

第 35 回日本化学療法学会東日本支部総会

会期：昭和 63 年 11 月 25 日，26 日

会場：日本都市センター

会長：松本文夫（神奈川県衛生看護専門学校付属病院院長）

一 般 演 題

107 胆道閉鎖症における CZON（セフゾナム）の胆汁中移行

下村 洋・宮野 武・新井健男

順天堂大学小児外科

目的：胆道閉鎖症（以下 B.A.）は、根治術である肝腸吻合術後も、胆管炎の予防および治療が重要で、胆汁中への移行の良好な抗生物質の選択が必要となる。我々は、各種セフェム系抗生物質を用いて、その胆汁中移行を検討しているが、今回は CZON（セフゾナム）について検討したので報告する。

方法、対象：胆道閉鎖症根治術後症例 6 例（5 例は、完全外胆汁瘻造設，1 例は、部分外胆汁瘻造設）に対して、CZON 30 mg/kg を、1 時間で点滴静注し、投与後 8 時間までの胆汁中移行を検索した。なお、対象は、胆汁中総胆汁酸濃度（B）と血中総胆汁酸濃度（S）より、B/S 比（ $=\log B/S$ ）を算出し、肝機能の示標とした。

結果：胆汁中濃度のピーク値は、0.02 $\mu\text{g/ml}$ から 659 $\mu\text{g/ml}$ とかなりのバラツキがみられた。CZON の胆汁中回収率をみると、0.0003% から 2.69% であった。回収率と B/S 比との相関をみると、おおむね正の相関を認めた。

108 Cefuzonam (CZON) の胆のう組織および胆汁中移行の検討

志賀知之・野口 徹・西牧敬二

今井寿生・宮川眞一・松林祐司

池上俊彦・工藤道也・河西 秀

信州大学医学部第一外科

目的：セフェム系抗生剤 cefuzonam (CZON) の胆のう組織、胆汁中への移行について、胆石症、胆管癌、膵癌の 15 例を対象として検討した。

方法：昭和 62 年 10 月より 63 年 11 月までに当科において手術施行した胆石症 12 例、膵癌 2 例、胆管癌

1 例の計 15 例を対象として、胆のう摘出前（20～90 分）に CZON 1g を静注し、胆のう組織、胆のう内胆汁、総胆管内胆汁を採取後、本剤の濃度測定を行なった。

結果：CZON 1g 静注後の胆のう組織内濃度平均は、0～30 分で 40.0 $\mu\text{g/g}$ (n=3)，30～60 分で 32.5 $\mu\text{g/g}$ (n=9)，60～90 分で 51.4 $\mu\text{g/g}$ (n=3) であり、ピークは 75 分後の 91.4 $\mu\text{g/g}$ で、0～90 分の平均は 38.0 $\mu\text{g/g}$ であった。胆のう内胆汁中濃度は、胆のう管閉塞例 5 例を除く開存例 4 例で見ると、CZON 1g 静注後 30 分平均は 114.7 $\mu\text{g/ml}$ (n=2)，60 分では 57.2 $\mu\text{g/ml}$ (n=1)，75 分では 516 $\mu\text{g/ml}$ (n=1) でピーク値を示し、0～75 分の平均は 200.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。総胆管内胆汁中濃度は CZON 1g 静注後 75 分平均で 2,907 $\mu\text{g/ml}$ (n=2)，240 分後でも 26.2 $\mu\text{g/ml}$ (n=1) を示し、0～240 分平均は、1,946.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

考察：CZON 1g 静注による胆のう組織内濃度、胆のう内胆汁中濃度、総胆管内胆汁中濃度はいずれも高く、良好な移行が見られた。これらの濃度は胆道感染症の主な分離菌の MIC₈₀ をはるかに上回る濃度であり、CZON の胆道感染症に対する有効性を示唆するものと考えられた。

109 血液透析患者における cefuzonum (CZON) の体内動態

甲田 豊・関根 理・薄田芳丸

青木信樹・渡辺京子

信楽園病院内科

主要排泄経路が腎とされている CZON について、血液透析患者における体内動態を検討した。

方法：維持透析を行なっている血液透析患者 4 名に、透析日と非透析日にそれぞれ CZON 1g を静注し、24 時間までの血中濃度を HPLC 法により経時的に測定した。血液透析は静注 1 時間後から開始し、6 時間後まで 5 時間行なった。透析時間帯は 1 compartment model, 24 時間全体については 2 compartment model で解析し、透析時と非透析時を比較した。さらに、上記検査を施行した症例が感染症を併発した時、CZON 1 日 1g

を、透析日は透析終了時、非透析日は午前9時に静注し、連続投与した7～9日後の注射前と0.5時間後の血中濃度を調べた。

結果：

・透析時間帯の解析値 (n=4)

	$t(1/2)el(h)$	Cl _t (l/h)	濃度低下率(%)
透析時	1.92±0.43	6.65±3.47	-82.6±6.1
非透析時	2.14±0.79	4.99±2.32	-81.1±10.4

透析時	1.92±0.43	6.65±3.47	-82.6±6.1
非透析時	2.14±0.79	4.99±2.32	-81.1±10.4

・24時間全体の解析値 (n=4)

	$t(1/2)\beta(h)$	AUC($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Cl _t (l/h)
透析時	2.42±0.62	220.7±85.7	5.53±2.74
非透析時	2.79±0.32	247.0±72.6	4.66±2.07

透析時	2.42±0.62	220.7±85.7	5.53±2.74
非透析時	2.79±0.32	247.0±72.6	4.66±2.07

・7～9日間の連続投与後も、血中濃度の上昇は認められなかった。

考察：CZON 1g 静注時の透析による血中濃度の低下はきわめてわずかで、CZONの透析性は低かった。透析患者では、腎機能正常者に比し、CZONの腎外排泄はかなり増加するものと思われ、24時間全体としてみた場合、透析が血中濃度に与える影響は、大きな問題ではないと考えられた。健康成人における1日1g単回投与時の $t(1/2)\beta$ は1.08時間と報告されているが、透析患者ではこれの2～3倍の延長がみられた。しかし、感染症時このような用法を行なっても蓄積性はなく、安全であることが確認された。

110 慢性腎不全患者における抗生剤の体内動態にかんする研究(続報)

—CAPD施行時におけるImipenem/Cilastatin (IPM/CS)の体内動態についての検討—

加地 正伸・相澤純雄・斎藤 篤
嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也
奥田新一郎・堀 誠治・吉田正樹
宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

目的：Imipenem/Cilastatin (IPM/CS)は慢性腎不全患者の感染症治療にも有用であるので、CAPD患者における本剤の体内動態について検討した。

方法：CAPD患者3例にIPM/CS、500/500mgをCAPDバック交換換液時より30分間点滴静注した。採血は、点滴終了後0、1/12、1/4、1/2、1、2、4、5¹/₂、6、10、17¹/₂、23¹/₂時間に行なった。透析排液は、透析開始後0～6、6～10¹/₂、10¹/₂～18、18～24時の各排液を回収し、尿は透析開始0～24時まで排尿毎に回収した。薬剤濃度は、IPMはbioassay、CSはHPLC法にて測

定した。

結果：IPM/CSは点滴終了直後平均59.8/68.6、1/12時間51.4/60.4、1/4時間48.2/55.8、1/2時間41.6/53.7、1時間34.0/46.8、2時間27.3/41.8、4時間15.5/34.5、5¹/₂時間11.3/31.0、6時間9.07/29.8、10時間3.08/18.7、17¹/₂時間0.47/10.2、23¹/₂時間N.D./5.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。薬動学的パラメーターは、 $T_{1/2}(\beta)$ 2.67/6.93時間、AUC192.40/453.07 $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$ を示した。IPM/CSの透析液中濃度は0～6時間10.53/11.76、6～10¹/₂時間2.72/6.97、10¹/₂～18時間0.75/5.91、18～24時間N.D./3.00 $\mu\text{g/ml}$ を示し、0～24時間透析液中回収量は34.98/65.69mg、回収率は7.0/13.1%を示した。IPM/CSの尿中濃度は、2例について測定し(1例は無尿)、最高尿中濃度134～71.5/453.9～249.9 $\mu\text{g/ml}$ 、0～24時間尿中回収率6.5～2.2/21.1～21.8%を示した。

