

第18回日本化学療法学会西日本支部総会

(旧中日本, 西日本支部合同)

期日 昭和45年11月6, 7日

会場 兵庫県民会館(神戸)

会長 石神襄次(神戸大学教授)

特別講演

2, 3の抗生物質の体内吸収と熱力学

黒田耕司

神戸大学病院薬剤部

難溶性の薬剤を内服する際、薬剤粒子の大きさ、結晶性など、結晶形態の違いが溶解速度、溶解度を支配し、ひいては体内吸収に影響することはよく知られている。最近これらのほかに Polymorphism や Hydration のような結晶内での分子配列の違いによる熱力学的 activity の差を求めることによつて Drug Availability の推測の手がかりをえようとの試みが行なわれている。

固体物質の溶解速度に関しては NERNST の式があり、いまの場合 $C_s \gg C_i$ であるから(2)式をうる。ただし、 A は表面積、 D は拡散係数、 V は溶媒の容積、 h は拡散層の厚さ、 C_s は飽和時の、 C_i は*i*時間後の溶解濃度である。

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh}(C_s - C_i) \quad (1)$$

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh}C_s \quad (2)$$

Polymorphism ないし Hydration を示す結晶Iと結晶IIについて、ある温度における溶解曲線を求め、溶解度の対数を縦軸に、絶対温度に換算した温度の逆数を横軸にとつて van't Hoff Plot すると、溶解度が充分小さいとき、直線がえられ、その勾配は溶解熱 $-\Delta H$ を示す。また自由エネルギー差 ΔG と、エントロピー変化 ΔS は次式で求められる。

$$\Delta G = RT \frac{C_{sI}}{C_{sII}} \quad (3)$$

$$\Delta S = \frac{\Delta H_{I \rightarrow II} - \Delta G}{T} \quad (4)$$

CP の長鎖脂肪酸エステルには炭化水素部の分子の構造変形による all-trans configuration と一部 cis Configuration の polymorphism があつて、両者の熱力学的 Activity 差は大きく、内服すると前者は無効、後者は有効で、Drug Availability に大きい差がみられる。Mefenamic Acid にも2つの Polymorphism があるが、Translation が容易で熱力学的 Activity 差は小さく、

Drug Availability の差もほとんどみられない。

AB-PC には Anhydrate と、水分子が強力に Hydrogen bond した Hydrate があり、両結晶の熱力学的 Activity 差は CP エステルほどでもないがかなり大きく、Drug Availability にも差が認められている。

シンポジウム

各種感染症起炎菌の現況と動態

内科の立場から

賀来隆二

熊本大学徳臣内科

I 呼吸器感染症

昭和44年1月から昭和45年6月の間、熊本大学中央検査部および当内科で施行された喀痰培養検査数(小児および肺結核患者を除く)は252例であり、その結果分離された総菌株数は784株であつた。これらについて、その疾病と分離菌との関連について検討した。

また、周知のとおり、喀痰はのどの常在菌による汚染のため、起炎菌の認知が困難な場合が少なくない。そこで、起炎菌を出来るだけ正しく把握することを目的として、喀痰を食塩水で洗滌してその濃性部分を培養する方法と、普通の培養方法とを比較し、前者の有用性について言及したい。

II 胆道感染症

前記の期間に行なわれた、十二指腸ゾンデ法によつて得られたB-胆汁の培養例数は59例であり、うち44例から57株の細菌を分離しえた。細菌の種類は、諸家の多くの報告にみられるとおり、グラム陰性桿菌が32株(56%)ともつとも多く、次いでグラム陽性球菌22株(39%)、真菌3株(5%)であつた。

III 腎不全患者に対する腹膜灌流中に合併した腹膜炎

当内科および関連病院で実施された17例の腎不全患者に対する腹膜灌流中に、8例(47%)に腹膜炎の合併をみた。この腹膜炎発症例5例は、同一病棟での感染であり、起炎菌はすべて大腸菌で、しかもその薬剤耐性パターンは酷似しており、院内感染の防止に充分の注意を払うことを痛感した。

