

## 第18回日本化学療法学会総会 一般演題 II

期 日 昭和 45 年 6 月 5~7 日

会 場 岡 山 市

会 長 谷 奥 喜 平 (岡大教授)

## ㊤-1~9 一般化学療法の臨床 I

㊤-1 *Clostridium perfringens* による敗血症の 1 例

田 坂 芳 郎

江別市立総合病院小児科

浜 野 一 男

同 検査科

吉 岡 一

北海道大学小児科

林 浪 子

同 検査部

症例は 4 歳 11 カ月の女子。昭和 44 年 11 月下旬から 38°C 以上の高熱が続き、某医で扁桃炎として治療を受けていたが 12 月 8 日から再度高熱を発生し、耳下腺部と頸部に強い腫脹と疼痛を訴え、さらに、全身状態も悪化、摂食不能となった。蜂窩織炎性化膿性リンパ腺炎または悪性ジフテリアなどの重症感染症を疑い入院観察した。収容時全身状態かなり侵され、顔面蒼白、口唇にチアノーゼを認めた。頸部に強い腫脹を認め、また右下第 1、第 2 臼歯部に強度の腫脹発赤が認められた。肝は 4 横指触れ Volumös かつ、圧痛があつた。皮膚に黄疸、貧血、発疹などはなかつた。心音は純であるが X 線写真上で心陰影の拡大を認め、心筋障害の存在が想像された。

白血球数は高度に増加、最高 40,500 に達し著明な核の左方移動を認めた。入院第 12 日の肝機能検査では、CCF(+)、GOT 35 単位、GPT 30 単位等、軽度の肝機能障害を認めたが病盛期には、さらに著明であつたであろうと思われた。入院時の血液培養で *Clostridium Welchii* を証明し本菌による敗血症であることが確定された。

分離細菌の性状は太いグラム陽性桿菌で芽胞の形成なく、運動陽性、カタラーゼ陰性、硝酸塩の還元陰性、ガス発生陽性で卵黄寒天上乳光反応陽性、ウェルシュ抗毒素による中和試験陽性の所見から本菌と同定した。薬剤感受性は PCG(+)、MPIPC(+)、ABPC(+)、EM(+)、CP(+)、SM(+)、TC(+)、CER(+)、NA(+)、NF(+)、CL(-)、Sulfa(-) で一般に感受性

は高かつた。

治療は CER (30 mg/kg/day)、KM (同量)、筋注、CP (同量) 経口で与えたところ発熱は 39° 前後稽留し一時疼痛不安感の増強など一般状態の悪化がみられたが Steroid 剤を併用したところ入院 5 日目から急速に解熱し症状も改善した。

以上、特別な基礎疾患を有しない小児に歯根膜炎を原病巣としたと考えられる *Clostridium Welchii* 敗血症の 1 例を報告した。局所症状が強く、全身状態の悪化、肝腫脹、心臓の拡大等、肝実質および心筋障害を思わせる重篤な症状を発現したが、多くの文献に述べられているような急激な血管内容血による症状は認められなかつた。

〔質問〕 馬場 駿吉 (名市大耳鼻科)

*Clostridium* は KM, SM 等 Aminoglycoside 系抗生剤には自然耐性を示すことが知られておるが、KM を使用した根拠をたずねたい。

〔答〕 田坂 芳郎 (江別病院)

KM は当初起炎菌不明のため使用した。

〔追加〕 藤田 浩 (国立がんセンター)

*Cl. perfringens* の重症感染症として、産褥時に発生する例が 2, 3 報告されている。

私共の病院で、胃癌術後再発患者に肝臓へ本菌が感染し、急速に死亡した 1 例を説明する。

## ㊤-2 敗血症における難治症例の検討

古屋 暁一・三沢 昶

国立東京第一病院内科

敗血症では、血液培養で分離した菌の感受性を調べ、選択した薬剤を適正に使用すれば一般によく治る。しかし、多数例中には治療にひじょうに難渋する例も少なくない。いわゆる「難治性感染症」であるが、難治の原因は多種多様で、各症例についてはそれ相応の理由をみいだすことができるが、普遍的な見解を得ようとすると、かならずしも容易ではない。

今回私らは、血液培養陽性の敗・菌血症 90 余例の中で、たとえば悪性腫瘍、白血病のような究極致命性の疾患が基礎にある症例を除き、化学療法に抵抗する難治症例の検討をおこなつた。SBE を除外したブドウ球菌敗

血症とグラム陰性桿菌敗血症 41 例が研究対象である。

まず致命率であるが、これら究極致命的基礎疾患を除いても、ブドウ球菌敗血症で 31.8% (7/22), グラム陰性桿菌敗血症で 26.3% (5/19) であった。化学療法が未だじゆうぶん進歩普及していなかつた 10 数年前の症例を含んでいるため、かなり高率なのが目立つ。

非致命的基礎疾患として、パンチ症候群、骨折、肋骨カリエス、糖尿病、脳軟化症、腸切除後、リウマチ熱、SLE、胆石症、胆のう胆管炎、腎石症、重複尿管症、肝膿瘍、骨盤膿瘍、腎盂腎炎および産褥などがあげられるが、これらの基礎疾患のある症例群と基礎疾患のない症例群とを比較すると、前者の致命率はブドウ球菌敗血症で 5/6, グラム陰性桿菌敗血症で 5/17 となり、後者の致命率はブドウ球菌敗血症では 2/16, グラム陰性桿菌敗血症で 0/2 となつた。すなわち、基礎疾患の存在は予後に強く影響を与え、難治の 1 因となつている。

次に、年齢的要因であるが上記の 41 例について年齢層別に致命率を調べると、5 歳以下で 16.7%, 16~35 歳 14.3%, 36~55 歳 11.1%, 56 歳以上 66.7% となつた。すなわち、50 代、60 代となると致命率は格段と高くなる。各種の基礎疾患共存の頻度も高くなる故もあろう。難治の条件のひとつである。

次に、発病から菌の感受性に基づく化学療法開始までの期間と予後について、発病時期の明確な 34 例についてしらべると、発病 3 日以内の症例では 8 例中 2 例が死亡し、4~11 日では 9 例中 1 例; 8~14 日、14 例中 5 例、15 日以上で 3 例中 1 例が死亡している。すなわち敗血症の予後を良好にするには早期診断、早期加療が必須であるが、早期に加療したからと言つて必ずしも予後良好とは断じ得ない。3 日以内加療開始 8 例中 2 例死亡の 1 例は輸血後の血栓静脈炎による敗血症、他の 1 例は糖尿病・腎盂腎炎・腎周囲炎から敗血症を発生したものである。

終りに、これらの症例系列の中から難治症例 17 例、易治症例 20 例を抽出して随伴症状を比較した。心内膜炎、肺化膿症、硬塞、気胸、血栓静脈炎・肝炎・黄疸、筋肉内膿瘍、骨髄炎、髄膜炎、腎膿瘍、腎周囲炎などの随伴症状は難治例に極めて高率に出現し、とくに肺合併症は難治の要因として看過できない。

加うるに高齢 (60 歳以上)、および糖尿病、動脈硬化症 (脳軟化症)、骨折の既存は宿主側の要因としての難治性をますます増強する。

【質問】 長谷川弥人 (慶大内科)

第 2 図は難治例として示されたのであるが、抗生剤の投与量が少ないのではないか。CER 1.5 g とあつたが、われわれの経験では 4.0~8.0 g を必要とする。

【答】 古屋 暁一 (国立東京第一病院)

第 2 例は CER 剤が臨床試験の段階にあつた時代の症例で、充分量の入手が困難であつたためである。

### ㊦-3 最近 10 年間における亜急性細菌性心内膜炎の治療経験

(血中濃度と副腎皮質ステロイド併用の問題)

長谷川弥人・富岡 一  
慶大内科

亜急性細菌性心内膜炎 (SBE) の治療についてはすでに基礎的、臨床的に数多くの報告を重ねてきたが、今回はさらに最近 10 年間の SBE 治療経験を原因菌の感受性と血中濃度の面から解析し、併せて副腎皮質ステロイド (PSL) の併用について若干の考察を行なつてみた。

症例は昭和 34 年から 44 年までに慶大病院内科に入院し、血中から原因菌を分離しえた SBE 29 例ならびに postcardiotomy endocarditis (PCE) その他の 4 例、計 33 例である。性別では男子が 21 例で女子 (12 例) の約 2 倍を占め、年齢別では 20 歳台がもつとも多く (14 例)、ついで 50 歳以上の高年者例 (6 例) が多かつた。原因菌別では SBE の 29 例中 22 例が緑連菌で、同定を行ないえた 14 例中には *Str. sanguis* 例が 5 例みとめられた (*mitis* 2 例, *lactis* 2 例, *salivarius* 1 例, 同定不能 4 例)。緑連菌以外には腸球菌 3 例、黄色ブドウ球菌 2 例, *micrococcus* 1 例, *corynebacterium* 1 例である。また PCE の 2 例は *Staph. epidermidis*, 腎生検、心カテに起因した各 1 例は腸球菌, *Klebsiella* が分離された。

こういう症例中緑連菌に由来した症例にしばつて治療成績をみると、*sanguis* 例では 5 例中 3 例、その他の *viridans* 例では 17 例中 3 例が死亡しており、改めて *sanguis* 例での難治性がしられた。しかしこの一面死亡例を年齢別にみると高年者例が半数 (6 例中 3 例) を占め、直接死因は全例が脳塞栓、肺塞栓、心不全で感染症状以外に起因していた。ひるがえつて昭和 39 年以後の SBE 由来の緑連菌の感受性をみると、PC-G に 0.025~0.2 u/ml であり、いつぼう SBE における PC-G の経過中の最低血中濃度は 50~60 万単位 3 時間毎投与で 2.9 u/ml, 100 万単位 3 時間投与で 4.3 u/ml で、こういう投与量、投与方法によれば緑連菌のばあい原因菌の MIC の 10~20 倍に最低血中濃度を維持し充分治療効果を期待しうることが知られた。

こういう基礎的成績の立場から PC-G 例 (緑連菌例) での治療成績をみると *sanguis* 例では、6 例中 2 例が

PC-G 単独 (50~100 万単位 8 時間毎), 2 例が SM 1 日 2g の併用でえられている。その反面 1 例では PSL 併用の有用性がみられた。また *sanguis* 以外の緑連鎖菌例でも 10 例中 2 例に PSL 併用の有用性がうかがわれた (PC 40~100 万単位 8 時間毎単独有効例 6 例)。

そこで PSL 併用の地点を塞栓症状ならびに、いわゆるアレルギー症状、血沈値等から追求してみたところ塞栓症状とは関連をみいだしえなかつたが 2 例が中等度以上の薬物疹、1 例では好酸球の増加、血沈値の高度促進がみとめられた。しかも PSL が併用されていない例でも抗生剤の投与中止後に好酸球の異常増加、血沈値の亢進、軽度の発熱などの改善が明らかにみとめられた症例が 3 例あり、抗生剤の純度と大量長期投与の生体にもたらす影響を推測させた。これらの結果、今後このような面からの検討が SBE の治療の進歩につながるものとして充分加味されてゆくべきであろうと思われた。

〔質問〕 真下啓明 (北大第二内科)

抗アレルギー効果を期待して用いる場合、Prednisolone なら 5~10 mg よりさらに大量を用いるべきではないか。

〔答〕 富岡一 (慶大内科)

SBE では PSL の併用が従来原則的には避けるべきとされているので、最小投与量から検討し、10 mg, 15 mg 程度にとどめた。また、今回のアレルギー状態の出現には抗生剤自体のこともあろうが、製品に含まれる不純物が 1 つの因子ではないかと考えている。

〔答〕 長谷川弥人 (慶大内科)

実は最近 PC allergy で PC 使用困難になつた SBE の例を、PSL 30 mg を使用しながら PC の大量投与可能であつた。それで古いカルテで検討した結果、少量でも下熱している例のあることを知つたのである。

〔追加〕 大久保 澁 (関西医大第一内科)

感染症に副腎ステロイドを併用して良い結果を得られるのは、薬剤とくに、抗生物質に対する過敏症のばあいと、いま 1 つ病原体に対して Allergy になっているばあいとがあると考えられる。われわれも、*Candida* による敗血症で病原 *Candida* vaccine による皮内反応強陽性で全身反応さえ伴なつた例に副腎ステロイドを Trichomycin と併用して治癒させ得た経験がある。SBE のばあいにも病原体に対するアレルギーが存在し、同様に副腎ステロイドの併用が有効である可能性が考えられる。

〔追加〕 勝 正孝 (川崎市立病院)

SBE に対する抗生剤とステロイド併用は一般的には行なわないほうが良い。しかし以下の場合には併用の適応がある。

(1) PC 過敏の場合

(2) いわゆる drug allergy の場合

(3) リウマチ熱の併存する場合

(4) いわゆる SBE の“免疫相” (immunologic phase) の特殊な場合

#### ㊦-4 細菌性肺炎の臨床経験 (第 4 報)

老人性肺炎を中心として

中川圭一・可部順三郎・渡辺健太郎

庄司文久・笹本和啓

東京共済病院内科

1967 年 1 月から 1969 年 12 月にいたる 3 年間に経験した細菌性肺炎について臨牀的観察を行なつた。年齢別では 60 歳以下、以上各 48 例、男対女は 56:40、病型別では気管支肺炎 81 例、大葉性肺炎 15 例、ことに 60 歳以上に気管支肺炎が多く、合併症をもつものが 51 例で、60 歳以上にその傾向が強かつた。合併症としてあげられる疾患は脳卒中、心不全、気管支拡張症、気管支喘息、肺結核、肺癌、その他の癌、肝炎、肝硬変症、腎炎、尿路感染症、糖尿病、敗血症等であつた。死亡例は 23 例で、そのほとんどが合併症を有する気管支肺炎であつた。

起炎菌を決定したものは 96 例中 46 例で *Pneumococcus* 3,  $\beta$ -*streptococcus* 11, *Staphylococcus aureus* 11, *E. coli* 4, *Klebsiella* 9, *Pseudomonas* 6 であつた。

臨牀症状として体温、白血球増多、血沈、CRP について、その陽性率を検討したが、60 歳以上と以下とで大差をみとめなかつた。

また生体防禦反応の 1 つの表現である免疫グロブリンを血清蛋白分画とともに測定したが、acute type, prolonged type では IgG, IgA はともに増加し、recurrent type では、経過を追つて測定しても IgG の増加はみとめられなかつた。

#### ㊦-5 肺感染症の化学療法にかんする研究 (続報)

—腎不全と肺感染—

上田 泰・斎藤 篤・松本文夫

中村 昇・野田 一雄・嶋田甚五郎

大森雅久・小林千鶴子

東京慈恵会医科大学上田内科

腎不全患者の主な合併症の 1 つに細菌感染症があり、そのなかでも肺感染症はしばしば経験される。

今回、私達は腎不全患者にみられた肺感染症について臨床的検討を行なうとともに、host側の立場から発生要因についての考察を試みた。

慢性腎不全 85 例の経過中に肺感染症の発生をみたものは 24 例 (28.2%) であり、その発生頻度は腹腔内感染症、腎・尿路感染症、創傷感染症などにくらべて高率であった。

検出菌は *Staphylococcus* 5 例、*Klebsiella* 4 例、*Pseudomonas* 3 例、*Streptococcus*、*Pneumococcus*、*Cloaca* 各 1 例で、グラム陰性桿菌が比較的多く検出された。

本感染症は各年齢層にわたり均等に認められ、近年の細菌性肺炎が高年者に多くみられるのとは異なつた態度を示した。

感染の有無による死亡頻度の比較では感染例 46 例中 30 例、非感染例 39 例中 16 例が死亡し、圧倒的に感染例において死亡率が高かつた。この事実は重症例に感染が併発しやすく、また、ひとたび感染に罹患すると致命的であることを示唆しており、肺感染症も例外ではなかつた。

肺感染罹患前および罹患時における心肺係数 (CTR) ならびに血中尿素窒素 (BUN) の変動を測定可能な 16 例について検討した結果、CTR は平均 0.58 から 0.63 と増大したのに対して、BUN は平均 117.7 から 116.2 と変動を示さなかつた。CTR の増大をきたした症例の多くは腹膜灌流施行例であり、その経過中に心不全状態に陥り、さらに細菌感染が加わつて肺感染の臨床症状を呈するようになったもので、心不全状態が本感染症成立に促進的な役割を果しているものと考えられる。

血液透析施行例では septic pulmonary embolization の発生をみることが報告されており、私達も剖検により確認しえた本症例を経験した。本症発生の際には全身的な抗生剤だけでなく、動静脈 shunt の局所的処置も必要となるところから、血液透析患者を管理するうえにも十分な注意が必要である。

以上、腎不全患者は生体の感染防禦機構が減弱しているうえに心不全を併発しやすく、容易に肺感染を惹起しうる可能性があるので、適切な心不全対策ならびに抗生剤療法を行なうことが必要である。

また、血液透析施行例において septic pulmonary embolization 発生の危険性があることを併せて強調した。

〔質問〕 山作房之輔 (新大木下内科)

肺感染前と罹患中で BUN の平均値が不変になつているが、人工透析例と非透析例における BUN の態度に差は認められないか。

〔答〕 斎藤 篤 (慈大上田内科)

肺感染罹患前と罹患時とで BUN の平均値ではあまり変化しない。ただし個々の症例 (血液透析例、腹膜灌流例、非透析例など) によつて異なる。

〔答〕 上田 泰 (慈大上田内科)

ここに述べた成績は、肺感染の合併の期間においては BUN には大きな変化がなかつたということである。

〔質問〕 真下啓明 (北大第二内科)

Uremic pneumonitis に bacterial infection が加わつたと考えるときの判定の基準はどう考えられるか。

〔答〕 斎藤 篤 (慈大上田内科)

心不全症状出現後、高熱、白血球増多、核左方移動、検出菌に好感受性抗生剤を使用することにより臨床症状が改善する場合などを参考にした。

〔答〕 上田 泰 (慈大上田内科)

腎不全において uremic pneumonitis と肺感染との鑑別には困難な場合もあるが、前者は透析療法によつてのみで数日で全く改善されるのに対して、後者は透析療法だけでは改善されず、むしろ悪化し、化療の併用によつてはじめて改善されるものが少なくないということで、かなり鑑別ができると考える。

## ㊤-6 剖検例からみた老年者の感染症について

小沼 賢・堤 泰昭

山本 俊幸・後藤 幸夫

名古屋市立大学岸川内科

老年者の感染症は自覚的および他覚的所見に乏しく、診断が比較的困難であり、また治療に対する反応性も低いことなどの点が注目される。

私共は老齡に関連した宿主側の諸因子と感染症および化学療法などの面から、老年者における感染症の特異性について検討を試みた。

昭和 40 年 4 月から 45 年 4 月までの 5 年間に名古屋市特別養老施設の病院で死亡し、剖検した 60 歳以上の患者を選び、感染症の認められたものについて検討した。過去 5 年間の死亡者数 430 名、そのうち剖検を行なつたもの 329 名、剖検率 76.5% であり、60 歳以上のものが 297 名である。年齢構成は 60 歳以上の男子 149 名、女子 148 名であり、男子では 60~70 歳台の死亡が多く、女子では 70~80 歳台の死亡が多い。

