

第36回日本化学療法学会総会

会期：昭和63年6月9～11日

会場：神戸ポートピアホテル，神戸国際交流会館

会長：小林 裕（神戸市立看護短期大学学長）

一般演題

162 TE-031（顆粒ならびに錠剤）の小児科領域における基礎的，臨床的検討

小児科領域研究会

藤井 良知*・阿部 敏明

目黒 英典・有益 修
帝京大学中 沢 進・新納 憲司
佐藤 肇・鈴木 博之
昭和大学砂川 慶介・岩田 敏
佐藤 吉壮・秋田 博伸
国立東京第二病院岩井直一・中村はるひ・宮津光伸
名鉄病院久野 邦義・早川 文雄
安城更生病院櫻井 實・神谷 斉・井口光正
三重大学三河春樹・真弓光文・伊藤節子
京都大学西村 忠史・青木 繁幸
田吹 和雄・高木 道生
大阪医科大学小林陽之助・東野 博彦
関西医科大学小林 裕・春田恒和・筒井 孟
神戸市立中央市民病院宮尾 益英・田山 正伸
市岡 隆男・細田 禎三
徳島大学岡本 喬・関口 隆憲
高松赤十字病院古川 正強・岡田 隆滋
国立療養所香川小児病院松田 博・貴田嘉一・林 正俊
愛媛大学喜多村 勇・倉繁隆信・小倉英郎
高知医科大学本廣 孝・荒牧雅史・織田慶子
川上 晃・古賀達彦・阪田保隆
山下文雄

久留米大学

辻 芳郎・柳島正博・中山紀男
長崎大学

*世話人

目的：TE-031 の成人における有効性，安全性の成績をふまえ，小児科領域の検討を行なったので報告する。

方法：全国17施設およびその関連施設の共同研究で実施した。

TE-031 の投与方法は，成人量を参考とし1日15～30 mg/kg（分2～3）を中心に検討した。

結果：吸収・排泄では，10%顆粒剤と50 mg錠剤の間，および食前と食後投与の間有意な差は見られなかった。5 mg/kg，10 mg/kg の1回投与での血中濃度ピーク値は各々1.7 μ g/ml，4.3 μ g/ml，投与後6時間までの尿中排泄率は，約20～30%であった。抗菌力は成人領域における成績とほぼ同様で，臨床分離株による菌消失率は *S. aureus* 41株中85.4%，*S. pyogenes* 44株中90.9%，*C. jejuni* 81株中96.3%，*M. pneumoniae* 18株中100%であった。両剤型間の臨床効果に有意差なく合計717例92.7%の有効率であった。このうち，起炎菌が検出された328例での有効率は，94.2%であった。疾患別では，細菌性肺炎120例90.0%，マイコプラズマ肺炎113例97.3%，急性気管支炎104例87.5%，咽頭・扁桃炎134例94.8%，猩紅熱16例100%

%, 百日咳 40 例 85.0%, 皮膚・軟部組織感染症 31 例 83.9%, キャンピロバクター腸炎 88 例 98.9% の有効率を示した。

副作用は 1.6% に下痢, 嘔吐等がみられた。臨床検査値異常は GOT, GPT 上昇, 好酸球増多等が約 3% 認められたが, いずれも軽度なものであり, 特に留意すべき異常所見は認められなかった。

以上, 吸収・排泄, 有効性, 安全性の面から本剤は, 小児に対して極めて有用性の高い薬剤であると考えられた。

163 Sultamicillin 細粒の小児科領域における基礎的, 臨床的検討

Sultamicillin 細粒小児科領域研究会

藤井 良知

帝京大学

阿部敏明・目黒英典・有益 修

岡本義明・益子 仁

帝京大学小児科

中澤 進・佐藤 肇

新納 憲司・成田 章

昭和大学小児科

砂川 慶介・秋田 博伸

岩田 敏・佐藤 吉壮

国立東京第二病院小児科

久野 邦義・石川 秀樹

安城更生病院小児科

岩井 直一・種田 陽一

宮津 光伸・中村はるひ

名鉄病院小児科

櫻井 實・神谷 齋・井口光正

三重大学小児科

三河春樹・真弓光文・伊藤節子

京都大学小児科

西村 忠史・田吹 和雄

青木 繁幸・高木 道生

大阪医科大学小児科

小林陽之助・東野博彦・岡崎仁志

平林 洋一・岩瀬師子

関西医科大学小児科

小林 裕・春田恒和・筒井 孟

黒木茂一・大倉完悦・山本初美

神戸市立中央市民病院小児科

武田英二・岡田 要・川上浩一郎

徳島大学小児科

岡本 喬・関口隆憲・幸山洋子

宮崎雅仁・西森 緑・大原克明

高松赤十字病院小児科

古川 正強・岡田 隆滋

国立療養所香川小児病院小児科

松田 博・貴田 嘉一

石川 純一・村瀬 光春

愛媛大学小児科

倉繁 隆信・森田 英雄

高知医科大学小児科

山下文雄・本廣 孝・荒牧雅史

織田慶子・川上 晃・古賀達彦

阪田保隆

久留米大学小児科

辻 芳郎・柳島 正博

中山 紀男・林 克敏

長崎大学小児科

目的: Sultamicillin (SBTPC) 細粒の小児科領域での基礎的, 臨床的検討を行なったので報告する。

方法: 全国 17 施設とその関連施設で実施した。臨床的検討での本剤の 1 回投与量は 5~10 mg (力価)/kg, 1 日 3~4 回経口投与した。体内動態では, 5, 10, 15, 20 mg/kg を 1 回投与し, 血清中濃度, 尿中排泄を検討した。

結果: 抗菌力は MIC 測定 155 株の SBTPC と ABPC の相関 (10^8 cells/ml) をみると, 1.56 μ g/ml 以下で, 両者の MIC は同程度か, ABPC が 1 管程感受性は良いが, それ以上では SBTPC は ABPC より感受性側に分布していた。吸収・排泄では, 5, 10, 15, 20 mg/kg 投与群の最高血清中濃度は, ABPC, SBT とともに 30 分から 1 時間にあり, それぞれ 1.48, 3.17, 5.14, 7.15 μ g/ml と 1.43, 2.70, 4.41, 6.61 μ g/ml で dose response が認められ, $T_{1/2}$ はそれぞれ 1.25~1.71 時間と 1.23~1.57 時間であった。投与後 6 時間迄の尿中回収率は 5, 10, 15, 20 mg/kg 投与群で, ABPC, SBT はそれぞれ 38.8, 53.6, 66.4, 58.8% と 32.8, 52.5, 63.5, 60.0

%であった。解析対象症例は395例で、1日投与量20~40 mg/kg が89.6%, 3~4回分割投与が99.5%を占めた。臨床成績は起炎菌分離例(A群)243例の有効率が93.0%, 細胞学的効果は起炎菌279株に対し83.2%の除菌率であった。 β -lactamase 高度産生菌58株に対する除菌率は87.9%と良好な成績であった。また前投与抗生剤無効例35例に対して本剤投与により32例が有効以上の成績であった。副作用は406例中36例(8.9%)にみられ、大半が下痢、軟便などの消化器系症状であった。臨床検査値異常は好酸球増多16例、血小板数増加1例、GOT上昇2例などが認められた。

以上のことから、本剤は高い有効性と安全性をもち、服薬拒否もほとんどなく、1日投与量として20~40 mg (力価)/kg を3~4回に分割投与することにより、小児科領域感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

164 小児科領域における Cefpodoxime proxetil (CS-807) ドライシロップ剤の検討

Cefpodoxime proxetil の小児科領域研究会

藤井 良知・目黒英典・有益 修
比留間藤昭・角田 修・田島 剛
帝京大学小児科, 埼玉協同病院小児科

吉岡 一・坂田 宏・井関憲一
高橋庸二・室野晃一

旭川医科大学小児科, 深川市立総合病院
小児科, 名寄市立総合病院小児科

我妻 義則・木村 滋
札幌市立札幌病院小児科

渡辺 章・越浪 正仁
青森県立中央病院小児科

横山 雄
弘前大学小児科

南谷 幹夫・八森 啓
都立駒込病院感染症科

早川 浩・柳川 幸重
東京大学付属病院分院小児科

市橋 治雄・廣澤 浩・石川耐子
高橋慎太郎・松田博雄
杏林大学小児科

中沢 進・佐藤 肇

新納 憲司・成田 章

昭和大学小児科, 都立荏原病院小児科
大口東総合病院小児科

堀 誠・豊永義清・杉田守正

国立小児病院, 山梨赤十字病院小児科
県立厚木病院小児科

砂川 慶介・秋田 博伸

岩田 敏・佐藤 吉壮

国立東京第二病院小児科, 国立霞ヶ浦
病院小児科, 太田総合病院小児科

岩井 直一・中村はるひ

名鉄病院小児科

久野邦義・木村 宏・竹内秀俊

石川秀樹・早川文雄・山本直樹

中尾吉邦

愛知県厚生農業協同組合連合会更正病院小児科

西村忠史・青木繁幸・田吹和雄

大阪医科大学小児科, 北摂病院小児科
蒼生病院小児科

小林 裕・春田恒和・黒木茂一

神戸市立中央市民病院小児科
神戸市立看護短期大学

本廣 孝・阪田保隆・西山 亨

石本耕治・富永 薫・山下文雄
久留米大学小児科

安次 嶺 馨

沖縄中部病院小児科

目的: Cefpodoxime proxetil の小児領域における本剤の吸収・排泄ならびに有効性と安全性についての検討を、全国17施設とその関連施設で共同研究として行なった。

成績: 本剤の3 mg/kg と6 mg/kg の最高血中濃度は、空腹時で $2.24 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$, $4.68 \pm 0.54 \mu\text{g/ml}$, 食後投与では $1.65 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$, $3.71 \pm 0.41 \mu\text{g/ml}$ であった。 $T_{1/2}$ は成人と大差なく約2.2時間であった。

臨床的には、効果判定可能な748例中有意病原菌を証明できた499例について分析を加えたが、有効率は上下気道感染症261例につき95.8%, 皮膚軟部組織感染症90例につき92.2%, 尿路感染症100例につき96%で、すべてを含む有効率が94.4%と非常に高率であった。特に、著効が有効例の64.4%を占めていた。菌を

検出できなかったB群 249 例についても 93.2% の有効率が得られた。分離菌は 502 株 検出され、455 株、90.6% が陰性化した。副作用は検討された 780 例中下痢 10 例、下痢・カンジダ症 1 例、嘔吐 2 例、軟便 2 例、発疹 2 例であった。臨床検査値の異常は好酸球数増加 15 例、GOT・GPT 13 例等 34 例に見られ、特別なものはなかった。1日 9~11 mg/kg 投与で腸内細菌叢への影響を検討したが、5 例中 1 例に若干の影響を認めしたが、従来の経口セフェム剤に比較し、その影響の程度は少なかった。本剤は小児適応感染症に対して現在有用な経口剤と考えられる。その標準用量は 1 回 3 mg/kg、1日 3 回服用し、単純性尿路感染症および軽症疾患は 1日 2 回服用でよい。また、症状に応じて倍量まで増量できるが成人用量を超えないこと。

165 小児科領域における THR-221 の基礎的・臨床的検討

藤井 良知*・有益 修・目黒英典
比留間藤昭・阿部敏明
帝京大学

中 澤 進
昭和大学

佐 藤 肇・松本貴美子
都立荏原病院

新 納 憲 司
大口東総合病院

砂 川 慶 介
国立東京第二病院

岩 田 敏
国立霞ヶ浦病院

秋 田 博 伸
大和市立病院

佐 藤 吉 壮
総合太田病院

岩井直一・種田陽一・中村はるひ
名鉄病院

久野 邦義・中尾 吉邦
安城更生病院

櫻井 實・神谷 齊・駒田美弘
三重大学

三河 春樹・真弓 光文
望月 康弘・中戸 秀和
京都大学

西村 忠史・田吹 和雄
高木 道生・青木 繁幸
大阪医科大学

小林陽之助・東野博彦・平林洋一
関西医科大学

小 林 裕
神戸市立看護短期大学

春田 恒和・黒木 茂一
大蔵 完悦・山本 初実
神戸市立中央市民病院

黒田泰弘・武田英二・横田一郎
徳島大学

岡 本 喬・関口 隆憲
高松赤十字病院

新野正治・貴田嘉一・松田 博
愛媛大学

松本建治・脇口 宏・倉繁隆信
高知医科大学

本廣 孝・阪田保隆・山下文雄
久留米大学

辻 芳 郎・柳島 正博
長崎大学
* 世話人

目的：THR-221 の小児における基礎的検討および各種感染症に対する有効性、安全性について検討した。

成績：黄色ブドウ球菌髄膜炎家兔に THR-221 を 100 mg/kg 投与したときの髄液および血清の C_{max} は 8.74 $\mu\text{g/ml}$ 、195 $\mu\text{g/ml}$ であった。体内動態については、1 回量 20 mg/kg を中心として静注、ならびに 30 分、および 60 分点滴静注した結果、いずれにおいても $T_{1/2}(\beta)$ は約 2 時間であった。また用量依存的に高い血中濃度が得られ、尿中排泄率は 8 時間までに約 60~80% であった。臨床検討については起炎菌の検出された A 群 221 例について行なった。投与量、投与回数の 1日 60~80 mg/kg 未満の 3~4 回分割投与が大部分であった。疾患別の臨床効果は、敗血症 66.0%、髄膜炎 100%、肺炎 99.0%、気管支炎 94.7%、上部呼吸器感染症 93.4%、

尿路感染症 86.8%, SSTI 84.6% およびその他の感染症 50.0% であった。また、起炎菌の検出されなかった B 群についても同様の結果であり、全体の有効率は 91.8% (370/404) であった。起炎菌別細菌学的効果の延べ株数では、*S. aureus* 68.2%, *S. pneumoniae* 96.9%, *S. pyogenes* 100% であり、*B. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. mirabilis* においては全株消失した。*P. aeruginosa* は 50.0% の除菌率であった。

また、複合菌感染においては 88.9% の除菌率を示した。副作用および臨床検査値異常には特別なものは認められず、投与中止または投与継続により全て正常化し重篤なものはない。

以上の成績より、本剤の標準的な用法・用量としては一般感染症に対して体内動態および臨床成績から、1 回 20 mg/kg を 1 日 3 回静注または点滴静注することにより充分治療効果を期待できると考えられる。なお、症状により適宜、回数ならびに用量を増減する。ただし成人用量を越えないものとする。

166 小児の皮膚・軟部組織感染症に対する Rokitamycin ドライシロップの臨床的検討

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

久留米大学小児科

目的：Rokitamycin (RKM) は新しい 16 印環のマクロライド系抗生物質 (MLs) で、その抗菌力は既存の MLs に比較しグラム陽性菌などでやや優れている。

そこで、本剤の小児用製剤であるドライシロップを小児の皮膚・軟部組織感染症に投与し、その効果について検討すると共に、分離株の薬剤感受性試験を行なった。

方法：RKM ドライシロップを 6 か月より 15 歳 10 か月の皮膚・軟部組織感染症 44 例に 1 日平均投与量 31.3 mg/kg, 分 3 か分 4 で、平均 6 日間投与し、その臨床効果、細菌学的効果、副作用および臨床検査値への影響について検討した。薬剤感受性試験は前述の症例より分離した *S. aureus* 30 株と *S. pyogenes* 2 株、薬剤によっては各々 20 株、1 株につき接種菌量 10^6 cfu/ml で、RKM と他 7 剤の MIC を測定した。

結果：主治医判定の臨床効果は有効率 97.7% と優れ、Score による判定では投与 3, 5, 7 日後の有効率はそれぞれ 89.2, 100, 100% であった。細菌学的効果

は消失率 80.8% で、皮膚・軟部組織の病的所見が早期に消退し、検体の採取ができなかった症例を消失にみなすと、消失率は 86.8% と良好であった。全例に副作用の出現はみられず、臨床検査値で異常値を示した症例はなかった。薬剤感受性試験は *S. aureus* のみについてであるが、RKM の MIC₉₀ は 0.39 μg/ml で、8 薬剤中最も小を示した。

考察：以上の成績より RKM は小児の皮膚・軟部組織感染症に対して良好な効果が期待できると考えられる。

167 小児科領域におけるクラミジア感染症に対する Rokitamycin の有用性の検討

秋田 博 伸
大和市立病院小児科

佐藤 吉 壮
総合太田病院小児科

岩 田 敏
国立霞ヶ浦病院小児科

砂 川 慶 介
国立東京第二病院小児科

近年クラミジア感染症が増加し、注目されてきているが、小児科領域でも母児感染と思われる *C. trachomatis* による新生児期の結膜炎、肺炎が増加してきている。また鳥との接触がなく感染経路が不明の *C. psittaci* による肺炎、リンパ節炎等も増加してきている。これらクラミジア感染症に対して、マクロライド系薬剤で抗菌力が強く、副作用の少ない erythromycin (EM) が使用されることが多い。東洋醸造株式会社で新たに開発された rokitamycin (RKM) は 16 員環のマクロライド系薬剤で EM とほぼ同等の強い抗菌力を有し、さらに吸収が良好であることにより高い血中濃度が得られる。また本剤は好中球、マクロファージ等の生体細胞への移行が EM よりきわめて良好であり、殺菌力も強い。これらのことより今回小児科領域におけるクラミジア感染症に対する有用性について検討したので報告する。

検討方法：昭和 60 年 9 月～昭和 63 年 1 月の期間に関連施設に感染症で来院した小児で培養または血清反応でクラミジア感染症と診断された 5 症例を対象とした。症例は *C. trachomatis* による新生児肺炎 2 例、結膜炎 1 例、*C. psittaci* による肺炎 (オーム病) 2 例であった。

結果および考察：クラミジア感染 5 例に RKM を 26.9～52.9 mg/kg/日 を 1 日 3 回に分けて投与し臨床的

効果は4例/4例が有効以上で有効率は100%であった。また細菌学的効果では検出できた3例全例が消失し、消失率は100%であった。以上よりRKMは小児科領域におけるクラミジア感染症に対して有用な薬剤と思われる。

168 新生児および乳児期の *Chlamydia trachomatis* 感染症に対する Rokitamycin ドライシロップの臨床的検討

古賀達彦・荒巻雅史・織田慶子
川上 晃・島田 康・冨田尚文
阪田保隆・西山 亨・石本耕治
富永 薫・本廣 孝・山下文雄
久留米大学小児科学教室

目的: *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) は、新生児、乳児に結膜炎や肺炎をおこすが、その第一選択化学療法剤は macrolide 系抗生物質 (MLs) である。しかし、本邦では erythromycin をはじめ MLs は眼科領域以外のクラミジア感染症に対しては適応とされていない。そこで、新しい MLs の rokitamycin (RKM) の小児用製剤であるドライシロップを新生児・未熟児に投与した時の血漿中濃度および新生児・未熟児、乳児の *C. trachomatis* 感染症に対する効果について検討した。

方法: RKM ドライシロップ 10 mg/kg を6生日より25生日の新生児・未熟児5例に投与し、血漿中濃度を測定した。さらに本剤を7生日から8か月の新生児・未熟児、乳児の *C. trachomatis* による結膜炎2例、肺炎12例、carrier 5例、計19例に1日平均投与量 48.1 mg/kg、分2~4で、平均19日間投与し、臨床効果、細菌学的効果、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: 1) 血漿中濃度は対象が新生児・未熟児であるため経時的な採血が不十分であったが、最高濃度は小児に類似すると思われ、半減期も算出できなかったが、小児より長い傾向にあった。2) 臨床効果は結膜炎2例では共に有効以上、肺炎では10例に判定でき、9例が有効以上で、有効率 91.7% と優れた効果を示した。3) 細菌学的効果は18例に判定でき16例で *C. trachomatis* が消失し、消失率は 88.9% であった。4) 副作用として下痢が2例に出現し、臨床検査値異常を示した例はなかった。

考察: 以上の成績より、RKM は新生児、乳児期のクラミジア感染症に対して有効と思われる。

169 小児期における内服抗生剤の薬動学的検討 (第1報)

小児期における Cefixime (CFIX) の薬動学的検討

中村はるひ・種田陽一・宮津光伸
笠井 啓子・岩井直一
名鉄病院小児科

目的: 抗生物質の各年齢層における吸収・排泄について詳細に知ることは、適確な化学療法を行なう上に不可欠のことと考える。このような検討は、これまでは主として注射剤について行なわれてきており、内服剤については数少ないように思われる。今回、我々は cefixime (CFIX) の小児用製剤の吸収・排泄について検討するとともに、薬動学的検討を加えたので、その成績を報告する。

方法: CFIX の投与が必要と考えられた乳児から学童にわたる37例において、3 mg/kg あるいは6 mg/kg を食前30分または食後30分に投与後の血清中濃度および尿中排泄について検討を行なった。測定方法は、*E. coli* ATCC 39188 を検定菌とするカップ法もしくは Agar well 法によった。標準曲線の作成には新鮮ヒト血清、pH 7.0、1/15 M 磷酸緩衝液を用いた。また薬動学的解析は one compartment open model により行なった。

