

第 17 回 日本化学療法学会東日本支部総会

期 日：昭和 45 年 10 月 1, 2 日

会 場：岩手教育会館

会 長：木 村 武（岩手医大教授）

〔シンポジウム〕

ウイルス性発疹症の基礎と臨床

司会 松 本 稔

司会のことば

松 本 稔

東京大学医科学研究所

ウイルス性発疹症はその種類も多く、問題も少なくない。その中から、今日とくに重要と思われる問題をいくつか取りあげた。

たまたま、麻疹ワクチンと種痘という取りあわせになつたが、もつとも古いワクチンとごく新顔のワクチンとならんだわけである。新しいワクチンは何かと問題になり、いちおう落ちつくまでには何年かかかるようである。麻疹ワクチンはそういう時期も峠をこしたように思われる。今日、このワクチンの地位は確立されたと考えられる。問題は、このワクチンをいかにうまく利用し、麻疹をなくすか、ということである。

いつぼう、種痘は長い長い歴史をもっている。このことは、とかく人々を安心させ、関心をうすれさせ、種痘の問題点の認識と解決の努力を怠りがちにする。さいわい研究者の間ではこのことがだいぶ前から気づかれ、努力が続けられてきた。天然痘の常在しない日本のような国では、種痘を今後どうするか、大きな問題になると考えられる。もう 1 つの大問題は、常在地の天然痘をなくすことである。それには種痘が有力な武器となる。

次に風疹をとりあげたのは、風疹ウイルス研究の進歩にとともに、風疹の種々の面の研究が急速に進んでいるからである。その中で、実際問題としてとくに重要な先天風疹症候群をえらんだ。

このほかにもウイルス性発疹症はたくさんある。しかし、古く知られているものはひとまずおいて、最近その病原が明らかになつてきた、新しいウイルス性発疹症について、まとめてみたいと考えた。

1. 麻疹ワクチン研究の現況

宍 戸 亮

国立予防衛生研究所 麻疹ウイルス部長

わが国の麻疹の予防接種は、1966 年以来弱毒生ワクチン(L)と不活化ワクチン(K)の併用による一般接種が行なわれて来た。しかしその後Kワクチンによる遅延型過敏症の発現が問題となり弱毒のすすんだLワクチンによる単独接種の必要性が強く要望されるに至つた。1968 年以来わが国でも弱毒のすすんだLワクチン(FL)についての野外実験が行なわれ、今日ではわが国でも FL ワクチンによる予防接種を行ないうる態勢がほぼととのつたと言えよう。

以下、FL ワクチンの研究を中心にして最近のわが国における麻疹ワクチン研究についてのべよう。

先ず FL ワクチンの研究については、1968 年には米国製 Schwarz ワクチン、ソ連製 L-16 ワクチン、同じく ESC ワクチンを対照としてわが国で開発中の FL ワクチンとして阪大微研 CAM ワクチン、千葉血清研改良ワクチンについて検討が行なわれた。その結果、上述の 2 種のワクチンはわが国現行の L ワクチンに比して弱毒のすすんでいることがたしかめられた。さらに 1969 年には国産 Schwarz ワクチン(武田薬品 K. K. 製)、微研 CAM ワクチン、千葉血清研ワクチンの比較研究が行なわれた。その結果、Schwarz ワクチンと微研 CAM ワクチンの間ではほとんど差がなく、千葉血清研ワクチンでは発熱や発疹の頻度が前 2 者に比してやや高いことが認められた。

次に 1969 年にはわが国で初めて麻疹ワクチンの効果に関する追跡調査が広い範囲で実施された。その結果、L ワクチン単独接種による抗体保有率および感染予防効果はほぼ 100% であつたが、KL 接種では抗体保有率および感染防御力ともに L ワクチンよりやや劣ることが認められた。なおいずれの接種法でも主として自然麻疹の不顕性感染によつて追加免疫をうけ、免疫を強化されることが明らかにされた。

(以上の研究は主として麻疹ワクチン研究協議会の多数の会員による協同研究でなされたものである。)

2. 先天性風疹症候群

植田 浩 司

九大小児科

風疹は風疹ウイルスによつておこる特有の発疹・リンパ節の腫脹および軽い発熱を trias とする主として小児および青年期に罹患する流行性の発疹症である。1941年 GREGG により妊婦が妊娠初期に罹患すると先天異常をおこすことが発見され、まづたく新しい意味でウイルス感染症がとりあげられるようになった。風疹ウイルスの胎内感染を受けて出生した子どもを先天性風疹と総称し、亜臨床的のものと多彩な先天異常を呈するものがあり後者を先天性風疹症候群と呼んでいる。風疹症候群の症状には新生児期にみられる一過性のものとして栓球減少性紫斑病が有名であり永久的の障害として眼疾患（白内障・緑内障・網膜症）、心疾患・難聴・精神発達遅延などがある。

風疹症候群の発生は、わが国ではきわめて稀とされてきたが、1965 年以来数年の間に北海道から南は琉球列島の南端まで、風疹が流行し、日本本土に 40 例の風疹症候群が出ており（厚生省）、奄美地方 10、沖縄地方 361 が発見されている。本症候群の発生率は西日本地方が東日本地方にくらべてより多いが、これを血清学的にみると、妊娠可能年令の婦人の抗体保有状況は近畿以北にくらべ、西日本地方に抗体陰性率が、より高く、とくに南方の離島にその傾向が強い。奄美と沖縄の著明な差異は何によるものであろうか。いずれにしろ西日本地方では間近にせまつている次期風疹流行に対する対策が急がれる。

3. 種 痘

多ヶ谷 勇

国立予防衛生研究所

世界における毎年の痘そう患者発生の大部分は東南アジアでおこっている。WHO の痘そう撲滅運動により、1967 年以来患者発生数は次第に減少し、1969 年には 5 万人台となつたが、登録洩れ患者もかなりあると考えられ、航空路の発達に伴ない、わが国へ患者が入りこむ危険はなくなつていない。

種痘は JENNER により牛痘の材料を用いて始められたが、その後いつの間にか種痘のウイルスは牛痘ウイルスとよく似てはいるが明らかに異なるワクチニアウイルスに置き替つていた。このように由来不明ではあるが、各国で用いられている痘苗株は互によく似た性状を持

つている。WHO が力価測定の標準株に定めた Lister 株はかなり広く用いられているが、他の種々な株も各国で用いられている。痘苗製造法も動物（ウシ、ヒツジ）の皮膚を用いる方法が大部分である。

初種痘 100% 善感には $10^{7.0}$ PFU/ml の痘苗が必要で、善感後の免疫は 2~6 月が最も高い。Lister 株、EM 63 株とわが国で広く用いられている池田株の比較では、発熱、発疹の頻度では差がなく、局所反応のみが Lister 痘苗が最も軽く、EM 63、池田株の順で強かつた。

種痘後脳炎、種痘性湿疹等、重篤な副作用の発生頻度について信頼できる資料を集めることがわが国では緊急に要求されているが、従来行なわれた小規模の調査によれば英国の成績と大差なさそうである。副作用軽減のための痘苗の改良の方向などについても論じた。

4. 新しいウイルス発疹症

石井 慶 蔵

予防衛生研究所

特に新しいウイルス性発疹症ともいえないが、1 昨年あたりからわれわれの研究室に検体が持込まれ、本年全国的規模で大流行した CoxsackieA-16 ウイルスによる Hand, foot and mouth について述べたい。

