

症例が投与開始後 3~6 日で緑膿菌の消失がみられた。次に著効を呈した前立腺膿瘍症例を示す。

症例は 56 才男子、前立腺肥大症例で膀胱鏡検査施行後 39~40°C の発熱、悪感戦慄、頻尿と排尿痛を来す様になった。直腸診では前立腺の右葉が腫脹し、波動が認められ触診で黄褐色の膿分泌をみた。前立腺膿瘍の診断で直ちに Cephaloridine 1 日 1g の投与を行なつたが下熱せず、尿及び膿の培養で緑膿菌である事が判明した。感受性試験では KM にやや感受性、CL に感受性がある事が示された。KSM 1 日 2g の投与を行なつた所下熱と共に臨床症状の改善がみられた。

緑膿菌以外の尿路感染症に使用した場合には *E. coli* の感染による症例 No. 1 では尿所見の著明な改善がみられ、*E. coli* と *Proteus* の感染による症例 No. 4 では *E. coli* の消失がみられた事から、*E. coli* の感染に対しても有効の場合がある様である。症例 No. 9 の *Citrobacter* に対しては自・他覚所見の改善はみられなかつた。

副作用としては Lot No. 7 の製品を使用した症例では発熱と注射部位の疼痛が著明であつた。個人差はあるが注射部位の疼痛は存在する様である。食欲不振、悪心、嘔吐を来したものが 4 例にみられた。

血液所見は 6 例に投与前後に検査を行なつたが、赤血球数と血色素量の変動はなく、白血球は 1 例に上昇をみた以外正常値に回復する傾向がみられた。血液像には変化はみられなかつた。

肝機能として投与前後のチモール混濁反応、亜鉛混濁反応、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT の変化をみたが何れも変動は殆どみられなかつた。

尿中蛋白、投与中一過性に軽度陽性となつたものが 5 例にみられたが、これは更に症例を重ねて検討したいと考えている。

血中尿素窒素値はやや上昇を来したものが 3 例にみられた。

総括並びに結語

緑膿菌感染による尿路感染症 15 例に対して KSM を使用した経験から、従来治療が極めて困難であつた緑膿菌感染症に対して KSM は極めて有効である事が判明した。副作用として食欲不振、悪心、嘔吐及び注射部位の疼痛を訴えるものが少数例にみられた。

〔追加〕 (31) 立花 暉夫 (大阪府立病院内科)

秋田 (" 中検)

緑膿菌感染症としての、(1) 火傷後の広汎な皮膚感染創、(2) 大腿骨髄炎に伴つた瘻孔、(3) 慢性中耳炎、(4) 冠硬化症に伴つた膀胱炎、(5) 脊髄炎、直腸膀胱瘻に伴つた腎盂腎炎の計 5 症例を Kasugamycin

により治療した。投与方法は局所投与 ((1), (2)) 又は筋注 1g/日又は 2g/日 ((3), (4), (5)) であり、投与期間は 4 日より 3 週間におよんだ。凡ての例に著効ないし有効であつた。副作用としては、主として、筋注後の局所痛のみであつた。筋注 3 週後の検血、検尿、肝機能、腎機能検査所見は投与前と変らなかつた。なお、検出せる緑膿菌に対する Kasugamycin の MIC は 25~50 mcg/ml であつた。

〔追加〕 (31) 高安久雄 (東京大学泌尿器科)

緑膿菌による尿路感染症 9 例に対する Kasugamycin の治療成績を示す。副作用中発熱、疼痛のあつたものは特殊のロット番号のもので、その他には発熱、疼痛はない。急性感染症には劇的に奏効するが、留置カテーテルをおいたものでは短期間では効果のないものがある。しかし、第 5 例の膀胱憩室例 (留置カテーテル) では術前投与で緑膿菌は消失し、術後再現した緑膿菌に使用し好成績を取めた。その期間は約 1 カ月使用した。

(32) 尿路感染症とメタンサルフォン酸 コリスチンナトリウム

河田幸道・内藤政男・近藤 賢

関東労災病院泌尿器科

脊損患者に合併する慢性尿路感染症の治療成績を改善する目的で、各種薬剤の治療効果を臨床的に検討して来たが、今回はコリマイシンを使用した成績について述べる。

慢性尿路感染症を有する脊損患者の尿中より分離した細菌の検出頻度を見ると、起炎菌としての意味が少ないと考えられるブドウ球菌を除くと、変形菌、大腸菌、緑膿菌の順で分離頻度が高く、就中変形菌は約 24% を占めている。これらの分離菌の各種薬剤に対する感受性を、昭和ディスク・直接法で測定すると SX、PC、SM の 3 剤には 90% 以上が耐性を示し、又 CP、TC にも昭和 38 年度後半よりは 90% 以上が耐性、KM には約 70% が耐性、COS には昭和 39 年度前半までは約 50% が、昭和 39 年度後半からは約 60% が耐性となつている。