結果: 乳児7例、幼児5例、学童11例に3 mg/kg を食後に投与した成績を比較すると、 T_{max} は乳児 (平均 6.0 時間) > 幼児 (平均 4.0 時間) = 学童 (平均 4.0 時間)、 C_{max} は乳児 (平均 2.27 mg/ml) > 学童 (平均 0.90 μ g/ml) > 幼児 (平均 0.5 μ g/ml)、 $T_{1/2}$ は乳児 (平均 6.04 時間) > 幼児 (平均 3.46 時間) = 学童 (平均 2.76 時間) であり、尿中回収率は乳児 (平均 18.6%) > 幼児 (平均 8.2%) = 学童 (平均 8.7%) であった。また食事の影響をみるために学童延べ12例に3 mg/kg を食前および食後に投与 (同一症例) した成績では、血清中濃度推移については両投与方法間に大きい差は認められなかったが、尿中回収率については食前投与では平均 15.3%、食後投与では平均 11.3% と、食前投与の方が高い値を示した。さらに乳児10例および学童延べ10例に3 mg/kg および6 mg/kg を食後に投与 (学童では同一症例) した成績においては、乳児、学童ともに用量依存性が認められた。

170 産婦人科領域感染症に対する Ciprofloxacin (CPF) と Cefroxadine (CXD) の二重盲検比較試験成績

CPF 産婦人科領域感染症比較試験研究会
(全国 32 施設および協力機関)

代表 岡田 弘二

清水哲也・松田静治・張 南薫
野田克巳・山元貴雄・小川暢也
出口浩一

京都府立医科大学産婦人科

目的：経口ニューキノロン CPF の産婦人科領域感染症に対する有効性，安全性および有用性を客観的に評価する目的で CXD を対照薬として，二重盲検比較試験を実施した。

対象および方法：対象疾患は子宮内感染，子宮付属器炎，バルトリン腺炎・膿瘍とした。投与方法は，1日投与量 CPF 600 mg (分3)，CXD 1,500 mg (分3)とし，7日間投与を原則とした。

成績：総投与症例数 253 例中，除外・脱落例を除く 209 例を小委員会において解析対象例とし，有効性の検討を行なった。小委員会による臨床効果の判定では，CPF 群 79.8% (83/104)，CXD 群 75.2% (79/105) の有効率であり，両群間に有意差はみられなかった。細菌学的効果判定が可能であった 118 例での陰性化率は CPF 群 80.3% (49/61)，CXD 群 80.7% (46/57) であり，両群間に有意差はみられなかった。また臨床効果と細菌学的効果を総合的に勘案し，総合臨床効果の判定を行なった。有効率は CPF 群 79.8% (83/104)，CXD 群 75.2% (79/105) であり，両群間に有意差はみられなかった。疾患別有効率は子宮内感染で CPF 群 85.4% (35/41)，CXD 群 89.1% (41/46)，子宮付属器炎で CPF 群 81.8% (27/33)，CXD 群 59.3% (16/27)，バルトリン腺炎・膿瘍で CPF 群 70.0% (21/30)，CXD 群 68.8% (22/32) であった。主治医による臨床効果判定では，改善率は CPF 群 88.5% (92/104)，CXD 群 83.8% (88/105) であり，両群間に有意差はなかった。

副作用は，CPF 群，CXD 群ともに 2 例に認められ，また臨床検査値異常は CPF 群，CXD 群ともに 3 例に認められたが，発現率ではいずれも両群間に有意差はみられなかった。

主治医による有用性の検討は 210 例について行ない，有用率は CPF 群 88.6% (93/105)，CXD 群 83.8% (88/105) であり，両群間に有意差はみられなかった。

以上の成績より，CPF は産婦人科内性器および外性器感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

171 産婦人科領域における THR-221 の基礎的検討

THR-221 産婦人科研究会

代表 松田 静治

順天堂大学産婦人科，江東病院産婦人科

松田静治・鈴木正明・王 欣暉

順天堂大学産婦人科，江東病院産婦人科

張 南薫・福永完吾・國井勝昭

昭和大学産婦人科

清水 哲也・萬 豊

旭川医科大学産婦人科

矢嶋 聰・戸沢 秀夫

東北大学産婦人科

高見澤裕吉・大崎 達也

千葉大学産婦人科

武田 佳彦・瀧 憲

東京女子医科大学産婦人科

林 茂・岩田嘉行・林 保良

川崎市立川崎病院産婦人科

水口 弘司・植村 次雄

八ッ橋良三・柳 沢 隆

横浜市立大学産婦人科

館野 政也

富山県立中央病院産婦人科

友田 豊・水谷栄彦・木下吉登

名古屋大学産婦人科

八神喜昭・花田征治・万歳 稔

名古屋市立大学産婦人科

玉舎輝彦・伊藤邦彦・和泉孝治

高木 博・早崎源基・山田新尚

伊藤直樹

岐阜大学産婦人科

山元 貴雄・保田 仁介

金尾 昌明・岡田 弘二

京都府立医科大学産婦人科

一條元彦・島本郁子・飯岡秀晃

奈良県立医科大学産婦人科

関場 香・江口勝人・中桐 善康

西 陸正・鈴木康之・新居田一尚

岡山大学産婦人科

藤原 篤・占部 武・内藤博元

原 鉄晃・正岡 亨

広島大学産婦人科

神保 利春・福岡 秀興

香川医科大学産婦人科

永田行博・沖 利貴・呉 錫堯

鹿児島大学産婦人科

出口 浩一

東京総合臨床検査センター

目的：新抗生物質 THR-221 の産婦人科領域における有用性を評価するために本剤投与例から分離された臨床分離株に対する抗菌力と婦人性器組織、および骨盤死腔滲出液中の移行を検討した。

方法：

〔抗菌力〕臨床分離株に対する THR-221 の MIC を治療標準法に従い測定し、CTX, CTT, CTM, CEZ と比較した。

〔組織移行〕婦人性器組織については子宮全摘術の術前に、骨盤死腔滲出液については広汎子宮全摘術の術後に THR-221 1g あるいは 2g を点滴静注した。

濃度測定は *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とする bioassay 法で行なった。薬動学的解析は two compartment open model を用いた。

まとめ：

〔抗菌力〕分離された菌株のうち主要菌種の MIC のピーク値は *S. aureus* 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *E. faecalis* >100 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *B. fragilis* 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

〔組織移行〕1g 静注、点滴静注 (30, 60 分) 時の肘静脈血、子宮動脈血の THR-221 の最高濃度は各々 181.26 $\mu\text{g/ml}$ (7 分), 81.26 $\mu\text{g/ml}$ (20 分), 90.63 $\mu\text{g/ml}$ (15 分) であり、性器組織への移行は卵管: 62.52 $\mu\text{g/g}$ (30 分), 48.44 $\mu\text{g/g}$ (20 分), 37.52 $\mu\text{g/g}$ (83 分), 卵巣: 40.64 $\mu\text{g/g}$ (155 分), 96.88 $\mu\text{g/g}$ (112 分), 45.32 $\mu\text{g/g}$ (30 分), 子宮内膜: 56.28 $\mu\text{g/g}$ (45 分), 32.84 $\mu\text{g/g}$ (20, 50 分), 42.20 $\mu\text{g/g}$ (25 分), 子宮筋層: 71.88 $\mu\text{g/g}$ (13 分), 34.40 $\mu\text{g/g}$ (20 分), 34.40 $\mu\text{g/g}$ (38 分), 子宮頸部: 53.14 $\mu\text{g/g}$ (13 分), 46.88

$\mu\text{g/g}$ (20 分), 43.76 $\mu\text{g/g}$ (40 分), 子宮陰部: 45.32 $\mu\text{g/g}$ (7 分), 45.32 $\mu\text{g/g}$ (20 分), 45.32 $\mu\text{g/g}$ (30, 83 分) を示し、本剤の性器組織への高濃度移行が認められた。

また骨盤死腔滲出液中への移行は点滴静注開始後 4 時間で 9.71 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示した。

172 産婦人科領域における THR-221 の臨床的検討

THR-221 産婦人科研究会

代表 松田 静治

順天堂大学産婦人科, 江東病院産婦人科

松田静治・鈴木正明・王 欣暉

順天堂大学産婦人科, 江東病院産婦人科

清水 哲也・萬 豊

旭川医科大学産婦人科

矢嶋 聰・戸沢 秀夫

東北大学産婦人科

高橋克幸・遠藤 紘・菊池順子

国立仙台病院産婦人科

千村 哲朗・森崎 伸之

平山 寿雄・松尾 正城

山形大学産婦人科

高見澤裕吉・大崎 達也

千葉大学産婦人科

武田 佳彦・瀧沢 憲

東京女子医科大学産婦人科

寺島 芳輝・落合 和徳

関野 章一・北川 道弘

東京慈恵会医科大学産婦人科

張 南薫・福永完吾・國井勝昭

昭和大学産婦人科

大屋 敦・飯塚貞男・河合 俊

東京都立広尾病院産婦人科

林 茂・岩田嘉行・林 保良

川崎市立川崎病院産婦人科

水口 弘司・植村 次雄

八ッ橋良三・柳沢 隆

横浜市立大学産婦人科

館野 政也

富山県立中央病院産婦人科

友田 豊・水谷栄彦・木下吉登

名古屋大学産婦人科

八神喜昭・花田征治・万歳 稔

名古屋市立大学産婦人科

玉舎輝彦・伊藤邦彦・和泉孝治

高木 博・早崎源基・山田新尚

伊藤直樹

岐阜大学産婦人科

山元 貴雄・保田 仁介

金尾 昌明・岡田 弘二

京都府立医科大学産婦人科

一條元彦・島本郁子・飯岡秀晃

奈良県立医科大学産婦人科

関場 香・江口勝人・中桐 善康

西 陸正・鈴木康之・新居田一尚

岡山大学産婦人科

平林 光司・岡田 悦子

国立福山病院産婦人科

藤原 篤・占部 武・内藤博元

原 鉄晃・正岡 亨

広島大学産婦人科

土 光 文 夫

広島市民病院産婦人科

神保 利春・福岡 秀興

香川医科大学産婦人科

白川 光一・窪田 孝明

福岡大学産婦人科

加藤 俊・西村 治夫

久留米大学産婦人科

山 邊 徹

長崎大学産婦人科

永田 行博・沖 利 貴

鶴木 康資・呉 錫 堯

鹿児島大学産婦人科

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター

目的：産婦人科領域における THR-221 の有効性と安全性を評価する目的で全国規模での研究会を組織し、本剤の臨床効果、細菌学的効果ならびに安全性を検討した。

対象および方法：対象疾患は子宮内感染、子宮付属器炎、骨盤内感染、外性器感染症などで投与量、投与回数とは本剤1日 2~4g を1~2回に分割して点滴静注あるいは静注として静脈内投与した。臨床効果は、著効、有効、無効の3段階で判定した。

まとめ：本剤を投与した除外例を除く203例中、臨床効果は著効37例、有効140例、無効26例で、有効率（著効+有効）は87.2%（177/203）であった。疾患別有効率は子宮内感染90.0%（63/70）、子宮付属器炎90.3%（28/31）、骨盤内感染84.4%（54/64）、バルトリン腺炎・膿瘍は100%（20/20）であった。細菌学的効果では本剤投与前に分離された125例の消失率は、単独菌感染ではグラム陽性菌77.4%（24/31）、グラム陰性菌71.4%（15/21）、嫌気性菌97.0%（32/33）、複数菌では80.0%（32/40）であった。副作用は総症例209例中下痢（軽度）など計3例（1.9%）に認められた。臨床検査値異常は GOT、GPT の上昇等10例（4.9%）に認められた。

考察：本剤は産婦人科領域における性器感染症に対し1日2g投与（分2）で優れた臨床効果を示し、有用な薬剤と考えられる。

173 産婦人科領域における術後感染予防効果に関する検討

—Ceftizoxime (CZX) の感染予防効果—

林 茂一郎・大和竜夫・今川信行

林 茂 興・小幡 功

倭成病院産婦人科

寺 島 芳 輝

東京慈恵会医科大学産婦人科

中 根 豊・出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

目的：CZX の産婦人科領域における術後感染予防効果と安全性を評価する目的で白血球数、赤沈値、CRP値、Fever Index (F.I.)、細菌学的検査などを実施して検討した。

対象および方法：当院にて主として子宮筋腫にて腹式子宮全摘術を施行した症例52例、平均年齢45.0±5.0歳を対象として術後にCZXを2g×2回/日、5日間経静脈的に投与して術前および術中、術後3日目、術後7

日に行なった白血球数, 赤沈値, CRP 値, 細菌学的検査成績などの項目や F.I. を検討して評価した。

成績: CZX 2g × 2回/日, 5日間投与例では術後3日目に白血球数, 赤沈値, CRP 値はそれぞれ 8606 ± 1876.6, 57 ± 22.4, 9.5 ± 4.1 mg/dl, と軽度の上昇を示したが赤沈値を除いた他の項目は術後7日目には改善された。また F.I. 累積値の平均値は 11.38 degree hour であった。細菌学的検討では術中腹腔内より 23 株, 術後3日目, 7日目のドレーン排液からは 66 株, 74 株の分離菌が認められた。しかし, これら分離菌の 78.4 ~ 91.3% は Gram 陽性菌であった。本剤投与による副作用や臨床検査値の検討でも異常例は認められなかった。

考察: CZX の術後感染予防効果を各種の項目を用いて解析した結果, 各項目中特に産婦人科領域で検出頻度が高い Gram 陰性菌の分離率が低値を示した点を評価すれば本剤は産婦人科領域の腹式手術後の感染予防に有用な薬剤であることが示唆された。

174 産婦人科領域の術後における Acute Phase Reactants (APR) の動態

千村 哲朗・平山 寿雄
山形大学産婦人科

目的: 急性期反応物質 Acute phase reactants (APR) は, 炎症性疾患・外傷性の組織損傷・悪性腫瘍などにおいて非特異的に出現する血漿蛋白成分の総称であるが, APR の中でも α_1 -acid glycoprotein (α_1 -AG), haptoglobin (Hp), C-reactive protein (CRP) などが注目されている。手術侵襲と APR の関係は, 新生児・幼若乳児の手術後の変動で報告されているが, 産婦人科領域での術後変動を検討した報告はみられない。したがって, 今回は, 腹式帝王切開術・子宮全摘術・その他の手術後の APR の変動を明らかにすることを目的とした。

方法: 産婦人科領域で術後感染予防を目的とし, ceftriaxon (CTRX) 投与群 (N=55) と, cefotetan (CTT) 投与群 (N=97) を対象とし, 術前後の APR を測定した。 α_1 -AG, Hp, CRP の測定は, MBL プレート APR・S セット (医学生物学研究所) によった。術前・術後の各肘静脈血を採取し, 3種の免疫拡散プレートで各々測定した。各値は, 術式別および投与薬剤別で比較検討した。一部症例で PSTI テストにより, 術後の PSTI を測定した。

結果: α_1 -AG の変動では, 術後7日前後で上昇し, 帝王切開群 110 mg/dl 前後, 子宮全摘術群 80 mg/dl 前後を示し, 以後低下傾向を認めた。Hp も同様の傾向を示したが, α_1 -AG の低下に比し遅れ, CRP の復帰が早

い。また一般に帝王切開術群での変動率は, 子宮全摘術群のそれより大きい。投与薬剤別の比較では, CTRX 投与群が CTT 投与群に比較し, 術後7日目値で低い傾向を示した。子宮頸癌の手術群では, 術後高を示した。帝王切開術および子宮全摘術後の PSTI の変動は, 正常域であった。

結論: 産婦人科領域における APR の変動では, α_1 -AG, Hp は術式・投与抗生物質により, 若干の差異を認める傾向が示唆される。また術後2週間での術前値への復帰傾向は, CRP > α_1 -AG > Hp の順であり, PSTI は有意な変動を示さなかった。

175 周産期における Ceftriaxon (CTRX) の移行性に関する検討

林 茂興・大和竜夫・今川信行
林茂一郎・小幡 功
俊成病院産婦人科
寺 島 芳 輝
東京慈恵会医科大学産婦人科

目的: Ceftriaxon (CTRX) の周産期感染症に対する有用性と母児についての安全性を評価するため, CTRX を結合型と遊離型に分けて経時的に母体血, 臍帯血および羊水中への移行性の動態分析を行なって検討した。

対象および方法: 当院にて分娩した 82 症例を対象に CTRX 2g を one shot 静脈内投与して児娩出時に母体血, 臍帯血, 羊水を採取し, 本剤投与直後から投与後 72 時間までの Total および Free 体の濃度移行について検討した。CTRX (Free 体) の濃度は MPS-3 (セントフリー) を使用して結合型, 遊離型に分離後 HPLC 法にて測定した。

成績: 母体血, 臍帯血, 羊水中の生物学的半減期は, Total, Free 体ともに他のセフェム系抗生剤に比較して, もっとも長時間であった。また C_{max} は, Total では, 母体血 203.5, 臍帯血 47.7, 羊水中 24.0 ($\mu\text{g/ml}$), Free 体では, 各々 126.9, 20.7, 19.0 ($\mu\text{g/ml}$) であることから良好な母児移行性がみとめられ, AUC は, Total では, 981.1, 692.1, 351.9 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$), Free 体では, 137.7, 121.2, 323.8 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) と, 特に羊水中での Free 体の AUC が高いことが注目された。また本剤を投与した全母児例に本剤に起因すると思われる副作用はみとめられなかった。

考察: CTRX の母児間の移行性について検討した結果 Total, Free 体ともそれぞれ良好な移行性が認められた。これらの成績と CTRX の抗菌域や抗菌活性を考慮

すれば本剤は周産期領域において有用な薬剤であると推察された。

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

伊東 邦彦・和泉 孝治

高木 博・玉舎 輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科学教室

早崎 源基

岐阜市民病院産婦人科

今回私たちはセファロスポリン系薬剤としてセフォラム (CTM) を、アミノ配糖体系薬剤としてアミカシン (AMK) を選び、産婦人科感染症に使用するための基礎資料を得るため両剤の骨盤死腔浸出液移行濃度を測定し、2-コンパートメントモデルで解析した。

方法：子宮頸癌にて当科に入院し、広汎子宮全摘術を施行した症例のうち、肝機能、腎機能等に異常のない5例を対象とした。術中腔断端を縫合閉鎖してから、経腹的にソラシックカテーテル 16F を骨盤死腔内に挿入しておき、術直後より CTM 2000 mg および AMK 200 mg を5%ブドウ糖液 200 ml に溶解し、持続点滴注入ポンプを用いて正確に 60 分で投与し、各時間ごとに骨盤死腔浸出液を採取し、両剤の濃度を測定した。また同時に肘静脈血も採取し、両剤の濃度を測定した。

結果：CTM は血清中では点滴終了時 110.90 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し、以後急激に減少した。骨盤死腔浸出液中では、点滴開始約 1.6 時間後に 33.33 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し、以後比較的ゆるやかに減少した。一方 AMK は血清中では点滴終了時 19.48 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し、以後減少した。骨盤死腔浸出液中では点滴開始約 2.3 時間後に 6.99 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し以後ゆるやかに減少した。

177 嫌気性菌を用いた β -lactam 剤とアミノ配糖体系薬剤の迅速分離定量法について

一主に β -lactam 剤を中心に—

佐藤弓枝・手塚孝一・小林寅吉

バイオス臨床検査センター化学療法研究室

菅 沢 勝 治

同 特殊分析室

近年、 β -lactam 剤単独では治療困難な緑膿菌を含め

た複数菌感染による難治感染症の場合、 β -lactam 剤およびアミノ配糖体系薬剤の併用投与が行なわれる例が少なくない。この種の薬剤併用時における患者血中および病巣への薬剤濃度は主として HPLC 法によって測定される。今回我々は、両薬剤の bioassay 法による簡便な分離定量法を検討した。

β -lactam 系抗生物質定量に *C. perfringens* NCTC 4969 を用いた bioassay 法を検討した結果、GM, AMK, DKB, SISO, NTL 等のアミノ配糖体系薬剤が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上含んだ試料においても β -lactam 系抗生物質が正確に測定されることを確認した。また常法の検定菌を用いた測定法や HPLC 法とも充分な相関が得られた。さらには用いた検定菌の発育が速いことから約 5 時間で判定可能であった。またアミノ配糖体系薬剤の測定についてもこの方法とともに検討を加えた結果、検定菌として *S. haemolyticus* B1 704 を用いた bioassay 法で、CZX, LMOX 等の β -lactam 系抗生物質が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上含まれている試料からもアミノ配糖体系薬剤が正確に定量できることを確認した。以上の結果から、*C. perfringens* NCTC 4969 を検定菌として用いることにより、共存するアミノ配糖体系薬剤の妨害を受けることなく短時間で低濃度の β -lactam 系抗生物質の定量が可能となった。またアミノ配糖体系薬剤の濃度は *S. haemolyticus* B1 704 を検定菌として、共存する β -lactam 系抗生物質の影響を受けずに定量が可能であった。両方法は β -lactam 剤とアミノ配糖体系薬剤の共存時における生体内濃度の測定に応用が可能であることが示唆された。