考察：健康成人に本剤同量を30分点滴静注した後のIPM/CS血中濃度は、点滴終了時最高35.6/31.7 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}(\beta)$ 0.9/0.7時間、AUC45.3/33.6 $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$ であった。CAPD患者では、最高血中濃度はIPM、CSとも約2倍、 $T_{1/2}(\beta)$ はIPM約3倍、CS約10倍へ延長、AUCはIPM約4倍、CS約13倍の増加を認めた。以上より、CAPD患者における感染症治療に本剤を使用する際には、使用量調整が必要と考えられた。また、CAPD排液中濃度の検討より、本剤はCAPD腹膜炎に対しても有用であると考えられた。

111 高齢者におけるネチルマイシン(NTL)の血中濃度と腎機能の関係

石岡 忠夫
江戸川病院高砂分院

目的：腎機能低下が一般的な高齢者におけるNTLの体内動態と腎機能との関係を調査。

対象・方法：年齢60～87歳、平均74.9±8.0歳、血清クレアチニン値(Cr)0.6～1.5、平均0.93±0.29mg/dl、クレアチニンクリアランス値(CCr)17～89、平均4.89±22.6ml/minの15例にNTL100mg筋注後、経時的に血清中濃度をSLFIA法で測定。

成績：最高血清中濃度は投与30または60分後に得られ、4.8～8.8、平均7.02±1.05 $\mu\text{g/ml}$ 、AUCは18.1～26.6、平均21.92±2.74 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、 $T_{1/2}$ は1.55～4.04、平均2.618±0.833hであった。AUCとCr、CCr間の回帰直線はそれぞれ $y=21.92-1.246x$ 、 $y=21.92-0.0235x$ で、この回帰係数は有意性なく、一方 $T_{1/2}$ とCr、CCr間では $y=2.618+2.238x$ 、 $y=2.618-$

20. $287x$ でこの回帰係数は有意 ($p < 0.05$) であった。

各採血時点の血清中濃度と Cr, CCr との関係では 360 分値のみが有意で (それぞれ $y = 1.63 + 2.319x$, $p < 0.05$, $y = 1.63 - 0.042x$, $p < 0.01$) 他時点の血清中濃度は Cr, CCr と相関しなかった。

考察・結論: 腎機能低下が一般的な高齢者に NTL 100 mg 筋注後の血清中濃度の範囲, AUC は既報告の成人値と大差ない。今回得られた $T_{1/2}$ 値は 26 回化療新薬シンボの報告中にある成人値 1.68 h に比し有意に延長しているが, 高齢者の 4.23 h に比しては有意に短かった。今回の調査では腎機能は AUC より $T_{1/2}$ に, より敏感に反映し, 特に 6 時間以後に影響を与えた。高齢者に NTL を投与する際には投与量より投与間隔の検討が副作用防止の面でも必要と思われる。

112 最近臨床試験を行なった抗菌薬のヒト血清中濃度と抜歯創濃度

植松正孝・富田 文貞・井本 隆
太田嘉英・内藤 博之・唐木田一成
加藤久視・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

セフテラムピボキシル (CFTM-PI), BMY-28100, AM-833 のヒトボランティア血清中濃度と患者の承諾を得て抜歯創内濃度を測定した。

① CFTM-PI 100 mg を空腹時と食後にヒトボランティアに投与し血清中濃度測定を行なった。同様に 200 mg 食後投与についても測定した。実測値より one-compartment model による薬動学的解析とモーメント解析を行ない, 理論曲線を描いて比較したところ, 100 mg 投与では, 空腹時の $C_{max} = 0.66 \mu\text{g/ml}$ であるのに対し, 食後投与では $C_{max} = 0.82 \mu\text{g/ml}$ であり, 食後投与の方が高濃度であった。 T_{max} は, 空腹時 1.52 h, 食後が 2.01 h と食後投与では, T_{max} が延長していた。AUC も食後投与の方が大きく, MRT はほぼ近似していた。200 mg 食後投与では, $C_{max} = 1.39 \mu\text{g/ml}$ であり投与後 4 h でも $0.57 \mu\text{g/ml}$ であった。口腔領域感染症より検出された菌の MIC 90% の $0.39 \mu\text{g/ml}$ を越えており, この結果から, 200 mg 投与の方が効果の期待が高い。CFTM-PI 200 mg 投与後の患者 169 症例の抜歯創内濃度を測定したところ, 投与後 90 分から 120 分では, 口腔領域感染症よりの検出菌の MIC 80% および Oral Streptococci の MIC 90% である $0.2 \mu\text{g/ml}$ を 100% 越えており, 感染予防 (抜歯前後の) としても使用可能な薬剤と判明した。

② BMY-28100 の 250 mg をヒトボランティアに内

服させたところ, 空腹時では $C_{max} = 7.38 \mu\text{g/ml}$ T_{max} 1.62 h, 食後では, $C_{max} = 5.21 \mu\text{g/ml}$, T_{max} 1.69 h であった。122 症例の患者の抜歯創内濃度を同用量投与で測定したところ, 投与後 90~120 分で Oral Streptococci の MIC 90% である $0.78 \mu\text{g/ml}$ を越えていた。感染予防として使用可能である。

③ AM-833, 200 mg を空腹時と食後に投与した際の血清中濃度は, 空腹時が $C_{max} = 1.83 \mu\text{g/ml}$ $T_{max} = 3.66$ h 食後が $C_{max} = 2.15 \mu\text{g/ml}$, T_{max} 1.95 h と食後投与の方が C_{max} が高かった。89 症例の抜歯創濃度を測定したところ, Oral Streptococci の MIC 90% の $12.5 \mu\text{g/ml}$ より低濃度であった。

113 マクロライド系およびリンコマイシン系薬剤の唾液中濃度と血中濃度

豊浦友也・関野順子・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

井下 万也

日本歯科大学口腔外科 I

ニューキノロンの唾液中濃度が血中濃度の TDM として用いることは, すでに本学会に報告してきた。マクロライドとリンコマイシン系についても, TDM として用いるのではないかと考えてボランティアでの実験結果の一部を報告している。今回は, これらの測定結果をまとめてみた。

実験 1. Josamycin では, 唾液濃度は血中濃度の 40% 程度を示し TDM として用いる。

実験 2. Erythromycin では, 唾液濃度は血中濃度の 20% 程度を示し TDM として用いる。

実験 3. Rokitamycin も, 唾液濃度は TDM として用いるものの, 唾液の処理が必要であり, TDM として簡単に用いることはできない。

実験 4. Clarythromycin (TE-031) は, 唾液濃度は血中濃度と同等か, 血中濃度よりも高い例もあって TDM として用いる。唾液移行が高いことの臨床における有用性は, まだ解っていない。

実験 5. Roxithromycin (RU-28965) は唾液移行が低く, 種々の前処理を行なっているが, 現在までのところ唾液濃度の確実な測定はまだできていない。

実験 6. Clindamycin では, 唾液濃度は血中濃度よりも高く測定は容易である。しかし, TDM として用いるには, 個体差が大きいためには唾液を血中濃度の TDM として用いるものか確信が持てない。

結論: マクロライドの多くは唾液濃度を血中濃度の

TDM として用いるが、測定が困難な薬剤もある。

114 Radioimmunoassay および bioassay による astromicin の体内動態について

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

いずみ台病院外科

Astromicin の血清中濃度および尿中濃度を RIA および bioassay (BIA) より検討した。

方法：RIA は抗血清を作製し、³H-labeled astromicin を用いた Kit により測定した。Bioassay は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする cup 法および disc 法により測定した。培地は HIA を用いた。試験方法は男子健康成人 6 名に 3 名 1 群として astromicin をそれぞれ 200 mg, 400 mg を筋注し、経時的に血中、尿中濃度を測定した。薬動力学は one compartment method により算出した。

結果：最高血清中濃度は 200 mg, 400 mg 群共に投与後 30 分にピーク値に達した。

薬動力学定数に関し、特に $T_{1/2}$ は 200 mg 投与群では、RIA 1.92 時間、BIA 1.64 時間であり、400 mg 投与群では RIA 1.84 時間、BIA 1.82 時間であり、AUC は用量依存性の成績であった。尿中濃度は 200 mg, 400 mg いずれの群も投与 1~2 時間にピーク値に達し、投与後 6 時間以内に 42.3~46.9% の尿中回収率を示した。RIA, BIA 測定における相関係数は血清 ($r=0.976$)、尿 ($r=0.975$) との相関を示した。生体内代謝に関しては本剤以外の抗菌活性を示す代謝物は認められなかった。Astromicin の Monitor に関しては RIA が臨床上有用な方法である。

