第37回日本化学療法学会総会

会期：平成元年5月18，19日
会場：京王プラザホテル
会長：紺野昌俊（帝京大学医学部臨床病理　教授）

一　般　演　題

001　ロキタマイシンによるリポソーム K^+ 透過性の増大

武藤吉徳・板東香お里・渡辺邦友
上野一恵
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的：マクロライド系抗生物質は，細胞質における蛋白質合成を阻害することにより抗菌作用を示すことが知られている。しかしながら，ロイコマイシン系の薬剤，とりわけロキタマイシンは疎水性が著しく強く，菌体内の疎水性環境である細胞質膜等にも多くの薬剤が移行していることが予想される。電顕による観察から本薬剤が菌体の細胞質膜障害を誘発することも報告されている。そこで，本研究では，生体膜系のモデルとしてリン脂質から作製したリポソームを用い，ロキタマイシンとこの人工膜との相互作用について検討した。

方法：リポソームは黄卵ホスファチジルコリン，ホスファチジン酸等からvortexing，超音波処理により作製した。リポソームの K^+ 透過性は K^+ を負荷したリポソームからの流出速度を K^+ 電極で測定した。また，カルセインの流出速度は，その螢光強度の変化（消光－回復）から測定した。リポソーム膜の相転移温度，および流動性はNPNの螢光あるいはESRにより測定した。

結果と考察：黄卵ホスファチジルコリン/ホスファチジン酸から調製したリポソームからの K^+ の流出は，ロキタマイシンを加えることにより著しく増大した。この K^+ 透過性の増大は，ロキタマイシンの10 μM～200 μMの間で濃度依存性を示し，流出速度，流出量ともに薬剤濃度に依存して増加した。また，本薬剤はリポソームに封入したカルセイン（分子量＝623）の流出も増大させた。したがって，ロキタマイシンの作用は K^+ に特異的なものではなく，より一般な透過性増大作用と考えられる。一方，このような膜透過性の増大作用は，同じマクロライドであるエリスロマイシン（1 mM）ではまったく認められず，ジョサマイシンではより高濃度を必要とした。以上の結果はロキタマイシンがリポソームの脂質二重層の性状を大きく変化させていることを示している。したがって，リン脂質二重層から形成されている細菌の細胞質膜に対してもロキタマイシンが同様に影響する可能性が強く示唆される。

002　*Branhamella catarrhalis* の外膜の分離とその性状

－化学療法剤感受性との相関について－

後藤直正・田中茂博・西野武志
京都薬大微生物

目的：最近，呼吸器感染症の起因菌として注目されつつある *B. catarrhalis* の外膜を分離精製しその性状を調べた。

方法：①外膜の分離：菌体をlysozyme存在下，フレンチプレスで破砕後，庶糖密度勾配遠心法により分離精製した。また，別に培養液を遠心（10,000×g）により除菌後，その上清から100,000×gで沈澱する膜画分を集めた。それぞれの画分について，コハク酸デヒドロゲナーゼ活性およびLPSに由来すると考えられるアミノ糖の含量を調べ，内膜および外膜画分を同定した。

②外膜透過性の測定：上記の方法により，分離した外膜とリン脂質とから再構成したproteoliposomeを用いて，各種糖および β－ラクタムの透過速度を膨張法により測定した。そして，由来の異なる二種の膜の透過性を比較した。

③細胞表面の疎水度の測定：bufferと炭化水素間での細胞の分配により調べた。

結果と考察：本菌の外膜の排除限界は，おおよそ中性糖にして分子量約400～500であった。また，β－ラクタムの速度は分子量におおよそ比例し，中でも両イオン性（zwitterionic）のものがよく透過する傾向が見られた。これらの結果から，本菌の外膜の透過性は大腸菌の外膜に匹敵すると考えられた。これは，本菌が多くの β－ラクタムに感受性であることから裏付けられた。また，増殖中に菌体から遊離する膜画分は庶糖密度勾配法から得た外膜と同じ性質を示した。

また，本菌は多くのグラム陰性菌に抗菌力のないマクロライド抗生物質に高い感受性を示した。この原因は，外膜表面が大腸菌などに比べて強い疎水性を示すことによりマクロライドなどの疎水度の高い抗生物質の透過を許す構造をしているためであると示唆された。これらの結果および増殖中に外膜が遊離することは，外膜の構造と機能の点から興味ある知見であると考えられた。

003 イミペネム耐性 *Pseudomonas aeruginosa* の耐性機作について

松本佳巳・俵 修一・広瀬俊治
上村利明
藤沢薬品工業新薬研究所

松岡喜美子
大阪府立病院臨床検査科微生物

目的：近年分離率の上昇傾向がみられ臨床的にも問題となっている IPM 耐性 *P. aeruginosa* の耐性機作を検討した。

方法：1988 年に大阪府立病院で分離された IPM 耐性株 9 株および当研究所保存の感受性株 7 株を用いた。MIC 測定は化療学会標準法に従った。β-lactamase 活性は分光学的に測定した。外膜蛋白は膜画分から Triton X-100 により内膜を可溶化して除き SDS-PAGE，CBB 染色により検出した。PBP の検出は常法によった。

結果および考察：耐性 *P. aeruginosa* 9 株はすべて IPM に MIC 25 μg/ml 以上であったが，GM や OFLX とはもちろん CPZ，CAZ 等他の β-lactam 剤との完全な交差耐性はなかった。また 9 株中 1 株はプラスミド由来 PCase を産生し，これを含む 4 株は β-lactamase 脱抑制型変異を起こし他の β-lactam 剤に高度耐性を示したが，残り 5 株の β-lactamase 産生量は感受性株と同等であり β-lactamase 産生量と IPM 耐性は相関しなかった。一方，外膜蛋白の電気泳動の結果 9 株中 7 株に約 46K の蛋白の減少あるいは消失がみられ外膜蛋白の相違が観察された。耐性株における IPM の β-lactamase 誘導活性は感受性株におけるそれより有為に低く外膜透過性の低下が示唆された。残る 2 株では該当する蛋白が検出されたにもかかわらず感受性株に比べると IPM の β-lactamase 誘導活性が低くやはり何らかの透過性の変化が考えられたが，PBP には顕著な相違はなかった。以上の結果，*P. aeruginosa* の IPM 耐性機作は主として IPM の外膜透過に関与する蛋白の変異によることが示唆されたが，臨床分離の耐性菌ではその変異は一様でなかった。

004 緑膿菌における β-lactam 剤の透過性

佐竹幸子
東海大学医学部細胞情報科学教室

目的：難治性慢性感染症の原因菌である緑膿菌は，種々の抗生物質に対して自然耐性である。その一つの理由として，抗生物質の外膜透過性が低いのであろうと考えられている。そこで我々は，緑膿菌の外膜蛋白質のうち，孔を形成することが明らかとなっている 3 種類の蛋白質を介しての β-lactam 剤の透過性を明らかにすることを目的とした。

方法：PA01 株由来の KG1079 株の外膜を水野らの方法で分離した。外膜を非イオン界面活性剤 octylglucoside (OG) で可溶化し，遠心上清を HPLC にてイオン交換クロマトを行なって，蛋白質 C，D および E を均一に精製した。OG で可溶化したリン脂質 1 μmole あたり精製した蛋白質を 50 μg を加えた後，透析して OG を除き，人工膜を作成した。この人工膜を介しての物質の透過初速度を人工膜膨張法に従って波長 450 nm で測定した。

結果ならびに考察：両性イオン β-lactam 剤 (IPM，SM7338，CCL，CER，CEX) のうち，カルバペネムである IPM および SM7338 は D 蛋白質を介してその透過性が高く，それぞれ，ブドウ糖の透過速度の 32%および 56%を示した。この結果は，IPM 治療中に D 蛋白質が欠失した IPM 耐性菌が出現するという報告を裏付けるものである。緑膿菌に対して効力を示さない CEX，CCL，CER およびショ糖の透過速度は，C，D，E 蛋白質いずれを介してもブドウ糖のそれの 5%以下であった。一方，緑膿菌にたいして有効とされている陰イオン β-lactam 剤 (CPZ，PIPC，CAZ，CFS，AZT，CBPC) は分子量が 422 ～ 667 と，ショ糖 (分子量 342) よりも大であるにもかかわらず，特に C 蛋白質を介しての透過速度が高く，ブドウ糖のそれの 25 ～ 35%であった。したがって，陰イオン β-lactam 剤の一部は C 蛋白質を介して，またカルバペネム系 β-lactam 剤は，D 蛋白質を介して緑膿菌内に透過するものと考えられる。なお，本研究は当教室の中江太治および良原栄策との共同で遂行されたものである。

005 *A. calcoaceticus* DNA gyrase に対する new quinolone, T-3262 の阻害作用

高畑正裕・岡本世紀・保田 隆
富山化学工業株式会社綜合研究所

西野武志
京都薬科大学微生物

目的：T-3262 はグラム陽，陰性菌に対し強い抗菌力を有する new quinolone である。特に *A. calcoaceticus* 等のブドウ糖非発酵菌に対しては既存のキノロン剤のうち最も強い抗菌力を示す。T-3262 の強い抗菌活性は DNA gyrase に対する強い阻害活性と考えられるが，我々は本菌種より gyrase を精製し，これに対する T-3262，および他の new quinolone の阻害作用を検討した。

方法：臨床分離 *A. calcoaceticus* 25 株に対する感受性の測定を薬剤に T-3262，NFLX，OFLX，CPFX，NA，PPA を用い，Mueller-Hinton agar で検討した。Gyrase の精製は *A. calcoaceticus* AC-54 株を用いた。TGED buffer で洗浄した菌体に DTT，EDTA，KCl，brij 58，PMSF を加えた後 lysozyme 処理を行ないさらに 100,000 g，30 分間遠心，上清を 70% NH_4SO_4 で飽和後，沈澱を TGED buffer に溶解し透析した。NB-Sepharose-6B column に apply し，TGED buffer，0.2 M NaCl，2 M NaCl，2 M NaCl+5 M urea の順で溶出させた。α fraction は 0.2 M NaCl，β fraction は 2 M NaCl+5 M urea の溶出画分に認められた。両 fraction は再度 NB column にて精製，酵素画分は glycerol で濃縮した。Gyrase に対する阻害作用は reaction mixture に薬剤を加え反応後 Agarose 電気泳動を行ない，ID_{50} 値を算出した。

結果：活性のある α subunit は 0.2 M NaCl 溶出画分の A_{280} ピーク後方にあり，β subunit は 2 M NaCl+5 M urea で溶出した。α，β 両 subunit 加えた時のみ，*A. calcoaceticus* gyrase 活性は発現し pBR 322DNA を supercoil した。本酵素の β subunit は *E. coli*，*P. aeruginosa* の α subunit と再構成が見られなかった。Gyrase に対する ID_{50} 値は T-3262 が最も優れており，次いで CPFX>OFLX>NFLX>>NA=PPA の順であった。NB は強い阻害効果を示した。

考察：*A. calcoaceticus* に対する T-3262 の強い抗菌作用は他のグラム陰性菌と同様に DNA gyrase に対する強い阻害作用によるものであり，NFLX，NA，PPA 等が *A. calcoaceticus* に抗菌力が弱いのは本酵素に対する作用が弱いためであると考えられた。

006 Campylobacter pylori に対する経口セフェム剤，cefixime の抗菌作用

池田文昭・横田好子・友井正明
峯 靖弘
藤沢薬品工業株式会社開発研究所

目的：消化性潰瘍との関連で注目を集めている *C. pylori* に対する cefixime の抗菌作用を ofloxacin と比較し，その有用性を検討した。

方法：臨床分離の *C. pylori* FP1532 について cefixime および ofloxacin（共に MIC が 0.39 μg/ml）による形態変化を走査型および透過型電子顕微鏡で観察し，本菌の PBPs に対する結合親和性は常法により測定した。また cefixime および ofloxacin で 2 時間前処理した菌体に対するヒト PMN 貪食殺菌についても検討した。

結果および考察：*C. pylori* は cefixime の 1/4 MIC ないしは 1MIC の作用により 3 時間目より球形化し始め，時間の経過と共に球形化細胞は膨潤し，さらに高濃度の作用により球形化細胞の表面に突起が現われ一部に溶菌像が観察された。一方，ofloxacin では 4 MIC 作用させても菌の形態にはほとんど変化が認められなかった。*C. pylori* には 3 つの主要な PBP が検出されたが，cefixime は *E. coli* の PBP-2 の近傍の分子量のバンドに最も強い親和性を示した。また本菌に対して cefixime に比べて約 30 倍抗菌活性の低い cephem 誘導体と PBPs に対する結合親和性を比較したところ，この cephem 誘導体では 3 つの PBP の何れに対しても cefixime よりも 10 ないし 20 倍親和性が低下していた。一方，cefixime 前処理菌はヒト PMN に対して無処理菌や ofloxacin 前処理菌よりも貪食殺菌されやすいことが判明した。

C. pylori に対する cefixime の抗菌活性は 3 種の PBP に結合することにより発現すると考えられる。特に *E. coli* の PBP-2 の近傍のバンドに対しては強い親和性を示し，球形化との関連性が示唆された。この球形化した菌体はひき続いて溶菌が起こること，PMN に貪食殺菌されやすい等のことから臨床での有用性が期待される。

007 *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) に対する各種抗菌剤の MIC とその超微形態学的検討

岸本寿男・中川義久・田坂佳千
日野二郎・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科

中浜　力
同　検査診断学

松本　明
同　微生物学

目的：最近，クラミジア TWAR は新しい種として「*Chlamydia pneumoniae*」と命名，認知されたが，これまで我々は，本邦における本種の浸淫度が予想以上に高率であることを報告してきた。今日は，本症の化学療法についての基礎的検討を目的に，基準株である TW-183 株に対する各種抗菌剤の MIC を測定し，同時に *C. trachomatis*, *C. psittaci* の各株との比較を行なった。また抗菌剤添加による TW-183 株封入体の超微形態学的変化についても検討した。

方法：使用株は *C. pneumoniae*：TW-183 株，*C. Psittaci*：MP, Budgerigar, Izawa 株，*C. trachowatis*：D, E, L_2株の計 7 株で，検討薬剤は MINO, DOXY, EM, TE-031, OFLX, NFLX, ABPC の 7 剤であった。培養細胞は Heha229 細胞 (Flow lab.) を使用し，MIC 判定には Cultureset ® を使用した。また形態学的検討は TW-183 株感染 18 時間後に MINO, EM, TE-031, OFLX では 2 MIC を ABPC は 128 μg/ml をそれぞれ添加し，その後 14 時間と 38 時間後に固定し，透過電子顕微鏡下にて観察した。

結果：TW-183 株に対する MIC は良好な順に MINO, TE-031 0.015 μg/ml > DOXY 0.03 μg/ml > EM, OFLX 0.25 μg/ml > NFLX 16 μg/ml であったが ABPC では 256 μg/ml 以上でも封入体形成は阻止されなかった。これらの結果は *C. trochowatis*, *C. psittaci* に対する値と一部において相異が認められたがすべて一管以内であった。形態学的変化では，全薬剤において，14 時間後，38 時間後共に網様体の分裂増殖は阻止され，網様体の膨化や，内部構造の不均一化が認められた。ABPC では特に巨大に膨化したいわゆる giant RB の形成が認められた。

考察：以上の結果より，*C. pneumoniae* 感染症に対する抗菌剤の投与は，他クラミジア感染症と同様と考えられテトラサイクリン系の MINO, DOXY や新しいヌクロライド系の TE-031 が優れ，ついで EM, OFLX もある程度効果が期待できるものと考えられた。

008 Cefuroxime axetil (CXM-AX) のウサギにおける顎・顔面領域軟組織への移行に関する研究

田中正司・佐藤田鶴子・江端　洋
高倉　淳・高松　和広・園山　昇
日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第 1 講座

今回，我々はウサギを用いて cefuroxime axetil (CXM-AX) を経口投与し，口腔外科領域感染症に関連があると思われる顎・顔面領域の軟組織について濃度移行を検討したので報告する。

実験方法：NZW 種ウサギ雄性（体重 2.5 ～ 3.0 kg）を実験開始 24 時間前より禁食し，1%CMC に懸濁した cefuroxime axetil (CXM-AX) を 50 mg/kg になるように経口投与した。投与後 15 分，30 分，45 分，60 分，90 分，120 分，180 分，240 分，300 分，360 分の各時間に血液を耳静脈より採取し，また組織については血清と同様に各時間に屠殺後，組織を採取し試料とした。

採取組織は血清および，舌，歯肉，顎下線，耳下線，顎下リンパ節を用いた。

測定方法：*Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする bioassay にて行ない，薬動力学的解析を行なった。

結果：血清中濃度は C_{max} 12.9 μg/ml, T_{max} 0.83 h, AUC 27.7 μg·h/ml であり，CXM-AX は血中に速やかに吸収され，顎・顔面領域の軟組織へ良好な移行がみられた。

009 各種経口抗菌剤の実験動物における体内動態に関する研究

－溶媒と食事の影響－

石田佳久・勝田　光大・小川正俊
宮崎修一・五島瑳智子
東邦大学医学部微生物学

目的：近年開発された各種経口抗菌剤は抗菌スペクトルが広く，しかも抗菌力が強いことから，広範囲で使用されている。しかし，経口剤は投与が患者に依存するため，治療効果では確実性に欠ける。近年，食前，食後投与で血中濃度に差があることが注目されているが，基礎的研究はほとんど行なわれていない。今

回，マウスを用い経口薬投与における溶媒と摂食の影響を，血中濃度および *in vivo* 治療効果との関係を調べることにより検討した。

材料と方法：Cefpodoxime-proxetil, cefixime, cefaclor, ofloxacin, ciprofloxacin, enoxacin を用いた。各薬剤の血清中濃度測定および感染治療実験ともにマウス（ICR, male, 4週齢, 19±1 g）を用いた。薬剤血清中濃度測定は，絶食および通常飼育状態の2群のマウスに水またはミルクを溶媒とし，各薬剤（1 mg/mouse）を経口投与し，所定の時間に6匹のマウス血液を採取し，血清分離後，bioassay 法にて測定した。感染治療実験は前記の条件下において *K. pneumoniae* 3K-25 株を腹腔内投与し，感染1時間後に前述した溶媒に懸濁した薬液を経口投与した。感染後5日間観察し，ED_{50}を算出した。

結果および考察：Cefixime, ofloxacin, enoxacin では溶媒に関係なく，絶食条件下で良好な体内動態を示した。cefpodoxime-proxetil, ciprofloxacin では溶媒に関係なく，摂食条件下で良好な体内動態を示した。Cefaclor では水を溶媒とした場合，摂食条件で，ミルクを溶媒にした場合，絶食条件下で良好な体内動態を示した。また，実験感染の治療成績は，各薬剤とも体内動態の成績を反映したものであった。以上の結果より，薬剤の服用時期および溶媒がその治療効果に大きく影響することが確認された。

010 Cefmenoxime, ampicillin 同時投与時の髄液中移行

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

Ampicillin（ABPC）と cefmenoxime（CMX）の同時投与時における髄液中移行について，黄色ブ菌性髄膜炎家兎を用いて検討した。

方法：既報のとおり髄膜炎家兎に両剤を 100 mg/kg 混合および単独静注後，経時的に髄液，血液を採取し，HPLC 法で測定した。各濃度値から S-C_{max}，C-C_{max}，AUC 比，C-$T_{1/2}$，S-$T_{1/2}$を算出した。

結果：CMX は単剤群（5羽）同時投与群（7羽）の順に，S-C_{max} 376,379 μg/ml，C-C_{max} 9.71，6.45 μg/ml（$P<0.05$），3時間までの AUC 比 7.12，3.83%（$P<0.05$），C-$T_{1/2}$ 57.5，66.2 分，S-$T_{1/2}$ 26.1，30.2 分と同時群で低下していた。ABPC は単剤群（7羽），同時群（7羽）の順に S-C_{max} 95.8，234 μg/ml（$P<0.01$），C-C_{max} 5.61，4.74 μg/ml，C_{max} C/S 6.33，2.00（$P<0.05$），3時間までの AUC 比 15.5，5.04%（$P<0.001$），C-$T_{1/2}$ 39.8，46.7分，S-$T_{1/2}$ 27.4，26.3 分であった。同時群の血中濃度は単独群の倍以上の高値を示したが，髄液中濃度には両群間に差がなかった。ついで，同時投与時の ABPC 血中濃度が単独時より有意に上昇する事実を確かめるために，同一個体に 50 mg/kg の ABPC，CMX を単独および同時に投与した場合の血中濃度をクロスオーバー法で検討した。6羽すべてにおいて ABPC では同時投与時が単独時より有意に高い血中濃度を示したが，CMX では差がみられなかった。この現象がヒトでも起こるかどうかは報告がみあたらず，不明としかいいようがないが，この理由については，両剤の主たる排泄経路が腎の尿細管であることから，ABPC が CMX によって排泄を抑制されている可能性も考えられる。また ABPC の血中半減期が両群で差がないことから，CMX の良好な distribution という性質に関連しているかもしれない。なおいっそうの検討が必要と考えられた。

011 *S. aureus* によるラット実験的心内膜炎に対する flomoxef の治療効果

小林義直・村上和久・吉田　正
塩野義製薬㈱研究所

目的：*In vivo* における抗菌剤の薬効評価の一指標として，*S. aureus* の感染によるラット心内膜炎を作成し FMOX の治療効果について比較検討を行なった。

材料と方法：*S. aureus* は，心内膜炎臨床分離株 SR6321 を用いた。被検株に対する FMOX と LMOX の MIC は，それぞれ 0.4 と 6.3 μg/ml であった。動物は，SD ラット，雄8週齢を用いた。麻酔下で右総頸動脈の切開部よりポリエチレンカテーテル（PE10）を左心室内まで挿入した。24時間後に対数増殖期の *S. aureus*（1～2×10^4 cfu）を尾静脈より接種した。FMOX 10 mg/kg，または LMOX 120 mg/kg を接種後6時間，翌日の朝夕，および翌々日の朝夕の計5回皮下投与した。最終投薬日の翌日心臓を摘出し，大動脈弁に形成した疣腫を剥離秤量後，滅菌緩衝液中でホモジナイズし生菌数を算出した。

結果：未投薬群において，疣腫の形成は全例に認められ，1×10^{10} cfu/g の *S. aureus* が検出された。FMOX 投与群では 14 例中 12 例で疣腫の形成が認め

られず，残り2例の疣腫中の生菌数は 5×10^{6} cfu/g であった。またLMOX投与群では4例中2例に形成し生菌数は 5×10^{7} cfu/g でありFMOXの効果が強かった。この結果は，それぞれの薬剤のMIC値と相関した。

以上の結果，β-ラクタム剤の薬効評価の指標としてのラット心内膜炎の有用性が示唆された。

013 実験的レジオネラ肺炎におけるCZX封入Lipid microsphere（LMS）の治療効果

伊良部勇栄・大湾勤子・健山正男
普久原　浩・草野展周・橘川桂三
重野　芳輝・斎藤　厚
琉球大学第一内科

目的：*Legionella* spp. に対して，細胞内移行が悪く，細胞内で *Legionella* spp. を殺菌できないβ-lactam剤を，Lipid microsphere内に封入し，マクロファージ，好中球に貪食させ，細胞内で殺菌力を発揮させ，Legionella肺炎を治療する。

結果：① *In vitro* では，LMS+CZXは，*Legionella pneumophila*（80-045）の増殖を阻止した。

②腹腔内へ *L. pneumophila*（80-045）を注入し，LMS+CZX，CZX単体を腹腔内に注入し治療効果をみた。菌注入後30分後より治療開始した群ではLMS+CZX群とCZX単独群ではLMS+CZX群の方が治療効果はすぐれていた。

③モルモットの頸静脈よりカットダウンチューブを挿入し，静脈ルートを作成したあと *L. pneumophila*（80-045）をi.v.して人工的肺炎を作成した。これに静脈ルートより，LMS+CZX，CZX単独をi.v.し治療効果を比較した結果，LMS+CZX群の方が，治療効果はすぐれていた。

014 胆管内圧の変化によるflomoxef sodium（FMOX）の胆汁中移行に関する実験的研究

中田浩二・酒井克治・木下博明
広橋一裕・街　保敏・長田栄一
岡部　博*・溝尻顕爾*・山本貞雄*
大阪市立大学第二外科
塩野義製薬研究所*

目的：胆管内圧の変化によるflomoxef sodium（以下FMOX）の胆汁中への移行を実験的に検討した。

方法：対象はビーグル犬26頭。胆嚢管を結紮後，総胆管をcut downし肝側に16Gチューブを挿入，総胆管前壁を胆管内圧の0点とし，チューブの他端を−10, 0, 10および20 cmの高さで固定した。特定の胆管内圧を維持した状態で，胆汁がチューブの外側端から流出するのを待ち，FMOX 50 mg/kgを静注，以後経時的に血液，胆汁を採取し，FMOXの胆汁中移行を検討した。なお試料中FMOX濃度はbioassayにより測定した。さらにFMOX血漿中濃度および胆汁中移行量を，two-compartment modelに胆汁移行過程を加えたモデルにあてはめ，最小二乗法によりpharmacokinetic parameterを算出した。

