

第19回 日本化学療法学会西日本支部総会

期 日 昭和46年11月19, 20日

会 場 中電ホール(名古屋市)

会 長 岸 川 基 明(名市大教授)

招 請 講 演

Microbial L-forms: A Status Report

LUCIEN B. GUZE, M. D.

Although microbial L-forms have been isolated from patients with a variety of illnesses, the role of these organisms in the pathogenesis of disease remains unclear. Review of experimental and clinical data concerning the isolation of L-forms from pyelonephritis suggests an association between L-forms and disease but does not prove cause and effect. Attempts to fulfill KOCH's postulates have been unsuccessful due, in part, to the occurrence of serum factor(s) which kill L-forms.

L-forms are important research tools and can be used to better understand such things as 1. mechanism(s) of antibiotic activity and resistance to antibiotics; 2. role of cell wall in pigment production; 3. mode(s) of action of bacteriocins, and 4. osmotic survival of L-forms and electrolyte pumping.

Data will be presented which summarizes some of our work in these areas.

特 別 講 演 1

中・四国地方の深部真菌症について

その治療を中心として

大 和 人 士

岡山済生会総合病院

抗生物質、副腎皮質ホルモンの広汎な使用、真菌症に対する関心が深くなつたこと等によつて深部真菌症への関心は近年とみにたかまつたように思われる。昭和27年から昭和45年までに中・四国地方の各医療機関において経験された深部真菌症は Aspergillosis 169, Candidiasis 127, Cryptococcosis 44, Actinomyces 8, Mucormycosis 7, Nocardiosis 3 を主とし総計 411 例にのぼる。この間経験した自験例は 37 例に達する。今回はこれらの疾患について自験例を中心にして、その治療法をとりまく諸問題を考えてみたい。さて、深部真菌

症の治療に当つての問題点の第1は診断の困難性ということである。早期診断、早期治療の必要なこと、難治性の場合における抗真菌剤の長期使用、使用量、使用方法について *Cryptococcus* を中心にして考えてみる。その際、副腎皮質ホルモン使用との関係について、臨床例、動物実験例(マウス使用)を通じて論ずる。

次に Aspergillosis の各症例について、原発性続発性の問題、菌球に関する治療の諸問題、化学療法のみによる治癒の可能性について考え、経気管支 Amphotericin B の注入、空洞切開術、肺葉切除等の外科的療法を症例について論じたい。

また、内科的療法から外科的療法への踏切り、治療法の切替えの時期について、Cryptococcosis, Aspergillosis, Nocardiosis, Actinomyces の各症例について考察を加える。

深部真菌症を原発性と続発性との2つに分けてみると、圧倒的に続発性が多いこと(約80%)におどろく。Cryptococcosis では生前診断 34%, 剖検診断が 66%, Aspergillosis では生前診断 33%, 剖検診断 67% であるのに対して、内因性真菌症である Candidiasis では僅か 18% が生前に診断されているに過ぎない。

これら続発性真菌症の基礎疾患には白血病を始めとする血液疾患が多く、その他の悪性腫瘍、肺結核等がこれについている。従がつてこれらの基礎疾患に使用された各種抗生剤、副腎皮質ホルモン、抗癌剤の単独使用、或いは併用使用に伴なう諸問題から真菌症を合併した場合における治療法、とくに副腎皮質ホルモンの使用をどのように考えていつたらいいかについて述べてみたい。

現在では抗真菌剤として Amphotericin B, Trichomyces, Nystatin, Bay b 5097 等が主軸として使用されており、その他真菌症の種類によつて使用される薬剤についても考察を加えたい。とくに各種真菌症に使用される Amphotericin B については投与量、副作用およびその防止策、連続注射による馴れの現象、長時間使用時の工夫等について論じ、fungistatic の立場から、単に大量を使用することなく、host-parasite relationship のバランスを考えて使用しなければならない点を強調したい。

(共同研究者) 人見泰, 佐藤照, 前川清玄, 三村宏二, 湯原淳良, 北昭一, 大西泰憲, 大田祥子, 人見文雄

特別講演 2

緑膿菌感染症

本間 遜

東京大学医科学研究所

緑膿菌等グラム陰性桿菌感染症の重要性は古くから問題にされていたが、ここにここ数年来グラム陰性桿菌研究班を契機としてその研究は急速に進んだ。緑膿菌感染症も同時に組織された研究会を主体として細菌学的診断、疫学、臨床病理、予防治療の面で著しい進歩をとげた。ことに血清型別を用いた疫学の研究は世界にその例をみない。いつぼう血清型別の確立により、これらの型別に属する菌株の侵襲を防御する共通抗原ワクチン(OEP)が見出された。本菌の分離、同定のための新しい方法も考案あるいは改良検討された。また本菌の耐性、抗生物質不活化酵素についての業績も報告された。

今日いろいろの総説が既に刊行されているのでこの貴重な時間を 2, 3 の問題にのみ焦点を合せてのべたい。

まず本菌に集落の解離の現象がみられるが、解離株によりファージ、ピオシンに対する感受性を異にすることから血清型別が最も疫学研究の手段として妥当である。この血清型別を用いることにより詳細かつ広範な疫学的研究が本邦に於いて著しい進歩をとげた。その結果、多くの病院の院内感染の状況が明らかにされ、その対策に光明を与える結果となつた。しかしさらに研究を続行することによつて緑膿菌の病原性の問題、本菌感染症の予防に寄与しなければならない。必要あればファージ、ピオシン型別を血清型別された結果について応用する。病院内感染は疫学的研究の成果とそれにもとづいた対策によつて消滅しよう。

本菌感染症の本態的研究のために患者血清の抗体価の測定も重要であり、1つは現在の凝集反応に COOMBS test を行なうことであり、他は共通抗原による血球凝集反応である。