18 株について測定した COM の最小発育阻止濃度でも 13 株が 1,000 mcg/ml 以上の高度耐性を示し、殊に脊損患者から多く分離される *Proteus* では 8 株全例が 1,000 mcg/ml 以上となつている。しかし、*Pseudomonas* の 2 株は夫々 3.9 mcg/ml 以下及び 7.8 mcg/ml と、よく感受性を保っている。

このように、脊損患者の慢性尿路感染症は腎機能、膀胱機能障害、尿路通過障害の存在と云うような宿主側の

悪条件に加えて、細菌側から見ても多剤高度耐性菌が多く、混合感染が多いこと、菌交代現象が頻発することなどもあつて、その治療は極めて困難である。

脊損患者 10 例について、COM 200 万単位 1 回筋注後の血中、尿中濃度を測定すると、血中では 2 時間後平均 6.6, 6 時間後平均 4.2 mcg/ml, 尿中では 2 時間後平均 32.6, 6 時間後平均 20.1 mcg/ml であつた。これに対し、COM 200 mg 1 回内服では血中では全例検出不能、尿中では 10 例中 5 例に排泄を認めたが 2 時間後平均 16.6, 6 時間後平均 20.8 mcg/ml とかなり低い値であつた。

COM に感受性を有する 14 例に COM 200 万単位 6 日間筋注を行ない 5 例に効果を認め、35.7% の有効率を得たが、これは感性薬剤としての KM 1 g 6 日間筋注の効果に匹敵するものである。

しかし、メタコリマイシン 800 mg, 分 4, 6 日間の内服では感受性群 5 例、耐性群 9 例の合計 14 例中、感受性を有する 1 例に効果を認めたのみで、脊損患者の慢性尿路感染症には急性症に用いた場合の如き好結果は得られなかつた。

更に試験管内実験で確認されているプロテウスに対するサ剤と COM との相乗作用を臨床的に検討する目的でプロテウス群 4 例、非プロテウス群 4 例、計 8 例にサルファメチゾール 3 g 7 日間内服後、更に 2 日間サルファメチゾール 3 g 内服と COM 200 万単位筋注を併用してみたがこの方法では併用効果は認められず、更に投与方法、投与量等について検討する必要があると思われる。

第 5 群) グラム陰性桿菌

(33) 主として肺感染症より分離したグラム陰性桿菌の各種薬剤に対する感受性

中村 隆・松本 慶蔵
齋藤 順治・荒井 澄夫
東北大学医学部中村内科

既に肺気腫を中心とした慢性呼吸器感染症につき、喀痰内細菌叢を長期間定量的に培養し、その疾患の病原を決定する方法としての有用性と、特に肺気腫で主体菌(他菌よりいつも 10^2 /ml 以上多く 2 カ月以上に亘り分離される菌)が出現し、この主体菌がグラム陰性桿菌で肺気腫の弱毒感染の因となつている事も発表して来た。

此度の研究は、主体菌たりうるグラム陰性桿菌を慢性呼吸器感染症より主として分離し、この菌の各種薬剤感受性を明らかにする事と、同一人で長期に亘り出現する

グラム陰性桿菌の出現の機作と、耐性比較によりその耐性遺伝学研究上の糸口を掴まんとする 3 つの目標のもとに行なわれた。

対象疾患：慢性肺気腫 13 例、気管支喘息(感染型) 3 例、慢性気管支炎 1 例等、計 48 症例で分離グラム陰性桿菌は *E. coli* 46, *Klebsiella* 16, *Pseudomonas* 15, *Cloaca* 14 等計 99 株である。

使用抗生剤：PC-G, PE-PC, AB-PC, SM, CM, TC, KM, CL, NA の 9 剤である。

薬剤耐性：*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Cloaca* につき述べる。但し PE-PC に対しては殆ど全例 100 mcg/ml < の MIC であつた。

(i) *E. coli* : 46 株中 CM に対しては 39, TC に対しては 40 株 100 mcg 以上の MIC であり略耐性菌となつている。耐性化は SM に対するものがこれにつき 50 mcg/ml 以上 39 株である。PC-G, CL, CM には 31 mcg, 12.5 mcg, 6.2 mcg に頂点をもつ山として両方に分布している。NA は 12.5~25 mcg が中心で、AB-PC では 2~8 mcg/ml に殆どが分布している。