結果：1）FMOX血漿中濃度は4群間に差を認めなかった。2）FMOX投与後5時間の胆汁分泌量，胆汁中総胆汁酸分泌量は，胆管内圧の低下に伴い増加した。3）FMOX胆汁中最高濃度およびその時間は，胆管内圧の上昇に伴い低下，遅延した。4）FMOX胆汁中移行率は，胆管内圧の低下に伴い増加した。5）$T_{1/2}\beta$，AUC∞，全身クリアランス，は胆管内圧に依らず一定であり，胆汁移行の速度定数は胆管内圧の上昇とともに低下し，FMOXが胆汁に出現するまでの時間（τ）は延長した。

考案と結語：胆管内圧の変化によるFMOXの胆汁中移行を検討したところ，FMOX胆汁中移行は胆管内圧の上昇に伴って不良となった。つまり胆管内圧は抗生剤の胆汁中移行に影響を及ぼす可能性が示唆された。

015 黄色ブドウ球菌Cowan I株の培養細胞への付着に及ぼす各種薬物の影響について

中　裕亮・福田増広・西野武志
京都薬大微生物

目的：黄色ブドウ球菌の培養細胞への付着と，その付着に及ぼす各種抗菌剤や薬物の影響について検討を行なったので報告する。

方法：菌株は黄色ブドウ球菌Cowan I株を用い，宿主細胞には腎由来のVero cellを用いた。付着実験はCowan I株の菌液にVero cell monolayerを作成したcover slipsを浸し，37℃，30分間反応させた後，非付着菌を洗浄で除去した。この標本をGram染色し，光学顕微鏡で観察することにより100個のVero cellに対する付着菌数を測定した。また菌体をあらかじめ［methyl-^{3}H］thymineで標識した後，

あるいは各種抗菌剤や薬物で処理した後に付着実験を行なった。

結果および考察：Cowan I 株に各種抗菌剤の1/4 MICをあらかじめ作用させ，作用3時間後に付着実験を行なったところ，penicillin G, cefotiam, imipenem で明らかな付着阻害が見られた。しかし，erythromycin, minocycline などでは付着阻害が見られなかった。また，80℃，1時間の熱処理では付着数にわずかな減少が見られ，2%SDS処理では約2倍に増加した。Trypsin または proteinase K で菌体を処理すると，付着数の著しい減少が見られた。Cowan I 株の全菌のおよび細胞壁の抗血清で処理した場合も明らか付着が阻止された。これらのことより，菌側の付着因子は，大部分熱に安定で，2%SDSでは抽出されない菌表層蛋白質であると推定された。そこで現在，主な細胞壁蛋白質を分離し，それらによる付着の影響を検討し，さらに電子顕微鏡による付着部位の観察を行なっている。

016 胆嚢粘膜に対するグラム陰性桿菌の付着性について

櫻井 敏・品川長夫・石原 博
村元雅之・鈴井勝也・保里恵一
谷口正哲・真下啓二・石川 周
由良二郎
名古屋市立大学第一外科

水野 章
高浜市立病院

目的：感染発症の一機序として，細菌の粘膜に対する付着性が重要視されているが，胆道系感染での報告は非常に少ない。今回我々は，家兎胆嚢粘膜を用い障害モデルを作成し，グラム陰性桿菌の付着性について実験的検討を行なったので報告する。

方法：障害モデルは，塩酸障害，リトコール酸障害，および胆石のモデルを作成した。使用菌株は，*E. coli* (NIHJ-JC 2)，*K. pneumoniae* (NK-31)，*P. aeruginosa* (LLO-1210)，*B. fragilis* (ATCC 25285) の4株を用いて行なった。菌液は，1×10^8 CFU/ml に調節し，その中に PBS, Fibronectin, 人胆汁をそれぞれ菌液と1：1の割合で混合し，最終菌量を 5×10^7 CFU/ml とした。胆嚢組織とのインキュベーションは1時間とし，固定操作終了後，走査型電子顕微鏡を用いて，5,000倍の視野で一検体あたり，25視野観察し平均付着菌数を算出した。

結果，考察：塩酸障害，リトコール酸障害モデルにおいては，*E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. bragilis* で有意に付着菌数の増加が見られた。胆石モデルでは胆嚢壁の肥厚した群と正常な群とに分けられ，肥厚した群では粘膜の障害が見られ，有意に付着菌数の増加が見られ，障害と付着の関係が示唆された。また障害モデルにおいて Fibronectin, 人胆汁との投与により，有意に付着菌数の減少がみられ，Fibronectin が抗付着因子の一つと考えられ，これを含む人胆汁は感染防御能を持つと考えられた。

017 家兎胆嚢粘膜に対する細菌付着性の実験的検討

瀬分 均・村上義昭・藤本三喜夫
竹末芳生・児玉 節・横山 隆*
広島大学医学部第一外科，同 総合診療部*

目的：細菌の宿主上皮への付着という現象が感染症発症の初期病態として注目を浴びているが胆道系での報告は極めて少ない。我々は家兎胆嚢粘膜への細菌の付着を実験的に検討した。

方法：試験菌：急性化膿性胆管炎患者胆汁より分離された *E. coli* を比濁法にて約 1×10^7 cfu/ml に調整した。付着試験1 (*in vitro*)：家兎胆嚢粘膜を［I］正常群，［II］黄疸群，［III］0.1 N HCl による酸障害群，［IV］胆嚢内に小石を挿入し飼育した小石挿入群の4群に分け上記菌液内で37℃，1時間および3時間インキュベートした。非付着菌を洗い流し走査型電子顕微鏡にて粘膜面を観察，倍率3,500倍にて無作為50視野あたりの付着菌数を算出した。付着試験2 (*in vivo*)：家兎をペントバルビタール麻酔下に開腹，胆嚢管結紮後，胆汁を排除し上記菌液を注入した。6時間後に胆嚢を摘出し以下試験1と同様に観察した。

結果および考察：*In vitro* 1時間接触での付着は［III］群で有意の付着の増加を見た。3時間接触では1時間接触に比べ［III］群を除き付着菌数は有意に増加したが各群間の有意差はなかった。*In vivo* 6時間接触群での付着菌数は 1.4 ± 0.73 (n=6) であった。粘膜面は正常，黄疸，小石挿入群に比し酸障害群で細胞の変形・脱落，微絨毛の膨化・短小化・脱落など著明な変化が観察され付着増加との関連が示唆された。*In vitro* 3時間接触の各群では，インキュベート，虚血などの影響と思われる細胞自体の膨化，離脱などの変化が著明となった。また胆嚢粘膜細胞性フィブロネクチンを凍結切片による間接的酵素抗体法を用いて検討した。

018 実験的易感染性マウスの膀胱上皮細胞への細菌接着性の検討

牧之瀬信一・水間良裕・川原和也
川原　元司・後藤俊弘・坂本日朗
大井　好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科

目的：全身的または局所的易感染状態において，細菌の上皮細胞への接着性がいかに関与するかを検索する目的で以下の実験を行なった。

方法：実験的にマウスの膀胱内異物モデル（A群），排尿障害モデル（B群），糖尿病モデル（C群）を作成し，尿路における易感染性と *E. coli* の膀胱上皮への接着性について各モデルとコントロール（D群）で比較検討を行なった。使用菌株は *E. coli* 0-14株とその他の *E. coli* 5株である。膀胱上皮に対する *in vitro* における接着性は，走査型電子顕微鏡を用いて付着細菌数を計測した。

結果および考察：*E. coli* 0-14株 10^8 cfu/ml 0.1 mlの膀胱内接種5日後の腎内生菌数（$\log_{10}$ cfu/g）は，A群：4.48±0.18（n=5），B群：3.81±1.74（n=5），C群：2.85±0.34（n=4），D群：1.87±1.75（n=5）でありD群に対してA，B群は有意に，C群は軽度の易感染性を示した。

各モデルの膀胱上皮への接着細菌数（/25F,×5,000）の対D群比は，*E. coli* 0-14株でA群：0.96±0.33，B群：1.20±0.21，C群：1.29±1.16，No. 152株でA群：2.59±1.28，B群：1.12±0.70，C群：2.06±1.11であり，その他の4菌株についてもコントロール群と同程度かまたはやや高い接着性を示し，尿路における易感染化との関連が示唆された。また，typel pili保有株は非保有株に対して接着性が高い傾向が認められたが，各モデルにおける接着性の対D群との比とtypel pili保有の有無との間には明らかな関係は認められなかった。

019 キノロン剤の中枢毒性（I）

－キノロン剤の脳内移行性と痙攣誘発－

松林久一・関口正保・赤羽浩一
采　　孟・長田恭明
第一製薬中央研究所

目的：ニューキノロン剤と非ステロイド系抗炎症薬の併用で痙攣を誘発した例が報告されている。キノロン剤の脳内移行性におよぼす非ステロイド性抗炎症薬の影響を調べ，中枢毒性との関係についてマウスを用いて検討した。

材料および方法：マウス（slc：ddY，6週齢）にオフロキサシン（OFLX）またはシプロフロキサシン（CPFX）を20あるいは100 mg/kg静脈内投与し，投与後所定時間に採血および脳を摘出し，脳は4倍量の0.1 Mリン酸緩衝液でホモゲナイズした。抗炎症薬併用群はキノロン剤投与30分前に4-biphenylacetic acid（BPA），400 mg/kgを経口投与した。キノロン剤の血清中濃度はペーパーディスク法，脳内濃度は螢光検出HPLC法で定量した。

結果：キノロン剤はペーパーディスク法では0.19 μg/ml，HPLC法では5 ng/g以上の濃度の測定が可能であった。血清中濃度は投与後15分で，20 mg/kg投与ではOFLXが10.1，CPFXが5.5 μg/ml，100 mg/kg投与ではOFLXが48.7，CPFXが26.3 μg/mlであり，その後時間と共に減少した。脳内濃度は投与後15～30分に最高濃度となり，OFLXでは血清中濃度の10～20%，CPFXでは2～4%に達し，以後血清中濃度とほぼ比例して減衰した。BPAを併用した場合はOFLXまたはCPFX投与後60分で血清中濃度，脳内濃度とも非併用時に比較し1.5倍高かったが，脳内濃度/血清中濃度の値には変化が無かった。BPAとCPFXの併用群では痙攣が見られたが，キノロン剤単独投与群およびBPAとOFLXの併用群では痙攣は見られなかった。

考察：キノロン剤の脳内移行は投与後30分で平衡に達した。OFLXはCPFXよりも脳内移行性が大であった。BPA併用時，キノロン剤の排泄は遅延するが，脳内移行性の変化は小さく痙攣誘発の主要原因とは考え難い。

020 キノロン剤の中枢毒性（II）

－併用痙攣作用と構造－

赤羽浩一・関口正保・松林久一
采　　孟・長田恭明
第一製薬中央研究所

目的：ニューキノロンの特徴的な副作用として中枢神経系への作用が知られている。フェンブフェンとの併用痙攣誘発作用にはGABA系との相互作用が考えられているが，構造－毒性相関に関しては明確にされていない。そこで，各種キノロン剤の併用痙攣作用およびGABA受容体結合阻害能を検討し，GABA受容体との関与を構造的に解析した。

方法：6週齢のddY雄マウスを一晩絶食させ，フェンブフェンの活性代謝物であるビフェニル酢酸

(BPA) を経口投与した。さらにキノロン剤を静脈内投与し，以後痙攣誘発時間および死亡時間を観察した。また，^{3}H-muscimol の GABA 受容体結合に対するキノロン剤の阻害効果をラット脳粗シナプス膜を用いて検討した。

結果：併用痙攣作用は BPA の 400 mg/kg で上限に達し，また併用の時間間隔を 30 分とした場合に最も強く生じた。12 種類のキノロン剤について併用痙攣作用を検討したところ，7 位側鎖にピペラジン構造を有する ENX, NFLX, NY-198, CPFX および PPA では 6.25 mg/kg 以上で痙攣が誘発された。ピペラジン環にメチル基を有する OFLX, AT-4140 および 7 位を水素またはメチル基 (NA) に置換した場合には痙攣を生じなかった。また，7 位にアミノピロリジン構造を有する AM-1091 および T-3262 では弱い痙攣作用を示した。Muscimol の前投与はこれらの痙攣作用にかなり減弱させた。BPA 共存下におけるキノロン剤の^{3}H-muscimol 結合阻害効果はその痙攣誘発能に比例して認められた。

考察：痙攣作用の強い化合物は 7 位側鎖に GABA 様構造を有し，メチル基等の導入あるいはアミノ基とキノロン環との距離の拡大による作用の減弱は，GABA 受容体アゴニストの構造－活性相関と相関するものであることが示唆された。

021 OFLX 投与中に重い神経症状がみられた呼吸器感染症の 2 例

－大発作様痙攣と幻視－

大沼菊夫・蓮池美樹・林　泉
いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

OFLX が関連すると思われる重い精神神経症状を呈した 2 例を経験したので報告する。

第 1 例：81 歳男。肺炎。痙攣の既往なし。前医において LCM, CEZ を投与し，症状は消失したが，肺野の異常影が残ったので紹介により当科外来へ。空床なく入院予約。この間，前医により OFLX 100 mg×3/日が開始され継続された。併用薬は，酢酸クロルマジノン，センノシド，ルブリテックス坐剤，エスタゾラム，塩酸ブロムヘキシン。OFLX 投与 16 日目の 23：40，自宅で急に胸が苦しいと言い出し，まもなく四肢伸展，眼球左上方偏位，意識消失，尿失禁，強直性→間代性の痙攣がみられ数分以内におちついた。救急車で来院。運動麻痺 (－)，BP 190/70 見当識障害 (＋)，自分の名前は言えるが，生年月日は言えなかった。翌日の 1：20 と 9：25 にも同様の痙攣。ジアゼパム，フェノバルビタールを注射し，以後は (－) に。その翌日には見当識障害もなくなり，以後 1 年半の間痙攣はみられていない。

第 2 例：39 歳女。急性気管支炎。咳，発熱があり前医で AMPC 等を投与され発疹→中止。当科外来受診前 2 日間は，食欲がなく，水分のみ摂取している状態。WBC 6,400, CPR 4＋。－後の検査でマイコプラズマ抗体 (－)，オウム病クラミジア抗体 (－) －1,000 ml の輸液を行ない，OFLX 200 mg×2/2 日等を処方。併用薬はイブプロフェン，マレイン酸クロルフェニラミン，臭化水素酸デキストロメトルファン。OFLX は，その日の夕方と翌朝服薬した。2 回目の服薬後正午すぎから下記のような幻視が次々に変化してみられた。すなわち，(1)天井のしみが穴にみえて，そこにネズミが勢いよく入っていくのがみえる。(2)寝床の横に女の人がいて，よだれをたらしながら薬をなめているのがみえる，など。服薬中止。一晩おかしかったが，次の日の朝には回復した。

考察：本剤投与と神経症状の時間的関係から，上記 2 例の神経症状は本剤の副作用である可能性がある。

022 ニューキノロンと消炎剤，キサンチン誘導体の併用と安全性

林　泉・大沼菊夫・蓮池美樹
いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

ニューキノロン剤は中枢神経系への副作用が考えられるため，消炎剤との併用には要注意との事項がある。また，キサンチン誘導体の血中濃度を上昇させるものがあるとのことから，併用時は要注意とされている。

実際の臨床の場で，疼痛や発熱が主症状のため消炎剤の併用を行うケースもあり，気管支喘息に感染を伴った場合，キサンチン誘導体との併用を行なうこともある。

目的：ニューキノロンと①消炎剤，②キサンチン誘導体との併用による副作用の検討。

方法：男性 64 例，女性 66 例，計 130 症例に対し NFLX 199 エピソード，OFLX 72 エピソード，CPFX 6 エピソードの呼吸器感染症に対し検討を加えた。期間は 1987 年 1 月から 1988 年 7 月まで当科外来を訪れたもので，すべて 600 mg/日を投与したものである。NFLX 90 エピソード，OFLX 18 エピソード，CPFX 2 エピソードにディフルニサル，"G_1" (当科の約束処方) 塩酸イプロヘプチン＋イブプロフェン，塩酸チアラミド，スリンダク，アスピリンその他の消炎

鎮痛剤を常用量併用した。また，NFLX 68 エピソード，OFLX 30 エピソード，CPFX 1 エピソードにキサンチン誘導体常用量を併用し，注意深く観察した。

結果：副作用出現例は 8 例（8/277＝2.9%）に出現した。OFLX 単独で不眠・耳鳴などが，NFLX 単独で皮疹が認められたが，ニューキノロンと消炎剤との併用による神経症状が出現したものはなかった。テオフィリンとの併用でその作用が増強されたものが 1～2 例あった。OFLX では出現したが NFLX では出現しない例もあり薬剤によりやや差があった。

結論：1 日 600 mg 以下の NFLX，OFLX，CPFX と常用量のディフルニサル，塩酸イプロヘプチン，イブプロフェン，塩酸チアラミド，スリンダク，アスピリンなどとの併用はおおむね安心して併用できるが，なお薬剤過敏性について問診し，注意しつつ使用すべきである。

023 薬剤による多臓器障害 2 症例

関根 理・薄田芳丸・青木 信樹
甲田 豊・田中 一・牛山えり子
信楽園病院内科

広く使用されている薬剤である RFP と CCL によると思われる多臓器障害例を各々経験した。

症例 1：41 歳，男性。

肺結核症の診断で RFP，INH，SM による化学療法を行なったところ，3 日目に意識障害を来たし，発熱，肝機能異常，血尿，蛋白尿などが出現した。脳の器質的変化は認められなかったが脳波の異常は著明であった。治療を中止していたが強い咳嗽，発熱，胸部 X 線像の悪化など結核症の増悪が疑われたため化学療法を再開した。再び発熱，肝機能異常，胸部 X 線所見の悪化があり，腹痛，下痢，貧血を伴った。この時点で白血球遊走阻止試験で RFP が陽性であること，下垂体，副腎，甲状腺機能の先天性と思われる低下のあることが判明した。内分泌系の異常を基礎に有する症例に RFP を使用して，2 回にわたり多臓器障害の発現したものであるが，初めの意識障害との関連は明らかでない。

症例 2：45 歳，女性。

約 10 年前に IgA 腎症を診断されていた。

上気道炎に対し比較的短期間に CCL を反復服用，皮疹，発熱，黄疸をみて入院した。上記症状の他下肢の浮腫，貧血，肝腫大と胆汁うっ滞型肝機能障害，腎機能低下，間質性肺炎像と動脈血酸素分圧の低下が認められ，経過から CCL による全身的過敏反応と考えられた。動脈血酸素分圧がさらに低下したためステロイドホルモンを使用，諸症状は急速に改善した。後に実施した腎生検では IgA 腎症の他に明らかな間質性腎炎の所見を認めた。白血球遊走阻止試験は CCL，CEX 陽性，CEZ 陰性であった。

症例 1 は先天性内分泌系異常を有する男性の RFP，症例 2 は IgA 腎症を有する女性の CCL に対する過敏反応であり，多臓器障害の像を呈した点，注目すべきものと考える。

024 Aztreonam 経口投与による selective decontamination の試み

坂田 宏・藤田晃三・吉岡 一
旭川医科大学小児科学教室

化学療法中の白血病や再生不良性貧血など白血球が減少している小児では細菌感染症を予防するため腸管の selective decontamination（SD）が行なわれることがある。従来は ST 合剤が用いられていたが，monobactam 系の抗生物質である aztreonam（AZT）の内服が SD に有用かを検討した。

4 歳から 14 歳までの小児 6 名に AZT を注射用製剤で 10～30 mg/kg/day 内服させ，投与前，投与 5～7 日目，投与終了後 2～5 日目に腸内フローラを検索した。

偏性嫌気性菌群で有意な変動を認めたのは *Bifidobacterium* で 10.2±0.4（以下，糞便 1 g あたりの生菌数の常用対数値の平均値±標準偏差）から 8.4±1.3 に減少した。最大の変動は 10.6 から 6.0 に減少した例であった。Bacteroidaceae や *Clostridium* には大きな変動は認められなかった。

通性嫌気性菌群では Enterobacteriaceae が 7.7±1.4 から 4.4±0.7 に減少した。検出限界の 2.0 未満にまで減少したのは 3 例であった。6 例中最も多い菌数は 5.0 であった。*Streptococcus* は 7.9±0.5 から 9.4±0.3 に有意に増加した。*Staphylococcus* には有意な変動はなかった。Yeasts の増殖もなかった。これらの変動も投与中止後には投与前の状態にほぼ回復した。

今回の成績から AZT の経口投与は SD の目的で投与することが可能と考えられたが，経口製剤がなく現在の注射用製剤ではコストが高いことなど解決しなければならないことも多く，今後さらに検討する必要がある。

025 前期破水妊婦へのcefotaxime投与による新生児腸内細菌の動態について

中谷剛彬・花田征治・八神喜昭
名古屋市立大学産科婦人科

正常分娩により，前期破水合併分娩により，および前期破水合併母体CTX 2 g 投与された分娩よりの3群の新生児腸間細菌を出生0齢日より5齢日の間で検索し，分娩時母体へのCTX投与による新生児腸内細菌叢形成への作用を検討した。

その成績について，糞便のpHでは，日齢の経過に伴って低下の傾向を示すが，CTX投与群では，その低下は鈍化を示した。腸内総細菌数について，正常分娩例および前期破水CTX投与例にて，日齢0～1日より日齢2に急速に増加し，安定した細菌叢形成をするに対し前期破水例では，0齢日にすでに多くの菌数を認め，胎内で，すでに母体よりcontaminationが推測された。*Bifidobacterium*と*Streptococcus*については，正常分娩例では0齢日は認めないが，しかし急速に増加し，2齢日にはplateuの水準に達している。CTX投与群では，増加の速度はやや遅く，4～5齢日に正常分娩例の水準に到っている。しかし，前期破水群では，0齢日より認められ，*Bifidobacterium*については，成人typeのものを，*Streptococcus*については，*Enterococcus faecalis*以外のものを多く認め4～5齢日に正常分娩例の水準に到っていた。

*Bacteroidaceae*は，前期破水例では0齢日より多く認めるも，4～5齢日までにては増加を示していない。それに対し，正常分娩例で急速に，CTX投与例では緩徐に増加を示していた。*Enterobacteriaceae*は，前期破水例で0齢日より5例日まで著明に多く認めたが，正常分娩例，CTX投与例では，出生後経過にてあまり認めなかった。しかし，*Staphylococcus*は，正常分娩例，前期破水例，CTX投与例ともほとんど同様の傾向にて増加していた。

前期破水例では，母体よりの胎児腸内への細菌のcontaminationが認められ，新生児腸内細菌叢形成の乱が認められたが，CTX投与例にて正常分娩例の新生児腸内細菌叢形成パターンに是正されることが認められた。

026 消化器外科手術が宿主防衛機構に及ぼす影響

－とくに顆粒球機能，血中opsoninの面から－

児玉 節・横山 隆・市川 徹
竹本芳生・藤本三喜夫・檜山英之
村上義昭・今村 祐司・瀬分 均
宮本勝也・津村 祐昭
広島大学第1外科

研究目的：手術侵襲に対し，生体の防衛機構はどのように反応するのか。

対象および方法：1987年より当科で経験した胃癌(n=37)，大腸癌（N=24)，胆石症例（n=32）を対象とした。手術時間，出血量からみた手術侵襲の大きさは大腸癌≧胃癌＞胆石の順であった。

検討項目：白血球数顆粒球ルミノール依存性化学発光量（CCL activity値)，CL peak値，CL activity/G，CL peak/G，顆粒球elastase値，血清α_1-antitrypsin，α_2-macro-globuline，C_{3c}，fibronectin，CRPを術前，術直後，術後1，3，5日目に採血し，測定した。その他，手術侵襲との比較のため，術前感染群，術後感染群を検討した。

