

第40回日本化学療法学会総会

会期:平成4年5月21, 22日

会場:名古屋国際会議場

会長:由良二郎(名古屋市立大学医学部第一外科)

一般演題

144 慢性気道感染症に対するマクロライド少量長期療法の検討

窪田好史・橋口浩二・玉田貞雄
木村雅司・中村美枝子・岸本寿男
沖本二郎・二木芳人・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科

目的:我々は慢性気道感染症に対する erythromycin (EM) を主体とするマクロライド少量長期療法の有用性の検討を行い、現在までに評価可能症例76例を得ている。今回、臨床評価を中心にこれを総括し報告する。

対象および方法:1988年から1992年4月までに当川崎医科大学呼吸器内科入院もしくは外来受診の慢性気道感染症例76例を対象とした。内訳はびまん性汎細気管支炎(DPB)10例、気管支拡張症(BE)31例、慢性気管支炎(CB)21例その他14例である。

これらにEM1日400mg, 3~48か月間投与して、その有効性を自覚症状を中心とする主治医判定を基準とし著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に評価した。さらに投与薬剤, 投与量, 投与方法の変更に伴う影響についても検討した。

成績:全体の有効率は著効5, 有効41, やや有効15, 無効15の60.5%であった。疾患別にはBE71%, CB61.9%, DPB60%でその他は35.7%と低率であった。緑膿菌感染例での有効率は33.3%で、その他特に起炎菌と関連した成績は得られなかった。有効以上の症例の87%に3か月以内の早期に効果の発現がみられ、薬剤の変更に伴う効果の変動は明らかでなかったが、有効性と投与量との間にはある程度の相関がみられた。副作用は1例のみであった。

結語:以上の結果、マクロライド少量長期療法の有用性は再確認されたが、今後より詳細に検討を継続し本療法について適正投与量や治療期間などについて明

確な指標を作成することが必要であると思われた。

145 ニューキノロン剤長期連投下の慢性気道感染症例に対する低用量マクロライド剤追加併用連投の臨床的検討

小田切繁樹・鈴木周雄・高橋 宏
高橋健一・住友みどり・天野泰嗣
萩原恵理・庄司 晃・佐久間隆
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

目的:ニューキノロン剤連投症例においては、特徴的な症例背景と緑膿菌定着が相まって、本剤連投下にあっても感染増悪をきたし、病態は漸次悪化・進展する。かかる症例に対し、低用量マクロライド剤を追加併用連投し、その有用性を臨床的に検討する。

方法:当科におけるニューキノロン剤長期連投下の慢性気道感染患者に低用量マクロライド剤(EM 0.4・分2→CAM 0.2・分1等)を追加投与し、この併用連投を行う。

結果:症例数は14例で、その疾患内訳は気管支拡張症8例、DPB4例、慢性気管支炎2例であった。患者背景では、年齢は38~75歳、男女比は7:7、マクロライド剤追加投与開始時までのニューキノロン剤連投月数は3~48か月で、マクロライド剤連投月数(現時点)は6~11か月であった。マクロライド剤追加連投による臨床効果は最短2か月後より発現した。その内容は、自覚的には下熱傾向・喀痰改善(減量と症状改善)・体重増加などを、臨床検査的には胸部画像所見改善・PaO₂改善・WBC改善(数と像の正常化)・CRPとESR改善・細菌学的改善(喀痰中の緑膿菌数減少など)であった。臨床効果の判定は体温、喀痰、体重、胸部画像所見、PaO₂値などを重視しながら総合的に行った。現時点における14症例の臨床効果は、著効1例、有効4例、やや有効4例、無効5例であったが、疾患の背景と難治性を考慮すれば評価すべき結果といえよう。副作用・臨検値異常はかかる両剤の長期併用連投にもかかわらずまったくみられなかった。

なお、細菌学的には、緑膿菌分離菌株の MIC は OFLX で 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ 、EM で $\leq 25\sim 800 \mu\text{g/ml}$ であり、両剤併用時の FIC index は 0.75~1.5 であった。

考察:現時点ではマクロライド剤の連投期間がまだまだ十分ではないにもかかわらず、両剤併用連投効果には見るべきものがあり、対象疾患の背景・難治性よりみて、試みべき一法であろう。

146 慢性下気道感染症における roxithromycin 長期療法の臨床的検討

白井敏博¹⁾・佐藤篤彦¹⁾・安田和雅²⁾
谷口正実³⁾・岡野博一⁴⁾・秋山仁一郎⁵⁾
岡野昌彦⁶⁾・源馬 均⁷⁾・松原 環⁸⁾
白井正浩⁹⁾・川勝純夫¹⁰⁾

¹⁾浜松医大第2内科, ²⁾国立静岡病院, ³⁾藤枝市立志太総合病院, ⁴⁾榛原総合病院, ⁵⁾島田市民病院, ⁶⁾掛川市立病院, ⁷⁾袋井市民病院, ⁸⁾磐田市立病院, ⁹⁾国療天龍病院, ¹⁰⁾浜松労災病院

目的:これまで我々は、roxithromycin (RXM) の好中球遊走能抑制効果について報告してきた。今回、慢性下気道感染症に対し RXM の長期療法を行い、その臨床効果について検討を加えた。

対象および方法:DPB 7例(男性3例,女性4例,平均年齢 58.3 \pm 18.6歳,平均罹病期間 9.0 \pm 6.0年,全例が谷本分類IV型),気管支拡張症(BE)24例(男性12例,女性12例,平均年齢 59.0 \pm 14.1歳,平均罹病期間 12.6 \pm 12.1年,14例に副鼻腔炎を合併, Hugh-Jones IまたはIIを呈するものに限定)を対象とし, RXM 150または300 mg/日を6か月間投与し,その前後の自覚症状,理学的所見,胸部レ線,肺機能,動脈血ガス,検査成績などについて比較した。

結果:1) DPB群;平均投与期間 6.6 \pm 1.0か月の後,自覚症状,理学的所見では,咳嗽・喀痰,ラ音は7例中4例(57.1%)で消失し,DOE(Hugh-Jones)は 1.9 \pm 0.9 \rightarrow 1.3 \pm 0.8に改善していた。また,胸部レ線所見は7例中5例(71.4%)で粒状影が消退傾向を示し,各検査成績の推移は,%VC 75.6 \pm 8.5 \rightarrow 81.0 \pm 11.2, FEV_{1.0}(1) 1.27 \pm 0.49 \rightarrow 1.70 \pm 0.73, PaO₂(Torr) 75.4 \pm 11.8 \rightarrow 76.5 \pm 9.8であった。そして,スコアによる総合改善度では,著明2例(28.6%),中等度2例(28.6%),軽度2例(28.6%),不変1例(14.3%)であった。

2) BE群;平均投与期間 6.2 \pm 1.1か月で主として,咳嗽消失(33.3%),喀痰消失(37.5%),ラ音消

失(29.4%)などの自・他覚症状の改善がみられた。また,有効率は50%であった。

考察:RXMの長期療法は,DPBに対して,有効率85.7%と有用であることが明らかとなった。期間が長期におよぶと効果の現れる例や,150 mg/日の投与で著効を示した例も見受けられた。また,軽度のBEに対する投与でも,自覚症状の改善がみられた。慢性下気道感染症に対する14員環マクロライド剤の臨床効果の相違は,その作用機序を解明する上でも今後の課題と思われた。

147 Erythromycin 無効の慢性下気道感染症に対する clarithromycin の有用性について

三笠桂一・澤木政好・古西 満
前田光一・浜田 薫・竹内章治
国松幹和・成田亘啓
奈良県立医科大学第二内科

喜多英二・榎葉周三
同 細菌学教室

目的:慢性下気道感染症に対する erythromycin (以下 EM) 長期治療の有用性はほぼ確立したと言える。しかし,EM 長期治療にも無効例や臨床効果の少ない症例が存在する。これらの症例の治療は困難で他の抗菌薬を併用しても十分な満足すべき効果が得られることは少ない。今回我々はこれらの症例に対し, clarithromycin (以下 CAM) を投与し,病態の改善に有用であったので若干の臨床的・基礎的検討を加え報告する。

対象:対象は EM が無効または臨床効果が低かった4例。年齢 29~72歳,全例女性。疾患は DPB 1例,気管支拡張症3例,EMの臨床効果は無効2例,やや有効2例,感染菌は全例 *Pseudomonas aeruginosa* であった。EMの投与量は 200~1,200 mg/日,投与期間は2年~6年9か月。

方法:CAM 200または400 mg/日を1または2回に分けて食後経口投与した。投与期間は最終観察時(1992年5月)において7~12か月であった。臨床効果の判定は喀痰量と PaO₂と患者の評価を加え検討した。

結果:全例に喀痰量の減少または PaO₂の改善が認められた。また患者の評価では全例 EM 治療中より CAMの方が調子が良いと答えた。EM無効の1例から検出した *P. aeruginosa* が産生する elastase, leuco-

cidinに与える影響を検討したところ、EMは両者を抑制しなかったがCAMは抑制した。マウスのサイトカイン(IL-2, 4, IFN- γ)に与える影響を検討したところEM, CAM 10 mg/kg/日の28日間経口投与マウス脾細胞における各サイトカイン産生能は亢進していた。また、IL-2の経時的変化ではCAMの方がより早期に上昇が認められた。

考察: EM無効の慢性下気道感染症に対するCAMの有用性が示唆され、両者の使い分けが重要と考えられる。

148 呼吸器感染症におけるclindamycinと β -lactam剤との併用効果の検討

—Clindamycinの β -lactamase産生抑制作用からの検討—

副島林造・斎藤 厚・山口恵三

中浜 力, ほか全国24施設

クリンダマイシン β -lactamase産生抑制研究会
(臨床効果判定小委員会)

目的: 慢性気道感染症からの喀痰検出菌は、複数菌分離が多く β -lactamase高度産生株は80%近い率で分離される。一方、*in vitro*においてclindamycin (CLDM)の β -lactamase産生抑制効果が、*E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*などの菌種に認められている。この成績が、慢性気道感染症の治療において、CLDMと β -lactam剤との併用効果として、どの程度の臨床的意義があるのかを慢性気道感染症において検討した。

方法: 慢性気管支炎、気管支拡張症、肺炎などの呼吸器感染症を対象とした。3日間 β -lactam剤を単剤で、1日通常投与量を2回に分け投与した後、CLDM 1,200 mg~2,400 mgを2回に分け、4病日から7病日以上併用投与した。効果判定は、3病日(β -lactam剤単独効果)と7病日(CLDM併用効果)に判定した。また、第1, 第4, 第7, 最終日の薬剤投与後1~5時間に氷冷下蓄痰し、 β -lactamase活性をHPLC法にて測定した。

結果: 収集症例23例中、3病日の効果判定にて(β -lactam剤単独効果)有効および著効と判定した4症例とプロトコール違反(ステロイドの併用)を除いた18症例(無効12例, やや有効6例)について解析した。小委員会判定による併用効果判定は、7病日判定で著効3例(16.7%), 有効5例(27.8%), やや有効8例(44.4%), 無効2例(11.1%)であり、有効率

44.5%であった。また、併用効果として1段階以上効果判定の上昇した症例は14例(77.8%)であり、4症例(22.2%)は併用効果が認められなかった。副作用は、軽度の下痢、軽度の発疹の2例(8.7%)。検査値異常は軽度のGOTの上昇1例(4.3%)であった。

結論: 呼吸器感染症においてCLDMと β -lactam剤の併用は臨床的に有用であり、その効果の一因はCLDMの β -lactamase産生抑制効果であることが示唆された。

149 呼吸器感染症に対するpiperacillinと新キノロン系抗菌剤併用の臨床的研究

渡辺 彰・本田芳宏・徳江 豊

北村直人・庄司 聡・菊地宏明

本宮雅吉

東北大学抗酸菌病研究所内科

目的と方法: 各種呼吸器感染症36例(肺炎22, 肺化膿症1, DPB2, 慢性気管支炎8, 肺気腫二次感染1, 気管支拡張症二次感染1, 肺線維症二次感染1)に対してPIPC 4g/日点滴静注と新キノロン剤(OFLX, CFX, TFLX) 300~600 mg/日内服の併用投与を行って臨床効果, 細菌学的効果および安全性を検討すると共に、分離菌に対するこれらの併用の*in vitro*併用効果を測定し、臨床的位置付けについて考察を加えた。

結果: 臨床効果判定可能32例の有効率は81.3%で、急性型呼吸器感染症(肺炎, 肺化膿症)に対する有効性が高かった。新キノロン剤の種類や投与量別有効性の差は不明確であった。推定起炎菌15株中11株(73.3%)が治療により消失したが、緑膿菌分離例の有効性や細菌学的効果がやや不十分(1/4)であり、それ以外の例での菌消失率は高かった(10/11)。経過中の分離菌をも含めた22株に対するPIPCと新キノロン各薬剤との*in vitro*での併用はおおむね部分的相乗作用を示し、平均FIC係数が0.8前後であった。36例中発熱4例, 悪心・嘔吐1例が見られてPIPCとの関連が考えられたが、投与中止後消失した。臨床検査値では白血球数減少2例, トランスアミナーゼ値上昇2例, 血小板減少と尿沈渣増強1例が見られたが、治療終了後に正常化した。

考察: PIPCと新キノロン剤の併用は種々の呼吸器感染症に対する有力な併用治療方式の1つと考えられた。

150 シプロフロキサシン (CPFX) の慢性気道感染症に対する臨床的検討

小田切繁樹・滝上 正
深谷一太, ほか
神奈川慢気 CPFX 研究会

目的: 気管支拡張症, 慢性気管支炎および DPB の感染増悪に対する CPFX の有用性を検討すること。

方法: 神奈川県下 17 施設が合同して, 1989 年 2 月～1990 年 9 月までの 20 か月間に同施設を受診した上記の慢性気道感染症患者を対象として, その感染増悪時に原則として CPFX 1 日 600 mg・分 3 を経口投与した。投与期間は対象患者の病態により主治医の判断に委ねたが, その感染増悪に対する臨床効果の判定は投与 14 日目以内に行った。

結果: 総症例は 73 例であり, このうち有効性評価対象症例は 70 例で, その疾患内訳は気管支拡張症 36 例, 慢性気管支炎 29 例, DPB 5 例であった。これら患者の背景については, 年齢は 31～84 歳 (平均 65.1 歳, 65 歳以上 60.0%), 性別は ♂/♀ 1.7 (44/26), 基礎疾患・合併症は 46 例にみられ, 主なものは慢性副鼻腔炎 9 例, 慢性呼吸不全・肺結核症 (V) 各 8 例, 肺気腫 4 例, 気管支喘息 3 例とすべて慢性呼吸器疾患であった。本化療の臨床効果は, 疾患別の有効率では気管支拡張症 63.9% (23/36), 慢性気管支炎 69.0% (20/29), DPB 60.0% (3/5) で, 70 例全体では 65.7% (46/70) であった。細菌学的には 43 例より 9 種 47 株の推定起炎菌が分離され, 主なものは *P. aeruginosa* 19 株, *H. influenzae* 9 株, *S. aureus* 9 株などであった。これら 47 株に対する本化療の細菌学的効果は消失 24 株 [消失率 60.0% (24/40)] で, このうち *P. aeruginosa* 19 株の消失は 8 株 [消失率 44.4% (8/18)] であった。安全性の評価は 73 例で行った。副作用は 2 例 (胃のもたれ, 手指振震各 1 例) にみられたが, いずれも本剤の継続投与が可能であった。臨床検査値異常は 4 例 (末血 Eo ↑ 3 例, LDH ↑ 1 例) にみられたが, 特に臨床的に問題となるものではなかった。

結論: 以上の結果から, 本剤は慢性気道感染症の感染増悪に対し有用な薬剤であると考えられた。

151 高齢者における器質化肺炎の臨床病理学的研究

鈴木幹三・松浦 徹
足立 暁・山本俊幸
名古屋市厚生院内科

目的: 近年, 抗生物質が多用されるようになり器質化肺炎は増加傾向にあると報告されている。そこで, 高齢者における器質化肺炎の実態を把握し, その発症要因について検討した。

方法: 対象は, 1985 年から 1989 年までの 5 年間に施行した 70 歳以上の剖検 397 例中, 死因に関与した肺炎あるいは肺化膿症 126 例のなかで, 明らかな器質化肺炎を認めた 13 例 (男 13 例, 女なし, 平均 84 歳) である。基礎疾患, 臨床症状, 白血球数, 胸部 X 線所見, 痰からの検出菌, 抗生物質使用状況, 病理所見などについて検討した。

結果: 1) 基礎疾患は脳血管障害後遺症がもっとも多く, 12 例が臥床状態であった。2) 臨床的には嚥下障害がみられ, 長期に発熱をくりかえす例が多かった。3) 経過中の検査成績では経過中血沈は亢進, CRP は常に陽性であったが, 白血球数増多のみられない例が多かった。4) 胸部 X 線所見は均等影が主体で, 他に粒状影などを認めた。5) 痰からは *P. aeruginosa*, *S. marcescens* の検出頻度が高く, その他 *S. aureus* などがみられた。6) 抗生物質は第 3 世代セフェム剤を中心に抗菌力の強い薬剤がくりかえし使用され, 総投与期間は 5 例が 7 か月以上であった。7) ステロイド剤は 5 例で使用され, パルス療法を行った 1 例で著明に陰影が改善した。8) 病理学的には肺胞内滲出物の器質化から肉様変化に至るまでの各段階の病変がみられ, 9 例で誤嚥性肺炎を示唆する所見が混在していた。

考察: 肺炎発症時に白血球増多がみられない場合, 肺胞腔へ浸潤する白血球も減少し, 滲出物の吸収に障害が生じやすくなると思われる。一方, 強力な抗生物質の投与により炎症過程が阻害され, 一部の薬剤では白血球機能も抑制され, 器質化に至ると推察される。

また, 高齢者の器質化肺炎の発症要因のひとつとして誤嚥性肺炎の関与も考えられた。

152 80歳以上の肺炎と50歳未満の肺炎における病態、治療成績、予後の比較

松島敏春・田野吉彦・田辺 潤
木村 丹・寒川昌信・原 宏紀
富澤貞夫・安達倫文・小橋吉博
矢野達俊・中村淳一・谷口 真
川崎医科大学附属川崎病院内科 (II)

目的: 高齢者肺炎の病態ならびに治療効果の特徴を知るため、80歳以上の肺炎患者と50歳未満の肺炎患者を比較検討した。

対象症例: 1985年4月から91年4月までの6年間に川崎医大川崎病院東5階病棟に入院した、80歳以上の細菌性肺炎患者55症例、57回の肺炎と、50歳未満46症例、51回の細菌性肺炎を対象とした。

結果: 80歳以上57回の肺炎は平均年齢84.3歳、男33例、女23例、50歳未満は平均32.7歳で、男33例、女13例であった。基礎疾患としては担癌、免疫抑制剤使用、ねたきりなどは高齢者肺炎に多かったが、呼吸器疾患には大差がなく、基礎疾患なしも50歳未満でわずかに多かったにすぎなかった。症状としては発熱、咳、痰は両者に多いものの、呼吸困難、意識障害、倦怠感、消化器症状は高齢者肺炎に、血痰、胸痛は50歳未満の肺炎に明らかに多かった。初診時発熱は平均で37.4°C対37.8°Cで高齢者が低く、37°C未満は15回対10回で高齢者が多かったが、入院後は全例37°Cを超えていた。白血球数は10,240対12,269、CRPは4.51倍対4.64倍で50歳未満で高かった。喀痰から菌が分離されたのは56%対41%で高齢者に多かったのは予想に反していた。初診時O₂吸入がなされていたのも18回対4回で高齢者肺炎で多く、ことに死亡例では全例が施行されていた。入院時血清蛋白は6.49対7.09 g/dl、ツ反陽性は21%対33%で50歳未満で高かった。第1使用薬有効は37回(64.9%)対43回(84%)で50歳未満肺炎で有効率が高く、ことに高齢者肺炎の死亡は8例(14%)で、この間の細菌性肺炎全体の8%より高いものの、救急外来受診の16%、ICU入院の38%より低かった。50歳未満では死亡例はなかった。

考察: 80歳以上の高齢者肺炎で基礎疾患、症状、検査所見などで50歳未満の肺炎との間に差はあるものの、それはわずかであり、一方治療効果と予後には大きな差が見られた。

153 肺癌患者に合併する呼吸器感染症の臨床像と抗生物質療法成績

渡辺 彰・中井祐之・斎藤純一
本田芳宏・徳江 豊・菅原俊一
北村直人・庄司 聡・菊地宏明
本宮雅吉
東北大学抗酸菌病研究所内科学部門

目的と方法: 呼吸器領域における難治性感染症の代表である肺癌合併呼吸器感染症(肺癌二次感染)の臨床像と化学療法成績を検討する目的で、1988、89年の自験肺癌214例について解析を加えた。なお、併発感染の有無判定は既発表の自験報告の定義に準じた。

結果と考察: 感染症を併発した110例(51.4%)中102例は一般細菌による呼吸器感染症であった。腺癌以外、臨床病期の進行した例、低栄養例、細胞性免疫低下例および気道閉塞例の感染併発頻度が高く、感染併発群の予後は非併発群より有意に劣っていた。推定起炎菌としてMRSAを含む*S. aureus*、*H. influenzae*、*Klebsiella*属、*P. aeruginosa*の分離頻度が高かったが、*H. influenzae*以外は終末期、気道閉塞例、癌治療後の例で多く分離された。評価可能であった化学療法の有効率は57.7%(112/194レジメン)であり、1970年代の成績より有意に1980年代前半の成績より若干改善した。抗生物質の単独治療と併用治療の有効率は同等(57.1%対59.3%)であり、第2、第3世代セフェム系の使用により特に単独治療の有効率の改善が著しいものの、一方で、*S. aureus*(特にMRSA)や*P. aeruginosa*を起炎菌とする例や気道閉塞例、肺血流障害例での治療効果は低く、新たな併用療法を含む化学療法の検討と共に補助・一般療法を含む対応策を再考する必要がある。

154 難治性気道感染症に対するimipenem/cilastatin sodiumの単剤投与による臨床効果の検討

—特に重症・中等症感染症に対する効果—

山木健市・高木健三・鈴木隆二郎
滝 文男・鈴木賢司・田中 斉
近藤康博・松本浩平・安藤守秀
荒木信泰・平野恒和・佐竹辰夫
名古屋大学医学部第二内科

原 通廣・荒井 孝・田野正夫
 笹本基秀・佐々木智康・岩田 勝
 鈴木 清・野田康信・角田俊昭
 古井秀彦・渡邊久芳・進藤 丈
 小川賢二・宮武博之
 関連施設

Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の mono-therapy による重症・中等症の難治性呼吸器感染症に対する有用性の検討を多施設の協同研究により行った。

対象は、名古屋大学医学部附属病院第二内科および協力医療機関に平成2年4月から3年3月までの1年間に入院した、重症・中等症の難治性呼吸器感染症患者34例を対象とした。男性27例、女性7例で、年齢は31~85歳(平均69.2歳)。IPM/CSの投与量(1日量)は、原則として2gとし、他の抗菌剤・ γ -グロブリン製剤等は併用しなかった。投与対象疾患として肺炎群では、肺炎15例、嚥下性肺炎2例、肺化膿症2例、気管支肺炎3例の合計22例、また、慢性呼吸器疾患の二次感染群では、慢性気管支炎(急性増悪時)4例、気管支拡張症(感染増悪時)6例、肺線維症(感染時)2例の合計12例であった。

成績として、著効10例、有効18例、やや有効3例、無効3例で有効率は82.4%と高い数値を示し良好な臨床効果が得られた。肺炎群の有効率は81.8%であり、慢性呼吸器疾患の二次感染群の有効率は83.3%であった。感染症としての重症度は重症10例、中等度24例であり、重症例における有効率は70.0%、中等症における有効率は87.5%であった。70歳以上(17例)と70歳未満(17例)までの症例で有効率を比較すると、ともに有効以上が14例で有効率は82.4%であった。ただし、著効症例は70歳未満の群の方が多かった。75歳以上でみると有効率は62.5%に低下した。MICの測定ができた15菌株に対するIPMのMICはすべて3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、平均0.89 $\mu\text{g/ml}$ であった。発熱、下痢等の副作用は幸いにも認められず、臨床検査値の異常(肝機能等)は7例に認められたが、中止することなく平常値に回復した。

以上より、IPM/CSは今日においても重症・中等症の難治性呼吸器感染症に対して高い有用性があると考えられる。

155 慢性気道感染症に対する cefclidin と ceftazidime の薬効比較試験

全国33施設共同研究

(代表) 原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的: 注射用セファロsporin系抗生物質 cefclidin (CFCL) の慢性気道感染症に対する有効性、安全性および有用性を検討する目的で、ceftazidime (CAZ) を対照とした well-controlled study を実施した。

対象と方法: 感染症状の明確な慢性気道感染症の中等症を対象とした。CFCL, CAZともに、1回1gを1日2回点滴静注し、14日間投与を原則とした。

成績: 総投与症例は185例(CFCL群89例, CAZ群96例)で、解析対象症例は臨床効果157例(CFCL群72例, CAZ群85例)、副作用185例(CFCL群89例, CAZ群96例)、臨床検査値176例(CFCL群85例, CAZ群91例)、有用性163例(CFCL群75例, CAZ群88例)であった。

臨床効果は、主治医判定でCFCL群89.9% (62/69)、CAZ群85.7% (72/84)で、小委員会判定では、CFCL群83.3% (60/72)、CAZ群80.0% (68/85)であった。

単独菌感染における菌消失率、CFCL群91.2% (31/34)、CAZ群69.2% (27/39)で(χ^2 検定, $p < 0.05$)、全体ではCFCL群90.5% (38/42)、CAZ群72.5% (37/51)であった。このうち *Pseudomonas aeruginosa* に対する菌消失率は、CFCL群73.3% (11/15)、CAZ群53.8% (14/26)であった。

副作用は、CFCL群に4例(4.5%)、CAZ群に3例(3.1%)、臨床検査値異常は、主治医判定ではCFCL群に18例(21.2%)、CAZ群に19例(20.9%)、小委員会判定ではCFCL群20例(23.5%)、CAZ群24例(26.4%)にみられた。

有用性は、主治医判定でCFCL群88.4% (61/69)、CAZ群82.1% (69/84)であり(U検定, $p < 0.05$)、小委員会判定でCFCL群80.6% (58/72)、CAZ群77.9% (67/86)であった。

結論: 以上の成績から、CFCLは慢性気道感染症に対し、臨床上有用な薬剤であると考えられた。

156 細菌性肺炎の対する cefclidin と ceftazidime の薬効比較試験

全国 21 施設共同研究

(代表) 原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的: 注射用セファロスポリン系抗生物質 cefclidin (CFCL) の細菌性肺炎に対する有効性, 安全性および有用性を検討する目的で, ceftazidime (CAZ) を対照とした well-controlled study を実施した。

対象と方法: 感染症状の明確な細菌性肺炎の中等症を対象とした。CFCL, CAZ とともに 1 回 1g を 1 日 2 回点滴静注し, 14 日間投与を原則とした。

