

(71) 泌尿器科領域における Nalidixic acid (WIN-18.320) の応用

(誌 上 発 表)

石神襄次・原 信二・吉田 泰

大阪医科大学泌尿器科

新しい化学療法剤である WIN-18.320 は 1-Ethyl-7-methyl-1,8-naphthyridin-4-one-3-Carboxylic acid の化学構造式をもち、Gram 陰性菌に有効であるという特長を有している。

この化学療法剤の尿路感染症における臨床使用成績は数多く報告されているが、我々も Gram 陰性菌による尿路感染症に使用しうる機会を得たので報告する。

対象は昭和 39 年 1 月より 5 月に至るまで大阪医大泌尿器科外来に訪れるか、または入院した Gram 陰性菌による尿路感染症、即ち慢性腎盂炎 2 例、急性膀胱炎 6 例、慢性膀胱炎 4 例、急性単純性尿道炎 2 例、慢性尿道炎 3 例、その他 1 例計 19 例に使用した。

投与方法は原則として毎食後及び就寝前に 2 錠、1 日 4 g を毎回分服投与した。投与期間は最低 3 日、最高 7 日間使用した。

効果の判定、尿培養の 2 者が消失したものを著効とし、症状は消失したが培養成績で菌陰性化を見なかつたものを有効とし、2 者の消失を見なかつたものを無効とした。

使用成績

19 例の尿路感染症に使用し、著効 9 例、有効 3 例、無効 7 例、有効率 63.1% とかなりの効果を得た。

疾患別治療効果

急性膀胱炎 6 例中 6 例、急性単純性尿道炎 2 例中 2 例と、来院までに化学療法を受けていない新鮮な尿路感染症では全例に著効を認めた。一方すでに現在迄に種々の抗生物質の治療を受けている慢性膀胱炎、慢性前立腺炎、慢性尿道炎においては無効例を示すものが多かつた。

起因菌別治療効果

大腸菌による尿路感染症においては 11 例中 9 例に著効を認めたが、一方変形菌、クレブシエラ菌においては菌消失は認めなかつた。

投与量と治療効果

1 日量 4 g 4 回分服投与群では 14 例中著効 8 例、有効 3 例、無効 3 例、3 g 3 回分服投与群では 5 例中著効 1 例、無効 4 例の成績を得た。このことより 1 日 4 g 4 回分服投与が最適と思われる。

副作用

19 例に使用し、1 例に軽度の悪心を認めたほかは特記

すべき副作用を認めなかつた。大腸菌、クレブシエラ菌、大腸菌、コアグラエゼ陽性ブ球菌に対する WIN-18.320 の最小発育阻止濃度。

1964 年 1 月より 6 月迄に尿路感染症より分離した大腸菌、クレブシエラ菌、変形菌、コアグラエゼ陽性ブ球菌 46 株に対する最小発育阻止濃度を寒天平板希釈法により検討した。結果は大腸菌 28 株においてはその大部分が 6.25~100 mcg/ml、変形菌、クレブシエラ菌 4 株の大部分が 25~100 mcg/ml、コアグラエゼ陽性ブ球菌 10 株の大部分が 100 mcg/ml の部分に存していた。

(72) 小児における尿路感染症の特殊性

江本 侃一・坂本 公孝

熊沢 浄一・石津 又三

九大泌尿器科

小児の尿路感染症は難治性であり再発し易い。その原因として感染、逆流(膀胱尿管逆流)、通過障害が挙げられ、この 3 者の悪循環形成が最も重要な因子として考えられる。九大泌尿器科の過去 10 年間の尿路感染 130 例の内訳で、感染症を惹起し易い基疾患、特に尿流通障害を約 1/3 に証明した。初発症状は大多数は膀胱刺激症状を自覚しているが、乳児期に不明熱、中毒症状などを経過しているものが多い。小児の尿中細菌数は 10^5 /cc 以上のものは感染を有するが、感染例 39/6 例 (15%) は 10^3 /cc 以下で成人より低い価で感染症を示しているものもある。感染起炎菌は大腸菌が大多数で、血中抗体価は幼児の場合は成人のそれよりピークが高く、かつ早期に現われる。