結果：①各疾患群間で術前の各パラメーター値を比較すると，α_1-AT，α_2-MGで悪性疾患と胆石間に有意差を認めたが，その他のパラメーターでは有意差を認めなかった。②手術侵襲に対する宿主側因子の変動。各疾患で手術侵襲に対しほぼ同様の変動を認めたが，変動幅には有意差を認めた。これを反応の大きさと考えると胃癌≧大腸癌≧胆石の順であった。各パラメーターでみると，好中球の早期における動員と軽度の機能亢進，この時期におけるプロテアーゼインヒビターの低下，血中オプソニンの低下。ついで術後5日目にはこれら因子の増加を認めた。術前感染群では各パラメーターは合目的に動き，時期の一致した好中球の動員を主体とした機能亢進，プロテアーゼインヒビター，オプソニンの増加が特徴であった。術後感染は侵襲後に引きつづき起こる病態で，好中球では動員のみならず機能亢進が認められ，プロテアーゼインヒビター，オプソニン蛋白も低下しており，感染が重篤しやすいと考えられた。

027 老人における食細胞の活性酸素放出能の検討

馬場ますみ・斧　康雄・上田雄一郎
芳賀　敏昭・野末則夫・西谷　鑒
国井　乙彦
帝京大学第二内科

目的：老人の易感染性の要因を調べる目的で，高齢者の食細胞機能について検討した。

対象・方法：70歳以上の高齢者を対象とした。方法は，前報のように，全血および分離好中球のルミノール依存性 chemiluminescence (CL) を，zymosan, PMA, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* または *C. albicans* を刺激として測定した。さらにルミスフェアを化学発光粒子とした分離好中球CLも測定した。すなわち，分離好中球 5×10^5 cells/ml の浮遊液 1 ml を 37℃，10 分間保温後，ルミスフェア 20 μl を加え，20 分間の CL 積算値を求めた。対照として，20～30 歳台の健常成人の CL についても同様に測定した。

結果・考案：老人のルミノール依存性全血 CL および好中球 CL は，上記種々の刺激物に対し，健常成人と比較して有意の低下はみられなかった。また，細菌感染症を合併した場合には，CL は著しく高値を示していることより，感染時には老人の食細胞の活性酸素放出能は亢進していると考えられた。また，食細胞内の活性酸素を選択的に測定しうるルミスフェアを用いた CL 法においても同様で，健常成人 (n=18) と老人の非感染群 (n=10) の 20 分間の CL 平均値±標準偏差は各々，8,000±6,600，8,100±7,200 counts と，有意差はみられなかった。しかし，細菌感染を合併すると CL 値は有意に高値となり，(15,300±10,000 counts, n=13, $P<0.05$) 食細胞内の活性酸素の産生も亢進していると考えられた。

食細胞の活性酸素放出能に関しては，老人で有意の低下はなく，一般に感染をひきおこすと亢進し，感染防御のメカニズムとして合目的的であると考えられた。

028 Chemiluminescence 法による好中球機能と補体活性の評価

－癌化学療法時における検討－

吉田雅彦・加藤　温・柳沢良三
石田仁男・岸　洋一
都立豊島病院泌尿器科
押　正也・阿曽　佳郎
東京大学泌尿器科

目的：化学療法時の副作用の最も大きな1つは，骨髄抑制による白血球，特に好中球減少を主因とする感染防御能低下である。我々は，過去本学会においてルミノール依存性 CL 法が好中球機能およびオプソニン活性の評価に有用であることを報告した。今回 CL 法を用いて，担癌患者の化学療法時における好中球機能およびオプソニン活性を検討した。

方法：対象は泌尿器科系悪性腫瘍患者6名で，原発巣に対する手術後に抗癌化学療法を計8回施行し，その経過を観察した。手術前，化療前，化療中，好中球減少時，好中球数回復時に，好中球分離 CL 法にて好中球の貪食・殺菌能を，全血 CL 法にてオプソニン活性を測定した。

結果：化療後平均 16 日後に，白血球減少および好中球減少の nadir が出現した。この好中球減少の際には好中球機能も有意に低下し，化療前に比較して，最低値は半分以下になり，好中球数回復時には回復した。好中球機能低下と nadir との時間的関連を見ると，6例中2例は nadir と同時であったが，4例は好中球減少の nadir より2～9日早く好中球機能の最低値が出現した。機能低下の最低値は化療後平均 12 日後であり，nadir より平均4日早く認められた。また回復は機能低下と同様に早く，nadir1 週間後には化療前の値まで回復した。すなわち，機能低下の方が数の減少よりも早い経過をとる傾向が認められた。オプソニン活性の評価では，一定の傾向は認められなかった。

考察：好中球減少の際に好中球機能も低下する機序としては，好中球減少の機序と同様に，抗癌剤の末血好中球に対する直接的作用とは考えにくい。好中球減少の際には，代償性に骨髄から動員された機能が未発達な幼若な好中球が増加しているため，単位好中球当りの機能が低下するのかもしれない。しかし，今回みられた減少と機能低下の時間的ずれは，今後もさらに詳細な検討が必要であると考えられた。

029 ヒト白血球の貪食・殺菌作用からみた抗緑膿菌抗生物質の効果

－白血球の貪菌能低下時における検討－

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 小児科学教室

ヒト白血球の貪食・殺菌作用からみた抗緑膿菌性抗生物質の効果を白血球の貪食・殺菌能の低下した場合について検討した。被験菌は非ムコイド型G群緑膿菌を，抗生物質はGM, SISO, TOB, AMK, PIPC, CFS, FOMを用いた。菌量は10^5/mlとし，フェニールブタゾンで30分間処理し貪食・殺菌能の低下した白血球と1～1/8 MICの抗生物質を培養し，2時間目の内・外生菌数から貪食および殺菌指数を求め，薬剤間の比較をした。1 MICでは，TOBが最もすぐれ，次いでGM, SISO, AMKで，β-ラクタム剤はやや劣り，1/2, 1/4 MICでも同様の傾向であり，1/8 MICで，AMKとβ-ラクタム剤では指数1以下となり，アミノ酸糖体では，AMKが最も劣っていた。あらかじめ15分間抗生物質で処理した菌を用いた場合1 MICでは薬剤間に大きな差はみられず，1/2 MICでアミノ配糖体とβ-ラクタム剤に差がみられたが，1/4 MIC以下では差はみられなかった。菌を1および1/2 MICのSISO, PIPCで前処理し白血球に貪食させたあと，貪食されなかった菌を除去し，取り込まれた菌のみがどのように変化するかについて，生菌数の推移ならびに形態学的検討を行なった。培養2時間目までの生菌数の推移はSISOの1/2 MICとPIPCの1 MICとは同様の傾向であった。また，1/2 MICで処理後，培養1時間目の白血球内細菌の電顕写真ではSISOで細菌の細胞膜が断裂している溶菌像がみられ，PIPCでは細胞壁の膨化がみられ，抗生物質非処理のコントロールでは菌は比較的インタクトであった。そして，抗生物質処理菌のほうが非処理菌に比べ貪食されたあと菌の傷害の程度が強く，これは殺菌力の違いによると考えられた。

030 抗菌剤の生体防御機能におよぼす影響（第一報）

桜井磐・今井健郎・北條敏夫
大村延博・松本文夫
神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

岡部紀正
同 外科

岡部信彦
同 小児科

高橋孝行・国分勝弥・田浦勇二
同 検査科

城宏輔
埼玉県立小児医療センター感染免疫アレルギー科

目的：当院における糖尿病，腎不全および高齢者について各種抗菌剤のSub-MIC濃度における臨床的意義を知るために，1/4MICの抗菌剤で大腸菌およびヒト好中球（PMN）を前処理した場合のPMNの貪食，殺菌能におよぼす影響について検討した。

対象および方法：対象は糖尿病（42～77歳）5，慢性腎不全（56～79歳）3，糖尿病性腎不全（56～79歳）4，高齢者3例の4群で対照として健常成人（22～38歳）5例をおいた。被験薬剤はABPC, CPZ, CMZ, CPIZ, SM, KM, GM, AMKの8剤を用いた。PMNの貪食，殺菌能はchemiluminescence（CL）法を用い検討した。抗菌剤未処理の大腸菌およびPMN，1/4 MIC処理の大腸菌およびPMNを使用して測定した。

結果および考案：慢性腎不全群で若干PMNの貪食，殺菌能は亢進気味であった。他群は一般に低下傾向であった。

1/4 MIC濃度の各種抗生剤による大腸菌の前処理によりPMNの貪食，殺菌能は各群共ABPC, CPZで亢進傾向であった。また，Sub-MIC濃度の8薬剤によるPMNの前処理下でPMNの貪食，殺菌能ではCPIZで亢進傾向であった。その他，各薬剤について各種病態下で程度の差はあるが，PMN貪食，殺菌能は亢進，不変あるいは低下がみられた。以上，immunocompromised hostと思われる糖尿病，腎不全および高齢者におけるPMN貪食，殺菌能におよぼす抗生剤の影響をみた。今回の成績は少数例の検討であり，バラツキがみられたが，今後症例を増やし，host-paracyte-drug interactionを抗生剤の臨床使用に生かせるよう努力したい。

031 Compromised hostにおける白血球機能についての検討

後藤 博一・小野寺昭一・清田 浩
高見沢重教・川 原 元・五十嵐宏
遠藤 勝久・町田 豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的：近年，感染防御能の低下したCompromised hostが増加しつつあり，これらのCompromised hostを背景とした複雑性尿路感染症の易感染性，難治化が問題となっている。今回我々は，これらの要因を検索する目的で，白血球機能，特に尿中における機能について，病態群別に検討を行なった。

対象と方法：対象を健常成人，尿路良性腫瘍患者，尿路悪性腫瘍患者の3群に分け，それぞれの末梢血よりJOHNSTONらの方法に準じて多核白血球（PMN）を分離採取した。また3群の各々より中間尿を採取し，0.45 μmのミリポアフィルターにて濾過滅菌した。これら3群のPMNおよび尿を用い，各群間におけるPMN殺菌能を測定し比較した。PMN殺菌能は活性酸素産生能を指標とし，その測定方法は，リン酸緩衝液中または尿中において，10^6個のPMNを3分間前培養し，phorbol myristate acetate 100 ng/mlで刺激した後，chemiluminescence法によりBiolumat LB 9500/PC systemを用い化学発光を経時的に測定した。

結果，考察：リン酸緩衝液中において，悪性腫瘍患者のPMN殺菌能は，健常成人と比較して低下している傾向がみられた。また良性腫瘍患者では，逆に亢進している傾向がみられたが，これは術後の症例が含まれているため，その影響を受けているものと思われた。3群各々の尿中における，各群のPMN殺菌能を測定し比較した結果は，いずれの尿中においても悪性腫瘍患者のPMN殺菌能が最も低下していた。以上の結果より，担癌患者などのCompromised hostにおいては，その白血球機能が低下していることが示唆された。

032 高浸透圧と白血球機能抑制

松本哲朗[1)]・熊澤淨一[1)]
P. VAN DER AUWERA[2)]
九州大学医学部泌尿器科[1)]
Institut Jules-Bordet[2)]

目的：腎髄質は腎皮質に比し，細菌感染に極めて弱く，その主な原因は腎髄質の高浸透にあると考えられ，高浸透圧状態は感染抵抗性，なかでも白血球機能を抑制している可能性がある。そこで，腎髄質の高浸透圧の要因として，最も重要なNaClと尿素の白血球機能への影響を検討し，そのメカニズムを検討した。

方法：白血球は健常ヒト末梢血より分離したものを用い，白血球の細菌に対する食菌能および細胞内細菌能はLEIJHらの方法に準じ，検定菌として*E. coli* ATCC 25922を用いた。スーパーオキサイド（SO）産生能はBabior & Cohenの方法に準じ，Phorbol Myristate Acetateを刺激剤とし，Cytochrome Cを基質として用いた。細胞内ATPの測定はLuciferin-Luciferase法で測定した。

結果：1） NaClおよび尿素による高浸透圧溶液中では，白血球の食菌能，細胞内殺菌能，SO産生能は濃度依存的に抑制される。しかしながら，細胞のviabilityには影響なかった。2） 白血球を高浸透圧溶液で30分培養後のSO産生抑制はNaClでは温度依存性で間接的であり，尿素で温度非依存性で直接的であった。3） 白血球をNaCl溶液で培養すると，細胞内ATPは温度依存的に低下するが，尿素溶液で培養しても細胞内ATPには変化がなかった。4） 白血球をNaClおよび尿素溶液で培養し，細胞内Mycloperoxidase法性を測定したが，影響がなかった。

考察：以上の結果より，腎髄質中での白血球機能抑制には少なくとも2種類の抑制メカニズムがあり，NaClはNa-pomp活性化に伴うATP消費と関連し，尿素は各種機能への直接抑制と考えられた。

033 緑膿菌に対するsub-MIC抗菌剤の影響

山崎 透・永井 寛之・山崎仁志
黒田芳信・後藤陽一郎・重野秀明
後藤 純・田代 隆良・那須 勝
大分医科大学第二内科

目的：緑膿菌に対する各種抗菌剤のsub-MICにおける影響を緑膿菌の付着因子として重要なfimbriaeを中心にして，fimbriae産生性，マウス気管粘膜への付着性，ヒト好中球による食食について検討した。

方法：緑膿菌fimbriae保有株と非保有株を用いて各種抗菌剤（PIPC, MINO, CLDM, OFLX, TOB, CAZ, EM）のsub-MIC存在下で，37℃ 4 h培養した。Fimbriae産生性はネガティブ染色を行ない，透過型電顕で細菌1個あたりのfimbriae数を求めて検討した。付着性は塩酸傷害マウス気管を用い，走査型電顕で観察して1視野あたりの細菌数を求めて検討

した。ヒト好中球貪食能は細菌を螢光染色し，ヒト全血と反応させてフローサイトメトリーで検討した。

結果：Fimbriae産生性については，EM，MINO，CLDMの1/4 MICでfimbriae数の減少がみられたが，PIPC，CAZ，TOB，OFLXでは影響がみられなかった。種々の濃度で検討すると，EMでは1～1/8 MICまでfimbriae数の減少がみられ，1～1/32 MICでも継代培養により減少がみられた。付着性については，1/4 MICのEMで有意な付着菌数の減少がみられたが，1/16 MICでは影響がみられず，CAZでは1/4 MICで菌体がフィラメント化していたが，有意な差はみられなかった。ヒト好中球による貪食ではfimbriae保有株が非保有株に比して貪食され易い傾向が示された。菌をEMの1/2～1/16 MICで処理するとfimbriaeの非保有株がEM濃度が高いほど貪食され易くなるのに対して，fimbriae保有株では差がみられなかった。

結語：緑膿菌においてsub-MICのEMで蛋白の合成が阻害されてfimbriae数が減少し，このfimbriaeの減少により気管粘膜への付着性が低下したと考えられた。

034 Sub-MICの抗生剤と食細胞の協力殺菌作用についての検討

斧　康雄・上田雄一郎・馬場ますみ
野末則夫・芳賀　敏昭・西谷　鑒
国井乙彦
帝京大学第二内科

Cefpimizole（CPIZ）やcefodizime（CDZM）などの抗生剤は，*in vitro*より*in vivo*効果が優れており，宿主感染防御機構との協力作用が推測されている。そこで，sub-MICのこれらの薬剤と食細胞との協力作用を貪食殺菌能の面より検討した。臨床分離の1株*Klebsiella pneumoniae* 163をCPIZ，CDZMの1/4 MICで3時間，37℃でheart infusion broth中で振盪培養した場合，菌体のフィラメント化がみられた。

すでに，β-ラクタム剤のsub-MICsで処理されたフィラメント化したグラム陰性桿菌に対して，食細胞の殺菌効果が増強することが報告されているが，今回我々は1/4 MICのCPIZ，CDZMで処理した*K. penumoniae* 163株に対するヒト好中球の貪食殺菌能を測定し，未処理菌に対する場合と比較検討した。オプソニンとして20%AB型ヒトプール血清を使用し，健常成人好中球と細菌の割合は2～5：1で反応させた。その結果，1/4 MICのCPIZ，CDZMによる薬剤処理菌は，未処理菌に比較して，反応開始後30分後，1時間後で有意に好中球による貪食殺菌効率が高まっていた（$P<0.05$）。この殺菌効果増強の機序を調べるために，好中球の酸素依存性殺菌系との関連を検討した。薬剤処理菌を用いて好中球の活性酸素放出能をchemiluminescence（CL）法で検討したところ，未処理菌に比較して有意にCL活性が高まり（$P<0.05$），薬剤処理菌に対して好中球は活性酸素放出能を高めるように作用することが示された。さらに，H_2O_2（7 mM）に対する細菌の感受性をみると，薬剤処理菌は30分間のH_2O_2の暴露により，未処理菌に比較して有意に生菌数が減少し，H_2O_2により殺菌されやすくなっていることが示された（$P<0.01$）。

以上の実績より，sub-MIC処理菌に対する食細胞の貪食殺菌能増強の一因に，酸素依存性殺菌機構が関与していることが推測された。

035 各種cephem系抗生剤と好中球の協力作用について

平井裕一・辻野守泰・中畑　久
武部和夫
弘前大学第三内科
工　藤　　鑒
弘前大学臨床検査医学

目的：各種抗生剤と好中球（PMN）および血清との協力的殺菌作用について検討した。また抗生剤による菌体内superoxide disumitase（SOD），catalase活性の変化との関連についても検討した。

方法：寒天平板法（10^6CFU/ml接種）によるMICの1/32，1/8，1/2にcefzonam（CZON），cefbuperazone（CBPZ），cefmetazole（CMZ），cefazolin（CEZ）を含んだ感受性ディスク培地に*E. coli* 59株を接種し，一夜培養後集菌し吸光度計で約10^7CFU/mlに調整した。健康成人男子の静脈血より遠心法でPMNを集め，2，1，0.5×10^6/mlの3段階に調整し，菌液，AB型プール血清と共に37℃で振盪して1時間後，2時間後にPMNを浸透圧破壊し残存生菌数を求めた。また同様に一夜培養したコロニーを集め，超音波破壊しSOD活性を大柳らの亜硝酸法で，catalase活性をBERGMEYERらの方法で求め蛋白当りの活性を比較した。

結果：PMN 4×10^6/mlではCZONとCBPZでPMNとの協力作用が認められ，controlに比しPMN単独では，1時間，2時間後とも約10^{-2}の菌数

減少であったのに対し，CZON 1/2, 1/8 MIC を作用させた菌は約 10^{-4}, 10^{-2} の減少を示した。CBPZ は 1/2 MIC で約 10^{-3}の減少を示した。PMN 1×10^6/ml では PMN 単独で約 10^{-3}の減少だが CZON 1/2 MIC を作用させると約 10^{-3}, CBPZ 1/2 MIC でも約 10^{-3}の減少を示した。CMZ 1/2 MIC でも約 10^{-1}の減少を示した。PMN 0.5×10^6/ml では PMN 単独ではほとんど殺菌を示さなかったが，CZON 1/2, 1/8, 1/32 MIC の順に菌数減少を認め，1/2 MIC では，約 10^{-2} の減少であった。CBPZ では 1/2 MIC で約 10^{-1}の減少であった。血清との協力作用は CZON と CBPZ の 1/2 MIC で認められ，約 10^{-1}の減少を示した。菌体内 SOD, catalase は，4 薬剤とも濃度に応じて活性低下が認められたが CZON で SOD，CBPZ で catalase の抑制が強かった。

考察：PMN との協力作用は CZON と CBPZ で大きく，血清との協力作用および SOD，catalase の抑制となんらかの関連を有する可能性が示唆された。

036 抗生物質の好中球運動機能に及ぼす影響について（第2報）

杉田久美子・西村　忠史
大阪医科大学小児科

目的：テトラサイクリン系抗生剤を中心に好中球遊走能への影響や，MINO 投与患児の好中球遊走能について，また好中球の形態変化について検討を行なった。

方法：人好中球を採取，agarose plate 法にて好中球遊走能を検討した。あらかじめ，好中球を 6.25 ～ 100 μg/ml の ABPC，TC，MINO，DOXY で 37℃ 30 分反応させた時，同薬剤に好中球を浮遊させた時，また agarose plate に同薬剤を添加し，無処理好中球を用いた時の遊走能への影響について検討した。次に 7 例の MINO 投与患児好中球を用いて，遊走能への影響をみた。さらに，位相差および電子顕微鏡を用い，好中球の形態変化について観察した。

成績および考察：ABPC，TC，MINO，DOXY で前処理した好中球では，DOXY 100 μg/ml で random index の，MINO および DOXY 100 μg/ml で chemotactic index の軽度低下を認めた。同薬剤に浮遊された好中球では，MINO 100 μg/ml，DOXY 50 および 100 μg/ml で chemotactic index の低下を認めた。agarose plate に同薬剤を加え，無処理好中球の遊走能をみると，MINO 12.5 ～ 100 μg/ml，DOXY 12.5 ～ 100 μg/ml で random および chemotactic index の著明な低下を認めた。MINO 投与患児好中球では，6 例で random，chemotactic index の低下を認めたが，原疾患や前治療の影響は無視できず，今後検討を加える必要があると思われた。形態変化では，遊走能の低下のみられた MINO 処理好中球で，コントロールと異なり，lamellipodium は認められず，丸い形態をとっていた。好中球の遊走には細胞内 Ca^{++}が関与しており，一方 TC 系抗生剤は Ca^{++}とキレート結合を行なう。したがって，TC 系抗生剤は好中球内 Ca^{++}と結合し，遊走を阻害すると思われたが，今後，この点を中心に，検討を加えたい。

037 小児期における内服抗生物質についての薬動力学的検討（第2報）

小児期における cefteram pivoxil（CFTM-PI）の薬動力学的検討

中村はるひ・種田陽一・宮津光伸
笠井　啓子・岩井直一
名鉄病院小児科

目的：内服抗生剤の吸収，排泄については，食事の量や質，用量，剤型，各種病態時，服用方法等による差異について検討されているが，ほとんどが成人領域におけるものであり，小児での検討は非常に少ないと考える。さらに小児においては，成人領域での種々の要因に加えて，年齢による差異を考える必要があると思われる。そこで，我々は従来より小児における内服抗生剤の吸収，排泄についての検討を行なうとともに，薬動力学的解析を加えてきた。今回は，cefteram pivoxil（CFTM-PI）について検討を行なったので，その成績を報告する。

方法：CFTM-PI の投与が必要と考えられた乳児から学童にわたる延べ 52 例において，本剤の小児用細粒剤 3 mg/kg あるいは 6 mg/kg を，食前 30 分および食後 30 分に投与後の血清中濃度と尿中排泄を経時的に検討した。なお，学童については 3 mg/kg の食前と食後投与，および 3 mg/kg と 6 mg/kg の食後投与における検討を同一症例にて行なった。さらに上記の検討に加えて，細粒剤と低用量錠剤（50 mg）との剤型による差異を見るため，学童 9 例の同一症例において，食前，食後投与とともに検討を加えた。

結果：1）　食事の影響をみた学童における検討では，食前投与の方が T_{max}が早く，C_{max}は高かったが，尿中回収率については食後投与の方が高く，食事による影響がみられた。2）　用量依存性をみた学童にお

ける検討では 3 mg/kg と 6 mg/kg の食後投与のおいて，明らかな Dose response が認められた。3）年齢による差異をみた検討では，T_{max}は乳児＜幼児≒学童，C_{max}は乳児＜幼児≒学童，$T_{1/2}$は乳児≒幼児＜学童であり，尿中回収率については，乳児＜幼児≒学童であった。4） 剤型による影響をみた学童における検討では，T_{max}，$T_{1/2}$については両剤型間に大きい差はなかったが，C_{max}，尿中回収率については，食前投与，食後投与のいずれにおいても錠剤の方が高い値を示した。

038 小児科領域における cefotaxime と desacetylcefotaxime の血中濃度推移の検討

秋田博伸
大和市立病院小児科
岩田敏
国立霞ケ浦病院小児科
佐藤吉壮
富士重工健康保険組合総合太田病院小児科
砂川慶介
国立東京第二病院小児科

Cefotaxime（CTX）と代謝物質である desacetylcefotaxime（des-CTX）との相乗作用について注目され，その体内動態についての報告も散見されるが，成人領域のみである。今回我々は，小児科領域における CTX と des-CTX の体内動態について検討し，若干の知見を得たので報告する。

対象：大和市立病院および関連病院小児科に入院し，CTX が適応と考えられる感染症患者を対象とした。

方法：CTX 20 mg/kg を bolous に静脈内投与し，投与後 15分，30分，1，2，3，6 時間の CTX と des-CTX の血中濃度推移を測定した。そして対象患者を新生児，乳児，幼児，学童に分けて CTX，des-CTX の血中濃度推移を比較検討した。