本症は 1958 年にカナダにおける流行が ROBINSON らによつて報じられたのが最初である。その後相ついでヨーロッパ、北アメリカおよびオーストラリアから報じられ、1960 年に ALSOP らが提唱した Hand, foot and mouth という病名が現在一般に用いられている。しかし本症は特異な臨床像をもち、病原ウイルスが単一であるにもかかわらずなぜわが国においては 1963 年に中村らによつて報じられた以外に最近まで報告がなかつた。

われわれの研究室は開設以来 6 年になるが、昨年までは本症の診断名のものほとんどなく、1 昨年目立ってきた。病原である CA-16 ウイルスが哺乳マウスに病原性があるのは当然であるが、培養細胞（例えばサルに腎細胞）の感受性については従来の報告について見解が必ずしも一致していない。今回の流行に当つて、哺乳マウスの感受性を規準にしてサル腎細胞などの培養細胞のウイルス分離における感度を比較検討した。その結果、サル腎細胞は分離の系として哺乳マウスに劣らず、Vero 細胞なども充分継代観察を続ければこれも劣らないことを知つた。

被検材料としてはウイルス分離に咽頭ぬぐい液と大便が適することは他のエンテロウイルス感染症の場合と同様であるが、水疱内容からウイルスが容易に分離されることが注目される。本症では assay の系によつては回

復期血清においても抗体産生が良好とは限らないので、水疱からのウイルス分離は病原診断に最も適した方法であろう。

以上のほか、各地における本症の発生状況、分離ウイルスの性状、健康者の抗体保有状況などについても触れたい。

5. 新しいウイルス発疹症

中 尾 享

札幌医科大学

従来の古典的のウイルス発疹症に加えて、最近は、主としてエンテロウイルスによる発疹が注目されている。これらのうち演者の経験したエコー 4, 9, 18, 25 による症例、また、アデノウイルスによるものなどについて臨床的観察をのべるが、従来の古典的なものと対比して臨床的に、また、皮膚の生検所見について言及したい。

また、本年全国的に大流行した Hand, foot and mouth Disease について、臨床的、皮膚生検所見についてのべる。アンテロウイルスによるウイルス発疹症は、大抵の場合、斑状丘疹状であるが、本症は水疱を伴ない、これは異なる点であろう。

追 加

若 生 宏 (岩手医大)

わが国の臨床ウイルス学が発展し基礎と臨床が直結され、外国で見出された発疹症が次々にわが国でも解明され、ワクチンの開発もわが国独自のものが進んでいることは喜ばしい。

われわれは最近 (川崎症候群) MCLS (Mucocutaneous lymphnodes Syndrome) 皮膚粘膜、リンパ節症候群の解明のために班研究が開始されている。本症は欧米にもその該当例が未だないようである。本症の発疹が感染性であるとの証拠はないが、ウイルス性であることの可能性もあるので、その解明の援助を広くお願いしたい。

追 加

金 子 克 (岩手医大・医・細菌)

わたしたちは 1969 年 9 月から 1970 年 5 月にかけて盛岡市を中心に Hand, foot and mouth Disease の流行を経験し、その疫学、臨床、ウイルス学的検索を行なったが、今回はウイルス学的検索の結果について追加報告する。わたしたちは Jinet 細胞と Vero 細胞、HEK (Human embryonic kidney) を用い、現在までに 23 株の CPE agents を分離し、いずれも Coxsackie virus A-16 型と同定された。これら 3 つの細胞は Jinet, Vero 細胞ともに CPE がみられるが、HEK においては CPE は認められなかつた。そして CPE のみられた

Jinet, Vero 両細胞においては前者のほうがより感受性が良かった。また岩手県における流行前の Coxsackie virus A-16 型に対する中和抗体保有率をみると、0~1 才では 0%, 2~3 才で 25%, 4~6 才では 100% で、5 才未満に患者発生が集中していることが血清学的にも裏付けられた。

[シンポジウム]

感染症における薬剤の撰択

司会 大 越 正 秋

序

諸種病原細菌とこれに対抗する抗菌剤との戦いはいつ果てるともなく続いている。次から次へと応接にいとまのないほど新しい抗菌剤が開発されているが、依然としてこれらに耐性の細菌はなくならない。

実際にある細菌感染症の症例に対決した場合、如何なる抗菌剤を選ぶべきであるかということはむずかしい問題である。起炎菌が判明している場合はその細菌が最も感受性のある (MIC の小さい) 薬剤を投与すべきであることはもちろんであるが、その場合でも、その薬剤の血中あるいは感染を起こしている臓器内濃度、血清蛋白との結合度、体内代謝の様子、毒性、副作用、薬価なども考慮しなければならず、また、投与方法 (内服、筋注、静注、局所応用など)、投与量、投与間隔も適正にしなければ所期の目的を達し得ない。これらの事情は各科各々異なっているので、今日は各科のその方面の権威者に御出席願つて、日常診療に役立つ話を承わり、論議をかわし、かつ聴衆の皆さんの質問に答えて頂くことにする。

内 科 方 面

司会 上 田 泰

東京慈恵会医科大学

司会のことば

内科系一般感染症に対する化学療法実施の際に、如何なる抗生剤を選択するかは極めて重要な問題である。とくに、すぐれた新抗生剤の続出している今日、その正しい選択はなかなかむずかしいものがある。

本シンポジウムではそれぞれの演者に内科感染症に対する薬剤選択のポイントを解説してもらい、現況における適正抗生剤の選択の実状をのべてもらう。

胆道感染症における薬剤選択

真下啓明

北大第二内科

胆道感染症はその成立において必ずしも第1次的な感染症とは考えられていない。しかし少なくとも感染が第2次的な意味で病像の修飾に関与していることは疑いが無い。

実際に手術時に採取された胆嚢胆汁、あるいは十二指腸B-胆汁から分離される細菌は大腸菌を中心とするグラム陰性桿菌が3/4を占める。そこで当然これらに抗菌スペクトルを有する抗生物質が選択されることになるが、胆道感染症においてはさらに考えねばならぬ条件がある。すなわち、抗生物質の胆汁移行性の良否の特性である。教室で行なつた *E. coli* を用いた実験的胆嚢炎の治療成績では、Chloramphenicol, Kanamycin, Ampicillin の3者を比較すると、Ampicillin が最もすぐれ、Kanamycin はほとんど無効であり、Chloramphenicol はその中間であつた。同時にこの実験において測定した血中、胆汁中濃度の対比から Ampicillin は胆汁濃度がきわめて高く、Kanamycin はきわめて近く、Chloramphenicol はその中間であり、臨床効果とよく相関する。すなわち、胆道感染症では起炎菌に抗菌力を示す以外に、胆汁移行性がよいという条件が選択に必要である。このような条件を満たした薬剤投与によつても細菌の消失、つまり化学療法効果と臨床効果が共に達成されるのは1/4程度であり、本症の成立機転上の疑問と共に今後の課題である。

亜急性細菌性心内膜炎の抗生剤の選択

勝正孝

川崎市立病院長・慶大客員教授

全国主要医療機関108からのアンケート調査および当院の自験例計393例(1955~1970)の菌陽性SBEにつき検討を加えた。

SBEの原因菌は現在でも緑連菌が284(72.3%)と最も多く、ブ菌55(14%)がこれについている。

緑連菌性SBEの抗生剤選択：結晶性PCG, 1日480~640万単位, 毎3時間分割筋注, 期間5~7週間が最も推奨できる。

ブ菌性SBE: PCG感受株の場合はPCG, 投与方法, 量は緑連菌に準ずる。奏効不確実の際はKMまたはSMの併用。

PCG耐性ブ菌: Cloxacillin (1日4.0~8.0g 毎3時

間筋注, 5~7週間, 必要に応じて12.0gまで増量可) 或いはMDI-PC, MFI-PCの経口投与, リンコマイシンの静, 筋注, Cephalosporin系剤の静, 筋注, さらに上記薬剤にKM, SMの併用を要することもある。

