

第34回日本感染症学会東日本地方会総会
第32回日本化学療法学会東日本支部総会

会期：昭和60年11月7～8日

会場：日本都市センター

会長：日本感染症学会 松田静治（江東病院副院長）

日本化学療法学会 紺野昌俊（帝京大学医学部教授）

教育講演

ボツリヌス中毒の現状と課題

阪口玄二

大阪府大 農獣公衛

昨年6月、熊本特産辛子蓮根（真空包装）でボツリヌス中毒が発生し、患者36名、死者11名が出た。原因食品と患者血清および大便からA型毒素が検出され、食品と大便からはA型菌が検出された。

ボツリヌス菌は、芽胞を有するグラム陽性嫌気性桿菌で、毒力の高い神経毒素（A型からG型までの7型）を産生する。本菌は、I～N群に分けられる。I群のA、B、F型菌は蛋白分解性で、芽胞の殺菌には120°C 4分以上の加熱を要する。II群のB、E、F型菌は蛋白非分解性で、その芽胞は煮沸で充分殺菌され、3.3°Cでも増殖する。ボツリヌス毒素は高分子の蛋白で、易熱性である。ヒトはおもにA、B、E型毒素で中毒する。C、D型毒素は動物の中毒を起こす。

わが国では、昭和26年から昭和53年までの間に、おもに北海道、東北各県で中毒が発生（91事例、患者438名、死者101名）した。宮崎県の1事例（昭和44年）はB型（西ドイツから輸入された瓶入りキャビアが原因）、東京都の1事例（昭和51年）はA型（原因食は不明）で、それ以外はE型中毒（原因食はいずれもまたは類似の魚肉製品）である。

ボツリヌス毒素は易熱性の蛋白で、80°C 20分、100°C 1～2分の加熱で不活化される。また毒素は分子量約15万の毒性成分（神経毒）と種々の分子量の無毒成分との複合体で、自然には、分子量約90万（LL毒素）、50万（L毒素）、30万（M毒素）の3種の毒素が産生される。無毒成分の結合によって毒性成分が安定化され、胃酸およびペプシンによる破壊から保護される。同一型毒素では、分子量が大きい程経口毒力が高い。A型菌はLL、L、M毒素を、B型菌はL、M毒素を、E型、F型菌はM毒素のみを産生する。野菜（サヤインゲン、マッシュルーム）中に産生される毒素は、豚肉、魚（マグロ

肉）中で産生される毒素よりも分子量が大きい傾向がある。すなわち、同じ量の毒素が産生され、同じ量の食品を喫食したと仮定すると、野菜の方が肉類よりも致死性が高いことを意味する。

ヒトのボツリヌス中毒は発病機作によって次の3型に分けられている。

- ① 食餌性ボツリヌス中毒
- ② 創傷性ボツリヌス症
- ③ 乳児ボツリヌス症

食餌性ボツリヌス中毒は食品中に産生された毒素の摂取により起こるもので、共通食品の摂取で複数の患者が出て発見されることが多い。創傷性ボツリヌス症は破傷風と同じように土壤中に存在する芽胞が創傷に侵入し、局所で毒素を産生して中毒するものである。乳児ボツリヌス症は生後3週間から8か月までの乳児が罹り、経口摂取された芽胞が消化管内で発芽、増殖して産生した毒素で中毒すると考えられている。創傷性ボツリヌス症、乳児ボツリヌス症では、1事例1患者が特徴である。

食餌性ボツリヌス中毒が起こるためには次の条件がすべて満足されなければならない。

(1) 食品がボツリヌス菌で汚染される。(2) 無芽胞菌は殺菌され、芽胞は殺菌されないような処理をする。(3) 食品がボツリヌス菌の培養基になり得る（pH 4.5以上、Aw 0.94以上の種々な食品）。(4) 3.3°C以上の温度で長期間保存される。(5) 摂食前に加熱調理されない。

ボツリヌス菌は土壌菌である。辛子も蓮根も農作物で、製造まで殺菌されないの、芽胞で汚染されていても不思議ではない。辛子蓮根は製造過程で3回加熱される。最初は蓮根の洗浄後100°C 12～13分水煮される。二番目は、辛子味噌の充填後、衣をつけ180°Cの油で約10分間揚げる。このとき、中心は40°C位までしか達しない。三番目は、真空包装後、80°Cの湯で60分間加熱される。第一、第三の加熱では、I群菌の芽胞は生残し、無芽胞菌は殺菌される。真空包装辛子蓮根は常流流通されたので、ボツリヌス菌の増殖には絶好の条件であったといえる。しかも、食べる前に再加熱されなかつ

たので、前記の五条件がすべて満足される結果となった。辛子蓮根中毒事件の特徴は、①土産品として販売されたため、不特定多数の人が購入し、患者が九州各地をはじめ全国的（1都、1府、11県）に発生した。②原因食品は同じであるが喫食時期が異なるため、患者の発症日時が大きく異なった。③回収された（株）三香製辛子蓮根の検査の結果、6月初旬から製造停止（6月25日）までの間に製造された製品の多くから、ボツリヌス菌の存在と毒素が確認されたことである。

ボツリヌス中毒の潜伏期は8~36時間。症状は、嘔吐、下痢（非特異症状）倦怠感、めまい、複視、眼瞼下垂、瞳孔散大、対光反射の消失、嚥下困難、発声困難、口渇、嗄声、腹部膨満感、便秘、歩行困難、握力低下、尿閉などである。意識は明瞭で、死亡の原因は呼吸失調である。

臨床症状だけで診断は困難で、患者血清、大便、食品に毒素を証明することが決め手となる。毒素の検出には、通常最も感度の高いマウス腹腔注射法が用いられるが、患者の血液、腸内の毒素は比較的速やかに失活するため、検体採取の時期を失すると検出できない。腸内の毒素は排泄によりよくなるが、血中毒素は排泄されず、白血球に貪食されず、不活化する酵素も存在しない。もし、毒素蛋白の抗原性が残存するならば、鋭敏な抗原・抗体反応により、遅れても血清中の毒素蛋白を検出することができ、診断率を上げることができると考えられる。実際に、毒素の活性は証明できなかったが、毒素蛋白の抗原性が検出された患者の例がある。この考えが誤りでなかったことは、ニワトリを用いた動物実験で立証した。

治療は、機械的人工呼吸と抗毒素の投与が有効である。なるべく早期に、A、B、E、F型4種の抗毒素を、なるべく多量投与することが望ましい。昨年辛子蓮根中毒で、致命率が30%を超えたことは反省する必要がある。副作用のない高力価の抗毒素の製造は、将来の課題であるが、E型中毒では発症後でも抗毒素治療が有効であることが、カナダ、日本、米国で実証されている。また中国の新疆ウイグル自治区では、1979年に、重症患者を含め50名のA型、B型中毒患者に12万6,000~43万単位の抗毒素血清を投与し全員治癒したことが報告されている。因みに、わが国で厚生省が毎年買上げる抗毒素の量はA型、B型、E型各200万単位で、中国で重症患者に投与する用量の5人分にも足りない。