結果，考察：今回小児科領域における各年齢層の CTX と d-CTX の血中濃度推移について検討し，血中濃度推移は大きく分けて 3 つの型に分類できた。すなわち，新生児，乳児例の型は 4 ～ 5 歳まで認められた。投与後 4 時間までは CTX 濃度が d-CTX 濃度を上回り，それ以後低濃度であるが，d-CTX が逆転し CTX の濃度よりやや高値を示すか，逆転せずにそのまま CTX が d-CTX より高い濃度を維持していた。しかし，幼児，学童例では投与後 2 時間以降は d-CTX 濃度が CTX 濃度を上回り，6 時間後まで逆転したまま推移した。しかし幼児と学童例の間で CTX は半減期に差を認めなかったが，幼児例では d-CTX の半減期が 2.41 時間で，学童例の 0.71 時間より長く，6 時間後でも d-CTX は高濃度に認められた。この差は成人領域での Young adult と老人との血中濃度推移の差と同様の結果であった。以上のような 3 つの型の相違は，文献的には腎機能の係わりあいが大きいと思われる。また今回の結果から，各年齢層に適した CTX の有効な投与方法を考慮すべきであると思われた。

039 セファロスポリン系薬剤およびアミノ配糖体系薬剤の同時投与時の骨盤死腔浸出液移行

伊藤邦彦・中川美紀・伊藤綾子
広瀬玲子・馬渕道夫・玉舎輝彦
岐阜大学医学部産婦人科学教室
早崎源基
岐阜市民病院産婦人科

我々は，以前に配合時の安定性を確認した組み合わせから，セファロスポリン系薬剤としてセフォタキシム（CTX）を，アミノ配糖体系薬剤としてミクロノマイシン（MCR）を選び，産婦人科感染症に使用するための基礎資料を得るため，両剤の骨盤死腔浸出液移行濃度を測定し，2-コンパートメントモデルで解析し，濃度曲線を描いた。

方法：子宮頸癌で当科に入院し，広汎子宮全摘術を施行した症例のうち，肝機能，腎機能等に異常のない 6 例を対象とした。術中腟断端を縫合閉鎖し，骨盤死腔を閉鎖腔とした後，経腹的にソラシックカテーテル 16F を骨盤死腔内に挿入しておき，術直後より CTX 2,000 mg および MCR 120 mg を 5%ブドウ糖液 200 ml に溶解し，持続点滴注入ポンプを用いて正確に 60 分で投与し，各時間ごとに骨盤死腔浸出液を採取し，両剤の濃度を測定した。また同時に肘静脈血も採取し，両剤の濃度を測定した。

結果：CTX は血清中では点滴終了時 70.68 μg/ml のピークを示した。骨盤死腔浸出液中では 1.77 時間で 23.82 μg/ml のピークを示した。一方，MCR は血清中では点滴終了時 7.62 μg/ml のピークを示した。骨盤死腔浸出液中では，2.31 時間で 3.15 μg/ml

のピークを示した。

考察：今回の検討は術後の症例を用いたため，術中術後に比較的多量の輸液を行なっている。このため尿量も増加し，血清中濃度，組織中濃度とも通常より低い値がみられていると考えられる。しかしながら，各種文献による臨床分離菌株の MIC_{80} 値と両剤の骨盤死腔浸出液中濃度とを比較した場合，今回の組み合わせで，ほとんどの菌種の MIC_{80} 値を越えており，起炎菌不明時の産婦人科感染症には有効と思われる。

040 人腎 GSH S-transferase に対する抗生剤の影響について

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

目的：前回我々は，GSH S-transferase（以下 GST と略す）が様々な物質の carrier protein である可能性を probenecid, PCG, PSP, CTRX, GM を使用し，近位尿細管細胞の細胞質に存在している腎 GST に対する影響について報告した。今回は種々の抗生剤が，腎 GST に対してどのような影響を与えているかを人腎 11 万 G を用いて追加検討をしたので報告する。

方法：人腎を 1.4 mM 2-mercaptoethanol, 20 mM pH 7.4 phosphate buffer を加えホモジネートし，その 11 万 G 上清分画を使用し，腎 GST 活性に対する各種抗生剤の影響を，s/v-S plot，および Dixon plot を用いて検討した。使用薬剤：MCI-PC, CZON, FMOX, IPM, FOM, EM。

結果：Dixon plot と s/v-S plot から求めた人腎 11 万 G 上清 GST 活性に阻害を示した各薬剤の Ki は，MCI-PC (Dixon plot 15.42 mM, s/v-S plot 26.17 mM, 以下同順) CZON (1.98, 1.05), FMOX (14.04, 4.575), IPM (19.177, 20.0) であった。FOM, EM は阻害を示さなかった。

考案：今回の結果は，FMOX, IPM は腎 GST 活性を阻害し，近位尿細管からの排泄に腎 GST が関係している可能性を示した。一方，阻害を示さなかった FOM と EM については，FOM は分子量が小さいこともあり糸球体濾過による排泄と考えられ，EM は，その脂溶性による肝排泄であるための結果と考えられた。また，MCI-PC, CZON に関しても，その排泄機序に腎 GST がなんらかの関係を持っている可能性を示唆している。他抗生剤および probenecid との関係についても検討中である。

041 抗菌剤の吸収・排泄に対する制酸剤の影響（続報）

柴 孝也・加地 正伸・吉田正樹
堀 誠治・嶋田甚五郎・斎藤 篤
宮原 正・酒井 紀
東京慈恵会医科大学第二内科

近年，合成抗菌剤の発展・開発はめざましく，まさにニューキノロン剤の時代を迎えていると言っても過言ではない。ニューキノロン剤と他剤，特に制酸剤との相互作用について，その吸収・排泄に及ぼす影響が指摘されている。前回の本学会においてニューキノロン剤（NQ）である ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) および norfloxacin (NFLX) の吸収・排泄に対する Aluminumhydroxide (AL) の影響について報告した。今回は，その後検討した NQ のそれについて報告する。

方法：NQ 剤 fleroxacin（キョーリン製薬），AT-4140（大日本製薬）の各 200 mg を 1 群 6 名の健康男子志願者（それぞれ 20.2 歳，67.2 kg。20.8 歳，66.8 kg）に各々 cross over 法にて AL 1 g を 100 ml の水とともに内服させた。その際の血中，尿中濃度，尿中回収率の推移，ならびに各 pharmacokinetic parameter について検討した。なお，NQ の濃度測定は bioassay 法である。

成績ならびに結語：NQ と AL との併用により NQ の C_{max} は著明に低下し，T_{max} の延長，AUC の著しい減少，尿中回収率の低下がみられた。C_{max} (μg/ml) では fleroxacin 単独，AL の併用で 2.37, 1.81 および AT-4140 単独，AL との併用で各々 0.91, 0.61 であった。さらに AUC (μg·h/ml 0 ～ 24 h) では fleroxacin 単独，AL との併用で 32.6, 27.0, AT-4140 ではそれぞれ 17.2, 12.8 であった。また，48 時間までの尿中回収率（%）は fleroxacin 単独，AL との併用で各々 67.2, 60.3%, AT-4140 ではそれぞれ 7.78, 5.18% といずれも AL との併用群で低下ないしは減少がみられた。

これらの変動は前回までに報告した 3 NQ 剤に比べ少なく，臨床効果まで考慮すべきそれではなかった。このような薬剤間における影響度の差は，薬剤の代謝や排泄の変化によるものとは考えにくく，構造式に由来するところの吸収率そのものの差によるものと考えられる。

042 血液透析患者における cefteram pivoxil の体内動態

山本尚哉・原沢博文・鈴木賢治
小林正樹・伊藤　晃・山崎親雄
医療法人衆済会増子病院内科

血液透析患者に経口抗生剤を投与する機会は多いが，透析患者における体内動態および適切な投与計画に関する検討は少ない。今回我々は新しい経口セフェム剤である cefteram pivoxil（CFTM-PI）の透析患者における体内動態を検討した。

対象・方法：血液透析施行中の慢性腎不全患者16例を対象とした（一部は複数回検討）。CFTM-PI 100 mg または 200 mg を非透析日および透析日（透析開始4時間前）に単回投与し，血清中 cefteram（CFTM）濃度を bioassay 法により測定して，血液透析による薬物除去を考慮した one-compartment model により解析した。また1日1回100 mg を連続投与した時の血清中濃度を単回投与から得られた予測曲線と比較検討した。

結果・考察：透析非施行日の血清中CFTM濃度推移は100 mg，200 mg 投与でそれぞれ $T_{1/2}$ 17.1 および 19.2 h，C_{max} 3.0 および 4.1 μg/ml と，報告されている腎機能正常者における推移と比較して著明な排泄の遅延と最高濃度の上昇を認めた。透析時には透析性が認められ，透析中の $T_{1/2}$ は 4.1 および 4.7 h で，4時間透析後には非透析時の約1/2の濃度となった。連続投与時の血清中濃度は予測曲線よりもやや低値であり，過剰な蓄積は認めなかった。また透析による CFTM の clearance は尿酸の 31 ～ 35% であり，分子量（479.47），血清蛋白結合率（74.6%）から予測されるよりも透析により除去されやすい傾向にあった。これは慢性腎不全患者における血清蛋白結合率の低下によることが予想され，今後の検討が必要である。

以上の結果より CFTM-PI の透析患者における投与方法は1回100 mg，1日1回が適当だが，1日2回の投与も可能であると考えられた。

043 CAPD 患者における ofloxacin（OFLX）の体内動態（第1報）

小口健一・栗山　学・永井　司
小林　覚・高橋義人・藤広　茂
兼松　稔・坂　義人・河田幸道
岐阜大学泌尿器科

CAPD（continuous ambulatory peritoneal dialysis）療法の継続に際しては，最大の合併症である細菌性腹膜炎に対する適切な抗菌剤投与が不可欠である。起炎菌としては *S. epidermidis*，*S. aureus* 等の球菌が約7割を占めるが，使用される抗菌剤の種類，投与量，投与方法等は，特に起炎菌が判明するまでの初期治療の段階において，いまだ確立されたものを見ない。我々は経口投与による初期治療の試みとして，球菌に対しても優れた抗菌力を有する new quinolone 系抗菌剤の中で，OFLX を用いて CAPD 患者における体内動態を検討し，臨床における有用性を示唆する成績を認めたので報告する。

6名の安定した CAPD 患者に対して OFLX 200 mg を1回経口投与し，48時間までに経時的に灌流液，血液および蓄尿より検体を採取した。濃度測定法としては，*E. coli* Kp を供試菌として bioassay 法にて行なった。血中濃度にて T_{max} は 6 h，C_{max} は 4.43±1.3 μg/ml，また48時間値は 1.98±0.58 μg/ml であった。一方灌流液中濃度にて T_{max} は同じく6 h，C_{max} は 1.04±0.44 μg/ml，48時間値は 0.46±0.17 μg/ml との結果であった。各灌流液中の濃度より48時間内の総移行量は約12 mg であり，また自尿を有する患者について，その総排泄量は5 mg と概算された。48時間目に 200 mg を追加投与した症例ではさらに48時間にわたり 0.8 μg/ml 以上の濃度が維持され，CAPD 腹膜炎より分離された5株の菌株について，OFLX の MIC が *S. epidermidis* の1株を除き 0.78 μg/ml 以下であったことから，細菌学的に効果を期待しうる投与法であると考えられた。初回投与量についてはさらに増量の必要性も考えられるが，今後臨床において検討を加えていく予定である。

044 併用投与した抗生剤（CFX および AMK）の術後血中および腹腔内への移行性について

田中豊治・加藤繁次・小野成夫
竹中能文・高山勝行・森　健次
村井信二
東京歯科大学外科

術後腹腔内感染症などに対する化学療法を実施するに当って同時に併用投与した抗生剤の血中濃度ならびに腹腔内移行濃度を知ることは併用投与抗生剤の適切なる投与法，投与量，投与間隔および副作用などを予測する根拠として非常に重要な意味を持っている。

今回，我々は腹部疾患7例の術後に CFX および AMK を同時に併用投与し，それらの術後血中および

腹腔内への移行濃度を経時的，経日的に測定し若干の知見を得たので報告する。対象は胆石症5例，胃癌1例，十二指腸潰瘍1例であった。各症例は閉腹前に腹腔内を加温生理的食塩水3～5,000 mlにて広く洗浄吸引した後，内腔にガーゼを通した内径0.9 cm，長さ26 cmのシリコンドレーンをウインスロー孔に留置した。術後1日目より午前9時にCFX 1 gを生理的食塩水20 mlに溶解し，約3分間かけてone-shot静注，同時にAMK 200 mgを筋注し，腹腔内留置ドレーンからの浸出液を経時的（前，1，3，6時間後）経日的（術後1，3，5，7日目）に採取し検体とした。濃度測定はCFXがHPLC法，AMKがFPIA法で行なった。

1） CFXとAMKの血中濃度は両薬剤とも投与1時間後が最も高く，CFXでは15.5～29.3，AMKでは7.8～9.1 μg/mlを示した。

2） CFXとAMKの腹腔内濃度はCFXで術後1日目と5日目の3時間後，3日目と7日目の1時間後が最高値となり11.7～19.8 μg/mlを示した。一方，AMKでは，すべて投与3時間後がピークとなり，その最高値は2.3～5.3 μg/mlであった。

3） CFXは投与3時間後に血中から速かに腹腔内へ移行するがAMKでは7日目を除き，6時間後に始めて腹腔内濃度が血中のそれよりも高値を示した。腹腔内濃度の6時間値はCFXで4.8～8.7，AMKで1.8～5.3 μg/mlを示し6時間後においても，ほぼそれぞれの感受性菌に対するMICを維持していた。

4） 併用投与されたCFXとAMKの腹腔内濃度は互いに不活化されなかった。

045 Ceftriaxone（CTRX）の血液中，胆汁中および腹腔内浸出液中移行について

李　吉来・岩井重富・佐藤　毅
松下　兼昭・国松正彦・古畑　久
西川　亨・泉　正隆・加藤　高明
田中日出和・千島由朗・阿久津昌久
新井　尚之・田中　隆・坂部　孝
日本大学第3外科

Ceftriaxone（CTRX）2.0 g one-shot静注後の，血液中，胆汁中および腹腔内浸出液中濃度を，投与後24時間まで経時的に測定した。血中濃度は投与後15分でピーク値の278.2 μg/mlに達し，その後漸減し24時間値は17.0 μg/mlであった。胆汁中濃度は投与後60分でピーク値の614.3 μg/mlに達し，血中濃度の2.2倍と高濃度であった。その後漸減し，24時間値でも血中濃度の約5倍の90.0 μg/mlの濃度を保っていた。腹腔内浸出液中濃度は，投与後30分でピーク値の75.4 μg/mlに達し，その値は血中濃度の約1/4であった。その後漸減し，24時間値は血中濃度の約1/5の3.9 μg/mlであった。閉塞性黄疸合併例の胆汁濃度は，非合併例に比べ約1/50から約1/100程度の移行しか示さなかった。

046 LMOXの胆汁中移行

－PTCDによる減黄効果との関係－

藤本　幹夫・大野耕一・李　光春
佐々木康之
市立藤井寺市民病院外科

閉塞性黄疸を主訴として入院した9例にPTCDを施行し，その直後および2週間後にLMOXを投与して血中および胆汁中濃度を測定し，PTCDによる減黄効果と胆汁中移行の関係を検討したので報告する。

対象症例は胆管癌5例，膵頭部癌1例，胆嚢癌2例，総胆管結石症1例で，男5例，女4例，平均年齢69.4歳であった。

方法はまずLMOX 2 gを生食水100 mlに溶解して30分間で点滴静注し，その終了時に合わせてPTCDを行なった。胆汁はPTCDチューブを介して直後より6時間後まで1時間毎に一定容器に蓄積し採取した。2週後も同様にLMOX投与終了時よりPTCDチューブから胆汁を採取した。1時間毎の胆汁量を測定したのち直ちに－20℃で冷凍保存した。同時に血液も採取し血清に分離したのち冷凍保存した。濃度測定はシオノギ研究所においてHPLC法にて行なった。

PTCD直後の胆汁中移行は不良でピークは4時間後にみられ，ピーク値は平均16.18 mcg/mlであった。PTCD 2週後ではピークは2時間に現われ，ピーク値は平均49.89 mcg/mlとなり，胆汁中移行は改善された。移行率，移行速度，AUCも2週後には良好となったが，特に移行率の改善は著しく約10倍の改善がみられた。またPTCD直後のTB量と胆汁中濃度ピーク値，TB量と胆汁中濃度のAUCにおいて有意の相関が認められた。

047 Ceftibutenのヒトにおける代謝

嶋田甚五郎・斎藤 篤・柴 孝也
加地 正伸・堀 誠治・吉田正樹
宮原 正・酒井 紀
東京慈恵会医科大学第二内科
尾熊隆嘉・吉川剛兆・山田秀雄
塩野義製薬株式会社研究所

目的：新しい経口セフェム抗生物質ceftibutenはヒトにおいて良好な吸収を示し，しかも主に未変化体として尿中に排泄されることが知られている。今回，健常成人男子志願者に経口投与した後の体内動態を検討したところ血中および尿中に若干の代謝物(ceftibutenの異性体，ceftibuten-trans)が認められ，この異性化機構を明らかにすることを目的とした。

方法：健常成人男子にceftibuten 100, 200 mgを投与し血漿中，尿中ceftibuten，ceftibuten-transをHPLC法で測定した。またceftibutenからceftibuten-transへの変換を37℃にてヒト血清，血清沪液，各種蛋白（ヒト血清albumin，α_1-acid glycoprotein, lipoprotein, γ-globulin）溶液中，およびAffi-Gel Blue処理ヒト血清中にて測定した。

結果：経口投与後のceftibuten-transのAUCはceftibutenのAUCの7～8%であり，尿中回収率はceftibuten，ceftibuten-transそれぞれ投与量に対し70，10%であった。

Ceftibutenは速度は遅いものの血清中でceftibuten-transに変換したが（6時間で17%），血清沪液中ではほとんど変換しなかった（6時間で2%）。また，分画した血清蛋白の中ではalbuminの存在時にのみ変換が見られ，その変換速度もalbumin濃度に依存した。なお，ceftibuten-transもalbumin濃度依存的にceftibutenに変換することが明らかにされ，血清中にて両異性体はある平衡状態に達することが示唆された。

考察：ヒト経口投与時に代謝物としてceftibuten-transが検出されるが，ceftibutenからceftibuten-transへの変換はalbumin存在下に促進されることより，ヒト体内でのこの変換機構に対しalbuminが大きく関与していることが考えられる。

048 Carumonamの肺組織内移行に関する研究

井上文之・上川康明・岡林孝弘
淵本定儀・阪上賢一・三村 久
折田薫三
岡山大学第一外科

目的：感染症の適切な治療には，抗菌剤の人体内動態，特に臓器移行性を知ることが重要であるが，従来より人体内における薬剤の臓器移行性の研究は非常に困難とされ，肺臓に関しての臨床的検討は少ない。また，最近開発されたモノバクタム系抗生剤carumonam (CRMN) はグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し，呼吸器感染症等に広く使用されているが，この抗生剤に関して肺移行の研究はほとんどなされていない。今回我々はcarumonamを用いて，肺組織移行性に関して検討したので報告する。

対象：主として術前化学療法を施行していない肺癌患者で肺切除を行なった18例とした。

方法：手術開始前に生理食塩液100 mlに溶解したcarumonam 1 gを30分で点滴静注し，血液は投与前，投与後30分，60分，120分，180分に採取し，血清分離後凍結し，Agar well法にて，*Escherichia coli* NIHJ株とDAIGO No. 4培地を用いて測定した。また，肺組織は投与後，30分，60分，120分，180分にAutos-utureにて採取後凍結し，同上のAgar well法にて測定した。

結果：末梢血液中のcarumonamの濃度は点滴開始後30分で59.9±18.0 μg/ml，60分で33.6±10.9 μg/ml，120分で17.9±8.5 μg/ml，180分で11.2±5.8 μg/mlとなり，肺組織では，点滴開始後30分で19.8±11.1 μg/g，60分で11.0±9.9 μg/g，120分で4.9±2.6 μg/g，180分で1.8±0.8 μg/gであった。これら血液中および組織中のcarumonam濃度は，ほとんどのグラム陰性桿菌のMIC_{80}を上回るものであり，これらの菌による呼吸器感染症に対して有用性が期待された。

049 化学療法剤の生体内代謝に関する研究

特にcarumonamの血清中，胆汁中代謝について

中山一誠
日本大学医学部第3外科学教室
山地恵美子・川村弘志・川口広
日大総合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

目的：抗生物質・抗菌剤の生体内代謝に関しては，その化学構造上の特徴により，代謝され難い薬剤，あるいは代謝され易い薬剤など種々であり，さらには代謝物にも抗菌力を有する薬剤も数多くある。今回我々は，モノバクタム系抗生物質carumonamに関して検討した。

材料および方法：胆のう切除患者4名について，carumonam 1.0 gをone-shot静注し，血清中濃度は1/4，1，2，4，6時間に血清を採取しその血清中濃度を測定した。同一患者のT-tubeより，投与後1，2，3，4，5，6時間に胆汁を採取し胆汁中濃度を測定した。血清，胆汁ともに採取直後直ちに0.1 M PBS pH 6.0にて2倍稀釈し，−80℃にて保存した。測定に関してはHPLCにより測定した。測定器種はWaters M 600型を使用し，DetectorはSohma S-310を使用した。

結果：血清中濃度は投与後15分で平均94.2 μg/ml，1時間43.2 μg/ml，2時間21.2 μg/ml，4時間6.6 μg/mlおよび6時間3.2 μg/mlの濃度を示した。一方，代謝物であるAMA-1294は投与後15分で平均1.4 μg/ml，1時間1.3 μg/ml，2時間0.9 μg/ml，4時間0.7 μg/ml，および6時間0.9 μg/mlの濃度を示した。胆汁中濃度に関しては投与後1時間で平均3.5 μg/ml，2時間8.5 μg/ml，3時間7.4 μg/ml，4時間4.6 μg/ml，5時間2.8 μg/mlおよび6時間1.7 μg/mlの濃度を示した。AMA-1294に関しては，投与後3時間で1.0 μg/ml，4時間1.2 μg/ml，5時間0.8 μg/mlおよび6時間0.6 μg/mlの濃度を示した。

050 ニュー・キノロン剤のヒト髄液中移行に関する検討・第3報

川原和也・川原元司・後藤俊弘
大井好忠
鹿児島大学泌尿器科

目的：ニュー・キノロン剤は化学療法の領域で最も繁用されているが，既存の薬剤に比べて中枢神経系に対する副作用の発現率が高く，臨床的に問題となっている。今回我々は，NFLX，ENX，OFLX，CPFX，AM-833，AT 4140の6剤における内服投与後のヒト髄液中移行について検討したので報告する。

方法：脳・脊髄疾患を有しない，泌尿器科疾患々者で腰麻下手術を必要とした227例を対象とした。ニューキノロン6剤の内服投与時間を設定し，腰椎麻酔の際に髄液・血清を採取し検体とし，濃度測定にあたっては，ENX，OFLX，CPFX，AT 4140では*E. coli* Kp株，NFLX，AM-833は*E. coli* NIHJ-JC 2株を検定菌としてAgar microwell法でbioassayした。

結果とまとめ：NFLX，ENX，OFLX，CPFX，AM-833，AT 4140の各薬剤200 mg単回投与後3時間目の髄液中濃度は，各0.04，0.11，0.35，0.01，0.45，0.21 μg/ml，対血清比は0.06，0.09，0.17，0.02，0.18，0.31であった。NFLX，ENX，OFLX，CPFX 600 mg/日，AM-833，AT 4140 200 mg/日を3～5日連続投与すると髄液中濃度は，0.04，0.59，0.87，0.13，0.87，0.47 μg/ml，対血清比では0.09，0.24，0.30，0.12，0.41，0.40といずれの薬剤も髄液中での蓄積性が示唆された。また，AM-833 300 mg単回投与，3日連続投与例では髄液中濃度0.56，1.17 μg/ml，対血清比では0.21，0.39と高い値を示し用量依存的な結果が得られた。NFLXとCPFXの髄液中移行性は低い傾向を認めた。比較的移行性の良いOFLX 200 mg，AM-833 300 mg，AT 4140 200 mgの24時間の髄液中濃度の薬動力学的解析は，ピークが5，7，8時間で緩やかに減衰した。以上の結果から，ニュー・キノロン剤を投与する際には，慎重な投与計画を立てる必要があると思われた。

051 口腔外科領域からの検出菌とCFTM-PIおよびCCLの薬剤比較

金子 明寛・森島 丘・富田文貞
佐々木次郎
東海大学医学部口腔外科

経口用エステル型セフェム系抗菌剤 cefteram pivoxil (CFTM-PI) は現在歯科口腔外科領域における二重盲検比較試験が行なわれている。Cefaclor (CCL) と本剤の比較を行なうために以下の実験を行なった。

