

第36回日本化学療法学会東日本支部総会

会期：平成元年10月13, 14日

会場：新潟県民会館, 新潟市音楽文化会館

会長：大石正人（新潟大学医学部眼科学教室 助教授）

一般演題

022 Enzymeimmunoassay および bioassay
による isepamicin 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

目的：アミノ配糖体系抗生物質 isepamicin の血清中濃度、尿中濃度を EIA および bioassay (BIA) により測定した。

方法：EIA は家兎抗 isepamicin 血清を作製し 2 重抗体法による UV 法により測定した。BIA は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする Agar well 法により測定した。薬物力学検討は One compartment model により算出した。

結果：男子健康成人 3 名に isepamicin 200 mg 筋注時の血清中濃度は、EIA では 1 時間にピーク値に達し平均 9.71 $\mu\text{g/ml}$ 、一方 BIA では 30 分で平均 8.15 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示した。8 時間後でも EIA 0.94 $\mu\text{g/ml}$ BIA 0.9 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。

尿中濃度は投与後 1 時間に両測定方法共にピーク値を示し、EIA では平均 838 $\mu\text{g/ml}$ 、BIA では 1,006.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。8 時間までの尿中回収率は EIA 95.5%、BIA 91.8%であった。

EIA と BIA とによる測定の相関係数は、血清 ($r =$

0.983)、尿 ($r = 0.955$) であり高い相関係数を示した。薬物力学定数に関しては $T_{1/2}$ は EIA 2.04 時間、BIA 2.17 時間であった。また AUC は EIA 35.6 ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)、BIA 32.7 ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) であった。

考察：Isepamicin のモニターに関しては EIA が臨床上有用な方法である。

023 精製人腎 GST に対する抗生剤, organic anion の影響について

西谷 肇・芳賀 敏昭・宮司 厚子

大谷津功・馬場ますみ・上田雄一郎

野末則夫・斧 康雄・国井 乙彦

帝京大学第 2 内科

目的：腎近位尿細管からの抗生剤, organic anion の排泄機構を調べる目的で、近位尿細管細胞質内に存在する glutathione S-transferase (GST) を人腎より精製し抗生剤と organic anion の人腎 GST に対する影響を調べた。また人肝 GST も合わせて精製し腎 GST と比較検討した。

方法：人腎 GST は人腎 11 万 G 上清を affinity column と等電点 column を通し pI 8.4 と pI 4.9 の 2 種の GST を得た。また人肝 GST は同様の方法で pI 8.4 ~ 9.0 の GST を得た。抗生剤として CPZ, PCG, PAS などを、organic anion として Bilirubin, ICG, PAS, probenecid, PHA を用い各種物質の GST 活性に対する阻害を s/v-s plot, Dixon plot を用い、阻害定数 (Ki) と阻害型を調べ検討した。

成績：probenecid, PAS, PCG はともに 3 種の GST を阻害し、その中では probenecid が最も小さい Ki 値を示した。PSP, PHA も 3 種の GST を同等に阻害したが Ki 値は PSP の方が小さかった。肝排泄型の Bilirubin, ICG は肝 GST を強く阻害し、腎 GST (pI 8.4)、腎 GST (pI 4.9) の順に Ki 値は大きくなった。各種抗生剤では CPZ, CPM は 3 種の GST 活性を明らかに阻害したが PIPC, ASPC の GST 活性阻害は明らかではなかった。

考察：今回の検討では近位尿細管分泌をみるもので

は腎 GST の pI 8.4 と pI 4.9 ではほぼ同等の GST 活性化阻害がみられ、Bilirubin, ICG では肝 GST に明らかに強い阻害を示した。近位尿管からの排泄には細胞膜が limiting step として働くともいわれるが、腎 GST が近位尿管細胞質内の carrier protein としての役割を担っている可能性はあると考えられた。

024 人腎 11 万 G 上清 (サイトゾール分画) に対する PSP, probenecid, PCG, FMOX および PAS の結合についての検討

芳賀 敏昭・西谷 肇・野末 則夫
馬場ますみ・上田雄一郎・大谷津 功
宮司 厚子・斧 康雄・国井 乙彦

帝京大学第2内科

目的：前回まで我々、人腎 glutathione S-transferase (GST) 活性を PSP, probenecid, PCG, その他薬剤が阻害することを示した。今回は人腎サイトゾールへの薬剤の結合につき検討したので報告する。

方法：人腎サイトゾール分画と PSP, probenecid, PCG, FMOX, PAS の結合を限外濾過法 (遠心型結合蛋白試験器 MPS-1 : アミコン社製) にて遊離型 PSP 濃度を測定し各薬剤の影響をみた。また、¹⁴C-PCG を用い Centrifuge column 法で結合 PCG を測定し、PSP, probenecid, PAS による結合 PCG 量への影響を検討した。

結果：限外濾過法で、probenecid, PCG, FMOX, PAS は、人腎サイトゾールへの PSP の結合を阻害した。m mol 当りの阻害率は、probenecid 1.85 (%), PCG 0.36, FMOX 1.25, PAS 0.13 であった。Centrifuge column 法による結合 PCG 測定でも、PSP, probenecid, PAS は、人腎サイトゾールへの PCG の結合を阻害した。

考察：今回の成績は、PSP, probenecid, PCG, FMOX および PAS が、人腎サイトゾール中において、共通に結合する蛋白が存在することを示している。

025 微生物自動増殖解析システムを用いた PAE の測定方法

大久保豊司・渡辺正人・橋本 一*
井上 松久

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設, *同 微生物

目的：PAE は化学療法剤の新しい作用機作の一つとして注目されている。PAE の測定は K_{UEUZI} の方法 (薬剤処理により菌が 1 log 増殖する時の未処理菌との時

間差 (生菌数法) により行われてきた。この方法は多数の菌を同時に測定するのが困難であるため、今回、微生物自動増殖解析システム (Bioscreen C ラボシステム・ジャパン=増殖曲線法) を用い *S. aureus*, *E. faecalis* に対する各 MLS 系薬剤の PAE について検討した。

材料・方法：*S. aureus* MS 353 および *E. faecalis* MS 19501 に対する EM, JM, RKM の PAE を生菌数法と増殖曲線法とで比較し、薬剤処理濃度および殺菌力も合わせて検討した。また、臨床分離株について PAE を増殖曲線法で求めた。

結果：増殖曲線法では、希釈した菌液のそれぞれの増殖曲線の一定濁度に達するまでの時間と菌数は直線関係 (比例) にある。薬剤処理後の生菌数から一定濁度に達するまでの時間を検量線より測定し、この菌の一定濁度に達する実際の時間との差を PAE とした。

生菌数法は菌が薬剤処理により 1 log 増殖する間にどれだけ影響を受けるかに対して、増殖曲線法は薬剤処理による菌の増殖に影響がなくなるまでの時間で示される。*S. aureus*, *S. faecalis* 共に生菌数法と増殖曲線法で求めた PAE の相関係数は 0.97~0.99 であった。増殖曲線法において一定 OD₅₄₀=0.3 および 0.6 に達する時間は平行関係にあり、これらの PAE の相関係数は 0.99 であった。PAE は対数期であればどの OD でも一致した。

026 Cefoperazone の胆汁中移行におよぼす コルヒチンの影響

西谷 肇・宮司 厚子・芳賀 敏昭
野末則夫・馬場ますみ・上田雄一郎
大谷津功・斧 康雄・国井 乙彦

帝京大学第2内科

目的：Cefoperazone (CPZ) の肝細胞内輸送に関し vesicle を移動させる機能をもつ microtubules に関連した経路があるかどうかを検討した。

方法：SD rat (9 週齢) にコルヒチン (3 mg/kg, i.p.) を 3 時間前に投与し microtubules を破壊したコルヒチン群と、肝細胞内で vesicle により輸送される分泌型 IgA (精製ヒト分泌型 IgA) を 1.25 mg/Rat 静注 (2 分前) した IgA 群とに、CPZ (20mg/kg) を静注しその後 15, 30, 45, 60, 90, 120 分後に胆汁を採取し HPLC にて CPZ 排泄量を測定し control 群と比較検討した。

成績：コルヒチン群では 60 分までは時間および時間あたりの CPZ 胆汁中排泄量は抑制される傾向がみ

られ90分以降はわずかに増加した。120分までの回収率でみるとコルヒチン群では $67.9 \pm 8.3\%$ と有意($P < 0.05$)に減少していた(control群; $84.1 \pm 9.3\%$)。

一方IgA群でも45分までの体重および時間あたりのCPZ胆汁中排泄量は抑制される傾向がみられ、120分までの回収率は $69.2 \pm 8.3\%$ と有意($P < 0.05$)に減少していた。またコルヒチン、IgA投与の胆汁排出量におよぼす影響について調べたところコルヒチン群では減少傾向がみられた。

考察: microtubulesはpinocytosisやvesicleの細胞内移動に関係することで細胞内物質輸送に関連しているが、microtubulesを破壊するコルヒチン投与群、およびvesicleにより輸送されるIgA併用投与群でCPZの胆汁中排泄が抑制される傾向がみられたことはCPZの肝細胞内輸送にmicrotubulesやvesicleの関与する経路が存在する可能性を示唆していると考えられた。

027 Cefpiramideの胆汁中移行におよぼすcolchicineの影響

宮司厚子・西谷 肇・芳賀 敏昭
野末則夫・馬場ますみ・上田雄一郎
大谷津功・斧 康雄・国井 乙彦
帝京大学第2内科

目的: 胆汁移行型抗生物質であるcefpiramide (CPM)の肝内輸送に関して以下の検討を行った。i) microtubulesの関与、ii) 他剤(BSP, ICG, bilirubin)併用の影響

方法: SD rat雄 (BW 309 g~474 g)を用いた。まず、colchicine (3 mg/kg)を前投与しmicro-tubulesを破壊させた群に3時間後にCPM (20 mg/kg)をi.v.し、その15, 30, 45, 60, 90, 120分後に胆汁を採取した。次にBSP (35 mg/kg), ICG (25 mg/kg), bilirubin (20 mg/kg)をi.v.し、10, 20, 30, 45, 60, 90, 120分後に胆汁を採取し、CPMの胆汁排泄量、胆汁中回収率を測定した。

結果: Control群と比較すると①colchicine投与群ではCPMの胆汁排泄量、回収率ともに統計学的有意差を認めなかった。②BSP投与群ではCPM胆汁排泄量の45分値までと回収率の120分値までが有意に抑制されており120分における回収率はcontrol 57.1%に対しBSP群では25.2%であった。③ICG投与群では双方の120分値までが有意に抑制されており、120分値を比較するとcontrol 57.1%に対しICGの回収

率は22.5%であった。④bilirubin投与群では胆汁排泄量の30分値までと回収率の90分値までが有意に抑制されており、90分における回収率はcontrol 53.0%に対しbilirubin群では37.0%であった。

考察: 上記の結果より、CPMの肝内輸送にはmicrotubulesの関与はそれほど大きくないと考えられた。一方、BSP, ICG, bilirubinは肝GSTと結合して胆汁中に排泄されることが知られているが今回これらの物質とCPMの併用投与によりCPMの胆汁内排泄、回収率が有意に抑制されたことより、CPMもまた肝GSTと結合し胆汁中に排泄される可能性が示唆された。

028 長時間作用型セフェム剤CTRX, CPM, CTTの血液、胆汁、および腹腔内浸出中移行について

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・千島由郎・阿久津昌久
新井 尚之・田中 隆・坂部 孝
日本大学第3外科

目的: 血中半減期の長いCTRX, CPM, CTTの血液、胆汁および腹腔内浸出液中濃度を経時的に投与後24時間まで測定し比較検討した。

方法: 血液中濃度は健康成人5例を、胆汁中濃度はTチューブ挿入症例5例を、腹腔内浸出液中濃度は開腹手術症例43例を対象とし、各薬剤2gをone shot静注し、血液中濃度と胆汁中濃度はHPLC法で、腹腔内浸出液中濃度はbioassay法で測定した。

結果: CTRXの血液中濃度は15分値が $237.4 \mu\text{g/ml}$ でその後半減期8.4時間で漸減し、24時間値は $29.0 \mu\text{g/ml}$ であった。CPMの血液中濃度は15分値が $287.8 \mu\text{g/ml}$ でその後半減期7.3時間で漸減し24時間値は $26.8 \mu\text{g/ml}$ であった。CTTの血液中濃度は15分値が $201.9 \mu\text{g/ml}$ でその後半減期4.1時間で漸減し24時間値は $4.7 \mu\text{g/ml}$ であった。CTRXの胆汁中濃度は投与後1時間でピーク値の $635.1 \mu\text{g/ml}$ を示し、24時間値は $53.9 \mu\text{g/ml}$ であった。CPMの胆汁中濃度は投与後2時間でピーク値の $1,025.2 \mu\text{g/ml}$ を示し、24時間値は $144.7 \mu\text{g/ml}$ であった。CTTの胆汁中濃度は投与後30分でピーク値の $584.8 \mu\text{g/ml}$ を示し、24時間値は $14.7 \mu\text{g/ml}$ であった。CTRXの腹腔内浸出液中濃度は30分でピーク値の $84.3 \mu\text{g/ml}$ を示し、24時間値は $3.93 \mu\text{g/ml}$ であった。CPMの腹

腔内浸出液中濃度は1時間でピーク値の107.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、24時間値は2.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。CTTの腹腔内浸出液中濃度は15分でピーク値の116.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し24時間値は3.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

考察：血液中濃度の最高値はCPMが最も高く、CTRX、CTTの順になっていたが、半減期はCTRX、CPM、CTTの順になっており24時間値でもCTRXが最も高濃度を持続していた。胆汁中濃度はCTRXとCTTはほぼ同じような移行を示したがCPMはピーク値、24時間値ともにきわめて良好な移行を示した。腹腔内浸出液中濃度はCTTは静注後すみやかに移行し、15分でピークを示しその値も最も高い値であった。しかし24時間値ではCTRXが最も高い値を示していた。

029 開心術におけるフロモキシセフの心嚢液・右心耳への移行性について

奥田恵理哉・吉津 博・羽鳥信郎
芳賀 佳之・志水正史・岡田和滋
草間 良品・玉置 洋・田中 勸
防衛医科大学第二外科

目的：人工弁、人工血管などの人工物を用いることが多い開心術では、感染が起これば致命的となる可能性が高く、予防的抗生物質の投与はきわめて重要である。その使用する抗生物質の心嚢液、心筋への移行性を検討することは、投与方法を決める上で有用である。

今回開心術加刀前投与されたフロモキシセフ(FMOX)の組織移行性を検討し、投与時期・量を決める一助とする。

方法：開心術14例に麻酔開始より加刀までの間にFMOX 2gを静注投与した。サンプリングは心膜切開時に心嚢液と血液を採取、上大静脈カニューレ挿入時に右心耳片と血液を採取し、それぞれの濃度測定用とした。さらに人工心臓充填液中に2g投与し、体外循環開始後120分までの血液を経時的に採取した。

結果ならびに考察：心嚢液は、初回FMOX投与後20~55分の間に採取したが、時間的な濃度の変化は認めなかった。右心耳は50~168分の間に採取したが、60~90分で高値を示した。それぞれの最低値は心嚢液は50分での5.8 $\mu\text{g/ml}$ 、右心耳は168分での8.1 $\mu\text{g/g}$ であり、黄色ブドウ球菌を含む一般の主な起因菌のMIC₉₀は充分カバーしていた。

血中濃度は、初回FMOX投与により5分後184 \pm 52 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し、以後30分94 \pm 34、60分71 \pm 34と漸減するが、体外循環開始により再び5分後170 \pm

51と高値を示し、30分127 \pm 36、60分100 \pm 26、120分67 \pm 20と漸減した。それぞれのピーク値には有意差を認めなかったが、30分値と60分値の比較では体外循環開始後のほうが有意に高値を示した(P<0.01)。体外循環開始後120分までの血中濃度では、メチンリン耐性黄色ブドウ球菌のMIC₉₀をほぼカバーできており、体外循環回路内へのフロモキシセフ2g追加投与は有用であると考えられた。

030 化学療法剤の眼内動態に及ぼす因子の検討

I メラニン色素の関与一

村野秀和・福田正道・佐々木一之

金沢医科大学眼科

目的：全身的、あるいは局所的に投与された薬剤は、いったん眼内へ移行した後、各眼組織内へ分布、吸収されるが、ある種の薬剤はメラニン色素を含む組織等へ非特異的に吸着され、その結果、薬剤の移行動態、あるいは薬理活性に影響をおよぼすことがある。今回、メラニン色素と各種化学療法剤との親和性、メラニン色素と結合した薬剤の抗菌活性の変動について検討した。

方法：有色、および白色家兎に20mg/kgのLFLXを経口投与し、薬剤の眼組織内濃度をHPLC法により経時的に測定、その移行濃度値を比較検討した。また、メラニン色素と4系統11種の化学療法剤との親和性について、各薬剤と合成メラニン(SIGMA社製)を反応させ、その結合率を比較した。さらに、メラニン色素の薬剤の抗菌活性に対する影響は*B. subtilis* ATCC 12432と*E. coli* NIHJ JC-2に対する活性をbioassay法により検討した。

結果：有色家兎眼でのLFLXの眼組織内移行は白色家兎眼でのそれより高値を示した。また、今回検討したすべての化学療法剤とメラニン色素との間には親和性がみられた。特に、アミノ配糖体系抗生剤は親和性が高かった。また、薬剤の抗菌活性の低下はアミノ配糖体系抗生剤においてのみ見られた。

結論：薬剤の眼組織内移行動態の検討には白色家兎が用いられていることが多いが、化学療法剤にかぎらず各薬剤のこの種の検討には有色眼との差についても考慮する必要がある。

031 ニューキノロン剤の家兎における眼内動態

町田正明・草嶋久生・内田 広

杏林製薬(株)中央研究所

大石正夫

新潟大学眼科

目的：ニューキノロン剤の眼感染症に対する臨床応用の可能性を探るため、薬剤として fleroxacin を用い、家兎に全身または局所投与した際の眼内動態につき検討した。

方法：1) 正常家兎に fleroxacin 20 mg/kg を単回および4日間連続経口投与、2) アロキサンによる糖尿モデル家兎に 20 mg/kg を単回経口投与、3) 正常家兎眼に 0.3% 水溶液を 5分毎5回点眼した。それぞれの投与終了後、所定時間で眼球を摘出し、各組織中の薬物濃度を測定した。濃度測定は、高速液体クロマトグラフィー法により行った。

結果：1) 正常家兎において単回経口投与後のピーク血清中濃度 2.22 $\mu\text{g/ml}$ に対して、ピーク眼組織中濃度は、外眼部で 0.92 (角膜)~2.21 $\mu\text{g/g}$ (外眼筋)、眼球内部では 0.17 (水晶体)~0.82 $\mu\text{g/g}$ (網膜脈絡膜)であった。連続投与後に、眼組織における fleroxacin の消失の遅延および蓄積は認められなかった。2) 糖尿モデル家兎における fleroxacin の眼内移行は、正常家兎と類似していた。3) Fleroxacin 点眼後、眼組織におけるピーク濃度は、外眼部で 1.32 (外眼筋)~19.2 $\mu\text{g/g}$ (角膜)、眼球内部では 0.03 (硝子体)~4.29 $\mu\text{g/g}$ (虹彩・毛様体)であった。

考按：Fleroxacin の経口投与および点眼により、眼組織内に長時間にわたり、各種細菌に対する MIC₉₀ を越える濃度が証明された。さらに、同系他剤との比較結果についても報告する。

032 CFIX の口腔外科領域における組織移行性の検討

元地 茂樹・平田 義博

川崎病院歯科口腔外科

吉位 尚・中尾 薫・島田桂吉

神戸大学医学部口腔外科学教室

Cefixime (CFIX) は、藤沢薬品で開発された経口セフェム系抗菌剤で、各種 β -ラクタマーゼに安定で半減期が長く持続性のあることが特徴である。今回、本剤の歯科口腔外科領域における有用性を検討する目的で、

歯肉および手術創内濃度の測定を行ったのでその概要を報告する。

対象・方法：抜歯を中心とした小手術症例 70 例に、術前 CFIX 200 mg を食後服用させ、1~8 時間後に歯肉および手術創内に貯留した血液を唾液の混入を避け 8 mm thin の paper disc に採取、同時に肘静脈より採血を行った。血清は遠心分離後、手術創内 disc はそのまま bioassay 法にて濃度測定を行った。

