

第25回 日本化学療法学会総会一般講演(I)

期 日 昭和52年6月9日~11日
 会 場 岐阜市民会館 (岐阜市)
 会 長 西浦常雄 (岐阜大学教授)

1. 寒天平板を用いた β -Lactam 抗生剤の殺菌濃度の測定

増田剛太・富岡 一・長谷川弥人
 慶大内科
 内 田 博
 慶大中検

抗生剤の殺菌力は現在、液体培地での静菌力(MIC)測定に基づき、肉眼的菌発育を認めない液体培地内における残存菌の有無の検討によるか、あるいは液体培地での殺菌曲線を求めることにより測定される。しかしながらこれらの方法は手技がやや煩雑である。そこで固型培地を用いた β -lactam 抗生剤の殺菌力測定を検討した。

本法では、従来法に準じて寒天平板 MIC 値を測定する。ついで強力な力価を有する β -lactamase 溶液を滅菌噴霧器を用いて平板表面に均等に散布し、平板上の抗生剤を不活化する。これら平板をさらに1夜培養し、被検菌集落を認めない最小抗生剤濃度を最小殺菌濃度(MBC)と定義した。なお、 β -lactamase 処理後の寒天平板表面の抗生剤濃度が生存菌が集落を形成するに充分なまでに不活化されていることを確認する目的で次の操作を併わせ行なった。すなわち、実験に用いた菌株のうち最小の MIC 値を有する菌を指標菌にえらび、その希釈液を β -lactamase 処理平板上に追加接種して1夜培養後、本指標菌が融合状集落を生ずる平板だけを MBC 測定に用いた。本法により接種菌量効果を検討すると *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 等の菌種では菌原液を用いた場合に MIC, MBC 値間に大きな差異を認めた。これらの数値は接種菌量の減少とともに低下し、 $10,000\times$ 希釈液使用時に MIC, MBC 両数値はほぼ一致した。しかし *Enterococcus* を用いた実験では接種菌量効果は明らかでなかった。

ついで、 β -lactam 抗生剤殺菌力の定量化をこころみするため、99.9% Kill (MLC) 値を平板法を用い検討した。まず、被検菌液の生菌数を算出した。今回の実験では $10^8\sim 10^9$ /ml の order であった。そこでこれらの菌液の $100\times$ 希釈液を作製し、0.001-ml の白金耳で2倍希釈抗生剤含有寒天平板上に接種した(菌数は1接種面あたり

$10^8\sim 10^4$ の order となる)。これら平板を 37°C で1夜培養後 MIC 値を測定し、ついで平板表面を β -lactamase で処理し、さらに1夜培養後、各接種面に生じた菌集落数を算出し、接種菌数の $1/1,000$ 以下の菌集落(数個~数10個の order)を生じた最小抗生剤濃度を MLC と定義した。Benzylpenicillin, Ampicillin, Carbenicillin, Cephalothin 等での *S. aureus*, *Enterococcus* に対する MLC 値は $100\times$ 希釈液の MIC 値と同等またはやや高値を示した。しかし、*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* 等のグラム陰性桿菌では MLC は MIC と同等あるいはやや低値を示した。

2. ペニシリン系薬剤の接種菌量による MIC の変動と β -lactamase 活性の関係について

田井 賢・保田 隆・高下 寛・
 酒井広志・中川三千子・才川 勇
 富山化学工業株式会社総合研究所

目的：一般に β -lactamase 系抗生物質の *in vitro* 抗菌力は接種菌量によって影響を受けやすい。Ampicillin の誘導体である T-1220 も接種菌量による MIC の変動が大きい抗生剤であり、とくに *K. pneumoniae* においては顕著である。そこで著者等はこの原因の1つとして β -lactamase による薬剤の不活化が基因していると考えて、T-1220, Ampicillin, Carbenicillin の接種菌量による MIC の変動と β -lactamase 活性の関係および菌培養液中での薬剤の分解について比較検討した。

方法：供試菌株は *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の主に臨床分離株を用いた。Trypto-soy broth (栄研) で 37°C 、1夜培養した菌液およびその 10^{-2} 、 10^{-4} 希釈液1白金耳を2倍希釈系列の薬剤を含む Heart infusion agar (栄研) に接種し、MIC を測定した。各菌株の β -lactamase 産生量は菌体を超音波処理し、その破砕液の活性をヨード法によって測定した。200 $\mu\text{g/ml}$ の薬剤を含む液体培地 (DAVIS の medium A) に 10^4 、 10^6 、 10^8 cells/ml を接種した時の生菌数を測定し、同時に培養液中の薬剤の残存率を高速液体クロマトグラフィーによって測定した。

結果： β -lactamase 産生株ではすべて T-1220>Am-

picillin>Carbenicillin の順で接種菌量による MIC の変動が認められた。 β -lactamase 非産生株では *P. aeruginosa* の一部を除いてほとんどの MIC 変動は認められなかった。殺菌力と薬剤の分解との関係は、 β -lactamase 非産生株では T-1220, Carbenicillin とともにいずれの接種菌量でも殺菌的に作用し、薬剤の分解もほとんど認められなかったが、*P. aeruginosa* では 10^8 cells/ml 接種では殺菌力が弱かった。一方、 β -lactamase 産生株では、Carbenicillin はいずれの接種菌量でもほとんど殺菌力を示さないのに対し、T-1220 は 10^4 cells/ml 接種では殺菌的に作用し、 10^8 cells/ml 接種では最初殺菌的に作用し、T-1220 の分解とともに再増殖が認められた。 10^8 cells/ml 接種で培地中での分解を阻止した時殺菌力が增加するかどうかを確かめるため、Methicillin, Cloxacillin の効果を調べた結果、Carbenicillin に対しては影響がなかったが T-1220 に対しては殺菌力が増強された。

考察：接種菌量による MIC の変動は、主に β -lactamase によるものであると思われるが、*P. aeruginosa* にみられたように β -lactamase だけで説明できない場合もあることから、酵素以外の因子が関与している可能性もあり、今後さらに検討していきたい。

3. ディスク法精度管理の試み

金 沢 裕

豊栄病院内科

倉 又 利 夫

新潟鉄道病院薬剤科

ディスク法も他の臨床検査と同様に、日常検査として行なうには、そのバラツキをチェックする精度管理の必要があると考えられる。この点について具体的に数値的表現を行なうには、基本的な方法である 2 倍希釈法の測定値の変動の幅を求める必要がある。検査室レベルでの 2 倍希釈法測定値の変動の幅の検討に最も有用なデータを提供しているのは、藤井、桑原氏ら (Chemotherapy 16(5): 743, 1968) による一流化学療法研究機関における 2 倍希釈法測定値の集計成績であろう。すなわち、5 菌株について接種菌量、培養時間が規定され、35 カ所中 33 カ所ではほぼ同一種類の培地が使用され、測定 MIC が集計されている。その成績について MIC 値の変動の幅を棄却限界 ($\alpha=0.05$) で示すと、最小 3.4~0.29, 最大 14.0~0.071, 平均 7.8~0.13 であった。日常検査としての 2 倍希釈法の MIC の変動の幅として上記の最小値を採用し、1 濃度ディスク法測定値の変動をチェックしてディスク法の精度管理を行なうことは、希釈法の

レベルでディスク法を管理することができる可能性があり、有意義と考えられる。

そこでその最小の幅を 3.4~1/3.4 とすると標準偏差 (S.D) の幅は 1.85~1/1.85 にほぼ相当する。これを基準として、すなわち、希釈法 MIC の \pm SD の範囲にディスク法推定 MIC 値の含まれる場合は正しい実験が行なわれているとし、また \pm 2SD の幅から外れる場合は誤った実験が行なわれている可能性があるので再検討を要するとし、 \pm SD と \pm 2SD の中間に相当する場合はいちおう許容範囲にあるが変動がやや大きい可能性があるケースと判定出来ると考えられる。さきにわれわれは同一起源と考えられる *Staph. aureus* FDA 209 P 株も植えつきや保存により MIC 値に差を示すとの成績をえているので、改めて化療学会分与の *Staph. aureus* 209 P 株と *E. coli* NIHJ 株に対する主要化学療法剤の MIC 値測定を繰り返えし行なって、上記のそれぞれに相当する阻止内の数値をうることができた。

以上のように 2 コントロール菌株によるディスク法精度管理施行の可能性をみとめたので実際の検査室に応用してみた。その結果は現在までのところほぼ目的を達することができると考えられた。たとえば TC で 2SD 以上の、PC 系の一部で 1SD~2SD の阻止内の拡大傾向を示したケースでは、培地 pH の低下によることをチェックすることができた。また最近では、コントロール菌株はゼラチンディスクによる保存使用を行なっているが、調製、使用の操作が簡易で、しかも感受性値の変動をさけることができると考えられるので、さらに検討をすすげてみたい。

4. 表皮ブドウ球菌の薬剤感受性

清水喜八郎・奥住捷子

東大中央検査部

熊 田 徹 平

東京女子医大内科

佐 久 一 枝

都立駒込病院

東大中央検査部、東京女子医大、駒込病院の 3 病院から菌株 236 株について、Biotype DNase 産生能別の薬剤感受性について検討した。薬剤感受性測定は化学療法学会標準法によった。

生物型に分類すると 1 型 70 株 29.7%、3 型 11.9%、4 型 18.2% であり、2 型は 4 株 1.7% と少い。この比率は他の報告とほぼ一致する。型不能株がかなり存在する。3 型、4 型に属する菌株のうち約 30% が DNase 陽性であり、1 型に属する菌株では DNase 陽性株は少く

70 株中 4 株 (5.7%) だけであった。

DNase 陽性株の病院別検出率は異なり、東大病院約 30%、駒込病院約 20%、女子医大 13% とかなりの差が認められた。

検査材料別にみると、1 型の 70 株は、尿 14 株、膿 14 株、耳漏 10 株で過半数であり、3 型は膿、耳漏、尿にはほぼ同数みられ、後 2 者では DNase 陽性株が約 40% にみられる 4 型でも DNase 陽性株は耳漏、膿ともに 70% にみられた。

Novobiocin の MIC を測定した成績では、MIC 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 以下 80%、以上は約 20% であった。1 型は 90% 以上が Novobiocin 感性であるが、3 型では約 20%、4 型では 50% が耐性株であった。病院別にみると、東大病院では耐性株は少く 59 株中 4 株だけであるが、女子医大では 23.1%、駒込病院では 39.1% と高率に耐性菌が認められた。

DNase 産生株はその殆んど 32 株中 29 株 90.6% が感性であった。

Lysostaphine の MIC は 1 型では耐性、感性、ほぼ同じであるが、3, 4 型判定不能群では Lysostaphine 耐性株が多く認められた。DNase 産生能と Lysostaphine の MIC の関係をみる。Lysostaphine 耐性 54.3%、感性 45.7% で相関は認められなかった。それを型別にみてゆくと、1, 3 型は耐性株と感性株の割合に差を認めないが 4 型に耐性株が多く認められた。他の抗生物質の MIC についての成績では型別で、1 型の CP 耐性株の多いこと、KM 耐性が 1, 3 型で少いことなどが特徴的であった。

DNase 産生株と DNase 非産生株の感受性を比較してみると、DNase 非産生株のほうが耐性頻度がやや高い傾向が認められた。

結論 1) DNase 陽性 coagulase 耐性ブドウ球菌は増加傾向にあるが病院間で差が認められた。

2) DNase 陽性株は 3, 4 型に多く認められた。

3) NB 感受性の成績では 1, 3, 4 型間に差が認められた。

Lysostaphine 感受性の成績でも同様の傾向が認められた。

4) DNase 産生能と各種抗菌剤の感受性との関係をみると、DNase 非産生株のほうが耐性菌の頻度がやや高かった。

5. 病巣から分離した *Staphylococcus epidermidis* の各種抗生物質に対する感受性について

紺野昌俊・生方公子・沢井 稔
齋藤洪太・高橋洋子・藤井良知
帝京大学医学部小児科

昭和 51 年度において、帝京大学病院中検細菌室において臨床材料から分離した *Staphylococcus epidermidis* の各種抗生物質に対する感受性試験ならびに MCIPC に耐性を示す菌の耐性機構についてしらべた。

Staphylococcus epidermidis の同定は BERGEY の分類に従ったが、その他に DNase の産生能、および Novobiocin に対する感受性試験も行なった。MCIPC 耐性菌からの β -lactamase の抽出は、超音波破壊後、遠心上清を Sephadex G-100 カラムを通して作成した。MCIPC の耐性脱落は Ethidium Bromide 処理、ならびに 45°C での培養によって得られた菌をレプリカする方法に従って行なった。

検査した菌株は全部で 289 株であり、尿、糞便、咽頭、喀痰、膿、血液、胆汁、分泌物からであり、生物型は 1 型が約 44%、2 型が 1%、3 型が 7%、4 型が 36%、型別不能が約 12% 認められた。また、この中には Novobiocin 耐性株が約 13% 存在しており、これらの菌も、生物型で分類可能な菌も多く、その比率は Novobiocin 感性菌の分類の比率とほぼ同率であった。

抗生物質に対する感受性は TC に約 39% が耐性、CP に 40% が耐性、KM に 35% が耐性、GM に 2% が耐性、PCG に 61% が耐性、MCIPC に 36% が耐性、CER、CET に 30% が耐性、EM に 39% が耐性という結果であるが、これらの薬剤耐性の pattern を整理しても、多剤耐性菌であることには違いないが、一定の pattern の耐性型を持った菌がとくに多いことはなかった。

MCIPC 耐性菌の生物型 1 型菌から 2 株、4 型菌から 2 株を選んで、 β -lactamase を抽出し、Penicillinase 耐性合成ペニシリンと Cephalosporin 系薬剤の不活化をしらべたが、いずれも Penicillin G を完全に不活化する濃度や速度に比しては、殆んど不活化されないか、不活化されるとしても、極く微量であり、今のところ、MCIPC 耐性菌の耐性機構は MCIPC 不活化酵素によるものとは考えられない。極く微量であるが、不活化される割合は、MIPIC が不活化されやすく、ついで MCIPC、MDIPC で DMPPC は殆んど不活化されない。

耐性の脱落は Ethidium Bromide 処理では、今のと

ころ耐性の脱落は認められず、45°C での2日間培養で耐性の脱落した株が認められた。

しかし、耐性の脱落には、菌株間に一定の pattern は認められず、生物型4型の菌でKMの耐性が脱落した株では、マンニット分解能を失なったり、MCIPC耐性が15.1%も単独で脱落する株もあれば、全く脱落しない株もあり、またMCIPCがTC耐性と共に脱落する株(0.8%)、EMと共に脱落する株(0.6%)があった。

6. 臨床材料分離黄色ブ菌の薬剤耐性像と Phage 分布率の年次の推移

青木義雄・堀井順子・堀 誠
国立小児病院

〔はじめに〕 感染に対する抗生物質療法は著明な進歩のみられる反面、多剤耐性菌の増加もまた甚だしい。とくに病院ブ菌といわれる多剤耐性ブ菌の増加が、臨床上の課題となっている。このような意味から、小児病院という施設の特長から、各種疾患中のとくに、感染症、免疫不全疾患群、外科的疾患群の臨床材料分離黄色ブ菌の、各種抗菌性薬剤に対する感受性パターンと、耐性像、交差耐性像、入院、通院患者別分離株の耐性分布および、Phage 型別率の年次の推移について、昭和43年以来継続して検討を加えてきたので、それらのうち52, 51, 50年の成績について、報告をする。

〔対象薬剤〕 Macrolide 群6剤, EM, LM, OM, SPM, CLD, JM, 類似薬剤2剤, LCM, NB (Novobiocin), Amino 配糖体4剤, SM, KM, GM, DKB, Tetracyclin 系2剤, TC, MC (Minocyclin), Cephalosporin 系3剤, CER, CEX, CEZ, Penicillin 系2剤, MCIPC, PC, Chloramphenicol の20種類を用いた。

〔実験方法〕 平板希釈法により、日本化学療法学会法改正案にしたがい、 10^6 cells/ml に調製した菌液を、多目的タイピングアパラーツを用いて接種し、18時間後に判定をした。

〔実験結果〕 1) Macrolide および類似剤, NB 以外の7剤では、6.25~25 μ g/ml を底辺とした2峰性で、100 μ g/ml 以上のものは60%の分布であり、前2年に比較してやや増加がある。NBは全例12.5 μ g/ml 以下の分布である。

2) Amino 配糖体, GM, KM は年度毎に共通した分布であるが、使用頻度の少ない SM の100 μ g/ml 以上の MIC の分布は減少傾向がみられている。GM, DKB は6.25 μ g/ml 以下に80%, 15~100 μ g/ml に20%の分布であるがDKBに多い。

3) TC 系, TC は6.25 μ g/ml 以下に73%, 50 μ g/

ml 以上に26%, MCは全例6.25 μ g/ml 以下に分布があり、いずれも耐性株の減少がみられている。

4) Cephalosporin 系, CER は年度毎に1.56 μ g/ml 以下の分布が大部分であるが、本年分離株に12.5 μ g/ml にMICを有する6%の分布があった。CEX, CEZも年度毎に大差はないが、100 μ g/ml にそれぞれ19.2%の分布が認められた。

5) PC系, PCは50 μ g/ml 以上に53%と少数の増加があり、MCIPCは12.5 μ g/ml 以下に全例分布され、とくに0.39 μ g/ml に集中している。

6) Chloramphenicol は12.5 μ g/ml にPeakをもつ鋭い1峰性で、100 μ g/ml に分布するものは2~3%と極めて少数であり、これは50年以降の現象である。

入院、通院患者別分離株で25 μ g/ml 以上のMICの分布は、50年度分離株では、通院株にやや多く分離されたが、51, 52年度では入院株に多い。とくにKM, PC, CEX, CEZで甚だしい。

Phage 型別率は、型別可能群77%で年度毎にはほぼ同数であるが、内容において本年分離株に対してⅢ群が50%と多く、Ⅰ群に型別されない、型別不能群は23%である。

本実験に用いたPhageは、慈恵医大細菌学教室から分与をうけたものであることを申添え深謝をする。

7. Gentamicin 耐性について (第1報)

耐性 *Staphylococcus aureus* の検討

尾崎 且子
日生病院細菌室

Gentamicin の耐性報告は、GNBに関するものが多く、*Staph. aureus* に関する耐性報告は少ないようである。そこで、50年10月から51年3月までの6カ月に当院で分離された、*Staph. aureus* 109株を用い、今回は第1報告として、3濃度法で耐性を検討した。3濃度法は1夜培養菌液の希釈液を用い、(-)(+)を示したものを耐性とみなし、集計した。以下、その結果を報告する。

まず、対象期間内における、*Staph. aureus* の検体別検出率は、膿から14.3%検出され、その耐性率は、入院患者で33.3%、外来患者で31.4%と、他検体に比べ耐性率、検出率は共に高く、入院、外来患者間において、その耐性率に著しい相違は認められなかったが、喀痰からは、11.8%検出されたうち、耐性率において、入院患者から31.4%、外来患者から1.0%分離され、両者間に大差が認められた。次に、尿からは4.4%検出され、耐性率は入院患者から12.5%、外来患者から

15.4% 分離され、喀痰に次いで、わずかながら耐性率に差が認められた。次に、穿刺液などからは 15.8%、便からは 4.4% 検出されたが、共に耐性株は認めていない。

次に、*Staph aureus* 32 株について 3 濃度法で交差耐性を検討した。GM が (卍) の時、DKB では 23 株が、KM では 15 株が (卍) を示し、同様に DKB が (卍) の時 KM では 13 株が (卍) を示してある。これらから、GM と比べ DKB は 87% が同パターンか、もしくは弱感耐性傾向をとり、KM では 61% が GM と同パターンかもしくは、1 段階以上の耐性傾向を示すことが認められた。

最後に結論として、対象効間内である 50 年 10 月から 51 年 3 月にかけて、前年度と比較した結果をみると、まず、対象期間内で耐性率と検出率は、共に増加していることが認められた。ちなみに、50 年 10 月の検出率は 5.4%、耐性率は 12.5%、11 月検出率 9.8%、耐性率 20.0%、12 月検出率 11.8%、耐性率 25.0%、51 年 1 月検出率 10.1%、耐性率 23.8%、2 月の検出率は 15.8%、耐性率は 33.3% で対象期間内において、共に最高値を示した。続き、3 月検出率 15.6%、耐性率は 33.3% であった。

以上から、対象期間内での *Staph. aureus* の耐性率と検出率は上昇が著しく、とくに喀痰由来菌では、外来患者に比べ入院患者の耐性率が高く、これらは、同階入院例であったことが注目された。今後、これらを含め、opportunistic infection と検出率、また、MIC との関連を検討していくつもりである。

8. 小児の急性気道感染症における肺炎球菌検出の現況と薬剤感受性(第3報)

柳瀬義男・生方公子
紺野昌俊・藤井良知
帝京大学医学部小児科

目的：先に紺野らが肺炎球菌の薬剤感受性について、とくに TC, CP に対する高率な耐性菌の出現を報告したが、今回我々は 1976 年 10 月から 1977 年 3 月までに当小児科にて分離した肺炎球菌の分離頻度ならびに薬剤耐性につき検索し、その動向についての疫学的考察を行なうことを目的とした。

方法：当科外来および入院患児の咽頭ぬぐい液を TODD HEWITT broth に混釈しマウスの腹腔内に注射、24 時間以内に斃死したマウスの心血から分離した α 溶血を呈するコロニーにつき、① HISS の荚膜染色による荚膜の確認、②胆汁溶解性陽性、③イヌリン分解陽性を

示す菌を肺炎球菌と同定した。しかし前回の報告にも見られていた現象であるが、オプトヒンディスクに阻止帯を示さない菌が今回は高頻度に分離されたので、BERGEY の成書の記載に従いさらに、④ 45°C での発育性(-)、⑤ 6.5% NaCl broth での発育(-)、⑥ アルギニンからアンモニアの産生能(+))を検査し、これらの菌が BERGEY の成書における *Streptococcus pneumoniae* に相当することを確認した。薬剤感受性は日本化学療法学会標準法に従い、TC, MINO, CP, EM, CLM, LM, LCM, PCG, ABPC, CEX の 10 薬剤と今回問題となったオプトヒンについて測定した。

結果：肺炎球菌の検出率は急性気道感染症例 408 例中 67 例 (16.4%)、対照例 109 例中 9 例 (8.4%) であり、月別では 11 月がやや高いほかは平均して検出された。分離同定した 76 株の薬剤感受性は、TC, MINO については前回と同様に高率な耐性の出現をみ、また CP も 2 峰性分布は示さなかったものの 6.25 μ g 以上の耐性菌といえる株を高率に検出した。マクロライド系薬剤については、EM, CLM の抗菌力が優れており大多数が 0.1 μ g 以下の MIC で、LM, LCM はやや悪く 0.78 μ g 以下の MIC であった。前回我々がとくに注目したマクロライド系薬剤耐性株は今回はさらに増加し、4 剤に 100 μ g 以上の耐性を示す高度耐性株は 6 株認められ、これらの株はすべて TC, オプトヒンにも耐性を示していた。ペニシリン系薬剤については、PCG, ABPC に 0.2 μ g 以上の MIC を示す株が少数出現し、CEX は 6.25 μ g にピークを示していた。今回問題となったオプトヒン感受性は 2 峰性分布を示し、3.13 μ g 以上を耐性と考えるとオプトヒン耐性株は 76 株中 46 株 (60.5%) の高率に達した。オプトヒンと PCG, EM, TC 感受性の間には正の相関関係は認められなかった。マクロライド系薬剤高度耐性株を選び、エチヂウムブロマイド処理により EM, TC, CP, オプトヒンの耐性脱落实験を行なったが、脱落のみられたものは EM 耐性だけであり、他薬剤の同時脱落は認められなかった。この結果から EM 耐性はプラスミド上に存在する可能性が考えられ、一方、オプトヒン耐性は別の機構により獲得されたことが推測される。

9. 当院におけるゲンタマイシン耐性菌の検討

岩永正明・田中寛
川合礼子・汐見敬子
岡本一也・小張一峰
浜松医療センター

51 年度当院における臨床分離菌 1242 株のうち肺炎球

菌・インフルエンザ菌などを除く 1066 株についてみると、GM の MIC が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は 107 株、10% であった。菌種別耐性頻度では *Serratia marcescens*, *Proteus rettgeri*, *Citrobacter freundii* などが高率であった。*Streptococcus fecalis* は約 90% が耐性を示したがこれはいわゆる自然耐性的な様相を呈しているため、この菌を除くと 1033 株中 77 株、7.5% が GM 耐性となった。

検体別分離菌の耐性頻度は、尿分離菌の 52% が耐性であるのに対し喀痰からの分離菌 147 株以上では耐性菌を認めなかった。その他、膿由来菌 15%、胆汁由来菌 5% に耐性がみられた。GM 耐性菌 69 株のディスク成績では卅および卅のものが 17 株 25% にみられた。GM 耐性菌は他の一般的抗生剤に対しても高度の耐性を有していたがパンフラン S に対しては殆んど 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 前後の MIC を示しており、ウイントマイロンでは 50% が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 前後、他の 50% は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった。リファンピシンに対しては 90% の株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示していた。

一般的な抗生剤に高度の耐性を示す GM 耐性菌の感染症がどのような経過をとっているか、*Serratia* による尿路感染症 25 例について検討した。セラチアによる尿路感染症を来たした 25 例の基礎疾患は尿路系疾患が多く、また悪性疾患は全体の 64% を占めていた。*Serratia* 分離前に使用されていた抗生剤は一般的な使用頻度ととくに変わった傾向はみられなかったが *Serratia* 分離後も同様な使用法であった。これはいろいろな意味で注目すべきである。このような感染症が結局どのような転帰をとったかという点、いわゆる末期感染症で未治癒またはその後検査の行なわれないまま原疾患で死亡したもの 5 例 (20%)。菌も症状もとれないまま退院したもの 5 例、治癒したものは 8 例で、そのうち 5 例は分離菌の感受性検査結果に基づいて NA, CP, FT などが投与されていた。また菌が交代して持続、その後不明というもの 2 例、全く不明のもの、すなわちその後検査もなく、症状の記載もないまま退院しているもの 5 例であった。

10. 1975~1976 年度に分離された、人由来溶血レンサ球菌の薬剤感受性と菌型について

柴田 実・大久保暢夫
柏木義勝・浅野洋子
東京都立衛生研究所

永瀬金一郎
国立予防衛生研究所

富沢 功
市立札幌病院

飯村 達
東京都立豊島病院

小野川 尊
東京都予防医学協会

猩紅熱研究会の分担研究として、1976 年に分離された、レンサ球菌の各種抗生物質に対する薬剤感受性を測定し、過去の成績と比較しながら、本年度の年次報告として発表した。

すなわち、A 群菌では、すべての供試菌株が Penicillin 系、Cephalosporin 系薬剤に感受性であった。

CP は例年のとおり、25 と 3.125 $\mu\text{g/ml}$ の 2 峰性の MIC 分布を示したが、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が、猩紅熱由来株では 44.9%、猩紅熱以外の各種疾患からの株では 55.6%、健康学童からのそれでは 25% を占めた。

TC では、猩紅熱由来株 75.8%、猩紅熱以外で 83.2%、健康学童では 65% が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。

また、Macrolide 系およびその類似の薬剤に対しては、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が、猩紅熱由来で 45%、猩紅熱以外で 51.2%、健康学童で 22% であり、TC, CP, Macrolide 系ともに、耐性を示す菌の分離率は 74 年を頂点にして減少傾向が認められた。

本年度の主要流行菌型も 12 型であったが、73 年度を頂点に、その分離率が減少しているところから、12 型と耐性菌との関係があるように思われた。

また、近年、A 群菌以外のレンサ球菌による各種疾患が報告されているので、B 群菌、D 群菌について各種抗生物質に対する MIC を検討した。B 群菌は、TC に 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が 50% 近く認められたが、その他の薬剤に対する耐性菌は、ほとんど分離されなかった。

D 群菌は、PC 系薬剤が感受性を示した以外、Cephalosporin 系、TC, CP, Macrolide 系各種薬剤とも、A

群菌と類似の耐性値を示した。

11. 臨床分離 *E. coli* の β -ラクタム抗生剤感受性分布とその性質

沢井哲夫・村田敏夫・安藤 徹

高橋郁子・山岸三郎

千葉大・薬・微生物薬品化学

1975～1976年の2年間に千葉大附属病院、慈恵医大附属病院、ガンセンター附属病院各科で分離された計416株の大腸菌のペニシリン／セファロスポリン系薬剤に対する感受性分布と、これら薬剤に対する耐性菌の性質を調べた。

APC, CER 感受性を基準として被験菌株は4グループに分類できた。グループⅠ：APC, CER 感受性菌(57%)。グループⅡ：APC 耐性, CER 感受性菌(33%)。グループⅢ：APC 高度耐性, CER 中等度耐性菌(9%)。グループⅣ：APC, CER 共に中等度耐性菌(0.5%)。

グループⅡの菌株をサンプリングして調べたところ、いずれもR因子支配のⅠa型ペニシリナーゼ産生菌であった。グループⅢ(37株)はR因子支配のⅠb型ペニシリナーゼを多量に産生し、APC 高度耐性とCER 中等度耐性を獲得したもの(34株)とクロモゾーム支配のセファロスポリナーゼとR因子支配のⅠa型ペニシリナーゼの両方を産生しAPC 高度耐性, CER 中等度耐性を獲得したもの(3株)が見出された。

グループⅣはクロモゾーム支配のセファロスポリナーゼだけを産生する菌であった。

グループⅢ, Ⅳいずれの場合もセファロスポリナーゼ産生形質は伝達性が認められなかった。

12. 病巣分離大腸菌 *Ec 437* 株の Cephalothin (CET) 不活性化機序

塩味陽子・小原康治・河野 恵

東京薬科大学第二微生物学教室

河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科学教室

セファロスポリン (CEP) 系抗生剤に対する不活性化機序としては、すでに amidase, acylesterase (AE ase), β -lactamase が知られており、CEP 耐性 (MIC: 50 μ g/ml 以上) 大腸菌ではセファロスポリナーゼ (CEP ase) と AE ase の関与していることが知られている。

急性尿路感染症患者から分離された感受性大腸菌 *Ec 437* 株 (MIC: 12.5 μ g/ml) が培地中の CET を速やかに不活性化するという現象に関しては、すでに岐阜大・西浦、河田らにより第21回および第22回化学療法学

会で報告されている。今回は *Ec 437* 株の薬剤不活性化の機序について検討した結果を報告する。

〔方法〕

Ec 473 株の不活性化酵素の部分精製：超音波破砕後の105,000G上清を透析し、次に凍結乾燥後 Sephadex G-50 カラムクロマトを行ない、分画したうちの最も比活性の高い標品を実験に使用した。また β -lactamase 活性を有する対照株として用いた *Ec 479* 株についても同様に行なった。

不活性化酵素の測定：抗生剤 (500 μ g/ml) 0.05 ml, 酵素液 0.05 ml および 0.1M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) 0.4 ml を混合し、37°C, 30 分反応後、1分間煮沸し、*B. sub. PCI-219* で生物検定した。また β -lactamase 活性測定には J. C. PERRET (Nature 174: 1012, 1954) の Iodometry を用いた。

〔結果〕

Ec 437 株の不活性化酵素部分精製標品は CET, セファロリジン (CER), セファレキシン (CEX), アンピシリン (ABPC), PCG のうち CET だけを完全に不活性化した。この反応は CET を基質とした時に、磷酸緩衝液 (pH 7.0) 中、37°C で約1時間は直線的に進み、至適反応 pH は 7.5～8.0 で、至適反応温度は 47°C であった。またヨード法での測定結果から CET と PCG の β -lactam 環の加水分解が行なわれていないことが判った。

〔考察〕

以上のように基質特異性と NMR データ (アセチル基の脱離) から、*Ec 437* 株による第1次的な CET 不活性化の機序は本菌株の有する AEase によることが示唆された。

13. グラム陰性桿菌の薬剤感受性にかんする研究 (続報)

Cephalosporin 耐性と Ampicillin 耐性の相関性について

松本文夫・斎藤 篤・嶋田甚五郎

大森雅久・柴 孝也・山路 武久

井原裕宣

東京慈恵会医科大学第二内科

われわれは昨年の本学会総会において *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* および *Proteus mirabilis* の Cephalosporin 剤に対する感受性 pattern と cephalosporin 耐性株の R-factor について検討し、cephalosporin 耐性伝達株は全株 Ampicillin 耐性であったことを報告した。

今回は Cephalosporin 耐性と Ampicillin 耐性との

15. Pipemidic acid と Piromidic acid 間の不完全交差耐性の機序

中田勝久・石山正光
中村信一・清水当尚
大日本製薬総合研究所

〔目的〕 Pipemidic acid (PPA) は Piromidic acid (PA) や Nalidixic acid 高度耐性菌に対してもある程度の抗菌作用を示すことが知られている。化学構造の類似したこれら化合物間に、何故このような不完全交差耐性がみられるのかを明らかにするため、PA および PPA 耐性の機序につき検討しその差異を調べた。

〔方法〕 薬剤の不活化は大腸菌 KP 株を指示菌とする bioassay および ^{14}C 標識薬剤を用いる radiochromatography により調べた。薬剤と菌体との結合は ^{14}C 標識薬剤を用いて調べた。DNA 合成は ^{14}C -thymidine のトリクロール酢酸不溶分画への取り込みにより測定した。cell lysate は lysozyme-EDTA 処理菌を凍結融解して作製した。EDTA の MIC に及ぼす影響は EDTA を 1.5 mM 添加した Heart Infusion Agar, pH7.4 上に約 10^8CFU の菌を接種し、 37°C で 24 時間培養して調べた。

〔結果〕 PA および PPA に種々の MIC 値を示す臨床分離株とこれらの薬剤を 37°C で 6 時間インキュベートしても、抗菌活性の著明な低下は見られず、また radiochromatography では未変化の PA または PPA の Rf に相当する位置にだけ放射能のピークが認められた。菌体と ^{14}C 標識薬剤液 (25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を等重量混合し、 37°C で 1 時間インキュベートすると、 ^{14}C -PA および ^{14}C -PPA のいずれも湿菌 1g 当り 20 μg 前後の結合が認められたが、結合薬剤量と MIC 値との間にはとくに関連性は見られず、その大部分は洗滌により容易に除去された。cells lysate における PA および PPA の DNA 合成 50% 阻害濃度 (ID_{50}) は両剤とも耐性菌では感受性菌に比しかなり高かった。一方 intact cell では PA の ID_{50} は感受性菌、耐性菌ともに cell lysate の場合よりさらに高値を示したが、PPA のそれは cell lysate の場合とほぼ近い値であった。EDTA 添加時には PA の MIC 値は低下したが、PPA の MIC 値は変化しなかった。

〔考案〕 PA および PPA 耐性菌では薬剤の不活化や薬剤との結合能の低下は見られないが、DNA 合成系の両剤に対する感受性が悪化している。作用部位への移行性は PA では悪いが、PPA では良好であると推定される。これが両剤間に不完全交差耐性が見られる 1 つの理由と思われる。

16. 新抗生物質 Fortimicin A の 1 臨床 分離株による耐性機構

岡地諒・佐藤征二
飯田孝男・奈良高
協和醸酵工業 K K 東京研究所

Fortimicin A は天然から分離された放線菌である *Micromonospora* により生産されるアミノ配糖体抗生物質である。本物質はグラム陽性菌、グラム陰性菌に広範囲な抗菌活性を示し、構造解析の結果、アミノ糖、アミノサイクリトール、アミノ酸それぞれ 1 分子から成るこれまでのアミノ配糖体抗生物質に見られない特異な構造を持つ新規な物質であることが明らかになった。

本抗生物質に対して、臨床から分離されてくるアミノ配糖体抗生物質耐性菌の大部分は耐性を示さないが、ゲンタマイシン耐性菌として分離された *Escherichia coli* KY 8348 株だけは本物質に対しても耐性を示した。*E. coli* KY 8348 株はゲンタマイシン類を 3-N-acetyl 化することにより不活化する菌であるが、ゲンタマイシン類とは構造の異なる Fortimicin A に対する耐性機構を解明するため研究を行なった。

本菌株の超音波処理による無細胞抽出液を用いて *in vitro* の系で Fortimicin A の不活性化を行なったところ、反応液組成から Co-A, ATP, acetate のいずれを除いても不活性化の割合は著しく減少した。反応液中には不活性化反応の結果、Fortimicin A とは TLC 上で Rf の異なる物質が蓄積していることが明らかになったので、*in vitro* の系で本菌の粗酵素液を用いて大量に不活性化反応を行ない、反応終了液から反応生成物を抽出、単離精製を行なった。

得られた不活性化物について種々の分析を行ない、核磁気共鳴スペクトル等のデータから、本物質は Fortimicin A に 1 個の acetyl 基の導入されたものであることが推定された。さらにマススペクトル、 ^{13}C -NMR 等のデータから、*E. coli* KY 8348 株により不活性化された Fortimicin は Fortimicin A の 1N-acetyl 誘導体であることが判明した。

本研究の結果、従来ゲンタマイシン耐性菌として知られていた、臨床から分離された 1 大腸菌が、ゲンタマイシンとはかなり構造の異なる Fortimicin をも類似の機構で不活化し、抗菌活性のない acetyl 誘導体を生成することによって耐性を示すことが明らかになった。

17. 緑膿菌の不活性化酵素非依存性の耐性化機序を有する R 因子について

成 昌鴻・小原康治・河野 恵
東京薬科大学第2微生物学教室

〔目的〕

以前に報告した緑膿菌 85 株に今回 165 株を加え、計 250 株について薬剤耐性伝達 R 因子の検出、その抗生剤（テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、カナマイシンとカルペニシリン）耐性化機序に関して調査を進めており、これまでの成績で、緑膿菌株の多くは不活性化酵素を有しない R 因子を有していることを明らかにしたので報告する。

