

第17回化学療法学会総会一般演題要旨 I

期 日 昭和44年4月24~26日
 会 場 大阪厚生年金会館
 会 長 大久保 晃(関西医大教授)

G-1~10 サルファ剤作用機序

G-1) Sulfidizoleに関する研究(その1)

(誌上発表)

青河寛次・石原政芳
 金尾昌明・北仲美智江
 国立舞鶴病院産婦人科

Sulfisomezole(SN)にJodの附加された新しい Sulfa 剤である 4-Iodo-5-methyl-3-sulfanilamido-isoxazole (SN-J)に関する一連の研究のうち、その吸収・排泄につき次の成績をえた。

a) 単回投与の血中濃度・尿中排泄

SN-J 0.5g・1.0g・2.0g 1回内服時の血中濃度を、健康婦人で津田氏法により測定した。血中濃度の Peak level は各群それぞれ 7, 13, 24 mg/dl 前後で、いずれも4時間が Peak time である。その後、血中濃度の低下は比較的緩慢であり、72時間後にもなおみとめられた。

尿中排泄は、12時間までに36%、24時間までに58%の排泄率であり、120時間後にもなお若干検出できた。

次に、各種 Sulfa 剤の血中濃度の比較を、健康婦人6例につき、Cross over test でこころみた。すなわち、SN-J : 1.0g, Sulfadimethoxine 1.0g, Sulfamethopyrazine : 0.8g, SN : 2.0g, Sulfamethomidine : 1.0g, Sulfamonomethoxine : 1.0g, 1回内服時の成績では、SN-J がほぼ Dimethoxine 型の血中濃度を持続することをたしかめ、その1回投与量が1.0g見当であると推定しえた。

SN-J の血中濃度測定時の Acetyl 化率は、4時間値：11.3%、12時間値：14.3%、24時間値：15.2% である。

b) 連続投与の血中濃度・尿中排泄

SN-J を初回 1g 及び 2g, 次回より 0.5g 及び 1g ずつを毎 24 時間間隔で4回、計5日間連続投与した。初回投与の血中濃度の Peak level に比し、次回投与時にはやや低下したが、しかし第3日以降は第2日にほぼ等しい Level である。

また、連続投与の尿中排泄の推移も、単回投与にほぼ

等しい傾向である。

G-2) Sulfidizoleに関する研究(その2)

(誌上発表)

青河寛次・石原政芳
 金尾昌明・北仲美智江
 国立舞鶴病院産婦人科

Sulfidizole に関する一連の研究のうち、その臨床価値を明らかにするため、急性膀胱炎に対する Sulfidizole (SN-J) と Sulfisomezole(SN) との治療効果、並びに副作用の比較を行なった。

投与対象は、単純性炎症で、発病以来化学療法を受けていない患者各群 30 例を来院順無作為割付けにより Double blind method でえらび、SN-J は初回 1g, 以後 0.5g ずつ 24 時間毎投与、SN は初回 2g, 以後 1g ずつ 12 時間毎投与し、8日間内服させた。ただし、8日間投与で症状改善の傾向のあるものは、さらに8日間ひきつづき投与した。

このうち、分析対象は SN-J 群 : 22 例, SN 群 : 24 例で、有効例は 59.1%, 66.7% である。また、両群内に、副作用の相異はなかつた。

G-3) Sulfidizole に関する研究

北本 治・深谷一太・友利玄一
 東大医科研内科

Sulfisomezole に Jod の結合した誘導体 Sulfidizole について、2, 3の検討を他の Sulfa 剤と比較しつつ施行したので、その成績を報告する。

黄色ブドウ球菌の感受性を MÜLLER-HINTON 培地を用い、ブイヨン1夜培養菌液100倍希釈液1白金耳を塗抹して測定した。S-isomezole と S-dimethoxine が比較的すぐれ、S-monomethoxine がこれに次ぎ、S-iodizole ではこれより平板 3~4 枚劣るものが多いようであった。

各種グラム陰性桿菌の感受性を同様にして測定すると、耐性菌では交叉耐性を示すが、比較的感受性菌ではブドウ球菌のときと類似し、S-isomezole と S-monomethoxine がもつともすぐれ、S-iodizole は平板 2~3

枚劣ることが知られた。接種菌量は MIC 値にかなりの影響をおよぼすことが知られ、MÜLLER-HINTON 培地とこれを修飾した感受性ディスク培地とを比較した成績では、後者のほうが MIC 値が一般に大であつたが、その差は平板 1 枚程度に止まつた。磷酸ナトリウム・同カリウム・アスパラギンなどを含有し、大腸菌の充分生育するとされる合成液体培地を用い、平板培地の成績と対比すると、合成培地での MIC 値は、ブイヨン 1 夜培養液を 100~1,000 倍希釈して MÜLLER-HINTON 培地に塗抹したときのそれに相当した。

マウスのブドウ球菌皮下感染に対する 3 種の Sulfa 剤投与による膿瘍阻止効果を検討したところ、S-iodizole では比較的よい成績を収めた場合もみられたが、菌株により相違を示した。

本剤の濃度測定は、*E. coli* 055 を試験菌とし Peptone 寒天を用い、薬剤を緩衝液にて希釈して標準曲線を作製して生物学的に、BRATTON-MARSHALL 法を用いて化学的に、それぞれ施行した。

家兎の S-iodizole 血中濃度を 500 mg/kg 経口投与後にみると、両測定法の差はかなりの幅を示した。化学的測定では明らかに持続を示したが、生物学的には 6 時間後より測定不能となつた。また化学的測定による S-iodizole と S-isomezole の Cross over による血中濃度の比較では、S-iodizole のほうが peak 値が高いようであつた。

犬に S-iodizole 100 mg/kg 経口投与後、尿中濃度は遙かに血中濃度より高値を示したが、胆汁中・脾液中濃度は血中濃度に比してかなり低値であつた。

マウスに S-iodizole 1,000 mg/kg 経口投与後の臓器内濃度では生物学的測定によると peak 値は腎・肝・肺・血清の順を示し、脾では検出不能であつた。化学的定量にて遊離型を測定すると、脾でも充分測定可能で、全体的に濃度値の持続をみとめた。

外来において各種感染症 11 例に S-iodizole を使用し、大多数の例に有効の成績を収めた。

〔質問〕 岡 捨 巳 (東北大抗研)

Sulfa 剤は *Mycobacterium* に対してある程度有効であり、ことに INH-Resistant strain に対し発育阻止濃度はつよい。他面沃度は昔は肺結核に対して、いわゆる「微量沃度法」として用いられて来た。従がつて Sulfiodizole について *Mycobacteria* に対し *in vitro* の仕事をこなつておられたらお教え願ひ度い。

〔答〕 深 谷 一 太 (東大医科研内科)

行なつていない。

〔追加〕 桑 原 章 吾 (東邦大微生物)

1. マウスの膿瘍形成防止実験で、19⁹ コ接種の場合

対照と薬剤投与群の差は有意といえるかどうか、検定が必要ではないか。

2. *In vitro* 感受性と *in vivo* 効果の関連をみるため各種の異なる感受性の感染菌を用いる実験が望ましい。

G-4) スルファミン剤の抗マラリア作用

岩 田 陽 資

油田ラボラトリーズ

片 桐 謙

シオノギ研究所

抗マラリア剤に関する化学療法の研究は長い歴史を持つているが、最近には特に Mouse-Plasmodium berghei 系を用いた Screening の報告が多い。

我々もこの系を用いてスルファミン剤の Screening を行なつたのでその成績を報告する。

実験の判定基準として (10⁶ 感染赤血球/mouse の腹腔内感染)

1) 赤血球感染阻止率: 感染 7 日後の末梢血塗抹標本により感染赤血球の感染率を無処理対照群の感染率と比較して阻止率を求め 50% 以上阻止した場合 (+) と判定する。

2) 延命効果: 50% 致死日が対照群との間に 3 日以上の上の差を示した場合 (+) と判定する。

3) 生残率: 実験の観察期間を 21 日と定めると対照群はすべて死亡するが処置群が 25% 以上、生残している場合 (+) と判定する。

以上 3 つの判定基準を設けて 2 つ以上 (+) を示した時にその薬剤は有効と判定した。

実験成績からみると赤血球感染阻止率 75% 以上の場合に有効と判定されることが多かつた。

さて、Pl. berghei は既知キニーネ剤に比してスルファミン剤に高い感受性を示した。

Sulfisomezole に Jod を附加することにより約 4 倍抗マラリア作用が増強された。

Sulfisomezole のハロゲン化では Brome 及び Fluorine より Jod 附加がすぐれていた。

Quinine と Sulfiodizol の作用形式を比較検討したところ、有効治療量にては予防効果を認めず、原虫接種 72 時間後より治療を開始しても十分に治療可能であり、両薬剤に差異を認めることが出来なかつた。

〔質問〕 桑 原 章 吾 (東邦大微生物)

1. 鳥マラリアで行なう検定と効果に差があるかどうか。

2. この原虫は蚊による感染が可能かどうか。

〔質問〕 川 名 林 治 (岩手医大細菌)

凍結保存について大変興味深く思うが、テクニカルの

ことを教えて頂きたい。

〔答〕 片桐 謙 (塩野義研)

桑原先生へ

1) 鳥マラリヤについて実験していないので mouse マラリヤと感受性の差はわからない。

2) この Screening は赤内型に対する作用だけを見ていることになる。

川名先生へ

10% DMSO に感染血液を mix して -80°C で 10 ヵ月以上保存出来る。

G-5) Antivirin の作用点について

瀬戸淑子・戸根木尚子・豊島 滋

慶応大学薬化学研究所第二研究部

Antivirin (以下 AV) は Interferon (以下 IF) と異なる高分子ウイルス阻止物質である。実験は polio-Hep #2 系を用いて行なつた。AV は感染後 4 時間で最もその作用は強い。いつぼう AV はウイルスの吸着、遊出には何ら阻止作用を示さないで感染後再生初期過程を抑制する。また AV は $1\sim 5\mu\text{g}$ の Actinomycin D 作用下においても強い阻止作用を示す。IF は細胞で生成される Translation inhibitory protein のようなものによる作用であり、Actinomycin D で抑制されるが、AV の作用はこれと異なるものと考えられる。AV はウイルス非感染細胞の RNA 合成及び蛋白合成には有意の抑制を示さず、ウイルス感染細胞における合成を抑制する。AV は Drug-sensitive phase でおおよそ 80~90% 以上の阻止を示すが、ウイルス RNA の合成の阻止は約 50% 程度である。

そこで第 1 に形成された残りの RNA が非感染性になつていないのではないか、第 2 に形成された RNA がウイルス粒子に取り込まれていくのが低下しているのではないかということが考えられる。そこで、AV のウイルス感染性 RNA の形成に対する効果を調べた。感染後 5 時間では 99.9% 以上、6 時間では 66% の阻止を示す。また感染後 3~4 時間に AV が存在する時に最も強い阻止作用を示す。この時期はウイルス RNA 合成、ウイルス蛋白合成、RNA と蛋白の集合の行なわれる時期であるので、ウイルス RNA のウイルス粒子への取り込みに対する AV の効果を検討してみた。実験方法は単層培養の成立した細胞に $2.5\mu\text{g}$ の Actinomycin D で 2 時間前処理する。ウイルスを m. o. i = 5 で 1 時間吸着し、AV または対照群として PBS、 H^3 -ウリジンを加え一定期間培養する。そして cytoplasmic extract を調製し、15~30% sucrose linear gradient に重層し、38,000

rpm. 5 時間遠沈する。Bottom からフラクションを取り H^3 -ウリジンの acid-insoluble への取りこみを見た。感染後 3.5 時間で、AV はウイルスへの H^3 -ウリジンの取り込みを 80% 以上阻止した。

以上、AV は Actinomycin D で阻害されず、Active form protein に転化しないで作用し、その部位はウイルス再生初期である。ウイルス RNA の合成が 50% 程度に阻止され、作られた残りのウイルス RNA が感染性をもつ段階とウイルス粒子への取り込みの段階が阻止されるのではないかと考えられる。

〔質問〕 菅 沼 惇 (京都府医大微生物)

AV と Interferon との関係について考えて頂きたい。例えば化学的或いは種特異性について。

〔答〕 戸根木尚子 (慶大薬化学研)

Antivirin は Interferon-inducer の存在を必要としないで native な細胞が生産する高分子抗ウイルス性物質であり、次の点において Interferon と異なる。

1. 種特異性がない。
2. Actinomycin D 存在下でウイルス阻止作用が阻害されない。
3. Proteolytic enzyme に耐性である。
4. 耐熱性である。

AV は蛋白というよりはむしろペプチドと思われる。

G-6) コリスチンの作用機序

原 一 仁

京都府立医科大学微生物学教室

Polymyxin group の peptide 抗生物質である colistin sulfate (以下 colistin) の作用機序については従来から種々の報告がある。グラム陰性桿菌の増殖を阻害することはもちろん、細菌菌体内の $260\text{m}\mu$ 吸収物質の leakage や、細菌細胞膜の permeability の変化が生じることなどが記載されている。また、エネルギー代謝や蛋白合成等に関係なく菌体表面に“bleb”の形成が認められ、これが、リボ多糖体(L.P.S)であることも確認されている。

今回、この L.P.S を receptor site とする T 4 phage (colistin の処理を受けた *E. coli* B 株では T 4 の吸着が阻害される) を尿素処理によつて不活化した T 4 変性 phage と colistin との関係を用作用機序の一環として検討したので報告する。

なお、この尿素不活化 phage は D. FRASER らによつて π 粒子 (以下 π) と名付けられ、正常の *E. coli* B 株に感染せずに Spheroplast の状態のみに感染が出来得るものとしている。

π の調整は、NaCl 加 tryptone を用い pH 8.2 の 8

M の尿素を調整し、 10^{12} PFU/ml の T 4 を浮遊させ 37°C 60 分 incubation した後、0.1 M NaCl で透析した。Negative staining によつて電顕観察をおこなつたところ、六角形の head と収縮尾鞘を持つ T 4 phage にくらべ、head のやや不円形のものが見られ、また tail 構造の変化が見られる。Head には compact なものや empty のものが認められ、単独のものや、roset 形成を成しているものが観察出来る。

π の感染価は、log phase の初期の *E. coli* B 株を colistin で 37°C 10 分処理したものに、 π を 37°C 5 分感染させることによつて得られた。すなわち、colistin 3 mcg/ml で最高の値が得られた。対照が 10^9 /ml という低い感染価にくらべて 10^9 /ml という高い値が得られ、その recovery は 10^{-6} といえる。*E. coli* B 株由来の B/4 変異株においても同様であつた。

Spheroplast の状態での感染価を検討したところ、spheroplast media 中においても colistin 処理したものは、対照が 10^4 /ml であるのにくらべ 10^7 /ml とやはり高いが、Lysozyme EDTA は 10^9 /ml という、さらに高い値を示した。しかし、EDTA 単独は colistin よりやや低い値を示している。このことは、同じような表面作用を持つてはいるが、形態学的に colistin は “bleb” を形成するが、EDTA は作らないという違いが考えられる。

以上のように、 π の感染が spheroplast の状態と colistin 処理 *E. coli* B 株に感染するものが、膜の透過性の変化の差であるか、また π の量的差であるかは、目下検討中である。しかしながら、少なくとも colistin の処理によつて起る bacteria の receptor site と phage の tail 構造とは関係なしに生じる。正常な感染と違った感染があるものと考えておる。

G-7) ペプタイド抗生物質 Enduracidin の実験的アレルギーに関する研究

中 沢 昭 三・川 辺 晴 英
小 林 慎 子・小 松 初 子
京 都 薬 科 大 学 微 生 物 学 教 室
菅 野 盛 夫・成 実 重 彦

武 田 薬 品 工 業 株 式 会 社 生 物 研 究 所

Enduracidin(EDC) の抗原性については、札幌で開催された第 14 回日本化学療法学会東日本支部総会「Enduracidin」シンポジウムの席上、2 研究機関から問題が提起され、その重要性が注目された。私どもは昨年の第 16 回日本化学療法学会総会において、家兎及びモルモット感作による寒天ゲル内拡散法、血球凝集反応、Pas-

sive Cutaneous Anaphylaxis 反応 (PCA 反応)、全身性 Anaphylaxis 反応、SCHULTZ-DALE 反応などの実験的アレルギーについて報告したが、その後、さらに感作終了後からの経時的追求、及び純末 EDC 感作と、注射用 EDC 感作における差異などについて 2, 3 の知見が得られたので、ここに報告する。モルモットにおける純末 EDC 感作方法は FREUND's complete adjuvant と共に EDC 20 mg/kg を 1 週 2 回背、腹部など 5 カ所に 0.1 ml ずつ皮下注射を計 5 回行ない、感作終了後 1 週から 5 週まで、経時的に SCHULTZ-DALE 反応、PCA 反応、免疫電気泳動を行なつた。免疫電気泳動——寒天ゲル内拡散法において、感作前血清と感作血清の間に何ら特異的な沈降線は認められず、またその沈降線は、抗原抗体反応によるものではないことを報告したが、今回、免疫電気泳動において、その沈降線をスタンブランク B 液を用い、リボタン白を染色し、このことにより寒天ゲル内における沈降線は、リボタン白と結合したものであると結論した。この現象については EDC の抗菌作用機作の問題としてもさらに検討を進めている。PCA 反応——従来の PCA 反応とは少し違った像が見られたが PCA 反応陰性の像と違い、抗体注射周辺部が青変しており、これについてはさらに検討を進めているが今回は ? マークの形で示した。

SCHULTZ-DALE 反応——SCHULTZ-DALE 反応の強度を縦軸に、感作終了後の週を横軸にとり、純末 EDC 感作モルモット摘出腸管の SCHULTZ-DALE 反応の経時的分布をグラフに表わすと、感作終了後 3 週にピークをもち、うしろさりの曲線を描くことができる。以上は純末 EDC を用いての検討であるが、注射用 EDC についても純末 EDC と同様の感作を行ない、171 匹のモルモットを使用し、全身性 Anaphylaxis、SCHULTZ-DALE 反応、PCA 反応を経時的に 1 週から 4 週までみた。感作終了後 2 週において EDC 2 mg/kg (Adj) で 1 例、全身性 Anaphylaxis の陽性をみたが、この 1 例をのぞき、すべて陰性という結果を得た。純末 EDC と注射用 EDC を用いて 2, 3 の反応における経時変化を見たが前回報告した純末 EDC を用いての再現性を確認したが、注射用 EDC を用いた場合すべて陰性であつた。この点については、純末 EDC と注射用 EDC の間において Adjuvant と混合したばあい何らかの変化が起きるものなのか、または感作時の局所での滞留の違いによるものなのか、さらにこれら以外の違いによるものなのか、さらに検討を進めている。

〔追加〕 中 沢 昭 三 (京 都 薬 大 微 生 物)

教室の川辺が発表したとおり、EDC は正常血清、感作血清ともにリボタン白と結合して沈降帯を作る。特異的

な抗体は認めていない。それ故に第 14 回日本化学療法学会東日本支部総会に於いて昭和大学内科から発表されたゲル内沈降反応陽性との報告は私どもは誤りであつたと思う。なお、また私どものこれらの検討から東日本支部会で述べられたとおり、EDC は決して簡単に抗体を産生するものでなく Adjuvant との併用により強力に感作してやつと抗体の証明されるものと思う。

G-8) PC 系, Cephalosporin-C 系物質 による大腸菌のフィラメント像の 意義について

第 1 報 その条件と形態学的変化——殊に電頭
像について

藤井良知・紺野昌俊・岡田一穂
八森 啓・生方公子
東大分院小児科

細胞壁合成阻害剤である, Penicillin 系及び Cephalosporin-C 系薬剤で大腸菌を処理すると, ある濃度段階でフィラメント像を呈することは, よく知られている。

私達は, Cephalexin (CEX と略す) を臨床に使用したさい, 尿中の大腸菌がフィラメント像を呈するのを見いだしたことから, その臨床的意義を追求する目的で, 腎盂腎炎の患児に CEX を投与し, そのさいの尿中の大腸菌数の変動, およびそのフィラメント像の出現状況を観察した。CEX 投与後 2 時間目より, フィラメント像は出現しはじめるが, CEX の尿中排泄量がかなり低下した 18 時間目頃に, 著しいフィラメント像が観察され, さらに fragmentation もみられる。なお, 薬剤処理前, 処理後の菌の MIC は変っていない。

そこで CEX, CER, CET, AB-PC を用いて, NIHJ 株, 臨床分離の平居株を処理し, その際のフィラメント像の出現状況を調べたところ, いずれの薬剤処理においても, フィラメント像は出現し, とくに MIC の前後に著明なフィラメント像がみられる。ところが CEX 処理では, 菌の MIC よりはるかに高濃度までフィラメント像と生菌が存在することが判つた。次に CEX 処理後薬剤を除去し, 再培養すると, 菌の分裂, 増殖と思われる像が観察され, 24 時間後にはほとんど正常な菌の状態にもどる。これらの菌の増殖は, フィラメントから生じた菌の MIC が薬剤処理前の菌と変わらないこと, 並びにフィラメント像を再現できること, Cephalosporinase 産生能も同様であることから, mutant の増殖とは考えにくい。

各薬剤処理で最も著明なフィラメント像がみられる濃度段階で処理した大腸菌の形態学的変化を, 電子顕微鏡

下で観察した。形態的には各薬剤による相違はあまり認められない。CEX 処理後の大腸菌で最も著明に観察されるのは, 単に伸長したのみで, 細胞壁, 細胞質内構造が正常菌と変わらない像である。その他リボゾームの凝集像, 細胞質膜が細胞質内へ伸展したと思われる空胞像, メソゾームと思われるもの, の出現等がみられる。

薬剤除去後, 最もしばしばみられる像は, 核質部の凝集像, および細胞質膜の伸展による巨大な空胞像である。またフィラメント像を呈する菌の分裂開始と思われる細胞壁陥入の像も, 除去時 4 時間目頃から観察され, さらに, 時間の経過とともにこれが正常な分裂像に移行するのである。

〔質問〕 小池 聖 淳 (九大歯学)

1. AB-PC の場合は Turbidity, cell viability の時間的経過を観察しておくか。

2. CER の時も同様に観察しているか。

3. 吾々の経験では, *E. coli* B で AB-PC, CER の添加後, 1 時間で溶菌することを観察しているので, filamentous cell の AB-PC 及び CER に対する耐性度はどうか。

〔答〕 紺野 昌 俊 (東大分院小児科)

1) AB-PC については生菌数及びフィラメント像出現の関係について OD をも含めて AB-PC 処理後 6 時間までは経時的に追求している。CEX の場合は MIC とフィラメント像出現及び生菌数がみられる濃度との間にかなりの幅があるが AB-PC では MIC の附近がフィラメント像出現の好適濃度であり, 6 時間までの追求ではフィラメント像が出現した濃度でも生菌は僅かにみられている。

2) この僅かにみられた生菌の MIC は処理前の MIC と変わらず, また Penicillinase 産生能, この生菌を用いてのフィラメント像の再現性等からみて mutant とは考え難いと言うことを申し上げたわけである。

〔追加〕 藤井 良知 (東大分院小児科)

Filament 像をとる大腸菌の臨床的意義を強調したい。すなわち, この菌の Filament が生成される場所の問題, その物理的影響及び臨床例で得られつつあるような尿路感染, 腸管感染における再発の問題はグラム陰性桿菌感染症に対する Cephalexin の使用に関して特別の考慮を必要とすることを示すものであろう。

〔追加〕 中沢 昭 三 (京都薬大微生物)

明日の CEX シンポジウムに於いて, 私共も報告するが, ただ今の発表と同一のフィラメント像を認めている。フィラメント形成には, ある濃度とある作用時間が必要である。またフィラメント像のものから溶菌現象に進んでいるようにも思われる。

〔追加〕 菅沼 淳

写真でお示しの mesosome ようの構造は私も大腸菌 (K₁₂ 株) に表面活性剤 (SDS) を作用させた場合, less dense な Cytoplasm 内に見ておる。しかしこれが mesosome であるかは疑問に思う。

G-9) Penicillin, Cephalosporin C の

ブドウ球菌, 細胞壁阻害作用の電子顕微鏡的研究

小池 聖 淳・飯田 恭子

九州大学歯学部口腔細菌

中 島 幸 一

九州大学医学部細菌

Penicillin(PC) 及び Cephalosporin C(CER) の作用は細菌細胞壁合成の最終段階たる transpeptidation の阻害であるといわれている。吾々はブドウ球菌 209 P の対数期の菌に PC-G, CER を作用させた後, 経時的に電顕用試料を作製, 観察すると同時に, methanamine-silver stain 法を用い, 細胞壁 muco peptide の変化を観察した。また Ristocetin, Bacitracin を用い, 比較検討した。PC-G, CER では作用後 30 分で隔壁に変形を示し, 2 時間で著明な膨隆を起す。この部分には明らかに silver の沈着が著しく, それは at random の沈着であった。このことは cell wall precursor は cell wall acceptor に transfer された後の, cell wall 隔壁の完成を PC-G, CER が阻害していることを示している。Ristocetin では, 原形質間に核部, メゾゾム部を除き全体に silver 沈着が見られる。Bacitracin では silver 沈着像は control と変らず, cell wall, septa 部のみであるが, 異常にメゾゾムが増加していることを知った。

