

## 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

214 呼吸器感染症例におけるペプシン処理  
免疫グロブリンの気道内移行の研究岡野 昌彦・安田 和雅  
本田 和徳・佐藤 篤彦  
浜松医科大学第二内科

目的：重症呼吸器感染症に対する免疫グロブリン治療の意義について，5.5s 型の免疫グロブリンを抗生物質に併用し，その臨床的効果と肺胞気道内への移行を検討したので報告する。

対象と方法：1) びまん性汎細気管支炎 5 例，気管支拡張症 3 例，基礎疾患に合併した肺炎 4 例（悪性リンパ腫 1 例，糖尿病 3 例）を対象とし，抗生物質投与中に，臨床症状の改善が少ないか，悪化した症例に対し抗生物質を変更せず，上記製剤を 1 日目 5g，以後 2 日間は 2.5g を投与した。1 日目のみ投与前と終了後 30 分に採血，採痰もしくは気管支肺胞洗浄を施行した。2) 移行濃度の測定：破傷風トキソイドを固相抗原とし，ペルオキシダーゼ結合抗 IgG 抗体を用いた酵素抗体法にて測定し， $\gamma$ -Venin 相当量を標準曲線より算定した。

結果：1) 解熱 8/9，咳嗽・喀痰の減少 5/9，起炎菌の減少か消失 6/12，臨床検査値の改善 7/11 で，総合判定は 7 例に有効であった。

2)  $\gamma$ -Venin 濃度 (mg/dl)：血清 27～290，喀痰 0.01～0.23，BALF 0.05～0.33 に分布し，それぞれの alb 比，IgG 比では，血清の 2～10 倍の濃度で肺胞気道内に認められた。また，肺炎，気管支拡張症の移行率が良かった。

考案：5.5s-IgG は，投与終了後 30 分で，肺胞，気道への移行が認められ，血清の 2～10 倍の濃度を呈しており，肺への移行性は優れていると考えられた。しかるに，肺局所防御能に低下がみられる慢性気道感染症や基礎疾患に合併した呼吸器感染症に対して，同製剤を抗生物質に併用することは，有用な補助療法と示唆された。

215 ブランハメラ・カタラーリス性呼吸器  
感染症の化学療法解析— $\beta$ -lactamase  
産生菌の急増を背景として永武 毅・田尾 操・力富直人  
隆杉正和・坂本 翊・ムバキンシアラ  
大戸春美・鈴木 寛・松本慶蔵  
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：ブランハメラ・カタラーリスは慢性下気道感染症を中心に症例数の増加と  $\beta$ -lactamase 産生に基づく薬剤耐性化が最近大きな問題となっている。そこで，これまでの当科の過去 10 年間のブランハメラ性呼吸器感染症の化学療法効果について精細に検討し，今日における最も推奨し得る治療薬剤を明らかにすることを目的として以下の研究を行なった。

方法：対象は 1976 年から 1985 年までの 10 年間に当科および関連 2 施設でブランハメラ性呼吸器感染症と診断された 186 症例，239 感染エピソードについてそれぞれの臨床像，化学療法効果を症例ごとに検討した。また 1981 年から 1985 年までの 5 年間の年次ごとの分離菌株の抗生剤感受性についても比較検討した。

結果ならびに考察：薬剤系統別の臨床効果で，ペニシリン系 62 症例の治療成績では 1983 年以後に無効症例の増加がみられ，経口ペニシリン剤の有効率が 60.5%，注射ペニシリン剤では 66.7% であり，ペニシリン剤と  $\beta$ -lactamase 阻害剤の合剤では 100% の有効率が得られた。ペニシリン系全体の有効率は 69.5% であった。セフェム系 77 症例のうち経口セフェム剤の有効率は 38.9% と低く，注射剤では第 1 世代セフェム剤の有効率が 50%，第 2 世代セフェム剤が 75%，セフェマイシン剤が 100%，第 3 世代セフェム剤が 90.3% であった。また，その他の薬剤のうちアミノグリコシド系の有効率が 100%，ニューキノロン剤が 100%，マクロライド系が 83.3% で，テトラサイクリン系を含めて本菌感染症に有効な薬剤であった。

結論： $\beta$ -lactamase 産生菌株の比率が 70% を超えた 1983 年以後は  $\beta$ -lactamase に安定の薬剤が本菌感染症に有用であることが確認された。

## 216 ブランハメラ・カタラーリスのヒト咽頭上皮細胞付着に及ぼす常在性コリネバクテリウム抑制効果

力富直人・ムバキ シシアラ  
隆杉正和・永武 毅・松本慶蔵  
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：ブランハメラ・カタラーリス（以下 Br.）による呼吸器感染症患者発生件数は冬高く夏低いこと、そしてこの季節の変動が患者咽頭上皮細胞と Br. の *in vitro* 付着率の増減とよく一致することはすでに報告した。そこで今回は、何故 Br. の付着率に季節の変動があるか、慢性呼吸器疾患患者の咽頭常在細菌との関連において解析を行なった。

方法：1) 1985年1月から12月までに45名の慢性呼吸器疾患患者に計85回、咽頭細菌培養を行なった。同時に患者咽頭上皮細胞と Br. の *in vitro* 付着実験を行なった。2) 常在細菌叢を構成するコリネバクテリウム（以下 Co.）と Br. を患者咽頭上皮細胞に付着させる実験を以下の2系に分け行なった。(i) Co. ( $10^7/ml$ ) を上皮細胞 ( $10^5/ml$ ) と先に incubation し、30分後に Br. ( $10^7/ml$ ) に加え更に30分 incubation する系、(ii) Co. と Br. を同時に上皮細胞に加え incubation する系、3) Br. と Co. の両菌を同一培地上に接種し増殖を観察した。

成績：1) 咽頭常在菌として Co. を含め5菌種が分離された。Co. は夏を中心に分離され、それ以外の菌種では季節的な偏りはなかった。2) 1985年に2回以上検査を施行された患者のうち、Co. が分離された患者は8名（計12回）だった。これらの患者で Co. 分離時と非分離時で Br. の付着率を比較すると前者 ( $0.78 \pm 0.89$ ) が後者 ( $2.13 \pm 1.60$ ) より明らかに低かった。3) Co. を先行付着させると Br. の付着率は単独に比べ低下した。4) Co. と Br. の同時競合付着系でも、Br. の付着率は単独付着と比べ有意 ( $p < 0.05$ ) に低下した。また Co. は Br. に比べ高い付着率を示した。5) 同一培地上の両菌は相互に増殖抑制作用は示さなかった。

考察および結論：1) Co. は咽頭上皮細胞上のレセプターに対し Br. と競合し、その親和性は Br. より高い。

2) 常在性 Co. は咽頭粘膜において Br. の付着と定着を阻止し、Br. による下気道感染症を抑制する可能性がある。

## 217 Cystic fibrosis 患者の慢性気道炎における喀痰内細菌（特に緑膿菌）と抗菌療法

中 富 昌 夫  
琉球大学医学部第一内科  
B. E. SCULLY, H. C. NEU  
コロンビア大学医学部感染症科

目的・方法：Cystic fibrosis (CF) は常染色体劣性遺伝で白人に多発する疾病で、全身臓組織の障害により、その半数が20歳までに死亡する難病である。CF患者は幼少より慢性気道感染症を頻発し末期には薬剤耐性緑膿菌感染のため、治療は極めて困難となる。

新開発の ceftazidime (CAZ) とキノロン系の ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPF) は抗緑膿菌作用が優れた特徴とされる。今回、これらの薬剤を中心に、本症患者に使用した場合の喀痰内細菌の消長、使用前後の MIC の変動などを検討し、抗生剤単独投与例では喀痰内移行濃度、併用例では起炎菌に対する相互作用をチューカーボード法で検討した。

結果・考察：CF 症例は16例で延べ25回の感染 episode があつた。緑膿菌には rough (R) 型と mucoid (M) 型があり、単独または同時に分離された。M 型の場合、抗菌剤投与期間（1～2週）の緑膿菌は、A 途中一旦減少し再び増加するもの（12 episodes）、B 減少するもの（9 episodes）、C 増加するもの（2 episodes）であつた。

R 型の場合、A 減少するもの（7 episodes）、B 増加するもの（2 episodes）であつた。

M 型の A では起炎緑膿菌 20 株中 8 株に4倍以上の MIC 上昇があり、B では 17 株中 1 株であつた。R 型 A では 13 株中 MIC 上昇はなかった。

治療効果と起炎菌に対する薬剤相互作用成績に関連はなく、むしろ個々の薬剤の抗菌力に関連する成績であつた。

キノロン系は経口抗緑膿菌剤としての有効性が確認されたが、欠点として耐性菌が生じ易いこと、同系間の交叉耐性が認められることであつた。

## 218 慢性気道感染症における Ofloxacin の治療効果の検討—生体防御能を中心として

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

目的：慢性呼吸器疾患は一部に感染に対する生体防御

能の低下した状態があり、感染を起こすと治療期間も長期化しがちである。今回 ofloxacin (OFLX) を投与し、臨床的、細菌学的効果判定とともに生体防御能の変動にも検討を加えたので報告する。

対象と方法：年齢 25～80 歳の気道感染を伴う慢性呼吸器疾患 32 例の内訳は、びまん性汎細気管支炎 (DPB) 16 例、気管支拡張症 (BE) 6 例、慢性気管支炎 (DB) 10 例である。OFLX は 1 日 600 mg を 2 週～15 か月間投与した。

結果：短期間および長期間投与における有効率は、各々喀痰量の減少 (21 例：70.0%，10 例：77.2%)、赤沈の改善 (14 例：70.0%，9 例：75.0%)、PaO<sub>2</sub> の上昇 (5 例：38.0%，5 例：50.0%) であり、細菌学的には (12 例：63.0%，6 例：66.7%)、総合の有効率は (77.4%，71.4%) であった。びまん性汎細気管支炎 14 例において OFLX を長期間投与した。急性増悪の頻度は平均 2.2 回→0.7 回/投与期間へと減少していた。PPD 皮内反応は 3 例に改善を認めた。高 IgA 血症を認めた 8 例のうち 6 例に減少を認めた。

考案：慢性呼吸器疾患の気道感染には細胞性免疫の低下や液性免疫の亢進が随伴していることが多い。DPB の高 IgA 血症の一因として、反復する感染により、BALT (気管支随伴リンパ組織) 過形成が惹起され、IgA 産生能が亢進していることがあげられる。かかる症例に OFLX を投与し反復感染を防止した結果、BALT 内における IgA 産生調節機構が働き、IgA の正常化を来したとも考えられ、この意味で OFLX が生体の防御能に影響を与えている可能性が示唆された。加えて、高い総合の有効率を認め、有意な臨床検査異常も認めなかったことから、慢性気道感染症に対する OFLX の長期間投与は有用であることが示唆された。

〔問〕 1) OFLX 投与で *H. influenzae*, *P. aeruginosa* などが消失しなかった症例は、菌が耐性化して無効だったのか、それとも薬剤が病巣に移行しないため無効だったのか。

2) 無効例に OFLX を長期投与することは耐性菌の誘導などで望ましくないのではないのか。

〔答〕 1) *H. influenzae* に対して OFLX 投与は全例有効 (消失) であった。*P. aeruginosa* については、感受性の軽度の低下が認められたが臨床症状は改善しており、解離が認められた。病巣への移行性については不明である。

2) 耐性菌誘導の可能性については否定できない。

## 219 感染を伴った慢性呼吸器疾患における Ofloxacin の臨床的検討

神奈川県慢性気道感染 OFLX 臨床治験検討会  
(世話人代表：小田切繁樹)

目的：感染を伴った慢性呼吸器疾患に対して ofloxacin (OFLX) の臨床効果、安全性および有用性について検討すること。

方法：呼吸器疾患患者を診療している神奈川県内の主要 24 病院が合同して、上記疾患症例に対し OFLX 1 日 600 mg (原則) 投与し、上記の各項について検討した。

成績：本剤投与症例総数は 139 で、有効性評価対象例数は 132 であった。疾患の内訳は、気管支拡張症 50、慢性気管支炎 31、DPB 21、感染を伴った慢性肺気腫症・気管支喘息・肺腺維症各 14・4・6、その他 6 であった。年齢は 23～87 歳、平均 61.5 歳で、50 歳以上が 8 割弱を占めた。男女比は 5：4 であった。用法・用量・投与日数は、1 回量 100～300 mg (200 mg 88.6%)、1 日回数 2～4 回 (3 回 97.0%)、1 日量 300～900 mg (600 mg 86.4%)、日数 4～144 日 (2～3 週 51.5%) であった。臨床効果は、132 症例全体では著効 13、有効 73、やや有効 30、無効 16 で、著効率 9.8%、有効率 65.2% であった。原因菌は喀痰より 58 株 [球菌 11、桿菌 (DNF 16 を除く) 31、緑膿菌 13、その他の DNF 3] を分離したが、本治療による菌消失率は 78.2% [球菌 80.0、桿 93.3 (除、DNF)、緑膿菌 33.3] であった。副作用 (含、因果関係不明) は 11 例に発現 (発現率 8.3%) したが、軽度消化器症状が殆どであった。臨検値異常 (含、因果関係不明) は 10 例に発現 (発現率 7.5%)、その殆どは血清 GOT・GPT・Al-P・BUN・末血 Eo などの軽度上昇で問題となるものは殆どなかった。

結論：OFLX は感染を伴った慢性呼吸器疾患に対しても有用な薬剤の一つである。

〔問〕 新キノロン剤は体外に排泄された後も長期に高活性を保ち、また、緑膿菌、*Bacteroides* などが耐性化し易いことが知られている。長期投与は耐性菌を増加させることが懸念されるが、緑膿菌を除菌できず細菌学的に無効な症例にも本剤の 8 週間以上の長期投与を推奨されるか。

〔答〕 小生の発表は、講演の冒頭で述べたように、本治験に参加した神奈川県内の全施設の治験症例の集計結果の報告であり、演者の私見ではない。

仰せの通り、新キノロン製剤を安易に長期連投することには慎重でなければならないことは当然であるが、一方において、気道の高度の解剖学的変化を基盤として感染を反復する症例群の中に、治療中止後まもなく感染病態に復する症例 (一般に陳旧例で、緑膿菌感染に進展する) がある。かかる症例に対し、小生は新キノロン製剤

の長期連投を行なっているが、この間、感染エピソードは著減（しかし、緑膿菌の除菌は得られていない）し、したがって、要入院もなく、患者側からは dankbar である。この間、副作用の発現には充分配慮していることはもちろんであるが、これまでのところ、特に問題はない。

新キノロン製剤の長期連投が是か非かは、今後、多数の症例の集積に待たねばならないが、私見では、現時点においては、既述の症例群には有用であると考えられる。

## 220 わが国における感染症の変貌(そのⅢ)

高齢および重症呼吸器感染症患者の  
化学療法成果の検討

上田 泰・松本文夫・平林哲郎  
神奈川県衛生看護専門学校附属病院

目的：感染症の変貌は著しく、原因菌の変遷とともに患者の背景因子にも大きな変貌がみられる。我々はすでに本学会において、新薬シンポジウムの資料をもとに内科系感染症の変貌、患者の背景因子の変遷について報告したが、今回は最も症例の多い呼吸器感染症を対象に、年齢別有効率の年次推移について検討した。

Aminoglycosides 2 剤, cepheems 15 剤, 計 17 剤（注射剤）を選び、1) 1977~1979 年, 2) 1980~1982 年, 3) 1983~1986 年の 3 群に分け、内科感染症 (7, 210 例) のうち呼吸器感染症 (RTI) 2, 953 例を対象に重症度別、年齢別、有効率の年次推移を検討した。

RTI 症例の重症度別症例数の年次推移をみると、年代が進むにつれて、重症例の減少傾向が認められたが、重症例の年齢分布曲線は近年において明らかに高年齢者への移行がみられ、第 3 群の 1983~1986 年では約 70% が 60 歳以上であった。

重症例の有効率は 69 歳以下に比べ明らかに 70 歳以上の症例において低率であり、年齢別有効率の年次推移をみると、近年とくに高年齢層において有効率が低下していた。

この成績は、内科領域における重症呼吸器感染症例が高年齢層に集中し、かつその化学療法効果は著しく低下していることを示唆し、呼吸器感染症に対する化学療法の困難性が示された。

## 221 副鼻腔気管支症候群における Erythromycin 長期治療の副鼻腔炎症状に与える影響について

澤木政好・三笠桂一・阿児博文  
国松幹和・堅田 均・成田亘啓  
松永 喬\*・山本裕幸\*

奈良県立医科大学第二内科, 同 \*耳鼻咽喉科

三上理一郎

国立相模原病院

びまん性汎細気管支炎 (DPB) を代表とする副鼻腔気管支症候群 (SBS) は慢性副鼻腔炎と難治性の下気道病変を有する疾患であるが、我々は、この SBS の下気道病変の治療において、erythromycin (EM) 長期治療が有用であることを報告してきた。今回は DPB 例において、EM 長期治療の副鼻腔炎症状に与える影響について検討した。

対象は副鼻腔炎の存在が副鼻腔レ線で確認されており、EM 投与が 6 か月以上なされた DPB 15 例である。15 例中、鼻閉感、嗅覚脱失、鼻汁の 3 症状のうちひとつ以上の自覚症状を有していたのは 13 例で、2 例は自覚症状はなかった。項目別では、鼻閉感 15 例中 8 例、嗅覚脱失 11 例、鼻汁 4 例であった。年齢は 19 歳から 76 歳で、男 11 例、女 4 例で、EM 投与量は 600 mg ないし 1, 200 mg/日である。

成績：1) 自覚症状の改善は 13 例中 9 例にみられ、悪化例はなかった。2) 項目別では、鼻閉感は 8 例中 8 例とも消失し、嗅覚脱失は 11 例中 3 例のみ改善を認め、鼻汁は 4 例中 3 例に改善が認められた。新しく症状が出現したものはなかった。

考察：我々は、難治性の慢性下気道感染症（多くは DPB）の治療において、EM 長期治療は、起炎菌を消失させることはできないが、喀痰量の減少、呼吸困難や PaO<sub>2</sub> の改善などの病態の改善に有用であることを報告してきた。DPB は副鼻腔気管支症候群のひとつであり、上気道病変として慢性副鼻腔炎を有しているが、今回の検討では、下気道病変の治療の目的で行なった EM 長期治療が上気道病変にも有用であるという結果が得られた。上気道と下気道の両病変がどのように相関しているのか、今後の重要な検討項目と考える。

まとめ：EM 長期治療は副鼻腔気管支症候群の治療に有用であることが示唆された。

## 222 びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド系抗生剤長期投与の成績

武田博明・井上尚志・米田泰幸  
三浦 洋・小林宏行

杏林大学医学部第一内科

最近びまん性汎細気管支炎例に対し、erythromycin (EM) の長期投与による治療効果が注目されている。

私共も EM より肺組織移行性の良好な TE-031 を本疾患に3か月間投与し、マクロライド系抗生剤の DPB に対する意義づけを試みた。

対象は 11 例(男性 4 例, 女性 7 例), 平均 62 歳の DPB である。

TE-031 は投与開始時 2 週間は 600 mg/day, その後 300 mg に減少し継続投与とした。

臨床症状は、労作動呼吸困難、喀痰量および性状、発熱などの変化を観察した。

また投与前および 3 か月後で、喀痰中細菌の変動、呼吸機能の変化、血沈、CRP、胸部レ線の変化を検討した。

喀痰中細菌は、当初緑膿菌が 5 例、インフルエンザ菌が 2 例、肺炎球菌が 1 例検出されたが、TE-031 投与により、インフルエンザ菌、肺炎球菌は消失した。

緑膿菌に関しては、2 例消失、2 例減少、1 例は不変であった。

これらの菌学的所見と、臨床症状とを総合的に判定してみると、11 例中 6 例に改善が認められた (55%)。

以上の結果は、DPB という難治化の強い疾患であることを考慮すれば、臨床上充分満足できる数値と考えられた。

その作用機序に関しては、くわしくは不明であるが、マクロライド系抗生剤による局所免疫活性化作用なども考えられ、今後さらに検討すべきである。

## 223 慢性下気道感染症に対する Erythromycin の有用性について

田口善夫・岩田猛邦・種田和清  
望月吉郎・郡 義明・南部静洋  
久保嘉郎

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

目的: DPB を代表とする慢性下気道感染症症例は臨床に接することの多い疾患であり、その病状のコントロールは重要な問題である。近年、DPB に対する erythromycin (EM) の有効性が報告されており、我々は慢性下気道感染症症例に対してその有用性を検討した。

対象および方法: 症例は 34 歳から 82 歳までの慢性下気道感染症症例 47 例 (DPB 18 例, 細気管支炎 7 例, 気管支拡張症 9 例, 慢性気管支炎 13 例) に対して EM 300 mg/day から 800 mg/day の投与を行ない 2 か月後の効果を判定した。効果判定は喀痰、咳嗽、呼吸困難の自覚症状および理学的所見により、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階評価した。また、例外として入院治療が必要であった患者が EM 投与により退院可能となった場合は無条件で著効とした。

結果: 副作用のため判定できなかった 1 例を除き著効 12 例, 有効 24 例, やや有効 6 例, 無効 4 例であった。各疾患別では DPB 17 例中、著効 5 例, 有効 10 例, 無効 2 例, 細気管支炎 7 例中、著効 3 例, 有効 3 例, 無効 1 例, 気管支拡張症 9 例中、著効 4 例, 有効 4 例, 無効 1 例, 慢性気管支炎 13 例中、有効 7 例, やや有効 6 例であった。EM 投与量 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg ともその有効性に明らかな差は認めなかった。また喀痰中の菌種によっても有効性に差はなく、中途の菌量に変化を認めなかった。有効と判定された症例については引き続き投与を行ない、全例その維持が可能であった。

結語: DPB を含む慢性下気道感染症症例に対し EM は有用である。疾患群, EM 投与量, 菌種の各々について有効性について明らかな差は認めなかった。作用機序については明らかではないが、今後も検討すべき治療と考える。

## 224 いわゆる末期肺炎の剖検例における検討

望月吉郎・岩田猛邦・種田和清  
郡 義明・田口善夫・南部静洋  
久保嘉郎

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

市島 国雄・小橋陽一郎

同 病理

相原 雅典

同 臨床病理

目的: いわゆる endstage に発症する肺炎は重篤で死に至る頻度が高い。我々は末期肺炎検索のため、剖検時比較的広汎な肺炎が存在した症例の検討を行なった。

対象と方法: 対象は昭和 53 年~60 年までの、8 年間の剖検例 1,193 例のうち剖検時に比較的広汎な肺炎の存在した 242 例で、剖検時無菌的操作による血液培養・肺組織よりの培養を行なった。

結果と考察: 242 例の基礎疾患は呼吸器疾患 94 例

(肺癌 73, DPB 6), 消化器疾患 54 例 (胃癌 23, 肝胆道癌 11), 血液疾患 40 例 (白血病 20), 神経疾患 17 例などであった。

血液培養陽性率と死後時間との間には統計学上有意差がなかったため、血液培養を行なった 238 例を検討した。85 例 (35.7%) より 21 菌種 112 株が検出された。*P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *E. coli* などが多かった。

肺組織よりの培養は 118 例に実施され、110 例 (93.0%) が陽性であった。*P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter* の順に多く、従来の報告と同様の結果がみられた。複数菌の分離は 77 例 (70%) にみられた。

多くの症例で起炎菌検索が行なわれ種々の抗生物質が投与されていたが、剖検時に同一菌が残存する例が認められ、全身状態改善を含む強力な治療が必要と考えられた。また菌交代がよく起こる可能性が示唆され、菌検索を頻回に施行する必要があると思われた。

肺炎症状は軽微ながら死亡時高度な肺炎を生じている例もあり、compromised host においては充分な注意が必要であると思われた。

抗生剤投与が長期化するにつれ、*P. aeruginosa* の出現頻度は上昇していた。

## 225 肺化膿症の臨床的検討

岸本寿男・中浜 力・渡辺正俊  
日野二郎・角 優・田坂佳千  
築山邦規・矢木 晋・副島林造  
川崎医科大学呼吸器内科

石田 博・大滝 純司  
同 総合診療部

目的：肺化膿症を原発性と続発性に分けて、その臨床像、治療効果、ならびに予後などについて検討した。

対象：昭和 49 年より 62 年までに入院した肺化膿症 61 例 (原発性 32 例, 続発性 29 例) を対象とした。

結果：男性 52 例, 女性 9 例で、平均年齢は原発性 52 歳, 続発性 62 歳であった。続発性の原因疾患は、肺癌、肺嚢胞症、気管支拡張症、敗血症、陳旧性肺結核などであった。臨床症状は原発性、続発性ともに発熱、咳嗽、喀痰、胸痛、血痰の順でみられた。胸部 X 線像は 87% が孤立性陰影であり、空洞径は 1 cm 以上 3 cm 未満のものが多く認められたが、最大 10 cm に及ぶものもあり、続発性でより大きい傾向がみられた。起炎菌判定可能例は原発性では 13 例 (46%) で *Klebsiella*, *S. aureus*, 嫌気性菌などであり、続発性では 20 例 (69%) で *Klebsiella*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, 嫌気性菌などであった。治療経過は、原発性では発熱、CRP ならびに胸

部 X 線像などの改善も良好で、化療期間も短く、臨床的改善は 94% に認められ、手術は 2 例に施行された。他方、続発性は、29 例中 9 例で治療効果が不良で、重篤な合併症も認めた。手術が 3 例に施行され、感染症死も死亡例 7 例中 5 例にて認められた。

考察：原発性肺化膿症の臨床経過は比較的良好であったが、続発性は約 1/3 で難治化傾向を示した。治療効果を高めるため、今後さらに起炎菌決定のための適切な検索が必要であり、続発性では基礎疾患対策が重要であることが再認識された。

## 226 嫌気性菌による膿胸症例

小原共雄・渡辺一功・高橋まゆみ  
稲垣正義・磯沼 弘・日比谷一郎  
浜本恒男・泉 昭・森 健  
池本秀雄

順天堂大学医学部内科

小 栗 豊 子  
同 中 検

目的：成人の非結核性膿胸の起炎菌として無芽胞嫌気性菌は極めて重要であるが、未だ本邦においてはすべての臨床医に認識されているとはいえない。今回我々は、これまでに 27 例の嫌気性菌が関与した膿胸症例を経験しているので、その臨床的背景、臨床細菌学的事項、治療方法などについて解析、検討したので報告した。

方法および成績：過去 16 年間に順天堂大学において経験した嫌気性菌の関与した膿胸症例は 27 例であり、性別は男性 23 例, 女性 4 例と圧倒的に男性に多く、年齢分布も 25 歳より 79 歳にわたり、平均年齢は 56.0 歳であった。胸水の悪臭は 18 例に認められ、また多くの症例は基礎疾患を有していた。起炎菌の分離状況は、1 種のみが 12 例, 2 種 7 例, 3 種 2 例, 4 種以上が 6 例で、このうち嫌気性菌のみを分離した症例は 20 例, 好気性菌との混合感染は 7 例であった。嫌気性菌の分離総数は 53 株で、このうち微好気性レンサ球菌が 15 株と多くみられた。真菌が関与した症例は 2 例にみられた。死亡例は 3 例のみで、その他はすべて治癒または軽快した。

考察：嫌気培養を日常検査として実施するようになり十数年を経過し、臨床材料からの嫌気性菌検出率は確実に高くなっている。これまでに経験した成人の嫌気性菌による膿胸 27 症例を検討したところ、複数菌感染例、好気性菌との混合感染例も多く、分離菌種では微好気性レンサ球菌が大きな地位を占め、嫌気培養なしでは成人の膿胸の起炎菌を正しく把握できない事実を確認し、嫌