逆流現象は慢性症では高率に発見できる。また急性症にもみられるが、後者は治療により簡単に消失する。従つて小児尿路の感染症の治療に当り、早期に完治させるよう努力し、前記の悪循環を断ち切ることが必要と思う。

(73) 最近 6 年間の急性淋疾について

附 蛍光抗体法による淋菌の検出

斎藤 豊一・山本隆司・福島修司

虎の門病院泌尿器科

斎 藤 功

東京都交通局病院泌尿器科

当院開設以来の男子急性淋疾患患者は総数 85 例であり、各年度別男子外来患者総数の 1.1% から 2.7% までである。

これらの患者のうち、大部分の例について、膿の淋菌培養をおこなつた。培地は栄研の淋菌培地を用い Candle

jar 法である。淋菌の判定は (1) 感染機会があり、定型的臨床症状を有し、(2) 白血球の中にグラム陰性の双球菌が集族し、(3) 培地上に定型的なコロニーがあり、それがグラム陰性の双球菌のものであり、(4) オキシダーゼ反応が陽性のものを一応淋菌と判定した。

結果は淋菌のみを得たものか、淋菌と他菌とを混合して培養出来たものかが、71 例中 57 例あり、80.3% の成功率である。検鏡ではグラム陰性双球菌を証明しながら培養陰性か、他菌のみしか証明出来なかつた失敗例が 14% 20 例ある。

培養し得た淋菌を各抗生物質について、その感受性の検査した。Disc の周辺の阻止円が 5 mm 以下のものを耐性とし、以上のものを感性とした。結果は 33 年、34 年は 7 例の少数であるが、凡ての抗生物質に対して感受性を示した。35 年では P, SM, CM に対して耐性が見られ、36 年以降は TC, EM に対しても耐性を示すものが見られた。しかし同一症例の菌について見れば大部分が 1 剤についての耐性であり、2 剤以上に耐性を見たものは少く、3 剤以上のものはない。6 年間の合計についてみると、P については約 30%、SM では 40% の耐性菌があり、EM は最も感性が高く 10% 以下の耐性である。KM については 37 年から検査を始めたが、37% しか感性を示していない。

治療は各抗生物質を適宜使用して、大部分の症例を比較的短時に治癒し得たが、十分な治療を行なつたにもかかわらず、治癒し得なかつた症例が 7 例あり、8.2% ということになる。治療薬剤では Phenoxy Ethyl Penicillin が最も再発率が高く、一旦は消失した淋菌が服用中に再び出現したものもあり、本剤は淋疾の治療には不向きといつてよいかも知れない。再治療にはそれぞれ抗生物質を適当に考慮することにより、治癒せしめることが出来た。

1939 年 DE BORD は性器、結膜に化膿性炎症をおこし、形、染色、コロニーが *Neisseria* に似ているが、糖分解その他で *Neisseria* と異なる双球菌を発見し、Mimeae と命名した。1945 年 DEACON は始めて P 抵抗性の淋疾から Mimeae を分離し、SCOTT & MAHONEY, GANGAROSA & CARY, SVIHUS *et al* 等も同じく Mimeae 尿道炎を発見して、P に対して耐性を示したことをみとめ、淋疾と考えられる尿道炎で P が無効のものについては Mimeae を考えるべきであり、塗抹標本の所見のみで淋疾と決定してはならぬとまでのべている。

Mimeae 尿道炎の頻度は SVIHUS によれば通常の診断法では淋疾としか考えられぬ 34 例のうち Mimeae は 22 例もあつたといひ、SANDERS 等は 80 例中 6 例 (7.5%) であるという。

我々のここに得られたものが糖分解をおこなっていないのであるから、全部が淋菌とはいひ得ないかもしれない。

そこで淋菌に特異的に反応する蛍光抗体をウサギ血清より作成し、各種の細菌について検討した結果、淋菌にのみ特異的に反応することを確認、これを臨床材料に應用してみた。材料は 5 つの各病院から得た急性淋疾と診断された 71 例より得られた標本であつて、全例にグラム染色、蛍光抗体法を実施し、35 例には培養を行ない、糖分解により淋菌を同定し、比較した。