178 人腎 GSH S-transferase に対する PCG, probenecid, PSP, CTRX の影響について

芳賀 敏昭・西谷 肇・馬場ますみ

野末 則夫・斧 康雄・村岡 啓

上田雄一郎・国井乙彦

帝京大学第二内科

目的：Probenecid を PCG と併用すると PCG の血中濃度が約 2 倍に上昇すると言われている。これは近位尿細管からの PCG の排泄を probenecid が抑えることによるとされている。一方、GSH S-transferase (以下 GST と略す) は、腎では近位尿細管細胞の細胞質に存在しているが、肝 GST と同様に様々な物質の carrier protein である可能性がある。今回我々は、近位尿細管からの PCG, probenecid, PSP の排泄に関して腎 GST が何らかの関係を持っているかどうかを人腎を用い検討した。また、合わせて CTRX, GM についても検討した。

方法：人腎のホモジネートの 11 万 G 遠心により、人腎 11 万 G 上清分画を得た。これに PCG, probenecid, PSP, CTRX, GM を添加し GST 活性に及ぼす影響を比色計で測定し、s/v-s plot, Dixon plot を用い検討した。

結果：今回の成績では、PSP, probenecid は酵素活性を強く阻害し、PCG, CTRX は弱い阻害を示した。また、GM は全く阻害を示さなかった。Dixon plot より算出した K_i は、PSP=0.18 mM, probenecid=0.94 mM, PCG=28.0 mM, CTRX=21.5 mM であった。両 plot から阻害形式を推定すると、CTRX が非拮抗型、他の 3 剤は拮抗型阻害が考えられた。

以上の結果は、腎 GST が PSP, probenecid, PCG, CTRX の排泄になんらかの影響を持つ可能性を示唆している。

179 THR-221 (Cefodizime) の各種動物における体内動態

吉田 昌彦・松下 仁

新藤 恭司・川口 安郎

大鵬薬品工業株式会社開発研究所

目的：THR-221 は第 3 世代セフェム系抗生物質と同等以上の強い抗菌力を有している新規抗生物質である。今回我々は、各種実験動物を用いて、その血漿中濃度、蛋白結合率を測定し、さらに人血清アルブミン (HSA)、イヌ血清アルブミン (DSA) を用いてその結合様式を検討した。また、ラットを用いてその組織内分布、組織蛋白との結合性について調べた。

方法：THR-221 を 15 mg/kg の用量でそれぞれ各種実験動物 (マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サル) に静脈内投与し体内濃度を HPLC 法にて分析した。また蛋白結合試験は、遠心限外濾過法にて行なった。

結果：各種実験動物における血漿中 THR-221 の $T_{1/2}$ は、イヌの 1.1 hr からマウスの 2.7 hr までと比較的長い傾向を示した。これらの $T_{1/2}$ と血清蛋白結合率との間に相関が認められ、イヌの蛋白結合率が最も低かった。

また、THR-221 の血清アルブミンに対する結合様式は、HSA で結合定数 $6.30 \times 10^9 M^{-1}$ と小さいが最大結合数は 1.42 であり、1~2 個の THR-221 が特異的に結合するものと考えられた。また DSA の結合定数および最大結合数は、HSA に比べ小さく、イヌにおいて血清蛋白結合率が低い結果とよく一致した。

THR-221 は、投与後速やかに各組織へ移行した。特に腎、肺、肝、皮膚には高濃度に分布し、良好な組織移

行性を示した。また、THR-221 は、細胞質蛋白画分と、肺で CEZ の 2.3 倍、肝で 1.6 倍、腎で 21.8 倍の結合性を示し、組織移行性が良好であるのは、組織中蛋白結合率が高いことも一要因であると推察された。

180 抗菌抗生剤 3 剤の胸膜透過性に関する実験的研究

池田博胤・松島敏春・田辺 潤

富澤貞夫・安達倫文・田野吉彦

川崎医科大学附属川崎病院第 2 内科

目的：New quinolones の胸膜透過性に関する動物実験成績を第 35 回化学療法学会総会、同西日本支部総会にて発表した。今回はさらに系統の異なる抗生剤 3 剤についてその薬物動態を知る目的で実験を行なった。

方法：使用動物は、雄性白色家兎、体重約 2 kg を使用した。非炎症性胸水は生理食塩水 50 ml を胸腔内に注入して作製し、炎症性胸水は turpentine oil 0.3 ml を生理食塩水 0.7 ml に suspension したものを胸腔内に注入し 12 時間後に実験に供した。薬剤は CEPs 系の ceftizoxime (CZX), PC 系の ticarcillin (TIPC), AG 系の netilmicin (NTL) を用いた。胸水中への移行は NTL のみ 5 mg/kg を大腿筋に筋注し、他の 2 剤は 20 mg/kg を耳静脈から one shot で注入した。胸水中から血液中への移行は胸水作製後、胸腔内へ各薬剤を投与した。検体として胸水、血清を 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間に採取した。薬剤濃度は NTL のみ蛍光抗体法にて、他の 2 剤は bioassay 法にて測定した。

結果：胸水中への移行は各薬剤ともに非炎症時に比較して炎症時に高い移行性を示した。炎症時に最も高い移行を示したのは CZX で以下 TIPC, NTL の順であった。血清中濃度は、炎症時から非炎症時より低値であった。胸水中から血液中への移行は TIPC, CZX では非炎症時に比べ炎症時に高い移行性を示したが、NTL は非炎症時と明らかな差は認められなかった。胸腔内投与時の胸水中濃度も全身投与時の血清中濃度と同様に炎症時が低値であった。

考察：今回の家兎胸膜炎モデルを用いた検討では、胸膜炎時に胸水中への透過性は亢進し、NTL を除いて胸水中からの吸収は亢進していると考えられた。

181 家兎 *S. aureus* 髄膜炎における THR-221 の髄液中移行について

春田 恒和・大倉 完悦
黒木 茂一・山本 初実
神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕
神戸市立看護短期大学

目的：THR-221 はいわゆる第三世代セフェム剤で、cefotaxime などと同様に化膿性髄膜炎主要4菌種に対して優れた抗菌力を持っている。そこで本剤が化膿性髄膜炎に適応できるかどうかの予備実験として家兎 *S. aureus* 髄膜炎を用いて本剤の髄液中移行を検討した。

方法：白色健常家兎大槽内に *S. aureus* 209 P 株生食浮遊液を接種することにより髄膜炎を作製し、24時間後実験に用いた。本剤静注後90分までは15分毎にその後3時間までは30分毎に血液髄液を同時に採取した。濃度測定法は *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とする bioassay 法で、標準曲線は髄液には 1/15 MPBSpH 7.0 を、血清には 1/15 MPBSpH 7.0 と正常家兎血清を用いて作製した。得られた濃度曲線から髄液中最高濃度、最高濃度髄液血清比百分率、髄液中、血中 $T_{1/2}$ 、およびその比、AUC 髄液血清比百分率を求めて髄液中移行の指標とした。

結果：得られた結果は5羽の平均で、髄液中濃度、PBSを標準曲線とした時の血清中濃度、家兎血清を標準曲線とした時の血清中濃度の順に以下の通りである。15分 4.07, 195, 474, 30分 6.03, 118, 352, 45分 7.17, 75.2, 268, 60分 8.74, 56.0, 224, 75分 7.72, 38.2, 2,175, 90分 6.66, 28.5, 144, 120分 5.96, 20.8, 115, 150分 5.35, 16.7, 99.2, 180分 4.68, 12.2, 80.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。血清中濃度をPBS希釈で測定した場合、家兎血清で希釈した場合それぞれの最高濃度髄液血清比百分率は4.48, 1.84%, AUC 髄液血清比百分率は60分まで6.15, 2.02, 120分まで10.6, 3.00, 180分まで13.4, 3.48% であった。血中 $T_{1/2}$ は43.1, 66.7分で $T_{1/2}$ 髄液血清比は3.27, 2.11 であった。

本剤の髄液中移行を、従来から検討してきたPBS標準曲線による濃度測定で得られた他剤の成績と比較すると、本剤の120分までのAUC 髄液血清比百分率は10.6%で、cefotaxime の11.7%に次いでおり、本剤の髄液中移行は中等度と考えられた。

182 β -ラクタム剤2剤同時投与時の髄液移行 (第8報)

—THR-221 と Ampicillin—

大倉 完悦・春田 恒和
黒木 茂一・山本 初実
神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕
神戸市立看護短期大学

Ampicillin との同時投与時における各薬剤の髄液中移行を、黄色ブドウ球菌髄膜炎家兎を用いて検討し本学会で報告してきた。LMOX, CTX, CAZ, AZT, CTRX の5剤中CTXとCTRXでは単剤投与時と明らかな差がなかったのに対して他の3剤では同時投与時のABPCの髄液中移行が低下していた。今回はTHR-221 (cefodizime) について同様の方法で検討したので報告する。

方法：既報のとおり作製した黄色ブドウ球菌髄膜炎家兎に各薬剤を100mg/kg混合および単独で静注し、経時的に髄液、血液を採取し、HPLC法で測定した。得られた結果から最高血中濃度 ($S-C_{\max}$) および髄液中濃度 ($C-C_{\max}$)、AUC 髄液血清比百分率 (AUC比)、髄液中濃度半減期 ($C-T_{1/2}$) および血中濃度半減期 ($S-T_{1/2}$) を算出した。

結果：THR-221 については、単剤群 (6羽)、同時投与群 (5羽) の順に $S-C_{\max}$ 418, 460 $\mu\text{g/ml}$, $C-C_{\max}$ 6.00, 8.08 $\mu\text{g/ml}$, 3時間までのAUC比2.28, 2.54%, $C-T_{1/2}$ 163, 196分, $S-T_{1/2}$ 99.7, 114分で両群間に有意差を認めなかった。一方、ABPCは単剤群 (4羽)、同時投与群 (5羽) の順に $S-C_{\max}$ 175, 198 $\mu\text{g/ml}$, $C-C_{\max}$ 5.98, 5.20 $\mu\text{g/ml}$, 3時間までのAUC比8.87, 6.81%, $C-T_{1/2}$ 57.4, 37.4分, $S-T_{1/2}$ 24.6, 25.6分でこれも両群間に有意差は認めなかった。以上の結果から、THR-221とABPCの組合せでは、同時投与群と単剤投与時では両剤の髄液中移行に有意の差はないと考えられた。THR-221は強い抗菌力を有し、演題181に示すとおりTHR-221は中等度の髄液中移行を示す。ABPCとの併用によって髄液中移行に悪影響をもたない今回の結果からも今後の臨床的評価が期待される。

183 β -ラクタム剤2剤同時投与時の髄液移行 (第7報)

—Ceftizoxime と Ampicillin—

大倉 完悦・春田 恒和
黒木 茂一・山本 初実
神戸市立中央市民病院小児科小林 裕
神戸市立看護短期大学

Ampicillin との同時投与時における ceftizoxime の髄液中移行についてはその概略を第 35 回日本化学療法学会西日本支部総会 (87 年, 鹿児島) で発表した。今回は例数を増やして検討した。

方法: 既報のとおり作製した黄色ブドウ球菌髄膜炎家兎に各薬剤を 100 mg/kg 混合および単独で静注し, 経時的に髄液, 血液を採取し, HPLC 法で測定した。得られた結果から最高血中濃度 ($S-C_{max}$) および髄液中濃度 ($C-C_{max}$), AUC 髄液血清比百分率 (AUC 比), 髄液中濃度半減期 ($C-T_{1/2}$) および血中濃度半減期 ($S-T_{1/2}$) を算出した。

結果: CZX については, 単剤群 (5羽), 同時投与群 (7羽) の順に $S-C_{max}$ 203, 209 $\mu\text{g/ml}$, $C-C_{max}$ 7.10, 7.90 $\mu\text{g/ml}$, 3時間までの AUC 比 13.2, 12.0%, $C-T_{1/2}$ 73.3, 70.2 分, $S-T_{1/2}$ 24.5, 27.7 分で両群間に有意差を認めなかった。一方, ABPC でも単剤群 (7羽), 同時投与群 (7羽) の順に $S-C_{max}$ 153, 184 $\mu\text{g/ml}$, $C-C_{max}$ 6.82, 5.13 $\mu\text{g/ml}$, 3時間までの AUC 比 12.1, 8.35%, $C-T_{1/2}$ 46.8, 46.2 分, $S-T_{1/2}$ 25.2, 24.5 分で両群間に有意差がなかった。以上の結果から, CZX と ABPC の組合せでは, 同時投与と単剤投与時で両剤の髄液中移行に有意の差はないと考えられた。これまで検討してきた LMOX, CTX, AZT, CAZ, CTRX では, ABPC との同時投与による ABPC の髄液中移行に及ぼす影響と各薬剤の血清中蛋白結合率の間に強い相関がみられた。しかし今回検討した CZX と THR-221 を加えて7剤で相関をみるとあまり強い相関はみられなかった。以上の結果から β -ラクタム剤と ABPC の同時投与における髄液中移行への影響は各薬剤ごとに検討する必要があることが示唆された。

184 新キノロン剤の眼内注入に関する基礎的検討

大桃 明子・大石 正夫
坂上富士男・田沢 博
新潟大学眼科

眼内炎の起炎菌には必ずしも一定の傾向はなく, 報告ごとに多彩であるが, グラム陰性桿菌, 特に緑膿菌が少なくなく, また本菌によるものの治療はすぐれた抗生剤が出現している現在でもなお困難をきわめかつ予後は重篤である。また, 眼内炎の際に主たる反応の場となる硝子体には薬剤の移行が乏しく, 有効濃度を眼内へ到達せしめるには薬剤を直接硝子体内へ注入する方法がもっとも適確であろうと考える。

我々は, 点眼剤としても開発の進んでいる新キノロン剤の硝子体内注入法における眼内動態・網膜毒性について検討したので報告する。

方法: 使用した薬剤は OFLX, NFLX の2剤である。各薬剤 0.3%, 水溶液 0.1 ml を白色成熟家兎眼の硝子体内に注入し, 投与後7日までの前房水・硝子体および血清内濃度について経時的に測定した。網膜毒性に関しては, 電気生理学のおよび組織学的に検討を行なった。

結果: 各薬剤とも投与後, 硝子体濃度は加速度的に減少したが, NFLX は投与後3日目でも 0.206 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。OFLX は投与後3日目では測定限界値を下回る値であったが2日目では, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

また投与後3時間, 3日, 7日, 14日, 28日後に, ERG を行なったが, NFLX では投与後3時間に op 波の減弱を認めるもその後正常に復しており, またその他には波形に異常を認めなかった。

また, 網膜毒性を知るうえで, 組織学的にも検討中である。

185 抗菌薬投与法の検討 (第一報)

postantibiotic effect (PAE) について

深田智子・長谷川裕美・熊田 徹平
戸塚恭一・片平 潤一・清水喜八郎
東京女子医科大学内科渡辺忠洋・五井 仁・井上重治
明治製菓中央研究所

目的: 各種抗菌薬のグラム陰性桿菌に対する *in vitro*, *in vivo* における postantibiotic effect (PAE) を測

定した。

方法：*in vitro*；*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の 10^6 , 10^7 CFU/ml に対し GM, OFLX, CEZ を 0.5, 1, 2, 4 時間接触させ、孔径 0.22 μ m のメンブランフィルターを用い Mueller Hinton Broth (MHB) で 3~4 回洗浄して薬剤を除去し PAE を測定した。

in vivo；GM, DKB, AMK, NTL, HBK, ASTR, TOB, CAZ の *K. pneumoniae* BK, *P. aeruginosa* ATCC 27853 に対する PAE を cyclophosphamide にて誘導した白血球減少マウスおよび正常マウスの大腿感染モデルで測定した。血中濃度は抗菌薬をマウスに皮下注射後経時的に採血し Agar well 法にて測定した。

結果：*in vitro*；GM の PAE は 2~4 MIC, 0.5~4 時間接触で *E. coli* では 0.9~2.6 時間, *K. pneumoniae* では 0.9~1.8 時間, *P. aeruginosa* では 1.8~3.5 時間であった。OFLX の PAE は 2~4 MIC, 0.5~4 時間接触で *E. coli* では 1.2~4.5 時間, *K. pneumoniae* では 2.5~4.3 時間, *P. aeruginosa* では 1.1~2.9 時間であった。CEZ の PAE は *E. coli* では 8~16 MIC, 1~2 時間接触で約 1 時間, *K. pneumoniae* では 4~16 MIC, 1 時間接触で約 1 時間であった。

in vivo；*K. pneumoniae* BK に対するアミノ配糖体の PAE は白血球減少マウスに比し正常マウスで延長した。*P. aeruginosa* ATCC 27853 に対する PAE はアミノ配糖体ではみられなかった。CAZ の PAE はいずれの菌種でもみられなかった。

考案：グラム陰性桿菌に対し *in vitro* では GM, OFLX, CEZ の PAE を認めたが CEZ の PAE は短い傾向を示した。PAE は薬剤濃度の増加、接触時間の延長により長くなる傾向がみられた。*in vivo* ではアミノ配糖体で PAE が認められ白血球減少マウスに比し正常マウスで PAE が長くなった。

186 抗菌薬投与方法の検討（第二報）

各種薬剤反復投与について

熊田 徹平・戸塚恭一・深田 智子
長谷川裕美・片平潤一・清水喜八郎
東京女子医科大学内科

目的：アミノ配糖体系薬剤、キノロン系薬剤およびセフェム系薬剤を反復投与した際の生菌数の変動について *in vitro*, *in vivo* において検討した。

方法：*E. coli*, *Klebsiella* に対して GM の 2 MIC を 1 時間, OFLX, CEZ の 2 MIC を 2 時間接触させた後、薬剤を除去し、一定時間後に同様に各薬剤を反復接触させ、その際生菌数の変動について検討した。

また、マウス大腿感染モデルを用い、*P. aeruginosa* に対して NTL 反復投与時の大腿生菌数の変動を調べた。

成績・考案：*E. coli*, *Klebsiella* に GM を *in vitro* で 3 回接触させた場合、1 回目の菌数減少に比し、2 回目、3 回目接触時の菌の減少は少なくなる傾向を示した。2 回目、3 回目接触時の残存菌について population analysis を行なうと、両菌にて 1 MIC, 2 MIC 濃度の GM を含む培地で発育する菌の比率が増加した。

OFLX でも、GM とほぼ同様の成績が得られた。

一方、CEZ では、反復接触によっても、生菌数の減少率には大きな差は認められなかった。

in vivo における NTL の反復投与では、1 回目に比し、2 回目、3 回目投与時には菌数減少は少なくなる傾向を示した。

population analysis では 2 回目投与後、2 MIC 濃度 NTL を含む培地に発育する菌の増加を認め、*in vitro* と同様の傾向を示した。

187 *in vitro* pharmacokinetic system を用いた緑膿菌と大腸菌の混合培養時における第 3 世代セフェム剤、アミノ配糖体系薬剤の抗菌活性の検討

浦山京子・岡 慎一・後藤美江子
後藤 元・島田 馨

東京大学医学研究所感染免疫内科

目的：大腸菌と緑膿菌による混合培養の際、第 3 世代セフェム剤、アミノ配糖体系薬剤によって菌が経時的にどのように殺菌されていくのかを調べる目的で、*in vitro* pharmacokinetic system を用いて検討した。

材料・方法：検討薬剤は CMX, CFS, CAZ, CRMN, AMK の 5 剤で、使用した緑膿菌の MIC は CMX は 100 μ g/ml 以上、CFS は 12.5 μ g/ml, CAZ は 25 μ g/ml, CRMN は 12.5 μ g/ml, AMK は 6.25 μ g/ml であった。用いた *in vitro* pharmacokinetic system は dilution type であり、第 3 世代セフェム剤は 2g, AMK は 200mg を 60 分点滴静注投与時の体内動態に simulate させて薬剤濃度を変化させ、経時的に生菌数を測定した。

結果・考案：薬剤を投与したところ、実験開始後 2~3 時間で AMK, CRMN, CAZ, CFS では緑膿菌、大腸菌とも生菌数は $1/10^2$ ~ $1/10^6$ まで減少した。CMX では大腸菌は実験開始後 1 時間で生菌数は $1/10^6$ まで減少し、ほぼ消失したが、緑膿菌は生菌数が 4 時間で $1/10^3$

まで減少した後、徐々に菌数は増加し、8時間で実験開始時より 10^2 オーダー生菌数が増加した。AMK は実験開始後3時間で緑膿菌、大腸菌とも著しく生菌数が減少するが、その後は両菌とも徐々に生菌数が増加し、12時間後には大腸菌は実験開始時より 10^2 オーダー以上、生菌数が増加していた。CFS でも当初は大腸菌、緑膿菌とも著しく生菌数は減少したものの12時間後には大腸菌は実験開始時より 10^2 オーダー以上生菌数が増加していたが、緑膿菌は生菌数の増加はみられなかった。CRMN では実験開始後4時間で緑膿菌、大腸菌ともに約 $1/10^3$ 生菌数が減少し、その後も12時間でも生菌数の増加はみられていない。したがって、緑膿菌、大腸菌の混合感染時、薬剤の単独投与では CAZ, CRMN などが有効と思われた。

188 扁桃炎に対する Ceftazidime の基礎的検討ならびに臨床的有用性の評価

馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

岩田 重信・高須 昭彦

藤田学園保健衛生大学耳鼻咽喉科

西村 忠郎

藤田学園保健衛生大学ばんだね病院耳鼻咽喉科

(研究参加 21 施設)

