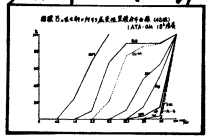


腹腔内緑膿菌感染症の高压酸素療法に因する実験的研究

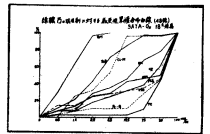
名古屋中五大 第一外科 奥田泰夫

高压酸素環境にては、緑膿菌の増殖が著明に阻害されることは前回の高压酸素環境医学会において報告した。今回はOHP下における緑膿菌の各種抗生剤に対する感受性変化についての実験報告と共にマウス、家兎に実験的緑膿菌性腹膜炎を惹起せしめ、その治療にOHPを併用しその治療経過について蛋白分画を指標として検討を加えたので報告する。

実験(1) 外科病巣分離緑膿菌48株に対する抗生物質の感受性を累積分布曲線で行うと処理により大気圧環境下では右(図1)の如く最も感受性の高いのはgentamicinであった。次に感受性の良いのがpolymixin-B, Colistin-M, streptomycin, Carbenicillinの順に良く, Tetracycline, Cephalarisine, Penicillin-Gは感受性劣り特に後二者では全株100<sup>mcg</sup>/ml以上の耐性を示した。絶対3気圧酸素環境下でも右(図2)の如く矢張りGMが最も感受性良く次に良いのがPL-B, CL-Mであり chloramphenicol, PC-G, TCが最も感受性劣るといふ。3ATA-O<sub>2</sub>



(図1)



(図2)

下では対照に比し総じて感受性が高く現われたが、これはOHPの細菌そのものに対する増殖抑制作用の現われが大であると思われる。これらの抗生剤の中で特に感受性が鋭敏と化したのはKanamycin, CERでありTC, PC-Gでは変化少く感受性が低かった。田中によれば抗生物質の細菌に対する選択毒性及び殺菌作用には(1)細菌の細胞壁の合成阻害によるもの。(2)蛋白質の合成阻害によるもの。の二つが考えられるという。前者にはNovobiocin, Penicillin, Cycloserine, Cephalosparin C等があり後者にはCP, SM, KM, Erythromycin, TC等がある。H.R. SchreinerもStaphylococcusについて同様の実験を行ひOHP下にてNitrofurantoin, KM, E.M, PC-G及びTCの感受性亢進を認めている。この成績とも考え合わせると抗生剤の作用機序は薬剤により勿論異なるが細菌の種類、作用環境によつて異なるのでは否かと考えられる。本実験ではGM: polypeptide系抗生剤では著変のない oligosaccharide系抗生剤の感受性亢進を認めると共に合成PC系薬剤でも軽度の感受性亢進を証明している。酸素毒性のBacteriostatic作用もこのことが大気圧環境下では完全耐性の抗生剤が多少又感受性亢進の亢進が認められ興味深い。

実験(2) 体重20g前後のマウス腹腔内に病巣分離緑膿菌PS47の10<sup>6</sup>~10<sup>8</sup>オ一ゲ一菌液0.5<sup>cc</sup>と肝油0.5<sup>cc</sup>を注入し惹起せしめた緑膿菌性腹膜炎に対しOHPの利用を試みた。右表(1)は絶対2気圧下の死亡時間であり全群において90%死亡時間、平均死亡時間の延長を認めた。平均死亡時間についてみると最高実験3の1.69時間から最低実験4の0.38時間の延長