115 抗菌剤のヒト血中濃度に simulate した *in vivo* kinetic model について (第 1 報)

坂 本 博・波多野和男

東 康 之・峯 靖弘

藤沢薬品工業・開発研究所

五島瑳智子・桑原 章吾

東邦大学医学部微生物学教室

抗菌剤の有効性は抗菌活性と体内動態により左右されるが、体内動態は動物種により差があり、かつヒトと実験動物間にも大きな相違があり、基礎評価上、問題となる。著者らは、体内動態と抗菌活性を同時に評価する *in vitro* kinetic model を用い、 β -lactam 剤の有効性を検討してきたが、このモデルの欠点を改良すべく、動物でヒト血中濃度を simulate する、*in vivo* kinetic model を考案した。使用動物として、血清蛋白結合率がヒトと相関性の高いラットを選び、CZX をヒトに 1 g i.v. または点滴注入時の血中濃度を再現した。ラット大腿動・静脈にポリエチレン・チューブをカニューレし、CZX を i.v. bolus 投与後、連続して希釈される CZX を一定速度で注入し、経時的に動脈より採血した。初回投与量、持続注入量、注入速度は、ラットおよびヒトの薬動力学的定数より算出した。CZX の主要臓器内濃度および CTRX 血中濃度についても検討した。CZX をヒトに 1 g, bolus i.v. 投与後の $t_{1/2}$: 1.30 h, AUC; 108.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ に対し、モデルでは、 $t_{1/2}$: 1.20 h, AUC; 99.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 、点滴注入時では、ヒト $t_{1/2}$: 1.30 h, C_{max} ; 55.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, AUC; 108.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ に対し、モデルでは、同様に 1.27 h, 61.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 100.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ となり、CTRX でも $t_{1/2}$ はヒト: 7.08 h, モデル; 6.81 h で、ヒト血中濃度がラットにおいて精度よく再現され、*in vivo* kinetic model の妥当性が証明された。このモデルでの CZX の主要臓器内濃度を測定した結果、両投与方法により、腎で最も高く、次いで肝、血漿、肺、心、筋肉の順となり、AUC でみた臓器移行率には差を認めなかった。ラット i.v. 投与では消失が速いため測定できない臓器内濃度も 6 時間まで検出でき、ヒトでの推定が可能となった。

実験動物でヒト血中濃度を simulate する *in vivo* kinetic model は薬剤の移行性および治療効果をヒト体内動態に近づけて評価でき、基礎と臨床の接点として価値あるものと考えられる。

118 呼吸器感染症における BALF 中 CZX 移行性と TXB₂ シアル酸との関係

小林幹夫・桃木 茂・吉村修一
森 博美・小川研一・中元隆明
吉村正治

獨協医科大学第一内科

森 昇 二
英静会森病院

目的：演者らは、これまでに呼吸器領域における抗生物質の組織移行性に関して、気管支肺胞洗浄液 (Bloncho Alveolar Lavage Fluid 以下 BALF) 中の抗生物質濃度から評価してきた。その結果この組織移行性は炎症の時期や程度により影響を受けることが示唆され、第 34 回本学会では炎症の程度を BALF 中および血中シアル酸値より推測し、ceftizoxime (以下 CZX) の気管支肺胞組織への移行性との関係につき報告した。今回はさらに呼吸器疾患患者を対象とし炎症のパラメーターとして BALF 中 TXB₂ の測定を加え、BALF 中シアル酸値、TXB₂ 値と CZX の BALF 中濃度とを対比検討したので、その成績につき報告する。

方法：気管支鏡を行なう呼吸器疾患患者を対象とし、検査前に CZX 2g を点滴静注にて投与し、右 B^{4,5} より BAL を施行、得られた BALF より TXB₂、シアル酸、CZX 濃度をそれぞれ測定し、対比検討した。

結果：CZX の BALF 中移行性は気管支肺胞組織における局所炎症を反映すると思われる BALF 中 TXB₂ 値およびシアル酸値と正の相関傾向を示すことが示唆された。

119 呼吸器感染症に対するセフメタゾールとネチルマイシン併用療法の臨床的検討

小西一樹・毛利英満・田村昌士
岩手医科大学第三内科

目的：細菌性呼吸器感染症患者を対象としてセフメタゾール (CMZ) 単独投与による治療と CMZ+ネチルマイシン (NTL) の併用投与による治療を行ない、両群の臨床効果、有用性などについて比較検討した。

対象と方法：昭和 62 年 4 月から昭和 63 年 3 月にかけて、当科およびその関連施設を受診した 50 例の呼吸器感染症患者を CMZ (2g×2 回、点滴静注) 投与群 29 症例と、CMZ (2g×2 回、点滴静注)+NTL (100mg×2 回、皮下注) 投与群 21 症例とに無差別に分けた。

CMZ 単独群の平均投与期間は 12 日、平均投与総量 47.3g、感染症の内訳は、細菌性肺炎 21 例、気道感染症 8 例である。CMZ+NTL 併用群の平均投与期間は 12 日、平均投与総量 CMZ 46.7g、NTL 2,300mg、感染症の内訳は、細菌性肺炎 15 例、気道感染症 6 例である。

結果：CMZ 単独群の臨床効果は、著効 10、有効 17、やや有効 1、無効 1 であり全対象例において薬剤投与の有用性が認められた。副作用なく、本剤による GOT、GPT の上昇が 3 例発生した。CMZ+NTL 併用群の臨床効果は、著効 4、有効 15、無効 2 であり、20 例において薬剤投与の有用性が認められた。副作用を呈した症例はなかったが、好酸球増多、GOT/GPT 上昇などの検査値異常が 7 症例に発生した。

考案：呼吸器感染症に対して CMZ 単独使用のみで 93% の有効率を得た。呼吸器感染症の治療に際し、無選択にセフマイシン系とアミノ配糖体を併用することは、必ずしも有効な方法ではない。

120 慢性気道感染外来患者における OFLX 900mg 投与症例の臨床的検討

小田切繁樹・鈴木周雄・室橋光宇
高橋 宏・高橋健一・吉岡照晃
芦苺 靖彦・小山 泉・石井俊一
小倉高志

神奈川県立長浜病院呼吸器科

目的：慢性気道感染外来症例における OFLX 増量投与の有用性の有無を検討すること。

方法：気道の器質の変化高度の当科慢性気道感染患者の感染増悪時に外来下で OFLX 900mg・分 3 を投与する。

結果：症例数は 7 症例で、疾患の内訳は気管支拡張症 5 例、DPB 2 例であった。これら 7 症例の背景をみると、年齢は 35~71 歳 (平均 55.1 歳、60 歳以上 4 例) 男女比は 4:3、発病よりの経年数は全例 10 年以上 (20 年以上 5 例) とすべて陈旧例、気道の器質の変化は拡がりを + (1 肺葉未満)・++ (1 肺葉以上~1 側肺未満)・+++ (1 側肺以上) とし、程度を + (軽度)・++ (中等度)・+++ (高度) とすると全例共に +++、動脈血 PO₂ は全例 70 未満であった。臨床効果 (患者背景考慮) は有効 6 例、無効 1 例であった。緑膿菌 6 株・大腸菌 1 株の計 7 株の原因は、本治療にて、大腸菌は消失するも緑膿菌は全株不変であった。副作用は 2 例に発現、いずれも消化器症状 (下痢・胃もたれ感各 1) で、臨床的に特に問題となるものはなかった。

考察：気道の高度器質的变化を有する陳旧性の慢性気道感染では、緑膿菌の関与が著明に増大する。これに対する外来下の化療ではニューキノロンが独壇場となる。OFLX は用量依存性の良好な血中濃度・すぐれた肺移行を有することより、この増量にてかかる症例群における臨床効果の向上が期待できる。上述のごとく、副作用面でも問題ないことより本療法の有用性が示唆される。

121 呼吸器感染症における AZT と DKB の併用療法

小田切 繁樹

神奈川 AD 研究会世話人代表

目的：呼吸器感染症に対する AZT と DKB の併用療法の有効性と安全性を検討すること。

方法：神奈川県東部地区の 10 施設において、肺実質感染、慢性気道感染を対象とした呼吸器感染症に対し、昭和 62 年 4 月～63 年 6 月の 15 か月間にわたり AZT と DKB の併用療法を行ない、その臨床的有用性について検討した。