目的：Ceftazidime (CAZ) の扁桃炎に対する有効性と安全性を評価するため一般臨床試験を実施し、併せて CAZ の扁桃組織への移行性についても検討を加えた。

方法：陰窩性扁桃炎、扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍の患者を対象とし、CAZ 1日1~2gを原則として7日間静脈内に投与した。組織移行性の検討は CAZ 1g を静注15分~4時間後に扁桃組織を摘出し、CAZ 濃度を測定した。

成績：総投与症例 83 例のうち除外・脱落 5 例を除く 78 例について臨床効果を判定した。委員会判定による臨床効果は陰窩性扁桃炎 92.9% (39/42)、扁桃周囲炎 100% (12/12)、扁桃周囲膿瘍 95.8% (23/24) であり、総症例では 94.9% (74/78) と高い有効率を示した。主治医判定による臨床効果は陰窩性扁桃炎、扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍いずれの疾患でも 100% の有効率であった。また 69 例について検討した細菌学的効果でも 100% の菌消失率であった。副作用はなく、臨床検査値異常は 7 例に血清トランスアミナーゼの上昇、好酸球増多等がみられた。扁桃組織への移行は 2.6~36.3 $\mu\text{g/g}$ と良好な移行性を示した。

結論：以上の成績より CAZ は扁桃炎に対し非常に有用な薬剤であると考えられる。

189 急性陰窩性扁桃炎に対する SCE-2174 の薬効評価

—CCL との二重盲検比較試験—

全国 54 施設共同研究

河村 正三**

順天堂大学

馬場 駿吉*

名古屋市立大学

松 永 亨*

大阪大学

原田 康夫*

広島大学

大山 勝*

鹿児島大学

中島 光好***

浜松医科大学

* 世話人, ** 代表世話人, *** コントローラー

目的：新セフェム系経口抗生剤 SCE-2174 (SCE) の急性陰窩性扁桃炎に対する有効性、安全性および有用性を cefaclor (CCL) を対照薬として二重盲検比較試験により検討した。

方法：対象疾患は急性陰窩性扁桃炎とし、投与量は SCE は 1日 600 mg (分3), CCL は 750 mg (分3) で、投与期間は7日間とした。

成績：総症例は 231 例で臨床効果は、概括安全度および有用性の解析対象例はそれぞれ 192 例、207 例および 193 例であった。なお、有効性採用例について両群間の患者背景に偏りはみられなかった。臨床効果は主治医判定、委員会判定でそれぞれ SCE 群 91.9%、88.9%、CCL 群 88.2%、86.0% の有効率で、いずれも両群間に有意差を認めなかった。安全性に関して、自覚的副作用は主として消化器症状であり、SCE 群 7.5% (8/107)、CCL 群 4.0% (4/100) に認められたが、両群間に有意差はなく、重篤なものもなかった。なお、臨床検査値の異常変動はいずれの群にも認められなかった。自覚的随伴症状と臨床検査値を総括して判定した概括安全度(安全率)は SCE 群 97.2%、CCL 群 97.0% と両群とも高かった。臨床効果と概括安全度を総合的に勘案し

て判定した有用性は SCE 群 91.0%, CCL 群 91.4% の有用率で、両群同等であった。細菌学的効果は SCE 群 95.7%, CCL 群 97.6% と両群とも高い菌消失率であった。

結論：以上の成績より SCE は急性陰窩性扁桃炎に対して臨床的に有用性のある薬剤であると考えられた。

190 化膿性中耳炎に対する SCE-2174 の薬効評価

—CCL との二重盲検比較試験—

全国 55 施設共同研究

馬場 駿 吉**

名古屋市立大学

河村 正 三*

順天堂大学

松 永 亨*

大阪大学

原 田 康 夫*

広島大学

大 山 勝*

鹿児島大学

中 島 光 好***

浜松医科大学

* 世話人, ** 代表世話人, *** コントローラー

目的：新セフェム系経口抗生剤 SCE-2174 (SCE) の化膿性中耳炎に対する有効性、安全性および有用性を cefaclor (CCL) を対照薬として二重盲検比較試験により検討した。

方法：対象疾患は急性化膿性中耳炎と慢性化膿性中耳炎急性増悪症とし、投与量は SCE は 1 日 600 mg (分 3), CCL は 750 mg (分 3) で、投与期間は 7 日間とした。

成績：総症例は 240 例で臨床効果、概括安全度および有用性の解析対象例はそれぞれ 224 例, 231 例および 225 例であった。なお、有効性採用例について両群間の患者背景に偏りはみられなかった。臨床効果は主治医判定、委員会判定でそれぞれ SCE 群 61.3%, 55.9%, CCL 群 60.2%, 63.7% の有効率で、いずれも両群間に有意差を認めなかった。安全性に関して、自他覚的副作用は主として軽度な消化器症状であり、SCE 群 5.1% (6/117), CCL 群 1.8% (2/114) に認められたが、有意な差ではなかった。臨床検査値の異常変動はいずれの群

にも認められなかった。自他覚的随伴症状と臨床検査値を総括して判定した概括安全度 (安全率) は SCE 群 96.6%, CCL 群 100% と両群とも高かった。臨床効果と概括安全度を総合的に勘案して判定した有用性は SCE 群 60.7%, CCL 群 63.7% の有用率であった。細菌学的効果は SCE 群 64.4%, CCL 群 69.7% の菌消失率であった。これら有用率、菌消失率は両群間に有意差を認めなかった。

結論：以上の成績より SCE は化膿性中耳炎に対して臨床的に有用性のある薬剤であると考えられた。

191 化膿性中耳炎に対する 6315-S (Flomoxef) の薬効評価

—CTM との二重盲検比較試験—

馬場 駿 吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

河村 正 三

順天堂大学耳鼻咽喉科

松 永 亨

大阪大学耳鼻咽喉科

茂 木 五 郎

大分医科大学耳鼻咽喉科

大 山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

中 島 光 好*

浜松医科大学薬理学教室

* コントローラー

(研究参加施設 63 施設)

目的：6315-S (flomoxef : FMOX) の化膿性中耳炎に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価するため cefotiam (CTM) を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。

方法：対象疾患は急性化膿性中耳炎と慢性化膿性中耳炎急性増悪症とした。投与量は FMOX および CTM とともに 1 回 1g を 1 日 2 回 one shot 静注で投与し、投与期間は原則として 7 日間とした。

成績：総投与症例 234 例中、除外 39 例、脱落 9 例で有効性評価対象例は 186 例 (FMOX 群 94 例, CTM 群 92 例) であった。安全性は 234 例 (FMOX 群 117 例, CTM 群 117 例), 有用性は 195 例 (FMOX 群 100 例, CTM 群 95 例) で検討した。委員会判定による臨床効果は有効以上で FMOX 群 58.5%, CTM 群

54.3%。一方主治医判定では FMOX 群 68.1%, CTM 群 59.8% の有効率でいずれも両群間に有意差は認められなかった。細菌学的効果は FMOX 群 85 例, CTM 群 83 例で検討され、菌消失率は FMOX 群 67.1%, CTM 群 61.4% で両群間に有意差は認められなかった。自覚的副作用は FMOX 群 7/117 (6.0%), CTM 群 4/117 (3.4%) に、臨床検査値異常は FMOX 群 6/79 (7.6%), CTM 群 7/79 (8.9%) に認められたが、いずれも両群間に有意差は認められなかった。有効性および安全性を勘案し、主治医により判定された有用性は満足以上で FMOX 群 63.0%, CTM 群 54.7% で両群間に有意差は認められなかった。

結語：以上の成績より FMOX は化膿性中耳炎に対し、有用性の高い薬剤と考えられる。

192 化膿性中耳炎に対する Ceftazidime の基礎的検討ならびに臨床的有用性の評価

馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

岩田 重信・高須 昭彦

藤田学園保健衛生大学耳鼻咽喉科

西村 忠郎

藤田学園保健衛生大学ばんだね病院耳鼻咽喉科

(研究参加 21 施設)

目的：Ceftazidime (CAZ) の化膿性中耳炎に対する有効性と安全性を評価するため一般臨床治験を実施し、併せて CAZ の中耳粘膜組織および中耳分泌物への移行性についても検討を加えた。

方法：急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎およびその急性増悪症の患者を対象とし、CAZ 1 日 1~2g を原則として 7 日間静脈内に投与した。組織移行性の検討は CAZ 1g を静注 30 分~3 時間後に中耳粘膜組織あるいは中耳分泌物を採取し、CAZ 濃度を測定した。

成績：総投与症例 68 例のうち、委員会により採用された臨床効果判定例数は 63 例であり、その内訳は急性 8 例、慢性 9 例、慢性の急性増悪症 46 例であった。臨床効果は委員会判定で 76.2% (48/63)、主治医判定で 74.6% (47/63) であった。細菌学的効果判定が可能であった 57 例では 86.0% (49/57) の菌消失率を示した。副作用は発疹と喘息発作の各 1 例にみられ、臨床検査値異常は白血球減少が 1 例みられた。組織移行性については延 13 例について検討し、中耳粘膜組織では 6.0~33.8 $\mu\text{g/g}$ 、中耳分泌物では 3.1~27.9 $\mu\text{g/ml}$ といずれも良好

な移行性を示した。

結論：以上の成績より CAZ は化膿性中耳炎に対し有用な薬剤であると考えられる。

193 新合成抗菌剤 NY-198(Lomefloxacin) の眼科領域における基礎的、臨床的共同検討

大石 正夫・坂上富士男

大桃 明子・田 沢 博

新潟大学

葉 田野 博

いわき市立常磐病院

徳田 久弥・矢田 浩二

清水 千尋・馬詰良比古

杏林大学

原 二 郎

近畿中央病院

岡村良一・鎌田龍二・安東えい子

熊本大学

三村 康夫・塩 田 洋

徳島大学

佐々木一之・富井隆夫・渡辺のり子

金沢医科大学

ニューキノロン系抗菌剤、NY-198 の眼科領域における有用性を知る目的で、基礎的検討とともに、多研究施設で臨床での有効性、安全性を検討したので報告する。

方法：1) 臨床分離菌の感受性分布を検査した。2) 白色成熟家兔に 20 mg/kg 経口投与して、前房水内移行濃度を測定した。3) 人に 1 回 200 mg 投与して涙液内移行について検討した。4) 臨床的に 16 歳以上の成人を対象として、各種眼化膿症に 1 日 300~600 mg を 2~3 回に分服、3~14 日投与して、臨床効果と安全性を検討した。

結果：1) *S. aureus* 60 株は 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、OFLX と NFLX の中間にあった。*S. epidermidis* 40 株は 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり、OFLX > NFLX > NY-198 であった。*P. aeruginosa* 20 株では 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、NFLX > NY-198 = OFLX であった。2) 家兔前房水内へは投与 2 時間後に 0.33 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられて、13.0% の房血比を示した。各眼組織内への移行は他のニューキノロン剤と同様に良好であった。3) 人涙液内移行は OFLX には劣るものの、

CPFX, ENX より良好であった。4) 眼瞼炎 (6), 麦粒腫 (49), 眼瞼膿瘍 (9), 急性涙囊炎 (7), 慢性涙囊炎 (22), 結膜炎 (9), 眼板腺炎 (33), 角膜炎 (6), 角膜潰瘍 (4), 全眼球炎 (1) の計 146 例の臨床検討で, 著効 32 例, 有効 89 例, 83.4% の有効率がえられた。起炎菌別細菌学的効果は, *S. aureus*, *S. epidermidis* 等グラム陽性球菌には 84.6%, *Pseudomonas* spp., *E. agglomerans* 等グラム陰性菌には 96.9% の消失率がえられた。副作用は不眠 1 例と, 臨床検査値異常 4 例で, 0.7% の発現率であった。

結論: NY-198 は, 眼科領域におけるグラム陽性菌, 陰性菌による感染症に 1 日 300~600 mg 2~3 分服投与で, 有効かつ安全な抗菌剤と考えられた。

194 血液から分離された黄色ブドウ球菌について

平田 泰良

北里大学病院・臨床検査部

大谷 英樹

北里大学・医・臨床病理

大沢 伸孝

北里大学・医・微生物

1984 年 1 月から 1987 年 12 月までの期間において, 血液から分離された黄色ブドウ球菌 (以下 SA) のメチシリン耐性 SA (以下 MRSA) の検出状況・薬剤感受性を年度別に比較することを目的に検討した。

対象菌株は, 1984 年度 56 株, 1985 年度 65 株 1986 年度 57 株および 1987 年度 89 株を使用した。

薬剤感受性は, DMPPC, CEZ, GM, AMK, NTL, LCM, OFLX, CP, MINO および VCM の最小発育阻止濃度 (MIC: $\mu\text{g/ml}$) を本学会標準法に従い測定した。また, DMPPC に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した菌株を MRSA 株とし, メチシリン感受性 SA (以下 MSSA) と分け集計した。

MRSA の年度別検出率は, 1984 年度 62.5%, 1985 年度 61.5%, 1986 年度 38.6% および 1987 年度 74.2% であった。MRSA は, すべて入院患者から分離されていた。しかし, 産科・眼科・耳鼻科・整形外科・形成外科および特別病棟からは, 1 例も MRSA が検出されていなかった。また, 年度別の特徴は認められなかったが, 外科系病棟に増加の傾向が認められた。

薬剤感受性において MRSA 株は, 同時に CEZ も耐性 (12.5 以上) であった。各種薬剤に対する 4 年間の MICs 80 株を MRSA/MSSA でみると, DMPPC $\geq 100/$

1.56~3.13, CEZ $\geq 100/0.2$ ~3.13, GM 25~100/0.78~6.25, AMK 6.25~12.5/1.56~3.13, NTL 3.13~6.25/0.4~0.78, LCM $> 100/1.56$ ~3.13, CP 6.25~12.5/3.13~6.25, OFLX 0.78~25/0.4~0.78, MINO 0.2~0.4/ ≤ 0.1 ~0.2 および VCM 0.78/0.78 $\mu\text{g/ml}$ と VCM・MINO・NTL の抗菌力が良好であった。

1987 年度において MINO に 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が 3/66 株 (4.5%) 認められた。また, OFLX に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が, 1986 年度に 5/22 株 (22.7%), 1987 年度に 38/66 株 (57.6%) 認められた。OFLX 耐性株が急速に出現したことは, その使用量との関係が認められた。MINO・OFLX 耐性株の動向には, 今後とも注目していきたい。

195 トブラマイシン耐性を伴うメチシリン耐性ブドウ球菌における耐性遺伝子の比較

生方 公子・紺野 昌俊

帝京大・医・臨床病理

野々口 律子

帝京大・医・溝口病院

松橋 通生・宋 浜 東

東大・応微研

目的: 本邦で分離されるメチシリン耐性ブドウ球菌のうち, 最近急速に増加しつつある 4', 4''-アデニル転移酵素産生株 (TOB 耐性) と, 英国の PHLS より送付を受けた世界各国の MRSA の中での LOB 耐性株 (U. S. A. 由来) について, メチシリン耐性遺伝子とその近位の DNA の比較を行なったので報告する。

方法: 使用菌株は, 1983 年に分離した本学由来の *S. aureus* TK 784 株, TK 856 株, 1986 年に分離した *S. epidermidis* TK 1180 株, および U. S. A. において 1985 年に分離された #2215 株の計 4 株である。それらの菌株より染色体 DNA を採取し, *Bam* HI にて切断後, PBP-2' および TOB 耐性遺伝子をベクターの pACYC 184 へ cloning した。次いで, 得られた各 transformant から plasmid を採取し, 各菌株における PBP-2' の遺伝子位置を特定すると共に, その近位における遺伝子 map を作成した。

結果: TK 784 株由来の *Bam* HI 断片は約 15.4 kb, TK 856 株は 15.5 kb, TK 1180 株は 14.2 kb, #2215 株由来は 13.1 kb であった。各 *Bam* HI 断片には, TOB 耐性遺伝子と PBP-2' の遺伝子がいずれも共通に存在していた。詳しい map を作成すると, PBP-2' 遺伝

子は、3.8 kb の *Pst* I 断片と 1.4 kb の *Pst* I 断片にまたがって各菌株に共通して見られた。TOB 耐性遺伝子は、全菌株において *Hind* III-*Bam* HI 断片 (2.8 kb) の上に見出された。しかしながら、PBP-2' と TOB 耐性の遺伝子の間は菌株によって異なり、約 2 kb から 3 kb 離れていた。一方、TOB 耐性遺伝子の反対側は TK 1180 株と #2215 株では同じであったが、他の菌株ではこの部分が若干異なっているという結果であった。上記の成績は、TOB 耐性を伴う MRSA の出現と分布を知る上で興味深いと考えている。

196 最近分離したメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の 14 薬剤に対する感受性

神田佳代子・横田 健
順天堂大学医学部細菌学教室

1987 年 1 月から同年 8 月までの 8 か月間に東京都内の大学病院で分離されたメチシリン耐性 ($MIC \geq 3.13$) 黄色ブドウ球菌 64 株の 16 薬剤に対する感受性測定および耐性株 8 株の CMZ, IPM に対する PBP 結合親和性を調べた。MIC; 各々の薬剤の MIC_{50} 値は、RFP 0.05 $\mu\text{g/ml}$, MINO 0.39 $\mu\text{g/ml}$, HBK, teicoplanin 0.78 $\mu\text{g/ml}$, LY-146032 1.56 $\mu\text{g/ml}$, T-3262, TC 3.13 $\mu\text{g/ml}$, OFLX 6.25 $\mu\text{g/ml}$, IPM 25 $\mu\text{g/ml}$, CMZ 50 $\mu\text{g/ml}$ であり、また MIC_{80} は RFP 0.05 $\mu\text{g/ml}$, teicoplanin, HBK, LY-146032 1.56 $\mu\text{g/ml}$, T-3262 6.25 $\mu\text{g/ml}$, MINO, OFLX 25 $\mu\text{g/ml}$, CMZ 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。その他の薬剤では MIC_{50} および MIC_{80} は、いずれも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

β -ラクタム剤は、IPM を除いて薬剤感受性に対して強い相関関係が認められたが、IPM においては、一部、相関しない株が認められた。FOM と CMZ または、CZON との併用効果をみると MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株は、CMZ または CZON 単独時には全体の 34%、14% であったのに対して、併用時には、43%、31% と 10% 内外の併用効果が認められた。

PBP; CEZ 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す 8 株のうち IPM 感受性株 (0.39→6.25 $\mu\text{g/ml}$)、耐性株 (12.5→50 $\mu\text{g/ml}$) のペニシリン結合蛋白 (PBP) に対する IPM (25 $\mu\text{g/ml}$) と CMZ (400 $\mu\text{g/ml}$) による競合結合を比較するとすべての株に分子量 78 キロダルトンのセフェムに結合親和性の低い PBP 2' が認められた。しかし、IPM は感受性株でも PBP 2' に結合しない。その他、PBP 3 よりも小さく PBP 4 よりも大きい分子量を持つ新たな画分が 2 か所認められた。特に IPM 耐性株では、この 2 つの画分のうち、分子量の小さい画分 (PBP

m 2) が、IPM に対する結合親和性が低いという特徴が認められた。IPM は、*E. coli* では既存のムレインに切れ目を入れる PBP 2 に高い親和性をもつので、*S. aureus* の PBP m 2 はこれに相当する酵素で、これが抑えられると MRSA は、PBP 2' が抑えられなくとも増殖が阻害されると考えられた。

197 北大病院の 1987 年の MRSA について

佐藤 清
北大病院検査部

斉藤 玲
北大医療技術短期大学部

はじめに: 1987 年 4 月より各種臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌について、抗生剤に対する抗菌力を測定し、MRSA について検討した。使用した薬剤は DMPPC, MIPIC, MDIPC, CEZ, CMZ, CZON, FMOX, GM, TOB, AMK, EM, MINO, の 12 剤で、最小発育阻止濃度を、日本化学療法学会標準法に準じて測定した。この MRSA を含めた黄色ブドウ球菌について、さらにコアグララーゼ型別、Toxin 産生性なども検討した (コアグララーゼ型別免疫血清, Toxin 検出用キット, デンカ生研製)。

成績: 薬剤感受性を測定した 210 株では感受性株のピークは、DMPPC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ (以下、 $\mu\text{g/ml}$ を略す) 47.6%, MIPIC 0.39; 32.9%, MDIPC 0.19; 45.7%, CEZ 0.39; 31.4%, CMZ 0.78; 44.8%, CZON 0.39; 29.5%, FMOX 0.39; 37.6%, GM 0.39; 28.1%, TOB 0.19; 23.3%, AMK 0.78; 23.3%, EM 0.19; 26.2%, MINO ≤ 0.09 ; 45.2% であった。各薬剤について 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布する株は、DMPPC では 27.6% で、この株を MRSA とした。MIPIC は 24.3%, MDIPC は 3% であった。CEZ 28.6%, CMZ 14.8%, CZON 13.8%, FMOX 6.7%, GM 38.6%, TOB 44.8%, AMK 33.3%, EM 40.5%, MINO 3.4% であった。この MRSA に対する各薬剤の株の含有率は MIPIC 20.5%, MDIPC 2.9%, CEZ 21.9%, CMZ 11.9%, CZON 10%, FMOX 5.7%, GM 18.1%, TOB 21.4%, AMK 15.2% であった。コアグララーゼ型別は 272 株で IV 型 47.8%, II 型 21.3%, III 型 13.2%, VII 型 9.6% であった。IV 型は 1984~1987 年の比較では 66~48% と減少し、II 型は 13~21% と増加傾向がみられた。エンテロトキシン産生株 (272 株) も A 型 39.7%, C 型 9.9%, B 型 7.7% の順に多かった。なお、MRSA 58 株では、IV 型が 70.7% を占め、エンテロトキシン A 型が 75.9% であった。また、エンテロトキシン非産生

