

第 28 回日本化学療法学会総会 一般演題 I

期日：昭和 55 年 6 月 19～21 日

会場：東京プリンスホテル

会長：中川 圭一（東京共済病院長）

1. モルモット気管筋収縮に対する抗喘息薬の作用に及ぼすステロイド剤および抗生剤の影響

山本香代子・保住美音子・柳川美津子
渡辺 伸子・平井 聰美・山田 重男
昭和大学薬学部薬理学教室

〔目的〕 喘息の治療には、気管筋拡張薬として主にアドレナリン作動性薬物が使われており、その他ステロイドホルモンや抗感染症薬としての抗生剤などが用いられているが、これら薬物の 2 者および 3 者併用が気管筋に対してどのような効果を示すかを明らかにする目的で実験を行なった。

〔方法〕 体重 300 g 前後の雄モルモットを致死させ、喉頭から気管支分岐部までの気管を摘出し、TAKAGI らの方法に従って気管鎖状標本を作成して 95% O₂, 5% CO₂ で飽和した Tyrode 液中に懸垂し、収縮薬として塩化アセチルコリン (ACh) 1×10^{-5} , 二塩酸ヒスタミン (His) 1×10^{-5} , 塩化バリウム (BaCl₂) 1×10^{-3} を用い、惹起された収縮が最大に達した時に抗喘息薬アドレナリン (Adr), ステロイド剤コハク酸ハイドロコルチゾンナトリウム (HC) および抗生剤硫酸ゲンタマイシン (GM) を投与し、緊張の弛緩反応をヘーベルを介して Kymograph 煤煙紙上に記録した。併用効果の判定は Adr の各 agonist に対する有効量 ED 40%, GM の場合は ED 10%, HC の場合は弛緩反応が緩徐で遅効的であるため、30 分後に 100% 弛緩する濃度を用いた。すなわち ACh, His に対し 1×10^{-5} , BaCl₂ に対し 2×10^{-3} の濃度とした。

〔成績〕 Adr+HC の併用効果は ACh および BaCl₂ の収縮に対しては 3, 5, 10, 15 分後ともにいずれも抑制が見られ、単独投与の場合と比較して増強された。とくに BaCl₂ 収縮に対しては著明であった。また、HC の併用により、その作用は持続的となった。

Adr+GM の併用効果は、ACh および BaCl₂ 収縮に対しては、ほぼそれぞれの単独作用の結果を相加した値にとどまるが、His 収縮に対しては著明に増強された。

Adr+HC+GM の 3 者併用の場合は、2 者併用よりさらに抑制効果が著明となり、His 収縮に対しては Adr+GM の場合と同じく、とくに顕著であった。また、作用時間は持続的であった。

〔考案〕 抗喘息薬に用いられるものの主流はアドレナリン作動性薬物であり、中でも β 受容体に作用するものが強力である。ad, glucagone, ACTH が ATP→adennine 過程において分解酵素として働く phosphodiesterase を抑制することが知られている。HC の作用もこれと似た作用をもつと考えられるが未だ明らかでない。GM の場合は、筋直接の麻痺作用と思われる。これらの薬物が、気管筋に對しいずれも抑制を示すことから、Adr との併用は明らかに協力的に作用するものと思われる。

2. モルモット気管筋収縮に対する抗生剤の作用 (第 2 報)

成田 章・平間 裕一

山田 重男・上条 一也

昭和大学医学部第二薬理学教室

佐藤 肇・中沢 進

昭和大学医学部小児科学教室

演者らは、昨年の本会総会においてモルモット摘出気管筋収縮に対する ABPC, KM, CEZ の作用を ABPC, KM は軽度の緩解, CEZ は無作用と報告したが、今回はアミノ配糖体、マクロライド系、ポリペプチド系抗生剤について検討した。

方法は前回同様、高木らの方法で摘出モルモット気管筋鎖状標本を作成して用いた。気管筋の収縮薬としては塩化アセチルコリン (ACh) 1×10^{-5} , 二塩化ヒスタミン (His) 1×10^{-5} , 塩化バリウム (BaCl₂) 1×10^{-3} を用いた。抗生剤ではアミノ配糖体系では SM, GM, AMK, TOB, マクロライド系では EM, SPM, LM を、ポリペプチド系では CL, CL-M を用いた。

アミノ配糖体抗生剤では ACh, His, BaCl₂ の収縮に対し緩解作用を示した。ACh に対し SM は 3×10^{-8} , GM, AMK, TOB は 1×10^{-4} 以上で緩解作用がみられ

た。His に対しては GM, AMK はさらに強力であった。BaCl₂ に対しては ACh の場合と同様の作用が認められた。TOB は殆んど無作用であった。

マクロライド系抗生剤では ACh に対し EM は 1×10^{-8} , SPM は 3×10^{-8} , LM は 6×10^{-8} 以上で緩解作用がみられたが LM が最も強く次に EM=SPM であった。His では LM は 3×10^{-8} で 100% 緩解と、EM, SPM が 9×10^{-8} で約 50% と緩解という結果に比較して強い作用を示した。BaCl₂ でも同様な結果だった。ポリペプチドでは ACh に対し CL, CL-M とも 3×10^{-8} から緩解作用を示し 9×10^{-8} で CL が約 30%, CL-M が約 10% と弱い作用を示した。His に対しては 9×10^{-8} で CL が 100% と ACh に比べて強い作用を示したが CL-M は約 40% の緩解だった。BaCl₂ では ACh とほぼ同じ結果だった。総じて作用強度は CL のほうが CL-M より強かった。

モルモット気管筋の agonist による収縮に対して抗生剤はいずれも緩解作用を示すが、その作用強度はアミノ配糖体系>マクロライド系>ポリペプチド系の順である。アミノ配糖体は His 収縮に対しより著明な緩解を示し、とくに GM, AMK が強く作用する。このような抗生剤の作用機序については不明なことが多いが今後、他の薬剤との併用をかさね、検討の予定である。

3. Nalidixic acid 耐性変異による DNA gyrase の耐性化

中村 信一・山岸 純一
井上 了・清水 當尚
大日本製薬総合研究所

Nalidixic acid (NA), Piromidic acid (PA), Pipemidic acid (PPA) などの標的酵素の 1 つである DNA gyrase は大腸菌では、分子量 105,000 のサブユニット A と 95,000 のサブユニット B から成っており、前者は染色体地図上約 48 分に位置する nal A 遺伝子 (NA 耐性支配遺伝子の 1 つ)、後者は約 82 分に位置する cou 遺伝子 (Coumermycin A₁ および Novobiocin 耐性支配遺伝子) の産物と考えられている。nal A^r 変異によりサブユニット A が、cou^r 変異によりサブユニット B が変化し、それぞれの薬剤に耐性になることが知られている。私共は先に染色体地図上 nal A とは異なる位置 (約 82 分) に新しい NA 耐性支配遺伝子 nal C および nal D を見出し、第 26 回日本化学療法学会総会にて報告した。今回これら nal 遺伝子と DNA gyrase の関係を、¹⁴C ラムダファージ DNA の大腸菌菌体内における supercoiling を指標として調べた。

その結果、nal A^r 変異菌では、これまで報告されているように、菌の PPA, PA および NA に対する耐性度に応じて、DNA gyrase 活性も耐性化していた。nal C^r 変異菌では、DNA gyrase 活性は PA および NA に耐性を示すと同時に、PPA には野性型株より高い感受性を示した。nal D^r 変異菌では、耐性化の程度は低いが、nal A^r 変異菌とほぼ同じパターンの耐性化が認められた。

このような結果から nal C および nal D 遺伝子も nal A 遺伝子と同様、DNA gyrase と関係のある遺伝子と思われる。nal C および nal D 遺伝子と cou 遺伝子は染色体地図上互いに極めて近い位置にあると推定されているので、これら遺伝子の異同を今後検討する必要がある。

4. Pipemidic acid 関連化合物による DNA gyrase 阻害作用

山岸純一・中村信一・清水當尚
大日本製薬総合研究所

目的: Pipemidic acid (PPA), Piromidic acid (PA), Nalidixic acid (NA) および Oxalinic acid (OA) などのピリドンカルボン酸系抗菌剤は、最小発育阻止濃度 (MIC) 近辺で、細菌の染色体 DNA の複製を特異的に阻害することが知られていたが、その分子レベルにおける作用点は長い間不明であった。

1977 年, SUGINO らおよび GELLEST らは、独立に NA および OA が DNA gyrase と呼ばれる DNA 鎖を回転させる酵素を阻害することを見出し、その作用点がサブユニットの 1 つ nal A (NA 耐性支配遺伝子の 1 つ) 蛋白であることを明らかにした。私共は DNA gyrase 阻害作用が、この系統の薬剤に普遍的か否かを調べるため構造類似の PPA および PA につき検討を行なった。

方法: DNA gyrase 活性はラムダファージ DNA の *in vivo* supercoiling 反応により測定した。

すなわち、ラムダ溶原大腸菌に ¹⁴C 標識 DNA を持つラムダファージを薬剤の存在下および非存在下で重感染させ、37℃ 15 分間培養した後、P. GUERRY らの方法で cleared lysate を取り、フェノール抽出、アガロースゲル電気泳動、fluorography 法、および densitometry を順次行ない relaxed DNA と supercoiled DNA を定量した。MIC は日本化学療法学会で定めた方法、DNA 合成阻害作用は ¹⁴C-チミジンの取り込み、またラムダファージ増殖阻害作用は感染 2 時間後のファージ収量で測定した。

結果および考察:

ピリドンカルボン酸感受性大腸菌 KL-16 株では、用いたピリドンカルボン酸系化合物すべてが DNA gyrase 阻害作用を示し、その 50% 阻害濃度は MIC 値および DNA 合成 50% 阻害濃度が低いものほど低かった。DNA gyrase 50% 阻害濃度が、MIC 値や DNA 合成 50% 阻害濃度より、はるかに高いのは DNA gyrase の基質として大腸菌染色体 DNA の代わりに、ラムダファージ DNA を用いたためではないかと思われる。一方、nal A^r 大腸菌 N-51 株では、DNA gyrase 活性、DNA 合成および菌の増殖の 3 者が同時にピリドンカルボン酸に耐性化していた。これらの結果は、ピリドンカルボン酸系抗菌剤の DNA gyrase 阻害作用と抗菌作用ならびに DNA 合成阻害作用が密接に関連していること、および DNA gyrase 阻害作用がこの系統の化合物に普遍的であることを示唆している。

5. PCG 短時間処理による黄色ブドウ球菌の超微形態での変化について

菅野 治重・寺尾 清

千葉大学生物活性研究所

小林 章 男

千葉大学医学部付属病院検査部

目的：抗生剤の細菌に対する作用を検討する場合、生体内では抗生剤の濃度は常に変化しているため、濃度と時間の両方向から抗生剤の作用を調べてゆく必要がある。

方法：Staphylococcus aureus ATCC 25923 株を用い、PCG の種々の濃度での作用と、PCG 高濃度短時間処理による時間的な変化について電顕的に形態観察を行なった。

結果：Staphylococcus aureus ATCC 25923 株は PCG に対し、MBC 0.1 u/ml, MIC 0.05 u/ml, MAC (structure) 0.0125 u/ml, MAC (growth curve) 0.025 u/ml であった。MAC における形態変化は Septum にみられた。Septum は Splitting system を中心に細胞壁が 3 層に分けられるが、PCG の MAC 濃度での作用で Splitting system は消失し、細胞壁の最外層と中間層は均一の肥厚した層となり、一部に線維状物質の推積がみられた。Septum 以外の細胞壁にはこの変化はみられず低濃度の PCG は Septum にだけ強く作用していると思われた。

しかしこの濃度では菌の増殖はまだ可能であり、PCG の殺菌作用とは異なった作用と思われた。

MIC 濃度以上で PCG を菌に作用させると溶菌が著明に増加してくる。溶菌した菌の Burst した部分を調べ

ると分裂によってできた新しい細胞壁が、Septum の周囲から Burst したものが多く、この部分に PCG が強く作用すると思われる。溶菌は PCG 2 u/ml の濃度では 15 分作用させた時点ですでに出現している。30 分作用させたものでは溶菌の他に、Septum 先端の変形、Splitting system の消失、分裂できず連続したままの菌の増加などがみられた。

PCG 2 u/ml で 30 分作用させ、PC nase で PCG の作用を止め、再増殖させると菌の増殖は約 3 時間後に log phase に入るが、この時点での形態でも分裂が不完全で連続した多房性の菌が多くみられ、Splitting system も不鮮明なものも多く、次の世代の分裂にも PCG の影響が残っているものと思われた。

PCG の最も直接的な殺菌作用は溶菌であり、この作用が分裂期、あるいは分裂直後の菌に強く発現されていたことから、PCG 断続投与の有効性を調べた。ミリポアフィルターに一定量の菌をのせ、PCG 2 u/ml 含有培地上に 15 分間のせ、その後 drug free の培地に移すという操作を繰返し、PCG 15 分の断続的な作用を加えた。PCG 2 u/ml, 15 分処理後、3 時間再増殖させたものでは、PCG 2 u/ml を持続的に作用させた時と比べ 9 時間後で 10 倍発育を許したが、drug free の control と比べて約 1/10 発育を抑えていた。PCG 15 分処理でも一定の抗菌力が認められた。しかしすべての世代を含んでいる菌の集団に対して PCG を殺菌的に作用させるにはやはり MIC 以上の濃度で持続的に作用させる必要がある。

6. Mecillinam による Fusobacterium nucleatum 細胞の伸長化

尾上 孝利・梅本 俊夫

小中島諭一・佐川 寛典

大阪歯科大学細菌

杉 中 秀 寿

大阪大学歯学部口腔細菌

目的：β-ラクタム抗生剤によるグラム陰性嫌気性桿菌の形態変化と penicillin binding protein (PBP) の関係を明らかにする目的で、二塩基アミノ酸として含流アミノ酸のランチオニンを含む点で他の細菌とは異なったペプチドグリカンをもつ Fusobacterium nucleatum を用いて Mecillinam (MPC) と Piperacillin (PIPC) の作用を検討した。

方法：実験には Fusobacterium nucleatum ATCC 25586 株、10953 株および対照菌株として、Escherichia coli K 12 を供試した。MIC の測定は BHI broth (Difco) および GAM 寒天培地 (日水) を用いてガスバ

ック法 (B. B. L.) による嫌気培養下で行なった。形態学的変化の観察は位相差顕微鏡, 走査型 (SEM), 透過型 (TEM) 電子顕微鏡で行なった。PBP の Fluorography は ^{14}C -Penicillin G を用いて, SPRATT の方法に準じて行なった。

結果および考察: BHI broth における MPC の MIC は 25586 株, 10953 菌株および *E. coli* K 12 が各 10^8 cells/ml で 25.0, 12.5 および $100\ \mu\text{g/ml}$ 以上, 10^6 cells/ml で 1.56, 0.79, $0.20\ \mu\text{g/ml}$, 10^4 cells/ml で 0.78, 0.10, $0.10\ \mu\text{g/ml}$ を示した。PIPC の MIC は各 10^8 cells/ml で 0.05, 0.0125, $100\ \mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml で 0.0125, 0.006 以下, $1.56\ \mu\text{g/ml}$, 10^4 cells/ml で 0.006 以下, 0.006 以下, $0.39\ \mu\text{g/ml}$ の値を示し, 両薬剤ともに菌数によって MIC は異なっていた。GAM 寒天培地における MPC の MIC は 25586 株では, 10^8 , 10^6 , 10^4 cells/ml 接種で各々 3.13, 0.39, 0.39 の値を示し, 液体培養法の値より低かった。この傾向は 10953 株, K 12 株においても同様であり, PIPC に対する感受性も同様の傾向が認められた。

位相差および SEM による観察では, MPC の $1/2 \sim 1/64$ MIC において *F. nucleatum* 細胞の伸長が観察された。なお対照の *E. coli* では供試した $100\ \mu\text{g/ml}$ から $0.025\ \mu\text{g/ml}$ で球形化がみられた。PIPC では *F. nucleatum*, *E. coli* と同様に菌株伸長が観察され, 前者は $1/2$ と $1/4$ MIC で, 後者は $50\ \mu\text{g/ml}$ から $0.1\ \mu\text{g/ml}$ で認められた。MPC による細胞伸長は他の *F. nucleatum* 4 株, Species の異なる 7 株, および新鮮分離の 43 株の *Fusobacterium* さらに *Leptotrichia buccalis* 2 株においても認められた。*Bacteroides melaninogenicus* 3 株においては MPC 処理による細胞伸長は認められず asaccharolitis だけが球形化をしめた。また, *B. fragilis* においては球形化が認められた。PIPC では, *F. nucleatum* および MPC で球形化した *Bacteroides* および *E. coli* に細胞伸長が認められた。*Fusobacterium* の PBP (F-PBP) pattern では, *E. coli* の 5, 6 に相当する PBP-band はみられず, 各 band の位置も異なっていた。MPC を添加すると F-PBP の上から 3 番目の band が消失し, PIPC 添加でも同様の結果が認められた。以上の結果から, MPC は *Fusobacterium* に対し, 従来大腸菌で報告されている細胞の球形化とは異なり, 細胞を伸長化させる作用を有し, nucleatum において, MPC と PIPC は F-PBP の同じ band と高い親和性を示すものと考えられる。

7. 大腸菌に対する Cefaclor の抗菌作用機作に関する研究

西野武志・大脇弘之・谷野輝雄

京都薬大・微生物

Cefaclor (CCL) は Cephalexin (CEX) に比べて, 大腸菌などのグラム陰性菌に対して非常に優れた殺菌作用を示す。今回, 私どもはこの CCL の優れた殺菌および溶菌作用機作を解析するために大腸菌を用いて検討を行なったので報告する。

方法および結果

1. 増殖曲線に及ぼす影響では, CCL は CEX に比べ優れた殺菌作用を有していた。すなわち CCL は低菌量, 高菌量を問わず, MIC 付近の濃度で強い殺菌作用を示したが, CEX は高菌量 (約 5×10^7 cells/ml) において 64 MIC 以上の濃度でだけ殺菌作用を示した。

2. 位相差顕微鏡ならびに走査型電子顕微鏡により形態観察を行なったところ, CCL は CEX に比べフィラメント形成濃度領域の幅が狭く, 2 MIC 以上の濃度で spheroplast を形成し, 溶菌して行く過程を観察することができた。しかし CEX では 16 MIC 作用でも spheroplast を形成せず, 細胞は非常に長くフィラメント化していた。

3. R 因子由来の Penicillinase に対しては CEX のほうが CCL に比べて若干安定であった。

4. 外膜透過性について ZIMMERMANN および沢井らの方法に従って TEM 型の β -lactamase を産生する大腸菌 No. 21 を用いて検討したところ, 外膜透過性は CEX が CCL に比べて優れていた。

5. Penicillin binding protein (PBP) に対する親和性について検討を行なったところ, CCL は IBs ならびに非常に高い親和性を示した。一方, CEX は 3 に高い親和性を示した。

6. 溶菌について検討を行なったところ, 正常な菌の場合, その溶菌の至適 pH はアルカリ側に認められ, β -lactam 剤の処理により活性化される溶菌はとくに陰性側に顕著であった。CCL は CEX に比べ非常に優れた溶菌誘発能力を示した。一方, CEX は高濃度になるに従って溶菌誘発能力が低下した。

考 察

一般的に β -lactam 系抗生物質の抗菌作用は, 1) 外膜透過性, 2) β -lactamase に対する安定性, 3) Penicillin binding protein に対する親和性, 4) autolysin (自己溶解酵素) の関与など, これら 4 つの因子により, 菌は殺菌, 溶菌していくものと考えられ, CCL の優れた殺菌作

用は Penicillin binding protein IBs への強い親和性ならびに優れた溶菌誘発能力によるものと思われる。

8. Cefotiam および Cefazolin による *K. pneumoniae* の形態学的変化について

中尾 雅文・西 武

近藤 正熙・土屋 皖司

武田薬品中央研究所

目的：Cefotiam および cefazolin による *K. pneumoniae* の形態学的変化を *in vitro* ならびに実験的マウス肺炎の場で検討する。

方法：*in vitro*；対数増殖期 (10^7 cfu/ml) の *K. pneumoniae* DT-S (10^8 cfu/ml 菌液接種での cefotiam (CTM)), cefazolin ((CEZ) の MIC はそれぞれ 0.1 および $1.56 \mu\text{g/ml}$) に薬剤を各種の濃度で添加し、以後経時的に菌液を採取して生菌数を測定すると共に電顕試料とした。*in vivo*；マウス (Slc:ICR, 雄, 4週令, 22g) を 10^8 cfu/ml PBS 菌液で噴霧感染し、30 時間後から薬剤を 30 分間隔で 4 回皮下投与した。投薬開始後経時的に肺を採取し電顕試料とした。固定はグルタルアルデヒドとオスミウム酸で行ない脱水後、SEM 試料は臨界乾燥し、金をスパッタコートして、Akashi MSM4C-101 走査電顕で観察した。TEM 試料はエポキシ樹脂に包埋後超薄切片を作製し、ウラン-鉛の電子染色を施し JEM-100B 透過電顕で観察した。

成績：CTM, CEZ のいずれも dose response のある殺菌作用を示した。両剤ともに MIC では菌体が伸長化し、細胞質内にいくつかの変化が認められた。MIC の 4 倍あるいはそれ以上の濃度では菌体の伸長化とともに spheroplast の形成が見られ、時間経過とともに細胞質内は希薄化した。マウス肺内感染菌は細気管支および肺胞の内腔に局在しており、肺胞壁中には見られなかった。SEM ではそれぞれの菌が網目状の線維様構造物でつながっているのが、また TEM では菌体周囲に綿毛様の構造物が存在することがあるのが観察された。これら肺内感染菌においても投薬量および投薬開始後の時間経過に応じて伸長化から spheroplast 形成、さらには溶菌に至る形態学的変化が確認された。

考案：*K. pneumoniae* DT-S に対する *in vitro* 抗菌力は CTM が CEZ の 8~16 倍程度優れているが、形態学的変化の面にもほぼその差が移行していた。両剤で惹起される本菌の微細構造の変化は一部相違が見られたものの全般的にはほぼ同様であった。これは *E. coli* でも認められたように本菌においても両剤が親和性を有する

Penicillin binding proteins が類似していることが考えられる。マウスの肺内感染菌については、その存在部位により現われてくる形態学的変化に多少の差違が認められたが、これは各部位での薬剤濃度の不均一性を反映しているものと思われる。

9. グラム陽性球菌における Penicillin binding proteins (PBPs) に関する研究

1. 各菌種における PBPs の相違について

紺野昌俊・生方公子・高橋洋子

沢井 稔・斉藤洪太

帝京大学医学部臨床病理学

私達は昨年の本学会総会において、グラム陽性球菌の PBPs についての報告を行い、その中でグラム陽性球菌には、大腸菌の PBP 2 に相当する PBP は欠損しているか、あっても極めて微量であろうと報告した。