〔方法〕

最小発育阻止濃度 (M. I. C.) の測定は日本化学療法学会 (Chemotherapy 28 : 1~2, 1975) の方法に従って行なった。R 因子の検出は受容菌 K-Ps 47 RFP を用い、J. Gen. Microbiol. (91 : 191~194, 1975) の方法に従った。今回、検出された R⁺ 保持菌株について、不活性化酵素活性を測定した〔CP 不活性化酵素測定 : J. Antibiotics (29 : 176~180, 1976), SM および KM 不活性化酵素測定 : J. Antibiotics (29 : 169~175, 1976) と Antimicr. Agents & Chemoth. (5:558~561, 1974), β -lactamase 活性測定 : Nature (174 : 1012, 1954)〕。

〔結果および考察〕

TC 耐性および CP 耐性については R 因子による薬剤の不活性はみられなかった。SM 耐性および KM 耐性について、R 因子による薬剤の不活性化は一部の菌株にみられるだけで、他の菌株には薬剤不活性化酵素の産生はみられなかった。以上のように、不活性化酵素非依存性の耐性化機序を有する R 因子が検出されてきたことは BRYAN *et al.*, J. Antibiotics (29 : 743~753, 1976) のゲンタミシン耐性緑膿菌（プラスミッド保有）の場合と良く似ており、緑膿菌の薬剤耐性における今後の新しい問題点となるであろう。

18. Chlorpromazine および関連化合物におけるプラスミド脱落作用

沢田洋介・本多由生子・谷山兵三
長崎大学薬学部微生物薬品化学教室

三 橋 進

群馬大学医学部微生物学教室

大膿菌から F 因子や R 因子などのプラスミドを脱落させる目的でアクリジン系色素、リファンピシン、SDS、尿素などが使用されている。最近、MOLNAR らがクロル

プロマジン (CPZ) が R 因子の伝達阻止、脱落作用を示すことを報告している。そこで、我々は臨床上使用されている CPZ 類似体 16 種についてプラスミドを有効に脱落させる物質を検索し CPZ 以外にクロルプロチキセン、アミトリプチリン、カルピブラミンが F 因子 (*E. coli* W 2241 F-lac-tet⁺) を効率良く脱落することを見出した。R 因子 (R₁₀₀) の脱落は顕著でなかった。脱落作用の強い物質で、とくに共通の化学構造は見出せなかった。これらの化合物による脱落作用は菌の発育に関係しているらしく、16 時間以上薬の存在下培養した場合に有効で、また薬は菌の発育を示す最大濃度が至適であった。このことから、これら化合物はアクリジン系色素と同じ作用機構でプラスミド DNA のレプリケーションを抑制しているものと考えられる。また、non-growing culture で処理された菌がその後の増殖実験でも F 因子脱落作用が顕著でなかったことは化学変異剤として作用しているのではないことを示している。そこで、山辺の蛍光分析法に従い、DNA-アクリジンオレンジ複合体におよぼすこれら化合物の置換反応を検討した。全ての化合物は DNA と複合体 II を形成し、このことは DNA 分子との intercalation を示している。

CPZ およびその類似体のうちで、あるものがプラスミドのレプリケーションを阻止し、あるものがほとんど作用しない、どちらも DNA と intercalation するらしい、DNA との intercalation の様式が物質によりかなり異なる。これら複雑なからみ合いが染色体 DNA とプラスミド DNA の選択性に関係しているかも知れないと考えられ今後の検討が待たれる。なお、これら化合物は臨床上使用されているので F 因子を含むプラスミドを脱落させる物質を化学修飾的に開発するうえにおいて 1 つの指針を与えるであろう。

19. β -lactam 系抗生物質の動物組織成分との結合

ラット肝の β -lactam 抗生物質の結合分画について

村川武雄・岡田直彦・坂本 博
中本昭治・西田 実

藤沢薬品・中央研究所

さきに、 β -lactam 系抗生物質の血清タン白結合と組織成分との結合の相関を知るため、血清タン白結合率の高い CEZ、中等度の CER、低い CEX を用い、ラット、ウサギ、イヌの肝および腎の 90% Paste との結合性を検討した。その結果、これら抗生物質の血清タン白、および組織成分との結合には相関性がないことを明らかにした。今回は血清タン白結合率の異なるこれら cepha-

osporin 類のラット肝分画に対する結合性を Penicillin 類を対照として検討した。

〔方法〕

既報のとおり、ラット肝 Paste を調製し、超遠心分離、Sephadex G 100 によるゲル濾過、DEAE Sephadex A 50 によるイオン交換クロマトグラフィなどで分画した。各分画に対する抗生物質の結合は、遠心限外濾過法および、非可逆的な結合については ^{14}C -CEZ, ^{14}C -PCG を用いる KUNIN らによるゲル濾過法で、目的とする分画部にとり込まれた量を測定した。肝 ligandin は KUNIN らの方法により肝 Paste 10 万 G 上清から単離した。

〔結果〕

1. KUNIN らによって報告されている肝の塩基性タンパクの ligandin に対する非可逆的な結合量を ^{14}C -CEZ および ^{14}C -PCG を用い測定した。また対照としてラット血清アルブミンに対する結合量も調べた。その結果 100 μg の ligandin に対し CEZ は 1.56 μg , PCG は 0.6 μg , ラット血清アルブミン 100 μg に対しては 3.6 μg であった。PCG の結合量は KUNIN らの文献値とほぼ近いものであった。

ligandin と CEZ の結合体を再ゲル濾過し、CEZ の遊離の割合を測定すると、総結合量の ^{14}C -CEZ の 25% が遊離した。ligandin に対する CEZ の結合は濃度依存性があり、FREUNDLICH の吸着式に適合する。得られた結果から肝 g 当りの ligandin に対する CEZ の結合量を算出すると 4~6 μg となった。

2. ^{14}C -CEZ はラット肝の 10 万 G 上清中の ligandin 以外の分画、とくに高分子分画にも強く結合する。その結合量は ligandin 分画の約 1/4 であった。

3. ラット肝 10 万 G 上清を DEAE Sephadex で分画し、各分画に対する結合率を可逆的な結合を含め遠心限外濾過法で測定すると、CEZ の結合は同程度で ligandin 分画に特異的に結合することは認められず、むしろ他の分画のほうが高い結合率を示すことが明らかとなった。

20. 抗結核薬と蛋白結合に関する臨床的研究

青柳昭雄・河合 健・山田幸寛

藤野忠彦・金子クニ子

慶応義塾大学医学部内科

五味 二郎

杏雲堂病院

1 次抗結核薬と蛋白結合に関する報告は多く見られるが、2 次抗結核薬についてはその報告は少なく、とくに

現在広く使用されている Ethambutol (EB) については全く見られない。

そこで今回は主として EB, Rifampicin (RFP) と各種蛋白との結合率、血清蛋白との結合率の個人差、EB の血中濃度と蛋白結合の関連などにつき検討した成績を報告する。

結合率の測定方法は既に報告した平衡透析法であり、EB, RFP と蛋白の結合率の測定は C-14 をラベルした薬剤を使用し、PAS の濃度測定は BRATTON MARSCHALL 変法により、EB の血中濃度測定はガスマスクロマトを用いたマスフラグメントグラフィーによった。

腎疾患患者 12 例と外来通院の腎機能正常者 20 例の血清と PAS の結合率を見ると、腎機能障害者の結合率は低率であり、腎機能正常群、障害群ともに血清 Albumin 濃度と正の相関を示し ($p < 0.01$, $p < 0.05$), その結合率は 2.5% より 36.0% と巾広い分布を示した。

一方はほぼ同じ対象患者の腎疾患患者 12 例と、腎機能正常者 32 例の血清と RFP の結合率をみると、腎機能正常群では Albumin 濃度と正の相関の傾向を示したが ($p > 0.10$), 腎機能障害群では何らの相関を示さず、その結合率は 8.6~23.3% の分布を示した。

したがって PAS は Albumin と結合し、RFP は Albumin 以外の蛋白分画と結合することが推測されたが、RFP の結合率はこれらの蛋白分画とも何らの相関を示さなかった。

また両薬剤の結合率と血清内のコレステロール、トリグリセライドの濃度との相関を見ると、PAS では何らの相関を示さなかったが、RFP ではコレステロールと有意に正の相関を示し ($p < 0.01$), トリグリセライドとは正の相関を示す傾向が見られた。

また 2 方向電気泳動では RFP は Albumin とともに移動し、REP は Albumin と結合することが示唆された。したがって RFP が Albumin 濃度と有意の相関を示さないのは、RFP が Albumin 以外の物質とも結合するためであることが考えられた。

EB の血清蛋白との結合率を 21 人の患者血清、馬、家兎血清にて測定したがいずれも零であった。また EB の血中濃度を腎機能正常な肺結核患者 3 例、人工透析中の尿毒症患者 3 例にて測定したが、血球内濃度は血清内濃度に比して高濃度でかつ長時間持続した。

また EB, RFP, PAS と血球との結合率を検討すると、EB は RFP, PAS に比して血清蛋白の結合率に比して血球との結合率は高率であった。

したがって EB の血中濃度の持続には EB と血球との結合が重要な役割りを演じていると考えられた。

21. 薬剤アレルギーに関する基礎的研究

(9) PCG polymer と血清蛋白との結合性について

竹内良夫・西村葉子

山地幸雄・木村義民

日本医大微生物免疫

ペニシリンアレルギーの発症に関する抗原を再検討する目的で、私達は PCG polymer がラットに対して感作原性があり、また PCA 反応を惹起することを証明した。この物質は Procaine PCG suspension 1 vial (300 万単位) 中に約 95 mg が形成されていて、物理化学的測定によりその大部分が PCG polymer, dimer, penicillenic acid であることを昨年の本学会東日本支部総会で報告した。さらにこの procaine PCG suspension をラットおよびウサギに単独感作することにより、PCG polymer および BPO-protein 結合物に特異的な 2 種類の抗体が産生されていることを証明した。

そこで今回、PCG polymer の抗原性に関する問題の 1 つとして蛋白との結合性について、PCG polymer, dimer, penicillenic acid, PCG を使用して比較検討し、あわせて、測定方法について若干の考案を加えて報告した。

〔結果〕

1) 測定方法：結合物の透析には Zeinh 社の連続向流透析装置を使用した。プレキシガラス製のブロックの間にシート状の透析膜をはさみ管状にしたもので管の長さ 112cm, 容積 0.5cm³, 表面積 78.4cm² で sample と透析液との向流により透析効果が高まる特徴がある。この装置での PCG を sample とした透析効果は、30 分間 60 ml の PBP を透析液として流すことで完全に外液に sample が移行した。

2) 結合率の測定：あらかじめ比吸光度を測定した薬剤と BSA 2mg を 37°C 1 時間、incubate した後に透析し、透析液中の薬剤の比吸光度から結合率を換算した。polymer 40%, dimer 56%, penicillenic acid 95%, PCG 72% であった。蛋白量を増加して結合率の変化を求めると PCG polymer 以外は蛋白量の増加と parallel に結合率が上昇したが、PCG polymer は 40~48% 以内で変化がみられなかった。

〔考察〕

連続向流透析を使用して PCG polymer と蛋白との結合性を検討した結果、PCG polymer は他の薬剤と比較して結合率が低く、蛋白量を増加しても、その結合性に変化がなかった。この原因が polymer 分子の結合基の減少によるものか、または他の因子によるものかは明らか

ではなかった。polymer 分子は β -lactam 環のペプチド結合の連続によって生じる polymer と disulfide 結合した dimer が amide 結合して生じる polymer とが報告されており、それぞれ蛋白との結合基数が異なる一方、他の薬剤に比べ、その数が少ない。しかしながら、この薬剤が単独感作で抗体を産生する事実は polymer の抗原性発現に生体内蛋白との結合を必要としない機構も考えられ、以後検討する予定である。

22. Tobramycin の免疫原性

新家 泰子・竹内三津男

原田 稔・江幡光雄

塩野義研

Tobramycin (TOB) の安全性検定の 1 項目として、その免疫原性をウサギとモルモットで検討した。比較薬剤として類似構造をもつ Dibekacin (DKB) について、また、血清学的 Positive control としてウシ血清アルブミン (BSA) についても同時に実験した。

(I) ウサギにおける免疫原性

ウサギは 1 群 4 羽を用い、1 羽 1 回当り薬剤の 10mg (力価) をウサギ正常血清および FREUND's complete adjuvant (FCA) と共にエマルジョンとして、週 2 回ずつ 4 週間、筋肉内数カ所に注射して免疫し、最終回注射後 1 週間の間隔で 5 週目まで採血し、血清抗体活性をゲル内沈降反応、間接赤血球凝集反応、およびモルモットを Recipient とした PCA 反応 (4 時間感作) で検定した。BSA については 2 mg/animal の用量で同様に免疫した。どの方法においても、反応誘発抗原として薬剤そのものを使用した場合と、薬剤の異種蛋白質 (BSA またはウシ血清 γ -グロブリン (BGG)) 結合物を使用した場合とについて検討したが、反応誘発抗原や検定方法の如何を問わず、両薬剤に対する抗原抗体反応 (抗薬剤抗体産生) は全くみとめられなかった。BSA に対しては著しく強い抗体産生が検出された。

(II) モルモットにおける免疫原性

モルモットは 1 群 5 匹を用い、1 匹 1 回当り薬剤の 2 mg (力価) をモルモット正常血清および FCA と共にエマルジョンとして、週 1 回ずつ 3 週間、筋肉内注射して免疫し、最終注射後 1~2 週、2~3 週、3~4 週に抗原を静注して、免疫の成立をアナフィラキシー・ショックの成否でしらべた。反応惹起抗原として薬剤そのものを用いた場合と、薬剤と BGG との結合物を用いた場合とについて検討したが、どちらの場合もショック症状は全く生じなかった。BSA では 5 mg 1 回注射による免疫でも著明なアナフィラキシー・ショック症状、ショック死が起った。

以上の結果から、これら2種類の Aminoglycoside 系抗生物質は、ウサギとモルモットにおいて Non-immunogenic であると推定される。

23. S-6436(持続性セファレキシン製剤)による尿中細菌数の経時的变化ならびに尿路感染症に対する臨床効果について

岡崎孝之進・植木 実・杉本 修
大阪医科大学産科婦人科学教室

当科子宮頸癌根治手術後、無症候性細菌尿を呈した患者 22 例を対象とし細菌数の経時的变化を検討した。

まず S-6436 の 500mg を 9 例に、CEX 製剤 500mg を 8 例に、また 250mg を 5 例にいずれも朝食後 1 回投与し、投与後 3 時間おきの尿中細菌数の変化を観察した。なお薬剤投与後採取した検体は、直ちにセファロスポリナーゼを用いて尿中の CEX を不活化した後、菌数を Dip 法で測定した。S-6436 の 500mg 投与群では、投与前 $10^5/ml$ 以上あった菌は 9 例とも直ちに減少し始め、6 時間後に 8 例は $10^3/ml$ 以下に減少し、12 時間まで 6 例は $10^3/ml$ 以下を保ち、22 時間後に 3 例は $10^5/ml$ 以上の増殖を示した。CEX 製剤 500mg 投与群では、尿中細菌は投与開始後 6 時間まで減少し続けるが、 $10^3/ml$ 未満にはいならず、それ以後再び増殖する傾向を示した。CEX 製剤 250mg 群でも、500mg 投与群と同様の傾向を示した。

各時点における薬剤別に尿中細菌の減少効果の有意差予定では、S-6436 群は他の 2 群に比べ投与開始後 6・9・12 時間において有意に強いことが認められ、また時間別の細菌減少持続効果は、S-6436 群で 12 時間まで、CEX 500mg 投与群では 9 時間まで、250mg 投与群では 6 時間までそれぞれ有意に持続した。

次に S-6436 1 回 500mg 朝夕食後 2 回、CEX 1 回 250mg 6 時間毎 1 日 4 回各々 5~7 日間投与し、S-6436 群では全例に、CEX 投与群では 13 例中 11 例に尿中細菌の陰性化を認めた。両剤投与終了後 7 日以内に菌の出現をみた症例は、S-6436 群で 9 例中 3 例、CEX 群では 12 例中 5 例であり、両剤に有意差はないが、S-6436 群のほうが優れている傾向を示した。

また尿路感染症 23 例に、S-6436 を 1 回 500mg 朝夕食後の 1 日 2 回 3~14 日間投与した。急性膀胱炎 15 例では、著効 5 例、有効 8 例で有効率 86.7%、慢性膀胱炎 5 例では 3 例に、また急性および慢性腎盂炎では 3 例とも有効であった。尿路感染症 23 例に対する有効率は 82.6% と良好な治療成績を示した。

なお副作用は 2 例に軽度の嘔気を認めたが、継続服用は可能であった。

以上、無症候性細菌尿における尿中細菌数の経時的变化および尿路感染症に対する治療効果からみて S-6436 は、12 時間ごと 1 日 2 回の投与で、従来の CEX 製剤の 6 時間ごと 1 日 4 回投与と同等、あるいはそれ以上の効果が期待できることがわかった。また服用回数を半減できるため、患者にとって服用の煩らわしさをなくした便利な有用性の高い製剤であることが実証された。

24. 小児における S-6437 と Cephalexin の比較検討について

広松憲二・小谷 泰・高島俊夫
西村忠史・浅谷泰規
大阪医大小児科

今回我々は、胃溶、腸溶を 3:7 に配合したセファレキシン顆粒である S-6437 とセファレキシンについてその吸収排泄の動態ならびに食事との関係を検討するとともに S-6437 の臨床使用を試みたのでその成績について報告する。

健康小児 7 例に S-6437 25 mg/kg を食後 30 分に投与した場合の血中濃度ピークは 4 時間にあり平均 8.5 $\mu g/ml$ であった。50 mg/kg では濃度ピークは 4 時間で 21.2 $\mu g/ml$ でありいずれも 12 時間後ではほとんど血中に証明されず dose response がみられた。個々の症例では 7 例中 4 例に 2 峰性の濃度ピークがみられた。次に健康小児 3 例における本剤とセファレキシンとの Cross over でみたものでは食後 30 分投与例ではセファレキシンに比し濃度ピークは 2~4 時間遅れ、食間投与例ではセファレキシンと同様 2 時間に濃度ピークがみられるが値は低くセファレキシンに比し濃度持続は長くなっている。

S-6437 25 mg/kg 食後 30 分投与時の 12 時間までの尿中排泄を 6 例でみると総排泄量は 287.6~716.3 mg で排泄率は 31.5~102.5% で平均 57.1% であった。また S-6437 25 mg/kg および 50 mg/kg 投与時の 12 時間までの尿中排泄率を累積でみると 8 時間まではほとんど差はなく、12 時間までではそれぞれ 57.1%、72.7% であった。S-6437 およびセファレキシン 25 mg/kg 投与時の 12 時間までの尿中排泄を食後 30 分投与時と食後 2 時間投与時と比較してみると何れの場合も 12 時間までではセファレキシンの排泄は良く、とくに投与 4 時間までにそれは明らかに現れた。そして両者とも食後 2 時間投与時のほうが排泄率もよくなっていた。

S-6437 の臨床使用成績をみると、症例は扁桃腺炎 7 例、尿路感染症 15 例、蜂窩織炎 1 例の計 23 例で年令

は生後8カ月から7才11カ月、投与量は1日400mgから1,200mg、体重kg当り1回27.6mgから66.7mgを1日2回に分けて食後30分に投与した。投与期間は3日から12日間であった。治療効果は有効18例、無効5例で有効率78.3%であった。副作用は発疹1例、下痢2例がみられた。次にこの23例について投与前後のHb, RBC, WBC, GOT, GPT, BUNの検査成績ではとくに異常はみられなかった。

以上の成績から本剤の1日2回投与による有用性は認められたとしても基礎的検討からも胃腸腸溶配合だけに小児では個体差のみられることもいぬめない。対象はいちおう軽中等症となるが、とくに症例、年齢によって急性初期の治療の配慮また、投与量を考える必要があると思われる。

25. 持続性 Cephalexin (S-6436) の臨床使用成績

齋藤 玲・加藤 康道
北大第2内科

富沢 磨須美
札幌北辰病院内科

中山 一朗
札幌鉄道病院内科

目的：持続性 Cefalexin (S-6436) は、持続的に血中濃度を得るように、Cefalexin を特異な剤型にしたものである。本剤の体内動態と、内科的感染症に使用して、その有効性について検討を行なったので報告する。

方法：1) 健康成人3名に、本剤500mg 1日2回投与し、経時的に血中濃度および尿中排泄をみた。濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層平板カップ法によった。

2) 健康男子6名に、朝食後(米飯280g、味噌汁、漬物)、本剤500mg 1回投与し、経時的に血中濃度および尿中排泄をみた。濃度測定法は1)と同じである。

3) 内科的感染症35例(呼吸器感染症17例、尿路感染症17例、胆道感染症1例)に、本剤を1日1g(500mgを2回)投与し、その臨床効果をみた。投与期間は2~14日間である。

結果：1) 血中濃度は投与後4時間で最高を示し、3例平均で2.9 μ g/mlであった。尿中排泄率は、24時間で平均83.4%であった。

2) 血中濃度は3時間で全例が測定が出来、平均1.8 μ g/mlであり、4時間で2.42、6時間で2.77と最高を示した。10時間では、全例測定不能であった。各例ばらつきが大きく1時間でピークを示すものもあった。

最高血中濃度は5.8 μ g/mlであった。尿中排泄率は、10時間までで、平均63.3%であった。

3) 症例の年齢は18~80才であり、高令者は、高血圧症、糖尿病等の合併症をもつものが多かった。性別は男10例、女25例であった。重症度は、中等症20例、軽症15例で、外来患者が26例であった。

個々の疾患別にみた効果は、急性気管支炎10例で、8例が有効であった。急性化膿性扁桃炎5例は全例有効であった。このうち4例は黄色ブドウ球菌検出例である。急性咽喉炎の2例は有効であった。急性膀胱炎12例では、2例が著効、10例が有効であった。このうち10例に大腸菌を検出しており、いずれも菌消失をみた。慢性膀胱炎の1例は無効であった。急性腎盂炎および急性腎盂腎炎の各1例は、共に有効であった。慢性腎盂腎炎の2例は、投与中一時菌が消失したが、再排菌をみ、やや有効と無効が各1例であった。35例中29例が著効、有効を示し、有効率は83%であった。

副作用は、下痢、食欲不振等の胃腸障害を示したものが2例あった。本剤の使用前後で検査した、血液検査、肝機能、腎機能には、異常を認めなかった。

26. 製剤技術差(腸溶剤皮のpH差)が抗生物質(EM錠)の人での bioavailability に与える影響

渡辺 康・佐野 倫男
本橋 清・米田 良蔵
国療東京病院

(目的) 昭和50年7月頃に市販されていたエリスロマイシン(以下EM)腸溶錠5製品で、ヒト血中濃度を測定してみたところ、bioavailability(生物学的有効量)に有意の差のある($p < 0.05$)生体非等価製品の2製品があったことが分った。とくに、その中の1製品は、最高血中濃度ならびに血中濃度曲線下面積値(以下AUC)は標準製品に比してそれぞれ4%程度にしかならなかったこと、そして被験者20名の中の14名では、2, 4, 6, 9, 12時間目の血中濃度が全く上昇しないことを発見した。その上、この非等価製品は多数の医療機関で、全く気付かれずに使用されていたと推定された。

そこで、この非等価製品について崩壊時間および溶出試験で比較試験を行なってみると、pH7.0以下の液性の溶液中では崩壊または溶出しないことが分った。そこで、EM腸溶錠の腸溶剤皮のpH値を変えてみると、ヒト血中濃度がどの程度の差を生ずるかを人を被験者として実験してみた。

[実験ならびに結果] EM腸溶錠の試作品は塩野義製

薬抗瀬工場で試作し、その裸錠の組成は、EM、乳糖、デンプン、CMC カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、白糖、アラビアゴム末、タルクである。この裸錠に腸溶剤皮に HP 50, HP 55, Eudragit L, Eudragit S を上掛けして、それぞれ pH 5.0, 5.5, 6.5, 7.0 で崩壊または溶出できるように錠剤を作り、その製品名をそれぞれ、A, B, C, D とし、裸錠のままの製品を E 製品とした。この 5 種の製品を健康女子 11 名に、ラテン方格で割付けて、朝食前に服用し、服用後 2, 4, 6, 9, 12 時間目の血清中の EM を bioassay で測定した。

その結果は、各製品間において、各測定時間ごと、または AUC で大部分に有意の差 ($p < 0.05$) が認められた。すなわち、腸溶剤皮の pH 値を変化させることによって、EM 錠の血中濃度値は明らかな差を生ずることが分った。

その AUC は pH 5.5 の製品を 100% とすると、pH 5.0 の製品 99.6%, 裸錠 43.0%, pH 6.5 の製品 40.9%, pH 7.0 の製品 12.0% であった。

〔考察〕これを昭和 50 年 7 月に市販されていた EM 腸溶錠製品と比較してみると、非等価製品の 1 製品は pH 7.0 または pH それ以上の pH で崩壊または溶出する腸溶剤皮を用いて製剤されていたと推定され、そのためヒト血中濃度が上昇しない製品が出来たものと考察する。

このように、医薬品の製剤技術の差によって、抗生物質のヒト血中濃度に大きな差ができる場合があるので、抗生物質を使用する臨床医は医薬品の銘柄差について、十分な注意が必要であると考えらる。

27. 抗生物質投与時における真菌出現をめぐる 2, 3 の臨床課題

青河寛次・皆川正雄
社会保険神戸中央病院産婦人科

山路邦彦・杉山陽子
近畿母児感染症センター

実験目的：比較的新しい抗生物質投与時における真菌出現態度を究明すると共に、Infections source としての腸管内真菌の臨床意義を腔における病原性を指標として追跡し、次いで、その Chemoprophylaxis をこころみしたので報告する。

実験方法：

1. 真菌検出法 口腔・腔内容・尿にはサブローブドウ糖パイオン、直腸内容には Littman 培地、72 時間培養で発育の有無を判定した。このさい発育真菌は、糞便： $10^5/g$ 以上、腔内容： $10^2/ml$ 以上、尿では菌数と関係なくみとめたものを、臨床上有意と仮定した。

2. 有較的新しい抗生物質としては、Amoxycillin, Pivmecillin 内服、T-1220, Mezlocillin, PC-904 注などの半合成 PC の外、K-1220, Cefoxitin, Cefurosim 注投与後の真菌出現を、口腔・直腸・腔の 3 点で追求した。

3. 腸管内真菌の制御には、Amphotericin B 800mg/日約 10 日間経口投与した。

実験成績：

1. 比較的新しい抗生物質を投与した 53 例における真菌検出率は 26.4% である。このうち、直腸：13 例、口腔：11 例、腔：5 例の順であり、これら全ての部位検出：5 例であり、口腔と直腸だけ：5 例、直腸だけ：3 例、口腔だけ：1 例に対し、腔だけに検出した症例は経験しなかった。

2. 腔真菌症における腸管および尿内真菌の役割を推定するため、16 例で真菌検出状況の相関性をみると、〈腸管内真菌→腔内真菌〉の方向が、前述所見をも併せ考えられる。この事実は、腸管内真菌が Infections source として病的意義をもつ可能性を示唆するものである。

3. 腸管内真菌に対し Amphotericin B 経口投与を行ない有用であった。

28. 血液疾患治療中における真菌感染症に対する Amphotericin-B の大量内服投与の経験

植田高彰・田窪孝行・柴田弘俊
長谷川義尚・中村博行・正岡 徹
吉武淳介

大阪府立成人病センター

従来、真菌感染症の治療には、Amphotericin-B (以下 AMPH-B) の点滴静注が有効であると賞用されてきたが、強い副作用がみとめられ投与困難である場合が多かった。われわれも深在性真菌症の 5 例に AMPH-B を点滴投与したが、いずれも悪感戦慄、血圧降下などのショック症状を呈し、投与継続ができなかったことを経験している。本剤は、経口投与ではほとんど吸収されないが、大量投与で微量ながら血中に吸収されるという報告があり、AMPH-B の大量内服投与を試みた。

症例および投与方法：急性白血病およびその類縁疾患に合併した深在性真菌症 3 例、菌血症 1 例、菌血症+肺炎 1 例、肺炎 1 例の計 6 例である。2 例で AMPH-B 単独、4 例で 5-FC との併用を行なった。年齢は 17 才から 48 才、男女比は 3 対 3 である。AMPH-B の投与量は、症例 1~3 では 2g~3.2g を 1 日 2~3 回にわけて投与したが、症例 4~6 では、3.0~5.4g を 1 日 1 回、粉末に

して内服させた。併用した 5-FC は、6.0~10.0g/日である。成績：深在性真菌症の診断は、発熱があり含嗽水・尿・糞便・喀痰培養で真菌が大量に検出され、しかも他の抗生物質が無効のときに下した。3例ともに、上記診断基準を充たし、いずれも AMPH-B 投与開始後 6~14 日目に解熱し、少しおくらせて細菌培養も陰性化するに至った。菌血症の例は、AMPH-B 内服中に *Penicillium* が血液から検出され、5-FC の内服により解熱したものである。菌血症+肺炎例は、*Candida krusei* が起炎菌で、MIC が 1.0 μ g/ml を越え、大量に内服させたが 7 日目に心不全を併発して死亡した。肺炎例は、当初細菌性肺炎があり、抗生物質により、いったん解熱したが、胸部レ線像上では肺炎像は不変であった。再度の発熱時に、含嗽水、尿、糞便から *Candida albicans* を検出し、喀痰からもこの菌が大量に検出されたため、AMPH-B 5.0g と 5-FC 6.0g を併用し 13 日目に解熱をみ、肺炎像の消失もみためである。副作用：2 例で嘔気、1 例で発疹がみられたが、いずれも投与継続が可能であった。また、肝機能、腎機能については、20 数例中 1~2 例に異常値がみとめられたが、いずれも重体でかつ、抗癌剤、他の抗生物質を併用しており、AMPH-B 単独のものとは考えにくい。結論：AMPH-B 大量内服後の血中濃度は、約 8 時間後に最高となると考えられる。5.0g を朝 8 時に内服させ、翌朝 6 時、すなわち 22 時間後の血中濃度は、0.36~0.74 μ g/ml、平均 0.54 μ g/ml で、この時点においても、*Candida albicans* や *Cryptococcus neoformans* の MIC を十分に越えており、起炎菌の種類によっては、点注による重篤な副作用の危険性を考慮すれば、内服投与で安全かつ十分な効果が得られることが期待される。

〔座長まとめ〕 福島孝吉(横浜市大第一内科)

I) アンホテリシン-B 静脈内点滴注射が深部真菌症の治療法として確認される以前は、先ず経口投与による治療が試みられ、ある程度の治療例の報告がなされているが、無効例も多かった。その理由は、吸収や血中濃度の問題もあり、完全には説明されていないが、症例差が最も考えられた。すなわち、静注のほうが確実であるため定法とされて来た。従って経口療法の効果が不十分であるならば、出来るだけ速やかに静注法に切り替えるのが安全と考えられる。

II) アンホテリシン-B 静脈内点滴注射の最初の量は、1mg から漸増するのがよく、維持量は、50mg 以下でもよく、また、注射は隔日でも、さらに間を置いても、排泄がおそいので体内に止まっている。

29. 実験カンジダ症における Transfer Factor の効果

近藤 譲・神戸俊夫・阿多実茂

名古屋大学医学部医真菌研究施設

目的：真菌感染は極めて病原性の弱い真菌によって惹起され、とくに宿主の免疫能力の低下は真菌の易感染性を招来する。これら免疫不全を基盤とする真菌感染に対し抗真菌剤治療はもちろんのこと宿主側の免疫能力の回復が必要である。その immuno-potentiater として、近年 Transfer Factor (TF) が注目されている。そこで私達はカンジダ感染モルモットをつかって Transfer Factor の効果を感作リンパ球のマクロファージ遊走阻止因子 (MIF) の産生で検討したので報告する。

方法：(1) TF の抽出法—*Candida albicans* 感染モルモット (皮内反応 20mm 以上発赤) 数 10 匹の脾、リンパ節からリンパ球 (白血球含む) を採取し、 10^8 ~ 10^9 /ml に再蒸留水に浮遊し、 -60°C と 37°C で凍結融解を 10 数回繰り返して、27,000G 3 時間遠心し、上清を M. W. 10,000 で分子濾過し、さらに M. W. 1,000 で濃縮して粗 TF とした。Control TF として正常非感作モルモットから同処置によって得たものをあてる。(2) TF の Sephadex G-25 によるゲル濾過—粗 FT を Sephadex G-25 で濾過し、260,280nm で O. D. を測定した。5 ピークをもつ分画が得られ、*in vivo*, *in vitro* における 5 分画の TF 活性を MIT で調べた。(3) *in vivo* の TF 活性—各々 5 分画を正常非感作モルモットに投与 (1.0 ml, i. d.) し、4 日後にリンパ節リンパ球で MIT をおこなった。(4) *in vitro* の TF 活性—正常非感作モルモット・リンパ節リンパ球と各分画を 24 時間混合培養し、そのリンパ球で MIT をおこなった。(5) *Candida albicans* 感染モルモットによる実験的治療効果—免疫抑制剤 (Azathioprine 40 μ g/g/day \times 20 i. p.) 投与 *Candida* (1×10^8 i. v.) 感染モルモットに、粗 TF (1.0 ml i. m. \times 3) 投与群、一方 TF 投与とさらに抗真菌剤 (Amphotericin B 6 μ g/g/day \times 13 i. m., Clotrimazole 200 μ g/g/day \times 13 per os, 5-Fluorocytosine 100 μ g/g/day \times 13 per os) 処置群の感染後 2 週にリンパ節リンパ球による MIT でその TF の効果を比較検討した。

結果：(1) カンジダ感染モルモット由来の TF によって正常非感作モルモットに Transfer 現象が成立し、感作リンパ球と特異抗原 (*Candida* 菌体蛋白) との反応によりマクロファージ遊走阻止因子の産生がみられる。(2) この TF は *in vivo*, *in vitro* 共に同分画で TF 活性が MIT で観察され、分子量 3,200~3,500 と推定された。(3) カンジダ感染モルモット治療実験において

は抗真菌剤と TF を併用することにより、抗真菌剤単独投与に比べマクロファージ遊走阻止因子が強く産生され感作リンパ球の回復がみられた。

30. 真菌症の免疫化学療法—基礎的検討

三上 襄・横山 耕治

白石 明郎・新井 正

千葉大・活性研

癌の免疫化学療法に関する研究は BCG やコリネバクテリウムと従来の制癌剤との組み合わせが白血病やメラノーマの患者に適用され、その有効性が報告されている。一方、真菌症の免疫化学療法に関する研究は、未だ、未解決の多い分野であり報告も少ない。

慢性の真菌症に対する化学療法剤としては、Amphotericin B (AMP-B) を始め、5-Fluorocytosine (5-FC) や Clotrimazole などの限られた薬剤だけで、これらも高い毒性や耐性菌の出現などの多くの問題があり、これらを解決する手段として、免疫化学療法が考えられる。

今回、我々は真菌症に対する治療の手段として、免疫化学療法の可能性の有無を追求することを目的として、マウスの *Candida* 感染の系を用い基礎的検討を加えた。

実験方法：実験動物としては、DDY 系のマウスを使用し、被検菌としては、サブロー培地上で 37°C, 18 時間培養した *Candida albicans* 7N を用いた。感染方法としては、1 群 10 匹ずつ、マウスの尾静脈から接種した。感染防禦効果の判定は、30 日までの感染死の率、および臓器内の菌の消長によった。BCG 免疫は MATHÉらの方法に準じ、また AMP-B は i. p. にて、5-FC は p. o. にて投与し治療を行なった。

実験成績：

(1) 実験的真菌症は通常自然感染とは著しく異なった条件下で成立するが、とくに免疫化学療法を検討する系では、その効果の判定のためには、週令の考慮が必須であることが明らかとなった。

(2) 3~7 の各週令のマウスのうち、とくに 5 週令のマウスが他の週令のマウスに比べ早期に死亡する傾向が認められた。

(3) AMP-B 5 μ g 1 回または、1 μ g 6 回の i. p. 投与と抗血清を i. v. で投与した併用実験の結果では、抗血清の感染防禦効果は認められなかった。

(4) BCG 免疫では、時に感染防禦効果が認められたが再現性に問題があった。

(5) *Candida* の i. p. での免疫 (5 \times 10⁶ 個, 2 回) で弱い感染防禦効果が観察された。さらにこの免疫したマウスに AMP-B 5 μ g/mouse を i. p. 1 回投与することにより、腎臓組織中の菌の消失が認められた。

(6) 5-FC 1mg/mouse p. o. と免疫の系では、全く効果が認められなかった。

考察：マウスの *Candida* の実験的感染症を用いた実験の結果、免疫と AMP-B の併用により、著しい相乗効果が観察され、真菌感染症において、免疫化学療法の可能性を強く示唆する結果が得られた。今後さらに他の感染症を含め詳細に追求していきたい。

31. 膿瘍形成による新感染防禦

とくに癰腫症の発症病理について

柴田東佐夫・徳田安章・東 ちえ子

東京医大皮膚科

最近人工的ブ菌感染によって、その後には生体に感染抵抗性の増加が見られるということが実験的に認められつつある。一方、感染症発症要因として Host 側の γ -globulin の低下などの免疫系の異常、そして糖代謝障害などの代謝異常が上げられているが、具体的な把握に至っていない。

我々は膚科領域において頻繁にみられる癰が多数の生菌を保有するにも拘らず、なぜ簡単に癰腫症に成り難いかという点に着目し、以上の問題と併せ、いささかの検索を行なった。