結果・考察：平均血清濃度は投与後 1 時間で 0.57 $\mu\text{g/ml}$ 、5 時間で 2.42 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間で 0.70 $\mu\text{g/ml}$ を示し、3~7 時間値が最も高い結果であった。平均手術創内濃度は投与後 1 時間で 0.30 $\mu\text{g/ml}$ 、5 時間で 0.95 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間で 0.31 $\mu\text{g/ml}$ を示した。歯肉濃度は、投与後 1~2 時間では測定限界以下であったが血中移行の高い 3~7 時間では、測定限界以下~1.17 $\mu\text{g/ml}$ までの値を示し対血清比は、19.8~96.2% (平均 45.4%) であった。本剤に対する MIC 目標値を 0.2 $\mu\text{g/ml}$ とすると、手術創内では 2 時間~8 時間、歯肉でも 3~7 時間は有効濃度が得られる症例がほとんどであり、移行性の面から歯科口腔外科領域における有用性が示唆された。

033 Cefroxime axetil の口腔組織内移行に関する検討

菅野和幸・椎木一雄・山根伸夫

総合磐城共立病院歯科口腔外科

原 英 之

奥羽大学歯学部第 2 口腔外科

目的：新経口セフェム剤 Cefroxime axetil, (CXM-AX) の口腔外科領域における有用性を検討する目的で、口腔組織内濃度を測定し、薬動学的解析を試みた。

方法：Wistar 系ラット 1 群 3 匹、合計 18 匹に本剤 30 mg/kg を胃カテーテルを用い経口投与した。組織の採取は投与後 15 分、30 分、1、2、4、および 6 時間に行い、口腔組織として歯肉、舌、顎骨、頸部リンパ節、顎下腺を採取した。また同時に血清、肝臓、腎臓、を採取し比較した。濃度測定は bioassay により、方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする paper disk 法で行った。

成績：血清中の濃度は T_{\max} は、1.0 h、 C_{\max} は 6.95 $\mu\text{g/ml}$ 、AUC は 24.93 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。各組織内濃度を C_{\max} で比較すると腎臓において最も高く、次いで肝臓、血清、頸部リンパ節、顎下腺、舌、歯肉、顎骨の順であった。対血清比は各々 1.62、1.35、0.78、

0.62, 0.50, 0.42, 0.27であった。

034 小児科領域における minocycline 血中濃度に関する検討

佐藤吉壯

富士重工業健保組合総合太田病院小児科

磯畑栄一・金慶彰・横田隆大
楠木裕・岩田敏・秋田博伸
と川忠雄

慶応義塾大学医学部小児科学教室

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

近年、MRSAによる感染症が増加し、その治療に minocycline (MINO) を用いる機会が増加している。今回我々は、小児科領域における MINO の体内動態に関して検討したので報告する。対象はマイコプラズマ肺炎などで MINO の投与を必要とした患児 28 例で、年齢は 4 歳から 14 歳、体重は 15 kg から 63 kg である。MINO 顆粒および錠剤経口投与群では、投与後 1, 2, 3, 4, 12 時間に、静脈内投与群では、点滴静注開始後 1, 2, 3, 4, 12 時間に血中濃度を測定した。

また、尿中濃度および尿中回収率は MINO 投与開始後 6 時間まで、6 時間から 12 時間までを測定した。MINO 錠剤 4 mg/kg 投与時の血中濃度の推移は、投与後 1 時間がピークで 5.75~8.29 $\mu\text{g/ml}$ 、12 時間では 1.73 $\mu\text{g/ml}$ ~1.92 $\mu\text{g/ml}$ であった。MINO 顆粒 4 mg/kg 投与時の血中濃度の推移は、ピークで 2.30~2.46 $\mu\text{g/ml}$ を示し、12 時間では 0.59~0.82 $\mu\text{g/ml}$ となった。MINO 4 mg/kg、初回 1 時間点滴静注では、点滴静注終了時がピークで 7.65~8.17 $\mu\text{g/ml}$ 、12 時間では 1.26~1.41 $\mu\text{g/ml}$ となった。4 mg/kg の Loading dose に続いて 1.5 mg/kg を 12 時間毎に点滴静注した連続投与の場合には、血中濃度のピークはやはり点滴静注終了時にあり、6.41~7.28 $\mu\text{g/ml}$ で、12 時間で 0.67~1.00 $\mu\text{g/ml}$ となった。

尿中回収率は 12 時間までで 1.96~4.44 % であった。

以上より、小児科領域における MINO の血中濃度は、ピーク値が成人の値に比べ高値となり、尿中回収率は成人とほぼ同様かあるいはやや少ないという成績が得られた。成人領域では、MINO は胆汁への移行が良好で主な排泄パターンは糞便中で、80 % を超えるとされている。今回糞便中濃度の検討は行っていないが、尿中回収率から考えると同様のパターンと思われる。

035 FMOX 術前投与による肺組織内移行の検討

増田秀雄・尾形利郎・菊地敬一

高木啓吉・加瀬勝一・田中勸

防衛医科大学校第二外科

近年、耐性菌特にセフェム耐性黄色ブドウ球菌の出現が臨床問題になっていることから、FMOX の肺組織内移行について検討した。

対象は肺癌 8 例、気胸 3 例計 11 例で、平均年齢は 53.8 歳であり、肝腎機能などに問題のない症例が選ばれた。手術開始と同時に FMOX 2 g を点滴静注して 1 時間後の肺組織内濃度ならびに経時的な血中濃度の測定を行った。なお、測定法は Band culture により行った。

FMOX 2 g を 1 時間で点滴静注直後の肺組織内 FMOX 濃度は平均で 23.2 $\mu\text{g/g}$ であるのに対して、末梢血中 FMOX 濃度は 71.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中濃度は 30 分が平均 67.7、1 時間が 71.4、2 時間が 31.4、3 時間が 16.8、6 時間が 5.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお、1 時間における肺組織内 FMOX 濃度は 23.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、血中濃度の 32 % の組織内への移行を示した。全症例の 1 時間後の肺組織内の FMOX 濃度を見ると、1 例で 8.6 $\mu\text{g/ml}$ と 10 γ 以下の症例を認めるが、その他ではおおむね組織内移行は良好であり 30 γ 以上の症例が 2 例、40 γ 以上の症例が 1 例認められた。

本年 1 月の当院細菌統計における高頻度検出菌 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. parainfl.*, *E. coli* に対しては十分な抗菌力を持つことが確認された。その他のグラム陰性桿菌である *P. aeruginosa*, *E. faecalis* および酵母菌 *C. albicans* はいわゆる日和見感染症の起炎菌と考えられ感受性に見合った抗生剤の投与が必要と考えられた。

考察ならびに結語：

1. FMOX 2 g DIV による肺組織内への移行は良好であり、*S. aureus*, *E. coli*, *H. inf.* 等の高頻度検出菌に対し十分な抗菌力を持っていた。

2. *E. faecalis*, *E. cloacae*, *Flavobacterium* sp. および *P. aeruginosa* など一部の菌に対しては各々の感受性に見合った抗生剤の投与が必要と考えられた。

3. FMOX は肺感染症および肺手術後の感染予防の第一選択薬剤の一つとして使用に耐えるものと考えられた。

036 骨髄炎病巣内（6 症例）への fosfomycin (FOM) 移行性の検討

一 橋 一 郎

新潟県厚生連中央総合病院整形外科

目的：投与した抗生剤が、骨髄炎病巣内の特に膿中に、どの程度に移行しているかを検討した報告はわずかしかなく、その点に着目して、まず正常骨組織内に良好な移行性を知られている fosfomycin (以下、FOM と略) について検討した。

方法：急性 1 例、亜急性 2 例、慢性 3 例の、各病態の骨髄炎 6 症例の病巣郭清手術に際して採取した膿を検体に、術前に投与しておいた FOM が、その膿中にどの程度移行しているかを、同時点の血清中 FOM 濃度との比較を主体に大型平板法を用いて検討した。

結果ならびに考察：FOM 投与後の 1～3 時間で、血清中濃度の 30～100% 以上におよぶ膿中濃度が測定された。この濃度は、試験菌株の FOM の MIC を十分に凌駕している上、1 例の腐骨検体にも、十分に検出可能な量の FOM が移行していることも確かめられた。

骨髄炎病巣内へは抗生剤は直接血行で流入するはずはなく、いったん病巣周囲にプールされたものが病巣隔壁を、恐らく物理的な浸透圧差により移行すると推定されるが、FOM のこの移行性の良さは、易水溶性、シンプルな構造、きわめて低分子量なことなどによるところ大と考える。

実際、亜急性、慢性骨髄炎病巣隔壁は硬化性で、常識的には抗生剤は浸透し難く思われるのに FOM の移行性は予想外であった。

以上、わずか 6 症例の、しかも病態の異なる骨髄炎での検討ではあるが、FOM は、正常骨髄組織のみならず、骨髄炎病巣内、特に膿中へも十分に治療効果の期待できる良好な移行性を示すことがうかがえる結果を得たことを報告する。

037 CAZ の髄液移行性の検討（第 2 報）

—CAZ の髄液移行における血液脳関門の

関与について—

馬場元毅・杉浦和朗・門山 茂

工藤千秋

東京労災病院脳神経外科

演者らはこれまでに脳神経外科術後患者を対象にセフェム系抗生剤 (CAZ) の髄液移行性を検討してきた。その結果、CAZ は投与後 2 時間目に良好な髄液移

行を示すことが認められた。しかし同時に、疾患により CAZ の髄液移行性に差があることに気づき、この差が血液脳関門 (以下 BBB) や血液髄液関門 (以下 BCB) など脳関門システムの崩壊の程度に由来すると推察した。そこで脳関門システムの崩壊の程度を示す指標としてすでに発表されている透過阻止率 (以下 BR) を対象患者毎に計測してこの推察を確認することとした。

方法：クモ膜下出血 (SAH) 群 11 例、高血圧性脳内出血 (HIH) 群 10 例、計 21 例の術後急性期症例において CAZ の髄液移行性を測定した。うち、BR を計測しえたのは両群とも 6 例ずつである。

抗生剤の点滴静注と同時に一定量の RI (99 m Tc-DTPA) を静注し、静注直後から 8 時間目まで採血と髄液採取を行った。BR は各時間毎に血清 RI activity / 髄液 RI activity を算出して求めた。

結果：今回の測定でも抗生剤の髄液中濃度は SAH 群で有意に高値であった。この違いの出現理由を検討するために、両群の BR を比較したところ、静注直後、および 1、2 時間目において SAH 群の方が有意に低い BR 値が得られた。すなわち、SAH 群の方が HIH 群より脳関門システム、特に血液髄液関門の崩壊の程度が強いことが示唆された。

こうして、2 群間において抗生剤の髄液移行性に有意差が生じた理由は、脳関門システム、特に血液髄液関門の崩壊の程度の差を反映したものではないかという推論が確認された。

結論：抗生剤の髄液移行は BBB、BCB など脳関門システムの崩壊の程度に依存的であることが示唆され、BR が抗生剤の髄液移行性を知る指標となりうることを実証しえたと考えている。

038 セフトリアキソン (CTRX) のアミカシン (AMK) の同時投与時の骨盤死腔浸出液移行濃度

伊藤邦彦・三鴨廣繁・堀 昌志

柳本裕子・中川美紀・玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科学教室

目的：我々は、産婦人科領域感染症治療時の基礎的検討として、配合時の安定性が確認されているセフトリアキソン (CTRX) とアミカシン (AMK) を同時に点滴静注し、両剤の血清中濃度と骨盤死腔浸出液中濃度を経時的に測定し、2-コンパートメントモデルで解析した。

方法：子宮頸癌などで当科に入院し、広汎子宮全摘

術を受けた症例で、術前検査で異常のみられなかった7例を対象とした。術中に骨盤死腔を閉鎖腔としておき、帰室後、CTRX 1 gとAMK 200 mgを5%ブドウ糖液200 mlに溶解し、正確に60分で点滴静注した。点滴開始後一定時間毎に肘静脈血の採取と、骨盤死腔浸出液の採取を行い、両剤の濃度測定を行った。

結果：CTRXは血清中では点滴終了時140 $\mu\text{g/ml}$ を越す濃度が認められ12時間後でも20 $\mu\text{g/ml}$ を越す濃度が認められた。骨盤死腔浸出液中では、点滴開始8.3時間で30 $\mu\text{g/ml}$ を越す濃度の移行がみられた。一方AMKでは、血清中は、点滴終了時10.8 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。骨盤死腔浸出液中では点滴開始後3.19時間で3.6 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。

考察：CTRXは血清中の半減期が長く、比較的組織への移行性が悪いと思われていたが、今回の検討では、骨盤死腔への移行は、きわめて良い結果となり、連続投与の場合には苦痛に対する注意も必要になるのではないと思われるほどであった。一方AMKは、他のセファロスポリン剤との組み合わせとほぼ同様の濃度推移を示した。今回のこの組み合わせによっても、抗菌域を拡大でき、産婦人科感染症には有効な投与方法になると思われる。

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

早崎 源基

岐阜市民病院産婦人科

村瀬稔子・大野 元・澤入美穂

中川美紀・伊藤邦彦・玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科学教室

今回、我々はセファロスポリン系薬剤としてセフゾキシム (CZX) を、アミノ配糖体系薬剤としてマイクロマイシン (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：両剤を配合した時のCZXの安定性を確認するため、CZX 2 gとMCR 120 mgを5%ブドウ糖液に溶解し、6時間まで経時的に外観、pH、力価を測定したが、変化は認めず配合は可能と判定した。この結果をふまえて、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。術中腔断端を縫合閉鎖し、

骨盤死腔を閉鎖腔とした後、経腹的にソラックカテーター16 Fを骨盤死腔内に挿入しておき、術直後よりCZX 2 g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、各時間毎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：CZXは血清中では、点滴終了時118.31 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。骨盤死腔浸出液中では1.99時間で35.79 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。一方、MCRは血清中では点滴終了時18.06 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。骨盤死腔浸出液中では2.12時間で5.17 $\mu\text{g/ml}$ 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、実際の感染症の場合とは、体内動態がいくぶんちがっていると思われるが、骨盤死腔浸出液を婦人性器の代表と考えれば、両剤とも移行性は良く、CZX 2 gとMCR 120 mgの点滴静注による投与は起炎菌不明時の産婦人科感染症には有効な方法と思われた。

040 CAPD 腹膜炎における硫酸アストロマイシンの投与方法と体内動態

沼田 明・今川 章夫

高松赤十字病院泌尿器科

目的：CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) 患者の腹膜炎における1回少量硫酸アストロマイシン (以下ASTM) 腹腔内投与の体内動態を検討し、安全性および有効性について検討した。

対象および方法：当院CAPD療法患者の腹膜炎8例に、ASTM 50 mgを透析液2 lに加え、腹腔内に投与した。1回滞留時間3時間で4回施行した。初回の3時間滞留時に1時間、2時間、3時間後のASTM血中濃度を測定し、同時に3時間後の排液中の濃度も測定した。また24時間後、48時間後、72時間後の血中濃度、排液濃度を測定し、ASTM投与中止後の血中、排液濃度についても検討した。

結果：ASTM 50 mg/2 l 3時間滞留中の血中濃度は、1時間後1.70 \pm 0.98 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後2.32 \pm 1.03 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間後2.84 \pm 1.39 $\mu\text{g/ml}$ と3時間後に最高血中濃度に達した。以下24時間後、48時間後、72時間後は6.30 \pm 1.54 $\mu\text{g/ml}$ 、7.86 \pm 1.20 $\mu\text{g/ml}$ 、8.44 $\mu\text{g/ml}$ であった。排液では3時間後9.80 \pm 3.92 $\mu\text{g/ml}$ 、24時間後7.38 \pm 3.24 $\mu\text{g/ml}$ 、48時間後、8.00 \pm 1.30 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与中止後では血中濃度は24時間後9.36 \pm 1.94 $\mu\text{g/ml}$ 、72時間後2.70 \pm 0.58 $\mu\text{g/ml}$

mlであった。排液中では24時間後 $9.75 \pm 1.41 \mu\text{g/ml}$ 、72時間後 $1.74 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$ であった。

結論：1回少量の腹腔内投与方法を数回施行する投与方法は安定した血中濃度、排液濃度が得られ、CAPD腹膜炎時の投与方法として有効かつ安全な投与方法と思われる。

041 Ceftizoxime (CZX)の精巣上体組織内移行について

山口建二¹⁾・渡辺健二・井上善博
福井準之助・小川秋實・井川靖彦²⁾
和食正久³⁾・柳沢 温⁴⁾・松下高暁⁵⁾
平林直樹⁶⁾

信州大学泌尿器科¹⁾
相澤病院泌尿器科²⁾
篠ノ井総合病院泌尿器科³⁾
市立大町総合病院泌尿器科⁴⁾
飯田市立病院泌尿器科⁵⁾
小諸厚生総合病院泌尿器科⁶⁾

目的：Ceftizoxime (CZX)の精巣上体組織内への移行について、投与後の組織内濃度を経時的に測定して検討した。

対象および方法：平成元年1月より6月までの間に、前立腺癌の治療のために両側除腺術を施行した10例20精巣上体と、精巣腫瘍の診断で高位除腺術を施行した2例2精巣上体を対象とした。CZX 2gを生理食塩水20mlに溶解して静注し、その1時間、2時間、3時間後に、精巣とともに精巣上体を摘出し、同時に採血を行った。それぞれの場合の精巣上体頭部、体部、尾部の組織内濃度および血清中濃度の測定を、*Bacillus subtilis* ATCC-6633を用いたDisc法によるbioassayにより行った。

結果：精巣上体組織内CZX濃度は、体部で、1時間値(n=5) $54.26 \pm 16.05 \mu\text{g/g}$ 、2時間値(n=9) $21.98 \pm 7.69 \mu\text{g/g}$ 、3時間値(n=6) $21.42 \pm 4.55 \mu\text{g/g}$ であった。血清中濃度は、1時間値(n=4) $82.18 \pm 48.25 \mu\text{g/ml}$ 、2時間値(n=4) $53.73 \pm 20.13 \mu\text{g/ml}$ 、3時間値(n=3) $28.07 \pm 8.52 \mu\text{g/ml}$ であった。

考案：CZXの精巣上体組織内濃度は、各時間で、血清中濃度の40~76%を示し、組織内移行は良好であると思われた。急性精巣上体炎の治療や、下部尿路感染を有する症例での泌尿器科的手術の際の術後の精巣上体炎の予防において、CZXは有用な薬剤であると思われる。

044 *C. trachomatis* 臨床分離株の血清型の検討

佐藤隆志・林 謙治・恒川琢司

広瀬崇興・熊本悦明

札幌医大泌尿器科

郷 路 勉

札幌泌尿器科医院

目的：*C. trachomatis*は近年STDの病原菌として注目されている。そこで我々は、男子クラミジア性尿道炎患者から分離した*C. trachomatis*の血清型分布を調べ、札幌における*C. trachomatis*尿路性器感染症の疫学的検討を行った。

対象と方法：男子クラミジア性尿道炎患者から分離した*C. trachomatis* 24株を、McCoy細胞を用いて、3~6代継代培養し、感染率が50%以上となるようにした。これをホルマリンで不活化したものを抗原として用いた。

Micro-IFtestと同様に抗原を16個スライドガラス上に点置し、16種の型特異的モノクローナル抗体(Washington Reserch Foundationより入手)を用いた間接蛍光抗体法で血清型を判定した。

なお、判定に際しては、国立予防衛生ウイルス研究所より分与を受けた15種類の*C. trachomatis*標準株により作成したPattern表を用いた。

結果と考察：分離した24株の血清型分布は、D型、E型がそれぞれ5株(21%)、G型4株(17%)、H型3株(13%)、C型、F型、K型がそれぞれ2株(8%)、I型が1株(4%)であった。これは、1984年の化療総会で報告した、患者血清抗体をMicro-IFtestで型別判定したものと同様の傾向を示した。