予防は、（1）加熱による芽胞の完全殺菌（120℃4分以上）。（2）物理学的（pH4.5以下、水分活性0.94以下、保存温度3.3℃以下）、化学的方法（亜硝酸ナト

リウムなどの抗菌剤の添加）による増殖阻止。（3）喫食直前の食品の加熱（80℃20分または100℃数分）。（4）トキソイドによる予防注射。このうち、一つだけ実施すれば充分であるが、（1）は缶詰、びん詰、レトルト食品にしか適用できない。（2）は製造業者の実施すべき方法であり、消費者の実施できる予防方法は（3）である。（4）はウシ、ヒツジ、ミンクなどでは以前から各国で実施されているが、ヒトでは研究者以外に実施している国はない。

シンポジウム（I）

垂直感染の立場からみたSTDの問題

司会のことば

松田 静治

江東病院産婦人科

近年、わが国でも避妊に対する知識の普及、性行動の多様化に伴い、従来の性病に加えて性行為を巡る諸疾患が増加してきた。こうした性交ないしは類似の性行為により感染する疾患の総称をSexually transmitted disease (STD, 性行為感染症)と呼ぶようになったのはここ10数年程前からである。

STDには従来の性病だけでなく、腔トリコモナス症、カンジダ症さらには各種の細菌、ウイルス、クラミジア感染症など多くの疾患が含まれ、感染様式もさまざまで、その病原体も寄生虫までを加えると多岐にわたり、かつ個々の疾患も変遷がみられ、最近ではクラミジア感染症のようにかつて想像されなかったような疾患が脚光を浴びている。本シンポジウムではSTDのなかでも特異な感染方式である*C. trachomatis*とヘルペスウイルス(HSV)の垂直感染の問題をとりあげることにした。*C. trachomatis*(C.T.)が最近話題の感染症になっているのはトラコーマの病原体であるC.T.がSTDの主因であるだけでなく、産道を介して垂直感染を起こすことが判明したためである。今回は既に周知の事実であるカンジダ、淋菌の感染を除き、今や実験室レベルから実地臨床の分野へと研究の門戸が開かれた前期のC.T.とHSVを中心に討議していただくが、妊娠末期にC.T.が子宮頸管など産道に存在する場合垂直感染による新生児、乳児の結膜炎、肺炎の現況、実態はわが国ではどうであろうか。またHSVによる性器ヘルペス症の児への影響、垂直感染と1型、2型の関係など両者の基礎的研究分野での新知見、診断法の進歩と、これによる最新の成績や治療法を含めて問題点が明らかにされることを期待している。今回、米国からの郭先生をはじめ各分野の専門家のお話や御意見を伺えることは基礎、臨床を問わず

有意義なことであり、周産期の母児管理に携わる者にも有益な示唆を与えるものと信ずる。

1. クラミジアの母児感染— 基礎的研究の面から

郭 哲舟 (CHO-CHOU KUO)

ワシントン大学病理学

Chlamydia trachomatis は、現在、尿路性器感染の主要病原体と認められている。その垂直感染による新生児と乳幼児の感染は、主として膿性結膜炎、無熱性肺炎、非カタラール性鼻炎、一部の乳児は無症状の鼻咽頭、喉、肛門、腔などの感染を起こす。診断は主として菌の分離や直接鏡検による他、血清抗体の検査によってなされる。菌の分離はほとんど細胞培養法に限られている。分離材料は、結膜炎の場合は炎症のある眼の眼瞼結膜、肺炎と鼻炎のときは鼻咽頭、症状のないときは鼻咽頭、年齢6週後では肛門、女性では腔からスワブで採取する。クラミジアの乳幼児感染は全身性感染と考えるべきである。その証拠として、結膜炎の場合でも鼻咽頭から約60%、喉からは30%に菌が分離されている。最近、*Chlamydia trachomatis* species specific の monoclonal antibody を用いての蛍光抗体法で、擦過標本から直接菌を検出することができるようになった。この方法は、菌分離と比較して敏感性と特異性共にかなり高く、陽性率は眼瞼結膜では100%、鼻咽頭では約90%である。血清検査は、間接蛍光抗体法による microimmunofluorescence が今では唯一の高敏感性と特異性をもつ方法と見なされている。新生児と乳児は胎盤経由の IgG 抗体に影響されるので、血清抗体による診断は IgM 抗体の出現、あるいは4倍以上の IgG 抗体価の上昇、または単独血清の場合では IgG に 1:1024 以上の抗体価をもって急性感染と推定する。注意することは、IgM 抗体の証明されないことがかなりあり、結膜炎では70%陰性、肺炎と鼻炎では30~40%陰性である。局部抗体の検査も有用である。涙抗体は3~5週以後85%以上に証明される。クラミジアは全身性疾患として治療されるべきである。Macrolide 類の抗生剤 (Erythromycin) あるいはサルファ剤 (Sulfisoxazole, Sulfamethoxazole) で治療する。かなり大量で長時間投薬する。私共の経験では、Erythromycin 50 mg/kg/day × 14 days の投薬ではほぼ完全治療ができる。それ以下の治療は不完全である。Erythromycin 30 mg/kg/day × 10 days では、細菌学的治癒率は結膜炎では約80%、その他の感染は約50%だけであった。予防のために、出産時に抗生剤 (Erythromycin) を点眼すると、一部の結膜炎を予防できるが、

眼以外の感染予防は期待できない。硝酸銀点眼はクラミジアに無効である。母親の妊娠後期に抗生剤で治療することが考えられるが、将来、その面の研究がもっと必要であろう。

2. ヘルペス感染症

川 名 尚

東京大学医学部産婦人科

単純ヘルペスウイルス (Herpes simplex virus, HSV と略) の感染によって発症する性器ヘルペス症が妊娠に合併すると以下のような問題がある。

1) HSV の胎内感染による流産の発症、奇形児の発症

2) HSV の上行性または産道内感染による新生児全身性ヘルペス症の発症

3) 妊娠の性器ヘルペス症の臨床経過への影響

まず、女性性器ヘルペス症の病態について述べたい。本症を既往や臨床経過を参考にして、急性型・再発型・誘発型の三つの臨床型に分類している。病因論的には、HSV の初感染と潜伏感染していた HSV の再活性化によるものの二つに分けられる。急性型は前者に、再発型・誘発型は後者に属する。

HSV は、抗原的に異なる1型と2型が知られている。筆者が本邦で分離した HSV の型は上半身から分離したものはすべて1型、女性性器から分離したもののうち、40%が1型、60%が2型であった。急性型は、初感染と考えてよく、その60%が1型、40%が2型によるものであった。再発型・誘発型は大部分が2型であった。

HSV の感染経路を解明するために、従来より疫学的・血清学的な検討がなされていたが、最近開発された HSV-DNA の制限酵素による切断パターンを比較する分子生物学的手法は有力で、夫婦間感染をこの手法によって確実に証明することができた。

妊娠前半期に HSV に感染した場合、その胎内感染によって流産することがある。また、文献的には奇形児の発症も知られている。しかし、大部分では、胎内感染することなく、妊娠が継続されている。

一方、妊娠末期の性器ヘルペス症は、HSV の産道内感染による新生児全身性ヘルペス症の発症という大きな問題がある。

新生児全身性ヘルペス症は、70~80%の致命率が報告される重大な疾患である。免疫学的に未熟な新生児は、HSV 感染に対して防禦力が弱く、急速に全身に拡がる。肝、副腎、肺、脳などに好んで病巣が作られる。外見的には、本症に特徴的な所見に乏しく、また、ウイルスの拡がりも急速であるため、治療がおくれてしまう

