

## 第 36 回日本化学療法学会西日本支部総会

会期：昭和 63 年 12 月 8, 9 日

会場：高知県民文化ホール，高知市立中央公民館

会長：荒田次郎（岡山大学医学部皮膚科）

## 特別講演 I

*Branhamella catarrhalis* 感染症

松本 慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

1980 年 1 月慢性気管支炎の急性増悪の際に得られた膿性痰のグラム染色所見は、多数の好中球に貪食されたグラム陰性球菌と好中球周辺と同菌の存在を示し、その細菌は、1970 年 CATLIN により *Neisseria catarrhalis* から *Branhamella catarrhalis* (以下 *B. catarrhalis*) とされた細菌であることが、各種糖非分解とクエン酸塩反応陽性の主要鑑別点から判明した。

1980 年の初頭に気付かれたこの細菌に対する化学療法によって、臨床症状と細菌の消長が一致することから、この細菌が起炎病原であると推定された。この症例以後に病原菌と推定された細菌は  $\beta$ -lactamase 産生菌であるものがあることも知られ、かつ病原菌となる本菌は化学療法前に  $\geq 10^7$ /ml であることも知られた。

本菌はそれまで口腔内常在細菌叢の一種であり、非病原菌であると考えられていたため次のような厳格な規準を定めて起炎菌を決定した。

1. *B. catarrhalis* 呼吸器感染症の診断規準

- 1) 膿性痰であり、 $\geq 10^7$ /ml に本菌が分離される
- 2) 喀痰のグラム染色所見で、好中球の内・外に本菌を多数に認めること
- 3) 本菌に有効な抗菌性薬剤の投与により、本菌の消失や減少と共に、喀痰の量、性状の改善が認められかつ検査所見も改善を示す

(4) 気道分泌物内の本菌の検出も参考とする)

この 1)~3) 項を定めた。

1980 年 6 月までの検討により、6 症例（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、肺気腫＋感染など）、7 感染症を経験し、1981 年 1 月の日本医事新報 (No. 2961) 上に報告した。

2. 1981 年までの諸外国ならびに本邦における本症の報告

呼吸器感染症では典型的な日和見肺炎として 1970 年

McNEELY が始めて報告し、1978 年広田も胃癌の末期肺炎としての本症を報告した。慢性呼吸器感染症としては、1978 年 NINANE が塵肺＋感染症例 11 例の TTA より本菌を分離したが、ステロイド剤投与中であり、これらの症例も日和見感染と見なした。私共の日本医事新報上の主要点は、私共の経験症例は普遍的感染症であると記述した点にある。ただし NINANE は *B. catarrhalis* の  $\beta$ -lactamase 産生につき記載している。

3. 日本内科学会雑誌 (1982 年 2 月) に掲載した本菌性呼吸器感染症について：

私共の教室での 1975 年以降教室に全部保存してある資料を retrospective に見直すと、先述の *B. catarrhalis* 呼吸器感染症は 1976 年より 1 例が見出されたが、1980 年以降急増し 1982 年 6 月までに 26 症例（肺炎 1, 急性気管支炎 7, 慢性気管支炎 17 例等）が経験され、その中免疫不全の非保有者 54%, 複数菌感染は 6/31 であることを報告した。

本論文の要点は 1) 普遍的感染症としての急増であり、日和見感染と一線を画すべきこと、 $\beta$ -lactamase 産生菌は約 50% であるが、口腔内 *Neisseria* は  $\beta$ -lactamase を産生しないこと等である。

(さらに 1982 年 12 月、教室の永武等は本菌の  $\beta$ -lactamase 産生について日本化学療法学会雑誌に詳細に発表し、 $\beta$ -lactamase inhibitor 併用の意義も発表した。)

4. 英国エジンバラ市立病院の *B. catarrhalis* 感染症の報告と ALTKIN らの報告：

1983 年、McLEOD らは Brit Med J に上記病院における 1981 年以降に急増した本症を報告し、 $\beta$ -lactamase 産生菌率も同時に増加していることを報告した。この成績は私共の成績と酷似していたが、全 81 症例中 3 例が不適切な化学療法により死亡した。McLEOD は本菌の病原性を否定できず、むしろ積極的にその病原性を指摘した。

1983 年ニュージーランドの ALTKIN は 11 症例の本症を報告し、その診断根拠を喀痰のグラム染色所見の特性と  $\geq 10^7$ /ml 以上の菌数であるとした点は、私共と同様であった。

5. *B. catarrhalis* 心内膜炎症例と呼吸器以外の本菌

## 感染症

1930年以後本菌による、呼吸器以外の感染症として、心内膜炎、髄膜炎、副鼻腔炎等が極めてまれに報告されてきた。私共は血液培養陽性の2症例を経験したが、前者は71歳の免疫不全も呼吸器障害もない男性例でヘルニア手術後の肺炎で、後者は29歳の僧帽弁置換術後に発症した、長崎大学第三内科での本菌心内膜炎で、私共が病初期2回血中より本菌を分離した。この本菌は $\beta$ -lactamase陰性のため、ABPCの点滴療法8週にて完治した(日内会誌1984年10号に発表した)。

### 6. 本邦における早期の本菌感染症の主要報告:

奈良医大沢木ら、東北大西岡ら、金沢医大早瀬らの報告が主要である。沢木はTTAで本菌感染症を、西岡らは抗生剤感受性を、早瀬らは呼吸器感染症を発表した。

### 7. *B. catarrhalis* 呼吸器感染症の年次推移と $\beta$ -lactamase産生率

1975年から1987年までの当教室とその一部関連施設での呼吸器感染症の起炎菌(1症例で感染エピソードに対応する起炎菌を初回一度のみ採用)の推移から見て明らかに1980年より急増している。1986年の単独菌の割合は10.1%であり、単独菌中の起炎菌率はインフルエンザ菌、緑膿菌、ブランハメラ、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌の順となった。

1976~1987年までの本感染症の感染エピソード数と全感染エピソードに対する割合ならびに $\beta$ -lactamase産生率を見ると、1980年より急増し1984年でピークに達し、以後1987年までの全感染エピソードに対する割合はやや減少し一定化の成績を得たが、 $\beta$ -lactamase産生率も1975年50%以後60~90%と上昇し、1984年、1985年でピークとなり、現在約70%である。この事象は1984年より本邦で汎用され始めたニューキノロン剤によるものと推察される。

また1980~1984年にわたり各年次の*B. catarrhalis*のABPC, AMPC, CEZ, CMXへの感受性を検討したところ、前3者は有意に年次の耐性化への方向が明らかであり、CMXでさえ細菌学的耐性化(ただし臨床的耐性はない)が認められた。さらに永武は1985年Tohoku J. Exp. Med. 147, No. 1に精細に報告した。この $\beta$ -lactamaseはpenicillinase型でAugmentin® Sulperazone®に感受性が高く、ニューキノロン、EM, MINOにも同様に感受性が高い。

三橋らによれば、*B. catarrhalis*の産生するpenicillinaseは免疫学的にも新型であるとされ、群大の高橋らは、以前の研究と異なり、本菌の耐性が非耐性菌に接合伝達できることを証し、KAMMEと等しく、新しい成績を示した。ただし現在まで、明らかなplasmiaは得られ

ていない。

### 7. *B. catarrhalis*の病原性をめぐる検討:

私共の最大の関心は、この細菌がいかにして病原性を獲得したかの解析である。

その病原性は $\beta$ -lactamase産生と密接なものとして推測されるのみである。そこで私共は本菌の疫学的検討と口腔粘膜細胞付着性を比較検討した。その成績は力富らが日本胸部疾患学会雑誌(24, (No. 6) 1986)に、MBAKIらはTohoku J. Exp. Med. (153, 111, 1987)にすでに発表したの以下に成績の要約を示した。

(i) 長崎市における約2年間の検討で発症数は気温に逆相関を示した。(冬>秋>春>夏)

(ii) 1年間にわたり慢性呼吸器感染症患者の口腔粘膜細胞への本菌の付着性は(i)の成績と同じく冬期に最も高く明らかに有意であった(同一症例での経過も同じ)。

(iii) 口腔粘膜細胞に対し、 $\beta$ -lactamase産生菌の方が非産生菌に比し有意に高率であった。

(iv) 正常者は慢性呼吸器感染症に比較し、その付着率は有意に低く、冬でも同様に著しく低率であった。

(v) これらの差異はNeisseria属では認められなかった。なお米国のVAN-HAREらは1987年本菌による急性中耳炎での私共と同じ季節の変動を報告している。

### 8. *B. catarrhalis*性呼吸器感染症の臨床像:

永武は感染学雑誌1988年2月号に1976~1985年までに経験された186症例239感染エピソードを対象に病態を起炎性に関する臨床的解析と題して報告した。肺炎13、急性気管支炎24(計15.5%)、慢性気管支炎は87で36.4%を占めた。単独菌感染は57.4%で、複数菌感染はインフルエンザ菌とが最多で、本菌+インフルエンザ菌+肺炎球菌はこれに次いだ。発熱患者の方が、白血球増多、CRP陽性になりやすい。

さらに当内科、国立川棚病院、長崎労災病院、江迎病院、老岐公立病院の5内科の協力を得て1988年1月1日より9月30日までの9か月にわたり本症を検討した。全体で82症例で94エピソードにわたる。(肺炎8、急性気管支炎12他は慢性呼吸器感染症)、肺炎3例と急性気管支炎の全例に基礎疾患なく、経口PC剤は無効でOFLXで有効となった。単独菌感染症は70%で複数菌は上記同様であり、直接死亡例はなかった。 $\beta$ -lactamase産生率は64~80%であった(詳細は後日発表)。

### 9. *B. catarrhalis*と肺炎球菌の拮抗

複数菌感染として上記2菌が少ないことを明らかにするために検討し、次の結果を得た。

1) 肺炎球菌はこの2者混合培養に際し対照と同様に生育するが*B. catarrhalis*は減少し死滅するが、24時間

後の pH は 6.0 であった。

2) *B. catarrhalis* は pH 6.0 では増殖できないが、肺炎球菌による増殖抑制は pH のみによるものでないことが、グラム染色形態、電顕、トリプシン処理にて判明し、肺炎球菌の産生する bacteriocin 様物質も想定した。

以上 *B. catarrhalis* 感染症が 1980 年来今日普遍的感染症に変貌した事実と私共の研究（基礎・臨床）の概要を他の文献と比較しながら述べた。（共同研究者：永武毅、力富直人、MBAKI UNSHARA、渡辺貴和雄、中山隆英、鈴木 寛、隆杉正和、山内壯一郎、井手政利、川内安二）

## 特別講演 II

### ハイテク時代の細菌学的検査

—感受性テストの評価と自動化の試み—

佐々木 匡秀

高知医科大学検査部

#### 1. はじめに

昭和 60 年 5 月から 1 年間、北海道から九州までの 197 検査施設によって各種臨床材料分離菌 34,062 株が集められ、抗菌薬感受性調査が順天堂浦安病院の故小酒井望博士を中心に実施された<sup>1)</sup>。その結果は予想に違わず、新薬といえども耐性菌が存在し、また同一菌種でも材料別で感受性が異なっており、いかに広範囲に感受性を有する薬剤が開発されても、抗生物質の投与時には抗菌薬感受性検査が必須の治療指針であることが改めて示唆された。

ところが、この感受性検査にも数多くの問題を有している。その一つは繁用されているディスク法で、これには一濃度と三濃度の二法があり、これ等の間の判定の食い違いもさることながら、ディスク中の含有薬剤濃度が判定結果を大きく左右する点である。一方、最近宣伝されはじめた最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法には、古くから平板希釈法と液体希釈法がある。このうちの液体希釈法は試験管を用いるマクロ希釈法とマイクロトレイを用いるミクロ希釈法があるが、いずれの操作法も非常に煩雑で人手を必要とするためルチン検査として導入することは困難である。

そこで、当検査部で血清検査や輸血検査用にと開発したロボットシステム<sup>2,3)</sup>を応用し、ミクロ希釈法に基づく血清検査用マイクロプレートを用いる MIC 測定用ロボットの開発を試みたので、その概略を紹介した。

#### 2. MIC 測定用ロボットシステムの概要

本装置は、MIC 測定法に必要な全作業工程、すなわち、①依頼抗菌剤のマイクロプレートへの段階希釈濃度調整→②釣菌→③増菌→④マイクロプレートへの菌液の分注→⑤振盪培養⇄⑥比濁測定→⑦報告（ただし⑤と⑥の間は 2 時間毎の繰り返し操作）をすべて自動で測定するよう考案したものである。これらの操作を能率化するために、セイコー RT-3200 と RT-2000 の 2 台のロボット間に円形で水平回転式の恒温槽（振盪培養用ターンテーブルユニット）を設置し、かつそれぞれのロボットの周辺に各種の測定操作支援用の周辺機器（ユニット）類を配置した。

主な仕様を表 1 に示す。

表 1 MIC 測定用ロボットの主な仕様事項

項目	仕様条件
測定可能な菌種	好気性菌, 通性嫌気性菌
測定薬剤	高知医科大学薬剤部が所有する各種抗生物質のうち 24 種類の薬剤がセット可能 16 薬剤を選択測定 (そのうち 8 薬剤は固定)
測定方法	マイクロプレートを用いたミクロ液体希釈法 (MIC 測定法)
測定条件 (計測時間)	2 時間毎の繰り返し測定 (マイクロプレート 1 枚当たり 1.5 分)
主な作業内容	増菌, 薬剤の希釈調整と分注, 接種菌液の調整と接種, 培養および MIC 結果判定
最大処理検体数	40 検体/日
マイクロプレート	96 穴 (8×12) 平底プレートと専用の蓋
増菌用容器	10 ml 用ディスプレイザブル注射器 (透明な材料で目盛りなし) 18G 注射針 (1.25×38 mm)
ロボット本体	セイコー RT-3200…1 台 セイコー RT-2000…1 台 } 計 2 台
主な周辺機器構成	1. 増菌用容器搬送ユニット 2. 増菌用ロータユニット 3. 抗菌剤プレート作製ユニット (RT-2000 を中心としたもの) 4. 測定操作コントロールユニット (RT-3200 を中心としたもの) 5. 振盪培養用ターンテーブルユニット (マイクロプレート 80 枚収納可能) 6. 結果判定ユニット (マイクロプレートリダー 2 台) 7. 制御ユニット (IBM 5550-TOA-80386 32 bit) 60 MB のハードディスクを接続
大きさ	幅 2,370×奥行 1,100×テーブル面高 800 mm. (ロボット稼働時は最大 1,200 mm の高さとなる)
所要電源	AC 100 V (20 A)
所要空気圧	4 kgf/cm <sup>2</sup>

### 3. 開発した周辺機器とその構成

#### 1) 増菌用容器搬送ユニット

増菌用容器には、18G 採血針を付けた市販のディスプレイサブル注射器(10 ml 用)を使用した。本ユニットは、増菌用容器にあらかじめ一定量の増菌用培地を入れておき、寒天平板の上のコロニーを採血針で釣菌した増菌用容器を本装置内へ自動的に供給する装置である。一方、検体数が多数のためにロボット操作が停滞した時には、容器内での増菌が抑えられるように冷却機構も備えた。

#### 2) 増菌用ロータユニット

常に増菌容器内を攪拌しながら増菌させるために、縦方向に回転するロータ型恒温槽を作製した。本ユニットは増菌容器が最大 40 本セットできるもので、1 回転毎に全容器の増菌状態(濁度)を計測する装置である。

#### 3) 抗菌剤プレート作製ユニット

本ユニットは、薬剤槽にセットされた 24 薬剤の中から臨床医からオーダーされた 16 薬剤を選択し、2 枚のマイクロプレートに分注して抗菌剤の段階希釈液を作製する装置である。

ユニットの構成は、RT-2000 ロボットの先端に連続分注用 8 連ピペットや段階希釈用 8 連ピペット等を取り付け、周辺に、チップセレクト、薬剤冷却攪拌槽および培地槽を配置したものである。

#### 4) 測定操作コントロールユニット

本ユニットは、各ユニット間での増菌用容器の移動、マイクロプレートの分配、増菌した菌液の分注および抗菌剤プレートの比色計への移動等、測定操作に準じて可動する装置である。

その構成は RT-3200 ロボットの先端で、増菌用容器グリップ、マイクロプレートグリップや多機能 8 連ピペット等を、ちょうど技師が手で実施するように、それぞれ持ち替えては作業ができるように特別な工夫がなされたもので、周辺にその関連する機器を配置したユニークな装置である。

#### 5) 振盪培養用ターンテーブルユニット

本ユニットは、抗菌剤プレートを 80 枚(40 検体分)を 37°C に保温し、常に振盪しながら培養するターンテーブル型恒温槽である。

#### 6) 結果判定ユニット

一定時間毎に抗菌用プレート内の菌の発育状態を測定する比濁計で、東洋曹達のマイクロプレートリーダー(MPR-A 4)を 2 台セットした装置である。

#### 7) 制御ユニット

各ユニットの総合的な制御管理を行なうためのコンピュータで、60 MB のハードディスクを接続した IBM

5550-TOA (80386 32 bit) を用いた。

#### 4. 機能と操作手順

本ロボットシステムは、増菌用容器(注射器)に釣菌した培地を一定量入れて装置にセットすると、自動的に増菌用ロータへ挿入して増菌操作を開始し、一方では依頼された薬剤を自動的にマイクロプレートへ選択分注して抗菌用プレートを作製する。

増菌が一定濃度に達すると、増菌用ロータからロボットにより持ち出され、抗菌用プレートに接種し、ターンテーブル恒温槽中で振盪培養される。さらに一定時間毎にプレートリーダーで増菌状態を追跡しながら MIC を測定する。

本システムの最大検体処理数は 40 検体/日で、その操作過程は、検体数や装置の状態により、アトランダムに処理ができるようにも設計した。

したがって、操作手順としては、各種抗菌剤の薬剤槽への補充、ピペット先端チップおよびマイクロプレートの補充等を行なったのち、増菌用容器に寒天平板から目的のコロニーを釣菌し、本装置にセットするのみでよい。

#### 5. ロボットによるミクロ希釈法の精度

本システムの基本精度を吟味するために、精度管理用菌株(EXA strain, 三光純薬)のうち *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) および *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) の 3 株につき、抗生物質 CBPC, PIPC, TIPC, CPZ, CTX, AMK, GM, および TOB の 8 種について、NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) 標準希釈法に基づく、ミクロ希釈法<sup>4)</sup>を本ロボットシステムで実施した。

その結果は、*E. coli* と CBPC, *E. coli* と PIPC および *E. faecalis* と CBPC の 3 組の組合せのみ 1 穴外れたが、その他は NCCLS が定める許容範囲内<sup>5)</sup>の成績であった。