外科領域における感染症の起炎菌の現状、 動態および治療

伊藤 忠 夫

名古屋市立大学第一外科

外科的感染症の過去 10 年間の起炎菌推移を術後感染の面から振り返ってみると、最近 5 年間ではグラム陽性球菌の著減、グラム陰性桿菌の増加、中でも緑膿菌、肺炎桿菌の著明な増加が目立つ。その他 *cloaca, citrobacter* など従来人体には毒性の少ないとも考えられていた弱毒菌もやや増加の傾向をみている。術後創傷感染では昭和 38 年頃から感染起炎菌はグラム陽性菌からグラム陰性桿菌へと変遷し、最近ではグラム陰性桿菌はその感染起炎菌の 80~90% で占められている。特にグラム陰性桿菌の中でもここ数年ではその感染起炎菌の 40~60% が緑膿菌感染で占められている。術後創傷感染以外の術後感染でもグラム陰性桿菌が圧倒的に多く、また重症感染症の起炎菌も緑膿菌、肺炎桿菌などの弱毒菌感染の占める率が高いのが特徴的である。これら弱毒菌感染の増加は新しい抗生剤の出現にも関連するが、その他手術侵襲の過大による患者の抵抗力の減弱、或いは麻酔や術後管理の進歩、改善とともに老人や新生児、未熟児または poor risk の患者でも手術が可能になったこと、さらに steroid や制癌剤など Immunosuppressive drug の使用などにより host 側の細菌に対する感受性上昇がその因をなしていると考えられる。その他腹膜炎、胆道感染症の起炎菌は大腸菌がほぼ 40% を占め、ついで肺炎桿菌、変形菌あるいはブ菌等となりグラム陰性桿菌が殆んどであり、胆道感染症に於いては嫌気性菌の起炎菌としての役割もその病態生理からみてかなりの影響が考えられた。また表在性感染症としてのブ菌感染についてその抗生剤感受性の推移をみると EM, KM の耐性率の上昇傾向がみられた。治療としては各種感染症の起炎菌の動態および現状、さらにそれらの抗生剤感受性を充分把握し、適正な抗生剤を投与するとともに特に重症感染症では緑膿菌、肺炎桿菌などの占める率が高いことから全身免疫力を高めるとともにそれら起炎菌に有効な抗生剤の予防的投与、あるいは院内感染に対する予防的処置の必要性を述べた。

伝染病の立場から

山本 琢 三

神戸市立中央市民病院

1) 感染性下痢症；演者の病院に赤痢、疑似赤痢として送院される患者は年々減少し、ことに昨年と本年は著

しく少ない。赤痢菌検出率は従来 50% 以上であつたものが 3 年前から次第に低率となり、昨年と本年は 10% 前後となつた。これに反しサルモネラが増加し、本年は赤痢菌検出率をはるかに上まわつている。腸炎ビブリオは 1963、4 年は多数検出されたが、この年から増菌培地を用いて検索を行なつたためその後には次第に減少している。病原大腸菌もやや増加の傾向にある。腸内病原菌の検出は特定の菌に注目して検索の努力を重ねることによつて検出率は上昇する。

赤痢菌型は 1963 年からゾネが次第に増加し 1966 年以降は 9 割を越すに至つた。また耐性菌も、1962 年ごろから増加し、1966 年には 9 割を越し、耐性のパターンも CM, TC, SM 3 種とも耐性が 9 割以上である。

サルモネラでは 1964 年からはほぼ毎年みられるものは *S. typhi murium*, *S. thompson*, *S. enteritidis* であるが、これらの薬剤感受性は CM には 31.2mcg/ml 附近のものが多く、TC では高度耐性菌が、また SM では中間および高度耐性菌が多い。6 大都市の伝染病院でも *S. typhi murium*, *S. schwarzengrund*, *S. thompson*, *S. infantis*, *S. enteritidis* が多く、耐性率は 41.4% で SM, TC 耐性株が多い。治療面では少なくとも排菌に対しては感受性ある化学療法剤も全く無効であることが共同調査の結果明らかになつた。

