菌株の *S. aureus* で CTM (6/10), CFS (7/10) に、*P. aeruginosa* で CAZ (2/10), CFS (4/10), AZT (1/10) に認められた。アルブミンの存在下の MIC が大きくなる程度が、CPM, CTT では他剤と比較して大きかった。

考察：CPM, CTT のアルブミンの影響が大きいのは、蛋白結合の高いためと考えられる。菌血症の治療については、アルブミンの影響を考慮して薬剤を選択すべきである。アルブミン存在下で MIC が小さくなる現象は、1/2 倍程度のため優位とはいえないが、蛋白結合以外の角度から検討が必要である。

206 蛋白結合型抗生物質の抗菌活性

山本 康生・玉木宏幸・池田政身
 広谷由佳里・荒田次郎
 高知医科大学皮膚科

目的：一般に結合型抗生物質には抗菌活性がないとされている。我々の結果では限外濾過法にて MINO の血清蛋白結合率は 100% であった。そこで結合型抗生物質 (CER, MINO) の抗菌活性の有無を液体培地, ゲル濾過を用いて検討する。

方法：1) CER と MINO を PBS, 血清で 0.5 から 1,000 $\mu\text{g/ml}$ まで倍数希釈し, 37°C, 1 時間インキュベーションし, ミューラーヒントン液体培地に各 10 倍希釈になるように加える。臨床分離の黄色ブドウ球菌を最終濃度 10^6 cells/ml になるように加え, 37°C, 18 時間インキュベーションする。その各菌液をミューラーヒントン寒天培地の平板にマイクロプランターにて接種し, 37°C, 18 時間インキュベーション後, コロニーの有無を判定する。2) CER, MINO (各 50 $\mu\text{g/ml}$ になるように PBS, ラット血清に溶解) の 0.3 ml をゲル濾過 (カラム: 1.5 cm \times 25.5 cm, ゲル: セファデックス G25, 流速: 0.55 ml/min) し, 蛋白結合分画と遊離分画および蛋白結合分画を限外濾過法にて濃縮後の溶液を bioassay 法にて濃度測定する。

結果および考按：使用した黄色ブドウ球菌 10 株の MIC (10^6 cells/ml 接種) は, MINO では 0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$, CER では 0.05~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。PBS, 血清希釈による MBC の差は CER, MINO とみられない。MINO では CER と比べ MBC 値が高い (特に耐性よりの株)。ゲル濾過時の CER, MINO の遊離型の溶出位置, MINO の限外濾過法による結合率の結果より, MINO には membrane などへの吸着性が強い可能性がある。ゲル濾過後の結合型分画, その限外濾過濃縮液の濃度測定結果より, 以下の可能性が考えられた。1) 結合型には活性がない。2) ゲル濾過後に蛋白結合が解離する。3) 前述 1), 2) の両方。

207 教室における緑膿菌感染症の検討

藤本三喜夫・児玉 節・山田 洋
 竹末 芳生・横山 隆・板羽秀之*
 広島大学医学部第一外科・*中央検査部

目的：外科領域においては, 高齢者・担癌患者など宿主免疫の低下した患者に手術を行なう機会も増加しており, 緑膿菌感染に遭遇することも多い。そこで我々は, 外科領域における緑膿菌感染症の実態を把握するための

検討を行なった。

方法：1983 年 3 月より 1986 年 5 月の 3 年 2 か月間, 広島大学医学部の入院患者より分離した緑膿菌 255 菌を, 日本化学療法学会標準法に準じ感受性を検討し, アンドメトリーディスク法にて β -lactamase の検出を行ない, 緑膿菌診断用免疫血清を用い血清型を判定した。

結果：血清型分類では 1975 年の研究結果と同様に, 全 255 株中 G 型が 93 株 (36.5%) を占めており, 病巣別では尿中に I 型 (10 株/21 株) が比較的多かったが, 術後腹腔内より分離した緑膿菌および気道分泌物より検出した緑膿菌では圧倒的に G 型が多く, G 型株が院内の主流株であると推察された。 β -lactamase の検出率は, cephalosporinase を 189 株 (79.2%) に検出し, このうち 53 株 (20.8%) は penicillinase も同時に検出した。penicillinase のみを検出した株は認められなかった。 β -lactamase 非検出群と cephalosporinase のみを検出した群との間に薬剤感受性において有意な差は認めなかったが, penicillinase, cephalosporinase を同時に検出した株においては, 前述の 2 群に比べて penicillin 系, cephalosporin 系薬剤において, 感受性が低い傾向を示した。炎症巣より分離された株は非炎症巣より分離された株に比べ A 型, I 型の検出率が高率であり, 炎症巣より分離された A 型株は非炎症巣より分離された A 型株に比べ, penicillinase, cephalosporinase の検出率が高く, penicillin 系, cephalosporin 系薬剤に抵抗性を示した。I 型株では炎症巣・非炎症巣にかかわらず GM・TOB・AMK など aminoglycoside 系薬剤に抵抗性を示した。外科領域においては, A 型株および I 型株が今後とも増加することが予想され注意を要すると考えられる。