結果：総投与例数は 62 例で、このうち臨床評価対象症例は 56 例、安全性評価対象症例は 61 例であった。56 例の疾患内訳は肺実質感染 28 例、慢性気道感染 28 例であり、患者背景では、年齢は 60 歳以上が 7 割弱を占め、男女比はほぼ 3:1 で、基礎疾患は 35 例 (62.5%) にみられた。AZT および DKB の用法・用量はそれぞれ 1 回 0.5 g～2 g、50～100 mg・1 日 2 回で、使用日数は 7～21 日が 9 割強を占めた。臨床効果 (有効率) は、全体で 71.4%、肺実質感染で 75.0%、慢性気道感染で 67.9%、緑膿菌感染 (17 例) で 58.8% であった。原因菌は 32 症例より 34 株 (GPC 2 株、GNB 32 株) が分離され、その消失率は全体では 65.6%、緑膿菌 17 株では 41.2% であった。副作用は 3 例に認められたが、いずれも臨床的に特に問題となるものはなかった。

結語：呼吸器感染症における AZT+DKB の有用性が示唆された。

123 呼吸器感染症における IPM/CS の 検 討

中谷龍王・成井 浩司・野口 昌幸

中森祥隆・蝶名林直彦・中田紘一郎

虎の門病院呼吸器科

谷 本 普 一

東京慈恵会医科大学第 4 内科

65 例の呼吸器感染症に対して IPM/CS を投与し、そ

の有用性について検討した。

対象および方法：当科に入院した男性 41 例、女性 24 例計 65 例で平均年齢は 58 歳である。疾患の内訳は気道感染症 53 例、肺炎 10 例、膿胸 2 例である。基礎疾患ではびまん性汎細気管支炎 (DPB) が 42 例と約 2/3 を占めた。痰中よりの分離菌は緑膿菌が最も多く 24 例、ブドウ糖非発酵菌 9 例、肺炎球菌 1 例などである。IPM として 1 回 0.25～1.0 g を 1 日 2～3 回、1～65 日間投与し、総投与量は 1～64.5 g (平均 12.7 g) であった。

成績：評価可能例は 62 例であり、気道感染症 52 例中著効 5 例、有効 33 例、やや有効 9 例、無効 5 例で有効率 73% であった。肺感染症では 10 例中有効 8 例、やや有効、無効各 1 例であり有効率 80% であった。全体での有効率は 74% であった。緑膿菌単独検出 24 例の臨床効果は著効 5 例、有効 11 例、やや有効 6 例、無効 2 例で有効率 67% であり、菌消失率は 22% であった。

副作用として嘔気、熱感、皮疹を各 1 例に、臨床検査値異常は 4 例に軽度の肝機能異常を、1 例に好酸球増多を、2 例に軽度の高カリウム血症を認めた。

考察およびまとめ：今回の検討では DPB が基礎疾患として最も多く、緑膿菌感染症がその多くを占めていたが本剤の有効率は 74% と高くその臨床的な有効性が示された。副作用、臨床検査値異常は軽度であった。

本剤は緑膿菌を含めた難治性呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられる。

125 Cefaclor のアレルギー様症状誘発能について

竹内良夫・栗山純一・本間義春

西村葉子・横室公三

日本医科大学微生物学免疫学教室

目的：ケフラール (cefaclor, CCL) は使用頻度の高い抗生物質であるが、一方においてはアレルギー様副作用の発生に関する報告もなされている。今回は、抗原性を再検討すると共に、偽アレルギー反応誘発について検討したので報告する。

方法：

1. 抗原性について；PCG を含めて 4 種の β -lactam 系抗生物質を CCL の対照薬剤として使用した。各薬剤は薬剤単独感作による感作原性の有無、および ascaris suum extract (Ase) の coupling 抗原による感作によって産生された抗体との反応性を比較した。

2. 偽アレルギー反応誘発能について；CCL が添加

された好塩基球からのヒスタミン量の測定, 補体活性, platelet activating factor (PAF) に対する影響について測定した。

結果:

1. 製剤単独の感作によって得られた抗体価はいずれも低い傾向にあった。一方, Ase coupling 抗原の感作でえられた抗体はそれぞれ homologous な抗原抗体系にのみ反応したが CCL は CEX と強い交差性を示した。

2. *In vitro, in vivo* における各種 mediator の変動は CCL 添加に対して有意な差は観察されなかった。

考察: これらの結果から CCL は免疫学的に特異性のある抗体を産生することが再確認された。さらに, アレルギー様副作用の出現に CCL がどのように関与するかは現時点においては不明であった。

137 急性歯性感染症に対する TE-031 の臨床評価

—Josamycin を対照とする二重盲検試験—

佐々木次郎

東海大学

椎木一雄

いわき市立総合警域共立病院

高井宏

東北歯科大学

森鼻健史

足利赤十字病院

野間弘康

東京歯科大学

榎本昭二

東京医科歯科大学

南雲正男

昭和大学

瀬戸院一

鶴見大学

山本忠

豊橋市民病院

服部孝範

愛知学院大学

島田桂吉

神戸大学

足立邦彦

神鋼加古川病院

新しいマクロライド系経口抗生物質 TE-031 錠 (1日 400 mg, 2 分割投与) の急性歯性感染症に対する有用性を客観的に評価するため, josamycin (JM, 1日 1,200 mg, 3 分割投与) を対照薬として二重盲検試験を実施した。

集積症例は 302 例であった。主治医による臨床効果解析対象症例は 284 例, 点数法による臨床効果解析対象症例は 273 例であった。TE 群の有効率は主治医判定で 77.2% (105/136), 点数判定法で 86.0% (111/129), JM 群は 69.6% (103/148), 80.6% (116/144) と有意差は認められなかった。疾患群別主治医臨床効果判定では歯周組織炎, 歯冠周囲炎とも TE 群と JM 群の間に有意差はみられなかったが, 顎炎で TE 群 83.0% (44/53), JM 群 64.7% (33/51) と TE 群の有効率が有意に高かった。

副作用は TE 群 7 例 (4.8%), JM 群 3 例 (2.0%) に, 臨床検査値異常は TE 群, JM 群とも各 3 例に認められたが, いずれも有意差は認められなかった。

有用性は TE 群 73.9%, JM 群 70.3% が満足以上とほぼ同等の評価がなされた。

以上の結果から TE-031 は急性歯性感染症に対し, JM の 1/3 量でほぼ同等の効果が期待できる有用な薬剤と考えられた。

138 急性陰窩性扁桃炎に対する lomefloxacin (NY-198) の臨床評価

—二重盲検法による臨床比較試験—

馬場駿吉

名古屋市立大学

河村正三

順天堂大学

野村恭也

東京大学

三宅浩郷

東海大学

松永喬

奈良県立医科大学

松永亨

大阪大学

関谷透

山口大学

茂木五郎

大分医科大学

大山勝

鹿児島大学

中島光好

浜松医科大学薬理学教室

全国 52 施設共同研究

目的：Lomefloxacin (NY-198) 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客観的に検討するため、NFLX を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

方法：16 歳以上の急性陰窩性扁桃炎を対象とし、NY-198 または NFLX を 1 日 600 mg 分 3 を原則として 7 日間投与した。

成績：総症例 232 例中有効性評価対象例は 218 例 (NY-198 群 107 例, NFLX 群 111 例), 安全性評価対象例 228 例 (NY-198 群 112 例, NFLX 群 116 例), 有用性評価対象例 220 例 (NY-198 群 109 例, NFLX 群 111 例), であった。主治医判定および委員会判定による臨床効果はそれぞれ NY-198 群 82.2%, 75.7%, NFLX 群 83.8%, 85.6% の有効率でありいずれも両群間に有意差はなかった。細菌学的効果は NY-198 群 92.1%, NFLX 群 96.5% の消失率で両群間に有意差はなかった。自覚的副作用は NY-198 群 6 例/112 例 (5.4%), NFLX 群 3 例/116 例 (2.6%), 一方、臨床検査値異常は、NY-198 群 5 例/43 例 (11.6%), NFLX 群 1 例/47 例 (2.1%) でいずれも NY-198 群が高い発現率であったが有意差はなかった。有効性および安全性を勘案した有用性は満足以上で NY-198 群 80.7%, NFLX 群 86.5% で有意差はなかった。

