

第36回日本化学療法学会総会

会期：昭和63年6月9日～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

238 重症血液疾患に伴う敗血症の診断における endotoxin 測定の意義

吉田 稔・坂本 忍・三浦恭定
自治医科大学血液科大林 民典・河合 忠
同 臨床病理田村 弘志・田中 重則
生化学工業(株)東研

目的：重症血液疾患に伴う敗血症の起炎菌としてグラム陰性桿菌 (GNB) の占める割合は依然として高い。血液培養による敗血症の診断は必ずしも容易ではなく、カプトガニ凝固因子と合成基質を用いたリムルテストによる endotoxin (Et) の測定が補助診断として有用である。しかし従来のリムルテストは Et の他に真菌の菌体成分である (1→3)- β -D-glucan 等にも反応するためその特異性に問題があった。今回我々は新たに開発された Et に特異的な反応系を用いた Et の測定を行ない、その臨床的有用性を検討した。

方法：敗血症の合併を疑った重症血液疾患患者より静脈血を無菌的に採血し多血小板血漿を作成し、過塩素酸法による前処理を行なった。Et の測定は endospecky (生化学工業) を用いて経時的に測定した。これらの測定結果と血液培養成績および臨床経過を比較検討した。

結果：敗血症の合併を疑ったのべ 187 例のうち endospecky により 60 例 (32.1%) に Et が検出され、このうち血液培養により 19 例に GNB が検出された。3 例はグラム陽性菌 (GPB) が検出されたが採血時の汚染の可能性が高く、菌が検出されなかった他の 38 例と共に臨床的には GNB による敗血症と考えられた。一方残りの 127 例のうち 10 例で GNB が、16 例で GPB ないし真菌が検出された。臨床的には GNB が検出された 29 例のうち Et が検出された 19 例中 10 例が死亡したが、Et が検出されなかった 10 例では死亡例は無かった。

考察：Et の測定により GNB による敗血症の診断率

は向上し、敗血症の予後因子としても重要である。

239 気管支鏡検査時に施行した細菌学的検査の臨床的評価

齊藤 純一・中井 祐之
東北厚生年金病院呼吸器科

目的：肺癌に併発する呼吸器感染症は、予後を不良にする因子として重要である。入院時に閉塞性肺炎を呈する例も多く、起因菌の検出は主として喀痰培養により行なわれるが推定に苦慮することもまれではない。今回、気管支鏡検査時の擦過物培養による検出菌の実態を調査し、その臨床的意義について考察を行なった。

対象と方法：原発性肺癌 44 例 (扁 12, 腺 14, 小 7, 大 7, 不明 4) その他の悪性腫瘍 3 例の合計 47 例で、男性 39 例、女性 4 例。方法は擦過ブラシを洗浄した生食水を遠沈し沈渣を培養に付した。

結果：気管支鏡検査はのべ 96 回施行したが検査時に感染合併のあったもの (感) は、26 例 42 回、非合併 (非) は、21 例 54 回であった。入院時に閉塞性肺炎が認められたのは 17 例 (扁 6, 腺 4, 小 4, 大 4) で 38.6% であった。擦過ブラシの培養を施行したのは 60 回 (感 : 28, 非 : 32) で、非常菌が検出されたのは、(感) で 20 回 24 菌株、(非) 17 回 20 菌株で、検出率はそれぞれ 71.4%, 53.1% であった。

考察：感染非合併時には、グラム陽性菌が 80% を占めているのに対し、感染合併時にはグラム陰性菌の比率が高い傾向が認められ、感染の盛期での気管支鏡検査の有用性が示唆された。閉塞性肺炎の治療状況では、小細胞癌では、制癌剤の効果による改善例が多く、抗生物質および制癌剤の投与にても閉塞性肺炎が改善しなかった例は、予後不良であった。擦過物と喀痰の培養成績の比較では、一致率は低く、擦過物から起因菌と推定し得る菌が検出されたのは半数であった。2 回目以降での細菌検査実施率が低く、また閉塞部位での擦過に留まっていたことなどにより、常在菌の検出率が高かったと考えられる。今後、気管支鏡検査を細菌学的検査に活用するにあたっては、検査時期の選択、検体採取の方法などに改良を加え、より有意義なものとしていきたい。

240 一老人病院における、黄色ブドウ球菌感染による実態と解析

坂本 翊・木下博之・具田繁雄

愛野記念病院

力富 直人・松本 慶蔵

長崎大学熱研内科

寝たきり老人が大半を占める一老人病院における黄色ブドウ球菌の関与する感染症の実態と化学療法効果について解析を行なった。

愛野記念病院：坂本 翊，木下博之，具田繁雄

長崎大学熱研内科：力富直人，松本慶蔵

方法：昭和 62 年 7 月～昭和 62 年 12 月までに、愛野記念病院（内科 178 床）でおきた *S. aureus* による呼吸器感染症、尿路感染症、褥瘡感染症、敗血症を対象とした。また、感受性ディスクによる検査を行ない、化学療法については、MINO 単独を含む MINO 併用群と MINO 非併用群の有効率を比較検討した。

結果：呼吸器感染症 77 株中 *S. aureus* は 29 株（MRSA 26 株 89%），尿路感染症 165 株中 23 株（MRSA 14 株 61%），褥瘡感染症 71 株中 53 株（MRSA 44 株 85%），敗血症 27 株中 9 株（MRSA 9 株 100%）であった。治療については、MINO 併用群と MINO 非併用群では、呼吸器感染症それぞれ 12 例（有効 8 例），17 例（有効 10 例），尿路感染症 4 例（有効 4 例），19 例（有効 10 例），敗血症 4 例（有効 3 例），5 例（有効 3 例）であり、いずれの感染症でも MINO 併用群の方に有効率は高かった。ただし、褥瘡感染症については、経過が長く判定困難だった。

結論：昭和 58 年～60 年の当院の呼吸器感染症における MRSA は 67.6% であったが、今回の調査では 89% と上昇していた。長崎大学熱研内科の全国調査でも、各種感染症の MRSA は昭和 57 年～58 年 34.0%，昭和 62 年～63 年 43.4% と上昇していたが、明らかに老人病院では MRSA が多かった。昭和 60 年～62 年の当院における抗生物質の使用量は、上位より CTM，CMX，CPZ，LMOX，MINO の順で、CTM を除けば、第 3 世代セフェムが主流を占めており、MRSA の増加の理由と考えられた。また、5 年前の調査では、MINO 耐性の MRSA は皆無であったが昨年褥瘡より、MINO 耐性菌 2 株、今回の調査でも、呼吸器感染症より 1 株みられた。今後 MINO 耐性の MRSA の増加が懸念され、化学療法に注意を要すると考える。

241 造血器疾患の感染症に対する免疫グロブリン製剤の至適投与方法の検討

片山直之・塚田哲也・影山慎一

西川政勝・小林 透・白川 茂

三重大学第二内科

南 信 行

同 輸血部

目的：血液疾患に伴う重症感染症に対して抗生物質との併用におけるヒト免疫グロブリン製剤の至適投与方法を、総投与量を同じにして 2 回投与群と 6 回投与群と比較検討した。

方法：各種血液疾患に伴う重症感染症に対して抗生物質を 3 日以上投与し、解熱効果が得られないものに対してヒト免疫グロブリン製剤（スルホヒト免疫グロブリン：GGG）を総量 15g 投与した。初日 10g，翌日 5g を投与する短期投与群（A 群）と、2.5g/日を連日 6 日間投与する長期投与群（B 群）に分けた。また、可能な限り GGS 投与終了まで抗生物質の変更を避けた。効果判定は、GGG 投与開始後 3 日以内に臨床症状が改善したものを著効，7 日以内に臨床症状が改善したものを有効，有効とはいえないが臨床症状が改善し、臨床経過に良好な影響を与えたものをやや有効，7 日以内に臨床症状の改善がみられないものを無効とした。

結果：検討症例は A 群 17 例，B 群 9 例であった。有効率は A 群 70.5%（12/17），B 群 77.8%（7/9）であり、両群間において有意差はなかった。また、著効および有効例における投与開始から解熱までの日数は A 群 3.2 ± 1.5 日（ $n=12$ ），B 群 4.4 ± 2.0 日（ $n=7$ ）で有意差は認められなかった。しかし、臨床症状改善例（やや有効以上）で比較すると、A 群 3.2 ± 1.5 日（ $n=12$ ），B 群 4.9 ± 2.2 （ $n=8$ ）であり、A 群の方が短い傾向が認められた（ $p < 0.1$ ）。

考案：各種血液疾患に伴う重症感染症に対するヒト免疫グロブリン製剤の投与方法は、総投与量が同じなら、有効率において差は認められなかったものの、長期投与より短期投与の方がより早期に解熱効果が期待でき、実際診療においては有用と考えられた。

242 サングロポール®の血液疾患合併感染症に対する対照比較試験

正岡 徹・堀内 篤・金丸昭久
 澤田博義・永井清保・内野治人
 庄司 宏(コントローラー)
 サングロポール®血液感染症研究会

免疫グロブリン(以下 IgG)製剤サングロポール(以下 SAGL)の効果を無作為割りつけによる対照比較試験で検討した成績につき報告する。本試験は近畿・北陸地区の 36 施設による共同研究である。

対象と方法:症例は血液疾患に合併した感染症 229 例で除外脱落を除き、対照群(A群)86例、SAGL群(B群)91例である。感染症治療は CMZ 4g と NTL 200mg を6日間以上投与し、3日後に軽快、下熱した例を除いた後、封筒法により SAGL 5g 1回投与群と非投与群に割りつけた。なお抗生剤治療は以後少なくとも3日間は継続することとした。B群とA群の間の患者背景、特に感染症および基礎疾患の種類等に有意の差はなかった。感染症は敗血症疑 101例、敗血症 19例、肺炎 17例等であった。効果は判定委員会で著効、有効、やや有効、無効に判定した。

成績:著効と有効を合算した有効率は、B群 63.7%、A群 44.2% で有意差が得られた($p < 0.01$)。感染症別では敗血症疑で 67.8%、45.2%、呼吸器感染症 80%、50%であった。顆粒球数別の有効率では治療前、治療後ともに 100 以下であった例で 42.9%、28.6%であった。

考察: IgG の対照比較試験では同一抗生剤の長期継続投与が必要で、その実施の困難さからこれまで報告はほとんどない。これまで抗生剤3日間投与後下熱しない例に IgG を投与し、下熱例を IgG の奏効例とした報告が多いが、本研究で抗生剤3日間投与無効の例でも4日以後の有効率が 44.2% であったことは本報告のような比較試験の必要性を示すものと思われる。今回 SAGL 投与群で対照群に比べ有効率の有意の上昇を認めたことは、本剤の効果に確実な根拠を与えたものと考えられる。

243 緑膿菌性マウス実験的腎盂腎炎モデルにおける Granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF)と bestatin の効果に関する検討

田仲 紀明・横尾 彰文
 広瀬 崇興・熊本 悦明
 札幌医大泌尿器科

目的:我々は昨年の東部総会で、cyclophosphamide(以下 CY)投与により感染防御能の減弱したマウス上行性腎炎モデルにおける bestatin の緑膿菌感染予防効果につき報告した。今回は G-CSF の効果を検討し、さらに bestatin と抗生物質の併用効果について検討した。

方法:白血球減少モデルの作成は ddY 系6週齢雌マウスに CY 250 mg/kg を皮下注4日後を感染日とし、さらにその2日後に 100 mg/kg を追加する2回投与を行なった。腎盂腎炎の作製は *P. aeruginosa* (G群) 2×10^4 cells/ml を 0.05 ml 経尿道的に注入し7日後を屠殺日とした。G-CSF 投与は、CY 投与開始日から(G-CSF 予防投与群)か、感染直後から(G-CSF 治療投与群)屠殺前日まで連日 2 μ g を皮下注した。bestatin 投与は CY 投与開始日から5日間連日 100 μ g/mouse を腹腔内投与した。

結果、考察:組織学的な腎盂腎炎の感染率および死亡率は、G-CSF 予防投与群($n=39$)において CY 単独群($n=107$)、G-CSF 治療投与群($n=44$)に対し有意に低く感染防御効果を認めたが、G-CSF 治療投与群は CY 単独群との間に有意差を認めず治療効果は弱かった。また bestatin は G-CSF 程ではないが CY 単独群より有意に感染率を低めることが示された。CY 2回投与により末梢白血球数は4日後に最低となり、以後屠殺日まで 2,000/mm³ 前後となるが、G-CSF 予防投与により屠殺日における好中球数は有意に増加した。一方 G-CSF 治療投与、bestatin 投与では増加は認めなかった。腹腔浸出好中球の貪食殺菌能を検討すると、CY 単独群で著明に低下したが、これに G-CSF、bestatin を予防投与した群では有意に亢進した。この結果 G-CSF の作用機序は好中球数の増加と貪食殺菌能の促進によると考えられた。また単独では治療効果の弱い G-CSF 治療投与群に bestatin 投与を併用しても効果は認められなかったが、amikacin 20 mg/kg の感染6時間後投与を併用すると死亡率の低下傾向を認め、治療上抗生物質との併用により協力作用がある可能性が示唆された。

244 顆粒球コロニー刺激因子 (rG-CSF)

I. 実験的顆粒球減少症マウスにおける緑膿菌感染
防御効果

生田 真・松本雅彦・田村政彦
松原秀三・松野 隆・尾野雅義
中外製薬(株)探索研究所

横 田 健
順天堂大学医学部細菌学

末梢血顆粒球数が減少すると、屢々患者は日和見感染に見舞われるばかりでなく難治化することが知られている。この顆粒球数を増加する目的で、最近、遺伝子工学的に大量生産が可能になったヒトの顆粒球コロニー刺激因子 (rG-CSF) を用い、cyclophosphamide (CPA) 処置マウスにおける顆粒球減少の予防と緑膿菌の腹腔内感染に対する防御効果について検討した。

方法：8週齢の ddY 雄マウスに CPA 200 mg/kg を腹腔内投与し、翌日から rG-CSF または溶剤 (vehicle) を皮下あるいは静脈内に1日1回4日間投与した。最終投与の4時間後に *P. aeruginosa* J-276 株を腹腔内感染した。末梢白血球数および腹腔内浸潤細胞数は常法に従い測定した。

成績：末梢血顆粒球数は CPA 処置4～5日後に最低となった。この時、緑膿菌に対するマウスの感染抵抗性は最も減弱したが、rG-CSF の投与によりその抵抗性は薬量依存的に回復した。その有効投与量 (ED₅₀) は1日当たり2～3 ug/kg で、投与ルート (sc, iv) による差は認められなかった。この感染防御効果を解析する目的で、まず rG-CSF を4日間連投し、最終投与の4時間後 (感染時) に末梢血顆粒球数を測定したところ、顆粒球は投与量依存的に増加し、100 ug/kg 投与ではほぼ正常レベルにまで回復した。一方、感染局所 (腹腔内) における細胞応答を検討したところ、rG-CSF 投与マウスでは正常マウスと同様に、感染4時間後で、すでに顆粒球の腹腔内浸潤が見られ、緑膿菌の急激な減少が確認された。ところが、溶剤のみを投与した CPA 処置マウスでは顆粒球の浸潤は認められず、緑膿菌は増殖し、24時間後までにすべてのマウスが死亡した。これらの成績から、rG-CSF は制癌剤の骨髄抑制によって誘導される顆粒球減少を防御し、さらに細菌感染症の発生を阻止する可能性が示唆された。

245 顆粒球コロニー刺激因子 (rG-CSF)

II. 抗生物質との併用療法

松本雅彦・生田 真・松原秀三
松野 隆・尾野雅義
中外製薬(株)探索研究所
横 田 健
順天堂大学医学部細菌学

末梢血顆粒球数の減少は患者の感染抵抗性を減弱させるばかりでなく、一旦感染が発症した場合抗生物質を投与しても治療が難しいとされている。前報で示したように rG-CSF は顆粒球減少症マウスにおける緑膿菌感染を顕著に防御した。我々はさらに種々の細菌・真菌に対する rG-CSF の感染防御効果を確認すると共に抗生物質との併用効果について検討した。

方法：前報同様、まず CPA 200 mg/kg 投与翌日より rG-CSF を1日1回4日間皮下投与し、その最終投与4時間後に感染した。抗生物質は感染1時間後に投与した。感染には、*P. aeruginosa* J-276, *S. aureus* JU-5, *E. coli* 11, *S. marcescens* TO-101, *C. albicans* U50-1 を用いた。抗生物質は、cefazolin (CEZ), fosfomycin (FOM), cefotaxime (CTX), gentamicin (GM), amphotericin B (AMPH) を用いた。

結果：CPA 処置により感染抵抗性の減弱したマウスでは、rG-CSF は単独で緑膿菌のみならず上記各菌株の感染を顕著に防御した。その有効投与量 (ED₅₀) は1日あたり1～10 ug/kg であった。一方、抗生物質の治療においてその ED₅₀ は、正常マウスに *S. aureus* を感染した場合 CEZ 1.8 mg/kg, *E. coli* 11 の感染では FOM 24 mg/kg, *P. aeruginosa* の感染では GM 22 mg/kg であった。また、*C. albicans* の感染においても AMPH 0.5 mg/kg で治療効果が認められた。しかしながらこの抗生物質の治療効果はマウスに CPA 処置をするとまったく認められなくなった。ところが CPA 処置マウスに rG-CSF 100 ug/kg を4日間皮下投与し、さらに抗生物質を投与すると正常マウスとはほぼ同様の治療効果が認められた。以上の結果は、rG-CSF が顆粒球減少時の患者の感染抵抗性を回復するとともに、難治感染症の治療も改善する可能性を示唆した。

246 抗生物質の好中球運動機能に及ぼす影響について

杉田久美子・西村 忠史
大阪医科大学小児科

細菌に対する防御において好中球による貪食殺菌作用は重要である。そしてこの過程の第1段階は好中球の炎症病巣への移動である。この走化能の検査として Boyden 法, agarose plate 法が開発され, 各種疾患や薬剤による影響が報告されている。今回我々は agarose plate 法を用い抗生剤の好中球走化能に対する影響を検討したので報告する。

方法：ヘパリン加静脈血を用い, Ficollaque 比重遠沈法で好中球を採取し agarose plate 法にて好中球走化能を検討した。好中球は 37°C, 30 分間抗生剤処理した。走化能に影響のみられた MINO, CP, TC, JM, CPIZ については濃度を変化させ, さらに MINO, CPIZ については, 好中球との処理時間を変化させその影響を検討した。

成績：β-ラクタム剤の 400 μg/ml の濃度では, CFS において random migration が, LMOX, CPIZ においては chemotaxis に亢進がみられた。MINO, CP, TC では chemotaxis の低下がみられた。また CPIZ では 400, 200 μg/ml で chemotaxis の亢進がみられ, MINO では 100, 50 μg/ml で chemotaxis の低下がみられた。MINO, CPIZ の処理時間を 30~120 分と変化させ走化能を検討したが, MINO は時間の変化とともに chemotaxis の低下をみた。しかし CPIZ では変化はみられなかった。次に形態変化について検討した。抗生剤無処理好中球や chemotaxis の変化のなかったものは lamellipodium が細長く突出していたが, chemotaxis の低下のみられた MINO 処理好中球では lamellipodium の突出はなかった。以上の結果より β-ラクタム剤, アミノグリコシッド剤では通常使用量では, CPIZ を除きまず走化能への影響はない。しかしテトラサイクリン剤, 特に MINO では走化能の低下がみられた。

247 抗菌剤の白血球殺菌能に及ぼす影響について

後藤 博一・小野寺昭一・清田 浩
高見沢重教・三谷比呂志・町田豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的：感染症に対する化学療法剤選択の指標を検索する目的で, 各種抗菌剤の白血球殺菌能に及ぼす影響につ

いて検討した。

方法：健康成人の末梢血より JOHNSTON らの方法に準じて好中球 (PMN) および単球 (Mo) を分離採取した。リン酸緩衝液 (PBS) 中において, 10⁶ の PMN (または Mo) を各種抗菌剤存在下または非存在下で 37°C, 3 分間前培養した後, phorbol myristate acetate (PMA) 100 ng/ml で刺激しその殺菌能を chemiluminescence 法を用い測定した。使用薬剤は, CEZ, CTM, CPZ, CTX のセフェム剤と PPA, NFLX, OFLX, CFFX のキノロン系抗菌剤の計 8 薬剤について検討し, その濃度は 10 μg/ml, 100 μg/ml で設定した。また同様の方法で, 尿中における PMN の殺菌能に対する各薬剤の影響についても検討した。尿は同一健康成人の中間尿を用いた。

結果：PBS 中においては, CEZ, CTM では薬剤濃度の上昇に伴い, PMN 殺菌能の抑制が認められた。尿中における PMN 殺菌能に対しては, CEZ 100 μg/ml で抑制が認められたが, 他のセフェム剤では明らかな影響は認められなかった。Monocyte の殺菌能に対しては, 各種セフェム剤による明らかな影響は認められず, 各薬剤間でも有意な差は認められなかった。キノロンカルボン酸系抗菌剤では, 各薬剤とも PMN 殺菌能に対する明らかな影響は認められなかった。高濃度の方が PMN 殺菌能を保持する傾向がみられた。これは尿中においてもほぼ同様の結果で, CFFX 10 μg/ml のみで抑制が認められた。

考察：感染症特に Compromised Host の感染症に対しては, これらの白血球殺菌能をはじめとする宿主側の感染防御機構への影響を考慮した上で, 化学療法を行なうことが, 治療をより効果的にする条件であると考えられた。

248 経口抗生物質の食細胞機能に及ぼす影響

斧 康雄・上田雄一郎・馬場ますみ
芳賀敏昭・安達 悦子・村岡 啓
野末則夫・西谷 肇・国井 乙彦
帝京大学第二内科

経口抗生物質と健康成人の食細胞・補体との協力殺菌作用を調べるために, ABPC, CCL, CFIX, 7432-S, CLDM, EM の食細胞の活性酸素放出能への影響を化学発光 (chemiluminescence : CL) を測定することで検討した。また, *S. aureus* 209-PJC 株を, ABPC, EM, CLDM の 1/2, 1/4 MIC で 3 時間処理した菌を刺激物として, 全血 CL, 分離好中球 (PMNs) CL を測定し, 未処理菌を用いた CL と比較した。*E. coli* NIHJC-2 株

に対しては、CCL, 7432-S, CFIX の 1/4 MIC で処理した菌を用いて同様に CL を測定した。それぞれの抗生物質の食細胞への直接作用に関しては、100, 50, 1.6, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で、抗生物質と食細胞を 10 分間接触させた後、zymosan を刺激物として全血 CL, PMNs CL を測定した。その結果、いずれの経口抗生物質においても食細胞の活性酸素放出能には直接的な影響は認められなかった。

