

主題 A-5 グラム陰性桿菌

第1群

(69) 患者分離多剤耐性エルトール菌から感性 *Shigella*, *Salmonella* への接合による多剤耐性の伝達

五島瑛智子・桑原章吾
東邦大学医学部微生物学教室

1964年～1965年にフィリピンで流行したエルトールコレラ患者から分離した。約1,500株のエルトール菌の薬剤感受性をしらべた中から、4剤耐性(TC・CM・SM・SA)の株が見出された。この株をDonorとして、感性の赤痢菌、およびゲルトネル菌に、接合による耐性伝達実験を行なった。

実験方法は腸内細菌における伝達実験法に準じ、選択培地にはSS培地に2%の白糖を加えたものを用い、両伝達にはカザミノ酸を含む半合成培地に2%の白糖を加えて使用した。

ビブリオから腸内細菌への耐性伝達頻度は株によつて多少の差はあるが、大部分は 10^{-7} ～ 10^{-8} で、選択薬剤(CMおよびTC)による頻度の差はみとめられなかつた。出現した耐性集落の薬剤耐性は、CM選択の場合、集落のすべてがCM・TC・SMの3剤に高耐性を示した。しかしTCで選択したのものでは、大部分の集落は3剤耐性を示したが、少数のものはTCだけが高耐性で、CM・SMの耐性が伴わないものがみとめられ、このような集落の出現率は、recipientが*Salmonella*のときに多かつた。

伝達をうけた株の耐性は、*Shigella*ではほとんど安定である。しかしCMで選択した場合の耐性が全く安定に保たれるのに、TC選択の場合は継代中にTCの耐性のみが残つて、CM・SMの耐性の失なわれるものが少数みられた。*Salmonella*は*Shigella*にくらべて耐性の維持が悪く、CMで選択したものでは6代の継代ではほとんどが原株と同程度の感受性にもどつてしまう。しかしTC選択の場合はTC耐性だけが保たれる。

耐性をうけつた*Shigella*から、感性エルトール菌へ両伝達を行なうと、 10^{-6} ～ 10^{-8} の頻度で耐性集落の出現を見る。しかしこの集落の大部分は1代の継代で耐性を失ない、少部分の耐性維持株でもDonorと同様の高耐性を示すものはなく、中等度耐性を保つのみである。そしてこれもまた継代によつて感性化する。

以上の成績から、自然耐性エルトール菌の耐性は、腸内細菌と同じR因子によるもので、自然状態においても腸内細菌から耐性因子をうけとる可能性が想像される。

そして耐性をうけつたビブリオは、多くは速かにその耐性を失なうが、稀にはかなり長い間、その耐性を維持する株もあると考えられる。

(70) 乳児糞便中の腸内細菌の薬剤耐性とR因子について

藤井良知・市橋治雄
紺野昌俊・八森啓
東京大学分院小児科

乳児の急性消化不良症およびコントロールとしてそれ以外の主として健康乳児の糞便から分離した大腸菌、クレブシエラなどについて、その菌数および耐性パターンについて、比較検討を行ない、さらに一部についてR因子の保有状況を調べた。

乳児の細菌の分離方法は、SS培地、ドリガルスキー培地などを使用して定量培養し、さらに各種薬剤が含まれた培地にレプリカし、耐性パターンの異なるものを抽出した。

糞便中の細菌数を検討してみると、急性消化不良症の乳児では、一般的に総菌数は 10^7 ～ 10^8 程度であるが、変形菌、緑膿菌、ブ菌の検出率も高かつた。殊に基礎疾患を有するものにみられた。基礎疾患を有しない、急性消化不良症の乳児では、総菌数は 10^7 程度であり、コントロール乳児と大差はなかつた。しかし、コントロール乳児で、変形菌、緑膿菌、ブドー球菌の検出率は低値であつた。

次に、耐性の多いSA, SM, CP, TCの4剤について、耐性型をみると、急性消化不良症例で、大腸菌では51例で124株の耐性型の異なる菌が検出され、クレブシエラでは52株の耐性型の異なる菌が検出された。この傾向は、コントロールでもほぼ同様の傾向であつた。