#### 6. 本法と平板希釈法との比較

本法と手法での平板希釈法を、それぞれ NCCLS 法標準希釈法に準じて、臨床分離株計 98 株(腸内細菌 16 菌種 53 株、ブドウ糖非発酵菌 7 菌種 29 株およびグラム陽性球菌 3 菌種 16 株)について、前記 8 種類の抗生剤について比較検討した。

結果は、計測開始 10 時間後の判定で両測定法間に 1 穴差までが 95.8%, 2 穴差だと 99.5%, 3 穴差では 100% の一致がみられた。

#### 7. おわりに

本装置の特色は、患者に投与する抗菌剤そのものを段階希釈して抗菌剤プレートとし、その感受性を測るので、投薬の有効、無効が直接的に判定できることと、<sup>24</sup>

薬剤中 16 薬剤を臨床医が自由に選択できるように工夫した点にあるといえよう。

ロボットシステムを細菌感受性検査の応用に着手してから、すでに、2年の歳月を費やしたが、種々の付属装置類を考案した結果、ようやくここに、MIC 測定法のロボット化の実験に成功した。しかし、まだまだ所々に不備な点が見つかり、検討の余地が残っていることも事実である。今後、さらに改良を加え、より完全な装置へ近づきたいのが本音である。

#### 文 献

- 1) 小酒井望：各種臨床材料分離菌の抗菌薬感受性調査報告書、OFLX 感受性測定研究会。於私学会館（東京）：1987 年 4 月
- 2) 佐々木匡秀：臨床検査室のロボット化。臨床病理, 35(10)：1072~1078, 1987
- 3) 小倉克巳，他：血清検査，輸血検査用ロボットシステムの考案—セイコー RT-3000 ロボットを用いて—。JJCLA, 12(5)：613~618, 1987
- 4) 菅野治重：薬剤感受性測定法の種類と原理。検査と技術, 13：889~894, 1985
- 5) 菅野治重：NCCLS 標準法(2)，希釈法。検査と技術, 15：699~705, 1987

#### 特別講演 III

##### 癌化学療法の臨床

—最近の動向を中心に—

大 熨 泰 亮

岡山大学第二内科

癌化学療法の歴史は第 2 次大戦直後の nitrogen mustard に始まるが、抗菌化学療法の進歩に比べその歩みには遅々たるものがあつた。最大の理由は、癌化学療法において選択毒性を有する薬剤がないこと、total cell kill を達成しない限り治療が得られないことの 2 点に集約されよう。癌化学療法は、このようなハンデを背負いながらも確実な進歩を遂げ、いくつかの血液腫瘍（小児および成人急性白血病，悪性リンパ腫瘍），絨毛癌，睾丸腫瘍などの一定数には治癒を，頭頸部癌，肺癌，卵巣癌，肺小細胞癌などに有意の延命効果をもたらすまでに成長した。このような成果は、1960 年代後半から 1970 年代初頭の 5-FU, vincristine, bleomycin, Ara-C, daunomycin, adriamycin などの出現に、そして 1970 年代末における cisplatin, etoposide などの出現に負うところが大きい。

演者は、curable malignancy とされる悪性リンパ腫と、有意の延命が可能な肺小細胞癌の治療経験を通して、臨床の立場から、交替療法，hybrid 化学療法などを

中心とする多剤併用療法の現況，薬剤耐性の問題，最近注目されている dose intensity の概念などについて述べた。また，最近の開発になる薬剤のなかから，興味深いいくつかをとり上げ話題とした。

#### 特別講演 IV

##### 抗菌物質のアレルギー

池 澤 善 郎

横浜市立大学皮膚科

近年，抗菌剤の開発は目覚ましく，次々と新薬が登場し，その使用頻度が増加すると共に，これらの抗菌剤による薬疹が増えている。そのため，薬疹の原因薬剤別頻度では抗菌剤が最も多く，その発症の大半が抗菌剤アレルギーによるとされている。そこで，本講演では，抗菌物質のアレルギーと題して，①抗菌剤の薬疹の臨床統計，②抗菌剤アレルギーによると思われる薬疹の発症機序，③抗菌剤アレルギーに影響を及ぼすと考えられる諸因子などについて述べた。

##### 1. 抗菌剤の薬疹の臨床統計

全体の薬疹は，最近の 15 年間（1973~1987），外来患者に占める比率が 1~2% 台と大きな変化はみられていないが，最近の 5 年間（1983~1987）は 2% 台が多くやや増加のきざしがうかがわれる。個別に抗菌剤の薬疹をみると，絶対数では 20 年前の 1973 年度に比べて，以後明らかな増加がみられるものの，全薬疹に占める比率では 1985 年以降むしろ減少傾向がみられる。これはこの数年循環器系治療薬による薬疹の増加に伴う相対的な地位の低下に基づくものである。しかしながら，抗菌剤による薬疹の頻度は，最近の 5 年間（1983~1987）でも 41.2% と，第 2 位の循環器系治療薬によるものの 16.1% を大きく引き離している。薬疹の原因薬剤である抗菌剤の大半は抗生剤で，そのなかでも penicillin (PC) 系と cephem (CM) 系が大部分を占め，1985 年以降ではそれ以前とは逆に CM 系が PC 系を上回る傾向にある。またその他の抗菌剤による薬疹の全体の頻度に大きな変化はみられていないが，その内訳をみると最近では pyridon carboxylic acid (PCA) 系合成抗菌剤の普及に伴い，これまでのサルファ剤や抗結核剤などによる薬疹にかわってこの PCA 系によるものが徐々に増える傾向がある。

次に，薬疹患者の年齢分布をまず全体の薬疹についてみると，最近の 10 年間（1978~1987）の後半は前半に比べて明らかに 20 歳台の青年層が減少し，40 歳台から 60 歳台の中老年層が増加している。その結果，20 歳台と 50 歳台の二峰性のグラフから 50 歳台だけの大きな

一峰性のものへと変化している。九大皮膚科の薬疹統計によれば、1940年代は20歳台に大きな一峰性のグラフを描いたが、その後徐々に20歳台の薬疹患者が減少し、1970年代後半には40歳台にも小さなピークがみられる二峰性のものになったと報告されている。すなわち、1940年代から1970年代にかけてはゆっくりとした変化であるが、青年層が減少し、中年層が増加する傾向が認められる。これに当教室の薬疹統計を加えてみるならば、最近の5年間はこの傾向が一層顕著となり、一挙に50歳台に大きなピークを示す中高年層の患者が主役となる薬疹の時代を迎えつつあるように思われる。

さらに中高年層に多く投与されている循環器系治療薬と幅広い年齢層に投与されている抗菌剤による薬疹の年齢分布を最近の5年間について前と後の2年間ずつ(1983, 1984と1986, 1987)に分けて検討した。その結果は、予想通り、40歳台から70歳台の中高年層において循環器系治療薬による薬疹が最近の2年間では著明に増加していた。さらに興味あることは、抗菌剤による薬疹が最近の5年間件数であまり変わらないものの、年齢分布では60歳台で明らかな増加傾向がみられたことである。このことは、最近の中高年層における薬疹の増加が主としてこの層に多い循環器系治療薬の薬疹の増加によるとしても、ただそれだけによるのではなく、原因薬剤として第1位を占める抗菌剤の薬疹のこの中高年層における増加もまた寄与していることを示している。したがって、その背景には我が国が今日急激に高齢化社会を迎えつつあることがあるものと思われる。

次に抗菌剤による薬疹の発疹型としては播種状紅斑丘疹(MP)型が最も多く60%であり、逆にMP型の原因薬剤として最も多いのも抗菌剤でほぼ同じ位の58%を占める。抗菌剤の中でもPC系やCM系の抗生剤では、MP型がそれぞれ72%、60%と多い。しかしながら、その他の抗生剤および抗結核剤、サルファ剤、PCA系などの化学療法剤では、反対にMP型が減少し、湿疹型、苔癬型、固定疹型、日光疹などMP型以外の発疹型の占める比率が高くなっている。また最近CM系のceftiofur(CCL)によるアナフィラキシーショックの比率がほかのCM系やPC系より高いという報告があるが、今回の薬疹統計でもCCLによる薬疹だけを取り出すと、同じI型アレルギーと関係の深い蕁麻疹型が最も高い比率(37%)を示し、一方MP型は16%と著明に減少していた。これに対してCCLだけを除いた残りのCM系による薬疹でのMP型は68%と、PC系による薬疹の場合とほぼ同じ比率を示した。CCL過敏症については、AMPC過敏症との比較研究から同様の報告もあり、このような特徴があるのかもしれない。

## 2. 抗菌剤アレルギーによると思われる薬疹の発症機序

薬疹が薬剤アレルギーによるかどうかは、次の2点によって確認されよう。まず第1に、最初の投薬開始に引き続いて発症した1次反応としての薬疹と、それ以降に再度発症した2次反応としての薬疹との間で、その発症に要した投薬量や投薬期間(潜伏期間)がそれぞれ明らかに減少ないし短縮化し、しかもこの現象が薬剤特異的なことである。第2としては、このような薬剤(抗原)特異的な既往反応を担うことのできる特異的な免疫グロブリン抗体ないしT細胞を、*in vitro*のRAST、受身感作血球凝集反応阻止試験、薬剤誘導リンパ球増殖試験(DLPT)などによって末梢血液中に証明するか、あるいは*in vivo*のブリック試験、皮内試験、貼布試験などによって間接的にその存在を明らかにすることである。薬剤特異的な抗体やT細胞を前述したようなアレルギー試験で明らかにできる場合もあるが、多くの場合手技や判定またコストの問題などから一般の日常診療ではルーチンに行なうことができないため、実際には、第1で述べたような投薬量や潜伏期間を参考にして、薬剤アレルギーの関与を推定しているのが現状である。

このような視点から抗菌剤による薬疹において、投薬開始から発症までの潜伏期間をみると、誘発疹では通常1~2日以内であるのに対して、元々の薬疹ではその大半が4~13日間となっていた。この潜伏期間は免疫原性の高い抗原を用いた動物の感作実験においてT細胞伝達性の遅延型過敏症(DH)が成立するのに要する期間とよく一致し、誘発疹におけるその明らかな短縮化を併せ考えるならば、抗菌剤による薬疹がアレルギー反応に基づくことを間接的に強く示唆しているように思われる。抗菌剤をさらに細かく分けて潜伏期間別に折り線グラフにしてみると、PC系やCM系では全体の抗菌剤と同様にその大半が4~13日間であったが、化学療法剤では4~13日間と30日~1年間に大きく2分されていた。なお抗てんかん薬では14~29日の1峰性、循環器系治療薬では4~13日間と30日~1年間の2峰性、免疫調整剤では30日~1年間の1峰性のグラフがみられた。また発疹型別にみると、MP型やEM型では4~13日間の1峰性、湿疹型や日光疹では4~13日間と30日~1年間の2峰性、苔癬型では30日~1年間の1峰性のグラフがみられ、1次反応としての薬疹の発症に要する潜伏期間の長さは原因薬剤や発疹型によって大きく左右されることが示された。

これまで薬剤アレルギーはCoombs & Gellの4型分類に従って説明されてきたが、一部の蕁麻疹型や紫斑型などの薬疹を除くと、血中抗体によるI型、II型、III型

のアレルギー反応だけで、薬疹の大半を合理的に説明することは難しい。近年T細胞免疫学が大きく発展し、さらに最近では皮膚の免疫学も急速に進歩する中で、薬疹を含めてこれまで発症機序が不明であった皮膚疾患の大半が多かれ少なかれ活性化T細胞の関与する免疫・アレルギー反応によると考えられるようになってきている。今日このT細胞性のアレルギー反応は、effector T細胞のsubset marker 抗原や機能によって、CD 4<sup>+</sup> の helper/DH 型T (Th/DH) 細胞による DH 型反応と CD 8<sup>+</sup> の cytotoxic 型T (Tc) 細胞による cytotoxic (CT) 型反応の2つに大別されている。なお最近では CD 4<sup>+</sup> Th/DH 細胞の一部は DH 活性だけでなく CT 活性も示すことが明らかにされているため、subset marker だけでT細胞性のアレルギー反応を分けることはできない。むしろ薬疹の臨床組織所見と併せて分けることが必要である。

このような考えから抗菌剤の薬疹における薬剤アレルギーのタイプを検討すると、少なくともその大半を占める MP/多形紅斑/紅皮症型の PC 疹や CM 疹は次の点から我々の作製した実験的 PC 疹や CM 疹によく似ており、同様にT細胞伝達性の DH 型反応であり、その多くは tuberculin 型よりもむしろ Jones-Mote 型に近い反応と思われる。その主な根拠としては、薬疹の発疹型と組織所見、その経時的変化、皮膚試験や誘発試験の成績、薬剤間の交叉反応性、cyclophosphamide などの細胞分裂阻害剤に対する抵抗性などが挙げられる。一方、化学療法剤でしばしばみられる固定疹/MCOS/TEN/苔癬型などの薬疹は、皮膚 GVHD (graft-versus-host disease) に類似した発疹型と組織所見、皮膚試験や誘発試験の成績などから、T細胞伝達性の CT 型反応を主役にしたものではないかと推定している。

### 3. 抗菌剤アレルギーに影響を及ぼす諸因子

#### 1) 薬疹患者の体質・素因が果たす役割

その免疫・アレルギー学的側面としては、HLA (ヒトの MHC の別称) 遺伝子による薬剤アレルゲンに特異的な免疫応答性の支配がよく知られている。我々はマウスにおける DLPT を用いて PC 系の subpenicillin (SBPC) に対する免疫応答性が H-2 (マウスの MHC の別称) の I-A 領域によって支配されていることを明らかにしている。ヒトの抗菌剤に対する免疫応答性も基本的には同様の遺伝的支配を受けていることが考えられる。また non HLA 遺伝子によって IgE 抗体産生の isotype 調節を受けていることが明らかにされている。ほかにも自己免疫素因のあるものでは、薬剤アレルギーが自己免疫発症の引き金になっていることが考えられる。

次にその生理・生化学的側面としては、slow acetylator や slow sulfoxidizer のような薬剤代謝の個体差がまず挙げられる。ほかにも表皮基底細胞の  $\beta$ -receptor を介した増殖調節障害があるとされている乾癬素因また末梢血の白血球でみられる phosphodiesterase の亢進が指摘されているアトピー素因なども影響を与える因子となり得る。たとえば乾癬が ABPC 疹の発症を契機として乾癬性紅皮症となった症例において、DH 型の ABPC 皮内試験反応に引き続いて生じた肉眼的にも組織的にも明らかな乾癬型反応を経験している。

2) 抗菌剤投与患者に行なわれている治療、特に個体の免疫能に影響を与える BRM (biological response modifier) が抗菌剤アレルギーに及ぼす効果

まず第1に、細胞分裂に対する強力な阻害作用がある X線や抗腫瘍剤は、Th precursor よりもむしろ細胞分裂が盛んな Ts precursor を比較的選択的に阻害して、Jones-Mote 型抗菌剤アレルギー反応に対して cyclophosphamide 処理による増強効果と同様の効果を及ぼすことが考えられ、事実そのような効果がみられる症例を数例経験している。第2に、最近開発されて使用されつつあるサイトカイン ( $\alpha/\beta$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF, IL 2 ほか) を含む各種 BPM は、Th, Tc, NK, マクロファージなどの活性化を介して、抗菌剤アレルギーの発症とその後の消長に多大な影響を及ぼすものと思われる。

3) 薬疹患者の基礎疾患ならびに合併疾患、特に感染症が抗菌剤アレルギーに及ぼす効果

抗菌剤による薬疹患者の基礎疾患ないし合併疾患としては、当然のこととして感染症が最も多く、次いで膠原病やアレルギー疾患などの慢性炎症性疾患、白血病、悪性腫瘍の順になっている。このほかにも内分泌疾患や妊娠などこれらの疾患は、その発症に関係した患者の持つ体質・素因ならびに疾患自体の効果を介して、抗菌剤アレルギーに様々な影響を与えることが考えられる。ここでは感染症を取り上げ、その免疫増強と免疫抑制の2つの効果について解説する。

まず、免疫増強効果としては、上気道炎のような急性感染症が抗菌剤アレルギーの成立に adjuvant として作用していることが挙げられる。すでに述べたように急性感染症の合併が多い抗菌剤や消炎鎮痛剤の薬疹では発症までの潜伏期間は通常1~2週間である。これに対して潜伏期間が通常数週から数か月間に及ぶとされている抗てんかん薬や循環器系治療薬の薬疹では、詳細に病歴をとると、発症の1~2週間前後に、発熱を伴う上気道炎などの急性感染症をしばしば合併している。間接的であるが急性感染症の薬剤アレルギーに対する adjuvant 効果が示唆される。

次の免疫抑制効果としては、癩によるものが知られている。我々は結核と癩の療養所における 1987 年度の薬疹頻度を調べたところ、癩患者では 0.6% (5/819) であり、結核患者の 4.1% (12/295) と比べて約 7 分の 1 と、非常に低い頻度であった。なお今回の統計では薬剤アレルギーに及ぼす感染症の効果をみるため、薬剤アレルギーとはおそらく関係のない抗結核剤による痤瘡型薬疹は除いてある。これを加えると、結核患者の薬疹頻度は 7.1% (21/295) とさらに高いものとなるが、癩患者のそれは 0.6% と同じである。また癩患者の大半 (84%) は癩腫癩であり、結核患者はすべて肺結核である。薬疹の原因薬剤は、結核患者では抗結核 (癩) 剤が 79% とその大半を占め、癩患者では特別な傾向はみられない。以上の成績は、同じ抗酸菌による慢性感染症において、結核が一般のアレルギー反応に対して adjuvant 効果を示すのに対して、癩、特に癩腫癩は反対に細胞性免疫の低下をもたらすことがよく知られているが、それによく一致していた。

Fig. 1 は、これまで述べてきた抗菌剤アレルギーに及ぼす諸因子を模式的に図示したものである。

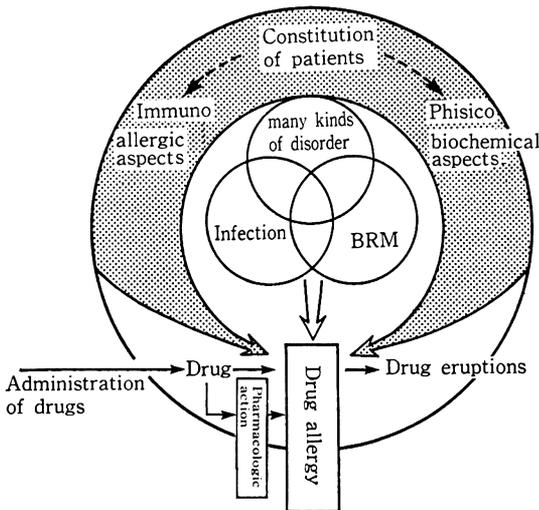


Fig. 1. Effects of several factors on allergic reactions to antibacterial drugs

会長講演

皮膚感染症の化学療法

荒田次郎  
岡山大学

1. 黄色ブドウ球菌

1980年代に入り我が国でメチシリン耐性ブドウ球菌

(MRSA)が増加し、MRSA=多剤耐性ブドウ球菌という意味で注目されるようになったところ、皮膚科領域でもMRSAは急増していた。

皮膚科領域のMRSAのコアグララーゼ型はIV型が多い。これに対しV型は耐性、特に多剤耐性菌が比較的少ない。

コアグララーゼ型別と疾患との関係を526株につき調べた結果、1) 深在性膿皮症 (癩, 癰, 汗腺膿瘍など) でIV型が多い、2) 膿疱疹および類疹などの浅在性膿皮症ではIV型が少ない、3) 二次感染症巣ではII型が多いことが確認された。

