

## 第 27 回日本化学療法学会総会 一般演題 III

会期 昭和 54 年 6 月 7, 8, 9 日

会場 福岡市民会館

会長 百瀬俊郎 (九大教授)

## 158. 過去 5 年間の当院における抗生剤使用の現況と検出菌の推移

齋藤 厚・那須 勝・中富昌夫・堀内信宏  
重野芳輝・田中 光・仲宗根恵俊・長沢達郎  
泉川欣一・原 耕平

長崎大学第 2 内科

猿渡勝彦・餅田親子  
伊折文秋・林 愛

長崎大学中央検査部

私達は最近 6 年間の当院における抗生剤使用量の推移と検出菌の関係を検討し、抗生剤使用の現状を把握し、今後の化学療法のあり方を検討する資料とした。

最近 10 年間における当院中央検査部での、菌検出頻度をみると、すでに 10 年前から大腸菌、肺炎桿菌の検出頻度は高く、7~8 年前から緑膿菌、変形菌、*Enterobacter* の増加がみられ、最近 5 年間では *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens* の増加が著明であった。しかし、1978 年は緑膿菌を除き、GNR の検出頻度は全体的にやや低率であった。

1973 年から 1978 年までの PC 系抗生剤と CEP 系抗生剤の使用量の変動は全く同一のパターンをとり、各々年間 150kg 程度の使用量となり、GNR 全体の検出率の低下した 1978 年は両者の使用量も、やや低くなっていた。一方、PCG は使用量は年々減少していた。

Colistin, Flatoridin の減少は著明で、とくに再評価による Flatorin は 1977 年から全く使用されなくなった。SMX-TMP は 1976 年から使用され、年毎に増加し、1978 年は 29,000 錠に達した。NA, TP 等の抗菌製剤や CP は減少し、とくに CP は 1973 年の年間 20kg から 1978 年は僅か 500g となり、これは PC 剤の使用されない難治性気道感染症例のインフルエンザ菌の治療に使用されたものであった。マクロライドおよびリンコマイシン類は 1973 年 14 kg の使用量から 1975, 1976 年は 7 kg へと減少したのち再び増加し、1978 年は 18 kg の使用量となった。1974 年の減少は LCM 以外の EM, JM

などの使用量の低下がみられ、1975 年以降は偽膜性大腸炎の報告による LCM の使用量の著減と関係あるものと思われ、その後の著増は、CP の使用制限、1977 年からの嫌気性菌の分離株数の著増と関連あるものと解釈された。アミノ配糖体系抗生剤の使用量の年次推移も、同様のパターンをとり、1973 年 10 kg から 1976 年は 5.5 kg と約 1/2 となり、その後再び漸増して、1978 年は約 7.0 kg であった。

しかし、その内容を見ると、抗緑膿菌性のもは毎年その使用量は増加しているものに比し、その他のアミノ配糖体 (KM, SM など) の使用量が減少しているため、全体のアミノ配糖体の推移は 1 回使用量の多い KM, SM などの使用量の変化としてみられるものであった。1978 年は KM 錠剤の使用量が急増していた。これは、便からの菌分離株数の増加と FT, CP の使用制限に伴う現象と考えられた。

近年の検出菌の上位を占めるものは、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌、*Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus* などの GNR であり、年毎に分離株数は増加している。これを反映して、PC 剤、CEP 剤が年間あわせて約 300kg も使用され、その他の抗生剤はその約 1/10 量の変動であった。このことは、院内感染や病院内細菌の分布を検討する上でも留意すべき現象と思われた。

## 159. 一大学病院に於ける抗生剤の使用現状調査

藤井良知

帝京大学小児科

山岡桂子

同 薬剤部

日本における抗生剤の消費内容に著明な変化を生じた昭和 49・50・51 年の 3 年間、当大学病院における抗生剤の消費実態を調査し、大学病院における特長を明かにしようとした。

なお当院は抗生物質の使用については特別の規制を行っておらず、また小児科以外感染症の専門家はいない。

経口抗生剤は全診療科 14 科についてすべて 274,059 件の処方箋を調べたが抗生剤処方を含むものは3年間各 10% から 8.6% と漸減傾向を示した。PCs, CEPs, MAC, CP が主であったものがPCsは極めて件数が増加し、CEPsはほぼ横這い、MACは減少傾向、CPは一般傾向と全く同様に50年度約1/4に減少、51年度には処方箋はほぼ0となっている。処方件数はこれら経口抗生剤については小児科が年間約8,000件と極立って多く、内科、耳鼻科約3,000件とつづく。各抗生剤についてその使用傾向の変化を見ると各診療科別にある程度の特長が見られる。ことに複合PCが広領域PC以上に急増しているが、これはある特別の科で生じた選択の変化が大きな影響を与えた1例である。

処方件数では小児科が最高であったが年間の使用重量で算出するとその順位は変る。

病院全体として広領域PCが35%、CEX 30%ではほぼ毎年同様の水準であるのに複合PCだけ急増して24%を占めるに至っている。年間使用総量が毎年約93kg程度であって、患者増加率、処方箋増加率から見て処方1件当りの処方量が減少しているがこれは小児科において抗生剤処方の抑制を行っている影響があったものと思われる。

経口抗生剤は外来使用が90.9%であり院内耐性菌の発生には大きな影響はないと思う。注射剤については使用件数と使用重量を別々に計出した。注射剤の傾向は入院患者に対する使用が95%前後を占めており、経口剤と全く異なり、外科系の使用が全体の80%を占め、残りは内科系で小児科は僅かに第8位を占めるに過ぎない。PCではCBPC, SBPCが主でABPCよりも複合PCが外科系において消費が急増する一方、抗緑膿菌剤としてCBPC系に代ってGM, DKBが使用されるようになった。CEPs系はPCsの増加に対し相対的に減少傾向を示した。外科系ではMAC注射剤がかなり広く用いられるのは一般の傾向ではあるが一考を要する。

経口・注射剤を併せた病院全体の使用総量から見ると、この3年間にPC系は漸増して51年度には58.2%を占め、これにCEPs 33.8%を加えるとこの2剤だけで92%に当り、MAC, AMGとつづくが量的には少ない。51年度161kgを消費し、前年度より逆に減少している。これは抗緑膿菌剤としてのCBPC, SBPCに代ってGM, DKBが用いられて来た影響で使用頻度増にも拘らず使用量では減少したものである。このような調査は院内耐性菌の分布、抗生剤の適正使用の問題を含み、病院管理上多くの解析の基礎資料となるものと考えられる。

## 150. 感染防止のための病室のオゾン消毒について

正岡 徹・柴田弘俊・中村博行・植田高彰  
田窪孝行・園田 隆・吉武淳介・石上重行  
大阪府立成人病センター内科

我々は白血病治療時の好中球減少期には種々の感染予防策を行なっているが、時に同一病室で同一菌種による感染症がみられることがあり、この予防のためには病室の消毒が必要と考えられる。しかしこれまでの消毒剤の噴霧やホルマリンガス燻蒸等で消毒剤の作業従事者による吸入が避けられず、頻りに施行する際の隔碍となって来ている。今回我々は、これまで水道水や果実の消毒に用いられたことのあるオゾンを用いて病室の消毒を試み、他の方法とも比較検討したので報告する。オゾン発生用の紫外線燈(SUV 110 医器研)3本を備えたオゾン発生装置を試作し、これを用いて無菌病室を消毒し、ホルマリンガス燻蒸とクロールヘキシジンの噴霧を対照として、その殺菌力、実施上の難易等につき検討した。殺菌試験は *E. coli*, *B. subtilis* および *Penicillium* sp. を被験菌として、その  $10^6$  菌を濾紙上に置いたものに対する殺菌力をしらべると共に、Stamp agar 法により室内の床、壁、ベッド、流し等の120カ所の付着細菌数をしらべ、消毒の前後で比較した。なおサイクロヘキシジン噴霧後の菌数測定には不活化剤入りの培地を使用した。オゾン濃度、気温、湿度は自記計により連続測定、ホルマリンガス濃度は検知管により一定間隔で測定した。

成績。我々の試作したオゾン発生装置ではオゾン濃度は急速に上昇して40ppmに達し、以後ほぼ一定となった。この濃度では24時間後には真菌が、48時間後には大腸菌が、また72時間後には *B. subtilis* が培養陰性となった。またこの細菌をのせた濾紙をふとん綿2cmの下におくと、これはオゾンでは殺菌されず、ホルマリンガスでは培養陰性となった。室内付着菌数は当初消毒前4.7~8.2/10cm<sup>2</sup>であり、オゾン72時間消毒で0.5程度、ホルマリンガス72時間で0.17となっていたが、無菌室治療がくり返されると共に付着菌数は徐々に減少し、半年後には患者退室後次の消毒前の付着細菌数が1.16~0.95と低下した時期にはオゾン24時間消毒で0.02と著明に低下し、サイクロヘキシジン噴霧でもほぼ同程度の殺菌力を示した。

施行の難易について：室外にスイッチをつけ、病室を目張りした後のオゾン消毒の開始および排気を室外から行なえるようにしたためオゾンの吸入は全く避けられる。

オゾンの排気は全く速やかで排気開始後1時間で入室可能となるがフォルマリンでは7日を要した。両ガスとも鉄に対する腐蝕は強かったが、オゾンでは、さらにゴムによる腐蝕も強かった。従って病室は金属部分をアルマイト、ステンレスとし、ゴム部分をグラスウールまたはプラスチックとすることが必要であった。以上の成績からオゾンは殺菌力、滲透性ではフォルマリンガスにやや劣るが、実施操作は簡単で、ガスの吸入も防げることから、病室の建築時に注意すれば、消毒にはかなり使いやすい方法ではないかと考える。

## 161. 腎盂腎炎の免疫学的研究 第4報

ラット腹腔マクロファージの貪食殺菌能

平野 学・石戸則孝・宮田和豊

高本 均・荒木 徹・大森弘之

岡山大学泌尿器科

〔目的〕細胞性免疫による感染防御は結核、サルモネラなどの細胞内寄生性細菌だけでなく、一般細菌でも発現しているであろうと考えられる。われわれはラット変形菌性腎盂腎炎を用いてこの点を追求してきたが、今回ラットの腹腔浸出マクロファージ(以下Mφ)の *Proteus mirabilis* に対する貪食殺菌能を、*in vitro* の種種の条件下で検討した。

〔方法〕(1)菌株:腎盂腎炎患者から分離した *Proteus mirabilis* (以下 *P. m.*) を使用。(2)動物:雌ドリュウラット。(3)逆行性腎盂腎炎作製 (*P. m.* 感作):経尿道的にラット膀胱内へ *P. m.*  $10^8$ /ml を注入、絹糸を用いて不完全な尿道狭窄作製後、膀胱マッサージを施した。(4)Mφの分離:ラット腹腔内にグリコゲン注射液を注入し、3日後の腹腔浸出細胞を HANKS 液にて洗浄採取した。*P. m.* 感作ラットでは菌接種7日後の細胞を用いた。この腹腔浸出細胞を非働化 F. C. S. 10% 添加 EAGLE MEM に  $10^5$ /ml の濃度で浮遊させ、シャーレにて  $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  存在下で1時間静置した。非付着性細胞を洗浄除去した後の付着性細胞をMφとして用いた。(5)Mφによる貪食:*P. m.*  $10^5$ /ml 浮遊 EAGLE MEM を上記のMφに添加、 $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  存在下で培養、食菌させた。経時的(0, 30, 60, 90, 120, 180分)に培養上清を採取し残存生菌数を測定した。また、血清の殺菌効果を検討するため、ラット血清10%添加群と非添加群を設け、以下の4系列を用いて比較検討した。(a) Control [*P. m.* だけ] (b) Serum alone [*P. m.* + Serum] (c) Mφ alone [*P. m.* + Mφ] (d) Mφ + Serum [*P. m.* + Mφ + Serum] (6)血清抗 *P. m.* 抗体

価の測定:*P. m.* 生菌を抗原とする凝集反応で測定した。*P. m.* を前述の方法で攻撃接種されたラットの血清抗体価は肉眼的腎病変の有無に関係なく、接種7日後には全例上昇していた。感作ラットからのMφを以下感作Mφとする。

〔成績と考案〕血清単独での殺菌効果は培養後30分という早い時期にみられるが、比較的弱く、非働化により障害され、また抗体価との間にも相関がなかった。一方、Mφによる *P. m.* の食菌は90分を過ぎてから発見されたが、食菌が効果的に行なわれるためには血清の存在を必要とした。また添加血清の非働化によりMφの食菌は阻害される。Mφによる食菌は正常血清下に比して感作血清下で有意に亢進していた。従ってMφの食菌能亢進は主として血清のいわゆるオプソニン効果に依存するものと考えられた。しかし必ずしも有意差を認めなかったものの、正常および感作Mφの間には180分までの段階で感作Mφのほうがやや強い食菌を示し、時間の経過とともに差が開く傾向がみられた。今後、もう少し長時間にわたる検討を行う予定である。

## 162. 多核白血球遊走能にかんする研究 第2報

腎盂腎炎患者における白血球遊走能

黒田泰二・守殿貞夫・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科

中尾 実 信

神戸大学医学部第3内科

<目 的>

多核白血球遊走能(以下, PMN chemotaxis)は感染防御能の first step として重要な意味をもっている。正常人対照群と腎盂腎炎患者の PMN chemotaxis を agarose plate 法 (*in vitro*) にて比較検討し、あわせて5種類の抗生剤(CBPC, CER, GM, TC, CP)を濃度別に加え、PMN chemotaxis にどのような影響を及ぼすかを検索した。

<実験材料および方法>

(1) 実験材料

対象は尿路に基礎疾患をもつ腎盂腎炎20症例である。平均年齢53.5歳、男女比は15.5で基礎疾患の内訳は腎結石6例、尿管結石11例、神経因性膀胱3例であった。各症例に尿中白血球数、尿細菌培養、血沈、CRP、末梢白血球数、および血中IgA, IgM, IgGを測定した。

(2) 実験方法

PMNはFicoll-Hypaqueを用い分離調整した。PMN

chemotaxis は ROBERT D. NELSON の方法に従った。使用した抗生剤の濃度は 0.39, 3.12, 25, 100, 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

#### <成績>

症例群では全例、尿中白血球数 15/HPF 以上、尿中細菌(+), CRP 陽性、末梢白血球数増多、および血沈亢進を認めた。血中 IgA, IgM, IgG の平均値はそれぞれ 350 mg/dl, 139 mg/dl, 1,330 mg/dl であった。本症例群の chemotaxis の平均値は 5.4 cm で正常人群の平均値 3.1 cm に比し enhancement されていた ( $P < 0.01$ )。抗生剤注入時における症例群の PMN chemotaxis に対する成績は正常人群に比しその基礎値が高いが抗生剤の濃度別抑制傾向は同一のパターンであった。

#### <考察>

症例群の PMN chemotaxis は正常対照群に比し enhancement されていたのは PMN 細胞内の cyclic AMP/cyclic GMP ratio の imbalance によるものと考えられる。抗生剤の chemotaxis に及ぼす影響は蛋白合成阻害剤系薬剤に抑制傾向がみられたのは、PMN 細胞内の metabolic な変化、microfilament への影響によるものと考えられる。

### 163. 尿路感染症における白血球遊走因子の研究 (第 2 報)

尿中蛋白画分の *in vivo* における白血球遊走活性について

辻村 俊策・大田 黒和生  
名古屋市立大学泌尿器科

佐々木 実  
同 生化学

尿路感染症において多数の白血球が尿中に認められるかは衆知の事実であり、したがって炎症局所に白血球遊走因子が局在することが予想される。われわれは第 66 回日本泌尿器科学会総会において、尿路感染症患者の尿中蛋白を分離した後、BOYDEN 装置を用いてその白血球遊走活性の有無を検討した。その結果、急性膀胱炎の 5 例中 3 例、慢性複雑性膀胱炎の 2 例中 1 例、慢性複雑性腎盂腎炎の 3 例中 2 例の尿中蛋白に白血球遊走活性が認められ、白血球遊走因子の存在が示唆された。

今回、白血球遊走活性の認められた尿中蛋白をモルモット皮内に注射し、*in vivo* における白血球遊走活性の有無について検討した。

#### (方法)

尿中蛋白は次の方法で分離、作製した。まず患者尿を

7,000g, 15 分間遠心し、その上清を Sephadex G-50 (3×50cm) カラムにかけて蛋白画分を分離した。それをフジオンバッグにて濃縮し、さらに 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.4) で透析したものをを用いた。このようにして得た尿中蛋白をモルモット皮内に約 0.1 ml 注射し、約 4 時間後に組織を切除、H-E 染色による組織標本作製した。なお対象として 1/15M リン酸緩衝液および BOYDEN 装置で白血球遊走活性を示さなかった感染を有さない糖尿病性腎症患者の尿中蛋白を同一モルモット皮内に注射し、同様に組織標本作製して観察した。

#### (結果)

BOYDEN 装置にて白血球遊走活性の認められた尿路感染症患者の尿中蛋白はモルモット皮内においても、他の対象群に比べて明らかな白血球遊走活性が認められた。

#### (考察)

1962 年 BOYDEN が開発した方法により白血球遊走因子、単球遊走因子、好酸球遊走因子などの *in vitro* における検出が可能となった。白血球遊走因子に関しても補体性因子、IgG 修飾産物である Lenkoegresin、細菌性因子など様々な物質が見出だされ、検討されている。しかしそれらが実際の炎症局所でその役割を果たしているかどうかという問題についてはまだ不明な点が多い。われわれは尿中に白血球増加をきたした尿路感染症患者の尿中蛋白を分離し、第 1 報では BOYDEN 装置を用い、今回は実際にそれをモルモット皮内に注射して白血球遊走活性の有無を検討した。その結果、*in vitro* および *in vivo* においても白血球遊走活性が認められ、尿路感染症患者の尿中には白血球遊走因子の存在することが強く示唆された。この因子の物質的性状については今後研究をすすめていく予定である。

坂 義人 (座長)

161 席に対し大阪医大小児科の西村により

Incubation time により生菌数減少程度が変化している理由はなぜかとの質問あり、

30 分での減少は血清の影響と思う、また 80 分頃での増加は Mφ の影響と考える。

との解答があった。

162 席には川崎医大の天野により

成績は全体をまとめた平均値で示されたが、個々の成績はどうであったか、との質問があり、

多少のバラツキはみられるが、どの例でもほぼ同様の傾向であった、との解答があった。

163 席には東海大の大越により

白血球の遊走活性だけについての検討でなく、食菌、殺菌も含めた全体について検討することが大切と思う、との発言があった。

## 164. 低濃度細菌尿の判定における各種 dip slide の有用性

加藤直樹・酒井俊助・坂 義人

河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

### <目的・方法>

我々は UTI 薬効評価判定に必要な、低濃度尿中細菌の判定に関する dip slide の有用性について検討した。検体は全て尿中細菌を用い、dip slide は6種類について検討した。尿の dip slide への接種はピペットで slide 面に充分塗布することにより行ない、定量培養は平板塗布法で行なった。

### <結 果>

外来で得られた1菌種だけを含む尿、72検体における定量培養の成績と dip slide の判定表に従った成績の比較を行なうと、 $10^4$  レベルはいずれの dip slide も50%以下と一致率が悪かった。 $10^3$  レベルでの一致率は2種類の dip slide が80%台の一致率で、その他は50%もしくはそれ以下であり、 $10^2$  レベルでは全て50%以上で、90~100%の一致率を示すものもあった。定量培養の成績と比べ低目に判定される傾向にあるものが2種類、高目に判定される傾向のものが4種類であった。菌種別にみると、両方で81%程を占めていた *E. coli* と、*S. epidermidis* においてもほぼ同様の傾向にあった。UTI 薬効評価判定基準では、 $10^4$  のものが  $10^5$  以上に判定されても効果判定に影響のないことから一致率を再検討すると、1種類を除き、いずれも10%以上上昇し、60%以上となった。*E. coli* と *S. epidermidis* の同一検体を用いた dip slide の再現性では、定量培養との間で菌数の不一致があるものの、ほとんどの dip slide で同一菌数のものは同一方向に変動しており、割合高い再現性があるものと思われた。次にコロニーの融合がなく、かつ数えきれぬくらいの dip slide 表面菌数に関して、定量培養との相関を検討した。同一検体の場合では、ほとんどの場合で0.88以上であり、*E. coli*、*S. epidermidis* の両方で0.9以上の相関を示ものは3種類であった。臨床材料検体に関しては、全般に同一検体を用いた時と比べると、相関係数が低くなっており、*E. coli* では0.9以上のものが2種類、0.88付近のものが3種類、0.78のものが1種類となっている。*S. epidermidis* では0.9以上のものが1種類、0.8と0.9の間のものが2種類、0.7と0.8の間のものが3種類であり、ともに0.9以上を示す dip slide はなかった。回帰直線から  $10^3$  と  $10^2$