成績: 総投与症例は, 153 例 (CFCL 群 78 例, CAZ 群 75 例) で解析対象症例は臨床効果 127 例 (CFCL 群 63 例, CAZ 群 64 例), 副作用 152 例 (CFCL 群 77 例, CAZ 群 75 例), 臨床検査値 144 例 (CFCL 群 73 例, CAZ 群 71 例), 有用性 133 例 (CFCL 群 67 例, CAZ 群 66 例) であった。

臨床効果は, 主治医判定で CFCL 群 86.9% (53/61), CAZ 群 90.3% (56/62) であり, 小委員会判定では CFCL 群 85.7% (54/63), CAZ 群 89.1% (57/64) であった。

菌消失率は CFCL 群 100% (28/28), CAZ 群 96.4% (27/28) であった。

主治医判定による副作用は, CFCL 群で 10 例 (13.0%), CAZ 群で 2 例 (2.7%) に認められ (χ^2 検定, $p < 0.05$), 臨床検査値異常は, CFCL 群で 12 例 (16.4%), CAZ 群で 15 例 (21.1%) に認められた。

小委員会判定による副作用は, CFCL 群で 9 例 (11.7%), CAZ 群で 2 例 (2.7%) に認められ, 臨床検査値異常は, CFCL 群で 20 例 (27.4%), CAZ 群で 22 例 (31.0%) に認められた。

有用性は, 主治医判定で CFCL 群 83.9% (52/62), CAZ 群 86.2% (56/65) であり, 小委員会判定では CFCL 群 76.6% (49/64), CAZ 群 89.1% (57/64) であった。

結論: 以上の成績から, CFCL は細菌性肺炎に対し臨床上有用な薬剤であると考えられた。

157 尿路感染症と Cu, Zn-SOD との関係について

植田省吾・山下拓郎・大藪裕司

松岡 啓・三原 典・野田進士

久留米大学医学部泌尿器科

目的: Cu, Zn-SOD に対するモノクローナル抗体を用いて, 尿路感染症, 特に膀胱炎と Cu, Zn-SOD との関係について検討すること。

対象と方法: 対象はコントロールとして, 健康人および, 尿路感染症のない脳血管障害による神経因性膀胱を有する患者とし, 尿路感染症は, 急性単純性膀胱炎例と脳血管障害による神経因性膀胱のため, 尿道カテーテルが留置された慢性膀胱炎例を対象とした。これらの血清および尿中の Cu, Zn-SOD をマウス由来の抗ヒト Cu, Zn-SOD モノクローナル抗体を用いたサンドイッチ法にて測定した。また, 対象患者の尿沈渣を同抗体を用いた ABC 法にて, 免疫組織化学染色を行い, Cu, Zn-SOD の局在について検討した。

結果: 尿中 Cu, Zn-SOD は, 健康人と比較し, 急性単純性膀胱炎で高値を示し, かつカテーテル留置の慢性複雑性膀胱炎では, さらに高い値を示し, 尿中浸透圧および尿素濃度の低い環境下で高値を示す例が認められた。また, Cu, Zn-SOD は尿中に遊出した多核白血球の細胞質内に認められ, 特にカテーテル留置の慢性膀胱炎に多く含まれていた。

考察: カテーテル留置慢性膀胱炎では急性単純性膀胱炎と比較し, 活性酵素生成が亢進しているものと思われ, 活性酵素は一部では, 殺菌作用を示し, 生体に対し防御的に働くと考えられるが, 反面, 長期に感染が持続し, かつカテーテルという異物が加わると, 活性酵素の過剰をきたし, 膀胱壁の組織障害を助長しているのではないかと考えられた。

158 抗菌剤の尿中抗菌力について

—ベネム剤の検討—

後藤博一・清田 浩・町田豊平

小野寺昭一・高見沢重教, 細部高英

東京慈恵会医科大学泌尿器科

鈴木博雄

佼成病院泌尿器科

三谷比呂志

国立大蔵病院泌尿器科

川原 元

社会保健大宮総合病院泌尿器科

五十嵐宏

町田市民病院泌尿器科

遠藤勝久

東京掖済会病院泌尿器科

159 複雑性尿路感染症に対する norfloxacin
の再発予防効果の検討

山田伸一郎・小林 寛・岩田英樹

原田吉将・米田尚生・伊藤康久

斉藤昭弘・藤広 茂・兼松 稔

坂 義人・河田幸道

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

目的: 尿路感染症に対するペネム剤の有効性を予測する目的で、尿を培地としたペネム剤の試験管内抗菌力を測定した。

材料と方法: 検討薬剤は注射用ペネム剤である imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM) および CP-70429 の 4 薬剤で、被験菌株は大腸菌 NIHJ JC-2 と緑膿菌 18s の 2 菌株である。試験管内抗菌力の測定は、日本化学療法学会標準法に準じた macrodilution procedure により行い、接種菌量は 1×10^6 cfu/ml とした。対照の培地としては、Mueller-Hinton 培地を用い、次のような 2 種類の検討を行った。(1) Mueller-Hinton 培地と 24 時間尿を培地としたときの試験管内抗菌力の比較: 健康成人男子 1 名の 24 時間尿を濾過滅菌し、その性状を分析した後、Mueller-Hinton 培地と 24 時間尿を培地としたときの各ペネム剤の MBC を測定し比較した。(2) 尿の pH, マグネシウム濃度 (Mg), カルシウム濃度 (Ca) のペネム剤の抗菌力におよぼす影響: 24 時間尿より Chelating resin により 2 価陽イオンを除去した後、pH の影響の検討には pH 5.5, 7.0, 8.0 の、Mg の影響の検討には Mg 濃度が 50, 100, 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の、Ca の影響の検討には Ca 濃度が 10, 50, 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 3 種の尿培地を作製し、各ペネム剤の MBC を測定し、pH, Mg, Ca の抗菌力におよぼす影響を検討した。

結果と考察: ペネム剤の尿中での MBC は、Mueller-Hinton 培地のそれらとは多少違いが認められ、さらに尿の pH が高い程薬剤の MBC は低くなる傾向が認められた。また、尿中 Ca 濃度の上昇は、大腸菌に対するペネム剤の尿中抗菌力を低下させる傾向がみられたが、Mg 濃度においては特定の影響を認めなかった。以上の結果より、尿路感染症に対しペネム剤を投与する際には、これらの点に留意して使用することが有効性を高めることになるものと考えられた。

目的: カテーテル非留置の複雑性尿路感染症に対する norfloxacin (NFLX) 100 mg または 200 mg の就寝前 1 回投与による再発予防効果および初期治療に続く維持療法の効果を検討した。

方法と対象: 当院泌尿器科外来通院でカテーテル非留置の複雑性尿路感染症患者に対して抗菌剤による初期治療を行い、UTI 薬効評価基準で著効または有効と判定された症例 41 例について NFLX の再発予防投与を行った。封筒法で無投与群, 100 mg 就寝前投与群, 200 mg 就寝前投与群の 3 群に分け、4 週間服薬後、さらに 2 週間の休業期間の後の 6 週間後に再発の判定を行った。可能な症例には、初期治療に続いて維持治療を行い、その後に予防投与を行った。尿中細菌数 $10^4/\text{ml}$ 以上を再発ありとした。

結果: 症例が少ないため 100 mg 投与群と 200 mg 投与群を併せて予防投与群として検討した。無投与群において、維持療法を行った 9 例には再発を認めず、維持療法を行わなかった 5 例中 4 例に再発を認め、推計学的に有意に維持療法を行った場合に再発が少なかった。維持療法施行例における再発予防投与の効果を見ると、予防投与を行った 18 例のうち 2 例 11% に再発が認められ、予防投与を行わなかった 9 例に再発例はみられなかったが、推計学的に有意な差は認められなかった。維持療法非施行例における再発予防投与の効果を見ると、予防投与を行った 9 例のうち再発は 2 例 22% で、予防投与を行わなかった 5 例のうち 4 例 80% に再発が認められ、推計学的な有意差をもって予防投与群の再発抑制効果が優れていた。

結語: 症例数が少なく断定的なことは言えないが、以上より今回の検討結果をまとめると、1) 複雑性尿路感染症の治療において、再発予防のために維持療法は非常に重要である。2) 維持療法を行った場合、NFLX 就寝前 1 回の予防投与の有無は再発抑制効果に影響をおよぼさない。3) 維持療法を行わない場合、NFLX 就寝前 1 回の再発予防投与は有意義なものと思われた。

160 尿路結石における ESWL と尿路感染症について

長久裕史・宮崎茂典・宮崎治郎
山下真寿男・荒川創一・松本 修
石神襄次・守殿貞夫
神戸大学泌尿器科

目的: 体外衝撃波碎石術 (ESWL) による尿路結石治療前後の尿路感染症 (UTI) および術前後の尿中および血中エンドトキシンの変動に関する検討。

対象および方法: [1] 最近, 当科にて ESWL を施行した尿路結石患者 26 例 (男 17 例, 女 9 例, 年齢 30~73 歳<平均 56>歳) を対象として, これらに施行されたのべ 49 件の ESWL 前後の UTI を検討する目的で, (1) 発熱と stone street との関係, (2) 細菌尿と臨床所見との関連, (3) 尿管カテーテル留置と臨床所見との関連, (4) 使用抗菌剤につき解析した。[2] 別の尿路結石患者 7 例 (男 6 例, 女 1 例, 年齢 29~67<平均 48>歳) の ESWL 前, 直後, 24 時間後の尿中および血中エンドトキシン濃度を測定し, その推移を検討した。

結果: [1] (1) 術後発熱例は stone street の排石に 3 日以上を要した症例では 18 例中 56%, 2 日以内排石例では 31 例中 23% であった。(2) 術前後の分離菌の推移で, 菌交代例では *E. faecium* の出現がみられ, 術後初めて菌の検出をみた例はすべてグラム陰性菌であった。(3) 尿管カテーテル留置例では膿尿, 細菌尿の出現率は高いが, stone street の排石は良好で, 留置カテの排石促進効果が確認された。(4) 使用抗菌剤はセフェム系が 42 件, ペニシリン系が 6 件, ピリドンカルボン酸系が 1 件であり, 短期投与が多 (80% が術当日 1 日のみ) だった。[2] 尿中, 血中エンドトキシン濃度は両者とも術前に比べて術直後に上昇する傾向にあったが, 24 時間後には正常化していた。

結論: ESWL 後の stone street は UTI 成立の因子と考えられ, 今後排石促進のための尿管カテーテル留置や感染予防化学療法の意義をさらに検討すべきと考えられる。

161 泌尿器悪性腫瘍に対する癌化学療法時の感染症の検討

岸 洋一・井上滋彦
板倉宏尚・柳沢良三
都立豊島病院泌尿器科

目的: 泌尿器科領域における癌化学療法の発展は睾丸腫瘍における多剤併用療法の出現以来, めざましいものがある。しかし使用される抗癌剤はなんらかの副作用を有しており, そのため癌化学療法時には様々な合併症を生じる。その一つに抵抗力低下による感染症の発症がある。そこで, 我々は当院での泌尿器悪性腫瘍に対する癌化学療法時に起こった感染症について検討した。

方法: 1989 年 1 月より 1991 年 12 月までの 3 年間に泌尿器悪性腫瘍に対し, 癌化学療法を行った症例を対象とした。膀胱癌 8 例, 腎盂尿管癌 8 例, 精巣腫瘍 4 例, 前立腺癌 3 例でいずれも進行癌である。施行された化学療法は膀胱癌, 腎盂尿管癌では M-VAC (MTX, VLB, ADM, CDDP), CAP (CDDP, ADM, CPM), 精巣腫瘍では PEB (CDDP, VP-16, BLM), 前立腺癌では CAP などが主なものであった。この化学療法中における自他覚的症状, 細菌培養, 検査所見などを検討し, 感染症の有無を判定した。

結果およびまとめ: 感染症として判断されたものは尿路感染症 7 例 (腎盂腎炎 6 例, 膀胱炎 1 例), 呼吸器感染症 5 例, 尿路敗血症 1 例, 歯周囲炎 1 例, 不明熱 3 例であった。この大部分は末梢血好中球の Nadir 時に一致して, 発症していた。また発熱とともに CRP が感染の推移をもっともよく反映していた。しかし感染症が直接原因となり, 死亡した症例はなかった。1 コース目でなんらかの感染症が生じて, 次のコースで G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) を投与した症例では感染症を予防することができた。このことより癌化学療法時の感染予防対策には G-CSF がきわめて有用と考えられる。

162 各種抗菌剤によるクラミジア尿道炎症例のクラミジア陰性化率

小島弘敬・山本理哉・小山康弘
日赤医療センター泌尿器科

クラミジア (CT) 尿道炎 (CTU) は尿路に留置カテーテルなどの異常のない男子における尿沈渣白血球

陽性のもっとも頻度の高い原因である。CTの尿道からの検出は抗原検出法、DNAプローブ法などの非培養検出法により容易となり、経時的にくりかえして、尿道からのCT検出が可能である。CTUは化療による感染部位における起因菌の消長を半定量的に追跡可能な感染症のひとつと考えられる。

非培養検出法は生菌のみでなく、死菌をも検出するため、抗菌剤によっては化療終了時にCTが検出されても、以後無治療のままCT陰性化し治癒する場合がある。また現在の非培養検出法の検出限界はCT粒子 $10^3 \sim 10^4$ 程度であるため、化療終了時に残存する少量のCTの検出が不可能で、化療終了時にはCTが検出されなくても再燃する場合がある(淋菌性尿道炎について、化療終了時、淋菌検出が不可能で、みかけ上の淋菌陰性化ののちに再燃する症例が存在することは第36回本学会総会に報告した)。

CTUは自覚症状が判然とせず、尿路感染症として各種の抗菌剤を投与される場合も多い。一般的に使用頻度の高い抗菌剤のCTU症例に投与された場合におけるCT陰性化率を検討した。未治療のCTU症例を対象として、SPCM、SMPの2薬剤の単回投与を除く他薬剤では7日間投与を行い、投与開始後7~14日後に化療終了後のCT検出を行った。

CT陰性化率はTC、MINO、DOXYのテトラサイクリン系薬剤では100%、アミノグリコシドでは0%でCTのMICとよく相関していた。ペニシリン、セフェムでは陰性化率が100%、0%の薬剤はなくセフェムに比してペニシリンの陰性化率が高い。キノロンではOFLX、TSFXで陰性化率100%、NFLX、ENXでは0%であった。マクロライドではMICと陰性化率との相関が他系薬剤に比して低い傾向がみられた。

163 急性精巣上体炎に対する levofloxacin の基礎的・臨床的検討

斎藤 功・鈴木 明・西古 靖

東京共済病院泌尿器科

横沢光博・小野一徳

同 微生物検査室

富田和豊

入間川病院泌尿器科

宮村隆三

宮村医院

浜屋 修

ハマヤ皮膚科泌尿器科医院

金子興一

扇屋ビル皮ふ、泌尿器科診療所

山本隆司

山本医院

急性精巣上体炎の病因については不明な点が多かった、しかし、ここ10年成人における本症の病因について患者の年齢、尿路・性器合併症の有無などにより原因微生物が明らかになった。今回、我々はOFLXの一方の光学活性1体であるlevofloxacin (LVFX)の基礎的検討と、急性精巣上体炎に対する臨床的有用性を検討したので報告する。

基礎的検討:

1. 精巣、精巣上体組織移行の検討

除手術4例に対しLVFX 200 mg 内服2時間後の濃度を測定した。

2. 精液中濃度および精子への影響を検討

健康成人5各に対しLVFX 100 mg 1日3回、13日間投与、7日目、13日目の濃度と精子への影響を検討。

3. *C. trachomatis* に対するMIC

臨床的検討:

急性精巣上体炎23例に対し1回100 mg、1日2~3回、原則として14日間投与その臨床的有用性を検討した。

結果:

基礎的検討: LVFX 200 mg 内服2時間後、精巣濃度は4.57~4.90 $\mu\text{g/g}$ 、精巣上体濃度3.38~3.48 $\mu\text{g/g}$ で血清濃度(2.85 $\mu\text{g/ml}$)と比べ精巣で1.60~1.72倍、精巣上体で1.19~1.22倍と組織移行は良好であった。LVFX 1回100 mg、1日3回、13日連続投与による精液中への移行は7日目1.19 \pm 0.08 $\mu\text{g/ml}$ 、13日目1.32 \pm 0.15 $\mu\text{g/ml}$ で対血清比はそれぞれ1.12 \pm 0.11、1.26 \pm 0.16であり、精子への影響はみられなかった。*C. trachomatis*に対するMICは0.25~1.0 $\mu\text{g/ml}$ に分布、MIC₅₀、MIC₉₀はそれぞれ0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1.0 $\mu\text{g/ml}$ とキノロン系薬剤の中で良好なMICであった。

臨床的検討: 23例の急性精巣上体炎に対しLVFX 1回100 mg、1日2~3回、原則として14日間投与、有効率は95.7%であった。7日目より14日目の治療効果は良好であり、本疾患の治療期間は14日間を要すると考えられた。また、安全性についても問題はな

く、LVFXはクラミジア性急性精巣上体炎を含め優れた薬剤であることが示された。

164 前立腺炎に対する化学療法による耐性菌の検討

鈴木恵三・堀場優樹

米津昌宏・田中利幸

平塚市民病院泌尿器科

出口浩一

東京総合臨床検査センター

目的:慢性前立腺炎に対して、有力な化学療法剤の1つはニューキノロン剤(NQ)である。本剤は周知のように組織移行が高く、抗菌活性が強く、スペクトラムが広いことが特徴で、有効性の高い背景となっている。しかし治療対象菌種のうち一部のグラム陽性球菌(GPC)はNQで治療を開始してから比較的早い時期に薬剤に対する感受性が低下して、一部の菌種では高度耐性となる例がある。こうした実態について、臨床的に検討を行った。

方法:LVFX, CPFXなどで治療した約70例の慢性前立腺炎(菌数 $10^8 \geq$ /mlを含む)の患者から、シードスワブ法により前立腺圧出液(EPS)から分離した細菌のMICを治療前後と、一部の症例では1年以上にわたり追跡測定した。

結果:GPCのうち*S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*等の菌種の一部では、NQ投与後7~14日ですでにMICが高くなる例が認められた。この3菌種のうち*S. haemolyticus*は耐性の頻度をもっとも多く、かつ高度に耐性化する率が高かった。MICが3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ のものが $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ になる例があった。*E. faecalis*は2~3管、*S. epidermidis*は1~2管MICが高くなる傾向がみられた。

考察:GPCが慢性前立腺炎の起炎菌と断定できる例は、*E. faecalis*を除くと少ない。しかし症例によっては関わりが否定できない。長期化学療法の対象となる例はこのような例が多く、細菌の耐性化には十分留意する必要がある。

165 慢性前立腺炎に対する levofloxacin の臨床的検討

鈴木恵三・堀場優樹

田中利幸・米津昌宏

平塚市民病院泌尿器科

目的:Ofloxacin (OFLX)の光学異性体である levofloxacin (LVFX)を慢性前立腺炎(CP,非クラミジア性)29例の治療に投与して、有効性と安全性を検討した。

方法と成績:1.ヒト前立腺液(PF)への移行濃度。CP患者5名にLVFX 200 mgを投与して1時間後にPFへの濃度を血清と共に測定した。PF内の濃度は、平均 $1.02 \pm 0.46 \mu\text{g/ml}$ (n=5)であった。対血清比は 0.47 ± 0.10 であった。2.臨床成績。1日投与量は100 mgを3回または200 mgを2回とし、7~14日投与した。臨床効果は前立腺圧出液(EPS)からの治療前の分離菌が $\geq 10^4$ /ml検出した例をG-I、 $\leq 10^3$ /mlの群をG-IIとして成績を検討した。1)G-Iに対する成績。7例中7例、100%に除菌効果を認め、全例が有効と判定された。2)G-IIに対する成績。21例中14例、66.7%が有効であった。3)LVFXのCPに対するMICのbreak pointは3.13 $\mu\text{g/ml}$ であると考えられた。4)安全性。自覚的副作用は28例すべてに認められなかった。臨床検査値の変動は、1例でGPTの軽度の一過性上昇を認めた。

結論:LVFXはOFLXと同様に慢性前立腺炎の治療に有用な抗菌剤である。LVFXの特徴的なprofileはOFLXと比べて1管試験管内の抗菌活性が優る。したがって慢性前立腺炎のうち*E. faecalis*のように比較的MICが高い細菌による炎症に有効性が増した点にあるものと思われた。

166 *Ureaplasma urealyticum* が分離された慢性前立腺炎に対する ofloxacin および minocycline の治療成績

山口一洋¹⁾・大川光央¹⁾・徳永周二¹⁾

中嶋孝夫¹⁾・久住治男¹⁾・藤田信一²⁾

島村正喜³⁾・菅田敏明⁴⁾・庄田良中⁵⁾

¹⁾金沢大学泌尿器科, ²⁾同 検査部, ³⁾石川県立中央病院泌尿器科, ⁴⁾福井県済生会病院泌尿器科, ⁵⁾北陸病院泌尿器科

慢性前立腺炎の発症における *Ureaplasma urealy-*

ticum の関与について検討するとともに、*U. urealyticum* が分離された慢性前立腺炎に対する ofloxacin (OFLX) および minocycline (MINO) の治療効果について検討した。

慢性前立腺炎患者 131 例および prostatodynia 患者 120 例を対象とした。前立腺マッサージ前尿 (Vb) とマッサージ後尿 (Va) において *U. urealyticum* の定量培養を行い、 10^3 ccu/ml 以上が検出されたものを陽性とした。さらに、*U. urealyticum* が分離された慢性前立腺炎患者に対して OFLX あるいは MINO を投与し、その臨床効果について検討した。

Vb および Va における *U. urealyticum* の陽性率は慢性前立腺炎患者と prostatodynia 患者の間に有意差は認められなかったが、Vb にて陰性で Va にて陽性であるか、もしくは Va にて Vb の 10 倍以上の菌数を認めた場合を前立腺由来の *U. urealyticum* 陽性とする、この陽性率は慢性前立腺炎 131 例中 16 例 (12.2%)、prostatodynia 120 例中 2 例 (1.7%) であり、慢性前立腺炎において有意に高かった ($p < 0.01$)。このような症例の中で OFLX が投与されたものは 7 例で、自覚症状は 5 例 (71%) で消失、1 例で軽快、1 例で不変であった。前立腺液中の白血球は 4 例 (57%) で消失、2 例で改善、1 例で不変であった。また、MINO が投与された症例は 4 例で、自覚症状は 2 例 (50%) で消失し、2 例で軽快した。前立腺液中の白血球は 3 例 (75%) で消失し、1 例で改善した。いずれの症例においても Vb および Va の *U. urealyticum* は陰性化し、副作用も認められなかった。

以上より、*U. urealyticum* が慢性前立腺炎の一病原体である可能性が示唆され、このような症例に対して OFLX および MINO は有効な薬剤と考えられた。

167 抗菌薬の前立腺組織移行と治療効果の検討

後藤俊弘・北川敏博・江田晋一
山内大司・川原和也・大井好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科

ラット実験の前立腺炎モデルを作成し、抗菌薬の前立腺組織移行と治療効果の検討した。検討した薬剤のなかでは、CPFX の移行が最も優れ、3 時間目の対血清比は正常前立腺で 1.13~1.45、炎症組織で 2.18~2.44 であった。正常前立腺への IPM, E-1077, AMK の移行は低値であるが、炎症時には 1.0 以上の対血清比を示した。

各薬剤による治療効果を前立腺組織の生菌数により比較すると、大腸菌性前立腺炎に対しては CPFX、緑膿菌性前立腺炎に対しては、E-1077 がもっとも優れていたが、組織学的にはいずれの薬剤も、特に、緑膿菌性前立腺炎において不十分な効果であった。一方、腎内の細菌は前立腺内の細菌に比べると、早期に除菌される傾向にあった。以上の成績より、非炎症時には移行の低い β -ラクタム系抗菌薬やアミノ配糖体系薬剤も、急性炎症時の前立腺には比較的高い移行を示すので治療薬として選択可能であるが、理想的な薬剤は、起炎菌に対し強い抗菌力を有するとともに、正常組織にも良好な移行を示す薬剤であることが示唆された。

168 経口セフェム剤による経尿道的前立腺切除症例の管理

藤田公生・松島 常
国武 剛・仲野正博
国立病院医療センター泌尿器科

経尿道的前立腺切除術前後の尿路感染の管理に、注射剤を一切用いず、経口セフェム剤のみで管理する方法を検討した。抗生物質としては当日朝にセフポドシム・プロキセチルを力値 100 mg 含有する錠剤 (Banan[®]) を 2 錠内服し、翌朝から 1 回 2 錠を 1 日 2 回内服した。術前非感染例は 2 群に分け、第 1 群は術後 2 週間で投与を打ち切り、第 2 群は膿尿が消失あるいは順調な消失傾向をたどるまで 200 ないし 400 mg 分 2 で投与を続けながら経過を観察した。

術前感染群は 12 例、手術 4 日後の感染率は 4/12 例であり、膿尿消失までの期間は 71.±29.3 日であった。術前非感染例は第 1 群 (2 週間群) が 21 例で膿尿消失までの日数は 55.0±21.6 日、第 2 群 (長期投与群) は 36.4±17.6 日であり、両群の間に有意な差がみられた。我々は以前に、経尿道的前立腺切除術後の 2 週間が感染危険期間であると述べたことがあるが (Jpn J Antibiot 38: 2149, 1985)、2 週間まで経口剤の投与を続けておいても、その後も経口剤投与を続けながら観察した症例と比較すると、術後膿尿持続期間の遷延化がみられることが今回の結果から判明した。

169 慢性前立腺炎に対する抗菌剤と消炎酵素剤の無作為投与による薬効の検討

竹内宣久・松浦 治・大島伸一

社保中京泌尿器科

小野佳成・佐橋正文

小牧市民泌尿器科

絹川常郎

市立岡崎泌尿器科

加藤範夫

静岡済生会泌尿器科

藤田民夫

名古屋記念泌尿器科

浅野晴好

愛知県済生会泌尿器科

平林 聡

成田記念泌尿器科

名出頼男

藤田保健衛生大学泌尿器科

目的: 慢性前立腺炎に対する抗菌剤治療の有効性を検討する目的で、慢性非細菌性前立腺炎を抗菌剤投与群と消炎酵素剤投与群に無作為に分けて治療を行い、各々の薬剤の治療効果を比較検討した。

方法: 上記の7施設で慢性前立腺炎を①慢性細菌性前立腺炎 (CBP) と②慢性非細菌性前立腺炎 (CNBP) に分けて、①CBP に対してはニューキノロン系の抗菌剤であるロメバクト® (LFLX) を投与し、②CNBP に対しては、封筒法によってLFLX投与群と消炎酵素剤 (ダーゼン®) 投与群に分けて、薬剤を投与した。治療効果の判定方法は、①CBP に対しては、UTI薬効評価基準 (第3版) 追補に従って薬効を判定した。②CNBP に対しては、治療開始4週または6週後に、自覚症状とEPS中白血球数の推移によって著効 (どちらも正常化)、有効 (一方が正常化)、無効 (いずれも正常化せず) に分けて判定した。対象症例は、50例でCBP 8例、CNBP 42例 (LFLX群21例、ダーゼン群21例) であった。