結論：以上のとおり NY-198 は 75% 以上の有効率、90% 以上の菌消失率、80% 以上の有用性を示し、等量の NFLX と有意差のない成績であったことから本剤は急性陰窩性扁桃炎に対し、有用性のある薬剤と考えられる。

139 呼吸器感染症に対する lomefloxacin (NY-198) と cefaclor の薬効比較試験

全国 44 施設共同研究

代表 島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

フロロキノロン系合成抗菌薬 lomefloxacin の呼吸器

感染症に対する有効性、安全性を、cefaclor を対照薬に二重盲検比較試験で検討した。

対象と方法：中等症以下の肺炎と慢性気道感染症を対象とした。Lomefloxacin 600 mg 分 3, あるいは cefaclor 1,500 mg 分 3 を 1 日用量とし、原則として 14 日間投与とした。

成績：①総投与症例 358 例のうち、小委員会採用の解析対象症例は臨床効果 290 例 (lomefloxacin 146, CCL 144) 副作用 333 例 (lomefloxacin 167, CCL 166), 臨床検査値 305 例 (lomefloxacin 156, CCL 166), 有用性 298 例 (lomefloxacin 152, CCL 146) であった。背景因子で両薬剤間に有意差のみられたものはなかった。②小委員会判定の臨床効果、有効率は肺炎で lomefloxacin 群 86.3% (44/51), CCL 群 79.2% (38/43), 慢気では lomefloxacin 群 66.3% (63/95), CCL 群 66.7% (64/96) であり、両薬剤群間に有意差はみられなかった。③小委員会判定の菌消失率は lomefloxacin 群 78.3% (54/69), CCL 群 61.8% (42/68) であり、両群間に有意差が認められた ($p=0.041$)。④副作用は lomefloxacin 群に 12 例 (7.2%), CCL 群に 10 例 (6.0%), また臨床検査値異常は lomefloxacin 群に 21 例 (13.5%), CCL 群に 23 例 (15.4%) がみられたが、いずれの発現率も両薬剤間に有意差はなかった。⑤小委員会判定の有用性は lomefloxacin 68.4%, CCL 群 67.1% であり、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 lomefloxacin 1 日 600 mg は呼吸器感染症に対し、CCL 1 日 1,500 mg と同等の有用性を持つと結論された。

140 呼吸器感染症に対する T-3262 と ofloxacin の薬効比較試験成績

(全国 50 施設共同研究)

代表 藤森 一平

大口東総合病院内科

目的：新ピリドンカルボン酸系経口抗菌剤 T-3262 の呼吸器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、ofloxacin (以下 OFLX) を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

方法：1 日投与量は T-3262 450 mg (分 3), OFLX 600 mg (分 3) とし、原則として 14 日間投与とした。

成績：総投与症例数は 318 例 (T-3262 群 162 例, OFLX 群 156 例) であり、小委員会採用の解析例数は臨床効果 273 例で肺炎群 103 例 (T-3262 群 51 例, OFLX 群 52 例), 慢性気道感染症 170 例 (T-3262 群 89 例, OFLX 群 81 例), 副作用は 295 例 (T-3262 群

153 例, OFLX 群 142 例), 有用性は 276 例 (T-3262 群 142 例, OFLX 群 134 例) であった。

臨床効果は肺炎群で T-3262 群 82.4% (42/51), OFLX 群 86.3% (44/51), 慢性気道感染症で T-3262 群 83.1% (74/89), OFLX 群 80.2% (65/81), 全体で T-3262 群 82.9% (116/140), OFLX 群 82.6% (109/132) であり, 両群間に有意差はみられなかった。

副作用, 臨床検査値異常は両群とも重症例はなく, 発現率に有意差はみられなかった。

有用性は呼吸器感染症全体で T-3262 群 79.6%, OFLX 群 79.9% の有用率であり, 両群間に差はみられなかった。

結果: 以上の成績より T-3262 1 日 450 mg 投与は呼吸器感染症に対し, OFLX 1 日 600 mg 投与同様, 臨床的有用性が高い薬剤であると考えられた。

141 化膿性中耳炎に対する T-3262 と ofloxacin の二重盲検比較試験

馬場 駿 吉
名古屋市立大学

河村 正 三
順天堂大学

大西 信 治 郎
関東通信病院

三宅 浩 郷
東海大学

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

(研究参加施設 47 施設)

新しいピリドンカルボン酸系経口合成抗菌剤である T-3262 の化膿性中耳炎(急性, 慢性の急性増悪)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, ofloxacin (OFLX) を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。本試験は全国 47 施設により構成される研究会で実施され, 原則として 16 歳以上の患者を対象とした。1 日投与量は T-3262 450 mg (分 3), OFLX

600 mg (分 3) とし, 投与期間は 7 日間とした。

総投与症例 212 例 (T-3262 群 107 例, OFLX 群 105 例) のうち除外・脱落症例を除いた 204 例 (T-3262 群 102 例, OFLX 群 102 例) を有効性解析対象とした。安全性および有用性解析対象症例数は, それぞれ 210 例 (T-3262 群 106 例, OFLX 群 104 例), 205 例 (T-3262 群 103 例, OFLX 群 102 例) であった。有効性解析対象症例の背景因子については, 両薬剤群間に有意の偏りは認められず, 今回の試験は公平な背景のもとで検討されたと考えられた。

委員会判定および主治医判定による有効率は, 各々 T-3262 群 63.7%, 68.6%, OFLX 群 59.8%, 73.5% で, 両群間に有意差は認められなかった。中耳分泌物量の投与開始後 3 日目, 7 日目における改善度について検討したが, 両群間に有意差は認められなかった。委員会判定による細菌学的効果は, T-3262 群 67.0%, OFLX 群 72.6% の消失率であった。また, 分離菌の消長は全体で T-3262 群 70.5%, OFLX 群 75.7% の消失率を示した。いずれにおいても両群間に有意差はなかった。

安全性については T-3262 群 106 例中 3 例 (2.8%), OFLX 群 104 例中 4 例 (3.8%) に副作用が発現したが, 両群間に有意差はなかった。主治医判定による有用性は, 満足以上の有用率が T-3262 群 69.9%, OFLX 群 76.5% で有意差は認められなかった。

以上の結果から, T-3262 は OFLX と同様に化膿性中耳炎に対して臨床的に有用性の高い薬剤であると考えられた。

142 浅在性化膿性疾患に対する T-3262 と ofloxacin の二重盲検比較試験

T-3262 皮膚科研究班 (全国 18 施設共同研究)

代表 高橋 久
帝京大学医学部皮膚科

浅在性化膿性疾患に対する合成抗菌剤 T-3262 の有用性を ofloxacin (OFLX) を対照薬として二重盲検法により比較検討した。1 日投与量は T-3262 群 450 mg, OFLX 群 600 mg とし, 投与期間は I~IV 群および V 群は 7 日間, V 群は 10 日間とした。

総投与症例数は 274 例 (T-3262 群 138 例, OFLX 群 136 例) で, 有効性は 247 例 (T-3262 群 125 例, OFLX 群 122 例), 概括安全度 268 例 (T-3262 群 134 例, OFLX 群 134 例), 有用性は 254 例 (T-3262 群 128 例, OFLX 群 126 例) を解析対象として, 以下の成績を得た。

(1) 最終全般改善度は、T-3262 群 88.0% (110/125), OFLX 群 82.8% (101/122) の有効率 (有効以上) を示し、両群間に有意差は認められなかった。(2) 細菌学的効果は、T-3262 群 87.1% (54/62), OFLX 群 90.9% (60/66) の菌陰性化率を示し、両群間に有意差は認められなかった。(3) 有用性は、T-3262 群 85.2% (109/128), OFLX 群 78.6% (99/126) の有用率 (有用以上) を示し、両群間に有意差は認められなかった。(4) 副作用発現率は、T-3262 群 3.7% (5/134), OFLX 群 6.0% (8/134) であり、両群間に有意差は認められなかった。臨床検査値異常は T-3262 群の 2 例に GPT の軽度の上昇が認められた。