の区切になる dip slide 上のコロニー数は、いずれの dip slide でもほぼ30以下であり、また菌種による差もほとんどないことから、このレベルの区別に利用すれば、より正確な判定が可能と思われる。

### <まとめ>

dip slide による尿中細菌の定量は諸家の報告にみられるように、我々の成績でも  $10^4$  以下の低濃度においては一致率が悪く、UTI 薬効評価判定に利用するには慎重を要すると思われ、今後の改良が待たれる。その中で  $10^3$  未満の菌数では割合一致率が良く、とくに dip slide 面のコロニー数を count することにより、かなり一致率を向上させることが可能と思われた。

## 165. 尿路感染症における血漿蛋白質の研究 (第2報)

後藤俊弘・大井好忠・岡元健一郎

鹿児島大学泌尿器科

各種尿路感染症における血漿蛋白質の測定成績を前回の本学会に続いて症例を増して検討した。

<対象と方法> 対象患者は男子61名、女子89名、計150名である。対象疾患は急性単純性膀胱炎、慢性複雑性膀胱炎、急性腎盂腎炎および慢性複雑性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎はさらにCRP陰性群、CRP陽性群、急性増悪群に分けた。ベーリング社製バルチゲンを使用し、single radial immunodiffusion method により各検体ごとに Prealbumin(Pre)、Ceruloplasmin(Cp)、 $\alpha_2$ HS-Glycoprotein( $\alpha_2$ HS)、Transferrin(TF)、 $\beta_1$ A-Globulin(C3)、 $\beta_2$ -Glycoprotein I( $\beta_2$ I)、C3-Activator(C3-A)、IgM、IgG、CRPの濃度を測定するとともに、検尿、尿中細菌培養、血沈測定を施行した。

<成績> 各尿路感染症群における血漿蛋白質の測定値を健康正常者と比較した。膀胱炎群ではPreとCpの増減が明らかであったが、急性群と慢性群の間では各血漿蛋白レベルに明らかな違いは認められなかった。慢性腎盂腎炎のCRP陰性群とCRP陽性群の両群で増減傾向を示したのはCp、C3、C3-Aで、CRP陽性群ではさらにPre、 $\alpha_2$ HS、TFの減少がみられた。慢性腎盂腎炎の急性増悪群と急性腎盂腎炎群で共に増減したのはPre、Cp、 $\alpha_2$ HS、C3、C3-A、IgMであり、 $\beta_2$ Iは慢性の増悪群だけ有意の増加を示し、この2群の鑑別に有用であることが示唆された。

次に急性腎盂腎炎例を対象に、発熱日を起点として各血漿蛋白の経時的推移を検討した。

各血漿蛋白が正常化するまでの日数は、CRPの陰性

化が最も早く発熱後1～2週以内であった。次いで Pre, C3, C3-A が2～3週目に、さらに Cp,  $\alpha_2$ HS が3～4週目に正常化した。

臨床所見や尿所見の正常化が遅れたり、再発の認められた慢性腎盂腎炎の急性増悪群における血漿蛋白の推移を急性腎盂腎炎群のそれと比較した。急性群にくらべ慢性群では、C3, C3-A の正常化が約1週間遅れ、Cp,  $\beta_2$ I, CRP は3～4週目も高値を示した。

急性腎盂腎炎および慢性腎盂腎炎の急性増悪の代表例で、血漿蛋白の推移を検討した。急性例では発熱後2週以内に Pre, Cp,  $\alpha_2$ HS, C3, C3-A, CRP, 血沈が正常化した。慢性群では  $\alpha_2$ HS, C3-A の正常化が急性例より約1週間遅れ、Cp, C3 は3週目も高値を示した。

＜まとめ＞ 今回測定した血漿蛋白質のうち Pre, Cp,  $\alpha_2$ HS, C3, C-3A, IgM, CRP は尿路感染症の診断上有用であり、Pre, Cp,  $\alpha_2$ HS, C3, C3-A は CRP や血沈とともに腎盂腎炎の化学療法中止時期決定の parameter となること示唆された。またこれら血漿蛋白の正常化の動態から、慢性腎盂腎炎の急性増悪期の化学療法は急性腎盂腎炎のそれよりも長期間を要するであろうと考えられた。

## 166. 慢性腎盂腎炎における Antibody-coated bacteria(ACB)と bacterial mobility について

湯 浅 正 明

徳島大学泌尿器科

腎瘻を有する慢性腎盂腎炎患者の尿を用いて、尿中分離菌と尿中免疫グロブリンとを反応させ、ACB を再現 (reproduced ACB) し、これにおける菌の運動性について検討した。

### ＜方法＞

尿中分離菌のうち鞭毛にて運動性を有するグラム陰性桿菌と、汎過減菌濃縮尿を 37°C. 2 時間反応させ、位相差顕微鏡にて細菌凝集を観察した。また、半流動培地に接種し運動性抑制を判定し、同時に ACB の検索を行ってその相関性を検討した。

### ＜結果＞

全例 34 株のうち reproduced ACB 陽性 18 例全例に細菌凝集陽性で、運動性抑制がみられた。reproduced ACB 陰性 16 例中 5 例にも、細菌凝集と運動性抑制がみとめられた。細菌凝集のみられなかった 5 例では、半流動培地においても運動性の抑制はみられなかった。

運動性の抑制は、細菌凝集による結果と考えられた。

菌種別にみると、*P. aeruginosa* や *Prot. vulgaris* では、reproduced ACB 陽性率が高く運動性抑制も高頻度に見られたが、一方、*Serratia* などでは、reproduced ACB 陰性の場合が多く、運動性の抑制も多くは認められなかった。

### ＜考 按＞

reproduced ACB における運動性抑制を、細菌凝集と半流動培地にて判定した。reproduced ACB では、同時に運動性抑制も起っている可能性が高いと考えられた。腎盂腎炎において、運動性抑制抗体が感染防禦として働くとの報告もあり、ACB とは尿路感染症における体液免疫による感染防禦を反映した 1 現象と考えられる。

荒 木 徹 (座長)

### ＜165＞

座長(岡大泌)慢性腎盂腎炎ではこれら蛋白が正常化するまで加療が必要とお考えになるか。

後藤俊弘(鹿大泌)症例によって異なる。

### ＜166＞

谷野輝雄(京都薬大)走査電顕で観察されることをお奨めしたい。

上田 泰(慈恵医大)慢性腎盂腎炎の進展には必ずしも細菌の存在を必要としない。細菌の存在とその運動性が本症の進展とどのように関連するか、についても検討されたい。

## 167. マウスの実験的 *Proteus mirabilis* 尿路感染症

モデルの設定と本モデルにおける Cefotiam(CTM) および Cefazolin (CEZ) の治療効果

岩日朋幸・近藤正熙・土屋皖司

武田薬品, 医薬研究所

目的: *Proteus mirabilis* によるマウスの実験的尿路感染症モデルを作製し、本モデルにおける Cefotiam (CTM) および Cefazolin (CEZ) の治療効果の比較検討を試みた。

方法: 感染: CF#1/b (武田) マウス (雌, 5 週齢, 体重 19~23g) の膀胱内に、Sodium pentobarbital 麻酔下、*P. mirabilis* IFO 3849 の  $5\sim 8 \times 10^2$  CFU/mouse を経尿道的に注入し、外尿道口を 6 時間閉塞した。治療効果の判定: 感染 3 日および 20 日後、尿中菌数が  $10^6$  CFU/ml 以上であり、かつ体重が 16.5g 以上であるマウスに、CTM および CEZ の 12.5~800mg/kg を 1 日朝夕 2 回 5 日間皮下注射した。尿中菌数の消失の度合を経日的に調べるとともに、投薬終了翌日の膀胱壁および

腎の菌数を測定した。

結果：感染の進展および経過：感染マウスの尿中および膀胱壁内菌数は、感染6時間後には  $10^4 \sim 10^6$  CFU/ml および  $10^2 \sim 10^5$  CFU/bladder であったが、1日後には  $10^6 \sim 10^7$  CFU/ml および  $10^4 \sim 10^7$  CFU/bladder となり、膀胱壁は白濁肥厚した。6日後まではほぼ同程度の菌数が検出された。その後徐々に減少したが、10週後においてもほぼ全例から  $10^4 \sim 10^6$  CFU/ml および  $10^2 \sim 10^4$  CFU/bladder の菌数が検出された。腎の菌数は2日後までは個体差が大きく、また同一個体の左腎と右腎で著しく異なっていた。しかし3日後にはほぼ全例の両腎から  $10^2 \sim 10^7$  CFU/kidney の菌数が検出されるようになり、約半数例の左右いずれか一方の腎表面に微小な白斑や膿瘍が認められた。6日後にもほぼ同程度の菌数が検出され、その後徐々に減少したが、3～4週後にも全例の両腎から  $10^1 \sim 10^7$  CFU/kidney の菌数が検出された。さらに6～10週後にも過半数例の両腎から感染菌が検出され、約1/3例において左右いずれか一方の腎の萎縮および他方の肥大が観察された。

CTMおよびCEZの治療効果：感染3日後から投薬した場合、投薬群では両剤とも投与量が増加するにつれ、菌陽性例および菌数の減少がみられた。尿中および膀胱壁内においては、CTM 25～50mg/kg 以上およびCEZ 400mg/kg 以上で、腎においてはCTM 50～100mg/kg 以上およびCEZ 200～400mg/kg 以上で著明な治療効果が認められた。感染20日後から治療した場合にも、膀胱では感染3日後から治療した場合とほぼ同程度の効果が認められた。腎では個体間の病態の程度の差が大きく、必ずしも明確な用量-反応関係がみられなかったが、CTMはCEZよりも良好な効果を示す傾向がみられた。

考察：本感染モデルは、多くの臨床例でみられると同様に上行性感染であり、発症率も高かつ比較的慢性経過をたどる。また実験の再現性も高い。それゆえ、尿路感染症の化学療法への実験的アプローチを試みるための、1つの有用なモデルになると思われる。本モデルにおいてCTMはCEZよりも4～8倍優れた治療効果を示した。これは、主として両剤の抗菌活性の違いによるものと思われる。

## 168. *Pseudomonas* 属菌による家兎実験的腎盂腎炎の成立について（第3報）

小島道夫・大井好忠

川島尚志・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科

前回の本学会において最近注目されている Opportunistic pathogen であるブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌のうち、*Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia* による家兎実験的腎盂腎炎の成立について報告した。その概要は尿管狭窄だけの状態で上行性接種を行なった場合には、腎盂炎と乳頭部に限局する細胞浸潤が認められるにすぎず、cyclophosphamide 2mg, 5mg, 1週間筋注群, 50mg, 100mg, 1回静注群でも腎盂腎炎の成立は均等でなく、成立した腎盂腎炎も髄質に限局し、その変化は病理組織学的に極めて軽微であるという成績であった。

今回家兎に cyclophosphamide, Predonisolone 各100mgを3, 5日間静注した場合には注射翌日に末梢リンパ球, 白血球は著しく減少したので、両薬剤前投与終了24時間後に菌株を接種し、1週間後屠殺し、腎・腎盂尿中生菌数および病理組織学的所見を検討した。3, 5日間投与48時間後には白血球数の再増加がみられたので、さらに各100mgを1回追加投与した群にも成績の検討を行なった。

両薬剤前投与後 *P. cepacia* TMS 393 株, 接種群では、腎・腎盂尿中の生菌が増加し、病理組織学的所見の増強は著明ではなかったが、腎皮質に限局性ながら軽度の細胞浸潤を認めるに至った。同様の前処置後 *P. maltophilia* TMS 227 株を接種した群でも病理組織学的に感染の増強は著明でなかったが *cepacia* 同様皮質にも限局性の細胞浸潤がみられた。1回追加投与を行なった群では *cepacia* で生菌数の増加傾向がみられ、1羽には限局性ながら小膿瘍もみられ、細胞浸潤も著明であり、腎盂腎炎の成立は明確であった。しかし *maltophilia* では免疫抑制剤投与増加につれ、腎・腎盂尿中生菌数の増加傾向はみられたが、5日間投与後1回追加投与群の1羽に感染の増強が認められた以外、とくに追加投与による腎盂腎炎成立の増強はみられなかった。

免疫抑制剤投与だけの全身性の宿主条件不良化だけでは腎盂腎炎の成立は今ひとつ顕著なものとはいえないので尿路の局所条件を不良化する目的で菌株接種後尿管の完全結紮を行なった。*cepacia* 接種, 5日間投与群で3羽中2羽に感染の増強が認められ、とくに1羽では髄質に

小膿瘍もみられ、かなり典型的腎盂腎炎が成立した。*maltophilia* でも *cepacia* とほぼ同様の傾向がみられ、3羽中2羽に白血球円柱をみだす尿管周囲性に強い細胞浸潤がみられ典型的な腎盂腎炎の成立が認められた。opportunistic infection の病原菌と考えられる、*P. maltophilia*, *P. cepacia* による家兎実験的腎盂腎炎は宿主の全身性の免疫抑制という条件設定とともに、尿路局所の感染防禦機能を破たんさせる操作を行なうことによって成立するという印象を得た。

### 169. *Proteus mirabilis* による腎盂腎炎と腎結石形成に関する実験的研究

折戸松男・菅田敏明  
大川光央・黒田恭一  
金沢大学泌尿器科

(目的) *Proteus mirabilis* による腎盂腎炎実験モデルをラットを用いて作製し、腎盂腎炎および腎結石発生などについて検討した。

(方法) 実験動物として体重 200g 前後の Wistar 系雌性ラットを使用した。方法は、1) 腎盂腎炎発生を確実にする前処置として、菌接種 24 時間前に酢酸を経尿道的に膀胱内に注入し、あらかじめ化学的膀胱炎を作製した。すなわち、各種濃度の酢酸 0.5 ml を注入し約 30 分間保持、ついで自然排尿させ、24 時間後に腎、尿管、膀胱を摘出し組織学的検討を行った。2) 0.75%, 1% 酢酸処置ラット、および正常ラットを用い、造影剤 0.5 ml を膀胱内に注入し、膀胱尿管逆流現象について検討した。3) 0.75%, 1% 酢酸処置ラットを用いて処置 24 時間後に、*Proteus mirabilis*  $10^6$  cells/ml の菌液 0.5 ml を経尿道的に膀胱内へ接種した。*Proteus mirabilis* は両側腎結石を伴う腎盂腎炎患者尿中から分離されたものを使用した。菌接種後の生存率、腎盂腎炎発生率、腎内細菌数、および結石発生率について、8 週間まで観察し検討した。

<結果> 1) 酢酸処置後の組織所見：0.5% 処置のラット膀胱には、移行上皮の脱落が軽度認められただけであるが、0.75% 処置では、移行上皮の脱落や粘膜下層での炎症所見が認められた。1% 処置では、一部に筋層にまで炎症が波及し、さらに酢酸濃度が高くなるほど筋層における炎症は高度となった。以上から、確実に化学的膀胱炎を作製するには、0.75% 以上の濃度が必要と考えられた。2) 膀胱尿管逆流現象：0.75% 処置ラットでは、80% (30 匹中 24 匹)、1% 処置ラットでは、100% (20 匹中 20 匹)、正常ラットでは、20% (30 匹中 6 匹)

の膀胱尿管逆流現象が認められ、酢酸処置群での発生頻度が高かった。3) 酢酸処置+菌接種ラットの生存率、腎盂腎炎発生率、腎内細菌数、腎結石発生率：0.75% 処置群では、1 週間、4 週間、8 週間生存率はそれぞれ 81.7%, 68.3%, 66.7% であり、1% 処置群ではそれぞれ 50%, 36.7%, 23.3% であった。組織学的所見から腎盂腎炎発生率は、0.75% 処置群では 90%、1% 処置群では 100% であった。腎盂腎炎の程度も 1% 処置群がより高度であった。0.75% 処置群の腎組織中からは、95% (20 腎中 19 腎) に  $10^2$  以上の *P. mirabilis* が分離された。結石発生率は、0.75% 処置群より 1% 処置群が、また 4 週間後より 8 週間後において高くなる傾向が認められた。

<考案> 我々の今回の方法は、酢酸処置により膀胱の感染防禦機構が破壊され、また膀胱尿管逆流現象の頻度が高くなることにより逆行性腎盂腎炎の発生が高率になると考えられた。本法は煩雑な手術操作を必要としない利点を有している。

### 170. 実験的急性腎盂腎炎病態動物によるアミノ配糖体抗生物質の薬動学的検討

渡辺忠洋・宮内慶之輔・数野勇造  
小宮 泉・梅村甲子郎  
明治製菓中央研究所

目的：急性腎盂腎炎病態動物を用い、アミノ配糖体抗生物質の 1 つである硫酸ジベカシン (DKB) の薬動学的解析を試みた。

方法：白色家兎 (♂, 体重 3.0~3.5 kg) の左右の尿管にカニューレを施し、右側腎にカニューレを経由し大腸菌 (*E. coli* 0-124 DKB の MIC: 6.25  $\mu$ g/ml) を  $10^5$  cells 注入し、上行性の腎盂腎炎を作成した。それらの家兎に DKB 1 mg/kg を耳静脈から、1 shot で投与し、経時的に血清濃度、各腎からの尿中排泄量および 24 時間後の腎残留を測定した。また同時に尿中菌数も測定した。

結果 1: 右側腎を感染させた家兎の右腎と左腎からの各々の DKB の 24 時間の総排泄率の比は、約 0.7~0.8 であり、健康家兎のそれは約 1.0 であった。

2: 右腎感染家兎における 24 時間後の右腎と左腎の残留の比は約 0.7~0.8 (1 例だけ 0.88) であり、健康家兎の場合は約 0.95~1.15 であった。

3: 右腎を感染させた家兎の DKB の Body clearance, Renal clearance は健康家兎のそれらより小さく、血清中の Half-life は短かった。

4: 尿中の菌数は、薬剤投与後、まもなく減少したが、4~6時間後には再び増加し、24時間後の腎内にも菌が生存していた。

考案 1: 成績 1, 2 から各家兎の 24 時間の DKB の右腎、左腎からの総排泄量の比と、24時間後の右腎、左腎の腎残留の比とは、非常に相関のあることが示された。これにより、アミノ配糖体抗生剤の腎残留は、その腎を通過した量に比例することがわかった。すなわち、感染がおこった腎は機能が低下し、その腎を通過するアミノ配糖体抗生剤量が減少するので、腎残留が少なくなることがわかった。

2: 成績 3 から、腎に感染が起った場合、アミノ配糖体抗生剤の排泄が遅れ、血中濃度も長く維持されることから、薬剤投与間隔に注意する必要があると思われる。

3: 今回行った実験では、尿中に再排菌が認められたが、さらに菌を完全に消失させる方法を検討していきたい。

## 171. *S. epidermidis* の臨床的観察と Biotype の検討

嶋津良一・加藤直樹

河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

宮村隆三

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

尿路において、非病原性の常在菌とされていた *S. epidermidis* が、女性の急性単純性膀胱炎の原因菌と考えざるを得ない症例に遭遇することがしばしば認められる。今回は、埼玉中央病院泌尿器科の急性膀胱炎の年次推移と、Coagulase negative *Staphylococcus* の Biotype と分離起源との関係を中心にして報告する。

1971 年から 76 年における急性膀胱炎で、UTI 薬効基準に適合した 1,432 例について検討した。分離頻度別検討では、*E. coli* が平均 84% と圧倒的に多く、次いで、*S. epidermidis* の 5.9% であった。これを 71 年から 73 年までと 74 年から 76 年までの 3 年間に分けて検討すると、前半では平均 2.4% と低い分離率の *S. epidermidis* は、後半には 10.4% と高い分離率を認めた。同様の検討を岐阜大学泌尿器科にて行った結果でも、73 年までは 5% 内外の分離率が 75 年以降 11.7% と増加傾向を認めた。好発年齢の検討では、26~35 歳台に多い傾向を認め、他菌種よりも高い頻度を認めた。Disk 感受性では、5~8% の耐性株を認めたが、種々の抗生剤に対しては高い感受性を示した。

Coagulase negative *Staphylococcus* の分類学的論争は、現在、糖分解の有無による *Staphylococcus* 群と *Micrococcus* 群の分類方法では確定されつつあるが、それぞれの Species, または Biotype については、BAIRD-PARKER と KLOOS and SCHLEITER の 2 派に分かれている。