剖検から判定した直接死因としての感染症が約 39% 認められ、その大部分は肺炎であつた。その基礎疾患として、脳軟化、悪性腫瘍、慢性呼吸器感染のある例が多

い。また、粟粒結核もかなり認められた。副病変としての感染症としては尿路感染が多いが、肺炎もかなりの頻度に認められる。

次に、老人の感染症を死因につながるものと副病変としての感染症の群に分けて、生前の体温、白血球数、血沈値について検討した結果、両群とも死亡前 10 日以内に熱発する例が多く、それ以前に熱発を認めるのは、約 30% にすぎなかつた。白血球数、血沈値では感染症を認めた約 70% に異常を認め、血沈値は両群の間に差を認めた。また、約 20% に褥瘡、約 70% に尿尿失禁を認めた。

生前の化学療法について調べると、感染症のある患者ではほとんどの例に抗生剤が投与されていた。感染症のある群の生前 1 カ月以内の BUN 値について検討した結果、BUN 20~50 程度の上昇例については両群の間に差がないが、50 以上の上昇例は感染症のある群のほうが多かつた。従がつて、高齢者における腎機能低下とともに、感染ないし化学療法による影響が考えられる。

以上、剖検例は、すべて特殊老人施設病院の患者であり、病院の特殊性を考慮する必要があるが、高齢者の感染症について示唆するところの多い成績と考える。

#### ㊦-7 細菌感染アレルギーの発生機序の 解明に関する研究

岡部武史・木谷信行・真坂孝二  
堀 誠・国分義行  
東京慈恵会医科大学小児科

抗生物質の出現以来、細菌感染症の経過および予後には大きな変化が見られる。特に近年では感染アレルギーが関与していると考えられる病像を呈する症例が増加しつつあるように思われる。そこで細菌感染アレルギーの 1 つとしてのブドウ球菌感染アレルギーの発生機序を解明するために、今回我々に力価の異なつたブドウ球菌粗毒素を海狸に接種し、腸管および気管の過敏性反応を主体として観察したので、その結果を報告する。

##### (1) 弱毒ブドウ球菌粗毒素による感作群

10 MND のブドウ球菌粗毒素 0.1 ml を 2 日間隔で 2 回皮内に感作し 12 日後にその腸管および気管の過敏性反応を Magnus 装置を用いて観察したところ、腸管、気管ともに著明な収縮反応を認めた。

##### (2) ブドウ球菌粗毒素作製培地濾液による感作群

対照としてブドウ球菌粗毒素作成培地濾液で海狸を前処置して腸管および気管の過敏性反応を見たが両者ともに無反応であつた。

##### (3) 高力価ブドウ球菌粗毒素で反復感作した群

120 MND のブドウ球菌粗毒素 0.1 ml を 2 日間隔で 15 回皮内に反復感作して腸管および気管の過敏性反応を見た。その結果、腸管は強い攣縮反応を示したが気管においては収縮反応は認められなかつた。

##### (4) 抗ブドウ球菌毒素血清を前処置した後、弱毒ブドウ球菌粗毒素で感作した群

960 倍のブドウ球菌毒素の抗溶血価を有する家兎血清 5.0 ml を海狸に注射した後 10 MND ブドウ球菌粗毒素 0.1 ml を 2 日間隔で 2 回皮内に感作して 12 日目の腸管および気管の過敏性反応を観察した。その結果は腸管に於いては強い攣縮反応を示したが、気管の過敏性反応は認められなかつた。

以上のことから細菌感染症の治療が遅延し、また治療の適切さを欠いて菌の保有するすべての抗原物質により予め感作を受けた場合には感染アレルギーの病像が惹起され得ると考えられた。また (3) および (4) 群の実験に於いて腸管と気管が異なつた反応態度を示した点については、各々の臓器に於ける解剖学的特異性や実験設定の適否にも関係するところが多いと思われるので、今後さらに検討を加えたいが、いずれにしても細菌感染症の治療に対しては早期の正確な診断と適切な治療の開始の必要性を強調したい。

#### ㊦-8 赤痢症状で発症した汎発性カンジ ダ症の 1 例

田中 英・辻 政周・中沢 進  
東京都立荏原病院

患者は 82 歳の女性である。

数日來かぜ気味で、食思減退がみられたが甘味は好んだ。

入院前日、熱感あり、朝食後、嘔心、嘔吐、ついで軟便から粘液膿を混ざる下痢が 10 分おき位の頻数となり、翌日までつづき、テネスマス、血液を混ざるに至り近医に受診、赤痢の疑で当院に送院された。この間、CM 3錠を服用している。

なお、患者は 10 年来の高血圧 (最高血圧 200 をこえた)、3 年前軽度の発作後、左側の不全まひが遺存している。

来院時全倦、脱水強度、口喝著明、軽度腹痛、咳嗽あり全身状態かなり重篤 (血圧 180/80) で、直ちに糖液加リンゲルを主体とし輸液、各種ビタミン、強心剤の点滴と、降圧剤、臨床所見から AB-PC と KM の併用投与、毎 6 時間実施、しかし便性は同様で 3、4、5 病日と 8、11、17 行とむしろ増悪傾向を示した。また 4 病日、E. K. G. で心不全の徴を認め、不整、結代をみるに至つ

た。

W. B. C. は1万以上に終始し、尿に蛋白、糖陽性。入院時がたまたま土曜の夕刻であり、検便による菌検査が遅れたことは事実であるが、主治医が臨床所見から細菌性の赤痢や腸内病原菌に注目し、症状改善に努力したことは事実であるが各培地上に同一集落を多数に認めながら起茵菌の早期決定のおくれたことは大きな failure であろう。

5 病日、その塗抹でブドウ球菌であろうとして CM 朝、夕 1g づつの筋注にかえていたが、患者の消耗甚しく経口全く不能状態にあった。

血液の生化学的所見で血糖値の上昇がみられ、早期、190, 204 mg/dl であったため糖尿病の存在が疑われた。

8, 9 病日では腹部陥没著しく排便もほとんどなく以来少量宛の失禁状態となった。

第8病日、たまたま演者が培地をみたところ本菌が明かな *Candida* で純培養的ではほとんど他菌をみないところから急性大腸炎として普通病棟に転科、Ratex を主体とした輸液に高単位ビタミンを混入、栄養の改善を計るとともに AMPH B 50 mg を 5% 糖液に溶解後徐点滴を開始した。

糖負荷は 20g 静注法により1時間値 272, 尿糖 0.7 と明かな糖尿病の存在を認め(発病不詳)、RI 0.3 cc の筋注で尿糖、翌日から陰転化した。

いつぼう、胸部 X 線で左右両肺門部から両肺野に放散する大小不同の陰影像をみとめ、一部軽度の水液音を聴取する肺炎の存在を知った。

同時に喀痰、尿からも純培養的に *Ca* (同定上 *albicans*) を証明、AMPH の注腸が腔タンポンなど併用したが、12 病日よりやや発熱傾向を示し同日 16.50 悪心、嘔吐あり 16.08 意識不明となり種々の処置に反応せず死の転帰をとった。

剖検は家族の反対(娘たち)により実施不能であった。以上の症状がいつから始まったか明らかでないが、かぜ気味一肺炎一が、不全まひによる運動不足、高血圧症、糖尿病の基礎疾患の上に *Ca* の異常増殖がみられ、喀痰の嚥下による下痢症状として発病し、赤痢としての抗生剤や糖液の輸液が本症の増悪を招いたものと考えるのが妥当であろう。

## ㊦-9 高熱の分析

松本慶蔵・荒井澄夫・横山紘一

山家 均・中村 隆

東北大学第一内科

抗生物質の進歩に伴ない細菌性感染症の治療はし易く

なつたとはいえ、依然として高熱患者の診断治療は臨床医を悩ましていることが少なくない。

高熱患者を分析し感染症の位置を明らかにし、非感染症との関連、高熱因子の導入、血液中細菌陽性例の検討を明らかにすることを目的として分析し、興味ある結果を得たので報告する。

昭和 42, 43, 44 年東北大学第一内科に入院した 698 症例中 38°C, 3 日以上発熱した 90 症例 (12.9%) を分析の対象とした。各1年毎の発生率は 42 年 12.8%, 43 年 16.8%, 44 年 10.4% であった。

細菌性感染症は 68.1%, 疾患それ自体発熱するもの 16%, ウイルス性感染症 6.4%, 薬剤性薬疹を伴なう中毒性肝炎 4.3%, 不明、輸血性のものがこれについており、やはり細菌性感染症が圧倒的に多くを占めた。疾患性のものは白血病、ヘパトーム、髄膜下出血、尿毒症性肺炎、心筋梗塞、アルコール性肝硬変、放射線照射性肺炎、クリオグロブリン血症、等が見られ、殊に白血病、ヘパトームが重要であった。

入院時 34 症例が高熱を主訴として入院し、先述の規準にあうものであった。初診時細菌性感染症 23, ウイルス性感染症 2, 疾患性 5, 不明 4 であったが剖検を含めた最終診断では 25, 2, 7 となり不明は 0 であった。細菌性感染症の診断法には細菌の分離、定量が最重要であることが知られた。ウイルス性感染症例はいずれも若成人女子で脳炎症状を呈したがあらゆるウイルス分離も成功しなかつた。時期、症状経過は日本脳炎を否定させた。疾患性の内訳は中毒性肝炎 2, 急性白血病 1, ヘパトーム 1, 心筋梗塞 1, クリオグロブリン血症 1 であった。

高熱導入メカニズムを追及し得た 28 症例中心カテーテル、肝カテーテルを主とした診断技術によるもの 15: 53%, 治療技術によるものは 10: 35.7% であり、うち細菌が宿主に入れられたと推定されるものは 21: 75% であった。さらに有意菌は 9 例で腸内細菌属は 6 で多くを占めている。但しこれを誘因として死亡した症例は 3 例でいずれも重篤な基礎疾患を有している。

血液培養陽性例は 11 症例であったが、うち 4 例は腸チフス流行例のものであり、2 例は肛門周囲膿瘍を有するリュウマチ例でショックを呈した *Bact. anitratum* 敗血症、単球性白血病の大腸菌敗血症であり、他の 5 例はいずれも心疾患例であった。うち 1 例は緑連菌性心内膜炎で PC-G 1,000 万単位静注法で軽快後、耐性菌に交代し死亡した症例である。緑連菌性心内膜炎 2 例と心カテーテルによるマイクロコッカス、エンテロバクター各 2 例がその他に認められた。

⑨-10~23 一般化学療法 of 臨床 II

⑨-10 感染症に対する抗生剤と非ステロイド系消炎剤の併用療法に関する研究

権田信之・藤井俊宥・伊藤周治  
中川 浩・榎本新市・長田 信  
藤森一平・勝 正孝

川崎市立病院内科

感染症に対する非ステロイド系消炎剤の Indomethacin, Oxyphenbutazone と抗生剤の併用療法について実験的ならびに臨床的に検討を加えたので報告する。方法；動物実験では、K. GOODNER (1928) の Experimental intradermal pneumococcal infection の方法に従い、体重 2 kg 前後の雄性家兎の腹部皮内に肺炎球菌 I 型 100 A 株を約  $10^7$  接種、以下 A 群 (対照群) は菌のみ接種、B 群は Oxyphenbutazone 100 mg/kg, C 群は Indomethacin 300 mg/kg, D 群は Dexamethasone 2 mg/kg, E 群は Oxyphenbutazone 100 mg/kg, Procain PC-G 15,000 単位/kg, F 群 PC-G 単独投与群に分類した。判定は血中菌の消長、局所変化を観察、菌接種 5 日目にと殺、局所皮膚の病理学的検索を行なった。菌血症の度合をみると培養によるコロニー数は Dexamethasone 群が最も多く、次いで Indomethacin, Oxyphenbutazone, 対照群の順であり、PC-G 単独群、PC-G+Oxyphenbutazone 併用群はいずれも菌は検出されなかつた。皮膚所見では、対照群、PC-G 単独群は、肉眼的にも発赤、腫脹、壊死化が強く、組織学的にも高度の細胞浸潤、線維化が見られた。Dexamethasone 群は、肉眼的所見、組織学的にも炎症反応は最も弱かつたが組織中の菌塊は最も多かつた。Oxyphenbutazone, Indomethacin 群は、局所変化、組織像でも対照群より軽微であつたが、Dexamethasone よりは強かつた。しかしながら Oxyphenbutazone と PC-G 併用群は皮膚の発赤腫脹、また、組織像の細胞浸潤、線維化は、Oxyphenbutazone, Indomethacin 群よりさらに軽微であつたが、菌血症で死亡した例は 1 例もなく極めて満足すべき結果が得られた。なお PC-G 単独群は、菌血症は 1 例もなかつたが、局所の変化、組織学的変化はともに併用群に比し劣つていた。臨床効果：胸膜炎、細菌性肺炎、腎盂腎炎等の感染症に抗生剤と非ステロイド系消炎剤の併用療法を行ない、下熱その他の自他覚症状に対する効果をみた。Oxyphenbutazone を投与したものは全部で 49 例、はつきり効果のみられたものは 29 例 59.2% であつた。胸膜炎は 25 例中有効 11 例、やや有効

6 例、無効 8 例、細菌性肺炎 7 例では有効 5 例、やや有効 1 例であつた。腎盂腎炎は 5 例中 4 例に下熱、腰痛の消失をみた。Indomethacin 併用例は全部で 18 例あり有効は 12 例 66.6% であつた。胸膜炎は 6 例中 5 例、肺炎は 6 例中 4 例、腎盂腎炎 2 例中 1 例、ブ菌性敗血症に対しても著しい下熱効果が見られた。結論；動物実験および臨床的治験の成績から、各種感染症に対する抗生剤と非ステロイド系消炎剤の併用療法は、抗生剤と副腎ステロイド剤ほどの卓効は示さなかつたが、多くの症例に良好な成績が得られた。また副腎ステロイド剤に見られる重篤な副作用はほとんどなく、中等度或いはそれ以下の感染症には、抗生剤と非ステロイド系消炎剤の併用療法が試みられてもよいかと思われる。

〔質問〕 三木文雄 (大阪市大塩内科)

1) 抗生剤に非ステロイド性抗炎症剤を併用した場合の動物実験成績から、敗血症のような全身感染症より局所感染において抗炎症剤併用の有意性が認められることを私共も報告して来たが、実際の臨床例で局所感染と全身感染とで併用の影響に差が認められないか。

2) 敗血症に Dicloxacillin と抗炎症剤を併用し良好な成績を得ておられるが、これは抗炎症効果によるものか、あるいは抗炎症剤併用による抗生剤の体液内濃度上昇によるものか、どちらと考えられるか。

3) 臨床例において、PC 系抗生剤と PC 系以外の抗生剤で、抗炎症剤の併用効果に差が認められないか。

〔答〕 権田信之 (川崎病院内科)

1) 局所感染症に対する効果は動物実験、臨床例で効果が認められている。しかし全身性感染症、例えば敗血症でも下熱、自他覚症状の改善は明らかに認められると考える。

2) PC-G 以外の抗生剤との併用療法についても、例えば肺炎に対するマクロライド剤、胸膜炎に対する抗結核剤の利用についても効果が見られる。

3) 非ステロイド系消炎剤と PC-G の併用により、血液中の PC 濃度が上昇するか否かについては検討していない。

〔追加〕 藤森一平 (川崎病院)

GOODNER の家兎の皮内肺炎球菌感染症は肺の局所病変と同じ病変を皮膚で観察する利点がある。この意味で実験からは必ずしも局所の病変のみを観察し、局所の効果を期待するものではないと考える。

### ㊦-11 Ampiclox と AB-PC との治療 効果比較に関する研究

五味二郎・青柳昭雄・木村 武  
富岡 一・鳥飼勝隆・山田幸寛  
慶応義塾大学医学部五味内科

慈生会病院 荻原宏治・伊藤信也  
足利赤十字病院 吉沢繁男  
稲城中央病院 松島良夫  
東京都信用金庫診療所 栗田棟夫  
国立埼玉療養所 宮内輝夫・綿引定昭  
佐野厚生病院 長谷川篤平  
伊豆赤十字病院 満野嘉造

AB-PC と MCI-PC との併用は試験管内において菌種により、抗菌力の増強することが認められている。そこで AB-PC と MCI-PC とが等量含まれている合剤 Ampiclox が果して AB-PC 単独治療に比して臨床的に試験管内の成績と同じくすぐれた成績を示すか否かにつき検討をおこなったのでその成績を報告する。

治療対象患者は細菌性肺炎、肺化膿症、気管支拡張症、ラ音を聴取し得る気管支炎などの呼吸器感染症を有する症例である。

両薬剤の患者への割り当ては乱数表により無作為に作成された順序により、2重盲検法によつて治療効果の比較検討を行ない、両薬剤の剤型は全く同一とした。

投与量は両薬剤とも1日8カプセルを分4とし投与期間は1~2週である。

対象外の疾病であつた症例、検査項目が不備であつた症例を除外して、対象症例数は Ampiclox 群 (A群) 34例、AB-PC 群 (P群) 35例である。

両群の背景因子をみると、性、年齢、疾病の種類などはほぼ同様構成を示しており、両群とも約半数の症例に肺炎あるいは肺化膿症の症例を含んでいた。

本学会の効果判定基準シンポジウムで討議された肺化膿症の点数表を参考にして作製した点数表によつて、治療開始時の病勢をみると、A群の平均点数は7.1点、P群の平均点数は7.37点であり、両群の喀痰中から検出された細菌もほぼ同種の菌株であることが認められた。

治療開始時の総点数で治療1週ならびに2週の総点数を除いた値が0.3以下を著効、0.31~0.5を有効、0.51~0.7をやや有効、0.71以上を無効として両群の治療成績を判定すると、治療1週目の著効はA群31例中13例41.9%、P群は31例中9例29.0%であり、A群に著効例が多く認められた。

肺結核の学研判定基準によりX線の経過をおこなうと1週後に中等度以上改善を示した症例はA群84.7%、P群54.6%であり、2週後における著明改善率は、A群62.5%、P群25%で、いずれもA群にX線上の改善がすぐれた成績を示す症例が多く認められた。

白血球数、赤沈、ラ音、咳嗽、喀痰、体温の経過をみると、1週の時点におけるラ音の消失、咳嗽の消失ならびに3日以内に喀痰の著減した症例が5%以内の危険率でA群に有意にすぐれた成績を示すことが認められた。

以上の観点から Ampiclox は AB-PC に比して臨床症状改善の speed の点においてよりすぐれた薬剤であると言ひ得る。

〔質問〕 斎藤 篤 (慈大上田内科)

両群での背影、原因菌等差がないのに胸部聴診所見、咳嗽等 Ampiclox 使用群において有効例が多いのは、どこに原因があるか。

〔答〕 青柳昭雄 (慶大内科)

五島先生、石山先生の基礎的成績、すなわち菌株によつて両薬剤の併用により試験管内抗菌力が増強するということから説明できよう。

### ㊦-12 抗生物質投与方法に対する検討

(特に点滴注射に関する)