Sub-MICs 処理菌の食細胞の食食殺菌作用に及ぼす影響を CL でみたところ、薬剤処理された *S. aureus*, *E. coli* は未処理菌に比較して有意に食細胞の CL 活性を亢進させ、オプソニン活性の示標となる CL ピーク値に至る時間も短縮していた。さらに、薬剤処理菌ではヒト血清補体量の消費が、未処理菌に比較して有意に増加していた。以上のことより、Sub-MICs の経口抗生物質で処理された細菌は、抗生物質の種類により程度の差はあれ、食細胞・補体系の働きにより食食殺菌されやすくなることが推測された。

249 家兎肺胞マクロファージによる化学発光 (chemiluminescence) に及ぼす AZT の影響について

千田金吾・佐藤 篤彦・安田和雅
谷口正実・源馬 均・岩田政敏
岡野昌彦・秋山仁一郎

浜松医科大学第二内科

目的：反応性に富む一連の活性酸素の役割は、殺菌機構への関与、さらにその細胞毒性が問題となることも示唆されている。今回、家兎肺胞マクロファージによる活性酸素産生を、ルミノールを用いた化学発光 (CL) にて検索し、この酸素代謝に及ぼす抗生剤の影響を、AZT を中心として検討したので報告する。

方法：家兎肺胞マクロファージは MYRVIK らの方法に準じて入手し、phenol red を含まない HANK's BSS に $1 \times 10^7/\text{ml}$ となるよう再浮遊した。ルミノールは NaOH に溶解したものを、刺激剤として PMA, opsonized zymosan (OPZ) を使用し、これらの各至適濃度 (10^{-4}M , $1 \mu\text{g/ml}$, 1mg/ml) は基礎データから決定した。

CL の測定手順はマクロファージ 1×10^7 HBSS にルミノールを加え 10 分間 incubation した後、薬剤の影響をテストする場合は薬剤を添加、その後 PMA または OPZ にてマクロファージを刺激し、経時的に respiratory burst を記録し、ピーク値を対照 (薬剤未添加) と比較した。

結果：Scavenger assay により、 O_2^- , H_2O_2 , $^1\text{O}_2$, $^{\cdot}\text{OH}$ 等の活性酸素が CL に関与していると判明した。

OPZ 刺激による CL 発生に対する薬剤の影響：

	AM (3~5月齢)	AM (6~12月齢)	AM (感作家兎)
AZT	88±35(3)	130±21(4)	147±38(3)
CZX	103±4(3)	127±32(3)	130±36(3)
TOB	107±40(3)	114±22(2)	99±4(2)
ADM			184±49(2) (例数)

結語：汎用される抗生剤は CL 発生に影響を与え、刺激的に作用するものも認められた。

250 抗緑膿菌用抗生物質と食細胞の協力殺菌作用についての検討

斧 康雄・馬場ますみ・国井乙彦
帝京大学第二内科

CAZ, IPM, CRMN, AZT, CPZ, GM, AMK, TOB および *in vivo* 効果が優れている CPIZ, CDZM の全血 chemiluminescence (CL) および分離好中球 (PMN) CL への直接作用について検討した。方法は、上記抗生物質をそれぞれ 100, 50, 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 濃度となるように medium (MEM) で希釈した健康成人の全血 (10 倍希釈)、および PMN (1×10^6 cells/ml) と 10 分間 37°C で接触させ、ルミノール存在下に zymosan を刺激物として 20 分間の CL を測定した。その結果、上記抗生物質は食細胞の活性酸素放出能には直接的に影響を与えなかった。一方、有意ではないが CPIZ においてやや CL 活性が亢進する傾向を認めた。また、*P. aeruginosa* NC-5 を CAZ, CRMN, CPZ, CDZM, CPIZ の 1/4 MIC で 3 時間処理した菌と未処理菌を用いた場合の CL とを比較した。その結果、薬剤処理菌は全血 CL (1.2~1.3 倍)、PMN-CL (1.4~1.8 倍) と共に未処理菌に比較して有意に CL を増強させ ($p < 0.05$)、CL ピーク時間の短縮も同時に認められた。

重症熱傷患者においては緑膿菌感染症が問題となることが多く、これらの患者では著明な血清オプソニン活性の低下と全血 CL の低下が認められる。今回、同患者においても食細胞・補体系と上記抗生物質との協力殺菌作用がおこるかどうかを全血 CL を測定することで検討したところ、1/4 MIC で薬剤処理された *P. aeruginosa* は有意に CL 活性を高め、その増強効果は健康成人にみられるよりもむしろ著明となった。

この理由として、熱傷患者では薬剤処理されない細菌は血清オプソニン因子の低下のため、食食されにくい、低濃度の薬剤により形態変化をおこすと、補体や食

細胞により食されやすくなり、その差が大きいため CL 増強効果が著明となるのではないかと推測された。

251 ヒト白血球の食殺菌能からみた抗緑膿菌性抗生物質の効果

—とくにアミノグリコシド系抗生物質を中心として—

領 木 忠 男

大阪医科大学微生物学教室

西村 忠史・田吹 和雄

同 小児学教室

白血球の食殺菌能からみた抗緑膿菌性抗生物質の効果については、すでに正常白血球を用いて行なった。今回は殺菌能の低下または白血球数の減少した時の食殺菌作用に対する抗生物質の効果を検討した。

被験菌は非ムコイド型G群緑膿菌 (10^5 CFU/ml) を用い、1~1/8 MIC の抗生物質 (TOB, GM, SISO, AMK, PIPC, CFS, FOM) で15分間前処理した菌と非処理菌を0.5 mg/ml フェニールブタゾン処理白血球 (10^5 cells/ml) と共に 37°C 、2時間培養し1, 2時間目の白血球内・外生菌数をコロニー・カウントで算定した。また、白血球数、菌数を1対10とし、抗生物質共存下で同様の検討を行なった。抗生物質処理菌と非処理菌の生菌数比をもって効果率を算出した。フェニールブタゾン処理白血球では白血球外生菌数は培養2時間目で、1 MIC では AGs 20.6~19.3%, PIPC, CFS, FOM 11.2~15.1% の効果率を示したが薬剤濃度の低下と共に効果も減弱し、1/4 MIC では TOB, GM 11.5, 11.3%, SISO, AMK 6.8, 5.5% で PIPC, CFS, FOM は 1.3, 1.8, 2.5% と AGs に比し劣った。白血球内生菌数は白血球外生菌数とはほぼ同様の推移を示した。白血球数、菌数を1:10とした時、培養2時間目の白血球外生菌数での効果率は TOB, GM, SISO, 39.9, 33.2, 32.3% で TOB が最も良く、AMK は 23.9% と劣り、PIPC, CFS, FOM 20.6, 20.6, 21.6% で、1/4 MIC でも TOB, GM, SISO では 19.8, 19.5, 17.7% で AMK, PIPC, CFS, FOM の 1~1/2 MIC 添加と同等あるいはそれ以上の効果のみとめたが、1/8 MIC ではいずれの薬剤でも明らかな効果はみられなかった。白血球内生菌数は白血球外生菌数とはほぼ同様の推移であった。以上の成績から、白血球の殺菌能低下、数の減少時、抗生物質の効果は正常白血球使用時より、より著明であったが生菌数は 10^3 ~ 10^5 CFU/ml と正常白血球の 10^2 ~ 10^4 CFU/ml に比し全般的に高く推移し、より高濃度の抗生物質が必要と思われた。この様な状態でも抗生物質

の効果は AGs の方が β -ラクタム系抗生物質より高い効果を示し、これは抗生物質の菌に対する MIC, MBC の差、すなわち殺菌力の差によるものと考えられた。

252 透析患者食細胞とセファマイシン系抗生物質の食殺菌能における協力作用の検討

上田雄一郎・斧 康雄・野末 則夫

村岡 啓・芳賀敏昭・馬場ますみ

西谷 肇・国井乙彦・中村 一路*

帝京大学医学部第二内科, 同 腎センター*

人食細胞とセファマイシン系抗生物質の食殺菌能における協力作用について、健康成人、透析患者の食細胞を使用し検討した。透析患者の活性酸素放出能を化学発光 (以下 CL) を測定することにより検討したが、分離好中球 CL では、透析患者の活性酸素放出能は健康成人に比し軽度低下しているが、統計学的有意差は認めなかった。

次に、透析患者血清中の主なオプソニン因子を測定してみたが、IgG 1, 287 ± 330 mg/dl, IgM 111 ± 51 mg/dl, IgA 251 ± 100 mg/dl, CH_{50} 34 ± 8 u/ml, C_3 62 ± 14 mg/dl, C_4 32 ± 7 mg/dl と、健康成人に比し有意差は認められなかった ($n=21$)。

さらに、セファマイシン系抗生物質 (LMOX, CBPZ, CMNX) が人の食殺菌能におよぼす影響を調べる目的で、人好中球に対する抗生物質の直接作用による活性酸素放出能と、Sub MIC (1/4 MIC) 処理菌を刺激物質とした場合の好中球活性酸素放出能を CL を用いて測定した。健康成人の場合、濃度 100, 1.6 $\mu\text{g/ml}$ の各抗生物質による好中球 CL への直接作用は認められなかった。

Sub MIC 処理菌で刺激した場合の CL 値は、健康成人、透析患者、両者とも未処理群に比し有意に亢進しており、peak time も、有意に短縮していた。

以上より、人食細胞とセファマイシン系抗生物質との食殺菌能における協力作用が示唆された。

253 悪性腫瘍患者における好中球機能について

—活性酸素代謝の面よりの検討—

保田仁介・初田和勝・岩破一博

山元貴雄・岡田弘二

京都市立医科大学産婦人科学教室

目的：悪性腫瘍に対する放射線療法や化学療法におい

て白血球、ことに好中球機能の低下がおこり易感染性の状態となりやすいことは産婦人科においても日常経験される。この好中球機能の低下について活性酸素の代謝の面から検討を行なった。

方法：子宮頸癌、卵巣癌などで放射線療法、化学療法を施行している患者の末梢血より好中球を分離し、その活性酸素産生能、活性酸素代謝能について H_2O_2 産生能、peroxidase 活性、SOD (superoxide dismutase) 活性、NBT 環元能などを指標にして測定、検討した。

結果：悪性腫瘍治療患者の好中球機能では、NBT 環元能、 H_2O_2 産生能が正常好中球に比較して低下している傾向がみられた。一方、SOD 活性、peroxidase 活性は病態により低下、亢進と変動がみられた。これらの測定結果よりみると、悪性腫瘍治療の患者好中球では殺菌に関与する活性酸素代謝において乱れが生じており、これが殺菌能の低下をおこし、易感染性をひきおこしている可能性が考えられた。

考察：悪性腫瘍に対して手術、放射線治療、化学療法などを受けている患者では感染に対する抵抗能力が低下し、いわゆる compromised host となっていることはよく知られているが、今回の検討で好中球機能の低下の原因として好中球内の酸素代謝の乱れが関係する可能性が示唆された。これら患者における感染を予防するためには予防的な抗生物質の投与などとともに、これらの酸素代謝の乱れよりおこり得る好中球機能の低下を防止、あるいは機能を亢進させる方法について検討することも必要であると考えられた。

254 ウサギ肺泡 macrophage の食食能におよぼす Dipalmitoil phosphatidil choline(DPPC) と Lysophosphatidil choline(hyso-PC) の影響

森戸俊博・田中宏史・吉田俊昭
苑田文成・大石和徳・井手政利
松本慶蔵

長崎大学熱研内科

山本 眞志
田上病院内科

目的：肺 surfactant は肺泡の構造と機能の安定性を維持する一方、肺泡防御機構の重要な成分でもある。しかし肺 surfactant を構成する成分の中で、何が肺泡 macrophage の機能に関与するのかは十分に解明されていない。今回我々は肺 surfactant を構成する2つのリン脂質に関して、肺泡 macrophage の食食能におよぼす影

響を検討し興味ある成績が得られたので報告する。

方法：常法通り肺泡 macrophage を採取し洗浄後、細胞数を $1.5 \times 10^6/ml$ に調整。次に細胞浮遊液を $37^\circ C$ 60 分間 incubation し cover slip に細胞を付着させる。DPPC の系は洗浄により非付着細胞を取り除き、付着細胞と DPPC とを1時間反応させる。hyso-PC の系は非付着細胞を残したままで hyso-PC と1時間反応させる。その後 hyso-PC および DPPC を洗浄により取り除き付着細胞を経時的に培養し、IgG coated SRBC に対する食食能を比較検討した。

結果：1. 肺泡 macrophage は *in vitro* で培養すると経時的に食食能が亢進した。2. surfactant の主要な脂質成分である DPPC は肺泡 macrophage の食食能を抑制した。3. DPPC が脱アシル化された hyso-PC は肺泡 macrophage の食食能を有意に亢進した。

結語：肺泡 macrophage の機能に影響を与える surfactant 中の成分の1つとしてリン脂質が考慮され、またこのリン脂質の肺泡 macrophage の食食能に対する作用は亢進と抑制の両極面を有することが示唆された。

255 緑膿菌の気道親和性に対する抗生物質の影響

加藤 収・山口常子・青木洋介
黒木茂高・中西洋一・日浦研哉
山田穂積

佐賀医科大学内科呼吸器

目的：緑膿菌は人氣道ムチンや傷害気管粘膜に親和性を有する。この親和性に対する各種抗生物質 (PIPC, GM, OFLX) の影響を検討した。

方法：菌種は非ムコイド型緑膿菌 ATCC 27853 を以下の処理をして用いた。①1/2 MIC, 30 分間生食中処理、②1/2 MIC, 4.5 時間 trypticase soy broth 中処理し、人氣道ムチンを coating した試験管ならびに擦過傷害気管上皮への親和性について検討した。また、ムチン壁付着後に 1/2 MIC 抗生物質を加え、release が促進されるか否かを検討した。対照はいずれも抗生物質のかわりに生食を加え同様の処理をしたものを用いた。

成績：①1/2 MIC, 30 分間処理緑膿菌のムチン親和性は OFLX 群 0.3×10^4 で対照の 1.1×10^4 に比し有意な低下を認めた。一方、傷害気管上皮へは GM, OFLX 群で低下傾向を認めたが PIPC の影響はなかった。②1/2 MIC, 4.5 時間処理緑膿菌のムチン親和性は OFLX 群 0.3×10^4 と対照の 1.0×10^4 に比して有意な低下を認め、傷害気管上皮に対し、GM 群 1.2×10^3 , OFLX

群 0.7×10^8 と対照 2.3×10^8 に比し低下傾向を示した。また、ムチン付着後の緑膿菌に対しては $1/2$ MIC 抗生物質の影響は認めなかった。

結論：以上の結果より OFLX は緑膿菌の binding site と考えられる pili に直接的作用があるものと考えられた。しかし、OFLX 4.5 時間群でも付着の低下を認めたが、これが直接的影響なのか増殖を介する pili の形成不全によるものか明らかにはできなかった。また、いったん付着した緑膿菌に対しては $1/2$ MIC 抗生物質の release 作用は認めなかった。

256 *S. pyogenes* の頬粘膜上皮細胞への付着に関する検討

一菌体表面の線毛との関係について一

笠島哲也・馬場駿吉・島田純一郎
征矢野薫・小林武弘・加藤 真二
夔 久人

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

目的：細菌の感染成立には、細菌が宿主上皮細胞に付着することが必須条件である。先の学会で、酵素抗体法を用いて *Streptococcus pyogenes* の耳鼻咽喉科領域上皮細胞への付着性を検討したところ、 M^+ 株は M^- 株に比べ有意に付着すると報告した。そこで今回、 M^+ 株、 M^- 株の菌体表面の綿毛の状態を透過型電顕、走査型電顕を用いて検討した。また、*S. pyogenes* の頬粘膜上皮細胞への付着も検討した。

方法：1. 通常の固定法に比べ、より生きた状態に近く固定できる急速凍結置換法を用い、 M^+ 株、 M^- 株を透過型電顕にて観察した。

2. ヒトの頬粘膜より擦過採集した上皮細胞と *S. pyogenes* を incubation した後、固定、脱水、包埋、薄切、染色を行ない、透過型電顕にて観察した。

3. M^+ 株、 M^- 株、および *S. pyogenes* と頬粘膜擦過上皮細胞を incubation したものを、ガラス繊維性濾紙にのせ、固定、脱水、乾燥、蒸着を行ない、走査型電顕にて観察した。

結果：1. *S. pyogenes* の頬粘膜上皮細胞への付着は、菌体表面の線毛を介したものであった。

2. M^+ 株は M^- 株に比べ太く長い線毛をもつものが多かった。

考察：*S. pyogenes* の上皮細胞への付着には、線毛が極めて重要であると指摘されている。この線毛はリポタイコ酸と M-protein の複合体であるとされ、リポタイコ酸は上皮細胞の receptor と結合し直接付着に関与す

る。M-protein は抗食作用を有するほか、リポタイコ酸の鎖をつなぎあわせより長い線毛を形成し、間接的に付着に関与していると考えられる。

257 Delayed type hypersensitivity における beta-lactam 剤の交叉性の検討 IV

一過敏症患者における penam 剤と cephem 剤間の交叉性一

宇野勝次
水原郷病院薬剤科

山作房之輔
同 内科

Leucocyte migration inhibition test (LMIT) の直接法で原因薬剤を検出した penam 剤過敏症患者 10 例と cephem 剤過敏症患者 20 例に対して、LMIT の間接法により交叉試験を行ない、両薬剤間の交叉性を検討した。

penam 剤過敏症患者 10 例の原因薬剤は、ABPC 3 例、TAPC 1 例、AMPC 3 例、CBPC 1 例、PIPC 2 例で、過敏症状は皮疹 9 例、肝障害 1 例であった。penam 剤過敏症患者における LMIT の交叉陽性率は、penam 剤に対して 56% (18 例中 10 例陽性、5 例疑陽性、3 例陰性) で、原因薬剤の側鎖と類似構造を有する penam 剤には 71% と高い値を示し、cephem 剤に対して 8% (38 例中 3 例陽性、5 例疑陽性、30 例陰性) と低く、原因薬剤の側鎖と類似構造を有する cephem 剤には 16%、類似構造を有さない cephem 剤には 0% を示した。

Cephem 剤過敏症患者 20 例の原因薬剤は、CEX 2 例、CCL 1 例、CFT 3 例、CMD 1 例、LMOX 1 例、CZX 2 例、CDZM 3 例、CPZ 5 例、CMZ 1 例、CEZ 1 例で、過敏症状は皮疹 12 例、肝障害 4 例、発熱 2 例、肺臓炎 1 例、好酸球増多症 1 例であった。cephem 剤過敏症患者の LMIT における交叉陽性率は、cephem 剤に対して 48% (64 例中 31 例陽性、6 例疑陽性、27 例陰性) で、原因薬剤の 7 位側鎖と類似構造を有する cephem 剤には 65%、3 位側鎖と類似構造を有する cephem 剤には 75%、側鎖に類似構造を有さない cephem 剤には 9% と低い値を示し、penam 剤に対して 3% (34 例中 1 例陽性、1 例疑陽性、32 例陰性) と極めて低く、原因薬剤と類似構造を有する penam 剤でも 4% と低く、類似構造を有さない penam 剤では 0% を示した。

以上の結果から、penam 剤および cephem 剤による

遅延型過敏反応では、両者とも抗原決定基に側鎖構造と母核構造が共に関与し、両者に完全な交叉抗原性はないが、penam 剤から cephem 剤への交叉反応は低率ながら成立すると考えられる。

258 Delayed type hypersensitivity における bata-lactam 剤の交叉性の検討 V

—実験動物における penam 剤と cephem 剤間の交叉性—

宇野 勝次

水原郷病院薬剤科

山作 房之輔

同 内科

過敏症患者における penam 剤と cephem 剤間の交叉性の成績を確認し、遅延型過敏反応における両者の抗原性をさらに検討するために、感作薬剤として 6 位と 7 位側鎖に同じ aminophenyl 基を有する penam 剤の ABPC と cephem 剤の CEX の他に、両者の側鎖構造である PhGly^{*1}、penam 剤の母核である 6APA^{*2}、cephem 剤の母核である 7ACA^{*3} の 5 種類の薬剤を用いて動物実験を試みた。

実験動物に Hartley 系白色モルモットを用い、抗原に 2% 薬剤溶液と完全 adjuvant の等量 emulsion を用い、免疫は 1 次感作に footpad に皮下注射し、2 次感作に 14 日後四肢に筋肉内注射して行ない、交叉試験は遅延皮内反応と LMIT の 2 つの方法で行ない、試験薬剤には PCG, ABPC, TIPC, CEX, LMOX, CET, CZX, 6APA, 7ACA, PhGly の 10 種類の薬剤を用いた。

皮内反応と LMIT はほぼ一致した結果を得た。感作薬剤が ABPC の場合、ABPC, 6APA に陽性、PCG, CEX, LMOX, 7ACA に疑陽性を示し、感作薬剤が CEX の場合、CEX に陽性、LMOX, CET, 7ACA に疑陽性を示し、感作薬剤が 6APA の場合、6APA, PCG, ABPC, 7ACA に陽性、TIPC に疑陽性を示し、感作薬剤が 7ACA の場合、CEX, LMOX, CET, CZX に疑陽性を示し、PhGly による遅延型過敏反応は極めて成立しにくく、成立し得た場合は、PhGly, PCG, ABPC, CEX に疑陽性を示した (以上 LMIT の結果)。

以上の結果から、遅延型過敏反応における penam 剤と cephem 剤には、完全な交叉抗原性はない。また、低率ながらも penam 剤から cephem 剤への交叉反応の成立は、両者の交叉性が側鎖構造の類似性だけで依存するものではなく、母核構造の 6APA から 7ACA への交叉反応の成立にも依存するためと考えられる。

*¹ PhGly : DL- α -phenylglycine

*² 6APA : 6-aminopenicillanic acid

*³ 7ACA : 7-aminocephalosporanic acid

259 アミノグリコシド系抗生物質のラットへの投与時における尿中 NAG, 尿中 γ -GTP 活性と尿中 LZM 排泄の変動

田和 理市・廣瀬 信吾

京都薬科大学薬品分析学 1 教室

尿中 NAG は、netilmicin (NLT), dibekacin (DKB) 投与群のいずれにおいても 7 日目以降に著明な活性増加が認められた。両剤の 90, 120 mg/kg 投与量において、いずれもその活性において最高値を示したのも投与継続中にもかかわらず急速な活性低下を示した。LUFT 等も、gentamicin (GM) を 2 週間連続投与した場合に、腎障害は 7 日目で最も強く発現しその後はむしろ改善されると報告しているが、詳細なことは分らない。