われわれは、急性症、慢性症および、尿道由来の Coagulase negative *Staphylococcus* について、BAIRD-PARKER の分類によれば、急性症では圧倒的に *S. epidermidis* 群が多く、その内でも S II 型が、高頻度に認められた。慢性症では、*S. epidermidis* は 54% を認めたが、*Micrococcus* も 19% を認めた。尿道由来株は、急性症と同様に *S. epidermidis* 群が多い傾向で、S II 型の頻度も高い結果であった。以上の株について、OF test で *Staphylococcus* type と同定されたものについて、APISTAFF を用いて再分類を試みた。その結果、急性症 35 株のうち、*T. saprophyticus* が 46%、*S. epidermidis* が 37% を示した。尿道由来株 21 株中、*S. epidermidis* が 52%、*S. saprophyticus* が 24% を占めた。慢性症では、*S. epidermidis* が圧倒的に多く、*S. saprophyticus* はわずかに 1 株であった。

最後に、Coagulase negative *Staphylococcus* について、Novobiocin に対する抗菌力を測定した。その結果、急性症では 25 $\mu$ g/ml に MIC のピークを認め、尿道由来株では 0.2 $\mu$ g/ml 以下にピークを示した。急性症と尿道由来株で多く認められた、*S. epidermidis* と *S. saprophyticus* についてその抗菌力を検討すると *S. epidermidis* は 0.2 $\mu$ g/ml 以下にピークを認めたが、25 $\mu$ g/ml にも若干のピークを示した。*S. saprophyticus* は 25 $\mu$ g/ml のピークをなし、急性症由来株が大部分であった。

以上の結果から、急性症に関しては Biotype Distribution の観点からも、尿道常在菌から、感染原因菌への変化が宿主側の何んらの条件変化により発展する可能性を示唆したものと思われる。

## 172. 外来症例における尿中検出大腸菌の薬剤感受性について

三橋慎一<sup>1)</sup>・日景高志<sup>1)</sup>・熊谷章<sup>1)</sup>

工藤信子<sup>2)</sup>

東京厚生年金病院泌尿器科<sup>1)</sup>、中央検査室<sup>2)</sup>

最近数年間の当科外来尿路感染症例の尿中検出大腸菌の薬剤感受性について検討した。1970, 72, 74, 75, 77 年の外来例について調査し、これを 1969 年を起点とした新来、再来例に分けた。再来例については同一症例の反覆検査が、その都度加算されたことになる。検出大腸

菌は、3濃度ディスクにより感受性を検査し、(卅)と(廿)を感受性群、(十)と(一)を耐性群とした。検討ディスクは、CER, CEZ, ABPC, CBPC, SBPC, SM, KM, DKB, GM, TC, CP, NA, CLとしたが、症例により、また年度により、その一部を欠くものがあった。この期間、第1次選択薬剤は外来で ABPC, 入院が CET であった。

CER, CEZ, ABPC, CBPC, および SBPC は共に新来例では90%以上の感受性を示し、とくに年次別差異はなかったが、再来例では60~70%の感受性で、Cephalosporin系は逐年上昇傾向、PC系はむしろ下降気味であった。Aminoglycoside系はSMを除いては新来例は100%近い感受性、再来例でもDKB, GMが85~99%, KMが72~90%の感受性であるのに比し、SMでは新来で56~88%, 再来で20~57%と低率ながらも逐年上昇していた。TCは新来例で65%前後を続け、再来例では19~35%と年毎に上昇はしているが著しく低率であり、調査期間中全く用いられていないCPは新来で70%前後、再来で21~47%と上昇、NAは新来例が85~99%と高率、再来で54~80%の間を上下、CLは新来で80~99%, 再来で70~99%で、概して90%以上であった。

次に6割以上について感受性を検査したうち30%以上に耐性を示したのは、再来例では16~43%と年毎に上昇、新来では20~10%の間を上下した。このうち最近の抗生剤被投与について20%は不明、55%は被投与なしと見られ、25%は被投与の可能性ありと見られた。

次に調査期間中、年により差があるものの比較的一定して検査された7~9剤のすべてについて検討されたものの耐性頻度を調べた。新来では検討薬剤ディスクの半数以上で耐性を示したのは例外的であったが、再来例では25~48%であった。この特定の薬剤についての耐性は、新来、再来ともTC>CPが多く、以下外来でNA>ABPC>CBPC, 再来でABPC≒CBPC>CER≒NAであった。特定薬剤検討例で2剤以上耐性菌の2剤の組合せについては新来例でTCとCPの組合せが圧倒的に多く、再来例でもTCとCPであるが、以下これに迫ってABPCとCBPC, PCとCBPC, TCとABPC, TCとNA, TCとCER, ABPCとCER, CBPCとCERが続いた。

## 173. 大腸菌による尿路感染症

齋藤 功

東京共済病院泌尿器科

加藤俊子・高橋千栄子・横沢光博

同 微生物検査室

1971年から1978年までの8年間、急性単純性尿路感染症から分離した菌の年次変遷、化学療法剤に対するディスク感受性につき検討、さらに、この疾患の起炎菌として最も分離頻度の高い、大腸菌の性状を明らかにする目的で、1976年から1978年までの分離株の一部と慢性症から分離した計272株の溶血性、血清型別を行い化学療法剤に対するMICを検討した。

### 結果

1. 分離菌の年次変遷は急性尿路感染症の特長として、各年を通じ大腸菌が80%弱を占め、次いでブドウ球菌、變形菌であった。
2. この大腸菌のディスク感受性をみると、(廿)~(卅)の感受性菌はセファロsporin系, GM, KM, CL, NAがいずれも95~100%感受性で、CBPC, ABPCは毎年感受性の減退をみており、ここ2年75%前後である。CP, TCは最も感受性が低いが、ここ数年その使用頻度の減少のためか、感受性は上昇傾向にある。
3. 溶血性については、急性膀胱炎159株中、非溶血株98, 溶血株61で非溶血株が多く、慢性膀胱炎、腎盂腎炎では両者に有意差はなかった。
4. O抗原分析では各疾患ともにO4の分離が最も高く、次いでO6, O75であり、全体としてもO4, 60株(26.4%), O641株(18%), O75, 31株(13.7%), O1, 15株O2, 5株を加えると5種類の抗原型で計152株(55.9%), Rough型を除くと67%型別可能であった。なお病原大腸菌に含まれるグループは1株もなかった。
5. 溶血性とMICとの関係は一部の薬剤で溶血株、非溶血株との間で有意差を認めたが、MIC中央値では0.5管差以内でありMICとしては有意の差と考えなくてよいであろう。
6. 血清型とMICの関係ではO1, O2, O4, O6, O75のいわゆる prevalent strain と non-prevalent strain との間で、一部の薬剤で prevalent str. に感受性をみたが、そのMICのひらきはTCで1管差、CGZ, GMで0.5管差以内であり、MICに関して差はないとみる。
7. 病型別ではこれまでの報告でみられるような慢性株に感受性が悪く、両群間の差の最もひらいていたのはTCであった。

8. 各薬剤の MIC が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上を占める耐性株の出現頻度を、溶血性、血清型別、病型別にみると、溶血株、非溶血株との間では CGX, TC, CP がいずれも溶血株で高く他の薬剤では有意の差はなかった。血清型別ではいずれの薬剤も prevalent str. と non-prevalent str. との間で有意差はみられなかった。

また、病型別ではセファロスポリン系では両群間に有意差なく、PC 系 3 剤, CP, TC いずれも慢性株に耐性株の出現頻度が高かった。

(171~173)

野田 進士 (座長)

演題 171 石神 (神戸大) から *S. epidermidis* の病原性としての単独感染、混合感染について質疑あり、演者は、急性単純性膀胱炎では全て単独で、慢性複雑性膀胱炎では 40~50% の混合感染率であったとした。

大井 (鹿大) は、*S. epidermidis* の Biotype を分類するにあたっては phosphatase 産生能測定がポイントになるが、平板法、試験法とも、培養時間、温度によって陽性率が異なり、信頼性に乏しい。Biotype と臨床的な事項に関連がみられたか質疑あり、演者は O-F test を重規し、Biotype よりも SCHLEIFER の方法が *S. epidermidis* の分類のためには良いとした。

常在菌としての *S. epidermidis* の病原性と、その生物学的性状については、さらに追求さるべきであろう。

演題 173 渡辺 (万有) から、*E. coli* O 抗原型別で、O4 が何故に多く尿路系で病原性を有するのかと質問があった。これは演者も述べたように未だ解決されていない問題であり、今後の研究課題であろう。

## 174. 女子再発性尿路感染症の再発予防に関する臨床的研究 2

ST 合剤の少量、就寝前 1 回内服法の検討

藤井元広・中野博

林 睦雄・仁平寛巳

広島大泌尿器科

目的：再発をくり返す女子の尿路感染症に膀胱内に尿が最も長時間とどまる夜間睡眠中における尿中細菌の増殖を抑制して、逆行性尿路感染症の予防を行なう目的で、ST 合剤の少量就寝前 1 回内服による長期投与の臨床的検討を行なった。

対象および研究方法：頻回(少なくとも年 2 回以上)の再発をくり返す女子の尿路感染症 53 例を対象とした。その内訳は、非複雑性尿路感染症 40 例(うち腎盂腎炎 11 例、膀胱炎 29 例)および複雑性尿路感染症 13 例(全例に VUR が認められる腎盂腎炎)である。抗菌剤の通常

量投与による化学療法を行ない、細菌尿の消失を認めた症例に、ST 合剤を就寝前、排尿後 1 回 1 錠 (CMX 400 mg, TMP 80 mg 含有) を投与し、小児例には 1/2 錠とした。再発は原則として尿の細菌学的検査で  $10^4$  コ/ml 以上認めたもので、細菌尿の screening にグルコースオキシダーゼ試験紙を使用した。36 症例に対し外尿道口部の swab culture を施行し、常在細菌叢の消長とその感受性を検討した。本剤投与 4 週目の早期尿の尿中薬剤濃度をガスクロマトグラフィー法にて測定した。投与前、投与 2 週目、4 週目、およびその後は 1 カ月毎に末梢血、肝機能、腎機能の検査を行なった。

成績および考按：3 カ月以上観察できた症例は、非複雑性 36 例、複雑性 11 例であり、全体の 88.7% を占めた。延観察月数は非複雑性 186.2 カ月 (平均 4.66 カ月)、複雑性 71.8 カ月 (平均 5.53 カ月) で、平均再発回数はそれぞれ 0.45 回/年、0.33 回/年であった。再発率は非複雑性 17.9%、複雑性 16.7% で両者間には有意の差は認められなかった。しかし、同一対象における ST 合剤投与前の過去 1 年間の尿路感染症の罹患回数を問診により調査したが、その平均罹患回数は非複雑 4.68 回/年、複雑性 3.85 回/年であり、ST 合剤投与により著明に減少した。

ST 合剤投与前の外尿道口周囲の swab culture から 41 株を分離した。分離菌別には、*E. coli* 23 株 (63.8%) が最も多く、ついで *Staphylococcus* 8 株の順であった。ST 合剤に対する MIC は 41 株中 34 株 (82.9%) が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布した。投与中には 3 例が陰性となったが、37 株を分離した。分離菌別には *Streptococcus faecalis* 13 株 (36.1%)、*E. coli* 12 株 (33.3%) と *Streptococcus faecalis* の増加が目立った。37 株中 14 株 (37.8%) が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC で 1~2 段階 MIC が高くなった。

12 名の患者の早朝尿中濃度は、SMX 平均 76.7  $\mu\text{g/ml}$ 、TMP 平均 35.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。健康成人 10 名に対して同一方法による早朝尿中濃度は SMX 67.5  $\mu\text{g/ml}$ 、TMP 36.2  $\mu\text{g/ml}$  とほぼ同一濃度であったが、同一健康人に AM 8:00 に本剤 1 錠投与し、投与 10~12 時間の尿中濃度は、SMX 33.4  $\mu\text{g/ml}$ 、TMP 16.3  $\mu\text{g/ml}$  と早期尿中濃度の約 1/2 であった。

副作用は 53 例中 5 例 (9.43%) に認めた。嘔気 1 例、手足のシビレ感 1 例、血清 AI-P 値上昇 1 例、血小板減少 2 例であった。

結語：ST 合剤 1 回 1 錠就寝時投与により再発性尿路感染症の長期管理が可能であったが、副作用については十分な観察が必要である。

## 175. Sulfamethoxazole-Trimethoprim

内服後尿の抗菌力と予防内服への応用

小林章男・菅野治重・菊池典雄  
千葉大検査部岩間汪美・島崎 淳  
千葉大泌尿科

尿路感染症では再感染はしばしば経験され、この防止によって腎疾患への発展阻止が期待される。この予防には Sulfamethoxazole-Trimethoprim (ST) や Nitrofurantoin (FT) の連日内服の有効なことも報告されている。われわれはこれら薬剤内服後の尿中抗菌力から、この投与量、投与間隔を知ろうとした。また ST 予防内服について臨床的検討を行った。

方法：4人の健康青年男子に ST または FT を内服させ、その直前および一定時間後に採尿し、ミリポアで滅菌した。これに大腸菌 NIHJ 株を少量 ( $10 \sim 10^2$ /ml) および多量 ( $10^5 \sim 10^7$ /ml) 加え培養し、一定時間後尿中菌数から尿の抗菌力を調べた。

結果：薬剤内服前尿では接種菌量の多少にかかわらず  $10^9$ /ml に至る十分な菌の発育がみられ、各実験群でこれを対照とした。ST 2錠, 1錠 (S 400mg+T 80mg) 1/2錠および FT 100mg をそれぞれ4個人に内服させ、0~8, 24~32, 48~56 各時間に採尿し等量混合し、大腸菌を加え8時間培養後菌数を調べた。各実験の間隔は2週間とした。ST 2錠, 1錠内服 48~56 時間尿では少量および多量菌接種でも十分な菌発育阻止力がみられた。しかし ST 1/2錠内服後 48~56 時間尿では多量菌接種で菌阻止力がみられなかった。NF 内服 0~8 時間尿では著明な抗菌力がみられたが、24~32 時間尿では全く抗菌力がみられなかった。

4個人に ST 1/2錠内服させ24時間尿では各人尿には著しい抗菌力がみられたが、48時間尿では4名中1名の尿で、多量菌接種で抗菌力がみられず、72時間尿では4名中2名の尿に抗菌力なく、96時間尿ではすべて抗菌力がみられなかった。ST 1/4錠内服では24時間尿では4名とも多量菌接種でも十分な抗菌力がみられたが、48時間尿では4名中1名で少量菌種でも抗菌力がみられなかった。

NIHJ 株より ST に耐性な株の感染を想定して、ST 内服後尿を希釈しこれに少量、多量 NIHJ 株を接種し、何倍の希釈まで菌発育がみられぬかを測定した。1/2錠 1日1回2カ月、1/4錠 1日1回26日、1/4錠 1日1回 2日各連続内服の24時間後尿で、前述の抗菌力をみる

と、いずれも16倍から64倍希釈尿まで静菌力がみられた。

臨床効果では、膀胱炎では月1回以上、腎盂腎炎では年3回以上再発を繰り返した11症例に ST を1錠を1例、1/2錠を10例に各就寝時連日1~27カ月投与し、投与中止後0~26カ月間無治療で再発を観察した。11症例中膀胱炎は5名、腎盂腎炎は6名で、X線診断は腎盂腎炎1名、VUR 2名、腎結石1名、腎下垂1名が証明されている。これら治療群のうち1名だけに大腸菌による再発がみられた以外、他は再発が観察されなかった。

結論と考察：成人尿路感染再発例に ST 1/2錠予防内服で満足すべき予防効果がみられた。試験管内成績では ST 1/4錠1回内服でも24時間後尿に十分な抗菌力が認められた。

## 176. 尿中における化学療法剤の抗菌力と尿路感染症治療上の意義

加藤直樹・鄭 宏基・嶋津良一・土井達朗  
坂 義人・清水保夫・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

我々は、尿中に排泄された化学療法剤の臨床的意義を尿中抗菌力を中心に検討を加えているが、今回は cefotaxime と *Pseudomonas* との関係に限って報告する。6名の健康成人男子に cefotaxime (以下 CTX) 1g を1時間の点滴静注で投与し、2時間ごとに尿中薬剤濃度を測定した。各時間の平均濃度は0~2時間で3,084  $\mu\text{g/ml}$ 、以下2~4時間で559、4~6時間で253、6~8時間で60、8~10時間で20、10~12時間で8.4と漸減している。この尿の他の double blind trial で得られた *Pseudomonas* に対する CTX の70% 発育阻止濃度と同じ濃度を示す *P. aeruginosa* 2株に対する抗菌力を検討した。方法は、尿を各人の前尿で2段階希釈し、それに菌を  $10^5$  cells/ml になるよう接種し、静菌のおよび殺菌的効果を調べることにより行なった。その結果、尿中濃度とほぼ同様に時間ごとに力価が減少し、8~10時間目で抗菌力は消失した。尿中抗菌力は、尿中の薬剤と菌の感受性から予測がつくものと思われることから、計算値と実測値との関係を見るとほぼ相関しており、このときの一致率は、 $10^6$  における MIC では51%であった。全般的には実測値のほうが1~2管高く出ており、他の接種菌量による MIC が変動しにくい菌種と薬剤の場合でも同様な傾向であった。*P. aeruginosa* に関して寒天平板法による MIC と尿を用いた tube dilution による MIC の比較を行なうと、尿のほうの MIC

が低く出ており、このような菌種と薬剤においては尿のほうが薬剤効果が高く出る傾向がうかがえる。これらのことから尿中抗菌力は、計算値より1~2管高目にするによりほぼ予測可能なものと思われた。

次に臨床症例2例を用いて、尿中薬剤濃度と菌の消長、および尿中抗菌力を検討した。症例はともに慢性複雑性膀胱炎で、採尿方法は症例1で2時間毎の採尿で、症例2では2時間目の都度尿で行なった。2症例とも *P. aeruginosa* が検出され、菌数は時間を追う毎に減少がみられたが、10時間目または12時間目に再増殖がみられた。尿中薬剤濃度は healthy volunteer と同様であった。検出菌の MIC からすると各時間とも充分菌の増殖を抑制する濃度であった。尿中抗菌力は2症例とも12時間目まで、2倍ないし4倍の抗菌力を示した。なおこの2症例とも5日目の判定では菌の消失をみている。

今回、臨床症例は2例と少なく、無効例について検討しえなかったため、さらに症例を増して、尿中薬剤が臨床効果にどのように反映されるのか検討を進めていきたい。

#### 177. 前立腺肥大症における経尿道的切除術前後の細菌尿の検討

角田和之・合谷信行・宮崎良春  
山口秋人・南星和成・原孝彦  
原三信

三信会原病院泌尿器科

熊沢浄一  
九大泌尿器科

最近の尿路感染症の様相の一端を知るため患者側の back ground をなるべく一定にした状態において細菌尿の推移を検討した。対象は昭和52年8月から昭和53年12月までに入院したTUR-Pの適応となる前立腺肥大症患者148例である。化学療法剤の投与は術前Nalidixic acid とし、術後は全例に投与し、CEZ 単独か CEZ + Aminoglycoside 系 (GM あるいは AMK) の併用により感染予防を行った。被検尿の採尿は術前の1回と術後の2回、すなわちカテーテル抜去時 (平均4日) とカテーテル投与後平均7日後の計3回施行した。

成績: 1. 術前のカテーテル留置例は47例であり、そのうち30例 (63.8%) に有意細菌尿をみた。非留置例101例では17.8% に細菌尿をみた。

2. 術前細菌尿が認められた48例 (32.8%) の分離菌の内訳はグラム陰性桿菌87.5%, グラム陽性菌12.5%であった。最も多く検出されたのは *Serratia marcescens* 33.3%, ついで *Proteus rettgeri* 18.4%, *Pseudomonas aeruginosa* 14.3% の順であった。

3. 術後カテーテル投与時 (平均4日) の細菌尿患者の頻度は148例中95例64.2%であった。

検出菌の内訳は *Serratia mar.* 57.9% で最も多く、ついで *Pr. rettgeri* 14.7%, *Ps. aeruginosa* 12.6% の順であり、グラム陰性桿菌は97.9%であった。

4. カテーテル投与後平均7日後の細菌頻度は126例中73例 (57.9%) であった。その内訳は *Serratia mar.* 56.2% で大半を占め、*Pr. rettgeri* 17.8%, *Ps. aeruginosa* 8.2% の順であった。

5. 術後、グラム陰性桿菌はさらに増加し *Serratia mar.* の著増が目立つ。本菌と *Pr. rettgeri*, *Ps. aeruginosa* の3菌種の本症患者間の大半を占めた。