このことより、札幌における*C. trachomatis*尿路性器感染症は欧米と同様にD型およびE型が主体であると考えられた。

045 慢性前立腺炎における*C. trachomatis*, Human papilloma virus (HPV)の関与に関する検討

恒川琢司・熊本悦明・岩沢晶彦

中條俊博

札幌医大泌尿器科

目的：最近、慢性前立腺炎の起炎菌として*C. trachomatis*が注目されている。そこで我々は血中、前立腺分泌液中、抗*C. trachomatis* IgA・IgG抗体価を、

indirect immunoperoxidase assay (Ipazyme Chlamydia) を用いて測定し、局所免疫の発現の有無を検討した。また EPS 中抗 *C. trachomatis* IgA 抗体が実際に分泌型 IgA 抗体であることを確認する目的で secretory component (SC) に対する抗体価を同様に検討した。また Human papilloma virus (HPV) の慢性前立腺炎への関与を検討する目的で、EPS 中 HPV を DNA hybridization 法 (Vira type) を用いて検討した。

結果：①慢性前立腺炎症例において抗 *C. trachomatis* IgA・IgG 抗体価は、正常男子群に比し高い陽性率を認めた。②IgA 抗体価は EPS 中に、IgG 抗体価は血中に高い傾向を認めた。③EPS 中 IgA 抗体価陽性例に抗 SC 抗体価陽性例を高頻度に認め、EPS 中 IgA 抗体は分泌型 IgA 抗体と考えられた。④EPS 中 IgA 抗体価陽性例の妻の血中、EPS 中 IgA・IgG 抗体価陽性率は、陰性例のそれに比し高い値を示した。以上より慢性前立腺炎に *C. trachomatis* が関与すると考えられた。⑤慢性前立腺炎症例において、HPV は EPS より 1/109 (0.9%) に、亀頭、冠状溝スミアより 6/155 (3.9%) に検出された。検出例は全例、青壮年層であり、性的活動の活発さを反映するものと考えられた。しかし、起炎性の有無は、EPS よりの検出が 1 例と少なく、さらに検討を必要と考える。

048 Ciprofloxacin (CPFX) の STD に対する効果について

中島 登・星野英章・河村信夫

東海大学医学部泌尿器科学教室

肥 沼 明

新宿泌尿科医院

星 野 英 二

星野医院

58 例の STD (Sexually transmitted disease) または類似疾患の患者に CPFX を投与し、その結果を検討した。男性 55 名に 56 回、女性 2 名に 2 回の治療を行い、STD 病原体の消失と臨床症状の変化を観察した。Ureaplasma urealyticum 感染を認めた 9 例では消失 8 例、臨床効果でみると著効 2 例、有効 5 例、無効 1 例であった。*Chlamydia trachomatis* については 19 例中、消失 10 例、存続または出現 9 例で、臨床的には著効 5 例、有効 4 例、無効 9 例であり消失率は 52.6%、有効率は 50% であった。

Mycoplasma hominis については 17 例のうち消失

は 15 例、存続 1 例、不明 1 例であった。臨床的には著効 7 例、有効 7 例、無効 1 例と判定された。消失率は 88.2%、有効率 93.3% であった。*Neisseria gonorrhoeae* は 15 例見出され、全例消失した。

以上の結果より CPFX は *N. gonorrhoeae*, *U. urealyticum*, *M. hominis* には有効な薬剤であるが、*C. trachomatis* に対しては、既存の薬剤より有効性、有用性があるとはいえないと結論された。

052 整形外科領域における cefuzonam 投与による術後感染予防の検討

浜 野 恭 之

栃木県整形外科医会グループ

整形外科領域の手術後感染予防の目的で抗生物質が用いられるが、今回我々は整形外科における比較的侵襲の大きな手術を対象として術後に抗生物質を用い、術後感染の予防効果について検討した。

方法：栃木県下 27 施設の 173 症例を対象とし、術後 cefuzonam を 1 回 1~2 g 7 日間静注投与した。自覚症状 (創部の局所所見) と最高体温検査として、白血球、CRP、赤沈値などを術後、7 日目、14 日目に検査し、感染例に対しては細菌学的検索を行った。また一部の症例では術後滲出液への抗生物質の移行について測定した。

結果：感染の指標として最高体温 38℃ 以上、白血球数 8,000 以上 CRP 3 t 以上、赤沈値 50 mm 以上、細菌培養陽性の 5 項目を基準とすると、3 項目以上の症例は 8 例 (4.6%) でその内 4 項目が 1 例 (0.6%) 5 項目が 1 例 (0.6%) であり、5 項目陽性の 1 例のみ臨床的に術後感染を思わせたが、創部感染ではなく尿路感染であり、菌も同定された。滲出液中濃度は 24 時間で 10 マイクロ/ml 以上を示した。副作用は 3 例で発疹、GOT、GPT 上昇、白血球減少であった。

053 大腸疾患術後感染症の傾向と対策

草地信也・長尾二郎・中村 集

炭山嘉伸

東邦大学外科学第三講座

最近の大腸疾患術後感染症を上部消化管術後感染症と比較検討し、その予防対策を検討した。

対象：最近 18 か月間に施行された大腸疾患手術例 78 例と同期間の上部消化管手術 239 例を対象とし、術後感染発症率、感染部位、起因菌を検討した。

結果：術後感染発症率は、上部消化管 15.5%、大

腸疾患 23.1%であった。感染部位別では、上部消化管では、感染性腸炎 3.3%、呼吸器感染 2.9%、腹腔内膿瘍 2.9%、創感染 1.7%などであった。大腸疾患では、腹腔内膿瘍 15.4%、創感染 6.4%、尿路感染 3.8%などであった。感染起因菌では、上部消化管では、MRSA 34.3%、MSSA (メチシリン感受性黄色ブドウ球菌) 14.3%、*P. aeruginosa* 22.9%、*candida* 11.4%とグラム陽性菌が多く、感染性腸炎、呼吸器感染、腹腔内膿瘍の順であった。大腸疾患では、*P. aeruginosa* 30.4%、*Klebsiella* 13.4%、MRSA 13.4%、*Enterobacter* 13.4%、*B. fragilis* 8.7%と、*P. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性菌が多く、腹腔内膿瘍、創感染、尿路感染が多かった。

結論：最近のMRSA感染症の急激な増加にもかかわらず、大腸疾患術後にはグラム陰性菌が多かった。これには、大腸内容による汚染もさることながら、colon preparationと術中・術後に予防的に投与される抗生剤の選択方法が大きく関与していることと思われる。

055 MTT Asssayにおける正常間質細胞の影響

林久仁子・首藤昭彦・久保田哲朗
有沢淑人・山本貴章・如水 和也
高原哲也・山口 博・小平 進
石引久弥・阿部令彦

慶應義塾大学医学部外科学教室

目的：抗がん剤感受性試験 (MTT assay) における間質細胞の影響を検討するためにヒト臨床手術材料およびヌードマウス可移植性ヒト癌株を用いて実験的化学療法を行った。

方法：① BALB/c ヌードマウスの脾細胞を用いて家兔を感作し、抗 BALB/c 血清 (抗血清) を作製した。マウス線維芽細胞 A-31 およびヒト胃癌株 KATO-III を用いて抗血清の検定を行いその濃度依存性を確認した。ヌードマウス可移植性ヒト癌株 SC-6-JCK (胃癌株) の初代培養株を用いて抗血清を入れた場合と入れない場合における MTT assay を行い、ヌードマウス可移植性ヒト癌株に含まれるマウス間質細胞の腫瘍細胞抗がん剤感受性に与える影響を検討した。② ヒト大腸癌新鮮手術材料を用いて初代培養株による MTT assay を行い、同時にヌードマウス可移植性ヒト癌株 (Co-6) を樹立した。Co-6 の *in vivo* 抗がん剤感受性および MTT assay による *in vitro* 感受性を検討した。③ KATO-III とヒト線維芽細胞株 IMR-90

を各種の割合で混合し MTT assay を行った。

結果と考察：(1) 抗マウス血清は濃度依存的にマウス線維芽細胞 A-31 を抑制したが、ヒト胃癌株に対しては影響を与えなかった。ヌードマウス可移植性ヒト癌株 SC-6-JCK の mitomycin C (MMC) に対する感受性は抗マウス血清の有無にかかわらず一定していた。② Co-6 の新鮮手術材料における感受性はすべての薬剤に対して陰性であったが、薬剤感受性のパターンは継代後の腫瘍に対する assay の結果と一致しており、ヌードマウスにおける *in vivo* 抗がん剤感受性とも基本的に同一であった。③ KATO-III と IMR-90 との混合培養による MTT assay では線維芽細胞が全体の 25% 以上を占めた場合には抗がん剤感受性が低下した。以上の成績より、MTT assay における腫瘍細胞の抗がん剤感受性が正常間質により受ける影響は少ないものの、間質細胞が一定の割合を占める場合には抗腫瘍効果が低く判定される可能性があることが示唆された。

056 Growth chamber を用いた抗がん剤感受性試験 (第一報)

高原哲也・久保田哲朗・首藤昭彦
有沢淑人・如水 和也・山本貴章
山口 博・小平 進・石引久弥
阿部令彦・市野 元信*

慶應義塾大学医学部外科学教室、三光純薬*

目的：ポリマーマトリックスを主体とした半固体の Growth chamber (GC) (米国 Early-Clay Labo.) を用いた *in vitro* 抗がん剤感受性試験の基礎的検討を行い、ヒト癌-ヌードマウス系および human tumor clonogenic assay (HTCA) との比較対照を行った。

方法：GC は径 15 mm のペトリ皿型の半固形の chamber であり、その容量は 400 μ l で底面の中央部に軽度の隆起を有している。Medium 199 を主体とした培養液 200 μ l 中に 80,000 個のヒト乳癌株 MX-1、胃癌株 St-4 の単離細胞浮遊液を注入し、5 ml の培養液と各種抗がん剤濃度を混じた 60 mm のペトリ皿中に各 3 個の GC を静置した。抗がん剤には mitomycin C (MMC)、adriamycin (ADM)、cisplatin (DDP) 5-fluorouracil (5-FU) を用い、各種濃度において、1 週間の培養を行った。培養終了時に培養上静中の hexoaminidase の活性を p-nitrosophenyl-N-aceptyl-glucosaminide を基質として比色計を用いて測定した。

結果と考察：GC assay において各薬剤は MX-1 および St-4 に対して濃度依存的な抗腫瘍効果を示し

た。ヌードマウス可移植性ヒト癌株の *in vivo* 抗がん剤感受性との対比より、GC assay の cutoff 濃度は MMC, DDP, 5-FU が 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ADM が 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が適当であると考えられた。両腫瘍株の 50% 抑制濃度がこの cutoff 濃度により低かった場合を GC assay 感受性ありと判定すると、本アッセイのヌードマウス可移植性ヒト癌株感受性予測性は、true positive 4, false positive 2, true negative 2, accuracy 75% であった。MX-1 を用いて本アッセイの成績と HTCA のそれとを比較すると、GC assay の cutoff 濃度における抑制率の方が、HTCA による抑制率よりもヌードマウス系の *in vivo* 抑制率と良好に相関していた。GC assay は、表面ポリマーの性格より付着性の間質正常細胞の増殖が困難で、細胞間接着能の低い癌細胞を選択的に増殖させることが可能であり、有用であると考えられた。

057 Etoposide (VP-16) 耐性ヒト白血病細胞株におけるミトコンドリアの変化

徳江 豊・西條康夫・佐藤 研
大泉耕太郎・本宮雅吉
東北大・抗酸研・内

目的：近年抗癌剤の耐性が問題となっている。そこで Etoposide 耐性ヒト白血病細胞株を樹立し、形態学的、酵素学的、分子生物学的レベルでの検討を行い耐性化の機序の解明を試みた。

方法：耐性株は、ヒト白血病細胞株を用いて Etoposide を低濃度より持続接触させ徐々に step up して樹立した。IC₅₀ で約 35 倍の耐性株が得られた。そこで感受性株と耐性株とを透過型電子顕微鏡で観察した。ミトコンドリアに形態学的変化が認められたので、mt DNA にその主要なサブユニットが支配されている Cytochrome c oxidase の活性について検討した。Cytochrome c が還元型から酸化型に変化する量を 550 nm の吸光度にて測定した。蛋白定量は Dye-binding 法で行った。次に、mt RNA と mt DNA の半定量をそれぞれ Northern blot 法, Southern blot 法で行った。ミトコンドリアの Probe としては bovine liver より mt DNA を抽出し、EcoRI で切断した断片を用いた。核の Probe としては α_1 -antitrypsin の cDNA を用いた。Probe は [³²-P] dCTP を Nick translation にて標識し、10⁶cpm/ml となるよう加えて Hybridization した。

結果：① 形態学的変化：感受性株に比べ耐性株のミトコンドリアはクリステの構造を保持したまま膨化

していた。

(2) Cytochrome c oxidase 活性：感受性株、耐性株それぞれ 36.1±13.0, 34.1±11.3nmol/min/mg protein で有意差は認められなかった。

(3) RNA：感受性株、耐性株では Northern blot 法では量的、質的な差を認めなかった。

(4) DNA：核 DNA は感受性株、耐性株で量的に差は認められなかったが、mt DNA では耐性株において明らかな増加を認めた。

以上より、耐性を獲得する過程において、ミトコンドリアに何らかの影響をあたえる因子が存在し、形態変化、mt DNA の増幅をきたしたことが推測された。

058 Etoposide 腹腔内投与時の薬理学的動態ならびに安全性の検討

白井直行・古堅善亮・鈴木正明
高田道夫
順天堂大学医学部産婦人科学教室

進行卵巣癌に対する制癌剤の腹腔内投与は、腫瘍組織への制癌剤の直接の高濃度な作用と腹膜吸収後の間接的作用という機作から、その有用性が注目されていて、CDDP については、ほぼ臨床応用が確立されている。現在卵巣癌の second line chemotherapy として注目されている Etoposide 療法の変法として、etoposide, CDDP の両者の腹腔内投与を進行卵巣癌に対して行い、etoposide の薬理学的動態ならびにその安全性を検討したので報告する。

対象は、初回治療例 3 例と再発例 3 例で、計 10 クールについて検討した。方法は、手術的に腹腔内にドレーンを留置し、etoposide 200 mg/body を生食 2 l に溶解してドレーンより注入し 4 時間後に排液した後、CDDP 100 mg/body を注入した。経時的に etoposide の血中、腹腔液内の濃度を HPLC 法にて測定した。etoposide の腹腔液内、血中の濃度-曲線下面積 (AUC) は、それぞれ 469±144, 175±23 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ で、血中の平均最高濃度は 13.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ピークに至る平均時間は 3.77 h であった。局所の副作用 (chemical peritonitis, ileus など) や、重篤な白血球減少や血小板減少は認められず、著明な腎・肝障害も認められなかった。以上のことより etoposide 腹腔内投与時の薬理学的動態ならびに安全性が確認され、現在、臨床効果についても検討中である。

509 進行性前立腺癌に対する PAQ 療法の臨床的検討

伊藤 博・中神義三・阿部裕行
林 昭棟・池田一則・岡 史篤

日本医科大学附属第一病院泌尿器科

前立腺癌の治療は、内分泌療法が主体とされてきたが、本療法に抵抗するものや再燃するものがしばしば経験される。我々は、このような進行性前立腺癌に対して、ヒト前立腺癌樹立細胞株を用いた colony formation method による抗癌剤感受性試験の結果より得ている感受性のよい carboquone (CQ), cis-platinum (CDDP), adriamycin (ADM) の3者からなる PAQ 療法を考案し、臨床応用を試みたので報告する。

対象および方法：検討対象は、前立腺再燃癌：8例、抗男性ホルモン無効例：1例、合計9例の進行性前立腺癌で、抗癌剤の投与方法は、CDDP：30～50 mg/m² d.i.v. (day 1), ADM：10 mg i.v. (day 2～3), CQ：2～3 mg i.v. (day 5) であり、以上を1クールとして3週毎の施行を原則として3クールの施行を目標とした。CDDP 投与日は、腎機能障害の予防目的として1日尿量 2.5 l 以上を目標に輸液および利尿剤を投与した。また、臨床病期や組織学的分類は、泌尿器科・病理前立腺癌取扱い規約に従い、また、臨床効果(近接効果)判定には、本邦前立腺癌臨床効果判定基準グループの判定基準に準じて、治療開始後3か月の時点で判定した。

結果および考察：臨床効果(近接効果)判定について、総合効果では、PR：2例、Stable：5例、PD：2例という結果を得た。また、Performance status、排尿障害および癌性疼痛などの自覚症状の改善、前立腺癌病巣の病理組織像の改善を得た。副作用として、食欲不振、悪心、脱毛、造血器障害(貧血、白血球減少など)などが認められたが、いずれも中等度以上であった。進行性前立腺癌に対する最近の治療法は、いまだ確立されていないのが現状であるが、我々は、PAQ 療法を有効な regimen と考えており、今後各症例について follow up し、さらに症例を重ねて検討したいと考えている。

506 多発性骨髄腫に対する VCAP 療法の検討

金子晴生・梅田正法・塚原敏弘
白井達男

東邦大学医学部第一内科

昭和 57 年より平成元年 6 月までの 7 年半における当科の未治療多発性骨髄腫に対し、ALEXANIAN らの方法に準じた VCAP 療法を寛解および維持療法に用い、治療効果を検討した。

対象：症例は 38 例(男性 17 例、女性 21 例)である。M 蛋白型は IgG 型 16 例、IgA 型 12 例、IgD 型 1 例、B-J 型 9 例である。DURIE & SALMON による病期分類は II 期 11 例、III 期 A 18 例、III 期 B 9 例であった。

VCAP 療法：治療は年齢に関係なく、1 日目に vincristine 1 mg 静注、2 日目に adriamycin 25 mg/m² 静注、1 日目から 4 日目まで cyclophosphamide 100 mg/m² と prednisolone 60 mg/m² を経口にて用いた。腎機能障害のある場合は adriamycin と cyclophosphamide の量を 70% に減じた。

治療成績：今村の基準で全症例の奏効率は 65.8% (25/38) で、すべて部分寛解であった。II 期 72.7% (9/11)、III 期 A 72.2% (13/18)、III 期 B 44.4% (4/9) の部分寛解率であった。50% 生存期間を Kaplan-Meier 法で検討すると、II 期 84.5 か月以上、III 期 A 41.0 か月、III 期 B 33.5 か月であった。M 蛋白別では IgG 型 84.5 か月以上、Ig A 型 30.0 か月、B-J 型 44.5 か月であった。VCAP 療法開始 4 か月までの最低白血球数が 1,500/μl 以下の症例は 39.5% であった。治療による致命的な副作用は特に認められなかった。

以上多発性骨髄腫に対する VCAP 寛解・維持療法は、副作用が少なく良好な延命効果を有していると考えられる。

061 胃癌の非切除例における免疫化学療法の検討

西田 雄・岡部紀正・串田則章

助川 茂・吉田二教・石野順子

神奈川県衛生看護専門学校付属病院外科

桜井 肇・松本 文夫

同 内科

高橋 孝行

同 検査科

櫻井 健司

東京慈恵会医科大学第一外科

近年の高齢化現象に伴って80歳代の合併症のある消化器癌の症例が増加傾向にあるように思われる。当科で扱った癌症例は、1988年の1年間に限っても49例で、平均年齢は62.6歳であったが、80歳代の症例は胃癌3例、乳癌1例、大腸癌2例であった。

ここでは進行胃癌非切除例の中から手術拒否例(84歳, 86歳)、単開腹例(82歳)の3例について呈示し、免疫化学療法剤の全身投与および経内視鏡的注射による局所投与の臨床経験を中心に述べる。

免疫化学療法剤の有効性について論ずることは非常に難しく、それゆえに各施設で、種々の方法によって投与され、その有効性を各種パラメーターによって評価されていると考える。当科では術後、それぞれの癌の進行度、根治術の程度によって選択された免疫化学療法剤が使用されているが、非切除例については、いまだ確立した方法がとられてはいない。しかし3例の胃癌非切除例における自覚症状の改善を最大目標として延命効果に期待するところは大きく、かつ有効であると考えられたので報告する。