結果: ①CBP については総合臨床効果は、著効2例、有効6例であった。②CNBP については、臨床効果は、委員会判定基準によれば、LFLX群著効9例有効12例無効0例、ダーゼン群著効9例有効8例無効4例であり、“著効+有効”症例と“無効”症例の

有意差検定では $P=0.106$ となり有意差は認めなかった。一方、ダーゼン群に、症状が不変のためあるいはEPS中白血球数が正常化しないため、主治医の判断で無効と判定され、抗菌剤治療に変更後治癒した症例が3例有り、主治医判定に従えば、ダーゼン群は著効9例、有効5例、無効7例となり、2群間で“著効+有効”症例と“無効”症例の有意差検定を行うと $P=0.008$ となり、有意差が認められた。

まとめ: 以上より、CBP に対しては、LFLX 投与が全例有効であり、CNBP に対しては、ダーゼン投与群でも一定の効果が得られたが、LFLX 投与群は、臨床的には、ダーゼン投与群に比べて、より有効であった。

170 尿路感染症分離菌に対する抗菌剤の抗菌力比較

熊本悦明・広瀬崇興

札幌医大

茂田士郎・白岩康夫・石橋 啓

吉田 浩・田辺文憲

福島医大

引地功侃

公立刈田綜合病院

田崎 寛・入 久巳

内田 博・小林芳夫

慶應大

北川龍一・藤田和彦

猪狩 淳・小栗豊子

順天堂大

松田静治

江東病院

古澤太郎・竹内泰子・守山洋美

京都第二赤十字病院

米津精文・山中吉隆

関西医大

高羽 津・松宮清美・田中美智男

国立大阪病院

賀来満夫・菅原和行・餅田親子

長崎大

我々は1979年以来全国各地の施設と共同で尿路感

染症分離菌を収集し、それらの各種抗菌剤に対する感受性、患者背景を経年的に調査してきた。

今回も1991年6月から11月までの間に尿路感染症と診断された患者から分離された菌株（グラム陽性球菌210株、グラム陰性桿菌454株）を集積し、それらの患者背景および、各種抗菌剤に対する感受性について調査した。

患者背景については尿路感染症を単純性尿路感染症、カテーテル非留置複雑性尿路感染症、カテーテル留置複雑性尿路感染症の3群に区分して、分離菌種と性別、年齢との関係などについて検討した。感受性測定薬剤はPCs 4種、CEPs 15種、AGs 4種、NQ 2種他で、菌種に応じ薬剤を選択した。MICは日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法）により順天堂大学中央臨床検査室において一括して測定した。また感受性の経年的な推移についても検討を加えた。

171 実験的腹膜炎における *Enterobacter cloacae* の混合感染菌としての意義

石原 博・久田正純・鈴木勝也

真下啓二・石川 周・品川長夫

由良二郎

名古屋市立大学第1外科

目的: 外科領域感染症において *Enterobacter cloacae* は、混合感染として分離されることが多い。また *in vitro* の同時混合接種時には β -lactamase に影響を受けやすい ABPC, CEZ などの抗生物質の感受性の低下が認められた。今回我々は、*E. cloacae* と *Enterococcus faecalis* との混合接種ラット腹膜炎モデルを作成しその病原性および治療について検討した。

方法: 6週齢雄性SDラットを麻酔下に開腹し腹腔内にreservoirを入れ腹壁に固定し、その6時間後に、autoclaved caecal contentsと菌液を混合した計2mlを遊離腹腔内に接種し腹膜炎を作製した。なお、菌株は β -lactamase産生性の臨床分離 *E. cloacae* (40022) と *E. faecalis* (IFO 3989) を用いた。接種菌量は前者を 8.0×10^4 cfu, 後者を 4.8×10^6 cfu とした。次いで、以下の薬剤を投与し、腹水中の両菌の菌数の変化と β -lactamase 活性を経時的に測定した。I群: 生理食塩水, II群: PIPC投与群 (200 mg/kg/day), III群: PIPC+tazobactam投与群 (PIPC 200 mg/kg/day+tazobactam 50 mg/kg/day), IV群: CDZM投与群 (200 mg/kg/day) 各群とも1群4匹とし1日2回12時間毎に皮下注射とした。

結果: 治療開始後36時間以内にI群は全例が死亡した。また48時間以内にII群では3例が、III群では1例が、IV群では2例がおのの死亡した。腹水中の菌量は、III群において48時間に *E. cloacae* が 4.8 ± 2.0 log cfu/ml, *E. faecalis* が 4.0 ± 0.9 log cfu/ml, と最低値を示した。これに対し、II, IV群においては菌量の変化は小さいものであった。 β -lactamase 活性は、II, IV群においては漸増したが、III群では上昇しなかった。

考察: β -lactamase 阻害剤の併用にて両菌ともに菌量の減少を認めたことにより、*E. cloacae* 混合感染では、 β -lactamase が薬剤の治療効果の低下に関与していることが示唆された。

172 副鼻腔炎術後の上顎洞内細菌叢の変遷

横田 明・伊藤弘美

名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

目的: 慢性副鼻腔炎の手術後の症例において、経時的に上顎洞内の細菌検査を行い、抗生物質の局所療法の施行の有無による細菌叢の変遷の相違を検討する。

方法: 慢性副鼻腔炎に対し上顎洞の自然孔と対孔を広く開ける手術を行った症例8名14側を対象とした。術前上顎洞内細菌の測定については、手術時上顎洞前壁を開放した時に滅菌綿棒にて上顎洞内容物に触れ、培地に接種した。術後3日目, 1, 2, 3週間目には対孔から清潔綿棒を挿入し上顎洞内貯留液に触れ培地に接種した。術後1週間, 抗生物質ネブライザー療法を行わない群 (A群) 3側と、行った群 (B群) 11側を設定し、両群ともそれ以後はネブライザー療法を行った。ネブライザーの抗生物質は5% fosfomycin を、吸入器は、超音波ネブライザー (オムロン社 NE-U-11 B型) を用いた。

結果: 術前上顎洞内の細菌は嫌気性菌が8例中6例延べ14株, 好気性菌4例延べ6株, 無菌洞2側であった。A群はすべて常在菌化し, B群は無菌化3側, 常在菌化2側, 菌交代4側, 不変2側, 悪化1側であった。ネブライザー療法後, 常在菌11側 (78.5%) となった。

考察: 細菌叢の変遷をみると、抗生物質の投与なしに常在菌化した。これは手術によって上顎洞内が空気に曝露され、嫌気性菌が消失したものと考えられる。抗生物質ネブライザー療法後, 常在菌化の割合が高く

なったこと、副作用の発現がみられなかった事実より抗生物質ネブライザー療法の副鼻腔炎の術後管理に対する有用性が示唆された。

173 小児化膿性虫垂炎に対する抗菌薬治療の問題点

岩倉伸次・谷村 弘

谷口勝俊・佐々木政一

和歌山県立医科大学消化器外科

小児の外科感染症のうち化膿性虫垂炎はもっとも多く遭遇する疾患である。1985年から1991年の7年間に、当科で手術を施行した28例の小児虫垂炎における起炎菌術前の抗菌薬投与、穿孔率について前期(4年)と後期(3年)を比較検討した。

虫垂炎の肉眼分類は、前期17例ではカタル性4例、化膿性5例、壊疽性8例で、穿孔はわずか2例(12%)であった。穿孔はいずれも壊疽性虫垂炎の症例であった。後期11例ではカタル性1例、化膿性6例、壊疽性4例で、穿孔は6例(56%)も認めた。穿孔は壊疽性虫垂炎には全例に化膿性虫垂炎にも2例認めた。

手術までの待機時間は当然ながら穿孔例が長くなった。特に後期では非穿孔例に比べ約10倍になった。

分離菌は前後期とも *E. coli* がもっとも多かった。嫌気性菌は前期は *Peptostreptococcus* と *B. fragilis* が検出されたが、後期には検出されなかった。好気性菌と嫌気性菌の混合感染は2例に認めた。

術前抗菌薬使用はともに4例ずつだが、前期は23.5%、後期は36.3%と後期に多く使用していた。しかし、後期における抗菌薬の使用頻度、手術までの待機時間の延長と穿孔例の増加を考慮すると効果は認められなかったと考える。後期の穿孔の一部は抗菌薬使用開始後に起こったものであった。

術後合併症は前期の壊疽性虫垂炎にのみ認めた。いずれも混合感染例で、術前抗菌薬投与はなく、術後も嫌気性菌に対する抗菌薬投与が不十分な症例であった。

小児虫垂炎では、最近では術前抗菌薬使用率に反しかえって穿孔率が高くなっていることに注意し術前抗菌薬を過信してはならない。また嫌気性菌への対応も問題となった。

174 臨床分離株の抗菌薬感受性

—イミペネムを中心とした全国サーベイ成績—
イミペネム薬剤感受性研究会

(代表) 猪狩 淳

順天堂大臨床病理

小栗豊子

順天堂大中検

1988年以来各種臨床分離株の常用抗菌薬に対する感受性の現状と動向につき、全国の病院臨床検査部の協力を得て調査を実施している。今回は1990年9月から12月の調査結果の一部と過去3年間の感受性成績の推移を報告する。今回の調査の参加施設は458病院、総試験菌株数は98,610株にもおよんだ。

薬剤感受性測定法は1濃度ディスク法(昭和)、3濃度ディスク法(栄研)およびNCCLSに準拠したK-Bディスク法であり、対象薬剤はIPMを含む注射用抗菌薬とした。なお、今回の報告は1濃度ディスク法と3濃度ディスク法の成績をまとめたものに限った。

成績: IPMに対する感受性が極めて良好(感性率90%以上)であった菌種は、*N. gonorrhoeae*, *M. (B). catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *B. fragilis*であった。*E. faecalis*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*では80%台の感性率を示したが、*S. aureus*は64%、CNSは75%であった。また主要菌種のIPMに対する感性率の年次推移をみると、*S. aureus*, CNS, *P. aeruginosa*は感性率が低下~低下傾向を示し、*E. faecalis*, *E. coli*, *S. marcescens*, *B. fragilis*は不変であった。

次に主要菌種の各種抗菌薬に対する感受性の推移は、*S. aureus*の場合、IPM, CMZで感性率が低下し、CEZ, FMOX, MINOでは低下傾向がみられた。CNSの場合はIPM, CEZ, CMZ, FMOXで低下、DMPPCで増加。*E. faecalis*の場合、PIPCで低下傾向、*E. cloacae*の場合、CPZ, CZONで低下傾向、*S. marcescens*の場合、LMOXで低下傾向、GMで増加、*P. aeruginosa*の場合、IPMで低下傾向、GMは一時的に低下したが、再び増加した。

175 主要臨床分離株の抗菌薬感受性

—全国 42 施設のサーベイ結果から—
臨床分離菌株感受性研究会

(代表) 猪狩 淳

順天堂大・臨床病理

全国各地の病院から臨床分離株を収集し、全国的規模で常用抗菌薬に対する感受性の現状を調査した。調査期間は 1990 年 10 月から 1991 年 12 月。本サーベイ参加施設は 42 総合病院。対象菌種は *S. aureus* (1,125 株), MSSA 718 株, MRSA 407 株), *E. coli* (1,105 株), *K. pneumoniae* (864 株), *K. oxytoca* (161 株), *E. cloacae* (227 株), *C. freundii* (196 株), *P. mirabilis* (332 株), *P. vulgaris* (135 株), *M. morgani* (101 株), *M. catarrhalis* (150 株), *P. aeruginosa* (552 株)。

検討抗菌薬は ABPC, PIPC, MCIPC, CEZ, CMZ, CCL, CPDX, FMOX, IPM, GM, NTL。感受性測定は寒天平板希釈法 (Mueller-Hinton agar, BBL), 接種菌量 10^6 CFU/ml にて実施。

各菌種に対する各抗菌薬の MIC₉₀ 値から薬剤感受性をみると、以下のごとくなる。

MSSA に対しては IPM, MCIPC, NTL, FMOX, MRSA には NTL の抗菌力が良好であった。

E. coli, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* では IPM, FMOX, CPDX, GM, NTL の抗菌力が強く, *E. cloacae*, *C. freundii* に対して, IPM, NTL の抗菌力が強い。

P. mirabilis には FMOX, CPDX, CTM, PIPC, *P. vulgaris* には FMOX, CPDX, GM, NTL の抗菌力が強い。

M. (B.) catarrhalis に対して IPM, GM, NTL, FMOX, PIPC の抗菌力が強い。

P. aeruginosa では IPM, GM, NTL の抗菌力が強かった。

176 過去 10 年間の臨床細菌検査成績の解析

内田一弘・中崎信彦・平田泰良
大谷英樹¹⁾・長曾部紀子²⁾・井上松久²⁾
石橋 晃³⁾

北里大学病院・臨床検査部, 同 細菌, 臨床病理学¹⁾,
同 微生物学²⁾, 同 泌尿器科学³⁾

目的: 北里大学病院における過去 10 年間の臨床細菌検査成績の院内疫学を行った。

方法: 解析期間は, 1982 年から 1991 年である。当院では, 1981 年から横河 HEWLETT-PACKARD 社製ミニコン 21 MX によるオン・ライン・システムを開始, 1985 年からは機種を IBM 社製ミニコン・シリーズ 1 に変更し現在も運用している。対象検体は, 当院の外来・入院各診療科から当検査室に検査依頼された一般細菌検体 (抗酸菌・真菌は除く) である。薬剤感受性は, 1990 年 8 月までは 1 濃度法を, 9 月からは微量液体希釈法で MIC ($\mu\text{g/ml}$) を求めた。

結果: 1982 年から 1991 年までの一般細菌検体数は約 35,000~42,000 検体で, 延検体数は約 38 万検体であった。検体の内訳は, 尿 25%, 血液 15%, 喀痰 15%, 咽頭ぬぐい液 9% 等で全体の 60~70% を占めていた。年度別の上位 3 菌種は, 1982 年度は緑膿菌, 黄色ブドウ球菌, 大腸菌, 1984 年度は黄色ブドウ球菌, 緑膿菌, Enterococci, 1988 年度から黄色ブドウ球菌, 緑膿菌, 表皮ブドウ球菌と, 1984 年度以降分離頻度 1 位と 2 位の菌種は変化していなかった。また, 溶血性連鎖球菌は, 1982 年に A 群・B 群共に 45% を占めていたが, 1988 年以降 A 群 15%, B 群 75% と B 群の検出頻度が高いことが分かった。

1990 年 9 月から 91 年 8 月を対象に調べた MRSA は尿 73%, 喀痰 70%, 咽頭ぬぐい液 46%, 膿 74%, 腔内容ぬぐい液 9% と検体別の検出率に差を認めた。また, OFLX $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ の血液由来菌の耐性率は, 大腸菌と肺炎桿菌は 0%, *E. cloacae* 63%, 緑膿菌 32%, *E. faecalis* 21% と菌種別に差を認めた。

結語: 細菌検査成績の解析は検査室の重要な業務の一つで, 分離菌種の変遷, 薬剤感受性状況, 院内感染予知など数多くの院内疫学情報を提供しうる。今後は, より診療に密着した解析を計りたい。

177 腸内細菌におけるセフェム剤耐性菌の分離状況とその解析 (第 1 報)

井上松久・角田光子・岡本了一
横田栄作・稲松孝思・菅野治重
中浜 力・賀来満夫・山口恵三

北里大医微生物, 群馬大医薬耐, 東京都老人医療センター, 千葉大医検査部, 川崎医大検査診断, 長崎大医検査部, 東邦大医微生物

いわゆる第 3 世代セフェム剤が市販されてから約 10 年経過した現在も, これらの薬剤は感染症治療に対して優れた効果を示している。この間, 1970 年代に分離されていた菌種が減少するなど臨床分離細菌叢の変化や, 本来安定であるはずのこれらの薬剤に対す

る耐性菌の出現が認められるなどの問題点も指摘されている。

今回これら第3世代セフェム剤の使用とその耐性菌の出現状況背景を知る目的で、まず各種腸内細菌から PIPC または CAZ 耐性菌を集め基礎と臨床の立場からこれらセフェム剤耐性機構について検討した。

材料・方法: 1990.10 から 1991.6 までに分離された新鮮臨床分離細菌の中から患者背景が明確で、かつ PIPC および CAZ 耐性を示した菌株について検討した。使用薬剤は β -ラクタム剤を中心に、化療法によりその MIC を求めた。各薬剤耐性菌については、常法に従い接合伝達、形質転換により plasmid の有無を調べた。特に plasmid 支配の β -lactamase についてはその性状を詳しく検討した。

結果・考察: 4施設で分離された上記2薬剤耐性 *E. coli* 40株, *C. freundii* 23株, *K. pneumoniae* 20株, *E. cloacae* 25株および *S. marcescens* 17株の合計125株について調べた。PIPC単剤耐性菌は *E. coli* (85%), *K. pneumoniae* (90%) であり、残りの菌株は CAZ, PIPC 2剤耐性を示した。一方, *C. freundii*, *E. cloacae* および *S. marcescens* の3菌種は全株 CAZ, PIPC 2剤耐性であった。伝達性 plasmid 11株と非伝達性 plasmid 9株が検出され、その耐性型は PIPC 耐性 CAZ 感受性を示し、1株を除く19株の β -lactamase は CVA により阻害された。さらに別に *S. marcescens* 5株から CAZ 耐性 plasmid が検出され、これらは AZT を除くセフェム剤すべてに耐性を示した。全株の酵素型別、基質特異性についても検討した。この結果をもとに、セフェム剤耐性菌出現の背景と治療薬との関係について考察する。

178 *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaioamicron* (平成元年12月~平成3年5月) の各種化学療法剤に対する感受性

板東香お里・田中保知・伊藤正志
加藤はる・武藤吉徳・加藤直樹
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

五島瑳智子
東邦大学医学部微生物

島田 馨
東京大学医科学研究所

清水喜八郎

東京女子医科大学内科

原 耕平

長崎大学医学部内科

臨床細菌学的に重要な *Bacteroides fragilis* と *Bacteroides thetaioamicron* 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、平成1年12月から平成3年5月に収集された株の β -ラクタム剤を主とした17剤に対する感受性分布を検討した。

材料と方法: 対象菌株は、島田 馨を班長とする研究班に参加する全国16施設から集められた新鮮臨床分離株で、当施設で Rap ID ANA II system を用いて同定された *B. fragilis* 176株, *B. thetaioamicron* 51株で、寒天平板希釈法により MIC を測定した。接種菌量は 10^6 cfu/ml とした。使用薬剤は、ABPC, PIPC, CEZ, CPZ, CZX, CFX, CMZ, CTT, LMOX, CBPZ, IPM, CVA/AMPC, SBT/CPZ の β -ラクタム13薬剤と、MINO, CLDM, OFLX, metronidazole の合計17薬剤である。

成績: 今回の *B. fragilis* に対する各薬剤の MIC₉₀ 値は、ABPC 400 μ g/ml (以下省略), PIPC 200, CEZ, CPZ 200<, CZX, CBPZ 50, CFX, CMZ 25, CTT, LMOX 100, IPM 1.56, CVA/AMPC 6.25, SBT/CPZ 12.5, MINO 12.5, CLDM 200<, OFLX 1.56, metronidazole 0.78, また、*B. thetaioamicron* では AMPC, PIPC 400, CEZ, CPZ 200<, CZX 100, CFX, CMZ 50, CTT, LMOX, CBPZ 200, IPM 1.56, CVA/AMPC 6.25, SBT/CPZ 25, MINO 6.25, CLDM 200<, OFLX 12.5, metronidazole 0.78 であった。CLDM 耐性株は *B. fragilis*, *B. thetaioamicron* とも30%近く認められたが、metronidazole に対しては両菌種とも全株が感受性であった。今回の結果は平成元年11月までの傾向とほぼ同様であったが、*B. fragilis* の IPM 耐性率は5.1%と増加が認められた。

179 *Bacteroides fragilis* group におけるカルバペネム耐性の状況について

板東香お里・田中保知・加藤はる
武藤吉徳・加藤直樹・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

カルバペネムは嫌気性菌に対して優れた抗菌力を持ち、耐性化率も現在のところ他の β -ラクタム剤に比べて低く、嫌気性菌感染症において貴重な薬剤の1つである。イミペネムにつづくカルバペネム系および近縁のペネム系の薬剤は、広く、優れた抗菌力のため今後多く使用されると考えられる。今回、イミペネム耐性の現状を把握するため、*B. fragilis* groupのイミペネム耐性菌について耐性分布、およびカルバペネム・ペネム系での交差耐性などを検討した。

対象菌株: 過去5年間に全国医療施設より集められた臨床分離株で、Rap ID ANA systemにより同定された*B. fragilis* group 943株を用いて、寒天平板希釈法による測定にてイミペネムに対するMICが測定時点で $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上であった株について検討した。

結果: イミペネム耐性株は、*B. fragilis* (15/610)、*B. thetaiotaomicron* (9/208)、*B. distasonis* (4/38)にみられた。*B. thetaiotaomicron*、*B. distasonis*では中等度耐性が主で、*B. fragilis*ではMIC $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が数株みられた。イミペネム耐性株の各種 β -ラクタム剤に対する感受性は、 β -ラクタマーゼ阻害剤との合剤とセファマイシン系に対する感受性の程度から、おおまかに3群に分かれた。カルバペネム・ペネム間での交差耐性については、全般に交差耐性を示す群とほとんど交差耐性を示さない群の2群に分かれた。 β -ラクタマーゼ阻害剤との合剤に高度耐性、かつセファマイシン耐性の群に属する*B. fragilis* (高度耐性5株、中等度耐性1株)のみがカルバペネム・ペネム間で交差耐性を示した。これら6株はいずれもイミペネム分解性のメタロ β -ラクタマーゼを産生する株であった。 β -ラクタム剤以外の薬剤ではクリンダマイシンに高度耐性の株が多く、一方メトロニダゾールには全株が感受性であった。

180 ペニシリン耐性肺炎球菌敗血症の一例と当科で分離された同耐性菌についての検討

竹尾浩美・山口 寛・柴田昌彦
福岡大学医学部小児科学教室

近年、肺炎球菌のペニシリン耐性化が問題になってきている。当科でも、同菌による髄膜炎例を経験したため、1991年4月よりMPIPCディスクを用いたスクリーニングを開始した。今回その結果を示すとともにスクリーニング期間中に経験した敗血症の1例を報告する。症例は15歳の男児。

昭和61年Banti症候群と診断され、同年に摘脾術を施行された。以後当科にて経過観察中であった。平成3年5月13日発熱を主訴に来院した。白血球増多と血沈の亢進とCRPの上昇を認めた。当科に入院後、PIPCの投与を開始したが血液培養より*S. pneumoniae*が発育しK-B法による感受性検査でMPIPCが耐性であったためCTXに変更した。経過は順調であった。

1991年4月から12月に当科に入院あるいは外来受診した児より採取された検体723株のうち肺炎球菌が分離されたのは34株で4.7%、そのうち14株がMPIPCディスク($1 \mu\text{g}$)の阻止円の直径が19mm以下を示し41.2%に相当した。このディスクを用いての耐性株の判定は耐性の場合にはすべての株のPCGのMICは $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以上を示していた。また、この14株中 $1 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は7株であった。液体培地希釈法を用いて測定したPCGのMIC、MBCの比較を行ったところ3株に解離が認められた。寒天平板希釈法による薬剤感受性で、AMK、MINOのMICは高く、IPM/CSとVCMのMICは低値であった。IPM/CS、VCMのMICとPCGのMICの相関を調べたところ、VCMはPCGのMICの高い株に対しても一定のMICを示した。PC耐性率はこれまでの報告では20%以下であったが我々の検討では20%を越えていた。従来PCGは肺炎球菌に対する第一選択薬とされてきたが、耐性株の分離率が増加してきたとの報告もあり不安が残る。特に全身感染症の治療においては注意を要する。今回の検討でIPM/CS、VCMが優れた抗菌力を有しており、選択薬になり得ると思われた。

181 Viridans streptococci の penicillin tolerance の分離部位別検討とその臨床的意義

菊池 賢¹⁾・江成唯子²⁾・南 志保²⁾
 春木宏介¹⁾・柴田雄介²⁾・長谷川裕美²⁾
 戸塚恭一¹⁾・清水喜八郎¹⁾
 東京女子医科大学内科¹⁾, 臨床中央検査部²⁾

Viridans streptococci の benzylpenicillin (PCG) tolerance の感染部位による特異性の有無とその IE における臨床的意義を検討した。健康成人 10 名の口腔由来 53 株に対する PCG の MIC は 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示す 1 株を除いて 0.25 以下であったが tolerance は 24 株 (45.2%) に認められた。一方, 尿路感染症 (UTI) 由来 12 株では PCG に対する tolerance は 2 株 (16.7%) に認められるのみであった。PCG の殺菌効果は MIC 以上では濃度依存性を示さず, 高濃度領域で逆に殺菌効果の減弱するいわゆる Eagle 効果を示す株が認められた。IE に分離される頻度の高い *S. sanguis*, *S. mitis* について PCG に対する tolerance を各分離部位別に検討すると, IE: 77.5%, IE 以外の菌血症, 敗血症: 42.1%, UTI: 20.0%, 口腔: 50.0% と, IE で tolerant 株の分離頻度が高かった。IE 治療におよぼす PCG に対する tolerance の影響を臨床 30 症例で解析すると, tolerant 株 IE は non-tolerant 株 IE に比べて, 入院期間, 抗菌薬投与期間, 解熱までの期間, 白血球, CRP 正常化までの期間が長く, 抗菌薬投与後の血液培養陽性例も tolerant 株 IE にのみみられた。IE の菌侵入門戸としては口腔がもっとも多いと考えられている。口腔由来株の PCG に対する tolerance は IE に比べて少ないものの, 抜歯などにおける予防的投与では tolerant 株を選択させない方法が必要と考えられた。IE の臨床治療成績に tolerance が影響を与えている事実から, IE 患者株については tolerance の有無を報告することが治療画上望ましく, IE の初期治療には tolerance を念頭に置くべきであると思われた。

182 最近の経口セフェムと口腔レンサ球菌の MIC

山崎純子・内藤博之・唐木田一成
 太田嘉英・佐々木次郎
 東海大学医学部口腔外科

経口セフェムエステル化剤 ceftoram pivoil (CFTM-PI), cefuroxime axetil (CXM-AX), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), ME-1207, S-1108 およびエステル化剤ではないが新薬の cefdinir (CFDN) の計 6 剤について口腔レンサ球菌に対する MIC と各薬剤の血中濃度から求めた有効濃度維持時間は次の通りである。

薬剤名*	MIC ₉₀	有効濃度維持時間 (1 日)
CFTM (200 mg)	0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$	23.1 h
CXM (250 mg)	0.20	20.1
CPDX (200 mg)	0.78	12.6
CFDN (100 mg)	0.20	18.0
ME-1206 (200 mg)	0.20	18.6
S-1006 (100 mg)	0.20	15.6

