

## 第37回日本化学療法学会西日本支部総会

会期：平成元年12月7、8日

会場：和歌山市民会館

会長：谷村 弘（和歌山県立医科大学消化器外科）

## 一 般 演 題

## 001 当科における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況

秋山尚範・山田 琢・下江敬生  
神崎寛子・荒田次郎

岡山大学医学部皮膚科

梅 村 茂 夫  
岡山市民病院皮膚科

目的：当科では従来より、皮膚感染病巣由来の黄色ブドウ球菌（以下黄ブ菌）の年次の推移の検討を行ってきたが、1988年9月より1989年3月の分離菌で、多剤耐性黄ブ菌の加速的増加を認めため、疾患別、コアグラセ型（以下コ型）別に分類し、各種抗菌薬に対する感受性の変化を検討した。

方法：1987年4月～1989年3月に岡山大学皮膚科において皮膚感染病巣より分離した黄ブ菌についてDMPP, MCIPC, ABPC, AMPC, CEX, CCL, CFT, CER, CMZ, GM, MINO, OFLX, FAに対するMICを日本化学療法学会標準法に準じて測定し、1988年4月～1989年3月に分離した黄ブ菌ではコ型別、ニトロセフィンブロス法について検討した。ニトロセフィンブロス法は、30分、24時間後に判定した。

結果および考按：242株の黄ブ菌を分離した。MRSA (DMPPCに対するMICが $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のもの)の比率をみると1987年度は24.5%であったが、1988年9月以後は61.0%と急増していた。他の抗菌薬に対する感受性では1988年9月以後MICPC, AMPC, CEX, CCL, CFT, CER, FAで高度耐性菌(MIC $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ )は著増し50%以上におよぶがGMでは高度耐性菌は著減し2.8%であった。同じ時期CMZ, MINOは中等度耐性菌( $50 \mu\text{g/ml} \geq \text{MIC} \geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ )が著増し、各々56.9%, 36.1%におよぶが高度耐性菌の著増はみない。OFLXには、ほとんど耐性菌を認めない。コ型は、全体およびMRSAともIV

型が多い。疾患との関連では、膿痂疹ではI, V型が、癩・癩腫症ではIV型が多い。MRSA急増後も疾患特異性に変化はみられない。ニトロセフィンブロス法では、30分後陽性株が63.6%, 30分後陰性で24時間後陽性株が22.7%, 陰性株が13.7%であった。

## 002 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性の推移とくにMRSAについて

重野 秀明・黒木初美・生田真澄  
山 崎 透・山崎仁志・永井寛之  
後藤陽一郎・後藤 純・田代隆良  
那 須 勝

大分医科大学第二内科

宮子 博・中島真由美・佐藤啓司  
菅原弘一・伊東 盛夫

同 附属病院検査部

1982年から1988年の間に各種材料から分離され、尿は $10^5 \text{cfu/ml}$ 以上、喀痰・咽頭粘液などは(+)以上分離された株で重複例を除いたものについてコアグラセ型・薬剤感受性の推移を検討した。

MRSAの分離頻度は1985年の50%を境として減少傾向がみられ最近2年間では約37%の頻度で安定していた。検体別の検討では膿が70%から45%, 喀痰で50~60%から30%へ割合が減少し、耳漏や咽頭粘液はほぼ一定であった。病棟別では外科病棟からの分離頻度が減少していた。

コアグラセ型は全体を通じてIV型>VII型>II型の順であったが、IV型の減少とII型の増加がみられていた。

薬剤感受性ではMINOとOFLXの耐性率が年々増加しており、MINOで22%, OFLXで33%, IPMで56%, GMで97%の耐性率であった。

### 003 福岡大学病院において最近分離された MRSA 株の検討

向野賢治・芝 香子・小貫圭介  
桐野良

福岡大学医学部第2内科

山 口 覚

福岡大学医学部小児科

我々は本年2月から5月にかけて本院において分離された MRSA100 株について薬剤感受性, コアグラーゼ型別, TSST-1 産生について検討し, また症例についても解析を行った。診療科別の株数の内訳では, 外科からの検出が最も多く 23%, ついで内科が 19% であった。検体別の内訳では, 喀痰と膿がそれぞれ 37% で大半を占めた。コアグラーゼ型の分布では, VII型が 62% を占め, IV型は 6% であった。TSST-1 産生は 4% で認められた。抗生剤に対する感受性分布では, MIC<sub>60</sub> で比較しますとミノマイシン, イミベネム, オフロキサシンはすべて 16 $\gamma$  以上と耐性化がみられる一方, クリンダマイシン, リファイピシンは 0.13 以下と良好な抗菌力を示した。エリスロマイシン, バンコマイシン, ST 合剤にも良好な感受性がみられた。コアグラーゼ型の IV型 6 株と VII型 62 株の 4 種の抗生剤に対する MIC 累積曲線を比較すると, 4 型では, イミベネム, ミノマイシン感受性, エリスロマイシン, クリンダマイシン耐性がみられ, 7 型では逆にイミベネム, ミノマイシン耐性, エリスロマイシン, クリンダマイシン感受性の傾向がみられた。次に MRSA が有意に検出された内科 18 症例, 外科 20 症例について検討した結果を報告する。年齢別分布では, 60 歳以上が全症例中 82% であった。内科では喀痰よりの分離が 18 症例中 17 例 94%, 基礎疾患としては脳血管障害などの神経疾患が 10 例 56% と大半を占めた。外科では膿からの分離が 20 症例中 15 例 75%, 基礎疾患としては悪性腫瘍が 17 例 85% であった。MRSA 検出時の混合感染は喀痰では 22 症例中 16 例 73%, 膿では 11 症例中 5 例 31% であった。MRSA が喀痰から分離された 22 症例の臨床像を調べますと, 呼吸状態では, 人工呼吸をうけていたものは 9 例 41% でした。喀痰の性状では p 痰を湿したものは 8 例 36% でした。胸写上浸潤影を示したものは 13 例 59%, そのうち, MRSA 単独感染によるものは 4 例でした。入院から検出までの期間は一か月以内の検出が 12 例 55% と大半を占めた。膿から MRSA が検出された 16 症例についてみますと, 術後

創部感染が 12 例 75% であった。手術症例 14 例についてみると, 手術から検出までの期間は 3 日から 20 日までで, 平均 11.5 日であった。MRSA 検出直前の抗生剤投与では, 第 3 世代セフェム剤の投与は喀痰分離 22 例中 9 例 41%, 膿分離例 16 例中では 10 例 63% であった。MRSA に対する抗生剤の投与効果では, MRSA 治療を受け改善をみたものは喀痰分離例では 7 例, 膿分離例では 10 例であった。MRSA 治療の有効率は喀痰では 64%, 膿では 100% であった。

### 004 当院において分離された最近の臨床分離黄色ブドウ球菌についての考察

鈴木勝也・石原 博・村元雅行  
桜井 敏・保里恵一・真下啓二  
石川 周・品川長夫・由良二郎  
名古屋市立大学第一外科

目的: 近年 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症が増加し問題となっている。MRSA は DMPPC 以外にも多剤耐性を示すことが多く, しかも重症かつ難治性感染症を引き起こす可能性が高いため, その対策が論議を呼んでいる。当院においては, 幸いまだ院内感染的な症例は認めていないが, 近年増加傾向にあることより今後は臨床各科別の対策としてではなく, 全科的な規模でとらえることを目的として今回の検討を行った。

方法: 1989 年 7 月以降に臨床各科の入院および外来患者より分離され *S. aureus* のうち, 同一時期に同一患者より得られた株を除いた約 70 株を対象として, 各種抗生剤に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の測定を MIC 2000 システムを用いて行い, またコアグラーゼ型を判定した。また患者の背景因子についても比較検討した。

結果: 分離された *S. aureus* のうち DMPPC に耐性を示したものは 30.3% を占め, 入院患者では約 39% が, 外来患者では 20% が耐性であった。入院患者では外科系病棟から分離されたものが 42.9% を占めた。DMPPC 耐性株の中で CEZ にも耐性を示したものは約 95% あり MINO には約 80% が感受性を示した。またコアグラーゼ型は II 型が大半を占めていた。

考察: 入院患者では抗生剤の使用等により, MRSA の分離頻度が高くなっているものと思われた。また外来患者においても通院中に抗生物質を投与されている症例等では MRSA の分離頻度が高くなっていた。当院においては一部他施設に見られるような MRSA の急激な増加は示していないが数年前と比較するとやは

り増加傾向が認められ、今後は全科的な規模で対策が必要であると考えられた。

## 005 MSSA および MRSA における $\beta$ -ラクタム抗生物質の抗菌力および PBP への結合親和性

小此木研二・野路弓子・山崎俊幸  
今田 哲

武田薬品生物研究所

目的：*S. aureus* における  $\beta$ -ラクタム抗生物質の致死標的はグラム陰性桿菌におけるほど明確ではない。そこで *S. aureus* のメチシリン感性株 (MSSA) および耐性株 (MRSA) における  $\beta$ -ラクタム抗生物質の致死標的を明らかにするため、各種  $\beta$ -ラクタム抗生物質の PBP への結合親和性と抗菌力との関係を調べた。

方法：FDA 209 P 株 (MSSA) および臨床分離株 N 200 および N 262 より  $\beta$ -lactamase を欠損させた N 200 P および N 262 P 株 (MRSA) を用いた。薬剤の PBP への結合親和性は [ $^{14}$ C] PCG との拮抗により調べた。PBP は 8 または 10 % アクリルアミドゲル電気泳動およびフルオログラフィーで検出し、その量はデントメーターによって定量した。

結果：MSSA では 4 つの PBP のうち PBP 1~3 の阻害が抗菌力発現に必要であることが示唆され、PBP 1~3 のうち 2 つを 50 % 以上阻害する薬剤濃度が MIC と相関した。一方、MRSA のうち高度耐性の N 200 P では PBP 2' への [ $^{14}$ C] PCG の結合を 50 % 阻害する薬剤濃度 ( $I_{50}$ ) と MIC とが良く相関したが、中等度耐性株 N 262 P では多くの薬剤の MIC 値が  $I_{50}$  値から予測されるよりはるかに小さかった。両株の PBP 2' はともに構成的に産生され、ほぼ等しい薬剤親和性を示した。

結論：MSSA では  $\beta$ -ラクタム抗生物質の致死標的は複数の PBP であると考えられ、抗菌力の発現には PBP 1~3 のうち 2 つ以上の PBP の同時阻害が必要であった。一方、MRSA では PBP 2' が致死標的と考えられるが、中等度耐性株では PBP 2' が完全には機能していないと考えられる。

## 006 MRSA 喀痰分離別の臨床的検討

中浜 力・黒川幸徳・上田 智

川崎医科大学検査診断学

多田羅 治・副島 林造

同 呼吸器内科

田中 茂・藤井 千穂

同 救急部

目的：MRSA の起炎性と感染症状を調べるため MRSA 喀痰分離症例について臨床的検討を行った。

対象：1988 年 9 月から 1989 年 5 月の間に当院救急部に入院し、喀痰より MRSA が分離された 42 例を対象とした。性別は男 45 例、女 8 例で平均年齢は 61.4 歳である。基礎疾患は脳血管障害 15 例、頭部外傷 7 例、肺炎 5 例等であり、31 例が MRSA 分離前に気管内挿管を施行されていた。

結果：入院後 MRSA が分離されるまでの日数は平均 12 日で、内 18 例 (43 %) は 7 日以内であり入院後早期より MRSA は認められた。その後 MRSA が分離されていた期間は平均 23 日間であった。さらに MRSA は 83 % の症例で複数菌として分離されており、菌種で多いものは *P. aeruginosa* (17 例)、*P. cepacia* (11 例)、*X. maltophilia* (7 例) などであった。また入院中に喀痰以外の検体からも MRSA が分離されたのは 10 例 (24 %) で、尿 5 例、ガーゼ 4 例などであり 8 例は喀痰分離の後に分離されていた。

次に臨床症状の検討では、分離時に明らかな呼吸器感染症状がないもの 11 例、下気道感染症 16 例、肺炎 15 例と診断された。しかし分離後の臨床経過や投与抗生剤の感受性と治療効果などより起炎性について検討した結果、23 例 (55 %) は起炎性が低くコロニゼーションの状態と考えられ、一方、残りの 45 % は明らかな起炎性があると判断された。また分離期間中に 5 例が死亡したが、内 2 例は感染症死であり死亡率は 5 % であった。

考察：今回の検討で分離症例の半数はコロニゼーションと考えられたが、このような場合も多患者への感染源となったり、さらに新たな感染症へ進展することも予想されるため十分な注意が必用と思われる。また MRSA のみならず *Pseudomonas* 属など他の院内感染菌についても同様の対応が大切と考えられた。

## 007 細菌性肺炎に対する cefuzonam (CZON) の臨床的有用性

—*S. aureus* 肺炎の増加を背景として—

六戸春美・倉島篤行・永井英明

国立療養所東京病院呼吸器科

松本慶蔵・永武 毅・吉田俊昭

高橋 淳

長崎大学熱帯医学研究所内科

田 川 幹 雄

国立療養所川棚病院呼吸器科

坂 本 翊

愛野記念病院内科

野 口 行 雄

埼玉県立がんセンター呼吸器科

宇 塚 良 夫

帝京大学附属市原病院内科

滝沢 敬夫・安井 修司

東京女子医科大学第一内科

大谷 信夫・松田 正史

金沢医科大学呼吸器内科

佐々木孝夫・松本行雄・杉本勇二

鳥取大学第三内科

目的：*In vitro* で CZON は他の第 3 世代 cephem 剤と比べて *S. aureus* に対する抗菌力が優れる。*S. aureus* を含めた各種細菌性肺炎に対する CZON の臨床的有用性を検討した。

方法：演者の所属する 9 施設へ入院した細菌性肺炎 42 症例を本剤投与の対象とした。投与量は 2~4 g/day, 基礎疾患ありが 83.3% を占め, 男性が 71.4%, 71 歳以上が 40.5% であった。

結果ならびに考察：起炎菌別細菌学的効果では, *S. aureus* の 7 株中 6 株, *S. pneumoniae* の 7 株中 7 株, *B. catarrhalis* の 3 株中 3 株, *H. influenzae* の 7 株中 7 株が消失した。交代菌としては, *P. aeruginosa*, *X. maltophilia*, *E. fecium* の各 1 株が出現したがいずれも菌交代現象であった。症例別の細菌学的効果では, 消失が 91.3% と優れていた。全体の臨床効果は, 有効以上の有効率が 90.0% であった。基礎疾患・合併症あり (慢性呼吸器疾患, 肺癌, 脳血管障害・神経疾患, 等) の群でも, 著効 36.4%, 著効+有効 87.9% と高

い有効率が得られた。副作用と臨検値異常には重篤なものではなかった。以上の成績より, CZON の肺炎に対する臨床的有用性は高いと結論された。

## 008 高度耐性 MRSA 呼吸器感染症の臨床像についての検討

川勝純夫<sup>1)</sup>・長谷川潤<sup>1)</sup>・佐藤篤彦<sup>1)</sup>

浜松労災病院内科<sup>1)</sup>, 浜松医科大学第 2 内科<sup>2)</sup>

目的：高度耐性 MRSA による呼吸器感染症の臨床像を明らかとする。

方法：メチシリン 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上について耐性を示す MRSA を喀痰から検出した症例について, 基礎疾患, 全身状態, 感染状況, 転帰を調査する。分離株の薬剤感受性は, 昭和ディスクを使用した 1 濃度拡散法で測定した。

対象：高度耐性 MRSA を喀痰から検出した入院患者, 男性 21 人, 女性 7 人, 平均年齢 66 歳。

結果：高度耐性 MRSA を検出した症例は, 免疫不全 (24 例) と嚥下障害 (23) を有する PS-4 (23) の中枢神経疾患症例 (23) に菌交代等による気道感染として認めた。転帰は感染死 7 例で, 検出期間の平均は 61 日, 持続感染 6 例で, 平均検出期間 69 日, 保菌者化 1 例, 消失および治癒 8 例, 他疾患による死亡が 4 例であった。死亡例 11 例中 9 例が終末期感染であった。血清アルブミン値は死亡例で平均 2.9, 軽快・消失例で平均 3.7 g/dl であった。臨床分離株 41 株に対する薬剤感受性は, ABPC (4/30), CMZ (4/38), CEZ (0/36), FMOX (1/17), CZON (0/14), IPM (4/26), GM (6/28), Tob (0/26), AMK (2/15), MINO (27/38), CLDM (0/7), FOM (2/15), OFLX (4/12) であった。

考察：高度耐性 MRSA による呼吸器感染症は, 長期にわたる難治性の日見感染症の病像をとると考えられた。

## 009 メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による術後感染性腸炎の1例

花谷 勇治・蓮見直彦・高見 博  
浅越 辰男・堀江文俊・根本 明  
城戸岡謙一・四方淳一・川上小夜子\*  
生方 公子\*\*・紺野昌俊\*\*  
帝京大学第1外科, 中央検査部\*, 臨床病理\*\*

消化管手術後早期におこる感染性腸炎は、ときに重症となり、死亡例もまれではないと報告されている。我々は食道癌術後に、メチシリン・セフェム剤性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染性腸炎をおこし、治療に難渋した症例を経験したので報告する。

症例は53歳の男性で、胃潰瘍のため10年間にわたって内服治療を受けていた。本年4月、内視鏡検査の結果、胸部中部食道に0-IIc型食道癌を発見され、手術目的で入院した。結腸による再建の可能性も考慮し、下剤・浣腸による物理的腸管前処置とともに、kanamycin (1.5g/day) およびclindamycin (450 mg/day) を術前3日間経口投与した。手術は右開胸開腹で、食道亜全摘、リンパ節郭清術を行い、胸壁前に胃管を挙上し再建した。術後感染予防の目的でcefmetazole (4 g/day) を投与した。

術後2日目の午後より腹痛を訴え、緑色の水様下痢便を頻回に認めた。下痢便量は術後2日目2,300g, 3日目5,425g, 4日目4,445gで、連日5~7lの輸液を必要とした。38℃台の発熱、頻脈、尿量減少、高比重尿を来したが、血圧低下は認めなかった。術後3日目の血算では、白血球数が1,800/mm<sup>3</sup>と減少し、著明な左方移動を示した。便培養の結果、MRSAが多数検出されたため、術後4日目よりminocycline (200 mg/day)の点滴静注を開始するとともに、vancomycin 500 mg およびofloxacin 100 mgを生食100 mlに溶解し、6時間毎に空腸瘻から注入した。患者は術後6日目より解熱し、下痢便量が漸減し、全身状態の改善を得た。術後14日目より経口摂取を開始し、以後は経過良好で、術後40日目に軽快退院した。

検出されたMRSAはTSST-1産生性で、エンテロトキシン型はA, C, Fのすべてを有し、まれなケースと考えられた。

## 010 術後MRSA腸炎の1例

川原 元司・古賀敬介・竹 三郎  
牧之瀬信一・川原和也・水間良裕  
坂本 日朗・大井好忠  
鹿児島大学泌尿器科

多剤耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による術後感染は致命的なことが少なくなく、その対策を含めて大きな問題となっている。我々は右腎摘除術後にMRSA腸炎を発症し、多臓器不全を併発したが、救命しえた1例を経験したので報告した。

症例は59歳男性。右腎細胞癌ならびに両側肺転移の診断にて原発巣を摘除し、免疫化学療法を施行する目的で当科に入院した。1989年4月全麻下、腹部正中切開にて右腎摘除術ならびに腎基部リンパ節生検を施行した。腫瘍は4.5×4.0×6.5 cm, pT 2 b, pN 1, M 1であった。術後3日目からは40℃台の発熱、黄色水様の激しい下痢が出現。末梢白血球数は術後2, 3日目はそれぞれ2,800, 3,300と低下した。5日目には血圧低下、乏尿出現。昇圧剤・利尿剤投与ならびに輸液管理などで対処したが改善せず、肝・腎不全、消化管出血およびDICの多臓器不全を併発した。術後8日目に腸粘膜様組織が排泄され、排泄物は好中球、菌塊およびフィブリン様滲出物を含んでおり炎症性偽膜と診断された。便、喀痰、胃内容から検出された黄色ブドウ球菌は多剤耐性であり、コアグラセII型であった。抗菌化学療法としてFOM 1 gとIPM/CS 0.5 gを8時間ごとに点滴静注で併用し、VCMは0.5 gを6時間ごとに胃管から投与した。腎不全は術後10日目に改善し、DICおよび肝不全を示唆する検査成績は術後15日目にはほぼ正常化し救命しえた。

本症例の腸炎発症の因子として術直前の感冒、術後の経鼻胃管留置とH2ブロッカーの投与、術後感染予防目的で第3世代セフェムが投与されていたことを挙げた。本症例が契機になり院内でのMRSA対策がいつそう厳格に実施されるようになった。

## 011 一老人病院における敗血症の実態と化学療法

坂本 翊  
愛野記念病院

171ベットの老人病院における菌血症について検討した。検討期間は、1988年3月より89年2月までの1年間で、菌血症の診断は38℃以上の発熱患者からの血

中細菌を証明することにより行った。検討対象は、入院患者延べ389名中の483有熱エピソードで、血中からの細菌検出は、全エピソード中6.2%に相当する30症例30エピソードであった。基礎疾患は、脳血管障害22名、痴呆4名で87%である。30症例中膀胱カテーテル並びに静脈カテーテル使用群は16例であった。*E. coli* 菌血症は、11症例中6症例(55%)が、また *S. aureus* 菌血症は、6症例中4症例が、それぞれ尿および尿または褥瘡の細菌と菌種が一致していた。

30症例中28症例が抗生物質療法が有効であったが、2症例が無効であった。無効例は、91歳の腹部腫瘍を有する女性の *E. coli* 菌血症と87歳の腹部腫瘍と痴呆を有する男性のMRSA菌血症であった。血中分離細菌は *E. coli* 11株、*S. aureus* 6株、*Bacteroides* 3株、*S. epidermidis* 2株だった。また、5症例に複数菌感染がみられ、その組合せは、*S. aureus* と *E. faecalis* の4症例であった。

感染防禦因子として、白血球、好中球、アルブミン、総蛋白について検討したところが、白血球減少症(4,000以下)は40%、低アルブミン血症(3.5g/dl以下)は53%であったが、死亡した2症例は、必ずしも白血球、アルブミンが低値を示したものではなかった。これは原疾患が予後を大きく左右したと考えられた。

*E. coli* 11株中、最も高感受性を示した抗生物質はCMXであった。また *S. aureus* は6株中すべてMRSAで、 $\beta$ -lactam剤の多くが耐性化していたが、RFP、FA、MINO、VCM、HBKが良好な感受性を示した。

近年の桜井等による40症例の敗血症と比較すると、*S. aureus* が多く、*E. coli* は少かったと報告している。我々の成績と異った理由は、患者背景の差に由来していると考えられる。なお、早期診断と的確な治療の肝要さを再確認した。

## 012 剖検時心房血分離菌の薬剤感受性の検討

山田保夫・林 嘉光・山本和英

武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

加藤 政二

NTT 東海総合病院内科

松浦 徹・足立 暁・鈴木幹三

山本俊幸

名古屋市厚生院内科

目的：難治性感染症患者や担癌患者、血液疾患患者

等免疫不全状態の症例に対して抗生物質投与が行われているが終末感染として菌血症を疑わせる例が多い。そこで剖検時心房血培養の成績と、分離菌のMICを測定して生前使用された抗生物質の影響を検討した。

方法：対象：当科患者の剖検時、右房の表面を焼灼し無菌的に心房血を採取し、columbia broth, thio-glycolate medium を用いて培養を行った。対象は90例、平均年齢62.1歳で73%が悪性腫瘍であった。分離菌について14抗生剤のMICを測定した。

結果：1)90例中46例51%が心房血培養陽性で、陽性率は死亡から剖検までの時間に比例した。2)培養陽性例46例中8例が死亡直前の尿からの分離菌または剖検所見と一致した。それらはすべて悪性例で死後4時間以内の剖検例であった。3)剖検時心房血からの分離菌はペニシリン系、セフェム系抗生物質に耐性の菌が多いが、IMP/CS、MINO、OFLXには比較的感受性を示す株が多かった。4)MICを測定した菌では、生前使用した抗生剤に耐性の菌が多くを占めていた。

考察：終末感染の起炎菌を知るうえで心房血培養は有用であり、心房血検出菌は菌交代現象および薬剤耐性化により出現したと推測した。検出菌の薬剤感受性を検討することはcompromised hostに対する化学療法の一助になると考えた。

## 013 細菌性肺炎に対する cefdinir と Cefaclor の薬効比較試験

原 耕平・大泉耕太郎・小林宏行

嶋田甚五郎・関 根 理・三木文雄

副嶋 林造・松島 敏春

Cefdinir 細菌性肺炎比較試験研究会(小委員会)

目的：新しい経口用セフェム系抗生剤 Cefdinir (CFDN)の細菌性肺炎に対する有効性、安全性および有用性を、cefaclor (CCL)を対照薬として、全国29基幹施設とその協力施設において、二重盲検群間比較法により検討した。

方法：CFDNを1日300mg(分3)、CCLを1日1,500mg(分3)とし、原則として14日間経口投与した。

成績：総投与例数211例(CFDN群103例、CCL群108例)中、小委員会による臨床効果解析対象例は166例(CFDN群85例、CCL群81例)で、両群の背景因子に有意な偏りは認められなかった。小委員会判定における臨床効果は、細菌性肺炎群では、CFDN群72例中88.9%、CCL群69例中89.9%、全例ではCFDN群85例中82.4%、CCL群81例中82.7%の有効率

で、いずれも両群間に有意差は認められなかった。主治医判定における臨床効果も同様であった。

細菌学的効果は、CFDN 群 15 例、CCL 群 27 例について検討し、菌の消失率は CFDN 群 86.7%、CCL 群 88.9% で両群間に有意差は認められなかった。副作用は、CFDN 群 102 例中 5 例 (4.9%)、CCL 群 96 例中 3 例 (3.1%)、また臨床検査値異常変動は CFDN 群 94 例中 19 例 (20.2%)、CCL 群 88 例中 26 例 (29.5%) に発現したが、両群間に有意差は認められなかった。

小委員会による有用性は、細菌性肺炎群では CFDN 群 68 例中 83.8%、CCL 群 67 例中 89.6% の有用率を示し、両群間に有意差は認められなかった。主治医判定における有用性も同様であった。

#### 014 高齢者における喀痰中緑膿菌検出症例に関する臨床的検討

松浦 徹・足立 暁・鈴木幹三  
山本俊幸

名古屋市厚生院内科

目的：緑膿菌は一般に弱毒菌とされ、健常者に病原性を示すことはないが、基礎疾患を有する高齢者では、難治性呼吸器感染症の起炎菌として検出されることも多い。今回我々は、高齢者において緑膿菌が喀痰より検出されるに至った背景およびその予後について検討した。

方法：昭和 63 年 1 月より 12 月までの 1 年間に喀痰より緑膿菌が検出された 65～103 歳 (平均 81.7 歳) の高齢者 51 例 (男性 21 例、女性 30 例) を対象として、初回緑膿菌検出時の基礎疾患、日常生活動作 (ADL)、気管切開・経管栄養施行の有無、緑膿菌検出前 1 か月以内の検出菌および使用抗菌剤、さらにその予後についても検討を加えた。

結果：対象とした 51 例全例が、心不全、脳血管障害後遺症などの基礎疾患を有し、初回検出時の ADL は 47 例 (92.2%) が「寝たきり状態」であった。気管切開施行後に緑膿菌が検出された症例が 10 例 (19.6%)、経管栄養施行後が 26 例 (51.0%) であった。検出前 1 か月以内に喀痰細菌検査が施行された 16 例中 12 例より有意と思われる菌が検出され、そのうち肺炎桿菌が 7 株と最も多かった。また、40 例 (78.4%) において前 1 か月以内に抗菌剤が投与されており、なかでも第 2・第 3 世代セフェム剤の投与例が多くみられた。予後は、現在までにすでに 28 例が死亡しており、死亡群の初回緑膿菌検出時の TP、Alb は生存群より有意に低値であり、白血球数 (好中球数) は、死亡群

で生存群に比し有意に増加していた。

結論：基礎疾患を有する高齢者では、ADL の低下、気管切開や経管栄養の施行、治療による菌交代などが、喀痰からの緑膿菌検出の要因として考えられた。

#### 015 クラミジア肺炎における炎症細胞反応と病理像についての検討 (気管支肺胞洗浄、経気管支肺生検による)

林 嘉光・山田保夫・伊藤 剛  
松浦 徹・足立 暁・山本和英  
加藤政仁・武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

目的：Chlamydia psittaci 感染実験における宿主の生体防御反応は炎症初期の細胞反応は好中球であるが、免疫応答の主体はリンパ球と考えられ、病理組織像は感染初期には間質性肺炎を示すが、主体は実質性肺炎といわれている。今回我々は 8 例のクラミジア肺炎症例に気管支ファイバースコープによる気管支肺胞洗浄 (BAL)、経気管支肺生検 (TBLB) を行い若干の知見を得たので報告する。

方法：当科にて診断したクラミジア肺炎 8 症例 (男性 4 例、女性 4 例、年齢 30～85 歳) に発症より平均 22.8 日に気管支ファイバースコープを行い、胸部 X 線で肺炎陰影部位より BAL、TBLB を行った。

結果：3 例 (発症より平均 21 日目) に BAL を行い、BALF 細胞分画は、肺胞マクロファージ  $25.3 \pm 18.7\%$ 、リンパ球  $63.3 \pm 21.9\%$ 、好中球は  $11.3 \pm 3.2\%$  であった。発症 9 日目の TBLB 症例では軽度の II 型肺胞上皮の腫大と肺胞腔内に肺胞マクロファージ、好中球、リンパ球の浸潤がみられた。発症から 20 日前後の症例では単核球浸潤による胞隔炎、肺胞腔内には肺胞マクロファージ、リンパ球が浸潤していた。さらに経過がたった症例では肺胞腔内に器質化浸出物を形成し、軽度の胞隔炎も引き続きみられた。

考察：ヒトにおいて感染初期は好中球が出現するが、細胞反応の主体は肺胞マクロファージ、リンパ球であることが示唆された。病理像は発症初期より胞隔炎を示すが、主体は実質性肺炎と考えた。

016 化学療法により *Pneumocystis carinii* 肺炎が軽快したにもかかわらず死亡した2症例の臨床的検討

勝又達哉・山田 洋・安岡 彰  
 笹山一夫・道津安正・河野 茂  
 山口忠三・廣田正毅・原 耕平  
 長崎大学第二内科

目的：*Pneumocystis carinii* (Pc) 肺炎は、種々の免疫不全状態における日和見感染症として重要な疾患で、無治療ではほぼ100%死亡するため、早期診断および治療が必要で、加えて他の日和見感染の合併が多く注意を要する。今回、我々はPc肺炎が軽快したにもかかわらず死亡した2症例を経験したので臨床的に検討を加え報告する。

対象：症例1：32歳、男性。昭和62年9月生体腎移植手術免疫抑制剤投与を受けていた。昭和63年7月下旬に呼吸困難と乾性咳嗽が出現し、8月1日当科受診。両側びまん性細粒状陰影と低酸素血症 ( $\text{PaO}_2$  59.7 mmHg) を指摘され即日入院となり酸素吸入下に気管支鏡検査を施行され気管支肺泡洗浄液 (BALF) 中にPcを検出した。ただちにST合剤の経口投与とペンタミジンの経静脈投与および吸入を開始したところ陰影の改善がみられ、8月16日にはBALF中にPcを認めず酵母を検出したため、フルコナゾールの点滴静注を開始したが多臓器不全となり8月29日死亡した。症例2：52歳、女性。ネフローゼ症候群に対し平成元年4月初旬よりステロイドおよび免疫抑制剤の投与を受けていたが6月15日チアノーゼが出現した。両側びまん性スリガラス状陰影をみとめ、低酸素血症 ( $\text{PaO}_2$  31.9 mmHg) がみられ、BALF中にPcを検出したため、ST合剤の経口投与とペンタミジンの吸入を開始したところ陰影の改善がみられ、7月5日にはBALF中にPcを認めず酵母を検出したため、フルコナゾールの点滴静注を開始したが多臓器不全となり7月29日死亡した。

結果および結論：これらの症例はPc肺炎が臨床的に軽快した後に肺真菌症および多臓器不全にて死亡した。Pc肺炎患者においては早期診断および治療が重要であるが、加えて他の日和見感染や多臓器不全に対する嚴重な対応が必要であると考えられた。

017 慢性呼吸不全患者の呼吸器感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/cs) の臨床的検討

日浦研哉・加藤 取・山田穂積  
 佐賀医大内科

小柳孝太郎  
 佐賀県立病院好生館

小江俊行  
 国立療養所東佐賀病院

井上純一  
 国立療養所武雄病院

山口常子  
 全誠会病院

中西弘  
 中西医院

慢性呼吸不全患者に発症した呼吸器感染症にIPM/csを使用し、その効果を検討した。検討は佐賀県内6施設の共同研究として行った。対象は $\text{PaO}_2$  60 torr未満の呼吸不全患者21名と $\text{PaO}_2$  70 torr未満の準呼吸不全患者10名を合わせた31名であった。効果判定は臨床的效果および細菌学的効果を行い、副作用および検査値異常変動を検討した。総対象症例は31例であり、このうち解析対象症例は28例であった。除外例は非細菌感染症の3例であった。基礎疾患は、陈旧性結核11例、肺気腫7例、DPB4例、肺線維症3例、気管支拡張症2例、慢性気管支炎1例であった。男性17例、女性11例であり、疾患別では肺炎15例、急性気管支炎2例、慢性気道疾患の急性増悪11例であった。有効率は肺炎93.3%、急性気管支炎100%、慢性気道疾患の急性増悪で、72.7%で全体では85.7%であった。分離菌は肺炎球菌5株、インフルエンザ菌4株、菌色ブ菌とブランハメラ菌、緑膿菌、肺炎桿菌各2株と大腸菌1株が検出され、消失率88.9%であった。副作用は特にみられず、検査値異常が1例のみであった。IPM/csは抗菌力とスペクトラムから慢性呼吸不全の呼吸器感染症第1選択剤として有用であると考えられた。

018 呼吸器感染症における IPM/CS の使用  
経験

道津安正・前崎繁文・山田 洋  
安岡 彰・笹山一夫・河野 茂  
廣田正毅・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

餅田親子・菅原和行・山口恵三  
長崎大学附属病院中央検査部細菌室

目的：IPM/CSは市販されている唯一のカルバペネム系抗菌薬で、幅広い抗菌スペクトルを有するため、これまで広く使用されてきたが、臨床開発試験当時からすでに約5年を経過した。そこで臨床症例における治療効果を検討すると共に、ここ5年間での呼吸器感染症主要起炎菌に対するMICの変動についても検討を加えて報告した。

