



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Title	実験的ラット子宮内膜筋層炎モデルの作成と抗菌薬による治療効果の判定の有用性(内容の要旨(Summary))
Author(s)	川添, 香子
Report No.(Doctoral Degree)	博士(医学)甲 第378号
Issue Date	1998-03-25
Type	博士論文
Version	
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/14749

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

氏名 (本籍)	川 添 香 子 (愛知県)
学位の種類	博 士 (医学)
学位授与番号	甲第 378 号
学位授与日付	平成 10 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	実験的ラット子宮内膜筋層炎モデルの作成と抗菌薬による治療効果の判定の有用性
審査委員	(主査) 教授 玉 舎 輝 彦 (副査) 教授 江 崎 孝 行 教授 渡 邊 邦 友

論文内容の要旨

抗菌薬の病巣における、治療効果を予測するには、最小発育阻止濃度や、最小殺菌濃度はもちろんのこと、血中蛋白結合能、 β -ラクタマーゼに対する安定性などの *in vitro* の成績が参考にされる。さらに、*in vivo* における血中あるいは組織内濃度、またそれらにおける薬剤濃度の持続時間も抗菌作用に影響を与える要素となっている。そして、これらの総合評価にあたり、実験的感染モデルを用いての治療実験は有用な情報が得られると考えられる。

産婦人科領域では、子宮内膜筋層炎などの生殖器細菌感染症に対する臨床報告の多い反面、小動物における実験的子宮内細菌感染症の作成およびそのモデルを用いての治療実験成績報告は必ずしも多くない。特に、これまでは、実験的子宮内細菌感染として、子宮を閉鎖腔としたラット・ウサギ子宮瘤膿症モデルの作成についての報告は認められるが、閉鎖腔としない子宮内膜筋層炎モデルの作成についての報告は全くなかった。

我々は、より生理的な条件下で、子宮を閉鎖腔としない新たなラット子宮内膜筋層炎モデルを作成し、産婦人科領域感染症で分離される細菌による子宮内膜筋層炎の成立する条件を検討し、そのモデルを用いてセファロスポリン系抗菌薬による治療効果について検討し、感染モデルとしての有用性を検討した。

研究方法

1) ラット子宮内膜筋層炎モデルを作成した。10週令SD系雌ラットを用い、感染菌株として、臨床材料(子宮内膜炎由来)から分離された *Escherichia coli* GOG 0010, *Streptococcus agalactiae* GOG 1110, *Peptostreptococcus magnus* GOG 2020, *Bacteroides fragilis* GOG 3105, *Prevotella bivia* GOG 3120 を用い、単独もしくは複数菌の菌液を調整した。ラットをペントバルビタール麻酔下に、腹部を剃毛しポビドンヨードで皮膚を消毒後、経腹的手術により子宮体部に異物(子宮内避妊器具FD-1の一部、7×3×1mm)を挿入、同時に菌液をそれぞれ接種し、感染を惹起した。子宮および腹部を縫合後、ポビドンヨードにて縫合部を消毒し、エアゾール式殺菌性プラスチック包串材を噴霧した。菌液接種4日後に、肉眼所見、病理所見、組織内生菌数を検討し、感染の評価を行った。病理組織学的に好中球の浸潤が認められ、かつ接種菌が検出された場合を感染成立とした。

2) 前述のラット子宮内膜筋層炎モデルでの組織内生菌数の経日変化を、感染惹起後1, 2, 3, 4日後に子宮付属器、子宮体部、子宮内膜洗浄液内の生菌数を測定検討した。

3) 静注用抗菌薬によるラット子宮内膜筋層炎モデルでの感染治療効果の検討を行った。

セファロスポリン系抗菌薬のceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), cefluprenam (CFLP) を対象とし、*E. coli* GOG 0010 (接種菌量 3.7×10^6 cfu/rat), *P. bivia* GOG 3120 (接種菌量 3.7×10^6 cfu/rat) を感染菌株とした。感染16時間後から、CFLP, CAZあるいはCTXを20mg/kg, 1日2回(AM9:00, PM5:00), 3日間、尾静脈内に投与した。薬剤最終投与16時間後に子宮付属器、子宮体部、子宮内膜洗浄液内の生菌数を測定検討した。

4) 静注用抗菌薬投与によるラット生殖器組織内への経時的移行を検討した。ラットにCFLPまたはCAZを20mg/kg尾静脈内に投与し、投与後3分, 15分, 30分, 60分, 120分および240分に、血液、生殖器組織(頸部, 体部, 付属器)および子宮内洗浄液を採取した。Bioassay法で生殖器組織内薬剤濃度($\mu\text{g/g}$), 子宮内洗浄液および

血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) を測定した。CFLPの検定菌として *E. coli* ATCC27166, CAZは *Proteus mirabilis* ATCC 21100を用いた。