また, 各薬剤の臨床分離株口腔レンサ球菌 12 株に対する PAE は次の通りであった。

薬剤名*	PAE(h) [range]	PAE(h) [mean \pm S.E.]
CFTM	0~1.4	0.4 \pm 0.1
CXM	0.2~1.6	0.6 \pm 0.1
CPDX	0.9~3.4	1.9 \pm 0.2
CFDN	1.0~3.2	1.8 \pm 0.2
ME-1206	0.1~1.8	0.7 \pm 0.1
S-1006	0~1.2	0.4 \pm 0.1

* 薬剤名は活性本体で表示

PAE が比較的長かったのは CFDN, CPDX で, このうち CFDN はエステル化剤ではないため, CPDX 以外のエステル化剤は一般に PAE が短いという結果であった。しかし, 有効濃度維持時間は 15 時間でも臨床的には有効であり, 経口セフェムエステル化剤の効果発現には維持時間以外の要因も大きく関与していると考えられた。

183 *Serratia marcescens* の検出状況と薬剤感受性ならびに血清型について

三澤成毅¹⁾・小栗豊子¹⁾・猪狩 淳²⁾
順天堂大学中検¹⁾, 同 医学部臨床病理²⁾

Serratia marcescens は第3世代セフェム剤や新キノロン剤の登場により、近年ではその分離頻度が減少したといわれている。しかし、一方では高度かつ多剤耐性の株も認められており、これらの株が感染防御能の低下した患者に重篤な感染症を引き起こすことがある。今回我々は当院における *S. marcescens* の検出状況と血清型、ならびに薬剤感受性について検討し、同時に過去 (1971~74, 1981~83) の成績と比較検討した。

材料および方法: 今回の検討に用いた菌株は1991年1月から1992年1月までに当院中検にて各種臨床材料より分離された *S. marcescens* 合計148株である。薬剤感受性の測定は2価イオン濃度を調整した Mueller Hinton broth (Difco) を用い、MIC-2000 system (Dynatech) により測定した。使用薬剤は PIPC, CMZ, CTX, IPM, GM, AMK, TC, OFLX の合計8薬剤である。また、血清型別にはセラチア0群別用血清 (デンカ生研) を用いた。

成績: 今回収集の *S. marcescens* 148株の由来材料は喀痰と尿がもっとも多く、これらは全体の70%以上を占めていた。材料別の分離頻度は過去の集計と比べて大きな差は認められなかったが、菌型別には有意菌型に差が認められた。すなわち、1981~83年の成績では4,14型が有意であったが、今回では4,5,13型が比較的多かった。薬剤感受性は使用8剤中、IPMの抗菌力がもっとも優れており、GM, AMK, OFLXがこれに次ぐ成績であった。過去と今回の検討において共通して使用した抗菌薬 (PIPC, GM, AMK, TC, OFLX) に対する耐性率の推移は、TCを除く4剤で耐性率の低下が認められた。また、色素産生株の占める割合は過去の成績に比べて低下しており、菌型別には5,6型が有意であった。一方、色素非産生株は産生株に比べて耐性株が多く認められた。多剤耐性株の分離頻度は低い成績であったが、材料別には尿由来株で耐性化の傾向が認められた。

184 マクロライド系抗菌薬のPAE

柴田雄介・菊池 賢・長谷川裕美
江成惟子・戸塚恭一・清水喜八郎
東京女子医科大学臨床中央検査部

ニューマクロライド系抗菌薬 erythromycin (EM), roxithromycin (RXM), clarithromycin (CAM) の *in vitro* の postantibiotic effect (PAE) の検討を行った。

方法: 使用菌株は *S. aureus* Smith 株, *S. pneumoniae* TW 228 株, *H. influenzae* TW 644 株を用いた。PAEは各薬剤の2MIC, 2時間作用, 4時間作用と4MICを2時間作用させPAEの作用濃度と作用時間の関係を検討した。また薬剤の血中濃度動態を考慮して、EMは1.56 µg/ml 2時間作用, RMX 3.13 µg/ml 8時間, CAM 0.78 µg/ml 4時間作用によるPAEを検討した。薬剤除去は濾過法を用い、常法によりPAEを求めた。

結果: 各薬剤2MIC, 2時間作用のPAEは *S. aureus* Smith 株 2.1時間から2.6時間, *S. pneumoniae* TW 228 株 2.5時間から3時間, *H. influenzae* TW 644 株 2.4時間から3.9時間, 4MIC, 2時間作用は *S. aureus* Smith 株 2.4時間から2.9時間, *S. pneumoniae* TW 228 株 2.9時間から3.2時間, *H. influenzae* TW 644 株 3.4時間から5.1時間と僅かながらPAEが延長する傾向を認めた。各薬剤2MIC 4時間作用のPAEは *S. aureus* Smith 株 2.6時間から2.9時間, *S. pneumoniae* TW 228 株 3.2時間から4.2時間, *H. influenzae* TW 644 株 4.0時間から6.6時間と作用濃度の増加に伴うPAEの延長より長くなる傾向を認めた。*S. aureus* Smith 株に対する各薬剤の血中濃度を考慮したPAEはEMの2.6時間, RXM 3.5時間, CAM 2.6時間と薬剤により若干の差を認めた。*S. pneumoniae* TW 228 株に対する血中濃度動態を考慮した各薬剤のPAEはEM 4.3時間, RXM 5.6時間, CAM 5.1時間であった。各薬剤間での差異はわずかであり *S. aureus* Smith 株とほぼ同等の傾向を認められた。

まとめ: 今回使用したニューマクロライドを含むマクロライド系抗菌薬3薬剤は使用3菌株に対してPAEを認められ、各薬剤のPAEの結果では作用濃度、作用時間によるPAEへの影響が認められ、薬剤濃度の変化に伴うPAEより作用時間の変化によるPAEが長い傾向を認められた。また *S. aureus* Smith 株, *S. pneumoniae* TW 228 株での薬剤間での差異はわ

ずかであった。血中濃度を考慮した作用濃度、作用時間のPAEでは、今回使用した2菌株に対して薬剤間での差異はわずかであり、MICの良好な*S. pneumoniae* TW 228株のPAEが長い傾向を認めた。マクロライド系抗菌薬の投与計画においては薬剤血中濃度の推移とPAEを考慮した投与法が必要であると考えられた。

185 口腔レンサ球菌に対するPAEについて (第2報)

菅野和幸・椎木一雄
内藤博之・富沢真澄¹⁾

いわき市立総合磐城共立病院口腔外科,¹⁾同 中央検査部

今回我々は、菌性感染症より検出された臨床分離株*S. anginosus*における、ABPC、AMPC、CCL、CPDX、CFTMのPAEを測定し、抗菌薬濃度と薬剤接触時間がPAEに与える影響を検討し報告した。

各薬剤を4MIC濃度にて2時間接触させた結果、ABPC 0.7h、AMPC 0.7h、CCL 0.4h、CPDX 0.9h、CFTM 0.5hのPAEを認めた。

薬剤濃度別にはABPCの各濃度別のPAE値は32MIC 0.6h、16MIC 0.5h、8MIC 0.5h、4MIC 0.4h、2MIC 0.4h。CPDXの各濃度別PAE値は32MIC 0.9h、16MIC 0.9h、8MIC 0.9h、4MIC 0.8h、2MIC 0.9h。CFTMの各濃度別PAE値は16MIC 0.5h、8MIC 0.4h、4MIC 0.4h、2MIC 0.4hであった。

薬剤接触時間別には、それぞれ8MIC濃度にて、ABPCのPAE値は6時間接触1.3h、4時間接触1.2h、2時間接触0.7h、1時間接触0.4h。CPDXのPAE値は6時間接触1.9h、4時間接触1.5h、2時間接触1.0h、1時間接触0.8h。CFTMのPAE値は、6時間接触1.6h、4時間接触1.5h、2時間接触0.6h、1時間接触0.4hであった。

以上の結果により、抗菌薬濃度とPAEとの関係はABPC、CPDX、CFTMともに抗菌薬が2時間接触した場合、抗菌薬濃度が上昇してもPAEは変動が少なく、PAEは薬剤濃度の影響を受けないことが示唆された。薬剤接触時間とPAEの関係はABPC、CPDX、CFTMともに接触時間の増加に伴ってPAEは著明に延長した。

186 各種キノロン剤のレジオネラに対する抗菌力の検討

我謝道弘・比嘉 太・健山正男
新里 敬・宮良高維・仲本 敦
普久原浩・橋川桂三・伊良部勇栄
重野芳輝・斎藤 厚
琉球大学医学部第一内科
草野展周・平良真幸
仲宗根勇・外間政哲
同 中央検査部

目的: レジオネラ症の治療薬剤としてキノロン剤の使用症例の報告が認められるようになった。今回我々は、近年開発されたキノロン剤のQ-35(中外)、AM-1155(杏林)、NM-394(NM-441の抗菌活性体、日本新薬・明治)、対照薬剤として、OFLX、CPFX、TFLX、EMを用い、レジオネラに対する抗菌力をMICおよび細胞内薬剤移行、細胞内殺菌能について検討した。

結果: いずれの薬剤もレジオネラ標準菌株および臨床分離株に対して良好なMICを示した。Q-35、NM-394はOFLXとほぼ同等、AM-1155はOFLXより良好な値を示すCPFXとほぼ同等の値を示し耐性菌は認められなかった。

細胞内への薬剤の移行も非常に良好であり細胞内/細胞外薬剤濃度比は9から5という値を示した。

細胞内殺菌能は、各抗菌剤とも良好な殺菌能を示しヒト単核細胞内のレジオネラの増殖を抑制した。

考察: 今回検討した新開発のキノロン3剤、AM-1155、NM-394およびQ-35は、レジオネラに対して、良好なMIC値、細胞内移行、細胞内殺菌能を示したことより、臨床的にもレジオネラ症に対し十分な抗菌力を示す可能性があると考えられた。

187 ニューキノロン系抗菌剤の *Mycoplasma pneumoniae* に対する *in vitro*, *in vivo* における効果

石田一雄・水兼隆介・松本哲哉

賀来満夫・臼井敏明

長崎大学臨床検査医学

須山尚史・古賀宏延

河野茂・原耕平

長崎大学第二内科

目的: *Mycoplasma pneumoniae* は、異型肺炎の主な起炎病原体であり、従来よりその治療には、エリスロマイシンをはじめとするマクロライド系抗生物質やミノサイクリンが使用されているが、最近開発されたニューキノロン系抗菌剤も、*Mycoplasma pneumoniae* に対して抗菌作用を示すとされている。今回我々は、各種ニューキノロン系抗菌剤の *Mycoplasma pneumoniae* に対する *in vitro* および *in vivo* での抗菌力について検討したので報告する。

方法: *In vitro* における抗菌力測定には、*Mycoplasma pneumoniae* 臨床分離株および標準株型 30 株を薬剤を含有した 96 穴マイクロプレートに接種し、10 日間培養後色調の変化により各種ニューキノロン系抗菌剤および EM, MINO の MIC を判定した。

In vivo におけるニューキノロン系抗菌剤の抗菌力測定は、4 週齢のゴールドンハムスターに *Mycoplasma pneumoniae* M 129 株を経気管的に感染させた後 6 日後より、At 4140, OFLX をそれぞれ 75 mg/kg, 陽性対照として EM 10 mg/kg を 1 日 2 回投与し、これを 5 日間続けた後屠殺し、肺内生菌数を測定することで効果を判定した。

結果: *In vitro* における各種ニューキノロン系抗菌剤の 90% 最小発育阻止濃度は、0.125~2.0 ($\mu\text{g/ml}$) に分布していた。また、*in vivo* において、治療前肺内平均生菌数は、 9.8×10^6 CFU/LUNG であったのに対し、AT 4140 治療群が 1.5×10^3 CFU/LUNG, OFLX 治療群が 6.8×10^4 CFU/LUNG, EM 治療群が 3.0×10^3 CFU/LUNG, 無治療群が 7.3×10^6 であり AT 4140 治療群, OFLX 治療群とも肺内生菌数の減少が見られた。

結論: 上記の結果よりニューキノロン系抗菌剤の *Mycoplasma pneumoniae* に対する臨床的な有用性が示唆された。

188 *S. marcescens* に対する経口抗菌薬の併用効果

大槻雅子・足立真弓・北智代子

冨井由文・西野武志

京都薬大微生物

目的: 近年、ニューキノロン薬の開発は目ざましく、その使用頻度も増してきている。しかし、一方ではニューキノロン薬に耐性を示す菌が出現し、これらの菌に対する抗菌力の不十分さが問題となってきた。今回、*S. marcescens* に対する経口抗菌薬間の併用効果について検討したので報告する。

方法: 使用薬はニューキノロン薬として OFLX, CPFX, セフェム系抗生物質として CPDX, S-1006 を用いた。使用菌株は臨床分離の *S. marcescens* 26 株を用い、これら臨床分離株に対する checkerboard titration method による併用効果の有無、併用時の生菌数の変化、微分干涉顕微鏡および透過型電子顕微鏡による形態変化について検討を行った。

結果および考察: ニューキノロン薬とセフェム系抗生物質の併用ではいずれの組み合わせにおいても拮抗作用は観察されず、大部分が相加または相乗作用を示した。生菌数の変化ではいずれの場合においても静菌的な作用を示す濃度の併用で生菌数は減少し、これらの抗菌薬間に協力作用を認めることができた。微分干涉顕微鏡下での形態観察でも併用時にスフェロプラスト様構造や溶菌像が多く観察された。透過型電子顕微鏡による観察でも併用により菌体はセフェム系抗生物質単独作用時ほど伸長化せず、細胞質内にデンシティの高い部分が現れたり、伸長化または球形化した細胞が溶菌している像が多く観察された。CPFX と CPDX の作用時間をずらせて生菌数の変化を調べたところ、CPFX を先に添加することで同時併用と同様の殺菌作用が認められた。また CPFX の作用で内膜に存在する G 6 PDH の遊離が若干見られることや CMZ による β -lactamase の誘導産生が高まること、CPDX の前処理でも CPFX の菌体内への取り込みが上昇しないことから、ニューキノロンがセフェム系抗生物質の取り込みを促進することで併用効果が現れてくると考えられるが、現在さらに検討中である。

189 呼吸器病原菌に対する寒天平板希釈法 (MIC法) と Kirby - Bauer 法 (Disk法) による薬剤感受性評価の比較検討

渡辺貴和雄・渡辺 浩・天野秀明
高橋 淳・隆杉正和・宇都宮嘉明
田尾 操・武藤智絵・本多亜紀子
永武 毅・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的:我々は1991年よりWHO「発展途上国の急性呼吸器感染症にかかわる細菌感染症の実態と適切な抗生剤療法の検討」に参加しKirby-Bauer法(以下Disk法)と寒天平板希釈法(以下MIC法)の呼吸器病原菌に対する有用性について比較検討する機会を得た。そこできわめて示唆に富む成績が得られたので報告する。

材料および方法:細菌;1990~1991年間に分離した呼吸器病原性の明確な*H. influenzae* (*H. inf.*), *S. pneumoniae* (*S. pn.*), *B. catarrhalis* (*B. cata.*), *S. aureus* (*S. a.*), *P. aeruginosa* (*P. a.*)それぞれ32~35株を用いた。

使用薬剤;ABPCを始めとする17薬剤および*S. a.*のみDMPPC, MIPICの計19薬剤で行いDisk法はセンシディスク(BBL)を用い, MIC法は原末を使用した。

使用培地;Disk法は,*H. inf*に対し,ヘモフィーリステスト寒天培地,*S.pn.*, *B. cata*ではミューラーヒントン羊血液(5%)寒天培地*S.a.*, *P. a.*にはミューラーヒントンII寒天培地(前記3者共にBBL)を用い, MIC法は前記Disk法で使用した培地に準じた平板培地を使用した。が,*S. a.*のみ前記の基礎培地に2%になるようにNaClを加えた。

接種菌液;McFaland No.5に相当する菌液を作成し,同一菌液をDisk法, MIC法相方に用いた。

培養温度および時間;各種菌共に35°C18~24時間培養した。

判定;Disk法は,阻止円直径をノギスで計測し,感性(卍),中等度感性(卍),中間(+),耐性(-)からMICブレイクポイントを読取った。MIC法は増殖の完全に抑えた薬剤の最小濃度をMICとした。

成績:各菌種毎でDisk法とMIC法の非相関率を主な薬剤で見ると①*H. inf.*; PIPC, AMPC/cvaは共に0%, ABPC 3.1%②*S. pn.*; CPMX 55.2%, ABPC 7.1%③*B. cata.*; PIPC, AMPC/cva共に0%④*S. a.*;

CAZ 47.1%, MIPIC 42.3%, DMPPC 33.3%⑤*P. a.*; GM 32.3%, PIPC 36.7%であった。

考察:*H. inf. S. pn. B. cata*の3菌種では,比較的良好であったが, β -lactamase産生菌では,相関の悪いものが見られた。*S. a. P. a.*の2菌種では, Disk法とMIC法の相関は不良であった。

以上の結果より,菌種-薬剤間の問題ともからめてDisk法とMIC法のギャップを解明するためさらに検討が必要であると考えている。

190 センシミックによるMIC測定法の検討

岡田 淳・加悦みわ子

関東通信病院臨床検査科

鈴木孝一

テルモ㈱技術開発本部

テルモ㈱が開発したセンシミックは,治療標準法に準拠した微量液体希釈法に基づき,薬剤が6濃度系列で乾燥された6連マイクロウェルユニットをプレートにセットし,必要な検査薬剤を任意に組合わせてMICを測定できるのが特徴である。今回演者らは臨床材料由来の6菌種を用い,センシミックによりMIC測定およびカテゴリー判定を行い,フローズンプレートによる成績と比較検討した。供試菌種(株数)は*S. aureus* (102), *E. faecalis* (38), *E. cloacae* (19), *K. pneumoniae* (20), *E. coli* (50) および*P. aeruginosa* (83)の312株で, MIPIC, ABPC, PIPC, CEZ, CTM, CMZ, CZX, GM, AMK, EM, CLDM, MINO および OFLXの13種の薬剤を菌種により選択し使用した。

センシミックとフローズンプレートとの ± 1 管差以内の一致率を菌種別にみると,*S. aureus*で85.8%, MRSAのみでは95.4%であった。他の菌種も同等の成績で,312株の合計では87.8%であり,全体的には良好な一致率および相関性を示した。専用リーダーによる一致率も目視法と同一であったが,一部の菌株で若干低めのMICを示す傾向が見られた。また薬剤別にみると,一部の薬剤で一致率の劣るものが散見され,かつセンシミックによるMICが β -ラクタム剤で若干高く, AMK, EMでは逆に低くなる傾向を示した。一方カテゴリー判定の成績を比較すると,完全一致90.4%, minor discrepancy 7.7%, major discrepancy 1.9%であった。

センシミックの長所としては,(1)保存が容易で,室温で1年間安定である。(2)ウェルユニット方式

で、薬剤の組み合わせを任意に選択できる。(3) 専用リーダーを用いればCPUへのオンライン入力が可能である、などが挙げられる。今後の課題としては、イノキュレーターの開発（現行の手法による菌液接種は煩雑）や、ウェルの材質をより親水性にすること（スキップ現象を軽減）が必要となる。さらに栄養要求性の厳しい菌種や嫌気性菌に対する対応も必要となるであろう。さらに検討を続けたい。

191 Pulsed field gel electrophoresis を用いた *Clostridium difficile* の typing system

加藤はる・加藤直樹・伊藤正志
田中保知・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

Clostridium difficile は院内感染の原因菌のひとつとして重要であると考えられている。しかし解析力に優れ、かつ結果の比較検討が容易な typing system がまだ確立されていないために本菌の感染源、感染経路については不明な点も多い。我々はある種の制限酵素を用いて低頻度でDNAを切断し pulsed field gel electrophoresis を使用して泳動プロファイルを解析する typing method を試みたので報告する。

C. difficile は TYG プロスにて培養集菌後、インサートを作製しサルコシルとプロテネース K にて溶菌した。制限酵素は *Sma* I を用いた。スライド凝集反応を用いて確立された 10 種類の serogroup の標準株では 9 株でそれぞれの異なったバンドパターンを示し、血清学的特徴の異なった株では異なったプロファイルが認められた。しかし、1 株では DNA が破壊されバンドパターンの解析が不可能であったため、DNA の調製法に改良が必要であると考えられた。また、この方法は再現性があり、10 代継代した後もバンドパターンは変化しなかった。岐阜県外の病院の小児科病棟より分離された株と岐阜大学病院より分離された株で同じバンドパターンを示すものを認めたが、泳動条件を変えることにより識別が可能であった。この小児科より分離された株では検討した 17 株中 16 株が同じバンドパターンを示し病院内における outbreak が強く示唆された。今後は疫学的に関係のある株だけでなく、由来の無関係な株も多数タイピングし、本法の有用性をさらに確認する予定である。

192 一濃度ディスク法による嫌気性菌感受性測定法の検討

金沢 裕

新津医療センター病院内科

倉又利夫

KK ニチエー

一濃度ディスク法による嫌気性菌の感受性測定法としては渡辺ら、今村ら、立脇ら、斎藤らの報告があり、いずれも MIC と阻止円の間には相関関係の成立することを報告している。一方米国 NCCLS では嫌気性菌ディスク法として、ディスク拡散法の拡散原理の応用とは異なる disk elution および limited agar dilution が設定されている。本法は break point の是非の問題が常につきまとう上に、操作が一般ディスク法に比し繁雑である。

著者ら (1974) は遅発育性の少なからずみられる嫌気性菌の一濃度ディスクによる MIC 近似値の推定法としては、拡散法の原理に基づいて、(1) 16 時間培養で阻止円測定可能な群と、(2) 24 時間以上培養で始めて阻止円測定可能な 2 群に分別して assay する事により、MIC 推定精度の向上がみられることを報告した (8th ICC)。つづいて繁用薬剤を追加して判定用回帰式を 20 種薬剤について報告してきた。

実験材料および方法: 変法 GAM 寒天培地 (日水)、嫌気環境としてはアネロメート (日水)、接種菌量としては $10^4 \sim 10^6 / \text{cm}^2$ 、薬剤ディスクとしては新たに CPR (30)、MINO (30)、CTM (30)、CMX (30)、RXM (30) 昭和ディスク。嫌気性菌株 70 株。

実験成績: ディスク法、2 倍希釈法を並行して繰返し 4 回行い、各薬剤毎に (1) 群、(2) 群に相当する MIC とディスク法阻止円の関係を示す一次回帰式を求めた。たとえば MINO: $D = 21.7 - 12.9 \log \text{MIC}$ と、 $D = 25.6 - 17 \log \text{MIC}$ 、CPR: $D = 27.2 - 10.9 \log \text{MIC}$ 、 $D = 30.8 - 11.9 \log \text{MIC}$ など。つづいて 2 倍希釈法ルーチンワークの変動の幅 ($\alpha = 0.05$) と著者が推定している (4.1~1/4.1) に含まれるディスク法推定 MIC の率を求めると、いずれの薬剤でも普通判定に遅延判定を加えた方が測定精度の向上がみられた。

結語: 上記の回帰式を日常検査として役立つように一括提示として御批判をえたい。

193 DT-diaphorase 活性測定による mitomycin C 感受性判定の基礎的検討

佐伯修二・西山正彦・青儀健二郎
平林直樹・峠 哲哉
広島大学原医研外科

ベンゾキノン系抗がん剤 mitomycin C (MMC) は細胞内 NAD (P) H: quinone oxidoreductase (DT-diaphorase) により還元され、抗腫瘍効果を発現するとされている。薬剤作用機序解析に基づき、抗がん剤別の感受性試験を確立する目的で、同酵素活性と MMC 抗腫瘍効果との関係について検討した。実験腫瘍としてヒト培養腫瘍細胞株 K 562, PH 101, KB を用いた。各細胞系の DT-diaphorase 活性は K 562; 2720 nM/min/mg protein, PH 101; 2,893 nM/min/mg protein, KB; 8,280 nM/min/mg protein であった。MMC 30 接触による IC 50 は、K 562; 1.9 $\mu\text{g/ml}$, PH 101; 1.1 $\mu\text{g/ml}$, KB; 0.4 $\mu\text{g/ml}$ となり、DT-diaphorase 活性と MMC 抗腫瘍効果との相関性が示唆された。また同酵素阻害剤である dicoumarol にて処理すると、すべての腫瘍系で MMC 抗腫瘍効果の低下が認められた。アルカリ溶出法にて MMC によって生じる DNA total cross links を検討すると、その index と抗腫瘍効果、DT-diaphorase 活性との間に相関をみた。また dicoumarol 処理により同 index の低下が確認された。ヌードマウス可移植ヒト大腸がん株細胞 CH 4, CH 5, 胃がん株細胞 SH 6, 食道がん株細胞 EH 6 においても DT-diaphorase 活性と MMC 抗腫瘍効果との間に *in vitro* 実験系と同様の関係が認められた。以上より同酵素活性測定による感受性判定の有用性を示唆するものと考えられた。

194 5-FU 持続門脈内注入における薬物動態

花井 彰・山村卓也・片山憲特
聖マリアンナ医科大学第一外科

目的: 最近、大腸癌治癒切除後の肝転移再発予防として 5-FU 持続門脈注療法が施行され良好な成績が得られている。今回我々は、その効果の機序を明らかにする目的で、持続門脈注入における 5-FU の薬物動態を検討した。

方法: 日本白色家兔 (体重 2.5~3.2 kg ♀) をペントバルビタール麻酔下に開腹し、回結脈静脈に 20 Fr カテーテルを留置し、5-FU (20 mg/kg) を 1 時間持

続注入した (持続門注群)。全身投与と比較するため、対照として外頸静脈より 20 Fr カテーテルを留置し、同様に 5-FU を 1 時間持続注入した (持続静注群)。採血は両群ともに注入開始後 15 分, 30 分, 45 分, 60 分, 75 分, 90 分, 120 分, 180 分の門脈および大腿静脈から行った。血清を分離しただちに凍結保存し、後日 HPLC 法にて 5-FU 濃度を測定した。

結果: 持続門注群についてみると 5-FU 注入開始後 15 分で 5-FU 濃度は門脈血で $38.7 \pm 14.4 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S. D.), 大腿静脈血で $5.4 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ と有意に高値を示し、持続注入終了直後の 60 分まで有意に高値であった。一方、注入終了後 15 分の時点では門脈血で $2.4 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$, 大腿静脈血で $4.2 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ と有意に門脈血中濃度が低値を示し、犠牲死させる直前の 180 分まで有意に低値であった。持続門注群と持続静注群を比較すると、門脈血中 5-FU 濃度は注入開始 15 分で、持続門注群は持続静注群 $6.6 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ に比べ有意に高く、注入終了後 15 分まで高値を維持した。AUC は注入の終了する 60 分までで、持続門注群は、 $2,094 \mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$: 持続静注群では $425 \mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ であった。

結語: 5-FU 持続門注群は持続静注群に比べ高い門脈内 5-FU 濃度を維持できたが、持続門注終了後では大腿静脈内濃度に比べ低値であった。

195 5'DFUR 多相エマルジョンの経口投与の有用性 (第 1 報)