〔質問〕 名出 頼 男 (慶大泌尿器科)

Teichoic acid の accumulation が共に起っている可能性も考えられるが。

Methanamine silver staining で teichoic acid が染色されるか。

〔答〕 小池 聖 淳 (九大歯学)

Teichoic acid に対しても silver 染色は陽性に出ると思うが, 行なっていない。これは teichoic acid をもたない菌で行なうとか, その他の方法で, この染色法が mucopeptide に特異的なものであるか, どうかは検討できる。

G-10) Acriflavine のブドウ球菌に対する作用

第 1 報 形態学的観察

横田 芳武・原 一仁・菅沼 淳

京都府立医大微生物学

Acridine 系色素の中でグラム陽性菌に比較的強い抗菌力を示す Acriflavine (ACF) のブドウ球菌に対する作用を電子顕微鏡を用いて ACF 人工耐性菌および ACF 作用下における経時的变化を菌の直径と Cell wall の厚さの関係を中心として形態的, 推計学的に, また ACF の作用による Penicillinase (PC-ase) および Acidphosphatase (AP-ase) 産生能の変化についても合せて検討し, 以下の結果を得たので報告する。

今回使用した被検菌株は教室保存の *Staph. aureus* 209-P, 臨床分離の *Staph. citreus* No. 85 (ACF 感受性, PC-G 耐性), および *Staph. aureus* No. 110 (ACF, PC-G ともに耐性) の計 3 株を用いた。

1) *Staph.* No. 85 と *Staph.* No. 110 に ACF 100 mcg/ml を対数期に添加し, 経時的に形態を観察した結果, *Staph.* No. 85 では ACF 60 分作用後に菌の破壊と aggregate が見られたが *Staph.* No. 110 では 60 分後においても何らの変化は見られなかつた。

2) 上記 3 株を常法の増量の継代法により, 5 代継代し, ACF 耐性菌を作り, 先に述べた項目について原株と比較検討した。

a) 原株と耐性株を 37°C 18 時間培養し, 電顕試料を作製し, 超薄切片にて観察し, 合せて菌の直径と Cell wall の厚さのそれぞれの平均値を推計学的に検討した。

Staph. 209-P では原株に比して耐性株が菌の直径も大きく, Cell wall の厚さも増大した。また *Staph.* No. 85 も *Staph.* 209-P と同様であつた。しかし, *Staph.* No. 110 は原株の Cell wall は前 2 株にくらべて非常に厚かつたが, 耐性株は前 2 株の場合とは逆に, 菌の直径, Cell wall の厚さも縮小を見た。

b) 次に PC-ase および AP-ase 産生能について原株と耐性株とについて比較した。なお PC-ase は Iodometric Assay で, AP-ase は p-nitrophenylphosphate の反応により定量し, 菌 1 個当りの産生量で比較した。まず PC-ase 産生能では, *Staph.* 209-P の場合, 両者の差はなかつた。

Staph. No. 85 では耐性株の産生能は原株の約 1/26, *Staph.* No. 110 では約 1/5 の減少を見た。また AP-ase については, *Staph.* 209-P, *Staph.* No. 85 ともに耐性株は原株の 1/2, *Staph.* No. 110 は約 1/5 と産生能は

低下した。

c) また合せて色素産生能, マンニット分解能, Coagulase 産生能についても比較検討したが ACF 作用による変化は認められなかつた。また既知抗生物質との交叉耐性も認められなかつた。

以上の結果から, ACF はブドウ球菌に対して, 菌の直径および Cell wall に変化を来たす。また PC-ase, AP-ase 産生能の低下は ACF の作用に関係あると思われる。

〔質問〕 桑原章吾(東邦大微生物)

原株と ACF 人工耐性株との間に増殖率に差があるかどうか。それは各種の代謝産物の産生能の差と関連するであろう。

〔質問〕 小池聖淳(九大歯学)

1. Cell wall の厚さには sensitive 菌と resistant 菌との間には差はあるのか, その時の統計的処理法は如何。

2. 切片での cell wall の厚さは少し斜めに切れていると厚さは増しているように見えるし, 赤道面に直角に切れると厚さはうすくなる。このような時の統計的処理はむづかしいと考える。

〔答〕 横田芳武(京都府医大微生物)

桑原氏へ

Origin strain と Resistance strain の増殖度は異なる。PC-ase, AP-ase 産生能の比較は cell 1 個当りに換算して行なつた。

小池氏へ

Cell および Cell wall の測定値は教室の菅沼のブ菌の連続切片による報告から, 標本抽出を無作為に行なつても誤差範囲は 5% 以内であり, 充分信頼しうる。

G-11~18 体内分布

G-11) 麻酔時に於ける Cephaloridine

血中濃度の推移について

老川隆幸・美馬正彦・小野 魏

田中孝也・沢田洋子

関西医科大学麻酔科

岡本 緩子・牧野 純子

同 第 1 内科

ここ数年来 Cephalosporin C に関する種々の検索は各方面から詳細に検討されているが, 今回私達は全身麻酔下手術時に於ける血中濃度を測定する機会を得, 2, 3 の知見を得たので報告する。

実験方法: 実験対照を A, B の 2 群に分けた。A 群は主として耳鼻科の患者で中耳炎と扁桃腺炎患者, 外科の

虫垂炎, 胃潰瘍で手術をうける患者等, 計 12 例で術中出血量の少ないと思われるものを選んだ。患者は外見上健康で, 系統的な疾患はなく術前の一般検査に於いても著変なく, 腎, 肝機能及び血液尿所見とも正常域で年齢は 16~51 才にわたり, 体重は 43~64 kg であつた。なお, このうち虫垂炎の 1 例は腰椎マスイで手術を施行, 残り 11 例中 2 例は GOF, 9 例は GOP による全身麻酔を行なつた。

B 群は全例脳外科患者で開頭術を必要とするもので, 脳腫瘍 5 例, 動脈瘤 5 例, 異物 1 例の計 11 例で, いずれも相当の出血とマニトンにより利尿をはかることを予想されたものばかりを選んだ。術前意識は明瞭で食事も普通にとり, 一般検査に於いても A 群同様正常範囲であり, 年齢は 14~58 才, 体重 42~66 kg で全例 GOF による全身麻酔を行なつた。

術中出血量は A 群 100~392 g のもの 5 例, ほとんど 0 に近いもの 7 例で輸血は 200 cc, 400 cc 各 1 例ずつであつた。術開始から 12 時間以内に点滴静注された輸液量は 500~2,400 cc, 手術時間は 35 分~4 時間 40 分, 麻酔時間は 1 時間 40 分~3 時間 10 分であつた。B 群では全例出血を認め, 12 時間で輸血は 600~4,200 cc で平均 2,270 cc を行ない, 輸液は 1,500~3,600 cc で平均 3,050 cc であり, 手術時間は 4 時間 15 分~9 時間, 麻酔時間は 6 時間 10 分~13 時間と A 群より大幅に延長している。また全例に於いて術前数日間は抗生物質の投与を行なつていないことを確めた。

投与方法及び測定方法: AB 両群共に手術開始時間頃に Cephaloridine 1g を静注し, これより約 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 8 時間, 12 時間の 6 回に採血して, その血中濃度を測定し比較した。なお, B 群では同時に注入後 2 時間, 4 時間, 8 時間, 12 時間の採尿を行ない, 尿中排泄量をも合せて測定した。

対照として A 群は術後 10~34 日で抗生物質投与も完了し 3 日以上を経た時期に CER 1g を静注し, 前回と同様に採血してその血中濃度を測定し, 術中の血中濃度と比較検討した。B 群では術後 19 日~45 日目で患者は抗生物質の投与も終り, リハビリテーションの時期に上記同様採血し, 合せて採尿してその排泄を術中のそれと比較検討した。

濃度測定方法には何れも枯草菌 (PCI 219 株) を用いる大久保式方法によつた。

成績: 測定結果は A, B 群共にその平均値は対照時よりも術中に於いて高く, A 群では術時最高値は注入後 30 分で 42.72 mcg/ml, 最低は 12 時間後で 0.38 mcg/ml, B 群最高 30 分後で 47.10 mcg/ml, 最低 12 時間後 0.76 mcg/ml であり, 対照値は A 群 30 分後 28.67 mcg/

ml, 12 時間後 0.04 mcg/ml となり, B 群は 30 分後 39.71 mcg/ml, 12 時間後 0.15 mcg/ml であつた。興味あることは麻酔中, 対照共に B 群が A 群よりも平均値に於いて常に高い濃度を保つていたことである。

今回は主として血中濃度について比較を試みたが, B 群の尿中排泄率は 12 時間で術中 55.3~100%, 平均 78.70% と高率を示し, 対照では 32.4~92.23% で平均 61.46% となつていた。

考察: 初めに A 群の術中と対照時の血中濃度を比較してみると, 6 回の採血中両者は共に静注後 30 分で最高値を示し, その後次第に減少して 12 時間では最低となつておる。しかし終始術中値は対照値を上回つておることは興味深く, これは全身麻酔中は GFR, RPF が 19~30% 低下すると報告されている点や CER のほとんどが腎より排泄されること等から考え合せて, おそらく対照時より全麻時は腎よりの排泄が遅れることによつて高い血中濃度を保つているのではないかと思われる。

また B 群についても術中出血, 輸血及び 20% マントン S による浸透圧利尿を促がしているにも拘わらず, その血中濃度は対照時より高い値を示しており, なお A 群の術時に比してもこれを上回る値を示しておる。このことは我々の予想に反することであつた。これはおそらく我々の見ているのは血中濃度であつてその他の Space に分布された濃度は測定しなかつたが種々の動物実験のデータから推測して, B 群麻酔時の条件下では出血と前後してマントンにより浸透圧利尿がはかられ, このため絶えず血管外液が血管内に入りこみ, このとき血管外 Space に分布された CER を同時にもちこんで来ることによる高濃度ではないだろうか。

なお, 麻酔時に於いて対照時より血中濃度が高いが, 麻酔による腎機能低下が一般に reversible なものであり, これが頻回投与した場合に起る直接腎障害に結びつけられるほどのものか疑問である。また出血による輸血の多少及び尿量の多少と CER の血中濃度及び尿中排泄量は平行しなかつた。

結語: 非出血症例及び出血症例各 10 数例につきマスイ中及び対照時に CER 1g 静注してその血中濃度を測定した。結果平均値は出血症例の麻酔時に最高で, 次で非出血例麻酔時, 出血例対照時及び, 非出血例対照時の順に平行して 30 分後, 1 時間, 2 時間, 4 時間……と低下し, 12 時間後には小数点以下の濃度を示していた。すなわち, 一般に麻酔群では CER 血中濃度は比較的高く保持され, 浸透圧利尿等を行なつても同じ傾向であつた。

〔質問〕 中山一誠(日大石山外科)

1) 大量輸血例に血中濃度が高いということである

が, 抗凝固剤が枯草菌に対して抗菌力を有するので血中濃度測定に関してはその点考慮されているかどうか。

2) 筋弛緩剤の中ギャラシンは枯草菌によつて Bioassay ができる。従がつて, 筋弛緩剤の種類によつては血中濃度の測定には充分の考慮が必要である。

〔討論〕 近藤 茂(大阪医大整形外科)

私は家兎の骨折部血腫内への抗生物質移行濃度を測定しておるが, このとき, 骨折という操作が全身循環に関係を持たないかとの危惧から, 家兎骨折時にマスイを行なうべきか, 否かでいろいろと迷つたのであるが, 御発表のデータから甚だ興味ある suggestion を得ることができて有難い。ついでにはマスイ時には, 無マスイ時とくらべて血中濃度の変動は如何様の個体差を有していたが, 教示されたい。

〔答〕 沢田 洋子(関西医大)

(1) 近藤 茂先生へ

CER を 1g マスイ時及び非マスイ時に静注した場合, そのデータに多少のバラツキはあるが, 同一人に於いては常に非マスイ時に比してマスイ時に高濃度であつた。

(2) 中山一誠先生へ

1. 抗凝固剤と枯草菌との関係については検討していない。

2. 筋弛緩剤については全例サクシンを使用し, ギャラシンを使用していないので今回のデータは影響がない。

G-12) 骨折部血腫内における化学療剤の濃度分布に関する研究

近藤 茂

大阪医大整形外科

近年, 自動車の急激な増加および高速化に従がい, 外傷も「交通戦争」と形容されるほど激増をみ, これらのうち, 開放性骨折の占める割合が著明に増加していることは我々の統計の既に示すところである。さて, こういう開放性骨折に於いては, 創の 1 次閉鎖に成功するかどうかは患者の予後の決定, さらに社会復期に関して重要な因子である。

このため, 私は次のような実験を行なつた。

実験材料および方法: 家兎大腿骨を無麻酔のもとに骨折させ, 10 mg/kg の dosage で, PC, KM, SM, TC, CP, CER, EM, LCM を筋肉内に投与して骨折部血腫内への移行を経時的に大久保氏の band culture method で測定したが, この時, 実験動物を A 群, B 群にわち, A 群では骨折後 2 時間, すなわち, すでに血腫が, その最大に達すると考えられる時間に抗生物質を投与し, B 群では投与後 45 分, すなわち血中濃度とそのピークに達す

ると考えられる時間に骨折を生じさせた。

各実験において5羽ずつの家兎を使用し、抗生物質の投与後45分、90分、3時間、6時間に耳介静脈および血腫を穿刺して実験材料を得たが、血腫穿刺的には0.5 ml以下に採取量をとどめて末梢血の混入を避けた。Band culture methodはこういう微量測定に好適であった。

実験成績：SMの血腫内濃度は投与後、45分ないし90分でA、B両群ともにピークを見、B群はA群より高かった。また6時間値にも高濃度の持続をみた。PCはA、B両群のピークはSMとほぼ同様であったが、6時間値ではほとんど証明されぬまでに低下していた。

KMも同様の傾向がみられたが、B群のピークが3時間値に存したのが他剤と異なる。

TCも同様の傾向であったが、投与後6時間でも相当な濃度がみられ、これはDOTC、MCにも認められた。CPも他の抗生物質と同じパターンを示していた。CER、EMともに教室の麻生が発表しているように、正常骨髄内移行のたかい抗生物質であるが、骨折部血腫のピークも速やかな上昇をみ、緊急を要する開放性骨折や術後感染防止の目的には、そのスペクトルと相まつて有意義な薬剤として期待し得る。

LCMのパターンもPC、CP等と同様であった。また以上の実験例で、血中濃度はA、B両群とも大略、同様のパターンであった。

結語：1) 血中濃度のパターンから、本実験の骨折は家兎の全身循環に重大な影響を持たぬと思われ、抗生物質の吸収、排泄もほぼ正常である。

2) 抗生物質は骨折前に投与したほうが、骨折後に投与するよりも、骨折部に高濃度が移行する。これは骨関節手術の術後感染防止にも重大な意義を有するものである。

3) 以上の抗生物質中、EMおよびTCが骨折部には最もたかい移行を示した。

4) 骨折部血腫内への抗生物質の移行濃度は血中濃度および、骨髄内濃度とほぼ平行すると考えられる。

G-13) 微量血液を用いる濾紙法による 抗生剤濃度測定法に関する検討

金 沢 裕・倉 又 利 夫
新潟鉄道病院

私どもは1951年来、低濃度測定可能薄層平板拡散法(宮村)による体液中濃度測定法として、おもにカップ法、一部変法としての濾紙法にも報告を加えて来た。

濾紙法については、木村ら、富岡ら、藤井らの報告にもあるように、微量で充分施行しうるのが特徴であると

いわれている。私どもの検討では、カップ法でも0.05 ml程度の微量でも、濾紙法と同様な鋭敏度で測定しうることをたしかめた。したがって濾紙法の特徴はベッドサイドで微量血液を吸着して、被検サンプルを簡易に調製することにあると考えられる。しかし本法は施行上の簡易さはあるが、標準サンプルの調製になお未解決の点があると考えられるので、おもにこの点について検討を加えた。

検定菌としては*B. subtilis* PCI 219芽胞液を、培地としては感性ディスク用培地を、PC、TC、CPではpH 6.5、EM、SM、KMではpH 7.8に調製し、菌接種後5 mlずつ分注し薄層平板を作製した。

まづ濾紙(直径8 mmの東洋濾紙No. 26)に吸収させるサンプル液量は、カップ法とは異なり、阻止円径に大きな影響を及ぼすことが判明した。そこで以下サンプル吸収手技を次のように統一した。すなわち、濾紙を検体に充分接触させ全面にゆきわたるのをみとどけて、直ちにその接触側の余分の液を軽く普通紙でぬぐいさり、それを検体とすることにした。この際の血液の吸収量は 0.027 ± 0.006 mlであった。

サンプルの影響：つぎに被検サンプルとして、各種pHのBuffer、全血、血清を使用すると、カップ法よりは程度が低けれど、EM、SM、TCではpHの影響を、SMでは血清、全血の影響をさげられないようであった。

ヘパリン加全血の検討：以上のことから被検サンプルとなるべく同一条件のものとして、ヘパリン加全血について検討した。すなわち各種保存条件のヘパリン加全血及び、採血直後のヘパリン非添加全血について薬剤を添加して、それをサンプルとして濾紙法を行ない、阻止円の差異を検討した。EM、TC、PC、SMではこれらの検体の差による影響は全くみられず、ヘパリン加全血が標準サンプルとして適当であると考えられた。

最低測定域：本法により薬剤濃度と阻止円直径の関係を測定すると、両者の間には充分な平行関係がみられ、1次回帰曲線を引くことができ、普通寒天拡散法と同様に被検体濃度測定が可能と考えられた。またその測定域はPC-G 0.01、CER 0.02、TC 0.05、CP 3、EM 0.01、SM 0.05、KM 0.2であった。

以上、全血を用いる濾紙法について検討し、サンプル量を同一にするため、被検濾紙を調製する手技を同一にすること、ヘパリン加全血を標準として用いる必要のあることを知った。全血使用の際の成績と、血清など他のサンプル使用時の成績の差異の意義、実際の測定成績については今後検討したいと考えている。

おわりに貴重な御助言をいただいた昭和大学産婦人科張博士に感謝致します。

〔質問〕 紺野昌俊（東大分院小児科）

1) 全血で測定するディスク法が確立できれば小児科領域ではたいへん有意義であると考えますが、今のお話ではヘパリン加血液ならばバラツキが少ないとお伺いしたが、ヘパリン加検体をとる時には、どのようにして採取するのか。

2) スライドに示された濃度勾配がややゆるやかなように思え、この濃度勾配では測定誤差が大きくなると考えるが如何。

〔答〕 金沢裕

紺野先生へ

1) 標準はヘパリン加、被検は非添加である。不安定な薬剤をも考慮して冷室前放置4時であるので回帰曲線がややゆるやかである。

2) いずれにしても薄層平板使用により始めて本法が成立すると考える。

〔追加〕 富岡一（慶大内科）

東洋沓紙の採用用沓紙1型を用いて一定の沓紙内への含有量を C^{14} labelled CP で測定し、PBS 稀釈では 0.054 ml, 人血清では 0.066 ml, 正常尿では 0.053 ml, 胆汁では 0.057 (MG 108), 0.064 (MG 210) の成績をえている。これに対し重量比で測定した人静脈血では 0.098 ml で、被検体により沓紙内含有量に相違がみとめられた。この結果、沓紙法による血中濃度の測定には検体の種類別に換算率を求めておく必要性をみとめておる。

〔追加〕 日高正昭（九大泌尿）

われわれは昭和42年から腎障害患者に対して KM を投与する際、臨床的に全血ディスク+枯草菌 PCI 219 薄層平板法による血中濃度を行なつて KM 投与の指標にしているが、家兎に 200 mg/2.4 kg 投与して血中濃度測定を行なつた実験では血清ディスクがやや高値に出る傾向にある。

サンプル調整で、東洋沓紙製径 8 mm のディスク重量は 12.1 ± 0.1 mg であり、全血ディスクは 36.5 ± 1.3 mg とやや正確度を欠くかも知れないが、簡便である点と 30 mg 程度の血液で施行できるために臨床的には、ひじょうに有用である。その他 KM 血中蓄積の有無を知るだけのためには、ブ菌 209 P 株表面塗抹+全血ディスク法を用いている。

G-14) 抗生物質の臓器内濃度に関する研究（第1報）

中村隆・松本慶蔵

横山絃一・西岡きよ

東北大・中村内科

抗生物質の血清蛋白結合の意義について最近解析されつつあるが、臓器内濃度については重要ながらも未解決のものが多い。

そこで私共は Isoxazolyl-PC の1つである Flucloxacillin を中心に、臓器内濃度を解析しようとした。この薬剤は血清蛋白、ことにアルブミンとよく結合し、胆汁中濃度も高いと報告されている。しかし私共の臓器内濃度の第1回の検討によると肝には認められず、肺に高く、他の報告との差異があつた。この差異は方法の差異並びに臓器の特性によるものではないかと考え、ラットの3~6匹を1群とし、断頭放血後、肺、肝、腎に pH 7.2 の Buffer を当量加えて乳剤としたものを原とし、10,000 rpm 30' 冷凍遠心した上清、その沈渣に2倍量の Buffer を加えて 37°C 2時間放置後同様遠心した上清、さらに乳剤原に 60% PCA を加え除蛋白して KOH で中和し遠心した上清等についてカップ法（検定菌は *Bacillus subtilis* PCI 219 株）を用いて抗菌力を測定した。

薬剤 (200 mg/kg) をラットに経口投与し、1時間、3時間後に断頭放血後乳剤を作り、検討したところ、肺、血液、腎、肝の順であつたが、この材料を 48 時間 4°C に放置後先述の遠心を行なつた上清と、沈渣+Buffer 群の上清の抗菌力を検討した。その成績によると、腎で抗菌力の上昇が遠心上清に強く認められたが、沈渣+Buffer 上清群で肝に始めて抗菌力を認めることができた。すなわち沈渣からの回収が最も高率であつた。

次に薬剤を同量ラットに経口投与し、1時間で断頭放血し、乳剤原、遠心上清、沈渣+Buffer、PCA 加上清の4材料につき抗菌力を検討したところ、血液が最も高く肝、腎、肺の順であつた。沈渣+Buffer 群では肝が高い値を示し、肺、腎では遠心上清と異なつていない。

PCA 加上清では血液で最高で原よりも高く、肝も原に比し高いが、肺、腎では同様であつた。

臓器乳剤に既知薬剤濃度 5, 50 mcg/ml になるように加えて、抗菌力の低下を認めたが、ことに肝、腎につよく、血清はこれにつぎ、肺の不活化が最も低かつた。5 mcg/ml 群のほうが影響をつよくうけている。

以上の実験は、臓器内濃度が処理により大きく変動することを示し、ことに肝にこの事実が示され、次いで腎があり、肺が最も少ないことが示された。

この変動は臓器内濃度の評価に重大な影響を与えており、向後如何なる方法が良いかがもつと議論されねばならない。

いつばう、抗生物質に放射性物質をラベルし、絶対的濃度を測定し、生物学的活性と比較し、或いは別の観点から Radioautography の意義が注目される。

G-15) 抗生剤の臓器内濃度に関する研究 (続報)

—Tetracycline 系薬剤の発蛍光能の検討—

上田 泰・嶋田甚五郎・松本文夫
中村 昇・斎藤 篤・野田一雄
山県正夫・大森雅久・古屋千鶴子
田所博之

東京慈恵会医科大学上田内科

私達は発蛍光能を有する Tetracycline 系薬剤の吸収、排泄、体内分布など組織内動態について mouse を用いて蛍光法で検討し、本法が極めて有用な手段であることを報告してきた。しかしこの発蛍光能は pH, 各種 ion, 温度などの条件で変化し、また薬剤の種類によっても異なる。いつばう、各臓器や組織にも自家蛍光があり、とくに腎や肝などでは著明で、ときに特異蛍光との判別が困難な場合がある。今回はこれらの問題点につき DMCT, DOTC, OTC および Minocycline の 4 剤を選び基礎的検討を加え、さらにこれら 4 剤の体内動態を whole body section で観察し、知見を得たので報告する。各薬剤の蛍光特性について pH 6.0 の蒸留水と pH 6.0 の 0.1% CaCl₂ および MgCl₂ 溶液に各薬剤とも 50 mcg/ml の濃度に溶解し、溶液の状態での最大吸収波長および最大蛍光波長、さらに一部沷紙に吸着乾燥したものの最大蛍光波長を測定し検討した。溶液の状態の蛍光は DMCT では calcium および magnesium の存在で、OTC で各条件下で黄緑色の蛍光を発するが、水溶液の状態では OTC を除き他剤は蛍光を発せず、DOTC では各条件下で蛍光はなかつた。Minocycline は pH 5.0 で Magnesium の存在するときにはつきりした蛍光がみられ、しかも最大吸収波長が 385 m μ となつた (他の条件で蛍光が出ない時は 460 m μ)。沷紙に吸着した場合 Minocycline を除き黄緑色の蛍光を発した。各臓器を超音波処理 (クボタ KMS II, 10 KC, 100 V, 100 W, 5 min) し、均等乳化したものを 5 mg/ml の濃度にし、自家蛍光を測定した。励起波長に 365 m μ , 測定蛍光波長に 530 m μ を用いた。肝、腎、肺などに強い自家蛍光がみられた。この乳化液に OTC を 5 mcg/ml の濃度になるよう添加し、OTC の特異蛍光がどのように変化するかを検