(ii) *Pseudomonas* (15 株) : NA, KM, PC-G, AB-PC, CM に 50 mcg の MIC であり、6.2 mcg MIC は CL に 1 株、12.5 mcg MIC は CL, SM, TC に各 1 株づつであつた。

(iii) *Klebsiella* (15 株) : 前 2 者に比し、著しく幅広い分布を示す。SM, NA, KM に 2 峰性、CM, TC に 3 峰性の分布が推定される。SM に 3.1 mcg, TC に 6.2 mcg, CM に 3.1~6.2 mcg, KM に 3.1 mcg 中心の感受性の高い山が認められた。

(iv) *Cloaca* (14 株) . *Klebsiella* に似た幅広い分布を示す。SM : 6.2 mcg ; CL : 6.2 mcg ; AB-PC . 16 mcg ; TC : 6.2 mcg ; KM : 3.1 mcg ; CM : 6.2 mcg に高感受性側の頂点がある。

次に慢性肺気腫 3 例、気管支拡張症 1 例につき同一人での分離グラム陰性桿菌の経時的薬剤感受性を、投与抗生剤、Steroid 剤投与との関連で検討した。

その結果：CPE 例では *E. coli* の分離が多く SM, TC, CM の 3 剤耐性菌が多いが、感受性変動は KM が一番大きく、NA, CL がこれにつぐ。1 例 Prednin 投与で *E. coli* 耐性の全体的に変動した症例があつたが、再び以前の状態に戻つた。

気管支拡張症では緑膿菌が分離されたが、PC-G, AB-PC, NA, SM, CM には全く感受性変動なく、CL, KM, TC 順に変動が見られた。以上から菌により一定の変動形式が示唆された。

(34) フリードレンデル桿菌 (クレブシエラ) 肺炎の7症例と実験的考察

村上精次・池本秀雄・中沢信八
山内英士・多田昌弘・萩谷 嵩
鈴木秀雄・渡辺一功・寺田文夫
順天堂大学第一内科

先に我々は2回に亘つて本学会に於てクレブシエラ肺炎5例について剖検所見及び2, 3の実験結果を報告したが、この度は更に症例を加えクレブシエラ肺炎の7例と、クレブシエラ敗血症の2例について臨床的に考察を試みると共に2, 3の実験を行なつたので報告する。

症例は急性型3例, 慢性型4例, 敗血症2例で急性型は全例短時日で死亡し, 慢性型は現在治療中であり, うち1例は肺アスペルギロームを併発している。敗血症の2例は急性骨髄性白血病と胆道癌の末期に感染したもので前者では4種重複感染を惹起している。

症状では発熱, 喀痰が殆どの例にみられ, 胸部レ線像では, 急性型の2例に大葉性肺炎の像が認められ, 3例に気管支肺炎, 2例に肺膿瘍の像が認められた。

症例8の白血病の末期感染の1例では血液培養にて *Klebsiella* と *E. coli* が, また舌, 咽頭, 食道上部よりカンジダを純培養の如く認められた。

また剖検による組織所見より肺にムコール, 食道にカンジダを認めた。

ディスク法による薬剤感受性試験では KM, Colistin, PB に感受性あり, TC, CP, 次いで SM の順で効果が認められる。Demethylchlor TC (DMCT) と各種抗生剤とを使い静菌作用を検査した所, DMCT, PB, KM などとくに抗菌力が認められ, 殊に DMCT で完全発育阻止濃度は 1.1~4.6 mcg/cc で強力な静菌作用が認められた。

試験管内実験では薬剤感受性があるにも拘らず急性型は全例死亡, 慢性型も強い機能的, 器質的障害を残すことにより薬剤の滲透性を病巣の粘稠な滲出物が妨げるものと考え, N-アセチル, L-システインナトリウム 20 mg/cc を加えた KM の倍数稀釈系列と加えない KM の倍数稀釈系列を作り, 静菌作用を比較したが両者の間に差は認めなかつた。

また α -キモトリプシン 1 mg 添加による KM のクレブシエラ殺菌作用についても検討したが, とくに効果を認めなかつた。

肺に病変を認めた症例の菌株2株と, 肺に病変を認めない菌株1株を使い各群6匹のマウスの腹腔内 0.3 mg/cc の菌浮遊液 0.2 cc を注射し3日後肺の変化を調べた

所, 肺病変を認めた症例の菌株によつては肉眼的に 2/6 宛肺炎の像を認め, 逆培養にてクレブシエラを証明した。然も肺病変を起さない症例の菌株によつては肺に全然変化を認めなかつた。

次にエーテルで麻酔したマウスの胃内に太田株 3 mg/cc の菌浮遊液 0.25 cc に注入し, 2時間後, 6時間後, 12時間後, 24時間後, 48時間後, 96時間後, 168時間後と時間を追つて殺りくし, 肉眼的に肺の変化を調べ, また培養検査を行ない併せて病理組織学的変化を追究した。