方法：(1)ここ5年間に治療を行った、炎症症状の明らかな呼吸器感染症27症例にIPM/CSを投与し、臨床効果ならびに細菌学効果について検討を行った。(2)呼吸器感染症の喀痰由来臨床分離株(12菌種630菌株)を用いて1984年と1989年とでMICの経年的変化をみた。

結果：(1)臨床の有効率は80.8%であり、有効例として46歳男性のDPB症例(緑膿菌感染例)と、41歳男性の膿胸例(*Fusobacterium nucleatum*)について治療経過を提示した。細菌学的除菌率は73.9%で、緑膿菌8株中3株が除菌され、大腸菌1株を除き他菌種は全株が除菌された。(2)緑膿菌30株のMIC<sub>50</sub>値は5年前3.13 μg/ml 今回1.56 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値は各々6.25 μg/ml, 3.13 μg/mlで、今回の検討において耐性化傾向はみられず、また他菌種においても同様の傾向であった。

結論：IPM/CSは臨床的および細菌学的検討で、呼吸器感染症に対して有用な治療薬と考えられた。なお、今回の検討では幸いにも明かな耐性化の傾向は伺えなかったが、*P. aeruginosa*やMRSAにおいて近年耐性化がみられるとする報告も有り、本剤濫用は厳に慎むべきであり、難治性の緑膿菌感染症や重症肺炎なかでも膿胸例や免疫不全患者における肺炎でのEmpiric therapyとしての投与などがその良い適応となるものと考えられた。

019 Imipenem/cilastatin sodium の *in vitro*  
抗菌力推移および呼吸器感染症における  
臨床的検討

後藤 純・山崎 透・永井寛之  
山崎仁志・後藤洋一郎・重野秀明  
田代隆良・那須 勝

大分医科大学第二内科

難治性・複雑性感染症の増加が懸念される今日、imipenemが市販されて2年が経過した現時点での本剤の位置付けを、細菌学および臨床的に検討した。

臨床分離菌に対する本剤の抗菌力を、本剤市販前の82, 83年に分離された菌株と市販後の88, 89年に分離された株とについて比較検討した。測定は本学会規定の方法によった。そのMIC<sub>50</sub>を見ると、緑膿菌は共に1.56 μg/mlと耐性化の傾向はなく、その他の菌種でも両者間に差は見られなかった。MIC<sub>90</sub>で両者を比較すると、88, 89年分離株の方がMIC値が高かったのは、*E. cloacae*, *S. marcescens*, 緑膿菌, *A. calcoaceticus*の4菌種のみで、いずれも1管の差であった。

本院第2内科および関連6施設に入院した感染症状の明確な細菌感染症54例に本剤を使用し、有用性を検討した。対象は、男31例、女23例、60歳以上が78%、70歳以上が52%を占めた。対象感染症は、呼吸器感染症が全体の76%を占め、重症度ではいずれも中等症以上に使用されていた。本剤を1日1~2g分2点滴静注し、平均7~10日間使用した際の臨床効果をみると、有効率は、肺実質感染症で68%、慢性気道感染症で83.3%、尿路感染症で90.9%などで、総有効率は77.4%であった。

呼吸器感染症40例についてみると、基礎疾患・合併症を有する症例の75.8%、他剤無効例の68%に対して有効で、これらの症例に対して有用性の高い薬剤と考えられた。

020 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗生剤  
の抗菌力比較

池本 秀雄・森 健

順天堂大学内科・感染症

渡辺 一 功

順天堂医療短期大学

- 近藤 宇史  
北海道大学第一内科
- 斉藤 玲  
同 医療技術短期大学部
- 松宮 英視・土田 京子  
同 附属病院検査部
- 寺井 継男  
帯広厚生病院第一内科
- 丹野 恭夫・西岡 きよ  
東北大学第一内科
- 荒川 正昭・和田光一・嶋津芳典  
五十嵐謙一  
新潟大学第二内科
- 屋形 稔・尾崎 京子  
同 検査診断学
- 関根 理\*・青木 信樹  
信楽園病院内科  
\*現：水原郷病院
- 大島 博・渡辺 京子  
同 検査部
- 林 康之  
順天堂大学臨床病理
- 小栗 豊子  
同 中央臨床検査室
- 中田紘一郎・中森祥隆・蝶名林直彦  
中谷 龍王・野口昌幸・成井 浩司  
虎の門病院呼吸器内科
- 杉 裕子  
同 細菌検査室
- 谷本 普一  
東京慈恵会医科大学第四内科
- 可部順三郎・工藤宏一郎  
国立病院医療センター呼吸器科
- 山本 優美子  
同 臨床検査科
- 鶴沢 毅・田村 静夫  
関東通信病院呼吸器科
- 岡田 淳  
同 微生物学検査科
- 小林宏行・武田博明・押谷 浩  
河合 伸  
杏林大学第一内科
- 島田 馨  
東京大学医科学研究所内科
- 伊藤 章  
横浜市立大学第一内科
- 神永 陽一郎  
同 中央検査部
- 副島 林造・日野 二郎  
川崎医科大学呼吸器内科
- 原 耕平  
長崎大学第二内科
- 山口 恵三・菅原和行・下口和矩  
佐々木豊裕  
同 中央検査部
- 安藤 正幸・菅 守隆  
熊本大学第一内科
- 山根 誠久・戸坂 雅一  
同 中央検査部
- 那須 勝・後藤 純・後藤陽一郎  
重野秀明  
大分大学第二内科
- 伊東 盛夫  
同 中央検査部
- 斎藤 厚・草野 展周  
琉球大学第一内科
- 猪狩 淳  
同 臨床病理

RTI 患者の主に喀痰から分離され、起炎性が疑われた細菌の種類、頻度、疾患別パターンならびにこれら細菌に対する抗菌・抗生剤 30 余種の MIC を 1981 年より調査してきた。今回は 1988 年度の成績を、1981～87 年度のそれと比較検討した。結果は次のごとくである。

(1) RTI の疾患別は肺炎 (32%)、慢性気管支炎 (31

%)、気管支拡張(16%)の順、以下喘息の感染、DPB等。(2)分離菌種は *H. influenzae* が最多で、次いで *S. pneumoniae*、*S. aureus*、*P. aeruginosa* の順。昨年に比べてグラム陽性菌がかなり増加。(3)抗菌、抗生剤感受性は *S. aureus* ではMRSAが2倍強に急増、*S. pneumoniae* は不変(ただし1988年度は、ABPC比較耐性株が3株)、*H. influenzae* はほぼ不変(ABPCのMICが6.25mcg/ml以上が17%)、*P. aeruginosa* はほぼ不変、*B. catarrhalis* も昨年度と比べてほぼ不変。

## 021 難治性呼吸器感染症に対する flomoxef (FMOX) 1日3回投与の検討

小橋 吉博・松島 敏春・川西 正泰  
中村 淳一・富澤 貞夫・安達 倫文  
寒川 昌信・木村 丹・田辺 潤  
田野 吉彦

川崎医科大学附属川崎病院内科(II)

目的：今回、我々は基礎疾患を有した難治性呼吸器感染症10例に対して、幅広い抗菌力を示すオキサセフェム系抗生物質、flomoxef (FMOX) の臨床的検討を行い、合せて1日3回投与の妥当性を検討するため、FMOXの血中濃度測定を行った。

対象および方法：対象は、肺炎7例、下気道感染症3例の計10例。基礎疾患は、呼吸器疾患6例、非呼吸器疾患4例であった。投与方法は、FMOX1回1g1時間点滴静注を8時間毎に1日3回投与することを原則とした。臨床効果の判定は、発熱を主とした自覚症状、白血球数・CRPの臨床検査値、胸部X線所見の3点の投与前後の改善で行った。FMOXの血中濃度は、Peak値とTrough値に相当する点滴静注開始直前、終了直後の計6回採血し、Tryptosoy agar 培地を用い、Band culture法で測定した。

結果：臨床評価は、著効2例、有効6例、無効2例で、有効以上の有効率は80%と高率であった。6例で施行したFMOX血中濃度は、腎機能が正常範囲にもかかわらずPeak平均値：47.4 μg/ml、Trough平均値：1.94 μg/mlと高値をとっていた。副作用は、1例においても認められなかったが、臨床検査の異常変動が1例でみられた。薬剤の蓄積は認められなかった。

考察：今回、我々はFMOX1日3回投与方法を難治性呼吸器感染症患者に行い、高い有効率をえた。FMOXの血中濃度も高値であり、Trough値でも有効濃度を保っていた。投与した患者群が高齢で基礎疾患を伴っていたため尿中排泄能が低下していたため、と考えたい。臨床効果、副作用を考え合わせると、FMOXの1

日3回投与方法は、難治性呼吸器感染症、ことに血管留置のカテーテルが行われている患者では試みられるべき治療法と考える

## 022 淡水溺水後の難治性肺炎

松島敏春・田辺 潤・安達倫文  
小橋吉博

川崎医科大学附属川崎病院内科(II)

我々が最近3年間に経験した、淡水溺水後に発症した肺炎の5症例について報告した。5症例は年齢10歳から89歳まで、平均60歳で、男3名、女2名であった。溺水の原因は、自転車から転落して泥水の用水路または小川に溺れたものが3名で共に男性で、66歳と76歳の症例は飲酒後であった。他の2名は浴槽内で溺水したが、81歳、89歳の高齢の女性で、日常生活に支障のある運動機能状態であった。いずれも呼吸停止、意識消失の状態で見えされ、当科来院時には肺水腫の状態であった。しかし、1週間以内に発熱、白血球増多、肺炎陰影の出現をみ、各種抗菌剤にて治療されたが、2例(40%)が死亡した。死因となったのは肺炎であり、当科における市中肺炎の死亡率よりもはるかに高かった。

泥水溺水後肺炎の死亡例の剖検から、肺炎難治化の原因として肺胞腔内の異物が考えられ、気管支洗浄の必要があったと反省させられた。

浴槽内溺水に関しては、入浴前後の湯を2家族で検討し、共に *Acinetobacter calcoaceticus* を分離している。他のほとんどの浴槽水からこの菌が分離されこの菌を目的として化学療法を開始して良いのかを検討するため現在多くの家族に協力してもらい検索中である。

今後高齢化はさらに進み、自宅介護が広く行われると、浴槽内溺水は増加すると考えられる。溺水後の肺炎は難治性であるので、いかなる化学療法でスタートするかを検討することは重要な問題と考える。

## 023 開心術症例におけるフロモキセフナトリウム(FMOX)の血清ならびに心筋組織内濃度の検討

白井典彦・村口 和彦・塚本 泰彦  
木村英二・岩本 広二・西沢慶二郎  
南村弘佳・佐々木康之・木下 博章

大阪市立大学第2外科

開心術の術後感染予防の抗生剤としてFMOXを使

用し、投与後の血清ならびに心筋組織内濃度を経時的に測定した。

対象は虚血性心疾患7症例で、男6例、女1例、年齢は47～71歳、平均59.0歳、体重は50.6 kg～72.5 kg、平均62.3 kgであった。FMOX 2 gのone shot 静脈内投与は麻酔導入後より人工心肺開始までの間とし、採血は原則としてFMOX投与後30分、60分、および心耳採取時とした。FMOXの血清ならびに心筋組織内濃度測定は*E. coli* 7437を検定菌とするbioassay法で行った。FMOXの静脈内投与後の平均血清濃度は、投与後30分で92.8 μg/ml (n=7)、40分で73.4 μg/ml (n=3)、60分で63.9 μg/ml (n=4)、90分で65.2 μg/ml (n=1)、120分で52.6 μg/ml (n=2)、またβ相の半減期は2.4時間、曲線下面積は381.6 μg・h/mlであった。平均心筋組織内濃度は30分で0.5 μg/g (n=2)、60分で2.4 μg/g (n=2)、120分で13.8 μg/g (n=3)で、120分での対血清比は平均26.2%であった。

以上の結果より、麻酔導入後のFMOX 2 g one shot 静脈内投与における対血清比は120分において良好な心筋組織内移行を示した。ちなみにこの心筋組織内濃度は、*P. aeruginosa*を除く主要起炎菌の90～100%の発育を阻止できると推定された。免疫能の低下している人工心肺下の状態では、抗生剤の心筋組織内濃度を十分に保っておく事が感染予防に重要であり、今回の検討で120分値が最高濃度に達していることより推察してFMOX 2 gのone shot 静脈内投与は少なくとも人工心肺開始1時間前に行うのが有用であると考えられた。

## 024 オフロキサシン中耳腔内投与時の脳内移行

倉田 忠司・岡崎 治

第一製薬・中央研究所

昇 卓 夫

鹿児島大学・耳鼻咽喉科

目的：オフロキサシン(OFLX)は各種感染症の治療に主として経口剤として広く使用され優れた効果を発揮している。さらに本剤はその活性の強さから局所療法剤、特に点耳薬としての有用性が期待されている。しかるに、ニューキノロン剤はその頻度は低いものの中枢性の副作用を有している。それゆえ、今回OFLXをモルモットのの中耳腔に投与し、本剤の投与部位から脳への直接移行の有無について検討した。

方法：モルモットの中耳腔に0.3% OFLXを単回および1日1回7日間注入後、血液、脳を採取した。OFLXの定量は液体クロマトグラフィーにて行った。尿および糞は0.3% OFLX (<sup>14</sup>C)を中耳腔に単回注入後、ラジオアイソトープ(RI)法にて測定した。0.3% OFLX (<sup>14</sup>C)を中耳腔に注入後の頭部オートラジオグラフィーは松岡の方法に準じて行った。尿中代謝物の定量は薄層クロマトグラフィーを用いて行った。

結果：1) OFLX点耳後の脳内濃度は血清中濃度の約1/5～1/10であった。この成績はすでに報告されているラット経口投与時の濃度比とほぼ同じであった。2) イートラジオグラフィーの成績から本剤は中耳腔から内耳リンパ系には移行するものの、直接脳内に移行しないことが示唆された。3) 中耳腔に投与されたOFLXは蓄積することなく、その大部分が活性体である未変化体として尿中に排泄されることが判明した。

結論：OFLXは中耳から直接脳へは移行せず、経口投与時と同様に体循環血に入った後、脳に分布することが明らかとなった。またその濃度は血中の約1/5～1/10程度であり、OFLXを点耳したときその投与量から考慮し、中枢性の副作用発現の可能性はきわめて低いことが示唆された。さらにOFLXの耳毒性に関してはすでに詳細な検討がなされ、聴覚器に対してもまったく影響を与えないことが明らかにされており、OFLXはその抗菌活性の強さから臨床上きわめて有用な点耳薬であると考えられる。

## 025 セフェム系抗生剤の気管支肺胞腔内移行に関する検討(尿素窒素、総蛋白移行との比較検討)

多代友紀・吉友和夫・加藤政仁

山田保夫・伊藤 剛・山本和英

林 嘉光・武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

目的：以前より我々は、各種抗生剤の正常時、肺炎時における気管支肺胞腔内移行を検討するために、ラットを用い気管支肺胞洗浄(以下BAL)により抗生剤を回収し検討しています。今回は同様の方法で尿素窒素、総蛋白(以下、BUN、TP)を回収し、従来発表されたセフェム系抗生剤を中心とした13薬剤(CET, CMD, CFX, CEZ, CEC, CFS, CPZ, CZX, CTM, LMOX, AZT, CRMN, IPM/CS)との気管支肺胞腔内移行を検討した。

方法：実験動物は SPF-SD 系の  $240 \pm 40$  g の雄ラットで、感染ラットの作製には、従来発表されたと同様の方法で、*P. aeruginosa* IFO 3445 を噴霧し作製した。抗生剤は 100 mg/kg を筋注し 30 分後に脱血死させ 10 回の BAL を施行した。10 回の BAL 中最も高い BALF 濃度とこれを血中濃度で除した移行率の 2 点より気管支肺腔内移行を検討した。

結果：検討した 13 薬剤すべてにおいて、BALF 濃度は、TP>>BUN>CEPs であり、血中濃度は TP>>BUN $\approx$ CEPs の順であり、移行率は BUN>CEPs>TP の関係にあった。気管支肺腔内移行と分子量の大きさとの逆相関が示唆された。しかし、13 薬剤の間で分子量と移行率との相関は認められず、薬剤の持つ親水性と移行率に相関を認めた。

結論：BAL 中 TP の主体は Albumin であり、その分子量は 69,000、一方 BUN の分子量は 60、13 薬剤の分子量は 299~644 であり、分子量の大きさの相違が大きければ、物質の気管支肺腔内移行に影響をおよぼすが、抗生剤間の小さな分子量の変化では移行に対する分子量の影響は少なく、むしろ親水性のような他の要因が、セフェム系抗生剤間の移行の良し悪しを決めるのではないかと推察された。

## 026 Cefusonam (CZON) の膵液・胆汁移行に関する検討

吉本英夫・真栄城兼清・黒田雄志  
池田靖洋

福岡大学第一外科

福岡大学第一外科にて施行した膵頭十二指腸切除術 12 例にて cefusonam の膵液・胆汁、および膵組織移行性を検討し報告した。

対象：膵癌 5 例、十二指腸乳頭部癌 4 例、胆管癌 2 例、慢性膵炎 1 例の計 12 例で、年齢は 47 歳から 77 歳までの男 9 例、女 4 例で、平均年齢は 60.3 歳であった。

方法：12 例は術中に胆汁・膵液を外瘻化し、術後 2 週間目頃で患者の状態が安定した時期に、cefusonam 投与前後の膵液・胆汁を採取した。また、7 例では術直前に cefusonam を投与し、術中に膵組織を、一部、採取した。cefusonam は、一回 2 g を 1 時間で点滴静注し投与直前・投与後 1・2・4・6・時間後の計 5 回、膵液、胆汁、静脈血を採取した。cefusonam は Bioassay 法にて測定した。

結果：Cefusonam の血清濃度は 1 時間後に peak を示し、最低 24.8  $\mu$ g/ml から最高 133.0  $\mu$ g/ml、平

均 77.05  $\mu$ g/ml であった。胆汁の採取は 9 例に可能で、胆汁中濃度は 1~2 時間後に peak を示し、最低 22.9  $\mu$ g/ml、最高 2,500  $\mu$ g/ml であり、平均値は 637.9  $\mu$ g/ml であった。膵液中濃度も 1~2 時間後に peak を示し、最低 0.918  $\mu$ g/ml、最高 7.97  $\mu$ g/ml、平均は 1.809  $\mu$ g/ml であった。膵組織の採取は投与後、平均 6 時間目に行い、組織内濃度の平均は 3.12  $\mu$ g/ml であった。なお、膵組織採取時の静脈血濃度を測定し、血清比をもとめると平均 3.21、つまり、膵組織内濃度は血清の 3 倍であった。

まとめ：Cefusonam は投与後 1~2 時間後に膵液・胆汁へ最も高く移行し、その濃度は胆膵管造影時や術後の感染症予防に効果を期待できるものであった。

## 027 CEFUZONAM 静脈内投与後の胆汁中濃度の検討

玉木芳郎・芝 健・椿 雅光

松本欣也・喜安佳人

愛媛県立中央病院外科

胆石手術を含め、外科手術後に広く使用されている cefuzonam (CZON) の静脈内投与後の血清中濃度と、胆汁、胆のう組織への移行を検討した。

対象：胆石症患者 20 名において CZON 1 g の静注 60 分後に胆のう胆汁 (10 名においては胆管胆汁を合せて) 胆のう組織を手術的に採取、同時に採血した血清とあわせて CZON 濃度を測定した。これと一部重複する胆管胆石患者 10 名の術後 15~20 日目に胆管ドレーンチューブから採取した胆汁中の CZON 濃度を、1 g 静注後 30, 60, 180, 300 分の時点で血清濃度とあわせて測定した。なお、CZON の濃度測定は、*E. coli* NIHJ を検定菌とするバイオアッセイ法で行った。

結果・考察：1 g 静注 60 分後の血清中濃度は 20 例平均 16.7  $\mu$ g/ml である。SD は  $\pm 6.0$  で全例 5  $\mu$ g/ml 以上を示した。胆のう胆汁には最高 4,420、平均 1,684  $\mu$ g/ml で、胆のう管閉塞の 3 例は 2 以下の低値であった。胆管胆汁の最高は 6,350、平均 3455  $\mu$ g/ml ときわめて高く、同一例の胆のう胆汁内濃度を全例で上回るが、胆のう管非閉塞例でもその間に 2 倍から 40 倍の差がみられ、胆のう管を介しての胆汁の移動の多少が関与していると思われる。胆のう組織への移行は、437 から 6.3  $\mu$ g/g の広い範囲の濃度分布を示しており、10 以下の低値群では肉眼的にも胆のう炎の所見がみられた。血清中濃度の時間推移では、30 分後 74.4~19.4  $\mu$ g/ml を示したあと急速に減少し、半数は 5 時間後に 1

μg/ml以下となる。胆管胆汁への移行の最高値は60分後にみられたが、真のピークは2時間後と推察された。

結論：セフゾナム1g静注後の胆汁移行は、きわめて高い値を示した。

## 028 抗菌剤の胆汁中移行におよぼす胆汁酸の影響

玉置 陽司・谷村 弘・青木洋三  
石本喜和男・内山和久・土畑清文  
落合 実・大西博信・福 昭人  
坂口 俊文・山本 基

和歌山県立医科大学消化器外科

抗菌剤の胆汁中移行におよぼす胆汁酸の影響を検討するため、FMOXまたはCTRX1gを30分点滴静注後、できるだけ生理的な条件として経鼻的胆道ドレナージ(ENBD)を介して経時的に胆管胆汁を採取した。

結果：1) FMOXおよびCTRXの血中濃度はUDCA投与による影響を認めなかった。2) ICGR<sub>15</sub>正常例においてFMOXの胆汁中濃度は、非投与(3例)では最高124.4±80.7 μg/ml, 180分値24.2±24.7 μg/mlに対し、UDCA投与(2例)ではそれぞれ401.0±250.3 μg/ml, 173.0±120.3 μg/mlといずれの時間帯でも高値を示した。また3時間回収率も非投与では0.38±0.13%であるのに対しUDCA投与では1.02±0.60%と2.7倍であった。3) 一方、CTRXの胆汁中濃度は、UDCA非投与(3例)では最高1,420±410.7 μg/ml, 180分値1,065.3±442.7 μg/mlに対し、UDCA投与(2例)ではそれぞれ1,860±127.3 μg/ml, 1,265±106.1 μg/mlとわずかに高値を示すだけだった。しかし、CTRXの3時間回収率は非投与では3.97±1.45%に対しUDCA投与では6.39±2.81%と1.6倍を示した。4) ICGR<sub>15</sub>10%以上の肝機能障害例では、FMOXおよびCTRXの胆汁中濃度はいずれも低値を示した。

結論：腸肝循環を遮断しないで非手術的に胆汁を採取できる経鼻的胆道ドレナージ法で採取した胆汁においても、UDCA投与により、胆汁中移行が中等度のFMOXでは2.7倍、胆汁排泄型のCTRXでも1.6倍抗菌剤の胆汁中移行が促進された。

## 029 抗生剤の胆汁中移行における併用投与の意義

瀧藤 克也・谷村 弘・青木洋三  
佐々木政一・永井祐吾・川口富司  
内山 和久・矢本秀樹・井土正也  
有井 一雄

和歌山県立医科大学消化器外科

CMX, FMOXの併用投与時における体内動態、特に胆汁中移行について検討した。総胆管にTtubeを挿入した4例について、腸肝循環を正常化した術後11~22日目に、CMXまたはFMOX1gを単独投与し、1日休薬後、両剤各1gを同時に30分間点滴静注し、血液と胆汁を6時間採取した。薬剤濃度はHPLCにより2剤を分離、定量した。

結果：胆汁中移行では、単独投与におけるCMXの最高濃度は48.4~307.8 μg/mlであり、FMOXの62.6 μg/mlに比べ有意に高値であった。併用投与時のCMXの最高胆汁中濃度は、症例1で243.6 μg/ml→339.7 μg/ml, 症例2で307.8 μg/ml→528.0 μg/mlであったが、症例3では48.4 μg/ml→35.3 μg/mlと上昇しなかった。また、FMOXも62.6 μg/ml→126.7 μg/mlと2倍の増加が認められた。その際の6時間尿中回収率は、CMXの症例3で60.5%→62.0%とやや増加し、FMOXでは78.6%→72.7%に低下しており、併用時の胆汁中濃度の増加は、尿中への排泄減少と関連していると考えられた。

結論：CMXとFMOXの併用投与において単独投与より高い胆汁中濃度が得られる症例もあり、重症胆道感染症には抗生剤の併用投与が有効であると考えられた。

## 030 抗生剤の胆汁中移行と胆汁酸併用の意義

川口富司・谷村 弘・青木洋三  
谷口勝俊・山上裕機・森 一成  
坂本幸具・辻 毅・角田卓也  
山出尚久・白井康嗣

和歌山県立医科大学消化器外科

胆道閉塞例に対し胆汁酸製剤を経口的に投与し、CTMおよびFMOXの胆汁中移行におよぼす影響を検討した。血中総ビリルビン値18.1~34.5 mg/dlの4例に対し胆汁ドレナージを行い、ドレナージ開始翌日~42日目にCTM, FMOX1gを同時に30分間点滴静注し、血液と胆汁を6時間採取した。3日目より

UDCA600 mg/日を5日間経口投与し、抗生剤投与後に胆汁を6時間採取し、抗生剤の濃度はHPLCにより分離定量した。また、Ttubeを4日間クランプして腸肝循環を正常化した後に、UDCA 600 mg/日を3日間投与した例についても検討した。

結果：胆汁中濃度のピークは2時間後であった。UDCA投与前の濃度は、血中ではCTMが $31.3 \pm 16.2 \mu\text{g/ml}$ 、FMOXが $35.2 \pm 7.3 \mu\text{g/ml}$ と同じであり、胆汁中でもCTMが $17.5 \pm 7.8 \mu\text{g/ml}$ 、FMOXが $17.3 \pm 9.2 \mu\text{g/ml}$ と同程度であり、両薬剤の血中および胆汁中濃度のピーク値に差はなかった。胆道閉塞例ではUDCA投与後の最高胆汁中濃度は、CTMでは1日目 $25.9 \pm 10.3 \mu\text{g/ml}$ 、2日目 $20.1 \pm 14.2 \mu\text{g/ml}$ 、3日目 $21.0 \pm 19.7 \mu\text{g/ml}$ であり、FMOXは1日目 $24.5 \pm 6.3 \mu\text{g/ml}$ 、2日目 $15.6 \pm 13.9 \mu\text{g/ml}$ 、3日目 $17.1 \pm 12.2 \mu\text{g/ml}$ と、両薬剤ともUDCA投与1日目にのみ胆汁排泄の増加傾向が認められたが、その後は増加しなかった。個々の症例では、経日的に増加したものが1例、不変および減少したものが3例であった。しかし、腸肝循環を正常化した例では、CTMが $336.3 \mu\text{g/ml}$ 、FMOXが $138.2 \mu\text{g/ml}$ と著しい増加が認められた。

結論：胆道閉塞例では、胆汁ドレナージを施行して胆汁酸製剤を経口的に投与しても抗生剤の胆汁中への排泄が増加しない例があることに注意すべきである。

### 031 塩酸レナンプシリンの女性性器組織移行

早崎源基・松波和寿・山本和重

岐阜市民病院産婦人科

伊藤 邦彦・玉舎 輝彦

岐阜大学医学部産婦人科学教室

目的：塩酸レナンプシリン(LAPC)は経口吸収性と安全性の向上を追求し、鐘紡株式会社薬品研究所で開発された新規なプロモイエティを有する経口用アンピシリン(ABPC)のプロドラッグである。産婦人科領域感染症治療に対する本剤の基礎的データを得るため、女性性器組織移行性を検討した。

方法：子宮筋腫などのために単純子宮全摘術を施行した肝・腎機能に異常を認めない24例を対象とした。術前絶飲食となっている患者にLAPC 250 mg錠、2錠を水50 mlにて投与した。手術時、子宮動・静脈血および子宮底部筋層、子宮腔部、子宮内膜、卵巣、卵管の組織を採取し、ただちに濃度測定まで $-70^{\circ}\text{C}$ にて保存した。血清中および各組織内濃度測定は*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするbioassay法によ

り行った。

結果：内服後1時間目の肘静脈血清中濃度は、 $0.93 \sim 29.9$  (平均 $12.48 \pm 1.77$ )  $\mu\text{g/ml}$ であった。内服後1~5時間における各血清中および組織中濃度は肘静脈血清中では $0.77 \sim 10.2 \mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈血清中では $0.72 \sim 10.4 \mu\text{g/ml}$ 、子宮静脈血清中では $0.78 \sim 14.2 \mu\text{g/ml}$ 、子宮腔部では $0.39 \sim 1.98 \mu\text{g/g}$ 、子宮底部筋層では $0.24 \sim 1.65 \mu\text{g/g}$ 、子宮内膜では $0.56 \sim 1.11 \mu\text{g/g}$ 、卵巣では $0.36 \sim 4.14 \mu\text{g/g}$ 、卵管では $0.27 \sim 2.16 \mu\text{g/g}$ であり、組織中濃度は肘静脈血清中濃度の約10~30%であった。

結論：血清中濃度は本剤の吸収性の良さを示した。女性性器組織移行は、注射用ペニシリン剤と同様と考えられた。

### 032 セフトキシム (CTX) とシソマイシン (SISO) の同時投与時の骨盤死腔浸出液移行濃度

伊藤邦彦・三嶋廣繁・村瀬稔子

大野 元・中川美紀・玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科

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トキシム(CTX)を、アミノ配糖体系薬剤としてシソマイシン(SISO)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、腎機能等に異常を認めない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、経腹的にソラシックカテーテル16 Fを骨盤死腔内に挿入しておき、術直後よりCTX 2 gおよびSISO 75 mgを5%糖液200 mlに溶解し、持続点滴ポンプを用いて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。

結果：骨盤死腔浸出液中では、CTXは点滴開始1.53時間で $37.50 \mu\text{g/ml}$ の、SISOは1.84時間で $1.68 \mu\text{g/ml}$ 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、実際の感染症に薬剤を投与した時とはいくぶん違った体内動態を示していると考えられるが、両剤の骨盤死腔浸出液中の濃度は、少なくともいずれかの薬剤濃度が、現在までに発表されている臨床分離菌株のMIC<sub>90</sub>値

を越えている。このことから、起炎菌不明時の産婦人科感染症に対して今回の組み合わせは有用な組み合わせと思われる。

### 033 Cefuzonam Sodium (CZON) の骨盤死腔液移行に関する検討

浅井政房・岡崎成実・野島俊一  
相良祐輔  
高知医科大学産科婦人科

目的：セフェム系抗生物質 cefuzonam (CZON) の産婦人科骨盤内手術後の感染に対する有用性を知る目的で、術後骨盤死腔液への移行性を検討した。対象は1988年12月より1989年5月までに、高知大産科婦人科で実施した広汎子宮全摘術5例、準広汎子宮全摘術5例の計10例である。

方法：CZON 1gを1時間かけて点滴静注し、投与開始後1, 3, 6, 12時間目に静脈血および骨盤死腔滲出液を採取した。試料は遠沈後ただちに $-20^{\circ}\text{C}$ 以下で凍結し、濃度測定時まで保存した。CZON濃度測定は*E. coli* NIHJを検定菌とする bioassay 法で行い、two compartment modelで薬物速度論的に解析した。

成績：血清中の最高濃度 ( $C_{\max}$ ) は  $19.9\ \mu\text{g/ml}$ 、最高濃度到達時間 ( $T_{\max}$ ) は1時間であり、半減期 ( $t_{1/2\alpha}$ ,  $t_{1/2\beta}$ ) はそれぞれ0.17および1.13時間で急速に血清中より消失した。骨盤死腔排出液中では、 $C_{\max}$  は  $7.3\ \mu\text{g/ml}$  であり、 $T_{\max}$  は2.58時間であった。半減期 ( $t_{1/2\alpha}$ ,  $t_{1/2\beta}$ ) はそれぞれ、1.33および1.51時間であった。このように CZON は点滴静注後、血中濃度は急速に低下するが、骨盤死腔液では、明らかに血清中のピークより遅れて濃度の上昇がみられ、濃度の持続時間も長いことが示された。また、骨盤死腔滲出液の少ない準広汎子宮全摘例でも同様なパターンをとることも明らかとなった。濃度的にみると、エンテロバクター属、シトロバクター属を除く、主要な産婦人科領域の起炎菌の  $\text{MIC}_{80}$  がカバーされており、骨盤死腔炎の予防および治療に対し有用であろうと示唆された。

### 034 腔式および腹式子宮全摘出術時の術後感染予防と腔内細菌叢の変化

岩破 一博・日崎 守  
国立福知山病院産婦人科

保田仁介・初田和勝・山元貴雄  
岡田弘二  
京都府立医科大学産婦人科学教室

目的：産婦人科領域における腔式・腹式単純子宮全摘出術は、腔管の開放や腔壁に処置を加えることが多く、腔内常在菌が術後腔断端から骨盤死腔内に侵入し感染を起こす可能性の高い準無菌手術に属し手術に際し抗生剤の投与は術後感染予防に有効であることは周知のとおりである。術後予防投与に際し細菌叢の変化を知ることは抗生剤の選択や術後感染の治療に参考になると考えられる。今回我々は、両術式での腔内細菌の変化、尿培養での変化、腔式での術前、術後抗生剤投与による変化を検討した。

方法：対象は子宮全摘出術症例43例(腔式・腹式)にCBPZ  $2\ \text{g/d} \times 5\ \text{d}$  点滴投与し術後感染の有無は全身状態、腔断端所見およびWBC, ESR, CRP, などで判定した。腔内細菌の変化は術前の腔分泌物、術後4日目に腔式手術：留置ドレーン、腹式手術：腔断端部より、術後7, 14日目は両群ともに腔断端部より検体を採取し好気性嫌気性菌の分離を行った。尿路感染の有無は術前および術後4日目に尿所見尿培養の検査を行った。

結果・考察：術前分離菌は好気性グラム陽性菌が79%、嫌気性菌、真菌*E. coli*などでCBPZ投与後の分離菌は術後4日目で嫌気性菌は両群とも認めずすべて好気性グラム陽性菌で腔式：*Staphylococcus*, *Streptococcus*の減少、腹式：*Staphylococcus*は認めず、最近産婦人科領域でその病原性の有無が論議されている*Enterococcus*を多く認めた。*Enterococcus*は嫌気性菌や*E. coli*などとの複数菌感染の場合には、問題となるがCBPZにより嫌気性菌、*E. coli*などの減少を主とした細菌の変化が術後の腔壁感染の予防に好影響であったと考えられた。術後7日目でも同様の傾向を示した。両術式で術後感染症例はなかったが腔式手術の方が腹式手術に比べ分離菌数は多かった。尿路感染症はなかったが、*Enterococcus*などが腔式手術で4日間の術後カテーテル留置後に分離されカテーテルの可及的早期に抜去を示唆するものと思われた。