腸炎ビブリオではかつては K-3 が多かつたが年次的に一定の傾向はみられない。病原大腸菌も菌型に一定の傾向はみられず、CM, TC, SM 3 種耐性菌が多い。治療面では腸炎ビブリオ、病原大腸菌症ともにサルモネラ症の場合とは全く反対に化学療法剤が排菌に対して無効であつた例はみられない。

2) 腸チフス；分離菌の phage type も 3 年間を通じて一定の傾向がみられない。CM 耐性菌は検出されておらず、本剤は依然有力な化学療法剤である。

3) 猩紅熱；桃山病院での調査では溶連菌は最近 9 年間を通じて 6, 12, 4 型が多い。大都市の伝染病院でも 6, 4, 12 が多く、耐性は TC にはかなり、CM では少数にみられ、PC, EM, OL ではみられていない。

4) ジフテリー、流髄炎；ともに菌検出率は著しく低く、診断治療に際しては臨床症状を重視することが肝要である。

結語 演者は腸チフスにおける CM と AB-PC の治療効果については前年の本学会シンポジウムで述べたが、今回は感染性下痢症における化学療法剤の治療成績を加えて、抗菌力、血中濃度、組織内濃度等は化学療法剤選択上の重要な指標とはなるであろうが、化学療法剤の実際の治療効果はこれとは関係なく、個々の疾病について綿密に検討する必要があることを強調した。

小児科の立場から

西村 忠 史

大阪医大小児科

小児科の立場からみた感染症起炎菌の現況と動態を把握するため、1962年から1970年の9年間に入院した細菌性感染症の病巣由来細菌菌種の年次的推移をみると、グラム陽性菌ではブ菌は各年次 15.9~34.6% を占め、最近溶連菌、肺炎球菌の減少が目立っている。いつぼう、グラム陰性桿菌は1965年以降増加し、1968年には大腸菌が全菌株の半数を占めた。中でも緑膿菌は1964年以降漸増し、とくに1965年までは新生児にのみ分離されていたが、1966年以降は分離される年齢層が広がっている。1969年、1970年の疾患別と起炎菌の関係をみると、呼吸器感染症ではブ菌が、腸管感染症では大腸菌が多く、緑膿菌もそれぞれ 6.1%、6.3% を示した。そして1967~1970年には1962~1966年に比し、呼吸器感染症では溶連菌、肺炎球菌の減少が顕著で、緑膿菌の増加が目立っている。1969年、1970年症例で起炎菌と患児年齢の関係をみるとブ菌は2~5カ月乳児で最も多く、5カ月までの乳児が 48.8% を占めた。大腸菌は幼児に多く、とくに緑膿菌による症例は生後1カ月までのものが 45.5% を占めた。菌交代現象は抗生物質療法期間が長くなるほど、年齢の幼若なものほど著明で、ブ菌と緑膿菌が多く見られた。

膿胸は1958~1966年では全入院患者の 0.24~0.37% であつたが、1967年以降 1.45~1.79% と増加し、42例中ブ菌によるものは 34例 (80.9%) であつた。なおフェージ型では従来の 80/81/847型に比し、近年型別不能群が増加している。腸管、泌尿管感染症を除くグラム陰性桿菌感染症では1966年以降 33例中緑膿菌によるものは 29例 (87.7%)、大腸菌、肺炎桿菌それぞれ 2例であつた。緑膿菌血清型別では 8型が最も多い。これらブ菌、グラム陰性桿菌の薬剤感受性成績の要点をのべたが、治療薬剤の現況は1969年、1970年では CER が最も多く使用され、次いで KM, EM, CP, AB-PC で1962年、1963年の CP, CE, PC+SM の使用度の高いのとくらべ、最近では PC, SM 使用が激減している。