気培養の重要性が示唆された。

## 227 かぜ症候群における化学療法の実態

林 田 一 男

宮崎・王子診療所

新 宮 世 三

宮崎県立日南病院

柏 木 征 三 郎

九州大学医学部第一内科

加 地 正 郎

久留米大学医学部第一内科

目的：大部分はウイルスによって起こっていると考えられるかぜ症候群の患者に対して、日常診療の場においてはかなりの頻度で化学療法が行なわれているようであるが、その実態を明らかにする目的で調査を実施した。

方法：ある地域において、多くの病院、診療所から提出されているレセプトをもとに、かぜ症候群の患者に対して行なわれた化学療法について調査した。

調査期間は、昭和58～61年の3年間のそれぞれ10月から3月までである。

結果：調査対象となった外来患者は各年それぞれ約5,000～6,000例で、その29～36%がかぜ症候群に属する患者であった。6歳未満の乳幼児では90～93%、6～14歳の小児では58～64%、成人で48～65%で何らかの化学療法が実施されていた。使用されている化学療法剤としては、セフェム系、ペニシリン系が多かった。

考察：かぜ症候群においては、高率に化学療法が行なわれている実態が明らかにされたが、主として細菌の二次感染による合併症の予防を目的とする化学療法のあり方について考察を加える。

〔問〕「かぜ症候群」に高率に化学療法が行なわれていますが「かぜ症候群」の範疇にされたものは上気道炎に限られていますか。急性下気道炎まで含めて広義に解釈している方もありますが、下気道炎合併例は別に扱うべきと考えます。なお乳児で止むなく化療が行なわれたとしても、ウイルス性と判断したら早期に中止することを徹底すべきでありましょう。

## 228 神奈川県下多数施設における呼吸器感染症に対するCMZの治療成績—5年間の成績

中 神 和 清・野 口 英 世

昭和大学藤が丘病院呼吸器内科

目的：神奈川県下46施設において、5年間にわたり冬季における呼吸器感染症に対するCMZの治療効果の変動を検討した。

方法：対象は1982年から1986年の冬季(12月から翌年2月まで)に神奈川県下46施設に入院した成人呼吸器感染症例で、男性272例、女性196例、計468例。平均年齢は61.4歳、肺炎335例、気管支炎124例、膿胸8例、肺嚢胞内感染3例である。これら症例の76.9%は主に呼吸器疾患を中心とするなんらかの基礎疾患を有していた。CMZは原則として、1日2回朝夕、各々2gを生理食塩水100～500mlに溶解し、約1時間で点滴静注した。判定は小委員会を設け行なった。

成績：CMZの治療効果は各年度72.5%、82.0%、82.1%、74.0%、78.6%、5年平均79.9%の結果であり、肺炎では5年平均有効率80.4%、気管支炎77.8%、膿胸62.5%、肺嚢胞内感染は3例中3例に有効であった。基礎疾患のある例では76.5%、ない例では87.9%の有効率であった。5年間で有効率の変動はあまり認められなかった。CMZ投与以前に他の抗生剤の使用されていた例での有効率は73.7%であり、第3世代CEPs使用後も72.4%に有効であった。起炎菌は主としてグラム陰性菌で、5年間で148株検出された。これらの菌の消失率は71.3%であった。また、CMZ治療後検出された菌は*Pseudomonas* sp.が多く、*C. albicans*の頻度が年度各に増加していた。CMZによると思われる副作用は集計された582例で検討したが、発疹5例、食欲不振1例、血圧低下1例などで全症例の1.7%に、検査値異常は肝機能検査異常31例、生化学検査異常14例など9.1%に認められた。

考察：CMZは呼吸器感染症に対して、その有効率が高く、また、検出菌の消失率も5年間に大きな変動を認めず、臨床上的お有用な抗生剤であることが確認できた。CMZ治療後の検出菌では*C. albicans*の増加傾向が認められ、注意が必要と思われた。

## 229 呼吸器感染症における Cefmenoxime の有効性と安全性—臨床の場における出血傾向について—の検討

長谷川英之・大河内明子  
千場 純・平居 義裕  
藤沢市民病院呼吸器科

福田 悦子  
大和市立病院内科

岩村 顯三  
相和病院内科

藤井 信一郎  
秦野赤十字病院内科

武尾 宏  
山近病院内科

緒方 太郎  
湯河原中央温泉病院内科

巽 浩一郎・山口 哲生  
小田原市立病院内科

石神 邦孝  
石神胃腸科内科医院

菊田 稔  
菊田医院

目的：呼吸器感染症を対象に、cefmenoxime (CMX) の有効性と安全性、主として出血傾向について検討した。臨床の場では多くの薬剤と併用され、また原疾患、患者の状態もさまざまである。CMX 使用症例において、実際にどの程度の出血傾向の出現があるのか、臨床的並びに関連パラメーターの検討を行なった。

方法：16 歳以上の入院患者で、原則として CMX 2~4 g/日、14 日間投与した。併用薬は制限せず、すべてプロトコルに記載した。出血傾向については、臨床的観察と、PT ならびに APTT を原則として投与前、投与中止時、中止後 1 週間に測定した。

結果：総症例数 80 例。CMX 単独投与例は 57 例で、有効率は 75.4% であった。臨床的に出血傾向を認めたものは 1 例もなかった。PT または APTT の延長を示した症例は 3 例 (3.75%) あり、63 歳以上の高齢者である。明らかに CMX による APTT の延長を示したものは 1 例で、他の 2 例は原疾患 (肺癌、COLD による呼吸不全) が重症で、抗癌剤や他の抗生物質の併用、

あるいは重篤な肝障害があり、PT・APTT 延長の原因は単一ではないが、CMX が関与した可能性はある。

考察：臨床出血傾向として特に問題になる症例はなかったが、少数例で PT・APTT の延長を認め、高齢者、全身状態の重篤な患者などには併用薬を含めて、使用上注意が必要であろう。

## 230 SCE-2174 の抗菌作用および体内動態について

SCE-2174 研究会 (研究代表：原 耕平・熊澤淨一)

横田 健

順天堂大学医学部細菌学

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

SCE-2174 は cefotiam (CTM) のエステル型プロドラッグであり、生体内では CTM となり抗菌力を発揮する。

CTM はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を有し、他の経口 cephem 剤が弱い抗菌力しか示さない *Citrobacter* 属、*Proteus* 属、*Enterobacter* 属、*Providencia* 属、*Morganella* 属、*H. influenzae* にも強い抗菌力を示した。

Methicillin 耐性 *S. aureus* を含め各種細菌によるマウス腹腔内感染症、*K. pneumoniae* によるマウス呼吸器感染症および *P. mirabilis* によるマウス尿路感染症において、他の経口 cephem 剤より強い防御ないし治療効果を示した。

健常成人に 100 mg, 200 mg および 400 mg 単回投与時の  $C_{max}$  は 1.24, 2.06, 3.84  $\mu\text{g/ml}$ , AUC は 2.76, 5.81, 11.05  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  でそれぞれ dose response が認められた。 $T_{1/2}$  はいずれの投与量でも約 0.7 h であった。空腹および食後 200 mg 単回投与の比較では空腹時の方が  $C_{max}$  が高く、 $T_{max}$  は小さいが、AUC では差がなかった。200 mg 静注と経口投与での bioavailability の比較では AUC po/iv=0.57, 尿中回収量 po/iv=0.61, 筋注と経口投与では AUC po/im=0.60, 尿中回収量 po/im=0.58 であった。

腎機能障害患者 ( $Ccr < 30 \text{ ml/min}$ ) では、200 mg 単回投与で投与 4 時間に最高血中濃度 4.2  $\mu\text{g/ml}$  を示し、 $T_{1/2}$  は 1.8 h であった。

以上の検討の結果から SCE-2174 はその抗菌力および体内動態から内服用 cephem 剤としての有用性が期待される。

## 231 SCE-2174 の内科領域における評価

SCE-2174 研究会 (研究代表: 原 耕平・熊澤浄一)

齋藤 厚

琉球大学医学部第一内科

島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

新経口セフェム剤 SCE-2174 は cefotiam のエステル剤であり、本剤の内科領域における検討を全国 34 施設において実施した。薬剤の投与量は主として 600 mg/日 (分3) として、症状の重症度により増減することとした。

総投与症例数は 411 例であり、この内評価可能な症例は 389 例であった。薬剤の投与期間は 1 週間までの症例が多く、2 週間を超える症例はまれであった。389 例における総有効率は 76.9% (299/389) であり、投与量別にみると 300 mg/日では 81.3% (87/107)、600 mg/日では 74.1% (172/232)、1,200 mg/日では 80.0% (40/50) の有効率であった。疾患別にみると咽喉頭炎・扁桃炎 85.7% (24/28)、急性気管支炎 82.5% (47/57)、肺炎 83.1% (59/71)、慢性呼吸器感染症 69.9% (137/196)、尿路感染症 86.1% (31/36)、中耳炎 (1/1) の有効率であった。

起炎菌別細菌学的効果では *S. aureus* の消失率が 83.3% (15/18)、*S. pneumoniae* が 86.2% (25/29) であり、グラム陽性菌全体では 83.3% (45/54) の消失率であった。グラム陰性菌の消失率は 62.3% (94/151) であり、*H. influenzae* が 61.8% (42/68)、*E. coli* が 85.7% (18/21)、*K. pneumoniae* が 69.2% (9/13) であった。

以上の成績から、本剤は内科領域感染症に対し、有用な薬剤であると考えられた。

## 232 SCE-2174 の泌尿器科領域における評価

SCE-2174 研究会 (研究代表: 原 耕平・熊澤浄一)

熊澤 浄一

九州大学医学部泌尿器科

守殿 貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

Cefotiam のプロドラッグ、新経口用セフェム剤 SCE-2174 に関して全国 15 大学およびその協力病院泌尿器科において 615 例についての検討が行なわれた。このうち薬効評価可能な症例は、単純性尿路感染症 196 例、

複雑性尿路感染症 354 例、その他の泌尿器科的感染症 39 例の総計 589 例であった。これら 589 例の年齢分布は、60 歳以上が 50.1% と半数を占め、30 歳未満は 14.6% にすぎなかった。これは、複雑性尿路感染症が過半数を占めたことによる。また性別では、男性 48%、女性 52% とほぼ同数であった。1 日投与量は、600 mg 分3 が 57.4% と最も多く、300 mg 分3 (30.9%)、1,200 mg 分3 (9.3%) の順であった。

主治医判定による臨床効果を疾患別にみると、単純性膀胱炎の有効率は 187 例中 95.7%、単純性腎盂腎炎では 9 例中 100%、複雑性膀胱炎 237 例中 60.8%、複雑性腎盂腎炎 76 例中 60.5% の有効率が得られた。これらの症例のうち UTI 薬効評価基準に合致する症例は 421 例であり、単純性感染症 157 例 (37%)、複雑性感染症 264 例 (63%) と複雑性感染症が約 2/3 を占めた。単純性では膀胱炎 100% (148/148)、腎盂腎炎 100% (9/9) と高い有効率が得られた。複雑性尿路感染症では 62.1% (164/264) で、カテーテル非留置群では 66.0% (161/244) の有効率であったが、カテーテル留置群では 15.0% (3/20) と低かった。単純性尿路感染症の検出菌は大部分 (73.1%) が *E. coli* で、その消失率は 96.1% (123/128) と高かった。複雑性尿路感染症においてもカテーテル非留置群では *E. coli* が最も多く約 30% を占め、その消失率は 90.6% (77/85) であったが、本剤の抗菌作用の及ばない *P. aeruginosa* および *S. marcescens* では各々 33.3% (11/33)、15.8% (3/19) と抗菌スペクトラムをよく反映した成績であった。

以上の成績から、本剤は急性単純性の尿路感染症および複雑性尿路感染症のカテーテル非留置例に使用されるべき薬剤で、これらには優れた効果が得られ、有用な薬剤と思われた。

## 233 SCE-2174 の外科系領域における評価

SCE-2174 研究会 (研究代表: 原 耕平・熊澤浄一)

酒井 克治

大阪市立大学医学部第二外科

馬場 駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

新経口セフェム剤 SCE-2174 の外科系 (外科・皮膚科・産婦人科・耳鼻咽喉科・眼科) 感染症に対する検討を全国 26 基幹施設およびその関連病院で実施した。総症例 727 例のうち薬効評価対象症例は 700 例であった。このうち年齢分布は 20 歳から 69 歳までが 86% を占め、産婦人科を除いた男女比は 1:1 であった。1 日投与量は 600 mg 分3 が 73.6% と最も多く、300 mg

分3 (23.0%), 1,200 mg 分3 (2.7%) の順であった。

本剤の臨床効果を疾患別にみると、浅在性化膿性疾患で 87.9% (254/289), 創傷感染 73.7% (28/38), 子宮内膜炎 100% (11/11), 中耳炎 69.4% (77/111), 副鼻腔炎 66.7% (22/33), 上気道炎 95.4% (83/87), 膈板腺炎 84.6% (22/26) などであり、全体では 82.6% (578/700) と高い有効率が得られた。分離菌別臨床効果は *S. aureus* 検出例で 84.6% (165/195), coagulase negative staphylococci (CNS) で 82.0% (91/111) の高い有効率となり、G (+) 菌感染症例の 85.2% (328/385) が有効以上という非常に満足すべき結果であった。一方、G (-) 菌感染症例では 72.3% (73/101) と若干低い有効率であった。さらに分離菌別細菌学的効果を菌別の消失率でみると、*S. aureus* で 82.1% (165/201), CNS で 85.2% (98/115) となり、G (+) 菌全体では 86.4% (356/412) と高い消失率であった。G (-) 菌においても *E. coli* 90.5% (19/21) を含め、全体で 84.4% (114/135) と高い消失率を示し、本剤の広範囲な抗菌スペクトルを良く反映した成績となった。

以上の成績から、本剤は経口剤が対象となる外科系各科感染症に対して有用な薬剤であると考えられる。

### 234 *C. psittaci* に対する各種抗菌剤の MIC 測定

日野二郎・中川義久・角 優

田坂佳千・築山邦規・二木芳人

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

目的：近年多くのマクロライド系、ニューキノロン系抗菌剤が開発され、今回従来のテトラサイクリン系抗菌剤を含む新しい各種抗菌剤の *C. psittaci* に対する MIC 測定を行なった。また MIC 測定法についても諸条件の検討を行なった。

方法：*C. psittaci* は MP 株・臨床分離株 3 株の計 4 株を用い、感染価は  $10^5 \sim 10^8$  inclusions/well とした。感染細胞には L 929 細胞、一部 McCoy 細胞 ( $10^5 \sim 10^6$  cells/well) を使用した。検討薬剤はテトラサイクリン系 (DOXY-MINO), マクロライド系 (EM-MDM-RKM-TE-031), ニューキノロン系 (NFLX-OFLX-CPFX-NY-198), その他の抗菌剤として RFP-GM-ABPC-CPZ-LMOX などを用いた。MIC 測定は *C. psittaci* 感染 3 時間後に、2 倍段階希釈した各種薬剤を添加し、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター内にて 30~48 時間培養し、ギムザ染色を行ない封入体の有無により判定した。MIC 測定条件は、感染価 ( $10^5 \sim 10^8$  inclusions/well) について、細

胞の種類による MIC 値についてそれぞれの変動を検討した。

結果：各種薬剤の MIC 値は、テトラサイクリン系では MINO < 0.025, DOXY 0.025~0.1  $\mu$ g/ml, マクロライド系では EM 1.56, MDM 0.18~0.78, RKM 0.05~0.1, TE-031 0.025~0.05  $\mu$ g/ml, ニューキノロン系では NFLX 3.13, OFLX 0.78, CPFX 0.18~0.39, NY-198 0.78~1.56  $\mu$ g/ml であった。その他の抗菌剤では RFP 0.025, GM > 200, ABPC > 200, CPZ > 200, LMOX > 200  $\mu$ g/ml であった。使用した *C. psittaci* 4 株間には MIC 値に差は認められなかった。感染価による MIC 値の変動は EM-TE-031, OFLX で  $10^5$  と  $10^8$  inclusions/well の間にそれぞれ 1 管の差しか認めず、感染価として  $10^5 \sim 10^8$  inclusions/well が適当と考えられた。L 細胞, McCoy 細胞を用いた MIC 測定では両細胞間に MIC 値に明らかな差は認めなかった。

考察：新しく開発されたマクロライド系抗菌剤 RKM-MDM-TE-031 は EM に比べ、優れた MIC 値を示し、ニューキノロン系抗菌剤 OFLX-CPFX-NY-198 も比較的良好な MIC 値を呈しており、これら薬剤はクラミジア感染症の治療薬として期待できるものと考えられた。

### 235 実験的マウス *Chlamydia psittaci* 肺炎における化学療法に関する研究

山下京子・須山尚史・林 敏明

河野 茂・斎藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

泉 川 欣 一

佐世保市立総合病院内科

富 田 弘 志

北九州市立八幡病院内科

目的：実験的マウス *C. psittaci* 肺炎モデルを作製し、抗菌剤およびリポソーム封入抗菌剤による治療実験を行なったのでこれらの成績について報告する。

方法：マウスは ICR マウス 8~9 週目の♂を用い、*C. psittaci* MP 株の  $10^5$  IFU/mouse を経気管支的に接種した。治療は free の MINO とリポソーム封入 MINO について、投与量は 4 mg/kg と 2 mg/kg とし、感染 24 時間後より経静脈的に 1 日 1 回 5 日間投与した。EM についても同様に投与量 40 mg/kg, 20 mg/kg とし治療実験を行なった。リポソームは、肺への移行の良い amylopectine coated liposome を使用した。

結果：未治療群では感染 8 日目以内にすべてが死亡

し、次いで MINO 2 mg/kg リポソーム封入群、MINO 4 mg/kg リポソーム封入群、MINO 2 mg/kg 単独投与群、MINO 4 mg/kg 単独投与群の順に生存期間の延長がみられた。EM では、EM 20 mg/kg リポソーム封入群、EM 20 mg/kg 単独投与群、EM 40 mg/kg リポソーム封入群、EM 40 mg/kg 単独投与群の順であった。

考案：EM の細胞内移行率が約 7 倍であるのに対し、MINO は細胞外濃度の約 0.8 倍しか細胞内に移行しないことから、リポソーム封入によって治療効果が得られるのではないかと考えられたが、実際には free の MINO の方が効果的であった。また、*Chlamydia* が肺胞マクロファージ内で増殖するであろう感染早期において治療を行なったが、リポソーム封入の効果はみられなかった。この理由として、リポソーム内への MINO のカプセル化率は 51% であること、MINO は MIC 0.006  $\mu\text{g/ml}$  以下と優れた抗菌力があることなどが考えられる。

〔問〕 薬剤投与した mouse の死亡原因は、敗血症なのか、diffuse alveolar damage (DAD) ゆえの呼吸不全死なのかについて御教示ください。

〔答〕 マウスの死亡時の剖検では、肺は腫大し、全肺野びまん性に細胞浸潤がみられます。他臓器では肝、脾に病巣を認めますが軽度です。死因としては呼吸不全と考えています。

## 236 当科におけるクラミジア肺炎の治療経験

林 嘉光・松浦 徹・黒木 秀明  
伊藤 剛・多代友紀・山本 和英  
宇佐美郁治・都筑瑞夫・岸本明比古  
吉友 和夫・鈴木幹三・加藤 錠一  
南条 邦男・加藤政仁・花木 英和  
山本 俊幸・武内俊彦

名古屋市立大学病院第一内科

菅 栄  
かいせい病院

目的：31 症例のクラミジア肺炎患者の臨床症状、検査所見、治療成績より、重症度別の抗菌剤の効果、および投与日数について検討したので報告する。

方法：昭和 56 年 12 月より昭和 61 年 12 月までの 5 年間に、オウム病抗体価 (CF)、肺炎症状、胸部 X 線像より診断した 31 症例について初診時および経過観察期間における臨床症状、検査成績 (赤沈、CRP、白血球数)、胸部 X 線を検討し、三木の方法 (Chemotherapy 28: 1416~1420, 1980) に準じて肺炎重症度判定および

症状改善パターン分類から治療効果得点を算出し、クラミジア肺炎における薬効評価を行なった。

結果：男 17, 女 14 名。年齢 6~85 歳。受診までの平均日数は 7.9 日。重症 7, 中等症 18, 軽症 6 名。投与された薬剤は MINO 22 例, DOXY 2 例, JM 3 例, LCM 2 例, CEPs 14 例, PCs 4 例, OFLX 1 例, その他 carbapenems 2 例, AGs 1 例であった。軽症の 1 例を除いて CEPs, および PCs, carbapenems, AGs は無効であり, MINO は軽, 中等症例では著効を示したが, 重症例ではやや効果が下がった。JM, LCM, CLDM, OFLX は軽, 中等症で有効以上の評価を得た。薬剤の投与日数は MINO 10.7, DOXY 16, JM 11, LCM 14, CLDM 10, OFLX 7 日であった。

考察：クラミジア肺炎の軽・中等症患者には TCs, MLs 系抗生剤あるいは一部のビリドンカルボン酸系抗生剤を 10 日前後投与するのが適当かと考えた。

〔追加〕 オウム病重症例では、抗生剤のみでは治療は難しい。酸素吸入、マクロライド、抗凝固剤など、至急に行なうことが必要である。貴院における御経験をうかがいたい。

〔答〕 肺炎重症例 (オウム病以外の肺炎も含む) で、起原因菌が不明の場合には  $\beta$ -ラクタム系抗生剤が無効と判定された時点 (少なくとも 3 日以内) でテトラサイクリンまたはマクロライド系抗生剤を追加投与し、オウム病であった場合その重症化を防ぐように努めています。

オウム病重症例については、全身への感染症と考え、多臓器障害に対する対策が必要と思われます。抗凝固剤以外は先生の御指摘の治療を行ない、また私たちは重症例 5 例に MINO または LCM と免疫 glob 製剤を併用したところ、1 例以外は臨床症状の改善 (とくに解熱効果) が速やかに認められたことから、今後重症例には有効な抗生剤との早期併用を考えています。

## 237 *Chlamydia trachomatis* 感染 McCoy 細胞における超微形態学的研究

倉林良幸・石井英昭・細村泰夫  
城下 尚・田波 洋  
群馬大学医学部附属病院中央検査部

目的：*C. trachomatis* (以下 CT) 感染 McCoy 細胞を凍結割断し、走査電子顕微鏡下にて経時的に観察すること。

方法：CT 感染 McCoy 細胞をラバーポリスマンにてはく離採取、遠心しペレット状に固めた。グルタル・オスミウム二重固定後、タンニン酸・オスミウム法にて導電染色を行ない、50% アルコールに浸漬、液体窒素にて凍結割断、アルコール系列にて脱水、酢酸アミルにて置換後、臨界点乾燥、白金イオンコーティングを行ない、SEM にて観察した。標本は接種後 6, 12, 24, 50, 72

時間のものを使用した。

結果：のう胞内の CT は大小さまざまな大きさのものが見られ、大型の粒子は直径 1.0  $\mu\text{m}$  以上、中型のものは直径 0.5~0.7  $\mu\text{m}$ 、小型のものは直径 0.3~0.4  $\mu\text{m}$  であった。二分裂を開始した中心のくびれた CT もあった。CT 粒子の表面には surface projection も見られた。直径 0.2  $\mu\text{m}$  以下の small vesicle も見られた。

結語：1) 我々の分離培養した CT 株にも坂本らのいう surface projection が認められた。

2) のう胞は時間を経るに従い拡大し、CT の数が増加した。

3) 接種後 24 時間においては、ほとんどの CT はのう胞壁内面に近接していた。

4) 接種後 24 時間以上では small vesicle が見られ、その構成要素としては CT の cell wall が大部分を占めていると考えられた。

5) 接種後 50 時間の RB の断面は最外層に cell wall が認められ、内部には小顆粒状物が密に存在する部分とほとんど見られない部分があった。

6) 接種後 50 時間では細胞質と cell wall との間隙を見る CT もみられた。

7) 接種後 72 時間においては CT 間を結ぶようにグリーゼン顆粒が配列していた。

## 238 臨床分離 *Chlamydia trachomatis* の薬剤感受性一特に新キノロン剤について

藤井 明・前田浩志・中田勝久  
荒川創一・松本 修・守殿貞夫  
神戸大学医学部泌尿器科

石 神 襄 次  
国立神戸病院泌尿器科

目的：男子尿道炎から分離した *C. trachomatis* 10 株を用いて、各種抗菌薬特に新キノロン剤に対する薬剤感受性について検討した。

対象および方法：当教室保存の *C. trachomatis* 新鮮分離株 10 株を用いた。単層培養した McCoy 細胞に *C. trachomatis*  $10^8$  IFU を接種し、4,000 rpm, 60 分間遠沈した後、60 分間静置した。被験薬剤を加え、37°C, 48 時間培養した後、ギムザ染色にて封入体の有無を観察し、封入体形成を阻止する最小薬剤濃度を MIC とした。被験薬剤は minocycline (MINO), pipemidic acid (PPA), および新キノロン剤である norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin

(CPFX), NY-198 の 7 薬剤とした。

結果：キノロン系薬剤では OFLX が最も優れた抗菌力 (MIC: 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$ ) を示し、次いで CPFX (0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$ ), NY-198 (1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$ ), ENX (3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$ ), NFLX (12.5~25  $\mu\text{g/ml}$ ), PPA (50~100  $\mu\text{g/ml}$ ) の順であった。なお MINO は 0.025~0.05  $\mu\text{g/ml}$  と最も優れていた。

菌株による MIC 値に特別な差異は少なかった。

結論：これら新キノロン剤は、NFLX を除いて *C. trachomatis* に対して比較的良好な抗菌力を示したが、*C. trachomatis* 尿道炎の治療薬としては MINO には劣ると思われる。しかしながら、淋菌や他の一般細菌に強い抗菌力を有することから、*C. trachomatis* を含む複数菌感染による尿道炎に対してその効果が期待される。

〔問〕新キノロン剤は *in vitro* の抗菌力が良いということですが、実際に *C. trachomatis* 感染尿道炎に使用された御経験はお持ちでしょうか。

〔答〕*C. trachomatis* 陽性の男子尿道炎 19 例に OFLX を用い、100% の *C. trachomatis* 消失率を得ております。

## 239 慢性前立腺炎における *C. trachomatis* の検討

松 山 豪 泰  
長門総合病院泌尿器科

常 岡 英 弘  
同 検 査 科

山本憲男・金田芳孝・甲斐 明  
陶山健一・須賀昭信・酒徳治三郎  
山口大学医学部泌尿器科

目的：慢性前立腺炎における前立腺分泌液(以下EPS)中の *C. trachomatis* (以下クラミジア) 抗原の検索を行ない、起炎菌である可能性を検討する。さらに血清および EPS 中のクラミジア抗体価を測定しその診断的価値を検討する。

対象、方法：細菌性慢性前立腺炎(以下細菌性)4例、非細菌性慢性前立腺炎(以下非細菌性)20例、prostatodynia 6例、尿道炎 68例(うち EPS 採取例は6例)、対照群 45例(同13例)について検討した。IgA, G 抗体価は Ipazyme にて測定し IgA 16倍, IgG 64倍以上を陽性とした。また EPS 中クラミジア抗原および細菌の検索も併せて行なった。

結果：EPS 中 IgA 陽性は細菌性3例中1例, 非細菌性19例中9例(47%), prostatodynia 6例中2例, 尿道炎6例中6例, 対照群13例中1例(8%)で非細菌性

と対照群の間に有意差を認めた。また IgA 抗体価 32 倍以上を陽性とする非細菌性 19 例中 5 例、対照群 13 例中 0 となり特異性が向上した。下部尿路、性器感染症の既往は確認可能であった非細菌性 14 例中 10 例 (71%) で尿道炎が 7 例 (クラミジア尿道炎 2 例) であった。EPS 中クラミジア抗原陽性例は非細菌性 19 例中 2 例 (11%)、尿道炎 6 例中 4 例であった。EPS と血清の抗体価の関係は IgA は EPS  $\geq$  血清、IgG は血清  $\geq$  EPS であった。EPS 中 IgA 陽性例の臨床経過を検討したところ、IgA 抗体価および白血球数の変動と自覚症状の消長の間には短期的な相関は認められないものの三者を組み合わせるにより正確な治療効果の判定が可能であると思われた。