062 キロサイドを中心とした膀胱内注入療法 再発予防効果について

鶴崎清之・安本亮二・浅川正純

吉原秀高・坂本 亘・井関達男

仲谷達也・和田誠次・岸本武利

前川正信

大阪市立大学泌尿器科

西尾正一・田中 寛・柏原 昇

梅田 優・大山武司・川喜多順二

川村正喜・千住将明・辻田 正昭

西島高明・早原信行・堀井 明範

松村俊宏・森川洋二・山口 哲男

山本啓介・結城清之・前川たかし

同 腫瘍研究グループ

目的：キロサイド(CA)を含む膀胱内注入療法による膀胱腫瘍手術後の再発予防効果を検討した。

方法：注入薬剤としてCA 300 mg 単独(A群)と、CA 200 mg+マイトマイシンC(MMC) 10 mg(B群)およびCA 180 mg+アドリアマイシン(ADM) 20 mg(C群)の3法を無作為に選択した。投与方法は、術後1週間は毎日1回、その後1週間に1回注入を3回、以後月1回注入を23回、術後2年間で計33回の注入を行った後、経過観察期間とした。

結果：1) 薬剤別非再発率において、B群(CA+MMC)およびC群(CA+ADM)の併用群の非再発率はA群(CA単独群)より高い傾向であった。2) A, B, C, 3群の再発率(%)は、35.3, 27.3, 19.0、再発指数は1.84, 1.07, 0.74とBおよびC群の方がA群より低値を示し、平均再発間隔(月)は10.8, 16.5, 18.0とBおよびC群の方がA群より延長していた。3) 再発に関与する背景因子別に検討すると、①異型度G2G3の症例、②再発症例、③単発症例、④大きさ1 cm以上の症例において、単独群より併用群の方が非再発率が高い傾向であった。4) 副作用の発現率(%)はA, B, C, 3群それぞれ17.6, 13.6, 14.3であった。

結論：CA単剤注入よりMMCまたはADMとの併用注入療法の方が再発予防に有用であると思われた。

063 ヒト白血球機能検査の基礎的検討

林 明男・小林寅詰・石古博昭

三菱油化ビーシーエル

糸 賀 寛

秋田組合病院

目的：白血球殺菌能検査に用いる多形核白血球の保存・輸送条件を中心に検討を行った。

材料と方法：菌株：E. coli 075 株, S. aureus 209 P 株を用いた。多形核白血球 (PMN)；①へパリン血②細胞性免疫検査用保存血 (細免保存血) を 4℃ 保存し、0, 4, 8, 18 および 24 時間後に各々、Dextran 法により採取した。白血球殺菌能検査は、チューブに 5×10^6 cell/ml の PMN 0.5 ml, 20% ヒトプール血清 0.4 ml 1×10^8 CFU/ml の菌液を 0.1 ml 混合し、37℃ にて回転反応させた。0, 30, 60, 120, 180 分後に混合液から 0.01 ml 分取し、滅菌蒸留水にて希釈後、TS 平板培地に塗抹培養しコロニー数を計測した。各時間の生菌数から PMN の殺菌率を求め、保存時間・方法について比較検討した。

結果と考察：今回行った健康成人から採血した血液については、①へパリン血保存では、18 時間保存後検査を行っても反応開始 2~3 時間で両菌種に対して 90% 以上、また②細免保存血では、24 時間保存後でも 95% 前後の殺菌率を示した。しかしながら、①へパリン血保存で保存した場合には、PMN の回収量が、②細免保存血に比べて 1/3 に減少した。

以上の点より採血後、細免保存液を用いて 4℃ にて保存した場合、18~24 時間経過した全血を用いて、白血球殺菌能検査が可能と思われる。

また、白血球殺菌能検査は健常者でも殺菌率が 80% 前後しか得られない日があり、日差変動が大きく、原因としては、調製菌液中の生菌数のバラツキあるいは菌の培養状態に関係しているのではないかと考えております。そこで、検査を行うときは、同時に採血直後の健常者の PMN の殺菌率を測定し、被検患者の殺菌率と比較する必要があると思われま

064 Cefodizime 処理 S. aureus の細胞電気泳動度とヒト多形核白血球の化学発光

邨次 誠¹⁾・朝長正志²⁾・三宅美行²⁾寺山和幸³⁾・石田直文²⁾¹⁾：旭川医科大学検査医学教室²⁾：大鵬薬品工業㈱開発研究所³⁾：旭川医科大学衛生学教室

目的：Cefodizime (CDZM) は S. aureus を含む種々の細菌で *in vitro* で予想される以上の優れた治療効果が得られることが知られている。その原因として、CDZM で処理された菌は食細胞によく貪食殺菌されることが報告されている。今回、薬剤処理が菌側にどのような影響を与えるかについて解明するために、細菌の表層構造の変化を細胞電気泳動法で測定し、薬剤処理菌で刺激したヒト多形核白血球 (PMN) の活性酸素放出能との関連を調べ、cefotiam (CTM) での結果と比較検討した。

方法：CDZM と CTM の各濃度で前処理した S. aureus 209 P の表面荷電密度を細胞電気泳動法で推定し、さらに前処理菌でヒト PMN を刺激したときの活性酸素放出能を化学発光 (CL) 法で測定した。

結果：菌体は陰極から陽極側に泳動されるが、CDZM あるいは CTM 前処理により細胞電気泳動度と (u) は減少し、その変化はそれぞれ 0.039 $\mu\text{g/ml}$ (1/256 MIC), 0.313 $\mu\text{g/ml}$ (1/4 MIC) 以上で薬剤未処理菌に比べて有意に減少した。一方、CDZM あるいは CTM で前処理された菌体で PMN 刺激すると CL 値はそれぞれ 0.156 $\mu\text{g/ml}$ (1/64 MIC), 1.25 $\mu\text{g/ml}$ (MIC) 以上で未処理菌に比べて有意に増加した。

考察：CDZM 前処理 S. aureus 209 P は 1/256 MIC という細菌の増殖に変化を与えない低濃度から u が有意に減少し、これにほぼ対応した濃度から有意に CL 値が上昇した。

以上の結果から、sub-MIC の CDZM での前処理により S. aureus の細胞表面に負荷電の減少を伴う構造変化が引き起こされ、これに伴って食細胞に貪食殺菌されやすくなることが示唆された。これらの現象が CDZM の *in vivo* 効果に優れる一因と推察された。

066 術後好中球機能に対する CBPZ, LMOX 投与の影響について

平原 哲也・八木田旭邦・織田 俊

大島かずみ・立川 勲

杏林大学第1外科

目的：第3世代セフェム剤 CBPZ は、好中球機能を詳細に解析することを目的として LMOX と比較検討したので報告する。

方法：胃癌および大腸癌による手術施行患者(8例)を対象とし、CBPZ および LMOX を術中および術後第1日目より1~2gを1日2回、6~10日間投与した。好中球機能測定は、術前、術後1, 5, 8および12日目に行った。ケミルミネッセンス(CL)はルミノール法により fMLP を刺激剤として測定した。また、遊走能はアガロースプレート法により測定した。

結果：CBPZ 投与症例は、LMOX 投与例に比較し遊走能において有意の差は認められなかったが、CLの増強が1~5日目に認められた。

069 抗菌剤の生体防御機能におよぼす影響 (第二報)

桜井 磐・今井健郎・北條敏夫

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

高橋孝行・国分勝弥・田浦勇二

同 検査科

岡 部 紀 正

同 外科

岡 部 信 彦

同 小児科

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：糖尿病、高齢者について経口セフェム剤、フルオロキノロン剤の Sub-MIC 濃度における好中球(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10例(内訳、コントロール良好群3例、不良群5例、腎障害群2例)、高齢者10例(内訳、腎障害のない群7例、腎障害群3例)、健康成人対照群5例とし、ヘパリン採血した検体

を chemiluminescence (CL) 法を用い貪食、殺菌能を検討した。被験薬剤はセフェム剤として cefaclor, cefprozil (BMY 28100), cefadinitr (FK-482), フルオロキノロン剤として ofloxacin, norfloxacin, tosufloxacin tosilate (T-3262), lomefloxacin (NY-198) を用いた。

結果および考察：非処理 FMLP, *E. coli* で対照群に比し、糖尿病、高齢者共低下傾向がみられ、特に腎障害例で著明であった。糖尿病例について *E. coli* および PMN を各薬剤の 1/4 MIC 処理により貪食、殺菌能をみると、対照群に比し、全般的に亢進傾向にあったが、処理菌群で cefadinitr, 処理 PMN 群で cefadinitr, cefprozil, norfloxacin, ofloxacin で顕著であった。高齢者では一般に Sub-MIC 処理により、処理菌群、処理 PMN 群共、対照群より殺菌能の低下傾向がみられた。しかし、腎障害のない高齢者群の処理 PMN 群で tosufloxacin tosilate はやや亢進気味であった。糖尿病、高齢者共に腎障害合併により著しく低下していた。コントロール不良の糖尿病例で亢進していた者が比較的多くみられたが、これはこれらの症例が若年者に傾いていたことが一因とみられる。

070 ラットを用いた carboxymethyl cellulose pouch 内実験的感染症系の作成

安食洋子・川田晴美・飯島政子

安田 紘・岩田正之

三共薬生物研究所

目的：実験的局所感染モデルの一つとして従来から用いられてきたクロトン油肉芽腫 pouch (granuloma pouch) とは異なる実験的 pouch 内感染系の確立。

方法：ラット背部を除毛し、注射器で皮下に約 10 ml の空気を注入して pouch を作成した。翌日、pouch 内の空気を吸引除去後、1.5% carboxymethyl cellulose (CMC) 10 ml に一夜培養した新鮮菌液 0.1 ml を添加した CMC-菌懸濁液を注入することにより CMC-pouch を作成すると共に感染を惹起した。この CMC-pouch と granuloma pouch を用い、以下の点について比較を行った。

1) *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* および *B. fragilis* を接種した時の pouch 内菌数の推移。2) Pouch 内滲出液中の白血球数、補体価、および蛋白量の推移。3) 病理組織学的所見。4) β -ラクタム系抗生剤の pouch 内移行と感染治療効果。

結果と考察：1) 接種菌数の推移、滲出液中の白血球数、補体価、蛋白質等には大差が認められなかった。

2) 病理組織像は両 pouch の性質の違いを示したが、薬剤移行は CMC-pouch でより良好で、感染治療試験にも適当と考えられた。

以上のことから CMC-pouch 法は実験的感染症系として用い得ることが確認されたが、granuloma pouch 法に対する利点としては、1) 操作が簡単で、短時間で実験に供することができる。2) 発癌性を有するとされるクロトン油を使用せず、安全である。3) 菌接種時の pouch 内液量が安定している。等をあげることができる。

072 全身感染モデルにおける各種薬剤の治療効果と薬剤の各種要因との相関について

—緑膿菌感染—

辻 明 良・麻原教憲・金子康子
五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

目的：緑膿菌の全身感染モデルにおける治療効果が薬剤のどの要因(MIC, MBC, 殺菌効果, 血清レベルなど)と相関するかを検討した。

方法：P. aeruginosa E 7 をマウス腹腔内に接種し、1 時間後に各薬剤を皮下あるいは経口投与し、7 日後の生残率より ED₅₀ を求めた。MIC の測定は Mueller-Hinton broth を用いた microdilution 法で求め、さらに MBC を求めた。殺菌効果の測定は各薬剤の 5 MIC を添加し、培養 2 時間後の生菌数を測定しその効果を求めた。各薬剤の血清レベルは 25 mg/kg 皮下あるいは、経口投与し経時的に bioassay 法で薬剤濃度を測定し、C_{max}, T_{1/2}, AUC を算出した。さらに Time above MIC (Time above MBC), C_{max}/MIC, C_{max}/MBC を求めた。使用薬剤は cefoperazone, cefsulodin, ceftazidime, cefpiramide, cefpimizole, aztreonam, carumonam, imipenem, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin の 11 薬剤である。

結果：使用 11 薬剤では ED₅₀ と最も相関性が高かったのは殺菌効果で、その相関係数は -0.745 を示した。次いで Time above MBC であった。C_{max}, AUC ではその相関性は低く、また MIC と MBC とでは MBC の方が MIC より相関が高かった。そのうち注射薬である β-lactam 剤では殺菌効果が ED₅₀ との相関が高く、次いで C_{max}/MBC であった。経口薬のキノロン剤では Time above MIC (Time above MBC) で高い相関がみられ、MIC (MBC) も高かった。薬剤の中、最もすぐれた効果を示したのは imipenem で、殺菌効果が強

く、C_{max}/MBC も高かった。

078 β-Lactam 剤過敏症における遅延型過敏反応の関与 (II)

—薬剤別検討—

宇野 勝 次
水原郷病院薬剤科
山 作 房 之 輔
新潟西保健所

β-Lactam 剤過敏症疑診患者 135 例に対して、白血球遊走阻止試験 (LMIT) により原因薬剤の検出同定を行い、99 例 (73%) に LMIT 陽性薬剤を検出し、白血球遊走促進因子 (LMIF) を 37%, 白血球遊走阻止因子 (LMIF) を 36% に検出した。検出した β-lactam 剤 99 剤は 37 種類で、penam 剤 15%, cephem 剤 77%, monobactam 剤 6%, carbapenem 剤 2% であった。

発症率の高い 4 種類の過敏症状 (皮疹 54 例, 発熱 37 例, 肝障害 37 例, 好酸球増多 28 例) において、penam 剤は皮疹 22% に対して肝障害 6% で有意差を認め、cephem 剤は発熱 65% に対して肝障害 85% で有意差を認めた。一方、LMIT 陽性薬剤 99 剤を側鎖構造別に分類すると、aminothiazolyl (AT) 基が 34%, benzyl (B) 基が 24%, dioxopiperazinyl (DP) 基が 12%, tetrazolyl (T) 基が 5% を占め、4 種類の過敏症状において AT 基は皮疹 17% に対して発熱 46%, 肝障害 58% で有意差を認め、B 基は皮疹 30% に対して肝障害 11%, 好酸球増多 8% で有意差を認め、T 基は皮疹 7% に対して肝障害 0% で有意差を認めた。したがって、β-lactam 剤の母核構造および側鎖構造は過敏症状の発現に特異性を示すと考えられる。

過敏症の発現頻度の高い 12 種類の β-lactam 剤 (CPZ, CDZM, ABPC, CEZ, CTM, CEZ, LMOX, FMOX, CZX, CFT, CZON, CRMN) について LMAF および LMIF の関与を検討した結果、両因子は原因薬剤の潜伏期間 (抗原の感作期間) に依存し、一般的に感作が短時間では LMAF, 長くなるにつれて LMIF が産生されるが、両因子産生の移行期は各原因薬剤により相違し、側鎖に B 基を有する ABPC, LMOX, CEX, CFT は早く (1 週間以内), 側鎖に DP 基や AT 基を有する CPZ, CDZM, CZON は遅い (2 週間以上) と考えられる。

079 Cephem 系抗生物質の抗体の特異性に関する研究

栗山純一・竹内良夫・本間義春
川角 浩・西村葉子・荒川 勉
横室公三

日本医科大学微生物学免疫学教室

薬剤アレルギーの発症に関与する抗体の特異性は Levine らが benzylpenicillin の抗体で検討され、提唱したように major antigenic determinant と minor antigenic determinant に大別される。

一方、近年開発されている cepheims 系抗生物質のアレルギー性副作用に関しては従来より minor determinant として考えられていた側鎖がその主要な抗原決定基となるとの報告が多い。

演者らはこれらの抗原特異性を再確認する目的で cephalosporin の第 1 世代、2 世代、3 世代の代表的薬剤と cephamycin 系薬剤を選び、それらの抗体の特異性について比較検討した。

方法および結果：実験に使用した薬剤は CEX, CCL, CET, CEZ, CTM, CAX, CMX, LMOX, CMZ と対照とした PCG の合計 10 薬剤で、これらを *Ascaris suum* extract (Ase) と常法通りに coupling せしめ、免疫用抗原とした。反応用抗原は HSA coupling 抗原を使用した。Passive cutaneous anaphylaxis 反応およびその inhibition 反応の結果、これらの抗体は 7 位側鎖の特有、7 位と 3 位、または比較的 3 位側鎖に特異性を示すものに分類された。対照の PCG は母核部分に強い特異性を示した。しかしながら世代間における特徴は見いだされなかった。

以上の結果と IgG type 抗体について、その詳細を報告した。

080 Cephem 系抗生物質の血小板機能に及ぼす影響

本間義春・川角 浩・栗山純一
西村葉子・竹内良夫・横室公三
内田清久*

日本医科大学微生物学免疫学教室

*塩野義製薬研究所

1 型アレルギーによる炎症の発生機作は IgE 抗体に抗原が結合することによって細胞内から遊離された種々の chemical mediator の作用によって出現する

とされている。しかしながら临床上、薬剤アレルギーと考えられる症例であるにもかかわらず原因薬剤が免疫学的に証明されることは少なく、したがって、抗原抗体反応のみで副作用が出現しているとは考え難い場合が多いのが現状であろう。炎症に関与する細胞のうち、血小板は種々の因子によって活性化され、同時に種々の炎症起因物質を放出することが知られている。そこで今回は抗生物質の血小板に対する影響を検討し、偽アレルギー反応出現の可能性について推測した。

方法および結果：キルモットの血液より percoll 濃度勾配によって血小板を精製分離した。えられた細胞浮遊液 ($10^7/ml$) と cephem 系抗生物質の適当濃度液を Incubato した。薬剤は CEX, CCL, CET, CEZ, CTM, CMX, CAZ, LMOX, CMZ, PCG の 10 種類を使用した。一定時間の反応後、遊離、抽出された histamine と serotonin について測定した。血小板凝集能および凝集時間についてはそれほど著明な変化は認められないにもかかわらず遊離 chemical mediator は薬剤によって異なり遊離促進、抑制、無変化と多様であった。

以上の結果から抗生物質による偽アレルギー反応の出現には血小板の活性化が関与する可能性のあることが示唆された。この詳細について報告した。

081 腸管内菌叢の攪乱と *C. diticile* 腸炎の発生に関する基礎的研究

田口信洋・藤田逸樹・楠 正隆
前田暁男・音在清高・高師勝男
小張一峰

ミヤリサン生医研

三 上 襄

千葉大真核微研

目的：感染症の治療ならびに予防のための抗菌製剤投与に際して、腸管内菌叢に異常がみられ、さらに現象が下痢症などに進展する生物学的副作用が問題となっている。我々は本症の治療あるいは予防を目的とした生菌製剤投与による方法を検討し第 35 回本会で cefatrizine とハムスターを使用した *C. diticile* 腸炎モデルでの検討結果を報告した。今回は fosphomycin を使用した下痢モデルを作成し経時的に腸管内菌叢を検索することにより下痢発生に至るまでの菌叢変化を調べた。さらに、*C. butyricum* Miyairi (*C. b. H.*) の経口投与による本下痢症の抑制効果を検討した。

方法：下痢モデルは雄性ゴールデンハムスター（60～110 g）に fosphomycin を 1 日 1 回（150 mg/kg）、3 日間経口投与することにより作成した。C. b. M. の投与は、C. b. M. 生菌芽胞を混合した飼料にてハムスターを飼育することにより行った。腸管内菌叢の検索は光岡らの方法に従った。

結果：Fosphomycin 投与後 24 時間の腸管内では C. b. M. 投与群、非投与群共に *Peptococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* が減少した。投与後 5～30 日では *Clostridium* が優勢となり、C. b. M. 非投与群 5 匹のうち 2 匹に毒素産生性 *C. difficile* が検出され、うち一匹は死亡（*C. difficile*, 8.0×10^6 CFU/匹）に至った。一方 C. b. M. 投与群 5 匹では *C. difficile* は検出されず、C. b. M. が 10^6 CFU/匹程度検出された。

082 FK-482 の糞便内濃度と腸内細菌叢に関する検討

金 慶彰・横田隆夫・楠本 裕
佐藤吉壮・岩田 敏・秋田博伸
老川忠雄

慶応義塾大学小児科

砂 川 慶 介
国立東京第二病院小児科

我々はこれまで、種々の抗生剤の腸内細菌叢に与える影響について検討し、報告してきた。今回、FK-482 について、マウスを用いた動物実験を行い、糞便内濃度および腸内細菌叢の変動について検討した。