以上の成績より 浅在性化膿性疾患に対して T-3262 は、有用性の高い薬剤であると考えられた。

143 産婦人科領域感染症に対する T-3262 と bacampicillin の二重盲検比較試験

T-3262-BAPC 産婦人科領域感染症比較試験研究会
(全国 27 施設および協力機関)

代表 松田 静治

順天堂大学産婦人科, 江東病院産婦人科

清水哲也・長 南薫・野田克巳
岡田弘二・小川暢也・出口浩一

目的: 新しい経口合成抗菌剤 T-3262 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ため bacampicillin (BAPC) を対照薬として二重盲検法による比較試験を実施した。

方法: 対象疾患は子宮内感染, 子宮付属器炎 (A群) とバルトリン腺炎・膿瘍 (B群) とし, 投与方法は 1 日投与量を T-3262 450 mg (分 3), BAPC 1,000 mg (分 4) とし, 7 日間投与を原則とした。

成績: 小委員会において総投与症例 230 例中除外・脱落 62 例を除く 168 例を有効性評価解析対象例とした (T-3262 80 例, BAPC 88 例)。小委員会判定の有効率は T-3262 90.0%, BAPC 68.2% と T-3262 が有意に優れていた。A群は T-3262 52 例で 90.4%, BAPC 59 例で 71.2% の有効率, B群は T-3262 28 例で 89.3%, BAPC 29 例で 62.1% の有効率でありいずれも T-3262 が有意に優れていた。主治医判定では T-3262 97.5%, BAPC 73.9% の改善率であり委員会判定とほぼ同様の結果であった。細菌学的効果判定は T-3262 42 例, BAPC 53 例で可能であり, 陰性化率はそれぞれ 94.9%, 72.0% と T-3262 が有意に優れていた。副作用は T-3262 108 例中 8 例, BAPC 116 例中 12 例に, 臨

床検査値異常は T-3262 103 例中 2 例, BAPC 108 例中 1 例に認められ, いずれも発現率で両薬剤間に有意な差は認められなかった。

以上の成績から T-3262 は産婦人科領域の性器感染症に対し, 有用な薬剤であると考えられた。

144 複雑性尿路感染症に対する T-3262 と norfloxacin (NFLX) の比較検討

全国 28 施設共同研究

河田 幸道

岐阜大学医学部泌尿器科

目的: 複雑性尿路感染症に対する T-3262 の有用性を客観的に評価する目的で, NFLX を対照薬とした二重盲検比較を行なった。

方法: T-3262 は 1 回 150 mg を 1 日 3 回, NFLX は 1 回 200 mg を 1 日 4 回, いずれも 5 日間経口投与した後, UTI 薬効評価基準に従って臨床効果を判定した。

成績: 総投与症例 311 例中, 除外・脱落の 58 例を除く T-3262 投与群の 129 例, NFLX 投与群の 124 例について臨床効果が判定されたが, 両群の背景因子には差を認めなかった。

総合有効率は T-3262 投与群で 79.1% と, NFLX 投与群の 66.1% より有意に高く, UTI 疾患病態群毎の比較では第 6 群における T-3262 の有効率が 76.0% と, NFLX の 57.9% より有意に高かったが, 他群においては有意差を認めなかった。

細菌学的効果は T-3262 投与群の 218 株中 90.8%, NFLX 投与群の 197 株中 82.7% が消失し, T-3262 投与群において有意に高い細菌消失率が得られ, 菌種毎の比較では T-3262 投与群における *E. faecalis* の消失率が有意にすぐれていたが, 他菌種では, 有意差を認めなかった。

副作用は T-3262 投与群の 154 例中 1 例 (0.6%), NFLX 投与群の 156 例中 2 例 (1.3%) に認められ, また臨床検査値異常は T-3262 投与群の 133 例中 8 例 (6.0%), NFLX 投与群の 132 例中 6 例 (4.5%) に認められたが, いずれも両群間に有意差を認めなかった。

結論: T-3262 は複雑性尿路感染症の治療において有用性の高い薬剤と考えられた。

145 口腔領域感染症評価における CRP 値の意義

山根伸夫・椎木一雄・菅野直美
いわき市立総合磐城共立病院歯・口腔外科

口腔領域急性化膿性炎に対する診断および抗菌剤治療の効果判定には口腔外科学会抗生物質効果判定基準の臨床評点表を用い、各症状に点数を与え、その評点により評価している。また治療はスコアが 10 点以上のものを対象としている。以前、我々は臨床評点表と CRP 定量値および白血球数との相関性について発表した。今回はさらに相関性の優れていた CRP 定量値と臨床評点表を細分化したものととの相関性について、検討した。

方法：口腔領域急性化膿性炎症例、延べ 207 症例について CRP 定量値と臨床評点表の全評点、全身症状、局所症状、疼痛症状、随伴症状の 5 群の評点との相関性について解析し、各相関係数間の有意差の解析を行ない、白血球数と全評点の相関性についても解析を行なった。また、今回我々の使用した CRP 定量値の測定方法は TBA 800 S 自動分析装置にてラクトック凝集法により行なった。

結果：全評点と白血球、全評点と CRP 値のスピアマンの順位相関係数（以下相関係数）はそれぞれ 0.72, 0.53 であり、2 群間の検定結果は 1% 水準にて有意差を認めた。各群の評点と CRP 値との相関係数は全評点群、局所症状群、全身症状群、疼痛症状群、随伴症状群でそれぞれ 0.72, 0.69, 0.53, 0.46, 0.42 だった。5 群間における相関係数間の有意差の検討結果は全評点群は、局所症状群との間には有意差を認めず他の 3 群と 1% 水準で有意差を認めた。また局所症状群は全身症状群と 5% 水準で有意差を認め、疼痛症状群、随伴症状群とは 1% 水準で有意差を認めた。全身症状群、疼痛症状群、随伴症状群の 3 群間に有意差は認めなかった。

結論：CRP 定量値は臨床評点の全評点と最も高い相関性を有しているため口腔領域急性化膿性炎症例の症状改善の客観的指標に充分なり得ると考えられた。また局所症状群の相関性が全評点と同程度に高いことは口腔領域急性化膿性炎症は局所に限局している症例が多いことが示唆された。

146 歯科、口腔外科における T-3262 の位置

金子 明寛・佐々木次郎
森鼻 健史・後藤 潤
東海大学医学部口腔外科

森島 丘・坂本春生・重原 聡
足利赤十字病院歯科口腔外科

新キノロン系抗菌剤 T-3262 の口腔外科領域における位置を検討するために我々は次のような実験を行なった。

実験方法および結果：

1) 細菌学的検討

臨床試験の際、三菱油化メディカルサイエンスにて集中同定を行なった口腔外科領域 123 症例では 285 菌株が分離され Oral Streptococci は 143 菌株で、全検出菌の 50.2% を占めた。

Oral Streptococci に対する抗菌力は、MIC₅₀ は、T-3262 0.39 μg/ml (以下単位略) OFLX 3.13, NFLX 25, ENX 25 で、MIC₉₀ は、T-3262 0.78, OFLX 6.25, NFLX 25, ENX 50 であった。

2) ヒト血中および唾液中移行濃度

健康成人ボランティア 8 名に、空腹時、および食後、本剤 150 mg を内服して cross over test を行なった。空腹時と食後の血中濃度は、T_{max} 1.51 と 1.35 (h) C_{max} 0.61 と 0.66 (μg/ml) T_{1/2} 3.11 と 3.86 (h) AUC 3.65 と 4.54 (μg·ml/h) であった。同様に唾液では、T_{max} 1.88 と 1.76 h, C_{max} 0.37 と 0.49 (μg/ml) T_{1/2} 4.08 と 4.48 (h) AUC 2.88 と 4.01 (μg·ml/h) であった。

血中濃度、唾液中濃度とも空腹時投与、食後投与の比較ではいずれのパラメータも統計学的な有意差はなかった (t-test; 危険率 1%)

3) 抜歯創部血液中移行

抜歯予定患者に本剤 150 mg を内服させ、抜歯創に貯留した血液を paper disc により採取した。

なお、実験 2, 3 ともに測定方法は bioassay 法で、*E. coli* kp を検定菌とし培地は Heart infusion agar. を用いた。

