

第36回日本化学療法学会東日本支部総会

会期：平成元年10月13, 14日

会場：新潟県民会館, 新潟市音楽文化会館

会長：大石正夫（新潟大学医学部眼科学教室 助教授）

特別講演

尿路感染症治療の問題点

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

尿路は細菌の巣である大腸、直腸に囲まれ、しかも開口部が隣接しているという解剖学的立地条件にある。そのため細菌の尿路への侵入定着のチャンスは多く、尿路感染症はかなり高頻度にみられ、一般臨床上、泌尿器科以外の診療科でも度々治療対象となる common な感染症となっている。

そして通常の抗菌剤は尿中排泄型のため尿中濃度がかなり高くなることから、現症的な治療効果は比較的高くなっている。そのためか臨床上あまり病因論的な分析が行われないままで終わってしまっているきらいがある。しかし、尿路感染症の治療学の Key point は、むしろどの程度再発を考慮した治療 plan を立てているかにかかっていると一言で過言ではない。その点に焦点を合せて、本講演をまとめてみたい。

一口に尿路感染症と言っても感染をおこす尿路は、かなり多様であり、その病態により分別して論ずべきものである。一般的に尿路の形態や機能の異常がなく尿停滞のない尿路は“単純性”、その認められる尿路は“複雑性”として取扱われている。また同じ“複雑性”でも尿 drainage のためのカテーテルを留置してある尿路は、より複雑性の強い“高度複雑性”のものとして別扱いにされている。

その3群に分けられる尿路は、複雑性が増すにつれ易感染性が強くなり、感染頻度も高くなっている。しかも、いわゆる弱毒菌群による感染の可能性も高い。そのため尿路感染症の治療は単なる抗菌剤投与のみでは充分とは言えず、その尿路の複雑度の検索も必須と言える。

一般に単純な感染症と考えられ“膀胱の風邪ひき”とされる女子単純性膀胱炎でさえ、抗菌剤による治癒率がきわめて高いが、再発頻度も高い。それは単純性とはいえ軽度の尿路の形態や機能の異常を内在してい

るものが少なからずあるため、それが再発に結びついている。多量の抗菌剤を数日にわたり投与すれば、たとえかなりな異常例でも臨床的には治癒するのは当然であり、むしろまたすぐ再発する原因である“内在する問題点”の発見こそが治療学上の point であることを強調しておきたい。

その異常例 screening の1手段として、最近では long acting の経口抗菌剤を用いての single dosetreatment が注目されている。それはその治療への反応の悪い例の中に、その様な軽度異常例がかなり発見されているからである。

また単純な腎盂腎炎とされている症例の中にも膀胱尿管逆流現象 (VUR) や腎盂の形態異常の存在がかなり高頻度にみられることが明らかになっている。

それら異常に対する泌尿器科処置が再発予防につながることは言うまでもない所であるが、むしろ臨床上その内在する異常を診断してゆく配慮が等閑視されがちであることが問題と考えている。

なおまた、複雑性感染症のかえる易感染性の背景にあるものについても検討したところを述べ、それらの治療学上の問題点について論述した。

教育講演

クラミジア感染

三井幸彦

徳島大学名誉教授

本日はクラミジア研究の歴史をたどりながら、現在の状況につながる話をします。

クラミジアの近代的研究は1907年 PROWAZEK らがトラコーマ結膜上皮の擦過標本中に上皮封入体を発見した時にはじまる。彼らはこの封入体を被膜をかむった単細胞動物と考え、Chlamydozoen と呼んだ。半世紀を経てこれがトラコーマ病原体の集団であることが確定され、*Chlamydia* の属名が与えられた。

クラミジアを HeLa 細胞に接種すると、1時間後に基本小体はあたかも細胞に食菌されるような形で細胞質内に取り込まれる。3時間経つと基本小体は細胞質

の深いところまで入る。8時間から12時間の間に基本小体は成長し初めて、形が大きくなり、内部構造も変化して、栄養体を作る。この栄養体は原始体または網様体と呼ばれている。網様体と言う呼び方は電顕所見からきたもので、基本小体と意味の上で対比させるには、最初に PROWAZEK が呼んだ initial body すなわち原始体の方がしっくりくるように思う。³H-チミンでラベルしてオートラジオグラフを撮ってみると、成長と同時にチミンが基本小体の中に取り込まれ始め、DNA合成が始まったことを示す。

24時間経つと原始体は分裂を始める。分裂したものはまた成長して分裂するという過程を繰り返して封入体腔を拡大してゆき、32時間位の時点で原始体を充滿した封入体に成長する。抗クラミジア剤が完全な効果を発揮するのはライフサイクルこの時間帯までである。

72時間になると、封入体は基本小体で充滿する。一部小型になった原始体も残っているけれども、網様構造を呈するので(電顕所見)、solidな基本小体とは容易に区別できる。

化学療法剤がクラミジアにどんな作用を及ぼすかを電顕でみると：原始体封入体の時期にペニシリンを加えると分裂ができなくなるが、内部の代謝は影響を受けないので、ブ球菌の二倍の直径2 μmにも達する粒子に成長する。テトラサイクリンを加えると原始体は内腔がまったく空白になってしまう。

感染後48時間の時点、すなわち一部基本小体ができ上がっているが、まだ大部分の原始体が増殖過程にある時期に、テトラサイクリンやオフロキサシンを加えて24時間後の所見を見ると、すでにでき上がっていた基本小体は形態学的に正常であるが、分裂、増殖中であつた原始体は崩壊して空虚になっている。すなわち、抗クラミジア剤は栄養体の代謝を阻害してこれを破壊するが、完成された基本小体には作用しないことが推定される。

感染実験では5,000 μg/mlのオキシテトラサイクリン液に接種材料を混ぜて2時間4℃に保ち、その材料を結膜に点眼しても、定形的にトラコーマが発症することが実験されている。したがって抗クラミジア剤を使ったクレーデ法で垂直感染を予防することは困難だと考えられる。

クラミジアは抗クラミジア剤に対して耐性を獲得しないであろうということは、長い臨床経験の歴史や、最近の分離株とプロトタイプとの間にMIC値の差がないというようなことから、充分推定されていたのであるが、実験的にもオフロキサシンを使って、そのことは裏付けされた。培地に1/2 MICのOFLXを加え

て10代継代すると、最初はyieldが対照の1/100に落ちるが、最後には1/10まで上昇する。同時にMIC値は2倍に上昇する。しかし3代の復帰試験(OFLXを含まない培地での培養)でMIC値は旧に復する。MIC値が2倍になった株を新しいMIC値の1/2濃度のOFLXを含む培地でさらに10代継代しても、それ以上のyieldの上昇もMIC値の上昇もおこらない。