ICR 系無菌マウス、ICR 系無菌マウスに *E. coli*, *E. faecalis*, *B. fragilis*, *B. breve* の 4 菌種を定着させた。4 菌種定着マウスおよび conventional マウスの 3 群を用い、FK-482 を 10 mg/kg/day, 5 日間経口投与し、連日糞便内の FK-482 の濃度および糞便内の好気性菌、嫌気性菌の菌数を測定した。また 5 日間経口投与後マウスを屠殺し、胃、小腸上部、小腸中部、小腸下部、大腸における FK-482 の濃度、好気性菌、嫌気性菌の総菌数を測定した。

無菌マウスでの糞便内濃度は、経日的に増加し、5 日目には 26.8～72.8 $\mu\text{g/g}$ となった。4 菌種定着マウスでは、全例 5 日間を通じ検出限界以下であった。conventional マウスでは、無菌マウスと比較すると低値であったが、個体によるばらつきを認めた。FK-482 を 5 日間投与した後の消化管各部の濃度は、無菌マウスでは、消化管各部で検出され、4 菌種定着マウスでは、小腸下部まで検出されたが、大腸では検出限界以下で

あった。conventional マウスでは、大腸で減少傾向となった。糞便内菌数の変化は、4 菌種定着マウスでは、5 日間を通じ、*E. coli* のみ軽度の減少傾向を示し、消化管各部では、*E. coli* のみ各部で減少傾向を認めた。conventional マウスでは、個体によるばらつきを認めた。以上の成績から、糞便内の FK-482 濃度の変化に関して腸内細菌叢の存在が大きく関与していると考えられ、今回の検討より、FK-482 は腸内細菌叢に与える影響の比較的少ない薬剤と考えられる。

083 FK-482 の腸内細菌叢に及ぼす影響

一小児臨床例における検討一

磯畑栄一・金 慶彰・横田隆夫
楠本 裕・佐藤吉壮・秋田博伸
老川忠雄

慶応義塾大学小児科

岩 田 敏・池田 昌弘
国立霞ヶ浦病院小児科

砂 川 慶 介
国立東京第二病院小児科

我々はこれまで種々の抗生剤の腸内細菌叢におよぼす影響について報告してきたが、今回新しい経口セフェム系抗生剤である FK-482 について小児臨床例における検討を行った。

対象および方法：昭和 63 年 8 月から平成元年 3 月の間に、国立霞ヶ浦病院小児科に入院もしくは通院した小児 5 例（男児 2 例、女児 3 例、年齢 6 か月～12 歳 6 か月）に対して、FK-482 細粒を 1 回 3.0～3.6 mg/kg, 1 日 3 回以下経口投与し、原則として投与前、投与開始後 3～7 日目、投与中止後 3～7 日目の糞便を採取して、糞便 1 g 中に含まれる各種細菌の同定および菌数計算を行った。同時に糞便中の薬剤濃度および β -lactamase 活性も測定した。

成績および考察：FK-482 投与中の糞便内の細菌叢の変動は症例により若干のばらつきがみられたが、ほとんどの症例では *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* などの主要な好気性菌および嫌気性菌に大きな変動が認められず、好気性菌総数および嫌気性菌総数に有意な変動は認められなかった。6 か月の乳児例で投与中に *E. coli*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* の著明な減少が認められ、嫌気性菌総数が著明に減少した。いずれの症例においても糞便中の β -lactamase 活性は陽性を呈し、糞便中 FK-482 濃度は 1 検体を除き検出限界以下であった。また本剤投与中に下痢や軟便を伴う症例

は認められなかった。

以上の成績から、FK 482 は腸内細菌叢におよぼす影響が比較的少ない薬剤であると考えられる。

084 Imipenem/cilastatin sodium の重症感染症および難治性感染症に対する検討

新潟地区 IPM/CS 研究会

和田 光・荒川 正昭

新潟大学医学部第二内科

吉田 良・霜 島 孝

新潟臨港総合病院

近 藤 有 好

国立療養所西新潟病院

関 剛

厚生連上越総合病院

武 田 元・江部 達夫

長岡赤十字病院

貝 沼 知男・熊野 英典

新潟労災病院

伊 藤 慶 夫

済生会三条病院

栗 田 雄 三

新潟県立ガンセンター新潟病院

宮 川 隆

済生会新潟総合病院

俵 谷 幸 蔵

新潟市民病院

野 沢 幸男・浅野 良三

新潟県立坂町病院

山作房之輔・斉藤 徹

水原郷病院

関 根 理・青木 信樹

信楽園病院

岩 崎 洋 一

燕労災病院

岩 田 文 英

厚生連佐渡総合病院

平 野 徹

厚生連刈羽郡総合病院

斉藤 秀晃・鈴木 善幸

新潟県立中央病院

小 幡 八 郎

新潟県立新発田病院

斉 藤 良 一

厚生連村上病院

重症あるいは難治性感染症の 67 例に対して IPM/CS を使用し、その有用性について検討した。

対象は、新潟大学医学部第二内科および関連 18 施設に入院した男 44 例、女 23 例で、年齢は平均 65.6 歳であった。感染症は敗血症 2 例、肺炎 40 例、肺化膿症 2 例、膿胸 2 例、気管支炎 5 例、気管支拡張症の感染時 3 例等であった。基礎疾患は 52 例に認められ、主なものは呼吸器疾患 24 例、悪性腫瘍 13 例、脳血管障害 11 例等であった。

臨床効果は、67 例中著効 17 例、有効 40 例、やや有効 4 例、無効 4 例、不明 2 例であり、有効率は 87.7% であった。起炎菌は、32 例から 41 株が分離され、その消長は消失 29 株、減少 4 株、不変 4 株、不明 4 株であり、除菌率は 78.4% であった。副作用は、1 例に下痢、臨床検査値の異常は 5 例に GOT、GPT の上昇を認めたが、いずれも治療終了後、無処置で速やかに改善した。

以上の結果から、IPM/CS は、重症感染症あるいは他剤無効の難治性感染症に対しても十分な効果が期待できると考えられた。

085 血液疾患患者に併発した重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の臨床的検討

浦部 晶夫・高久 史麿

東京大学第三内科

溝 口 秀 昭

東京女子医科大学第一内科

三 浦 恭 定

自治医科大学血液科

青 木 延 雄

東京医科歯科大学第一内科

野村 武夫

日本医科大学第三内科

平 嶋 邦 猛

埼玉医科大学第一内科

高 谷 治

防衛医科大学第三内科

徳 弘 英 生

北里大学内科

外 山 圭 助

東京医科大学第一内科

浅 野 茂 隆

東京大学医科学研究所内科

小 峰 光 博

群馬大学第三内科

若 林 芳 久

順天堂大学内科

青 木 功

杏林大学第二内科

山 口 潜・武藤 良知

虎の門病院血液科

藤岡 成徳・齋藤 恒博

三井記念病院内科

森 眞 由 美

東京都老人医療センター血液科

戸 川 敦

国立病院医療センター内科

衣 笠 恵 士

都立墨東病院内科

目的：血液疾患患者に併発した重症感染症に対して IPM/CS を投与し、その有効性と安全性の検討を行ったので報告する。

対象・方法：上記 18 施設より収集した 206 例中、除外・脱落 82 例を除く 124 例で臨床効果を解析した。基礎疾患の主な内訳は、急性白血病 59 例、悪性リンパ腫 26 例、多発性骨髄腫 12 例等であった。感染症の内訳は、敗血症 14 例、敗血症の疑い 66 例、肺炎 23 例、上気道感染症 10 例、尿路感染症 8 例等であった。IPM/CS は IPM として 1 回 0.5 g～1 g を 1 日 2～4 回点

滴静注した。

結果：臨床効果は、著効 38 例、有効 33 例、やや有効 16 例、無効 37 例であった。敗血症および敗血症の疑いの有効率は 56.3%，肺炎 52.2%，上気道感染症 60.0%，尿路感染症 75.0% であり、投与パターン別では、単独投与例で 62.1% の有効率であった。菌の同定された 33 例中細菌消失率 86.7% であった。205 例中副作用は 13 例に、臨床検査値異常は 2 例に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。

結論：IPM/CS は血液疾患に併発した重症感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられる。

086 他剤無効例に対する IPM/CS の臨床的検討

大谷津功・斧 康雄・馬場ますみ

西谷 肇・野末則夫・上田雄一郎

芳賀敏昭・宮司厚子・国井 乙彦

帝京大学第二内科

対象・方法：昭和 62 年から 2 年間、当院第二内科に入院した 17 歳～90 歳までの中等症以上の各種細菌感染症患者 28 例を対象とした。内訳は、敗血症およびその疑い 10 例、肺炎 12 例、胸膜炎 3 例、特発性間質性肺炎+感染 2 例、褥瘡感染症 1 例であり、すべての患者は、それぞれ白血病、肺癌、脳血管障害、肝硬変、腎不全などの比較的重篤な基礎疾患を有していた。前投与無効薬は、単独投与例では、第 1 世代セフェム剤 (1)、第 2 世代セフェム剤 (4)、第 3 世代セフェム剤 (6)、モノバクタム系 (1)、ペニシリン系 (3)、CP (1)、MINO (1) であり、併用例では、 β -ラクタム剤+GM (1)、 β -ラクタム剤+AGs+他剤 (2)、 β -ラクタム剤同士 (3)、 β -ラクタム剤+FOM、CLDM のどれか (4)、AMK+OFLX (1) であった。投与方法は、IPM として 1 回 250 mg～1,000 mg を 1 日 1～3 回点滴静注した。16 例が重症のため IPM/CS と MINO を中心に FOM、AGs などが併用された。

成績：他剤無効例に対する IPM/CS の臨床効果は、有効 57.1% (16 例/28 例)、やや有効 14.3%、無効 17.9%、評価不能 10.7% であり、起炎菌が判明した 13 症例における細菌学的効果は、菌消失 6 例、菌交代 2 例、菌減少 2 例、不変 3 例であった。他剤無効の MRSA 感染症 7 例に対しては、5 例が有効であり菌消失を 2 例に認めた。副作用は認めなかったが、軽度の GOT、GPT 上昇 2 例、GOT、GPT、BUN 上昇 1 例、好酸球増加を 1 例に認めた。

089 千葉大付属病院における血液培養由来の
IPM 耐性 Coagulase negative sta-
phylococci について 第2報—

高山靖子・久保勢津子・渡辺正治
石山尚子・斎藤 知子・菅野治重
千葉大学検査部

目的：最近 Coagulase negative staphylococci (以下 CNS) でイミペネム (以下 IPM) に耐性を示す株の分離が増加している。今回は 1980 年 1 月から 1989 年 6 月までに本院で、臨床重要と思われる血液培養より分離された CNS のうち調査し得た 189 株の同定・薬剤感受性・IPM 耐性株の出現時期につき検討した。

方法：同定は SP-18 で行い、MIC は微量液体希釈法により行った。

結果：血液より分離された CNS は年々上昇傾向にあり、IPM に耐性を示す株も当院で IPM が採用された 1988 年より 7 年前の 1981 年にすでに出現しており、1987 年からは著しく増加している。菌種別にみると *S. epidermidis* が 189 株中 159 株 (84.1%) と大半を占めた。

考察：CNS は耐性が不安定で保存により MIC 値が大きく低下する株も多いことは前回本学会で報告した。特に IPM に対する MIC は低下する株が多く、菌分離時の感受性検査で正しく耐性株を検出する必要がある。また *S. epidermidis* を中心とする IPM 耐性株の CNS の分離は当院で IPM 採用後増加傾向にあり、特に最近の分離株は他の β -ラクタム剤に対し高度耐性化がみられ、臨床では治療困難となった症例もみられた。*S. epidermidis* の耐性は種々の β -ラクタム剤に対する MIC より MRSA とは異なる性状もみられ、2% NaCl 添加 Mueller Hinton 培地を使用し、MPIPIC に対する MIC が $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ を耐性とする MRSA の検出法は *S. epidermidis* には不適と思われる。MIC 値が最も明確に 2 峰に分かれたのは CZX で CZX 感性で CET, IPM に耐性を示す株はないことからセフェム剤を用いた耐性株のスクリーニングには CZX が適していると思われる。しかし CZX に感性で MPIPIC に耐性を示す株が少数検出され CNS の耐性株の検出剤には CZX と MPIPIC の 2 剤を併用する必要があると思われる。*S. epidermidis* では MRSA とは β -ラクタム剤の感受性も異なり MRSA に比べ高度耐性化がみられることから今後耐性機構の解明が望まれる。

092 呼吸器感染症における CFIX の臨床的
検討

代表 小田切 繁樹
神奈川県呼吸器感染症 (CFIX 研究会)
(神奈川県 16 施設共同研究)

神奈川県下の 16 施設 (県立ガンセンター 呼吸科、県立循環器呼吸器病センター呼吸科、川崎市立井田病院内科、関東労災病院呼吸内科、川崎中央病院内科、国立横浜病院呼吸科、済生会横浜市南部病院内科、昭和大学藤が丘病院呼吸内科、聖マリアンナ医大東横病院内科、長津田厚生病院内科、藤沢市民病院呼吸科、三浦市立病院内科、横須賀共済病院内科、横須賀北部共済病院内科、藤沢栄共済病院内科、横浜赤十字病院内科) が合同して、昭 62 年 12 月～平 1 年 2 月の 15 か月間にわたり、下気道感染と肺炎を主対象とした呼吸器感染症に対し、CFIX を投与して、その臨床的有用性を再検討した。

総症例数は 175 例、うち臨床効果評価対象例数は 145 例、安全性評価対象例数は 148 例であった。145 例の疾患内訳は急性気管支炎 28 例、慢性気道感染 80 例 (CB 37, DPB 2, BE 22, 肺気腫・喘息・肺嚢胞+感染 19)、肺炎 36 例、肺癌+感染 1 例であった。

患者背景は、年齢は 60 歳以上 6 割・♂/♀ 2・基礎疾患と合併症は共に 3 割弱 (共に呼吸器疾患患者多し) あった。

CFIX の 1 日用量は 200～600 mg、うち 200 mg・分 3 と 400 mg・分 2 が各 4 割を占めた。使用日数は 3～18 日、うち 1～2 週が 8 割を占めた。

臨床効果 (有効率) は急性気管支炎 89.3%、慢性気道感染 76.3%、肺炎 91.7%、全体では 82.1% と良好であった。

原因菌は球菌 9 株 (*S. aur.*, *S. pn.*, *B. cat.* 各 3 株)、桿菌 32 株 (*H. inf.* 19 株, *K. pn.* 10 株, *E. coli*・*P. aerug.*・*Acinet. sp.* 各 1 株) の 41 株が特定され、これらに対する本剤の細菌学的効果 (消失率) は球菌 77.7%、桿菌 (非醗酵菌を除く) 96.7% ときわめて良好であった。

副作用 (2%) と臨検値異常 (5.4%) は通常のセフェム内服剤にみられるもので、臨床特問題となるものはなかった。

以上より、CFIX は下気道以下の RTI に対する有用な内服治療剤の 1 つであり、非醗酵菌を除く GNB に対するきわめてすぐれた細菌学的効果は本剤のすぐれた抗菌力を反映したものであろう。

099 下気道感染症を繰り返す塵肺症の1症例

—長期化学療法と起炎菌の変遷—

吉田正樹・斎藤 篤・嶋田甚五郎

柴 孝也・大森雅久・北条 敏夫

加地正伸・堀 誠治・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第2内科

一般に、塵肺症患者は高率に気道感染症を繰り返す。したがって、適宜、起炎菌検索を施行し適切な抗菌薬を選択しながら長期の化学療法を余儀なくされることが多い。我々は、下気道感染症を繰り返す塵肺症患者に長期化学療法を施行したところ、菌交代現象を認めるとともに、同一菌種における薬剤感受性の変化を認めた。その耐性機序は *gyrA* 変異によることが明らかにされたので報告する。

症例は、1945年頃より約20年間銅山にて労働し、その後塵肺症となった57歳の男性です。1978年3月心肺機能精査目的にて当院受診され、聴診にて両肺野全域に乾性ラ音が聴取された。それから6年後の1984年2月頃より息切れ、呼吸困難、喀出痰を認めるようになった。同年6月までは、気管支拡張剤、去痰剤などにて経過観察された。この時期、しばしば喀痰中にインフルエンザ菌を分離し、ampicillinにてその度毎に治療しその都度軽快した。1985年6月再びインフルエンザ菌による下気道感染症が増悪した。その後より常時、緑膿菌が検出されるようになった。1985年9月より1987年3月までの約1年半の期間、緑膿菌に感受性のある ofloxacin を外来にて断続的に投与した。1987年6月頃より喀痰の増加、呼吸困難の出現を認め、OFLX 耐性緑膿菌となった。1988年7月より ofloxacin に感受性の異なる (MIC: 3.13 と 12.5) 二種類の緑膿菌が不規則に入れ替わり、または時には同時に検出されるようになった。なお、1985年3月に塵肺症管理区分2度、1987年10月に管理区分4度と診断されている。OFLX 耐性緑膿菌を、大腸菌 *gyrA* 遺伝子をもつプラスミドにより形質転換したところ、耐性から感受性へ変わったが、*gyrB* 遺伝子をもつプラスミドによる形質転換では耐性に変化が認められなかった。

109 *E. faecalis* の血清学的分類と血清型別による病原性の検討

吉岡 琢・熊本悦明・広瀬崇興

札幌医科大学泌尿器科

前川 静枝

同 微生物

目的：最近 *E. faecalis* による尿路感染症の頻度が増加し、臨床的に問題となっている。しかし、疫学的検討に必要な血清学的分類は充分に行われていない。そこで *E. faecalis* の血清学的分類を試み、臨床分離株の血清型を検討し、またマウス実験的尿路感染症モデルから、血清型の差異による病原性の違いを検討したので報告する。

方法：家兔免疫血清から菌体凝集反応の系により交差吸収試験を行い、型別因子血清を作製した。ddY系6週齢雌マウスの膀胱に菌液を 10^7 cfu/ml 注入し、上行性に腎盂腎炎を起こした。

結果：現在まで *E. faecalis* は22種類の型別因子血清を用い、当科尿路感染症症例から分離された *E. faecalis* 123株の血清型分布を検討したところ、2型、1型、7型、4型が多くみられた。この型別因子血清を作製する際に用いた菌株から、マウス実験的尿路感染症モデルを作製した。腎盂腎炎の腎組織炎症性変化から血清型の差異による起炎性を検討した。1型から10型までの検討では、1型・5～9型は軽度の起炎性だが、2型・3型・4型・10型は皮質膿瘍を形成する頻度も高く、強い起炎性を認めた。したがって血清型別による病原性の差異の可能性が考えられた。実際の臨床においても *E. faecalis* 単独で、複雑性尿路感染症症例の6.8%に発熱を呈した。これらの菌株の血清型は、実験的に病原性の強かった2型、4型株で50%を占めた。

110 β -lactam 剤耐性 *B. fragilis* の β -lactamase の性質と混合感染治療への影響

大家 哲・安食洋子・古賀哲文

安田 紘・岩田正之・渡辺邦友*

上野一恵*

三共微生物研究所、岐阜大医嫌気菌実験施設*

目的： β -lactam 剤耐性 *B. fragilis* の産生する β -lactamase の性質および *E. coli* との混合感染に対する β -lactam 剤の治療効果におよぼす影響の検討。

方法：各種 β -lactam 剤に耐性を示す臨床分離 *B. fragilis* GAI-30079 株からプロタミン処理、Sephadex G 75, DEAE Sephadex, Hydroxyl apatite 等で β -lactamase を分離精製し、基質特異性等を検討した。本株と *E. coli* 704 株をラット CMC pouch 内に混合感染させ、cefmetazole (CMZ), flomoxef (FMOX) の治療効果を検討した。

結果と考察：① *B. fragilis* GAI-30079 株の β -lactamase は従来安定性が高いとされていた薬剤に対しても高い加水分解活性を示し、penicillin G を 100 とした相対加水分解速度は imipenem, 54; FMOX, 79; ceftizoxime, 92 であったが、CMZ, ceftoxitin 等のセファマイシンに対してはそれぞれ 5.5, 6.3 と弱かった。②ラット CMC pouch 内に *E. coli* を単独感染させると MIC を反映して FMOX が CMZ より優れた除菌効果を示したが、耐性 *B. fragilis* 株が混合感染した場合には *E. coli* に対する効果は逆に CMZ が FMOX より優れていた。③ *B. fragilis* の感染により pouch 内の FMOX 濃度は検出限界以下に低下したが CMZ は十分な濃度を保っていた。④ pouch 内滲出液中での β -lactamase 安定性は FMOX より CMZ が優れていた。以上のことから、広域基質特異性を持つ β -lactamase 産生 *B. fragilis* との混合感染の治療には β -lactamase 安定性のより高い薬剤が必要と考えられた。