これらのうち、両グループとも感性菌は1株もなく、ことにSA, SM, CP, TCという4剤耐性菌が非常に多く検出された。

大腸菌の耐性分布を、急性消化不良症と、コントロール群で、SM, CP, TC, KMについて調べると両グループともほとんど一致した。

大腸菌の年度別に、1964年度までに調べたのと、1966年度とで耐性分布を調べると、1966年度の方が耐性型が多く、やはり増加の傾向を示している。

クレブシエラについて、急性消化不良症と、コントロール群との間における各種薬剤に対する感受性を比較すると、これも大腸菌と同様にほとんど変化はなかつた。

このように乳児の糞便中の大腸菌、クレブシエラがほとんど耐性菌であるということがわかつたが、生後のいかなる時期に定着するのかをみるために、生後3日目～

7日目の新生児について、その細菌叢を調べると、すでに耐性型をもつた大腸菌、クレブシエラが検出された。そのうち1例からは SA, SM, CP, TC を伝達する R 因子も検出された。

最後に R 因子の保有状況についてであるが、大腸菌 K-12 を Recipient として調べたところ、大腸菌で 46.8%、クレブシエラで 40% に R 因子をもっていることがわかり、しかも SA, SM, CP, TC の 4 剤耐性を伝達するものが最も多いということがわかった。

以上、乳児糞便中の大腸菌、クレブシエラは、すでに多剤耐性であり、しかも R 因子を持つていることがわかった。

(71) Acridin orange 超生体染色法によるグラム陰性桿菌の生死判別について

上田 泰・田所博之
山県正夫・嶋田基五郎
恵慈医大上田内科

細菌性腎盂腎炎の原因菌としては大腸菌をはじめグラム陰性桿菌が圧倒的に多い。本症の診断および化学療法の効果判定には尿中細菌定量培養法が優れているが、しかし抗生剤投与中には本検査法を応用できない。

5,000 倍 Acridin orange 超生体染色法によるとグラム陰性桿菌の生死判別が可能で、臨床的に尿路感染症の際の化学療法の効果判定に応用しうるので報告する。

5,000 倍 Acridin orange 超生体染色法によると生菌は緑色、死菌は赤色を呈する。

急性腎盂腎炎患者に Kanamycin 2.0 g/day, Tetracycline 2.0 g/day 投与し、治療前、治療後 4 日目、10 日目、20 日目に尿中細菌定量培養法、尿沈渣、淡染細胞、尿中細菌 Acridin orange 超生体染色法、尿中白血球 Acridin orange 超生体染色法を応用して化学療法の効果判定について検討を加えた。

治療前尿中に 10^6 以上の大腸菌を証明し、尿沈渣で白血球多数証明、淡染細胞は 80% であった。

Kanamycin および Tetracyclin による治療後 4 日目尿中細菌培養されず、白血球 10~20/HPF、淡染細胞 50%、治療後 10 日目では尿中白血球が 8~10/HPF 以外は自覚的にも異常を認めない。治療後 20 日目では 10 日目とほぼ同じ所見を呈した。以上の所見から治療 10 日目で臨床的に軽快したと判定しても不思議はない。

しかし Acridin orange 超生体染色法によつて尿中細

菌を観察すると治療前は 100% 緑色の蛍光を発する細菌を認めるが、治療後 4 日目では赤色を呈する細菌が多数認められる。

治療後 10 日目ではわずかではあるが緑色を呈する細菌が認められ、引き続き化学療法の必要を示唆している。治療後 20 日目にはほとんど生菌を認めず、炎症がほぼ消したことを示している。

慢性腎盂腎炎患者で尿中細菌は常に陰性、急速腎盂造影法、腎血管造影法により一側腎の萎縮を認め、腎生検法を施行、組織学的に検索を行なつたところ、典型的な慢性腎盂腎炎の所見を呈し、蛍光抗体法、対比蛍光処理法で大腸菌を多数間質内に認めた。本標本に Acridin orange 超生体染色法を応用して見ると約 30% は生菌と考えられる緑色の蛍光を呈した。この事実は細菌尿を全く呈さないこの慢性腎盂腎炎症例も腎組織内になおかなり多数の細菌の残存があり、しかも生菌も存在していることを示している。

(72) 最近 5 年間に於けるグラム陰性桿菌の分離頻度と薬剤耐性

森田繁二・高野道子・垂水明夫
名大青山内科
加藤延夫
名大中央検査室
後藤幸夫
名市大岸川内科

近年、各種薬剤に耐性のグラム陰性桿菌感染症が増加の傾向にあり、各方面より注目されている。われわれは、過去 5 年間に名大病院細菌中央検査室で病的材料より分離したグラム陰性桿菌について、材料別の検出頻度およびその薬剤耐性につき検討したので報告する。