OFLXのクラミアンに対するMICの分散を見ると、我々の測定では結膜由来のC型、D型各1株が1 μg/ml、性病由来の20株中18株が1 μg/ml、2株が0.5 μgとほとんど分散がない。文献を見ても、同じ人が、同じ方法で複数株について測った場合、分散はおおむね1管を超えていない。抗生物質についても同じ傾向が見られる。トラコーマ・クラミアンはすべての株が同じ抗クラミアン剤に対してほぼ斉一の感受性を示し、殆ど耐性を獲得せず、多少MIC値が上昇しても、容易に原株に復帰すると言う、特殊な病原体である可能性が示唆される。

クラミアンに対する抗クラミアン剤のMIC値は測定に使う細胞系などにより大きく変化する。McCoy系を使うと、HeLa系のおよそ1/4位に出る。どちらが正しいかと言えば、どちらも正しい。クラミアンに対するMICの絶対値と言うものは存在しない。寄生細胞のクラミアン親和性などと一体なものとして考えなければならない。換言すればMcCoyのクラミアン親和性はHeLaの1/4位しかないということになる。この問題を臨床的に見てゆきたい。

クラミアンに対して極度に強い親和性を持っている細胞は結膜円蓋部の重層円柱上皮の表層細胞で、これは脱落寸前の老朽細胞である。扁平重層上皮の眼球結膜や涙道は低い感受性しか示さない。罹患部位の上皮下の組織所見を見ると、その上皮のクラミアン親和性が判る。結膜円蓋部では増殖性肉芽性の炎症であるが、扁平重層上皮の所ではカタル性滲出性炎症に近い。尿道は扁平重層上皮であるからクラミアン親和性は低であろう。子宮頸管部は円柱上皮であるが、単層であり、かつ活発に分裂している細胞である。罹患時の組織所見はカタル性滲出性に近い。これらの部分の感染は抗クラミアン剤の2週間位の内服によって治っても不思議ではない。結膜円蓋部の感染はその程度の治療では改善の兆候が見られるかどうか疑問である。3,000 μg/g位の眼軟膏を1日4~5回、8週間ぐらい連続点眼しないと治らない。これらの上皮を使って抗クラミアン剤のMICを測ることができたら、その価に10⁴位の差が出るのではないか。

最近STDとしてのクラミアン感染が増えたと言わ

れているけれども、1940年代の前半にどの位の頻度があったかを示す正確な研究があった。東大産院で生まれた新生児約1,800例中18例に垂直感染によるクラミジア結膜炎患者が証明されている(高野安雄, 日眼会誌, 44巻1号, 昭和15年), 当時母親の罹患率は数%を下らなかったことを示している。最近皆がこの問題に対して注意するようになったので, 発見される確率が高くなった要因の方が大きいのではないかと思う。

クラミジアの研究は1950年代から1960年代をピークとして基礎研究の大筋はでき上がった。1970年代以降は, それまでいわゆる専門家の研究室でしか扱えなかった技術的問題が, 臨床検査室のレベルでもできるような技術改良に向けられた。

1960年代までの研究では眼科が先発グループで, 基礎医学者は半世紀遅れてこれに参加した。またクラミジアの細胞培養については英国と日本(MITSUI et al. Science, Aug. 14, 1964)とが先発グループで, いずれもHeLa細胞を用いた。これより遅れてアメリカが参入し, シアトルのJENKINらのHeLa-229を使った実験と海軍医学研究所のGORDON等のMcCoyを使った研究とが1966年のサンフランシスコで開かれたトラコーマ・シンポジウムで発表された。この学会では日英などのHeLa細胞培養を使ったクラミジアのライフサイクルなどの研究が発表されている。HeLaでの培養系を使う実験は少なくとも専門家にとっては routineなものになっていた。HeLa-229というのは, 1953年にSCHERERらがpolioの安定培養に使ったcell-lineで, 現在ATCCが持っているcell-lineと文献的には同じ物である。このcell-lineは1951年GEYらがroller tube法で黒人婦人の子宮癌からcell-line化したoriginal strainで, SCHERERとGEYとは共同研究者になっている。McCoy cellはクラミジア親和性が低く, 操作が複雑なため, その後広く使われた形跡のない細胞である。

1970年代以降のクラミジア検査の普及のための技術改良は, 主としてアメリカが主導権を持って進められた。STDグループはそれを導入するような形でクラミジア戦線に参加して現在に及んでいる様に思われる。

1970年代以降のアメリカの研究は全体としては高く評価される。しかし個々の点に付いてみると, 無批判的に導入すると色々な落とし穴のあることに気が付く。例えばクラミジアの培養には不適当なMcCoy cellが, なぜ一時広く使われたのか, そしてHeLa-229と共に25年のタイムカプセルを破って, しのぎを削って出てきたかということ, 開発の歴史を考えてみると理解できる。またcell-lineや実験装置や試薬の類が市販さ

れるようになると, 営業と言うファクターによる歪みが入ってこないとは言えない。

このような時期にあったって, 日本化学療法学会のクラミジア感受性測定検討委員会が独自に世界に通用するMIC測定法の基準を作ることに努力されていることは, 高く評価されなければならない。そしてこれが日本のクラミジア研究が再び世界への強い発言力を持つ端緒になることを期待して本日の講演を終わらせて頂きます。

シンポジウムII: 化学療法における局所療法

司会者としてのまとめ

坂部 孝

日本大学医学部第三外科

河村 正三

順天堂大学耳鼻咽喉科

感染症の治療ならびに予防に抗菌剤の全身性投与が広く行われている。局所性投与も単独あるいは全身性投与との併用で行われることも決して少なくないが, 局所療法についての報告は比較的少ない。

昭和45年の日本化学療法学会総会(会長: 谷興喜平教授)で「化学療法における局所療法と全身療法」の題名でシンポジウム(司会: 三国政吉教授)が行われて以来, 特に取り上げられる機会がなかった。その間, 化学療法は急速に進歩し, 新しい抗菌剤が開発され, 使用されるようになった現在, 局所療法について再検討を行ってはどういう大石会長のお考えに基づいて, このシンポジウムが行われた。

今回のシンポジウムには臨床各科からシンポジストが選ばれており, 各科の特殊性をもった局所療法が報告された。それらの詳細はそれぞれの抄録にあるので, ここでは共通の話題となった2, 3の問題についてのみ記載するととどめた。

全身療法と局所療法の適応症の違いについては臨床的あるいは基礎的な比較研究の報告がなされ, 病態によっては局所療法が全身療法よりはるかに優れていることが証明され, 局所療法についての指針が示された。