その結果, 肉眼的にも組織学的にも 48時間後に最も強い変化が認められた。

クレブシエラによる急性肺炎は今日の化学療法 of 進歩にも拘らず死亡率は 50% を越える難治な感染症であるが, 治療効果が低い理由の1つとして病巣における粘稠な滲出物が薬剤の滲透を妨げるものと考えられ, この点を更に追究し次回に報告したいと考えている。

(35) 緑膿菌眼感染症に対する治療

(誌上発表)

三国政吉・小林茂孝・大石正夫
田中幹人・林日出人・周田茂雄
新潟大学眼科

肺炎球菌感染によつておこる匍行性角膜潰瘍は, その重篤な点で大事な眼疾患の1つであるが, 化学療法 of 進歩に伴い容易に治癒し又少くなつて来ている。これに代つて近年耐性ブドウ球菌や緑膿菌によるものが多くなつて来た。就中緑膿菌による角膜潰瘍は極めて急激に進行する重篤な疾患である。

私共の教室において過去 1~2 年間にみられた緑膿菌性眼疾患の治療成績を述べ, 本症に対する Colimycin S の投与法について小実験を行なつたので以下に報告する。

I. 臨床成績

臨床例は匍行性角膜潰瘍 8 例, 急性結膜炎 2 例及び眼窩膿瘍 2 例の計 12 例である。これらに対し, Colistin, Colimycin S, CM-succinate 及び KM 等を投与した。

症例 1~4 の 4 例の匍行性角膜潰瘍には眼局所に Colistin 2 万 u/cc 点眼及び軟膏点入に, 1日 200 万 u 筋注を行ない, 10~30 日の治療により全例角膜潰瘍は速やかに縮少し, 角膜溷濁を残して治癒している。症例 5~7 の角膜潰瘍 3 例には Colimycin S 5 万 u/cc の点眼及び 1日 200 万 u 筋注を行なつた。1例著効, 2例有効の成績で視力も増進している。症例 8 の角膜潰瘍は, はじめ Colistin を投与したが症状改善がみられず, 分離緑

膿菌の感受性試験で Colistin 抵抗性, CP, TC に好感受性を示したものである。よつて CP 点眼に CM-Succinate 1 日 1g 筋注を行ない治療 20 日で角膜白斑を残して潰瘍は消失している。

症例 9, 10 の急性結膜炎はいずれも生後 5 日, 4 日の新生児に発症したもので, 1 例は結膜に偽膜形成がみられた。Colimycin S 点眼並びに 1 日 20 万 u 筋注により数日後眼脂消失, 結膜所見も改善された。

症例 11, 12 は眼球摘出後の眼窩膿瘍で, うち 1 例はブ菌との混合感染である。Colimycin S と KM との併用により分泌物は著明に減少し, 眼瞼腫脹発赤も消失している。

以上, 12 例中副作用は全くみられなかつた。

II. 分離緑膿菌感受性

検査した全 10 株中 9 株は Colimycin S の 50~250 u/cc (4~20 mcg/cc) に感受性を示した。その他 KM, SM 及び TC に感受性を示すものが多くみられた。症例 8 の 1 株は Colimycin S に >500 u/cc 抵抗性であつた。

III. Colimycin S の眼内移行

体重 2kg 前後の家兎に Colimycin S 50 万 u を筋注した際, 血中濃度は 30 分後 peak 値 720 u/cc に達し 8 時間後も測定可能であつた。しかし前房水内への移行は <10 u/cc であつた。

1% 液 5 回点眼後も前房水内移行は証明できなかつた。50 万 u/cc 0.5 cc 結膜下注射では 30 分後に 92 u/cc の前房内移行が認められ, 1 時間後 peak 値 128 u/cc に達し 3 時間迄移行を示した。

同量結膜下注射後 1 時間の眼組織内濃度は, 結膜に最高で 19,796.7 u/cc を示し, 次いで外眼筋 7,579.9 u/cc, 網脈絡膜 2,307.9 u/cc, 強膜 2,072.6 u/cc, 角膜 836.1 u/cc 及び虹彩毛様体 500.5 u/cc の順で, 水晶体, 硝子体には移行を認めなかつた。