産婦人科の立場から

久保田 健二

長崎大学産婦人科教室

婦人科領域では子宮頸癌術後尿路感染症を中心に述べ、ついで *Cl. Welchii* 感染症につき簡単に触れる。

1) 起炎菌分布：岡林群では *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas* 等のグラム陰性桿菌が多く、また年代の推移によつて、ブ菌が極端に減少している。起炎菌の臨床例に於ける消長は複雑で子宮頸癌に合併したものでは混合感染が多く、また癌進行期と併行して高まる傾向にある。なお尿道周囲の菌分布の検索で、これらの場所からの菌の進入が充分疑われた。

2) 薬剤耐性について：桿菌はブ菌に比較し耐性が強く、基礎疾患の治療別でも癌治療群に耐性が強く、一定のパターンが存在する。岡林術後の 45年度分離株の 84% は 100 mcg/ml 以上であつた。なお長崎原爆病院での分離株では比較的よい感受性を認め医療機関の違いによる耐性分布の差を認めた。さらに臨床的な耐性の実態を調査した結果では尿路系にはいつた起炎菌は耐性獲得の強さが大で、治療別にも癌治療群に強い。入院群の耐性実態の調査では入院後間もなく耐性菌が増加することから院内感染の可能性が考えられる。

3) 治療について：薬剤感受性テストと臨床効果の不一致率は低くないので、薬剤投与後 24 時間目の尿の菌数を測定した結果、感受性の予知法として極めて勝つたものとして薬剤投与後 24 時間尿の菌数測定法を示した。また膀胱の局所注入法は、その操作に際して菌の膀胱内進入を推定されるものが多く、充分注意を必要とする。

なお子宮癌術後の尿路感染症治療の根本問題として尿の流通の改善を計るのは当然である。

次にガス壊疽敗血症につき、菌の分布、細菌学的性状ならびに診断法について触れ、本症に関する認識を深め、最近手軽に行なえるようになった嫌気性培養を行なうことにより、今後症例発見の増加と死亡率の低下が期待されることを強調した。

起炎菌決定には菌数測定が必要であるが、採尿法としては中間尿を採ることが望ましい。

しかし婦人の中間尿を採ることは困難で、特に産褥婦では悪露の混入、子宮頸癌術後患者では膀胱麻痺のため、実際には不可能で、我々はカテーテルによる採尿を行なつておる。

菌数測定の際注意すべきこととして、一般に 10^5 /ml 以上を尿路感染症とされる場合が多いが疾患によつては 10^6 /ml 以上でなくても感染症と診断すべきものがあること、第2に菌数培養の際、菌の種類によつて発育速度が異なることが菌数の誤差として表われることで、このような事実を考慮においた上、一定の採尿方法で行なうべきであると考えらる。

泌尿器科の立場から

石部知行

広島大学医学部泌尿器科学

泌尿器科領域における感染症ではグラム陰性桿菌の起炎菌としての占める割合の高いこと、また逆行性感染の多いこと、さらに検体採取面での制約から診断上かなり問題の多いことが注目されているので、これらの点について演者の教室で得られた臨床成績についての統計成績を報告した。

1966年から1970年8月までの間に 10^5 colony/ml以上を中間尿が示した812株について検討した結果、グラム陰性桿菌が58.0と比較的低い割合を占めた。*E. coli*はなお当地方でみられることが少ないが1966年の16.1%から1970年の37.1%へと着実な増加がみられ、*Ps. aeruginosa*は減少しているがなお平均6.0%と高い割合を占めていた。

疾患によつて起炎菌頻度が異なることを明らかにし、女性では*E. coli*の占めることの割合が高いことを知つた。

各種起炎菌に対する薬剤感受性の現況についてのべ、4剤以上の多重耐性が80%以上の頻度でみられた。

前立腺摘除術後の感染は術前感染の有無によるより留置期間に強く左右され、一部前立腺の大きさもこれに関係した。

採尿に関して中間尿法、膀胱穿刺法、カテーテル法を比較し、穿刺法の有用であることを知つた。

特別発言

—泌尿器科の立場より—

林法信

大阪市

1. 44年度泌尿器科疾患中尿路感染症は459(86.3%)、男409(76.9%)女50(9.4%)、上部尿路感染症、男27(5.1%)女50(9.4%)、下部尿路感染症(男のみ)382(71.8%)、*U. gono.* 45(8.5%)、*UNG* 337(63.3%)であつた。