本菌の病原性はいわゆる conditioned pathogenicity と言われるもので、いつぼうでは本菌が環境によつて生産する諸毒素、諸酵素が関係すると同時に他方に於いて宿主の防衛機構とも密接な連関がある。とりわけその免疫機構の関与は重要であり、この考慮なくしてはその予防治療は成立しないともいえよう。動物実験で抗生物質治療を行なう場合、そのみでは感染を防御しない抗菌血清をわずか与えておけば感染を治療する抗生物質量は数 10 分の 1 で充分である。

私共は最近変異株を用い蛋白質性共通抗原ワクチン(OEP)を大量生産する方法を見出した。この OEP は 1

つの型別株から分離したが 12 種の型別株の内 10 種の型別株の感染を完全に防御する。つまり感染防御の意味に於ける共通抗原である。この OEP はいわゆる内毒素の蛋白部分であるが、糖脂質(LPS)とは比較にならないほど毒性、発熱性等の毒作用は弱く、非特異感染防御能、抗腫瘍性、インターフェロン産生性は著しく強い。

緑膿菌感染症の症例により抗生物質投与と同時に、この種の OEP 抗原免疫を治療のため、または予防のため用いることが必要でないであろうか。

本研究は緑膿菌研究会々員の熱烈な御協力によつたものである。また国立がんセンター 樽谷、星博士、北里研究所 小島博士、エーザイ研 宮尾、塩野谷、大幡博士、医科研動物管理室 武藤、岡田博士、細菌研究部 阿部、帖佐、伊藤、山田、金の協同による。

シンポジウム 1

化学療法剤の併用療法

司会 石神 襄次

1) 実験的感染症における化学療法剤と γ -Globulin の併用効果

大山 昭夫

関西医科大学微生物

化学療法剤と免疫血清、もしくは γ -Globulin(γ -G)との併用によつて、種々の感染症に対して相乗的な治療効果を示すことが既に色々の角度から報告されてきている。吾々も、先に Chloramphenicol とヒト γ -G との併用によつてマウスの実験的肺炎双球菌感染に対して相乗効果のあることを認めたが、さらに第 19 回化学療法学会総会には、一連の緑膿菌の病原性に関する研究の一端として、マウスの実験的緑膿菌感染に対する治療実験として、Gentamicin と抗緑膿菌ウサギ血清の γ -G との併用に顕著な相乗効果のあることを報告してきた。しかし、いずれの場合においてもその作用機作に関して先ず考えられる γ -G に含まれる免疫物質も直接その効果を発揮するものか否かについては明らかにすることが出来なかつた。すなわち投与される γ -G の中に含まれる免疫物質は量的には極めて少く、単にその抗微生物作用によつてのみその作用が出現するのかは *in vitro* の成績によつても説明し得なかつた。また、体液中の抗微生物作用も顕著に上昇することも証明し得なかつた。また、 γ -G 類似分子量の高分子物質のもつ相乗作用も先の実験に於いて認めなかつた。しかし、緑膿菌感染実験に於いても免疫血清、正常血清およびそれぞれの γ -G、ヒト γ -G を用いて単独に或いは Gentamicin を併用し

た感染治療実験を行なつたが、特異抗体、もしくは免疫的因子をより高く含むと考えられる物質と Gentamicin との間に併用効果が顕著であり、また、先に行なつたマウス日脳 (JE) あるいはセントルイス脳炎 (SLE) ウイルス感染に対する γ -G の治療実験によつては、明らかに中和抗体の高い JE 感染にのみ治療効果および感染防御効果を認めた成績をも併せて考え、 γ -G 投与による生体側の反応として体液の抗微生物作用の消長、体細胞、特に喰菌作用を示す細胞に及ぼす影響、あるいは IgM および IgM 個々の生物学的な作用およびこれらの *in vitro* における抗菌作用について検討した。さらにこれらの成績から γ -G 併用効果の機作について知見を述べる。

2) 抗生剤と γ -Globulin の併用

柴田 清人・藤井 修照

名古屋市立大学第一外科

種々の優れた抗生物質の開発と化学療法の普及により、一般感染症の治療成績は向上してきたが、逆に緑膿菌をはじめ諸種耐性菌による難治性感染に遭遇することは少なく、これが疾患の予後を左右する率は高い。ことに消化器系大手術後の諸感染の率は依然として高く、治癒を遅延させる因子となつている。

緑膿菌は自然耐性であり、*in vitro* では比較的強い抗菌力を示す薬剤があつても、臨床的には充分効果をあげえないことが多い。

緑膿菌によつて極めて重篤な実験的感染症を作製できるが、あらかじめ動物を免疫しておくことにより感染はひじょうに軽度で経過し治癒に導かれる。また抗血清による実験的緑膿菌感染症の治療は卓越した効果が示されるが、 γ -Globulin と感生抗生剤による併用療法は、抗生剤単独療法とくらべると極めて優れた効果がある。

感染動物の予後は網内系機能の変化から推定されるが、抗生剤と γ -Globulin の併用による感染動物治療中の網内系機能の変動は、免疫家兎の感染経過中のそれと類似し、治癒に向うに従がい著しく亢進する。これは γ -Globulin が個体の網内系機能を賦活するものと解され、これが化学療法を補助するものと思われる。しかし *in vitro* における緑膿菌その他の菌の増殖は、一定量の抗生剤と γ -Globulin の添加により抗生剤単独の場合とくらべ抑制効果が強く、細菌に対する直接作用も γ -Globulin の有効な 1 因子であると考えられる。

外科的感染症、主として抗生剤による治療に抵抗性を示した難治性感染に γ -Globulin を併用し、満足すべき結果がえられたが、これらの症例についても検討を加え、その効果につき述べた。