病巣部位に高濃度に薬剤を到達させるための方法, 到達した薬剤を長時間停留させるための工夫などが報告されたが, 使用される薬剤の種類によってもこれらに差異のあることも紹介された。

局所療法の長所として副作用が少ないことは確かであるが, 時にはショック, アナフラキシーなどの副作用もあること, 安易に行われて, 長期間漫然と使用さ

れ易いため耐性菌の増加の危険があることなどが報告され、局所療法についての注意が喚起された。

これらの問題はシンポジスト間、あるいはフロアの会員からの発言なども交えて熱心に討議され、火り多いシンポジウムとなった。このシンポジウムの開催を契機として今後さらに局所療法についての検討が加えられて、臨床効果の向上がみられれば幸と考えている。

1) 外科：化学療法における局所療法

岩井重富

日本大学医学部第三外科

外科領域における抗菌剤の局所療法の目的は感染症の治療とともに感染の予防も入る。術後感染予防には多くの種類の抗菌剤が用いられるが、近年では β -lactam 剤特にセフェム剤が最も高頻度に用いられるようになってきた。腹部外科での開腹消化器手術では準無菌あるいは汚染手術が対象となるが、このような場合、抗菌剤の予防投与に術後全身性に投与する場合と手術終了直前に腹腔内に投与する方法があり、この二者の方法を比較した臨床実験を行った。対象症例を、胃切除術、胆嚢摘出術施行例とし、局所使用群は主としてセフェム剤の1gを生食40mlに溶解し、腹腔閉鎖直前に腹腔内に注入し、術後は抗生剤を一切使用しないこととした。全身使用群はセフェム剤を、手術当日より、1日2g、5日間静脈内に使用し、局所には使用していない。評価対象となった症例数は266例で、局所使用群が130例、全身使用群は136例であった。術後感染について、その種類別にみると、局所使用群では腹腔内感染が少なく、1.3%、これに対して全身使用群では4.4%となっている。一方、尿路感染では、局所使用で4.6%と感染率が高く、全身使用では1.5%のみであった。術後感染総数の頻度は、局所使用群130例中17例(13.1%)、一方、全身使用群は136例中の17例(12.5%)でほぼ同率の結果を得た。以上の成績から、術中腹腔内局所使用の有用性が示唆された。また、プラセボを用いた感染予防臨床実験でも、胃切および胆嚢摘出術ではABPC 1gを腹腔内に投与した群が、術後感染が6.1%、一方、抗菌剤を用いなかったもので23.1%と、より高い感染率で、局所投与の有用性が示唆された。腹腔内に投与した各種抗生剤(1g)の体内動態についてみたが、腹水中濃度では各薬剤によってかなりの差異があるが、投与後約2時間にわたり数百 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が保たれている。また、血中移行についても検討したが、20~50 $\mu\text{g/ml}$ 以

上の移行が認められている。準無菌手術での検出菌の菌量を、胆汁や感染胆汁からの検出菌の菌量と比較してみると、術野の細菌数は $10^{2-3}/\text{ml}$ 以下と量的には非常に少ない。このように非常に少ない菌量での各種抗菌剤のMIC値を検討し、また、その測定範囲を1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上にまで拡大して測定してみる必要があると考え、各種抗菌剤について行ったが、さきの局所投与での腹腔内濃度を考慮に入れると各種臨床分離菌に対する抗菌スペクトルの拡大が認められた。以上、腹腔内局所投与方法では腹腔内に高濃度の薬剤が長時間維持されること、末梢血中にもかなりの濃度が移行することなどから、汚染菌量の最も少ない時期に抗菌活性を発揮することが可能であると推察され、優れた予防投与方法であると考えられる。一方、感染治療目的でも腹腔内に使用される場合があるが、特に穿孔性腹膜炎などの汚染手術の場合には、穿孔部位によって検出菌に非常に大きい相違が認められる。我々の施設での消化管穿孔性腹膜炎93症例中、胃十二指腸潰瘍穿孔例では、72例中28例(38.9%)にのみ菌が検出され、約80%が単独菌検出であった。特に十二指腸潰瘍穿孔例の腹水からの検出菌についてみると、菌検出率は約30%で、最も高頻度に検出されたのは*Candida* spp.で、次に好気性グラム陽性球菌であった。菌量もほとんどがごく少量であった。一方、下部腸管穿孔例では十二指腸潰瘍穿孔例のものに比較して、菌量が非常に多量で、3種以上の混合感染であった。また、全例に嫌気性菌が検出されている。嫌気性菌、特に*Bacteroides* spp.は β -lactamaseを産生するものが多く、病巣内で β -lactam 剤を不活化する可能性が考えられ、投与薬剤の選択には充分な配慮が必要である。穿孔性虫垂炎での腹水中からの検出菌をみると全例に多量の菌が検出され、ほとんどが2種以上の複数菌感染で、*E. coli*、嫌気性グラム陰性桿菌の検出率が非常に高い。また、約半数に、*P. aeruginosa*が検出されているのが特徴的である。穿孔性虫垂炎での術後感染発生症例(創感染)についてみると、術中での検出菌が関わりをもっており6例のうち5例に*P. aeruginosa*が関与していた。3例にPIPCの腹腔内投与がなされていたが、菌量が多いこと β -lactamaseによる不活性化などが術後感染の発生原因とおもわれる。術中術後に用いた抗菌剤のスペクトルを考慮しても当然と思われる結果であった。我々の腹部外科領域での病棟胆汁からの検出菌の推移をみても、嫌気性グラム陰性桿菌が非常に多く関与している。これらの嫌気性グラム陰性桿菌のほとんどが*Bacteroides* spp.で、このうち約半数が β -lactamase産生菌であった。 β -lactamase高度産生菌

に対する各種抗菌剤のMICを検討したが、メトキシイミノ基を有する第三世代セフェムに対しても400 µg/ml以上の耐性を示した。このような *Bacteroides* spp.の培養液中での各種β-lactam剤の安定性を経時的にみているが、LMOX, CFX, CMZなどメトキシ基を有するもの以外のものは力価が低下している。セフェム感受性の *E. coli* との混合感染培地では、β-lactamaseに弱い薬剤では、*E. coli* の発育の阻止も不可能となっている。以上、たとえ高濃度を維持できる局所投与であっても薬剤の選択には菌種、菌鼠およびβ-lactamaseに対する抵抗性についての十分な配慮が必要である。