ことが多い。そのため、本症の発症を予防することが現時点では極めて大切である。

新生児ヘルペス症の感染源の3分の1は母体の産道に由来するといわれている。性器ヘルペス症を合併した妊娠は慎重に管理されねばならない。幸いに、産道を通さずに分娩させる帝王切開術を随時用いることにより、産道内感染を予防できる。

筆者は、妊娠中の性器ヘルペス症合併例を管理してきた経験から以下のような分娩方式を提唱してきた。

妊娠末期の初感染で発症1か月以内の例では、帝王切開、それ以前の場合は、経膈分娩。誘発型では、発症1週以内の例では帝王切開、それ以前の場合は経膈分娩。

最近、性器ヘルペス症は、増加の傾向にあるようで、新生児ヘルペス症の報告例も次第に増えてきている。性器ヘルペス症の増加は、単に性活動の活発化だけでなく、避妊法の発達によりコンドームを用いなくなったことも関係している。さらに、HSV に対する抗体をもっていない成人が増加してきたことも大切な要因であろう。特に新生児ヘルペス症は、妊娠中の HSV の顕性・不顕性の初感染例から生まれた児から発症しているようなので、今後、ますます症例数が増えていく可能性がある。

3. 眼科領域の立場から

大石 正夫

新潟大学医学部眼科

性行為感染症 (STD) に関連する垂直感染で、眼科の立場からは新生児眼炎 (Ophthalmia neonatorum) が問題となってくる。

新生児膿漏眼が代表的のもので、この予防法としては Credé 法 (1883 年) が有名である。Credé 法の施行により新生児膿漏眼は著しく減少したが、近年再び症例の報告がみられるようになってきている。本法の実施状況については、これまで南 (1956)、八百枝 (1965) の報告があり、Credé 法の硝酸銀に代って抗生剤その他の点眼による予防が行なわれる傾向がみられている。

今回、本シンポジウムの眼科領域を担当するにあたり、新たに全国国立病院の産科施設にアンケートを求めて、新生児膿漏眼予防法の現況について検討した。

また、近年いわゆる STD としてクラミジアトラコマチス眼感染症の臨床疫学的ならびに病因的研究がなされており、新生児結膜炎の 27% にクラミジアが確認されたとの報告 (青木, 1985) もあることから、出産直後の新生児結膜囊内のクラミジアについて検索した成績についても報告する。

1. クレーデ氏新生児膿漏眼予防法の実施現況

昭和 60 年 6 月 20 日より 7 月 5 日までの期間に、全

国公立病院の産科 89 施設より得られたアンケートの回答のまとめの要点は次のようである。

1) 新生児膿漏眼の予防は、88 例、98.9% に実施されていた。

2) 実施の方法は、抗生物質の点眼その他が 82 例、93.2% で大部分を占めていた。クレーデ氏法は 6 例、6.8% にすぎなかった。

3) クレーデ氏法は全員に行なわれ、硝酸銀は 1% 液で、点眼後に生理的食塩水で清拭するものが 83.3% であった。硝酸銀液は点眼瓶によるもの 66.7%、アンブル入りが 33.3% であった。

4) 抗生物質その他では全員に行なうものは 98.8% であった。抗生物質の種類は、アミノグリコシド系点眼剤が 37.6% で最も多く、次いでテトラサイクリン系 29.4%、配合剤 (EM+CL, CP+CL) が 22.4% で、以下クロラムフェニコール、ペニシリン系、マクロライド系、ポリペプチド系であった。

5) 点眼の回数は、出生時 1 回のみが 84.1% で大部分を占めた。1 日 1 回を生後 3 日目まで、1 日 3 回 6 日目まで、1 日 4 回点眼の施設もみられた。

6) クレーデ氏法を確実に実施したにもかかわらず、新生児膿漏眼を起こしたものが 1 施設にみられた。

7) 硝酸銀から抗生物質に変わった時期については、昭和 39 年までは 10.0%、昭和 40 年～45 年が 64.0% でもっとも多く、昭和 46 年～55 年が 20.0% であった。

2. 新生児結膜囊内のクラミジアおよび一般細菌の検出状況

新潟大学医学部産科ならびに県立ガンセンター新潟病院産科において、昭和 60 年 3 月より 8 月までに検査された正常分娩児 114 名で、出産直後、清拭および抗生剤点眼前に結膜囊内のクラミジアを、モノクローナル抗体により検査した。同時に一般細菌についても検査した。

1) 臨床的に結膜炎症状が認められなかった新生児結膜囊 114 名中、10 名 8.8% にモノクローナル抗体陽性であった。陽性例中数例に新生児結膜炎の発症がみられた。

2) 一般細菌は 97 名中 40 名、41.2% に検出された。その菌種は *S. epidermidis*, *Lactobacillus* sp., 嫌気性菌、真菌などであった。これらの菌の出産後における推移についても検討した。

3) 以上、新生児結膜囊内の検出菌分布の状況から新生児膿漏眼予防法について考察を加えてみたい。

4. 追加発言

(1) 我が国の妊婦、臍帯血および小児の
C. trachomatis に対する抗体保有
状況

橋爪 壮・吉沢花子

千葉大学看護病態

板橋 光 司 郎

川鉄病院産婦人科

我々は昨年日本化学療法学会で、特殊浴場従業員の抗体保有率は成人女子学生 (24.2%) より有意に高く、また性病科を訪れる女性 (60%) に比べても、抗体保有率が著しく高い (93.0%) だけでなく、極めて高い抗体価の人が多く、一般の女性と質的に異なることを報告し、あわせて産婦人科病院に入院している妊娠末期の妊婦からの *C. trachomatis* の分離率は 8.6% にみられたことを報告した。

その後、母児感染の頻度を明らかにする目的から、第一段階として妊婦、および臍帯血中の抗体保有率、乳幼児の抗体調査成績、および乳児肺炎の疑いで検査依頼を受けた症例の内、母親の抗体検査が可能であった 7 例について述べたい。

材料と方法：K病院産科に妊婦検診で来院した 37 名について Chlamydiazyme (Abott 社) を用いて頸管の擦過材料から抗原検出と血中抗体価の測定を行なうとともに、また同病院の妊娠 10 か月の妊婦 78 例の血中抗体価、および同病院で出産した 102 例の新生児の臍帯血と、風疹抗体を測定するために某産院で集められた 107 例の臍帯血抗体価を L2 株の EB を抗原とした ELISA キット (Whittaker 社) により測定した。

乳幼児 (5 歳以下) の抗体は C 病院小児科一般病棟に入院している 31 例、N 病院の重心障害児 (閉鎖病棟) 46 例、および T 病院神経外来患児 44 例について調査した。

成績：妊娠初期に妊婦検診で調べられた 37 例中 Chlamydiazyme により抗原が陽性者は 4 例 (10.8%) で、弱陽性で判定を保留した者を含めると 6/37 (16.2%) であった。抗体陽性率は 4/37 (10.8%) であったが、両者ともに陽性の者は内 1 例のみであった。妊娠 10 か月の妊婦の抗体保有率は 7/78 (9.0%) で、妊娠初期とはほぼ同じ成績であった。