3) グラム陰性桿菌感染症における併用療法

山本 俊幸

名古屋市立大学第一内科

小沼 賢

東海通信病院内科

大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌などによるグラム陰性桿菌感染症は薬剤感受性、感染の様相、宿主側諸条件の関与などにおいてかなり相違がみられ、とくに変形菌、緑膿菌感染症には難治の症例が多い。一般に、グラム陰性桿菌に対してはグラム陽性菌に比して化学療剤の抗菌力が低く、しかも腎障害その他の副作用を示すものが多いことから、グラム陰性桿菌感染症に対しては、いかに副作用を少なく、しかも適確な効果を發揮させるかが重要な課題である。私共はこの目的にかなう手段として併用療法をとりあげ、グラム陰性桿菌感染症に対する併用療法の意義について報告してきた。

グラム陰性桿菌の標準株および患者分離株に対する各種抗菌剤の併用効果について試験管内抗菌力の面から検討し、それぞれの菌に対してかなりの併用効果を示す薬剤の組合せを認め、また試験管内耐性獲得の面からもとくに緑膿菌で併用による抑制傾向がみられた。

今回は Biophotometer を用いて細菌の増殖を動的に観察し、標準菌単独および混合培養の対数増殖期における各種抗菌剤の併用効果について検討し、さらにラットを使用して単独および併用投与時における血清抗菌力を測定し、生体内抗菌力の面からも検討を加えた。各種の抗生剤治療に抵抗したグラム陰性桿菌感染症、とくに尿路感染症および敗血症患者に併用療法を行ない、臨床成績の面からも良好な結果を得ている。

以上から、併用効果については試験管内抗菌力の増強のみにとらわれず、最終目標を臨床効果に求めるべきであり、薬剤の毒性、副作用、臓器親和性などを考慮する必要があること、難治のグラム陰性桿菌感染症、あるいは原因菌不明のグラム陰性桿菌感染症に対して適切な併用療法が有意義であることなどを強調したい。

4) Tranquilizer 類併用による化学療法の試み

磯貝 和俊・清水 保夫

岐阜大学医学部泌尿器科

A] 細菌学的検討

化学療剤として Ampicillin, Doxycycline, Rifam-

picin を使用し、併用薬剤は Chlorpromazine を用いた。

検定菌は *S. aureus* 209 P・FAD および *E. coli* NIHJ-JC-2 を用いた。

結 果

1) 化学療法剤の抗菌作用におよぼす Chlorpromazine の影響について

i) Chlorpromazine 単独でも抗菌作用を示し、その MIC は *S. aureus* で 100 mcg, *E. coli* で 250 mcg であった。

ii) Chlorpromazine 併用は化学療法剤の抗菌力を増す。

2) 化学療法剤の耐性獲得に与える Chlorpromazine の影響について

i) Chlorpromazine 併用により耐性上昇の抑制は可能であったが、完全に抑制することはできなかった。併用時の耐性上昇も主薬剤の上昇傾向に似たパターンを示した。

ii) 耐性上昇の抑制効果は Chlorpromazine 本来の作用か、Chlorpromazine の抗菌力による併用効果によるものかは今回の実験では不明であった。

B) 臨床的検討

女子急性単純性膀胱炎に対し AB-PC 単独投与群と AB-PC と Imipramine 併用投与群の治療効果について検討した。局所療法では Chlorpromazine と CB-PC とを併用した効果を、留置カテーテル挿入例の尿中細菌数の変動とその細菌の CB-PC に対する MIC の変動で検討した。

臨床的には明らかな併用効果は得られなかった。

[特別発言]

化学療法剤併用投与時の血清抗菌力について

西 沢 夏 生
国立泉北病院内科

ブドウ球菌に対して、AKM, CEZ 各単独投与と、同時併用投与を行ない、その投与後血清について血清抗菌力を比較した。最初ブドウ球菌 209 P 株を用いて実験を行なったが、209 P 株に対しては、各単独投与後血清がすでに強力な殺菌作用を示したので、併用投与による効果の増強をみるためには、不適であると考え、両剤にやや感受性の低い、患者由来の生田株を用いた。

まず、殺菌作用をみるために、投与後1時間、血清を5倍、10倍と遙減希釈し、生田株の Broth 24時間培養液の100倍希釈液 0.1 ml を接種し、時間を追って生

菌数を数えた。その結果、AKM 200 mg, CEZ 500 mg 各単独投与にくらべ、その半量ずつの AKM 100 mg, CEZ 250 mg 併用投与のほうが、より強い殺菌作用を示した。しかし静菌作用をみると、併用投与した場合に20倍希釈まで発育阻止作用が認められ、これは単独投与で一番強く阻止しているほう、すなわち、CEZ 500 mg 単独投与の場合と、ほぼ同じであった。そこで、AKM, CEZ の量を増し、AKM 200 mg, CEZ 500 mg 併用と、AKM 100 mg, CEZ 250 mg 併用時における静菌作用を、2例について比較したところ、1例はほぼ2管差、1例は1管差の増強をみた。

同様に、大腸菌 NIHJ-JC₂ 株に対し、AB-PC, CEZ 各単独投与と併用投与について比較した。殺菌作用については、AB-PC 500 mg および CEZ 500 mg 各単独投与より、AB-PC 250 mg, CEZ 250 mg 併用投与のほうがすぐれているが、静菌作用では、CEZ 500 mg 単独投与とほぼ等しい結果が得られた。そこで、AB-PC, CEZ の量を増し、AB-PC 500 mg, CEZ 500 mg 併用と、AB-PC 250 mg, CEZ 250 mg 併用時における静菌作用を、2例について比較したところ、ほとんど差がなく、倍量投与のほうが、やや増強されている程度の結果が得られた。

同様の実験をブドウ球菌に対し AB-PC, CEZ 併用、大腸菌に対して AKM, CEZ 併用について行なったが、協力作用は認められなかった。

シンポジウム 2

嫌気性菌感染症の基礎と臨床

司会 高 須 照 男

基 礎

1) 臨床材料から検出される嫌気性菌について

上 野 一 恵
岐阜大学微生物

臨床材料からの嫌気性菌の分離率は、最近上昇している。1958年に STOKES は臨床材料から9%に嫌気性菌を分離したが、最近 ZABRANSKY(1970) は26%に分離している。これは嫌気性菌の分離培養技術の向上に依るところが大きい。MOORE(1970) は極めて特殊な嫌気培養法(ガス噴射法)により、臨床材料の約80%には、infection flora の重要な部分として、嫌気性菌を含むべきであるとしている。日本では小酒井らは約15%、中村らもだいたい同じである。私共は臨床材料に片寄りがあるが、約23%である。これら臨床材料から分離さ