内服後 60 分以降の 155 例では、0.39 μg/ml 以上の濃度を示したのは、118 例で、76.1% であった。

考察：本剤の経口吸収性は、食事の影響を受けにくく食後投与においても十分な移行濃度を示した。抜歯創内移行濃度は、0.39 μg/ml 以上の濃度を示したものが多

く、本剤の抗菌力を考えるとほぼ満足する結果であり、特に我々の領域に多い Oral Streptococci に対し抗菌力が強く、期待がもてる薬剤と考えられた。

147 歯科・口腔外科領域感染症に対する T-3262 と cefaclor (CCL) の二重盲検比較試験

全国 13 施設共同研究

代表 佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

目的：新キノロン系抗菌剤 T-3262 の歯科・口腔外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、CCL を対照薬として、二重盲検比較試験を実施した。

方法：対象疾患は歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎とし、投与量は T-3262 1 日 450 mg (分 3)、CCL 1 日 750 mg (分 3) とした。投与期間は 3 日以上、7 日間以内とした。

成績：総症例 259 例中、除外・脱落 13 例で有効性評価対象例は 246 例、安全性は 255 例で検討した。小委員会による臨床効果の判定では T-3262 群 86.9% (106/122)、CCL 群 85.5% (106/124) の有効率であった。また、疾患別の有効率は、歯周組織炎で T-3262 群 83.0% (39/47)、CCL 群 80.0% (36/45)、歯冠周囲炎で T-3262 群 90.9% (30/33)、CCL 群 84.6% (22/26)、顎炎で T-3262 群 88.1% (37/42)、CCL 群 90.6% (48/53) であり、両群間に有意差はみられなかった。主治医判定による有効率は T-3262 群 80.3% (98/122)、CCL 群 81.5% (101/124) と両群間に有意差はみられなかった。副作用は T-3262 群 2.3% (3/128)、CCL 群 3.9% (5/127) であり、両群間の発現率に有意差はみられなかった。また臨床検査値異常は T-3262 群 4.8% (3/63)、CCL 群 15.4% (10/65) に認められ、両群間の発現率に有意差傾向が認められた。主治医による有用性判定では T-3262 群 77.8%、CCL 群 79.1% であり、両群間に有意差はみられなかった。

考察：以上の成績より、T-3262 は歯科・口腔外科領域感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

150 NY-198 (lomefloxacin) 点眼液の眼内動態

大石正夫・坂上富士男・大桃明子

田沢 博・本山まり子・宮尾益也

新潟大学眼科

栗山 裕・池尻芳文・鮫島昭悟

千寿製薬伊丹研究所

NY-198 (lomefloxacin) の眼科臨床における局所応用として、点眼液としての有用性を知る目的で、家兎眼に点眼した際の眼内動態につき検討した。

方法：1) 正常家兎眼に 0.3% NY-198 水溶液を連続 2 回点眼して、経時的に結膜嚢内涙液を採取し、NY-198 の結膜嚢内滞留濃度を測定した。2) 正常家兎眼ならびにアルカリ腐蝕角膜眼(炎症眼)に、5 分毎 5 回点眼して、経時的に眼球を摘出して各眼組織の NY-198 濃度を測定した。濃度測定は高速液体クロマトグラフィー法により行なった。

成績：1) 結膜嚢内滞留液中には、点眼して 5 分後から 24 時間にわたって NY-198 濃度が証明された。点眼して 5 分から 6 時間にわたり、*P. aeruginosa* および *S. aureus* に対する MIC₉₀ を越える NY-198 濃度が持続した。2) 正常眼では外眼部組織に 1/4~24 時間にわたり、0.13~37.81 μg/g の NY-198 濃度を示した。眼球内部には 0~7.17 μg/g or ml の移行濃度であった。特に角膜に高濃度が認められて、NY-198 の各種細菌に対する MIC₉₀ を超えるものであった。炎症眼では正常眼における濃度の数倍高い移行濃度が証明され、眼瞼、角膜、前房水に各種細菌に対する MIC₉₀ 以上の NY-198 濃度を認めた。

結論：0.3% NY-198 水溶液は、点眼液として *P. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性桿菌および *S. aureus* を含むグラム陽性球菌による細菌性眼感染症、特に角膜感染症に対して点眼治療して、すぐれた臨床効果が期待できるものであると考えられた。

152 5-FU耐性細胞におけるDHFRmRNAの動向

小西ゆかり・金丸龍之介・石岡千加史
石川 暁・柴田 浩行・涌井 昭
東北大学抗酸菌研究所臨床癌化学療法部門

出井 俊雄
同 免疫部門

5-Fluorouracil (5-FU) は、臨床的に広く用いられている制癌剤であるが、その作用機序の一つは、5-FU から生成される fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP) が、dUMP→thymidine monophosphate (TMP) の反応を触媒する酵素 thymidylate synthetase (TS) およびその補酵素 methylenetetrahydrofolate (met-THF) と複合体を形成するためこの反応が抑制され、その結果 DNA の合成阻害が起きることである。

一方、5-FU の耐性は、癌化学療法施行に際し重要な課題となっているが、本研究は5-FU 耐性機序解明の手がかりを得ることを目的として、まず5-FU 耐性細胞を作成し、その細胞の met-THF の前駆体の生成に関与する酵素 Dihydrofolate reductase (DHFR) の消長を、mRNADNA の測定から検討し、染色体レベルでの検討を加えたものである。

マウス白血病細胞 L 1210 を5-FU を定期的に投与しつつ継代し、およそ 50 倍の耐性をもつ耐性株を得た。

DHFR の発現を mRNA レベルでみるために、DHFRcDNA プローブを用い、各細胞系より抽出した全細胞 RNA と Northern blotting を行ない、DHFR-mRNA の増幅が示された。さらに、DHFR の DNA レベルでの解析のために、各細胞系の DNA を制限酵素で消化し、DHFRcDNA プローブと Southern blotting を行ない、DHFR の DNA のコピー数の増加が示唆された。

また、染色体の G-染色で、一部の標本に homogeneously staining region と思われる変化が認められたが、これは増幅した DHFR の DNA の反映であると推察された。

以上の結果は、5-FU 耐性細胞において DHFR と met-THF が増加している可能性を示している。5-FU 耐性細胞では TS の増幅が知られているが、今回示された補酵素 met-THF の増大は、TS の増大と共に5-FU 存在下でも dUMP→TMP の反応の進行を容易にし、5-FU の作用を無効にする要因となり得ると考えられる。

153 シスプラチン耐性肺癌細胞を用いた抗癌剤のスクリーニング

大江裕一郎^{1,3)}・中川和彦²⁾・佐々木康綱¹⁾
湊 浩一²⁾・藤原康弘¹⁾・新美 茂樹²⁾
豊後 雅巳²⁾・堀地直也²⁾・福田 正明¹⁾
西條 長宏¹⁾

国立がんセンター内科¹⁾、同薬効試験部²⁾
東京慈恵会医科大学第2内科³⁾

目的：肺癌の治療成績向上のためには、強力な抗癌剤の登場と共にシスプラチン耐性細胞に対しても有効な薬剤を見付け出す必要がある。今回、我々はシスプラチン耐性肺癌細胞を使用した新抗癌剤のスクリーニングを行った。

方法：MMC の誘導体、KT 6149, anthracycline 系の KRN 8602, SM 5887, TUT-7, BLM の誘導体、NK 313 の肺癌培養細胞、同シスプラチン耐性細胞に対する効腫瘍効果を clonogenic assay を用いて既存の薬剤と比較検討した。各薬剤の効腫瘍効果を relative antitumor activity (PPC/IC₅₀) を用いて検討した。

結果：シスプラチン耐性細胞は他の薬剤に対して交叉耐性を示さなかった。各薬剤の relative antitumor activity の平均値は以下の通りであった。

	NSCLC/P	NCSLC/R	SCLC
MMC	12.2	9.6	12.5
KT 6149	22.3	22.6	75.1
ADM	2.3	3.4	3.4
KRN 8602	2.7	2.9	2.2
SM 5887	1.8	2.2	2.1
TUT-7	5.4	5.0	7.9
BLM	8.7	6.5	13.5
NK 313	7.9	8.7	12.1