培養で淋菌の検出し得た 23 例中 22 例が蛍光法で陽性であり、1 例が陰性であつた。淋菌が培養出来なかつた 12 例中蛍光法陰性は 11 例で之も 1 例の不一致であり、35 例中 33 例 94.3% の一致率を見た。グラム染色と蛍光法を比較した結果ではグラム陰性双球菌のみられた 61 例中蛍光法陽性が 54 例、陰性が 7 例で、グラム陰性双球菌のみられなかつた 10 例中蛍光法との一致 9 で 17 例中 63 例 88.7% の一致率であつた。

培養とグラム染色間の関係は、陰性双球菌の発見された 27 例中、培養陽性 21 例、発見されなかつた 8 例中 2 例は培養により証明されており、一致率は 35 例中 27 例 77.1% で 1/4 は不一致ということになり、グラム染色のみで淋菌と判定することの疑義を感じしめるものがあつた。

(74) 蛍光染色法による組織内細菌の動態 (続報)

蛍光抗体法との比較

上 田 泰・田 所 博 之

山 県 正 夫・島 田 甚 五 郎

慈恵医大上田内科

感染症において組織内細菌の消長を知ることは感染症の発生機序や治癒機転を解明する 1 つの重要な糸口である。われわれは従来よりグラム陰性桿菌に対しても優れた染色性を示す対比蛍光染色法を用いて各種感染症の組織内における細菌の動態について検討を加えてきた。特に慢性腎盂腎炎の約 60% に細菌を証明し、更に *Bacillus* は Micro-abscess を形成し易いことを実証した。

他方、免疫組織学の立場から組織内細菌の動態を追究する方法として蛍光抗体法が盛んに用いられるようになってきた。KASS や SANFORD らは実験的腎盂腎炎ラットの腎組織内細菌の動態を経時的に追究し報告している。

これまでわれわれが用いてきた対比蛍光染色法でみられた組織内の黄色に輝く微小体が細菌であるという直接

の証明がなされていない。一方、蛍光抗体法は色調が淡く不鮮明で、特に非特異反応が存在するため時として特異反応か否かの判定が困難な場合が多い。

そこで以上の2つの問題を検討するため対比蛍光染色法と蛍光抗体法の2つの染色法を用い比較検討を試みた。

実験は被検菌種に *E. coli* O-111 株を用い、Rabbit にて抗血清を作成し、実験動物に Rat を用いた。蛍光抗体法は間接法を用い蛍光抗体液には SYLVANA の Sheep anti-rabbit globulin fluorescein conjugated を使用した。

第1段階として塗沫標本にて検討した。両者を比較してみると対比蛍光染色法は蛍光抗体法にくらべはるかに鮮明で色調も強く細菌が一つ一つはつきりと証明出来る。

次いで実験的感染症をラットの腎および肝に起し検討した。

蛍光抗体法によると細菌は淡い黄緑色に光り、組織は淡い緑色の固有蛍光として観察される。

一方、対比蛍光染色法を連続切片に用いてみると蛍光抗体法でみられた同じ部位に黄色に輝く微小体として観察された。このことより対比蛍光染色法でみられた黄色に輝く微小体は細菌であることが証明された。

蛍光抗体法で組織内細菌を観察する場合、細菌が個々に観察される場合は問題はないが1つの菌塊として観察される場合にはたして細菌か否かの判定が困難である。そのような場合対比蛍光染色法を同一切片または連続切片に応用することにより容易に識別できる場合が多い。すなわち重複染色にて観察すると細菌は橙黄色に光り細菌は一つ一つ鮮明に証明される。

以上の実験により対比蛍光染色法でみられた黄色の微小体は免疫学的に細菌であることが実証された。

さらに蛍光抗体法で問題になつている非特異反応は対比蛍光染色法を重複して用いることによりその判別が容易となる。

また蛍光抗体法では組織は淡い固有蛍光としてのみ観察され、細菌と組織との関連を見ることは困難である。このような場合、対比蛍光染色法を併用するとその関連が明瞭に観察される。