その結果

1) 各臓器別の検出菌は尿路系および胆道系感染症では *E. coli* が最も多く *Klebsiella*, *Pseudomonas* がこれに次いだ。呼吸器系感染症では *Klebsiella* が最も多かった。*Pseudomonas* は喀痰および膿汁に比較的多く検出された。

2) 各種薬剤に対する耐性率の年次推移は S, SM, TC, CP, KM いずれも漸次増加の傾向を示した。ことに *Pseudomonas* は各種薬剤に高率の耐性を示す。

3) 多剤耐性は昭和 40 年、41 年において増加の傾向を示した。

(73) 臨床分離グラム陰性桿菌の耐性分布 (その 3)

青河寛次・山路邦彦・金尾昌明

国立舞鶴産婦人科

臨床病巣から分離したグラム陰性桿菌の諸種抗生物質に対する耐性分布を、われわれは Agar-plate 法により追求し、本学会で発表してきた。今回は、1961 年から検索している大腸菌の年間 300 株に対する測定成績のうち、1966 年度分を報告する。

A) 感受性分布の概況:

TC に対しては、1966 年度には 0.8 mcg/ml を peak とするなだらかな丘状分布があり 61 年度より減少し、 $\sim >100$ mcg/ml 濃度は 43.7% と著しい増加をみとめる。

CP には、1.6~3.2 mcg/ml に 50.0% の大きな山があり、これは 61 年度にくらべ、やや減少傾向を示し、一方、 $\sim >100$ mcg/ml に小さな山をみとめ 22.0% へと逆に増加している。

SM には、高濃度域に最も分布の密度が高く、ことに、 ≥ 100 mcg/ml 株が 51.6% であるが、この 6 年間にわたり、全体としては大きな感受性分布の動きをみとめない。

KM には、3.2 mcg/ml を peak とする鋭い 1 相性の分布を示し、1.6~6.3 mcg/ml に 84.3% であり、一方、高濃度域株も極めて稀である。

CL に対する感受性分布もまた著しく良好であり、3.2 mcg/ml を peak とする 1 相性の分布を示し、1.6~6.3 mcg/ml 濃度に 77.7% 相当し、一方、高濃度株は極めて少ない。

AB-PC に対しては、3.2 mcg/ml を peak とする 1 相性の山を呈し、1.6~6.3 mcg/ml に 66 年度: 71.0% 分布し、この 4 年間にほとんど分布の動きをみとめない。しかし $\sim >100$ mcg/ml 濃度株も 8.6% 存在する。

NA には、分布の幅が比較的狭く、1.6~6.3 mcg/ml に 83.0% 相当し、一方、CER に対しては 3.2 mcg/ml を peak とする鋭い 1 相性の山を形成し、1.6~6.3 mcg/ml に 84.3% が相当している。

B) 耐性菌出現率

TC·CP·SM·KM·CL·CER に対しては ≥ 12.5 mcg/ml を、NA·AB-PC には ≥ 6.3 mcg/ml を以て耐性とし、耐性出現率を求めた。

この基準によると、TC: 54.7%, CP: 41.7%, AB-PC: 36.3%, NA: 23.0%, CL: 17.3%, CER: 14.7%, KM: 9.7% である。これは前年度にくらべ、CP, SM 耐性率がやや減少傾向を示し、一方、CL, CER 耐

性率が僅かな増加傾向をみとめた。

C) 多剤耐性

検討した全ての化学療法剤に対し感受性を示す菌株は 28.7% である。

次に、1 剤耐性は、SM 単独耐性を主とした 16.7% であり、これに次ぎ 4 剤耐性の 12.7% である。SM·TC·CP·AB-PC と、NA, CL または CER などとの 5 剤耐性が 8.7% に相当し、6 剤以上耐性も徐々に目立ちはじめている。7 剤耐性には SM·TC·CP·CL·AB-PC·NA·KM 耐性株が最も多いが、8 剤全部に耐性を示す大腸菌は 2.0% にとどまっている。