先ず家兎にクロトン油皮膚炎をおこし、209P 株を接種して得た膿瘍形成家兎と、対照について Minimal pus forming dosis を調べると、膿瘍形成家兎では皮膚炎を起すのに対照に比べて約 8 倍の生菌を必要とした。

ここで何らかの防禦機転が働いたことが想像される。

次に膿瘍形成家兎と対照について、白血球殺菌能を調べると明らかに膿瘍形成家兎のほうが殺菌率が上まわっており、ここでも好中球依存性防禦機転の存在が伺われる。

また以上の家兎についてグリーゼンで腹水をつくり、腹腔内から Macrophage を採り出し、Macrophage ブ菌殺菌能を膿瘍形成家兎と対照について調べたが、両グループには殺菌能の差は認められなかった。しかし予じめ免疫しておいた家兎については明らかに対照との差が出ており、感染防禦が成立したことが判る。つまり遅延型感作が成立すれば Macrophage の殺菌能が上昇するが、膿瘍程度では Macrophage に限っては殆んど影響がないことが判明した。

次に M. I. F を膿瘍形成家兎について検索したが陰性であった。

また癰と癰腫症について Blastoid Transformation を検索したが、差が殆んど認められなかった。

以上から①M. P. F. D のオーダー上昇から感染後の防禦能の存在が伺われる。②M. I. F 陰性、Blastoid Trans-

formation も感染後も不変であることからリンパ球、マクロファージを中心とした遅延型の免疫はおそらく関与がない。③感染後の白血球殺菌率上昇, Macrophage 殺菌率不変であることから, 白血球を中心とした防禦機転の存在。と3つの事実が判明した。

ここで癰腫症が何故おこり難いかを考えた場合その主役であろうと思われる生体感染抵抗性の本体が明らかになりつつあるわけである。

癰腫症の発症病理については幾多のアプローチがあるが, これがその端緒の1つとなれば幸いである。

32. 皮膚一般細菌感染症に対する化学療法 法の基礎的検討

洲脇正雄・山本康生
荒田次郎・野原望
岡山大皮膚科

膿皮症において原因菌の検査を行なうと現在でもグラム陰性桿菌が1次的に関与する例は稀で, 黄色ブ菌が高率に検出される。昭和50, 51年度に皮膚科外来において瘡瘡類を除く膿皮症から分離された原因菌の検査を行なうと黄色ブ菌が64.1%で断然優位を占めている。今回は採取した黄色ブ菌, 表皮ブ菌の薬剤感受性とOxacillin系PCとDOTCの内服後の皮膚内移行をラットを使って検討した。

(方法) 1. ブ菌の薬剤感受性: 対象薬剤はMPIPC, EM, LCM, CLDM, CER, CET, CEX, DOTC, MINOとし, 日本化学療法学会標準法に準じた。

2. ラットにおけるOxacillin系PC, DOTCの血清濃度と皮膚内濃度の検討: Wistar系ラット(♂体重200g前後)を用い, 100mg/kgの投与量を注射針型金属カテーテルで胃内に投与後30分, 1時間, 2時間, 4時間に採血屠殺し, すみやかに背皮を採取し, 血清および皮膚内の薬剤濃度を測定した。測定方法 *Sarcina lutea* または *Bacillus subtilis* を検定菌とする薄層カップ法によった。

(結果) 1. 黄色ブ菌の薬剤感受性: MPIPC, CER, CETが最も良い感受性を示し, 殆んどがMIC 0.78μg/ml以下にある。DOTC, MINOがこれに次ぎ6.25μg/ml以下のMICを有する株はそれぞれ66%, 100%であった。CEXのMICの分布のピークは3.13μg/mlにあり高濃度側にずれるが殆んどがMIC 6.25μg/ml以下にある。EM, LCM, CLDM等はMIC 100μg/ml以上の耐性株が37~50%と多く認められた。

表皮ブ菌は黄色ブ菌とはほぼ同様な感受性を示すが1~2段階良好な成績を示した。

2. ラットにおける血清および皮膚内濃度: MPIPC 血清30分1.17, 1時間2.60, 2時間0.86μg/ml, 4時間trace, 皮膚30分0.25 1時間1.30, 2時間0.86μg/g, 4時間trace, MDIPC 血清30分0.68, 1時間1.03, 2時間0.40, 4時間0.43μg/ml, 皮膚30分3.4, 1時間1.37, 2時間0.51μg/g, 4時間trace, DOTC 血清30分2.96, 1時間2.20, 2時間2.15, 4時間2.86μg/ml, 皮膚30分2.80, 1時間2.03, 2時間2.25, 4時間2.80μg/g(いずれも各時間1群4匹の平均値を表わす)。

(考按) 皮膚一般細菌感染症の治療に際して第1撰択となるべき薬剤は依然としてOxacillin系PCかCephalosporin剤, その次の可能性として, 耐性株の減少が見られ, 皮膚内移行のよいDOTCかMINOが考えられる。

33. 瘡瘡におけるTC系抗生物質の作用 機序(第3報)

外間治夫・徳田安章・権東明
東京医大皮膚科

14才女子の症例でTC・DOTC治療初期MIC 0.4μgであったのが, 治療2カ月後100μgとなっており, 面皰内には無数の *Piropionibacterium acnes* がみられ, 面皰1mg中 *Piropionibacterium acnes* 数は平均94万もみられる。そこで我々は1個の面皰内 *Piropionibacterium acnes* の数が 10^4 orderで, その数個の菌株の感受性Patternから全体を推測するのは無理である。ここに仮称として直接法による抗生物質感受性を以下の方法で試みた。方法は面皰を採取し, 秤量1mg前後にWILLIAMSON's solution 2mlを加え, 乳鉢で麻痺, Urtra Turraxにて2分間攪拌, 種々濃度の抗生物質含有培地に0.1mlあて滴下培養, コロニー・カウンターで計測する。その結果, 各種濃度培地における発育菌数の差が感受性に相当する。

面皰1mg中TC含有培地に発育した *Piropionibacterium acnes* 数, 0.4μgで48160個。DOTCでは0.4μgで92160個, 直接法によるDOTC感受性で, 0.4μgでは84940個, パーセンテージでは63.6%。5例から算出した直接法によるDOTC感受性で, 0.4μgでは56.1%, Clindamycin (CLDM)の一般的な感受性(MIC)は0.1μg MICで66%, これを直接法で試みると若干異なる点が注目された。MINO, DOTCの臨床効果をみると, MINO 100~200mg毎日投与で36例中30例有効, 有効率83%, 無効6例, 副作用として胃腸障害7, めまい2。100mg隔日投与で31例中27例有効, 無効4。DOTC有効38例中32, 無効5, 隔日投

与では有効 66 例中 55, 無効 11。CLDM 1日 150~300 mg 毎日投与で, 有効 50, 無効 7 で 3者とも有効率 83% 以上であった。MINO 毎日投与で治療を行なった 3 症例の治療前, 約 5 週間後の感受性 (MIC) を MINO, CLDM, TC. DOTC について直接法を行なった結果, 治療前に比べて 0.39 μ g ではいずれも治療後感受性の低下を示した。

結論: 1. 仮称直接法で行なった感受性 (MIC) と臨床例の治療効果とは一致していた。

2. 瘡瘡の抗生物質療法において, 感受性菌が減って, 耐性菌が増殖する傾向がみられた。

3. 瘡瘡病巣において *Piroplionibacterium acnes* の I 型が大勢を占め, II 型は数が少なく, 治療によって増減しないので, 病因として I 型が重要な役を演じている。

34. 家兎角膜ヘルペスに対する Adenine arabinoside (ara-A) と Idoxuridine (IDU) との治療効果の比較

塩 田 洋

徳島大学眼科学教室

目的: 1962 年 KAUFMAN が, herpes simplex virus (HSV) 角膜炎に対して idoxuridine (IDU) が有効であることを証明して以来, IDU は臨床角膜ヘルペスに対する唯一の化学療法剤として使われて来た。しかし, IDU に対する無効例, 副作用等の報告もあり, 新しい抗ヘルペス剤の出現が望まれている。Adenine arabinoside (ara-A) は, purine nucleoside の新しい抗ヘルペス剤で, 1976 年に米国 FDA が発売を許可した。演者は, 今回家兎を用いて, ara-A と IDU との樹枝状角膜炎に対する治療効果を比較した。また, 当科を訪れた角膜ヘルペス患者に対する ara-A 治療成績についても述べる。

方法: 家兎角膜に対する HSV 接種および治療効果の判定には, FALCON によって提唱された Corneal Epithelial Lesions Reduction Assay (CELRA) method を応用した。すなわち, ガラス毛细管で家兎角膜上皮の 25 個所に, 10^6 pfu/ml の力価を持つ HSV (PH strain) を接種し, 48 時間から片眼は 3% ara-A 眼軟膏で, 他眼は 0.25% IDU 眼軟膏で治療を始めた。治療は昼間 2 時間おき, 1 日 5 回, 4 日間行なった。接種部位に出来た潰瘍の長さから, それぞれの部位に, 0 点から 6 点の点数をつけた。潰瘍のないもの 0 点, 1/4 周までの長さのもの 1 点, 以下半周まで 2 点, 3/4 周まで 3 点, 全周まで 4 点, 接種部位が半分潰瘍となったもの 5 点, 全面潰瘍となったもの 6 点とした。そして ara-A 治療眼と IDU 治療眼との, 各眼合計点の平均値を毎日比較した。ま

た, 樹枝状および地図状潰瘍をともなる角膜ヘルペス患者に対しては, 3% ara-A 眼軟膏 1 日 5 回の点眼を行ない, 経過を観察した。

結果ならびに考察: HSV 接種 48 時間後の家兎角膜には, 接種部位はほぼ 3/4 周にわたり樹枝状潰瘍が認められた。ara-A および IDU の治療により, 潰瘍は小さくなって行き, 4 日後には両治療眼とも, 1% ローズベンガル液に点状に染まるだけであった。これに対し, コントロール眼の潰瘍は, 毎日大きくなって行った。ara-A 治療眼と, IDU 治療眼の毎日の比較点数にはほとんど差がなかった。一方, ara-A 眼軟膏による角膜ヘルペス治療を試みた症例数は 8 眼あり, 全例治癒した。潰瘍消失までの期間は, 2 日から 12 日にわたり, 平均 6.5 日であった。以上のことから, ① 3% ara-A 眼軟膏の家兎角膜ヘルペスに対する治療効果は, 0.25% IDU 眼軟膏と等しかった。② 角膜ヘルペスの臨床例においても, ara-A は有効であった。その程度は, IDU とほぼ同じであった。

なお, 3% ara-A 眼軟膏としては, パークデービス三共から供与された, VIRA-A を使用した。

〔質問〕 葉田野 博 (杏林大)

ara-A の点眼による角膜障害は如何。

〔回答〕 塩 田 洋 (徳島大)

IDU 点眼時より軽度であった。

35. Enveloped viruses に対する amphotericin B methyl ester (AME) の抗ウイルス作用

塩 田 洋

徳島大学眼科学教室

目的: Amphotericin B methyl ester (AME) は, amphotericin B の誘導体であり強い抗真菌作用を有すると共に, envelope 中に sterol を含むウイルスを不活化させることが, *in vitro* で証明されている。そこで AME が, envelope を持っている herpes simplex virus (HSV) および vaccinia virus の感染を防止する作用があるかどうか, また治療効果を持っているかどうか, 家兎を用いて実験した。

方法: AME の感染防止実験においては, micro-trephination technique を用い, 10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 pfu/ml の HSV (PH strain) 液を家兎角膜に接種した。HSV 接種 5 分後から, 片眼に AME (使用した濃度は 0.25%, 0.5%, 1%, 2% および 4%) を, 他眼にコントロールとして蒸留水を, 1 日 10 回, 2 日間点眼した。そして HSV 接種 48 時間後における 50% 角膜感染濃度 (対数値) を比較した。AME の病巣治療効果を知る

ためには、HSV 接種 24 時間後から点眼を開始した。片眼に 2% AME を、他眼に蒸留水を、1 日 16 回点眼した。感染防止実験に準ずる計算を行ない、50% 角膜感染濃度相当値を比較した。Vaccinia virus (Lister strain) についても同様な実験を行ない、感染防止実験には、0.5%、2% および 4% AME を使用し、治療実験には 1% AME を 1 日 12 回点眼した。

結果ならびに考察：感染防止実験において、HSV 接種 48 時間後のコントロール眼には、樹枝状潰瘍が出現しており、潰瘍の大きさは接種されたウイルス液の濃さに比例していた。一方、AME 使用眼は、コントロール眼に比較して瘍瘍は小さく、数も少なかった。感染防止効果を示す、コントロール眼と AME 使用眼の 50% 角膜感染濃度の差は、AME の濃度に比例しており、dose-response を示した。Vaccinia virus においても同様に dose-response を示した。また、同じ濃度の AME に対して、HSV の感染濃度差が、vaccinia virus の感染濃度差よりも常に大きかった。HSV および vaccinia virus による出来上がった瘍瘍に対する AME 治療効果の実験においては、両ウイルスとも治療後 2 日間は、コントロール眼と AME 使用眼に感染濃度相当値の差はほとんどなく、治療開始 3 日後ではむしろ AME 使用眼のほうが悪くなり、瘍瘍は大きくなっていった。以上のことから、① AME は HSV および vaccinia virus の接種による家兎角膜瘍瘍の発生を防止した。また、その防止作用は AME の濃度に比例していた。② HSV は、vaccinia virus より AME に対して感受性が高かった。③ AME は、HSV および vaccinia virus による出来上がった病巣に対しては、治療効果を示さなかった。

36. 前房内注射による抗生剤の角膜障害に関する研究

葉田野 博・徳田 久 弥

杏林大学眼科 (主任：徳田久弥教授)

眼内感染症に対する抗生剤の前房内注射による治療法を確立する目的で、家兎を用い PC 系、cephalosporin 系、aminoglycoside 系抗生剤、それぞれ 3 種ずつを用い、各種濃度による角膜への影響および虹彩炎の経過を観察し、併せて前房内および硝子体への抗生剤のクリアランスを検討し、次の結論を得た。

角膜、虹彩等の障害度および房水、硝子体へのクリアランス等からみて、抗生剤の前房内注射は角膜感染症、白内障術後感染等に用いるのが望ましく、硝子体膿瘍等の硝子体感染症には不適と思われる。また使用する抗生剤では PC 系、cephalosporin 系、aminoglycoside 系の中では、障害度の少ない点で cephalosporin 系が最

適である。

〔質問〕 早野 (岐阜大)

前房内注入によって硝子体内への移行がみとめにくいのは、水晶体が Barrier によっていると考えられるか。

〔回答〕 葉田野 博 (杏林大)

従来の抗生剤によるデータでも硝子体内移行は不良で、水晶体とは関係ないと思う。

37. Tobramycin の点眼液に関する研究

第 1 報 眼組織内移行

小川 武・大石 正 夫

西塚 憲 次・本山 まり子

新潟大学眼科教室

アミノ配糖体系抗生剤、Tobramycin (TOB) を点眼液として眼局所応用するために、2~3 の基礎的検討を行なった。

第 1 報では点眼による眼内移行の動態について検討した。

実験は白色成熟家兎眼を用いて、0.1%、0.3% および 1% の 3 濃度の TOB 水溶液を 5 分毎 5 回点眼して、経時的に眼球を摘出して眼組織内濃度を測定した。

成績はいずれも 3 羽、3 眼の平均値で示した。

1. 0.1% TOB 点眼液

点眼 1 時間後に、眼瞼、前房水内だけに移行がみられた。2 時間後球結膜、強膜にも移行をみとめ、4 時間には硝子体内へもわずかの移行濃度を証明した。

血清中への移行はみられなかった。

2. 0.3% TOB 点眼液

点眼して 1/2 時間後に、すでに球結膜 10.21 $\mu\text{g/g}$ 、外眼筋 2.04 $\mu\text{g/g}$ 、強膜 1.13 $\mu\text{g/ml}$ および前房水内 0.65 $\mu\text{g/ml}$ の FOM 濃度がみとめられた。1 時間後には硝子体にも 0.36 $\mu\text{g/ml}$ の移行がみられ、2 時間、4 時間後には虹彩毛様体に 3.9 $\mu\text{g/g}$ 、1.42 $\mu\text{g/g}$ がみとめられた。

血清中への移行は、1 時間から 4 時間の間、前房水内濃度の 1/2~1/5 程度が証明された。

3. 1% TOB 点眼液

点眼して 1/2 時間後、眼瞼 26.05 $\mu\text{g/g}$ 、球結膜 12.18 $\mu\text{g/g}$ 、外眼筋 10.01 $\mu\text{g/g}$ とかなり高濃度が移行してみられた。角膜には 1.23 $\mu\text{g/g}$ 、強膜 1.26 $\mu\text{g/g}$ 、前房水 2.0 $\mu\text{g/g}$ および硝子体 0.65 $\mu\text{g/ml}$ の移行がみとめられた。以後 6 時間まで眼瞼、球結膜、強膜には移行がみられ、角膜には 4 時間まで、外眼筋は 2 時間まで測定可能であった。眼球内部では、虹彩毛様体、硝子体内に移行をみとめた。

血清中へは前房水内濃度の 1/2~1/10 程度の移行をみ

た。

以上の成績から、TOB 点眼液の点眼による眼組織内濃度は、0.3% 以上で外眼部および眼球内部へ持続的に移行が期待できるもので、点眼液の濃度としては0.3% 以上がのぞましいと考えられた。

38. Tobramycin 点眼液に関する研究

第2報 眼障害度ならびに実験治療成績

西塚 憲次・本山まり子

小川 武・大石正夫

新潟大学眼科学教室

Tobramycin (TOB) 点眼液の点眼による眼にあたる障害度、ならびに動物実験で点眼による治療効果を検討した。

1. 眼刺激性および眼障害度

家兎眼に、0.1%、0.3%、0.5% および 1% TOB 水溶液を1日3回7日間連日点眼して、眼瞼、結膜、角膜および虹彩に対する障害度を肉眼ならびに Slit lamp にて観察、検討した。

0.1% TOB 点眼液では刺激症状、眼障害はほとんどみとめられない。0.3% 点眼液で軽度の結膜充血と、角膜混濁をみたものがあるが、いずれも一過性で1~2日で完全消退した。0.5% 点眼液では結膜充血と、4~5日間にわたる角膜混濁がみとめられた。1% 点眼液によれば、眼脂分泌と結膜、角膜所見がよりつよくあらわれた。

実験志願者10名に0.3% TOB 点眼液を1日4回、4日間点眼、5日目に刺激症状、眼障害度を検討した。点眼直後「しみる感じ」を訴えたものがあったが、点眼を中止するほどのことはなかった。軽度の結膜充血もみだが一過性で、角膜には全く異常をみとめなかった。

2. 治療実験

モルモット眼角膜に *Ps. aeruginosa* を接種して緑膿菌性角膜炎を発症させて、0.3% TOB 点眼液を日中1時間毎4日間点眼治療して、7日までの経過を観察した。

点眼治療開始3~6日までに、緑膿菌性角膜炎は軽減し、淡い混濁をのこして消退治癒している。なお、対照の生食水点眼によるものでは、2~3日までに角膜病変はすみやかに増強してみられた。

以上の成績と第1報の眼内移行の結果とを考え合わせ、TOB 点眼液は0.3% が臨床上の至適濃度であろうと考えられた。

〔追加〕 葉田野 博 (杏林大)

人眼に0.3% 点眼液を点眼して、とくに眼障害をみとめなかった。

39. ブドウ球菌性中耳炎と咽頭検出ブドウ球菌との関連について

栗山一夫・馬場広太郎・河島文幸

奥沢裕二・古内一郎

独協医科大学耳鼻咽喉科

目的：化膿性中耳炎患者の多くは、症状の軽重はあるものの、上気道炎、なかでも咽頭感染症を伴うことがしばしばである。

中耳炎発症の原因の大部分は経耳管感染によるものであることは周知のとおりである。

耳管はその解剖学的位置からみて咽頭とは密接な関連を有する。しかし耳漏の停止をみたにもかかわらず咽頭の炎症症状の軽減をみない場合、またその逆の場合にしばしば遭遇することがある。

そこでわれわれは耳漏からの検出菌と咽頭検出菌の相関関係について検討した。

今回はその第1報として、われわれの外来を訪れたブドウ球菌性中耳炎患者187例を対象として検討を加えた。

方法：菌の採取には滅菌綿棒を用いた。

耳漏採取には外耳道をオキシンドールおよび0.1% マージニン液で充分清拭のち、EOG 滅菌を施した耳鏡を挿入して採取した。また咽頭では扁桃上窩から採取した。

次に菌の同定・分類であるが、ブドウ球菌についてはBAIRD-PARKER の規準に従って同定を行ない、黄色株、表皮株の分類はコアグラゼ・テストを優先しながらも、マンニト分解、フォスファターゼ活性、DNase 活性および clumping factor reaction を併せ検討し、これらの総合的判断により分類した。また耳漏中および咽頭から検出されたブドウ球菌中黄色株についてはウサギプラズマ「榮研」による coagulase typing を行ない、表皮株については生化学的性状による biotyping を行なった。

咽頭検出のその他の細菌についてはそれぞれに適した同定法によって行なった。

感受性測定は日本化学療法学会の規定にもとずき、Plate agar dilution method により行なった。

結果：耳漏から検出されたブドウ球菌は、黄色株106例、表皮株74例および分類不能株7例であり、咽頭からの検出菌は黄色ブドウ球菌98例、表皮ブドウ球菌77例、A群レンサ球菌22例、緑膿菌22例などであった。

黄色株に対する coagulase typing の成績はI型、III型が比較的多く認められた。また表皮株についての biotyping ではIV型が最も多く型別され、次いでI型、

Ⅱ型, Ⅲ型の順で認められた。

耳漏および咽頭からの検出ブドウ球菌に対する感受性測定は, 使用薬剤 ABPC, CBPC, MCIPC, CEX, EM について行なったが, 表皮株の耐性化傾向が認められたほか, 同一患者由来の同一菌種であっても MIC に差異のあるものが 17 例において認められた。

〔追加〕 杉田 (順天大)

中耳炎耳漏と咽頭における検出菌の一致率は必ずしも高くない。

40. 慢性化膿性中耳炎耳漏から分離した *Proteus inconstans* の感受性

出口 浩一

東京総合臨床検査センター 研究部

〔目的〕 1976 年 1 月～1976 年 12 月の 1 カ年間に慢性化膿性中耳炎患者採取の主として耳漏から分離した *Proteus inconstans* (以下 *Pr. inconstans*) の合計 82 株を本学会標準平板希釈法 (原液接種) によって 6 剤の MIC を測定した結果と投与薬剤との相関性について報告する。

〔方法〕 37°C, 16～20 時間培養で生じた TSI-/A~/AG, Oxidase (-) の GNB で H₂S (-), IPA (+), Indole (+), VP (-), KCN (+), Citrate (+), Motility (+), Urease (-) の定型的性状を示したものを *Pr. inconstans* とした。なお, 全例が BTB 寒天, TSI 寒天で乳糖非分解だった。ABPC, SBPC, CEZ, GM, DKB, SMP の 6 剤を用いて MIC を測定した。

〔*Pr. inconstans* の分離頻度〕

化膿性中耳炎耳漏 (鼓室穿刺液を含む) は, 合計して 17 医所から 1 カ年間に 2956 検体が提出された。うちわけは急性 1144 検体 (好気性菌陰性 272), 慢性 1812 検体 (好気性菌陰性 244) であり, 同一患者から 2 回以上提出された検体は急性・慢性合わせて 68 検体である。*Pr. inconstans* は 8 院所から提出された検体から 82 株が分離されたが (同一患者から分離された株を除く), このうち, 38 株は同一施設から提出された検体から分離された。*Pr. inconstans* はすべて慢性患者採取の検体から分離されたが, *Pr. inconstans* 単独分離 55 例, 他の GNB と合わせて分離されたもの 24 例, その他 3 例で慢性化膿性中耳炎耳漏からの検出頻度は 5.2% である。

〔MIC 分布〕

Pr. inconstans に $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ の高 MIC を示した成績は, ABPC 75.6%, SBPC 48.8%, CEZ 47.6%, GM 59.8%, DKB 59.8%, SMP 31.7% で, 多剤耐性菌の占める割合が多いことが推察できた。

〔*Pr. inconstans* を分離前の投与薬剤〕

○ 局部投与

FRM·CL·GM = 4 院所

FRM·CL·KM = 2 院所

FRM·CL·DKB = 1 院所

FRM·CL = 1 院所

○ 経口投与

ABPC·CEX = 5 院所

ABPC·AMPC·CEX = 2 院所

TP·ABPC·CEX = 2 院所

ABPC·TP·FT = 1 院所

〔結論と考察〕

① *Pr. inconstans* の慢性化膿性中耳炎耳漏からの分離頻度はアトランダムに集計すると 5.2% となった。

② MIC を測定した 6 剤に対してはいずれも耐性値を示す株が多く, なかでも ABPC·GM·DKB に高度耐性株が多かったが, SMP には, 比較的感性株の占める割合が高かった。

③ CEZ の MIC はほぼ 2 峰性で他の Indole (+) の *Proteus* とは, 異なる耐性パターンを示した。

④ *Pr. inconstans* が分離される施設には一定のかたよりがみられ投与薬剤との相関関係が一定程度みられた。投与例では FRM と CL, 経口的には ABPC·CEX の使用例が多かった。

〔追加〕 高橋 (東邦大)

Proteus inconstans の感受性パターンについて演者とはほぼ同様の傾向をみたが, アミノ配糖体系では Amikacin に比較的よい感受性を示した。

41. 慢性中耳炎における嫌気性菌

後藤 重雄

順天堂大学耳鼻咽喉科

慢性中耳炎の耳漏中の検出菌について, 今回は, 耳鼻科領域でも関心が持たれてきた嫌気性菌に注目し, 慢性中耳炎における嫌気性菌について検討した。

対象は, 過去 6 年間, 当科外来を受診した慢性中耳炎 674 症例である。耳漏の採取は滅菌綿棒にて経外耳道的に行ない, 直ちに好気および嫌気性培養を行なった。

その結果, 嫌気性菌は 674 例中, 50 例に見出され, 約 7% の検出率であった。

まず, 嫌気性菌検出例と全症例とで, 検出される菌種数の割合, すなわち単一感染と混合感染の割合を検討した。全症例では, 単一感染例が 40% を占め, 3 種以上菌の検出された混合感染例が 1/4 であるのに対し, 嫌気性菌検出例では, 前者が 10% にも達せず, 後者が約 3/4 を占めていた。すなわち, 嫌気性菌は, 単独で検出されることは少なく, 混合感染例に多く検出されるという結

果になった。

次にどのような菌が検出されたかをみると、合計で9種68株の嫌気性菌が検出された。

最も多く検出されたのは、*Peptococcus* で25株、次いで *Bacteroides* の13株、*Peptostreptococcus* の7株であった。従って、検出率上位2菌で過半数を占めていた。

次に *Peptococcus* と *Bacteroides* につき、3濃度ディスク法における薬剤感受性パターンを検討した。*Peptococcus* における薬剤感受性パターンをみると、アミノ配糖体系薬剤 (GM, SM, KM) には耐性を示すものが多かったが、それ以外の、ペニシリン系、セファロジン、リンコマイシンなどには高い感受性を示していた。*Peptostreptococcus* も同様の感受性パターンであった。

Bacteroides は *Peptococcus* と比較すると、アミノ配糖体系薬剤に対し、さらに感受性が低くほとんどが耐性であった。また *Peptococcus* と大きく異なる点は、ペニシリン系薬剤およびセファロジンに対しても感受性が低かったことである。さらにコリスチンに対しても全例が耐性であった。逆に高い感受性を示したものは、CP, TC, LCM であった。

最後に嫌気性菌検出例における、鼓室を中心とした病巣の状態の特徴を検討した。

その結果、真珠腫の存在した例が15例、肉芽組織の存在14例、術後再感染例10例であった。このように、真珠腫や肉芽組織を認めたものが多かったという事実は、これらのために、病巣が複雑になり、外界との連絡が断たれ、比較的空氣に接触しにくい状況がつけられたものと思われる。

また、嫌気性菌の検出される耳漏は、悪臭を放つものが多いようであった。これに関しては従来、真珠腫性中耳炎の耳漏は悪臭を放つと言われているが、その原因の1つに、嫌気性菌の発生ガスが考えられるのではないかと推定した。

42. マウスの盲腸内細菌叢と盲腸内容の volatile fatty acids 組成におよぼす ABPC および ACPC 投与の影響

今井章浩・森下けい子
武田薬品工業株式会社
中央研究所、生物研究所

〔目的〕 消化管内の環境を規制する因子の1つとして、volatile fatty acids (VFA) が考えられる。これらは腸内細菌叢を構成する諸種の細菌によって産生される。さきに、マウスに経口投与により ABPC は ACPC に比して腸内細菌叢に著しい影響を与えることを報告

した。これらのことから、マウスに両薬剤投与後の盲腸内容の VFA の組成も異なるものと考えられる。本報告では、マウスに両薬剤を経口投与後の盲腸内細菌叢と盲腸内容の VFA の組成の変化について検討し、併せて、数種の抗生物質を投与後のそれらの変化についても調べた。

〔方法〕 ABPC および ACPC をそれぞれ 1.0 mg/ml の濃度に水道水に溶かし、自由飲水により SLC-ddY マウスに7日間投与し、その後7日間は水道水を与えた。投与後2日、7日および投与中止後7日に調べた。盲腸内細菌叢の培養法は前報告と同じである。盲腸内容の VFA の測定は PACKETT & MCCUNE のガスクロマトグラフ法に準じ、acetic, propionic, iso- または n-butyric および iso- または n-valeric acid を測定した。

また、CLDM, EM, GM, PCG, PL-B および TC の 1 mg/ml の飲水をそれぞれ7日間投与し、同様に調べた。

〔結果〕 (1) ABPC 投与群では ACPC 投与群に比して投与中、盲腸内細菌数の著しい減少がみられた。投与中止後7日においては、ABPC 投与群では菌叢の回復は認められなかったが、ACPC 投与群ではほぼ回復した。(2) 盲腸内容の VFA の濃度は ABPC 投与群では投与中、acetic acid が著しく減少し、propionic acid および n-butyric acid が消失し、furfural が検出された。投与中止後7日には furfural は消失したが、VFA の組成は対照値までには回復しなかった。一方、ACPC 投与群では投与2日に acetic acid がやや増加したほかは対照群のそれとほぼ同じであった。(3) CLDM および PCG 投与群では、盲腸内細菌叢および VFA の組成の変化は ABPC 投与群とほぼ同様な傾向を示し、furfural が検出された。その他の薬剤投与群ではそれらの変化は薬剤の種類によって異なった。

〔考察〕 マウスに抗生物質を投与後の盲腸内細菌叢および盲腸内容の VFA の組成の変化は抗生物質の種類によって差がみられた。また、furfural の産生は嫌気性菌群の菌数の著しい減少と fusiform bacteria の消失に相関した。本実験成績から、抗生物質投与による下痢の発現にこれらの脂肪酸および furfural が関係している可能性が示された。一方、抗生物質投与による腸内細菌叢に及ぼす影響および下痢の発現は盲腸内容または糞便中の VFA の組成の変化を検索することにより予測しうるものと思われる。

43. 大腸手術における術後感染防止対策 とくに術前腸管処置と嫌気性菌について

恵美奈 実・土井孝司・品川長夫
加藤文彦・由良二郎・柴田清人
名古屋市立大学第1外科

術後感染症は術後合併症の中で大きな意義を持ち、とりわけ手術創の感染は最も頻度が高い。外科領域においては腸管手術、とくに大腸手術後に高く発生することは腸内細菌叢のために、術中汚染をまぬがれ得ない事実を考えると当然のことと思われる。我々は、最近10年間の大腸癌手術症例208例について術後感染の実態を調査し、その予防対策について検討を行なった。術前腸管処置を3群に分け処置による腸内細菌叢の変動を検索し、術後感染との関連性について検討した。1群(1回だけ腸洗)では総好気性菌、総嫌気性菌、およびその主要構成菌である *E. coli*, *B. fragilis* の菌数は、処置前の糞便内と同様に検出され、術後感染は46%に発生した。2群(機械的洗浄)でも菌数は、同様に検出されたが、術後感染は17%と著減した。3群(機械的洗浄+抗生剤投与)では、KM 3g, CLDM 600mgを2日間投与したが総好気性菌、*E. coli* は 10^4 /ml までの減少をみとめたが、総嫌気性菌、*B. fragilis* は、わずか1オーダーしか減少しなかった。また、3群において、処置前後に分離した *E. coli* の8薬剤(ABPC, SBPC, KM, GM, CET, CEZ, LCM, CLDM)のMICをみると、処置前比較的良好のMICを示したが処理後はKMには全株 $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示し、ABPC, SBPCに対して、各々17株 cross-resistance を示した。術中腸管をみると1群では、肉眼的に糞便を認めることが多いが2群および3群ではほとんど認めなかった。3群では10例中いまだ術後感染を認めないが、以上の結果からみれば、術前腸管処置としては、機械的洗浄だけ施行することが良いと思われる。

次に術式と術後感染の関係をみると、結腸癌では94例中21例22%であるが、直腸癌でMILES術式を施行した場合、conventional methodでは95%であるが、primary closure methodにすれば、35%と著減する。後者の起炎菌をみると *E. coli* 5株、*B. fragilis* 3株、*Ps.* 1株で、*B. fragilis* は全例 *E. coli* と共に会陰創から検出された。最近10年間の大腸癌手術後感染症の起炎菌をみると、*E. coli*, *Ps.* が圧倒的に多く53%を占め、50年以後は *B. fragilis* は24株中5株21%と高率に検出され、術後起炎菌として嫌気性菌がかなりのweightを占めるようになった。in vitroにおいて *B. fragilis* と *E. coli* の混合培養を行なった。

嫌気環境下では、混合でも、単独でも、両菌は、同様な増菌カーブを描いた。一方、好気環境下では *B. fragilis* 単独では徐々に減少するが、混合ではむしろ増菌する傾向を示した。

このように術前腸管処置法や、手術方法の改良により術後感染を減少させることは可能である。また嫌気性菌が術後感染に大きく関与していることから、とくに primary closure method を行なった場合では、術後予防的抗生剤は、*E. coli*, *Ps.* 等の好気性グラム陰性杆菌はもちろん、*B. fragilis* に対する対策も行なう必要があると考える。

[座長] 石引久弥(慶大外科)

品川氏(名市大外科)からドレーンの意義、とくに汚染の持込みの問題について質問が出された。手術後感染症の発生機序の解明、臨床的な易感染性をあらわす指標を得ることが、予防的化学療法の評価のための基本となるであろう。

44. 術後予防的化学療法の必要性に関する臨床的検討

平山 隆・正宗良知・菊地金男
国立仙台病院外科

術後感染予防のための化学療法が広く行なわれているが、無批判的な抗生物質の投与は耐性菌の増加、菌交代現象を招く恐れが少なくない。そこで我々は術後化学療法の効果について臨床的に検討してみた。

症例は昭和50年8月から昭和51年9月までに当科で胃切除術をうけた癌88例、良性疾患34例、計122例である。封筒法を用い、3群に分け無作為に抽出した。術後5日間CET 2gを12時間毎に投与した例をA群、SBPCを同様に投与した例をB群、抗生物質を全く投与しなかった例をC群とした。

腸閉塞、腹壁膨開などの感染以外の原因で脱落した8例を除く各群の症例数はA群40例、B群39例、C群35例である。各群の疾患別、性別、年齢、肥満度、術前血清蛋白、貧血を比較しても有意差はなく、また術式、癌進行度、ドレーン挿入の有無などにも、差は認められなかった。

術後感染率を全例についてみると11.4%でうち非癌6.3%、癌13.4%であり、各群別ではA群が低率で、B、C群の間にはほとんど差はなかった。また術前血清蛋白量別にみると 6.5g/dl 以上を示す例の術後感染率7.6%、 6.5g/dl 未満の例は20%と高率を示した。これは癌症例に低蛋白血症の傾向が強いためと思われる。

また術前赤血球数350万未満の貧血を有する例の感染率は16.1%であり、350万以上の例では9.6%を示

し、貧血もかなりの影響力を持つようであった。しかしドレーン挿入例においては、24.3%という高い術後感染発生をみたが、非挿入例では2.6%にすぎなかった。術後感染の種類は手術創感染9例、肺炎2例、原因不明の発熱2例の計13例で、各群の間に一定の傾向は認められなかった。感染の有無にかかわらず対象例から分離した菌種はA群においては *Candida*, *Citrobacter* などB群は *Klebsiella* が多く、C群は *Staphylococcus*, *Streptococcus* が検出され、投与した抗菌剤による変動が窺われた。術後感染のうち手術創感染の占める割合は69.2%で、諸家の報告と比べてやや高率である。術後予防的薬学療法可否は種々の要因が錯綜し、一概に結論は出せないが、胃手術後感染の Risk factor は悪性腫瘍の進展度、低蛋白血症、および腹腔内ドレナージを行わなければならない程の手術侵襲である。以上の我々の成績を要約すると、(1) ドレーン挿入を必要としない症例においては予防的な術後薬学療法は差控えるべきであること、(2) 低蛋白血症の症例、とくに癌症例に対しては適切な抗菌物質の4~5日間の投与は止むを得ぬものと考えられる。