K 病院で出産した新生児の臍帯血の抗体保有率は 11/102 (10.8%) で妊婦のそれとよく一致した成績を示している。しかし他の産院で集められた臍帯血では 21/107 (19.6%) が陽性で、諸星らも指摘しているように調査施設により差が認められるが、我が国の妊婦のク

ラミジア抗体陽性率はおよそ 10~20% 程度とみてよいのではなからうか。

C 病院、N 病院、および T 病院で集められた乳幼児の抗体保有率はそれぞれ 4/31 (12.9%), 7/46 (15.2%), および 9/44 (20.5%) でほぼ妊婦の抗体保有率と類似の成績を示している。

C. trachomatis による乳児肺炎を疑われた 7 症例中、患児の鼻咽腔から抗原が検出された 4 例中 3 例の母親は抗体陽性で、抗原検出が陰性の 3 例では母親の抗体はすべて陰性であった。

我が国で *C. trachomatis* の母児感染が果してどの程度あるのかは未だに不明であり、母親が感染している場合封入体結膜炎、あるいは肺炎を起こす頻度がどの程度かは不明であるが、今後この調査を継続しその実体を明らかにしたい。

4. 追加発言

(2) 男子における性器 Herpes 感染症

熊本 悦 明

札幌医科大学泌尿器科

最近 STD 全体が流行し始め公衆衛生学上注目されるようになってきている。その流行の中で今まであまり問題にされていなかった性器ヘルペス、陰部疣贅 (尖形コンジローム)、AIDS などの、ウイルス性 STD 罹患例が目立ち始めてきている。完治させる治療薬に欠く現状では、急増傾向にあるといつてよい。

その中で性器ヘルペスは、所謂 "modern scarlet letter" とされるように、再発を繰り返す急性症状が強く出るため女子ではことに問題にされている。一方、男子では女子に比べて臨床症状が顕著でないためか、あまり注目されていなかった。しかし症例数の増加から一般臨床関心が高まりつつあり、STD である以上、感染症学上女子と同様当然注目されなければならない疾患となりつつある。

その臨床症状および再発傾向について検討するとともに、その起炎ウイルスの型別分布を調査したところを述べる。現時点ではまだ型別分析を始めたばかりで、症例数は少ないが、男子例：(I 型) 1 例、(II 型) 20 例；女子例：(I 型) 2 例、(II 型) 4 例となっている。男子では女子と大きく異なりほとんど II 型罹患例であることは極めて興味深いところである。

これら分離したヘルペスの、DNA 制限酵素による電気泳動パターンの検討を行ない、札幌に流行するウイルスを他地区のそれとの生化学的パターンの比較検討も行う予定である。

順位は ABPC が 1 位で、第三世代 cepheims, EM, 第一世代 cepheims, 第二世代 cepheims, と続き、アミノ配糖体や耐性ブドウ菌 PC はあまり使われていないという結果であった。

抗生剤の使用は単剤で用いる例が多かった。併用は耐性ブドウ球菌やマイコプラズマ肺炎を意識して、beta-lactam 剤同士、beta-lactam 剤とマクロライドの EM, beta-lactam 剤とアミノ配糖体の組み合わせであった。

抗生剤の使用期間に関しては静注のみで治療している施設は 24.2% で、投与期間は 6~10 日が多く、平均投与日数は 7.46 日であった。静注の後、経口投与を行なっている施設は 71.2% で、静注の投与期間が短い施設も見られ、静注を 3~5 日間投与する例が静注だけの施設に比べて増えていたが、6~10 日間の投与も多く平均 6.1 日間静注をしその後経口投与がなされ、注射・経口合わせて平均 12.3 日間抗生剤が投与されていた。

抗生剤中止の指標としては熱をはじめとする臨床症状・CRP, 続いてレントゲン所見が多く、白血球数や血沈は参考にするが特に重要とする先生は少ないようであった。

2. 臨床例の検討

昭和 59 年 4 月より 60 年 7 月までに国立東京第二病院小児科に入院した小児で、発熱・咳嗽などの臨床症状、白血球数増多、核左方移動、CRP 陽性、胸部レントゲン所見より細菌性の肺炎・気管支炎と診断された症例のうち、重症の例を除く 24 例を交互に 2 グループに分け、12 例には第三世代セフェム剤を 5 日間静注で投与した後、臨床経過、検査所見にかかわらず抗生剤を中止することにし、残り 12 例は第三世代セフェム剤を 5 日間注射で投与した後、AMPC または EM の経口に変更して更に 5~7 日間投与した。両群ともに入院時、静注開始後 3~4 日目、静注終了後 4~5 日目に CRP, 胸部レントゲン検査を行ない、MANN-WHITNEY 順位和検定を行ない比較した。

臨床所見のうちの発熱については全例治療開始 2~3 日で解熱しており差がみられなかった。CRP については静注だけのグループでは、入院時 (5+) 1 例, (4+) 2 例, (3+) 4 例, (2+) 2 例, (1+) 3 例であったが、治療開始 3~4 日目では (1+) が 8 例、投与終了 4~5 日目では (1+) は 3 例となった。静注+経口剤のグループでは、入院時 (5+) 1 例, (4+) 1 例, (3+) 1 例, (2+) 4 例, (1+) 5 例で、治療開始 3~4 日目では (3+) が 1 例, (1+) が 3 例、静注終了 3~5 日目では (1+) が 2 例となり、両群間に差は認められなかった。

胸部レントゲンについてスコアをつけることとし、

肺炎を (+3), 気管支炎~気管支肺炎を (+2), 明らかな所見のみられないものを (-), (2+) と (-) の間に入るものを (+) とした。静注だけのグループでは、入院時 (+3) 6 例, (+2) 6 例で、治療開始 3~4 日目では (+2) 1 例, (+1) 8 例となり、投与終了 3~5 日目では全例 (-) となった。静注+経口剤のグループでは、入院時 (+3) 2 例, (+2) 8 例, (+1) 2 例で、治療開始 3~4 日目では (+2) 1 例, (+1) 6 例、静注終了 3~5 日目では (+1) 1 例となり、両群間に差は認められなかった。

また、咳嗽の改善にも両群間に差はみられず、短期間の投与にもかかわらず再発した例はみられなかった。

3. 副作用の検討

新薬シンポジウムのデータによると、抗生剤による副作用は 5 日以内の例が多くみられるが、投与例数に対する副作用の出現率をみると、CPZ では、第 1 日目は 1,277 例中 6 例 0.55%, 2 日目 1,271 例中 5 例 0.39%, 3~5 日目は 0.08~0.18% と減少するが、投与例数が減る 6 日目から発現率は再び上昇し 15 日以降は 228 例中 5 例 2.19% と高くなっていった。

腸内細菌叢への影響は、第三世代のセフェム剤では投与開始 2~3 日目で本剤が無効の腸球菌を除く大部分の好気性・嫌気性菌が減少する例が認められるが、多くの例では投与中止後に速やかに投与前の構成・菌数にもどり、宿主側の抵抗性に問題がない場合には菌交代の可能性は少ないと考えられた。

小児では治療中の下痢がよく問題となる。下痢の頻度は薬剤の種類・年齢により異なり、当院での注射用抗生剤による下痢の発現率は ABPC 40%, CPZ 50%, CTX 18%, LMOX 25% であり、いずれも投与 1~4 日目にみられた。