これら多剤耐性のうち、常に主役を演じているのは SM·TC·CP 3 剤共通耐性株であり、全体の 40.1% を占める。

第 2 群

(74) グラム陰性桿菌に対する各種抗生剤の抗菌力ならびに併用効果について

岸川基明・後藤幸夫・伊藤勝介

小沼 賢・伊藤 誠・梶 泰昭

岡本 靖

名古屋市立大学岸川内科

垂水 明夫

名古屋大学青山内科

私共はグラム陰性桿菌感染症治療対策の一助として大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌の標準株ならびに昭和 41 年度患者分離株に対する試験管内抗菌力を希釈培養法によつて観察するとともに、標準株ならびに患者分離株に対する各種抗菌性物質の併用実験を行ない、臨床的応用を目標として併用効果を検討した結果を報告する。

試験管内抗菌力

15 種の抗菌性物質の標準株に対する試験管内抗菌力はグラム陰性桿菌用の薬剤が大腸菌、肺炎桿菌にはおおむね感受性を示すが、変形菌では CP, NA, PanS が強い感受性を示し、CL には自然耐性がみられる。緑膿菌では CL, GM, PoB, PanS が感受性を示すが、他の薬剤には感受性がみられない。

患者分離の大腸菌 85 株では TC, CP, SM などに高度耐性を示すものが多く、KM にもかなりの耐性がみられるが、AB-PC, CER, CL, GM, NA などは良好な感受性を示す。肺炎桿菌 39 株では大腸菌とよく似た感受性分布がみられる。変形菌 27 株では AB-PC, NA に強い感受性がみられ、CER, GM に比較的感受性を示すものが多い。緑膿菌 34 株では CL, GM, Po-B などに感受性が

多いが、その他の薬剤にはほとんど感受性を示さない。一般に、SM, KM, CP, TC の4剤耐性菌はかなり多いのに反し、AB-PC, CER, CL, GM, NA の多剤耐性菌は比較的少ないが、緑膿菌では非常に多く、緑膿菌対策が大きな問題であることが示唆される。

併用に関する検討

標準菌に感受性を示した各種抗菌性物質について、両剤最低発育阻止濃度以下の倍数希釈系列を作り、各種濃度の組合せにおける発育阻止状況を観察した結果、それぞれの菌に対しかなりの併用効果を示す組合せを認めた。併用効果が大きく認められる組合せのうちで混合薬剤の発育阻止濃度の低いものを選択し、1:1に混合した合剤の標準菌に対する抗菌力を観察した結果、単独薬剤に比し合剤のすぐれた抗菌力がうかがわれる。

次に、患者分離株について同様に併用剤の抗菌力を観察した結果、大腸菌では CL+CP, CL+NA, GM+NA, AB-PC+NA などに、肺炎桿菌では GM+CL, GM+NA, CL+NA, CM+TC などに有効性を認めた。同じく変形菌では AB-PC+GM, GM+NA, AB-PC+KM などに、緑膿菌では CL+NA, GM+NA, PoB+TC などに有効性を認め、4種の菌いづれにも併用効果の期待されるものとして CL+NA, GM+NA があげられる。以上、併用実験の結果については試験管内の効果のみにとられず、臨床面への応用を考慮して判定した。

難治のグラム陰性桿菌感染症、あるいは原因菌不明の重症グラム陰性桿菌感染症に対して適切な併用療法は極めて有意義であり、副作用の軽減、菌交代症発現の防止などにも効果的と考える。

(75) 細菌性腎盂腎炎の化学療法にかんする研究

上田 泰・松本文夫・中村 昇
齋藤 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

内科系感染症の化学療法における抗生剤の選択には感受性と臓器集中度が優先される。今回、われわれは細菌性腎盂腎炎に対する化学療法の薬剤選択について動物実験を行なった。

実験方法：細菌性腎盂腎炎患者より分離した大腸菌中村株(MIC-CER 0.4, AB-PC 50, SM 100 mcg/ml) 3回洗浄浮遊液(菌量 10^8)をウイスター系ラットの膀胱内に注入して Retrograde Pyelonephritis を惹起した。感染6日後、対照群および治療群(CER 20 mg/kg, AB-PC 20 mg/kg, SM 40 mg/kg それぞれ1週間連続投与)に

分け、治療群は治療中止後2日、9日の腎内細菌数を算定し、治療成績を比較検討した。また、同時に各薬剤投与時の血清、腎内濃度を測定した。

成績：感染後5日目(治療前)の腎内細菌数は $10^5/g$ 以上であり、また組織学的にも腎感染を確認した。治療各群とも対照群に比較して細菌数の減少傾向を認めた。すなわち、AB-PC, CER 投与群では両者ともあきらかに低値を示し、前者は $10^4/g$ 、後者は $10^3/g$ の細菌数を算定し、治療効果が認められた。しかし、SM 投与群は治療中止後2日、9日とも $10^5/g$ 前後で、治療前と比較して有意の減少はみられなかつた。