これらのことから深在性膿皮症では耐性菌が多く、浅在性膿皮症では耐性菌が比較的少ないことになる。二次感染症巣にII型が多いことは、褥瘡から採取される黄色ブドウ球菌にはII型が多くMRSAが多く、敗血症の原因となるという報告とあわせて重要である。

最近さらに黄色ブドウ球菌の耐性化が進み、それに連動して浅在性膿皮症の原因となる黄色ブドウ球菌の耐性化も進んできている点は今後注目していかなければならない。浅在性膿皮症のコアグララーゼ型が変動しているわけではない。

MRSAによる重症の感染症の1例を示す。67歳女性で、子宮癌手術および術後放射線療法を受けていて発熱種々のセフェム系薬剤の投与を受けているうちに重症の成人SSSS (ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群)が生じた。MCIPCは無効でMINOにより治療させることができた。原因はMRSAであった。放射線療法を受けているというcompromisedの条件があるところへ、発熱のためにセフェム系薬剤が投与されるうちに、MRSAが誘導選択されたと考えられた。

現時点での皮膚ブドウ球菌感染症の抗生物質の選択は原則的に次のように考える。

- 浅在性膿皮症 (対象は主として小児): CFT+(FOM)
- 深在性膿皮症: MCIPC+FOM, MFIPC+FOM, MINO, OFLX, 小児なら CFT+FOM
- 注射: MINO, FMOX+FOM, CER+FOM

2. 化膿レンサ球菌

化膿レンサ球菌による皮膚感染症はまれとなっていたが、最近、レンサ球菌性膿疱疹を含めて、この菌による感染症が復活しているのではないかとこの印象を受けるようになった。我々の経験した3例のレンサ球菌性膿疱疹と教書の記載をまとめると、レンサ球菌性膿疱疹は、1) 年齢・季節を問わず、2) 小水泡→膿疱→痂皮 (厚く堆積) と変化する皮疹が紅暈を伴い一気に多発する、3) 発熱、4) 咽頭痛・発赤、5) 領域リンパ節腫脹 (有痛性)、6) 白血球増多 (好中球増多, 核左方移動) となる。

さらに、尋常性膿瘡、レンサ球菌性壊死性筋膜炎などを経験している。

多数の抗生物質が次々と開発されるなかで、化膿レンサ球菌に対する第一選択剤はペニシリンであることを再確認したい。PCG, PCV, ABPC, AMPC のなかから選ぶ。黄色ブドウ球菌による可能性のある場合には、AMPC/CVA+FOM, SBTPC+FOM, CXM-AX+FOM, MCIPC/ABPC などが考えられる。

蜂窩織炎の症状があり、化膿レンサ球菌による可能性が強く疑われ、ペニシリンによる治療に 48 時間後も何ら反応がみられない時は壊死性筋膜炎の発症を考えよといわれているが、我々の経験例もそのようなものであった。化膿レンサ球菌はペニシリンに対して高い感受性を持ち、現在でも PC 耐性はない。にもかかわらず、現在でも重症の感染症を惹起し我々に挑戦しつづけている。

### 3. 実験的ブドウ球菌感染症

ハムスターに浅在性黄色ブドウ球菌を作成し CER で治療し、菌数の推移を半定量的に調べた。①投与量を 0, 5, 20, 50, 100 mg/kg と変化させ、投与回数を 1 日 2 回とした実験、②投与量を 20 mg/kg/1 回とし、投与回数を 0, 1, 2, 3, 4 回とした実験を行った。投与量は 20 mg/kg 以上になると、また、投与回数は 1 日 2 回以上になると、菌数の減少速度は変わらないという結果となった。

### 4. 抗生物質の皮膚内移行

皮膚内濃度と血清内濃度の比が  $\geq 0.7$  のグループは、フルオロキノロン、マクロライド、リンコマイシン系、テトラサイクリン系などが主なものである。オキサシリン系 PC, ABPC, は 0.7~0.4 の間にあり、経口セフェム系薬剤は 0.4 以下のグループのものが多い。

### 5. 抗生物質の外用

TC の蛍光を利用して、経皮的吸収を見ると、炎症を起こしたウサギ皮膚では、経表皮の、経毛包性に薬剤が入っているのがよくわかる。しかし、非常に強い炎症があり、痂皮形成が著明な場合は、薬剤が痂皮とともに排除される。このため外用剤による除菌効果は予想されるほど高くない。

FA は MRSA にも有効な薬剤であった。内服の製剤がなくなり外用剤のみとなったこと、外用剤として汎用されブドウ球菌の GM 耐性が増加したこともあり、この 2~3 年 FA 外用がよく行なわれるようになった。このため、1988 年分離の MRSA の多くが FA 耐性となった。同時期の高知医大での成績ではなお耐性はないから、現時点ではかなり地域差がある。しかし、このように急速に耐性が増加していることは、FA のように耐性を獲得し易い薬剤を外用として用いることへの警告と受

けとめることができる。

抗生物質の外用は限局した表在性の病変で包帯で密封できる病変に限り用いるべきである。

(共同研究者 高知医大皮膚科：山本康生，池田政身，岡山大学皮膚科：秋山尚範，神崎寛子)

## シンポジウム(I)：化学療法剤の病巣移行性と薬効

### 司会のことば

谷村 弘

和歌山県立医科大学消化器外科

齋藤 厚

琉球大学医学部第一内科

化学療法剤がその薬効を現すためには、まず感染病巣へ移行することが第一義的なものであることは論を待たない。

病巣移行を規定する因子としては、化学療法剤の面からみると、蛋白結合率(血清や各臓器における)、分子量、構造式、親水性(疎水性)、臓器排泄性(腎排泄においても糸球体濾過による排泄か尿管分泌型かなど)あるいは血清や臓器の pH 変動による pK の変化、感染病巣の炎症の程度と種類など多くのものが挙げられ、他の薬剤との併用時には異なった移行性を示す場合もある。また、薬効に関しては原因菌の感受性や  $\beta$ -lactamase をはじめとする抗生剤不活化酵素産生性があり、抗生剤の作用機序からみると病巣における  $T_{max}$  と AUC の重要性に相違がみられ、同時に PAE (post-antibiotic effect) にも抗生剤の種類によって大きな差があることが知られている。

蛋白結合率に限ってみても、一般に蛋白結合率が高いものは組織へ浸透する遊離体の割合が低く、治療に不利な面もあるが、逆に分布容量が小さく、糸球体濾過も低いので、血中濃度はより高い状態が長く維持される。蛋白結合率は高い濃度では低下することが知られているので、このような薬剤では、高い病巣移行を得るために間欠投与による、より高い血中濃度を得るような投与法の工夫も考えられる。いずれにしても、総論的には現在かなりの事項が解明されてきつつあるが、各臓器の感染症においてはその特殊性からまた多くの因子が関与することになる。

抗生剤の移行を規定する因子と薬効について、複雑に絡み合うこれらの多くの因子をすべて検討することは不可能であるので、今回のシンポジウムでは、呼吸器(肺炎、慢性気道感染症、胸膜炎、扁桃炎)、肝・胆道、腎・

前立腺、皮膚および多核白血球を採り上げ、各々の立場において、その特殊性に最重点をおき検討していただいた。

総論的事項といわば各論的事項がよく整理され、各感染症の特殊性と臨床における抗生剤使用に際しての大きな示唆を与える結果が報告された。各演者の努力を多としたい。

今回の成績が今後の適正な化学療法のあり方に大いに寄与するものであることを期待したい。

## 1. 肺 炎

加藤 政 仁

名古屋市立大学第一内科

肺炎は肺実質である肺胞上皮および肺胞腔内に炎症の主座があり、そのため同部への抗生剤の移行の良否は肺炎治療に重要な意味を持つ。しかし血液中から肺胞腔内への抗生剤の移行を決定する因子について検討した成績は比較的少ない。

気管支肺胞洗浄 (BAL, broncho-alveolar lavage) 液中の各種成分の測定は気管支肺胞腔内の情報を得るのに適している。我々は従来よりラットを用いて各種抗生剤の BAL 液中移行を検討しているのでその成績に基づき肺胞腔内濃度を決定する因子について検討した。

### 方 法

全肺洗浄を行なった。腹部大動脈より脱血後、気管切開にて挿管し、生食加リン酸バッファー (PBS) を 15 cm H<sub>2</sub>O 圧で自然落下により肺内に注入し、落下終了後直ちに 15 cm H<sub>2</sub>O 圧の自然落下により回収した。10 回行ない個々に抗生剤濃度を測定した。1 群 5 匹とし正常群と肺炎群とを比較した。肺炎ラットは *P. aeruginosa* IFO-3445 10<sup>9</sup>/ml, 20 ml 噴霧により作製し、18~24 時間後に実験に供した。使用した *P. aeruginosa* は  $\beta$ -lactamase をわずかに産生するが本実験系においては無視できる程度である。

### 結果および考案

1) 正常群の BAL 液中蛋白および Urea 濃度の推移: BAL 1 回目の蛋白濃度は  $122 \pm 49 \mu\text{g/ml}$  である。蛋白は肺胞壁を拡散しないため繰り返す BAL により濃度は急速に低下し、BAL 4 回目には  $16 \pm 11 \mu\text{g/ml}$  となった。一方、Urea 濃度は BAL 1 回目は  $5.7 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$  である。Urea は約 3 秒間で肺胞壁を拡散するので繰り返す BAL によっても濃度低下は少なく BAL 6 回目においても  $4.2 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$  であった。

2) BAL による回収量の炎症による増加: ペニシリン剤 4 剤, セフェム剤 10 剤, モノバクタム剤 2 剤, ニ

ューキノロン剤 2 剤, イミベナム, TE-031, フォスファミシンなどについて正常群と肺炎群の BAL による回収量を検討し、肺炎群はすべての薬剤において正常群よりも高い回収量であった。

3) blood-alveolar barrier: ABPC 100 mg/kg 筋注, 30 分後の正常群 BAL 1 回目の濃度は  $0.58 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$  である。その後徐々に濃度は低下したがその推移は蛋白と Urea の推移の中間に位置した。肺炎群の ABPC の濃度推移は正常群よりも Urea に近い推移となった。すなわち ABPC は毛細血管→間質→肺胞腔内へと拡散により移行するが、Urea の拡散に比して低値であり blood-alveolar barrier の存在が考えられた。また肺炎により ABPC の拡散が Urea の拡散に近づいたのは barrier の破綻が原因と思われた。

4) 血液からの移行性と親水性: 各種セフェム剤 100 mg/kg 筋注 30 分後の 10 回の BAL による回収量とその際の血中濃度の比 (血液からの移行性) はその抗生剤の親水性の因子と正の相関を示した。しかし抗生剤の分子量や蛋白結合率とは相関しなかった。

5) blood-alveolar barrier の閾値: ASPC 100 mg/kg 筋注時の 10 回の BAL による回収量とその際の血中濃度の比 (血液からの移行性) を経時的にみると、正常群では投与 30 分後  $0.33 \pm 0.04$ , 1 時間後  $0.40 \pm 0.09$ , 2 時間後  $0.32 \pm 0.13$  であった。肺炎群では投与 30 分後  $0.75 \pm 0.26$ , 1 時間後  $0.90 \pm 0.27$ , 2 時間後  $0.33 \pm 0.09$  であった。すなわち正常群の移行性には経時的変化はみられないが、肺炎群では 30 分後、1 時間後の移行性は 2 時間後のそれよりも高い値を示した。この結果は正常群では barrier の閾値が高く ASPC の血中濃度とその閾値を越えないため移行性は経時的に一定であるが、肺炎群では barrier の破綻のため閾値が低下し、ASPC 投与 30 分後、1 時間後には血中濃度が閾値を越えるため高い移行性となり、閾値以下に血中濃度が低下した 2 時間後には移行性は正常群と同程度となると考えることができた。他に FOM, CPZ, CZX, CEZ, CFS がこの閾値の概念で説明できる移行性の経時的変化を示した。

6) 肺との親和性: TE-031 の 100 mg/kg 筋注 30 分後では、BAL 1 回目の濃度は正常群  $1.3 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ , 肺炎群  $2.6 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$  であり、その後急速に濃度は低下し、正常群 BAL 4 回目で  $0.4 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ , 肺炎群 BAL 5 回目  $0.6 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$  であった。この濃度推移は正常群、肺炎群ともに蛋白の濃度推移と近似した。また正常群での 10 回の BAL による回収量  $41.9 \pm 13.1 \mu\text{g}$ , 肺内量  $212 \pm 30 \mu\text{g}$ , 血中濃度  $14.4 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$  であり、TE-031 は高い肺胞腔内濃度であるが、高い肺内濃度に

比して肺胞腔内移行は比較的軽度であった。すなわち TE-031 の肺組織への高い親和性のために肺胞腔内への拡散が少ないと考えられた。OFLX, ENX もおおむね同様の成績であった。

## 2. 慢性気道感染症

重野 芳輝

琉球大学第一内科

慢性気道感染症の動物実験モデルはいまだ確立されたものがなく、特に臨床的な検討を中心として行なった。

慢性気道感染症における化学療法剤の病巣内移行は、おもに喀痰内濃度として表わされるが、この喀痰への移行性を①生体側の因子、②気道に存在する菌側の因子、③抗菌剤側の因子に分けて検討した。

生体側の因子としては、まず同一の患者の唾液、喀痰、気管支ファイバーによる気管支内分泌物、肺胞洗浄液で比較すると、肺胞洗浄液は数倍に希釈された検体で実際はかなり高い値であった。また充分な膿性痰では気管支内分泌物とあまり差がみられず、一般に充分な喀痰では局所に近いものと考えられた。唾液では低値であった。次に3薬剤8症例について急性増悪をおこした感染期治療前と治療後について最高喀痰内濃度/最高血中濃度比をみると、ほとんど感染期に高い移行を示した。また疾患別(びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、慢性気管支炎)では、同一薬剤投与の比較で明らかな差がみられず、喀痰量別による差も明らかでなかった。疾患の病期程度と関連して、組織障害の差では、形態学的に障害の強いものほど良好な移行が得られている。

菌側の因子としては、喀痰内に存在する菌の産生するβ-lactamaseによる抗菌剤の不活化があり、ペニシリン系単独に比べβ-lactamase inhibitorとの併用により、より高い血中濃度が得られ、抗菌剤がβ-lactamaseにより不活化される現象がみられている。

抗菌剤側の因子についてみると、抗菌剤の各系統別による比較では、常用投与量における喀痰内濃度としてはリンコマイシンが最も高く、喀痰内濃度/血中濃度比でみると、ドキシサイクリン(94%)、ニューキノロン(45~86%)、マクロライド(11~47%)、リンコマイシン(18~34%)などが良好で、ついでアミノ配糖体剤(4~18%)、経口用セフェム(10%前後)、IPM/CS(6~8%)、モノバクタム(1~4%)、ペニシリン(0.3~6.3%)、注射用セフェム(約0.2~3%)の順であった。しかし、β-lactam 剤は比較的安全に投与量を増加することができるので、適切な喀痰内濃度を得ることも可能である。全般に化学的性状からみると、疎水性の薬剤が良

好な移行を示した。また注射用第3世代セフェム剤による蛋白結合率との比較では、一部他の要因から一定したものではないが全体に蛋白結合率の低いものほど良好な移行を示す傾向がみられた。投与量についてみると、一般的な常用量と2倍量で比較すると全般に各薬剤間の差はなく、2倍量で約1.5倍前後の喀痰内濃度がみられた。投与方法については、β-lactam 剤はone shot 静注ではより高い血中、痰中濃度が得られるものの、減少もはやく、一方点滴静注ではある程度の濃度を長く持続する傾向を示し、グラム陰性桿菌に対し時間依存性のβ-lactam 剤では、1日2回の投与では点滴静注の方がより有効と思われた。アミノ配糖体剤では、筋注と約1時間での点滴静注ではよく血中、痰中濃度の推移を示したが、むしろ総投与量やAUCが重要とされており、分割投与と1回投与の是非が問題とされる。併用薬としてRFPとステロイド剤の関係を血中濃度でみたが、プレドニンの併用により同等か軽度RFP濃度が高くなる傾向を示した。

喀痰内移行に続いて菌と抗菌剤の反応を、喀痰内においてはどうかについて*P. aeruginosa*を中心に種々検討した。滅菌した痰に比べそのままの喀出痰では菌の減少がかなり遅れるものいずれの痰でも1MICで測定限界以下に減少し、1/2MICでは一時減少したものの24時間後には再増殖した。また粘性膿性痰に比べると極めて膿性痰の方がより高いMIC値ではじめて測定限界値以下となった。

これらの痰内でみられた反応が実際の臨床の場でどうかについてみてみた。起炎菌の明らかな症例で、それぞれの分離菌に対する各使用薬剤のMIC値およびそれぞれの症例での最高喀痰内濃度を比較し、細菌学的効果を検討したが、よく相関した成績であった。また喀痰内濃度と起炎菌のMIC以上か未満かでわけて臨床効果をみたが、明らかに有効性に差がみられた。慢性気道感染症の起炎菌として重要な*H. influenzae*, *P. aeruginosa*について、全国レベルで行なわれた治験の成績をもとに各薬剤の平均喀痰内濃度値とMICとの関連をみたが(*H. influenzae*はMIC<sub>50</sub>, *P. aeruginosa*はMIC<sub>50</sub>)、明らかに有効以上に差がみられた。

さらに*in vitro*でみられるpost antibiotic effectについて、喀痰のなかでも同様の反応がみられるかどうか*P. aeruginosa*を使い、GMとCAZで検討したが、broth内の反応に比べ菌の増殖が遅れるもののGMで約1.5~2時間、CAZ0時間の結果で、喀痰内でもGMに同様の効果がみられることが確かめられた。慢性気道感染症では外来治療のものが多く、アミノ配糖体剤の特性を考えた臨床的応用が望まれる。