グラム陽性球菌の PBP の役割りについては、まだ種類の論議のあるところであるが、最近 HAKENBECK らは肺炎球菌の PBPs について、分子量の重い順から、PBP 1, 2 および 3 と名称を付して報告している。私達は、私達が用いた各菌種の PBPs の熱に対する安定性、あるいは菌の形態変化に及ぼす影響などから、少なくとも大腸菌の各 PBP の機能と対比できるように配慮しつつ表現しようと試みており、彼等の名称とは多少異なることをまずおことわりしておきたい。

実験方法は、従来から述べているとおり、殆んどは SPRATT の方法に準じているが、ただ、 C^{14} -PCG と他の β -lactam 系物質との競合については、同時に薬物を添加している。

温度についての安定性は、グラム陽性球菌の PBPs の大部分は不安定であり、 50°C 、10 分間の熱処理によって活性を失う。しかし、腸球菌の PBPs では分子量約 79,000 のもので、大腸菌の Ibs と同様に 55°C の熱に対しても比較的安定な蛋白が存在している。

黄色ブドウ球菌 (PC 感性株, 209P, MS 353 の 2 株), 腸球菌 (PC 感性株), 肺炎球菌, 化膿連鎖球菌および B 群溶連菌の 5 菌種の各 PBP に結合した C^{14} -PCG の遊離は、黄色ブドウ球菌と腸球菌の PBP 5 と私達が仮定したものだけから顕著な遊離がみられ、その半減期は約 5~10 分であった。その他の 3 菌種の PBP においては、結合した C^{14} -PCG の遊離は、ほとんど見られなかった。

黄色ブドウ球菌の PBP 5 が弱い PCase 活性を有していること、あるいは現存する肺炎球菌の PCG 耐性は

PCase によるものでないことなどの 諸報告と考え 併せると、肺炎球菌や化膿連鎖球菌あるいはB群溶血連鎖球菌のPBPには本質的にPCase活性を有していないことが推測され、臨床上にみられるグラム陽性球菌の中でのPC耐性の出現し易い菌、し難い菌と対比して考えると、極めて興味深い現象である。

10. グラム陽性球菌における Penicillin binding proteins (PBPs) に関する研究

2. 各種 β -lactam 系抗生物質による菌の形態変化と PBPs との関連について

生方公子・高橋洋子・沢井 稔
斉藤洪太・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理学教室

グラム陽性の黄色ブドウ球菌、A群溶血連鎖球菌および肺炎球菌の3菌種について、各種 β -lactam 系抗生物質を作用させた際に生ずる菌の形態変化を観察し、その形態変化と各 PBP に対する薬剤の親和性の特徴とからいくつかの PBP の機能を間接的に推定した。

A群溶血連鎖球菌と肺炎球菌に種々の濃度の β -lactam 系抗生物質を作用させると、MIC 以下では football 形、あるいは棍棒形、MIC 以上では球形のままから溶菌に至る像が観察された。電子顕微鏡下で観察すると、football 形を呈した細胞中には何か所も隔壁形成のための細胞壁の陥入がみられ、菌は正常な分裂を阻害されていることが明らかとなった。従って football 形の形態変化の程度は隔壁形成の阻害程度に比例しているものと推測される。そしてそれらの細胞が著明に観察されたのは piperacillin, cloxacillin 等であり、PBP-IBs としたバンドよりも PBP-3 と推定したバンドに親和性が著しく高い薬剤であった。Cefmetazole, cefazolin, cephalothin 等 IBs としたバンドに3よりも親和性が高いか、両者に相対的に親和性が低い場合には、形態変化はごくわずかであった。両方の PBP に均等に比較的強い親和性を示す cephaloridine, penicillin G, ampicillin での形態変化はほぼ上記の両者の中間型を示した。

薬剤評価の上で重要である溶菌現象が観察され始める濃度はいずれの薬剤でもほぼ MIC と一致していた。そして、各薬剤の MIC と PBP に対する親和性の強弱との相関を調べると、PBP IBs としたバンドが MIC と最も高い相関性を示し、次いで PBP-3 であり、PBP-1A, PBP-4, PBP-5 および PBP-6 としたバンドは相関性は低かった。それらの事実から、溶菌に深い関係を有しているのは PBP-IBs と推測している部分の蛋白であろう

と思われる。

黄色ブドウ球菌では PBP-3 と推定される band が微量のために、隔壁形成の阻害の程度と PBP-3 との関係を明確にはしえなかった。しかし、PBP-IBs と推定した2本の band (IB' と IB'') に対しては、薬剤によって親和性に差のあるものがみられた。つまり、piperacillin や apalcillin では IB' とした band により強く結合し、methicillin では逆に IB'' に強く結合した。そしていずれの band が溶菌あるいは MIC と相関性が高いかをみると、IBs とした場合であり、次いで 1A であった。すなわち、IBs の2つの band に均等に高い親和性を示した penicillin G, ampicillin, cephaloridine が溶菌作用が優れていた。どちらか一方の band に親和性が高いだけでは溶菌作用は弱く、2つの band は相補的な関係にあることが示唆された。

11. Ceftizoxime の抗菌活性と外膜透過性、 β -lactamase に対する安定性および PBP 親和性との相関

信貴康孝・高乗 仁・西田 実

藤沢薬品工業中央研究所

Ceftizoxime (FK 749) は親和 cephalosporin 誘導体で弱毒菌を含むグラム陰性菌に強い抗菌力をもつことが報告されているが、立体異性体 (7位のメトキシイミノ基が ceftizoxime の *syn* に対して *anti*) である FR14060 の抗菌力は ceftizoxime と比較して著しく弱い。その差異の原因を検討する目的で、両薬剤の β -lactamase に対する安定性、外膜透過性および penicillin-binding protein (以下 PBP) に対する結合親和性を測定した。 β -lactamase に対する安定性に関して、cephalosporinase に対しては両薬剤の安定性に差はなかったが、penicillinase に対する安定性に差がみられ、ceftizoxime は安定であったが FR 14060 はある程度分解を受けた。外膜透過性に関しては、*Enterobacter cloacae* 91 (cephalosporinase 産生株) について ZIMMERMANN らの提唱する透過係数を測定し、また *E. coli* に対して RICHMOND らの提唱する外膜変異株と親株での MIC の比をパラメーターとする方法を用いて検討した。その結果、FR 14060 の外膜透過性は ceftizoxime と比較して差はみられず、両薬剤の *E. cloacae* および *E. coli* に対する抗菌活性の差異は外膜透過性以外の原因によると考えられた。PBP に対する結合親和性は ^{14}C -penicillin G と PBP の結合に対する阻害率から測定した。 β -lactamase 非産生の *E. cloacae* 58-5 の PBP に対し、ceftizoxime は I_{A} , I_{BS} および III に対して強い結合親和性を示したが、FR

14060 は I_A および I_{BS} に対する結合親和性は弱く III に對してだけ強い結合親和性を示した。*E. coli* の PBP に対する両薬剤の結合親和性も *E. cloacae* における結果とほぼ同様であった。

以上の結果から、Ceftizoxime とその立体異性体、FR 14060 の抗菌力の差は、peptidoglycan 重合酵素である PBP の I_A および I_{BS} に対する結合親和性の差であることが明らかとなった。さらに FR 14060 が penicillinase に対してやや不安定であるため、penicillinase 産生菌に対しては、この点も考慮する必要がある。

12. トレポネーマおよびその類縁菌に対する β -ラクタム抗生物質の作用とペニシリン結合蛋白質 (PBP) について

石井 営次・来住 輝彦

阪市環科研

田村 俊秀・増井 正幹

阪市大・医・細菌

目的：らせんという特殊な形態をもつスピロヘータ類の β -ラクタム抗生物質による影響をみるため、我々は Reiter 株を用いてその影響をノマルスキー微分干涉顕微鏡で観察した。その結果、らせん菌においても *E. coli* と同様、菌の伸長や球形化が観察され、また PBP は少なくとも 5 本以上あることがわかった (第 17 回レプトスピラシンポジウム、新潟、1980)。今回は *L. biflexa* についても同様の観察 (電顕) を行い、PBP との関連を調べた結果について報告する。

方法：使用菌株：*Treponema phagedenis* biotype Reiter (山口大・医・吉井善作教授から分与)、*Leptospira biflexa*, Urawa (静岡県大柳原保武博士から分与)、*E. coli* K 12。培養：Reiter 株；Brewer の改良培地 (10% 牛血清添加) で 37℃ 嫌気培養した。*L. biflexa*；Korthof 培地 (10% うさぎ血清添加) で 30℃ 静置培養した。いずれも対数増殖期に遠心集菌し、超音波破碎後分画遠沈により細胞膜画分を得た。形態は電顕で薬剤添加後 24 時間以内に観察した。MIC は濁度または Petroff-Hausser 菌数計算板により暗視野顕微鏡で計算・観察しながら求めた。薬剤添加は log. phase の初期および後期である。Acrylamide slabgel 電気泳動および 14 C-PCG による PBP の Fluorography は SPRATT の原法を改変して行なった。また 14 C-PCG と併行して 125 I-ABPC (125 I-Bolton-Hunter Reagent による) も用いた。

結果と考察：Reiter 株においても一般桿菌と同様の横分裂が観察されたが、これは隔壁形成阻害などによる菌の伸長を裏付けるものである。形態変化観察のための

β -lactam 濃度は MIC よりやや高めを用いた。MIC (μ g/ml) は Reiter 株、*L. biflexa* それぞれ、PCG 0.012~0.03, 0.005~0.01, ABPC 0.05~0.5, 0.005~0.01, PIPC 0.005~0.05, 0.01~0.1, CER 1.0~5.0, 0.05~0.5, MPC 10~50, 0.2~0.5, control に用いた CS は、50~200, 2.0~5.0 で、SM は 50~200, 10~100 であった。Reiter 株は ABPC, PIPC, CER で長くなり、MPC では太くなるのが特徴的であった。また CS では膨化したが、全ての薬剤で最終的には膨化と lysis がみられ軸繊維が残った。*L. biflexa* では ABPC, PIPC, CER で Reiter 株同様長くなり、そして特有の hook 構造が乱れたが、らせんは保持され、MPC では hook の先端が細くなった。その他、aggregate したのもあったが、最終的にはらせんが乱れ、bleb や circle (先端) を生じ lysis するのが全ての薬剤でみられた。このように Reiter 株同様、薬剤により特徴的な変化がみられた。次に fluorogram 上の PBP をみると、両株ともパターンは異なるが、5 本以上の PBP があった。形態変化と PBP との対応をみるため他の PC と 14 C-PCG との competition を行なった。Reiter 株では CER で、上から 2 番目 (*E. coli* PBP IBs に相当) および 4 番目 (同 PBP 3) に高い親和性がみられた。また MPC では上から 3 番目 (同 PBP 2) に、PIPC では上から 4 番目に高い親和性がみられた。

結論：トレポネーマ、レプトスピラについても、*E. coli* と同様、各種 β -lactam において、形態と PBP の対応がみられる。

13. セラチアに有効な β -ラクタム抗生物質の抗菌機作

高田直樹・小川道雄・神前五郎

大阪大学医学部第二外科

杉 中 秀 寿

大阪大学歯学部口腔細菌

目的：日和見感染症の起因菌として、最近注目されつつあるセラチアは、一般に β -ラクタム抗生物質に耐性である。しかし、最近開発された同系の薬剤はセラチアにも抗菌力を示すものが多い。そこでこのような薬剤の抗菌機序を、外膜の透過性、 β -lactamase に対する抵抗性および transpeptidase 活性の阻害について検討した。材料と方法：*Serratia marcescens* IFO 12648 を被検菌株として用いた。有効薬剤として ceftizoxime (CZX), cefmetazole (CMZ), および apalcillin (APPC), その対照薬として cefazolin (CEZ) と penicillin G (PCG) を使用した。それぞれの MIC は 0.00, 625, 6.25, 3.13,

6400 および 1,600 $\mu\text{g/ml}$ であった。外膜透過性は 1/4 MIC (1.9 $\mu\text{mol/ml}$) の EDTA 添加によって、EDTA 存在下で MIC を測定し検討した。 β -lactamase 活性はマタロッド法で調べた。Transpeptidase 活性は ether 処理菌を酵素源として、UDP-Mur NAc-pentapeptide と UDP-[^{14}C]GlcNAc を基質として生成される架橋 peptidoglycan 量をもって測定した。結果および考察：(1) グラム陰性菌外膜に障害を与える EDTA 添加によって CEZ および PCG の感受性は著明に高まるのに対して、CZX, CMZ および APPC では、それぞれの感受性が高まらなかった。このことは後者の薬剤が外膜を透過しやすいことを示している。(2) 被検菌株の β -lactamase は構成的にほとんど存在せず、その活性は PCG 添加によって誘導され、その活性は約 10 倍高められた。CEZ はこの酵素によって分解を受けるのに対し、CMZ や APPC は全く分解を受けず、CZX, PCG はわずかに分解を受けた。(3) Transpeptidase 活性に対する障害度は、penicillin 系では APPC と PCG の障害曲線は類似しているが、やや APPC のほうが架橋形成障害の程度が強かった。Cephalosporin 系では CZX, CMZ の障害度は CEZ のそれに比べて著明に低く、それぞれの 50% 障害濃度は、CZX : 0.038, CMZ : 0.32, CEZ : 82 $\mu\text{g/ml}$ であった。

以上のことから CZX, CMZ, APPC が被検菌に抗菌力を示すのは、それらの薬剤が低濃度で Transpeptidase 活性を障害するばかりでなく、外膜および β -lactamase の barrier を通過して細胞膜上の標的酵素に到達しやすいためであろうと考えられる。

14. β -ラクタム抗生剤の構造と *E. coli* 殺菌速度との相関解析

辻 彰
金沢大学薬学部製剤学

山 名 月 中
同 病院薬剤部

目的： β -ラクタム抗生剤の殺菌メカニズムに基づいた数学的モデルを構築する。さらに、種々の抗生剤の *E. coli* に対する実測殺菌速度と抗生剤構造との間の相関性を検討する。

方法：感受性の異なる 3 種の *E. coli* (B/7, NIHJ JC-2, CNA^r, R_{ms} 255) に ABPC, PCG MDPPC, MDIPC, CEX, CDX, DEZ または CER を作用させた。Antibiotic medium 3 (pH 7.0) の培地中において対数増殖期途中 (約 1×10^8 cells/ml) に種々の濃度の抗生剤を加える。経時的に試料を採取し、colony count 法

を用いて生菌数を測定した。なお、培地中には同一濃度の抗生剤 10 ml を含む vialing tube を投入し、実験中の抗生剤濃度を一定に保った。

結果および考察：培地中の抗生剤 (濃度 C_0) は *E. coli* 外膜を透過し、標的酵素 transpeptidase (濃度 $[E]_T$) と非可逆的に結合する。定常状態に達した時の膜内濃度 C_{in} を $C_0 - MEC$ (但し、MEC は菌の増殖を阻止するのに必要な抗生剤最小有効濃度) とすれば、見かけの一次の殺菌速度定数 k_{app} は次式として導びくことができる。

$$k_{app} = k_0 - \frac{k_{max}(C_0 - MEC)}{S_p + (C_0 - MEC)} \quad (1)$$

ただし、 $k_{max} = k_n k_e k_f [E]_T$ および $S_p = K_m^f (1 + [M]/K_m^p)$ である。(1) 式において、 k_0 は菌の増殖速度定数、 k_n, k_e は比例定数であり、 $k_f [E]_T$ と K_m^f は transpeptidase と抗生剤との間のそれぞれ最大速度および MICHAELIS 定数を示し、 K_m^p は菌本来の基質 M (peptide end) との間の MICHAELIS 定数を意味する。

実験に用いたすべての β -ラクタム抗生剤の k_{app} と C_0 との間には (1) 式の関係が成立したので、殺菌速度モデルの妥当性が示唆される。モデルから k_{max} の大きさは transpeptidase の活性中心と β -ラクタムとの反応性によって決定されることが予想される。実測 k_{max} と β -ラクタム抗生剤の 35°C における加水分解速度定数 k_{OH} との間に良好な相関性が成立した。

15. Ceftizoxime (FK-749) による peptidoglycan 合成の架橋形成阻害

藤本 憲一・高田 直樹
小川 道雄・神前 五郎
大阪大学医学部第二外科

杉 中 秀 寿
大阪大学歯学部口腔細菌

目的：最近開発された半合成セファロsporin系薬剤の 1 つである ceftizoxime (CEX) は従来の同種薬剤にくらべて、とくにグラム陰性菌に対して著明な抗菌力を示す。この薬剤の感受性機序を調べる目的で、peptidoglycan (PG) 合成の最終段階である架橋形成におよぼす影響を cefazolin (CEZ) のそれと対比して検討した。

材料と方法：被検菌として *Escherichia coli* K 12 と *Pseudomonas aeruginosa* KM 338 を用いた。PG の架橋形成の測定は UDP-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamyl-meso-diaminopimelyl-D-alanyl-D-alanine (UDP-Mur NAc-pentapeptide) と UDP-N-acetyl-[^{14}C]glucosamine (UDP-Glc NAc) を基質とし、対数増

産菌の全菌を MIRELMAN らの方法に準じて ethyleneglycol tetracycline acid 存在下で ether 処理した全菌 (ETB) を酵素源として反応させ、SDS 不溶画分にとり込まれた放射能を測定して架橋 PG 量とした。Penicillin binding protein (PBP) の fluorography は超音波破砕菌体から分画遠心してえた細胞膜画分を用い、 $[^{14}\text{C}]$ penicillin G (PCG) の結合を SPRATT の方法に準じて行なった。PBP に対する両薬剤の親和性の検討は $[^{14}\text{C}]$ PCG の結合の競合阻害により調べた。

結果と考察：(1)大腸菌に対する CZX および CEZ の MIC は 0.025 と 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、緑膿菌に対しては 100 と 51,200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。両菌株とも CEZ にくらべて CZX のほうがはるかに強い抗菌力を示した。(2) ETB 細胞と PG の前駆体である UDP-Mur NAc-pentapeptide および UDP-Glc NAc とを反応させると、両菌株とも経時的に架橋 PG が形成され、約 2 時間の反応で形成量が最高となり、以後 endogenous な autolysin の作用によって減少傾向を示した。このことは PG の架橋形成にあずかる transpeptidase 活性が ETB 細胞に存在することを示している。(3)上記反応系に各薬剤を添加して、それぞれの阻害度を調べると、大腸菌の場合、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度の CZX で完全に架橋形成が阻害されるのに対して、CEZ では 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度でも完全に阻害されなかった。それぞれの 50% 阻害濃度は 0.054 と 3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また緑膿菌に対しては 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度の CZX で完全に阻害されるのに対して、CEZ では 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でも 70% 程度しか阻害されなかった。それぞれの 50% 阻害濃度は 0.33 と 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。この結果から、CEX が CEZ にくらべて両菌株の transpeptidase に感受性がすぐれていることを示している。(4)緑膿菌の PBP は大腸菌のそれとはほぼ同様のパターンを示し、CZX は PBP 3 に親和性が強く、次いで PBP 1A, 1B に親和性を示した。一方、CEZ は全般的に CZX よりも親和性が悪く、まず、PBP 1B, 次いで 1A に親和性を示した。しかし CZZ とは異なり、PBP 3 に低濃度では全く親和性を示さなかった。

以上の結果から、CZX が CEZ よりもすぐれた抗菌力を示すのは、1つの要因として架橋形成にあずかる transpeptidase に対して CZX が CEZ よりもすぐれた感受性を示すためであろうと考えられる。

16. 実験的皮膚黄色ブ菌感染巣の菌量推移に対する化学療法剤の影響(第2報)

柏 尚裕・荒田次郎・池田政身
州脇正雄・山本康生・野原 望

岡山大学医学部皮膚科

目的：実験的黄色ブ菌感染巣の各種化学療法剤の治療による菌推移に関する実験を報告してきたが、今回 CER を用い、投与間隔と病巣局所の菌量推移に関する実験および CER の皮膚内、血中濃度に関する実験を行なった。

方法：黄色ブ菌は伝染性膿痂疹の病巣から採取した株を用いた。本菌の CER に対する MIC は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。動物は 4 週齢ゴールデンハムスターを使用。実験的皮膚感染症は DAJANI らの「実験的膿痂疹」の作成法に準じた。24 hrs 後から治療開始、その 24 hrs 後から病巣部の培養を連日行い、翌日コロニー数を数え菌数の少ないほうから 1~16 の grade をつけた。A 群(無治療)、B 群(CER 20 mg/kg/回、1 日 1 回筋注)、C 群(1 日 2 回)、D 群(1 日 3 回)、E 群(1 日 4 回)の各群で行った。

結果：各群とも 2~4 日目から菌数が減少し、8 日目の grade の平均値は A 群 9.6、B 群 4.4、C 群 1.4、D 群 2.6、E 群 2.1、grade 1 は A 群 3/18、B 群 14/20、C 群 17/20、D 群 15/20、E 群 17/20。

CER 20 mg/kg 筋注後のハムスターの皮膚内濃度は 30 min, 1 hr, 2 hrs, 4 hrs で行ない、それぞれ 11.0, 6.8, 0.3, 0.1 $\mu\text{g}/\text{mg}$ であった。

次に比濁法で MIC 以下の濃度での黄色ブ菌の増殖曲線を検索し、CER 0.78, 0.39, 0.2, 0.1, 0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のトリプトソーヤブイオンに黄色ブ菌 0.1 ml を添加し、経時的に吸光度を測定した。MIC 以下の濃度にて黄色ブ菌の増殖は数時間抑制された。

考按：実験的皮膚感染病巣に対する化学療法はある程度以上に化学療法剤の投与量を増しても、治療効果はあがらないことを確認して、今回は CER 20 mg/kg を 1 回量とし、その投与回数の影響を見た。

無治療群と治療群では菌数の減少に差が認められ、治療により菌数の減少が速い。無治療でも菌数は順次減少しており、皮膚感染病巣局所での修復機構が働いている。治療群では 1 日 1 回投与群と、2, 3, 4 回投与群では菌数の減少にやや差があるが、2, 3, 4 回投与群では差を認めない。

日常診療において皮膚感染病巣に対する化学療法剤の効果が、投与量と投与回数に必ずしも反映していないこ

とを経験しており、今回の実験の皮膚感染病巣局所菌推移に関する実験においてもこれを裏づける結果を得た。

すなわち、皮膚内有効血中濃度持続時間、MIC 以下の濃度での菌増殖抑制、皮膚局所の修復機構により、1日1回の投与で菌数は減少し、2回の投与ではさらに効果が期待できるが、それ以上の投与では1日2回の投与の効果とはほぼ同様である。