従つて緑膿菌性眼化膿症に Colimycin S を投与するには, 点眼や結膜下注射等による局所療法を主とすべきであると考えらる。

(36) 病巣分離緑膿菌の血清型と薬剤耐性について

徐 慶 一 郎

関東通信病院臨床検査科

街 風 喜 雄

産婦人科

三 辺 武右衛門

耳 鼻 科

当院において 1964 年 5 月下旬より 12 月初旬に亘り,

39 名に及ぶ緑膿菌による新生児中耳炎並に結膜炎 (3 名のみ) の多発を経験し, その臨床細菌学的検査成績につき, 第 11 回本学会関東支部総会, 並に, 第 38 回日本細菌学会総会において発表を行なつた。その後多発の原因究明をかねて, 近年増加の傾向にある緑膿菌感染症の実態を明かにする目的で, 当院臨床各科 (産婦人科, 耳鼻科, 泌尿器科, 外科, 小児科など) の病巣材料から本菌の分離培養同定を試み, また, これらの菌について, 血清学的型別と, 薬剤耐性の検索を行ない, 両者の関連性について検討した。その結果, 分離された 147 株の緑膿菌は, 何れも次の諸性状を具えるものであつた。即ち, 1) KLIEGLER 培地上では (-/-), 2) チトクロームオキシダーゼ (+), 3) インドール (-), 4) M.R. (-), 5) V.P. (-), 6) クエン酸利用 (+), 7) ブドウ糖分解 (HUGH LAIFSON 培地) 好氣的 (+), 嫌氣的 (-), 8) 運動性 (SIM 培地) (+) であつた。しかし, 色素産生能 (KING A 及び B 培地) は株により差が認められ, Pyocyanin, Fluorescein, Pyorubin の何れかの色素産生があるものは KT 型 (新生児流行株と同型菌に対する仮称) 47/53=89.7%, その他型別可能株 (1~8 型) 16/29=55.2%, 型別不能株 38/65=58.5% の割合に認められ, KT 型菌では色素産生率が高かつた。

次で, VERDER ら (1961) による O 凝集反応検索の結果, 147 株中 82 株 (55.8%) が型別可能で, KT 型 53 株, 1 型 6 株, 2 型 6 株, 3 型 1 株, 4 型 6 株, 5 型 2 株, 6 型 4 株, 7 型 2 株, 8 型 2 株が型別された。KT 型株は, 流行の見られた産婦人科以外では, 耳鼻科 12, 小児科 3, 外科 2 であり, 耳鼻科中耳炎患者材料から多く検出されたことは, 本型菌の耳に対する起病性と関連を考えると興味がある。なお泌尿器科分離 22 株が型別不能なことが目立つた。

新生児病巣分離菌株の薬剤耐性パターンは既報の如く, SM 100<, KM 100< の耐性, CM (10~30), TC (10~30), コリマイシン (10~30), ポリミキシン B (3~10) であるが, 菌分離当初ディスク法により行なつた SM, CM, TC に対する耐性パターンは, 型による特異性が認められ, 血清型別可能だつた 56 株につき, 分類整理してみると, KT 型菌は SM (-), CM (+), TC (+) パターンのもの 36 株中 30 株で著明に多く, 残り 6 株中 2 株を除き, SM 耐性を示した。反之, KT 型以外の型別可能株では, 何れも, SM に対し, 多少とも感性を示し, SM 100 mcg 耐性を示したものは 22 株中 2 株に過ぎなかつた。新生児流行株検索に際し, 分離当初, 薬剤耐性パターンから, 流行株が推定され, 血清型別検査の結果, 同型菌であることが証明されたことは, 注目すべき所見であつたと考えられる。

(37) 近年、病的材料から分離されたグラム陰性桿菌の感受性分布について

古屋 暁一・篠田 備子
国立東京第一病院

近年、多剤耐性のグラム陰性桿菌による感染症が増加する傾向にあるが、私どもはその動向を知る目的で、過去3年間(昭和37年4月1日~40年3月31日)に当院中央検査室に集積した各種の病的材料から分離したグラム陰性桿菌1,720株のすべてについて、SM, CP, TC, SF, KM, CLの6種の薬剤に対する感受性を3濃度 Disc 法でしらべ、その分布状態を観察した。卍および卍を感受性、+および-を耐性と一応定めた。病的材料の主なものは、尿、胆汁、喀痰、膿および分泌液、その他である。