### 3. 抗菌剤の胸腔内移行に関する実験的検討

池田博胤

川崎医科大学附属川崎病院内科

(目的) 抗菌剤の胸膜透過性に関する系統的検討は少ない。我々は、今回、非炎症時、turpentine oil を用いた化学的胸膜炎時、感染性胸膜炎時における薬物動態について検討した。

(方法) 使用動物は白色雄性家兎体重約 2 kg を用いた。使用薬剤は、AM-833, lomefloxacin (LFLX), norfloxacin (NFLX), ceftizoxime (CZX), ticarcillin (TIPC), netilmicin (NTL) の 6 剤とした。胸水の作製は、非炎症性の場合生理食塩水 50 ml を胸腔内に注入し、化学的胸膜炎では turpentine oil 0.3 ml を 0.7 ml の生理食塩水に suspension し胸腔内に注入、胸膜炎を惹起させ 12 時間後に実験に供した。感染性胸膜炎は化学的胸膜炎と同量の turpentine oil を投与し、48 時間後に *S. aureus* 2548 株  $10^8$ /ml を 1 ml 胸腔内に注入、24 時間後に実験に供した。胸水中への移行の検討に際しては、各薬剤を one shot で投与し、胸水中から血液中への吸収をみるには、胸腔内へ各薬剤を注入し、胸水あるいは静脈血を 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間後に採取した。

(結果) 非炎症時(生食注入群)では胸膜組織には明らかな変化は認めなかった。化学的胸膜炎では胸膜は肥厚し neutrophil を主体とする炎症細胞浸潤を認めた。感染性胸膜炎ではその変化がより著明で膿胸と考えられる所見であった。非炎症時の胸水中移行における血清胸水濃度は、 $C_{max}$  で AM-833 (9.44  $\mu$ g/ml, 2.43  $\mu$ g/ml 以下単位は同じ)、LFLX (11.05, 1.45) NFLX (8.30, 0.94), CZX (18.00, 2.30), TIPC (13.30, <1.25), NTL (11.7, 1.6) であった。胸水中から血液中への吸収は AM-833 (3.15, 490), LFLX (2.00, 480), NFLX (3.64, 496), CZX (3.56, 580), TIPC (<2.5, 490), NTL (1.50, 163) であった。化学的胸膜炎時の胸水中移行は、AM-833 (7.02, 3.63), LFLX (5.17, 4.41), NFLX (4.67, 2.20), CZX (12.20, 11.20), TIPC (7.06, 5.30), NTL (5.9, 3.2) であり、胸水中からの吸収は、AM-833 (4.60, 519), LFLX (3.84, 402), NFLX (4.59, 494), CZX (4.25, 421), TIPC (6.91, 460), NTL (1.7, 132) であった。感染性胸膜炎時の胸水中移行は、AM-833 (7.90, 2.50), LFLX (5.71, 2.55), NFLX (6.40, 1.70), CZX (16.90, 4.60), TIPC (9.20, 3.00), NTL (11.80, 3.60) で、

胸水中からの吸収は AM-833 (4.60, 414), LFLX (3.24, 379), NFLX (3.46, 360), CZX (13.30, 433), TIPC (8.42, 304), NTL (5.00, 174) であった。

(結語) 薬剤の胸水中移行を血清中濃度と胸水中濃度の比 (P/S ratio) でみると、各薬剤ともに感染性胸膜炎では非炎症時より高値であったが、化学的胸膜炎よりも低値であった。胸水中からの吸収を胸水中濃度と血清中濃度の比 (S/P ratio) でみると各薬剤共に非炎症時と比較して化学的胸膜炎、感染性胸膜炎では亢進し、中でもその消失は感染性胸膜炎で早かった。化学的胸膜炎と比較して感染性胸膜炎において P/S ratio が低く、S/P ratio が同程度以上で消失も早かったことから感染性胸膜炎では何らかの bioinactivation が作用していることを考えたい。

### 4. 扁桃移行

小林武弘

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

扁桃は生理的炎症臓器ともいわれ常に外来抗原の刺激を受け、何らかの炎症反応を繰り返しながら扁桃の形態や組織像を変化させている。特に習慣性扁桃炎や慢性扁桃炎患者においては度重なる炎症による組織損傷とその修復により扁桃組織の線維化、結合織化が著明となる。扁桃の血管は扁桃実質内に深く入り込んだ結合織性の中隔に沿って走行しているため、炎症によりこの部位が変化すれば扁桃の薬剤移行に影響を与えることが予想される。

(目的) 抗生剤の扁桃移行について、家兎を用い急性炎症時と正常時における病巣部位への組織移行について比較し、また人において口蓋扁桃摘出術患者を対象として抗生剤の扁桃移行を規定する因子について検討した。

(方法) ① *S. aureus* A-21 を  $10^8$  CFU/ml に調整した菌液を白色家兎の扁桃周囲に 0.25 ml ずつ接種し急性扁桃炎モデルを作成した。これらの扁桃炎家兎に ABPC 50 mg/kg, CEZ 50 mg/kg, DKB 20 mg/kg を筋注し、血清中および扁桃組織中の薬剤移行につき無処置家兎を対照として検討した。

② 年齢 11 歳~58 歳、平均 32.8 歳の男性 17 名、女性 19 名の計 36 名について、習慣性扁桃炎、慢性扁桃炎、扁桃病巣感染症、口蓋扁桃肥大症の診断にて口蓋扁桃摘出術を施行した患者を対象に、CZX または CEZ 1 gr を扁桃摘出前 1 時間に静注し扁桃組織内移行を検討した。摘出扁桃は 2 片に分け、1 片はホルマリン固定後顕微鏡観察用に、1 片はホモジネート後薬剤濃度の測定を行なった。また CZX については組織の一部を遠心限

外濾過し蛋白結合型薬剤と遊離型薬剤を分離し遊離型の CZX 濃度を測定した。血清についても同様に総量濃度と遊離型濃度を CZX, CEZ について測定を行なった。薬剤の測定はいずれも *Bucillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌として Disk 法にて測定を行なった。

(結果) ①急性扁桃炎家兎 5 羽の薬剤投与後 30 分の扁桃組織内濃度および血清中濃度の平均はそれぞれ ABPC が  $12.9 \pm 1.04 \mu\text{g/g}$ ,  $45.6 \pm 5.31 \mu\text{g/ml}$ , CEZ が  $24.5 \pm 2.9 \mu\text{g/g}$ ,  $33.2 \pm 2.2 \mu\text{g/ml}$ , DKB が  $2.08 \pm 0.26 \mu\text{g/g}$ ,  $33.0 \pm 5.81 \mu\text{g/ml}$  であった。また対照とした正常家兎 5 羽の扁桃組織内濃度および血清中濃度の平均はそれぞれ ABPC が  $8.1 \pm 0.56 \mu\text{g/g}$ ,  $40.2 \pm 4.83 \mu\text{g/ml}$ , CEZ が  $13.5 \pm 1.7 \mu\text{g/g}$ ,  $36.5 \pm 4.3 \mu\text{g/ml}$ , DKB が  $0.96 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$ ,  $31.4 \pm 2.24 \mu\text{g/ml}$  であり、3 薬剤ともに血清中濃度では正常時と急性炎症時に有意の差は認められなかったが、扁桃組織内濃度については急性炎症時に有意に高い移行濃度を示し、炎症時においては組織移行濃度が高まる結果が得られた。

## ② 1) CZX 1gr 静注時の扁桃組織内移行は

- i) 扁桃組織内濃度は血清中濃度および血清遊離型濃度と正の相関を認め、血清中濃度および血清遊離型濃度が高いほど、扁桃組織内濃度も高値を示した。
- ii) 血清遊離型濃度と扁桃組織内遊離型濃度は正の相関を認め、血清遊離型濃度が高いほど、扁桃組織内遊離型濃度も高値を示した。
- iii) 扁桃組織内遊離型濃度と扁桃組織内濃度は正の相関を認め、扁桃組織内濃度は遊離型濃度に依存する結果が得られた。

以上の結果から扁桃組織内濃度は血清中遊離型濃度に依存し主に遊離型薬剤が扁桃へ移行していることが示唆された。

③ CZX 1gr 静注 (n=15), CEZ 1gr 静注 (n=6) 時の血清中濃度のそれぞれの平均は  $35.0 \pm 9.8 \mu\text{g/ml}$ ,  $70.2 \pm 14.7 \mu\text{g/ml}$ , 血清中遊離型濃度は  $30.1 \pm 8.4 \mu\text{g/ml}$ ,  $10.6 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$  で血清蛋白質結合率は  $13.6 \pm 8.7\%$ ,  $84.8 \pm 2.1\%$  であった。また扁桃組織内濃度はそれぞれ  $12.9 \pm 3.9 \mu\text{g/g}$ ,  $11.2 \pm 1.9 \mu\text{g/g}$  で扁桃/血清比は  $40.0 \pm 8.9\%$ ,  $16.8 \pm 5.6\%$  であり、蛋白結合率の低い CZX は、血清中濃度は低いにもかかわらず、遊離型濃度は高くなり、さらに組織中の濃度が高くなること が示された。

④ CZX 1gr 静注時の扁桃の組織型と扁桃組織内移行率および病型と扁桃組織内移行率を検討した結果、病理組織学的には扁桃実質内の結合織の増生や線維化の強い症例は扁桃組織内移行が低下する傾向にあり、また病型

については慢性扁桃炎や習慣性扁桃炎では扁桃肥大症よりもやや移行率が低下する傾向にあり、扁桃の病態も薬剤移行に影響を与えることが示唆された。

(考察) 扁桃は絶えず炎症を繰り返す感染症臓器であることから症例によりその組織像にかなり差が認められるのが特徴である。したがって扁桃移行濃度を規定するのは、生体側の因子として炎症の有無、扁桃組織の線維化、結合織化などの病態があげられ、薬剤側の因子としては、蛋白結合率が重要な因子の一つであると考えられた。

## 5. 肝・胆嚢移行

青木 洋三・谷村 弘  
和歌山県立医科大学消化器外科

Cephem 系抗生物質を用い、化学構造、血中濃度半減期の差異が、肝・胆嚢組織内移行に及ぼす影響を、主として肝切除例を対象に検討した。

同じ cephem 剤でも CDZM と CTT では化学構造上 7 位の側鎖が異なっているが、血中濃度半減期はそれぞれ 2.5 時間、3 時間とほぼ同じである。そこでこれら 2 剤を用いて、肝切除予定 9 例で体液、組織内移行を検索した。開腹 2 時間前に、CDZM, CTT 各 1g を同じ 100 ml の注射用生理食塩水に溶解し、30 分点滴静注した。投与終了後、ならびに肝切除前後に採血し、血清を分離後直ちに  $-20^{\circ}\text{C}$  で凍結、保存した。開腹後直ちに胆嚢底を穿孔し、胆嚢胆汁を採取、胆嚢を摘出し、肝切除中に切除側の肝組織を生検した。これらはすべて  $-80^{\circ}\text{C}$  に保存した。各試料の薬剤濃度は HPLC 法で測定した。

投与終了時の血中濃度は、CDZM で  $144 \mu\text{g/ml}$ , CTT で  $175 \mu\text{g/ml}$ , 2 時間後には 2 例平均で CDZM  $60.4 \mu\text{g/ml}$ , CTT  $69.6 \mu\text{g/ml}$  と、いずれも CTT が高値をとり、全体にみても CTT が終始やや高値を示した。肝組織内濃度は血中濃度と異なり、どの採血点でも CDZM の方が CTT より高値を示した。すなわち CTT は 2 時間で 2 例平均  $10.8 \mu\text{g/g}$ , 3.5 時間で 2 例平均  $8.0 \mu\text{g/g}$ , 5.5 時間で測定可能範囲を下回ったのに反し、CDZM では 2 時間で 2 例平均  $45.4 \mu\text{g/g}$ , 3.5 時間で 2 例平均  $13.6 \mu\text{g/g}$  であり、5.5 時間でも  $3.9 \mu\text{g/g}$  の濃度を認めた。胆嚢組織内濃度をみると、CDZM は 2 時間で 2 例平均  $33.5 \mu\text{g/g}$ , 3 時間で 2 例平均  $145.3 \mu\text{g/g}$  を示したが、CTT でも 2 時間で 2 例平均  $38.1 \mu\text{g/g}$ , 3 時間で 2 例平均  $117.1 \mu\text{g/g}$  と、全体でみると両薬剤ともほぼ同程度の移行を示した。胆嚢胆汁中へは、両薬剤とも 2 時間後までは同様な濃度で推移したが、2.5 時間

後では CDZM では 2 例平均 842  $\mu\text{g/ml}$  とさらに上昇したのに対し、CTT では 364.4  $\mu\text{g/ml}$  と軽度の上昇にとどまった。

つぎに CTRX と CMX を用い、両薬剤の体液中、組織内移行について検討した。これら 2 剤は 7 位の側鎖が同一で、同じ抗菌スペクトラムを有するが、血中濃度半減期が前者が 8 時間、後者が 1 時間と、極端に異なっている。対象とした、主として肝切除予定 12 例では、肝硬変の薬剤移行に及ぼす影響も併せて検討した。CTRX、CMX 両薬剤は、各 1 g を同じ 100 ml の注射用生理食塩水にあらかじめ溶解しておき、開腹直後に 30 分点滴静注した。このシリーズでは、試料の採取時間は一定とし、血液、肝組織は点滴終了 30 分、1、3、6 時間後、胆嚢は 1 時間後に摘出した。胆汁は胆管内に挿入したチューブより、30 分、1、3 時間後に採取した。各試料の保存条件は前回と同じで、薬剤濃度は HPLC 法により測定した。

血中濃度は CTRX は常に CMX より高値を示し、6 時間後も CMX が 8 例平均 1.6  $\mu\text{g/ml}$  と低下したのに対し、CTRX は 45.2  $\mu\text{g/ml}$  と高値を維持した。また肝硬変合併例では、両薬剤に共通し、いずれの観察点でも非合併例より低濃度となり、特に硬変合併例での CMX は、6 時間後には検出されなくなった。肝組織における両薬剤の動態は特徴的で、CMX は 30 分後 3 例平均 32.5  $\mu\text{g/g}$ 、1 時間後 6 例平均 20.4  $\mu\text{g/g}$  と CTRX より高値をとったが、その後は直線的に低下し、6 時間後には検出されなくなった。一方 CTRX は、点滴終了 1 時間後のピークでも 3 例平均 13.9  $\mu\text{g/g}$  にとどまったが、その後の低下は極めて緩徐で、3、6 時間後でも 4 例平均でそれぞれ 11.5、8.7  $\mu\text{g/g}$  と CMX と大差を生じ、有効濃度を維持した。肝硬変の有無では、全体的にみて両薬剤ともに合併例でより濃度の維持性がみられ、肝における特殊な吸排機構の存在が示唆された。胆嚢組織内濃度は CTRX で最高 40.3  $\mu\text{g/g}$ 、平均 30.7  $\mu\text{g/g}$  と高く、CMX の最高 28.8  $\mu\text{g/g}$ 、平均 17.2  $\mu\text{g/g}$  に比べ差を認めた。また両薬剤とも、肝硬変非合併例で移行性はより良好であった。胆汁中移行は、2 剤ともに 1 時間後に最高濃度となり、6 例平均で CTRX 813.7  $\mu\text{g/ml}$ 、CMX 635.3  $\mu\text{g/ml}$  を示し、CTRX において、軽度ながらより良好な移行を認めた。また両薬剤ともに、肝硬変非合併例でより有効な胆汁中への移行性がみられた。

以上から、cephem 系抗生物質の肝・胆嚢組織への移行性は、化学構造、血中濃度半減期はもちろんのこと、肝組織の病態にも影響を受けることが明らかになった。

## 6. 抗生剤の胆汁中移行

木下博明

大阪市立大学第二外科

抗生剤の胆汁中移行は、その薬動学的側面のみならず、投与方法および肝障害の程度や胆道内圧などの宿主側の条件によっても左右される。そこで今回抗生剤の胆汁中移行に及ぼす胆道内圧、肝障害および投与経路について臨床的、実験的に検討した。

(対象と方法) 1) 胆石症 12 例の術中に CET, CEZ, CTM を経静脈的 (以下 IV) または経門脈的 (以下 IP) に投与し、経時的に抗生剤の胆汁中移行を検討した。また中等度黄疸、高度黄疸を呈した閉塞性黄疸各々 1 例に FMOX 2 g を点滴静注し、PTCD 当日より経日的に胆汁中の抗生剤濃度を測定した。2) 正常家兎 19 羽および閉塞性黄疸作成家兎 16 羽に CEZ, GM, FMOX を IV または IP に投与し、それぞれの胆汁中移行を検討した。つぎにビーグル犬 (26 頭) の胆道内圧を一定 (-10, 0, 10, 20 cm bile) に保ち、任意の胆道内圧下における静脈投与 FMOX の胆汁中移行を検討した。

(結果) 1) 胆石症例の術中における IP 投与による抗生剤の胆汁中移行は IV 投与によるそれよりも優れていた。また PTCD 施行閉塞性黄疸例における FMOX の経日的胆汁中移行は中等度黄疸例で経日的に改善されたが、高度黄疸例でまったく改善がみられなかった。2) 家兎における CEZ, GM の胆汁中移行は正常家兎 IP 群、黄疸家兎 IP 群、正常家兎 IV 群、黄疸家兎 IV 群の順に不良であった。しかし FMOX の胆汁中移行にはこの傾向はみられなかった。またビーグル犬を用いた実験では、胆道内圧の上昇に伴って、胆汁分泌量は減少し、また最高胆汁中濃度、胆汁中移行率も減少した。さらに胆汁中濃度が最高に達する時間も遅延した。

(結論) 抗生剤の胆汁中移行は胆道内圧や先行する肝障害の程度に強く影響をうける。したがって急性胆管炎症例において化学療法が有効でない場合、抗生剤の胆汁中移行を改善させるためには PTCD 等の胆道減圧処置が必要である。また閉塞性黄疸において抗生剤を IP 投与すればその胆汁中移行は IV 投与時よりも改善されることが示唆された。