抗生剤投与に伴う Vitamin K の欠乏も副作用として注目されている。Vitamin K 欠乏の指標である PIVKA II が陽性を示した症例での抗生剤別の陽性率をみると、構造上テトラゾール基を有する薬剤に陽性率が高く、抗生剤投与開始から発現までの日数は、経口摂取が低下している例では早期に出現する傾向があり、4~5 日がピークであった。

このシンポジウムの主題である抗生剤の中止の時期を明確にすることは症例により異なり困難であり、確実な治療を行なうという面からは長期間の投与が安心であるが、副作用や耐性菌の面を考えると、抗生剤の投与はできる限り短期間にしなければならない。

今回の経験では、投与開始 3~4 日目で CRP, レントゲン所見が陽性であった例でも、投与を中止した後陰性となっていた。

日常しばしば経験する中等～軽症の気管炎・肺炎の治療では5日間の抗生剤の投与が一つの目安になるのではないかと考えられた。

2. 呼吸器感染症—肺炎

押谷 浩・武田博明・菅原尚志
川平昌秀・河合 伸・高村研二
小林宏行

杏林大学医学部第一内科

I. はじめに

肺炎治療に際しまず重要なことは、起炎菌に対して最も適合した抗菌剤を選択することである。一方、用いられた抗菌剤の中止時期が適切であることもまた重要なことである。前者に関しては、各種細菌に対する抗菌剤のMIC、体内動態などの情報は豊富であり、より広域でまたは強力な抗菌剤が供給されている今日、特に Community acquired pneumonia の治療にはさほどの困難は感じない。

さて、いったん使用された抗菌剤を、どの時期をもって中止するかに関しては、一般に症例にとってそれが無効と判断されたとき、副作用が出現し中止すべきと考えられたとき、さらには治療目的が達成されたときなどに分けられよう。このうち、後者の抗菌剤の使用目的が達成された場合の中止時期に関しては、検討が乏しいのが実状であり、一般には2～4週間と長期に用いられていることが多い。これら背景より、今回、化学療法中止の適切な時期を探索する上から、まず主として成人における Community acquired pneumonia を対象に抗菌剤の治療期間を検討した。

II. 方法と成績

1. 臨床的検討

方法：健康成人に発症した肺炎のうち単一の抗菌剤が用いられた肺炎 80 例を対象とした。その内訳は現時点でマイコプラズマ肺炎 35 例、その他のいわゆる細菌性肺炎 45 例であった。これら肺炎は、全例が予後良好であった。対象例における化学療法期間は3～14日に分布していた。ここで私どもは、6日以内投与群をA群(29例)、7日以上投与群をB群(51例)として2群に分け、以下検討した。

成績：1) 背景因子 これら A, B 両群において治療開始時の自覚症状(咳嗽, 喀痰, 発熱), 検査所見(胸部レ線像, 白血球数, CRP, 血沈値)などの背景因子を検討した。なお胸部レ線像は肺炎陰影をその拡がりを中心に陰影のない0点から全肺野におよぶ10点に分け点数評価した。咳嗽, 喀痰, 発熱は、両群ともほとんどの

症例にみられたが、その程度、頻度とも有意差はみられなかった。胸部レ線像は、点数評価の上でB群において若干、4点以上という進展例が多い傾向にあった。また白血球数, CRP, 血沈値とも異常が多く認められたが程度、頻度の点で両群間に差はみられなかった。以上より、両群の肺炎はほぼ同等のものであった。

2) 治療中止時期における諸因子の検討 まず自覚症状は、咳嗽, 喀痰は(+)が2/3を占め他は消失していた。発熱は全例が平熱化していた。検査所見では、白血球数 8,000 以上の異常値がA群で20%, B群で5%にみられた。CRP は全例(2+)以下であったがA群で(2+)が40%, (1+)の例が10%程度であったのに対してB群は(2+), (1+)とも10%程度とA群において陽性率は高率であった。血沈値は両群間で有意差なく0～20mmが約70%, 21～40mmが30%程度であった。胸部レ線像は、全例3点以下で大半は1点と2点であった。陰影の消失した例は、その大部分がB群にみられた。以上、両群とも胸部レ線所見は3点以下、咳嗽, 喀痰は(+)程度、発熱は平熱化、また白血球数は8,000前後、CRPは(2+)以下、血沈値は40以下という時点で治療が中止されていた。しかしながら、これら症状, 所見の変化は多くの例で好転傾向を示しつつ、これら値に到達したものであった。

2. 実験的検討

方法：実験的マウス肺炎を用い抗生剤投与期間別の生存率と肺内生菌数を比較検討した。なお、マウス肺炎は *Klebsiella pneumoniae* DTS 株、約 1.2×10^8 個/ml の菌液 8 ml をネブライザーにて約 40 分間噴霧し作製した。

成績：まず生存率は、未処理群は3日目まで100%であったが4日目に60%となり5日目には全例死亡した。一方、Ceftorixon 60 mg/kg を感染 12 時間より、1日2回筋注し3日間、5日間、7日間投与の3群に分け検討したが、これら治療では3群とも死亡例はみられず、この限りでは治療期間による差はみられなかった。一方、肺内生菌数は未処置群は感染6時間後に約 2×10^8 CFU/Lung であり、以後急速に増加し、全例が死亡した5日目には 6×10^{10} に達した。ここで抗生剤投与群では3群間に差はなく、4日目まで 1×10^8 程度であり、5日目以後では生菌は消失していた。また3日間投与群においてその中止時には肺内生菌数が 1×10^8 程度みられていたが中止後2日で自然経過とともに培養陰性化がみられた。

III. 考案

まず、過去(1982年まで)の肺炎治療症例についてその治療期間をみると、Community acquired pneumonia

と Hospital acquired pneumonia に分け観察したが、各々平均 11.0 日、12.6 日と日数に差は認めなかった。これら事実をふまえて、必要にして十分な化療期間の基準設定を検討した。

Community acquired pneumonia について、単一の抗菌剤投与にて治癒した症例をとりあげ、化療期間を 6 日以内投与群 (A 群) と 7 日以上投与群 (B 群) に分け検討した。背景因子すなわち化療開始時の自覚症状、検査所見に有意差はなくほぼ同等のものであった。一方、化療中止時には、自覚症状に差はなかったが、検査所見において差異がみられた。まず、CRP は全例 (2+) 以下であったが、A 群で CRP 陽性率は約 50% であり、B 群で 20% であった。また、胸部レ線像では陰影が消失したものは、A 群でわずか 7% であったのに対して B 群では 22% にみられた。

ここで、経過の把握できた症例で、化療中止後の胸部レ線像の推移を検討したが、大部分の症例で 1 週間以内に消失ないしごく軽度の陰影にまで改善を認めた。

さて、Community acquired pneumonia に対する治療の場合は、主に外来診療であり、再来当日に結果の得られる胸部レ線像は、肺炎症例の経過をみる上で一番有力な情報である。われわれは、再来時、肺炎陰影の縮小傾向が得られ、かつ 3 点 (片肺の 4 分の 1 程度) 以下であった場合、発熱の平熱化が得られていればその時点で化療を中止してもよいと考えている。一般に、各臨床医の多くは陰影の消滅時期をもってこの目安としている場合が少なくない。この点からも、前述の条件があてはまれば、より早期に抗菌剤投与を中止しても、不都合はないものと考えられた。それは、実験的検討において、生存率は化療期間との間に差がなく、肺内生菌数では、特に 3 日投与群で化療中止 2 日後に自然経過とともに培養陰性化が得られていることも、一つの根拠とするところである。