17. 実験的家兎肺膿瘍に関する基礎的検討 (第6報)

—嫌気性菌による肺膿瘍について—

別府敬三・三木文雄・久保研二
高松健次・河野雅和・塩田憲三
大阪市大第一内科

ヒトの肺膿瘍から高率に分離される嫌気性菌の肺膿瘍形成における役割を実験的に明らかにし、併せて嫌気性菌による呼吸器感染症の感染モデル作製を目的として、*Bacteroides fragilis* (以下 *B.f.* と略す) を単独に、あるいは *Staphylococcus aureus* (以下 *S.a.* と略す) と混合して家兎肺内に接種し、実験的肺膿瘍作製を試み、作製し得た肺膿瘍について形態学的、細菌学的検討を加えた。

方法：FREUND's incomplete adjuvant に混合した *S. a.* 死菌にて週1回、4週間感作した家兎肺内に、最終感作1週間後、① *B.f.* 10^8 CFU、② *B.f.* 10^6 CFU、③ *B.f.* 10^8 CFU + *S.a.* 10^9 CFU、④ *B.f.* 10^6 CFU + *S.a.* 10^9 CFU、⑤ *B.f.* 10^9 CFU + *S.a.* 10^9 CFU をそれぞれ 0.25 ml の生食に浮遊させ、0.25 ml の FREUND's incomplete adjuvant と混合して経気道的に注入し、菌注入1週、2週、4週後に脱血屠殺し、病変の観察とともに病巣内各部位における *S.a.* と *B.f.* 各生菌数を HIA 培地と GM 加 GAM 寒天培地を用いて測定した。

成績：*B.f.* 10^8 CFU、 10^6 CFU 単独接種群、*S.a.* 10^9 CFU + *B.f.* 10^8 CFU、*S.a.* 10^9 CFU + *B.f.* 10^6 CFU 混合接種群では、いずれも約半数において肺炎が認められたが、孤立性肺膿瘍形成は認められなかった。一方、*S.a.* 10^9 CFU と *B.f.* 10^9 CFU 混合接種群においては、24羽中7羽と低率ではあるが膿瘍形成が認められたものの、7羽は肺炎を呈し、2羽は無病変であり、他の7羽は菌注入2日以内に死亡した。

膿瘍形成例における肉眼的所見は1週後は全体に軟かく、小膿瘍が点在し、その周囲が比較的厚い壁に囲まれる像を呈し、2週後になると、小膿瘍が融合し、全体として大膿瘍を形成するが、なお膿瘍内に隔壁の残存が認

められた。

膿瘍形成例における肺膿瘍病巣各部位における *S.a.* と *B.f.* の生菌数の推移は、1週後、膿瘍内容物 *B.f.* 2.1×10^8 CFU/g、*S.a.* 6.1×10^6 CFU/g と *B.f.* が優位を占め、膿瘍壁では *B.f.* 4.7×10^4 CFU/g、*S.a.* 6.0×10^5 CFU/g と *S.a.* が上回り、周辺組織では *B.f.* 5.3×10^4 CFU/g、*S.a.* 5.3×10^4 CFU/g とほぼ同数を示した。以後経過とともに、膿瘍内容物では *B.f.*、*S.a.* とともに減少傾向を示すが *B.f.* の減少は *S.a.* よりわずかであり、膿瘍壁では *S.a.* が減少するのに対して *B.f.* は逆に増加傾向を示し、周辺組織においても同様の傾向が認められた。

以上の成績を既に報告した *S.a.* と *Klebsiella pneumoniae* 混合接種による肺膿瘍作製実験成績と比較すると、*B.f.* は *S.a.* との混合感染においても、限局性肺病変を形成し難く、病巣内生菌数の推移も好気性菌と異なる態度をとることが判明した。

18. 実験的雄性副性器感染症の研究 (第1報)

大井 好忠・川島 尚志
後藤 俊弘・岡元健一郎
鹿児島大学医学部泌尿科

目的：泌尿器科臨床においては性器・副性器感染症は、尿路感染症とともに重要な疾患である。急性副睾丸炎ならびに前立腺炎は臨床症状も明白であり、化学療法への適応となる。しかし尿路感染症ほどには診断ならびに治療の基準が設定されていないのが現状である。今回は雄性副性器感染症を検討するための実験モデルとして、家兎実験的副睾丸炎について検討した成績について報告した。

実験材料と方法：体重 2 kg 以上の白色雄性家兎を1群3羽として用いた。接種菌は *E. coli* NIHJ-JC 2株、*S. aureus* 2099 株、*Ps. aeruginosa* NCTC 10490 株を使用し、接種菌量は 10^5 、 10^8 とした。精管から精巣方向に菌液を接種後、精管狭窄群、精管閉塞群、非閉塞群について感染の成立を検討した。1週間後に屠殺して検討した。

実験成績：非閉塞群では *E. coli* 10^5 接種群中1羽にだけ副睾丸炎の成立をみとめたただけであったが、辜丸では精子方向からの造精障害がみとめられ、その程度は鹿大分類でⅡ～Ⅲ度の障害であった。*S. aureus* では副睾丸炎はみとめられず、辜丸間質に軽度かつ限局性の炎症をみとめ、同様の造精障害がみられた。末梢白血球数の増加、赤沈値の亢進がみられた。狭窄群でも両菌種 10^5 、

10⁶ 接種とともに副睾丸炎は成立せず、睾丸間質の軽度から中等度の炎症がみられ、造精障害の傾向はつよくなった。しかし閉塞群では 10⁶ 接種で、*E. coli*, *Ps. aeruginosa* 接種群に著明な副睾丸炎ならびに睾丸炎の成立を得た。*S. aureus* では副睾丸、睾丸の感染所見は極めて軽いと考えられた。経時的に感染の成立を観察するために閉塞群で *E. coli* 10⁶ 接種群を 24, 48, 72 時間、1 週間後に屠殺して検討した結果、24 時間後にすでに 2 羽に副睾丸炎、睾丸炎の発症をみとめ、48 時間後には副睾丸炎の所見はさらに増強し、1 週間後には完成することが判明した。

かんがえとまとめ

精路では精子伝送能に由来する感染防御能が存在することが示唆され、これを阻害するため、細菌接種後に精管を完全に閉塞することによって副睾丸炎または睾丸炎が成立するものと考えられた。また *E. coli*, *Ps. aeruginosa* では感染の成立は著明であったが、*S. aureus* では軽微な感染の成立をみとめるだけであり、菌種により副性器感染症の成立には差があるものと思われた。

19. *Acinetobacter calcoaceticus* に関する研究 (第 4 報)

尾花芳樹・西野武志・谷野輝雄

京都薬大・微生物

既に我々は、昨年の本学会西日本支部総会において、*Acinetobacter calcoaceticus* がマウスに対して病原性を有するという結果を報告してきたが、今回はさらにその病原性について若干の解析を行ったので報告する。

方法および結果

1) 病原性の比較強いことが認められた Ac 54 (AMK^r, RFP^r) とその変異株である Ac 5401 (AMK^s, RFP^s), Ac 5404, Ac 5405 (いずれも AMK^r, RFP^r) を用いて、マウスに対する病原性を i.p. 感染系で検討したところ、ムチン添加の LD₅₀ 値はそれぞれ 1.8×10^6 , 1.8×10^7 , 1.8×10^7 , 7.0×10^6 cells/mouse であり、ムチン添加では 1.6×10^5 , 1.8×10^4 , 6.0×10^4 , 6.0×10^4 cells/mouse であり、変異株の病原性 (LD₅₀) はいずれも親株より低下していることが認められた。なお、ここで用いた変異株は薬剤感受性が親株と異なるだけで、諸種生化学的性状は全く差違を認めなかった。

2) ムチン無添加での腹腔内接種の菌数の消長を検討した結果、Ac 54 では血液、腹腔内液中で菌は増殖して行くことが認められ、マウスは全例死亡した。Ac 5404 では血液、腹腔内液中から 6 時間の lag を経て減少して

行き、マウスは全例生存した。

3) マウス腹腔内での食菌現象およびマウス腹腔内多核好中球を用いた *in vitro* の食菌現象を検討した結果、*in vitro*, *in vivo* いずれも良く似た結果であり、Ac 54 は食菌されにくく、Ac 5404, Ac 5405 では非常に食菌され易いことが認められた。

4) Ac 54 および Ac 5404 加熱死菌で免疫して作製した家兔抗血清を用いて凝集反応を行ったところ、いずれの抗血清も交叉性を示し、さらに 512~1024 倍という抗体価を示し、抗原的には類似するものと思われた。また得られた抗血清について、*in vitro* 多核好中球の食菌現象に及ぼす影響について検討したところ、Ac 5404 はあまり強い影響を受けないが、ビルレント株の Ac 54 の食菌では非常に強い影響を受け、正常血清添加に比べ、5~10 倍食菌率が上昇した。

5) *A. calcoaceticus* 感染に対して、家兔抗血清投与マウスあるいは、加熱死菌免疫マウスでは強い感染防御効果が認められた。

考 察

以上のような結果から考察すると、*A. calcoaceticus* のマウスに対する病原性は比較的低いものが多いが、中には病原性の認められるものもあり、興味を持たれる。そして、この毒力は多核好中球やマクロファージによる食菌現象に抵抗するために生ずるものと考えられる。

そして、この抵抗性因子は、食細胞と細菌の attachment に依るものと考えられ、さらに菌体表層の構成成分などの点から検討を加えている。

20. 大腸菌、緑膿菌のマウス実験的混合感染における各種抗緑膿菌剤投与による菌交代と感染防御効果の検討

小川 正俊・吉 田 勇

見沢 哲郎・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

第 26 回東日本化学療法学会において、大腸菌、緑膿菌によるマウス混合感染に対して、抗緑膿菌剤 CBPC, GM を投与した場合、少量投与において、いずれの場合も緑膿菌による菌交代が生ずることを報告した。

今回は大腸菌、緑膿菌の混合感染系に Cefsulodin (CFS) を投与し、血中菌数の推移と感染防御効果をしらべ、敗血症の原因菌について検討した。

成績：大腸菌の攻撃菌量を最小致死量 (MLD) 以上に固定し、致死量以下の緑膿菌の各種菌量を組合せて混合感染させたマウスに CFS の投与量をかえて、皮下投与した実験系では、死亡したマウスからは大腸菌だけが

検出された。

次に緑膿菌の攻撃菌量を MLD 以上に固定し、致死量以上の大腸菌の各種菌量を組合せて、混合感染させたマウスに CFS を投与した実験系では、死亡マウスからは大腸菌、緑膿菌が同時に検出された。

以上の成績から混合感染系においては、dominant となる菌の影響が大きいことが認められたので、大腸菌・緑膿菌混合時の *in vitro*, *in vivo* における両菌の動態を検討した。

in vitro において、大腸菌が緑膿菌より多い場合には、緑膿菌の増殖速度が鈍く、増殖量も低いが、緑膿菌が多く、大腸菌が少ない組合せでは、大腸菌が急速に増殖して、短時間で緑膿菌の菌量に達することがみとめられ、2つの菌種が同時に存在した場合、大腸菌が優位となることが確認された。またマウス血中菌数においても同様の結果がえられた。

考察：大量の大腸菌に、緑膿菌を組合せた混合感染マウスに、CBPC, GM を投与しても、投与量が少ない場合には、大腸菌は消失するが、緑膿菌による敗血症でマウスが死亡する。しかし、CFS の場合には、緑膿菌が消失し、大腸菌による敗血症死となる。

緑膿菌量を一定にし、大腸菌量を少なくした組合せでは、CFS 投与群の死亡マウスから両菌が検出された。

以上の現象は2つの菌に対する薬剤の抗菌力に差があることが、原因であり、2種以上の菌による感染では、MIC の大きい菌を目標とした投与法がなされるべきであることが示唆された。

しかし一方、複数菌の存在する場合、菌の組合せによって、生体内で優位を保つ菌種はきまっていると考えられる。複数菌の感染に対応するには、どの菌が dominant であるかを知るための、基礎的な知見が必要であるとともに、抗菌剤の投与には、菌交代を起こし易い菌種に対応する投与法が考えられなければならない。

21. 大腸菌、緑膿菌マウス実験的混合感染における各種 Cephalosporin 剤の感染防禦効果

死亡マウスの原因菌の検討と ED₅₀ の比較

吉田 勇・小川 正俊

金子 康子・五島瑩智子

東邦大学医学部微生物学教室

最近、抗緑膿菌作用をそなえた新しい広域 β -lactam 剤が開発されている。これらの薬剤の *in vivo* 評価の多くは単独菌による感染モデルを用いている。しかし、臨床的に混合感染例の報告が多く、実験感染においても複

数菌感染モデルによる抗菌薬評価が要求されている。本報告は大腸菌、緑膿菌によるマウス実験的混合感染モデルを使用し、各種 Cephalosporin 剤の感染防禦効果を調べ、混合感染時の治療効果を、単独感染時のそれと比較し、各種薬剤の評価を試みた。

実験方法：ICR 系雄マウスに大腸菌 MLD 以上、緑膿菌 MLD 以下を腹腔内に混合感染させ、1時間後に各薬剤を1回皮下投与し、その後の生死を観察した。また、死亡したマウスからは心血を採取し、死亡原因菌の分離と、その中の大腸菌、緑膿菌の割合を調べた。ED₅₀ 値は VAN DER WAERDEN method により算出した。

実験結果：各薬剤とも大腸菌単独感染治療効果より、混合感染のほうが ED₅₀ 値は大きくなり、その効果も大腸菌感染時とは異なる成績が得られた。とくに、CEZ, CFX, CTM などでは、緑膿菌の感染菌量が MLD 以下であるにもかかわらずマウスを救命することはできず、緑膿菌による敗血症で死亡した。その他の薬剤では、ED₅₀ 値は大きくなるが緑膿菌の感染菌量が少ないため、緑膿菌の MLD 以上の単独感染時の ED₅₀ より小さい値となっていた。治療効果の最も良い薬剤は 6059-S で、その他治療効果を認めた薬剤としては、SCE-1356, CFS, CPZ, CTX, CZX などがあった。

死亡マウスの血中菌種は、無治療の control および CFS 投与群からは大腸菌が分離されたが、他の薬剤では、少量投与の場合は大腸菌と緑膿菌、大量投与においては緑膿菌だけが検出された。

考察：緑膿菌、大腸菌両方に抗菌力を有する薬剤は、混合感染時に治療効果を示すが、両菌に対する *in vitro* 抗菌力より、*in vivo* 治療効果の強さが混合感染時の治療効果には影響を与えている結果が得られた。

以上の結果から、大量の大腸菌と少量の緑膿菌が混合感染しているとき、大腸菌に抗菌力を示すが、緑膿菌には抗菌力のない薬剤の投与、あるいは両菌に抗菌力を有していても投与量が不十分な場合には、大腸菌の減少につれ、緑膿菌の増殖による菌交代が生ずることが考えられ、複数菌の感染には薬剤の選択、投与量など、単独菌の感染時と異なる考慮を必要とすることが示唆された。

22. 実験的感染マウスにおける Sulbenicillin と Mecillinam との併用作用について

荒谷 春恵・建石 英樹

広島大学医学部薬理学教室

Penicillin binding protein を中心に作用態度の異なる sulbenicillin (SBPC) と mecillinam (MPC) との、

実験的感染マウスにおける併用作用を検討した。

in vitro での併用作用については、相乗的效果があり、菌の種類や株により差のあることが、既に報告されている。

私どもは、*in vitro* に近い条件下に実験を行った。すなわち、マウスの腹腔内に菌を接種し、30分後に薬物を腹腔内に注射した。

供試菌は *Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteus rettgeri* (*P. rettgeri*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. p.*) NK 31, TN 697 の4株を用いた。

感染防禦作用は、生存率から ED_{50} 、25、50 および 75 を求めた。併用薬物量は各単独群での ED_{50} 以下とした。

1) 各単独群での ED_{50} は、SBPC で *E. coli* に対し 470 mg/kg, *P. rettgeri* に対し 27 mg/kg, *K. p.* NK 31 に対し、90 mg/kg および *K. p.* TN 1697 に対し 130 mg/kg ならびに、MPC で *E. coli* に対し 520 mg/kg, *P. rettgeri* に対し 2,000 mg/kg, *K. p.* NK 31 に対し 420 mg/kg および *K. p.* TN 1697 に対し 33 mg/kg であった。

このような感染防禦作用は抗菌作用のそれと同一傾向である。

2) 併用群での ED_{50} は、単独群での ED_{50} の 50% 以下となった。すなわち、 ED_{50} は *E. coli* の場合は SBPC 100 mg/kg と MPC 40 mg/kg, *P. rettgeri* の場合は SBPC 12.5 mg/kg と MPC 100 mg/kg, *K. p.* NK 31 の場合は SBPC 12.5 mg/kg と MPC 100 mg/kg および *K. p.* TN 1697 の場合は SBPC 17.5, 9.6, 6.25 mg/kg と MPC 3.1, 6.25, 8.8 mg/kg の組合せでみられた。

3) ED_{25} および ED_{75} で大略同一傾向の併用作用がみられたが、 ED_{50} は MPC では併用による差はみられないが、SBPC では減少した。

以上のように、SBPC と MPC とは実験的感染マウスに対する防禦作用において、併用作用は ED_{50} を中心に相乗作用をみとめた。しかしながら菌の種類および株によりその程度に差がみられた。

23. アラビノシルチミン (アラ T) およびアラ TMP のマウスでの抗ヘルペスウイルス活性

町田 治彦・鬼柳 徹雄

国中 明・吉野 宏

ヤマサ醤油研究所

抗ヘルペスウイルス (HSV) 剤として 5-ヨードデオ

キオキシウリジン (IUdR) やトリフロロチミジンなどが臨床で使用されているが、これらは毒性が強く、また種類の副作用のため用途は局所投与に限られている。最近いくつかのチミジンアナログが HSV の増殖に対し特異的な阻害作用を持つことが報告されたが、*in vivo* でその作用が確認されたものはわずかである。我々は昨年の本学会でアラ T がマウスヘルペス性脳炎に対し顕著な治療効果を示し、かつ極めて低毒性の物質であることを報告した。今回はアラ T の 5'-リン酸化体であるアラ T TMP (2 ナトリウム塩) の *in vitro* および *in vivo* の抗 HSV 活性とアラ T の経口投与 (P.O.) による治療効果と毒性について検討した。

1) アラ T MP の *in vitro* 抗 HSV 活性は IUdR のそれよりも強く、アラ T のそれとほぼ同等で 1 μ g/ml で HSV 感染による CPE を 50% 以上抑えた。ブランク減少法による活性測定も同様の結果を示し、0.3 μ g/ml で 90% 以上のブランク形成阻止効果を示した。一方、細胞の増殖阻害活性は IUdR のその 1/10 だった。

2) HSV タイプ 1 (HSV-1) をマウスの脳内に接種し、4 時間後から 12 時間ごと 9 回のアラ T MP の腹腔内投与 (i.p.) を行なったところアラ T のそれとほぼ同等の治療効果を示し、50 mg/kg $\times$ 9 回で有効だった (延命効果 $P < 0.05$)。また 150 mg/kg/日 $\times$ 5 回の静注 (i.v.) でも同様に延命効果を示した。

3) 同様の感染実験において感染 12 時間後に 2,400 mg/kg のアラ T MP を投与した場合、p.o., i.p., i.v., いずれの経路による投与でも有効だったが、i.v. 投与の効果が最も強く死亡率の低下も観察された。

4) アラ T MP の毒性は極めて低く、マウスでの LD_{50} 値は i.p. および i.v. 投与いずれでも 2.5 g/kg 以上であった。また、アラ T MT の有効性はアラ T のそれを越えるものではないが、溶解性が高いというアラ T にはない長所を持っている。

5) アラ T の P.O. 投与による治療効果は i.p. 投与の効果より優れ、27 mg/kg $\times$ 9 回で延命効果を示した (i.p. 投与では 50 mg/kg 以上で有効)。また、i.p. 投与では 2 日ごとの投与では無効だったが、p.o. 投与では 1 日 1 回または 2 日に 1 回 (計 5 回投与) のいずれでも延命効果を示した。

6) アラ T を P.O. 投与すると i.p. や i.v. 投与に比べ血中の有効濃度の維持時間が長く、このことが p.o. 投与による優れた治療効果につながるものと思われる。アラ T MT の i.v. 投与後の血中濃度の変化はアラ T 投与時のそれと変わりなく、投与後 30 分以内にアラ T に変化した。

7) アラTの急性毒性試験の結果 p.o. 投与の場合、とくに毒性が低く、15 g/kg 投与でも全く異常がみられなかった。

24. CCA の抗ウィルス活性についての基礎的検討

木村 孝雄・野藤 隆夫

畑 俊一・岡崎 博司

中外製薬総合研究所

〔目的〕 当社で開発し、現在臨床試験を行っている自己免疫疾患治療剤N-(2-carboxyphenyl)-4-chloroanthranilic acid disodium salt (以下 CCA) が immunomodulator としての活性の他に、DNA 型、RNA 型ウィルスに対して、ともに強いウィルス増殖阻止作用を確認したので、その抗ウィルススペクトラム、インターフェロン (以下 IF) 誘発能、マウスにおける感染治療および防御試験を検討した。

〔方法〕 (1) CCA の細胞毒性試験は4種の培養細胞を用いたマイクロプレート法で、また抗ウィルス試験は plaque reduction 法にて検討した。(2) IF 誘発試験は培養細胞に対して、L-132, RK-13 を用い、マウスに対しては ddY (雄)を用い、VSV を用いた PDD₅₀ 法にて経時的に IF 値を測定した。

(3) ウィルス感染治療および防御試験は、C型 RNA type の Friend leukemia virus を用い、マウスに対する効果を検討した。

〔成績〕 (1) CCA の培養細胞に対する毒性は極めて低く、その最小毒性濃度は IUdR の 1/50~1/150 以下の値を示した。また HSV, VSV, NDV 等に対し、強い plaque reduction 活性を示し、とくに HSV-1 に対しては 80 µg/ml にて 100% の抑制率を示した。

(2) 培養細胞およびマウスに対し、CCA 単体では 20 U/ml 以下の IF 値で誘発はみられなかったが、マウスにては Endotoxin 単体で 320 U/ml に対し、CCA を前投与した併用の場合、3,560 U/ml の高い IF 値を示し、Endotoxin による IF 産生を著しく昂進した。(3) ウィルス感染前、および感染後薬剤投与群は対照群に比べ、いずれも脾腫抑制率、プラズマ中および脾中ウィルス濃度とも、有意な差で治療および防御効果を示した。