45. 緑膿菌による実験的骨髄炎の作製

山本 勝・笠間公憲・中島公和
東京慈恵会医科大学整形外科

益田昭吾・町田勝彦
東京慈恵会医科大学細菌学

〔目的〕 化学療法ならびに外科的療法の発達した今日においても、慢性化膿性骨髄炎は、整形外科領域における難治性疾患の1つである。病巣部から検出される菌株としては、以前はブドウ球菌が大半を占めていたが、近年、グラム陰性桿菌、ことに緑膿菌が骨髄炎病巣から分離されることが多くなり、しばしば治療に難渋することは申すまでもない。従来、弱毒菌とされ、骨感染実験モデルの作製が難しいとされていたため、緑膿菌感染による骨髄炎の病態の解明や、*in vivo* における化学療法剤の効果の検討がなされていなかった。そこで私達は緑膿菌による実験的骨髄炎の作製を試み、いささかの知見を得たので報告する。

〔方法〕 使用菌株は、慢性化膿性骨髄炎患者から分離同定した、本学細菌学教室保存の緑膿菌 No. 6 株である。実験動物は ICR-JCL 雌マウス5週令である。骨髄炎の作製法は第19回日本化学療法学会東日本支部総会に上野が発表した方法を踏襲した。すなわち、菌を浸み込ませ、乾固した絹糸3mmをマウスの脛骨骨幹部骨髄腔に挿した。この方法にて 10^5 個の菌を接種すること

が可能である。菌接種後3カ月にわたって観察し、経時的に脛骨内生菌数、X線像、他臓器への菌の移行について検討した。また菌接種直後から Gentamicin, Sisomicin を各々 0.3 mg/mouse 朝夕2回21日間皮下へ注射し、その効果を観察した。

〔結果〕 緑膿菌 No. 6 株の生菌を含ませた絹糸を挿入したマウス脛骨の100%に定型的骨髄炎の形成をみる事が出来た。 10^5 個の菌の接種をうけた脛骨は、3日目に脛骨当り 10^7 個と最高に達し、その後緩やかに減少するが、3カ月後においても 10^4 個の生菌の残留を認めた。血液、腎臓、脾臓、反対側脛骨には、接種菌の移行を認めなかった。X線像では、菌接種後6日目から骨の萎縮像が表われ、4週以後になると病的透明巣や骨の肥大化が認められた。また肉眼的にも接種部位に膿瘍形成を認めた。菌接種直後から Gentamicin, Sisomicin を投与した群と対照群との間で有意の差を菌数上認めなかった。

〔考察〕 ヒトの骨髄炎からしばしば緑膿菌が検出されるが、多くの場合は2次的感染と考えられて来た。弱毒菌であるため骨の感染実験モデル作製が非常に難しいとされていたが、しかしながら今回私達は、絹糸と共に緑膿菌を骨髄に接種する方法で実験的骨髄炎を100%に発生させることに成功した。今後この実験系を利用して、骨髄炎の病態解明や抗菌剤の *in vivo* assay に関する研究をすすめていく予定である。

46. 緑膿菌による実験的尿路感染マウスにおけるスルベニシリン (SBPC) の治療効果

西 武・土屋皖司
武田薬品研究所

目的 緑膿菌をマウスの膀胱内に接種後、一定時間排尿を阻止すると尿路感染を起すことが出来る。このような尿路感染マウスにおける SBPC の治療効果を検討する。

方法 感染: Pentobarbital 麻酔下に $CF_{1/2}$ K (武田) マウス (雌, 5週令, 19~23g) を排尿させた後保定し、*P. aeruginosa* P 9 (SBPC の MIC: 50 µg/ml) の King A broth 1夜培養菌液の0.05 ml を経尿道的に膀胱内に接種した。直ちに外尿道口を clamp し、6時間後に clamp および保定を解除した。薬剤投与と効果判定: 感染3日後から SBPC を8時間間隔で1日2回、10日間 SC 投与した。毎日第1回目の投与前に尿 5 µl を採取して培養し、尿中細菌数の消長を経時的に観察すると共に、投薬終了の翌日の尿、膀胱、腎からの生菌回収の有無を指標として薬効を判定した。SBPC の血清、尿路に

おける濃度測定：SBPC 800 mg/kg を SC 投与し、尿中濃度は膀胱を圧迫して排尿させた尿について、膀胱および腎濃度は各9倍量のPBを加えてホモジネートしたその遠心上清について、さらに血清についてSBPC濃度を *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とするディスク法を用いて測定した。

結果 1) 投薬後の尿中感染菌の消長：無投薬群では13日後に15匹中14匹の尿中から感染菌が検出された。25 mg/kg 投与群の尿中菌数の消長は無投薬群とほぼ同様のパターンを示し、100 mg/kg 投与群では半数のマウスで、400 mg/kg 以上投与すると一部を除き13日後までに感染菌は検出されなくなった。2) 13日後の膀胱、腎からの感染菌の回収：無投薬群の膀胱からは約半数で感染菌が検出できたが、400 mg/kg 以上投与すると1例を除き全く検出されなかった。無投薬群の腎からは 10^{4-7} CFU 検出され、25 mg/kg 投与しても菌数の減少は認められなかった。400 mg/kg 以上投与すると一部マウスを除き腎から感染菌が消失した。3) 800 mg/kg 連投による膀胱、腎からの感染菌の消失：膀胱からは一部マウスを除き速やかに感染菌は消失した。腎における感染菌は消失し難かったが、投与回数が増すに従い次第に減少し、13日後には11匹中9匹で全く消失した。4) SBPC 投与後の血清中、尿路における薬剤濃度の推移：腎では血清中濃度よりは高いが、その経過は血清とほぼ同じパターンを示し2時間後にはMIC以下となった。膀胱では尿と同様なパターンを示し、その濃度は腎濃度に比し高くかつ持続もやや長い。4時間後にはMIC以下となった。尿には著しく高い濃度で検出され、8時間後にもMIC以上が検出された。

考察 腎における感染菌は膀胱のそれに比し消失し難い傾向を示した。これは腎における感染菌の多くが膿瘍内に存在すると考えられること、腎から膀胱での薬剤濃度の持続が良好なこと、膀胱に存在する尿における薬剤濃度が著しく高く、かつ持続が良好なことによるものと思われる。従って本感染系における薬効を左右する要因としては腎における薬剤濃度とその持続がより重要と考えられる。

47. *in vivo* 感染治療実験における分割投与と治療効果

五島瑛智子・小川正俊・桑原章吾
東邦大学医学部微生物学教室

抗菌薬による治療効果を基礎的に検討する場合、投与回数や投与時間がその効果に影響をあたえることについては、これまでも多くの報告がある。

今回我々は実験的緑膿菌感染における GM, SBPC の

分割投与による治療効果への影響について実験を行なった。

(方法)

試験菌：*P. aeruginosa* A-14 株。GM の MIC 12.5~6.25 μg/ml, SBPC の MIC 200~50 μg/ml。

投与方法：GM は 2 mg/mouse 1回 (感染後1時間), 1 mg を2回 (感染後1, 4時間), 0.66 mg 3回 (感染後1, 4, 7時間), SBPC は同一条件で 40 mg 1回, 20 mg 2回, 13.3 mg 3回いずれも皮下投与とした。

(成績)

1. 分割投与と ED₅₀ :

1) GM : 攻撃菌量によって ED₅₀ が異なり 10⁵ (μチン添加) までの攻撃菌では ED₅₀ に著明な差はみとめられない。

10⁶~10⁷ (μチン添加) 以上で感染させると、どの投与方法でも無効である。

10⁷ 攻撃 (μチン無添加) のところで分割投与の差がもっとも明瞭で、2 mg 1回投与がよく、次に2回投与、3回投与は無効であった。

2) SBPC : 少量菌攻撃では ED₅₀ が変動し、大量菌攻撃では無効である。

10⁵ 攻撃 (μチン添加) のところでもっとも差が大きく、この場合は3回分割がもっともよく、次に2回、1回投与はほとんど無効であった。

2. 血清中濃度のピーク、有効濃度持続時間と菌のMICと生存率：すべての1回投与量についてマウス血清中濃度をしらべ、それぞれのピーク、MIC値から判断した有効濃度持続時間と生存率を比較した。

GM は1回投与がよく、この結果は血清中有効濃度の持続時間よりも、ピーク値の高さが治療効果に影響をあたえたと考えられた。

SBPC は分割投与のほうが生存率が良好であるが、この場合は血清中濃度のピークより、有効濃度の持続時間の影響が大きいと判断された。

以上の現象を解析するため両剤の *in vitro, in vivo* における殺菌作用の相違についても検討中である。

48. セファロスポリン系抗生物質の静脈内投与について (第4報)

小船秀文・井本 隆・山田 善雄
宮地 繁・後藤 潤・佐々木次郎
東海大学医学部口腔外科

従来、CET 投与後の体液内濃度あるいは組織内濃度の測定は、CET の力価を standard として測定されている。しかし生体内では、代謝物を生じて CET と Desacetyl CET とが混在し、しかも Des-CET の抗菌

力と異なるため CET と Des-CET の濃度を別々に定量することが必要である。私たちは前回の本学会東日本支部総会において、高速液体クロマトグラフィーを用いて血清中の CET と Des-CET を分離し、その結果を報告した。今回、家兎ならびにヒトにおける血清中 CET と Des-CET を経時的に分離した。あわせて bioassay による血清中濃度を報告する。

実験方法

実験 1: 分離には島清, Dupont 高速液体クロマトグラフィー 830 を使用した。家兎では CET 100 mg/kg を蒸留水に溶解し、6 分急速静注と 30 分点滴静注を行なった。急速静注群では 6 分, 30 分および 60 分に対側の耳静脈から採血し分離を行なった。またヒトでは CET 1g を 500 ml lactate linger に混注して 2 時間で点滴静注を行ない 30 分ならびに 120 分に採血して分離を行なった。

実験 2: 同時に bioassay における血清中濃度を測定した。検定菌として *Sarcina lutea* PCI 1001 株を用い、培地には BHIA を用いた cylinder method によった。

成績

1) 高速液クロを使用して分離した血清中の CET と Des-CET は、家兎では静注開始後早くから Des-CET が現われており、時間の経過と共に代謝物が多くなった。ヒトでは、いずれの時間においても代謝物は認められなかった。

2) bioassay における血清中濃度は、家兎では急速静注群で 6 分で peak 値 330 $\mu\text{g/ml}$, 30 分では 30 $\mu\text{g/ml}$ と減少した。30 分点滴静注群では点滴終了時 30 分に peak 値 105 $\mu\text{g/ml}$ を示し、60 分では 6.7 $\mu\text{g/ml}$ と減少した。

ヒト 4 例では点滴静注中に peak を示し peak 値は 6.6~15.8 $\mu\text{g/ml}$ で、180 分では 0.23~0.69 $\mu\text{g/ml}$ と急速に下降した。

3) 尿中ではヒトにおいても CET, Des-CET とも 2 峰を形成し容易に分離可能であった。

49. 化学療法剤の臓器移行性について (第 1 報)

とくに ^{14}C -CEZ, ^{14}C -CTZ, ^{14}C -CFT の動態

中山一誠・岩本英男・岩井重富
鷹取睦美・川辺隆道・村田郁夫
大橋 満・水足裕子

日本大学医学部第三外科

石 山 俊 次

同 総合医学研究所

化学療法剤の臓器移行性を検討する目的で、今回はとくにセファロスポリン系薬剤のうち ^{14}C -labeled Cefazolin, Ceftezol, Cefatrizine についての成績を報告する。方法は、SD 系、雄、生熟ラット、生後 4~5 週令、体重 180~300g のものを用い、3 匹 1 群として、 ^{14}C -CEZ, ^{14}C -CTZ, ^{14}C -CFT をそれぞれ 1.5~1.7 $\mu\text{C/Rat}$ (20 mg/kg) CEZ, CTZ は筋注, CFT は空腹時経口投与した。投与後各時間毎に断頭、瀉血し、各臓器を剔出、生理的食塩水にて洗浄後、3~5 倍量の 99% エタノールを加え Homogenize し遠沈後、その上清を被検液として Bioassay と Radioassay をおこなった。

^{14}C -labeled CEZ の成績は血清濃度が最も高く、次いで腎、肝、肺の順であった。代謝に関しては、そのままの形で排泄される ^{14}C -labeled CTZ に関しては Bioassay では腎が最も高く、血清、肝、肺、脾の順であり、Radioassay では、腎、血清、肺、肝の順であった。代謝に関しては、CEZ と同様、代謝されない。 ^{14}C -labeled CFT に関しては、Bioassay, Radioassay とともに腎が最も高く血清、肝、肺、脾、心の順であった。代謝に関しては、ラット尿において、2~12 時間尿で、抗菌活性のある代謝物を Bioautogram および Radioscanning で証明した。

結論

1. セファゾリンの臓器移行性は、血清、腎、肝の順で高い濃度で分布し、とくに他のセファロスポリンに比較して、血清への移行が最もよく、この点において優れている。生体内では代謝されることなく排泄される。

2. セフテゾールは、腎、血清、肝の順に高い濃度で排泄され、セファゾリンと同様に代謝されることなく排泄される。

3. セファトリジンは、腎、血清、肝の順に高い濃度で排泄される。代謝に関しては、ラット尿において、0~2 時間尿では代謝されることなく排泄されるが、2~12 時間尿において、抗菌活性のある、代謝物が、Bioautogram および Radioscanning で認められた。

4. 人尿について代謝実験では、セファゾリン、セフトゾール、および、セファトリジンについては何れも代謝されることなく排泄される。

〔座長〕 加藤康道(北大内科)

東大医科研 小松氏からエタノール抽出と隣酸バッファー抽出による回収率の差(蛋白結合の大小による影響)について、また東海大口腔外科 佐々木氏から生物学的測定法におよぼすエタノール処理の影響につき質問があった。

50. Cephalosporin系製剤(CET, CEZ)とsteroidおよびprobenecid併用時のラット血中・臓器内濃度の影響

平間裕一・上条一也

昭和大医薬理教室

馬屋原敬民・山田重男

昭和大薬薬理教室

佐藤肇・中沢進

都立荏原小児科

従来の動物実験からの成績によると penicillin 系製剤と steroid の併用は臓器内移行を抑制するといわれてきている。我々は過去3年間余りにわたり Cephalosporin 系製剤と steroid の併用を小児および家兎での血中濃度と比較してみても臓器内移行は必ずしも抑制的に働くものではないことを報告してきた。今回、実験動物および測定条件を同一に行なうためにラットを用いて追加してみた。

使用抗生物質は Cephalothin と Cefazolin でいずれも 200 mg/kg の量を筋注した。併用薬剤は尿細管分泌抑制作用のある probenecid で 50 mg/kg を実験の3時間前に経口で与えた。もう1つの薬剤, Dexamethazone は 5 mg/kg を1時間前に筋注で与えた。使用動物は Wistar 系雄性ラットで体重は 190~210g までのもの、これらのラットを抗生物質だけの単独群, steroid と抗生物質併用群と probenecid と抗生物質併用群の3群に分けて使用し、1群を3匹とした。抗生物質投与後 30分, 1時間, 3時間, 6時間, 12時間で採血および臓器摘出を行なった。臓器ホモジネートは pH 6.8 の隣酸 buffer で5倍に希釈し氷室放置とした。血中および臓器内濃度の測定は ATCC-6633 を標示菌として Disk 法で行なった。

血中濃度について CEZ 単独群は 0.5 hr→311.0 (±38.3), 1 hr→202.3 (±39.4), 3 hr→29.5 (±1.4), 6 hr→trace となり, probenecid 併用群では 1 hr→268.2 (±60.6) と単独群より高くなり 6 hr→26.6 と単独群

よりも長時間持続することを呈した。これに対し Dexa 併用群は濃度および持続時間とも単独群と比較して大差が認められなかった。次いで CET の血中濃度は単独群で 0.5 hr→15.7 (±2.5), 1 hr→5.3 (±0.7), 3 hr→trace と CEZ に比し低濃度であったが, probenecid との併用群では CEZ の場合と同じように高濃度と持続時間の延長を呈し, Dexa 併用群では濃度および持続時間は単独群と差があまり認められなかった。

次に臓器内濃度であるが, CEZ の単独群では肝臓, 腸管, 腎臓に高率に移行し, 脳, 肺, 脾臓, 心臓では低率であった。CEZ と probenecid 併用群でも臓器内移行の傾向には変化がみられないが, 単独群よりもっと高率であった。CEZ と Dexamethasone 併用群では単独群と同じような移行率を示し, 大差は認められなかった。

CET の臓器内移行は CEZ と違って腸管と腎臓がその主なものであった。CET と probenecid 併用群では CEZ の場合と同様に移行濃度が高くなり持続時間の延長が認められたが, Dexa 併用群では CEZ の場合と同様に単独群と比較して大差を認めることができなかった。

〔座長〕 加藤康道(北大内科)

慈恵大内科 斎藤氏から probenecid の各 Cephalosporin に対する排泄抑制作用の定量的な差が認められたか否か質問があった。大差はない由であった。

51. 実験的腎盂腎炎ラットにおけるセファロスポリン剤の体内分布および尿中排泄について

松原秀三・遠藤久男

小川春樹・小山憲次朗

中外製薬株式会社総合研究所

我々は第24回本学会総会および第23回東日本支部総会において、新しいラットの腎盂腎炎モデルの作製法について報告した。それは適当量の2-bromoethylamine hydrobromide (BEA) の前処置によって腎乳頭に限局した necrotic lesion を惹起し、そのようなラットの尿道口から感染菌液を注入して腎盂腎炎を発症させる方法である。今回はこの感染ラットを用いて Cephalosporin 剤の体内分布ならびに尿中排泄率について検討したので報告した。

方法：体重 160g 前後の Wistar 系雌ラットを用い、1夜飲水の供給を停止したのち、150 mg/kg の BEA を腹腔内投与した。その2時間後から給水を開始し、以後充分な量の飲水を与えた。BEA 処置後3日目にラットをエーテル麻酔し、尿道口をアルコール消毒したのち

E. coli C-11 株の 10^8 個の生菌を注入した。抗生物質は CTZ, CEZ および CER の 3 剤を用いた。体内分布濃度を測定する場合はラットを脱血死させ、血清、腎および肝を採取し、氷冷 PBS を加えてホモゲネートを作った。尿は採尿ケージによって採取した。各薬剤の分布濃度はディスク拡散法により測定した。

結果：*E. coli* 感染 3 日後の腎および尿中生菌数は 10^7 ~ 10^8 個に達し、以後その菌数を持続した。感染 3 日後の腎膿瘍の形成は乳頭部分に限局し、組織学的観察によっても皮質側の異常所見は認められなかった。しかし、感染 7 日後になると膿瘍は腎包膜下まで進展し、ラットの半数が死亡した。そこで、抗生物質の体内分布実験は主に *E. coli* 感染後 3 日目のラットを用いて行なった。各抗生物質 20 mg/kg 筋注後の血中および腎内濃度を比較すると、CTZ は時間経過とともに速やかに減少するのに対し、CEZ および CER は滞留する傾向を示した。そこで、尿中排泄率を比較すると CTZ は投与 24 時間までに 90% 近くが尿中に排泄されたが、他 2 剤は約 40% 排泄されたにすぎなかった。しかし CEZ と CER は時間経過とともに肝内濃度が高くなる結果を得ているところから、これらの抗生物質は腎障害時には尿中排泄が抑制され、もう一方の主要な排泄ルートである胆汁を經由して体外排泄されるものと思われる。すなわち、CTZ の腎排泄の機序は CEZ や CER の排泄型とは異なることが考えられた。

〔質問〕 松浦 (ジオノギ研究所)

- ① BEA そのものの影響は考えられないか。
- ② 尿中排泄のちがいと薬剤別の関係は。

〔回答〕 松原 (中外製薬研究所)

- ① われわれは BEA 腹腔内投与後 3 日目に大腸菌を注射、感染後 3 日目に実験を行なっているが、文献的にも、また演者の成績でも影響は見られていない。
- ② やってあるが今回は発表を控えた。あらためて報告する予定である。

52. 各種状態における腎リンパ液中セファロスポリン濃度

中野 博・林 陸雄
田中 求平・仁平 寛己
広島大学泌尿器科

目的：腎リンパが腎の間質内濃度を反映しているかどうかを抗生物質について検討した。

対象と方法：雑種成犬を対象とした。抗生物質は cephalothin を使用した。実験方法は Iodopyracet または昇汞による尿細管からの分泌阻止、あるいは furosemide または 5% glucose 液による利尿により尿細管からの

再吸収の抑制をした時の cephalothin の血中、尿中およびリンパ液中の濃度の変動を検討した。

結果ならびに考察：1) 腎門部腎リンパについて：Iodopyracet による尿細管分泌阻止の前後で、尿中濃度との比は一定でなく、血中濃度との比は軽度の変動を認め、furosemide 投与時は尿中濃度とは逆の変化を示し、血中濃度よりもリンパ液中濃度の上昇がより大であった。5% glucose 液投与後尿中濃度、血中濃度との比はいずれも上昇した。以上から腎門部腎リンパ中濃度は尿中濃度には依存せず、また血中濃度よりもむしろ腎髄質の間質液濃度をより強く反映していると思われる。

2) 被膜下腎リンパについて：Iodopyracet 投与前後の尿中濃度との比は腎門部腎リンパの場合と同様であったが、血中濃度との比、とくに動脈血との比はほとんど変動せず、その値も腎門部腎リンパの場合よりも高値であった。furosemide 投与時は尿中濃度との比は腎門部腎リンパの場合と同様であったが、血中濃度との比は変動しなかった。昇汞により尿細管分泌を阻止した時にも血中濃度との比は変化しなかった。以上から被膜下腎リンパ中濃度は腎門部腎リンパの場合とは異なり血中濃度をより強く反映していると思われる。

53. 各種抗生物質の肝障害(ラット)における体内分布(第1報)

前原敬悟・上田良弘・右馬文彦
呉 京修・岡本緩子・大久保 滉
関西医科大学第1内科

抗生物質の体内分布は一般に主要排泄臓器である腎の影響を受けるが、われわれは肝疾患時にも抗生物質の血中濃度が影響を受けることを認め、今回さらに CCl_4 (以下 CL) または Galactosamin (以下 GN) でラットに急性肝障害を起し抗生物質の体内分布を検討した。方法：Wistar 系ラットに CL (20% olive 油液 4 ml/kg, s. c.) 投与し 24° 後に CET 100, CEZ 100, GM 167 mg/kg を筋注、または JM 200 mg/kg を静注し、GN (1g/kg, i. p.) 投与群は、48° 後に CBPC 10~100, CEZ 20~100 mg/kg を筋注し以後逐時的に臓器内濃度を測定し、それぞれ対照群と比較した。一方、肝、腎機能を反映する生化学検査と組織学的検討を行なった。抗生物質の濃度測定は帯培養法、枯草菌によった。結果、(1) CL 群：CET の肝の 30' 値が対照群より低く、腎、血の 15' 値は逆に高かった。CEZ では有意差はなく、GM では肝に 2° 値まで停滞した。JM では肝腎の 30' 値、腎の 2° 値が有意に高かった。(2) GN 群：CEZ 少量、大量群ともに肝の 30', 1° 値が低く、腎では大量時だけ 30', 1° 値に高かった。血中濃度は少量時では障害群で初期に低く、

大量では 2° 値が高かった。CBPCでは肝は少量、大量投与とも低いが大時量の 4° 時は高くなった。腎では時間とともにとくに大量投与で停滞を示した。血中濃度は少量群では差がなく、大量群に停滞を認めた。(3)生化学データ：CL群ではGOT、GPTはきわめて高くなるがその他の検査では有意の差はなく、GN群ではGOT、GPTは種々の程度に上昇し、A1-P総ビリルビンも有意に上昇した。(4)臓器内濃度と生化学的データとの相関(GN群)：CEZ少量一肝の $30'$ 、 1° がGPTと逆相関、CEZ大量一肝の $30'$ 、 1° が逆相関、腎、血の 2° まで正の相関。CBPC少量一肝の 1° まで逆相関、腎、血の 1° まで正相関。CBPC大量一肝の 1° まで逆相関、腎、血の 2° まで正相関。A1-Pは一般にGPTと類似の相関があるが、CBPC大量ではそれがみられなかった。(5)GN障害肝の組織像：Sudan III染色でグ氏鞘付近にSudan IIIのとり込みが強く、HE染色で肝細胞索の乱れ、肝細胞の腫大(Balloon-cell)空胞変性、マロリー小体が見られた。

以上、CLとGNによる肝障害の場合、あるいは抗生剤の種類と投与量により抗生剤の体内分布に差がみられたことを報告した。今後さらに検討を加えたい。

54. アミノ配糖体抗生剤の薬動学的研究

I. Gentamicin, Dibekacin, Tobramycin, Sagamicin について

山作房之輔・鈴木康稔・樋口興三

水原郷病院内科

児玉寛典

塩野義製薬解析センター

抗緑膿菌性アミノ配糖体の1日量5mg/kg使用時の有効性と安全性を検討するために、平均体重62.5kgの健康成人4名に上記抗生剤をそれぞれ100mg、すなわち平均1.6mg/kgをcross overして1回筋注し、コンピューターによるtwo compart open modelを用い

て薬動学的解析を行ない、1回筋注時の諸定数を求め、これらの定数を用いて反復筋注時の血中濃度予測を試みた。各薬剤ごとの平均血中濃度推移はおおむね近似し、吸収速度定数 K_1 は症例ごとのばらつきがみられたが、排泄速度定数 K_2 は0.39~0.60、血中濃度ピーク $f(T_{max})$ は5.34~6.85 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T/2$ は1.15~1.79時間であった。

各薬剤を100mg、8時間ごと、すなわち1日量およそ5mg/kg筋注時の血中濃度予測では3回筋注以後は同一の血中濃度曲線を描き、 $f(T_{max})$ はGM 8.87、DKB 8.70、TOB 9.70、Saga M 8.91 $\mu\text{g/ml}$ 、最低血中濃度 $f(T_{min})$ はGM 0.13、DKB 0.22、TOB 0.05、Saga M 0.19 $\mu\text{g/ml}$ の間を推移し、3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度持続時間はGM 1.95~2.75、DKB 2.23~3.50、TOB 1.52~2.25、Saga M 1.92~2.63時間で、おおむね2時間となり、腎機能正常の成人に1日量5mg/kgを8時間ごとに3分する投与法は安全、有効な方法と推定された。

上記の推定を実証するためにDKB 100mgを健康成人2名に8時間ごとに筋注し、1回目と5回目の筋注後に血中濃度を測定したが、1回目の血中濃度から予測した5回目の定数と、5回の実測値から求めた定数は1例では $f(T_{max})$ 6.58と6.78 $\mu\text{g/ml}$ 、他の1例では7.50と7.54 $\mu\text{g/ml}$ となり、 $f(T_{min})$ は1例では0.40と0.51 $\mu\text{g/ml}$ 、他の1例では0.24と0.20 $\mu\text{g/ml}$ となり殆んど同一の値を示し、予測の正確さを裏付けた。DKBとGMを用いて1日量5mg/kg、3分割投与中の患者2名の9~10回目の筋注後の血中濃度を測定し、逆に1回目筋注後の血中濃度を予測した場合にも、健康成人で実際に測定した血中濃度とほぼ等しい成績が得られた。

以上により1回筋注時の血中濃度推移の薬動学的解析により等間隔反復筋注時の血中濃度予測が可能であり、また、等間隔反復筋注時の任意の筋注後の血中濃度を測定して、他の時点の筋注後の血中濃度を予測することも可能と考えられた。

55. アミノグリコシッド剤の体液移行に関する実験的研究（リンパ液中濃度について）

李 雨元・三浦純一・四谷敏朗
永井正彦・藤原道夫・高山宏夫
岡松孝男・石井淳一

昭和大学外科

中 沢 進
昭和大学小児科

近年外科領域における細菌感染症の変遷についてみると、その起炎菌はグラム陰性桿菌が重要な位置を占めていることは周知のとおりであるが、我々はそれらグラム陰性桿菌感染症のうち、とくに緑膿菌をはじめ多剤耐性菌感染症に対してきわめて感受性の高いとされているアミノグリコシッド剤について体液移行面から検討を加えてきたが、細胞間質液と密接な関係にあるリンパ液中の抗生剤濃度の測定は意義あることと考え、前回犬を用いて実験的に胸管リンパ液中抗生剤濃度について報告したが、今回はこれに末梢リンパ液濃度の測定を加えて再検討を行なったので報告する。

〈実験方法〉 10~20 kg の雑種成犬各々 8 頭を用いてネブタール麻酔下に胸管および下肢末梢リンパ管にカニューレションを行ない、Tobramycin, BB-K 8, DKB を各々 1 回 4 mg/kg 筋注後経時的に 6 時間まで測定を行なった。なお測定法は枯草菌 PCI 6633 株を用いた平板法による。

〈結果〉 3 剤とも胸管リンパ液および末梢リンパ液中抗生剤移行については個体差がありバラツキが多い結果であった。

Tobramycin；胸管リンパ液中最高移行濃度は、血中最高移行から 30 分遅れて 1½ 時間後にみられ平均 10.33 μg/ml（血中最高移行濃度の 80.89%）であり、以後血中とほぼ同様の減少傾向を示し、6 時間後 1.62 μg/ml の値を示した。末梢リンパ液中最高移行濃度は血中、胸管リンパ液よりも遅れて、2 時間後であり、平均 8.55 μg/ml（血中最高移行濃度の 66.95%）の値を示し、6 時間後 1.65 μg/ml の値であった。

DKB；胸管リンパ液中最高移行濃度は、Tobramycin 同様血中最高移行より 30 分遅れて、1½ 時間であり、平均 9.53 μg/ml（血中最高移行濃度の 83.09%）、以後血中濃度を上まわって減少し 6 時間後 2.34 μg/ml の値であった。末梢リンパ液のピークは 3 時間後で平均 7.31 μg/ml（血中最高移行濃度の 66.95%）であり、6 時間後 3.98 μg/ml であった。

BB-K 8；胸管最高移行濃度はやはり 1½ 時間後であり、平均 8.58 μg/ml（血中最高移行の 92.76%）であり、以後血中濃度を上まわって減少し 6 時間後 1.29 μg/ml であった。末梢リンパ液中最高移行は 2 時間後で、平均 5.63 μg/ml（血中最高移行濃度の 60.86%）で、6 時間後 1.88 μg/ml であった。

〈結論〉 アミノグリコシッド剤の Tobramycin, BB-K 8, DKB 3 剤はともにほぼ同様な傾向をもってリンパ液中の移行を示し、血中最高移行に遅れて、胸管リンパ、末梢リンパ液の順にピークを示したのち 6 時間までは血中濃度をこえて経過する結果であった。3 剤の比較では胸管リンパ液最高移行については BB-K 8 > DKB > TOB の順となり、末梢リンパ液最高移行では TOB > DKB > BB-K 8 の順になるが、3 剤とも類似した傾向ではあった。

56. ラット連続投与時の生体内動態と腎毒性について

Aminoglycoside 系抗生剤 KW-1062
と GM の比較

佐藤 清・清水源昭・田中正生
協和醸酵工業(株)医薬研究所

〔目的〕 Aminoglycoside 系抗生物質の副作用に腎毒性が挙げられる。その発生機序に関しては、多角的に検討されつつあるが、その 1 つに薬剤の薬動学的な視点からの検討もなされている。KW-1062 は GM に類似した構造を有する新規な Aminoglycoside 系抗生物質である。両剤の体内動態の側面から腎毒性について比較検討を加え、構造との相関性の点にも検討を加えた。

〔方法〕 使用薬剤：KW-1062, GM, GM components (C₁, C₂, C_{1a})、使用動物：Rat Wistar 系 SPF ♂ 100 ± 10 g n=3、体内分布、排泄速度：10, 25, 156 mg/kg Rat 筋肉内に単投与、連続投与（5 日、10 日間、once daily）を行ない、最終投与後 24 時間までの血中臓器内濃度を測定した。腎内濃度だけは、約 3W 間測定を継続し Half-life を算出した。Bioassay：Cup 法 *B. subtilis* ATCC 6633 HIA (pH 7.2) 検量線は血漿あるいは各臓器別 Homogenate の希釈液で作製した。PPC：No. 51A (Toyo)、CHCl₃：MeOH：17% NH₄OH (2：1：1) 下層。

〔結果と考察〕 1. GM の 156 mg/kg 5 日連投では著明な体重増加抑制、腎障害（腎腫大、退色）などの肉眼的変化が観察され、10 日連投では中毒死（32.5%）が見られた。KW-1062 ではそのような変化は僅少で安全性にすぐれた薬剤と考えられる。

2. 体内分布の成績は、単投与では両剤とも腎に最も良好な移行を示し以下、血、肺、肝、脾の濃度順位で、

GM のほうがどの臓器でもやや高濃度に分布する傾向にあった。連投では、両剤とも血中濃度は投与回数による影響は少なく、GM 156 mg/kg 10日連投群でだけ持続性が認められた。臓器内濃度は、投与回数に比例して最高濃度が上昇し、かつ持続性を示した。その傾向は腎において顕著であった。

3. 両剤の腎 Half-life を比較すると、各投与量を通じ GM は常に KW-1062 より長く、腎からの排泄が遅かった。とくに死亡例の見られた GM 156 mg/kg 10日連投時の Half-life は KW-1062 より4日以上も遅延しており中毒死の誘因と考えられた。

4. Bioautography による腎に残存する薬剤の検索では、GM の Components には腎排泄速度に一樣性はなく差異のあることを認めた。

5. GM Components それぞれの腎 Half-life は $C_1 < C_2 < C_{1a}$ の順で長くなり、KW-1062, GM はそれぞれ C_1, C_{1a} に近い値であった。

6. Aminoglycoside 系抗生物質の腎毒性が薬剤の腎からの排泄速度に平行するとするならば、 C_1 (KW-1062) $< C_2 < (GM), C_{1a}$ の順で腎毒性が強くなると推測され、KW-1062 が GM より腎毒性が軽度であることが説明できる。

以上の知見に基づき、薬剤の腎排泄速度と構造との関係性について考察を加えると purpurosamine の 6' 位の CH_3 基の置換度に比例して腎毒性は軽くなり、しかも 6'C より 6'N の CH_3 基がその効果大と推定された。この 6' 位の置換構造に依存する腎組織との親和性、腎細胞に対する直接作用などについてさらに検討を加えたい。

〔座長〕 中山一誠 (日大外科)

54席に関しては、GM, DKB, TOB を人に対して 100 mg 筋注し (Cross over にて検討)、Pharmacokinetics について Computer を用い解析した成績であり、我々もこのような方法を用い検討する時期が来たことを痛感すると同時にその必要性を感じる。フローアから1時間以内の情報がないため吸収速度定数 (K_1) にばらつきがあるとの指摘をうけた。

55席については DKB, TOB, Amikacin の犬における血中、胸管リンパ液中、末梢リンパ液中の濃度についての報告であり、この種の研究の少くないことから、たいへん興味深い。胸管リンパ液中濃度は病巣濃度を反映しないのではないかと質疑応答があったが、胸管リンパ液濃度は血清蛋白とは結合しない free の濃度と考えたい。

56席については、GM と Sagamicin の腎毒性に関する報告で、GM の毒性は $C_1 < C_2 < C_{1a}$ の順であり、

Sagamicin は C_1 と同等との成績で化学的構造と腎毒性の相関についての興味ある成績である。

57. 家兎ブドウ球菌性髄膜炎における各種合成ペニシリンの髄液移行について

森川嘉郎・春田恒和・小林 裕

神戸市立中央市民病院小児科

(目的) 化膿性髄膜炎の治療においては使用する抗生剤が髄液中に充分移行することが1つの重要な条件であるが、臨床例で髄液移行に関する系統的な知見を得ることは困難である。そこで我々は実験的家兎ブドウ球菌性髄膜炎において、MCIPC, DMPPC, ABPC, SBPC, CBPC, T-1220, BAY f 1353 の8剤についてその髄液移行性を検討した。

(方法) 化膿性髄膜炎家兎は白色健常家兎 (体重 1.8 ~ 2.5 kg) の大槽内に黄色ブ菌 209 P 株の菌液 (10^8 /ml) を 0.5ml 注入することにより作成し、注入後 24 時間の実験に供した。抗生剤は耳静脈から 50~100 mg/kg を One Shot 静注し、静注後 $1/2, 1, 2$ 時間に髄液、血液を採取し、放血屠殺後、脳病理組織標本を作成した。抗生剤濃度は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper disc 法で測定した。検量曲線の作成には 1/15 M, pH 7.0 Phosphate Buffer を使用した。

(結果ならびに考案) ABPC 50 mg/kg 投与時の $1/2, 1, 2$ 時間の髄液中濃度は 1.06 μ g/ml, 0.88 μ g/ml, 0.05 μ g/ml, 100 μ g/kg 投与時のそれは 3.0 μ g/ml, 3.4 μ g/ml, 0.78 μ g/ml で、髄液中濃度にも dose response がみられた。蛋白結合率が約 95% である MCIPC と PC 904 の各 100 mg/kg 投与時の髄液中濃度は PC 904 では 7.5 μ g/ml (血清中濃度の 2.8%), 6.5 μ g/ml (6.5%), 5.3 μ g/ml (13.8%), MCIPC では 1.9 μ g/ml (2.0%), 0.6 μ g/ml (8.0%), 0.4 μ g/ml (400%) で移行率は非常に低かったが、PC 904 では、血中濃度が極端に高いため、髄液中濃度は高かった。結合率が 50% 前後である SBPC, CBPC では 100 mg/kg 投与時の髄液中濃度は SBPC で 9.5 μ g/ml (9.7%), 6.8 μ g/ml (42.2%), 3.4 μ g/ml (147.8%), CBPC では 5.4 μ g/ml (7.7%), 4.2 μ g/ml (49.4%), 1.71 μ g/ml (228%) であった。結合率が 40% 前後である DMPPC では 4.9 μ g/ml (14.5%), 3.8 μ g/ml (45.8%), 0.5 μ g/ml (142.9%) であった。約 20% 前後の結合率を有する ABPC, T-1220, BAY f 1353 では、T-1220 100 mg/kg 投与時の髄液中濃度は 3.5 μ g/ml (9.7%), 2.0 μ g/ml (17.1%), 0.32 μ g/ml (32.0%) で BAY f 1353 では 8.5 μ g/ml (10.0%), 7.3 μ g/ml (38.0%), 3.1 μ g/ml (119.2%) となり、BAY f 1353 は髄液中濃度、髄液血清比ともに高い傾向がみ