株は 17.2% であった。

198 臨床材料より分離されたセフェム耐性黄色ブドウ球菌の各抗生剤に対する感受性および Phage 型別について (第 6 報)

杉田 守正・豊永 義清

東京慈恵医科大学小児科

竜野国弘・保科定頼・黒坂公生

同 大学臨床検査医学

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

堀 誠

国立小児病院

目的：セフェム耐性黄色ブドウ球菌の推移は、小児科の日常診断に際して重要なことである。我々は、1981 年以來 5 年にわたり、この推移を報告してきた。今回も引き続き第 6 次 (1987 年 4 月～1988 年 3 月) の検討を、従来同様、各種抗生剤の MIC 及び Phage 型別について行なったので報告する。

方法：慈恵医大小児科および関連施設で検出された黄色ブドウ球菌の中から、Disk 法により CEZ 低感受性株を選び出し、それらの菌株に対する各種抗生剤の MIC を測定した (薬剤：CET, CEZ, CMZ, CTM, MCIPC, DMPPC, GM, NTL, MINO, EM, CLDM, FOM)。また phage 型別は、1 RTD および 100 RTD にて判定し検討した。

結果：CEZ 低感受性株の検出率は、1,618 株中 178 株 (11.0%) で、前年より若干ではあるが有意に増加した ($P < 0.05$)。 10^6 cells/ml 接種時の MIC₉₀ は、 β -ラクタム剤では CMZ の 12.5 μ g/ml 以外はすべて 100 μ g/ml 以上であった。FOM は前回同様 100 μ g/ml 以上であった。MINO, NTL は各々 0.78 μ g/ml, 3.13 μ g/ml と良い感受性であったが、一部で MINO に高い MIC を示す施設がみられた。phage 型は、Ⅲ群が多いのは前回同様であったが、今回は mix 群も増加しており、反面 I 群はみられなかった。

考察：CMZ は、他の β -ラクタム剤が高度耐性を示す中において、相変わらず従来通りの感受性を保っているものと考えられる。FOM は、明らかに耐性化が進んできており、注意が必要である。MINO は全体的には良好な感受性を示しているが、一部施設において感受性の低下がみられており、フォローが重要である。NTL は感受性も良く、また AGs の中でも毒性の低いものの一

つであるため、小児科領域での臨床応用を期待したい薬剤である。

199 MRSA 分離の施設間・検体間較差に関する検討

渡辺 彰・大泉耕太郎・青沼清一

小野玲子・本田 芳宏・徳江 豊

北村直人・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科学部門

目的と方法：MRSA 分離率の施設間・検体間較差を解析する目的で、1987 年 6～9 月に主に東北地方の、中小病院をも含めた規模の異なる計 12 施設 (病床数 200～1,340) から、各種検体由来の黄色ブドウ球菌 378 株を収集し、DMPPC, CEZ, CZON, MINO に対する感受性を微量液体培地希釈法で測定して、考察を加えた。

結果と考察：MRSA (DMPPC の MIC \geq 12.5 μ g/ml) は 130 株 (34.4%)、CRSA (CEZ の MIC \geq 12.5 μ g/ml) は 123 株 (32.5%) を数え、内 107 株は双方に同時耐性を示した。由来検体は喀出喀痰 155、膿汁 100、耳漏 44、咽頭 swab 35、尿 21、その他 23 であったが、それらの間には有意の MRSA 分離較差があり、吸引喀痰、血液、尿では高率であった。施設別の MRSA 分離率は 0～75% にわたり、有意の較差を認めた。病床数の大きな施設ほど高率を示す傾向にあり、500 床以上で 44.3%、以下で 14.4% と極めて有意の分離率較差を認めた。脳外科、泌尿器科を有する施設では概して高率であるが、呼吸器科、耳鼻科における分離率は低かった。ICU との関連は少なかった。

200 MRSA に対する Cefuzonam と Mino-cycline の *in vitro* 併用効果 (MSSA との比較)

渡辺 彰・大泉耕太郎・青沼清一

小野玲子・本田 芳宏・徳江 豊

北村直人・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科学部門

目的と方法：MRSA に対する CZON と MINO の *in vitro* 併用効果を、MSSA に対するそれと比較する目的で、主に東北地方の 14 病院から各種検体由来の黄色ブドウ球菌 403 株を収集し、微量液体培地希釈チェス盤法により CZON+MINO の併用の FIC index を算出し、種々分析した。

結果と考察：403 株中 MRSA (DMPPC の MIC \geq

12.5 $\mu\text{g/ml}$) は 152 株を数えた。全 403 株に対する CZON+MINO 併用の平均 FIC index は 0.637 であったが、MSSA に対するそれが 0.764 であるのに対し、MRSA に対しては 0.429 であった。さらに、MRSA のうち、DMPPC の MIC が 12.5 および 25 $\mu\text{g/ml}$ の株に対する平均 FIC index が 0.503 であるのに対し、 $>25 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株に対しては 0.397 であり、高度耐性 MRSA に対する CZON+MINO 併用の意義が認められた。同様に、CZON の MIC $<0.78 \mu\text{g/ml}$ の MRSA では 0.605, 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MRSA では 0.520, MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の MRSA では 0.388 と平均 FIC index が低下しており、CZON 耐性 MRSA に対する MINO 併用の意義が認められた。

201 MRSA に対する CZON と HBK の抗菌協力作用に関する検討

出口浩一・横田のぞみ・古口 昌美
中根 豊・深山 成美・西村由紀子
小田清次

東京総合臨床検査センター研究部

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は、多剤耐性菌としての性質をもつため、有効な抗菌剤を選択することがむずかしい。

そこで、DMPPC の MIC 値が $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ の、すなわち中程度の MRSA に比較的強い抗菌力をもつ CEPs のひとつである CZON と、DMPPC の MIC 値が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示す高度の MRSA にも抗菌力のある AGs の HBK を選び、両者の試験管内における抗菌協力作用を検討した。

1. 検討方法

1) 供試株：本学会総会の一般演題 028 で検討した *S. aureus* の MSSA 29 株、MRSA 65 株を用いた。

2) 抗菌協力作用：CZON 0.1~25 $\mu\text{g/ml}$ の Mueller-Hinton Broth (Difco, Ca, Mg 添加) の希釈系列に、HBK 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 $\mu\text{g/ml}$ を加えた希釈系列と、CZON, HBK の各々単独の 0.1~25 $\mu\text{g/ml}$ の希釈系列を作製し、両剤の抗菌協力作用を、MIC 値として比較した。MIC の測定は、MIC-2000 system を用いた micro broth dilution method である。

2. 成績と考察

CZON と HBK の抗菌協力作用は、MSSA にはおおむね HBK の添加濃度 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$, MRSA には、HBK の添加濃度 0.2~1.0 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC 値の顕著な低下がみられた。

それらの成績を FIC index で解析すると、CZON の

希釈系列に HBK の添加濃度 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で相加、同じく 0.5 $\mu\text{g/ml}$ では相乗の効果が認められた他、MRSA には、HBK の添加濃度 0.5 $\mu\text{g/ml}$ で 38.5%, 同じく 1.0 $\mu\text{g/ml}$ では、76.9% が、相乗的協力作用を示した。

以上により、CZON と HBK は、MRSA を含む *S. aureus* に、強い抗菌協力作用が期待できると考えた。

202 黄色ブドウ球菌感染症に対する Fosfomycin と Cephem 剤との併用療法の有用性について (その 1)

—臨床効果について—

千葉県黄色ブドウ球菌治療研究会

菅野 治重・渡辺 正治

千葉大学検査部

落合 武徳

同 第二外科

陳 瑞 明

同 肺研内科

加藤 繁次

東京歯科大学市川病院外科

菊池 典雄

千葉市立海浜病院内科

黒崎 知道

同 小児科

宇塚 良夫

帝京大学市原病院内科

目的と方法：methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対し *in vitro* で強い相乗効果がみられる fosfomycin (FOM) と、cefmetazole (CMZ) または cefamandole (CMD) の併用療法の臨床での有用性を検討するため、千葉県を中心に 21 病院 (33 施設) により研究会を組織し、*S. aureus* 感染症を対象に治療効果を検討した。検討期間は昭和 61 年 11 月より昭和 62 年 3 月までの 17 か月間である。MRSA の判定は千葉大学検査部で一括して感受性検査を行ない、MRSA の定義は NCCLS の基準に従い、2% NaCl 加 Mueller-Hinton Broth (Difco) で methicillin に対する MIC が $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ の株を MRSA とした。

成績：前記期間に 49 例が集計され、単独分離例 32 例が臨床効果と細菌学的効果の解析対象となった。併用療法の内訳は FOM+CMZ 29 例、FOM+CMD 3 例で

あった。臨床効果では有効以上が methicillin 感性 *S. aureus* (MSSA) 分離 17 例で 94.1% (16/17), MRSA 分離 15 例で 100% であった。細菌学的効果では菌消失が MSSA 分離例で 76.5% (13/17), MRSA 分離例で 80% (12/15) であり、有用性では満足以上が MSSA 分離例で 88.2%, MRSA 分離例で 100% を占めた。副作用は全投与例 48 例中 3 例 (6.3%) にみられ、発疹、発熱、下痢各 1 例であった。検査値異常は 3 例 (6.3%) にみられ、肝障害 2 例、腎障害 1 例であった。初回に分離した *S. aureus* 32 株の CMZ に対する MIC は 0.5~16 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、FOM に対する MIC は 1~>512 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。FIC index が測定可能であった MRSA 14 株に対する FOM+CMZ の併用効果では、FIC index ≤ 0.5 の相乗効果は 13 株 (92.9%) に認められた。

考察：FOM+CMZ の併用療法は、今回 MRSA を含む黄色ブドウ球菌感染症に優れた臨床効果を示し、臨床での有用性が実証された。しかし MRSA 分離例には複数菌分離例や重篤な基礎疾患を持つ例が多く、この様な例では MRSA に対する治療のみでは十分な治療効果が得られない場合がある。今後は各領域別に MRSA 感染症の治療法を詳細に検討する必要がある。

203 黄色ブドウ球菌感染症に対する Fosfomycin と Cephem 剤との併用療法の有用性について (その 2)

一分離菌の感受性を中心として—
千葉県黄色ブドウ球菌治療研究会

渡辺 正治 菅野 治重
千葉大検査部

落合 武徳
同 第二外科

陳 瑞 明
同 肺研内科

加藤 繁次
東歯大市川病院外科
菊池 典雄
千葉市立海浜病院内科

黒崎 知道
同 小児科

宇塚 良夫
帝京大市原病院内科

目的および方法：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (M

RSA) に有効とされる FOM とセフェム 剤の併用療法の臨床での有用性を検討するため、昭和 61 年 11 月より昭和 63 年 3 月までの 17 か月間に、千葉県を中心とする 21 病院 (33 施設) で研究会を組織した。上記期間に 49 例が集計され、その内 41 例からの初回分離黄色ブドウ球菌 41 株について、千葉大検査部に感受性試験、FIC index, コアグラゼ型, TSST 産生能を検討したので報告する。感受性試験は、微量液体希釈法 (基礎培地: Ca^{++} , Mg^{++} 加 MHB。ただし DMPPC, MCI PC には 2% に NaCl を加えた。接種菌量 5×10^8 CFU/ml, 35°C, 18 時間) で行なった。

成績：NCCLS の基準に従い DMPPC の MIC が $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ の株を MRSA とした。MRSA は初回分離菌の 56.1% (23/41) を占めた。NCCLS の耐性基準で、GM で MIC: $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ の株は 46.3% (19/41), EM で MIC: $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ の株は 56.1% (23/41), CLDM で MIC: $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ の株は 48.8% (20/41) に認められた。OFLX, MINO では、すべての株が MIC: $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ であった。 β -lactamase 産生能は、セフィナーゼ (BBL) を使用し、一時間判定で MSSA, MRSA 共にすべて陽性であった。黄色ブドウ球菌のコアグラゼ型別では、II, IV, VII 型の順に多く分離された。MRSA の高度耐性株は II 型に多くみられ、特定の施設での分離が多かった。TSST 産生株は、コアグラゼ II, IV 型に限られ、特に MRSA では II 型にのみ、みられた。FOM と CMZ の FIC index は、MRSA で FIC index ≤ 0.5 の相乗作用のみられた株は 78.3% (18/32) で、拮抗作用はみられなかった。FOM の MIC が $\geq 512 \mu\text{g/ml}$ の株では、相乗効果がみられない株が多かった。治療中に MRSA の耐性化がみられた症例は、FOM で MIC が 4 管上昇した症例が 1 例、CMZ で MIC が 1 管上昇した症例が 5 例みられた。FOM と CMZ の併用療法で 78.3% に相乗効果を認めたが、今後の問題として併用効果のみられない株、特に FOM 耐性株に対する対策が必要と思われる。

204 雄ラット肝に存在する常在型チトローム P-450 (P-450-male) に対するマクロライド系抗生物質の影響

三浦敏明・岩崎美之・鎌滝哲也
北大・薬

目的：肝ミクロゾームには多種類の P-450 が存在するが、マクロライド系抗生物質のいくつかは特殊な P-450 分子種 (P-450 p) を誘導する。これらの薬物は P-450 p により効率的に活性化され P-450 p 自身に強く結

合して不活性な complex を生成する。このため、肝の薬物代謝能が低下すると考えられている。本研究では、種々のマクロライド系抗生物質の complex 生成能を比較するとともに、雄ラット肝の常在型 P-450 の主分子種である P-450-male に対する影響についても検討した。

方法：6週齢の SD 系雄ラット（1群5又は6匹）にロキタマイシン（RKM）、ロイコマイシン（LM）、ジョサマイシン（JM）、オレアンドマイシン（OM）、トリアセチルオレアンドマイシン（TAO）、エリスロマイシン（EM）およびエリスロマイシンエステル（EME）を 4mmol/kg、1日1回4日間経口投与した。最終投与から約24時間後に屠殺し、P-450 量、P-450-male 含量などを測定した。

結果と考察：complex 形成は 16 員環マクロライド（RKM, LM, JM）投与では検出されず、14 員環マクロライド（OM, TAO, EM, EME）では共通して認められた。一方、complex を形成していない P-450 の含量は、OM や TAO 投与で減少し、EM や EME 投与で増加したが、16 員環マクロライド投与では変動しなかった。また、P-450 male 含量については、16 員環マクロライド投与によって軽度な減少が、14 員環マクロライド投与により著しい減少が認められた。したがって、14 員環マクロライド投与は P-450 p の誘導のみならず、常在型 P-450 分子種の含量にも影響を及ぼすことにより、肝の薬物代謝能を変化させるものと考えられる。

205 Radioimmunoassay および Enzyme-immunoassay による Netilmicin の体内動態とモニターの意義

中山 一 誠

日本大学医学部第三外科

山地恵美子・川村弘志・川口 広

日大健診センター細菌研究室

秋 枝 洋 三

秋枝病院外科

鈴木 俊 明

要町病院外科

渡 辺 哲 弥

板橋中央総合病院外科

糸 川 冠 治

瀬谷中央病院外科

Netilmicin 75 mg, 100 mg 筋注時の血清中濃度、およ

び尿中濃度を EIA, RIA により測定した。

方法：健康成人、一群3名に NTL 75 mg, 100 mg を筋注し経時的に採血、採尿を行ない測定材料とした。測定方法は、EIA は AMES, TDA kit, すなわち Substrate-Labeled Fluorescent Immunoassay (SLFIA) 法により、RIA は Monitor science 社製、Netilmicin RIA kit を用いた。薬動力学的検討に関しては One compartment open model method により行なった。

結果：最高血清中濃度は 75 mg, 100 mg 群共に投与後 30 分にピーク値に達し、75 mg 群では EIA 7.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, RIA 6.93 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 100 mg 群では EIA 9.27 $\mu\text{g}/\text{ml}$, RIA 8.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示した。薬動力学定数に関しては、特に $T_{1/2}$ は 75 mg 群では EIA 1.4 時間、RIA 1.3 時間、100 mg 投与群では EIA 2.0 時間、RIA 1.7 時間であった。尿中濃度は 75 mg, 100 mg いずれの群においても投与後 30 分にピーク値に達し投与後 6 時間以内に 62.6~76.1% の尿中回収率を示した。

Netilmicin のモニターに関しては EIA, RIA いずれでも臨床上有用な方法である。

206 体内水分量の抗菌薬血清内濃度に及ぼす影響について（第1報）

増田愛一郎・田中元章・中島 登

岡田 敬司・河村信夫

東海大学医学部泌尿器科

抗菌薬を静脈内に投与するときに、利尿のついている状態、体内水分量の多い状態、持続点滴下、脱水状態などにより、当然血清内濃度や尿中排泄も変わってくるし、それに伴って組織内濃度も変わってくると考えられる。動物実験下に数種の薬剤について検討してみたが、今回はセフェム系薬剤を中心に報告する。

実験はウサギを使用した。正常群、利尿剤を与え水分を与えないで脱水傾向にした群、水分を連日点滴かつ自由摂水させて水分過剰傾向にした群につき比較することにした。静脈内投与できる薬剤を人体に換算すれば安全域内の最大量位を目安として one shot 静注し、経時的に耳血管から採血して、薬剤の血清用濃度を測定した。

以上の実験の結果、同じセフェム系の薬剤でも種類により、水分量の影響を大きく受けるものと、あまり影響のないものがあることが判明した。そのパターンの差は、尿中排泄率の高低、蛋白結合率の高低、分子量の大小のいずれも関係しないもののように、原因が何にあるか判明しない。とにかく影響を受ける薬剤があるので持続点滴下に抗菌薬を投与するときには、臨床第一相で報告されているような血中濃度と全く異なる値をとって

る可能性が大であることが推定された。

207 セフテラム・ピボキシル (T-2588) の 吸収・排泄・代謝に及ぼす制酸剤の影 響

嶋田甚五郎・斎藤 篤・柴 孝也
北条 敏夫・加地正伸・堀 誠治
奥田新一郎・吉田正樹・宮原 正
東京慈恵会医科大学第2内科

目的：Cefteram pivoxil (CFTM-PI) は我が国で新しく開発された経口用エステル型セフェム剤である。本剤は pH の上昇（中性からアルカリ性領域）に伴いセフェム環中に存在する二重結合が $\Delta 3$ 位から $\Delta 2$ 位に転位し (CFTM-PI-A)，これがエステラーゼにより加水分解を受けて血中に吸収されると抗菌活性のない CFTM-A となる化学特性があり，臨床上的問題点として指摘されている。そこで，CFTM-PI の吸収・排泄・代謝に及ぼす各種制酸剤（重曹，水酸化アルミゲル，ならびにシメチジン）の影響を検討した。

方法：1 群 6 名の健常男子志願者に本剤 200 mg を食後 30 分に内服させた際の CFTM-PI の活性体である CFTM ならびに不活性体である CFTM-A の血中および尿中回収率を測定し，同時に cross-over 法にて重曹 1 g，水酸化アルミゲル 1 g，シメチジン 200 mg を使用した際のそれとを比較した。なお，CFTM ならびに CFTM-A の濃度測定は HPLC 法にて行なった。

結果：CFTM-PI と重曹ならびに水酸化アルミゲルを併用した際の CFTM および CFTM-A の血中濃度ならびに尿中排泄に有意差は認めなかった。しかし，CFTM-PI とシメチジンの併用においては CFTM の血中濃度が 2～3.5 時間で，また尿中回収率は 2～4 時間で単独投与群に比し併用投与群で有意な低下を認めた。

考察：新経口セフェム剤，CFTM-PI は中性およびアルカリ性領域で CFTM-PI-A から，さらに不活性体である CFTM-A が生成される (pH 7.0 の溶液中で 30 分後に CFTM-PI の 6.9% が CFTM-PI-A に，9.1% が CFTM-A に変化する)。同時に，CFTM-PI-A ならびに CFTM-A の腸管からの吸収率は CFTM-PI に比べて低い。このため，胃液 pH が 7.0 前後に上昇するシメチジン併用群での CFTM の血中濃度が CFTM-PI 単独投与群より有意に低くなったと考えられた。

208 Cefteram pivoxil の胆汁中移行と経 口併用薬の影響

永井 祐吾・落合 実
青木 洋三・谷村 弘
和歌山県立医科大学消化器外科

経口用セフェム剤 cefteram pivoxil (CFTM-PI) の胆汁中移行と経口併用薬の影響を検討するため，Tチューブ挿入 9 例に，200 mg 単独投与，UDCA 300 mg またはナバジシル酸アクラトニウム 100 mg (Abovis) 食後同時投与し，クロスオーバー法で試験を実施し，以下の知見を得た。