〔考案〕 我々は immunomodulator である本物質が、*in vitro*, *in vivo* において強い抗ウィルス活性を有することを確認した。*in vitro* における活性は IF を介さず、その機作は不明である。また *in vivo* における効果は、その直接の抗ウィルス作用と、Endotoxin 型 IF の昂進という点から、MO, B cell 等の免疫原細胞の活性

昂進とによる協調作用によるものと考えられる。

近年一部の自己免疫疾患の原因が、ある種のウィルスの持続感染に起因するのではないかとの疑がある。これが事実であれば、ウィルスの増殖をも阻害する本物質が、これらの原因の解明に寄与するものと思われる。

25. 周産期の妊産婦に対する Cefmetazole (cs-1170) の安全性の検討 (cs-1170 周産期研究会)

高瀬 善次郎

川崎医科大学産婦人科

清水 哲也

旭川医科大学産婦人科

藤本 征一郎

北海道大学医学部産婦人科

松田 静治

順天堂大学医学部産婦人科

張 南薫・国井 勝昭

昭和大学医学部産婦人科

山田 文夫

大阪母子センター産婦人科

本村 龍太郎

長崎大学医学部産婦人科

周産期の妊産婦に対する Cefmetazole の安全性を検討した症例は 92 症例であり、静注例 73 例、点滴静注例 5 例、筋注例 14 例であった。

母体の血中濃度の推移は、2g 静注では、15' 後 165 µg/ml、6 時間後、12.6 µg/ml であり、投与方法での差位はあるが、正常健康人との血中濃度と同様であり、妊産婦としての、特別の差位はしめていない。

CMZ を 1g 静注した場合 30 分後に母体血清は 100 µg/ml となり、臍帯血清中濃度は、約 1 時間遅れて 1.4 時で peak 値をしめし約 14 µg/ml と、母体血清の約 7 分の 1 になり、また、羊水中移行は、peak が 2.8 時間で 4.7 µg/ml であり、その T 1/2 は 2.6 時間であった。この羊水中移行は、本剤の各菌種に対する MIC を考えると充分に、羊水感染の予防および治療に使用し得る値をしめてしている。

また、CMZ 0.5g 筋注時の羊水移行も高く約 8 時間で 8 µg/ml 強の値をしめし、同様、筋注においても、本剤が羊水感染の予防および治療に有効なことがわかる。

つぎに、本剤の母乳中移行であるが、各種投与方法においても、測定限界以下であり、授乳中の褥婦に用いて

も、新生児では量的には全く影響を与えない。

本剤を臨床的に使用し、娩出後の新生児を1週間にわたり観察したのは23症例であり、また、娩出後に使用したものは5例であった。

母体に投与した、CMZの娩出後の新生児血中への残存をみると、1回投与でも連続投与でも、娩出後6時間までは、残存のみられるものもあるが、蓄積の傾向はみられなかった。

また娩出後の新生児20例の血清総ビリルビン値においても、0.5g 1日2回、2日間筋注した症例において、20.2mg/dlをしめしたものがみられたが、本剤との関係は不明であり、とくに、高ビリルビン値をしめす傾向はなく、安全であった。

また、さらに母体および新生児における検査値にも異常値をしめすものではなく、とくに副作用はない。そこで妊婦への投与量は1日1~2gは安全であり、4gまでの増量も可能である。さらに母児間移行からみても、とくに、新生児への影響はみられなかった。

26. 産婦人科領域におけるT-1551に関する研究(第2報)

産婦人科分離株のT-1551感受性および骨髄内臓器組織内濃度、胎盤通過性について

張 南 薫

昭和大学医学部産婦人科

福 永 完 吾

島田総合病院産婦人科

国 井 勝 昭

国井産婦人科病院

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター

産婦人科領域での感染症治療時における抗生剤の選択、投与量の決定など投与指標として、起炎菌の感受性および抗生剤の体内動態、とくに目標臓器での組織内濃度、胎盤通過性を知ることは必要である。本報では、婦人科性器感染起炎菌の大部を占める好気性菌4種298株、嫌気性5種205株に対するT-1551(CPZ)の抗菌力を測定し、性器各部位の組織内濃度を投与方法別に測定し、出産時における胎盤通過性を測定し、以下の結果を得た。

1. 婦人性器病巣分離の*S. aureus* 27株、 β -*Streptococcus* 22株、*E. coli* 184株、*Klebsiella* 65株、*Peptococcus* 42株、*Peptostreptococcus* 59株、*B. fragilis* 70株、*Bacteroides* 16株、*Fusobacterium* 18株、計205株のCPZおよ

びCEZのMICを測定し、グラム陽性球菌群では両者はほぼ同程度で、グラム陰性桿菌群では明らかにCPZの抗菌力がすぐれていた。

2. CPZ 1回2gの静注・筋注および点滴静注後の血清中および性器組織内濃度を測定し、コンピューターによる解析を行い、薬動学的定数を求めsimulation curveを提示した。対照薬としてCEZも同様のことを行なった。各投与方法においてCPZはCEZよりも組織移行が高い傾向が認められた。また、CEZの最大濃度に達する時間はCPZよりおくれる傾向がある。両薬剤とも各組織での蓄積性がない。

3. 血清および性器組織内濃度と各細菌のMIC値の相関を検討すると、CPZの各組織内濃度は各菌の累積90%最小発育阻止濃度をはるかに上回り、効力を発揮できるものとみられる。

4. CPZの胎盤通過性をCPZ 1g静注および筋注で検討した。検討時間は5分から240分間で、静注では、臍帯血中に4.3~25.5 μ g/ml、羊水中に0.2~3.5 μ g/mlの濃度が認められ、筋注では、臍帯血中に1.7~42 μ g/ml、羊水中に0.4~5.5 μ g/mlの濃度が認められた。

27. Cefoperazoneの婦人性器内移行

青 河 寛 次

社会保険神戸中央病院産婦人科

杉山 陽子・山路 邦彦

近畿母子感染症センター

Cefoperazone 静脈内投与における血中濃度ならびに婦人性器内濃度を測定し、薬動学的に解析したので報告する。

A) 研究方法

CPZ 1.0g または 2.0g/1 hr/500 ml 静脈内点滴投与における血中濃度ならびに婦人性器内濃度を、*M. luteus* ATCC 9341を被検菌とするCup法により測定した。測定対象は、婦人開腹手術患者:27例である。

この測定成績を、富山化学工業研究所の協力をえて、コンピューターによる解析をこころみた。

B) 研究成績

1. CPZの婦人性器各組織(子宮内膜:子宮筋層・子宮腔部・卵管・卵巣および腹水)への移行は速やかで、その推移は血中濃度とよく相関した。

2. CPZの静脈内点滴時の血中濃度および婦人性器各組織内濃度は、それぞれ、Two compartment modelならびにThree-compartment modelにより解析され、それぞれのSimulation curveを提示できた。

3. CPZ 1gと2g投与間には、明らかなDose

response をみとめた。

28. 性器感染症に対する化学療法 (第1報)

莊田恭仁・本村龍太郎・西村幸洋
寺元千香子・中西和枝・一瀬休生
山 辺 徹

長崎大学医学部産婦人科

目的：性器感染症に対する cefmetazole (CMZ), HR 756 および 6059-S の投与効果について検討した。

方法：1) 術前、各薬剤の 2g one shot 静注投与を行った。2) 術用、両側子宮動脈結紮の時点で、出器組織内濃度の測定時間とした。そのとき、同時に肘静脈血および子宮動脈血を採取した。術後、性器組織(子宮、付属器)から小片を切除し、Polytron による磨滅後、冷却遠沈し、得られた上清から濃度測定を行った。3) 各薬剤の組織内および血中濃度は disc 法など(検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 など)で測定した。4) 性器感染症における教室保存の分離株であるグラム陰性桿菌(*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp. など)およびグラム陽性球菌(*Staphylococcus* sp., *Streptococcus faecalis*, *α-streptococcus*)計 35 株に対する各薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)を、接種菌量を 10^6 /ml とする日本化学療法学会標準法にしたがって測定した。

成績および考案：1) 投与後 2~3, 3~4 時間の 2 群に分けた場合の組織内濃度の最高値は、2~3 時間群にみられ、その濃度は次のとおりであった。すなわち、CMZ (子宮 15.6 ± 12.9 , 付属器 13.0 ± 6.5), HR 756 (子宮 3.9 ± 0.9 , 付属器 3.6 ± 2.1) および 6059-S (子宮 23.6 ± 6.0 , 付属器 23.2 ± 7.2) であった。なお、単位は $\mu\text{g/g}$ である。2) 各薬剤の子宮動脈血中濃度は肘静脈血中濃度の 77~200% の比率であった。3) 薬剤の組織内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 CMZ：子宮および併属器 82%, HR 756：子宮および併属器 86% ならびに 6059-S：子宮および併属器 89% であった。

29. 原虫感染における Estrogen 因子の臨床意義

青 河 寛 次

社会保険神戸中央病院産婦人科

山 路 邦 彦

近畿母子感染症センター

感染における宿主因子として性ステロイドがどのような臨床意義をもっているか、を明らかにするため、原虫の 1 種である *Trichomonas vaginalis* 感染をモデルとして、Estrogen activity の役割を検討した。

a) 猿における原虫感染実験

非去勢猿の腔内容 Glycogen Index (G.I.) は、接種時 8.0~13.7 で、全例に原虫感染が成立し、一度感染が成立すると長期間その状態がつづき、ヒトにおける慢性難治性感染を裏付けるのに有利な所見である。

一方、去勢猿の G.I. は、Estrogen 投与前：0~3.1 と一般に低く、原虫接種に成功しなかった。

そこで、去勢猿に Estrogen 負荷すると、腔内容 G.I. 上昇を示したが、その感染成立には Optimal limit があり、接種時 G.I. は 5.2~11.3 である。逆に、感染不成立の場合の G.I. は 3.0 以下、または 16.9 以上であった。

b) ラットにおける真菌感染実験

去勢後ラットに Estrogen 負荷すると、極めて真菌感染が定着するとの Jansen Lab. の報告を追試した。しかし、原虫接種と異なり、この場合、種々 Estrogen 負荷や真菌接種条件にもかかわらず、確実な感染成立には失敗した。

c) 小児腔炎における Estrogen activity と感染成立

小児腔感染の成立は、*Trichomonas vag.* では Estrogen activity ならびに Glycogen Index とよく相関し、真菌感染・非特異性腔炎では無関係だった。

30. 嫌気性菌を分離した骨盤内感染症に関する検討

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

近年感染症の起炎菌や感染像の面でいくつかの変貌がみられているが、産婦人科領域の骨盤内感染症もその例外ではなく、ことに術後感染を中心に嫌気性菌の分離される割合の高いことは治療上留意すべき点である。これらの観点から、今回最近の嫌気性菌感染症とその意義

について若干の検討を試みた。

1) 過去8年間の骨盤内感染症分離菌には変遷がみられ、子宮内感染、付属器膿瘍、骨盤死腔炎では近年 *E. coli* 以外のグラム陰性桿菌が増加する傾向にあり、菌種のうえでグラム陰性桿菌と嫌気性菌の分離が高率で、好気性グラム陰性球菌の少ない点が1つの特徴で、これは常在菌による感染、感染をうける機会の多いことと、化学療法の影響が示唆される。このうち嫌気性菌の割合は骨盤死腔炎を除く各疾患とも分離菌の約40%を占める。

2) 帝切後の子宮内感染とその他の術後骨盤内感染症を例にとり、嫌気性菌の分離頻度をみると好気性菌単独分離が約50%、嫌気性菌だけの分離約10%で、両者の混合検出例は約36%である。また膿瘍性疾患では嫌気性菌の分離が高まる傾向にある。

3) 好気性菌と嫌気性菌の混合検出例(*Bacteroides*と*E. coli*の混合が最も多い)では何らかの急性症状を示すものが約82%と高く、かつ化学療法の既往を有するものも多い。一方、嫌気性菌の単独分離例では病型のうえで慢性の経過をとるものも認められた。

4) 嫌気性菌(*Bacteroides*, *Peptococcus*)の分離された7症例(産褥熱、付属器溜膿腫など)における臨床所見、治療経過、病原菌の消長などから本菌の病原的意義を追究した。各例でも術後感染で菌分離前に化学療法の既往があり、また病原菌の交代、治療後の消長において興味ある所見が得られた。

5) 嫌気性菌を分離した骨盤内感染症における化学療法の治療効果を判定するため、自他覚所見、菌の消長、外科的処置の併用などを点数化した客観的評価法を応用した判定基準試案を作成し、これをもとに判定を行った。

31. 産婦人科領域における嫌気性菌の分離とその臨床的意義

二宮敦子・大林 太・長谷川幸生

多治見市民病院産婦人科

目的：嫌気性菌が成熟婦人の外性器(とくに腔内)に優位し常在し、これらの菌群が内因性感染を惹起することは周知である。近年、嫌気性菌の分離培養技術の発展に伴い、さらに本菌群に対する関心が高まってきているが、分離、化学療法剤感受性の報告が多い。演者らは嫌気性菌が分離された症例の各個につき、分離とその分離菌の臨床的意義について検討した。

方法：当科に来院した31名(6歳~71歳)を対象とした。いずれも感染を疑った症例である。

材料をケンキポータ(クリニカルサプライ)に採取、

glove box 法(チャンパー法)により嫌気培養し、VPI manual に従って同定した。

成績：71検体の検索で、50例に細菌が培養され、その中で15例は嫌気性菌だけ、11例は好気性菌との混合で、計26/50、52%に嫌気性菌が分離された。主な分離菌は*Bacteroides* 16株、*Peptococcus* 9株、*Peptostreptococcus* 5株などであった。しかしながら、これらの症例の中で、4例(分娩後急性腎不全に続発したPyometra、帝切後の子宮内感染、腔式子宮全摘後感染、外陰部膿瘍)にだけ嫌気性菌の意義を認めたにすぎなかった。

考察：婦人科領域では嫌気性菌が優位常在菌叢を構成している故、分離法を改良すれば嫌気性菌の分離率を高めることができるが、材料の採取時の迷入が避け難く、分離された嫌気性菌の感染巣における役割の解析には困難を伴う。分離菌の菌種、菌量の経時的推移、薬剤に対する反応などを検討し、分離菌と感染との関係を吟味する必要がある。

(追加) 川崎医大産婦人科 高瀬善次郎(座長)

産婦人科領域の感染症は、グラム陽性球菌が、その主体をしめているが、最近、流行のように、*Bacteroides*に関する報告が多い。ところで本日の30、31の演者はその点どのように考えておられるかと思っていたが、本日の御報告で、産婦人科領域の感染症ではグラム陽性球菌の重要性、および、これの分離培養の意義について話され、大変に、重要な点にふれられ、今後、産婦人科領域の感染症においては、改めて、嫌気性球菌を重視していかなければならないと考える。

32. 子宮頸癌術後尿路感染症に対するPMPC 予防投与法について

早崎 源基・岩砂 真一

加藤 隆治・野田 克巳

岐阜大学医学部産婦人科

(目的) 広汎性子宮全摘術後に起こる尿路感染症の防止。

(方法) ①術後入院患者細菌尿から検出した*E. coli* 60株および*Kleb. pneumoniae* 32株につき、MPC, ABPC, CEX およびNAのMIC測定を行なった。②術後入院患者細菌尿から検出した*E. coli*と急性単純性膀胱炎患者尿から検出した*E. coli*のMIC分布を比較した。③37症例に術後1週目から、PMPC 400mg/日を2週間投与し、投与前、投与後1, 2週目の尿細菌定量培養を行ない、PMPCによる術後尿路感染防止効果について検討した。

(成績) ① *E. coli* に対する 10^8 接種時における MIC は、MPC では $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め、76.7% の菌株がこれ以下の感受性を示した。ABPC では 65% 菌株は $800 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。NA では $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め、86.7% の菌株がこれ以下の感受性を示した。CEX では $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め、88.3% の菌株がこれ以下の感受性を示した。Kleb. pneumoniae に対する各薬剤の MIC 分布は、PMPC は 2 峰性を示し、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ という高度感受性株もあったが、50% の株が $800 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株であった。ABPC に対してはほとんどが高度耐性、NA は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、CEX は $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。② 急性膀胱炎患者尿から検出した *E. coli* の MIC 分布は $0.025 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ で、ピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ であったが、術後細菌尿から検出した *E. coli* では $0.2 \sim 800 \mu\text{g/ml}$ で、ピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。③ 37 症例中、投与前尿中細菌数 $10^3/\text{ml}$ 未満の症例 31 例中 16 例 (51.6%) は尿中細菌数 $10^3/\text{ml}$ 未満で、防止効果を認めたが、15 例には $10^3/\text{ml}$ 以上の尿中細菌を認め、予防は期待されていたより低値であった。投与前尿中細菌数 $10^3/\text{ml}$ 以上の症例 6 例中 3 例は投与 14 日目には尿中細菌は消失していた。以上の結果から、37 例中 19 例 (51.4%) に総合的尿路感染防止効果があったと判定した。④ 投与 1, 2 週目における検出菌種は *St. faecalis* が 36.7%, 39.3% と高頻度であり、*E. coli* は 6.7%, 3.1% と予想どおり低頻度であった。

(考案) 術後尿路感染症例から検出された *E. coli* は多剤耐性の傾向が強いが、MPC は ABPC, NA, CEX に比べて MIC が低く、術後尿路感染予防に期待された効果を認めた。しかし、*St. faecalis* の検出頻度が高く、この点に関しては今後の検討を必要とする。

33. 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 4 報)

本村龍太郎・森 広康・寺元千香子
中西 和枝・西村幸洋・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 penicillin 系, cephalosporin 系, aminoglycoside 系薬剤および thiamphenicol glycinate injection の投与効果について、私どもは第 25~27 回日本化学療法学会総会において発表した。今回は cefoxitin (CFX), cefmetazole (CMZ), HR 756 および 6059-S について検討した。

方法: 術中、骨盤死腔へ polyethylene tube を経腔的に留置した。術後、各薬剤を 2 g one shot 静注投与後、

経時的な血中および骨盤死腔浸出液中濃度を disc 法など (検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 など) で測定した。また、骨盤死腔から分離した教室保存のグラム陰性桿菌 (*Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.*, *Citrobacter sp.* など) およびグラム陽性球菌 (*Staphylococcus sp.*, *Streptococcus faecalis* など) 計 81 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を、接種菌量 $10^4/\text{ml}$ とする日本化学療法学会標準法にしたがって測定した。

成績および考案: 1) 骨盤死腔浸出液中の濃度は投与後 2~4 時間後の測定時間で最高値を示し、CFX 44.5 ± 19.0 , CMZ 14.0 ± 4.2 , HR 756 28.0 ± 1.2 および 6059-S $34.4 \pm 6.9 \mu\text{g/ml}$ であった。骨盤死腔浸出液中への移行率は最高血中濃度と対比すると、CFX 69.5 ± 10.6 , CMZ 23.9 ± 4.9 , HR 756 50.9 ± 18.0 および 6059-S $45.8 \pm 20.8\%$ であった。

2) 骨盤死腔浸出液中の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 CFX 80%, CMZ 83%, HR 756 94% ならびに 6059-S 93% であった。

34. 準無菌手術の創感染について、とくにその起炎菌の変動と予防的化学療法の検討

藤本幹夫・中谷守一・森本 健
上田隆美・平尾 智・酒井克治
大阪市立大学医学部第 2 外科
土 居 進
大阪市立北市民病院外科

われわれの教室では、昭和 48 年以降準無菌手術後の感染予防に、広域合成ペニシリン剤 (主として ABPC) やセファロスポリン剤 (主として CET, CEZ) を投与して来たが、最近では術後使用抗生剤の約 95% をセファロスポリン剤が占めている。一方、昭和 48 年から 54 年における準無菌手術後の創感染率は 7.1~13% であり、薬剤の変化にもかかわらず、創感染率にはあまり変化がみられない。そこで準無菌手術を消化管手術だけに限定して、以下の検討を行った。

年齢・性との関係を見ると、男性は若年者に、女性には逆に高令者に創感染が多くみとめられた。これは男性では若年者に結腸・直腸疾患が多く、女性では高令者に肝・胆道系疾患が多かったためと考えられる。

手術部位別、手術侵襲別に創感染の頻度を見ると、上部消化管、すなわち食道・胃の手術後創感染率は 1.8~16% であったが、下部消化管—結腸・直腸の手術後の創感染率は 18~43% になっていた。また、これら両群の中でも手術侵襲の大きさに比較してその発生率は高く

なっていた。肝・胆道系手術後の創感染率は 9~26% で、やはり手術侵襲の大きさと関連性がみとめられた。

これら感染創から分離された起炎菌をみると、グラム陰性桿菌が過半数を占めているが、年次別に起炎菌の推移をみると、*E. coli* はやや減少傾向にあるが、*Klebsiella*, *Ps. aeruginosa* がやや増加して来ている。また、近年 *Serratia*, *Ps. cepacia*, *Bacteroides* の検出率が増加して来ている。

手術部位別にその起炎菌をみると、食道・胃の術後には *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* が主体となっているが、肝・胆道系の術後には *Serratia*, *Ps. aeruginosa* が、結腸・直腸の術後には *Enterococcus*, *Ps. aeruginosa*, *Bacteroides* の検出率が高くなっていた。

起炎菌のディスク感受性をみると、*Pseudomonas* 属は従来のセファロsporin 剤に対して全て耐性であるが、*E. coli*, *Klebsiella* にはまだ感受性を有していた。*Enterobacter*, *Serratia*, *Bacteroides* のセファロsporin 剤に対する感受性は低くなっていた。

以上の結果から、術後感染予防に用いる薬剤は、手術部位、手術侵襲によって選択されねばならない。とくに下部消化管手術や手術侵襲の大きいものには、より広域スペクトラムを有する抗生剤を選択するか、あるいは従来の広域合成ペニシリン剤やセファロsporin 剤にアミノ配糖体抗生剤や LCM の併用もやむをえないと考えている。