討した。血液のみに消光作用がみられ、他臓器では蛍光の強さが増強された。以上の諸成績から動物実験の成績を検討すると DMCT, DOTC および OTC では静注投与後 30 分で肝、腎、骨組織はもとより消化管などに極めて明瞭に特異蛍光が認められ、各臓器へのすみやかな薬剤移行が示唆された。しかし胸神経系、心筋、肺には特異蛍光が認められず、これら臓器への薬剤移行は少ないものと考えられる。また mouse 胎児の脊椎にも特異蛍光がみられ、これら薬剤の胎盤通過が認められた。排泄に関係した腎での特異蛍光は腎皮質尿細管上皮に認められるが、実験的腎盂腎炎の病巣部には認められない。DMCT, DOTC など long acting のものに胃、小腸などの上部腸管壁と盲腸、大腸などの下部腸管壁との間に蛍光の強さに差がみられた。このことから胆汁からの排泄と、胃からの分泌を加えた吸収-排泄 cycle が long acting の mechanism に関与するものと推察される。

以上、Tetracycline 系薬剤の発蛍光能につき検討を加えた結果、この蛍光法を本薬剤の吸収、排泄、分布など組織内動態に応用することは極めて意義があると考え

G-16) 抗生物質の肝臓内運命に関する基礎的研究 (第 2 報)

荒谷春恵・河野静子・中川辰雄
広実利夫・大成 功

広島大学医学部薬理学教室 (主任: 中塚正行教授)

抗生物質の体内分布、体内成分との結合における lipid と体液とに対する分配の基礎的問題である有機溶剤に対する分配係と肝臓内移行率との間にはほぼ平行関係がみられるが、macrolide 抗生物質では肝臓内濃度が低く、それは N-demethylation によるものと考え、1, 2 の検討を加え、つぎの結果を得た。

Barbital 100 mg/kg 前処置 Rat の肝 microsome と erythromycin (EM) など 1, 2 の macrolide 抗生物質との結合および不活性化は 4°C の限外沷過法では正常 Rat のそれと変化はないが、37°C 1 時間培養した場合の不活性化はあきらかに増加していた。

雄性および雌性 Rat に EM 200 mg/kg (IP) 適用時の体内分布 (生物学的測定-2 時間値) に対し、barbital (B) の前処置群では肝臓内濃度は B-75, 100 mg/kg で 1/2~1/10 に低下し、このような傾向は雄性 Rat では雌性 Rat にくらべて著明であつた。

B-100 mg/kg 2~12 時間前処置群では肝臓内濃度はほぼ 1/10 となるが、24 時間では回復していた。つぎに、B-100 mg/kg/day 2~5 日間適用群では肝臓内濃度

は 1/2~1/3 となつた。尿中排泄量に対し、Bは遊離型 EM および生物学的活性を低下させ、代謝物質を増加させた。したがつてBは EM の肝臓内代謝を促進させ、oleandomycin(OLM) の場合にもほぼ同じような成績を得たが、Bに、より多く影響された。

化学的測定法において、chloroform は抽出溶剤として最も適し、その際の buffer では約 50% の回収率をしめた。

EM 単独適用群では代謝物質と遊離型との比は 2.5 であるのに対し、B-75 100 mg/kg 前処置群では約 2 倍となつた。つぎに、B-100 mg/kg 前処置 2~72 時間では 2~3 倍となり、生物学的活性のそれとやや態度が異なり B の作用は持続的であつた。

OLM の代謝物質の分離をしていないので、化学的測定値と生物学的活性とを比較すると、B-50~100 mg/kg 前処置群では 2~3 倍となつた。

以上の結果から、Bは macrolide 抗生物質の肝における代謝-不活性化を促進する、いわゆる inducer であることを確かめ得た。

〔質問〕 樋口正士(久大泌尿)

1) *In vitro* liver emulsion においても microsome の作用があるかどうか。

2) *In vitro* においても、代謝-不活性化が起つていると考えてよいか。

〔答〕 荒谷春恵(広大薬理学)

1) *In vitro* と *in vivo* とでは異なる場合も否定できないと思う。

2) 肝 microsome による macrolide 抗生物質の生物学的活性の低下は *in vitro* で証明されると同様に *in vivo* でも起る。

〔討論〕 真下啓明(北大)

肝における不活化、活性化、すなわち代謝を enzyme level で論じて、その結果を生体に当てはめることは、いちおう正しいと考える。しかし率ということになると細胞膜などのこともあり別であろう。他の臓器でも同様のことを考えてよいと思う。

G-17) クリニマイシンの代謝に関する研究

真下啓明・加藤康道・斎藤 玲
松本義孝・桜庭喬匠・松井克彦
北海道大学第2内科

Lincomycin(LCM) の誘導体として開発された Clinimycin(CLM) について、その生体内代謝を研究した。今回の実験で注目した N-demethyl-CLM はプロリン部分の脱 N メチル体である。

1) ラット血中濃度を LCM と CLM とで比較した。雌ラットを 2 群に分け、1 群に phenobarbital (Pb) 80 mg/kg 腹腔内前投与し、肝ミクロゾームの薬物代謝酵素の活性を高め、もう 1 群は対照とした。LCM 20 mg/kg を投与した場合、その血中濃度は Pb 群が各時点とも対照群より低値を示し、いつぼう、CLM 20 mg/kg 投与では Pb 群の 1 時間値は対照群より高く、その後になり始めて対照群より低値となる。これら両者抗生物質の動態の差は、組織内濃度でも認められる。

2) Pb 前投与ラット及び対照の肝エマルジョンに CLM を加え、その経時的な不活化をみると、0 時点 100 mcg/ml の濃度が 2 時間後、代謝物を含めた総抗菌力として測定した場合、Pb 肝エマルジョンで 79.6 ± 3.65 mcg/ml、対照で 64.0 ± 3.26 mcg/ml と、むしろ Pb 前投与により肝での不活化は少ないようにみえる。以上の実験結果より CLM はより抗菌力の高い代謝物へ一部転換されることが推察され、薄層クロマトグラフィーにより分析した。

3) シリカゲル H を用い CLM の肝エマルジョンによる不活化実験の試料を薄層に定量的にスポットし展開、沃素蒸気にて定性、メタノール溶出後、重層法により定量した。Rf 0.74 に CLM、Rf 0.22、0.30 に代謝物が認められ、Rf 0.22 には抗菌力が認められ、N-demethyl-CLM と同定できた。Rf 0.30 には抗菌力が認められず、同定できなかった。CLM と N-demethyl-CLM とを各各定量すると、2 時間で CLM は Pb 肝エマルジョンで 50 ± 4.32 mcg/ml、対照で 53.3 ± 2.49 mcg/ml と CLM 自体の不活化は Pb 肝エマルジョンで強く、いつぼう N-demethyl-CLM の生成は Pb 肝エマルジョンで 2.26 ± 0.68 mcg/ml、対照で 1.50 ± 0.26 mcg/ml と代謝物である N-demethyl-CLM の生成は Pb 肝エマルジョンで増加をしている。この結果から、2) の実験で CLM の不活化が Pb 肝エマルジョンで弱くみえたのは N-demethyl-CLM を含めた総抗菌力であつたためと考えられる。

4) CLM 100 mg/kg 投与したイヌの血液、胆汁、尿中の N-demethyl-CLM について検討した。

血液中には検出限界値 0.2 mcg/ml で認められず、胆汁中には 1.4~4.4 mcg/ml 排泄され、胆汁排泄総抗菌力の 1.4~4.0% を占めた。尿中には 5 時間までで 0.14~0.15 mg 回収でき、尿中排泄総抗菌力の 0.4~1.3% を占めた。回収量は 5 時間までで CLM 7.4%、N-demethyl-CLM 0.035% である。

5) N-demethyl-CLM の抗菌力は LCM より明らかに強い抗菌力を持ち、CLM と比較して、ブドウ球菌 10 株で CLM より劣る株 2、同等の株 2、優る株 6 株であ

り、その他、球菌、桿菌類に対しては2倍程度優る抗菌力を有している。

抗菌スペクトルには CLM と特別な差はなかつた。定量の試験菌として用いた溶連菌 5~8 株に対しては、標準曲線で CLM とくらべ、ほぼ4倍の感受性を持つ。

G-18) Sulfadimethoxine の家兎肝細胞内への取込みについて

石田 竹二

東京医科歯科大学医学部皮膚科, 歯学部薬理学

小 椋 秀 亮

同 歯学部薬理学

板 倉 英 子

同 医学部皮膚科

加藤正博・細川延孝

第一製薬KK製剤研究所

我々は、前報までに持続性サルファ剤の生体におよぼす薬理作用ならびにその毒性を動物実験により検討し、また臨床面における人体への影響について、主として薬理学的の立場から検討を重ねてきた。その結果、持続性サルファ剤、主として Sulfadimethoxine 投与により、家兎においては、正常体温の降下、組織呼吸の抑制、歯牙形成の阻害、皮膚・肝・心筋・腎組織における S. D. Hase, D. P. N. Diaphorase の活性抑制等の発現を認めた。

これらの所見は一般的には組織細胞の代謝抑制による影響とみられるが、とくに酵素活性抑制については、それら酵素の局在性から推察して、Sulfadimethoxine が細胞内に取込まれ、直接ミトコンドリアの呼吸機能を阻害したものと推測されるので、今回は Sulfadimethoxine を投与した家兎の肝組織細胞を分画遠心法によつて分画し、分画した各細胞成分について Sulfadimethoxine を定量的に測定した。

測定の成績は、ミトコンドリアに Sulfadimethoxine が多量にとりこまれており、これを Protein との関係について見ると、ミトコンドリア、マイクロゾーム及びマイクロゾーム上清において、液体状のものより、固体状の物体に、多量に Sulfadimethoxine が結合している。

これらの実験結果は、投与された Sulfadimethoxine が肝細胞質内の、ミトコンドリア及びマイクロゾームにとりこまれてゆくことを示している。

このことは、前回までに報告した、Sulfadimethoxine 投与家兎に発現した、各種の薬理作用の重要なうらづけをなすものと考えられる。

従来、サルファ剤の影響については、サルファ剤に対

する感受性をもつ微生物の代謝様式と、サルファ剤の作用との関係に重点がおかれており、哺乳類の細胞機能におよぼすサルファ剤の影響に関する検索は重要視されない傾向があつた。

我々の行なつてきた、一連の研究によつて、サルファ剤は、哺乳動物の細胞質内小器官にもとりこまれ、その細胞の機能を阻害することが明らかにされたが、これは臨床面にサルファ剤を応用したばあいにも、組織細胞に対するサルファ剤の毒性を無視し得ないことを示唆している。

なお、サルファ剤の投与量の変動に伴なう、細胞内へのとり込みの量的変動については、今回の実験では検討できなかったもので、この点については、今後さらに検討を加える予定である。

〔質問〕 平田 耕造 (九大泌尿)

ミトコンドリア分画の同定は、どのような方法でされたか。ライソゾームについては考慮されなかつたか。

〔答〕 石田 竹二 (東京医歯大)

ミトコンドリア分画法は我々の教室で通常行なっている方法で、この方法で目的を達していると考えている。

G-19~27 投与方法, 感受性 I

G-19) 抗生物質の経直腸投与に関する研究

青河 寛次・山路 邦彦

近畿母児感染症センター

抗生物質の経直腸投与の臨床意義を明らかにするため、Erythromycin base 250 mg 含有坐薬を用いて若干の検討を行なつたので報告する。

a) 血中濃度

健康婦人5例につき、EM-base 250 mg 坐薬投与時の血中濃度を *Streptococcus haemolyticus* を被検菌とする鳥居氏重層法により測定した。実験は、直腸内投与を1週間々隔で反復3回 cross over test により実施し、また、同一被検対象に EM-base 250 mg 錠を内服させて対称とした。

EM 直腸内投与時の平均血中濃度は、1, 2時間値: 0.30 ± 0.077 , 0.24 ± 0.077 mcg/ml で4時間値が Peak level で 0.45 ± 0.077 mcg/ml である。このうち血中濃度は急速に低下し、6, 8時間値: 0.17 ± 0.077 , 0.13 ± 0.077 mcg/ml である。いつぼう、EM 250 mg 内服錠では、2時間値: 1.08 ± 0.243 mcg/ml で Peak を占め、坐薬の Peak に該当する4時間値では 0.64 ± 0.243 mcg/ml で、以後の推移は坐薬、内服錠両者間に差がなかつた。

以上の血中濃度測定成績を、多元配置法により統計的処理を行なつてみた。すなわち、EM base 250 mg 内服錠成績では、2元配置法により、時間的に1%危険率で有意差がみとめられ、2時間値がこれに相当した。これに対し、EM 直腸内投与成績では、

1) この実験成績は、再現性がよく、くり返し実験間に差があるとは思われない。

2) 個人差は有意(1%)に大きく、すべての条件を統一してもなお差がみとめられる。

3) 時間的にみて、血中濃度は有意(5%)に増減する。

4) 実験を反復しても、同一人は同一の反応を示すものと思われる。

5) 各人はそれぞれ個有の血中濃度曲線を示す(危険率1%)。

6) くり返しによつて、ある時間では血中濃度に有意(1%)な増減がみられる。

ことが判明した。

b) 臨床試用成績

上気道感染: 11例, 産褥乳腺炎: 4例, 下腿フルンケル: 1例, 尿路感染: 4例に対し1回 250 mg 1日4回 5~2日間, 新生児膿皮症: 2例に対し1回 125 mg ずつ1日3回5日間, EM 坐薬を投与した。この22例中, 著効: 1例, 有効: 10例, やや有効: 2例, 無効: 6例, 不詳: 3例であつた。

直腸内投与により, 若干例に軽度の刺戟感を訴えた以外, 副作用はなかつた。

〔質問〕 鮫島 博 (久大泌尿)

1) 坐薬の基剤は何か。その基剤は正常の直腸内温度で、どのくらいで溶解するか、お教え願いたい。溶解時間によつて血中濃度にかかなりの差が出てくると思われる。

2) 直腸内挿入の場合、前処置は行なつておられるか。

〔答〕 青河 寛次 (近畿母児感染症センター)

1) 坐薬の基剤は、カカオ樹脂と思う。基剤の直腸内溶解性については未だ検討していない。

2) 直腸内投与前、微湯湯で温したのち、使用している。

〔質問〕 紺野 昌俊 (東大分院小児科)

1) 個人差があると言うことであるが、その理由について何か考えられていることがあるか。

2) 時間的にみて血中濃度は有意に増減すると言うことであるが、そのような際の投与方法について何か理想的な投与方法が考えられるのか。

〔答〕 青河 寛次 (近畿母児感染症センター)

1) 臨床検査で正常値のものを対象としたが個人差の

成因は不詳である。

2) 血中濃度の増減に対する適切な投与法は現在検討中である。

G-20) 各種病態時における抗生剤の経口投与に関する検討

岸川基明・後藤幸夫・山本俊幸

小沼賢・堤泰昭・岡本靖

岡田和彦・春日井将夫・花木英和

名古屋市立大学岸川内科

私共は抗生剤の投与方法に関する検討の一端として、各種病態時について抗生剤を経口投与した場合の血中濃度および臓器内濃度の推移を観察し、正常と比較検討した。

実験動物は Wistar 系雌性ラットを用い、急性および慢性四塩化炭素肝障害、アロキサン糖尿、低蛋白食飼育、ビタミン B₂(B₂) 欠乏食飼育などの病態を作成し、抗生剤としては Tetracycline (TC), Phenoxyethyl Penicillin (PE-PC), Erythromycin estolate (EM), Chloramphenicol (CP) の4種について検討した。血中および臓器内濃度の測定は *B. subtilis* PCI 219 を検査菌とする汚紙法によつた。

1) TC: 正常群に比して急性肝障害群では大差を認めないが、慢性肝障害群では肝、腎の濃度が明らかに低値を示した。アロキサン糖尿群では血中および各臓器内濃度の最高値に達する時間が遅延し、低蛋白食飼育群および B₂ 欠乏食飼育群ではいずれの濃度も低値を示した。

2) PE-PC: 正常群に比して急性肝障害群では著しい変動を認めないが、慢性肝障害群およびアロキサン糖尿群では腎の濃度がやや低値を示し、低蛋白食飼育群および B₂ 欠乏食飼育群では肝の濃度が低い傾向にあつた。

3) EM: 正常群に比して急性肝障害群、アロキサン糖尿群および低蛋白飼育群では血中および各臓器内濃度が高値を示す傾向を認めた。

4) CP: 正常群に比して急性および慢性肝障害群およびアロキサン糖尿群では血中および腎の濃度が高い傾向を認めた。

臨床例は TC, EM について検討したが、慢性肝障害患者および糖尿病患者では TC の血中濃度が健康人に比して低い傾向を示し、低蛋白血症を示す患者では血中濃度の出現および最高値に達する時間が遅延する傾向を認めた。

以上から、抗生剤の経口投与においては各病態によつて、さらに薬剤の種類によつても血中および各臓器内濃度の推移に或る程度の差異が認められたが、その機作に

については抗生剤の腸管吸収以外にも種々の因子が関与し、今後の検討を要する。各抗生剤の経口投与に関しては病態に対する考慮を必要とすることが示唆されるが、個体差も問題となるものと考えらる。

〔追加、質問〕 三木文雄（大阪市大一内）

1) 肝障害時に投与した抗生剤の血中濃度が高値を示すことは、動物実験においても、臨床例においても認められ、経口投与時のみでなく、静脈内負荷時にも差が認められることを、本総会に於いて既に発表した。なお、肝障害による影響はその抗生剤の肝における不活性化及び胆汁中への排泄態度とかなり関連する。

2) 低蛋白血症の症例で低い血中濃度を示した症例の基礎疾患は何であろうか。

〔答〕 後藤幸夫（名市大岸川内科）

一般に抗生剤の経口投与はまん然と投与量が定められておるが、各種病態時にそれでいかどうかに対するアプローチを試みたものが本日の報告である。その場合、腸管吸収の問題以外に種々の機作の関与が考えられるが、臓器ホモジネート、血清（各種病態時における）による抗生剤の不活化について検討中である。

G-21) 肝障害と腸内細菌，特に小腸内細菌叢の抗生剤感受性と抗生剤小腸内排泄

福島孝吉・高邑裕太郎・小田切繁樹
伊藤 章・多羅尾和郎・斎藤洋一
後藤隆人・広井基祥

横浜市大第一内科

小腸内細菌叢と肝疾患との関係をしらべるために、小腸内細菌叢及び抗生剤感受性、抗生剤筋注後の小腸液中排泄状態を観察した。

入院中の肝機能異常を伴う肝疾患患者 19 例を肝障害群とし、肝機能正常の非肝疾患々者及び健康者 11 例を肝障害群とし対象症例とした。早朝空腹時に硝酸水にて含嗽液シリコンチューブを嚥下させ、門歯より約 140 cm で空腸液を、約 240 cm で回腸液を採取し、好氣的及び嫌氣的に培養分離同定し菌数も計算した。菌検出症例は好氣的には 30 例中 29 例 (96.7%) で、嫌氣的には 18 例 (60.0%) で、好氣的には *Lactobacillus* (16 例)、グラム陰性菌 (12 例)、ブドウ球菌 (15 例)、連鎖球菌 (5 例)、カンジダ (2 例)、枯草菌 (1 例) を、嫌氣的には球菌では *Peptococcus* (8 例)、*Peptostreptococcus* (6 例)、*Veillonella* (5 例) を、桿菌では *Corynebacterium* (6 例)、*Eubacterium* (3 例)、*Ramibacterium* (2 例)、*Actinomyces* (1 例)、*Clostridium* (1 例)、*Bacteroides* (1 例)、

Lactobacillus (1 例) を検出した。菌数は小腸液 0.5 cc 中好気性菌は平均 $10^{6.1}$ コ、嫌気性菌は平均 $10^{5.4}$ コであった。非肝障害例では *Lactobacillus* が空腸、回腸とも肝障害例より高率に検出され、逆にグラム陰性桿菌は、肝障害例のほうが非肝障害例より高率に検出されている。嫌気性菌では、桿菌が特に空腸において肝障害群に高率である。特に *Corynebacterium* の検出例が肝障害群に多い。

好気性桿菌及び嫌気性桿菌とも胃液 pH 4 以上の症例で検出例が多く、好気性桿菌は肝硬変で嫌気性桿菌は肝炎及び閉塞黄疸で検出例が多い。また、肝機能 (A/G 比、クンケル、チモール、アルカリフォスファターゼ) 異常例において好気性及び嫌気性桿菌の検出例が多い。

小腸液から分離した各種細菌につき、PC, EM, CP, TC, SM, KM の常用抗生剤につき、好気性菌は化学療法学会標準案により、嫌気性菌は Steel-Wool 法による平板稀釈法により MIC を測定した。ぶどう球菌 (16 株)、腸球菌 (4 株)、乳酸桿菌 (19 株)、大腸菌群 (9 株)、嫌気性球菌 (33 株)、嫌気性桿菌 (15 株) ととも一般臨床分離菌の感受性の傾向と大差なく分離株の由来が空腸液か回腸液か、肝障害者か非肝障害者かによつて感受性に一定の傾向は認められなかつた。肝腎機能正常健康成人に PC-G 100 万単位、CER 1.0 g 筋注後の血清中及び小腸液濃度の推移を溶連菌 Cook 株を用いた重層法により測定すると、PC では 2 時間後に 2.89 u/ml のピークを示すが小腸液中にはほとんど測定不能で、CER では 1 時間後に 92.1 mcg/ml の高濃度を示したが、3 例中 2 例では小腸液中にはほとんど測定不能で、1 例のみ 1 時間後から 3 時間後に 0.3 mcg/ml 前後の濃度で証明された。なお胆汁中には 18.5 mcg/ml が認められた。

以上の細菌叢の変動が肝障害の結果によるのか、あるいは逆に細菌叢の変動による代謝産物がどんな悪影響を及ぼし得るものであるか、さらに検討したい。

G-22) 化学療法剤の静菌的、殺菌的作用について (第 2 報)

中沢昭三・小野尚子・赤堀亘良
村上美智子・横川節子

京都薬科大学微生物学

臨床的に薬剤を投与した場合に得られる血中、尿中その他体液内濃度に於いては薬剤が細菌に対して静菌的に働いているのか、殺菌的に働いているのかという問題について基礎面より検討を行なつており、昨年の第 15 回日本化学療法学会東日本支部総会に於いて AB-PC, CET, CER, CEG, TC, CP, EM などについて報告した。今回は、さらに新薬である Aminocyclohexyl-penicillin (AC-

PC), Cephalexin (CEX), Minocycline (MINO), Rifampicin などについて報告する。

1. AC-PC と AB-PC

ブドウ球菌の対数期の途中 ($10^6 \sim 10^7$ cell) に薬剤の MIC, 2 MIC, 4 MIC, 1/2 MIC, 1/4 MIC を添加し以後経時的に生菌数による増殖曲線を薬剤無添加の対照と比較した。その結果 MIC, 2 MIC, 4 MIC に於いて両薬剤いずれも著明な殺菌作用が認められ増殖曲線は著明に下降したが 1/2 MIC, 1/4 MIC では静菌的な効果が見られた。なお AC-PC と AB-PC との間の大きな差異は 4 MIC に於いて見られた。すなわち, AB-PC においては 8 時間後まで下降して来た殺菌曲線が 24 時間後には再び上昇曲線を描いているのに対し AC-PC に於いてはそのまま下降を続けた。

2. CEX と CEG

CEX と CEG の間にはほとんど大差はなく, いずれも MIC, 2 MIC, 4 MIC に於いて著明な殺菌作用が認められた。しかし薬剤の安定性によるものと思われるが CEX より CEG が不安定であるため 4 MIC に於いて CEG は 8 時間後から 24 時間後にかけて再び上昇して来るが CEX では 4 MIC に於いてそのまま殺菌作用を続けていた。