—胃癌症例における体内動態—

寺下史朗・谷村 弘・永井祐吾
和歌山県立医科大学消化器外科

一宮源太・小林康人
道浦 準・白井康嗣
和歌山労災病院外科

松本幸雄

大阪府立大学農学部農芸化学科

5'DFUR は pyrimidine nucleoside phosphorylase (PyNPase) によって 5-FU に変換される。この PyNPase 活性は腫瘍組織・リンパ節のほか、小腸でも他の組織より高い活性を示す。そのため、下痢が危惧され、その対策として用量制限が行われている。我々は 5'DFUR を内水相に封入した多相エマルジョンを考案し、その腫瘍・リンパ指向性の向上と、副作用の回避を目的として、臨床応用を試みている。今

回、その体内動態について検討したので報告する。

5'DFUR の多相エマルションは松本らの二段階乳化法にて作成した。colon 26 担癌マウスに 5'DFUR 多相エマルション 120 mg/kg を 5 日間連続経口投与した群 (a 群) と 5'DFUR 水溶液を同量投与した群 (b 群) の腫瘍内 5-FU 濃度を GCMS 法にて測定した結果 a 群は b 群の 3 倍の濃度を示した。次に胃癌患者に 5'DFUR 多相エマルションを 5'DFUR として計 3,200 mg 術前経口投与した群 (A 群) と市販の 5'DFUR カプセルを同量投与した群 (B 群) について、術中採取した末梢血・腫瘍・第 1 群リンパ節・正常胃壁の 5-FU 濃度を GCMS 法にて測定した。

腫瘍内 5-FU 濃度は、A 群では 2,835.1 ng/g と B 群 90.1 ng/g の 30 倍以上を示し、リンパ節は A 群 362.9 ng/g と B 群 15.8 ng/g の 20 倍以上を示した。エマルション化により小腸における 5-FU への変換が阻害された可能性もあり、副作用としての下痢は認めず、副作用軽減という点でも有用な剤形である。

5'DFUR 多相エマルションは腫瘍選択性に優れ、副作用軽減にもつながる有用な剤形と考える。

196 婦人科悪性腫瘍化学療法時における血中 IL-3 値の経時的変動と骨髓機能回復との関連性

星野泰三・小杉好紀・柳下正人
鈴木康伸・高山雅臣
東京医科大学産婦人科

目的: IL-3 は生体がなんらかの刺激を受けた場合の未分化な造血細胞の増殖に関与している可能性が示唆されている。今回、我々は婦人科悪性腫瘍化学療法時に末梢血 IL-3 を経時的に測定することにより恒常性維持の立場から骨髓機能回復と末梢血 IL-3 値変動の関連性を探究するものである。

方法: 症例は原発性卵巣癌 8 例 (漿液性嚢胞腺癌 6 例, ムチン性嚢胞腺癌 2 例) と子宮体癌 2 例の計 10 例である。化学療法は CAP 療法を施行した。検査項目としては、末梢血 IL-3 値 (ELISA 法), 赤血球数, 白血球数, 白血球分画, 血小板数, 網状赤血球数を化学療法開始前より 31 日間にわたり経時的に測定した。

成績: A. 血液中の IL-3 値については、1) 化学療法開始前では cut off 値の 7.8 (pg/ml 以下単位略) 以下であった。2) 化学療法開始日を第 1 日, 終了日を第 5 日とした場合: 平均値で第 4 日では 8.23, 第 7

日では 10.1, 第 10 日では 10.2, 第 13 日では 12.7, 第 16 日では 11.8, 第 19 日では 14.2, 第 22 日では 14.3, 第 25 日では 12.6, 第 28 日では 10.9, 第 31 日では 15.2 と後半に上昇する傾向であった。B. IL-3 値と Reticulo の間有意差 $p=0.012$ をもって相関係数 $r=0.333$ の正の相関を示した。C. IL-3 の上昇する速度が速い症例ほどリンパ球の回復する速度が速い ($r=0.849$, $p=0.004$)。D. IL-3 の上昇する速度が速い症例ほど Reticulo の回復速度が速い ($r=0.635$, $p=0.049$)。

結語: 骨髓機能回復と血液中の IL-3 値の関連性が示唆され、今後、化学療法後の骨髓機能回復の指標として、また活性化 T cell との関連性を含め症例を増やして探究するものである。

197 子宮体癌に対する術前動注 COMPA 療法の有用性についての検討

鈴木康伸・斎藤俊雄・星野泰三
柳下正人・小杉好紀・岡部一裕
高山雅臣

東京医科大学産婦人科学教室

子宮癌のうち子宮頸部偏平上皮癌に対しては、シスプラチンをはじめとする種々の抗癌剤が使用され良い結果が報告されている。しかし頸部腺癌や子宮体部腺癌については効果が明らかでない場合も多い。そのため手術療法や放射線療法が優先されることが多い。しかし早期に遠隔リンパ節に転移を生じたり、放射線の感受性の低いために術後に再発をしばしば経験する。我々の教室では、子宮体癌の手術前化学療法の可能性について検討する目的で、CDDP, VCR, MTX, PEP, ADM (以下 COMPA 療法と略す。) の 5 剤併用動注化学療法を試み、きわめて良好な結果を得たので報告する。症例は 4 例の子宮体部腺癌でありその臨床進行期は 2 期 3 例, 3 期 1 例であり、組織型は G1 が 3 例で, G2 が 1 例であった。そして、CDDP 20 mg/m², VCR 0.6 mg/m², MTX 5 mg/m², PEP 5 mg/body, ADM 15 mg/m² を 1 コースとして one shot にて亜選択的に投与した。軽度の骨髓抑制のため投与間隔は約 2~3 週毎となった。3 例は 3 コース, 1 例は 4 コース術前投与を行った。2 コース後, また 3 コース後に CT, MR I を施行して化学療法の効果判定を行った。その結果進行期 2 期例では 2 例が CR であり, 1 例が PR であった。また, 3 期例でも CR の結果がえられた。また各コースごとに子宮内臓診を

行い、病理検索を行った。その結果は、2コース後頃より、腫瘍細胞の細胞質には著明な空胞が生じ、間質の増生などの化学療法有効所見が広汎に認められた。術中所見としては、いずれの症例も子宮は高度に萎縮しており、血管の怒張も認められず、手術は容易で出血も少なかった。また、全例とも術後経過は良好であった。このように子宮体癌に対しても COMPA 動注化学療法の術前投与は非常に有効であった。

198 Sizofiran (SPG) 併用投与した子宮頸癌放射線治療における抗腫瘍効果に関する免疫組織化学的検討

長谷川和男・衣笠万里・北川 勝
木村あずさ・西村隆一郎・大津文子
武内久仁生
兵庫県立成人病センター産婦人科

Sizofiran (SPG) は癌組織周辺に cytotoxic lymphocyte やマクロファージを誘導増強することによって抗腫瘍効果を発揮するといわれる。そこで放射線単独治療を行った子宮頸癌患者を対象として SPG を投与した投与群と非投与の対照群について末梢血リンパ球数、そのサブセットおよび ADCC 活性、NK 活性などの免疫能パラメーターの平均変動推移を比較し SPG の細胞性免疫能に与える影響を検討した。さらに両群の治療前、10 Gy、20 Gy 外照射時の子宮腔部凍結切片を作製し、抗 CD 8、CD 4、CD 3、HLA-ABC、HLA-DR、S-100 protein 抗体を用いた酵素抗体法染色を行って腫瘍局所へのリンパ球や Langerhans 細胞などの浸潤程度を免疫組織学的に観察し、SPG の抗腫瘍効果についても検討した。その結果、血中細胞性免疫能の検討では SPG 投与群に CD 16 陽性細胞数が有意もしくは有意の傾向で回復することが認められ、また NK 活性の推移でも投与 15 か月以後で活性が高まっていく傾向がみられた。一方、免疫組織化学的な検討では放射線治療前は対照群、投与群ともにいずれのリンパ球サブセットも腫瘍局所への浸潤度には差が認められなかったが、放射線 10 Gy 外照射時においては SPG 投与群が対照群に比して治療前より CD 4⁺、CD 3⁺ 細胞が広範に、かつ高密度に癌組織周辺へ浸潤していることが認められ、HLA-ABC の染色性もやや増強していることも認められたが、CD 8、HLA-DR、S-100 protein の染色性は両群とも治療前と比較して差がなかった。しかし 20 Gy 照射時には対照群も CD 4⁺、CD 3⁺ 細胞の浸潤が治療前よ

りやや強度となった。また、この時点では SPG 投与群、対照群ともに S-100 protein の染色性が治療前より増強し Langerhans 細胞の腫瘍局所への増加浸潤が示唆された。これらのことから放射線治療を行う子宮頸癌患者に対する SPG の併用は、腫瘍組織周辺への T リンパ球とそのサブセットおよび活性化 T リンパ球などの浸潤を増強させることから癌局所においても抗腫瘍効果が高まっていることが示された。

199 表在性膀胱癌に対する SM-5887 の膀胱腔内注入療法による前期第 II 相臨床試験

津島知靖・明比直樹・大森弘之
岡山大学医学部泌尿器科
松村陽右・小橋賢二
神戸市立西市民病院泌尿器科
朝日俊彦
香川県立中央病院泌尿器科
棚橋豊子
岡山市立市民病院泌尿器科

目的: 表在性膀胱癌に対する新規アンスラサイクリン系制癌剤 SM-5887 の、膀胱腔内注入療法における抗腫瘍効果、安全性および至適用量を検討する目的で前期第 II 相臨床試験を行った。

対象および方法: 対象は表在性膀胱癌患者で 65 例が登録された。そのうち、適格例は 63 例であり、治療効果の検討が可能であった完全例は 54 例であった。登録症例の内訳は、男性 53 例、女性 12 例、平均年齢 67.9 歳であった。初発 37 例、再発 28 例であり、単発 17 例、多発 48 例であった。SM-5887 は、30、60、90 あるいは 120 mg を生理食塩液 30 ml に溶解し、1 日 1 回、6 日間連日投与した。薬液は膀胱腔内に 2 時間保持することとし、15 分毎に体位を変換した。なお、症例の割り付けは電話登録法にて行った。

効果の判定は、投与終了後 2 週目に膀胱鏡検査、超音波断層法、CT 等により行い、腫瘍の縮小率を効果の指標とした。CR は腫瘍が完全に消失したものの、PR は 50% 以上の腫瘍の縮小が認められたもの、NC は腫瘍の縮小が 25% に満たなかったものとした。

結果: 完全例 54 例の内訳は 30 mg 群 14 例、60 mg 群 14 例、90 mg 群 13 例、120 mg 群 13 例であった。奏効率 (CR+PR) は、30 mg 群で 50.0%、60 mg 群で 57.1%、90 mg 群で 61.5%、120 mg 群で 69.2% と、用量に依存した抗腫瘍効果が認められた。また、

90 mg 群, 120 mg 群で各々2例のCRが認められた。副作用は、頻尿, 排尿痛などの膀胱刺激症状が主なもので、発現頻度は頻尿 42.6%, 排尿痛 48.1%であったが、いずれも可逆性であり、重篤なものは認められなかった。頻尿, 排尿痛の発現頻度は高投与量群においてやや高い傾向が認められた。全身的副作用は認められなかった。

結語: SM-5887 は、表在性膀胱癌に対する膀胱腔内注入療法に適した薬剤であり、6日間連日注入の至適投与量は 90 mg/生食 30 ml と推察された。

200 Liposome-Carboplatin による進行消化器癌の腹膜播種の防止と治療

—特に腹腔内投与による基礎的検討—

安井 保・水野 勇・市野達夫
赤毛義実・山本哲也・板橋雄二
斉藤高明・倉橋伸吾・谷本典隆
由良二郎

名古屋市立大学第一外科

進行消化器癌における腹膜播種は手術時の非治癒因子としてばかりでなく、術後の腹膜再発としてその治療に難渋し予後不良である。抗癌剤をより長く腹腔内にとどめ、腹膜播種の治療効果をあげるため、徐放化を目的として、Liposome-Carboplatin (L-CBDCA) を製作、調整し、腹腔内投与することにより、治療効果の向上ばかりでなく、副作用の軽減も期待できる。今回我々は、進行消化器癌の腹膜播種の防止と治療を目的として、臨床応用が可能な L-CBDCA を用い、腹腔内投与による治療効果の基礎的検討を行った。

方法: 1. 臓器内濃度測定; 1 バイアル中に egg lecitin 150 mg と CBDCA 30 mg を含有した L-CBDCA を凍結乾燥法にて製作し、ドンリユーラット腹腔内に CBDCA 量にして 20 mg/kg を投与し、経時的に各臓器内濃度を原子吸光度計を用い測定した。また対照群として free-CBDCA を用い同様に臓器内濃度を測定した。2. 生存曲線; ラット腹水肝癌 AH 130 を 5×10^6 個、腹腔内に投与し、癌性腹膜炎モデルを作成した。1週間後に L-CBDCA, free-CBDCA を各々 20 mg/kg 腹腔内投与し生存期間を観察した。薬剤の投与を行わなかったものを control 群とした。

結果: 1. 臓器内濃度測定; L-CBDCA の血清内濃度の平均は 15, 30 分後には、free-CBDCA の腹腔内投与、静脈内投与と比較して低値であり、3 時間以上経過すると、L-CBDCA 腹腔内投与で高値となった。

また、腎組織内濃度は L-CBDCA においてやや低値であった。2. 生存曲線; L-CBDCA 腹腔内投与群では、平均生存期間は 55.7 日であり、F-CBDCA 腹腔内投与群の 25.7 日、対照群の 21.3 日と比較して、有意に生存期間の延長がみられた。

201 ハイドロキシアパタイト細粒を用いた徐放化レンチナンによる癌性腹膜炎の治療に関する実験的検討

山本哲也¹⁾・水野 勇¹⁾・市野達夫¹⁾
安井 保¹⁾・板橋雄二¹⁾・赤毛義実¹⁾
斉藤高明¹⁾・倉橋伸吾¹⁾・谷本典隆¹⁾
由良二郎¹⁾・四ッ柳智久²⁾・中村 聡³⁾
青木秀希³⁾

¹⁾名古屋市立大学医学部第一外科, ²⁾名古屋市立大学薬学部製剤学, ³⁾東京医科歯科大学医用機材研究所

目的: ハイドロキシアパタイトは歯や骨の無機質の主成分であり、生体親和性に優れている。ハイドロキシアパタイト (HAp) 細粒およびレンチナン (LNTN) を使用した Drug Delivery System による癌性腹膜炎の治療法に関する実験的検討を行ったので報告する。

方法: 使用した HAp 細粒は直径 30~50 μm の多孔体であり、その表面積は 1g あたり約 2.5 m^2 である。HAp 細粒腹腔内投与後の組織学的変化を検討した。また HAp 200 mg と LNTN 0.5 mg を使用した HAp-LNTN 腹腔内投与 (i.p.) と、LNTN 0.5 mg i.p. における LNTN の血中濃度を、ドンリユーラットを用い比較検討した。また AH-130 癌性腹膜炎モデルの生存曲線を比較検討した。

結果: HAp 単独腹腔内投与後の腹腔内は投与部位の癒着は認めず、組織学的にも i.p. 後 3 日では軽度の炎症細胞浸潤を認めるが、7 日以後では次第に軽減し、投与後 28 日には炎症所見を認めなかった。レンチナン血中濃度の比較では、HAp-LNTN i.p. と LNTN i.p. において投与後 3 時間から 24 時間の間で、HAp-LNTN i.p. が高い血中濃度がえられた。

AH-130 癌性腹膜炎モデルによる生存曲線の比較では、HAp 群、Control 群には差は認めず、HAp 単独では抗腫瘍効果は認めなかった。Control 群と LNTN 群の間にも差は認められなかった。Control 群と HAp-LNTN 群の間では投与後 35 日から 50 日の間で HAp-LNTN 群が有意に高い生存率を認めた。

結語: ①HAp 細粒腹腔内投与は, 癒着等の副作用を認めず安全に行える。②HAp 細粒は徐放化基材として有用である。またハイドロキシアパタイトの焼灼温度, 粒径等を変えることにより徐放速度を control することが可能である。③HAp-LNTN i.p. は, 癌性腹膜炎モデルの生存期間を延長し, その有効性が示された。

202 造血器腫瘍に伴う顆粒球減少患者に対するシプロフロキサシンの感染予防効果

中村博敏・王 伯銘・吉田 尚
千葉大学医学部第二内科

浅井隆善
同 輸血部

伊藤国明
国立柏病院

遠藤伸行
済生会船橋済生病院

目的: 化学療法後の白血球減少状態における感染予防は, 重要な補助療法のひとつである。今回我々は, 造血器腫瘍患者における化学療法後の白血球減少状態におけるシプロフロキサシン (CPFX) の感染予防効果を検討した。

対象・方法: 1990年1月から1991年12月までに当科および関連施設に入院した造血器腫瘍患者39例(急性骨髄性白血病11例, 急性リンパ性白血病11例, 悪性リンパ腫13例, その他4例)の計58回の化学療法を対象に, 顆粒球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以下の間CPFX 600 mg/日を投与しその有効性を検討した。また, 抗真菌剤(主にフルコナゾール)を原則として併用した。効果判定は, 38°C 以上の発熱なし, または明らかに細菌感染症を否定可能な場合を有効とした。

結果: CPFXの平均投与日数は, 20.5日(2~65日)で, 疾患別有効率は, 悪性リンパ腫75%, AML 50%, ALL 50%, その他75%で, 最低顆粒球数 $100/\text{mm}^3$ 以下でも有効率46.9%を示し, 総合有効率58.6%であった。また無効の24回の化学療法中13回(54%)は, 投与10日以内に発熱を認めており, 肺炎1, 敗血症2, 肛門周囲膿瘍2, 不明19, 細菌学的には, CNS 1, *Streptococcus* 1を検出, 他は不明であった。副作用は, 1例に肝機能障害を認めた。

考案: CPFXによる造血器腫瘍にともなう顆粒球減少時の感染予防は, 安全かつ非常に有用であり, 敗血

症等の重篤な細菌感染症を減少させることができると考えられる。

203 白血球数減少例の菌血症の検討

和田光一・瀬賀弘行・川島 崇
塚田弘樹・鈴木紀夫・張 高明
荒川正昭

新潟大学医学部第二内科

近年の菌血症は, community acquired の発症例が減少し, 白血球数減少時あるいは血管内カテーテル留置例での発症が増加している。今回我々は, 最近15年間に当科で経験した菌血症208例のうち, $4,000/\text{mm}^3$ 未満の白血球数減少時に発症した74例(うち51例は $1,000/\text{mm}^3$ 未満)につき検討した。

これらの症例の基礎疾患は, 白血病45例, 他の血液疾患14例, 悪性腫瘍8例, SLE 2例, 薬剤アレルギー2例, PSS 1例であった。起炎菌は *S. aureus* 10株(うちMRSA 6株), α -*streptococcus* 4株, coagulase (-) *Staphylococcus* 5株, *Enterococcus* 5株, *E. coli* 5株, *K. pneumoniae* 6株, *Enterobacter* 6株, *S. marcescens* 2株, *P. aeruginosa* 19株, NFGNR 6株, 嫌気性菌2株, 真菌8株で, グラム陽性菌は25株(30.5%)で菌血症全体の28.7%, グラム陰性菌は47株(57.3%)で全体の40.2%であった。白血球数減少時の菌血症の起炎菌は, グラム陰性菌が多い傾向で ($P < 0.1$), 特に緑膿菌は有意に多く検出された ($P < 0.01$)。Focus は, 皮膚および軟部組織が18例ともっとも多く, つづいて血管内留置カテーテル13例, 呼吸器系10例, 胆嚢1例であった。予後は, $1,000/\text{mm}^3$ 未満の症例では29例(56.9%), $4,000/\text{mm}^3$ 未満の症例では16例(69.6%)除菌され, 菌血症全体の除菌率69.2%と比較して, $1,000/\text{mm}^3$ 未満の症例の菌血症では予後が悪い傾向が認められた。死亡例における発症後死亡までの期間は, 平均 2.53 ± 1.99 日ときわめて短期間であった。したがって, 白血球数減少例の発熱に対しては, ただちに緑膿菌を含めたグラム陰性菌に抗菌力の良好な抗生剤を使う必要がある。

204 血液疾患に合併した重症感染症に対する cefodizime の臨床効果

手島博文・平岡 諦・正岡 徹
 大阪府立成人病センター第5内科
 堀内 篤・木谷照夫・米沢 毅
 杉山治夫・川越裕也・巽 典之
 安永幸二郎・陰山 克・赤坂清司
 垣下栄三・永井清保
 阪神造血管疾患感染症研究グループ

目的: 血液疾患に合併した重症感染症に対する cefodizime (CDZM) の有用性について検討したので、その成績を報告する。

対象および方法: 1990年7月から1991年7月までに阪神造血管疾患感染症研究グループの11施設に入院した血液疾患患者で、感染症を合併した138例を対象とした。このうち安全性評価は136例、臨床効果判定は121例で行った。効果判定可能例の基礎疾患は、白血病66例、悪性リンパ腫31例、その他24例、感染症内訳は、敗血症疑い92例、敗血症7例、肺炎6例、その他16例であった。CDZMの1日投与量は2~4g、投与日数は3~18日で、全例点滴投与した。臨床効果は著効(3日以内の感染症状消失)、有効(同じく1週間以内)、やや有効、無効の4段階で判定した。

結果: 臨床効果は著効24.8%、有効30.6%、やや有効0.8%、無効43.8%で、有効以上の有効率は55.4%であった。起炎菌同定不能例110例においても56.4%の高い有効率が得られた。起炎菌別の有効率はグラム陽性菌28.6% (2/7)、グラム陰性菌66.7% (4/6) で、グラム陰性菌が高かった。投与前好中球数が100/ μ l未満、100~499/ μ l、500/ μ l以上の有効率は、おのおの56.3%、75.0%、50.0%で、好中球減少時にも高い有効率が得られた。副作用、臨床検査値異常の発現率は1.5% (皮疹)、6.6% (肝機能異常、腎機能異常) で、いずれも軽微であった。

考按: 血液疾患に合併する感染症は、起炎菌不明のことが多く好中球減少時に発生することが多い。CDZMは、起炎菌不明例や好中球減少時において高い有効率を示し、また副作用の発現も少なかった。CDZMは血液疾患に合併した重症感染症に対し有用性の高い薬剤であると考えられた。

205 血液疾患に併発した感染症における SBT/CPZ・AMK 併用療法

高島輝行・津田昌一郎・中井浩之
 芹生 卓・田中新司・中川 均
 西垣 光・横田昇平・堀池重夫
 谷脇雅史・三澤信一・加嶋 敬
 藤井 浩・今西 仁・中井哲郎
 大川原康夫
 京都府立医科大学・第三内科および関連5施設

目的: 血液疾患に併発した感染症に対して SBT/CPZ・AMK 併用療法の有効性と安全性を検討した。AMKはgram陽性菌への抗菌スペクトルを増強する目的で併用した。

対象・方法: 平成2年12月より平成3年9月までに本学および関連5施設に入院した血液疾患患者に併発した感染症で SBT/CPZ・AMK 併用療法が施行された86例を対象とした。原則として SBT/CPZ 1日4g、AMK 400mgを2回に分けて別々に点滴静注した。効果判定は津田らの基準 (JJA, Vol 39, pp 2651~2660, 1986) で行った。

結果: 71例が評価対象 (除外15例) となった。それらの年齢分布は20~83歳、基礎疾患の内訳は急性非リンパ性白血病30例、急性リンパ性白血病3例、慢性骨髄性白血病2例、悪性リンパ腫25例、MDS 7例、骨髄腫、無顆粒球症、真性多血症、HESがそれぞれ1例ずつであった。併発した主な感染症は、敗血症11例、敗血症疑い50例、肺炎6例であった。全体の有効率は66.2%、感染症別にみると敗血症で63.6%、敗血症疑いで72.0%、肺炎で33.3%であった。化学療法前後の末梢血好中球数が100/ μ l以下が続く症例でも50.0%、500/ μ l以下で区切ると75.7%の有効性が認められた。細菌学的に効果判定ができた16菌株での除菌率は好気性 gram陽性菌で44.4% (4/9)、好気性 gram陰性桿菌で83.3% (5/6)、嫌気性 gram陽性桿菌で0% (0/1) であった。副作用は皮疹が1例 (1.39%) に、臨床検査値異常として APTT の延長 (3例; 4.17%) と軽度のビリルビンの上昇 (1例; 1.39%) を認めたが腎機能異常はみられなかった。

結論: SBT/CPZ・AMK 併用療法は血液疾患に併発した重症感染症に非常に有用と考えられた。

206 血液疾患に合併する感染症に対する aztreonam 併用療法の検討

影山慎一・塚田哲也・和田英夫

西川政勝・小林 透・出口克巳

白川 茂

三重大学第二内科

南 信行

三重大学輸血部

はじめに:血液疾患に合併する感染症は好中球減少を伴うことが多くしばしば重症である。そのため発症早期よりの経験的抗菌療法が行われるが、今回 aztreonam 併用療法として clindamycin および piperacillin との臨床効果を検討した。

対象:CLDM 併用群は 34 例 46 回感染症を、PIPC 併用群は 26 例 29 回の感染症を対象とした。男性 31 例、女性 29 例で年齢 16 歳~83 歳である。基礎疾患は AML 27 例、ALL 10 例、CML 5 例、MDS 3 例、NHL 9 例、AA 3 例、CLL 1 例、MM 1 例であった。感染症は敗血症疑い/不明熱 53 例、敗血症 6 例、肺炎 12 例その他 3 例である。起炎菌では黄色ブドウ菌 2 例、表皮ブドウ菌 1 例、腸球菌 3 例、大腸菌 1 例、緑膿菌 2 例、肺炎桿菌 1 例であった。AZT は 1 日量 4 g ないし 6 g、PIPC は 1 日量 4 g を投与、CLDM は 1,200 mg ないし 2,400 mg を点滴静注した。

結果:CLDM 併用群は著効 17.4%、有効 34.8% で有効率 52.2% (n=46) であり、PIPC 併用群では著効 13.8%、有効 48.3% で有効率 62.1% (n=29) であった。感染症別有効率では不明熱で CLDM 併用群は 58% (n=33)、PIPC 併用群が 65% (n=20)、敗血症では CLDM 併用群 50% (n=2)、PIPC 併用群が 25% (n=4)、肺炎では CLDM 併用群は 44.4% (n=9)、PIPC 併用群が 100% (n=3) であった。好中球減少時の有効率では治療中好中球数 100/ μ l 以下では CLDM 併用群が 33%、PIPC 併用群が 13% であり、500/ μ l 以下では CLDM 併用群が 48%、PIPC 併用群が 36% であった。起炎菌別では緑膿菌感染と腸球菌感染では重篤例が多く両群とも有効性が低下した。

考案:CLDM、PIPC とともに AZT と有用な併用効果がえられた。PIPC 併用がやや有効率が高い結果がえられた(有意差は認めず)が、好中球減少時には CLDM 併用が良好な結果がえられることが示唆された。