られた。

ペニシリン類では蛋白結合率の低いものほどよく髄液に移行すると言われているが、我々の実験では PC 904, MCIPC のように非常に高い蛋白結合率を有する薬剤では髄液に移行しにくかったが、蛋白結合率が 20~50% である他の 6 剤間では明確な差が見出されなかった。その理由は血中濃度の高さがちがうため髄液中濃度だけを比較できず、また血中濃度の半減期が薬剤によって異なり、しかも一般に髄液中濃度の半減期が血中濃度のそれより長い場合検体の採取時間によって髄液血清比が大きく変り、これらを指標として使用できなかったためである。

58. 家兎ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する研究

第 2 報 2, 3 のアミノ配糖体およびセファロスポリン系抗生剤について

森川嘉郎・春田恒和・小林 裕
神戸市立中央市民病院小児科

(目的) 近年、化膿性髄膜炎の治療において従来からよく使用されている ABPC に対する耐性株が増加し、また本来 ABPC が抗菌力をもたないグラム陰性桿菌性髄膜炎の治療法は確立されていない現状である。そこでわれわれは前報に引き続き、セファロスポリン類では CER, CEZ, CET と CTZ, アミノ配糖体では KW-1062 と GM についてその髄液移行性を検討した。

(方法) 前報と同様である。ただし、セファロスポリン類は 50~200 mg/kg One Shot 静注、アミノ配糖体は 3 mg/kg 筋注した。検量線作成のさい、セファロスポリン類ではペニシリン類と同じく pH 7.0, アミノ配糖体では pH 8.0 の Phosphate Buffer を使用した。

(結果および考察) CEZ 100 mg/kg 投与時の 1/2, 1, 2 時間の髄液中濃度は 7.5 $\mu\text{g/ml}$ (血中濃度の 11.8%), 5.2 $\mu\text{g/ml}$ (19.3%), 2.0 $\mu\text{g/ml}$ (17.5%), 200 mg/kg 投与では 11.5 $\mu\text{g/ml}$ (8.1%), 6.9 $\mu\text{g/ml}$ (6.8%), 4.3 $\mu\text{g/ml}$ (9.6%) で髄液中濃度に頭打ちがあるものの、髄液内に蓄積される傾向があることを示唆するのかもしれない。CET 100 mg/kg 投与時髄液中濃度は 0.42 $\mu\text{g/ml}$ (3.6%), 0.23 $\mu\text{g/ml}$ (6.4%), 0 $\mu\text{g/ml}$ できわめて髄液に移行しにくかった。CER 100 mg/kg 投与時の髄液中濃度は 7.5 $\mu\text{g/ml}$ (8.9%), 9.7 $\mu\text{g/ml}$ (13.8%), 9.1 $\mu\text{g/ml}$ (22.6%) で髄液からの消失が遅いと思われた。CTZ 50 mg/kg 投与時の 1/2, 1 時間の髄液中濃度は 1.05 $\mu\text{g/ml}$, 0 $\mu\text{g/ml}$ で、髄液に移行しにくかった。蛋白結合率が約 90% である CEZ と約 20~30% である CER がよく髄液に移行し、60% 前後である CET と CTZ の

移行が少ないことから、セファロスポリン類の髄液移行はペニシリン類と異なり蛋白結合率の高低とは直接平行しないように思われた。

GM 3 mg/kg 投与時の髄液中濃度は 0.56 $\mu\text{g/ml}$ (4.4%), 0.78 $\mu\text{g/ml}$ (9.6%), 1.47 $\mu\text{g/ml}$ (37%) で、KW-1062 3 mg/kg 投与時には 0.18 $\mu\text{g/ml}$ (1.5%), 0.39 $\mu\text{g/ml}$ (3.9%), 0 $\mu\text{g/ml}$ であった。以上の成績から考えると、移行のいいほうの GM でも全身投与だけでは髄膜炎に対する効果は期待できないように思われた。しかし類似の誘導体間にはかなりの差がみられたことはアミノ配糖体の髄液移行に関与する因子について、さらに検討する余地があることを示すものと考えられた。

59. 実験的胸膜炎ウサギの胸水中における病原菌の増殖と抗生物質の効果

清水 辰典
札幌医科大学第 3 内科

(目的) 演者は、これまで胸腔内感染の予防、または治療のため、胸腔内に投与された抗生物質の体内動態、また、筋注された抗生物質の胸水中への移行について報告して来たが、今回はテレピン油で作製した実験的胸膜炎ウサギの胸水中における *S. aureus*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae* および *Ps. aeruginosa* の増殖性を検討した。また、胸水に抗生物質を加え、その効果をも検討した。

(方法) 1. 使用抗生物質

CET, CEZ, ABPC, CBPC, GM, DKB

2. 試験菌

S. aureus, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*

3. 殺菌効果の検討

Tripticase broth (BBL) で 1 夜培養した菌液を希釈して胸水中に約 10^6 cells/ml の菌数になるように接種した。また、各薬剤は各菌株に対する MIC 濃度になるよう添加した。これを 39°C で静置培養し、各時間帯の生菌数を常法のコロニーカウント法で測定した。対照としては HI broth pH 8.2 を用いた。

(結果) 1. *E. coli* は HI-broth で良く増殖したが、ウサギ血清では増殖する株と増殖が抑制される株があり、胸水中では血清中よりも増殖が抑制された。

2. *Kl. pneumoniae* は、血清中で殺菌をうけるものはないが、胸水では殺菌をうけるもの、静菌的なもの、影響を受けないものがあった。

3. *Ps. aeruginosa* は、血清中である程度の抑制があるが、胸水中では 3~6 時間まで強い殺菌的影響を受け、以後、増菌傾向がみられた。

4. *S. aureus* は、血清では殺菌されず、胸水では *Ps. aeruginosa* と同様の傾向を示した。

5. 胸水の Lot により殺菌効果を検討したところ、Lot により殺菌活性の相違がみられた。

6. *E. coli* に対する CET, CEZ および ABPC の MIC 濃度における殺菌効果を HI-broth, 胸水の Lot の違うものを用いて検討した結果、HI-broth 中で 3 剤は全く同じ挙動を示したが、Lot の違いにより CET の挙動が異なった。

7. *Ps. aeruginosa* に対する CBPC, GM および DKB の殺菌作用を HI-broth および胸水中で比較したが、HI-broth 中では GM, DKB に比べ CBPC は効果が弱かった。しかし胸水中では他剤と同程度の殺菌効果を示した。

(まとめ) 以上から、実験動物の胸水は殺菌性を持ち、その活性は個体差があり、菌種、菌株によって胸水の殺菌効果に相違のあることが判明した。また、抗生物質の胸水中における殺菌効果は、胸水の成分によって相違が生ずることが判明した。

60. 各種化学療法剤の胆汁中移行にかんする実験的研究 (第 2 報)

NA, PA, PPA について

菅 栄・南条邦夫・加藤政仁
永坂博彦・北浦三郎・山本俊幸
武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

合成化学療法剤である Nalidixic acid (NA), Piroimidic acid (PA), Pipemidic acid (PPA) の胆汁中濃度は、その血中濃度と比較して高濃度に移行することが知られている。我々は、第 24 回本学会総会で、ラット剔出肝灌流ならびに、外胆汁瘻の胆汁中移行について正常肝の成績を報告したが、今回は四塩化炭素障害肝について、剔出肝灌流実験を行ない検討した成績を報告した。方法はラットの剔出肝灌流は従来我々が用いている装置 (MILLER, BRAUER によって考案された Liver-aeration apparatus の改良型) を用いて行ない灌流 3 時間目まで 30 分毎に灌流液および、1 時間毎に胆汁中濃度を測定した。各薬剤は、灌流開始 30 分前に灌流液中濃度が $50\mu\text{g/ml}$ になるよう調整使用した。灌流液は、生理的食塩水にて、1.25 倍に希釈した SD 系ラットヘパリン処理血液を使用した。肝ドナーは、24 時間絶食のウイスター系雄性ラットを用い、急性肝障害は 20% CCl_4 を 48 時間前に 5ml/kg 、慢性肝障害は同量の 20% CCl_4 を週 2 回、14 週間皮下注射し作製した。濃度測定はミュラー・ヒントン培地を用い、*E. coli* KP 株を検定菌とする平板ディスク法により行なった。

結果：正常群の灌流液中濃度推移を減少率でみると、NA, PA は同様の減少率を示し、約 3 時間目で 42~45% であった。本群での肝残存薬剤量は $\text{PPA} > \text{NA} > \text{PA}$ の順であった。急性障害群では、NA, PPA で 3 時間目までに約 60~70%、PA では 84% の減少率であった。本群での肝残存薬剤量は $\text{PPA} > \text{NA} > \text{PA}$ の順であった。慢性障害群では、3 剤ともに他群に比べ停滞傾向を認め、3 時間目で PA 20%、PPA 37%、NA 48% であり肝残存薬剤量は $\text{PPA} > \text{PA} > \text{NA}$ の順であった。胆汁中濃度、胆汁中総排量、排泄率は、正常群では、NA で 2 時間目にピークがあり $84.8 \pm 21.7\mu\text{g/ml}$ 、PA では 1 時間目にピークがあり、 $139.3 \pm 33.3\mu\text{g/ml}$ 、PPA では 2 時間目でピークを示し、 $155.2 \pm 18.7\mu\text{g/ml}$ で、3 時間までの胆汁中総排泄量、ならびに排泄率は、NA で $142.0 \pm 25.4\mu\text{g}$ 、1.9%、PA で $194.2 \pm 50.2\mu\text{g}$ 、2.6%、PPA で $327.3 \pm 65.6\mu\text{g}$ 4.4% であり、 $\text{PPA} > \text{PA} > \text{NA}$ の順であった。急性障害群では、胆汁中濃度は、PA, PPA の 2 剤は、ほぼ正常肝と同程度の濃度であったが、NA ではピークが 2 時間目にあり $296.0 \pm 92.3\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。胆汁中総排泄量ならびに排泄率は NA で $482.4 \pm 216.5\mu\text{g}$ 6.4%、PA では $270.8 \pm 110.1\mu\text{g}$ 3.6%、PPA では $317.0 \pm 95.8\mu\text{g}$ 4.1% であり、NA で最高を示し $\text{NA} > \text{PPA} > \text{PA}$ の順となった。慢性肝障害群では、胆汁中濃度は、いずれも低値であり、胆汁中総排泄量、排泄率は、NA で $28.9 \pm 16.0\mu\text{g}$ 0.4%、PA で $74.5 \pm 29.0\mu\text{g}$ 0.9%、PPA で $98.1 \pm 36.0\mu\text{g}$ 1.3% で、 $\text{PPA} > \text{PA} > \text{NA}$ の順であった。

61. 抗生物質の体内動態—とくに肝障害ラットの胆汁内排泄について

国井乙彦・小松 喬
深谷一太・真下啓明
東大医科研内科

従来、肝障害時における抗生物質の体内動態を検討してきたが、今回はその一環としてラットを用い四塩化炭素 (CCl_4) 肝障害時の各抗生物質の血中濃度、胆汁内排泄、尿中排泄を検討した。

実験方法：体重 300 g 前後の Wistar 系雄ラットを用い CCl_4 肝障害作製および血清、胆汁、尿等の採取も前回報告と同様に行なった。抗生物質濃度測定には HI 寒天薄層ディスク法を用い、標準曲線は磷酸バッファー希釈で作製した。検定菌として ABPC, CEZ には *B. subtilis* (ATCC 6633), T-1220 (Piperacillin) には *Micrococcus luteus* (ATCC 9341), TIPC (Ticarillin) には *Pseudomonas aeruginosa* (NCTC 10490) を使用

した。

実験成績：ABPC 40 mg/kg 筋注の場合；急性障害群では胆汁内濃度 ($p < 0.05$)，回収率 ($p < 0.01$) ともに低下し，尿中回収率もやや低下したが，慢性障害すなわち肝硬変群では血中濃度 ($p < 0.01$)，胆汁内濃度 ($p < 0.05$)，回収率 ($p < 0.01$) ともに上昇を示した。CEZ 40 mg/kg 筋注の場合；急性障害群では血中濃度 ($p < 0.05$)，胆汁内濃度 ($p < 0.01$)，回収率はともに低下し，尿中回収率 ($p < 0.05$) は逆に増加の傾向が認められた。肝硬変群では血中濃度はむしろ高く，胆汁内濃度 ($p < 0.05$) および回収率は正常群より低いが，急性群より高い傾向が認められた。尿中回収率 ($p < 0.05$) は急性群より低く正常群に近かった。T-1220 40 mg/kg 筋注の場合；急性群では血中濃度やや高く，胆汁内濃度，回収率，尿中回収率ともに低下。肝硬変群では血中濃度が高く，胆汁内濃度，回収率 ($p < 0.05$) は低下，尿中回収率も低下を示した。TIPC 40 mg/kg 筋注の場合；急性障害群では血中濃度，胆汁内濃度ともに低下。胆汁内回収率に著明な差はなく尿中回収率は低下した。肝硬変群では血中濃度がやや高く，胆汁内濃度は低下しているが急性障害群よりは高く，回収率には著明な差はなく，尿中回収率はむしろ増加傾向が認められた。

考案：急性肝障害群では血中濃度は正常群と大差はないか，または低下するものもあるが，胆汁内濃度，胆汁内回収率ともに低下傾向を示した。肝硬変群では血中濃度は4剤とも上昇傾向が認められ，胆汁内濃度および回収率は ABPC 以外の3剤で低下傾向が認められた。

各抗生物質の胆汁内排泄は薬剤によりまた病態によって複雑で一律に一定の傾向を云々することはできないが，急性肝障害時には，肝細胞から胆汁への排泄がより強く障害され，肝硬変時には血漿から肝細胞への移行がより強く障害されている可能性が推測される。抗生物質の胆汁内排泄はさらに，血清蛋白との結合，肝細胞蛋白との結合，肝細胞内代謝，尿中排泄等とも密接な関係があり，その規定因子がきわめて多様であり，それらの点について今後さらに検討を加える必要がある。

62. 胆石症に於ける肝組織および胆汁中の抗生物質移行に関する臨床的研究

林 章彦・大井正俊・菅 正純
寺内尚志・中村浩一

慈恵医大第3分院外科

今回の報告は各種抗生物質の胆汁内移行と胆嚢壁の炎症程度，胆石症に合併した肝病変の程度などによる胆汁，胆嚢壁，肝組織内濃度の変動，さらに最近問題となって

いるグラム陰性桿菌感染症に有効なアミノ配糖体抗生物質の胆道系への移行性などについて検討した。

方法：胆石症例110例，対照例25例について検討した。薬剤および投与量は ABPC 15 mg/kg, DKB 2 mg/kg, CET 2g で CET だけ静注その他は筋注後，血清，胆嚢・胆道胆汁，肝・胆嚢壁内濃度を検定菌を用いた薄層カップ法にて測定した。肝病変は術中摂取した材料につき，肝の構築の変化とグリソン鞘の炎症変化を中心に軽症・中等症・重症・高度重症の4群に分類した。

結果：(1) ABPC 投与後——胆石症群では対照群と比較して胆嚢胆汁，肝組織内濃度は全般的に低値を示し，胆石症に合併した肝病変が強いほど徐々に胆汁，肝組織内濃度は低下する傾向にあった。胆嚢管閉塞例と非閉塞例との比較では閉塞例において胆嚢胆汁濃度が胆道胆汁より著しく低下していた。胆嚢壁への移行度 (胆嚢壁濃度/血清濃度 $\times 100$) は平均 13.25% で，胆嚢壁炎症強度の閉塞例で 10.44%，非閉塞例 16.58 であった。(2) DKB 投与後——胆石症例全例の平均胆嚢，胆道胆汁内各濃度は 2.64 mg/dl, 2.77 mg/dl であった。肝組織濃度は各時間ともに殆んど「0」に近く肝組織への移行が極めて悪い。胆嚢壁への移行度は，投与後2時間までは 100% 以上の値を示した。(3) CET 投与後——経時的にみた胆道胆汁濃度は血清よりも高濃度に得られ，投与後2時間の移行度 (胆道胆汁濃度/血清濃度 $\times 100$) は平均 463.6% であった。しかし胆嚢壁炎症強度では胆嚢胆汁濃度は著しく低下した。肝組織，胆嚢壁内濃度は全体的に低値を示したが，胆嚢壁への移行は壁炎症軽度の場合，比較的高い濃度が得られた。

総括：ABPC, DKB, CET の胆汁・胆嚢壁，肝組織内への移行について述べた。3者ともに胆汁への移行は良好で，胆嚢壁炎症強度では各抗生物質ともに胆汁内濃度は低下した。肝への移行の良い ABPC でも肝病変を合併すると胆汁濃度，肝組織濃度ともに低下する傾向にあった。胆嚢壁への移行は DKB > ABPC > CET で壁に炎症が加わるとその濃度も低下する。DKB, CET の肝組織への移行は著しく悪い結果を得た。

胆石症における化学療法は胆汁への移行の良い薬剤を使用することであるが，とくに最近ではグラム陰性桿菌感染が多いことなどから，実際炎症が存在する胆嚢壁への移行のよい薬剤，たとえば DKB などアミノ配糖体抗生物質の併用も必要であろう。

63. 悪性胆道疾患における胆道感染

中間輝次・古沢悌二
伊藤英明・久留哲夫
九大第一外科

悪性胆道疾患における胆道感染症はしばしば診断および治療に重要であり、その実態を調査・分析したので報告する。

対象は 1971 年以後 6 年間の九州大学第一外科学教室における悪性胆道疾患 128 例中の菌検索のなされた 90 例で、胆嚢癌 15 例、肝原発癌 5 例、肝門部癌 4 例、総胆管癌 16 例、乳頭部癌 18 例、有黄疽性膵癌 33 例である。菌検果方法は初回採取胆汁 (PTCD 胆汁 34 例、術中穿刺胆汁 63 例) とドレナージ採取胆汁 (PTCD 胆汁 24 例、胆嚢・総胆管外瘻胆汁 22 例)、胆道系完全閉塞例を除く十二指腸液胆汁 16 例である。

検出菌は約 16 種で主として腸内細菌である。*Klebsiella*, *E. coli* が最も多く各々約 20%, 次に *Enterobacter*, *Enterococcus* が各々 9~10%, 以下 *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Staphylococcus epidermidis*, *Serratia*, *Morganella*, *Alcaligenes facialis* が 3~6% である。以上のように、いわゆる弱毒菌感染が圧倒的に多く、病態の不良性を示すと考えられる。臓器別でも全体的に *Klebsiella*, *E. coli* が圧倒的多数であるが、とくに乳頭部癌で両者は顕著である。また胆嚢癌・総胆管癌の *Enterococcus*, 膵癌の *Enterobacter*, *Acinetobacter* が高率で特徴的である。

PTCD または術中穿刺による初回採取胆汁 80 例と、初回以後のドレナージ胆汁 46 例を比較すると、初回採取胆汁では 50% が無菌胆汁で、とくに胆嚢癌、総胆管癌、膵癌に多く、またドレナージ胆汁では 94% が有菌であった。乳頭部癌では初回採取胆汁の 93% が有菌を示した。感染菌は初回胆汁では *E. coli*, *Klebsiella* が各各約 30% と高率であるが、ドレナージ胆汁ではこれらは相対的に減少し、*Citrobacter*, *Serratia*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* 等が 4~5% 増加した。

悪性腫瘍による胆道系狭窄の程度を完全閉塞例、狭窄例、通過良好例、胆道系未検索例に分類した。完全閉塞例は 52 例で初回採取胆汁検索例は 44 例であり、このうち胆嚢癌・肝門部癌の 100%, 総胆管癌の 33%, 膵頭部癌の 74%, 乳頭部癌の 8% が無菌胆汁で、胆道閉塞部位が上部胆道であるほど無菌例が高率であった。また狭窄程度も大であるほど無菌例は多数を示した。

胆道系完全閉塞例においても菌検索のなされた胆嚢癌、総胆管癌、乳頭部癌の全例、膵癌の 83% が治療的

減黄・減圧処置としてのドレナージ化により有菌化した。

抗生物質感受性ではポリペプチド系、アミノグリコシド系が一般に高感受性を示し、次にセファロスポリン系、ペニシリン系の順で、胆道良性疾患の感染菌感受性と比較して有意差は無い。胆汁中への抗生物質移行性と人体への毒性を考慮すると、*Enterobacter*, *Pseudomonas* のセファロスポリン、ペニシリン系への低感受性は治療の困難さを示すと言える。

(結論) 悪性胆道疾患では高率に胆道感染を認め、腸内細菌、とくに弱毒菌感染が多く宿主病態の不良性と関わる。菌感染率は胆道閉塞部位が上部胆道系であるほど、また胆道閉塞度が大であるほど低い。ドレナージ胆汁ではほぼ全例が有菌化する。

64. 胆道再建時逆行性感染の実態と抗生剤注腸投与の意義について

由良二郎・橋本俊・成田洋
林周作・品川長夫・鶴賀信篤
柴田清人

名古屋市立大学第 1 外科

先天性胆道閉鎖症の治療法は、肝腸吻合による胆道再建術が一般的ではあるが、この治療成績を左右する最も重要な因子は逆行性感染である。我々はこの逆行性感染に対し、とくに吻合腸内細菌叢の面から検討を加え、種種の術式について考察してきた。しかし、これらの術式の改良によりある程度以上の目的は達し得ても、逆行性感染はその程度、時期の差こそあれ、現在のところ不可避なものと言わざるを得ない。従って、本症の発症予防および治療にあたっては、長期にわたる適正抗生剤の投与が要求される。そこで、腸管内細菌叢の変動を最小限に止め、肝胆道系に対し選択的に感染予防ならびに治療効果を来すよう、直腸内への抗生剤投与を試みたので家兎における実験例も含め検討した。

方法および成績

① 逆行性感染の現況

当科にて胆道再建術を施行した胆道閉鎖例は 60 例で、術後 45 例 (75%) にいちおうの胆汁排泄および黄疽の消退を認めている。しかしその 35 例 (78%) に逆行性感染を認めており予後を不良としている。術後逆行性感染の要因には、本症における肝内胆管の特異な形態等種々あるが、吻合部こう置腸管内の細菌の動態も逆行性感染に関与する重要な因子であると考えられる。この内容の分離菌をみると、大腸菌、緑膿菌、肺炎桿菌の順に高頻度に検出される。

② 抗生剤注腸投与時における門脈圧および胆汁中抗

生剤濃度移行

家兎において SBPC, CEX を各々 500 mg/kg を注腸投与した結果, SBPC においては 3 時間後に最高 130 μ g/ml の濃度移行を認めた。この結果は同剤 20 mg/kg の筋注時よりも高濃度でありかつ静注投与と比較して長時間の持続をみる。CEX については, SBPC より最高時の濃度は低いが悪い結果とは言えない。事実, 臨床例においてその注腸投与を継続することにより逆行性感染に対し予防比較的效果を得ることが出来た。

③ 新吻合法の考案

肝門部空腸吻合における Roux Y 脚先端を胃に吻合することにより吻合脚内の酸度を変えることにより, 腸管内細菌数の減少をみた。

<結論> 胆道再建時逆行性感染の予防および治療に際し, 小児・乳幼児においても容易かつ完全に適正抗生剤の長期投与ができる手段としての注腸投与の有用性と, 術式の改善についてのべた。

65. 気道障害マウスのセラチアによる肺感染実験

松島敏春・田野吉彦・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科

ICR 雌マウスに 1% ホルマリンを経鼻的に 4 滴エーテル麻酔下で吸引させた場合の 24 時間後の肺の変化は, 大きい気管支上皮は壊死状となり, 1 部で脱落, 肺の変化はむしろ胸膜に近いところに強く, 肺胞隔壁の肥厚, 細胞浸潤, 肺実質内への浸出液, 細胞浸潤などが認められる。4 日後になると病変はさらに強くなり, 気管支上皮の脱落も著明であり, 肺の変化も強い。この時期の走査型電顕による所見では気管の変化は, 線毛が殆んど脱落し, 線毛細胞, 非線毛細胞ともに膨化しているように見える。小さい気管支の変化はそれほど強くなく, 線毛は直線的で短く, かたくなっており, 非線毛細胞は少し膨化している。肺胞腔の変化も, 肺胞隔壁が肥厚し, 肺胞腔内が狭く見える。吸入後 2 週間目のものでは病変は吸収に向っており, 気管支上皮も再生の方向にある。この 1% ホルマリン吸入後 4 日目のマウスにセラチアの吸入実験を行なって, 気道, 肺傷害時の感染の可能性を検討した。セラチア 1006 株 4.4×10^7 個浮游液をエーテル麻酔下で経鼻的に 4 滴吸引させると 1 日後の肺内残存セラチア数には対照健全マウス群とホルマリン前処置群との間に殆んど変化なく, 4 日後にも大きな変化なく, 菌数は低下し, 7 日後には両群ともに肺は清浄化されていた。セラチア 1006 株 3×10^8 浮游液を 30 分間ジェット吸入装置にて噴霧吸入させた場合には, 経鼻吸引の場合

と同様で漸次, 残存菌数は減少し, 8 日目には消失していた。ホルマリン前処置にて気道を障害した場合にも, 対照群との間に差がなかった。同様の群で *Klebsiella pneumoniae* の K-54 株を使用して実験を行なうと K-54 株 9×10^8 個浮游液を 4 滴エーテル麻酔下で経鼻吸入させると (推定吸入菌数は約 5×10^8 個), 両群とも 1 ~ 5 日間早い経過で死亡した。B-54 株 4×10^7 個浮游液を 10 分間噴霧吸入させると, 吸入 1 時間後では 10^8 個程度であり, 24 時間後には両群ともに菌を証明することが出来なかった。しかし, 3 日目からホルマリン前処置群で死亡がみられ始め, 4 日目で肺内の菌数は明らかな差となり, 7 日目までにホルマリン前処置群が全例死亡するのに対し, 対照群の死亡は 1 例だけであり, 他のマウスの肺は清浄化されていた。すなわち気道傷害の影響はセラチアでは認められないが, 菌種を選ぶことにより, 明らかなものとなるようである。

以上, まとめると,

1. セラチアによる肺炎の作製は非常に困難である。
2. 1% ホルマリンにより, 気道, 肺の傷害を来しうる。
3. 肺感染症に対する気道傷害の影響はセラチアの場合には認められなかったが, K-54 の場合には明らかな影響を与えた。

66. 実験的家兎肺膿瘍に関する基礎的検討

(第 3 報) *Klebsiella* 性膿瘍について

高松健次・三木文雄・浅井俱和
川合愷英・久保研二・寺田忠之
河野雅和・塩田憲三

大阪市立大学医学部第一内科

肺におけるグラム陰性桿菌感染モデル作製を目的として, 実験的家兎ブ菌性肺膿瘍作成と同様に, *Klebsiella* の死菌と FREUND'S incomplete adjuvant の混和液にて 4 週間感作した家兎に, *Klebsiella* 生菌 1~5 mg を経気道的に接種し, その経過, 肺病変, 肺内各部位の生菌数, ならびに感作による抗体価の変動を, 既に報告した黄色ブ菌の場合と比較対比し, 検討を加えた。

感作による血清抗体価の変動; 同一死菌による凝集法により測定した。感作に伴ない抗体価は上昇するが, 最高 32 倍で, ブ菌の場合と比較し低値である。

生菌注入後の経過; 感作家兎では, 生菌 5 mg 接種 15 羽中 13 羽, 1 mg 接種 7 羽中 4 羽が 1 週間以内に強い出血性肺炎で死亡, 黄色ブ菌の場合に比し, 1 週間以内の死亡率が著しく高い。非感作家兎では, 生菌 1 mg 接種

後1週間以内に死亡するものはない。この成績は、感作家兎より非感作家兎において、生菌注入後1週間以内の死亡率が高い黄色ブ菌の成績と相反するものである。2週後まで生存した家兎は、脱血屠殺剖検した結果、孤立性膿瘍の存在を認めたのは、5 mg 接種家兎2羽中1羽、1 mg 接種家兎3羽中0羽、非感作1 mg 接種家兎2羽(1羽は10日後)中2羽にすぎず、ブ菌接種の場合に比して、*Klebsiella*による膿瘍形成例はきわめて低率で、且つ、感作による孤立性膿瘍形成の高率化も認められない。

孤立性膿瘍の肉眼所見；膿瘍内容物は泥状で、膿瘍壁は薄く、膿瘍周辺には新しい肺炎を伴ない、ブ菌性膿瘍の場合と大差を認めない。

組織学的所見；孤立性肺膿瘍では、中心部は壊死に陥り、偽好酸球、膿球、リンパ球などの浸潤を認め、その周囲を薄い肉芽組織の層が取り囲み、さらにその周辺組織には、偽好酸球、リンパ球の浸潤を認め、ブ菌性膿瘍に比較して、膿瘍内の膿球がやや少ない以外に大差を認めない。一方、1週間以内に死亡した家兎は、菌注入側肺全体に、肺胞壁の充血浮腫を認め、肺胞腔内にはエオジン好性の浸出液を充たし、且つ、多数の赤血球、組織球を認め、出血性肺炎の像を呈しており、ブ菌接種時に認められた化膿性肺炎+リポイド肺炎(多数の脂肪滴とともに、強い偽好酸球と脂肪貧食組織球の浸潤)の像と異なった所見であった。

肺内各部位の生菌数；5 mg 接種し孤立性膿瘍を認めた例について検討すると、膿瘍内容物、壁、周囲組織のいずれにおいても 10^9 オーダーの菌数を認め、ブ菌性膿瘍の場合に認められた、内容物、壁、周囲組織の順に減少する成績と対比すると、*Klebsiella* 性膿瘍の場合においては、膿瘍壁による生菌の拡散防止の不充分なことが示唆された。

〔質問〕 清水辰典(札幌大3内)

- ① adjuvant だけを肺内に入れた場合、どのような所見を呈するか。
- ② その際の組織学的所見は、生菌と共に入れた場合と全く違うか。

〔応答〕 高松健次、三木文雄(大阪市大1内)

- ① 短期でみるとリポイド肺炎の所見を示した。
- ② ブドウ球菌を用いた場合は明らかに全く異なる所見を示したが、*Klebsiella* の場合は検討中である。

67. 細菌性肺炎モデル

永武 毅・宇塚良夫・松本慶蔵

鈴木 寛・玉置公俊

長崎大学熱研内科

目的：私共は呼吸器感染症の化学療法を解析するため

に、気管支局所採痰法による気道病巣中起炎菌ならびに抗生物質濃度の測定法などを考案報告してきた。しかしながら臨床例には制約があるので、ことに急性感染症では実験感染モデルによる検討が不可欠である。私共は、より人体に近い呼吸器感染症の実験モデルを検討し報告しているが、今回は、100% 致死性のマウス肺炎桿菌性肺炎を用いた CEZ による化学療法の検討成績を報告する。

方法：マウス ddY 雄、体重 10~11g を用い、激症肺炎患者血液から分離した *Klebsiella pneumoniae* B-54 株を土屋らの方法に基づき噴霧法により吸入感染させ、肉眼的肺炎病巣を形成する 12 時間後から CEZ 皮下注による治療を行ない、投与量、投与間隔、肺内生菌数、MIC、CEZ 濃度を Factor として検討した。

成績： $10^9 \sim 10^{10}/\text{ml}$ の菌液 10 ml の噴霧吸入によりマウス肺当り約 10^5 の菌がテイクされ、6 時間後までの初期クリアランスにより 10^4 まで低下した後菌数は急速に増加し 48 時間後には $10^9 \sim 10^{10}$ /マウス肺に達する。肉眼的に 12 時間後から肺炎病巣が急激に拡大し、30 時間頃から多発性膿瘍を形成し、チアノーゼ、ラ音等の症状を呈し 48~72 時間で全例死亡する。この感染系において、12 時間後 CEZ 50, 200 および 800 mg/kg 1 回皮下注において、50 mg/kg で菌増殖の抑制を認め、dose response が明瞭であった。人体の状態に近付けるため、以後 1 回投与量 50 mg/kg、感染 12 時間後から化学療法を行なうこととした。12 時間毎投与では菌数、死に至る経過とも control と変わらず、無効であった。6 時間毎投与では、36 時間まで菌数は減少し、 1.7×10^2 /マウス肺となったが、その後菌数は急速に増加し、control に比し 1 日の延命効果を認めたに過ぎなかった。経過中の再分離菌の MIC は $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ で耐性化は認められなかった。従って 36 時間を境とする菌数の変化は、肺炎病巣の質的变化、すなわち多発性膿瘍形成によるものと考えられる。さらに 3 時間毎投与においても、33 時間まで菌数は減少したが、30 時間から膿瘍形成を認め、36 時間以後肺内生菌数は再び増加を認めた。そこで、6 時間毎投与における第 1 回および第 3 回皮下注後の肺内生菌数と血中および肺内 CEZ 濃度を同時に測定したところ、CEZ 濃度はいずれも 15 分がピークで血清中でそれぞれ 50 および $112 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、肺内で 5.5 および $9.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、血液は 90 分、肺では 60 分以内に検出不能であった。CEZ が有効濃度以下になると 1 度減少した肺内生菌数は急速に増加し、3 時間で CEZ 投与前の菌数に回復しており、3 時間毎投与にても治癒させ得なかった背景が明らかとなった。

結論：*Klebsiella pneumoniae* による致死性肺炎の投与の検討成績を述べ、噴霧吸入によるマウス実験肺炎

モデルが急性肺炎の化学療法の解析に適することを示した。とくに、本実験肺炎系により、ヒトの急性肺炎の化学療法経過を時間的に圧縮して再現できると推論する。

68. 抗生剤の喀痰内移行と細菌の動態

中富昌夫・重野芳輝・伊藤直美
田中秀敏・長沢達郎・堀内信宏
広田正毅・森 信興・斉藤 厚
那須 勝・藤原恒夫・原 耕平
長崎大学第2内科

(目的) 化学療法のめざましい発達によって、細菌感染症の治療は比較的容易となったが、一方においては、主にグラム陰性桿菌による慢性気道感染症や重症末期肺感染症あるいは老人や免疫低下時における感染症の治療にはしばしば困難を感じる。

今回われわれは慢性気道感染症患者に種々の抗生剤(SCE 129, CEZ, PC 904, CBPC, S-T 合剤, CP, MINO)を投与して、その薬剤の喀痰内移行と経時的な細菌の動態について検討し、2, 3の知見を得たので報告した。

(方法) *Hemophilus influenzae*, *Strepto. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella aerogenes* を喀痰中に証明される慢性気道感染症患者に、経口または経静脈的に、また一部は筋注にて薬剤を投与して、経時的に喀痰と、一部の症例については血液を採取した。痰液は直ちに細菌数の測定に供し、残りは薬剤濃度測定のため、血清とともに凍結保存した。

(結果ならびに考察) 8症例について延べ11回の検査を施行したが、インフルエンザ桿菌を喀出する4症例では、Minomycin (200 mg P. O.), PC-904 (1 g D. I.), Chloramphenicol (1 g P. O.), Cefamandole 1 g D. I.) により、3~4時間目頃から菌数の減少が始まり、6時間目頃から喀痰中に検出されなくなった。肺炎球菌の例ではSN-107(750 mg D. I.)の投与により4時間目から菌数の減少が見られたが、8時間までの観察では消失しなかった。緑膿菌の場合、SCE 129 (0.5 g I. M., 1 g D. I.) によっても細菌数に変化が無く、同一症例にCBPC (10 g D. I.) を投与しても同様であった。クレブシエラを検出された症例において、最初CEZ 4 g (D. I.) が試みられたが、その細菌数に影響がなく8 g (D. I.) に増量しても同様であった。なお、このクレブシエラのCEZに対するMICは25 μ g/mlであり4 g, 8 g D. I. 時の喀痰内薬剤濃度はそれぞれ5 μ g/ml, 6.3 μ g/mlであった。この例にはさらにS-T合剤が投与されたが、これにより6日目頃から菌の消失をみた。S-T合剤の喀痰内への移行がこの菌のMICを上回っていた。

以上から、インフルエンザ菌、肺炎球菌は適当な抗生

剤の投与により、早期(時間内)に喀痰内から消失することが証明された。一方、クレブシエラ、緑膿菌ではS-T合剤の場合を除いて、菌の減少ないし消失は見られなかったが、これは薬剤の喀痰内移行の問題や、菌のMIC, 薬剤の投与量, 投与方法などが複雑に関連しているものと考えられる。

今後さらに症例を重ね、さらに大腸菌、ブドウ球菌などの症例についても検討する予定である。

69. ST 合剤の喀痰内移行

堀内信宏・重野芳輝・伊藤真美
田中秀敏・長沢達郎・広田正毅
中富昌夫・森 信興・斉藤 厚
那須 勝・藤原恒夫・原 耕平
長崎大学医学部第2内科

Sulfamethoxazol (SMX) と Trimethoprim (TMP) の合剤 (ST 合剤) は既に本学会でかなりの検討がなされているが、最近本剤が *Pn. carinii* に効力のあることや、喀痰内にも高濃度に認められることが報告され、呼吸器系の感染症に広く応用されつつある。そこで我々は本剤の喀痰内移行と血中濃度および喀痰中の細菌の推移などについて検討を加えたので報告した。*H. influenzae*, *Kl. aerogenes* または *Ps. aeruginosa* を起炎菌とする慢性気道感染症のうち1日の喀痰量が30mlを越える症例を対象とし、早朝空腹時に本剤2~4錠を経口投与し、経時的に喀痰を採取した。