35. 術後感染症に対する Cefmetazole の基礎的、臨床的検討

志村 秀彦・山本 泰寛

原田 敏郎・井上 隆人

福岡大学医学部第 1 外科

井口 潔・森山正明・玉田隆一郎

九州大学医学部第 2 外科

辻 泰邦・三浦敏夫・中村 譲

長崎大学医学部第 1 外科

武田仁良・溝手博義・藤政篤志

久留米大学医学部第 1 外科

赤木 正信・世良 好史

熊本大学医学部第 2 外科

香月武人・瀬戸口敏明・島山俊夫

宮崎医科大学第 1 外科

秋田八年・迫田晃郎・小島洋一郎

鹿児島大学医学部第 2 外科

正義之・外間 章

琉球大学第 1 外科

河野 恵・笹津 供規

東京薬科大学第 2 微生物学

Cefmetazole は Cepharmycin 系の新しい抗生物質であり、 β -lactamase にきわめて安定であり、従来のセファロsporin 系抗生剤に耐性を示すグラム陰性桿菌や嫌気性菌に対してもすぐれた抗菌力をもつことが特長とされている。今回われわれは外科術後感染症に対する本剤の有効性と安全性を客観的に評価するために九州各大学および関連施設において臨床的な面から、また東京薬大第 2 微生物学教室において分離菌の MIC および β -lactamase を測定し、その基礎的検討を行ったので報告する。対象疾患は術後創感染、術後腹膜炎を中心とした術後感染症であるが、他剤耐性菌感染症に対する効果を知るため A, B 2 群に分けて検討を加えた。A 群は術後感染後直ちに本剤を使用したものであり、B 群は術後感染後他のセファロsporin 系抗生剤を使用し、無効例に本剤を投与し効果を見たものである。

症例は A 群 46 例、B 群 29 例であるが、これらのうち、他剤を併用したもの、感染予防に使用されたものなどを除外したため、解析例は A 群で 35 例、B 群で 25 例である。

主治医判定による改善度は A 群では 74.3%、B 群では 75.0% であった。有用性も A 群では 70.6%、B 群 70.8% とかなり良好な成績が得られている。厳密な判定基準を設けて症例を検討した判定幹事会の成績では A 群 80.0%、B 群 64.0% とほぼ満足すべき成績が得られた。検出された細菌は大腸菌、肺炎桿菌、腸桿菌、変形菌、セラチア、緑膿菌などのグラム陰性菌の他、表皮菌、腸球菌、嫌気性菌などであるが、消菌率は A 群で 87.2%、B 群で 89.5% と良好であったが、緑膿菌、セラチアなどが残存、あるいは菌交代を示した。本剤使用前に予防的に使用された抗生剤は多様に亘っているが、いずれの感染症例に対しても本剤は有効に作用した。他剤無効例に対する効果は 64% とやや低い値を示したが、いずれも基礎疾患をもつ重症例であった。副作用としてはアレルギー様反応を示した発疹と好酸球増多の 2 例（発現率 3.1%）の他、軽度 GOT, GPT の各 1 例の上昇例が経験された。

また、今回の感染症からの分離菌に対する Cefmetazole (CMZ) と Cefamezine (CEZ) の相関関係は GPC においてやや CEZ に感受性がよく、GNB や嫌気性菌では CMZ に感受性がよかった。また MIC と β -lactamase の比活性値において CEZ は 1.0 以上の β -lac-

tamase activity で、CMZ は 1.0 以下の β -lactamase activity であり、 β -lactamase に対し極めて安定であることをしめした。

以上のことから本剤は術後感染症、とくに CEZ 耐性菌感染症に対し、有効な事実が証明され、本剤が術後耐性菌感染症を含む感染症の治療に充分期待できるものと思われる。

36. 外科領域における菌血症症例の検討

田島華陽・中山一誠・秋枝洋三

川口 広・西本章子・石山俊次

日本大学第3外科

化学療法剤による治療の進歩とともに、当然のことながら感染症の起炎菌が変遷し、それらが相互に関係しながら漸次推移している。近年このような背景のもとに増加したグラム陰性桿菌による菌血症は、その経過中重篤な合併症であるショックを高率にひきおこし、その予後も不良である。消化器外科を中心とした教室の成績も同様の傾向である。そこで教室で経験した菌血症症例について、その発生、ショックの有無等について検討した。対象は1976年1月から1979年12月までの4年間に経験した菌血症症例23例である。年齢は34歳から83歳で50歳代において最高の8症例を示し、男性18例、女性5例と男性が多数であった。基礎疾患は消化管疾患12例、肝胆道疾患6例、脾疾患2例、男性乳癌1例、腹膜炎1例、熱傷1例であり、悪性疾患は15例65.2%を示した。検出菌のうち単独菌による症例は18例、78.3%、複数菌による症例は21.7%、5例であった。総検出菌は30株12種であり、*E. coli* 7株、*Klebsiella* 5株、*E. cloacae* 3株、*S. epidermidis* 3株が上位を占めた。*P.morganii* と *Klebsiella* は複数菌検出症例において検出されることが多かった。この集計では嫌気性菌菌血症例はなかった。菌侵入門戸としては肝・胆道系が8例13株、うちPTCD症例5例、腹膜炎5例6株、静脈内留置カテーテル5例5株、尿路4例5株、気道1例1株である。ショックは23症例中12例52.2%に合併しており、これは1970年代前半の教室集計とほぼ一致している。侵入門戸別ショック合併率は、肝胆道系62.5%、腹膜炎60%、とこの2者のショック合併頻度が高い。菌種別にみると、*Klebsiella* が5例中4例80%、*Serratia* が3例中2例66.7%、*E. coli* は7例中3例、42.9%であり、前回集計で4例中4例100%のショック合併率を示した *Cloacae* は、今回3例中1例、33.3%であった。また、ショック合併例12例中、良性疾患、悪性疾患それぞれ6例で、ショック合併率は疾患の悪性度とは関係

なく起炎菌の種類によって左右される。

以上、1970年代後半の教室菌血症症例23例について検討したが、1970年代前半の教室集計例34例とよく相關していた。

37. Endotoxemia 26症例の臨床的検討

松垣啓司・花井拓美・石川 周

品川長夫・由良二郎

名古屋市立大学第1外科

近年、リムラステストの普及に伴い、Endotoxin の研究が広く行われるようになってきた。我々は、外科的重症感染症において、Endotoxin 測定を行い、これらの背景因子について検討したので報告する。

合計48症例に、リムラステストを行い、そのうち26症例に陽性であった。Endotoxin 陽性症例は、術後腹膜炎9症例中9症例、膿胸7症例中6症例と多いが、胆管炎では12症例中2症例と以外に少ない。その他28症例中9症例である。また良性、悪性疾患別に見ると、良性疾患は約40%であるのに比べ、悪性疾患は70%と多い。

感染主病巣から細菌検索を行い得た23症例の分離菌は、グラム陽性球菌7株、グラム陰性桿菌48株であり、とくに緑膿菌13株、*Klebsiella* 12株、大腸菌8株、*Serratia* 6株等が多い。嫌気性菌3株、真菌8株、合計66株である。そしてその分離菌の組合わせは、“グラム陰性桿菌混合と他の菌との混合感染”が多く、その予後も不良である。

臨床検査値では、Endotoxin 陰性症例に比べ陽性症例は、WBC、RBC、Hb、Ht値とも高い傾向が見られ、血小板では低い傾向が見られる。血清電解質値では、Na、Kともばらつきが大きく、Cl、Caは有意に高い。T.P、Albも高い傾向が見られる。肝機能検査値では、S-GOT、GPTとも高い傾向が見られるが、有意差はない。BUNでは有意に高い。

免疫グロブリンでは、Endotoxin 陰性症例に比べ陽性症例は、IgG、IgAともに高値を示し、IgMではとくに差はない。とくに、陽性例の生存例、死亡例を比べると、IgG、IgA、IgMともに死亡例が高値を示し、IgAにおいて有意に高値を示す。

補体系では、Endotoxin 陰性症例に比べ、陽性症例は、 C_3 、 C_4 、 CH_{50} ともに低値を示し、とくに、 C_3 は有意に低値を示した。そして、Endotoxin 陽性症例の生存例、死亡例を比べると、 C_3 、 C_4 、 CH_{50} ともに死亡例が低値を示し、 C_3 、 CH_{50} において有意に低値を示す。これは、Endotoxin が補体系を活性化し、消耗状態にな

っていると考えられる。

以上、外科領域における Endotoxin 症例について検討し、その背景因子について報告した。

38. Polymyxin B, Metronidazole 併用経口投与による術前腸管処置の検討

伊井 祥・小野成夫・石引 久弥
小平 進・滝沢 建・固武健二郎
生駒光博・勝又貴夫・高田 育明
宮田潤一・阿部令彦

慶応義塾大学外科学教室

目的・方法：大腸手術後感染症では、*E. coli*, *Klebsiella* 等の好気性グラム陰性桿菌、および *Bacteroides* 等の偏性嫌気性菌が、主要な起因菌となっている。今回我々は、慶大外科にて腸管手術を施行した 86 例を対象とし、これらを、機械的処置だけの群（術前 3 日間の低残渣食、下剤、浣腸）—Ⅰ群 10 例、機械的処置に加え、好気性グラム陰性菌に対して Kanamycin 1g/日、嫌気性菌に対して Metronidazole 1g/日を 2 日半経口投与した群—Ⅱ群 50 例、および、機械的処置に加え、Polymyxin B（セラチンカプセル入り）400 万単位/日、Metronidazole 1g/日を 2 日半経口投与した群—Ⅲ群 26 例の 3 つの群に分けて比較検討を加えた。

成績：術中大腸内菌の菌種別検出率をⅠ群、Ⅱ群、Ⅲ群で比較検討すると、

Enterococcus（Ⅰ群—60%、Ⅱ群—62%、Ⅲ群—83%）

Staph. epidermidis（Ⅰ群—40%、Ⅱ群—10%、Ⅲ群—4%）

E. coli（Ⅰ群—90%、Ⅱ群—54%、Ⅲ群—38%）

Klebsiella（Ⅰ群—40%、Ⅱ群—40%、Ⅲ群—25%）

Pseudomonas（Ⅰ群—40%、Ⅱ群—16%、Ⅲ群—13%）

Bacteroides（Ⅰ群—80%、Ⅱ群—6%、Ⅲ群—4%）

であり、*Enterococcus* の検出率はⅠ＝Ⅱ＜Ⅲのパターンを示したが、その他はほとんど、Ⅰ＞Ⅱ＞Ⅲのパターンを示した。

手術終了時の創面菌検出率はⅠ群—87.5%、Ⅱ群—91.6%、Ⅲ群—83%と 3 群ともに高率に菌が検出された。さらに菌種別に 3 群を比較検討すると、

Enterococcus（Ⅰ群—43%、Ⅱ群—45%、Ⅲ群—83%）

Staph. epidermidis（Ⅰ群—71%、Ⅱ群—55%、Ⅲ群—45%）

E. coli（Ⅰ群—71%、Ⅱ群—27%、Ⅲ群—5%）

Klebsiella（Ⅰ群—29%、Ⅱ群—21%、Ⅲ群—0%）

Pseudomonas（Ⅰ群—29%、Ⅱ群—6%、Ⅲ群—10%）

Bacteroides（Ⅰ群—14%、Ⅱ群—3%、Ⅲ群—0%）

であり、*Enterococcus* は大腸菌と同様、Ⅰ＝Ⅱ＜Ⅲのパターンを示した他は、だいたいⅠ＞Ⅱ＞Ⅲのパターンを示した。

Ⅲ群 24 例で、手術終了時の創面菌種と、術中大腸内菌種との関係を各々の例について、検討すると、創面無菌例 4 例（17%）、創面から菌が検出されたが、術中の大腸内菌種とは関係なかった例が 7 例（29%）、創面から菌が検出され、大腸内菌種と一致した例が 13 例（54%）であった。さらに創面から菌の検出された例 20 例について、菌種別に検討すると、*Enterococcus*, *Staph. epidermidis* が多く検出された。*Enterococcus* については、術中の大腸内容に起因する汚染がほとんどと考えられるが、逆に *Staph. epidermidis* については、術中の大腸内容以外に由来する株によつての、創面汚染が多かった。

術後創感染率は、Ⅰ群 40%、Ⅱ群 12%、Ⅲ群では感染を認めた症例は 1 例もなかった。

結語：大腸手術前の chemical preparation として、Polymyxin B, Metronidazole の 2 剤経口投与は、腸管内のグラム陰性桿菌および嫌気性菌の抑制に有効で、術後創感染の予防に大きく寄与すると考えられる。

39. 大腸手術術前処置としての Metronidazole(MTN) の使用経験

高井 一光・岩井 重富

鷹取 陸美・坂 部 孝

日本大学第 3 外科

大腸手術術後感染症に偏性嫌気性菌が好気性菌とともに多く関与していることは周知のとおりである。この偏性嫌気性菌、とくに *Bacteroides* などに対し抗菌力を示すといわれる MTN を術前に投与し糞便中の細菌数を測定し、前処置としての有効性を検討した。

対象として検索した正常人糞便 1.0 g 中には平均して好気性菌数 10^{10} 個、嫌気性菌数 10^{12} 個であった。MTN 500 mg 3 日間投与では好気性菌数 10^9 個、嫌気性菌数 10^9 個、同じく 1,000 mg 3 日間投与では好気性菌数 10^8 個、嫌気性菌数 10^8 個。MTN および Kanamycin (KM) 1,000 mg 3 日間投与では好気性菌数 10^7 個、嫌気性菌数 10^6 個と細菌数は減少した。

対象として検索した糞便では、好気性菌では *E. coli* がもっとも多く見られ、嫌気性菌では *B. fragilis* が多く見られた。MTN 500 mg 投与では、好気性菌では *E. coli*、嫌気性菌では前者に比べ約半数に減少した *B. fragilis* が多く見られた。MTN 1,000 mg 投与では、好気

性菌では *E. coli* が他の 2 つの投与群よりも高率に見られた。また嫌気性菌では *Bacteroides* sp. は他の 2 つの投与群よりも減少した。

以上のことから大腸手術術前処置として MTN と KM 1,000 mg 併用 3 日間投与で好気性菌数、嫌気性菌数が減少した。また好気性菌では他の投与群に比べ *E. coli* が多く見られた。今後 MTN 腸溶錠による検討を加える予定である。

40. 大腸手術の感染予防

市橋 秀仁・近藤 達平

名古屋大学医学部第 2 外科

大腸手術の術後感染は腹部手術のうちで最も高頻度で発生する。1964 年から 1979 年までの 330 例の大腸癌手術の 37% に術後感染が起こり、これを 1960 年代と 1970 年代に分けてその発生率を観察すると 38%, 37% となり、抗生物質の発達した近年においても感染は減少していない。感染巣から分離された菌を両時期に分けて比較してみると *Bacteroides* の検出が増加しており、これによる感染も増加してきている。感染巣からの細菌の Kanamycin と Gentamicin に対する感受性試験の結果は *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* など Kanamycin に感受性がなく、Gentamicin に感受性を示した。したがって、これらの菌による感染を予防する目的で以前から投与していた Kanamycin に代えて、Gentamicin とほとんど同じ抗菌スペクトラムを有する Tobramycin と、*Bacteroides* に有効な Clindamycin との併用による腸内細菌叢の変動および、術後感染の有無について観察した。

Tobramycin 240 mg を単シロップで希釈して経口投与、投与後 30', 60', 120', 180', 360' の血中濃度を *B. subtilis* (PCI-219) 株を検定菌として Agar well 法で測定した。最高値 0.2 µg/ml, その他測定不能であり、腸管からの吸収はほとんど起こらなかった。次に人工肛門造設患者に Tobramycin 240 mg を 6 時間おきに 2 日間投与し、投与後の便を 24°, 32°, 48°, 56° 経過後採取、糞便中の濃度を測定した結果、32 時間までは測定不能、48 時間 410 µg/g, 56 時間 455 µg/g と高い濃度を示した。Tobramycin 1,920 mg, Clindamycin 1,200 mg 2 日間経口投与前後の腸内細菌叢の変動を Enterotube, Api 20E, Gas PAK 法、および岐大法にて好気性菌、嫌気性菌について観察した。投与により著明に菌数の減少が起こり、とくに *E. coli*, *Klebsiella*, *Bacteroides* が減少し、投与後に菌検出されなかったものや、yeast-like body だけのものが 39% 観察された。

以前から大腸手術の術前処置として Kanamycin 1 日 4 g, 2 日間経口投与を行って来たが創傷感染が 30~40% に発生したが、今回の Tobramycin 1,920 mg, Clindamycin 1,200 mg の組合せで 9 例、すなわち回盲部癌 3 例、S 字結腸癌 2 例、Rectosigmoid 癌 1 例、直腸癌 3 例に投与した結果、1 例も術後の創傷感染が起こらなかった。

41. 外科的胆道疾患における胆汁中嫌気性菌検出状況およびその抗生物質感受性について

山本悦永・岩井重富・鷹取睦美

高井一光・佐藤 毅・国松正彦

伊藤裕美子・坂部 孝

日本大学医学部第Ⅲ外科

嫌気性菌感染症は、嫌気性菌に対する選択培養や同定法が進歩し、各施設での検索が盛んになるにつれて、近年その臨床における比重が再認識されてきている。我々は以前から胆汁からの嫌気性菌の検出をこころみてきたが、1976 年以前では、腰その他の臨床検査材料からは検出し得ても、胆汁中からは嫌気性菌の検出はできなかった。しかし、1977 年以後胆汁から嫌気性菌の検出をみるようになり、以後急速に増加傾向を示しているようである。ここに統計的に検索を行ない、また臨床分離の嫌気性菌の各種抗生物質に対する感受性についても検索を加えた。

感受性測定に用いた菌は、主として外科系胆道感染症例の胆汁から分離した *Bacteroides* sp. 12 株および、腰から分離した *Bacteroides* sp. 14 株、合計 26 株である。また、対象とした化学療法剤は ABPC, CLDM, LCM, MINO および Metronidazole である。1977 年 1 月から 1979 年 12 月までの、日大板橋病院での外科系胆道感染症から得た胆汁からの嫌気性菌は、1977 年には菌検出例 82 例中 2 例 (2.4%) にすぎなかったが、1978 年では 80 検体中の 9 検体 (11.2%), 1979 年 (12 年まで) は 114 検体中 13 検体 (11.4%) と増加傾向を示している。

これは 1977 年度から検体の輸送にインジケーター付嫌気性菌輸送用容器 (クリニカル・サブライ) を使用したことも影響していると思われる。

胆汁中から検出した嫌気性菌では、グラム陰性桿菌が圧倒的に多く、39 株中 33 株 (87.2%) を占めている。中でも *Bacteroides* sp. が最も多く、23 株と全体の 59.0% を占めている。その他の嫌気性菌としては *Fusobacterium*, *Veillonella* および嫌気性グラム陽性球菌が

含まれている。

上記嫌気性菌は単独感染は3例だけで、その他は総て他の嫌気性菌および通性嫌気性菌など、3種以上の混合感染である。また偏性好気性菌である *P. aeruginosa* との混合感染も多い。嫌気性菌との混合感染で最も多いものでは *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. morganii* その他となっている。

外科系胆道感染症症例の胆汁から分離した *Bacteroides* sp. 12 株および、膿から分離した 14 株の計 26 株について、CLDM, LCM, MINO, ABPC および Metronidazole の各化学療法剤の MIC を検討したが、CLDM は最も強い抗菌力を示し、0.025 から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にほとんどが分布している。しかし 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性のもも認められた。LCM は CLDM より抗菌力はかなり弱く、0.1 から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、1 株だけが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。MINO については CLDM とほぼ同等の抗菌力を示し、現在のところ強度 (100 $\mu\text{g/ml}$ 以上) の耐性株は認められなかった。Metronidazole では MIC 0.4 から 0.8 $\mu\text{g/ml}$ に総て集中し、全く耐性菌を認めず、今後嫌気性菌感染症症例に対し応用する価値のあるものと思われる。

42. 胆道疾患における胆汁中細菌と液性免疫能との関係について

花井拓美・松垣啓司・石川 周

品川長夫・由良二郎

名古屋市立大学医学部第1外科

我々は胆道感染症において嫌気性菌和好気性菌との共存が病態をより重篤にすることを報告してきた。教室における各種胆道疾患における胆汁中細菌を検討すると、術中採取した胆汁中の検出菌では、247 株中、*E. coli* 50 株、*Klebsiella* 43 株、*Enterobacter* 26 株、*Bacteroides* 23 株、*Peptostreptococcus* 17 株の順で、嫌気性菌は 66 株 26.7% に分離された。胆のう結石症 76 例につき胆汁中細菌との関係を見ると、コ系石群で有菌率 18.5% であり、有菌例では、好気性菌、嫌気性菌単独分離症例が多く見られ、嫌気性菌和好気性菌との混合症例は、全体の 5.6% であった。ビス系石例では、嫌気性菌、好気性菌混合症例が 18.2% と増加している。総胆管結石症・肝内結石症例 50 例と胆汁中細菌との関係は、ビス系石群で有菌率 97.6% であり、混合細菌分離例が 64.3% にあり、嫌気性菌和好気性菌との混合例が最も多い分離型式で全体の 35.7% であった。発熱、黄疸、疼痛、白血球増がった症例を急性胆管炎とし、同様の症状があり、外科的ドレナージを必要とし、膿性胆汁を確認した

症例を急性化膿性胆管炎として、胆管炎症例 33 例と胆汁中細菌との関係を見ると、全例有菌例であり、混合細菌例は 33 例中 27 例 81.8% と高頻度であり、さらに嫌気性菌和好気性菌の混合例は全体の 54.5% と高率に見られた。そして急性化膿性胆管炎症例では 11 例中 8 例に嫌気性菌和好気性菌を混合分離した。以上の臨床例から嫌気性菌和好気性菌との共存は胆道感染の重症化因子の 1 つと考えられた。今回、血清中の IgG, IgA, IgM, C_3 , C_4 , CH_{50} を測定し、胆道感染時の嫌気性菌和好気性菌との共存の意義を免疫学的に検討した。胆汁中細菌と IgG との関係は、悪性閉塞性黄疸で高値例が多く見られ、嫌気性菌・好気性菌の混合分離の急性化膿性胆管炎症例では胆管炎症例中、比較的低値を示した。胆汁中細菌と IgA との関係でも同様の傾向を示した。IgM に関しては一定の傾向は認められなかった。胆汁中細菌と CH_{50} との関係では、悪性閉塞性黄疸例、非胆管炎の胆石症例で高値例が多く、胆管炎症例では、嫌気・好気混合細菌例が好気性菌群より低値傾向が見られた。 C_3 胆汁中細菌との関係は胆管炎症例では嫌気・好気混合細菌群と好気性菌群との間に差は見られなかった。 C_4 と胆汁中細菌との関係では、胆管炎症例において、嫌気・好気混合群で好気性菌群に比し、高値を示す症例が多かった。以上、今回の検討では明らかなことは言えないが、嫌気・好気混合群で補体の消費が大きい傾向が見られ、胆管炎において胆汁中嫌気性菌和好気性菌の共存が病態の重症化の一因となる可能性を免疫学的な見地から論じた。

43. 経皮胆管ドレナージ法による Piperacillin (PIPC) の胆汁内移行について

佐藤泰雄・大塚康吉・小野監作

古谷四郎・辻 尚志・磯田義博

大森義一

岡山赤十字病院外科

Piperacillin は広域抗菌性を有し、グラム陰性桿菌に対しては CBPC より強い抗菌力があり、とくに緑膿菌に対してはすぐれた抗菌力を示すといわれる。また胆汁中への移行の良いことから、胆道感染症に対して用いられている。今回、我々は閉塞性黄疸患者に経皮的胆管ドレナージ法を行って、本剤を点滴静注し、胆汁中の移行について検討したので報告する。