γ -GTP は、近位尿管の刷子縁膜に存在し、利尿期に多く排泄される。NLT 群のいずれの投与量においても尿量の高値をみた日に一過性の活性増加を示した。DKB 群も同様に尿量の最も多い日に活性増加を示した。アミノグリコシド系抗生物質は、尿管の刷子縁膜表面に存在するレセプターと結合するといわれている。NLT は腎組織内への蓄積性を示すが、本実験で得た γ -GTP 活性の経日変化とどの様に関連するものか興味がある。NLT 群と DKB 群に見られた尿中 NAG と尿中 γ -GTP の経日変化の相違から、NLT と DKB の尿管障害部位の違いの可能性が示唆された。

NLT の 90, 120 mg/kg 投与量において、顕著な尿中 LZM の排泄増加が認められた。したがって、NLT による近位尿管の再呼吸機構障害が強く示唆された。LZM などの低分子蛋白が近位尿管の刷子縁に結合する際に、アミノグリコシド系抗生物質と競合するといわれている。ポリカチオン性の強い NLT の投与と LZM の再吸収障害とに何らかの関連があるのかもしれない。

260 硫酸アミカシン投与中、ネフローゼ症候群を呈した症例

下村 洋・宮野 武・金子一成*

順天堂大学小児外科, 小児科*

アミノグリコシド系抗生物質による腎障害としては、尿管障害が一般的であるが、今回、我々はアミカシン投与中、ネフローゼ症候群をきたした乳児例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症例は、右頸部リンパ管腫の女児で、生後 25 日に腫瘍至全手術を施行。術後 2 週より創部感染 (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) を併発したため AMK 7 mg/kg と MINO 3 mg/kg を投与した。AMK 投与後 12 日目に血清総蛋白 4.0 g/dl, 尿中蛋白 34 g/日とネフローゼ症候群が出現した。尿中 β_2 MG 8,000 μ g/l 以上, NAG 133.4 U/l, および顕微鏡的血尿などの明らかな尿細管障害を認めたが、血清クレアチニン, Ccr は正常であった。LST では、MINO 陰性, AMK 陽性であった。本症例では、ただちに、AMK を中止し、プレドニソロンを投与したところ、AMK 中止後約 2 か月で蛋白尿が消失した。

本症におけるネフローゼ発生の機序として AMK による腎尿細管障害が生じ、尿細管上皮細胞成分が血中に放出され、抗体を産生し免疫複合体が形成され、ネフローゼが発症すると考えた。しかし、病理学的検査を施行できなかったこと、免疫学的に、抗体を検出できなかったことより、この説も仮説の域を出るものではないが、臨床的には、AMK によるネフローゼ発生の可能性が強く示唆されたので報告した。

261 ホジキン病に対する C-MOPP 療法の試み

土橋史明・山崎博之・倉石安庸
中村 督・尾関博重・青山辰夫
海渡裕郎・水沼信之・多田則道
高尾 匡・磯貝行秀

東京慈恵会医科大学第 3 内科

目的：本邦では、ホジキン病に関する治療成績の検討は充分にはされていない。我々は、過去 13 年間に 19 例のホジキン病を経験したので、その治療成績を報告する。

対象・方法：症例は、男性 14 例、女性 5 例、年齢の中央値 37 歳 (17~77 歳) であり、ANN ARBOR の臨床病期分類では、I 期 1 例、II 期 8 例、III 期 6 例、IV 期 4 例であり、これらのうち B-symptom を有した症例は 11 例であった。RYE の病型分類では、リンパ球優勢型 1 例、結節硬化型 6 例、混合細胞型 11 例、不明 1 例であった。治療は I・IIA 期には放射線治療を先行しその後補助化学療法として cyclophosphamide (CPM), vincristine (VCR), procarbazine (PCZ), prednisolone (PDN) による C-MOPP 療法を 10 コース施行し、II B・III・IV 期には C-MOPP 療法を 2 年間施行した。投与スケジュールは、CPM 500 mg/m² i.v., D 1, VCR 1 mg/body i.v., D 1, 8, PCZ 100 mg/body p.o., D 1-7,

PDN 40 mg/m² p.o., D 1-5 とし、以上を 2~3 週ごと

に繰り返した。
結果：C-MOPP 療法の直接効果を判定できる症例のうち評価可能例は 12 例であり、CR 10 例 (84%), 54 か月での予測寛解率 (KAPLAN-MEIER 法) は 64% であった。再発は 3 例 (30%), 死亡例は 2 例であり、12 例全例の 5 年生存率は 83% であった。I・IIA 期 5 例のうち 1 例は 14 か月目に再発し、残る 4 例は現在まで CR である。C-MOPP 療法の副作用としては、骨髄抑制、末梢神経障害、脱毛、悪心、嘔吐などであったが、臨床的に管理可能であった。

考察：CR 率は満足できるものであったが、無再発率は期待をやや下まわり、今後治療法、投与量について充分な検討をする必要があると思われた。

262 軟部組織悪性腫瘍に対する CAD 療法の試み

船越 哲・高尾 匡・小林 直
倉石安庸・多田恵子・平野明夫
浅井 治・磯貝行秀

東京慈恵会医科大学第 3 内科

目的：軟部組織悪性腫瘍症例に対し、cyclophosphamide (CPA), adriamycin (ADR), DTIC による併用化学療法 (CAD 療法) を施行し、治療効果を判定した。

対象および方法：転移巣を有する進行期症例 12 例、手術後補助化学療法例 2 例、計 14 例であり、男性 7 例、女性 7 例、年齢の中央値は 37.5 歳 (17~73 歳) であった。組織型は平滑筋肉腫 3 例、横紋筋肉腫 3 例、悪性線維性組織球腫 2 例、その他であった。前治療は手術 10 例、放射線療法 4 例、化学療法 3 例であった。薬剤の投与方法は、CPA 500 mg/m² i.v. day 1, ADR 40 mg/m² i.v. day 1, DTIC 200 mg/m² i.v. days 1~5 とし、3~4 週毎に反復した。

結果：評価可能症例は 12 例であり、CR は認めず、PR 3 例、NC 5 例、PD 4 例、奏効率 25%、奏効期間の中央値は 5 か月 (2~12 か月) であった。術後補助化学療法症例の無再発生存期間は、7 か月、35 か月以上であった。毒性は骨髄抑制が主たるものであり、白血球数 2,000/mm³ 以下への減少が 4 例 29%、血小板数 10×10³/mm³ 以下への減少が 2 例 14% にみられた。その他、嘔気・嘔吐、脱毛を全例に認めたが臨床的に管理可能であった。

考察：CAD 療法は奏効率 25%、奏効期間中央値 5 か月で、他の報告にやや劣るものであった。dose limiting factor は骨髄抑制と考えられた。今後効果増強のため

に、ADR の増量、他の active agent の導入、投与方法の再検討を行なう予定である。

263 再発・進行乳癌に対する ACFV 療法

藤井常宏^{1,2)}・倉石安庸¹⁾・小林 直¹⁾
中村 督¹⁾・薄井紀子¹⁾・山崎博之¹⁾
高崎信子¹⁾・佐野全生¹⁾・平野明夫¹⁾
萩原朝彦¹⁾・多田則道¹⁾・磯貝行秀¹⁾

東京慈恵会医科大学第3内科¹⁾、大森赤十字病院内科²⁾

再発・進行乳癌に対する標準的な化学療法の確立を目的として、ACFV 療法 (adriamycin 40 mg/m² i.v. day 1, cyclophosphamide 130 mg/m² i.v. days 1~5, tegafur 500 mg/m² p.o. 白血球数 2,000/mm³ 以下となるまで連日投与, vincristine 1.0 mg/m² i.v. day 1, 以上を 3~4 週毎に投与) を施行した。対象症例は 59 例であり、計測可能病変を 37 例、有しない症例は 22 例であった。観察期間は 2~85 か月、中央値 35 か月であった。計測可能病変を有する症例における奏効率は、CR 7 例 (19%), PR 21 例 (57%), CR+PR 28 例 (76%) であり、KAPLAN-MEIER 法による 50% 奏効期間は 15 か月であった。50% 生存期間は奏効例で 22 か月、非奏効例で 6 か月であり、その間に統計学的有意差を認めた ($p=0.01$ GENERALIZED WILCOXON 検定)。計測可能病変を有しない症例では、効果を有した症例の 50% 生存期間 33 か月であった。ACFV 療法による副作用として脱毛、骨髄抑制、胃腸障害、末梢神経障害等が認められ、骨髄抑制が dose-limiting factor であった。臨床的に充分管理可能であり本療法に起因すると思われる死亡例はなかった。

264 肺癌における併用療法の役割

—PPQ 療法および VEC 療法を中心に—

大橋泰彦・中尾 功・伊藤恵一
横山 正・西 一郎・鑑江隆夫
斉藤達雄

癌研究会附属病院内科

前回の本学会において、肺癌を中心としての PPQ 療法 (CDDP, Predmisulun, CQ 併用療法) の有用性について述べた。加うるに、肺小細胞癌に対して高い有効率を示した VEC 療法 (VCR, Etoposide, Ex 併用療法) の成績を示し、これらの併用療法の導入によって肺癌の化学療法の成績がいかに向上したかを検討してみた。

1985 年から 1986 年に癌研内科に入院した肺癌患者は 44 例であるが、このうち組織型の判明したものは腺癌

30 例、扁平上皮癌 3 例、小細胞癌 6 例、大細胞癌 2 例である。

化学療法の有効率についてみると、腺癌においては、PPQ 療法 5/13 (38.4%) の他に、ADM 4 例、LC-9018 1 例の胸腔内注入を行なった症例以外は有効例を認めなかった。小細胞癌に対しては VEC 療法にて 4/5 (80%) で有効であった他に、扁平上皮癌 0/3、大細胞癌 0/2 と有効例を認めなかった。

小細胞癌においては、有効例においても平均生存月数 13.8 か月と、十分な延命効果を示さなかったが、腺癌においては、PS 別にみると、PS 0 では有効例 27 か月、無効例 12 か月、PS 1 では有効例 52 か月、無効例 23 か月、PS 2 では有効例 16 か月、無効例 10 か月、PS 3 では有効例 22 か月、無効例 4.5 か月、PS 4 では無効例のみで 4 か月を、特に PS 2 および 3 での延命効果が示唆される。

このことから historical control との比較における生存期間の延長がこれらの有効な治療法に負うものと示唆されると考えられる。

265 VP-16, Cytosine arabinoside 併用療法における抗腫瘍効果増強に関する研究

大久保俊樹・東川正宗・川崎 肇
神谷 斉・桜井 実
三重大学小児科

目的：VP-16 と Cytosine arabinoside (ara-C) 併用療法における投与スケジュールと抗腫瘍効果との関係およびその原因解明を目的とした。

方法：L1210 担癌 BDF1 マウスに day 1, 4, 7 に ara-C 25 mg/kg, VP-16 15 mg/kg を下記のスケジュールで腹腔内投与し、治癒率と生存期間より抗腫瘍効果を検討した。ara-C の DNA への組み込み量は (3H) ara-C 1 uCi 投与後の酸不溶性分画の放射活性より算出した。

結果：1) VP-16, ara-C 単剤および両薬剤を同時投与すると各群とも治癒したマウスはなく、平均生存期間はそれぞれ 13.6±0.4, 19.8±3.5, 18.5±2.0 であり両薬剤の同時投与は less additive な相互作用を示した。しかし VP-16 を 6, 3 時間先行および 3, 6 時間後投与した時の治癒率はそれぞれ 80, 70, 20, 80% であった。2) 上記の腹水系 L1210 細胞において、ara-C 投与 1 時間後の DNA への組み込み量は ara-C 単剤投与に比し、VP-16 同時投与では 33% に減少したが VP-16 を 3, 6 時間先行投与すると 211%, 232% に増加した ara-C

total uptake の増加は軽度であり、この VP-16 先行投与による ara-C 組み込み量の増加は酸可溶性分画から不溶性分画への組み込み亢進によるものと考えられた。

266 乳癌に対する動注化学療法の特異性と工夫

竹原 繁芳・酒井 克治
森本 健・中谷 守一
大阪市立大学医学部第2外科

我々は Stage IIIb, Stage IV, n4i 乳癌に対して動注療法を加え、成績の向上を期待しているが、本療法は必ずしも簡便・容易なものではない。施行中の合併症は特有で、白血球数減少、発熱、菌血症などの発生時には適切な処置が必要である。昭和 59 年 2 月より昭和 61 年 11 月までに本法を施行した局所進行乳癌 20 例について検討を加えたので報告する。対象症例は平均年齢 57.5 歳、50 歳未満 7 例、50 歳以上 13 例で、手術前動注施行群 15 例、手術後群 5 例であった。T4b 因子による stage IIIb が 16 例、N3 による stage IIIb が 2 例、stage IV が 1 例、n4i が 1 例であった。経過中の白血球数減少は全例に認められ、2,000/cmm 以下となったもの 17 例、そのうち 1,000/cmm 以下となったもの 10 例であったがいずれも 2 週間以内に回復した。また、本法施行中ならびに施行後の発熱状況を調べると、37°C 以上 18 例中 17 例は動注チューブ留置開始後 2 日以内に low grade fever がみられ、38°C 以上の発熱が 5 日以上認められたものは 10 例であった。動注チューブの留置期間は 10 日以上のもの 10 例のうち 7 例は 38°C 以上の発熱が 5 日以上認められたのに対して、留置期間が 9 日以内であった場合は 3 例と減少する傾向を認めた。細菌学的検査特に本法施行中の血液培養を行なった 9 例について、5 例で細菌を検出した。3 例は *P. cepacia*、1 例は *Alkaligenes*、他の 1 例は *Pseudomonas* sp であった。disc 法による抗生剤感受性試験を行なったところ、PIPC によい感受性を示した。肺炎となった 1 例を除いて全例白血球減少の回復とともに炎症所見は改善した。以上、動注化学療法は決して簡便なものではなく、動注チューブの留置期間を短縮すること、感染予防のため抗生剤を使うなどの工夫が必要ではないかと考える。

267 組換え型ヒト・スーパーオキシド・デスマターゼによるプレオマイシンの副作用軽減について

藤本 二郎・森 武貞
大阪大学医学部第2内科

抗癌剤のなかには抗腫瘍効果が活性酸素の発生により発揮されるものが多いが、この活性酸素は癌組織だけでなく健常組織にも障害を与えるものである。しかも活性酸素の消去機構として代表的なスーパーオキシド・デスマターゼ (SOD) は担癌状態では減少し、これは特に著明であるので、担癌宿主への抗癌剤投与は健常臓器の障害を惹起しやすい。今回組換え型ヒト SOD (rSOD) を用い、担癌マウスにおいて、プレオマイシン (BLM) との併用効果について検討した。

無処置 Fujimoto ascites tumor (FAT) 担癌マウスの平均生存期間は 9.88 ± 0.33 日であるが、rSOD の 100 mg/kg sc×3 回では 11.94 ± 0.34 日とわずかながら有意の延長が認められた ($p < 0.001$)。

FAT 担癌マウスに BLM 75 mg/kg i. p. ×3 回を行なると生存期間は 22.00 ± 1.44 日、ここに rSOD 100 mg/kg sc×3 回を併用した場合は 19.21 ± 1.70 日で両者間には有意差は認められなかった。しかし BLM を 100 mg/kg i. p. ×3 回に増量すると生存期間は 14.86 ± 1.36 日とむしろ減少するにもかかわらず、rSOD の併用では 17.00 ± 2.01 日と BLM 単独よりも延長の傾向が認められた。BLM 120 mg/kg i. p. ×3 回の場合は 11.36 ± 0.80 日に対し、rSOD の併用では 16.79 ± 2.47 日と有意な生存延長が認められた ($p < 0.05$)。内臓の組織学的検査では BLM による肝・脾の変性・壊死と唾液腺の萎縮が rSOD により軽減されていることが認められた。

In vitro では KB 細胞に対する BLM 5~50 µg/ml の増殖阻害活性は rSOD 10^{-3} ~ 10^3 µg/ml により影響を受けなかったため、rSOD は直接 BLM そのものを不活化する作用はないと考えられた。

268 抗癌剤の骨髄抑制に対する G-CSF の影響

鈴木 恭子・加藤 武俊
愛知県がんセンター研究所

太田 和雄
同 病院内科

我々は顆粒球コロニー形成刺激物質 G-CSF が多くの抗癌剤でみられる副作用の白血球減少に有効であるかと

うかをヒト G-CSF の cDNA を組込んだベクターにより哺乳動物細胞で発現させ大量生産を可能にした recombinant G-CSF を用い、Cyclophosphamide (CPM) の白血球減少に対する影響を検討した。

正常 BDF1 マウスに L1210 白血病および P388 白血病に対しての CPM の optimal dose, 200 mg/kg を i.v. 投与すると末梢白血球数は3~4日後にかけ nadir を示し正常値の約 1/10 まで減少, その後徐々に回復し投与7~8日後には正常値まで回復する。CPM 投与の翌日より G-CSF 25~200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を4日間 i.v. 投与すると白血球数は3日後の nadir までは単剤と同様に減少するが4~5日後には単剤より高い値を示し回復が早くなった。特に G-CSF 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上で有意な差が得られたが, 明らかな濃度依存性はみられなかった。G-CSF 投与群は CPM 単剤より顆粒球の増加が早く5日後には NL 比の逆転がみられた。CPM 投与と同時に (d0), 翌日 (d1), 2日後 (d2), 3日後 (d3) に1日4回2時間おきに G-CSF 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を i.v. 投与すると d0, d1, d3 で投与翌日に顆粒球の増加により単剤より高い値を示したが, nadir の値は同じで回復も単剤と同じであった。CPM 200 mg/kg を白血球数がほぼ回復する7日ごとに3回投与し, 毎回その翌日より G-CSF 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を4日間 i.v. 投与すると nadir の軽減はみられなかったが, CPM 投与後5日後には3回ともほぼ正常値まで回復した。そこで CPM を5日毎に繰り返し投与し G-CSF 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を毎回翌日より4日間投与すると回復は次第に遅くなるが, 常に単剤よりは早い回復をした。また P388 担癌 BDF1 マウス (10⁶/マウス i.p.) に CPM を d1 投与し, G-CSF 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を d2~5 で i.p. 投与すると CPM 150~200 mg/kg において CPM 単剤に比べ生存日数の延長がみられた。以上 G-CSF は CPM による白血球減少を防ぐことはできなかったが, 持続投与により回復を早め抗腫瘍効果を高めた。

269 肺癌を中心とした 5-FU, leucovorin 大量併用療法の Phase I/II Study

大江裕一郎・新海 哲・江口研二
佐々木康綱・田村友秀・藤原康弘
中川 和彦*・湊 浩一*・前 昌宏
中山 治彦・国頭英夫・西條長宏

国立がんセンター病院内科, 同 薬効試験部*

目的: 大量 leucovorin (LV) 併用時の 5-FU の dose-limiting toxicity (DLT) および maximum tolerated dose (MTD) を決定し, 5-FU, 大量 LV 併用

療法の肺非小細胞癌, 大腸癌に対する有効性を検討するために Phase I/II Study を行なった。

方法: 対象症例は既治療例を中心に手術不能な肺非小細胞癌 30 例, 大腸癌の肺転移 11 例, その他の肺転移 2 例とした。年齢は 41~79 歳, 平均 62 歳で PS は 3 以下とした。5-FU 600 mg/m², LV 500 mg/m² を週 1 回, 6 週間連続投与を 5 例に行ない, 安全性を確認した上で, 5-FU を 800 mg/m² に増量した。

成績: Phase I Study の結果, 5-FU 800 mg/m² 投与では血液毒性および下痢, 口内炎などの消化器毒性が共に高度で DLT であり, MTD は 5-FU 800 mg/m² 以下であると考えられた。5-FU 800 mg/m² 投与を行なったシスプラチン無効の肺癌 1 例に PR を認めた。Phase II Study は 5-FU 600 mg/m² で肺非小細胞癌 25 例, (初回治療例 5 例), 大腸癌 9 例 (初回治療例 1 例) に対して行なっているが, 有効例は得られていない。

結論: 本療法の DLT は血液毒性, 消化器毒性であり, 5-FU の MTD は 800 mg/m² 未満であった。今後, 未治療例を対象とした有効性の検討が必要である。

270 アンスラサイクリン系抗癌剤の血中からの抽出法の検討

高尾亞由子・岡本公彰・藤田 浩
鶴見大学歯学部細菌学教室

アンスラサイクリン系抗癌剤の血中濃度測定には, 高速液体クロマトグラフ (HPLC) と蛍光検出器が広く用いられ, 多くの測定法が報告されている。今回, 我々は, アンスラサイクリン系の代表的薬剤である adriamycin (ADR) について, HPLC 用サンプルの血漿からの調製法を, 簡便性, 回収率の点から比較検討した。

方法: 健康ウサギ血漿に, ADR, 13-di-hydro-ADR (ADR-ol) および内部標準物質 daunomycin (DNM) を添加し, 各方法により, サンプル調製を行なった。分析には, 逆相系カラム μ Bondapak C18 を用い, 移動相ギ酸緩衝液-CH₃CN (65/35), 蛍光検出 (Ex. 470 nm, Em. 580 nm) で薬剤濃度を測定した。

結果: 血漿中からアルカリ性条件下, 薬剤を有機溶媒で2回抽出した。その結果, 一般的に用いられている, CHCl₃-MeOH, CHCl₃-isopropanol (IPA) では, CHCl₃-IPA の方が, ADR-ol の回収が高い傾向にあった。また, 血漿にさきに IPA を混和し, 遠心上清を CHCl₃ 抽出する VAN LANCKERらの方法は, 混合溶媒の2回抽出に比べ, 手間がかからず, ADR, ADR-ol の回収も良好であった。次に, より簡便な手順として, 酸-アルコールで血漿の除タンパクのみ行なう方法が報告されてい

る。そこで、IPA で除タンパク後、遠心上清を dry up する方法を検討した。その結果、ADR、ADR-ol の回収は良好であり、ウサギにおいては、実際の血中濃度測定でも、妥当な測定値が得られた。今回は、aglycone の測定は行っていないが、母薬剤と活性代謝物の分析には、本法は、簡便性の点で有用と思われる。今後、ヒト血漿での実験等、臨床検体への応用について検討したい。