多彩な物理的、化学的防御機構を有する正常肺組織に発症する Community acquired pneumonia に関しては、自然治癒も期待できるが、より短期間に確実に治癒させるため抗菌剤は不可欠なものである。しかし、1 週間から 2 週間と長期にわたる抗菌剤投与は、一般に不必要であり、各個症例に適した必要にして十分な抗菌剤投与が望まれよう。

N. 結論

Community acquired pneumonia における化療中止時期として、発熱の平熱化、CRP は改善傾向にあることを背景に (2+) 以下、胸部レ線像も改善傾向にあり 3 点以下を基準とした場合、再発・再燃はみられなかった。またこの時期に到達するのは平均 3~7 日程度の化

療期間で充分であった。また、*in vivo* の観察で、化療によりある程度菌数が抑制されれば通常の場合、経過とともに肺内生菌数は消滅傾向にあることが示された。

以上のことから、いわゆる Community acquired pneumonia においては、菌種に適合した抗菌剤が用いられればその化療期間は、最低 3~7 日間で充分と考えられた。

3. 尿路感染症

水戸部勝幸・広瀬崇典
札幌医科大学泌尿器科

1. 目的

今回の主題が比較的単純性の尿路感染症に対する化学療法の適正な期間についてであるため、下部尿路については急性単純性膀胱炎、また上部尿路については急性単純性腎盂腎炎の 2 つの疾患について検討することにする。

急性尿路感染症に対する化学療法は感染症の治癒状態をもって中止されるべきものと考えられるが、治癒判定の明確な基準が学問的にすべての人に容認された形で確立されているわけではなく、化学療法の中止時期を決定することは必ずしも容易ではない。

そこで我々は、両疾患の化学療法の適正な期間を検討する目的のため、化学療法の期間と再発との関連性について検討したところをまとめてみたい。

2. 方法

1) 女子急性単純性膀胱炎症例に対し経口抗菌薬剤である Cinoxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Bacmecillinam, Cefuroxime axetil を投与し、3 日または 7 日投与後の治療成績の比較および休薬後の再発について検討した。

2) 急性単純性腎盂腎炎症例についても化学療法の期間と再発の関連性について検討した。その他に腎盂腎炎は膀胱炎よりも臨床所見 (発熱、膿尿、赤沈など) が長引くために、それらの経過についても調べてみた。

3. 結果および考察

1) 女子急性単純性膀胱炎症例に対する 3 日間投薬群では、休薬 7 日後の再発率は 11.8% にみられたのに対し、7 日間投薬群では 0.6% にすぎなかった。この両群間における再発率の相違は、女子下部尿路と尿道の解剖学的問題点に由来すると考えられる。すなわち、女子尿道は粘膜が深く入り込んでいて、あたかもリアス式海岸状を呈しており、細菌が尿道粘膜に付着して潜むために絶好な環境を形成している。そのため、3 日間の化学療法で中止した場合は、まだ尿道に少量の細菌が生存して

いる可能性が高く、微量の細菌が膀胱内に侵入するだけで膀胱粘膜の修復が不十分で感染防御能が低下している膀胱粘膜に対し容易に細菌が定着増殖して膀胱炎が再燃する可能性がある。また起炎菌は死滅しても、尿道常在菌または腔前庭などの外部の細菌侵入による再感染すら起こることが考えられる。

このことから、女子急性単純性膀胱炎症例に対する化学療法期間は少なくとも7日間は必要であると考えられた。

2) 急性単純性腎盂腎炎では化学療法により解熱はほとんど1週間以内にみられるが、他の臨床所見の正常化はそれよりも遅れる。しかし、21日目ではほとんどの臨床所見が正常化し、また3~4週間の化学療法では再発がほとんど認められないことから、急性単純性腎盂腎炎症例に対する化学療法期間は3~4週間が適当であると考えられた。

4. 予 防 投 与

岩 井 重 富

日本大学医学部第三外科学教室

腹部外科領域における手術で汚染手術はもちろん、準無菌手術にも術後感染予防を目的として化学療法剤の予防投与がなされている。その投与期間は術後5日間から7日間くらいが一般的と思われる。はたして化学療法剤は感染予防効果を有するものないか、また、このように一定期間の投与が絶対条件なのかどうか、一度検討を加える必要があると考え、長期間にわたり、一連の感染予防臨床実験を行なった。

まず、抗生剤の術中局所使用と従来からの開腹手術後約1週間にわたる術後全身使用の、術後感染防止効果を比較検討した。対象症例は胃切除術、胆嚢摘出施行例とし、患者の年齢の奇数と偶数によって分け、奇数は局所使用、偶数は全身使用とした。局所使用群は主として β -lactam 剤 (CET, CEP など) のいずれか1剤の1gを生食40mlに溶解し、腹腔を閉鎖する直前に腹腔内に注入、術後は抗生剤を一切使用しないことにした。全身使用群は上記 β -lactam 剤のいずれかを、手術当日から、1日2gずつ、5日間静脈内に使用し、局所には使用しないこととした。評価対象となった症例数は266例で、局所使用群は130例、全身使用群が136例であった。術後感染率は前者が13.1%、後者が12.5%と両者間にあまり大きな差は認められなかった。その種類別にみると、創感染については両者間にあまり差はなく、腹腔内感染は局所使用群では2例と少なく1.3%、全身使用群では6例(4.4%)であった。一方、尿路感染では、局所使用群では6例(4.6%)と高い感染率で、全身使用群

では2例(1.5%)のみであった。以上より、腹腔内感染は手術時に感染の機会が高いものと思われるが、尿路感染については、術後カテーテル留置などにより術中だけでなく術後も感染の機会が多いものと思われる。

次に、抗生剤の使用がどの程度の感染予防効果を有するか、その意義を検討する目的で、臨床実験として、局所使用した場合と、抗生剤を全く使用しない場合との比較を行なってみた。抗生物質はABPCを使用し、placeboにはマンニトールを使用、それぞれ1gのアンブルを作製しdouble blind testを行なった。対象症例は、やはり胃切除術と胆嚢摘出症例で、年齢は65歳以下、著明な低蛋白血症や貧血がなく、肝機能、腎機能がほぼ正常範囲内で、その他に合併症の認められないものとした。抗生物質非使用群65症例では術後感染率は22.7%、抗生物質使用群66例では6.1%の感染率で、有意の差が認められた。創感染については、非使用群では4.6%、使用群では全くなく、腹腔内感染では非使用群で9.2%、使用群で3.0%と差を認め、呼吸器系ではもっと大きく差がでており非使用群の9.2%に対し、使用群が1.5%であった。