## 035 整形外科領域の術後感染予防に対する臨床的検討

—共同研究—

藤田 久大  
兵庫県立加古川病院天野 寿男  
国立姫路病院戸田 昭士  
高砂市民病院

兵庫県下播州地区 16 施設の整形外科において、昭和 62 年 2 月から昭和 63 年 9 月までに行った 354 例の手術症例にセフメタゾールを投与して術後感染についてその効果を検討した。

対象疾患は外傷 201 例、関節疾患 70 例、脊椎、脊髓疾患 31 例の他、合計 354 例である。

年齢は、7 歳から 91 歳まで平均 54.9 歳である。手術部位は、骨、関節が 82.5% を占めた。

手術時の合併症は糖尿病を含めて 53 例にみられた。手術野の汚染度は 34 例 9.6% が汚染創と判定され、その多くは開放性の外傷である。全症例の 50.6% に金属を中心とした人工材料が使用されている。

セフメタゾールの投与方法は、術前 60 分以内に、点滴あるいは one shot で 2 g を静注し、その後朝夕 2 回、各 2 g 計 1 日 4 g を点滴静注し、投与は 5 日間継続することを原則とした。

結果は、セフメタゾールの投与日数は 1 日から 20 日まで平均 8.0 日、投与総量は 2 g から 80 g まで平均 29.1 g であった。発熱、局所の炎症所見ならびに臨床検査成績をもとに感染の有無を判定基準とした。その成績は 354 例 2 例 0.6% に感染が生じた。その 1 例は緑膿菌感染であり、他の 1 例は菌は検出されなかったが臨床的に感染と診断されたものである。副作用は、3 例の皮疹を含め 5 例にみられた他、5 例に GOT、GPT の上昇がみられた。セフメタゾールの有用性の判定は 342 例が有用、有用性無し 4 例、判定不能 8 例であった。

以上の成績から、セフメタゾールは、整形外科領域の感染予防に第一に選択しうるものと判断した。

## 036 産婦人科領域の術後感染予防に対する isepamicin と ceftriaxone の時間差投与法の検討

千村 哲朗・森崎 伸之  
山形大学医学部産婦人科

目的：産婦人科領域の術後感染予防に対する理想的な抗生物質の投与方法に関しては、まだ確定された方法はない。一般的には、経験的な試みより術後セフェム系第 II～III 世代の投与が多く、一部にはアミノ配糖体系との併用投与も行われている。最近、PAE の概念が抗菌剤の投与にあたって注目されてきたが、アミノ配糖体とセフェム系抗生物質の術後投与法の効果を検討する。

方法：産婦人科開腹手術 63 例を対象とし、isepamicin (ISP) 200 mg×1/日と ceftriaxone (CTRX) 1 g×1/日の術後 5 日間点滴静注による臨床効果を以下の方法で検討した。なお投与法は、ISP 投与後 6 時間の間隔をあけて CTRX を 1 日各 1 回投与した。

投与効果は、術後 5 日間の Fever index について、各種セフェム系抗生物質単剤投与時と他アミノ配糖体系投与時の成績との比較検討とした。

成績：Fever index の検討では、単純子宮全摘術群 (3.49±1.92 d.h.)、帝王切開術群 (2.12±2.92 d.h.)、広汎・準広汎子宮全摘術群 (8.77±3.73 d.h.) を認めた。これらの成績は、他剤単独投与時の Fever index に比し、CTRX 2 g×1/日×5 日間投与時と同程度の値を示し、他剤 2 g/日投与時の成績とも変わらない成績であった。また MCR、ASTM とセフェム系抗生物質の同時投与時の Fever index より低値を認めた。本剤投与による自他覚的副作用は認められなかった。

結論：以上の結果からみて、ISP 先行、続いて CTRX 1 g 投与法は、PAE の理論からみて術後感染予防における化学療法の施行にあたって、すぐれた投与形態であることが示唆された。

## 037 移植後の PIPC による予防的化学療法の効果

宮原 茂・植田省吾・江藤耕作  
久留米大学医学部泌尿器科学教室

目的：腎移植術後の予防的化学療法は重要と考えられる。PIPC の術後感染症に対する予防的効果、体内動態および副作用を検討した。

対象および研究方法：対象症例は13例の生体腎移植術後患者で年齢は10歳から38歳平均24.3歳、男性12例、女性1例であった。免疫抑制剤は、cyclosporin, predonine, azathioprine, ALGの4剤併用療法が行われた。

PIPCは1gを1日に2回静注法にて、手術当日より5日間投与した。膀胱留置カテーテルは術後3日間とし、尿路感染症や他の感染症に対する臨床的観察も充分に行った。

結果：1) ATNの1例を除き、12例で臨床的に術後感染症の発生が予防できた。

2) PIPC 1g投与の血中濃度は  $C_{max}$  128.1  $\mu\text{g/ml}$  であり、6時間後においても14.9  $\mu\text{g/ml}$  と高い血中濃度を示していた。半減期は1.64時間と比較的短かった。尿中排泄では尿中濃度は最高が最初の2時間の277~551  $\mu\text{g/ml}$  であり、12時間後でも23.6~44.8  $\mu\text{g/ml}$  と長時間、高濃度が持続していた。尿中排泄率は12時間では61.4%であり良好な結果であった。体内動態からみても PIPC 1g 2回投与は、腎移植後 immediate function のある症例では、適切であると結論された。

3) PIPCによる副作用は認められなかった。

結論：以上より PIPC は腎移植後の予防的薬療法として有用で安全であると判断された。

### 038 Cefuzonam の耳漏移行に関する検討

横山道明・榎本雅夫・中西 弘  
寒川高男\*

和歌山赤十字病院耳鼻咽喉科

\*：和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科

目的：Cefuzonam (以下 CZON) の中耳化膿性疾患に対する有用性を検討する目的で CZON の耳漏移行性と耳漏の分離菌について検討した。

方法：① 1988年6月~11月に治療を行った慢性中耳炎患者41例に CZON 1gあるいは2gを one shot 静注または30分で点滴静注投与し、one shot では注射後30分、1, 2, 4時間後に、点滴では点滴終了時、後30分、1, 2時間のそれぞれの時点において耳漏および血清を採取し、CZON 濃度を測定した。② 1988年4月~10月における中耳炎起炎菌の同定と薬剤感受性試験を行った。

結果：CZON 1g ないし 2g を one shot 静注した場合、1g で投与後4時間まで1~2  $\mu\text{g/g}$ 、2g で3時間まで3~6  $\mu\text{g/g}$  の耳漏中移行濃度を示した。また、CZON 1g ないし 2g を点滴静注した場合、投与後0~2時間において1g で1~2  $\mu\text{g/g}$ 、2g で2~5  $\mu\text{g/g}$

の耳漏移行を示した。また、いずれの場合も血清中濃度より持続性が認められた。耳漏の検出分離菌頻度では *S. aureus* が25.6%、*P. aeruginosa* が25.2%、*S. epidermidis* が8.5%などが多く検出された。さらに、*S. aureus* 中 MRSA は15.7%を占めた。

考察：CZON の *S. aureus*、*S. epidermidis* に対する  $MIC_{90}$  は1.56  $\mu\text{g/ml}$  と3.13  $\mu\text{g/ml}$  であり、CZON の1g または2g の投与における耳漏中移行濃度は *P. aeruginosa* を除く主な化膿性中耳疾患の起炎菌の  $MIC_{90}$  値を充分カバーしている。また、CZON は MRSA に対しても強い抗菌力を示すことも報告されており、鼓室形成術後の感染予防などにおいて CZON の有用性が示唆された。

### 039 Cefuzonam sodium (CZON) の口蓋扁桃組織内移行についての検討

高須賀信夫・佐藤英光・門田吉見

愛媛県立中央病院耳鼻咽喉科

Cefuzonam sodium (CZON) の口蓋扁桃組織の移行を、扁桃摘出患者13例、26扁桃につき経時的に行った。

全例、全麻下に手術を行い、術前に1,000 mg の CZON の静注を行い、予定時間の経過後に摘出した、短時間の例では、病変の程度により、予想時間を超過したものもあったので、15分後摘出2例、CZON 濃度平均20.95  $\mu\text{g/g}$ 、20分後摘出3例、平均7.69  $\mu\text{g/g}$ 、35分後摘出3例、平均6.9  $\mu\text{g/g}$ 、40分後摘出1例、11.4  $\mu\text{g/g}$ 、50分後1例、4.82  $\mu\text{g/g}$ 、60分後摘出7例、平均4.81  $\mu\text{g/g}$ 、90分後摘出8例、2.39  $\mu\text{g/g}$ 、120分後1例、1.04  $\mu\text{g/g}$  であった。20分後より急減し、以後、多少のバラツキがあるが、漸減し、120分後でもかなりの有効濃度を呈していた。

同時間の血清内濃度は、15分後平均65.8  $\mu\text{g/ml}$ 、20分後平均64.2  $\mu\text{g/ml}$ 、35分後43.0  $\mu\text{g/ml}$ 、40分後28.9  $\mu\text{g/ml}$ 、50分後32.5  $\mu\text{g/ml}$ 、60分後平均20.5  $\mu\text{g/ml}$ 、90分後平均12.5  $\mu\text{g/ml}$ 、120分後6.79  $\mu\text{g/ml}$  であり、扁桃への移行度は15分後31.8%で最も高く、20分後より12.0%~23.5%の程度であった。

ただ、40分後摘出の1例のみ突出的に高く、39.4%であった。本例の原因は出血が多かったためと考えている。

なお、過去2年間の扁桃および咽頭からの検出菌、106株を分類すると、溶連菌( $\alpha$ ,  $\beta$ とも)85株で最も多く、黄色ブドウ球菌9株、表皮ブドウ球菌2株、肺炎球菌2株、インフルエンザ菌5株、緑膿菌4株、その他のGNB9

株であり、大部分の菌株がCZONに高い感受性があった。扁桃内へのCZONの移行濃度より考慮しても、 $MIC_{90}$ の3倍以上の高濃度が、120分以上持続しており、高い有効性、有用性を示唆しているものとした。

#### 040 CXM-AXの抜歯創および歯肉組織への移行性の検討

小林総一郎・大塚 芳基・元地 茂樹  
中筋加名子・平野 富希・市位 政昭  
佐野 栄作・中尾 薫・吉位 尚  
島田 桂吉

神戸大学医学部口腔外科学教室

目的：CXM-AXは、注射用セファロsporin系抗生物質CXMを改良し、経口摂取可能とした抗生物質である。今回、我々は、CXM-AXの口腔外科領域における有用性を検討する目的で、抜歯創および歯肉組織への移行濃度を測定したのでその概要を報告する。

対象・方法：対象は、抜歯、歯肉切除を必要とする外来患者37名であった。抜歯前にCXM-AX 250 mgを食後経口投与し、30分から8時間後に抜歯を行い、抜歯創内に貯留した血液をpaper discに採取した。また、同時に採取した当該部の歯肉および末梢静脈採血から得た全血、血清を検体とし、bioassayによりそれぞれのCXM濃度を測定した。

結果：各時間での平均血清濃度は、測定点中2時間値が最も高く、 $3.40 \mu\text{g/ml}$ であった。抜歯創濃度は30分から8時間で、 $0.27\sim 1.70 \mu\text{g/ml}$ に分布しており、対血清比では $29.4\sim 53.0\%$ を示した。一方、歯肉濃度は、30分から56時間で、 $0.07\sim 1.37 \mu\text{g/g}$ に分布しており、対血清比は $7.4\sim 40.7\%$ であった。また抜歯創濃度の対全血比の平均は、 $102.3\%$ であった。

考察：CXM-AXの、口腔感染症分離菌に対する $MIC_{90}$ は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であると報告されている。今回測定した抜歯創および歯肉濃度のうち $0.39 \mu\text{g/ml}$ を越える症例は、それぞれ、30分～8時間、1～6時間で認められ、全症例の $68.6\%$ 、 $40.0\%$ であった。また、抜歯創へは末梢全血を上回る移行がみられ、本剤の抜歯創、歯肉への良好な移行性が示された。今後臨床的な検討を加味したうえで、本剤の有用性について結論を出していきたいと考えているが、移行性の面では期待もてる薬剤であると思われた。

#### 041 Cefuzonamの化膿性中耳炎に対する薬効評価

—CTMとの比較試験—

全国65施設共同研究

馬場 駿 吉\*

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

河村 正 三\*

順天堂大学耳鼻咽喉科

松 永 亨\*

大阪大学耳鼻咽喉科

原 田 康 夫\*

広島大学耳鼻咽喉科

大 山 勝\*

鹿児島大学耳鼻咽喉科

中 島 光 好\*\*

浜松医科大学薬理学

\*世話人、\*\*コントローラー

目的：Cefuzonam (CZON, L-105)の化膿性中耳炎に対する有効性・安全性および有用性を客観的に評価するため、cefotiam (CTM)を対照薬として比較試験を実施した。

方法：対象疾患は、急性化膿性中耳炎と慢性化膿性中耳炎急性増悪症とした。CZON, CTMは、いずれも1回1gを1日2回、原則として7日間one shot静注した。

成績：総症例198例中、有効性・有用性評価症例数は192例(CZON群99例, CTM群93例)で、両群間の患者背景に偏りはみられなかった。また、安全性評価症例数は195例(CZON群102例, CTM群93例)であった。

臨床効果は、主治医判定でCZON群68.7%, CTM群62.4%委員会判定でCZON群66.7%, CTM63.4%の有効率(有効以上)であり、いずれも両群間に有意差はなかった。

症例別細菌学的効果は、CZON群64.0% (55/86) CTM群58.8% (47/80)の消失率で、両群間に有意差はなかった。副作用は両群に各1例、臨床検査値異常はCZON群で4例、CTM群で2例認められたが、重篤な例はなく、概括安全度はCZON群95.1%, CTM群96.8%と両群とも安全性が高かった。有効性および安全性を勘案した有用性(主治医判定)は満足以上で、

CZON 群 65.7%, CTM 群 64.5% で有意差はなかった。

結論：以上の成績より、CZON は化膿性中耳炎に対し臨床的に有用性の高い薬剤であると考えられる。

#### 042 化膿性中耳炎（急性および慢性の急性増悪症）に対する ceftazidime の薬効評価

—Cefotiam との比較試験—

馬場 駿 吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

岩田 重 信

藤田学園保健衛生大学耳鼻咽喉科

西村 忠 郎

藤田学園保健衛生大学ばんだね病院耳鼻咽喉科

中島 光 好

浜松医科大学薬理学教室

出口 浩 一

東京総合臨床検査センター 研究部

(研究参加施設 24 施設)

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

方法：急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎急性増悪症の患者を対照とし、CAZ あるいは CTM を 1 回 1 g, 1 日 2 回、原則として 7 日間連続投与した。

成績：総投与症例 196 例のうち、除外・脱落例 20 例を除く 176 例 (CAZ 群 87 例 (急性 19 例, 急性増悪 68 例), CTM 群 89 例 (急性 17 例, 急性増悪 72 例)) を臨床効果解析対照例とした。安全性は 188 例 (CAZ 群, CTM 群ともに 94 例)、有用性は 178 例 (CAZ 群 88 例, CTM 群 90 例) について検討した。

臨床効果は委員会判定で CAZ 群 66.7%, CTM 群 61.8%, 主治医判定ではそれぞれ 73.6%, 62.9% であり、いずれも両群間に有意の差はみられなかった。

159 例 (CAZ 群 77 例, CTM 群 82 例) において検討された細菌学的効果は CAZ 群で有意に優れた効果を示し (U 検定:  $P < 0.05$ ), 特に完全消失率では CAZ 群 (72.7%) が CTM 群 (53.7%) に比し、有意に高い消失率を示したが ( $\chi^2$  検定:  $P < 0.05$ ), 菌交代を含めた菌消失率には両群間に有意の差はみられなかった。

副作用は CAZ 群 4 例 (4.3%), CTM 群 2 例 (2.1

%) にみられたが、その発現頻度は臨床検査値異常ならびに概括安全度とともに両群間に有意の差はみられなかった。また有用性においても CAZ 群 71.6%, CTM 群 66.7% と両群間に有意の差はみられなかった。

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

#### 043 慢性肝障害時におけるマウス移植細胞に対する各種フッ化ピリミジン系制癌剤の抗腫瘍効果と代謝について

坪野 充彦・仁尾 義則・今井 史郎

白石 隆祐・森本 秀樹・曾 球 振

戸部 隆 吉

京都大学第一外科

目的：フッ化ピリミジン系制癌剤は消化器癌に対して最も一般的に使用されている制癌剤の一つである。一方、近年慢性肝障害を伴っている消化器癌患者が増加しているにもかかわらず、慢性肝障害時のフッ化ピリミジン系制癌剤の効果と代謝についての検討は少なく、今回この点について検討を行った。

方法：BALB/c マウスに  $CCl_4$  を用いて慢性肝障害マウスを作成し、syngeneic で 5-FU 感受性株の形質細胞腫 MOPC-104 E, および抵抗株の線維肉腫 Meth-A を用いて慢性肝障害時の 5-FU, FT-207, UFT, HCFU, 5'-DFUR の抗腫瘍効果およびその代謝について検討した。抗腫瘍効果の判定は、腫瘍移植後 7 日目より、7 日間連続薬剤を経口投与した後、直接腫瘍重量を測定して評価した。また肝、腫瘍内の薬剤濃度、血液生化学的検討も加えた。

結果：5-FU 抵抗株 Meth-A に対して肝障害のない場合、UFT のみが抗腫瘍効果を示したが、慢性肝障害時にはその抗腫瘍効果は消失した。一方 5-FU 感受性株 MOPC-104 E に対しては  $CCl_4$  慢性肝障害時に各種フッ化ピリミジン系制癌剤の *in vivo* 抗腫瘍効果は必ずしも低下しなかったが、50% 腫瘍増殖抑制濃度 ( $IC_{50}$ ) でみると、慢性肝障害時では、肝障害のない場合の約 2 倍の腫瘍内 5-FU 濃度を必要とし、潜在的な抗腫瘍効果の低下が示唆された。また、uracil 濃度は慢性肝障害時では正常時と比較して、腫瘍内、肝内ともに低下しており、慢性肝障害時における 5-FU の制癌効果の低下は組織内 uracil の低下に因ることが示唆された。

#### 044 シスプラチン封入乳酸オリゴマー小球体によるマウス癌性腹膜炎の治療

伊藤通敏・高橋俊雄・萩原 明於  
 岩本昭彦・下間正隆・米山 千尋  
 笹部恒敏・筏 義人<sup>1)</sup>・玄 丞 悠<sup>1)</sup>  
 和田良一<sup>1)</sup>・村西昌三<sup>2)</sup>・草ノ井蓉子<sup>2)</sup>

京都府立医科大学第1外科

<sup>1)</sup>：京都大学医用高分子研

<sup>2)</sup>：京都薬科大学製剤学

乳酸オリゴマー小球体にシスプラチンを封入した新剤形 (CDDP-MS) を作製し、マウス癌性腹膜炎に対する治療効果と毒性を検討した。CDDP-MS の調製は、シスプラチンと分子量 9,600 の D-L 体乳酸オリゴマーをジメチルホルムアミドに溶解させ、これを、レシチンを加えたヒマシ油中で O/O 型エマルジョンとした。約 24 時間懸濁攪拌し、その後約 48 時間凍結乾燥させて作製した。CDDP-MS はフィルターで粗大および過小成分を除去し、直径 50~150  $\mu\text{m}$  の球形に調製した。次に、生食中での CDDP-MS のシスプラチン成分の放出速度を検討した。シスプラチン成分の放出は 24 時間以内に生じる初期の burst effect によりシスプラチンを比較的急速に放出した後、1~14 日間にわたって徐放性に薬物の放出が観察された。CDDP-MS のマウス癌性腹膜炎に対する治療効果を検討した。BDF<sub>1</sub>系雄性マウスの腹腔内に 10<sup>6</sup>cell/mouse の卵巣癌 M 5076 を移植し、その 7 日後に 5 mg/kg のシスプラチンを水溶液あるいは CDDP-MS の形で腹腔内に投与した。CDDP-MS による治療を受けたマウスの平均生存期間は 41.6 日、T/C % で 187 % でシスプラチン水溶液治療のそれは 33.6 日、151 % であった。前者は後者に比べて推計学上有意 ( $P < 0.01$ ) に大であった。マウス腹腔内投与における CDDP-MS の全身的毒性につき検討した。LD<sub>50</sub> 値を Litchfield-Wilcoxon 法によって算出した結果、CDDP-MS の LD<sub>50</sub> 値は 24.3 mg/kg と、シスプラチン水溶液の 13.5 mg/kg に比較して 1.8 倍大きく、CDDP-MS はシスプラチン水溶液よりも全身的毒性が軽いことが判明した。

#### 045 ヌードマウス可移植人胃癌株 GC-YN に対する化学療法

……新たな化学療法の regimen を求めて

曾 振球・仁尾義則・白石隆祐  
 坪野充彦・森本秀樹・今井史郎  
 戸部隆吉

京都大学医学部第一外科

近年、胃癌、特に早期癌の治療成績は、早期診断による手術切除率の向上により、著しく、向上している。

方、切除不能の進行癌や再発例については、化学療法を始めとする集学的治療が行われているが、その成績は、まだ満足すべき段階ではない。

近年、新制癌剤が登場し、胃癌についても、各種の新しい regimen が試みられている。今回、我々は、ヌードマウス可移植人胃癌株 GC-YN を用い、旧来の MMC, ADR, 5FU と最近使用されている CDDP, Epi-ADR, Etoposide の効果を単剤、および併用で検討したので、報告する。

方法：8~15 週齢の雄ヌードマウスの背部皮下に GC-YN を移植し、腫瘍の体積 [ $V = 1/2 \times (\text{長径}) \times (\text{短径})^2$ ] が 100 mm<sup>3</sup> 前後に増殖した時点から、治療を開始した。投与量は、臨床投与量の 4 倍を基準とし、週 1 回静注した。

結果：単剤では、MMC, 5FU は臨床投与量の 4 倍量で有効であったが、ADR は 8 倍量でも、無効であった。一方、CDDP は 4 倍量で有効で、Epi-ADR は、4 倍量週 1 回投与では無効で、週 2 回あるいは、週 1 回 8 倍量が有効であった。Etoposide は無効であった。併用療法は単剤よりも有効であったが、特に CDDP + 5FU, Epi-ADR + 5FU は、従来よく用いられて来た MMC + 5FU よりも、有効であった。

以上より、最近登場した薬剤のうち、CDDP, Epi-ADR は、胃癌の化学療法として、従来の MMC よりも有効であることが示唆され、今後、これらを用いた併用療法の臨床応用が検討すべきであろう。

046 新プラチナ製剤 KB-5424 R の動物癌およびヌードマウス可移植性ヒト癌株に対する抗腫瘍効果

山口 博・久保田哲朗・高原哲也  
如水和也・山本 貴章・有沢渡人  
首藤昭彦・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

池田 晋明・松井 宗隆  
鐘紡ガン研究所

目的：新しいプラチナ製剤である KB-5424 R の動物癌およびヌードマウス可移植性ヒト癌株に対する抗腫瘍性を検討した。

材料と方法：KB-5424 はアミノピロリジンを配位子として有する新しいプラチナ製剤であり、R 体と S 体が存在する。本剤の抗腫瘍性を、動物癌 P388, B16, colon 26, sarcoma 180, M 5076, Meth A およびヌードマウス可移植性ヒト癌株 MX-1 (乳癌) を用いて検討した。MX-1 に対しては KB-5424 (R 体と S 体のラセミ体) の 60, 75 mg/kg および KB-5424 R (R 体) の 80 mg/kg を 1 回腹腔内に投与し、その抗腫瘍効果を cisplatin (DDP) 9 mg/kg, carboplatin (CBDCA) 100 mg/kg, DWA 2114 R (DWA) 75 mg/kg 1 回腹腔内投与による効果と比較検討した。抗腫瘍効果の判定は、動物の生存率、腫瘍の増殖曲線、相対平均腫瘍重量の最小値 (T/C%)、実験終了時の実測腫瘍重量により行った。

結果と考案：KB-5424 ラセミ体の最大耐容量は 75 mg/kg であり、KB-5424R の最大耐容量は 80 mg/kg であった。動物癌に対する KB-5424 の最大耐用量での効果は DWA よりも高く、DDP とほぼ同程度であった。KB-5424 の R 体は S 体に比べて骨髄毒性が低く、抗腫瘍効果は同等であった。また KB-5424 の R 体、S 体ともに腎毒性は認められなかった。本剤は MX-1 に対して用量依存的な抗腫瘍効果を示し、その最大耐容量における効果は CDDP, CBDCA とほぼ同程度であった。KB-5424 R は腎毒性が認められず、抗腫瘍性を有することから、今後、基礎的・臨床的検討へ進むべき薬剤と考えられた。

047 活性炭吸着アクリルピシンによるマウス reticulum cell sarcoma M 5076 を用いた癌性腹膜炎モデルに対する治療

米山千尋・高橋俊雄・笹部恒敏  
伊藤通敏・岩本昭彦・下間正隆  
萩原明於

京都府立医科大学第一外科学教室

目的：微粒子活性炭にアントラサイクリン系抗癌剤であるアクリルピシンを吸着させた活性炭吸着アクリルピシン (ACR-CH) を作製した。ACR-CH の急性毒性と体内分布およびマウス reticulum cell sarcoma M 5076 に対する治療効果をアクリルピシン水溶液 (ACR-sol) と比較検討した。

急性毒性：マウスに活性炭単独、ACR-CH, ACR-sol および生食を腹腔内投与し、2 週間生死および全身状態を観察した後に Litchfield-wilcoxon 法にて LD<sub>50</sub> 値を求めた。ACR-CH の LD<sub>50</sub> 値は ACR-sol に比べて約 2 倍であり、活性炭を担体とすることによって、ACR の毒性は半減された。

体内分布：ラットに ACR-CH と ACR-sol をそれぞれ腹腔内投与し、経時的に屠殺し各臓器内 ACR 濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定して比較した。ACR-CH 投与群では、水溶液投与群と比較して腹腔内臓器である大網では長時間高濃度を保ち、一方、血中および胸腔内臓器では水溶液より低値もしくは測定限界以下であった。

治療効果：マウス reticulum cell sarcoma M 5076 1 × 10<sup>6</sup> cells/mouse を腹腔内移植後 2 日目に LD<sub>50</sub>/10 量の ACR-CH を腹腔内投与し LD<sub>50</sub>/10 量の水溶液投与群および対象群と比較検討した。ACR-CH 投与群は、ACR-sol 投与群と、同等の抗腫瘍効果を認めた。

結語：ACR-CH は活性炭を担体とするところにより、ACR の抗腫瘍活性を低下させることなく、毒性を軽減しえた。

048 抗癌剤感受性試験 (Human Tumor ATP assay) が有用であった悪性線維性組織球腫 (MFH) の一例

八木淑之・三浦連人・国友一史  
平田康隆・三好康敬・吉味信彦  
徳島大学医学部第一外科

左大腿部を原発とする悪性線維性組織球腫 (MFH) を摘出後、繰り返し局所再発に対して左半骨盤切断術を、右肺への遠隔転移に対しては右肺下葉切除術を、さらに対側肺への転移には *in vitro* ATP assay による抗癌剤感受性試験の結果に基づいて、THP-ADM, CDDP による化学療法を施行し効果を認めた一例を報告する。

症例：58 歳男性、昭和 55 年左大腿部腫瘍を某医にて摘出、MFH の診断を受けた。昭和 62 年 6 月 17 日、左大腿部腫瘍を主訴に当科受診、MFH 再発の疑いで同年 7 月 30 日腫瘍摘出術施行、その後も再発を繰り返し同年 11 月 16 日左半骨盤切断術を施行した。

その後右肺転移を認め、平成元年 3 月 2 日右肺下葉切除術を施行、腫瘍の一部を無菌的に採取し、Human tumor ATP assay を行い術後補助療法に備えた。

同年 5 月 8 日左肺にも転移が認められたが、外科的処置は困難と考え、ATP assay による抗癌剤感受性試験で有効性ありと判定された THP-ADM, CDDP による化学療法を行った。まず CDDP を 70 mg/m<sup>2</sup>点滴静注し 4 日後に THP-ADM を 30 mg/m<sup>2</sup>静注、これを 1 クールとし 1 か月おきに計 3 クール施行した。

副作用としては、嘔気・嘔吐・食欲不振・白血球数減少・軽度の脱毛が認められたが、腎機能・電解質異常は認めなかった。

胸部断層撮影・CT 等において腫瘍は明らかに縮小傾向が認められた (PR)。

結語：MFH に対する化学療法の効果は一般に不良とされ、わずかに CPM, VCR, ADM, DITC などにより有効であった症例が報告されているに過ぎない。

今回著者らは摘出腫瘍に対する抗癌剤感受性試験によって選択した薬剤を用いて、PR の効果を得ることができた。このことは Sensitivity aided chemotherapy (SAC) の臨床的有用性を示すと考えられる。

049 DNA 合成阻害率からみた *in vitro* 制癌剤感受性試験とそれを応用したマウス皮下および肝移植腫瘍に対する癌化学療法の効果との相関について

森本秀樹・仁尾義則・今井史郎  
白石隆祐・坪野充彦・曾 振球  
戸部隆吉

京都大学医学部第一外科

目的：悪性腫瘍に対する癌化学療法において、有効率を高めるべく種々の制癌剤感受性試験が考案されてきた。しかし、不適応制癌剤の予見性は高く、副作用軽減効果は大きいものの、有効制癌剤の予見性は多くの試験法で 50~60% に止まる。今回、現在我々が行っている標識サイミジン (<sup>3</sup>H-TdR) 摂取を指標とした *in vitro* 感受性試験の判定基準の再検討と、それに基づく有効薬剤の *in vivo* での有効性をマウスモデルで検討した。

方法：DS マウスに syngeneic な SC 42 乳癌細胞を用い、<sup>3</sup>H-TdR 摂取を指標とした *in vitro* 感受性試験を施行した。一方で SC 42 を皮下に移植し、化学療法剤の *in vivo* での有効性から *in vitro* 試験の判定基準を再検討した。さらに、最終的に有効と判定された薬剤を用い、肝に移植した SC 42 に対する *in vivo* での有効性を検討した。

結果：皮下移植実験では CDDP による化学療法が腫瘍縮小効果 ( $p < 0.005$ )、生存率の延長 ( $p < 0.01$ ) の点で有効であり、この結果は *in vitro* 感受性を <sup>3</sup>H-TdR 摂取カウント数を対数化して計算した判定と一致した。肝移植モデルでは、移植直後、3 日後、7 日後の CDDP 投与のいずれにおいても対照群に比し有意に (移植後 14 日目の肝腫瘍重量は順に  $12 \pm 7$  vs  $876 \pm 440$ ,  $7 \pm 6$  vs  $782 \pm 385$ ,  $111 \pm 64$  vs  $971 \pm 414$  mg) 腫瘍増殖を抑制した。

考案：今回の検討から *in vitro* 制癌剤感受性試験は DNA 合成のレベルにより対数を用いるなどの方法で判定基準を厳しくすることで *in vivo* での反応性の予見性をさらに高めうることが示された。また、治療の難しい肝腫瘍に対する化学療法においても本法によりその効果を予見し得ることが示された。しかし、移植後早期の方が 7 日後の化学療法より有効であったことから、腫瘍量を外科手術等で減らすことが化学療法にとって重要であると考えられた。

## 050 悪性腫瘍に対するSDI法を用いた抗癌剤感受性試験の意義

谷 真 至・谷村 弘・山上裕機  
玉井美妃子・岩橋 誠・角田卓也  
井上 正也

和歌山県立医科大学消化器外科

悪性腫瘍に対し最も有効な抗癌剤を選択するためのスクリーニング法の1つにMTTを気質とするsuccinate dehydrogenase inhibition (SDI)法がある。我々は切除した腫瘍組織または癌性腹水からPerco-113段階不連続密度勾配法で85%以上の純度で単離した腫瘍細胞と、臨床使用量のヒトにおける最大血中濃度の10倍、1倍、1/10倍の3濃度で11種の抗癌剤と4日間培養し、SDI法で感受性を解析した。対象は悪性腫瘍18例(胃癌5例、悪性リンパ腫3例、肺癌3例、卵巣癌2例、大腸癌1例、胆嚢癌1例、胃平滑筋肉腫1例、食道悪性黒色腫1例、子宮体癌1例)で、固形腫瘍11例と癌性腹水7例である。その結果、CDDPの有効率は83%で最も高く、特に胃癌5例がすべてCDDPに感受性を示した。5-FUは71%、ADRは60%、MMCは50%であったが、VP-16の感受性は22%と低く、MTXは0%であった。またCDDPでの前治療歴のある卵巣癌2例ではCDDPに耐性となり、原発巣と転移リンパ節の感受性が異なった感受性を示したものがあつた。

以上より、個々の症例に応じてSDI法により感受性のある抗癌剤を選択することが必要であると同時に、特に感受性のない抗癌剤の盲目的投与による副作用が防止できることの意義は大きい。さらに、転移巣に対しては、毎回再検討を要することにも注意すべきである。

## 051 動注療法の病理組織学的効果と予後

明比直樹・雑賀隆史・小橋賢二  
越智淳三・松村陽右・大森弘之  
岡山大学泌尿器科

遠隔転移のないstage T 2以上の進行膀胱癌13例に対して術前にCDDP、ADMにAngiotensin-IIを併用した動注療法を1~3回行い、膀胱部分切除術あるいは膀胱全摘術を施行、得られた全層標本について、膀胱癌取扱い規約の組織学的治療効果判定基準(案)に従いGrade 0~3に分類し、動注療法による近接効果および予後と比較検討した。近接効果における奏効率

は全体で76.9%と良好であり、また組織学的効果はGrade 0 4例、Grade 1(a)2例、Grade 2 4例、Grade 3 3例で、前治療のない群、非乳頭状腫瘍が組織学的効果も比較的良好であった。また、1年以上経過視察可能であった11例について予後を見ると、組織学的効果がGrade 1~3の7例では、Grade 2の1例が癌死しているのみであるのに対して、Grade 0の群は4例中3例が癌死しており、Grade 0群はGrade 1~3群に比し予後不良であった。また、近接効果と組織学的効果は予後に関して比較的相関していました。stage、尿管侵襲の有無別に予後を見ると、癌死症例はすべてpT 2以上の症例で、stage・組織学的効果が悪くなればなるほど増加しておりますが、術後にAdjuvant chemotherapyを加えることにより、現在HEDの症例も2例ありました。また、尿管侵襲については、陽性であった3例はすべて癌死していました。

