

含んでいると考えられるので、厳密な比較にはならないが、これらの値及びディスク法の測定成績の 93~95%程度が、2倍稀釈法の乗却限界の幅にふくまれたことから、このディスク法は2倍稀釈法にある程度代りうるものと思われた。

ディスクの安定性：乾燥剤含有、非着色瓶内保存の上記ディスクの安定性を、室温、冷室保存について検討したが、Nitrofurantoin, Furazolidone は 15 カ月、Furaltadone, Panfuran-H は 9 カ月までは力価の低下は全くみられず、安定性の良いことが推定された。

(31) 細菌の細胞化学的構造に於ける 薬剤耐性因子の作用に関する研究

吉田耕作・水成進一
日本医科大学細菌学教室

自然界、或は臨床材料から分離される耐性ブドウ球菌と、試験管内に於ける薬剤増量継代培養法による耐性株とは生物学的性状に相異があると考えられている。

最近、桑原教授はブドウ球菌においても、transduction によつて TC 耐性因子が導入されることを報告しているが、私はこの方法に基づいて transductant をえ、又、同菌株を増量継代培養法により transductant と同耐性度にし、原株との間の 3 者について生物学的性状を比較した。

使用菌株は病巣から分離した H-36, H-56, H-64 の *Staph. aureus* で、何れも Coagulase 陽性、 α -toxin 産生能があり、黄色色素を産生する Phage typeable の菌株である。Transductant は TC 耐性株である H-36 を donor とし、Phage 81 を同菌株を用いて増殖させたものに、recipient として H-56, H-64 を heart infusion broth に 18 時間培養したものを夫々を一定量混合し、37°C 30 分放置後、TC 含有培地に混積培養したもつから発生した聚落を transductant とした。導入頻度は H-56 で 0.54×10^4 , H-64 で 0.40×10^5 である。

先ず、発育曲線について、薬剤含有培地上では振盪培養法によると、対照に比較して幾分遅いようであるが、増量継代培養による耐性菌である 56-S, 64-S に較べて遙かに速かで、対照に近い値を示した。又、薬剤を含まない培地でも、step by step の耐性株に発育の遅延が認められた。

次に、黄色色素については、ブドウ球菌のそれは β -carotin に由来するといわれており、私も TC 耐性株に於ては step by step の耐性株に於て、色素産生能が甚

だしく衰えていることを報告したが、この 3 者の間では、原株 transductant の間に相違を認めず、step by step の耐性株に於ては β -carotin を証明しえなかつた。尚、実験方法は Glycerol 寒天培地に長時間培養したものを acetone で繰返し抽出し、ether に移行させたものを芒硝で脱水し、エーテルを加えて夫々一定量としたものを 451 m μ で比色した。此場合、 β -carotin 以外 Xanthine, α -carotin など極く微量に認められるが、先年 Column chromatography により行なつたときには β -carotin のみを以て扱つても殆んど誤りを認めなかつたので、今回は β -carotin の ether 溶液を一定濃度としその吸光度より作つた標準曲線からこれらの値を求めた。

次に、Coagulase は夫々の菌株の 3 日間培養の遠沈上清を 2 倍段階稀釈したもの 0.5 ml に 2% bovine fibrinogen 溶液 0.5 ml を加えて 37°C, 6 時間後に clot を生じた最高稀釈倍数を 1 単位とした。又、 α -toxin は各菌株の 1 週間培養の遠沈上清を倍数稀釈したもの 0.5 ml に 0.2% ウサギ血球浮遊液 4.5 ml を加えて 37°C, 5 時間放置したものを遠沈し、その上清を 30% 溶血を目標として比色し、溶血のみられた最高稀釈倍数を 1 単位とした。又、Phosphatase は PP 培地上で、定性的に陰陽性を決めた。其結果、何れも原株と transductant とは差違は認められず、step by step の耐性株に著しい変異を認めた。

次に、マウスに対する毒性については脳内接種法により検討した。用いた菌液は、夫々のブイヨン 24 時間培養したものを遠沈により約 100 倍に濃縮したものを原液とし、これにガラス玉を入れて clumping を出来る丈外し、10 倍段階稀釈したもの 0.03 ml を脳内に接種すると同時に菌数を算定した。其結果、H-56 では原株との間に約 10 倍の差で原株の方に毒性高く、H-56-S では 10^7 では殆んど毒性を認めなかつた。H-64 については原株と transductant では殆んど均しいが、H-64-S では毒性は著しく低下していることが認められた。