尿路感染は両者ともに認められなかったが、これは、患者の年齢、その他の宿主条件も影響したものと思われる。以上の感染予防臨床実験から、抗生物質は感染予防に非常に有用であり、術中の投与は従来の長期投与と同様に感染予防効果を発揮するものと判断した。次に、以上のような抗生剤局所投与の有用性の根拠となると思われる事項について検討した。実際に、感染病巣からの細菌数と術創部での細菌数を比較してみると、胆汁、感染胆汁では細菌数は $10^8 \sim 10^9$ /mlにも達しているが、術野(腸管吻合部、腹膜、腹壁創)での細菌数は 10^3 以下である。一方、腹腔内に1g投与した β -lactam 剤の濃度は1,000 μ g/ml以上の濃度で、2~3時間も持続している。一般的には、ある菌種にMIC値が100 μ g/ml以上であれば、その薬剤は臨床的には意味がないように思われるが、このようなことから、腹腔内に投与した薬剤は予想以上に効果を発揮している可能性がある。局所投与の場合、1,000 μ g/ml以上の濃度で、また相対する細菌は菌量が非常に少ないということで、MICの範囲を拡大して0.05から1,600 μ g/mlとし、原液接種した場合と10,000倍希釈菌液を接種した場合とで比較してみた。PIPCを例にとると、菌量を原液接種とした場合、1,600 μ g/ml以上でも阻止されない株が、*E. coli*や*K. pneumoniae*に認められる。これを、10,000倍希釈菌液接種にしてみると、1,600以上のものはなくなり、PIPCの抗菌守備範囲に入ってきている。以上のようなことも、感染予防効果に関係するのではないかと考えて

いる。

次に、近年では上記と同様の胃切除、胆嚢摘出術には β -lactam系抗生物質を1～2時間に1g、術中点滴静注するようにしており、117例の手術で術後感染は6.8%と良好な結果を得ている。これを疾患別にみると、癌症例では5.0%と術後感染が発生しているが、胃十二指腸潰瘍などの良性疾患では母数も少ないが、感染が発生していない。また、胆石での術後感染率が最も高いのが注目される。

以上の臨床実験は胃切、胆嚢摘出術についてのものであるが、近年、教室では医局員が自主的に下部腸管-結腸や直腸の手術にも術中抗生剤投与を行なうようになり、 β -lactam系薬剤の術中投与のみの症例も増加してきており、1983年および1984年では全体の2/3以上にもなっている。次に、これらの結腸、直腸手術後感染率についてみると、全体では25.7%の発生率であるが、術中および術後抗生剤使用例で38.5%、術中のみのもものでは18.2%の感染率となっている。これは、宿主条件あるいは術中での汚染度などの要素を考慮して投与方法が選択されていることが示唆される。いずれにしても、上部消化管より下部腸管での術後感染率はかなり高く、今後とも十分な検討が必要であると思う。

シンポジウム (III)

第三世代セフェム系薬剤の臨床応用に伴う耐性菌の出現状況

司会のことは

島田 馨

東京大学医科研究免疫内科

橋本 一

群馬大学微生物

〔臨床の立場から〕第三世代セフェムの登場によって、1970年代に我々を悩ませた起炎菌のうち、*Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* 属の各菌種など、グラム陰性桿菌の弱毒菌の問題はほぼ解決したかの感がある。しかし、第三世代セフェムをもってしても、緑膿菌への抗菌力は不十分であり、また第三世代セフェムで治療中に *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* などの菌交代をままたず経験する。また第三世代セフェム使用と一致して、メチシリン耐性黄色ブドウ菌の急増がみられており、元来が第三世代セフェムの抗菌スペクトラム外にある腸球菌の動向も気になる点である。

これら第三世代セフェムが産んだ新しい問題であるが、病院の患者構成や抗生物質使用状況の影響を受ける

以上、病院により、診療科により、問題の所在やその大小に差異があるのは当然であろう。本シンポジウムで基幹病院と市立病院、あるいは呼吸器科と泌尿器科の臨床面での耐性菌問題が浮彫りにされれば、基礎側の検討と相まって今後の耐性菌対策に有用な情報が提供されるものと期待される。

〔基礎の立場から〕第三世代セフェム耐性の機構としては、薬剤の作用点である細胞壁合成諸酵素の感受性の低下、薬剤の不活性化、更にグラム陰性菌では外膜の透過性低下などがあり、これらの表現型を支配する遺伝子の出現が究極的には耐性化の原因である。このような耐性遺伝子については、1) 自然耐性、つまりもともとこの薬剤の奏効しない *S. faecalis* のような場合、2) 突然変異、つまり感受性菌より耐性菌に変異しうる緑膿菌のような場合、3) 伝達性Rプラスミド上に耐性遺伝子がのり、菌種をこえた広い伝播が行なわれる場合などがある。

第一の所謂自然耐性菌の出現は菌交代現象として問題化する。この場合は、第三世代セフェム剤が、その作用点であるペニシリン結合性タンパクに対して結合性が低いからで、グラム陽性球菌の例で解説が行なわれるであろう。第二の例としては緑膿菌である。この菌は β -ラクタム耐性に対し4種以上の調節遺伝子があり、それらの変異で第三世代セフェムに高度耐性となる。第三の例としては、西独で分離されたクレブシエラ由来の伝達性Rプラスミドがあり、実験室内でも変異や遺伝子クローニングでつくりうる。このようなRプラスミドが今後どのような増加または伝播傾向をもつかが我々の関心また懸念の中心である。新しい遺伝子の出現、それをもつ菌の選択、Rプラスミド上への転移という段階で、各臨床株における現状を基礎の立場から考察したい。

1. 耐性菌の疫学的検索

(1) 千葉大附属病院における薬剤耐性菌の疫学的検索

菅野 治重

千葉大学検査部

いわゆる第三世代セフェム系薬剤が臨床に提供されて3年以上が経過し、現在感染症の治療に汎用されている。今回第三世代セフェム剤採用後の千葉大附属病院における各種臨床材料からの検出菌の変化と、主要菌種の感受性の変化を検討し、第三世代セフェム剤が臨床分離菌に与えた影響を疫学的に検討した。

1. 千葉大附属病院における最近4年間(1981～1984年)の抗菌剤購入量の推移

抗菌剤(注射剤)購入量は、1981年度はペニシリン系 80 kg, セフェム系 73 kg であったが、1982年度以降セフェム系の購入量は連続して 100~110 kg を占め、ペニシリン系は 40~50 kg に減少している。セフェム系で第三世代の占める割合は購入開始の 1982年より 49~60% を占め、第二世代は例年約 28% で変化なく、第一世代は 27% から 16% へ減少した。アミノ配糖体系は例年 2~3 kg の購入量で減少傾向にある。

2. 検体別臨床分離菌の年次変化 (1980~1984年)