2) 整形外科：整形外科領域における抗生物質局所使用

河路 渡・安藤 邦彦

杏林大学医学部整形外科学教室

難治性骨関節感染症の治療は、整形外科医が直面している最も大きな問題の一つである。この治療法の一つとして、今回シンポジウムで取り上げられた抗生物質の局所使用を眼目とする閉鎖式持続洗浄法とPMMA-Gentamicin-beads 充填法について紹介する。

閉鎖式持続洗浄法について

本法は1960年 GOLDMAN, 1962年 COMPERE らにより創始された方法である。その有効な理由としては充分搔爬された病巣に高濃度の抗生物質を含んだ溶液で洗浄することにより充分な殺菌と壊死物質の流出による病巣の清浄化が行われること、さらに局所の清浄化による創治癒が促進されること、また血腫は器質化して次第に死腔を埋めることなどである。

洗浄液としてはふつう生理的食塩水を用いるが、ナトリウムの体内貯留が考えられるときは乳酸リンゲル液等を用いることもある。一般に1,000 ccの洗浄液にcephem系抗生物質などを0.5 gr溶解し、その流量は手術当日5,000~6,000 ccの大量の洗浄液を用い、徐々に流量を減らし、2~3日後に2,000~3,000 cc程度とし、これを1日の洗浄量とする。

本法を行うにあたり、もっとも大切なことは骨髄炎手術の原則にのっとり軟部組織のデブリドマンを含めて充分徹底した病巣の搔爬、郭清を行うことである。このような手術を行った上で局所にinlet, outletのtubeを2本挿入し、創を閉鎖し接続的洗浄を行う。普通2週間行う。排液のtubeは200 cm H₂Oの陰圧を維持して吸引する。洗浄開始5日ころより排液の培養検査を行い、2~3日おきに2~3回無菌であることが

認められたならば洗浄tubeを抜去する。

教室では慢性骨髄炎24例、化膿性関節炎5例の合計29例に行った。29例の中、28例は現在のところ、再発なく治癒している。検出された菌は黄色ブドウ球菌が20例、68%であった。

PMMA Gentamicin-beads 充填法

本法は病巣搔爬後に生じた空洞にgentamicinを混入した骨セメントビーズを充填するものである。骨セメントに混入する薬剤の必要条件としては、(1)広範なスペクトルを有し、(2)一定期間高濃度で溶出し、(3)耐性菌が発生しにくく、(4)骨セメントの重合時の高熱に安定で、(5)骨セメントの強度を損なわず、(6)臨床的に毒性が少ないこと等であるがgentamicinはこの条件にあてはまる。現在使用しているのは西独製のもので直径7 mm, 重さ0.2 grのbeadsがステンレス鋼線で10コあるいは30コ連なっているもので、その1コにつき7.5 mgのgentamicin sulfateと20 mg zirconiumが含有されている。

この方法を行うにも慢性骨関節感染症手術の原則に従い、病巣の搔爬を充分に行ったあとに充填を行うべきである。

用い方には2通りあり、短期使用法と長期使用法の2通りがある。

本法と閉鎖式持続洗浄法の使い分けは、今後検討しなければならないが、本法は、ベットの長期束縛されることなく、患者も楽であり、医師、看護婦の術後の管理も容易で、入院期間も短かく、費用もかからない等の種々の利点がありよい方法である。

むすび

一般に、感染症の治療には有効な抗生物質を直接起炎菌に長時間接触させることが必要であることはいうまでもない。この意味で全身投与よりも局所投与のほうが有利なことは当然である。特に抗生物質の移行の少ない骨関節感染症においてはなおさらであり、私かのべた2つの方法は有用な方法であろうと考える。

3) 産婦人科：化学療法における局所療法

久保田 武美

順天堂大産婦人科(順天堂浦安病院)

現在、産婦人科領域において化学療法剤を用いて局所療法を行う疾患としては、まず第一に膣炎、外陰炎があげられる。

膣トリコモナス症に対しては局所投与用の製剤としてmetronidazole, tinidazole, trichomycinの膣錠が

あるが、膣錠のみの局所治療では一時的な速効性の消炎効果がみられても膣以外の部位に潜んでいるトリコモナス原虫に対する効果がみられないため再発率が高い。現在では経口剤の投与が最も優れており、これによる一時治癒率は98%に至り以前に比べると膣トリコモナス症の疾患自体の発症率も低下しているようである。ただし妊婦においては経口剤の胎児に対する安全性が確立されていないので膣錠を用いた局所療法がなされている。外陰・膣カンジダ症では有効な全身投与薬剤がないので、clotrimazole, miconazole, econazole, isoconazoleなどイミダゾール系の抗カンジダ剤の膣錠、クリームなどを用いた局所療法が主体となる。イミダゾール系抗真菌剤の出現以前は10日～2週間の投与が必要であったが、イミダゾール系抗真菌剤では6日間投与で良好な結果が得られている。さらに、isoconazoleやoxiconazoleでは大量1回投与も可能となった。しかし再発難治例では局所投与だけでは効果の得られない場合がある。再発難治例では局所投与に加えて経口剤のamphotericin Bを用いることもあるが、これは消化管におけるカンジダの異常増殖に適応が限られており腸管から膣への自己感染の予防の意味で使用されるにすぎない。細菌性膣炎の局所投与剤としてはchloramphenicol膣錠などがあるがmetronidazole, tinidazole, ampicillin, amoxicillinなどの経口錠でも十分な効果が認められる。従来使用されていた細菌性膣炎用の配合薬は薬効再評価に基づきその使用がきわめて制限された。なお、局所投与製剤を術後の感染予防に使用するという試みもなされている。膣錠を使用して手術による創傷部位周辺の菌数の減少をはかることは非常に意味のあることであり、演者らは各種子宮内操作術後や子宮全摘の術後感染予防の目的でchloramphenicol膣錠の局所投与を行っており満足すべき成績を得ている。

次に、本来注射剤として開発された製剤を局所に注入する方法もある。

従来より子宮溜膿腫、タグラス窩膿瘍、腹壁術創感染、乳線炎などに応用されているが、近年では、前期破水時の羊膜腔内抗生剤投与方法(荻田他)や帝王切開における抗生剤irrigation(演者他)が新たに期待のもてる方法であると考えられる。

羊膜腔内抗生剤投与方法は子宮頸管に特殊な留置カテーテル(プロムフェンス)を装着し、これを通して抗生剤を羊膜腔内に注する方法である。前期破水を起こした妊婦に対しては、上行感染の予防・治療の目的で一般には抗生剤の内服ないしは静注による全身投与がなされる。しかし「治療的濃度の観点からして母体投