SBEの化学療法実施の際, 現在使用中の抗生剤の選択適否の決定に, 血清抑制試験(患者血清による原因菌発育阻止試験)は臨床上有用である。

SBEに対する抗生剤・副ス併用は①中毒症状の強い重症例, ことにショックを伴うもの, ②PCG過敏性SBEの際にPCGと併用, ③SBEに活動性リウマチ熱の併存する例, ④病原体に対し宿主がアレルギーになっている場合, ⑤SBEのいわゆる免疫相, に限られ, 一般的には本併用療法は好ましくない。

小児科

藤井良知

東京大学分院

昭和28年の小著“小児科領域における抗生物質の選択並びに適正なる使用法について”(臨床小児医学1巻6号)を読みなおしてみると, 感染症治療薬剤の選択についての考え方は当時も今も基本的には全く変わっていないことに気付く。さらにそれより数年前サルファ剤全盛時代の東大病院小児科外来でサルファ剤の使用状況を調査したことがあるが, 当時種々の特長をうたつた製剤が, その特長にしたがつて, それを生かすように使用されているものと期待したところ, 事実は各医師の好みに従つて同一人が同じサルファ剤を常時, どの疾患にも処方していることがわかり, 将来抗生物質についてもこのような状態となることへの危惧が記してある。遺憾至極のことであるが現在の日本における抗生物質の消費状況からみると, 耐性ブ菌研究会, グラム陰性桿菌研究会あるいはその他の研究発表から多剤耐性菌が国内に広く一様に分布してしまつている現状を知つたあとでは, その種抗生物質の大量使用が果して臨床効果を正しくあげているか否か疑問をもたざるを得ない。少なからぬ部分が, かつてのサルファ剤のように医師自身あるいは患者の気休めのために, 投与の大きな自信なしに与えられているのではないかという心配がある。

たしかに小児期細菌性感染症の致命率の著減, 起炎菌, 病像の変貌をみると投与の利点は認めざるを得ない。しかし有効・無効論議にも関係することであるが, 自然治癒傾向の高い感染症にあつては, 現状の, 特に経口剤に関してその選択が正しいとする言いわけができるようにするためには, 私達がなさなければならない多くのことが残されていると考えられる。

逆説的ではあるが、重症の致命的感染症に対する抗生剤の選択は私達が繰返し述べて来たようにかえつて容易であるといえよう。

皮膚科

川村 太郎

東京大学皮膚科

皮膚科領域に於ける感染症としては主としてブドウ球菌による各種膿皮症が見られるが、ブ菌には種々の薬剤に耐性のものが多いため、薬剤の選択には慎重でなければならぬ。

抗生物質の皮膚科の使用としては全身投与および局所的外用の2種類がある。

まず全身投与の際には投与薬剤の皮膚への移行が問題となる。この点に関しては従来データに乏しいが、最近1, 2の薬剤についてこれを測定したので、従来報告と総合してこれをのべる。

薬剤選択のもう一方の根拠となる病巣分離菌の薬剤感受性の変遷について東大病院および専売公社東京病院に於いてこれを調査した結果、やはり新しく開発されたCERやGM等が極めて良好な結果を得た一方、EM, CP, TC, SM等ではすでに、そうとう高率の耐性菌の出現を認めた。これらの調査結果を報告するとともに、サルファ剤に対しては多くの菌が*in vitro*で感受性を有しない結果を得たが、これが果して従来唱えられたように感受性測定培地の関係であるか否かについて少々検討を試みた。

次に外用抗生物質については専売公社東京病院から既にNM, TC, SM, PC, CPにアイソトープを標識したものをを用いて、液体シンチレーションカウンターおよびオートラジオグラフィーによつてその経皮透過を測定し、その結果を昨年の化療学会に於いて報告したが、その結果について、さらに検討を加えて報告したい。多くの場合、外用剤の透過範囲は浅在性の病巣、例えば膿痂疹や毛囊炎等に限られるようである。

外科方面

司会 大越 正秋

慶応義塾大学泌尿器科

外科方面は内科と変つた面もいろいろある。たとえば手術創や尿路その他の感染防止や局所療法として用いることがあり、またたとえば尿路感染症の起炎菌としてはグラム陰性菌が多いなどという特徴もある。

そこで次に外科方面の各演者の薬剤の選び方を承ることにする。

外科

石山 俊次

日本大学

細菌学的に、或いは症候学的に起炎菌を決定して、抗菌スペクトルから適正に抗生物質を選び、その適量を、適切な方法で使用する化学療法の原則は、この領域でも全く変りはない。多少とも異なつた点といえば、一般に組織破壊の程度が強くて化学療法効果を妨げる宿主関係が起こり易く、かつ、創傷感染防止のように、不特定多数の起炎菌を予め予想して選択を行なわなければならないことであろう。

起炎菌は、この領域でも急速に多様化し、グラム陰性桿菌、とくに弱毒菌の役割が多くなつてきた。抗生物質に対する感受性分布も次第に複雑になりつつある。耐性化傾向の強い抗生物質では、単に標準株を用いて定められた抗菌スペクトルだけでは、その選択は不可能であり、感受性試験のできない症例ではどうしてもこれを知つておく必要がある。

薬剤の吸収と体液ないし臓器移行性は選択の前提となる。移行した薬剤の蛋白結合もやつかいな問題であるが、その選択上の意義は充分明らかでない。抗菌様式は物により、作用濃度によつて必ずしも一様ではないが、この領域では一般に速効的、殺菌の効果のあるものを選びたい。

抗生物質も体内に入れば異物であるから、元来慢性に経過する感染症以外では、速かに抗菌効果を果して、変質することなく、速かに体外に排泄されることが望ましい。この排泄型には腎・肝の両型があり、肝型の多くは肺にも比較的高濃度に移行する。病巣の局在性と選択の問題である。

抗生物質の併用には幾つかの理論的根拠がある。しかしここでは合成ペニシリンの抗耐性効果について述べるに止めたい。

産婦人科

水野 重光

順天堂大産婦人科

産婦人科で化学療法の対象となる感染症は、産婦子宮内感染、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎等の骨盤内感染症、バルトリン腺炎等の外生殖器感染症、産婦乳腺炎、尿路感染症、新生児感染症等である。これらの治療に当つては検出菌に対する感受性効果と罹患臓器への移行(殊に性器)の良好な薬剤を選択するのであるが、実際には薬剤選択に困難を感じる場合も少なくない。菌の分離、感受性試験を行なえないときは、内外生殖器感染巣からの検出

菌にはそれぞれ特徴がないわけではないから、起因菌ならびに耐性の現況を参考にして抗菌スペクトルの広い薬剤を投与する。乳腺炎、嚢等を除けば一定の単一菌によつてのみ感染が起こるわけではなく、また混合感染も稀ではないから、わが領域感染症の実態、とくに検出菌の種類別、病巣別耐性の概況をある程度把握しておく必要があり、その他、外来、入別の別などを考慮して選択する。化学療法の際の通常投与量、投与期間では著明な副作用を示すことは少ないが、ただ妊婦に投与するばあいは胎児への影響を考慮する必要があり、従がつて使用を避けたい薬剤もおのずから限定されるほか肝腎機能障害のある患者（妊娠中毒症、子宮癌術後感染など）に治療を行なうさいは排泄臓器の機能低下による薬剤の蓄積と毒性を考慮し、薬剤の選択には慎重を要する。