以上、組織内細菌の動態を追求する場合、対比蛍光染色法および蛍光抗体法をそれぞれ単独に用いるよりは両者を併用する方がより正確に観察出来る。

(75) 実験的腔トリコモナス症に関する研究

徳田源市・青河寛次・元林 篤
京都府立医大産婦人科

T. vaginalis 感染成立機序解明のため、猿の腔内に *T.*

vag. を接種し、感染成立と hormone との関係を調べた。

研究方法及び成績

月経の認められる4匹(A, B, C, D)の猿を使用した。体重は1.5~2.6 kgである。*T. vag.* 接種時、外陰部を清拭し、ピペットで $20 \sim 50 \times 10^5/\text{ml}$ の *T. vag.* 浮遊液を0.5~1.0 cc 腔内に注入した。使用した *T. vag.* は4 FM 株及び外来で分離した栗駒株である。検査時、腔分泌物はピペットにより0.5 cc の生食に稀めて採取した。虫体検査は検鏡により、陰性の場合は培養によつた。Glycogen 指数は BEST の Carmin 染色法、角化係数は RAKOFF の迅速法、pH 検査には東洋濾紙製 pH 試験紙を使用した。*T. vag.* 感染成立は、接種後5日経過した腔分泌物中に、運動性ある虫体を認めた場合とした。

T. vag. 接種前、Glycogen 指数の平均値は A 10.3, B 10.6, C 11.0, D 6.5 であつた。感染成立後、その値は全例低下し、0 近くを示した。同時に白色漿液性の腔分泌物の増加流出を認めた。感染1カ月経過しても、虫体消失の傾向が見られないため、Metronidazole 0.1 mg 投与による内服治療を毎日行なつた。治療開始後、4日目に4匹中3匹に、10日以後は全例に虫体消失を認めると同時に Glycogen 指数は A 10.9, B 12.3, C 27.0, D 13.3 に上昇した。

角化係数は、値の変動が大きく、全体として感染成立と同時に、わずかに低下し、治療と共に上昇した。

pH は C を除き A, B, D それぞれ接種前 6.0, 5.6, 6.0 より感染1カ月後には 7.0, 7.6, 6.4 と上昇し、治療と共に 6.2, 6.0, 6.2 と下降している。

次に副腎皮質ホルモン投与と Glycogen 指数及び *T. vag.* 接種との関係をみるため、Hydrocortisone 3 mg/日連日注射したが Glycogen 指数に変化なく、角化係数はやや上昇したが pH には認むべき変化は見られなかつた。注射開始後 5, 6 日目 10, 12 日目 *T. vag.* 接種したが感染は成立しなかつた。

次に去勢猿の Glycogen 指数と estrogen 注射及び *T. vag.* 接種との関係を見ると、去勢後、Glycogen 指数は A 22.5, B 13, C 17 から漸次減少し 25 日目に1~3の間に低下した。Estradiol benzoate 0.1 mg 連日注射後、1週間でその値が夫々 11, 8, 21 に上昇し、透明で粘稠な腔分泌物の増加が全例にみられた。同時に *T. vag.* 接種したが感染成立しなかつた。

余り粘稠な分泌物が多いために estradiol benzoate を 0.05 mg に減量し注射したが失敗に終つた。

その次に A, B に連日夫々 estradiol 1,000 mcg, 10 mcg を注射し注射開始後5日目に *T. vag.* を接種した接種後4日, 9日目に運動性ある虫体を認めた。接種時 Glycogen 指数は A 5.3, B 7.7 であつた。

去勢後の角化係数と estrogen 注射との関係は認められなかった。

同じく pH に関しても特に変化をみなかつた。

T. vag. 接種時 Glycogen 指数と感染成立との関係を見るに、特別な関係は認められなかった。

以上 *T. vag.* 感染成立に成功したのは、無処置の場合と去勢後 Estriol 注射した場合とである。Estradiol で感染せず、Estriol で感染したことは、理解に苦しむ所であるが、今後この点に就き検討してみる予定である。