与のみでは満足すべき方策とはいえない」という理由でこの方法が検討された。たとえばLMOXの1gを母体に静注した場合、羊水中濃度ピークは13.1 $\mu\text{g/ml}$ にすぎないが、このLMOXを羊膜腔内に投与した場合には100mg投与では200 $\mu\text{g/ml}$ 以上、500mg投与例では1,100 $\mu\text{g/ml}$ 以上ときわめて高い羊水中濃度を示し、有効濃度の持続期間も長い。臨床的な効果にも優れているため周産期医学の領域では注目されている方法である。irrigationは帝王切開の開腹手術中に抗生剤で局所を洗浄し吸引する方法で、外国では1980年代のはじめ頃より報告例がある。本邦では帝王切開術後感染予防策としては術後に数日間抗生剤を点滴静注する方法が一般的な方法であると思われるが、演者らも独自の方法でirrigationを行った。

Irrigationはあらかじめ生食800mlにcefmetazole(CMZ)2gを混ぜた洗浄液を準備しておき、50mlのbulb syringeを用いて術野の組織を洗浄しながら手術を進めるが、その洗浄液は適宜吸引管で吸引する方法である。演者らの経験では留置カテーテルによる膀胱炎など手術対象部位以外の術後感染はみられるもの、手術中の菌汚染にもとづく感染症はみられず良好な結果を得ている。Irrigationの方法は、①臨床的に効果があつたこと②腹腔内に投与した後、吸引してしまうので、血中濃度のピークは2～3 $\mu\text{g/ml}$ であり、4時間後には血中より検出されなくなるなど、点滴静注あるいは腹腔内投与時と比較して血中への移行がきわめて少ないため全身的な副作用の心配が少ないこと③同じく吸引してしまうため術後の腹腔内臓器癒着の心配が少ないことなどの利点があるため、今後検討に値する方法の1つであると考えられる。

4) 皮膚科：化学療法における局所療法抗生物質の経皮吸収

高橋 久

帝京大学医学部皮膚科

皮膚に外用された各種物質が、いかなる部位的、時間的経過をたどって皮膚へ浸透するかを、ヒトに最も近いブタの皮膚を剃毛して、各種アイソトープ標識抗生物質をワセリンを基剤としてブタの背にそれぞれ3～4か所同一物を貼布し、6, 12, 24, 48の各時間に貼布部位を直径1.5cmの円形に切除し、そのうち半分は10 μ の厚さに切ってオートラジオグラフィに用い、残り半分は水平に50 μ に切って、液体シンチレーションによって、アイソトープの透過状況を測定した。なお使用した抗生物質としてはPC, TC, NM,

CP, SM のほか抗白癬剤の siccanine および科研製薬よりデータの提供を受けた新抗真菌剤 butenafine 2 mg/200 μ l をウサギ皮膚に貼布したデータのほか標識サリチル酸がある。

結果：最も経皮吸収の著しかったものとしては経表皮吸収の著しい PC と、経毛嚢吸収の著しかったサリチル酸がある。それに次で siccanine が経表皮的に深くまで滲透した。それ以外の物質はこの 3 者に較べてはるかに低い経皮吸収性を示した。

経表皮吸収を行う物質は表皮に高濃度に、そして急速に濃度が低下するが、経毛嚢吸収を行う物質は表面濃度は低いにもかかわらず深部に鋸歯状の高濃度の数ピークを認めた。これは各毛嚢の各レベルに蓄積した物質が、各鋸歯のピークを形成すると思われる。

ウサギに貼用した butenafine では、ブタに比して毛が多いため経皮吸収後ただちに皮脂腺に相当する高い山を認めた。またこの物質は 6 時間後には深部にまで浸透し、貼布除去にもかかわらず、2 日後もほぼ同じ濃度を表皮、真皮に維持していた。

多くの物質では 24 時間後が最も顕著な浸透状態を示したが、TCのごとく低いながらも次第に濃度が上昇して行く物質も認められた。

結果：化膿性皮膚疾患を外用抗生物質のみで治療する場合には第 I 群の毛嚢炎を経毛嚢吸収の高い物質で治療するか、第 III 群の伝染性膿痂疹を治療するのがよい。なぜなら角層の欠損した皮膚では吸収は極めて高度だからである。一方白癬のごとく角層に病原菌が局在する疾患では薬剤は外用が用いられ、しかも角層に高濃度に残存する必要がある。Siccanine, butenafine は経表皮吸収が高いが、角層にとどまらない憾みがある。

熱傷、びらんなどの場合の経皮吸収は経路が異なり別途の研究を要する。ことに焼痂への薬剤の浸透は良くなく、しかもここが熱傷における緑膿菌感染の源泉となる可能性がある。

一般的注意として、耐性菌であっても外用剤程度の高濃度であれば殺菌的に有効に働き、MRSA をはじめとする耐性菌が頻繁な抗生物質の外用によって発生するかどうかは明らかでない。外用抗生物質は、たとえ耐性菌を生じて、他剤と交叉し難いこと、および PCのごとく皮膚蛋白と結合して抗原性を獲得する薬剤については、次回全身的に投与した場合に発生する副作用に十分な注意を払わねばならない。外用療法は軟膏基剤の保護作用や、浸出物吸収作用を利用して巧みに使用し、外用のみで治療することなく、全身的投与を主として治療を行い、外用剤は補助療法として施行す

る必要がある。ことにブ菌感染では nasal carrier があるので、病巣局所に気を奪われることなく、全身の視野で治療を行わねばならない。また第 II 群 (癩など)、第 IV 群 (蜂巣炎、丹毒など)、第 V 群 (感染性粉瘤など) では外用はほとんど効果は期待できない。

5) 耳鼻咽喉科：耳鼻咽喉科領域における局所療法

田中 久夫・中野 雄一

新潟大学医学部耳鼻咽喉科学教室

耳鼻咽喉科は治療を行う臓器の解剖学的な位置関係から局所療法の重要性が高い領域と思われる。他科領域と同様に本療法は、局所に高濃度の薬液が移行し全身的な重篤な副作用を起こすことも少なく有用性の高い治療法である。

しかし耳鼻咽喉科領域の局所療法は留意する点も多い、第一に治療する慢性中耳炎や慢性副鼻腔炎などのように保存的方法では病巣の除去が難しい疾患が多く、全身的な薬剤投与より安易に行われ易い局所的治療は長期間漫然と行えば耐性菌を非常に作りやすい治療法であると思われる。第二に聴覚、嗅覚、味覚などの感覚器を取り扱う耳鼻咽喉科では、全身療法以上に局所に薬剤が高濃度移行するため、感覚器障害には充分留意する必要がある。第三にいたずらに高濃度の薬剤を使用すると気道粘膜上皮の繊毛運動を障害するため、特に長期間使う場合は至適濃度を守ることが大切である。最後にたとえ局所的治療でも頻回に薬剤を使用すれば、アナフィラキシーショックもあることを念頭において薬剤を選択すべきである。