3. MINO と TC

第 1 報に於いて私共は TC が 2 MIC, 4 MIC を添加しても全く静菌的殺菌作用の見られないことを報告したが, 今回の MINO に於いてはかなり著明な殺菌効果が認められた。MIC, 2 MIC, 4 MIC に於いて濃度に応じた殺菌的作用が見られたことは, この MINO が従来の多くの TC 系抗生物質と異なつた作用機序を持つているものと思われる。

4. Rifampicin と Rifamycin SV

MIC, 2 MIC, 4 MIC いずれも殺菌的であるが 8 時間後から再び著明に上昇し, 対照と同じところまで上昇する。これらの上昇してきた細胞は高度耐性細胞であつて, 私共の検討によると培養当初の接種菌の中に自然耐性菌として存在していたものと思われる。

〔質問〕 紺野昌俊 (東大分院小児科)

ミノサイクリンの殺菌作用が強いと言うことは, 我々も経験しているが, その作用機序について教えていただきたい。

〔答〕 中沢昭三 (京都薬大微生物)

現在, 電子顕微鏡的, 生化学的に研究中であるので後日報告する。

G-23) 抗生物質の殺菌作用に関する研究

河盛勇造・西沢夏生

国立泉北病院

河盛らは各種抗生物質投与後血清の殺菌効果について検討し, とくに KM の抗ブドウ球菌殺菌作用に関してすでに報告した。

今回は Rifampicin (以下 RFP) 投与後血清について, 抗ブドウ球菌作用, ことにその殺菌性について検討を試みたのでその成績を報告する。

予備実験として KM および SM 各 1g 注射後 2 時間, 4 時間後血清のブドウ球菌に対する発育阻止作用および殺菌作用を調べた。実験方法は, 血清をブイヨンにて 40 倍まで希釈し, それに 209-P 株のブイヨン 24 時間培養液の生理的食塩水 100 倍希釈液 1 滴を加え, 24 時間培養後, 菌発育の有無を判定した。その結果, KM 注射例では 20 倍希釈まで菌の発育を阻止し, SM 注射例では, 2 時間後血清については 20 倍希釈まで, 4 時間後血清については 5 倍希釈まで菌の発育を阻止した。なおその間, 接種 4 時間および 24 時間後にその一部をとり, 寒天平板上に定量培養して生菌数を調べた。その結果, KM, SM 注射例ともに 10 倍希釈血清まで殺菌作用を示したが, 40 倍希釈では殺菌作用はかなり低下していた。以上の成績から RFP 投与例では, 40 倍希釈血清について抗ブ菌作用を検討することにした。

RFP 450 mg を 1 日 1 回朝食前投与 2 時間後の血清中濃度を 2 例について測定したが, それぞれ 8.6 mcg/ml, 7.4 mcg/ml を示し, また血清 40 倍希釈まで発育阻止作用を認めた。なおこの間, 2, 4, 8 および 24 時間後に寒天平板培地に移植し生菌数を調べたが, 培養 2 時間後においてすでに 10^8 程度に減少し, 24 時間後には 40 倍希釈血清においても, 1 例は 400 コロニー以下, 1 例は 500 コロニー以下に減少し, 生体中でも強力な殺菌作用が保持されていることを示すとともに, KM, SM の 40 倍希釈血清に比較しても, より強力な殺菌作用を有することが知られた。

次に RFP 150 mg ずつ 1 日 3 回毎食前投与方法と, 450 mg 1 日 1 回朝食前投与方法について, 投与後 11 時, 16 時, 20 時および翌朝 7 時に採血し, その血清中の RFP 濃度を比較した。その結果, 2 例とも 11 時, 16 時測定値については 1 回投与方法のほうが遙かに高い値を示したが, 20 時以降翌朝にかけては, 3 回分割投与方法のほうがやや高い値を示した。

次に各血清をブイヨンにて 5~160 倍希釈し, 血清抗菌力を比較した。その結果, 40 倍希釈までは 3 回投与

法でも1回投与方法でも同じように菌の発育を阻止したが、80倍稀釈において、1回投与方法の投与24時間後血清の発育阻止作用および殺菌作用が、3回投与方法にくらべ低下していることが知られた。

以上の結果から、ブドウ球菌感染症に対しては、3回分割投与方法の応用が検討されるべきであると思う。

〔質問〕 三橋 進 (群大微生物)

24時間後の生菌数の差の原因をどうお考えか。

〔答〕 西沢夏生 (泉北病院)

生菌数をかぞえたのみで、個々のコロニーのRFPに対する感受性は計らなかつた。なおおどもの実験はRFP内服後血清の総合血清抗菌力(SAAT)をしらべたものであるから、24時間後の生菌数に差違を生じたものと思う。

G-24) 腸内細菌及びブドウ球菌のテトラサイクリン(TC)耐性について

永井 裕・井上松久

橋本 一・三橋 進

群馬大医学部微生物学教室

グラム陰性桿菌及びブドウ球菌の薬剤耐性測定にあたり、ある薬剤だけが使用培地等による測定条件によりその測定値が変動することが知られている。我々はテトラサイクリン(TC)の耐性値を測定する場合に、その測定値を変動させる原因につき検討を加えた。その1は近年乾燥培地が普及し薬剤耐性検査も市販のハートインフュージョン寒天培地を用いることが多くなつたが、この場合メーカーの違いによりTCの耐性値が変動することがある。第2にTC耐性値はTC前処理により測定値が影響をうける。この点につき解析を加えたので報告する。

実験：使用培地は国産のE社、N社、米国産のD社の3製品を用い、使用菌株はTC感受性の*E. coli* 4株、*Salmonella*, *St. aureus*, *Shigella* 3株の計9株とTC耐性の*E. coli* 3株、*St. aureus* 2株、計5株を用い薬剤平板稀釈法にて接種菌量を $10^4 \cdot 10^6$ と定め各菌の最大発育許容濃度を各培地ごとに検査し、その耐性値の差を見た。E社、D社での耐性値は0.1~0.8 mcg/mlであるのにN社では3.2~12.5 mcg/mlでE、D社とN社の間に大きな差があつた。しかしこのような現象は耐性菌では現われなかつた。また、N社の培地にクエン酸を0.75 g/ml, 1 g/ml 加えた培地ではE、D、N社とも0.1~0.8 mcg/mlの耐性値を検査でき、差は現われなかつた。

TC耐性の前処理による変化。使用菌株*E. freundii*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Aerobacter* 各5株、*Pseudomonas* 4株、*E. coli* 7株、*St. aureus* 104株をTC 0.5 mcg/ml,

5.0 mcg/mlを含む液体培地にて5時間37°Cに培養した後、薬剤平板稀釈法にて最大発育許容濃度を検査した。*E. freundii* 2/5株が元株の耐性値が100 mcg/mlであつたものが200 mcg/mlに、*Klebsiella* 3/5, 100→200, 1/5, 200→400, *Proteus* 4/5 50→200, *Aerobacter* 4/5 100→400, *Pseudomonas* 1/4 50→200, *E. coli* 5/7 100→200, *St. aureus* 14/104 50→200, 90/104 100→400 mcg/mlにそれぞれ耐性値の上昇がみられた。また、*E. coli*, *St. aureus*を各1株用いて5.0 mcg/mlにて5時間前処理したものと、しないものとを50 mcg/mlを含む培地中で培養し発育曲線を描くと前処理したものが4時間にて発育を見るのにくらべ、しないものは8時間でも発育を見なかつた。

まとめ：薬剤耐性を測定する時N社のハートインフュージョン培地を用いるとTCの耐性値が他社にくらべ2~8倍高く現われる。また、このN社製の培地にクエン酸を加えると他社の耐性値に近づくことが解り、これはN社の培地に2価の金属イオンが多いためTCとキレート結合しTCの抗菌力を低下させると考えられ、クエン酸を加えると耐性値が低くなることは、クエン酸と2価の金属イオンと結合しTCとの結合を防ぎTC抗菌力の低下を少なくすると考えられる。このことから各社の培地中の2価金属イオン濃度の差がこのようなTC耐性値の変動となつて現われることが解つた。また、TC耐性は0.5~5 mcg/mlのMICより遙かに少ないTC濃度下で前処理するとその菌の耐性値が前処理しないものにくらべ2~8倍上昇することが見られた。この耐性値の変化はPCやマクロライド誘導耐性とは異なり耐性上昇はそれほど著明ではないが明らかに誘導耐性であると考へ、目下その機構を遺伝学的に解析中である。

〔追加〕 二宮幾代治 (農林省動物医薬検査)

1) 寒天培地を使用して行なう抗生物質の抗菌力は、培地の組成により大きな相違を見ることがある。その最も大きな原因は、寒天の品質(同一メーカー品でもロットにより異なる)による影響は他の組成成分による場合より大きい経験がある。

2) TC系物質の抗菌力を、*in vitro*で見ると大きな動揺を来すことがある。その原因を除くのに低濃度のEDTAを抗生物質溶液に添加すると効果のあることが少なくない。

3) このような高度耐性になつた菌は、再培養後もう1度耐性値を測定すると、もとの耐性値に戻ると言うお話であるが、私達も同じような現象を経験しているので、この様な菌をmutantと言つてよいのかどうか疑問を持つている。

〔答〕 永井 裕 (群大微生物)

TC 前処理による高度耐性の発現は TC による誘導耐性であつて mutant による耐性ではない。

〔質問〕 紺野昌俊(東大分院小児科)

1) MAC 5 mcg の菌の測定上で 5 mcg 以上の TC 含有培地で菌が少数ずつ発育していることはなかつたか。

2) 臨床分離株で高い耐性を示すものが保有時に何時の間にか低下してしまうことを経験している。このような菌株の 1 クローンから生じて来る菌株をレプリケーションしてしらべて行くと、種々の耐性値を示す菌の分布していることがわかる。このような株に TC を微量触れさせると、もとの耐性を示すことがあるのを我々も経験しているが、このような菌を mutant と言つてよいかどうかについて多少の疑問を生ずる。そのような点についてお教え願いたい。

〔答〕 三橋進(群大)

この場合、色々な耐性の菌がまざつていたのでなく、予め TC に触れると耐性が上昇し、TC フリーの培地で発育させると、また耐性値が低下する。誘導と考えている。

病巣由来の細菌をとり扱つてみて分つたことは、耐性を獲得して耐性菌が選択されて、はびこる他に、薬剤に触れて耐性が誘導によつて上昇し、薬の投与に耐えている現象が多いのに驚いている。

例えば PC 耐性 (β -lactamase) プ菌にみられる PC 耐性も、誘導で CP の acetyl 化による不活性化が知られておる。また EM による耐性の誘導もある。

今日報告した TC の場合も、この機構は、はつきりしないが誘導と考える。

G-25) 各種抗生物質に対するブ菌、大腸菌の感受性調査報告(第7報)

御旅屋寛一・岡本三郎
塩野義製薬株式会社
井上恵美子
大阪大学小児科

1964 年から今日まで、全国の病院の中央検査室から分譲を受けた病巣分離菌の感受性の調査を行なつて来た。今回は第7報として、過去4年間を総合して、その結果を報告する。

1. ブ菌の年次別耐性変動を PC-G, SM, CP, TC, EM, KM, CET, CER, GM の9種の抗生物質について見ると、CP を除いて何れも有意に上昇の傾向を示している。

2. 同様に大腸菌について、PC-G, EM を除く7剤について見ると、CP 以外は、ほとんどが上昇傾向を示し

ている。

3. プ菌の多剤耐性を、CET, CER には耐性菌を認めないので、これらを除く6剤について見ると、1剤耐性では、PC-G, TC, SM の順に多く、2剤では PC-G, TC, 3剤では PC-G, TC, SM, 4剤では PC-G, TC, SM, EM, 5剤では PC-G, TC, SM, EM の組が多い。

〔追加、討論〕 三橋進(群大)

市川先生を班長とするブ菌研究会での菌株は臨床各科の先生が病巣から分離したもので、その測定の結果は只今の調査と極めてよく一致して興味深く伺がた。例えば(TC, SA) 耐性に SM または PC のついた(TC, SA, PC) あるいは(TC, SA, PC, SM) が多く、マクロライドはこの3~4薬剤耐性菌に付加した形で出るものが多い。CP 耐性の増加のにぶいことは全く同じである。

G-26) 臨床分離グラム陰性桿菌の耐性分布(その4)

青河寛次・山路邦彦
近畿母児感染症センター

臨床分離グラム陰性桿菌の耐性分布に関する一連の研究のうち、今回は、1968 年度分離大腸菌 300 株につき、従前と同一条件による検討を行なつたので報告する。

a) 感受性分布の概況

TC 感受性分布は、 >100 mcg/ml 濃度: 26.3%, 0.78 mcg/ml : 20.0% の2つの山があり、これは前年に比し感性側の小さな山がやや増加したことになる。CP 感受性分布は 1.56 mcg/ml : 42.7% の大きな山と、 >100 mcg/ml : 18.0% の小さな山とがあり、これは前年度に比し TC と類似した傾向と考えられる。

SM 感受性分布は、 >100 mcg/ml : 37.3%, 1.56 mcg/ml : 17.3% であり、前年度にはほぼ等しい分布である。KM 感受性分布は、1相性の鋭い山をみとめ、1.56~6.25 mcg/ml に約 85% が相当し、CL もまた同様濃度に 77% が相当し、KM, CL とともに 1961 年以降著差をみとめないことになる。

NA 感受性は、1.56~3.13 mcg/ml 濃度に 77% が分布するが、しかし、菌株は前年度に比し漸次高濃度側に移行していることがわかる。

AB-PC 感受性分布は、3.13 mcg/ml にするどい1相性の山を示し、1.56~6.25 mcg/ml 濃度に 70.3% 存したが、 >100 mcg/ml 株もひきつづき 10% 前後みとめられた。

CER 感受性分布もまた 3.13 mcg/ml 濃度を Peak とする大きな山を呈し、1.56~6.25 mcg/ml に 85.6% が存した。

b) 耐性菌出現率

1968年の耐性大腸菌出現率は、TC: 49.3%, CP: 36.0%, SM: 64.0%, KM: 8.7%, CL: 19.0%, AB-PC: 34.3%, NA: 32.7%, CER: 12.7%であった。

前年度に比し、TC・CP・KM・AB-PC・CER耐性菌は減少し、SM・CL・NA耐性菌は同率である。

c) 多剤耐性

全薬剤感受性株は34.3%であり、1剤耐性: 18.0%, 2剤耐性: 4.0%, 3剤耐性: 7.7%, 4剤耐性: 6.0%, 5剤耐性: 10.7%, 6剤耐性: 8.3%, 7剤耐性: 8.0%, 8剤耐性: 3.0%である。このうち、TC・CP・SM 3剤耐性は35.3%である。

〔質問〕 三橋 進 (群大)

TC, CPなどの感受性分布において、かつては感性和耐性と極めて明瞭な2峯性がみられた。只今のスライドではTC, CP耐性分布に感性和耐性との中に中等度耐性のグループが出現したようにみえた。吾々も経験しておるところである。

〔答〕 青河 寛次 (神戸中央)

SM, CP, TC感受性分布の山は3つになるように印象される。

G-27) 外科領域における Gram 陰性桿菌の実態と病巣から分離された弱毒菌の抗生剤感受性に関する研究

島本 学・横山 吉宏
石井 哲也・岸 明宏
広島大学外科学第1教室

病院内感染の傾向をみると漸次 Gram 陰性桿菌感染が多くなっているようである。今回は教室症例について Gram 陰性桿菌感染の実態とその抗生剤感受性について報告する。

先づ教室の術後感染率についてみると、昭和37年8.3%, 昭和43年度5.0%である。無菌手術準無菌手術は減少傾向にあるが、汚染手術では15.2~40.0%と依然として高率であり、その結果、強力な術後感染防止対策を構じてある。最近でもやや感染率は減少したという程度に止つている。

術後感染創から分離される細菌の割合をみると、Gram 陰性桿菌は40年46.1%, 41年46.5%, 42年44%, 43年45.5%であった。*E. coli*は41年20.9%と多かつたが、43年度では *Klebsiella*, *Proteus* がかなり分離されており *E. coli* の分離率としては減少して

Pseudomonas は40年12.8%, 41年18.6%, 42年20.0%, 43年17.5%に分離されておる。ここで気づくことは Gram 陰性桿菌ではないが *Enterococcus* の動きで17.5~20.9%を占めておる。単独感染例はあまりないけれども薬剤耐性の高いこのような菌の混合感染は今後の問題として残ると考える。

40年から43年までの病巣分離菌の薬剤感受性を従来からの6剤(PC, SM, CP, EM, TC, KM)でみると、*E. coli*は感受性をかなり残しているけれども *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* はほとんど感受性はなかつた。

そこで1968年9月から11月の間に、広大附属病院中央検査室で分離された Gram 陰性桿菌104株を用いて、比較的最近開発された抗生剤を中心にその感受性検査を行なつてみた。

E. coli に対する MIC の分布領域は GM, AM は感受性側に KM, NK, CL, CER, POL-B, AB-PC, CB-PC は耐性限界の上下にまたがり、DOX, CETは耐性側に多く分布した。

Klebsiella についてみると、GM次いでPOL-Bが感受性側に、KM, AM, NK, CER, CETは耐性限界の上下に、DOX, AB-PC, CB-PCは耐性側に分布した。

Proteus については感受性域のみに GM, POL-B, CLは耐性域に、他のものは両域にまたがつて分布した。

Pseudomonas は GM, POL-B の2剤が感受性域に多く、両域にまたがるものは CL, CB-PC, KM, AM で耐性域には NK, DOX, AB-PC, CER, CET, CEX であつた。

Gram 陰性桿菌の各種抗生剤に対する MIC の相関について検討したところ、高い順にみると CEX-CET, CER-CET, KM-AM, NK-AM, CER-CEX, AM-GM 等の順となつた。MIC の相関の高さと Mean, SD を考慮すれば、ある程度交叉耐性も推察されるので投与抗生剤を変更する際の参考となると考える。

以上のとおり、薬剤に対する感受性の低いと考えられていた Gram 陰性桿菌にも次々に高い感受性のある抗生剤が開発されて来ており、個体側の因子も考慮しつつ投与すれば難治と考えられていた Gram 陰性桿菌感染症も治癒させうるものと考えられる。

〔質問〕 石引 久弥 (慶大外科)

術後創感染に G(-) 菌の検出頻度が上昇しているとのことであるが、手術対象臓器別に検討されたか。

〔答〕 島本 学 (広大上村外科)

1) 臓器別の検討はしていない。

2) Gram 陰性桿菌感染症の増加の傾向については、教室においても検討中で次の33題の横山が報告する。

〔質問〕 三橋 進 (群大)

外科手術の際における感染例の多いことを伺がつた。

分離菌の耐性が高く、多剤であることからみて、この菌（例えば *E. coli*, *Proteus*）の由来をどのように考えられるか。患者の糞便中の大腸菌がそのように多剤耐性であることは考えにくいのであるが。

ブ菌研究班（班長：市川先生）での経験である班員の送付してくるブ菌の耐性型、フェージ型が著るしく揃っているものが多いことを経験してある。

G-28~35 感受性 II

G-28) 各種臨床材料より検出された *Haemophilus* 属の分類および抗生物質感受性

小 栗 豊 子

順 大 中 検

小 酒 井 望

同 臨 床 病 理

目的：私達は当検査室において主に喀痰、咽頭粘液から検出した *Haemophilus* 属について X 因子、V 因子要求性及び溶血性により菌種を推定し、常用抗生物質に対する感受性を測定した。また *H. influenzae* については抗血清を用いて型別（a~f）をおこなった。

実験材料及び方法：材料をチョコレート寒天に分離培養し、この中から *Haemophilus* 属を疑うグラム陰性桿菌について同一集落から Trypticase soy agar, 5% 羊血液加 Trypticase soy agar, チョコレート寒天に培養した場合チョコレート寒天にのみ最良に発育し、他には全く、またはほとんど発育しない菌を *Haemophilus* とした。さらに菌種を決定するために X 及び V 因子含有ディスクによりその要求性をしらべ、5% ウサギおよびウマ血液寒天上で溶血性を観察した。*H. influenzae* は市販抗血清を用いたスライド凝集反応により型別（a~f）をおこなった。感受性は希釈法（SM, CP, TC, EM, KM, CER, CL, NA, AB-PC, PC-G, PP-PC, Rifampicin）とディスク法（SM, CP, TC, EM, KM, CER, CL, NA, AB-PC, PC-G）によりチョコレート寒天を用いておこなった。

実験結果：最近数カ月間に当検査室で扱った喀痰 537 検体から 31%、咽頭粘液 205 検体から 34% に *Haemophilus* 276 株を分離した。陽性検体の約 1 割強からは 2 種以上の *Haemophilus* が検出された。喀痰、咽頭粘液ともに *H. parainfluenzae* が最も多く検出され分離菌種の約 45% を占めていた。*H. influenzae* は喀痰では分離菌種の 37%、咽頭粘液では 26% であつた。また 1967 年 7 月から今までにおこなった *H. influenzae* 80 株の血清型別の結果は type b が殆んどであるが、type a, e その他の型も少数認められた。

1961 年から 1967 年の間に主に喀痰、咽頭粘液から検出した *Haemophilus* 属 400 株のディスク法による感受性検査の集計では TC, KM, CL には 100% が 卍, 卍を示しており SM, CP には極く少数ながら +, - を示すものが認められた。最近数カ月間に分離した *H. influenzae* 52 株, *H. parainfluenzae* 89 株, *H. parahaemolyticus* 40 株の感受性を希釈法により測定し、菌種間の MIC の相異をみると CER では *H. influenzae* は他の 2 菌種よりも大きい MIC を示すものが多く、また *H. parahaemolyticus* では NA に対し他の 2 菌種より大きい MIC を示した。*H. parahaemolyticus* では PC-G, AB-PC に対し小さい MIC を示すものが多いが他の 2 菌種ではそれより大きい MIC のものが殆んどであつた。

結論：気道から検出される *Haemophilus* には *H. parainfluenzae* が最も多く、次いで *H. influenzae*, *H. parahaemolyticus* であつた。型別が可能であつた *H. influenzae* では Type b がひじように多い。*Haemophilus* は常用抗生物質に対し耐性菌は殆んど認められないが、CER, NA, AB-PC, PC-G では菌種により MIC かなり差があるものと考えられる。

〔質問〕 三木文雄（大阪市大 1 内）

Haemophilus influenzae を分離した喀痰と *H. parainfluenzae* を分離した喀痰では喀痰の性状に差が認められるか。また *H. influenzae* を分離した疾患と *H. parainfluenzae* を分離した疾患に差が認められるか、あるいは症状に差が存在するかについて検討しておられたらお教え願いたい。

〔答〕 小栗豊子（順大中検）

症例との関係はしらべていない。検査室に提出された患者の材料を検査した。

痰の性状と *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* の検出との関係であるが *H. influenzae* が純培養状に検出された痰は膿様部分の多いものが多いようである。

〔追加、質問〕 小林章男（千大中検）

私達は *Staphylococcus* と血液および普通寒天培地を用い、*Haemophilus* を *influenzae* と *parainfluenzae* に分けておるが、昨年夏は検出数が少なく、冬になつてから約倍の検出数がみられた。このときの *influenzae* と *parainfluenzae* は 1:1 であつた。*H. influenzae* の薬剤感受性は演者の示されたのと同様であつた。

H. parahaemolyticus は兎の血液平板を用いると分離率がよいと報告されておるが、この点について、何かお考えがあるか。

〔答〕 小栗豊子（順大中検）

用いる血液の動物の種類による差はチョコレート寒天

ではないように思う。チョコレート寒天作成のときの温度が低いと *Haemophilus* の発育はむしろ悪いことがある。ウマの血液を用いる場合はやや温度が低くてもよく発育するが、羊の血液を用いた場合は温度が少し低いと *Haemophilus* の発育の悪いチョコレート寒天になってしまう。

〔討論〕 上原すず子 (千大小児)

H. influenzae と *H. parainfluenzae* の臨床的比較はまだ行なっていないが、*H. infl.* が純培養状に検出される喀痰は膿性が強い。*H. infl.* の減少・消失とともに喀痰は粘液化、或いは全く喀痰の消失がみられることが多いが、粘液性喀痰中でも *H. infl.* がかなり残存していることも経験している。

G-29) 小児呼吸器疾患における *Haemophilus* に関する研究 (第3報)

Aminobenzyl-Penicillin による治療

久保政次・上原すず子・村松芳子
寺島 周・野本 泰正・岸本圭司
千葉大学小児科

小児科領域では、喀痰の細菌学的研究は内外ともに乏しい。われわれは数年来、洗滌喀痰の細菌叢について検索を重ね、ことに反復性気管支炎において *Haemophilus* が重視されるべきこと (上原ら 1966)、小児下気道疾患における本菌の検出状態及びその薬剤感受性について報告した (野本ら 1968)。MIC 測定成績で、われわれは、Aminobenzyl-penicillin (ABPC) が最もすぐれていることから、*H. influenzae* に対して、ABPC を first choice の薬剤として用いて来た。今回はその臨床成績について報告する。