## 7. 前立腺および腎への移行

荒川 創一

神戸大学泌尿器科

(目的) 抗菌薬の臓器および体液移行を規定する因子

につき、(I) 前立腺、(II) 腎を対象に、基礎的および臨床的検討を行なった。

(方法) (I) 前立腺：i) 動物実験……ラット前立腺に直接に *E. coli* または *E. faecalis* の菌液を接種し、細菌性前立腺炎モデルを作成した。これら前立腺炎ラットに ENX を経口投与し、その血漿中および前立腺組織中の薬剤移行につき、無処置ラットを対照として検討した。また、これらモデルにおいて各種抗菌薬を菌接種24時間目から1日2回5日間投与し、その薬効を14日目の前立腺からの回収菌数により判定した。ii) 抗菌薬のヒト前立腺移行……経口セフェム剤 7432-S 200 mg 単回経口投与後の移行につき、正常人での前立腺液および前立腺肥大症腺腫組織で検討した。iii) ヒト細菌性前立腺に対する薬効……急性症では 7432-S、慢性症では 7432-S およびニューキノロン剤 (NFLX, ENX, OFLX) で検討した。(II) 腎：i) 尿管結石などにより片側尿路に閉塞機転があり片側腎機能低下がみられる場合、経皮的腎瘻造設を行ない、腎瘻尿(機能低下腎)と膀胱尿(対側腎)を別々に採取し得る臨床モデルにおいて、注射用セフェム剤 HR-810 1 g 点滴静注または経口ニューキノロン剤 NY-198 200 mg 内服後の血清中および分腎尿中濃度推移を検討し、機能低下腎の排泄動態を観察した。

(結果) (I) 前立腺：i) ENX の前立腺組織中濃度は、*E. coli* 接種急性症モデルで最も高く、次いで *E. faecalis* 接種慢性症モデルであり、両者とも無処置ラットに比し高値で推移していた。血漿中濃度も上記順で高かった。*E. coli* 接種モデルでは、抗菌薬の MIC に見合った薬効が得られたが、*E. faecalis* 接種モデルは、MIC の低い薬剤でも治療効果は低く、前立腺腺腔内への抗菌薬の移行の低さが示唆された。ii) 健康成人の前立腺液中の 7432-S 濃度は  $<0.03\sim 0.11 \mu\text{g/ml}$  と低値であったのに対し、前立腺肥大症組織中では  $0.80\sim 5.15$  (平均  $3.41$ )  $\mu\text{g/g}$  を示し、セフェム剤では前立腺間質と腺腔の間の lipid membrane 透過性の低いことが確認された。iii) 急性前立腺炎では 7432-S の7日目有効率は100%、慢性前立腺炎では14日目判定で有効率は7432-S が58%、ニューキノロン剤が89%と後者で高く、ニューキノロンでは前立腺液への(すなわち腺腔内への)移行も良好であるという報告と矛盾しない成績が得られた。(II) 腎：i) HR-810, NY-198 とも機能低下腎からの排泄は、分腎クレアチニンクリアランスに見合った尿中濃度および回収率が得られた。特に、吸収の関与しない注射薬でより明らかであった。また、尿中薬剤排泄量からみると、注射薬、経口薬とも機能障害腎では対側に比し遷延して排泄されていた。ii) 上記分腎クレ

アチニンクリアランスと排泄動態の関係は、各薬剤で多く報告されている総腎機能低下時(慢性腎不全患者)の抗菌薬体内動態成績と類似していた。

(まとめ) (I) 前立腺：i) 感染による急性炎症時は、抗菌薬の移行はその種類を問わず高まると考えられる。ii) 急性症ではセフェム剤、ニューキノロン剤いずれも適応となり得る。iii) 慢性症では、ニューキノロン剤など前立腺関門を透過しやすい薬剤が選択されるべきである。iv) 抗菌薬の移行性は、健康ヒトの前立腺液中のそれをもって評価することが妥当と考えられる。(II) 腎：i) 片側腎において閉塞機転により機能低下がみられる場合、抗菌薬全身投与時の尿中排泄は一般に対側腎に比し劣る。ii) 機能低下腎に感染が生じた場合、その分腎の抗菌薬排泄動態を予測した上で化学療法の用法、用量を決定する必要がある。iii) その基礎資料として今回のように分腎尿を採取し得るモデルでの検討が望ましいが、従来より報告されている総腎機能低下時の体内動態成績も参考となり得る。

## 8. 皮膚感染症

山本 康生

高知医科大学皮膚科

皮膚感染症に対して抗生物質(抗菌剤を含む)療法を行なう際には、起炎菌に対する十分な抗菌力を有することはもちろんであるが、治療対象の場である皮膚内に充分量が移行する必要がある。皮膚内移行を検討するときの検体採取法としては浸出液を対象とする方法と皮膚組織をホモジェナイズする方法とがある。ヒトでの皮膚組織は手術時に得られるが、材料が一定せずバラツキが大きく、経時的検討も困難である。我々はこれまでラットを用いて皮膚をホモジェナイズする方法で行なってきた。今回、①抗生物質の皮膚内移行率と蛋白結合率との関係、②炎症は皮膚への抗生物質の移行をみる目的で、ラットにおける血清内濃度、皮膚内濃度、限外ロカ法、ゲルロカ法での蛋白結合率、ハムスターでの実験的膿瘍疹での炎症部皮膚内移行を検討した結果を述べた。

組織内移行を規定する因子として、血清蛋白結合が重要であることは従来いわれているが、我々のラットでの検討では、血清蛋白結合と皮膚内移行に明らかな相関は見い出せなかった。限外ロカ法、ゲルロカ法(CER, MINO)での蛋白結合率に相違がみられ、CERでは限外ロカ法、MINOではゲルロカ法がより適した蛋白結合率測定法と考えられた。

ラットでの検討は、炎症の起っていない正常皮膚であるため、ゴールデンハムスターに作製した実験的膿瘍疹

での炎症部位への皮膚内移行を検討した。ゴールデンハムスターの背部皮膚半側に膿痂疹より分離した黄色ブドウ球菌を接種し、実験的膿痂疹を作製後、抗生物質を投与し一定時間後に背部皮膚を採取しホモジェナイズ後、その上清をミリポアフィルターを通した後、バイオアッセイ法にて薬剤濃度を測定した。MIPIC (n=5) では 20 mg/kg 投与、15 分後、CER (n=5) では 20 mg/kg 投与、15 分後、OFLX (n=5) では 20 mg/kg 投与、30 分後に、それぞれ炎症部で 64.0%、10.1%、21.1% 正常部より高値を示した。MINO (n=5) では測定不能であったが、ミリポアフィルターを通さずに測定した場合には、血清、皮膚ともに測定可能であり、MINO にはメンブレンなどへの吸着性の強い可能性がうかがわれた。

さらに諸家の報告している浸出液中への移行を文献的に述べた。

## 9. 多核白血球内への移行

古賀 宏 延

長崎大学第二内科

各種抗菌剤のめざましい開発がみられる一方、実際にそれらの薬剤が生体に投与された後、感染の場へ移動し除菌するまでの過程には、まだ多くの解明されなければならない問題点があると思われる。今回のシンポジウムのテーマである“薬剤の病巣移行性”の問題は、その中でも非常に重要かつ無視できないものであり、詳細な研究が必要であると言えよう。

我々はこの問題を解明する 1 つの手段として、ヒト好中球内への抗菌剤の移行率を測定した。感染症に対する好中球の役割が重要であることは言うまでもないが、ある種の細菌は好中球に貪食された後も生存、増殖し、急性あるいは慢性の感染症をひきおこす。結核菌、リステリア、レジオネラなどがその例であるが、これらの病原菌の治療には、薬剤の抗菌力とともに、その薬剤の細胞内移行性が大きな要因となる。このような理由から我々は 24 種の抗菌剤のヒト好中球内への移行率を測定し、その移行のメカニズムについても若干検討を加えて報告した。

(材料および方法) 健康成人よりヘパリン加静脈採血し、好中球を分離した後、各種抗菌剤と一定時間培養した。その後好中球と細胞外液を分離し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用い細胞内外濃度を測定した。またこの方法では測定が困難なマクロライド系抗生剤に関しては、放射性同位元素をラベルした薬剤と培養後、液体シンチレーションカウンターにて濃度を測定し、細

胞内/外濃度比で移行率を表わした。さらに培養条件の変化や代謝阻害剤の影響、競合的阻害の程度、細胞内から外への流出、あるいは細菌貪食時の移行率などについても検討した。

(結果および考察)  $\beta$ -ラクタム系抗菌剤の移行率は低く、細胞外濃度の 1/2 以下であった。それに対し、CLDM を含むマクロライド系抗菌剤の移行性は優れ、RKM の 30 倍をはじめ、roxithromycin の 22 倍、clarithromycin の 16 倍、CLDM の 15 倍など、いずれも他系統の薬剤にはみられない高い移行性を示した。このほか、CP の 10 倍、RFP の 8 倍、トリメトプリムの 6 倍などに高い移行率がみられた。また 6 種類のピリドンカルボン酸系抗菌剤では、OFLX の 8 倍をはじめ、いずれも比較的良好な成績がみられた。

薬剤の細胞内移行のメカニズムを知る目的で、培養条件を変化させて移行率を測定した。培養温度を 4°C にした時と、ホルマリンで処理した死好中球を用いた時の移行率は、マクロライド 6 薬剤 (CLDM, EM, JM, RKM, clarithromycin, roxithromycin) および OFLX, CFX にて低下がみられた。また培養液の pH を変化させた時の移行率は、マクロライド 6 薬剤のすべてにおいて、酸性領域での低下がみられた。以上よりこれらの薬剤の細胞内移行は温度依存性、生物活性の必要性、pH 依存性であることが示唆された。

細胞のエネルギー産生系の抑制剤を用いた時の移行率の変化を調べた。解糖系の抑制剤 (NaF, KF)、ミトコンドリアの抑制剤 (NaCN, 2,4 DNP) によって、程度の差はみられるものの、マクロライド 6 薬剤において移行率の低下が観察された。つまり薬剤の移行がエネルギー要求性であることが示された。

ヌクレオシド (アデノシン、ピューロマイシン) およびアミノ酸を用い、競合的阻害の有無を調べた。EM 以外のマクロライド 5 薬剤において、ヌクレオシドによる競合的阻害がみられ、これら薬剤のヌクレオシド能動輸送系への関与が示唆された。

いったん細胞内へ移行したマクロライド剤は、細胞外の薬剤を除去するとただちに細胞内から細胞外へ流出し、平衡状態に達するまで流出が続いた。つまり薬剤の移行は可逆性であることが示された。

以上、正常な状態での好中球内への薬剤の移行性を報告したが、実際の感染の場においては好中球は異物を貪食し、それを処理することに重要性がみられる。この状態での薬剤の移行性を検討するため、*S. aureus* およびザイモザンを用い、これを貪食後の好中球内へのマクロライド剤の移行率を測定した。Roxithromycin を除く 4 薬剤において移行率の上昇がみられ、いわゆる異物の貪

食により細胞のエネルギー産生が上昇した結果その一部が薬剤の能動輸送にも使われたものと推測された。

抗菌力は優れているものの、細胞内移行性が不良であるβ-ラクタム剤の移行率を上昇させる目的で、CAZをリポソームに封入し、これを貪食した好中球内の薬剤濃度を測定した。本来の移行率は0.7倍であったのに対し、リポソーム封入CAZでは3.4倍の高い移行率を示した。また*in vivo*の殺菌効果をみるために好中球内のプランヘメラ・カタラーリスに対し、両薬剤を作用させた。非封入薬に比べてリポソーム封入薬では明らかに高い殺菌効果が認められた。

## シンポジウム(II) : Curable malignancy の化学療法をめぐって

### 司会のことば

木村 郁 郎  
岡山大学第二内科

大森 弘 之  
岡山大学泌尿器科

近年癌の治療は長足の進歩を遂げ、一部の腫瘍では進行状態からの化学療法による治癒が可能となりつつある。一般に癌の治療は2つの段階に大別することができる。すなわち寛解導入療法と寛解維持療法であり、まず寛解導入療法は癌細胞を最初に攻撃し、できればこれを零にまでもっていく方法である。外科的な切除とか放射線照射なども導入療法として用いられるが、いずれも局所療法であり、これに対して化学療法は全身療法であることは進行癌に対して本質的に有利である。また反面薬剤のもつ副作用には留意する必要がある。次に寛解維持療法は導入療法によってえられた寛解状態をその後維持していく方法で、化学療法による強化療法とかBRMなどによる非特異的免疫療法がこれにあたる。

以前は腫瘍の縮小に注目し、これを目標に治療を行なった時代もあったが、その後延命を目標とするようになり、さらに最近では進行癌といえども一応治癒を目的として治療計画を立てるようになりつつある。こうした歴史的経過の中で多剤併用療法は重要な役割を演じており、造血器腫瘍の治療に始まり発展したかかる薬剤を組み合わせる本法を適用することによって優れた成績を認め、次いで多剤併用療法によってさらに治療成績は良好となり、最近ではその最初の一撃による完全な完全寛解がその後の予後を支配することがわかり、特に造血器腫瘍の中には最初の完全寛解の維持によって治癒に向かう症例がかなり認められており、最初の治療がいかに重要

であるかがうかがわれる。

いずれにしても進行癌を治癒に導くためには原則としてまず完全寛解への到達が必要であり、しかもその後の再発のないことがその条件として要求されることになる。そして新しい優れた薬剤の登場と治療方法の工夫によって特に薬剤感受性の高い臓器別腫瘍の中から治癒例が出始めていることは今後への期待が大きく本シンポジウムでは各科領域の最近の著しいその進歩が述べられた。

## 1. 成人急性非リンパ性白血病の化学療法

許 泰 一・土肥 博雄  
広島赤十字原爆病院内科

成人急性非リンパ性白血病(ANLL)は抗白血病剤の開発により治癒可能な症例が着実に増加してきている。我々は1980年～1985年までB-DOMP療法で初回寛解に入ったANLL 54症例に対してdaunorubicin(DNR)とaclacinon(ACR)の交互投与を基本としたalternating non-cross resistant chemotherapyによる維持強化療法を3～5年の間施行した。寛解期間の中央値50.0か月、生存期間の中央値56.5か月で現在まで25症例(46.3%)が生存中である。3年以上初回寛解を続けた30症例が治療を終了後10～42か月間の経過観察がなされている。30症例中、17症例が予定の治療を終了したがその他は輸血後肝炎の悪化(7例)、高齢のため(2例)、治療拒否(2例)、下肢マヒの悪化(1例)等で治療を中止した。治療を終えた30症例中現在まで8例が再発しそのうち3例が死亡した。4例(肝炎の悪化2例、耳下腺腫瘍1例、老衰1例)が初回寛解を維持しながらも白血病の再燃以外の原因で死亡した。現在まで5年以上生存したのは18例(16例は生存中)で最長生存者は8年である。従来のANLLの治療に比べ良好な結果と言えるが問題点として、①1年以内の再発が多いこと、②治療期間が長いこと患者の苦痛が大きいこと、③長期にわたる治療のためDNRの総投与量が1.0g/m<sup>2</sup>を越える症例が多くうっ血性心不全の発症がみられることなどが残された。1987年5月より1988年4月までB-DOMP療法にて初回寛解に入ったANLL 24症例に対してACR, DNRにVP-16, Mitoxantroneを加えた維持強化療法を施行し早期の再発の減少をはかった。治療期間も18か月以内として心毒性の発現の防止に努めている。現在まで21症例(87.5%)が6か月～16か月の初回寛解を続けており2例が再発、1例が腎不全で死亡した。preliminaryではあるが初期の再発の減少が期待される。交差耐性の少ない薬剤の交互投

与を基本とした強力な化学療法は ANLL の治療率の向上に有用な治療法と思われるがそれに伴う副作用防止のため補助療法についても言及した。

## 2. 悪性リンパ腫

林 恭 一

岡山大学第 2 内科

初回治療として多剤併用療法を行なった悪性リンパ腫自験例のうち、Hodgkin 病 (HD) と intermediate grade の組織型の non-Hodgkin リンパ腫 (NHL) について、長期観察によって得た成績を述べる。また、化学療法後に悪性リンパ腫との重複症例を認めたので、その頻度を含め解析を試みた。

### 対象と方法

HD については、計画的な多剤併用療法が開始された 1972 年以降に扱った 27 例を対象とした。男性 23 例、女性 4 例、年齢 14~68 歳、中央値 50 歳。Lymphocyte predominance (LP) 2 例、nodular sclerosis (NS) 8 例、mixed cellularity (MC) 11 例、lymphocyte depletion (LD) 6 例。臨床病期 I~II 期 8 例、III 期 13 例、IV 期 6 例、B 症状を有した症例 17 例であった。寛解導入療法には、1972 年から 1983 年までは BCOP 療法 (bleomycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone 併用) を用いた。この期間のうち、adriamycin の有用性が確認された 1977 年以降には、BCOP で完全寛解 (CR) に導入できなかった症例には AVIP 療法 (adriamycin, vincristine, ifosfamide, prednisolone 併用) による salvage を行なった。また、BCOP で CR となった症例には、AVIP を強化療法として用いた。1983 年から 1985 年までは BCOP の組合せに procarbazine を加えた CMOPPB 療法を、1986 年以降には ABV (adriamycin, vinblastine, bleomycin 併用) と CMOPP とを 3 週毎に交互に投与する CMOPP-ABV 交替療法を行なっている。CR 例の治療期間は、CMOPPB までの時代には強化療法の期間を含め 1 年~1.5 年、CMOPP-ABV 交替療法では 7~10 か月であり、以後は再発しない限り経過観察とした。

NHL については、寛解導入療法あるいは CR 後の強化療法として adriamycin を含む併用療法が行なわれた 1977 年以降の 93 例を対象とした。男性 59 例、女性 34 例、年齢 16~72 歳、中央値 52 歳。Diffuse large (DLa) 53 例、diffuse mixed (DMi) 16 例、diffuse medium (DMe) 24 例。臨床病期 I~II 期 14 例、III 期 37 例、IV 期 42 例。大多数がリンパ節原発例であった。腫瘍細胞の表面マーカーを検索できた症例では、T cell

型 15 例、B cell 型 33 例であった。寛解導入には 1977 年から 1982 年までは BCOP 療法を用い、BCOP で CR に導入できなかった症例には AVIP、あるいは CHOP 療法 (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone 併用) による salvage を行なった。また、BCOP で CR となった症例には全例に AVIP あるいは CHOP による強化療法を行なった。1982 年から 1985 年までは、初回治療として CHOP あるいは CHOP に bleomycin を加えた CHOP Ble 療法を行なった。1985 年以降には CHOP Bleo と POEMB (prednisolone, vincristine, etoposide, mitoxantrone, bleomycin 併用) とを 3 週毎に交互に投与する CHOPB-POEMB 交替療法を行なっている。CR 例の治療期間は CHOP Bleo までの時代には 1~1.5 年、CHOPB-POEMB では 7~10 か月であった。

1972 年以降に当科で初回化学療法のプロトコルに entry した悪性リンパ腫 195 例 (男性 142 例、女性 53 例、平均年齢 50 歳、HD 27 例、NHL 168 例) のなかから、化学療法開始後に 8 例の重複癌を経験したので、これら 195 例を背景とし Kaplan-Meier 法によって累積発生率を、また、1978 年の癌死亡統計を用い、人年法に年齢、性補正を加えることによって予測発生率を算定した。