さて耳鼻咽喉科領域の代表的な局所療法である鼻副鼻腔や咽喉頭に対するネビュライザー療法と中耳外耳に対する点耳療法の二つについて順次説明する。

ネビュライザー療法は、種々の報告で慢性副鼻腔炎に対し有効率の高い治療法である評価されている。使用する機種は、ジェット式と超音波式の 2 種類に大きく分けられる。両者とも機械が改良され欠点がなくなり、ほとんど同様に分け隔てなく使用されている。一般的にジェット式は薬剤の粒子が大きく鼻腔、咽喉頭、気管気管支へ、超音波式は粒子が小さく副鼻腔、細気管支以下の肺胞へ比較的薬剤が移行しやすいと言われている。しかし、副鼻腔炎症例では鼻腔との交通路がポリープや浮腫状粘膜で狭小化しており、良好な組織移行を求めるにはたとえ超音波ネビュライザーを使用しても事前の鼻処置が重要である。使用薬剤は、①簡単に溶解し②局所刺激性がなく③苦みが少なく④溶解

時の安定性に優れ⑤抗菌力が広く強いものが選択される。この観点から臨床ではアミノ配糖体系抗生物質がほとんどであり、ときに FOM や CMZ などを選択する場合もある。アミノ配糖体系抗生物質は、最近注目されている PAE (post antibiotic effect) が高く、外来での 1 日 1 回の治療に有用性が高い。薬剤濃度は通常 0.5%~2.0% で使用され、ネビュライザー薬剤の代表的な DKB で濃度依存性に有効率が上昇するという報告がある。しかし 5% 以上の薬剤では気道粘膜上皮の繊毛運動を障害するため使用濃度に限界がある。点耳療法は種々の外耳中耳疾患に使用されるが、中心は慢性中耳炎である。慢性中耳炎は手術以外に病巣の除去は難しく、保存的治療として高い有効率のある点耳療法でも症状は消長し完治しにくいいため、耐性菌が出現しやすく注意を要する。従来使用されていたアミノ配糖体系抗生物質は、内耳障害の危険性が高くほとんど使われなくなり、すでに商品化されている CMX や開発中の FOM、ニューキノロン系抗菌剤の耳用液が中心となっている。慢性中耳炎で検出率の高い *A. xylosoxidans* に有効な PIPC は、アナフィラキシーに充分注意が必要である。

6) 眼科：眼科領域における抗生剤の局所療法

大 桃 明 子
新潟大学眼科

眼における抗生剤の局所療法には、点眼と眼局所への注射すなわち結膜下注射・球後注射・前房内注入・硝子体内注入などがある。

点眼は、日常診療で最も多く用いられる方法で、様々な抗生剤が幅広く点眼薬として製品化されているが、外眼部感染症の起炎菌の傾向からアミノグリコシドが優位を占めている。また近年では、ニューキノロンの点眼薬としての開発が進み、何剤かが臨床に供されるようになった。

しかし、点眼では外眼部には良好な移行濃度が得られても眼球内部には望めない。最近多く報告されている白内障手術における眼内レンズの普及にともなうレンズ挿入眼での眼内炎等の術後の、また、穿孔性眼外傷後などの眼内炎は、炎症の場が硝子体であることから点眼では治療効果は得られない。さらに、blood-retinal barrier の介入により全身投与では薬剤の眼内移行は至極制限されるため、原因菌に有効な濃度を得るには結膜下注射・前房内注入・硝子体内注入が有用となる。

結膜下注射によれば、全身投与に比して平均 8.1 倍の優れた硝子体内濃度が得られると言われる。しかるに、近年の化学療法の発達による菌交代症のあらわれとしてグラム陰性桿菌、特に緑膿菌による全眼球炎が増えてきたこと、緑膿菌による眼内炎は重篤でその視力予後は極めて不良であることなどの現状から硝子体において緑膿菌に有効な高い薬剤濃度を速やかに達成する手段が必要となり硝子体内注入法が注目されるようになってきた。

この薬剤の硝子体内注入は、blood-retinal barrier を介さず、しかも全身的に副作用を与えることなく薬物の眼内濃度を高めるという利点がある。

NFLX・OFLX 0.3 mg/0.1 ml を家兎の硝子体内に one-shot 注入した場合の硝子体内濃度を経時的にみると NFLX の場合投与後 1/2 時間で $82.5 \pm 0.85 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 $78.7 \pm 29.8 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 $68.0 \pm 28.7 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 $41.4 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$ 、24 時間後 $4.58 \pm 0.92 \mu\text{g/ml}$ 、2 日後 $0.890 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$ 、3 日後 $0.206 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$ と徐々に減少し、5 日目以降は測定限界値以下の成績となった。また、OFLX 投与群では、投与後 1/2 時間で、 $126.5 \pm 31.8 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間 $108.5 \pm 7.78 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間 $80.6 \pm 9.69 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間 $21.15 \pm 7.99 \mu\text{g/ml}$ 、24 時間で $0.615 \pm 0.091 \mu\text{g/ml}$ となり、2 日 $0.390 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$ 、3 日以降には測定限界値以下となった。

緑膿菌に対する NFLX・OFLX の MIC_{90} 、 MIC_{50} がともに $3.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.8 \mu\text{g/ml}$ であるから NFLX では投与後 24 時間でも MIC_{90} 以上の、さらに 2 日後でも MIC_{50} を上回る濃度が維持されていることがわかる。OFLX では、投与後 24 時間で MIC_{50} を下回る成績になるとは言うものの、6 時間までは MIC_{90} を上回る成績である。

以上のように薬剤の硝子体内注入は、clearans の面からは、眼内炎の治療上有用性の高いと思われる成績であるが、薬剤を直接眼内に注入することは、それがまた様々な欠点と関係する。眼組織に対する機械的な損傷や、過度の硝子体内注入が引き起こす網膜中心動脈閉塞等がそれで、また、最も重要なことは注入した薬物による直接的な眼組織への毒性である。

前述のようにして薬剤を投与した家兎眼の網膜毒性を網膜電位測定 (ERG) および光学顕微鏡を用いて検討した結果、HE 染色による網膜組織像では、外顆粒層、外網状層、内顆粒層、内網状層、神経節細胞層等に変性や配列の乱れ、厚さの希薄化等を認めなかった。