## 052 大腸癌のミサイル癌化学療法の実際とその問題点

本多光世・山口俊晴・大辻英吾  
野口 明・千森美郎・野口明則  
北村和也・横田 隆・谷口弘毅  
沢井清司・高橋俊雄

京都府立医科大学第一外科

我々は、マウス由来抗ヒト大腸癌モノクローナル抗体A7と、高分子蛋白性抗癌剤であるneocarzinostatin(NCS)との複合体A7-NCSを作成し、これまで66例の大腸癌患者に対して実際に臨床応用を行い、一部の症例に自他覚的な治療効果を認めると共に、重篤な副作用もなく、A7-NCSが安全に投与可能であることを報告してきた。今回、A7-NCSの臨床応用後における、患者血清中のヒト抗マウス抗体: human anti-mouse antibody (HAMA)の動態、および抗NCS抗体の産生の有無等をELISA法にて検討した。

その結果、今回検討した9例全例にIgGおよびIgMクラス(HAMA)が検出されたが、IgEクラス(HAMA)は検出されなかった。IgGクラス(HAMA)は、投与約1週間後より上昇を認め、約2週間目に最高値となり、比較的長期間にわたり高値を維持した。しかし、NCSに関しては、いずれのクラスの抗NCS抗体も検出されなかった。この結果は、異種抗体によるimmunoconjugateの臨床応用にあたっては、複数回投与によりimmune complexが形成され、その効果が低下する可能性があることを示唆しており、現在の

ところ、投与方法に関しては、短期間の連続投与が最も効果的な方法であると考えられた。

### 053 転移リンパ節に対する全身温熱化学療法が奏功した原発不明癌の1例

八木雅夫・竹田利弥・谷 卓  
富田 寛・桐山正人・泉 良平  
小西孝司・宮崎逸夫

金沢大学第二外科

症例は40歳男性で、右頸部リンパ節腫脹を主訴として来院した。来院時検査の結果、縦隔、頸部、腋窩の著明なリンパ節腫脹を認め、また頸部リンパ節組織生検にて、低分化型扁平上皮癌の診断が得られたため、転移性リンパ節腫瘍と診断し精査を行ったが、原発巣は不明であった。この症例に対し、シスプラチン、ビンデシン、OK-432による免疫化学療法を施行したが、効果がなかったため、体外循環全身温熱化学療法を施行した。肺動脈温が41.5～42.0℃を維持するように体外循環における送血温度と血流量を調節し、温度増感作用があるシスプラチン(50 mg/body)を併用して、肺動脈温が41.5℃以上で約3時間の全身温熱化学療法を2回行った。その結果、縦隔、頸部、腋窩のリンパ節は著明に縮小し、その後増大傾向もなく、奏効度はPRと判断した。また、温熱施行後は体外循環、特にローラーポンプによると思われる血小板の減少と、筋蛋白崩壊によると思われるCPKの上昇を認めたが、いずれも速やかに正常化し、患者は外来通院中である。以上、原発不明癌のリンパ節転移巣に対し全身温熱化学療法を施行し、著明な効果が得られた1例を報告した。なお、本療法の適応は手術療法、化学療法、放射線療法等、他の治療法が無効であった症例で、閉塞性黄疸や、中等度以上の心、肺機能異常のない症例と考える。

### 054 進行大腸癌に対するMTX-5FU Leucovorin療法

伊藤達也・畑 中 徹・斎藤 稔  
小野芳孝・永田紘一郎・神谷 修  
小原寛治・星 野 章

安城更生病院内科

鈴木 正 康  
同 外科

我々は進行大腸癌に対し5FUの抗腫瘍効果増強を

目的としMTX-5FU-Leucovorin(LV)併用療法(MFL療法)を試みたのでその結果を報告する。

対象：1987年から1989年4月までに当院でMFL療法を行った進行大腸癌のうち、評価可能病変を有し2コース以上の治療を行った10例(男4例、女6例)を対象とした。年齢は33～76歳(中央値63歳)で、全例V期であり、前治療のあるもの4例、ないもの6例、原発病巣切除術を行ったもの8例、行っていないもの2例、PSは0～2が6例、3～4が4例であった。

方法：治療第1日目にMTX 70 mg/m<sup>2</sup>(ivbolus)、6時間後に5FU333 mg/m<sup>2</sup>(ivbolus)直後にLV 36 mg/m<sup>2</sup>を静注した。第2～5日に同様の方法で5FUとLVを投与した。以上を1コースとして原則として3週間毎に繰り返し、PDとなるまで続けた。

結果：効果判定は癌治療学会、固形がん化学療法の臨床効果判定基準に従い、MFL療法2コース終了後に行った。PR1例、NCは8例、PDは1例のみで、奏効率は10%であった。奏効期間44週、全10例の生存期間は5～83.6週(中央値31.6週)、1年以上生存したのは2例、20%であった。CEAは10例とも基準値以上に上昇しており治療後8例が減少し、そのうち4例が50%以上の減少を示した。副作用としては白血球減少、血小板減少、口内炎、悪心嘔吐、下痢、脱毛、色素沈着がみられた。

### 055 再発・進行胃癌に対するEAP療法の検討

平畑 忍・熊井浩一郎・会沢健一郎  
清水宏之・高原 哲也・松井 英男  
宇山一朗・深瀬 達・山本 貴章  
首藤昭彦・大谷 吉秀・久保田哲朗  
吉野肇一・石引 久弥・阿部 令彦

慶應義塾大学外科

我々は、従来の治療法では十分な効果が期待できないと判断された再発・進行胃癌症例11例(1988年6例、1989年5例、por 6例、sig 4例、分化度不明1例)を対象にday 1, 7にADM 20 mg/m<sup>2</sup>, day 2, 8にCDDP 40 mg/m<sup>2</sup>, day 4, 5, 6にEtoposide 80～100 mg/m<sup>2</sup>を投与するプロトコールを1クールとするEAP療法を症例に応じて1～3クール施行した。1988年の6例は、Etoposideの使用経験が乏しいこと、また、Preusser原法と比較してPerformance status(以下PS)の悪い症例が多いことを考慮しEtoposideを

80 mg/m<sup>2</sup>に減量して施行した。1989年の5例はPSが比較的良好で手術単独では根治性が得られないと考えられた高度進行胃癌の症例を選択し Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>とし、術前に3クール施行し副作用の軽快を待ち手術を施行した。画像診断上の効果判定は、PR 1例、NC 4例、PD 3例、判定不能2例、施行中1例であった。術前投与群の術中所見は、いずれも術前の予想に比して比較的軽度で、S<sub>1</sub> liverがS<sub>2</sub>まで軽快したと思われる症例も1例認められた。切除標本の病理組織学的検査で、一部に化療効果と思われる変性像を認めた。副作用としては、全例に骨髄抑制を認め、WHO GradingでGrade 4が4例、3が3例、2が2例であった。骨髄抑制はPSのよい症例で、程度が軽い傾向があった。肝機能障害、腎機能障害各々にGrade 3の障害を認めただけは、ほぼ異常はなく、心機能障害を認めたものはなかった。消化器症状としてはGrade 3の嘔気、嘔吐を全例に認め、ステロイド剤などの薬剤を制吐目的に使用した。脱毛もほぼ全例に認めた。PS 3のコントロールのつかない腹水貯留性に toxic death を認めた。EAP療法は、強い副作用を有する併用化学療法であるが、PSのよい症例を選択して用いれば十分に副作用のコントロールは可能と考えられ、術前にstage reductionを目的とした併用化学療法として効果に期待している。

056 大腸癌患者における Tegafur 経口投与時の腫瘍組織内およびリンパ節内移行

湯川 裕史・谷村 弘・青木洋三  
石本喜和男・山上裕機・滝藤克也  
落合 実・井上正也・南 光昭  
堀 田 司

和歌山県立医科大学消化器外科

大腸癌患者の術前に溶出コントロール型 Tegafur を経口投与し、血中濃度、腫瘍組織内濃度およびリンパ節内濃度を測定し、その有用性を検討した。大腸癌18例の内訳は、直腸9例、S状結腸6例、盲腸、横行結腸、上行結腸1例ずつで、Stage I 4例、II 7例、III、IVが1例ずつ、Vが5例であった。術前1~4日投与群、5~8日投与群、10~11日投与群の3群に分け、手術当日の朝まで600 mg/日(手術当日は400 mg)を経口投与し、腫瘍摘出時の末梢血中、腫瘍組織、正常大腸組織、第1群リンパ節の5-FUと Tegafur の濃度を測定した。

結果：5~8日投与群5例では、5-FUの腫瘍組織内

濃度が167.3±33.0 ng/g (M±SE)、リンパ節内濃度が238.5±67.7 ng/gと、正常組織濃度の42.2±8.5 ng/g、血中濃度の20.3±4.8 ng/mlと比較して高濃度を示した。10~11日投与群5例でも5-FUの腫瘍組織内、リンパ節内濃度は5~8日投与群と同様の高値を示した。しかし1~4日投与群8例では、腫瘍組織内濃度は57.0±16.1 ng/g、リンパ節内濃度は44.0±24.4 ng/gといまが低値であった。5-FUの腫瘍内、リンパ節内濃度をリンパ節転移の有無で比較すると、転移のないものの97.0 ng/g、107.6 ng/gに対して、転移のあったものでは136.8 ng/g、181.8 ng/gと高濃度を示した。

結論：Tegafurの経口投与は、5~8日以上投与で高い腫瘍組織内およびリンパ節内移行が得られるため術前の化学療法として有効と思われる。また術前に投与することは、術中操作における癌細胞散逸によるリンパ節転移の予防効果も期待できる。

057 非小細胞肺癌患者におけるエピルピシンの生体内動態の検討

東本有司・駿田直俊・小林 尚  
大畑雅洋・西尾和人・西尾 誠人  
坂井志津・藤本和巳・佐藤裕美子  
谷地雅宏・中居靖治・中村 秀也  
梅田欣嗣・阪上良行・船迫 真人  
和歌山県立医科大学紀北分院内科

目的：エピルピシンはドキソルピシンの新誘導体である。ドキソルピシンと同等の抗腫瘍効果と低い毒性のため、各種悪性腫瘍に有効性が報告されている。また非小細胞肺癌患者に大量投与し単剤で21%の奏効率を得られたという報告もある。そこで今回エピルピシンを非小細胞肺癌患者に投与し薬物動態を検討した。

方法：癌患者3例にエピルピシンを50 mg/m<sup>2</sup>×3日、あるいは150 mg/m<sup>2</sup>・1日静脈内投与し血中濃度をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)にて測定した。採血は投与直前、投与後5分、15分、30分、60分、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間に行い、ただちに遠心分離し、得られた血清を検体とした。血中濃度の測定は当院研究室にて行った。

結果：

	AUC	PL/CL	T/2 $\alpha$	T/2 $\beta$	T/2 $\gamma$
		(l/min)	(min)	(min)	(h)
50 mg/m <sup>2</sup> × 3 days	9,361	0.465	4.44	83.0	33.4
150 mg/m <sup>2</sup> × 1 day	15,427	0.243	1.80	39.3	18.87

考案：他の報告と比べ、AUCは大きく、PL/CLは

低く、各相半減期は短くなった。これは我々の症例で  $V_{ss}$  が小さかったためと思われる。

### 058 薬物動態からみた癌性腹膜炎に対する CDDP の腹腔内投与

岩橋 誠・谷村 弘・辻 毅  
 山上裕機・青木洋三・永井祐吾  
 川口富司・森 一成・上畑清文  
 上西幹洋・野口浩平

和歌山県立医科大学消化器外科

下間 伸裕・田伏 克惇

国立大阪南病院外科

道 浦 準

高野山病院外科

腹膜播種を伴う消化器癌の予後はきわめて不良であり有効な治療法の確立が緊急課題である。今回、癌性腹膜炎を伴う進行消化器癌に対し CDDP の腹腔内投与を施行し、CDDP の薬物動態と免疫学的パラメータの測定を行った。

結果：消化器癌 12 例（胃癌 11 例，胆管癌 1 例）に CDDP を 50 mg から 100 mg/body 腹腔内投与し、12 例中 2 例は 2 回以上投与した。血中および腹水中の総 CDDP 濃度は投与後 30 分から 2 時間で最高となり、50 mg 投与では腹水中は  $15.7 \mu\text{g/ml}$ ，血中は  $1.13 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$  となり、100 mg 投与では腹水中は  $22.0 \pm 7.0 \mu\text{g/ml}$ ，血中は  $2.01 \pm 0.46 \mu\text{g/ml}$  となった。腹水中の CDDP 濃度は血中の約 10 倍であり、全身投与よりはるかに有利であった。また 1 か月後でも腹水中は  $0.52 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$ ，血中でも  $0.39 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$  と残存していた。free の CDDP も 30 分から 2 時間で最高値を示し、その濃度は総 CDDP の 30 から 50 % であった。副作用としては 2 例に嘔気・嘔吐を認めたのみであった。投与前後の免疫学的検査を施行し得た 1 例では、NK 活性、PHA 幼若化試験、IAP、OKT4/8 はいずれも改善した。臨床効果は 12 例中 3 例 (25%) に 1 か月以上持続する腹水の消失を認め、3 例 (25%) に腹水の減少を認めた。

以上より進行消化器癌に対する CDDP の腹腔内投与は体内薬物動態や副作用の程度および臨床効果を考慮すると有用な治療法である。

### 059 胃切除患者における SUNFURAL-S 投与後の血中 tegafur 濃度の検討

澤田 尚・貝原 聡・大嶋眞  
 西澤弘泰・石上俊一・周防正史  
 吉田主介\*・實 光章・邊見公雄  
 赤穂市民病院外科手術部\*

目的：胃全摘、胃全摘および胃健存患者に対して、tegafur 複粒カプセル剤である SUNFURAL-S を投与し、血中 tegafur および 5-FU 濃度を測定することにより、胃有無の体内動態におよぼす影響について検討する。

方法：胃全摘症例 (A 群)、胃全摘症例 (B 群)、胃切除および腸切除術の施行されていない症例 (C 群) を対象に SANFURAL-S を 800 mg 分 2 (朝夕食後)、7~14 日連日経口投与し、投与前、400 mg 投与後 1h, 3h, 4h, 8h の血中 tegafur 濃度を測定する (HPLC 法)。

結果：血中 tegafur の推移において、最高血中濃度に至る時間  $T_{max}$  (h) および最高血中濃度  $C_{max}$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) はそれぞれ、A 群、4.0, 27.5 B 群 4.5, 12.9 C 群 4.8, 15.6 で各群間に有意差を認めなかった。

血中 5-FU の推移において、 $T_{max}$  (h) および  $C_{max}$  (ng/ml) はそれぞれ、A 群 2.8, 100.6 B 群 4.8, 43.7 C 群 4.9, 40.9 で各群間で  $T_{max}$  に有意差を認めなかったが、 $C_{max}$  において A 群が B および C 群よりも有意に高かった ( $P < 0.05$ )。

結論：1. 胃全摘、胃全摘および胃健存患者に対して SUNFURAL-S を経口投与し胃有無による tegafur および 5-FU の血中濃度の推移を検討した。2. 血中 tegafur 濃度は胃切除の有無に関わらず、4~5 時間後に最高値に達し、胃全摘、胃全摘および胃健存患者間に有意差を認めなかった。3. SUNFURAL-S 投与後の血中 tegafur 濃度の推移は胃切除の有無に関係なく、胃切除症例に対しても 1 日 2 回の投与で有効と考えられる。

060 致死的小マウスリステリア感染症に対する  
IFN- $\gamma$  投与の感染予防効果と CD8+細胞  
におよぼす影響について

佐々木豊裕・山口恵三・白井敏明

長崎大学医学部臨床検査医学

道津安正・河野 茂・原 耕平

同 第二内科

珠 玖 洋・中山 容

同 腫瘍医学

目的： $7 \times 10^3$ CFU の *L. monocytogenes* を BALB/c マウスに静脈内投与すると、感染マウスは広汎な肝臓壊死および、菌血症により 3~7 日で死に至る。この致死の感染症に認められる肝破壊およびそれに基づく感染死には、CD8+細胞が深く関与していることを私たちは報告してきた。(1989 7th International Congress of Immunology Berlin, Abstract p.735 104~88. J. Exp. Med. Submitted)

今回、我々は IFN- $\gamma$  の投与による感染死の予防と CD8+細胞におよぼす影響について免疫細胞学的に解析したので報告する。

方法： $7 \times 10^3$ CFU の *L. monocytogenes* を BALB/c マウスに静脈内投与し、同時に  $10^4$ U の r-mu-IFN- $\gamma$  (第一製薬より分与) を投与し、その後の致死の感染症に及ぼす効果を生存率、臓器内菌数、血清 Transaminases (GOT, GPT) 値で検討した。次に、抗 CD4 抗体をあらかじめ投与し、IFN- $\gamma$  の投与がおよぼす影響について、同様の解析を行った。

結果：IFN- $\gamma$  非投与群では感染後 7 日目までに、全例が死亡したのに対し、IFN- $\gamma$  投与群では抗 CD4 抗体投与群、非投与群、ともに高い生存率を認め、臓器内菌数、血清 Transaminases 値も生存率に関連した動態を示した。

考察：致死的小マウスリステリア感染症における CD8+細胞による肝破壊ならびにそれに基づく感染死は IFN- $\gamma$  により抑制されていることが示唆されたが、そのメカニズムは不明である。1) IFN- $\gamma$  が直接 CD8+細胞に抑制的に作用している。2) IFN- $\gamma$  によって活性化された機能 M $\phi$  が CD8+細胞を抑制している。3) IFN- $\gamma$  が肝細胞に作用し CD8+細胞による障害を回避している。などの可能性を考察し、*in vitro* で検討中である。

061 *in vitro* における複雑性 UTI 治療実験  
モデルの検討

西谷嘉夫・宇笠 智・山田大介

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：*in vitro* の実験的尿路感染症モデルを作成し、その応用性について検討すると共に、カテーテル留置を含む下部尿路感染性における易感染性ならびに難治性因子について解析を行った。

方法：Artificial kidney として gradient pump を使い、時間尿量の設定を行うと共に、抗菌剤投与時の尿中濃度推移を人工尿中に simulate した。Artificial bladder は、静電容量センサーと電時弁を組合せ、排尿量、排尿間隔ならびに残尿量の設定を行った。尿路内異物としては活性炭を用い、カテーテル留置モデルとしては modified Robbin's device を用いた。

結果および考察：今回作成した実験モデルは、複雑性 UTI の各種病態に対応する実験系として利用可能であった。Modified Robbin's device を用いた *P. aeruginosa* による biofilm の形成、およびその発育の走査電顕による観察では、biofilm 形成後、約 2000 MIC に相当する 800  $\mu$ g/ml の PIPC を 8 時間作用後においても菌の増殖を認めた。他の抗菌剤でも同様の結果であり、カテーテル留置症例においてはカテーテル表面の biofilm が最大の難治性因子と考えられた。次いでカテーテル非留置の系での治療実験を行った。抗菌剤は、PIPC 0.5 g/l 回静注時の尿中排泄を simulate した。残尿無しの場合には、異物が存在する系において菌の再増殖は速かった。また、incubate 後の活性炭表面には、電顕上 biofilm の存在が認められ、尿路内異物の存在は、尿路留置カテーテル同様 UTI の難治性因子と考えられた。残尿の有無が治療効果におよぼす影響を見ると、異物の有無にかかわらず、残尿ありの系において菌の再増殖は抑制された。一方、抗菌剤を作用させない場合には、菌の増殖は残尿ありの系の方が速いことより、残尿の存在は、UTI の成立ならびに再発時の易感染因子となるが、化学療法に対する難治性因子とは必ずしもならないと考えられた。

062 マウス尿路感染モデルにおける *Enterococcus faecium* の病原性

中田勝久・田 球相・荒川創一  
守殿貞夫

神戸大学泌尿器科

目的：*Enterococcus faecium* は現在最も使用頻度の高いβ-ラクタム剤に耐性を示す株が多いため、臨床材料より分離頻度が年々増加している。今回、我々は尿路由来の *E. faecium* に対する各種抗菌剤の薬剤感受性を調べると共に本菌の病原性については不明な点が多いのでその解明を目的にマウス全身および尿路感染モデルで検討したので報告する。

方法：1. 当科入院患者より分離された *E. faecium* 24 株に対するキノロン剤、β-ラクタム剤およびGMの薬剤感受性を調べた。2. マウス全身および尿路感染での病原性、全身感染は *E. faecium* の一夜培養液をマウスの腹腔内に接種後、7日間生死を観察し、死亡マウス数によりLD<sub>50</sub>を求めた。尿路感染は麻酔下のマウスに本菌を経尿道的に注入し、外尿道口を5時間クランプすることにより感染を惹起させ、感染5日目にマウスの両側腎を摘出、その断面をMeuller Hinton 寒天平板上にスタンプし、一夜培養後菌の発表の有無を判定、50%の腎に感染する菌量ID<sub>50</sub>を求めた。

結果：1 薬剤感受性試験では *E. faecium* に対してキノロン剤のAT-4140が大部分の株に1.56 μg/ml以下のMICで最も優れた抗菌力を示した。

β-ラクタム系のABPCおよびIPM/CSは12.5 μg/ml以上のMICを示した耐性株が約50%みられ、CAZ、CFTM-PIおよびFK-482では大部分の株が100 μg/ml以上の高度耐性株であった。

2. マウスの全身感染では *E. faecium* 6株のLD<sub>50</sub>は10<sup>8</sup>CFU/mouse以上であり、致死作用は認められなかった。

3. 尿路感染での *E. faecium* 6株のID<sub>50</sub>は8×10<sup>3</sup>~1×10<sup>8</sup>CFU/mouseであり、いずれの株も程度の差はあるが病原性が認められた。

考察：最近の尿路由来の *E. faecium* はマウス尿路感染モデルにおいて病原性を示すことや、現在よく用いられているβ-ラクタム剤に耐性を示す場合が多く、今後留意すべきと考えられる。

## 063 外科臨床分離緑膿菌のエラスターゼ、プロテアーゼ産生におよぼすエリスロマイシンの影響について

石川 周・石原 博・村元雅行  
桜井 敏・鈴木勝也・真下啓  
品川長夫・山良二郎

名古屋市立大学第一外科

目的：緑膿菌の産生する菌体外酵素であるエラスターゼ(以下Ease)、プロテアーゼ(以下Pase)は、本菌の病原性に大きく関係しているが、最近エリスロマイシン(EM)が緑膿菌のEase産生能を阻止するという報告がある。今回、外科臨床材料より分離した緑膿菌のEase、Pase産生能におよぼすEMの影響について *in vitro* で検討したので報告する。

方法：Ease、Pase産生能の測定はEase用にはエラスチンを、Pase用にはガゼインをそれぞれ基質とした寒天培地を作成し、これに緑膿菌を接種、37℃にて培養、Easeは7日後に、Paseは48時間後にコロニー周辺の透明環の有無にて判定した。用いた緑膿菌は1989年中に外科臨床材料より分離された20株であり、化療標準法によるEMに対する感受性はすべて100 μg/ml以上の耐性株であった。

結果：EMのEase産生能におよぼす影響を測定用培地にEMを添加して検討した。20株中12株(60%)がEaseを産生し、内11株がEMの添加により産生性を阻止されたが、主として25~100 μg/mlと高濃度であった。また、6.3と12.5 μg/mlにて阻止される株もあり、100 μg/mlにても阻止されない株も1株見られた。Paseについても同様に検討した。19株(95%)がPaseを産生し、内18株がEMの添加にてPase産生が阻止され、多くはEaseと同様に25~100 μg/mlと高濃度であった。しかし、2株が1.6 μg/mlの添加にて阻止され、1株が100 μg/mlの添加にても阻止されなかった。

考察：EMは緑膿菌の病原性に関与する菌体外酵素であるEase、Paseの産生性を阻止し、緑膿菌感染症の治療に何らかの効果をもたらす可能性が示唆された。

## 064 実験的緑膿菌性角膜潰瘍に対する T-3262 の治療効果

池田 靖・高畑正裕・藤巻一雄  
布日雅子・永井智子・保田 隆  
富山化学総合研究所

目的：T-3262 は緑膿菌を含めたグラム陰性、グラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示す。今回我々は緑膿菌性角膜潰瘍をマウス、ウサギを用いて作成し、角膜潰瘍発症の菌側の因子と、T-3262 の治療効果について検討したので報告する。

方法：ネブタールにて麻酔した動物の角膜中央部に皮下針を用いて角膜実質におよぶ創を造り、ここに $10^6$ あるいは $10^7$ cellsの菌を接種し角膜潰瘍を発症せしめた。治療は感染3時間後に1回または感染24時間後から1日2回3日間経口投与することにより、またウサギの場合は感染15時間後より1日2回2日間経口投与することにより行った。

結果：*P. aeruginosa* 9株のマウスにおける角膜潰瘍発症能と菌の性状との相関を検討した結果、角膜潰瘍を発症能とエラスターゼ、プロテアーゼ活性との間に相関を認めた。

T-3262 のマウス、ウサギ角膜潰瘍に対する治療効果にはいずれも Dose-response が認められ、その程度はほぼ OFLX と同程度であった。T-3262 をウサギに経口投与した時の眼組織に対する移行性を検討した結果、角膜には血清比 0.47 の比較的良好な移行性を示した。

T-3262 は *in vitro* において菌の生育に影響をおよぼさない低濃度においてもエラスターゼ活性を抑制したが、T-3262 の角膜潰瘍に対する優れた治療効果は、その優れた抗菌力、組織移行性、エラスターゼ活性抑制能によるものと推察された。

## 065 黄色ブドウ球菌 L-form の性状と各種抗菌剤の抗菌作用について

永平和広・外野令子・大槻雅子  
西野武志  
京都薬大微生物

目的：黄色ブドウ球菌の stable L-form を誘導し、その性状と各種抗菌剤の抗菌作用について検討した。

方法：Stable L-form は、菌を高張培地 (CLYS) 中で lysostaphin 処理を行いプロトプラストとし、これを CLYS agar に植え形成された L-form のコロニー

を継代することにより誘導した。誘導した stable L-form について増殖曲線を、また stable L-form と親株の膜画分を分離し、SDS-PAGE により膜蛋白パターンを、さらに<sup>14</sup>C-PCG と反応させて SDS-PAGE とフルイログラフイーにより PBPs を検出した。そして、これらの stable L-form に対する各種抗菌剤の作用について、MIC 測定、増殖曲線におよぼす影響、位相差顕微鏡による形態観察を行った。

結果および考察：黄色ブドウ球菌7株について L-form の誘導を試み、4株より stable L-form が誘導できた。Stable L-form の broth 中での増殖は親株に比べて遅く、約24時間でピークに達した。膜蛋白パターンは、親株と L-form の間にかなり相同性がみられたが、低分子量のものに L-form で欠損しているものもあり、反面 L-form にのみ存在するものもあった。PBPs は L-form において一部欠損しているものがあった。 $\beta$ -Lactam 剤などの細胞壁合成阻害剤は L-form に対して抗菌力を示さず、増殖曲線、形態にもまったく影響は見られなかった。蛋白合成阻害剤の TC, EM などは L-form に対して良好な抗菌力を示し、その作用は静菌的であった。ニューキノロンや RFP は、L-form に対して良好な抗菌力を示し、MIC 以上の濃度で強い殺菌作用がみられた。また形態的に RFP およびキノロン剤で菌体の膨化像が観察され、キノロン剤においては同時に多くの空胞が観察された。

## 066 Fosfomycin 作用時に観察される黄色ブドウ球菌の溶菌について

大槻雅子・田嶋雅徳・森 博紀  
西野武志

京都薬大・微生物

Fosfomycin (FOM) 作用時に観察される黄色ブドウ球菌の溶菌について、その溶菌部位と溶菌作用におよぼすリポタイコ酸 (LTA) の影響を中心に検討した。

方法：*S. aureus* 209-PJC 株を用い、増殖曲線におよぼす影響は濁度の変化を測定することにより行った。細菌細胞の内部構造の観察は常法に従い、透過型電子顕微鏡を用いて行った。LTA の遊離はあらかじめ菌体内に取り込ませた<sup>14</sup>C-glycerol の菌体外への放出量を測定することで求めた。さらに Fischer らの方法に従い *S. aureus* より native-LTA を精製後、穏かなアルカリ処理により alanine を取り除き alanine free-LTA を得、FOM の溶菌作用におよぼすこれら両物質の作用についても検討した。

結果および考察：FOM 12.5  $\mu$ g/ml の作用により

*S. aureus* の溶菌が観察され、この時の形態変化は  $\beta$ -lactam 剤作用時の溶菌とは異っていた。すなわち、隔壁形成部位の肥厚はほとんど見られず、隔壁形成部位と周辺部位の細胞壁に多くの切断が観察され、これらが FOM 作用時の溶菌部位であると考えられた。FOM 作用時の溶菌に対して  $\beta$ -lactam 剤での観察と同様にアニオニックな物質である polyanethol sulfonate (PAS) と sodium lauryl sulfate, さらに alanine jree-LTA は阻害作用を示し、カチオニックな物質や native-LTA は溶菌を促進した。また、FOM 作用時に観察された顕著な LTA の遊離は PAS の添加で抑制された。

以上の結果より、黄色ブドウ球菌に対する FOM の作用はその溶菌部位が隔壁形成部位の他に細胞壁の周辺部位にも多く存在することで  $\beta$ -lactam 剤の作用とは異っていた。しかし、 $\beta$ -lactam 剤同様 FOM による溶菌作用には autolysin の活性化が深く関与していると考えられる。

#### 067 血液凝固系に対する cefoperazone の影響についての検討

山田 新尚・広瀬 玲子  
 県立岐阜病院産婦人科  
 伊藤邦彦・玉舎輝彦  
 岐阜大学医学部産科婦人科

目的：近年セフェム系抗生物質による副作用として、ビタミン K 欠乏による出血傾向の出現が目ざされている。その原因は、化学構造上 3 位のチオメチルテトラゾール基であるということで諸家の意見が一致しているようである。今回我々は、3 位にチオメチルテトラゾール基を有する抗生物質であるセフォペラゾン (CPZ) について出血傾向出現の有無、ビタミン K の異常消費の有無を検討した。

方法：子宮筋腫、子宮頸癌、卵巣腫瘍 (卵巣癌を含む)、子宮脱等の婦人科疾患にて入院手術を施行した症例 41 例に CPZ 1 日 4 g を 7 日間投与し、その前後におけるプロトロンビン時間 (PT)、トロンボテスト (TT)、ヘパプラスチンテスト (HPT)、部分活性化トロンボラスチン時間 (APTT)、PIVKA II、トロンボエラストグラフ (TEG, r, k, ma 値)、フィブリノーゲン (I 因子)、プロトロンビン (II 因子)、プラスミノゲン、FDP、出血時間、凝固時間、血小板数を測定した。

結果：臨床上全例とも出血傾向を疑わせる所見は認

めなかった。検査値としては、TT, HPT で正常範囲内の軽微な変化が認められたが、いづれも有意の変化ではなかった。今回症例に手術患者を選んだため、手術の影響と思われる出血傾向とは逆のフィブリノーゲンや血小板数の増加もみられた。

考察：これらの結果から、産婦人科領域では術前の全身状態が良好な症例がほとんどであるため、CPZ 4 g 7 日間程度の投与では、臨床検査値としては、正常範囲内での軽微な変動はあるものの、出血傾向を心配しなければならぬほどの変化は認めないと思われる。

#### 068 セフミノクスナトリウムの止血・凝固系におよぼす影響の検討

安永 幸二郎  
 関西医科大学第一内科  
 中川 雅夫  
 京都府立医科大学第二内科  
 垣下 栄三  
 兵庫医科大学第二内科

セファマイシン系抗生剤セフミノクスナトリウム (CMNX) の止血・凝固系におよぼす影響を検討するため、統一プロトコールにより昭和 63 年 4 月から平成元年 3 月までの期間に、全国 239 施設の協力を得て、成人の入院患者 1,676 例を対象として追跡調査を行った。検査項目は血小板数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン量 (FIB)、FDP (DIC が疑われる場合) PIVKA II、血小板凝集能、血液凝固第 III、第 VII、第 IX、第 X 因子である。除外・脱落例を分別した解析対象は 1,374 例で、委員会で設定した評価基準を用いて客観的に止血・凝固系異常の判定を行った。解析対象 1,374 例のうち、CMNX との因果関係が否定できず、異常ありと判定された症例は 11 例 (0.80%) で、その内容は PT の延長 5 例 (0.36%)、APTT の延長 4 例 (0.29%)、FIB 量の低下 2 例 (0.15%) であり、血小板数の減少はみられなかった。出血症状の発現を認めるものはなかった。背景因子の層別解析では、基礎疾患・合併症がある群で止血・凝固系異常が有意 ( $p < 0.001$ ) に高値であった。また、高齢、重篤な基礎疾患、CMNX 総投与量の多いもの、絶食などの因子がいくつか重なった場合には止血・凝固異常値を念頭におく必要があると思われた。

## 069 BMY-28100 連続経口投与時の体内動態

佐々木宏和・荒巻雅史・川上 晃  
 阪田 保隆・富永 薫・本廣 孝  
 山下 文雄

久留米大学小児科

目的：BMY-28100 は非エステル型経口用セフェム系抗生物質で、グラム陽性・陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示す。今回我々は、本剤を健康成人7例に連続投与し、その体内動態について検討した。

方法：年齢は19歳～21歳、体重は59.5 kg～72.0 kgの7例に、BMY-28100 250 mg (力価) を含有するカプセルを1回1カプセル1日3回7日間空腹時に連続投与し、投与1日、3日、5日、7日目の血中濃度の推移および7日目までの尿中回収率をbioassay法で測定した。

結果：BMY-28100 250 mg (力価) を初回服用時の平均  $T_{max}$  は1.36時間、平均  $C_{max}$  は4.449  $\mu\text{g/ml}$ 、平均  $T_{1/2}$  は1.25時間であった。服用後8時間までの薬剤の平均尿中回収率は、58.4%であった。

本剤を7日間連続投与した時の7日目の平均  $T_{max}$  は1.57時間、平均  $C_{max}$  は4.829  $\mu\text{g/ml}$ 、平均  $T_{1/2}$  は1.09時間、8時間までの薬剤の平均尿中回収率は73.5%であった。

また、連続投与中の1日の平均尿中回収率は、45.2～66.6%であった。

考察：BMY-28100 250 mg (力価) を1回1カプセル1日3回7日間連続投与の成績は、1日2日14日間連続投与時の成績と同じく薬剤の蓄積性は認められなかった。なお、副作用および臨床検査値異常の出現例はなかった。