れる嫌気性菌の約 95% はいわゆる無芽胞嫌気性菌で、*Clostridia* は数%に過ぎない。嫌気性菌の菌種については、同定法が確立されていないためか、BEERENS(1965)の報告以外ほとんどない。私共の成績では、*V. alcalescens*, *P. asaccharolyticus*, *P. anaerobius*, *P. variabilis*, *Ps. putridus*, *Ps. faetidus*, *B. fragilis*, *Sph. funduliformis*, *E. lentum* などが多い。

ついで私共は臨床材料から分離した嫌気性菌 *Sph. funduliformis* をはじめ、2, 3 の菌種の実験的感染症をマウスを用いて検討したので、病理組織学所見も併せて報告する。嫌気性菌の実験的感染症については嫌気性菌はその生理学的特殊性から、とくに実験方法で好気性菌の場合とは若干異なる。攻撃菌は食塩水菌液とするより、特殊な基質に浮遊させた菌液(希釈液、塩化カルシウム溶液)が、より少量の菌数で実験的感染症を成立させることができる。菌株は人工培地継代によつて容易に Virulence の低下するものがあるが動物通過によつて増強する。

2) 各種臨床材料からの嫌気性菌検出状況と分離株の薬剤感受性

齊藤 厚

長崎大学医学部附属病院検査部

最近5カ年間の当検査部での成績を年度別に述べ、さらに現在私達が行なっている形態を重視した簡易同定法について報告した。

検体を比較的常在菌の混入の少ない材料—I群—と常在菌の混入の避け難い検体—II群—とに分けた。I群では培養陽性件数に対する嫌気性菌検出件数の割合は1,968件中321件、16.3%(順大、小栗ら16.6%)で、このうち嫌気性菌のみを検出した割合は3.6%(同3.6%)であつた。すなわち嫌気性菌が検出される場合はその7割以上が好気性菌と同時に分離された。いつぼう、II群では培養陽性件数1,029件中嫌気性菌を検出したものは274件で26.6%と高率であつたが嫌気性菌のみを検出した割合は0.2%にすぎず、その臨床的意義も不明なものが多かつた。材料別に分離嫌気性菌の頻度をみると膿では *Bacteroides* 等の G(-) 桿菌(46.3%)、胸水、髄液では嫌気性 *Corynebacterium* 等の G(+) 桿菌(53.8%, 42.8%)、腹水では G(-) 桿菌(52.3%)、血液では *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*(各30%)が多かつた。血液では G(+) 桿菌を除くと他はすべて SBE, 敗血症の原因菌とされたものであつた。II群では喀痰、胆汁から *Veillonella* が最も多く分離され、口腔内常在菌である α -*Streptococcus*, *Neisseria* 等と同時に

検出された。尿からは *Bacteroides* をはじめとする G(-) 桿菌が検出されることが多かつたが *E. coli*, *Klebsiella* 等との混合が圧倒的であつた。5年間の年度別推移は I 群では検出率はほぼ一定していたが G(-) 桿菌の占める割合が確実に上昇傾向にあつた(平均43.8%)。

上記分離菌のうち440株の19抗生剤に対する3濃度ディスク法による感受性試験と106株に対する8薬剤のMIC値について比較した。ほとんどの嫌気性菌がアミノ配糖体薬剤に耐性でありディスクの成績とMIC値とは平行したが、*Veillonella* はKM, SM, GM, CLにディスクでは60%以上の感受性を示したが、MIC値ではKM, GMにすべて50mcg/ml以上の耐性であつた。すべての嫌気性菌が高感受性を示したものはEM等のMacrolide系薬剤, LCM, CPおよびTCであつたが、そのなかでもEMの抗菌力が最もすぐれていた。*Bacteroides* はアミノ配糖体抗生剤に加えてペニシリン系薬剤, 合成セファロスポリン系薬剤に抵抗性であつたが、同じG(-)桿菌でも *Leptotrichia buccalis* 11株はAB-PC, CERに全株3.13mcg/mlであつた。

臨 床

1) 内科領域における嫌気性菌感染症

原 耕 平

長崎大学医学部第二内科

内科領域において嫌気性菌が関与した感染症を自験24症例について述べた。

1) 敗血症・菌血症: *Peptostreptococcus* による SEB 2例と *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Cl. perfringens* の3種の嫌気性菌により bacterial shock を起して死亡した1例を中心に報告した。SEBの1例は当初 *Strept. viridans* を検出し、その後2回に亘つて *Peptostreptococcus* のみを検出し治療により全治させたが、上記2種の混合感染も充分疑われるものであつた。

2) 髄膜炎: 自験5症例のうち *Peptococcus* によると確診した1例と *Corynebacterium* を検出した1例について報告した。

3) 胆道感染症: 全例経口的に十二指腸ゾンデを用いて検体の採取が行なわれ、口腔常在菌と考えられる α -*Strept.*, *Neisseria* の好気性菌と共に *Veillonella* を検出した症例が多かつたが、比較的慢性に経過する胆のう炎で嫌気性菌のみを検出した症例もあり、また手術時胆のう穿刺によつて *Cl. perfringens* を検出した1症例を供覧し、自験7例について報告した。

4) 呼吸器感染症: 喀出痰からは高頻度に *Veillonella*

が分離されたが、ここでは病巣局所から検体を採るため施行された気管内採痰70症例の成績について報告した。12例は好気性菌と嫌気性菌が同時に分離された。右S₆に鏡面形成を有する肺化膿症では *Peptococcus* のみを純培養に多数検出し、感性抗生剤で全治した。本法による嫌気性菌検出は *Veillonella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Ramibacterium*, *Spherothorus* 等であつた。