| 実験 | 腹腔内緑膿菌濃度 (10 <sup>6</sup> ~10 <sup>8</sup> オ一ゲ一) | 肝油濃度 (0.5 <sup>cc</sup> ) | 30%死亡時間 (ZATA-O <sub>2</sub> ) | 90%死亡時間 (ZATA-O <sub>2</sub> ) | 平均死亡時間 (ZATA-O <sub>2</sub> ) | 平均死亡時間 (Control)  |
|----|--|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| 1  | 25x10 <sup>8</sup>                               | 13.0 <sup>cc</sup>        | 13.0 <sup>分</sup>              | 12.0 <sup>分</sup>              | 9.9 <sup>分</sup>              | 8.3 <sup>分</sup>  |
| 2  | 24x10 <sup>8</sup>                               | 11.0 <sup>cc</sup>        | 10.0 <sup>分</sup>              | 9.0 <sup>分</sup>               | 8.5 <sup>分</sup>              | 7.0 <sup>分</sup>  |
| 3  | 54x10 <sup>8</sup>                               | 5.0 <sup>cc</sup> (0-1)   | —                              | 28.0 <sup>分</sup>              | 25.25 <sup>分</sup> (25.25)    | 23.5 <sup>分</sup> |
| 4  | 46x10 <sup>8</sup>                               | 5.0 <sup>cc</sup> (0-3)   | 11.0 <sup>分</sup>              | 10.0 <sup>分</sup>              | 9.25 <sup>分</sup>             | 8.8 <sup>分</sup>  |
| 5  | 46x10 <sup>8</sup>                               | 5.0 <sup>cc</sup> (3-8)   | 8.0 <sup>分</sup>               | 7.0 <sup>分</sup>               | 6.4 <sup>分</sup>              | 5.6 <sup>分</sup>  |

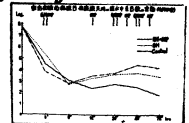
(表1)

であった。右(表2)は絶対3気圧下死亡時間であり矢張り全群において90%死亡時間、平均死亡時間の延長を認めた。同じく平均死亡時間についてみると最高実験2の4.75時間から最低実験3の0.9時間の延長を認めた。2ATA-0<sub>2</sub>, 3ATA-0<sub>2</sub> 環境両方を通じて最も延命効果の高いのは3ATA-0<sub>2</sub> 実験2であり続いて菌数の少ない方からOMPによる延命効果が大きいようである。このOMPの延命効果はOMPの細菌増殖抑制作用とそれに加えるに相対的にむしろ小さい細胞系機能亢進作用の現われであろう。R.M. Reed 等の *Pneumococcus* について同様の実験を行っているが矢張りOMP群は0.2~7.0時間の延命効果を認めている。

| 実験 | 3ATA-0 <sub>2</sub> (0-2) | 3ATA-0 <sub>2</sub> (0-3)   | 2ATA-0 <sub>2</sub> (0-2) | 2ATA-0 <sub>2</sub> (0-3) | 平均死亡時間 (Control)                          |
|----|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| 1  | 3.45 <sup>h</sup>         | 2.0 <sup>h</sup><br>(0-2)   | 2.10 <sup>h</sup>         | 12.0 <sup>h</sup>         | 15.2 <sup>h</sup><br>(0.25 <sup>h</sup> ) |
| 2  | 3.45 <sup>h</sup>         | 2.0 <sup>h</sup><br>(0-2)   | —                         | 21.0 <sup>h</sup>         | 27.0 <sup>h</sup><br>(0.25 <sup>h</sup> ) |
| 3  | 4.35 <sup>h</sup>         | 2.0 <sup>h</sup><br>(0-3)   | 12.0 <sup>h</sup>         | 12.0 <sup>h</sup>         | 11.4 <sup>h</sup>                         |
| 4  | 5.40 <sup>h</sup>         | 2.5 <sup>h</sup><br>(1-2.5) | 15.0 <sup>h</sup>         | 12.0 <sup>h</sup>         | 10.4 <sup>h</sup>                         |
| 5  | 5.40 <sup>h</sup>         | 2.5 <sup>h</sup><br>(1-2.5) | 17.0 <sup>h</sup>         | 14.0 <sup>h</sup>         | 15.3 <sup>h</sup>                         |

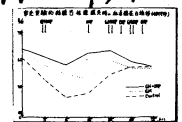
(表2)