271 血液透析患者の 5-Fu 誘導体の血中動態

杉本健一・大江裕一郎・増岡秀一
宮川政昭・宮原 正
東京慈恵会医科大学第 2 内科

慢性腎不全維持透析患者に消化器癌を合併する症例が増加し、適性化学療法施行の必要性が高まっている。腎不全患者に抗癌剤を投与する場合、その薬剤動態、透析性が問題となる。消化器腫瘍を合併した維持透析患者に 5-FU 誘導体であるフトラフルを投与し、透析中の血中濃度を測定し、その投与方法につき検討したので報告する。

方法：維持透析中に発症した胃癌 4 例、大腸癌 2 例に対し、フトラフルを経直腸的に 1 日 750 mg、あるいは経口的に 1 日 3 回 600 mg を投与し、フトラフルおよび変化体である 5-FU の血中濃度を測定した。透析前、開始 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間目にそれぞれダイアライザー前後で採血し、フトラフルは HPLC 法、5-FU は GC-MF 法により測定した。

結果：(1) フトラフル経直腸的投与の場合：透析開始後より血中フトラフル濃度は低下し、透析終了時 64.2% の低下を示した。ダイアライザー前後の除去率は 57.6% であった。また、5-FU 濃度も透析により 52.0% に低下し、除去率は 34.4% であった。(2) フトラフル経口投与の場合：血中フトラフル濃度は徐々に低下し、透析による除去率は 60.9% であった。血中 5-FU 濃度も同様に低下し、除去率は 45.6% であった。(3) フトラフル継続投与では、明らかな副作用は認めなかった。(4) 5-FU 200 mg を継続投与した症例では、蓄積性は認めなかったが高率に副作用が出現した。

結論：以上より、フトラフル、5-FU ともに透析性があり、維持透析患者であっても充分使用可能な薬剤であると考えられるが、5-FU 投与時には副作用に対する十分な注意が必要と思われる。

272 血液透析患者への CIS-PLATIN(CD-DP) 投与時における pharmacokinetics

田辺 昇^{*1,*2}・後藤 光良・森田博之
中村康一・後藤 達彦・稲垣治郎
山中直樹・木村喜代二^{*1}
名古屋記念病院^{*1}、名古屋大学第一内科^{*2}

目的：血液透析患者 (HD 患者) に合併した悪性腫瘍に対する抗癌剤としての CDDP の可能性を知るために、子宮頸癌Ⅳ期の HD 患者と非腎不全担癌患者についての CDDP の pharmacokinetics の比較を行なった。

対象と方法：49 歳女性の子宮頸癌Ⅳ期の HD 患者に対し CDDP 30 mg を 30 分にて点滴静注を 2 コース行ない、経時的に採血し、total-platin (T-PT) および、MPS-1 (amicon) を用いて限外濾過した検体にて free-platin (F-PT) を日立ゼーマン原子分光光度計にて測定した。また 30 mg 隔日投与時の T-PT、F-PT を定量し透析の影響をあわせて検討した。一方、非腎不全担癌患者 (肺癌、胃癌、外陰部癌) に対し同様の投与を行なった際の T-PT、F-PT を測定した。

結果：T-PT のクリアランス (CL) は HD、非腎不全患者に差は認められなかったが、F-PT の CL は HD 患者において非腎不全患者に比し低下していた。CDDP の蛋白結合率の時間的増加は HD 患者において緩徐であった。さらに T-TP および F-PT の透析による除去はシャント動脈側 F-PT 濃度と正の相関性を示した。臨床的には、腎機能の低下による骨髄抑制の増強は見られなかった。

考察：HD 担癌患者においても投与より透析までの時間の調節によって CDDP の抗腫瘍効果を期待し得る投与量が投与可能であると考えられた。

273 CDDP 動注例における体内動態の検討

富田 文貞・森鼻 健史
足利赤十字病院歯科口腔外科

藤村 昭子
同 耳鼻咽喉科
奥野 哲治
同 放射線科

頭頸部悪性腫瘍に対して neo-adjuvant chemotherapy

として cisplatin を中心とした化学療法が広く行なわれ良好な成績をあげている。特に動注法による投与が効果拡大および、副作用軽減の両面に優れているとの報告が見られる。しかし本剤の薬理作用や体内動態について十分な解明がなされているとはいえず至適投与方法の確立のため検討が行なわれている。

今回我々は、本剤 25 mg の選択的動注を行ない血中動態の検討を行なったので報告する。

投与対象は、1987 4 月より 1988 3 月までに当院受診した頭頸部悪性腫瘍患者 10 名 12 症例で男性 8 例、女性 2 例、平均年齢 60 歳、部位別では、上顎 6 例、舌 4 例、舌口腔底 1 例、喉頭 1 例で、組織別では上顎で 3 例の腺様嚢胞癌、その他はすべて扁平上皮癌であった。投与方法は大動脈穿刺による選択的動脈内カテーテル挿入により腫瘍部への血流確認後、本剤 25 mg、50 ml を約 5 分で注入し経時的に前腕正中静脈より採血し、total-pt と free-pt を北里バイオケミカルラボラトリーズにて、原子吸光法により測定した。

Total-pt の平均値は、直後 1,021 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分 0.668 $\mu\text{g/ml}$ 、1 h 0.511 $\mu\text{g/ml}$ でその後緩慢な減少となり長期にわたり残存しているが、free-pt は、直後に 0.731 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した後 30 分で 0.387 $\mu\text{g/ml}$ と急激に減少し、6~12 時間で測定限界以下となる。当院で過去に行なった 75 mg/body 3 時間 DIV との比較を行なうと、total-pt では、ピークで 1/2 程度であるが、free-pt では 25 mg 動注例の方が高い値を示した。STS を併用した症例が 6 例あったが血中濃度ではかなり個体差が大きく STS の影響は明らかではなかった。

抗腫瘍作用を示すのは free-pt であるといわれており、free-pt 濃度が高値となる one shot-動注は、有効な投与方法と考えられ、動注局所の腫瘍内濃度は、さらに高くなると推定される。

274 Carmofur の人癌組織内濃度について

—錠剤、細粒、坐剤による比較—

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫
天使病院外科

Carmofur (以下 HCFU) は、現在広く使用されている 5-fluorouracil (5-FU) 系の抗癌剤であるが、錠剤、細粒剤が内服用として提供されている。内服剤は胃腸障害の副作用があり、症例によっては坐剤の有用なことも多い。今回提供された HCFU 300 mg 含有の坐剤を使用して、乳癌 5 例、結腸癌 3 例、その他 1 例の 9 例に対して人癌組織内の濃度を検索し、あわせてすでに報告した HCFU 錠剤、細粒 600 mg 内服後の濃度との比較検

討を試みた。錠剤症例は乳癌 4 例、結腸、直腸癌 4 例、細粒症例は乳癌 6 例、結腸その他 3 例を使用し、胃癌例は坐剤症例のないため比較症例より除いた。

血中濃度は、錠剤で HCFU 1.46 \pm 1.01 $\mu\text{g/ml}$ 、5-FU 0.19 \pm 0.18 $\mu\text{g/ml}$ を示し、細粒で HCFU 2.71 \pm 2.40 $\mu\text{g/ml}$ 、5-FU 0.51 \pm 0.66 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。坐剤の血中濃度は HCFU 0.60 \pm 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 、5-FU 0.15 \pm 0.08 $\mu\text{g/ml}$ であった。この数値は錠剤、細粒に比して低値であった。

組織内濃度は錠剤で HCFU 0.26 \pm 0.28 $\mu\text{g/g}$ 、5-FU 0.04 \pm 0.05 $\mu\text{g/g}$ 、細粒で HCFU 1.11 \pm 0.41 $\mu\text{g/g}$ 、5-FU 0.13 \pm 0.13 $\mu\text{g/g}$ であった。坐剤では HCFU 0.07 \pm 0.06 $\mu\text{g/g}$ 、5-FU 0.03 \pm 0.02 $\mu\text{g/g}$ を示した。

この結果、血中濃度において坐剤は低値を示すが、組織内濃度では差が少ないものと推定され、坐剤の有用性が認められるものといえる。

275 ホルモン依存性ヒト乳癌株 Br-10 を継代中に発生したホルモン非依存性腺癌 BX-1 の性状

岡 昭一・久保田哲朗・内海俊明
井上 聡・葛岡 真彦・有沢淑人
首藤昭彦・榎本 耕治・石引久彌
阿部令彦

慶應義塾大学医学部外科学教室

洪 淳一・椎名 栄一
埼玉中央病院外科

浅沼史樹・山田好則・河村栄二
北里研究所病院外科

ホルモン依存性でヌードマウスに継代可能なヒト乳癌株 Br-10 は 1974 年 7 月に国立がんセンター研究所において広橋らによって樹立され、以降 14 年のあいだ同施設および慶大外科とその関連施設において継代維持されてきた。

1986 年 4 月 5 日に埼玉中央病院で移植された 51 代目の腫瘍の一部に異常に増殖が速く、組織学的に異なる腫瘍が発見された。時を同じくして他の 2 施設においても同様な腫瘍が見いだされ、BX-1 と命名された。この腫瘍の起源は 1985 年 6 月 28 日に北里研究所病院外科で移植された 49 代目の腫瘍にたどり着き、これ以前の株を起源とする腫瘍では同様な異常増殖は見られなかった。BX-1 の腫瘍増殖時間は 4 日と Br-10 の 10 日と比して速く、Br-10 が雄マウスでは増殖しないのに対して BX-1 は雌雄マウス共に同様な増殖を示した。BX-1

は estradiol+progesterone の投与により増殖は促進されず、雌雄マウスに移植して tamoxifen を投与しても反応しなかった。組織学的には Br-10 が充実腺癌の像を呈するのに対して、BX-1 は Br-10 より小さい腫瘍細胞が腺腔を形成して増殖する形態を示し、核の分裂像は多く腫瘍中にしめる壊死部分が多かった。BX-1 の胸腺正常同系マウスに対する移植は拒絶されたが、BX-1 の染色体分析ではマウス由来の染色体しか見いだされず、BX-1 は Br-10 継代中に自然発生したマウス由来腺癌であると考えられた。

276 ホルモン依存性ヒト乳癌株 ZR-75-1 のヌードマウスへの移植と内分泌療法感受性

久保田哲朗・岡 昭一・内海俊明
井上 聡・葛岡真彦・首藤昭彦
有沢 淑人・榎本耕治・石引久彌
阿部 令彦

慶應義塾大学医学部外科学教室

ZR-75-1 は *in vitro* のヒト乳癌細胞株であり、estrogen receptor (ER) 陽性で各種ホルモン剤に反応することが知られている。

ZR-75-1 培養細胞株 10^7 個を 0.5 ml の RPMI 1640 に懸濁し、BALB/c 雌ヌードマウスの大腿筋肉内に投与し、50 mg/kg の estradiol (E_2) ベレットを側背部皮下に挿入し徐放的に外因性 E_2 を補給した。約 3 か月後に大腿筋肉内に形成した腫瘍を切除し、別の雌ヌードマウスの側背部皮下に腫瘍を移植し (1) 無処置群、(2) E_2 5 mg/kg+progesterone 250 mg/kg (EP) 1×筋肉内投与群、(3) E_2 ベレット 50 mg/kg 皮下投与群の 3 群を設定して増殖を観察した。さらに EP を一回投与して腫瘍が対数増殖を開始した時点で、tamoxifen (TAM) 5 mg/kg を週 2 回投与しその抗腫瘍効果を他の乳癌株の場合と比較した。

ZR-75-1 は、無処置雌マウスでは増殖しなかったが消失もせず、 E_2 50 mg/kg 群の増殖は EP 群に比して速やかであった。EP 1 回投与時における ZR-75-1 の腫瘍倍加時間は 10.2 ± 4.4 日であり、6 種類のヒト乳癌株の増殖速度は $MX-1 > Br-10 > T-61 > ZR-75-1 > R-27 > MCF-7$ の順に速かった。ZR-75-1 のホルモン (E_2) 依存性は MCF-7 よりも低く、R-27 とほぼ同程度であり、Br-10、T-61、MX-1 よりも高いものと考えられた。TAM は R-27、Br-10 に対しては有効であり、MCF-7 に対しては marginal な効果を示し、ZR-75-1、T-61、MX-1 に対しては無効であった。ヒト乳癌株の

E_2 依存性の高低は必ずしも TAM 感受性に関与せず、内分泌療法剤に対するヒト乳癌の感受性は E_2 依存性からは独立した因子であることが示唆された。

277 ER 陽性ヒト乳癌株に対する化学・内分泌併用療法

—UFT とホルモン剤の併用について—

内海俊明・久保田哲朗・岡 昭一
榎本耕治・石引 久彌・阿部令彦
慶應義塾大学医学部外科学教室

浅沼史樹・山田好則・河村栄二
北里研究所病院外科

洪 淳一・椎名 栄一
埼玉中央病院外科

乳癌術後の補助療法としての tegafur と tamoxifen (TAM) の併用は estrogen receptor (ER) 陽性の乳癌症例の予後を向上させることが示されている。この化学・内分泌療法併用効果の機作をあきらかにするために、ER 陽性ヒト乳癌株を用いて UFT+TAM および UFT+medroxy progesterone acetate (MPA) による併用効果を検討した。実験は各 3 施設で独立して行ない、必ず同じ治療群を設定して quality control とした。

Br-10 または R-27 を雌ヌードマウス皮下に移植し腫瘍が対数増殖を開始した時点で、UFT 20 mg/kg 連日経口、TAM 5 mg/kg 2x/wk 筋注、MPA 100 mg/kg 連日経口の治療を各単独群、UFT+TAM、UFT+MPA 群に分けて開始した。抗腫瘍効果の判定は、腫瘍の増殖曲線、実験終了時の実測腫瘍重量によって行なった。

TAM 単独群は Br-10 には無効、R-27 には有効であり、UFT 単独群は両腫瘍に無効であった。UFT+TAM 群の併用効果は R-27 にみられたが、Br-10 ではみられなかった。UFT 単独群、MPA 単独群、UFT+MPA 群はいずれも Br-10 および R-27 に対して無効であった。3 施設の間の実験誤差は実測腫瘍重量で 10% 前後であり、有効・無効の判定が相違することなく、実験の再現性が示された。

化学・内分泌療法の併用抗腫瘍効果発現には組み合わせられる薬剤のいずれかが単独で有効であることが必要であると考えられた。

278 KT 6149 および RM-49 のヌードマウス可移植性ヒト癌株に対する抗腫瘍効果の検討

首藤 昭彦・井上 聡・有沢淑人
葛岡 真彦・内海俊明・岡 昭一
久保田哲朗・石引久彌・阿部令彦
慶應義塾大学医学部外科学教室

MMC の 2 種類の関連化合物質の抗腫瘍効果をヌードマウス可移植性ヒト癌株を用いて検討した。KT 6149 は MMC のキノン基にアミノ酸を結合させた抗癌抗生物質であり、各種動物腫瘍で誘導された MMC 耐性株に対して抗腫瘍効果を発揮すると報告されている。ABL/c nu/nu 雄マウスに皮下移植された胃癌株 7 株 (H-111, St-4, St-15, St-40, SC-2-JCK, SC-6-JCK, Exp-4), 乳癌株 1 株 (MX-1), 結腸癌株 1 株 (Co-4) が対数増殖を開始した時点で、MMC は 6 mg/kg, KT 6149 15 mg/kg または 12 mg/kg, RM-49 は 50 mg/kg をそれぞれ静脈内・腹腔内投与した。抗腫瘍効果の判定は相対平均腫瘍重量比 (T/C) の実験期間中の最小値により行なった。KT 6149 のヌードマウスにおける MTD は静脈内・腹腔内投与ともに 15 mg/kg と推定された。また、抗腫瘍スペクトラムは KT 6149 では mitomycin C のスペクトラムに類似しており、mitomycin 耐性株に対する高い抗腫瘍効果は認められなかった。RM-49 の MTD は腹腔内投与では 50 mg/kg 以下と推定された。RM-49 は St-4 に対しては静脈内投与の方が有効であったが、SC-2-JCK に対する抗腫瘍効果は投与経路によらず一定であった。

279 抗癌剤および LAK 細胞の併用時における *in vitro* での殺細胞性の検討

小林 国彦・日野光紀・広 沢 彰
吾妻安良太・松坂三枝・大塚麻理子
渋谷 昌彦・酒井茂利・飯塚 和弘
馬 場 誠・青山昭徳・仁井谷久暢
日本医科大学臨床病理科

目的: LAK 細胞の殺細胞効果が既存の抗癌剤との併用においてどのような相互作用を示すかに付きヒト腫瘍細胞株を用いて *in vitro* で検討した。

方法: LAK 細胞は健康人末梢血リンパ球を γ IL-2 とともに 4 日間培養したものをを用いた。①ヒト腫瘍細胞株を用いて、抗癌剤による殺細胞効果と LAK 細胞による殺細胞効果の相互効果をみるため二重寒天培地を用いた

colony-forming assay にて検討した。②次にこの相加効果が、抗癌剤→LAK 細胞暴露 (sequential exposure) と抗癌剤+LAK 細胞同時暴露 (concurrent exposure) によって変化するか否かを検討した。③また、各種抗癌剤に 1 時間暴露後 24, 48, 72 時間後に LAK 細胞を暴露させその LAK 活性を ^{51}Cr -releasing assay にて測定し、LAK 活性の変化を検討した。なお、使用した cell line と (薬剤) は、①K-562 において (CDDP, MMC, VDS, ADM), PC-9 と PC-14 (CDDP, MMC), ②PC-9, K-562 (CDDP, MMC), ③Daudi (ADM, CDDP, MMC), PC-14 (CDDP, MMC) であった。

結果: ①抗癌剤と LAK 細胞の抗腫瘍効果は、それぞれを単独で使用するよりは増強され相加効果を示した。②この相加効果は、抗癌剤と LAK 細胞を concurrent, sequential に作用させても変わらず、抗癌剤が LAK 細胞の activity に影響しないと思われた。③抗癌剤処置後、24, 48, 72 時間後の腫瘍細胞に対する LAK 細胞の感受性は変化せず、元株に対するものと同様であり、相加効果は保たれると思われた。

280 SRC assay を用いた弗化ピリミジン系制がん剤とヒト組みかえ型 IFN- α A/D の併用効果の検討

高上真一・西山正彦・桐原義昌
佐伯俊昭・新本 稔・服部孝雄
広島大学原医研外科

ヌードマウス可移植ヒト胃癌株 SH-10, 同大腸がん株 CH-4, CH-5 を用い、4 日法にて SRC assay を行なった。使用した制がん剤は 5-FU, FT 207, UFT, HCFU, 5' DFUR の 5 種類とした。SRC assay での薬剤投与濃度は LD₅₀ の 1/3 を中心に 3 濃度で抗腫瘍効果を判定し、マウスの死亡の有無、体重減少率を加味し決定した。すなわち 5-FU は 50 mg/kg, FT 207 473 mg/kg, UFT 433 mg/kg, HCFU 50 mg/kg, 5' DFUR 123 mg/kg とし 5-FU の腹腔内投与を除き、すべて強制経口投与とした。IFN- α A/D も同様に検討し 10 万単位とし、投与経路は腹腔内投与とした。薬剤投与はすべて腎皮下移植翌日より 3 日間連日とした。抗腫瘍効果の判定は T/C (%) を求め、併用効果の判定は VALERIOTE らの方法に準じて行なった。単剤投与群で最も効果のあった薬剤は SH-10 では UFT, CH-4 で IFN- α A/D, CH-5 では 5-FU であった。併用投与群での T/C (%) は各群間で有意の差は認められず、SH-10 では 83.1 ± 7.5%, SH-4 では 69.8 ± 10.3%, CH-5 では 72.3 ± 2.2% となった。相乗効果と判定されたものは SH-10

における 5-FU, HCFU, 5' DFUR との併用群, および CH-5 における UFT, HCFU, 5' DFUR との併用群であった。亜相加効果は CH-5 における 5-FU, FT 207 との併用群に認められた。拮抗作用と判定されたのは CH-4 における 5' DFUR との併用群のみで他は干渉作用となった。CH-4 は IFN- α A/D 単剤での抗腫瘍効果が著明であったため, すべての併用投与群で干渉あるいは拮抗作用と判定されたと考えられた。各腫瘍で薬剤に対する感受性に差はあるが, 併用にてより高い抗腫瘍効果が得られる可能性が示唆された。

281 成人 T 細胞白血病に対するインターフェロン療法を試み

稲本幸雄・薄井紀子・倉石安庸
高崎信子・佐野全生・荻原朝彦
磯貝行秀

東京慈恵会医科大学第 3 内科

小川 一 誠
癌研・化学療法科

目的: 成人 T 細胞白血病 (ATL) は種々の化学療法に抵抗性を示し, いまだに確立された治療法はない。我々は Interferon- α である Human Lymphoblastoid Interferon (HLBI) を ATL 症例に投与しその有効性を検討したので報告する。

対象と方法: 対象症例は 1982 年 4 月より 1988 年 4 月までに入院の 5 例 (男性 4 例, 女性 1 例) である。年齢は 42~70 歳, PS は 1~3, ATL の病型分類では急性型 3 例, 急性転化型 2 例である。身体的所見では, 皮疹およびリンパ節腫大は 5 例, 肺病変は 3 例に認められた。末梢白血球数 8,500~34,600/cmm (ATL 細胞は 22~40%) であった。前治療に化学療法を有する症例は 3 例であった。HLBI の投与方法は 3~6 MU/body 連日または隔日筋肉内投与を原則としたが, 1 例では 9 MU/body 以上の大量を点滴静注した。効果判定は木村の基準, および, 日本癌治療学会効果判定基準に準拠した。

結果: 全例評価可能で, 非常に急速な経過をたどった 1 例を除いて, 5 例中 4 例に部分寛解 (PR) が得られた。また, 5 例全例に効果に先がけて単球数の増加を認めた。副作用は発熱, 全身倦怠感, 消化器症状等で, いずれも臨的に管理可能であった。

考案: ATL は HIV の関与する悪性腫瘍であり, 細胞性免疫の低下が各種抗癌剤による治療を困難にしている。この点で抗腫瘍効果, 抗ウイルス作用, 免疫賦活作