### 結果

HD 病の CR 率は 27 例中 85% であった。組織型別 CR 率は、LP 50% (1/2)、NS 88% (7/8)、MC 100% (11/11)、LD 67% (4/6) と LD で低い傾向を認めた。また、病期別には I~II 期 88%、III 期 100%、IV 期 50%、B 症状を有する症例 77%、有しない症例 100% であり、IV 期と B 症状を有する症例で低い傾向を認めた。CR 例 23 中 6 例が再発したが、CR 時から再発までの期間は 6 例中 5 例では 3 年以内であり、3 年以降の再発は 1 例のみであった。全症例の disease-free survival は 5 年の時点で 64%、5 年生存率は 77% であった。7 例が 5 年以上 CR を持続中である。CR 期間、生存期間に対する予後因子としては、B 症状が最も重要と思われた。B 症状を有しない症例では 5 年無再発率 88% で、全症例が生存中であるのに対し、B 症状を有する症例では 5 年無再発率 67%、5 年生存率 67% と有意に予後不良であった。Procarbazine を導入した CMOPPB あるいは CMOPP-ABV 療法によって寛解導入を行なった 12 例についてみると、CR 率 83%、CR 例は全例が無再発であり、procarbazine 導入前と比べ優れた成績が示されつつある。

NHL の CR 率は 93 例中 63%、うち DLa 70%、DMi 69%、DMe 54% であった。CR 例のうち 21 例

が再発したが、CR となつてから2年以降の再発は3例のみであり、2年以上 CR が続けば再発の risk は低くなるものと思われた。全症例の disease-free survival は、5年の時点で DLa 50%, DMi 26%, DMe 21%, 5年生存率はそれぞれ 52%, 31%, 36% であった。16例が5年以上 CR を持続中である。マーカー別 CR 率は、T cell 型 53%, B cell 型 70% と T cell 型で低い傾向を認めたが、CR 期間はマーカーによる差は示されなかった。生存期間は CR 率の低い T cell 型で低い傾向を認めた。1985 年以降に試みている CHOPB-POEMB 交替療法には、1988 年3月までに DLa 15例を含む intermediate grade の NHL 20例が entry しており、その CR 率は 85% であった。これらの症例の2年無再発率は 79%, 2年生存率は 66% であり、交替療法前と比べ優れた成績が得られつつある。

重複癌症例は8例中7例が男性で、悪性リンパ腫治療開始時の年齢は 23~71 歳、中央値 62 歳と、背景となった 195 例の平均年齢よりも 12 歳高齢であった。先行した悪性リンパ腫の組織型は HD 2例、NHL 6例(うち follicular lymphoma 2例、diffuse lymphoma 4例)であった。重複癌として、肺癌2例、胃癌2例、肝癌2例、大腸癌1例、急性骨髄性白血病1例が、悪性リンパ腫の化学療法開始後 1.9 年から 8.8 年の間に認められ、うち6例の重複癌はその診断までに約5年以上を経過しているところから、二次発生したものと考えられた。6例では重複癌診断時に悪性リンパ腫は CR の状態にあった。累積発生率は、化学療法開始後の5年の時点で 4.3%, 8年で 16.8% であり、観察例数は予測発生数に対し、肝癌では 10.8 倍、肺癌 7.4 倍、大腸癌 9.5 倍、白血病 27.0 倍と有意に高率であった。

#### 結 論

我々の長期観察によって得られた成績では、HD では全症例の 64%, DLa ではその 50% が化学療法によって5年以上無再発で経過し、治癒し得ると考えられた。治療成績の向上に伴って、2次癌への対応は今後の重要な問題のひとつと思われた。

### 3. 肺 小 細 胞 癌

平 木 俊 吉

岡山赤十字病院内科

肺小細胞癌は、増殖速度が速やかで、早期より広範な転移をきたしやすいため、手術療法の適応となる症例はきわめて少ないこと、化学療法あるいは放射線療法に対し高い感受性を示すことなど、種々の点において肺癌の中では特異な位置を占めている。本疾患は、従来、きわ

めて予後不良とされていたが、1970 年代後半にその治療に多剤併用療法が導入され、最近では一部症例において長期生存・治癒が期待できるようになっている。

本シンポジウムでは、多剤併用療法導入後の我々の治療法とその治療成績の変遷、長期生存例の解析結果、最近の肺小細胞癌治療に向けての試みについて、我々の成績を含めて述べる。

#### 1. 多剤併用療法とその治療成績の変遷

肺小細胞癌の治療に多剤併用療法が導入されたのは、1970 年代後半からであるが、我々も 1975 年より cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, procarbazine 併用 COMP 療法を 39 例の肺小細胞癌症例に行なった。その治療効果は、完全寛解率 23%, 全奏効率 64% と当時としては良好な成績であった。COMP 療法の生存期間をみると、奏効例では無効例に比し有意の延命が認められ、また limited disease (LD) 症例の奏効例の一部においてはかなりの長期延命が認められたが、いずれの症例も治癒には至らなかった。

COMP 療法を行なっていて我々が気がついたことは、COMP 療法の最大効果は 3-4 サイクル後に得られるが、その時点で部分寛解にとどまった症例はさらに治療を加えても完全寛解に導入しがたいこと、また治療継続中にもかかわらず増悪した症例に薬剤を変更することにより一部症例で再度良好なコントロールが得られたことであった。このような事実に基づいて、我々は COMP 療法と COMP に対して交叉耐性を示さないと考えられる VP-16, adriamycin, ACNU 併用 VAN を交互に投与する COMP-VAN 交替療法を考案し、1981 年以降の 112 例の肺小細胞癌症例に対して行なった。なお、COMP-VAN 療法例では無作為化比較試験の一環として LD 症例 56 例中 28 例に胸部照射 (4,000 rad) を併用した。COMP-VAN 療法の治療効果は、LD 症例では完全寛解率 54%, 全奏効率 89%, ED 症例では完全寛解率 34%, 全奏効率 89% と COMP 療法のそれに比し明らかに優れていた。治療効果別生存期間、進展度別生存期間をみると、完全寛解例、LD 症例では有意の延命が認められ、一部症例では治癒が期待できると思われる。

COMP-VAN 療法の治療成績は、COMP 療法のそれに比し著しく向上したわけであるが、睾丸腫瘍とか悪性リンパ腫の治療成績を考えると決して満足すべきものではなく、我々は 1986 年より cyclophosphamide, adriamycin, vincristine 併用 CAV 療法に cisplatin, VP-16 併用 PVP 療法を組み入れ、short interval で交替させる CAV-PVP hybrid 療法を考案し、32 例の肺小細胞癌症例に行なった。その治療成績は、LD 症例では完全

寛解率 56%, 全奏効率 100%, ED 症例では完全寛解率 44%, 全奏効率 88% と COMP-VAN 療法のそれに比しさらに優れていた。生存期間は、経過観察期間がまだ短く、結論的なことは言えないが、良好な成績が期待できると思われる。

以上のように、多剤併用療法導入後、第1世代の COMP 療法、第2世代の COMP-VAN 療法、第3世代の CAV-PVP 療法と世代を重ねるごとにその治療成績は向上しており、LD 症例ではかなりの症例で治療が期待できるようになってきている。

## 2. 長期生存例の解析

1975 年より 1986 年までに岡山大学第2内科で治療を行なった肺小細胞癌 151 例 (LD 症例 78 例, ED 症例 73 例) のうち、治療が期待できる2年以上の disease-free survivor は、14 例で、これら症例の臨床的特徴、治療内容、生存期間などについて検討した。

その結果、長期生存・治療を得るためには、①病期が LD であること、②PS が良好であること、③初回化学療法効果が完全寛解であることが必須である。このほか、胸部照射と予防的脳照射も重要な役割をしていると思われた。

## 3. 治療に向けての試み

肺小細胞癌の治療成績は、1970 年代後半より 1980 年代前半にかけて著しく向上してきたが、ここ数年の進歩は遅々としており、このような現状を打破し、さらに治療をも志向した治療戦略がいくつか試みられている。

### i) 多剤併用交替療法

肺小細胞癌を構成する細胞集団の heterogeneity は、化学療法効果を阻害する最大の要因であるが、これに対する対応策として考え出されたのが non-cross-resistant な2つの多剤併用療法を交互に投与する多剤併用交替療法である。COMP-VAN 療法もこの考えに基づいて考案された治療法であるが、交替療法の有用性を検討する目的でいくつかの無作為化比較試験が報告されている。これらの成績をみると、報告者により交替療法が奏効率の向上、生存期間の延長に寄与しているとする報告と完全に否定的な報告とがあり、交替療法の可否については、いまだ議論の余地が残されている。

### ii) 自家骨髄移植を併用した強力な導入療法

標準的化学療法の intensity を増すことによってさらに優れた効果を得ようとする試みで、あらかじめ冷凍保存された自家骨髄移植の支持のもとで、超大量の化学療法が行なわれた治療成績が報告されている。症例数が少なく、また観察期間が短いため結論的な評価はできないが、その成績は悲観的であると思われる。

### iii) 化学療法と胸部照射の併用

化学療法完全寛解例の再発部位をみると、我々の経験を含めて、胸腔内からの再発が大多数を占めている。また、放射線療法が局所病変をコントロール手段として優れていることは異論がないところであり、したがって化学療法と放射線療法の併用はきわめて魅力的な治療法といえる。LD 症例における化学療法単独と胸部照射併用に関するいくつかの無作為比較試験の結果をみると、我々の成績を含めて、多くの報告が奏効率、生存期間中央値に関しては両群の間に差はないが、2年無再発率は胸部照射併用群が優れていると報告している。

### iv) 予防的脳照射

肺小細胞癌脳転移は、よくみられることであるが、特に化学療法を行なうことにより生存期間が延長するにすぎたがその頻度は増加することが明らかになっている。予防的脳照射に関する無作為化比較試験の成績をみると、我々の成績を含めて、脳転移の発現頻度は予防照射により減少しているが、生存期間の延長には寄与していないといわざるをえない。したがって、予防的脳照射は長期生存が期待できる LD 症例の完全寛解例に限定して行なうべきであると思われる。

### v) Adjuvant surgery

従来、肺小細胞癌は手術療法の対象になりえなかったが、化学療法あるいはそれと胸部照射の併用を行ない、その結果、良好な腫瘍縮小効果が得られた場合には、adjuvant 療法として原発巣を切除する試みが検討されつつある。このような治療様式の対象となる症例はきわめて限られており、その意義に関してはいまだ議論の多いところである。

### おわりに

近年、肺小細胞癌の治療成績は著しく向上し、一部症例では治療も期待できるようになってきたが、ここ数年の進歩は遅々としている感がある。しかし、最近、本疾患の治療を志向した種々の試みが行なわれており、ふたたび飛躍の進歩をとげる日も遠くないと思われる。

## 4. 臈丸腫瘍

三木 恒治・古武 敏彦

大阪府立成人病センター泌尿器科

臈丸腫瘍は化学療法が最も効果を発揮しうる癌の一つであり、シスプラチンの登場により、その治療成績は著しく向上し、いまや臈丸腫瘍は Curable malignancy になりつつあるといえよう。

今回のシンポジウムでは、我々の経験した 43 例の転移性臈丸腫瘍の化学療法の治療成績について検討を加えらるとともに、その治療の現況と問題点について考察し

た。

43 例の症例の年齢は 17~51 歳, median 32 歳と若年層に多く, 組織型は, セミノーマ 6 例, 非セミノーマは 37 例で, Dixon & Moore による分類では II 型 18 例, III 型 1 例, IV 型 13 例, V 型 5 例であった。病期は, 日本泌尿器科学会の病期分類に従い, II A 12 例, II B 9 例, III D 1 例, III A 2 例, III B<sub>1</sub> 1 例, III B<sub>2</sub> 16 例, III C 2 例であった。また bulky 群 28 例, non-bulky 群 15 例, performance status は, 0~1, 36 例, 2~4, 7 例であった。

全例に, EINHORN らの PVB 療法 (シスプラチン 20 mg/m<sup>2</sup> × 5 日間, ビンブラスチン 0.3 mg/kg を 3 週毎に 3~4 コース, プレオマイシンは 30 mg/week を 10 回) を施行した。

結果は, CR 26 例 (60.5%), PR 15 例 (34.9%), NC 2 例 (4.7%) で, CR のうち 5 例で再発をみ, 3 例は salvage 療法にて NED となり PR 15 例のうち 9 例 (60%) は NED となった。最終的には 35 例 (81.4%) が NED, 6 例 (14%) が死亡, 2 例 (4.6%) が癌あり生存という成績で, これは EINHORN, VUGRIN らの諸家の報告とほぼ一致する良好な結果であった。

43 例の 3 年生存率は 83.3%, CR 例のそれは 100% に対し, PR では 53.9% と, PR 例では, 極端に生存率は悪く, 初回治療の成否が予後を規制する重要な因子であった。

Stage 別にみると, CR 率は II A で 92% に対し, II B 69%, III B は 35% と極端に悪いが, NED 率でみると, 各々の 100%, 56%, 82% となり, III B では salvage 療法が効を奏し, stage II B が最も悪い結果で, 3 年生存率では, II A 100%, III B 80.8% にくらべ, II B 50.8% と有効に低く, 今後 II B の治療成績の向上が課題といえよう。

腫瘍の大きさで検討すると, non-bulky は CR 率 86.7% にくらべ, bulky では 46.4% と悪く, NED も 93.3% に対し 75%, 生存率でみると 100% に対し 75% と有意に bulky 群の治療成績が悪く, 腫瘍の大きさが予後を規制するうえで重要な因子であるといえよう。

組織型による検討では, Dixon & Moore の I, II, IV, V 型の CR 率は各々 67%, 72%, 46%, 60% と IV 型の teratocarcinoma で CR 率が低いようであるが, NED 率でみると, 各々 67%, 78%, 92%, 80% と差はみられなかった。これは, IV 型の teratocarcinoma では teratocarcinoma の carcinoma の成分に化学療法が有効であるが, teratoma の成分では無効であり, teratoma が残り, 結果的には化学療法による CR 率が低いと考えられる。しかし teratoma を外科的に切除するこ

とにより, NED となり結果的には予後良好になったと言えよう。

次に PVB 療法に対して抵抗性の PR 以下の症例や, CR 後の再発例のいわゆる難治性睾丸腫瘍に対する salvage 化学療法について言及する。

Salvage 化学療法では, first line と同様のレジメンでは治療に抵抗性を示し, WILLIAMS らが 1980 年に VP-16 (エトポシド) が salvage 化学療法に有効であることを示す以前は, ほぼ絶望的な結果であった。それゆえ現在では, salvage 化学療法には VP-16 とシスプラチンの併用が主流である。

当科では, VM-26 (エトポシド) や VP-16 とシスプラチンの併用による salvage 化学療法を 13 例の難治症例に施行した。

投与方法は, VM-26 は 50 mg/m<sup>2</sup>, 週 2 回, 6 週間, または VP-16 は 100 mg/m<sup>2</sup>, 5 日間, 3 週毎 3~4 コース, シスプラチンは 20 mg/m<sup>2</sup>, 5 日間を 3 週毎, 3~4 コースである。

結果は CR 6 例 (46%), PR 4 例 (30%), NC 3 例 (23%) で, 最終的には 9 例 (69%) が NED となった。

この結果は, それ以前の salvage 化学療法の 6 例と比べると, 2 年生存率で, 20% に比べ 66% と, 著しい治療成績の改善がみられた。この治療成績は, WILLIAMS らや, EINHORN らの salvage 化学療法の NED 率 40% や 36% にくらべ卓越した成績といえよう。

以上の結果をまとめてみると, 現在では転移性睾丸腫瘍の約 60% は PVB 療法などの first line の化学療法で CR となり, さらに VP-16 や VM-26 とシスプラチンを用いた salvage 化学療法と外科療法などにより, 最終的には, 約 80% が完全治癒をなしうようになってきた。今後の課題は, bulky な症例をいかに完全治癒に導くかという点に集約され, salvage 化学療法, 外科療法, 放射線療法などの集学的治療の検討が望まれよう。

## 5. 卵巣腫瘍

薬師寺道明

久留米大学産婦人科

過去より卵巣悪性腫瘍の治療において, 化学療法の重要性が常に強調されてきた。その大きな理由は, 我々臨床医が日常遭遇する患者の約 2/3 以上が, すでに外科的に治癒不可能な進行癌で占められているからである。

卵巣癌に対する化学療法の歴史を振り返ってみると, nitrogen mustard の時代より現在まで, 多くの文献に接することができる。そのうち, アルキル化剤は, 他の薬

剤よりも有効なものとして過去 20 年間支配してきた。しかし、ごく最近までは、あくまでも補助的療法としての域を出なかったと思われる。

1969 年 ROSENBERG らが、実験腫瘍で有効性を証明した cisplatin は、各科領域の悪性腫瘍に広く応用され、治癒に近い寛解例も報告されている。卵巣悪性腫瘍の分野でも例外でなく、過去より有効性が認められてきたアルキル化剤との両者を基剤とした多剤併用療法は、飛躍的な効果が期待できるようになってきた。なかでも、この両者に adriamycin を加えた CAP 療法は、GOG の成績によると 70~80% の驚異的奏効率が報告されるに至っている。すなわち、我々臨床医が望んでいた化学療法の効果を満足させてくれる値に近くなったといえよう。

一方、各機関において CAP 療法を含めた化学療法の臨床試験がすすむに伴い、いくつかの問題点が指摘されるようになってきた。なかでも寛解導入に成功した症例でも度々再燃し、結果的には死の転帰を途す事実は、我々臨床医にとり耐え難い現実の一つである。

本シンポジウムでは、婦人科悪性腫瘍化学療法研究会ならびに久留米大学産科婦人科学教室のデータを基に、日本における卵巣癌化学療法の現況を報告すると共に、上述した問題点を含めて、我々が延命効果に努力している手段の一端を紹介し、御批判を仰いだ。

## 6. 骨 肉 腫

鶴 飼 和 浩

神戸大学整形外科

近年骨肉腫の治療成績の向上は素晴らしいものがある。1960 年代までは 5 年生存率は 10~15% であり、診断直後に切断術を施行しても早期に肺転移を来し死亡した症例が大部分であった。しかし、1972 年 CORTES により adriamycin (ADM) が骨肉腫治療に使用され、1974 年 JAFFE による High-dose methotrexate (HD-MTX), 1977 年 ROSEN による BCD 療法、さらに 1970 年代後半 cis-platinum (CDDP) が導入されて以後治療成績は著明に向上した。現在、骨肉腫は ADM, MTX, CDDP を中心とした多剤併用療法により 5 年生存率は 50~80% と改善して来ている。