泌尿器科領域

名 出 頼 男
慶 大

感染症治療に当つて考えねばならぬ、Host-parasite-drug relationship の尿路感染症における現われ方を、先ず検討した。起炎菌の種類と薬剤耐性パターンの統計的観察を Parasite-drug relationship と考えれば、薬剤の吸収排泄動態は、Host-drug relationship の一面であり、尿路感染症はこの面では宿主に比較の有利な場である。従がつて宿主の感染抵抗力のよく保たれている疾患では（例えば急性膀胱炎）どんな種類の抗生物質でも極端な耐性菌を除いては容易に治癒をもたらし得る。しかし、いつばう宿主の抵抗性の弱つた所に成立する慢性複雑性炎における化学療法剤の選択は極めて難しい。経口薬剤での有効率はかなり耐性菌の少ないと考えられるものを用いても 30% 位であり、非経口投与のみ可能なカルペニリン、ゲンタマイシン等でさえ 50% 前後の有効率を示すに過ぎない。この Host-parasite relationship の複雑さが感染症治療を困難にしている最大要因で、その 1 例として尿路閉塞を形成術によつて解除しようと試みたとき術後尿流の改善されるに従がつて同一薬剤による治療効果が変わつて来るものを挙げた。

眼科領域 緑膿菌性角膜潰瘍

三 国 政 吉
新潟大学眼科

化学療法の進歩、発展に伴う菌交代症として、緑膿菌性角膜潰瘍が増加し、その治療は現在重要な問題である。

本症の化学療法剤には、CL, PL-B に加えて最近 GM,

KSM および CB-PC など新しい抗緑膿菌性抗生剤が登場して、その予後は治療前にくらべて著しく改善されて来ている。しかし現在もお子後重篤な症例がしばしばみられことは、薬剤の選択、投与方法などが関係するものと思う。

1) 薬剤感受性

本症患者から分離した緑膿菌の薬剤感受性を検査すると、GM には 24 株中 22 株が 1.6 mcg/ml 以下で発育を阻止されて好感受性株がもつとも多く、次いで CL (100~0.4 mcg/ml), PL-B (12.5~1.6 mcg/ml) の順となる。従がつて本症治療の first choice の抗生剤は、GM, CL, PL-B であるといえる。しかし菌株によつて感受性はかなり相異なるもので、必ず感受性検査をなし、症例によつては KSM, CB-PC も使用するものである。

2) 投与方法

家兎眼に実験的緑膿菌性角膜潰瘍をつくり、薬剤の投与方法別治療効果を検討した。角膜注射による局所投与がもつともすぐれた効果を示し、次は結膜下注射で、筋注、点眼はこれらに劣る。この結果は薬剤の角膜組織内濃度に併行するものであつた。

また本症治療開始のはやいものほど、効果はすぐれていた。

以上の成績から、本症治療は GM, CL, PL-B を主体に、局所投与を主とし、全身投与を併用して、できるだけ早い時期に治療を開始することが大切である。

〔シンポジウム〕

感染症の原因菌の検査方法の問題点

司 会 小 酒 井 望

司会のことば

小 酒 井 望

順天堂大学臨床病理

細菌感染症の原因菌の検出は、適正な化学療法を行なう上に不可欠であるが、感染症の種類によつては原因菌の検出、原因菌の決定が容易でない場合が少なくない。本シンポジウムにおいては、原因菌の検査方法に多くの問題が残されている 3 つの感染症を選び、各演者にそれぞれの問題点を明らかにしてもらふこととした。

呼吸器感染の場合、主として喀痰が検査材料とされるが、口腔・咽頭の常在菌が多数混入する喀痰を検査し、原因菌を決定することは必ずしも容易ではない。とくに慢性呼吸器感染のばあいは困難である。原因菌を正しく把握するための材料のとり方、痰を材料とした場合の検査の進め方など、今後検討すべき多くの問題が残されてい

る。

胆道感染の場合、十二指腸胆汁が専ら検査材料となるが、十二指腸胆汁は十二指腸内へ流出した胆汁であり、ゾンデによる採取の場合、口腔、十二指腸などの常在菌の混入は避けられない。胆道感染の原因菌か、混入した雑菌かをどう区別するか、材料の採取法、検査法と併せて検討する必要がある。

最後に尿路感染の場合、中間尿またはカテーテル尿が採取され、定量培養により 10^5 /ml 以上か以下かを分け、原因菌か否かを決定する方法が広く用いられるようになったが、まだ残された問題はあつた。例えば 10^5 /ml 以下のはあい原因菌を否定できるかどうか、またこの菌数による判定は好気性菌を対象としているが、嫌気性菌の場合はどうか、これらの問題の検討が必要であらう。

1. 呼吸器感染

荒井澄夫

東北大第一内科

1952年MAYは喀痰中の細菌叢は不均一に存在し、いわゆる1白金耳で採取する方法では充分な細菌の検索は不可能であることを報告している。その後、RAWLINSは酵素によつて喀痰を溶解し、その細胞数を測定したが、経時的にこれを定量し、臨床経過については炎症巣との関連性を考察した報告はない。

さて一般的に起炎菌を検索する場合、直接病変部から材料を採取し起炎菌を決定する方法、および化学療法による臨床症状の改善から起炎菌を推定することも行なわれている。そこで、今回は直接炎症反応を表現すると考えられる喀痰中の細胞成分、細胞叢を定量的、経時的に追求し、局所の炎症性変化と細菌叢の関連性を検討した。

2.5% パンクレアチン溶液は *Pneumococcus haemophilus* 属に対して何ら影響を及ぼさず、また細胞にも全く影響を示さずに喀痰を溶解する。各種疾患のうち、サルコイドーシスではエオジノ細胞が17%と多いのに反し感染性ぜん息ではエオジノ細胞が認められない等、興味ある問題である。

代表的な慢性細気管支炎の患者ではカルベニル PC 12 g の大量点滴療法で息切れ、喀痰の切れ等の臨床症状の改善を認めたが、療法前と後の喀痰中の細胞数を比較すると、療法後では1/100に減少した。その後5日目位から、まず喀痰中の細胞の増加が認められ、2日後には喀痰量が3~4倍に増加したのが認められた。またこの時期に *Hemophilus influenzae* が分離された。化学療法前に施行された局所採取法で *Hemophilus* が分離されている。

以上、パンクレアチンは喀痰中の細胞や細菌に全く影響を及ぼさずにこれを液化し、喀痰中の細胞数を測定することを可能とした。パンクレアチン処理喀痰中の細菌叢と細胞を定量的に測定することにより、起炎菌と病巣の関連性を、いつそう動的に把握することができた。

2. 胆道感染

国井乙彦

東大第一内科

胆道感染症において、胆嚢胆汁と考えられるいわゆるB胆汁の細菌が真の原因菌か否かについては、なお問題が残されているが、原因菌検査法として、特別の場合を除いては、一般に十二指腸ゾンデ法に頼っているのが現状である。その際の問題点を最近7年間に東大第一内科に入院した胆道感染症129例を中心に検討した。十二指腸液採取時にはできるだけ常在菌等の汚染をさけるために含嗽や十二指腸の洗滌を行なうことが必要である。将来は十二指腸ファイバースコープが、症例によつては胆汁採取のために使用される可能性がある。A, B, C胆汁各分画について検査を行なうことが望ましいが、88例中B胆汁の最高モイレングラハト値が200以下で判定不能のものが57例もあり、意外に多い。このような場合には硫苦注入前、後の少くとも2分画以上について検査することが望ましい。十二指腸液の細菌学的検査のみでなく、沈渣ことに白血球数を検査することが重要で白血球数の多い場合には、検出菌は原因菌である可能性が高いと思われる。