また、各薬剤のラットの血清・腎内濃度と感染菌の MIC との関係は、CER では観察期間中いづれも MIC より高い血清・腎内濃度がえられ、AB-PC では腎内濃度の peak 時のみほぼ MIC に匹敵した。しかし、SM では MIC よりはるかに低値を示していた。

細菌性腎盂腎炎の化学療法では原因菌に対して好感受性を示す抗生剤のうちから高濃度に腎に移行する抗生剤を選択投与することが有利であるが、今回われわれの行なつたラットを用いた大腸菌性腎盂腎炎の検討でも好感受性、腎集中性抗生剤の選択投与がよい治療成果を挙げている。しかし、一方感受性が鈍であっても腎内濃度とその MIC に匹敵する場合にはある程度の治療成績が得られることも推測された。この場合は大量投与の要がある。

(76) グラム陰性桿菌に対する PC-G の応用

石神襄次・福田泰久
齋藤 博・長浜通正
神戸大学泌尿器科

グラム陰性桿菌に対する PC-G の効果は酸や Penicillinase により β -Lactum 環が開環するため無効とされてきた。そこで PC-G の強力な作用を活かすために AB-PC との併用によりその効果を比較検討した。また併せて CER との併用効果をも検討した。測定方法は普通寒天あるいは heart infusion を使用して平板希釈法で、使用菌種は *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* で、併せて臨床成績も報告した。

実験成績

1) AB-PC を倍数希釈にて、それに PC-G 10 u, 5 u, 2 u を各々の濃度の所に添加して *E. coli* に対する最小発育阻止濃度(以下 MIC)を AB-PC 単独の場合と比較検討した。結果は AB-PC 単独群より PC-G 10 u, 5 u, 2 u 添加群のほうが MIC が低濃度に移行する傾向

にあつた。

2) PC-G, AB-PC 両者を倍数希釈し、各々単独および PC-G の各希釈系列に AB-PC の各希釈系列を添加し、*E. coli* 32 株、*Pseudomonas aeruginosa* 16 株に対する MIC を比較検討した。

E. coli 32 株に対しては、PC-G 各濃度に AB-PC 100 mcg 添加では完全に発育阻止され、50 mcg, 25 mcg でも MIC は低濃度に移行し、12.5 mcg 以下の添加によつて PC-G 単独の場合よりそれぞれ低濃度への移行がみられた。緑膿菌 16 株使用例では PC-G, AB-PC 各々単独、併用によつても全て ≥ 100 mcg の完全耐性がみられ併用効果は認められなかつた。

3) PC とほぼ同じ化学構造式を有する CER と併用効果を前法と同じようにして比較検討した。

PC-G 各濃度に CER 100 mcg, 50 mcg 添加では完全に発育阻止され、25 mcg, 12.5 mcg, 6.25 mcg 添加群でもほぼ同じ結果をみ、3.12 mcg 添加群では各株のばらつきをみるが、単独におけるよりも良好であり、同様に 1.56 mcg, 0.78 mcg 添加群でも明らかに併用効果は認められた。

4) 臨床使用成績

主として *E. coli* による尿路感染症例に使用した。疾患別では慢性膀胱炎 7 例、急性膀胱炎 4 例、急性腎盂腎炎 2 例、慢性尿道炎 1 例、膀胱頸部炎 1 例で起因菌は *E. coli* 9 例、gram 陰性桿菌 (菌名不明) 3 例、緑膿菌 1 例、ブ球菌 2 例で投与量は PC-G と AB-PC の比を 2:1 あるいは 1:2 とし、それぞれ経口投与をした。効果判定は、自覚症状、尿所見をもつてし、両者の消失を著効、いずれか一方の消失を有効、両者の存在を無効とした。結果は著効 7 例、有効 5 例、無効 3 例、有効率 80% で菌消失状態よりみれば、*E. coli* は 9 例中 7 例に、gram 陰性桿菌は 3 例中 3 例に、*Staphylococcus epidermidis* 2 例中 2 例、計 12 例に消失している。