村山隆志・吉岡 一・滝本昌俊  
西岡理吉・富樫武弘・壇上 保  
北海道大学小児科

重症感染症の治療に際して、成書には抗生物質の大量点滴静注がよいと書かれおれり、また一般にも信じられているようである。

確かに一定の濃度を長時間維持出来るという利点はあるが、実際に有効な高濃度を維持出来るかどうかは疑問である。

今回私達は点滴静注時の血中濃度の推移を知るために次の実験を行なつたので報告する。

対象は、S.S.P.E. と思われる10歳の男児と結核性髄膜炎の5歳女児である。両例とも事前に肝機能、腎機能の異常のないことは確めた。

抗生物質はセフェロリジン (CER) とし、1) 毎分1mg (85mg/kg/day) で点滴静注、2) 毎分2mg (170mg/kg/day) で点滴静注、3) CER 500mg 静注後直ちに毎分2mg (140mg/kg/day) で点滴した場合、4) 同量を筋注し毎分2mg で点滴した場合、の4caseに分けて血中濃度、尿中濃度を測定した。点滴量が一定になるよう infusion pump を使用し尿は留置カテーテルにより採取した。



各試料は直ちに或は  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存し溶連菌 S-8 を指示菌とし村田試験管内での垂直拡散法によつて測定した。尿は 20 倍稀釈して測定した。

結果 1) 毎分 1 mg の CER: 点滴開始後 60~90 分で血中濃度は一定化し 3.6 mcg/ml である。尿には 2 時間で 16.5% が回収された。尿中濃度は時間の経過とともに上昇し 90~120 分で 190 mcg/ml となる。クリアランスは 165.2 cc/min. であつた。

2) 毎分 2 mg の場合: 開始後 30 分には血中濃度は一定化し 6.7 mcg/ml となる。これは 1) の場合の 2 倍である。尿には 2 時間で 33.2% が回収され、尿中濃度は 30~60 分の間が 900 mcg/ml と一番高く以後一定化して 760 mcg/ml であつた。クリアランスは 176.7 cc/min. であつた。

3) CER 500 mg 静注+毎分 2 mg の点滴: 15 分値 25 mcg/ml, 60 分値 10, 90 分値 12, 120 分値 12, 180 分値 10 mcg/ml であつた。点滴中止後, 60 分で 1.6 mcg/ml, 4 時間で 1.4 mcg/ml であつた。尿の採取は完全でなかつた。

4) CER 500 mg 筋注+毎分 2 mg の点滴: 60 分値が peak で 23 mcg/ml で 90 分 20.5, 120 分 13 mcg/ml, 点滴中止後, 30 分で 10 mcg/ml, 2 時間で 3.8 mcg/ml であつた。5 時間までの尿中回収率は 35.7%, 尿中濃度のピークは血中濃度より 1 時間おくれ 2 時間にあり 2,190 mcg/ml であつた。

結論: 点滴静注に当つては 100~200 mg/kg と大量使用する必要があり、徒らに輸液中に抗生物質をいれることは、血中に低濃度を長時間持続させることになり、耐性菌への選択、或いは induction の事実からいつても再考を要する。

点滴に静注或いは筋注を組み合わせることにより、総投与量を減少させ、効果を増すことが出来ると考えられる。

〔質問〕 松本 慶蔵 (東北大第一内科)

1) なぜ 24 時間低い濃度に一定させねばならないか。例えば 1 日量を 3 時間で投与しては如何。

2) 炎症巣中濃度を点滴とともに与えたば高い高くなる実験データを私共は嗜痰で得ている。

〔答〕 村山 隆志 (北大小児科)

1) 筋注あるいは静注単独よりも点滴静注を組み合わせることにより、血中濃度の消長は長くなるので点滴静注は組織中へ薬物をよく移行させるのではと考える。

2) 同じ量を 24 時間かけて点滴するのなら同量を短時間に入れ血中濃度をあげるほうが臨床効果があがると思われる。

## ㊦-13 小児科領域における Cephalexin Suspension の臨床使用成績

小林 裕

天理よろづ相談所病院小児科

小林 祥男

京都市立病院伝染病科

総使用例 61 例、使用量は大多数の例で 40~60 mg/kg/day, 4 回分服させた。尿路感染症、細菌性赤痢については約倍量投与した例もある。使用日数は 2~22 日である。疾患別の治療効果は、上気道炎 3 例 (うち著効・有効計 2 例)、化膿性扁桃炎 22 (20)、化膿性リンパ腺炎 1 (0)、中耳炎 1 (1)、猩紅熱 12 (10)、尿路感染症 13 (12)、赤痢 7 (4)、サルモネラ性胃腸炎 1 (1)、急性消化不良症 1 (0) であつた。全体の有効率は 80.3% であつた。これらの疾病のうち消化器系感染症の有効率は低く、赤痢では 57.1% であつた。

使用前後の検尿 (24 例)、検血 (26 例)、肝機能 (18 例)、BUN (16 例) について検討した。GOT, GPT の軽度上昇を 4 例に認めたが、一過性であつた。他の検査では CEX によると思われる異常は認められなかつた。また発疹、痒感、下痢が各 1 例に認められたが、副作用かどうかは明らかでない。

5 例の小児に CEX Suspension 25 mg 1 回経口投与時の血清内濃度を測定した。対象は 1 歳 4 カ月~8 歳で、投与量は 12~26 mg/kg であつた。測定法は Band Culture Method により、試験菌は *B. subtilis* 219 株を使用し、Standard の補正を行なわなかつた。Peak は 1 時間にあり、8~23 mcg/ml (平均 13 mcg) であつた。6 時間ではほとんど検出できなかつた。これはだいたい成人 500 mg 単一投与時と同じ成績と思われる。

病巣分離菌 52 株について、CEX の MIC を平板希釈法で測定した。ブドウ球菌はだいたい 1.6~6.3 mcg/ml、大腸菌はだいたい 6.3 mcg/ml、腸球菌は感受性がなく、他の菌ではばらつきが見られる。

MIC と塩野義製薬提供の 30 mcg 含有 1 濃度 Disc 使用による阻止円直径の関係をみると、かなりよい相関がみられ、MIC 6.3 mcg/ml で、阻止円 0 の 2 株の *Proteus mirabilis* を除き、球菌、桿菌ともに 6.3 mcg/ml 以下のものは阻止円直径は 15 mm 以上を示した。

CEX と CER の MIC を比較すると多少の例外はあるが、大部分は CER の MIC のほうが小さく、CEX は CER に比較して抗菌力が劣る。CEX と CET を比較すると、CER の場合に比較して抗菌力の差が少なく、ことに桿菌の場合はそれほど差がみられない。

## ㊥-14 骨、関節感染症、特に開放性損傷及び術後感染に対するカナンドマイシン (KDM) の使用経験と 2, 3 の基礎実験について

近 藤 茂

大阪医科大学整形外科

緒言：KDM については、既に、臨床各科領域から多くの興味ある報告が発表されているが、今回、私は整形外科領域で最も重要な器官である骨、関節の化膿性感染症につき、臨床経験を発表する。

症例について：42 症例における 68 病巣がその対象となつていますが、血行性化膿性骨髓炎や、化膿性関節炎は近来、減少しつつあり、既に過去の疾患とさえ思われる今日に於いては、本報告の症例の多くも、無菌手術後に発生した感染症、または開放創、特に開放性骨折をその対象としているが、交通量の増加と高速化は外傷を多発性、開放性へと、そのパターンを変え、不慮の事故による死亡率が本邦において第 4 位を占める現在、今後の化学療法に対する要求の方向を暗示しているものと考えられる。

投与量について：1 日量 200 mg を分 2、または一時に、或いは 1 日量 400 mg を同様に筋肉内、または局所内に投与した。また適応により、適当な手術療法をも併用している。

起炎菌について：この決定は甚だ困難な問題であり、特に慢性化膿性骨髓炎の型をとつた病巣では、治療中に菌の交替現象を生じたり、抵抗菌の出現をみる他、病巣部には当然、混合感染の可能性があるが、いちおう KDM 投与前の検査の結果をもつて起炎菌と見做した。すなわち、既に化膿を生じている病巣では膿汁から、新鮮な開放創では創の洗滌に使用した生理的食塩水や創内異物から培養を行ない、陰性の時には術後の創滲出液から検索した。

効果判定基準について：前述のように、真の起炎菌の決定すら困難な現状であるので、効果判定基準は細菌学的よりも、むしろ臨床所見および臨床検査所見に重点をおくこととした。すなわち、疼痛、腫脹、局所熱感、膿汁の増減、肉芽の状態等の臨床所見以外に白血球数、赤沈、菌の消長を参考とした。

以下、著効とは、菌の消失を初めとする検査成績が正常化し、臨床所見も消失または著明に改善したものであり、有効とは菌の減少の他、検査室成績も著明に改善して正常値に近付き、臨床所見も改善をみたもので、やや

効とは検査室成績、臨床所見ともに多少なりとも改善をみたもの、無効とは検査室成績、臨床所見ともに全く改善をみながつたものである。

治療成績について：以上の判定基準よりみるに本報告 42 症例における 68 病巣は、著効：28、有効：23、やや効：12、無効：5 という成績を得たが、ここで成績不良例中で印象的であつたのは、(1) カナマイシン耐性菌感染病巣では成績の悪いものがあり、これは三橋等の報告にみられる交叉耐性によるものと考えられる。(2) ショックによる血圧低下例、麻痺による血行障害例にも成績不良例があり、これは後述するように、KDM の吸収および病巣部への運搬が低下していると考えられる。(3) 初期の症例では投与期間が短かつたため十分な効果が発揮できなかつたと考えられるものがあるが、投与期間が短くても局所投与を行なつたものでは好成績を得たのは注目すべき点であろう。

裏付けの実験について：演者の考案した骨圧曲機を用い、平均体重 3 kg の家兎の大腿骨で一定の横骨折を生じさせ、皮下血腫の形成を待つて KDM を 10 mg/kg の dosage で投与した。KDM 筋注時の血中濃度の上昇は速かであり、これは開放創の 1 次閉鎖というような場合、感染菌やその耐性が不明である emergency case の時、本剤は広範囲抗生作用の点からも、有利な効果が期待できようが、いつぼう、局所内に使用した場合、長時間の血中濃度が維持されたが、これから骨折血腫内にはさらに高濃度の維持が推察し得る訳であり、これらの点から、病巣部における抗生物質濃度は治療上、重大な要素を占めると考えねばならない次第である。

まとめ：42 症例の 68 病巣に対し、KDM を使用した臨床成績を報告し、若干の実験データを追加した。

## ㊥-15 術後創化膿について (第 8 報)

加藤 繁次・遠藤 巖

宮崎 道夫・酒井 忠昭

東京歯科大学外科

腹部外科手術後の創化膿発生を予防するための種々の対策の中、術後投与、創注入のみ、各種抗生物質の加刀 1 時間前筋注、閉創時創面注入の創化膿予防効果について比較検討を行なう。閉創時創面菌を検索した 1,436 例中、創化膿例は 80.7% が創面菌陽性例中から発生している。また創化膿例の 83.7% が創面菌陽性例であり、非化膿例のそれは 33.1% であることから、主として創面菌が化膿に影響していると思われる。創面菌を検討すると、ブドウ球菌とグラム陰性桿菌がほぼ同じ位で主役をなし、創化膿例ではグラム陰性桿菌が主役をなし、ブ

ドウ球菌がこれに次ぐ。このグラム陰性桿菌中最も高率に出現した大腸菌とブドウ球菌の双方に対する耐性の少ない化学療法剤として、カナマイシン、セファロリジン、カネンドマイシン、ゲンタマイシンを加刀1時間前筋注、或いは閉創時創面注入に使用した。化学療法剤投与方法別に比較すると、対照である化学療法剤非投与例の創化膿率は6.8%、従来一般に用いられている術後投与のみのそれは8.6%、カナマイシンの創注入例では1.6%である。私達が昭和39年以来主張している方法の中、加刀1時間前カナマイシン筋注、閉創時創面カナマイシン注入例の化膿率は1.1%、加刀1時間前カナマイシン筋注、創面セファロリジン、カスガマイシン注入例では0.5%、加刀1時間前カネンドマイシン200mg筋注、ゲンタマイシン40mg創注入例では0.5%であった。創面菌陽性例のみについて再検討すると、非投与例の化膿率は20.5%、術後投与のみでは13.6%、創面カナマイシン注入のみでは5.5%、加刀1時間前カナマイシン筋注、創面カナマイシン注入例では5.1%、加刀1時間前カナマイシン筋注、セファロリジン、カスガマイシン創注入例では3.1%、そして加刀1時間前カネンドマイシン筋注、創面ゲンタマイシン注入例の化膿率は2.9%で極めて有効と思われた。術後投与と術前術中投与の創面菌陽性率を比較すると、従来の術後投与のみでは創面菌陽性率は63.3%であるが、術前術中投与例のそれは18.5%と著明に減少している。創面菌数の上では、術後投与例で創面菌数の多いものが高率であり、化膿例の創面菌はやはり、創面菌数の多いものが高率であるのに比し、術前術中投与例では創面菌数が多いものは低率で、少ない例が高率である。創面菌種をみると、術後投与例、すなわち術前非投与例ではブドウ球菌が最も多く、グラム陰性桿菌がこれに次ぐが、術前投与例ではブドウ球菌は半数以下に減じており、カナマイシンの無効な緑膿菌ならびに嫌気性菌が増加している。この例の化膿膿中菌にもブドウ球菌はほとんど無くなっている。

以上のことから、化学療法剤投与による腹部外科手術後の創化膿予防対策としては、抗生剤の加刀1時間前筋注および閉創時創面注入がよい成績を示し、薬剤としては、カネンドマイシン加刀1時間前筋注およびゲンタマイシン創面注入が最も有効であった。

〔質問〕 青河寛次（神戸中央病院産婦人科）

1. 術前、術中投与群を比較した術後のみ投与群における抗生物質の投与方針は。
2. 術前、術中投与のような短期間投与で、耐性獲得の可能性は考えられないか。

〔質問〕 近藤茂（大阪医大整形外科）

私が前述した実験は家兎で行なったものであり、臨床

例については脊髄穿刺、骨手術等の機会をとらえて実験検討中である。もし演者が手術された臓器内抗生物質濃度について術前投与、術中投与に関しての相違をしらべていたら教示ねがいたい。また、術後、創内投与のときの血中濃度の維持を調べていたら、これも教示ねがいたい。

〔質問〕 石井哲也（広大一外）

創面菌として分離された細菌と、後で感染を起した創から分離された細菌とが一致したと考えられる症例はどのくらいの%であったか。例えば *Staph.* では phage 型別的一致、GNB では Serotype あるいは Antibio-gram 等により一致したと考えられるもの。

〔答〕 加藤繁次（東京歯大外科）

1) i) 加刀1時間前筋注、閉創時創面注入例では術後投与は行なっていない。

ii) 化膿例が激減したので膿中菌が得られず、不明である。

2) 加刀1時間前筋注で、血中濃度は術中高く、腹腔内濃度も高くなっているが、組織内濃度は検討中である。

3) 創面菌と化膿菌と同一菌種の%は約80%であるが、ファーヂタイピング、血清型別などの追求は行なっていない。

〔追加〕 近藤茂（大阪医大整形外科）

私は家兎で骨折を生じさせ、(A) 骨折前、(B) 骨折後に抗生物質を筋注投与、(C) 骨折血腫内への局所投与を行ない、blood level が peak に達したときに骨折を生じさせた(A) 群では骨折血腫内への抗生物質の移行が(B) 群に対して高いこと、(C) 群では必ずしも高い価を占めてはいないが、24時間にわたり多くの菌に対してそのMICを上まわる血中濃度を維持することを報告している。

これらの実験成績は唯今ご発表のデータの裏付けとなると思う。

## ◎-16 術後創感染における宿主側因子と起炎菌の相関についての研究

横山 隆・石井哲也・島本 学

広島大学医学部第一外科

(主任：上村良一教授)

我々は1960年以来外科的病巣から分離される細菌の検索を続け逐次報告して来たが、今回は宿主側のどのような条件下にGNB感染が起こるかを知らる目的で、以下の検討を行なった。

対象として S. 41~44 年度の4年間に当科で行なつ

た手術症例 207 例であり、ROBERTSON の分類に従がい第Ⅲ度以上を感染例とすると無菌手術 89 例中 2.2%、準無菌手術 86 例中 10.6%、汚染手術 33 例中 57.6% に感染を認め、全感染率は 14.5% であった。創内細菌の経時的変動を検討するため、浅く縫合糸を縫い込み、術後 3, 5, 7 日目に抜糸し、細菌の同定を行なうと同時にブ菌では Coagulase, Phage 型別を検討、感受性試験を希釈法で行なつた。無菌、準無菌手術の感染例で経時的な創分離菌において、ブ菌の変動は少ないが、GNB ではやや増加しており、感染例では GNB において経時的に著明な増加が認められた。

汚染手術の非感染例では病原ブ菌は減少傾向を示し、GNB ではやや増加しており、感染例では 3 日目から 70% と極めて高い検出率を示し、経時的変動が少く、7 日目に移行していた。鼻咽腔内に病原ブ菌を検出した症例では創感染頻度が高く、且つ創から 12 例に同一 Phage 型のブ菌を検出した。

鼻咽腔内に GNB を保菌していた無菌、準無菌手術例では 50% 近くが、予防的抗生剤を術前に投与されており、また鼻咽腔内に GNB を検出した症例で創から同一菌種を検出した症例が 5 例みられ、鼻咽腔内細菌叢で代表される体表細菌叢の Endogenous source としての立場がうかがわれた。検出菌の多剤耐性頻度は無菌準無菌手術の感染群では 3 日目から 7 日目に明らかな耐性増加が認められるが、汚染手術では 3 日目から多剤耐性の GNB の検出率が高く、経時的変動は軽微であった。宿主側条件と創分離菌の変化を知るために手術的要因として手術時間、出血量につき検討した結果、手術侵襲が大きくなるほど、術後早期の病原ブ菌検出率が高くなると共に、GNB 感染発症の頻度が高くなっていた。感染抵抗の因子として総蛋白、赤血球数に付き検討したが、総蛋白が正常値のものは病原ブ菌による感染が多くみられ、低値を示す群では GNB の増加が著明であった。赤血球数正常群ではブ菌検出率が 7 日目に高いのに比し、異常群では GNB が徐々に増加していた。肝機能との関係を検討するために GOT, GPT についてみると、正常群ではブ菌検出率が高いのに反し、異常群では GNB 検出率が 3 日目から高く、増加の傾向が強く認められた。血清総コレステロール値と創分離菌の関係をみると、確かに術前高コレステロール血症を呈する症例では、4 例中 3 例が GNB 感染があり、術後早期から GNB を検出し、7 日目には全例に GNB を検出した。以上のような結果から術後創感染症の初期には病原ブ菌が引き金の引き手となるが、不適当な予防的抗生剤の投与、低栄養状態等宿主条件の不良によつて GNB がこれに代わり、起炎菌になるのではないかと考えられた。

## ㊦-17 緑膿菌感染をめぐる 2, 3 の臨床課題

青河寛次・山路邦彦・松山敏子

近畿母児感染症センター

緑膿菌感染をめぐる臨床課題のうち、今回は、抗療性感染を中心にその菌検索成績を報告する。

### a) 尿分離菌の年次推移

子宮癌術後感染をはじめとする抗療性尿路感染につき、1961 年から 1969 年までの 9 年間における尿分離菌の年次推移をみた。1961 年には、ブドウ球菌：30%、大腸菌：49%、緑膿菌：4% であったが、その後、ブドウ球菌は毎年減少傾向を示し、1965 年：7% に達し、以降も 10% 以下である。これと共に、GNB は相対的増加を呈し、緑膿菌も同様増加傾向をみとめ、1962 年：6%、63 年：11%、64 年：9%、65 年：14%、66 年：11%、67, 68 年共に 9%、69 年：8% である。