〔問〕 クラミジアが陽性と陰性の症例で、MINO などによる治療効果に差はみられたでしょうか。

〔答〕 クラミジア陰性と陽性の症例で MINO に対する治療効果には差はみられませんでした。しかし、それは MINO の broad spectrum な抗菌力も影響しているのではないかと思います。

## 240 *Chlamydia trachomatis* 尿路性器感染症の臨床的検討

### 第 4 報 急性精巣上体炎について

天野 正道・山本 省一  
鈴木 学・田中 啓幹  
川崎医科大学泌尿器科

別所 敏子・松本 明  
同 微生物学教室

目的：*Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) が精巣上体炎を惹起することは広く認められているが、診断法、頻度、臨床像などについてはいまだ不明の点が多い。これらの点を明らかにするために尿道よりの抗原検出と血清抗体価測定を実施した。

対象・方法：1) 対象：急性精巣上体炎 42 症例。2) 方法：抗原検出は細胞培養法と直接塗抹法 (MicroTrak 法) を同時に実施して、どちらか一方ないし両方陽性例を抗原陽性とした。抗体価測定は MFA 法によって *C. trachomatis* L-2 株に対する抗体価を測定し、IgM と IgA 抗体価は 4 倍以上、IgG 抗体価は 8 倍以上を陽性と判定した。

成績：1) 抗原検出は 18 例に実施し 6 例 (33.3%) で陽性。2) 抗体価測定は 42 例に行なった。各抗体価陽性率は、IgM 19.0%、IgA 38.1%、IgG 66.7%。年代別では抗原、抗体ともに若年者で陽性率が高い傾向が認められた。3) 経時的抗体価の推移：7 例について pair 血清

を用いて最長 4 か月観察した。IgM は、初診時陽性の 2 例は経過中陰転化し、陰性の 5 例中 2 例は経過中陽転化した。IgA は、初診時陽性の 4 例中 2 例は経過中陰転化、2 例は不変、陰性の 3 例は不変であった。IgG は、初診時陽性の 6 例は経過中 4 倍以上の上昇 1 例、不変 3 例、下降 2 例、陰性の 1 例は不変であった。

考察：1) 抗原陽性、IgM ないし IgA 抗体価陽性のいずれかの条件を満たし、*C. trachomatis* 感染症と診断した症例は 42.9% (18/42) に相当した。

2) 急性精巣上体炎の原因微生物として、*C. trachomatis* の関与は深く、特に 35 歳以下の若年者で顕著であった。

3) 若年者の急性精巣上体炎は性行為感染症として捕え partner を含めた治療が必要である。

〔問〕 1. 症例は全例外来患者でしょうか。

2. クラミジアが検出された症例は、感染をうけるような機会があった症例ばかりでしたでしょうか。健康男性の尿道からは数パーセントにクラミジアが検出されますが、そういった症例が発症したような例もあると考えられるでしょうか。

〔答〕 1. 症例は全例外来患者で、尿道留置カテーテルや尿道操作に起因する急性精巣上体炎症例は含まれていない。

2. *C. trachomatis* が尿道より検出された症例は 18 例中 6 例であり、dirty sexual intercourse を認めた症例は 2 例で、16 日と 21 日前に経験し、同棲中 1 例をみた。*C. trachomatis* 精巣上体炎の潜伏期は約 30 日という文献もあり、膿尿を 6 例中 5 例で認めていることとあわせて尿道と精巣上体が同時に *C. trachomatis* に罹患し、STD として考えるべきと思う。

〔問〕 治療経過について、経過はどうか、手術に至るような症例があるか。

〔答〕 治療は必ずしも *C. trachomatis* に有効な薬剤が使用されていなかったが、自覚症状、触診所見とも順調な改善を認めており、手術を必要とする症例はなかった。

〔問〕 Epididymitis と prostatitis の症例で、両者とも *C. trachomatis* IgA 抗体が分泌液中に見出されるが、*C. trachomatis* の Ag 検出は前者に耐性なのに後者では陰性のようであるが、その理由は如何に説明されますか。

〔答〕 急性精巣上体炎症例における尿道よりの *C. trachomatis* の検出は 18 例中 6 例、慢性非細菌性前立腺炎症例では 26 例中 7 例 (26.9%) で尿道より検出された。抗原検出と抗体価測定より推察される各疾患中 *C. trachomatis* 感染症の占める割合は、急性精巣上体炎では 71.5% (30/42)、慢性非細菌性前立腺炎では 50.5% (53/105) と推定し、後者でも *C. trachomatis* の関与は深いものと推察している。

## 241 産婦人科領域の *Chlamydia trachomatis* の感染部位の検討

宮崎敬子・大和 竜夫・林 茂興  
今川信行・林 茂一郎・小池清彦  
小幡 功

桜成病院産婦人科

我々は従来より産婦人科領域の *Chlamydia trachomatis*(CT)の感染を systemic なものとしてとらえ、特に骨盤内感染の重篤性に注目してきた。そこで骨盤内 CT の分布状態を検索しその感染部位について考察するとともに、治療に関しても若干の知見を得たので報告する。

対象および方法：血清学的診断法により CT 陽性と認めた婦人科良性および悪性疾患の子宮摘出術施行例 67 例を対象とした。摘出標本の各部位およびダグラス窩の直接擦過塗抹標本を採取して MicroTrak 法を行ない、また摘出標本のパラフィン切片について HE 染色、ギムザ染色、MicroTrak 法を施行した。さらに CT の存在を明確にするため、摘出標本から HeLa 229 を用いて CT 培養を行なった。

結果：67 症例の手術時直接擦過塗抹標本の MicroTrak 法陽性率は、子宮頸管 76.2%、内膜 61.2%、筋層 89.4%、漿膜 72.3%、卵管 27.2%、卵巣 46.8%、ダグラス窩 73.5% で、特に子宮筋層が高率であった。血清学的に CT 陽性と診断されながらどの部位でも MicroTrak 陰性だったのは 1 症例のみだった。組織パラフィン切片では子宮筋層、卵管に高頻度に CT 陽性部分が認められ、CT 培養は 12 例に施行したが全例陽性だった。なお、67 例中 14 例は術前に MINO あるいは DOXY を内服しており、治療期間は 1~28 週とばらつきがあるものの、手術時の MicroTrak 法で全例が陽性を示した。

考案：婦人科手術症例を対象に細菌学的ならびに組織学的方法を用いて CT の分布を検討したが、内生殖器の各部位で高率に CT 陽性となり、婦人科領域の CT 感染が広範でありその感染域を診断することの容易でないことが認められた。また筋層内での CT 陽性率が高いことや卵巣でも約半数に CT が認められたことは CT の深在感染を示唆するものであり、術前治療例の検討からも、今後の CT 治療のあり方について再検討が必要であると考えた。

〔問〕 1. 血清学的診断で (+) ながら MicroTrak (+) のものと (-) のもので症状に差があるか。2. クラミジア抗体価が高く MicroTrak (-) のものと、クラミジア抗体価が低く MicroTrak (+) のものの差はどうか。

〔答〕 今回の検討では、手術症例が対象であり、子宮

筋腫、内膜炎などの基礎疾患があるため、症状はこれらから起きていることも考えられ何ともいえない。最後に外来症例を呈示したが、このような外来患者での検討が必要で、現在集計中である。

〔問〕 頸管 MicroTrak の率が高いが母集団に問題はないか。

〔答〕 今回示した頸管 MicroTrak 陽性率 76.2% は、血清学的診断陽性群の中での率であるから高いのが当然であり、むしろ陰性の 16 例 (23.9%) のうち 15 例で他の部位の MicroTrak が陽性であったことが問題となると思う。以前の発表では、正常妊娠例を対照群として用いており、この頸管 MicroTrak 陽性率は 38.7% で確かに他院に比べて高いように思うが、母集団に特殊なものを使用しているわけではなく、検出方法などの差ではないかと考える。

〔問〕 卵巣組織内クラミジア陽性例では、組織内のどの細胞に陽性か。

〔答〕 今回の検討では、直接擦過塗抹標本の MicroTrak 法による検索が中心で、また正常卵巣を摘出して検索することはないので局在は不明である。

## 242 初期妊婦とクラミジア感染症

保田仁介・岩破一博・初田和勝  
山元貴雄・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

目的：クラミジアによる女性性器感染症は STD の中で最も多くみられるもののひとつといわれ、子宮頸管炎、付属器炎などの PID をおこし、母児垂直感染や不妊症の原因になるとされている。また妊婦における感染は、初期においては流産の原因となったり、末期では早産や低出生体重児の原因となったりするともいわれているがなお明らかではない。今回、妊娠初期の妊婦においてクラミジアの検出および抗 *Chlamydia* 抗体の測定を行ない、初期妊婦における感染状況、流産との関係などについて検討した。

方法：妊娠 13 週までの妊婦において、子宮頸管におけるクラミジアの感染の有無を酵素抗体法、蛍光抗体法により検査した。また抗 *Chlamydia* 抗体の保有の有無、抗体価について検討した。

結果：子宮頸管より *Chlamydia* の検出された妊婦は 168 名のうち 11 名であり、その割合は 6.5% であった。切迫流産、流産と診断された妊婦における *Chlamydia* の検出率は 7.3% (3/41) であり、経過に異常のない妊婦との間に明らかな差はみられなかった。血清抗 *Chlamydia* 抗体については IgG 抗体では異常のないものでは陽性率 21.4%、切迫流産、流産と診断されたものでは 24.9% であった。切迫流産、流産と診断されたものに抗体価の高いものが多い傾向がみられたが明らかな差はみられなかった。

考察：初期妊婦における今回の検討では *Chlamydia* の検出率では切迫流産、流産群に明らかに高い傾向はみられなかったが、若年妊婦で検出率が高かった。また IgG 抗体では異常群で抗体価の高い傾向がみられたが有意の差はみられなかった。*Chlamydia* 感染と流産の関係について明らかにするため、さらに IgM 抗体、IgA 抗体について検討中である。

〔問〕 1. Chorion からの抗原検出されておりますか、胎児感染の可能性について先生のお考えをお聞かせ下さい。

2. 切迫流産、流産、IFT における抗体保有率に差がありますか、また切迫流産での CT の抗原保有率についての follow up が如何ですか。

3. クラミジア抗原陽性診断に対する治療開始の時期は、いつごろからと定められておりますか。

〔答〕 1. 血行感染を示す case はもっていないが、No. 240 の演題のような例をみると可能性があるのか検討が必要である。

2. Abortion 群 IgG で抗体は高い傾向がみられたが、有意差はみられなかった。

3. 初期妊婦においても児心音聴取した時点で治療している。

## 243 *Chlamydia trachomatis* 陽性妊婦に対する化学療法—とくに産道感染に関する検討

本村 龍太郎

長崎市、もとむら産婦人科医院

目的：*Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) による産道感染の実態を分析し、その予防対策について検討した。

方法：1) 妊婦(妊娠 34~36 週)の子宮頸管内より *C. trachomatis* の検索を行なった。2) *C. trachomatis* 陽性妊婦より出生した新生児の眼結膜と鼻咽頭より *C. trachomatis* の検索を行なった。3) *C. trachomatis* の検出は monoclonal 抗体を用いる蛍光抗体直接法 (Micro Trak™) で行なった。4) *C. trachomatis* に対する血清抗体価は microimmunofluorescence 法で測定した。5) 抗生剤の予防投与は josamycin (JM) 1日 1,200 mg, 5日間の経口投与を1クールとし、*C. trachomatis* 消失まで投与した。

結果：1) 妊婦 360 例中 23 例 (6.3%) より *C. trachomatis* が検出された。2) JM 非投与妊婦 12 例の新生児には眼結膜炎は 4 例 (30.7%) に、肺炎は 1 例 (7.6%) にみられた。3) JM 予防投与を行なった妊婦 10 例の新生児には眼結膜炎 1 例 (10%) がみられた。4) 眼結膜炎の結膜より同時に分離された菌種はグラム陽性球菌が全体の 3/4 を占め、*Staphylococcus epidermidis*

および *aureus* が最も多かった。5) JM 非投与妊婦の新生児血清中の IgG 抗体価 10 倍以上は 60% および IgM 抗体価 10 倍以上は 0% であった。6) JM の予防投与効果 (*C. trachomatis* 消失率) は 1 クールで 10 例中 1 例 (10%)、2 クール 6 例 (60%) および 3 クールで 3 例 (30%) であった。

考察：*C. trachomatis* による産道感染は、妊婦へ適切な抗生剤の予防投与により、防止できることが明らかにされた。

## 244 *C. trachomatis* の母児感染に関する検討

松田 静治・鈴木 正明・宮崎 亮一郎

江東病院産婦人科、順天堂大学産婦人科

近年、*C. trachomatis* による児の結膜炎、肺炎など母児間の垂直感染が知られるようになったが、いまだその形態に関しては不明の点が多い。我々は垂直感染の現況を知る目的で妊婦の子宮頸管と新生児結膜を中心に抗原検出法の chlamydiazyme を用いて *C. trachomatis* (CT) の検出を試みるほか血清中の抗 chlamydia 特異抗体 (IgG 抗体、IgA 抗体) を酵素抗体間接法 (Ipazyme chlamydia assay) にて測定した。

成績であるが、妊婦の子宮頸管からの CT の検出率は、183 例中 4.4% (8 例) で、うち 2 例に児の結膜炎 (TC 軟膏で治療) が発見され、さらに 1 例に早産 (35 週) が認められた。分娩時未検査 (妊婦) の新生児結膜囊内からも 95 例中 4 例 (うち 1 例は結膜炎) が抗原陽性であった。妊婦の CT IgG 抗体の保有率は 188 例中 23.9%、IgA 抗体のそれは 12.2% であり、妊婦の抗原陽性 8 例中 IgG、IgA とともに陽性のものが 4 例に認められた。そのほか流産、子宮内胎児死亡 26 例中 IgG 抗体、IgA 抗体保有率は 23.1% と高い傾向が認められ、今後一層の検討が必要と考えられた。以上、垂直感染における CT の意味を非妊婦の子宮頸管炎などの成績と対比して検討を加えた。

## 245 淋菌性尿道炎の 1 回の注射または内服による治療の検討

森 忠三・小島 弘敬

日赤医療センター泌尿器科

橋本 昭一

同 細胞診検査科

山井 志朗

神奈川県衛生研究所細菌病理部

淋菌性尿道炎 (GU) は、性行為感染症としての疫学上

早期に確実に治癒せしめることが重要である。薬剤の反復投与法は服薬遵守の確認ができず、患者の中には複数回の受診が期待しにくい者も少なくはなく、常用量の抗生剤の反復投与は耐性菌出現の危険もある。淋菌に対し抗菌力を有する薬剤を1回の治療機会に投与する方法は充分な血中濃度が維持されれば、投薬が目前でなされるため、確実に有用な方法と考えられる。GUの1回治療機会による治療に関し、SPCM, CTRX, ROSOの3薬剤の有用性を検討した。

SPCM 2.0g 1回筋注した例は214例あり、うち208例(97.2%)が投薬後淋菌が陰性化した。CTRX 500mg 1回筋注した例は24例あり、全例投薬後淋菌が陰性化した。ROSO 300mg 1回内服した例は13例あり、うち12例(92.3%)が投薬後淋菌が陰性化した。 $\beta$ -lactamase産生淋菌(PPNG)についてみると、SPCM投与群では21例、CTRX投与群では2例、ROSO投与群では1例あり、SPCM投与例の1例を除き他はすべて1回治療が有効であり、SPCM投与例の1例もその後のSPCM 2.0g 1回筋注の再投与で淋菌が消失した。SPCM 2.0g 1回筋注の初回治療で淋菌が消失しなかった6例のうち5例は、SPCM 2.0g 1回筋注の再投与で淋菌が陰性化した。残りの1例は無効で、その後の検査でMIC 1,000  $\mu\text{g/ml}$  以下のSPCM耐性淋菌であることが判った。

GUの治療に関し、CDCでは、服薬遵守の問題と、不完全な服用による耐性株の出現の可能性などよりone shot療法を推奨している。我国の現況では必ずしも起因菌の同定がなされずに治療が行なわれることも多く、PPNGにも有効な上記3剤の有用性は高いと思われる。ただし、耐性菌の問題や、上記3剤は*C. trachomatis*(CT)には無効でPGUとしてCTが分離されることがあることなどから、1回治療機会での治療後、一定期間をおいての淋菌、CTに対する再検が必要と考えられる。

## 246 男子淋菌性尿道炎患者における penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* および *Chlamydia trachomatis* について

大川光央・中嶋孝夫・徳永周二  
川口正一・菅田敏明・久住治男  
金沢大学医学部泌尿器科

上野 一恵・渡辺 邦友

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的：淋菌性尿道炎(GU)の治療上問題となつて

いる penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) による感染および *Chlamydia trachomatis* との混合感染について検索した。

対象および方法：男子 GU 患者 89 例の尿道 smear から分離された淋菌 89 株を被験菌株とした。また、89 例中 60 例について、尿道 smear 中の *C. trachomatis* の検索を行なった。被験菌株の  $\beta$ -lactamase 活性は、Cefinase™ discs (BBL) および  $\beta$ -lactamase detection paper (Oxoid) を用いて検索し、また被験菌株に対する PCG, AMPC, PIPC, CVA/AMPC, CEX, CTX, SPCM, MINO および新マクロライド系抗生剤 TE-031 の MIC を測定した。なお、*C. trachomatis* の検出には、FITC 標識モノクローナル抗体 (direct specimen test; MicroTrak™) を用いた。

成績：被験菌株 89 株中 12 株 (13.5%) が PPNG と判定され、これら PPNG は PCG, AMPC に高度耐性を示し、一方、CTX の MIC が最も低値を示した。また、*C. trachomatis* は 18.3% の症例から検出された。

結論：GU 治療に際しては、PPNG の存在および *C. trachomatis* との混合感染を考慮すべきである。

## 247 Postgonococcal urethritis (PGU), 後淋菌性尿道炎)

吉田 雅彦・斉藤 功  
東京共済病院泌尿器科

目的：淋菌に対する有効薬剤が多くあるにもかかわらず、後淋菌性尿道炎 postgonococcal urethritis (PGU) は減少せず、その原因も充分解明されていない。今回、淋病患者の治療前後における分離菌と、使用化学療法剤から PGU の原因につき検討を加えるとともに、その臨床像について検討した。

方法：PGU の診断は、淋疾治療後 7 日以上経過した時点で、尿道分泌物の残るもの、あるいは外尿道口塗抹標本中多核白血球が最多数視野 5 コ以上認められ、淋菌培養で陰性の場合を PGU と診断した。PGU の臨床像についてはその半数以上が無症状であり(分泌物を認めず)、非淋菌性尿道炎同様外尿道口塗抹標本による診断が最大の決め手である。細菌学的検査は、淋菌、一般好気性菌、クラミジア、ウレプラズマなどの培養を行なっているが、嫌気性菌培養については検討していない。検討した治療薬剤は、セフェム系、キノロン系、モノバクタム系など計 8 剤である。

結果：PGU はいずれの薬剤で治療した場合でも高率に生じた (7.7%~36.0%)。セフェム系薬剤とキノロン

系薬剤との間で PGU について有意の差はみられなかったが、クラミジアを原因とする PGU については、一部のキノロン系 (T-3262) すなわちクラミジアに抗菌力の強い薬剤は PGU の発症率は低かった。クラミジアが分離されない PGU については、ウレプラズマを始め他の好気性菌を含め検討しなければならないが、各薬剤間での差はみられなかった。

結語: PGU を考えると淋疾治療は、淋菌、クラミジアともに有効な薬剤で治療するのが最良であり、これは従来の one shot 治療に対して再検討の必要を生じると考えられる。

## 248 血清学的診断法による赤痢アメーバ症の感染頻度について

小池清彦・大和 竜夫・宮崎敬子  
林 茂典・林 茂一郎・小幡 功  
寺島 芳輝\*

桜成病院産婦人科, \*東京慈恵会医科大学産婦人科

斉藤 和延・二木 孝雄  
帝人バイオサイエンスラボラトリーズ

目的: 近年、各種薬剤の臨床応用や immunocompromised host の増加に伴い、感染症症例には高頻度に日和見感染症が認められると報告されている。そこで現在、日和見感染症や sexual transmitted disease (STD) の一種として注目されている赤痢アメーバ症について、血清学的診断法を用いて抗体価を測定するとともに、*Chlamydia trachomatis* (CT) 感染症婦人における本症抗体陽性例の頻度について検討した。

対象および方法: Micro IF 法, および MicroTrak 法にて CT 感染症と診断した 39 症例を対象に、本症の血清学的診断には補体結合反応法 (CF) と間接赤血球凝集反応法 (IHA) を併用し、その抗体価の測定を行なった。また、同一被験血清を用いて HB-S 抗原、抗体、Candida precipitins test (CP), TPHA を測定した。

成績: 対象症例の CT 血清型の分布は BDEL<sub>2</sub> 48.7%, FG 17.9%, CJ 10.3%, HI 7.7%, K 2.6% を示した。

赤痢アメーバ症血清学的診断法による陽性率は CF 15.4%, IHA 7.7% を示し、CF, IHA いずれか陽性症例は 7 症例、17.9% であった。また、HB-S, CP, TPHA 各検査の陽性率は各々、25.6%, 23.1%, 7.7% を示した。

考案: 最近、赤痢アメーバ症と STD の関連性を示唆する報告も多く認められるが、STD を対象とした本症の感染頻度について報告した成績は少ない。我々は今

回、CT 感染症婦人を対象として、赤痢アメーバ血清学的診断法を用いて検討した結果、本症が高頻度に合併し、さらに HB-S, CP, TPHA も高い陽性率を示していたことから、近年、本邦においても増加傾向にある赤痢アメーバ症は STD 的性格をも有していることが推察された。また、本症に対する治療は、メトロニダゾールの投与が良好な結果を生むことが自験例からも明らかとなった。

## 249 外陰部の HPV 感染と子宮頸部病変について

鈴木 正明・松田 静治  
江東病院産婦人科

尖圭コンジローマは外陰・肛門周囲部に発生する疣贅として古くより知られている疾患であり、human papilloma virus (HPV) による感染であることが確認され、また sexual transmitted disease (STD) の一つであることが立証された。さらに、最近子宮頸癌の前癌病変との関連も注目されている。今回我々は、外陰部、肛門周囲部に尖圭コンジローマを認めた症例についてその子宮頸部病変との関係について検討したので報告する。

症例は 39 例で、子宮頸部の細胞診、コルポ診、組織診を同時に行ない、さらに PAP 法にて HPV 免疫染色を施行した。

外陰コンジローマの年齢別出現頻度は 20 歳代に最も多く、20~30 歳代で全体の 82% の感染頻度を示した。細胞診にてコンジローマ性細胞が出現した症例は 39 例中 12 例 (31%) であったが、各細胞の出現パターンに一定の傾向は認められなかった。コルポ診、組織診にて子宮頸部にコンジローマ性変化や異形成上皮を示した頻度は、それぞれ 59%, 41% であった。HPV 免疫染色にて陽性を示した 6 例中 4 例は細胞診、コルポ診、組織診にてコンジローマ性変化を認めた。妊娠合併群は 39 例中 10 例認められ、そのうち 5 例は子宮頸部にコンジローマ性変化を示した。妊娠経過中これら 5 例中 3 例は病変部の増大傾向を認めたが、産褥経過にて縮小する傾向にあった。これらの症例において現在までのところ、コンジローマ性変化を疑う児の合併症はなかった。

以上のことより外陰・肛門周囲部に認められた尖圭コンジローマにおいても同時にその子宮頸部病変を精査する必要があると考える。また、その長期経過観察においては、細胞診のみ、コルポ診のみでは病変をみのがすことがあり、組織診を加えた三者を総合的に判断することが不可欠であると思われる。また妊娠合併の場合における分娩方法はいまだ確立したものはなく、今後さらに検

討していく必要があると考える。

〔問〕 1. 妊娠合併例の処置について、帝切の適応はどのようにしていますか。

〔答〕 1. 帝王切開を施行した例は、1例が papillary type のもので分娩時の出血、児の合併症を考慮して、他の1例は妊娠中、子宮頸部コンジローマ性変化が増大傾向を認めたため家族と相談にて決定しました。軽度のコンジローマ性変化は膣式分娩にて行ないました。

2. (子宮頸部のコンジローマ性変化は長期観察にて縮小する傾向もあるが、cryosurgeryなどにて治療する必要がありますと考えます。) 子宮頸部病変の変化は肉眼的には papillary type 以外は(特に flat type は) コルポ診、組織診にて診断されます。

## 250 ペニロンの単純ヘルペスウイルス (HSV) 増殖阻害効果

新井俊彦  
明治薬科大学微生物

ガンマグロブリン製剤がヘルペス群ウイルスの増殖を抑制する効果を *in vitro* で評価できるかどうかを検討した。グロブリン製剤としてはペニロンを用い、ウイルスは1型 HSV を、培養細胞は Vero 細胞を用いた。HSV の活性は CPE によって調べた。

HSV はマウス致死活性をもち、抗体がその防御活性をもつことが知られているが、ペニロンにもこの活性のあることを確認した。ペニロンの通常の方法によって測定した HSV 中和活性は  $8 \mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$  であった。完成した細胞シートに HSV を感染させ、遊離のウイルスを除いたあとペニロンを加えると、 $2 \text{ mg}$  までの量を加えても完全には CPE を防げないが、 $50 \mu\text{g}$  までは CPE を抑制することがわかった。一方、感染細胞を非感染細胞と混合して接種し、プレートに附着させたあとでペニロンを加えると、 $1 \text{ mg}$  までは完全に CPE を抑制し、 $250 \mu\text{g}$  でも CPE は抑制されることがわかった。

これらの結果は、抗体が細胞間のウイルス伝播は完全に抑えられないが、細胞外のウイルスは効果よく中和して、感染防御能を表わすことを示している。ペニロンが  $500 \sim 1,000 \mu\text{g}$  で HSV の細胞外伝播を完全に阻害することは、健康人のもつ抗体がそれだけで HSV を潜伏状態に抑制していることとよく合う。また、この濃度が必要だとすると、有効な抗体量が  $1/2 \sim 1/4$  に低下すると、HSV の伝播を完全には抑えきれなくなり、発症に向う可能性が示唆される。

〔問〕 1. 抗体価の assay に補体を入れて検討されましたか。

2. 抗体が  $1/2 \sim 1/4$  になると HSV が伝播するようになるという根拠は。

〔答〕 1. 最初、補体を入れた検討もいたしましたが、

入れなくとも入れても同じ結果でしたので以後入れないで実験しております。

2. 血清中の正常ガンマグロブリン濃度と、マウスで感染防御に必要な濃度を比較したもので、根拠とはいえませんが、マウスで感染防御が不十分になる濃度が丁度そのぐらいであり、ヒトで顕性化する場合もこれに相当するのではないかと考えました。

## 251 最近経験した女性性器ヘルペス症の4例

堀江重郎・押正也・仁藤博  
武蔵野赤十字病院泌尿科

単純疱疹ヘルペス (HSV) の感染による女性性器ヘルペス症は、従来より知られていた疾患であるが、近年、性行為感染症としても注目され、患者数の増大が示唆されている。当科においても、最近連続して4例の急性型感染患者を経験したので、臨床経過・治療につき検討を加えた。

症例は19歳~28歳の女性で、未婚者2名、既婚者2名であり、性行為感染が明らかな者が2名、性行為感染を強く否定するもの1名、不明1名であった。臨床症状はいずれも発熱を前駆症状とし、外陰部の水疱形成を伴う多発性の潰瘍により激しい疼痛を訴え、3名については、主として疼痛によると思われる尿閉のため尿道カテーテル留置を必要とした。性行為に続発した症例では、性行為後6日目および10日目に上記症状が出現している。また性行為感染を否定している症例では、感冒症状に引き続き、強い全身倦怠感、消化器症状をみ、著しい白血球増多をみたため入院加療を要した。