207 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

岩崎博道・上田孝典・浦崎芳正

今村 信・河合泰一・福島俊洋

和野雅治・津谷 寛・内田三千彦

中村 徹

福井医科大学第一内科

佐竹一夫・吉田博之・川瀬満雄

福井赤十字病院

目的:造血器疾患患者に発症した感染症に対して IPM/CS を投与しその有用性を検討した。

方法:1990 年 4 月から 1991 年 12 月までに、造血器疾患患者に続発した感染症 72 エピソードに対し、IPM/CS を 1 日あたり IPM 量 1.0~2.0 g で単独または他抗生剤と併用投与した。効果判定は IPM/CS 投与開始後 4 日以内に平熱に復し再発を認めなかったものを著効、4 日以内に有意に解熱して 7 日までその状態が持続したものを有効、7 日以内に有意に解熱したものをやや有効、7 日以内に有意な解熱の認められなかったものを無効とした。また一部の症例で投与前および投与開始後 7 日目の血中エンドトキシン (TC、ES) ならびにカンジダ抗原価 (CAND-TEC) を測定した。

結果:総投与例 72 例のうち除外 6 例を除く 66 例の臨床効果は著効 29 例、有効 13 例、やや有効 10 例、無効 14 例で有効率は 63.6% (42/66) であった。感染症別の有効率は敗血症 42.9% (3/7)、敗血症疑い 68.4% (26/38)、呼吸器感染症 57.1% (8/14)、口腔内感染症 83.3% (5/6) であった。基礎疾患別の有効率は ANLL 63.3% (18/28)、ALL 60.0% (3/5)、CML 37.5% (3/8)、MDS 72.7% (8/11)、lymphoma 72.7% (8/11) であった。IPM/CS 投与前後の好中球が 100/ μ l 以下の著減例においても有効率は 63.4% (9/14) であった。エンドトキシン値を測定し得た 8 症例ではその変動には一定した傾向を示さなかった。また抗真菌剤の併用されなかった 10 症例において IPM/CS の投与前と 1 週間後の CAND-TEC 値ならびに Fungal index (TC-ES) には有意な変動を認めず、各種培養検査でも真菌の増加は認められなかった。副作用として消化器症状を 11% (8/72) に認めた。

考察:IPM/CS は造血器疾患に併発した感染症に対

して好中球減少期間においても優れた臨床効果を示し、有用な薬剤であると考えられた。また短期間の投与においては菌交代による真菌感染症の併発は少ないことが推測された。

208 血液疾患に併発した感染症における先行剤無効例に対する imipenem (IPM/CS)・FOM 療法

津田昌一郎・中井浩之・芹生 卓
高島輝行・田中新司・中川 均
西垣 光・横田昇平・堀池重夫
谷脇雅史・三澤信一・加嶋 敬
藤井 浩・今西 仁・中井哲郎
大川原康夫

京都府立医科大学・第三内科および関連7施設

目的: 血液疾患に併発した感染症に second line の抗生剤として IPM/CS を投与し良好な成績を得たので (有効率 62.3%; JJA 44, 886~898, 1991), 今回, IPM/CS の効果増強が期待できる IPM/CS・FOM 併用療法の有効性と安全性を検討した。

対象・方法: 平成3年1月より平成4年1月までに本学および関連7施設に入院した血液疾患患者に併発した感染症で、先行抗生剤が無効の52症例を対象とした。原則として、IPM/CS 1日2g, FOM 4~6g を2回に分けて点滴静注した。FOM を先行投与し続いて IPM/CS を投与した。効果判定は津田らの基準 (JJA, Vol 39, pp 2651~2660, 1986) で行った。

結果: 41例が評価対象 (除外4例, 脱落7例) となり, それらの基礎疾患内訳は急性白血病19例, 慢性骨髄性白血病3例, 悪性リンパ腫9例, 骨髄腫4例, MDS 4例, 原発性マクログロブリン血症2例であった。併発した主な感染症は敗血症7例, 敗血症疑14例, 肺炎15例であった。先行抗生剤のほとんどを占めていた cephem 剤と AGs の2剤併用群 (25/41) での有効率は 64.0% (16/25) であった。敗血症と敗血症疑はそれぞれ 71.4%, 肺炎で 46.7%, 全体では 61.0% の有効率を認めた。35.4% (17/48) に嘔気が生じたが, ほとんどが制吐剤で消失した。細菌学的には, *S. epidermidis* の除菌効果は 50%, *P. aeruginosa* では 75% であった。

結論: IPM/CS・FOM 併用療法は①敗血症と敗血症疑で 70% 以上の有効性を認め, さらに②cephem 剤と AGs の併用のようなかなり強力な先行剤が無効な例にも良好な効果を得たことにより, 血液疾患に併発し

た重症感染症における second line の化学療法として非常に信頼性高い療法といえる。

209 造血器腫瘍に続発する二次感染症に対する IPM/CS, AMK 併用療法の有用性

澤田博義¹⁾・田嶋政郎¹⁾・福原資郎¹⁾
笹田昌孝¹⁾・山本孝吉¹⁾・大熊 稔¹⁾
鈴木孝世²⁾・安田典正³⁾・大森聖一³⁾
武田 靖⁴⁾・岡田 弘⁴⁾・湯本義一⁵⁾

京都大学第一内科¹⁾, 滋賀成人病センター血液内科²⁾, 京都市立病院内科³⁾, 国立京都病院内科⁴⁾, 洛和会音羽病院内科⁵⁾

目的: IPM/CS と AMK の併用投与の有用性を検討し造血器腫瘍患者の二次感染症の治療に資する。

患者および方法: 造血器腫瘍患者で感染症を合併した54例に IPM/CS の単独投与後, 無効例に AMK を上乗せ併用し, あるいは最初より両者の併用投与を行った。総投与症例54例中7例は腫瘍熱等による発熱と判定, 効果判定より除外し, 47例につき有効性判定を行った。患者は男34例, 女13例, 年齢の平均は 49.1 歳である。

結果: 基礎疾患別臨床効果は ANLL 16例中13例 (81.3%), ALL 9例, CML 3例, MDS 5例中それぞれ全例 (100%), ML 7例中5例 (71.4%), その他7例中5例 (71.4%) が著効, あるいは有効と判定され全症例の有効率は 85.1% であった。また先行抗生剤を有した23例, 有しない24例の有効率はそれぞれ 87.0%, 83.1% で統計的有意差を認めなかった。投与開始時, IPM/CS を単独投与された36例中24例 (66.7%) が有効であり, また無効例12例中9例が AMK の上乗せ投与を受け6例 (66.7%) が有効であった。投与開始時より両者を併用した11例の有効率は 90.9% であった。感染臓器別有効率は敗血症1例, UTI 1例, 蜂巣織炎1例, 歯ぎん炎1例は全例, 敗血症疑27例中25例 (92.6%), 肺炎を含む呼吸器感染症14例中10例 (71.4%), 腸炎2例中1例が有効であった。起炎菌はグラム陽性菌5株, 陰性菌8株が同定され9株 (69.2%) が除菌された。副作用は2例 (3.7%) に悪心, 肝機能異常を5例 (9.3%) に認めた以外特記するものは無い。

考案: IPM/CS と AMK の併用は造血器腫瘍患者に合併する重症感染症に有用性が高い。

210 悪性腫瘍・造血器疾患合併重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium と aztreonam+lincomycin の比較試験

坂田 優

青森県立中央病院成人病内科

中路重之

弘前大学衛生学教室

対馬健一・吉田 豊

弘前大学第一内科

沢田美彦

青森県立中央病院消化器病内科

悪性腫瘍・造血器疾患の経過治療中に起こる白血球低下時の感染症治療の第一選択剤として imipenem cilastatin sodium (以下 IPM) および aztreonam (以下 AZT) と lincomycin (以下 LCM) 併用療法のいずれが望ましいかにつき比較試験で検討した。

対象と方法: 弘前大学第一内科と関連4施設に入院した各種悪性腫瘍ならびに造血器疾患患者を対象とした。IPM 群男28, 女19, 計47名, AZT 群男22, 女26, 計48名, 計95症例であった。平均年齢は IPM 群52.9歳, AZT 群53.5歳と両群よく近似し良好にランダム化されていた。基礎疾患は, 急性骨髄性白血病が33例でもっとも多く, 以下固形癌, 悪性リンパ腫の順であった。感染症別分類では, 敗血症, または疑いがもっとも多く全体の約3分の2を占めた。治療は封筒法により両群に割り付けた。1日につき IPM は1~1.5g, AZT は4g, LCM は1,200~2,400mg を各々点滴静注した。効果判定は, 高久の方法に準じた。

結果: 総合効果は, やや有効以上は, IPM 群53%, AZT 群31%で IPM 群が有意に高い有効率であった。IPM 群の顆粒球数別総合効果は, 各々, 500未満で53%, 500~999で56%, 1,000以上で47%の有効率であった。AZT 群は, 各々, 500未満で26%, 500~999で33%, 1,000以上で33%の有効率であった。顆粒球1,000未満では, IPM 群が AZT 群より有意に高い有効率を示したが, 1,000を超すと有意差はなかった。重症度別総合効果は, 重症例の有効率は, IPM 群50%, AZT 群28%で IPM 群が有意に高かった。しかし中等症では差はみられなかった。主治医の判断による有用性では, まずまず満足以上が IPM 群57%, AZT 群48%で両群に有意差はなかった。原因

菌の判明した症例は7例で, うちグラム陰性菌が5例であった。副作用発現は6例にみられ, IPM 群5例, AZT 群1例であった。しかし重篤なものはなかった。

結論: 顆粒球1,000以下などの重症感染症の第一選択剤として IPM は有用であると結論された。また顆粒球1,000を超す症例, 中等症の症例では両群に有意差はみられなかった。

211 黄色ブドウ球菌 DNA ジャイレース遺伝子の解析

吉田博明・坊垣真弓・伊藤秀明

中村美佳・小島 毅・服部宏昭

中村信一

大日本製薬生物科学研究所

DNA ジャイレースは細菌の DNA 複製などに必須の酵素で, キノロン剤の標的であると考えられている。大腸菌 DNA ジャイレースの *gyrA* および *gyrB* 遺伝子は, 各々 GyrA 蛋白 (分子量 96, 958, 875 アミノ酸) および GyrB 蛋白 (分子量 89, 969, 804 アミノ酸) をコードしていることが判明している。しかし, 黄色ブドウ球菌の DNA ジャイレースの全一次構造はまだ明らかになっていない。今回, 黄色ブドウ球菌 ARCC 12600 (Type strain) 由来 DNA ジャイレースの *gyrA* および *gyrB* 遺伝子をクローン化して解析した。

Fisher らは臨床分離黄色ブドウ球菌から *gyrB*-*gyrA* 連結領域の部分塩基配列を決定している。そこで, この配列中で大腸菌には存在しない配列と相補的な合成オリゴヌクレオチドをプローブに用い, キノロン感受性黄色ブドウ球菌 ATCC 12600 の染色体ライブラリー (宿主: 大腸菌) をコロニーハイブリダイゼーションによりスクリーニングして, 目的遺伝子をクローン化した。ジデオキシ法により塩基配列を決定した結果, 黄色ブドウ球菌 *gyrA* 遺伝子は 887 個のアミノ酸からなる分子量 99,350 のポリペプチドを, *gyrB* 遺伝子は 644 個のアミノ酸からなる分子量 72, 539 のポリペプチドをコードしていることが判明した。これらの *gyrA* および *gyrB* 遺伝子を各々大腸菌で発現させると, それぞれ分子量約 10 万, 7.5 万の蛋白が SDS-PAGE により検出されたが, 機能発現は明確ではなかった。黄色ブドウ球菌と大腸菌とのアミノ酸相同性は GyrA 蛋白の場合は 49.3%, GyrB 蛋白の場合は 54.9%であった。局所的には大腸菌 *gyrA* 遺伝子上

のDNA結合部位周辺および *gyrA*, *gyrB* 両遺伝子上のキノロン耐性決定領域に相当する配列は非常によく保存されていた。相同性の高い黄色ブドウ球菌のこれらの領域は、大腸菌の場合と同様にDNAジャイレース機能発現上、重要であると推察される。

212 キノロンと大腸菌 DNA ジャイレースの相互作用

中村美佳・吉田博明・坊垣真弓
伊藤秀明・小島 毅・服部宏昭

中村信一

大日本製薬生物科学研究所

DNA ジャイレースに対するキノロンの作用メカニズムとして、我々はキノロン-ジャイレース-DNA 3者相互作用を考え、キノロンポケットモデルを提唱している。今回、このモデルを検証するために、大腸菌の野性型 (A^W , B^W) および変異型 (A^{N61} , Ser-83→Leu; B^{N24} , Asp-426→Asn; B^{N31} , Lys-447→Glu) の *GyrA*, *GyrB* 蛋白から再構成したジャイレースのスーパーコイル活性のキノロンによる阻害、およびジャイレース-DNA 複合体への 3H -エノキサシンの結合をゲル濾過で調べた。各 *GyrA* 蛋白および *GyrB* 蛋白は、電気泳動的にほぼ均一になるまで精製した。再構成したジャイレースのスーパーコイル活性を見ると、*GyrA* 変異 ($A^{N61}+B^W$) ジャイレースおよびタイプ1 *GyrB* 変異 (A^W+B^{N24}) ジャイレースは調べたすべてのキノロンに耐性を示したのに対し、タイプ2 *GyrB* 変異 (A^W+B^{N31}) ジャイレースは酸性キノロンには耐性を示したが、両性キノロンには高感受性を示した。これは各々の変異株のキノロン感受性と相関している。 3H -エノキサシンの結合を調べると、ジャイレース、あるいはDNA単独とはほとんど結合せず、マグネシウムの存在下でジャイレース-DNA 複合体とのみ結合が見られた。*GyrA* 変異ジャイレースでは結合量は野生型と同程度だが、結合親和性は1/10に低下していた。またタイプ1 *GyrB* 変異ジャイレースでは結合量は野生型の20%以下であり、結合親和性は計算不能であった。一方、タイプ2 *GyrB* 変異ジャイレースでは結合量は野生型と同程度であったが、結合親和性は逆に4倍高くなっていた。以上の結果は、ジャイレース-DNA 複合体のエノキサシン結合親和性とジャイレースのエノキサシン感受性との間に密接な相関性があることを示しており、キノロンポケットモデルを支持するものである。

213 *Branhamella catarrhalis* におけるマクロライド高感受性機構について

辻元秀人・後藤直正

柳野健司・西野武志

京都薬大・微生物

目的: *Branhamella catarrhalis* は *Escherichia coli* などとは異なり、マクロライドなどの疎水性抗菌物質に対して感受性を示す。今回、我々はこの感受性の原因を調べた。

方法: 細胞の疎水度は、*n*-hexane, *n*-octane, *p*-xylene との分配により調べた。LPS は SDS-PAGE により分画後、銀染色して観察した。アミノ配糖体系抗生物質 (AGs) による外膜損傷は、細胞から遊離したグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PDH) の活性から調べた。phospholipase C (PLC) に対する感受性は、 ^{32}P -標識した菌体の放射活性を測定することにより調べた。

結果・考察: *B. catarrhalis* は対照とした *E. coli* とは異なり、細胞表面の疎水度は高く、LPS の糖鎖が短く、そのコア部分に AGs の結合部位が存在しない可能性が示唆された。さらに、PLC の作用により、*B. catarrhalis* の細胞から放射活性が経時的に減少した。以上の結果から、疎水性抗菌物質に感受性を示す *B. catarrhalis* の外膜外葉には、糖鎖の短い LPS とリン脂質が存在することが考えられた。これがマクロライドなどの疎水性抗菌物質に感受性を示す原因であると考えられる。さらに我々はすでに *B. catarrhalis* 外膜中に存在する透過孔は、大腸菌に比べかなり大きいことを報告した。現在、マクロライドがその透過孔を利用するか否かを調べるために透過孔を欠損した変異株の分離を試みている。

214 グラム陰性菌からのエンドトキシン遊離におよぼす抗菌剤の影響

—イミペネムと他剤の比較—

松田耕二・柴田兼良

真田 実・中川 晋

萬有製薬株式会社・つくば研究所、創薬研究所、抗菌評価研究部

目的: グラム陰性菌のエンドトキシン (ET) は、多様な生理作用を有し、一度に菌が溶菌すると、発熱、ショック、DIC など ET に起因する有害な作用の惹

起が危惧される。Shenep J.L.らは、抗生物質の種類によって、ETの遊離に差があり、 β -ラクタム剤はETの遊離が多い薬剤と報告している。我々は、いろいろな形態変化を誘導する β -ラクタム剤にもETの遊離に差があるのではないかと考え、以下の実験を行った。

方法: 培地として馬血清を用いた。菌株として、大腸菌 ML 4707 と緑膿菌 MB 5177 を用いた。薬剤は、IPM, CAZ, AZT, MPC (メシリナム), CPZ, LMOX を用いた。遊離 ET 量は、エンドスペー (生化学工業) を用いる比色法によった。

結果: 薬剤を添加しない対照では、大腸菌は、薬剤添加 6 時間目から、緑膿菌は 10 時間目から多量の ET が遊離した。殺菌曲線から、初期殺菌能が強い高濃度では、いずれの薬剤も、ET の遊離は、対照に比べ少なかった。静菌状態の Sub-MIC の濃度では、大腸菌は、CAZ が 0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$ の範囲で、LMOX が 0.25~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の範囲で、緑膿菌は、大腸菌に比べその濃度範囲は狭いが、CAZ が対照より多い ET を、CPZ と AZT は対照と同程度の ET を遊離させた。一方 IPM は大腸菌と緑膿菌の両菌種で、MPC は大腸菌で、どの濃度でも ET の遊離が少なく、特に IPM は緑膿菌では対照の 1/8 の ET しか遊離させなかった。

考察: 形態変化と ET の産生量とは密接な関係があり、菌の伸長を経ないでスフェロプラストから溶菌させる薬剤は ET の遊離作用が少なく、菌の伸長を伴う薬剤は ET の遊離が多い傾向があった。

215 *S. marcescens* No.7005 の産生するカルバペネム分解酵素の遺伝子クローニングと組換え酵素による β -lactam 剤の大腸菌外膜透過性測定

松本佳巳・石黒香里
俵 修一・上村利明
藤沢薬品新薬研究所

目的: Imipenem 耐性の *S. marcescens* No.7005 株の産生する等電点 8.8 の β -lactamase (FSM-1) 遺伝子をクローニングし解析した。また、この組み換え遺伝子を発現する *E. coli* を用い、 β -lactam 剤の外膜透過性を測定した。

材料および方法: β -lactamase は CM-Sephadex により精製し、紫外吸収法により活性測定した。等電点電気泳動は Ampholine PAG plates で実施した。

FSM-1 の遺伝子は染色体 DNA を BamHI で消化し pACYC 184 に組換えてクローニングした後、さらに Sau 3 AI で部分消化し、pBR 322 由来のプラスミドにサブクローニングした。sequence には Dye termination 法を用いた。外膜透過性測定は Zimmermann の方法によった。

結果ならびに考察: Imipenem に耐性 (MIC: 12.5 $\mu\text{g/ml}$) を示す *S. marcescens* No.7005 は菌種特異的セファロsporinaゼと推測される等電点 9.7 の酵素と pI 5.4 のプラスミド由来ペニシリナーゼに加え imipenem 感受性株には見られない pI 8.8 の酵素 (FSM-1) を構成的に産生していた。FSM-1 を分離精製し性状を検討したところ、第三世代セフェム剤、セファマイシン、カルバペネムをも良く分解し、clavulanic acid で阻害されず EDTA, PCMB により不活化され、oxyimino-cephalosporinase type II に相当すると考えられた。クローニングした遺伝子の sequence の結果、シグナルを含む 246 アミノ酸からなる分子量 27177 の蛋白が推定された。DNA レベルで *Bacillus cereus* の II 型 β -lactamase に 50%, *B. fragilis* の cfiA に 47%, アミノ酸レベルで同 37%, 39% の相同性が見られたが、*S. marcescens* の cephalosporinase とは相同性がなかった。

この β -lactamase の広い基質特異性を利用して組換え遺伝子を発現する *E. coli* DH 5 α の外膜透過性を測定したところ、imipenem は cephaloridine より 10 倍以上優れた透過性を示した。また FK 037 は第三世代セフェム剤に比べ透過性が優れる傾向が見られた。

216 *Bacteroides fragilis* の外膜透過孔形成蛋白質 (porins) の精製および機能解析

金澤勝則・小林頼子・西野武志
京都薬大・微生物

目的: *Bacteroides fragilis* は多剤耐性の傾向が強くその耐性要因の一つとして外膜透過性の問題が考えられるが、その詳細については明らかになっていない。

我々はすでに、*B. fragilis* の生菌を用いて外膜の物質透過性について検討し、排除限界が分子量約 340 (中性糖) という小さい porin 孔の存在を報告している。今回我々は、さらに外膜から porins を精製し、その物質透過性について調べたので報告する。

方法: EDTA と Lysozyme を菌体に作用させることにより外膜を分離した。さらに外膜蛋白質を非イオン性界面活性剤 MEGA-9 により可溶化し、陰イオン交

換クロマトグラフィーおよび疎水性クロマトグラフィーを用いて分離した。各種中性糖、グルコサミンおよびグルコン酸の透過は、Liposome Swelling Assayにより測定した。

結果と考察: 分離した外膜より、分子量 125 KDa, 92 KDa, 55 KDa, 51 KDa, 42 KDa の蛋白質を精製した。これらの蛋白質を人工膜に再構成し中性糖の透過を測定した結果 125 KDa, 92 KDa, 51 KDa の蛋白質において、透過孔形成能が認められ、porins であると同定した。三種の中では 92 KDa の蛋白質 (92 K-porin) の活性がもっとも高かったがこの porin 孔を介してのグルコースの透過速度を *E. coli* K-12 の OmpF porin と比較すると約 20% であった。三種の porin 孔の排除限界は、外膜のそれとほぼ一致しており中性糖にして分子量約 340 であった。さらにこれらのポーリンのうち 92 K-porin については、明らかに中性あるいは陰性荷電溶質に比べ陽性荷電溶質を、より透過させやすい傾向が見られた。今後は、さらに精製ポーリンを用いて、ポーリン孔を介しての物質透過の詳細な解析を行うことにより、本菌のポーリン孔を介する物質透過と物質の構造因子の相関性を明らかにしていこうと考えている。

217 外膜変異株に対する TFLX の抗菌力および菌体内蓄積

満山順一・高畑正裕・岡本世紀
藤巻一雄・保田 隆
富山化学工業株式会社総合研究所

目的: 近年、DNA gyrase の変異、外膜透過性減少によるキノロン剤に対する菌の耐性化が問題となっている。今回我々は各種外膜変異株に対する TFLX の抗菌力を測定し、TFLX が他のキノロン剤とは異なり、親株よりポリン欠損株において MIC の低下、および菌体内蓄積量が上昇していることを見いだしたのでここに報告する。

方法: *S. typhimurium* LPS 欠損株は東海中江教授より、*E. coli* KY 株 (wild OmpC⁻, OmpF⁻, OmpC⁻, F⁻) は京大由良教授より分与された。また臨床分離株 *P. mirabilis* T-116 より CFX 耐性を指標としてポリン欠損株を分離し、T-116 R1 とした。MIC 測定 (10⁶ CFU/ml) は本学会標準法に準じ、キノロン剤の菌体内蓄積は Hirai および Chapman らの方法^{1,2)} を一部改変して行った。

結果および考察: TFLX の水-オクタノール分配係数は OFLX とほぼ同等であったが、*S. typhimurium*

LPS 欠損変異株に対し、疎水性キノロン剤である NA と同様に LPS の欠損に伴った MIC の低下がみられた。*E. coli* では OmpC 欠損 (OmpC⁻) による感受性の変化はなかったが、OmpF 欠損 (OmpF⁻) により OFLX, NFLX, CPF⁻ の MIC は 1 管上昇した。TFLX は OmpF⁻ による感受性の変化は見られず、OmpC⁻, OmpF⁻ で逆に MIC は 1 管低下した。*P. mirabilis* ポリン欠損株においては TFLX 以外の薬剤は MIC が 1~2 管上昇するのに対し、TFLX では MIC は 1 管低下した。そこで親株、ポリン欠損株で各キノロン剤の菌体内蓄積を測定したところ、NFLX, CPF⁻, OFLX, NA の菌体内蓄積量はポリン欠損株において約 1/2~1/3 に低下するのに対し、TFLX では親株より上昇する傾向を示した。この傾向は *E. coli* よりも *P. mirabilis* において強く現れた。以上の結果より、TFLX は外膜の透過経路としてポリン以外での透過が重要な役割を果たすことが推測された。

- 1) Hirai K et. al. AAC. 30: 248~253, 1986.
- 2) Chapman J S, Georgopadakou N H: AAC. 32: 438~442, 1988.