### b) 術後感染創における菌検出

帝王切開術後感染の創面検出を例として術後創感染における検出を追求した。すなわち、1961~1963 年度：18 例、1964~1966 年度：27 例、1967~1969 年度：25 例の感染例のうち、それぞれ 9 例、17 例、17 例から菌を検出した。

これら分離菌は、1961~1963 年度にはブドウ球菌：7 例、大腸菌：2 例であったが、これに対し、1964~1966 年度には GNB がブ菌をしのぎ 12 例に達し、このうち、大腸菌：5 例、緑膿菌：3 例であった。さらに、1967~1969 年度には、前年度と同様に GNB：10 例中、大腸菌：6 例、緑膿菌：2 例を分離した。

### c) 婦人敗血症および亜急性細菌性心内膜炎における菌検出

これらの 87 例を解析すると、原発巣不詳：31 例を除き、性・泌尿系由来のものが多く、しかも、これは若年婦人に多いので、産科因子が重要な契機を形成するものと解される。

いま、これら 87 例の中、菌検出：42 例であり、その 6 例が混合感染であった。菌検出例では、ブ菌：24 例、大腸菌：11 例が多いが、緑膿菌は 3 例にみとめられ、このうち、緑膿菌分離病巣は、泌尿器系：2 例、皮膚系：1 例である。

### d) 新生児・未熟児における菌検出

新生児における菌検出に対する産科因子の役割を若干検討した。すなわち、

一般に、母の腔内に緑膿菌を検出した 6 例中、新生児気道に、生後第 1 日には 5 例陽性であったが、しかし、

第3日：3例，第5日：2例のみをみとめた。また，尿中には，生後第3日に2例のみが出現した。

また，172例の妊婦における調査では，腔内容中の緑膿菌陽性：8例であり，この母から娩出した新生児気道には生直後に7例が菌陽性であつたけれども，以後は定着性に乏しかつた。

次に，新生児・未熟児敗血症の菌検索成績は，成人と異なり，23例中，大腸菌：17例で最も多く，ブ菌：6例がこれに次ぎ，緑膿菌：4例である。

〔質問〕 高瀬善次郎（日本医大産婦人科）

1. 尿路内から分離の緑膿菌は，単独感染か，他の例例えば *E. coli* などとの混在感染か。

2. 2年間に25例の帝王切開術後の創傷感染とのご報告であるが，帝王切開何例中25例創傷感染をおこしたのか。また全分娩数はどのくらいか。

3. 新生児の敗血症がたいぶ多いようであるが，何例の分娩に対してどのくらいの%で敗血症がおきているのか。

〔答〕 青河寛次（近畿母児感染症センター）

1. 混合感染のさいは，主要菌と考えるものの項目に入れて集計した。

2. 早期破水例などで感染の機会が多い場合がかなりあり，私どもの帝王切開後感染率は5~10%前後である。

〔質問〕 松田静治（順天堂大）

分娩直前に妊婦の腔内から *Pseudomonas* が証明されることは少なく，多くは他の好気性菌が圧倒的に優勢である。故に生後直ちに新生児鼻腔から母親と同じ割合くらいに本菌が分離されることは，産道感染としても少ないのではないかと考えるが如何。もし対象が異常妊婦とすればどんな Case か。

〔答〕 青河寛次（近畿母児感染症センター）

1. 緑膿菌を検出したのであつて，緑膿菌のみを検出したわけではない。

2. 早期破水例などでは緑膿菌の腔内出現および新生児例への移行があつた。

## ㊦-18 外科領域における緑膿菌感染症 (第2報)

柴田清人・加藤剛美・藤井修照  
品川長夫・大西哲夫・高橋英城  
西 秀樹

名古屋市立大学第1外科

近年小児外科の診断，治療，特に術後管理の進歩により，救命率は著るしく向上してきたが，新生児，乳児手術後の感染合併は未だ高頻度に出現し，予後を左右する

大きな因子となつている。殊に最近，術後緑膿菌感染が大きくクローズアップされてきた。

1964年1月から1970年3月までの小児手術症例1,839例につき，その術後感染，緑膿菌感染を調査，分析を加えた。

この期間の教室の緑膿菌感染は新生児10例，乳児16例，幼児・学童4例，成人が38例，計68例であり，小児の占める率が高い。

創感染については重症消化器疾患がほとんどであり，その他，脊椎披裂を伴つた水頭症，臍帯ヘルニアが多い。年次的に増加傾向はないが，他のグラム陰性桿菌に対する比率が増加している。新生児の感染率が最も高く，乳児は成人とほぼ同率，幼児・学童は極めて少ない。小児外科主要疾患700例を選んで調べると，緑膿菌術後感染は臍帯ヘルニアが最も多く，胃穿孔，ヒルシンスプルング氏病，水頭症がこれに続く。

術後緑膿菌感染は緊急手術より待期手術後に発症する率が高く，これは待期手術としての根治術と関連し，手術侵襲および術前，術後の化学療法によると考えられる。

脊椎披裂を伴つた水頭症の術後緑膿菌髄膜炎は，披裂部の腸管由来菌感染が原因であることを血清型別で確認，その易感染性を証明した。手術時月齢は90%が1歳未満であつた。

本感染経過の長いことは，小児外科の特徴である多期手術と関連がある。

交代菌現象は8例に認められたが，全例グラム陰性桿菌から交代している。その他，最初から緑膿菌の検出された例についても，我々の実験成績より，菌交代の時期か意外と早く，臨床的に発症前に交代したことも考えられる。

このら小児緑膿菌感染症例から検出した抗生剤感受性はGM, PL, TC, CL, SMの順であつた。

我々の教室の緑膿菌感染治療法，特に抗生剤の選択， $\gamma$ -globulinの全身，局所投与につき述べた。

## ㊦-19 GMとCLの長期投与により軽快せしめた緑膿菌性膿胸の1例

関 根 理  
信楽園病院

51歳，男子，会社員

以前，両側肺結核に罹患，人工気胸術をうけ，膿胸を併発したことがある。

昭和44年6月感冒感，咳嗽が出現，7月に入り，全身倦怠感，食思不振を来し，全身衰弱で入院した。39°C

に及ぶ発熱、強い咳嗽、1日50mlの膿性喀痰があり、無欲状であつた。白血球増多、赤沈値の促進がみられ、胸部X線像は陈旧性の結核病巣と胸膜癒着の他、左胸膜腔に Niveau を有する液貯溜が認められた。喀痰および穿刺貯溜液の連続検査は結核菌陰性で、両者とも緑膿菌の純培養であり、Gentamicin(GM)、Streptomycin(SM)、Colistin (CL) に感受性を示した。緑膿菌による膿胸が、気管支胸膜瘻を起したものと考え、GM 80 mg の筋注、40 mg の胸腔内注入を開始し、高熱と中毒症状に対しては副腎皮質ホルモンを併用した。40日後菌感受性の変化により、CL 200 mg の筋注、100 mg の注入に変更した。この間諸症状は漸次改善され、入院50日で貯溜液は消失し、喀痰も粘性となり、緑膿菌は検出されないようになった。CL 投与は60日で中止したが、その後も順調な経過をとつている。

副作用については造血機能、腎機能、肝機能などの検査を定期的に行なつたが、CL 投与中に軽度の肝機能の悪化をみたのみで、これも CL を中止することなく改善された。難治性と考えられる緑膿菌性膿胸を、有効抗生剤の長期使用により、内科的に軽快させ得、特別な副作用の発現は来さなかつた。

#### ㊦-20 最近の小児における緑膿菌感染並びに感染症について

小谷 泰・高木道夫・西村忠史

大阪医大小児科

小児における緑膿菌感染ならびに教室における緑膿菌感染症の現況を報告した。1962年から1968年までの7年間における細菌性感染症菌種別年次推移において緑膿菌は1964年1.4%、1966年6.6%、1968年11.1%と漸次年次的増加を示した。これを1962年から1965年までと、1966年から1968年の2年度に分けて患者年齢との関係を喉頭・喀痰分離菌と糞便分離菌について検討すると、咽頭・喀痰からは1962年から1965年には生後1カ月未満症例のみ分離されていたが、1966年以降では分離される年齢層も広くなり、その占める割合も増加している。また糞便についても同様傾向が見られた。健康小児ならびに感染症患児における緑膿菌分離状態は、健康小児では259例中乳児で咽頭、糞便からそれぞれ1例検出をみたに過ぎなかつたが、感染患児ではとくに幼児にその傾向は顕著である。緑膿菌の薬剤感受性では、Gentamicin に対し、全株6.25 mcg/ml 以下濃度で発育阻止され、感受性ピークは1.56 mcg/ml であつた。Polymyxin-B、Colistin はそれぞれ3.13 mcg/ml に感受性ピークがみられた。緑膿菌106株の血清型

別では、8型が最も多く30株、次いで4型、5型、6型、7型の順であつた。なお、この傾向は分離対象別にみても同様であつた。次に1966年から1969年における消化器および泌尿器系感染症を除く、緑膿菌感染症26例の疾患別は気道感染症13例、敗血症3例、術後感染4例、皮膚・筋肉化膿症6例であつた。年齢分布は26例中12例が生後1カ月までの未熟児・新生児であり、6カ月未満のものが25例で、とくに生後15日未満、症例は8例であつた。なお本症22例中14例に基礎疾患および合併症を伴なつており、とくに敗血症症例3例はすべて胸腺發育不全があり、1例は無脾症、二腔心、1例は腸管壁形成不全をみとめた。このように小児における緑膿菌感染症発症には、年齢、基礎疾患、合併症が要因となる。なお本症の臨床経過において、適正抗生物質使用と病状の改善ならびに緑膿菌の消長の特異性から治療の限界と菌に対する追跡の重要性を述べた。

なお、症例からの分離緑膿菌25株の血清型別は、8型が多く10株を占めた。本症の予後は、基礎疾患ならびに合併症により左右されることはもちろんであるが、26例中12例が死亡しており、生後1カ月未満症例では12例中7例、とくに生後15回までの8症例では6例が死亡した。

#### ㊦-21 産婦人科領域の嫌気性菌について (第4報)

松田静治・丹野幹彦

順天堂大学産婦人科

小酒井 望・小栗 豊子

同 臨床病理

われわれは既に嫌気性菌の産婦人科領域感染症病巣、尿路から分離成績と本菌の抗生物質に対する感受性成績など再三報告して来たが、今回は術創化膿始め各種化膿性疾患における検出成績をはじめ混合感染の問題、化学療法との関係などを中心にその後の検索成績をのべる。

〔質問〕 高瀬善次郎 (日本医大産婦人科)

バクテロイデスが単独で分離され、かつ症状の起つていた症例があるか。というのは、バクテロイデスは従来病原性がないと言われており、最近あるのではないかといつている者もあるので。

〔答〕 松田静治 (順天堂大)

化学療法を行なわない膿瘍形成例(バルトリン腺膿瘍)において *Bacteroides* が単独に検出された例がある。私は本菌の病原性を指摘したい。

## ㊤-22 外科領域に於ける嫌気性菌について (第3報)

品川長夫・大西哲夫・鶴賀信篤

渡辺 晋・柴田清人

名古屋市立大学第一外科

胆嚢炎胆石症の起炎菌について、我々は好気性菌ならびに嫌気性菌について検索を行ない、次の結果を得た。胆嚢炎胆石症の診断の下に開腹手術をうけた34例につき術中直接採取十二指腸液、胆嚢内胆汁、総胆管内胆汁中の好気嫌気性菌の分離および定量培養を行なった。胆汁中に細菌が証明されたものは34例中23例67.6%であり、菌陰性例は11例であった。好気性のみ分離されたのは15例で41.4%であり、嫌気性菌のみ分離されたのは1例のみである。好気嫌気性菌混合感染例は7例、20.6%である。菌種は合計39株が分離された。好気性菌は29株、74.7%であり、桿菌が23株、球菌が6株であり、桿菌が多く、その中でも半数以上の16株が大腸菌であり、つづいてクレブジエラの3株である。球菌では4株が黄色ブドウ球菌である。嫌気性菌は10株、25.7%に分離され桿菌が7株、球菌が3株である。また検出菌の胆汁中平均菌数は好気性菌、嫌気性菌についてはほとんど同量であり、平均104.8個/mlである。

検出菌株と術前肝機能検査成績については、34例中15例、44.4%がアルカリフォスファターゼに異常値を示した。各検出菌種別では好気性菌単独感染例15例中6例に、好気嫌気性菌混合感染例7例中5例に異常値を示した。すなわち胆汁の通過障害のある例において高率に細菌が検出されることがうかがわれる。

胆汁中から分離された嫌気性菌の菌力と同時に分離された好気性菌の菌力を比較するため各被検菌の $10^8$ 、 $10^9$ 、 $10^7$ オーダーをマウス腹腔内投与を行ない24時間後の死亡率を検討した。検出菌株は好嫌両菌とも標準菌株から菌力が強いことが判明した。検出菌について嫌気性菌と好気性菌と比較すると、嫌気性菌は好気性菌に比較しマウス腹腔内投与による死亡率はかなり低いが、中には病原好気性菌に匹敵するものもあつた。

マウス背部皮下接種による膿瘍形成率およびその直径につき検討を行なったが、分離された好気性菌、嫌気性菌はともに標準菌株よりも膿瘍形成率が高かつた。*Peptococcus*、*Peptostreptococcus*、*Sphaerophorus*、*Bacteroides* において膿瘍形成率が高く、一部好気性菌にまさるとも劣らないほどの菌力を有する株もあつた。

すでに我々は実験的脾炎、実験腹膜炎において好気嫌

気混合感染症は、それぞれ単独による感染症よりもさらに重篤であることをたしかめているが、胆汁中においても好気嫌気性菌混合感染が考えられる場合には、嫌気性菌に感受性のある抗生剤の投与を行なうとともに同時に検出された好気性菌にも感受性のある抗生剤との併用による適切な化学療法を必要とするものと考えらる。

## ㊤-23 嫌気的培養による消化管内細菌叢とその術前 Neomycin 使用による影響について

石山俊次・坂部 孝・古橋雅一

高橋右一・長崎祥祐・川上 郁

中山一誠・西岡伸也・岩本英男

岩井重富・大島聰彦・鷹取陸美

川辺隆道・鈴木邦夫・村上不二哉

日大石山外科

消化器疾患45例の開腹手術時における胃・腸管各部位の嫌気性細菌学的検索を実施し、同時に嫌気性、好気性両菌数を測定し、そのうち22例に術前腸管非吸収性抗生剤 NM を使用して比較検討を加え、さらに分離菌株の各種抗生剤感受性を測定した。

偏性嫌気性菌は胃・十二指腸、空腸、回腸、横行結腸およびS状結腸の各部位で検出されたが、胃および小腸では主として嫌気性グラム陽性球菌、陽性桿菌、陰性球菌を認めたのに対し、横行・S状結腸の下部腸管ではグラム陰性芽胞嫌気性桿菌株に *Bacteroides* が圧倒的に多く検出され、また、術前 NM の使用は *Escherichia coli* その他の通性嫌気性菌の抑制には1~2日間で著効したが、偏性嫌気性菌に対しては予期したほどの抑制効果は得られず、*Bacteroides* では *E. coli* と対照的に1~3日間の使用では NM 非使用群にくらべ検出率がむしろ上昇した。

分離した *Bacteroides* の抗生剤に対する感受性成績では Tetracycline, Chloramphenicol に感受性を示したが、NM には自然耐性であり、NM 使用群分離株では全株強度耐性となつたことから、消化管手術に際する術前使用に NM 単独では、腸管非吸収性という利点はあるけれども、余り適当とはいえないことが分つた。

㊤ 24~43 一般化学療法 of 臨床 III-尿路

㊤-24 腎盂腎炎治療法に関する研究——  
水利尿を併用した尿素療法を中心  
として——

樋口正士

久留米大学泌尿器科

PETERDORF ら、清水ら、奥村・荒木ら、演者は、腎盂腎炎を含む尿路感染症から *Protoplast*, bacterial L-form を検出し、腎盂腎炎の意義を報告している。

*Protoplast* は、形態的には細胞壁を欠除し、膨化して球状をなし、ある程度の発育能力を保持している。このため高調性環境では lysis を起こさず生存しうるが、低調性環境においては極めて脆弱で直ちに lysis を起こして細胞質膜と内部顆粒に分離する性質を有している。このため、腎浸透圧を低下させることにより、*Protoplast* を死滅させようとして試みられたのが水利尿およびアルコール利尿法である。

細菌性腎盂腎炎および *Protoplast*, bacterial L-form を検出した腎盂腎炎に、水利尿だけでなく、尿素を配合し、検束した。

予備実験にて、bacterial L-form をラット腎髄質内に直接接種し、L-form・親の細胞菌に復帰する過程に水利尿が有意義であることを認め、尿素療法が生体に対し影響することを追求する目的で尿量・尿蛋白排泄量・血清電解質変化・血、尿中尿素濃度の変動を観察した。この結果、著変を認めないことを確認した上、病理組織学的に腎盂腎炎と診断され、現在臨床的経過追求中の30例を対象として観察した。

*Protoplast*, bacterial L-form を検出した腎盂腎炎の分離株は全て3B-L type colony で、親に復帰させると *E. coli*, *Proteus mirabilis* であった。

症例30例に当尿素療法を行ない、細菌性腎盂腎炎33.3%、*Protoplast*, bacterial L-form 検出腎盂腎炎71.4%の有効率を認めた。

副作用としては、局所血管痛・頭重感・胃腸障害・一過性高血圧を認めた。

尿素療法終了後14.9カ月の臨床経過観察において、それらの再燃、再発、再感染の状態は腎盂腎炎(細菌性)群82.6%、*Protoplast*, bacterial L-form 検出腎盂腎炎群100%を認め、水利尿を併用した尿素療法は、一時的には有効性を認めるが、今後の検討の必要性を示した。

〔質問〕 大森雅久(慈恵医大上田内科)

細菌性腎盂腎炎の follow up の検討で数例の再発例があるが、細菌学的に再感染か再発か。大腸菌の sero-

type 等をしらべたか。

〔答〕 樋口正士(久大泌尿器科)

再発、再燃、再感染の問題はむづかしく、今後 Sero-type により追求したい。

〔質問〕 松本文夫(慈恵医大上田内科)

抗生剤と水利尿あるいは尿素療法との併用効果について検討されたか。

〔答〕 樋口正士(久大泌尿器科)

尿素療法にサルファ剤内服、抗生剤内服併用を行なっておる。抗生剤内服の問題についての詳細は「西日本泌尿器科」6月号に掲載予定であるから、参照されたい。

〔質問〕 小平 潔(信大泌尿器科)

1. 水利尿をつける際に、尿素を用いられておるが、Manitol を使用しているのか、また Manitol では不都合の点があつたか否か。

2. Manitol の量、投与方法で利尿の Control が可能か否か。

〔答〕 樋口正士(久大泌尿器科)