治療としては、局所の対症療法のみもの1名。Ara-A の点滴静注および局所の対症療法を行なったもの1名。Acyclovir 軟膏の局所塗布を行なったもの2名であり、acyclovir を使用した例において比較的、短時間に疼痛の消失および潰瘍治癒をみたと思われた。なお1名についてはカンジダの二次感染を生じた。また発症当時妊娠していたもの1名については発症後9日目に流産をみた。ウイルス抗体については、経過中 HSV 1 型、2 型それぞれ1名のみ抗体価の上昇をみた。

以上の症例より感染様式および治療経過につき、文献的考察およびその後の経過追跡を加えて報告する。

## 252 急性女性性器ヘルペスにおける Acyclovir の効果と Acyclovir 感受性テストの評価

橋 戸 円

東京大学医学部母子保健

川 名 尚

東京大学分院産婦人科

目的：昨年本学会で発表した、我々の開発した単純ヘルペスウイルス (HSV) に対する acyclovir (ACV) の感受性試験が臨牀的にどの程度意義があるかを検討することを目的とした。

材料と方法：対象とした患者は、ウイルス分離により診断した急性女性性器ヘルペス患者 15 名で、HSV-1 によるもの 12 名、HSV-2 によるもの 3 名であった。これらの患者から、主として R-66 細胞を用いて HSV を分離し、中和法、モノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法 (MicroTrak, ダイシバ) により同定と型の決定を行なった。ACV は 1 日 1,000 mg を 5 日間経口投与した (日本ウエルカム社提供)。ACV 投与は、第 3～8 病日 (平均 5.3 病日) から投与した。ACV 感受性テストは、ブラック形成法を用い、対照の 50% にブラック数を減少させる濃度をもって ID<sub>50</sub> とした。臨床効果は、投与開始後 2～3 日目のウイルス分離の陰転化の有無によって判定した。

結果：1) 分離された 15 株の HSV の ID<sub>50</sub> は、0.59～15.1 μM に分布した。2) ID<sub>50</sub> が 5 μM 以下の感受性のよい HSV によって発症した例では 75% (12 例中 9 例) が投与開始後 3 日以内に陰転化したのに対し、5 μM 以上の感受性しかない HSV によって発症した例では 3 例中 1 例しか陰転化しなかった。15.1 μM と感受性の悪い HSV-1 によって発症した例は、第 8 病日から治療開始したにもかかわらず第 13 病日でも分離陽性であった。

考察：本感受性試験で ID<sub>50</sub> の高い HSV による場合は治癒までの時間がより長くかかる傾向がみられ、本法の臨牀的有用性が示唆された。

## 253 多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症の検討 (第 2 報)

和田光一・星野 弘之・嶋津芳典

田崎和之・五十嵐謙一・庭山昌俊

荒川正昭

新潟大学医学部第二内科

尾崎 京子・高野 操

同 中央検査部

第 34 回本学会総会において、最近のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の分離率および各種薬剤の抗菌力について報告した。

今回私達は、MRSA を起炎菌とした菌血症 15 例、呼吸器感染症 10 例において、使用薬剤の抗菌力による予後の違いについて検討した。また、新しいアミノ配糖体薬 HBK の MRSA に対する抗菌力と臨床効果についてもあわせて検討した。まず MRSA 菌血症 15 例では、MIC 3.13 μg/ml 以下の抗菌剤が使用されていた症例は 11 例で、9 例は除菌されていたが、臨牀的に回復したのは 6 例であった。MIC 6.25 μg/ml 以上の抗菌剤が使用された 4 例では 1 例が除菌されたが、臨牀的には全例死亡した。MRSA を起炎菌とした呼吸器感染症 10 例においては、MIC 3.13 μg/ml 以下の抗菌剤が使用されていた症例は 8 例で、5 例は除菌されていたが、臨牀的に回復したのは 4 例であった。MIC 6.25 μg/ml 以上の抗菌剤が使用された 2 例では、いずれも除菌されずに死亡した。MRSA 感染症は基礎疾患が重篤な症例で多く発症するため、良好な抗菌力をもつ薬剤を使用しても救命しえないこともあるが、MIC 6.25 μg/ml 以上の抗菌剤が使用された場合は予後は極めて不良であった。

一方、新しいアミノ配糖体薬 HBK の 48 株の MRSA に対する抗菌力を測定すると、MIC はすべて 1.56 μg/ml 以下であった。また、本剤を MRSA 菌血症 2 例、呼吸器感染症 4 例に使用したところ、5 例は除菌され臨牀的にも回復した。肺膿瘍の 1 例のみ細菌学的にも臨牀的にも不変であった。HBK は MRSA に対する *in vitro* での抗菌力の強さを反映し、臨牀的にも有効例が多かった。

〔問〕 MRSA 感染症に DOXY, MINO が有効な成績でしたが、それらの投与方法、投与量についてお教え下さい。

〔答〕 1. MINO, DOXY は 2/3 の MRSA に耐性であるが、MIC の低い株に対しては、1 日 200～400mg 使用しています。

2. MRSA 感染症は、カテーテル使用例などでは、医療従事者などからの感染が原因であると思われる。実

際、鼻腔より MRSA を検出された医療従事者も認められるが、特に良い対策はない。HBK の使用量は 100~300 mg/日でした。腎不全例も多く比較的低い使用量でした。

## 254 Felty 症候群患者に発症した MRSA 敗血症の一例

村岡 啓・西谷 肇・斧 康雄  
野末則夫・上田雄一郎・芳賀敏昭  
国井乙彦・宮下 英夫・紺野昌俊\*  
生方公子\*・川上小夜子\*\*

帝京大学医学部第二内科, 同 \*臨床病理,  
同 \*\*中央検査部

一般にメチシリン耐性ブドウ球菌による感染症は、免疫能の低下した状態で発症しやすいが、近年、院内感染の原因菌として注目されている。今回、Felty 症候群患者において MRSA による敗血症を合併し、治癒し得た一例を経験したので報告する。

症例：44 歳，女性。昨年 9 月下旬より悪寒戦慄を伴った 39°C の高熱を認め、数日後に無尿、意識レベルの低下を認めた。仙骨部に褥創を認め、赤沈 1 時間値 130 mm，白血球数 19,300/mm<sup>3</sup>，CRP 37 mg/dl であった。細菌学的検査を施行中であったため、まず、PIPC を使用した。その後、血液培養、褥創部膿汁培養により、MRSA を検出したため、GM, CMZ, FOM の三者を併用し、続いて MINO を追加後、解熱傾向、意識レベルの改善など臨床症状の改善を認めた。また、血液検査所見でも白血球数 2,600/mm<sup>3</sup>，CRP 2.67 mg/dl と改善をみた。しかしその後、再発し、血液培養により再び MRSA を検出したが、MINO の単独使用により解熱傾向を認め、血液検査所見も改善した。その他、当院第二内科における昭和 61 年 2 月より 8 月までの MRSA の検出の状況を、OFLX 耐性のものを含め、若干の考察を加え報告する。

〔問〕1. 病棟内で MRSA が検出された時、室の移動に際し、消毒等を行なっていますか。

2. 私達も Felty 症候群で MRSA の皮膚感染症を経験していますが、これらは Felty 症候群の易感染性と関係あるのでしょうか。

## 255 大腸癌手術時における末梢血および門脈血のエンドトキシンの動態

荻野憲二・保里恵一・谷口正哲  
花井拓美・水野 章・品川長夫  
加藤文彦・由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

グラム陰性桿菌の菌体成分であるエンドトキシンは重症感染症の宿主の病態をさらに重篤なものにすることが知られている。また腸管腔内の糞便中には致死量以上のエンドトキシンが含有されているにもかかわらず、通常は mucosal barrier の働きによって血中に吸収されてこない。しかし、腹膜炎、腸管壊死、ショック時などではこの barrier が破綻し、内因性エンドトキシンが吸収され、さらに病態を悪化せしめることが指摘されている。

トキシカラーシステムによりエンドトキシンの定性、定量が可能になり利用されているが、カプトガニのライセートには  $\beta$ -glucan と反応する凝固因子 factor-G を含むため疑陽性反応がおこることが問題となってきた。この反応系を除去したエンドスペシーを用いて、我々は大腸手術時に門脈血および末梢血を定時的に採取し、これらの 2 方法でエンドトキシンを定量し、その値の比較検討をした。

対象および方法：大腸癌症例 14 例を対象として、術中に上腸管静脈よりシリコンカテーテルを挿入して先端を門脈内に留置し、経時的に採血した。また同時に末梢静脈から採血した。

結果：トキシカラーでは大腸手術時には末梢血で 5~400 pg/ml，門脈血で 0~430 pg/ml が定量されたがエンドスペシーでは末梢血で 0~55 pg/ml，門脈血で 2~350 pg/ml が定量された。

考察：エンドスペシーの定量値はトキシカラーの値より低く、 $\beta$ -glucan の関与が大きい結果を得たので、大腸の術前処置を含め症例の解析と検討を加えた。

## 256 外科の重症感染症時におけるエンドトキシン測定の意味

高岡哲郎・由良二郎・品川長夫  
真下啓二・福井拓治

名古屋市立大学医学部第一外科

目的：Endotoxin (以下 Et) を血液から検出する方法として、1960 年 LEVIN, FINE らにより Limulus lysate gelation test (以下 LGT) が開発されて以来、重症感染症時における血中 Et の測定は血液培養とともに必須の検査となっている。今回我々は、過去 12 年間に

ける外科領域重症感染症において Et 測定と血培を同時に施行し、両者間の検出率の差異ならびに経過（予後）について検討を行なうとともに合成基質法による定量法と従来の LGT との関係について報告した。

対象：昭和 50 年より昭和 61 年までに我々の教室において重症感染症と判定した 82 例中、Et を測定し得た 73 例（Et 測定回数：242 回）、血培を施行し得た 67 例について解析を行なった。LGT はクロロホルム前処理にて、合成基質法はトキシカラー法、エンドスペース法にて行なった。

結果：Et 測定 73 例中 Et(+) は 52 例 (71%)、Et(-) は 21 例 (29%) であるのに対し、血培(+) は 67 例中 23 例 (34%)、血培(-) は 44 例 (66%) と明らかに Et 陽性率が血培陽性率よりも高い。両者の関係については、61 例中(両者測定症例)、Et(+) かつ血培(+) は 14 例 (23%)、Et(+) かつ血培(-) は 29 例 (48%)、Et(-) かつ血培(+) は 5 例 (8%)、Et(-) かつ血培(-) は 13 例 (21%) と Et は検出されるも血培陰性である症例が多く認められた。Et ならびに血培の検出有無と予後との関係をみると、Et(+) 群では 52 例中 30 例 (58%)、Et(-) 群では 21 例中 5 例 (24%) 死亡したのに対し、血培(+) 群では 23 例中 10 例 (43%)、血培(-) 群では 44 例中 20 例 (45%) に死亡をみ、Et の測定結果は患者の予後推定にあたり血培結果よりも有用であることが確認された。

以上 Et 測定の重要性を報告するとともに LCTT とトキシカラー法、エンドスペース法による endotoxin 検出の差についてもあわせて報告した。

## 257 乳癌手術症例における Cefbuperazone の組織体液移行性に関する検討

野々山孝志・吉村信幸・小林昌明

亀山 仁一・塚本 良

山形大学医学部第一外科

目的：乳癌術後感染症の予防という観点から、乳癌手術症例を対象とし、cef buperazone (CBPZ) の組織体液移行性について検討した。

方法：根治的乳房切断術を施行した 21 例を対象とした。手術開始時、CBPZ 1g を 30 分間で点滴静注し、乳房切断時に摘出標本中の皮膚、皮下脂肪組織、乳腺、筋肉を採取し凍結保存した。同時に末梢血を採血し、遠心分離後血清を凍結保存した。また、創内に留置したドレーンを持続吸引し、得られた浸出液を 24 時間ごとに分別採取し、液量、Ht 値を測定後一部を凍結保存した。これらの試料中の CBPZ 濃度は、科研製薬(株)東京

研究所にて bioassay 法を用いて測定された。

結果ならびに考察：1) CBPZ の組織内濃度は、皮膚  $39.9 \pm 3.5 \mu\text{g/g}$ 、乳腺  $26.1 \pm 2.5 \mu\text{g/g}$ 、筋肉  $14.2 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$ 、皮下脂肪組織  $11.5 \pm 1.5 \mu\text{g/g}$  であった。また、この時の血清中濃度は  $35.9 \pm 2.2 \mu\text{g/ml}$  であった。

2) 術後創内浸出液中 CBPZ 濃度は、手術当日から第 4 病日まで各々、 $11.9 \pm 0.9$ 、 $9.4 \pm 0.9$ 、 $8.1 \pm 0.6$ 、 $6.4 \pm 0.5$ 、 $6.8 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$  であった。また、創内浸出液量は、手術当日  $115 \pm 9 \text{ml}$  から第 4 病日  $26 \pm 6 \text{ml}$  まで減少し、この時の浸出液中の Ht 値は、 $13 \pm 1\%$  から  $5 \pm 1\%$  まで減少した。

3) 術後感染症は 1 例も認められず、術後の肝機能、腎機能検査値に異常は認められなかった。

以上より、CBPZ の組織移行性からみると、皮膚への移行が著明であり、その濃度は血清中濃度に相当するレベルであった。次いで乳腺への移行が良好であった。また、CBPZ は第 4 病日までは創内浸出液中に一定以上の濃度で移行し、これは手術時の微小血管の損傷によるもののみではないことが示唆された。これらのことは、CBPZ が乳癌術後創感染予防に有意であることを示す。

## 258 Cefuzonam の骨髄血中移行の検討

小島 忠士

東北労災病院整形外科

大出 武彦

国立療養所西多賀病院整形外科

桜井 実

東北大学医学部整形外科

目的：骨関節の感染症に対して全身的に抗生物質が投与された場合に、骨髄血を通して骨組織へと移行されるが、血清濃度と対比してどのくらい骨髄血へ移行しているかの基本的情報は化学療法の上で極めて重要である。骨格系の手術、特に最近では、人工関節の手術に際して偶発的感染を回避する目的で、術前からの抗生物質投与が大切な手段として定着している。今回、新しく開発されたセフェム系抗生物質 cefuzonam (CZON) について従来の我々の研究方法に準じて骨髄血への移行濃度を検索した。

方法：手術前にその 1.0g を 20ml の生理的食塩水に溶解し、one-shot で静注を行ない、手術中に採取される大腿骨近位部の骨髄血を採取し、その血液に含まれる濃度を測定して血清濃度と対比した。

結果：投与後、最も速く採取された 15 分では、 $108 \mu\text{g/ml}$  の最高値を示し、ほぼ同時刻血清中濃度  $84 \mu\text{g/ml}$  を上回っていた。検索を行なった最低値は 4 時間 5

分後における 1.22  $\mu\text{g/ml}$  であった。検討を加えた 29 例の血清濃度と対比しえた 44 件の骨髄血濃度の半減期は 1-compartment model の解析で 33 分を示し、血清濃度の半減期は 38 分であった。一方、薬物力学的から解析した 2-compartment model では、骨髄血濃度の半減期は 40 分で、血清の方は 49 分であった。

しかし、対比しえた 44 件の濃度比較において骨髄血が血清の濃度を超していたものは 20 件で、45.5% において骨髄血濃度の方が血清濃度を上回っていた。

考案：CZON は極めて骨髄血への移行がよく、ほぼ血清と同等か、あるいはそれを上回る傾向も示しており、その広範囲の起炎菌に対する抗菌作用を勘案すれば、骨感染症に対する有力な化学療法剤であるばかりでなく、骨関節の手術に際しての感染予防にも高い有用性が認められる。

〔問〕 骨髄血の採取部位による差異について。

〔答〕 今回の試験では大腿骨近位部からの採血に限っており、その採取部位による相違はないと考える。ただし、脂肪変性を起した場所からなどの採血（我々は経験がないが）があれば当然数値の違いは出てくるものと思われる。

〔問〕 骨髄血採血の場合、末梢血が混じらないか。

〔答〕 大腿骨頭部骨頭部を切截して新鮮化した大腿骨近位部の髓内に充分太い針を刺入してゆっくり吸引すると末梢血は混入しないと思う。

## 259 各種抗生剤の術後腹腔内移行について

田中豊治・加藤繁次・小野成夫

丹 光明・高山勝行・田辺 稔

東京歯科大学外科

術後腹腔内感染の治療には外科的な腹腔内ドレナージと同時に適切なる抗生剤の投与が重要である。今回我々は、各種抗生剤の腹腔内移行を術後ドレーン排液より経時的、経日的に測定し、術後腹腔内感染に対する投与抗生剤の指標について、若干の検討を加えたので報告する。

方法：胆石症 34 例、十二指腸潰瘍 6 例、胃癌 14 例、結腸癌 3 例などの腹腔内を閉腹前、生理的食塩水 3~5l にて洗浄吸引後、winslow 孔へ silicone drain を留置。術後 1 日目より各種抗生剤 1g を 1 日 2 回 one shot 静注（AMK は 200mg 筋注）し、午前 9 時投与後の浸出液中への抗生剤濃度を経時的（control, 1, 3, 6 時間後）、経日的（1, 2, 3 日目）に測定した。濃度測定は日本化学療法学会標準法に準じて行なった。

成績：最も良好なる移行性を示した抗生剤は CPZ で術後 3 日間を通じ、いずれも投与 3 時間後に 1 日目 22.0, 2 日目 20.6, 3 日目 22.4  $\mu\text{g/ml}$  の高値を示した。次に LMOX も CPZ とほぼ類似し、1 および 3 日

目の 3 時間後、2 日目の 1 時間後に 22.1, 17.5, 21.4  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示した。その他各種抗生剤の最高値は CFX 1 日目、1 時間後 16.3  $\mu\text{g/ml}$ , CMZ, TIPC 1 日目、3 時間後 20.4, 7.8  $\mu\text{g/ml}$ , CTX 2 日目、1 時間後 14.1  $\mu\text{g/ml}$ , CZX, PIPC 3 日目、1 時間後 22.4, 20.0  $\mu\text{g/ml}$ , CTT, AMK 3 日目、3 時間後 9.5, 5.5  $\mu\text{g/ml}$  となった。

考察：各種抗生剤のうち、LMOX, CPZ, CZX, CMZ, PIPC などが術後腹腔内へ良好に移行するので、これらの薬剤が腹腔内感染の起炎菌に対して感受性を示せば術後腹腔内感染に対する第一選択剤として有用である。

## 260 Cefuzonam の腹水中移行に関する検討

水野 章・福井拓治・保里恵一

谷口正哲・真下啓二・品川長夫

由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

目的：Cefuzonam は新しい注射用セフェム系抗生物質であり、術後感染症の治療薬として有用性の高い薬剤である結果を得た。我々は本剤の腹水移行を測定し、腹腔内感染症治療の意義について検討したのでその成績を *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* の臨床分離菌の MIC とあわせて報告する。

対象：名市大第一外科に入院した胆嚢内胆石症で、単純胆嚢摘出術を施行した 11 例を対象とした。

腹水の採取法：本剤の投与方法は 6 例に 1g を、5 例には 2g を各々生理的食塩水 20ml に溶解し、静注した。静脈内投与後 30 分、1, 2, 4, 6, 8 時間に腹水および末梢血を採取し、*E. coli* NIHJ を検定菌とする bio-assay 法にて濃度を測定した。

結果：本剤を 1g 静注投与した腹水中では約 1 時間後に最高濃度に達し、その値は 33.4  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後には 23.2  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後に 9.1  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後に 3.2  $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後に 0.8  $\mu\text{g/ml}$  であった。また排泄相の半減期は 1.3 時間であった。同投与における血中濃度は 30 分後に 33.4  $\mu\text{g/ml}$  と腹水より高い濃度を認めたが 1 時間後には 16.8  $\mu\text{g/ml}$  と腹水中濃度より低値となった。本剤 2g 投与した腹水中および血中濃度はともに 1g 投与の simulation より高い濃度を維持し  $C_{\text{max}}$ , AUC は約 2 倍で dose dependent であった。Cefuzonam の抗菌力および腹水中の濃度の推移より腹腔内感染症の治療に有用性があると考えられた。

〔問〕 1. 腹水中への胆汁の混入はないか。

2. 採取部位を胆汁滲入の可能性の少ないダグラス窩や左横隔膜下にしてはどうか。

[答] 1. 胆汁の contamination はないか。胆汁および血液の contamination を避けるため炎症の少ない胆嚢胆石症例を選択しました。肉眼的な滲入はなく、測定結果からも充分納得のいくものであった。

2. ダグラス、左横隔膜下等、他の部位からのドレナージの方が良いのではないか。ダグラス窩からの採取は胆嚢例では無理になる。左横隔膜下ではできたとはいえず。

## 261 化学療法剤の生体内代謝に関する研究：特に Aztreonam の血清中、胆汁中代謝について

中山 一誠・秋枝洋三・田島華陽  
山地恵美子・川口 広・川村弘志  
日本大学医学部第三外科学教室

渡 辺 哲 弥  
板橋中央総合病院外科

鈴 木 俊 明  
要町病院外科

糸 川 冠 治  
瀬谷中央病院外科

今回我々は、モノバクタム系抗生物質 aztreonam について血清中および胆汁中にその代謝産物である SQ-26992 が存在することを見出した。従来よりの報告では尿中のみ代謝物が生じるとの報告のみである。

方法および材料：胆のう切除術後の患者4名について、aztreonam 1.0g を one shot 静注し、血清中濃度は1/4, 1, 2, 4, 6 時間に血清を採取しその血清中濃度を測定した。同一患者の T-tube より、1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 時間に胆汁を採取し胆汁中濃度を測定した。血清、胆汁ともに採取後直ちに 0.1M PBS pH 6.0 にて2倍希釈し、 $-80^{\circ}\text{C}$  にて保存した。

測定に関しては高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定した。測定器種は Waters M 600 型を使用し、detector は Sohma S-310 を使用した。

結果：血清中濃度は投与後 15 分で平均  $156.6 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間  $78.5 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間  $50.7$ 、4 時間  $17.6$ 、6 時間  $9.8 \mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。一方、SQ-26992 は投与後 15 分で平均  $1.0 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間で  $1.4$ 、4 時間で  $2.0$ 、6 時間で  $1.9 \mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。胆汁中濃度は投与後 1 時間で平均  $3.7 \mu\text{g/ml}$ 、3 時間  $29.1$ 、5 時間  $32.1 \mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。SQ-26992 は投与後 3 時間で  $1.8 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間で  $1.7 \mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。

考案：我々は血清中および胆汁中にも aztreonam の代謝物 SQ-26992 を認めたが臨床的には特に問題はないと考える。

## 262 セフェム系抗生物質 8 剤の胆汁中移行に関する臨床的検討

花谷勇治<sup>1)</sup>・四方淳一<sup>1)</sup>・横山 勲<sup>2)</sup>  
新井健之<sup>3)</sup>・中津喬義<sup>2)</sup>・斎藤敏明<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>帝京大学医学部第一外科、<sup>2)</sup>川崎市立川崎病院外科、  
<sup>3)</sup>川崎市立井田病院外科

目的：セフェム系抗生物質 8 剤の胆汁中移行を測定し薬剤、投与量、投与方法による成績を比較した。

対象と方法：胆石症術後 T チューブドレナージ施行中の 54 例を対象とした。薬剤は CEZ, CMZ, CTM, CPZ, LMOX, CMX, CAZ, L-105 を用い、1g one shot 静注 (1g IV)、2g one shot 静注 (2g IV) および 2g 60 分間点滴静注 (2g DIV) 投与した。薬剤投与後、自然流出する胆汁を 30 分ないし 60 分ごとに分別採取し、bioassay にて抗生物質濃度を測定した。

結果：1) 薬剤の分子量と胆汁中移行成績(ピーク濃度および濃度曲線下面積)との間に、推計学的に有意の正の相関関係を認めた。2) 時間-濃度曲線は、CEZ, CMZ, CTM, CMX, L-105 では sharp なピークを示したが、CPZ, LMOX, CAZ では、ピーク以後の濃度低下が緩徐で、plateau 状を呈した。3) 肝機能障害時には、胆汁中移行成績は不良となった。4) CEZ, CMZ, CMX では、2g IV 群の成績は 1g IV 群の 2 倍に比べ、推計学的に有意の高値を示した。5) 8 剤中 4 剤では 2g IV 群と 2g DIV 群の成績に差を認めなかったが、CEZ, CMZ, CMX, LMOX では、2g IV 群が 2g DIV 群に比べ、推計学的に有意の高値を示した。6) 2g DIV 群は 2g IV 群に比べ、ピークに達するまでの時間が遅れたが、ピーク時間の延長化は得られなかった。

考案：1) 胆汁中ピーク濃度および時間-濃度曲線は薬剤によって異なり、薬剤ごとに投与量、投与間隔を設定すべきであろう。

2) 肝機能障害時には投与量の調節が必要と考えられた。

3) 薬剤によっては、投与量による成績の差が大きく、投与量の設定には注意を要すると思われた。

4) CEZ, CMZ, CMX, LMOX の胆汁中移行に関しては、one shot 静注法が 60 分間点滴静注法よりも優れていると考えられた。

## 263 胆道閉鎖症術後症例における抗生物質の胆汁中移行

下村 洋・宮野 武  
順天堂大学小児外科

はじめに：教室では胆道閉鎖症 (B. A.) 根治術に駿河Ⅱ法外胆汁瘻を造設しているため、肝から流出する胆汁を全量採取できる。そこで私どもは、今まで、CTM, LMOX, CMZ, CPZ について各々の胆汁中排泄に関して報告してきたが、今回 CTT を加えた5剤について比較検討したので報告する。

対象：全身状態が安定し胆汁量が一定となった B. A. 術後症例 28 例を対象とし、各症例における空腹時胆汁中および血中総胆汁酸濃度を測定し、その対数比を B/S 比として算出し、4 群に分けた。すなわち、I 群：B/S 比  $\geq 3$ 、II 群： $2 \leq B/S$  比  $< 3$ 、III 群： $1 \leq B/S$  比  $< 2$ 、IV 群：B/S 比  $< 1$  とした。

方法：各抗生剤 50 mg/kg をそれぞれ 1 時間で静注し、単位時間ごとの胆汁中抗生物質濃度を agar well 法または薄層カッブ法にて測定し、投与後 8 時間までの累積移行率も算出した。

結果：1) 各群の平均胆汁量は次のごとくであった。I 群 (n=2)： $41.7 \pm 10.0$  ml/kg/日、II 群 (n=9)： $36.5 \pm 9.9$  ml/kg/日、III 群 (n=8)： $12.2 \pm 4.4$  ml/kg/日、IV 群 (n=9)： $8.1 \pm 5.0$  ml/kg/日であった。

2) 各群ごとに各種抗生物質の胆汁中濃度をみると、CMZ, LMOX, CTT では投与後 2～3 時間でピーク値を認めたが CPZ ではピークがやや遅延する傾向を示した。

3) 投与後 8 時間での累積移行率は、どの抗生物質でも B/S 比とよく相関し、B/S 比の値が低下するに従い低値を示した。また CPZ は IV 群でも比較的高い移行率を示したが、全体的に IV 群では、使用した抗生物質の胆汁中移行は極めて不良であった。