6. 菌交代をみたのは72例中31例 (43.0%) であった。その大部分がグラム陰性桿菌間の交代であった。

7. 分離菌の検出状況は術前細菌尿が認められず、カテーテル投与時、投与後に認められた場合が最も多く31例25%であった。ついで、術前からカテーテル投与後まで3回とも認められた場合で28例22.6%であった。また3回とも陰性の場合が31例あり注目される。

8. *Serratia mar.* と *Pr. rettgerii* について MIC を測定した。CEZ は2菌種の全株とも400 µg 以上であった。GM では術前・術後とも *Serratia mar.* に対し3.13 µg/ml に、*Pr. rettgeri* は12.5~50 µg/ml に peak がみられた。AMK では術前・術後とも *Serratia* に対し50~100 µg/ml, *Pr. rettgeri* に1.56~3.13 µg/ml に peak がみられた。

結語: カテーテル留置, 入院, 手術施行

抗生剤の投与の4つの factor が高令者が圧倒的に多い。入院患者における尿路感染症の特殊性の形成に重要な因子となっていることが考えられ、現在では *Serratia marcescens* がその主役をなしていることが今回の成績からうかがわれた。

#### 178. 腎移植後尿路感染症

中村一賀・新保隆郎・仲山実  
斎藤博・佐藤威  
東海大学腎センター

腎移植後尿路感染症の発現頻度は、KRIEGER 等の報告によれば60%程度で、とくに術後1週間以内に発生する尿路感染症は、腎移植の成績に重大な影響を与えるとして述べている。

我々は、日本泌尿器科学会総会、日本移植学会総会において、腎移植後尿路感染症の発現頻度、および尿路感

染症の発現に影響を与えると推測される因子について報告した。

今回我々は、腎移植後尿路感染症の  $10^5/\text{ml}$  以上の細菌尿における分離菌、その発現頻度、抗生物質感受性について検討を加え、さらに尿路感染症の発現に影響を与えると推測される1つの因子、すなわち bioclean system、とくに pathogen-Free Isolation Unit における尿路感染症について検討を加えたので報告する。

(検索材料)

1971年1月から現在まで23例の生体腎移植を施行した。原疾患はTC-18ではIgA腎症であったが、その他の症例では全て、C.G.N.であった。

検体は早朝時における中間尿で、入院中毎日、連続的に好気性定量培養を施行した。検体総数は918検体であった。

尿路感染症の定義としては、 $10^5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の細菌尿、1視野20個以上の膿尿とした。

(成績ならびに考察)

感染尿と診断したものは918検体中35検体(4%)と少なく、無膿尿性細菌尿は183検体(19.8%)と比較的多く認められた。

$10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の細菌尿における分離菌について検討を加えたが、ここで注目すべきことは、*Enterococcus* が検出菌の26%と比較的多く認められた。

1978年BYRD等は、腎移植後最初の1カ月間に、腎移植症例の約50%に細菌尿が出現し、その分離菌を検討すると、35%は *Streptococcus faecalis* であり、しかも *Streptococcus faecalis* による細菌尿が急性拒絶反応の前後に高頻度に出現していることから、急性拒絶反応との間に何らかの関連性が存在するのではないかと報告している。我々の症例においても、*Enterococcus* が比較的多く分離されており、これがはたして *Streptococcus faecalis* であるかどうか、詳細な細菌学的な検索を行ない、急性拒絶反応との関連性について、検討中である。

次に、分離菌の抗生物質感受性についてであるが、*Enterococcus* はABPC、TCに90%以上の感受性を示した。*Proteus* に関してはCEX、CER、CEZ、ABPCが70%以上の耐性を示した。

pathogen-Free Isolation Unit での尿路感染症は、通常の病株では抗生物質を投与しても尿路感染症をコントロールすることはできなかったが、pathogen-Free Isolation Unit ではほぼ完全に尿路感染症をコントロールすることができた。

## 179. 腎機能障害時における Cefotiam (SCE-963) の血中および排泄動態に関する研究

岡所 明・平野章治・田谷 正

大川光央・黒田恭一

金沢大学泌尿器科

本邦で開発された新しい合成セファロスポリン系抗生剤である Cefotiam (SCE-963) の腎機能障害時における血中および尿中排泄動態について検討した。

対象は、種々の程度の腎機能を有する11例で、腎機能の指標としては24時間内因性クレアチニンクリアランス(以下Ccr)を用いた。腎機能障害の程度により、Group I (Ccr 90 ml/min 以上、3例)、Group II (Ccr 90 ml/min 未満 30 ml/min 以上、4例)、Group III (Ccr 30 ml/min 未満、4例)の3群に分け、群別検討に供した。

本剤を500mg筋注後30分、1、2、4、6時間目に採血し、また0~2、2~4、4~6時間までの採尿を行った。本剤の血中、および尿中濃度の測定は、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層平板カップ法で行った。

血中濃度の薬動学的解析は、JEC-6 Spectrum Computer を用い、各定数の最適値を最大傾斜法により求めるプログラムにて、one-compartment open model に従って行った。

いずれの採血時間においても、Ccr と血中濃度との間には有意の負の相関関係が認められた。最高血中濃度は、Group I では30分後、Group II および III では1時間後に認められ、その時の血中濃度はそれぞれ  $13.5 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{ml}$  (Mean  $\pm$  SE, 以下同じ)、 $19.6 \pm 2.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $30.6 \pm 4.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

いずれの採尿時間においても、Ccr と尿中排泄量との間には有意の相関関係が認められた。6時間までの尿中回収率は Group I では  $44.8 \pm 5.3\%$ 、Group II では  $30.2 \pm 9.7\%$ 、Group III では  $13.5 \pm 5.3\%$  であった。

Ccr と消失速度定数 (Kel) との間には有意の相関関係が認められ、次の回帰直線方程式が得られた。

$$\text{Kel}(\text{hr}^{-1}) = 0.083 + 0.0064 \times \text{Ccr}$$

Ccr と血中濃度半減期 ( $t_{1/2}$ ) との間には双曲線的関係が認められ、Group I ~ III における  $t_{1/2}$  はそれぞれ  $1.00 \pm 0.18$ 、 $1.39 \pm 0.08$ 、 $4.96 \pm 0.54$  時間であった。

Ccr と最高血中濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) との間には有意の負の相関関係が認められた。

Ccr と最高血中濃度到達時間 ( $t_{\text{max}}$ ) との間には有意

の負の相関関係が認められた。

DETTLI のいう無機能腎患者の消失速度定数比  $Q_0$  を計算すると、0.13 であった。

このように、Cefotiam は腎を主な排泄経路とする薬剤であり、血中および尿中排泄動態は腎機能に相関して変化することが認められた。

本剤の血中濃度半減期は、既存のセファロsporin系抗生剤の中では、ほぼ中間に位置すると考えられた。

## 180. 抗菌剤の膀胱壁内移行に関する研究 I

実験的膀胱炎作成家兎における Pivmecillinam (PMPC) 投与時の膀胱壁内 Mecillinam (MPC) 濃度ならびに Serratiapeptidase (TSP) 併用時の影響について

足立望太郎・落司孝一・桜木 勉

齋藤 泰・近藤 厚

長崎大泌尿器

尿路感染症のうちでは膀胱炎が最も多く、その化学療法を行うに際し、尿中濃度だけでなく膀胱組織内濃度が十分に上昇する薬剤の選択が望ましい。私達は PMPC 投与時の膀胱壁内 MPC 濃度について検討し、また TSP 併用時の影響についても検討した。I. PMPC 投与時の血中、膀胱壁内、尿中 MPC 濃度について、1) 実験方法：正常雄家兎を導尿膀胱洗後、外尿道口を結紮し、PMPC 50mg/kg を胃内投与し、30分、1、2、3時間目にそれぞれ血中、膀胱壁内、尿中 MPC 濃度を測定した。薬剤濃度は全て *E. coli* NIHJ を試験菌とする薄層カップ法により測定した。2) 実験成績：血中濃度は1時間目 (1.33  $\mu\text{g/ml}$ )、膀胱壁内濃度は2時間目 (3.3  $\mu\text{g/g}$ ) にそれぞれピークがみられ、尿中総排泄量は、2,190  $\mu\text{g}/3 \text{ hrs}$  であった。II. 正常膀胱ならびに炎症膀胱の MPC 吸収能について、1) 実験方法：A) 正常膀胱群：雄家兎を麻酔下に両側尿管瘻を作成し、導尿膀胱洗後、MPC 1,000  $\mu\text{g/ml}$  溶液 20ml を膀胱内に注入し外尿道口を結紮し、1時間後に血中、膀胱壁内、尿中濃度を測定した。B) 炎症膀胱群：Aと同様に尿管瘻を作成し、導尿後エーテル 10ml を膀胱内に注入し、30分間放置後、膀胱洗排液し MPC 1,000  $\mu\text{g/ml}$  溶液 20ml を膀胱内に注入し外尿道口を結紮し、1時間後に血中、膀胱壁、尿中濃度を測定した。2) 実験成績：正常群では膀胱壁内濃度は 2.4  $\mu\text{g/g}$ 、尿中総排泄量は 7.0  $\mu\text{g}$  であり、血中には検出されなかった。炎症群では膀胱壁内濃度は 40.7  $\mu\text{g/g}$  と高く、尿中総排泄量は 191  $\mu\text{g}$  であり血中濃度は 0.63  $\mu\text{g/ml}$  であった。III. PMPC 単独投与と

TSP 併用時の正常膀胱群ならびに炎症膀胱群との比較、1) 実験方法：A) 正常膀胱、PMPC 単独投与群、B) 正常膀胱、PMPC+TSP 投与群、C) 炎症膀胱、PMPC 単独投与群、D) 炎症膀胱、PMPC+TSP 投与群とし、A, B 群は導尿膀胱後、外尿道口を結紮したのち、PMPC 50mg/kg あるいは PMPC 50mg+TSP 20mg/kg を胃内投与後2時間目に血中、膀胱壁内、尿中濃度を測定した。C, D 群は導尿後膀胱内に生食水 10ml を注入し、さらにエーテル 10ml を注入し、5分後に排液洗浄後外尿道口を結紮し、PMPC 50 mg/kg あるいは PMPC 50 mg+TSP 20 mg/kg を胃内投与後2時間目に血中、膀胱壁内、尿中濃度を測定した。2) 実験成績：膀胱壁内濃度はA群で 4.7  $\mu\text{g/g}$ 、B群で 2.6  $\mu\text{g/g}$ 、C群で 7.5  $\mu\text{g/g}$ 、D群では 18.8  $\mu\text{g/g}$  であった。結語：正常膀胱ならびに炎症膀胱家兎に PMPC を経口投与し、膀胱壁内濃度を測定した結果、MPC 濃度は正常群に比べて炎症群が高かった。また、TSP を併用した場合には、炎症群ではさらに高濃度の膀胱壁内濃度が得られた。

(177~180)

大井 好忠 (座長)

(177) 質問：近藤捷嘉 (高知県立)

Catheter trouble と *Serratia* の消長の関係はどうであるか。urinary bag は何をつかっているか。

答 角田和之 (原三信病院)

open 式を使用している。Catheter trouble は大量出血の時だけであり、細菌の消長とは関係ない。

(178) 質問 近藤 厚 (長大)

患者を無菌室に収容する期間は。

答 中村一賀 (東海大)

約3週間である。

(180) 大越正秋 (東海大)

従来実験的膀胱炎の作製法は各種ある。人のモデルとしてエーテルを使用して膀胱炎をつくると炎症の程度が強すぎるのではないか。

答 足立望太郎 (長大)

その通りである。尿管口の閉塞を防止するために水を予め入れている。今回は吸収をみる目的だけであるので、エーテルを使用して膀胱炎をつくった。

## 181. *Serratia marcescens* 感染症について

臨床的, 実験的検討

重野芳輝・田中 光・小森宗敬・渡辺講一  
仲宗根恵俊・長沢達郎・堀内信宏・岩崎博圓  
泉川欣一・広田正毅・中富昌夫・斎藤 厚  
原 耕平

長崎大学医学部第2内科

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋・林 愛  
那須 勝

長崎大学医学部付属病院検査部

最近7年間の各臨床材料から分離されたセラチアの分離頻度は年々上昇し, 1978年には714株, 全検体数に対し約7.7%であり, とくに尿が過半数を占め, 以下, 喀痰, 膿・浸出液等の順であった。また, 長崎大学新館移転を機会に, 旧病棟と新病棟の院内各所のセラチアおよび緑膿菌の動き, および最近開設の市井新医院の菌の推移を検索したが, 旧病棟に多く検出されたセラチア, 緑膿菌ともに新館移転後18カ月目にはじめて検出された。市井の医院では開院前すでに緑膿菌は多数検出され, セラチアも6カ月目ですでに検出された。とくに手洗い場などの湿潤した場所に多く分布した。最近5年間のグラム陰性桿菌による敗血症82症例, 検出菌90株の頻度をみてもみると, 大腸菌, 緑膿菌, クレブシエラ, エンテロバクターについて第5位であった。セラチアによる菌血症8例は, 年齢20~70才に分布し, 男6, 女2, 基礎疾患として白血病をはじめとした悪性腫瘍例が8例中6例であった。また, ステロイド, 抗癌剤等の免疫抑制剤は5例に使用, 転帰は6例死亡であった。菌分離から死亡までの日数は1度軽快した1例を除き2~8日間であった。侵入門戸が明らかかなものでは, 尿路系3, 胆道系1, 手術創から1例で, 3例にショック, 2例にDICを呈した。菌検出前の使用抗生物質は, 合成ペニシリン, セファロスポリンがほとんどであった。そのうちの典型的な1例を呈示した。死亡前には胸写にて肺炎像を示し, 剖検時の細菌学的検索により, 肺, 心血, 肝, 脾臓瘍部からセラチアを検出し, 肺組織のチオニン染色, セラチア抗血清を用いた蛍光抗体法にて多数の菌を証明した。以上の臨床例をもとにマウスを用いてセラチア感染症発生の背景について実験的検討を行なった。Endoxan 使用にて免疫低下状態とし, セラチアを毎日噴霧してGM, SCE 129, ABPC, CEZ, 生食水を毎日皮下注射し肺内菌数の変動をみた。生食群では, セラチアは

肺内にある程度存在したが, むしろ緑膿菌による自然感染のほうが多かった。ABPC, CEZ 群ではさらにその傾向が強かったが, GM 群ではほとんど肺内に細菌はみられず, SCE 129 群ではセラチアだけが多数検出された。SCE 129 群 11 例では, 9 例がセラチアだけ,  $10^3 \sim 10^6$  個/ml みられ 6 例に強い肺炎像を, 他の 3 例も軽度の肺炎像を認めた。他の 2 例はセラチアと緑膿菌がともに検出されたが, セラチアのほうが菌数的にはるかに多かった。

以上から, マウスを用いた本菌感染実験の結果および臨床例の検討から, 本菌感染の発症は, 個体の条件と, 環境の細菌叢, さらに使用抗生物質などが複雑に関与し, とくに抗生物質による影響が大きいものと思われる。

## 182. *Serratia marcescens* の $\beta$ -ラクタム抗生剤耐性について

塩味陽子・小原康治・河野 恵

東京薬科大学第2微生物学教室

慢性複雑性尿路感染症由来の *S. marcescens* 137 株の  $\beta$ -ラクタム抗生剤 10 種に対する MIC を調べた。大部分の菌株が耐性を示し, セファマイシン系の CFX では 200, CMZ では  $100 \mu\text{g/ml}$  にピークが見られた。また, 各菌株をその感受性パターンにより分類すると, A~E 群の 5 つのグループになった。A 群菌は 137 株中 107 株が属し, 全薬剤に耐性を示した。B 群菌はほとんどに感受性で 4 株が属した。C 群菌は ABPC, CBPC, TIPC にやや感受性のもので 8 株, D 群菌は ABPC, CBPC にやや感受性で TIPC には耐性のもので 2 株が属した。E 群菌は CER にやや感受性をもつもので 5 株が属した。以下, 各群から代表株 1 株を用いて行った。

細菌の増殖と Bioassay によって測定した薬剤力価の減少に関して, 基質を CMZ にしたとき, B では 6 時間まで何ら変化を認めなかった。C, D, E では一部薬剤の減少が認められた。この点に関しては現在検討中である。また, A では薬剤の減少はほとんど認められなかったが, 細菌は時間とともに増殖した。この A 群の株は今回用いた耐性株の大部分を占めるものであり, さらに NMR を用いて検討した。その結果, A によって CMZ は何ら構造的変化をしていないということが明らかとなった。

次に各株の粗酵素液を用い,  $\beta$ -ラクタム抗生剤の基質特異性を見たところ, A, B, C, D は基本的にはセファロスポリネースタイプのパターンを示した。そして A は B, C, D にさらにペニシリネース活性が加わったものと

考えられた。Eは他4株とは全く異なったパターンで、ABPC, CERの活性がとくに高いことなど、RICHMONDのいう $\beta$ -ラクタメースⅢ型、山岸らのいうペニシリネースⅠ型のタイプと考えられた。

以上のことから、*S. marcescens*の $\beta$ -ラクタム抗生剤耐性の推移について考察すると、耐性菌Aは、感受性菌のBにRプラスミドが加わってペニシリネース活性が0.27から3.0u/mg proteinに上昇したもの、Eは同じくRプラスミドが加わってペニシリネース活性が非常に高くなり、1,470u/mg proteinとなったと考えられる。AとEの係わりについては現在のところ不明である。

一方、CはBのセファロスポリネース活性が3.0から90u/mg proteinに高くなったもの、DはCのTIPC感受性がおそらく変異などによりTIPC耐性に变化したものと考えられる。

### 183. 臨床材料から分離した *Serratia marcescens* の薬剤耐性について

森下 英夫

新大泌尿器

寺尾 通徳

新大・医・細菌

目的：*Serratia*には感受性の高い薬剤が少なく、そのため各種化学療法剤投与に起因する菌交代現象として最近症例が増し、院内感染菌としても注目されてきている。今回尿路系および呼吸器などから分離した*Serratia* 222株について、血清型別とともに、各種薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)測定、不活化酵素およびR因子の検索をおこない、分離源との関係について検討した。

材料：菌株は1977年4月から1978年9月までの18カ月間に新大病院中央検査室および泌尿器科から分離したものをを用いた。総数222株中、尿路由来は122株、喀痰由来は44株およびその他56株であり、外来由来株は28株、入院由来株は194株であった。

方法：血清型別にはO抗原型別用抗血清(東芝化学)を用いた。

薬剤のMIC測定は日本化学療法学会標準法に準じて、24種の薬剤についておこなった。

色素産生はKing A培地などを用い、25~30°Cの低温培養により判定した。

薬剤不活化酵素産生は $\beta$ -LactamaseおよびChloramphenicol acetyltransferase(CAT)について、Bioassay, Microiodometry, Thin layer chromatography(TLC)等によって検討した。

R-Plasmidの検出にはRecipientとして*E. coli* K-12, ML-1410およびCSH-2を用い、常法に従った。

結果：O抗原型別をおこなうと1977年度菌株では、尿路でO-12とO-14、喀痰ではO-8とO-10、その他ではO-8とO-1が多いが、1978年度菌株では、尿路でO-3とO-2、喀痰でO-8とO-2、その他ではO-2とO-8が多数をしめていた。色素産生株は20株(9%)で、O-8が多かった。

各薬剤に対するMICを測定するとCES系薬剤に対して最も耐性が高かったが、PC系も尿路由来株を中心に高い耐性を示した。アミノ配糖体系薬剤には一般に高い感受性を示したが、1978年度に分離した株では尿路由来のGM耐性株の増加が目立った。

不活化酵素に関してはCESaseが優勢であったが、尿路由来株ではPCaseを産生する株が多かった。CAT産生菌株は尿路および喀痰由来以外のものから1株みられた。

R-Plasmid保有菌株は少なく、1株だけで、これはCATを産生する菌株であったが、TLCにおいてDonorとともにTransconjugantも1-acetoxy CP, 3-acetoxy CPおよび1,3-diacetoxy CPを生成することからも確認された。

考按：分離された*Serratia*はアミノ配糖体系には高い感受性を示すが、最近耐性株の増加が目立ってきた。また菌株の由来別にみると尿路由来株が高いMICを示し、PCaseを多く保有していたが、これは尿路において薬剤濃度が高く、菌が耐性化しやすいことによると思われる。

(181~183)

岸 洋一(座長)

181

Endoxanの投与方法について?(万有:渡辺)

Endoxan処理は1回であり、その後*S. marcescens*を数回にわたり、噴霧することによって、肺炎を生じた。

182(東邦大:武藤)

1. A群の色素産生株の頻度?

調べていない。

2. 薬剤に対する $\beta$ -ラクタメース比活性にphase specificityはなかったか。

このスライドからはその点について明確にはできない。

3.  $\beta$ -ラクタム抗生剤耐性は $\beta$ -ラクタメースだけでは説明できないと述べているが、この点について何かコメントを?