以上の成績を総括すると、transductant と原株の間では著明な相違が認められないが、step by step の耐性株では恰も *Staph. epidermidis* に近い生物学的性状を示している。即ち step by step の菌株では TC 耐性因子のみでなく、細胞機構の変化、即ち coagulase activity, hemolysin production, 或は pigment production 等の変化を伴つており、一方 transductant にはその様な変動がみられず、transduction による TC 耐性株は、臨床材料から分離される TC 耐性株と類似する性質を示す事実が分つた。

(32) 耐性菌の発生機序に関する実験的研究 (第3報)

長谷川勢・中村 昇・松本文夫

齋藤 篤・野田一雄

東京慈恵会医科大学上田内科

今日最も耐性獲得傾向の強いといわれるブドウ球菌についてその発生機序に試験管内と生体内とでは種々の点で異なる所が見られるので我々はその差異を比較する事によって耐性菌発現の状態を観察する目的で前回の EM, PC-G に引続き CP 及び TC で次の如き実験を行った。

まず CP に対する感受性が 2.5 mcg/ml 及び TC に対する感受性が 10 mcg/ml を示す病原性黄色ブドウ球菌株をブイヨン培養し 3 回洗滌 100 倍稀釈液を作製し可及的無菌的に飼育した純系マウスの尾静脈よりその 0.1 cc を静注し、5 匹を 1 群として 6 時間ごとに CP あるいは TC を各種の投与量ごとに 3 回筋注する。各群ごとの腎組織を Homogenize して培養し、菌発育を見た最大濃度のものをブイヨン培養して次の継代の感染菌とする。

こうして漸次階段的に CP あるいは TC を増量して耐性を得さしめる。次に同じ伊藤株の感受性株のブイヨン培養 3 回洗滌 1,000 倍稀釈液 0.1 cc を受精鶏卵の漿尿腔内に注入し、同時に CP 及び TC の各段階の濃度溶液を注入し 24 時間 37°C に培養してのち漿尿液を採取し普通寒天平板に培養して菌発育を見た最大濃度のものを次の継代の感染菌とする。こうして CP および TC の投与量を逐次増量してその際の耐性獲得状況を観察した。

又別に上述の伊藤株を用いて普通寒天平板法によって CP および TC を増量的に加え継代していわゆる試験管内耐性を得さしめた。

以上 3 つの実験を横軸に継代、縦軸に耐性度を倍数で現わしたグラフに同時にあらわした。すなわち CP では 3 者のうち試験管内耐性が最も早く獲得せられ継代 12 代で 40 倍の耐性が得られる。鶏卵内培養はこれに次ぎ 9 代で 10 倍の耐性を獲得する。一方マウス腎を利用した方法では 11 代で 2 倍の耐性しか得られなかつた。TC について行なつた実験でも試験管内耐性は最も早く 12 代で 30 倍、鶏卵培養は 9 代で 10 倍、マウスの腎による継代では 11 代で 3 倍の耐性が得られた。この結果は前回同様 CP と TC とに多少の差はあつても耐性上昇の傾向は試験管内、鶏卵内、動物内実験の順を示している。

PC-G, EM, TC, CP の各薬剤別に比較すると試験管

内実験では PC-G が 19 代で 1 万倍で最も耐性獲得が早く、次に EM が 16 代で千倍で、CP, TC は 15 代でそれぞれ 40 倍、30 倍で最も耐性が得られなかつた。マウス腎組織実験でも PC-G が 14 代で 8 倍、EM が 4 倍、TC, CP が 3 倍、2 倍を示している。鶏卵内実験では PC-G が最も耐性獲得が早く千倍を示し、EM は 11 代で 20 倍、TC, CP は 9 代で 10 倍の値を示している。

以上の実験の経過中、経過後を通じてたえず菌の同定を行ない、耐性獲得前と獲得後における菌の性状には本質的な異同は認められなかつた。ただし前回の報告と同じく菌体の大きさの不統一、細胞壁の膨化、透過性の不均等、あるいは減退を認め、これらは各薬剤ともに共通してみられる変化で、薬剤間の差、および耐性獲得方法による差異は明らかにし得なかつた。

(33) Chloramphenicol 耐性菌に関する研究

服部善八郎

三共株式会社高峰研究所

耐性赤痢菌および耐性ブドウ球菌による Chloramphenicol (CM) の不活性化は昨年の本会第 9 回総会に発表した。今回は赤痢菌の発育菌および静止菌による CM 不活性化の相違を検討したので報告する。