5) 経口用抗菌薬によるラット子宮内膜筋層炎モデルでの感染治療効果の検討を行った。

cefdinir (CFDN) を対象とし、接種菌株は、*E. coli* GOG 0020 (接種菌量 $1.1 \times 10^6 \text{cfu}/\text{rat}$) とした。感染16時間後から、CFDNを $20\text{mg}/\text{kg}$, 1日3回 (AM8:00, PM2:00, PM8:00), 3日間, 経口投与した。薬剤最終投与16時間後に子宮付属器, 子宮体部, 子宮内膜洗浄液内の生菌数を測定検討した。

結果

1) 新たに作成した子宮内膜筋層炎モデルにおける産婦人科領域から分離頻度の高い細菌による感染成立率は、好気性菌の *E. coli* による単独菌感染では95%, *S. agalactiae* による単独菌感染では60%であった。また、嫌気性菌の *P. magnus* による単独菌感染は0%, *B. fragilis* による単独菌感染は10%, *P. bivia* による単独菌感染は0%に起こった。*E. coli* と *B. fragilis* または *P. bivia* による複数菌感染は100%, *S. agalactiae* と *B. fragilis* または *P. magnus*, *S. agalactiae* と *P. bivia* による複数菌感染はそれぞれ, 90%, 80%に起こった。実験的子宮内膜筋層炎モデルにおいて, *E. coli* および *P. bivia* による惹起しうる感染は, 複数菌により成立し, 肉眼的にも, 病理組織学的にも, 子宮内膜または子宮筋層に局限していた。

2) *E. coli* GOG 0010を接種後3日目までは, 子宮体部および子宮内膜洗浄液において生菌数の緩やかな減少が認められたが, 菌液接種後4日目には生菌数の増加傾向が観察され, 子宮内における菌の定着が認められた。

3) CFLPおよびCAZ投与群では, 子宮内膜組織中に僅かな好中球細胞の浸潤が認められたが, 明らかな感染所見は認められず, 薬剤非投与群およびCTX投与群では, 子宮内膜または子宮筋層に高度の好中球細胞の浸潤像が認められ, 明らかな感染所見を呈していた。各生菌数は, *E. coli* と *P. bivia* 共に, CFLP投与群, CAZ投与群, CTX投与群, 非投与群の順に残存数は少なかった。

4) 健常雌ラットにおけるCFLPおよびCAZの生殖器組織内濃度, 子宮内膜洗浄液および血清内濃度を測定した。CFLPの投与後の付属器, 子宮体部, 頸部, 子宮内膜洗浄液, 血清での濃度は, 投与15分後では, 9.38, 19.2, 19.8, 0.39, 54.4 ($\mu\text{g}/\text{g}$ or ml) であった。CAZの投与15分後の濃度は, 9.16, 10.9, 34.0, 0.53, 57.6 ($\mu\text{g}/\text{g}$ or ml) であった。その後減少し, CFLP投与2時間後は0.53, 0.57, <0.1 , <0.1 ($\mu\text{g}/\text{g}$ or ml) であった。CAZの投与2時間後は, <0.1 , <0.1 , 1.93, <0.1 ($\mu\text{g}/\text{g}$ or ml) であった。

5) CFDN投与群では, 子宮内膜組織中に僅かな好中球細胞の浸潤が認められたが, 明らかな感染所見は認められなかった。また, *E. coli* の組織内生菌数は, 付属器, 子宮体部, 頸部, 子宮内膜洗浄液において $10^2 \sim 10^4$, 10^2 , $10^1 \sim 10^2$ ($\mu\text{g}/\text{g}$ or ml) であった。

6) ラット実験的子宮内膜筋層炎モデルを用いて, *E. coli* および *P. bivia* で惹起した感染症で, cefluprenam (CFLP), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), cefdinir (CFDN) の薬効評価が, 生殖器や子宮内膜洗浄液の細菌数の減少から行い得た。特に, *E. coli* などの好気性菌への抗菌力が嫌気性菌との複数菌感染の除菌に重要であった。

以上の結果より, 新たに作成した子宮内膜筋層炎モデルは, 静注用抗菌薬の治療効果の判定のみならず, 経口抗菌薬の治療効果の判定にも利用できることが明らかになった。

論文審査結果の要旨

申請者 川添香子は, 産婦人科領域での, 以前の実験感染モデルより生理的な感染条件で, 子宮を閉鎖腔としない新たなラット子宮内膜筋層炎モデルを作成した。本研究の成果は, 産婦人科領域感染症の代表的疾患である子宮内膜筋層炎に対する抗菌薬の薬効評価をする上で有効なモデルを新たに確立したと考えられ, 産婦人科領域における細菌の病原性の研究にも寄与できるものと考えられる。

[主論文公表誌]

実験的ラット子宮内膜筋層炎モデルの作成と抗菌薬による治療効果の判定の有用性

岐阜大医紀 46 (2) : 印刷中