5) 胸膜炎・膿胸：外科領域にもまたがる疾患であつたが内科自験5例について報告した。胸水から嫌気性 *Corynebacterium* を検出した1例では、全くの化療もなく胸水の消失をみ、興味ある症例と思われた。

以上、主に無芽胞性嫌気性菌の関与する症例について報告したが、臨床的意義が明白な症例も決して少なくなかつた。しかし一般に本菌が関与するものは臨床症状は比較的軽いものが多く、そのため適切な化療が行なわれず慢性に経過した症例もあり、今後注意されるべき事柄と思われた。

2) 外科領域における嫌気性菌感染について

鶴賀 信篤

名古屋市立大学第一外科

外科領域の感染症、腹膜炎、各種膿瘍、胆道感染等から最近の症例においては約40%に嫌気性菌を分離しているが、全てが嫌気性菌と同時に好気性菌をも分離しており、感染の主体がいずれにあるかはその判断に苦しむ。しかしながら病巣局所の菌数からみると、好気性菌が主体をなすと考えられる症例が多く、全体の約2/3であり、1/3が嫌気性菌、好気性菌が同数程度のものであり、嫌気性菌が好気性菌より菌数が多い症例は認めなかつた。ところが最近の腹部腫瘤を主訴として来院した腹腔内異物遺残膿瘍の患者においては圧倒的に嫌気性菌数が多くかかる全くの閉鎖腔で異物の存在する場合は嫌気性菌の役割が推察される。これらの嫌気性菌、好気性菌の混合感染時における嫌気性菌の役割について臨床的、実験的に考察した。腹膜炎の臨床例においては腹水中の菌数が症状とよく相応し嫌気性菌の菌数の多い場合が重症である。実験的にも家兎腹膜炎において嫌気性菌と好気性菌との混合感染がそれぞれの単独感染に比して死亡率が高い。また重症度の1つの指標としての腹膜の吸収能も、混合感染時に最も低下しており、嫌気性菌の混合感染が重症化の1因子であることが推察される。また胃癌末期の吻合部通過障害で再度の胃空腸吻合をした部分の縫合不全にて左横隔膜下膿瘍を示した患者においては、切開排膿により、いつたん治ゆしたかにみえた

が、局所の放射線照射により再燃し、切開時には大腸菌単独であつたが、ペプトコッカスが主体となつている。このような症例においては当初の菌のために投与された抗生剤と嫌気性菌に対する感受性および全身抵抗力の低下が考慮されねばならぬ。この点につき混合感染の相手であることの多い、いわゆるグラム陰性桿菌に繁用される抗生剤であるグルコシド系剤の嫌気性菌に対する感受性の低さは嫌気性であるがゆえでなく、嫌気状態がそうさせるものであろうという点につき言及したい。

3) 尿路感染症における嫌気性菌

熊 沢 浄 一

九州大学泌尿器科

嫌気性菌による感染症が最近臨床各科において注目されてきたが尿路感染症に関しての報告は少なく、その実態や意義づけも不十分なまま放置されている。とくに無芽胞性嫌気性菌は、いわゆる弱毒菌と考えられ問題にされていながつた。われわれは338症例から無芽胞嫌気性菌の分離を行なつたが尿路感染症を伴なう228例よりは45例(20%)、尿路感染症を伴わない110例よりは11例(10%)の分離をみた。菌種としては *Peptococcus*, *Bacteroides*, *Veillonella* の順であつた。疾患別に検討すると慢性腎盂腎炎から28%、慢性膀胱炎から17%分離されたが急性のものからは全く分離されなかつた。次に尿道常在嫌気性菌を検索したところ、109例のうち37例(34%)から嫌気性菌を分離した。菌種としては *Peptococcus* が大半を占め、次いで *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* の順であつた。12種化学療法剤に対する感受性をディスク法で検査したが、*Peptococcus* 42株ではSM, KM, CL, NAに感受性低く、他の薬剤にはかなりの感受性を示した。*Peptostreptococcus*, *Veillonella* は株数は少ないが、ほぼ同様の傾向を示した。*Bacteroides*, *Spherothorus* はPC, AB-PC, CER, CET等に耐性を示すものが存在していた。臨床例としては慢性腎盂腎炎症例に *Peptococcus* がほかの好気性菌は変動するにかかわらず続けて認められた症例、好気性菌は認められず嫌気性菌のみを認めた症例を経験した。以上の事を総括検討し、慢性腎盂腎炎などの感染症の素地がすでにでき上つているものにおいては、嫌気性菌も病原性を充分に発揮できるものではないかと考え、現在各種の動物実験を施行している。

4) Polymicrobial infection における 嫌気性細菌の臨床意義

青河寛次

神戸中央病院産婦人科

杉山陽子

近畿母児感染症センター

嫌気性感染に関する幾多の臨床課題のうち、今日、最も重要な1つは、本菌の病原性を明らかにしてその臨床意義を確立することである。ことに、非閉鎖性環境で、嫌気性菌をしばしば検出し、常在菌叢としての意味も有する場合には、その Polymicrobial infection における本菌の位置は甚だあいまいなものと考えられがちである。

婦人性器内容からは、嫌気性菌、ことに無孢子嫌気性菌が高率に検出されることは、既に内外の諸報告の示すところである。例えば、子宮癌病巣における細菌検索の自験成績では、菌検出：42例中、好気性菌のみ：5例、嫌気性菌のみ：23例、好・嫌気性を共に：14例にみとめており、婦人性器内容から如何に多くの嫌気性菌が検出されるかが今更のようにかがえる。その菌株は、*Bacteroides* をふくむ嫌気性 G. N. B. と、*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, 嫌気性無孢子 G. P. B. などである。