多剤耐性赤痢菌の発育菌は CM 添加培養による菌の増殖に平行して 90% 以上の CM を不活性化するが、感性赤痢菌は菌の発育可能な程度 (0.5 mcg/cc) に CM を培地中に添加しても CM の不活性化は認められない。

静止菌 (CM 50 mcg/cc, 菌量 50 mg/cc, 作用液 1/20 M 燐酸緩衝液) は感性菌および耐性菌において感性菌が若干不活性化率が低いが何れの菌も 80% 前後の不活性化を示す。

次に静止菌の作用菌量による CM 不活性化の検討をこころみた。作用温度を 37°C とし 50 mcg/cc CM 加燐酸緩衝液中に 18 時間培養洗滌菌体を 100 mg/cc ~ 1.56 mg/cc まで加え不活性化率の検討を行なつた所、菌量の多いもの程不活性化率の高い事を認めた。この場合感性菌は 1.56 mg/cc では不活性化現象は認められなかつた。

次に作用液をブイヨンとして感性および耐性赤痢菌の不活性化を検討した。菌量は 50, 25, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001 mg/cc とした。この場合移植菌量の多いものは、菌は静止状態であり、少いものは発育状態である。その結果耐性菌は移植菌量の少いものは 90% 以上の不活性化を認めたが、10 mg/cc 以上の菌量では 80% 以下の不活性化しか認められなかつた。感性菌は 25 mg/cc で 20

% 弱, 50 mg/cc で 70% 弱の不活性化を認めた。

耐性赤痢菌増殖過程に CM を添加し, 添加後作用温度を 37°C より 46°C に上昇させ, 菌の発育を抑制させて, その後の不活性化率を検討した。

CM 添加は培養後 2, 3, 6, 17 時間後に行なつた。3 時間後に添加したものは 90% 以上の不活性化を示したがその他は 60~70% 程度の弱い不活性化が認められた。この際培養 2 時間後に CM 添加のものは菌の発育が極めて少いに関わらず 60% 程度の不活性化が行なわれた。この結果より菌発育のピーク以前に CM が作用する事が不活性化を大にするのではないかと思われる。

次に感性菌発育過程 (移植後 3~4 時間後) に CM を添加し発育を抑制した際の添加 CM の不活性化率の検討を行なつた。その結果は何れも不活性化が認められなかつた。

以上の結果より赤痢菌の発育菌と静止菌の CM 不活性化の態度が明らかに相違する事が認められる。即ち発育菌においては耐性菌のみ CM を不活性化するが, 静止菌は感性および耐性菌何れも CM を不活性化する。また不活性化に要する菌量も静止菌は発育菌に比し極めて大量を要する点, また静止菌は菌量の多いもの程不活性化は大であるが, 発育菌の場合は必ずしも菌量に関係せず発育時期が問題であるように思われる。

もし CM の不活性化現象が CM 耐性に関与するとすれば当然発育菌の状態であると考えられるので, 発育菌と静止菌の CM 不活性化の相違を探索する事は興味ある点ではないかと思われる。

(34) ブドウ球菌の薬剤耐性の伝達

(2) ファージ 81 および 80 による EM 耐性の導入

丹羽千鶴子・五島瑳智子・桑原章吾
東邦大学医学部微生物学教室

前回 (第 10 回化学療法学会総会, 1962.6.8) 私たちは型別用ファージ 81 および 80 を用い多数の黄色ブドウ球菌についてテトラサイクリン (TC) 耐性導入の可能性をしらべ, ファージ型 I 群または III 群に属する菌株に TC 耐性が高頻度に導入されることを確認し, しかもこれが耐性株のファージ型分布とよく一致していることを報告したが, その後さらに同じファージを用いて EM 耐性の導入の可能性を確認することができた。EM 耐性の導入についてはこれまで樋口 (1961) が EM 人工耐性ブドウ球菌とファージ 80 を用いて実験に成功している。