用を有する IFN を用いた治療は有望な治療と思われる。以後症例を重ね, その至適投与方法および他の抗癌剤との併用療法についても検討していきたい。

282 エリスロマイシンのマクロファージ増殖刺激作用

片平潤一・深田 智子・戸塚恭一
熊田徹平・清水喜八郎
東京女子医大内科

慢性汎細気管支炎 (DPB) に対するエリスロマイシンの少量長期投与の有効性は, 直接的な抗菌活性でのみ説明するのは困難である。さきに報告した本剤のマクロファージ (M ϕ) 増殖刺激作用のみならず, その免疫学的作用についても検討して作用機序を考察する。実験 1; ヒト造血幹細胞に対する影響をコロニーアッセイで検討した。本剤は顆粒球系, 赤芽球系に対しては影響が弱く, 巨核球系, 混合コロニーには軽度抑制を示したが, M ϕ 系には容量依存的に増殖を刺激した。ミオカマイシン (MOM), ジョサマイシン (JM) にはこうした作用はなかった。実験 2; 軟寒天培養では, 刺激因子として PHA 刺激白血球培養上清添加時と同様に, 無添加のときも M ϕ 前駆細胞に対して本剤は容量依存的に増殖刺激し, 0.5 から 2 μ g/ml 程度で本剤無添加のときの約 3 倍のコロニーが形成された。MOM, JM では容量依存的に抑制した。実験 3; 正常末梢血中付着細胞に本剤を添加して培養すると, NBT 還元能, ラテックス食能ともに亢進した。実験 4; 骨髄中付着細胞と本剤を培養した上清のマウス胸腺細胞に対する増殖刺激を検討すると, 本剤は明らかに増殖刺激因子の付着細胞からの放出を高めた。実験 5; この因子が IL-1 であることを確認するために, 末梢血中付着細胞と各濃度の本剤を培養して上清中の IL-1 を ELISA 法で測定した。すると本剤 1 μ g/ml で特に IL-1 β の産生が増加していた。この際, T 細胞や NK 細胞と混合培養しても影響なかった。これらの実験より, エリスロマイシンは単球/M ϕ に直接作用して分化増殖を刺激するのみならず, NBT 還元能や食能, IL-1 の産生などの単球/M ϕ の細菌感染に対する機能をも直接刺激することが示唆された。これらの作用が DPB に対する本剤の有効性の 1 つの機序と考えられ, さらに検討中である。

283 遺伝子組換えヒト interleukin-2(TG-P-3) のマウス実験感染に対する防御効果 (その 1)

—*Klebsiella pneumoniae* の腹腔内接種に対する
防御効果—

飯沢 祐史・中尾 雅文
近藤 正照・山崎 俊幸
武田薬品中央研究所

目的：さきに我々は *Klebsiella pneumoniae* によるマウス慢性呼吸器感染症に対して遺伝子組換えヒト interleukin-2 (TGP-3) が治療効果および予防効果を有することを報告した。今回 TGP-3 の感染予防効果に着目し、*K. pneumoniae* をマウス腹腔内に接種する致死感染症に対する TGP-3 前投与の効果を調べた。

方法：TGP-3 は 1 日 1 回、マウス当たり 0.2 ml (0.2~20 μ g/マウス) を 7 日間連続皮下投与した。*K. pneumoniae* No. 27 をマウス腹腔内に接種し、マウス死亡経過、腹腔内菌数および細胞数推移を調べて、TGP-3 投与の効果を判定した。また、一部の実験では菌接種 2 日前に cyclophosphamide (CY) の 200 mg/kg を腹腔内に投与した。

結果および考察：TGP-3 の 20 μ g/マウスを 1 日 1 回 7 日間皮下投与すると、マウスは *K. pneumoniae* 腹腔内接種による致死感染に対する抵抗性を獲得した。この効果は、抗アシアロ GM1 抗体を投与しても消失しなかった。菌接種直後の腹腔マクロファージ (M ϕ) 数は TGP-3 投与群で有意に多く、TGP-3 非投与マウスの約 2 倍になっていた。菌接種後腹腔内に浸潤する多形核白血球 (PMN) 数も TGP-3 投与群で高値を示した。菌接種 2 日前、すなわち 6 日目の TGP-3 投与 2 時間後に CY を腹腔内投与すると、菌接種直後の腹腔 M ϕ 数および菌接種後の腹腔内浸潤 PMN 数がともに TGP-3 非投与マウスのそれらより低下したが、感染防御効果が発現された。

以上の結果から *K. pneumoniae* の腹腔内接種による致死感染症に対して、TGP-3 が予防効果を有することが示された。また、その効果発現に食細胞数の増加が関与していること、さらに CY 投与実験では、TGP-3 投与群の食細胞数が低下したにもかかわらず防御効果がみられたことから、食細胞機能の活性化も関与している可能性が示唆された。

284 遺伝子組換えヒト interleukin-2(TG-P-3) のマウス実験感染に対する防御効果 (その 2)

—感染防御効果発現機序の解析—

飯沢 祐史・中尾 雅文
近藤 正照・山崎 俊幸
武田薬品中央研究所

目的：先の演題で遺伝子組換えヒト interleukin-2 (TGP-3) がマウスに感染抵抗性を与えることが明らかになった。そこで次に、その効果発現機序を解析する目的で、TGP-3 投与マウスの食細胞数および食細胞機能の変化について調べた。

方法：TGP-3 は 20 mg/マウスを 1 日 1 回 7 日間連続皮下投与した。また、一部の実験では TGP-3 の 6 日目の投与 2 時間後に cyclophosphamide (CY) の 200 mg/kg を腹腔内投与した。腹腔マクロファージ (M ϕ) 数推移、腔腹 M ϕ のラテックス貪食能、マウスカーボンクリアランス能および血清の *Klebsiella pneumoniae* に対する増殖抑制能等について検討した。

結果および考察：TGP-3 の 2 日目の投与後から腔腹 M ϕ 数は増加し始め、7 日間投与後には TGP-3 非投与群の約 2 倍となった。TGP-3 投与群に CY を投与すると、CY 投与 1 日後に腔腹 M ϕ 数は急激に減少し、TGP-3 非投与群より低くなった。TGP-3 を投与したマウスでは、腔腹 M ϕ のラテックス貪食能およびカーボンクリアランス能が高まった。これらの効果は CY を投与した場合にも同様に観察された。また、TGP-3 を投与したマウスの血清中では、*K. pneumoniae* の増殖が抑制された。この増殖抑制効果は、血清を 56°C で 30 分間加熱しても観察された。さらに CY を投与した場合にも、TGP-3 投与マウスの血清中で菌の増殖が抑制された。

以上の結果から TGP-3 を投与することによって腔腹 M ϕ 数が増加するとともに腔腹 M ϕ および網内系の機能が高まることが明らかになり、これらの機能亢進がさきの演題で示した TGP-3 の感染防御効果発現に関与していると考えられた。さらに CY を投与すると腔腹 M ϕ 数が低下したが、残存 M ϕ の貪食能は高まっており、かつ網内系の機能も CY 非投与の場合と同様に亢進していることから、TGP-3 投与によって少なくとも CY 非感受性細胞の機能が亢進することが示された。

285 新抗癌剤 KT 6149 のヒト肺非小細胞癌培養細胞に対する *in vitro* 感受性

大江裕一郎・新海 哲・江口研二
佐々木康綱・田村友秀・藤原康弘
中川 和彦*・渡 浩一*・前 昌宏
中山 治彦・国頭英夫・西條長宏
国立がんセンター病院内科, 同薬効試験部*

目的: Mitomycin C の誘導体である新抗癌剤 KT 6149 の肺癌に対する臨床効果を予測し, 臨床導入の可能性を検討するために *in vitro* で効腫瘍効果を比較検討した。

方法: ヒト肺癌培養細胞株および同シスプラチン耐性株を用い Clonogenic Assay で効腫瘍効果を検討した。薬剤は KT 6149, MMC, CDDP, VP-16, ADM を使用し, 持続接触での IC_{50} 値を求め, peak plasma concentration (PPC) の予測値および PPC 値より relative antitumor activity (PPC/IC_{50}) を算出した。

結果: IC_{50} の平均値, PPC/IC_{50} は以下の通りである。

	$IC_{50}(\mu g/ml)/(PPC/IC_{50})$		
	KT 6149	MMC	CDDP
PC-7	0.049/31	0.024/22	0.42/6.0
PC-7/1.0	0.046/34	0.040/13	1.50/1.7
PC-9	0.058/27	0.040/13	0.20/13
PC-9/0.5	0.068/23	0.039/13	1.33/1.8
PC-13	0.069/22	0.044/12	0.75/3.3
PC-14	0.17 /9.1	0.25 /2.1	0.65/3.8
PC-14/1.5	0.13 /12	0.21 /2.5	4.07/0.6
H69	0.010/154	0.032/16	0.07/3.6
H69/0.4	0.046/34	0.047/11	0.70/3.6
N231	0.041/38	0.049/11	0.61/4.1

結語: KT 6149 の肺癌培養細胞に対する IC_{50} 値は MMC とほぼ同等であったが, relative antitumor activity は MMC より優れており, KT 6149 は肺癌に対して MMC と同等以上の臨床効果が期待され, 肺癌を対象とした KT 6149 の臨床研究を開始する意義が示唆された。

286 ACNU 併用温熱化学療法における thermotolerance の検討

国分和司・藤本 茂・セレスト R. D.
太田正保・小林国力・木内宗三郎
藤田昌英*・田口鐵男*・奥井 勝二
千葉大学医学部第一外科, 大阪大学微研外科*

化学療法の制癌効果は温熱療法によって enhance されることが知られている。しかし, 温熱療法後に観察さ

れる thermotolerance と化学療法との関係に関しては検討されていない。今回は ACNU を併用した温熱化学療法後の thermotolerance について報告する。

実験方法: 継代移植 ヒト胃癌腫瘍 H-23 を nude mouse に移植し, 腫瘍が 150 mg に達した時点で温熱療法を開始する。加温の 30 分前に ACNU 20 mg/kg, i. p. 投与した後, 移植腫瘍部分を 43.5°C の恒温槽内で 23 分間加温した。thermotolerance を見るために加温単独群, ACNU+加温群において第 2 回の治療を 1, 3, 5, 7 日後に施行した。効果は tumor growth により行なった。

結果: 第 2 回加温を 1, 3, 5, 7 日間隔とした場合の tumor tripling time は, 加温単独群ではそれぞれ 8.0 日, 5.5 日, 8.0 日, 12.0 日と 3 日間隔加温群が最短時間を示した。一方, ACNU+加温群では, それぞれ 10.0 日, 12.0 日, 13.0 日, 15.0 日と 1 日間隔が最短であった。

考察: ACNU を併用した温熱化学療法は, 温熱単独と比較すると強い抗腫瘍効果を示した。一方, thermotolerance は温熱のみの場合は 3 日間隔が最大を示すのに対して, ACNU 併用では 1 日間隔へと移行した。in vivo の thermotolerance は in vitro のそれに環境因子の影響が加わるため, その意味付けは困難であるが, 温熱+ACNU により殺細胞作用を受ける phase が増加することがその一因と考えられ, 今後検索を必要とする問題である。

287 腹膜播種胃癌症例に対する胃切除加温熱化学療法

小林国力・藤本 茂・セレスト R. D.
国分和司・太田正保・木内宗三郎
高橋 誠*・奥井勝二
千葉大学医学部第一外科, 松戸市立病院外科*

腹膜播種を有する進行胃癌は, 現在外科治療の対象外で, 主に OK-432 と制癌剤の i. p. 投与によって延命がはかられている。我々は腹膜面上と腹水中の胃癌細胞を温熱化学療法によって total cell kill とする基礎的結果をもとに, 腹腔内病巣の reduction surgery に MMC を用いた腹腔内温熱灌流 (Intraperitoneal hyperthermic perfusion-IPHP) を併用して良好な成績を挙げつつあるので報告する。

研究方法: 対象は進行胃癌の男 3 例, 女 7 例 (平均年齢 47 歳) で, 胃全摘を 6 例, 幽門側亜全摘を 4 例に行なった。6 例に腹膜播種を, 女 5/7 例に卵巣転移を認めた。ダグラス窩の腹膜播種や結腸への転移が著明な場合

はそれぞれを可及的に切除した。脾臓への直接浸潤があれば合併切除し、一例は脾頭十二指腸切除を行なった。これらの手術直後に MMC 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を含む 47.5°C の灌流液により、閉鎖回路を用いて IPHP を平均 114 分間施行した。

成績：IPHP 直前に 31°C まで冷却された肺動脈温は 114 分後に 39.4°C となり、灌流液の流出温は 44.1~46.1°C であった。術前に癌性腹水を認めた 6 例は全例腹水消失して退院した。退院後事故死した 1 例を除く 5/9 例は 14.0 \pm 4.7 か月の現在生存中であり、肝転移、癌性胸水を続発した 4/9 例は 8.8 \pm 0.8 か月後に死亡した。副作用としては IPHP 直後に GOT, GPT 300~400 mU/ml の上昇を認めた。

考察：IPHP は、腹水中と腹膜面上の癌細胞に対して有効な方法であり、胃原発巣に対する reduction surgery との併用によって、腹膜播種を有する進行胃癌に対する外科的治療の適応を拡大することができると思われた。

288 Subrenal capsule assay (SRCA) による制癌剤感受性試験の基礎的検討

—免疫抑制併用の問題点—

菊池寛昭・朝村光雄・蒲生真紀夫

松下達也・涌井 昭・高橋 徹*

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門、
病理学部門*

目的：正常マウスを用いた SRCA (Bogden の 6 日法) では、day 6 で腫瘍組織への細胞浸潤が著しく、腫瘍細胞がほとんど壊死に陥っているという問題点があるので、免疫抑制法の併用が試みられている。今回、我々は免疫抑制剤が腫瘍の増殖動態、宿主反応および効果判定に及ぼす影響等につき検討した。

方法：ヌードマウス可移植性ヒト胃癌株 (H-111, SC-6-JCK) を BDF₁ マウスと BALB/c nu/nu マウスに SRC 法を用いて移植し、増殖曲線、組織学的検索等から免疫抑制剤の併用効果を検討した。

結果、考察：実体顕微鏡下の計測より、BDF₁ マウスでは day 6、BALB/c nu/nu マウスでは day 16 まで腫瘍径は増加したが、組織学的には前者の day 6 では細胞浸潤が著しく、腫瘍細胞はほとんど認められなかったので、BDF₁ マウスに対し cyclophosphamide (EX, 150 mg/kg, day-1), cyclosporin A (CSA, 60 mg/kg, daily) を投与し、比較検討を行なった。これらの薬剤の併用下に SC-6-JCK について SRCA を行なうと、制癌剤非投与群においては EX では day 8、CSA では day 14

まで腫瘍組織の生着を見た。抗腫瘍効果の判定は EX では day 6 が適当と思われたが、CSA ではマウスの 20% 以上の体重減少や死亡等の制癌剤の毒性増強が見られ、ことに adriamycin (ADR) 投与群において顕著であった。しかし毒性を回避できるまで ADR を減量すれば、効果判定に影響を及ぼす危険性も示唆された。また、CSA の制癌剤に対する効果増強作用についても検討を加えた。CSA は免疫抑制効果は EX にはるかに勝るもののこれらの問題点を有し、SRCA に併用するにはさらに検討を加える必要がある。

289 進行癌の化学療法効果評価へのポジトロン CT の利用

高橋 弘・前田 俊一

及川 博介・涌井 昭

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門

比較的新たな画像診断法であるポジトロン CT の癌化学療法直接効果評価への応用の可能性について検討した。

腫瘍細胞の生理学的な比較的特性の一つに糖要求性があり、glucose の analog に短寿命陽電子放出核種 ¹⁸F (半減期 110 分) を標識した ¹⁸FDG (2-deoxy-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucose) も glucose と同様に腫瘍細胞にとり込まれるが、これは glyucose と異なり、deoxy glucose-6-phosphate 以上の解糖が行なわれず、腫瘍細胞内に蓄積される。また、¹⁸F の存在部位はポジトロン CT により断層画像表示することができる。この腫瘍細胞特性および診断法を利用した本診断システムによる、癌化学療法施行下の腫瘍の画像および糖代謝初期相の変化を、現行の効果判定法成績と比較検討した。

胃癌 5 例、大腸癌 2 例、食道癌、肝癌、乳癌各 1 例、計 10 進行癌例の原発あるいは転移巣に対する癌化学療法の現行の効果判定とポジトロン CT 腫瘍画像変化および腫瘍画像上の ¹⁸FDG 摂取値 DAR (Differential Absorption Ratio=[Positron CT count \times calibration factor]/[injection dose/body weight]) の経過変化比との間に矛盾はなかった。現行の効果判定による奏効例では、DAR 比は 1.0 以下と腫瘍の ¹⁸FDG 摂取は低下したが、非奏効例のそれは 1.0 以上に増加した。また、効果判定カテゴリーの PR, MR, NC, PD の順に DAR 比値は増加した。

¹⁸FDG-ポジトロン CT 診断システムは癌化学療法効果の評価に有用であろう。また、本システム診断法は、癌化学療法効果を連続数量的に表現する可能性も有すると考える。

290 Hydroxypropylcellulosum (HPC) を用いたペプロマイシン (PEP) 膀胱内注入療法の経験

浅川 正純・安本 亮二
大阪市立北市民病院泌尿器科

一 柳 彰 右
同 薬剤部

尾崎 祐吉・堀井 明範
大阪鉄道病院泌尿器科

広 田 恭 三
同 薬剤部

西尾 正一・前川 正信
大阪市立大学泌尿器科

膀胱腫瘍に対して HPC にアドリアマイシン (ADM) を混合して膀胱内に注入すると ADM 生食溶解液の注入より高い抗腫瘍効果を示すと上田らは報告している。今回我々は、ADM のかわりに PEP を用いてその効果を検討したので報告する。対象症例は 6 例の膀胱腫瘍で、その組織像は全例移行上皮癌で分化度は G1~G3 であった。注入した製剤は 2% HPC 15 ml に PEP 90 mg/生食 15 ml を混ぜ総量 30 ml とした。効果判定は注入後 7 日目に内視鏡的観察にて行なった。

結果：著効（腫瘍の完全消失）2 例，有効（腫瘍の縮小）3 例，無効 1 例であった。

考察：PEP 生食溶解度の膀胱内注入に比べて、HPC-PEP 注入の方がより長く PEP が膀胱内に滞留し、より高い抗腫瘍効果を示すことが期待できる。

291 非定型的白血病および MDS に対する K-18(IgG-Melphalan)の臨床効果

仲田浩之・松崎敏明・福田 俊一
稲垣登稔・飛岡 徹・大本英次郎
藤本修逸・原 雅道・足立 富郎
坪田輝彦・依光聖一・高橋 功
木村郁郎

岡山大第 2 内科

真 田 浩
岡山大中央検査部

喜多嶋康一
岡山大医技短大

目的：K-18 は、ヒト IgG と melphalan (MPL) を縮合させた分子量約 15 万の新合成抗腫瘍剤で、腫瘍組織への高い集積性と滞留性さらにまたその低毒性から、臨床応用に深い関心が持たれている。今回我々は、本剤の臨床第 2 相試験を行なう機会を与えられ、非定型的白血病および MDS を中心に、その臨床効果を検討した結果、若干の知見を得たので報告する。

対象・方法：対象は低形成型白血病 6 例，RAEB-T 4 例，CMMoL 1 例，の 11 例 [年齢分布；26~81 (中央値 68) 歳，男女比；6：5] で、低形成型白血病 6 例中 5 例に BHAC 少量療法が、また CMMoL に anthracyclin 系薬剤を含む多剤併用療法が施行されているが、他の 5 例は未治療であった。K-18 [一錠 30 mg (IgG 30 mg, MPL 0.3 mg)] は、原則的に一日 240 mg (8 錠) を朝夕 2 分割して投与した。なお、低形成型白血病の診断は末梢血ならびに骨髓所見と骨髓生検所見により、MDS の診断は FAB 分類によった。

成績：臨床効果；K-18 は 14~247 日，総量にして 2,280~59,280 mg 投与した。低形成型白血病では評価可能 5 例中 2 例に完全寛解 (木村の基準による) が認められた。RAEB-T の 4 例のうち 1 例で血小板数の軽度の増加が、また他の 1 例でヘモグロビン値の軽度上昇を認めたが、いずれも他の血液所見とその後の病像推移から現時点において無効と判定した。また、CMMoL では臨床血液学的効果は認められなかった。

副作用；11 例中 6 例で投与後 2~4 週目頃より血清トランスアミナーゼ値の上昇を認めたがいずれも軽度であり投与中あるいは投与終了後に投与前値に回復した。

結語：非定型的白血病および MDS に対し K-18 を投与した結果、低形成型白血病 5 例中 2 例に完全寛解を認めた。今後はさらに症例を集積するなかで本症に対す

る K-18 の臨床効果を確認する必要があるものと思われた。

292 子宮頸癌患者における免疫賦活剤 (OK-432) の NK 細胞活性に及ぼす影響について

長谷川和男・衣笠万里・木村あずさ
小原 範之・幸村信行・大津 文子
武内久仁生

兵庫県立成人病センター産婦人科

免疫賦活剤の内で溶連菌製剤 (OK-432) は野田らによって、子宮頸癌Ⅱ期において再発抑制効果のあることが示され、我々も術前照射を行なって根治手術可能となった子宮頸癌Ⅲ期症例においてその効果を認め、すでに報告した。本剤の免疫学的作用についてはこれまでに多くの研究がなされ、最近では腫瘍細胞に対し細胞障害活性を示すリンパ球である NK 細胞活性の増強作用のあることが注目されている。そこで我々は子宮頸癌患者における末梢リンパ球の NK 細胞活性を測定し、さらに根治手術を施行した進行子宮頸癌患者に本剤を投与し、その NK 細胞活性に及ぼす影響について検討した。対象は良性腫瘍患者 (114 名) と子宮頸癌患者 (256 名) を対象として末梢リンパ球の NK 細胞活性を K-562 を Target とした ^{51}Cr 遊離法で測定し、さらに免疫賦活剤 (OK-432) を投与した進行子宮頸癌治療患者 (Ⅱ期, Ⅲ期の根治手術症例) についても測定し、経時的にその変動推移を追跡した。子宮頸癌患者の NK 細胞活性を治療前値で臨床進行期別に比較すると 0 期は良性腫瘍患者とほぼ同値であったが, Ia, Ib 期はやや高値となった。Ⅱ期以上では臨床期の進行とともに低値となる傾向がみられた。次にⅡ期, Ⅲ期の根治手術施行患者に OK-432 を投与して治療後の変動をみると NK 細胞活性は徐々に高値推移傾向を示した。すなわち投与後 6 か月以内は治療前と変わらないが, 12 か月を経過すると増強する傾向がみられ, 特にⅡ期において比較的著明であった。しかし, 臨床的に再発の認められた症例は経過良好症例に比して, その増強傾向はあまり認められなかった。これらのことから, 免疫賦活剤 (OK-432) は進行癌であっても根治手術可能な症例に投与することは NK 細胞活性を増強させ再発抑制効果につながる事が推察された。またその過程で SuPs 皮内反応で溶連菌感作状態をチェックしつつ, この NK 細胞活性の動勢を知ることはその予後を推察する上で意義あることと考えられた。