1975 年から 1979 年までの 5 年間に当院外科において、胆道疾患で外科手術と PTCD を行った症例は 280 例で、そのうち胆汁中の細菌検出を 183 例に行い、菌陽性率は 48% であった。

また、それらの検出細菌のうち、グラム陰性菌の占める割合は85%で、70%は *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* および *Pseudomonas* が占めている。PTCD 経過中の検出細菌は *Pseudomonas*, *E. coli*, *Klebsiella* の順であり、100% に細菌が検出された。

本報告の対象は胃癌再発2例、総胆管2例、総胆管結石2例の計6名で、いずれも PTCD 施行後9日以上を経過し、1日の胆汁排泄量がほぼ固定し、なんらかの抗生物質の投与を中止して2日以上経過した症例を選んだ。実験方法は PIPC 2g を5% ブドウ糖 100ml に溶解し、1時間をかけて点滴静注し、経時的に胆汁および静脈血を6回採取し、測定方法としては *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌として、薄層カップ法で行った。各症例別の胆汁中濃度は最高99 $\mu\text{g/ml}$ から450 $\mu\text{g/ml}$ までのばらつきがみられるが、血中濃度は最高105 $\mu\text{g/ml}$ から172 $\mu\text{g/ml}$ まで大きな偏差はみられなかった。平均曲線についてみると、血中濃度は点滴終了時に136 $\mu\text{g/ml}$ でピークとなり、6時間で29 $\mu\text{g/ml}$ となる。一方、胆汁中濃度は点滴終了時より1~2時間で286 $\mu\text{g/ml}$ のピークに達し、6~7時間でも68 $\mu\text{g/ml}$ が保たれている。胆汁中濃度のピーク時と同時刻の血中濃度比は 3.7 ± 2 であった。

症例1、症例2はいずれも胃癌再発例であるが、総ビリルビン、Al-phos, LAP, γ -GTP はいずれも中等度に上昇している。胆汁中血中濃度比は3.2と3.4で、平均値よりやや低い。症例4と症例6はいずれも総胆管癌であり、症例6において総ビリルビンが正常値に近い外は Al-phos, LAP, γ -GTP はやや高値であるが、いずれも黄疸発現から PTCD までの期間が14日前後と短く、検出細菌が陰性であり、なおかつ減黄効果が速やかであった。PIPC の胆汁中对血中の濃度比は4.8と5.8で平均値より高かった。症例5はファーター乳頭に嵌頓した総胆管結石に急性胆管炎を併発したものであり、黄疸発現から PTCD まで19日とやや長く、検出細菌は *E. coli* で減黄効果も遷延していた。総ビリルビン、Al-phos, LAP, γ -GTP とも高値を示し、PIPC の胆汁対血中濃度比は1.4で、平均値以下の唯一の症例であった。

閉塞性黄疸で PTCD 施行症例の PIPC の胆汁移行は良好である。胆汁中对血中濃度比は 3.7 ± 2 であった。

染、減黄効果などの因子も影響する。一部の検出菌を除き、胆汁中濃度は MIC のレベル以上に達している。

44. 肝膿瘍の化学療法

内科と外科の接点の疾患として

青木 信樹・湯浅 保子

薄田 芳丸・関根 理

信楽園病院内科

清水 武昭

同 外科

肝膿瘍は内科と外科との接点にある疾患ということができ、化学療法と外科的処置との適応の判断が予後を左右し、救命するためには何らかの外科的処置を要するとされ、なおかつ致命率の高いものであった。

先に我々は Carbenicillin 治療により、化学療法だけで寛解した肝膿瘍例を報告した。今回、最近開発された新合成 Cephalosporin 剤によって劇的な寛解をみ、外科的処置を要することなく社会復帰が可能となった症例を経験したので報告し、当院での従来の経験例と併せて検討の上、本疾患の治療法全体について、若干の考察を加えた。

今回の症例：30歳、女性、昭和54年9月、帝王切開術後、右胸痛、発熱、黄疸が出現し、劇症肝炎を疑われステロイド等の投与を受けたが改善せず、肝 CT-Scan により、肝膿瘍と診断され、各種の抗生剤治療を受けたが全く効果がないため、外科的治療を目的として信楽園病院外科に入院した。肝膿瘍の診断に誤りはなく、市販の抗生剤が無効であったことから、抗菌力に優れ、肝・胆道移行の良好な薬剤として新合成 Cephalosporin 剤である 6059-S を使用した。入院日に2g 3回、点滴静注で投与したところ、翌日から早くも発熱をみなくなり、食思不振が改善した。2日目からは、2g 1日2回の投与を続けたが、一般状態の改善、検査所見の好転が著明であった。Schintigram, CT-Scan の所見を参考にしつつ治療を続け、約5カ月で化学療法を終了、結局外科的処置を要することなく社会復帰した。

当院では、本剤を含め、過去8年間に内科的に診断された肝膿瘍例を5例経験している。2例は化学療法だけで寛解した。3例は外科的処置を行い、2例改善、1例死亡であった。

肝膿瘍の治療に際しては、早期の正確な診断が重要なことはもちろんであるが、症状が軽微で発熱だけであったり、検査上肝機能異常が認められないこともあり、不明の発熱が続く場合、まず本疾患を疑ってみることも重要である。診断が確定したなら、ただちに外科的処置を行うことが第1とされてきたが、化学療法が適切であった場合、その効果は劇的であり、化学療法だけで寛解に

導くことは可能といえる。ただし、外科的処置を施す必要の生じた時には、直ちに対応し得る態勢は整えておくべきであり、その適否、時期等については、臨床経過、一般臨床検査とともに、Schintigram, CT-Scan 等の補助診断を有効に活用すべきである。

肝臓癌は化膿性疾患に続発することがほとんどであり、逆行性に胆道、あるいは門脈を介して病巣を形成する。逆行性のものでは、胆汁中より検出頻度の高い *E. coli*, *Klebsiella* などの GNB を想定し、嫌気性菌も考慮しながら治療を行うべきである。そういう意味で、最近開発された Cefoperazone, 6059-S などの Cephalosporin 剤は、胆汁中移行、抗菌スペクトルから、効果が期待できる薬剤と考えられる。

45. 呼吸器感染症における Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の臨床的検討

立花昭生・鈴木幹三・中田紘一郎

岡野 弘・谷本普一

虎の門病院呼吸器科

滝 沢 正 子

同 細菌検査室

目的: Sulfamethoxazole および Trimethoprim 合剤 (ST 合剤) は細菌の葉酸合成を阻害することにより抗菌力を発揮するが、今回我々は、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症における慢性気道感染症の急性増悪の治療および、その再発の予防効果を中心とし、*Nocardia* 肺炎に対する効果も含め臨床的検討を行った。

方法: 昭和 46 年から昭和 55 年 3 月までの虎の門病院呼吸器科外来および入院患者 29 例につき検討した。男 17 例、女 11 例、年齢は 22~75 歳 (平均年齢 46.9 歳)。疾患の内訳は、びまん性汎細気管支炎 14 例、気管支拡張症 9 例、慢性気管支炎 4 例、慢性肺気腫 2 例、*Nocardia* 肺炎 1 例である。1 日投与量は、2~6 錠で投与期間は、7 日~2 年半 (平均 89 日) であった。

結果: 慢性閉塞性肺疾患の気道感染による急性増悪 15 例に対して使用し、15 例中 11 例 (73%) に有効であった。起炎菌別でみると、*Haemophilus influenzae* 11 例中 8 例有効、*Streptococcus pneumoniae* 2 例中 2 例有効、*Achromobacter xylosoxidans* 1 例有効であった。

気道感染再発予防目的で 12 例に使用、うち 9 例は緑膿菌もしくはブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌感染症を有していたが、12 例中 2 例は途中緑膿菌へ、2 例は *H. influenzae*、嫌気性菌へ菌交代をおこし増悪した。1 例

は 2 年半の継続投与中急性増悪をみず、12 例中 8 例に予防効果が推定された。

ST 合剤に対する感受性をディスク法でみた成績では、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *E. coli* などに良好な感受性を示したが、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては 58% と低かった。

副作用としては、胃腸障害 2 例、発疹 2 例、肝機能障害 2 例にみとめたが、投与中止によりすみやかに改善した。

結語: 1. ST 合剤は、*H. influenzae*, *S. pneumoniae* などによる慢性気道感染の増悪に効果がある。

2. ST 合剤は、びまん性汎細気管支炎や気管支拡張症の急性増悪予防効果を示した。

3. ST 合剤は、*Nocardia* 肺炎の治療に対し著しい臨床的効果を示した。

46. 気道感染症における Antibody coated bacteria (A. C. B.) について

西田 守治・香坂 瑞代

西田 雅巳・西田 直巳

金沢市西田医院

目的: 急性気道感染症における起炎菌の決定は常在菌という困難な状況のためまだ決定的なものがないのが現状であり、私達はさきに THOMAS らの A. C. B. の検出法を応用し第 22 回日本感染症学会中日本地方会において扁桃炎における A. C. B. の検出成績を報告したのに引き続き、下部気道感染の喀痰における A. C. B. の成績を検討したので報告する。方法は、THOMAS らの方法を応用し、斉藤らの方法に準じたことはさきの報告と一緒にある。成績は急性気管支炎 19 例、慢性気管支炎急性増悪 20 例、肺炎 49 例 (内マイコプラズマ肺炎 15 例) の計 88 例とし昭和 53 年 12 月から 55 年 3 月まで 16 カ月間の私達の診療所の外来および入院患者の中から選び、検出菌は黄色ブドウ菌 17 例、A 群溶連菌 2 例、肺炎球菌 17 例、*H. influenzae* 17 例、大腸菌 1 例、肺炎桿菌 2 例、肺炎球菌と *H. influenzae* の同時検出例 1 例、*P. cepacia* 3 例、ナイセリヤ 1 例、カンジダ 1 例、常在菌だけであったもの 26 例について検索した。培養陽性 A. C. B. 陰性は 6 例 (9.7%) だけであり、A. C. B. 陽性で培養陰性は 6 例 (23.1%) であった。培養陽性 A. C. B. 陽性例における Immunoglobulin 別の内訳は IgM に陽性を示したものは 1 例もなく、IgA だけ陽性は黄色ブドウ菌検出例 1 例、*H. influenzae* で 4 例、IgG だけの陽性は黄色ブドウ菌検出例 1 例、A 群溶連菌 1 例、肺炎球菌 5 例、*H. influenzae* 2 例、*E. coli* 1 例、混合検出例で 1 例、

常在菌だけの検出例で2例であり、さらに IgA と IgG 同時に陽性を示したものは一番多く、黄色ブドウ菌で14例、A群溶連菌で1例、肺炎球菌で12例、*H. influenzae* で7例、*Klebsiella* で1例、*Ps. cepacia* で3例、*Neisseria* で1例、*Candida* で1例、常在菌だけで4例の計44例(50%)であった。

考察：細菌結合抗体の A.C.B. における検討はまだ充分でないが THOMAS らによると IgG に陽性が高いとし、また斎藤らは慢性気管支炎患者の喀痰での緑膿菌における成績でも IgG に陽性が高いと報告している。私達の実験ではさきに報告した急性扁桃炎における成績と同じように IgG だけでなく IgA においてもほぼ近い陽性率を示した。すなわち IgA, IgG 両者を使用した場合 90% に陽性を示した。また同一標本を後刻グラム染色に使用でき、菌の推定に役立つことを知り、同時に全操作は検体採取後短時間(80分)で結果が用いられることは日常の診療に充分利用できることと思われる。

47. *Mycoplasma pneumoniae* 感染症の 化学療法における基礎的検討

泉川欣一・富田弘志・小森宗敬

岩崎博圓・原 耕平

長崎大学医学部第2内科

Mycoplasma pneumoniae (*M. pn.*) 感染症における化学療法は、*M. pn.* のもつ細菌学的特徴から蛋白合成阻害剤としての Macrolide 系抗生剤 (ML 系), Tetracycline 系抗生剤 (TC 系) が有効であり、一方、細胞壁合成阻害剤としての Penicillin 系 (PC 系), Cephalosporin 系 (CEP 系) 抗生剤, Sulf 剤は無効とされている。今回私達は従来から *M. pn.* に対するこれらの抗生剤の作用効果を *in vitro*, *in vivo* において比較検討したので報告した。

〔抗菌力(抗マイコプラズマ力)〕：*M. pn.* に対する各種抗生剤の MIC を PPLO 寒天培地によって検討した。使用菌株は、*M. pn.* 標準 FH, Mac 株、および臨床分離株を用いた。その成績は、ML 系抗生剤が最も低濃度で発育を阻止し、次いで TC 系が強い抗マイコプラズマ作用を示した。ML 系の中でもとくに Erythromycin は強い抗マイコプラズマ作用を示した。Aminoglycoside 系は 5~25 $\mu\text{g/ml}$ で、PC 系、CEP 系は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

〔発育抑制試験〕：各種抗生剤を MIC を中心に添加した PPLO 液体培地に *M. pn.* を接種し、37℃ で振盪培養し、24 時間から経時的に菌数計算を行い、その抑制効果を検討した。その結果、ML 系、TC 系抗生剤とも

高濃度添加群においては、いずれも殺菌的效果を示唆する傾向にあった。

〔器官培養系における発育抑制試験〕：Trachea organ culture を利用し、この実験系に *M. pn.* を接種し、各種抗生剤を MIC の濃度を中心に希釈添加し、*M. pn.* の増殖、繊毛運動に与える影響について検討した。その結果、MIC 以上の濃度では *M. pn.* の増殖が阻止され、繊毛運動も保たれた。MIC 以下においても無添加群に比べて、繊毛運動の抑制は少なかった。抗生剤の *M. pn.* に対する抑制作用と繊毛運動障害の程度は相関を示した。

〔感染動物実験系における治療成績〕：ハムスターに *M. pn.* を噴霧感染させ、抗生剤投与後、経時的に肺内菌数を測定し、その効果を検討した。治療成績は ML 系抗生剤治療群では 7~10 日目頃から肺内菌数は減少し除菌できた症例が多くみられたが、TC 系では 14 日目頃まで肺内に *M. pn.* の残存を認めた。Chloramphenicol はほとんど無処置群と変わりなかった。以上から、*M. pn.* に対しては ML 系、TC 系が強いマイコプラズマ作用を示し、臨床的にもこれらの抗生剤は有効な成績が得られている。しかしながら、これらの抗生剤の適正な治療にもかかわらず、臨床的には気道上にマイコプラズマが残存するケースが多いことから、今後、抗生剤の投与量の問題、併用療法などの問題とともに投与方法についても充分検討をこころみる必要がある。

48. 実験的気道感染に対する予防的化学療法

二木芳人・川西正泰・田野吉彦

松島敏春・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

目的および方法：我々は前回までに実験的マウス肺炎に対する治療効果について報告しているが、今回同一感染マウスを用い感染直後から短期間の抗生剤投与を行い、その肺炎発症に対する予防的効果を健常マウスおよび気道障害マウスについて比較検討した結果、若干の成績が得られたので報告する。

結果：肺炎桿菌 B-54 株を健常マウスに噴霧感染した場合、マウスは速やかに肺炎を発症して死亡する。しかし、感染直後に CEZ, CBPC あるいは CZX を1回だけ皮下筋注で投与した場合、CZX では 20 mg/kg の1回投与でもマウスの死亡率は著明な低下を示し、各々 *in vitro* 抗菌力にある程度相関した予防効果が得られた。さらに CZX を用いて投与回数あるいは投与量を増して感染 6~12 時間後まで予防的投与を継続した場合、

100% のマウスが生存し完全な予防効果も得られるものであった。

次に NO₂ 急性暴露および 1% Formalin 滴下吸引にて作成した気道障害マウス、さらに Cyclophosphamide (以下 CPM) 投与にて白血球数を減少させたマウスに対して同様の噴霧感染を行い予防的抗生剤投与の効果を検討した。この場合、20 ppm の NO₂ 18 時間急性暴露直後および CPM による白血球減少マウスにおいては健常とはほぼ同等の予防的効果が得られたが、より気道障害の群程度が強く持続も長いと考えられる Formalin 吸引後のマウスではその効果は極めて不良であった。さらに白血球減少マウスについては、経静脈的に感染を行った場合の予防的抗生剤投与の効果を健常群と比較検討しているが、健常群はこの場合も気道感染と同様の投与方法、投与量でやはり良好な効果が得られたのに対し、CPM 処置マウスにおいてはその効果は低く、いずれの投与方法でも 100% の予防効果は得られなかった。

以上、健常マウスにおいては実験的肺炎桿菌感染は噴霧あるいは経静脈的感染のいずれの場合にも抗生剤の予防的投与は、感染後短期間の投与でも良好な効果が得られるものであった。しかし、気道障害マウスや白血球減少マウスでは、その障害の性質や程度あるいは感染経路によっては必ずしも効果は良好でなく、今後これらについては実験を追加して検討を行いたいと考えている。

49. 呼吸器感染症における薬効評価の計量的分析

田中 恒男・青木 和夫

東京大学医学部保健管理理学教室

薬効検定における有効性の評価は現状ではきわめて主観性が高い。しかもその対象の集め方の状況、評価時点の選定、疾患種別などによって、同一の薬剤でもきわめて多様な態様を示している。しかも検定法は相対比較だけが用いられ、客観性が保証されない。今日用いられている比較法は、ノン・パラメトリック法による順位和検定による序列性の比較に依存し、評点化が困難である。われわれはこの点に関し、数量化の試みを行っているが、今回 FISHER の分散比極大の原理にもとづくスケールリングを応用し、最近発表されたいくつかの RTI 薬効判定論文を素材とし、対照薬剤として選ばれている同一薬剤の平均スコアのばらつきを見た。

該法は分散分析の手法を応用したもので、スコアのベクトルを $\begin{bmatrix} x \\ y \\ 1 \end{bmatrix}$ とおき、 S_{AR} (総平方和) $= x'B_x$, S_A (水準間平方和) $= x'C_x$ において $C_x = \lambda A_x$ として $|C - \lambda B|$

$$= 0 \text{ の最大固有値 } \lambda_{\max} \text{ を求め } (C - \lambda_{\max} B) \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix} = 0$$

の解を求めるものである。

その結果、対照薬剤として選ばれた x は、その平均スコアは治療ごとに異なり、5 種類の治験において、それぞれ 0.53, 0.58, 0.69, 0.69, 0.75 となった。但しこれらの治験の有効性の評価において $\lambda_{\max}$ はきわめて低く、0.024 から 0.100 に止った。ちなみに、本剤の治験全体の平均スコアは 0.6326、標準偏差は 0.3165 であった。

以上のように、治験ごとにその平均スコアが異なること、 $\lambda_{\max}$ が低いことは、これらの治験の有効性の分布が極端な偏りを示した結果でもあるが、対象の質の違い、参加施設・担当医の判断の差にも起因するところであろう。しかしながら、特定の対照薬を定め、それと薬効の比較をするためには、単に優劣の定性的な評価に止まらず、開発される多くの新薬相互間の有効性の判断のためには、数量化されたスコアによる評価の必要性は大きいと考えられる。

なお参考までに、この平均スコアを用いて A 剤対 X 剤、B 剤対 X 剤の 2 治験について、X 剤の平均スコアを 1.00 としたときの A 剤の効力比は 1.2076 (平均スコア A 剤 0.64, X 剤 0.53), B 剤の効力比 1.2029 (平均スコア B 剤 0.83, X 剤 0.69) であるが、WILCOXON の検定では B 剤がすぐれて有意に勝る結果を示している。この結果からも明らかなように、定性的な評価だけで薬効を判断することは危険が多く、今後の検討を必要としよう。

50. 高齢肺炎患者の咽頭および喀痰分離菌ならびにその薬剤感受性

森 幸三・加藤錠一・加藤政仁

永坂博彦・武内俊彦

名古屋市立大学医学部第 1 内科

山 本 俊 幸

名古屋市厚生院内科

目的：肺炎による死亡率は 65 歳以上の高齢者では、脳血管障害・癌・心臓病に次いで第 4 位を占めている。特殊養護老人施設名古屋市厚生院における剖検 249 例の集計でも、約 50% に肺炎を合併し、直接死因としての肺炎は 24% と首位を占めていることから、高齢者の肺炎は重要な疾患である。我々は、厚生院において過去 1 年間に経験した 70 歳以上の肺炎患者 40 例、非肺炎患者 (他の感染症の合併なし) 82 例で咽頭ならびに喀痰分離菌について検討した結果を報告する。

対象：肺炎患者は男性 25 例，女性 15 例でマイコプラズマ肺炎が 1 例含まれている。これらの基礎疾患としては，脳血管障害 22 例，慢性閉塞性肺疾患 12 例，心不全 7 例が多くみられた。これを日常生活動作能力 (ADL) で分類すると，5 点以下の寝たきり患者と，6 点以上のものが各 20 例であった。成績：肺炎時の喀痰全分離菌では，その 74% がグラム陰性桿菌 (GNB) で，とくに *Klebsiella* の検出率 (32%) が高かった。ALD 別では，5 点以下の患者に緑膿菌を含むブドウ糖非発酵 GNB の検出率が高い。これらの分離菌で原因菌と推定されたものは GNB が 70%，グラム陽性球菌 (GPC) が 30% で GNB の比率が高く，ADL 5 点以下の患者ではさらに高率であった。一方，喀痰中から原因菌が推定されなかった症例は 10% にしかなく，ADL 6 点以上の患者に多かった。肺炎時喀痰培養と同時にを行った咽頭培養の全分離菌では，高齢者における GNB の咽頭検出率は 64% で ADL による差はみられなかったが，咽頭培養〔＋〕以上検出された GNB についてみると大部分が ADL 5 点以下の患者であり，全身状態の悪化に伴い GNB の検出率が高くなる結果を得た。また，常在菌だけの検出率は 29% であり，これは ADL 6 点以上により高率であった。次に喀痰から原因菌と推定された菌の咽頭からの検出状況では GPC 18%，GNB 69% で GNB の口腔内定着性が高く，原因菌となりうる可能性を示唆する成績であった。また，非肺炎者の咽頭分離菌についてみると，その 52% は常在菌だけの検出であったが，GNB の検出率は 41% と高率であった。したがって全身状態の悪化に伴い生ずる肺炎の opportunistic pathogen としての GNB の口腔内定着性の高さは重要な問題と考えられる。最後に肺炎時分離頻度の高かった *Klebsiella* (*K.*)，*E. coli* (*E.*)，*P. aeruginosa* (*P.*) について 3 濃度ディスク法による感受性を測定した。〔＋〕以上を感受性ありとすると，*K.* は ABPC，SBPC に殆んど耐性を示し，*P.* は SBPC に 60% 耐性であった。また，*K. E.* は CEZ に比較的良好な感受性を示したが，CET には耐性を示すものが多かった。MINO では *K.* に良好な感受性を示したが，*E.* には耐性率が高かった。アミノ配糖体系には 3 者とも比較的良好な感受性を示した。