218 臨床分離 *Helicobacter pylori* の各種抗菌薬および抗潰瘍薬に対する薬剤感受性

山崎 透・生田真澄・黒木初美
永井寛之・首藤龍介・後藤陽一郎
藤岡利生・那須 勝
大分医科大学第二内科

目的: 近年、*H. pylori* の胃・十二指腸粘膜に対する障害性が注目されるようになり、本菌の持続感染が胃・十二指腸潰瘍の治癒遷延や再発に密接な関わりを有し、さらには胃粘膜の萎縮・過形成を経て胃癌発生のリスクファクターと考えられるようになってきた。このような観点から、本菌を除菌することの重要性が強調されている。今回、各種抗菌薬と抗潰瘍薬の本菌に対する薬剤感受性を臨床分離株を用いて検討した。

対象・方法: 胃・十二指腸疾患患者からの臨床分離株を用いて、ABPC, AMPC, CCL, CFTM, CZX, CAZ, LMOX, CRMN, IPM, EM, CAM, CLDM, MINO, FOM, ENX, NFLX, OFLX, CPF⁻, SPFX, TFLX の 20 抗菌薬と, sofalcone, plauntol, bismuth, cimetidine, ranitidine, famotidine, omeprazole, E 3810 (チオエーテル体) の抗潰瘍薬 8 剤に対する薬剤感受性を 10% 馬血液加 MH 寒天培地

を用いた寒天平板希釈法によって検討した。

結果: *H. pylori* は、各種抗菌薬に幅広く感受性を示し、AMPC, ABPC では全株 MIC 0.01, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下、セフェム剤では CZX, LMOX, CAZ の順に優れ全株 MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、CCL, CFTM では少数耐性株がみられた。IPM, CAM, EM, MINO, CLDM 共に優れた抗菌力を示し、MIC₉₀ は各々 0.05, 0.05, 0.39, 0.39, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。ニューキノロン剤では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株が 20% みられた。ABPC 投与による除菌群と非除菌群の間で菌の MIC に差はみられず、耐性株の出現も明らかではなかった。抗潰瘍薬では、優れた抗菌活性を示すものもあったが、ほとんどが抗菌力を示さなかった。薬剤の併用効果、生体側因子、耐性菌の問題などさらに検討が必要と思われた。

219 胃・十二指腸疾患における *Helicobacter pylori* 除菌の試み

藤岡利生・首藤龍介・久保田利博
藤山寛三・児玉礼二・山崎 透
後藤陽一郎・那須 勝
大分医科大学第二内科

我々はすでに、日本ザルを用いた動物実験によって、*H. pylori* の感染が胃炎を惹起し、抗菌薬の投与により菌の消失と胃粘膜の炎症所見が改善することを報告した。今回、本菌陽性の胃・十二指腸疾患に対して、抗菌薬を経口投与し、*H. pylori* の除菌効果、背景胃粘膜所見の推移、消化性潰瘍の再発におよぼす影響を観察し、除菌の臨床的意義を検討した。

対象・方法: 内視鏡にて確認された胃・十二指腸疾患で、前庭部胃粘膜からの生検材料を用いて培養、rapid urease test, 組織学的検索にて本菌の感染が確認された 105 例を対象とした。十分な informed consent のもとに各種抗菌薬を、胃・十二指腸疾患治療薬と併用で 3 週間経口投与した。治療開始後 1 か月後に、前庭部胃粘膜から *H. pylori* の検索を行った。同時に、胃液中のアンモニア濃度、胃粘膜の炎症スコア、胃上皮細胞内 PAS 陽性物質の定量、前後の血清 PG I/II 比を測定した。消化性潰瘍の長期経過を除菌群と非除菌群において検討した。また、除菌群において長期経過観察が可能であった症例について本菌の再出現率を経時的に検討した。

結果: ABPC 投与例で 68%, fosfomycin 投与例で 59%, ofloxacin 投与例で 25%, clarithromycin 投与例で 75%, 次硝酸ビスマス投与例で 67%, 全体では

65% の症例で本菌は陰性化した。除菌された症例では、胃液中アンモニア濃度は低下し、胃炎スコア、胃上皮細胞内 PAS 陽性物質量は改善した。除菌前後の、血清 PG I/II 比は改善した。長期経過観察では、除菌不成功例に明らかに高い潰瘍の再発を認めた。また、除菌可能であった症例でも、長期観察により本菌の高い再出現率を示し、本菌の完全除菌は困難であった。

220 各種薬剤による *Helicobacter pylori* の除菌の試み

福田能啓・山本一成・殿勝康司
高見滋人・水田年美・田村和民
大野忠嗣・下山 孝
兵庫医科大学第 4 内科
林 公子・田村俊秀
同 細菌学

目的: 1983 年に Warren と Marshall が²、胃粘膜上皮に棲息する短桿菌 *Helicobacter pylori* (HP) 感染と胃炎・消化性潰瘍との関連を報告して以来、世界的に研究されている。最近では、胃癌発生の因子としても興味もたれている。詳細な病態を知るためには、HP を除菌しその後の胃粘膜の状態を追跡することが必要である。そこで、今回は種々の薬剤を用いて HP の除菌を試みたので報告する。

対象・方法: 内視鏡検査により胃炎または消化性潰瘍と診断され、informed consent の得られた症例 72 例を対象にした。抗生物質 (オフロキサシン 300~600 mg/day, アモキシシリン 750 mg/day, クラリスロマイシン 200 mg/day) を 2 週間や HP に対する MIC が比較的 low である潰瘍治療剤 (ブラウノール 240~480 mg/day, ソファルコン 300~600 mg/day, ビスマス剤 De-Nol) を 4 週間投与した。投与前後の胃粘膜生検組織の HP を定量培養した。投与中止後、4 週目に陰性であったのを除菌判定し、治療効果を検討した。

結果・考案: オフロキサシン, アモキシシリン, クラリスロマイシン, ブラウノール, ソファルコン, De-Nol のそれぞれの除菌率は 62%, 38%, 40%, 0%, 0%, 100% であった。ブラウノールとソファルコンでは除菌できなかつたものの、常用量の 2 倍量投与した症例では菌量の減少がみられた。また、胃内に HP-like organism が陽性であったアカゲザル 2 頭にアモキシシリン, メトロニダゾール, ビスマス剤

(De-Nol) の3者併用投与を行ったところ除菌に成功した。

結語: 胃粘膜の粘液層深部に棲息するHPに感受性のある抗生物質を2週間投与したが、十分な除菌効果はえられなかった。ピスマス剤やその併用療法の除菌効果は優れていた。

221 *Chlamydia psittaci* 感染マウスに対する新しいマクロライド系薬剤の治療効果

木村雅司・岸本寿男・橋口浩二

二木芳人・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

目的: 呼吸器感染症において *Chlamydia* は重要な原因微生物として知られており、その治療としてテトラサイクリン (TC) 系薬剤、マクロライド (MLs) 系薬剤そしてニューキノロン系薬剤が現在有効とされている。特に最近、従来の MLs 系薬剤よりも強い抗菌力を有し、また優れた体内動態を示す新しい MLs 系薬剤が開発、発売されている。我々の *in vitro* の成績からも優れた抗 *Chlamydia* 活性が認められており、*in vivo* においてもその有効性が期待されている。今回我々は *C. psittaci* 感染マウスを用いて各種 MLs 系薬剤の治療効果を比較検討した。

方法: 動物は5週齢の MCH マウスを各群10匹用いた。使用薬剤は新しい MLs 系薬剤として RKM, RXM, CAM を、従来の薬剤として EM を、そしてもっとも有効とされている TC 系の MINO を含めて計5剤とした。投与量は各薬剤において 20 mg/kg と 10 mg/kg の2群に分け、5%アラビアゴム溶解液に懸濁させた状態で用いた。一方、control 群には5%アラビアゴム溶解液のみ投与した。マウスに対し *C. psittaci* を 1×10^8 IFU/mouse の感染力価にて点鼻感染させ、その24時間後より1日2回、7日間各薬剤を経口投与した。判定は7日目の生存率によって評価した。

結果: 20 mg/kg 投与群において、control 群は7日目に全例死亡したのに比べ、RKM 投与群の生存率は40%、MINO, CAM, RXM, EM はいずれも100%であった。10 mg/kg 投与群では control 群は7日目に全例死亡し、他の生存率はそれぞれ RKM 40%、EM 50%、MINO, RXM, CAM, 100%であった。

考察: 以上のごとく新しい MLs 系薬剤の内 CAM, RXM は、*in vitro* における優れた MIC と関連した良好な成績が認められた。RKM に関しては吸収後の代謝の問題等を含めさらに検討が必要と考えられた。

222 呼吸器感染症患者から分離された *Chlamydia pneumoniae* YK-41 株の薬剤感受性

金本康生

広島県衛生研究所

坂野 堯

県立広島病院小児科

目的: *C. pneumoniae* (TWAR) は各種呼吸器感染症の起炎菌の1つとして注目されているものの、臨床材料から *C. pneumoniae* の分離症例はきわめて少なく、その薬剤感受性についてはほとんど明らかにされていない。

今回、急性気管支炎患者の咽頭スワブから分離された *C. pneumoniae* と標準株について各種薬剤感受性の比較検討を行った。

材料および方法: 臨床分離株は15歳の男子から分離された YK-41 株を用い、標準株は1965年 Grayston らによって分離された TW-183 株を用いた。

使用薬剤は rokitamycin (RKM), clarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM), minocycline (MINO), doxycycline (DOXY), tosufloxacin (TFLX), ofloxacin (OFLX), Cefaclor (CCL) を用いた。

MIC と MLC の測定は日本化学療法学会標準法 (HeLa 229 細胞, 接種菌量 10^4 IFU/ml) に従って実施した。

結果および考察: CCL と OFLX を除くマクロライド、テトラサイクリンおよびキノロン系の6薬剤は YK-41 株と TW-183 株に対していずれも強い抗菌力を有した。特に CAM は $0.008 \mu\text{g/ml}$ と非常に優れた抗菌力を示した。YK-41 株と TW-183 株は供試した8薬剤に対してほぼ同様な MIC 値を示した。しかしながら、YK-41 株は TW-183 株と異なりマクロライドとキノロン系の薬剤に対し MIC と MLC 値に差はほとんど認められなかった。

223 クラミジア抗原検査における陽性検体確認試験としてのブロッキング試薬について

小林淑子・市瀬正之

東京都予防医学協会

松田静治・王 欣輝

江東病院産婦人科

C. trachomatis 感染症の診断にはEIA法を用いた抗原あるいは抗体検出法が広く普及している。しかし、最近一部のEIA法で交差反応が問題となっている。我々はクラミジアザイムの陽性検体の確認試験として、ブロッキング試薬を使用する機会を得たので本kitを用いてその有用性について検討した。本試薬は、*C. trachomatis* 外膜のLPSに対するマウスモノクローナル抗体を用いており、検体中に抗クラミジアウサギ抗体とこれよりも濃度の高いブロッキング試薬(マウスモノクローナル抗体)を同時に加える。ブロッキング試薬は抗クラミジアウサギ抗体よりも*C. trachomatis* 抗原に結合する割合が高くなる。ここに酵素標識抗ウサギIgGヤギ抗体を加えてもブロッキング試薬とは反応しないため、最終的に酵素反応による吸光度は減少する。吸光度の減少が50%以上認められた場合、その検体を陽性と判定するものである。

クラミジアザイムによる測定で*C. trachomatis* 抗原陽性と判定された82例を対象として、ブロッキングを行い両者の成績を比較した。その結果、陽性検体28例のうち、ブロッキング後も陽性と判定されたものは86.6% (71/82)、逆に陰性と判定されたものは13.4% (11/82)認められた。ブロッキングアッセイ後陰転した検体の内訳をクラミジアザイムによる測定時の吸光度についてみると、0.10から0.19で10例中5例、0.20から0.29で8例中3例、0.30から0.39で4例中2例、0.40から0.49で5例中1例がそれぞれブロッキング後に陰転が認められた。しかし、0.50以上ではブロッキング後もすべて陽性と判定された。また抗原陰性検体については現在検討中である。

クラミジアザイムではある種の細菌と交差反応があるといわれており、ブロッキング試薬を併用することにより特異性に対する問題も解消され、より適確な判定を行えるものと思われる。以上のことからブロッキング試薬はクラミジアザイムの陽性検体の確認試験として有用であると思われる。今回は他のkitとの比較

は行っていないが、今後検討していきたいと考えている。

224 Panipenem/betamipron の腸内細菌叢におよぼす影響

楠本 裕・磯畑栄一・金 慶彰

横田隆夫・佐藤吉壮・秋田博伸

老川忠雄

慶応義塾大学医学部小児科学教室

岩田 敏・池田昌弘・川原和彦

国立麗ヶ浦病院小児科

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

新しい注射用 carbapenem 系抗生剤である panipenem/betamipron (PAPM/BP) について、小児臨床例の腸内細菌叢におよぼす影響を検討した。

対象および方法: 対象は1990年2月から同年8月までの7か月間に国立麗ヶ浦病院小児科に感染症で入院した小児8例(男児4例, 女児4例, 年齢1か月~7歳11か月, 体重4.9~20.0 kg)で、これらの小児に対して、PAPM/BP 1回10.2~21.6 mg/kg を1日3~4回、7~15日間点滴静脈内投与し、投与前、中、後の糞便を採取して、糞便1g中に含まれる各種細菌の同定および菌数測定を行った。同時に糞便中のβ-lactamase 活性、*Clostridium difficile* D-1 抗原の測定も行った。

成績および考察: PAPM/BP 投与中の糞便中細菌叢の変動は症例によりばらつきがみられたが、好気性菌のうち *Enterobacteriaceae* では、8例中5例で *Escherichia coli* の著明な減少が認められ、一部の症例では *Klebsiella oxytoca* や *Enterobacter cloacae* が増加する傾向がみられた。しかし5例中3例においてはこれらの変動は一過性のものであった。Enterococci については大きな変動は認められず、その結果好気性菌総数は各症例とも大きな変動は認められなかった。嫌気性菌では *Bacteroides* と *Eubacterium* の減少する症例が一部認められたが、*Bifidobacterium* に関しては1例で著明な減少がみられたのみで他の7例では大きな変動は認められなかった。したがって嫌気性菌総数は、*Bifidobacterium* 以外に優勢な嫌気性のなかった1例で著明な減少がみられた以外に大きな変動は認められなかった。またブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌や真菌が優勢菌種となる症例は認められず、*C. difficile* お

よび *C. difficile* D-1 抗原はそれぞれ5例および3例で検出されたが、その消長と便性に関連性はなかった。以上の成績から、PAPM/BP は小児の腸内細菌叢におよぼす影響が比較的少ない薬剤と考えられる。

225 Meropenem の腸内細菌叢におよぼす影響

横田隆夫・磯畑栄一・金 慶彰
楠本 裕・佐藤吉壮・秋田博伸
老川忠雄

慶応義塾大学医学部小児科

岩田 敏・川原和彦
国立霞ヶ浦病院小児科

砂川慶介
国立東京第二病院小児科

新しい注射用 carbapenem 系抗生剤である meropenem (MEPE) について、小児臨床例の腸内細菌叢におよぼす影響を検討した。

対象および方法: 対象は1990年10月から1991年2月の間に国立霞ヶ浦病院小児科に感染症で入院した小児7例(男児3例, 女児4例, 年齢4か月~8歳9か月, 体重7.3~23.4 kg)で、これらの小児に対しMEPE 1回10.3~40.5 mg/kg を1日3~4回, 6~12日間点滴静脈内投与し、投与前, 中, 後の糞便を採取して、糞便1g中に含まれる各種細菌の同定および菌数測定を行った。同時に糞便中の β -lactamase 活性, *Clostridium difficile* D-1 抗原の測定も行った。

成績および考察: MEPE 投与中の糞便中細菌叢の変動は、症例により若干のばらつきが認められた。好気性菌のうち *Enterobacteriaceae* では、7例全例で *E. coli* の減少が認められたが、Enterococci は、薬剤投与中に増加する傾向を示す場合が多く、その結果1例を除き好気性菌総数には各症例とも大きな変動は認められなかった。

嫌気性菌では *Bacteroides*, *Bifidobacterium* などの主要な嫌気性菌の減少する症例が認められ、2歳以下の乳幼児3例で嫌気性菌総数の著明な減少が認められた。MEPE 投与中にみられた *E. coli* や主要嫌気性菌の減少は、多くの場合一過性か、もしくは投与後速やかにもとの菌数に回復する傾向が認められた。ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌や真菌が優勢菌種となる症例は認められず、*C. difficile* D-1 抗原は4例で検出されたが、その消長と便性には関連性はなかった。*C. difficile* はいずれの症例からも検出されなかった。糞

便中の MEPE は4例で投与中の検体から検出され、その濃度は0.35~66.0 μ g/gであったが、糞便中の β -lactamase 活性が陰性を示した1例を除きわめて低値であった。以上の成績から、MEPE の小児腸内細菌叢におよぼす影響は、新しい β -lactam 剤の中では比較的少ないと考えられるが、症例によっては腸内細菌叢が大きく変動する可能性もあるため注意が必要である。

226 Carbapenem 系抗生剤の小児糞便内菌叢に対する影響

藤田晃三・室野晃一・吉河道人
旭川医科大学小児科

Carbapenem 系抗生剤は現在もっとも抗菌域が広く、抗菌力も優れた薬剤である。Imipenem/cilastatin (IPM/CS) はすでに市販され広く用いられ、meropenem (MEPM) はその臨床応用が期待される薬剤である。我々はこれらの薬剤の小児糞便内菌叢に対する影響を調べた。

対象と方法: 対象は旭川医科大学附属病院小児科に入院した小児で、細菌感染症の治療あるいは予防が必要と考えられた患者である。IPM/CS は新生児7例と生後10か月児1例に、MEPM は乳幼児7例に投与された。IPM/CS の投与量は、6例で20/20 mg/kg 1日3回, 1例で同量1日2回, もう1例で10/10 mg/kg 1日3回であった。MEPM の投与量は6例で20 mg/kg 1日3回, 1例で35 mg/kg 1日4回であった。両薬剤とも30分点滴静注投与された。糞便内菌叢の検索は光岡の方法(光岡知足: 腸内菌の世界, 叢文社, 東京, 1980) に準じて行った。

結果と考察: IPM/CS 投与中、腸内グラム陰性桿菌は3例で検出限界以下, 3例で減少, 2例では変化なかった。ピフィズス菌は5例で検出限界以下であったが、3例では糞便1g中 10^{10} 前後検出された。乳酸桿菌とバクテロイデスはピフィズス菌が検出されなくても検出される例があった。連鎖球菌は1例で検出限界以下であったが、他の例では変化なかった。MEPM 投与中、腸内グラム陰性桿菌は4例で検出限界以下, 2例で減少, 1例で不変であった。ピフィズス菌は、1日60 mg/kg 投与された生後1か月児1例で検出限界以下であったが、他の6例では $10^9 \sim 10^{11}$ /g 検出された。バクテロイデスも5例で 10^8 /g 以上検出され、連鎖球菌は全例影響を受けなかった。両薬剤投与で、ブドウ球菌数には一定の傾向はなかったが、イーストの増加を2例ずつに認めた。影響を受けた例について

は、薬剤投与中止後は早期に正常菌叢に復した。Carbapenem系抗生剤の投与では、新生児期を過ぎた小児においては糞便内嫌気性菌が保持され、腸内菌叢への影響は比較的少ないと考えられる。

227 肺手術症例における flomoxef の血中および組織内濃度の麻酔法による影響の検討

服部良信・杉村修一郎・根木浩路
松山孝昭・千賀美紀
藤田保健衛生大学胸部外科

外科手術における麻酔法による抗生物質の体内分布や代謝における影響の報告は少ない。我々は2種類の麻酔法で施行した肺手術症例での、flomoxef (FMOX) の血中および組織内濃度の比較検討を行ったので報告する。

当科で肺手術を行った症例で、Sevoflurane の吸入麻酔 (S群) と Fentanyl の大量静脈内投与による麻酔 (F群) を行い、測定することができた症例を対象とした。S群は12例、F群は10例で、両群の平均年齢と体重は、54歳、51kgと62歳、58kgであった。

FMOX の投与法は、手術当日の午前7時と手術開始時の午前10時に20mg/kgを1時間で静注し、午後手術はこれに準じて行った。採血は、2回目投与前、終了直前、終了後5分、15分、30分、60分、120分に行い、終了後60分には、肺、筋肉、皮膚、縦隔内脂肪を採取した。

FMOX の血中濃度の平均値は、2回目投与前、終了直前、終了後5分、15分、30分、60分、120分で、S群は10.9 $\mu\text{g/ml}$ 、64.5 $\mu\text{g/ml}$ 、58.4 $\mu\text{g/ml}$ 、39.5 $\mu\text{g/ml}$ 、27.2 $\mu\text{g/ml}$ 、13.4 $\mu\text{g/ml}$ 、10.4 $\mu\text{g/ml}$ 、F群は10.9 $\mu\text{g/ml}$ 、68.8 $\mu\text{g/ml}$ 、59.7 $\mu\text{g/ml}$ 、44.6 $\mu\text{g/ml}$ 、32.9 $\mu\text{g/ml}$ 、22.6 $\mu\text{g/ml}$ 、12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、両群の各時点では各々有意差はなかった。また、2回目投与後の $t_{1/2}(\alpha)$ と $t_{1/2}(\beta)$ の平均値は、S群で0.11hと1.18h、F群で0.20hと1.50hで、両群で各々有意差はなかった。組織内濃度の平均値は、肺、筋肉、皮膚、脂肪で、S群は17.0 $\mu\text{g/g}$ 、8.5 $\mu\text{g/g}$ 、13.2 $\mu\text{g/g}$ 、3.9 $\mu\text{g/g}$ で、F群は19.1 $\mu\text{g/g}$ 、12.2 $\mu\text{g/g}$ 、20.7 $\mu\text{g/g}$ 、3.6 $\mu\text{g/g}$ で、両群の各組織間では各々有意差は認めなかった。皮膚は両群で他の3組織より有意に低値であった。筋肉はS群では肺よりも、F群では皮膚よりも有意に低値で麻酔法により組織移行の差がみられた。

今回検討を行った吸入麻酔と静脈内投与による麻酔法では、FMOX の血中濃度の推移には有意差が認められなかったが、組織内移行には差が認められた。

228 微量検体測定法による生検気管支粘膜内 cefodizime 濃度の検討

秋澤孝則・遠藤 繁・金子教宏
山田峰彦・大塚英彦・清水 晋
成島道昭・田中一正・中神和清
鈴木 一・野口英世
昭和大学藤が丘病院呼吸器内科

気管支鏡検査時に気管支粘膜の生検を行い、cefodizime の粘膜内濃度をバイオアッセイ法により測定したので報告する。

対象は気管支鏡を施行した25例である。検査前にcefodizime 2gを生理食塩水100mlに溶解し、1時間後に生検を行った。気管支鏡は2%リドカインを使用した通常の方法で行い、把持鉗子にて気管分岐部を3~5箇所採取し、ただちに-20°Cで凍結した。

Cefodizime 濃度は *P. stuartii* ATCC 43664 を検定菌としディスクを用いたバイオアッセイ法により測定した。本法は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とし薄層カップを用いた従来法と比べ、5倍も検出限界が高まり0.01 $\mu\text{g/ml}$ まで測定可能であったため高感度法とした。なお、気管支鏡検査に使用したりドカインは本検定菌に対し抗菌活性を示さないことが明らかになり、本法には影響ないものと判断した。

高感度法と従来法の相関について、手術により得られた肺組織中のcefodizime濃度を測定し検討した。その結果 $r=0.999$ という相関関係を認めた。また、再現性については3症例の気管支肺胞洗浄液を4分割し、各々の濃度を測定した。変動係数は20%以下であり、本法は良好な再現性があると判断した。

実際に気管支粘膜で測定したところ、cefodizime濃度は0.68~1,020.00 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。検体重量により濃度が変動する傾向があったため、重量別に検討したところ、50mg以下の症例では100 μg を越える例が多く認められた。50mg以上の場合、気管支粘膜内濃度の平均値は2.82 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本検討で高感度法は、薬剤濃度が低くても検体重量が少なくても測定が可能であり、有用であると考えられた。精度に関しては、重量が少ない方が高値にでるといった問題点があり、この理由として検体からの血液除去や検体の凍結・乾燥による濃縮などが考えられた。

今後はこれらの問題点についてさらに検討すると共に、血清・気管支肺胞洗浄液・喀痰などでの測定も行う予定である。

229 抗菌薬全身投与によるIII度熱傷創への薬剤移行性と汚染創に対する感染抑制効果に関する実験的検討

田熊清継・相川直樹²⁾・篠澤洋太郎²⁾

石引久弥³⁾・茂木正寿・吉井 宏¹⁾

奥沢星二郎¹⁾・山本修三¹⁾

済生会神奈川県病院救急部, 同 外科¹⁾, 慶応義塾大学
医学部救急部²⁾同 外科³⁾

目的: 経静脈的投与した抗菌薬のIII度熱傷創への移行性と細菌汚染を受けたIII度熱傷創に対する感染抑制効果について検討した。

方法: 熱湯法により作成したラット背部のIII度熱傷モデルを使用した。1) 組織移行性の検討: 熱傷作製1時間後にCFCL, CPZ, CAZのいずれかの抗菌薬を、それぞれ3匹のラットに50 mg/kg ずつ1回静脈内投与した。一定時間毎に組織と血液を採取、薬剤濃度をbioassay (薄層ディスク法)、およびHPLC法にて測定した。対照群をそれぞれ3匹の非熱傷ラットとした。2) 感染治療効果の検討: III度熱傷創作製直後、*P. aeruginosa* NCTC 10490 (CFCL: MIC 0.4 μg/ml) を 10^8 cfu/cm² 創面に塗布した。1時間後より、CFCLを50 mg/kg, 1日2回, 5日間静注, 治療群 (n=4, 計8部位) とし、薬剤最終投与24時間後の薬剤濃度について検討した。なお、無治療ラットを対照群 (n=5, 計10部位) とした。

結果: 1) 組織移行性の検討: 3剤とも熱傷組織内に長時間、高値を維持し、投与60分後の熱傷創内濃度はCFCL 42.8±5.3, CPZ 25.1±5.6, CAZ 30.6±1.5 μg/gであった。2) 感染治療効果の検討: ①肉眼所見: 無治療の対照群では、全例、発赤、腫脹などの著しい炎症所見を示した。一方、治療群については、炎症所見は軽度であった。②組織所見: 対照群では全例、焼痂組織内に好中球浸潤が認められ、創感染の所見を示した。治療群では好中球浸潤を認めなかった。③生菌数: 対照群では9/10部位に 10^6 cfu/g以上の菌が認められた。治療群では1/8部位に 10^4 cfu/gの細菌を検出した。なお検出菌は*P. aeruginosa*のみであった。

結論: ①全身投与した3種のセフェム系抗菌薬はIII度熱傷創に対し良好な移行性を示した。②CFCLは

P. aeruginosa で汚染されたIII度熱傷創の感染抑制に有効であった。③本結果は汚染を受けたIII度熱傷創に対する全身的化学療法の有効性を示唆するものである。

230 胃癌術後患者におけるプロドラッグ製剤の血中濃度

藤本幹夫・大野耕一・井上 直

伊東 了・塚本泰彦

市立藤井寺市民病院外科

新しいエステル型経口セフェム剤S-1108を試用し、胃癌術後患者 (胃全摘9例, 亜全摘11例) および胃切除を受けていない患者 (以下正常例) 5例について血中濃度を測定した。なお、胃癌例では手術の影響を考え、術後4週目におこった。

方法は本剤200 mgを食後1時間に内服させ、1, 2, (3), 4, 6時間後に採血した。本剤は腸管で吸収されS-1006に変換されるので、S-1006の血中濃度を測定した。測定は*E. coli* 7437を検定菌とする帯培養法 (Band-culture method) によるBioassay法で行った。

その結果、胃亜全摘患者11例の平均血中濃度は1時間後0.24, 2時間後0.80, 4時間後1.17, 6時間後0.58 mcg/mlとなり、ピーク値は4時間後に認められた。一方、胃全摘患者9例の平均血中濃度は1時間後1.11, 2時間後1.22, 4時間後0.64, 6時間後0.22 mcg/mlとなり、ピーク値は2時間後に認められた。ちなみに、正常5例では1時間後0.42, 2時間後1.70, 3時間後2.32, 4時間後1.23, 6時間後0.41 mcg/mlとなり、胃癌術後患者の約2倍のピーク値が得られた。

胃全摘群と亜全摘群の C_{max} , $T_{1/2}$, AUCを比較したところ、 $T_{1/2}$ には両群間に有意差が認められたが、 C_{max} , AUCには差を認めなかった。また、これら薬動学的パラメータと臨床検査値との間にも相関は認められなかった。すなわち、胃癌術後患者における C_{max} の低下は、胃の有無というよりは胃切除に伴う胃酸の低下が関係しているものと推測された。

231 腎機能障害患者における塩酸バンコマイシン (VCM) の静脈内点滴投与時の薬物体内動態の検討 (第2報)