## 070 BMY-28100 のヒト糞便内細菌叢への影響

川上 晃・佐々木宏和・荒巻雅史  
 阪田保隆・富永 薫・本廣 孝  
 山下文雄

久留米大学小児科

目的：経口用セフェム系抗生物質 BMY-28100 を成人に投与し、糞便内細菌叢の経日的変動、*Clostridium difficile* D-1 toxin の検出、糞便中の薬剤濃度測定、副作用および臨床検査値異常の出現の有無について検討した。

方法：対象は、20～25歳、体重58～79Kgの健康男

性8名で、1回1カプセル(250 mg力価)を1日3回、毎食後7日間連続投与し、菌数測定は薬剤投与前5日から投与終了後30日まで10回実施した。糞便中薬剤濃度はbioassay(Disk)法、*C. difficile* D-1 toxin はラテックス凝集法(C.D.チェック・D1<sup>®</sup>)で菌数測定日に実施した。

結果：糞便内細菌叢の変動は好気性菌では *Escherichia coli*、Yeast like organism は投与期間中に一時的に増加の傾向を示した。その他の好気性菌は有意の変動がないか、判定不能だった。嫌気性菌では *Veillonellaceae*、*Peptococcaceae*、*Eubacterium* が薬剤投与中に減少したが、*Bacteroides fragilis* group および総嫌気性菌の変動は認められなかった。*C. difficile* は1例で投与終了3日後から20日後まで検出された以外は10<sup>2</sup>/g未満であった。また *C. difficile* D-1 toxin は8例中5例において、経過中250～1,000 ng/gの濃度で一過性に検出された。糞便中薬剤濃度はすべて検出限界(0.52  $\mu\text{g/g}$ )以下であった。副作用および臨床検査値異常は全例に認めなかった。

## 071 新生児・未熟児における aztreonam・ampicillin 併用療法の評価

藤井 良知・阿部 敏明・柱 新太郎  
 目黒 英典・田島 剛・吉岡 一  
 坂田 宏・藤田 晃三・埴山 雅人  
 丸山 静男・森 善樹・印論 史衛  
 阿座上志郎・老川・忠雄・城 裕之  
 佐藤 吉壮・小佐野 満・砂川 慶介  
 石塚 祐吾・斎藤 伸夫・中沢 進  
 佐藤 肇・新納 憲司・中沢 進一  
 豊永 義清・杉田 守正・瀬尾 究  
 河村 研一・桜井 實・神谷 斉  
 荒井祥二郎・岩井 直一・中村はるひ  
 種田 陽一・尾崎 隆男・松井 省治  
 牧 貴子・田内 宜生・市川 孝行  
 西村 忠史・田吹 和雄・青木 繁幸  
 小林 裕・大倉 完悦・春田 恒和  
 黒木 茂一・辻 芳郎・井口 俊二  
 田中 博弥・本廣 孝・荒巻 雅史  
 川上 晃・阪田 保隆・西山 亨  
 富永 薫・石本 耕治・山下 文雄  
 宮野 武・木村紘一郎・下村 洋  
 由良 二郎・鶴賀 信篤・橋本 俊

鈴木 達也

Aztreonam 周産期感染症研究会

\*：会長

目的：新生児・未熟児のグラム陰性菌感染症に対して aztreonam (AZT) の単独投与による有効性と安全性についてはすでに報告した(第37回日本化学療法学会総会, 1989年5月, 東京)。今回, その際投与開始前に起炎菌が不明であった新生児・未熟児の感染症に対して実施された AZT と ampicillin (ABPC) の併用療法の有用性について報告を行った。

方法：投与開始前に起炎菌が不明であった新生児・未熟児における各種感染症に対し, 1回 AZT 20 mg/kg・ABPC 25 mg/kg を1日2~3回静注または点滴静注し, 本併用療法の有効性と安全性および両剤の血中濃度推移・尿中回収率を検討した。

成績：両剤を同時静注した際の  $T_{1/2}$ , 尿中回収率についても, 各々単独投与時とほぼ同様の推移を示し, 併用時の拮抗作用は認められなかった。

臨床的には各種感染症等160例に併用投与され, そのうち本研究会作成の基準に従い効果判定を行った133例についての有効率は, 菌判明例で25/29 (86.2%), 菌不明例で47/50 (94.0%) であり, また菌の消長が判明した21例全例に菌消失がみられた。副作用は, 下痢および発疹が各1例に認められ, また軽度の臨床検査値異常が23例に認められたが, ABPCの併用によっても副作用が増強されることはなかった。この成績は前回報告した AZT 単独療法とほぼ同様であったが, 投与後に菌交代として GPC が出現する頻度は併用療法の方が有意に低かった。したがって本併用療法は新生児・未熟児の各種感染症に対し, Empiric な抗生剤療法のひとつとして有用な療法と考えられ, 両剤の1日量は, AZT 20 mg/kg/回, ABPC 25 mg/kg/回を0~3日齢2回, 4日齢以上では2~3回と勧告した。

## 072 最近6年間の尿路感染症分離菌の変遷について

高木伸介・今井 敏夫・前田浩志  
桑山雅行・山下真寿男・荒川創一  
松本 修・守殿 貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

目的：最近6年間の①当科外来②当科入院および③他科入院患者の尿中分離菌に関する検討。

方法：1983年1月より1988年12月における当院

全科の尿中分離菌 ( $10^4$ /ml以上) を上記3群別に集計し, 菌種別分離頻度と薬剤感受性率(86, 87および88年のみ) を検討した。

結果：(1)尿中分離菌種の変遷：(1)当科外来：大腸菌は分離率第1位であるが30%前後で推移しており, 緑膿菌, *S. marcescens* および *Enterobacter* は増え, グラム陽性菌では *E. faecalis* が14%前後と高率に分離された。全体としてグラム陰性菌優位は変わっていない。(2)当科入院：*E. faecium* の分離率が87年の8.1%から88年19.7%と著増したのに対し, *E. faecalis* が87年19.8%から9.1%に減少している。また88年は *E. faecium* に続き緑膿菌が17.4%と高率に分離された。(3)他科入院：83年に大腸菌が分離率第1位であったが, その後の5年間は *E. faecalis* が第1位をしめた。また序々に緑膿菌が増加しており, 分離率は少ないものの *S. aureus* および *S. epidermidis* が増加している。6年間を通じグラム陰性菌が70%前後をしめた。(2)薬剤感受性率の変遷：当院のクラスディスク薬剤は86年1月より変更があり, 今回の感受性率の比較はその後の3年間で行った。*E. faecalis*：PCG, ABPCが高感受性率を示すが, CET, CMZ, CLDMではきわめて低い感受性率であった。*E. faecium*： $\beta$ -lactam 剤全般にかなり耐性で, MINOでも1988年は4.4%の感受性率であった。*P. mirabilis*：87と88年に $\beta$ -lactam 剤全般に感受性率の著明な低下がみられた。*S. aureus*：1988年に $\beta$ -lactam 剤, アミノグリコシド, マクロライドおよびテトラサイクリン薬剤に明かな感受性率の低下が認められた。

考察：当科入院で1988年にみられた *E. faecium* の増加傾向, また全科的な *S. aureus* の耐性化傾向が目される。

## 073 環境分離菌と尿中分離菌の関連について

—地方中規模病院における検討—

安藤慎一・岡本幸大・米津昌宏  
堀場優樹・高梨勝男・篠田正幸  
名出頼男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

小林武彦・星野恭一・鈴木裕子  
愛生館小林記念病院

我々は, 1984年より保健衛生大学病院泌尿器科病棟を中心に, 環境分離菌と臨床分離菌の関連の検討を行ってきた。その結果第3世代セフェムの繁用に伴って各種薬剤に対する高度耐性のグラム陰性桿菌群が, 見

られるようになってきたことを、本学会や環境感染学会で発表してきた。今回は、大学病院とは状況の異った地方中規模病院で観察検討を行った。*C. freundii*では、環境菌の方がCMZ, CCLで高度耐性を示していた。*K. pneumoniae*では、両者ともほぼ同じパターンであり、夾模型もほぼ同一であって強い関連がうかがえた。*E. cloacae*では、CCL, CMZに高度耐性を共に示し、同じパターンであった。またPIPCが最も多く使用されているのにもかかわらず、ほぼ感受性であったのが特長だった。*E. agglomerans*では、比較的多くの薬剤で耐性菌が見られた。*P. aeruginosa*ではCAZ, IPM, MINOに対する中等度耐性と、OFLXで耐性化しつつある傾向が見られた。また、この病院と、大学病院の株を比較すると、*K. pneumoniae*でCAZ, IPMでの大学病院の耐性度が高いこと、*P. aeruginosa*では、大学病院の方でLMOX, OFLXに高度耐性株が多い傾向がみられた。この病院では、第三セフエムの使用量が少なく、今後の使用量の動向と、環境および尿中分離菌の感受性がどう変貌するか、経時的に検討して行きたい。

#### 074 尿路感染分離菌と薬剤感受性の変遷

川島 尚志・松迫 哲史

今給黎病院泌尿器科

村中 利也・山中 真澄

同 中央検査部細菌室

1983～1988年の当院外来および入院患者の尿路感染分離菌の分離頻度ならびに薬剤感受性について集計し、前半、後半各3年間の成績を比較した。尿から $10^4$  CFU/ml以上分離された菌を対象とし、薬剤感受性は昭和1濃度discを用い、(++)以上を感受性として集計した。使用discはPIPC, CMZ, LMOX, GM等13種類である。外来では*E. coli*が各年次40～59%と最も多く、次いで*S. epidermidis*, *Klebsiella*, *E. faecalis*が多く分離された。*E. coli*は年次的に増減の傾向はみられなかった。入院では*E. coli*は各年次8.5～22.3%と最も多く、次いで*P. aeruginosa* 9.7～22.6%, *E. faecalis* 9.7～19.2%, Indole (+) protens 7.9～23.6%が多く分離された。年次的には*S. aureus*, *E. coli*の増加傾向、*S. epidermidis*, *P. mirabilis*の減少傾向がみられた。薬剤感受性検査では*S. marcescens*に対するCPZ, CMX, LMOXいわゆる第3世代cephem剤およびPIPC, FOMの感受性率の低下傾向がみられた。またIndole (+) protensに対しすべての薬剤で感受性率の上昇傾向がみられた。

#### 075 ニューキノロン剤に対する耐性菌の検討

*E. faecalis* について一

鈴木 恵三・長田 忠弘

平塚市民泌尿器科

名出頼男・堀場優樹・高梨勝男

藤田学園保健大泌尿器科

目的：最近の2年間ニューキノロン剤(NQ)に対して急速に耐性菌が増加してきた。このことはこれまで*P. aeruginosa*, *S. marcescens*について報告してきた。今回はUTIから分離した*E. faecalis*について感受性の変化を開発当初の頃とを比較した。

方法：比較薬剤はNFLX, OFLX, ENX, CPFXの4剤である。NFLXについては、それぞれ1980, 1985, 1987年と、OFLXは1983年, 1987年の分離株についてMICを比較した。また4剤全体については、1988年に分離した48株の感受性を比較した。

成績：NFLXのMICのピークは、1980年と1985年では、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし、1987年には2管劣り、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ に低下していた。 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株は54株中10株(19%)であった。OFLXは1983年と1987年で感受性のピークは変わらず、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。1988年の分離菌48株の比較では、MICのピークでみるとNFLX,  $6.25 \mu\text{g/ml}$ , ENX,  $6.25 \mu\text{g/ml}$ , OFLX,  $3.13 \mu\text{g/ml}$ , CPFX,  $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。累積曲線では、 $\text{CPF} \approx \text{OFL} > \text{NFL}$  ENXの順となった。 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株はNFLX, 10%, ENX, 3%, OFLX, 13%, CPFX, 6%であった。

考察：*E. faecalis*に対してNQの感受性は、開発当初に比べてNFLX, ENXで2管程度低下している。OFLXではピークは変わらないものの、全般にばらついた感受性を示し、高度耐性菌もみられるようになった。CPFXでも同様の傾向がみられた。こうした現象は今後NQの使用量増加に伴い臨床家にとって注意すべき現象である。

## 076 尿中分離菌の ofloxacin に対する感受性

藤原政治・安川明広・碓井 亜

広島大学医学部泌尿器科

岩佐 嗣夫・中野 博

マツダ病院泌尿器科

瀬尾 一史

国立呉病院泌尿器科

西本 憲治

松山赤十字病院泌尿器科

目的：広島大学医学部附属病院泌尿器科外来および入院患者の尿中分離菌を対象として、ofloxacin の MIC を測定し、年次変遷ならびに背景因子について検討した。Ofloxacin 耐性菌については他種抗菌剤の MIC を測定し、ofloxacin の他種抗菌剤との併用効果についても検討した。

対象および方法：分離菌は 1981 年から 1988 年にかけて当院泌尿器科の尿路感染症患者より  $10^4$ /ml 以上分離された *E. coli* 174 株、*P. aeruginosa* 89 株、*S. marcescens* 49 株、*Proteus* 126 株、*E. faecalis* 162 株を対象とし、MIC の測定は MIC 2000 システムを使用した。Ofloxacin 耐性菌については CZX, LMOX, AZT, GM, AMK, NFLX, ENX, CPFY に対する MIC を測定し、ofloxacin と他種抗拮菌剤との併用効果を checkerboard dilution method による FIC index にて検討を行った。

結果および結論：Ofloxacin の感受性は *E. coli*、*Proteus* では良好であった。Ofloxacin 耐性菌は *E. coli* 1 株 (0.9%)、*P. aeruginosa* 24 株 (27%)、*S. marcescens* 23 株 (47%)、*Proteus* 10 株 (7.9%)、*E. faecalis* 5 株 (3.1%) で、年次変遷では *P. aeruginosa*、*S. marcescens*、*Proteus* で耐性菌の増加が認められた。これらの耐性菌の他種抗菌剤に対する感受性を検討してみると、*P. aeruginosa* では GM, AMK に、*S. marcescens* では AZT, GM に感受性を示した。また他のニューキノロン系抗菌剤には交差耐性を示した。Ofloxacin 耐性株の他種抗拮菌剤との併用効果では AZT, PIPC に相乗効果が認められた。

## 077 女子急性単純性膀胱炎についての臨床的検討

加藤 誠・佐々木昌一・野口幸啓

渡辺秀輝・和志田裕人

安城更生病院泌尿器科

目的：急性膀胱炎は女性の尿路感染症の代表的な疾患である。臨床医にとって、その起原菌を検討することは薬剤の選択にあたって重要なことであり、今回の検討を行った。

対象と方法：1987 年 1 月から 12 月に当科を受診し、病歴、検尿所見などより急性膀胱炎と診断された女子 184 名を対象とし、尿一般細菌定量培養において  $10^4$  CFU/ml 以上のものを感染尿、同定された菌を起原菌とした。

結果：184 名の年齢分布では、20 歳代 48 名、30 歳代 40 名、40 歳代 29 名、50 歳代 22 名の順で、これらで全体の 75.5% を占めた。184 名中 76 名に膀胱炎の既往があり、そのうち 17 名は過去 1 年以内の既往であった。受診時感染尿であったのは 184 例中 124 例で、その他は当科受診前に治療が行われていた例、あるいは検査が不可能の例であった。124 例より 143 株が分離され、単独菌感染 109 例、複数菌感染 15 例 34 株であった。単独菌感染ではグラム陰性桿菌 91 例、グラム陽性球菌 18 例で、*E. coli* が 86 例を占めた。複数菌感染ではグラム陰性桿菌 17 株、グラム陽性球菌 15 株、グラム陽性桿菌 2 株で、15 組の菌種の組合せのうち、*E. coli* とグラム陽性球菌の組合せが 12 組であった。分離菌種の頻度では、*E. coli* 101 株 (70.6%)、*S. epidermidis* 19 株 (13.3%)、*S. agalactiae* 8 株 (5.6%) の順であった。*E. coli* の薬剤感受性では、++ 以上を感受性としたが、ABPC および TIPC に対して 68.3% の他はほぼ 100% の感受性を示した。

結論：これまでの諸家の報告と同様、*E. coli* が起原菌の第 1 位を占め、PC 系を除いてきわめて高い感受性を示したが、複数菌感染ではグラム陽性球菌がグラム陰性桿菌と同程度に分離され、グラム陽性球菌の存在も覚えておく必要があると考えられた。

## 078 女子急性単純性膀胱炎の臨床的検討

兼松 稔・林 秀治・岩田英樹

山田伸一郎・山本 直樹・小口健一

原田 吉将・米田 尚生・高橋義人

石原 哲・張 邦光・山羽正義

武田 明久・齊藤 昭弘・伊藤康久  
 前田 真一・長谷川義和・松田聖土  
 藤 広 茂・酒井 俊助・土井達朗  
 嶋津 良一・鄭 漢 彬・伊藤文雄  
 田村 公一・磯貝 和俊・坂 義人  
 河田 幸道

岐阜大学医学部泌尿器科  
 岐阜 UTI 研究会

目的：最近の女子急性単純性膀胱炎の臨床像をとらえる目的で、患者の背景因子、臨床症状、尿検査所見などを調査検討した。

方法：岐阜大学泌尿器科ならびに関連病院 13 施設において、1988 年 4 月 1 日より 1989 年 3 月 31 日までの 1 年間に治療をした女子急性単純性膀胱炎患者 834 例について、年齢分布、臨床症状、発症時期、発症の誘因、既往歴、初診時の尿所見、尿細菌培養成績を調査検討した。

結果ならびに考察：年齢は 3 歳から 88 歳までで(平均 43 歳)、20 歳代に多く見られた。30 歳代から 60 歳代にも広く分布し、必ずしも性的活動期に顕著な分布が見られるわけではなかった。臨床症状で最も多いのは排尿痛と頻尿で、ついで残尿感、排尿時不快感、血尿の順であった。初発症状の頻度も同様であった。膀胱炎の発症誘因として回答が多かったものは順に、過労、排尿我慢、冷え、風邪、性交渉であった。性交渉を誘因として回答した者は 20 歳代と 30 歳代に多くみられたが、現在も性活動を有すると回答した群のなかで比較すると、20 歳代で 20%、60 歳代で 31% と年齢層の間で顕著な差はみられなかった。

原因菌としては、*E. coli* が圧倒的に多く分離され、ついで、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. saprophyticus* などの *Staphylococcus* 属が多かった。これらは 7 月から 10 月にかけての夏に多く分離され、従来からの報告と一致した。

#### 079 尿中 IgG 定性キットの開発と *antibody-coated bacteria* 検出への応用

栗山 学・原田吉将・出口 隆  
 河田幸道・宮川洋二・米田祐康  
 岐阜大学泌尿器科、ニッポンジーン

尿中 *antibody-coated bacteria* (ACB) の検出は、当初の尿路感染症の部位診断という目的から感染の重症度のマーカーとしての応用が期待されている。今回尿

中 IgG の簡便な定性用キットを作製して、ACB 検出への応用の可能性について臨床的検討を行った。

方法：IgG 測定用キットの原理はサンドイッチ法であり、抗ヒト IgG を結合させたニトロセルロース膜に検体中の IgG を反応させ、金コロイドに結合させた抗ヒト IgG を反応させ、洗浄後結合した金のスポットで陽性・陰性を判読するものである。試料尿 (5 ml) は、3,000 rpm・10 分間の遠心分離後、沈渣を 1 ml の 0.01 M PBS、pH 7.4 で 2 回洗浄後 400  $\mu$ l の PBS 中に懸濁し、この内の 200  $\mu$ l を検体とした。対象症例は、いずれもカテーテル留置中の症例 (慢性腎盂腎炎 10 例、慢性膀胱炎 32 例) で、同時に施行した酵素抗体法による通常の ACB 測定結果と比較した。

結果：添加試験の結果、本法の IgG 測定の感度は 0.2~0.5  $\mu$ g/ml であった。また、測定までの所要時間も約 40 分間と短縮できた。従来法の ACB 検出法では、慢性腎盂腎炎 10 例は全例陽性であり、慢性膀胱炎では 32 例中 15 例が陽性であった。一方本法では、腎盂腎炎症例の全例で陽性であり、膀胱炎症例では 22 例が陽性であった。この結果、慢性腎盂腎炎での陽性一致率は 100% (10/10) の高い一致度であった。しかし慢性膀胱炎では陽性一致率 93% (14/15) 陰性一致率 53% (9/17) となり、いわゆる false positive 例が観察された。以上より、従来法で ACB 陽性症例は本法でも陽性になることが確かめられた。さらに、遠心分離を行うことなく直接尿を反応系へ入れる方法では、尿の 25 倍希釈で健康人と ACB 陽性尿とを分別できる可能性も示唆された。今後さらに検討を加え、本法の臨床的意義について明確にしたい。

#### 080 原発性 VUR における術後尿路感染に関する検討

山口孝則・大藤哲郎・長田幸夫  
 宮崎医療大学泌尿器科

原発性 VUR 30 例の術後尿路感染について、これらの術後合併症と併せてその臨床的問題点について検討した。尿細菌培養  $10^4$ /ml 以上の細菌尿は術直後 (1 か月未満) で 43% とその頻度は高く、しかも複数菌、弱毒菌による感染が主であり、これは術後尿管ステント留置に起因するものと思われた。また術直後の細菌尿の有無と術前 4 週間以内の UTI、ならびに術前 CRP との間に相関を認め、術直後の UTI については術前 UTI の影響を考慮する必要がある。術後 6 か月以降の細菌尿は 17% と漸減し、しだいに *E. coli* を中心とした単独菌感染が主体となり、この時期では術後上部

尿路拡張がUTI発生の主な原因であった。長期的に腎瘢痕進展例、高血圧、腎機能障害発症例が6例あり、いずれも術前VUR gradeが高く、そのため術前より頻回にUTIを起こした症例であった。しかし術後上部尿路拡張が長い間続く症例では術後UTIが頻発し、これが原因で長期的に腎瘢痕が進展したと考えられる症例があり、VUR術後の腎瘢痕進展については、術後のUTIもその増悪因子になるものと考えられた。

### 081 Myelomeningocele 患者の尿路感染症と 会陰部皮膚細菌叢の検討

谷村正信・片岡真一・井上啓史  
藤田幸利

高知医科大学泌尿器科

江口寿栄夫  
高知県立子鹿園

目的：Myelomeningocele患者は重篤な神経因性膀胱を合併し、難治性の尿路感染症が持続する 경우가多いが、その病態に関する報告は少ない。今回高知県立子鹿園および高知医科大学で尿路管理を行っている24名の患者について、尿路感染症の実態およびその背景因子としての尿路管理法、会陰部皮膚細菌叢について検討し報告した。

方法：昭和56年10月より平成元年10月までに上記施設にて尿路管理を行っている24名のMyelomeningocele患者を対象にした。内訳は男性12名、女性12名、現在の年齢は1歳から29歳、平均12.3歳であった。尿路感染症の発症頻度、起炎菌、感受性、尿路管理法、会陰部皮膚細菌叢について検討した。

結果：尿路管理が適切に行われ、残尿が少ない症例では排尿法によらずUTIの発症頻度は低い傾向にあった。特に、常時尿失禁が認められて(会陰部dry timeの短い)、残尿が少ない症例ではUTIの発症頻度は低い傾向にあった。起炎菌は主にグラム陰性杆菌で、腸内細菌、とりわけ*E. coli*が多かったが、難治性の症例では*E. faecalis*や*P. aeruginosa*も認められた。感受性は良好で多剤耐性株は認めなかった。Créde法でUTIを頻発する症例の多くでCIC(間歇自己導尿法)の導入が好結果をもたらした。女兒では会陰部皮膚細菌叢が腸内細菌により汚染されており、UTIとの関係が示唆された。UTIを繰り返す症例ではCICを早期に導入する必要性が考えられた。

考察：Myelomeningocele患者では適切な尿路管理によって残尿を軽減すれば、不必要な化学療法剤の投

与なしに十分に尿路感染を予防できると考えられた。

### 082 腸管利用尿路変向患者の尿路感染—採尿法について

石原 哲・小出卓也・竹内敏視  
酒井俊助

岐阜県立岐阜病院泌尿器科

坂 養人・河田 幸道  
岐阜大学泌尿器科

目的：腸管利用尿路変向患者の尿路感染症の実態については不明点が多い。採尿法としては二重カテーテル法が提唱されているが、本方法について追検討を行ったので報告する。

対象・方法：膀胱腫瘍にて膀胱全摘術+回腸導管、Kock ileal reservoirまたはMainz pouchによる尿路変向術を受け、再発、腎機能障害の併発を認めない25例を対象とし、発熱、疼痛などの感染症状を示さない時期に採尿した。回腸導管患者(17例)では採尿器内の尿、二重カテーテルの外筒・内筒の尿を、reservoir例(8例)では同じく外筒・内筒の尿を検体として検討した。

結果：①膿尿について。回腸導管の採尿器内尿の75%、カテーテル尿の1/3、reservoirのカテーテル尿の約半数で5コ/hpf以上の膿尿が見られたが、二重カテーテルの外筒・内筒の間には有意な差は認められなかった。②細菌尿について。回腸導管の採尿器内尿の80%、カテーテル尿の約半数、reservoirのカテーテル尿の大半で10<sup>4</sup>コ/ml以上の細菌尿が見られたが、二重カテーテルの外筒・内筒の間に、細菌尿の陽性率、分離菌種などにおいて有意な差は認められなかった。

結論：①採尿法として、採尿器内尿を検体とすることは不適當である。②カテーテルによる採尿が必要であるが、必ずしも二重カテーテル法を行う必要はないと考えられた。③無症状の時点での検討にもかかわらず、一般の尿路感染症の診断基準によれば、高い陽性率が得られ、この適用は妥当ではない。

### 083 尿路感染症に対するS 6472の臨床的検討

高木伸介・荒川 創一・松本 修  
守殿貞夫・広岡九兵衛<sup>1)</sup>・浜見 学<sup>2)</sup>  
石神襄次<sup>3)</sup>・梅津 敬一<sup>3)</sup>・山中 望<sup>4)</sup>  
杉本正行<sup>5)</sup>・伊藤 登<sup>6)</sup>・原 信二<sup>7)</sup>

大前博志<sup>7)</sup>・大部 亨<sup>8)</sup>・片岡頌雄<sup>9)</sup>  
 小川隆義<sup>10)</sup>・大島 秀夫<sup>11)</sup>・富岡 取<sup>12)</sup>  
 藤井 明<sup>12)</sup>・岡田 泰長<sup>13)</sup>・井谷 淳<sup>14)</sup>  
 川端 岳<sup>15)</sup>・三田 俊彦<sup>16)</sup>・片岡陳正<sup>17)</sup>

神戸大学医学部泌尿器科  
 関西労災病院(泌)<sup>1)</sup>  
 兵庫県立尼崎病院(泌)<sup>2)</sup>  
 国立神戸病院(泌)<sup>3)</sup>  
 神鋼病院(泌)<sup>4)</sup>  
 神戸接済会病院(泌)<sup>5)</sup>  
 社会保険神戸中央病院(泌)<sup>6)</sup>  
 原泌尿器科病院<sup>7)</sup>  
 明石市立市民病院(泌)<sup>8)</sup>  
 西脇市立西脇病院(泌)<sup>9)</sup>  
 兵庫県立柏原病院(泌)<sup>10)</sup>  
 兵庫県立加古川病院(泌)<sup>11)</sup>  
 姫路赤十字病院(泌)<sup>12)</sup>  
 赤穂市病院(泌)<sup>13)</sup>  
 兵庫県立淡路病院(泌)<sup>14)</sup>  
 富士原病院(泌)<sup>15)</sup>  
 三田寺袖泌尿器科医院<sup>16)</sup>  
 神戸大学医療技術短期大学部<sup>17)</sup>

目的：持続性 cefaclor 製剤 S 6472 の尿路感染症 (以下 UTI) に対する臨床的検討。

対象および方法：102 例の UTI (急性単純性膀胱炎 32 例, 急性単純性腎盂腎炎 16 例, 複雑性膀胱炎 23 例 および複雑性腎盂腎炎 31 例) を対象に本剤 1 日 750 mg または 1,500 mg を朝夕 2 分割で 3~25 日間経口投与し, UTI 薬効評価基準第 3 版による有効性および安全性を検討した。

結果：急性単純性膀胱炎の有効率は 95.2% (20/21), 急性単純性腎盂腎炎の有効率は 100% (11/11) で両者をあわせた除菌率は 97.1% (33/34) であった。また急性単純性膀胱炎の再発に関する検討では 86% (6/7) で再発なし, 1 例が判定保留で, 再発ありと判定された症例はなかった。また複雑性 UTI の有効率は 81.4% (35/43), 除菌率は 83% (39/47) であった。自他覚的副作用は 2.0% (口内炎と胃部不快感), 臨床検査値異常変動は 3.5% (血清クレアチニン上昇等) でみられたが軽度かつ一過性であった。

結論：以上より S 6472 は UTI に対して 1 日 2 分割投与で従来の cefaclor 通常製剤 (3 分割投与) と同様に有効かつ安全な薬剤と考えられた。

## 084 複雑性尿路感染症に対する CMNX (メイヒリン) の臨床的効果と膀胱壁移行の検討

宮川征男・済 昭道・井上明道

鳥取大泌尿器科

阿部 文悟・中又英之助

山陰労災病院泌尿器科

石田 晤 玲

国立米子病院泌尿器科

鳥取大学を含め 8 施設で CMNX の尿路感染症に対する有効性と安全性, および膀胱壁移行を検討した。

複雑尿路感染症 35 例に対し, 有効率 71.4% であり, 他の感染症でも高い有効率であった。安全性については手術後投与を含め 74 例で検討し, 肝機能検査値軽度上昇例 1 例と嘔気を訴えた 1 例があったが, いずれも投与終了後正常に戻った。膀胱壁移行については CMNX 1 g 投与後 1~4 時で 58.67~11.86  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

## 085 非淋菌性尿道炎に対する ciprofloxacin (CPFX) の臨床効果

福岡・佐賀 STD 研究会

田中正利・尾形信雄・松本哲朗

熊澤淨一

九州大学泌尿器科

原 三 信・鷺山 和幸

三信会原病院泌尿器科

中山 宏

中山医院

宮崎 良 春

薬院泌尿器科

加野 資 典

加野病院

南 里 和 成

南里医院

中 尾 借 主

中尾医院

永山 在明

福岡大微生物学

目的：非淋菌性尿道炎における CPFX の有効性および安全性について検討した。

方法：対象はクラミジア性尿道炎 34 例，非淋菌・非クラミジア性尿道炎 35 例の計 69 例であった。CPFX は 1 日量 400 mg あるいは，800 mg を分 2，7～14 日間経口投与した。

結果：主治医判定による疾患別有効率はクラミジア性 67.9% (19/28)，非淋菌・非クラミジア性 58.9% (17/29) であり，合計で 63.2% (36/57) であった。男子尿道炎統一判定基準およびその試案による有効率は，クラミジア性で 70.4% (19/27) であり，400 mg 投与群 72.7% (16/22)，800 mg 投与群 60.0% (3/5)，7 日目判定 62.5% (15/24)，14 日目判定 72.2% (13/18) であった。一方非淋菌・非クラミジア性では 90.0% (27/30) であり 400 mg 群 87.5% (21/24)，800 mg 群 100% (6/6)，7 日目判定 86.2% (25/29)，14 日目判定 100% (16/16) であった。自他覚的副作用は全症例において認めなかった。

#### 086 尿路感染症に対する cefixime (CFIX) の臨床的検討

陶山 文三・山本 康雄

国立岩国病院泌尿器科

林田重昭・那須誉人・篠原陽一

三井 博

徳山中央病院泌尿器科

原 好広・橋本 治・政井俊憲

山口県立中央病院泌尿器科

永田 一夫・山川弦一郎

山口赤十字泌尿器科

実 藤 健

徳山記念病院泌尿器科

須 賀 昭 信

光市立病院泌尿器科

広 中 弘

広中泌尿器科

目的：尿路感染症 (UTI) における CFIX の有効性および安全性について検討した。

対象・方法：16 歳以上の単純性 UTI 50 例，複雑性

UTI 57 例を対象とした。単純性 UTI では 1 回 100 mg，1 日 2 回を 3 日間投与し，複雑性 UTI に対しては 1 回 200 mg，1 日 2 回を 5 日間投与し，薬効評価基準に従って判定した。

結果：単純性 UTI 50 例は全例膀胱炎であり複雑性 UTI 57 例のうち膀胱炎 50 例，腎盂炎 7 例であった。単純性 UTI の検出菌はグラム陰性菌 46 株，陽性菌 4 株であった。複雑性 UTI ではグラム陰性菌 47 株，陽性菌 22 株であった。単純性 UTI に対しては著効 66.6%，有効 33.3%，総合有効率 100%，細菌除菌率 100% であった。複雑性 UTI では著効 47.4%，有効 19.3%，不変 33.3%，総合有効率 66.7%，細菌除去率はグラム陰性菌で 80.9%，陽性菌で 40.9%，全体の除去率 68.1% であった。複雑性 UTI での群別総合有効率は単独感染で 68.1%，混合感染で 60% であった。副作用としては自他覚的所見として認められる症例はなかった。

結論：以上の成績より CFIX は UTI に対して有用かつ安全であると考えられた。

#### 087 高齢者の尿路感染症に対する cefixime (CFIX) の臨床的検討

押 正也・東原英二・阿曾佳郎

新島端夫

東京大学医学部附属病院泌尿器科

村 橋 勲

東京大学医学部付属病院分院泌尿器科

西 村 洋 司

三井記念病院泌尿器科

岸 洋 一

東京都立豊島病院泌尿器科

木 下 健 二

東京都立駒込病院泌尿器科

星 野 喜 伸

東京都立府中病院泌尿器科

横 山 正 夫

虎の門病院泌尿器科

仁 藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

三 方 律 治

東京都立墨東病院泌尿器科

石井 泰 憲

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

友 石 純

青柳市立総合病院泌尿器科

原 徹

亀田総合病院泌尿器科

福 谷 恵 子

あそか病院泌尿器科

目的：高齢者（60歳以上）の尿路感染症に対する cefixime (CFIX) の有用性と安全性を検討した。

対象および方法：東大病院泌尿器科および関連病院における60歳以上の尿路感染症患者に対し、CFIXを1日量200mgを1回あるいは2回投与した。投与期間は3日から30日とした。臨床効果は主治医判定に従い、全例について副作用の有無を調査した。

成績：単純性尿路感染症は計35例で、1日2回投与群が23例でその有効率は100%、1日1回投与群が12例で有効率は91.7%であった。複雑性尿路感染症は計74例で、1日2回投与群が53例で、その有効率は68.0%、1日1回投与群が21例で有効率は66.7%であった。