考察：KT 6149 および TUT-7 はそれぞれの母化合物より効腫瘍効果が優れていると考えられ、肺癌に対する臨床試験開始の意義が示唆された。

154 Busramustine (KM 2210) 前投与による mitomycin C の抗腫瘍効果の向上

山本貴章・久保田哲朗・岡 昭一
井上 聡・葛岡 真彦・内海俊明
有沢淑人・首藤 昭彦・如水和也
藤田 伸・石引 久弥・阿部令彦
慶応義塾大学医学部外科学教室

我々はエストロゲン (E₂) 依存性のヌードマウス可移植性ヒト乳癌株を用いて実験的・内分泌療法を行な

い、estradiol 前処置により mitomycin C (MMC) の抗腫瘍効果が向上されることを報告してきた。今回は E₂ 作用を有する抗乳癌剤である busramustine (KM 2210) を用いて MMC との併用抗腫瘍効果について検討した。

材料と方法：estrogen receptor (ER) 陽性のヌードマウス可移植性ヒト乳癌株 MCF-7, R-27, T-61 を BALB/c 雌ヌードマウスに移植し、腫瘍が対数増殖を開始した時点で、KM 2210 を 100 または 300 mg/kg, 1 日 1 回 4 日間経口投与し、最終投与後 24 時間目に MMC 3 mg/kg を腹腔内に投与し、KM 2210 および MMC 単独の場合と効果を比較検討した。抗腫瘍効果の判定は腫瘍の増殖曲線と推定腫瘍重量の T/C 比により行なった。また KM 2210 投与後の ER を D. C. C. 法により測定した。

結果と考案：対照群の T-61 は ER, progesterone receptor (PgR) とともに陽性であったが、KM 2210 投与により PgR の上昇がみられ、本剤の E₂ 様作用が示された。MCF-7, R-27, T-61, 3 株において KM 2210 単独, MMC 単独いずれも効果を認めしたが、KM 2210 + MMC 併用群の効果はそれを上回るものであった。ただし、T-61 において KM 2210 を 300 mg/kg 投与すると、KM 2210 の効果が強く併用効果は認められなかった。KM 2210 の E₂ 様作用により、乳癌細胞の growth fraction を増加させ、MMC の効果を向上させることは有用な化学・内分泌療法であると考えられた。

155 進行胃癌に対する PMF 療法

青山 辰夫・倉石安庸・薄井紀子
永峯檀二郎・高崎信子・船越 哲
荻原 朝彦・水沼信之・磯貝行秀
東京慈恵会医科大学第 3 内科

目的：進行胃癌に対する標準的化学療法の確立を目的として本療法を行なった。

方法：対象は、計測可能病変を有する 21 例で、年齢中央値 61 歳 (32~73 歳)、PS 中央値 1 (0~3)、病期はⅡ期 1 例、Ⅳ期 20 例、前治療として化学療法 2 例であった。PMF 療法として、cisplatin 20 mg/m² i. v. days 1~5, mitomycin C 10 mg/m² i. v. day 1, 5-FU 500 mg/m² i. v. days 1~5 を原則として 4 週間毎にくり返した。効果・副作用の評価は、日本癌治療学会の規準、胃癌取扱い規約に準拠した。

結果：21 例全例が評価可能であり、CR 0 例、PR 9 例 (43%)、NC 5 例 (24%)、PD 7 例 (33%)、奏効率 43% であった。奏効期間中央値 4.8 か月、奏効例の生存期間中央値 9.4 か月、非奏効例の生存期間中央値

3.8 か月、全症例の生存期間中央値 4.4 か月であった。副作用として 1,900/cmm 以下の白血球減少症が 57% に、49,000/cmm 以下の血小板減少症が 39% に出現したが、いずれも臨床的に管理可能であった。また、2 例が奏効中に原発巣からの出血で死亡した。

考按：1983 年 CAVALLI により cisplatin の胃癌に対する有効性が示されて以来、MOERTEL らの FAP 療法、PREUSSER らの EAP 療法等 cisplatin を含む多剤併用療法の報告が数多く見受けられるようになった。我々も、1985 年 1 月より cisplatin を含む PMF 療法を切除不能進行胃癌に対して施行し、奏効率 43% の結果を得た。しかし、奏効例 9 例中 2 例が奏効中に原発巣よりの出血で死亡したこと、全症例の生存期間 4.4 か月と短いことなど、解決すべき問題点も多く、今後、治療成績向上のためさらに検討が必要と考えられた。

156 原発不明腺癌に対する CAF 療法

藤井 常宏・倉石安庸・小林 直
中 村 督・薄井紀子・山崎博之
永峰檀二郎・尾関博重・高崎信子
磯貝 行秀

東京慈恵会医科大学第 3 内科

目的：胸、腹水、喀痰の細胞診、リンパ節穿刺・生検にて病理組織学的に腺癌と診断され、放射線学的検査、内視鏡的検査、血液生化学検査等によって十分に検索したにもかかわらず、原発部位を同定できなかった症例 (原発不明腺癌) に対して全身的多剤併用化学療法を施行し、その有用性を検討した。

方法：多剤併用化学療法として CAF 療法 (cyclophosphamide, adriamycin, 5-FU) を施行した。cyclophosphamide は 500 mg/m² を第 1 日に静注投与、adriamycin は 40 mg/m² を第 1 日目に静注投与、5-FU は 350 mg/m² を第 1 日より第 5 日まで静注投与とし、以上を 3~4 週毎に施行した。

結果：評価可能症例は、13 例であり、男性 7 例、女性 6 例であった。年齢の中央値は、49 歳 (27~74 歳) であった。施行コースの中央値は 2 コース (1~10) であった。治療効果は PR 2 例、NC 4 例、PD 7 例であり、奏効率は 15% であった。Kaplan-Meier 法での 50% 生存期間は、3.2 か月であった。剖検にて、原発巣を同定できたのは 5 例であり、肺癌 3 例、膵癌 2 例であった。副作用は、脱毛、胃腸障害、骨髄抑制が認められたが、臨床的に管理可能であり、本療法に起因すると思われる死亡例は認められなかった。本療法の有用性を検討する上で症例数が少なく、正しい評価を下すことは困難

であるが、現時点での治療成績は、満足できるものではなく、より有効な化学療法の検討を行ないたいと考えている。

157 乳癌根治手術後の ACFT-MMFT 補助化学内分泌療法の治療成績

小林 直・倉石安庸・中村 督
山崎博之・尾関博重・佐野全生
藤井常宏・海渡裕郎・多田則道
稲本幸雄・磯貝行秀

東京慈恵会医科大学第3内科

目的：乳癌根治手術時に、組織学的リンパ節転移（n）8個以上を有する予後不良例の治療率向上を目的として、術後補助化学内分泌療法を施行した。

対象および方法：1983～1988年に根治的乳房切断術を施行し、n 8個以上を有する症例に対し、術後3週間経過後より、ACFT療法を6コース施行後、MMFT療法を6コース行なう術後補助化学内分泌療法を試みた。（ACFT療法：ADM 40 mg/m² i.v. D1, CPM 500 mg/m² i.v. D1, FT 500 mg/m² p.o. daily, TAM 40 mg/body p.o. daily, MMFT療法：MMC 10 mg/m² i.v. D1, MTX 20 mg/m² i.v. D1, 8, FT, TAMは

ACFT療法と同一スケジュール。以上を3～4週毎に反復投与。ER（-）例では、TAMを除外。）また、系統的な補助化学内分泌療法の行なわれていない、1974～1979年の同様の症例（n≥8）をhistorical controlとして、健存率、生存率の比較検討を行なった。

結果：ACFT-MMFT群は11例であり、年齢中央値50歳、閉経前6例、閉経後4例、不明1例、病期別ではstage II 3例、stage III 8例、組織型別では充実腺管癌7例、硬癌3例、不明1例で、ER（+）は6例であった。対照群は19例であった。ACFT-MMFT群の観察期間中央値は3年であった。Kaplan-Meier法による50%健存期間は、ACFT-MMFT群で3.5年、対照群で2.2年、5年健存率は、ACFT-MMFT群で50%、対照群で16%であった。同様に50%生存期間は、ACFT-MMFT群で3.5年、対照群で3.3年であり、5年生存率は、ACFT-MMFT群で44%、対照群で37%であり、いずれも両群間に統計学的に有意差を認めるには至らなかった。本療法のdose-limiting factorは、白血球減少であったが、臨床的に管理可能であり、原則として外来での治療遂行が可能であった。

考察：術後のACFT-MMFT補助化学内分泌療法の治療成績は、健存率、生存率において対照群より若干良好であるものの、統計的有意差を認めるには至らなかった。