208 臨床材料より分離された緑膿菌の薬剤感受性および血清型別の推移(第 2 報)

田吹 和雄・西村 忠史
 大阪医科大学小児科

目的：緑膿菌は, 近年, 重症難治性感染症の主要起炎菌であり, 多剤耐性菌も多く, そのため治療面において薬剤の選択, 用法などで考慮すべき点も多い。そこで, 各種抗生物質に対する感受性の現況をみるため, 最近臨床分離された緑膿菌について, 薬剤感受性および血清型別を調べ, さらに β -actamase 産生との関連についても検討することにした。

方法：対象は 1976~1987 年に臨床分離された緑膿菌 589 株で, 感受性測定は, 日本化学療法学会標準法に準じ, 接種菌量は 10^6 cells/ml とした。対照薬剤は GM, TOB, DKB, AMK, SISO, NTL, HBK および

CBPC, PIPC, CPZ, CFS, CPM, CAZ の計 13 種類である。なお、血清型別は抗緑膿菌型別血清 (デンカ生研), β -lactamase 産生の有無は Nitrocefin (Beecham) を用いた。

成績: 1975~1987 年の 12 年間に臨床分離された緑膿菌の感受性推移では、各種抗生剤において MIC 25 μ g/ml 以上の高度耐性株が 1986 年以降増加していた。すなわち、1986~1987 年度株では、GM, HBK は 22.4%, AMK 23.4%, TOB, DKB, SISO, NTL では 31.0~31.9%, CBPC 98.0%, CPZ 37.9%, PIPC 28.2%, CAZ 16.5%, CFS 11.5% が高度耐性株であった。なお、1980~1987 年の GM 耐性株 (MIC 12.5 μ g/ml 以上) に対しては CAZ の感受性が最も優れ、次いで PIPC, CFS, CPM であった。一方、1986~1987 年度株の臨床分離別 MIC₈₀ は、尿由来株のそれは各種薬剤とも 25 μ g/ml 以上を示し、喀痰、膿汁由来株に比べ、CAZ を除く薬剤では 1~7 管高値を示した。血清型別の推移は各年度とも G 群, I 群が多く、次いで B 群, E 群であった。なお、血清型別と感受性の関連を G, I, B 群間で比較しても差は認めなかった。一方、血清型別と分離材料別の関連としては喀痰由来株は I, G 群, 尿由来株は E, G 群, 糞便由来株は G, I 群が多かった。Protease, elastase の産生は各年度とも平均 90.8% が両方を産生し、 β -lactamase 産生株は 1976 年以降増加傾向にあったが、1986~1987 年度株では 83.0% が β -lactamase 産生株であった。

209 緑膿菌型別の年次別推移

佐藤 清

北海道大学病院検査部

斉藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

目的および方法: 北大病院検査部において 1976 年~1986 年に各種臨床材料より分離された緑膿菌 8,470 株について、緑膿菌免疫血清 (デンカ生研・明治製薬) を用いて型別を検討し、その年次推移およびディスク感受性 (一濃度ディスク・日水) をみた。

成績: 同期間中に提出された各種臨床材料は 129,327 件で、尿 32%, 喀痰 30%, 膿 12% の順に多かった。各種材料より分離された緑膿菌は、喀痰 49%, 膿および尿が 20% の順に検出された。1976~1983 年および 1986 年における材料別分離頻度を比較すると、喀痰 11%, 8% と減少傾向を示したが、胆汁 9%, 13%, 耳漏 7%, 21% などは増加を示した。一方、膿 11%, 10%, 尿 4%, 4% は、変化はみられなかった。血清型