51. 喀痰中抗菌活性物質と抗生物質の併用効果

鈴木 寛・井手政利・土橋賢治

渡辺貴和雄・松本慶蔵

長崎大学熱研内科

呼吸器感染症の宿主防御因子の 1 つとして気道分泌物

中の抗菌活性物質があるが，その意義については不明な部分が未だ大である。そこで，これらの抗菌活性物質がどのような抗菌性を有し，さらに，抗生物質とどのような併用効果を持っているかを検討することにより，抗菌活性物質が呼吸器感染症の発症，あるいはその治療とどのような関連を有するかを解明するため研究を行った。

本研究は急性および慢性の呼吸器感染症 23 症例を対象とし，これらの対象由来の喀痰中抗菌性物質として SIgA と C_3 を LIA 法，リゾチーム活性は菌懸濁法により測定した。なお，抗菌力測定の被検菌としては呼吸器感染症由来の病原性の明確なインフルエンザ菌，大腸菌，緑膿菌，ブドウ球菌と口腔内常在菌として α 連鎖球菌，ナイセリアを，抗菌活性物質との併用効果検討のための抗生物質としては ABPC を使い，MIC と MBC の測定はマイクロプレート法により行った。

喀痰中の SIgA の濃度は症例により数 mg から 200 mg/dl と数 mg から 20 mg/dl の範囲を示す群とに大別された。平均的にみると，軽症から中等症の症例では数 mg から 50 mg/dl の範囲を示した。

喀痰中リゾチーム活性値のレベルは数 mg/ml 以上の群と 1 mg/ml 以下の群とに区分された。しかし，喀痰中リゾチーム活性値のレベルと疾患の重症度とは相関を示さなかった。

喀痰中の補体成分としての C_3 は慢性気管支炎，気管支拡張症，慢性細気管支炎では肺炎例に比してやや高く，その平均値は 10 mg/dl であった。

喀痰中抗菌活性物質としての SIgA およびリゾチームは，それぞれの喀痰中濃度で，口腔内常菌である α 連鎖球菌，ナイセリアに対して明確な抗菌性を示したが，病原性細菌として検出されたインフルエンザ菌，大腸菌，緑膿菌，ブドウ球菌に対しては抗菌性を示さなかった。

抗菌活性物質と ABPC の併用効果では，病原性細菌，口腔内常在細菌ともに，ABPC とリゾチームに比して ABPC と SIgA において明らかにみとめられた。しかし，これらの併用効果は補体添加によって増強されなかった。

以上の成績は，いわゆる口腔内常在細菌が気道内に落下した場合，これらの細菌は気道内の抗菌活性物質により発育が阻止されるため病原性を示さず，抗菌活性物質により発育が阻止されない細菌が病原性を発揮するという事実を説明するものであると考える。さらに，ABPC が抗菌活性物質，とくに SIgA と併用効果を有していることを示した。

今後の課題としては，抗菌活性物質による総合的抗菌性の検討に加えて，これらの化学療法効果を如何に増幅させるものであるかを検索しなければならないと考える。

52. 抗生物質の吸入療法に関する研究

野口行雄・松本慶蔵・田口幹雄
宇塚良夫・永武 毅・力富直人
吉田俊昭

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：私共のこれまでの臨床実験ならびに動物実験によれば AGs は主に肺胞から、PCs および CEPs は主に気管支から吸収され、それぞれ濃度依存性、容量依存性の吸収を示している。呼吸器感染症に対する抗生物質吸入療法について不明な点が多いので、この吸収理論に基づいた治療法の確立を目的に動物実験を行った。また吸入療法においてステロイド剤を併用することもできるので、ステロイド剤の抗生物質吸収におよぼす影響について検討した。

方法：1) 10g の雄 ddY マウスに 10⁹/ml の *K. pneumoniae* B-54 株の菌液 10ml の噴霧感染装置にて感染させ、感染後 12 時間または 24 時間、同装置にて GM 400mg/10ml または CEZ 1.6g/10ml のエロゾル治療を行い、経時的に肺内菌数を測定し、7 日間の死亡率の観察を行った。2) 同マウス 1 群 3 匹に GM 40mg, 80mg, 400mg, CEZ 160mg, 800mg, 1,600mg をそれぞれ 10ml の溶液にして噴霧吸入させ、血清中濃度、肺内濃度を測定した。3) 呼吸器疾患患者気管支内にハイドロコチゾン 100mg 注入後、GM 40mg を注入し、注入後 1, 2, 3 時間の血清中濃度を測定した。4) 家兎気管支内にハイドロコチゾン 50mg を注入後、GM 40mg, CEZ 500mg を注入し、血清中濃度を測定した。

成績：1) GM 治療群は感染 12 時間、24 時間後のいずれの治療でも急速な肺内菌数減少を来し生存率はそれぞれ 100%, 85% であった。CEZ 治療群は 12 時間、24 時間後いずれの治療でも肺内菌数減少は軽度で、生存率はそれぞれ 27%, 0% であった。2) マウス肺において GM は高濃度エロゾルの吸収がよく、血清中濃度/肺内濃度（吸収率）は高濃度ほど高くなった。CEZ は低濃度エロゾルほど肺内着床率が高かったが、吸収率には差がなかった。3) ハイドロコチゾン併用の GM の吸収は、GM 単独の場合よりも吸収がよく、約 2 倍の吸収促進効果があった。4) 家兎においてもハイドロコチゾンの併用は GM, CEZ の吸収を約 2 倍の吸収促進効果を示した。

考案：1) マウス実験肺炎に対する吸入療法は、肺胞から吸収され、吸収率の高い GM の効果が、気管支から吸収され、吸収率の低い CEZ の効果よりも著しく優れていた。

2) GM, CEZ の肺における吸収は、ハイドロコチゾンを併用すると、単独の場合より約 2 倍の吸収促進効果が認められた。

53. 小児の咽頭細菌叢にたいする抗生剤投与の影響、とくにグラム陰性桿菌の出現について

吉岡 一・藤田晃三・滝本昌俊

旭川医科大学小児科学教室

目的：抗生剤はヒトの正常細菌叢を乱して、耐性菌による重感染の危険を招くことがある。抗生剤の投与によって咽頭の細菌叢構成が変化し、グラム陰性桿菌(GNB)の出現をみることがあるが、このような時には十分な警戒が必要である。そこで、咽頭の培養結果を注意深く観察すれば、生体の細菌叢の変化を早期に知ることができるのではないかと考え、その点の研究を行なった。

方法：咽頭スワブを白金耳で血液寒天平板に塗りひろげ発生した集落を算定した。集落はその性状によって、①緑連鎖菌(*α-streptococci*) ②ナイセリア、③その他のグラム陽性菌、および④GNB、の 4 者に大別し、それぞれの占める比率を百分率をもってあらわした。

成績：1. 健康児の咽頭細菌叢は緑連鎖菌が約 80% をしめ、ふつう GNB の発育は認めなかった。

2. 心カテのために入院した患児に、ABPC を 50 mg/kg/day の量で 5 日間経口投与すると、きわめて著明な緑連鎖菌の減少がみられ、これと平行して 42% の患児に GNB が出現した。髄膜炎などの治療のために注射で ABPC を投与したばあいにも緑連鎖菌の抑制と GNB の出現をみると、投与量とのあいだに dose response を示した。

3. CEX 投与によっても緑連鎖菌の減少はみられるが、その程度は軽度で GNB の出現もわずかであった。

4. KM, GM などアミノ配糖抗生剤投与では咽頭細菌叢に変化はみられなかった。

考案：咽頭の細菌叢は消化管内の細菌叢の変化を反映するもののように思われた。抗生剤の投与にあたっては、菌叢の乱れとそれによる耐性菌の重感染を避けるために、投与の適応と抗生剤の選択に充分の注意を払う必要があると考えられた。

54. 新生児、未熟児における Cefmetazole (CS-1170) の安全性の検討

(CS-1170 周産期研究会)

藤井 良知・柱 新太郎

帝京大学医学部小児科

吉岡 一・滝本昌俊・長 和彦

旭川医科大学小児科

市橋保雄・砂川慶介・南里清一郎

慶応義塾大学医学部小児科

中 沢 進・佐 藤 肇

近岡秀次郎・平間 裕一

昭和大学医学部小児科

堀 誠・黒須義字・豊永義清

国立小児病院内科

岩 井 直 一

名鉄病院小児科

西村 忠史・広松 憲二

高島 俊夫・田吹 和雄

大阪医科大学小児科

小 林 裕・森川 嘉郎

春田 恒和・藤 原 徹

神戸中央市民病院小児科

本 広 孝・富永 薫・山下文雄

久留米大学医学部小児科

清水 哲也・石川 陸男

旭川医科大学産婦人科

張 南薫・福永完吾・国井勝昭

昭和大学医学部産婦人科

柴 田 清 人

多治見市民病院

由良二郎・鶴賀信篤・林 周作

名古屋市立大学医学部第1外科

新生児・未熟児に対する CMZ の有用性を検討した。まず吸収・排泄は新生児 16 例、未熟児 8 例について 1 回 20 mg/kg 静注で測定した。出生後 3 日令までの T 1/2 は平均 4.18 時間で日令とともに短縮する。未熟児もほぼ同様の傾向。25 mg/kg は各々 14, 7 例について 20 mg/kg 群とほぼ同様の推移を示す。点滴静注は 5 例

だけであるが、減衰は 1 回静注とほぼ同様に考えてよい。今回 3 点を確認し得たと思う。1 つは日令と T 1/2 の関係で、出生後 24 時間までの T 1/2 は極めて長く、次日から低下が始まり 2 週間後はほぼ乳児期と変わりがなくなる。未熟児は出生当日個体差はいっそう大きく T 1/2 はさらに延長するが、成熟児、未熟児に 3 日令までが特別な考慮を要し、5 日令までである程度の考慮が必要であろうが以後同様に急速に正常化に進む。生下時体重との関係は体重の少ない未熟児ほど T 1/2 は延長し個体差が大きく、成熟児でも 3 日令までは異常が大きいといえる。

尿中排泄は 7 日令までの 10 例について検討すると、尿量と尿中回収率は極めて高い相関を示し、一般の 6 時間尿について推定することは難しいことを示す。

新生児 37 例に幼若乳児 14 例を加えた 51 例の臨床成績は dose response ははっきりしないが有効率 94.1 % と高く 60~100 mg/kg/日、3~4 分注の成績が良い。

化膿性髄膜炎 4 例、敗血症 7 例を含め重症感染症全例に有効、肺炎中心の RTI 17 例、SSS 症候群 3 例も全例に有効で、かつ著効例が有効例のほぼ半数を占めた。

推定起炎菌の完全消失をみた除菌率はグラム陽性菌は黄葡萄 6 を含め 11 例全例が消失、グラム陰性桿菌では大腸菌 21 例、Serratia 1 例の全例に消失で 93% の除菌率であった。

副作用は GPT, GOT 上昇、好酸球上昇、発疹など少数例で特別な副作用はなく、 β -lactamase 産生耐性菌の増加が期待される現在と将来、新生児期安全有効な抗生剤であると考えられた。

(55) 質問および答

北大 斎藤 玲

斎藤：Penicillin V, Bicillin とも体重 kg 当りで表示されているが、Penicillin G 単位換算を考慮されたか。その必要があると考える。

滝本：Bicillin は遊離の問題があり、Penicillin V は構造が異なるので、今回は単に両剤の重量/kg で比較した。(座長：小林 希配)

56. 1 大学病院における抗生剤使用現状調査 (第 2 報)

小児科の使用状況

藤 井 良 知

帝京大学小児科

山岡 桂子・真田 弘子

帝京大学病院薬剤部

感染症患者の多い小児科を対象とし、日本全体として

抗生剤使用に変動の大きかった昭和 49 年から 53 年に至る 5 年間の抗生剤使用状況を調査した。調査方法は前回報告と同様である。

経口剤処方件数は昭和 49 年の 8,223 件から逐年低下し 53 年 4,613 件に減少した。外来患者数は増加しているので抗生剤使用抑制の影響が大きかったと考えられる。外来延患者数で抗生剤処方件数を除すと 53 年度は 0.21 で約 5 人に 1 人は抗生剤処方が出されている。その内容は、全経口 PC の 9% に旧型 PC が使用されているが、半合成 PC は 49 年度の ABPC 優位から 51 年度以降 ACPC 優位に入れ換っており、51 年をピークとして以後安定している。CEPs は 50 年度をピークとして漸減するが安定して使用され、CEX について CFT, CCL が用いられた。大部分外来処方であるが、入院患者に対しては PC 剤 6.3% より CEPs 経口剤 15.8% と高い。経口 β -lactam 剤の小児に対する剤型は断然ドライシロップ剤が多く、カプセル・錠剤は僅かの部分を占めるにすぎない。マクロライド剤は 50 年度 32.5% をピークとして漸減し 53 年度には僅か 8% となる。CP の変化は日本全体の変化と全く同一で、51 年以降殆んど使用されていない。TG 剤も小児ではほとんど用いられない。注射用抗生剤はその 90.5% が入院患者に用いられ、外来的には抗結核剤が用いられるにすぎない。入院患者 4 人に 1 人は注射用抗生剤をうけたことになる。

その内容は ABPC と MPIPC が主であり、抗緑膿菌の CBPC-SBPC は抗緑膿菌性の AMG に置換してゆき、CEPs は漸減傾向にある。5 年間の平均では CEPs 45%, PC 34.6, AMG 19.9 でこの 3 剤が慣用される注射剤であることがわかる。その他、特殊な抗生剤の消費は極めて僅かで、大抵の感染症はこれらで制御されると思われる。消費全量からみると AMG は重量では少なく β -lactam 剤が中心で、これに MAC を加えて 53 年度はこの 3 剤で 99.1% を占めた。

57. 小児に対する Spiramycin 坐薬の基礎的検討

阪田保隆・藤本 保・西山 亨
中島哲也・石本耕治・富永 薫
本廣 孝・山下文雄

久留米大学医学部小児科学教室

小児は、服薬を嫌うこともあって、種々の坐薬が発売されているが、抗菌製剤では Erythromycin だけで、私達は協和発酵株式会社から同じ Macrolide 系の Spiramycin 坐薬の試用を依頼されたことから、その基礎的検

討をおこなったので、その成績を報告する。

対象小児は、6.3~10.2 歳の男児 12 例で、Spiramycin 200mg 含有坐薬を 9 例に、400mg 坐薬を 3 例に投与し、体内動態を検討した。血中濃度 (plasma level) では、200mg 投与群の 15 分後に測定した 6 例では、0.66~0.145, 平均 1.06 μ g/ml, 30 分後は全例測定し、0.45~2.60 平均 1.26 μ g/ml と、15 分後に 0.96 と最高を示した 1 例を除く 8 例で最高値を示し、その後、各時間での平均は 1 時間 0.73, 2 時間 0.43, 4 時間 0.19 (trace 3 例), 6 時間 0.07 (trace 5 例) と漸減した。400mg 投与 3 例は 15 分の測定は実施しなかったが、30 分では平均 1.41, 以後漸減し、1 時間 0.87, 2 時間 0.42, 4 時間 0.23, 6 時間 0.10 μ g/ml であった。400mg は 200mg に比較し、2 時間値を除く各時間で高値だが、吸収が劣り、半減期が 200mg で 60 分、400mg で 39 分と大きな差があったが、その原因は基剤の違いによると思われる。尿中排泄を Spiramycin の代謝物 Neospiramycin を考慮して検討すると、200mg 投与群での平均尿中濃度は、0~2, 2~4, 4~6 時間で各々、24.0, 20.1, 17.8 μ g/ml と、また、平均回収率は 0.91, 0.73, 0.72% で 0~2 時間が最も高く、6 時間までの平均回収率は 2.36% であった。400mg 投与群では 0~2 時間に 1 例排尿がなかったことも原因して、2~4 時間が濃度・排泄量ともに最も高値で、6 時間までの平均回収率は 1.19% で、200mg 投与群の約 1/2 にとどまった。これは吸収が悪いためと考えられる。副作用では、12 例中 11 例に何らかの訴えがあり、200mg 投与群で、肛門部周囲の痛みが 3 例、排便感が 8 例、60 分以内に排便がみられた者は 2 例で、1 例は 2 回の下痢便、400mg 投与群では、200mg より強く副作用が現われ、肛門部から腹部の痛みが 2 例、排便感と泥状便排泄が 3 例にみられた。これら刺激性が Spiramycin 自体によるか、あるいは基材も関与しているかをみるために、8.4~13.1 歳の男児 8 例に基材だけを挿入したところ、7 例は異常なく、その 5 例に本剤 200mg を挿入すると、3 例に局所の痛みがみられ、1 例は激痛で排便後消失したことから、Spiramycin 自体の影響が大であると思われる。実用化にはまだ、検討の余地があると考えられた。

58. 小児サルモネラ症に対する Fosfomycin 治療の検討

高島 俊夫・田吹 和雄
広松 憲二・西村 忠史
大阪医科大学小児科

目 的

サルモネラ感染症 42 例につき臨床的検討ならびに使用抗生物質と除菌との関係についての解析を行い、除菌効果のすぐれていた Fosfomycin について作用機序における active transport system が本疾患の基本的感染病態の治療に有利に働いているのではないかと考え、実際に白血球内に取り込まれたサルモネラ菌が、Fosfomycin 存在下で如何なる生菌数推移を示すか、ヒト白血球を用い検討した。

方法

白血球対菌量を 1:1、他に 10% ブール血清, medium を加え、37℃、1 時間培養、白血球に菌を取り込ませてから、上清を取除き、洗浄、白血球外の菌を完全に無くし、再び 10% ブール血清, medium を加え、37℃、4 時間培養後、洗浄、白血球を破壊して plate count で生菌数を算定した。

結果

症例は下痢症 40 例、敗血症 1 例、膿瘍 1 例 計 42 例であり、年令的には 4 カ月～13 歳 4 カ月に分布し、2 歳～8 歳に 31 例 (73.8%) が集中していた。菌型は *S. typhimurium* が最も分離、45 株中 28 株 (62.2%) と最も多く、次いで *S. java*, *S. galliema* の順であった。

Fosfomycin のサルモネラ除菌効果について、増菌培養で 1 カ月～9 カ月、平均 3 カ月間の菌検出を試みた。

Fosfomycin 投与は 18 例で、平均 11.5 日の投与期間であった。他の抗生物質使用後に Fosfomycin に変更したものが 17 例、最初から Fosfomycin 単独使用した症例は 1 例で、他の抗生物質で除菌できずに Fosfomycin で除菌できたものが 15 例中 14 例 (94.1%) であった。Fosfomycin 単独使用例では 64.7 mg/kg 投与では除菌できず、100 mg/kg 以上に増量することで除菌できた。

実験系における白血球内のサルモネラ生菌数に及ぼす影響に関しては、いったん白血球内に入ったサルモネラ菌は、培養後 4 時間でも生菌数は殆んど変わらなかった ($5.4 \pm 0.58 \times 10^2/\text{ml} \rightarrow 5.3 \pm 0.94 \times 10^2/\text{ml}$)。しかし比較として使用した大腸菌 NIHJC 2 は白血球内で本来の殺菌作用で処理された ($4.8 \pm 0.16 \times 10^2/\text{ml} \rightarrow 7.1 \pm 0.81 \times 10^1/\text{ml}$)。

1 時間白血球に菌を取り込ませた後、Fosfomycin 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, KM 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 添加し、37℃、4 時間培養してみると、サルモネラ菌の場合は、Fosfomycin 添加時は白血球内生菌数の減少がみられたが ($7.2 \pm 0.15 \times 10^2/\text{ml} \rightarrow 4.33 \pm 0.33 \times 10^1/\text{ml}$)、KM 添加時には白血球内生菌数の減少傾向はなかった ($7.2 \pm 0.15 \times 10^2/\text{ml} \rightarrow 7.0 \pm 0.14 \times 10^2/\text{ml}$)。Fosfomycin の添加量を 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とすると、白血球内サルモネラ生菌数の減少はみられず、CP 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 添加時も同様の結果であった。

以上の結果と予備実験での Fosfomycin の殺菌作用の強さから、各種薬剤添加のもとで食菌殺菌作用をしらべ、Fosfomycin の相対的殺菌増強係数を算出すると

$$K = \log \frac{c}{b} - \log \frac{c}{a} = \log \frac{a}{b}$$

(*a*: *Salmonella* + Antibiotics, *b*: *Salmonella* + Antibiotics + PNW₆, *c*: *Salmonella*), 1 MIC 添加時 FOM: K=1.06, KM: K=0.90, CP: K=0.80, ABPC: K=0.54, 1/2 MIC 添加時 FOM: K=0.97, KM: K=0.60, CP: K=0.58, ABPC: K=0.11 と Fosfomycin の効果がすぐれていた。

結論

以上の実験成績から Fosfomycin の白血球内移行が本剤の除菌効果に影響を与えているのではないかと推察される。

59. T-1551 (Cefoperazone) による百日咳治療に関する 2, 3 の検討

佐藤 肇・中沢 進・新納憲司
平間裕一・成田 章・鈴木博之
中沢進一・岩崎章宜

都立荏原病院、昭和大学医学部小児科

近岡 秀次郎
総合高津中央病院小児科

岡 秀
田園岡布総合病院小児科

入 野 泰 一
都立荏原病院検査科

本邦の百日咳患者は環境衛生の向上、化学療法の変歩、百日咳ワクチンの普及により激減していたが、近年副作用の問題からワクチンの接種率の低下を招き再び百日咳の流行が各地で報告されワクチン非接種幼児を中心に患者の急増が疫学的ならびに臨床的にも問題になってきている。ここにおいて新しいセファロスポリン系統生剤である T-1551 (Cefoperazone) は百日咳菌に対し強い抗菌性を有し、従来百日咳治療に使用されてきた Macrolide, TC 系製剤に比較して静注により高い血中濃度が得られる。私達は本剤の静注により現在まで 15 例の百日咳患者の治療を行ない、以下の点について報告した。

〔血中濃度〕

1 年 10 カ月、2 年 1 カ月、4 年 9 カ月の幼児 3 名に各々 67 mg/kg, 50 mg/kg, 28 mg/kg の本剤を 1 時間で点滴静注後の血中濃度はいずれも終了時に peak があり