使用したファージは型別用ファージ 81 および 80 で, ファージ 80 には普通寒天 soft agar, ファージ 81 に

は B. H. I. soft agar (Difco) を用い, donor strain と共に 18 時間培養後 Chamberland 濾過器 L-2 で濾過した濾液を導入ファージとして用いた。Recipient strain 37°C 18 時間培養液 1 cc と導入ファージ濾液 1 cc をよく混合し 37°C 30 分保つた後, EM 5 mcg/ml 含有 B. H. I. soft agar 20 ml を加え, 37°C 24~48 時間培養後生じた集落について EM 感受性, ファージ型, 生物学的性状の検討を試みた。Donor として使用した株のうち E-15・TC^r は患者より分離した EM 耐性株に 81/A-81 を組合せて TC 耐性を附加し, その他は EM 自然耐性株である。Recipient strain は患者より分離した黄色ブ菌で EM 1.0 mcg/ml で完全に増殖を阻止される菌株 156 株を用いた。なお導入の頻度は吸着ファージ数がかかり動揺するために, 使用したファージ数をほぼ一定にして生じた Transductants の数で示した。

それぞれの donor による EM 感受性株への EM 耐性導入は用いた株の 10% 前後に認められ, えられた Transductants はいずれも EM 100 mcg/ml に耐性で 7 代継代後もこの耐性を維持している。又それぞれの実験に使つた菌株について耐性伝達状況と recipient のファージの関係は, TC 耐性では前回報告したように I, III 群の菌に特に導入が多く起つたのに対し, EM 導入の場合には比較的均等に各ファージ型に分布しているように思われる。導入の頻度はきわめて高く, この過程が Lysogenic conversion ではないかとの疑いもあるが, 後述のように大部分の株は導入によつてファージ型が変つていないのでこれは否定できると思う。

Transductants の EM 以外の薬剤感受性をしらべたところ, PC, SM および PC あるいは SM にそれぞれ同時導入が起つた株があつた。TC 耐性の同時導入はこの実験では認められず, 前に TC 耐性の Transductants がほとんど EM 耐性の導入を受けていなかつたのとよく一致している。ファージ型については原株と同じファージ型を示すのが大部分であるが, まつたく別のファージ型を示したのが 1 ないし 3 株あつた。又 Transductants の生物学的性状に原株との差は認められなかつた。

(35) 新生児鼻腔内ブドウ球菌に関する研究 (第 1 報)

市橋保雄・八坂 篤・黒川光一
川崎市立川崎病院小児科

緒 言

出生後初期に於ける Flora 形成機序については諸家の報告も散見されてはいるが, 未だ不明の点も多い。その 1 つの解析として我々は新生児を対象として我々は新

生児を対象とし鼻腔粘膜のブドウ球菌を指標として細菌学的検索を行ない、2, 3 の知見を得たので報告する。

実験方法・実験材料

滅菌小捲綿子で新生児の鼻腔粘膜より概ね分娩後 5~20 時間目に第 1 回目の採取を行ない、以後一定時刻に 1 日 1 回宛約 7 日間培養を行なつた。使用培地は *Staphylococcus* 110 番及び 10% 牛乳加寒天培地の 2 種類で検出された菌はグラム染色で一応ブ菌と認めた上、半流動培地に保存した。そしてブ菌の保存は各新生児につき出生後初回に検出された菌株と 7 日目頃の退院時の菌株について行ない、一定期間後にそれらの菌株の大多数のものが示す糖分解、コアグララーゼ、抗生剤に対する感受性のテストを行なつた。尚コアグララーゼテストについては市販家兔プラスマを使用し、耐性テストには Difco 製 Unidisk Code 7002 を使用した。

検査対象

当院産科で産れた新生児 104 例を用い、そのうち 98 例について細菌学的検索を加えた。そのうち初回と退院時の再方のブ菌を保存できたものは 75 例で、出生時の菌のみのもの 14 例、退院時だけのもの 9 例で、保存できた菌株は 173 株であつた。

実験成績

今回は環境的諸因子、Phage-typing については触れず別の機会に検討を加える予定である。

1) 菌の消長

面白いことに生後初めて出現する菌は殆んど大部分が白色ブ菌で、生後 10 時間目から 30 時間目の間に多く出現、次第に増加し、3~4 日目に略々一定した菌数となる。

黄色ブ菌は出生後 3~4 日目頃より 104 例中 90 例に出現し始めるが、出生後 30 時間前後を経て初回培養を行なつた 6 例にだけ初回より認められた。尚この際白色ブ菌は略一定の菌数が毎日検出されたのに、黄色ブ菌は量的な変動が著しかった。又 104 例中 14 例は 1 週間の観察で、黄色ブ菌の出現を見なかつた。