マニトールに尿素を配合して検索したが、利尿作用が増加し脱水状態を呈した症例があつたので、現在は5%ブドウ糖、5%クリニットを使用しておる。

㊤-25 腎盂腎炎の化学療法にかんする研究  
—実験的腎盂腎炎での検討—

上田 泰・大森雅久・松本文夫

中村 昇・斎藤 篤・野田一雄

島田甚五郎・小林千鶴子

東京慈恵会医科大学上田内科

腎盂腎炎での菌感受性と臨床成果を検討するとき、しばしば使用抗生剤の腎集中性が極めて重要な因子であることを経験する。この現象をうらづけ、腎盂腎炎の化学療法の問題点を解明する目的で、*Proteus vulgaris* による腎盂腎炎ラットを作製し、起炎菌に対するMICが6.3mcg/mlのCarbenicillin(CB-PC)と50mcg/mlのAmpicillin(AB-PC)により化学療法を行ない、細菌尿の消長、腎内細菌の消長、尿滲透圧、血中O抗体価の変動および腎組織所見などを検討した。

実験材料ならびに方法：体重150~200gのウイスター系ラットを用い、患者分離の*Proteus vulgaris*を10<sup>8</sup>/ml直接膀胱内に注入、逆行性腎盂腎炎を作製した。感染後8日目からCB-PC、AB-PCそれぞれ10mg/kg朝夕1回筋注、連続7日間の化学療法を実施した。化学療法中止後経日的に細菌尿、腎組織内細菌の消長、尿滲透圧、血中O抗体価を測定し、さらに腎組織所見を検討した。



結果：感染後 35 日までの観察では無治療群は細菌尿、腎組織内細菌とも全例陽性であったが、CB-PC 治療群では 3 日目すでに 2/3 が細菌尿の陰性化を認め、7 日目には細菌尿、腎組織内細菌とも全例陰性化した。また治療中止後 21 日までの観察でも陰性であった。いつぼう、AB-PC 治療群では 3 日目に 1/3 が細菌尿の陰性化を認め、7 日目では細菌尿は 5/6 が、腎組織内細菌は 1/2 が陰性であった。

血中 O 抗体価の推移は感染後 1~2 週間で 100~200 倍に上昇し、非治療群では 5 週間で 800~1,600 倍に上昇した。これに対して CB-PC, AB-PC 治療群では治療後下降傾向を示していた。

尿滲透圧は感染後 1~2 週で急激に低下し、4~5 週間では約 1/4 に低下した。しかし、CB-PC, AB-PC 治療群では治療後多少の回復がみられた。

考按ならびに結語：

感染菌に対して感受性の良好な CB-PC 治療群では早期から細菌尿と腎組織内細菌の消失を認め、治療中止後も長期間菌は陰性であり、よい化学療法成果が得られた。いつぼう、感受性の鈍な AB-PC 治療群では CB-PC のそれよりやや劣る化学療法成果であった。

この成績から、腎盂腎炎の化学療法は好感受性ととも、高い腎集中性の抗生剤の使用によりもつと良好な成果のえられることが示唆され、また感染菌に対する抗生剤の感受性が鈍であつても、腎への移行が良好ならばかなりの化学療法成果が期待できることが示された。

#### ㊤-26 実験的腎盂腎炎における各種抗生剤の予防効果について (第 1 報)

角田和之・坂本日朗  
大井好恵・岡元健一郎  
鹿児島大学泌尿器科

家兔の一侧尿管に狭くを作製し腎盂腎炎患者から分離した *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas* を上行性に  $10^8$ /ml あて注入して実験的腎盂腎炎を作成した。その直後に TC, CP, KM, GM を投与して、また *Proteus* と *Pseudomonas* 感染のときはさらに CL, PL-B を投与して予防効果を 1 回投与群と 7 日間連続投与群について検討した。投与量は今日は成人体重 50 kg としたときの常用量 Pro Kilogram に換算した量で、この量の投与では KM のみが諸種薬剤に、耐性である実験使用菌種の MIC を上廻る尿中濃度が得られた。なお、組織内血中濃度はみな over しなかつた。実験結果は KM 投与群が、予防効果の点で満足すべき結果であった理由は、KM が bacteriocidal effect をもっていることと家兔に

投与した量で尿中濃度の Peak が感染菌の MIC を上廻つたためと考える。

[質問] 松本文夫 (慈恵医大上田内科)

1. 尿管狭窄は感染後もそのまま放置したかどうか。
2. 抗生剤の尿中濃度、腎組織内濃度は尿管狭窄例を対象にしたかどうか。
3. 未処置腎に変化があつたか。

[答] 角田和之 (鹿大泌尿器科)

1. マントー針を尿管にさしてその後その上を結ぶとして実験期間まで放置していた。
2. 実験前の家兔を使用した。
3. 実験期間では感染はみられなかつた。

#### ㊤-27 血漿増量剤と化学療法投与による急性腎不全の発生について (第 2 報)

加藤繁次・遠藤 敏

東京歯科大学外科

佐々木次郎・武安一嘉・岩本昌平

松崎輝宏・後藤 潤・奥山 雅

東京歯科大学口腔外科

大曾根 洋

東京歯科大学歯科麻酔科

山村 武夫

東京歯科大学第二病理

すでに本学会にも報告したように、plasma expander と抗生物質の併用投与によつて、条件次第では急性腎不全が発生することが知られている。今回私たちは、動物で Kanamycin (KM), Kanendomycin (KDM) などを用い、Plasma expander としてはアミノ酸加アルギン酸ソーダ (Sod-Alg.), 低分子デキストラン (LMD) などを用い、これらの時間的、量的にみた腎不全の発生との関係を調べてみた。このとき、抗生物質および plasma expander の投与は唯 1 回に限定している。

抗生物質と plasma expander 投与の時間的關係について雑種犬での実験では、術前 1 時間に抗生物質を投与し、片腎摘出、plasma expander を投与した場合に腎機能障害を来すことが最も多く、ついで術前 3 時間に抗生物質を投与して、片腎摘出、plasma expander を投与したものに障害が現われる。片腎摘出、plasma expander 投与の 3 時間後に抗生物質を投与すれば障害の現われる危険は少なく、6 時間後に抗生物質を投与した場合には障害はない。また、腎機能障害が強くみられる際には投与した抗生物質の血中濃度は長時間にわたつて高濃度に持続しており、腎機能障害と抗生物質の血中濃

度との間には相関関係があるように思われる。

抗生物質と plasma expander の投与量と腎機能障害との関係を Wistar 系ラットで調べてみると、KM では 200 mg/kg、KDM では 8~20 mg/kg の投与に、plasma expander を併用すると腎不全発生の危険がある。また Gentamicin (GM) では 16 mg/kg の投与に plasma expander を併用すると、腎不全発生の危険がある。Polymyxin B (PL-B) 200,000 u/kg の投与に plasma expander を併用すると動物の死亡例が増加するが、生存例では、あまり強い変化は見られない。

閉塞性黄疸時の抗生物質と plasma expander の併用を調べてみると、犬では腎機能障害を来し易いことがみられた。さらに、片腎摘出を行なった場合には、腎機能障害はより強く現われる。

〔質問〕 平田 耕造 (九大泌尿器科)

1) KM, アルギン酸ソーダ併用による腎障害について、私共は両薬剤の腎内における重合が1つの原因となるであろうと考えているが、この点についてのご意見を伺いたい。

2) 閉塞性黄疸の場合、薬剤の単独投与を行なった例はあるか。

〔答〕 加藤 繁次 (東京歯大外科)

1) 私共も第14回日本化学療法学会東日本支部総会、第16回日本化学療法学会総会で電子顕微鏡像と近位尿管上皮細胞空胞内にひじょうに大きい顆粒が認められたことを確認しているが、これが重合によるものかどうかの確定を得ていない。

2) 閉塞性黄疸に対し KM, 代用血漿剤の単独投与では BUN の上昇を認めていない。

## ㊦-28 抗生剤の腎毒性にかんする研究

(続報)

—Rifampicin の腎におよぼす影響—

上田 泰・中村 昇・松本文夫

斎藤 篤・野田一雄・島田甚五郎

小林千鶴子・大森雅久

東京慈恵会医科大学上田内科

Rifampicin の腎におよぼす影響についてはすでに発表したが、その際 Rifampicin 連続投与ラットに対する TC の蛍光性を応用した腎組織障害の検討で、尿管中に異常物質の析出を認めたので、今回はこの異常物質が Rifampicin の投与量、投与期間、尿の pH とどのような関係にあるかを検討した。

体重 250 g 前後のラットに Rifampicin を 20, 40, 80, 160, 320 mg/kg, 1, 7, 14, 21 日間連続経口投与

し、腎機能、腎組織、さらには TC の蛍光性を応用した腎毒性の検討を行なった。すべての Rifampicin 投与群で腎機能は著しい低下はみられず、大量投与群で尿滲透圧の軽度低下を認めるのみであり、腎組織所見でも大量投与群に尿管上皮の軽度浮腫を認めるのみであった。本剤は、他の腎毒性抗生剤に比較して、腎毒性は軽微である。しかし TC を用いての腎組織障害の検討法では、Rifampicin 投与のいずれの群でも、TC の特異蛍光が尿管上皮に diffuse に観察され、TC の排泄遅延が示唆された。またすべての Rifampicin 投与群の尿管に異常物質の析出を認め、その程度は本剤の投与量、投与期間と関係なく、むしろ1日投与群が、21日間連続投与群より異常物質を多量に析出する傾向さえ示した。この現象は他の抗生剤の投与では全く認められず、Rifampicin 投与ラットの自殺 24 時間前に OTC を静注した群のみ認めるところから、本異常物質は TC にキレートする物質であろうと推察した。

本異常物質の本体および析出するメカニズムについては目下検討中である。

〔質問〕 大井好忠 (鹿大泌)

Rifampicin を投与したものの control experiment で autofluorescence を検討したか。各実験群の control が充分でないと、TC fluor. technique を Rifampicin を用いた腎毒性検討のための実験に用いるのは危険ではないか。

〔答〕 中村 昇 (慈大上田内科)

(1) Rifampicin 投与ラットに異常物質が尿管に見られるのは、何も投与しなかつたラットおよび 2, 3 年来われわれの実験してきた他の抗生剤でみられなかつた特異的な現象で、Rifampicin 投与ラットにのみ認められた。

(2) この異常物質が何であるかは、目下検討中である。

〔追加〕 上田 泰 (慈大上田内科)

Rifampicin によつて腎組織にみられた沈着物が何ものであるかは今のところ不明である。そしてこの物質が腎障害を起こすか否かも不明である。しかし、とにかく従来抗生剤では全くみられなかつた物質であるので、今後さらにこの物質について追求したい。

### ㊦-29 抗生剤の腎毒性に関する研究 (第6報)

アンホテリシンBの腎毒性について

北原 克之・薄田芳丸・武田 元  
山作房之輔・和田十次・江部達夫  
森山 美昭・木下康民

新潟大学第二内科

抗真菌剤アンホテリシンB (Am-B) の主な副作用として腎毒性、血液毒性が知られているが、低K血症の報告は少ない。我々は本剤による低K血症の2例を経験し、Am-Bの毒性の成因を調べるため、動物実験を行なった。

臨床例 症例1: クリプトコッカス髄膜炎で Am-B を連日 3~17 mg, 総量 290 mg を静注で使用し、2週目から血清Kが低下し、最低 1.7 mEq/l となり、Am-B を中止し、K剤の補給で回復した。高窒素血症はなかつたが、腎生検の結果、小葉間動脈壁細胞の著明な空泡化が認められた。症例2: 肺結核症の治療中、喀痰培養で *Aspergillus fumigatus* が証明され、Am-B を隔日に 25~50 mg, 計 695 mg を静注、その後、連日 20 mg, 計 625 mg を吸入で使用し、2週目から血清Kが低下し、最低 2.0 mEq/l となり、K剤の補給で回復した。高窒素血症、貧血はなかつた。以上2例とも、Am-Bの使用量は 1 mg/kg/day 以下の適正量であつた。

動物実験 1群 3~6羽の家兎を用い、内服は oral grade Am-B 100 mg/kg を 1~4週間連日投与、静注は静注用 Am-B (Fungizone) 1 mg/kg を 1~2週間隔日投与し、腎毒性を主とし、あわせて血液毒性について調べた。内服実験では BUN は漸次上昇し (24→4週後 37 mg/dl)、血清Kは長期投与によつても低下の傾向は認められなかつた。*Candida albicans* C-a-13 を検定菌とする岩田氏法により測定した血中濃度は 0.1~0.2 mcg/ml で蓄積性は認められなかつた。血液検査では2週目に鉄欠乏性の貧血 (Ht 40→32%, 血清鉄 158→127  $\mu$ g/dl) が起こり、その後は低形成性貧血の所見を示した。腎組織像では、4週間投与群で血清Kが 4.3→3.3 mEq/l と低下した1羽に臨床例より軽度であるが、同様の血管壁の空泡化を認めた。静注実験では BUN は波状を描きながら上昇し (24→2週後 29 mg/dl)、血清Kは1回投与で低下し (5.1~4.2 mEq/l)、2週後まで持続し、次回静注直前の血中濃度は 0.1~0.2 mcg/ml の間で BUN と同様の傾向を示し、血液検査では投与量と相関する鉄欠乏性貧血 (Ht 40→2週後 31%, 血清鉄 158

→2週後 99  $\mu$ g/dl) の所見を示した。腎組織像では血清Kが低下したものに内服群と同様の、やや強い変化が認められた。これらの変化は内服群より静注群に強く認められた。

また Fungizone 1 mg/kg 1回静注後 48時間までの経時的観察では、BUN は注射直後から上昇し、9時間後 peak に達し (72 mg/dl)、24時間後もなお 65 mg/dl と高値を示し、48時間でほぼ前値に復し (34 mg/dl)、貧血も注射直後から著明に認められ、48時間後では Ht 39→20%, 血清鉄 222→111  $\mu$ g/dl と鉄欠乏性貧血の所見であつた。

以上の結果から、全身性真菌症を Am-B で治療する際、静注は隔日投与が妥当であり、内服の場合にも、大量長期投与では、静注時と同様、副作用に留意し、慎重な使用が望ましいと考える。

### ㊦-30 抗生物質の腎毒性について

平田 耕造・上田 豊史  
森田一喜朗・百瀬 俊郎  
九州大学医学部泌尿器科

Wistar 系ラットを用い、Dextran および KM の腎尿管上皮細胞内とり込み、および両薬剤併用時の腎障害について実験的研究を行なった。

方法: 実験動物は体重約 200 g の Wistar 系雄性ラット、Dextran は 10% 溶液とし、30 ml/kg を腹腔内に投与し、KM は 200 mg/kg 筋肉内に注射した。薬剤のとり込みは、両薬剤ともに  $^3\text{H}$  標識物質を用いたが、Dextran の平均分子量は約 17,000 であつた。ラットを実験前 48 時間水分制限を加え、両薬剤は同時に投与し、以後 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間に各群 (1 群は 3 匹) を屠殺、腎の光顕および電顕所見をみるとともに、腎ホモジネートを既に発表した方法に従がい、蔗糖密度勾配法により分画し、各画分の  $^3\text{H}$  濃度を液体シンチレーション・カウンターで測定し、同時に acid phosphatase,  $\beta$ -glucuronidase の濃度も測定した。

結果: 併用投与群では、時間の経過とともに、いずれも BUN 値の上昇を示し、組織所見も、尿管上皮細胞の空胞形成が著明であつた。電顕的には、この空胞は種々の形を示し、acid phosphatase の染色では、陽性のものも、陰性のものも存在することを確認した。この際、KM, Dextran の濃度は lysosome 分画に多く集り、単独投与よりも、併用時の場合が、3 時間では、はるかに高濃度であつたが、24 時間になると、lysosome 分画での濃度は、単独、併用、ともに等しくなり、しかも細胞分画での低比重画分に移行していた。このことは併用

3時間後に、高濃度に薬剤をとり込んだ顆粒が、24時間では、すでに崩壊したか、または極めて破壊され易くなっていることを示す。Marker enzyme として使用した両酵素については、 $\beta$ -glucuronidase の動きは  $^3\text{H}$  の動きと、よく一致したが、acid phosphatase ではかなり特異な pattern が認められた。

腎尿細管上皮細胞では Dextran および KM は、lyso-some 分画にとり込まれ、そこで何等かの処理をうけるものであろう。また、この両者の併用により、薬剤の血中濃度、および腎内とり込みは増加しているが、これは腎における薬剤の処理過程に、早期に障害が起るためであり、その際薬剤をとり込んだ顆粒は破壊され易くなっていると思われる。

### ㊦-31 尿路感染症の研究

森 邦 義  
癌研附属病院細菌  
堀内満水雄  
同 泌尿器科

尿路感染症には単純性膀胱から尿路通過障害に附随した難治膀胱炎故に上部尿路感染と癌性疾患などの合併症による場合など複雑多様のものがある。

また近年の抗生剤の進歩に伴ない治癒が容易になる反面、起炎菌による薬剤耐性獲得、菌交代現象などの問題と適切な治療を逸かれ慢性尿路感染の誘因となる。従がつて治療に際しても起炎菌、薬剤耐性、感染誘因などの把握が重要である。

今回われわれは当院泌尿器科における1カ年間で尿路感染が疑われる症例73について検討を行なった。

検査方法は採尿では中間尿、留置カテーテル、導尿でまた菌分離同定法については日常検査方法に基づいた。

染菌数測定法および薬剤感受性試験法は、希釈法また Disc 法を用いた。

検査の実施回数については一般の生化学、一般症状、尿所見などを参照した。その他は、原疾患および主合併症、手術方法、カテーテルスミス、放射線治療の有無を検べた。

#### 成績

外来症例31で、男女別では女性が多く、年齢構成は40~50歳後で、これは癌性疾患の検診による来院の多いことを示した。

入院症例42では、外来は逆に男性で年齢構成は60歳台が多く、原疾患では膀胱、前立腺、直腸悪性新生物に多く、結石、前立腺肥大症などの良性疾患が僅かであった。

これらの感染誘因は、尿路通過障害、カテーテルスミス、放射線照射例が主であった。

次に起炎菌による外、入院の比較では、外来では *E. coli* が半数であるが、入院では *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* および *Staphylococcus* の検出が多く菌交代現象として *Candida*, *Corynebacterium*, 嫌気性菌も認められた。

混合菌種では外来では31例、入院では28症例でその内訳は3種6.0%、2種混合37.9%と入院では多く、特に *Neisseria*, *E. coli*, *Streptococcus* による場合が目立った。

薬剤別耐性分布で *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* では入院、外来ではその分布は広いが入院での *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* では多剤耐性の傾向を示した。

*E. coli* 70株での病巣由来株、尿由来株によるMICで25mcg/mlを耐性限界とすると病巣由来株ではTC, SM, CM, CERに対してKMの感性が目立ち、尿由来株ではTC, CM, SM, CLで、これらは治療に際して使用抗生剤の影響による結果と考える。

以上の成績を総括しその感染誘因と菌感染について解明し得た。

### ㊦-32 当院における尿路感染症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  
大阪大学第一内科  
清水洋子・丸谷和子  
大槻みさ子・古座谷由美  
同 中検

われわれは、昭和37年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43年から昭和44年の1年間の成績から、昨年と同じく検出菌をグラム陰性桿菌および陽性球桿菌に大別し、各々について入院・外来別検討を行なった。新しい試みとして頻回培養例23例を第一内科病棟入院例から抽出して、この影響を観察した。