本剤の経口投与によりSMXとTMPの喀痰中への移行は良く、TMPの喀痰中濃度は血中濃度を上まわっていた。また喀痰中濃度比は、free SMX対TMPは5対1をしめし、血中における比と異なりこれまでに報告された尿中における割合と近似した値が得られた。ラットや人の尿中濃度における報告ではTMPは血中濃度に比べ組織内濃度は高く、組織対血液中の濃度比は5以上とされ、逆にSMXではこの比は1かあるいはそれ以下とされているが、このことは人における血中濃度と喀痰中濃度でも同様の傾向がみられ、SMXとTMPの体内分布形式が血液と喀痰では異なっていることが判明した。

70. 気管支-肺胞系における抗生物質の吸収に関する研究(第1報)

野口行雄・松本慶蔵・宇塚良夫
鈴木 寛・渡辺貴和雄
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的: 気管支-肺胞系における抗生物質の吸収が、注入

方法の差および気道の病変の有無とその質的差異によっていかなる差があるかを研究し、肺における抗生物質の吸収理論を確立することである。

方法：呼吸器疾患患者 21 例に、今回はソソマイシン 50~75 mg を主に右または左の B¹⁰ 内に、①選択的肺胞気管支造影用カテーテル (SAB カテーテル) にて 1~1.5 気圧で噴霧注入、②外径 5~6 mm の気管支カテーテルにて注射器で注入、③外径 2.6 mm の心カテ用 Ödeman-Ledin グリーン・カテーテルにて wedge 後注射器で圧入、の 3 方法で気管支内に注入し、注入後 1, 2, 3 時間の血清中濃度を薄層カップ法によって測定した。ピーク濃度を体重 kg 当りの投与量で割った値を吸収指数とし、比較を行なった。

成績および結果：①いずれの注入法によっても、換気障害がなく、肺シンチの Perfusion がよい例で、吸収指数が高く、換気障害があり肺シンチで Perfusion の欠損を示す例で吸収指数が低い傾向があった。②同一症例の同一肺区域での吸収指数を比較してみると、グリーン・カテーテル>気管支カテーテル>SAB カテーテルの順であった。③吸収速度は、SAB カテーテルの噴霧注入が最も速かった。④吸収が遅い例は、肺線維症、喀痰の多い慢性細気管支炎、慢性気管支炎、気管支拡張症であった。

以上のことから次のように結論される。アミノ配糖体系抗生物質の気管支肺胞系における吸収について、①噴霧注入法が他の注入法と比較して、吸収指数が低いことは、着床しなかった粒子が呼出されること、および、関与する肺胞気管支系の表面積が大で、気管支分泌物に吸着されて排出されることによるものと考えられる。②噴霧注入による吸収が最も速いことは、吸収に関与する表面積が他の注入法より広いためと思われる。③抗生物質の吸収は、肺胞、すなわち肺循環系の関与が大きいと推察された。④気管支カテーテルとグリーン・カテーテルによる吸収速度の差を明確にすることができなかったが、今後の研究の課題である。

〔質問〕 三木 文雄 (大阪市大)

吸収がよいことが気道感染症の治療にどのように反映されるか。

〔回答〕 松本 慶蔵 (長崎大)

現在のところ吸収した時の薬物動態をみているので治療効果との関係は言えない。

71. 便以外の材料から分離した腸内細菌の抗生剤感受性について

山城靖司・足立利幸・羽田 回
保井英憲・新美裕成・東 朋嗣
赤尾 満・青木隆一・杉山茂房
大阪市立桃山病院感染症センター

当院感染症センターにおける昭和 49 年 1 月から 52 年 3 月までの外来および入院患者の便以外の材料から分離された腸内細菌 935 株について寒天平板倍数希釈法により 10 種薬剤の感受性を測定し、以下の結果を得た。

1) *E. coli* についてみると、咽頭分離 *E. coli* では ABPC, SBPC, CBPC では耐性株を 32%, 54%, 58% 認めた。CP, TC, SM, KM では 1.56 μ g ないし 6.25 μ g 以下を示すものが大部分を占め耐性菌は 20% 以下であった。CEX, CET, CEZ では 6.25 μ g 以下を示すものが 60% 近く認めた。洗滌後喀痰分離 80 株では ABPC, SBPC, CBPC と咽頭分離菌から耐性株がやや多く 67%, 65%, 68% 認められた。SM, KM, CP, TC, CEX, CET, CEZ は咽頭分離菌より 10% 高く耐性菌を認めた。尿, 膿, 血液からの分離 191 株では洗滌後喀痰とほぼ同様の成績であったが CP, TC, KM ではやや耐性株の多い成績であった。

2) *Klebsiella* についてみると、咽頭分離菌 191 株では SBPC, CBPC, ABPC では 100 μ g 以上の耐性菌は 83%, 79%, 47% と高率に認められた。KM, TC は 1.56 μ g, SM は 3.12 μ g, CP は 6.25 μ g の MIC を示し、KM, TC, SM, CP の耐性菌は 4~10% 認められたにすぎなかった。CEZ は 1.56 μ g, CEX 6.25 μ g, CET 1.56~6.21 μ g の MIC を示し耐性菌は 15% 以下であった。洗滌後喀痰分離 90 株では咽頭分離菌とほぼ同様の成績であったが、CEX では 23%, CET 22%, CEZ 20% と耐性菌がやや多い成績であった。尿, 血液, 胆汁, リニューアル分離 60 株では、KM, TC, SM, CP の耐性菌は 20~35% と洗滌後喀痰よりやや高率に認められたが、CEZ, CET では 7%, 13%, 12% と低率であった。

3) 各材料から分離した *E. aerogenes* 92 株についてみると、100 μ g 以上のものが、ABPC では 76%, SBPC で 48%, CBPC 37% 認められた。KM では 1.56 μ g, SM 3.12 μ g, CP では 12.5 μ g をピークとする MIC が認められたが、TC では MIC 0.78~100 μ g と幅広く示し 100 μ g 以上のものが 25% 認められた。CEX, CET, CEZ は MIC 100 μ g 以上のものが 80% 以上と大部分を占めた。

4) *E. cloacae* 40 株, *Citrobacter* 属菌 37 株, *Ari-*

zona 2株, *Serratia* 4株を一括した成績について見ると, CBPC, SBPC では MIC 6.25 μ g を頂点とする MIC を示しており耐性株は CBPC 23%, SBPC 45% 認められ, ABPC では耐性株が 60% 認められた。SM, KM, CP, TC では KM, SM が感受性良好であったが, CEX 54%, CET 71%, CEZ 69% 耐性を認めた。

5) 以上をまとめてみると, *E. coli* では洗滌後喀痰, 尿, 膿, 血液分離菌は PC 剤, とくに ABPC に耐性株が多く, KM が最も感受性良好であり, *Klebsiella* では各材料とも PC 剤に対して大部分が耐性であったが, KM, SM, CEZ の感受性が良好な成績であった。

72. 尿路性器感染症患者尿中分離菌の薬剤感受性について

大川光央・折戸松男・菅田敏明
島村正喜・岡所明・平野章治
中下英之助・黒田恭一
金沢大学泌尿器科

長谷川真常・神田静人
富山市民病院泌尿器科

(目的) 尿路感染症の起炎菌は, グラム陰性桿菌が大半を占めるが, その薬剤耐性化が問題となっている。今回, 尿路性器感染症, ことに複雑性尿路感染症患者の尿中分離菌を中心に薬剤感受性を検討した。

(方法) 対象は 1976 年 3 月から約 6 カ月間に金沢大学および関連病院泌尿器科で治療を受けた尿路性器感染症患者 88 例 (延 98 回) の尿中分離菌 123 株である。疾患別内訳は複雑性尿路感染症 66 例, 単純性尿路感染症 11 例, 男性器感染症 11 例である。なお複雑性尿路感染症の基礎疾患としては前立腺肥大症が 18 例と最も多く, ついで尿路結石, 神経因性膀胱などがつづいていた。

尿中分離菌の内訳は, *E. coli* 27 株, *Pseudomonas* 24 株, *Proteus* 23 株, *Serratia* 13 株, *Klebsiella* 11 株, *Streptococcus*, *Citrobacter* 各 5 株, *Enterobacter* 4 株, その他 11 株である。対象となった分離菌は, 尿路感染症は 10^5 /ml 以上, 男性器感染症は 10^3 /ml 以上の細菌数が認められたものに限定し, 同一患者で同一菌種のものが日を改めて分離された場合は, 最初に分離された菌株だけを検討に供した。

検討薬剤は, T-1220, CBPC, SBPC, ABPC, CER, CET, CEZ, GM および DKB の 9 剤で T-1220 を中心に検討した。各薬剤の感受性は, 日本化学療法学会の MIC 測定改定法に準じて, 接種菌量 10^6 および 10^8 cells/ml にて測定した。

(結果ならびに考察) *E. coli*: ペニシリン系 4 薬剤の感受性分布はいずれもほぼ 2 峰性を示し, 感性株と耐性株に分れる傾向がみられるが, T-1220 に対する耐性株出現頻度が他 3 剤に比し少なかった。セファロsporin 系 3 剤およびアミノグルコシド系 2 剤はいずれもほぼ 1 峰性分布を示し, MIC は前者で CEZ < CER < CET, 後者で GM < DKB であった。なお全般的に複雑性尿路感染症由来の菌株で耐性化傾向が強かった。

Pseudomonas: T-1220, GM, DKB が全般的に抗菌力は強かったが, GM で $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ (10^8 cells/ml) を示した菌株が 9 株 (37.5%) 存し, そのうち $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は 4 株 (16.0%) 認められた。

Proteus: 全般的に耐性化傾向が強く, GM で $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ (10^8 cells/ml) を示した菌株が 7 株 (30.4%) 認められた。

Serratia: GM 以外, 耐性化傾向が強かった。

Klebsiella: GM, DKB の抗菌力はおおむね良好であった。

以上の結果から, 尿路性器感染症の中で, とくに複雑性尿路感染症患者の尿中分離菌は全般的に薬剤耐性化傾向が強く, また GM 耐性菌が *Pseudomonas* を中心に増加傾向にあることを示唆する成績が得られた。

73. 日常遭遇する臨床材料 (喀痰, 尿) からの検出菌の種類および頻度と薬剤感受性について

とくに金沢大学, 金沢医科大学と対比して

西田守治・西田瑞代
金沢市西田医院

1. はじめに: 近年における感染症の原因菌はグラム陰性菌, ことに弱毒菌といわれていたものが問題視され, またその薬剤耐性化がいられているが一般診療所におけるものが乏しく, 今回私達の診療所において喀痰咽頭粘液および尿から分離した菌についての種類および頻度, 薬剤感受性の成績と金沢大学, 金沢医科大学との対比を行なったので報告する。

2. 検体および方法: 昭和 51 年下半期における気道感染あるいは尿路感染を疑わせる患者から化学療法施行前に採取した検体を対象とし, 検体の処理は喀痰膿性部の洗滌法および中間尿を使用し通常臨床細菌検査法に従った。薬剤感受性は 3 濃度ディスク法を行なった。

3. 検査結果: 検出菌種は喀痰咽頭粘液からはインフルエンザ桿菌が多くその他は殆んどグラム陽性菌であり, 尿においては大腸菌を主位に 70% がグラム陰性菌であった。これらを両大学と対比してみると気道からのものはグラム陰性菌の検出が低く尿においては会り差を

認めなかった。一方、薬剤感受性では黄色ブドウ菌は CER, GM だけ高い感性を示し、白色ブドウ菌は全体的に感性であった、A群β溶連菌はペニシリン、セファロスポリン系抗生剤に感性を示し肺炎球菌は TC だけ耐性、腸球菌は ABPC だけに感性であり、グラム陰性菌ではインフルエンザ桿菌を除いて GM だけが全菌種に強い抗菌力を示したが、他の薬剤、とくに ABPC, CER は全体に耐性菌を多くみとめ両大学との対比においては肺炎球菌の TC 耐性菌が多く、また腸球菌の CER 耐性菌が多く、大腸菌の TC 耐性菌の少ないことが目立っていた。

4. おわりに：尿路感染症においては大差を認めなかったが呼吸器感染症において私達の検出したものが弱毒菌といわれるグラム陰性菌が少なく常在菌叢の域を脱していないということと薬剤感受性において両大学との間に大差を認めなかったということと考え合わせて化学療法の原因に帰って今1度見直すことの必要を痛切に感じた。

74. 当院の臨床分離菌に対する各種抗生剤の抗菌力 (MIC) の現況

田中 寛・川合礼子・汐見敬子
岩永正明・岡本一也・小張一峰
浜松医療センター

各種抗生剤の抗菌力はその薬剤の開発、発売当時に各施設からの詳細な報告を見ることが出来る。しかしその後、菌の耐性化などによって生ずる感受性の変化はディスク法による耐性頻度の報告が散見される他、MICの測定に基ずく報告は意外と少ないように思われる。我々は繁用されている抗生剤の抗菌力の現況を知るために、昭和51年度の臨床分離菌について抗生剤9種類、AMPC, CBPC, CEZ, CET, CEX, CER, MNC, DKB, GM の MIC を日本化学療法学会標準法によって測定した。

51年度当院における臨床分離菌株は1242株で分離頻度の高かった、*E. coli* および *Klebsiella* についてみると、*E. coli* では CEZ および GM に優れた感受性を有し、AMPC および CBPC では感性、耐性の2峰性を示し、MNC で巾広い MIC を示した。*Klebsiella* では GM, DKB, CEZ が優れていた。

次に同じ系統の薬剤における抗菌力の差をみると、*E. coli* ではアミノグリコサイド系薬剤で、GM が DKB より優れており、セファロスポリン系薬剤では CEZ が CET, CEX より圧倒的に優れていた。*Klebsiella* に対してもだいたい同じ傾向で、これらは以前の成績と会い変わっていなかった。しかし、緑膿菌に対しては GM と DKB が同様の抗菌力を示し、これは DKB 開発当初の成績とやや異なっていた。さらに GM の抗菌力を 1966

年東邦大学および 1673 年順天堂大学の成績と比較すると、そこにみられなかった耐性菌が、111 株中 6 株 5% にみられた。

次にディスク法で (卅) を示した菌がどのような MIC を示すかであるが、*E. coli* に対する DKB および GM では 3.13~6.25 μg/ml というかなり高い MIC でも (卅) を示し、また 0.2 μg/ml 以下というものも多かった。CEZ, CET ではそれぞれ 0.2 以下~25 μg/ml, 0.2 以下~100 μg/ml 以上の巾をもって同じ (卅) でもその抗菌力には数十倍~数百倍の差がみられた。

いろいろな菌種に対して各種抗生剤の抗菌力を検査したが、1 薬剤が他と異なった特徴をみせたのは、*Streptococcus faecalis* に対する AMPC であった。各薬剤に対して *Streptococcus faecalis* は耐性の傾向を示したが、AMPC だけ 0.39~0.78 μg/ml にピークを示し極めて優れていた。同じペニシリン系でも CBPC に対しては耐性であった。また、*Staphylococcus aureus* に対する AMPC の MIC では、開発当初以来各方面から報告されている成績では少なくとも 30% 前後が耐性であるのに、51 年度当院にて分離した 196 株に対しては耐性菌がなく、殆んどが 1.56 μg/ml 以下の MIC であった。

75. 緑膿菌に対する新合成 ペニシリン PC-904, T-1220, PC-455 の抗菌作用について

尾花芳樹・西野武志・中沢昭三
京都薬科大学微生物学教室

近年 Ampicillin あるいは Amoxicillin から誘導合成されたペニシリン PC-904, T-1220 および PC-455 の緑膿菌に対する抗菌作用を検討した結果、その殺菌性発現において、菌量の影響を受け易く、また carbenicillin (CBPC) や sulbenicillin などのペニシリン系抗生物質に認められる spheroplast 形成とそれに伴う溶菌現象がほとんどなく、透過性亢進作用も少ないという事実を認めた。

1. 各薬剤の殺菌性を増殖曲線に及ぼす影響から検討した結果、低菌量 (1×10^6 cells/ml) においては、PC-904, T-1220, PC-455 および CBPC ともに殺菌作用を認めたが、高菌量 (5×10^7 cells/ml) においては、CBPC は殺菌作用を示すのに対して、他 3 剤は静菌作用しか示さなかった。

2. Omotic shocked culture を用いた場合および顕微鏡観察において、CBPC 作用では spheroplast 形成を認めたが、他 3 剤では spheroplast 形成はほとんど認められなかった。

3. 菌体成分を定量した結果, CBPC 以外の 3 剤を作用させた場合, RNA 含量の増加を認めた。

4. 漏出菌体成分を定量した結果, CBPC 作用により多量の RNA, Protein の漏出を認めたが, 他 3 剤には認められなかった。

5. Lysozyme との協力作用を検討した結果, CBPC とは協力的に作用するが, 他 3 剤では認められなかった。また ^{131}I -Lysozyme の取り込み量を測定した結果, CBPC 作用により取り込み量は増加していたが, 他 3 剤では CBPC 作用よりも低い値を示した。

6. 色素剤の取り込み量を測定した結果, CBPC 作用により, 色素剤は良く取り込まれるが, 他 3 剤では CBPC 作用よりも低い値を示した。

7. Dibekacin (DKB) との協力作用を検討した結果, いずれの薬剤も協力的に作用するが, 短時間内での殺菌性では CBPC との併用が最も強力であった。また ^3H -DKB の取り込み量を測定した結果, CBPC 作用により ^3H -DKB の取り込みは増加していたが, 他 3 剤では, CBPC 作用よりも低い値を示した。

76. 臨床材料から分離された緑膿菌のアミノ配糖体系薬剤耐性について

中川圭一・本島新司・渡辺健太郎

東京共済病院内科

横沢光博・田中裕子

同 臨床検査科

最近アミノグリコシド系抗生物質に対して耐性の緑膿菌が増加しつつあることは, 幾多の報告がなされている。我々は 72 年から 76 年までの 5 年間に 862 株の緑膿菌を分離しこれらの株に対する GM, DKB, AMK, TOB の MIC を測定し, GM 耐性菌を中心に検討したので報告する。

これら 862 株のうち尿由来が 44.3% で最も多く, 以下, 喀痰, 耳漏, 咽頭粘液, 褥創, 胆汁の順で, 毎年大きな変動はなかった。

これらの株に対する各薬剤の MIC の peak は, GM 1.56, DKB 0.78~1.56, AMK 3.13, TOB 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, GM に対する MIC 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の株は 9.9%, DKB 4.9%, AMK 9%, TOB 1.7% であった。

GM 耐性菌は尿由来が半数近くで, 次いで耳漏由来であった。

血清型別では, E, B, NT, G の順であり GM 耐性株は, E, NT, D の順であった。GM に対する MIC 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の菌を選び他の薬剤との相関をみると, TOB は GM に対して 2~3 段階よく, GM に 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上

の MIC を示す 10 株中 6 株が TOB に対して 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の MIC を示した。DKB は GM に対し 1~2 段階よく, GM の MIC 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の 10 株中 2 株が 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。AMK は GM とほぼ同程度であるが, GM の MIC 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の 10 株中 2 株は AMK に対し 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示した。

GM に対する MIC 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の株についての各薬剤の相関をみると, TOB, DKB, AMK の順に感受性がすぐれているが, 中には TOB の MIC 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の株で, AMK の MIC が 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示す株も 2 株あった。

GM 耐性菌の多剤耐性についてみると, 4 剤にも耐性 16 株, GM, DKB, AMK の 3 剤耐性 13, GM, DKB の 2 剤耐性は 2, GM, AMK の 2 剤耐性 32, GM だけ耐性 10 株であった。これらの多剤耐性株は GM 耐性株の 86% に相当する。

以上, 近年我々の病院でも緑膿菌の GM 耐性菌は漸増傾向にあり, これらの株に対しては TOB, DKB, AMK の順に感受性がすぐれていた。またアミノ配糖体系抗生物質の多剤耐性菌は, 86% に認められた。GM 耐性菌に対して AMK の感受性がすぐれているという報告もあるが, 今回の我々の結果では, AMK の感受性は, TOB, DKB に比しすぐれているとはいえなかった。

77. ムコイド型緑膿菌の血清型別と薬剤感受性の推移

小栗豊子・吉村千秋

順天堂大中検

小酒井 望

同 臨床病理

近年臨床材料から分離される緑膿菌のうち, ムコイド型 (M型) を示すものが, しばしば分離されるようになり, これら M 型緑膿菌は, 慢性呼吸器感染症から検出されることが多く, 一度感染するとなかなか消失しないと言われている。私共は最近 6 年間に本院細菌検査室で検出された M 型緑膿菌の血清型別ならびに薬剤感受性成績を先に報告した成績と比較検討した。

(方法) 調査期間は 1969~1977 年で, 1969~1972 年の I 期, 1975~1976 年の II 期および 1977 年 1~3 月を III 期に分けて集計した。血清型別は, I 期は医科研の血清による試験管法を, II 期と III 期は東芝の血清によるスライド法を用いた。薬剤感受性測定は, 本学会標準法により行ない, SBPC, CBPC, SM, KM, GM, DKB, AMK, CL, PLB, TC, CP の 11 薬剤を用いた。

(成績) 各臨床材料から分離された緑膿菌のうち M 型

緑膿菌の割合は全体的に高くなり、とくに喀痰で増加の傾向が著明であった。材料別にみると、喀痰からの検出率が最も高く、ついで、尿、胆汁の順であった。膿、分泌物、咽頭粘液からの検出率は低い。M型緑膿菌の血清型別の推移は、I～III期にかけて型別不能株が半数以上で、とくにI期では約78%とかなり高かった。型別可能株では、I期ではB型、II期とIII期はG型が、最も多かった。ついで両期ともB, M, E型の順であった。臨床材料別の血清型の相違はほとんど見られなかった。なお全期間を通じて、C, J, L型は見られなかった。菌の薬剤感受性の推移をみると、GM, AMK, CL, PL-Bは、小さいMICのものが多く、一方、SM, KM, TC, CPでは、大きいMICのものが多かった。SBPC, CBPCは、広い範囲のMIC分布を示した。時期別にみると、SM, KM, AMK, CL, PLBでは、I期～III期で、MICの著明な差は見られなかった。SBPC, CBPCでは、両薬剤とも、I～III期とMICの大きい株が増加の傾向を示し、とくにSBPCで100 μ g/ml以上の菌株がIII期はI期の約2倍であった。GM, DKBをみると、GMはI期で殆んどが1.56 μ g/mlで発育が阻止されていたのが、II期、III期になるに従ってMICの大きい株が増加した。DKBは、II期、III期しか検討していないが、GMと同じ傾向で、2薬剤間には交差耐性がみられた。TC, CPは、I期、II期では変化が殆んどないが、III期になるとMICの大きい株が増加した。CPでは、I, II期で殆んどが200 μ g/mlで阻止されていたのが、III期は、MICが400 μ g/ml以上の株が約70%もあった。

(結論) M型緑膿菌は、年々増加の傾向にあり、血清型別不能株が多い。薬剤感受性はAMK, PLB以外の薬剤に対し、年々耐性株が増加の傾向にあるといえる。

78. 緑膿菌の血清型別と各種抗生剤に対する感受性

佐藤 清・上田京子・林 浪子

菊地 仁・松宮英視

北大病院検査部

斉 藤 玲

北大病院第二内科

1. はじめに：検査室に提出された臨床材料由来の *Pseudomonas aeruginosa* を血清学的に分類し、出現頻度の高い5血清型(A, B, D, E, G)について抗生剤感受性を測定し、血清型と感受性との関係を検討した。

2. 方法：対象菌株は1975年4月～1977年3月の間に分離された *Pseudomonas aeruginosa* である。使用薬剤はアミノ配糖体系でGM, DKB, Tobramycin (TOB),

Sisomicin (SISO), KW-1062, BB-K 8 の6種と、ペニシリン系でCBPC, Ticarcillin, T-1220, PC-904 の4種およびCLの11種であるが、1975年度分離株についてはGM, DKB, TOB, SISO, CBPC, CLの6種、1976年度分離株については11種すべてについてMICの測定を行なった(薬剤の分与された時期により試験株数に若干の変動がある)。MIC測定法は日本化学療法学会標準法に準じた。使用培地はHeart-infusion agar (Difco), Trypticase soy broth, Trypticase soy agar (BBL)を使用した。

3. 結果：(1) GM; A, B, D, G型でのピークは6.25 μ g/mlにあり、その累積感受性株数の%はそれぞれ67%, 84%, 75%, 74%(67～84%とし、以下括弧内に累積感受性株数の%を示す)であったが、E型では12.5 μ g/ml (44%)に1つのピークが見られるが、さらに高濃度の範囲にまで分布し、A, B, D, G型と異なっている。(2) DKB; A, B, D, G型では6.25 μ g/mlにピークがあり(71～84%)、E型では6.25 μ g/ml (25%)以上の範囲に巾広く分布している。(3) TOB; A, B, D, G型で1.56 μ g/mlにピークがあり(44～62%)、E型では3.13 μ g/mlでも累積感受性株数は27株(23%)にすぎない。(4) SISO; A, B, D, G型では1.56 μ g/mlにピークがあり(40～74%)、E型では12.5 μ g/ml～25 μ g/mlにピーク(44～60%)が見られるが前3者の場合と同じく高濃度側に巾広く分布している。(5) BB-K 8, KW-1062; A, B, D, G型では6.25 μ g/ml (61～75%, 53～71%)に、E型では50 μ g/ml (99%, 73%)にピークがある。上記薬剤におけるMICのピークはA, B, D, G型では1.56 μ g/ml～6.25 μ g/mlにあるがE型では6.25 μ g/ml以上の範囲に巾広く分布する(GM, DKB, TOB, SISO)か、あるいは50 μ g/mlにピークを示す場合(KW-1062, BB-K 8)があり、血清型によってかなり異なる場合があることを示している。(6) ペニシリン系4剤では血清型による差異が見られず、CBPCでは200 μ g/ml (49～71%)かあるいはそれ以上に、Ticarcillinでは50 μ g/ml (48～60%)に、T-1220では25 μ g/ml (35～52%)に、PC-904では6.25 μ g/ml (31～58%)に、それぞれMICのピークが見られた。(7) 血清型別と関係なく過去2年間における分離株の分布を見ると、GM, DKB, KW-1062, BB-K 8の4剤では6.25 μ g/mlに、Tobramycin, Sisomicinの2剤については1.56 μ g/mlにピークが見られた。CBPCでは42%(395株/938株)の株で200 μ g/ml以上のMICを示し、Ticarcillinでは50 μ g/ml (54%)に、T-1220では25 μ g/ml (42%)～50 μ g/ml (71%)に、PC-904では6.25 μ g/ml (49%)にMICのピークが見られた。CLでのピークは6.25

$\mu\text{g/ml}$ であって、耐性化は見られなかった。

4. 結論：アミノ配糖体系抗生剤では、緑膿菌の血清型によって分布の異なる場合があるが、ペニシリン系抗生剤ではその差異は見られなかった。

(座長) 石山 俊次 (日大綜医研)

緑膿菌に対する抗菌力は $10^9, 10^7$ を境として殺菌効果に移行があり、高い菌量で静菌的に傾く。

ムコイド型緑膿菌が増加の傾向にある。とくに呼吸器および尿路感染に多いが、その理由はまだ明らかではない。この種の緑膿菌は何故か型別可能が多い (50%)。

79. エンドトキシンに関する実験的研究 (第1報)

加藤政仁・菅 栄・永坂博彦
南条邦夫・北浦三郎・山本俊幸
武内俊彦

名古屋市立大学第1内科

近年、重篤なグラム陰性桿菌感染症が増加し、それに伴う Endotoxin Shock が注目されている。この Shock の mechanism として Chemical mediator や Lysosomal Enzyme の役割が重視されている。今回我々は Endotoxin 投与時の Chemical mediator としての Histamine, Lysosomal Enzyme としての β -D-glucuronidase, β -n-acetyl glucosaminidase, Acid phosphatase をラットを用いて測定した。また Steroid 前投与による影響についても検討した。

実験方法：体重 200~300g の Wistar 系雄性ラット 1群5匹を使用し、Endotoxin [*E. coli* 055B₅ (Difco)] を 1mg/kg または 10mg/kg を静脈内投与した。Histamine の測定は SHORE の方法にて抽出し、蛍光法で定量した。なお OPT 反応条件は鈴木の方法に従った。Lysosomal Enzyme は P-nitro phenol 比色定量によって測定した。

成績：血漿 Histamine 量は正常ラットで $25.7 \pm 2.2 \mu\text{g/L}$ であり、Endotoxin 10mg/kg 投与5分後には 34.2 ± 12.2 と最高値を示し、次いで15分 29.0 ± 2.1 , 30分 31.2 ± 4.3 , 60分 $20.2 \pm 3.0 \mu\text{g/L}$ と漸減し、60分後には投与前値に復した。これに対して 1mg/kg 投与時には30分まで漸減傾向を示し、60分後には投与前値に復した。この投与量による差は今後検討しなければならない。また 10mg/kg 投与時の臓器 Histamine 濃度推移をみると、腎では投与前 $0.40 \pm 0.03 \mu\text{g/g}$ であったが、5分後 0.54 ± 0.06 , 15分後 0.57 ± 0.09 , 30分後 $0.62 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ と明らかな経時的増加がみられ、60分後には $0.56 \pm 0.12 \mu\text{g/g}$ とやや下降した。肝は投与前

$0.81 \pm 0.10 \mu\text{g/g}$ で、5分後では $0.66 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ と減少し、15分後で 0.86 ± 0.13 と正常に復し以後漸増するという結果であった。肺、脾はそれぞれ投与前は 4.06 ± 0.89 , $1.10 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$ であり、Endotoxin 投与により、バラツキはみられるが、肺は肝と同じようなパターン、脾は腎と同じようなパターンを示した。Lysosomal Enzyme については Endotoxin 投与前と投与1時間後とを比較した。 β -D-glucuronidase は投与前 $66.5 \pm 25.5 \mu\text{mol/hr/L}$ であったが、1mg/kg 投与後は $109.2 \pm 48.3 \mu\text{mol/hr/L}$, 10mg/kg 投与後では $115.0 \pm 60.2 \mu\text{mol/hr/L}$ と共に増加した。 β -n-acetyl glucosaminidase は投与前 $0.686 \pm 0.083 \text{ mmol/hr/L}$ であったが 1mg/kg 投与後では $1.037 \pm 0.109 \text{ mmol/hr/L}$, 10mg/kg 投与後では $0.904 \pm 0.066 \text{ mmol/hr/L}$ と共に著しい増加がみられた。Acid phosphatase については投与前 $1.11 \pm 0.16 \text{ mmol/hr/L}$ であったが 1mg/kg 投与後では $1.45 \pm 0.20 \text{ mmol/hr/L}$ であり、10mg/kg 投与後では $1.29 \pm 0.11 \text{ mmol/hr/L}$ と共に増加がみられた。これら3者間では β -n-acetyl glucosaminidase が最も鋭敏に Endotoxin に反応した。

Steroid による影響については、Hydrocortisone 200mg/kg を Endotoxin 10mg/kg 投与5分前に静脈内投与し、血漿 Histamine 値で比較した。Endotoxin 単独投与5分後の血漿 Histamine は17例中7例が高値を示し、 $34.2 \pm 12.2 \mu\text{g/L}$ に分布した。Steroid 前投与群では5分後の血漿 Histamine 値は13例中2例にわずかの上昇がみられただけで、その分布は $21.0 \pm 6.1 \mu\text{g/L}$ であり、Endotoxin 処理ラットにおいて Steroid の前投与により明らかに血漿 Histamine の上昇が抑制される成績を得た。

80. 外科領域における *Klebsiella* 敗血症の意義

村田郁夫・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
大橋 満・水足裕子

日本大学医学部第三外科

石山 俊次
同 総合医学研究所

医療の高度複雑化、手術・麻酔手技等は日々進歩している。一方、感染症においても変貌がみられる。最近増加傾向にある *Klebsiella* 感染症を消化器外科領域疾患患者に発生した敗血症 (昭和45年1月から昭和51年4月まで) をもとに検討した。

明らかに臨床的に敗血症を有し血液から菌を検出し得

た 34 症例, 54 株の内訳は *Klebsiella* 13 株, *E. coli* 11 株, *Anaerobe* 7 株, *Cloaca* 6 株, *Pseudomonas* 4 株, *Serratia* 3 株, *Enterococcus* 3 株, *Staphylococcus ep.* 2 株, *Staphyl. aur.* 2 株, *Acinetobacter*, *Morganella*, *Citrobacter* の各々 1 株ずつであった。*Klebsiella* は単独, 1 度の検出菌としてではなく, むしろ複数菌による敗血症ないし複数回検出し得た敗血症として多く検出された。

これらの *Klebsiella* 敗血症は他菌による感染症経過中, 菌交代現象として発生する場合や, 静脈カテーテルから侵入した症例のように医原性疾患として発生する場合がみられ, 今後高令患者の増加を考え合わせると *Klebsiella* 敗血症患者の発生増加が予想される。

81. 心臓手術後の細菌性心内膜炎について

武田 元・庭山昌俊・川島士郎
岩永守登・蒲沢知子・木下康民
新潟大学第二内科

心臓手術後の細菌性心内膜炎は医学の進歩によって生じた疾患の 1 つである。私共は最近 5 年間に心臓手術後 3 カ月半から 7 年間を経た後に, 細菌性心内膜炎に罹患した 4 例を経験したので報告する。

症例 1 は心室中隔欠損で手術を受けた後 3 年 4 カ月, 症例 2 は大動脈弁閉鎖不全で弁置換術を受けた後 7 年, 症例 3 は大動脈弁狭窄で弁置換術を受けた後 3 カ月半, 症例 4 は僧帽弁狭窄で弁置換術を受けた後 5 年を経たから発症した。症例 1, 3, 4 の血液培養からはそれぞれ *Streptococcus mitis*, *Enterobacter*, *Streptococcus viridans* が分離された。症例 2 では血液培養陰性であったが, Osler 病斑が出現し, 細菌性心内膜炎と診断した。

症例 1 の治療は最初 CER 6g/日 (1g, 4 時間間隔の筋注) で行ない, 起炎菌の MIC の 11 倍以上の血中濃度が維持され, 血清殺菌試験で 32 倍という値を示したにもかかわらず, 微熱が持続し, 赤沈, CRP などの検査成績も改善せず, 2 週間後から PCG に変更した。PCG 4,400 万単位/日まで増量し, ようやく治癒した。この時の PCG の血中濃度は MIC の 124 倍以上に維持されており, 血清殺菌試験は 64 倍であった。症例 2 の治療は最初 CET 10g/日の点滴静注で行なわれ, 解熱傾向を認めたが, 微熱が続き, 赤沈, CRP などの検査成績の改善もみられなかった。CEZ 8g/日 (午前 10 時から午後 10 時まで 6g の持続点滴, 午前 2 時と 6 時に 1g ずつ筋注) に変更したが同様の状態で, CEZ 12g/日

に増量し, 治癒した。その時の血中濃度は 47~160 μ g/ml であった。症例 3 では CBPC 15g/日と GM 160 mg/日の併用で治療したが効果なく, PC-904 7g/日 (午前 0, 6 時に 500mg ずつ筋注, 午前 9 時, 午後 3, 9 時に 2g ずつ点滴静注を開始した。しかし, 9 日目に発疹と高熱が出現し, 治療をいったん中止した。ところが血液培養で再び *Enterobacter* を分離したために, Sisomicin 225 mg/日 (75 mg ずつ 8 時間間隔の筋注) を開始したが, 白血球増多, 血沈, CRP が改善せず, 10 日目から CBPC 14g/日の点滴静注を併用し, ようやく治癒した。症例 4 では CEZ 8~12g/日の投与でも微熱が持続し, PCG 2,000 万単位/日に変更した 6 日目に突然変調不明となり, 死亡した。CEZ 12g/日投与時の血清殺菌試験は 16 倍以上であった。

細菌性心内膜炎の治療は, 一般に MIC の数倍または血清殺菌試験で数倍の抗生剤血中濃度を維持すべきであると言われているが, 症例 1 のように, MIC の 120 倍以上の血中濃度でようやく治癒する例もある。しかし, 比較的少量の抗生剤でよく反応する例もあり, この反応の差違は病巣の成り立ち方にあると思われる。とくに, 弁置換術後の心内膜炎は縫合糸や人工弁に病巣を形成することが多く, 抗生剤の移行がさらに悪くなり, しばしば, 化学療法に抵抗する。そのような場合には, 弁の再置換が有効であると言われている。しかし, その時期の決定は非常にむずかしい問題であると思われる。

82. 片腎機能不全—1 側尿管完全閉塞時における抗生物質の排泄動態について (第 2 報)

川村 博・新谷 浩
関西医科大学泌尿器科
岡本 綾子・大久保 澁
関西医科大学第 1 内科

腎不全, とくに 1 側腎機能不全を呈する場合の各種抗生物質の体内排泄動態に興味を持ち, 昨年の総会において, CET, JM の排泄動態と, その際の腎機能, あるいは, 腎代償性肥大について観察した成績を報告した。

今回, さらに異なる 5 種の抗生物質の排泄動態を測定し, 尿中回収率に関し, 1 つの見解に到達したので, ここに報告する。

対象および方法

前回の方法に準じ, 投与抗生物質は, 前回の CET 25 mg/kg を, 今回は 100 mg/kg にした。また, ABPC, CEZ の同じく 100 mg/kg を尾静脈から i. v. で, CER