対象は小児の気管支炎中、反復遷延している 28 例である (中 1 例は本剤投与後全身に発疹を生じたため効果判定から除外した)。洗滌喀痰中で主体菌をなしている *H. infl.* のうち、25 例が typable で b 24 例、a 1 例であった。*Pneumococcus* の関与は 14 例にみられた。喀痰中の *H. infl.* は、16 例が ABPC 初回経口投与 7 日以内 (最短 2 日) に、24 日以内には全例が消失している。

臨床症状、とくに咳嗽・喀痰ともに減少 22 例 (ただし 4 例は粘性喀痰の持続)、喀痰減少・咳嗽残存 2、両者とも不変 (喀痰は粘性に変化) 2 例であった。ABPC 中止後 17 例中 11 例に *H. infl.* が再検出され、それは最短 2 日で、大部分 (9 例) は 22 日以内で、臨床症状もこれに平行して悪化している。

そこで、経過中 6 例に ABPC の比較的大量投与 (50~80 mg/kg) を試みた。普通量投与 (25 mg/kg) の場

合に比し、菌消失の傾向はほぼ同様であるが、喀痰・咳嗽は全例減少消失をみている。その中 2 例は、6、7 カ月経た今日も全く再燃をみていない。いわゆる慢性気管支炎 2 例について、本法の成績を紹介した。

なお、ABPC 投与中 (後) には、喀痰中に *Staph. aureus*, A 群 *Streptococcus. Hemolyticus*, Gram 陰性桿菌 (*Klebsiella*, *Cloaca*, *Pseudomonas*, *E. coli*) の増量する例があり、この傾向のある時には ABPC 投与を中止している。

ABPC 長期投与を余儀なくされた慢性気管支炎の症例に対し、1 週間毎の間歇投与では、グラム陰性桿菌増加の傾向あり、1 週間投与 2 週間休薬では *H. infl.* の再現を見たが、4 日投薬 3 日休薬では *H. infl.* 漸減し、以後 9 カ月再燃をみていない。

再燃しやすい症例でも、*H. infl.* に対する ABPC の MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

今回の症例で、他の薬剤を *H. infl.* に使用した例をみると、EM は *in vitro* で感受性であるにもかかわらず、使用中 *H. infl.* は減少せず、臨床症状も改善しない場合があり (4 回)、PC も無効 (2 例) であった。これらに続いて ABPC を使用したところ、著効を呈した。CP 2 回、TC 2 回、EM 1 回でも、いつたん菌の消失、症状の改善をみたが、後にすべて再燃した。

なお、われわれの症例で高率にみとめられた喀痰中の *Eosinophilia* は、ABPC 投与前後でその頻度に大差のないことから、本剤投与の結果とは考え難く、喀痰中の *Eosinophilia* をもたらすような生体側の因子が本症を選延せしめる 1 因子をなすと考えられる。

〔追加、質問〕 東 朋 嗣 (大阪市立桃山市民病院)

AB-PC 治療後、喀痰中にブ菌、グラム陰性桿菌が出現すると言われたが、その際の喀痰の性状はどうか。また放置しておいてそれら細菌は消失するのか。

東北大 松本先生の御発言と同じく、大腸菌を起炎菌とする気管支拡張症に対し化学療法中とつぜんインフルエンザ桿菌が出現し大腸菌が消失し、この症例では後に緑膿菌が検出されていたところ、インフルエンザ桿菌が出現し、緑膿菌が消失したこともある。

〔答〕 村松 芳子 (千大小児)

一時 AB-PC で粘性となつたものが、多量の G(-) 桿菌出現の場合、併行して、喀痰の性状は膿性が増してくる例が多いようである。*Staphylococcus aureus*, G(-) 桿菌にしてもごく少量の場合は、膿性は増さない。これらの菌は、他の抗生剤に切りかえたこともあるが、半分くらい、とくに多量出現で膿性がまし症状の悪化した以外は放置すると消失するようである。

〔追加、質問〕 松本 慶蔵 (東北大中村内科)

1) 小児での AB-PC 大量と言われるが、如何なる投薬形式であるか。私は AB-PC を 5% glucose 500 ml に 4~6g 点滴する方法をとっており、たいへん良好な成績があるので追試して頂きたい。

2) *Hemophilus* がある (>10⁶/ml) の場合気管支局所採痰法で得た喀痰が、Papanicolaou 染色で白血球細胞がほとんど形をなしている場合が多い。

3) *Haemophilus* の下部気道に達するメカニズムについて考えておられたらお教え頂きたい。

4) *Haemophilus* が *E. coli* 感染症に突然とつて変るような case もある。

〔答〕 村松芳子 (千大小児)

1) AB-PC 比較的大量投与方法、すなわち 60~80 mg/kg/day 分 4, 経口投与で 4~7 日間投与した。

2) *Hemophilus influenzae* が下部気道に達するメカニズムはたいへん難かしいと思うが、最初の侵入については先行して、気管支粘膜を破壊する力のつよい virus 感染があり、その破壊された粘膜に、secondary invador として侵入し、個体側の因子と相まつて、そこへ定住するのではないかと思われる。

〔追加〕 紺野昌俊 (東大分院小児科)

私も 10 数年前 *Hemophilus* について検索を行なつていたことがあるが、不思議に思うことは、MIC の上からは AB-PC に感性であり、臨床症状はよく好転するが、菌の消失が悪く、再発例が多い。私共はチョコレート培地上で直接法で Disc により感受性を測定すると阻止円が出ず、その後、正規の方法で測定すると MIC がよくなつていくことを経験しているが、何か、この辺に再排菌率が高いこととの関連があるようにも思う。

G-30) マイコプラズマ・ニューモニエに対する各種抗生物質の感受性に関する基礎的研究ならびに最近の一般細菌の感受性検査成績

川名 林 治

岩手医科大学細菌学教室

1) 昭和 43 年 4 月から 44 年 3 月までの 1 年間の本学中検臨床細菌検査室における一般細菌の抗生剤に対する感受性試験の成績について報告する。

現在、各種の感染症のうち、いわゆるグラム陰性桿菌感染症と、耐性ブドウ球菌感染症が多くみられるような傾向がある。

感受性試験は 3 濃度法を主とし、一部は 1 濃度法を併用して、大部分は間接法によつて行なっている。グラム陽性菌、グラム陰性菌それぞれルチンには 10 種ずつの抗生剤を

セットとして検査をすすめ、必要に応じ、これらにいくつかの抗生剤を加えるようにしている。

その成績を、個々の菌種について詳しく観察したが、代表的な病原菌についてみると、例えば、黄色ブドウ球菌は、ペニシリン耐性ブドウ球菌が大部分であるが、セファロリジンなどは、ほとんどすべてが感受性菌である。その他の抗生剤は区々である。

溶血レンサ球菌、肺炎球菌などはいずれも多く抗生剤に感受性である。

グラム陰性桿菌では、大腸菌などは、コリスチン、ナリジキシクアンド、カナマイシン、次でアミノベンジルペニシリンなどに感受性であるが、耐性化の傾向がみられる。

緑膿菌、変形菌、肺炎桿菌など多くは多くのものに耐性であるが、カーペニシリン、ポリミキシン B などは緑膿菌にかなり有効である。いずれにせよ、年々漸次、耐性化の傾向がみとめられている。

2) 急性呼吸器感染症の病原学的研究をここ数年ウイルス、細菌、あるいはマイコプラズマなど総合的な立場からすすめてきた。

昨年はマイコプラズマ・ニューモニエによるいわゆる PAP などと診断された例を多数経験し、その分離や血清診断をおこなうとともに、病原診断によつて裏付けされた臨床症状の観察を、本学小児科とすすめてきた。

分離されたマイコプラズマ・ニューモニエのいくつかの株と、標準のマック株を用いて、治療のための基礎実験として、各種抗生剤に対する感受性を、カラー・テストを応用して実施した。

その結果、エリスロマイシンが特に有効であること、これに次いで、テトラサイクリンおよびストレプトマイシンがよいことを知つた。アミノベンジル・ペニシリンやセファロリジンは感受性がほとんどみられなかつた。

これらの結果をもとに、抗生剤とマイコプラズマの関係を電頭的に検討中である。

さらにマイコプラズマ・ニューモニエをハムスターに経鼻的に感染させ、その経過を観察すると、気管支壁の円形細胞浸潤、リンパ装置の腫大、肺中隔の腫大およびうづつ血などがみられた。この所見を土台にエリスロマイシンその他による実験的マイコプラズマ感染症の治療実験をすすめている。

〔質問〕 樋口正士 (久大泌)

1) *Mycoplasma* の flora としての意義の有無。

2) 尿中から *Mycoplasma pneumoniae, fermentans* を分離されたか。

〔答〕 川名 林 治 (岩手医大細菌)

Mycoplasma pneumoniae は私達の過去数年間にお

る多数のかぜ症候群からの分離についてのころみからみて、他の *Mycoplasma species* とくらべて flora の形ではないのではないかと考える。

尿中からは分離していない。*Mycoplasma pneumoniae* は明らかに病原性があると思う。

G-31) 産婦人科領域より分離せる嫌気性菌について (第3報)

性器, 尿路よりの分離成績を中心として

松田 静治・山田 陽久

順天堂大産婦人科

小酒井 望・小栗 豊子

同 臨床病理

近年 Endogenous infection の増加に伴ない嫌気性菌の意義が再び認識され始めるに至り、生体内で常在する細菌のうちで最も菌数の多いものの1つである無孢子嫌気性菌の感染症に果す役割が注目を浴びている。

我々は既に産婦人科各種感染症病巣から分離した本菌の常用抗生物質に対する感受性成績などを報告したが、今回は性器, 尿路からの分離状況を中心にその後の検討結果を述べる。

〔質問〕 古屋 暁一 (国立東京第一病院)

定型の臨床例を例示されたが、その他の非定型例では、どのような一般的臨床像であろうか。

〔答〕 松田 静治

一般的には非定型例の症状は軽いと考えている。比較すべき非定型例についての病態分析は、まだ充分でないので御質問の意に沿い今後検討したい。

〔追加〕 松田 静治

本邦での嫌気性菌による尿路感染症については、まだほとんど報告がない。しかし吾々の検索例では明らかに本菌によると考えられる本症を経験している。もちろん Contamination については充分検討を要すると思われる。

〔質問〕 熊沢 浄一 (九大泌尿)

1) 培地は多くのものが報告されているが何を用いるのが一番適切なのか。

2) 尿から $10^6/ml$ 以上を分離した症例は数回続けて認められたものか。

〔答〕 小酒井 望 (順大臨床病理)

最近岐阜大処方嫌気性培地が、市販され始めたので、使用をおすすめする。

〔質問〕 高瀬善次郎 (日本医大産婦人科)

昨年頃より嫌気性グラム陰性桿菌がいくぶん増加の傾向がみられるのであるが、只今の報告では *Bacteroides*

が非常に多いのであり、WEIBERG-MAGARA 変法はグラム陰性桿菌は生えにくいのであろうか。

2) *Bacteroides* に病原性があると思つているものがあるが、私は未だそのような例をみたことがない。病原性はあると考えられるか。

〔答〕 松田 静治 (順大産婦)

嫌気性菌の意義の分析に当つては分類法の協定と一致が前提として必要である。御指摘のグラム陰性桿菌の頻度はその点有意に高いというのではなく、また本菌の病原的意義に関してはさらに検討を要するであろうが、単独による感染も経験していることを報告したい。

G-32) カナマイシン投与による腸内細菌の変動

市橋 秀仁・伊藤 勝基

篠辺 次郎・近藤 達平

名古屋大学医学部星川外科

山本 秀子・堀場 秀郎・日高 勝

同 中央検査部細菌室

抗生物質の普及に伴ない術後感染症は減少して来ているが、大腸には多数の微生物が存在するために手術操作に当つて感染の機会は多くなる。このために大腸手術の術前処置として腸内病原菌を抑制または死滅させる目的で薬剤の投与が行なわれるが、いつばう抗生物質の投与による菌交代現象、病原菌の変換、薬剤耐性菌の出現等が起ることはしばしば指摘されている事柄であり、理想的薬剤としては副作用がなく、しかも上述の現象を起さない薬剤の投与である。内服では消化管からほとんど吸収されないといわれているカナマイシンとフタリールサルファチアゾールを使用して腸内細菌の変動を観察すると同時に如何なる投与方法が術前処置として適当かを検討した。

被検患者は下部消化管手術を受けた 15 例で大部分は直腸癌の患者であつた。この中 3 例はポリミキシン 150 mg で洗腸した。カナマイシンは 3~4 g、フタリールサルファチアゾールは 6 g を 1 日 4 回にわけて経口的に 2~5 日間投与し、投与前後の糞便を DC 培地及び血液寒天培地上で培養し、さらに確認培地により菌の検定を行なつた。この結果 *E. coli* と *Klebsiella* はカナマイシン投与後に著明に減少し、反対に *Citrobacter*, *Strept. faecalis* が増加した。カナマイシン単独投与群とカナマイシンとフタリールサルファチアゾール併用群を比較すると *E. coli*, *Klebsiella* に対しては併用群のほうが効果が著明であつた。また、併用群に *Citrobacter* が増加し、新たに *Staph. epidermidis*, yeast-like body が発生し

た。ポリミキシンの洗腸前後では *E. coli* その他の菌の変動は見られなかった。

投与日数と *E. coli* の変動との関係を観察すると、両群とも 2~3 日投与で大部分の症例で *E. coli* は検出されなかったが 3 日投与の 2 例は *E. coli* の減少が見られず、4 日投与の 1 例に投与前に見られなかった *E. coli* が検出された。また、投与中止後 24 時間後の検査で陰性であった *E. coli* が中止後 4 日目の検査では再び検出された。

これらの症例に感受性テストを行なった結果、1 例にカナマイシンに抵抗性を示した *Citrobacter* に対して投与後にほとんどの薬剤に抵抗性を示した。

このように腸管手術の術前処置としてのカナマイシンは投与後に *E. coli* が著減している点より *E. coli* の感染は防ぐことが出来よう。しかも術前処置としては 2 日投与で充分であり投与終了後出来るだけ早期に手術を行なうべきと考えられる。

なお、5 例中 2 例に術後合併症が起り、1 例は人工肛門部からの下痢による汚染のための腹腔内感染で、他の 1 例は腹壁膿瘍を形成し膿汁から *Citrobacter* が検出された。

G-33) 抗生剤投与時の手術創及び化膿創内細菌の変動について

第 2 報 臨床的実験的研究

横山 隆・西岡孝智
甲斐良樹・石井哲也

広島大学外科学第一教室(主任:上村良一教授)

術後創感染の起因菌として最近の数年間 Gram 陰性桿菌の分離されることが多くなる傾向がみられ、とくに混合感染の型で数種の弱毒常在菌が同時に分離される傾向が多くなって来ている。このような観点から我々は S. 42.4 から広大上村外科において手術をうけた 156 例を選び、術前の鼻咽腔及び術後 3 日目、5 日目、7 日目に創縫合糸から細菌の分離を行なうと同時に創感染の有無及び程度を ROBERTSON の分類により判定したので、その結果を報告する。

術後創感染は ROBERTSON の分類第三度、すなわち排膿を伴う手術創の小部分の感染以上を術後感染と認めておる。それにしがたい創感染の頻度を検討すると、無菌手術後 1.7%、準無菌手術 11.3%、汚染手術で約 60% の創感染を認め、手術創の汚染に比例して創感染の頻度は上昇しており、全体としては約 13% の感染率を示した。

鼻咽腔の病原菌保菌状態と創感染の発生頻度を検討

すると、Carrier では 17.6%、Non carrier で 10.2% と Carrier により多くの創感染の発生をみており、とくに Carrier の内でも Phage 80/81 に溶菌パターンを有するブ菌の保菌者 16 例中 4 例、すなわち 25% に創感染の発生を認めた。鼻咽腔 Gram 陰性桿菌の保菌状態と術後創感染の発生頻度を比較すると、保菌者の創感染は 22 例中 4 例 18.2%、非保菌者のそれは 65 例中 6 例 9.2% と保菌者にやや発生頻度が高く、とくに汚染手術は全て術前に感染症が存在していたが、これらの症例では鼻咽腔に高率に Gram 陰性桿菌を保菌していた。閉創時創縁から検出した菌の予防的投与抗生剤に対する MIC を感染例、非感染例に分けて検討すると、非感染例では 0.20 mcg/ml に高い Peak を有するのに反し、III 度以上の感染例では 3.13 mcg/ml 以上の MIC を示す株が約 60% に認められ、創面菌に対する抗生剤の適、不適が創感染に大きな影響を及ぼしているものと考えられた。術後経時的に創縫合糸から分離した細菌の菌種別頻度と創感染の状態を比較するに *Staph. aureus* では感染例において多少減少の傾向を認めたが Gram 陰性桿菌は感染例で術後 3 日目から、かなり高頻度に検出され、日数の経過と共に徐々に増加の傾向を示している。予防的投与抗生剤のうち TC 投与例では *Staph. aureus* は 3 日目 6 例、5 日目 3 例、7 日目 2 例と徐々に減少の傾向を見せており、Gram(-) 桿菌では 3 例、7 例、10 例と日数の経過と共に増加の傾向をなしており、一般に高い感受性を持つ G(+) 球菌が予防的投与抗生剤により、徐々に Selection されて来、低い抗生剤感受性を示す GNB が術後日数の経過と共に増加して来るものと考えられる。MCI-PC、ABPC の併用投与例につき経時的創分離菌種別頻度をみると、*Staph. aur.* はほとんど検出されず、GNB は 3 日目 4 例、5 日目 4 例、7 日目 6 例と変動が少なく、且つ早期から高頻度に検出された。これら検出菌の投与抗生剤に対する MIC の変動をみるに ABPC、MCI-PC 併用群では経時的な感受性の変動は認め難いが、TC 投与例ではブ菌は約 50% が耐性であり、GNB も術後日数の経過と共に感受性の低いものが出現している。

〔討論〕 加藤 繁次 (東京歯大外科)

1) 術後創化膿は菌種も重要であるが、我々には約 1,000 例について閉創時創面から細菌を追求し、ブドウ球菌に於いても、グラム陰性桿菌についても、菌数が多い症例中から化膿例が発生しているので、菌数を減少させることが重要であると考えられる。

2) 予防的薬療法剤投与を行なっておられるが、我々は化学療法剤非投与例を行なった結果、術後投与は余り有効ではなく、我々の主張する、創面菌に対し感受性

ある殺菌的薬剤の加刀1時間前筋注、閉創的創面注入が有効であると考えているが、術後投与はそうとう有効であると考えられるか。

〔答〕 横山 隆 (広大上村外科)

1) 菌数を減少することは非常に重要であると思う。しかし創縁から菌が検出できない症例でも感染はあり得る。

創縁から菌の検出できない症例に予防的に抗生剤を投与せずに経過をみたが、たしかに感染はほとんどないと考えられる。しかし経時的に創から菌を分離したところ、菌の増加、とくに GNB の増加が認められ、予備的に術後感染を防ぐ意味で抗生剤を投与することは充分意義があると考ええる。且つ創感染のみでなく肺合併症、尿路感染など術後感染を防ぐ意味でも必要である。

〔質問〕 石引久弥 (慶大外科)

1) 研究対象とした症例は消化器手術症例のみであるか。

2) Host の条件はつかみにくいですが、parasite-drug 間の問題点では薬剤感受性よりも汚染菌密度と密接な関係が強いと思うが、どう考えられるか。

〔答〕 横山 隆 (広大上村外科)

1) ほとんど 80% 程度消化管手術の症例である。

2) 確かに薬剤感受性も1つの要因とは考えられるが、その他、局所素因、とくに創の損傷の程度、全身の要因として個体の抵抗性等も充分関与しておると考えられ、2年前化療学会で報告したが、肝機能総蛋白、手術時間、出血量等々の関与も無視出来ない。また全身の抵抗性を指標とするものがないか、いわゆる重症患者の多くは体表、鼻咽腔から GNB が検出されることが多く、これらも創感染に影響を与えているものと考ええる。菌密度はひじょうに重要な因子であるが、無菌手術で創縁から菌が検出出来なかつた症例でも感染がありえた。

G-34) 薬剤の試験管内抗菌力と臨床効果との関係について

中村正夫・新居美都子・古屋暁一
国立東京第一病院

細菌の薬剤感受性について、*in vitro* の成績は治療薬剤選択のために重要であることはもちろんであるが、最終目的は臨床において、その薬剤が効果を示すことである。日常の診療に当つては、ディスク法の成績が利用されることが多いが、今回さらに希釈法との比較を行ない、試験管内感受性と臨床効果との関係について検討を行なつた。

今回は主としてグラム陰性桿菌を対象した。これらの菌はグラム陰性桿菌感染症研究班(班長:石山俊次教授)

として当院において分離され、三橋、桑原教授によつて希釈法が行なわれたものである、ディスク法は3濃度を用いた。

グラム陰性桿菌のうち主として、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Proteus* を対象として、希釈法とディスク法を比較すると、ディスク法では耐性(一および十を耐性とみなした)であるが、希釈法では感受性と考えられるものは CER, SA などに比較的多く認められたが、その逆、すなわち、ディスク法では感受性、希釈法では耐性を示すものは少なかつた。

次にそれぞれの症例について、試験管内の成績と臨床効果を検討した。症例1から5までは、いずれも膀胱炎の患者で、原因菌として症例1, 2, 3, 5では *E. coli*, 症例4では *K. pneumoniae* が考えられた、これらの症例では使用された薬剤に関してはディスク法、希釈法の成績は一致し、感受性と考えられた薬剤、すなわち症例1, 2ではチオフェニコール、症例3ではカネンドマイシン、症例4では KM, 症例5では CP, NA, KM がそれぞれ臨床的にも有効であつた。

症例6も膀胱炎、症例7は胆のう炎患者とともに *E. coli* が分離されているが、この場合にはディスク法と希釈法の不一致が多く、症例6では CP, 症例7では CP および CER について、ディスク法ではともに耐性を示したが、臨床的には有効と考えられた。しかし、これらの薬剤についての希釈法の結果では感受性を示したので、ディスク法による成績と臨床効果とのくいちがいは、希釈法の結果から解明できた症例と考える。

次は1年8カ月の女児の敗血症で、原因菌不明のまま、長期間各種の薬剤が用いられたが、効果は認められなかつた。その後、血中から *Enterococcus* が分離され、この菌についての *in vitro* の成績から CP, GM に感受性のあることをしり、GM による治療を行なつた結果、臨床的にも著効を示したものである。真の原因菌を明らかにすること、およびその *in vitro* における感受性成績が、治療効果とよく一致した症例と思う。

G-35) 菌感受性と臨床効果にかんする研究

上田 泰・野田一雄・松本文夫
中村 昇・斎藤 篤・大森雅久
古屋千鶴子

東京慈恵会医科大学上田内科

私達は腎尿路感染症を対象に菌感受性と化学療法成果との関係について検討し、以下のような結果を得た。

(1) グラム陰性桿菌の薬剤感受性: *E. coli* は AB-

PC, CB-PC, CER, CEX, KM, GM, CL, NA に好感受性を示し, *Klebsiella* は *E. coli* に近似するが, これらの薬剤に対して鈍な感受性を示した。*Proteus mirabilis* は AB-PC, CB-PC, CER, CEG, CEX, SM, KM, GM, NA に, *Proteus vulgaris* は CB-PC, KM, GM, NA に好感受性を示した。*Pseudomonas* は GM, PLB に好感受性を示した。

(2) 菌種別臨床効果: 急性慢性腎盂腎炎とも各種薬剤に好感受性を示す大腸菌性腎盂腎炎に著効, 有効例が多く, 急性腎盂腎炎では 62 例中 54 例 87% が著効, 有効であり, 慢性腎盂腎炎では 51 例中 42 例 82% が著効あるいは有効であった。これに対して他の菌種, すなわち *Pseudomonas*, *Proteus* ではそれぞれ 5 例中 2 例が無効であり, 菌種別で差異が認められた。

(3) 菌感受性と臨床効果: 急性腎盂腎炎では MIC が 0.4 から 1.6 mcg/ml を示す 8 例は全例が著効, 有効であり, ほぼ菌感受性と臨床効果との間に一致をみている。また 3.2 から 12.5 mcg/ml では 55 例中 51 例が著効, 有効であったが, 4 例に無効例が認められた。さらに 25 から 100 または 100 mcg/ml 以上では 5 例中 2 例が無効であり 3 例は有効であったが, 著効例は認められなかった。慢性腎盂腎炎においては急性腎盂腎炎と比較して菌感受性と臨床効果の間にばらつきが認められ, これは使用薬剤間の抗菌力の差と慢性腎盂腎炎に多く認められる合併症が関与していると考えられる。