最後のスライドに示したようなことを考えている。

183

(慈恵大(泌)小野寺)

R-plasmid の検出の具体的な方法は?

Donor, Recipient の混合比, 混合時間については, 種類の条件でおこなった。

## 184. *Serratia* による尿路感染症の統計的観察

岡崎武二郎・町田豊平・小野寺昭一

寺元 完・高坂 哲

東京慈恵会医科大学泌尿器科

(主任・町田豊平教授)

*Serratia* による尿路感染症の現状をとらえ, その対策を検討する目的で, 当科の *Serratia* 感染症について統計的観察を行なった。

1977年1月から1978年12月までの2年間に当科に入院した患者は715名であり, このうち100症例14.0%に *Serratia* が分離された。

性別は男82例, 女18例, 年齢は3才から87才までに及び, 60才代, 70才代の高令者に多かった。

*Serratia* が分離された100症例は, すべて基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で, 良性疾患52例, 悪性疾患48例であった。*Serratia* の分離頻度は良性疾患で10.4%, 悪性疾患で22.2%であった。

*Serratia* の薬剤感受性は90症例について検討した。最も高い感受性率を示したのはGMの61.1%で, 臨床的に使用頻度の高いcephalosporin系やpenicillin系薬剤には, ほとんど感受性が見られなかった。

*Serratia* 出現の背景について,

術後に *Serratia* が分離された症例は85%で圧倒的であった。

Catheter 留置中に *Serratia* が分離されたのが62%, Catheter 抜去直後の症例が20%で, 留置Catheter との関係が深かった。

*Serratia* 分離時の使用薬剤は, 広範囲抗生物質であるCephalosporin系やpenicillin系薬剤が大部分を占めていた。

*Serratia* 消長の背景について。

follow up がなされた81例について検討したが, このうち68例84%に *Serratia* の消失がみられた。入院中に消失したのが27例, 退院後消失したのが41例で, Catheter 非留置症例はそれぞれ63%, 95.1%であった。存続例は13例で, このうち69.2%がCatheter 留置症例であった。

*Serratia* 分離後の投与薬剤は, Nalidixic acid-ST 合剤を主とする合成抗菌剤が最も多く, *Serratia* の消失率は92.6%であった。一方, 感受性を示さないcephalosporin系やpenicillin系薬剤も数多く投与されており, それでも *Serratia* 消失率はそれぞれ82.4%, 70%であった。

結語

1. *Serratia* による尿路感染症は当科入院患者の14.0%にみられた。

2. すべて複雑性尿路感染症として発生しており, 高令者・悪性疾患症例に高い発生頻度がみられた。また術後症例, Catheter 留置症例に多く, 広範囲抗生物質投与時に多く発生がみられた。

3. *Serratia* 消失に関しては, 薬剤の投与よりも尿流障害の改善やCatheter 抜去などの対策が, とくに重要と思われた。

## 185. 尿路におけるセラチア感染の現況と感染予防効果について

本多清明・小幡浩司・夏目 紘

名古屋第一日赤泌尿器科

昭和49年にセラチアによる尿路感染が多発しその原因として尿路留置カテーテルの管理に問題点があることを明らかにし, 感染予防の主眼をカテーテル管理と採尿方法を厳格にすることにおいてきた。すなわちdrainage bag 内に逆行性にセラチアが侵入することを防ぐ目的でdrainage bag の尿を排液する場合, 排液管を蓄尿びんに接触させないようにするか, drainage bag から尿を排尿器に移す場合にその排尿器を10%ホルマリン溶液で殺菌消毒して使用し, さらに排液後は尿管の末端を5%ヒビテン溶液に1分以上浸すことにした。また留置カテーテルと外尿道口の間は1日数回清拭を行なった。その結果, 昭和49年には入院患者の約15%を占めたセラチア感染は予防対策実施後の翌年には約1/4に減少し著しい効果を示した。最近3年間はやや増加傾向があるが49年に比し1/2の発生頻度である。より一層の厳格なカテーテル管理が必要と思われる。セラチアによる尿路感染は臨床的に無症状のことが多く, カテーテル留置中は感受性良好な抗生剤を使用しても容易に菌は消失しない。感染消失のためにはできるだけ早期にカテーテルの抜去を行うのが望ましい。重篤な基礎疾患を有する例では時に全身感染を生ずる危険性がある。我々は明らかにセラチアによると思われる2例の腎盂腎炎と敗血症を経験し, その化学療法は困難であった。セラチアによる

尿路感染は我々の行なった予防方法でかなり著明な効果を示したが、化学療法を行うよりも予防が重要であると思われた。

## 186. 尿から分離した *Serratia marcescens* の血清型別と薬剤感受性について

酒井 茂・西尾 彰・熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

1975年1月から1978年12月までの4年間に当科では、64例の *Serratia marcescens* による尿路感染症を経験した。年令は、60才以上の高令者が57.8%を占め、また64%に留置カテーテルの影響が考えられた。基礎疾患は63例に認められ、1例を除いては、複雑性尿路感染症症例であった。分離株のO抗原血清型別分類では、O-16が18株(28.1%)と最も多く、次いでO-4、O-12、O-5が多く検出された。入院症例から分離された *Serratia marcescens* の血清型別と検出時期をみると、ある特定の型が、一時期に集中する傾向があり、病棟内では、院内感染の可能性が十分に考えられる。

分離株に対するMIC測定の結果では、Gentamicin, AmikacinのAminoglycoside系統生剤が最もすぐれた抗菌力を有し、ST合剤がこれに次いでいる。Nalidixic acidには約30%が感受性を示すだけで、Colistinと $\beta$ -lactam系抗生剤には、ほとんどが耐性であった。血清型別と薬剤感受性の間には、明らかな相関を認めなかった。またGentamicin耐性株( $10^8$ /ml接種菌量にてMIC  $25\mu\text{g/ml}$ 以上)は、10株(15.6%)であり、この中の4株がAmikacinとの間に交叉耐性を示した。Geutamicin耐性株の他剤に対するMICは、そのほとんどが高いMICを示し、GentamicinとAmikacinの両者に耐性の株では、化学療法の困難性が予想された。

## 187. 尿路分離セラチアの院内感染に関する臨床的検討

富永登志・岸 洋一・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科

目的：セラチア(*Serratia marcescens*)は1913年に人体の感染症が報告されて以来、近年まではほとんど注目されなかった。しかし最近ではセラチアの尿路分離株が増加しつつあり、尿路感染症起炎菌として大きなウェートを占めるようになってきた。そこでセラチアによる尿路感染症の現状を把握し、また、どのような経路を経て

院内感染が生じているかを知る目的で、セラチアをO抗原による群別を行ない、感受性パターンを調べた。

対象と方法：1977年1月から1978年12月までの2年間に、当科において尿路感染症患者尿から分離されたセラチア、およびその症例を対象とした。セラチアのO抗原群別試験は東芝化学工業のOセラチア抗原群別用血清により施行し、各種薬剤に対するMICを測定した。

成績：1977年に当科において、尿路感染症患者尿から分離された起炎菌の総数は749株であり、セラチアは外来16株、入院53株であり、1978年では総数648株で、セラチアは外来23株、入院56株であった。O抗原群別試験を施行したセラチア116株の内訳は、1, 7, 8, 9, 10, 11群は1株もなく、2群1株、3群38株、4群1株、5群31株、6群2株、12群3株、13群2株、14群1株、16群2株、17群12株、群別不能23株であった。3群が最も多かったが、これは1977年6月と1978年7月にピークがあり、5群では1977年には3株しか存在しなかったものが、1978年には28株も出現した。さらに17型は1978年2月に初めて出現し、8月をピークとして12株が認められた。GM, AMK, FW1070, 6059S, ST合剤に対するMICを化療標準法にて測定した(接種菌量  $10^8$  cells/ml)。各薬剤の耐性限界を  $12.5\mu\text{g/ml}$  とすると、AMKは79%、GMでも46%が耐性であった。KW1070は2%の菌だけが耐性であり、6059Sは16%の菌が耐性であった。GM, AMKに耐性菌が多く見られ、同じ感受性パターンを示すものが多かった。とくに17型は入院患者では1例を除いて、全て208号室で検出されており、その感受性パターンも非常によく似ていた。

考察：我々の尿路分離セラチアでは、血清型では1977年に3型、1978年に3型、5型、17型が集散的にみられた。17型についてさらに詳しく検討すると、同じ病室内に発生し、ほぼ同一の耐性パターンを示すことが判った。

さらに全例がカテーテル留置またはカテーテル留置の既往のある患者であることから、カテーテル留置患者間で、直接的、間接的に伝播されたものと考えられた。

## 188. 膿皮症の原因菌とその抗生物質感受性について

出来尾 哲

広島鉄道病院皮膚科

目的：

細菌感染症の診療においては、原因菌の種類とその薬剤感受性を熟知した上で、それに適合した抗菌剤を投与するのが原則である。この場合にどのような抗菌剤を選ぶかについては、原因菌の種類と代表的な抗生物質の作用機構と副作用などと同時に、その地域における抗生物質感受性の現状を知ることが重要である。膿皮症の診療においてもこのような原則は当然成立する。このような観点から、昭和50年度から昭和53年度までの4年間に当科を受診した膿皮症患者を対象として、原因菌の種類とその抗生物質感受性を決定した。

方法：

昭和50年1月から昭和53年12月までに当科を受診した膿皮症患者のうち、癩・癩腫症、癰、毛包炎、膿痂疹、感染性粉瘤、計510症例を対象とした。治療開始直前に病巣から膿、滲出液あるいは痂皮を採取し、細菌培養によって菌種を同定し、3濃度ディスク法によって抗生物質感受性を決定した。ブドウ球菌はコアグラゼ陽性のものを黄色ブ菌、陰性のものを表皮ブ菌とした。感受性を決定した抗生物質はアンピシリン (ABPC)、アモキシシリン (AMPC)、セファレキシン (CEX)、エリスロマイシン (EM)、テトラサイクリン (TC)、クロラムフェニコール (CP)、ゲンタマイシン (GM) の計7種である。

成績：

癩・癩腫症、癰の病巣からの分離菌の約75%、膿痂疹の病巣からの分離菌の約90%は黄色ブ菌であった。毛包炎の病巣からの分離菌の約60%は黄色ブ菌、約30%は表皮ブ菌であった。感染性粉瘤の病巣からの分離菌の約20%は黄色ブ菌、約70%は表皮ブ菌であった。また、全症例については、分離菌全体の約70%が黄色ブ菌、約20%が表皮ブ菌であった。分離菌が大部分を占めるブ菌について抗生物質感受性を決定したところ、黄色ブ菌、表皮ブ菌とも CEX, GM についてはほぼ100%が卍であった。CP については黄色ブ菌、表皮ブ菌とも卍および卍がほぼ90%であった。ABPC, AMPC, TC については黄色ブ菌では卍および卍がほぼ70%、表皮ブ菌ではほぼ80%であった。EM の感受性が最も悪く黄色ブ菌では卍および卍がほぼ50%であったが、表皮

ブ菌ではほぼ80%であった。

## 189. 実験的皮膚黄色ブ菌感染病巣の菌量推移に対する化学療法剤の影響

荒田次郎・秋山尚範・柏尚 裕

山本康生・野原 望

岡山大皮膚科

目的 皮膚一般細菌感染症に化学療法を行った場合、その感染病巣の菌の推移を見るのを目的として、動物皮膚に実験的感染を作成して種々の化学療法を行い比較検討する。

材料と方法 菌は伝染性膿痂疹から採取した黄色ブ菌を用いた。本菌の GM, CEX, MDIPC に対する MIC は、0.4, 3.13, 0.4  $\mu\text{g/ml}$  であり、CEX, MDIPC に対する MBC は 100, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  である。

実験的皮膚感染症は DAJANI らの“実験的膿痂疹”の作成法に準じて作った。トリプトソーヤブイオン (ニッサン) に1夜培養したものを凍結保存し、使用前日新しいトリプトソーヤブイオンに接種し1夜培養したものを接種液とした。ハムスターの背皮を剃毛し、その4カ所に、上記接種液を 0.1 ml づつ皮下注射した。24時間後から治療開始し、その翌日から病巣部の培養を連日行った。病巣部の痂皮をはがしトリプトソーヤブイオンに軽く浸した Quick swab 綿棒を病巣部に1回あて、ハートインフュージョン培地上の 1/4 の部に5回塗抹した。翌日生成コロニー数を数えて、その推移を見た。

結果

1) 第1回実験。GM 軟膏 (1日3回塗布)、GM 筋注 (4 mg/animal, 1日1回)、CEX 経口 (1日100 mg/kg 3分) を比較した。コロニーのグレードは、0, 1~10, 11~20, 21~30, 31~40, 41~50, 51~100, 101 以上の8段階に分けた。その結果、無治療対照群でも順調に菌量が減じて皮膚ブ菌感染症の自然治癒傾向が示されているが、治療群との差は明瞭であった。GM 軟膏塗布群での菌の減少が予想されるより早くなかった。

2) 第2回実験。MDIPC と CEX は現時点での皮膚ブ菌感染症の内服用の第1選択剤と考えるので、その両者を上記実験で比較した。両薬剤とも 100 mg/kg を3分服で投与した。菌量は、コロニー数 0~10, 11~20, 21~30, 31~40, 41~50, 51~60, 61~70, 71~80, 81~90, 91~100, 101~120, 121~140, 141~160, 161~180, 181~200, 201 以上を、0から15のグレードとした。対照群、CEX 群、MDIPC 群の順に平均値を記すと、第1日 14.5, 14.7, 14.2, 第2日 14.2, 12.1, 10.8,

第3日 10.3, 8.6, 3.7, 第4日 9.2, 6.3, 2.4, 第5日 5.9, 4.9, 2.1, 第6日 5.0, 3.5, 1.7, 第8日 1.6, 0.94, 0であった。明らかに MDIPC 群の菌減少が早い。MDIPC 群では下痢を来たした動物が多かった。

考按 DAJANI らの“実験的膿痂疹”は、実験的に比較的一定した病巣を作ることの出来る方法である。上記の実験により、皮膚化膿病巣からの菌の消褪に対する化学療法剤の影響を見るのに使えることがわかった。GM による外用でも意外に菌の消失が遅いことは興味深い。ただ、この実験病巣はヒトの膿痂疹から病巣は深い。

MDIPC と CEX を比較すると明らかに MDIPC 群において菌の消褪が早く、MDIPC が抗ブ菌抗生物質として優れていることが証明された。ただ、この薬剤を投与された動物群で下痢の動物が多いことはなお今後の検討を要する。

## 190. Clindamycin の座瘡にたいする効果

幸田 弘・八島 豊・占部治邦

九州大学皮膚科

難治性尋常座瘡 34 名および集簇性座瘡 11 名に、クリンダマイシン 150~600 mg/日を1週間から4か月間投与し、尋常座瘡にたいしては76%、集簇性座瘡にたいしては91%の有効率をえた。幅作用としては、薬疹と考えられる丘疹のみられたもの1例、搔痒感を訴えたもの1例、胃の調子が悪いと訴えたものが2例あった。以上からクリンダマイシンは座瘡患者にたいする有効な薬剤で、ことに難治性のものにいちどはこころみるべき薬剤と考えた。またクリンダマイシンの150 mg/日投与と臨床効果についてはさらに検討する必要がある。

## 191. ジョサマイシン内服による梅毒治療とその効果

小野田 洋一

都立台東病院

### 1. マクロライドと梅毒

一般にマクロライド系剤といわれている抗生物質はいずれも梅毒に対して有効な臨床作用をもっていて、エリスロマイシン、ロイコマイシンなどは内服投与により治療可能という簡便さから、PC 系剤とともに日本では古くから梅毒治療に用いられている。

ジョサマイシンもマクロライド系剤のロイコマイシンに属する抗生剤であるため、当然駆梅毒効果をしめすものと思われるが、その効果を正確に追求した症例が少ない

ので、実際の効果は明らかにされていない。

### 2. ジョサマイシンによる梅毒治療法

当院外来を訪れた梅毒新患者 13 例についてジョサマイシン内服投与による駆梅毒療法を長期間にわたって行い、その効果が判明した。

症例は初期3例、Ⅱ期は2例、晩期潜伏4例、成人先天性4例であって、投薬は28日(4週)間、ジョサマイシン1日1.6gを分4して毎6時間400mgずつ内服させるのを1コースとし、その後3か月間の休薬期間において再びこのコースをくり返す方法とした。

検査は梅毒反応のガラス板法、WR 緒方法、TPHA 法の定量検査と、SGOT、SGPT 検査を毎月1回行った。

効果は初診時検査値と各症例の最終時検査とを比較し、その数値の2段階以上減少をA(著効)、1段階減少をB(有効)、不変をC(無効)とした。

副作用は問診とSGOT、SGPT 値の変動の有無によって判定した。

### 3. ジョサマイシンの駆梅毒効果

初期3例は1コースの治療、観察期間2~3か月であるが、いずれも抗体値の著減がはじまっているので著効とすることができる。

早期2例は1コース、観察3か月の1例と2コース、観察9か月の1例であるが、抗体値の著減により限転またはそれに近い結果をしめして、著効が明らかである。

晩期の4例は、2~3コースの治療と8か月から1年3か月の観察が行なわれている。末治療の2例に対しては著効、既治療抗療性の2例には無効と判定した。

成人先天性の4例は、2~8コースの治療と7か月から5年の観察を行っている。コース数が多く、観察期間の長い2例には著効が認められたが、他の2例はまだ無効であった。

### 4. 結論

ジョサマイシン内服による梅毒治療を行った13例の結果から、副作用のおきた症例はなく、初期および早期に対してはPCや他のマクロライド系剤の駆梅毒効果と同様に、全例著効をしめた。晩期および先天性に対しても50%の著効があり、コース数と観察期間が長くなれば有効率の上昇が期待できる。

ジョサマイシンは駆梅毒剤として副作用が少なく、非常に有効な薬剤であるといえる。

## 192. 化学療法剤の臨床検査成績に対する直接妨害

金沢知徳・林 康之・小酒井 望

順大臨床病理

投与薬剤またはその代謝産物が検体試料中に含まれる結果、臨床検査成績が修飾を受けることは知られている。第 26 回日本化学療法学会の教育講演においてその概略および 2, 3 の具体例を共同研究者の林が述べたが、我々はさらに対象検査項目を追加し検討を行なった。

方法は試験管内薬剤添加実験を主体とし、2, 3 の薬剤については経口投与実験を行なった。添加実験はプール血清を添加し、最高薬剤濃度を 1,000  $\mu\text{g/ml}$  とした 6 段階の濃度勾配に調整した。室温 1 時間放置後検査を行ない無添加プール血清を対照に測定値を検討した。その結果、とくに影響を認めた検査項目のうち血清クレアチニンを中心に尿酸、血糖、LDH アイソザイムについて述べる。

血清クレアチニンはアルカリピクリン酸の呈色反応による Jaffe 反応、高速液体クロマト法に加え酵素法の 3 法にて測定した。セファロスポリン系薬剤、とくにセフォキシチン (CFX)、セフメタゾール (CFZ) が Jaffe 反応に対し直接妨害を示した。高速液体クロマト法および酵素法では測定値に有意差なく、薬剤添加による測定値の変動も認めなかった。CFX, CMZ に共通の化学構造は  $\beta$  ラクタム環のメトキシ基であり、他のセファロスポリン系薬剤は有していない。そこで CMZ からメトキシ基を除去した化合物の添加実験を行なった。その結果 Jaffe 反応に対する直接妨害程度の減少を認めた。

尿酸はリンタンダステン酸法、酵素法にて測定した。リンタンダステン酸法では薬剤 (主にセファロスポリン系) 添加により測定値の増加を認めた。酵素法では添加薬剤による直接妨害の程度および妨害の方向性は一定した結果が得られなかった。

血糖は還元法、酵素法にて測定した。還元法では薬剤 (主にセファロスポリン系) 添加による測定値の上昇が見られた。酵素法では軽度ではあるが、薬剤添加による測定値の減少が見られた。

最後に経口投与による血清 LDH アイソザイムパターンの変化を検討した。経口投与に比べ LDH<sub>2</sub>, LDH<sub>3</sub> の相対的増加を認めたが、薬剤添加実験では一定したアイソザイムパターンの変化は見られなかった。