分離菌の種類はグラム陰性桿菌が多いが、原因菌としての意義づけの際、胃液の低酸~無酸症がある場合には注意を要する。

各分画の分離菌を比較してみると不一致のものが1/3~1/4の症例にみられる。検査回数と分離菌の比較をみると2回検査では約1/2が不一致、3回検査でも約1/2は不一致(ただし全例化学療法をうけている)、4回以上では不一致の例はなく、検査回数が増せば一致する場合が多くなるが、限度があるので、治療開始前に少くとも2回以上の検査が望ましいと考える。

手術前に十二指腸液を、手術時に胆嚢胆汁を検査した症例について、両者の細菌を比較し、一致した場合、一部一致の場合、不一致の場合などを模型的に分類し、代表的な症例を呈示し、化学療法の有無等についても考察を加えた。

追加発言

玉沢佳巳

岩手医科大学第一内科

胆道感染症の診断、治療に当つて、その起因菌の検索は極めて重要なものである。内科臨床では、十二指腸ゾンデを用いて胆汁を採取し、その胆汁中に検出された細菌を目標として化学療法を行なうことが常道であり、日常用いられている検査法ではあるが、起因菌を的確に証明するには、現在なお種々の困難な問題のあるところである。

私は過去3年間に当教室の胆道感染症102例について、十二指腸ゾンデによる起因菌の検索を行なつた。十二指腸ゾンデ法は無菌的操作により施行し、滅菌5%ペプトン水30mlを用いて胆汁を採取した。胆汁中の細菌検出率は胆石症では大腸菌が最も多く、次いで *Klebsiella* group, レンサ球菌, ブドウ球菌の順に検出され、胆石症を含む、急、慢性胆のう炎(60例)の検索ではレンサ球菌37.2%で最も多く、次いで *E. coli* 18.5%, ナイセリヤ, *Klebsiella* の順に検出された。胆石症では2種以上の菌が証明され、胆のう造影不能例を対象に腹腔鏡視診下に胆のう穿刺による胆汁の細菌検査も十二指腸ゾンデ法による成績にほぼ一致した。

無菌的操作によれば、十二指腸ゾンデ法は起因菌を含んでいると考えられる。その菌を対象に感受性検査を行ない、化学療法を行なうことによつて極めて良好な臨床成績を得たので、日常の臨床の立場から胆道感染の治療について述べた。十二指腸ゾンデ法は無菌的操作が大切であるばかりでなく、急性期には検査が不能のこともあったり、また再三にわたり検索の必要があることを強調した。

3. 尿路感染

小林章男

千葉大学医学部中央検査部

尿路感染原因菌の基準としては、同じ菌種が $>10^5$ / ml, 繰返し分離されることとされ、広く認められている。尿路感染においては、この原因菌検査の問題は上述の基準を一般に普及させるための技術的な検討およびこの基準にあわない症例の検索と思われる。

(1) 尿培養法, BTB 培地のみを用い, 2,000 倍尿を塗抹培養し, 尿中菌数測定と同定を行なえば, 簡便でスクリーニングの意味からは充分役に立つ。(2) 尿採取法, 消毒剤を用いても外陰部を無菌にすることは困難で

ある。成人, 小児で外陰部の消毒なしにえた尿中にどのくらい菌が混入するかを検討したところ, 成人では $>10^5$ / ml に及ぶ菌数を有したものは少なく, 消毒なしにえた尿でも繰返し尿培養を行なえば検査に用いることが判つた。ただし培養結果で病原性が疑わしいときはカテーテル尿, 膀胱穿刺尿等を用いまた尿道口周辺の培養等をも行なわなくてはならない。小児では汚染菌の混合が多く, 成績を読む時にも充分な注意が必要である。(3) 自覚症のない人からも尿中に菌が $>10^5$ / ml 分離されることがかなりあり, これも尿路感染の原因菌となつているので注意すべきである。(4) 尿から分離される菌種は診療科別, 入院外来別で特徴があり, 例外的な菌がこの診療区で分離されたときは, 先ずその原因性を検討しなくてはならない。(5) 白色ブドウ球菌でも尿路感染症の原因となりうることを症例から示し, また菌数が 10^4 / ml でも尿路感染の原因菌であつた例を示した。

尿路感染の追加

大堀勉

岩手医大泌尿器科

1. 尿沈渣の鏡検で細菌が認められない場合でも培養で陽性とする場合や, 逆に鏡検で明らかに細菌が認められても培養で陰性となつてくる時がある。そこで以上のことがどの程度にあるか, 最近2年間の外来患者の尿についてしらべた。すなわち, 鏡検で陰性, 培養で陽性と出たものが56回(10.1%), 逆に鏡検で陽性, 培養で陰性と出たものが63回(11.3%)であつた。これらの原因は種々考えられるが, 臨床にあつては鏡検と培養のいずれか一方に頼ることなく両者を参考にする必要があると考えられた。

2. 尿路感染症が難治な場合, 細菌の検査のみにとらわれず, 難治の因子を追究する必要があることを述べた。尿路の通過障害, 異物の存在(結石など), 腎機能障害などがその因子となつてることがあり, 尿路のレ線検査, 膀胱鏡検査, 或いは腎機能検査等を行なう必要があることを述べた。

3. 最近中央検査室で分離された各種細菌計100株のCEXおよびGentamicinに対する感受性, 最少発育阻止濃度を測定した成績を示した。要は起因菌に対する各薬剤の発育阻止濃度を知る必要があることは勿論であるが, 臨床に使用する場合, それぞれの濃度が得られているかどうか, すなわち各症例の腎機能を充分把握する必要があることを述べた。

〔シンポジウム〕

Vistamycin

司会 石山俊次

I. 基礎

1. 抗菌力

小酒井望

順天堂大臨床病理

25 機関で測定された各種病原細菌の VSM 感受性を集計した。黄色ブドウ球菌 1,044 株の MIC のピークは 3.13~1.56 mcg/ml にあり, 100 mcg/ml 耐性株は 9% に認められた。KM との間にはほぼ完全な交差耐性が認められるが, MIC は KM のほうが小さい。溶連菌 90 株, 肺炎球菌 28 株, 腸球菌 75 株の MIC は黄色ブドウ球菌よりも大きく, そのピークはそれぞれ 25 mcg/ml, 25 mcg/ml, >100 mcg/ml である。大腸菌 475 株の MIC のピークは 12.5 mcg/ml で, 100 mcg/ml 耐性株は 4% に認められた。赤痢菌 105 株, サルモネラ 36 株, *Klebsiella* および *Enterobacter* 194 株の MIC はピークがそれぞれ 6.25~3.13 mcg/ml, 12.5 mcg/ml, 3.13 mcg/ml で, *Klebsiella* および *Enterobacter* では 100 mcg/ml 耐性株が 15% に認められた。*Proteus* 群 114 株では MIC が他の腸内細菌よりも大きい。緑膿菌 121 株のほとんどすべてが 100 mcg/ml 耐性であった。コレラ菌 7 株の MIC は 25~12.5 mcg/ml, *Haemophilus* 100 株の MIC は 3.13~0.39 mcg/ml, 嫌気性菌 25 株の MIC は 50 mcg/ml 以上であった。なお VSM の抗菌力は KM と同様に pH, 接種菌量の影響を受け, また試験管内で KM と同様に菌は速やかに耐性を獲得する。