副作用は特記すべきものはなかつた。

(77) 病巣由来グラム陰性桿菌の Polymyxin B 感受性

山地 幸雄・高橋 昌己
宮永 嘉隆・留目 優子
日本医科大学細菌
本山 三生
同上臨床検査部

1965 年以降婦人科疾患、1966 年以降の耳鼻科、泌尿器科疾患より分離した約 250 株のグラム陰性桿菌について、Polymyxin B sulfate (PXB) および SM, CP, TC,

KM, NA, CER, AB-PC, CL, GM の 10 種薬剤に対する感受性を測定した。緑膿菌 89 株、大腸菌 77 株、*Klebsiella* 24 株、*Proteus* 群 29 株、*Citrobacter* 23 株を、ペプトン水に 2 代継代し、それらの 10^{-3} 生理食塩水希釈液を、多目的タイピング アパラートを用いて、2 段階希釈薬剤加 HIA 平板に接種し、37°C、24 時間後に判定した。MIC ≥ 12.5 mcg/ml を耐性とした。

緑膿菌は、PXB, GM では 1.56 mcg に、CL では 6.25 mcg に peak を示し、大多数は感受性株であつたが、他の被験薬剤には、90% 以上が ≥ 12.5 mcg の耐性を示した。

大腸菌では、PXB は 0.78 mcg に、GM は ≤ 0.39 mcg に、KM, AB-PC, CER, NA, CL は 3.12 mcg 前後に peak がみられ、これらの薬剤に対しては、80% 以上が感受性株であつたが、SM, CP, TC には 70% 以上の株が耐性であつた。

Proteus 群は、GM ≤ 0.39 mcg, CER 3.12 mcg, SM, CP, KM, AB-PC, NA 3.12~6.25 mcg に peak を示した。PXB, CL には全株 ≥ 100 mcg, TC には 85% 以上が耐性を示し、CER, AB-PC には ≥ 100 mcg の株が 30% 以上あつた。

Klebsiella では、PXB 0.78 mcg, GM ≤ 0.39 mcg, KM, CER, CL 3.12 mcg, NA 6.25~12.5 mcg に peak がみられ、各々に対し 70% 以上が感受性株であり、SM, CP, TC, AB-PC には 65% 以上が耐性を示した。

Citrobacter は、PXB 0.78 mcg, CL 1.56~3.12 mcg, GM ≤ 0.39 mcg に peak を示して、70% 以上が感受性株であつた。SM, CP, TC, KM, CER, AB-PC, NA に対しては 80% 以上が耐性株であつた。

SM, CP, TC, KM に対する耐性との関連を検討したところ、緑膿菌は 4 剤耐性 97%, 3 剤耐性 2.2%, 1 剤耐性 1.1% であり、CER, AB-PC, NA には、4 剤および 3 剤耐性株のほとんどが耐性であつたのに反し、CL には 4 剤耐性株の 11%, PXB には 3 剤耐性株の 2.2% のみ耐性がみられた。

大腸菌では、4 剤耐性 6.4%, 3 剤耐性 57%, 2 剤耐性 5.2%, 1 剤耐性 11.6% で、それらの株における耐性は、PXB, CER には他の薬剤にくらべて少なかつた。

Proteus 群では、4 剤、および 3 剤耐性が各々 17%, 2 剤、1 剤耐性が各々 31% あり、それらの株はすべて、PXB, CL にも耐性であつた。

Klebsiella では、4 剤耐性 17%, 3 剤 49%, 2 剤 13%, 1 剤 8.3% で、それらのうち少数のみが PXB, CER に耐性であつた。

以上の所見のうち注意すべき点は、PXB は CL にくらべて耐性株が少なく、この傾向は特に緑膿菌において

著るしかつたことと、PXB は *Proteus* 群以外では、0.78~1.56 mcg に著明な MIC の peak がみられた点である。

(78) グラム陰性桿菌に対する Polymyxin B の臨床応用

青河寛次・金尾昌明・石原政芳
国立舞鶴産婦人科

抗生物質 Polymyxin B の臨床意義を再検討するため、臨床分離株の耐性分布、並びに、試用成績を 2, 3 追求めたので報告する。

A) 感受性分布の現況

1965-66年に臨床分離したグラム陰性桿菌：249株に対する Polymyxin B 感受性を、agar-plate 法により検索した。すなわち、本剤は、従来から *Pseudomonas* に対し良好な感受性を有することが知られているが、われわれの検索した 52 株についても、12.5 mcg/ml に 36 株が感性を示し、6.3~12.5 mcg/ml に 77.6% が分布した。