別群では、1976~1983 年の分布は G 型 19%, B・E 型 18%, I 型 13%, A 型 12% の順に多くみられたが、1984~1986 年では A 型 20~45%, G 型 22~18%, E 型 11~12%, B 型 13~6%, I 型 16~5% であった。1976~1983 年に比べて、その分布に変化が認められ、特に A 型では 1982 年以降 20%, 36%, 32%, 39%, 45% と年次増加傾向を示した。B 型では 1982 年以降 13%, 7%, 11%, 4%, 6% と減少を示した。M 型においても 1984 年以前 1% 前後であったが 1985~1986 年では 10% と増加を示した。本院での血清分布は、A, G, E, B, I, M 型が主なものであった。主な型別のディスク感受性株 (卅~卅) の頻度では、PIPC, CFS, GM に対して、A 型で 21~58%, M 型で 27~58% であったが、B・E・G・I 型では、3 剤とも 55~96% と感受性株の頻度は高かった。ABPC および MINO では、型別に関係なく感受性株の頻度は 1~30% 以下で、耐性傾向が示唆された成績であった。

210 緑膿菌臨床分離株の各種抗菌剤感受性と過去 4 年間当院における緑膿菌の抗菌剤感受性の推移

山田 博豊・福谷 久・渡辺英二
竹山 英夫・坂 行雄・鈴木克己*
亀山由美子*・江崎准子*・山崎 均*
森 芳夫*

名古屋掖済会病院内科・*中央検査部

目的: 臨床材料分離緑膿菌 50 株を血清型同定、各種抗菌剤に対する minimum inhibitory concentration (MIC) 測定、disk 感受性検査と MIC の相関を検討し、過去 4 年間 (1983~1986) 当院における臨床分離緑膿菌の抗菌剤感受性の推移をみた。

方法: 血清型別は緑膿菌診断免疫血清を用いた。抗菌剤は 8 種 (piperacillin (PIPC), cefsulodin (CFS), cefpiramide (CPM), cefoperazone (CPZ), cefmenoxime (CMX), ceftazidime (CAZ), netilmicin (NTL), amikacin (AMK)) 用い、MIC 測定は日本化学療法学会標準法に従い寒天平板希釈法で行なった。disk 感受性検査は昭和一濃度 disk 法を用い、(++) 以上を感受性ありとし、MIC 値は 12.5 μ g/ml 以下を感受性菌として比較した。過去 4 年間の抗菌剤感受性変化は、尿と喀痰分離株々々について PIPC, GM, CFS, AMK, fosfomicin (FOM) を用いて検討した。

成績: 1) 薬剤感受性では CAZ が最も抗菌力に優れ、80% MIC 値は 3.13~6.25 μ g/ml の間にあり、AMK も同様の高い抗菌力を示した。次いで、CFS, CPM,

PIPC, CPZ, NTL および CMX の順であった。

2) 血清型別にみた感受性成績では E 型, G 型, I 型すべてに CAZ, AMK は優れた抗菌力を示した。E 型株は CFS をはじめ他の抗菌剤に強い抵抗性を示した。

3) 臨床材料別にみた分離菌株感受性は, 喀痰・尿由来菌株が膿分泌液由来菌株等と比べ低い感受性を示す傾向がみられた。

4) Single-disk 感受性検査と MIC との相関について, χ^2 検定を行なったところ $p=0.01$ 以下の有意な関連が示された。

5) 過去 4 年間の緑膿菌株感受性推移は, 尿・喀痰由来株とも 4 年間を通じて AMK が高い感受性を示し, CFS, GM, FOM, PIPC は年次とともに感受性低下を示した。

211 各種免疫グロブリン製剤における抗緑膿菌抗体価

河南里江子・田中栄作・久世文幸
京都大学結核胸部疾患研究所内科 I

目的: 各種の基礎疾患を有する, いわゆる compromised host の難治性感染症の中で, 緑膿菌感染症は重要な位置を占め, 免疫グロブリン製剤の有効性が問題となる。我々は, 各種免疫グロブリン製剤〔アルキル化(抗緑膿菌抗体高力価ロット, 低力価ロット), スルホ化, PEG 処理, ペプシン処理〕について, IgG サブクラス抗緑膿菌抗体価を比較検討した。

方法: *Pseudomonas aeruginosa* (IFO 3080, Serotype M) の Whole cell, LPS, E 87 (LPS の側鎖中性糖, 帝人より提供), protease, elastase, exotoxin A に対する各 IgG サブクラス特異抗体価を, 上記の 5 種の免疫グロブリン製剤について, モノクローナル抗体を用いた ELISA 法にて測定した。結果は正常人血清に対する比 (MONA 値) で比較した。