(4) 薬剤別臨床効果: AB-PC, Aminocyclohexyl-PC, CER, KM, GM, NA に著効, 有効例が多く認められ, 腎集中性, 尿中排泄の良好なこれらの薬剤は腎盂腎炎に対してすぐれた薬剤であることが示唆された。

〔追加〕 長谷川弥人(慶大内科)

先づ疾病の種類によつて効果が異なることを強調したい。すなわち敗血症のようなものは高濃度に達し殺菌性のもので, かつ強度感受性でないと効果がない。また急性尿路感染症では水をのませただけで治るものがある。これが耐性菌が出ているのに効果があるようにみられるわけである。また病巣における抗生剤の濃度や患者の体力なども効果に関連する。また演者らが指摘したような, 検査法のバラツキなどについては省略する。

〔答〕 野田一雄(慈大上田内科)

菌感受性と臨床効果について, くいちがいがしばしば認められるが, 将来, 尿路感染症以外の肺炎, 胆嚢炎についても両者の関係を検討する必要があると考える。また今回菌株の多かつた *E. coli* 以外の *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* についても検討の必要があると考える。

G-36~49 臨床

G-36) 肺感染症の化学療法にかんする研究(続報)

Alveolar macrophage と菌種との関係

上田 泰・斎藤 篤・松本文夫
中村 昇・野田一雄・嶋田甚五郎
古屋千鶴子・大森雅久

東京慈恵会医科大学上田内科

肺感染症の化学療法を行なう場合, host 側諸条件も臨床効果を左右する重要な因子である。われわれは正常および急性腎不全家兎から採取した alveolar macrophage について, その喰菌作用ならびに形態学的変化を観察し, 化学療法に際しての基礎的検討を行なつた。

実験方法: 正常および急性腎不全家兎(実験24時間前に両側腎動脈結紮)から採取した alveolar macrophage 浮游液, 新鮮自家血清にブ菌あるいは緑膿菌を加え, さらに CER または GM 添加の有無により各群を作製したのち, それぞれ振盪培養した。培養 1, 3, 20 時間毎に細菌定量培養および Giemsa 染色, 超生体染色(pH 8.0, 5000 倍 acridine orange)による alveolar macrophage の形態学的変化を検討した。

成績: 正常家兎から採取した alveolar macrophage (以下, 正常 macrophage と略)および急性腎不全家兎より採取した alveolar macrophage (以下, 腎不全 macrophage と略)の菌増殖阻止作用は正常 macrophage にブ菌を添加した群で最強であり, 腎不全 macrophage に緑膿菌を添加した群で最低であった。菌種別 macrophage 破壊率は緑膿菌添加群で高く, 正常あるいは腎不全 macrophage 破壊率の比較では, 腎不全 macrophage の破壊率が高度であった。

抗生剤添加の有無による macrophage の喰菌作用を菌種別に検討すると, ブ菌, 緑膿菌ともに正常 macrophage に抗生剤を添加した群で菌の増殖阻止作用が最強であり, 腎不全 macrophage では抗生剤の効果は認められないか, 軽度に認められたにすぎなかった。Macrophage 破壊率の検討では, 正常 macrophage に抗生剤を添加した群において培養3時間まではほとんど破壊率の増加がみられず, 培養20時間後でも抗生剤の macrophage 破壊抑制効果が認められた。腎不全 macrophage では抗生剤の添加にもかかわらず, 培養3時間までの破壊率は増加した。しかし, 培養20時間ではある程度の抗生剤効果が認められた。

超生体染色による培養20時間後 macrophage の細胞

活性消失率は、菌種別には抗生剤無添加群でブ菌より緑膿菌のほうが高く、また macrophage の性状別では腎不全 macrophage の活性消失率が高い傾向を認めた。しかし、いずれの群でも抗生剤添加により細胞活性消失率は低下した。

結論：肺感染症の内科療法に際しては、host 側諸条件を優位に保つとともに、起炎菌の決定、菌感受性、臓器集中性などを考慮した適切な抗生剤療法が必要である。とくに、高年者あるいは重症患者では host 側の抵抗力が減弱しているうえに緑膿菌感染の危険性も高く、治療上十分な注意が肝要である。

G-37) 細菌性肺炎の臨床的経験 (第3報)

中川圭一・可部順三郎
渡辺健太郎・庄司文久
東京共済病院内科

我々は先に第12回および第14回本学会総会において昭和38年より40年にいたる3年間に東京共済病院内科に入院した細菌性肺炎43例について統計的観察を行ない報告したが、その後昭和43年からの3年間にさらに66例の細菌性肺炎を経験したので、これらの症例と前回報告時の症例と比較し、また予後を不良あるいは難治にする要因についても検討を加えた。なお白血球数、感冷凝集素価、臨床経過から異型肺炎が推定される場合は集計から除外した。

原発性のは気管支肺炎39例、大葉性肺炎10例計49例、続発性のは気管支肺炎16例、大葉性肺炎1例、計17例で、60才以上のもの32例を含む。

前回統計に比して大葉性肺炎の占める頻度が減少している。入院時、臨床症状から酸素吸入、点滴等を必要とした重症例と、一般状態が比較的可能な軽症例に分けると、重症例は33例で大葉性肺炎11例中5例、気管支肺炎55例中28例が入り、また60才以上32例中21例が重症、このうち10例が死亡、60才以下の34例中12例が重症、うち5例に死亡をみた。基礎疾患別には60才以下では30例が原発性、4例が他疾患に続発、60才以上においては20例が原発性で12例に基礎疾患をみとめた。起炎菌の推定し得た症例では、黄色ブ菌、溶連菌のほか肺炎桿菌、緑膿菌、変形菌による死亡例があり、一般に肺炎双球菌が減少し、グラム陰性桿菌感染例が増加し、これらが局所または全身の抵抗力の減弱を来す基礎疾患を有する入院後発病例に多いのが注目された。血沈促進、白血球増多、CRP陽性、高熱は重症軽症を通じほとんど全症例にみられた。

老人性肺炎では、入院までの日数、入院期間、X線陰

影消失までの期間が長く、いつばう化学療法によるX線陰影が消失しても症状軽快せず、そのまま死亡した4例をみた。生体の反応性が予後を左右する重要な因子と考えられるため、生体の抵抗力の1つの表現ともみられる免疫グロブリンを血清蛋白分劃とともに測定した。健常者39例の免疫グロブリン平均値および標準偏差は γG : 1461 ± 271 mg/dl, γA 197 ± 70 mg/dl, γM 152 ± 73 mg/dl で、急性肺炎9例の平均値はそれぞれ1812, 197, 152 mg/dl と γG および γA が著増し臨床症状改善とともに急速に下降した。急性肺炎の経過が遷延した4例でも γG , γA 増加, アルブミン減少, α_1 , α_2 , γ グロブリン増加がみられ、臨床症状、胸部X線所見、血沈、CRP、白血球数が逐次改善されて後徐々に正常化した。抗体欠乏性症候群を呈する症例は発見されなかった。

以上、最近3年間における細菌性肺炎は、抗生剤療法の直接間接の影響により大葉性肺炎の減少、肺炎双球菌の減少、グラム陰性桿菌の増加などの変貌を示している。また種々の新しい抗生剤が入手しうる今日でも重症例、死亡例は減少しておらず、予後を重篤、難治、異常化させる要因としては、年令、基礎疾患の有無や程度、免疫防禦機構など宿主側の条件と、起炎菌の種類および薬剤耐性など病原側の条件の相互関係が重要である。

〔追加、質問〕 松本慶蔵(東北大中村内科)

- 1) 起炎菌の決定法が急性肺炎でむづかしいと思うが如何にしておられるか。
- 2) 続発性と言われるけれども、例えば心不全は感染が先ではなかったか。
- 3) グラム陰性桿菌はたいへん生育し易いのでやはり定量的に処理すれば肺炎球菌の mask がとれて来るので、お考えいただきたい。

〔質問〕 大森雅久(怒久)

感染症の Immunoglobuline の変化は一般に急性期には IgM が、つづいて IgG が増加し、慢性症では IgG が主に増加すると言われているが、先生の症例では IgA の増加が主となつておるが、IgA の増加をどのように考えられるか。

〔答〕 可部順三郎(東京共済病院)

大森先生へ

急性肺炎の中には我々の症例でも IgA, IgG のほか IgM の増加した例もあつたが、平均値としてみると対照と差がない結果になつた。これは肺炎の経過の間に IgM が増加する時期があると思われ、経過を追つて測定する必要があると思われる。

松本先生へ

- 1) 急性例における起炎菌の推定には①検出された菌

が病原菌である ②同菌が大量に排出される ③くり返し排出される、ことを条件とした。

2) 続発性肺炎は他疾患で入院し、その経過の間に肺炎を発症したものを、いちおう続発性肺炎として分類した。

3) 定量培養については我々も試みておるが、まだ症例が少ないので今回の報告には含まれていない。

〔質問〕 柴田 清人 (名市大1外)

新生児、乳児の術後、ことに腹部手術後に緑膿菌感染になやまされるものであるが、この菌の由来は鼻咽腔系のものか、腸管内容系のものか血清型別等から考察されることはないか。

〔答〕 西村 忠史 (大阪医大小児科)

1) 上原先生へ

咽頭分離菌と喀痰分離菌との関係ならびに咽頭菌の病原的意義について、グラム陰性菌ではまだ充分検討していないが、ブ菌については純培養状に分離された場合は喀痰中にも同型 phage 型のもが見られている。演者の分離菌として示したのはすべて起炎菌として考えることが困難なためである。

2) 柴田先生へ

緑膿菌の血清型別から病巣部位の型特異性を考えることは我々の成績からは困難である。

〔追加〕 田中 英 (住原病院)

緑膿菌の血清型別について、解剖所見から胸部疾患を有し炎症所見は著明であつたが腸の炎症所見はなく両者から検出した緑膿菌の本間教授による血清型別は同一であつた。

G-38) 小児におけるグラム陰性桿菌感染症の様相について

西村 忠史・小谷 泰

大阪医大小児科

1962年から1968年の7年間における各種細菌性感染症分離菌の年次別推移をみると、ブ菌は20~30%を示し、溶連菌は1962年25.9%から1968年2.0%と漸次減少している。グラム陰性桿菌では1965年以後大腸菌、緑膿菌が増し1968年にはそれぞれ46.9%、11.1%を占めた。次に1962~1965年、1966~1968年の分離菌種と分離部位並びに年令の関係を見ると、咽頭喀痰分離菌ではブ菌は全年次20%程度で年令差は少ない。溶連菌、肺炎双球菌は年長児に多いが1966~1968年分離菌ではやや年少児に偏した。緑膿菌は1966年以降出現し、*Klebsiella*、*Proteus*とも1966~1968年に比し年少児に分離率は高い。糞便分離菌では大腸菌、*Proteus*とも3カ

月未満、6~1年に分離率はたかく1966~1968年には緑膿菌が同年令層に分離されている。抗生物質療法と交代菌種並びに年令の関係では、新生児、乳児において治療期間の長くなるほど交代現象は顕著で交代現象の見られた各年令15例での菌種別は咽頭・喀痰では新生児にブ菌、乳児に緑膿菌が多く、糞便では新生児で大腸菌が高率で*Proteus*が次いで多く見られる。緑膿菌、*Proteus*、大腸菌に対する各種抗生物質感受性成績では緑膿菌に対してはGM、PL-B、CLが極めて感受性でSMを除き常用抗生物質は感受性は認められない。*Proteus*ではPL-B、CLは全く感受性はなく、GM、CB-PCは最もよい感受性を示した。大腸菌に対しては常用抗生物質でも感受性が見られ、KM、CER、NAまたGM、CB-PCも感受性を示した。1966~1968年に我々の教室で腸管系、泌尿器感染症(大腸菌による)を除き22例のグラム陰性桿菌感染症を経験した。緑膿菌感染症18例(敗血症2例、肺炎5例、肺膿瘍2例、膿胸2例、開放性2分脊椎感染2例、患者術後感染、臍膿瘍、臀部膿瘍、喉頭炎・咽頭狭窄、褥瘡2次感染それぞれ1例)、大腸菌感染症2例(脳膿瘍、髄膜炎)、*Klebsiella*感染症2例(頭血管穿刺後感染、肺炎)であつた。年令では22例中11例は生後30日未満で、緑膿菌感染症では18例中4例は生後15日未満であつた。

死亡は22例中6例で緑膿菌感染症5例、*Klebsiella*感染症1例で、6例中4例は生後15日未満の新生児であつた。なお分離緑膿菌78株の血清型別では咽頭分離株はⅧ、Ⅳ、Ⅴ型が多く、尿ではⅣ、Ⅹ型、糞便ではⅦ、Ⅷ、Ⅹ型が多い。

〔質問〕 上原さよ子 (千大小児)

下気道疾患の原因菌決定は、洗滌喀痰を用いてさえ困難なことがあり、咽頭の場合には純培養状であれば問題は少ないとしても、気管支由来の菌が咽頭培養上、同様に優勢に認められるのは、私共は約1/3にすぎないことを経験している。咽頭から病原菌の分離された場合の意義について、どのように考えられるか。

G-39) 2, 3の新抗生剤による亜急性細菌性心内膜炎の治療

勝 正孝・藤森一平・小川順一

伊藤周始・島田佐仲・武田 宏

権田信之・小泉 宏・藤井俊宥

川崎市立病院内科

周知のとおりSBEの治療に当つては殺菌作用を有する抗生剤を短間隔で大量長期間投与するのが原則とされている。そして投与量の目安として血中濃度が検出菌

MIC の 6~10 倍になる量、殺菌濃度の 10 倍量、または血清殺菌力が 4 倍以上を示す量などが指摘されている。この意味で従来から用いられている PC-G は極めて適応した抗生剤であるが、最近新しい抗生剤が登場し、これらの新抗生剤を SBE の治療に用いたので、PC-G 以外の抗生剤を中心に SBE 治療を反省してみたい。

対象：症例は最近 5 年間に入院した SBE 21 例である。年齢は 16~69 才、男 8 例、女 13 例である。原因菌はブドウ球菌 2 例、緑連菌 19 例であった。感染症状による死亡はないが心不全その他で 5 例死亡している。

方法：使用抗生剤は PC-G を除き、AC-SPM, LCM, CLM, EM, MPI-PC, MCI-PC, CEX, CB-PC の 8 種類で、いずれも入院直後から投与を開始した。その投与量はこれらの抗生剤の常用量の 2~5 倍量である。

成績：各症例毎に投与中止までの効果を細菌学的効果と、臨床的效果は分けて検討すると、両者とも無効のもの 17 件中 5 件、両者有効なものは僅か 2 件であった。すなわち他は血中菌が陰性となつたにも拘わらず、微熱または脾腫の消失しないもの、或いは白血球増多、好中球増多、血沈、LFT 等の検査所見の改善を示さず、臨床的に治療中に不安感を抱かせるものであった。

臨床的にも細菌学的にも有効であった 2 例を詳述すると、第 1 例は 17 才の女性で、検出緑連菌は Disc で CEX 感受性を示し、MIC は 0.1 mcg/ml であった。そこで CEX を 1 日 4g 経口投与したところ、血中菌も検出不能となり、解熱効果も顕著であった。経過中 PAP を併発し、その時期から CEX 8.0g に増量投与し、CEX 52 日間の投与で順調に軽快退院せしめ得た。

第 2 例は 20 才の男性で、検出緑連菌の CB-PC の MIC は 0.39 mcg/ml であった。入院直後から CB-PC 1 日 6g 筋注し、7 日目から 1 日 8g に増量投与した。血中緑連菌の消失も早く、解熱効果も良好で、他の抗生剤を併用することなく CB-PC 42 日間の筋注で全治した。

上記 2 例のように少数例で PC-G 以外の抗生剤により治癒せしめ得る症例もあるが、新抗生剤を用い緑連菌による SBE の治療は比較的困難であり、三方等が 10 数年前に指摘した PC-G による治療が現在でもなお SBE 治療の主幹をなしていることを改めて痛感した次第である。

G-40) 内科領域の緑膿菌感染症

高血圧性心不全にて死亡した 1 症例を中心としての観察

田中 英・高橋良二・加藤貞治

中沢 進・佐藤 肇

東京都立住原病院

症例 患者は 71 才の男子である。

約 10 年前、肺結核に罹患、化学療法をうけた。

また 7~8 年前から高血圧、同時に左手腕及び手指の関節ロイマチスに罹患、ステロイド、降圧剤など適時服用していた。

昭和 43 年 11 月かぜ気味にて以来咳嗽、喀痰が漸増 39° を超える発熱をみるに至り加療、軽快したが下肢のしびれ感、起座困難、尿量減少、指の振せんなどが遺つた。

10 日後、再び発熱、呼吸困難、咳嗽、喀痰、尿失禁、頭痛などを訴え肺炎と脳充血(?) のもとに他医に加療をうけても症状軽快せず紹介入院となる。

入院時、体格中等、栄養不良、咳嗽、喀痰著明、呼吸困難軽度、下腿浮腫を認めるもまひ、病的反射はない。左手腕及び左小指の変曲と疼痛がある。

血圧 187/108、眼底 KW II、胸部 X 線上、左肺上葉に硬い陰影と石灰化の古い結核像を認め、心肥大を認めるが肺炎像の所見はなく、理学的に軽度濁音、大小の水疱音を認め気管支炎の所見が著明である。EKG で冠動脈硬化所見をみる。

強心降圧剤に併行して AB-PC の投与を行ない、喀痰について細菌学的検索を実施した。

結核菌は連続 3 回塗抹、培養 (4 週) とも陰性であったが一般菌では緑膿菌を純培養的に証明、他菌は全く認められず、同時に尿、便にも同様緑膿菌を検出した。これらの検出菌はいずれも本間教授の T-10 に凝集する同一株であった。

その感受性試験から CL 40 万、ついで 80 万 1 日 2 回の投与を実施、やや菌量の減少をみたが、不定熱型、咳嗽、喀痰の著変はみられなかつた。

また、しばしば呼吸困難を訴え O₂ の吸入を継続した。この間の胸部 X 線で左肺上葉に空洞を証明した。

そこで GM の入手を機会に 40 mg 1 日 2 回の投与を実施したところ、平熱化と喀痰量、菌検出の減少が著明にみられ、一時的便中排菌の停止をみた。

ただ本剤が 12 日しか投与出来なかつたので以後 PMX-B に代えたが、熱発、呼吸困難、喀痰、排菌増加など一般症状悪化、両側肺の理学的所見の増悪と相俟つて 72 病日で死の転帰をとつた。

本例は剖検する機会を得たのであるが、その主症状は両肺における著明な気管支炎、ことに左上葉の空洞形成、同下葉の気管支炎に合併した肺炎である。大動脈には著明な硬化像を認めるが消化系臓器とも炎症所見はみられず、両側腎は細動脈硬化が著明であつたが N, P, N, UN の上昇の割には荒唐は著るしくなかつた。

これらの各臓器から菌検索を試み、気管支が最も著明、ついで腸管内(回腸から 40 cm の部分)、腎、膀胱尿から緑膿菌を検出したが、いずれも T-10 凝集同一株であつた(組織学的検査は未完)。

もともと弱毒菌である本菌が内科領域での深部感染症の起因となるためには諸因子の集合成の上の成立するのであるがその治療方法の確立されていない現在、その対策は今後の問題とならう。

なお、本患者に接触した病棟勤務者について本菌の検索を実施したが 1 例の検出者もなかつた。

〔質問〕 勝 正 孝(川崎市立病院)

血液培養を行なつたか。

〔答〕 田 中 英(荏原病院)

1) 血液培養による菌検索は無効に終つた。

2) GM はかなり有効な薬剤とは考えられるが、治療基準によつて本剤のみで治療した経験はない。

〔追加〕 松 本 慶 蔵(東北大中村内科)

緑膿菌肺炎を明確にし得た 3 例を経験している。

1) 白血病に合併した緑膿菌性肺炎で敗血症を起し下腹部に定型的な浅在性潰瘍があつた。死亡した。

2) 胃移植後の急性肺炎でカニューレを挿入し深部から緑膿菌をとり得た。ただし Carbenicillin 6 g/日点滴で治癒した。

3) Sinobronchitis で気管支局所採痰法で緑膿菌 10^8 /ml あり Carbenicillin で治療したが、一時良くなるが(喀痰中の菌減少)、止めると再び悪化して来ている。

G-41) 教室に於ける緑膿菌感染症について

柴 田 清 人・山良二郎・花井卓雅

加 藤 剛 美・藤井修照・奥田泰夫

宇佐美司津夫

名古屋市立大学第 1 外科(主任:柴田清人教授)

緑膿菌感染症に関しては、病原分離緑膿菌の感受性、血清型別による感染様式、個体の網内系機能追跡による感染、ことに混合感染の動態或いは免疫学的追求と γ -globulin の治療併用など報告してきたが、今回我々の教室に於ける 5 年間の緑膿菌感染症を調査、検討し報告した。

1) 昭和 39 年から 43 年までの 5 年間の緑膿菌感染患者は表在性、深部含めて 50 例であり、術後感染が 82%、手術に無関係が 14%、手術自体の合併症のため併発したものが 4% であつた。年次変化はほとんどなかつたが、年代別には小児が 50%、成人 32%、老人 18% であつた。

2) 50 例中表在性感症 33 例、深部感染 17 例で、表在性では年令との相関はないが、深部では小児に多く、平均治療日数の遷延が著明であつた。

3) 各月頻度は先ず 7, 8 月が多く、次いで 12, 1 月に Peak があつた。

4) 手術侵襲との関係深く、反覆手術例に圧倒的に多かつた。

5) 手術から緑膿菌検出までの期間は 4~6 日が 44% を占め、手術による抵抗力低下と関連があつた。

6) 感染に先行する Immunosuppressive treatment は治癒日数に影響はないが、悪化率が高かつた。

7) 分離菌の感受性分布は、GM, PMB, CL, SM, CB-PC の順であり、治療に選択された抗生剤は CL, CB-PC, GM の順で、KM, TC との併用が多かつた。また表在性感症の 30.3% に PMB, KSM の局所療法が行なわれた。

8) 筋注用 γ -globulin 併用例は良好な成績であつたが、静注用 γ -globulin(Gamma-Veniu) 併用例に著効例が多く、2 症例を供覧した。

〔質問〕 西 村 忠 史(大阪医大小児科)

1) 免疫抑制剤使用とグラム陰性菌感染症発症の関係についてその発症率はどの程度であつたか。

2) γ -globulin 使用がグラム陰性桿菌感染症に有効であつたとの御報告であるがグラム陰性菌抗体は IgM に含まれると言われており、市販 γ -gl で有効であつた理由をどのように考えられるか。

〔答〕 藤 井 修 照(名古屋市大一外)

GNB 感染症に対する抗生剤に加え、 γ -globulin 併用が有効であることは、その理由は未だはつきりせぬが、 γ -globulin(市販)の主成分が γ -G であり、これが菌に對抗抗体として働くこと、さらに γ -globulin が感染宿主の網内系機能をたかめることによると考える。我々は一実験的緑膿菌感染治療に際し、対照、抗生剤のみ、抗生剤と γ -globulin の併用に於いて、その治癒にくる時期の網内系機能は γ -globulin 併用例に著明なものを観察している。

G-42) 細菌性腹膜炎に関する研究

特に嫌気性菌の動態とその意義について

柴田清人・花井卓雅・鶴賀信篤
大西哲夫・品川長夫

名古屋市立大学第1外科学教室

(主任：柴田清人教授)

腹膜炎に於いては腸管内細菌が重要な役割を演じていることは良く知られているが、腸管内細菌で菌数が一番多いといわれている嫌気性菌についての報告は少ない。今回我々は病巣分離大腸菌と *Bacteroides convexus* を用い、それぞれ単独並びに両者混合による実験的細菌性腹膜炎を作成し腹膜炎時における嫌気性菌の動態とその意義について検討した。大腸菌, *Bacteroides convexus* 並びに両者混合を雄白色家兎の腹腔内に接種した。接種後経時的に腹水を採取し、腹水中の好嫌気両菌の消長を見た。*Bacteroides convexus* 単独接種群、並びに両者混合接種群に於いては3~6時間後よりウエルシ菌と乳酸桿菌の腹水中出現を見た。大腸菌単独接種群に於いてはウエルシ菌の出現おそく、その生菌数も少なかった。また、KM 100 mg/kg/day 腹腔内投与を行なうと、大腸菌単独接種群に於いては腹膜炎誘発 48 時間後に大腸菌数よりウエルシ菌数が多くなった。また混合接種群にても同様のことが見られた。各腹膜炎誘発 12 時間後の回盲部から口側 10 cm の部の小腸内細菌数は正常家兎に比較し、大腸菌, *Bacteroides*, ウエルシ菌の順にその増加度が大きかった。しかし各腹膜炎に於いて特異な細菌叢の変化は見られなかつた家兎腹腔内接種による死亡率を見ると *Bacteroides* 10⁷ オーダー単独接種群で死亡率 0%, *E. coli* 10⁷ オーダー単独接種群で 67%, *Bacteroides convexus* 10⁶ オーダー, *E. coli* 10⁷ オーダー両者混合接種群では 100% であつた。また腹膜炎の重症度の 1 指標として腹膜の吸収能を測定した。細菌の腹膜からの吸収はアルブミンとほぼ同一機転で吸収されることから家兎血漿アルブミン結合エバンスブルーを腹膜炎誘発 2 時間後に腹腔内へ注入しさらに 2 時間後に採血を行ない、血漿中のアルブミン結合エバンスブルーの濃度を光電比色計にて測定した。その結果、*Bacteroides convexus* 単独接種群, *E. coli* 単独接種群, 両者混合接種群の順に腹膜の吸収能は良かった。無芽胞嫌気性菌は臨床材料中から好気性菌との混合感染として多く検出される。また、その病原性については、新鮮分離株と人工培地継代株とで明らかに差があると言われていたが、その本態については未だ定説を見ていない。本実験に使用した *Bacteroides convexus* は人工培地継代株であるが、家兎腹腔内