Escherichia coli : 100 株に対しては、このうち、57 株が 3.1 mcg/ml の MIC をみとめ、1.6~12.5 mcg/ml に全体の 93.0% が分布した。

Klebsiella pneumoniae : 50 株に対しては、35 株が 3.1 mcg/ml の MIC であり、3.1~6.3 mcg/ml に 80.0% が分布した。

これに反し、*Proteus* : 47 株のうち、43 株が $\geq 1,000$ mcg/ml の MIC であつた。

前記と同一の *Pseudomonas* に対する諸種抗生物質の感受性を累積曲線により表現すると、Gentamicin, Colimycin と共に本剤のすぐれた性状がわかり、さらに、*Pseudomonas* だけでなく主なグラム陰性桿菌に対しても良好な感受性を示すことが上述成績から明らかとなつたわけである。

B) 試用成績

次に、Polymyxin B を抗療性感染症：5例に局所投与して、すぐれた治療効果をえた。すなわち、

子宮頸癌末期で膀胱腫瘍を有するため慢性膀胱炎を反復する症例に、種々な化学療法を行なつたが期待した効果をえず、分離菌の感受性良好な Colimycin 投与も無効に了つた。本例は、腎機能不全を呈していたため、Polymyxin B 1回 50 mg の膀胱内注入をこころみた。投与 2日後には、尿混濁の著しい改善をみとめた。尿か

ら分離した *E. coli* は 3.1 mcg/ml、*Pseudomonas aeruginosa* は 25 mcg/ml の MIC であつたが、これらは投与 6 日後には完全に消失した。

本例以外に、子宮癌に併発した場合や、腎機能不全があり薬剤の全身投与を避けるべき場合、などの慢性膀胱炎 3例に対し、本剤を局所投与して、いずれもみとむべき効果をえた。

また、子宮癌術後の放射線潰瘍に緑膿菌による感染を伴う 1例では、1 mg 軟膏分布で有効だつた。

C). 結 び

Polymyxin B は、大腸菌・緑膿菌・肺炎桿菌など、諸種のグラム陰性桿菌に対しすぐれた感受性を示した。また、抗療性尿路感染や全身投与が不可能な感染症に対し、本剤を局所投与して、みとむべき効果をえた。

(79) 耳鼻咽喉科領域 2, 3 のグラム陰性桿菌感染症に対する Polymyxin B sulfate の臨床応用

高須照男・馬場駿吉・横井 真
間宮 敦・近藤 登
名古屋市立大学耳鼻科

最近われわれは Polymyxin B sulfate を耳鼻咽喉科領域数種グラム陰性桿菌感染症に局所応用し、見るべき効果を上げ得たので、その成績について報告した。

すなわち 1 ml 中に本剤 5 mg を含有する溶液を調製し、中耳疾患には耳浴、副鼻腔疾患には Proetz 氏置換法または Nebulizer. 上顎全摘術後創には散布し、局所応用を行なつた。治療対象は細菌学的検索からグラム陰性桿菌感染症と断定し得た慢性化膿性中耳炎 16 例、慢性副鼻腔炎 29 例、上顎全摘術後感染症 2 例、計 47 例であつた。治療効果を疾患別にみると、慢性化膿性中耳炎 62.5%、慢性副鼻腔炎 48.2% の治効率であり、上顎全摘術後緑膿菌感染症は 2 例とも著効と判定され、これらを総合した治効率は 55.3% であつた。検出菌種別にみると緑膿菌検出例に比較的好結果を得た。

副作用は、副鼻腔局所応用例 1 例に粘膜刺激症状を呈したものをみたが、他には何ら副作用を認めなかつた。また緑膿菌 30 株、肺炎桿菌 20 株、変形菌 16 株、大腸菌 5 株の本剤に対する感受性を平板寒天希釈法で測定した成績では、緑膿菌 27%、肺炎桿菌 25%、変形菌 81%、大腸菌 40% の耐性出現頻度を示し、緑膿菌、肺炎桿菌に優れた抗菌力を有することを知り得た。

第3群

(80) 最近尿より分離した緑膿菌の各種
抗生物質に対する抗菌価と血清型
別との関係

田中 英・中沢 進・斎藤 誠

岡 秀・佐藤 肇

東京都立荏原病院

実験に供試した緑膿菌は小児の便より分離(S 41. 6以降)した 100 株である。

感受性測定の方法は平板希釈法により、接種菌液は Brain heart infusion で1夜(約18時間)培養したものの 10^{-3} 液を使用した。各種薬剤は 100 mcg/ml から 2倍希釈で 0.39 mcg/ml までの9段階濃度とし Heart infusion 寒天を用いた。