#### 材料および方法

昭和43年12月から昭和44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 4,158 件, このうち無菌例 769 件, 総検出菌数は 4,231 であつた。培養提出件数の飛躍的増加は, 尿路感染への関心の高まりを示すが, colony counts 不明例が多くさらに注意の喚起が必要であろう。分離菌種大別では, 入院で G(-) 桿菌が 59.1% と G(+) 球, 桿菌の 40.9% と上まわり, 外来では 36.9%, 63.1% を示し, 従来の報告と変わりが無い。Colony counts 別には入院, 外来ともに  $10^6/ml$  以上の細菌尿例は 80% 以上が G(-) 桿菌で, 特に入院では 90% に近い。G(-) 桿菌に限り年度別検出率を示すと, *E. coli*, *Klebsiella* は大差なく *Proteus* の減少が目立つ。また *Pseudomonas* は昭和 37 年の 2 倍以上の検出率を示している。G(-) 桿菌の colony counts 別集計は, 入院では *Proteus* の減少, *Pseudomonas* の増加を特長とし, *E. coli*, *Klebsiella* はほとんど変化を示さない。いつぼう外来では, 昨年述べた入院類似傾向は消失し, *E. coli* が圧倒的に多い従来の pattern を示している。G(+) 球, 桿菌では *Staphylococcus epidermidis* が入院例の  $10^6/ml$  以上を除いて大半を占める。*Streptococcus faecalis* の検出率は固定化し, 入院例の  $10^6/ml$  以上で高率を示し, 他は colony counts の減少とともに検出率が低下している。*Staphylococcus aureus* は検出率激減し入院・外来とも 2% 以下であつた。上記期間での第一内科病棟入院例中尿頻回培養例(定義: 1 月以上の入院, 月 5 回以上の培養提出あつた例) 23 例の成績では, 回を追う毎に無菌例は減少し, 頻回培養 group では菌汚染が広がっている。また検出菌合計もほとんど変化を示さず, 入院治療の効果は見られない。病棟全体の成績と比較すると G(-), G(+) は半ばしているが, 明らかな細菌尿の大部分は G(-) 桿菌であり, これが頻回培養例に由来している。病棟全体と頻回培養例の total とを比較すると提出件数は後者が前者の 70% に近く,  $10^6/ml$  以上,  $10^4 \sim 10^6/ml$  の例も大略これに比例している。すなわち, このような集計におよぼす頻回培養例の影響は単に提出件数の増加のみであり, 菌検出率にはほとんど影響を与えていないと考えられる。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, これの予防, 治療に役立てたいと考えている。

### ㊦-33 尿路感染症に対する化学療法剤の臨床効果とその尿中薬剤抗菌力

西村洋司・河田幸道  
東大分院泌尿器科

急性単純性膀胱炎 47 例に常用抗菌剤を無作為に投与

し, 8 日目に臨床効果を判定し, 同時に薬剤内服後約 3 時間の尿について, 初診時分離菌に対する抗菌力を測定し, 抗菌力を尿稀釈倍数で表わした。

#### 成績

1) 無効例は 4 例であり, いづれも尿中薬剤抗菌力は認められないか, または非常に低い。

2) 有効例を尿中薬剤抗菌力と分離菌薬剤感受性にしたがつて, A, B, C, D の 4 群に分別すると, B, C, D 群が占める割合は 23 例 (57.5%) である。すなわち, 分離菌の MIC が高く, 且つ尿中抗菌剤の効果に期待する症例, もしくは自然治癒傾向の強い症例が多い。これは一般感染症の場合と異なり, 尿路感染症の特殊性の 1 つと言えよう。

3) 再発例のすべては今回の効果判定にしたがえば, 自然治癒例と判定された症例であり, しかも自然治癒例の半数を占めた。

このことから, 自然治癒と判定された症例について, 再発ないし再感染に対する化学療法の検討が必要であろう。

### ㊦-34 尿路感染症に対する尿中抗菌性物質の意義について (第 3 報)

高安久雄・足立卓三  
東京大学泌尿器科

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ものは少ない。

Sulfamethazol については, 既に 1966 年当教室の西村が成犬の正常およびエーテルを起炎剤とした炎症性膀胱を用いて報告し, 演者も第 56 回日泌総会, 第 17 回化療総会で膀胱内注入抗生物質溶液の種類 (TC, CL, SM), 濃度 (100 mcg/ml, 100 mcg/ml), pH (5.2, 7.0) と犬膀胱の吸収態度について報告した。

今回は, 膀胱内注入薬液の量, 滲透圧をとりあげ, さらに両側尿管瘻を, 設置した実験群に設置しない実験群に対して抗生物質の全身的投与を行ない, 両群における膀胱組織内濃度を比較検討し, 尿中からの移行薬剤濃度を推測することによつて, 尿路感染症の化学療法における尿中の薬剤濃度のもつ意義について考察を加えた。

(1) 犬膀胱内に Streptomycin 100 mcg/ml 溶液を 30 ml, 120 ml 注入: 正常膀胱群では 30 ml 注入群, 120 ml 注入群ともに膀胱組織に移行濃度は各 1 例に痕跡的に認められたが, 炎症性膀胱群では 120 ml 注入群がはるかに高い値を示した。尿中への移行は正常膀胱で各 1 例, 炎症性膀胱で各 2 例にみられた。

(2) Tetracycline 1,000 mcg/ml 溶液 (100 mOsm/

kgH<sub>2</sub>O, 700 mOsm/kgH<sub>2</sub>O) 注入: 100 mOsm/kgH<sub>2</sub>O 溶液注入群, 700 mOsm/kgH<sub>2</sub>O 溶液注入群にもほぼ同様の結果であり, その尿中への移行とともに, 膀胱内注入薬液の滲透圧による影響を意味づける差は認められなかつた。

(3) Tetracycline 50 mg/kg を経静脈的に投与した場合, 犬膀胱組織内薬剤分布:

a) 尿管瘻設置群では正常膀胱組織内薬剤分布はたんに膀胱内に薬剤を注入した場合と異なり, 粘膜および粘膜下組織と全層とで, ほとんど膀胱組織内濃度の差はなく, むしろ逆の傾向がみられた。いつぼう, 炎症性膀胱群では正常膀胱群と比較すると, 全層ではほとんど同じであるのに粘膜および粘膜下組織でははるかに高い値を示した。

b) 尿管瘻非設置群では, 正常および炎症性膀胱群ともに粘膜および粘膜下組織内薬剤濃度が膀胱全層のそれよりも高く, 特に炎症性膀胱群が高いが, 本実験結果からみると, 一般に全身的に投与された抗生物質の膀胱組織内濃度のうち, 正常膀胱で 10~20%, 炎症性膀胱で 30~40% が尿中から移行によるものと言えよう。

したがって, 尿路感染症, 特に膀胱炎に対する化学療法には尿中高濃度の薬剤がより有効であると考えらる。

### ㊦-35 尿路感染症における AB-PC と Dicloxacillin 併用療法の検討

荒木 徹・近藤捷嘉・新島端夫  
岡山大学泌尿器科

AB-PC とペニシラーゼの阻害剤である MDI-PC の併用効果を検討した。

#### (1) 実験的検討

1 濃度 Disk 法で, AB-PC に耐性を示す 15 菌株を尿路感染症から分離し, ㊦ AB-PC, ㊧ MDI-PC, および, ㊨ 両剤等量混合した場合の MIC を測定すると, *Pseudomonas aerug.* 4 株, *Klebsiella* 1 株, *E. coli* 1 株には㊨の場合各々軽度の相加作用がみられたが, *E. coli* 5 株と *Proteus* では㊦に等しいか, または却つて㊦より低下した。黄色ブドウ球菌では 2 株共㊦の 100 mcg/ml から 3.12 へ, 50 mcg/ml から 1.56 mcg/ml へと著明な相乗作用がみられた。

また, 臨床分離の *E. coli* (MIC が ㊦ 200 mcg/ml, ㊧ 100 mcg/ml) を用いて, HI ブイヨン培地で, 両剤各々 100 mcg/ml の濃度で, ①同時投与, ②MDI-PC 投与 30 分後 AB-PC 投与, ③同 2 時間後 AB-PC 投与の 3 種をその増菌曲線で比較すると, AB-PC, MDI-PC, 各々 200 mcg/ml 単独投与の場合も含めて, ③が

最もよく効果をあげた。このことから, 臨床投与する場合, 6~8 時毎投与すること, MDI-PC が空腹時によく吸収されることと併せて, 同時投与よりも, MDI-PC を空腹時に内服した後, ある程度時間をおいて AB-PC を内服するのが効果的と考えられる。

#### (2) 臨床的検討

急性: 慢性の腎盂炎および膀胱炎 22 例 (I 群), 慢性前立腺炎および尿道炎 6 例 (II 群) に併用投与を行なった。4 例に非同時, 24 例に同時投与で, 両剤各々 0.75~1.5 g ずつ平均 10 日間内服させた。結果は, I 群 22 例中, 著効 4 例, 有効 11 例, 無効 7 例, また II 群 6 例中, 有効 2 例, 無効 4 例で, AB-PC 単独投与群より効果的であつた。

また, これら症例の尿および前立腺, 尿道分泌物からの分離菌 30 株 (うち 16 株が *E. coli*) の 1 濃度 Disk による AB-PC 感受性は, (卅)(卅) と (+)(-) とが半々であつた。これを Gram(-) 桿菌と同 (+) 球菌に分けてその AB-PC 感受性と臨床効果の相関をみた。前者では, かなりの相関がある外に, 耐性菌でも半数に効果がみられた。

併用群と AB-PC 単独投与例を比較すると, 前者が有効とみえる結果になつたが, 抗生剤の量からいうと, 前者は後者のほぼ倍量を使用しているため, 併用よりも, AB-PC 単独を倍量投与した場合のほうがより効果的であるかも知れず, この点, 今後, さらに検討をすすめたい。

また, 両剤の非同時投与と同時投与との比較は症例数が少ないため出来なかつたが, 非同時投与のほうが効果をあげた症例を報告した。

### ㊦-36 Aminobenzyl-penicillin, Methylphenylisoxasolyl-penicillin 合剤の臨床的分離定量法と尿路感染症への応用

薬師寺道則・樋口正士  
江藤耕作・重松 俊  
久留米大学泌尿器科

AB-PC と MPI-PC 合剤を人に応用し, 薄層クロマトグラフィー法および生物学的測定法により血中・尿中濃度および尿中回収率を測定, これを比較検討するとともに AB-PC, MPI-PC 合剤を尿路感染症に応用し, その使用経験を述べる。

血中濃度: AB-PC は投与後 1 時間で最高値 4.59 mcg/ml を示し 6 時間まで持続 MPI-PC は 30 分後に最高値 2.32 mcg/ml を示し, 6 時間後の血中濃度 0 とかな

りの差を示した。

尿中濃度：AB-PC は 1~3 時間で最高値 525 mcg/ml, MPI-PC は 1 時間以内で最高値 495 mcg/ml を示し、その排泄時間に差を認めた。

尿中回収率：AB-PC 19.9%, MPI-PC 19.7% とほとんど差を認めていない。

この合剤を当科外来、入院患者の尿路感染症 21 例に応用、著効 5、有効 9、無効 7 例という結果を得た。起炎菌別には、*E. coli* 10 株中、著効 1、有効 4、無効 5 (50%), *Proteus vulgaris* 5 株中、著効 1、有効 4 (100%), *Staph. aureus* 8 株中、著効 1、有効 6、無効 1 (87.5%) 等であつた。

炎症別にみると、急性炎症 7 例中、著効 3、有効 4 (100%), 慢性炎症 14 例中、著効 2、有効 5、無効 7 (50%)。

また、単純性炎症および複雑性炎症別にみると、前者 8 例中、著効 3、有効 5 (100%), 後者 13 例中、著効 2、有効 4、無効 7 (46.1%) であつた。

なお副作用はほとんど認めなかつた。

### ㊦-37 慢性尿路感染症を対象とした薬効判定 (NA と CL の併用投与治験)

西浦常雄・劉 自覚  
岐阜大学泌尿器科  
上野一恵・二宮敬宇  
同 微生物

われわれは従来、薬剤の治験は、なるべく均一な対象群をとという意味で、主として急性膀胱炎について行なってきたが、今回は、慢性尿路感染症を対象とすることを検討してみた。この方法で、実験的に有用とされている Nalidixic Acid (NA) と Colistin (CL) の併用を、臨床的に 19 例について検討してみた。なお CL は Colistin methate 内服とした。

慢性尿路感染症は各症例によって病態が著しく変つているので、その治癒効果を一率に比較することは困難であるが、薬剤が有効か無効かの判定は、特別な場合を除いて可能と思われた。なお今回の治験では、NA と CL の併用効果を臨床的に確認することも否定することもできなかった。

### ㊦-38 尿路感染症に対するカネンドマイシンの応用

斎藤 功  
青梅市立病院泌尿器科

カネンドマイシン (Aminodeoxykanamycin) を単純性急性膀胱炎 29 例に使用した。

投与方法は初回 400 mg、筋注 24 時間後、自覚症状、尿中白血球、細菌、等の所見から必要なものには、更に 200 mg の筋注追加を行なつた。

(1) 400 mg 筋注 1 回のみで 29 例中、13 例が著効 (完治)、10 例が有効と計 23 例 (79.3%) に効果を認めた。

(2) 400 mg 筋注 24 時間後、何らかの所見が残る者 10 例、無効 6 例の計 16 例に更に、200 mg の筋注を追加し、有効 10 例より 8 例が著効に、無効 6 例中 1 例が有効にと改善された。

(3) (1), (2) からカネンドマイシン 400~600 mg 投与で 29 例中、21 例が著効、3 例有効の計 24 例 82.8% の有効率を得た。

(4) 分離菌別効果は大腸菌を始め各菌とも、広く効果を得ている。

(5) カナマイシン感受性とカネンドマイシン臨床効果は、カナマイシン (+)~(-) の感性の低い症例にも有効であり、このことは SM についても同じであつた。

(6) カナマイシンとカネンドマイシンの感受性相関をみると 12 株のグラム陰性桿菌で交叉耐性を示しており、また 11 株のグラム陽性球菌でも同じ結果を得た。

(7) 副作用は 29 例に 1 例も認めなかつた。

【質問】 小林章男 (千葉大中検)  
再発については、どのように検討したか。

【答】 斎藤 功 (青梅病院泌尿科)

24 時間後に全例尿検を施行 (効果判定)、その後 3~7 日以内に尿の再検を施行している (再発を知るため)。

### ㊦-39 泌尿器科感染症に対するリファンピシンの治験

市川篤二・中野 巖  
広川 勲・加納勝利  
国立東一病院

過去約 1 年間に尿路結核 9 例を含む尿路感染症 86 例に RFP を使用して効果を認めた。投与方法：結核については 1 日量 450 mg 分 3、食前内服とし、一般感染症についてはこのほか就寝前の 1 回を加えて 1 日量 600 mg

を投与した。淋病については1日1回900mg内服のものが多かった。女子急性膀胱炎38例中1例は悪心嘔吐のため内服不能のものあり、一時効の2例あり、その他は全例に有効であった。腎盂腎炎、合併症を有するものや慢性のものでは効果が劣る。MICが0.025 $\gamma$ の *Staph. epid.* による腎盂腎炎は一時軽快後再発時MICが100 $\gamma$  になっていた。

男子尿路感染症についても慢性のもの、合併症を有するものでは効果がやや劣る。このうち一時有効例3例あり、男子の急性淋病では1,200mg分4内服よりも、900mg1日1回内服のほうが勝っていた。一般尿路感染症を総括すると急性症61例中51例に有効、慢性症16例中10例に有効で、両者併せて77例中61例(79.4%)に有効であった。

結核の9例中1例では悪心嘔吐のため使用不能、1例ではRFP内服中にもかかわらず大腸菌性膀胱炎を併発した。その他3例に著効、2例に有効、1例は一時的効で再発した。無効1例でこの例では蕁麻疹を起している。副作用としてそのほか胸部重圧感、胃部不快感を訴えたもの各1例があり、総計6例(6.9%)に副作用を認めた。

なお一時効のものは再発時MICの急激な上昇が認められ、耐性菌の急速な出現が考えられる。

〔質問〕 石神襄次(神大泌)

腎結核に投与したばあい、投与前後において腎盂X線像上に変化があったか。

〔答〕 中野 巖(国立東一病院)

1年間経過を観察した結核例では、腎盂の形体が正常に近くなっているのを認めた。

## ㊤-40 Rifampicin による急性淋病の治療

小野田洋一・岡崎 識 嗣  
都立台東病院

Rifampicin は *in vitro* でグラム陰性菌、グラム陽性菌、および結核菌に強い抗菌力を示して次代の抗結核剤として登場してきたが、*Neisseria* 属、ことに淋菌に優れた抗菌力を持ち、1回の投与だけでも淋病を治癒させることができる“性病にもふさわしい抗生物質”として注目されてきた。

性病、ことに淋病の病源は衛生知識が低く、性病に無関心な難民、浮労者、娼婦やフーテンなどに潜み、仕事や勤務に束縛された労務者や兵士なども一役買っているため、1回の治療でこの病気を治癒させる薬剤の出現が望まれていた。

これに応じて、淋病の治療は、ペニシリンの注射の他に、抗生物質の2g1回投与法というのが試みられ、内服ではペニシリン、アンピシリン、テトラサイクリン、クロマイ、注射ではCER、KMなどが試用されている。

Rifampicin についても1回900mgの投与でMIGLIANOは17例全例を3~10日の検査結果治癒と認め、RANTUCCIOは96例中92例、95.9%の治癒率、COMPAは27例中22例、81.5%、CALIFANOも同程度に、FUGAは600mgで90%前後の治癒率とされており、WILLCOXは103例中10例の失敗例を見たが900mg1回投与で88.8%の治癒率があつたと報告している。

われわれは26例の急性淋病患者(男18、女8)に900mgのRAMPを空腹時に1回投与しただけでは18例、69.2%にしか治癒率を認めなかつた。失敗8例については再発が2日目に2例、3日目に2例、4日目に1例、5日目に2例、7日目に1例とあつた。再発の8例中4例にはさらに2日間連続900mgの1回投与を行なつたところ、いずれも再発をみず治癒した。

1回投与後なお淋病後尿道炎を残していた3例に、3日後にさらに1回投与したところ、これらは全例とも治癒した。

投与翌日は軽快し、次の日に再び排膿と淋菌が認められた1例があり、隔日に3回投与する結果となつたが、この症例はRifampicinでは治癒しなかつた。

900mgを2日間連続投与した30例はいずれもこれだけで完全に治癒しているもので、100%の治癒率といふことができた。

投与期間が短いために、特に目立つた副作用は見られなかつたが、強いていえば胃部不快感を訴えたものが数例あつた。しかし、すぐに自然に消退しているので副作用とはいえない状態であつた。

このような投与法で淋病の治癒をさせることができるのは、治療上画期的なことであり、防疫上からも喜ばしいことである。さらに研究を進めるならば、1回投与で100%治癒をさせる方法があることと思ひ、発表した。

〔質問〕 石神襄次(神大泌)

1. 1回投与の治癒率を向上させる具体的方法は。  
2. われわれも急性尿道炎淋に使用し治療効果は充分に認められたが、効果発現に要する時間はPC-Gに比しやや遅い傾向を認めているが。