実験(3) 体重2.0~2.5 Kgの白色健康家兔の腹腔中へ前記Ps4710<sup>2</sup> a-9-1<sup>u</sup> と肝油5<sup>u</sup> を注入し惹起せしめ採膿菌性腹膜炎に対しGentamicin 3mg/kg/day 腹腔内投与とOMP 3ATA-0<sub>2</sub> 2時間/日2回にて治療を行いつた際の腹水中生菌数の変動を調べたのが右(図3)である。矢印が夫々のGM投与OMP絶対3気圧2時間照射を示している。縦軸が生菌数の対数であるがGM+OMP群は6時間目頃まで日他の群とほぼ差異が認められはるが6時間以後は10<sup>7</sup>オーダーから10<sup>3</sup>オーダーの差が現われ72時間目にはGM+OMP群が7.5×10<sup>1</sup>、GM群が4×10<sup>3</sup>、control群が2×10<sup>4</sup>でありGM+OMP群に明らかな有意の差を認めている。右(図4)はその際の血清総蛋白の推移であるがcontrol群において6時間、12時間にて大巾に下降を認めた。72時間にては3群又有意の差を認めはるが、



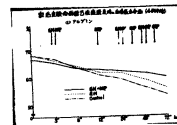
(図3)

右(図5)は血清蛋白分画中のアルブミン%量の推移である。6時間目頃よりcontrol群の下降が目立ち72時間には53.5%としたりGM+OMP群に比し約7%低い値を示した。

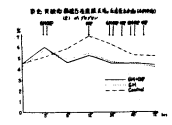


(図4)

GM群はその中間値であった。右(図6)はα<sub>2</sub>グロブリンの推移であるが12時間にてcontrol群は7%とGM+OMP群に比し約2%高い値を示したが72時間目にはその差も0.7%程度に落ちた。右(図7)はα<sub>1</sub>グロブリン推移であり3群又6時間にてpeakを示し以後漸減72時間にはGM+OMP群の8.2%に対しcontrol群は11.8%と高値を示した。

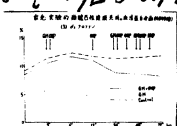


(図5)

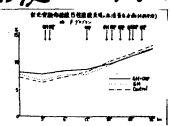


(図6)

右(図8)はβ<sub>2</sub>グロブリンの推移であるが3群又3時間にてやや低下し以後漸増72時間では3群又12%~13%の間にあり殆んど差異を認めはるが。右(図9)はγグロブリンの推移である。12時間迄は3群又横ばい以後漸増72時間ではGM+OMP群の14%に対しcontrol群は18%と高値を示しGM群は17%であった。



(図7)



(図8)



(図9)

実験(3)の考察 腹水中生菌数をみると3群又6時間~12時間菌の減少を認めた。これは接種菌が腹腔内全滅に殺菌されるのと腹膜腸管膜よりの細菌の吸収及び primary clearance がその要因と思われる。それ以後の上

昇カーブが細菌増殖と密接に関連がありGM+ONP群は他の2群に比し明らかにその上昇ゆるく72時間値が $7.5 \times 10^6$ と低いことはGM+ONPによる併用効果の現われであると思われる。血清蛋白についてみると赤血球の鉄蛋白量は正常程度に病態との関連性を見つかることはむずかしい。元素急性炎症ではアルブミンの低下、 $\gamma$ グロブリンの上昇、免疫と関連ある $\gamma$ グロブリンは序2に上昇するものと考えられている。我々の実験でもアルブミンの低下を認めただが矢張りその低下度もGM+ONP群にはさく炎症の軽減と思わせる。 $\gamma$ グロブリンは免疫と密接に関連があり炎症の増進的推移と共に上昇を見た。GM+ONP群が4%と他群に比し値を低く保てたがこれもGM+ONPの相乗治療効果により炎症が軽症にすぎその細菌感染に対する抗体の抗体産生も少くはかどは少ないかと考えられる。結核菌は弱毒菌でありはがら一度感染すると抗体産生も減弱し有効抗生剤のサハインと相俟って現在その治療には困難を極めている。我々は以上の実験を通じて結核菌感染症に対しONPを併用すれば余すべし抗生剤単独治療より一層高い治療効果が得られるものと考えられる。したがって臨床的検討を加える予定である。

以上