しかし、これら婦人性器内容から分離した嫌気性菌が、直ちに病原的意義を有するとは決定できず、むしろ常在菌として存在する場合が多いと見做されている。いつぼう、原虫の1種である *Trichomonas vaginalis* は、腔内容中でしばしば病原性を有するものと考えられている。そこで、病原性の明らかなこの原虫と嫌気性菌との polymicrobial instation 下で、嫌気性菌が果して如何なる位置を占めるかどうかを観察し、これを通じて嫌気性菌の臨床意義を究明しようところをみたわけである。

まず、*T. vaginalis* 感染臨床例の腔内容における細菌検出状況は、53例中、好気性菌のみ：8例、嫌気性菌のみ：12例、好・嫌気性菌共に：14例に検出し、菌を検出せず：19例である。その分離株は、嫌気性 G. N. B. : 21株、*E. coli* : 14株、嫌気性無孢子 G. P. B. : 8株、*Staphylococcus albus* : 7株などである。

上述のとおり、検出態度には差異はあつても、子宮癌腔内容でも *T. vaginalis* 感染例でも、共に嫌気性菌の分離頻度は高く、このことは、猿の実験的 *T. vaginalis* 感染における嫌気性菌の消長をみても、何らかの形での Polymicrobial instation を思わせる所見である。

そこで、臨床上、Polymicrobial instation の明らかな原虫と嫌気性菌とを例として、マウスの腹腔内接種実

験を行なつた。すなわち、*T. foetus* 感染は大量接種時に成立し、今回使用した *Bacteroides* のみでは菌量に関係なく致命効果を呈さなかつた。いつぼう、原虫と嫌気性菌両者の少量接種では感染に成功しなかつたが、両者大量接種では早期に感染成立をみとめた。それゆえ、このモデル実験は、Polymicrobial infection における嫌気性細菌の意義を理解するのに極めて好都合な所見である。しかし、原虫と嫌気性菌とをそれぞれ少量と大量との組合せで接種したさいには、併存による影響は明らかでなかつた。

なお、今回の使用 *Bacteroides* は必ずしもマウスに対する毒力が強いとはいえず、また、接種時における Virulenz 増強処置については更に充分配慮すべきものと思われ、この点は今後の検討を行なう予定である。

ともあれ、上述所見は Polymicrobial instation における或る条件、たとえば大量の攻撃菌量により、嫌気性菌が Polymicrobial infection における病原的役割を演じている事実がたしかめられたものとする。

5) 耳鼻咽喉科領域感染症における嫌気性菌

馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域はその大部分が気道につながるためそこに生ずる感染症病巣から分離される細菌もさまざまである。しかし解剖学的に複雑に入り組んだ構造を有する部位では粘膜の腫脹等により閉鎖性の洞腔を形成しやすく、また閉鎖性膿瘍腔を生ずることも少くない。従がつて、これらの環境は嫌気性菌の棲息にはかなり有利な条件を提供していると想定されるわけである。

演者は、慢性副鼻腔炎患者上顎洞内貯溜液の嫌気性菌について検索して、205例中43例(20.7%)、洞数にして388洞中61洞(15.7%)に嫌気性菌を検出し、その同定成績では、*Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Corynebacterium* など、無芽胞嫌気性菌が主体をなすとの成績を得た。これら嫌気性菌を検出した上顎洞では好気性菌との共棲頻度が比較的高く、65.6%を占め、慢性副鼻腔炎上顎洞のように閉鎖性洞腔を形成しやすいとは言え、いちおう自然孔をもつて気道につながるような部位では混合感染のかたちをとることが多いと思われた。

最近、検索をはじめた慢性中耳炎の鼓室または乳様洞においても鼓膜穿孔や耳管をもつて気道につながるところから副鼻腔とはほぼ同様の傾向が得られるものと思われる。

しかし扁桃周囲膿瘍では *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* など無芽胞嫌気性菌が高率に、しかも純培養のかたちで検出されるものがほとんどで、完全な閉鎖性膿瘍腔を形成するものでは、嫌気性菌の臨床的意義もかなり明瞭であると思惟された。

なお、これら嫌気性菌感染症成立機序に関しては今後さらに追求すべき興味ある問題であると考えられる。

パネルディスカッション

Lividomycin

司会 河盛 勇 造

1) 抗 菌 作 用

Lividomycin に関する細菌学的評価

中 沢 昭 三

京都薬科大学微生物

Lividomycin(LVM) は 1966 年興和株式会社東京研究所に於いて *Streptomyces lividus* n. sp. ATCC 21178 から得られた新しいアミノ配糖体抗生物質である。

今回私どもは既知アミノ配糖体抗生物質である Kanamycin(KM) を対照薬剤として同一条件に於いて種々細菌学的評価を行ない、次のような成績が得られたので報告する。

抗菌スペクトラム

KM と同様にグラム陽性、陰性菌群に広い抗菌スペクトラムを有しているがその抗菌力は KM とほぼ同程度である。しかしグラム陽性球菌のレンサ球菌、肺炎球菌に対しては KM と同様に無効であつた。なお興味深いことに緑膿菌に対する感受性については LVM のほうが KM より優れていた。

臨床分離株に対する感受性

病原菌 50 株の感受性分布は LVM, KM ほぼ同様 6.25 mcg/ml にピークを有する 1 峰性の山を示し、また 100 mcg/ml 以上の耐性菌も約 10% 程度認められ、この耐性菌は完全に交差した。

大腸菌 50 株については KM のピークが 3.12~6.25 mcg/ml, LVM は 12.5 mcg/ml にあつた。100 mcg/ml 以上の耐性菌を 10~15% 認めた。

緑膿菌 27 株の感受性分布については LVM のほうが標準菌の場合と同様 KM より優れており大きなピークは 12.5~25 mcg/ml であり KM では 100~200 mcg/ml であつた。

安定性、抗菌力に及ぼす諸因子の影響、さらに殺菌効果、試験管内耐性化などについては LVM と KM の間

に大差は認められなかつた。

マウス実験的感染症に対する治療効果についてはブドウ球菌、大腸菌について検討した結果、LVM と KM 間に *in vitro* 同様有意義な差異は認めなかつた。なお、緑膿菌については現在検討中である。