現在、治療法は術前化学療法、手術、術後化学療法の 3 段階より成る。術前化学療法の目的は 1) 微小転移巣の早期治療 2) 化学療法の腫瘍感受性を調べる 3) それにより術後より効果的な化学療法を同定する 4) 原発巣を限局化、縮小化させ患肢温存療法をより容易にかつ安全に施行させることなどである。ちなみに患肢温存療

法とは四肢にできた腫瘍を切離断することなく骨移植や人工骨、人工関節で置換し病巣部を治療することである。現在代表的な多剤併用療法として ROSEN や JAFFE のプロトコールがある。ROSEN の T<sub>12</sub> プロトコールでは術前に HD-MTX (8~12 g/m<sup>2</sup>) を数回にわたって繰返し、手術時の組織検索により 90% 以上の腫瘍壊死を認めたなら引き続き MTX を投与し、90% 以下の場合には MTX の代りに CDDP, ADM を使用するものでありこの方法により 3 年無病気生存率を 76% と報告している。他方 JAFFE による TIOS プロトコールでは、術前 HD-MTX または CDDP の治療を施行し手術時 60% 以上の腫瘍壊死が見られたならば術後は術前とほぼ同様の治療を施行、60% 以下の場合すなわち化学療法が無効の症例では術前 MTX なら CDDP へ、CDDP なら MTX へ変更し術後化学療法を施行するものである。BENJAMIN は ADM 90 mg/m<sup>2</sup> の静注および CDDP 120 mg/m<sup>2</sup> の動注を術前 3~4 クール施行、3 年無病気生存率を 56% と報告しているが、とりわけ腫瘍組織の壊死率が 90% 以上、すなわち化学療法の効果が見られたものでは 3 年無病率が 82% であるが、90% 以下の場合には 15% と低いと報告している。三者いずれの方法も化学療法の効果判定に組織壊死率を重要視しており、その効果の有無により術後化学療法のプロトコールを変えているのが特徴である。

我々は 1982 年以来多剤併用療法による治療を施行している。1982 年から 1985 年までは CDDP と HD-MTX を施行、1986 年より CDDP と ADM の治療を BENJAMIN のプロトコールに準じて施行している。すなわち ADM, CDDP を 4 週間間隔で 3~4 回施行後、手術し、化学療法の効果が乏しいと判定された症例では MTX を加えて術後化学療法を施行する。1982 年以後に多剤併用療法により治療された受診時全身転移のない四肢発生骨肉腫症例は 13 例であり、その内訳は男性 9 人、女性 4 人、年齢は 10 歳から 27 歳、平均年齢は 16.9 歳。発生部位は大腿骨遠位部 6 例、脛骨近位部 4 例、脛骨遠位部、腓骨近位部、上腕骨近位部各 1 例である。術後最長 7 年、最短 0.5 年の経過であるが 3 年および 5 年累積生存率は各々の 78%、63% である。なお 1973 年より 1981 年までの ADM を中心とした 14 症例の 5 年生存率は 28% であった。13 症例中術後肺転移をきたした症例は 4 例で、3 例は各々 0.6 年、2.5 年、4.5 年で死亡、1 例は術後 1 年で肺転移を認めたが腫瘍摘出にて、現在術後 7 年で無病気生存中である。予後と一番関係深いのは術前の化学療法の効果と考えられるが、その効果判定として (1) 疼痛、腫脹、熱感、腫瘍部の最大周囲径から見た臨床症状の改善、(2) レント

ゲン, CT, MRI による骨外病変の骨化, 明瞭化, (3) 動脈造影による腫瘍内血管の減少 (4) 血中アルカリフォファターゼ (ALP) の減少 (5) 骨シンチの取り込みの減少 (6) 手術時腫瘍組織の壊死のパーセントなどがあげられる。

我々の症例中 ALP が化学療法前に正常の上限よりも 1.5 倍以上の高値を示した 10 症例について化学療法後の ALP の減少率と予後との関係を調べると 50% 以上の減少を示した著効例は 2 例でいずれも生存, 25%~50% の減少を示した有効例は 6 例でそのうち 4 例が生存, 10% 以下の無効例は 2 例で, 1 例が生存している。25% 以上を有効とする ALP と予後との一致率は 70% である。腫瘍壊死率と予後との関係を 9 症例で調べた。95% 以上の壊死を示す著効例は 4 例あり全例生存している。80~95% の有効例はない。50~80% のやや有効例は 2 例あり 1 例が生存, 50% 以下の無効例 3 例中 1 例が生存している。50% 以上を有効とする 壊死率と予後との一致率は 78% であった。すなわち ALP および腫瘍壊死率の二つの指標をとって見ても, 術前化学療法の効果を認める症例は予後が良いことは明らかである。

化学療法の進歩とともに骨肉腫の生存率が向上し, それに伴い患肢温存療法が可能となったことは単に病気を治療するのみならず, 切断というハンディキャップから患者を救うことができ, 社会的にも精神心理学的にも良い結果を与える。しかしまだまだ化学療法が効を奏さない例も多く, 特に早期より肺を含め, 多発性転移を生じる症例の治療法は重要であり, より一層強力なプロトコルの開発が望まれる。また抗癌剤の副作用による dose limiting factor の克服, さらに化学療法による二次的発癌や遺伝的問題も今後重要になって来ると考える。

#### 文 献

- 1) ROSEN G : Orthopedics. 8 : 659, 1985
- 2) JAFFE N : J. Clin. Oncol. 3 : 1101, 1985
- 3) BENJAMIN R S : Cancer Bulletin. 36 : 32, 1984
- 4) RAYMOND K : Seminar in Diagnostic Pathology. 4 : 212, 1987

### 臨床パネルディスカッション： 重症皮膚軟部組織感染症

#### 司会のことば

由 良 二 郎

名古屋市立大学第一外科

朝 田 康 夫

関西医科大学皮膚科

内科, 小児科, 小児外科, 口腔外科, 外科, 皮膚科から計 10 題の発表があった。

従来から最も重症とされてきたガス壊疽, *Clostridium* 感染, 破傷風, 癩などの感染は著しく減少している。これには抗生物質の進歩, DPT ワクチンの善及, 国民衛生の向上などがあげられる。また重症熱傷感染, 深在性膿瘍疹などは重要な皮膚軟部組織感染であるが今回のパネルではとりあげられなかった。

長崎大学内科から報告された 2 例の *Vibrio vulnificus* による下肢の感染は, ショックを伴う極めて重症な感染で, まだ報告例も少なく珍しいものであったが, *Streptococcus bovis*,  $\alpha$ -*streptococcus* による蜂巣炎, *Bacteroides fragilis* を中心とする嫌気性菌感染症, 特に壊死性筋膜炎などは, いずれも宿主の感染防御能の低下や基礎疾患の存在, 特に糖尿病や肝硬変症, 高齢者などによる compromised state における感染である点が特徴的である。

黄色ブドウ菌による SSSS 症例は一般には小児にみられるが, 成人例で腎機能, ならびに免疫能の低下した病態下に発生した報告があったが, MRSA による感染と考えられ, MINO が著効を呈している。新生児における皮膚軟部組織感染において 54% が黄色ブドウ菌であり, MRSA 感染が増加傾向にあること, MRSA による院内感染は臨床各科に及んでいることが明らかにされ, 時には重症敗血症に移行するものもあり, その対策が重要視される。院内における感染経路, 保菌者のチェック, マスク装着, 消毒法など留意すべきところが多い。

緑膿菌による皮膚壊疽性膿瘍は免疫力の低下した小児や新生児にみられる重症感染であるが, 近年抗緑膿菌製剤の普及もあって重症例が減少しているが, これも臨床各科における一般的傾向である。

嫌気性菌感染としては *Bacteroides fragilis* を中心とした複数菌感染がほとんどであり, 壊死を伴う重症ないし難治性感染である。なかでも壊死性筋膜炎は代表的なものであり, 治療にあたっては嫌気性菌, グラム陰性桿菌の両方に有効なセフェマイシン系薬剤が有用となる

が、外科的切除、各種補助療法も大切である。重症感染症に対するステロイドの効果については一部に批判の声もあるが、炎症巣に対する局所的効果のほかに、蛋白分解酵素やアラキドン酸カスケードによる過剰反応を間接的に阻害することによって、ARDS や MOF に移行するような重症感染例の初期治療に有効であるというのが討論のまとめであろう。

## 1. 敗血症と蜂窩織炎を認めた *Vibrio vulnificus* 感染症の 2 例

山口恵三・道津安正・渡辺講一  
林 敏明・河野 茂・広田正毅  
原 耕平

長崎大学医学部・第二内科

吉田 登・迎 寛  
高瀬登美子・石野 徹  
北松中央病院

*Vibrio vulnificus* による敗血症はまれな疾患ではあるが、一旦発症すると極めて急激で重篤な経過をとることが多く、しばしば皮膚軟部組織病変を伴うことで知られている。

我々は現在までに、敗血症と下肢の蜂窩織炎を呈した本菌感染症を 2 例経験しているので報告する。

症例(1): 61 歳の男性。河口のヘドロ掃除に従事した 2 日後に、40°C 近い発熱と両足背部の腫脹が出現。近医を受診し一時解熱したが、再度 38°C 台の発熱と共に両側下肢の痛性腫脹が著明となり、当科関連病院へ入院となる。入院時、38.7°C の発熱と軽度の傾眠状態と失見当識の他に、両側下肢に著明な腫脹発赤と皮膚表面の小出血斑を伴った水疱形成が認められた。検査値所見としては、白血球数 9,800, CRP 6(+) と著明な炎症所見の他 GOT, GPT, LDH, CPK 値などの上昇を認めた。血小板数は 8 万と著減しており、血圧も 62 mmHg と低下していたため、敗血症性ショックを考え、GM と CTM による化学療法を直ちに開始した。入院時の血液および下腿膿瘍からグラム陰性桿菌が検出され、*V. vulnificus* であることが判明したため MINO を追加した。全身状態および両下腿の疼痛、腫脹は次第に改善したが、微熱は依然として持続したため、下腿部膿瘍の切開排膿を試みたところ平熱化した。

症例(2): 66 歳の男性。帰宅の途中、山中の小川で転倒し、前腕と下腿の一部に擦過傷を負う。夜間 5~6 回の下痢があり、外傷部の腫脹と疼痛を訴える。翌早朝 40°C の発熱と全身の発疹およびケイレンが出現したた

め当科関連病院を訪れる。来院時、すでにブレンショック状態にあり、意識混濁と呼吸不整が認められた。細菌によるトキシックショックが最も疑われたため、直ちに種々の抗生剤を投与したが、これらの化学療法にまったく反応せず、その日の夕方には死亡するという極めて急激な経過をとった。入院時採取した血液、前腕および下腿創部の検体から *V. vulnificus* が検出され、本菌による感染症であることが判明した。

## 2. 糖尿病患者にみられ、*Streptococcus bovis* の検出された蜂窩織炎

山本 康生  
高知医科大学皮膚科

荒田 次郎  
岡山大学皮膚科

*Streptococcus bovis* による感染症はまれであり、文献的には colon carcinoma を基礎疾患に持つ患者に発症しているのが散見される程度である。

症例: 60 歳男性。昭和 62 年 12 月より糖尿病のためインスリン治療中である。昭和 63 年 5 月 10 日頃より、右下顎部に“シヨリ”を触れていたが、徐々に拡大し、14 日には下顎全体が腫脹してきた。同部の自発痛、圧痛が著明で 37.8°C の発熱がみられた。5 月 20 日初診時、下顎~上顎にかけて凹凸不平のなだらかな腫脹を認める。口腔内には病変はない。WBC 15,000 (St. 8, Seg. 87, Lymph. 2, Mo. 3%), CRP 6+以上, FBS 285 mg/dl, BUN 60 mg/dl, Cr 2.9 mg/dl であった。一般細菌培養 3 カ所(穿刺, 表面, 壊死部)からいずれも *Streptococcus bovis* を検出した。イミベネム、クリンダマイシンにより軽快し、6 月 3 日の培養では菌陰性化した。

この症例の問題点として、糖尿病、腎障害を有していた点と *Streptococcus bovis* を検出した点とがあげられる。

### 3. *α-streptococcus* による頸部蜂窩織炎と併発性膿胸および右頬部膿瘍と septic pulmonary embolism を併発した例

大湾 勤子・健山正男・下地 勉  
玉城 和則・宮城陸子・兼島 洋  
伊良部勇栄・下地克佳・重野芳輝  
齋 藤 厚

琉球大学第一内科

山城 正 宏  
同 歯科口腔外科

症例 1 : 42 歳, 男

主訴: 発熱, 呼吸困難, 口腔底腫脹

既往歴: 40 歳, 淋疾

現病歴: 入院 5 日前に, 左下顎歯の疼痛に続いて発熱したが, 放置していた。その後, 両側の下顎部, 口腔底腫脹も出現し, 経口摂取不能となり, 昭和 63 年 3 月 20 日, 呼吸困難も出現してきたために, 救急診療所を受診し, 当院口腔外科へ緊急入院となった。

口腔外科では, 根尖性菌周炎, 頸部蜂窩織炎の診断にて, ドレナージ施行され, 抗生剤 (ABPC, LCM) の点滴静注が行なわれたが, 血圧低下がみられたため, 敗血症性ショックを疑われ, 当科へ転科された。

入院時, 開口障害, 両下顎部および頸部の発赤腫脹を認め, ドレナージの膿より, *α-streptococcus* が検出された。胸部 X 線上, 右下肺野に浸潤影, 右胸水がみられ, 穿刺により, *α-streptococcus* および *P. aeruginosa* を検出した。

前頸部, 胸腔内ドレナージ, 化学療法 (ABPC, CLDM, CPZ, OFLX) および胸腔内洗浄等の治療によって, 治癒せしめることができた。

症例 2 : 35 歳, 男

主訴: 発熱, 右側頰部痛

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 昭和 62 年 2 月下旬, 右上顎歯の疼痛が出現したが, 放置していた。3 月 23 日右上顎小白歯を抜歯したところ, 次第に右頰部の腫脹と 40°C 以上の発熱を来し, 口腔外科入院した。病変部の切開・排膿と抗生剤療法が行なわれたが, 胸部 X 線上, 多発結節影が出現したため, 当科紹介入院となった。

入院時, 膿, 血液から *α-streptococcus* が検出され, 当科転科後の BALF から *α-streptococcus* が検出された。CPZ, CLDM から ABPC に変更し, 良好な経過が

得られた。

### 4. 成人ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群

池田 政身・山本 康生

高知医科大学皮膚科

荒田 次郎

岡山大学皮膚科

67 歳女性。昭和 62 年 5 月 31 日鼻奥の不快感と発熱発汗が生じる。6 月 3 日頸部に紅斑が生じ 2 日後には全身に拡大。6 月 6 日当科初診時, 39°C の発熱, 全身の猩紅熱様紅斑と間擦部位の落屑, 小水疱, 口囲亀裂および眼脂を認めた。ニコルスキー現象陽性。検査所見として核の左方移動に伴う白血球増多, 血沈亢進, γ グロブリン高値, クレアチンクリアランスの低下, 尿蛋白陽性, ツベルクリン反応陰性, PHA, ConA の低下を認めた。Exfoliatin 産生能を有する黄色ブドウ球菌 (以下黄色ブ菌) が鼻前庭と右足より検出された。鼻前庭からの黄色ブ菌はコアグラゼ I 型, ファージ I・II・III 混合型, 右足からの黄色ブ菌はコアグラゼ型不明ファージ型 not typable であった。血液培養は陰性。頸部からの組織では, 顆粒層における表皮剥離と真皮の軽度の細胞浸潤がみられた。臨床, 組織および細菌培養の結果より上記と診断し, MCIPC, ABPC の点滴静注を開始したが, 効果のみならず, MINO に変更したところ卓効を奏した。鼻前庭および右足より検出した黄色ブ菌につき MIC を測定したところ, MCIPC 耐性 MINO 感受性を示した。本症は乳幼児に好発し, 成人には極めてまれである。現在までに発表された成人例は 18 例あり, そのほとんどが黄色ブ菌による菌血症, 免疫不全ないし腎機能低下を伴うものである。成人例がまれな理由として, 成人では腎機能が発達しており exfoliatin の腎からの排泄が速やかであること, 細胞性免疫能が発達していること, 黄色ブ菌に対する中和抗体を有することがあげられる。自験例では 3 か月前に子宮癌の手術, 放射線治療を受けていたことと検査所見より, 細胞性免疫能の低下および腎機能の低下が本症の発症に関与していたと考えられる。

### 5. 新生児におけるブドウ球菌性重症皮膚軟部組織感染症の検討

桧山英三・横山 隆・児玉 節

竹末芳夫・藤本三喜夫・宮本勝也

村上義昭・瀬分 均

広島大学第一外科

(目的) 新生児の外科的感染症において, 皮膚軟部組

織感染症は比較的多く、その起炎菌の多くは *S. aureus* である。近年、*S. aureus* 感染症は耐性菌の増加に伴い、注目を集めている。そこで、最近当科で経験した *S. aureus* による新生児重症皮膚軟部組織感染症例について検討したので報告する。

(方法) 1983年以降に当科に入院を要した新生児ブドウ球菌性重症皮膚軟部組織感染症例 11例を対象とした。臨床経過、治療法の検討と共に、病巣から分離した *S. aureus* の各種抗生剤に対する感受性を日本化学療法学会標準法にて測定し、また、*S. aureus* の coagulase 型別を coagulase 型別用免疫血清(デンカ生検)にて測定して、感染経路が院内感染であるかどうかを検討した。また、これらの新生児皮膚軟部組織感染が immunocompromised host における感染であるかどうかを検討する目的で、患児の宿主防御能のうち血中オプソニンである血清 IgG, IgA, IgM, C3c, C4, 血漿 Fibronec-tin (PNF) 値を測定し、感染の無かった新生児症例 60例を対象に比較検討した。

(結果) 対象症例の内訳は、壊死性筋膜炎 5例、皮下膿瘍 5例、臍部感染 1例で、このうち敗血症から肝膿瘍を形成した症例を 1例、敗血症から骨髓炎を合併した症例を 1例、また DIC の合併を 2例に認めた。出生後産科を退院した日齢と発症日齢の検討から、産科にてすでに感染していた症例が 5例、退院後まもなく発症した症例が 5例であり、多くが産科にて *S. aureus* がすでに感染あるいは定着していた。*S. aureus* 11株中 methicillin に対する MIC が 12.5 µg/ml 以上の methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) が 4株 (36.4%) を占め、coagulase 型別の検討ではⅣ型が多く、MRSA 4株はすべてⅣ型であった。*S. aureus* の各種抗生剤に対する感受性の検討では、MRSA は多剤に対し耐性を有していた。症状は、局所症状に加え、発熱、哺乳力低下を多くの症例に認めた。壊死性筋膜炎 5例はすべて背部～腰部に発症し広範な皮下組織・筋膜の壊死を伴っていた。血中オプソニンの検討では、IgA, IgM, C3c, PNF 値は成人に比べ低値であったが、対象の新生児とは差はなかった。治療は、全例外科的治療を優先し、壊死性筋膜炎には排膿ドレナージを皮下膿瘍は穿刺排膿を、肝膿瘍はエコー下穿刺排膿を行なった。抗生剤は、CMZ と FOM を中心にこれにアミノ配糖体抗生剤を併用した。また、11例中 10例に  $\gamma$ -globulin 製剤を投与した。敗血症、DIC 合併例には、新鮮凍結血漿、protease inhibitor、ヘパリンを投与し、全例予後良好であった。