細菌学的効果は単純性尿路感染症群の1日2回投与群では、5菌種20株中18株(90%)が除菌され、1日1回投与例では4菌種12株中11株(91.7%)が除菌された。これら存続した3株中2株が *Pseudomonas* であった。

一方、複雑性尿路感染症の1日2回投与群では13菌種56株中37株(66.1%)が除菌され、1日1回投与群では11菌種23株中21株(91.3%)が除菌された。本剤投与例148例中副作用を認めた例は、めまい・便秘等計4例で2.7%の発現率であった。臨床検査値異常変動は85例中3例(3.5%)認められたが、すべて軽度のものであった。

結語：CFIXは高齢者の尿路感染症に対しても有用性が高く、また安全性にも優れていると思われた。また、1日1回投与でも十分な効果が期待できる薬剤と考えられた。

## 088 高齢者における cefixime の薬動学的検討

富永登志・栗本 重陽・小松秀樹

土井直人・和久本芳彰・平野美和

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

目的：高齢者の薬物の体内動態は若年者と異なることが報告されており、本剤の高齢者感染症の治療にあたり、血清中および尿中濃度を経時的に測定し、薬動学的検討を行った。

対象：65歳以上の入院患者で、慢性複雑性尿路感染症を有し、今後CFIXを投与する可能性が高いと考えられた症例。

方法：CFIX カプセル200mg(力価)を早朝空腹時に約200mlの水とともに、1回内服させた。投与前、投与後1, 2, 4, 6, 12, 24時間後に採血し、投与前、投与後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24時間毎に蓄尿し、血清中濃度、尿中回収率を測定した。*E. coli* ATCC 39188を検定菌とするbioassay法とHPLC法で行った。

結果：Bioassay法で $C_{max}$ の平均は1.96 $\mu\text{g/ml}$ 、T halfの平均は5.4時間、AUCの平均は22.43 $\mu\text{g/ml}$ 、HPLC法では各々2.05 $\mu\text{g/ml}$ 、4.5時間、21.42 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。尿中回収率はbioassay法で12時間までに12.72%、24時間までに17.10%、HPLC法では9.64%、14.32%であった。健康成人に比して、消失半減期が延長していた。さらに8例の複雑性尿路感染症に対して、本剤1日200mg投与にて、臨床効果を検討し、7例に有効以上の効果を得た。

結論：65歳以上の患者にCFIX 200mgを投与した際の薬動学を検討した。健康成人に比し、半減期が延長しており、高齢者の複雑性尿路感染症に対して1日1回200mgの投与でも有効性は高いと考えられた。

## 089 ヒト頬粘膜細胞に対する緑膿菌付着の日内変動

阪田拓哉・杉本勇二・松本 行雄

平位広章・櫃田 豊・佐々木孝夫

鳥取大学医学部第三内科

目的：細菌感染症の成立機序において、その第一段階として局所上皮細胞に対する細菌の付着が重視され、細菌付着の機序に関する報告も多くみられる。高齢者

の頬粘膜細胞に対するグラム陰性桿菌付着能の亢進や、睡眠中の上気道分泌物の下気道への落下を示唆した報告から、細菌付着における経時的变化についての検討、特に日内変動に関する検討は本機序による肺炎成立のメカニズムを考える上で、重要と思われる。そこで、日中および夜間睡眠中の頬粘膜細胞に対する緑膿菌付着の日内変動を、健康人と全身状態不良の寝たきり老人で比較した。

対象および方法：対象は健康人10人（平均年齢32歳）、寝たきり老人10人（平均年齢85歳）で、緑膿菌は当科臨床分離、非ムコイド型緑膿菌を使用した。被験者より採取後 $10^5$  cells/mlに調整した頬粘膜細胞浮遊液0.5 mlと、 $10^7$  cfu/mlに調整した菌液0.5 mlを混合し、37℃のwater bath中で振盪しながら120分間incubationした。その後遠心洗浄を5回繰り返したこれらの液ををスライドグラス上に塗抹し、グラム染色後1,000倍の光学顕微鏡で鏡し1上皮細胞当たりの付着菌数を求めた。この操作を1日4点(8:00, 14:00, 20:00, 2:00)行った。

結果：健康人では8:00と14:00に比べて2:00で有意に付着能の亢進を認めた( $P < 0.01$ )。寝たきり老人では付着能の日内変動に有意な差は見られなかった。しかし日中の付着能は寝たきり老人で健康人より有意に亢進していた( $P < 0.05$ )。また寝たきり老人では夜間睡眠中の付着能も有意ではないが高い傾向がみられた。Cosinor法による解析より、寝たきり老人の付着能は高レベルで変動し付着速度も速いと考えた。

## 090 黄色ブドウ球菌の付着におよぼす抗生物質の影響

三宅洋一郎・菅井基行・杉中秀寿

広島大学歯学部口腔細菌学

微生物の宿主細胞への付着は、感染成立の第一歩であり、また好中球等への付着は食細胞現象にとって重要なステップである。したがって、それらにおよぼす抗生物質の影響は、その抗生物質の*in vivo*での効果に様々な影響を与えられ考えられる。そこで、黄色ブドウ球菌のHeLa細胞および好中球への付着に、抗生物質がどのような影響をおよぼすか検討した。菌は*Staphylococcus aureus* FDA 209 Pを用いた。Sub-lethal濃度の抗生物質を含むTrypticasesoy brothで培養した菌を洗浄し実験に用いた。付着実験は組織培養用カバースリップ(Celldesk™)上でconfluentになるまで培養したHeLa細胞、およびカバーグラス上に付着させたヒト好中球を用いて行った。HeLa細胞に対して

の付着は、一定面積中の付着菌数で表し、好中球に対する付着は、好中球100個当りの付着菌数および菌の付着した好中球の百分率で表した。抗生物質による菌体表面の疎水性、ゼータ電位の変化、糖等による付着の阻害効果についても検討した。HeLa細胞、好中球いずれに対する付着もβ-ラクタム剤、オフロキサシンでは低下し、クロラムフェニコールやマクロライド系の薬剤では明らかな変化はなかった。しかし、アミノグリコシド系の薬剤のほとんどで付着の増加が観察された。使用した菌の付着は、抗生物質処理の有無にかかわらず、リボタイコ酸の影響を受けず、糖による阻害効果も明らかでなかった。また、付着の変化とゼータ電位の変化との間にも相関はなかったが、プロモナフタレンの接触角により測定した菌体表面疎水性の変化との間には一部相関が見られた。(共同研究者：広島大・菌・補綴I 小羽田敦正)

## 091 胆嚢粘膜に対する肺炎桿菌の付着性について

櫻井 敏・品川長夫・鈴木勝也

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：胆道感染における起炎菌として、当教室における分離細菌は*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*の分離頻度が高くなっている。*K. pneumoniae*の荚膜は多糖体であり外来因子による溶菌作用や、白血球による貪食作用を防ぐ役割があるが、付着因子としての報告もある。今回我々は、*K. pneumoniae*の荚膜の胆嚢粘膜に対する付着性について実験的検討をくわえたので報告する。

方法：2.5~3.0 kgの家兎を用いて実験を施行した。全身麻酔下に開腹し胆嚢を摘出、ただちに胆嚢を開いて粘膜表面の胆汁を洗い流し、傷害モデルとして0.1 M HClの溶液内に5分間浸したものを作成した。使用菌株は*K. pneumoniae*の標準株NK-31株を用いた。NK-31株を動物通過法により、2回マウスの腹腔内で増菌した株(K 2株)および5回腹腔内で増菌した株(K 5株)を作成し、付着実験に使用した。菌液をphotospectrometerを用い $1 \times 10^8$  CFU/mlに調節し胆嚢組織と37℃で1時間インキュベトした。ついて胆嚢組織を固定し、走査型電子顕微鏡日立S-450にて5,000倍の視野で粘膜表面を25視野観察し、一視野あ

たりの付着菌数を算出した。また菌体観察のため透過型電子顕微鏡を用いシャドウイング法にて菌体表面を観察また同時に英膜染色も施行した。

結果：①透過型電顕像および英膜染色 (Hiss 法) では、(K 5 株) に英膜が観察された。また透過型電子顕微鏡では、(K 2 株) (K 5 株) 共に pilli が観察された。②付着実験では、正常粘膜には両株とも  $0.12 \pm 0.33$ ,  $0.52 \pm 0.75$  とほとんど付着は見られなかった。③傷害粘膜に対する付着は、(K 2 株)  $1.8 \pm 2.69$  (K 5 株)  $5.12 \pm 2.74$  と英膜保有株において、正常粘膜に比べ有意に付着菌数の増加を見た。

考察：英膜保株において付着の増加が見られ、英膜上に胆嚢粘膜に対する付着因子の存在が推察された。

## 092 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

—貪食された緑膿菌の形態変化に関する検討—

領 木 忠 男

大阪医科大学微生物

西村 忠史 田吹 和雄

大阪医科大学小児科

緑膿菌に対するヒト白血球の貪食・殺菌作用について、 $1/2 \sim 1/4$  MIC の抗生物質 (SISO, PIPC, FOM) の作用を受けた菌が白血球に貪食されたときの形態変化を透過電顕で観察し、生菌数の推移と共に検討した。被験菌は非ムコイド型 G 群緑膿菌を用いた。

白血球内生菌数は白血球と菌のみのコントロールに比べ、 $1/4$  MIC 抗生物質共存下で  $76.6\% \sim 82.8\%$  となり、抗生物質の添加効果が認められた。形態的には、コントロールでは細胞壁と細胞質の剥離が認められるが、細胞質の電子密度は比較的保たれ、傷害程度の少ない菌が多く認められた。一方、抗生物質が存在すると細胞壁の不鮮明化・断裂・崩壊、細胞質の電子密度の低下、細胞膜の消失が認められ、抗生物質の添加により白血球の殺菌・消化の促進の像が認められた。あらかじめ、 $1/2$  MIC の抗生物質で菌を 15 分間前処理した場合では、白血球内生菌数は白血球と非処理菌のコントロールに比べ、処理したときの生菌数は、SISO で  $23\%$ 、PIPC  $13\%$ 、FOM で  $18\%$  減少した。抗生物質非処理菌を用いたときの電顕像は、細胞壁と細胞質の剥離、細胞壁の凹凸・不整化、細胞質電子密度の低下がみられたが、処理菌では細胞壁の不整化・断裂・崩壊、細胞質の電子密度低下、凝集・顆粒状化、内容物流出が認められ、あらかじめ抗生物質の作用を受け

た菌は、正常な菌に比べ、白血球に貪食されたあと、強く殺菌・消化を受けていることが明かにされた。さらに、フェニールアゾソン処理により貪食・殺菌作用の低下した白血球を用いた場合、抗生物質の効果は SISO が最も良く、次いで FOM, PIPC の順に効果を示した。これは菌に対する殺菌作用の強さ、すなわち MIC, MBC 差や PAE の差によるものと考えられた。

## 093 CSF の好中球およびマクロファージスーパーオキシド産生能におよぼす影響

大湾 勤子・我謝 道弘・比嘉 太  
山城 哲・健山 正男・普久原浩  
草野展周・伊良部勇栄・橋川桂三  
重野芳輝・斎藤 厚

琉球大学第一内科

目的：BRM の一つである rhG-CSF と hM-CSF の、好中球とマクロファージ ( $M\phi$ ) のスーパーオキシド (SO) 産生能におよぼす影響について基礎的な検討を試みたので報告する。

方法：①rhG-CSF ( $1 \times 10^6$  U/kg), hM-CSF ( $1.6 \times 10^6$  U/kg) をモルモットの腹腔内に 1 回投与し、末梢白血球数の変動を経時的にみた。②モルモット肺胞  $M\phi$  と末梢血の好中球を、好中球単独群、 $M\phi$  単独群、好中球と  $M\phi$  の混合群の 3 群に分け、各々に CSF 群を投与し、Concanavalin A と Cytocalacin E を用いてチトクローム C の還元能を二波長分光光度計で測定した。③ヒト末梢血の好中球と単球を用いて②と同様に検討した。④ヒト末梢血の好中球と単球を用いて Flow Cytometry 法による各 CSF の活性酸素産生能におよぼす影響を検討した。

結果：モルモット rhG-CSF 投与群では好中球数が増加し、hM-CSF 投与群でも単球と好中球数の増加が認められ、ヒトの CSF 群のモルモットに対する活性が示された。SO 産生量は、ヒト、モルモットの両者ともコントロールに比べて G-CSF では好中球で上昇、 $M\phi$  でも軽度産生上昇がみられた。混合群では両者の和以上の効果が認められた。M-CSF では、好中球への直接効果はなく、 $M\phi$  に対しては軽度、混合群では両者の和以上の効果がみられ、M-CSF が成熟単球、 $M\phi$  を刺激して hG-CSF の産生を促し好中球の SO 産生能を上昇させるという報告に矛盾しない結果と思われた。Flow Cytometry では、G-CSF の効果は確認できたが、M-CSF では明らかではなく刺激剤の種類や濃度の検討が必要だと思われた。

094 抗生物質の好中球運動機能におよぼす影響について (第3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 (TC) 系抗生物質および ABPC を agarose plate に 6.25~100  $\mu\text{g/ml}$  となるように加え、抗生物質無処理好中球の運動機能を検討したが、12.5~100  $\mu\text{g/ml}$  の DOXY および MINO で低下をみた。今回はこの agarose plate に TC 系抗生物質を加える方法を用いて  $\text{Ca}^{2+}$  の好中球運動機能への影響を検討した。

方法：人好中球を採取し、agarose plate 法で運動機能を検討した。1)  $\text{Ca}^{2+}$  を除去し、1.5~50  $\mu\text{g/ml}$  の濃度となるように ABPC, TC, DOXY, MINO を加えた agarose plate, 2) 50  $\mu\text{g/ml}$  の ABPC, TC, DOXY, MINO を加えた agarose plate の  $\text{Ca}^{2+}$  量を 2.25 mg~4.50 mg/one plate となるように作製した agarose plate を用い、抗生物質無処理好中球の運動機能を見た。形態についても、位相差顕微鏡および電子顕微鏡を用いて観察した。

結果： $\text{Ca}^{2+}$  を除去した agarose plate を用いた時は、ABPC, TC においては著明な変化はなかった。DOXY では、1.5~6.25  $\mu\text{g/ml}$  で random migration および chemotaxis が  $\text{Ca}^{2+}$  を含んだものに比し、低下がみられ、MINO では、1.5~25  $\mu\text{g/ml}$  で random migration が、3.0~25  $\mu\text{g/ml}$  で chemotaxis の低下をみた。 $\text{Ca}^{2+}$  濃度を増加させた agarose plate を用いた時は ABPC, TC 50  $\mu\text{g/ml}$  を含むものでは、 $\text{Ca}^{2+}$  量による好中球運動機能に影響はなかった。DOXY, MINO については  $\text{Ca}^{2+}$  量と共に random migration および chemotaxis の増加がみられた。形態変化についても観察したが、 $\text{Ca}^{2+}$  を含まない agarose plate を用いた好中球は、胞体は円形で lamellipodium が少なかった。また、 $\text{Ca}^{2+}$  量を増やすと、胞体は長くなり、lamellipodium も長く伸びていた。

考察：TC 系抗生物質、中でも DOXY, MINO は  $\text{Ca}^{2+}$  の影響が強く、それによる好中球運動機能低下を引き起こしていると思われる。

095 ヒト培養血管内皮細胞の  $\text{PGI}_2$  産生におよぼす CRP, 抗生物質の影響

浅田高広・柳原 太・山中 吉隆  
吉岡 宗・間瀬勘史・安永幸二郎  
関西医科大学第1内科

目的：感染症時における血小板凝集能について、さきに我々は炎症時の急性期蛋白である C Reactive Protein (CRP) と抗生物質が *in vitro* にて血小板凝集を抑制すると報告したが、今回は生体の血小板機能に深く関連している血管内皮細胞から産生されるプロスタサイクリン ( $\text{PGI}_2$ ) と、その産生機構に關与する cyclic AMP (cAMP) 量について CRP および抗生物質の影響を検討した。

方法：血管内皮細胞の分離培養法は、Jaffe らの方法に準じてヒト臍帯静脈より採取して行った。 $\text{PGI}_2$  量は、内皮細胞培養上清中に遊離される  $\text{PGI}_2$  の安定代謝産物である 6-keto PG Fix を、Amersham 社製の [ $^3\text{H}$ ]6-keto PG Fix assay system を用い、cAMP 量は、Amersham 社製の cAMP [ $^{125}\text{I}$ ] assay system を用いて RIA 法にてそれぞれ測定した。抗生物質は、終濃度 1.0, 10, 100, 500 (cAMP では 10 と 500)  $\mu\text{g/ml}$  の latamoxef (LMOX) と aztreonam (AZT) を用い、CRP は終濃度 0.1, 0.5, 1.0, 5.0 (cAMP では 0.1 と 5.0) mg/dl にて検討した。

結果および考察：CRP は 0.5 mg/dl 以上で濃度依存的に  $\text{PGI}_2$  産生を有意に増加させ、LMOX では 10  $\mu\text{g/ml}$  以上で、AZT ではすべてにおいて濃度依存的に  $\text{PGI}_2$  産生を有意に増加させた。内皮細胞内の cAMP 量については、LMOX 10  $\mu\text{g/ml}$  で有意な増加を示し、他の検体においても増加傾向が見られた。以上の結果より、生体の感染症時には CRP や抗生物質による直接的な血小板凝集抑制と共に、内皮細胞からの  $\text{PGI}_2$  産生増加による血小板凝集抑制も關与していると考えられ、 $\text{PGI}_2$  産生増加の機序としての CRP や抗生物質による直接的な cAMP 産生阻害は否定的と思われる。

### 096 抗生物質の細胞内移行におよぼす副腎皮質ホルモンの影響

比嘉 太・我謝道弘・山城 哲  
 玉城和則・大湾勲子・健山 正男  
 普久原浩・草野展周・伊良部勇栄  
 橋川柱・重野芳柳・齋藤 厚  
 琉球大学医学部第一内科

重症感染症では、副腎皮質ホルモンの投与の是非が重要な焦点となっている。一方、細胞内増殖菌に対する治療では抗生物質が細胞内に移行するのが必須の条件となる。我々は、副腎皮質ホルモンの存在下における抗生物質の細胞内移行および細胞内抗菌活性を測定し、その影響を調べた。

方法：(1)細胞内移行度：ヒト末梢血から多核白血球を分離し、5%自己血清を加えた HANKS 緩衝液に  $5 \times 10^6$  cells/ml の濃度で浮遊させた。これに、抗生物質および各濃度の methylprednisolone (M.P.) を加えて、30分間 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下で培養し、この検体を、古賀、真崎らの高速液体クロマトグラフィー (HPLC) あるいはラジオアイソトープ (RI) を用いた方法にて測定した。(2)細胞内抗菌活性：多核白血球を  $2 \sim 5 \times 10^6$  /ml に調整し、*S. aureus* (ATCC 25923) を貪食させた。Lysostaphin をくわえて細胞外の菌を除去した後、新しい培養液に浮遊させ、抗生物質と M.P. を加えて経時的に細胞内の生菌数をカウントした。

結果：(1) CLDM, RFP の細胞内移行度 (細胞内濃度/細胞外濃度) は HPLC 法, EM, RKM は RI 法で測定した。その結果はこれまでの報告とはほぼ同様であった。(2) M.P. は抗生物質の細胞内移行に対して抑制的に作用した。しかし、抗生物質によってその作用は一樣ではなく、その作用機序も異なることが示唆された。(3) 抗生物質の貪食細胞内抗菌活性に対する M.P. の影響は明らかではなかったが、抗生物質の細胞内抗菌活性も MIC, 細胞内移行度だけでは説明できないと考えられた。

### 097 持続的門脈高エンドトキシン血症による肝障害に対する、liposome 化 SOD の効果：実験的検討

谷口正哲・篠原力雄\*・竹山廣光  
 市野達人・櫻井 敏・石原 博  
 村元雅行・真下啓二・石川 周  
 水野 勇・品川長夫・山良二郎

名古屋市立大学第一外科、藤田学園保健衛生大学医学部生化学\*

目的：腹腔内感染に続発する肝障害の発生原因として、門脈高エンドトキシン血症による組織過酸化傷害を考え、この状態に対する liposome-entrapped superoxide dismutase (以下 liposome 化 SOD) の予防効果を実験的に検討した。

方法：200 g 前後 SD 系雄性ラットを用い、門脈に catheter を留置、無拘束下に、72 時間にわたり、*E. coli* 由来エンドトキシン (以下 Etx) を 50 μg/kg/h で持続投与した。SOD 併用群には、これに加え、Etx 投与開始時・24 時間後・48 時間後の 3 回、liposome 化したウシ Cu-Zn-SOD を 10 mg/kg ずつ門脈内に bolus-injection した。Etx 投与終了と同時に屠殺し、肝組織中の SOD・過酸化脂質 (LPO) 濃度の測定、H-E 染色による組織学的評価を行い、投与中のラットの状態も含め、Etx 単独投与群と SOD 併用群を比較した。

結果・考察：Etx 単独投与群は投与開始 24~48 時間をピークとして活動性の低下を示したが、SOD 併用群では、この低下が軽微であった。SOD 併用群で、肝組織中 Cu-Zn-SOD が増加したが、最終投与の 24 時間後でも残存活性を示すことは、SOD を liposome 化したことの意義を示した。肝組織中 LPO は SOD 投与によりむしろ増加を示したが、組織像では、Etx 単独投与群で観察された肝細胞壊死・細胞浸潤・空胞変成・核の染色性低下が、SOD 併用群では認められず、LPO の増加との discrepancy を示した。

結語：持続的門脈高エンドトキシン血症による肝障害に対し、liposome 化 SOD の投与は有効と考えられる。

### 098 血液疾患に合併する重症感染症に対する aspoxicillin・ceftazidime 併用時の臨床的検討

赤坂 清司・那須 芳  
 大阪赤十字病院内科

堀内 篤・長谷川廣文

近畿大学医学部第三内科

巽 典之・任 太性

大阪市立大学臨床検査医学

木谷照夫・谷口信博・田川進

大阪大学微研内科

正岡 徹・柴田弘俊・手島博文

大阪府立成人病センター内科

目的：白血病や悪性リンパ腫等の造血器疾患では、成熟白血球の減少と免疫能の低下があり、さらに強力な化学療法を行う際、生体防御機能はいっそう低下し、容易に日和見感染を生じ、これが致命的となることが多い。このような感染症では起炎菌の不明な場合が多く、抗菌スペクトラムの拡大と抗菌力の増強のために抗生剤を併用する場合が多い。今回、我々は各種血液疾患に合併する重症感染症に対し aspicillin (ASPC) と ceftazidime (CAZ) の併用療法を行い、その臨床効果と安全性を検討したので報告する。

方法：基礎疾患は、急性白血病、慢性白血病、悪性リンパ腫等の造血器疾患を有する感染症患者 88 例で、その年齢は 12～75 歳であった。感染症の内容は、敗血症およびその疑い 78 例、呼吸器感染症 6 例、その他 4 例であった。原則として、ASPC は 1 日 8 g、CAZ は 4～6 g を 2～4 回に分割し点滴静注した。

結果：臨床効果は著効 20 例、有効 31 例、やや有効 4 例、無効 33 例で、有効率 58.0% であった。感染症別の有効率は、敗血症およびその疑い 56.4%、呼吸器感染症 66.7%、その他 75.0% であった。起炎菌が同定された 10 株の菌消失率は 42.4% であった。好中球数が測定された 78 例での ASPC・CAZ 投与前後の好中球数と有効率との関係は、投与前 500/cmm 以上群 70.6%、100 以上 500/cmm 未満群 58.8%、100/cmm 未満群 62.8% であった。安全性評価対象の 94 例中、副作用は 3 例に、また、臨床検査値異常は 1 例に認められたが、いずれの副作用も投与中止後すみやかに改善した。

結語：血液疾患に合併する重症感染症に対する。ASPC と CAZ の併用は、その有効性および安全性からみて有意義であるといえる。

## 099 造血器疾患に合併した感染症に対する imipenem / cilastatin sodium (IPM / CS) の臨床的検討

内藤和行・小林政英・池田 靖

御供泰治・小栗 隆・田中正夫

小原寛治・小寺良尚・大野龍三

白川 茂・平野正美・山田一正

東海造血器疾患感染症研究会

血液疾患では防衛機能低下は必発かつ深遠であり、それに伴って、多くの薬剤に耐性である種々の日和見感染が多く、多くの患者を死に到らしめている。したがって、この難治性・多様性にも対応し得る新しい抗菌剤の開発が望まれている現況であるが、今回、我々は新しく開発されたカルバペネム系抗生物質、imipenem と dehydropeptidase 阻害剤、cilastatin sodium の配合剤 (IPM/CS) を 152 例の重症感染と合併した造血器疾患患者に投与し、その臨床効果について解析した。

有効性評価可能症例は計 138 例で、138 例中 41 例に著効、55 例に有効が認められ、有効率は 69.6% (96/138) であった。本剤投与以前に治療を受けた症例の有効率は 59.3% であったのに対し、受けなかった症例の有効率は 86.5% と有意に高く、先行治療が有効率に与える影響が示唆された。基礎疾患別および感染症別検討では、特定の疾患および感染症が全体の有効率と比べ特に大きな違いを示す傾向は認められなかった。治療前後の末梢白血球数についての検討では、100/mm<sup>3</sup> 以下では有効率は低下し、治療前後ともに 100/mm<sup>3</sup> 以下の場合、42.3% の有効率であった。同定された起炎菌は 35 株で、35 株中判定可能であったのは 21 株であった。21 株中 16 株 (76.2%) が投与後消失している。

安全評価は 152 例について行っており、副作用が 15 例、検査値異常が 19 例に観察されたが、いずれも重篤なものではなかった。

## 100 造血器腫瘍患者に合併した感染症に対する aztreonam (AZT) の臨床効果

森山 美昭・柴田 昭

新潟大学医学部第一内科

新潟血液感染症研究グループ

目的：新しい monobactam 系抗生物質である aztreonam (AZT) を、造血器腫瘍患者に合併した感染症に試み、その臨床効果と安全性について検討した。

方法：昭和62年10月から1年間、新潟血液感染症研究グループ各施設に入院した造血器腫瘍患者のうち、経過中に感染症を合併した51例(白血病：36例、悪性リンパ腫：7例、MDS：4例、その他：4例)を対象にした。

AZTは、2~6g/日を2~4回に分割し、点滴静注した。この際、compromised hostであることを考慮し、アミノグリコシド系以外のグラム陽性菌をカバーする他の抗生物質(PCs, CEPs等)を併用した。

臨床効果判定は高久らの基準に従った。

結果：感染症の内訳は敗血症(敗血症疑い)51.1%、と肺炎36.2%がほとんどで、その有効率は敗血症：60%、敗血症疑い：78.9%、肺炎：64.7%で、全体では68.1%であった。特に、ペニシリン系との併用が有効であった。一方、起炎菌の同定は困難であったが、細菌学的効果では、グラム陰性菌の陰性化率が著明であった。血中好中球数との関係では、好中球数100以下でも高い有効率(81.2%)であった。

副作用は薬疹1例(2.2%)のみであった。

考察：造血器腫瘍患者に合併する感染症は、一般に重症で、かつその起炎菌がグラム陰性菌であることが多いことから、治療にはアミノグリコシド系を中心にPCsやCEPsなど併用する機会が多いが、今回、緑膿菌を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を示すAZTを中心に、PCs, CEPsなどの併用投与を多施設で試みた。その結果、全体で68.1%の有効率が得られ、かつ副作用も少ないことから、本剤は、血液疾患に合併した重症感染症の治療に有用な抗生物質であると考えられた。

## 101 血液疾患併発感染症に対する flomoxef の臨床効果

巽典之<sup>1)</sup>・任太性<sup>1)</sup>・古川佳央<sup>1)</sup>  
堀内篤<sup>2)</sup>・長谷川廣文<sup>2)</sup>・木谷照夫<sup>3)</sup>  
田川進一<sup>3)</sup>・正岡徹<sup>4)</sup>・手島博文<sup>4)</sup>  
米沢毅<sup>5)</sup>・富永信彦<sup>5)</sup>・川越裕也<sup>6)</sup>  
平田充彦<sup>6)</sup>・安永幸二郎<sup>7)</sup>・藤竹英樹<sup>7)</sup>  
陰山克<sup>8)</sup>・大藪博<sup>8)</sup>・赤坂清司<sup>9)</sup>  
那須芳<sup>9)</sup>・永井清保<sup>10)</sup>・金丸昭久<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup>大阪市立大学医学部臨床検査医学

<sup>2)</sup>近畿大学第三内科

<sup>3)</sup>大阪大学微生物学研究所内科

<sup>4)</sup>大阪府立成人病センター内科

<sup>5)</sup>大阪大学第二内科

<sup>6)</sup>国立大阪病院内科

<sup>7)</sup>関西医科大学第一内科

<sup>8)</sup>大阪医科大学第二内科

<sup>9)</sup>大阪赤十字病院内科

<sup>10)</sup>兵庫医科大学第二内科

血液疾患併発感染症に対する flomoxef (以下 FMOX) の臨床効果を検討した。解析対象症例は182例で、基礎疾患は急性白血病、悪性リンパ腫などであった。感染症の内訳は、敗血症および敗血症疑い、肺炎、気管支炎などであった。本剤の臨床効果は、著効51例、有効53例、やや有効11例、無効65例で有効率は57.8%であった。そのうち敗血症と敗血症疑いの有効率は58.8%であった。FMOX投与前後の好中球数の変動と臨床効果では、投与後好中球数100/ $\mu$ l以下の群と投与後好中球数501/ $\mu$ l以上の群とで $P < 0.05$ で有意差を認めた。FMOX投与前後も好中球数500/ $\mu$ l以下の群と投与前後も501/ $\mu$ l以上の群との間には $P < 0.01$ で有意差を認めた。これらのことから、抗生物質の効果に好中球数が大きく影響しており、好中球数が高度に減少した時期に合併する感染症は重症化しやすく、この時期での感染症をいかに抑えて治療するかが重要であると思われた。

## 102 造血器疾患に合併した重症感染症に対するセフペラゾン (CBPZ) の臨床的検討

水野晴光

社会保険中京病院血液科

齋藤英彦・大野竜三・堀田知光

名古屋大学第一内科

御供泰治・仁田正和

名古屋市立大学第二内科

小栗隆・加藤良一

愛知医科大学第二内科

平野正美・祖父江良

藤田学園保健衛生大学内科

池田靖

浜松医科大学第三内科

廣田豊・清水鈴昭

国立豊橋病院内科

稲垣治郎

名古屋記念病院腫瘍科

平林憲之

名古屋第二赤十字病院内科

目的：造血器疾患に合併した重症感染症に対するセフペラゾン (CBPZ) の単独投与時および他剤併用時の有効性と安全性を検討する目的で、東海地区の医療機関9施設が共同で臨床試験を行った。

方法：CBPZは1日量2~8gを単独または他剤との併用により投与し、投与期間は3日間以上を原則とした。総症例93例のうち除外脱落例を除く85例(男51例, 女34例, 15~79歳, 平均54歳)を評価対象症例とした。基礎となる造血器疾患の内訳は白血球40例, 悪性リンパ腫18例, 多発性骨髄腫10例その他17例であり, 感染症の内訳は敗血症・敗血症疑58例, 肺炎14例, その他13例であった。

成績：臨床効果は85例中43例(50.6%)で著効または有効を示し, 感染症別では敗血症・敗血症疑が31/58(53.4%), 肺炎が7/14(50%)であった。85例中17例でCBPZが単独投与され10/17(58.8%)の有効率であった。他剤が併用された症例は85例中68例ありそのうちアミノ配糖体との併用が半数以上の38例でなされ24/38(63.2%)と他の薬剤併用に比べ高い有効率を示した。好中球数と臨床効果との関連を100/mm<sup>3</sup>を基準みると, 投与前好中球数のいかに関わらず投与後100/mm<sup>3</sup>以上の症例が100/mm<sup>3</sup>未満の症例より高い有効率を示した。CBPZ投与による副作用はみられず臨床検査値異常はGOT, GPTの上昇などが4例に認められた。

結論：造血器疾患に合併した重症感染症に対し単独および他剤併用によるCBPZ投与は50.6%の有効率を示し, 投与前好中球数が少ない場合でも変わらぬ有効性を示し, 特に副作用はみられなかった。

### 103 血液疾患に併発した感染症に対する cef-zonam (CZON) の有効性と安全性の検討

津田昌一郎・高島輝行・鎮由 加利  
田中 新司・中川 均・西垣 光  
奥田 司・堀池重夫・谷脇 雅史  
三澤 信一・加嶋 敬・彌重 博巳  
藤井 浩・今西 仁・枝川 潤一  
西田 一弘・高梨忠寛・大川原康夫

京都府立医科大学・第三内科および関連6施設

目的：近年, 白血病患者で代表される compromised host でMRSA感染症が問題となっている。今回, 我々は血液疾患の経過中に併発した感染症に, グラム陰性菌ならびにMRSAを含めたグラム陽性菌にも幅広い抗菌力をもつCZONを投与し, その有効性と安全性を検討した。

対象・方法：S63年8月よりH元年7月までに本学および関連6施設に入院した血液疾患患者に併発した感染症65例を対象とした。原則として, CZON1日4gを2回に分けて点滴静注した。投与期間は4日以上とした。効果判定は津田らの基準(JJA, Vol 39, pp 2651~2660, 1986)で行った。

結果：56例が評価対象となり(除外5例, 脱落4例), それらの基礎疾患内訳は急性白血病22例, 慢性リンパ性白血病1例, 悪性リンパ腫18例, AILD1例, 骨髄腫5例, 再不貧3例, MDS6例であった。併発した主な感染症は敗血症5例, 敗血症疑27例, 肺炎4例, 気管支炎4例, 尿路感染症5例であった。敗血症で80.0%, 敗血症疑では51.8%の有効率, 全体で57.2%に有効性を認めた。末梢血好中球数の100/mm<sup>3</sup>以下が続く時でも60%, 重症例(基礎疾患が骨髄性白血病でCZON投与後6日目の末梢血好中球数が100/mm<sup>3</sup>以下)でも66.6%の有効率であった。緑膿菌が証明された症例には, すべて無効であった。副作用として, 軽度の肝機能異常と食欲不振がそれぞれ1例ずつにみられた。