2) 次に分離菌の大半が白色ブ菌によつて占められていたので、その特殊性の有無を検討する目的から次の生物学的性状の検討を行なつた。即ちマンニットについては初回 89 株のうち (+) のもの 35, (-) のもの 54, 退院時 84 株のうち (+) のもの 28, (-) のもの 56 であつた。

コアグララーゼテストについては初回 (+) のもの 20, (-) のもの 69, 退院時 (+) のもの 29, (-) のもの 55 であつた。そのうちコアグララーゼ、マンニット共に (+) のものは 173 株中 30 株であつた。

又初回と退院時のブ菌の生物学的性状が同じと思われ

るもの、即ち初回と退院時のマンニットとコアグララーゼテストが同じ成績を示したものは 75 例中 35 例であつた。

3) 抗生剤に対する感受性テストについては、disk に示されたすべての抗生剤に感受性のあつたものは初回 89 例中 32 例、退院時 84 例中 38 例で、初回と退院時の両方に於て、すべて感受性であつたものは 14 例 (18.7%) であつた。

単独並びに多剤耐性の種類は色々であるが、ストマイ単独に耐性のものが少かつた。

次にどんな各薬剤に耐性であるかについてはテトラサイクリン耐性菌が最も多く、カナマイシン、ネオマイシンに対しては耐性のものが認められなかつた。

各薬剤耐性の初回から退院時への推移については、75 例について見ると 32 通りの推移が見られ、主なものを挙げれば、初回すべてに感受性であつたものが、退院時テトラサイクリンに耐性を示したもの 6 例、逆のもの 5 例で、又初回何れかの薬剤に耐性のあつたものが、退院時耐性の認められないもの 20 例、逆のもの 12 例で、この様に初回と退院時のブ菌が約 1 週間の間隔で見ると異なつた性状を示すことが多いことは興味深い。この他 1 薬剤耐性のものに他の薬剤耐性が加わつたものも見られたが、特別傾向は見られない。

次にコアグララーゼ、マンニット、薬剤感受性の 3 つの条件が初回と退院時に全く同じ成績であつたものは 75 例中 10 例 (13.3%) であつたこと等から見て鼻腔内常在菌数の 1 つとしての白色ブ菌は量的に見れば動きは少ないが、質的な面から見ると可成りの動きが推定され、菌の定着性と起病性の問題は別途に考えるべきものであることを示唆するのではないかと思われる。

〔追加〕 松田 静 治 (順天堂大産婦人科)

吾々が新生児の鼻腔内ブ菌の保有状態を生後 7 日間観察した例では、ブ菌の保有が生後直ちに起る反面、退院時には該菌の交代が比較的しばしばみられることを耐性型、ファージ型の面から実証している。殊に退院時には耐性菌の増加傾向を認めた。

(36) 最近分離した病原ブ菌に関する 2, 3 の知見

水野 重光・松田 静 治

弓 立 博・斎藤 健一

順天堂大産婦人科

近年抗生物質多剤耐性ブ菌の増加が注目され、吾々も産婦人科領域における年度別の耐性推移やファージ型の変遷を既に本学会で報告して来た。今回は最近分離した

ブ菌のうち病原性の指標とされるコアグラゼ陽性菌について各種の性状比較を試みるほか、先年の新生児感染症のファージ型の特徴等について検討し、次の如き結果を得た。

1) 産褥乳腺炎膿瘍、新生児膿皮症、術創化膿由来ブ菌は全例コアグラゼ陽性であるか、鼻腔由来では44.5%と半数に検出され、臍由来ブ菌は71株中9.9%が陽性を示すに過ぎない。

2) 病原ブ菌のフォスファターゼ活性をPP培地上で検討し、75株中1株を除いた96%のものが陽性で、本反応はほぼコアグラゼ産生能と平行することを認めた。

3) Ammonium molybdate chemical test とコアグラゼ試験を比較すると、陽性株ではすべて本反応も陰性であるが、コアグラゼ陽性(48株)でも、本反応陰性(48株中6株)のものがみられた。

4) コアグラゼ陽性株について、コアグラゼの産生持続を逐日的に観察すると(6日間)、化膿巣由来の81及び80/81のPatternのものは鼻腔由来株(Ⅲ群、型別不能群等)に較べてコアグラゼの産生能が強い。