111 外科臨床分離 β -lactamase 高産生株 *B. fragilis* の β -lactam 系抗生物質に対する影響

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

日本大学医学部第三外科学教室

目的：外科臨床では嫌気性菌と他菌との混合感染により難治性となる症例が多い。今回、外科臨床分離の *B. fragilis* で β -lactamase 高産性株と *E. coli* との混合培養液中での薬剤の安定性および菌量の変動について検討した。

方法：臨床分離の *B. fragilis* 23 株の β -lactamase 活性を CER を基質として UV 法で測定した。そのうち酵素活性が 0.1 unit/mg protein 以上の株を用いた。GAM broth を用い、接種菌量は *B. fragilis* 1×10^8 cells/ml, *E. coli* 1×10^6 cells/ml とし、薬剤は

CTM, CMX, CTRX, CTT, CBPZ および IPM を 50 μ g/ml になるように *B. fragilis* 単独, *E. coli* 単独, *B. fragilis* + *E. coli* 混合培養の 3 系をつくり嫌気培養を行い経時的に培養液中の薬剤活性と生菌数を測定した。

結果および考察：*B. fragilis* 単独培養で CTM の抗菌活性は 30 分後 34 % に、1 時間後 3.6 % に低下し、2 時間以後より残存活性を認めなかった。CMX は 1 時間までは活性の低下を認めなかったが、2 時間後 44 %、4 時間後 10 % に低下した。CTRX は 1 時間までは活性の低下を認めなかったが、2 時間後 60 %、4 時間後 42 % に低下した。

方、IPM, CTT および CBPZ は 4 時間後においても活性の低下をほとんど認めなかった。*E. coli* の混合培養でも薬剤活性の変化はほぼ同様の結果を得た。

なお、*E. coli* に対する薬剤の抗菌力は、CTM, CMX および CTRX では *E. coli* 単独培養に比べ混合培養において低下したが、IPM, CTT および CBPZ では殺菌的に作用した。以上の結果より *B. fragilis* の産生した β -lactamase に対する薬剤の安定性が反映されたものと考えられる。

115 6 施設における *E. faecalis* の薬剤感受性

大井偉久子¹⁾・依田 克夫²⁾・掛川 二良³⁾
細萱 五月⁴⁾・嶋崎由美子⁴⁾・岡部梅太郎⁵⁾
柳沢 英二⁶⁾

¹⁾：佐久市立浅間総合病院中核

²⁾：軽井沢町立軽井沢病院中核

³⁾：厚生連小諸厚生総合病院中核

⁴⁾：厚生連鹿教湯病院中核

⁵⁾：厚生連佐久総合病院中核

⁶⁾：医療法人御代田中央記念病院中核

目的：近年 *E. faecalis* は、臨床分離菌の中でその分離率は依然上位を占めている。

今回長野県東信地区 6 施設で分離した 100 株につきその薬剤感受性を同一条件にて比較検討したので報告する。

方法：1989 年 6 施設で 2 か月間に分離された、*E. faecalis* 100 株を由来別、検体別に分け、IPM, MLs (EM, OM, JM, RKM), ABPC, PIPC, CEZ, CTM, LMOX, Mino, FOM, AMK, 13 薬剤の感受性率を昭和ディスクを用い調べた。

方法は、感受性ディスク用培地-N (日水) を用い、昭和ディスク操作法に準拠した。なお培地、ディスク

は同一ロットを用い行った。

結果・考察：①100株の由来は、入院70株、外来30株、検体別では、尿78株、膿12株、喀痰10株であった。②入院、外来、由来別および病院間の感受性の差は見られなかった。③ディスク法での2(+)以上の感受性薬剤は、IPM, Mino, ABPC, PIPC, FOM (100%), CEZ (86%)であり、1(+)以下の耐性薬剤は、AMK (100%), LMOX (96%), CTM (76%)であった。④MLsは、4剤耐性54%と4剤感受性46%との2相に分れた。⑤MLs耐性菌の場合、MLsとIPM間に協力作用が認められた。その割合はMLs耐性菌54株中46株(85.1%)にMLs側に阻止円の拡大が認められた。

以上 *E. faecalis* に対し、PC系薬剤に加えIPM, CEZ, Mino, FOMの感受性率が高かった。一方MLs耐性菌も比較的高率に分離されたが、これらMLs耐性菌は、IPMとの間により強い抗菌活性が認められた。

116 *E. faecalis*におけるIPMとMLsおよびCTMの*in vitro*併用効果

掛川二良¹⁾・大井偉久子²⁾・依田 克夫³⁾
細萱五月⁴⁾・嶋崎由美子⁴⁾・岡部梅太郎⁵⁾
柳沢英二⁶⁾

¹⁾：厚生連小諸厚生総合病院中検

²⁾：佐久市立浅間総合病院中検

³⁾：軽井沢町立軽井沢病院中検

⁴⁾：厚生連鹿教湯病院中検

⁵⁾：厚生連佐久総合病院中検

⁶⁾：医療法人御代中央記念病院中検

目的：日常検査で *E. faecalis* の場合、IPMの隣りにMLs系薬剤および、CTMを置くとIPMの阻止円がMLs側に変形することが認められる。

今回このIPMとMLs系薬剤およびCTM間に相乗作用が認められるか検討したので報告する。

方法：使用菌株は、6施設から分離された *E. faecalis* 100株を用いた。

ディスク法は、昭和ディスクを用い、IPMとMLs系薬剤およびCTMの距離を2cmとした。なお菌量、方法は昭和ディスク操作法に準拠した。チェッカーボード法は、ミュラーヒントン培地(BBL)を用い調べた。

結果・考察：①ディスク法により100株中62株(62%)に相乗作用が認められその内訳は、IPM-MLs、

CTM 30株、IPM-MLs 16株、IPM-CTM 16株であった。②IPM-MLs相乗作用の内、MLs耐性菌54株中46株(85.1%)に強い相乗作用が認められた。③またIPM-CTM間の相乗作用は、CTM耐性菌74株中46株(62%)に認められた。④チェッカーボード法による、これらの薬剤間の相乗作用も認められた。以上 *E. faecalis* のMLs、CTM耐性菌に対するIPM-MLs、IPM-CTM間の相乗作用について述べる。

117 *H. influenzae*, *B. catarrhalis*のAMPC感受性とCVA配合効果およびβ-lactamase陽性率について

小笠原晃・三浦雅彦・小西孝勇
ビーチャム薬品株式会社

目的および方法：1987年1月～1988年9月に全国23施設(総合病院18施設、臨床検査センター5施設)から分離された *H. influenzae* 678株、*B. catarrhalis* 533株の感受性試験を行った。感受性試験は、日本化学療法学会標準法に準じ、寒天平板希釈法によった。薬剤は、AMPC, AMPC:CVA(2:1), CCL, OFLXを使用した。

β-Lactamaseの検出は、ニトロロセフィン(OXOID)を用いてプレート法にて行った。

結果：AMPC, AMPC+CVA, CCL, OFLXのMIC₉₀は、*H. influenzae* に対して3.13, 1.56, 6.25, ≤0.05 μg/ml, *B. catarrhalis* に対して50, 0.78, 25, 0.20 μg/mlだった。

87年1月から88年9月の間にAMPC耐性 *H. influenzae* (≥3.13 μg/ml)の分離頻度(%)はそれぞれ7.2→16.4%と上昇した。また、AMPC耐性 *B. catarrhalis*の分離頻度(%)は46.7→74.7%と上昇した。AMPC+CVAは *H. influenzae* に対して6.25 μg/mlで、*B. catarrhalis* に対して3.13 μg/mlですべての菌の発育を阻害した。

β-Lactamase陽性率は、*H. influenzae* 13.9%, *B. catarrhalis* 84.0%だった。β-Lactamase陽性菌と陰性菌のMIC分布を比較すると、両菌種ともβ-lactamase陽性菌は明らかにAMPCに耐性を示したが、AMPC+CVAではβ-lactamase陽性菌と陰性菌は、同様の感受性分布を示した。CCLの感受性分布は *H. influenzae* のβ-lactamaseには影響を受けなかったが *B. catarrhalis* のβ-lactamaseによるMIC値の上昇が認められた。

β-Lactamase陽性率は、両菌種とも若干入院由来の方が外来由来よりも高かった。また、β-lactamase陽

性率の施設間格差は比較的小さく、*H. influenzae* では22施設中17施設において25%未満、*B. catarrhalis* では17施設中15施設で70%以上だった。

考察：AMPC耐性の*H. influenzae*および*B. catarrhalis*の分離が増加しているが、その耐性はCVAに親和性のある β -lactamaseによるものであると考えられた。

118 *Protectus mirabilis* 由来のRプラスミド支配オキシミノセファロスポリナーゼの解析

東 康之・渡辺裕二・若井芳美

峯 靖弘

藤沢薬品工業開発研究所

横 田 健

順天堂大学医学部細菌学

我々は、*P. mirabilis*の尿由来臨床分離株よりCZX, CAZを除く第3世代注射セファロ、CFIXを除く経口セファロに対し耐性を示す菌株を見出した。本菌株はpI 7.2の新たな β -ラクタマーゼを産生しており、FPM-1と名付けた。このFPM-1は分子量26,000で、CXM, CTX, CMXなどのオキシミノセファロスポリンを効率的に分解し、CVAやIPMによって阻害されるI型オキシミノセファロスポリナーゼであった。またCZX, CFIXやCAZおよびセファマイシンはこの酵素によって分解され難く、薬剤感受性を裏付ける結果となった。伝達性試験の結果、耐性は*P. mirabilis*から*P. mirabilis*, *Escherichia coli*あるいは*Klebsiella pneumoniae*へ伝達し、本耐性がRプラスミドによるものであることが示唆された。

耐性*P. mirabilis*によるマウス全身感染に対する各種薬剤の防御効果を調べたところ、CZX, CAZ, CFIXが本酵素に対する安定性を反映して有効であった。

昨今オキシミノセファロスポリンを分解する様々なタイプの β -ラクタマーゼが発見されているが、Rプラスミド支配のオキシミノセファロスポリナーゼが臨床から分離されたのは本邦ではこれが初めてである。しかし、この種の耐性菌は広範囲に伝播する可能性があり、今後の動向には注意を要するものと考えられる。

119 臨床材料分離株のイミペネムに対する感受性（第一報）

全国524施設の成績

猪 狩 淳

琉球大学臨床病理

小 栗 豊 子

順天堂大学付属病院中検

我々はIPMの薬剤感受性の現状と今後3年間の動向を調査するため全国の臨床細菌検査室を対象にサーベイを組織した。今回はその第1回調査結果である。

方法：調査期間は1988年9月～12月、臨床分離株の同定と薬剤感受性は、各施設で日常検査として実施したものを所定の調査用紙に記入、これらを回収して集計した。薬剤感受性測定法は昭和ディスク法、トリディスク法、NCCLSディスク法、対象薬剤はIPMのほかCEZ, CMZ, CTM, CAZ, LMOX, AZT, PIPC, GMなど20剤を用いた。集計に際しては昭和ディスク法とトリディスク法は一括して行い、NCCLSディスク法は別に行った。

成績：IPMは*E. faecalis*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*, *B. fragilis*などの多くの菌種に対し優れた抗菌力を示した。これらの菌種の80～90%の株は昭和、トリディスク法では(卅)と判定され、比較に用いた β -ラクタム剤、GMよりも優れていた。*S. aureus*, *A. xylosoxidans*ではIPMに対する感性率は他の菌種に比べ低かったが、それでも70%以上の株が強い感受性を示した。*S. aureus*は60%がMRSAと考えられた。MRSAのIPM, CMZ, CTMに対する感受性を外来由来株と入院由来株についてみると、いずれの薬剤においても外来由来株の方が感性率が高かった。由来材料別に薬剤感受性を比較すると多くの菌種においてIPMでは材料による感性率の差は小さいのに対し、他剤では尿、喀痰由来株において耐性株が多かった。

120 Imipenem 耐性 *P. aeruginosa* の各種 β -lactam 剤に対する感受性の検討

渡辺正人・住田能弘・三橋 進

エビゾーム研究所

井上 松 久

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

山下 峻 徳

豊橋市民病院臨床検査科

目的：近年分離率の上昇傾向が報告され、臨床上の問題になりつつある imipenem (IPM) 耐性 *P. aeruginosa* の各種 β -lactam 剤に対する感受性を検討したので報告する。

方法：Imipenem に対して MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す近年分離された臨床株 70 株の感受性を、日本化学療法学会標準法により測定した。 β -Lactamase 産生量は sonic extract を用い検討し、30°C で 1 分あたり cefarolidine を 1 μmol 分解する量を 1 U とした。誘導には 1/4 MIC 濃度の薬剤を作用させた。

結果および考察：IPM 耐性 *P. aeruginosa* の IPM, cefsulodin (CFS), ceftazidime (CAZ), aztreonam (AZT), piperacillin (PIPC), latamoxef (LMOX), cefotaxime (CTX) に対する感受性を検討した。IPM 耐性菌は各薬剤に対して MIC₅₀ がそれぞれ IPM (12.5), CFS (25), CAZ (25), AZT (25), PIPC (100), LMOX (200), CTX (>200) と耐性を示した。しかし、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の場合を感受性とする、IPM 耐性株の中には他の β -lactam 剤 (CFS, CAZ, AZT, PIPC) に感受性なグループと耐性を示すグループが認められた (CAZ でそれぞれ 29% と 71%)。 β -Lactamase 産生量を検討すると、感受性グループの産生量は非誘導時、誘導時ともに低かった。耐性グループの産生量は非誘導時には低度、中度、高度産生に分類できるが、誘導時により低度、中度産生株は著しく産生量が上昇した。これらの結果から、IPM 耐性 *P. aeruginosa* の各種薬剤の感受性には、 β -lactamase 産生量および誘導が重要な役割を果たしているものと考えられた。

121 感受性ディスク法による薬剤併用効果 (FIC index) の測定

金 沢 裕

新津医療センター病院内科

倉 又 利 人

KK ニチエー

In vitro 併用効果の測定は checker board (C. B.) 法により FIC index を求めるのが基本とされているが操作は必ずしも容易ではない。一方、一般検査として広く行われているディスク (D) 法では 2 薬剤による阻止円の接する部分の拡大、縮小により併用効果を判定できるとされているが、FIC 値としての測定の報告はない。金沢式昭和ディスクでは繰り返しの実験の結果として、各ディスク薬剤毎に相当 MIC と阻止円径の関係が回帰式または数表として求められている。したがって発育阻止域内の任意の点に相当する部位の MIC 近似値、つづいて FIC 値が算出できるわけである。

実験方法：TMP+SMX と各種 10 株、FOM+CMZ と MRSA 10 株、nitrofurantion+OFLX、および NA と主に Proteus 群 10 株、IPM+CAZ と *P. aeruginosa* 10 株、および MINO+DKB、DKB+CAZ、MINO+CAZ と各種菌 10 株の組合せで D 法と C. B. 法で FIC を求めた。

実験成績：両法による測定値を log FIC/log 2 で表現し、5% 危険率、T 検定で対比すると、IPM+CAZ の一群で D 法の値かやや大きく不一致がみられたが、他の 8 群では差はみられなかった。

結語：したがって簡易 D 法による FIC 値の測定は臨床検査として有用の可能性がある。

122 臨床分離菌に対する抗生剤の抗菌活性

—MIC と MBC について—

高橋長一郎・宮沢 光瑞

山形大学医学部附属病院検査部

目的：臨床例から分離したグラム陽性菌、グラム陰性菌について、各種経口薬剤の最小発育阻止濃度および最小殺菌濃度を検討した。

方法：対象菌は *S. pyogenes*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* の 5 菌種で抗生剤は CEX, CCL, CFIX, MINO, NFLX, OFLX 6 剤を使用した。感受性測定は接種菌量は 10⁶ cells/ml に調整し一晩培養後 MIC を測定した。最小殺菌濃度は

MIC 測定後のプレートから M-H 垂直培地に再接種し一夜培養後判定した。

成績：S. pyogenes に対する抗菌力は CCL, CFIX が最も強く MIC ピークは両剤とも 0.09 $\mu\text{g/ml}$ にあり、MIC₈₀ はそれぞれ 0.19 $\mu\text{g/ml}$ および 0.09 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEX の MIC ピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、NFLX の MIC 分布は 0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ にあり MIC₈₀ は 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。B. catarrhalis に対する抗菌力は CFIX, NFLX が強くともに MIC ピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で MIC₈₀ も両剤 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。CCL は MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり CEX は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ であった。H. influenzae に対する抗菌力は CFIX, NFLX が強く MIC 0.19 $\mu\text{g/ml}$ およびそれ以下で全株発育が阻止された。CCL, CEX の MIC ピークはそれぞれ 1.56, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。E. coli に対する感受性分布は CFIX, OFLX とともに MIC 0.04~0.19 $\mu\text{g/ml}$ に多く分布しており MIC と MBC はよく一致していた。MINO の MIC ピークは 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、MBC のピークは 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ と MBC は MIC と比べ 2~3 管高値を示した。K. pneumoniae では CFIX, OFLX とともに MIC と MBC はよく一致していた。MINO で MIC ピークが 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に対し MBC のピークは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあり MBC は MIC より 2 管程度高値に認められた。

123 全国 19 病院におけるオフロキサシン耐性菌の現況

後藤美江子・岡 慎一・後藤 元
島田 馨
東大医科研感染症研究部他 19 研究機関

目的および方法：近年、ニューキノロン系抗菌薬に対する耐性菌の出現が注目されております。我々は 1986 年 12 月~1988 年 5 月までの間に全国 19 病院(大学病院 18, 都立病院 1)において分離された 14 菌種における OFLX 耐性菌 (MIC, $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$) の出現状況について検討した。MIC 測定は MIC₂₀₀₀ システムを用いた微量液体希釈法により、Ca²⁺, Mg²⁺ 加 MH broth (Difco) にて 2×10^4 CFU/well 接種, 37°C 20 時間培養にて行った。B. fragilis group については日本化学療法学会法に準じた寒天希釈平板法による。

成績：各菌種における OFLX の MIC₉₀ 値は次のとおりであった。() 内被検株数, 単位 $\mu\text{g/ml}$ 。

S. aureus (902) : 3.13, S. pneumoniae (290) : 3.13, S. pyogenes (123) : 3.13, B. catarrhalis (112) : 0.1, H. influenzae (366) : ≤ 0.05 , P. aeruginosa

(850) : 12.5, E. coli (366) : 0.2, K. pneumoniae (281) : 0.78, K. oxytoca (138) : 0.2, E. cloacae (351) : 0.78, S. marcescens (371) : 12.5, M. organii (112) : 0.39, C. freundii (238) : 1.56, B. fragilis group (128) : 12.5。

さらに各菌種における OFLX 耐性の分離頻度は B. fragilis group : 75 % と最も高く, P. aeruginosa : 43.9 %, S. marcescens : 38.3 %, S. pneumoniae : 37.2 % と続いていた。この中で临床上、問題とされる P. aeruginosa, S. aureus の OFLX 耐性菌は尿由来株が高い分離頻度であった。OFLX 耐性 P. aeruginosa に対する他の薬剤の抗菌力は IPM, CAZ, TOB など、80 % 前後の株が感受性を示した。OFLX 耐性 S. aureus に対しては IPM, MINO において 60 % 前後の菌株が感受性を示した。DMPPC においては 94 % の株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。

125 日本で分離された紅斑熱リケッチアのキノロン剤およびペニシリンに対する感受性について

宮村 定男
新潟薬科大学微生物
太田 達夫
同 生物

昨年の本学会総会において、Rickettsia tsutsugamushi, R. prowazekii, R. rickettsii, および R. sibirica の化学療法剤に対する感受性を検し、キノロンおよびペニシリンが R. tsutsugamushi に対してのみ作用の弱い成績を得て、このことが菌種の本質的の相違で、その鑑別にも役立つのではないかと報告した。今回、秋田大学須藤教授より、日本で紅斑熱とされた患者の血液より分離されたリケッチア 2 株、片山株および阿部株の分与を受けたので、薬剤感受性の測定を行った。