1) 単独投与では胃切除例を除く 7 例で，CFTM 胆汁中濃度は 4～7 時間後にピーク値を示し，2.50～29.7 $\mu\text{g/ml}$ ，平均 13.6 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度と比較して極めて高値であった。

2) 胆汁中より代謝体 T-2525 A が認められ，単独投与 5 例ではその胆汁中ピーク濃度は 0.40～3.52 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度であった。しかし，乳頭形成術例では 14.6 $\mu\text{g/ml}$ とさらに高値であった。

3) UDCA 併用による影響は，CFTM 胆汁中濃度の上昇と下降の 2 通り認められた。

4) 乳頭形成術を行なった症例では，Abovis 併用により CFTM 胆汁中濃度のピークは，血中・尿中と同様に，投与開始 2 時間以内の早期に出現した。

209 Cefteram pivoxil の眼科的応用のた めの基礎的，臨床的検討

大石正夫・坂上富士男・本山まり子
大桃明子・田沢 博・宮尾 益也
新潟大学眼科

新経口セフェム剤 Cefteram pivoxil の眼感染症に対する臨床応用のために，基礎的，臨床的検討を行なった。

方法：1) 本剤の抗菌作用を，教室保存菌株，および臨床分離の *S. aureus* につき，日本化学療法学会標準法により MIC を検査した。2) 白色成熟家兎に 50 mg/kg 経口投与して，前房水内濃度の時間的推移を検討した。また眼組織内濃度を検査した。3) 外眼部下膿症患者に，本剤を 1 回 200 mg 1 日 3 回内服せしめて，臨床効果と安全性を検討した。

結果：1) 本剤の抗菌スペクトルは，CCL，CEX に類似してグラム陽性菌，陰性菌に広く抗菌作用を示した。グラム陰性菌ですぐれた抗菌力を示す傾向がみとめられ

た。臨床分離の *S. aureus* 20 株は 0.78~>100 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に 10 株、50% があって分布の山をなした。2) 家兎眼への前房水内へは、投与 1 時間後に 0.12 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値を示し、以後 2 時間には 0.15 $\mu\text{g/ml}$ 減少し、4 時間以降は <0.078 $\mu\text{g/ml}$ であった。1 時間での房血比は 0.6% であった。同時間の眼組織内濃度は、外眼部で 1.96~9.75 $\mu\text{g/g}$ 、眼球内部では <0.05~4.4 $\mu\text{g/g}$ or ml であった。3) 眼瞼炎 (3)、麦粒腫 (3)、瞼板腺炎 (2)、眼瞼結膜炎 (4)、急性涙囊炎 (1)、慢性涙囊炎 (7)、角膜浸潤 (1)、角膜潰瘍 (4) の計 25 例に本剤を投与して、著効 1 例、有効 8 例、やや有効 2 例、無効 4 例の結果がえられた。著効、有効合わせて 19 例で、有効率 76.0% であった。副作用は 1 例にも認められなかった。症例中、CC L, CDX, CEX, ABPC にそれぞれ 25~>100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を示した *S. marcescens*, *P. vulgaris* が検出された症例で、同菌は本剤に 0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の高感受性を示して、有効に作用した。

結論：本剤の前房水内移行は、従来のセフェム剤に比べて良くはないが、眼組織内濃度は各種細菌に有効な濃度を示した。臨床的に外眼部感染症に使用して、有用性の高い経口セフェム剤であると考えられた。

210 抗菌剤の胆汁内移行に関する検討

—胆汁酸代謝と関連して—第 3 報

関根 理・青木信樹・湯浅保子
薄田芳丸・清水武昭
信楽園病院

我々は 1979 年以来しばしば抗菌剤の胆汁内移行と胆汁内胆汁酸濃度の間には相関があり、1) 抗菌剤胆汁内移行機序に胆汁酸は重要な役割を果たしている、2) 抗菌剤胆汁内移行濃度を上昇させるには、胆汁内胆汁酸濃度を上昇させる処置を行なう必要がある、等を発表してきた。今回セフェム系経口抗菌剤 (cefixime) およびキノロンカルボン酸系経口抗菌剤 (NY 198) の胆汁内移行を調べる機会を得、胆汁内胆汁酸も合わせ測定し検討したところ興味ある結果を得たので報告する。

方法：CFIX の胆汁内移行は総胆管結合症で T-チューブ挿入中の患者 4 例と閉塞性黄疸で経皮経肝胆汁ドレナージ (PTBD) の患者 6 例、計 10 例に 200 mg を早朝空腹時に経口投与し検討した。NY 198 は総胆管結石症で T-チューブ挿入中の患者 2 例と閉塞性黄疸で PTC D の患者 4 例、計 6 例に 200 mg 朝食後 30 分に経口投与し検討した。

結果：CFIX の血中濃度は最高 4.70 $\mu\text{g/ml}$ 、最低

0.21 $\mu\text{g/ml}$ を示し、ピーク濃度の平均は 1.53 ± 1.31 $\mu\text{g/ml}$ で、胆汁内濃度のピーク値の平均は 20.0 ± 22.7 $\mu\text{g/ml}$ で 2 時間後より 10 時間後まで幅広く観察された。血中濃度のピーク値と胆汁内濃度のピーク値の間には相関はなく、胆汁内 Chenodeoxycholic acid 濃度と CFIX ピーク値の間には相関係数 0.792 で $p < 0.05$ の危険率で有意の相関を示した。NY 198 の血中濃度は最高 3.06 $\mu\text{g/ml}$ 、最低 0.64 $\mu\text{g/ml}$ を示し、ピーク濃度の平均は 1.75 ± 0.85 $\mu\text{g/ml}$ で、胆汁内濃度のピーク値の平均は 7.14 ± 4.61 $\mu\text{g/ml}$ で 1 時間後より 8 時間後まで幅広く観察された。NY 198 の胆汁内移行は胆汁内胆汁酸濃度との関連は全く認められず、血中濃度の高い、短時間にピーク値をむかえる症例が、胆汁内移行良好例であった。

結論：CFIX と NY 198 の胆汁内移行の機序は異なると考えられた。

211 肝障害時における抗生剤の体内動態について (第二報)

野末則夫・上田雄一郎・斧 康雄
西谷 肇・村岡 啓・馬場ますみ
芳賀敏昭・国井 乙彦
帝京大学第二内科
紺野昌俊
同 臨床病理

目的：前回我々は、肝障害時における CPZ 静注時の生物学的半減期 ($T_{1/2\beta}$) と、各種肝、腎機能指標値との相関の程度を報告したが、今回さらに統計学的に多変量解析を行ない、各種肝、腎機能指標値より $T_{1/2\beta}$ を推定し、実測値と比較検討した。

方法： $T_{1/2\beta}$ と相関関係を示した肝機能指標値である血清総ビリルビン、血清アルブミン、プロトロンビン時間係数、血清アルカリフォスファターゼと腎機能指標値である血清尿素窒素、クレアチニンクリアランスを使い、統計学的に多変量解析を行ない $T_{1/2\beta}$ を推定する式を算出した。次に実際に CPZ 1 g を静注後、経時的に採血、採尿し、HPLC 法にて血中濃度、尿中排泄量を測定し、薬動学的解析を行ない $T_{1/2\beta}$ を計算し、これと推定値とを比較した。

結果：推定された $T_{1/2\beta}$ と実測された値とはかなりよく相関し、臨床的に簡単に測定可能な各種検査値より、 $T_{1/2\beta}$ をある程度推定することができる可能性があることが示された。現在症例を増して検討中である。

212 閉塞性黄疸時における Cefbuperazone の組織内濃度

亀山 仁一・塚本 長
山形大学第1外科

千田 尚人・関根 敬治
岩谷 若夫・浅野 泰司
科研製薬株式会社

目的：胆道感染症の際には、閉塞性黄疸を伴うことが多いが、閉塞性黄疸時における cefbuperazone (CBPZ) の体内動態については、肝、胆道系を除いてはほとんど知られていない。そこで閉塞性黄疸時における CBPZ の肺、消化器、脾、泌尿器などの体内動態について検討した。

対象および方法：白色家兎 16 羽を対照群（健常家兎）、黄疸群（7 日前に総胆管を結紮、切離したもの）に分けた。CBPZ 50 mg/kg を筋注し、6 時間後に採血、採尿および肺、消化管、肝、総胆管、脾、腎、膀胱を摘出し、CBPZ の濃度を測定した。

成績：血中 CBPZ 濃度は対照群の $0.2 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ に比べ、黄疸群で $3.6 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$ と有意の高値を示した。肺、食道、胃体部、胃幽門部、十二指腸、脾の組織内濃度についてみると、対照群では検出されなかったが、黄疸群では、 1.2 ± 1.0 から $3.1 \pm 4.5 \mu\text{g/g}$ の値を示した。小腸、盲腸、横行結腸についても対照群で 0.2 ± 0.2 から $3.7 \pm 2.2 \mu\text{g/g}$ に比べ、黄疸群では 3.6 ± 5.6 から $6.3 \pm 10.0 \mu\text{g/g}$ で高値を示した。肝、胆管に加え腎、膀胱は対象群の 0.4 ± 0.3 、 $1.1 \pm 1.8 \mu\text{g/g}$ に比べ黄疸群で $14.9 \pm 17.3 \mu\text{g/g}$ 、 $28.9 \pm 52.0 \mu\text{g/g}$ と著明な高値を示した。特に尿中では、対照群の $24.7 \pm 18.9 \mu\text{g/ml}$ に比べ、黄疸群で $411.2 \pm 657.5 \mu\text{g/ml}$ と血中濃度や他の臓器内濃度に比べ、著明な高値を示した。

考察および結語：CBPZ は、閉塞性黄疸時に、血中および各種臓器内濃度が高値を示し、閉塞性黄疸時に合併する急性肺炎、胆道感染症、尿路感染症、敗血症などに対する有効性が示唆された。特に尿を含めた泌尿器系で著明な高値を示したが、これは肝からの CBPZ の排泄障害が腎で代償されていると考えられた。

213 血液透析患者における Cefuzonum (CZON) の体内動態に関する検討

朴 勺・梅村喜三郎
沖野 功次・友吉 唯夫
滋賀医科大学透析部

目的：新しいセフェム系抗生剤 cefuzonum (CZON) は、既存の第三世代のセフェム剤の持つ抗菌スペクトラムに加えて、黄色ブドウ球菌にも強い抗菌力を有し、その主要排泄経路は腎とされている。したがって、腎機能障害を有する患者に本剤を使用する時は、腎機能障害の程度により適切な投与量、投与方法を設定すべきであるが、CZON の慢性腎不全患者における体内動態については報告されていない。今回、血液透析 (HD) 患者における本剤の体内動態について検討し、若干の知見を得たので報告する。

方法：慢性腎不全患者 5 例の HD 時および非 HD 時に、CZON 1.0 g を静注した時の血中濃度を経時的に測定した。測定方法は *E. coli* NIHJ を検定菌とする円筒平板法を用いた。

成績：HD 時の血中濃度は、CZON 投与後 0.25, 0.5, 1, 2 および 5 時間でそれぞれ 87.4 ± 16.1 , 62.9 ± 9.04 , 41.7 ± 11.3 , 31.5 ± 20.1 , および $8.97 \pm 8.39 \mu\text{g/ml}$ であり、 $T_{1/2\beta}$ は 2.239 時間であった。非 HD 時の血中濃度は、投与後 1, 4, 7, 24 および 43 時間でそれぞれ 57.8 ± 47.9 , 13.0 ± 18.9 , 5.64 ± 9.15 , 0.27 ± 0.48 および $0.081 \mu\text{g/ml}$ であり、 $T_{1/2\beta}$ は 4.173 時間であった。

考察：CZON 1 g 静注時の健康成人における $T_{1/2\beta}$ は 1.07 時間であり、軽度から中等度の腎機能障害を有する患者に投与しても蓄積傾向はあまりみられないとの報告がある。今回の HD 時と非 HD 時の検討結果から、CZON は比較的透析されにくい薬剤と考えられるが、非 HD 時に投与しても血中からの消失は速やかであった。このことから、HD 患者においては腎以外からの排泄が増加すると考えられ、高度腎機能障害患者においても投与量は健康人に準じてよいことが示唆された。

214 腎障害者における TE-031 の薬動学的研究

向野賢治・滝井昌英・重岡秀信
茨木一夫・桑原健介
福岡大学医学部第2内科

新しく開発されたマクロライド系抗生物質である

TE-031 は主として腎より排泄されるといわれる。われわれは、腎機能正常者と種々な程度の腎機能障害者の合計 20 名に TE-031 を 1 回 200 mg 経口投与し経時的に血清中尿中濃度を bioassay 法と HPLC 法で測定し、薬動学的検討を加えた。

Bioassay 法でえられた TE-031 の血清中濃度の平均より算出した薬動学的パラメーターを I 群 (Ccr=100), III 群 (Ccr=30), IV 群 (Ccr=5) で比較すると C_{max} は 2.02, 2.55, 3.54 $\mu\text{g/ml}$, Kel は 0.291, 0.148, 0.113 hr^{-1} , AUC は 8.89, 18.73, 36.89 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ と腎機能の低下に従って、 C_{max} , AUC は増加し、Kel は減少した。また 6 時間までの尿中排泄率を I 群 26.5% に対し、III 群 12.1%, IV 群 3.3% と減少した。

血清中、尿中の代謝物は腎障害の程度による差はなく、主たる代謝物は M-5 と考えられた。また、M-5 の血清中よりの減衰は IV 群で著明に延長していた。

Ccr と Kel および body clearance 間には正の AUC 間には負の相関がえられ、 $\text{Kel}=0.0991+0.0017\text{Ccr}$ という一次回帰式がえられた。これは本剤の主たる排泄経路が腎であることを強く示唆した。

上式より、Ccr が 10~30 ml/min の腎障害患者では維持投与量を 100 mg とするか、または 200 mg を 24 時間毎に投与することが望ましいと考えられた。

215 高齢者における胆道排泄型抗生剤 cefoperazone の体内動態の検討

稲松 孝思・深山 牧子

加藤 明彦・西永 正典

東京都老人医療センター感染症科

胆道を主要な排泄経路とする cefoperazone (CPZ) の高齢者における体内動態について検討した。

対象・方法：明らかな肝・腎障害のない高齢者 7 名 (以下高齢群)、平均年齢 76.4 歳、体重 51.3 kg, Ccr 56.7 ml/min, ICG 15' 停滞率 12.8%, 血清 albumin 3.5 g/dl に、CPZ 1 g を 3 分間かけて静脈注射後、血液、尿を採取した。体液中濃度測定は、HPLC により行なった。薬力学的解析は、two compartment model を用いた。報告されている若年健康成人男子ボランティア (以下若年群) (平均年齢 30.8 歳、体重 63.7 kg) の血中濃度検討成績につき同じ方法で解析を行ない、対照とした。

成績・考察：高齢群に CPZ 1 g 静注時の血中濃度は、投与後、0.5, 12 時間後それぞれ、104.8, 6.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与後 12 時間までの尿中回収率は 21.7% であった。薬力学的パラメーターは、 $T_{1/2\beta}$: 3.08 hr, 体表

面積で補正した V_{dss} : 5.12 L, C_{total} : 40.79 ml/min, C_{renal} : 12.0 ml/min, $C_{nonrenal}$: 28.81 ml/min, AUC : 452.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。若年群の成績と比較すると高齢群では有意に血中濃度は高く推移し、尿中回収率は低い。 $T_{1/2\beta}$ は 1.7 倍、AUC は 2.6 倍の値を示し、 C_{renal} , $C_{nonrenal}$ 双方が小さい。腎排泄型薬剤に比して、高齢者群における血中半減期延長の程度はやや少ないが、若年者中等度腎障害患者よりは半減期は延長しており、高齢者に潜在する肝薬物排泄能の低下が関与していると思われる。Bilirubin, GOT, GPT, ALP 正常な高齢者においても ICG 15' 停滞率をみると、75 歳以上の症例ではやや高値を示し、肝薬物排泄能の低下を裏付ける成績であった。若年者中等度腎障害患者では、用量の調節は不要とされているが、同様の腎機能である高齢者においては、これより排泄が遅れるので注意が必要である。

216 高齢者におけるアミカシンの基礎的臨床的検討

山本 和英・鈴木 幹三

足立 暁・山本 俊幸

名古屋市厚生院内科

栗山 知美

同 薬剤科

目的：老年者におけるアミカシンの体内動態を検討し、老年者感染症における本剤の有効性、安全性について検討した。

方法：1) 重篤な基礎疾患のない老年者 5 例 (平均年齢 75 歳、平均体重 40 kg, 平均 BUN 12.3 mg/dl, 平均 Ccr 52.5 ml/min) に対し、本剤 4 mg/kg 筋肉内投与時の血中、尿中の濃度を酵素イムノアッセイにより測定した。2) 臨床的には気道感染症、尿路感染症計 14 例に本剤 1 日 100 mg あるいは 200 mg, 1 日 1 回, 5 日間筋肉内投与時の有効性、安全性を検討し、投与開始時と終了時、投与後の尿中 NAG, β_2 -ミクログロブリンを測定した。

成績：1) 本剤投与後 1, 2, 8, 24 時間の平均血中濃度は、各々 10.8, 9.0, 3.2, 0.6 $\mu\text{g/ml}$ で、尿中濃度は、0~1, 1~2, 2~4, 4~8, 8~24 時間が各々 267, 668, 579, 370, 46 $\mu\text{g/ml}$ であり、one compartment model による AUC は 70.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, $T_{1/2\beta}$ は 3.9 hr であった。24 時間までの尿中総排泄率は 93.7% であった。2) 高齢者気道感染症 4 例中有効 3 例、やや有効 1 例、尿路感染症 10 例中有効 5 例、やや有効 2 例、無効 3 例で

全体での有効率は 57% であった。BUN, Crea. の異常変動はみられなかったが、尿中 NAG は投与終了時に上昇した例が 5 例、投与終了後 5 日後に上昇した例が 3 例みられ、尿中 β_2 -ミクログロブリンは投与終了時に上昇した例が 4 例、投与終了 5 日後に上昇した例が 4 例みられた。共に投与終了後 10 日以後にほぼ前値に復した。

考察：老年者は体重も少なく、腎機能が潜在性に低下しているため腎排泄型薬剤は一般成人と異なり、排泄の遅延が顕著である。前述の体内動態から、アミカシンは高齢者においては 1 日 1 回、4 mg/kg 前後の投与が至適投与方法、投与量と考えられた。また BUN, Crea. が正常範囲にあっても上記のような尿中 NAG, β_2 -ミクログロブリンの変化がみられたことから、高齢者では 5 日間程の投与が標準と考えられるが、慎重な投与が必要と思われた。

217 新生児・未熟児における Ceftizoxime 坐剤単回投与時の体内動態の検討

藤井良知
母子化学療法研究所
柱 新太郎
帝京大学小児科
豊永義清
山梨赤十字病院小児科
杉田守正
県立厚木病院小児科
岩井直一
名鉄病院小児科
種田陽一
知多市民病院小児科

西村 忠史・田吹 和雄
大阪医科大学小児科
本 廣 孝・古賀 達彦
久留米大学小児科

CZX 坐剤の新生児期適用について共同研究を行なった。

成熟児 27 例、未熟児 19 例について薬物動態を計測した。対象は有効以上の経過をとった尿路感染、他は CZX による感染予防を必要とした例で、すべて親の承認を得たものである。

新生児期主要病原菌に対する MIC₉₀ に対し血清濃度推移曲線は *S. aureus* に対する一部を除き十分な濃度を

示している。個体差は大きいがすべての例で吸収は満足すべき点に達していた。125 mg 坐剤が一率に使用されたが、 T_{max} は 20~60 分にあり小児期に比較して新生児期の吸収はやや遅れ、動揺するようである。 C_{max} は成熟児、未熟児共 1.0~9.9 $\mu\text{g/ml}$ が最も多く、1.0 未満は甚だ少なく、10 以上はかなり多く、最高 31.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

日齢別血清濃度の推移は生後 3 日までは明かに異なり、日齢が進むと共に血清濃度の低下が早く明らかになってくる。

未熟児については一層明らかで 3 日齢までは T_{max} が遅れ、以後の低下は緩徐であり、日齢が進むと T_{max} は短縮、 C_{max} は高く以後の低下が著明となる。CZX を新生児に静注した際の $T_{1/2}$ と坐剤のそれを比較すると成熟児 3 日齢までは注射 4.14 hr、坐剤 4.35 hr、未熟児 3 日齢までは 5.26 : 5.14 hrs でほとんど一致し、その後の日齢でもほぼ同様であった。生下時体重は少ないほど $T_{1/2}$ は延長、3 日齢までは体重に依りなく延長する。尿中排泄率は低いが、12 時間後までの尿中回収量を同 AUC で除して腎クリアランスで示すと、吸収率の低いものが回収率も低いことが示され、従来静注剤で濃縮力未熟、尿量寡少で説明した他に、経口剤・坐剤の場合の特異性を始めて示した。既存 125 mg 坐剤使用のため 10 分以内の排泄率は成熟児 14.8、未熟児 21.9% と小児期より高い。菌挿入が必要の場合もあろう。以上の薬物動態と 48 例の新生児に使用した安全性確認と臨床有効成績から CZX 坐剤はその最も有用な適応と考えられる新生児期にも充分応用可能と考えられた。