接種によりウエルシ菌の腹水中出現を見ること、家兎腹腔内接種に於いて混合接種群が一番死亡率が高いこと、また腹膜の吸収の低下も混合接種群に於いて著明であると言うことから見て、無芽胞嫌気性菌である *Bacteroides convexus* の混合接種は実験的細菌性腹膜炎をさらに重篤にする 1 つの因子と推察される。

G-43) 穿孔性腹膜炎の化学療法

大島聰彦・川上 郁
岩本英男・鷹取睦美

日大石山外科

穿孔性腹膜炎などの腹腔内汚染手術、および術後感染予防の目的で、外科領域では、抗生物質の腹腔内注入は意義ある使用方法と考える。しかし、抗生剤使用に際して穿孔部位、細菌の種類を考慮し、使用する必要があると考える。

当外科において、1963~1968 年の約 6 年間に穿孔性腹膜炎を起こして開腹手術を行なつた 86 症例について、術中、術後腹腔内使用および術後全身的使用の抗生物質の両者について検討し、また術中分離出来得た細菌との関係について報告する。

〔質問〕 柴田清人(名市大一外)

局所には何を使っているか。

〔答〕 大島聰彦(日大石山外科)

現在のところ腹膜内注入では KM, SM+PC 等を行なっているのみで、抗生剤を消炎剤の併用は行なっていない。

〔追加〕 柴田清人(名市大一外)

1) 腹膜炎に於ける起炎菌としての嫌気性菌はそれほどの意義は認められないように思う。好気性菌との混合感染により、症状が重態となり毒力がつよいように思う。

2) 穿孔性腹膜炎の局所投与(抗生物質)とともに副腎皮質ホルモン、PVP(ポリビニール、ピロリドン)の併用により良い効果を取めているので追加する。

G-44) 腸管術後化膿防止における抗生剤投与の効果について

森 邦 義
癌研付属病院細菌
深見敦夫
同 外 科

結腸、直腸癌、ことに直腸癌での術後感染の多くは会陰部と尿路に発症するので、この感染の防止と治療のた

め適正な抗生物質の使用が望まれる。

我々は colimycin 及び methacolimycin 内服、注射を結腸、直腸癌手術症例に術前、術後に投与する機会を得た。本剤の臨床的効果は内科、泌尿器、産婦人科領域での感染症に対してその効果がある。また血中濃度、尿中排泄濃度も高く、吸収排泄作用と毒性が著しく低いためその効菌力も緑膿菌感染症に顕著に高く、KM に次ぐ抗生剤とされている。

研究対象は癌研外科の手術症例 24 例の内訳は methacolimycin 投与群 12 例、非投与群 12 症例について比較検討を行なった。

投与方法は術前内服 4 cap×4 日、術後当日から第 5 病日までは内服不能のため colimycin 毎日 400 万筋注、第 6 病日より再び methacolimycin 4 cap×4~16 病日まで内服を行なった。

細菌学的検査法は便、1g 当/重量法、尿(無菌カテテル尿) 1cc/容量法、創面分泌物は 1cc/生食水を原液として 10×希釈法生菌数を以つてその効果を判定した。

また菌種の分離、同定及び薬剤の感受性には 2×希釈 MIC 法を用いた。

なお一部は臨床症状、消化器系、腎、肝機能、造血系機能障害の有無についても検索した。

成績

投与群直腸癌 8 症例での創感染 4、尿路感染 5 例に認め、いずれも緑膿菌、*Klebsiella*、腸球菌、ブドウ球菌が証明され、また一部造血器系で末梢血液像で 2~3 W 日に一過性に幼稚細胞の出現を認めた。

なお結腸、盲腸癌 4 症例では創感染は陰性であるが、尿路感染は大腸菌、緑膿菌の場合で、菌の交代現象で真菌の検出があつた。症例によっては肝機能障害と一過性の造血器系機能障害が認められた。

次に非投与群では創感染及び尿路感染は 10~20 病日目に Gram 陰性桿菌が証明され、とくに尿路感染については症例数に比して陽性率が高率であつた。

以上の症例から癌の占居部位別と術式別の発症状況、細菌学的検索で腸内細菌叢の影響及び分離菌株の薬剤の感受性測定による耐性獲得の様相から、腸管術後の創感染、尿路感染防止に methacolimycin を術前、術後に投与した結果と、細菌学的検討した成績から Gram 陰性桿菌に対しては殺菌的に効果を示した。故にこれに Gram 陽性球菌抗生剤の併用が必要とされる。

G-45) 術後感染における宿主側因子、特に局所素因の検討

池田 恵一・小副川 武
九州大学井口外科

外科手術適応の拡大に伴ない、術後感染症は依然として重大な問題であるが、我々の数室における術後感染率を見ると、一昨年まで 2% 前後に見られたブ菌感染症は、昨年度 1% 以下に減少し、これにくらべて Gram 陰性桿菌症は依然 4% 前後を示している。これは、最近の耐性ブ菌に感受性を有する新しい抗生物質の出現によるところが大きい。

感染症の成立には Host-parasite-drug の関係において論ずべきであるが、先づ Host の全身性因子につき感染率を検討すると、1) 年齢では 45~54 才が最高で感染率 10.9%、1~14 才が最低で 1.9%、新生児・乳児例で少し高い、2) 性別では男 9.0% 女 5.4%、3) 血清総蛋白質 7.0 g/dl 以上 5.0%、6.0 g/dl 以下 10.0%、4) 血清 Albumin 60~70%、4.5% 40~50% 8.1%、5) 網内系機能 (congo red index) 70 未満 3.7% 70 以上 6.8%、6) 血沈 20~50 mm/h 12%、5~10 mm/h 3%、7) 入院から手術までの日数 2~6 日 3.8%、14~20 日 10%、8) 手術時間 1~2 時間 3.8% 2~4 時間 11.3% の結果を得た。

術後感染における感染経路としては、従来、空中落下細菌、術者の手指、手術器具からの感染等が論じられて来たが、最近では患者自身による感染、すなわち self infection が論ぜられつつある。すなわち、患者が入院すると医療従事者の鼻咽頭に常在する耐性ブ菌は間もなく患者の鼻咽頭に現われ endogenous source として働き、同じ型の耐性ブ菌により術後感染を引きおこすとなすもので、皮膚表面の汚染よりも、とくに血行性感染を重視するものである。我々も、創傷のブ菌に対する局所素因を追求し、さらに抗生剤の局所投与の効果を判定する目的で次のような実験を行なった。雄 ddN マウスの両側々腹部に各々 1 cm の開腹創を作つた後、直ちに絹糸で創を閉じ、一定量の phage 81 型ブ菌を右大腿内側に皮下注射する。実験群を 3 つに分け、group 1 の創のを作り、菌を注射しないものでは、皮膚、肝、脾、腎、肺の各組織の菌培養法で菌は検出されず、group 2 のブ菌接種、創作成群では、菌接種部位では 10^8 レベルの菌を検出したのにくらべ、反対側の対照部位ではほとんど菌が検出されず、また、特異的なのは、創傷作成部には 10^5 ~ 10^6 レベルの菌が検出され、創傷部位が感染に対し、強い局所素因を形成していることを示した。また、

group 3 の場合には, group 2 と同様処理した後, 一側の腹壁創に KM を 0.1 mg (5 mg/kg) を局所注入し, 経時的に対象側と比較したところ, KM 注入側は対照側に比し, 菌が著明に減少し, 抗生剤局所投与の有効性を明らかに示した。

G-46) 術後創化膿について (第7報)

加藤繁次・遠藤 巖・監物久夫
東京歯科大学外科

術後創化膿予防対策をたてるため, 閉創時創面汚染の有無, すなわち創面菌の有無を追求せる症例のみについて検討を行なつて来た。

1,206 例の創面菌検索例を, 化学療法剤投与別にわけると, 昭和 39 年の本学会総会以来述べているとおり, 創面菌の主力をなす, グラム陰性桿菌, とくに大腸菌とブドウ球菌に対し耐性が少なく, 殺菌的に作用する薬剤であるカナマイシンを創化膿予防投与剤としてとり上げ, 昭和 39 年の本学会総会以来述べているとおり, 加刀1時間前に, カナマイシン 1.0g を筋注し, 術中血中濃度を最高とし, いつぼうカナマイシンが嫌気性菌, 緑膿菌に無効で, これらの菌による化膿例が術前投与により発生したことを昭和 41 年の本学会総会に於いて述べた事実から, 嫌気性菌に対しても有効なセファロリジン 1.0g と, 緑膿菌に対し有効なカスガマイシン 1.0g とを閉創時創面に注入し, 我々の述べる術前術中投与法を行なつたところ, 術後投与例の創化膿率 8.3% を 1.1% と減少させることが出来た。しかしその効果も, 創面菌陽性例中で創面菌に対し適正な化学療法剤が投与された症例のみをとりあげて検討しないと判然とせぬことから, 化学療法剤投与別に比較してみると, 非投与例と適正術後投与例は, ほぼ同じ創化膿率を示し, 適正加刀1時間前筋注, 適正創面注入例では, 著明な減少を示した。いつぼう 89 例の創面菌数を我々の方法で計算して, 化学療法剤投与別に比較してみたところ, 先ずグラム陰性桿菌の比較では, 術後創化膿例の閉創時創面に於けるグラム陰性桿菌の菌数は, 大体 30 コ以上のものが多く, 化学療法剤非投与例でも 20 コ以上の創面菌数のものが多く, 術後投与例では, やはり 100 コ以上の症例が多いのに反し, 術前投与例では全く反対に創面菌数は 10コ以下の症例が多い。また創面ブドウ球菌では, 化膿例の創面菌数は 300 コ以上が多く, 非投与例は 200 コ以上が多く, 術後投与例では, 50 コ以上が多いのに比し, 術前投与例では全く逆に 10 コ以下が多いという結果を得, いつぼう症例別にみても, ほぼ同様の結果を得た。

化学療法剤が術後創化膿予防に有効であるかどうかを

以上述べた点からみると, 従来の術後化学療法剤投与法は, 一般に期待するほど有効ではなく, 先に述べた術前術中投与法が有効であるが, それとても限界があり, 閉創時創面菌数が, 50コ以下くらいに減少したもののみについて有効であることから, 化学療法剤の発見により, 術後創化膿予防をこれに期待しがちな傾向にあるが, 手術時の汚染予防への注意が最も大切で創面汚染例の減少が先ず第1で, 汚染例が出来ても菌数を出来るだけ少なくするような努力があつて始めて我々の述べる術前術中投与法が有効となるものと考えてる。

〔質問〕 柴田清人(名市大)

創面菌というのは皮下からとつたものか, どこからとつたのか。腹腔外か。筋膜をかける前か。

〔答〕 加藤繁次(東京歯大外科)

創面菌は腹膜閉鎖後, 腹膜断端並びに創面から得られたものである。

〔質問〕 柴田清人(名市大)

1) 創面菌の出現状態はどうか。必ずしも Kanamycin 感受性の菌ばかり出るわけでないが。

2) 創面菌の由来について, どう考えるか。

〔答〕 加藤繁次(東京歯大外科)

1) 腹部外科手術においては, 開腹時腹腔内, 閉創時腹腔内, 閉腹時創面, 術後創化膿例の膿中の順にグラム陰性桿菌が多くなっていること,

2) 手術術式別に分けてみると, 消化管を開かない手術では創面にブドウ球菌が多いものは, やはり, 創化膿例の膿中菌もほとんどブドウ球菌が起炎菌となつておること,

の2点から, 消化管の手術では, 消化管内の細菌が, 創面につき, 化膿を発生するものと推察する。

G-47) 術後感染防止法の検討

(KMの術前投与法について)

伊丹康人・大戸輝也・杉山義弘
吉田宗彦・上野博嗣

慈恵医大整形外科

四肢の機能回復を主目的とする整形外科領域においては, 術後感染がおこつた場合, 手術した意味が全くなつてしまうことが少なくない。したがつて, 手術後の感染を防止するためには, 種々な面からの努力が必要である。抗生物質の登場は, 術後の感染防止に大きな役割をはたしたことは明らかであるが, その効果を過信するあまり, 慢然と術後の抗生物質の投与が行なわれている傾向も否定できない。

整形外科領域で検出された菌の, 抗生物質に対する感

受性をみると、各種抗生物質とも次第に耐性の上昇がみられる。しかしその中では KM 耐性菌の発現率は低い。また骨髓炎由来のブ菌 116 株についてみると、KM は CER, DMP-PC などと共に耐性菌の発現率はひじょうに低い。

いつぼう KM 筋注時の血中・膿内・関節液内濃度をみると、筋注後 1 時間で血中濃度はピークを示し、膿内・関節液内への移行も良好である。

以上のように KM は整形外科領域では耐性菌発現率の低い抗生物質の 1 つであり、筋注により速やかに高い血中濃度がえられる。そこで術後の感染予防の目的で次のような方法を試みた。

執刀前約 30 分前に、成人では KM 1g を筋注し、創を閉じるときに創内に Spray によるの局所噴霧を行ない、術後は抗生物質の投与を全く行なわないで経過を観察した。

症例数は 426 例で、手術時の年齢は乳児から老人までにおよぶが、幼児と 10~30 才台が多い。手術時間は平均 34 分である。手術術式は、骨・関節・筋・腱・皮膚に対する各種の整形外科の手術を含んでいる。

手術による白血球数の変動については一定の変化はみられなかつた。

術後の赤沈値の変動は術後 1 週でほとんどの症例が亢進を示すが、術後 2 週になると術前値に近づく。術後 1 週で著明な亢進を示す症例はいずれも手術侵襲の大なるものであつた。

術後体温の状態は、症例の約 3/4 は 36~37°C 台で終始した。最高 38°C 台を示した 109 例中、第 3 病日までに 37°C 台に下るものが 94 例で大部分を占め、それ以外のものは手術侵襲の大きな症例であつた。39°C 台 8 例のうち 3 日間以上の発熱をみたものは 3 例で、異種脱蛋白骨 (Bo-plant) や同種保存骨を用いた症例で、移植骨の反応によるものと思われる。いずれにしても長期間高度の発熱をみたものはほとんどない。

術後の感染は 3 例 0.70% にみられたがひじょうに低率であつた。このうち 1 例は静止感染の再燃によるものであり、他の 1 例は術後の創管理に問題のあつた症例である。残りの 1 例は KM 感受性のブ菌を証明し、KM の投与で短期間で治癒した。

以上、静止感染のあるような症例でないかぎり、術前に KM の筋注を行ない、創を閉じるとき Spray によつて KM を撒布し、術後全く抗生物質を投与することなく、術後の感染防止の目的をほぼ完全に達成することができた。

〔質問〕 林 一郎 (都立広尾病院整形外科)

1) G 45 に対し MIC より高い KM と菌とを同時に

培養していることは考えられないか。

2) G 47 に対し、(1) 実験的骨髓炎でも菌侵入後の化学療法開始では感染発生を抑えず、ただ全身状態の改善に役立つだけであることが知られている。術前に KM を投与するのは合理的である。(2) KM を術後どのくらいいつづけるのが良いか。なにか基準があつたら教えて欲しい。

3) G 47 に対し異物を入れるような手術では、感染が潜在していることが多い。腫脹を目安にして化学療法剤の継続をきめるのが良いと考えられる。

〔答〕 大戸輝也 (慈大整形外科)

今回の成績は従来慣習的に行なわれていた術後の抗生物質法に対して、術前に KM を筋注し、創を閉じる際に Spray による KM の噴霧を行ない術後全く抗生物質の投与を行なわないでその効果を検討した。

その結果は感染率はひじょうに低く (0.70%)、ほぼ完全に感染を防止することができ、抗生物質は術前投与を行なうべきであるという結論をえた。

〔追加〕 柴田清人 (名市大)

癌患者の抵抗のよわつている、ことにグラム陰性桿菌の感染には術後膀胱炎などをもふくめて困っている。術後感染は複雑で、ことに新しい術者や看護婦が入つて、いつそうこれを複雑にするものである。異物があれば除いてやるべきは当然であるし、またはじめ感受性のあるものも、耐性となり、たいへんむづかしい問題である。

G-48) 化膿性中耳炎から分離した病原性ブドウ球菌に対する各種抗生物質の感受性

(誌上発表)

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

化膿性中耳炎に対する化学療法は、高濃度、大量しかも長期間にわたり全身的、局所的に各種の抗生物質を投与する関係上、比較的早期に耐性獲得、菌交代現象を招き易い状態にある。今回、中耳炎耳漏から分離した病原性 (Coagulase 陽性) ブドウ球菌 60 株の抗菌力を寒天平板希釈法で MIC を測定し、全国耐性ブドウ球菌研究班の協定による耐性限界値 (MIC) を耐性判定の基準として感受性を検討した結果、CP (87%)、TC (72%) が意外に耐性度が高く、ついで IM (65%)、OM (67%)、EM (68%) など Macrolide 系 3 剤がほとんど同様な高い耐性数値を示し、また SM (62%) が続き、KM (43%)、NB (37%) がもつとも耐性低値であつた。また、8 種抗生剤に全感受性を示したものが 1 株および 1 剤耐性がわずか

9株のみで、2~8 剤耐性が50株(83%)で多剤耐性株のきわめて多いことがわかった。さらに、 ≥ 100 mcg/mlの高度耐性の場合には48株(80%)で、2~7 剤耐性が41株(68%)の多きに達していた。これら耐性度合のたかさは、抗生剤の普及乱用、抗生剤の種類、使用方法、投与量および期間などが密接な関連を有するものと思われる。化膿性中耳炎の化学療法において、高度耐性、多剤耐性菌の出現増加の防止対策ならびに適応抗生物質の選択投与に慎重を期すべきことを強調したい。

G-49) Aminosidine の抗菌力と化膿性 中耳炎に対する局所的応用に関する検討

(誌上発表)

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

Aminosidine の試験管内抗菌力は、化膿性中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌60株に対して0.19~100 mcg/ml にわたる MIC の広い分布がみられ、とくに低濃度の0.19~3.12 mcg/ml (78%) で発育阻止される菌株が多かった。また、病巣分離の溶血性レンサ球菌6株(0.19~3.12 mcg/ml)、緑膿菌36株(50~100 mcg/ml)、変形菌7株(6.25~12.5 mcg/ml)、大腸菌5株(6.25 mcg/ml) についても MIC を調べた。その他、AMD の抗菌力におよぼす諸因子の影響、ブドウ球菌に対する AMD と Glucoside 系抗生剤との感受性相関、AMD 10 mg/ml 水溶液の安定性(5°C, 37°C 保存) などについて述べる。さらに、臨床的に AMD 10 mg/ml 水溶液を急性および慢性化膿性中耳炎例に対して耳浴療法に応用した結果、比較的短期間に耳漏乾燥し、菌培養陰性化により中耳病変の改善がえられた。AMD の治療効果と耳漏分離菌の MIC との関係についても触れ、本剤の強力な抗菌作用にもとづく局所的治療効果のたかいことを強調する。なお、AMD 10 mg/ml 水溶液の局所的応用に際し、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現は認められなかった。

G-50~60 尿 路

G-50) 当院における尿よりの分離菌感受性の1濃度ディスク法、希釈法による検討

丸 谷 和 子・清 水 洋 子

富賀見多恵子・今井宣子

阪大医学部付属病院中検

折田義正・浦壁重治・阿部 裕

同 第一内科

わたくしたちは尿路感染症の有効な治療法開発の一助として、尿から分離される細菌の各種化学療法剤に対する感受性を検討する目的で、患者の尿から分離した *E. coli* および *Streptococcus faecalis* の化学療法剤に対する感受性を1濃度ディスク法、2倍平板希釈法により測定したので報告する。

菌株は当院中検に提出された尿から分離した *E. coli* 130株と *Streptococcus faecalis* 88株である。

検討化学療法剤はセファロリジン(CR)、チオフェニコール(TP)、ナリディキシク酸(Nd)、ジハイドロオキシメチルフラトリジン(Fs)である。これらの薬剤でハートインフュージョン寒天培地を使用して2倍階段希釈平板を作成し、それに菌を画線塗抹し37°C 18時間培養後、菌の発育の有無で判定した。またディスク法は、市販1濃度ディスクを用い、発育阻止帯の直径を測定した。

E. coli の CR に対する耐性限界を25 μ g/ml とすると耐性率7.4%、Fs に対する耐性限界を0.08 μ g/ml とすると耐性率35.4%である。TP ではそれを25 μ g/ml とすると100%耐性である。Nd の耐性限界25 μ g/ml とすると耐性率22.4%である。Nd に対する感受性の分布は200 μ g/ml 以上のものが存在しCR、Fs とは異なっている。2倍希釈法は金沢によれば4倍~1/4倍(3段階)の誤差動揺があるとされ、その誤差は考慮されなければならないが1966年度のグラム陰性桿菌研究班の報告による *E. coli* のクロラムフェニコール、Nd への耐性率49.6%、9.1%よりわたくしたちの成績のほうがはるかに高い耐性を示すことが注目される。

Streptococcus faecalis の CR 耐性限界は明らかでないが、*E. coli* と同じと仮定すると耐性率は11.6%であるが、MIC は一般に高い。Fs についても限界を *E. coli* と同じにとれば耐性率は64.7%で、感受性の最頻数も1.25 μ g/ml で、0.8 μ g/ml をこえている。*Streptococcus faecalis* の TP に対する感受性の分布は、2峯性であり、目下この現象の解釈は困難である。すなわち小酒井

らの報告にも *Streptococcus faecalis* が、2,3 化学療法剤にこのような分布をとることが示されており *Streptococcus faecalis* の耐性獲得の 1 型式であるのか、例数をふやせば消失する現象であるのか不明である。TP の耐性率は 62.7% である。

1 濃度ディスク法と平板希釈法の成績を比較すると、桑原の報告にもみられるように、1 濃度ディスク (一)、(卅) は希釈法と比較的によく一致するが、他はかなりのばらつきを示す。希釈法の感受性を一定としてディスク法の成績をみると多くの場合 (卅) に峯をもつ分布であり、希釈法で高度耐性と判定される濃度で 1 濃度ディスク (卅) を示すものもある。すなわち 1 濃度ディスク (卅) と判定を得た場合には臨的には再検することが望ましい。

〔追加〕 金 沢 裕 (新潟鉄病)

ディスク法、希釈法の著しい不一致をお示し頂いた。私共もこのような菌株を 6 株検討したが、いずれも耐性、感性の混合例、2 菌種の混合例であった。

〔質問〕 小 森 章 男 (千葉大中検)

1) G 50 への質問

なぜ、この 4 つの薬剤をえらばれたか。Enterococcus には AB-PC が耐性株が少ないと思うが。

2) G 51 への質問

10⁸~10⁴/ml の病的意味をどうお考えか。私どもは小児科で 10⁴/ml のものが多く、これには Enterococcus が多い傾向があるが。

〔答〕 折 田 義 正 (阪大阿部内科)

1) 4 つの薬剤をえらんだ理由はとくにない。

2) データの分類上 10⁶/ml 以上を細菌尿、10⁵~⁸/ml を疑惑例、10³/ml 以下を汚染例としたが、臨床家として個々の症例を観察する場合この分類が不適当であることはいままでもない。今後病棟ごとの Colony count 分類をこころみてご質問の件を検討したい。

G-51) 当院における尿路感染症の起炎菌分布について

(昭和 37 年よりの連続集計)

安東明夫・折田義正・高光義博
白井大祿・浦壁重治・阿部 裕
大阪大学阿部内科

清 水 洋 子・丸 谷 和 子
富 賀 見 多 恵 子・今 井 宣 子

同 中 検

我々は、昭和 37 年度から継続的に阪大病院受診の入院および外来患者の尿細菌培養分離菌の検討を行なつて

来た。今回は昭和 42 年から昭和 43 年の 1 年間の成績から、菌検出例をグラム陰性桿菌およびグラム陽性球桿菌に大別、各々について入院、外来別検討を行ない、入院例については病棟単位にわけて特殊性を窮おうとした。