## 264 Cefotaxime の皮膚移行についての検討

本間賢一・吉田哲憲・大浦武彦  
菅野弘之・野崎敏彦  
北海道大学医学部形成外科

黒川えり・原田祐輔・福島政文  
中外製薬(株)応用研究所医科学センター

本村 廣・迫田 隆志  
日本ルセル(株)研究開発本部

目的：形成外科・皮膚科領域で最も重要な皮膚への移

行を知る目的で、経時的に cefotaxime (CTX) および D-CTX の血清中濃度ならびに皮膚内濃度の測定を行なった。

対象と方法：全身麻酔下に全層植皮術を受けた成人患者 6 例を対象として、手術中に CTX 1g を one shot で静注し、投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、可能な例についてはさらに 5 時間に採血および鼠径部からの全層皮膚の採取を行ない、生物学的定量法 (bioassay 法)、および高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC 法) により血清中濃度ならびに皮膚内濃度測定を行なった。

結果：CTX の平均血清中濃度は、投与後 30 分で bioassay 法では  $52.4 \mu\text{g/ml}$ 、HPLC 法では  $44.4 \mu\text{g/ml}$  となり、以後いずれの場合も時間の経過とともに減少し、投与後 4 時間ではそれぞれ  $5.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $2.8 \mu\text{g/ml}$  となった。

一方、HPLC 法により測定した desacetyl-cefotaxime (D-CTX) の平均血清中濃度は投与後 30 分で  $5.4 \mu\text{g/ml}$  となったが、これは同測定時点での CTX 濃度の 12% に相当した。

CTX の平均皮膚内濃度は投与後 30 分で bioassay 法では  $7.8 \mu\text{g/g}$ 、HPLC 法では  $4.7 \mu\text{g/g}$  を示し、その後緩やかに低下して投与後 4 時間ではそれぞれ  $2.2 \mu\text{g/g}$ 、 $1.2 \mu\text{g/g}$  の値となった。D-CTX の平均皮膚内濃度は投与後 30 分で  $10.6 \mu\text{g/g}$  を示し、投与後 1 時間で  $11.1 \mu\text{g/g}$  とピークに達し、その後は CTX 皮膚内濃度と同様に低下した。また、すべての測定時点で CTX の平均皮膚内濃度より D-CTX の平均皮膚内濃度が高値となった。これは、皮膚においても CTX がカルボキシエステラーゼにより代謝され D-CTX が産生されるものと考えられた。

以上の結果、CTX、D-CTX とも皮膚内で長時間有効濃度を維持しており、形成外科・皮膚科領域における感染症に cefotaxime は優れた効果を期待しうるものと考ええる。

〔問〕 検量線の作成方法

〔答〕 血清の場合は保存血清に、それぞれ既知量の CTX および D-CTX を加え、皮膚の場合は PBS (pH 7.0) にそれぞれ既知量の CTX および D-CTX を加えて行なった。Bioassay と HPLC では差は認められず、相関を示していた。皮膚内 D-CTX が高値を示した。

〔問〕 1. 皮膚の検体の処理について、2. 移行率について。

〔答〕 1. 採取後 buffer を加え、polytron homogenizer にてホモジェナイズし、遠沈して得た上清を検体とする。

2. CTX の 11～15% という移行率は、平均的な値であり、CPM などは高率な値を示す。

## 265 全身投与抗生剤の皮膚水疱液中への移行と解析

杉山 博子・青山 久

愛知医科大学形成外科

西崎 昭・奥田 潤

名城大学薬学部, 臨床生化学

目的: 熱傷創面, 膿痂疹など皮膚のさまざまな感染症に対して抗生剤が全身投与される。全身投与された抗生剤がどのくらい皮膚へ移行するかを経時的に調べるために, これまでに皮膚水疱液を用いて検討し報告してきた。抗生剤の皮膚移行の程度を左右するものとしては抗生剤の種類, 蛋白結合率など種々の要因が考えられている。しかし正確に調べられたデータは数少ない。そこで今回我々は, 種々の抗生剤の皮膚水疱液への移行性を検討した。

方法: 種々の抗生剤を体重 1 kg 当り 50 mg 静注し, 水疱液と血液を経時的に採取した。測定はその抗生剤に対応する菌を使用した生物学的測定法によった。

結果: 今までに調べた抗生物質の移行率を, AUC と  $K_a$  (absorption rate constant) と  $K_e$  (elimination rate constant) で比較した。FOM でみてみると, 熱傷水疱液では  $K_a=1.88$ ,  $K_e=0.26$ ,  $AUC^{0-8}=358.68$  であった。これを CMX でみると,  $K_a=1.48$ ,  $K_e=0.21$ ,  $AUC^{0-8}=115.48$  であった。また, CPZ を体重 1 kg 当り 25 mg 静注した場合の, 熱傷水疱液では  $K_a=1.52$ ,  $K_e=0.11$ ,  $AUC^{0-8}=194.0$  であり, 同様に SBT で調べたところ,  $K_a=0.62$ ,  $K_e=0.38$ ,  $AUC^{0-8}=68.3$  であった。

## 266 Cefbuperazone の前立腺組織内移行に関する検討—1g 投与と 2g 投与の比較

藤井 敬三・八竹 直

旭川医科大学泌尿器科

小山内 裕昭

富良野協会病院泌尿器科

目的: 前立腺感染症に対する cefbuperazone (CBPZ) の有効性を調べるために, CBPZ 1g および 2g 静注後の血清内濃度および前立腺組織内移行について検討した。

対象・方法: 23 例の前立腺肥大症疾患を対象とし, 患者を CBPZ 1g 投与群と 2g 投与群に分けて, 各々 CBPZ 1g, 2g を one shot で静注し, 投与 1 時間後に血清と前立腺組織を採取した。前立腺組織の採取は, 全

例 TUR-P により行なった。CBPZ の血清, 組織内濃度の測定は *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とした薄層ペーパーディスク法により行なった。

結果: 1 時間後の血清内濃度は 1g 投与群 ( $n=10$ ) で  $41.2\sim 84.4 \mu\text{g/ml}$ , 平均  $61.3 \mu\text{g/ml}$  で, 2g 投与群 ( $n=13$ ) では,  $75.8\sim 148.6 \mu\text{g/ml}$ , 平均  $101 \mu\text{g/ml}$  であった。前立腺組織内濃度は 1g 投与群で  $11.3\sim 34.5 \mu\text{g/g}$ , 平均  $17.4 \mu\text{g/g}$  で, 2g 投与群では  $22.7\sim 60.6 \mu\text{g/g}$ , 平均  $34.7 \mu\text{g/g}$  であった。各々の前立腺組織内濃度と血清内濃度との比 (T/S ratio) を求めると, 1g 投与群では  $14.5\sim 43.2\%$ , 平均  $28.9\%$ , 2g 投与群では  $22.3\sim 71.6\%$ , 平均  $35.7\%$  で, 2g 投与群でやや高い傾向を認めたが, 両者間に有意差はなかった。

結論: 今回 CBPZ 1g, 2g 投与時の前立腺組織内濃度と dose response について検討を加えたが, 1g 投与でも全例に  $10 \mu\text{g/g}$  以上の良好な組織内移行が認められ, 1g 投与と 2g 投与の間に dose response を認めたことから, CBPZ は投与量の選択により, 感受性細菌による細菌性前立腺炎に対し, 十分に有効性が期待できるものと思われた。

## 267 慢性腎不全患者における抗生剤の体内動態にかんする研究 (続報)

一透析時の ceftazidime (CAZ) の使用量調整についての検討一

加地正伸・斎藤 篤・嶋田甚五郎

大森雅久・柴 孝也・山路 武久

北條敏夫・奥田新一郎・堀 誠治

宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

慢性腎不全患者での易感染性は従来より指摘されており, 常に感染の機会にさらされている。広い抗菌スペクトルを有する注射用セフェム剤 ceftazidime (CAZ) は, これら透析患者の感染症にも有効であるが, 透析時における CAZ の体内動態に関する研究は少ない。今回我々は, HD, CAPD 患者での透析時における CAZ の体内動態について検討した。

方法: 対象は HD 患者 11 例, CAPD 患者 3 例である。HD 患者では HD (4~6 時間) 開始時に CAZ 1g 1 回静注し, 以後 1/2, 1, 2, 3, HD 終了時に血清を採取した。CAPD (6 時間ごと 2 1 交換) 患者では透析液注入時に同量を静注し, 1/4, 1/2, 1, 2, 3, 6, 6 1/2, 8, 12, (18), 24 時間に血清を, 0-6, 6-12, 12-18, 18-24 時間ごとに排液を採取した。CAZ 濃度は *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする bioassay (disk 法) で測定した。

結果：HD 患者では、CAZ 1g 静注 1/2 時間後の血中濃度は平均 50.7  $\mu\text{g/ml}$  を示し、以後血中半減期  $T_{1/2(\beta)}$  3.3 時間で漸減し、HD 終了時には 4 時間で 17.2  $\mu\text{g/ml}$ 、5 時間で 14.9  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間で 13.8  $\mu\text{g/ml}$  を示した。これより CAZ の HD 除去率は平均 65% であった。

CAPD 患者では CAZ 1g 静注 1/4 時間後の血中濃度は平均 69.2  $\mu\text{g/ml}$  を示し、以後  $\beta$  相では  $T_{1/2}$  29.2 時間で漸減し、24 時間後平均 20.9  $\mu\text{g/ml}$  を示した。排液中濃度は 0-6 時 9.3  $\mu\text{g/ml}$  と血中濃度 31.7  $\mu\text{g/ml}$  の約 1/3 程度を示し、以後血中濃度の低下に伴い排液中濃度も減少した。0-24 時間の排液総量中に平均 75.8 mg の CAZ が回収され、CAZ の CAPD 除去率は約 7.6% であった。

考察：健康人に CAZ 1g 静注した際の  $T_{1/2(\beta)}$  は 1.82 時間であり、慢性腎不全 HD 患者では非透析時に  $T_{1/2(\beta)}$  は 33.9 時間に延長することが知られている。HD 実施中には  $T_{1/2(\beta)}$  は約 3.3 時間と非 HD 時に比べて短縮し、投与量の 65% が除去されるため追加投与等の使用量調整が必要である。CAPD 実施中には  $T_{1/2(\beta)}$  は約 29.2 時間と非透析時に比べて HD 時ほどには短縮せず、24 時間で投与量の 7.6% が除去されるにすぎず、使用量調整は不要であると考えられた。

## 268 腎機能低下患者における HBK 点滴静注時の体内動態の検討

富永登志・岸 洋一・新島端夫  
押 正也・仁藤 博・河村 毅  
斉藤 功

東京大学医学部泌尿器科

目的：腎機能低下患者に HBK 100mg を 1 時間かけて点滴静注し、その体内動態について検討を行ない至適投与方法を確立する。また、血中濃度を bioassay 法と蛍光偏光イムノアッセイ (FPIA) 法で測定し、両測定法の相関について検討した。

対象と方法：腎機能低下患者 (Ccr 70 ml/min 未満) で利尿剤の投与を受けていない症例を対象とした。ただし Ccr 20 ml/min 以下の高度腎機能低下患者は除外した。Ccr 50 以上 70 未満の軽度腎機能低下例 2 例、Ccr 20 以上 50 未満の中等度腎機能低下例 6 例の計 8 例に、HBK 100mg を 1 時間かけて点滴静注した。

血清中濃度は、投与前、点滴終了時、点滴終了後 30 分、1、3、7、11 時間後に測定し、尿中排泄は点滴開始後 0~2、2~4、4~6、6~12、12~24 時間の各時間帯に蓄尿し、尿量計測後、 $-20^{\circ}\text{C}$  のフリーザー内で凍結後測定した。

結果および結論：Bioassay 法による血中濃度は軽度腎機能低下 (平均 Ccr 65.1) の 2 例では、30 分値 4.8  $\mu\text{g/ml}$  で、7 時間値 1.4  $\mu\text{g/ml}$  であり、中等度腎機能低下 (平均 Ccr 38.4) の 6 例では、各々 6.3  $\mu\text{g/ml}$ 、2.5  $\mu\text{g/ml}$  であり、前者より 1.5 倍程度高値を示した。また尿中回収率は軽度低下群は、6 時間まで 35.3%、12 時間まで 43.8% であり、中等度腎機能低下群では、各々 32.2%、42.1% であった。半減期は軽度低下群 4.94 時間、中等度低下群 7.48 時間であり、HBK の新薬シンポジウムで発表された健康人の半減期より 2~3 倍延長していた。

Bioassay 法と FPIA 法による血中濃度はよく相関しており、その相関係数は 0.924 であり、 $y=0.792x+0.213$  であった。

## 269 HBK の健康成人ならびに腎機能障害患者における薬動学的検討

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

目的：腎機能障害患者における HBK の体内動態を検討したので報告する。

対象と方法：対象は group 1 として健康成人 3 例 (Ccr 100 ml/min)、group 2 として Ccr が 50~70 ml/min の 3 例、group 3 として Ccr が 30~50 ml/min の 3 例、計 9 例で、本剤 100mg を電解質溶液 200 ml に溶解し、1 時間かけて点滴静注した。採血は、点滴開始後 1 時間 (点滴終了直後)、1.5、2、4、8、12、24 時間に行ない、血清分離後  $-70^{\circ}\text{C}$  で保存した。採尿は 0-2、2-4、4-6、6-12、12-24 の尿量を測定し、その一部を血清と同様に  $-70^{\circ}\text{C}$  に保存した。濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする bioassay 法、FPIA 法および HPLC 法の 3 法で行なった。薬動学的解析は 2-compartment model に基づき非線形最小二乗法により行なった。

結果と考察：血中濃度は Ccr の低下にともない遷延傾向が認められ、 $C_{\max}$  は group 1, 2, 3 でそれぞれ 7.19  $\pm 0.36$   $\mu\text{g/ml}$ 、7.07  $\pm 0.41$   $\mu\text{g/ml}$ 、9.18  $\pm 1.65$   $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2\beta}$  は group 1, 2, 3 でそれぞれ 2.46  $\pm 0.40$  h、2.91  $\pm 1.20$  h、4.85  $\pm 1.63$  h であった。 $T_{1/2\beta}$  の逆数と Ccr との間には相関 ( $r=0.656$ ) が認められ、また AUC の逆数と Ccr にも相関 ( $r=0.905$ ) が認められた。24 時間までの尿中回収率は group 1, 2, 3 でそれぞれ 90.33  $\pm 11.73\%$ 、61.24  $\pm 4.93\%$ 、56.85  $\pm 6.92\%$  と、Ccr の低下にともない尿中回収率は低下した。濃度測定法では

bioassay 法, FPIA 法, HPLC 法のいずれでも極めてよく一致していた。

以上より, 腎機能障害患者に本剤を投与する場合十分な注意が必要であり, 血中濃度のモニタリングにあたっては簡便かつ迅速な濃度測定法として FPIA 法が有用であることが示唆された。

## 270 尿流通過障害を有する腎の尿中抗菌剤濃度の検討

兼松 稔・林 秀治・石原 哲  
張 邦光・山羽正義・斉藤昭弘  
竹内敏視・坂 義人  
岐阜大学医学部泌尿器科

尿流通過障害によって水腎症を来した腎の尿中抗菌剤濃度を測定し, 尿中電解質等の濃度との関係を検討した。

対象症例は尿路結石や尿管狭窄などの原因により水腎症を来した 14 例で, 手術に先立ち CMZ 1g を静注した。術中腎盂直接穿刺や尿管カテーテル法により障害腎から腎盂尿を採取した。また同時に採血し抗菌剤の血中濃度も測定した。CMZ の体液内濃度は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする 薄層カップ法により測定した。

採尿(採血)時間は最短 25 分, 最長 160 分, 平均 78 分であった。この間における各症例の血中 CMZ 濃度は平均 45.0  $\mu\text{g/ml}$  で, 斉藤玲ら (Chemotherapy 26 (S-5): 145, 1978) による健康成人での測定結果とよく一致した。しかし障害腎の尿中 CMZ 濃度は, 最低が 7.8  $\mu\text{g/ml}$ , 最高が 1,240  $\mu\text{g/ml}$ , 平均 720  $\mu\text{g/ml}$  であり, 健康成人の 2 時間値 (同上) の 10 分の 1 程度であった。

次に障害腎の尿中電解質濃度をみると, Na, K, Cl いずれも低濃度であった。これらの濃度と尿中 CMZ 濃度との関係をみると, Na 濃度との相関が最も良かった。尿中 urea N 濃度や creatinine 濃度は, 各症例で測定域にかなりの幅があり, 水腎症の程度が濃度に影響を与えているように思われた。これらの濃度と尿中 CMZ 濃度との関係をみると, 尿中 urea N 濃度の方が良い相関が得られた。

尿流通過障害の程度を個々の症例について客観的に把握し, 投与薬剤の尿中濃度を予測することは極めて困難と思われるが, CMZ 静注後約 2 時間までのサンプリングの検討では, 障害腎では健常腎の 10 分の 1 程度の尿中濃度しか得られないこと, 尿中 Na 濃度と薬剤濃度との相関性が比較的良いことなどが判明した。

## 271 口腔より分離した *Actinobacillus actinomycetemcomitans* の薬剤感受性について

本田 寿子・田近志保子  
佐々木 実・金子 克  
岩手医科大学歯学部口腔微生物

*Actinobacillus actinomycetemcomitans* は心内膜炎, 脳膿瘍, 甲状腺膿瘍などの起炎菌として知られていたが, 近年歯周炎との関連で注目されており, また生化学的性状や GC 比などから *Haemophilus actinomycetemcomitans* と改称の提案もされている。私たちは健康者, 歯周炎患者, 若年性歯周炎患者から *A. actinomycetemcomitans* を分離し, 各種薬剤の感受性を比較検討した。

健康者 65 名の歯垢と唾液, 歯周炎患者 25 名, 若年性歯周炎患者 5 名の歯垢から *A. actinomycetemcomitans* 54 株を分離し, 日本化学療法学会標準法に基づいて MIC を測定した。用いた薬剤は PCs (7 剤), CEPs (14 剤), monobactam (1 剤), AGs (3 剤), CPs (1 剤), TCs (3 剤), MLs (3 剤), pyridone carboxylic acid 系薬剤 (7 剤), ST 合剤の計 40 剤である。

*A. actinomycetemcomitans* は各種薬剤に対し, 全般的に良好な感受性を示した。なかでも CEPs の CMZ, CMNX は MIC<sub>50</sub> 0.02~0.78  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> 0.05~1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり, pyridone carboxylic acid 系薬剤のうち OFLX, ENX, CPFX の MIC<sub>50</sub> は 0.1~0.2  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> は 0.1~0.39  $\mu\text{g/ml}$  と高い感受性を示した。

一方, ST 合剤に対する MIC<sub>50</sub> は 3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> が 12.5~25  $\mu\text{g/ml}$  と低い感受性であった。健康者, 歯周炎患者由来の *A. actinomycetemcomitans* の MIC には差がなかったが, 若年性歯周炎患者由来の *A. actinomycetemcomitans* は PIPC, CXM, CMZ, KM, AMK, SISO, PA, PPA への感受性が他の群より低かった。これは若年性歯周炎患者から分離した *A. actinomycetemcomitans* が治療のため SISO などの投与を受けていたことが感受性の低下の一因になったことも考えられるが, 若年性歯周炎由来の菌株が他の群に比較して少ないので今後, 例数を増し, 薬剤使用の経過をも追跡しながら検討していきたい。

## 272 歯性感染症における検出菌の検討

椎木一雄・山根伸夫・吉田敏弘

富沢真澄\*・出口浩一\*\*

総合磐城共立病院歯科口腔外科, \*臨床検査室,

\*\*東京総合臨床検査センター研究部

目的：歯性感染症の起因菌を検索する目的で、口腔領域の感染症によって形成された膿瘍から採取した検体について、検出菌の同定ならびに薬剤感受性試験を行なった。

方法：1984年から1987年に、本院口腔外科を受診した歯原性感染と思われる急性化膿性炎症患者303名から得られた検体について検索した。検体採取は閉鎖膿瘍からのneedle aspirationにより行ない、本院検査室において好気、嫌気培養し、菌の同定ならびに抗菌剤感受性試験を施行した。また一部の検体については直ちにTCSポーターに接種後、東京臨検に輸送し、菌の分離同定を行なった。

成績：対象症例303例から603菌株が分離同定された。検出菌の内訳は好気性菌のみが検出された例は23%、嫌気性菌のみが検出された例は24%、好気性菌と嫌気性菌が検出された例は53%であった。また単独菌感染例は34%、複数菌感染例は66%であった。検出菌株数の内訳では $\alpha$ -Streptococcusが最も多く、総検出菌数の30%を占め、次いでPeptostreptococcus, S. intermediusなどの嫌気性グラム陽性球菌の検出頻度が高かった。検出頻度の高かった臨床分離グラム陽性球菌およびBacteroidesについてABPC, CEX, CCL, EM, JMならびにOFLXのMICを測定した。各菌種においてABPC, EMおよびJMの抗菌力が良好であった。

まとめ：口腔領域は多菌種の常在菌叢が形成され、歯性感染症からは複数の菌の検出がみられることなどから、どの菌が感染の主体をなしているかを判定することは難しいが、高頻度で検出される菌種が起因菌となり得る可能性は高いと推定される。今回の検索では $\alpha$ -Streptococcusが最も多く検出されたが、疾患群別にみると重症例になるほど $\alpha$ -Streptococcusの単独感染が減少し、嫌気性菌の関与する複数菌感染が増加する傾向が認められた。

## 273 インプラント後固定性義歯装着患者における口腔内常在細菌叢の変動

佐藤田鶴子・大木 孝祐

田中 正司・久野 吉雄

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座

鈴木 美幸・小林 實詰

バイオス臨床検査センター化学療法研究室

口腔の常在細菌叢の定着およびその変動は物理的要因または化学療法などの及ぼす影響、さらにホスト側の健康状態に大きく影響を受ける。今回我々は、7名の総義歯患者にosseo-integrated implant(以下OI)後、固定性義歯を装着したことにより、口腔内細菌叢がどのように変化するかを検討した。

検体の採取は全唾液でOI手術前と術後3~6か月に固定性義歯を装着した1週間後ならびにその6週間後の計3回施行した。その結果、計21口腔より平均11菌種が分離された。

好気性菌では、3時期とも通常の口腔細菌叢と同様なS. salivarius, S. sanguis, S. mitis, などが多くみられ、義歯装着1週間の時期のみ一時的に分離菌が多くみられたものは, Neisseria, Haemophilus, Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas, などであった。また、嫌気性菌では、とくに義歯装着前にはみられなかった, Bacteroides が分離され、これは6週間後にも分離されていた。

以上の結果より、上部の構造の義歯の部分が複合レジンであり食物摂取による糖分の付着が細菌の生着に好適な場所であること、またインプラント周囲に形成されたgingival pocketによりその部特有の菌が出現したことも考えられ、その反面、適切な口腔衛生指導により数週間でもとの無菌顎期に近い状態がみられたことなどから、口腔衛生の重要性がしらされた。また今後、同様な症例につき調査してゆくことは口腔環境の変化に伴う口腔内常在細菌叢の動向を知る上で重要な課題であると思われる。

## 274 Ceftriaxone の口腔外科領域における 使用成績

佐々木次郎<sup>1)</sup>・植松正孝<sup>1)</sup>・富田 文貞<sup>1)</sup>  
椎木 一雄<sup>2)</sup>・森鼻健史<sup>3)</sup>・道 健一<sup>4)</sup>  
吉田 広<sup>4)</sup>・南雲正男<sup>5)</sup>・五郡由佳里<sup>6)</sup>  
瀬戸 院一<sup>6)</sup>・真木 徹<sup>6)</sup>・石橋 克禮<sup>7)</sup>  
佐藤 徹<sup>7)</sup>・深谷昌彦<sup>8)</sup>・高井 克憲<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup>東海大学口腔外科, <sup>2)</sup>磐城共立病院歯科口腔外科,  
<sup>3)</sup>足利赤十字病院口腔外科, <sup>4)</sup>昭和大学口腔外科1,  
<sup>5)</sup>昭和大学口腔外科2, <sup>6)</sup>鶴見大学口腔外科1,  
<sup>7)</sup>鶴見大学口腔外科2, <sup>8)</sup>愛知学院大学口腔外科1

Ceftriaxone (CTRX) は第3世代セフェム系注射用抗生剤であり、その抗菌力と長い半減期により、口腔感染症に対しても有用性が期待される。本剤を全国8施設において臨床試験を行なった。顎炎57例、蜂巣炎36例で、投与開始日評点も20点以上73例と重症例が多く、また、何らかの局所処置が84%に施行されていた。投与量は1日1g1回が77例83%で、投与日数は3~10日、3日以上7日未満が78例84%であった。

疾患群別有効率では、3日目判定で、3群:86.8%, 4群:88.6%, 計87.5%と良好な成績であるが、主治医判定では、各々数%劣る成績であった。5日目判定では、53例で100%の有効率となっており、現在の効果判定の問題点の一つと思われる。

今回分離された菌は、60例より124株が分離され、好気性菌48株38.7%、嫌気性菌76株61.3%で嫌気性菌が多く、好気性菌では *α-Streptococcus*, 嫌気性菌では *S. intermedius*, *P. asaccharolyticus* が多く、グラム陽性菌がその主体をなしている。MICは、*S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* に各1株耐性菌がみられたが他は良好な感受性であった。感染形態は、単独菌24例、混合菌感染36例で、その消失率は、各々100%, 94%であった。*P. aeruginosa* は菌交代により出現したものである。

副作用は3例3.1%にみられ、中止症例は1例のみで、臨床検査値異常は10例13.9%にみられ、特にトランスアミナーゼなどの肝機能異常が8例9.7%と高率にみられたため、今後、注意を要する。

以上、本剤は1日1g×1回の投与で口腔外科領域の中等~重症感染症に対して効果が期待できる結果が得られ、今後、肝機能には充分注意が必要であるが、外来での使用が可能な薬剤と考えられる。また、今回口腔領域

抗生物質効果判定基準により判定を行なったが、注射剤ではより詳細な検討が必要と思われる。

## 275 臨床分離 *Enterobacter cloacae* のバクテリオシン型別と生物型および薬剤感受性の検討

重野秀明・生田真澄・後藤陽一郎  
後藤 純・田代隆良・那須 勝  
大分医科大学第二内科

広岡 昌子・宮子 博  
菅原 弘一・伊東 盛夫  
同 検査部

*E. cloacae* は尿、胆汁、膿瘍などの臨床材料から多く分離され、病院内環境にも広く分布しており、院内感染菌として重要な菌種と考えられている。今回私達は、1982年から1986年の間に分離された *E. cloacae* 224株について、バクテリオシン型別、生物型と薬剤感受性について検討を行なった。

バクテリオシン型別では、1982年に5型(16.7%), 3型(14.8%)が多くみられたのに対し、次第に7型が増加し1986年では7型(30.4%), 13型(10.7%)が多く分離されるようになっていた。

MINITEK システムのコード番号による生物型を Group I から V までに分け年次推移を調べたところ、Group II は1982年、83年では1株も分離されていないが1985年、86年と増加し、このバクテリオシン型別はすべて7型であった。そこで薬剤感受性を調べたところ、セフェム、アミノグリコシド耐性の同様なパターンを示した。以上より、Group II は院内感染の可能性が強く示唆された。

また、薬剤感受性の年次推移の検討において、1982年、83年にはみられなかった OFLX 耐性株が1985年以降18株もみられており、その耐性機構の解析が今後の課題である。

276 セフェムおよびペニシリン系抗菌剤の  
ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響—CEX  
と AMPC の比較

手塚孝一・森 節子・草野 朱美  
佐藤弓枝・鈴木 美幸・内野卯津樹  
菅沢勝治・高樹かおる

バイオス臨床検査センター化学療法研究室

小林寅詰・西田 実・五島瑳智子  
東邦大学医学部微生物学教室

CEX および AMPC は現在、代表的な経口抗菌剤として広く臨床的に応用され、臨床効果については一定の評価が確立されている。しかし、両薬剤の経口投与ともなう腸内細菌叢の変化については、これらを対象とした詳細な報告がまとめられていない。我々は健康成人に CEX および AMPC をそれぞれ 250 mg, 1 日 3 回, 3 日間連続投与し、糞便中の細菌叢の変化, *C. difficile* D-1 toxin 量, 薬剤の排泄,  $\beta$ -lactamase 活性を検索した。また糞便より分離した各種の細菌の薬剤感受性を測定した。