293 OK-432 の感受性

—特に TNF 産生と HLA 抗原について—

八木田旭邦・伊藤 久
織田 俊・立川 勲
杏林大学第一外科

此 枝 義 記
同 微生物

OK-432 は宿主介在性の抗腫瘍剤である。我々は, これまで OK-432 の特異的皮内反応と考えられる Su-PS 皮内反応あるいはリンパ球の幼若化能が HLA 抗原の B 抗原と相関することを報告してきた。

最近, TNF の産生遺伝子が, 主要組織適合性抗原の class I 遺伝子座の B 座の近傍に存在することが見出された。そこで, TNF 産生能と HLA-B 抗原の相関を検討したところ, 有意の相関が示唆された。また, congenic mouse においても検討を加えたので報告する。

対象と方法: HLA 抗原の検索は, 第 8 回 HLA 国際ワークショップ法に準じた細胞毒試験である。TNF の測定は L-929 細胞の 50% cytotoxicity test である。

結果: 健常人の Su-PS 皮内反応は 100 mm² 以上を高反応者とし, それ以下を低反応者とした。高反応者は B 51, BW 52 と相関し, 低反応者は BW 35, CW 3 と相関が認められた。この結果は, OK-432 に対するリンパ球幼若化能とも相関が認められた。また, TNF 産生能も B 5 (BW 52, B 51) が TNF 高産生者であり, Su-PS 皮内反応, リンパ球幼若化能, TNF 産生能が HLA-B 抗原とよく相関することが見出された。

また, congenic mouse の B 10, B 10 D 2, B 10 A の 3 種類でリンパ球幼若化能, TNF 産生能も検討したが, 同様の結果が得られた。

294 肝転移予防を目的とした endogenous TNF 誘導の考察

織田 俊・八木田旭邦・篠塚光晴
日置則久・伊藤 久・北島政樹
立川 勲・此枝 義記*

杏林大学第一外科, 微生物*

目的: TNF (tumor necrosis factor) は, 強力な抗腫瘍作用が期待される。しかし recombinant TNF_α は発熱あるいは低血圧ショックなどの副作用および, 期待されるほどの抗腫瘍効果がいまだ認められていない。最近我々は endogenous TNF を誘導し, 末期癌患者の延命効果や, 術中にも TNF を誘導し, 術後成績の向上を試み

ている。その際、TNF 産生能には個体差があり、その差は HLA 抗原と密接な相関があることを初めて見出した。このことは、TNF 産生をつかさどる遺伝子座が HLA-B 遺伝子座の近傍に存在するためと推定される。

また、我々はウサギ門脈より肝移植可能 sarcoma を投与し、TNF 産生における肝転移予防効果についても実験的に検討した。

方法：TNF 誘導法は経静脈的に OK-432 (1KE) を 3 日間連続投与し、3 回目投与後 1 時間に、レンチナン 8mg を静注した。また経腹腔的には前感作の後、レンチナン 8mg を腹腔内投与した。TNF 測定法は、Ruffらの方法に準じて、L-929 細胞に対する 50% cytotoxicity test とした。また、用いた実験動物はニュージールドホウワイトラビットおよび、H-2 遺伝子座のみ異なる congenic マウスである。HLA 測定法は第 8 回国際ワークショップ法に準じた。

結果：TNF 高産生能はヒトでは、HLA-B5 (B51, BW 52) および BW 61 抗原と相関し、この抗原を持つものは TNF 高産生者であることが認められた。また、congenic マウスでも B10 が最も高産生 group であり、B10 D2 では TNF をまったく産生し得ないことが認められた。ウサギ肝転移モデルでは、OK-432 (1KE) 3 回静注後、レンチナン 8mg 腹腔内投与で対照に比べ有意に肝転移を抑制することが見出された。また誘導法として OK 単独、レンチナン単独、両者併用で検討したところ、併用群が有意に高い TNF を産生することが認められた。臨床的には進行末期癌患者 7 例に対し、経静脈的な TNF 誘導を試み HLA との相関を検討し特異な相関を認めた。手術症例では術中腹腔内投与で TNF 誘導を行ない、これらにおいても TNF 産生能が HLA と相関することが認められた。しかし、いまだ経過観察期間が短いため、予後との関連性は認められていない。しかし、我々の実験的な検討から、今後試みるべき治療法の一つと考えられる。

295 Tegafur と 5-Fluorouracil のヌクレオチドプールへの影響に関する研究

垣東英史・賀川義之・住田克己

三重大学附属病院薬剤部

大久保俊樹・東川正宗・川崎 肇

神谷 齊・桜井 実

三重大学小児科

目的：5-Fluorouracil (5FU), Tegafur (FT), UFT の薬物動態を *in vivo* で比較するため、薬剤投与後のヌ

クレオシド三磷酸プールと腫瘍細胞の形態変化を経時的に測定し検討した。

方法：抗腫瘍効果は、L1210 細胞 1×10^6 個を腹腔内移植した BDF1 マウスに day 2~6 に 5FU 13mg/kg, FT 20mg/kg (5FU と等モル), UFT (FT として 20mg/kg) を経口投与し、マウスの生存期間から検討した。リポおよびデオキシリボヌクレオチドプールは、さきと同様に移植 3 日後 5FU, UFT を経口投与し、1, 5, 12 時間後の値を HPLC 法により測定した。腫瘍細胞の形態変化は、細胞を PBS にて洗浄後 Türk 氏液に浮遊させて観察した。

結論：マウスの生存期間は、Control 7.2 ± 0.4 day に比し 5FU, FT, UFT 投与後ではそれぞれ 10.2 ± 0.4 , 9.0 ± 0.63 , 13.2 ± 1.83 day で等モルでは UFT が最も抗腫瘍効果が強く、FT が最も弱かった。細胞内 dTTP プールは 5FU 投与後 1~5 時間では、control の約 1/2 に減少したが 12 時間後では約 1.5 倍に上昇した。一方 UFT では 12 時間まで約 1/3 に減少が持続した。dATP, dCTP プールは薬剤投与後それぞれ増加および減少を認めたが、その変化は UFT においてより長時間持続した。リボヌクレオチドプールの変化は両薬剤間において有意な差を認めなかった。各薬剤の投与は、腫瘍細胞の形態に細胞の膨化と細胞内顆粒の増加をもたらしたが、この変化は UFT において最も著明でかつ長時間持続した。

296 急性単純性膀胱炎に対する NY-198 と norfloxacin の比較試験

大森 弘之・公文 裕己

岡山大学泌尿器科

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

守殿 貞夫・荒川 創一

神戸大学泌尿器科

石 神 襄 次

国立神戸病院泌尿器科

田中 啓幹・天野 正道

川崎医科大学泌尿器科

藤 田 幸 利

高知医科大学泌尿器科

金政 泰弘・平井 義一

岡山大学細菌学

斎藤 泰一
川崎医科大学薬理学

目的：急性単純性膀胱炎に対する新キノロン系合成抗菌剤 NY-198 (lomefloxacin) の有効性、安全性および有用性を norfloxacin (NFLX) を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

方法：女子急性単純性膀胱炎を対象とし、NY-198, NFLX とも 1 回 100 mg, 1 日 3 回, 3 日間経口投与し、UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に準じて評価した。次いで実薬 (NY-198 または NFLX) あるいはプラセボを 4 日間追加投与し、UTI 判定著効例のみプラセボ 7 日間投与後の再発判定を行なった。

成績：総症例 258 例中、3 日目判定は 207 例 (NY-198 群 106 例, NFLX 群 101 例) について、7 日目判定は 176 例 (第 1 薬と第 2 薬の組合せ：NY-198-NY-198 群 47 例, NY-198-プラセボ群 43 例, NFLX-NFLX 群 44 例, NFLX-プラセボ群 42 例) について行なった。両群間の背景因子の分布に有意な偏りは認められなかった。3 日目判定における総合臨床効果は、NY-198 群著効 81 例, 有効 25 例で、著効率 76.4%, 有効率 (著効+有効) 100%, NFLX 群著効 65 例, 有効 35 例, 無効 1 例で著効率 64.4%, 有効率 99.0% であり、両群間に有意差は認められなかった。細菌学的効果は NY-198 群 100%, NFLX 群 99.1% の菌消失率であり、両群とも優れた抗菌力を示した。7 日目判定では総合臨床効果および細菌尿に対する効果に 4 群間で有意差が認められ、7 日間実薬投与群 (NY-198-NY-198 群+NFLX-NFLX 群) の方が 4 日目で降プラセボ投与群 (NY-198-プラセボ群+NFLX-プラセボ群) に比し、有意に優れていた ($p < 0.05$)。主治医による臨床効果判定では 3 日目および 7 日目判定において群間に有意差は認められなかった。

再発に関しては、14 日目および 21 日目判定のいずれにおいても 4 群間に有意差は認められなかった。

副作用は NY-198 群で 127 例中 6 例 (4.7%), NFLX 群で 123 例中 3 例 (2.4%) に、臨床検査値異常は NY-198 群で 61 例中 2 例 (3.3%) 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。

結論：以上の成績から、NY-198 は急性単純性膀胱炎に対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

297 複雑性尿路感染症に対する NY-198 と norfloxacin の比較検討

大森 弘之・公文 裕巳

岡山大学泌尿器科

熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科

土田 正義

秋田大学泌尿器科

折笠 精一

東北大学泌尿器科

新島端夫・阿曾佳郎・岸 洋一

東京大学泌尿器科

町田 豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

大越 正秋・河村 信夫

東海大学泌尿器科

名出 頼男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

鈴木 恵三

平塚市民病院泌尿器科

久住 治男

金沢大学泌尿器科

河田 幸道・清水 保夫

福井医科大学泌尿器科

坂 義人

岐阜大学泌尿器科

和志田 裕人

安城更生病院泌尿器科

古澤 太郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

水谷 修太郎

大阪労災病院泌尿器科

守殿 貞夫・荒川 創一

神戸大学泌尿器科

石 神 襄次

国立神戸病院泌尿器科

田中啓幹

川崎医科大学泌尿器科

仁平寛巳・碓井亞

広島大学泌尿器科

黒川一男

徳島大学泌尿器科

藤田幸利

高知医科大学泌尿器科

熊澤淨一・尾形信雄

九州大学泌尿器科

真崎善二郎

佐賀医科大学泌尿器科

江藤耕作

久留米大学泌尿器科

大井好忠

鹿児島大学泌尿器科

金政泰弘・平井義一

岡山大学細菌学

中島光好

浜松医科大学薬理学

目的：複雑性尿路感染症に対する新キノロン系合成抗菌剤 NY-198 (lomefloxacin) の有効性、安全性および有用性を、norfloxacin (NFLX) を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

方法：複雑性尿路感染症を対象とし、NY-198 は1回 200 mg を1日3回、NFLX は1回 200 mg を1日4回、5日間経口投与し、UTI 薬効評価基準（第3版）に従って薬効を評価した。

成績：総症例 312 例中、有効性の評価は 249 例 (NY-198 群 122 例、NFLX 群 127 例) について、安全性の評価は 305 例 (NY-198 群 152 例、NFLX 群 153 例) について行なった。両群間の背景因子の分布に有意な偏りは認められなかった。

小委員会判定による総合臨床効果は、NY-198 群で著効 36 例、有効 46 例、有効率（著効+有効）67.2%、NFLX 群で著効 47 例、有効 28 例、有効率 59.1% であり、両群間に有意差は認められなかった。UTI 群別では1群で NY-198 群が優れていた（有意確率 0.020）が、他の群では有意差は認められなかった。

膿尿に対する効果は NY-198 群 52.5%、NFLX 群 57.5% の改善率であり、両群間に有意差は認められな

かった。細菌学的効果は NY-198 群 80.6%、NFLX 群 73.5% の菌消失率であり、両群間に有意差は認められなかったが、グラム陽性菌では NY-198 群 91.5%、NFLX 群 75.3% であり、NY-198 群の菌消失率が有意に高かった（有意確率 0.009）。

主治医判定による臨床効果は、NY-198 群で著効 36 例、有効 44 例、有効率 65.6%、NFLX 群で著効 48 例、有効 25 例、有効率 57.5% であり、両群間に有意差は認められなかった。

副作用は、NY-198 群で 152 例中 7 例（4.6%）に、NFLX 群で 153 例中 4 例（2.6%）に、また臨床検査値の異常は NY-198 群で 118 例中 9 例（7.6%）に、NFLX 群で 127 例中 3 例（2.4%）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。

結論：以上の成績から、NY-198 は複雑性尿路感染症に対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

298 複雑性尿路感染症に対する NY-198 の用量比較試験

熊澤淨一・尾形信雄

九州大学泌尿器科

平田弘

広島赤十字病院泌尿器科

原三信

三信会原病院泌尿器科

尾本徹男

九州厚生年金病院泌尿器科

伊東健治

九州労災病院泌尿器科

佐藤伸一

済生会八幡病院泌尿器科

永芳弘之

新日鉄八幡病院泌尿器科

安東定

北九州市立小倉病院泌尿器科

天野拓哉

北九州市立若松病院泌尿器科

岩川愛一郎

国立別府病院泌尿器科

真崎善二郎・中牟田誠一

佐賀医科大学泌尿器科

長田 幸夫

宮崎医科大学泌尿器科

養田 優

県立宮崎病院泌尿器科

江藤 耕作

久留米大学泌尿器科

松浦 省三

国立小倉病院泌尿器科

林 健一

済生会福岡総合病院泌尿器科

岡部 勉

国立久留米病院泌尿器科

植田 省吾

久留米第一病院泌尿器科

吉武 信行

大牟田市立病院泌尿器科

大井 好忠・後藤 俊弘

鹿児島大学泌尿器科

永田 進一

佐賀県立病院好生館泌尿器科

落司 孝一

国立都城病院泌尿器科

永山 在明

佐賀医科大学微生物学

中島 光好

浜松医科大学薬理学

目的：新キノロン系合成抗菌剤である NY-198 (lo-mefloxacin) の複雑性尿路感染症に対する至適投与量を客観的に評価する目的で二重盲検法により検討した。

対象と方法：九州地区 5 大学およびその協力施設の泌尿器科を受診した複雑性尿路感染症を対象とした。これらの症例に NY-198 1 日 400 mg (分 2) または 600 mg (分 3) を 5 日間経口投与し、UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に準拠して評価した。

成績：総症例数 116 例中除外・脱落例を除いた 101 例 (400 mg 群 52 例, 600 mg 群 49 例) について臨床効果を判定した。両群間の背景因子の分布に有意な偏りはみられなかった。総合臨床効果は 400 mg 群で著効 23 例, 有効 9 例, 無効 20 例 (有効率 61.5%), 600 mg 群で著効 17 例, 有効 16 例, 無効 16 例 (有効率

67.3%) であり、両群間に有意な差はみられなかったが 600 mg 群の方が高い有効率であった。UTI 群別ではいずれの群においても両群間に有意な差はみられなかった。主治医判定では 400 mg 群 53.8%, 600 mg 群 63.3% の有効率であり、両群間に有意な差はみられなかったが、600 mg 群の方が高い有効率を示し、複数菌感染群では NY 600 群の方が NY 400 群に比して優れる傾向 ($p < 0.1$) を示した。また、前治療薬剤無効例における主治医判定では NY 600 群は NY 400 群より有意に優れていた ($p < 0.01$)。細菌学的効果では、NY 400 群で 81 株中 64 株 (79.0%), NY 600 群で 69 株中 56 株 (81.2%) の菌消失が認められたが、両群間に有意な差はみられなかった。副作用は評価対象例 115 例 (400 mg 群 57 例, 600 mg 群 58 例) 中 1 例も認められなかった。また、臨床検査値異常は 400 mg 群 48 例中 2 例 (4.2%), 600 mg 群 50 例中 1 例 (2.0%) に認められたが、両群間に有意な差はみられなかった。

以上の成績から、NY-198 は複雑性尿路感染症に対して 1 日 400 mg (分 2) 投与よりも 1 日 600 mg (分 3) 投与の方が、より臨床的有用性の高い用量と考えられた。

299 複雑性尿路感染症に対する SCE-2174 と cefaclor の二重盲検法による比較試験

熊澤 淨一・尾形 信雄

九州大学医学部泌尿器科学教室

荒川 創一・片岡 頌雄

守殿 貞夫・石神 襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

中牟田誠一・真崎善二郎

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

浜田 勝生・宮崎 重

大阪医科大学泌尿器科学教室

目的：新セフェム系経口抗生剤 SCE-2174 の複雑性尿路感染症に対する有用性を cefaclor (CCL) を対照とする二重盲検比較試験により客観的に評価した。

方法：投与量は、SCE-2174 は 1 日 600 mg, CCL は 1 日 1,500 mg を、いずれも 3 回分割投与で 5 日間内服させた。総投与症例 355 例における成績は以下の通りであった。

成績：

1) 主治医判定可能例, SCE-2174 投与群 170 例にお

ける効果は、著効率 33.5%、有効以上の有効率 57.6% で、CCL 投与群 168 例の著効率 31.5%、有効率 61.3% との間に有意の差を認めなかった。

2) UTI 薬効評価基準により判定可能であった SCE-2174 投与群 72 例における効果は著効率 61.1%、有効率 81.9% で、CCL 投与群 71 例の著効率 53.5%、有効率 88.7% との間に有意の差を認めなかった。

3) 全体の菌消失率は、SCE-2174 投与群 80.5%、CCL 投与群 83.3% で有意差を認めなかった。

4) 自覚的副作用発現率は、SCE-2174 投与群 0.6% (1/176)、CCL 投与群 1.1% (2/179) で両試験薬剤群間に有意差を認めなかった。また、臨床検査値の異常変動症例発現率も、SEC-2174 投与群 2.4% (3/123)、CCL 投与群 3.9% (5/127) と有意差を認めなかった。

以上の成績より SCE-2174 は、複雑性尿路感染症に対し、1日 600mg の3回分割投与により、CCL 1日 1,500mg の3回分割投与と同等の有効性および安全性を示し、尿路感染症治療薬として有用な薬剤であると結論された。

300 複雑性尿路感染症に対する aztreonam, minocycline 併用療法の臨床的評価

太田信隆・永江浩史・平井正孝
金子重久・上田大介・広瀬 淳
麦谷荘一・丸山正明・三橋 孝
中野 優・中原正男・神林知幸
牛山知己・田島 惇・阿曾佳郎*
浜松医大泌尿器科，東京大学泌尿器科*

Aztreonam は近年用いられるようになったモノバクタム系抗生剤でグラム陰性菌に対し特異的に強い抗菌力を持つことを特徴とする。尿路感染症の起炎菌にはグラム陰性菌が多くみられることより本剤のよい適応と考えられる。我々は aztreonam 単剤をグラム陰性菌を起炎菌とする尿路感染症に用い、その成績をすでに報告したが、その無効例を検討してみると、グラム陽性菌への菌交代が多くみられた。そこで今回 aztreonam に minocycline を併用し、複雑性尿路感染症に対する効果を検討した。

対象および方法：当科および関連施設に入院中の複雑性尿路感染症 27 例を対象とした。投与量は aztreonam 1回 1g，1日2回点滴静注，minocycline 1回 100mg，1日1回点滴静注で、5日間投与を原則とした。

結果：UTI 薬効評価基準により効果判定可能だったのは 23 例であった。総合臨床効果は、著効 12 例，有効 6 例，無効 5 例で総合有効率は 78.3% だった。病態

群別効果では単独菌感染症 15 例中有効以上は 14 例，93.3%，複数菌感染は 8 例中有効以上は 4 例 50% であった。副作用として自覚的症状は認められず，臨床検査値異常として，単核球の増加が 2 例に，GOT および BUN の増加が 1 例にみられたが，いずれも軽度かつ一過性のものであった。複数性尿路感染症に対する aztreonam 単剤の総合有効率は 61.9% であり，今回の検討で，十分な併用効果が認められるものと考えられた。

301 尿路感染分離菌の年次的変遷(第4報)

松本 茂・片岡 真一
谷村 正信・藤田 幸利
高知医科大学泌尿器科

目的：1987 年度の当科外来および入院患者由来尿路感染分離菌の検出頻度ならびに薬剤感受性について集計し，1981 年 10 月より，1986 年 12 月までの成績と比較検討し，報告した。

方法：対象は尿細菌培養で菌数 10^4 CFU/ml 以上とし，薬剤感受性の判定は昭和 1 濃度ディスクを用い，(++) および (+++) のものを合わせて感受性株とした。*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* において，教室保存株と新鮮分離株に対する OFLX, ENX, CPFX の MIC を日本化学療法学会標準法に従って測定した。

結果：1987 年は外来で 64 株，入院で 72 株，計 136 株が分離された。内訳は GNB 66.2%，GPC 33.8% であり，GPC の占める割合が例年に比し若干増加傾向にあった。菌種別にみると，外来では，*E. coli* が最も多く分離され，外来患者分離株の 40.6% を占めた。入院では，*S. marcescens* は 16.7% と 1985 年，1986 年度とほぼ同様の分離頻度であった。*E. faecalis* は 4.2% と例年に比し，分離頻度の低下がみられた。

薬剤感受性検査では，*S. marcescens* は CAZ, LMOX, AMK に，*P. aeruginosa* は PIPC, CAZ に高度感受性を示した。逆に *S. marcescens*, *P. aeruginosa* は OFLX に耐性を示した。

教室保存株と新鮮分離株でのニューキノロン系抗生剤の MIC の比較では，*S. marcescens*, *E. coli* において，新鮮分離株で，抗菌力の低下が認められ，特に *S. marcescens* において著明であった。

302 尿路感染症起因大腸菌に対する化学療法剤の効果

高橋康之・宮崎 裕・宮形 滋

西本 正・土田正義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

工 藤 行 蔵

同 微生物学教室

佐々木 秀 平

市立秋田総合病院泌尿器科

目的：尿路感染症における化学療法の実施基準は様々である。急性単純性膀胱炎・腎盂腎炎の治療については、第一世代セフェム系薬剤で充分可能との意見があるが、最近臨床的にこれらの薬剤が無効の症例も散見される。我々は急性単純性腎盂腎炎・膀胱炎の患者より分離した大腸菌の各種化学療法剤に対する感受性を測定し、効果について検討した。