以上、薬剤添加による影響が見られた主な項目について報告した。臨床検査成績に対する薬剤の直接妨害の有無は測定項目および測定方法によって異なる。その程度

は薬剤の還元性、蛋白との結合性、また薬剤の代謝産物の量などにもとづくと考えられるが、検査過程の要素として自動的分析機の透析法、試料の抽出法などの影響も考慮しなくてはならない。

## 193. 抗生剤の副作用にかんする研究(続報)

Cephalosporin 剤の血液凝固能におよぼす影響について

大森雅久・上田 泰・斎藤 篤

嶋田甚五郎・柴 孝也・山路武久

井原裕宣・北条敏夫・小林正之

東京慈恵会医科大学第二内科

目的：近年、難治性感染症の増加に伴い、抗生剤の大量療法が行なわれる機会も多く、これら薬剤の副作用が注目されている。広域合成 penicillin 剤、cephalosporin 剤大量使用時の副作用として出血傾向の出現があるが、その発現機序はいまだ明らかにされていない。われわれは、第 26 本学会総会で広域合成 pinciclin 剤大量使用時の血液凝固系におよぼす影響について報告したが、今回は cephalosporin 剤の血小板機能、血液凝固能におよぼす影響について検討した。

対象ならびに方法：Creatinine clearance (Cch) 10ml/min 以下の慢性腎不全患者を対象に、cephalothin (CET) 6.0g/日、あるいは cefazolin (CEZ) 4.0~6.0g/日を 4 日間使用し、その前後における血小板数、出血時間、Ca 再加凝固時間、Prathrombin time (PT)、Thrombin time (TT)、Activated partial thromboplastin time (APTT)、Fibrinogen、血小板凝集能、血小板粘着能などを検討した。また *in vitro* で CET, CEZ をそれぞれ 500, 1,000, 2,000  $\mu\text{g/ml}$  となるように加えた際の血小板機能血液凝固因子におよぼす影響についても検討した。

成績：慢性腎不全患者に CET, CEZ を 1日 4.0~6.0g 4 日間使用後の出血時間は DUKE 法で 5~8 分 30 秒と明らかな延長を認めた。この際の CET, CEZ の血中濃度は 278~420  $\mu\text{g/ml}$  で、血中濃度の高い症例ほど出血時間の延長する傾向が認められた。また各種凝固検査では全例 ADP 添加による血小板凝集能 (27.0~19.8%)、血小板粘着能 (32~20%) の低下が認められた。しかし、血小板数、Ca 再加凝固時間、TT, PT, APTT, Fibrinogen などは正常であったが、APTT の軽度延長した症例も認められた。

CET, CEZ をそれぞれ 500, 1,000, 2,000  $\mu\text{g/ml}$  となるように加えた *in vitro* の検討でも、血小板凝集能、血小板粘着能ともに 500  $\mu\text{g/ml}$  で軽度、1,000  $\mu\text{g/ml}$  以上で明らかな低下が認められた。PT, PTT は 500,

1,000  $\mu\text{g/ml}$  では変化が認められなかったが, 2,000  $\mu\text{g/ml}$  で軽度延長する傾向が認められた。しかし, TT は各濃度で対照群との間に有意の差は認められなかった。

考察ならびに結語: Cephalosporin 剤大量使用時の出血傾向については NETELSON, CAZENAVE らの報告がある。しかしその機序は明らかでなく, 血小板機能の低下に加え fibrinogen $\rightarrow$ fibrin 転化の抑制, anti-thrombin III 活性などが考えられている。今回のわれわれの検討でも全例に出血時間の延長, 血小板凝集能, 血小板粘着能の低下が認められ, *in vitro* で 2,000  $\mu\text{g/ml}$  の高濃度で PT, PTT の軽度延長が認められた。これらの成績から cephalosporin 剤は血小板凝集能, 粘着能を低下させ, それに加えて血液凝固第 1 相に關与する凝固因子を抑制して出血傾向をきたすことが示唆された。したがって, cephalosporin 剤を大量使用する機会の多くなった今は, このような副作用にも充分注意する必要がある。

#### 194. 薬剤アレルギーに関する基礎的研究(13)

Benzylpenicilloyl-carboxymethylcellulose について

林 宣之・竹内良夫

西村葉子・木村義民

日本医科大学微生物学免疫学教室

Carboxymethyl cellulose Na (CMC) は分散安定剤または, 粘性剤として医療品, 化粧品等に広く利用される水溶性のセルロース誘導体である。この CMC は benzylpenicillin 製剤の水懸濁液に配合されている。演者らは市販の procaine PCG suspension がラットに対して感作原性があり, その結果 benzylpenicilloyl (BPO) specific antibody が産生されることを報告した。この抗体は, 製剤中に形成された PCG polymer にも反応し, 感作原性の主な抗原決定基が PCG polymer であると推測した。一方, 1971 年 SCHEIDER は, BPO-CMC の存在を示唆した new antigenic determinant を報告した。さらに SHIEGEL らはこの抗原の活発原性について報告した。しかしながら, 上記結合物中に PCG polymer が存在する可能性が大であり, このような反応が PCG polymer によるものであるかも知れない。そこで今回は, PCG polymer が存在しない BPO-CMC を作製し, その感作原性の有無を検討し, あわせて polymer との関連について若干の考察を加えた。

免疫抗原: 1) PCG 10 mg + CMC 100 mg を 37 $^{\circ}\text{C}$  2 hr incubate 後, free の薬剤を完全に除去した BPO-

CMC. 2) 上記方法で作製した PCG polymer-CMC, 3) 免疫直前に PCG 10 mg と CMC 100 mg を混合した PCG + CMC, 4) 3) の方法で混合した PCG-polymer + CMC, 上記 4 抗原各 5 mg を 1 群 10 匹のモルモットに 2 カ月間過免疫し抗血清をえた。結果), 4 種の免疫抗原で感作された血清中の抗体価は, BPO-CMC 免疫群 7/10 例陽性平均抗体価 64 倍, PCG polymer + CMC, 9/10 例陽性 128 倍であった。PCG polymer-CMC, PCG + CMC は抗体が検出されなかった。抗原特異性を感作血球凝集反応で検討した結果, PCG に特異的であった。上記 4 種の抗原の感作原性の相異を iodmetric assay, ILC で分析した。BPO-CMC は新しい PCG 変成物として確認されたが, PCG polymer-CMC は検出限界以下で Amicon 遠心限外ろ過により CMC から除去されたであろうと考えられた。また, PCG + CMC は両方も Hapten であり, CMC の adjuvant 効果も認められなかったが PCG polymer + CMC は, PCG polymer の抗原性により抗体産生が認められた。

考察) 今回の実験から, 薬品添加剤である CMC を類ペニシリン化することにより感作原性が出現し, それはモルモットで証明された。この結合物が製剤中に存在するかどうかは現在検討中である。しかしながら演者らが以前報告した procaine PCG suspension の免疫によって得た抗体が PCG polymer と PCG に特異的に反応した事実からその存在は否定し得ないと推測された。1978 年 浜田らが CMC によると思われる接触性皮膚炎の発症を報告しており, penicillin アレルギー発症に關与する新しい抗原型として類ペニシリン化 CMC に充分な注意が必要であろうと考えられた。

#### 195. 抗生剤の腎毒性に関する研究(第 II 報)

セファロsporin 系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤の併用時の腎障害について

田中 容・武田 元・庭山昌俊

岩永守登・蒲沢知子・和田光一

木下康民

新潟大学第二内科

セファロsporin 系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤との併用によると思われる急性腎不全の臨床例はいくつか報告されている。私共は過去において, 家兎に両薬剤を投与し, その腎障害の程度を観察してきたが, 併用により腎障害が明らかに減弱するという成績は得られず, むしろ増強する場合が多くみられた。

今回はラットを用いて実験を行い, 主に尿中酵素の面

から検討したので、その成績を報告する。

尿中酵素は N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (以下 NAG), L-alanine aminopeptidase (以下 AAP), Lysozyme (以下 LEZ) の3つを測定した。

実験方法は、まず予備実験として、Wistar 系雄ラット5匹を1群として、Tobramycin (以下 TOB) 60 mg/kg, Dibekacin (以下 DKB) 60 mg/kg, Amikacin (以下 AMK) 120 mg/kg, 生食投与群の4群に分け、10日間連日腹腔内に注射した。連日蓄尿を行い、その一部尿で酵素を測定し、1日排泄量として算出した。10回の注射終了後3日目に採血し、BON, 血清クレアチニン(以下 S-Cr) 値などを測定した。採血後屠殺し、両腎を摘出し、腎組織像を観察した。

尿中酵素のうち NAG は DKB 投与群で、投与2日後から生食投与群に比べ明らかな増加を示し、AMK 投与群でも徐々に排泄量が増加した。しかし、TOB 投与群では生食投与群と差違を認めなかった。

AAP でもほぼ同じような傾向を示したが、NAG に比べ薬剤間の差違は、はっきりしなかった。

LEZ は DKB 投与群で明らかな排泄の増加を認めたが、他の3群はほとんど排泄を認めなかった。

以上のような尿中酵素の動きから推定すると DKB の腎毒性は AMK や TOB のそれよりも強いと思われる、この成績は私共が過去に行った家兎における実験成績と一致した。

続いて、同じく Wistar 系雄ラット5匹を1群とし、Cephalothin (以下 CET) 100 mg/kg 投与群, TOB 60 mg/kg 投与群, CET 100 mg/kg と TOB 60 mg/kg 同時投与群, CET 100 mg/kg と TOB 60 mg/kg の時間差投与群の4群に分け、10日間連日腹腔内に投与し、先の実験と同様の検索を行った。

尿中 NAG は TOB 単独投与群と CET と TOB 同時投与群で徐々に増加した。両薬剤の時間差投与群では軽度の増加を示し、CET 単独投与群では全く増加しなかった。

AAP では実験後半にすべての群で1日量は増加したが、1g クレアチニン値に直すと余り変動がみられなかった。

LEZ は TOB 単独投与群で実験後半に著しい増加を認め、CET と TOB の同時投与群でも増加を認めた。しかし、両薬剤の時間差投与群と CET 単独投与群では尿中にはほとんど発見できなかった。

以上の実験成績から、TOB 単独投与群や CET と TOB の同時投与群と比較し、両薬剤の時間差投与群のほうが、酵素の排泄量が少ないという興味ある成績が得られた。

## 196. 抗生剤の腎毒性にかんする実験的研究 Aminoglycoside 剤と Cephalosporin 剤の腎におよぼす相互作用について

井原裕宣・上田 泰・斎藤 篤  
嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也  
山路武久・北条敏夫

東京慈恵会医科大学第二内科

目的：Aminoglycoside 剤と Cephalosporin 剤併用時の腎毒性については、臨床的には両系剤の併用によって腎障害が増強するといわれる一方、実験的には逆に腎障害が軽減するという報告もあり、意見の不一致がみられる。今回われわれは Tobramycin (TOB) に Cephalothin (CET) を併用した動物実験により、その機序の解明を試みた。

方法：体重 200 g 前後の Wistar 系雄 rat に TOB 40, 80 mg/kg/day, CET 400, 800 mg/kg/day を2週間単独または併用投与し、投与終了後 24 時間に腎の組織学的検索、血中および腎組織内の TOB 濃度、血清 creatinine の測定を行った。腎組織の障害度は光顕所見をもとに histological score を算出して各群の比較を行い、一部については電顕の検索を行った。さらに抗生剤投与中は尿蛋白、尿中 lysozyme, 尿浸透圧を随時測定した。

一方、TOB と CET 併用群については、両剤の同時投与のほかに CET 投与後 1, 6 時間に TOB を投与し、TOB 投与後 10, 20, 30, 60 分、24 時間後における TOB の血中濃度、腎内濃度、一部については尿中排泄量を測定し、両剤併用時における TOB の体内動態を検討した。

成績：尿中 lysozyme 排泄量は TOB 単独群では薬剤投与量に比例して高値をとり、併用群では、いずれも単独群より低値を示した。この傾向は TOB 80 mg/kg 群でより顕著に認められた。尿浸透圧は各群間で明らかな差はみられなかった。組織学的所見では、TOB 単独群、併用群いずれも腎障害の主要所見は近位尿管にみられたが、併用群での障害は単独群のそれよりも軽度であった。Histological score は各群とも TOB 投与量の多いほど高値をとり、単独群と併用群の差を比較すると、TOB 80 mg/kg 群での差が大きい傾向が認められたが、CET 投与群による差は明らかでなかった。電顕所見では GM 投与の場合と同様、尿管上皮細胞内に myeloid body が認められた。TOB の腎内濃度は histological score と類似の pattern を示し、腎内濃度と腎組織障害度の関連性が示唆された。また併用群での TOB の体内動態

は、単独群よりも低い腎内濃度を示し、尿中排泄量は増加の傾向がみられた。

考察ならびに結語：TOB+CET 併用による腎障害の程度は TOB 単独投与によるそれよりも軽度であり、この腎障害軽減の傾向は TOB 投与量が多いほうが顕著であり、CET 投与量による差は明らかではなかった。この理由としては、TOB の腎内濃度と腎組織障害度がよく一致すること、併用群で TOB の腎内濃度が低下し尿中排泄量が増加する傾向がみられることなどから、腎内に CET が短時間で移行し、そのために TOB の同部位への移行が抑制されることにより可能性が示唆された。

### 197. 抗生剤の体内動態にかんする研究

Aminoglycoside 剤ならびに Cephalosporin 剤の腎組織内濃度について

山路武久・上田 泰・齋藤 篤  
嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也  
井原裕宣・北条敏夫  
東京慈恵会医科大学第二内科

#### 目的

難治性グラム陰性桿菌感染症の増加に伴い、Aminoglycoside 剤ならびに Cephalosporin 剤使用の機会が増大している。一方、Aminoglycoside 剤および一部の Cephalosporin 剤には腎毒性のあることが動物実験によって判明している。しかし、その腎障害発生の機序については不明確な面も多い。

今回われわれは Aminoglycoside 剤、Cephalosporin 剤をそれぞれ 1 回または連続投与した際の各抗生剤の腎組織内動態ならびに蓄積性を知る目的で、動物実験による以下の検討を行なった。

#### 対象ならびに方法

使用動物：体重 200 g 前後の Wistar 系雄 rat を用いた。

抗生剤ならびに投与量：Aminoglycoside 剤から Gentamicin (10 および 40 mg/kg) および Amikacin (20 および 8 mg/kg) を、Cephalosporin 剤から、Cephalothin (100 および 400 mg/kg) および Cefazolin (100 および 400 mg/kg) を選び、1 回または 1 日 1 回 7 日間筋注した。

抗生剤の血中ならびに腎組織内濃度：各抗生剤は 1 回筋注後 14 日まで経時的に血中および腎組織（皮質および髄質）内濃度を追跡測定した。また 1 日 1 回 7 日間連続投与した際の血中および腎組織内濃度も随時測定した。

#### 成績

各抗生剤とも 1 回筋注後 6 時間までに血中からはほぼ消失した。一方、腎組織内濃度は Cephalosporin 2 剤とも注射後 6 時間で 1  $\mu$ g/ml 前後に低下したのに対して、Aminoglycoside 2 剤は長時間高濃度が持続し、しかも薬剤増量による dose response が認められた。この腎組織内濃度は腎髄質よりも腎皮質において有意の高値を示した。この傾向は注射後 14 日目まで持続した。

Aminoglycoside 剤を 7 日間連続投与したのちの腎組織内濃度は 1 回投与後のそれに比して有意に高値を示し、最終投与後 7 日目まで同様の傾向が持続した。この際の腎組織内濃度にも薬剤増量による dose response がみられた。一方、Cephalosporin 剤は 7 日間連続投与しても、腎組織内濃度は 1 回投与後のそれとの間に有意の差はみられなかった。

#### 考察ならびに結語

Aminoglycoside 剤が長時間腎組織内に貯留することはすでに第 26 回本学会総会で報告した。今回の検討によりこの腎組織内蓄積には dose response が認められ、また連続投与による腎組織内蓄積傾向の著しいことが判明した。

一方、Cephalosporin 剤の腎組織内濃度は薬剤増量による dose response は認められたものの、腎組織からの消失は速やかで、連続投与によっても腎組織内蓄積は認められなかった。

以上の成績は両系剤の臨床使用に際し、またとくに Aminoglycoside 剤の腎毒性機序を解明するうえで有益な示唆を与えてくれるものと考えられる。

### 198. アミノ配糖体系抗生物質による腎障害に関する研究(第 3 報)

永坂博彦・森 幸三・加藤錠一  
南条邦夫・加藤政仁・北浦三郎  
山本俊幸・武内俊彦  
名古屋市立大学第一内科

アミノ配糖体系抗生物質の腎障害について、Gentamicin 腎障害ラットを用い、 $\beta$ -N-acetyl-glucosaminidase、 $\alpha$ -L-fucosidase および Lysozyme の変動について尿中および腎組織中での活性を測定し、GM 障害腎の光顕像と比較検討した。血中尿素窒素の測定も合わせて行った。方法は 200~300 g の Wistar 系雌性ラットを用い、GM 40 mg/kg/day を 20 日間皮下投与しその間、24 時間尿を氷冷下に採取した。組織活性は GM 40 mg/kg/day を 2 日間、5 日間、10 日間、20 日間皮下投与し、

測定前日は絶食とし、断頭にて屠殺後直ちに両側腎を摘出し、0.5 M sucrose, 0.1 mM EDTA を含む冷却した pH 7.4 の 10 mM Tris Buffer に入れ w/v 10% になるようにし、polytron blender にて blend し Teflon homogenizer にて 2回 homogenize した後、SHIBKO-TAPPEL 法に準じた平田の方法にて細胞分画を行った。 $\beta$ -N-acetyl-glucosaminidase,  $\alpha$ -L-fucosidase は、PNP を結合した基質を用い、1分間に遊離する PNP の nmol にて、尿中は 1日尿量あたり、組織活性は LOWRY 法でもとめた蛋白あたりで表示した。lysozyme は lysoplate 法により測定し卵白 lysozyme を標準にして、尿量および蛋白あたりの  $\mu$ g にて表示した。尿中各酵素の変動は  $\beta$ -N-acetyl-glucosaminidase,  $\alpha$ -L-fucosidase は 12日目にそれぞれ 729 nmol/min/day と前値の 4倍および 46.4 nmol/min/day と前値の 6倍に増加した後減少した。lysozyme は前値 7.1  $\mu$ g/day から 10日目には 5,200  $\mu$ g/day と蓄増し以後減少した。腎組織の Total activity は、 $\beta$ -N-acetyl-glucosaminidase は 5日目に 154 nmol/min/mg protein と前値の 1.3倍に増加し、 $\beta$ -L-fucosidase も 5日目に Peak を形成し、双方とも以後減少している。lysozyme は 10日目に 530  $\mu$ g/mg prot ein と前値の 8倍に増加し以後減少した。 $\beta$ -N-acetyl-Glucosaminidase および  $\beta$ -L-fucosidase の分画 Pattern では、5日目には、fraction 1 が 2より高値となり、4に増加が認められた。10日目には fraction 1, 2 は減少し、5に増加がみられ尿中への逸脱を示唆すると思われた。20日目にはいずれの分画も低下した。lysozyme は 5日目に各分画とも著しい増加を示したが、他の lysosomal hydrolase 同様 fraction 1 がより高値であった。10日目には 1は減少したが他の分画の増加がみられ、20日目にはすべて低下し前値に近い pattern となっている。14日間投与の光顕像では、近位尿管の空胞変性、壊死を認めるが、20日目には種々の程度の再生上皮に変っている。5日目に fraction 1 が 2より高値を示したことは、kosek の電顕による large phagosome の増加と関連があると思われる。fraction 4 の増加は lysosomal enzyme の生産が亢進している可能性も考えられる。lysozyme が腎組織中で他の酵素同様増加を示したことは、lysozyme 尿症が再吸収抑制以外の機構に由来する成績と思われ興味深い。BUN が尿管の再生にもかかわらず上昇することから、尿中での各酵素の測定が腎障害を早期に知る上で必要と思われる。

## 199. Nephrotoxicity of Aminoglycoside Antibiotics

片腎障害家兎における GM 投与一休薬後の腎切片の  $^{131}$ I-Hippuran uptake について

金田州弘・羅 成奎  
沼田正紀・宮崎 重  
大阪医大泌尿器科

目的：片腎障害家兎に腎毒性を有する抗生剤を投与した時、それぞれの腎が受ける影響を  $^{131}$ I-Hippuran uptake の面から検討した。また一定期間休薬した後の回復についても検討した。