全般に好気性菌よりも嫌気性菌により著明な変動がみられた。CEX を投与した 3 例中 1 例において *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcaceae* などが中等度に減少したが、他の 1 例ではこれらの菌種が著明に減少し、薬剤の投与終了にともなって菌数は回復した。また 3 例中 2 例で投与中または投与後に *C. difficile* D-1 toxin が検出された。これに対し AMPC の投与を受けた 3 例の糞便中細菌叢の変化は、CEX の場合よりも激しかった。すなわち 3 例中 1 例はほとんどの菌群が大きく増加したが、他の 2 例では *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcaceae*, *lecithinase*(-) *Clostridium* などが激減した。また D-1 toxin は 3 例中 2 例の糞便から検出され、比較的長期に排泄された。各糞便には高い  $\beta$ -lactamase 活性が認められ、糞便中の両薬剤は 1 例を除き検出限界以下であった。

277 T-2588, CS-807, CFIX の腸内細菌に  
及ぼす影響

金 慶彰・横田 隆夫・楠本 裕  
城 裕之・佐藤 吉壮・岩田 敏  
秋田博伸・南里清一郎・老川忠雄  
慶応義塾大学医学部小児科学教室

砂 川 慶 介

国立東京第二病院小児科

我々はこれまで種々の抗生剤の腸内細菌叢に及ぼす影響について報告してきたが、今回新しい経口薬である T-2588, CS-807, CFIX について検討を加えたので報告する。

方法：無菌マウス（4 週齢、体重約 50 g）を用いて、*E. coli*, *E. faecalis*, *B. breve*, *B. fragilis* の 4 種感染マウスを作製し、上記薬剤を各 10 mg/kg 1 日 1 回, 5 日間連日経口投与し、連日糞便中の菌数を測定した。更に、抗生剤最終投与後 3～4 時間目にマウスを屠殺して、腸管各部の菌数の測定をした。

結果：連日の糞便中細菌数の変化においては、CFIX 投与群では *E. coli* のみ著明な低下を認めるものがあり、T-2588 投与群では影響はみられず、CS-807 投与群では *E. coli* のみ軽度減少を認めた。腸管各部の菌数の変化では、CFIX 投与群では *E. coli* のみ全腸管を通じて著明に減少し、T-2588 投与群では影響はみられず、CS-807 投与群では *E. coli* のみ全腸管を通じて菌数の減少傾向を認めた。

考按：CFIX はこれまで報告されている抗菌力が示すように、*E. coli* の明らかな減少を認めた。T-2588, CS-807 はともに経口用 prodrug であり、腸管エステラーゼにより加水分解され抗菌活性をもつ T-2525, R-3763 になるといわれている。T-2588 投与群においては今回検討した 4 種の菌に対する影響がみられないのに対して、CS-807 投与群では *E. coli* の減少傾向を認めた。これは T-2588 の活性型である T-2525 の排泄が主に腎であるのに対して、CS-807 の活性型の R-3763 が胆汁中に排泄されることもその要因のひとつと推測される。

今回検討した CFIX, T-2588, CS-807 はともに腸内細菌叢に及ぼす影響が比較的少ないことが示唆された。今後臨床例も含め更に検討中である。

## 278 TMS-19-Q (rokitamycin) のヒト糞便内細菌叢への影響

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

久留米大学医学部小児科

目的：TMS-19-Q(rokitamycin) を成人に投与し、糞便内細菌叢への影響を検討した。

方法：22 歳から 25 歳の健康男性 7 例に、本剤 1 回 200 mg を 1 日 3 回空腹時に延べ 8 日間、実質 7 日間経口投与し、糞便内細菌叢に対する影響と糞便中濃度を測定するとともに、副作用および臨床検査値への影響について検討した。

結果ならびに考察：糞便内細菌叢で好気性菌では Enterobacteriaceae の平均菌数は投与前と投与開始 3, 5 日に比べ、投与開始 7 日以後で 2～3 段階の菌数の増加がみられたが、これは各検査日で 1～3 名に *E. coli*, *Citrobacter* sp. が  $10^{10}$ ～ $10^{11}$  cells/g 台検出されたためであった。その他のグラム陰性桿菌では *Pseudomonas* sp. が投与開始 3 日後と 7 日後で一過性に菌数の増加がみられた例があった。グラム陽性菌中 *Enterococcus* sp. も Enterobacteriaceae と同様に投与開始 7 日以後に 2～3 段階の菌数の増加がみられたが、これも 1～2 例に  $10^{10}$ ～ $10^{11}$  cells/g 台検出されたためであった。嫌気性菌では総嫌気性菌数は投与前、投与中に比べ、投与終了 3 日から 30 日後までが 1～2 段階の菌数の減少がみられたが、投与開始日の菌数と比較すると、有意の減少とはいえなかった。また *Lactobacillus* と Peptococcaceae が投与中に菌数および検出例数の減少がみられたが、投与終了後 10 日ないし 20 日後にはほぼ投与前に回復した。*C. difficile* は投与前、投与終了日、終了 10 日後に一過性に 1～3 例分離されたが、糞便中の D-1 toxin は検出されなかった。しかし投与終了 20 日後と 30 日後に分離された 3 例中各 2 例の糞便で D-1 toxin を検出したが、いずれも下痢は認められなかった。

糞便中濃度は投与開始 3, 5, 7 日後で全例に、投与終了 3 日後に 5 例、投与終了 5 日後に 1 例から検出され、平均濃度の最高は投与開始 7 日後の  $315.5 \mu\text{g/g}$  であったが、1 例のみが一旦検出されなくなって、投与終了 30 日後に  $5.9 \mu\text{g/g}$  検出されたが、原因は不明であった。

副作用および臨床検査値異常は全例に認められなかった。

## 279 Delayed type hypersensitivity における beta-lactam 剤の交叉性の検討 II

— 7 位側鎖に 5 員環を有する cephem 剤  
過敏症における交叉性—

宇野 勝次  
水原郷病院薬剤科

山作 房之輔  
水原郷病院内科

Delayed type hypersensitivity (DTH) の成立を証明する leucocyte migration inhibition test (LMIT) を用いて、7 位側鎖に aminothiazolyl (AT) 基や thienyl (T) 基ならびに furyl (F) 基の 5 員環構造を有する cephem 剤に対する過敏症患者 11 例について交叉性の検討を行なった。過敏症状は薬疹 1 例、薬熱 1 例、薬剤性肝障害 9 例(薬疹、薬熱、白血球減少を各々 1 例ずつ伴う)で、原因薬剤は CZX 2 例、cefodizime 6 例、CS-807 1 例、CFX 1 例、CXM-AM 1 例であった。LMIT は、原因薬剤が 7 位側鎖に AT 基を有する cephem 剤 (CZX, cefodizime, CS-807) の 9 例では、7 位側鎖に AT 基を有する cephem 剤 (CZX 7 例中 5 例弱陽性・2 例疑陽性、R-3746 に 3 例中 1 例陽性・2 例弱陽性、CTM に 6 例中 1 例陽性・3 例弱陽性・2 例疑陽性、7432-S に 4 例中 3 例弱陽性・1 例疑陽性、CAZ に 9 例中 2 例陽性・1 例疑陽性・6 例陰性) や T 基を有する cephem 剤 (CET に 6 例中 1 例陽性・2 例弱陽性・2 例疑陽性・1 例陰性) に高率に交叉反応を示したが、AT 基を有する monobactam 剤 (AZT に 9 例全例陰性、CRMM に 7 例全例陰性) や T 基を有する penam 剤 (TIPC に 4 例全例陰性) ならびに aminophenyl 基を有する cephem 剤 (CCL に 2 例全例陰性) には交叉反応が成立しなかった。また、原因薬剤が 7 位側鎖に T 基や F 基を有する cephem 剤 (CFX, CXM-AX) の 2 例では、T 基や F 基を有する cephem 剤 (CET, CFX, CXM) には交叉反応を示したが、monobactam 剤 (AZT, CRMN) には交叉反応が成立しなかった。

以上の結果より、7 位側鎖に 5 員環構造を有する cephem 剤による DTH では、7 位側鎖に類似構造を有する cephem 剤には交叉反応が成立するのに対して、3 位側鎖に類似構造を有するが母核構造の全く異なる monobactam 剤には交叉反応が成立しないことから、cephem 剤による DTH の抗原決定基に側鎖構造とともに母核構造が重要に関与していると考えられる。

## 280 Delayed type hypersensitivity における beta-lactam 剤の交叉性の検討 III

—実験動物における cephem 剤と monobactam 剤間の交叉性—

宇野 勝次  
水原郷病院薬剤科  
山作 房之輔  
水原郷病院内科

$\beta$ -lactam 剤過敏症に大きく関与する delayed type hypersensitivity (DTH) における cephem 剤と monobactam 剤間の交叉性に関する臨床試験の成績を確認する目的で、動物実験を試みた。実験動物に Hartley 系白色モルモットを用い、感作薬剤に CZX, CAZ, AZT, aminothiazolyl-methoxyiminoacetic acid (AT-MIA) の 4 剤を用いた。感作抗原として 2% 薬剤溶液と Freund の complete adjuvand の等量混合 emulsion を作製し、一次免疫はモルモットの foot pad に皮下注射し、二次免疫は 2 週間後に四肢に筋肉内注射し、DTH の成立は二次免疫 1 週間後に遅延型皮内反応で判定した。交叉試験は、遅延型皮内反応と leucocyte migration inhibition test (LMIT) の 2 つの方法を用いた。感作モルモットに対する遅延型皮内反応と LMIT は、よく相関関係を示し臨床試験の成績とほぼ一致したが、感度の点で LMIT の方が優っていた。感作薬剤が cephem 剤の CAZ や CZX の場合は、両者は同様な交叉性を示し、7 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem 剤の CTM, CZX, CAZ に交叉反応を示したが、3 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する monobactam 剤の AZT, CRMN や CZX の 7 位側鎖構造自体の AT-MIA に交叉反応を示さなかった。一方、感作薬剤が monobactam 剤の AZT の場合は、側鎖構造自体の AT-MIA の場合と同様な交叉性を示し、monobactam 剤の CRMN だけでなく、AT-MIA および aminothiazolyl 基を有する cephem 剤の CTM, CZX, CAZ にも交叉反応を示した。

以上から、cephem 剤による DTH では、抗原決定基に側鎖構造とともに母核構造が関与し、7 位側鎖に類似構造を有する cephem 剤には交叉反応が成立するが、3 位側鎖に類似構造を有する monobactam 剤には交叉反応が成立しないのに対し、monobactam 剤である DTH では、抗原決定基は 3 位側鎖構造に依存し、monobactam 剤だけでなく、7 位側鎖に類似構造を有する cephem 剤にも交叉反応が成立すると考えられる。

## 281 免疫抑制状態における敗血症発症に及ぼす抗生剤の影響とその発症機序の検討

1. 抗生剤の影響についての検討

石井 良和・市川 正孝

長崎大学医学部附属病院薬剤部

朝野和典・能田一夫・館田一博

下口和矩・山口恵三・白井敏明

長崎大学医学部附属病院検査部

河野 茂・斉藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的：近年、immunocompromised host における強力な化学療法時にみられる、菌血症、敗血症の発症が临床上重要な問題となっている。そこで私達は、菌血症、敗血症の発症に及ぼす抗生剤の影響について動物実験を試み、その発症メカニズムについて若干の解析と考察を加えた。

方法：サイクロフォスファミド処理による免疫抑制マウスを作製し、これに各種抗生剤を組み合わせたものを経時的に投与し、マウスに及ぼす影響を観察した。死亡したマウスは、直ちに心臓血および糞便を無菌的に採取し、これらの検体中における細菌の分離同定および定量を試み、生食投与群のそれと比較した。

結果：サイクロフォスファミドによる免疫抑制マウスにおける致死率は、生食のみを投与した群では 43.3%、ABPC 投与群では 70.0%、CAZ 投与群では 3.3% を示し、いずれも敗血症に起因するものであった。しかし、CAZ+MCIPC あるいは CAZ+ABPC+MINO の併用群では敗血症による死亡例はみられなかった。

敗血症の原因菌としては生食群、ABPC 群ではそのほとんどが緑膿菌であり、同一血清型の菌が薬剤投与前の糞便中より 1 例を除き検出された。これらのことより、抗生剤投与により腸管内に常在する細菌の中で耐性菌、あるいは低感受性菌が選択され、増殖した結果、菌血症、敗血症を惹起したものと考えられ、内因性感染の可能性が強く示唆された。

## 282 免疫抑制状態における敗血症発症に及ぼす抗生剤の影響とその発症機序の検討

### 2. 敗血症発症機序についての検討

朝野和典・能田一夫・館田一博  
下口和矩・山口恵三・白井敏明  
長崎大学医学部附属病院検査部

石井 良和・市川 正孝  
長崎大学医学部附属病院薬剤部

河野 茂・斉藤 厚・原 耕平  
長崎大学医学部第二内科

目的：抗生剤投与により引き起こされる菌血症、敗血症の発症様式を検討する目的で、環境要因、生体側要因、病原体側要因を種々に変化させ、敗血症の発現についての比較検討を行なった。

方法：サイクロフォスファミド処理によって作製した免疫抑制マウスに ABPC を投与し、経時的に心臓血、門脈血、および糞便中の細菌の同定、定量を行なった。また、環境による要因を検討するために、低菌状態に保たれた環境と、通常環境の両方でマウスを飼育し、これらのマウスにおける細菌叢の変化や死亡率についての比較検討を行なった。更にマウス腸管内細菌叢の関与を検討するために、ddY 系 conventional (CV) マウスと specific pathogen free (SPF) マウスを用いて比較検討を行なった。

結果：CV マウスを用いた通常環境下での検討では、敗血症の致死率は 70.0% であり、その原因菌としてはほとんどが緑膿菌であった。しかし、SPF マウスを用いた低菌環境下と通常環境下での検討では、敗血症による致死率は各々 0%、7.1% と低値であった。このときの菌血症の発症率は低菌環境では 14.6%、通常環境では 19.0% であり、その起炎菌のほとんどが腸内細菌群によって占められており、緑膿菌の頻度は極めて低いものであった。

また、心血の培養は陰性であったにもかかわらず、門脈血から菌を検出し得た例が 9.6% 存在しており、更に糞便の経時的培養では、菌血症発症以前より糞便中で起炎菌が有意に増加する傾向にあり、敗血症における腸管細菌叢の重要性が示唆された。

## 283 *P. aeruginosa* における Astromicin と各種抗菌剤との併用効果の検討

—*In vitro* での Cefsulodin 低感受性菌を中心として—

山田博豊・福谷 久・渡辺英二  
竹山英夫・坂 行雄

名古屋掖済会病院内科

鈴木克己・亀山由美子・江崎准子  
山崎 均・森 芳夫

名古屋掖済会病院中央検査部

目的：多剤耐性臨床分離緑膿菌（特に CFS 耐性菌）について astromicin (ASTM) と 5 種の抗菌剤 (cefsulodin (CFS), cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ), piperacillin (PIPC), fosfomycin (FOM)) との併用効果について検討した。

材料と方法：CFS 感受性株 (MIC  $\leq$  3.13  $\mu$ g/ml) 13 株と、尿および喀痰由来 CFS 低感受性株 (MIC  $\geq$  400  $\mu$ g/ml) 19 株を用いた。血清型別は緑膿菌診断免疫血清 (ケンコー化学) を使用した。MIC 測定は日本化学療法学会標準法に従い寒天希釈法で行なった。ASTM との併用効果については、MIC 測定の寒天希釈法を利用し、checkerboard 法を用い、fractional inhibitory concentration index (FIC index) を求め、FIC index  $\leq$  0.5 の時、相乗効果ありと判定した。

成績：1) 血清型別については、CFS 感受性株 13 株中、G 型 4 株、B・F・I 型各々 2 株、C・E・M 型各々 1 株であったが、CFS 低感受性株は尿・喀痰ともに E 型であった。2) 抗菌剤感受性において 80% 発育阻止濃度 (MIC<sub>80</sub>) を比較すると、CFS 感受性株においては、CFS および CAZ 1.56  $\mu$ g/ml、PIPC および FOM 6.25  $\mu$ g/ml、CPZ 12.5  $\mu$ g/ml であり、ASTM は 25  $\mu$ g/ml であった。CFS 低感受性株において MIC<sub>80</sub> は、CAZ 6.25  $\mu$ g/ml、PIPC 200  $\mu$ g/ml、CPZ、CFS および FOM は 400  $\mu$ g/ml 以上であり、ASTM は 50  $\mu$ g/ml であった。3) CFS 感受性株 13 株について ASTM と他の抗菌剤の併用効果について FIC index を求めたところ、PIPC の組み合わせで 7 株 (54%) に相乗効果が認められ、次いで CAZ 5 株 (38%)、CPZ 3 株 (23%)、CFS 1 株 (8%) であったが、FOM と併用効果は認められなかった。4) CFS 低感受性株 19 株では、CAZ の組み合わせで 12 株 (63%) に相乗効果が認められ、次いで CPZ 9 株 (47%)、PIPC 7 株 (37%)、CFS 2 株 (11%) であったが、FOM との併用効果は認められなかった。5) CFS 低感受性株中、ASTM に高い感受性を示すものがみられ、(MIC : ASTM 0.78  $\mu$ g/ml, CAZ 12.5

$\mu\text{g/ml}$ , CPZ 200  $\mu\text{g/ml}$ , CFS および PIPC 400  $\mu\text{g/ml}$ ) 併用にて, CAZ および PIPC との組み合わせで相乗効果が認められた。

考察: CFS 低感受性緑膿菌に対して ASTM は CAZ, CPZ, PIPC の併用にて高い相乗効果が得られた。

## 284 髄膜炎由来インフルエンザ菌における ABPC と第3世代セフェム剤の *in vitro* の併用効果について

氷見京子・石川 信泰・難波 真美  
山崎 勉・鈴木 宏・松村千恵子  
中村 明・上原すゝ子  
千葉大学医学部小児科

目的: 細菌性髄膜炎は適切な抗生剤投与の有無が生命予後を左右する疾患である。第3世代セフェム剤はグラム陰性桿菌に広い抗菌力を持ち髄液移行も比較的良好だが, リステリア, 腸球菌への抗菌力は期待できない。そこで, 原因菌不明の細菌性髄膜炎の治療開始には ABPC と第3世代セフェム剤の併用が望ましいが, 併用時の相互作用についての検討は少ない。今回私達は, 髄液よりの分離株に対する ABPC と第3世代セフェム剤の併用効果を *in vitro* において検討した。

方法: 使用菌株は 1984~1986 年に髄液より分離された *H. influenzae* 16 株, *S. pneumoniae* 2 株, *S. agalactiae* 4 株, *L. monocytogenes* 2 株である。使用薬剤は ABPC, CTX, CZX, CAZ, LMOX, CTRX の 6 剤で, 最小発育阻止濃度は寒天平板希釈法により測定した。checkerboard 法により ABPC と CTX, CZX, CAZ, LMOX, CTRX の各濃度プレートを作り, 併用効果は併用による菌発育阻止点での FIC 係数により判定した。

結果: インフルエンザ菌の単剤に対する MIC は, ABPC では 0.2~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布し  $\beta$ -lactamase 陽性株は 6 株あった。すべての株が, CTX, CZX では 0.012  $\mu\text{g/ml}$ , CAZ では 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , LMOX では 0.05  $\mu\text{g/ml}$  であった。FIC 係数は ABPC+CTX, ABPC+CZX, ABPC+LMOX では不関を示し, ABPC+CAZ では 50% が相乗を, 50% が不関を示した。肺炎球菌, B群溶連菌, リステリアにおいても, いずれの併用でも拮抗は認められなかった。

考察: ABPC と第3世代セフェム剤との併用において *in vitro* での拮抗作用は認められず, 原因菌不明の細菌性髄膜炎においては, 両剤併用時の髄液移行性の問題も考慮しつつ, ABPC と第3世代セフェム剤を併用することが望ましいと思われる。

## 285 Augmentin と各 cephem 剤の併用効果について

松岡喜美子・小倉真紀・金広郁子  
永富由美子・虎頭 廉

大阪府立病院微生物

小豆沢 瑞夫  
同 内科  
玉置 弘光  
同 耳鼻科

当院では, 臨床分離株の 20~45% が  $\beta$ -lactamase 産生菌として検出されている。今回, augmentin (Aug.) と cephem 剤の *in vitro* 併用効果について検討した。 $\beta$ -lactamase 強陽性 *S. aureus* 24 株における各 cephem 剤単独の場合と, Aug. 3.13  $\mu\text{g/ml}$  添加時の MIC 80% を比較した結果では, それぞれの単独時より, CEZ では 16 倍, CTM では 2 倍, CMZ では 4 倍, LMOX では 128 倍, CMX では 4 倍感受性が上昇した。

$\beta$ -lactamase 強陽性 *S. aureus* 24 株の併用効果を checkerboard dilution method の成績から fractional inhibitory concentration index (FIC index) を求めて比較した。0.5 以下の場合を相乗作用ありと判定すると, Aug. と各 cephem 剤の併用で, FIC index が 0.139~0.229 の範囲内で相乗作用が認められた。AMPC 2/3 量添加時の併用では, FIC index は 0.516~1.216 で相乗作用は良くなかった。CVA 1/3 量添加時の CTM は, 0.284, CMZ は, 0.058 であり, CMZ では Aug. と併用した時よりも CVA 単独で併用した時の方が良好な相乗作用が認められた。

## 286 Erythromycin と $\beta$ -lactam 抗生物質の相互作用 (interaction)

中 富 昌 夫  
琉球大学医学部第一内科

H. C. NEU

コロンビア大学医学部感染症科

目的: 起炎菌不明の肺炎治療の場合, erythromycin (EM) をマイコプラズマ肺炎, レジオネラ肺炎などをカバーする目的で,  $\beta$ -lactam 剤に併用することが日常診療においてしばしば認められるようになった。呼吸器感染症より分離された 89 株について EM と  $\beta$ -lactam 剤および GM の抗菌力を単独または併用で検討した。

方法：緑膿菌 30, クレブシエラ 27, *E. cloacae* 9, *E. aerogenes* 4, *E. coli* 5, *K. oxytoca* 3, *P. maltophilia* 3, *S. marcescens* 3, *M. morgani* 2, *A. anitratus* 2 および *P. mirabilis* 1 の計 89 株について, EM,  $\beta$ -lactam 剤 (CTX, CZX, CPX, L-MOX, CAZ, CMZ, AZT, imipenem, PIPC) および GM の抗菌力を単独または EM 濃度 1, 8 および 16  $\mu\text{g/ml}$  で測定し, MIC の変動を検討した。MHA を使用し, 接種菌量は 10 CFU とし, 8 倍またはそれ以上に MIC の変動したものは, MH-Broth を用いてチェッカーボード法で再検した。

結果・考察：被験菌に対する EM の MIC は全株 64  $\mu\text{g/ml}$  またはそれ以上であった。寒天培地で interaction が認められたのは *E. cloacae* 5, *E. aerogenes* 2, *K. pneumoniae* 2, *P. aeruginosa* 2, *P. mirabilis* 1, *S. marcescens* 1 であった。内訳は antagonism 3 株 (*K. pneumoniae*-CAZ, *E. cloacae*-AZT, *K. pneumoniae*-CPZ) で他はすべて synergy であった。Checkerboard 法で再検した成績では antagonism はなく, 相乗 2, 相加 7, 無関係 7 であった。

これらの成績より, 現在繁用されている  $\beta$ -lactam 剤と EM の併用使用は問題ないものと思われた。

## 287 SBT/CPZ と AMK の *in vitro* 併用効果—CPZ と AMK の併用効果との比較

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

東北大学抗酸菌病研究所内科

目的と方法：我々はすでに, cefoperazone とアミノ配糖体との併用効果について報告している。さらに  $\beta$ -lactamase 阻害剤である sulbactam を併用した場合の効果を調べるために, 臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *P. aeruginosa* の 8 菌種, 各 20 株, 計 160 株に対する *in vitro* 併用効果を, MIC 2000 システムによる微量液体培地希釈チェス盤法を用いて検討した。併用するアミノ配糖体は amikacin を用いた。併用効果の判定には FIC index の他に, 今回新たに 2 種の併用の各々の MIC 曲線下面積の比を表わす併用効果増強指数 enhancement of combined effect index = ECE index) を考案して比較した。

成績と考察：CPZ と AMK の併用および SBT/CPZ と AMK の併用は 8 菌種の平均でいずれも平均 FIC 係数が 0.46 および 0.48 を示して同等であった。しか

し, SBT の併用によって CPZ 自体の MIC が 1/2 から 1/7 程度に小さくなるため, SBT/CPZ と AMK の併用における MIC 曲線下面積は CPZ と AMK の併用のそれより小さかった。すなわち, 平均 ECE index は *S. aureus* 0.34, *E. coli* 0.47, *K. pneumoniae* 0.65, *E. cloacae* 0.26, *S. marcescens* 0.35, *P. mirabilis* 0.87, *M. morgani* 0.81, *P. aeruginosa* 0.35 であった。特に  $\beta$ -lactamase 活性の強い菌株で併用効果が強く認められ, sulbactam 併用の意義が認められた。

## 288 FOM と CMNX の併用効果に関する検討

石井孝弘・田中佳子・数野勇造

明治製菓(株)中央研究所

横 田 健

順天堂大学医学部細菌学教室

目的：Fosfomycin (FOM) の抗菌機作については, 細菌細胞壁合成初期段階のムレインモノマー合成を阻害することが既に知られている。しかし, 細菌の形態変化や penicillin binding proteins (PBPs) 産生パターンに対する影響を検討した報告は少ない。著者らは sub-MIC の FOM 存在下における *E. coli* 形態変化と PBPs に対する影響を検討したので報告したい。またその結果から cefminox (CMNX) と FOM との間に協力作用のあることが想像されたので preliminary の実験を行なった。

方法：FOM を *E. coli* NIHJ JC-2 に Mueller-Hinton broth 中で, 1/2, 1/4 MIC (25  $\mu\text{g/ml}$ , 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) 濃度を作用させ, 37°C で振盪培養し, 3, 6 時間後に菌を採取し, 単染色して菌の形態像を化学顕微鏡下で観察し, 最も著明に形態変化を示した条件下で PBPs 産生パターンを Spratt らの方法に準じ,  $^{14}\text{C}$ -PCG を用いたフルオログラフィーにより検討した。また臨床分離 *E. coli* 50 菌株を用いて FOM と CMNX の併用効果を日本化学療法学会感受性測定法に従い, 接種菌量  $10^8$  CFU/ml で Mueller-Hinton agar (BBL) を用い checkerboard 法で FIC index を求め検討した。

成績：*E. coli* NIHJ JC-2 を FOM 1/4 MIC 濃度存在下で培養すると, 3 時間目に最も著明なフィラメント形成が認められ, 6 時間ではフィラメントの溶菌が認められた。フィラメント形成の著明な条件下で PBPs 産生パターンを検討したところ, PBP 3 の産生量が他の PBPs より低下しており, デンシトメーターで測定した PBP 3 の値は薬剤無添加コントロール 5.7% が FOM 存在下で 2.2% と著明な減少を示し, 菌の形態変化が PBPs 産生パターンの変化に起因することが示唆され

た。また臨床分離 *E. coli* 50 菌株に対する FOM と CMNX の *in vitro* における併用効果は FIC index が  $\leq 0.5$  となるもの 18% (9 菌株),  $< 1.0 \sim > 0.5$  となるもの 74% (37 菌株) で、大部分で相乗または相加の併用効果が認められた。