また、ERG では、視細胞層の脱分極による receptor potential と考えられている a 波、網膜における杆体系

の視覚過程に対応しているといわれるb波には異常はみられなかったが、内顆粒層付近に起源を有すると言うop波では、NFLX投与後3時間で減弱を認めた。しかし、この所見は2日目以降には回復しており、一過性のものと考えられた。OFLX投与群ではop波においても異常を認めなかった。

以上より、抗菌剤の硝子体内注入は、眼内炎の治療において有用性が高いことが示唆されone-shotによる投与のみならず持続注入なども試みられるようになってきており、硝子体手術が盛んになってきている現在ますます重要性の増してくる分野と考えられる。

7) 口腔外科：口腔領域に於ける抗菌剤の局所使用

森 鼻 健 史

東海大学医学部口腔外科

口腔内における抗菌剤の局所投与は比較的投与しやすいこともあり、古くから行われていますが、口腔領域では主に歯牙に代表される硬組織は薬剤の到達性の面より、軟組織では副作用の面から局所使用が行われる。

口腔内には特有の環境があり、使用される薬剤は、

- 1) 局所停留性に優れる。
 - 2) 抗菌力が安定している。
 - 3) 組織浸透性がある。
 - 4) 広域スペクトルを持つ。
 - 5) 組織為害性がない。
 - 6) 感覚器を刺激しない。
- ことが必要である。

唾液の自浄作用、食事、飲水による外からの異物、などにより抗菌剤の停留性、安定性、が影響を受けるため、軟膏や、高分子フィルムによる口腔包帯など種々の被覆剤、徐放性基剤が開発されている。組織浸透性に関しては硬組織では必要だが粘膜では良すぎると局所使用としては逆効果となり、テトラサイクリン剤などは組織移行はいいが、pH、浸透圧比が低く抜歯後創傷治癒に影響を及ぼすと言われている。味覚、臭覚では今の抗菌剤では臭いはほとんどないが味はアミノ配糖体を除いてほとんどが苦基剤に工夫が必要である。

抗菌スペクトルに関して、口腔感染症は内因性感染と言われているので、口腔常在菌叢から見ると、個人差、口腔状態、により異なるが、全体としてレンサ球菌を中心とするグラム陽性球菌が最も多く、歯垢や歯肉溝では嫌気性桿菌が多くなる。唾液の常在菌の1日の変動は起床時最も多く歯ブラシや食事により減少し夜間に再び増加する。

口腔感染症よりの検出菌は Oral streptococci を中

Concentration of DKB in Oral tissue & Serum (Rats)

(5 mg/0.1 ml/Rat), $\frac{\bar{m}}{S.E.}$

tissues		min	15	30	45	60
Buccal mucosa	Normal		12.60	12.37	16.25	15.20
			3.79	3.21	2.92	1.34
	KOH		90.23	75.26	82.38	99.93
			5.78	13.97	16.51	18.03
M. masseter	Normal		2.90	2.40	3.98	4.37
			1.30	1.07	0.49	0.83
	KOH		7.61	8.07	12.56	12.68
			1.97	2.32	1.61	3.54
Serum	Normal		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
			0.19	0.49	0.70	0.91
	KOH		0.03	0.12	0.20	0.15

Determined limit > 0.1 mcg/ml

心とする好気、嫌気のグラム陽性球菌が多いがいわゆる歯槽膿漏症といわれる歯周病では、嫌気性グラム陰性桿菌が多くなり同じ口腔内でもターゲットとなる菌が異なる。

歯周病は、最も頻度の高い慢性感染症であるがブラッシングやスケーリング等の機械的な処置が中心に行われ、薬物治療は急性期における補助的な療法とされてきた。最近薬剤を局所に保持することができる基剤の開発と共に歯肉溝内の細菌をコントロールし、より早く確実に治療しようと試みられ、抗菌剤として、ヨード剤、ミノサイクリン、オフロキサシンなどが用いられる。これらの薬剤を徐放性の基剤に浸透させ歯肉溝のスペース中の細菌叢を改善しようと試みられている。

口腔内術後感染や Compromised host に多い口腔粘膜の感染症潰瘍に経験的に抗菌剤を使用してきたが口腔粘膜よりの吸収性についてDKBを用い、ラット頬粘膜における正常粘膜と、KOHによる上皮脱落粘膜創との吸収を比較検討した。DKB 5 mg を貼用し経時的に頬粘膜、咬筋、血清を採取し移行濃度を測定した。結果を前頁 Table に示す。

口腔領域において術後創部の感染および感染予防に0.5%DKBガーゼを7例に使用した。7例のうち5例にグラム陰性桿菌がみられ本剤使用後はすべて消失し *Streptococcus* sp. 4例と *Staphylococcus epidermidis* 1例に菌交替したが、口腔内開放創でありこれらは常在菌による汚染と思われる。2症例で血清、および尿中移行濃度を測定したが血中は極小量が移行しているのみで、尿中回収率も1日で26.5%で、溶出せずガーゼに残ったものと、飲み込まれたものはほとんどが便中へ排泄されたと思われる。使用期間中下痢など副作用はみられなかった。

口腔内手術では多くの細菌の中で観血的処置をするため、抜歯時菌血症が高頻度でおこることは知られている。通常口腔内の消毒はポビドンヨードによる粘膜の清掃が行われるが、ポビドンヨードで菌も含めブラッシング掃除を加えることでより術前の菌数を減らせば術後菌血症の率が低下するのではと考え、少数例ですが検討した。14例中、3例に菌検出し、*Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, 各1例で、疾患、手術時間などに差はみられなかった。教室で行っている抜歯後菌血症の検索では、菌血症の頻度は予防投与なし69.2%なんらかの子防投与有り12.8%、局所ブラッシング消毒21.4%で、予防投与と消毒を合わせればより完全な感染予防も可能ではないかと考える。また、つい元気な人で比較的簡単な手術の場合、術者の気が

緩みがちで反省させられる結果であった。

8) 泌尿器科：留置カテーテルの感染について

岡田 敬 司

東海大学大磯病院泌尿器科

泌尿器科領域では抗菌薬による局所療法はほとんどなく、極めて限られたものであるため従来から問題となっている尿道留置カテーテルの尿感染について検討した。

この問題はカテーテル挿入部への抗菌薬含有軟膏や抗菌薬に浸した pad の使用、あるいは抗菌薬含有洗浄液による膀胱洗浄などが行われてきたので局所療法と無関係ではない。