ただ、このように多くの菌株について、しかも数種の抗生物質の感受性を調べることは、かなり煩雑であり、時間と労力を必要とするので、私達は白金耳の代りに予め滅菌した“ようじ”を用いて使い捨てにすること、菌液を凝集板のホール(1枚に80穴)を使用することにより、かなりの労力を軽減することが出来た。

感受性の判定は菌液接種後 37°C で 18 時間培養した後に行ない発育を阻止した最低濃度をもつて感受性値とした。

総括的にみると Polymyxin B 0.78~25, Gentamicin 0.78~12.5, Colimycin 1.56~50 mcg/ml で、かなりの抗菌価を示したものもあるが Aminobenzyl-PC, Nalidixic acid, Cephaloridine の効菌力は弱い。また、個々の菌株の各種薬剤に対する態度が異なるということは他の細菌の場合と同様である。

血清型別と抗菌価との相関であるが、凝集血清については伝研の本間教授にお願いした。

緑膿菌の場合、凝集価の容易に上らないものがあること、100 株の型別には、かなりの血清量を必要とするなどの理由で、実施にかなり手間どつたのであるが、加えて加熱抗原の菌量が不十分で確実な判定を行ない得ない菌株があつたため、これら一部の型別から抗菌価との相関を求めることは困難であつた。

そこでさらに多くの菌株についての型別とともにつきぎの機会に報告させていただく予定である。

(81) 緑膿菌に対する実験的化学療法

中沢昭三・金森政人・堀田章代

三好知子・目片 勇

京都薬科大学微生物学教室

Colistin sulfate (CL), Polymyxin B sulfate (PL), Gentamicin sulfate (GNT), Kasugamycin sulfate (KSM), Aminoglycoside sulfate (AMS) の *in vitro*, *in vivo* の評価を同一条件にて検討した。まず MIC については教室保存の 3 株および 東大伝研本間教授分与の 18 株に対して実施し CL, PL はほとんど 3.13 mcg/ml を中心とした感受性を示し 1.56~6.25 mcg/ml の範囲内であつた。GNT はほとんど前 2 剤同様の 3.13~6.25 mcg/ml であるが 1 株に >100 mcg/ml 他の 1 株が 12.5 mcg/ml とやや耐性株も認められた。KSM は全株 250 mcg/ml であつた。AMS はほとんど 62.5~250 mcg/ml でありその他には >16,000 mcg/ml が 2 株認められた。抗菌力に及ぼす諸因子の影響では CL, PL, AMS は pH 5.0~9.0 の間で MIC の変動はほとんど認めないが GNT では 6, 7, 8 で一番良い感受性, KSM では pH 9.0 で著しく増強 15.6 mcg/ml となる。人血清蛋白 5~50% の影響では GNT, KSM は全く受けず CL, PL, AMS では 25~50% でやや感受性の低下が認められた。接種菌量では 10^4 ~ 10^8 の間でいずれの抗生物質も影響を受けた。次に *in vitro* 耐性獲得状態の観察では 37°C 24 hrs を 1 世代とし 15 世代(継代)行なつたところ KSM, AMS, GNT の耐性化はほとんど同程度で段階的上昇を示し CL, PL では全く耐性化は認められなかつた。次に交叉耐性では CL と PL 間, GNT と AMS 間に交叉を認めた。最後にモルモット実験的緑膿菌感染症に対する皮下注射での効果をこれら薬剤の ED₅₀ と LD₅₀ の比、すなわち $\frac{ED_{50}}{LD_{50}}$ = 化学療法係数で求めて見た。その成績は CL 0.14, PL 0.14, GNT 0.25, KSM < 0.05, AMS 0.41 となり KSM が最も有効量と急性毒性との差がひらいていた。次で CL, PL が全く同一成績を示し、次で GNT, AMS の順となつた。

(82) グラム陰性桿菌(とくに緑膿菌)

による術後感染症の研究

中尾純一・酒井克治・奥山宣夫

大阪市立大学医学部第2外科学教授

(主任:白羽弥右衛門教授)

1962 年から 1966 年にいたる 5 年間の術後創感染症は、8.6% から 13.0% で、その起因菌として発見されたグラム陰性桿菌は、4.3% から 7.0% を占めている。