考察：菌には構成型 PBP 画分と、誘導型 PBP 画分があり *E. coli* では PBP 3 が後者に相当すると考えられる。ムレインモノマーが PBP 3 を誘導すると思われるが FOM 存在下ではモノマー産生量が少なくなるので PBP 3 の誘導が少なくなり FOM に PBP 構成画分 (1A, 1Bs) を強くおさえる CMNX を併用すると併用効果が発現するものと想像される。

## 289 Enzyme immunoassay による Sismicin 血中濃度測定法の検討

高橋 勝雄・池田 實

岩手医科大学薬剤部

川名 林 治

岩手医科大学医学部細菌

目的：アミノ配糖体抗生物質 (AGs) は一般に有効治療域が狭く、かつ血中濃度と中毒との関連性が指摘されていることから、より有効で安全な薬物療法を行なうためには血中濃度のモニタリングが必要といわれている。そのため、近年種々の AGs に対応した簡便で迅速な測定法が開発され実用化されているが、sisomicin (SISO) に関しての報告はほとんど見当たらない。今回演者らは、SISO が gentamicin (GM) と類似の化学構造を有することから、GM の酵素免疫測定法試薬が血中 SISO 濃度の測定に応用できるのではないかと考え検討したので報告する。

方法：SISO の酵素免疫測定は EMIT Qst ゲンタマイシンアッセイキットを用い、一部改変して実施した。すなわち、検量線の作成には GM キャリブレーションに代えてヒト血清に SISO を溶解して調整した SISO キャリブレーションを用い、測定機器は Syva Sample Processor, Syva Clinical Processor CP-5000, Syva 分光光度計 S-III を連結して、EMIT Qst 法のマニュアルに従い測定した。測定試料は、SISO を 0.25 mg/マウス投与した ddy 系マウス血清および SISO 添加ヒト血清を用いた。

成績：考察：本測定法の精度は、日内・日差変動とも 0.5  $\mu\text{g/ml}$  程度の低濃度では、変動係数が 9.8~10.4% と若干大きかったが、5.0  $\mu\text{g/ml}$  および 8.0  $\mu\text{g/ml}$  程度の濃度では変動係数が 6.7% 以下と極めて良好であった。また添加回収試験では低、中、高いずれの濃度でも 96~103% の回収率を得た。さらに、測定値の HPLC

との相関は  $r=0.991$  と極めて高く、本測定法によりマウスの SISO 血中動態を検討したところ、半減期は約 20 分であった。

以上より、本測定法は臨床応用が充分可能と考えられた。

## 290 経口用抗菌薬血中濃度の相対的な比較 (1)

山根伸夫・坂本春生・森島 丘

金子明寛・井本 隆・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

今回我々は、talampicillin (TAPC), ofloxacin (OF LX), josamycin (JM), rokitamycin (RKM), 以上 4 薬剤について、ヒト血中濃度の薬動学的解析を行ない、また口腔内感染症、検出菌の MIC と有効率を加味し、相対的比較を試みた。

多施設治験による TAPC と OFLX, JM と RKM の double blind test においての有効率は、それぞれ 89.5% と 88.5%, 82.0% と 81.3% であり、両グループともに  $p > 0.05$  において有意差を認めなかった。また 4 薬剤それぞれの MIC 80% 値は TAPC 0.2  $\mu\text{g/ml}$ , OFLX 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , JM 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , RKM 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であり、OFLX はすべての実測値が、MIC 80% line を下回った。TAPC は 4.1 時間、JM 3.6 時間、RKM 3.8 時間、MIC 80% line を上回った。また、それぞれ 4 薬剤の MIC 80% line 以上の AUC は、TAPC 5.37 h· $\mu\text{g/ml}$ , OFLX 3.60 h· $\mu\text{g/ml}$ , JM 1.18 h· $\mu\text{g/ml}$ , RKM 1.30 h· $\mu\text{g/ml}$  であった。MIC 80% 値と  $C_{\text{max}}$  値の比においては、TAPC 18.6 倍、OFLX 0.7 倍、JM 2.9 倍、RKM 5.9 倍であった。

今回の検討において TAPC と OFLX は simulation curve と MIC 80% line の関係において、visible pattern に違いが認められるのにもかかわらず有効率においては有意差が認められなかった。また JM と RKM においては、同系統薬剤であるため、一方より他方の有効性を推測することは、ある程度可能であった。

今後の課題として MIC の詳細な分布、特に sub-MIC における分布差、また、それぞれの検出菌の virulence を考慮し、異系統間の薬剤の比較を行なうことが考えられる。

## 291 $\beta$ -lactam 剤の体内動態のシミュレーションについて

熊田 徹平・深田 智子\*

片平 潤一・清水喜八郎

東京女子医科大学内科, \*中央検査部

目的： $\beta$ -lactam 剤の体内動態において組織間液濃度は臨床効果を推測する上で重要であり、組織間液濃度をシミュレーションにより推測し、投与量、投与時間の影響をみた。

方法：健康成人ボランティアに CEZ, CPZ, CTRX, CTT, ABPC, PIPC, CAZ を各 1g, 2min one shot 静注した際の血清濃度、尿中回収率を測定し、血清遊離濃度を中心とする model を用いてシミュレーションを行なった。投与時間を 30min, 1h, 2h と変えた時の血清濃度、遊離血清濃度、組織間液濃度の peak 値の変動、およびその尿中回収率との関係をみた。

結果：血清蛋白結合率の低い ABPC, PIPC では、血清濃度 peak 値は 2h 投与時では 2min 投与時の peak 値に比べ、0.2~0.3 倍に減少し、組織間液濃度 peak 値は 0.5 倍前後まで減少した。結合率は低いが、半減期の長い CAZ では、組織間液濃度 peak 値の減少は 0.9 と ABPC に比べて少なかった。

一方、血清蛋白結合率の高い CEZ などでは、血清濃度 peak 値の減少が 0.3~0.4 であるのに比べ、遊離血清濃度 peak 値の低下は大きく、他方、組織間液濃度 peak 値の低下は 0.7~0.9 と ABPC に比し少なく、 $\beta$  相半減期の長い薬剤程、peak 値の減少は少なかった。

尿中回収率では、投与終了時および組織間液濃度 peak 時での回収率の投与時間による増加率は、血清濃度 peak 値および組織間液濃度 peak 値の減少率と相関する傾向であった。

考按： $\beta$ -lactam 剤の投与時間を延長した際の血清濃度 peak 値の減少に比べ、組織間液濃度 peak 値の減少率は少なく、各 peak 時点での尿中回収率の増加率と相関がみられた。したがって、血清蛋白結合率が低く、 $\beta$  相半減期の短い ABPC などでは、結合率が高く、半減期の長い CEZ などと比べ、投与時間延長による組織間液濃度 peak 値の減少は大きく、投与時間が短い方が臨床的に有利であることが推測された。

## 292 ブドウ球菌における $\beta$ -lactam 抗生物質の殺菌作用に及ぼす EDTA の影響について

大槻雅子・西野武志・谷野輝雄

京都薬科大学微生物

目的：EDTA のグラム陰性菌に対する作用については多くの報告がなされているが、グラム陽性菌に対する作用についてはほとんど報告がみられない。今回、私どもはブドウ球菌に対する  $\beta$ -lactam 抗生物質の作用機作研究の一環として EDTA との併用効果について検討を行ない、両薬剤間に拮抗作用を認めたので報告する。

結果および考察：*S. aureus* 209-PJC を用いて EDTA と 10 種の  $\beta$ -lactam 抗生物質間の相互作用について検討を行なったところ、cefotiam (CTM) をはじめとする  $\beta$ -lactam 抗生物質単独作用時に観察される著明な殺菌および溶菌作用が EDTA の存在により阻害をうけることがわかった。この時の形態変化を透過電子顕微鏡により観察したところ、EDTA 100  $\mu$ g/ml を作用させた場合、菌は分裂増殖し、正常に隔壁が形成されるものの、菌の分離が行なわれていない様子が観察された。CTM 0.2  $\mu$ g/ml 作用では、菌体の隔壁形成部位が膨隆し、この部位からの溶菌が顕著であった。一方、CTM と EDTA を併用した場合、CTM で観察された溶菌がかなり阻害され、菌体の隔壁は膨隆するものの膨隆部位からの溶菌が観察されなかった。そこで細胞内 autolysin に対する作用を [ $^{14}$ C] GlnAc の peptidoglycan 残存量で検討したところ、EDTA と CTM の併用時に [ $^{14}$ C] GlnAc の残存量は増加し、cell wall peptidoglycan の水解作用が阻害されていた。また、ブドウ球菌の溶菌に関与していると考えられている lipoteichoic acid (LTA) の遊離は CTM の作用で顕著に促進されたが、併用時には著しく阻害をうけた。また、対数期のブドウ球菌を 30 mM phosphate buffer (pH 7.0) 中に懸濁し、EDTA の影響を検討したところ、EDTA 添加により溶菌が阻害されることがわかった。

EDTA は細菌細胞の  $Mg^{2+}$  などとキレートを起こすことにより LTA などの自己融解酵素系に影響を及ぼし、拮抗作用を示すものと考えられるが、その詳細は不明である。

### 293 Luciferin-luciferase 生物発光による ATP 定量を利用した抗菌剤感受性試験の試み (第3報)

石原 哲・多田晃司・江原英俊  
山本直樹・兼松 稔・坂 義人  
岐阜大学医学部泌尿器科

目的: Luciferin-luciferase 生物発光現象により極微量の ATP が定量できることを利用し, 細菌の ATP を抽出・測定することによって細菌の抗菌剤に対する感受性の評価を迅速に行なう方法, さらに今回は抗菌剤の差により, 菌体内に産生される ATP 量の抑制や菌体外に漏出する ATP 量の変動のパターンがどのように変化するかを検討した。

方法: *E. coli* NIHJ JC-2 株, *S. aureus* FDA 209 P 株を対象菌株とした。MHB を用いた液体培地希釈法にて 1/8 MIC から 8 MIC の濃度の各種抗菌剤下で 37°C 静置培養した菌液を検体とし, 菌体外液および菌体内から ATP を調整・抽出し, それぞれに充分量の luciferin-luciferase 混合液を加え, ラボサイエンス社製 TD 4000 にて, 発光量を 20 秒間計測・積分して標準曲線より ATP 濃度を算出した。

結果: 1) 菌体内から抽出される ATP 量は, 一部の例外を除き 24 時間培養時点で MIC とよく一致した大きな差となって現われた。

2) 菌体外に浮遊する ATP 量は抗菌剤の作用機序の差により変動のパターンが異なった。細菌壁合成阻害を機序とするものでは菌体外の ATP 量が増加したが, タンパク合成阻害といわれているもののうちテトラサイクリン系では菌液中の ATP が増加しておらず, 菌体を破壊しない抗菌活性を意味するものと示唆された。

### 294 尿路性器感染症分離 *E. coli* の fimbriae の検討

後藤俊弘・川原元司・島田 剛  
落司孝一・坂本日朗・大井好忠  
鹿児島大学医学部泌尿器科

目的: *E. coli* の fimbriae は上皮細胞への接着性に関与する重要な virulence factor である。今回, 尿路性器感染症から分離された *E. coli* の pilus type を中心に HA titer, 溶血能, 各種尿路上皮細胞に対する接着性について検討した。

方法: 153 株の *E. coli* のうちマンノース添加によるモルモット赤血球凝集抑制株を type I pili 保有株, p-fimbriated *E. coli* 同定用ラテックス凝集反応陽性率を

type II pili 保有株と同定した。HA titer の測定は  $10^8$  CFU/ml に調整した菌液の 10 倍希釈系列にモルモット赤血球を添加し, 凝集の認められる最低濃度の菌数の対数を titer とした。ヒト尿管上皮細胞, ヒト膀胱癌培養細胞, ラット膀胱, 家兎膀胱ならびに尿管上皮細胞をそれぞれ  $10^8$  cells/ml に調整し各株の菌液  $10^8$  CFU/ml を添加, 37°C, 60 分間 incubate 後, 細胞 20 個当りの接着菌数を検鏡下に算定した。また接着性に及ぼすマンノース添加の影響も検討した。

成績とまとめ: *E. coli* 153 株中 type I pili, type II pili 保有株はそれぞれ 87.5%, 39.9% であった。疾患別には急性腎盂腎炎と前立腺炎で type II pili 保有株が 66.7%, 88.9% と高頻度に分離された。HA titer および溶血能と pilus type との間に一定の関係は認められなかった。各種尿路上皮細胞に対する接着性は細胞の種類より菌株間で差が大であった。type I pili 保有株の方が非保有株より接着性が高い傾向にあった。以上の成績より *E. coli* の fimbriae は重要な virulence factor の一つと考えられた。今後, 接着性に与える抗生剤の影響などを検討予定である。

### 295 DNA gyrase 阻害剤 (キノロン等) の DNA 複製に及ぼす効果

青木 裕子・中田 春樹  
平田 隆弘・有沢 幹雄  
日本ロシユ研・化療

目的: 従来, キノロンなどの gyrase 阻害剤の評価は, MIC 値および gyrase の活性の阻害濃度を測定することによって行なわれてきた。しかし gyrase は, 細胞内の多くの反応に関与しており, gyrase 阻害によって細胞内反応に種々の影響が生じる事が考えられる。gyrase 阻害剤による影響を検討するために, 私達は DNA 複製を取り上げ, gyrase 阻害剤の阻害活性を調べた。gyrase は DNA 複製に必須であることが確かめられており, gyrase 阻害剤は DNA 複製を阻害することによって抗菌力を発揮すると考えられている。最近, *E. coli* 染色体の複製開始点 (ori C) に依存した *in vitro* の DNA 複製系が報告されたので, この系を用いて検討した。

方法: DNA 複製系は, 1981 年に KORNBERG らが報告した方法に従った。鋳型 DNA として ori C を cloning した plasmid を, また酵素として *E. coli* の lysozyme-lysate を硫酸分画したものを用い,  $^3\text{H-dTTP}$  の取り込みを測定した。gyrase 活性は基質の relaxed ColEI DNA が cccDNA に変換された量を測定し, 算定した。

結果: Novobiocin, coumermycin A1 の supercoiling 阻害活性は,  $IC_{50}$  がそれぞれ 0.058, 0.062  $\mu\text{g/ml}$  と非常に低い値を示したが, 複製阻害活性は 1.05, 0.32  $\mu\text{g/ml}$  と, 15, 5 倍の値となった。これに対し新キノロンのそれぞれの反応に対する  $IC_{50}$  は, 0.7~2.6, 0.7~2.9  $\mu\text{g/ml}$  と殆ど変わらない値となった。これは新キノロンが subunit B の阻害剤よりも複製に対して効率のよい阻害機構をもっていることを示している。新キノロンの中では, 複製 supercoiling の  $IC_{50}$ , MIC がほぼ parallel であったが, ナフチリジン骨格をもつ ENX は, MIC 値に比較し複製の阻害活性が低かった。

## 296 マクロライドの嫌気性菌に対する透過性について

武藤 吉徳・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

一般に, マクロライド系薬物は好気性グラム陰性菌に対しては抗菌力が著しく弱く, その原因は外膜が薬物の透過障壁となっているためと考えられている。しかしながら, 嫌気性グラム陰性菌である *Bacteroides* 属などはマクロライドに比較的感受性であることが知られている。そこで, 本研究では数種のマクロライド系薬剤のグラム陰性嫌気性菌に対する透過性について検討した。

*B. fragilis* ATCC 25285 株に対してマクロライドの取り込みを放射性炭素でラベルされた薬物を用いて測定すると, RKM>JM>EM の順で最大取り込み量, 取り込みの初速度ともに増大した。また, 菌体からの薬物流出の速度定数  $k$  は EM が最も大きい値を示し, EM>JM>RKM の順に減少した。これら, 薬物の透過性を反映する諸パラメーターは薬物の MIC および脂溶性と相関していた。一方, マクロライドに対して自然耐性を示す *E. coli* K-12, および *Fusobacterium varium* ATCC 8501 における薬物の取り込みは, *B. fragilis* に比べ著しく低い値を示した。これらの結果は, *B. fragilis* のマクロライドに対する感受性は薬物の高い透過性に関連していることを示している。また, RKM は, *B. fragilis* に結合した NPN (N-phenyl-1-naphthylamine) 蛍光の減少をひきおこした。このことは, RKM が菌体内に単純に透過するだけでなく, *B. fragilis* の表面膜の物理化学的性状に影響を与える可能性を示唆している。

## 297 臨床分離株に対する PIPC の感受性経年的変動に関する検討

ビベラシリン研究会  
出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

昭和 60 年に発足したビベラシリン研究会において検討された 5 領域 (腫瘍に合併した感染症, 難治性呼吸器感染症に対する PIPC, AGs 併用療法, 外科領域における併用療法, 泌尿器科領域における予防的化学療法, 救急領域・熱傷) の細菌学的検討のために集めた臨床分離株 (検体からの分離株を含む) に対する, PIPC などの感受性を測定し, 51 年に開催された PIPC 新薬シンポジウムの成績と比較した。

成績: PIPC  $10^6$  CFU/ml 接種時の  $MIC_{50}$ ,  $MIC_{80}$  による比較では, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, そして *Bacteroides* spp. は両者に大きな差を認めなかった。しかし, *S. aureus* に対する PIPC の  $MIC_{50}$ ,  $MIC_{80}$  は前者が 1.56  $\mu\text{g/ml}$ →50  $\mu\text{g/ml}$ , 後者が 6.25  $\mu\text{g/ml}$ →100  $\mu\text{g/ml}$  と異なっていた。

対照として検討した CBPC の成績もほぼ同様であるが, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* の  $MIC_{50}$ ,  $MIC_{80}$  に若干の差を認めた。

考察: *S. aureus* の PCs 高度耐性株が今回の検討成績に多数認められたが追試の結果, その大部分が MRSA だった。その他の菌種では PIPC, CBPC と両者の比較で,  $MIC_{50}$ ,  $MIC_{80}$  に多少の差を認めたが, これらに, 由来, 株数, 技術上の差異を加味するなら経年的差とは考えられない。したがって PIPC は, 今日においてもその抗菌スペクトラムに入る大部分の菌種に有効な抗菌力を保持していると考えられる。

[問] 泌尿器科領域では PIPC の抗菌力 (*in vivo*) は *E. coli* でかなり低いと感じているが, 耐性菌の頻度についてどうでしょうか。

[答] 1) 抄録に示した 5 領域からの検出菌を総合すると, 抄録に示したような感受性分布だった。

2) 臨床分離株の抗菌剤に対する感受性分布は, PIPC も含めて一次感染症レベル (単純性, 急性, 初発) の起炎菌では変化がみられない。私たちの検討では, *E. coli* の PCs 耐性菌は, 単純性尿路感染症由来株は 2 割強, 複雑性尿路感染症由来株は 6 割強であり, バックグラウンドによって *E. coli* の PCs 耐性菌の占める割合は異なる。それはまた, 昭和 52 年当時とあまり変わっていない。

## 298 各種 cephem 系薬剤の *in vitro* 抗菌力について

疋田宗生・吉田益史・三橋 進  
エビゾーム研究所

目的：近年、多数の cephem 系薬剤が開発され、臨床応用に供されている。今回我々は、各種 cephem 系薬剤の特性を把握するため、標準菌株に対する抗菌力、MBC 測定ならびに増殖曲線に及ぼす影響などについて検討を加えた。

材料および方法：使用菌株は研究所保存株を用いた。薬剤は cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefoperazone (CPZ), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX), cefbuperazone (CBPZ), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON) および flomoxef (FMOX) の 9 薬剤を使用した。

抗菌力の測定は日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により実施した。MBC 測定、増殖曲線に及ぼす影響などは常法に従った。

実験成績：グラム陽性菌に対する CEZ, CZON, FMOX の抗菌活性は 3 剤とも同程度であり、他の 6 剤よりも強いものであった。緑膿菌を除くグラム陰性菌に対しては、CZX ≅ CZON > CAZ ≅ LMOX > FMOX の順に優れていた。

LMOX, CBPZ, CAZ および CZON の MIC と MBC は 9 薬剤中最もよく一致した。供試薬剤のうち、緑膿菌に対して MIC と MBC が同値を示した薬剤はなく、MBC/MIC 比にして 2~≤8 の高い値を示した。

*S. aureus* Smith 株に対する殺菌効果を検討した結果、CZON は薬剤添加後いずれの濃度においても強い殺菌力を示した。一方 CMZ を除く他剤においては、1 MIC 濃度においても再増殖が認められた。

結論：以上のことから、抗グラム陽性菌活性の比較的強い薬剤として CZON および FMOX を、グラム陰性菌に対して強い抗菌力を有するものとして CZX, CAZ, CZON を、各々あげることができよう。また緑膿菌に対しては CAZ が最も優れた抗菌力を示した。

## 299 新鮮分離株に対する Cefuzonam の抗菌力について

山中喜代治・倉田 和也  
湯藤 信彦・村田 葉子  
大手前病院・中検・細菌

目的：Cefuzonam (CZON) は日本レダリー開発の半合成 cephalosporin 剤である。我々は、この薬剤の抗菌

力を知る目的で、実験を行なったのでその成績を報告する。

材料と方法：実験には 1986 年大手前病院で分離した細菌のうち、各種感染症の起病菌と決定または推定した菌株を用いた。このうち三濃度ディスクによる感受性検査には、好気性球菌、腸内細菌、非発酵菌など 24 菌種 430 株を、また寒天平板希釈法による MIC 測定には 9 菌種 474 株を用いた。なお、CZON 以外に CEZ, CMZ, CFX, LMOX, CMX, CZX, CTX, CPZ, CTT, CAZ, CTRX および FMOX の各薬剤も併用した。

成績と考察：三濃度ディスクによる CZON の感受性は、好気性球菌、腸内細菌 (*Serratia* sp. を除く) および *Haemophilus influenzae* の 16 菌種 300 株のうち 290 株 (96.7%) が  $\pm$  となり良好であった。しかし *Pseudomonas aeruginosa* では 30 株中 9 株が  $\pm$  の感受性を示す程度であり低率であった。9 菌種に対する CZON の MIC 値のうち、*Staphylococcus aureus* 94 株では 0.39~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の感受性を示し、特に MRSA 39 株に対しては優れた抗菌力が認められた。*Streptococcus pneumoniae* 48 株および *H. influenzae* 50 株では全株 0.01  $\mu\text{g/ml}$  の高度感受性を示し、CTX, CTRX と同等であった。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* および *Proteus vulgaris* の 4 菌種 195 株では CZON が 0.01~0.39  $\mu\text{g/ml}$  を示し、CZX, CTRX, CTX とほぼ同等であり、*Proteus* 属では FMOX より良好な成績が認められた。このように新薬 CZON は球菌、腸内細菌に優れた抗菌力を示し、特に MRSA に有効であることが判明した。今後、他剤とともに抗菌力の精査を続け臨床に役立てたい。

## 300 Ofloxacin 耐性 *S. aureus*, *E. faecalis* の薬剤耐性パターン

安達桂子・佐々木宗男・畠山 勤  
増田啓子・平田 直子・上條仁子  
稲松孝思・深山 牧子・加藤明彦  
東京都老人医療センター

島田 馨  
東京大学医学研究所

近年増加傾向にある ofloxacin (OFLX) 耐性グラム陽性球菌の詳細を明らかにする目的で、ディスク感受性試験にて -、+ を示した患者由来の *S. aureus* 43 株、*E. faecalis* 30 株の 24 抗菌剤に対する MIC を日本化学療法学会標準法に準じて  $10^8$  CFU/ml 接種で測定した。

*S. aureus* に対する OFLX の MIC は 6.25~>100

$\mu\text{g/ml}$  に分布し、 $\text{MIC}_{50}$  は  $25 \mu\text{g/ml}$ 、 $\text{MIC}_{90}$  は  $50 \mu\text{g/ml}$  であった。他のピリドン・カルボン酸 (ENX, NFLX, CPFX etc.) とはほとんど交差耐性を示していたが、薬剤により若干の差があり、OFLX が一番低い MIC を示した。全株が DMPPC, CEZ に高度耐性を示す MRSA で、これらは MINO に対して 1 株の耐性株を除いて  $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、HBK は  $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  の MIC、 $\text{MIC}_{50}$  は  $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、 $\text{MIC}_{90}$  は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  を示した。CLDM は  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  と  $> 100 \mu\text{g/ml}$  の二峰性分布を示し、EM もほぼ同様であった。コアグラセ型は II 型が 33 株、VI 型が 10 株で、コアグラセ型と薬剤感受性パターン (MINO, GM, CLDM) から 5 種類に分けられた。II 型・MINO S・GM R・CLDM S は 14 株、II 型・MINO S・GM S・CLDM R は 14 株、VI 型・MINO S・GM R・CLDM S は 10 株などであった。OFLX 耐性 MRSA はコアグラセ型、antibiogram からみて少なくとも 5 型あり、同一型であっても異なる病棟から検出された事例も多く、一部に院内感染が疑われるが、すべてをそれで説明することはできなかった。

*E. faecalis* の多くは尿由来で、OFLX の MIC は  $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  に分布していた。他のピリドン・カルボン酸 (ENX, NFLX, CPFX etc.) とは交差耐性を示していたが、CPFEX、次いで OFLX の MIC が良い成績であった。OFLX の MIC が  $6.3 \mu\text{g/ml}$  以上を示す株の多くは、EM, MINO に高度耐性であった。測定した薬剤の中で、ABPC は  $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示し、最も優れていた。

### 301 ディスク感受性からみた Ofloxacin 耐性株の現況

畠山 勤・安達桂子・佐々木宗男  
増田啓子・平田直子・上條 仁子  
稲松孝思・深山牧子・加藤 明彦

東京都老人医療センター

島 田 馨

東京大学医学研究所

1982 年以来、当院における新ピリドン・カルボン酸の購入量は急速に増加し、1986 年度には全ピリドン・カルボン酸の約 40% を占めるに至った。その中での臨床材料からの OFLX 耐性株の出現状況について検討した。1986 年 7 月～12 月に当院で分離された患者由来株を対象に OFLX ディスク感受性試験を行なった。さらに OFLX 耐性株出現症例について、臨床経過と分離された耐性株の消長を検討した。

検体別 OFLX 耐性株出現率は、尿、喀痰、膿の各々

で約 10% を示し、菌種別では、尿で *P. aeruginosa*、*E. faecalis*、喀痰で *S. aureus*、*P. aeruginosa*、膿で *S. aureus* が多く検出された。

主要 5 菌種の OFLX ディスク感受性成績と全国集計 (小酒井, 1986 年) とを比較すると、OFLX 耐性株の割合が *P. aeruginosa* (17.9%, 13.3%), *S. aureus* (14.4%, 3.2%), *E. faecalis* (17.9%, 13.1%) で高く、*S. marcescens*、*K. pneumoniae*、*E. coli* は同程度であった。

OFLX 耐性株の検出病棟を菌種別にみると、同一菌種の OFLX 耐性株が同一病棟で多発する傾向があり、一部で院内感染が疑われた。

OFLX 耐性株出現症例を詳細に検討すると、いくつかの出現、消失パターンがみられた。1) 肺結核の治療中、院内感染により OFLX 耐性 MRSA が気道に長期定着した症例。2) 旧ピリドン・カルボン酸投与により、OFLX 耐性 *P. aeruginosa* が誘導された症例。3) 新ピリドン・カルボン酸投与 7 日後に OFLX 感受性 *P. aeruginosa* が耐性化した症例。4) 新ピリドン・カルボン酸長期投与により、*Enterobacter* sp. が耐性化した、休業後 9 日目に感受性に戻った症例などがある。

一部に院内感染と思われる例があるが、個々の症例をみると、さまざまな出現、消失パターンがみられ、OFLX 耐性菌増加様式は一樣ではないと思われる。

### 302 ピリドン・カルボン酸系抗菌薬に対する耐性菌の動向

川上小夜子

帝京大学医学部附属病院中央検査部

伊藤 直子・大成 滋

生方 公子・紺野 昌俊

帝京大学医学部臨床病理

最近、ピリドン・カルボン酸系抗菌薬 (キノロン) に耐性を示す菌株の分離が目立つようになってきたので、その動向について検索を行なった。方法は 1986 年 10 月から 1987 年 3 月までの間に、私達の検査室で扱った各種検査材料から、NFLX あるいは OFLX ディスクに、阻止円形成の見られなかった菌株を収集して、再度 MIC を測定するとともに疫学的な調査を実施した。