追加発言 (梅毒)

大久保暢夫

都立衛生研究所細菌第 2 部

家兎実験梅毒を用いて Vistamycin の抗菌力を検討した。

家兎皮内に梅毒性丘疹を作り 40 mg/kg で 10 日間治療をおこなった。対照薬剤には Penicillin G 5 万単位/kg を供試した。

その結果 VSM, PC-G と明らかに梅毒性丘疹の消退が認められた。

また梅毒性辜丸実質炎をおこさせた家兎に同薬剤同量同期間の治療をおこなうと, VSM, PC-G とともに対照家兎

辜丸に比較して精細管の萎縮, 間質の炎症は軽度にとどまり, 精細管上皮の修復機転も認められた。ただし VSM の場合には精子形成像は認められなかった。

以上のように本実験に用いた投与薬剤量で梅毒に対する抗菌力は認められたが, 全体的に考察すれば VSM は PC-G よりやや弱い抗梅毒効果しか持っていないと考えられる。

追加発言 (赤痢菌)

平石浩

都立豊島病院

最近豊島病院で入院患者から分離した赤痢ソネ菌 22 株, フレキシネル菌 10 株に対する Vistamycin (VSM) の MIC を寒天平板希釈法によって測定し, 同時に測定した SM, CP, TC, AB-PC, KM, KDM および NA の MIC と比較した。いずれかの薬剤に対して 100 mcg/ml でも発育が阻止されなかったものを耐性株とすると, VSM についてみれば, 32 株の赤痢菌はすべて 3.13~6.25 mcg/ml で発育を阻止された。すなわち耐性株はなかった。これに対し, ソネ菌 22 株中 18 株は SM, CP, TC の 3 剤に, また 3 株はこれに AB-PC を加えた 4 剤に対する耐性株であり, 1 株のみが感受性株であった。またフレキシネル菌では B 2 a の 7 株はすべて耐性株であり, そのうちわけは 1 株が CP 単独耐性, 5 株は SM-CP 耐性, 1 株は SM-CP-TC-AB-PC の 4 剤耐性であった。ほかに B 1 a, B 3 a, BY が各 1 株あったが, これらはすべて感受性であった。

KM, KDM, NA に対しては, ソネ菌はすべて 6.25 mcg/ml 以下でまたフレキシネル菌は 3.13 mcg/ml 以下で発育が阻止され, VSM に対すると同様 100 mcg/ml またはそれ以上の耐性を示したものはなかった。

追加発言 (乳汁内移行と胎盤通過性)

松田静治

順天堂大産婦人科

Vistamycin 500 mg 1 回筋注による乳汁内移行を検索すると 2 時間~4 時間まで移行が増加する傾向がみられ, 以後減少はかなり急速である。次に臍帯血, 羊水中移行を 6 時間にわたり観察した。すなわち 500 mg を分娩時産婦に投与し症例別に検討すると臍帯血には, ほぼ 3 時間前後に移行の Peak がみられ, 母体血中濃度に類似の移行を示したものもある。羊水中には時間的経過にずれがみられるが移行はかなり良好である。一般に臍帯血中には母体血の約 1/2 の濃度移行が認められた。その他妊娠 6 カ月の胎児臓器内について臓器内移行をみる

と、5時間後の測定で腎、肺に移行が認められた。

次に日令 2~6日の新生児に 10 mg/kg 1回投与し、12時間までの新生児血中濃度を測定した。Peak は 30分にみられ平均 20 mcg/ml の値を示し、以後かなり長時間にわたり 5~10 mcg/ml の濃度維持を示し、12時間まで測定可能であった。

2. 追加発言 (眼内移行)

大石 正夫

新潟大眼科

本剤の眼内移行について家兎眼を用いて検討した成績を述べる。

0.5% 液 5分毎5回点眼後、2時間に peak 値 7.9 mcg/ml が得られ、6時間後も 0.6 mcg/ml を示した。2 mg 結膜下注射によれば 1/2 時間後 26 mcg/ml の最高値に達し、6時間後 0.9 mcg/ml である。50 mg/kg 筋注の際には前房内に1時間後 17.6 mcg/ml の peak 値が移行し、6時間後もなお、11.0 mcg/ml の移行濃度を維持した。この際の房水/血清比は 15.2~32.9% である。

各投与方法による peak 時の眼組織内濃度を測定すると、点眼では前眼部組織にのみ移行し、結膜下注射時で眼球内部に僅かに移行する。筋注によれば眼球内部組織にかなりの移行濃度を証明した。

次に東北大眼科の成績で、VSM と KM 筋注の Cross over の移行状態をみると、VSM のほうがより高濃度が移行している。私共の実験でも KM にくらべて移行の良好であることが認められている。

この理由の1つとして、前房水による薬剤不活性化を検討した。KM では約 40% が不活性化されるのに対して、VSM では全く不活性化が認められなかった。

追加発言 (骨・関節感染症)

大戸 輝也

東京慈恵会医科大学整形外科

骨、関節腔内移行：関節水腫を有する患者3名に Vistamycin 500 mg を筋注して、薄層カップ法により測定した。検定菌は *Bac. subtilis* ATCC 6633 により、培地は Heart Infusion pH 7.2, Standard は Buffer pH 8.0 を用いた。血中および関節液内濃度のピークは、投与後1時間のもの1例、2時間のもの2例で血中・関節液への移行は遅い。これは後者2例とも70才以上の高令者であることも影響していると思われる。しかし、投与後6時間でも平均値血中 7.4 mcg/ml, 関節液内 7.9 mcg/ml で持続時間はかなり長い。

臨床成績：整形外科領域における感染症9例に成人量

1日 1~4g を朝夕2回に分けて筋注投与した。その成績は有効6例、やや有効3例で、検出された菌の KM にたいする感受性の割には、優れた成績ということではできない。これは症例が慢性例が大部分で難治性ということに関係があると考えられ、事実無効例は1例もない。対象としたような難治例には少なくとも成人量1日 2g 以上の投与が必要であろう。

副作用としてはまず第8脳神経にたいする障害を考えねばならないが、1日 2g 75日間の投与例でも audiogram に変化のなかつたことは、本剤の聴力障害が、軽微なものであることを示すものであると思われる。長期投与を必要とする整形外科領域の感染症にたいしては、この点本剤の利点であると思われる。

症例数が少ないため、投与量、副作用、効果の点について、さらに症例数を重ねて検討すべきものとする。

3. 聴器毒性、副作用

秋吉 正豊

東京医科歯科大学難聴研究施設病理部

聴器毒性 1)モルモットでの VSM, KM および DHSM の 28日間筋肉内注射実験では、VSM 200 mg/kg の場合には9例中1例に外有毛細胞の消失を蝸牛1回転下端のコルチ器にみ、VSM 400 mg/kg の場合には8例中の2例に同様な変化を認め、さらに他の3例に蝸牛1回転前 1/4 までの外有毛細胞の消失をみた。この結果は VSM は弱い聴器毒性をもっていることを示すものである。VSM の聴器毒性は今回の実験では KM よりははかかなり弱く、DHSM よりは強かつた。明らかな平衡障害は認められなかつた。2)臨床的には、VSM 1,000 mg/日を7~12日間、あるいは12~18日間投与さらに500 mg/日を2週間使用した例においても聴力障害は認められなかつた(札幌通信病院と関連通信病院の耳鼻科)。