実験1：口腔外科領域感染症における検出菌からの集中同定を行なった際の抗菌力の比較を行なった。

実験2：健常ボランティアCFTM-PI 200 mg内服群6名，CCL 500 mg内服群5名について食後血中濃度の測定を行なった。

結果：実験1では164菌株検出され，全検出菌の MIC_{80} は，CFTM-PI 0.20 μg/ml，CCL 1.56 μg/mlであった。全検出菌の51%をしめたOral Streptococci (84株) ではCFTM-PI 0.05 CCL 1.56であった。

実験2では，CFTM-PI 200 mg群 C_{max} 1.47 (μg/ml) AUC 4.73 (μg·h/ml)。CCL 500 mg群 C_{max} 14.67，AUC 60.86であった。

実験1，2より両薬剤を比較するために，C_{max}/MIC，AUC/MICの検討を行なった。Oral Streptococciに対する MIC_{80} では，C_{max}/MIC_{80} は，CFTM-PI 29.47，CCL 9.40 ($P<0.01$)，AUC/MIC_{80} ではCFTM-PI 94.59，CCL 39.01 ($P<0.01$)，全検出菌に対する MIC_{80} では C_{max}/MIC_{80} はCFTM-PI 7.37，CCL 9.40 (NS)，AUC/MIC_{80} ではCFTM-PI 23.64，CCL 39.01 ($P<0.05$) であった。

結果：CCLは吸収性がよいため，C_{max} AUCともにCFTM-PIより優れていたが，Oral Streptococciに対する C_{max}/MIC，AUC/MICではCFTM-PIの方が優位であった。

以上の結果のみで一概に比較できないが，CFTM-PIは基礎実験の結果では臨床での有用性が期待できると思える。

052 Miconazole 1回600 mg点滴投与後の血清中濃度

伊藤 章
横浜市立大学医学部第一内科
神永陽一郎
横浜市立大学病院中央検査部

目的：32歳，男性。基礎疾患に肝硬変を有するクリプトコックス髄膜炎症例にmiconazole (以下MCZ) 1日量1,800 mgを点滴静注し，1回600 mgと400 mg点滴後の血清中濃度の推移を比較検討した。またMCZ 10 mg週1回髄腔内注入とflucytosine (以下5-FC) 1日10 g経口投与も併用し5-FCの血清中濃度の推移およびMCZと5-FCの髄腔内濃度も測定した。

方法：MCZは5%ブドウ糖液250 mlに希釈し60分かけて点滴した時の血清を，5-FCは1回2.5 g内服後の血清を定時的に採取し，髄液はMCZを蒸留水10 mlに希釈し髄注する際に採取し液体クロマトグラフィー法にて測定した。

結果：MCZはピークは点滴終了時で400 mg投与で6.4 mcg/ml，600 mg投与で11.2～22.5 mcg/mlで以後急激に減少するも6時間後で400 mg投与で2.0 mcg/ml，600 mg投与で4.0～5.2 mcg/mlの濃度が認められた。5-FCは投与開始時に15.1 mcg/mlの濃度を示しピークは2時間後で41.5 mcg/mlで6時間後にも22.2 mcg/mlであった。半減期はMCZは600 mg投与でα層0.26時間，β層14.4時間，5-FCは4.5時間であった。

髄液中濃度はMCZは0.1 mcg/ml以下で5-FCは30.3～26.7 mcg/mlで髄液中濃度は血中濃度ピーク値の73～64%であった。

分離 *Cryptococcus neoformans* のMICはMCZ，amphotericin B共0.78 mcg/ml，5-FCは0.2 mcg/mlであった。

考按：MCZ 600 mg点滴静注では髄液内移行は認められず本症において *Cr. neoformans* の消失および臨床症状改善はMCZ髄注および5-FC内服によるものと考えられた。MCZ 600 mg点滴は比較的大量であるが特に副作用は認められず検査値異常も認められなかった。MCZ 15 mg髄腔内注入時に下肢脱力感を訴えたが10 mg注入では認められず継続可能であった。Amphotericin Bを用いることなくMCZと5-FC併用にて治癒せしめ得たクリプトコックス髄膜炎につき，血清中濃度髄液内濃度分離真菌のMICより若干

の考察を加えて報告した。

053 各種慢性下気道感染症患者に対するEM長期療法の検討

田坂佳千・築山邦規・日野二郎
沖本二郎・矢木　晋・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科

中　浜　　力
同　検査診断学

安達　倫文・松島　敏春
川崎医科大学附属川崎病院II内科

目的：エリスロマイシン（EM）長期少量療法のびまん性汎細気管支炎（DPB）に対する有効性が，近年注目されているが，我々はDPB：5例を含む計20例の慢性下気道感染症患者に対し本療法を試みその臨床的有用性について検討を行なった。

対象：臨床的にDPBと考えられた5例および，慢性気管支炎（CB）2例，気管支拡張症（BE）10例，肺気腫，肺線維症，陳旧性肺結核の各1例の計20例の慢性下気道感染症患者で，いずれも数年以上の臨床経過を持ち長期的には徐々に増悪の経過を取っていると考えられた症例である（平均年齢54歳，男性8名，女性12名）。

方法：上記6症例に対し，EM：400 mg/日の継続投与を6か月間行ない，①自覚症状②理学所見③胸部X線④細菌検査⑤肺機能検査および⑥免疫学的検査値の推移を検討した。

結果：臨床効果は澤木の効果判定基準を改変し①自覚症状および②理学所見より評価した。DPBの全例とBE10例中5例およびCBの2例中1例が著効ないし有効と評価され（全体では20例中11例）これを有効群とした。残る9例はやや有効ないし無効に止まり無効群とした。③胸部X線所見：有効群10例中8例に，改善が認められたが，無効群に改善例はなかった。④細菌学的検討：緑膿菌感染9例中7例は有効群で，非緑膿菌感染では6例中3例が有効群であった。菌消失は，有効群の緑膿菌感染症2例に止まった。⑤肺機能検査：治療前値の20%以上の改善率を示した症例を改善例とすると，%VCでは有効群8例中6例，$FEV_{1.0}$では5例が改善と認められ，その他%DLCOの改善，RVの減少が有効群において確認され，客観データーからもEM療法の有効性が示唆された。⑥免疫学的検討では，NK活性は有効群・無効群ともに，投与開始後1～2か月では，上昇を示したが，サブセットには一定の傾向を認めなかった。リンパ球表面マーカーでは，活性化CD-4，CD-8細胞はEM療法により減少傾向がうかがわれた。

結語：EM少量長期療法は，DPEを含む慢性下気道感染症に有効と考えられた。

054 びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド系抗生剤長期投与の意義

武田博明・渡辺　登・三浦　洋
小林宏行
杏林大学第一内科

小友　進・中池　司郎
大正製薬研究所

目的：びまん性汎細気管支炎（以下DPB）に対し，clarithromycinを長期投与し，その臨床経過を観察するとともに，若干の基礎的検討を加え，マクロライド系抗生剤長期投与の意義づけを試みた。

方法：今回の検討は，マクロライド長期投与中の臨床経過の把握が充分可能であった13例を対象とした。

以上の例の自覚症状および検査結果を詳細に検討し，有用性の検討とした。

また以上の例を中心に，2～3の呼吸器親和ウィルスの抗体価を測定するとともに，clarithromycin投与開始後のNK活性を測定した。

成績：自覚症状はその多くの例に改善傾向がみられた。起炎菌は，*H. influenzae*は6例いずれもが消失した。*P. aeruginosa*は4例検出されたが，3例は消失したが，1例は不変であった。

さらに胸部レ線上は，粒状影の有意な消失例がみられた。

また基礎的検討では，パラインフルエンザIIIウィルスの高抗体価例がDPBでは多かった。

これらウィルス感染との関連においてNK活性を測定してみると，DPBにclarithromycin投与例で高値が示された。その後の変化に関しては現在検討中である。

結論：マクロライド系抗生剤のDPBに対する長期投与は有用性があり，さらにその機序の一つに，NK活性増強作用の関与が推され，このことが生体の防御作用として作動し，DPBの長期予後の改善に寄与している可能性が考えられた。

055 緑膿菌による慢性下気道感染症におけるエリスロマイシン（EM）治療の与える影響について

三笠桂一・澤木政好・古西　満
浜田　薫・藤村昌史・国松幹和
成田亘啓
奈良県立医科大学第二内科
増谷喬之・佐野麗子・播金　収
間瀬　忠
同　中央臨床検査部
喜多英二・柳生善彦・樫葉周三
同　細菌学教室

目的：我々は慢性下気道感染症に対するEM長期治療の有用性を報告してきた。今回EMの緑膿菌に与える影響，特に本菌の産生する菌体外酵素に与える影響について検討した。

対象と方法：①使用菌株：呼吸器由来の*P. aeruginosa*。②エラスターゼ検出法：Hlbrothに24時間培養菌液に滅菌ディスクを浸しSbarra培地平板上に5か所におき，EM，SBPC，ABPC，CLDMの1濃度ディスクを重層し，37℃，5日間好気環境にて培養し，ディスク周囲に明確な透明帯を形成したものをエラスターゼ陽性とした。③EMのSbarraカンテン平板希釈法において培養48時間後のエラスターゼ抑制濃度を測定。④プロテマーゼ検出法，1%ミルクカゼインを含むMARTLEYの方法に準じて行ない，EMによるプロテマーゼ抑制効果はEMディスク重層法にて行なった。

結果：①*P. aeruginosa*のエラスターゼ産生頻度は54株中45株（83.3%）でABPC，SBPC重層では，抑制がみられなかったが，EM重層では全株抑制された。CLDMでも一部の株に抑制がみられた。②EMのSbarraカンテン平板希釈法におけるエラスターゼ抑制濃度は0.39 μg/ml以下であった。③*P. aeruginosa*のプロテマーゼ産生頻度は26株中22株（84.5%）であった。うち5株についてEMのプロテマーゼ抑制効果を検討したが全株ともプロテマーゼ産生が抑制された。また，ピオシアニンの色素産生も抑制された。

考察：EMが*P. aeruginosa*に作用し，本菌のエラスターゼ，プロテマーゼ，ピオシアニンなどの菌体外酵素産生を抑制している可能性が示唆された。

056 原発性異型肺炎に対する抗生剤の投与期間に関する検討

田野吉彦・中村淳一・池田博胤
矢野達俊・富澤貞夫・安達倫文
川西正泰・松島敏春
川崎医科大学附属川崎病院内科（II）

目的：我々は，原発性異型肺炎（以下PAP）に対する抗生剤の適切な治療期間を知る目的で以下の検討を行なった。

方法：1986年1月～1988年12月までの3年間に当院に入院した肺炎患者で，PAPと診断された症例を対象とした。抗生剤はミノサイクリン（MINO）を用い1回100 mgを生食水100 mlに溶解し，1時間点滴静注を1日2回行なった。治療期間として，6日間投与群（A群），9日間投与群（B群）に分け，入院の順にA群とB群を交互に分類した。投与3～4日目に発熱，CRP，胸部レ線等から有効と判断され，MINOの続行で可と考えられた症例のみを調査対象例とした。

結果：A群：B：23症例（うちマイコプラズマ肺炎8例），B群：22症例（うちマイコプラズマ肺炎10例）であった。年齢は，A群平均34歳，B群平均36歳，治療前の発熱例についての体温は，A群平均38.4℃，B群平均38.3℃，治療前のCRPは，A群平均3.8（+），B群平均4.4（+），治療前の三木による胸部レ線点数による評価は，A群3.5点，B群平均4.1点であった。これら年齢および治療前の体温，CRP，胸部レ線の陰影の程度については，A群，B群との間に有意差はなかった。体温，WBC，血沈，CRP，胸部レ線について，治療3日目，6日目，9日目のA，B両群の比較検討を行なったが，それぞれ有意差はなかった。治療中止時の陰影の残存は，A群61%，B群36%であったが，ともに中止後漸次消失していった。中止後約1か月以内の再発例はA群，B群ともに1例も認めなかった。

考察：ミノサイクリンの点滴静注によるPAPの治療期間は，臨床的にみるかぎり6日間投与と9日間投与に有意差はなく，6日間投与でも治療せしめられると考えられた。ただし，マイコプラズマの分離を試みていないので，菌の残存に関しては不明であるが，再発例はなかった。

057 *H. influenzae* 繰り返し感染症における株の同一性に関する研究

秋山盛登司・高橋　淳
カムルディン・アハメド・田中宏史
宇都宮嘉明・松本　慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

慢性気道感染症の患者においては，*H. influenzae* が重要な起炎菌で有ることは周知の事実であり，常に起炎菌の第一位を占めている。さらに，他の細菌には認めがたい特徴として，繰り返し感染が経験される。同一菌株による繰り返し感染なのか，別菌株による新たな感染なのか，その判定は biotype に頼っているのが現状である。そこで今回我々は SDS-PAGE を用いて菌の外膜蛋白を比較することにより，繰り返し感染における菌株の同一性を解析したので報告する。

対象：慢性気道感染症患者，男性 15 名，女性 9 名について解析を行なった。全供試菌株は 187 株，全感染エピソード 122 回，感染間隔日数の範囲は 7 日から 20 か月であった。

方法：菌の外膜蛋白を分離後，SDS-PAGE を用いて泳動パターンを比較し菌の同一性を検討した。

結果：感染間隔が 14 日以内での前後の株の比較では 25 エピソード中 17 エピソード，68.0%，30 日以内では 65.7%が同一菌株による繰り返し感染と判明した。この際別菌株と判定されたもののうち，43.5%は前治療に新キノロン剤，マクロライド系薬剤が投与されており，これは第 34 回本総会でも我々が報告したインフルエンザ L 型菌阻止による繰り返し感染防止効果に一致した。30 日以内に繰り返す本菌感染は L 型菌の関与が示唆された。また感染間隔が 31 日以上 60 日以下の群では 54.5%，61 日以上の群では 90.9%が別菌株による新たな感染と判定された。別菌株による感染は各間隔群に分布してみられ新たな感染は感染間隔に無関係に起こり得ると考えられた。

考察：我々は今までに繰り返し感染を防止する化学療法を報告してきたが，その際に 30 日以上同菌による感染を予防できた場合を繰り返し感染に対して有効と判定してきた。今回の結果は上記臨床的効果とも一致しており，さらには 30 日以内に繰り返す本菌感染症では，L 型菌の関与する例が含まれていることが示唆された。

058 原発性肺癌に合併した呼吸器感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の臨床的検討

安田　和雅・佐藤篤彦・岡野昌彦
須田　隆文・志知　泉・岩田政敏
千田　金吾・川勝純夫・長谷川潤
岸本波是明・白井正浩・松原　環
秋山仁一郎・谷口正実・白井敏博
岡野　博一
浜松医科大学第二内科

目的：肺癌患者では担癌状態，あるいは化学療法等の治療により感染防禦能が低下し，併発感染症が難治化傾向を示すことが知られている。今回，我々は肺癌に併発した呼吸器感染症に対し IPM/CS を投与し，臨床的検討を行なったので報告する。

対象：肺癌を基礎疾患に有する呼吸器感染症患者 37 例（男 29 例，女 8 例，平均年齢 67.3±10.5 歳）。

方法：IPM/CS は 1.0 ～ 2.0 g/日を 2 ～ 3 回点滴静注にて 5 ～ 21 日間投与し，以下の項目について検討した。検討項目：肺癌組織型，肺癌存在部位，TNM 各因子，病期，年齢，PS (Performance Status)，血清アルブミン血，ツベルクリン反応 (PPD，発赤径)，各 Ig 値，肺癌化学療法施行の有無からみた有効率，ならびに細菌学的効果，副作用。

結果：肺癌組織型別の有効率に差は認められなかったが TNM 各因子，病期が進行するにつれて有効率が低下する傾向にあった（I 期 86%→IV期 59%）。肺癌発生部位別の検討では，中枢発生型が末梢発生型に比べて有効率がやや低い傾向にあった（57%，65%）。肺癌化学療法施行中では感染症が難治化する傾向にあった（施行中 40%，非施行中 66%）。年齢，PS 別にみた有効率に明かな差は認められなかった。IPM/CS 投与開始時における血清アルブミン値，PPD，各 Ig 値と有効率の間に明かな相関を見いだせなかった。起炎菌は 11 株認められ，菌消失率は 9/11（81.8%）であった。経過観察中に著明な副作用は認められなかった。

考案：以上より，肺癌患者，ことに臨床病期進行例，中枢発生型，肺癌化学療法施行例においては併発感染症が難治化する傾向にあり，その治療にあたっては充分な経過観察が必要である考えられた。

059 呼吸器感染症に対するofloxacinの用法，用量の検討

澤江義郎・岡田　薫・石丸敏之
高木宏治・下野信行
九州大学第一内科，医療技術短大部

呼吸器感染症に対するofloxacin（OFLX）の用量，用法についての検討は必ずしも充分に行なわれていると思われない。そこで，OFLXの1日量400 mgと600 mgを朝夕2回に分服したときの有用性を検討すると，400 mg投与の方が優れていることをすでに報告した。今回は1日400 mg朝夕2回の分服と1日600 mg食後3回の分服の2群間の有用性を，九大第一内科関連の多施設で，封筒法による無作為ふりわけにより比較検討した。また同時に，OFLXの免疫機能に及ぼす影響をみるため，血清中の免疫グロブリン量，補体量の変動をみた。さらに，慢性呼吸器感染症の再発予防のためのOFLX長期投与についても検討した。

OFLXの400 mgと600 mg投与群はそれぞれ18例であり，年齢分布，性別，外来入院別，病歴，重症度，基礎疾患の有無などは両群間に差はなかった。OFLX投与期間は7～14日間が多く，16日以上が少数例あった。臨床効果は400 mg投与群では有効13例，やや有効1例，無効4例であり，有効率は72%であった。600 mg投与群では著効1例，有効12例，やや有効4例，無効1例で，有効率は72%と400 mg群と同じであったが，無効例が少なかった。副作用は600 mgにのみ，胃部膨満感と食欲不振が2例に認められた。臨床検査値の変動は両群とも認められなかった。また，血清中免疫グロブリン量の変動は著明なものはなかったが，量の多いものでは減少傾向が，量の少ない例では増加傾向がみられた。CH 50，C_3，C_4量は600 mg投与群で特に減少する傾向がみられた。

OFLX長期投与例は5例で，1日量200 mg～400 mg，1～16か月間の投与であり，3例に再発がみられ，400～600 mgへの増量が必要であった。副作用は特に認められておらず，臨床検査値にも変動はなかった。

060 慢性呼吸器疾患の急性感染増悪に対するCFIXの臨床的検討

中村美加栄・滝沢　茂夫
聖隷三方原病院呼吸器科
岡田哲朗
同　アレルギー科
橋爪一光
県西部浜松医療センター呼吸器科
荻須信夫
遠州総合病院内科
安井修司
聖隷浜松病院内科
小野七生
町立浜岡病院内科

目的：慢性呼吸器疾患の急性感染増悪に対してCFIX 400 mg投与の外来治療の臨床効果，有用性，安全性について検討。

方法：静岡県西部地区の5施設において昭和63年9月～1月までの4か月間に慢性呼吸器疾患の急性感染増悪患者を対象とし，CFIX 400 mg/日分2の外来治療を実施した。

結果：症例数は63例で基礎疾患の内訳は，慢性気管支炎35例，気管支拡張症14例，気管支喘息5例，肺気腫7例，DPB 2例であった。患者背景は年齢29歳～89歳（平均61.3歳，60歳以上40例），男性37例，女性26例で，軽症16例，中等症47例であった。疾患別臨床効果は慢性気管支炎で有効率82.9%，気管支拡張症78.6%，気管支喘息100%，肺気腫85.7%，DPB 0%であり，全体で80.8%であった。治療開始時検出された起炎菌は，インフルエンザ桿菌10株，肺炎球菌5株，ブドウ球菌5株，緑膿菌4株，肺炎桿菌3株であった。副作用は下痢の1例のみで，本剤の中止により速やかに消失し，また，臨床検査値異常は認めなかった。

結語：慢性呼吸器疾患の急性感染増悪の外来治療にCFIX 400 mgを投与した。対象疾患中，慢性気管支炎が35例，60歳以上の高齢者が40例であったにもかかわらず有効率は80.8%であり，200 mg投与（新薬シンポジウム）の有効率62.6%に比し，有用性が示唆された。また安全性についても特に問題となるものはなかった。

061 慢性ならびに難治性呼吸器感染症に対するCPZとOFLXの併用効果の検討

川勝純夫・岡野　昌彦・岸本波是明
岡野博一・秋山仁一郎・渡辺　孝芳
谷口正美・千田　金吾・佐藤　篤彦
浜松医科大学第二内科

岡本世紀・藤巻一雄・高畑正裕
保田　隆
富山化学工業株式会社綜合研究所

目的：慢性気道感染症や高齢者・基礎疾患を合併した難治性呼吸器感染症を対象にcefoperazone（CPZ）とofloxacin（OFLX）の併用療法の有用性について検討を加えた。

方法：原則としてCPZ 2 gとOFLX 200 mgを1日2回併用投与し，臨床効果，*in vitro*併用効果について検討した。

結果：慢性気道感染症17例および高齢者・基礎疾患に合併した難治性呼吸器感染症42例において，①臨床的効果判定における有効率は，慢性気道感染症88.2%，基礎疾患を伴う気道感染症で81.0%。重症度別では重症88.2%，中等症88.4%。年齢別では70歳未満85.2%，70歳以上83.8%。血清アルブミン値≦3.0 g/dl 71.4%(10/14)，>3.0 g/dl 88.4%(38/43)であった。②起炎菌の消失率は，82.0%(41/50)であった。③喀痰分離株（*P. aeruginosa* 6株，*X. maltophilia* 1株）の*in vitro*での併用効果は，checker board法（FIC index）ですべての株に，sub-MIC薬剤濃度併用時の増殖曲線に及ぼす影響では6株に併用効果が認められた。④副作用は皮疹を1例に認め，投与中止後急速に消失した。臨床検査値異常は肝機能異常2例，白血球減少1例，好酸球増多1例を認めたが，薬剤の継続投与は可能であった。

結論：CPZとOFLXの併用療法は，慢性気道感染症，高齢者や基礎疾患に合併した難治性呼吸器感染症に対して優れた臨床効果を示し，抗菌活性の増強効果を期待できる併用療法と考えられた。

062 Flomoxefの呼吸器感染症に対する効果と血小板機能・出血凝固機能に対する影響

秋澤孝則・中神和清・勝村幸夫
清水　晋・大塚英彦・高木　啓
成島道昭・戸野塚博・田中一正
金重博司・鈴木　一・野口英世
昭和大学藤が丘病院呼吸器内科

オキサセフェム系抗生物質フロモキセフ（以下FMOXと略す）を27例の呼吸器感染症（気管支炎6例，肺炎21例）に使用しその臨床効果について検討した。また，FMOX投与前後の血小板機能・出血凝固機能を比較・検討した。

FMOXは1日2 gを朝夕の2回，約60分かけて点滴静注した。

臨床効果判定は著効14例，有効5例で有効率は70.4%であった。細菌学的検討では11症例に12菌株が検出され消失6株，交代4株，不変2株で菌消失率は83.3%であった。副作用・検査値異常は発疹2例，GPT上昇1例でいずれも投与終了後速やかに改善した。

次に前述した27例のうち12例においてFMOX投与前と投与後7日目の時点で血小板数，血小板粘着能，出血時間，血小板凝集能，血小板ATP放出能，プロトロンビン時間，活性部分トロンボプラスチン時間，血漿フィブリノーゲン，フィブリン分解産物，トロンボテスト，ヘパプラスチンテスト，ビタミンK依存凝固因子，PIVKA-IIを測定・比較した。その結果血小板機能は投与前後で有意差を認めなかった。投与後で2例にPIVKA-IIが陽性であった。その他の検査では有意差を認めなかった。PIVKA-II陽性となった原因については明確にし得なかったが，同一症例においてプロトロンビン時間・第II因子などは投与後で低下していなかった。PIVKA-IIに関して今後は測定法の検討やビタミンKの定量などが必要と思われた。

今回の検討でFMOXは呼吸器感染症に有用であり，1日2 gで7日間程度では安全に使用し得る抗生物質であると考えられた。

063 呼吸機能異常例に合併した呼吸器感染症に対するCBPZの有効性の検討

志知 泉・佐藤篤彦・本田 和徳
川勝純夫・岡野博一・岸本波是明
渡辺春充
浜松医科大学第二内科
笹村義一
国立東静病院内科
宮田憲一
遠州総合病院内科

目的：呼吸機能異常例は，呼吸器感染症に対する解剖学的な防御能が低下し，感染症が難治化することが予想される。このような呼吸機能異常例にCBPZを投与し，病態に与える影響について検討した。