5) 本年の新生児膿皮症の起原因菌は81によるもので、PCとTC、SMとの2剤或いは3剤耐性菌で、これらのTypeも新生児室の空中落下菌中に証明されている。

6) ファージ型と耐性型の関係をみると、PC、SM、TC耐性株は型別可能のものでは、殆んどが81、80/81のPatternのものに多くみられ、次いで型別不能の順であり、PC単独耐性菌や感受性菌には、反つてⅡ群、Ⅲ群、型別不能群が比較的多くみられる傾向にある。TC耐性を含む多剤耐性が81と何等かの関係があることは興味がある。

(37) 黄色ブドウ球菌心内膜炎に関する臨床的、病理的、菌学的研究

村上精次・池本秀雄・寺田文夫

中沢信八・山内英士・塩川優一

順天堂大学医学部第1内科

黄色ブドウ球菌心内膜炎は緑連菌による心内膜に比して頻度こそ少ないが、その死亡率は70%前後で、難治の疾患として注目されている。最近1年間に著者らは相次いで3例の症例を経験し、うち2例は抗生剤の大量併用療法にも拘らず死亡し、剖検を行ない、第3例は現在治療中である。

今回は本症の臨床的、病理的、菌学的な問題について聊か検討したので報告する。本症は一風変つた細菌性心内膜炎の病型ではあるが、自験例や文献報告の全症例に

共通するある特徴をもつこと、そして今後増加するであろう本症の難治性、そしてこれに対する今後の対策の重要性をとくに強調したい。

死亡例2例は何れも入院後約40日で、原発巣は2例がカルブンケルである。とくに注目されることは3例とも入院時の主症状は意識障害、髄膜刺激症状、髄液の細胞増多等を伴つた髄膜炎の状態であるが髄液より起炎菌の証明されたのは第1例のみである。この髄膜炎症状は遅かれ早かれ消退しており、後述の剖検所見より併せみて、本症状は転移性脳膿瘍に伴つた二義的なものであり、このことは多くの学者の認めるところでもある。貧血、黄疸、出血性素因は一般の敗血症々状である。次に注目すべきは心雑音で、3例とも入院当初は認められず、第1例は死亡までなく、第2例は死亡約1週間前にみられ、第3例は入院後5日目頃より増強する雑音が、何れも心尖部収縮期に聴取された。SHUBINらも入院時本症患者の3分の1に心雑音が聴取されず、且つ多岐な症状を呈するため心内膜炎の診断が困難であるとのべており、銘記すべき重要な問題であると思う。なお剖検で第1、2例とも新鮮なVegetation(贅生)が認められたことは勿論である。なお胸部レ線像でも剖検でも肺に特別な変化はなく(第3例には空洞がみられたが発症機転は検討中)、心電図にも変化がなかつたことも注目される。腎機能障害が全例にみられたことは腎に膿瘍の好発することより当然と思われる。なお第1例は報告の稀れな電撃性紫斑病Purpura fulminans, LITTLEのいうpostinfectious intravascular thrombosis with gangrenがみられた。

剖検によれば、米国の2、3の学者の報告にもみるように、転移性膿瘍は脳、腎、脾、心筋、肝などに好発する。

起炎菌のジスキによる感受性検査では3例とも感受性を有する抗生剤はむしろ少なく、とくにEM、CP、OM、KMには全例感受性があるが、臓器にかなりの大きさの膿瘍を形成したものではその治療は非常に困難であるといわねばならない。次に第1例について、稀釈法により詳細に感受性を検討した。顔面の多発性膿疱、髄液、血液(4回陽性)の菌はいずれもファージ型は52A/80であり、注目されることはEMに対する感受性が血液の第1回目0.3mcg/ccより第2回目10mcg/ccと変化しており、これと未使用のOMに対しても同時に1mcg/ccより10mcg/ccと上昇しており、EMへの耐性化とともに、OMとEMの交叉耐性が推察される。なおそのほかの抗生剤は大量投与にも拘らず耐性化が最後までみられなかつた。

次にブドウ球菌心内膜炎の患者より分離した菌株、即

ち第1例の最初の菌株、EM耐性となつた菌株、第3例の菌株、対象として寺島株の4株についてマウスの病原性を検査するとともに併せて腎における膿瘍形成性等について比較検討したが、心内膜炎患者より分離した菌株は甚だ毒性が高く、腎膿瘍形成もつよく、一部に臓器出血がみられた。菌学的な問題については更に検討を加え次回報告する予定である。