副作用 全国各地 39カ所の大学病院、研究所、病院などからよせられた 511例の VSM 使用症例のアンケートを集計した結果、次のような副作用を認めた。すなわち、蕁麻疹様発疹1例(VSM 1,000 mg/日筋肉内注射5日目)、持続性耳鳴と難聴1例(VSM 1,000 mg×2/日筋注47日目)、顔面のしびれ(VSM 500 mg×2/日)、軽い蛋白尿1例(VSM 1,000 mg×2/日23日間筋注)、赤血球の軽度の減少(500 mg/日2回注射)、白血球減少1例(VSM 500 mg 筋注後4,700から1,800まで減少)。肝機能障害は明らかでなかつた。

追加発言（肝毒性およびアレルギー）

加藤 康道

北大第2内科

Vistamycin の肝毒性を検討するため、Wistar 系ラットに VSM および KM を 200 mg/kg/day を1週および2週間腹腔内に投与して肝機能、腎機能および肝、腎組織変化を検討した。対照にくらべ、AL-P, S-GOT, S-GPT, Meulengracht などに差はみとめられず、総 cholesterol 値は VSM, KM とともに2週間投与群では対照にくらべ推計学的に有意の上昇をしめしたが、この意義は不明である。KM 投与群では S-GOT の軽度の上昇がみとめられたが、推計学的に有意差はなかつた。これらのラットの肝組織所見では VSM および KM の1, 2週間投与群のいずれにも対照群にくらべ組織学的変化はまったくみられなかつた。しかし腎では VSM, KM とともに尿細管の変性および血管の変化が一部にみとめられた。

以下は明治製菓中央研究所の成績であるが、ウサギに VSM 1カ月 200 mg, 400 mg/kg 投与した群では対照群にくらべて肝機能値に異常をみとめず、また Donryu 系ラットに VSM を1カ月間 250~2,000 mg/kg 筋注後の肝機能では、250, 500 および 1,000 mg/kg 投与群とも対照にくらべて肝機能の悪化はみられず、2,000 mg/kg 投与では死亡例がみられるが、生存例の肝機能では異常がなかつた。

慢性毒性についてラット、イヌでの6カ月間筋注例では、ラットに 250 mg/kg 投与群では特別な異常はないが、500 および 1,000 mg/kg 群は大半が死亡した。またイヌに 50 mg/kg でも肝機能の異常はみられない。

アレルギー反応について、モルモットを用いた anaphylaxy 反応は VSM, KM とともに陰性であり、またウサギによる抗原抗体反応でも陰性であつた。

II. 臨 床

1. 尿路感染症, 産婦人科感染症, 性病

大越 正秋

19 研究機関（内産婦人科 2）, 183 例の集計、このうち若い女性が多い（20 歳台 30 歳台併せて 82 例）が、これは急性膀胱炎の症例が多かつた（84 例）ためであらう。

臨床効果は、急性尿路感染症の 114 例では著効 71 例, 62.3%, 有効 35 例, 30.7% で、無効は 7 例, 6.1% にすぎない。他に不明 1 例がある。慢性尿路感染症 28 例では、著効 4 例 14.2%, 有効 12 例 42.9% に対し、無

効が 12 例 42.9% におよぶ。淋菌性尿道炎 14 例では著効 11 例, 78.6%（不明例を除くと 91.7%）, 無効 1 例, 7.1% となつており、他に不明が 2 例ある。

以上を総て合計すると著効 55.2%, 有効 30.1%, 合わせて有効率 85.3% ということになる。

起因菌別の効果は大腸菌によるもの 108 例中著効 70 例, 64.8%, 有効 28 例, 25.9% であり、他は少数で百分率を出すほどではないが、やはり緑膿菌の症例などに無効例が多い（5 例中 4 例無効）。

産婦人科関係では前期破水 6 例, 付属器溜膿腫, 子宮内膜炎, 付属器炎, 皮下膿瘍各 4 例, その他 5 例計 27 例あり、そのうち著効 6 例, 有効 14 例で、合わせた有効率 74.1% となつている。これらのうち骨盤腹膜炎にはよく効いている（2 例中 2 例著効）が、その他疾患には効果不十分のものもある。

2. 呼吸器感染症, 敗血症その他重症感染症, 小児感染症, 肝・胆道系感染症, 腸管感染症

真下 啓明

北大第2内科

以下は 17 研究機関の集計である。

内科系は呼吸器感染 27, 腸管感染 5, 細菌性心内膜炎 1, 慢性胆のう炎 1 であるが、著効, 有効をあわせると 21/32 で 65.6% である。いずれの疾患も少数であり、わずかに肺炎が 12 例中 8 例 75% 有効と認められた。

小児科系は呼吸器感染 64 例（90% 有効）, 腸管感染 22 例, 尿路感染 11, その他 4 であり、全例では 82.6% の有効率である。うち、肺炎は 14/18, 気管支炎は 15/19, 扁桃炎は全例有効, 赤痢は 5/10 であるが、その他は少数で十分な検討ができなかつた。

起炎菌の明らかな症例についてみると、内科は 26 例中 15 例有効となる。このうち肺炎の 6/9 が評価の対象となしうる。小児科でも同様に 45/63（76.3%）となり、やはり肺炎が 8/11 に有効とみとめられており、また扁桃炎でも全例有効である。

検出菌と臨床効果については normal flora, 記載ないものを除外すると、内科・小児科を一緒に集計して、呼吸器では肺炎菌, 黄色ブドウ球菌, 連鎖球菌, *Klebsiella-enterobacter*, *Hemophilus* などが多く、腸管感染症では赤痢菌, 尿路感染症では種々のグラム陰性, 陽性菌が検出された。ブドウ球菌では 13 例中 12 例に有効で（92%）あるが、*Proteus*, *Pseudomonas* には無効であつた。*Shigella* には 6/11 に有効であつた。検出菌と除菌

効果をみると、例数が著減し、判定不能である。

KM Disc での感受性と臨床効果をみると、KM disc で(++)以上のものに無効例が多かつた。

結局、対象例数が少ないため充分検討を加え得なかつたが、*Proteus*、*Pseudomonas* には無効と考えられる。その他グラム陽性菌、グラム陰性菌にはある程度の期待をもちうると考える。

追加発言（敗血症、亜急性細菌性心内膜炎）

勝 正 孝

川崎市立病院内科

本例は岩手医大木村内科からお借りした貴重な SBE の 1 例である。

29 才の女性で緑連菌と *Micrococcus* を血中から分離、後に嫌気性の *Peptostreptococcus* も一時検出している珍しい症例である。治療は始め Vistamycin 2.0g 筋注で効果不確実で CER 2.0g 筋注を併用することにより症状次第に軽快、ことに心内膜炎の感染症状は軽快した由であるが、脳出血のため不幸な転帰をとつた例である。

Vistamycin 54 日間、CER 59 日間使用しておる。

ご承知のように SBE は難治な感染症であるので、併用療法によつても、いちおう奏効したと云うことは 1 例でも意味がある。

CER 2.0g 筋注は SBE に対する単独投与の量としては少量にすぎるので、やはり Vistamycin との併用が意味があるように思う。

Vistamycin が Aminoglycoside 系剤で bactericidal であることを考えて、SBE に対する Vistamycin の有効性の Speculation を敢えて申上げると、*Viridans* SBE の場合 PCG との併用、あるいは EM, LCM, CLM と云つた macrolide との併用、さらには本例のように CEP 剤との併用等が期待が持てそうである。