50 mg/kg, および GM 2 mg/kg を各々 i.m. で投与して比較した。検体としては、血清、腎臓、腎盂内停滞尿、膀胱尿を用い、尿管結紮を行っていない Control 群と、尿管結紮後の、1W, 3W, 5W の各群につき、それぞれ抗生物質注射後、15', 30', 60', 120', 240' に各5匹ずつ瀉血死させて検体を採取し、投与抗生物質の各濃度を測定した。測定には、検定菌として、枯草菌 ATCC-6633 を用い、pH 7.2 のリン酸 BF を標準とする帯培養法を用いた。

結語

1) 血中濃度

血中のピークは、各抗生物質共に、静注群においては、15' 値、筋注群では、30' 値に認められた。血中半減期は、Control 群と比し、一般に延長を認めた。しかし、GM, CER においては投与方法から静注群と多少異なり、とくに GM は特異的で全ての測定値が極めて高く、臨床面でも類似の状態では、腎毒性が考慮されるものであった。一方、同じ静注投与群でも、CET は半減期の延長が最も少なく、CEZ とは著しく態度を異にするものであった。

2) 腎臓器内濃度

処置群における健側腎の臓器内濃度と、Control 群における腎濃度に、大差は認められなかった。尿管結紮を行なった側の腎では、いずれの抗生物質でも、その出現は 1W 後は著しく高く、それ以後は健側腎に比べ、出現が遅れる他、低値を示した。

3) 腎盂内停滞尿中濃度

前回報告した JM を除き、各抗生物質の出現態度は類似の傾向を認めた。その時間的経緯には、前回と同様に腎盂粘膜による吸収が考えられるものであった。

4) 膀胱尿中濃度

前回において、CET 25 mg/kg 投与の各群 60', 120' 時共に尿中回収率は低値であったが、今回は膀胱からの採取尿量を平均 2 ml とすることにより、同じ CET 25 mg/kg 投与例でも 120' 時尿中回収率で高値を得た。この値は CET 100 mg/kg 投与時の尿中回収率と近似するものであった。このように尿採取方法の改善で尿中回収率の変化が見られたことは、膀胱内圧の亢進が健側腎の機能に影響するのではないかと考えられた。

尿中回収率、BUN, Cr 測定値により、処置による片腎機能不全状態が、健側腎の代償機能により漸次、カバーされて行くことを示すものであった。

83. 腎摘除症例における抗生物質 (CET) の腎組織内濃度

折戸松男・菅田敏明・沢木勝
岡所明・中下英之助・大川光央
黒田恭一

金沢大学泌尿器科

丹羽文夫・藤田信一・舟田久

金沢大学第3内科

われわれは、腎結石、腫瘍などの疾患により、腎摘除術が施行された症例について、あらかじめ CET 2g を投与し、血中、尿中および摘出された腎の皮質、髓質における各濃度を測定し検討した。

方法 対象は、腎摘除を施行した7例で、あらかじめ CET 2g を、one shot で静脈内に投与しておき、腎鉗子をかけ腎血流が遮断された時点で採血し、その濃度を測定した。摘出した腎は、腎血管内血液の混入をできるだけ避ける目的で、生食水で腎内を灌流し腎静脈からの明らかな血液の色が消褪するまで行なった。また、皮質と髓質とに分離し、PBS (pH 7.0) にてホモジネートし、その上清を測定に供した。検定菌は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を使用した。以下、単位は、血中濃度については $\mu\text{g/ml}$ 、腎皮質濃度、腎髓質濃度については $\mu\text{g/g wet tissue weight}$ とする。

結果 症例 1 57 才 女性 臨床診断は、右腎結石兼慢性腎盂腎炎。腎摘時の血中濃度は 14.5、皮質濃度は 24、髓質濃度は 12 であった。

症例 2 40 才 男性 臨床診断は、左腎腫瘍。腎摘時の血中濃度は 40、皮質濃度は 64、髓質濃度は 4.8 であった。

症例 3 56 才 女性 臨床診断は、右腎結石兼慢性腎盂腎炎。腎摘時の血中濃度は 20、皮質濃度は 58、髓質濃度は 1.2 であった。

症例 4 67 才 女性 臨床診断は、左慢性腎盂腎炎、左尿管狭窄。腎摘時の血中濃度は 36、皮質濃度は 28.5、髓質濃度は 16.7 であった。

症例 5 48 才 男性 臨床診断は、左水腎症、左腎結石。腎摘時の血中濃度は 24 であった。高度の水腎症により、皮質、髓質の分離が困難であったため、両者を合わせて測定したが、濃度は 8.4 と低値を示した。

症例 6 42 才 男性 臨床診断は、右無機能腎、右腎盂腫瘍。腎摘時の血中濃度は 36、皮質濃度は 3.2、髓質濃度は 0 であった。

症例 7 45 才 男性 臨床診断は、右無機能腎、膀胱腫瘍。腎摘時の血中濃度は 54、皮質濃度は 2.8、髓質

濃度は0であった。

症例1~4の患側腎のrenogramは、hypofunctional patternであり、症例6と7はnonfunctional patternであった。

考案 腎皮質濃度に関して、比較的腎機能の保たれている症例1~4では、対血中濃度比が、0.8~2.9を示した。機能障害の強い症例では、明らかに血中濃度より低い値を示した。腎髄質濃度は、全例で血中濃度および皮質濃度より低い値を示したが、これは対象となった腎が、水腎症か慢性腎盂腎炎のため髄質機能障害の影響をより強く受けたことが大きな要因と考えられた。以上の結果から、CETの腎皮質、腎髄質濃度は、腎機能により大きく影響されることが予測された。

84. 高齢者における化学療法 (第1報)

CET 血中濃度の検討

稲松孝思・島田 馨

東京都養育院附属病院

山田秀雄・尾熊隆嘉

シオノギ研究所

(目的) 高齢者における抗生物質の適正な投与量を求める目的でCET投与時の血中濃度の検討を行なった。

(方法) 血清クレアチニン値1.5mg/dl以下の高齢者14名(平均年齢76.5才)に対し持続注入ポンプを用いてCET 2gを2時間かけて静脈内に投与、血中濃度

の推移を検討した。対照として成人男子9名(平均年齢30才)についても同様の検討を行なった。

薄層クロマトグラフィーによりCETおよびdeacetyl CETを分離後 *Bacillus subtilis* ATCC 6633を用いた平板にbioautogramを作製、阻止帯の直径から各々の濃度を算出した。血中濃度の成績は両者の抗菌活性の総和をCET濃度に換算した値をもって表示した。

one compartment modelにおける持続静注時の血中濃度は次式により与えられる。

$$t \leq H \quad C_B = \frac{1000}{K_{el} \cdot V_d} \times \frac{D}{H} (1 - e^{-K_{el} \cdot t})$$

$$t \geq H \quad C_B = \frac{1000}{K_{el} \cdot V_d} \times \frac{D}{H} (1 - e^{-K_{el} \cdot H}) e^{-K_{el} \cdot (t - H)}$$

B_B = 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

K_{el} = elimination constant (hr^{-1})

V_d = distribution volume (l)

D = 投与量 (g), H = 投与時間 (hr), t = 時間 (hr)

実測値を理論式にあてはめ、elimination constant, distribution volume, $T_{1/2}$ を算出した。

(結果) 血中濃度の経過は表1に、elimination constant, distribution volume, $T_{1/2}$ は表2に示した。

最高血中濃度が100 $\mu\text{g/ml}$ と異常高値を示す例が4例あったが、いずれも体重40kg以下、クレアチニン クリアランス (Cr. Cl.) 40 ml/min. 以下の例であった。

14症例のCr. Cl. 値の平均は41.1 ml/min. であり6例は40 ml/min. 以下であった。任意に選んだ血清クレアチニン値1.5 mg/dl以下の80症例(平均年齢

表 1

time	0'	60'	120'	135'	150'	180'	240'	300'	360'
aged	1.3	59.5	84.4	52.0	39.3	26.7	12.2	4.1	1.5
n=14	± 1.0	± 13.3	± 37.5	± 26.3	± 22.8	± 18.7	± 10.3	± 3.9	± 1.4
adult	0	31.7	34.3	12.3	5.9	3.1	0.5	0	—
n=9		± 4.9	± 5.1	± 3.7	± 2.3	± 1.1	± 0.4		

表 2

	body weight (kg)	elimination constant (hr^{-1})	distribution volume (l)	$T_{1/2}$ (min.)
aged	43 \pm 10	1.5 \pm 0.6	9.2 \pm 1.8	33.6 \pm 14.1
adult	61 \pm 6	3.0 \pm 0.8	10.4 \pm 2.2	13.3 \pm 5.2

表 3

Cr. Clearance (ml/min.)	~80	~60	~40	~20	~0
\bar{m} s-Creatinine (mg/dl)	0.79	0.77	0.90	0.78	0.83
cases (%)	8.8	12.5	27.5	31.3	20.0

n=80, mean age=77.2

77.2 才)の Cr. Cl. 値の分布を表3に示すが、過半数が 40 ml/min. 以下であり、CET 血中濃度を検討した 14 症例と同様の傾向にあった。

(考察) 高齢者における CET 血中動態の特徴として以下の点が指摘される。①消失速度定数 (Kel) が小さく、最高血中濃度、半減期は若年者群の 2.5 倍となる。②血清クレアチニン値が正常範囲内にあっても種々の程度の腎機能低下を有する例が多く、CET が高い血中濃度を示す主因となっている。ことに体重の小さい症例では異常高値を示すことがある。③2 群間で体重には有意差があるにもかかわらず、distribution volume には有意差を認めない。④高齢者群では症例ごとの血中濃度のばらつきが大きい。

以上のことから高齢者では血清 Cr. 値が正常であっても腎機能、体重に充分な考慮を払って投与量を決定する必要があると言える。

85. 腎不全時における抗生剤の体内動態にかんする研究 (続報)

Aminoglycoside 剤適正使用の検討 (II)

山路武久・斉藤 篤・大森雅久
柴 孝也・井原裕宣・松本文夫
上田 泰

東京慈恵会医科大学第二内科

目的:

腎不全患者に Aminoglycoside 剤を有効かつ安全に使用するためには、使用量および使用間隔の調整が必要であるが、従来の方法にはそれぞれ一長一短があり、現在なお臨床上簡便で確度の高い方法は確立されているとはいえない。我々は第 25 回本学会東日本支部総会での報告にひき続き、Tobramycin (TOB) および Amikacin (AMK) の薬動学的検討から、腎機能障害患者における抗生剤適正使用の基準設定を行なった。さらに、本法の諸種腎機能障害患者への臨床応用を試み、両剤の有効性、安全性をあわせて検討した。

実験方法:

腎機能正常者 6 例、腎機能障害者 17 例、計 23 例を対象に TOB 50 mg あるいは AMK 100 mg をそれぞれ 1 回筋注後の血中濃度を経時的に測定した。両剤の血中消失速度定数と creatinine clearance (Ccr) との関連性を検討し、これらの成績に基づいて腎機能障害患者に対する両剤の適正使用量を求めるための公式を作製した。

一方、これら作製公式から計算された両剤の初回量および維持量を、諸種腎機能障害患者 6 例 (Ccr 7~64 ml/min.) に 12 時間間隔で 7 日間連日筋注し、経時的に血

中濃度を測定した。

結果:

TOB および AMK の血中消失速度定数と Ccr との間にはそれぞれ正の相関がみられ、両剤ともに近似した 1 次式が成立した。これらの成績をもとに患者体重および体重あたりの使用量を parameter とし、患者腎機能に応じた薬剤の使用量を求めるための公式が作製された。すなわち、腎機能障害患者に TOB あるいは AMK を 12 時間間隔で使用する際の維持量は患者腎機能 (Ccr) の 1 次函数、初回量は 2 次函数で表わされ、患者体重および腎機能正常者における薬剤使用量 (mg/kg) はこれら各式の parameter として表わすことができた。

これら各式から算出した両剤の初回量、維持量を腎機能障害患者に 12 時間間隔で筋注した際の血中濃度は、6 例とも初回筋注後 3 日目から steady state levels に達した。その際の血中濃度の最高値および最低値は TOB でそれぞれ約 10 および 3 μg/ml, AMK で約 15 および 4 μg/ml であり、両剤とも有効かつ安全領域内にあると考えられた。

本法は、患者の腎機能と体重をもとに使用抗生剤の初回量および維持量が簡単に求められるので、臨床上有用であると考えられる。

86. 血液透析時の抗生剤血中濃度について

血流量および限外濾過圧との関係

黒田 泰二・大前 博志
片岡 頌雄・石神 襄次
神戸大学泌尿器科

三田 俊彦
姫路赤十字泌尿器科

原 信二
原泌尿器科医院(神戸市)

目的

慢性腎不全患者の血液透析時における抗生剤血中濃度の推移については、内外において、数多くの報告がみられる。今回われわれは、透析条件としての血流量および限外濾過圧が血中 sodium cephalothin (以下 CET) 濃度の推移に及ぼす影響について検討したので報告する。

対象および方法

I 対象:慢性血液透析患者 10 名

年齢 24~52 才, 性別 男 6 名, 女 4 名,
Ccr. 0.5~10 ml/min., B. W. 37~62 kg.

II 方法:

①投与方法: CET 2.0g+注射用蒸留水 20 ml を静脈

側回路から注入（注入時間3分）。

②採血時間および方法：注入前，注入後 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 分に動脈側回路から採血。なお，5 症例については 6, 12, 24, 48 時間後に採血をし，さらに非透析時における CET 2.0g 静注後 48 時間までの血中濃度推移を経時的に測定。

③測定方法：*B. subtilis* PCI-219 株を用いた薄層カプ法。培地 pH 7.0，ヒト血清を標準液とした。

④透析条件：コイル型人工腎を用い single pass 方式で，透析液流量 500 ml/min., 透析液温度 37°C，コイル (DC-7) と一定にし，各症例につき，計 4 回表のように 4 条件下で血中濃度を測定した。

限外濾過圧 (mmHg)	0	100
血流量 (ml/min.)		
130	A	B
200	C	D

成績		
	注入15分後の平均血中濃度	注入5時間後の平均血中濃度
A群	96.6	21.0
B群	85.5	10.8
C群	83.4	12.6
D群	70.9	4.7

(μg/ml)

B-C群間には有意差は認められなかったが，他群間では血流量の増量，限外濾過圧の加圧により，CET 血中濃度の減少率が大きい。非透析時の血中濃度の減少率は緩徐で，48 時間後の平均血中濃度は，3.84 μg/ml を示した。各群の血中濃度半減期は A 群で 2.20 時間，B 群で 1.58 時間，C 群で 1.54 時間，D 群で 1.24 時間であった。正常腎機能の半減期 0.65 時間に比し，A 群は D 群に比し，約 2 倍の長さであった。Ccr. ≤ 10 ml/min. の本症例群では Ccr. による T/2 の差は認められなかった。

87. 無腎状態における抗生物質の膀胱内移行と代謝. V

ABPC, KM, OLM の胆汁内排泄と
ABPC, CEZ のリンパ液内濃度

桐山 雷夫・永田一夫・広中 弘
山口大学泌尿器科

尿が流入しなくなった膀胱，すなわち defunctionalized bladder の治療の必要性から，全身的に投与された抗生物質が，膀胱壁を通過して defunctionalized bladder の内腔に直接的に移行してくるか否かを検討し

てきた。この点から抗生物質の選択という問題を考慮しつつ，抗生物質の膀胱壁透過性を研究し，その成績を本学会に発表してきた。これらの研究を通して，KM や ABPC が無腎状態においても予想以上に速かに血中濃度が減少していくこと，および ABPC では血中に活性が証明されなくなったあとも膀胱内腔に活性が認められ，逆に CEZ では血中に活性が存在する時期にすでに膀胱内腔から活性が消失することを知った。

今回は，以上のことから，両腎摘除下における抗生物質の胆汁内排泄，ABPC および CEZ の血中およびリンパ液中濃度差の有無の 2 つを検討した。

ネブタール麻酔下に 250~300g の Wistar 系雄性ラットの両腎を摘除し，同時に胆管カテーテル法を施行した。ABPC, KM および OLM 40 mg/kg を投与したあと 6 時間，24 時間の胆汁の分画採取を行なった。リンパ液中濃度の測定のためには，両腎摘除と同時に BOLLMAN らの方法で胸管リンパ液を採取した。ABPC, CEZ 40 mg/kg の投与 3, 6 および 24 時間後にリンパ液および血液を採取した。濃度の測定は寒天平板ディスク法で行なった。

対照群 (n=6)，両腎摘除群 (n=6) における平均 6 時間および 24 時間回収率はそれぞれ ABPC : 9.0%, 9.5%, 32.2%, 36.3% ; KM : 0%, 0%, 0.6%, 1.6% ; OLM : 5.1%, 9.5%, 5.3%, 10.3% であった。4.1~8.5%。分散分析の結果，腎から排泄される KM は，両腎を摘除されると始めて肝からも排泄されるようになるがその量は僅かで 6 時間で平均 0.6%，24 時間で平均 1.6% が回収される。腎および肝から排泄される ABPC は，両腎を摘除されると肝からの排泄が 3~4 倍増加する。肝から排泄される OLM は，両腎を摘除されても肝からの排泄は影響されない。

1 群を 5 または 6 匹として，ABPC および CEZ の血中濃度とリンパ液濃度の差を測定した成績は，投与後 3 時間および 24 時間においてその差は少なかった。対応のある標本の t 検定から両者すなわち，両腎摘除下では，ABPC および CEZ の両者において血中濃度とリンパ液中濃度に差のないことが明らかになった。

88. 透析患者における結核の化学療法 (第2報)

薄田芳丸・関根 理
青木信樹・渡辺京子
信楽園病院

庭山昌俊
新潟大学第二内科

目的：第24回日本化学療法学会総会で透析患者における結核の化学療法について報告したが、その後症例を重ねたので再検討し、適切な方法をもとめる。INH, EBの血中濃度推移をしらべ、投与方法の妥当性を検討する。

方法：(1)昭和51年12月までに516例の透析患者を経験したが、このうち活動性の結核を合併した例が16例あり、抗結核薬の投与をした例は結核のうたが、結核の悪化防止等のため投与した例も含めると約30例に達した。これらを臨床的に検討し、透析患者における適切な結核の化学療法の方法をもとめた。(2)INH, EBの血中濃度は腎機能正常者、透析患者にINH 0.2g, EB 0.5gを内服させ1, 3, 5, 8, 24時間後の血中濃度をしらべた。血中濃度測定は金沢の方法によりINHは*Mycobacterium parafortuitum* 305株, EBは*Mycobacterium parafortuitum* 314株を検定菌とし、薄層平板カップ法により行なった。

結果ならびに考察：(1)透析患者における結核の化学療法としてはRFP 0.3~0.45g/日連日, INH 0.2g/日隔日, EB 0.5g/日隔日, SM, KM 0.5g/日週1~2回が適当と考えられる。体重を考慮すれば, RFP 10mg/kg/日連日, INH 5mg/kg/日週3回, EB 10mg/kg/日週3回, SM, KM 10mg/kg/日5~7日に1回が適当と考える。(2)INHは腎機能正常者で半減期が1~1.5時間、透析患者ではその1~2倍と軽度の延長がみられた。この成績から考えると透析患者におけるINH投与量は0.4g/日連日も可能と考えられるが臨床的には0.2g/日以上連日投与例に末梢神経障害の発生ないし悪化を高率に來している。透析患者では生体側の状態として末梢神経障害をおこしやすいのか、あるいは抗菌活性を失ったINH代謝産物が蓄積してそれによる末梢神経障害を招来したのか明らかでないが、いずれにせよINHを増量することは十分な注意が必要である。EBは腎機能正常者では半減期が2~4時間であり、透析患者ではその4~5倍に延長した。この点から考えてもEBの使用量は0.5g隔日くらいが適当と考えられる。

89. 当教室における opportunistic 気道 感染症について

河野雅和・三木文雄・浅井俱和
川合植英・久保研二・寺田忠之
高松健次・塩田憲三
大阪市立大学医学部第一内科

1965~1976年に悪性腫瘍、血液疾患、膠原病、気道の形態機能異常などで、当内科に入院中に気道感染症を発症した症例、あるいはこれら基礎疾患に気道感染症を合併して入院して来た合計238症例について、患者の背景因子、起炎菌、予後、化学療法による治療成績等について検討した。

発症した感染症は急性気管支炎11例、感染合併気管支拡張症19例、肺炎46例、肺膿瘍13例、肺癌混合感染91例、肺結核混合感染1例、感染合併COPD53例、膿胸4例で、うち入院前から感染症の存在したものの114例、入院中感染症の発症したものの124例である。年齢分布は、50才以上が67%を占め、性別は、40才以下では女子に多く、50才以上では男子が83%と大部分を占める。全症例の27.3%が死亡し、63%が抗生剤投与により軽快し、残る7.3%は不変である。感染症別にみると肺炎、肺膿瘍の致命率が34.8%~38.5%と肺癌混合感染の41.8%に近く高率であり、基礎疾患別にみるとCOPD混合感染では死亡例はなく、悪性腫瘍、血液疾患、尿毒症、栄養障害などの基礎疾患例に致命率が高く、基礎疾患本来の重篤さが予後に大きく反映される。感染症発症前治療内容をみると、急性気管支炎、肺結核混合感染、COPD混合感染でステロイド投与が41.5%~100%を占め、肺癌混合感染、肺炎、肺膿瘍で抗癌剤、ステロイド投与、 γ 線照射が41.3%~69.2%と高率を占める。基礎疾患別に起炎菌をみると、肺癌、糖尿病、血液疾患、気管支拡張症では、*Kleb.*, *Pseud.*の単独もしくは混合感染が50%内外を占めることが注目される。次にこれら感染症に対する化学療法効果をみると、気管支拡張症、肺癌の感染、膿胸、肺膿瘍では、それぞれ47%、25%、25%、31%と有効率は低値を示すが、広域PC投与群では、気管支拡張症9例中6例、肺癌混合感染14例中7例、肺膿瘍4例中2例が有効で、他の薬剤に比べ、比較的良好である。起炎菌別にみると、単一菌感染では、化学療法の有効率は53%で、2種以上の混合感染の32%に比べ良好で、とくにグラム陽性菌感染では、70%を示し、*Haemophilus*単独でも57%と比較的良好であり、とくに広域PC投与群では、14例中12例有効である。しかし単一菌感染でも、*Kleb.*では18例中5例、*Pseud.*では11例中3例だけ有効

で、アミノ配糖体系以外では治療効果は悪く、とくに *Kleb.*, *Pseud.* を含む混合感染では、すべての薬剤の治療効果は低い。また化学療法無効の 132 例中、化学療法中止後の検出起炎菌を検討し得た 73 例についてみると、*Kleb.*, *Pseud.* が多く、また *Enterobacter* もセファロスポリン、PC 系抗生剤投与後に検出されることが多い。

90. 高齢者肺炎の臨床的観察

当科に於ける最近 5 年間の 104 例の統計的観察

渡辺 彰・米本行範・斎藤園子

大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

近年、呼吸器感染症とりわけ肺炎はやや減少傾向にあるが、高齢者では依然として発生頻度が高い。老人人口の増加してくる将来において肺炎の占める位置は大きい、と言える。

高齢者では免疫能力の低下と共に基礎疾患をもつ頻度が高く、そのため化学療法の効果が低く、また、他の疾患の経過中に肺炎を併発する例も多い。

我々は 1971 年 1 月から 1975 年 12 月までの 5 年間に当科に入院した 60 才以上の肺炎患者 104 例の臨床像について統計的観察を行なった。ただし肺化膿症を含み、肺癌の 2 次感染は除外した。

① 同時期の 20 才以上の肺炎患者総数は 273 例であり、年齢増加と共に発生数も増加し、60 才台にピークを有する。性別では 3 対 2 の割合で男性に多いが、さらに高齢者では女性に多い。② 初診時臨床症状では 104 例中延べ数で喀痰 79 例（うち血痰 14 例）、咳嗽 76 例、発熱 50 例が多いが、総じて臨床所見に乏しく、単に胸痛、呼吸困難、食思不振等だけを訴えた症例もみられた。③ 初診時赤沈値は 40~80 mm/hr 前後、白血球数は 15,000 までに亢進した例が多かったが正常値を示すものが、とくに白血球数で 30% にみられたことが注目される。④ 初診時喀痰分離菌は 104 例に対し 106 株の病原性と考えられる菌を検出した。G(+) 菌群と G(-) 菌群はほぼ半数ずつに分れ、G(+) 菌では *Diplo. pn.* 37.7%, *Staph. aureus* 9.4%, G(-) 菌では *H. influenzae* 27.4%, *Kleb. pn.* 17.9% が多く、以上 4 種で 92% を占めること、また近年減少傾向にあるが依然として *Diplo. pn.* が最も多いことが注目される。なお治療開始後には *Kleb. pn.* や *Ps. aerug.*, *Proteus* 属等に菌交代する傾向が近年ほど目立つ。その他、非病原性の α -溶連菌、*Neisseria*, *Candida* 等が約半数例で同時に検出された。⑤ 病巣部位を各葉ごとにみると、右上葉が最も多く右上葉だけの肺炎だけで 27 例、

他葉にも併発している例を含めると 40 例を越える。左右別では 2 対 1 で右に多いが、2 葉以上や両側に分布する例も 29 例を数えた。⑥ 104 例中 50 例に基礎疾患を認め、その内訳は延べ数で肺炎 54 例（気管支拡張症 14 例、陳旧性肺結核 10 例、肺気腫 9 例等）、糖尿病 7 例、心不全 6 例、脳血管障害 2 例である。⑦ 基礎疾患のない 54 例では死亡例はなく、7 例の死亡例は全例とも基礎疾患をもっていた。心肺機能の低下している例に死亡例が多い。⑧ 化学療法の内容については、個々の症例の重症度に応じた治療がなされているため、治療成績との間に明確な相関関係は認められなかった。全般的な傾向としてペニシリン系、セファロスポリン系、アミノ配糖体の 3 者間での 2 剤併用例が多くなってきている。⑨ 基礎疾患に対する治療が早期にかつ綿密に行なわれた症例ほど化学療法の効果をさらに高め、予後を改善させている。

〔座長〕 藤森 一平（川崎市立内科）

大久保晃教授から 90 席の例でグラム陰性桿菌と肺炎球菌の症例で差があったかどうかを調べてあるか。また白血球数の多かった症例では予後が悪かったということはないかという発言があったが、この点に対しては 90 席演者は調べていないと答えた。

また、塩田憲三教授から 90 席に対して病巣のひろがり白血球数との関連はしらべてないかと問われたが、調べていないと言われた。

座長の藤森からは 89, 90 席の症例の原因菌の耐性パターンに何か特徴があるか、とくに院内と院外発症の患者で耐性パターンに差があったかどうかという問いに、はっきりした特徴はないと言われた。

91. β -lactam 系抗生物質と Aminoglycoside の併用効果

難治呼吸器感染症における Sulfobenzyl-PC (SBPC) と 3',4'-dideoxy kanamycin B (DKB) の使用経験

佐々木昌子・渡辺 彰・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

第 24 回本学会総回において、SBPC, CEZ と GM, DKB の併用効果について報告した。今回は胸部疾患を基礎疾患とする難治感染症における、SBPC と DKB の併用効果について報告する。

臨床使用は基礎疾患を有する難治感染症を対象とし、SBPC 皮内反応が陰性であることを確認後、SBPC 5~10g を 300~500 ml 溶解液に溶き、点滴静注で投与、DKB は 50~100 mg 1 日 2 回筋注とした。効果判定は、臨床効果、細菌学的効果、総合効果について検討し、同

時に臨床経過、諸検査成績の推移を観察した。

症例は男 18 例、女 2 例、年齢 57.9±10.4 才、基礎疾患肺癌 13 例、肺結核 3 例、その他 4 例である。感染症は 24 回で、2 次感染が半数以上をしめ、その他は、肺化膿症、気管支炎、肺炎、膀胱炎等である。SBPC と DKB の併用期間は 24.5±20 日である。

SBPC、DKB 併用時の臨床経過は、下熱および一時下熱したもの 15 回(62.%)、白血球数減少 10 回(47%)、血沈改善 6 回(25%)、X-P 改善 6 回(25%)、自覚症状の改善 14 例(58%)であった。

細菌学的には、起因菌を同定したものは 18 回、そのうち緑膿菌が最も多く 7 回、次いで肺炎桿菌、肺炎球菌であった。起因菌の消長をみると、消失したもの 6 回、菌交代を起したものの 3 回、不変 6 回であった。消失および菌交代を起した 9 回中 6 回は、緑膿菌を起因菌とし、その他、*Proteus*、*Serratia*、*Enterobacter* 各 1 例であった。

以上、臨床効果は有効 15 回(62.5%)、やや有効 3 回(12.5%)であり、細菌学的有効は 9 回(37.5%)であった。総合効果は有効 14 例(58.3%)、やや有効 4 回(16.7%)、無効 5 回(20.8%)、不明 1 回(4%)であった。

SBPC、DKB 投与中における臨床検査成績の変化は、基礎疾患を反映し、異常値を示すものがみられた。肝機能では \bar{I} -I、GOT、GPT、Al-P、LDH 上昇を示したものが、腎機能では BUN↑を、血清電解質では Na⁺、K⁺、Cl⁻ の低下が、数例それぞれにみとめられた。

DKB 併用時の SBPC 血中濃度は溶解液 300 ml で点滴の場合は 1 時間目にピークがあり、ピーク値は 5g で 160~180μg/ml、10g で 210μg/ml であった。溶解液 500 ml での点滴では、2 時間に 150μg/ml のピーク値を示した。

まとめ：SBPC と DKB を肺癌、肺結核等の基礎疾患を有する難治感染症 20 例に 24 回併用投与し、18 回(75%)に効果のみとめたことから、大量療法と共に、難治感染症に有効な療法といえる。とくに緑膿菌感染において 7 回中 6 回に菌の消失をみとめ、良好な成績を示した。しかし、こうした基礎疾患のある患者の場合、予備能力の低下があることから、SBPC、DKB 投与のさいは、臨床検査の観察を充分におこなう必要がある。

92. 慢生気管支炎および気管支拡張症の感染増悪に対する AMPC-CEX の臨床効果の比較

伊藤和彦
名大第一内科

泉清弥
国療中部病院

山本正彦
名市大第二内科

小倉幸夫
国立名古屋病院内科

岩倉盈
中京病院内科

西村稷・杉浦孝彦
愛知県がんセンター

服部治郎次・高納修
名鉄病院内科

石下泰堂
名古屋第一日赤内科

千田嘉博
名古屋第二日赤内科

石川裕
大垣市民病院呼吸器科

呼吸器感染症に対する AMPC、CEX の臨床効果を比較する目的で、我々の施設を訪れた患者のうち、慢性気管支炎例の急性増悪あるいは気管支拡張症の下部気道感染症を思わせる症例に対して DBT 法により 2 薬剤の効果を検討した。

薬剤投与方法は両薬剤とも 250 mg 1 日 6 Cap. を分 3 にて投与した。感染は CRP 陽性、膿性痰出現、血沈促進、血中白血球増多、レ線上炎症影の出現等を指標として判定した。

総投与例は 64 例で成績を固定した後 Key code を開封した。脱落例は 12 例で AMPC 投与群(A群) 3 例、CEX 投与例(C群) 9 例、その理由はステロイド併用、対象外疾患、服用不十分、副作用であった。

対象例はこういう疾患の特長として男性が多く、疾患別では慢性気管支炎が 2/3 を占め、年齢は平均 50 才、半数例が合併症を占め、重症度では中等症、軽症がほぼ半ばしていた。

解析対象となったA群 30例, C群 22例の2群間の背景は診断名, 性別, 年齢, 合併症, 重症度ではほぼ均質であったが, 呼吸困難, 胸痛, 食欲不振等の有訴率はC群がやや高率であった。

その臨床効果をみると, 総合効果では8日目判定有効率がA群 70%, C群 45%, analog scale による判定の平均値はA群 10.00 ± 4.01 , C群 7.85 ± 3.87 とA群がすぐれ, 担当医判定ではA群 63%, C群 36%, 患者判定ではA群 61%, C群 43% であり, これを15日目判定でも同傾向であった。

これを層的に効果をみると, 重症度別では中等症ではその有効率 70%, 22% でA群がすぐれ, また診断名別では気管支拡張症の感染増悪に対してA群が優れている。合併症の有無では無い例で差がみられている。

次に症状別にその推移をみると, とくに1日咳痰量の8日目判定でA群で 57% の改善がC群で 31% の改善より優れて, その膿性度分類ではA群は 76%, C群 64% 改善されている。咳嗽, 呼吸困難, 胸痛, 等でも同傾向に改善される。

なお副作用はA群 4例, C群 5例で主として胃腸障害で, 胃重感, 口渇, 下痢, 便秘等であった。また副作用脱落は各群とも1例ずつ認められただけであった。

細菌叢は2群間に差がなく, *H. influenzae* が多く, *St. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* 等がみられた。

以上, 慢性気管支炎の急性増悪時, および気管支拡張症の下部気道感染症に対して DBT 法により AMPC と CEX の臨床効果の比較を行ない, AMPC がこういう感染症に対して優秀な薬剤であることを実証しえた。

93. 口腔領域における抗生物質の組織移行に関する研究

第4報 CER の歯肉正常組織と癒痕組織への移行について

中村正利・玉井健三
金沢大学医学部歯科口腔外科

近年抗生物質の進歩に伴い, 日常臨床において, その使用頻度は増加している現状である。その際, 抗生物質の選択にあたり, 感受性, 副作用もさることながら, 組織移行濃度も, 決定の重要な要素となる。

今回, 口腔領域の組織, とくに口腔外科手術時に採取される歯肉について, 広範囲抗生物質 Cephalosporin-C 系の CER を用いて, その移行濃度を正常組織と癒痕組織について分析し検討した。

また麻酔法の相違, つまり全身麻酔と局所麻酔による組織移行濃度の差異の有無についても検討した。

CER 500 mg を筋注後, 1時間経過した時点で手術

時に患者の上腕または, 下肢静脈から採血を行ない, 同時に摘出されてくる歯肉組織をなるべく無菌的に採取し, 滅菌ガーゼにて付着血液を除去した。その後できる限り早急に, 血液は 3,000 回転で 10 分間, 遠心を行ない, 歯肉は計量後 100 mg/ml の割合で生理食塩水にて稀釈を行なった後, Homogenize を行なった。その後, 血液はその血清を, 一方, 歯肉はその上澄液を用い, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用いた薄層カップ法により, 各移行濃度を測定した。

Standard curve は各実験毎に作製し, それから各移行濃度を算出した。

予備実験として, CER 500 mg 筋注後, 15分, 30分, 1時間, 2時間の血中濃度, 組織内濃度を測定した結果, その Peak は血中濃度については3例が 30分に, 1例が1時間に認め, 組織内濃度では, 30分と1時間に各2例ずつ認められた。この成績から, 筋注後1時間の各移行濃度について検討した。

正常組織 50例, 癒痕組織 40例, 計 90症例について分析した。各症例を比較するために, 体重の相違を考え, 体重 1 kg に対し 1 mg の CER を投与した場合の各移行濃度を算出した。

その結果, 正常組織においては, そのほとんどの症例において, 組織内濃度が血中濃度より高い値に認められ, 組織内濃度の平均は $2.5 \mu\text{g/g}$ であった。一方, 癒痕組織においては, 全く逆の傾向を示した。つまり組織内濃度は血中濃度よりも低い値を示し, その平均は $1.1 \mu\text{g/g}$ と正常組織の約 1/2 の移行を示した。

また麻酔法の相違による移行濃度の差は, 正常組織, 癒痕組織ともに認められなかった。

以上の結果から, 日常臨床において, 抗生物質を投与する際, 投与量は, 体重はむろんのこと, 患部の組織状態をも充分考慮に入れて, 慎重に投与するべきであると考える。

94. ^{14}C -T 1220 の口腔組織内移行に関する研究

椎木一雄・佐々木次郎・宮地 繁
伊藤知博・武安一嘉*
東海大学口腔外科, 足利赤十字病院*

抗生物質の口腔組織内移行に関する研究の一環として, 私達は液体シンチレーションカウンターを用いた radioassay により ^{14}C -T 1220 の口腔組織内濃度の測定を行なった。また一部の組織について bioassay を行ない radioassay と比較した。本実験に使用した ^{14}C -T 1220 は富山化学において製造された放射活性 $1.11 \mu\text{Ci/mg}$, 生物活性 $9.6 \mu\text{g/mg}$ のものである。

実験方法

Wistar 系 rat 1 回 2 匹, 1 群 10 匹に ^{14}C -T 1220 50 mg(力価)/kg を左臀部に筋注し, 15, 30, 45, 60, および 120 分後に右股動脈を切断し採血した。その後, 放血致死させ, 速やかに口腔組織として歯肉, 舌, 顎下リンパ節, 顎下腺および耳下腺を摘出した。また口腔組織と比較するため, 肝および腎を同様に摘出し, 血清とともに実験に供した。

血清および摘出組織はサンプルオキシダイザーで燃焼処理したのちキシレン系シンチレーター液に溶解し, 液体シンチレーションスペクトロメーターで放射能を測定した。この場合のクエンチング補正は外部標準線源比率法によった。また血清, 舌, 顎下腺および腎について同一試料を bioassay, すなわち *Sarcina lutea* PCI 1001 株を検定菌とする cylinder method で測定した。

結果

1) Radioassay による ^{14}C -T 1220 の血清中および組織内濃度の測定

血清中濃度は薬剤投与後 15 分で 17.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とピーク濃度に達し, 吸収の速やかなことを示した。以後は約 38 分の半減期で減少し, 120 分では 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低下し残留性を認めなかった。組織内濃度は, すべての組織で 15 分でピーク濃度に達し, 以後血清中濃度とほぼ平行して減少した。そのピーク濃度を比較すると腎>肝>血清>歯肉>舌>顎下リンパ節>顎下腺>耳下腺の順で, 腎および肝に高濃度に分布し, 口腔組織内濃度は血清中濃度より低く, また口腔組織間には著明な差を認めなかった。