2) 耐 性 機 作

グラム陰性桿菌によるアミノ配糖体系抗生物質の不活性化

三橋 進・小林富二男・山口正人

群馬大学微生物

これまでの研究では病巣由来細菌の多くは薬剤耐性機構が、その薬剤の不活性化であることが知られている。R 因子による kanamycin の不活性化は acetyl 化とリン酸化による機構が知られている。Acetyl 化酵素は kanamycin A と B を acetyl 化するが、kanamycin C は acetyl 化しない。いつばう、リン酸化酵素は kanamycin A, B, C の外、neomycin, paromomycin をもリン酸化する。これらの抗生物質は共に 2-deoxystreptamine をその構造中に有しており、2-deoxystreptamine と結合した D-aminoglucose 残基の C-3 位の OH 基がリン酸化酵素によつてリン酸化されて不活性化されることが明らかにされた。

吾々の研究室では緑膿菌および R 因子を持つ腸内細菌について、lividomycin, kanamycin, streptomycin の不活性化を検討した結果、一部の R 因子を持つ kanamycin 耐性大腸菌および耐性緑膿菌は kanamycin B, C, paromomycin, neomycin を強く不活性化したが、lividomycin と gentamicin は不活性化されなかつた。この事実は lividomycin は 2-deoxystreptamine に結合した D-aminoglucose 残基の C-3 位に OH 基を持たないためと考えられ、lividomycin の構造上の特徴によると思われる。Streptomycin もまた、ATP の存在下で耐性菌の持つ酵素によつてリン酸化されるが、lividomycin は本酵素によつて不活性化されなかつた。さらに gentamicin 耐性緑膿菌に gentamicin を acetyl 化により不活性化する酵素を見出したが、本菌からの酵素によつても lividomycin は不活性化されなかつた。

以上の成績は薬剤耐性機構の相異から lividomycin が一部の kanamycin, streptomycin および gentamicin 耐性菌に有効であることを示唆するものと思われる。しかし、いつばう病巣由来株の中に lividomycin 耐性菌も見出され、これらの菌株によつて lividomycin が不活性化されることも明らかになつた。

3) 体内動態

Lividomycin の吸収・排泄

加藤 康道

北海道大学第2内科

Lividomycin(LVM) の吸収・排泄を検討した。

測定法は Cup plate 法で *Bacillus subtilis* PCI-219 を検定菌とした場合、標準線はほぼ直線となる。血清系列では阻止円で拡大する。

ヒトに 0.5 g, 1.0 g, 2.0 g を筋注した場合、ピーク値は 22, 31 および 76 mcg/ml となり、血中半減時間は 1.8 時間前後である。また中等度の腎障害例では正常例よりピーク値は高く、血中半減時間も 2.2~3.2 時間に延長する。血中濃度から求めた血清 clearance 値は尿中排泄から求めた腎 clearance 値とは大略平行するが、creatinine clearance 値とは必ずしも平行しない。血中半減時間は SM, KM より短いようである。

次にイヌに KM 20 mg/kg, LVM 20, 40, 80 mg/kg を cross-over して筋注し最後に昇汞による腎障害を作製して LVM 20 mg/kg 投与し、血中濃度、尿中排泄をみると、血中ピーク値は 23.6, 34.3, 53.7, 81 および 63.3 mcg/ml で、血中半減時間は 0.9, 1.2, 1.3, 1.7 および >10 時間となった。また尿中排泄量は 8 時間までに平均 85.3, 95.5, 82.3, 87.0 および 27.1% で、尿中濃度は最高 4.6 mg/ml, 3.1, 11.8, 17.1 および 0.86 mg/ml となり、この値から腎クリアランスを求めると正常では 30~50 ml/min. であるが、腎障害時には 2.0 ml/min. に低下した。20 mg/kg では KM より血中濃度が高い。

イヌに 50 mg/kg 静注時胆汁濃度は血中濃度をこえず、また血中半減時間は 1.65 時間で腎排泄率は 5 時間まで 77%、胆汁へは 0.16% が排泄された。またラットの組織内濃度は、血中、腎では高いが、その他の組織は低く、肝では全く検出できない。さらに、蛋白結合率をウシ血清で平衡透析法でみると 14% で、KM と同率であった。

以上、LVM の体内動態はヒトおよび動物とも KM, VSM と類似しており、定量的にはやや相違があるが、定性的には同様と考えられる。いずれも排泄臓器の機能不全時には体内への蓄積による副作用の増強がおこりるので投与量、投与間隔の control が必要となる。

4) 腎毒性

Lividomycin の腎毒性について

山作房之輔・武田 元

新潟大学第二内科

1 群 3 羽ずつの家兎を用い、4 群について Lividomycin(LVM) 筋注、0.4% アルギン酸ソーダ液 (S.A.) 静注は連日 10 日間行ない、尿所見、BUN, Lividomycin 血中濃度を経時的に測定し、腎の組織像を検討した。

1. LVM 150 mg/kg 単独筋注群

実験後半に蛋白尿をみるものがあつたが、血尿はなく、BUN 上昇、血中濃度蓄積を認めなかつた。

2. LVM 300 mg/kg 単独筋注群

実験後半に全例に蛋白尿を、一部に血尿を認めた。BUN、血中濃度は 5 日後には上昇せず、10 日後には全例著明に上昇した。

3. LVM 150 mg/kg 筋注, SA 25 ml/kg 静注併用群

実験後半に全例に蛋白尿と血尿を認めた。BUN は 5 日後から著明に上昇し、血中濃度は 1 日後に蓄積傾向を生じ、5 日後には高値に達し、1 羽は 6 日後に死亡した。