対象および方法：%VC<70，FEV1.0%<70，PaO_2<70，V_{50}/V_{25}>3のいずれかを満たす呼吸器感染症46例（肺炎32例，急性気管支炎8例，慢性呼吸器疾患の急性増悪6例）を対象とした。男性31例，女性15例，年齢は31～84歳（平均66.8±14.0歳）であった。CBPZは1日4gを2回に分け，3～19日（平均10.9±4.2日）投与した。

結果：①呼吸器基礎疾患は肺気腫16例，肺結核後遺症10例，肺線維症7例，気管支拡張症・DPB 6例であり，CBPZの全症例の有効率は36例/46例（78.3%），年齢・基礎疾患による明らかな差異は認めなかった。

②%VC<60，$FEV_{1.0}$<じん肺法の限界値，PaO_2，$AaDO_2$>じん肺法の限界値の4項目について，CBPZ投与の前後ともいずれかを満たす症例をI群，投与前のみいずれかを満たす症例をII群，前後ともいずれをも満たさない症例をIII群に分類して比較した。II・III群間に明らかな差はみられなかったが，投与後も高度な呼吸機能異常を有するI群では有効率の低下（9例/14例，64.3%）と発熱等の臨床症状の遷延化傾向を認めた。

③血清アルブミン値・ツベルクリン反応・免疫グロブリンにCBPZ有効例無効例間に差異はみられなかった。

④起炎菌は26株分離され菌消失率は19株/26株（73.1%）であった。

⑤明らかな副作用は認めなかった。

考案：呼吸機能が障害された症例では，呼吸器感染症が遷延・難治化する傾向にあり，解剖学的な防御因子の低下が推測され，慎重な経過観察が必要と考えられた。

064 慢性気道感染におけるIPMの局所的使用経験

小田切繁樹・鈴木周雄・室橋光宇
高橋 宏・高橋健一・芦苅靖彦
吉岡照晃・小山 泉・石井俊一
小倉 高志
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

目的：現存の注射用抗生剤のうち緑膿菌に対し最も抗菌力が強く，これまでにほとんど局所的使用のされていないと思われるIPM/CSを，難治性の緑膿菌性陳旧性慢性気道感染の若干症例に局所的に試用し，その臨床的有用性について検討すること。

方法：局所的化学的療法は軟骨間穿刺による気管内注入療法とネブライザー療法の二法で施行した。前者はIPM/CS 250 mgを生食20 mlに溶解し，その8～15 ml（残量は廃棄）を1日1回注入，後者はこの500 mgを生食40 mlに溶解し，この10 mlを1回量（残量は保冷庫に保存し，当日中に漸次使用）として，これを1日4回実施した。両法共に臨床的治癒に至るまでほぼ連日続行した。

結果：これまでのところ，気管内注入療法は2例（症例No. 1, 2）に，ネブライザー療法は2例（症例No. 3, 4）に実施したNo. 1：48歳，♂。両側気管支拡張症。17回の注入で喀痰の減量・性状改善（P→M）と緑膿菌の消失を認めたNo. 2：44歳，♀。左気管支拡張症。6回の注入で病態改善中のところ，翌日に右気管支肺炎発症す。事情により，ここで全身的併用化療に変更し，臨床的治癒に至った。No. 3：53歳，♀。両側気管支拡張症。全身的化療（SBT/CPZ+AMK）にて効果不充分（P痰60→PM痰50 ml。*P. aerug.* ㊉→⊕のため），SBT/CPZ（全身的）+ネブライザー療法（14日）に変更し，さらに改善（PM痰50→10 ml。*P. aerug.* 消失）をえた。No. 4：63歳，♀。中葉舌区症候群。ネブライザー療法（14日）のみにて有効するも，細菌学的効果はえられなかった。

考察：緑膿菌性慢性気道感染例は，症例背景からみても全身的化療では有効病巣濃度がえられ難いことが多く，この際には本菌に抗菌力がよく，かつ，高い病巣濃度のえられる本剤の局所療法が期待ができよう。

065 院内感染による *Acinetobacter* 敗血症の3症例

斧　康雄・西谷　肇・野末則夫
馬場ますみ・上田雄一郎・芳賀敏昭
国井　乙彦・川上小夜子*・紺野昌俊**
帝京大学第二内科，同　中央検査部*，同　臨床病理**

院内感染による3例の *Acinetobacter calcoaceticus* 敗血症を経験した。2例は重篤な脳血管障害，1例は重症の腎不全，糖尿病を基礎疾患に有しており，2例が静脈留置カテーテル，1例が膀胱留置カテーテルが感染経路と考えられた。昭和62年度の当院の菌血症254例に占めるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌（GNF-GNR）の頻度は18.1%であり，その中で *Acinetobacter* spp．検出例の頻度は7.1%であり最も多かった。Disk法による782株の *Acinetobacter* spp．の薬剤感受性は，MINO，ニューキノロン剤，アミノ配糖体に感受性良好であった。IPM，CAZ，CPZ，SBT/CPZの臨床分離の *Acinetobacter* 34株（82.4%が β-ラクタマーゼ産生菌）に対する最小発育阻止濃度（MIC）を平板希釈法で測定したところ，IPMの MIC_{90} は0.78 μg/mlと最も優れていた。SBT/CPZは MIC_{90} 3.13 μg/mlであり，CPZ単剤に比較して約6段階，CAZより2段階優れていた。

SBT/CPZを本菌による3例の敗血症に使用した臨床効果は，有効2例，やや有効1例でありSBT/CPZは，今後本菌による感染症の第1選択剤の1つとなるものと思われる。

近年，医療の進歩により重篤な基礎疾患を有する患者の救命率の向上がみられる一方で，感染防御力の低下したcompromised hostsが増加しており，これらの患者に発症する *Acinetobacter* などのGNF-GNRによる敗血症が増加している。当院における血液検体からの分離状況や薬剤感受性について検討した成績と，3例の本菌による敗血症の臨床経過およびSBT/CPZの臨床成績を中心に報告する予定である。

066 高齢者におけるリステリア症の5症例

中島敏晶・深山牧子・畠山　勤
安達桂子・稲松孝思
東京都老人医療センター

最近4年間に当院で，高齢者におけるリステリア症を5例経験したので報告する。

症例1：70歳，女性。糖尿病の治療目的にて入院中，発熱・頭痛にて発症。血液培養にて *Listeria monocytogenes*（以下 *L. monocytogenes*）が検出された。PIPCの投与により治癒した。

症例2：69歳，女性。肺癌・脳転移・放射性肺臓炎にてステロイド内服中，発熱・意識障害にて入院。髄膜炎の診断にてCTM，続いてPIPCの投与を受けるも3日後に死亡，血液・髄液より *L. monocytogenes* が検出された。剖検にて髄膜脳炎を認めた。

症例3：70歳，男性。肺気腫・慢性呼吸不全・肺炎にてMINO，LMOXの投与を受け，呼吸困難に対して頻回にステロイドの投与を受けていた。発熱・頭痛にて発症，血液培養にて *L. monocytogenes* を検出。CAZ・PIPCに抗生剤を変更するも改善なく死亡。剖検にて髄膜炎・脾臓の肉芽腫様の変化を認めた。

症例4：88歳，女性。大腸癌にて手術の既往があり，肝硬変を基礎疾患に認める。胃潰瘍にて入院中，高熱・意識障害・項部硬直が出現。血液・髄液より *L. monocytogenes* を認め，ABPCに変更するも効なく死亡。剖検にて髄膜炎，肝炎，脾臓の肉芽腫様の変化を認めた。

症例5：91歳，男性。再生不良性貧血にてメチルプレドニゾロン大量療法施行中に，高熱が出現，血液培養にて *L. monocytogenes* が検出され，CAZ・CLDMに続きABPCが投与され治癒した。

5症例より検出された *L. monocytogenes* は3株が4b型，1株が1b型であり，全株第2・3世代セフェム剤，monobactumに耐性であった。

考察：5症例中3例はImmuno-compromised hostであり，予後不良であった。3例に H_2-Blockerの投与を認め，*L. monocytogenes* が酸に弱い点を考えると，感染防御において興味が持たれる。

067 剖検例における老年者内臓カンジダ症の検討

足立　暁・松浦　徹・鈴木幹三
山本俊幸
名古屋市厚生院内科
白井智之
同　病理
山本和英・林　嘉光・武内俊彦
名古屋市立大学第一内科

目的：内臓カンジダ症の多くは終末期感染症で，生前診断は困難であるとされている。老年者の内臓カンジダ症の実態を知るために臨床病理学的検討を行なった。

対象と方法：対象は1982年1月から1988年12月までの剖検463例中，組織学的にカンジダ症と確認された26例（5.6%，男13例，女13例，平均80歳）であり基礎疾患，使用薬剤，罹患臓器，剖検時検出菌などについて検討した。

結果：1） 基礎疾患は脳血管障害が16例で最も多く，次いで悪性腫瘍が15例にみられた。2） 感染症22例（肺炎12例，気道感染症4例，尿路感染症2例，肺炎と尿路感染症合併症2例，胆道感染症2例）と不明熱2例に対し抗生剤が投与され，種類別ではcephem系第3世代が19例で最も多く，次いでTC系16例，cephem系第2世代14例の順であった。併用療法は13例で施行され，cephem系第3世代とTC系の組合せが10例で最も多く，次いでcephem系第3世代とPCs系5例の順であった。抗真菌剤は，2例にAMPH-Bが3日間，予防的に投与されたのみであった。3） ステロイド剤使用は11例，制癌剤は3例に使用されていた。4） 死亡直前の検査成績の平均値は白血球数11,300/mm³，血沈50 mm/h，CRP 5.1+，赤血球数326万/mm³，血清総蛋白5.6 g/dlであった。5） 全例生前診断は得られず剖検で確認され，罹患臓器は肺18例，腎15例，脳13例の順であり，播種性カンジダ症は14例であった。6） 16例の肺カンジダ症の剖検肺培養より*C. albicans* 4株，*C. tropicalis* 1株，*T. glabrata* 2株，Yeast 5株が検出され，また，11例の播種性カンジダ症の心房培養より*C. albicans* 2株，Yeast 6株が検出された。

考察：内臓カンジダ症の発症要因として，加齢による感染防御能の低下と共に悪性腫瘍の存在や抗生剤，ステロイド剤の長期投与，貧血，低栄養が考えられ，感染臓器は，肺，腎，脳，心，肝の順に多かった。

068 カンジダ血症12例の臨床像とミコナゾールによる治療効果の検討

道津安正・安岡 彰・山田 洋
笹山一夫・河野 茂・山口恵三
廣田正毅・原 耕平
長崎大学第二内科
増山泰治・藤田紀代・中富昌夫
国立療養所長崎病院

目的：近年，新しい抗腫瘍剤，広域抗生剤の開発やステロイド剤の汎用にともない，immuno-compromised hostが増加し，各種真菌を含めた弱毒菌による感染症の頻度も増大した。また経静脈高カロリー輸液（IVH）の普及により，長期間留置された静脈内カテーテルからのカンジダ血症も注目されてきた。当科ならびに国療長崎病院においても，ここ2年間に延べ12例のカンジダ血症を経験したので，その発症要因，治療効果について検討を加え報告した。

対象と方法：カンジダ血症12例を対象とした。その診断は血液中もしくはIVHのカテ先より*Candida*属の真菌が分離され，発熱を伴うものとした。各症例について年齢，性別，基礎疾患，治療薬剤，臨床効果，検出真菌の消長について検討した。また，発症要因を明らかにする目的でIVHの有無，部位，期間，尿路留置カテーテルの有無，先行抗生剤使用の有無，ステロイド使用の有無について検討した。さらにIVH施行患者の皮膚，IVH内溶液，院内環境からの真菌の検出を試みた。

結果および考察：1） 男性10例，女性2例の計12例で，年齢は28～85歳で平均66.0歳，全例IVH施行例で，基礎疾患として脳血管障害が6例，慢性呼吸不全が4例（肺気腫3例，陳旧性肺結核1例）にみられた。2） IVH開始よりカンジダ血症発症までの期間は1～21か月にわたり，尿路留置カテーテルは9例に，先行抗生剤の投与は7例に，またステロイドの投与は1例に行なわれていた。3） 起炎菌として*C. parapsilosis*が最も多く，院内環境および患者皮膚からも同菌が分離され，外因性感染や院内感染の関与が示唆された。4） 全例にミコナゾールの点滴を行ない，有効率は75.0%，除菌率は100%で，IVHの入れ替えを行なった方が有効率は高く再発も少なかった。本剤はカンジダ血症に有効な薬剤と考えられ，あわせて有効症例も呈示した。

069 白血病における菌血症の検討

和田 光一・川島 崇・鈴木紀夫
五十嵐謙一・林 直樹・荒川正昭
新潟大学医学部第二内科

白血病では，白血球数減少時に菌血症を発症しやすく，これらの症例では生体防禦能が低下しているため，抗菌剤の選択が極めて重要な問題となる。今回我々は，白血病における菌血症の起炎菌，Focus，使用抗生剤の抗菌力と予後の関係について検討した。

対象は，延べ男28例，女18例で，平均年齢は45.28±19.35歳であった。起炎菌は，*S. aureus* 5例（うちMRSA 3例），coagulase（−）*staphylococcus* 4例，*α-streptococcus* 3例，その他のグラム陽性球菌2例，*K. pneumoniae* 5例，*E. cloacae* 4例，*P. aeru-*

ginosa 11例，その他のグラム陰性桿菌8例，嫌気性菌2例，真菌4例で，複数菌感染例は5例で認められた。Focusは，肛門部，外陰部，口腔内などの皮膚および軟部組織が最も多かった。

これらの菌血症症例の予後は，除菌24例，死亡22例であり，5日以内に18例が死亡した。菌血症発症時の白血球数と予後の関係では，1,000/mm^3未満の症例では36例のうち20例，1,000/mm^3以上の症例では10例のうち4例が除菌されていて，有意差は認められなかった。起炎菌との関係では，グラム陽性球菌では17例のうち9例，腸内細菌では15例のうち12例，緑膿菌，ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌では13例のうち1例，嫌気性菌では2例すべて，真菌では4例のうち3例が除菌されていて，緑膿菌，ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌による菌血症の予後が不良であった。使用抗生剤との関係では，MIC 3.13 μg/ml以下あるいはディスクで（＋）以上の抗生剤を3日以上使用した群では，25例のうち19例が除菌された。一方，このような抗生剤が使用されなかった群では，16例のうち1例除菌されたのみで，有意差が認められた（$p<0.01$）。

白血病の菌血症では，短期間に予後が決定されるため，上記の起炎菌に対し強い抗菌力をもつ抗生剤を当初より選択しなければ救命しえないと考えられる。

070 サイトメガロウイルス（CMV）感染症に対するガンシクロビルの効果

CMV研究会

塩川優一*
順天堂大学医学部

中島章**
順天堂大学医学部眼科

南谷幹夫**
東京都立駒込病院感染症科

正岡徹**
大阪府立成人病センター第五内科

茂田士郎**
福島県立医科大学細菌学
（研究参加施設15施設）
*：顧問
**：世話人

ガンシクロビルは，ヒトCMVのDNAポリメラーゼ活性を阻害し，*in vitro*でアシクロビルに優る抗ウイルス作用を示すことが知られている。一方，CMV感染症は免疫抑制状態の患者において見られるが，特に最近は後天性免疫不全症候群（AIDS）や強力な免疫抑制療法を受けた癌患者，臓器移殖を受けた患者に発生することが多い。さらに，CMV感染症はまれな疾患であり，しかも多くは重篤で，失明，死亡に至る例が多い。ガンシクロビルのヒトCMV感染症に対する効果は欧米ではすでにかなり検討され，網膜炎，肺炎，消化管炎に効果が認められている。今回我々はサイトメガロウイルスによる各種感染症17例に対し，ガンシクロビルの有効性，安全性，有用性を検討した。投与方法は，ガンシクロビル5 mg/kgを1時間の点滴静注にて1日2回，2週間投与を標準とし，症状および腎機能に応じて適宜増減した。

網膜炎に対して8/8例（100%），肺炎4/6例（66.7%），腎症2/2（100%），肝炎・大腸炎・髄膜炎の各1/1例（100%）の有効率であった。ウイルス学的検討においては，ウイルスを検出した10例すべてにCMVの消失が確認された（消失率：100%）。

副作用は8/16例（50%）に認められ，重複例も含め内訳は白血球減少4例，血小板減少4例，頭痛2例，悪心・BUN上昇・肝機能異常・好酸球増多の各1例であった。

有用性は，早期死亡2例を除いた15例中15例（100%）で有用以上の判定であった。

以上の成績より，ガンシクロビルは各種サイトメガロウイルス感染症に対して極めて有用性の高い薬剤であることが示された。

071 抗菌薬少量投与療法の再評価

名出頼男・篠田正幸・高梨勝男
石黒幸一・堀場優樹・米津昌宏
西山直樹・日比秀夫・泉谷正伸
石川清仁・安藤慎
藤田学園保健衛生大学泌尿器科

柳岡正範・置塩則彦
静岡赤十字病院泌尿器科

鈴木恵三
平塚市民病院泌尿器科

我々の施設では開設以来，尿路感染症に対し，cetatrizine（以下CFTと略す）による少量投与療法を試みてきた。

CFT 1日50～100 mg経口投与にて，単純性膀胱炎では97%の有効率を認め，introital colonization

を起こし，膀胱炎を繰り返している再発性膀胱炎では100%に再発予防可能であった。

また，頻回に膀胱炎を繰り返す老年女子に対し，長期にわたるCFT少量投与を行なった。その患者の便より分離した菌のうち，尿路起炎菌となる菌の薬剤感受性の変化を調べたが感受性をそこなうことはなく，耐性菌の出現は認めなかった。

さらに，この少量投与療法のメリットを高めることを示唆する2症例を経験した。

1例はいわゆるケフラールショックの患者に対し，安全にかつ有用に使用できたことであり，もう1例は，単純性膀胱炎に対し，ニューキノロン剤を使用したところ，耐性を示し，これにCFT少量投与を行なったところ菌の消失を認めた。その後も，尿，便，膣粘膜中の尿路起炎菌となる菌に耐性を認めておらず，community intectionの起炎菌の耐性化を予防するために，少量投与が有用と思われた。

072 急性単純性膀胱炎に対するaztreonam 1回筋注療法

荒川創一・高木伸介・守殿貞夫
神戸大学泌尿器科

広岡九兵衛
関西労災病院泌尿器科

片岡頌雄
市立西脇病院泌尿器科

大島秀夫
兵庫県立加古川病院泌尿器科

山中望
神鋼病院泌尿器科

安室朝三・浜見学
兵庫県立尼崎病院泌尿器科

伊藤登
社保神戸中央病院泌尿器科

大部亨
明石市民病院泌尿器科

岡田泰長
赤穂市民病院泌尿器科

小川隆義
兵庫県立柏原病院泌尿器科

石神襄次・梅津敬一
国立神戸病院泌尿器科

片岡陳正
神戸大学医療技術短期大学部

目的：急性単純性膀胱炎（AUC）に対するaztreonam（AZT）1回筋注療法の有効性・安全性を，ofloxacin（OFLX）連続投与を対照として検討した。

対象および方法：1） 対象：UTI薬効評価基準を満たすAUC。2） 投与方法：AZT群では1g1回筋注のみ，OFLX群では1日300 mg分3で3日間経口。両群を封筒法にて無作為に割付けた（1ブロックにつき両群2症例ずつ4症例）。3） 検討項目：①総合臨床効果；3日目および7日目にUTI基準判定。②再発；7日目著効例につき14日目に判定。③安全性；自他覚的副作用と臨検値につき検討。

結果：1） 症例構成：総投与例に1例（AZT群61：OFLX群60），安全性評価117例（57：60）。UTI判定85例（41：44）であった。2） 総合臨床効果：3日目有効率（著効率）はAZT群95.1%（58.5%），OFLX群93.2%（68.2%），7日目でAZT群96.7%（80.0%），OFLX群100%（75.0%）であった。3） 細菌学的効果：3日目の除菌率はAZT群で86.4%（38/44），OFLX群で93.3%（42/45）であった。4） 再発：主治医判定；再発率はAZT群0%（0/16），OFLX群14.3%（2/14），UTI判定；同じくAZT群0%（0/10），OFLX群0%（0/9）であった。5） 安全性：両群とも自他覚的副作用は全例で認められず，臨検値異常もAZT群0%（0/8），OFLX群0%（0/3）であった。

結語：急性単純性膀胱炎に対して，AZT 1g1回筋注によりOFLX 300 mg分3・3日間連続投与と同等の有用性が得られた。1回筋注療法の利点として，投薬が確実に遂行できること，個体間での生物学的利用度にバラツキが少ないこと，内服で胃腸障害を起こしやすい患者に対しても施行し得ること，症状（排尿痛など）の寛解が速く得られることなどが挙げられる。

073 ニューキノロン耐性菌に対する化学療法の検討

—第1報 *Serratia* による複雑性UTI—

鈴木恵三[1)]・長田恵弘[1)]・四元砂金[2)]
名出頼男[3)]・高梨勝男[3)]・馬場優樹[3)]
平塚市民病院泌尿器科[1)]，同 検査科[2)]，
藤田学園保衛大泌尿器科[3)]

目的：この数年来ニューキノロン剤（NQ）の繁用により急速に耐性菌が増加してきた。今回は，このうち最も顕著な菌種の1つである *Serratia* について，改めて耐性の動向と有効薬剤の検討を臨床例をあげて行った。

方法：1988年の前半に分離した *Serratia* 20株のうち80%はNQに耐性を示した。この耐性株に対して，β-lactam剤とAGsの感受性を測定した。β-lactam剤は，LMOX，CZX，CAZ，AZT，CTX等の注射剤の他に，経口剤としてCFIX，CFBT（7432-S）を，AGsはGM，AMK，NTL，MCRを用いた。症例は50歳男性で，背椎カリエスに基づく神経固性膀胱と腎結石に伴う萎縮腎を基礎とする慢性複雑性UTIである。約半年以上にわたり同一の細菌（血清型別診断により）である *Serratia* が尿中から検出されている。この *Serratia* はNQに高度耐性で，NQにはまったく細菌学的反応を示さなかった。この例に対してβ-lactam剤のうちCZX，CAZ，CTX，AZT等を，AGsとしてSTL，ASTM等を一定の間隔をおいて3日間ずつ投与して，細菌の消長，再発等について細菌学的検討を行った。

成績：1） *In vitro* の抗菌活性では，β-lactam剤ではAZTが最も優れていた。経口剤ではCFTB，CFIX共に0.2～0.39 μg/mlのMICを示し，高い感受性を示した。AGsではASTMのMICが最も優れ0.2～0.39 μg/mlであった。2） 臨床効果もこれによく一致しておりAZT，ASTM，CFTBの除菌効果が優った。しかし再発までの期間を比べると，AZTが3日に対して，ASTMは14日であり，PAEが優れていると思われた。3） 同一症例でASTMで繰返し検討したが，同じ反応を示した。4） NQに耐性を示したこれ等の株は，β-lactam剤とAGsに交叉耐性がなかった。

074 カテーテル留置複雑性尿路感染症に関する臨床的検討

早田俊司・西谷嘉夫・山田大介
津川昌也・公文裕巳・大森弘之
岡山大学医学部泌尿器科

岡山大学泌尿器科およびその関連15施設において過去5年間にUTI薬効評価基準に準拠して行なった抗菌薬（内服薬13剤，注射薬15剤）の対象例1,085例のうち，複雑性尿路感染症894例を対象として主としてカテーテル留置例での臨床効果について検討した。G-1 186例，G-2 135例，G-3 75例，G-4 295例，G-5 84例，G-6 119例で，年齢，性，基礎疾患，カテーテル部位，腎機能障害の有無，発熱の有無の背景因子を検討し，膿尿効果，細菌尿効果，総合臨床効果について解析した。カテーテル留置例の総合有効率40.2%（著効率6.3%）はカテーテル非留置例の有効率64.5%（著効率22.8%）よりも有意に低率であった。カテーテル非留置例における背景因子と総合臨床効果との関連では，性別，年齢別，基礎疾患において有意差がみられたものの，カテーテル留置例では総合有効率に直接影響し得る背景因子というものはなく，留置例における総合臨床効果を低下させている要因はカテーテルの存在そのものであることが示唆された。内服薬群281例と注射薬群613例に分けて同様の検討を行ない，注射薬が内服薬よりも有効であるとする有意な関連は見出せなかったが，G-5における内服薬の有効率0%は，注射薬の38.1%に比して明らかに低率であった。カテーテル留置例における分離菌頻度は，*P. aeruginosa* 83株（30.1%），*Serratia* spp. 52株（19.3%），*E. faecalis* 29株（10.7%），*E. coli* 24株（8.9%）の順であり，*P. aeruginosa* 分離例での有効率25.3%，菌陰性化率18.3%は他の分離菌例に比し有意に低率であった。以上より，複雑性尿路感染症においてはカテーテル留置そのものが最大の難治化因子であり，同時に *P. aeruginosa* の分離頻度が高いことも難治化因子として考えられた。