結論：CZONは血液疾患に併発した重症感染症に安全で有用性の高い抗生剤といえる。緑膿菌に抗菌力をもつ薬剤の併用, さらに効果が期待できうと考えられた。

### 104 好中球減少時の発熱患者に対する aztreonam (AZT) の臨床効果

澤田 博義・田島 政郎

京都大学・第一内科

鈴木 孝世

滋賀成人病センター・内科

稲本 康彦

京都市立病院・内科

岡田 弘

国立京都病院・内科

目的：好気性グラム陰性菌に強力な抗菌力を有するAZTと他の注射用抗生剤とを併用し, その臨床効果を検討した。

対象・方法：1987年7月から1989年8月までの2年2か月間に感染症47例を対象とし, 脱落2例を除く45例につき, 有効性を判定した。投与方法はAZT1~6g/日単独または他の注射用抗生剤を併用し, 最低3日以上投与した。効果判定は高久らの判定基準に従い4段階で行った。

結果：基礎疾患は急性白血病 20 例 (44.8%)、悪性リンパ腫 9 例 (20.0%)、血液疾患全体で 42 例 (93.3%) であった。男/女は 26/19、平均年齢は 51.9 ± 19.6 であった。

AZT の全体の有効率 (著効 + 有効) は 64.4% (29/45) であり、感染症別では敗血症 50.0% (1/2)、敗血症疑い 50.0% (14/28)、肺炎 91.7% (11/12)、その他 10.0% (3/3) で、投与薬剤別では、AZT 単独 92.3% (12/13)、AZT + GM 69.2% (9/13)、AZT + AMK 57.1% (4/7) AZT + その他 33.3% (4/12) であった。起炎菌判明・不明別では、判明 84.6% (11/13) 不明 56.3% (18/32) であった。投与前好中球数を、100/μl 以下、101~500/μl、501/μl 以上の 3 段階に分け、それぞれの有効率は 55.6% (10/18)、57.1% (4/7)、70.6% (12/17) であった。

副作用は 1 例 (2.1%) に認められたのみであり、重篤なものではなかった。

以上、AZT は好中球減少時の感染症に対し、単独あるいは他剤を併用することにより、副作用も少なく、有用な治療法であると考えられた。

## 105 Ciprofloxacin と amphotericin B の投与による骨髄移植患者の腸管内菌叢抑制効果

下野信行・三角博康・高木宏治  
石丸敏之・岡田 薫・澤江義郎  
九州大学第一内科，医療技術短大部

造血器腫瘍患者では抗白血病薬による強力な化学療法の影響につれ、骨髄抑制にともなう重症感染症が問題となっている。なかでも致命的な敗血症の原因菌の進入門戸としては患者の口腔や腸管粘膜が考えられている。

ニューキノロン系薬剤である ciprofloxacin は、高い腸管内濃度が得られ、多くの細菌に対して広い抗菌力を持っているのが特徴である。

そこで、我々は骨髄移植患者に対して ciprofloxacin 600 mg/日、amphotericin B 2,400 mg/日の経口抗菌剤を投与し、腸管内菌叢抑制を行うと同時に、gentamicin 80 mg/日、vancomycin 400 mg/日、amphotericin B 20 mg/日の吸入を行い、咽頭、気管支系の菌叢の抑制を試みた。特に腸管内細菌叢の変動としては、定期的排便を採取し、8 段階に希釈し、好気的および嫌氣的に定量培養を施行した。好気培養としては、血液寒天培地、ドリガルスキー培地、スタヒロコッカ

ス 110 培地、NAC 寒天培地、カンジダ GS 培地を、嫌気培養としては、GAM 寒天培地、BL 寒天培地、フラジリス培地、変法 FM 寒天培地、ES 寒天培地、LBS 寒天培地、CW 卵黄寒天培地を使用した。菌の同定は属のレベルまで行い、その菌数の推移を判定した。

検討した 3 例の骨髄移植患者からは好気性菌はいずれもよく抑制されたが、嫌気性菌は 2 例でよく抑制されたが、1 例では  $10^8 \sim 10^9$  CFU/g の Bacteroidaceae が持続して認められた。真菌は 1 例ではよく抑制されたが、残りの 2 例では  $10^8 \sim 10^7$  CFU/g にまで、むしろ増加した。症例は少ないが、ciprofloxacin と amphotericin B の内服は骨髄移植時腸内殺菌および感染予防に有効と思われた。

## 106 高齢者感染症における AZT の検討

金谷雄生・讃岐英子・難波龍雄  
平林一郎・江盛圭史・山田勝士  
角田幸信・堀内 至\*・梶山悟朗\*  
済生会広島病院内科，広島大学第一内科\*

目的：今回我々は高齢者における AZT の体内動態および臨床的有用性、治療前後における免疫パラメーターの変動について検討したので報告する。

対象および方法：広島大学第一内科関連 25 施設で AZT が投与された感染症 61 例中 65 歳以上の感染症患者 55 例を対象とした。体内動態の検討には 65 歳以上の患者 7 例を対象とし、AZT 1g 静注後、経時的に血清中、尿中濃度を測定した。

結果および結論：臨床効果は著効 16 例、有効 23 例で全体の有効率は 70.9% であった。感染症別の有効率は、呼吸器感染症 17/26 (65.4%)、尿路感染症 16/21 (76.2%)、胆道感染症 4/6 (66.7%)、その他 2/2 (100%)、であり無効例の多くはグラム陽性菌感染症と基礎疾患を伴う緑膿菌感染症であった。基礎疾患別有効率は消化器疾患 4/4 (100%)、心疾患 8/11 (72.7%)、内分泌疾患 5/7 (71.4%)、泌尿器疾患 2~3 (66.7%)、脳血管障害 7/11 (63.8%)、呼吸器疾患 5/9 (55.6%)、悪性腫瘍 1/5 (25%)、であった。菌消失率は全体で 18/24 (75%) であり、グラム陰性菌感染症では 16/20 (80%) と高い有効率を示した。高齢者における AZT の体内動態は血清中、尿中とも遷延する傾向を認め、24 時間尿中回収率は 61.5% であった。免疫能の検討では治療前後値とも PHA、PWM が低下しており、高齢者の免疫能の低下が示唆された。しかし有効群と無効群の間に有意の差は認めなかった。C3a は治療後有意に低下し感染症が治まったことを示唆す

るものと考えられた。副作用としては重篤な副作用はなく4/61(6.6%)に肝胆道系酵素の異常を認めただけであった。以上よりAZTは免疫能の低下が示唆される高齢者感染症に安全かつ有用な薬剤と考えられた。

### 107 当科で経験した呼吸器アスペルギルス症の検討

新実彰男・田中栄作・網谷良一  
倉澤卓也・川合 満・久世文幸  
京都大学胸部疾患研究所第一内科

目的・方法：1979年移行当科で呼吸器アスペルギルス症と診断された入院患者18例につきretrospectiveに検討を加えた。

結果：18例の内訳は菌球型10例、膿胸3例、肺炎4例、肺葉切除術後気管支断端腐生1例である。起炎菌は*A. fumigatus* 14例、*A. terreus* 2例、*A. flavus*、*A. tamarii* 各1例であった。1)菌球型10例中7例が陈旧性肺結核、2例が多発性肺嚢胞を基礎に有していたが、1例は明らかな既存肺病変がなく一次性菌球と思われた。治療内容は外科的切除3例、経気管支AMPH注入2例、5-FU・MCZ全身投与+AMPH経気管支注入または吸入2例、MCZ→FCZ全身投与1例、無治療2例であった。内科的治療を行った5例では胸部レ線所見が明らかに改善したのは1例のみであったが自覚症状は全例で何らかの改善をみた。2)膿胸3例はすべて肺結核や結核性胸膜炎の既往を有し2例は人工気胸術を受けていた。治療は胸腔持続ドレナージ下に2例でAMPH、1例でAMPH+MCZによる胸腔洗浄を行い、1例では再発をみたが最終的には全例で菌陰性化した。3)肺炎4例の基礎疾患は肺結核+糖尿病、特発性間質性肺炎+ステロイド大量投与、RA+肺非定型抗酸菌症、サルコイドーシスであった。前者は主要病巣の外科的摘除+MCZ長期投与で完治したが後3例は治療に抵抗し死亡した。

結論：1)菌球型では、内科的治療による菌球の消失は困難であったが自覚症状の改善はある程度可能であった。2)膿胸に対して胸腔持続ドレナージとAMPHを含む抗真菌剤による胸腔洗浄は有効であった。3)肺炎型の子後は一般に不良であり症例に応じた治療法の選択が必要であるが、可能な症例には外科的治療とMCZ長期投与の併用は有用な治療法と考えられる。

### 108 造血器腫瘍におけるmiconazoleの使用経験

—CAND-TECによる検討を含めて—  
岩崎博道・上田 孝典・古村輝夫  
吉田 明・福島 俊洋・神谷健一  
田中経雄・佐々木欣也・津谷 寛  
和野雅治・内田三千彦・中村 徹  
福井医科大学第一内科

目的：Opportunistic infectionとして真菌感染を合併しやすい造血器腫瘍患者を対象として、抗真菌剤miconazoleを投与し、その結果を検討した。さらに一部の症例で、近年開発され、血中のカンジダ抗原をラテックス凝集反応により検出するCAND-TEC(Ramco, Labs, Inc. Huston, USA)を使用し、真菌感染の中で最も多発するカンジダ感染の早期診断、確定診断としての有用性を検討した。

方法：対象は1986年7月から1989年11月までにmiconazoleを投与した50例。また1989年3月以降、若干の症例でCAND-TECを使用し、血中カンジダ抗原の有無を検索し、その変動とmiconazoleの効果の相関を検討した。Miconazoleは抗生剤不応性の発熱を認める場合、あるいは培養その他の検査所見より真菌感染が疑われた際に200~1,200mg/日使用した。

結果：Miconazoleの有効率は70%であった。ただし造血器腫瘍の治療においては、抗腫瘍剤の投与後に白血球減少を認めるなど、血球動態が病態を修飾している他、重複感染の可能性もあり、併用した抗生剤の効果も否定できない等の問題点を認めた。CAND-TECに関しては、2倍希釈以上で凝集を認めかつmiconazoleが有効であった7例中6例において、その力価の低下を認めた。なお正常対象9名について測定した結果ではいずれも2倍希釈では凝集を認めなかった。従来造血器腫瘍に合併する真菌感染症の確定診断は、きわめて困難であった。今回使用したCAND-TECは、血清分離後約15分で判定可能な簡便な検査法であり、カンジダ感染症において早期診断ならびに効果判定に優れ、有用なものである可能性が示唆された。

## 109 尿路真菌症の臨床的検討

藤広 茂・江原英俊・山田伸一郎  
林 秀治・武田明久・兼松 稔  
坂 義人・河田幸道

岐阜大学医学部泌尿器科, 岐阜尿路真菌症研究会

opportunistic infectionの一つとして見られる尿路真菌症の臨床的意義を明らかにするために検討を行った。検討対象は男性75例, 女性41例の計116例で, 入院76例, 外来40例であった。年齢は60歳以上の高齢者が大部分であった。発症に関する背景因子では, 尿路または全身的基礎疾患を有するものが111例(95.7%)を占めた。その内訳は, 尿路では下部尿路通過障害や尿路悪性腫瘍が多く, 全身的には中枢神経障害, 糖尿病, 腎不全, 悪性腫瘍, 癌化学療法が多かった。また, 抗菌剤が発症前に(2週間以内)使用されていたものは65.5%に見られ, 外来患者では, キノロン系経口剤が, 入院患者では第3世代セフェム剤が多かった。細菌学的には, 57例(49.5%)は真菌のみが分離され, 他は一般細菌との混合感染であった。分離真菌は, *C. glabrata* (33.8%), *C. albicans* (22.3%), *C. tropicalis* (20.0%), *T. beigeli* (16.9%)で, *C. albicans* 以外の菌種も多くみられた。病原的意義の一つと考えられている定常性に関する検討では, *C. albicans*, *C. tropicalis* に定常性が高い傾向がみられた。さらに, カテーテルが留置され ( $P < 0.01$ ), 菌数として  $10^4$ cfu/ml 以上分離され, ( $P < 0.01$ ), 膿尿の程度が (+) 以上 ( $P < 0.01$ ) のものに有意に高い定常性が見られた。菌数と膿尿においては, カテーテル非留置例にこの傾向が強くみられ, カテーテル非留置例で, 菌数  $10^4$ cfu/ml 以上分離され, 膿尿 (+) 以上認められる場合の定常率は, 84.2%であった。今後は, 定常性が見られた症例を対象として治療に関する検討を行う予定である。

110 臨床分離 *Campylobacter pylori* の各種抗菌剤に対する感受性

法昌正人・佐藤謙人・石井裕子  
星野一樹・采 孟・長田恭明

第一製薬(株)・中央研究所

伊藤 武・平田 一郎

東京都衛研・多摩支所

高橋 信一・中野 正美

杏林大学・医学部

赤 嶺 郁 子

杏林大学・臨床検査部

目的: 近年消化性潰瘍に対する *C. pylori* の関与が示唆され, 菌の排除は治癒および再発防止に有効であるとの報告もあり, 抗菌剤と抗潰瘍剤との併用療法が試みられている。そこで我々は, 上部消化管疾患を有する患者から分離された *C. pylori* の, 各種抗菌剤に対する感受性を測定した。また, 増殖に対する抗菌剤の影響も検討したので報告する。

材料および方法: 被験菌株は胃炎, 胃潰瘍および十二指腸潰瘍患者から分離された *C. pylori* 33株を, また被験薬剤はキノロン系9剤の他に各種経口抗生物質を加えた計14剤を使用した。薬剤感受性は各菌株を馬脱繊維血液5%添加ミューラーヒントン寒天培地に接種 (McFarland No.1) し,  $37^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{N}_2 : \text{O}_2 : \text{CO}_2 = 85 : 5 : 10$  の微好気環境下で, 72時間培養後に MIC を判定した。増殖曲線は5%血清添加ブレインハートインフュージョンブイオンを用い, 微好気環境下で振とう培養して, 経時的に生菌数を測定することによって作成した。

結果および考察: *C. pylori* 33株に対し, キノロン系抗菌剤では, ciprofloxacin, ofloxacin, DR-3355 (l-ofloxacin) および T-3262 が比較的高活性を示した。経口抗生物質では amoxicillin が特に優れた活性を示し, cefaclor および tetracyclin も高活性であった。Erythromycin も高活性であったが, 高度耐性株が1株認められた。また, いずれの薬剤に対しても平均的な感受性を示した *C. pylori* TG-86株の増殖に対する影響を検討した結果, DR-3355, ciprofloxacin とともに静菌的な作用であり, 殺菌的な作用をおよぼす他菌種の場合とは異なっていた。この点についてはさらに検討が必要と思われる。

### 111 レジオネラ菌(細胞内増殖菌)に対する各種抗菌剤の抗菌力の検討

我謝道弘・原 淳二\*・比 嘉 太  
 山城 哲・大湾勤子・健山 正男  
 普久原浩・草野展周・伊良部勇栄  
 橘川桂三・重野芳輝・斎 藤 厚  
 琉球大学医学部第一内科, 同 第一外科\*

レジオネラ症は、免疫低下状態の宿主に発生することが多く EM, RFP 等の従来有効とされている抗菌剤で強力な治療を行っても治癒せしめない症例も多く上記2剤に加えて他の抗菌剤を併用する必要がある。しかし各種抗菌剤のレジオネラ菌に対する抗菌力を評価する時、寒天培地を用いた感受性試験では、その結果と臨床上的効果とは相関しないことが多い。そこで今回、我々は、モルモットの腹腔マクロファージ内のレジオネラ菌に対する12種の抗菌剤の抗菌活性を検討し、寒天培地上の抗菌活性と比較検討した。

方法：モルモット腹腔浸出細胞をガラスシャーレに入れ、附着細胞を回収しマクロファージ源とした。レジオネラ菌とマクロファージを16時間混合培養し食させ、 $10^6$ /mlのマクロファージ浮遊液に各濃度の抗菌剤を加え培養し、36時間後に残存生菌数を測定した。

結果：EM, RFP など従来よりレジオネラ症に対して優れた臨床効果を示す薬剤およびMINO, ニューキノロン系, 新しいマクロライド系薬剤についてはマクロファージ内の菌に有効に作用し臨床上的効果が期待できた。一方、 $\beta$ -ラクタム剤, アミノ配糖体はマクロファージ内のレジオネラ菌に対しては抗菌力を示さなかった。

考察：レジオネラ症は細胞内増殖菌であるため、各種抗菌剤の抗菌力を評価する際には、細胞を含めた系を開発する必要があると考えられ、今回の我々の方法はその目的を満足するものと考えられた。

### 112 1983年および1988年の当院に於ける抗菌剤の使用状況と *Enterobacter cloacae* の薬剤感受性の推移

石井 良和・市川 正孝  
 長崎大学医学部付属病院薬剤部  
 餅田親子・菅原和行・山口忠三  
 白井敏明  
 同 検査部  
 河野 茂・廣田 正毅・原 耕平  
 同 第二内科

目的：我々は *E. cloacae* の耐性機構について *in vitro* の系にて検討してきた。その結果、*E. cloacae* の第三世代セフェム系抗菌剤に対する感性株は、第三世代セフェム系抗菌剤を  $0.39\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  の濃度を含むする培地で一度選択することによって、MICが  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株へと変異すること、そしてその変異率は、ほぼ  $10^{-5}\sim 10^{-8}$  の頻度で起こることが明らかとなった。さらに高度耐性株は、 $\beta$ -lactamase の産生様式が本来誘導型であったものから脱抑制型へと変異していることも判明した。これらの結果から、臨床での第三世代セフェム系抗菌剤の使用が増加している今日、第三世代セフェム系抗菌剤に対する *E. cloacae* の高度耐性株の増加が予想される。そこで、当院における1988年の *E. cloacae* の薬剤感受性を、第三世代セフェム系抗菌剤が使用され始めた1983年のものと比較した。

結果および考察：1983年と1988年の全検体から分離された *E. coli* の薬剤感受性は、若干MICの上昇が認められたが、高度耐性株の出現は認められなかった。*E. cloacae* の薬剤感受性は、二峰性のピークを示し、1983年より1988年の方の感受性側の減少および耐性側の増加が認められた。これは、第三世代セフェム系抗菌剤の使用量の増加と関係があるものと思われた。また、現在まで我々が行ってきた、*in vitro* での実験系で起こった現象が臨床でも起こっている可能性を示唆するものと思われた。

113 1988年度に臨床材料から分離された  
*Bacteroides fragilis* の薬剤感受性分布お  
よびその年次変遷について

宮内 正幸・中田 義雄

(株)ビー・エム・エル

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

演者らは、これまでに各種臨床材料からの嫌気性菌の分離と薬剤感受性分布の年次変遷について、1983年度から毎年報告している。

今回は1988年4月から1989年3月までの1年間に全国の医療施設から送付された膿、血液、腹水、胆汁等から分離された *Bacteroides fragilis* について検討した。ABPC, PIPC, CEZ, CTM, CPZ, CMX, CZX, CFX, CMZ, CTT, LMOX, EM, CLDM, TC, MINO, CP, IPM, OFLX および metronidazole の19薬剤に対する感受性分布および過去5年間の成績との比較も検討した。

結果：1988年4月から1989年3月までに分離した *B. fragilis* 115株の各種薬剤に対する感受性は、IPMが最も高く、次いで metronidazole, CP, MINO, OFLX の順であった。

100 mg/ml 以上の高度耐性株は、CTM 37%, CEZ 33%, EM, CLDM それぞれ 27%, CPZ 26%, ABPC 20%に見られたが、metronidazole, CP, MINO, IPM, OFLX, TC には見られなかった。

1983年度から1988年度までの6年間に分離した *B. fragilis* の薬剤感受性の比較では、LMOX に対しては、定められた breakpoint で見ると、耐性率の増加は見られなかったが、100 µg/ml 以上の高度耐性株の出現率は増加した。CLDM に対しては、耐性率の増加が見られ、100 µg/ml 以上の高度耐性株の比率も1986年度、23%、1987年度、22%、1988年度、27%と高率に見られた。

過去3年間に分離された *B. fragilis* では、IPM に対して1987年度では12.5 µg/ml、1株、1988年度では25 µg/ml、1株の耐性株が認められた。

114 *Bacteroides fragilis* 163株(昭和62年12月から1年間)の各種化学療法剤に対する感受性

沢 赫代<sup>1)</sup>・渡辺 邦友<sup>1)</sup>・田中保知<sup>1)</sup>

武藤吉徳<sup>1)</sup>・坂東香お里<sup>1)</sup>・加藤直樹<sup>1)</sup>

上野一恵<sup>1)</sup>・清水喜八郎<sup>2)</sup>・原 耕平<sup>3)</sup>

島田 薫<sup>4)</sup>

岐阜大医嫌気性菌<sup>1)</sup>

東京女子医大内科<sup>2)</sup>

長崎大内科<sup>3)</sup>

東大医科研内科<sup>4)</sup>

目的：臨床細菌学的に重要な *Bacteroides fragilis* の各種化学療法剤に対する感受性の動向を監視する目的で、昭和62年12月から約1年間に全国16施設で収集された *B. fragilis* 163株の各種化学療法剤に対する感受性を測定した。昭和61年12月から1年間に収集した *B. fragilis* 149株についても検討した。

材料と方法：対象菌株は、島田警教授を班長とする研究班に参加する16施設で患者から分離された菌株で、感受性測定は、以下に述べる点を除き化学療法学会の標準法に準じて行った。接種菌は、変法 GAM 寒天平板で48時間培養した集落を用いて、比濁法にて0.03%酵母エキス中に約  $1 \cdot 10^6$  CFU/ml の菌液を作製し、それを100倍に希釈したものをを用いた。感受性測定用培地には、変法 GAM 寒天培地を用い、2日培養後に判定を行った。使用薬剤は、ABPC, PIPC, CEZ, CPZ, CZX, CFX, CMZ, LMOX, CTT, CBPZ, IMP, CVA/AMPC, CPZ/SBT の  $\beta$ -lactam 13薬剤および MINO, CLDM, OFLX, Metronidazole の4剤の合計17薬剤である。

成績：今回の *B. fragilis* 163株に対する各薬剤の MIC<sub>90</sub>値は、ABPC 100 µg/ml (以下省略)、PIPC 50, CEZ 200以上、CPZ 100, CZX, CFX, CMZ 12.5, LMOX, CTT, CBPZ 6.25, CVA/AMPC 3.13, IPM 0.39, CLDM 200, MINO 6.25, OFLX 6.25, metronidazole 0.78であった。IPM 中等度耐性菌 (6.25~12.5), OFLX 耐性菌 (50~100) は、それぞれ2株、LMOX 高度耐性菌 (200<) 3株に認められた。また CLDM 耐性菌は39株認められた。今回の成績は、昭和61年12月から約1年間の分離株149株の成績とほぼ同様であった。

## 115 胆汁中細菌と薬剤感受性について

真下啓二・品川長夫・石原 博  
村元雅之・桜井 敏・鈴木勝也  
石川 周・由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

出口 浩 一

東京総合臨床検査センター研究部

胆汁中細菌は胆道感染の起炎菌としてだけでなく、胆道系手術時の術後感染の発生に深く関与しており、その検査はこれらの治療および予防において大きな意義を持つ。今回我々は教室および関連12施設にて施行した胆石症を中心とする良性胆道疾患292例の手術時に採取した胆汁とwound swabについて、分離菌とその施設間比較および各種薬剤に対する感受性を検討したので報告する。

胆嚢胆汁の有菌率は36.0%で、おもな分離菌は *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* 等であった。これに対し胆管胆汁の有菌率は23.7%で、おもな分離菌は *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus* 等であった。これらの胆汁中細菌は施設間での較差が大きく、特に有菌率と *P. aeruginosa* の分離頻度では著明であった。また、胆汁中細菌陽性例ではwound swabの菌陽性率が高く、術後創感染の一因となるものと考えられた。

胆汁中細菌に対する11種類の抗菌剤 (CEZ, CTM, CMZ, CMX, CPZ, CPM, CZON, PIPC, GM, MINO, OFLX) の抗菌力は、*E. coli*, *K. pneumoniae* に対してはいずれも比較的良好であった。*P. aeruginosa* に対してはOFLX, CPM, CPZ, PIPC, GMが抗菌力を示したが、いずれも充分ではなかった。*S. aureus* ではPIPCとGMに対する耐性株を認めたが、セフェム剤やMINO, OFLXに対しては良好な感受性を示した。

## 116 主要臨床分離株の抗菌薬感受性の外来・入院患者間および診療科間較差

猪 狩 淳

琉球大・臨床病理

設楽正登・設楽政次・吉本加代子

佼成病院臨床検査科

林 康 之

順天堂大・臨床病理

外来・入院患者および診療科間の抗菌薬感受性較差

を検討した。

1985年～1988年の4年間に全国各地の病院69施設(総合病院)から *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, Indor(+) *Proteus* 群の菌株を収集し、ABPC, CEZ, CMZ, GMに対する抗菌薬感受性(MIC: 日本化学療法学会標準法による)を測定した。

感受性差は被験5菌種のそれぞれの総菌数に対する  $MIC \geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  ( $\beta$ -lactam 剤),  $MIC \geq 3.13 \mu\text{g/ml}$  (GM) (接種菌量  $10^8 \text{cfu/ml}$  の場合) の菌株(耐性菌とする)の割合を求め、比較した。

結果は次の通りである。

## 1. 外来・入院患者間の較差

両者間に差があった菌種と抗菌薬の組合せは、*S. aureus* と ABPC, CEZ, CMZ, GM。 *E. coli* と ABPC, *Klebsiella* spp. と CEZ, GM。 *P. mirabilis* と ABPC, Indor(+) *proteus* 群と CMZ で、いずれも入院患者由来株が外来患者由来株より耐性株の分離率が高かった。

## 2. 診療科間の較差

*S. aureus* では ABPC, CEZ, CMZ, GM に対する感受性に差があり、胸外科、外科で耐性菌分離率が高く、ABPC, GM では泌尿器科、皮膚科で高かった。

*E. coli* では差がなく、*Klebsiella* spp. では CEZ で差があり、整形外科で高率であった。

*P. mirabilis* では ABPC で脳外科、CEZ で小児科、内科、産婦人科、GM で耳鼻科が高率であった。

Indor(+) *Proteus* 群では CMZ, GM で差があり、整形外科、脳外科、泌尿器科で高率であった。

117 臨床分離 cephems 耐性 *E. coli*, CAZ 耐性 *P. aeruginosa* の耐性機構に関する検討

出口 浩一・横田のぞみ・古口昌美  
中 根 豊・福島よし子・深山成美  
西村由紀子・小田清次

東京総合臨床検査センター研究部

岩谷若夫・千田尚人・関根敬治

科研製薬中央研究所

演者らは1989年本学会総会において、臨床分離株の cephems 耐性 *E. coli*, CAZ, IPM 耐性 *P. aeruginosa* が増加していることを報告したが、これら耐性株の耐性機構を検討した。

検討方法: 1988年7月～1989年6月に検出した臨床分離 cephems 耐性 *E. coli* 9株, CAZ 耐性 *P. aer.*

*uginosa* 18株などを対照に $\beta$ -lactams活性は菌体を超音波処理した粗酵素液の $\beta$  lactams分解速度をUV法により測定し、外膜の変化は超音波破碎とsarkosyl処理により得た外膜画分の、SDS PAGE像により解析した。

成績：Cephems耐性*E. coli*の多くは、 $\beta$  lactamase activityが高く、それらの株はCMZ, IPMでも誘導がかかる。一方、cephems高度耐性株は外膜蛋白が変異しており、ニューキノロン耐性株には出現蛋白が観察された。

一方、cephems耐性*P. aeruginosa*の多くは $\beta$  lactamase activityが高いが、IPM耐性株は外膜蛋白の欠損が認められたほか、ニューキノロン耐性株には、出現蛋白も認められた。

考察：Cephems耐性*E. coli*、cephems耐性*P. aeruginosa*の多くは $\beta$ -lactamase activityが起因するものが多いが、*E. coli*のcephems高度耐性株、*P. aeruginosa*のIPM耐性株は外膜蛋白の変異が重要な要因であることを示唆していた。そしてこれらの耐性株にはニューキノロン耐性株も含まれるが、ニューキノロン耐性株の多くには出現蛋白が観察された。

増加傾向を示している臨床分離グラム陰性桿菌の多剤耐性菌は、 $\beta$ -lactamaseの高度産生と、外膜変化の2つの要因が相互に絡み合いながら、多剤耐性化するものと考えられる。

## 118 外科感染症よりの分離菌とその薬剤感受性

品川長夫・由良二郎・石川 周  
真下啓二

名古屋市立大学第一外科

坂部 孝・岩井 重富  
日本大学第三外科

早坂 滉・白松 幸爾  
札幌医科大学第一外科

石引久弥・相川直樹・鈴木啓一朗  
高橋孝行

慶應義塾大学外科

酒井克治・木下博明・森本 健  
大阪市立大学第二外科

谷 村 弘  
和歌山医大消化器外科

折田薫三・淵本定義・浜田史洋  
岡山大学第一外科

木村秀幸・間野清志・北村元男  
筒井信正

岡山産生会病院外科

小 長 英 二  
国立岩国病院外科

松浦雄一郎・横山 隆  
広島大学第一外科

志村 秀彦・山本 博  
福岡大学第一外科

出口 浩 一  
東京総合臨床検査センター

1982年より外科感染症分離菌の頻度と薬剤感受性について検討してきたが、今回は1988年の成績を中心に検討した。1988年は一次感染より92検体、術後感染より100検体が集められた。192検体中166検体(86.5%)より306株の細菌が分離された。一次感染では*E. coli*の分離頻度が最も高く31株(21.2%)であり、次いで嫌気性GNR(29)、*Staphylococcus* spp. (17)、*Klebsiella* spp. (15)であった。術後感染では*Staphylococcus* spp.の分離頻度がもっとも高く37株(23.7%)であり、次いで*Pseudomonas* spp. (24)、*E. coli* (15)、*E. faecalis* (14)、*Enterobacter* spp. (14)であった。GPCの増加傾向が認められた。*S. aureus*の44株中MRSAは24株(54.5%)を占めていた。しかもそのうちの23株はDMPPCに対してMICが100 $\mu$ g/ml以上の高度耐性株であった。経年的な薬剤感受性の変動は、*E. coli*および*Klebsiella* spp.についてはほとんどなく多くの薬剤が良好な抗菌力を示した。*P. aeruginosa*および*B. fragilis*ではわずかな変動であったが、*S. aureus*では一部の薬剤で耐性化の傾向が認められた。

## 119 カルバペネム分解酵素 DHP-1 のヒト各組織内濃度

落合 実・谷村 弘

和歌山県立医科大学消化器外科

村岡 隆介・堀内 哲也

福井医科大学第二外科

桐山 音夫

和歌山赤十字病院泌尿器科

高萩 英邦

三共株式会社分析代謝研究所

カルバペネム系抗生剤はその抗菌力の強さとスペクトラムの広さで注目されているが、生体内での安定性に問題がある。すなわち、カルバペネム系抗生剤は単独投与時には、腎に多く存在する酵素 Dehydropeptidase-1 (DHP-1) により水解されて不活化されることが指摘されている。しかしヒトにおける DHP-1 の体内分布の報告は腎以外にはなく、今回我々は、ヒトの各組織における DHP-1 活性を Campbell の方法で測定した。

1988年10月から1989年5月までに、癌などで手術適応があり摘出した各臓器の比較的正常と思われる部位の組織を、速やかに $-25^{\circ}\text{C}$ で測定まで凍結保存した。DHP-1 活性の測定は、Glycyldehydrophenylalanine (GDP) を基質として、275 nm の分子吸光度における減少として測定した。

結果：DHP-1 活性値は、腎皮質 (n=3) :  $2794.5 \pm 316.8$  m unit/g tissue, 腎髄質 (n=3) :  $1545.8 \pm 311.1$  であるが、腎盂 (n=3) は  $155.5 \pm 84.7$  であった。また他の臓器も肺 (n=6) : 89.8, 肝 (n=3) : 28, 膵 (n=2) : 42, 脾 (n=5) : 76, 胆嚢 (n=3) : 125, 食道 (n=2) : 200, 胃 (n=3) : 105, 小腸 (n=2) : 159, 大腸 (n=1) : 167 と低かった。

結語：DHP-1 活性は、腎皮質が最も活性が強く、次いで腎髄質の順であり、他の組織では腎の1/10から1/100の活性値で、腎を除けばカルバペネム系抗生剤の各組織における水解による不活化は臨床問題とならない程度であると推定される。

120 R-プラスミド支配 $\beta$ -ラクタマーゼを産生する CXM 耐性 *K. pneumoniae* について

渡辺裕二・東 康之・卒 靖弘

藤沢薬品・開発研

朱 夢 麟

台湾・三軍病院

1988年以降得られた *K. pneumoniae* の新鮮臨床分離株 61 株の中から CCL 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上で他の  $\beta$ -ラクタム剤に対する MIC 値も他の菌株とやや異なる株が 6 株存在した。これらは国内分離株 2 株と台湾分離株 4 株であり、国内分離株は第 1, 2 世代セフェム剤と CPZ に耐性を示し、台湾分離株は第 3 世代セフェム剤にも幅広い耐性を示した。これらの株はいずれも pI 6.6 の  $\beta$ -ラクタマーゼを産生しており、6 株中 4 株については接合伝達実験により *E. coli* に同じ pI を持つ  $\beta$ -ラクタマーゼの伝達が確認された。*E. coli* 伝達株は *K. pneumoniae* 親株と同様の耐性パターンを示し、耐性が  $\beta$ -ラクタマーゼに基づくものであることが示された。そこで、国内株、台湾株からそれぞれ  $\beta$ -ラクタマーゼを抽出し、基質特異性を検討したところ、国内株は第 1, 2 世代セフェム剤と CPZ を加水分解したが他の第 3 世代セフェム剤は分解せず、いわゆる *K. pneumoniae* の染色体性ペニシリナーゼと同等の物と考えられた。一方、台湾株の方は CXM や CTX 等の第 3 世代セフェム剤もある程度水解し、国内株とは明らかに異なる基質特異性を示した。以上の結果から、国内株では *K. pneumoniae* の染色体性ペニシリナーゼが何らかの原因で伝達性を獲得し、同時に発現量の増大によって耐性度が上昇したものと考えられ、台湾株については更に第 3 世代セフェムをも加水分解できるような変異が生じたことにより耐性化した可能性が考えられる。

昨今、第 3 世代セフェム剤を加水分解するプラスミド性  $\beta$ -ラクタマーゼが数多く報告されているが、今回我々が見出した株の  $\beta$ -ラクタマーゼは TEM や SHV 等とは異なる可能性もあり、新たな耐性菌の出現に関しては今後も注意深い監視が必要であると考えられる。