材料および方法

昭和 42 年 12 月から昭和 43 年 11 月までに阪大病院中検に提出された尿細菌培養例を集計した。Colony counting は routine の方法に従がい、heart infusion 培地を用いた。

成績および考察

尿細菌培養提出件数 2,312 件、菌を認めたもの 1,498 件であった。総検出菌数は 2,135 で 2 種以上の混合例の多いことがわかる。分離菌種大別では、入院でグラム陰性桿菌が 60.4% とグラム陽性球桿菌の 39.6% を上まわるに対し、外来では各々 42.9% と 57.1% と逆の関係を示し、前回の報告、諸家の報告と一致した。しかし今回の集計では入院、外来ともに比率ではグラム陰性桿菌が増し、グラム陽性球桿菌が減少している。また colony counts 別には入院、外来ともに 10⁵/ml 以上の細菌尿はグラム陰性桿菌であり、尿路感染におけるグラム陰性桿菌の重要性がますます認められる。

グラム陰性桿菌に限り年度別検出率を示すと、*E. coli*、*Proteus* は大差なくかなりの高率を示している。注目すべきは *Klebsiella* の飛躍的な増加と、*Pseudomonas* の検出率の増加である。グラム陰性桿菌の colony counts 別集計では、前回の成績に比し、入院では同じ傾向を、外来では著しい変動を来した。すなわち入院では *E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus*、*Pseudomonas* の諸菌が colony counts に関係なく検出され、検出率が一定している。いつぼう外来では従来入院と全く異なっていた分布が、colony counts の小さいほうから崩れ入院と同じ分布を示しつつある。

グラム陽性球桿菌では、*Staphylococcus epidermidis* が入院例の 10⁵/ml 以上を除いて大半を占め、colony counts に関係なく入院、外来ともに一定していた *Streptococcus faecalis* が、colony counts の減少とともに検出率も減少している。*Staphylococcus aureus* も同様の態度をとる。一科一病棟制をとっている各病棟の検出菌の分布の差異をみると、*E. coli* は各病棟いずれもかなりの高率を示すが、産婦人科棟で 34.8% ととくに高く、性と疾患の特殊性が窺われる。*Proteus*、*Klebsiella* は一部を除き、平均に分布しているが外科系病棟に高率に見られる傾向がある。注目すべきは *Pseudomonas* で昭和 40 年まで検出されない病棟が多かつたが、今や阪大病院全病棟が緑膿菌によつて汚染されていると云つて

も過言ではない。とくに外科系病棟では 10% 以上の検出率を示している。

今後も尿細菌培養成績について継続的調査を行ない、尿路感染、さらには院内感染の正確な資料を得て、これを予防、治療に役立てたい。

G-53) 尿路感染症の化学療法に関する基礎的研究

第 4 報、大腸菌に対する PC 系薬剤の抗菌力におよぼす尿 pH の影響

猪 狩 淳
順天堂大臨床病理
国 貞 行 徳
同 中 検

尿中大腸菌に対する PC 系薬剤の抗菌力におよぼす尿 pH の影響を *in vitro* で検討した。

被検薬剤は PC-G, PC-V, AB-PC, CB-PC, PE-PC, MDI-PC, MCI-PC である。

健康人尿を沸水中に 30~40 分おき、滅菌後、尿 pH を 6, 7, 8 に調整し、上記薬剤の各種濃度溶液の一定量を加え、さらに尿路感染症患者尿から分離した大腸菌 2 株を $10^8 \sim 10^4$ /ml の菌数になるように加え、37°C 恒温槽中におき、4 時間毎に定量培養により生菌数を求めた。

結果は PC-G, PC-V は pH 6 のとき 20~50 mcg/ml で抗菌力の増強が認められ、アルカリ側では抗菌力の減弱が認められた。

AB-PC, CB-PC は 2~5 mcg/ml で、尿 pH 6 のときは pH 7, 8 にくらべて強い抗菌力を示し、アルカリ性へ傾くと抗菌力の減弱がみられた。

PE-PC, MDI-PC, MCI-PC は pH に関係なく、150 mcg/ml の高濃度でも抗菌力を示さなかつた。

[追加] 小林章男 (千大中検)

臨床検体には pH 5 を示すものが多いので pH 5 についても検討されたい。

G-54) 尿路感染症における嫌気性菌 (第 1 報)

百瀬俊郎・熊沢浄一・橋橋勝利
日高正昭・清原宏彦
九州大学泌尿器科

私達は、嫌気性菌の尿路感染症における位置を調べるために研究を始めた。尿路感染症における嫌気性菌についての研究は内外ともに少ない。しかし不顕性腎盂腎炎

などの慢性尿路感染症におけるその検索は、おろそかにされるべきではないと考える。

1969 年 1 月 14 日から 1969 年 4 月 14 日までの 3 カ月間に九大泌尿器科外来を訪れた患者のうち 160 名を対象とし、ガスバック法による 37°C, 48 時間培養を行なった。その結果、以前に上部尿路の慢性尿路感染症を有して、経過観察中の者に嫌気性菌が高率に分離された。

感受性試験に関してみると、いずれの菌も好気性菌にくらべ、ひじょうに良い感受性を示していたが、SM, CL で若干悪いようであつた。

慢性上部尿路感染症患者で、偏性嫌気性菌を分離した 16 例を示したが、菌数については、10 例で、 $>10^5$ 個と多かつた。好気性菌が同時に分離されたものは少なく、病的意味を有するものは 1 例のみであつた。しかし、尿所見、自覚症等は、好気性菌感染にくらべ所見が少なかつた。

この 16 例中の 2 例は、数度嫌気性菌が分離されたので、別にその経過を述べた。

[追加] 小酒井 望 (順天大)

通性嫌気性菌は「嫌気性菌」と表現すべきではないと考える。

[質問] 松田 静 治 (順天大)

1) 私共も G-31 の演題で発表したが、分離嫌気性菌の菌数別割合はどうか。嫌気性グラム陽性桿菌はどの程度検出されたか。

2) *Bacteroides* 症例中反復してでて来る Case があるか。

[答] 熊 沢 浄 一 (九大)

バクテロイドスの病原性については同定を正確に行なうことをまず手始めとし、次で患者血清の抗体価測定を行なつて幾分でも解明したいと考えている。

[答] 清 原 宏 彦 (九大)

球菌、桿菌に関してはだいたい同じであるが、何回も分離出来たものは *Bacteroides* は 1 回のみですぐ消え *Peptococcus* が続けて分離されている。

[質問] 上 野 一 恵 (岐阜大微生物)

1) *Bacteroides* 分類の基準をお教え下さい。

2) 無芽胞嫌気性菌の病原性を解析するためには、分離菌の Genus あるいはさらに Species にまで分類して、その時点において、臨床所見と併視しながら検討していただきたい。

[質問] 高瀬善次郎 (日本医大産婦)

1) KM は非常に感受性が高いのであるが、現在までに、このような報告をみたことはないし、また我々の研究でも KM に感受性のある嫌気性菌は現在までにない。

2) *Bacteroides* は今の報告のなかでは病原性がある

と考えられるか。

3) 単独で嫌気性菌が尿中から検出された症例は何例くらいであったか。

〔答〕 清原宏彦(九大)

1) KM については、一般には低くなっているが、我我のでは高くなつた。検査方法等に検討を加えてみたが SM, CL では、一般と同様の結果が出たのでそのように発表した。

2) *Bacteroides* で、病原性を認めた症例は特になかったが、今後研究を続ける。

G-55) 尿路感染症に対する尿中抗菌性物質の意義について(第2報)

足立卓三・西村洋司

東京大学分院泌尿器科

高安久雄

東京大学泌尿器科

西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

膀胱の吸収に関する研究は古くから行なわれているが、抗菌性物質に関する報告は少ない。

我々は、すでに Tetracycline の膀胱よりの吸収については報告したが、今回は Colistin 及び Streptomycin の膀胱吸収について報告する。

実験方法：実験動物としては成犬 δ を使用、ペントバルビタール静脈内麻酔下、正中切開にて膀胱部に達す。両側尿管瘻設置。実験動物を正常群及び、エーテルを注入して起した炎症膀胱群の2群に分け、また薬液注入後、直ちに膀胱剔出を行なつたものを、それぞれの群の対照とした。さらに、膀胱壁に於ける移行薬剤の分布を知るために、膀胱を粘膜及び粘膜下組織からなる Sample と、膀胱壁全層を Sample としたものに分け、その組織的濃度を比較した。

実験成績：A) Streptomycin 100 mcg/ml 溶液注入例についてみると、正常膀胱群では粘膜及び粘膜下組織、膀胱全層とも3例中1例に Spur に認められたのみだが、炎症膀胱群では、それぞれ 6.0~11.7 mcg/g 及び 2.3~5.7 mcg/g の組織内移行濃度が認められた。膀胱内注入 Stroptomycin の尿中への移行についてみると、正常膀胱群では3例中1例に Spur に、炎症膀胱群では3例中2例に Spur 及び 1.1 mcg/ml の尿中移行濃度を認めた。

B) Colistin 1 (pH 5.2) 注入例では、正常膀胱群で3例中2例に膀胱組織内への移行が認められた。この中1例は、粘膜及び粘膜下組織、膀胱全層とも Spur に、

他の1例は、それぞれ 2.5 mcg/g 及び 2.2 mcg/g であつた。炎症性膀胱群では、それぞれ 6.3~11.4 mcg/g 及び 4.8~6.6 mcg/g と、正常膀胱群に比して高値を示した。また尿中への移行は正常膀胱群で1例に Spur に、炎症膀胱群では 2.4~4.6 mcg/ml の移行濃度が認められた。

C) Colistin 2 (pH 7.0) 注入例では、正常膀胱群で、粘膜及び粘膜下組織に Spur~4.1 mcg/g、膀胱全層では Spur~2.8 mcg/g、また炎症膀胱群では、それぞれ 4.4~10.0 mcg/g 及び 2.9~5.1 mcg/g であつた。尿中への移行は正常膀胱群で1例 Spur に、炎症膀胱群では Spur~2.2 mcg/ml の移行濃度が認められた。

以上、我々は、膀胱からの吸収に関係があると思われる注入薬剤の分子量、pH 及び、水溶性であるか、等についても検討するために、分子量の大きい抗生物質として Colistin を、水溶性抗生物質として Streptomycin を選び、さらに Phosphate buffer にて Colistin 溶液の pH を変えて実験を行なつたが、今回の実験では著明な差は認められず、ただ一般に、正常膀胱群よりも炎症膀胱群に、また膀胱筋層よりも粘膜及び粘膜下組織内により高い移行濃度が認められた。さらに、注入薬剤の濃度を高めると、より高い組織内及び尿中移行濃度が得られることは、すでに報告した。これらのことは、尿路感染症の治療の際は、尿中高濃度の薬剤が有利であるということを確認づける一助となるものと思われる。

〔質問〕 樋口正士(九大)

1) 抗生剤分子量による膀胱粘膜吸収度合の差は。

2) 膀胱粘膜部位による吸収率の差は。

〔答〕 足立卓三(東大分院泌尿)

膀胱粘膜の吸収において、注入薬剤の分子量も関係があるのではないかと考え、抗生物質としては分子量の大きい Colimycm を選んでみたが結果的にはそれより分子量の小さい SM, TC と差は認められなかつた。

2) 特に部位別の吸収率を調べていないので、はっきりしたことはわからない。

〔質問〕 重松俊(九大泌尿)

1) エーテル注入の回数。

2) Bakt. による炎症との差はみであるか。

3) Histologie はみであるか。

〔答〕 足立卓三(東大分院泌尿)

1) エーテル 30 ml 膀胱内に注入、30 分後排液して膀胱炎を起こさせた。

2) その組織像は検討してあるが、ほぼどの例も同様の程度であつた。

3) 膀胱粘膜の部位別の吸収力については検討していない。

G-56) 抗細菌剤投与後尿の抗菌力について (続報)

小林 章 男

千葉大医学部中央検査部

尿路感染症の合理的化学療法を確立するため、種々抗細菌剤を人に与えた後の菌の抗細菌力を比較し、これら薬剤の特長を知ろうとした。

方法は前回と同様、健康青年男子3人に種々抗細菌剤を経口または筋肉内注射し、その投与直前と、投与後4時間とで採尿した。これらの尿は各々当量づつ混じ、各々 Seitz で濾過滅菌し、これに一定数の細菌を加え、37°C で4時間振盪培養し、後20時間は静置培養して、この間生菌数を混積培養で求め、菌数の消長を検討した。

Tetracycline 250 mg 経口、Aminobenzyl Penicillin 250 mg 経口、Kanamycin 1 g 筋注投与後の尿に、これらの薬剤に著感受性大腸菌を種々の菌数加え、その菌消長を調べた。TC では 10^7 , 10^5 , 10^3 /ml の菌を投与前、投与後尿に加えたところ、前尿では著明な増殖がみられたが、後尿では4~24時間後に $1/10$ ~ $1/100$ の菌数の減少がみられた。ABPC では投与後尿で4時間後で $1/100$ の菌減少がみられた。KM 投与後尿では 10^7 , 10^6 , 10^4 /ml いづれの採種菌数でも1時間以内に菌が培養不能と減少していた。

TC 投与後尿に TC への感受性がディスクで (+) である感受性のやや低い菌を作用させたところ、(卍)の菌を用いたときとくらべて著しく抗菌力が劣っていた。同様 AB-PC 投与後尿に (+) の感受性株を加えたところ、(卍)菌株より抗菌力が劣っていた。

尿路感染によく用いられる、その他の薬剤についても投与後尿の抗菌力を調べた。Nitrofurantoin 100 mg 経口投与後尿ではこの薬剤に著感受性菌株各 10^7 , 10^6 /ml を作用させたところ、4時間で $1/10$ 、24時間で $1/100$ の菌数減少がみられた。Sulphamethizole 1 g 経口投与後尿に 10^6 /ml の著感受性株を作用させたときは、4時間で $1/10$ の減少がみられたが、 10^7 /ml の菌数に対しては抗菌作用がみられなかった。Thiamphenicol 125 mg 経口投与尿は同じ条件の Chloramphenicol 250 mg 投与尿よりやや抗菌力がすぐれていた。Hexamin 1.4 g 静注後尿は4時間で $1/10$ に菌数を減じていた。

以上から、Kanamycin 投与後尿は接種菌数が多くても殺菌的に働く、Tetracycline、Thiamphenicol、Hexamin、Nitrofurantoin、Sulphamethizole は静菌的に働き、Sulphamethizole は接種菌数が著しく多いときは抗菌力が減ずる。Aminobenzyl Penicillin はこの2群

の中間に属することが分つた。またディスクで感受性が (+) の菌株は (卍) の株にくらべ抗生剤投与後尿の抗菌力を減じさせることが分つた。

[討論] 大越正秋 (慶大泌尿)

膀胱粘膜を離れた菌の数を減らすということがその膀胱炎治療上どの程度有利に働くかは疑問である。

G-57) 尿路感染症に対する抗細菌剤少量長期投与法の検討

田原 達 雄

郡立豊島病院泌尿器科

河田 幸 道

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

西村 洋 司

東京大学泌尿器科

腎盂腎炎患者103例、頻繁に再発を繰り返す急性膀胱炎患者185例、急性膀胱炎初発患者95例の計283例に抗細菌剤長期投与と通常治療をほぼ半数ずつ行なつて再発に対する予後を調べた。

長期投与は STM 3.0 g、NA 750 mg、CP 300 mg、または SMT 2.0 g+NF 100 mg の比較的少量を平均110日間前後投与した。

予後調査は症例によつて著るしい長短があるが、最も短いもので2カ月、最も長いもので2年2カ月、平均は約320日前後で、再発の有無は全症例に対して行なつたアンケート調査によつて調べた。

再発率は Acturial method によつて、計算したが、腎盂腎炎症例群では、通常治療が66.6%、長期投与が19.6%、急性膀胱炎頻発症例群では通常治療が64.8%、長期投与が20.1%、急性膀胱炎初発症例では、通常治療50.6%に対し長期投与0%と、いづれの場合にも長期投与を行なつたもののほうが遙かに低かつた。長期投与例での再発は、投与終了直後に起るものが多かつたが、これはおそらく投与薬剤の選定、および至適投与量を定めることによつて除き得る再発であると考えられる。

[追加] 熊沢 浄一 (九大泌尿)

われわれも、ニトロフラントイン、サルファ剤、マンデラミンの少量併用長期投与が、尿路感染症、主として慢性腎盂腎炎症例の再発、再燃防止に有用であることをすでに報告している。今回はサルファ剤の単独投与により、その投与中と投与中止後の再発率を検索したので追加する。対象は1次性で腎盂像に変化のない30例(P₁)、変化のある36例(P₂)、2次性で腎盂像に変化のない9例(S₁)、変化のある11例(S₂)である。サルファ剤投与中の再発は P₁ 10%、P₂ 33%、S₁ 45%、S₂ 55% で1

次性より2次性、腎盂像正常より異常例の再発が多かった。サルファ剤投与中止後の再発は、投与中止後6カ月の観察で尿所見正常、尿中菌陰性のものを再発なしとして検索してみた。3~6カ月投与した16例中81%、6~12カ月投与した15例中40%、12カ月以上投与した15例中20%の再発をみた。このことより少なくとも1年間は連続投与すべきと考えている。

〔質問〕 生 亀 芳 雄 (関東通病泌尿)

1) 再発例における起炎菌は初回の菌とつねに同じであるかどうか。

2) 同一患者への投与薬剤は長期にわたって同じ1種類のものであるか。

3) 長期小量投与に際しての菌交代現象、耐性に関する検討は如何であるか。

〔答〕 田 原 達 雄 (豊島病院)

1) 初診時尿所見は急性膀胱炎、頻発症例同じく初発症例の間に差はない。

2) IP は全てには行なっていない。

〔質問〕 重 松 俊 (久大泌尿)

1) 頻発症例の急性膀胱炎の局所々見はどのようなか。

2) この場合 IP 膀胱鏡を用いているか。

3) 分類しかたに私は疑問をもつが。

〔答〕 田 原 達 雄 (豊島病院)

長期投与で、

1) 同一症例には引きつづき同じ薬剤を投与している。

2) 菌交代現象は起こったかどうかはわからない。

3) 同じ菌種が再発時に分離されることが多い。

G-58) 泌尿器科疾患におけるカネンドマイシンの治験

市川篤二・中野 巖・広川 勲
国立東一

泌尿器科感染症 82 例について KDM 投与を行なつて効果を認めた。投与量 1 日 1 回 100~200 mg 筋注を行なつたものが多かった。女子急性膀胱炎 48 例中 *E. coli* によるもの 33 例中著効 29 例、有効 4 例で、100 mg 投与例と 200 mg 投与例で有意の差がなかった。*Staph. epid.* による 7 例及び *Klebsiella* による 2 例に著効を認めた。その他 *Enteroc.* 1 例、*Proteus* 1 例、*E. coli* と *Staph. epid.* の混合感染、*E. coli* と *Ps.* との混合感染各 1 例に著効を認め、*E. coli* と *Enteroc.* の混合及び病原菌不明の各 1 例に有効であった。女子の慢性膀胱炎では *Ps.* による 1 例、*Ps.* 及び *Staph. aureus* 混合の 1 例に有効、*E. coli* 及び *Enteroc.* 混合による腎盂腎炎

を併発した結石性水腎症に無効、また腎膀胱結核の 1 例に試みたが無効であった。

男子急性膀胱炎 6 例中、*Ps.* による 1 例及び無菌性膀胱炎の 1 例には無効、*E. coli*、*Klebsiella* 及び *Proteus mirab.* 混合感染の 1 例に著効、*E. coli* による膀胱炎 2 例のうち 1 例に著効、1 例にやや効、*Proteus mirab.* による 1 例に著効を認めた。合併症を有するものでは *E. coli* による膀胱炎兼急性副睪丸炎の 1 例、及び T. U. R. 後の *Klebsiella* 及び *Staph. epid.* による膀胱炎の 1 例に著効、*E. coli* による膀胱炎兼前立腺炎兼副睪丸炎の 1 例、*E. coli* 及び *Ps.* による膀胱炎兼副睪丸炎の 1 例、*Klebsiella* による慢性膀胱炎兼慢性前立腺炎の 1 例、*E. coli*、*Staph. epid.* 及び *Enteroc.* による膀胱切除後膀胱兼前立腺炎の 1 例に有効であった。

排尿障害を合併する男子の尿路炎症では効果がやや劣るが、前立腺肥大症兼急性膀胱炎で原因が *Klebsiella* は *Ps.* のもの 1 例、*E. coli* のもの 1 例に著効、*Streptoc. hemolyt.* は *Ps.* による 1 例及び *Enteroc.*、*Rettgerella* 及び *E. coli* による膀胱炎兼括約筋硬化症の 1 例、*Klebsiella* による感染せる水腎症の 1 例及び膀胱癌に併発した *Klebsiella* による膀胱炎の 1 例では有効の程度であった。

急性淋疾では 1 日 1 回 100 mg 筋注では 2 例に無効であったが、400 mg に増量して 7 例に著効を認めた。

副作用として使用量、使用期間が少ないためか特別のものがなく、わずか 1 例に注射直後に軽いめまいを訴えたものがあつた。また 400 mg 筋注個所に局所痛を訴えたものがあつた。

〔追加〕 楢 橋 勝 利 (九大泌尿)

泌尿器科的手術後の尿路感染症を主とする難治性感染症 21 例に KDM を大量に使用した。600 mg/day 投与群では 9 例中有効 4 例、やや有効 2 例、無効 2 例であり、800 mg/day 投与群では 12 例中、有効 9 例、無効 3 例となり 800 mg/day 投与群のほうがやや優れた成績を得た。KM 感受性の成績と治療効果を比較すると KM 耐性 17 例中有効 12 例、無効 5 例であり KM 感受性 4 例では副作用のため投与中止した。1 例を除き 3 例とも有効であった。なお副作用は 1 例に皮膚のしびれ感を認めた。

G-59) KM と KDM の効果比較に関する小実験

岡元健一郎・角田和之・坂本日朗
鹿児島大学泌尿器科学教室

KMD と KM の効果を比較検討するために家兎に実

験的腎盂腎炎を作成し、その直後から両剤を1回投与群(予防的投与群)、と7日間投与群に対して投与し、実験8日目に屠殺して効果判定のため病理的、細菌学的所見について検索した。その結果、KMとKDMの使用量5:2の比率では*E. coli*感染及び*Proteus*感染実験家兎に対しては1回投与群と7日間投与群ともすべてにKM投与家兎がよい結果を得たことはKMがKDMより家兎尿中濃度が高いという結果にもとづくのではないかと考える。

また実験使用菌種である腎盂腎炎患者から分離した*E. coli*と*Proteus*のMICはKMよりKDMが各々1段階すぐれている。従がつて*in vivo*と*in vitro*成績とは一致しなかつた。

G-60) 尿路感染症に対する化学療法剤の 効果判定の基準化について

II 急性単純性膀胱炎の自然治癒傾向について

西村洋司・宮村隆三・高安久雄
東大泌尿器科

尿路感染症においては、不適合薬剤投与例でもかなり多くの有効例がみとめられることは化学療法剤の効果判定に際して、自然治癒傾向を考慮に入れなければならない。

今回、このような意味で膀胱炎における自然治癒傾向について検討した。すなわち、急性単純性膀胱炎につい

て起炎菌の培養、同定と薬剤感受性検査に要する3日間を利用して抗生物質とplaceboを無作為割付けによって投与し、placebo投与群についてその自然治癒傾向を見た。ここで自然治癒を尿所見の正常化ないし著明改善のあるものと規定すると、自然治癒と認めたものは65例中14例であり、自然治癒率は21.5% (95%信頼区間13.5~33.2%)である。いつぼう、placebo効果群を尿所見が全く改善しないにも拘わらず自覚症状は消失ないし著明改善したものとすると、それは65例中15例であり、placebo効果率は23.0% (95%信頼区間は15.5~32.9%)であった。

また発症から初診日までの日数を4日で区切つて両群の自然治癒率を求めると、4日以内の群では18.75%、5日以上群では29.41%であった。また95%有意水準で両者の差を求めたが今回の症例数では有意の差は得られなかつた。

〔質問〕 齊藤豊一(虎の門病院)

1) 膀胱鏡検査をしているかどうか。膀胱鏡検査をするさいの膀胱洗滌により治療効果が異なると思うが。

2) Placebo群と抗菌物質群とに治療後の再発率に差があるか。

〔答〕 西村洋司(東大泌尿)

Placebo投与群の3日後の再発率については、placebo投与後他の抗菌薬剤を投与したために再発率はわからない。