方法は前報と同じく、Vero 細胞の用いた細胞培養法による。培地は 7% ウシ胎児血清加 MEM, 測定には Linbro の multidish を使用した。供試薬剤を培地で順次希釈して各 well に 0.5 ml ずつ分注し、これに 50 % の細胞が感染するようにリケッチアを接種した細胞浮遊液を 0.5 ml ずつ添加し、5% CO₂ incubator 内で 37 °C に培養した。4 日後 well の底に形成された単層より塗抹標本を作成、メタノールで固定した後、マキヤベロあるいはギムザ染色を行って、リケッチアの増殖の有無より MIC を測定した。

薬剤には、キノロン剤として OFLX および CPFX,

ペニシリンとして PCG および ABPC, なお参考として TC, MINO および CP を加えた。

その結果 MIC は, 片山株, 阿部株共に, OFLX 0.78 $\mu\text{g/ml}$, CPFX 1.56 $\mu\text{g/ml}$, PCG には片山株 25 $\mu\text{g/ml}$, 阿部株 100 $\mu\text{g/ml}$ であったのに, 同時に実験した恙虫病リケッチア, ギリアム株では OFLX, CPFX 共に 25 $\mu\text{g/ml}$, PCG, ABPC 共に $>1,000$ $\mu\text{g/ml}$ で, TC, MINO, CP 等には, 3 株共高い感受性が認められた。なお, キノロン剤の紅斑熱リケッチアに対する MIC は, これも紅斑熱の治療に応用し得る可能性のあることを示した。

126 尿路分離主要細菌の抗菌薬感受性の年次推移

猪 狩 淳

琉球大・臨床病理

設楽正登・設楽政次・吉本加代子

佼成病院・検査科

林 康 之

順天堂大・臨床病理

我々は, 1980 年より全国各地の病院から臨床分離菌株を集め, 常用抗菌薬に対する感受性およびその年次推移を検討してきている。

今回は尿検査(細菌数 $\geq 10^5/\text{ml}$) から分離された, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *P. mirabilis*, indor (+) *Proteus* group, *S. aureus* の ABPC, CEZ, CMZ, GM に対する感受性の年次推移を検討した。

MIC 測定は日本化学療法学会標準法(再改訂法)による寒天平板希釈法により, 培地 Mueller-Hinton agar (BBL) を用い, 接種菌量 10^6 cfu/ml にて実施した。

1980 年から 1988 年 9 月までの各菌種の総菌株数は, *E. coli* 12,158 株, *Klebsiella* sp. 4,327 株, *P. mirabilis* 2,996 株, indor (+) *Proteus* group 3,012 株, *S. aureus* 1,141 株である。

これらを, 1980~1984 年, 1985 年, 1986 年, 1987 年, 1988 年に区分して, 各抗菌薬に対する感受性推移を MIC₅₀ 値, MIC₉₀ 値でみると, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *P. mirabilis*, indor (+) *Proteus* group いずれも被検 4 薬剤に対し大きな変動は認められなかった。*S. aureus* の場合は ABPC, CEZ の MIC₅₀ 値が年次的に大きくなる傾向を認めた。

さらに, MIC ≥ 25 $\mu\text{g/ml}$ の菌株の占める割合をみると, *E. coli* は ABPC, GM で, *Klebsiella* は, CEZ,

GM で *P. mirabilis* は CMZ で, indor (+) *Proteus* group は CMZ, GM で年次的に減少がみられ, *S. aureus* は ABPC, CEZ, GM で増加した。

127 新経口セフェム剤のニューキノロン耐性 *Serratia* に対する基礎と臨床的検討

鈴木 恵三・長田 恵弘

平塚市民病院泌尿器科

四 元 砂 金

同 検 査 科

目的: ニューキノロン (NQ) に耐性を示す *Serratia* 株に有効な抗菌剤を検討する目的で, 1988 年に UTI から分離した 20 株の *Serratia* 株に対して, 新しい経口セフェム剤の *in vitro* の感受性を測定した。臨床的には腎結石, 萎縮腎を基礎とする慢性複雑性腎盂腎炎の症例に, 各種の新経口セフェム剤を投与して感受性と効果の相関をみた。

方法: 被検薬剤は新経口セフェム剤として ceftibuten (CFTB) と cefixime (CFIX) の 2 剤で, 対照として cefaclor (CCL), ofloxacin (OFLX), lomefloxacin (LMFX) と latamoxef (LMOX) である。

成績: 各種薬剤の MIC₅₀ ($\mu\text{g/ml}$) は, CFTB 6.25, CFIX 25, CCL >400 , OFLX 50, LMFX 100, LMOX 50 であった。特に CFTB と CFIX についてみると, OFLX に ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を示した 16 株のうち CFTB には ≤ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示したものが 16 株中 7 株 (44%) 認められた。CFIX は 16 株中 3 株 (19%) で CFTB より劣った。臨床的には CFTB 1 日 200 mg, CFIX 200 mg を投与した時の細菌学的反応を比較検討した。*Serratia* に対する感受性は, それぞれ 0.78, 3.13 ($\mu\text{g/ml}$) であった。CFTB を投与すると 4 日後に完全に除菌され, その後約 1 か月にわたる治療期間中 1 度も *Serratia* を検出しなかった。CFIX では除菌まで 5 日を要した。その後も約 2 週間におよぶ治療中 $\leq 10^3 \sim 10^4/\text{ml}$ の *Serratia* が検出された。

考察: NQ に感受性を示す *Serratia* は CFTB と CFIX に優れた感受性を示した。一方これに耐性を示す株のうち CFTB は 44%, CFIX は 13% の感受性を示し, これらの薬剤のうち特に CFTB は, 経口剤として優れた効果が期待できた。臨床成績からもこれを裏付ける結果が認められた。新経口セフェム剤の break point は MIC 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と思われた。

128 抗菌剤の尿中における抗菌活性と pH および Mg の影響

遠藤 勝久・町田 豊平・小野寺昭一
鈴木 博雄・清田 浩・後藤 博一
高見沢重教・三谷比呂志・川原 元
五十嵐 宏

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

尿を培地として用いた試験管内抗菌力の検討は、尿路感染症に対する抗菌化学療法の臨床効果の予測に有用であると考え、各種ニューキノロン剤の試験管内抗菌力を、尿を培地として測定し、M-H培地のそれらと比較した。さらに尿の pH あるいは Mg 濃度の MIC, MBC への影響についても検討を加えた。

被験菌は大腸菌 5 株で、標準株である NIHJ JC-2 そして当教室保存の尿由来の臨床分離株 4 株（キノロン耐性株 2 株、キノロン感受性株 2 株）である。検討薬剤は、NFLX, ENX, OFLX および CPFX の 4 剤で、接種菌量を 10^6 cfu/ml とし、化療標準法を用い各薬剤の MIC および MBC を測定した。

尿を培地とした時の各薬剤の大腸菌に対する MIC, MBC は共に、M-H 培地を培地とした時のそれらと異なった。次に尿の pH の影響に関しては、pH 5.5 では MIC, MBC は pH 7.0, 8.0 の尿に比べ著明な上昇を認めた。一方、尿の Mg 濃度の影響に関しては、各薬剤共に、尿中の Mg 濃度の上昇と共に、MIC, MBC 共に増加を認めたが、その差は MIC で 1 管程度、MBC で 1 管ないし 2 管程度であった。

以上より、尿路感染症に対する抗菌化学療法を行う際に、M-H 培地を用いた MIC, MBC より、尿を培地とした MIC, MBC の測定の方が有意義と考えられたが、今後はさらに standard な尿の設定が必要と思われる。

131 ニューキノロン剤の単純性尿路感染症に対する投与方法の検討

鈴木 博雄・町田豊平・小野寺昭一
清田 浩・後藤博一・高見沢重教
三谷比呂志・川原 元・遠藤 勝久
五十嵐 宏・細部高英

東京慈恵会医科大学泌尿器科

ニューキノロン剤は経口抗菌剤であるが、その抗菌力は複雑性尿路感染症に対し注射剤に劣らないほど優れている。一方、Postantibiotic effect を認めることか

らニューキノロン剤の単純性尿路感染症に対する 1 日 1 回投与方法による治療効果について検討した。

対象および方法：19 歳から 80 歳の女性の急性単純性膀胱炎に対し、CPFEX, NFLX, ENX の 3 剤について臨床効果を検討した。CPFEX は初日 400 mg 分 2 で投与後 200 mg を 1 日 1 回 6 日間投与したものの 6 例と 200 mg 1 日 1 回 3 日間投与したものの 8 例、NFLX は 200 mg 1 日 1 回 3 日間投与したものの 8 例、ENX は 200 mg 1 日 1 回 3 日間投与したものの 10 例である。効果判定は UTI 薬効評価基準（第 3 版）に準じた。また、CPFEX については 200 mg 投与後 6 時間と 24 時間の尿中濃度を 3 例で検討した。

結果および考察：32 例中著効 22 例、有効 10 例総合有効率 100% であった。細菌に対する効果は、*E. coli* 29 株、*Enterobacter* 2 株、*P. mirabilis*, *Citrobacter*, *S. epidermidis* 各 1 株すべてが除菌された。また、CPFEX 200 mg 1 回内服 6 時間後の平均尿中濃度は $349.3 \mu\text{g/ml}$ 、24 時間後 $12.5 \mu\text{g/ml}$ とともに十分な濃度が得られることからニューキノロン剤 200 mg 1 日 1 回 3 日間投与で急性単純性膀胱炎の治療は細菌学的に充分であると思われた。しかし、7 例に膿尿の残存を認め、症状も 4 例が消失せず、抗菌力と症状および膿尿に対する効果がかならずしも一致しなかった。以上から、ニューキノロン剤は急性単純性膀胱炎では 1 日 1 回投与量として 200 mg で充分だが、投与日数は再発の問題も含めて充分検討する必要があると思えた。

132 複雑性尿路感染症に対する検討：尿道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

目的：以前より短期のカテーテル留置は細菌感染を防ぐことができるが、長期のカテーテル留置では不可能といわれている。今回 1 か月以内の尿道カテーテル留置と 1 か月以上の長期留置について、尿とカテーテルの細菌培養を行い、検討してみた。

対象：1988 年 12 月より 1989 年 2 月の間に長岡赤十字病院泌尿器科で、尿道カテーテルを 1 か月以内の期間留置した 45 例と 1 か月以上留置した 9 例を対象とした。その基礎疾患は前立腺肥大症、膀胱腫瘍、神経因性膀胱等であった。

結果および考察：カテーテル抜去時に尿およびカテ

ーテル先端の細菌培養を行ったが、45例中尿中細菌陽性10例(22%)、カテーテルへの細菌付着29例(64%)であった。留置期間別に検討すると10日以内の37例では16例(43%)で尿およびカテーテルの両方とも細菌陰性、16例(43%)で尿陰性およびカテーテル陽性、5例(14%)で尿およびカテーテルの両方とも陽性であった。11日以上留置では8例中陰性はなく、3例が尿陰性およびカテーテル陽性、5例で尿およびカテーテルの両方とも陽性であった。また1か月以上の留置症例は尿、カテーテルにほぼ同様な複数菌の分離がみられ、その難治性がうかがえた。

これらに対する治療として、短期的な感染防御のための抗生剤使用はセフェム系薬剤が中心となり、長期留置症例ではポリミキシンB、G液等による膀胱洗浄が主体となった。

133 尿中抗菌薬濃度シミュレーター装置を用いた *in vitro* における実験的複雑性尿路感染症治療の検討

西村昌宏・熊本悦明・渋谷秋彦

広瀬崇興・大屋 哲*

札幌医科大学泌尿器科、三共(株)生物研究所*

目的：尿路感染症の治療において抗菌薬を投与した場合、その尿中濃度は血中に比べて非常に高いにもかかわらず、複雑性尿路感染症では、再燃を繰り返し難治性となる場合が経験される。我々はこのような問題点を検討するため腎-膀胱モデルを作成しその検討成績の一部を、本年の化学療法学会総会で報告した。今回は同モデルを用いて ofloxacin(以上 OFLX) 100 mg を1日1回5日間、200 mg を1日2回5日間、さらに400 mg を1日2回5日間連続投与した場合の成績について報告する。

方法：*In vitro* でコンピューター制御下に抗菌薬濃度を尿中濃度にシミュレートし得る腎-膀胱モデルを用いた。上述の OFLX の尿中濃度をそれぞれ腎盂モデル内にシミュレートさせ、そこから約1/2縮尺の、尿流停滞を起こさせる目的で憩室様の突出を作りその中にガラス玉を入れた高度複雑性膀胱炎のモデル内へ毎分0.5 ml ずつ移行させた。*E. coli* (MIC: 0.78 μ g/ml), 10^7 CFU/ml を膀胱モデル内に接種し2時間毎に排尿させ(残尿10 ml)1時間毎にサンプリングし生菌数を検討した。

結果と考察：膀胱モデル内の *E. coli* は100 mg 投与では42時間目で、200 mg 投与では33時間目で、400 mg 投与では29時間目で除菌され、その後5日(120時

間)日まで除菌された状態であった。しかし5日間投与後、膀胱モデル内を新しい培地に交換するといずれの投与量の場合においても菌は再増殖した。OFLX の再増殖菌に対する MIC は接種前と同じであり耐性菌の出現によるものではなかった。すなわち抗菌薬がその効果を十分に発揮できない尿流停滞部位に潜んでいた細菌が再増殖したものと考えられた。また5日間投与後のピーズの電顕像では *E. coli* がピーズに付着している状態が示された。以上の結果から複雑性尿路感染症においては細菌の MIC をはるかに凌駕する尿中濃度が得られているにもかかわらず5日間連続投与においても、日常臨床で経験する再燃の事実を *in vitro* で示し得たものと考えられる。

135 小児科外来における咽頭培養検出菌の現状とオーグメンチン小児用顆粒の有用性

— β -Lactamase 産生菌を中心として—

平泉泰久・近藤 富雄・安田寛二

西田 隆・藤井秀比古

大垣市民病院小児科

石 郷 潮 美

同 臨床検査部

目的：今回我々は、一般病院の小児科外来における呼吸器感染症での咽頭培養検出菌の現状と近年増加しつつある β -lactamase 産生株の頻度を調べ、その上で β -lactamase 阻害剤を含むオーグメンチン小児用顆粒(CVA/AMPC)を投与し、臨床的あるいは細菌学的有用性を検討した。

対象と方法：大垣市民病院小児科外来を受診した呼吸器感染症児を対象として咽頭培養を施行し、その検出菌に対して β -lactamase 産生の有無を調べ、AMPC, CVA/AMPC, CCL に対する MIC を測定した。さらに CVA/AMPC 投与による臨床的效果を検討した。

結果：1989年5～9月の5か月間で、634例に咽頭培養を施行し、260例から288菌株を検出した。主な菌種と β -lactamase 産生菌株は、*S. aureus* 46例(38例)、*S. pyogenes* 38例(0例)、*S. pneumoniae* 34例(0例)、*H. influenzae* 93例(12例)、*B. catarrhalis* 7例(7例)、*H. parainfluenzae* 39例(0例)、*K. pneumoniae* 5例(0例)であった。CVA/AMPC はこれらに対し β -lactamase 産生の有無にかかわらず良好な MIC を示した。また、臨床的にも全体として91.7%の有効率を示し、扁桃炎の93.7%、咽頭炎の92.3%、気管支炎の81.8%に有効であった。菌種別でも、

S. aureus の 93.3%, *H. influenzae* の 86.5%, *B. catarrhalis* の 100% に有効であった。

考案：今回、当院の小児科外来呼吸器感染症児からも、19.8% と高率に β -lactamase 産生菌が検出されることが判明した。検出菌の頻度は、全国集計と同様に *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* が上位を占めた。

一方で、 β -lactamase 阻害剤を配合した CVA/AMPC が、 β -lactamase 産生の有無にかかわらず臨床的にも細菌学的にも有用であることが証明され、今後、小児科領域でこのような薬剤の選択が必要になるであろうと思われた。

136 小児科領域における norfloxacin の総合評価

Norfloxacin 小児科領域研究会

藤井 良知

帝京大学医学部名誉教授 (母子化学療法研究所)

目黒英典・有益 修・牛島廣治
阿部敏明

帝京大学小児科

中澤 進・佐藤 肇・成田 章
新納憲司

昭和大学小児科

市橋 治雄・松田博雄・広澤 浩
高橋慎太郎・石川尉子
杏林大学小児科

豊永 義清・杉田 守正
山梨赤十字病院小児科

砂川慶介・佐藤吉壮・岩田 敏
秋田博伸

国立東京第二病院小児科

南谷 幹夫・八 森 啓
都立駒込病院感染症科

久野 邦義・早川 文雄
安城更生病院小児科

岩井直一・宮津光伸・中村はるひ
片山道弘
名鉄病院小児科

桜井 實・神谷 斉・庵原俊昭
三重大学小児科

西村忠史・高木道生・田吹和雄
青木繁幸

大阪医科大学小児科

小林 裕
神戸市立看護短期大学

春田 恒和
神戸市立中央市民病院小児科

松田 博・貴田嘉一・石川純一
松浦俊人・永井宏尚
愛媛大学小児科

倉繁 隆信・森田英雄・友田隆士
荒木久美子・西林洋平・松本健治
厨子 徳子

高知医科大学小児科

黒田泰弘・岡田 要・香美祥二
徳島大学小児科

古川 正強・岡田 隆滋
国立療養所香川小児病院小児科

本廣 孝・阪田保隆・荒巻雅人
織田慶子・川上 晃・古賀達彦
山下文雄

久留米大学小児科

軽部 俊二
東京都老人医療センター整形外科

幼若動物に間接異常をきたす可能性により小児は 4-キノロンに投与対象から世界的に除外されている。しかし近年本物質以外に感受性を示さない病原菌、特に MRSA、緑膿菌などが増加し小児に重症感染症の発症を見たことにより、その必要性を認め最も成人使用例が多くその有効性安全性が確認されている NFLX をとりあげた。2年半を要して慎重に進めた 19 施設の研究の結果を述べる。

臨床分離の MRSA 133 株、緑膿菌 51 株はすべてよい感受性を示した。50 mg 錠剤使用のため高年齢小児より漸次低年齢におよぼすこととした。薬物動態は 76 例につき測定しているが明かな用量依存性が認められ T_{max} は空腹時投与で約 2 時間、 $\beta T_{1/2}$ は 2.5 時間前後の数値が得られ、また尿中回収率は投与後 8 時間までに

約 25%前後であり成人の際と大差を認めない。

臨床検討は 396 例が評価可能であり男女ほぼ同数、年齢は 5～9 歳児が最も多く 2～4 歳児も 23 例でよく錠剤服用に耐えた。

原因菌を検出した 317 例では腸管感染症、赤痢各々有効率が 99.0, 95.8%。UTI も 98.1%と高く著効率にも優れる。肺炎その他の呼吸器感染症も 80%を越し、全体で 94.3%。起炎菌不明の 79 例でも 92.4%であった。細菌学的効果は黄葡萄 19 株中 16 株除菌、緑膿菌に 12 株全例除菌はじめ除菌率は 325 株で 88.3%と優れていた。前投与抗菌剤が 3 日以上奏効せず NFLX に変更した 54 例は 89%の有効率、著効 60%と高い。葡萄菌・緑膿菌の 8 株を含め 47 株のうち 94%は除菌されている。副作用は関接に異常を認めたものはなく 1.4%に消化器症状などを認めたのみである。検査値異常は Cathepsin D, 酸可溶性蛋白, AL-P, そのアイソザイム検討, 尿粘液多糖質を含め検討を行ったが好酸球増加 2.6%のみであった。NFLX は小児の適応感染症に対し 8～12 mg/kg/日分 3, 3～7 日投与で安全・有効である。5 歳未満児, 16 mg/kg 以上はさらに検討を要す。濫用はすべきでない。

137 BMY-28100 細粒の小児科領域における基礎的、臨床的検討

BMY-28100 細粒小児科領域研究会

藤井良知

帝京大学医学部名誉教授 (母子化学療法研究所)