075 複雑性尿路感染症に対する検討

—ダブル-Jカテーテル留置症例—

森下 英夫・中嶋 祐一
長岡赤十字病院泌尿器科

武田 元
長岡赤十字病院内科

鳥居 哲
十日町病院泌尿器科

数日以上のカテーテル留置は感染必発と言われ，閉鎖バッグや抗菌性のカテーテルを用いてもその効果は限られており，非清潔な自己間歇導尿よりも劣ると言われている。しかし抗生剤の投与法を代えたり，カテーテルと細菌の関係を探ることによって，尿路感染症を減少させることは可能であり，今回ダブル-Jカテーテルを中心に検討してみた。

昭和62年8月より63年11月までの間に長岡赤十字病院泌尿器科でオールシリコン製のダブル-Jカテーテルを使用した症例は18例であり，尿管外傷，膀胱尿管逆流，尿管腫瘍，水腎症および結石に対する手術の際に挿入したものであった。

使用抗生剤は通常術後6日まではセファロスポリンを中心に点滴静注し，その後ニューキノロンを中心とした経口投与を行なっていた。その留置期間は8から49日で，その中央値は14日および16日，平均は20日であった。カテーテル抜去時に両端の細菌培養を行なったのは15例であり，全例に細菌が付着していた。また14例では腎盂側と膀胱側が同一の分離菌だったが，1例は膀胱側のみ菌が分離され，腎盂からはみられなかった。4例は2菌種以上同定されたが，11例は単独菌であった。*Staphylococcus* 10株，*Enterococcus* 5株，*Pseudomonas* 1株，*Candida* 1株，*Acinetobacter* 1株，Gram positive bacillus 2株と，20株中15株が球菌であった。

これに対し留置期間中の尿培養では16例中3例のみで菌が分離され，その菌種も *Candida albicans*，*Candida tropicalis*，Yeast-like fungi とみな酵母様真菌だった。尿中の白血球数も400倍の視野で10以下の例が18例中14例であり，30以上の例はなかった。

076 複雑性尿路感染症に対するceftazidimeの基礎的・臨床的検討

和志田裕人・渡辺秀輝・野口幸啓
佐々木昌一・堀 武・犬塚和久
堀江 邦夫
安城更生病院泌尿器科，同 中央検査部微生物室

複雑性尿路感染症に対するceftazidime（以下CAZ）の臨床的効果とCAZ投与後の経時的尿中生菌数の変化と尿中細菌の形態変化を検討した。CAZ 2 gを生食水20 mlに溶解し，one-shot静注し，以後12時間毎に5日間投与した。第1回投与直前に経尿道的にカテーテルを留置し，この時得られた尿を対照とし，第1回投与後2時間毎に8時間，第2回投与直前，投与後2時間毎に4時間，以後は奇数回投与直前，投与後2時間と最終投与後12時間に採尿した。尿中細菌の形態変化は第3回投与後2時間まで行ない，各時間毎に採尿後直ちに尿の一部は凍結保存し尿中濃度測定に供し，沈渣の1白金耳を透過型微分干渉位相差顕微鏡にて観察・撮影し，また固定後透過電子顕微鏡撮影した。尿中濃度は *P. mirabilis*，ATCC 21100を検定菌とする薄層カップ法により，MICは日本化学療法学会標準法により測定した。臨床効果については24例に，その内5例の単独菌複雑性尿路感染症について詳細に検討した。*P. aeruginosa* 2株（MICはいずれも1.56 μg/ml），*S. marcescens* 2株（MICはいずれも50 μg/ml），*P. cepacia* 1株（MIC：3.13 μg/ml）であった。CAZの尿中排泄は良好であり，2回目投与後には蓄積傾向はみられなかった。尿中生菌数は第1回の投与により経時的に減少したが，消失には2～4回の投与を必要とした。5日間投与後12時間では再発例はなかった。細菌の形態は細菌のMICにかかわらずフィラメントを形成する傾向が強く，多くのフィラメントは光顕では凹凸が著明であり，電顕では空胞形成，細胞壁と細胞質膜の解離，細胞壁と細胞質膜の残骸およびそれらの崩壊像が観察された。臨床効果は24例中22例，91.7%の有効率であった。

077 複雑性尿路感染症に対する基礎的および臨床的検討

－尿中抗菌価，薬効，再発について－

荒川創一・前田浩志・柯　昭仁
松本　修・守殿貞夫
神戸大学泌尿器科

石神　襄次・梅津　敬一
国立神戸病院泌尿器科

広岡九兵衛・島谷　昇
関西労災病院泌尿器科

斉藤　博
神戸労災病院泌尿器科

安室　朝三・浜見　学
兵庫県立尼崎病院泌尿器科

大島　秀夫・永田　均
兵庫県立加古川病院泌尿器科

小川　隆義
兵庫県立柏原病院泌尿器科

片岡　頌雄
市立西脇病院泌尿器科

泉　武寛
市立加西病院泌尿器科

大部　亨
明石市立市民病院泌尿器科

岡田　泰長
赤穂市民病院泌尿器科

片岡　陳正
神戸大学医療技術短期大学部

目的：Aztreonam（AZT）の尿中抗菌価に関する検討および複雑性尿路感染症に対する有用性に関する再発を含めた検討。

対象および方法：①尿中抗菌価：健常成人男子3名に対しAZT 1 gまたはCAZ 1 gをcross over法にて30分点滴静注し，経時的に得られた抗生剤含有尿の*E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*に対する抗菌価測定。すなわち，各時間帯の尿検体につき，人工尿を用いて2倍希釈系列を作成し，その中に被検菌を10^5/ml接種し，24時間培養後，発育を阻止する最大希釈度を尿中抗菌価とした。②臨床検討：複雑性尿路感染症59例に対し，AZT 1日1 g朝夕2回5日間点滴静注し，UTI薬効評価基準による効果判定を行なうとともに，12日目の再発検討も行なった。

結果：①尿中抗菌価：被検3株において，AZTはCAZに比し同等ないしはすぐれた尿中抗菌価を示した。②臨床成績：59例中，著効32%，有効41%，無効27%で，総合有効率は73%であった。UTI群別有効率は1群で42% (5/12)，2群69% (11/16)，3群100% (11/11)，4群88% (15/17)，5群0% (0/1)，6群50% (1/2) であった。細菌学的効果は，全体で89% (54/61) の消失率で，うちグラム陰性菌は93% (51/55)，グラム陽性菌は50% (3/6) の消失率であった。なお，*P. aeruginosa*は78% (14/18) 除菌されていた。投与後出現菌は28株であり，うち75%が*E. faecalis*をはじめとするグラム陽性菌であった。主治医による再発判定では，5日目著明改善例において再発率5% (1/19)，同じく改善例で36% (4/11) であった。UTI基準の増悪判定では，膿尿増悪11% (2/18)，細菌尿増悪17% (3/18) となっていた。

結語：AZTは，複雑性尿路感染症の治療において，グラム陰性菌にすぐれた除菌効果を示した。この要因として，本剤が高い尿中抗菌活性を有することが，基礎的検討成績から考えられた。

078 複雑性尿路感染症に対するHAPA-Bの臨床試験成績

—1日1回投与法による検討—

熊澤浄一・松本哲朗・田中正利
九州大学医学部泌尿器科

熊本　悦明・西村　昌宏
札幌医科大学泌尿器科

守殿　貞夫・荒川　創一
神戸大学医学部泌尿器科

梅原次男・青木正治・柳瀬雅裕
北見赤十字病院泌尿器科

大村　清隆
函館五稜郭病院泌尿器科

梅津　敬一
国立神戸病院泌尿器科

片岡　頌雄
市立西脇病院泌尿器科

泉　武寛
市立加西病院泌尿器科

大島秀夫
県立加古川病院泌尿器科

倉本　博
門司労災病院泌尿器科

伊東健治
九州労災病院泌尿器科

尾本徹男・山崎武成
九州厚生年金病院泌尿器科

永山在明
佐賀医科大学微生物学

目的：アミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B（硫酸イセパマイシン）の1日量を1回で投与することによる有効性，安全性および有用性について検討したので報告する。

対象と方法：尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症を対象とし，HAPA-B 400 mg を1日1回，5～6日間連続で，筋注または60分点滴静注にて投与した。

結果と考察：総投与症例31例中，判定不能例1例を除いた30例（筋注13例，60分点滴静注17例）について効果判定を行なった結果，UTI 薬効評価基準では63.3%（19/30）の有効率であり，細菌学的効果では75.0%（30/40）の菌消失率を示した。主治医判定では，66.7%（20/30）の有効率を示した。この成績は，1回200 mg1日2回投与した場合の成績と比べても略同様であり，1日量1回投与によっても充分な臨床効果が期待できるものと考えられた。

また，安全性については自他覚的副作用はまったく認められず，臨床検査値異常は4例において認められた。その内訳は尿中 NAG の上昇および CRP の変動であり，重篤なものは認められなかった。

以上の成績より HAPA-B は複雑性尿路感染症に対して，1回400 mg，1日1回投与によっても有用性の高い薬剤であると考えられた。

079　経尿道的前立腺切除術における使用薬剤と術後細菌との関係

藤田公生・宗像昭夫・佐山　孝
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における抗菌剤の使用および選択に関しては種々議論がある。術前非感染例については，抗菌剤を使用すると術後の感染が抑制されることは最近の報告によれば確実と思われるが，使用の必要はないとする意見もある。術前感染例については術前感染に対する治療に主眼がおかれているが，術前感染例は非感染例以上に術後の感染についても配慮する必要がある。

対象と方法：経尿道的前立腺切除術を受ける患者について手術当日の朝ないし1週間以内の尿を術前尿とし，4日目の朝に尿を採取後カテーテルを抜去した。使用薬剤は主にセフェム系抗生物質であった。10^5CFU/ml 以上を尿路感染ありとした。感受性は1濃度ディスク法によった。

結果：333例について，使用薬剤に対する感受性の判明している術前123株，術後57株を分析することができた。術前感染のあった症例のうち15例に持続感染がみられたが，それを除外しても術前感染のあった例には感染のなかった例よりも新たな感染の出現する危険性（交代菌感染）が高かった。術後に分離された細菌の過半数は術前感染菌ではなかった。術前に分離された細菌のうち，使用薬剤に感受性のある球菌は全例が術後消失したがグラム陰性桿菌の消失率は感受性菌で86.4%なのに対して非感受性菌でも77.8%で，有意な差にはならなかった。

結語：術前感染例は非感染例以上に術後感染の危険にさらされている。術前感染菌のみにとらわれることなく，術後出現が想定される細菌群を充分に把握したいわゆる empiric therapy を行なう必要がある。

080　*Candida* 尿路感染症の検討

西本憲治・田辺徹行・川下英三
米田健二・白石恒雄
松山赤十字病院泌尿器科

目的：*Candida* の尿中分離頻度は最近増加傾向にあり，当科入院の尿路感染症患者からの分離頻度も10%を越えている。そこで，*Candida* による尿路感染症例を調査し，その臨床的，細菌学的意義について検討を試みた。

方法：1986年12月から1988年11月の2年間における当科入院患者より尿中分離菌数 10^4/ml 以上を認めた *Candida* 尿路感染症例を対象とし，細菌性尿路感染症例を対照として比較検討した。

結果：尿中分離 *Candida* は20株，尿中分離細菌は163株認められた。

細菌性尿路感染症と比較すると，*Candida* 尿路感染

症は，1） 比較的高齢者に好発し（平均年齢66歳），2） 基礎疾患では悪性腫瘍に合併し易く（50%），3） また糖尿病にも合併し易く（10%），4） カテーテル留置症例が多く（55%），5） 抗菌剤の前投与率が高かった（88%）。しかし，術後分離率は高くなく，また複数菌として分離されやすい傾向も認めなかった。

一般細菌の単独菌感染症と比較すると，*Candida* 単独感染症9例は，1） 膿尿の程度が強く，2） 発熱頻度も高かった。

Candida の分離菌数が 10^4/ml の群と，10^3/ml の群との比較では，10^4/ml の群のほうが膿尿の程度が強く認められた。

Candida の消長については手術やカテーテルの抜去あるいは挿入など尿流動体の変化により菌消失あるいは菌交代を起こしていた。

結論：*Candida* による尿路感染症は菌交代症の性格を有し，臨床上問題となることは少ないが，膿尿を伴うことも多く病原性を発揮している可能性も示唆され，複雑性尿路感染症の治療上注意を要すると思われた。

081 腸管を利用した尿路変更術後の代用膀胱感染について

三輪吉司・中村直博・秋野 裕信
磯松幸成・清水保夫・岡田謙一郎
福井医科大学泌尿器科

膀胱全摘術後の生活の質的向上を計るため，腸管を利用した代用膀胱手術（continent reservoir）が開発され，本邦においても常用の尿路変更術として広く行なわれるようになった。本法の長所として，尿失禁がないこと，蓄尿が可能であること，採尿器具を装着する必要がないことなど従来法にはない画期的な特徴を有している。反面，常在菌叢を有する腸管を利用していること，カテーテル導尿による尿の排除が必要であること，蓄尿能力が正常膀胱より大きいこと（500～800 ml）など，感染発生の危険因子も増加している。

現在までに我々の経験した回腸膀胱6症例において定期的（週2回）に尿沈渣検査を施行しているが，導尿の初期尿と終末時尿の所見に大きな相違を認めたり，験者によって所見（特に白血球数）が一定しなかったり，まったく臨床症状を欠くにもかかわらず尿路感染症を疑わせる所見が一過性に出現することなど，尿所見の再現性や臨床所見との相関性に疑問を感じている。感染症の診断には回腸膀胱という特殊性を加味した新しい診断基準が必要と思われる。今回，我々は診断基準の確立に必要な諸項目について検討を加え報告する。

検討項目

1） 採尿方法・採尿時期の統一の必要性
2） 白血球と剝離上皮との鑑別
3） 回腸膀胱尿中の白血球と膀胱由来白血球を質的・量的に同等に評価することの妥当性
4） 腸管常在菌叢の推移と病原性
5） 「回腸膀胱炎」の診断と臨床的特徴
6） 上部尿路感染症との鑑別

082 初尿を検体としたクラミジア性尿道炎の診断に関する研究

武田明久・栗山 学・大坪亨子
林 秀治・兼松 稔・坂 義人
河田幸道
岐阜大学泌尿器科
鄭 漢 彬・岩田 英樹
長浜赤十字病院泌尿器科

目的：男子クラミジア性尿道炎の診断には *Chlamydia trachomatis* の証明が不可欠であるが，一般的にはswabを尿道内に挿入して検体を採取している。しかし，この方法には強い疼痛，時には尿道出血をも伴うことがある。そこで我々はこれらの侵襲を伴うことなく採取できる初尿を用いた *C. trachomatis* 抗原の検出について検討を加えた。

対象および方法：男子尿道炎症例よりswabを挿入して得られた尿道上皮，およびswab挿入前の初尿を検体とした。尿道上皮より細胞培養法にて *C. trachomatis* が検出された検体を陽性controlとし，同一症例の初尿を200×gおよび40,000×gの遠沈処理を行なった。その沈渣を用いてEIA法（clamydiazyme™）により *C. trachomatis* 抗原の検出を行なった。また，臨床分離株を用いて1,000×gより40,000×gの遠沈処理，BrCN-Sepharose 4Bと抱合したanti-chlamydial antibody（Biosys-Compiegne）による *C. trachomatis* 抗原回収についての基礎的検討も行なった。

結果および考察：尿道上皮より細胞培養法で *C. trachomatis* が検出された症例のうち，初尿からは200×gで63%（29/46），40,000×gでは93%（13/14）の症例に *C. trachomatis* 抗原が検出された。また，基礎的検討では，3,000×g，10分の遠沈処理で

C. trachomatis 抗原は充分に回収できるが，anti-chlamydial antibody 添加では *C. trachomatis* 抗原回収の向上が示唆されたにとどまった。以上の基礎的検討の結果を基に，尿よりの *C. trachomatis* 抗原の検出率を高めて臨床応用を可能とすべく，さらに検討を加えてゆく予定である。

083 前立腺炎症候群における血清，前立腺液中抗 *C. trachomatis* 抗体価の検討

山田大介・宇埜　智・西谷壽夫
早田俊司・津川昌也・公文裕巳
大森弘之
岡山大学泌尿器科

目的：前立腺炎の原因微生物の1つとして *C. trachomatis* の関与が問題となっているが，今回我々は，当科を受診した前立腺炎症候群患者より得られた血清および前立腺分泌液（EPS）中抗 *C. trachomatis* 抗体価を測定することにより，同症候群と *C. trachomatis* の関連性について検討した。

対象と方法：慢性非細菌性前立腺炎患者（CNP）39名，慢性細菌性前立腺炎患者（CBP）12名，急性細菌性前立腺炎患者（ABP）7名，前立腺痛患者（PD）8名の4群計66名を対象とした。間接免疫螢光抗体法（FA法）にて血清中IgGおよびIgM抗体価を，間接免疫ペルオキシダーゼ法（ipazyme）にて血清中およびEPS中IgA，IgG抗体価を測定し，4群間における抗体価陽性率を比較すると共に化療による抗体価の推移を検討した。

結果：①CNP群で血清中抗 *C. trachomatis* 抗体価陽性率が33.3%(FA法）と他群に比し高い傾向を認めた。またABP群は7例と症例は少ないが内2例に血清中抗体価陽性例が存在した。②EPS中抗 *C. trachomatis* 抗体価はIgAが主体であり，その陽性率はCNP群で最も高く，25.6%であった。③血清およびEPS中抗 *C. trachomatis* 抗体価は化療に反応し速やかに低下するものの，EPS中白血球所見の改善の認められない難治例が存在した。④膿精液症を呈した乏精子症患者において血清中およびEPS中抗 *C. trachomatis* 抗体価陽性例はそれぞれ71.4%，42.9%と高率であった。

まとめ：前立腺炎の原因微生物として *C. trachomatis* も考慮すべきであり，*C. trachomatis* に対する血清学的ならびに微生物学的検査は，本症の診断および治療に際し有意義であると思われた。

084 クラミジア尿道炎化療後のクラミジア陰性化の薬剤別検討

小島弘敬・高井計弘・小沢輝晃
日赤医療センター泌尿器科

目的：*Chlamydia trachomatis*（CT）尿道炎は現在，我が国で最も頻度の高い尿道炎である。CT尿道炎は淋菌性尿道炎と比して自覚症状，他覚症状が共に軽微で，自覚症状はプラセボ効果によっても消失する場合が多く，その抑制のためには治療後の正確な治癒の判定が特に重要である。

ペニシリン系，セフェム系などCTに対する有効性が低く，CT尿道炎症例に用いた場合，一部症例は治癒せしめえてもその全症例は治癒させることができない抗菌剤が投与されると，CT尿道炎のCTは一時期検出不能となり，その後再出現せず尿道炎がそのまま治癒する場合と，再出現して尿道炎が再燃する場合とが生じる。CT尿道炎に対する抗菌剤投与後のCTの検出状況の推移について知ることが必要と考えた。

対象，方法：Sulfamethopyrazine（SMP）800 mg 1回内服，doxycycline（DOXY）200 mg 分2 1週間，ofloxacin（OFLX）600 mg 分3 2週間により治療されたCT尿道炎症例，各群20症例以上を対象とし，治療開始後のCTの検出をクラミジアザイム，培養により行なった。

結果：尿道スワブ検体のクラミジアザイム陽性所見はSMP投与群では投与後第4日で50%程度となったが，投与後7日目にも少数残存した。DOXY投与群，OFLX投与群では投与開始後第3日で50%程度，第5日では残存症例はほとんどみられなかった。培養は各群について抗原陰性化にさきだって陰性化した。SMP，DOXY，OFLX投与群のいずれについても治療開始後CTがひとたび陰性化したのちに再出現する症例は存在せず，SMP，DOXY，OFLXはクラミジア尿道炎を100%治癒させると考えられた。

CT尿道炎を100%治癒させる薬剤のうちでも治療開始後CT陰性化に要する期間は相違するものと考えられた。

085 Lomefloxacin (LFLX : NY-198) の性行為感染症病原体に対する効果

西澤和亮・川嶋敏文・河村信夫
東海大学医学部泌尿器科学教室

大原憲
大原皮膚泌尿器科クリニック

肥沼明
新宿皮膚泌尿器科医院

最近増加しているNGUに対し，ニューキノロン剤であるlomefloxacin (LFLX, NY-198) を使用し，その臨床効果を検討した。症例は46例で，LFLXは原則として1日600 mg，7日間以上可能ならば2週間投与とした。*Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* を投与前に認め，投与後に陰性となった症例を病原体消失と判定した。またUTI研究会の尿道炎に関する薬効判定に則して判定できるものはその判定も行なった。46例中21例に *U. urealyticum* を認めた。1例に投与前は認めず，投与後に *U. urealyticum* の出現を認めたが，他は消失率，有効率共に100%である。投与前に，*C. trachomatis* を認めた症例は19例あり，また途中出現例が1例あった。消失率有効率共に100%であった。明らかな病原体が不明であるものが10例あった。その中で，4例効果判定可能で有効率は100%であった。

086 *Chlamydia trachomatis* 性器感染症に有効である抗生剤の基礎的検討

藤田晃
長崎大学産婦人科

本村竜太郎
長崎市もとむら産婦人科

黒氏謙一
日赤長崎原爆病院産婦人科

和山行正
北里大学衛生化学検査研究センター

目的：*Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) 性器感染症に対する投与効果を，抗生剤の性器組織内濃度および抗菌力 (MIC) の二面より分析した。

方法：1) 抗生剤の *C. trachomatis* に対するMICは，Hela 229細胞 (2×10^5/ml) に臨床分離株 (n=13) を吸着後，2倍希釈列の被検薬剤を含む培養液中で培養し，螢光抗体直接法で封入体の有無で判定した。2) 術前に，minocycline (MINO, n=15) 100 mg, josamycin (JM, n=11) 400 mgおよびofloxacin (OFLX, n=16) 100 mg経口投与後，摘出した性器［子宮頸部，子宮体部（内膜，筋層，外膜），卵管］組織内濃度を測定した。測定方法はMINO（検定菌 *M. luteus* ATCC 9341）とOFLX（検定菌 *E. coli* KP）はbioassayで，JMはHPLCで行なった。3) 抗生剤の血清中および性器組織内濃度動態はone compartment modelで解析し，Simulation Curveを作成し，parameterを求めた。

結果および考察：1) 検討薬剤はなかで抗菌力が最もすぐれていたのはMINOで，次にdoxycycline, JM, OFLX, ciprofloxacin, lincomycinの順で，penicillin系，cephem系薬剤の抗菌力は劣っていた。2) 抗生剤のMIC値は，MINOでは0.0125～0.05，JMでは0.05～0.2およびOFLXでは0.05～0.4 μg/mlに分布していた。また，MIC_{80}はMINO 0.025，JM 0.2およびOFLX 0.2 μg/mlであった。3) 解析し得たMINOとOFLXの血清中（肘静脈血，子宮動脈血）動態では，最高濃度値はMINOの方が約2倍高く，半減期はOFLXの方が約1.5倍長かった。4) 性器組織内の最高濃度値 (μg/g) は子宮頸部 (OFLX 1.4, MINO 1.3, JM 0.4)，子宮体部 (OFLX 2.2, MINO 1.7, JM 0.5) および卵管 (MINO 1.6, OFLX 1.4, JM 1.4) であった。なお，JMは実測の最高値で示した。5) 各薬剤の性器組織内濃度はMIC_{80}値を上まわっていた。

087 *Chlamydia trachomatis* 子宮頸管炎に対するciprofloxacinの有効性について

宇津野栄・鈴木正明・高田道夫
順天堂大学医学部産婦人科学教室

目的：近年，欧米はもちろん，本邦においても，Sexually transmitted diseasesの中で *Chlamydia trachomatis* の占める割合が増加し，産婦人科領域においても不顕症感染が多いという特徴が蔓延を助長し，頸管炎，PID，不妊症，さらに母児感染など様々な病態を引き起こしているのが現状である。今回，*Chlamydia trachomatis* による子宮頸管炎に対し，経口ピリドンカルボン酸系合菌剤ciprofloxacin (CPFX) を使用し，その有効性を検討したので報告する。