2) Radioassay と bioassay の比較

血清および各組織とも radioassay 値が 1~3 倍程度高い値を示しており, 血清蛋白および組織蛋白との結合による不活化が考えられた。また両者の移行パターンはほぼ平行していたが radioassay 値で 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or g 以下になると bioassay では測定不能となった。

95. 小児科領域における ABPC・MPIPC 合剤の静注療法に関する検討

佐藤 肇・平間裕一・小島碩哉
藤井尚道・新納憲司・中沢 進
都立荏原病院小児科, 昭和大小児科

近岡 秀次郎

高津中央病院小児科, 昭和大小児科

岡 秀

田園調布中央病院小児科, 昭和大小児科

新井 蔵吉

昭和大中検

ABPC と MPIPC の等量合剤は新生児乳児感染症用抗生剤として筋注を主体として広く使用されてみるべき成果のあったことが私達だけでなく各方面から報告されている。しかし小児に対する抗生剤の筋注が局所障害出現の危険性が問題視されるようになり現在ではほとんど中止の方向に進んでいる。そこで私等は以上の合剤の静脈内投与の可能性につき検査し, また主として呼吸器感染症を対象として多数の治療を行ない小児科領域において合剤の静脈内投与の有効性を認めることが出来たので以下の成績の概況につき報告した。

1) 点滴静注時の両剤分離定量ならびに尿中排泄

約 100 mg/kg を 100~200 ml に溶解 1~1.5 時間で終了するよう点滴静注を行なった際の血中濃度の Peak は両剤とも終了時にあって(6 年および 11 年男児に行なう) ABPC 約 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$, MPIPC 約 31~38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 注射終了後 1 時間後においても ABPC 30~6.36 $\mu\text{g}/\text{ml}$, MPIPC 7~3.71 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と測定可能な血中濃度の持続を見た。点滴静注時の 6 時間目までの尿中排泄率は ABPC 15.6~30.6%, MPIPC 12.5~18.3% で高率に活性の状態排泄された。

2) 合剤点滴静注時の血中濃度ならびに尿中排泄

4 例の小児に約 100 mg/kg を 100 ml に溶解 1.5~2 時間かけ点滴静注時の血中濃度の peak は終了時にあり, 84~210 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高血中濃度を示し, 後 1 時間目も 27~69 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 後 3 時間目も 2.0~6.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と測定可能な血中濃度の持続を見た。6 時間目までの尿中排泄率は 16.6~16.8% を示した。

3) 治療成績

a) 7 ヵ月~5 年 2 ヵ月までの急性気管支炎 10 例に約 100~200 mg/kg を 1 日 2 回に分割投与, 投与日数 2 $\frac{1}{2}$ ~7 日, 総量 3.0~20 g で全例 3 日以内に解熱, 胸部所見も 2 例を除き 6 日以内に改善がみられた。

b) 1年～8年までの気管支肺炎 11例に約 80～200 mg/kg を1日 2～4回に分割投与、投与日数 4～8回、総量 3.2～24.0g 投与で全例3日以内に解熱、胸部所見も1例を除き6日以内に改善がみられ著効例が多かった。

c) 1年5カ月～4年6カ月までの腺窩性扁桃炎3例、上顎骨髄炎1例、尿路感染症1例、計5例に 100～150 mg/kg を1日 2～3回に分割投与、投与日数 3～8日、総量 3.6～16.0g で全例2日以内に解熱し主症状もとれ著効を呈した。

4) 副作用

投与中ならびに前後の肝機能、腎機能でとくに異常値は認められず、発疹、胃腸症状等の過敏反応、また血液、尿等にも異常所見は認められなかった。

以上、26例の各種疾患にこの剤の点滴静注治療を行ない見るべき効果を上げることが出来、また副作用と思われるものには遭遇しなかった。

96. 小児における Cephalothin 点滴静注時の血中濃度について (第3報)

とくに新生児における大量点滴静注時の血中濃度について

鈴木千鶴子・田内宣生・牧 貴子
岩井直一・川村正彦
名城病院小児科

合成 cephalosporin 系薬剤は、小児科領域における各種細菌感染症に広く使用されており、とくに重症感染症では大量点滴静注も行なわれてきている。我々は小児における cephalothin (CET) 点滴静注時の血中濃度について、第22回日本化療学会西日本支部総会、第23回日本化療学会総会で報告した。今回は第3報として新生児における CET 点滴静注時の血中濃度について報告する。方法は点滴静注用 CET にソリタ T₃ を加えて溶解し、AIP-IH アトム自動輸液ポンプで点滴静注した。濃度測定はシオノギ大阪臨床検査室に依頼し、溶連菌 D 株を検定菌とする重層法により施行した。標準曲線の作製は、市販人血清：0.1M の pH 6.0 磷酸緩衝液 = 1：9 の溶液で希釈して行なった。被検血清も同一溶液で 1：9 の割合に希釈して行なった。対象は生後 13 日から 23 日まで、体重 2,600g から 4,800g までの 14 例で、各種細菌感染症のほとんど完治に近い時期である。

結果

1. CET 40 mg/kg 1時間点滴静注時の4例では、30分値 52.8±26.8 (μg/ml)、60分値 73.8±27.8、90分値 43.4±20.0、120分値 24.7±7.6 であった。

2. CET 80 mg/kg 1時間点滴静注時の1例では、30分値 88.0、60分値 140.0、90分値 85.0、120分値

66.0、150分値 37.0 であった。

3. CET 100 mg/kg 1時間点滴静注時の6例では、30分値 129.0±19.5、60分値 197.8±13.4、90分値 94.3±13.5、120分値 60.2±20.2、150分値 35.0±16.1 で、small for dates baby の1例では30分値 119.2、60分値 243.0、90分値 126.0、120分値 78.0、150分値 57.2 と高値であった。

4. CET 40 mg/kg 2時間点滴静注の2例では、60分値 32.5±6.4、120分値 37.8±8.1、150分値 17.3±0.4 であった。

5. CET 1時間点滴静注した場合の 40 mg/kg、80 mg/kg、100 mg/kg 例ではいずれも点滴開始と共に急激な血中濃度の上昇があり、点滴終了時まで上昇し続け点滴終了後は比較的すみやかに低下した。

6. CET 40 mg/kg 2時間点滴静注した場合には、1時間ではほぼプラトー状態となり点滴終了時までかすかに上昇し以後低下した。

7. これら新生児を他の年齢層と比較すると、血中濃度は新生児でいちばん高く、以下学童、幼児、乳児の順に低下した。

8. 同一血中濃度を得るための投与量比は、成人1に対しおよそ新生児 1.1、乳児 1.7、幼児 1.5、学童 1.2 であった。

9. 新生児においても dose response がみられた。
10. Free と Desacetyl CET を分離定量し比較した。

97. 小児における Cephalothin 点滴静注時の血中濃度について (第4報)

岩井直一・鈴木千鶴子・田内宣生
牧 貴子・川村正彦
名城病院小児科

山田 秀雄
塩野義製薬研究所

第1報から第3報まで報告した CET 点滴静注時の血中濃度の推移を薬動力学の面から検討を加えた。点滴静注に関する簡単な one compartment model が CET 点滴静注の場合に適用できるかどうかをみた。

一般に one compartment model では、 t 時での血中濃度 (C_B) は下の2式

$$t \leq H \quad C_B = \frac{W}{kel \cdot Vd} \cdot \frac{D'}{H} (1 - e^{-kel \cdot t})$$

$$t > H \quad C_B = \frac{W}{kel \cdot Vd} \cdot \frac{D'}{H} (1 - e^{-kel \cdot H}) e^{-kel(t-H)}$$

但し W : 体重 (kg)

kel : 1次消失速度係数 (hr^{-1})

Vd : distribution volume (l)

D' : 投与量 (mg/kg)

H : 点滴時間 (hr)

であらわされる。

ここで今まで報告した症例のうちで、40 mg/kg 1 時間点滴例以外の症例をⅡ群、40 mg/kg 1 時間点滴例をⅠ群とし、Ⅱ群で得られる kel , Vd をつかって計算される 40 mg/kg 1 時間点滴の場合の計算値と実測値を比較した。両者は近似であり、CET 点滴静注時にも one compartment model が適用でき、血中濃度は先に示した 2 式にしたがって推移すると考えられた。なお、Ⅱ群で計算された kel は学童で平均 4.09 ± 1.30 、幼児で 3.98 ± 0.75 、乳児で 2.68 ± 0.53 、生後 13 日以後の新生児で 1.33 ± 0.37 であった。 Vd は学童で 3.74 ± 1.10 、幼児で 2.72 ± 0.79 、乳児で 1.88 ± 0.57 、新生児で 1.19 ± 0.30 であった。

最初に示された点滴中の血中濃度をあらわす式を

$$C_B = fr \frac{D'}{H} \left(\text{但し } \frac{W}{kel \cdot Vd} \quad r = e^{-kel \cdot H} \right)$$

と書き換えると、点滴終了時の血中濃度、すなわちピーク値、もしくはプラトーレベルは点滴時間に反比例し、投与量に比例し、その場合の fr は係数 (K) と考えられる。1 時間点滴の場合、 K は学童 1.56、幼児 1.36、乳児 1.13、新生児 1.95、2 時間点滴の場合は各々 1.59、1.39、1.21、2.45 と計算された。したがって、点滴時間が 1 ないし 2 時間の場合、これらの係数 (K) をつかって、投与量からピーク値、もしくはプラトーレベルを、あるいは逆に、得たいピーク値から投与量を推測できることになる。

98. 小児細菌性赤痢にたいする Bicozamyacin 細粒の投与量の検討

本廣 孝・阪田保隆・西山 亨
中島哲也・石本耕治・富永 薫
山下文雄

久留米大学医学部小児科学教室

Bicyclomycin は Bicozamyacin と名称が変更され、経口投与で難吸収性薬剤に属し、赤痢菌、サルモネラ菌、大腸菌などに抗菌力があり、腸管感染症にたいする効果が期待されている。

私たちは細菌性赤痢、病原大腸菌性下痢症にたいする本剤の有用性を本学会で報告してきたが、1974 年 2 月からゾンネ赤痢 102 例につき投与量の検討をおこなった。

本症は軽症化が著しく投与時には主要症状である発熱、下痢のみられた例は少なかったが、下痢で効果をみ

ると 1 日量 50 mg/kg 群で 3 例、70~80 mg 群で 19 例、100 mg 群で 5 例に観察でき 70~80 mg 群をのぞき他群は例数が少なく、3 群の比較はできなかったが、いずれの群でも 3 日以内に下痢の消退がみられた。

2 日以内除菌著効、3~5 日を有効、持続排菌および再排菌例を無効として除菌効果をみると、50 mg 群では有効以上 22 例、有効率 79%、70~80 mg 群では 44 例 92%、100 mg 群は 21 例 92% で 50 mg 群に比較して他 2 群は 13% 除菌効果はよいが有意差はなかった。

副作用では消化器症状、発疹出現例はなく本剤は難吸収性ではあるが、尿中からわずかながら回収されることから、投与前後の GOT, GPT, LDH, ALP, BUN, Creatinine の測定をおこなったところ、GOT, GPT, LDH で各々 1, 2, 1 例に異常上昇がみられた。

分離株の薬剤感受性を化学療法学会標準法にしたがい、接種菌量を 10^8 個/ml として BCM と KM, ABPC, NA の MIC 比較をおこなったところ、BCM は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 域にピークがみられ、他剤にくらべ抗菌力は劣ったが、1 日量 50, 70~80, 100 mg/kg の投与であれば他剤にくらべ決して除菌効果は劣っていないことから有用な薬剤といえる。

99. 抗生剤経口投与方法に関する検討

南里清一郎・老川忠雄・菊池辰夫
原 典良・砂川慶介・神吉耕三
白井泰生・山下直哉・岩田 崇
市橋保雄

慶応義塾大学医学部小児科学教室

我々は、このたび、S-6437 と CEX 顆粒を投与し血中濃度を測定し、薬剤の剤型、投与された患児の年齢、投与時間、すなわち食餌等の血中濃度に及ぼす影響について検討を行なった。

<方法> 対照は、慶応病院小児科へ入院した、20 例に関して行なった。そのうちわけは、S-6437 投与例は、心臓カテーテル検査目的の患者 10 例、および感染症患者 5 例である。また、CEX 投与例は、心カテ患者 5 例である。年齢は、4 才~12 才で、投与時間は、心カテ患者では、早朝空腹時とし、感染症患者では、食後 30 分に投与することとした。投与量は、18~27 mg/kg である。血中濃度測定時間は、投与後 1 時間目から 12 時間目の間に行なった。採尿は、S-6437 では、0~6 時間、6~12 時間の 2 回に分け、CEX では、0~6 時間目まで行なった。

<結果> S-6437 空腹時投与例の 10 例の最高血中濃度は、2.8~17.0 $\mu\text{g/ml}$ である。10 例中 4 例は、2 峰型

を示し、投与時2時間目と投与後8~10時間目にそのピークを示した。また、4例は、投与後2時間目にピークを示し、漸減した。年齢別に検討すると、6才以上では、2峰型を示す例が多く、6才以下では、2時間目にピークを認め漸減の傾向を認める例が多かった。食後投与例の最高血中濃度は、4.2~13.4 $\mu\text{g/ml}$ である。6才以上では、投与後6時間目においてもかなり高濃度を示し、成人における報告と同様のパターンを示した。6才以下では、2時間目にピークを示し漸減した。CEX 空腹時投与例5例の最高血中濃度は、19.0~36.0 $\mu\text{g/ml}$ である。尿中排泄率は、S-6437 投与例では、0~12時間目までで、9例中7例で、29.1~44.7%であった。CEX 投与例では、0~6時間目までで、BUN 24.8の1例を除くと、48.0~71.1%であった。

〈考按〉 以上の結果から、S-6437は、従来のCEXに比べ、血中濃度の持続は長い、血中濃度・尿中排泄率のばらつきが多いように思われた。年齢に関しては、S-6437では、6才を境にして高年齢ほど、血中濃度のあたりがよく、持続が長いように思われた。CEXでは、とくに年齢による差は、著明でないように思われた。次に食餌による影響であるが、S-6437では、6才以上においては、そのピークは、空腹時では投与後2時間目、食後では4時間目と、2時間の差が認められた。6才以下では、ピークは共に投与後2時間目であった。CEXに関しては、空腹時では、投与後1時間目、食後では、投与後2時間目にピークが認められるようである。以上から、抗生剤の血中濃度レベルの持続時間と、個々の菌のMICとの関連において、投与方法を決定するなら、CEXでは、6時間毎1日4回投与方法が適当と思われる。S-6437では、6才以下では1日3回投与、6才以上では1日2回投与で、充分効果が期待できるものと我々は考える。

100. 小児における抗生物質坐剤の検討

小谷 泰・浅谷泰規・高島俊夫
 広松憲二・西村忠史
 大阪医大小児科

小児科領域では、筋注による筋拘縮症の問題以来、静注、点滴静注の行なわれるようになったが、これらの方法にも限界がある。今回我々は直腸内投与による治療の可能性についてSBPC坐剤を用いて若干の基礎的、臨床的検討を行なったので報告した。

SBPC坐剤500mg1回挿入時の血中濃度は新固型坐剤で1時間にピークがあり3.21 $\mu\text{g/ml}$ 、旧固型坐剤では1時間で6.04 $\mu\text{g/ml}$ 、軟膏型坐剤では30分で6.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示した。そしていずれも4時間では

殆んど血中に証明されなかった。

4時間までの尿中総排泄量および排泄率は新固型坐剤64.6mg 12.9%、旧固型坐剤86.9mg 17.4%、軟膏型坐剤では137.7mg 25.5%と軟膏、旧固型、新固型坐剤の順であった。

次に旧固型および新固型坐剤と軟膏型坐剤との血中濃度を比率計算で算出し、新、旧固型坐剤を比較すると30分、1時間ともに旧固型坐剤の血中濃度が高かった。

また、新固型坐剤1回挿入時の血中濃度ピークは20分であるが、Infantでは2例中1例、Children 28例中10例が20分以内にその排出がみられた。

臨床治療成績は、尿路感染症10例に使用し5例有効、3例判定不能、2例無効であった。

15例につき新固型、旧固型、placeboを用いて排出、排便の状況を検索したところ、placeboでも乳幼児の排出排便が多くみられ、年長児ではplaceboの排出はみられなかった。なお、新固型と旧固型坐剤では排出排便に有意の差はなかった。

また他の坐剤(解熱剤、鎮痛剤、喘息治療剤)につき本剤と比較したところSBPCの排出率は高かった。

以上、SBPCを用いて抗生物質の直腸内投与による検討を試みたが薬剤そのものの影響はもちろんであるが、なお検討すべき問題は多い。

〔座長〕 中 沢 進 (昭和大小児科)

1日3~4回の投与が治療上必要であったCEXが1日1~2回の内服で十分な治療効果の得られる、いわゆる遷延性製剤の出現したことはこの分野における大きな前進であろう。また、SBPC坐剤だけでなく他種合成PC、CER系坐剤の検討も小児科領域では必要かと思われる。

101. 子宮頸癌根治術後に合併する骨盤死腔炎に対する予防的抗生剤療法の評価 (第1報)

木村龍太郎・山 辺 徹
 長崎大学産婦人科

目的：子宮頸癌根治術後の主要合併症に骨盤死腔炎がある。骨盤死腔炎に対する予防的抗生剤療法の投与効果を明らかにするために、骨盤死腔浸出液中の抗生剤移行濃度ならびに検出菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)の両面からの比較をmodelとし、検討した。

方法：術中にあらかじめ骨盤死腔へpolyethylene tubeを経腔的に留置した。合成Penicillin系のAmpicillin(ABPC)、Sulbenicillin(SBPC)およびCephalosporin系のCephalothin(CET)、Cephaloridine(CER)、Cefazolin(CEZ)をそれぞれ2時間点滴静注し

た5群(各群3例, SBPCは5g, 他は2g)について経時的な血中および骨盤死腔浸出液中の抗生剤移行濃度を測定した。また, 上記抗生剤について骨盤死腔から検出した教室保存のGram陰性桿菌(*Escherichia coli*, *Proteus* 属, *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*)およびGram陽性球菌(*Staphylococcus*, *Enterococcus*) 96株に対するMICを測定した。

結果および考察: 骨盤死腔浸出液中への移行濃度はほぼ4~6時間後にpeakに達し, ABPC 12.1 ± 0.5 , SBPC 32.0 ± 8.0 , CET 18.9 ± 5.6 , CER 30.3 ± 1.7 および CEZ $53.0 \pm 16 \mu\text{g/ml}$ で, 最高血中濃度の約20~72%であった。検出菌に対する上記抗生剤のMICはほぼ0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。したがって, 抗生剤の骨盤死腔浸出液中の移行濃度が検出菌に対するMICを上まわる, いわゆる投与有効率はABPC 39.8%, SBPC 25.8%, CET 49.0%, CER 71.9% および CEZ 73.2% であった。

〔追加〕 松田 静治 (順天大)

骨盤死腔からの滲出液は, 血液, 血清, その他の滲出液, および麻酔などの影響を考慮にいれて濃度の測定をしないといけないのではないか。

120. 周産期をめぐる化学療法の検討 (第5報)

松田静治・丹野幹彦・柏倉 高
順天堂大産婦人科, 江東病院産婦人科

胎児, 新生児ならびに母体の子宮内感染に対する予防的投与を含めた化学療法の役割と意義は大きい。吾々は既に前回の報告までに各種抗生剤の母児間移行の実態について種々検討して来たが, 今回は2, 3の新抗生剤をモデルに投与方法別にみた経胎盤移行を羊水濃度を中心に検討した。実験薬剤はPiperacillin, Ticarcillin および Ceftezol で分娩時の産婦を対象にそれぞれ12時間毎2~4回の筋注, 静注および点滴静注を行ない, 臍帯血, 羊水濃度を測定し, 1回投与時の成績を参考に検討を加えた。

成績はまず広域PCであるPiperacillinの1,000~2,000mg筋注群, 1,000mg静注群およびTicarcillin 1,000mg筋注群の場合, 持続投与により羊水濃度は増加し, 5 $\mu\text{g/ml}$ 以上に達するものも認められた。両薬剤の2,000mg点滴静注(60分)時は最終投与終了後1時間30分~3時間では羊水濃度は8.2~9.9 $\mu\text{g/ml}$ で臍帯血濃度には上昇がみられず, 羊水濃度より低値を示した。Ceftezolでは500mg筋注の連続投与の場合5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の羊水濃度を示すものではなく, 1,000mg筋注群で羊水移行は増加した。

上記3率剤の経胎盤移行の時間的關係を投与終了後3時間以内の採取例と3時間以降のものとして比較すると, 3剤とも臍帯血移行率は後者で上昇し, 羊水移行の割合も3時間以降はすべて固体血濃度を上回るため急激に上昇した。また持続投与による羊水移行は薬剤, 投与方法を問わず, 羊水循環も関連するためか蓄積作用はみられず, 筋注群で他の投与方法に比べ, 羊水移行が遅れる成績も得られなかった。その他Piperacillin, Ticarcillinにおいては投与量の増量で羊水移行のピークが早く現われ, 濃度値も上昇する傾向が認められた。

以上の結果をもとに周産期におけるこれら薬剤の選択指針について考察を加えた。

103. 妊産婦に対するDibekacin点滴投与法に関する2, 3の検討

森本敬三・内出洋道
平間裕一・佐藤 肇
都立荏原病院産婦人科, 小児科

最近, 分娩後における産婦人科領域感染症の起炎菌の大半は, 常用抗生剤耐性化また不感受性のグラム陰性菌群であり, 治療に際しては, これらに対する感性抗生剤の選択使用が必要とされている。これらに対する感性抗生剤として邦製アミノ糖体系抗生剤の1種であるDibekacin(以下DKB)があり, 本剤はもっぱら筋注剤として使用されているが, グラム陰性菌重症感染症治療には, Gentamicinが既に点滴静注として使用され臨床効果が確認されている。また昨年の当学会において, 沢江らは, 健康成人等にDKBの点滴静注を行なった報告をしている。今回, 我々はDKBにおいて今後の治療目的の基礎的検討のため妊産婦(とくに産褥期)に点滴静注した際の血中ならびに尿中移行状況について測定したので報告する。なお, 測定法は枯草菌ATCC 6633を標示菌とした寒天平板カップ法に従い, またStandardの稀釈はpH 7.2のBuffer solutionを使用した。

<対象> 22才から36才までの, 当院にて分娩した腎機能異常のない産褥婦人。

<方法> DKB 50mgを200mlのSolita No.3に溶解し60分を要して点滴を終了した。

<成績> 5名のDKB 50mgの点滴静注による血中濃度は, 点滴終了直後が平均7.3 $\mu\text{g/ml}$ (以下単位を略す)とピークで, 以下30分6.1, 1時間後3.4と漸減し, 2時間では2.5, 4時間後は, 1.3となだらかな減少を示した。これら累積尿中回収率では, 30分後, 平均38.4%, 2時間後41.0%, 4時間では45.7%と早期に尿中へ排泄傾向が認められた。次に同様な方法で, 5名のDKB 100mgの点滴静注による血中濃度は,

点滴終了直後、平均 14.8 とピークで以下 15 分 12.1, 30 分 9.4 と漸減し、4 時間では 2.8 となった。これら累積尿中回収率は 1 時間まで平均 41.6%, 16 時間で 72.7% となった。さらに同様な方法で DKB 300 mg の点滴静注による血中濃度では、点滴直後平均 31.0 とピークで 1 時間で平均 15.4 と半減し、4 時間で 7.8 となった。これら累積尿中回収率は、1 時間で平均 39.5%, 4 時間で 62.0% と大部分が排泄され、16 時間で 63.8% と以後あまり増加が見られなかった。

<考察> 産褥期に DKB 50 mg, 100 mg, 300 mg を腎機能異常ないものに 1 時間の点滴静注をおこなったが、これらに明らかな Dose response が認められ投与量の増量によって血中濃度も上昇し、点滴終了後も長時間血中濃度を保持し、16 時間までの尿中排泄率は投与量の 54.2% から 90.8% 間に分布していた。点滴静注法によって高濃度に維持し、持続時間も満足する結果を得たので、筋注法と同様使用可能な方法と思われる。なお DKB 300 mg (5 mg/kg) については、腎機能、点滴時間に注意し、適応症を考慮の上、慎重な投与が望まれる。現在適応症を対象として静注法による治療効果の検討を行なっている。

〔座長〕 高瀬善次郎 (川崎医大産婦人科)

母子化療研究班として DKB の妊産褥婦への安全投与法は 100 mg/day が適当であるとしている。しかし、成人に DKB の点滴静注が行なわれているからといって、安易に妊産褥婦にこれを応用するのは、いささか早すぎると思われる。まして 1 回 300 mg を 30 分で妊産褥婦に使用することは、いささか安全性の面で危険を感じる。今後に多くの問題を残すのではなからうか。なお、このような薬剤を妊産褥婦に使用する場合には、基礎実験から順次行なわなければ危険である。

104. 臨床分離した *Trichomonas vaginalis* の抗原虫物質感受性分布

青河寛次

社会保険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

実験目的：マラリヤにおけるクロロキン耐性のように、*Trichomonas vaginalis* の耐性獲得の有無をたしかめるため、臨床分離株の諸種抗原虫物質に対する感受性分布を測定した。

実験方法：壁内容などから最近分離した *T. vag.* : 200 株を中心に、Trichomycin, Metronidazole などに対する MIC を追求した。測定方法は、10% 血清加 SYS 培

地、37°C, 48 時間培養による Dilution method を用い、原虫発育の阻止を来す最少薬剤濃度で判定した。

実験成績：

1. *T. vag.* は Trichomycin : 0.2~1.56 μg/ml, Metronidazole : 0.2~3.13 μg/ml の範囲に MIC を呈し、このうち、0.39~0.78 μg/ml 株は 95.2 および 90.0% がそれぞれ相当した。このさい対照とした *T. vag.* 4 FM 株は 0.39, 0.78 μg/ml である。

2. 通常の *T. vag.* 感染症例：150 株と抗療感染例：50 株との間には、菌株の感受性差はなく、抗療性の原因は他に求めるべきである。

3. Nimorazole・Tinidazole に対する感受性分布は、Nitroimidazole 系にほぼ共通した所見であり、一方、Azalomycin・Pimafucin には 12.5~50 μg/ml の範囲に多数分布した。

結論：Trichomycin・Metronidazole が臨床使用されて以来、長年になるが、しかし、薬剤耐性獲得の傾向を全くみとめない。

105. 産婦人科領域における *Serratia* による尿路感染に関する臨床的検討

本村龍太郎・三浦清鬱・山辺 徹

長崎大学産婦人科

那須 勝

長崎大学中央検査部

目的：近年各科領域で *Serratia* による諸種感染症が注目されている。当教室でも尿路感染の起原菌として驚異的な増加をみているので、とくにその実態と対策について検討した。

方法：1) 起原菌として *Serratia* の占める頻度ならびに年次的推移、2) 子宮癌根治術後の尿路 (尿管、膀胱) 系および骨盤死腔カテーテル留置中における *Serratia* の検出状況、3) 院内 (産婦人科病棟) における *Serratia* の分布状況、4) 院内および入院患者尿中の分離 *Serratia* の血清型別分類、5) *Serratia* に対する選択抗菌剤の検討、6) 各種消毒剤の *Serratia* に対する抗菌力および石炭酸係数の測定。

結果および考察：1) *Serratia* による尿路感染は子宮癌に対する広汎性子宮全摘出術 (以下、広汎術と略) 後にみられ、1974 年から急激に増加し、1975 年は広汎術後の尿路感染および尿路感染症の起原菌のうち 57.1% を占めていた。なお、当教室では術後の尿路障害 (尿管瘻、水腎症など) 防止の目的で、1973 年から尿管および膀胱カテーテルを術後約 2 週間留置している。2) 広汎術後 11 例の尿路系カテーテルから *Serratia* が検出

される(38検体のうち検出率100%)同じ時期でも、骨盤死腔カテーテルからは検出されなかった(38検体のうち検出率0%)。3)産婦人科病棟における *Serratia* の分布状況は患者用便所(100検体のうち4%)および患者処置室(100検体のうち1%)に分布していた。また、*Serratia* 研究会によるこれらの院内分布株および入院患者尿中の分離株、計64株の血清型別分類はO-17型が最も多く75%を占め、次いでO-8型の12.5%であった。4)しらべ得た範囲内では、*Serratia* は Sulfamethoxazole と Trimethoprim の合剤(ST合剤)、Flotridin(FT)およびGentamicin(GM)にしか高感受性が見られなかった。なかでもST合剤はその基礎的(教室保存の尿中分離の*Serratia* 35株の感受性分布はFTおよびGMよりも濃度段階すぐれていた)ならびに臨床的検討(本症16例のうち治療有効率100%、広汎術後の予防的投与14例および非投与19例のうち本症の発現率は前者で0%、後者で84.2%)から、本症に極めて有効であった。5)各種消毒剤の石炭酸係数からみた*Serratia* への殺菌効果はHibitane, Isodine, Cresol, Ethyl-alcoholの順で、常用濃度ではBoric acidおよびHyamineの効果は弱かった。6)本症に対する対策として、カテーテルの抜去、選択抗菌剤および消毒剤の適正な使用を実施した結果、1976年は広汎術後の尿路感染および尿路感染症の起原因菌のうちで*Serratia* を11%に減少させることができた。

〔座長〕 那須 勝(長崎大中検)

セラチア検出例の増加について、その原因は菌の同定上の問題があるという示唆があった。

106. 外科領域におけるセラチア感染症の現状

鈴木一也・柴田清人・由良二郎
品川長夫・西 秀樹・鈴木芳太郎
土井孝司・恵美奈実・石川 周
高岡哲郎

名古屋市立大学第一外科学教室

最近各診療科においてセラチアの検出頻度が増加しているが、我々は外科領域におけるセラチアの検出と感染についての意義を検討した。当教室における最近5年間のセラチア検出症例は41例であり、検出材料は胆汁21例、膿8例、尿7例、喀痰4例、血液1例であって他科と比較すると圧倒的に胆汁からの分離頻度が高い。これは当教室では肝胆道疾患症例が多いということもあるが外科領域におけるセラチア分離分布の特徴と思われる。

セラチア検出以前に使用されていた薬剤をみると41

例中37例が何らかの抗生剤が使われており未使用の4例は全て術中胆汁からのものであった。37例の使用例はセファロスポリン系薬剤が26例に使用されそのうち単独使用は16例であった。また、ペニシリン系薬剤は9例に使われそのうち単独使用は5例であった。一方、アミノグリコシッド系薬剤は12例に使用され単独には2例が使われていた。セファロスポリン系薬剤の使用例が大半を占めておりセラチアの検出はこれら使用薬剤との関連があるものと考えられる。臨床分離株23株についての薬剤感受性試験をアミノグリコシッド系薬剤GM, AMK, TOB, LVDM, DKB, KW-1062の6剤、ペニシリン系薬剤ABPC, CBPC, SBPCの3剤について施行した。尿から分離された3株はAMKを除いたアミノグリコシッド系薬剤に100 μ g/ml以上の強い耐性を示したがAMKに対しては50 μ g/mlの感受性があった。一般にKW-1062, GMに対してよい感受性を有していた。ペニシリン系薬剤に対してはCBPC, SBPCがよいが前述の3株についてはいずれも800 μ g/ml以上の耐性であった。臨床分離されたセラチアは胆汁から分離されたものが21例あったが1例を除いては感染に関与することは少なかった。この1例は閉塞性化膿性胆管炎を合併した総胆管結石症の症例であるが術前から発熱がありセファロスポリン系薬剤が投与されていた。しかし発熱増強、意識障害を来しショック症状を呈してきたため緊急手術で総胆管ドレナージが施行され救命し得た。この症例は血液培養では陰性であったが血中からエンドトキシンが検出され、術中胆汁からセラチアと嫌気性球菌が検出されセラチアによるエンドトキシンショックと考えられた。胆道の内圧上昇に伴ない胆道中の細菌が血中に移行することを家兎を用いた実験で確かめた。パイオフォトメーターを用いてセラチアの*in vitro*における増殖変化を観察した。その結果、新鮮血漿を添加された抗生剤はより強い増殖抑制作用を示し、新鮮冷凍血漿においても同様であった。

外科領域で多く検出されるセラチアは胆汁中であるが通過障害が胆道に存在しない限りは感染に関与することは少ない。一方、尿路から検出されるセラチアは感染を引き起し、各種抗生剤の投与により薬剤に耐性を示すことが多い。また、セラチアの増殖は抗生剤に血漿を添加することによってより抑制され、このことが治療面でも応用できる可能性がある。

〔座長〕 那須 勝(長崎大中検)

① ドレナージ後に分離されるという意見、② セラチア敗血症でも、確定のためにその血中抗体価の測定が重要であるという意見があった。

107. 内科領域 *Serratia* の検出症例についての臨床的検討

伊藤 章・山崎隆一郎・池内孝夫
上田昭子・丸田 彦 郎・渡辺有造
福島孝吉

横浜市大第一内科

神永陽一郎・古山りえ子
同 中 検

1973~75年3年間に検出された *Serratia* の各種抗生剤別感受性、血清型別については、神永により昨年および一昨年の東日本合同学会で報告したが、今回は、1973年~76年4年間に当内科入院患者で、*Serratia* の検出された75症例について臨床的背景の検討を行ない、同時に *Serratia* 438株についてのMIC、1975~76年検出株156株についての血清型別についても検討した。過去4年間における *Serratia* 検出症例は75例で、男女ほぼ半分づつで尿・痰からが多い。本学中検での年度別検出率は1.9~3.6%程度で尿・喀痰からが多いが近年は広く種々の材料からも検出されている。基礎疾患としては、悪性腫瘍、心、脳血管障害、呼吸器疾患に多く、留置カテーテルが、40例(61.3%)で、気管切開が7例(9.3%)で行なわれている。留置カテ後 *Serratia* 検出までの回数は、3回から294回、平均30.9日で、留置カテは、*Serratia* 出現に関連を有すると考えられた。66例で抗生剤が用いられておりPC系、Cephalosporin系の広域抗生剤が主で、44例は単独で22例は併用であった。尿からは、単独検出が多く喀痰からは混合検出例が多い。尿、痰とも約半数で *Serratia* 検出以前に他の菌が検出されており菌交代を来しており、*Serratia* 検出例の半数以上が消失せずに存続している。存続例では、34例中32例で留置カテが行なわれている。

血清型別は、81%で型別可能で、内科由来株では、O-12, 14, O-3, 14, O-3, 6, 14, O-13, O-14が多く、喀痰からはO-3, 6, 14, O-3, 14, 尿からはO-12, 14, O-14, O-3, 14が比較的多く認められ、しかもこれらの菌の多くは同一時期に同一病棟から認められるものが多い。各種抗生剤に対するMICは、合成ペニシリン系、セファロスポリン系、CP, TCでは感受性は低く、アミノ配糖体系抗生剤で比較的良好で、尿由来株は、他の材料由来株よりも感受性は低い傾向がみられた。*Ser. marcescens* 92株と *S. liquefaciens* 7株に分けてMICをみると *liquefaciens* のほうがやや感受性はよい傾向がみられたが、株数が少ないのでさらに検討の必要がある。

Serratia は、尿、喀痰からの検出が多く、血清型別

でみても特定の科の入院病棟からほぼ同一時期に同じ型がみられており、院内感染が示唆され、病棟内での留置カテーテルや気管切開等の操作は充分院内感染の1因となろう。しかし *Serratia* が検出されても、特別の治療を行なわなくても消失する場合もあり、宿主側の抵抗減弱状態でさえなければ、臨床的には無視し得る場合も多い。我々の教室では、未だ経験はないが、過去4年間に血液から4例、髄液から6例で *Serratia* が検出されており、器具操作の加わった重症例では、重大な感染症へと発展する危険もあり、有効な抗生剤も少ないことから、院内器具操作に関しては充分気を付ける必要がある。

108. 尿路における *Acinetobacter*

熊沢浄一・中牟田誠一・百瀬俊郎

九州大学泌尿器科

竹 森 紘 一

九州大学中央検査部

ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌は元来弱毒菌とみなされていたが中にはOpportunistic infectionを惹起しうるものもあるとされており *Pseudomonas aeruginosa* についてはすでに広く認められている。

最近 *Pseudomonas aeruginosa* 以外のブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌群についても同様の観点から検討が行なわれている。

今回われわれは *Acinetobacter* によると思われる複雑性尿路感染症を3例経験したのでその病原性を確かめるために動物感染実験を行なった。

雄性ラットを用い病巣分離 *Acinetobacter* 10⁷ 個を膀胱内に注入し7日目に屠殺した。肉眼的に腎感染所見を認めたのは無く、摘出腎をホモジナイズして培養しても25匹中3匹の腎から *Acinetobacter* を検出したただけであった。これに反し膀胱内へ直径約4mmのガラス玉を封入した上で *Acinetobacter* を注入した群では26匹中4匹に肉眼的腎感染所見を認め、14匹の腎から *Acinetobacter* を検出した。

対照として行なった *Proteus mirabilis* 注入群ではガラス玉の有無にかかわらず、肉眼的にも細菌学的にも高度の腎感染を生じていた。

Proteus mirabilis 群に比すと *Acinetobacter* 群は明らかに病原性の程度は弱い膀胱内にガラス玉、すなわち尿路に異物を封入すると腎感染を起す可能性があることが判明した。

薬剤感受性パターンを考えると *Acinetobacter* は院内感染菌として登場する可能性は充分にある。尿路においても今後留意しておく必要がある菌種と考える。