阿部敏明・目黒英典・有益 修

帝京大学医学部小児科

砂川慶介・岩田 敏・佐藤吉壮

秋田博伸

国立東京第二病院

中澤 進・新納憲司・佐藤 肇

松本貴美子

昭和大学医学部小児科

岩井直一・中村はるひ・宮津光伸

名鉄病院小児科

久野 邦義・早川 文雄

安城更生病院小児科

櫻井 寛・神谷 斎

三重大学医学部小児科

三河春樹・眞弓光文・伊藤節子
望月泰弘

京都大学医学部小児科

西村忠史・青木繁幸・田吹和雄
高木道生

大阪医科大学小児科

小林陽之助・東野 博彦

関西医科大学小児科

小林 裕・春田恒和・筒井 孟
神戸市立中央病院小児科

岡本 喬・関口 隆慶

高松赤十字病院小児科

古川 正強・岡田 隆滋

国立療養所香川小児病院小児科

黒田 泰弘・伊藤 道德

徳島大学医学部小児科

松田 博・貴田嘉一・松本修平
戒能幸一

愛媛大学医学部小児科

倉繁 隆信・脇口 宏

高知医科大学小児科

本廣 孝・阪田 保隆・川上 晃
荒巻雅史・佐々木宏和・山下文雄

久留米大学医学部小児科

辻 芳郎・柳島正博・中山紀男

永野清昭

長崎大学医学部小児科

BMY-28100 の成人領域の有効性・安全性が確認され、community acquired infection に価値ありと考えられ、服用性に優れた小児用細粒の製造に成功を見たので、小児治験開始に必要な前臨床試験成績を確認の上で開始した 17 施設の共同研究の成績である。

73 例の小児につき 4, 7.5, 15 mg/kg 各 1 回投与した際の血中濃度を 6 時間追跡した。

T_{max} は投与後 1 時間, $T_{1/2}$ は 1.1 時間程度で成人のカプセル投与に比べ、細粒は両者ともやや短縮している。 C_{max} は 3.18, 4.38, 9.64 $\mu\text{g/ml}$ で明かな用量依存性を認める。食前と食後投与に有意差を認めない。投与後 6 時間までの尿中回収率は 79 例で測定し、おおよ

そ50%前後であった。

臨床的には804例に投与し775例が解析可能、男女比はほぼ同じ、幼児65.3%で別に乳児60例を含む。

原因菌を同定したA群527例につき96.0%の有効率で、著効率が61.5%とはなほだ高い。上気道炎、気管支炎、肺炎、猩紅熱など気道感染症337例で有効率97.9%ときわめて高く、UTI、85例につき96.5%、SSTI、94例で97.9%といずれも優れた有効率である。菌不明例248例の有効率は96.0%、分離菌は黄葡萄菌93株で95.1%の除菌率、GPC335株で95.5%、GNB218株で63.8%である。後者では*H. influenzae*121株中減少24、不変37が除菌率を低めた。しかし臨床的にはこれらの例にもすべて有効に作用し治癒を見た。

他剤3日以上使用無効例は62例中90.3%が有効経過で反応しGPC9例全例、GNB24例中70.8%が除菌され*H. influenzae*も15株中10株は除菌された。副作用は消化器症状などが主で0.9%、検査値異常は好酸球増多4.6%が主で特別なものはない。服用性に優れ804例の中わずか5例が苦味を訴えたが服用を続け得た。

本細粒は標準として7.5mg/kg/dose、1日3回、要すれば4回、症例により増減し倍量まで増量してよいが成人量をこえないこととした。

140 スライドックス・メニンギート・キットとリムルステストを用いた、小児の化膿性

一髄膜炎の迅速診断の試み一

楠本 裕・金 慶彰・磯畑栄一

老川忠雄

慶応義塾大学小児科

丹羽伊知郎・草野 正一

足利赤十字病院小児科

佐 藤 吉 壮

富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科

岩 田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

秋 田 博 伸

大和市立病院小児科

横田 隆夫・砂川 慶介

国立東京第二病院小児科

小児の化膿性髄膜炎の治療には、起炎菌に対し抗菌力を持ち、髄液移行が良好な抗生剤を選択する必要が

あり、そのためには起炎菌をできるだけ早く判明させることが重要となる。スライドックス・メニンギート・キット（以下メニンギット法と略）はフランスのBio Merieux社で開発された、髄液中の細菌の菌体外抗原のポリサッカライドをラテックス凝集で検出する方法であるが、今回我々は、この方法とリムルステストを併用することにより、小児科領域における髄膜炎起炎菌の迅速診断を試みた。

対象は、昭和61年12月から昭和63年12月の間に慶応義塾大学小児科の関連施設に入院した化膿性髄膜炎10例で、その起炎菌は培養の結果、*H. influenzae*5例、*S. pneumoniae*3例、*L. monocytogenes*1例、*E. coli*1例であった。

結果：*S. pneumoniae*の3例はメニンギット法陽性、リムルステスト陰性から同菌と判定した。*H. influenzae*の5例中4例ではメニンギット法陽性、リムルステスト陽性から同菌と判定できたが、1例はメニンギット法、リムルステスト共に陰性であった。*L. monocytogenes*の1例はメニンギット法、リムルステスト共に陰性、*E. coli*の1例ではメニンギット法陰性、リムルステスト陽性であり、年齢から起炎菌を想定し有効な治療を行うことができた。

考按：メニンギット法陽性例7例はすべて培養結果と一致し、陰性例3例のうち偽陰性は1例のみで残り2例はリムルステストの併用により起炎菌の判定が可能であった。偽陰性を示した*H. influenzae*の1例では髄液中の菌数が少なかったことが影響しているとも考えられる。また、治療開始後、髄液の塗沫染色、培養で菌が陰性化した後も長期間メニンギット法での凝集がみられた例もあり、髄液採取前に抗生剤投与を受けた場合の起炎菌判定にも有用な方法と思われる。

146 婦人科手術症例における子宮頸部と体部の細菌叢の比較

千村哲朗・森崎伸之・斉藤憲康

山形大学医学部産婦人科

中原 正 城

科学技術研究所

目的：産婦人科領域の感染症の発生における局所的防御機構の一つとして頸管粘液は、上行感染に対するバリアー的役割を果たしている可能性が高い。膣・子宮頸部には従来多様な細菌叢の存在が報告されてきたが、子宮体部との関連性についての報告はきわめて少ない。したがって、子宮頸部と体部との細菌叢の比較

を明らかにすることを目的とした。

方法：婦人科領域での開腹手術を目的とした77例(子宮筋腫58例, 卵巣腫瘍5例, その他14例)を対象とし, 子宮摘出直後の子宮頸部および体部からの分泌物を検体とした。対象年齢は, 30歳代(13例), 40歳代(46例), 50歳代(12例), 60歳代(6例)である。

結果：1) 子宮頸部からの細菌検出率は, 50/77(64.9%)であり, 体部からの検出率は6/77(7.8%)であった。年齢別の検出率の比較では, 40歳代で子宮頸部からの検出率が高く(37/46, 80.4%)で, 体部からの検出例はすべて40歳代であった(6/46, 15%)。

2) 検出菌種では, グラム陽性菌が高率に検出され, 次いで嫌気性菌が認められた。検出率の高い菌種では, *S. epidermidis*, *Doedertlin*, *P. acnes* などであった。

3) 疾患別の分離菌の検討では, 子宮筋腫で頸部に39/58(67.2%), 体部で4/58(6.9%)であった。体部の分離菌種は, *S. epidermidis* 3株, *S. agalactiae* 1株, *P. acnes* 1株, *Corynebacterium* sp. 1株, *Candida* sp. 1株であった。

4) これらの開腹手術例に術後 cefmetazole が全例に投与されたが, 術後感染症および副作用は認められなかった。

考察：今回の成績からみて, 子宮頸部に比して子宮体部の細菌の常在率は7.8%と低く, 当然, 子宮頸管粘液のバリアー的役割が示唆された。

148 新潟大学眼科感染症クリニックにおける検出菌(1988年度)

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

目的：眼感染症の原因菌の変貌を調査するため, 1988年における当科検出菌の菌分布ならびに薬剤感受性について検討した。

方法：対象は1988年に当科眼感染症クリニックを受診した109名の眼感染症患者である。菌検出, 同定ならびに薬剤感受性検査は新潟大学中央検査室で行われた。

結果：1) 321株が分離され, Gram陽性球菌が45.8%, Gram陰性桿菌が10.9%, 嫌気性菌が24.3%, 真菌が4.0%であった。C. N. S. が最も多く検出されGram陽性球菌の51.7%を占め, 次いで *S. aureus*, α -streptococcus, *S. pneumoniae* の順であった。Gram陰性桿菌では非醗酵菌が45.9%と最多で, 次いで *Serratia*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*

の順であった。

2) 薬剤感受性検査において耐性株は *S. aureus* では PCG, ABPC, CEZ, EM, CLDM で増加, MCIPC, IPM, AMK, OFLX では10%以下で, MINO では認めなかった。*P. aeruginosa* では IPM, AMK, OFLX で認めなかった。*H. influenzae* では PIPC, IPM, AMK, MINO, OFLX において認めなかった。非醗酵菌では PIPC で増加, ABPC, AMK で減少し, OFLX ではじめて16.7%の耐性株を認めた。

149 眼科領域における S 6472 顆粒(セファクロル持続性製剤)の臨床的検討

富井 隆夫・佐々木一之
金沢医科大学眼科

原 二郎・荒木かおる
近畿中央病院眼科

徳田久弥・矢田浩二・吉野 啓
杏林大学眼科

大石 正夫・宮尾 益也
新潟大学眼科

目的：セファクロル製剤(S 6472)はすでに各種細菌感染症の治療に使用されているが, 眼科領域での検討は今まで行われていない。本剤を外眼部感染症に投与し, その有効性と安全性を検討した。

対象および方法：検討対象は13歳~84歳までの82症例(男性39例, 女性4例)で, 疾患の内訳は眼瞼炎15例, 麦粒腫33例, 睑板腺炎23例, 眼瞼膿瘍3例, その他8例であった。薬剤投与方法は原則として, 750mg(2包)/分2投与を3日以上14日まで行った。臨床成績および細菌学的効果は眼感染症研究会の効果判定基準に基づき行った。

結果：全82症例の有効率は85.4%で, 最も症例数の多かった麦粒腫では87.9%を示した。他の疾患群も, 例数の少ないものを除いて80%以上の有効率を示した。細菌学的には, *S. aureus* 11株, C. N. S. 29株, *Strept.* sp. 7株とグラム陽性菌が多く分離され, S 6472 投与後の細菌消失率はいずれも90%以上であった。副作用は腹痛の1例のみ。本剤投与後の臨床検査値の異常は検討数26例では認めなかった。

考察：S 6472 の外眼部感染症82例に対する検討では, 有効率85.4%, 細菌学的消失率96%と優れた成績が得られた。この成績は, 通常の経口セフェム剤と比較して, 同等あるいはそれ以上の成績であり, 持続製剤のため1日2回の投与ですみ, 眼科領域の各種外

眼部感染症の治療に有用であると考えられた。

151 口腔領域感染症よりの検出菌特に Oral Streptococci の検出状況

金子 明寛・植松正孝・内藤博之
佐々木次郎

東海大学医学部口外

近年行われた口腔外科領域感染症の集中調査（東京総合臨床検査センター）について報告する。318症例より475菌株が検出され Oral Streptococci は225菌株47.3%であった。475菌株の内訳は、好気性グラム陽性菌265株、グラム陰性菌27株、嫌気性グラム陽性菌137株、グラム陰性菌46株であった。225菌株検出された Oral Streptococci の内訳は、複数菌感染でのみ検出された菌が、*S. salivarius* 10株、*S. sanguis* 56株、*S. milleri* 37株、*S. mitis* 4株であった。単独感染および複数菌感染の双方より検出されたのは、*S. anginosus* 25株、*S. intermedius* 61株、*S. constellatus* 32株であった。それらの単独感染よりの検出数は、*S. anginosus* 12株（48.0%）、*S. intermedius* 20株（32.78%）、*S. constellatus* 32株（22%）であった。

感染性心内膜炎 IE の起炎菌として頻度の高いといわれる *S. sanguis* は56株と多く検出されるが、いずれも単独感染ではなく複数菌感染であり、嫌気性菌との組み合わせか単独感染より検出される頻度の高い *S. intermedius*、*S. constellatus* との組み合わせが多くみられた。なお今回は、郵送には TCS ポーターを用い、分類は Bergey's Manual Systematic Bacteriology 以降の分類に従った。

153 歯科・口腔外科領域感染症に対するセフトラムピボキシルの臨床的検討

全国11施設共同研究

代表 佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科学教室

目的：歯科・口腔外科領域の急性歯性感染症に対するセフトラムピボキシル（CFTM-PM）の有効性、安全性を評価するために一般臨床試験を実施した。

方法：16歳以上の急性歯性感染症（1群：歯周組織炎、2群：歯冠周囲炎、3群：顎炎）の患者を対象とし、CFTM-PI を1回100mgあるいは200mgを1日3回毎食後に経口投与した。投与期間は3～7日間とした。委員会臨床効果は投与3日後に「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」に準じて行

った。

成績：総投与症例は208例で、委員会臨床効果は202例（1群51例、2群56例、3群94例および1日300mg投与群50例、600mg群151例）について検討した。全体の有効率は88%であり、疾患群別では1群90%、2群91%、3群85%、投与量別では1日300mg群84%、600mg群89%の有効率であった。主治医判定有効性については203例（1群52例、2群57例、3群94例）を解析対象とした。有効率は1群87%、2群84%、3群80%で、全体では83%であった。細菌学的には91例より161株が分離され、口腔連鎖球菌は83株（51.5%）を占め、本剤のMIC₉₀は0.1μg/mlと良好であった。91例に対する細菌学的効果は菌消失52例、菌消失せず17例、不明22例で消失率75%であった。副作用は207例中2例（1.0%）にみられ、下痢と腹痛であった。臨床検査値異常は8例認められ、トランスアミナーゼの上昇が主なものであった。以上から当科領域におけるCFTM-PIの有効性が示唆された。

154 MRSA および MRSE に対する FOM と他剤との *in vitro* における併用効果の検討

原 哲郎・菅野利恵・五井 仁

明治製薬薬品総合研究所

目的：近年、分離頻度の増加が目ざされている MRSA 感染症は、単独で有効な薬剤が少ないことから多くの併用療法が試みられている。そこで MRSA および MRSE に対する FOM と他剤との併用効果を、常用投与量における血中濃度を考慮にいれ検討した。

方法：菌株：MRSA 48株、MRSE 24株。薬剤：FOM、CMNX、CMZ、CTM、CAZ、CZON、LMOX、FMOX、IPM、DKB、AMK、HBK、MINO、OFLX、VCM、RFP 以上16薬剤。MICの測定は、治療法に準じて実施した。併用試験はFOM 6.25、25μg/ml 添加時の他剤のMICを測定し、単剤のMICと比較した。殺菌効果の測定はMRSA CR-138株を用い、8薬剤の1/4 MIC濃度における単独および併用時の生菌数を8時間まで測定した。

結果と考察：90% MICを比較すると、MRSAではRFPが ≤ 0.025 μg/mlと最も低く、次いでVCMが1.56μg/ml、HBKが6.25μg/ml、OFLXが25μg/ml、MINOが50μg/mlであった。FOMの50% MICは100μg/ml、90% MICは800μg/mlだったが、FOM 25μg/mlの添加によりCMZの50% MICは

100 から 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に、CZON は 400 から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に、FMOX は 100 から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に、IPM は 50 から 0.20 $\mu\text{g/ml}$ になり併用効果が認められた。MRSE もほぼ同様の傾向を示した。それぞれの株についてみると FOM とセフェム剤の併用では、FOM の MIC が 200 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株において特に顕著な併用効果がみられた。しかし高度耐性株については、全体的傾向としてあまり協力作用がみられなかった。1/4 MIC 濃度における併用での殺菌効果は、セフェム系薬剤においては優れた短時間殺菌がみられたが、MINO、OFLX では殺菌はみられなかった。FOM 25 $\mu\text{g/ml}$ は、臨床常用量（静注）により、3 時間後まで最低確保される血中濃度であり、これらのことから FOM とセフェム剤との併用療法は、臨床的にも有用であると考えられる。

155 マウス大腿感染モデルにおけるアミノ配糖体と β -ラクタム剤の併用効果の検討

菊池 賢・渡辺 忠洋・柴田雄介
長谷川裕美・深田 智子・片平潤一
戸塚 恭一・清水喜八郎

東京女子医大臨床中央検査部

目的：最近のアミノ配糖体の 1 日 1 回投与にみられるように、細菌感染症の化学療法は抗菌剤の種類により最適の投与方法が異なることが明らかにされてきている。そこで我々は、難治性感染症に使用されることの多いアミノ配糖体と β -ラクタム剤の併用療法につき、緑膿菌によるマウス大腿感染モデルを用い、投与方法の検討を行った。

方法：Cyclophosphamide 投与により顆粒球を減少 (PMNs $< 100/\text{mm}^3$) させたマウスの大腿に対数増殖期の *P. aeruginosa* ATCC 27853 を 10^6 cfu 接種し、2 時間後より治療を開始した。試験薬剤は GM, ASTM, PIPC で、それぞれ 1 日量 60 mg/kg, 240 mg/kg, 2,400 mg/kg を 1, 2, 6, 12, 24 分割し、単独および GM+PIPC, ASTM+PIPC の併用投与を行った。また併用療法につき、投与順序の検討も行った。治療効果は経時的に大腿のホモジェネートを作成し、生菌数を測定することで判定した。

結果：GM, ASTM 単独治療は 2 分割投与が最も治療効果に優れ、PIPC 単独治療では逆に 24 分割投与が優れていた。GM, ASTM と PIPC の 2, 12 分割投与のそれぞれ 4 通りの併用療法では GM, ASTM の 2 分割+PIPC の 12 分割の組み合わせが最も優れた治療効果を示し、GM, ASTM の 1 分割+PIPC 12 分割の

組み合わせはさらに優れた効果をみせた。GM, ASTM と PIPC の 2 分割投与で両者の投与順序を 2 時間前後させた検討では、同時併用、GM, ASTM 先行投与に比べ有意に PIPC 先行投与の治療効果が悪くなる結果となった。

考察：緑膿菌感染症に対するアミノ配糖体と β -ラクタム剤の併用療法ではアミノ配糖体 1 ないし 2 回投与と β -ラクタム剤少量頻回すなわち臨床的には持続投与の組み合わせが最も好ましい投与方法と考えられた。またこれらの薬剤の 1 日 2 回投与の併用療法では、初回投与の薬剤の選択によって治療効果が影響されることから、投与順序も投与計画時に考慮する必要があるものと考えられた。

157 臨床分離株に対する aztreonam と clindamycin の抗菌併用作用

福島よし子・横田のぞみ・古口 昌美
中根 豊・深山 成美・西村由紀子
小田 清次・出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

Aztreonam (AZT) と clindamycin (CLDM) の併用投与が、臨床的に優れた効果を有するという報告により、多数の臨床分離株を用いて、両剤の試験管内における抗菌併用作用を検討した。

1. 検討方法

1) 供試臨床分離株：1988 年 11 月～1989 年 1 月に分離した *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, 各々 10～30 株、合計 290 株。

2) 抗菌併用作用の測定 (判定法)

AZT の希釈系列に、対象菌種を考慮して CLDM の一定濃度を添加する微量液体希釈法である。なお、測定は、MIC-2000 system を用いた。

2 成績

両剤の併用効果は、FIC index ≤ 0.5 の相乗作用が *S. aureus*, *S. pneumoniae* に、 $> 0.5 \sim \leq 1$ の相加作用が *S. epidermidis*, *H. influenzae* に高率だったほか、他の菌種の大部分は $> 1 \sim \leq 2$ の弱い相加作用を示した。また、全供試菌株 12 種のすべてに対して、拮抗作用は、みられなかった。

3. 考察

両剤の併用効果は、CLDM の MIC 値 $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の菌種に対しては、CLDM の sub-MIC 存在下では相

乗, MIC 値 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の菌種には, CLDM の血中持続濃度存在下で, 相加もしくは弱い相加効果が発揮される。また, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*

の成績に部分的相乗作用がみられた。これらは, SANDERS C C らが 1983 年に報告している CLDM の β -ラクタマーゼ抑制作用を示唆していることも考えられる。