方法：家兎の左側尿管を結紮切断して急性水腎症を作り、これらの家兎に GM 20 g/kg を連日筋注し、翌日、4日目、1週間目、2週間目にト殺して両側腎摘した。両側腎皮質切片(重量ほぼ 0.01 g)を、Cross-Taggart 液に 20  $\mu$ ci/l  $^{131}$ I-Hippuran を含んだ培養液中で 60分間 incubation した後、腎切片と培養液 1 ml とを  $\gamma$  scintillation counter で 60秒間それぞれの radioactivity を測定。腎皮質の Hippuran uptake は腎切片-slice と培養液 medium の activity の比であらわした。

$$S/M \text{ ratio} = \frac{\text{counts/min/gr} \cdot \text{wet weight cortical slices}}{\text{counts/min/ml/incubation medium}}$$

また、GM 20 mg/kg 2週間連続投与後、1. 2. 3. 4 週間休薬した後、同様の方法で S/M ratio を測定した。血液化学的検討、組織学的検討も行った。control 群としては NaCl/ml/kg を筋注した。

結果：GM 20 mg/kg を連続投与すると腎皮質の Hippuran uptake は、健側腎において1週間目で低下し、2週間目ではさらに低下する。障害腎においては、GM 投与群、control 群とも同じような下降線をたどる。休薬4週間後でも正常範囲まで回復しない。血清クレアチニン、BUN は全経過を通じてほぼ正常範囲内にある。組織学的には、GM 投与2週間目の所見が最も強く、休薬4週間目でも尿管に変化が認められた。

結語：腎切片の  $^{131}$ I-Hippuran uptake (Cross-Taggart) は尿管機能機能を反映するといわれている。この Technic を用いて、GM による腎の damage を検討すると、GM 投与7日目以後では、障害腎の damage は control 群と同程度になり、むしろ健側腎が著明に侵されていた。このことは GM が健側腎を高濃度で通過し、この時に健側尿管を強く障害したものと考えられる。また休薬後の回復についてみると、尿量や血液化学

的検査 (Creatinine, BUN) は正常範囲内にあるが、休業4週間後もなお腎皮質の Hippuran uptake が正常に帰さず、組織学的にも腎障害の所見が残っている。従って抗生剤による腎障害を判定するにあたっては、従来以上の詳細な検索が必要であると考えられる。

## 200. 細胞分画からみた抗生物質の腎内濃度

藤田公生・藤田弘子・鈴木和雄  
田島 惇・阿曾佳郎  
浜松医大泌尿器科

腎をホモジネートし、cytoplasm と microsome を主体とする上清分画と、lysosome と mitochondria を主体とする沈渣分画に分けて抗生物質濃度を測定、この値を経時的に追うという試みを行なった。実験動物としては Wistar 系ラットを用い、体重 1 kg あたり 100 mg の腹腔内投与、抗生物質濃度はカップ法による生物学的測定である。

各抗生物質によって特徴的なパターンが得られ、ペニシリン系としてアンピシリン、アミノ配糖体としてストレプトマイシン、セファロスポリン系としてセファロシン、テトラサイクリン系としてミノサイクリンについての結果を示した。

## 201. アミノ配糖体抗生物質の腎蓄積性

藤田公生・藤田弘子・鈴木和雄  
田島 惇・阿曾佳郎  
浜松医大泌尿器科

アミノ配糖体抗生物質のうちで腎毒性の高いとされるゲンタミシン、中等度腎毒性物質としてカナマイシン、低毒性のものとしてアミカシンの3抗生物質をとりあげ、腎内濃度を cytoplasm と microsome を主体とする上清分画と lysosome, mitochondria を主体とする沈渣分画に分けて測定した。その結果、腎毒性のある抗生物質は沈渣分画へのとりこみが大きく、かつ消失が遅いことが示された。沈渣分画の半減期はゲンタミシンが 555.4 分、カナマイシンが 440.8 分、アミカシンが 140.6 分であった。

## 202. 抗菌剤投与時の尿中 $\beta_2$ -microglobulin および尿中 N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase 活性の変動

春山 隆 蔵  
国立岩木療養所小児科  
永田 紀 四 郎  
弘前大学小児科

目的：抗菌剤による腎障害は主として尿細管障害であり、一方、尿細管性蛋白または酵素といわれているものには  $\beta_2$ -microglobulin (以下  $\beta_2$ -m) および Retinol binding protein, Lysozyme, N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase (以下 NAG) などがある。今回我々は尿中  $\beta_2$ -m および尿中 NAG 活性を測定し、これらが抗菌剤投与時における尿細管障害の指標となりうるかどうかを検討した。

対象および方法：対象は当所に入所中の腎疾患患児 6 名 7 例で、尿路感染症合併に際し抗菌剤を投与した。そのうち GM 投与は 4 例、NA 投与は 2 名 3 例である。検体は投与前、中、後にて 24 時間尿の一部を採取し、測定まで  $-20^{\circ}\text{C}$  に凍結保存した。尿中  $\beta$ -m は radio immunoassay 法により、尿中 NAG は P-nitrophenol-N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminide を基質として比色法により測定した。

成績：対照の気管支喘息児では、尿中  $\beta_2$ -m は 200  $\mu\text{g}/\text{day}$  以下、尿中 NAG は 100  $\text{mg}/\text{day}$  以下であった。GM 1  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  以上 5 ~ 7 日間使用の 3 例で、投与開始後尿中  $\beta_2$ -m の増加が認められたが投与終了後数日で下降した。尿中 NAG は 2 例において上昇し、 $\beta_2$ -m が正常化する時期にもなお、増加傾向が認められた。GM 0.5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与例では有意の変動なく、NA 50  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与 2 名 3 例では 1 例に  $\beta_2$ -m の軽度増加を認めただけであった。

考案：ネフローゼ症候群では特殊な症例を除き尿中  $\beta_2$ -m, NAG は正常範囲であり、我々の 7 例でも抗菌剤投与前は正常範囲であり、投与後の増加は明らかに抗菌剤によると考えられた。GM による腎障害は投与量および投与期間と関連あるといわれているが、我々の症例でも 1  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  以上の例で排泄増加がみられ、0.5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  では認められず、この成績を支持する成績であった。NA はいままで明らかな腎障害の報告はないようであるが、本剤も主として腎から排泄される薬剤であり、1 例で  $\beta_2$ -m の増加がみられたことは、大量の投与によっては腎障害の起る可能性のあることを示唆してい

る。 $\beta_2$ -m と NAG の変動を比較すると  $\beta_2$ -m の排泄増加は GM 投与後それぞれ 4, 6, 8 日目に認められ、投与後 2～3 日で正常化傾向を示すのに対し、NAG はなお増加傾向がみられ、両者の排泄機序が異なることも考えられた。

結語：抗菌剤投与時に尿中  $\beta_2$ -m, NAG を測定した結果、これらの測定は抗菌剤投与時の腎尿細管障害の指標となりうると思われた。

## 203. 新しいセファロスポリン剤の透析患者における使用方法

薄田芳丸・関根 理・青木信樹  
清水武昭・若林伸人・林 静一  
渡辺京子

信楽園病院

### 〔目的〕

セファマイシン系抗菌剤 2 剤(cefoxitin, cefmetazole), セファロスポリン系抗菌剤 6 例(cefotiam, cefsulodin, cefuroxime, cefamandole, cefotaxime, T-1551) について、透析患者における使用方法を検討した。

### 〔方法〕

透析患者を含む各種腎機能障害者に各抗生物質 1g を静注し、経時的に採血した。採血後血清を分離し、 $-20^{\circ}\text{C}$  以下に濃度測定時まで保存した。濃度測定は *B. subtilis*, *M. luteus*, *P. mirabilis*, *Ps. aeruginosa* などを検定菌とする薄層カップ法により、標準曲線は Monitrol I 血清で希釈し作製した。HR 756 については Bioassay だけでなく HPLC を用いて測定した。各種腎機能患者における抗生物質の血中濃度推移を検討して透析患者における使用方法を決定した。

### 〔成績〕

Cefoxitin, cefmetazole, cefotiam, cefsulodin, cefuroxime, cefamandole では透析患者での血中濃度低下が著明に延長するので(血中濃度半減期は腎機能正常者で 0.5～1.5 時間、透析患者で 8～25 時間、血液透析中は 0.5～1.5 時間)投与量を大幅に減量する。これら薬剤 1g を静注した場合、1 時間後 50～150  $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間後 20～80  $\mu\text{g/ml}$  であり、これら薬剤適応の感染症に対する投与は 0.25～1g を 24 時間ごとに投与し、血液透析時に 0.25～0.5g を追加投与する方法が比較的安全で有効と考えられる。

Cefotaxime も透析患者で血中濃度低下が延長するが前記 6 剤ほどではない(血中濃度半減期は腎機能正常者で約 1 時間、透析患者で 5～6 時間、血液透析中 2～3

時間)。本剤 1g を透析患者に静注した場合、1 時間後 50  $\mu\text{g/ml}$  位、24 時間後 1～5  $\mu\text{g/ml}$  となる。従って前記 6 剤ほどは減量しなくてもよいようであるが、HPLC でしらべてみると Metabolite の蓄積があり、抗菌活性は一般に弱くなっているが、副作用の問題があるので前記 6 剤と同じくらいの減量が必要であると考えられる。]

T-1551 は透析患者での血中濃度低下はそれほど延長しないので腎機能正常者に比し少し減量すればよいが、肝障害が合併した場合は大幅な減量が必要になる。

(200～203)

嶋田基五郎(座長)

抗菌剤の腎毒性の評価には光頭、電頭、酵素電頭、血清化学、腎機能さらには酵素尿の測定など種々の方法が応用され、次第にその本態が解明され、早期診断も可能となってきている。

また反面、毒性が危惧されるあまり一部では感染症の治療という本来の目的を果せぬまま本意のうちに治療を中止しているマイナス面も無視できない。各抗菌剤の腎毒性の特性がよく理解され、これら毒性のリヴァーンブルである限界が適格に判定できれば、自ずと各抗菌剤のもつ最大治療効果を引出すことが可能になるわけである。この意味で演題 200～203 で発表されたものはいずれも化学療法の将来につながる示唆に富んだ研究であり、いっそうの進展を期待したい。

## 204. ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の検出状況と薬剤感受性の推移

小 栗 豊 子

順天堂大中検

猪 狩 淳・小 酒 井 望

同 臨床病理

### 1. 目的

近年、緑膿菌以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌(以下、非発酵菌と記す)による院内汚染が問題視されている。当院中検においても最近、非発酵菌の検出率が上昇し、*P. cepacia* の分離率の急増をみるに至った。そこで昨年 1 年間における各種臨床材料からの非発酵菌の検出状況ならびに薬剤感受性について集計し、先に報告した成績と比較検討した。

### 2. 方法

非発酵菌の同定は藪内、五島による簡易同定法により行った。薬剤感受性測定は寒天平板希釈法(本学会標準法)を用い、 $10^8/\text{ml}$  の菌液を接種した。なお、SMX には 7.5% ウマ溶血血液加 MEULLER HINTON 培地を用い、 $10^8/\text{ml}$  の菌液を接種した。使用薬剤はペニシリン

剤, テトラサイクリン剤, アミノグリコシド剤など 23 種を用いた。

### 3. 成績

臨床材料からの非発酵菌の検出率は殆どの材料において年度とともに上昇しており, とくに痰, 尿, 血液, 髄液では著明であった。また 1977 年以前は緑膿菌の検出率がそれ以外の非発酵菌より優勢であったが, 昨年の集計では逆転していた。検出菌の種類を年度別にみると, *P. cepacia* の検出頻度が著明に増加しており, 1975 年以前は約 2% の検出率であったのが, 1976 年以後増加し, 昨年では緑膿菌以外の非発酵菌の 45% を占めるに至った。一方, *P. maltophilia*, *P. putida*, *A. anitratus*, *Alcaligenes* は年度とともに減少の傾向が認められた。

薬剤感受性成績では *F. meningosepticum*, *A. xylosoxidans*, *P. cepacia*, *P. maltophilia* は多剤耐性の傾向が強かったが, 一方, *Acinetobacter*, *P. putrefaciens* は種類の薬剤に感性株が多かった。寒天平板希釈法の成績より比較的多くの菌種に感性を示した薬剤は MINO, DOXY, MLX であり, またペニシリン剤では APCC, PIPC, TIPC が優れていた。SMX は *P. maltophilia*, *Acinetobacter* に, CLDM は *F. meningosepticum* に優れた抗菌力を示した。

薬剤感受性の推移では *P. cepacia* においてアミノグリコシド剤, CP に対する感性率が増加しており, *P. putida* ではアミノグリコシド剤, MINO に対し耐性化の傾向が認められた。

### 4. 結論

臨床材料からの非発酵菌の検出率は年度とともに上昇しており, 中でも *P. cepacia* の著明な増加が注目された。著剤感受性では MINO, DOXY, MLX は多剤耐性化の傾向の強い菌種に対し優れた抗菌力を示した。薬剤感受性の推移では *P. cepacia* では KM, GM, CP に対する感性率が増加しており, 一方, *P. putida* では KM, GM, MINO に耐性化の傾向が認められた。

## 205. ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌と薬剤感受性

佐藤 清・松宮英視

北大病院検査部

斎藤 玲

北大病院第 2 内科

はじめに: 北大病院に於けるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (以下, 非発酵菌) の検出状況と抗菌力について報告する。

方法: 1978 年度中に当検査室に提出された臨床材料について調査した。非発酵菌の同定は藪内, 五島らの方法および抗菌力の測定は日本化学療法学会の規定に準拠して行った。使用薬剤は PIPC, DOXY, MINO, GM, AMK, の 5 剤である。(緑膿菌については除外した。)

結果: 同年において当検査室に扱った臨床材料総数は 1,187 件で, 非発酵菌の分離頻度は 1.5% (134 株) である。材料別では喀痰からの分離数をもっとも多く, ついで尿, 膿などであった。材料別分離頻度では, 胆汁 3.8%, 胸腹水 2.7%, 喀痰 2.5% などであった。分離菌種では *Acinetobacter* sp. が 49 株ともっとも多く, *P. putida* 28 株, *Ach. xylosoxidans* 21 株, *Al. faecalis* 13 株などであった。非発酵菌分離株総数 (149 株) での抗菌力では; 1) PIPC : *P. putida* における抗菌力の範囲は 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  であり他の菌種では高い MIC 値をしめした。2) DOXY および MINO : *P. putida*, *P. cepacia*, *P. maltophilia*, *P. putrefaciens*, *Al. faecalis*, *Ach. xylosoxidans*, *Flavobacterium* sp., *Acinetobacter* sp. における MIC 値の範囲は  $\leq 0.39$ ~12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあたり, 両剤における感受性株 ( $\leq 0.39$ ~0.78  $\mu\text{g/ml}$ ) の比較では DOXY での 66 株に比べて MINO では 108 株を示し DOXY よりも強い抗菌力をしめした。3) GM & AMK : 両剤における MIC 値の良い菌種は, *P. putida* (0.78  $\mu\text{g/ml}$ ), *Al. faecalis* (1.56  $\mu\text{g/ml}$ ), *Acinetobacter* sp. ( $\leq 0.39$ ~1.56  $\mu\text{g/ml}$ ), *Ach. xylosoxidans* (0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$ ) などであるが, *Flavobacterium* sp. などでは高い MIC 値を示した。各薬剤における相関をみると, GM : AMK では感受性株と耐性株の分布は明瞭であった。MINO : DOXY ではほぼ相関傾向を示したが MINO における感受性株の分布が多かった。MINO : GM での分布は MINO の感受性分布が多く, GM での分布は低濃度から高濃度への幅広い分布をしめした。MINO : PIPC における分布では, PIPC の分布が高く MINO の感受性分布が良好な結果をしめした。本相関における薬剤間の交差耐性はみとめられなかった。

### 結語

1. 1978.4~1979.3 月の北大病院における, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の検出状況を検討した。

2. 検出頻度は全臨床材料の 1.5% であった。緑膿菌は 4.5% であった。

3. *Acinetobacter* がもっとも多く, ついで *P. putida*, *Ach. xylosoxidans*, *Al. faecalis*, などであった。

4. 薬剤感受性では, MINO, DOXY, がよかった。また薬剤間の交差耐性は, 本実験の範囲ではみとめられなかった。

206. *Ps. cepacia* 感染の臨床細菌学的検討  
臨床分離株に対する各種化学療法剤の感受性および血  
液分離例の検討

猪狩 淳・小酒井 望

順大臨床病理

小栗 豊子

同 中検

〔目的〕 臨床材料から分離された *Ps. cepacia* に対する各種化学療法剤の感受性パターンをしらべ、血液から検出された症例について、その臨床的背景を検討した。

〔方法〕 ① 1978年1月から12月までに順大中検で各種臨床材料から分離された *Ps. cepacia* 61株を用いて、日本化学療法学会標準法により22種の化学療法剤のMICを測定した。② 1978年1月から6月までの6カ月に順大中検で血液から本菌が検出された症例の基礎疾患および検出時の臨床的背景をしらべた。

〔成績〕 ① 各種化学療法剤の感受性：大部分の株が6.25 µg/ml以下のMICを示したのはMINO, MLX, SMX, 6.25~12.5 µg/mlがNA, 12.5~25 µg/mlがCP, DOTC, KM, AMK, 25~50 µg/mlがGM, TOB, PPA, 50~100 µg/mlがAPCP, PIPC, 200~400 µg/mlがTC, ≥400 µg/mlのMICを示したものがABPC, SBPC, CBPC, TIPC, CEZ, CTM, CLPM, CLであった。

② 血液検出例の臨床的背景：検討期間中に何らかの菌が血液から検出された例は55例で、そのうち *Ps. cepacia* が単独で検出された例は16例、混合型の1つとして検出された例は3例である。この19例の基礎疾患は脳血管障害4例、悪性腫瘍3例、糖尿病、膠原病、原因不明熱各2例、心筋梗塞、火傷、肝膿瘍、肺気腫性のう胞、閉塞性黄疸、不明各1例であった。なお、19例中17例は本菌検出前にすでに抗生剤の投与を受けており、6例は大手術後の例であった。

〔結論〕 *Ps. cepacia* の各種臨床分離株に対する感受性を検討した。合成ペニシリン剤、セファロスポリン剤には耐性を示す菌株が多く、MINO, MLX, SMXには感性株が多かった。血液分離例は、いずれの例でも慢性消耗性疾患例や外科の大手術後例であり、患者の感染に対する抵抗力が低下している状態下に本菌が検出されている。さらに抗細菌剤や抗腫瘍剤の長期投与例に本菌検出の頻度が高い。これは、*Ps. cepacia* が常用化学療法剤に対し強い抵抗力を示すこととあわせて、opportunistic pathogenとして注目されなければならない。

207. 尿路感染症におけるブドウ糖非醗酵性  
グラム陰性桿菌の臨床的検討

天野 正道・田中 啓幹

川崎医大泌尿器科

黒川 幸徳

川崎医大中検細菌

*Ps. aeruginosa* 以外のブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌（以下、ブ（-）G（-）桿菌と略す）の尿路における検出状況、病原性さらに化学療法について検討を加え報告した。

1. ブ（-）G（-）桿菌の分離頻度と薬剤感受性

昭和53年にブ（-）G（-）桿菌は81株（総分離株の17.2%）で主な菌株は *Ps. cepacia* 49株、*Ps. putida* 12株、*Ps. maltophilia* 6株であり、1濃度 Disc法による薬剤感受性分布は3株ともMINO, DOTCが100%で、その他の薬剤の成績は他の機関の報告に類似した成績であった。

2. ブ（-）G（-）桿菌による院内感染の対象

昭和52年1月から昭和53年7月まで *Ps. cepacia* が高頻度に検出され、院内感染として捕え、消毒液をヒビテン液からイソジン液に変更し、さらに滅菌を厳重にしたところ、8月から分離されなくなった。

3. ブ（-）G（-）桿菌の検出時の状況

ブ（-）G（-）桿菌に菌交代がみられた、細菌の株数は *Ps. cepacia* 34株中10株、*Ps. putida* 4株中1株、*Ps. maltophilia* 7株中5株、*Acinetobacter cal.* 3株中全株であった。また単独感染の比率は *Ps. cepacia* 75.0%、*Ps. putida* 50%、*Ps. maltophilia* 44.4%、*Flavobacterium II* 65.0%、*Acinetobacter cal.* 33.3% だった。ブ（-）G（-）桿菌の分離される前使用化学療法剤は、本菌に感受性のない合成ペニシリン、セファロスポリン系薬剤が約2/3を占め、この点もブ（-）G（-）桿菌出現素地の1つと考えた。ブ（-）G（-）桿菌の分離された66患者の背景を調べたが、術後症例とカテーテル留置症例が各74.2%と高率であった。