180~78 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 35 $\mu\text{g/ml}$ ~56 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間後 9.8~25 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後においても充分測定可能な血中濃度の持続を見た。

〔百日咳菌に対する MIC〕

本剤の百日咳菌に対する MIC は 108 接種で 0.006~0.025 $\mu\text{g/ml}$ 間にあり, 10^8 接種では 0.006 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, EM の 10^8 接種で 0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$, TC の 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に比較して極めてすぐれていた。

〔臨床成績〕

生後 15 日の新生児から 2 年 8 カ月までの新幼児 15 症例に 1 日量 0.6~1.4 g (約 100 mg/kg), 4~11 日間総量 3.6~12 g を one shot または点滴静注で 2~3 回分割投与により 13 例が 6 日以内に定型の大発作が消失する著効を示し, 他の 2 例も 10 日以内に大発作消失有効であった。この間静注による副作用は認めなかった。なお, その他血液血清等の異常値には遭遇しなかった。

60. 扁桃周囲膿瘍検出菌と薬剤選択

杉田 麟也・河村 正三

市川銀一郎・藤 巻 豊

順天堂大学耳鼻咽喉科

1) 目的: 扁桃周囲膿瘍検出菌を好気性菌および嫌気性菌の両方から検討し, あわせて化学療法時の薬剤選択について考察を加えた。

2) 対象: 1978 年 1 月から 1980 年 4 月末までに, 順天堂大学医学部付属病院耳鼻咽喉科, 都内の 2 つの関連病院耳鼻咽喉科を受診した扁桃周囲膿瘍患者 30 名である。

3) 検査方法: 初診時に 18 G 注射針つき注射器で軟口蓋の最も腫脹している部位を穿刺し膿汁を採取した。ほとんどの症例は膿汁採取日に細菌検査を実施したが, ごく少数例は患者の受診時間の関係で翌日となった。このような症例は, ケンキポータ (クリニカル サプライ社) または 5 ml のトリプチケーゼソーイブローズ (BBL) に膿汁を入れ冷蔵庫に保管した。

細菌検査は順天堂大学付属病院臨床検査室ならびに東京総合臨床検査センターで実施した。

培養は好気・嫌気とも 37℃, 48 時間までおこない, 嫌気培養は Gas Pak (BBL) を使用した。

4) 結果: 30 例から 10 種, 43 株の細菌を分離・同定した。好気性菌は 18 株 (39.1%) で, 内訳は A 群溶連菌 (26.1%), 肺炎球菌 (4.3%) などであった。嫌気性菌は 28 株 (60.8%) で *Peptostreptococcus* sp. (28.3%), *Peptococcus* sp. (15.2%), *Fusobacterium* sp. (8.7%), *Bacteroides fragilis* (2.1%), *Propioni-*

bacterium sp. (2.1%), micro-aerophilic *Streptococci* (4.3%) であった。

好気性菌だけ検出した症例は 7 例 (23.3%), 嫌気性菌だけの症例は 12 例 (40%), 好気性菌プラス嫌気性菌の症例は 11 例 (23.3%) であった。

5) 考察: 成書では扁桃周囲膿瘍の原因菌は溶連菌とされている。だが, 嫌気性菌に関する報告は極めて少ない。

われわれの例では, 嫌気性菌はグラム陽性球菌の *Peptostreptococcus* sp., *Peptococcus* sp. が多い。今までの報告では, HANSEN (1950) はグラム陽性球菌 32%, 陰性桿菌 62% で主な菌は *Bacteroides fundiformis* し, HALLANDER らは *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* などが多いとしている。小數例では, SPINKEL, LADENKAMPER, 栗山らは *Bacteroides* sp. を, 馬場は *Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp. などを報告している。検出菌種については報告者に多少のちがいはあるが, 嫌気性菌が重要な位置を占めている。

好気性菌は, 溶連菌が 10 例 (33%) から検出されており, 急性扁桃炎の大部分は本菌が原因であるから溶連菌は本症の主な原因菌の 1 つと考えられた。

化学療法時の薬剤選択法を, 菌検出率と感性率とから算出し, 抗生物質の有効性期待係数 (Expected Efficacy Index) とした。有効性期待係数からは, SBPC=ABPC=CEZ>LCM>CP の順であった。

扁桃周囲膿瘍を治療するときの抗生物質はペニシリン系またはセファロsporin 系が第 1 選択薬剤である。

61. 耳鼻咽喉科領域における反復性感染症の検出菌と抗微生物薬感受性および宿主防御能について

栗山 一夫・馬場廣太郎

奥沢 裕二・古内 一郎

独協医科大学耳鼻咽喉科

目的: 最近, 化学療法に際して *in vitro* の抗菌活性は充分認められるにもかかわらず, 治療に抵抗して難治性の形態をとる反復感染症にしばしば遭遇する。このことは宿主側の防御能不全に起因するものと考えられる。

今回いわゆる反復感染症と思われる外来患者について, 病巣分離菌種およびその抗微生物薬感受性, ならびに宿主側の非特異的および特異的防御能の 3 点に関して検討を試みた。

対象および方法: 対象疾患は化膿性中耳炎および咽頭感染症で, いずれも同一患者が 6 カ月間に 3 回以上同一

病巣の反復感染により受診したものについて検討した。

検討方法は病巣分離菌 (10^6 cells/ml 以上) の同定ならびに MIC 測定, および血液学的検査等一般検査を行うとともに, 非特異的防御能は食細胞代謝活性の指標としての NBT テスト (PARK 法, GIFFORD 法) のほか, QUIE らの方法に準じた細胞内殺菌能テストに加えて, 補体溶血活性の指標として C3 蛋白量を M-バルチゲンによる一元免疫拡散法により測定した。また特異的防御能は IgG, IgA, IgM について, トリバルチゲンをを用いての一元免疫拡散法により測定, 検討した。

結果: 病巣検出菌は混合型が多く (25 例中 13 例), 最多検出菌種は *S. aureus* が占めたものの, 検出パターンとしてはグラム陽性・陰性菌の混合様式がもっとも高頻度で認められた。また 2 種類の抗微生物薬 (AM-715 および Cefoperazone) に対し検出菌の大部分 (AM-715: 39 株中 34 株, Cefoperazone: 39 株中 33 株) が $6.25 \mu\text{g}$ 以下の感受性分布を示した。

一方, 宿主防御能に関しては両疾患とも NBT, C3, IgG, IgA, IgM のいずれもが正常値以下の値であった。以下, 化膿性中耳炎および咽頭感染症患者についてそれぞれの mean $\pm$ SD を示すと, NBT: 6 ± 3 および 5 ± 2 , C3: 18.6 ± 21.0 および 27.6 ± 32.6 , IgG: 361 ± 97 および 233 ± 89 , IgA: 160 ± 87 および 144 ± 48 , IgM: 59 ± 32 および 48 ± 23 という結果であった。

考察: 細胞外寄生性の細菌によるいわゆる反復感染症は, 一般に白血球機能不全や体液性免疫不全が主体で, 感染症の病像も中耳炎, 副鼻腔炎などが多く, 分離菌もまたグラム陽性菌が多いとされている。今回の検討でも *S. aureus* が検出菌の主位を占めたほか, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* がそれぞれ第 3 位, 第 4 位に位置しているが, 一方においてグラム陰性の *P. aeruginosa* が第 2 位, *E. coli* が *S. pyogenes* と同位に検出されており, しかも混合感染形態の多いことから一元的にこの概念は肯定できない。

また今回の症例は免疫学的には Committee of the WHO の提案する common, variable, unclassified immunodeficiency の範疇に含まれ得るパターンを示唆しているが, total immunoglobulin level など一致をみない症例もかなり存在した。

いずれにせよ反復感染症に関しては, 基礎疾患の明らかなものはさておき, 多くの症例について統計的解析を含めた多角的検討が必要と考えられる。

62. 髄液から *Bacteroides fragilis* を検出した上顎癌例

藤巻 豊・河村正三・市川銀一郎
杉田麟也・芳川 洋

順天堂大学耳鼻咽喉科

小 栗 豊 子
同 中 検

嫌気性菌が髄膜炎から検出されたという報告は少ない。我々は, 上顎癌患者の脳脊髄液から, *Bacteroides fragilis* を単独で検出し, 髄膜炎の原因が本菌によるものと思われる症例を経験したため, 報告した。

症例は 55 歳の男性で, 主訴は, 発熱, 疼痛, および意識障害であった。

現病歴および経過では, 昭和 43 年に右上顎腫瘍 (扁平上皮癌) 摘出術を受けた。経過は良好であったが, 昭和 52 年に再発した。以降, 再発, 寛解を繰り返した。治療では, クライオサージェリー, および, プレオマイシンなどの化学療法剤を使用した。

昭和 54 年 9 月, 上顎の病変には著変を認めなかったが, 頭痛および局所の疼痛が増悪したため, 江東病院耳鼻科に入院した。治療としては, さらに, 半月神経ブロックなどを行なったが, 著効は得られなかった。

入院約 1 カ月後の 10 月中旬から, 発熱, 血圧上昇が顕著となった。さらに, 下旬からは嘔気, 嘔吐も出現し, 意識レベルの低下も来したため, 順天堂大学耳鼻科に転院した。

順天堂大学入院時に, 髄膜炎を疑い, 腰椎穿刺により髄液検査を行ない, 髄液中から *Bacteroides fragilis* を単独で検出した。

脳脊髄液では, 横臥位にて, 初圧は 150 mmHg , 終圧は 100 mmHg であった。髄液は黄色調であった。細胞数は $5552/3$ で, NL 比は $5512:40$ であった。蛋白は 551 mg/dl であった。グロブリン反応では, Pandy(卅), Nonne Apelt(卅) であった。

本院入院時, 意識障害, 嘔気, 嘔吐の原因は髄膜炎によるための症状と考え, SBPC $15\sim 20 \text{ g/day}$ の大量投与を行なうとともに, 腰椎穿刺も行なった。髄液所見から, 化膿性髄膜炎が考えられ, また, 髄液の細菌学的検査により *Bacteroides fragilis* を単独で検出した。入院 15 日頃から解熱した。検出菌の感受性検査では, SBPC(卅), CP(卅), LCM(卅), CEZ(卅), PCG(+), ABPC(+) であった。

入院 10 日後に撮影した CT scan では, 右側頭葉および後頭葉に転移を思わせる像を認めた。

また、前後像の断層撮影では、翼状突起の破壊像を認めた。上顎洞内貯留液および血液の培養は実施しなかったため、菌の侵入経路は断言できないが、①血行感染、②副鼻腔からの侵入などが考えられる。臨床経過から、*Bacteroides fragilis* が起炎菌となった髄膜炎例であったと言えるかと考える。

小酒井、小栗らの報告では、髄液から約 7% (5 株) で嫌気性菌を検出し、*Bacteroides* は 1 株としている。また、那須らは、10.3% から嫌気性菌を検出しているが、*Bacteroides* は認めなかった。

このように、我々の症例はきわめてめずらしい症例かと思われた。

文 献

- 1) 小栗圭子ほか：臨床材料からの嫌気性菌の検出状況と薬剤感受性，第 8 回嫌気性菌研究会抄録，71～74，ユーザイ K. K. 1978
- 2) 那須 勝ほか：髄液由来の嫌気性菌と臨床的意義，第 5 回嫌気性菌研究会抄録，43～47，ユーザイ K. K. 1975
63. 伝染性膿痂疹と癌の病巣から分離された黄色ブドウ球菌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：伝染性膿痂疹と癌は代表的な膿皮症で、それらの原因菌の多くは黄色ブドウ球菌である。このような黄色ブドウ球菌をファージ型別にみると、伝染性膿痂疹の原因菌となるものの多くはⅡ群に、癌の原因菌となるものの多くはⅠ群に属するとされ、また、Ⅱ群菌はⅠ群菌より抗生物質耐性の獲得がおこり難いとされている。このように考えると、伝染性膿痂疹と癌の治療において、投与する抗生物質を選択する場合に多少の差が必要であろうと考えられ、その際の判断材料としてそれぞれの疾患別に病巣から分離された黄色ブドウ球菌の主な抗生物質に対する感受性の現況を知らなければならない。

方法：1977 年から 1979 年の間に当科を受診した伝染性膿痂疹の患者 219 症例、癌の患者 109 症例を対象とした。治療開始直前に 1 症例につき 1 病巣から検体を採取し、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。感受性を決定した抗生物質は、ABPC、AMPC、MDIPC、CEX、EM、TC、CP、CLDM、GM である。

成績：分離された黄色ブドウ球菌は、伝染性膿痂疹の病巣からは 212 株、癌の病巣からは 96 株であった。これ

らの菌の抗生物質感受性は、伝染性膿痂疹由来のものは MDIPC、CEX、GM>TC、CP>CLDM>ABPC、AMPC>EM で、MDHPC、CEX、GM に対してはほぼ 100% の菌が (++) で、TC、CP では 90～95% の菌が (++)～(+) で、CLDM では 76% の菌が (++)～(+) で、ABPC、AMPC では約 83% の菌が (++)～(+) で、EM では約 44% の菌が (++)～(+) であった。癌由来のものは MDIPC、CEX、GM>CP>TC、CLDM ≥ABPC、AMPC>EM で、MDIPC、CEX、GM では 100% あるいはほぼ 100% の菌が (++) で、CP では約 78% の菌が (++)～(+) で、TC、CLDM では約 55% の菌が (++)～(+) で、ABPC、AMPC では約 57% の菌が (++)～(+) で、EM では約 41% の菌が (++)～(+) であった。

考案：MDIPC、CEX、GM は伝染性膿痂疹、癌のいずれにも有効例が多いと想像される（ただし、MDIPC は、とくに伝染性膿痂疹の治療においては、胃腸障害、製剤上の点から使用に際して注意を要する）。EM はいずれの疾患においても無効例が多いであろう。TC、CP、CLDM は、伝染性膿痂疹においてはある程度有効例が多いと思われるが、癌においては、有効例はそれほど多くないであろう。ABPC、AMPC はいずれの疾患においてもそれほど有効例は多くないと思われる。

64. 実験的膿皮症における表皮菌の役割について

洲 脇 正 雄

岡山大学医学部皮膚科

荒 田 次 郎

高知医科大学皮膚科

目 的

膿皮症のうち比較的炎症症状の軽い毛のう一致性小膿皮症からは表皮菌が単独で分離され、炎症の強い癌からはほとんど 100% 黄色ブドウ球菌が検出される事実から、癌発症の宿主側の要因の 1 つとして、常在菌である表皮菌に対する過敏性が毛のう性小膿皮症をつくるきっかけとなり、さらには黄色ブドウ球菌の感染を安易にしている可能性が想像される。

われわれはハムスターを用いて表皮菌と黄色ブドウ球菌の定量的皮内感染実験を行ない、次いで表皮菌死菌ワクチンによる前処置の有無が黄色ブドウ球菌の皮内接種に与える影響を検討した。

方 法

5～8 週令ゴールデンハムスターの背面表皮直下に定量した黄色ブドウ球菌、表皮菌の生菌を接種して 24 時間後に

判定し、膿疱の形成に要する過小菌量を求めた。つぎに表皮ブ菌死菌タロームワクチンを週1回、3週連続背面皮下に接種したハムスターに黄色ブ菌を接種し、膿疱形成に必要な接種菌量に変動が認められるか否かを検討した。

成績

未処置のハムスター背面表皮直下に接種した場合、膿疱形成に必要な最小攻撃菌量は黄色ブ菌で 1×10^7 個、表皮ブ菌で 1×10^8 個であった。膿疱形成能は接種菌量に比例し攻撃菌量が多いほど大であった。表皮ブ菌死菌タロームワクチンで前処置を行なったハムスター群における黄色ブ菌の膿疱形成菌量は平均 1×10^7 個であり、対照群と比べ有意差は認められなかった。

考 按

表皮ブ菌、黄色ブ菌を用いて動物に実験的膿皮症を作る際、比較的人の皮膚化膿症に近い病変をおこすことと定量的な観察も可能なことからハムスターが有利であると考へた。

今回ハムスターを用い癰疽症の宿主側の要因の1つとして、皮膚常在菌である表皮ブ菌に対する感作状態が癰疽症を安易にしているかどうかを調べるため、表皮ブ菌死菌ワクチンによる前処置が黄色ブ菌の膿疱に要する攻撃菌量に定量的な変化をもたらすかを肉眼的観察により検討したが、成績は有意差を認めなかった。今後は組織学的、質的な差を検討したいと考えている。

65. 痤瘡における TC 系抗生物質の作用機序 (第5報) 総括

外間 治夫・徳田 安章

東京医大皮膚科

TC 系抗生物質の作用機序について、年令 11 歳から 66 歳までの 57 名の痤瘡患者、平均年令 21.7 歳、性別では男子が 11 名、女子が 46 名を対象に種々検討した。痤瘡患者の病巣部位から無菌的に面皰採取し、秤量、乳鉢中にて WILLIAMSON'S Solution 2 ml を加え磨砕、この液を ultraturrax 2 分間攪拌し、その 0.1 ml を GAM 培地に広げ、7 日間嫌気培養し、面皰 1 mg 中の菌数を算出した。面皰 1 mg 中の *P. acnes* の数の総合平均が 291,674、男子 1 人の平均が 136,144、女子の 1 人当りの平均が 328,866 と女子にやや多い傾向を認めた。また生物学的性状と形態学的特徴から、*Propionibacterium acnes* すなわち I 型菌と *Propionibacterium granulosum* II 型菌に分け、I 型と II 型の菌数を比較した。I 型の 35 万に対し、II 型が 3 万で約 1/10 の差がみられた。治療前後において、症例によっては 100% I 型が占め、II 型菌はまったく発育をみない。従って痤瘡の成因におけ

る細菌の役割は *P. acnes* の中でこの I 型が主に関与していることが大きいのではないかと考へた。2,3 の例では TC 系抗生剤投与し、皮膚の改善をみるにもかわらず菌数がかえって増加し、一致しない点もある。しかし大部分は、TC 系抗生剤投与とともに、治療前 40 万台から 1 週間ごとに 10 万、5 万台と菌数が減り、若干の起伏があっても、臨床像の改善とパラレルになっておった。全般的にみて言えることは抗生剤によって II 型が完全に消滅することができても、I 型菌においては完全に 0 になることは困難であり、2~3 万台は残り抵抗し逆に増加しており、耐性菌が生じたとみてさしつかえないかと思う。他の抗生剤に比べ TC 系抗生剤が痤瘡に有効であることは周知の事実であり、とりわけミノサイクリンとドキシサイクリンは著効を示すことから、臨床面における連日と隔日投与方法でもって両者を比較した。結果は両者とも同等の有効率 (83~87%) であった。また両者の Comedo 内濃度をみたが、DOTC においては症例が少なく、比較検討は行なわず、Mino において連日と隔日投与例について、比較した結果、連日では 1 週間に Comedo 1 mg 中、6.37 $\mu\text{g}/\text{mg}$ から 0.11 $\mu\text{g}/\text{mg}$ で、主として 1.05 $\mu\text{g}/\text{mg}$ から 0.3 $\mu\text{g}/\text{mg}$ の範囲内に多いようであった。TC 系抗生剤が著効する理由の 1 つに細菌リパーゼ活性の抑制作用があげられる。そこで Lipase と TC を混合して、Lipase だけと活性を比較すると、混合で約半分に抑制された。最後に Mino 200 r から 2 倍希釈で GAM 培地をつくり、レプリカ法を用いて、同一例の治療前、中、後の各 Comedo 内の *P. acnes* 数をみた。いずれも MIC 100 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 以上の高度耐性菌は全くみられない。その結果は治療前の Comedo は感受性の強い菌が多く、治療後の Comedo は感受性の低いほうが多かった。以上のことから TC 系抗生剤が痤瘡治療に有効である所以が理解された。

66. 急性皮膚感染症に対する Cefroxadine (CGP-9000) vs Cephalixin の二重盲検比較試験

荒田次郎 (現所属 高知医大皮膚科)

洲脇 正雄・柏 尚裕

池田 政身・野原 望

岡山大学医学部皮膚科

藤田慎一・益田 勤・平松博子

岡山日赤病院

中 北 隆

高松日赤病院

徳丸伸之

住友別子病院

三好 薫

川崎医科大学付属川崎病院

難波英彦

岡山済生会病院

益田 俊樹・植木 宏明

川崎医科大学皮膚科

萩山 正治・西本 正賢

呉共済病院

武 誠

国立福山病院

多田 広嗣・山本 康生

国立岡山病院

山田 真理子

岡山市民病院

長 尾 洋

広島市民病院

飯谷 太一

川崎医科大学統計学

コントローラーおよび解析担当

Cefroxadine (CXD) と Cefalexin (CEX) の急性皮膚細菌感染症に対する効果を二重盲検試験で比較検討した。

対象疾患：癰、癰、癰腫症、毛包炎（ニキビを除く）、蜂窩織炎、リンパ管炎。

投与薬剤、投与方法：CEX は朝 250 mg, 昼 placebo, 夕 250 mg, 就寝前 placebo とし, CEX は朝, 昼, 夕, 就寝前各 250 mg とした。すなわち, CXD 250 mg 1 日 2 回と CEX 250 mg 1 日 4 回を比較した。投与期間は原則として最高 7 日とし原則的に 3, 5, 7 日を観察日とした。

結果：総症例数 152 例 (CXD 77 例, CEX 75 例), 除外例 9 例 (CXD 8 例, CEX 1 例), 脱落 16 例 (CXD 7 例, CEX 9 例) で, 臨床効果判定症例 127 例 (CXD 62 例, CEX 65 例), 副作用検討対象症例 143 例 (CXD 69 例, CEX 74 例) となった。

主治医による総合判定：著効 CXD 28/62 (45.2%), CEX 28/65 (43.1%), 著効～有効 CXD 56/62 (90.3%), CEX 57/65 (87.7%) であり, 両群間に有意差なし。

薬剤判定基準 (点数化) による効果判定：疼痛, 発赤, 浮腫範囲を点数化して判定した。著効 CXD 35/61 (57.4%), CEX 37/65 (56.9%), 著効～有効 CXD 59/61 (96.7%), CEX 59/65 (90.8%)。両群間に有意差なし。

有用性：非常に満足 CXD 19/62 (30.6%), CEX 20/65 (30.7%), 満足 CXD 35/62 (56.4%), CXD 34/65 (52.3%), 不満～非常に不満 CXD 8/62 (12.9%), CEX 11/65 (16.9%) で, すべての有用度段階で有意差なし。

副作用：発現率は CXD 2/69 (2.9%), CEX 8/74 (10.8%) と CEX にやや高いが推計学的には有意差はない。

以上の結果から, CXD 250 mg 1 日 2 回と CEX 250 mg 1 日 4 回内服は, 急性皮膚感染症に対して同等の効果を有すると判定された。