2. 年齢別頻度

(1) 上部尿路感染症 未婚男2(7.4%)、既婚男25(92.6%)、40~60歳代が81.5%を占めた。未婚女12(26.1%)、既婚女34(73.9%)、20歳代では未婚のものの方が多く、すべて性行為後の感染である。20~40歳代で84.9%を占めた。

(2) 下部尿路感染症 (i) *U. gono.* 未婚27(60%)、

既婚18(40%)、17~30歳代で84.4%であつた。(ii) *UNG* 未婚144(42.7%)既婚193(57.3%)、20代未婚32.3%、既婚16%、30代未婚7.5%、既婚26.7%、20~30代で82.5%であつた。

3. 菌検出率と混合感染率

(i) *U. gono.* の菌検出率は100%、単感染18(40%)、混合感染27(60%)。このことは*N. gono.* だけでなく、*post q. u.* を防止するためにも混合感染菌に対する治療の必要性を示すものと考ええる。

(ii) *UNG* 初回培養例の菌陰性率は20(7.2%)、単感染135(48.6%)、混合感染123(44.2%)。2回以上培養例では菌陰性率は55(10%)、単感染331(60.1%)、混合感染165(29.9%)であつた。治療によつても菌の陰性化は10%にすぎない。

4. 菌数定量培養

(i) *U. gono.* 菌数100まで6(13.3%)、1,000まで13(28.9%)、5,000まで25(55.6%)、合計97.8%であつた。

(ii) *UNG* 初回培養例では100まで114(44.2%)、1,000まで70(27.1%)、 10^4 まで67(26%)、 10^5 まで7(2.7%)、5,000までのものが95.3%を占めた。2回以上培養例では100まで260(52.4%)、1,000まで118(23.8%)、 10^4 まで98(19.8%)、 10^5 まで20(4%)、5,000までのものが93.5%を占めた。以上から下部尿路感染症では菌数は5,000以下であろうと考えられる。そのうち50までのものがその半数を占める。従がつて菌数のみからは起炎菌であることを決定できない。

5. 検出菌の頻度

UNG の検出菌頻度は球菌973(89.3%)、桿菌117(10.7%)。初回培養例では球菌372(91.9%)、2回以上培養例では601(87.7%)とやや減少。桿菌では初回培養例33(8.1%)、2回以上培養例84(12.3%)とやや増加している。球菌対桿菌比は9:1である。球菌では*St. epid.*、 α -*h. str.*、 γ -*h. str.*、*Str. fecal*等で83.8%を占め、桿菌では*E. coli*、*Proteus*、*Pseudom.*、*Klebsiella*、*Corynebacter*、*Enterobacter*等で9.8%を占めた。

6. *Staphyl. epidermidis* の薬剤感受性

初回培養時検出した*St. epid.* はDMP-PC、MPI-PC、AB-PC、CER、LM、SPM、PfS、Ftに対して90%以上の感受性があつた。2回以後培養検出したものは、感受性はさらに低下し、DMP-PC、MPI-PC、CER、AB-PC、PfS、Ftに感受性であつた。

(付) *N. gono.* の薬剤感受性

AB-PC、CP、TC、LM、SPM、KMにのみ高感受性で、

PC-G, MCPI-PC, DMP-PC, CER に対する(卅)のものはそれぞれ 65%, 10%, 58.3%, 40.7% で, かなりの耐性が認められた。

女子尿路感染症の菌数培養

100 まで 11 (13.9%), 1,000 まで 13 (16.5%), 計 30.4%, 10^4 まで 33 (41.8%), 10^5 まで 22 (27.8%), $1,001 \sim 10^5$ までが計 69.6% である。すなわち, 上部尿路感染症ではその 2/3 は 1,000 以上の菌数を示す(下部尿路感染症は 5,000 以下)。

検出菌の頻度

桿菌 80 (54.1%), 球菌 68 (45.9%) で桿菌がやや多い。ことに *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudom.* が多い。