〔答〕 小野田洋一(台東病院)

1. ①カナマイシンなどとの併用、②服用量の増量、の2法を検討中。  
2. そのとおりで、24時間後にも認められることが



ある。

### ㊤-41 尿路感染症における Carbenicillin の使用経験

柿崎 勉・村田 仁・横溝圭治  
小平 潔・白勢克彦・大橋秀世  
渡辺節男・会田靖夫・柳沢 温  
内山俊介

信州大学泌尿器科  
加藤 隆 司  
甲府市立病院泌尿器科

Carbenicillin は緑膿菌ならびに *Proteus* 属に有効な抗生物質として、すでに多数の臨床例の報告が見られるが、われわれも尿路感染症時に慢性感染症に使用した経験例を報告するとともに、尿路感染症から分離したグラム陰性桿菌の薬剤感受性を検査したので報告する。

臨床例はすべて基礎疾患を有する慢性尿路感染症で、*Pseudomonas* による感染症 4 例、*E. coli* 感染症 2 例、*Proteus* 感染症 1 例、*Klebsiella* 感染症 2 例、*Rettingerella* 感染症 2 例、*Providencia* 感染症 1 例の計 12 例で、*Pseudomonas* 感染症の 4 例中有効例は 2 例で、この 1 例は MIC > 400  $\gamma$ /ml の耐性菌であり、1 例は MIC 50  $\gamma$ /ml であった。*Proteus* および *Providencia* 感染例はともに MIC > 400  $\gamma$ /ml の耐性株であったが臨床効果が認められた。*Klebsiella* 感染の 2 例はともに MIC > 400  $\gamma$ /ml の耐性株であったが 1 例は全く菌の消失をみている。*Rettingerella* 感染例の 2 例とも有効であり、この菌に対する MIC は 3,125  $\gamma$ /ml と 1.56  $\gamma$ /ml であった。臨床効果は以上のように比較的良好であった。

尿路感染症から分離したグラム陰性桿菌に対する CB-PC のプレート希釈法による感受性検査の結果と、Aminobenzylpenicillin との交叉耐性の有無に関する検査結果では、*E. coli* 26 株中 CB-PC の MIC > 400  $\gamma$ /ml の耐性株は 7 株あり、その他の菌株は MIC 12.5  $\gamma$ /ml : 7 株、MIC 6.25  $\gamma$ /ml : 7 株、MIC 3.125  $\gamma$ /ml : 1 株、MIC 1.562  $\gamma$ /ml : 1 株で感受性が 73.1% に認められ、AB-PC との交叉耐性が存在した。*Klebsiella* 10 株は全株とも MIC > 400  $\gamma$ /ml ですべて耐性であった。*Enterobacter* 4 株中 3 株が MIC > 400  $\gamma$ /ml の耐性株で AB-PC との交叉耐性が認められた。*Proteus* 10 株中 MIC 100  $\gamma$ /ml のものが 1 株あり、他は MIC 1.562  $\gamma$ /ml : 3 株、MIC 0.781  $\gamma$ /ml : 4 株と良好な感受性を示しており AB-PC との交叉耐性の存在するものもあつた。*Morganella* 10 株中 MIC > 400  $\gamma$ /ml のもの 3 株あり、この菌の耐性は 50% に認められたが、AB-PC との交

叉耐性は存在しなかつた。*Rettingerella* 7 株中耐性を示したものの 1 例のみで良好な感受性を示し AB-PC との交叉耐性は存在しなかつた。*Pseudomonas* 14 株中 MIC > 400  $\gamma$ /ml : 1 株、200  $\gamma$ /ml : 2 株、100  $\gamma$ /ml : 1 株、50  $\gamma$ /ml : 2 株、25  $\gamma$ /ml : 6 株、12.5  $\gamma$ /ml : 2 株で 25  $\gamma$ /ml にその peak が認められ比較的良好な感受性を示していた。

### ㊤-42 膀胱炎の治療について

坂本日朗・角田和之  
大井好忠・岡元健一郎  
鹿児島大学泌尿器科

1962 年から 1969 年までの尿路感染症から分離された細菌の年次的変動についてのべ、Simple cystitis では *Escherichia* が 47.5% に分離されたが、少数ながら *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* が検出された。Complicated cystitis では *Proteus*, *Paracoli* の分離頻度が高く、1967 年以降 *Pseudomonas* の増加が目立つ。*Escherichia* の薬剤感受性は Simple cystitis, Complicated cystitis から分離されたもの、一般尿路感染症から分離されたもの間に大差なく、GM, PL-B, CL, KM, FS に 90% 以上の感受性があつた。Complicated cystitis から分離された *Paracoli* group の諸菌は、*Escherichia* よりは感受性が低下しているが GM, PL-B, CL, KM, H に感受性がある。Complicated cystitis から分離された *Proteus* は、GM, H, KM に感受性がみられた。*Pseudomonas* は GM, PL-B, CL の 3 剤に 85% 以上の感受性をしめしたのみであつた。各種抗菌薬剤を投与したもののうち、充分 follow up 出来た 96 例の simple cystitis では、尿中細菌、尿中白血球、膀胱鏡所見、自覚症状を示標に 5 日目に治療効果を検討した。AB-PC+MIC-PC, Thiophenicol, ND, AB-PC, GM は 100% の著効率であり、著効を呈した平均日数は 2.8~3.5 日であつた。Cepharosporin, Nitrofurane, TC 系薬剤でも 70% 以上の著効が得られたが、サルファ剤の治療成績ははるかに劣つた。サルファ剤、PL-B の膀胱内注入療法の成績はそれぞれ 46.2%, 60% であり、Simple cystitis では全身投与の有効なことがわかつた。Complicated cystitis では全身投与では、尿中細菌数が  $10^8$  org/ml 以下に減少または消失したものを有効とした。GM, KDM, Cephalosporin を除き他剤の有効率は 50% に過ぎず、細菌消失ないし減少日数も遷延した。KM, PL-B の膀胱内注入療法も 20%, 69.2% にとどまり、決して満足出来るものではなかつた。

### ㊤-43 急性膀胱炎を対象とした CEX の 薬効判定

西浦常雄・田村公一・劉 自覚

磯貝和俊・波多野紘一

岐阜大学泌尿器科

上野一恵・二宮敬宇

岐阜大学微生物

尿路感染症の中で最も均一な病像を呈すると思われる急性単純性膀胱炎を対象として、採尿方法、尿沈渣作成方法、表現方法、所見検討項目等の検討方法を詳細にわたって一定にし、Cephalexin (CEX) と Placebo (乳糖) との Double-Blind 法で臨床効果を検討した。効果判定基準は高安らの試案に準じた。投薬は 1 日 2g、分 4 で、3 日間効果判定した。CEX 群では 9 例中 8 例 (88%) 有効で、Placebo 群は 9 例中 3 例 (33%) 有効となり、推計学的に 5% の有意水準で有意の差と認められた。当治験における臨床分離株の菌種は、*E. coli* が最も多く、MIC はほとんどが 12.5 mcg/ml 以下であった。詳細は泌尿紀要、16 巻 (4 号)、185 頁、昭 45 に発表した。

### ㊤-44-54 一般化学療法の臨床 IV-新薬・眼科

### ㊤-44 耐性菌肺結核患者に対する Rifa- mycin AMP の臨床効果

岡 捨己・今野 淳

大泉耕太郎・林 泉

東北大学抗酸菌病研究所内科

35 名の重症肺結核患者に対して 3 カ月から 12 カ月以上にわたって RFP 1 日 450 mg を経口投与しその臨床効果を観察した。

35 名の 95% が 3 年以上にわたって肺結核として入院加療を受け、すでに 1 次、2 次抗結核剤の投与を行なったにもかかわらず菌陽性を続けている患者群で、全部が多剤耐性菌を有する難治性肺結核患者である。

これらの患者の基本病変は、線維性乾酪型が大半である。35 名のうち空洞を有するものが 33 名で、のべ 52 コの空洞があり、その大きさは大小様々であるが硬化壁空洞が大部分である。

RFP の効果を見ると、胸部 X 線上では例えば 6 カ月間観察した 26 名のうち全陰影の 50~90% が消退したものは 1 名、10~50% 消退したもの 4 名で、21 名は不変である。空洞についてみると、6 カ月観察した有空洞者に 1 名のみがほとんど濃縮しただけで 50% 程度に縮

少したものは 6 名、17 名は不変であった。すなわち、X 線上は余り変化がないようである。

喀痰中の結核菌に対する効果であるが、排菌者 33 名のうち 1 カ月目ですでに陰転したものが 15 名あり、3 カ月目には 22 名が陰転している。6 カ月観察した 21 名についてみると、14 名が陰性を続け、陽性持続 5、再陽転 2 となつて 67% が菌陰転している。初回治療例にも使用したが、これは X 線上も著明改善をみている。RFP に対する耐性獲得は比較的速いといわれているが、33 名中 6 名が 6 カ月で 50~100 r の耐性を獲得している。6 カ月以上たつても菌が陰転しない患者はもはやかなりの耐性を獲得してしまう印象がある。

RFP の副作用についてであるが、従来の報告によれば、著明な副作用は少ないようであるが、われわれの研究所で初回治療その他を加えて 55 名の患者に RFP 450 mg を投与し、2 名に副作用と思われる症例を経験した。

1 例は肝機能障害を来たした例で、昭和 26 年発病の 43 歳男性。急性黄色性肝萎縮症で昏睡状態になつたことがあり、血清肝炎も経験している患者であるが、RFP 450 mg 投与後 2 週間で GOT, GPT が上昇し、RFP 中止により改善した。2 例目はショック状態になつた例で、64 歳の女性。各種薬剤に過敏で、ピリン系、ペニシリン系、カナマイシンの禁忌が判明している。PAS, INH, RFP の併用で開始し 10 日間で全身疼痛があり INH と RFP を中止、3 日後に RFP 450 mg を内服させたところショックになつた。その後 PAS, INH 併用によつても徐々に全身疼痛が出現したので PAS も中止した。EB を用いても極微量で胸部苦悶を訴える患者であるので必ずしも RFP のみに特異的な副作用があるとは断定しにくいと考えている。

〔質問〕 中 沢 進 (昭大儿科)

KFM による Shock 症例の報告は今まで本邦にはみられなかつたので今回の報告は貴重であると思う。その他の結核患者の肝機能検査は行なつたか。

〔答〕 林 泉 (東北大抗酸菌研)

RFP の副作用については 55 名に使用して最長 12 カ月間の治療であつたが、前からアレルギー体質がある 1 名のショック症状を起した患者と、以前に黄色肝萎縮を罹患した患者で GOT, GPT の上昇した 1 例、計 2 例を除いては重要な副作用を示したものはなかつた。

### ㊥-45 Rifampicin に関する基礎的ならびに臨床的検討

五味二郎・青柳昭雄・鳥飼勝隆  
山田幸寛・栗田棟夫

慶応義塾大学内科

満野嘉造

伊豆日赤病院内科

南波明光

川崎市立井田病院内科

Rifampicin に関する基礎的ならびに臨床的検討を行なったので報告する。

1. 血中濃度 Rifampicin 450 mg を経口投与した際の血中濃度の経時的ならびに経日的推移について、Cook 株を用いる鳥居・川上氏の重層法により検討を行なった。平均血中濃度は、1 時間 1.2, 2 時間 1.8, 3 時間 2.6, 6 時間 1.5 mcg/ml であった。連日 450 mg を朝 1 回投与した症例について経日的変化を検討したところ投与開始後 1 週目でやや血中濃度が低下する傾向が見られたが、3~5 週後から開始時と同程度まで回復し、19 週後には、開始時の値以上となつた。

2. 尿中排泄量 Rifampicin を連日投与した場合に、当初濃いブドウ酒色をしていた尿の色調が、経日的にうすくなるとうつたえる患者が多くみられる。そこで尿中排泄量の経日的推移を、生物学的定量法と化学的定量法の両者を用いて比較検討した。2 つの方法による測定値は、必ずしも一致しなかつたが、いずれも投与開始後 1~3 週で、尿中排泄量が一時的低下し以後漸時増加する傾向がみられた。尿 1 ml あたりの Rifampicin 濃度についても同様な傾向がみられた。

3. 尿中 Desacetyl Rifampicin の比率について上記の血中濃度、尿中排泄量の一時的な低下の原因を検討する目的で、尿中の Desacetyl 体の比率の経時的、経日的推移を検討した。すなわち、被検尿に同量のベンゼンを加え振とうして、ベンゼン層中に薬剤を移行させて後、これを濃縮し、TLC により展開、Rifampicin と、Desacetyl Rifampicin のスポットの濃度をデンシトメーターにより測定し Desacetyl 化率を算出した。尿中 Desacetyl 体の占める割合は、個体によりほぼ一定で、経時的にも、経日的にもあまり変動がなく、血中濃度、尿中排泄量の一時的な低下は、他の因子に原因するものと思われた。

4. 血清蛋白との結合率 Human Albumin および Pooled Serum を用いて、Rifampicin, Desacetyl Rifampicin の血清蛋白との結合率を平衡透析法により測

定した。Albumin 4 g/dl の濃度で尚、Rifampicin は 100 mcg/ml で 24.2%, 50 mcg/ml で 27.8%, Desacetyl Rifampicin はそれぞれ 17.4%, 18.5% であった。

5. 臨床成績 各種感染症患者 12 例に Rifampicin 450~900 mg/日を投与して、その臨床効果を検討したところ、10 例に効果を見とめた。副作用としては、食欲不振 1 例、物がピンクに見えるとうつたえたもの 2 例をそれぞれ見とめたが、投与中止後いずれもすみやかに消失した。

〔質問〕 中沢進(昭大児科)

肝臓病に RFM を使用した場合、肝機能障害はみられなかつたか。

〔答〕 山田幸寛(慶大内科)

肝臓病と思われた症例については、投与後 Alkali phosphatase 値の改善はみられたが、GOT, GPT の悪化はみとめられなかつた。

〔質問〕 大久保 澁(関西医大 1 内)

Rifampicin については迅速な耐性獲得が問題であるが、今回の報告例のうち耐性を獲得したために Rifampicin が無効に終つた症例があれば教えられたい。

〔答〕 林 泉(東北大抗酸菌研)

結核菌の RFP に対する耐性菌の出現は 1% 小川培地で 25 r/ml 以上に発育したものを耐性とする治療 3 カ月から出現し、治療期間が長くなると耐性度が高くなり、次第に 100 r/ml 耐性のものが多くなつた。治療 6 カ月過ぎて排菌して感性的ものは 20%、耐性のものは 80% であった。

〔答〕 山田幸寛(慶大内科)

一般感染症に対してはいずれも短期間の投与であるから、とくに耐性上昇のため無効と思われた症例はなかつた。

### ㊥-46 皮膚科領域における Rifampicin (Rifamycin AMP) の効果

村本修敬・栗田諒一・高橋恭子  
九大皮膚科

病巣分離のブドウ球菌 100 株について試験管内抗菌力を見ると、81 株が 0.006 mcg/ml 以下という驚異的な MIC を示した。ただし 3 株に 100 mcg/ml の抵抗株をも証明された。

26 例の皮膚感染症に試用し、有効 15, やや有効 4, 無効 7 例の結果をえた。他の抗生物質との交叉耐性を認めず、ことに TC 耐性菌による感染症にも有効であった。特記すべき副作用はみられなかつた。

### ㊦-47 Vistamycin の臨床的応用

中川圭一・渡辺健太郎  
可都順三郎・笹本和啓  
東京共済病院内科

ビスタマイシンは我が国において研究開発された新しい Aminoglycoside 系の抗生物質である。本剤は既に試験管内および動物実験でグラム陽性ならびに陰性菌に抗菌力を有し、毒性が極めて低いことが明らかにされている。われわれは主として、呼吸器および尿路の感染症 17 例に応用し、若干の基礎的検討を加える機会を得たのでここに報告する。

病巣由来の黄色ブドウ菌 50 株の各種薬剤の MIC をみると本剤はカネドマイシン、カナマイシンにくらべ 2 段階程度劣っている。大腸菌 50 株に対する各種薬剤の MIC はやはりカネドマイシンおよびカナマイシンに比し 1 ないし 2 段階程度劣っているが、ストレプトマイシンよりは優れている。

ビスタマイシン 500 mg 1 回筋注時の血中濃度は 30 分ないし 1 時間でピークに達し、健康成人 5 例の平均値は 37 mcg/ml で時間の経過とともに急速に減少するが、12 時間後でも 0.95 mcg/ml を示していた。また尿中排泄は 12 時間で 5 例の平均回収率は 88.1% であった。

投与量および方法については 1 日 1 g 2 回投与と 1 日 2 g 2 回投与の 2 通りでその期間は 7 日間から長いものは 26 日間に及んだ。治療効果の判定は比較的速やかに臨床症状が改善され、起炎菌の消失をみたもの、および起炎菌が不明なものでも臨床症状が速やかに改善されたものを有効とし、臨床症状が改善されても起炎菌の消失をみないもの、または一時的に起炎菌の消失をみても中止後短時間の中に再出現したものはやや有効、全く改善をみなかったものを無効とした。呼吸器感染症 5 例では 4 例が有効、尿路感染症 11 例では有効 7 例であった。全症例 17 例では有効 12 例、やや有効 3 例、無効 2 例であった。起炎菌は主として *Klebsiella*, *E. coli* であった。*Staphylo. aureus* および *Proteus* が各 1 例に認められたが前者は消失し、後者もまた一時的には消失をみた。副作用としては約半数が注射局所の軽度の疼痛を訴える程度であったが、ただ 1 例は注射後約 4 時間くらい継続する口唇のしびれを訴えたが、投与を中止するまでには至らなかった。腎毒性肝毒性について若干の検討をしたが、尿素窒素および GOT がやや上昇したものが各々 1 例あつたが、逆に低下したのも各々 4 例ずつあり、他の症例においては、すべて変動をみなかった。こ

れから本剤は腎および肝への毒性はほとんどないものと考えられた。また 20 g 以上を使用した 5 症例についてオージオメーターによる聴力検査を施行したが、いずれも異常は認められず総量 48 g の例でもとくに変化はなかった。

以上から投与量については 1 日 2 g のほうが 1 g 投与例よりも有効例が多く、しかし治癒までの期間が短い例が多かつたことから、ごく軽症例では 1 日 1 g 2 回投与でもよいと思われるが、通常は 1 日 2 g 2 回投与が効果を挙げ得る量と考えられた。我々の症例は未だ少数であるが毒性は極めて少ないので本剤はグラム陰性桿菌の呼吸器および尿路感染症に対し有効が薬剤と考えられる。

〔質問〕 中沢進 (昭大児科)

1. Vistamycin の使用量は 30~40 mg/kg としたほうが治療効果が上るか。
2. 以上の使用量を 20 日以上、継続使用して副作用はなかったか。

〔答〕 渡辺健太郎 (東京共済病院)

1. 投与量について、体重 1 kg 当り 30 mg 以上で、平均は 40 mg 程度となる。
2. 投与日数の最長期間は 26 日で、総投与量では 48 g が最大量であるが、聴力その他に副作用は認められなかった。