キノロン耐性菌は、*S. aureus* が 1,343 株中 175 株 (13.0%) で最も多く、次いで *P. aeruginosa* の 1,151 株中 100 株 (8.7%)、*S. marcescens* の 136 株中 59 株 (43.4%) の順であり、それらは尿から最も高率に検出され、次いで膿汁、喀痰であった。尿と膿汁から分離されたキノロン耐性菌で最も目立つのは *S. marcescens* であり、尿からは 76.2%、膿汁からは 80.0% と高頻度

を示した。キノロン耐性の *S. aureus* は、種々の検査材料から検出され、院内感染的な様相を示していた。NFLX, OFLX および CPFX に対する感受性は、いずれの菌種においても、各薬剤間に交叉耐性がみられ、一般的には軽度耐性を示す菌と高度耐性菌に大別された。

キノロン耐性菌の他薬剤に対する耐性パターンを調べてみると、*S. aureus* は MRSA でしかも GM や TOB にも耐性を示す菌株が圧倒的多数を占めていた。*S. marcescens* では約半数が被験薬のすべてに耐性であった。これに対し *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis* などのキノロン耐性菌は、被験薬のすべてに耐性を示す株は少なく、大多数がセフェム系薬剤とアミノ配糖体薬のすべてか、いずれかに感受性を有していた。*P. aeruginosa* は種々の耐性型を示す菌株がみられた。上述のことから、キノロン系薬剤の使用が入院患者に対しても著しく増加している現実を考えると、多剤耐性化した *S. aureus*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* などが今後とも臨床問題になることが推測された。

### 303 ピリドンカルボン酸系抗菌薬の尿中抗菌力に関する研究 (第4報)

深田 智子\*・熊田 徹平  
片平 潤一・清水喜八郎

\*東京女子医科大学臨床中央検査部, 同 内科

目的: ピリドンカルボン酸系抗菌薬の尿中抗菌力は  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  が関与していることをすでに報告した。今回、新しいピリドンカルボン酸系抗菌薬を含め  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  ( $Fe^{3+}$ ) が関与しているかどうか検討した。

方法: 臨床分離の *E. coli* を用い、ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPF), NY-198, pefloxacin (PELX), nalidixic acid (NA) について液体希釈法で MIC を測定した。培地は健康成人尿、血尿 (臨床材料) および MHB を pH 7.4, 5.5 に調整し、0.45  $\mu m$  フィルターで濾過滅菌し使用した。

結果: NA では尿、pH の影響はあまりみられなかったが、その他の薬剤では尿、pH 5.5 の培地で抗菌力が低下した。MHB に  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  を添加した場合抗菌力の低下は NA 以外の薬剤で明らかであった。尿中濃度と等量の  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  の添加では抗菌力は1管低下し、4倍量では2~3管低下した。MHB に尿中濃度の約1,000倍の  $Mn^{2+}$ , 約500倍の  $Cu^{2+}$ , 約500倍の  $Zn^{2+}$  を添加した場合すべての薬剤で抗菌力の低下は認められなかった。MHB に  $Fe^{2+}$  ( $Fe^{3+}$ ) を添加した場合、NA では抗菌力は変わらなかった。その他の薬剤では尿中濃度の約100倍の添加では変わらなかったが、約

1,000倍の添加で2~3管の低下を認めた。健康成人尿にヘモグロビンを添加し  $Fe^{2+}$  ( $Fe^{3+}$ ) を尿中濃度の約100倍としたが、抗菌力の低下は認められなかった。

考案:  $Fe^{2+}$  ( $Fe^{3+}$ ) もピリドンカルボン酸の抗菌力に影響するが  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  に比べて関与は少ない。血尿 (臨床材料) の  $Fe^{2+}$  ( $Fe^{3+}$ ) 含有量は100~1,000  $\mu g/l$  であり臨床での影響はないと考えられる。

### 304 新しく登場したピリドンカルボン酸系抗菌薬の抗菌力の比較および耐性分布

石丸 敏之・澤江 義郎  
熊谷 幸雄・高木 宏治

九州大学医学部第一内科, 医療技術短期大学部

竹森 紘一・横田 英子  
九州大学病院検査部

近年のピリドンカルボン酸系抗菌薬の進歩にはめざましいものがあり、新しい薬剤がつつぎと登場してきている。そこで、九大第一内科および検査部に分離された臨床分離株について同時に測定した MIC 値により、これらの薬剤の抗菌力を比較検討した。昭和60年7月から昭和62年4月までの間に分離された *S. aureus* 51株, *E. faecalis* 48株, *E. coli* 49株, *K. pneumoniae* 49株, *Enterobacter* spp. 38株, *S. marcescens* 28株, *P. mirabilis* 17株, Indole (+)-*Proteus* 17株, *Citrobacter* spp. 27株, *P. aeruginosa* 48株, その他の *Pseudomonas* spp. 10株について、PPA, NFLX, OFLX, ENX, CPF, NY-198, T-3262 のMICを日本化学療法学会標準法に準じて、 $10^8$  cells/ml の接種菌液で測定した。

OFLX の MIC<sub>90</sub> は *S. aureus* 0.39, *E. faecalis* 3.13, *E. coli*, *K. pneumoniae* 0.20, *Enterobacter* spp. 0.39, *S. marcescens* 1.56, *P. mirabilis* 0.78, Indole (+)-*Proteus* 0.20, *Citrobacter* spp. 0.78, *P. aeruginosa* 3.13, その他の *Pseudomonas* spp. 6.25  $\mu g/ml$  であった。その他の薬剤との比較では、NFLX は OFLX とほぼ等しいかやや優れた抗菌力を示すものが多く、ENX, NY-198 は OFLX より1段階劣るものが多かった。CPF は OFLX より1段階優れているものが多く、とくに *Proteus* spp. で最も優れていた。T-3262 は OFLX より2~3段階優れた成績であり、PPA は5段階以上劣っていた。

OFLX の三濃度ディスク法による感受性検査成績を、昭和61年1月~6月, 7月~12月, 昭和62年1月~4月に分けて比較すると、昭和61年前半に認められな

かった耐性株が認められはじめ、昭和62年では *E. faecalis* 12.5%, *K. pneumoniae* 25%, *P. aeruginosa* 17.4% に認められた。しかし、*S. aureus*, *E. coli*, *S. marcescens*, *Proteus* spp., *H. influenzae* にはこのような傾向は認められなかった。今後の動向を注目する必要がある。

### 305 *S. marcescens* におけるニューキノロン系、モノバクタム系薬剤の感受性について

柳岡正範・名出頼男・篠田正幸  
高梨勝男・白木良一・石川清仁  
泉谷正伸・安藤慎一  
藤田学園保健衛生大学泌尿器科

目的：近年、臨床尿分離 *S. marcescens* が各種抗菌剤に対し高度耐性を示す株が増加してきている。我々は1977年～1986年までの臨床分離株において、第3世代セフェム耐性菌、イミペネム耐性菌などの検出について報告してきたが、その後ニューキノロン剤耐性、モノバクタム剤耐性についても検討したので報告する。なお、*P. aeruginosa* についても検討したので追加報告する。

材料及び方法：1977年～1986年までの臨床尿分離株の中からの *S. marcescens* 47株を対象にし、ニューキノロン系：NFLX, OFLX, ENX の3剤とモノバクタム系：AZT, AMA の2剤を用い最小発育阻止濃度(MIC)を本学会標準法に従って測定した。

結果：*S. marcescens* の AGs 系 (AMK, GM) および cephem 系 (LMOX, CAZ, CTX など8薬剤) 薬剤に対する感受性は、年次別に耐性化が進んでいる。特に1984～1986年では高度耐性を示した。

ニューキノロン剤については、100 µg/ml 以上を示す高度耐性株は NFLX 9株, OFLX 3株, ENX 6株でいずれも 85～86年の株であった。PPA は MIC で 3～4管高い値であった。AZT および AMA はほぼ同程度の感受性であり、100 µg/ml を示す株は各々1株ずつであった。

*P. aeruginosa* については 81株で検討した結果、NFLX 2株, OFLX 3株, ENX 3株に高度耐性であった。

【問】 当科ではセラチア菌の分離頻度が最近かなり減少しているが、貴病院ではどうか。セラチア菌の耐性化には、背景因子がかなり影響するとみられるが、それについての検討はどうか。(広島大泌尿器科)

【答】 御指摘のように泌尿器科での分離頻度は、発表した院内感染が起因であった流行期以降は病棟・外来と

も減少しほとんどみられなくなりました。耐性化についての背景因子としては cephem 剤新薬の早期使用が誘因であったらうと思います。現在、多剤耐性株で感受性を示すのはモノバクタム剤のみとなっている。その他の背景因子としては検討したうちでは特に特徴的なものはみられなかった。

### 306 Miocamycin の基礎的、臨床的検討

澤江 義郎・熊谷 幸雄  
石丸 敏之・高木 宏治

九州大学医学部第一内科, 医療技術短期大学部

天児 和暢・梅田 昭子  
九州大学細菌学

Miocamycin(MOM) は 16 員環マクロライド系抗生物質であり、マクロライドに特有の苦味がない優れた抗菌力のあるものといわれている。そこで、MOM の抗菌力、吸収・排泄、1日 1,200 mg 投与による臨床効果と副作用の有無について検討した。

九大病院検査部および第一内科にて臨床材料から分離された *S. aureus* 27株, *S. pyogenes* 26株, *S. pneumoniae* 14株, *E. faecalis* 27株, *H. influenzae* 27株について、日本化学療法学会標準法に準じて MOM, EM, LCM の MIC を測定した。MOM の MIC<sub>90</sub> および MIC<sub>50</sub> は *S. aureus* 1.56, *S. pyogenes* 0.39, *S. pneumoniae* 0.39, 3.13, *E. faecalis* 1.56, >100, *H. influenzae* 50 µg/ml であった。同時に測定した EM と比較すると、*H. influenzae* で4段階、その他の菌種では1～2段階劣っていた。LCM とでは *E. faecalis*, *H. influenzae* で3～4段階優れているものがあったが、その他の菌種では1～3段階劣っていた。

*S. aureus* 209 P の増殖曲線に及ぼす MOM の作用をみると、sub-MIC ではコントロールと大差なく、1 MIC では静菌的で、4 MIC で殺菌的作用が認められた。電顕による検索では細胞壁の肥厚と中隔形成不全が主な変化であり、細胞成分の変性も認められた。

健康成人5名に MOM 400 mg を空腹時に内服させたときの平均血中濃度は、内服1時間後に 1.64 µg/ml のピークが得られるが、4時間後には殆ど検出できなくなった。尿中にはごくわずかししか排泄されなかった。

肺炎5例、気管支炎8例、咽頭炎3例、頸部リンパ節炎1例の計17例に MOM 1日、1,200 mg、2～32日間使用した。臨床効果は肺炎、リンパ節炎で100%、気管支炎で62.5%、咽頭炎で66.7%、全体で76.5%に有効であった。*S. pneumoniae*, *H. influenzae* の検出された例では消失した。副作用として軽度の頭痛が1例、5.9%に認められた。臨床検査値の変動は全く認められなかつ

た。

### 307 高齢者感染症における Cefprozime の検討

伊藤 章<sup>1)</sup>・寺田秀夫<sup>2)</sup>・若山 吉弘<sup>3)</sup>  
丸田孝郎<sup>4)</sup>・三木 亮<sup>5)</sup>・難波 経彦<sup>6)</sup>  
保坂洋夫<sup>7)</sup>・田中喜久<sup>8)</sup>・加藤 孝<sup>9)</sup>  
大下寿隆<sup>10)</sup>・天川孝則<sup>11)</sup>・渡辺古志郎<sup>12)</sup>  
桐原直行<sup>13)</sup>・石田秀夫<sup>13)</sup>・山部快太郎<sup>14)</sup>  
鈴木宏志<sup>14)</sup>

<sup>1)</sup>横浜市立大学第一内科, <sup>2)</sup>昭和大学藤が丘病院血液内科, <sup>3)</sup>昭和大学藤が丘病院神経内科, <sup>4)</sup>神奈川県立がんセンター内科, <sup>5)</sup>国立横浜東病院内科, <sup>6)</sup>済生会神奈川県病院内科, <sup>7)</sup>済生会横浜市南部病院内科, <sup>8)</sup>社会保険横浜中央病院内科, <sup>9)</sup>横浜船員保険病院内科, <sup>10)</sup>警友総合病院内科, <sup>11)</sup>横浜赤十字病院内科, <sup>12)</sup>横浜市立市民病院内科, <sup>13)</sup>長津田厚生病院内科, <sup>14)</sup>横浜掖済会病院内科

神奈川県下 13 病院において 65 歳以上の高齢者感染症に対し cefprozime (CZX) を投与し、臨床効果、安全性、高齢者感染症の特徴につき検討した。CZX 投与症例は 107 例で、92 例につき臨床効果を、106 例につき安全性を主治医判定により検討した。男 40 例、女 52 例で、年齢は 65 歳から 94 歳に及び 65~79 歳が 69.6% を占めた。呼吸器感染症 52 例、尿路感染症 21 例、その他感染症 19 例で、基礎疾患を 70 例で有し、慢性閉塞性呼吸器疾患 17 例、悪性腫瘍 15 例、脳血管障害 11 例に有していた。

臨床効果は、呼吸器感染症 71.2%、尿路感染症 75.0%、その他感染症 81.3%、全体では 73.9% の有効率で、基礎疾患のある例の有効率は 71.4% で、ない例の有効率 83.3% に比べると低く、加齢による有効率の低下も認められた。1日 4g 投与症例の有効率は 65.6% で 2g 投与症例の有効率 71.8% より低く、Ccr は中等度障害例の方が、正常ないし軽度障害例より有効率は各々 76.0%、81.8% で低かった。起炎菌は 33 株分離され、菌消失率は 81.8% であった。本剤投与 3 例についての CZX 1g 1 時間点滴後の血中濃度は、 $T_{1/2}$  は平均 2.22 時間で健康成人の 1.33 時間に比べ延長していた。

副作用は認められなかったが検査値異常が 6 例 (5.7%) に認められた。

### 308 Ceftriaxone の高齢者における基礎的臨床的検討

山本 和英・足立 暁

鈴木 幹三・山本 俊幸

名古屋市厚生院内科

加藤 政仁・武内 俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科

目的：Ceftriaxone の高齢者における体内動態に基づいて、新しい治療デザインを考案し、その臨床的有効性を投与間隔別に検討した。

方法：重篤な基礎疾患のない高齢者 3 名 (男 1 名、女 2 名、平均年齢 76 歳、平均体重 31 kg、平均 Ccr 43 ml/min、平均 ICG 15 分値 4%) における CTRX 1.0 g 点滴静注時の血中、尿中濃度を *E. coli* を検定菌とする disc 法により測定した。臨床的には高齢者 59 例 (男 30 例、女 29 例、平均年齢 83 歳) で検討し、疾患の内訳は肺炎 29 例、下気道感染症 11 例、尿路感染症 17 例、胆道感染症 2 例である。肺炎については投与方法を毎日投与群、隔日投与群、2 日に 1 回投与群、3 日に 1 回投与群とと比較検討した。

成績：1) 体内動態は、24 時間、48 時間、72 時間の血中濃度が各々 31.7、11.3、4.2  $\mu\text{g/ml}$  で、平均  $C_{\text{max}}$  は 166  $\mu\text{g/ml}$ 、平均  $T_{1/2\beta}$  は 13.9 時間、平均 AUC は 4,334  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  であった。尿中濃度は投与開始から 4 時間までがピーク (平均 1,150  $\mu\text{g/ml}$ ) で以後漸減し、60 時間から 72 時間 14  $\mu\text{g/ml}$ 、72 時間までの尿中総排泄率は 46.3% であった。2) 臨床的には肺炎の有効率は 19/29 (65%) で、投与間隔別の有効率は毎日投与群 7/12 (58%)、隔日投与群 9/12 (75%)、3 日に 1 回投与群 3/5 (60%) であった。下気道感染症 11 例、尿路感染症 17 例、胆道感染症 2 例は、それぞれ有効率が 6 例 (55%)、10 例 (59%)、2 例 (100%) であった。3) 細菌学的効果では 35 株中 21 株 (60%) が消失し、特に肺炎球菌、大腸菌、肺炎桿菌に有効で、黄色ブドウ球菌、緑膿菌は除菌率が低かった。4) 副作用はみられず、BUN 上昇 2 例、Al-P 上昇、GOT 上昇、GOT・GPT 上昇が各 1 例にみられたがいずれも本剤投与終了後に無処置で速やかに改善した。

結論：高齢者において本剤は 1.0 g の点滴静注投与で 48 時間後の血中、尿中濃度が各々 11.3、74.6  $\mu\text{g/ml}$  であり、その体内動態からみて、高齢者では投与間隔あるいは投与量を考慮した治療が必要と思われた。

### 309 MDP-Lys (L 18) の白血球減少症治療効果—グルタチオンとの比較

石田佳久・中島良平・高森敦子  
大谷 剛・采 孟・長田恭明  
第一製薬中央研究所

我々は従来、合成 MDP 誘導体、MDP-Lys (L 18) (以下、L 18) の生体防御賦活効果について検討し、その主作用の一つとして白血球増多効果を本学会で報告してきた。今回は、すでに白血球増多剤として臨床適用されているグルタチオン (GSH) との効力比較を実験的マウス白血球減少モデルを用いて検討した。

方法：白血球減少モデルは STD-ddY 系マウス (6 週齢、♂) にサイクロフォスファミド (CY) を 100 mg/kg の割合で 1 日 1 回連続 3 日間腹腔内投与して作製した。これらのマウスに L 18 を 100  $\mu$ g/マウスまたは GSH を 100, 20 あるいは 4 mg/kg の割合でそれぞれ 1 日 1 回連続 3 日間皮下投与し、連日一定時間帯に末梢白血球数を計測した。

結果：CY 投与後に L 18 を投与したマウスの白血球数は非投与対照群と比較して早期に正常値に復帰した ( $p < 0.01$ )。一方、GSH 投与マウスでは、投与量にかかわらず白血球数回復促進効果は認められなかった。これは、その最高用量 100 mg/kg を CY 投与前あるいは CY と同時に投与しても同様で、いずれの用法にも明瞭な白血球減少治療効果は認められなかった。

結論：本モデルに対する L 18 の白血球数回復促進効果は GSH のそれよりも優れていることが明らかになった。また、放射線照射モデルに対する両薬剤の治療効果比較成績も併せ報告する。

### 310 MDP-Lys (L 18) の白血球減少モデルにおける血清 CSF 活性増強効果

山口 文恵・中島 良平  
宮前智栄美・赤崎 盛昭  
第一製薬中央研究所

抗癌剤や放射線による治療は、しばしば白血球減少症をひきおこし、感染抵抗性の減弱を招来する。MDP-Lys (L 18) (以下、L 18) は、正常マウスにおいて、CSF 活性増強作用とこれに基づく白血球増多作用をもつ MDP 誘導体である。また、本剤はマウスのサイクロフォスファミド (CY) および X 線照射による白血球減少モデルにおいても白血球数回復促進効果をもつことが明らかとなった。そこで今回は、これらの白血球減少モ

デルを用い、本剤の血清 CSF 活性に及ぼす作用を検討した。

方法：1) 使用動物：6 週齢の STD-ddY 系雌性マウス。2) 白血球減少法：100 mg/kg の CY の 1 日 1 回 3 日間連続 ip 投与、あるいは 100 R-X 線の全身照射。3) 血清 CSF 活性測定法：*in vitro* コロニー形成法。4) L 18 の投与：100  $\mu$ g/マウスを 1 日 1 回 3 または 8 日間連続 sc 投与。

成績：CY による白血球数の減少は CY 投与開始後 8 日に正常レベルに回復した。この時の血清 CSF 活性は CY 投与開始後 7 日に一過性の増強が認められたのみであった。また、X 線照射による白血球数の減少は照射後 6 日より徐々に回復した。この時の血清 CSF 活性は照射翌日の有意な減少後回復し、4 日後には一過性の増強を認めた。L 18 の投与はいずれのモデルにおいても、白血球数の回復を早め、この時の血清 CSF 活性を投与開始後 1 日より有意に増強した。

結論：L 18 は白血球減少モデルにおいて血清 CSF 活性増強作用をもつことが明らかになった。また、本モデルにおける L 18 の白血球数回復促進効果は、血清 CSF 活性増強によるものと考えられた。

### 311 実験的顆粒球減少症マウスにおけるヒト G-CSF の感染防御効果 (II) —抗生物質の効果増強作用について—

松本雅彦・松原秀三・松野 隆  
田村政彦・服部有宏・野村 仁  
尾野雅義

中外製薬(株)探索研究所

横 田 健  
順天堂大学医学部細菌学

Human granulocyte-colony stimulating factor (hG-CSF) はヒト細胞株 CHU-2 細胞の培養上清より精製純化した糖蛋白で、好中球を増殖・分化させる。すでに、ヒト G-CSF の遺伝子はクローニングされ大量生産も可能となっている。本学会で我々は顆粒球減少症マウスを用い、天然型のみならず recombinant G-CSF (rG-CSF) の感染防御効果ならびに抗生物質との併用効果について報告した。

(方法) 顆粒球減少症は ICR 雄マウス (7~9 週齢) に cyclophosphamide (CPA) 200 mg/kg を腹腔内投与して作製した。翌日より hG-CSF、または rG-CSF を 4 日間皮下投与し、その最終投与 4 時間後に *P. aeruginosa* GNB-139, J-276, *S. marcescens* TO-101, *E. coli* C-

11, *S. aureus* JU-5, *C. albicans* U 50-1 を皮下, 腹腔内または静脈内感染した。抗生物質 (cefsulodin (CFS), dibekacin (DKB), gentamicin (GM)) は感染1時間後に皮下投与した。

(結果) A. 感染防御効果: 1) 末梢血好中球はCPA投与4日後に最も減少したが, CPA投与翌日よりhG-CSFを投与するとその減少は完全に阻止された。2) CPA処置マウスの*P. aeruginosa*に対する感染抵抗性は著しく低下したが, 1日当りhG-CSF 1  $\mu$ gを4日間投与すると, 正常マウスと同程度に回復した。3) 同様の感染防御効果は*S. marcescens*, *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans* 感染においても認められた。4) その作用機序として, 感染局所への成熟好中球の浸潤が重要と考えられた。

B. 抗生物質との併用効果: 1) 緑膿菌 10<sup>6</sup>CFU 感染: CFSの単独治療は正常マウスで有効, CPA処置マウスで無効であった。ところがCPA処置マウスにhG-CSFを投与すると, CFSによる化学療法が有効となった。2) 緑膿菌 10<sup>7</sup>CFU 感染: CFS+DKBまたはGMの治療は正常マウスで有効, CPA処置マウスで無効であった。ところがCPA処置マウスにhG-CSFを投与すると, CFS+DKBまたはGMによる化学療法が有効となった。

C. rG-CSFの感染防御効果は, 緑膿菌の皮下感染モデルにおいて天然型と同様に認められた。これらの成績より, ヒトG-CSFは好中球の増殖・分化を刺激することにより, 感染に対する宿主の抵抗力を高めるとともに, 抗生物質による治療効果を高める可能性が示唆された。

### 312 $\beta$ -lactam系抗生剤の sub-MIC に関する研究—高齢者血清中での抗菌作用

四辻 彰・伊東 優子

保田 隆・才川 勇

富山化学工業株式会社総合研究所

大角 誠治・矢野 三郎

富山医科薬科大学第一内科

目的: 我々は第32回本学会東日本支部総会において糖尿病患者血清中における $\beta$ -lactam系抗生剤の sub-MIC 濃度での抗菌作用について報告した。今回, 諸臓器機能の低下, 各種抵抗力の減弱などにより易感染性であるとされている高齢者血清中での抗菌作用について検討を加えたので報告する。

材料および方法: 被験菌として臨床分離株でヒト血清中でも死滅しない*E. coli*, *P. mirabilis* などを用いた。薬剤の殺菌作用は 1/4 MIC 濃度の薬剤を添加した高齢

者血清, 健常者血清および nutrient broth (NB) 中に被験菌を接種後, 4時間目の生菌数の増減を調べた。

結果: 高齢者の血清殺菌力は健常者に比べ *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては弱まっている例が多かった。*P. mirabilis* T-277 株に対しては約半例で高齢者の血清殺菌力は強まっていたが, T-250 株に対して強まっている例はなかった。*P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* に対しては健常者と同等の殺菌力であった。次に $\beta$ -lactam系抗生剤の sub-MIC 濃度における抗菌作用を被験菌として *E. coli*, *P. mirabilis* を用いて調べた。PIPC, CPZ, CBPZ は NB 中でも健常者血清中でも高齢者血清中でも殺菌的ないしは静菌的に作用した。一方, CBPC, CEZ, CMZ は NB 中では菌の増殖をやや阻止したが健常者血清中や高齢者血清中ではほとんど抗菌作用を示さなかった。

考察: 高齢者の血清殺菌力の強弱は菌種, 菌株によって異なっていた。高齢者血清中の殺菌増強因子としては非働化で弱められる物質や lysozyme などが推定された。

### 313 ヒト白血球の貪食殺菌能からみた抗緑膿菌抗生物質の効果 (第2報)

西村 忠史・田吹 和雄

大阪医科大学小児科学教室

領 木 忠 男

大阪医科大学微生物学教室

目的: 白血球の貪食殺菌作用は細菌感染に対する生体防御機構の中でもとくに重要な役割を占めている。感染症の中でも緑膿菌によるものは適正な化学療法でもって難治性で予後も悪い。そこで我々は, 抗生物質の細菌に対する効果をヒト白血球の貪食作用のもとで抗緑膿菌抗生物質とくにアミノ配糖体 (AGs) を中心に $\beta$ -ラクタム系抗生物質も含め比較検討した。

方法: 被験菌として緑膿菌 G 群菌を用いた。被験菌を白血球ならびに 1, 1/2, 1/4, 1/8 MIC の GM, SISO, AMK, TOB, PIPC, CFS, FOM とともに培養し, 1時間目, 2時間目の残存総生菌数, 白血球内・外生菌数をコロニー・カウントで算定した。さらに, 被験菌を 1~1/8 MIC の上記各薬剤で 15 分間処理した後白血球内・外の生菌数を経時的に測定した。また, 抗生物質で 15 分間処理後の菌について以後の菌増殖の推移を検討した。

結果: 抗生物質と菌, 白血球をともに培養した場合の総生菌数は抗生物質単独の場合に比べ減少し, 2時間目により顕著であった。GM, SISO, TOB では 1/8 MIC でも効果がみられ, AMK ではやや劣っていた。CFS,

PIPC では  $1/4$  MIC 以下で AGs に比べ劣った。また、白血球内・外生菌数の推移から検討した場合においても、ほぼ同様の結果が得られた。次に、菌を 15 分間前処理した場合、GM, SISO, TOB の 1,  $1/2$  MIC, AMK, FOM の 1 MIC で無処理に比べ内・外生菌数の減少がみられたが、それ以下の濃度では効果はみられなかった。抗生物質で 15 分間処理後の菌は GM, SISO, TOB の 1,  $1/2$  MIC, AMK の 1 MIC で 2 時間目まで菌

の増殖抑制がみられたが、3 時間目ではすべての薬剤で抑制はみられなかった。

むすび：以上のように、抗生物質は MIC 以下の濃度でも白血球との協力効果がみられその程度は薬剤により差があり、これは薬剤の MIC と MBC の差や白血球内への移行の差ではないかと推察されたが、さらに詳細な検討が必要である。