方法：対象は，昭和63年8月より12月までの5か

月間に，当科外来を受診した *Chlamydia trachomatis* 陽性頸管炎11例である。年齢は18歳～44歳までに分布し，職業による high risk 因子はなく，子宮腟部びらん3例，IUD挿入中2例，子宮筋腫1例，妊娠7週（人工妊娠中絶希望）1例の他，特に合併症は認めなかった。*Chlamydia trachomatis* 抗原検査法に，分離培養法，Micro trak 法，Chlamydiazyme 法，CHLAMYDIA TEST PACK 法を使用し，抗体測定法として IPAZYME 法を使用した。*Chlamydia trachomatis* 抗原陽性者に対して，CPFX（400～800 mg/日）を14日間服用させ，服用後7日，14日目に来院指示し，自他覚症状の有無，抗原検索，抗体価測定を行なった。全例外来通院管理とした。

結果：① 11例中，*Chlamydia trachomatis* の消失を認めたもの10例，消失が認められなかったもの1例であった。また消失を認めたもののうち1例は4週間後に再陽性化した。

② 帯下感や，頸管・腟分泌物などの自他覚症状の改善は，11例中7例に認められた。

結論：CPFX 使用により，*Chlamydia trachomatis* の消失を11例中10例に認め，従来の minocycline, doxycycline に匹敵する結果が得られた。しかし，無効例，再発例も認めることにより，現在，抗体価測定の成績を含め，これらの点について検討中である。

088 腎細胞癌に対する天然型インターフェロン α の治療経験

前川たかし[2]・浅川正純[1]・井関　達男[1]
仲谷　達也[1]・和田誠二[1]・安本　亮二[1]
岸本　武利[1]・前川正信[1]・梅田　優[2]
千住　将明[2]・山本啓介[2]・堀井　明範[2]
森川　洋二[2]・川村正喜[2]・田中　實[2]
山口　哲男[2]・柏原　昇[2]・川喜多順二[2]
西島　高明[2]・松村俊宏[2]・大山　武司[2]
西尾　正一[2]・早原信行[2]・辻田　正昭[2]
大阪市立大学[1]，腫瘍研究グループ[2]

目的：進行腎細胞癌に対する天然型インターフェロン α（IFN α；HLBI）単独療法と5-FU系抗癌剤との併用療法について比較検討した。

対象と方法：大阪市大泌尿器科およびその関連施設における進行腎細胞癌患者24例に対して IFN-α を1回300万国際単位連日4週間筋注し，その後は原則として週2回筋注した。併用薬は5-FU系抗癌剤を1日300 mg～600 mg投与した。効果判定は IFN-α 8週投与終了後，厚生省小山・斉藤班による固形がん化学療法直接効果判定基準に従って行なった。

結果：単独療法群11例中 PR 3例で奏効率は27.3%であった。併用療法群13例中 PR は1例で奏効率は7.7%であった。奏効例4例中3例は肺転移巣の縮小例であり，1例は原発巣の縮小例であった。副作用としては発熱が全例に見られたが，いずれも数回の IFN-α 投与で慣れるとともに平熱となっていった。また GOT，GPT の軽度の上昇が3例に，白血球減少が2例にみられたが，いずれも可逆性で IFN-α の継続投与は可能であった。

考察：今回は少数例の検討であるが，単独群，併用群それぞれの奏効率が27.3%，7.7%，全体としては24例中4例（16.7%）に PR が得られ，また投与中止せざるを得ないような重篤な副作用もなかったことから，IFN-α は進行腎細胞癌に対し有効な薬剤であると考えられた。

089 頭頸部癌に対する新白金酢体254-Sの Early Phase II Study

254-S 研究会頭頸部癌分科会（世話人）
犬　山　征　夫
北大耳鼻咽喉科
三　宅　浩　郷
東海大耳鼻咽喉科
太　田　和　雄
愛知県がんセンター

頭頸部癌に対する新白金酢体254-Sの臨床効果と安全性を評価するため，10施設による共同研究として Early Phase II Study を行なった。254-Sの投与方法は1回100 mg/m² を4週間隔で，2回以上投与することを原則とした。効果判定基準は頭頸部がん治療効果判定基準により行ない，最終判定は判定委員会を組織し判定した。頭頸部癌24例が登録され，全例が適格かつ完全例であった。背景因子についてみると，組織型では扁平上皮癌23例，腺癌1例であった。性比は男性21例，女性3例であり，年齢分布では40歳代から70歳代に分布していた。また既治療の有無では24例中21例が既治療例であった。頭頸部癌に対する254-Sの効果であるが，全体では24例中 CR 4例，PR 5例で奏効率37.5%，CR 率16.7%であった。背景因子別の効果をみると，組織型では扁平上皮癌は23例中 CR 4例，PR 5例で奏効率39.1%，CR 率17%であったが，腺癌の1例は NC であった。PS 別の効果では PS 0～1は奏効率46.7%であるのに対

し，PS 2～3では奏効率22.2%でPSのよい例に効果が高い傾向がみられた。また化学療法の使用歴の有無では特に差はみられなかったが，cisplatin投与の既往がある例で9例中CR 1例，PR 2例で奏効率33.3%という成績が得られた。次にCR例において，CRに到達するまでの期間をみると21～59日であり，持続期間は最短21日以上，最長は105日であった。254-Sの副作用についてみると，24例中18例(75%)に何らかの副作用が認められた。とりわけ血小板減少，白血球減少が各々50%に認められた。これに対し腎毒性は予想されたように軽度であった。また消化器症状は血液毒性に次いで頻度が高く，悪心・嘔吐が46%，食欲不振は38%に認められた。

以上より254-Sは頭頸部癌に対し有用な薬剤と判断し，引き続きLate Phase II Studyを実施中である。

090 手術非適応原発性肝癌に対するTAEに併用したレンチナン®動注療法2年半の成績

植田俊夫[1]・渡辺　均[2]・野口正彦[3]
大島　進[1]
関西労災病院外科[1]，放射線科[2]，内科[3]

目的：手術非適応原発性肝癌に対するTAEに併用したレンチナン動注療法の効果を明らかにすること。

対象：'86年6月から'88年11月末までに一定の手技でTAEを施行した術後再発例は含まない手術非適応原発性肝癌40症例。

方法：対象症例を，封筒法によりTAEにレンチナンの動注を併用するI群（21例）と併用しないII群(19例)に分類した。最初の血管造影の日を起点にした生存率の差を，I・II群間で，カプランマイヤー法により検定した。TAEは，全例にアドリアシン® 30～40 mg，リピオドール®4～8 ml，Gelfoam細片の順に動注した。レンチナンは，アドリアシンに続いて10 mgを生食に溶解して動注した。

結果：1） I・II群間の症例の年齢分布，性別，症例毎のTAEの回数の分布に統計学的有意差はなかった。2） I・II群間の生存率に有意の差はなかった。3） 生存率は，観察開始700日前後を除いて常にI群すなわちレンチナン投与群の方が高値であった。

考察：封筒法によるレンチナンの併用，非併用の振り分けが行なわれた手術非適応原発性肝癌は63例であり，方法に述べた一定の内容のTAEを施行したものは，本研究の対象にした40症例であった。また，反復TAEは，できる限り3～4か月毎の施行を目標にしたが現実的には様々な間隔となった。しかし結果に述べたごとく，I・II群間では症例毎のTAEの回数の分布に有意の差はなかった。かくのごとく背影因子を揃えて得られた結果が，統計学的有意差はないもののレンチナンの有用性を示唆する結果であった。したがって，次の目標を5年間に定めて，封筒法による手術非適応原発性肝癌に対するレンチナン動注療法の効果の検討をさらに続けたい。

091 Stage III b乳癌におけるNeo-adjuvant therapyの成績

下妻晃二郎・冨永　健・林　和雄
神前　五郎
東京都立駒込病院外科

Stage III b乳癌は，III a乳癌と比べて局所の浸潤および進展の拡大が分類の基準になっているが，乳房切除にあたって，肉眼的にその浸潤範囲を正確に把握するのは困難である。当科では，術後の癌遺残の危険性を小さくする目的で，術前補助療法，いわゆるNeo-adjuvant therapyを施行してきた。今回，それらの成績をretrospectiveに検討し，意義を考察した。

対象症例は，1975～87年に治療を行なったStage III b乳癌92例で，そのうちNeo-adjuvant施行群は18例，非施行群は74例であった。施行群の治療内容は，化療単独7例，化療＋放治2例，化療＋卵摘2例，化療＋卵摘＋TAM 1例，化療＋TAM 4例，化療＋TAM＋OK432 1例，化療＋TAM＋Bestrabucil 1例であった。施行群全体の成績は，PR 10例(55.6%)，MR 2例（11.1%），NC 3例（16.7%），PD 1例（5.6%），判定不能（観察期間不足など）2例であり，PR症例とMR以下の症例の予後を比較すると，有意差はないものの，PR群が比較的良好であった。治療法別成績では，化療単独例では7例中1例(14.3%)，化療＋放治例では2例中1例がPRであったのに対して，化療に何等かの内分泌療法を併用した症例をまとめると，9例中8例（88.9%）がPRであり，極めて高い有効率を示し，また予後も良好であった。Neo-adjuvant施行群と非施行群の背景因子をみると，年齢，閉経状態，組織型，n，術後補助療法に差はなかったが，非施行群にER陽性例，拡大乳切例が多く，二次的炎症性乳癌8例はすべて施行群に含まれていた。5年生存率は，施行群は62.9%，非施行群は46.6%(平均追跡期間は各々，58.9か月，84.6か月）であり，有意差はないものの施行群にお

いて予後がよい傾向が認められた。

以上の結果より，Stage III b 乳癌に，内分泌療法を併用した化学療法を Neo-adjuvant therapy として施行することにより，予後の向上が期待できると考えられた。

092 アドリアマイシン包埋リポソームを用いた婦人科悪性腫瘍の化学療法の検討

上野直樹・藪下廣光・野口昌良
中西正美・石原　実・飯田貴史*
林　　豊*・黒野昌要*・八木國夫*
愛知医大・医，産婦人科，応用生化研*

抗腫瘍剤として広く用いられているアドリアマイシン（ADM）は心毒性，骨髄抑制等の副作用によりその使用が制限され，また静注後血中より速やかに消失するという問題がある。そこで以前より脂質二重膜からなるリポソームに ADM を包埋させることにより副作用の軽減と血中および腫瘍内濃度の増加をはかることを目的として *in vitro*, *in vivo* で基礎的に検討してきた。その結果，リポソームに包埋された ADM の血中および腫瘍内濃度は ADM を単独に投与した場合よりも高く維持され，心臓の ADM 濃度は逆に ADM 単独にくらべて減少した。また ADM 投与による体重減少はリポソームに包埋された ADM では軽微であり，抗腫瘍効果はリポソームに包埋させても低下しなかった。これらのことより ADM 包埋リポソームは臨床上有用と考え，今回卵巣腫瘍の患者に対して ADM 包埋リポソームを投与した。投与法としては卵黄ホスファチジルコリン/コレステロール/サルファタイド（モル比 5：4：1）から成るリポソームに ADM を包埋させ，ADM 量として 35 mg ～ 40 mg を点滴静注した。点滴静注後の血中濃度を経時的に測定するとともに各血球成分，肝機能，腎機能，腫瘍マーカー等の検査を行ない ADM 包埋リポソームの副作用，抗腫瘍効果について検討した。その結果，点滴静注後の血中 ADM 濃度は ADM 単独の場合にくらべて高濃度かつ長時間維持された。また ADM 包埋リポソームの投与による急性毒性等もみられず，広く臨床応用される道が開かれたと考えられる。

093 各種臨床検査推移からみた悪性卵巣腫瘍に対する CDDP を中心とした化学療法の意義

西野理一郎・衣笠　万里・木村あずき
大津　文子・長谷川和男・武内久仁生
兵庫県立成人病センター産婦人科

近年，悪性卵巣腫瘍の化学療法に CDDP を併用するようになってから，その直接的効果において著効例の報告が多くなされてきている。そこで我々は悪性卵巣腫瘍患者の各種臨床検査推移から CDDP を含めた化学療法の意義を検討した。対象は CDDP を併用して化学療法を行なった悪性卵巣腫瘍患者 18 例で，その内訳は初発癌は 15 例で，内 10 例は完全摘出群，3 例は不完全摘出群，2 例は試験開腹症例で，再発癌は 3 例であった。完全摘出 10 例に対しては再発予防のため補助化学療法として，いわゆる PAC 療法を 1～2 クール施行した。不完全摘出 3 例，試験開腹 2 例，再発癌 3 例，計 8 例の評価可能症例に対しては寛解導入化学療法として PAC 療法を 3 ～ 6 クール施行した。なお PAC 療法は CDDP 50 mg/m², adriamycin 40 mg/Kool, cyclophosphamyide 500 mg/m² を 3 週間ごとに点滴静注するのを原則とした。臨床進行期を 1985 年 FIGO 分類でみると，I a 期 2 例，I c 期 4 例，II c 期 4 例，III b 期 2 期，III c 期 2 例，IV期 1 例，再発癌 3 例で，組織型の内訳は漿液性嚢胞腺腫（LPM）1 例，漿液性嚢胞腺癌 7 例，ムチン性嚢胞腺癌 1 例，類内膜癌 2 例，類中腎癌 3 例，未分化癌 2 例，未分化胚細胞腫 1 例，顆粒膜細胞種 1 例であった。各種臨床検査推移から CDDP 投与による臨床的効果をみると，手術で完全に腫瘍を摘出できなかった症例や腹水，胸水の認められる進行癌や再発癌症例でも治療前高値を示した腫瘍マーカー値が CDDP 投与によって比較的速やかに低下する傾向がみられ，奏効率は初発癌で 60%，再発癌で 66.7%認められ，全体で 62.5%であった。一方 CDDP 投与による副作用をみると重篤な腎機能障害，骨髄抑制や消化器症状はみられなかったが，症例によってはそれらの回復のため次の治療クールへの開始が遅れたものもみられた。これらのことから CDDP を含む化学療法は比較的進行した悪性卵巣腫瘍に対して直接的効果には著しいものがうかがえ，今後は他の療法と併用してその長期予後の改善が期待できるものと考える。

094 原発性非小細胞肺癌に対する cisplatin, carboplatin 併用療法の pilot study

吉森浩三・吉村　明修・渋谷昌彦
弦間昭彦・仁井谷久暢
日本医科大学臨床病理科

山野義光・長谷川浩一・坪井栄孝
坪井病院内科

目的：非小細胞肺癌患者に対して，cisplatin (CDDP)，carboplatin (CBDCA) 併用療法の pilot study を行なった。

対象：非小細胞肺癌患者13例で，男性8例，女性5例，PS 0-1 10例，PS 2-3 3例，臨床病期III B期3例，IV期6例，術後再発4例，また未治療7例，既治療6例であった。

方法：投与法は day 1 に充分な水分負荷とともに，CBDCA 300 mg/m²～ 350 mg/m²，CDDP 80 mg/m²を連続的に投与し，4週毎に繰り返した。

結果：CBDCA 300 mg/m², CDDP 80 mg/m²群は8例に投与され，効果は PR 3 例，MR 2 例，NC 3 例となり，奏効率は 37.5%であった。主な副作用は骨髄抑制であり，Grade 3 の白血球減少が3例，Grade 3 の血小板減少が2例，Grade 3 の貧血が2例に認められた。CBDCA 350 mg/m²，CDDP 80 mg/m²の群は5例にて，効果は PR 1 例，NC 4 例となり，副作用は Grade 3 以上の白血球減少を3例，Grade 3 の血小板減少を2例，貧血を1例認めた。

結論：我々は Vitro においては CDDP，CBDCA の併用効果の検討で相加効果を認め，今回の併用療法の Dose limiting factor は骨髄抑制で，最大耐量は CDDP 80 mg/m²，CBDCA 350 mg/m²と思われ，combination phase II study の Dose schedule は CDDP 80 mg/m²，CBDCA 300 mg/m²が適切と思われた。

095 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・山崎博之・高崎信子
尾関博重・青山辰夫・佐野全生
船越　哲・海渡裕郎・多田則道
稲本幸雄・磯貝行秀
東京慈恵医科大学第3内科

目的：胸・腹水の細胞診，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，血液生化学検査によって充分に検索したにもかかわらず，原発病巣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日目に静注投与，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日目まで連日静注投与として，以上を3～4週毎に施行した。

結果：評価可能症例は，16例であった。年齢の中央は58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 4 例，NC 6 例，PD 6 例であり，奏効率は 25%であった。50%生存期間は Kaplan-Meier 法にて 3.7 か月であった。剖検例は9例（56%）であり，原発巣を同定できたのは7例であり，膵臓，肺臓が各々3例，乳腺が1例であった。本療法の副作用は脱毛，胃腸障害，骨髄抑制，口内炎が認められたが，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。

096 MMC を使用した温熱療法の抗腫瘍効果

小林国力・藤本　茂・セレスタ RD
国分和司・木内宗三郎・金野千行
太田正保・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*

Mitomycin C (MMC) は温熱との併用によって相乗的な抗腫瘍効果の認められる化学療法剤の代表的なもののひとつである。演者らは胃癌の腹膜播種や癌性腹水に対して腹腔内温熱灌流 (intraperitoneal hyperthermic perfusion-IPHP) を施行しており，その際，抗腫瘍効果を増強する目的で灌流液中に MMC を添加している。この IPHP における制癌効果を histo-cytologic に検討するために，継代移植ヒト胃癌腫瘍に対して MMC を加えた温熱化学療法を施行してその組織学的変化を検討し，さらに臨床的に IPHP 前後の腹腔内細胞の変化を検討した。

実験方法と対象症例：Nude mouse に継代移植したヒト胃癌腫瘍 (H-23) を用い，これを可及的に fragment としたものをそれぞれ 3 μg/ml，5 μg/ml の MMC 中で，45℃，120 分間の温熱を加えた。加温後 37℃で 24 時間培養しその組織学的変化を観察し

た。一方，臨床では術前の腹水中または術中の洗浄細胞診において癌細胞を認めた胃癌8例を対象とした。10 μg/ml の MMC を含む灌流液 3,000 ～ 4,000 ml で 120 分間 IPHP を施行した。流入温 46.3 ～ 47.5℃，流出温 44.0 ～ 46.0°C とした。IPHP 施行直後および 12 時間後，24 時間後に腹腔内浸出液を採取し，腹腔内細胞の変化を観察した。

成績と考察：継代移植ヒト胃癌腫瘍を用いて MMC を加えた温熱化学療法を施行した実験では組織学的に著明な変性壊死を認め，5 μg/ml の MMC では 3 μg/ml に比べてさらに著しい変化を認めた。また術前腹腔内に癌細胞を認めた8例全例で術後の浸出液中に悪性細胞は認めなかった。これにより IPHP における腹腔内癌細胞に対する抗腫瘍効果が確認された。

097 THP-ADM による FAM 療法の検討

大橋泰彦・伊藤恵一・西　一郎
鑑江隆夫・中尾　功
癌研究会附属病院内科

目的：癌化学療法のプロトコール作成にあたっては副作用の少ないことが望まれる。THP-ADM（テラルビシン）の導入にあたって，FAM 療法の ADM に代えて THP-ADM を使用したらどうなるかについて検討を加えた。

方法：プロトコールとしては THP-ADM の Phase I および Phase II Study を参考にして，THP-ADM 30 mg/m² day 1，MMC 7 mg/m² day 1 および 5-Fu 350 mg/m² day 1 ～ 5 を 4 週間毎に繰り返し投与することを原則とする三者併用療法とした。

結果：胃癌2例，肺癌2例，直腸癌1例，転移性肝癌1例の計6例に投与した。Response は，それらがいずれも second line の投与であること，また投与回数が 2 ～ 5 コースとまだ充分でないためか，PR が1例のみであった。

副作用については，消化器症状として食欲不振が Grade 3，1例，Grade 1，3例であり，悪心・嘔吐は2例であったが，Grade 1 に止まるものであった。下痢は Grade 1 を1例認めた。

血液毒性としては，白血球減少を全症例に認め，Grade 4，1例，Grade 3，3例，Grade 2，2例とかなり著明であった。血小板減少は Grade 3，1例，Grade 1，2例であり，血色素減少は Grade 1 を2例に認めた。脱毛については Grade 1 のものが1例あったのみであったが，今までの最高投与量は THP-ADM 260 mg にすぎず，なお投与量を重ねて検討する必要がある。

肝障害に関しては，肝病変の進展が見られた症例であったために，本プロトコールによるものかどうかは不明である。

以上，血液毒性に関して従来の FAM 療法とほぼ同程度と思われるが，その他の毒性に関しても必ずしも少ないとは思われなかった。あとは Response に関して従来の FAM 療法と比肩しうるかどうか，さらに検討を加えたい。

098 膀胱腫瘍に対する経口抗癌剤（5′-DFUR）の効果

越智淳三・三枝道向・小橋賢二
吉本　純・松村陽右・大森弘之
岡山大学医学部泌尿器科
OUCC Group

5′-DFUR は合成弗化ピリミジン誘導体で腫瘍組織内で pyrimidine nucleoside phosphorylase（PyNPase）により 5-FU に変換され抗腫瘍効果を示す抗癌剤である。すでに胃癌，結腸・直腸癌，乳癌に有効との報告がある。今回我々は，膀胱腫瘍に対して 5′-DFUR を使用する機会を得たので，その近接効果について検討した。対象は膀胱腫瘍 23 例（男 18 例，女 5 例）であり，年齢は 42 ～ 85 歳（平均 65.4 歳）であった。投与量は 1,200 mg/日または 900 mg/日，投与方法は，1） 連続投与，2） 2 週間連続投与・2 週間休薬の 2 方法とした。評価可能症例は 19 例。臨床効果は CR 1 例，PR 3 例，NC 6 例，PD 9 例で，奏効率 21.1%であった。投与法別では，CR 例，PR 例ともに 1,200 mg/日，間欠投与症例であった。効果発現までの期間は，CR が 8 週間，PR が 4 週間 2 例，8 週間 1 例であった。前治療なし 14 例中，CR 1 例，PR 2 例を認めた。前治療あり 5 例中 1 例に PR が認められたが，この症例は前治療として 5-FU 系薬剤投与例であった。副作用は，自覚的には下痢 3 例，心窩部痛 3 例，ふらふら感 1 例，他覚的副作用として赤血球減少 4 例，白血球減少 2 例，GOT，GPT 上昇 1 例，総ビリルビン上昇 5 例を認めたが，いずれも軽度でかつ可逆性であった。また，膀胱全摘患者において，腫瘍内 PyNPase 活性，5-FU 濃度を測定したが，いずれも隣接正常組織に比し高値を示した。

以上より，5′-DFUR は膀胱腫瘍に対し有用な経口抗癌剤と考えられた。さらに症例を重ね検討する予定である。

099 尿路性器癌に対する methotrexate, etoposide, cisplatin 併用療法の経験

佐々木昌一・和志田裕人・渡辺秀輝
野口 幸啓・堀 武
安城更生病院泌尿器科

尿路性器癌に対する化学療法の報告は多いが治療成績は必ずしも満足のいくものではない。我々は methotrexate (MTX), etoposide (VP-16), cisplatin (CDDP) の3剤併用療法 (以下 MEC) を行なっているのでその経験を報告する。

投与方法：MTX 300 mg/body を第1日目に，VP-16 100 mg/day/body を第2～6日目に，症例によっては2～4日目に，CDDP は第2～6日目に時間1 mg で持続投与し (計125 mg/body)，これを1コースとした。MTX 投与後 leucovorin 30 mg でのうがいを6時間毎に，さらにメイロンによる尿アルカリ化を，血中 MTX 濃度が 10^{-6}M 濃度以下になるまで施行した。3～4週ごとに3コース行なうことを原則としたが，コース終了毎に効果判定を行ないその後の治療を検討した。

対象：膀胱癌3例 (膀胱全摘後骨盤内リンパ節転移の2例と後腹膜～ Virchow リンパ節転移の1例)，stage C または D 前立腺癌の5例，陰茎癌2例，精巣腫瘍術後肺転移1例・後腹膜～ Virchow リンパ節転移の1例，腎癌術後肺転移1例であった。効果判定は小山・斉藤班による判定基準に従った。

成績：CR は膀胱癌2例と前立腺癌1例，PR は前立腺癌1例と精巣腫瘍1例，NC は腎，前立腺，陰茎，精巣腫瘍の各1例，PD は膀胱癌1例と前立腺癌1例，判定不能は前立腺癌1例と陰茎癌1例であった。

副作用：全例に脱毛，嘔吐，骨髄抑制がみられた。2例が敗血症で死亡したが，VP-16 300 mg 投与にしてからは骨髄抑制は軽度となった。

結論：MEC による奏効率は，膀胱癌67%，前立腺癌・精巣腫瘍各50%，陰茎癌・腎癌各0%で，進行性尿路性器癌に対する本療法は有用であり，今後検討する価値のある治療法と考えられた。