竹中 皇・宇埜 智・林 俊秀
畠 和宏・小野憲昭・公文裕巳

大森弘之
岡山大学泌尿器科

難波克一
岡山市立市民病院泌尿器科

金重哲三
岡山中央病院泌尿器科

大森浩之
重井医学研究所附属病院内科

目的: 腎機能障害患者における VCM の薬物体内動態を解析し、腎機能障害時におけるその投与設計を行った。

対象: 本試験に対し同意の得られた健常成人 4 名および種々の程度の腎機能障害患者 19 名。

方法: VCM 0.5 g (力価) を 60 分かけて点滴静注し、血中および尿中濃度を測定した。血中濃度は本剤投与前、投与終了直前、投与終了後 30 分、投与開始後 2, 3, 5, 7, 12, 24 時間の血漿について、尿中濃度は本剤投与前、投与開始時より投与開始後 2, 2~4, 4~8, 8~12, 12~24 時間の尿について、血清については FPIA 法、尿については Bioassay 法により測定した。

結果および考察: 健常成人における単回投与時血中半減期は 3.08 時間、投与開始後 24 時間までの累積尿中回収率は 96.4% であった。腎機能障害患者では腎機能障害の程度に応じ、血中半減期は延長し、尿中回収率も低下する傾向を示した。腎機能の低下 (Ocr) と血中半減期および β 相の消失速度定数 β との間には有意の相関が認められた。そこで、Ocr の低下に伴う VCM の体内動態の変化は、 β ならびに β に伴って変化するパラメータのみに規定されるものと仮定してその投与設計を行った。投与設計の妥当性は連続投与時の理論値と実測値との一致により確認された。VCM のようにその安全性域の比較的狭い薬剤においては、安全性と有効性の両面を考慮した投与設計が必要であり、最終的に腎機能障害の程度に応じた具体的投与法を提示した。なお、投与に際し軽度の頭痛を 1 例認めたのみで、他に問題となる副作用は認められな

かった。

232 Cefuzonam と minocycline 同時投与による胆汁中濃度の持続性

道浦 準・谷村 弘・内山和久
和歌山県立医科大学消化器外科

白井康嗣・上畑清文・寺下史朗
児玉悦男・小林康人・一宮源太
和歌山労災病院外科

今回、我々は胆道感染症に対し cefuzonam (CZON) と minocycline (MINO) を同時に静脈内投与し、胆汁中濃度の持続性およびその胆道感染症治療の有用性を検討したので報告する。

胆道疾患のため手術を受け、術後も胆汁採取が可能な 6 症例を対象とした。CZON 1 g と MINO 100 mg をそれぞれ生理食塩水 100 ml に溶解し、30 分点滴静注した。その後経時的に胆汁を採取し、CZON および MINO の濃度を HPLC 法で測定した。また、菌が検出された例では同定および菌量、薬剤感受性も測定した。さらに、肝機能正常例と閉塞性黄疸例での胆汁中への薬剤移行の違いについても検討した。

①肝機能正常例では、CZON は 2 時間後に最高値 $670 \pm 466 \mu\text{g/ml}$ を示し、それ以後漸減するのに対し、MINO は 4 時間以降も $18 \mu\text{g/ml}$ 前後を持続した。②閉塞性黄疸を認めた症例では、CZON の胆汁中移行は 4 時間後に最高値 $57.1 \mu\text{g/ml}$ と肝機能正常例の 10% 以下に低下したが、MINO は 4 時間後に $9.2 \mu\text{g/ml}$ 、12 時間後でも $6.2 \mu\text{g/ml}$ と 1/2 程度になるだけであった。③MRSA が検出された症例では MIC は CZON の $100 \mu\text{g/ml}$ 以上、MINO のそれは $3.13 \mu\text{g/ml}$ であったが、胆汁中の菌量は $2.3 \times 10^4 \text{cfu/ml}$ から 12 時間後には検出されなくなった。

CZON も MINO も胆汁中移行は良好であり、12 時間後でも胆汁への排泄が持続することから、胆道感染症治療においてほとんどの菌をカバーできる有用な併用療法の 1 つと考えられた。

233 抗癌剤および抗菌剤の唾液中への移行に関する実験的研究

岡本公彰・前田伸子・藤田 浩
鶴見大学歯学部細菌

目的: マウスを用い、抗癌剤、テトラサイクリン系およびキノロン系抗菌剤の血中から唾液中への移行程

度を検討した。さらに顎下腺および舌下腺除去マウスを用い、全唾液と耳下腺唾液中への薬物移行量を検討した。

方法: 用いた薬物、投与量 (mg/kg) および投与経路を以下に示す。抗癌剤として、5-FU (40, i.v.); PEP (50, i.v.); DXR (10, i.v.), テトラサイクリン系抗菌剤として TC (50, i.v.); DOXY (50, p.o.); および MINO (50, i.v.), キノロン系抗菌剤として OFLX (50, p.o.); CPFX (50, p.o.) および TFLX (50, p.o.) を用いた。薬物をマウス (ICR 雄性) に投与後、ピロカルピン刺激唾液を採取し、その後クロロホルムにて屠殺して採血した。血中および唾液中薬物濃度の測定に際しては、5-FU は *Staphylococcus aureus* 209 P 株を用いる bioassay, DXR は HPLC 法にて、PEP, TC, DOXY, MINO, OFLX, OPFX および TFLX は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用いる bioassay 法にて測定した。

結果: 5-FU および OFLX では血中から唾液へ移行性は高く、唾液中濃度と血中濃度の間に有意の相関が認められた。唾液中の薬物濃度曲線下面積 (AUC) と血中 AUC の比 (S/P AUC ratio) は 5-FU が 1.53 ともっとも高く、次いで DXR, CPFX, OFLX, TFLX, PEP と続き、MINO, TC および DOXY はきわめて低値を示した。9 種の薬物の S/P AUC ratio とプラスマクリアランスとの間に相関が認められ、血中からの消失が速やかな薬物ほど、S/P AUC ratio は大きく、血中から唾液へ移行しやすい。

顎下腺および舌下腺除去マウスより採取した耳下腺唾液の流量は、除去しなかった正常マウスにおける全唾液流量に比べ約 3 分の 1 に低下した。耳下腺唾液中の薬物濃度は 5-FU, PEP および OFLX で全唾液中薬物濃度と比べ高い値を示した。

234 TMP/SMX 併用時における MTX の体内動態に関する検討

三宅宗典・滝谷公隆・西村忠史

大阪医科大学小児科

MTX は、急性リンパ性白血病の維持療法の薬剤として従来より用いられてきた。日本の小児癌・白血病研究グループ (CCLSG) を中心とした小児 ALL の集学的治療において MTX の超大量化学療法や大量静注療法が導入され、その予後は向上した。一方、TMP/SMX は、カリニ肺炎などの感染予防のためにしばしばこうした強力な白血病治療中に併用される。しかし、TMP/SMX と MTX の相乗作用により骨髄

抑制が増強されるとの報告もみられる。このため、我々は、MTX 大量療法における MTX の体内動態に対し TMP/SMX がおよび影響について検討した。

方法および対象: 維持療法で MTX を繰り返し投与している寛解中の ALL 2 例, NHL 2 例において TMP/SMX 併用および非併用時に MTX の投与を行い、血清中の total MTX と蛋白に結合していない free MTX を経時的に測定した。MTX の投与は 3 例が 2~5 g/m²n の 24 時間持続点滴, 1 例が 225 mg/m² の one shot i.v. であった。

結果および考察: TMP/SMX 併用時, 非併用時において total MTX には、ほとんど差を認めなかったが, free MTX の割合が TMP/SMX 併用時に高くなっていた。free MTX の割合が多いほど副作用が増強される可能性があり, MTX 投与時の TMP/SMX の投与は、慎重にすべきことが示唆された。TMP/SMX の血中濃度の測定結果も行いさらに詳細な検討を加え報告したい。

235 CAPD 患者における AZT の薬物動態の検討

山内立行・久野 勉

奈倉勇爾・高橋 進

日本大学第二内科

目的: CAPD 中の CRF 患者に対する AZT の薬物動態を検討する。

対象: CAPD 施行中の 12 例 (男 8 例女 4 例)。平均年齢 53.4 歳。CAPD 期間は平均 16.3 ± 16.3 か月。非腹膜炎時 AZT 1g 静注群 (I 群), 非腹膜炎時 AZT 腹腔内 1g 投与群 (II 群), 腹膜炎時 AZT 腹腔内投与群 (III 群) に分類した。

方法: I 群は静注前, 直後, 15, 30 分, 1, 2, 3, 6, 12 時間後に採血。II 群は 1,500 ml の CAPD 液に注液直前に溶解投与し 10 分で腹腔内注入。前, 注液直後 15, 30 分, 1, 2, 3, 6, 12 時間で採血。III 群はバック内に AZT 0.5g と CEZ 0.5g 投与。バック交換毎に同量を追加。前, 後 3 時間, 3 日後, 5 日後に採血。各血清中 AZT 濃度を HPLC 法により測定した。解析は 1 および 3 コンパートメントモデルを用い各種薬物動態学的パラメーターを求めた。

結果: I 群の C_{max} は平均 154.3 ± 42.5 μg/ml, T_{1/2} 7.40 ± 2.57 h, AUC 1,002.3 ± 304.4 μg · h/ml であり, II 群においては C_{max} 32.9 ± 8.3 μg/ml, T_{max} 4.28 ± 0.72 h, T_{1/2} 6.63 ± 6.35 h, AUC 490.7 ± 128.5 μg · h/ml であった。III 群の 5 日目の血清中 AZT 濃度

は平均 $51.2 \pm 30.6 \mu\text{g/ml}$ であった。

結語: 1. CAPD 患者における AZT の静脈内投与では, $T_{1/2}$ の延長が認められ, 投与量の調節が必要である。2. CAPD 患者に対する非腹膜炎時の AZT の腹腔内投与では, T_{max} は 4 時間強であり, 比較的速やかに血中に移行することが示された。3. 腹膜炎時の AZT 0.5 g 6 回/day の投与では, 患者の残存腎機能によっては蓄積性を有する危険性がある。4. CAPD における AZT の薬物動態は残存腎機能の影響を受けることが示唆され, 投与量補正の際には残存腎機能に対する配慮が望まれる。

236 キノロン薬のヒト汗中移行に関する検討

高橋孝行・田浦勇二・国分勝弥

神奈川県衛生看護専門学校附属病院検査科

桜井 磐・吉川晃司・石田裕一郎

今井健郎・松本文夫

同 内科

相澤 浩

同 皮膚科

上出良一

東京慈恵医科大学皮膚科

目的: ニューキノロン剤の光毒性が報告されているが, その発症機序についてはいまだ不明の点が多いのでその解明の一助としてヒトにおけるキノロン薬の汗中移行に検討した。

方法: 健康成人を対象に norfloxacin, ofloxacin, enoxacin および ciprofloxacin 200 mg 空腹時内服後 0~2, 2~4, 4~6 時間の汗中濃度を測定し, あわせて血清, 尿中濃度も測定した。なお汗の採取に際してはあらかじめ採取部位 (前額部, 頸部, 前腕部) をアルコール・エーテル混合液 (3:1) で清拭した後, ガーゼでよく清拭し, 薬剤内服と同時にペーパーディスクを採取部位に貼付した。

測定は *E. coli* NIHJ JC-2 および kp 株を検定菌としたペーパーディスク法により行った。汗中濃度および尿中濃度測定時の標準液は 1/15 M ないし 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で作成し, 血清中濃度測定ではコンセーラ, およびモトロールを用いて作成した。

結果: 前額部の汗中濃度推移では, OFLX がもっとも高い汗中濃度を示し, 0~2 時間で 0.10, 2~4 時間で 0.70, 4~6 時間で 0.43 $\mu\text{g/ml}$ であり, ついで

NFLX では 0~2 時間で 0.10, 2~4 時間で 0.14, 4~6 時間で 0.08 $\mu\text{g/ml}$ であったが, ENX, CPFX は測定限界以下であった。頸部は OFLX が良好な移行を示し, 2~4 時間で 0.57, 4~6 時間で 0.43 $\mu\text{g/ml}$ であり, NFLX は 2~4 時間で 0.14, 4~6 時間で 0.09 $\mu\text{g/ml}$ であったが他の 2 剤は測定限界以下であった。前腕部については 4 剤共測定限界以下であった。

OFLX の血清中濃度に対する前額部汗中濃度比は 0~2 時間で 0.31, 2~4 時間で 0.67, 4~6 時間で 0.83 であり良好な汗中移行がみられた。

以上のことより薬剤間により汗中移行にはかなりの差がみられたものの, そのことが本系薬の皮膚表面濃度と光毒性との関連性はないように思われた。

今後, 治療上の有益性を加味した継続的な検討が必要だと思われます。

237 ニューキノロン剤 (OFLX, ENX, CPFX, NFLX, TFLX) の前立腺組織移行性についての検討

川原 元

社会保険大宮総合病院泌尿器科

町田豊平・小野寺昭一・清田 浩

後藤博一・細部高英

東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的: ①ニューキノロン剤の前立腺組織移行性について比較検討を行った。②前立腺の部位による濃度の違いについても検討した。

対象: 手術を要する前立腺肥大症患者 13 例

薬剤の投与方法: OFLX 200 mg + ENX 200 mg + CPFX 200 mg の組み合わせか, または, OFLX 200 mg + NFLX 200 mg + TFLX 200 mg の組み合わせで, 手術開始 16 時間前と 6 時間前に内服させた。

採取方法: 前立腺の採取は TUR-P により行い, 内視鏡的に 9 時の位置と 6 時の位置から約 1 g を採取し測定まで凍結保存した。

測定方法: 高速液体クロマトグラフィー (HPLC 法) にて薬剤濃度を測定した。

結果: 血清中濃度 (平均 \pm SD $\mu\text{g/ml}$) は, OFLX 2.66 ± 1.04 , ENX 1.11 ± 0.26 , CPFX 0.62 ± 0.18 , NFLX 0.52 ± 0.33 , TFLX 0.38 ± 0.16 であった。前立腺組織内濃度 (平均 \pm SD $\mu\text{g/g}$) は, OFLX 3.08 ± 1.20 , ENX 2.22 ± 0.59 , CPFX 1.87 ± 0.95 , NFLX 1.34 ± 0.85 , TFLX 0.41 ± 0.16 であった。前立腺の採取部位では 9 時の部位から採取した方が 6 時

の部位から採取したもののより有意に高い結果であった。

考察: ニューキノロン剤の前立腺組織移行性は薬剤間にやや差があり, 前立腺組織内濃度は OFLX がもっとも速やかに高いレベルに達することがわかった。この結果が即臨床効果の差につながるとはいえないが, 数多くなりつつあるニューキノロン剤から薬剤選択する際のひとつの指標になるのではないかと考えられる。また, 前立腺の採取部位による薬剤濃度の差が認められたことにより, 今後組織を採取して薬剤濃度を検討する際にはこの点に対する考慮が必要と思われる。

238 Temafloxacin の吸収, 排泄におよぼす cimetidine の影響

澤江義郎・岡田 薫・高木宏治
下野信行・三角博康・江口克彦
九州大学医療技術短大部, 第一内科

新しく開発されたフルオロキノロン系抗菌薬である temafloxacin (TMFX) の吸収, 排泄におよぼす cimetidine の影響について検討した。

23 歳から 44 歳の平均体重 62.6 kg の健康成人男子 5 名について, TMFX 300 mg を朝食後 30 分に内服したとき, 朝食前 30 分に cimetidine 200 mg を内服して TMFX 300 mg を同様に内服したときの血清中 TMFX 濃度推移と尿中排泄状況を 12 時間後まで cross over 法で測定した。血清中および尿中の TMFX 濃度は HPLC 法と Bioassay 法により測定した。HPLC 法と Bioassay 法による成績はよく一致したので, HPLC 法による成績について述べる。

TMFX 300 mg を食後単独投与したときの血清中濃度より得られた薬動学的係数 (平均±SD) は T_{max} 3.0±1.0 時間, C_{max} 2.45±0.44 $\mu\text{g/ml}$ で, $T_{1/2}$ が 5.62±0.45 時間, AUC が 17.06±2.31 時間であった。一方, cimetidine 併用時には T_{max} 4.4±0.9 時間で, C_{max} 2.29±0.36 $\mu\text{g/ml}$ であり, $T_{1/2}$ が 5.75±0.36 時間, AUC が 16.19±2.42 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ で cimetidine の併用により吸収が有意に遅延したが, 血清中濃度推移には大差がなかった。

このときの尿中排泄をみると, TMFX 単独投与時では 2 時間後から 12 時間後まで 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の尿中濃度が認められ, 12 時間累積尿中排泄率が 51.9±4.4% であった。一方, cimetidine 併用時には最初の 2 時間尿の濃度が 38~158 $\mu\text{g/ml}$ とやや低値で, その後は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が排泄されたが, 12 時間

累積尿中排泄率は 45.6±2.9% と有意に低値であった。しかし, 無限時間総尿中排泄量の推定値には差がなかった。

239 ニューキノロン剤の吸収・排泄におよぼす制酸剤の影響 (第 7 報)

—制酸剤の時間差投与による検討—

柴 隆也・吉田正樹・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

我々はニューキノロン剤の吸収・排泄におよぼす制酸剤などの金属イオン含有製剤を併用した場合の影響について報告し, 6 報を重ねている。今回は, 金属イオン含有製剤をニューキノロン剤と併用する際にニューキノロン剤の吸収・排泄に影響をおよぼさない投与法を知る目的で両剤の時間差投与を検討したので報告する。

方法: 1 群 4 名の健康志願者にクロスオーバー法にて OFLX 200 mg 投与前後に水酸化アルミニウム製剤 (AL) 1.0 g (乾燥水酸化アルミニウムゲル 990 mg 含有) を水 100 ml で内服させ, OFLX の血中濃度, 尿中濃度, 尿中回収率の推移を経時的に測定した。AL は OFLX 投与 2 時間前, 3 時間前と OFLX 投与 1 時間後, 2 時間後の 4 種類の時間差投与を行い AL 非投与のデータと比較検討した。

成績: OFLX の薬動学的パラメーター

AL の投与時間	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-24\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Urinary _{0-24\text{h}}} recovery (%)
非投与	1.97	1	4.77	15.43	85.6
3 時間前	1.68	2	4.48	14.16	71.0
2 時間前	0.89	1	6.82	8.66	44.6
1 時間後	2.61	1	2.27	16.16	77.6
2 時間後	1.87	2	3.91	15.52	66.8

考察: ニューキノロン剤の吸収・排泄がもっとも影響度の大きいことを確認している AL が影響をおよぼさない使用方法として両剤の時間差投与が有効であることを確認した。

ニューキノロン剤投与症例に金属イオン含有製剤を投与する場合にはニューキノロン剤投与前 3 時間または投与後 1 時間の時間差を考慮すべきであると考えらる。

240 抗生物質療法の時間薬理学的研究 (第3報)

—1日量1回投与法における投与時刻の意義—

吉山友二・西川佐枝
 小林輝明・朝長文弥
 北里大学薬学部病院薬局学教室
 大戸茂弘・小川暢也
 愛媛大学医学部薬理学教室
 中野重行
 大分医科大学臨床薬理学教室

近年、アミノグリコシド系抗生物質の新しい投与方法として1日量1回投与の有用性が報告されている。硫酸イセパマイシン (ISP) は1日量1回投与が初めて認可された新規アミノグリコシド系抗生物質である。1日1回投与法を採用する際には、1日の中で最適投与のタイミングを決める必要がある。本研究の目的は、ISPの1日量1回投与を明期と暗期に設定し、1日量2回分割投与との比較を腎毒性を指標にしてラットで検討し、1日量1回投与法における投与時刻の意義を明らかにすることにある。

実験には、自由摂食・摂水・明暗周期 (明期: 0700~1900) 条件で2週間予備飼育した Wistar 系雄性ラットを使用した。ISPの1日量 (300 mg/kg, s.c.) 1回投与は、急性毒性の高い明期 (1300) あるいは低い暗期 (0100) とした。1日2回投与は1回 150 mg/kg, s.c.を明期と暗期に投与した。いずれも15日間反復投与として、投与開始後の24時間毎尿中 NAG 活性等生化学検査を経日的に測定した。また、15日目投与30分後の血中および腎内 ISP 濃度を測定し、さらに腎臓の病理組織学的検討を行った。

ISP 1日量1回暗期投与では、1日量1回明期および2回分割投与に比べ尿中 NAG 活性は有意に低く、その他病理検査において同様な所見が得られた。今回、ラットの活動期である暗期に ISP の1日量を1回投与すると、明期の1日量1回投与および1日量2回分割投与時に認められる腎毒性を有意に軽減した。動物実験の結果からではあるが、臨床においても1日1回投与は活動期に投与されることが一般的であることを勘案するならば、ISP 1日量1回投与法の臨床における有用性の可能性が示唆される。今後、毒性のみならず臨床での有効性についても同様に日内変動を検討し、投与のタイミングを考慮した上での1日投与回数を検討することが投与計画をより科学的にするのに

貢献すると考えられる。

241 血液透析患者における carbapenem 剤の適正使用に関する検討

—統 報—

石田裕一郎・吉川晃司・桜井 馨
 今井健郎・松本文夫
 神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科
 高橋孝行
 同 検査科
 森田雅之
 同 薬剤科

目的: 広範囲な抗菌スペクトルを有する carbapenem 系 β -ラクタム剤の有用性が注目されているが、血液透析患者に対する安全性についての成績は十分ではない。我々は本系剤 imipenem/cilastatin (IPM/CS) および meropenem (MEPM) を血液透析患者に投与し、適正な使用法について検討した。

対象および方法: 当院にて血液透析施行中の慢性腎不全患者について透析終了直後に carbapenem 剤 500 mg を生食 100 ml に溶解し、30分間で点滴静注し経時的に血中濃度を HPLC 法または Bioassay 法にて測定した。また、透析直前に同様に投与し、透析性について検討した。以上の結果からその適正使用についての検討を行った。

結果: ①血液透析患者における carbapenem 剤の血中濃度は両剤とも点滴終了時にピークを示し、IPM は透析終了直後投与群 $34.1 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$ 、透析直前投与群 $29.4 \pm 5.6 \mu\text{g/ml}$ 、MEPM は各々 $51.3 \pm 3.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $30.9 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ で、健常成人に比しほぼ同等か高値を示した。②Carbapenem 剤の半減期は透析終了直後投与群 IPM $4.75 \pm 0.19 \text{ h}$ 、MEPM $8.62 \pm 0.59 \text{ h}$ で健常成人に比し延長した。また、透析開始直前投与群 IPM $1.62 \pm 0.29 \text{ h}$ 、MEPM $1.63 \pm 0.31 \text{ h}$ で半減期は短縮し透析性が強く示唆された。③CS は1症例の検討であるが、半減期が著しく延長した。

結論: 透析患者における carbapenem 剤の適正投与について①MEPM は生物学的半減期は延長したが、透析性を認め、1日1回 500 mg の投与が示唆された。②IPM/CS では IPM は MEPM とほぼ同様の傾向を示したが、CS は生物学的半減期が著明に延長したため、さらに検討を要す。

242 薬剤キャリアーとしてのハイドロキシアパタイトゲルと血液成分との反応

青木秀希・吉沢和剛・秦 美治
赤尾 勝・水野 勇¹⁾・市野達夫¹⁾
由良二郎¹⁾

東医歯大医工器材研究所, 名古屋市立大学第一外科¹⁾

目的: 骨や歯の主要成分であるハイドロキシアパタイトゲルを人工的に合成した。これを薬剤キャリアーとして応用することを目的として、血液成分との反応性を *in vivo* ならびに *in vitro* 実験で明らかにする。

方法: 湿式法を用いて、水酸化カルシウムとリン酸水溶液からハイドロキシアパタイトのゲルを合成した。このゲルを生食で希釈し、15 mg/ml の分散溶液を調製した。これを Wistar 系ラット (240~250 g) に静注し致死量および血液成分との反応性を生化学的に検索した。対照としては生理食塩水のみを投与したラットを用いた。さらに *in vitro* 実験としてイヌおよびヒト血清 2 ml にハイドロキシアパタイトゲルを 5 mg 加え 38°C で 1 時間インキュベートし反応性を生化学的に検索した。

結果: 得られたゲルの一つの微結晶体の大きさは透過型電子顕微鏡観察より長さ約 0.05~0.1 μm であった。ハイドロキシアパタイトゲル分散溶液 1 ml をラット静脈内に投与した実験群の血液生化学値は生理食塩水 1 ml を静脈内に投与したコントロール群に比べ Na 値, K 値, Cl 値, には変化が見られなかったが, 脂質, 蛋白, 酵素, では約 10% の減少が見られ, Ca 値で 50%, P 値で 40% の減少がみられた。さらにイヌ血清 *in vitro* 実験でも同様に, 脂質, 蛋白, 酵素, で約 10% の減少が見られ, Ca 値で 60%, P 値で 50% の減少が見られた。ヒト血清 *in vitro* 実験においても Ca 値は劇的に減少した。またリン酸緩衝液を併用することにより脂質などが選択的に吸着されることがわかった。

243 抗 HIV 薬 zidovudine の体内動態に関する研究 (続報)

—Probenecid 併用の影響—

上田 泰
東京慈恵会医科大学

松本文夫・今井健郎・桜井 馨

高橋孝行・森田雅之

神奈川県衛生看護専門学校附属病院

伊藤 章

横浜市立大学医学部附属病院臨床検査部

我々はすでに AZT の体内動態におよぼす probenecid (P) の影響を検討し P の併用による AZT の $T_{1/2}$ の延長, 抗 HIV 作用の増強等について報告したが, 今回は AZT と P の連続使用時の体内動態を知る目的で実験に同意をえた HIV 抗体陽性者 1 名を対象に諸検討を行ったところ, 以下のごとき結果がえられた。

(1) AZT の吸収におよぼす食事の影響

朝食食後 15 分に AZT 200 mg 経口使用したときの血中濃度移行に C_{max} 0.42 $\mu\text{g}/\text{ml}$, AUC 0.80 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。空腹時のそれすなわち 0.84, 1.28 と比べ著しく減少した。ただし, 食前 1 時間に AZT を服用すると C_{max} は 0.73 $\mu\text{g}/\text{ml}$ AUC は 0.92 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であって, 食事の影響は解消される傾向がみられた。

(2) Probenecid の併用効果

AZT に対する probenecid 効果はヒトでは肝での代謝抑制グルクロン酸抱合 AZT の尿細管分泌抑制として指摘されているが, 今回の我々の検討では, P を AZT 使用 1 時間ならびに同等使用すると P の効果はさらに増強されることがわかった。P 非併用時に比べ, C_{max} , AUC はほぼ 2 倍に増大し $T_{1/2}$ は 1.5 倍に延長した。ただしこの増大傾向は空腹時使用で著しかった。

(3) AZT, P 連続併用使用時の体内動態

AZT の体内動態におよぼす P の影響は C_{max} , AUC, $T_{1/2}$ の増大としてあらわれたために, 連続併用使用では AZT の体内蓄積傾向が予想されたが, AZT 服用後 1 時間食事のスケジュールでは 4 時間毎連続使用 3 回目以降において, 体内蓄積が認められた。

以上の成績から AZT の使用にあたっては少なくとも本剤服用後 1 時間は食物を摂取しないこと, また P の併用は AZT 服用前 1 時間および同等使用がもっとも効果的であって, この使用方法であれば AZT の 1 日使用回数を 2~3 回に減じることが示唆された。