方法：被検菌株は急性単純性腎盂腎炎由来 11 株，急性単純性膀胱炎由来 18 株，*E. coli* NIHJ であり，分離後継代 2 代目のものを使用した。MIC，MBC の測定は日本化学療法学会標準法に準じ，接種細菌数は 10^8 CFU/ml とした。MIC の被検菌剤は，ペニシリン系薬剤として ABPC，PIPC，CBPC，SBPC，セフェム系薬剤として CET，CEX，CCL，CEPR，CEZ，CFX，CMZ，CTM，CZX，LMOX，CTX，CPZ，IPM/CS，キノロン系薬剤として NA，NFLX，OFLX を使用した。MBC は腎盂腎炎由来株について検討した。

結果：耐性株 (MIC $\geq 25 \mu\text{g/ml}$) は，膀胱炎由来株で ABPC 44.5%，SBPC 50%，CBPC 61.1%，PIPC 27.7%，CET 22.8%，CEX 5.5%，CERP 16%，腎盂腎炎由来株で ABPC 45.5%，SBPC 36.3%，CBPC 27.2%，PIPC 18.8%，CET 27.2%，CCL 7.1%，CEX 9.1%，CEPR 15.5% であった。第 2，3 世代セフェム，およびキノロン系の耐性株はなかった。SBPC，CEZ の MBC で $400 \mu\text{g/ml}$ 以上の株がみられた。

考察：ペニシリン系，セフェム系では急性単純性膀胱炎由来株に対する耐性株が存在するが臨床的に薬剤の尿中濃度を考えれば今回行なった検討では治療効果に関しては不明である。しかし急性単純性腎盂腎炎由来株では，SBPC での MBC が高値を示すものがあり，腎盂腎炎の化学療法にペニシリン系あるいはセフェム系を用いた場合，化学療法後の再燃が懸念されると考えられ，本症に対する化学療法剤の選択基準として MIC のみでは不十分であり MBC の測定が重要であることが示唆され

た。

303 尿路感染症における尿中 β -lactamase の意義

第 4 報 尿中 β -lactamase 活性による抗菌剤不活化と尿路感染症治療効果との関係

山羽正義・張 邦光・林 秀治

兼松 稔・坂 義人・河田幸道

岐阜大学泌尿器科

加藤 はる・小出 卓也

石原 哲・酒井 俊助

県立岐阜病院

伊 藤 康 久

県立下呂病院

武田 明久・土井 達朗

岐阜市民病院

我々はさきの本学会において尿中細菌由来の β -lactamase 活性が尿路感染症患者尿中に存在し尿中 β -lactamase 活性が失活し得ることを発表した。今回は尿中 β -lactamase と β -lactamase 剤による尿路感染症の治療効果との関係を検討した。

検体には尿路感染症患者 402 例の尿を用いた。尿中 β -lactamase 活性の測定方法は第 31 回本学会総会で発表した nitrocefin を基質に用いる変色基質法で行ない，強陽性，陽性，陰性の 3 者に定性した。分離菌の β -lactamase 産生度については nitrocefin ディスク，ペニシリン G を基質にした acidometry ディスクを使用し定性した。さらに臨床症例のうち，治療のために CCL，CET，CEX の投与がなされた急性膀胱炎患者 18 例，複雑性尿路感染症患者 19 症例について，治療効果と尿中 β -lactamase および分離菌の β -lactamase 活性の関係について検討した。

全症例のうち 90 例，22% より尿中の β -lactamase が検出された。内訳では単純性膀胱炎の患者からは 17%，急性腎盂腎炎では 12%，複雑性尿路感染症患者からは 26% の頻度であり慢性症より多く検出された。また，細菌の β -lactamase 産生度の高いものほど尿中からの検出率が高い傾向があった。 β -lactamase 剤を投与された症例における治療効果との関係は，急性単純性膀胱炎には有意の関連が認められなかったが，慢性症患者では尿中 β -lactamase が陽性以上検出された症例では陰性例に比して有効率が低い傾向が認められた。

尿路感染症患者の一部症例においては尿中に β -lacta-

mase が存在し、治療上に無視できない関係があると思われた。

304 一側尿管閉塞腎における閉塞解除後の腎機能の推移と抗菌剤の排泄動態について

高梨 勝男・柳岡 正範

篠田 正幸・名出 頼男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

目的：腎機能障害における抗菌剤の投与方法については、腎不全（血液透析）患者における投与方法や、薬剤血中濃度モニタリングの進歩等で数多くの検討がなされている。しかしながら、片側腎機能障害時における抗菌剤の投与方法について論じられた報告は少ない。このような問題意識から、一側尿管閉塞解除後の腎機能の推移と同時に、抗菌剤の排泄動態について検討した。

対象：水腎症を伴う結石患者の経皮的尿管結石摘出術(PNL)症例(3例)、尿路変更症例(4例)に行なった。

方法：腎機能は Ccr を指標とし、抗菌剤は PC 系剤の PIPC を使用した。閉塞解除直後、7日後の腎機能回復と抗菌剤排泄パターンについて検討した。

結果：1) 閉塞解除後の腎機能の推移；今回の症例では、閉塞解除7日後の閉塞腎 Ccr の回復は、ごく軽度であった。2) 閉塞解除後抗菌剤の排泄動態；非閉塞腎 Ccr の増減に伴って、非閉塞腎は Ccr に見合った尿中 PIPC 排泄量となっている。また、閉塞腎の Ccr が 10 ml/min 以下の Group では、閉塞腎よりの尿中 PIPC 排泄量は非常に少ない。3) 閉塞腎と非閉塞腎の Ccr の比(分腎 Ccr の比)と分腎 PIPC 排泄量の比には、相関を認めた。

考察：分腎 Ccr 値より、閉塞腎よりの抗菌剤の排泄能が予想されることは、閉塞腎への抗菌化学療法の計画にたいへん有用である。したがって、比較的腎毒性の少ない抗菌剤を適量かつ頻回に使用して、抗菌剤の閉塞腎組織内濃度を高めることも可能と思われる。

結語：分腎 Ccr 値より、閉塞腎への抗菌剤の排泄能が予想できることを示唆した。

305 内視鏡的尿路結石砕石術後の血中エンドトキシンについて

高木伸介・前田浩志・柯 昭仁

藤井 明・田 珠相・荒川創一

松本 修・守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

外科手術後のエンドトキシン血症は、DIC 等重篤な病態をひき起こすことが知られているが、今回内視鏡的尿路結石砕石術（経尿道的尿路結石砕石術、経皮的尿路結石砕石術）前後の血中エンドトキシン量の推移と尿路感染、手術時間、術後の熱型との関連について検討した。なお定量は合成基質を利用したエンドトキシン定量法（トキシカラーテスト）により測定した。

結果および考察：

1. 血中エンドトキシン量の推移

全症例(21例)の血中エンドトキシン量の推移は、手術前：8.58±0.76 pg/ml (mean±SE)、手術直後：15.35±2.96 pg/ml、手術後1日目：19.71±3.82 pg/ml、手術後4日目：15.37±2.12 pg/ml、手術後7日目：9.72±1.86 pg/ml と手術後1日目にピークを有し、以後漸減していた。

2. 尿路感染との関連

術前に尿路感染のあった患者(4例)の血中エンドトキシン量の推移は尿路感染の無かったものに比べ、高く推移していた。

3. 手術時間との関連

手術時間の平均は190分で(67分～400分)で、手術時間が平均時間以上(≥190分)の患者(8例)の血中エンドトキシン量の推移は平均時間未満のものに比べ、高値で推移しており下降が遅延していた。

4. 発熱と血中エンドトキシン量

21例中観察期間(7日間)後半まで発熱の認められたのは5例で、その血中エンドトキシン量の推移は、術直後の上昇からいったん下降後最上昇のみられたもの3例、術後4日目に遅延したピークをみせたもの1例であった。全体としてこれら発熱の遅い症例では血中エンドトキシン量の正常化が遅延する傾向にあった。

以上内視鏡的尿路結石砕石術における重篤なエンドトキシン血症を予防するためには、術前の尿路感染、手術中の腎盂内圧のコントロールが重要と考えられた。

306 泌尿器科領域における血液培養陽性例の検討

西村 清志・池田 滋

石橋 晃・稲葉 恵子

北里大学泌尿器科

平田 泰良

同 臨床検査部

大沢 伸孝

同 微生物

北里大学泌尿器科における血液培養陽性例について、検出菌、同時尿培養検出菌、使用抗生剤などにつき検討した。

1982年より1987年まで、当科における血液培養陽性例は45例であった。原疾患は、尿路変更や尿路留置ステントを有する尿路悪性腫瘍や急性慢性腎不全例が多かった。検出された菌の内訳は *S. aureus* 10例 22%, *S. marcescens* 6例 13%, *S. epidermidis* 6例 13%, *E. faecalis* 4例 8.8%, *P. aeruginosa* 4例 8.8%, *E. coli* 3例 6.7% の順に多かった。

同時期に施行した尿培養検査において、血液培養検出菌と同種の菌が同定されたのは16例 35% で、そのうち1例を除く15例が尿路変更後、あるいは腎ろうなどの尿路ステント留置症例であった。これらの症例で尿路は菌侵入門戸と推察できた。

治療に用いた抗生剤は、CEPs+AGs の併用が最も多く14例 37% であり、AGs の単独使用は1例も見られなかった。

307 血液透析患者の膿尿、細菌尿所見について

石原 哲・小林 寛

坂 義人・河田 幸道

岐阜大学医学部泌尿器科

江原 英俊・小林 克寿

出口 隆・北島 和一

社会保険埼玉中央病院腎センター

目的：血液透析患者における膿尿、細菌尿の実態を知る目的で、UTI の急性症状を示さない時期に、定期的尿検査を実施したので、その結果を報告する。

方法：外来透析患者138名の早中間尿（もしくは全尿の一部）について、尿沈渣白血球数・細菌学的検査を

延べ約500回実施し、性差、腎不全の原疾患、24時間尿量との関連などを検討した。同一症例に対する再検は1か月以上の間隔を置いて行なった。

結果：①尿沈渣白血球数は5個/hpf以上が65.8%、10個/hpf以上が51.8%、細菌尿は 10^4 cfu/ml以上が30.8%、 10^5 cfu/ml以上が21.3%と、両者ともに高頻度であった。②膿尿の頻度に有意な性差はなかったが、細菌尿は女性に高率であった。③腎炎、糖尿病腎症由来に比し、多発性囊胞腎が原疾患である患者では、高度膿尿の頻度が高かった。④尿量の減少とともに膿尿、細菌尿の程度が増す傾向が認められた。⑤細菌陽性の場合、複数菌の頻度が54.2%と高かった。*Staphylococcus* が含まれた場合が多く、contamination もかなりあると思われたが、菌数 10^4 cfu/ml以上の単独菌検出例のうち *Staphylococcus* が19.7%を占め、特徴的であった。⑥3回以上検尿を行ないえた症例のうち同一菌種が3回以上連続して分離された症例が48.5%に見られた。

結論：乏尿状態である血液透析患者では、無症候性でありながらUTIとして有意とされる尿所見を示す症例が多く、UTIの診断には慎重を要する。

308 急性副睾丸炎の臨床的検討

角井 徹・森山浩之・藤井元広

厚生連広島総合病院泌尿器科

目的：急性副睾丸炎は副睾丸の腫脹、疼痛や熟発を主症状とする疾患で、その原因は何等かの微生物が尿道より逆行性に感染するためと考えられる。しかし青年層では病原微生物が検出されないことが多く、これらはウイルス性あるいは特発性と考えられていたが、近年 *C. trachomatis* が原因となっている症例が数多くあると報告されるようになった。

今回は *C. trachomatis* により発症した副睾丸炎が、一般細菌より発症したものに比べ、臨床像、治療効果などで何か特徴を有するか否かを検討した。

結果：急性副睾丸炎35例を未治療群の25例と既治療群10例に分類した。未治療群のうち尿培養で細菌が 10^4 /ml以上検出されたのは8例で、*E. coli* 6株、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* がそれぞれ1株であった。*C. trachomatis* は8例より検出され、残り9例からは何も検出されなかった。菌陽性群の平均年齢が49.4歳であったものに対し、クラミジア群は21.3歳、菌陰性群は36.4歳と明らかに低年齢層であった。臨床症状も有意差がないが、クラミジア群は菌陽性群に比べ軽微な傾向にあった。既治療群では2例から *E. coli* 2株、*E. faecalis* 1株が分離され、*C. trachomatis* は3例で検査

を行ない1例が陽性であった。血清抗体をみると *C. trachomatis* 陰性3例がすべて陽性であった。治療は入院症例では CMZ を主体としたセフェム剤, 外来症例はニューキノロン剤などによりほとんどが3~5日で効果がみられたが, *C. trachomatis* 感染例では, 症状の改善が乏しく菌体も存続する症例もみられた。

考察: 性的活動期における急性副睾丸炎の発症には *C. trachomatis* が大きく関与していると思われ, 適切な薬剤の投与が行なわれないと治療日数が遷延すると思われる。

309 細菌性前立腺炎に関する基礎的検討

山田大介・西谷壽夫・那須良次
早田俊司・津川昌也・岸 幹雄
公文裕巳・大森弘之
岡山大学泌尿器科学教室

目的および方法: 前立腺炎症候群は, ①Acute Bacterial Prostatitis (ABP)②Chronic Bacterial Prostatitis (CBP)③Chronic Nonbacterial Prostatitis (CNP)④Prostatodynia (PD) の4群に分類されるが, 今回はそのうち①, ②を対象とし, 前立腺圧出液 (EPS) よりの分離菌を集計, さらに, ABP の主要起炎菌であった *E. coli* についてはそのO抗原による血清型別, ならびに血球凝集反応を調べ, 急性単純性膀胱炎 (AUG) 由来株および健康人糞便由来株と比較した。また, さきに当科にて前立腺への移行性が比較的良好であることを確認した PIPC, CEPR, CPZ, MINO, GM, AMK, OFLX, ENX, NY 198 の9薬剤を使用し EPS 分離菌の MIC を測定した。なお, 原則として細菌は, GNR は 10^8 個/ml 以上, GPC は 10^4 個/ml 以上のものを EPS 分離菌とした。

結果: (1) *E. coli* 22 株, *Pseudomonas* spp. 5 株, *Staphylococcus* spp. 49 株, *Enterococcus* spp. 7 株等が主な分離菌であった。特に, 急性細菌性前立腺炎では *E. coli* が 21 株 75% と大部分を占め, また CBP では GPC が大部分を占めていた。

(2) ABP 由来 *E. coli* 21 株の血清型別は, 0~4, 6, 18 等特定の型に偏っていた。また, ほとんどの株が血球凝集能を有しており, AUC 由来株に類似した性状を示し, 糞便由来株とは明らかに異なっていた。

(3) *E. coli* を主体とする ABP 分離菌に対しては OFLX を始めとするニューキノロン剤の抗菌力が優れ, GPC を主体とする CBP 分離菌に対しては MINO, GM およびニューキノロン剤の抗菌力が優れていた。

310 慢性前立腺炎における前立腺液中総 polyamine 濃度の検討

塚本泰司・立木 仁・熊本悦明
札幌医大泌尿器科
大沢 伸昭
東大第3内科
酒井 茂・宮尾則臣・島村昭吾
札幌通信病院泌尿器科

Polydmine は前立腺機能を知ることでできる“マーカー”の一つであり, 前立腺の炎症などにより前立腺液中 (EPS) polyamine 濃度が低下することが知られている。そこで今回は大沢らの方法に従って EPS 中 polyamine 濃度を測定し, さらに EPS 中 Zn, Mg などの重金属濃度のも同時に測定し, 前立腺炎における“前立腺機能”を検討した。対象は前立腺炎様症状(-)かつ EPS 中 WBC < 10/HPF 30 例, 前立腺炎様症状(+)かつ EPS 中 WBC < 10/HPF 33 例, 前立腺炎様症状(+)かつ EPS 中 WBC \geq 10/HPF 42 例の計 105 例である。EPS 中 polyamine 濃度は, 一定の希釈の後 polyamine oxidase, putrescine oxidase による酸化過程で生じた H_2O_2 も BCMA で発色させる比色定量で測定した。Zn, Mg は原子吸光法によった。

結果:

1) EPS 中総 polyamine 濃度は EPS 中 WBC が (-)~(+) までは差がなかったが, (++) の群ではそれ以外と比較すると明らかに低下していた。

2) EPS 中 Zn 濃度は総 polyamine 濃度とよく相関 ($r=0.63, p<0.01$) した。EPS 中 Mg も Zn と同様の傾向があった ($r=0.69, p<0.01$)。

3) しかし EPS 中総 polyamine 濃度と自覚症状の程度とは相関せず, EPS 中 WBC 数を考慮しても両者の関係は明らかではなかった。

考察およびまとめ: EPS 中 polyamine, Zn などは androgen 依存性があり, 前立腺機能の分泌能を示すことが推測されている。一方 Zn, polyamine の酸化過程で生ずる aldehyde には細菌の増殖抑制効果があることも報告されている。

今回の結果からは, 前立腺における炎症の程度が高度の場合には EPS 中 polyamine, Zn, Mg の濃度が低下し, このような症例では炎症性病変のために前立腺の分泌能が低下していることが推測された。今回の検討症例中 EPS WBC が(++)であった9例中1例にのみ *E. coli* ($>10^5 > HPF$) が分離されたが, 残る8例においても細

菌の前立腺炎に対する関与が推測された。

311 経尿道的前立腺切除症例における ofloxacin の動態

藤田 公生・宗像 昭夫
村山 猛男・成田 佳乃

国立病院医療センター泌尿器科

目的：経尿道的前立腺切除術予定患者の術前に ofloxacin を投与し、その体内動態を検討した。

方法：経尿道的前立腺切除術予定患者 28 例を対象とした。高度な肝腎機能障害のある例は除いた。術前 95 分から 465 分に ofloxacin 400 mg を経口的に内服した。経尿道的前立腺切除術は通常のように行なった。手術中の適当な時間を選び採血、その前後に切除された組織を採取し、組織中濃度測定用の検体とした。血液は血清に分離後凍結保存し、組織は付着した血液を軽く洗って洗浄液をガーゼに吸いとりてから凍結、2 ml の 0.1 M 磷酸緩衝液でホモジェネートした。Ofloxacin 濃度は HPLC で測定した。

結果：血清濃度曲線は one compartment open model を用いて求めた。Lag time は 48.2 分、 C_{max} は 5.198 $\mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} は 195.1 分、 $t_{1/2}$ は 211.7 分であった。組織中 ofloxacin 濃度も高い値が得られ、前立腺組織濃度/血液濃度比は 1 前後であった。Lag time、 T_{max} は食後、および大量投与で遅れる傾向があるが、今回は空腹時であるにもかかわらずかなり遅れた値を示した。半減期については研究者によってかなり計算値が異なり、今回の結果はそれらの測定値の範囲内であった。

312 T-3262 の前立腺組織内分布の検討

池田 滋

北里研究所附属病院泌尿器科

西村 清志・石橋 晃

北里大学泌尿器科

酒井 広・早川 大善

富山化学工業(株)総合研究所第一研究所

目的：新しいキノロン系抗菌剤 T-3262 の前立腺および精囊内の細胞レベルにおける薬剤分布をマイクロオートラジオグラフィを用い検討した。

方法：使用動物は体重 200 g の雄性ラットで ^{14}C にラベルした T-3262 (100 mg/kg/10 ml) を経口投与した。投与後 1 および 4 時間目に脱血、屠殺後、精囊腺 (VG) 腹部前立腺 (VP) 凝固腺 (CG) を摘出、急速凍

結後冷凍庫内に保存した。一定時間後クライオスタット (-20°C ~ -25°C) 内にて 4 μm の凍結切片を作製した。乳剤はコダック NTB II を用い、あらかじめ dipping 法にてスライドガラス上に塗布した後冷却したものを使用した。コンタクトはクライオスタット内を暗室化し、凍結切片をただちにコンタクトさせる方法 (thaw-mount method) およびクライオスタット内にて 24 時間凍結乾燥させた後、乳剤面に圧迫固定する方法 (dry-mount method) の二者を用いた。露出は暗箱内 5°C にて 3 週間行なった。現場処理は Dektol, Fujifix を用い常法にて行ない、その後 H-E 染色を施行した。

結果・考察：VP では 1, 4 時間ともに、細胞、間質組織ともきわめて良好な移行がみられ、CG でも同様に細胞内をも含めてかなりの移行を認めた。VG では両者に比べて比較的分布は少なかった。

T-3262 の動物実験における組織分布成績では前立腺組織濃度の対血液比は約 3 倍を示している。しかし慢性細菌性前立腺炎の治療を考えると、前立腺液中濃度、ひいては細胞内移行を考慮する必要がある。我々は今までに本法を用い CMZ, ENX, OFLX の前立腺内分布を報告し、細胞レベルにおける薬剤移行を実証しているが、今回の成績から T-3262 の細胞内移行の良好性は示唆され、本剤の細菌性前立腺炎への有効性は高いものと思われる。

313 エノキサシン (ENX) の精漿内濃度と前立腺炎の臨床効果について

安本亮二・浅川正純・田中重人

柿木宏介・尾崎祐吉

大阪市立北市民病院泌尿器科

私たちは ENX の前立腺組織への移行のよいことを報告してきた (泌尿紀要 32: 1471)。今回、10 例前立腺炎症例に ENX を服用させ精液への移行を調べると共に、臨床効果との関係について検討を加えた。急性前立腺炎には 600 mg を 3 回に分け 5 ~ 7 日間、慢性前立腺炎症例には 400 ~ 600 mg を 2 回ないし 3 回に分け 7 ~ 17 日間服用させた。精液は検査当日の朝に採取させ凍結保存した。急性ならびに慢性両群での精漿内濃度は 2.69 ± 0.85 , $3.98 \pm 2.49 \mu\text{g/ml}$ で推計学的な有意差はなかったが、前立腺炎の起炎菌の MIC より高値であった。7 日投与群と 14 日投与群との比較では、後者の方が $3.66 \mu\text{g/ml}$ と少し高い値を示した。投与終了後、全例に症状の消失を見たが、その後 3 か月間の経過観察期間中、急性症例で 1 例、慢性症例で 2 例再燃があった。それら症例の前立腺超音波検査では前立腺結石や膿瘍が観察さ

れ、この様な症例での後治療の必要性を考えさせられた。

314 前立腺炎に対する 7432-S の基礎的および臨床的検討

荒川創一・高木伸介・前田浩志

柯 昭仁・守殿貞夫

神戸大学泌尿器科

石神襄次・梅津敬一・川端 岳

国立神戸病院(泌)