ブ（-）G（-）桿菌を pathogen とした Opportunistic infection の症例を13例にみた。全例末期担癌患者で尿管皮膚瘻が造設され腎盂へカテーテルが留置されていた。転帰は8例が死亡、そのうち7例が癌死、1例が Sepsis。

4. 尿路におけるブ（-）G（-）桿菌の病原性について

菌数 10<sup>5</sup>/ml 以上検出された症例の尿中白血球数を調

べた。尿中白血球数 6/HPF 以上の症例の割合は、*Ps. cepacia* 78.4%, *Ps. putida* 66.7%, *Ps. maltophilia* 68.8% で、その他の症例(尿中白血球数 5/HPF 以下)は contamination と考えられる成績であった。

5. プ(一)G(一)桿菌を起炎菌とし発熱を有する慢性複雑性腎盂腎炎症例の治療成績

治療対照となった 15 症例の起炎菌は *Ps. cepacia* 11 株, *Ps. putida* 2 株, *Ps. maltophilia* 2 株で、使用化学療法剤は DOTC 7 例, MINO 2 例, SBPC (大量療法) 3 例, SBPC+AMK+ $\gamma$ G 3 例であった。UTI 薬効評価基準により判定は、薬効 4 例, 無効 11 例であり、菌の消失を 3 例で、解熱を 14 例でみた。菌の消失は得られなかったが 15 例中 14 例で解熱効果が得られたことは臨床上満足すべき成績と考える。

## 208. 産婦人科領域の術後感染に関する検討 骨盤内感染症を中心として

松田静治・丹野幹彦・柏倉 高

山本 勉・古谷 博

順天堂大産婦人科

化学療法の発達により感染症の起炎菌および病像に変貌がみられるが、産婦人科領域の術後感染もその例外ではない。骨盤内生殖器感染症をモデルとし術後感染検出菌の推移とその対策として予防的投与を主とした化学療法の意義について検討を試みた。

方法：8年間の各種子宮内操作や手術後の子宮内感染、付属器感染などの骨盤内感染症分離菌についてその推移を検討した。また手術時の化学療法について Cephalosporin 剤, Sulbenicillin を用い、投与方式別(術前全身投与、術中局所投与)に血中濃度、性器内濃度など体内動態の解析を基に検討を行った。

成績：1) 術後の骨盤内感染症の最近の動向はグラム陽性球菌の減少とグラム陰性桿菌の増加が著しいが、その増加には常在菌の関与とともに手術時を含めた化学療法の影響が大きい。菌種別では *E. coli* 以外のグラム陰性桿菌の増加傾向と嫌気性桿菌の意義を指摘することができる。

2) 難治傾向の強い骨盤内膿瘍で嫌気性菌を含む数種の分離頻度が高く、且つ付属器膿瘍の場合化学療法後の病巣内に菌率は高い。一方、強菌力菌は減少しているとはいえ、*Staph. aureus* による難治症例にも注意が必要で、今回本菌による術後の敗血症を報告する。

3) 抗生剤の性器内移行は血中濃度の推移と平行し、MIC を上廻る濃度を認められる。また骨盤腔内へも血

中濃度の 1/2~1/10 の移行を示すほか炎症例では炎症巣濃度とともに腹水濃度も高値となる傾向がある。

4) 抗生剤の骨盤腔内局所投与では比較的速やかな血中移行(ピーク, 30分~1時間)が得られ各濃度(10%, 4%)でバラツキが認められるが、静注時のピーク値や持続時間にはほぼ匹敵した濃度推移を示す。また溶解液量に差はあっても血中移行には Dose response がみられている。一方、排液内濃度についても経時的な検討を行った。

5) 以上から、抗生剤の全身、局所投与の特徴と併用の意義を明らかにし、使用法の目安を作成した。ただ抗生剤は病態に応じて使い分けるべきで、予防投与では有効濃度を無視すべきであり、汚染手術では術前を含めて術中投与が望ましく、さらに骨盤腔内投与も汚染手術の程度で充分応用が可能と考えられる。

## 209. 広汎性子宮癌根治術後における骨盤死腔炎に対する化学療法(第3報)

木村竜太郎・河野通久・山辺 徹

長崎大学産婦人科

### 目的

子宮癌根治術後の骨盤死腔炎に対する Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ), Sulbenicillin (SBPC) および Ampicillin (ABPC) の点滴静注あるいは one shot 静注による投与効果について、私どもは第 25 回および第 26 回化学療法学会総会において発表した。今回は Gentamicin (GM), Amikacin (AMK), Dibekacin (DKB) および Thiamphenicol glycinate injection (TP-G) について、現在までの報告成績をふくめて検討した。

### 方法

GM 60 mg, AMK 200 mg, DKB 100 mg の筋注投与および TP-G 2 g の one shot 静注投与後における経時的な血中ならびに骨盤死腔浸出液中の濃度を測定した。濃度測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 あるいは *Shigella flexneri* 2a を検定菌とする paper disc 法で行った。また、上記化学療法剤について、骨盤死腔から分離した教室保存の好気性菌ならびに嫌気性菌、計 120 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法にしたがって測定した。

### 成績および考察

1) 骨盤死腔からの分離菌は *Escherichia coli* が最も多く、ついで *Proteus* sp., *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus* sp. などが多く分離された。また、嫌気性

菌では *Bacteroides fragilis* が多かった。

2) 骨盤死腔浸出液中への移行濃度は GM, AMK および DKB では 4~9 時間後に, また TP-G では 2 時間後に 最高値がみられ, GM  $0.9 \pm 0.1$ , AMK  $8.8 \pm 1.2$ , DKB  $3.4 \pm 1.0$  および TP-G  $27.0 \pm 7.0 \mu\text{g/ml}$  を示した。これらは最高血中濃度の 20~63% 程度であった。

現在までの報告とこれらの成績をふくめて, 骨盤死腔浸出液中へ最も高移行濃度を示したものは CEZ および CER であった。

3) 骨盤死腔浸出液中の移行濃度が分離菌に対する MIC を上まわる, いわゆる投与有効率は GM 40%, AMK 44%, DKB 48% ならびに TP-G 60% であった。

したがって, 現在までに検討した化学療法剤のなかで投与有効率が高いものは CEZ および CER であった。

4) 菌種別にみた投与有効率は, グラム陰性桿菌に対しては CEZ および CER が, またグラム陽性球菌には ABPC がすぐれていた。嫌気性菌 (*Bacteroides fragilis*) に対しては TP-G がすぐれた効果を示した。

## 210. 広汎性子宮全摘術後における骨盤死腔内細菌動態の各種抗生剤投与による比較検討

岩砂真一・加藤隆治・三上巖信

早崎源基・白木信一郎・野田克己

岐阜大学産婦人科

子宮頸癌根治術後の骨盤死腔に対しては, 腔断端の完全開放から, 尾骨側ドレーン法, 経腔ドレーン法, 経腹壁ドレーン法など種々の方法がとられている。

当教室では, 過去 20 年, 子宮頸癌根治術に際し, 腔断端を閉鎖し, ドレーン等を用いず, 術直後骨盤死腔内に抗生剤を注入し, その後 1 週間, 全身投与することにより, 術後感染の予防に努めてきた。しかし, この方法では骨盤死腔内に出現する細菌の種類や動態, および薬剤感受性などを考慮する必要がある。そのため, これらを明確にする目的で子宮頸癌根治術後における種々の抗生剤投与での骨盤死腔内の細菌出現動態について投与期間を変えて検索した。

対象は広汎性子宮全摘術を施行した 30 症例で, 感染予防のため CBPC および SBPC 5g もしくは CET 2g を術後 2 日間は 1 日 3 回, 以後 6 日後までは 1 日 2 回投与を行った 6 日間投与群と, CBPC および SBPC 5g もしくは CEZ 2g を術後から 3 日間, 1 日 3 回投与を

行った 3 日間投与群の両群における抗生剤投与での骨盤死腔内細菌出現動態を検索した。

骨盤死腔浸出液の採取法は腔断端閉鎖直後の死腔内創液を, 次いで術中に Thoracic catheter を死腔内に経腹壁的に挿入した後, 末端をコッヘルで閉鎖し, これから術後 3 日, 5 日, 7 日目の計 4 回にわたり, 骨盤死腔浸出液を採取した。

細菌定量は骨盤死腔浸出液を好気ならびに嫌気, 共に混積培養法にて行い骨盤死腔浸出液 1 ml 中の細菌数を算定した。

その結果, 6 日間投与群では術直後は 15 例全例に細菌を検出し, 骨盤死腔浸出液 1 ml 中の最高菌数は 462 個であった。術後 7 日間では 1 例だけに 126 個の菌を検出したが, その後骨盤死腔炎は起きなかった。またその間に分離された細菌で好気性菌では *S. epidermidis*, 嫌気性菌では *P. acnes* が多く分離された。

3 日間投与群では術直後 15 例全例に細菌を検出し骨盤死腔浸出液 1 ml 中の最高菌数は 644 個であった。術後 7 日目では 2 例にだけ菌を検出し, その最高菌数は 37 個であったが, その後骨盤死腔炎は起きなかった。その間に分離された細菌で好気性菌では *S. epidermidis*, 嫌気性菌では *P. acnes* が多く分離された。

また CBPC, SBPC では 5g の, CEZ, CET では 2g の各々 1 剤についての 2 時間点滴静注における骨盤死腔内移行濃度は分離菌種のそれぞれの抗生剤に対する MIC を上まわっていた。

以上の成績から, 広汎性子宮全摘術における骨盤死腔の細菌汚染に対しては, 細菌学的にみれば CBPC, SBPC 各々 5g 1 日 3 回, 3 日間または CEZ, CET 各々 2g 1 日 3 回, 3 日間の投与で充分であろうと思われる。

## 211. 妊婦へのセファゾリン投与による母体血, 臍帯血および羊水中のセファゾリン濃度について

樋口誠一・真木正博

秋田大学産婦人科学教室

### 目的

前期破水, 遷延分娩などにおいて, 胎児が上行性感染をうける機会が多く, それによる先天性肺炎, 髄膜炎, 敗血症などの予防は周産期死亡率の改善に重要な因子の 1 つである。

我々は子宮内感染における抗生物質投与方法の決定の一助とするため, 妊娠末期の妊婦にセファゾリン (CEZ)

を投与し、母体血清臍帯血清および羊水中の CEZ の濃度を測定したので報告する。

#### 方法

対象とした妊婦は妊娠末期で、かつ抗生物質の投与を必要としたもので計 17 例である。CEZ の投与方法は 20% 糖液 20 ml に CEZ 1 g を溶解し静注した。母体血の採取は主に児娩出時点とし、また同時に臍帯血も採取した。羊水は胎胞形成時に人工破膜により採取した。CEZ 濃度の測定は *B. subtilis* ATCC-6633 を用いる Disc 法により行なった。

#### 成績

母体血清 CEZ 濃度は投与後 30 分で最高値 63  $\mu\text{g/ml}$  に達し、以後急激に減少し、8 時間後の最低値は 0.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。またその半減期は約 70 分であった。臍帯血清の CEZ 濃度は 1 時間後に約 13  $\mu\text{g/ml}$  に達し、その後は漸減し、8 時間値は 1.4  $\mu\text{g/ml}$  であり、胎児血では CEZ は蓄積される傾向を認めた。また投与後 70 分前後の母体血から臍帯血への CEZ の移行率は約 43% であった。次に羊水への CEZ の移行はごく微量であるが、以後徐々に増加し、約 90 分後には 1.7  $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後には最高値 14  $\mu\text{g/ml}$  であり、15 時間後でも 10~13  $\mu\text{g/ml}$  で羊水からの CEZ の消失はかなり遅れることが分かった。母体血から羊水への CEZ の移行率は投与後 90 分前後で平均 9.6% であった。

#### 考察

CEZ の母体投与により、CEZ は胎盤を通過し、胎児に移行し、おそらく主に胎児尿を介し、羊水中に現われるものと思われる。したがって、羊水中への CEZ の出現はかなり遅れ、また羊水からの消失も著明に遅れている。

臍帯血の CEZ 濃度と羊水中の CEZ 濃度は鏡面对称型をとり、胎児内に高濃度の時に羊水中に現われ始め、胎児内から消失する時期に羊水中の濃度が上昇することが分かった。

次に羊水感染の予防および治療にあたっては次の点に留意すべきである。①羊水への薬剤の移行が遅れるので、なるべく早期に投与すること。②羊水への移行率が悪いので静注を主とし、かつ羊水への移行率の良い薬剤を選択すること。③多量に投与すれば羊水への移行量も多くなるが、その場合には胎児への蓄積効果も充分に配慮すること。④CEZ を投与する場合には静注により、最低 CEZ 1 g を 1 日 2 回投与する。

## 212. Amphotericin B 経口投与の婦人体内移行 (その 2)

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

目的：腸管内真菌の異常増殖は、真菌症への進展に Infections source としての役割を演じているという立場から、Amphotericin (AMPH) B 内服が行われその制御が意図されているが、産婦人科領域では、近年、本剤投与が好用されている。そこで、第 26 回西日本化学療法学会発表につき、その婦人体内移行を追求したので、報告する。

#### 方法：

1. 被検対象 1 群は婦人科手術予定患者 (体重：49~72 kg)：7 例と、m 群は妊娠 5~6 カ月婦人 (48~61 kg)：4 例とである。

2. 薬剤負荷 1 群には AMPH 2,000 mg を手術前日に単回投与し、m 群には AMPM 1,200 mg/日×3 日間連続投与した。

3. 測定法 *Candida albicans* Shibuyu 株を被検菌とする高山氏の比濁法を用い、このさい、検体処理についても同氏の方法に準じた。

#### 成績：

##### 1. 手術時婦人における体内移行

AMPH 多量投与にかかわらず、血中濃度、尿中排泄ならびに卵胞、腹水内移行を全くみとめなかったが、糞便内排泄は、投与当日 108~470 mg/day であり、投与後第 4 日までに、56.0~84.3% の回収率である。

##### 2. 妊娠における体内移行

母体の血中濃度、尿中排泄、ならびに臍帯血、羊水への AMPH 移行をみとめず、一方、糞便内濃度は非妊婦人同様高値である。また、胎児血や胎児肝腎などでも、AMPH を検出できなかった。

#### むすび：

1. AMPH B 経口投与時の婦人体内移行を Bioassay 法で検討したところ、比較的少量投与にかかわらず、血中濃度・尿中排泄・腹水・胎児側移行を全く証明できないが、糞便内排泄は高度であった。

2. この所見は、AMPH 経口投与が腸管内真菌の異常増殖を制御するのに充分な安定した薬剤濃度であると共に、全身投与による副作用の可能性が極めて稀と考えるのに好都合なものである。

3. 妊婦への投与は、胎児の安全性を推定させる知見であるが、これは決して妊婦への投与を推奨するものではない。ただ、じっさいに婦人に臨床応用されている本剤の生体への影響を判断するひとつのてがかりをあたえるものと考えられる。

## 213. カンジダ性外陰陰炎に対する Clotrimazole 3日療法

金尾昌明・岡田弘之

京都府立医科大学産婦人科学教室

妊婦における真菌の保有率は諸家の報告で20~30%とされており、われわれの今回の調査でも139例中37例陽性の27%であった。真菌を妊婦腔内に証明しても真菌症として発症するのは30%前後とされており、自験例でも37例中に12例発症で32.4%であった。出生直後、新生児の皮膚にカンジダ症をみたり、口腔内カンジダ症の驚口瘡の発生をみることがある。最近の調査で新生児未熟児の7~8%に驚口瘡やカンジダ陽性のおむつかぶれをみた。これら新生児への感染経路としては多く産道内での感染と考えられる。妊娠末期の妊婦を治療しておくことは、これらの予防のために重要なことと考えられる。カンジダ性外陰陰炎において6日間がいままで成功している最短の治療期間であり、わが国の諸家の報告でも90%以上の好成績である。自験例でも11例と少ない症例ながら、全例満足すべき結果であった。多くの女性は腔炎の治療開始後、症状がなくなるとすぐ治療を中止する傾向にある。そこで治療期間が短かければ、短いほど、またその過程が簡単であれば簡単であるほど、患者が完全に治療される確率がより高くなることは確実である。妊婦の場合とはくにその傾向が強い。グラスゴウのマスタートン等はclotrimazoleの3日間療法と6日間療法を比較し、とくにカンジダ症の既応歴のない婦人では3日間療法で95.7%の陰性率であり、これは殆んど6日間療法に匹敵すると言っている。妊婦のカンジダ性外陰陰炎の取り扱いについて、教室では、今まで主として塩酸Pimaricin腔錠の14日間挿入療法に軟膏療法を併用していた。最近ではclotrimazoleの6日間療法も行なっている。今回はマスタートン等にならって毎日就寝前2錠3日間連続使用の自己挿入療法を行った。昭和54年2月から5月までの4カ月間京都府立医大および同関連病院の産科外来を受診した妊娠末期36~37週の妊婦を対象にした。CATG培地等でCandida陽性を確認したものについて、clotrimazoleの1回2錠挿入の3日間療法を行ない、原則として同クリームを併

用した。20例の妊婦中、副作用による脱落例の1例を除いて、19例全例に有効であった。但し既応にカンジダ症の既応歴のある再発例は除いた。clotrimazoleは有効成分が白色であり、溶解した細粒が腔から排出されたにしても、わずかに下着にしみを残すだけであり、錠剤を指で腔内に挿入することは簡単で、かつ全く害がない。また殺トリコモナス作用を有し、カラム陽性菌にも有効とされている。実際には今回は治験期間中に新生児を出産した患者総数の1/3か1/4に適用されたに過ぎない。腔からの真菌汚染の予防には全ての妊婦の真菌保有者を見付け出し処置を施すことが必要である。従って真菌培養の行ない難い場合には妊娠末期の全ての妊婦に腔錠の自己挿入を行なって貰うのも1法であろう。現時点では新生児のCandida albicansの問題を治療管理しておくのにclotrimazoleの3日間療法は最適な方法で意義が大きいものと思われる。

## 214. 嫌気性菌感染におけるNitroimidazole系物質の臨床応用

青河寛次・皆川正雄・柄川二郎

杉山陽子・山路邦彦

社会保険神戸中央病院産婦人科

近畿母児感染症センター

目的：嫌気性菌感染におけるNitroimidazole (N.I.)系物質の臨床意義を明らかにする一連の研究のうち、今回は、臨床分離株の感受性分布、ならびに、その臨床成績を報告する。

方法：

a) 抗菌作用

1. 産婦人科領域で分離した*Peptococcus*: 19株、*Peptostreptococcus*: 9株、*Bacteroides* sp.: 48株など、計88株の感受性分布を検討した。

2. 感受性測定は、化療標準法に準じ、GAM培地(Steel wool法による嫌気環境下)を用い、 $10^6$ /ml接種時のMICによった。

6) 臨床成績

1. 産褥敗血症・子宮頸癌患者：延べ4例から、*Bacteroides* sp.を分離し、このうち、嫌気性菌だけ・1例、好気性菌とのMixed inf.: 3例である。

2. これら症例に対しMetronidazole (M.N.): 0.5~1.0 g/dayを6~17日間経口投与し、化学療法効果を観察した。

成績：

a) 抗菌作用

嫌気性菌に対する M.N の感受性分布は、*Peptococcus* : 0.4~1.56  $\mu\text{g/ml}$  範囲にあり、*Peptostreptococcus* は  $\sim \leq 12.5 \mu\text{g/ml}$  でその大部分は *Peptococcus* の MIC 範囲に一致し、*Bacteroides* sp. は 0.4~6.25  $\mu\text{g/ml}$  で、その大部分は 1.56~3.12  $\mu\text{g/ml}$  に 48.4% が相当した。

#### 6) 臨床成績

N.I. 系物質投与により、これら病巣内 *Bacteroides* sp. (MIC : 0.78~3.12  $\mu\text{g/ml}$ ) は消失し、臨床症状も好転したが、*St. aureus*・*E. coli* (MIC :  $\sim > 100 \mu\text{g/ml}$ ) は残存した。

2. 化療時、胃腸症状 : 2例、腔内真菌出現 : 1例をみとめた。

むすび :

臨床分離した諸種嫌気性菌に対し、Nitroimidazole 系物質は、良好な感受性を保っている。

2. *Bacteroides* を分離した婦人骨盤内感染に対し、Nitroimidazole 系物質経口投与したところ、4例全てに有用だった。

3. Nitroimidazole 系物質により、Mixed inf. における嫌気性菌の病原意義を証明することができる。