E. coli の薬剤感受性

初回培養時の *E. coli* は KM, CLM, NA, PfS, Ft, GM に高感受性(90% 以上)を示した。

2 回以後培養時の *E. coli* においてもなお上記薬剤に感受性のものが多かった。

新薬シンポジウム I. ビスタマイシン

I 基礎

1) ビスタマイシンの抗菌力および動物実験

萩原義郷

久留米大学微生物学教室

アンケート協力機関名

関西医科大学 第一内科
 大阪市立大学 第一内科
 国立泉北病院 内科
 大阪市立桃山病院 内科
 熊本大学 第一内科
 長崎大学 第二内科
 高知県立中央病院 小児科
 名古屋市立大学 第一外科
 広島大学 第一外科
 大阪医科大学 整形外科
 神戸保健中央病院 産婦人科
 名古屋市立大学 耳鼻咽喉科
 岡山大学 皮膚科
 九州大学 皮膚科
 神戸大学 泌尿器科
 徳山大学 泌尿器科
 岡山大学 泌尿器科
 鹿児島大学 泌尿器科
 九州大学歯学部 口腔・細菌学教室
 京都薬科大学 微生物学教室
 久留米大学 微生物学教室

臨床から分離された各種の細菌について調べたビスタマイシン(VSM)の抗菌力および感染動物治療実験について結果を簡単に報告する。

1. *Staph. aureus* (531 株) および *Staph. epidermidis* (119 株) の VSM に対する MIC の分布は, ともに 3.13 mcg にピークをもち, 全株の約 30% であつた。また 100 mcg 以上の耐性菌は約 7% であつた。また *Str. hemolyticus* (58 株) の VSM に対する MIC のピークは 6.25 mcg にあつた。いづれ *Str. fecalis* (69 株) の 99.9% は 100 mcg 以上の耐性株であつた。

2. *E. coli* (571 株), *Proteus* (164 株) および *Klebsiella* (233 株) における MIC のピークは, それぞれ 6.25 mcg, 12.5 mcg, 6.25 mcg にあつた。また *Shigella* (70 株) の VSM に対する MIC の分布におけるピークは 6.25 mcg にあり全株の約 62% であつた。いづれ *Pseudomonas* (170 株) においてはその 94.1% が 100 mcg 以上の耐性株であつた。

3. *Staph. aureus* における VSM (531 株), カナマイシン (KM) (471 株), アミノデオキシカナマイシン (AKM) (155 株) およびストレプトマイシン (SM) (100 株) に対する MIC の分布は VSM, SM においては 3.13 mcg に, KM, AKM においては 0.78 mcg にピークをもちつていた。実験的に *Staph. aureus* 209 P 株を用いて調べた耐性分布においても, 効力において VSM は KM の約 1/1.5~1/2 であることが認められた。すなわち *Staph. aureus* においては VSM と KM の効力を比較すると KM がややすぐれていることが示された。

4. *E. coli* における VSM (571 株), KM (515 株), AKM (101 株) および SM (62 株) に対する MIC の分布は VSM, KM および SM の場合 6.25 mcg にピークがあり, いずれもほぼ 25% をしめていた。また AKM ではそのピークは 12.5 mcg にあつた。実験的に *E. coli* NIHJ 株を用いて行なつた VSM および KM に対する耐性分布は, ほぼ同じカーブを示していた。すなわち, *E. coli* においては VSM と KM の効力は, ほぼ同じ程度であることが示された。

5. 各菌株 (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* および *Shigella*) における VSM と KM, AKM, SM, フラジオマイシン (FM), およびゲンタマイシン (GM) との相関係数は, 各菌種においてほぼ類似しており, 各薬剤に対するその値はそれぞれ約 0.85, 0.87, 0.5, 0.87 および 0.001 であり, 前4者に対しては高い相関が示された。GM とは相関がないと思われる。

6. マウスによる動物実験において, VSM 40 mg/kg による治療実験結果ではグラム陽性菌感染 (10 LD₅₀~5