安室朝三・浜見 学・吉村光司

仙石 淳・彦坂幸治

兵庫県立尼崎病院(泌)

広岡九兵衛・島谷 昇

関西労災病院(泌)

片岡 頌雄・松下 全己

市立西脇病院(泌)

大島 秀夫・永田 均

兵庫県立加古川病院(泌)

富岡 収・杉野 雅志

藤井 明・桑山 雅行

姫路赤十字病院(泌)

山 崎 浩

三木市民病院(泌)

原 信二・大前 博志

原泌尿器科病院(泌)

三田 俊彦・寺杣 一徳

三田・寺杣泌尿器科(泌)

片岡 陳 正

神戸大学医療短期大学部(泌)

目的：新セフェム系経口抗生剤 7432-S の前立腺移行および前立腺炎に対する臨床効果に関する検討

方法：(1) 健常成人男子5名に 200mg 単回投与後の血清、前立腺液および精液中濃度を、前立腺肥大症患者14名に切除前に同用量内服させ、血清中および切除前立腺腫内濃度を測定した。(2) 臨床的に前立腺炎と診断された69例(急性23例、慢性46例)を対象に、7432-S 1回 200mg 1日2回を、原則として、急性では7日、慢性では14日間投与し、その臨床効果、安全性につき検討した。薬効評価は主治医判定のほか、

UTI 研究会による細菌性前立腺炎に対する薬効評価基準による判定の両者により行なった。

結果：(1) 前立腺液中濃度は、 $<0.03\sim 0.20\ \mu\text{g/ml}$ に、精液中濃度は、 $<0.03\sim 0.07\ \mu\text{g/ml}$ に分布していた。腺腫内濃度は服用後1~3時間で、 $2.05\sim 10.9\ \mu\text{g/g}$ に分布しており、その対血清比の平均は、1時間 0.87、2時間 0.50、3時間 0.29 であった。(2)-1 急性前立腺炎：主治医判定による臨床効果は23例中著効12、有効9、やや有効1、無効1例で有効率 91% であった。その内、UTI 基準に合致した11例の同基準による成績は、著効6、有効5、無効0例で有効率 100% であった。細菌学的効果は全体で 93% (13/14) の除菌率であった。*E. coli* は9株と最も多く分離され、その消失率は 89% であった。(2)-2 慢性前立腺炎：主治医判定による臨床効果は46例中著効2、有効13、やや有効16、無効15例で有効率 33% であった。UTI 基準に合致した9例の同基準による成績は、著効2、有効3、無効4例で有効率 56% であった。細菌学的効果は全体で 58% (7/12) の除菌率であり、最も多く分離された *S. epidermidis* 6株の消失率は 56% であった。69例中副作用、臨検値異常は全例で認められなかった。

結論：以上より、7432-S は細菌性前立腺炎に有用な薬剤と考えられた。

315 皮膚感染病巣より分離のコアグラエゼ陰性ブドウ球菌の各種抗菌薬に対する感受性

池田 政身・山本 康生

玉木 宏幸・荒田 次郎

高知医科大学皮膚科

目的：皮膚感染病巣から分離のコアグラエゼ陰性ブドウ球菌(CNS)の各種抗菌薬に対する感受性を検討する。

方法：昭和57年から昭和62年の間に当科外来を受診した皮膚感染症患者の病巣から菌を分離し、そのうちの CNS のみをアピスタスシステムにて菌種を同定し、PCG, ABPC, MPIPC, MDIPC, CEX, CER, GM, AMK, MINO, CLDM, EM に対する MIC を化療標準法にて測定。なお昭和60年以降は MPIPC, MDIPC のかわりに DMPPC, MCIPC を用いた。

結果および考按：162例の皮膚感染病巣から合計192株の CNS を分離した。その内訳は *S. epidermidis* 90株、*S. hominis* 19株、*S. capitis* 16株、*S. warneri* 6株、*S. haemolyticus* 4株、*S. xylosum* 4株、*S. saprophyticus* 3株、*S. hyicus* 2株、*S. sciuri* 1株、同定不能 47

株であった。CNS が多く分離された疾患は痤瘡、感染粉瘤、二次感染、毛包炎などであり、そのうち毛包炎と痤瘡は CNS のうち *S. epidermidis* の占める割合が各々 78.6, 53.8% と高かった。他の菌種では特に疾患特異性は認められなかった。MIC をみると昭和 59 年以前の株は耐性がほとんどなく、MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性株とすると、PC 系で 10% 以下 CEX で 25.5%, CM, AMK, CLDM, EM で 10% あまり、CER, MINO では 0% であった。昭和 60 年以降では耐性株が増加し、CEX で 53.4%, PCG, GM, MCIPC, DMPPC, GM, AMK, EM で 30% 台、ABPC, CLDM で 20% 台であった。CER, MINO では 10% 以下で、高度耐性株は認められなかった。SSSS の体表から分離の CNS 14 株はいずれも昭和 60 年以降に検出されており、そのうち 12 株までが DMPPC を含む多剤耐性株であり、このことが昭和 60 年以降の耐性率が高くなった原因の 1 つであると思われた。昭和 62 年分離株の耐性パターンをみると、DMPPC を含む多剤性株には同定不能株、*S. haemolyticus* および *S. warneri* が多く、*S. epidermidis* を含む他の CNS には少なかった。

316 皮膚感染病巣由来黄色ブドウ球菌のフェージ型、コアグララーゼ型と薬剤感受性の関係について

赤松浩彦・増田理恵・朝田康夫

関西医大

西嶋攝子

県立塚口

1986 年 11 月から 1987 年 10 月までの 1 年間に、関西医科大学皮膚科外来患者、入院患者の種々の皮膚感染病巣より分離された黄色ブドウ球菌 74 株を対象に、各種薬剤 (ampicillin, methicillin, cefamandole, cefotiam, cefmenoxime, cefuzonam, cephalixin, cefatrizine, cefaclor, flomoxef sodium, gentamicin, tobramycin, erythromycin, clindamycin, minocycline, enoxacin, fosfomicin, 計 17 薬剤) に対する最小発育阻止濃度を測定した。同時にフェージ型、コアグララーゼ型別に各種薬剤に対する感受性の相違も検討した。

今回分離した 74 株の黄色ブドウ球菌の 17 種類の抗生剤に対する感受性の比較は、MIC₈₀ で cefamandole, flomoxef sodium, cefuzonam, minocycline が最もよかった。ampicillin, cephalixin, cefaclor, tobramycin, gentamicin, erythromycin, clindamycin の感受性は悪かった。また耐性比率の高かった薬剤は、MIC₈₀ で感受性

の悪かった薬剤と同じであった。

皮膚感染症におけるフェージ型の分布は、I 型、型別不能が多かった。またフェージ群別薬剤感受性では、I 群の感受性が悪く、感受性がよかったのは II 群であった。

コアグララーゼ型の分布では、V 型が最も多く 35.1% であった。またコアグララーゼ型別薬剤感受性は、V 型が悪く、V 型がよかった。

317 浅在性化膿性疾患に対する NY-198 と norfloxacin の二重盲検比較試験

(研究参加施設：全国 16 施設)

荒田次郎*

高知医科大学皮膚科

朝田康夫

関西医科大学皮膚科

占部治邦

九州大学皮膚科

久木田 淳

防衛医科大学校皮膚科

高橋 久

帝京大学皮膚科

富澤 尊 儀

関東労災病院皮膚科

西脇宗一

東邦大学大橋病院皮膚科

野原 望**

岡山大学皮膚科

小川 暢也

愛媛大学薬理学

(*：現岡山大学，**：現中国中央病院)

目的：浅在性化膿性疾患に対する lomefloxacin (NY-198；以下 NY) の有効性、安全性ならびに有用性を norfloxacin (以下 NFLX) を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

方法：浅在性化膿性疾患を第 I 群(毛包炎、ボックハルト膿疱疹、尋常性毛瘡)第 II 群(癬、癬腫症、よう、急性爪囲炎)、第 III 群(伝染性膿疱疹)、第 IV 群(丹毒、蜂巣炎、リンパ管・節炎)、第 V 群(皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、感染性粉瘤)、第 VI 群(急性二次感染)と群別し、16 歳以上を対象とした。NY 1日 600mg 朝、昼、夜、

分3, または NFLX 1日 600mg 朝, 昼, 夜, 分3服用を原則として第I~第IV群, V群では7日間, 第V群では10日間服薬とした。

結果: 総症例数は291例 (NY群 147例, NFLX群 144例), 有効性解析対象症例はNY群 132例, NFLX群 127例, 安全性解析対象症例はNY群 144例, NFLX群 135例, 有用性解析対象症例はNY群 134例, NFLX群 128例。最終全般改善度では有効率NY群 79.5%, NFLX群 72.4%, 概括安全度では安全率(ほぼ安全以上)NY群 97.9%, NFLX群 96.3%, 副作用発現率ではNY群 4.2%, NFLX群 3.7%, 臨床検査値異常発現率(評価対象例数NY群 113例, NFLX群 102例)ではNY群 5.3%, NFLX群 9.8%, 有用率NY群 76.1%, NFLX群 71.1%であり, いずれも両群間に有意差はなかった。疾患別最終全般改善度の有効率では第I群, 第III群でそれぞれNY群 85.7%, 100%, NFLX群 64.3%, 75.0%であったが, 有意差ではなかった。細菌学的効果で菌消失率別にみると *S. aureus* (単独検出症例) で消失率NY群 80.6%, NFLX群 60.8% ($p=0.062$) であった。

結論: 浅在性化膿性疾患の治療において lomefloxacin は1回 200mg 1日3回の服用で有用な薬剤であると思われた。

318 皮膚軟部組織感染症に対する SCE-2174 の薬効評価

—CCL との二重盲検比較試験—

全国 43 施設共同研究世話人

酒井 克治
大阪市立大学(二外)

朝田 康夫
関西医科大学(皮)

久木田 淳
防衛医科大学校(皮)

中山 一誠
日本大学(三外)

品川 長夫
名古屋市立大学(一外)

上田 隆美
春木病院(外)

西嶋 攝子
県立塚口病院(皮)

荒田 次郎

高知医科大学(皮)

目的: SCE-2174 の皮膚軟部組織感染症に対する有効性, 安全性および有用性を評価する目的で cefaclor (CCL) を対照とした二重盲検比較試験を実施した。

方法: 年齢 16 歳以上の外来または入院患者を対象とし, 投与量は SCE-2174 が1日 600mg (分3), CCL が 750mg (分3) で, 投与期間は7日間とした。

成績: 総症例は 354 例で解析対象例数は有効性 315 例, 安全性 344 例, 有用性 319 例であった。臨床効果採用例において患者背景に偏りはなく, 有効率(有効以上)は委員会判定で SCE 群 81.6% (129/158), CCL 群 76.4% (120/157), 主治医判定で SCE 群 84.2% (133/158), CCL 群 80.9% (127/157) でありともに有意差は認めなかった。自覚的副作用は SCE 群に 5 例, CCL 群に 8 例みられ, 臨床検査値異常変動は SCE 群に 9 例, CCL 群に 8 例みられたが, いずれも発現率において両群間に有意差を認めず, これらを総合した概括安全度は, ほぼ問題なし以上で SCE 群 98.2%, CCL 群 96.0% と両群とも高い安全性を示した。有用性は有用以上で SCE 群 84.2%, CCL 群 78.9% で有意な差ではなかった。症例別の細菌学的効果は SCE 群 81.0%, CCL 群 80.5% の消失率で, 菌別では最も分離頻度の高い *S. aureus* で SCE 群 82.5%, CCL 群 80.5% の消失率であった。

考察: 以上の成績から SCE-2174 は皮膚軟部組織感染症に対して臨床的に高い有用性があると考えられた。

319 造血器疾患に合併した重症感染症に対する sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) の有効性と安全性の検討

阪神造血器疾患感染症研究グループ

長谷川廣文・堀内 篤
近畿大学医学部第三内科

陰山 克
大阪医科大学第二内科

木谷 照夫
大阪大学豊研内科

米沢 毅
大阪大学医学部第二内科

正岡 徹
大阪府成人病センター内科

安永幸二郎
 関西医科大学第一内科
 川越裕也
 国立大阪病院内科
 永井清保
 兵庫医科大学第二内科

目的：急性白血病などの造血器疾患に合併した重症感染症に対して SBT/CPZ を投与し、その有用性と安全性について検討を行なった。

方法：基礎疾患は急性白血病 56 例、慢性白血病（急転）3 例、悪性リンパ腫 8 例、多発性骨髄腫 4 例、再生不良性貧血 3 例、その他 2 例の総計 76 例で、年齢は 15~82 歳であった。感染症は、敗血症および敗血症疑い 64 例、肺炎 5 例、尿路感染症 3 例、蜂巣織炎 2 例、その他 2 例であった。SBT/CPZ は 1 日 4~6g を点滴投与した。

結果：臨床効果は著効 13 例、有効 27 例、やや有効 7 例、無効 29 例であり、有効率は 52.6% であった。感染症別有効率では敗血症 33.3%、敗血症疑い 50.8%、肺炎 40.0% であった。顆粒球数別有効率では、顆粒球数 500/ μ l 以下の症例で 47.5% であった。他剤先行投与抗生物質無効例での有効率は 46.2% であった。副作用は皮疹 1 例、検査値異常は 5 例に認められたが、いずれも重篤なものはない。

考案：造血器疾患に合併した重症感染症に対して SBT/CPZ の有効率は 52.6% であり、特に顆粒球数 500/ μ l 以下の症例に対して 47.5%、他剤先行投与抗生物質無効例で 46.2% の有効率が得られたことは SBT/CPZ の有効性が高く評価されたものと考えられた。

320 血液疾患合併重症感染症に対する ceftazidime (CAZ) の単独、ないしアミノ配糖体併用療法の臨床的有効性の検討

鳥居泰志・林 洸洋・外山主助
 東京医科大学内科第一講座

血液疾患では免疫能低下により重症感染症を併発しやすいが原因菌不明のことが多くスペクトルの広い強力な抗生剤使用が望ましい。今回我々は血液疾患合併重症感染症に ceftazidime (CAZ) を単独ないしアミノ配糖体 (AGs) と併用投与とその有効性の検討を行なった。血液疾患（白血病 14、再生不良性貧血 4、骨髄異形成症候群 10、骨髄腫・悪性リンパ腫など 9）に合併した感染症 37

（敗血症 10、その疑い 15、肺炎および気管支肺炎 7、その他 5）に CAZ 1 回 1~2g (AGs 併用 5 例では amikacin 200mg または tobramycin 60mg を先行して)、1 日 2~4 回、60 分かけて点滴静注した。血中濃度を bioassay 法ないし HPLC 法（併用例）で測定した。敗血症検出菌の MIC を化療標準法で測定した。効果判定基準は、著効：4 日以内に平熱に戻りある期間平熱でいるもの、有効：4 日以上を経て徐々に平熱に復しある期間平熱でいるもの、やや有効：解熱傾向がみられるも上記を満たさないもの、無効：まったく解熱傾向を認めないもの、として、判定不能 11 を除く 26 例の効果を判定した。CAZ 単独例（敗血症ならびその疑い 14、肺炎 5、その他 2）の効果は、著効 7、有効 4、やや有効 5、無効 5 であり、その有効率（著効+有効）は 52.4%、AGs 併用例では有効 3、やや有効 2 で、全体では有効率は 53.8% だった。顆粒球数別には 500 以上で有効率 61.5%、500 以下で 46.2% だった。CAZ の最高血中濃度は 64.9~126 μ g/ml で血液分離菌 7 株の MIC は \leq 0.2~25 μ g/ml だった。血液疾患のような免疫不全患者の感染症の原因菌としては最近グラム陽性菌、陰性菌や混合感染の増加が報告されている。本剤は広いスペクトルと強い抗菌力を持ち免疫不全患者の発熱時に使用する経験的化学療法には適当と考えられる。

321 小児悪性腫瘍に伴う感染症の CTM、CMX の臨床効果（多施設共同研究）

京都大学小児悪性腫瘍感染症研究会

秋山祐一・久保田 優・三河春樹
 京都大学小児科

筒井 孟
 神戸市立中央市民病院

小林 裕
 神戸市立看護短期大学

小児悪性腫瘍の抗癌剤投与後の好中球減少に伴う感染症に対し CTM または CMX を基本とした単独療法または併用療法 (CFS and/or AG) の臨床効果判定を行なった。投与法は 160~200 mg/kg 分 3 または分 4 静注。解析対象は 148 例 (CTM 群 64 例、CMX 群 84 例)。年齢は中央値 8 歳 (0 歳~17 歳)。基礎疾患は造血器腫瘍 98 例、固形腫瘍 50 例。感染症の内わけは敗血症 8 例、尿路感染症 11 例、FUO 120 例、その他 9 例であった。原因菌の判明したのは 23 例で *P. aeruginosa* 4 例、*K. pneumoniae* 4 例、*E. coli* 3 例、*S. epidermidis*

3例, *K. oxytoca* 2例, *Serratia* 2例, その他5例であった。有効率はCTM群単独 39/51 (76.5%), 併用 11/13 (84.6%)。CMX群単独 16/21 (76.2%), 併用 47/63 (74.6%)であった。投与開始時の好中球数はCTM群 $926 \pm 220/\text{mm}^3$, CMX群 $552 \pm 117/\text{mm}^3$ 。好中球 $250/\text{mm}^3$ 以下の期間はCTM群 11.1 ± 1.6 日, CMX群 13.6 ± 1.3 日でCMX群に有意の好中球減少が存在した。数量化Ⅱ類を用いた多変量解析の結果有効率に最も寄与する因子は好中球数の変動で次に基礎疾患のコントロールの有無であった。造血管腫瘍と固形腫瘍で差はなく, CTM群, CMX群間にも差がなかった。抗真菌剤の投与を必要としたのは 10/148 (6.8%) であった。

322 血液疾患に合併した重症感染症に対する IPM/CS の治療効果について

矢野尊啓・村田 満・大竹健一
荒木葉子・川野晃一・安保浩伸
亀田和夫・朴 載源・小川哲平
内田 博*・小林芳夫*

慶應義塾大学医学部内科, 同中央検査部*

血液疾患に合併した重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の効果を検討した。対象は慶大内科に入院した血液疾患患者 40 例である。IPM/CS の投与量は1日 1~3g とし, 2~4回に分けて点滴静注した。原則として本剤単独投与としたが, アミノ配糖体併用例も解析対象に含めた。臨床効果判定は, 著効(3日以内に症状著明改善), 有効(7日以内に症状著明改善), 無効(効果前二者以下)の3段階に分け行なった。

評価可能 37 例中 25 例 (68%), 単独投与 27 例中 16 例 (64%) が有効であったが, MRSA 敗血症の1例では根治に AMK の併用が必要であった。基礎疾患は, 急性白血病 22 例, 慢性骨髄性白血病急性転化 5 例, MDS 4 例, 悪性リンパ腫 3 例, 多発性骨髄腫 3 例, 再生不良性貧血 2 例, 成人 T 細胞白血病 1 例であったが, 急性白血病例で有効 17 例 (77%) と高い有効率を示した。感染症は, 敗血症 6 例, 敗血症が疑われるも起茵菌検出不能の不明熱 20 例, 肺炎 9 例, その他 5 例であり, 前二者中 20 例 (87%) に有効であった。投与開始時顆粒球数 0 の 4 例中 2 例 (50%), 1~100 の 9 例中 7 例 (78%), 100~500 の 9 例中 8 例 (89%) が有効であり, 投与中効果判定時点までに顆粒球数が 500 を越えたものは有効例中 6 例のみであった。また本剤投与開始直前に他種広域抗生物質が無効であった症例においても, 60%

以上の有効率が得られた。副作用は 2 例 (5%) に認められ, 皮疹, 血管痛各 1 例であったが, いずれも軽微であった。以上より, IPM/CS は血液疾患に合併した重症感染症の治療において極めて有効性が高いと考えられた。

323 抗緑膿菌高抗体価 Lot グロブリン投与による緑膿菌 (抗 LPS) 抗体価の変化

山田 博豊・竹山 英夫
名古屋掖済会病院内科

鈴木克巳・川崎俊次・田中瑞穂
同 中央検査室

目的: 緑膿菌感染症は, compromised host において, 重要な難治性感染症としての位置を占めている。我々は今回抗緑膿菌高抗体価アルキル化グロブリン (ポリグロブリン Lot. 17C08: バイエル薬品; 以下ポリグロブリン) を重症緑膿菌感染患者に投与し, 血清中の緑膿菌リポ多糖に対する抗体価 (以下抗 LPS 抗体価) の変化を観察し, 臨床的, 細菌学的変化についてもあわせて検討した。

対象および方法: 対象疾患は, 多剤耐性緑膿菌感染症を有する患者 8 例で, 急性肺炎 7 例, 化膿性縦隔炎 1 例であった。年齢は 42 歳~71 歳, 8 例ともに男性。ポリグロブリン 2.5g を, 1日 2回バイアルずつ 5日間にわたって計 25g 投与を行ない, 投与前, 投与 30 分後, 24 時間後, 3日後および 7日後の FISHER(-Devlin-Gnabsik) 免疫型 7種の抗 LPS 抗体価測定を ELISA にて行なった。臨床分離緑膿菌は感受性検査とあわせ, 緑膿菌診断免疫血清 (デンカ生研) により, 血清型を同定した。

結果・考案: 緑膿菌感染患者において, 緑膿菌型別では, 7例が E 型 (FISHER 免疫型 2), 1例は B 型 (免疫型 3&7) が投与前に分離された。緑膿菌抗 LPS 抗体価は正常域 (0.05~0.15) より同等, 高値または低値を示すもの等様々であった。ポリグロブリン投与に伴い, 全例に各 LPS 抗体価上昇がみられたが, 投与後 (1) 減少を示し増加するもの (2) ピークを有して減少するもの, または (3) 徐々に増加するものなどがみられた。一過性の減少は, 抗体による neutralization の可能性も考えられた。ポリグロブリン投与後 7例中 1例に菌消失がみられ, 1例は B 型から E 型へと分離菌の血清型変化が見られた。CRP 値改善, 好中球数減少等臨床検査値改善は 8例中 7例に, 臨床症状の改善は 8例中 4例に得られた。感染緑膿菌 E 型 (免疫型 2) に対する LPS 抗体価は, 投与後 7日目では投与前に比し 1.22~2.50 倍の抗体価の上昇がみられた。今後特異的抗体価上昇と, 臨床的有効性につきさらに検討が必要と思われる。