(38) 抗生物質投与方法に関する研究

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊
宇野進・坂江由紀子・清水希望
東大分院小児科

抗生物質の投与方法は、一般に、毎6時間の経口投与、及び1日4ないし1回の筋注等が慣用されている。小児の安静を妨げないような、或いは一般外来で、最も能率のよい実際の投与方法は、どうあるべきか、という点に就いては、検討が行なわれていない様である。私達は、既に本総会で、経口投与の場合、就眠中は比較的血中濃度が長く維持されるため、毎6時間厳守の必要はなく、就眠中は投与を中止して、毎食前3回、就眠前の計4回投与する方法を提唱した。

今回は、就眠中の筋注後の、血中濃度の推移及びマウスを用いて動物実験を行ない、血中及び各臓器内濃度について、覚醒時と就眠時とを比較検討した。

この図(略)は、私達が一番最初に、就眠時の血中濃度が、長く維持されるということを見出したときの表で、経口ペニシリン40万単位を毎食前3回、就眠前の計4回投与後の血中濃度を平均して出してある。この表によれば、就眠中は明らかに、血中濃度の延長がみられる。

その他のクロラムフェニコール、テトラサイクリン、及びオレアンドマイシン等、種々の内服抗生物質に就いても同様の結果であり、これらに就いても既に発表してあるが、その1例として、オレアンドマイシンに就いての血中濃度と尿中排泄を示すと、Cross over studyで、夜間就眠時の方が、覚醒時に較べて、常に高い血中濃度と、低い尿中排泄を示しておる。

筋注例は、PC-G 40万単位を1回筋注した、10才の女兒に就いてCross overした成績であるが、筋注後8時間目の血中濃度は、昼間覚醒時より、夜間就眠時の方が、高い血中濃度を示し、経口の場合と同様の傾向がみられた。

動物実験では、マウス80匹を4群に分けて、経口投

与時、及び腹腔内注射の際の、覚醒時及び就眠時に就いて、血清、肺、肝、腎、及び脾の濃度を比較検討した。マウスを就眠させる方法としては、10%フエノバール0.02ccを皮下注射した。それによると、30分で就眠しはじめ、約8時間で覚醒することを確認した。マウスは薬剤投与後、1、2、4、及び6時間で全血採取したのち各臓器をとりだし、その濃度を測定した。測定値は、各マウス5匹の平均とし、表には1g当りの濃度で示した。シンシリンの経口投与量は100mg/kgで行なつた。先ず血清では、就眠時の濃度は、2時間目にピークがあり、その後徐々に減少はするが、6時間後も1mcg以上の高い値を示した。それに較べて、覚醒時の血中濃度は、1時間目に高い値を示したが、2時間目以後は、就眠時に較べて可成り低く、然も二峰性の曲線を描いた。肺では就眠時の方が、はるかに高い濃度を示している。肝では、1時間目、2時間目ではほぼ同じような値を示したが、4時間目、6時間目では、就眠時の方が覚醒時に較べて高い値を示している。

腎では、やはり就眠時の方が、覚醒時に較べて高い値を示した。脾でも同様に、就眠時の方が覚醒時に較べて、高い値を示している。

スタフシリンV腹腔内注射の場合も、経口投与の場合と、ほぼ同様な値を示した。即ち、血清内濃度では、就眠時の方が徐々に減少するのに較べて、覚醒時は経口投与の際と同様に、二峰性のピークがあり、6時間後で殆んど認められなくなっている。

肺では、覚醒時が急速に減少しているが、就眠時では、徐々に減少している。肝でも同様に、1時間目の濃度に於ては、覚醒時の方がはるかに高い値を示しながら、2時間後では急速に減少したが、就眠時の値はざん減しておる。腎においては、経口投与の場合と同様に、就眠時の方がはるかに高い値を維持している。

以上、動物実験においても、経口投与及び腹腔内注射では、就眠時の方が、覚醒時に較べて、各臓器とも、薬剤の維持時間が長く保たれており、人に於ける場合、経口投与の際の毎食前3回、及び就眠前の計4回投与方法は、抗生剤の投与方法として優れているものと考えられる。

筋注の際においても、昼間覚醒時よりも、夜間就眠前の方が、血清及び臓器内濃度の持続がよいと期待され、治療効果上、有意義なことだと考えられる。

尚、覚醒時と就眠時の血清、及び各臓器の濃度の差異が何故示されるかに就いては、腎のクリアランス、その他を行なつて、いまだ少し検討してみたいと思う。