(76) *Trichomonas vaginalis* の核酸分画への ^{32}P -Incorporation に及ぼす抗原虫性物質の影響

松下光延・湯浅充雄
京都府医大産婦

Trichomonas vaginalis (以下、*T. v.* と略) に対する抗原虫性物質の作用機序には不明の点が多い。

我々は無菌培養 *T. v.* を用いて ^{32}P の *T. v.* 核酸分画への Incorporation を観察し、同時に抗原虫性物質が ^{32}P -Incorporation に及ぼす影響を観察した。*T. v.* の核酸分画は LE-PAGE の方法によつた。

我々の実験条件では *T. v.* の増殖の Peak は 24 時間であり、RNA, DNA Fraction への ^{32}P -Incorporation の Peak も 24 時間であつた。

一方 Metronidazole 1 mcg/ml の添加は *T. v.* の増殖を著明に抑制し、RNA, DNA Fraction への ^{32}P -Incorporation も著明に抑制された。

Pipera-nitrothiazole 2 mcg/ml の添加でも *T. v.* の増殖は抑制され、RNA, DNA Fraction への ^{32}P -Incorporation も著明に抑制された。

一方 Trichomycin 2.5 u/ml の添加は *T. v.* の増殖を著明に抑制するが、RNA, DNA Fraction への ^{32}P -Incorporation はほとんど抑制されなかつた。

又、Azalomycin-F 5 mcg/ml の添加は *T. v.* の増殖及び核酸分画への ^{32}P -Incorporation をほとんど抑制しなかつた。

この結果、Metronidazole, Pipera-nitrothiazole の如きニトロ化合物には共通の作用点があることが推定されるが、これらの薬剤が *T. v.* の核酸代謝のどの段階を阻害するのかは不明であり、目下 ^3H -Thymidine, ^3H -Uridine を用いる Autoradiograph によりこの点を究明中である。

(77) Metronidazole による *Trichomonas vaginalis* 感染の化学療法 (その 5)

(誌上発表)

徳田源市・青河寛次・松下光延
元林 篤・湯浅充雄・東 義隆
京都府立医大産婦人科

河 井 寛
国立舞鶴病院

Metronidazole に対する *Trichomonas vag.* の耐性獲得に関し、*in vitro*, *in vivo* で以下の知見をえたので報告する。

a) 試験管内耐性獲得実験

T. vaginalis 4 FM 株を被検株とする 48 時間培養恒量継代法により、その最小発育阻止濃度を追求した。これによると、40 代継代までの間、*T. vag.* の M.I.C. は 0.5~2.0 mcg/ml で全く変化を示さなかつた。

b) 動物実験による生体内耐性獲得実験

T. vag. 4 FM 株の原株と Metronidazole 接触 30 継代株のマウス感染力を比較した。即ち、接種後のマウス生存率をくらべると、5 日後：原株—60%，Mn 接触株—80% であり、10 日後：原株—40%，Mn 接触株—0% であるから、Mn 耐性による感染力の変動は両群に殆んど差をみとめないと思われる。

c) 臨床分離新鮮株の感受性

最近分離した新鮮 *T. vag.* の Metronidazole 感受性は、原株と殆んど変化をみとめなかつた。

(78) Nitrofurantoin 誘導体による *Trichomonas vaginalis* 感染治療に関する研究 (その 2)

(誌上発表)

青河寛次・松下光延・元林 篤
湯浅充雄・小畑 義・藤井英子
京都府立医大産婦人科

Trichomonas vaginalis (*T. v.*) 感染治療に関し諸種の Nitrofurantoin 誘導体の治療評価を決定するため、以下の実験を行なつた。

a) 試験管内抗菌力

Z-Furan・Panfuran・Panfuran-S・Furazolidone・Furaltadone・Nitrofurantoin など、現在抗ト剤以外の目的で市販されている Nitro 基製剤では、Panfuran-S が <1.25 mcg/ml の M.I.C. を示しすぐれている。