### ㊦-48 Vistamycin の基礎的研究

大久保 滉・藤本安男  
岡本 緩子・呉 京修  
関西医科大学第一内科

#### 1) 臨床分離菌試験管内感受性

感受性測定は化学療法学会の試案による寒天平板稀釈法によつた。臨床分離のブドウ球菌、クレブシエラ、大腸菌に対する Vistamycin (VSM), Kanamycin (KM), Aminodeoxy-Kanamycin (AKM) の最小発育阻止濃度を比較すると、AKM が最も MIC が低く、ついで KM, VSM の順である。ブドウ球菌について VSM は KM より MIC が 1~2 段階高く、また AKM より 2~3 段階高いが、相互に相関関係があつた。クレブシエラについても VSM は KM, AKM と MIC は交叉し、VSM の MIC は KM と同じであるが、AKM より 1 段階高い。大腸菌についてもほぼ同様の相関関係があつた。

#### 2) VSM のラット臓器内濃度

測定は枯草菌 PCI 219 株を試験菌とする帯培養法を用いた。ラットの 5 倍稀釈臓器エマルジョンに 8 mcg/g 或いは 80 mcg/g となるように VSM を添加し、24 時

間冷蔵庫放置後、エマルジョンの上清を測定、回収実験を行なつたが、ほぼ 40% 以上の回収率であつた。次に 167 mg/kg をラットに筋注し、1 時間、2 時間、8 時間、24 時間後ラットを瀉血死させ、各臓器エマルジョンの濃度を測定、回収率で補正した。KM, AKM と比較すると VSM の臓器内濃度は、KM, AKM と同じタイプで腎と血中濃度が高く、肺>脾>肝である。全体の濃度レベルでは AKM は VSM の約 5 倍であり、KM は最も低く VSM の約 1/2 である。

### 3) 家兎の血中ならびに胆汁中濃度

健康家兎体重 kg 当り 50 mg VSM 静注で胆汁中濃度は血中濃度に比べて低く、KM, SM と同じ傾向であつた。胆汁内回収量は投与量の 0.2% 余で KM, SM とほぼ同じであつた。

### 4) 6 名の健康成人に 500 mg 筋注時の血中濃度

血清溶解標準液を用いる帯培養法では 30 分値が最高(平均 26 mg/ml) で以後比較的速やかに下降し、8 時間後には平均 0.8 mg/ml となる。この VSM 500 mg i. m. 時のピークは KM 500 mg に匹敵し、AKM 200 mg に近い値である。尿中には 8 時間で平均 47.5% が回収された。

以上のように、VSM は体内分布において KM, AKM と類似し菌の感受性もこれらと平行するがやや鈍いという成績を得た。

## ㊦-49 Nitroimidazole 系抗原虫物質に関する研究

青河 寛次・加村 弘幸

神戸中央病院産婦人科

松下 幸子・高田 真弓

同 臨床検査科

河井 寛・山路 邦彦・松山 敏子

近畿母児感染症センター

Ayamycin から出発した Nitroimidazole 誘導体のうち、Metronidazole の合成は、原虫性疾患の治療に一時期を画したもので、全身投与による優れた治療効果により現在広く臨床に供されている。その後、1969 年度の諸国際学会で、同系の Nitrimidazine・Imidazole が相次いで合成発表され注目されている。そこで、われわれは Nitroimidazole 系物質の化学療法剤としての評価を目下比較検討中であり、その基礎研究の一部を以下報告する。

### a) 抗菌作用

Nitroimidazole 系物質 3 者の抗菌スペクトルは、*Trichomonas vaginalis*・*Tr. foetus*・*Endamoeba his-*

*tolytica* に優れた抗菌力を示すが、真菌・好気性のグラム陽・陰性菌には抗菌性をみとめない。しかし、*Peptococcus anaerobus*・*Bacteroides*・*Sphaerophorus* などの嫌気性菌には、有力な抗菌力をみとめる。

*Tr. vaginalis* に対する感受性分布 (20 株) を 48 時間培養でみると、Metronidazole : 0.2~3.12(0.78) mcg/ml, Nitrimidazine : 0.2~6.25(1.56) mcg/ml, Tini-dazole : 0.39~6.25 (1.56) mcg/ml で、Trichomycin : 0.39~6.25 (0.78) u/ml に近い。

*Tr. vaginalis* の増殖曲線に及ぼす Nitrimidazine 添加の影響は、0.05 mcg/ml では対照に近いが、0.2 mcg/ml 濃度では原虫の log phase を延長し、1.56 mcg/ml ではほぼ完全な発育抑制を呈した。

他の諸種抗原虫物質の試験管内抗菌力を比較すると、これら Nitroimidazole 系は Trichomycin と共に有力な薬剤であることが明らかである。

次に、*Trichomonas vaginalis* 接種マウスにおける全身投与効果を、LYNCH らの法により、皮下膿瘍に対する感染防御効果を指標として追求した。Nitroimidazole 系を 100-0.78 mg/kg/日×5 日間内服では、Metronidazole よりも Nitrimidazine・Imidazole が若干すぐれた成績であるが、その PD<sub>100</sub> は 3 者ともに 12.5 mg 量であつた。

### b) 代謝

*Trichomonas vaginalis* suspension の糖質代謝に及ぼす Nitroimidazole 系物質の影響を観察したところ、原虫の glucose 酸化阻害や乳酸産生阻害度は、これら 3 薬剤間に著差はなかつた。

抗原虫物質の体内濃度測定を行なうと、化学的定量法では Nitrimidazine 血中濃度は Metronidazole にほぼひとしいが、いつぼう、生物学的法では 6 時間までは前者がやや高値を示した。

## ㊦-50 5% AKM 結膜下注射に関する研究

葉田野 博・斎藤 武久

高橋 信夫・酒井 文明

東北大学眼科学教室

(主任：桐沢長徳教授)

眼感染症患者から分離した病原性ブドウ球菌に対する AKM の感受性を検討したところ、MIC は 80% が 1.56 mcg/ml 以下であつた。5% AKM 0.5 ml 家兎結注後の前房水内濃度は、1 時間後 22.0 mcg/ml でピークを示し、13 時間後でも 2.5 mcg/ml を示した。眼組織内への移行は、強膜、房水、結膜、外眼筋に高濃度で

あつた。家兎眼を用いた組織検索では、5% AKM 0.5 ml を連日4週間結注した後も生食の対照眼にくらべて変化はなかつた。全眼球炎、角膜膿瘍、硝子体膿瘍等の症例に5% AKM を結注したところ、11例中9例に有効であつた。なお、忌むべき副作用は全く認められなかつた。

本実験においては、5% AKM 結注の重篤な眼感染症に対する有用性を実証したばかりではなく、局所刺激のない場合、眼局所に比較的大量に投与することによる効果を示す点で注目すべきものとする。

### ㊤-51 Cephalosporin 系抗生物質の眼科領域における応用

葉田野 博・斎藤武久・高橋信夫

東北大学眼科

(主任：桐沢長徳 教授)

萱場忠一郎・菅原 準

いわき市立常磐病院

近年、cephalosporin 系抗生物質が次々と登場し、種々の研究会で検討されている。今回われわれは CER, CEG, CEX, CEZ につき眼科領域に於ける応用に関し比較検討し、以下の成績を得た。

(1) 45年度眼科外来を訪れた眼感染症の患者から分離した病原性ブ菌65株に対する感受性分布は、CET, CER, CEZ は0.39 mcg/ml 以下に集中し、CET と CEZ は同じような感受性分布を示した。また CER は0.78 mcg/ml, 12.5 mcg/ml にも感受性の山がある。その他 CEX は3.12 mcg/ml, CEG は12.5 mcg/ml に集中する。

(2) 各薬剤の有効濃度を、病原性ブ菌80%に有効な MIC をもつてすると、CET は0.78 mcg/ml (83.1%), CEZ は3.12 mcg/ml (83.3%), CEX は6.25 mcg/ml (80.3%), CER は12.5 mcg/ml (87.9%), CEG は25 mcg/ml (79.7%) になる。

(3) CER, CEZ の50 mg/kg 筋注による家兎の血清内濃度および房水内濃度では CER が CEZ より高く移行も良好であるが、病原性ブ菌に対する有効濃度は、CER より CEZ のほうが低いので、試みに

有効  $\frac{\text{ピーク時の血清内濃度(人の cross over の場合の)}}{\text{有効濃度}}$

の式で計算すると CER=0.44~0.68, CEZ=1.28~1.31 で病原性ブ菌に対しては CEZ が CER に比し、より有効であろうと推定される。

(4) CER, CEZ を臨床的に使用する際には、特に眼内移行を考えるならば、1回投与量は、1g 以上が必

要である。

(5) 25 mg/0.1 ml の結膜下注射の場合の家兎の房水内移行は、CET, CER, CEZ の3者とも大差なく、いずれの場合も有効濃度以上に達する。

(6) CEX は、投与後の血清内濃度は比較的高いが、その割に房水内濃度が低く、ペニシリン系の抗生物質とその態度が類似している。従がつて臨床的に使用する際には外眼部の感染症に、より有効と思われる。

(7) CEG の投与の場合には、眼内移行も認められるが、生体内での Desacetyl-CEG の抗菌力の確定が困難であるため、眼科領域における CEG の応用については、さらに検討する必要がある。

### ㊤-52 ヘタシリンカリウムの眼科的応用

葉田野 博・前川 暢男

東北大学眼科

萱場忠一郎・菅原 準

いわき市立常磐病院眼科

広範囲 Penicinate である Hetacillin のカリウム塩が、水によく溶け、安定であり、毒性が極めて少ないという報告により、私共も眼科的応用に関して AB-PC と比較しながら検討を行なつてみた。

(1) 眼感染症から分離した病原ブ菌63株に対する Potassium Hetacillin と AB-PC の抗菌力は類似しており、交叉耐性も認められ、感受性の山は0.39 mcg/ml 以下と100~100 mcg/ml 以上の2つで、前者は Potassium Hetacillin 23株, AB-PC 19株, 後者は Potassium Hetacillin 27株, AB-PC 20株であつた。

(2) 家兎に100 mg/kg 経口投与した場合、Potassium Hetacillin は AB-PC よりも血清内濃度および房水内濃度ともやや高い値が得られた。血清内濃度は2時間でピークとなり3.9 mcg/ml, 房水内濃度は3時間でピークとなり0.4 mcg/ml が測定された。眼組織内濃度についても、cross over で Potassium Hetacillin がやや優れている傾向がみられた。

(3) 健康成人2名に500 mg を1回経口投与した場合の血清内濃度は cross over にて Potassium Hetacillin と AB-PC とは大差を認めなかつた。

(4) 眼感染症19例, 感染予防2例に単独使用した成績は、おおむね良好であり、1日1,000 mg 4分服で、5~8日間の投与量では胃腸障害、発疹などの副作用を認めなかつた。

なお症例を重ねて検討中であるが、本剤が、毒性の少ない広範囲スペクトラムを有する合成ペニシリンとして、AB-PC 同様、眼科的にも利用できるものとする。

〔質問〕 大石正夫（新大眼科）

私どもが既に報告した AB-PC 全身投与時の前房内移行の成績では、従来の PC 製剤のうち最もすぐれている。一般に合成 PC の眼内移行は PC-G のそれと比較して如何。

〔答〕 萱場忠一郎（常磐病院）

(1) 今回の AB-PC と Potassium Hetacillin の比較実験では、AB-PC は 0.2 mcg/ml 以上の前房内移行を測定できなかった。同一条件で行なった Potassium Hetacillin のほうは、ピーク値 0.4 mcg/ml が測定された。

(2) 各種合成ペニシリンの前房内移行は PC-G と比較してみて、著差はなかつたようである。良いものでも房血比は macrolide の 1/3 以下程度と思う。

〔追加〕 桐沢長徳（東北大）

PC 系の薬剤は、一般に前房内移行は不良のものが多く。新大では AB-PC の前房移行がよいとのことであるが、前回 Rifamycin の前房内移行に関しては東北大、熊大の成績と新大のそれが反対であつたこともある。従がつて測定技術および方法についても検討を要することがあるかもしれぬ。

### ㊦-53 Ribostamycin (Vistamycin) の 眼科的応用に関する研究

三国政吉・大石正夫・周田茂雄  
今井正雄・中枝武豊・高橋篁子  
新潟大学眼科

水溶性塩基性新抗生物質 Vistamycin の眼科領域における使用に関し、基礎実験および臨床実験を行ない、以下の成績を得た。

1) 教室保存の眼感染症の主な起炎菌 8 菌種 34 株に対する本剤の最小発育阻止濃度は、*KOCH-WEBKS bacillus* 3.13~6.25 mcg/ml, *MORAX-AXENFELD diplobac.* 0.39~0.78 mcg/ml, *Dipl. pneumoniae* 3.13~25 mcg/ml, *C. diphtheriae* 0.39~0.78 mcg/ml, *N. gonorrhoeae* 0.1 mcg/ml, *Streptococcus* 12.5~50 mcg/ml, *Staph. aur.* 1.6~6.25 mcg/ml, *Ps. aeruginosa* >100 mcg/ml であつた。

2) 臨床分離のブドウ球菌の感受性は 1.56~>100 mcg/ml に分布し、分布の山は 6.25 mcg/ml で 62% がこれを占めている。同時に検査した Kanamycin より 1 段階ほど感受性の低い成績である。

3) ブドウ球菌において、Kanamycin との間に交叉耐性がみられた。

4) 健康成人における血中濃度は、500 mg 筋注では、

ピークは 1 時間後で 48.0 mcg/ml, 12 時間後も 0.2 mcg/ml, また 1,000 mg 筋注では、ピークはやはり 1 時間後で 55.8 mcg/ml, 12 時間後も 2.8 mcg/ml と測定可能であつた。

5) 家兎眼を用いて本剤の眼内移行について実験した成績は、0.5% 5 分毎 5 回点眼では、ピークは 2 時間後 7.9 mcg/ml で、6 時間後も測定可能であつた。また 2 mg 結膜下注射では、ピークは 30 分後 26.0 mcg/ml, 6 時間後は 0.9 mcg/ml であつた。50 mg/kg 筋注では、1 時間後 17.6 mcg/ml で 6 時間まで非常に緩やかに低下している。同時に測定した血中濃度では、30 分後 108 mcg/ml のピーク値が得られた。前房水内濃度のピークにおける房水・血清比は 16.9% である。眼内移行を Kanamycin と比較すると、Vistamycin のほうがやすすぐれている。

6) 臨床実験は、外麦粒腫 5 例、内麦粒腫 3 例、慢性涙囊炎 1 例、急性涙囊炎 1 例、角膜浸潤 1 例、角膜潰瘍 2 例、全眼球炎 1 例および術後感染予防 10 例の計 24 例に対し行なつた。注射量は、成人には 1 回 0.5~1.0 g, 1 日 1~2 回筋注、小児および乳児には 1 回 0.25~0.5 g, 1 日 1~3 回用いた。総量 2.0~14.0 g 用いて、著効 3 例、有効 18 例、やや効 1 例、無効 2 例で有効率は 87.5% であつた。

7) 使用 24 例中、副作用は 1 例にもみられなかつた。

### ㊦-54 化膿性ブドウ膜炎の諸種抗生物質 の効果に関する研究

三国政吉・大石正夫・周田茂雄  
今井正雄・高橋篁子・中枝武豊  
新潟大学眼科教室

実験的内眼部化膿症に対する化療効果は、投与薬剤、投与方法、および治療開始時期によつて左右されるものであるが、眼の特殊性として眼内移行の良否が重要な因子となる。そこで現在までに出現して来ている抗生剤のうち、眼内移行の良好なものと、不良なもの 2, 3 を用いて、以上の点について、化療効果を比較検討してみた。

実験方法

体重 2~2.5 kg の成熟家兎を用い、*Staph. aur.* 209 P 株 (MIC PC : 0.25 u/ml, TC : 0.4 mcg/ml, KM : 1.25 mcg/ml, LCM : 0.25 mcg/ml) による  $10^9$  ブイヨン菌液を前房内に接種して化膿性ブドウ膜炎を発症させた。薬剤は PC, TC, KM, LCM を用いた。菌接種後から治療開始までの時間を 1 時間後、3 時間後、12 時間

後の各群に分け、これらに点眼、結膜下注射、および筋注を行なった。臨床的観察法として、白血球数、血沈値の変動、前眼部病変指数の変化をみた。

#### 実験成績

白血球、血沈値の変動については、個体差によるバラツキが著しく炎症眼における白血球数の増多、血沈値の亢進の傾向は著明に認められなかつた。従がつて化療効果の判定には専ら前眼部病変指数によつて示した。

#### 1) 治療開始時間別の治療効果

点眼、結注、筋注いずれに於いても治療開始時間が早いほうが化療効果がすぐれている。

#### 2) 投与方法別の治療効果

PC 治療群では筋注が最も良く、結注、点眼はほぼ似たような効果である。

TC 治療群では、筋注、結注が似たような効果を示し、点眼では治療効果はほとんど認められなかつた。

KM 治療群では結注が最も良く、筋注、点眼はこれにやや劣つて両者ほぼ同様の効果を示した。

LCM 治療群は、筋注が最も良く、次いで結注、点眼となつている。

#### 3) 薬剤別の治療効果の比較

点眼群では KM, TC は同様の効果を示し、PC, LCM の治療効果がやや優れている。

結膜下注射群では LCM が最も良く、KM, TC, PC はほぼ同様の効果を示した。

筋注群では LCM, PC はすぐれた治療効果を示し、次いで TC で、KM の治療効果はこれに劣つていた。

以上のように、治療開始時期は早いほうが化療効果がすぐれており、投与方法では、筋注による全身投与がすぐれているものが多いが、これは炎症眼の Barrier に関係するものと考えられる。薬剤別では局所投与、全身投与ともに LCM が最もすぐれた効果を示し、次いで PC で、TC, KM はこれに劣る成績である。このことは薬

剤の眼内移行、抗菌力その他の諸因子によるもので、抗生剤を選択する場合には、その薬剤の特徴を熟知し、考慮することが大切である。

〔質問〕 葉田野 博 (東北大眼科)

1. 炎症の時期によつて全身的投与、局所投与の効果は異なるのではないか。

2. 1日量の投与量を定めたとき、全量1回投与した場合と数回に分けて投与した場合の効果の差はどうか。

〔答〕 中枝武豊 (新大眼科)

1. 炎症眼における抗生剤の眼内移行の良否ということになると思うが、本学会で別に発表がある。

2. 投与方法については、本日発表した投与方法のみで、とくに投与間隔については検討していない。

〔追加〕 桐沢長徳 (東北大眼科)

実験的ブドー膜炎といつても虹彩炎と脈絡膜炎では症状、治療および治療法に対する反応がことなる。たとえば臨床的に虹彩炎には前房注入薬も大いに有効であるが脈絡膜炎には用いぬようである。

演者の実験は主として虹彩炎であるから、その結論もブドー膜炎全般とは、やや異なることを考慮すべきである。また 20 の菌のみについての実験であるから、「KM は効果が少ないが LCM は最も有効」というような断定も他の菌を用いれば反対となることも考えられる。従がつてさらに多くの菌を用いて総合的な結論を出されるよう希望する。

〔追加〕 大石正夫 (新大眼科)

薬剤の眼内移行の態度は炎症の程度によつて異なるものと考えられる。炎症最盛期にはむしろ眼内移行が阻害される因子が生ずるのではないかと思う。

動物実験で1日量を1回投与するか分割投与するかについては、臨床使用との関連づけの上で、今後検討したい。