## 121 胆道感染症における胆汁中 $\beta$ -lactamase 活性

坂本 幸具・谷村 弘・青木洋三  
佐々木政一・川口富司・杉本忠洋  
中井 健裕・笠野泰生・西本憲生  
山本 基  
和歌山県立医科大学消化器外科

胆道疾患 148 例について、胆汁を術中胆嚢、胆管穿刺または PTCO により採取し、 $-80^{\circ}\text{C}$  に凍結保存後 ABPC および CER を基質とする Acidimetry により胆汁中  $\beta$ -lactamase 活性を測定し、その臨床的意義について検討した。

結果：①有菌胆汁は 45 例で、単数菌感染 19 例 42% に対し、2 種 15 例 33%，3 種 6 例 14%，4 種以上 5 例 11% と、複数菌感染の占める比率が高く、特に 3 種以上群では胆汁中の  $\beta$ -lactamase 活性も有意に高値を示した。②  $\beta$ -Lactamase 活性陽性胆汁に *in vitro* で  $\beta$ -lactamase 阻害剤である sulbactam (SBT) を添加し、SBT 1~10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度で胆汁中における  $\beta$ -lactamase 剤の不活化を阻止できた。③胆汁中における  $\beta$ -lactamase 活性と薬剤の安定性について *in vitro* で検討した。すなわち *E. cloacae* (Nek 39), *K. pneumoniae* (GN 69), *E. coli* (SH2-RKI) を供試菌とし、 $\beta$ -lactamase の inducer として 0.1, または 1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の CMZ を添加して培養、調製した粗酵素液に各種  $\beta$ -lactamase 剤 (50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を添加し、 $30^{\circ}\text{C}$  で 2 時間反応後の残存薬剤濃度を bioassay 法にて測定した結果、*E. cloacae* の産生する  $\beta$ -lactamase は純粋な CSase 型で 10 mU/ml の添加では CER を除く 4 剤は安定であった。一方、*K. pneumoniae* は PCase 22 mU/ml, CSase 4 mU/ml と PCase 優位であり、この濃度の添加で CTX を除く 4 剤が不活化された。また *E. coli* は PCase 12 mU/ml, CSase 5 mU/ml と、両者の中間型であり ABPC, PIPC, CPZ を不活化したが CER, CTX は安定であった。

結語：胆汁中の  $\beta$ -lactamase 活性を 2 種類の基質を用い、PCase 型、CSase 型と分類し、定量的に測定することは抗生剤の適切な選択に有用である。

## 122 マウス感染モデルにおける R-プラスミド支配オキシイミノセファロスポリナーゼの伝達と治療効果

渡辺裕二・若井芳美・東 康之  
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、第 36 回日本化学療法学会東日本支部総会において、臨床分離の *P. mirabilis* が産生する R-プラスミド支配オキシイミノセファロスポリナーゼ (FPM-1) を報告した。本酵素は、CZX, CAZ, CFIX を除く多数の第三世代セフェム剤を分離することから、今後の広い伝播が懸念されたので、*in vivo* での耐性伝達および各種  $\beta$ -ラクタム剤での治療効果について検討した。

FPM-1 産生 *P. mirabilis* 6003 株と感性 *E. coli* 7004 株の混合感染によるマウス上行性尿路感染モデルにおいて、感染 3 時間後にすでに  $3.8 \times 10^{-3}$  の頻度で FPM-1 産生 *E. coli* transconjugant が検出され、72 時間後には  $4.0 \times 10^{-2}$  の高頻度であった。この混合感染系において、FPM-1 に安定な CFIX は、*P. mirabilis*, *E. coli* のいずれに対しても優れた治療効果を示し、transconjugant も 20 mg/kg 以上の投与量ではまったく検出されなかったが、本酵素に不安定な CFTM-PI は、*P. mirabilis* に治療効果を示さなかっただけでなく、100 mg/kg でも  $7.6 \times 10^3$  の transconjugant の出現を許した。また、*P. mirabilis* 6003 株によるマウス全身感染に対して、注射剤では CZX, CAZ が、経口剤では CFIX のみ有効であった。さらに、FPM-1 産生 *E. coli* および *K. pneumoniae* transconjugant による上行性尿路感染あるいは呼吸器感染系のいずれにおいても全身感染と同様の成績が得られた。

以上の結果より、FPM-1 による耐性は *in vivo* でも高頻度で伝達するが、本酵素に安定な薬剤での治療が耐性伝達株出現の防止および耐性菌の消失の両面で有効であることが明らかとなった。

## 123 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する FMOX と CMD の併用効果

宮本直美・小林義直・村上和久  
三和秀明・土肥正善・吉田 正  
塩野義製薬研究所

目的：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に比較的活性の強い FMOX と、FMOX 耐性菌にもある程度活性を有する CMD の MRSA に対する *in vitro* および *in vivo* 併用効果を検討した。

方法：1. 用いた MRSA 190 株の 94% は 1985 年以降に分離された。FMOX の MIC が 1.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の株を、MRSA として選んだ。MIC は、寒天平板法で測定し、FIC index は、チェス盤法により算出した。

2. 致死量の菌液 1 ml をマウス腹腔内に接種し、1 時間後に薬剤を皮下投与し 7 日間生死を観察し ED<sub>50</sub> 値、FED index を算出した。

結果：FMOX/CMD は、MRSA 190 株中 181 株 (95%) に相乗効果 (最小 FIC index  $\leq 0.5$ ) を示し、特に 36% の株では、最小 FIC index が 0.25 以下となった。131 株 (69%) で、両薬の併用時の MIC が、共に 1.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下になった。FOM/CMZ の併用効果は、FMOX/CMD のそれより劣った。LMOX/CET では、最小 FIC index は、FMOX/CMD より小さな値を示したが、両薬の併用時の MIC は、FMOX/CMD の併用より若干大きかった。MRSA 4 株によるマウス腹腔内感染に対する FMOX/CMD の併用治療効果では、4 株中 3 株の FED index が 0.75 以下となり、*in vitro* 相乗効果が *in vivo* 治療効果にも反映した。

結論：FMOX/CMD の併用は、MRSA に対して *in vitro*、*in vivo* 共に相乗効果を示した。

## 124 モノバクタム抗生物質と他剤間の協力作 用および PAE について

尾花芳樹・中井佳世子・吉田史恵  
西野武志  
京都薬大微生物

*E. coli* および *P. aeruginosa* に対する aztreonam (AZT), carumonam (CRMN) と他剤の併用効果について *in vitro* および *in vivo* で検討し、また併用時にみられる post antibiotic effect (PAE) の有無を調べたので報告する。

*E. coli* 177 に対しては AZT, CRMN と aspoxicillin (ASPC) あるいは fosfomicin (FOM), *P. aer-*

*uginosa* 15846 には AZT, CRMN と isepamicin (ISP) あるいは ciprofloxacin (CPFX) の組み合わせで *in vitro* の併用効果について殺菌作用、形態観察などの検討を行った。また PAE は 2 時間薬物を作用させた後新鮮培地で培養液を希釈し、さらに培養後初期菌数の 10 倍に増加する時間を求めることにより算出した。*E. coli* ではいずれの組み合わせにおいても顕著な協力作  
用があり、殺菌作用の増強が認められた。また AZT あるいは CRMN と ASPC 併用時の形態観察の結果、多数の細胞においてスフェロプラストが形成され、その後溶菌へと導かれることが確認された。しかしこれらの併用時における PAE について検討したところ、ほとんど認められなかった。*P. aeruginosa* においては、AZT あるいは CRMN と ISP あるいは CPFX の間に顕著な協力作  
用が認められた。AZT と ISP 併用時には多数の細胞に空胞様構造が観察され、強い殺菌作用が認められた。また併用時に得られる PAE は約 1~4 時間であったが、これは ISP あるいは CPFX 単独作用時に得られる PAE とほとんど差異がなかった。さらにマウスを用いた全身感染症に対しても AZT と ISP の併用効果が認められた。

このようにモノバクタム抗生物質と他剤の併用効果について *in vitro* および *in vivo* で検討したところ、顕著な協力作  
用が認められ、形態学的にも確認できた。しかし薬物の併用は増殖抑制作用にはほとんど影響しなかった。

## 125 抗生物質の併用に関する基礎的研究

緑膿菌に対する併用効果

水間良裕・牧之瀬信一・川原元司  
川原和也・坂本 日朗・大井好忠  
鹿児島大学泌尿器科

$\beta$ -ラクタム剤 5 剤 (CAZ, AZT, PIPC, IPM, CFS) とニューキノロン剤 5 剤 (ENX, NFLX, OFLX, NY198, CPFX) の併用効果を検討した。緑膿菌 27 株に対して  $\beta$ -ラクタム剤、ニューキノロン剤を倍数希釈し Checkerboard 法を用いて FIC index を求めた。

拮抗を示した株はなく IPM-CPFX の組み合わせが最も低い FIC index を示した。

低濃度の  $\beta$ -ラクタム剤との併用で大半のニューキノロン剤の MIC<sub>80</sub> は 1~3 段階の低下を示した。

しかし、低濃度のニューキノロン剤で添加しても  $\beta$ -ラクタム剤の MIC の変動は軽度であった。

## 126 経口用抗生剤とシメチジンの相互作用

澤江義郎・岡田 薫・石丸敏之

高木宏治・下野信行・三角博康

九大医療技術短大部第一内科

藤 井 俊 志

九大病院薬剤部

経口用セフェム系薬の吸収、排泄におよぼす制酸剤やH<sub>2</sub>ブロッカーなどの影響が注目されている。そこで、新しく開発されているエステル型のプロドラックであるME-1207と非エステル型のcefacloer (CCL)の吸収、排泄におよぼすシメチジンの影響をcross over法により検討した。

健康成人男子6名にME-1207の200 mgを食後30分に内服させたときの平均血清中ME-1207濃度は3時間後に1.8 µg/mlのピーク値となり、8時間後にはわずかなものになった。シメチジン併用では4時間後に1.3 µg/mlのピーク値となり、8時間後も0.2 µg/mlの血清中濃度が維持されていた。このときの尿中排泄率をみると、ME-1207単独では内服後2~6時間の排泄が多く、12時間後までが16.2%であったが、シメチジン併用では2時間後が半減し、8時間後まで単独時より低値であるが、12時間後は15.8%であった。薬動学的解析ではLag timeとT<sub>max</sub>の延長、C<sub>max</sub>の低下がややあり、明らかな排泄遅延があった。

4名についてのCCL 200 mgの食後内服では、平均血清中濃度は1.5時間後に4.0 µg/mlのピーク値となり、8時間後は検出感度以下に減少した。シメチジン併用では2時間後に3.8 µg/mlのピーク値となり、血清中濃度がやや低値に推移した。このときの尿中排泄率をみると、CCL単独では8時間後までに97%と良好であったが、シメチジン併用では85%と低値となり、とくに2時間後までが低値であった。薬動学的解析ではLag timeの明らかな延長があったが、血清中濃度の消失には明らかな影響はないと言えた。

## 127 ロキタマイシンとリン脂質人工膜の相互作用

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：16員環マクロライドであるロキタマイシンは、蛋白質合成系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、本薬剤はマク

ロライドの中でも疎水性が強く、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。我々はすでに、ロキタマイシンが*Bacteroides fragilis*やリポソームの物質透過性を著しく増大させることを報告してきた。そこで本研究では、ロキタマイシンの膜障害活性の機構を明らかにするために、リン脂質から調整した人工膜を生体膜系のモデルとして用い、その膜流動性等の物性におよぼす薬剤の影響を検討した。

方法：人工膜(リポソーム)はホフファチルコリン、ホスファチジン酸、ホスファチルグリセロール等から作製した。膜流動性は電子スピン共鳴法(ESR)により、ニトロキシドラジカルでラベルされた脂肪酸をスピンプローブとして測定した。

結果と考察：脂肪酸スピンプローブである5-Dキシルステアリン酸を用いてホスファチルグリセロール膜のESR測定をすると、ロキタマイシン存在下ではプローブの運動性が著しく制限されたスペクトルが得られた。このことは、ロキタマイシンが膜流動性を大きく低下させていることを示している。つぎに、種々のリン脂質膜について同様にESRスペクトルを測定したところ、ロキタマイシンは酸性リン脂質すなわち負荷電を持つリン脂質で、より大きな流動性低下作用を示した。これらの結果は、本薬剤が主に酸性リン脂質とより強く相互作用することを示している。したがって、ロキタマイシンはこのような相互作用を通して、膜流動性の低下、そして膜透過障壁の破壊を誘発するものと考えられる。

## 128 金属によるβ-ラクタム剤の分解について

板東香お里・加藤信子・武藤吉徳

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

我々はさきに*Bacteroides fragilis*のIPM分解性β-ラクタマーゼについて報告した。本酵素は、活性発現にZn<sup>++</sup>を必須とするが、我々はこの酵素の性質を調べる過程でIPMがZn<sup>++</sup>のみで非酵素的に分解され得ることをみいだした。そこで今回、種々のβ-ラクタム剤について、金属による分解の可能性について検討した。

材料と方法：薬剤は、PCG, CER, CZX, CFX, LMOX, IPMを対象とし、金属はCu<sup>++</sup>, Ba<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, Mn<sup>++</sup>, Co<sup>++</sup>, およびZn<sup>++</sup>の塩化物を用いた。分解活性の測定はUV法を用い、スタンダードな反応条件として100 mM MOPS-KOH (pH 7.2)

中、100 mMの薬剤に対する分解を30℃で測定した。

結果と考察：Zn<sup>2+</sup>はそれ自身でβ-ラクタム剤を分解し、その分解速度はCFX<CMZ<LMOX<IPM<ABPC<PCGの順に増大した。β-ラクタム剤のZn<sup>2+</sup>による分解と酵素による分解の異同をみるために、これらの薬剤のうちIPM, LMOXについて、吸収スペクトルを比較した。その結果、吸収スペクトルにみるかぎり、Zn<sup>2+</sup>、酵素による分解後の薬剤のスペクトルには差はみられず、Zn<sup>2+</sup>による分解も、β-ラクタム環の開裂を伴うものと考えられた。また、各金属による薬剤の分解活性を調べたところ、Zn<sup>2+</sup>の他は、Co<sup>2+</sup>、Mn<sup>2+</sup>で若干の分解が観察された。PCG, ABPC, IPMはZn<sup>2+</sup>、Co<sup>2+</sup>、Mn<sup>2+</sup>ともで、LMOXはZn<sup>2+</sup>とCo<sup>2+</sup>で、CMZとCFXはZn<sup>2+</sup>とMn<sup>2+</sup>でのみ分解が観察された。これらの結果は少なくともいくつかのβ-ラクタム剤は金属のみで分解されることを示しており、薬剤の安定性に金属が影響することが示唆される。

## 129 産婦人科領域感染症に対するFK 482の臨床的検討

FK 482 産婦人科研究会（代表 岡田弘二）

岡田弘二・山元貴雄・保田仁介  
金尾昌明

京都府立医科大学産婦人科

清水哲也・千石 一雄・菊川美一  
鳥居 豊・溝口 久富・牟禮一秀  
芳賀宏光・長谷川天洙・山崎知文

旭川医科大学産婦人科

千村哲朗・森崎伸之・松尾正城  
小田隆晴

山形大学産婦人科

長 南薫・福永完吾・国井勝昭  
昭和大学産婦人科

松田静治・王 欣輝・平山博章  
江東病院産婦人科

寺島芳輝・楠原浩二・落合和彦  
安江育代

東京慈恵会医科大学産婦人科

石川卓爾・林茂一郎・大和竜夫  
立正佼成会佼成病院産婦人科

額野 政也・中野 隆

富山県立中央病院産婦人科

玉舎輝彦・伊藤邦彦・山田新尚  
早崎源基

岐阜大学産婦人科

平林 光司・岡田 悦子

国立福山病院産婦人科

上 光 文 夫

社会保険広島市民病院産婦人科

薬師寺道明・牛嶋 公生

久留米大学産婦人科

目的：新しい経口セフェム剤FK 482の産婦人科領域感染症に対する有効性、安全性についてopen trialにて検討した。

方法：産婦人科領域感染症を対象として、本剤1回50~200 mgを1日2~3回投与し、その有効性、安全性について検討した。

成績：総投与例数99例のうち、感染症状不明確および重篤な基礎疾患を有する10例を除いた89例で有効性の検討を行った。疾患別の症例数および有効率は、子宮内感染45例、86.7%、子宮頸管炎3例、100%、子宮付属器炎12例、91.7%、バルトリン腺炎（膿瘍）24例、87.5%、乳腺炎2例、100%、外陰部膿瘍3例、100%で、性器感染症84例では、88.1%であった。

1日投与量別臨床効果は100 mg 3回投与、88.1% (59/67)、200 mg 3回投与、94.4% (17/18)の有効率であった。

分離菌別細菌学的効果は好気性グラム陽性菌37株、86.1%、グラム陰性菌21株、88.9%、嫌気性菌8株、88.9%で、全体では87.3% (55/63)であった。

自覚的副作用は99例中2例(2.0%)に発疹および全身掻痒感を認めたが、対症療法を要することなく消失した。

臨床検査値異常は3例にトランスアミナーゼの一過性の上昇を認めた。

以上の結果より、本剤は産婦人科領域感染症において有用な薬剤であると考えられた。

### 130 切迫早産における cefmetazole 治療時の血中 Fibronectin の動態

中谷剛彬・花田征治・八神喜昭

名古屋市立大学産婦人科

切迫流早産への的確な対策および病態の解明が求められている。我々は、細胞接着性蛋白 Fibronectin の動態より切迫流早産について検討した。

対照及び方法：対照は 4～40 週の正常妊婦（正期分娩第期含む）42 名、妊娠 22～36 週の切迫流早産妊婦 21 名である。方法は LC パルチゲンによる一元免疫拡散法にて、血中 Fibronectin を測定した。

結果：正常妊婦の血中 Fibronectin では、妊娠 4～11 週群（ $215.2 \pm 88.8$  mg/l）より妊娠 12～23 週群、妊娠 24～31 週群にて低下を示し、その後増加傾向を示し、正期分娩第 1 期軍（ $336.0 \pm 26.8$  mg/l）は高値を示し、妊娠中の各群より有意の増加を示した。切迫流早産にては、入院時 Fibronectin 値は高値を多くとる。Cefmetazole  $2\text{g} \times 2/\text{日}$  の投与の出来た切迫早産（24～31 週群  $n=9$ 、妊娠 32～36 週群  $n=3$ ）については、妊娠 24～31 週群での腔内細菌に嫌気性菌、グム陰性菌が主として検出され、妊娠 32～36 週群にてグラム陰性菌が主として検出され、*Lactobacillus* を検出できなかった。Cefmetazole 投与剤後の血中 Fibronectin は、投与前後の変動は今回認めないが、正常妊婦と比較して前値は、各々有意の高値を示し、投与後の値は、正常群と比較し各々、有意の差のないレベルに低下を示した。

考察：切迫早産妊婦への cefmetazole 投与により、症状-所見は改善を示し、血中 Fibronectin の低下を示すことより、cefmetazole の治療の有用性が認められ、Fibronectin の感染症の marker としてばかりでなく、プロテオグリカン、コラーゲン等と共に細胞接着因子として、切迫流早産の病態をも示していると考えられた。

### 131 クラミジアによる PID における抗体価について

初田和勝・保田仁介・藤原葉一郎

沢田重成・岩破一博・山元 貴雄

岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

目的：産婦人科領域においてもクラミジア感染症の重要性が認められ、また簡便な検出法が使用できるよ

うになって、クラミジアによる性器感染症が早期に診断、治療されるようになってきた。しかし PID ではクラミジアを含め細菌学的検査による起炎菌の検出が困難であることが少なくない。クラミジアの検出のための検体は子宮頸管より採取されるのが一般的であり、これに子宮内膜のスミアを検体として併用することは診断率を高める上で有用であることを報告したが、それでもなお診断困難な例もみられる。このような例に血清クラミジア抗体価の測定を応用することは診断に役立つが、抗体価より陽性と診断された症例で治療を行っても抗体価の変化のみられない例などもある。今回 PID におけるクラミジア抗体価の変動について検討した。

方法：PID が疑われる症例に対し、全例 EIA によるクラミジア抗原の検出とイバザイムによるクラミジア抗体価の測定を行った。陽性例については治療を施行し、抗原の変化と抗体価の変動を調べた。

結果：数週前の治療により抗原陽性の症例では抗原は陰性化し、数か月後にはほとんどの症例で抗体価が陰性化した。しかし治療を行っても抗体価が高値を持続する症例もみられた。

考察：治療前に頸管または内膜よりの検体から抗原が検出されないにもかかわらず抗体価より陽性と診断された例が約 20% にみられた。これらの症例では卵管や腹腔内に病巣があるために抗原の検出が困難であることが示唆される。治療により数か月後にはほとんどの症例で抗体価は陰性化した。治療にもかかわらず抗体価が高値を持続する例もあった。薬剤の効果が不十分であるとも考えられるが、頻回に感染の機会があるようなハイリスクのグループでは抗体価が低下する前に、再び感染を繰り返している可能性も考えられた。抗体価が高値を持続する症例に対する管理方針について、さらに検討する必要があると思われる。

### 132 外科領域感染症に対する CPF 薬の薬効評価

一薬効判定基準による検討一

上田 隆 美

服部中央病院外科

木下博明・森本 健・酒井克治

大阪市立大学第 2 外科

藤本 幹夫・大野 耕一

市立藤井寺市民病院外科

藤 本 讓

東住吉森本病院外科

平田 早苗・村松 秀幸

大阪市立城北市民病院外科

李 東 雨・山 崎 修

大阪市立桃山市民病院外科

平 尾 智

合志病院外科

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター

今回我々は、これまでに実施された皮膚軟部組織感染症の多施設共同研究による比較試験で用いられた委員会判定基準をもとに薬効判定基準を設定し、大阪市立大学第2外科判定基準（以下阪市大2外基準）と臨床効果を比較検討した。

対象疾患は外科領域感染症のうち、外傷・熱傷・手術創などの二次感染、乳腺炎・乳輪炎、肛門膿瘍に限定し、CPFX 1回200 mgを1日2~3回経口投与した。なお臨床効果は、投与開始時の自覚症状、体温およびWBCの推移を点数化し、その総合点数の投与開始5日後、7日後における改善率により判定した。

疾患別に臨床効果をみると、薬効判定基準と阪市大2外基準における有効率は、それぞれ二次感染では72.1% (31/43例)と72.1% (31/43例)、乳腺炎・乳輪炎では75.0% (15/20例)と70.0% (14/20例)、肛門膿瘍では94.1% (16/17例)と88.2% (15/17例)であり、両基準とも同様の成績であった。また1日投与量および重症度別にみてもほぼ同様であった。ただし著効例の占める比率に両基準で若干の差がみられ、薬効判定基準では、今後著効判定に検討の余地があると考えられる。

以上、疾患別に統一された薬効判定基準を用いることで、より信頼性の高い薬効評価が可能となり、外科領域感染症に対するCPFXの有効性が立証し得たと考えられる。

### 133 外科領域における各種感染症に対するIPM/CSの臨床的検討

木村 秀幸・淵本定儀・小長英二

折田洋二郎・折田薫三

岡山大学第一外科感染症研究会

目的：外科領域における注射用抗生物質の投与対象

としては、術中汚染例での感染予防、消化管穿孔による腹膜炎および術後の各種感染症が主なものである。今回我々はこれらの症例に対して、IPM/CSを投与し、有効性と安全性を検討した。

方法：岡山大学第一外科および関連16施設に入院し、IPM/CSの投与を受けた116例を対象とし、効果判定は108例で、また安全性は115例で解析した。症例の内訳は、術創部感染37例、腹腔内感染31例、呼吸器感染13例、肝・胆道感染11例、皮膚軟部組織感染1例、術中汚染15例であった。IPM/CSは1日0.5~2 gを点滴静注にて投与した。効果判定については、腹腔内感染のうち上部消化管穿孔等無菌の症例と術中汚染例では術後感染発症の有無で評価し(19例)、その他の症例では臨床的効果と細菌学的効果を検討した(89例)。

結果：感染症89例の臨床効果は、著効23例、有効48例、やや有効4例、無効14例で、有効率は79.8%であった。IPM/CSの1日投与量1gと2gでの有効率の差はみられず、この結果は、中等症と重症に分けても同様であった。基礎疾患の有無別でも差はみられなかった。起炎菌の消長については、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌いずれにおいても高い消失率を示し、差がみられなかった。一方、感染予防19例では1例も術後感染の発症をみなかった。安全性評価対象115例中副作用は2例(1.7%)に、また臨床検査値異常は8例(7.0%)にみられたが、いずれも重篤なものではなかった。以上の成績より、IPM/CSは外科領域の各種感染症の治療あるいは感染予防にも有用性の高い薬剤と考えられる。

### 134 セフメタゾール (CMZ) の整形外科領域感染症に対する臨床的研究

—多施設共同研究—

藤 田 久 夫

兵庫県立加古川病院

天 野 寿 男

国立姫路病院

戸 田 昭 士

高砂市民病院

兵庫県下16施設の整形外科において、感染症と診断された26例に対してセフメタゾールを使用し、良好な成績を得た。

対象症例は18歳から83歳まで平均59.5歳の、骨髄炎17例、化膿性関節炎6例、両者合併例2例、膿瘍1

例計 26 例である。この中、急性期の感染症が 22 例であった。投与開始時に合併症を有したものは 6 例で、糖尿病が 3 例含まれている。併用治療は局所に観血治療と加えたもの 15 例、セフメタゾールの関節内持続灌流を行ったもの 2 例、骨髄針を用い病巣に局所注入したものの 5 例であった。

セフメタゾールの投与は、1 回 2 g、1 日 2 回、計 4 g を点滴静注した。最初の 5 日間は連続投与することを原則とし、局所投与は 1 日 1~2 g を許可した。その結果局所注入を行ったもの 5 例、観血治療後に局所注入した 6 例が併用療法をうけた。

成績：セフメタゾールの全身投与は 7 日から 45 日まで、平均 15.7 日、投与量は 14 g から 180 g まで平均 63.3 g である。なお 11 例には本剤の投与前に他の経口抗生剤の投与をうけていた。効果判定は、発熱、局所の炎症所見、臨床検査成績をもって行った。成績は、26 例中 23 例に治癒あるいは炎症の鎮静化をみたが、骨髄炎の 2 例、関節炎の 1 例は治療効果がみられなかった。副作用は 1 例に GOT、GPT の一過性の上昇をみた。細菌検索では、*S. aureus*、*S. epidermidis*、グラム陰性菌など 8 種が本剤投与前に検出された。薬剤の細菌に対する効果は、17 例が菌消失、3 例が減少、2 例に菌交代がみられた。4 例は薬剤投与後の菌検索がなされなかった。起炎菌として多い *S. aureus* 10 例中 8 例に菌消失をみた。

以上セフメタゾールは整形外科領域の感染症に対し、first choice として使用しうる有効な抗生剤と判断した。

### 135 オートバクテリオグラフィーからみた急性化膿性腹膜炎における腹腔洗浄効果

東 芳典・谷村 弘・青木洋三  
大河内則仁

和歌山県立医科大学消化器外科

山口東太郎・谷 佳都・石井信男  
田辺製薬生物研究所

急性化膿性腹膜炎の治療の第一歩は腹腔内を洗浄し細菌数を減少させることであるが、遷延した腹膜炎では敗血症をきたし、この治療法に限界がある。今回我々は腹腔内洗浄の効果をオートバクテリオグラフィー (ABG) で観察し、洗浄液に添加する抗生剤の種類で効果の相違を検討した。

方法：*E. coli* および *B. fragilis* をマウス腹腔内注入して、0.5、1、3、6、9 時間後の腹水、血液、肝、

脾、肺、腎の生菌数測定と ABG を作成した。ついで腹膜炎作成 0.5、1、2、3、4 時間後に (1) 生食、(2) *E. coli* および *B. fragilis* に抗菌力を有する CMNX 100  $\mu\text{g/ml}$ 、(3) *E. coli* にきわめて強い抗菌力を有するが *B. fragilis* には抗菌力のない AZT 100  $\mu\text{g/ml}$  を含む生食 9 ml で腹腔洗浄し、それぞれのマウスについて、洗浄 0.5、6 時間後の ABG を作成した。洗浄の効果は洗浄 24 時間後のマウスの生存率で判定し、さらに ABG で起炎菌の体内動態を観察した。

結果：生食での洗浄では腹膜炎 2 時間後の洗浄でマウス生存率はゼロであった。AZT 100  $\mu\text{g/ml}$  による洗浄では、腹膜炎 2 時間後の洗浄でマウス生存率は 100% と効果があったが、3 時間後の洗浄ではマウス生存率はゼロであった。これに対し、CMNX 100  $\mu\text{g/ml}$  では腹膜炎 3 時間後の洗浄でもマウス生存率は 100% であった。腹腔洗浄効果は生食のみによる洗浄において血中生菌数が *E. coli* 10<sup>4</sup> CFU/ml、*B. fragilis* 10<sup>4</sup> CFU/ml になると救命できず、ABG で観察すると腹腔洗浄で腹腔内の生菌を減少させてもすでに肝、脾に菌が波及していると救命できないことが判明した。これに対し CMNX では *E. coli* 10<sup>4</sup> CFU/ml、*B. fragilis* 10<sup>4</sup> CFU/ml になっても救命でき、混合感染における抗菌スペクトルの広さが重要であることが判明した。

### 136 急性化膿性腹膜炎マウスの治療効果および投与ルートの影響

石井信男・谷 佳都・山口東太郎

田辺製薬生物研究所

東 芳典・青木洋三・谷村 弘

和歌山県立医科大学消化器外科

マウス腹腔内に *E. coli* と *B. fragilis* の混合菌液を接種して急性化膿性腹膜炎を作製し、抗生剤の投与時期および投与ルートによる治療効果への影響を検討した。抗生剤は aspoxicillin (ASPC)、piperacillin (PIPC)、aztreonam (AZT)、cefminox (CMNX) を用い、各投与における ED<sub>50</sub> 値と全身オートバクテリオグラフィー (ABG) による投与後の感染菌分布を観察した。

方法：Slc-ICR 系マウスに *E. coli* KC-14 RFP<sup>r</sup> 5 × 10<sup>6</sup> CFU/mouse と *B. fragilis* No.36 RFP<sup>r</sup> 7.5 × 10<sup>6</sup> CFU/mouse の混合菌液を接種し 1、2、4 時間後に静脈内または腹腔内に各薬剤を 1 回投与し、5 日後の生存率より ED<sub>50</sub> 値を求めた。全身 ABG は両感染菌を分別

培養して観察した。

結果：混合菌液接種後、マウス体内の *E. coli* 生菌数は時間の経過とともに増加したが、*B. fragilis* の生菌数はほぼ一定の菌数を推移した。投与時期の検討では各薬剤1時間後投与した場合に良好であった。投与時期を2時間以降にすると、各薬剤の効果は低下したが PIPC と AZT は大きく低下し、4時間後投与で ED<sub>50</sub> 値は 1g/kg 以上と著しく低下した。しかし、ASPC と CMNX は低下の程度が小さく特に CMNX は良好であった。投与方法の比較では腹腔内投与が良好であった。全身 ABG で観察されたマウス体内での感染菌分布は ED<sub>50</sub> 値を反映していた。In vitro の *E. coli* に対する各薬剤の殺菌力は ASPC および CMNX は殺菌的であったが、PIPC と AZT は静菌的作用であった。

結語：本感染系での抗生剤の治療効果はマウス体内の *E. coli* の生菌数に依存し、ASPC と CMNX の良好な効果は *E. coli* に対する殺菌力の強さを反映したものと考えられた。

### 137 下部消化管手術における Sulbactam/cefoperazone の術前投与の意義—特に組織内移行濃度について

竹之下誠一・長町幸雄・塚田勝彦  
加藤 広行

群馬大学医学部第一外科

大腸疾患 50 例に sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) を手術直前に静注し、術中に大腸組織、皮下脂肪組織、腹腔内漏出液を採取し SBT と CPZ の移行濃度を HPLC 法により測定し下部消化管手術における SBT/CPZ の感染予防効果を検討した。

その結果、1. SBT/CPZ 20 g 静注後の大腸組織、皮下脂肪組織内 SBT 濃度は CPZ に比べて低い傾向にあるが半減期は長い。2. SBT/CPZ 静注後の大腸組織、皮下脂肪組織、腹腔内漏出液中濃度は、SBT/CPZ の MIC<sub>80</sub> を示す CPZ 濃度を上回る例が多く、術前投与の感染予防効果を期待できた。また 50 症例とも術後感染発症はなかった。

### 138 Flomoxef, cefsulodin 2 剤同時投与時の腸組織内移行

石本喜和男・谷村 弘・青木洋三  
佐々木政一・湯川裕史・落合 実  
笠野 泰生・吹上 理・福 昭人  
溝端 静馬

和歌山県立医科大学消化器外科

大腸手術後の腸吻合部の感染発症防止の目的で、大腸癌 11 例(結腸癌 7 例、直腸癌 4 例)、大腸憩室炎 1 例について、flomoxef (FMOX) および cefsulodin (CFS) の大腸組織内移行について検討した。手術開始と同時に FMOX 1 g, CFS 2 g を 30 分間で同時点滴静注した。病変部は 30 分~4 時間後に摘出し、その口側および肛門側の腸組織および末梢血を採取し、FMOX は HPLC 法で、CFS は bioassay 法で測定した。また各断端の粘膜面に付着している粘液の細菌検査を実施した。

結果：大腸組織内濃度は口側で点滴開始後、30 分、1, 2, 3, 4 時間に、FMOX ではそれぞれ 11.3 μg/g, 18.5±4.0 μg/g, 10.4±1.3 μg/g, 5.6 μg/g, 1.2 μg/g であり、CFS では 31.5 μg/g, 41.3±11.2 μg/g, 24.6 μg/g, 16.8 μg/g, 6.6 μg/g であり、いずれも点滴終了 1 時間後がピーク値であった。一方、血中濃度は FMOX ではそれぞれ 64.4 μg/g, 24.5±3.6 μg/g, 11.4±3.6 μg/g, 4.7 μg/g, 1.0 μg/g であり、CFS では 51.7 μg/g, 39.9±5.4 μg/g, 27.7 μg/g, 14.8 μg/g, 1.2 μg/g であった。腸粘膜からの検出菌は *E. faecalis* 4 例、*E. coli* 6 例、*K. pneumoniae* 2 例、*E. cloacae* 2 例、*E. aerogenes* 1 例、*C. freundii* 1 例、*K. oxytoca* 1 例、*Proteus* 1 例であり、*P. aeruginosa* は検出されなかった。

結論：FMOX の大腸組織内移行は良好で、その濃度は点滴終了 2 時間後までは検出されたすべての菌の標準 MIC 値以上を維持しており、その術中投与は吻合部の術後感染の発症防止に有効であることが示唆された。