結果: LPS, E 87, elastase に対する特異抗体価 (MONA 値) は, PEG 処理製剤でそれぞれ 130.5 (IgG 2), 3.34 (IgG 3), 54.1 (IgG 3) と最も高値を示し, Whole cell, exotoxin A, protease に対しては, アルキル化(高力価ロット)において, それぞれ 633.0 (IgG 1), 67.1 (IgG 4), 8.82 (IgG 1) と最も高値を示した。LPS と Whole cell に対しては, それぞれ IgG 2, IgG 1 がすべての製剤で高い傾向があった。

考察: IgG サブクラスは, その生体防御における機能が解明されつつある。緑膿菌感染症においては, 抗 LPS 抗体が溶菌作用の中心的役割を果すといわれているが, 各抗原成分がどのような病原性を発揮するのかは明らか

ではない。免疫グロブリン療法において IgG サブクラス特異抗体価を考慮することは, その有用性を評価する上で重要と考える。

212 *S. marcescens* の血清感受性

清田 浩・小野寺昭一・町田豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科

後 藤 博 一

社会保険大宮総合病院泌尿器科

鈴木 博 雄

星総合病院泌尿器科

1985 年 9 月から 1986 年 11 月の間に複雑性尿路感染症患者の尿より分離された 38 株の *S. marcescens* の血清感受性および補体とセフェム剤との協力的殺菌作用について検討した。

$10^5/ml$ と $10^6/ml$ の 2 条件の各菌株を pooled serum 中で 1 時間培養したときの菌の生存率から血清に対する感受性をみたが, sensitive 24 株 (62%), intermediate 6 株 (16%), resistant 8 株 (23%) であった。この血清感受性は protease 活性, β -lactamase 活性とは相関がなかった。

各菌株に対するセフェム剤の抗菌力は CZX, CAZ が優れ, CTX がそれらに次いだ。そこで, serum sensitive 1 株, serum resistant 1 株の maximum sublethal concentration のモルモット補体と 50% 発育阻止濃度のこれら 3 種のセフェム剤の共存下での経時的生菌数をみたが, 両者の相乗作用はなく, 相加的なものであった。

213 *Serratia marcescens* の urease 産生遺伝子について

四方田幸恵・高橋 綾子
井野佳代子・田 波 洋
群馬大学病院中央検査部

大久保豊司・橋本 一・井上松久
群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的: *Serratia marcescens* は多くの薬剤に耐性であるため, 日和見感染症の起炎菌として注目されてきた。また, 従来は高い感受性を示すとされていたアミノグリコシド系薬剤や, ナリジキニック酸系薬剤などに対しても耐性化が著しく, 難治性感染症の主要菌のひとつである。我々は, *S. marcescens* 臨床分離株の中に, 生化学的性状のひとつである urease 陽性菌と陰性菌とが分離さ

れることに着目し、これら両者の薬剤耐性に相違が認められるか否か、あるいは urease 産生は容易に変異するのかなどについて検討し、若干の知見を得たので報告する。

材料・方法：材料は当検査室で分離された臨床分離株 40 株と、薬剤耐性菌施設より供与された臨床分離株 67 株を用いた。生化学的性状検査法としては、API 20 E (アスカ純薬)を用いた。薬剤感受性検査法は、一濃度ディスク法(日水)により PCs 5 剤, CEPs 7 剤, AZT, NA, NFLX, OFLX, TC, MINO, SM, KM, AMK, GM, CP, FOM について行なった。また一部の薬剤については、本学会標準法に基づいて MIC を測定した。培地は感性ディスク用培地-N(日水)を用いた。Urease 産生遺伝子脱落実験は、urease 陽性株中の任意の 5 株についてエチジウムブロミド法 (42°C) にて行なった。

選択培地として、尿素加 EMB 変法培地(自家製)を用いた。

まとめ：1) 107 株中 urease 陽性株は 31 株 (29%)、陰性株は 76 株 (71%) であった。

2) 尿、呼吸器からの urease 陽性株分離頻度に有意差は認められなかった。

3) Urease 陽性株と陰性株間での薬剤耐性菌分離頻度を比較すると、AMK, TC については urease 陽性株で高い傾向が認められた。NA, NFLX については明らかな相関が認められた。

4) 5 株について urease 陽性遺伝子の脱落実験を試みた結果、3 株から約 10^{-8} の頻度で urease 陰性菌が得られた。

5) Urease 陰性変異株は、元株のそれと比べ、血清型および薬剤耐性型に変化は認められなかった。