追加発言（小児感染症）

藤 井 良知

東大分院

東京・大阪でのビスタマイシン研究会に発表された小児科領域の成績を検討して 3 つの点を指摘しておきたい。

ビスタマイシンがアミノグルコシッド抗生物質の 1 つとして小児科領域においてカナマイシンと同等に用い得られることは確実であろう。しかし重症感染症に対する検討が不足しており将来の研究を要する。

しかも扁桃炎などに対する外来治療で、1 日 1 回の筋注で良い効果が示されていることはそれが多用される可

能性をも示す。しかし、このように吸収・排泄が極めて早い物質の場合に何故 1 日 1 回の投与で済むのか、菌体内へのとりこみが良いのか、静菌・殺菌効果がとくに強いのか、その理由づけを行なう必要がある。あるいは外来的疾患に対してはもつと厳密な比較治療実験を行なう必要がある。

アミノグルコシッド系はカナマイシンをはじめとして MIC より考えられる常識量より多い量を与えないと良い臨床効果が期待されないという経験をもっている。

したがつてビスタマイシンの第 8 脳神経に対する副作用が少ないということは本剤の用量を増加できる点にメリットを見出すべきであろう。

追加発言（腸管感染症）

平 石 浩

都立豊島病院

26 例の急性腸管感染症に対する VSM の治療効果を検討して報告した。

1. 経口投与例、15 例（豊島病院の成績）

細菌性赤痢 4 例、病原大腸菌によるもの 1 例、サルモネラ症 2 例、腸炎ビブリオ症 3 例、菌陰性 9 例である。投与 1 日量は成人 2g、小児 1g を原則としたが、実際には 22~63 mg/kg というばらつきがあつた。この量を 1 日 4 回に分割投与し、投与期間は 5 日とした。対症状効果は滝上りの赤痢に対する治療効果判定基準により、また対排菌効果も一定の基準を設け、それぞれ著効、有効、無効の 3 段階に分けた。

対症状効果では、細菌性赤痢が著効 2、効果不明 2、病原大腸菌によるものが有効 1、サルモネラ症が著効 1、有効 1、腸炎ビブリオ症が著効 2、効果不明 1 であつた。また菌陰性例では著効 7、有効 1、効果不明 1 であつた。

対排菌効果では、細菌性赤痢が著効 2、有効 1、無効 1 となり、サルモネラ症は 2 例とも無効、病原大腸菌、腸炎ビブリオによるものはいずれも著効と判定された。

2. 筋注例、7 例（岩手医大小児科）

すべて細菌性赤痢で、投与 1 日量は 16~45 mg/kg、1 日 2 回に分割、投与日数は 4 日、5 日が各 2 例、12、14、15 日が各 1 例であつた。

筋注例は対排菌効果のみが検討されたが、その成績は著効 1、有効 2、無効 4 という成績であつた。

文献 1) 滝上 正、日伝染会誌 39:107, 1965

3. 皮膚・軟部組織感染症, 骨・関節感染症, 耳鼻咽喉感染症, 眼感染症, 口腔感染症 および術後感染防止

追加発言 (皮膚・軟部組織感染症, 術後感染防止)

石井良治

慶応義塾大学外科

皮膚・軟部組織感染症については従来検討されたブロンに有効な薬剤と同様に良い成績がみられる。これはこの部の炎症の時期的特徴として急性期には薬剤の病巣移行の良いことにもよる。

手術創の感染防止についての外科の成績がないのは残念であるが、縫合された局所の状態は感染予防として術後に抗生剤投与を行なうには不利な病態となつていて、汚染度の高い場合には、汚染菌に適応した薬剤を投与しても感染が発生してくる。すなわち薬剤の創面移行がまたげられるために、軟部組織感染症ほどには効果の現れ難いことがよくみられる。また予防的化学療法の有効適応範囲は汚染細菌と生体の防禦力との関々係によつて比較的せまい範囲内に限られることが考えられる。

この点からみて、私の発言分担範囲を越えて申し訳ないが、口腔外科や眼科の術後感染予防成績が良好であることは印象的である。この分野では予防的化学療法が一般外科領域よりはるかに適応性があるように感じられる。

追加発言 (骨・関節感染症)

大戸輝也

慈恵医大整形外科

関節液内濃度: 3例の関節水腫を有する患者について、血中濃度と関節液内濃度を経時的に測定した。検定菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い薄層カップ法によつた。筋注後の血中濃度のピークは1時間のもの1例、2時間のもの2例あり (平均2時間 26.2 mcg/ml)、関節液では (平均2時間 16.1 mcg/ml) 移行がやや遅い傾向がみられた。血中濃度のピークが2時間である2例はともに70才をこえる症例で、なんらかの影響が考えられる。その反面、筋注後6時間でもまだかなり高い血中・関節腔内濃度を示した。

臨床成績: 骨関節の感染症9例に投与し、著効・有効・やや有効・無効の4段階に分けて検討した。少数例のため結論を出すのは早いですが、検出された菌はブ菌で、いずれも KM に対してかなり感受性がよいにも拘わらず、有効6例、やや有効3例で、効果としては期待したほどではない。これは MIC が KM よりやや劣つてい

るためとも考えられる。吾々の症例は慢性例が多く難治性であることを考慮すれば、無効例のなかつたことにも注目すべきであろう。また1例に1日2g 75日間の連続投与を行なつた症例があり、投与前後の audiometer の検査を行なつているが、変化はみられなかつた。この点、聴力障害を起す危険性が低いとすれば、整形外科領域のように難治性で長期投与を余儀なくされる場合には、この薬剤の利点があるのではないかと考える。

追加発言 (眼感染症)

葉田野博

東北大眼科

外眼部感染症 (麦粒腫, 炎性霰粒腫, 眼瞼蜂窩織炎, 涙囊炎) 18例, 角膜感染症 (角膜浸潤, 角膜潰瘍) 8例に Vistamycin を1回 0.5~1.0g を1日1~2回を筋注で投与し、その効果を検討した。検討症例は東北大眼科, 新潟大眼科の2研究機関のものである。

外眼部感染症に対して本剤を1~7日間投与し、総投与量 1.0~7.0g で著効5例, 有効9例, やや有効1例, 不明1例, 無効2例を示し、有効率は83%であつた。角膜感染症に対しては本日3~13日間の投与、総投与量 3.0~13.0g, 有効6例, 不明1例, 無効1例を示し、有効率75%であつた。また本剤の使用にあつては副作用は全く認められなかつた。

外眼部感染症および角膜感染症に対する効果は前者に対して効果が多く認められる。これは起炎菌の感受性や炎症の重篤度によつて種々ではあるが、血中および角膜内の移行濃度の差によるものと思われる。

一般講演

A 1~5 化学療法的基础 I

A-1 七員環イミダゾロンの DNA 合成 阻害

福田富弥・堀越達郎

千大医口腔外科

遠藤典子・三浦義彰

千大医第1生化学

サイクロヘキシイミダゾールはベンツイミダゾールのベンゼン核が七員環になつたものでアメトヘパゾンはその誘導体の1つである。この薬を放射線と併用して投与すると口腔がんの治療に効果があるという報告があり、その作用機序を研究した。

ネズミ肝の部分切除の DNA に際して、アメトヘパゾンの投与は早期にチミジンキナーゼ活性をたかめ DNA