218 各種抗菌剤の白血球内移行について

松本哲朗
九州大学泌尿器科

ある種の細菌は白血球に貪食されても、細胞内殺菌に抵抗し、いわゆる細胞内寄生性細菌と呼ばれる。これらの細菌に対しても抗菌剤が有効に作用するには、白血球内へ活性を有したまま移行することが望ましい。そこで、各種抗菌剤の白血球細胞内移行を bioassay で測定した。

白血球は健康成人末梢血より分離し、抗菌剤の Bioassay は *Bacillus subtilis*, *Sarcina lutca*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* 等を用いた。白血球と抗菌剤を 1 時間培養し、洗浄後、ソニケーションし、bioassay にて細胞外 (E) および細胞内 (I) 濃度を求め、また、同時に蛋白量を求めて、蛋白量 1 mg を細胞内液 5 μl として換算し、I-E 比を求めた。

Gentamicin, netilmicin 等のアミノ配糖体では I-E 比 0.55~0.11 と低く、細胞内移行は少なかった。Oxacillin も I-E 比 0.1~0.36 と低かった。clindamycin, erythromycin 等のマクロライド系は I-E 比 1.48~0.6 と中等度の移行を示した。Rifampicin, ansamycin は I-E 比 4.5~5.4, 9.2~9.4 と高い移行を示した。Vancomycin, teicoplanin の glycopeptide 系薬剤も I-E 比 1.22~6, 3.9~13 と高い移行を示した。DNA Gyrase 阻害剤では、I-E 比は coumermycin で 11.3~16.6, enoxacin 3.6~4, ciprofloxacin で 2.4~2.6, CI934 で 8.6~14.2, AM833 で 1.8~2 と中等度のものから高度の移行を示すものまで種々あった。Lipopeptide の LY 146032 では I-E 比 0.6~1.3 と低い移行であった。

219 アミノ配糖体系抗生物質 astromicin (ASTM) の気管支肺胞系への移行に関する検討

宮井正博・坪田輝彦・浅野健夫

岡山市立市民病院内科

目的：抗生物質の気管支肺胞系への移行動態を検討する目的で、気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage: BAL) を行ない、アミノ配糖体系抗生物質 astromicin (ASTM) の BAL 液 (BAL fluid: BALF) および血清中の ASTM 濃度を測定した。

これを前回行なった cefmenoxime (CMX) の成績や論文報告されている成績と比較検討した。

対象：各種呼吸器疾患を有する症例で、その内訳は肺癌 7 例、慢性気管支炎 5 例、間質性肺炎 3 例、び慢性汎細気管支炎 1 例であった。

方法：1) ASTM 200 mg を蒸留水 2 ml または 1% キシロカイン 2 ml に溶解し、筋肉内投与し、ASTM 筋注後約 60 分で BAL を行なった。BAL は気管支ファイバー (オリンパス BF-10) を中葉または舌区の区域枝または亜区域枝にウエッジし、滅菌生理食塩水を 1 回 50 ml 注入し吸引器で回収した。

2) BAL は 2 回行ない、BAL 実施中採血した。BAL F は遠沈して上清を分離し、血液は血清を遠沈分離して、それぞれ CMX 濃度、総蛋白・蛋白分画を測定した。

3) ASTM 濃度の測定は、血清は液体クロマトグラフィーで行なった。

成績・考察：ASTM 200 mg 筋注後 1 時間の濃度は BALF で $0.10 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ 、血清中で $8.96 \pm 2.49 \mu\text{g/ml}$ であった。ASTM の BALF 濃度は前回検討した

CMX とほぼ同じで従来報告されている CTM, SBPC の BALF 濃度を凌ぐものである。

ASTM/アルブミン比で比較すると 11 例中 6 例で BALF が血清にまさった。

以上より ASTM は気管支肺胞系への移行が良好で、呼吸器感染症に対し優れた臨床効果が期待される。

220 ニュー・キノロン剤のヒト髄液中移行に関する検討

川原和也・川原元司・小島道夫

後藤俊弘・大井好志

鹿児島大学泌尿器科

目的：既存の化学療法剤に比べてニュー・キノロン剤の中枢神経系副作用の発現率は高いが、発生機序に関してはいまだ不詳である。ヒトにおけるニュー・キノロン剤の髄液中移行については、十分な検討がなされていない。今回本剤内服投与後の、ヒト髄液中移行について検討した。

方法：脳・脊髄疾患を有しない泌尿器科疾患患者で腰麻下手術を必要とした 47 例を対象とした。髄液は内服投与後一定時間に、腰椎麻酔の際に採取し、同時に血清も採取した。NFLX, ENX, OFLX, AM-833 200 mg 単回投与群, NFLX, ENX, OFLX 600 mg/日・分 3, AM-833 200 mg/日 3 日連続投与群, AM-833 300 mg 単回, 3 日連続投与群に分けて検討した。各検体の測定にあたっては、NFLX, AM-833 では *E. coli* NIHJ-JC2 株, ENX, OFLX は *E. coli* Kp 株を検定菌として Micro agarwell 法で bioassay し、一部の検体については HPLC 法で測定した。

結果：200 mg 単回投与群では、髄液中濃度が NFLX $0.05 \mu\text{g/ml} \geq$ であるのに対して、ENX $0.106 \pm 0.021 \mu\text{g/ml}$, OFLX $0.363 \pm 0.058 \mu\text{g/ml}$, AM-833 $0.324 \pm 0.109 \mu\text{g/ml}$ であった。また、3 日連続投与群では NFLX $0.07 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$, ENX $0.58 \pm 0.17 \mu\text{g/ml}$, OFLX $0.53 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$, AM-833 $0.94 \pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ と高くなる傾向にあり蓄積性が示唆された。AM-833 300 mg 単回投与群では $0.63 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$ であるのに対し、3 日連続投与すると $1.14 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ と高値になり、対血清比で 0.21 から 0.39 と髄液中においても蓄積性が認められた。以上の結果から ENX, OFLX, AM-833 は既存の化学療法剤に比べて髄液中移行が良好であり、しかも蓄積性を認めたことから中枢神経系副作用発現の一因となり得ることが示唆された。

221 成人における Cefuzonam (CZON) の髄液中移行性の検討

佐藤能啓・本多義明・佐藤洋介

聖マリア病院神経内科

大島 勇 紀

同 脳神経外科

新しく開発されたセフェム系抗生物質 cefuzonam (CZON) について、髄液への移行性を血液脳関門が正常と考えられる成人 5 例について検討した。

対象は脳室腹腔吻合術が施行されている水頭症患者で (年齢 66~88 歳, 平均 76 歳, 男 3 例, 女 2 例), その基礎疾患の病態と経過および一般髄液所見から血液脳関門の障害はないと判断されている。これらに CZON 1 回 3g 静注投与を行ない、髄液 (脳室液) をリザーバーより経時的に採取し、同時に採血も行なった。

CZON 投与後 15 分, 30 分, 60 分, 120 分, 180 分における CZON の血清濃度の値および平均 (±標準偏差) は, 15 分 209~360 $\mu\text{g/ml}$, 292 \pm 64 $\mu\text{g/ml}$, 30 分 147~333 $\mu\text{g/ml}$, 235 \pm 72 $\mu\text{g/ml}$, 60 分 58.8~215 $\mu\text{g/ml}$, 158 \pm 69 $\mu\text{g/ml}$, 120 分 21~163 $\mu\text{g/ml}$, 102 \pm 61 $\mu\text{g/ml}$, 180 分 39.8~122 $\mu\text{g/ml}$, 88 \pm 39 $\mu\text{g/ml}$ であり、投与後 15 分にピークを示した。これに対し、髄液中 CZON 濃度および髄液・血清比は 15 分 0.014~0.171 $\mu\text{g/ml}$, 0.115 \pm 0.073 $\mu\text{g/ml}$ (0.005~0.053%), 30 分 0.064~0.230 $\mu\text{g/ml}$, 0.156 \pm 0.075 $\mu\text{g/ml}$ (0.026~0.088%), 60 分 0.129~0.399 $\mu\text{g/ml}$, 0.282 \pm 0.112 $\mu\text{g/ml}$ (0.144~0.269%), 120 分 0.173~0.715 $\mu\text{g/ml}$, 0.492 \pm 0.198 $\mu\text{g/ml}$ (0.376~0.890%), 180 分 0.419~0.732 $\mu\text{g/ml}$, 0.532 \pm 0.141 $\mu\text{g/ml}$ (0.343~1.13%) (髄液・血清比) といずれも投与後 120~180 分でピークを示した。

CZON 投与後 120~180 分で髄液中濃度がピークになる点およびその絶対値は他の第 3 世代セフェム系抗生物質の血液脳関門正常例における髄液移行の動態を類似していた。また、CZON は血液脳関門の障害された細菌性髄膜炎で髄液移行が良好になることがすでに指摘されており、したがって本剤は中枢神経系の細菌感染症に充分使用しうると考えられた。

222 抗生物質の熱傷組織への移行についての研究

一層別組織内濃度についての検討一

吉田哲憲・本間賢一・菅野弘之

野崎敏彦・大浦武彦

北海道大学医学部形成外科

本 田 耕 一

形成外科メモリアル病院

研究目的：深達性熱傷では、熱傷創へは全身投与した抗生物質は移行せず効果がないと言われているが、今回我々はⅢ度熱傷あるいは深Ⅱ度熱傷をうけた患者にセフェム系抗生物質 cefpiramide (CPM) を全身投与し熱傷組織を二層に分けて組織内濃度を検討した。すなわち深達性熱傷の場合、焼痂下の感染に対する治療が重要であることから、熱傷組織を dry eschar の部分とその下に存在して融解している組織の二つの部分に分けて組織を採取し、それぞれの部分への CPM の移行の実態を知ることが研究目的とした。

研究方法：Ⅲ度あるいは深Ⅱ度熱傷患者 11 例を対象として CPM 1g を one shot で静脈内投与し、投与 1 時間後に全身麻酔下に採血と熱傷組織の採取を行なった。熱傷組織の採取にあたっては、固く乾燥している dry eschar の部分と dry eschar の下でしかも出血のみられる組織の直上までの間に存在する淡黄緑色の融解している二つの部分に分けて採取し、dry eschar の部分を superficial segment (SS) とし、その下の部分を deep segment (DS) とした。熱傷組織材料は homogenize したのち遠心分離して得られた上清を検体として *E. coli* NIHJ 株を検定菌とする agar well 法により CPM 濃度の測定を行なった。

成績：SS においては 11 例中 5 例では CPM は測定されなかったが、6 例では 2.43 $\mu\text{g/g}$ ~15.9 $\mu\text{g/g}$ の CPM が測定され 11 例の平均は、5.94 $\mu\text{g/g}$ であった。DS では 11 例全例で CPM が測定され、最高値は 39.1 $\mu\text{g/g}$ 、最低値は 3.8 $\mu\text{g/g}$ で、11 例の平均は 18.45 $\mu\text{g/g}$ であった。

結論：抗生物質の移行がないと思われていた SS で 11 例中 6 例に CPM が測定され、DS では、予想以上に高い値の CPM の移行がみられた。今回の測定結果では熱傷創感染の主体となるといわれる DS で抗生物質の効果を期待することができるものと考えられた。

223 リファンピシンの Population Pharmacokinetics

石井 美佳・緒方 宏泰
明 治 薬 大

目的：患者を母集団とした薬物動態値，すなわち，ポピュレーションファーマコキネティックパラメータ (PP) は，薬物治療を行なう上で重要な情報のひとつである。この PP には，薬物動態に関する平均値，分散，および動態に変動を及ぼすような諸因子との定量的な関係などが含まれる。おもに酸化により代謝され，個体ごとの体内動態の変動が大きいとされるリファンピシン (RFP) を対象に，PP を求めるとともに，RFP の体内動態に変動を及ぼすと思われるいくつかの要因について検討を加えた。

方法：同一製剤の RFP 450 mg により治療を受けている入院結核患者 69 名から，ランダムな時間に 1 人あたり 2～4 点，合計 237 点の血液サンプルを得た。患者のうち 40 名は RFP を朝食前に服用し，29 名は朝食後に服用していた。また，患者群の年齢幅，体重幅はともに広範囲にわたっていた。肝酸化代謝能の指標として，尿中 6 β -ヒドロキシコルチゾールと 17-ヒドロキシコルチステロイズの比 (R) を求めた。得られたデータを用いて，1-コンパートメントモデルに基づいた解析を行なった。計算には，コンピュータープログラム NONMEM を用いた。

結果・考察：統計的検定によれば，RFP を朝食後に服用した場合，朝食前服用に比べ，吸収速度定数 (k_a) は 39.9% 低下し，吸収ラグタイム (t_0) は 21.4% 長くなった。しかし，吸収率/分布容積 (F/V_d) には食事の影響が認められなかった。また，年齢 (AGE)，体重 (WT) は全身クリアランス (CL) に対し有意に影響を及ぼしていたが，R は CL に対して影響を及ぼしていなかった。最終的な PP の推定値 (個人間変動，CV%) は， $k_a=1.44 \text{ hr}^{-1}$ (108%)， $V_d=58.21$ (31%)， $t_0=0.229 \text{ h}$ (8%)，また CL は， $CL=0.468 \cdot WT-0.133 \cdot AGE \text{ l/hr}$ (32%) の関係式で導かれた。個体内変動は 36% であり，ここに RFP の体内動態の変動性の大きさが定量的に示された。

224 抗菌薬投与法の検討 (第三報) アミノ配糖体短期間併用の試み

和 志 田 裕 人
愛知県厚生連更生病院

戸塚 恭一・菊池 賢
春木 宏介・清水喜八郎
東京女子医科大学内科

目的：アミノ配糖体を含む抗菌薬の併用がしばしば行なわれる。複雑性尿路感染症に対して抗菌剤が効果を示す場合は，比較的短時間に尿中細菌が消失することが報告されている。

アミノ配糖体の副作用軽減，また初回曝露時の抗菌作用に比し 2 回目以降の作用の減弱が知られているので，アミノ配糖体 1 日投与後，セフェム剤，キノロン剤を投与し，その効果を尿中細菌数を経時的に測定することにより検討した。

方法：複雑性尿路感染症患者 13 例に CTM (1 日 2g \times 2 回，6 例)，CFS (1 日 2g \times 2 回，2 例) または OFLX (1 日 300mg \times 2 回，5 例) を 6 日間使用し，第 1 日目のみ GM (1 日 60mg \times 2 回) を併用した。

GM 投与後 2, 4, 6, 8, 14, 16, 18 時間および 2 日目から 6 日目まで 1 回目投与前後で尿中細菌数を測定した。

結果：複雑性尿路感染症患者 13 例の尿中分離菌は *P. aeruginosa* 6 例，*S. marcescens* 3 例，複数菌 4 例であった。GM+CTM の 6 例中 1 例，GM+CFS の 2 例中 2 例，GM+OFLX 5 例中 4 例で尿中細菌の消失を認め，全体では 13 例中 7 例 (54%) であった。菌が消失した 7 例中 4 例 (57%) は 24 時間以内，6 例 (86%) は 2 日以内，7 例全例が 3 日以内に消失した。有効例ではいずれも尿中細菌はどちらかの抗菌薬に感受性を示していた。

考案：症例数が少ないため，GM 短期間併用の意義に関しては明らかではないが，尿中細菌が消失する例では，いずれも使用した抗菌薬のどちらかに良い感受性を示しており，ほとんどが 2 日以内に消失していることにより，宮本らが報告した単剤の成績とほぼ同様と考えられた。

225 抗菌薬投与法の検討（第四報）抗菌薬効果とファルマコキネティックパラメーター

戸塚 恭一・清水喜八郎
東京女子医科大学内科

目的：抗菌薬の効果がどのようなファルマコキネティックパラメーターと関連するかを白血球減少マウス大腿感染モデルを使用して検討した。

方法：サイクロフォスファミドを腹腔内投与して白血球を減少させたマウス大腿に 10^6 ml の緑膿菌を注入し、2時間後より単独では TOB 0.25~48 mg/kg, TIP C 6.25~2,400 mg/kg を 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間ごとに投与し、24 時間治療した。

併用では、55 種の投与法は両剤を同時に投与し、39 種は両剤を異なった投与間隔で投与した。

24 時間治療後、大腿のホモジュネートを作成して残存菌数を測定した。

ファルマコキネティックパラメーターとして log AUC, log Peak, Time above MIC を求めて、効果との関係を単変量および多変量解析にて分析した。併用効果がそれぞれの単独時の 4 倍量の効果と比べて良い場合を相乗効果とした。

結果：単変量解析にて単独では TIPC は Time above MIC と、TOB は logAUC が効果と関連した。併用投与でも TIPC の Time above MIC, TOB の logAUC が最も関連したが、あまり良い関連ではなかった。多変量解析では単独では TIPC の Time above MIC, TOB の logAUC との関連が認められた。併用では TIPC の Time above MIC と TOB の logAUC を併せたものが効果と関連した。相乗効果は TIPC を 1 時間ごとに併用した場合に多く認めた。

考察：緑膿菌感染症に対して単独および併用のいずれも TIPC の効果は MIC 以上の濃度を持続することが重要であり、TOB では総投与量が重要であることが示唆された。

226 骨・関節感染症に対する CZON 局所持続洗浄療法の検討

林 浩一郎
筑波大学整形外科
河 路 渡
杏林大学整形外科
星 野 孝
独協大学整形外科

我々は今回日本レダグリー株式会社が開発した半合成セフェム系抗生物質 cefuzonam (以下 CZON) が骨・関節感染症の起炎菌として最も多い黄色ブ菌により感受性を示すことに注目し、これを局所持続洗浄療法に使用してみたので結果を報告する。

症例は男性 27 例、女性 11 例の計 38 例、年齢分布は 15 歳から 83 歳、平均 45.9 歳、疾患別では骨髄炎 32 例、化膿性関節炎 6 例、病形別では慢性が 25 例と最多であった。

投与法は病巣を郭清した後、注入チューブより CZON を 11 あたり 500 mg 溶解した液を 1 日 2 ないし 81 点滴注入した。また術直後は菌血症を起こしている可能性があるため、数日間 CZON の全身投与を併用した。

総投与量は平均約 45 g、投与日数は最短 6 日から最長 28 日までであった。

投与成績は骨髄炎では著効 4、有効 21、無効 7 で有効率 78.1% であった。化膿性関節炎は症例が少ないが、有効率は 66.7% であった。

局所から全身へのリークを調べた。CZON 500 mg を 4 時間で点滴注入し、その後さらに単味の生食で局所をよく洗浄した後すべての回収液に含まれる CZON の量を測定した。その結果を%で示すと 27.2 から 95.1 までで、平均 66.6% であった。

また注入直後に血液を採取し、血清中の CZON 濃度を調べた。大部分は 0.3 μ g/ml 以下であったが、0.6 μ g/ml 以上も 4 例あった。それでも静注投与とくらべれば、血中の濃度は非常に低く、CZON が局所から全身に吸収される割合はごく僅かと考えられた。

持続点滴中局所症状として疼痛 6 例、発熱 5 例、持続出血 2 例、創治癒阻害 1 例をみた。ただし術後投与のため、この中は手術による影響と粉らわしいものもあった。なお投与中止を要するほどの副作用はなかった。

227 尿路性器癌に対する Carboplatin (JM-8) の Phase II Study

越智淳三・三枝道尚・原 雅弘
小浜常昭・吉本 純・松村陽右
大森弘之

岡山大学泌尿器科

棚 橋 豊 子
岡山市民病院泌尿器科

朝 日 俊 彦
香川県立中央病院泌尿器科

近 藤 捷 嘉
岡山赤十字病院泌尿器科

近年の新抗癌剤の多くは類縁化合物であり、高い有効性、副作用の軽減、交叉耐性がないことを目的として開発されている。cisplatin も、その第2世代の薬剤が種々開発され、現在臨床に導入されている。

今回我々は、carboplatin を使用する機会を得たので、その近接効果および副作用について報告した。

対象症例は、尿路性器癌 16 例、うち評価可能症例は 11 例であった。評価可能症例の内訳は、睾丸腫瘍 4 例、膀胱癌 4 例、前立腺癌 3 例である。投与方法は、carboplatin を 5% 糖液 500 ml に溶解し、1 時間で点滴静注するもので、投与量は、300~400 mg/m² とした。総投与量は 450~2190 mg であり、治療成績は睾丸腫瘍 4 例では PR 2 例と 50% の有効率が得られるも、膀胱癌、前立腺癌では、効果が得られなかった。副作用として、悪心・嘔吐 6 例、食欲不振 6 例、全身倦怠感 3 例、発熱 3 例、ヘモグロビン減少 3 例、白血球減少 3 例、血小板減少 4 例、肝機能障害 6 例、一過性の腎機能障害 1 例を認めた。carboplatin は従来の cisplatin に比し、腎毒性、消化器症状の軽微な抗癌剤と考えられた。