(結語) 新生児のブドウ球菌性皮膚軟部組織感染症は、容易に重篤化し、敗血症、DIC に陥りやすいと考えられた。*S. aureus* の感染経路は、産科を含めた院内感染

であると考えられた。*S. aureus* の各種抗生剤の感受性では、MRSA が 4株を占め、これらは多剤耐性であり、抗生剤単独では十分な治療効果が期待できない症例があると考えられた。患児の血中のオプソニンの検討では、対照の新生児と差は無く、これらの症例はいわゆる immunocompromised host における感染症とは考えられなかった。新生児の皮膚軟部組織感染症においては、外科的治療が容易でありこれをまず優先して行ない、抗生剤は院内感染による MRSA 感染症を念頭において投与すべきであると考えられた。

## 6. 小児緑膿菌感染症における皮膚・軟部組織病変についての臨床的並びに細菌学的検討

田吹和雄・杉田久美子・西村忠史  
大阪医科大学小児科

(目的) 緑膿菌感染症は小児科領域でも難治性で、Compromised host での発症が多く、症状も多彩である。そこで、演者らは、緑膿菌の皮膚・軟部組織感染症のうち、壊疽性膿瘍を呈した症例を中心に、その臨床的ならびに細菌学的検討を行なった。

(対象) 1966年～1987年に経験した小児緑膿菌感染症は 64例である。敗血症で皮膚病変を示した症例は 5例、皮膚・軟部組織感染症 7例、術後感染症 7例の計 19例を対象とした。

(成績) 皮膚緑膿菌感染症の分類(野波)により、19症例を分類すると、一次(原発)性の急性壊疽性膿瘍は 2例で、二次(続発)性は 7例、緑膿菌性敗血症で皮膚病変を認めた症例は 5例であった。一方、19症例中、壊疽性膿瘍を呈した症例は 7例あり、うち 4例は敗血症で、1例はステロイド剤使用中の症例であった。各症例の年齢は、各々 8日、9日、4か月(2例)、5か月、7か月、8か月といずれも 1歳未満の症例であり、年齢が 8日と 9日の 2例は全経過が 4日と 9日(入院後 1日と 2日)で死亡した。なお、皮膚緑膿菌感染症 19例のうち、基礎疾患を有する症例は 17例(89.5%)であった。

一次(原発)性皮膚緑膿菌感染症の症例で、急性壊疽性膿瘍を認めた症例は 8か月男児と 4か月女児の 2例で、いずれも基礎疾患はなく、皮膚症状の改善も速かった。二次(続発)性皮膚緑膿菌感染症の症例は 5か月女児のサルモネラ下痢症に気管支炎を併発した症例にみられた。本例は喘鳴軽減のためステロイド剤を使用した。経過中に、左下腹部にみられた発疹が、ステロイド剤使用後 3日目に膿疱様となり、翌日には潰瘍形成した。膿汁より *P. aeruginosa* (G型) を検出したが、同

菌は便、尿培養からも分離された。緑膿菌敗血症で壞疽性膿瘡をみた4例のうち2例は死亡例である。他の2例は各々4か月男児と7か月男児の症例で、前者は臀部、後者は頭部、顔面、四肢と皮膚病変が多発した。いずれの症例においても発疹部は進行性壊死性潰瘍がみられ、肉芽形成し癒痕治療するまでには約3か月を要した。以上の壞疽性膿瘡の症例からも、皮膚緑膿菌感染症の治療は、早期より適正な化学療法が必要であると考へた。

## 7. 臀部慢性膿皮症の1例

加賀美潔・小石和夫・岸本三郎

京都府立医科大学皮膚科

在田 継久

社会保険神戸中央病院皮膚科

症例：37歳，男。初診：昭和59年1月18日。既往歴：3歳時に小児麻痺に罹患し、肢体不自由者の施設に入り、車椅子の生活をしている。また、Epilepsyもあり、抗痙攣剤を内服している。現病歴：約5年前から左臀部に数カ所の瘻孔が生じ、膿、滲出液の漏出を認め、施設の医師の治療を受けるも軽快しないため当科に紹介され、同年2月20日入院となった。現症：左臀部の皮膚は硬化し、7カ所に瘻孔を認めた。入院時検査：CRP(1+)以外特に異常なかったが、瘻孔からの細菌培養で、*Pseudomonas aeruginosa* が検出された。治療および経過：Cafaclor (750 mg/day) 内服、dibekacin (100 mg/day) 筋注、dibekacin タンポン処置を行なうも難治のため、3月1日、全麻下に広範な瘻孔切除術を施行したが、ドレーン挿入部および肛門周囲に再び瘻孔を生じたため、それぞれ4月10日、5月17日に切除術を行なった。経過中、瘻孔から *Staphylococcus aureus* が検出され、minocycline の投与を行なっている。創傷がすべて治癒した5月31日に退院した。瘻孔部の病理組織学的検査では、表皮の肥厚と真皮の線維化がみられ、皮膚付属器はほとんど消失していた。自験例において、難治であった理由として、1) 患者が長時間坐位をとっていたこと、2) 皮膚瘻を形成し、外部から創傷処置が充分行なうことができなかったこと、3) 病巣は癒痕化し、parasite に対し host 側の炎症・免疫反応が期待できなかったこと、4) さらに、抗生物質の皮膚組織への浸透が少なかったこと、等が考へられた。

過去5年間の本邦報告例29例についてまとめてみると、男性28例、女性1例と男性に多く、年齢は20歳から70歳までで平均55歳であった。前病歴として、皮下膿瘍3例、痔瘻2例、集簇性痤瘡2例、表皮嚢腫1例、汗腺膿瘍1例であり、腺癌2例、有棘細胞癌1例の

合併があった。治療は抗生物質は無効で、全例瘻孔切除術を行なっていた。分離された菌種は、*S. epidermidis* 4例、*S. aureus* 3例、*E. coli* 3例、*Peptococcus* 2例、*Peptostreptococcus* 2例、*Str. faecalis*、*Proteus mirabilis*、*Enterococcus*、*Bacteroides*、*Micrococcus*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、 $\beta$ -*Streptococcus* 各1例であった。

## 8. 肝硬変・糖尿病に広範な肛門周囲膿瘍とARDS(成人型呼吸窮迫症候群)を合併し救命し得た1例

滝下 佳寛・橋本 吉弘

徳島県立中央病院内科

症例：49歳，男，農業。2年前より肝硬変・食道静脈瘤を指摘されている。2か月前より肛門周囲に排膿あり、近医でインスリンと抗生剤内服を受けていた。7日前から同部の疼痛、39°C前後の発熱あり、当院に入院となる。

飲酒：ビール7～8本/日

入院時、肛門周囲の膿瘍は広範囲で陰囊および両鼠径部にも及ぶ。切開・排膿、ドレーン留置を行なったが悪臭強く、多量の膿と共にガス排出が見られた。膿から嫌気性グラム陽性桿菌、*K. pneumoniae*、 $\alpha$ -*Streptococcus*、*S. epidermidis* が検出された。血液培養は陰性。Hb 12.0 g/dl, WBC 19,200, Plt  $5.9 \times 10^4$ , PT 41%, TP 5.3 g/dl, A/G 0.57, TBil 1.2 mg/dl, GOT 58 IU, GPT 47 IU, FBS 275 mg/dl, CRP 6+, HBsAg (-)。

インスリン、抗生剤(CAZ+CLDM)、 $\gamma$ -グロブリン、ドレーンからの過酸化水素による洗滌にて治療を行なうも解熱せず。さらに入院9日目より呼吸困難、著明な低酸素血症、胸部レ線の上に全肺野にわたる浸潤影を来たす。ARDSと診断、パレス療法(メチルプレドニゾン1,000 mg, 3日間)2クールを含む大量のステロイド療法、PEEPを併用した人工呼吸(6日間)、抗生剤(CTX+CLDM+SM)、 $\gamma$ -グロブリン、大量の新鮮凍結血漿輸注(12日間に31単位)にて治療を行なった所、諸症状は次第に改善、23日目には局所のドレーンを抜去、46日目にはステロイド療法より離脱し回復した。

考察：本例では肝硬変、糖尿病を有し、さらにARDSを合併、大量の副腎皮質ステロイドホルモンを使用したにもかかわらず、広範な肛門周囲膿瘍を治癒せしめることができた。感染巣の治癒には抗生剤、外科的処置と共に、低蛋白血症もあったので大量に用いた新鮮凍結血漿が有効であったと思われる。大腸菌を用いた *in vitro* 好中球殺菌能の実験でも、新鮮血漿添加にて著明なオブ

ソニン効果を認め、さらに $\gamma$ -グロブリンを追加しても、それ以上の効果は見られなかった。

次に、ARDS に対しては一般に大量のステロイド療法が行なわれており、本例でもそれが有効であった印象を受ける。しかし最近、重症敗血症あるいは ARDS におけるステロイド療法の効果を否定する論文があいついで発表され、論争となっている(小川 龍, ICU と CCU, 12: 749, 1988)。しかし一方、動物実験では重症肺炎に対するステロイド剤併用の効果も見られている(宇塚良夫, Chemotherapy, 33: 462, 1985)。また演者も好中球殺菌能実験では、プレドニゾンおよびデキサメサゾンによる影響の無いことを認めている(四国医学雑誌, 38: 228, 1982)。

いずれにしても、重症感染症において真にステロイド療法が有効かどうかは、さらに今後の検討を要する課題と考える。

## 9. 嫌気性菌の分離された糖尿病性壊疽の1例

赤松 浩彦・赤井 容子  
増田 理恵・西嶋 攝子  
兵庫県立塚口病院・皮膚科

山本 修二  
関西医大・形成外科

65 歳、女性。昭和 58 年頃、検診で糖尿病を指摘され、某病院で経口血糖降下剤を処方され内服するも自己中止し、放置していた。昭和 63 年 2 月下旬より両下肢に浮腫が生じ、放置するも軽減せず、同年 3 月初旬より左母趾に皮疹が出現し当科受診する。両下肢に浮腫があり、特に左第 1 趾は壊疽に陥っていた。入院後、抗菌剤の全身投与を開始したが、左足全体に炎症が拡大し緊満性の膨脹と潮紅をきたした。同部の X 線像ではガス像が認められ、培養にて *Streptococcus* D group, *Streptococcus* G group, *Bacteroides* sp. が検出された。局所的にデブリードマン、切開開放および種々の抗菌剤の全身投与も続行し、皮疹はかなり軽快したが、原発部位不明の癌性腹膜炎が悪化したため死亡した。

## 10. 外科領域における重症皮膚軟部組織感染症特に重症壊死性筋膜炎について

水野 章・石原 博・村元雅之  
桜井 敏・鈴木勝也・保里恵一  
谷口正哲・真下啓二・花井拓美  
品川長夫・由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

外科領域で遭遇する重症皮膚軟部組織感染症として壊死性筋膜炎がある。

この疾患は高齢者に多いうえ糖尿病、動脈硬化症などの基礎疾患を有したいわゆる *compromised host* に発症しやすく急速に筋膜にそって波及し重篤になることが多い。なかでも陰囊から会陰部あるいは下腹部にかけて急速に拡大する Fournier's gangrene は特徴的である。我々は教室において Fournier's gangrene 4 例、その他の壊死性筋膜炎 4 例の合計 8 例を経験したので若干の文献的考察を合せて報告する。

症例の男女比は男 6、女 2 であり、年齢は 56 歳から 72 歳まで平均 64.6 歳であった。また 8 例中 6 例 (75%) が肥満症例であった。基礎疾患として糖尿病 4 例、動脈硬化症 4 例、悪性疾患 3 例が多く、初診時の臨床症状として発熱 87.5%、ショック 50%、病巣のガス像 85.7% のほか、局所の発赤、腫脹、壊死、排膿などが認められた。転帰としては死亡 2 例、生存 6 例で死亡率は 25% となった。これらの症例の病巣分離菌は好気性菌 19 株、嫌気性菌 6 株が分離され、好気性グラム陽性球菌では腸球菌を含む *Streptococcus* spp. が多く、グラム陰性桿菌では *E. coli* が 6 株と最も多く分離された。一方、嫌気性菌では *B. fragilis* が 5 株と最も多かった。

1983 年から 1987 年に報告のあった Fournier's gangrene に関する邦文文献に自験例を加え、15 例を集計した。原因はかつては不明とされていたが、現在は鼠径、会陰部、臀部の外傷および皮膚感染症。尿道感染症。性器感染症。肛門周囲膿瘍、痔瘻。術後を含む後腹膜感染症などがあげられている。年齢は 18 歳から 80 歳まで平均 62.1 歳で、基礎疾患として糖尿病 7 例、動脈硬化症 4 例のほか心疾患、中枢神経障害、慢性腎不全などが各 2 例であった。初発症状としては陰囊の発赤、腫脹、疼痛。陰茎の発赤、腫脹。発熱、下腿の浮腫、臀部の疼痛などで、数日後には疼痛の増強そして消失、陰囊、会陰部の皮膚自潰、排膿に至り、発熱、白血球増多、CRP 値の上昇など感染症状が増強してくる。適切な処置が遅れると感染巣は皮下、筋膜下を壊疽を形成し

ながら急激に拡大進展し、重篤な例はエンドトキシン血症、ひいては DIC、MOF にまで及び、治療に難渋することがある。転帰としては死亡 3 例、生存 12 例で死亡率は 20% であった。1976 年から 1987 年に報告された文献 37 例に教室の自験例 4 例を加えた 41 例の感染病巣から分離された細菌は、好気性菌 68 株、嫌気性菌 34 株、合計 102 株であった。好気性グラム陽性球菌では *Streptococcus* spp. が 11 株、*Enterococcus* group および *S. aureus* が 6 株分離され、おもなグラム陰性桿菌では *E. coli* が 19 株と最も多く、*Klebsiella* spp. および *P. aeruginosa* が 6 株分離された。一方、嫌気性菌では *Bacteroides* spp. が 17 株と最も多く、*Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp. が各々 4 株分離され、*Clostridium* spp. は 3 株であった。その多くが好気性菌と嫌気性菌との複数菌感染の形態をとっていた。死亡率は高く、30% から 50% といわれている。

その治療は早期診断、早期治療。好気性グラム陰性桿菌と嫌気性菌に有効な適切な抗生物質の投与。敗血症、エンドトキシン血症からショックになることが多いので、抗ショック療法。糖尿病や動脈硬化症などの基礎疾患は特にこの病態を悪化せしめるので、宿主側における十分な治療。などが重要である。

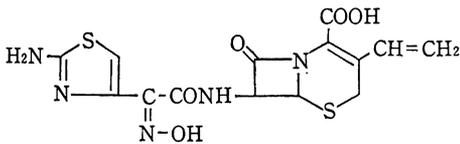
### 新薬シンポジウム：FK 482

司会にあたって

副 島 林 造

川崎医科大学呼吸器内科

FK 482 は藤沢薬品研究所で開発された経口用セフェム剤である。本剤の構造式は下記のごとく 7-アミノセフェalosporin 酸の 3 位にビニル基を、7 位にアミノチアゾリル基とヒドロキシミノ基を有する。



本剤はグラム陽性菌、陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、特に *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌に対し優れた抗菌力を示す。

健康成人に本剤を経口投与した時の血漿中濃度は投与後約 4 時間でピークに達し、その半減期は約 1.7 時間である。尿中には投与後 12 時間で約 30% が未変化体のまま排泄される。また、連続投与による蓄積性は認められていない。

本剤は、一般毒性試験、生殖試験、変異原性試験、腎毒性試験および抗原性試験、一般薬理試験等の前臨床試験、第一相試験において安全性が確認されるとともに、抗菌力、体内動態の成績からも臨床的有用性が期待されたので、1987 年 2 月から全国規模の研究会が組織され、基礎的および臨床的検討が今日まで続けられてきた。なお、臨床的検討においては後期第二相試験で細菌性肺炎、複雑性尿路感染症および浅在性化膿性疾患を対象に臨床用量検討試験が実施された。また、以上の成績をもとに上記 3 疾患を対象とした比較試験が行われその一部成績が判明した。

本シンポジウムにおいては、現在までに検討された基礎試験、一般臨床試験、臨床用量検討試験および一部比較試験の成績について各シンポジストより総括的な発表がなされ、本剤の特徴ならびに臨床上の位置づけにつき討議した。

## 1. 抗 菌 力

五 島 瑛 智 子

東邦大学医学部微生物学教室

### 1) *In vitro* 抗菌力

本剤の特徴は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococci* 等のグラム陽性球菌に対し既存経ロセフェムより強い抗菌力を示し、既存経ロセフェムに感受性を示さない *E. faecalis* にも抗菌力を有し、かつ主要グラム陰性菌に対し CFIX と同等かやや弱いが CCL より極めて強い抗菌力を有する点にある。主要臨床分離株に対する MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> (μg/ml) は、*S. aureus* (MSSA) で 0.39/0.78, *S. epidermidis* で 0.1/6.25, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* のいずれにも ≤0.05/≤0.05, *E. faecalis* では Mueller-Hinton agar で 12.5/25, Sensitivity test agar で 0.78/1.56, *N. gonorrhoeae* で ≤0.05/≤0.05, *B. catarrhalis* で 0.2/0.39, *E. coli* で 0.2/0.39, *K. pneumoniae* で 0.1/0.2, *K. oxytoca* で ≤0.05/0.1, *P. mirabilis* で 0.1/0.39, *P. vulgaris* で 6.25/25, *H. influenzae* で 0.39/0.39 であった。各種 β-ラクタマーゼには CFIX と同等、CCL, CXM, AMPC より極めて高い安定性を示し、主要 PBP<sub>s</sub> に対し均等にかつ高い親和性を示した。1 MIC の短時間作用 (*in vitro*) において、*S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*, *E. coli* 等に対し強い殺菌作用が認められ、溶菌像が観察された。

### 2) 感染防御効果

マウス腹腔内感染において本剤の経口投与時の治療効果は *in vitro* 抗菌力を反映しなかったが、皮下投与時