〔結果〕1) 菌種別分離率は、緑膿菌564株(32.8%)、次いで大腸菌444株(25.9%)、*Klebsiella* 261株(15.2%)の順で、*Proteus*, *Cloaca*, *Citrobacter* はいずれも6~7%で、その他は一括して6.9%程度の検出率であつた。2) 尿から分離した776株では、緑膿菌32.6%、大腸菌31.4%が最も多く、胆汁からの223株では大腸菌43.6%、*Klebsiella* 30.6%が目立ち、緑膿菌は僅かに9株であつた。喀痰からの287株では緑膿菌が46.0%で最も多く、*Klebsiella* 24.4%がこれに次いだ。膿および分泌液は材料として単一性を欠くが、緑膿菌40.5%、大腸菌21.7%、*Klebsiella* 13.4%、*Proteus* 9.1%の順の分離頻度であつた。3) 1,720株の感受性パターンから、これを耐性剤数別にみると、4剤耐性株が最も多く519株(30.2%)、次いで5剤耐性346株(20.1%)であつた。6剤すべてに耐性のものは65株(3.8%)で、すべてに感受性を示したものは159株(9.2%)であつた。4剤および5剤耐性株のうちでは緑膿菌が最も多く、それぞれ42.9%、67.1%であり、6剤すべてに耐性を示した65株では大腸菌26株、*Klebsiella* 14株、緑膿菌10株、その他となつており、また、6剤すべてに感受性の159株では*Klebsiella* 95株、次いで大腸菌58株、*Cloaca* 19株、その他の順であつた。4) かりに4剤以上耐性株を多剤耐性とする、それは930株(54.1%)であつて、全体の過半数を占めるが、これを腸内菌科の菌に限つてみると、それは458株(41.3%)で半数弱となる。同様に5剤以上を多剤耐性とする、全体では23.9%であるが、腸内菌科だけでは15.1%である。グラム陰性桿菌とひとくちにいっても、緑膿菌の占める比率が全体を強く左右する。5) 5剤耐性株(6剤中1

剤感受性)346株の菌種別・感受性薬剤別分布をみると、CL感受性株が最も多く76.7%、次いでKMの17.9%であるが、前者の81.9%は緑膿菌が占めている。腸内菌科の5剤耐性株113株についてみると、KM感受性が52.2%、CL感受性が42.5%である。KM, CL以外の薬剤に単独に感受性の菌株は極めて少く、SMが2~3%で僅かに目立つ。6) 4剤耐性(2剤感受性)株519株では、KM・CLに感受性を示すものが54.8%で過半数を占め、次いでSM・CLの18.6%である。腸内菌科293株に限ると、KMを含む2剤に感受性のものが274株(93.6%)で、CLを含む2剤に感受性は220株(75.1%)であつた。KM, CL以外の2剤感受性株は全体で1.9%である。

(38) Colistin と Sulfisomezole の *Proteus* 菌に対する併用効果

小野 沢 陽 蔵
東北大学鳥飼内科
熊谷 勝 男・石田 名 香 雄
東北大学細菌学

SF, CLの*Proteus*菌に対する併用効果はすでに我々のみならずHERMAN, TURNER等によつても確立された事実であるが、その作用機作の本態にまで及んだ事はなお発表されていない。我々の実験結果から明らかになつた事は、

1) SF単独で発育阻止作用を示す*Proteus*菌に対してのみこの併用効果が認められ、SFの効かぬ菌にはこの併用効果を認め難い。

2) 通常、SFの作用はあくまで静菌的なものであり、CLの作用は殺菌的、溶菌的である。そしてSF・CLの併用効果の最終像は殺菌的、溶菌的であるので、この最終効果はCL本来の作用によるものと思われる。

3) SFの静菌効果は薬剤を加えた後、分裂を4回くり返してから初めてその効果が明瞭に示される。SF・CLの併用効果像もこのパターンに従う。又いま0タイムにSFを単独に加えておけば、CLの投与は菌が4回分裂をくり返すまでの期間中であれば何時加えても全体で4回の分裂が終了してから併用効果としての殺菌及び溶菌効果が認められてくる。更にSFを単独投与してから、菌が4回の分裂を終了後CLを加えた場合には直ちに殺菌及び溶菌効果が認められた。

4) CLを最初に加えておき、一定時間以内にSFを加えれば、併用効果は認められるがその効果はSFを加えてからの時間に左右され、CLを加えてからの時間には左右されない。但しCLを単独投与後2時間以上を経

過してから SF を加えてももう併用効果は認められない。

5) すると SF が菌の如何なる metabolic pattern をかえ、そのため *Proteus* 菌の CL に対する感受性を生じせしめたのか考える必要がある。併用効果を示すために必要な lag period (4 分裂の間) に、PABA を加えれば、たちまち併用効果としての溶菌は見られなくなる。従つて併用効果を現わすためには SF が継続して 4 分裂の間維持される事が必要である。これに対し CL については前述した様に SF 3 時間処理菌に CL を加えると直ちに溶菌が見られる事から CL の作用の発現には細胞増殖の期間は不必要である事が分つた。