228 次硝酸ビスマスによるシスプラチンの副作用軽減効果

森川利昭・高原哲也・浅沼史樹
山田好則・豊田 元・宮川 健
黒河輝久・河村栄二・渋谷 清*
北里研究所病院外科、薬局*

佐藤 雅彦・井村 伸正
北里大学薬学部公衆衛生学教室

方法：進行～末期癌患者 22 例に対し、次硝酸ビスマ

ス投与下にシスプラチンの点滴静注を計 41 回行ない、副作用について検討した。シスプラチンの投与は原則的に原疾患の投与方法に従い、患者の状態により増量ないし減量した。1 回投与量は 65~170 mg/m² で中央値は 110 mg/m² であった。次硝酸ビスマスは、大部分の症例で、100~150 mg/kg/day とし、原則として 10 日間投与し、シスプラチンは第 6 日目に点滴投与した。シスプラチン投与当日の総輸液量は 1,500~2,000 ml とし、症例により、中心静脈栄養を併用した。利尿剤は原則として用いなかった。

結果：BUN、血清クレアチニンは一過性の軽度の上昇を示したが、大部分は正常範囲で、クレアチニンクリアランスは、10 ml/min の低下がみられた。前治療のない 18 症例 26 回について、尿中の NAG は大部分正常範囲であり、β₂-microglobulin は投与後 4 日目に平均 1631 μg/l まで上昇したが、21 日までに正常化した。血清電解質では Na、K、Cl にはほとんど変動はなく、Mg はすべて正常範囲だった。血液透析を要した腎障害が 1 例 (1 回) にみられた。

シスプラチン単独投与の 14 症例 23 回について、白血球数および血小板数はそれぞれ平均 3,800、14.2 万の減少で、nadir はそれぞれ 4,800、15.6 万だった。また、赤血球数は平均 35 万、ヘモグロビンは 1g それぞれ減少した。

消化器症状のうち、悪心、嘔吐対策に大量の Metoclopramide の投与が必要だった。また便秘、下痢の便通異常は 5 症例 5 回にみられた。

総投与量が 500 mg を越えた 4 症例に末梢神経障害が出現した。

大量の次硝酸ビスマス投与下では比較的少量の輸液にも関わらず、シスプラチン投与による腎障害は軽度で、他に著明な障害もみられず、安全な投与方法と考えられた。

229 CDDP による腎機能障害と STS 併用の効果

酒井茂利・広沢 彰・渋谷 昌彦
飯塚和弘・吉村明修・仁井谷久暢
日本医科大臨床病理科

林原 賢二・坪井 栄孝
坪井病院

目的：Cisplatin (CDDP) の副作用である腎毒性を軽減防止すべく、肺癌患者への CDDP 全身投与終了時に、CDDP の拮抗剤であるチオ硫酸ナトリウム (STS)

の併用を試み、2クール投与症例に対して、腎機能の検討を行なったので報告する。

方法：対象は、当施設にて CDDP を続けて2クール投与した肺癌 31 症例で、randomize により、STS 投与群 16 例、STS 非投与群 15 例に分け検討を行なった。CDDP は、100 mg/m² を 60 分間で点滴静注し、CDDP 投与終了5分後より、CDDP の 40 mol 倍量の STS を3回に分けて、点滴静注した。第1クール、第2クールについて、腎機能検査として BUN、血清 creatinine、血清 β_2 -microglobulin、血清 Mg、尿 β_2 -microglobulin、尿中 NAG、クレアチニンクリアランス、PSP 試験を経時的に行なった。

結果：尿中 β MG、尿中 NAG は STS 非投与群では早期より上昇し、STS 投与群に比べ有意に高値であった。1クール前と2クール前の尿中 β_2 -MG は、STS 非投与群において有意に高値であった。一方血清 β MG、クレアチニンクリアランスに関しては、STS の有無で有意差はなかった。

考察：CDDP 全身投与患者に STS を併用することにより、CDDP による近位尿管障害が軽減されることが示唆された。本法は CDDP を反復投与する際、副作用防止に対する有効な治療法の一つと考えられる。

230 BRM によるシスプラチン、放射線併用療法の効果増強作用の検討

顕川 晋

北里研究所病院泌尿器科

石橋 晃

北里大学病院泌尿器科

小宮山寛機・梅沢 敏

北里研究所

マウス IMC 固型癌に対するシスプラチン (CDDP)、放射線併用療法において腫瘍再発を予防する、あるいは相乗効果を得るという目的で3種(レンチナン、PSK および十全大補湯)の免疫賦活剤の効果を検討した。治療は IMC 癌を移植後7日目より開始した。その結果、シスプラチン 9 mg/kg 腹腔内1回投与 24 時間後に放射線 1000 rad を1回照射した群にレンチナン 2 mg/kg あるいは PSK 200 mg/kg を連日腹腔内投与で併用した 9+1000+レンチナン、9+1000+PSK の各群で、非併用群に比し腫瘍退縮効果の増強が観察され、前者においては特に著明であった。

また、レンチナン併用群での病理組織学的検討を行なったところ、併用群においては治療後1週目で、非併用

群に比し凝固壊死に陥った腫瘍部分が極めて多く、2週目においてもなお、腫瘍部分の線維性組織増生や、リンパ細胞浸潤の持続など強力な抗腫瘍効果が観察された。さらに各治療群について Winn 試験を行なったところ、レンチナン併用群では腫瘍の再生着が拒絶され、同群の抗腫瘍効果において免疫が重要な役割を果していることが示唆された。

次に、上記 9+1000+レンチナン群においてシスプラチン投与後7日目に再度2回目のシスプラチン (6 mg/kg) および放射線 500 rad を投与した群では、治療後16日目においてもなおレンチナン非併用群では認められない腫瘍再増殖抑制効果が観察され、レンチナン併用により有意な抗腫瘍効果増強が得られたものと考えられた。

癌に対する化学、放射線療法に加えて宿主抵抗性を増強する BRM の併用は効果的であり、臨床応用に向けての検討は今後一層必要なものと思われる。

231 各種制癌性白金錯体のヒト肺癌細胞に対する *in vitro* における殺細胞効果の比較

米井 敏郎・大野 泰亮

上岡 博・木村 郁郎

岡山大学医学部第2内科

平木 俊吉

岡山赤十字病院内科

目的：Cisplatin (CDDP) に匹敵する抗腫瘍活性を持ち、かつ CDDP よりも腎毒性の低い第2世代の制癌性白金錯体として、carboplatin (CBDCA), 254-S, DWA 2114 R (DWA), NK 121 の4薬剤が開発され、現在その臨床第1~2相試験が進行中である。今回、CDDP とこれら4薬剤の抗腫瘍活性を、ヒト肺癌細胞株と肺癌臨床材料を用いた colony assay 法により比較検討した。

材料と方法：細胞株として、当科で樹立したヒト肺癌細胞株(小細胞癌株：SBC-1, SBC-2, SBC-4, SBC-6, SBC-7, SBC-3 とその adriamycin 耐性株 SBC-3/ADM, 腺癌株：ABC-1, 扁平上皮癌株：EBC-1)の計9細胞株を、また臨床材料としては肺癌患者の手術や生検で得られた腫瘍組織、癌性体腔液などを用い、colony assay 法により dose-response curve を求め、得られた 70% 殺細胞濃度 (LD₇₀) から抗腫瘍活性を比較した。

結果：肺癌細胞株を用いて検討した殺細胞効果は、CDDP>254-S>NK 121>CBDCA>DWA の順であった。肺癌臨床材料を用いた検討では、殺細胞効果は、

254-S>CDDP>CBDCA>NK 121>DWA の順であった。第1相試験における最大耐量と肺癌細胞の colony assay 法による LD₇₀ との比率を考慮に入れると、細胞株では、CDDP>254-S>DWA>CBDCA の順に抗腫瘍効果が優れており、臨床材料では、254-S>CDDP>CBDCA>DWA の順に抗腫瘍効果が優れていた。また、耐性株を用いた検討では、SBC-3/ADM は CDDP, CBDCA, DWA, NK 121 に対しては、1.6~3.3 倍の交叉耐性を示したが、254-S に対しては、耐性株の方が原株の2倍以上の感受性を示した。以上の結果より 254-S 肺癌の治療に有用と思われた。

232 薬用人参抽出液中の腫瘍増殖抑制物質

片野 光男・山本 裕士

佐賀医科大学外科

松 永 尚

佐賀医科大学病院薬剤部

我々は薬用人参抽出液より抗腫瘍性成分の分離を試みているが、今回水溶性・脂溶性の両性を有し、種々の培養腫瘍細胞の増殖を抑制するアセチレン系アルコールの分離に成功したので物質の物理・化学的性質および抗腫瘍活性の機序について報告する。

Panax ginseng C. A. Meyer の根を蒸した後乾燥して粉末化し日常臨床で使用されているコウジン末(日韓高麗人参株式会社)を酢酸エチルにて抽出し、順次種々の溶媒を用いて分取用ペーパークロマトグラフィーに展開し、無色針状および膜様結晶を得た。この結晶を赤外線吸収スペクトル、¹H-NMR スペクトル、¹³C-NMR スペクトルおよび高分解能 MS スペクトルなどにより機器分析の結果、抗腫瘍性物質は C₁₇H₂₄O₂ および C₁₇H₂₆O₂ の各分子式をもつアセチレン系アルコールである panaxydol および panaxytriol であると推測された。

これら両物質はヒト胃癌培養細胞、ヒト大腸癌培養細胞、ヒト肺癌細胞およびマウスの種々の培養腫瘍細胞に対し量依存性の増殖抑制効果を示した。またその効果発現には腫瘍細胞と物質の連続的な接触は必要ではなく高濃度条件下では 30 分間の一過性接触のみで明らかに増殖を抑制した。

今回は本物質の臨床応用の可能性についても報告する。

233 有機シリコン化合物 (SDK-12B 誘導体) の多面的作用機作による抗腫瘍効果について

福島絃司・藤田晴久・福岡真理子

桜井敏晴・藤田知信・浜 ゆう子

瀬戸淑子

慶応義塾大学医学部薬化学研究所化学療法部門

目的：我々は経口投与でも制癌効果を発揮する抗腫瘍剤を開発するために、有機シリコン化合物の抗腫瘍活性とその作用機作について永年研究し、その成果を報告してきた。今回その研究の一環として SDK-12 誘導体の抗腫瘍効果発現動態について殺細胞作用、生体内分布、抗腫瘍免疫の獲得等の多面的な観点から抗腫瘍効果との関連性について検討した結果を報告する。

方法：癌細胞は、Meth A 肉腫細胞、MM 46 乳癌細胞、ヒト肺癌 (LX-1, OAT), ヒト乳癌 (MX-1), ヒト結腸癌 (Co-4) を用いた。なお血清および組織 homogenate 中の酸クロロホルム分画中の SDK-12 B-5 および SDK-12 B-14 は HPLC にて測定し、シリコン濃度は ICP 発光分析法により測定した。5-FU 濃度も HPLC にて測定した。

結果：(i) 経口投与による SDK-12 B-14 のヌードマウス可移植性ヒト癌細胞に対する抗腫瘍活性を治療係数 (CI) から比較すると、12 B-14 は 15 以上の CI を示し、12 B-5 (CI=10) より優れていて、特に肺癌と結腸癌に顕効であった。

(ii) Meth A 担癌マウスで SDK-12 B-5 (0.7 m mol/kg) 経口投与後の生体内分布は、血清では1時間をピークとし6時間まで殺細胞作用を発揮する有効濃度が持続し48時間後には消失した。

(iii) 一方、SDK-12 B-14 (0.7 m mol/kg) 経口投与では腸管からの吸収が速やかで、血清中の SDK-12 B-14 濃度が約 120 μM とかなり高く 24 時間でも 40 μM と持続性であった。

(iv) SDK-12 B-5 経口投与後6時間から24時間目の腫瘍内の5-FU濃度が血清中の5-FU濃度より高く持続し、その比率が約5.0であった。

(v) 他に主な組織内分布としては肝臓と腎臓であり、蓄積毒性の点から SDK-12 B-5 の経口投与後48時間ではかなり低い濃度となり72時間ではほとんど腎臓から消失した知見と間欠投与による顕著な延命効果とよく相関していた。

考察：以上の検討から SDK-12 B 誘導体の経口投与による抗腫瘍効果と生体内分布動態との関連性を示唆で

きた。

234 新規経口制癌剤 HO-221 の抗腫瘍作用に関する検討

中島常隆・増田博俊・岡元忠雄

渡辺正弘・横山和正

ミドリ十字・中研

杉 秀雄・山田 修逸

石原産業・中研

田 口 鐵 男

大阪大学微研・外科

目的：HO-221 は化学式 $N-(2'-\text{Nitrobenzoyl})-N'-[4-(5\text{-bromopyrimidinyl oxy})-3\text{-chlorophenyl}] \text{ urea}$ で示される新規ベンゾイルウレア誘導体であり、本化合物の抗腫瘍作用について検討した。

方法および結果：実験は原則として NCI (USA) のプロトコルに準じ、各可移植性腫瘍を腹腔または皮下へ移植後、各スケジュールに従って薬剤を投与し、腫瘍増殖抑制および延命効果を調べた。HO-221 の経口投与でマウス腫瘍の L 1210 および P 388 白血病、M 5076 繊維肉腫、Lewis 肺癌株に対し強い抗腫瘍効果が認められた。特に、固形癌モデルである Lewis 肺癌、C 38 大腸癌、M 5076 および Sarcomal 80 に、ラット腫瘍株である W-256 に、さらにヒト腫瘍株である Mx-1 乳癌および Lx-1 肺癌に対し、HO-221 は強い抗腫瘍効果を示した。ただ、B-16メラノーマに対しては抗腫瘍効果は弱かった。また、臨床材料より樹立された胃癌、大腸癌のそれぞれをヌードマウスに移植し、HO-221 と汎用制癌剤 (ADM, MMC, CDDP, TGF) との抗腫瘍効果の比較を行なったところ、胃癌に対する最大抑制率は、HO-221 (47%)、ADM (23%)、MMC (55%)、CDDP (57%)、TGF (22%) であり、大腸癌に対しては、HO-221 (54%)、ADM (48%)、MMC (80%)、CDDP (83%)、TGF (32%) であった。また、L 1210 白血病モデルにおいて、HO-221 の治療係数を汎用制癌剤のそれと比較したところ、間欠投与において高い値が得られた。一方、HO-221 は DNA ポリメラーゼ α を強く阻害することより、DNA 合成阻害が殺細胞作用機作の一つとしてあげられる。一方、HO-221 の主な毒性は造血器障害および消化管障害であるが、前者について検討したところ、アルキル化制癌剤 (ACNU, CPA) に比べればはるかに軽微であった。以上の結果より、HO-221 の臨床における有用性が期待される。

235 新規アンスラサイクリン系制癌剤 TUT-7 (Menogaril) の抗腫瘍活性の検討

杉本 芳一・松尾 憲一

武田 節夫・山田 雄次

大鵬薬品工業(株)開発研

塚 越 茂

癌研・癌化療セ

目的：TUT-7 (一般名：menogaril, 別名：7-OMe M) は、米国アップジョン社において合成された新規アンスラサイクリン系抗癌性抗生物質であり、現在、米国およびヨーロッパにおいて第二相臨床試験が進行中である。本化合物の実験腫瘍に対する抗腫瘍効果については、主に腹腔内および静脈内投与による結果が、N. C. I. より報告されている。今回、我々は、本化合物の経口投与による抗腫瘍活性を検討した。

結果：TUT-7 静脈内投与による抗腫瘍効果を、マウス腫瘍を用いアドリアマイシン (ADM) と比較した。L 1210 に対しては、TUT-7 は、ILS 127%、治療係数 (ILS_{max}/ILS₉₀) 5.2、ADM は、ILS 85%、治療係数 3.2 であり、Colon 38 に対しては、TUT-7 は、治療 7/8 例、ADM は治療 7/9 例であった。

経口投与による TUT-7 の抗腫瘍効果を、マウス腫瘍およびヌードマウス可移植性腫瘍 LX-1 を用いて検討した。TUT-7 は、L 1210 に対しては、ILS 155%、治療係数 6.1、Colon 38 に対しては、治療 9/9 例と、静脈内投与と同様の高い活性を示した。また、P 388 に対しても全例を 30 日生存させる高い活性であった。B 16 に対しては、腫瘍重量を 63~79% 抑制し、LX-1 に対しても腫瘍重量を 61% 抑制した。

結論：TUT-7 は、ADM が無効である経口投与において静脈内投与と同等の優れた抗腫瘍効果を発現し、かつ広範囲な実験腫瘍に有効であった。

236 胃癌に対する MMC と polyamine antimetabolites の併用療法

セレスタ RD・藤本 茂・国分和司
小林 国力・木内宗三郎・太田正保
奥井 勝二

千葉大学医学部第一外科

五十嵐 一衛

千葉大学薬学部

藤田 昌英・田口 鐵男

大阪大学微研外科

現在行なわれている制癌療法の多くは DNA を target としている。この DNA の生合成に polyamine の accumulation が必須であり、さらに DNA の安定性をも向上させる。悪性腫瘍のように細胞増殖が著しい場合、polyamine 合成の key enzyme である ornithine decarboxylase (ODC) と S-adenosylmethionine decarboxylase (SAMDC) の活性が亢進し、組織内の polyamine 含量も高まることが知られている。このため ODC, SAMDC の活性を抑制できれば polyamine depletion が起こり、DNA の不安定化、DNA 合成抑制へと進み、悪性腫瘍の増殖をも抑制できるはずである。SANDC と ODC 活性を抑制する薬剤として polyamine antimetabolites である ethylglyoxal-bis-guanylhydrazone (EGBG) と α -difluoromethylornithine (DFMO) を用いた。

ヒト胃癌株 H-23 を nude mouse に移植して用いた。EGBG 40 mg/kg, DFMO 1,000 mg/kg を 6 日間 i.p. 投与した。MMC 2 mg/kg を隔日 3 回投与した。

tumor growth は DFMO+EGBG と MMC only 投与では同様の消長を示し、投与終了後は再増殖を見た。一方、DFMO+EGBG に MMC 併用では著明な腫瘍増殖抑制を示し、投与終了後も抑制が継続した。さらにこの 3 剤併用では SAMDC と ODC 活性は control の半分であり、tissue 内の polyamine level も同様であった。

以上より、polyamine antimetabolites である DFMO と EGBG は ODC と SAMDC 活性を抑制して polyamine depletion を起こし、この depletion が DNA を destabilize させ、MMC による DNA cross-linking の enhancement により著明な antitumor effect を発揮した。SAMDC と ODC の活性低下は抗腫瘍効果と parallel であり、これら enzyme の活性は tumor marker としても応用できるものと考えられた。

237 抗腫瘍性 cyclic peptide, RA-700 と各種抗癌剤との併用効果—第 2 報

加藤 武俊・鈴木 恭子

愛知県がんセンター研究所化学療法部

太田 和雄

同 病院内科

糸川等により茜草根より抽出された Cyclic hexapeptide-RA-700 は実験動物腫瘍に対し広い抗腫瘍スペクトラムを示し、中程度の抗腫瘍効果をもつ蛋白合成阻害剤である(第 34 回癌学会)。第 34 回本学会にて本剤が数種のアルキル化剤との併用で著明な併用効果を示すことを報告した。今回その機序を知る目的で検討し得られた知見を報告する。

まず、腫瘍細胞の増殖抑制活性に対する影響を L 1210 白血病培養細胞を用い各種抗癌剤を加え 4 日間培養後細胞数を計測し各薬剤の dose response curve より IC₅₀ 値を求め RA-700 の細胞増殖を抑制しない濃度 (0.01 μ g/ml) を加えた IC₅₀ 値と比較した。ACNU, mytomyacinC, adriamycin, cis DDP, 5FU および vincristine の IC₅₀ 値は、RA-700 を加えたそれぞれの IC₅₀ 値とはほぼ同じで併用効果を認めなかった。また RA-700 の蛋白合成阻害活性も ACNU, adriamycin 添加による併用効果を認めなかった。一方、*in vivo* では P 388 白血病担癌 BDFI マウスに移植 24 時間後より RA-700 と各種抗癌剤を腹腔内投与し併用効果を検討したところ RA-700 (4 mg/kg/day, dl-9) と endoxan (100 mg/kg, dl), cis DDP (5 mg/kg, dl), ACNU (20 mg/kg, dl) および mytomyacinC (1 mg/kg/day, dl-9) の 1/2 量ずつを併用すると、それぞれ単剤より優れる延命効果を示した。しかし Adriamycin, 5FU および vincristine との併用では各薬剤との延命効果と同じであった。以上の成績は RA-700 との併用効果は宿主を介する間接的作用であることを示唆しており RA-700 の骨髄に対する影響を末梢白血球数で検討したところ、RA-700, 2-6 mg/kg/day dl-9 i.v. 投与により投与終了数日後好中球の増加による白血球数の増加を認めた。また、RA-700 により骨髄での CFUs は投与期間中障害されていたが脾臓での CFUc および CFUs は投与初期より促進され脾重量も増加した。そこで 5FU および adriamycin の高濃度に RA-700 を併用したところ単剤に比し延命効果の増強を認めた。