4. LVM 300 mg/kg 筋注, SA 25 ml/kg 静注併用群

蛋白尿、血尿の出現は 3 群より早く、5 日後の BUN、血中濃度も 3 群より高く、7 日後に全例死亡した。

腎組織像は 2 群では尿管上皮の細顆粒状崩壊が著明であつたが、1 群ではまれにしか認められなかつた。3, 4 群では尿管上皮に広範に著明な空胞形成を認め、細顆粒状崩壊も認められ、尿管腔には細胞崩壊物や通常の硝子様円柱の他、ヘマトキシリン染色物質や PAS 陽性物質を入れ、遠位尿管には上皮の萎縮、管腔の拡張を認めた。

私どもは一連の Aminoglycoside 抗生剤について同様な方法で腎毒性を比較検討しているが、LVM の腎毒性は KM よりやや強く AKM より弱いと考えられる。

5) 結核領域

LVM の抗結核作用について

山本 正彦

名古屋大学第一内科

新抗生物質 LVM の抗結核作用について検討した。

1) LVM は結核菌の発育を抑制し H₉₇RV および青山 B 株についての耐性度は 1% 小川培地を使用した場合には 25 mcg/ml であり、KIRCHNER 液体培地を使用した場合には 1 mcg/ml であつた。SM, PAS, INH, TH,

EB, VM の耐性菌の LVM 感受性は感性菌と同様であったが, KM および CPM 耐性菌は LVM に対しても耐性であった。

2) LVM はマウスを用いての実験結核症に有効であり, 同量の SM よりやや劣るが, KM および CPM よりやや優れていた。

3) 結核患者から新たに分離された KM 高度耐性株および CPM 耐性株は LVM に耐性であったが, KM 200 mcg/ml 以下の低度耐性株の中には LVM 感性のみられた株にあった。

4) 非定型抗酸菌 *M. Kausasii*, *M. marinum*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. abscessus* に対して LVM はいずれも感受性を有していなかった。

5) 22 例の重症肺結核患者に対して従来抗結核剤に加えて LVM 1日 2g 週 2 回投与を行ない, LVM 長期投与時における副作用についての検討を行なったが, 4 例が注射部位の疼痛を訴え, 2 例に audiogram 高音部の軽度の聴力低下がみられた。また 1 例は耳鳴のため投与を中止した。

6) 泌尿器領域

尿路感染症における Lividomycin の臨床的検討

西浦常雄・坂 義人

岐大泌尿器科

腎瘻を設置して分腎尿の採取可能な症例など 6 例の尿路感染症に Lividomycin (LVM) を 0.5g ずつ 1日 2 回 3 日間連続注射して, 血中濃度および尿中濃度の推移を観察し, それらの腎機能と対比した。血中濃度の 12 時間値は一見腎機能正常例でも蓄積の傾向がみられ, 尿中 LVM の回収量は PSP 値に比して多めに排泄され, 尿浸透圧に比例するような傾向がみられた。

7 機関の協力で尿路感染症 130 例の LVM 治験を集計した。急性症では 83% の有効率がえられ, とくに単純性膀胱炎では 35% に著効(治癒)例が認められた。しかし慢性症の有効率は 46% で, これらの臨床分離株は LVM 耐性のものが多かつた。LVM 投与後も存続した尿路感染菌はすべて LVM の MIC が 12.5 mcg/ml 以上のものであつた。KM-Disc 感受性と LVM 投与による細菌培養上の効果は必ずしも一致せず, KM-Disc 耐性菌感染の慢性症で LVM 投与によつて細菌の消失したものが認められた。臨床治験の成績から判断すると LVM の 1 回投与量は 1g 以上が必要で, 投与期間は急性症では 2 日以上, 慢性症では 4 日以上投与が必要と思われた。聴障害は 2 例に認められたが, これらは 1日

1g 以上を 1 週間以上使用した群に属していた。GOT, GPT の上昇がみられたものがあり, 今後の検討が必要である。

一般講演

1) 非定型抗酸菌の諸種薬剤に対する感受性(II)

久世文幸・武田貞夫・前川暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第 1

目的: 非定型抗酸菌の抗結核薬に対する感受性は, 一部の一般抗生物質の感受性と共に他の機会に報告したが, これら *in vitro* の検討では, 卓効を示す薬剤がほとんどなく, さらに他の多くの薬剤についての検討が必要と思われたので, 一般抗生物質に加えて数種の抗癌作用を持つ抗生物質, 抗真菌剤, および抗レプラ剤についても感受性を検討した。

方法: 約 30 株の非定型抗酸菌を用い, Dubos Tween-Albumin 液体培地で, 接種菌量は 0.01 ~ 0.05 mg とし, 原則的に 2 週間判定の結果を示した。感受性を検討した薬剤は, 一般抗生物質では, PC, AB-PC, MCI-PC, CER, LM, AKM, Rifampicin に加えて Ledermycin, Paromomycin, Colistin を, 抗癌剤は Bleomycin, Mitomycin を, 抗真菌剤は BAY b 5097, また, 抗レプラ剤は phenazine 誘導体の B 663(G 30, 320) 等を対象とした。

成績: 一般抗生物質では AKM, CER, Rifampicin に比較的感受性の高い株が多く, また, Ledermycin, Paromomycin 等にも Group III に比較的感受性の高い株があつた。抗癌剤の Bleomycin, Mitomycin 等に対しても同様感受性の比較的高い株が多いように思われる。抗真菌剤の BAY b 5097 には見るべきものはなかつたが, 抗レプラ剤の B 663 に関しては Group IV を除いて, 感受性が比較的高く, また, 菌株による差異が比較的小さいことが注目された。

断案: *In vitro* の成績のみで結論は出来ないが, 非定型抗酸菌に有効な薬剤を探究するには, 抗結核薬以外の多くの薬剤を対象とする必要があると思われる。

2) 1970 年度臨床分離した病原ブドウ球菌の抗生物質感受性

青河寛次・山路邦彦・杉山陽子

近畿母児感染症センター

1955 年より毎年臨床分離した病原ブドウ球菌: 300 株ずつの諸種抗生物質に対する感受性を稀釈法により測定