6) SF 効果が PABA の添加により回復する機作を考慮して見ると、SF により菌の葉酸合成が阻止され、そのためテトロヒドロ葉酸欠乏による C_1 転移反応阻害が起き、methionine, serine, hetaine, cholamine, choline 等の合成が阻害され、その後の lecithine, cephaline 等の phosphatides の合成も阻害されるものと考えられる。本実験においても、methionine, serine, hetaine の三者さえ揃えば PABA と同様 SF 効果を阻害し、或いは SF-CL 効果も阻害し得る事が判明した。従つて SF の作用で phosphatides の合成阻害が *Proteus* 菌に起り、この事が CL 本来の殺菌及び溶菌効果の発現を許す様になると言うのが現在の結論である。

〔追加〕 (38) 川俣 順一 (阪大微研)

元来その薬剤単独あるいは、その濃度では効果を発揮し得ないような薬剤を併用することによつて抗菌効果が見られることのあることは興味あり且つ重要なことと思う。私共は、元来無効である大腸菌とアクチノマイシンの系にコリスチンの微量を作用せしめることによって、大腸菌に対するアクチノマイシンの効果の発現されることを報告している。コリスチンと他の抗生物質との併用についても目下検討中である。

〔座長発言〕 (33)~(38)

柴田 清人 (名市大第一外科)

以上の演題のまとめを述べる。

我々臨床家が病巣又は病的材料より得られるグラム陰性桿菌はその毒力、寒天培地に簡単に培養出来ると言うこと、更に頻度の点からも大体大腸菌、変形菌、緑膿菌、肺炎桿菌 (クレブジェラ) の 4 つが問題になると思う。抗生剤に対する感受性調査の上から選択すべきものは緑膿菌以外のものには KM, CP, AB-PC, Cephaloridine, Colistin, TC 等であり、緑膿菌に対しては Colistin であり、今日、市川博士御発表の Kasugamycin は我々の大いに期待するものである。

(39) Gram 陰性桿菌感染症にかんする 研究 続報

(誌上発表)

上田 泰・松本文夫・中村 昇

斎藤 篤・野田一雄・大森雅久

古屋千鶴子

東京慈恵会医科大学上田内科

われわれが分離した腎盂腎炎の原因菌はほとんどがグラム陰性桿菌であり、*E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Citrobacter* 等であり、中でも特に *E. coli* が多く、全体の 76% をしめている。

尿路感染症患者に対する血清抗体価の上昇は WILLI-ANSEN 等の報告もあるが、われわれは腎盂腎炎患者より分離された *E. coli* が原因菌であることを確認する目的で、腎盂腎炎患者 19 例、すなわち急性型 8 例、慢性型 11 例について KAUFMAN の方法により血清 O 抗体価を測定し、正常人 24 例についても同様の実験を行ない比較した。

正常人の血清 O 抗体価は、全く上昇せぬもの 15 例、25 倍が 9 例であり、急性腎盂腎炎患者はこれよりやや高く、50 倍 2 例、100 倍 1 例が認められる。これに対して、慢性腎盂腎炎患者の血清 O 抗体価は 50 倍以下 2 例であり、他の大部分はあきらかに上昇を示している。このことは今後充分注目すべきことであると考えられる。

腎盂腎炎患者より分離した *E. coli* 70 株の各種抗生剤に対する感受性を測定すると、SM, TC, CP に対して 100 mcg 以上の耐性株が 30 数株認められ、3 剤耐性株も数株認められる。AB-PC には数株の耐性株を認めるが、CL では 12.5 mcg 以下である。KM, Nalidixic acid に対しては耐性株を認めない。

Cephaloridine に対してはほとんど耐性株を認めないが、Cephalothin には少数の耐性株を認めている。

以上われわれは腎盂腎炎の原因菌の 1 つである大腸菌に関連した 2, 3 の問題についての検討成績を報告する。

(40) 外科領域に於ける Gram 陰性桿菌について 第 2 報

(誌上発表)

加藤 剛美・深見 武志

斎藤 道夫・藤井 修照

名古屋市立大学第一外科

(主任：柴田清人教授)

近年外科領域に於ける多剤耐性グラム陰性桿菌感染症の増加にかんがみ第12回化学療法学会総会に於て、病巣より分離せる大腸菌の諸性状について報告した。今回は、1) 興味あるグラム陰性桿菌感染症例について、2) 外科的感染巣より分離せるG(-)桿菌の各種抗生剤に対する感受性分布、3) 分離せる多剤耐性緑膿菌、変形菌の各種消毒剤、色素剤及び水銀製剤に対する感受性について、4) G(-)桿菌(大腸菌、変形菌、肺炎桿菌)による実験的手術創感染の抗生剤に対する態度、について検討を加え、2, 3の知見を得たので報告する。