短期留置カテーテルの場合抗菌薬の全身投与が有効とされており、今回はこれと、持続洗浄の効果、手術術式による差、尿量との関係、検出細菌の種類などについて検討した。

集計症例は1985年から1989年までの間に琉球大学および東海大学付属病院泌尿器科と東海大学救急救命センターに入院した624症例であるが、留置期間が7日までの503例について主として検討した。このうち279例が経尿道手術を受けており、 10^4 コ/ml以上の細菌尿を認めたのは23例(8.2%)、上部尿路手術を行った71例では4例(5.1%)、下部尿路手術を行った36例では3例(8.3%)、外生殖器その他の手術を行った32例では1例(2.9%)で、これらをまとめると154例中8例(5.2%)に尿感染を認めた。手術を行っていない70例では8例(11.4%)に尿感染を認めた。この群で尿感染率が高いのは留置期間の長いものが多かったためと思われる。手術群のうちでは経尿道手術と下部尿路手術で尿感染率の高い傾向が認められた。

持続洗浄を行っていない症例について尿量と尿感染の関係を見た。ほとんどの症例が点滴を受けていたため尿量が比較的多く、平均尿量を2.5lで分けると、2.5l以上の221例で16例(7.2%)、それ以下の53例で4例(7.5%)に尿感染があり、差が見られなかった。

次に持続洗浄の有無と、抗菌薬投与の有無で尿感染率に差があるかどうかを見た。

持続洗浄を行った229例では経尿道手術208例中16例(7.7%)手術なし21例中3例(14.3%)の計19例(8.3%)に尿感染を認めた。

持続洗浄をしなかった274例では経尿道手術を行った71例中7例(9.9%)、その他の手術154例中8例

(5.2%) 手術なし 49 例中 5 例 (10.2%) に尿感染があり、合計で 7.3% の尿感染があり、持続洗浄の有無で尿感染率に差がなかった。一方抗菌薬投与の 407 例中経尿道手術を受けた 222 例では 16 例 (7.2%)、その他の手術 154 例では 8 例 (5.2%)、手術なしの 31 例では 2 例 (6.5%) で合計すると 6.4% に尿感染を認めた。

抗菌薬の投与を受けなかった 96 例では経尿道の手術を行った 57 例中 7 例 (12.3%)、手術をしていない 39 例では 6 例 (15.4%) の計 13.3% に尿感染を認め、抗菌薬投与群より尿感染率が高かった。

そこで抗菌薬投与だけの群と持続洗浄を併用した群で尿感染率を留置期間別にみたが、各々 1~3 日留置で 3.8%、3.6%、4~5 日留置で 8.9%、8.2%、6~7 日留置で 11.5%、10.5%、8~14 日で 18.3%、18.6% の尿感染率で両者に差がなく留置期間が長くなる程尿感染率が高くなった。

カテーテル抜去後の検出細菌について調べてみると、抗菌薬投与の有無にかかわらず、留置 5 日目までは *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *S. aureus* などのグラム陽性細菌が多く、6~7 日留置ではほぼ半数がグラム陰性桿菌となり、8~14 日ではグラム陰性桿菌が多くなった。これは今回調べた症例のほとんどが、第 3 世代セフェムや CAZ, AZT などのグラム陰性桿菌に強力な抗菌力を示すものの、グラム陽性球菌にそれほど抗菌力を示さない薬剤が使用されたためと考えられる。

短期留置カテーテルでの尿感染予防は基本的には閉鎖導尿とシステムをできる限り維持し、できるだけ早くカテーテルを抜去することにつぎ。さらに尿感染を防ぐ必要がある場合にはグラム陽性菌にもある程度抗菌力のある抗菌薬を全身投与すべきであろうと考えられた。しかしながら、尿感染を起こすことのリスクと抗菌薬のコスト、副作用、耐性菌の問題を考えると、case by case で考えるべき問題であると考えられる。

追加発言：慢性気道感染の局所的化学療法

小田 切 繁 樹

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

慢性気道感染は気道の器質的変化を基盤として容易に感染を反復し、漸次線維化が進展する。これは、全身的化学療法では病巣部の有効な薬剤濃度が得られ難い大きな要因となり、ここに、高い薬剤病巣濃度の得られる局所的化学療法の存在意義がある。

本感染における局所的化学療法には、気管内注入法

(I 法)、メトラゾンデ法 (II 法)、気管支ファイバースコピイー法 (III 法)、ネプライザー法 (IV 法) の 4 法があり、I 法は気管支拡張症 (限局性、広範性)、II・III 法は限局性病変 (限局性気管支拡張症)、IV 法は広範性病変 (慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、広範性気管支拡張症) がそれぞれ対象となる。

各法を略述すれば、I 法は輪状甲状軟骨間を注射針 (ディスポ、21 または 18 ゲージ) で穿刺し病巣部が最下部になる体位下で、II 法は TV 透視下でメトラゾンデを病巣気管支に Wedge 下で、III 法は気管支ファイバースコピイー直視下で病巣気管支に、それぞれ、抗生剤溶液 (PCs・CEPs・IPM 0.125~1.0 g, AGs 50~100 mg を、蒸留水・生食 8~50 ml に溶解したもの) を注入する。IV 法は同様な抗生剤溶液に気管支拡張剤溶液を加えて超音波ネプライザーで吸入する。

局所療法は喀痰の粘稠性が低下するため気道のクリーニングが容易となる共通の利点があるが、反面、投与方法からして粘膜下病変には奏効し難い欠点もある。したがって、症例によっては本療法に全身的化療をあわせて行うことも必要となる。

各法には、このほかそれぞれに長所、短所がある。しかしながら、一感染の治療には、いずれの方法でも相当回数反復施行されるため、簡便性が強く要求される。

この点より、限局性病変 (気管支拡張症) に対しては、3 法の中では I 法が最適であろう。

本 I 法は、この簡便性に加え、①口腔内常在細菌に汚染されない気管痰の採取より、原因菌の決定が容易となる、②外来下の実施可能より、入院治療の一部を外来治療に置き換え得る、③気道のクリーニング力は 4 法の中では最も強く、気道狭窄感の消失が得られやすい、などのすぐれた利点がある。

IV 法は、1 日 4 回と施行回数多いが、手技は極めて簡単であり、広範性病変のうち慢性気管支炎とびまん性汎細気管支炎に対しては独壇場である。

以上、全身的化学療法が奏効し難い慢性気道感染症例には、高い薬剤病巣濃度の得られる局所療法は試すべき 1 法とである。

新薬シンポジウム

1) 司会にあたって

小林 宏 行

杏林大学医学部第一内科

Ro 15-8075 (cefetamet pivoxil) は図のごとく、7 ACA の 2 位カルボキシル基にピバロイルオキシメチ