II) 臨床例

症例1 生後37日♀, 先天性胆道閉塞症, 術後腹膜炎。

先天性胆道閉塞症の下に胆嚢十二指腸吻合術を施行した患者で、術後小腸の多発性穿孔による腹膜炎を起した。腹水中より緑膿菌を検出したが、現在用いられている全ての抗生剤の何れにも感受性を示さず、KM 1日200mg 9日間、CM 1日200mg 4日間、MPI-PC 1日250mg 12日間投与を受けたが死亡した症例である。ここ2~3年来、緑膿菌が臨床細菌学上の問題となり欧米の文献にも緑膿菌の感染による新生児腸管穿孔の報告が見られるが本症例はこれに該当するものとする。

症例2 生後9ヵ月♂, 先天性鎖肛。

鎖肛にて生後直ちに人工肛門を造設、生長を待つて9ヵ月目に腹会陰陰式肛門形成術を施行した患者であるが、肛門部手術創に感染を起し、膿より順次G(+)球菌と変形菌、大腸菌、緑膿菌を検出、何れも抗生物質に対する感受性は鈍く、経過が遷延し、肛門部瘢痕狭窄のために再三手術を要した症例である。近年抗生物質を始めとする化学療法、麻酔、輸液、術前術後の管理等の進歩により、新生児、乳児、高齢者にも積極的に手術がなされるようになったが、これ等の患者は抵抗力が弱く、菌交代現象などの理由で緑膿菌等のG(-)桿菌の感染が優位を占るとこれが抗生物質に耐性を示すために難治性の局所又は全身性の感染を惹起して、治療が著るしく遷延するものである。

III) 外科的感染症の病巣より分離せるグラム陰性桿菌とその抗生剤感受性

我々が各種外科的感染症112例の病巣より分離したG(-)桿菌は、大腸菌64株、変形菌21株、緑膿菌21株、肺炎桿菌6株である。その分離せる菌の各種抗生剤に対する感受性を寒天平板稀釈法で測定した結果は大腸

菌、変形菌ではKMに対し感受性株69%, 57%, CMに70%, 43%, SMに58%, 29%, TCに56%, 23%の順序である。肺炎桿菌ではKM感受性株82%, SM67%, TC, CM50%の感受性株があり、KMは大腸菌、変形菌、肺炎桿菌の3者を通じて耐性獲得が最も少ない。しかし緑膿菌ではKMに全ての株が耐性を示して居り、僅かにCLに比較的感受性が見られるのみである。

IV) 抗生剤多剤耐性緑膿菌、変形菌の一般消毒剤、水銀製剤に対する感受性

病巣より分離した多剤耐性変形菌7株、緑膿菌9株の一般消毒剤、色素剤、水銀製剤に対する感受性を、抗生剤感受性 *Proteus vulgaris* を用いて比較検討した。使用した薬剤はエチルアルコール、ヨードチンキ、ヒピテン液、クレゾール石鹼液、メチレンブルー、ゲンチアナバイオレット、昇汞、マーゾニン、マーキロクローム、酢酸第II水銀を使用した。その結果は変形菌ではクレゾール石鹼液、メチレンブルーに対して感受性株に比し、5~10倍の差異が認められ、水銀製剤に対しては10~100倍の差異が認められた。緑膿菌では被検9株間では、クレゾール石鹼等の一般消毒剤、色素剤には阻止濃度にはほとんど差は見られないが、水銀製剤に対しては10~100倍の差が認められた。これは多剤耐性G(-)桿菌が同時に水銀製剤やある種の消毒剤に耐性を有する事を示すもので、外科手術に際し消毒剤の選択には慎重吟味を要する。

V) 次に分離したG(-)桿菌より大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌を選びモルモットを使用して感染発症実験を行ない、発症に要する最少菌数と、混合感染の際の菌の推移、抗生剤に対する態度を観察した。その結果は大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌の最少発症菌数は各各 10^6 , 10^6 , 10^5 , 10^8 各オーダーであり、大腸菌との混合感染例では各々 10^6 , 10^6 , 10^5 各オーダーとなりいずれも発症例では6日後2種類の接種菌が培養された。大腸菌 10^8 オーダー接種創に感受性をもつKM 25mg/kg局所投与すると発症は防止されるが、KM耐性緑膿菌と混合感染では大腸菌は死滅するが緑膿菌は生残り感染は防止出来ない。以上、モルモットを使用して感染症より分離したG(-)桿菌による感染発症実験を行ない最少発症菌数を決定した。混合感染では菌相互の相乗作用も又逆の拮抗作用もない。大腸菌と緑膿菌の混合感染にKMを投与すると、大腸菌は死滅するが緑膿菌は生存し発症する。