臨床分離菌の変化は外来患者と入院患者に分けて検討した。喀痰分離菌では外来患者ではこの期間に検出菌に大きな変化はみられず、*Haemophilus influenzae* が一定して約 70% と最も多く、次いで *Streptococcus pneumoniae* 約 15%, *Pseudomonas aeruginosa* 約 10% であった。入院患者では 1980年の上位菌種は *H. influenzae* 30%, *P. aeruginosa* 28%, *Klebsiella* 18% であったが、1984年は *P. aeruginosa* 33%, *H. influenzae* 30%, *Staphylococcus aureus* 12% で、*Klebsiella* は 3% に減少した。尿分離菌でも外来患者では変化はみられず、*Escherichia coli* が毎年約 55% を占め、次いで *Enterococcus* 15%, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, Coagulase Negative *Staphylococcus* が 8~12% であった。入院患者では 1980年は *E. coli* 28%, *Citrobacter*, *Enterococcus*, *P. aeruginosa*, *Serratia* が 15~18% で上位であったが、1984年は *E. coli* 24%, *Enterococcus* 22%, 酵母 15%, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* が 10~12% と変化した。表面膿でも外来患者では分離菌に変化はなく *S. aureus* が毎年約 60% 検出されている。入院患者でも変化は少なく *S. aureus* が約 50% 検出され、他の菌種では *Enterococcus*, *P. aeruginosa* の分離がやや増加傾向にある。深部膿でも外来患者の分離菌の変化は少なく、*Bacteroides* などの嫌気性菌が 35~50% 検出されている。入院患者では 1980年は上位菌種では、嫌気性菌 40%, *E. coli* 25%, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* 20% に検出されていたが、1984年は、*Enterococcus* 43%, 嫌気性菌, *P. aeruginosa* 25% であった。胆汁でも外来患者では一定して *E. coli*, *Klebsiella* が分離菌の半数を占め、嫌気性菌も約 40% 検出されている。ここでは *Aeromonas* の分離が増加し 1984年は 20% 検出されている。血液では 1980年は *E. coli* 20%, *Klebsiella* 10%, *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *S. aureus* 約 7% が上位であったが、1984年は *P. aeruginosa* 22%, *S. aureus*, *Enterococcus* 15% が上位で、*Klebsiella* は 8%, *E. coli* は 5% に減少した。第三世代セフェム剤投与中の患者では、喀痰で *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Acinetobacter* が、尿で酵母, *Enterococcus* が高頻度に検出されてい

た。

3. 主要菌種の薬剤感受性の変化 (1981年~1984年)

千葉大検査部で日常の感受性検査に MIC 測定を導入した 1981年以降、主要菌種の薬剤感受性に変化がみられたものは、*S. aureus* の Methicillin 耐性株(MRSA), *Enterococcus faecium*, *Enterococcus avium* の ABPC 耐性株の出現があげられる。当院では MRSA の分離は増加傾向にあり、1984年は臨床分離 *S. aureus* の 31% を占めた。ABPC 耐性 *Enterococcus* は主に膿汁と尿より検出され、1984年では全体として約 15% 検出されている。

従来より検出されていた耐性株の検出率が特に増加した菌種は、*Bacteroides fragilis* (group) と *H. influenzae* で、*B. fragilis* では CLDM 耐性株が 13% から 40% へ増加し、さらにセフェム系にも耐性化している。*H. influenzae* の ABPC 耐性株は 13% から 21% へ増加し、外来患者でも増加がみられた。*E. coli*, *Klebsiella* はセフェム系に対する耐性化はみられず、*Enterobacter*, *Serratia* ではアミノ配糖体系に感性化の傾向がみられた。しかし少数ではあるが、*Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa* ですべての抗菌剤に耐性の株が検出されている。

4. まとめ

第三世代セフェム剤登場後の臨床分離菌の変化として、喀痰では *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Acinetobacter* の増加が、尿では酵母と *Enterococcus* の増加がみられた。また全検体で腸内細菌全体、特に *E. coli* と *Klebsiella* の減少が著明であった。

臨床で問題となる耐性菌は、従来の *P. aeruginosa* や *Serratia* など外因性感染の性格の強い菌種のアミノ配糖体系抗菌剤に対する耐性化から、*S. aureus*, *Enterococcus*, *B. fragilis* など内因性感染の性格の強い人体に常在する細菌のセフェム剤に対する耐性化に変わってきたと思われる。

(2) 市中病院

伊藤 章

横浜市立大学第一内科

神奈川県下 9 病院における最近の耐性菌の現状を知る目的で、1985年 6月より 9月までの 4か月間に明らかに原因菌であると考えられる菌株を集め、MIC を測定し耐性菌の現状を検討した。

1. 材料および方法

1) 病院規模

200床以下 5病院, 201~400床 2病院, 401~600床 1病院, 601床以上 1病院で、便宜上 401床以上を大病

院, 400 床以下を中小病院とした。

2) 菌株数および材料別内訳

4 か月間に集まった菌株は 430 株で, その内訳は *S. aureus* 108 株, *E. coli* 129 株, *K. pneumoniae* 54 株, *P. aeruginosa* 106 株, その他 34 株である。このうち *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 4 菌種 397 株について検討した。

材料別内訳は尿 136 株 (34.3%), 喀痰 85 株 (21.4%), 膿 101 株 (25.4%), 血液 18 株 (4.5%), その他 57 株 (14.4%) である。

菌種別では, *S. aureus* は膿からの分離株が過半数で, *E. coli* は尿からの分離株が 3/4 を占め, *K. pneumoniae* は尿, 喀痰, *P. aeruginosa* は喀痰, 膿からの分離菌が多い。

3) MIC 測定方法および測定薬剤

MIC 測定は, 神奈川県衛生看護専門学校附属病院検査室にて集中的に行ない, ABPC, PIPC, DMPPC, CEZ, CER, CMZ, CTM, CTX, CMX, CPZ, GM, AMK, ASTM, NFLX, OFLX, MINO の 16 薬剤について, 化学療法学会法により測定した。なお DMPPC は 30°C で培養した。

MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性株とした。

2. 結果

1) *S. aureus*

MINO, CER, OFLX, NFLX には耐性株は少なく, MIC₉₀ は MINO 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下, CER 1.78 $\mu\text{g/ml}$, OFLX 0.2 $\mu\text{g/ml}$, NFLX 1.78 $\mu\text{g/ml}$, であるが, DMPPC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で 32.4% が耐性株である。しかも CEZ 26.3%, CMZ 25.3%, GM 25.3%, CTX 27.8%, CPZ 30.6%, CMX 30.6% と約 1/3 の株に耐性株が認められ, 多剤耐性を示した。抗生剤の使用頻度と耐性株との関係には一定の傾向は認められない。

材料別では喀痰, 膿とも耐性株の割合に大差は認められなかったが, NFLX のみでは喀痰で半数以上の株が耐性株であるのに対し, 膿では耐性株は一株も認められていない。

大病院では, 耐性株頻度は NFLX を除いて中小病院に比べてはるかに高率で, 入院分離株の方が外来分離株より耐性株頻度は高い傾向がみられた。この傾向は皮膚感染症において著しく, 入院分離株の方が, また大病院分離株の方が耐性株頻度は高い。

DMPPC 耐性株は, *S. aureus* の分離された 8 病院中で 7 病院より分離され, 108 株中 35 株 32.4% で, 入院分離株の方が外来分離株より多く, 皮膚感染症, 創傷二次感染創分離株が最も多く, 他の材料としては喀痰, 尿, 眼脂, 咽頭分泌液からも分離された。

DMPPC 耐性株は, 他剤にも耐性で ABPC, CEZ, CMZ, CTM, CTX, CPZ, CMX にも 21 株以上 19.4% 以上と高率に耐性で, CER は耐性株は 6 株と少ないが, MINO にも 2 株, MIC 25.0 $\mu\text{g/ml}$ の株が認められている。

2) *E. coli*

ABPC, PIPC, CER で耐性株が多く, 次いで CEZ, CMZ, MINO, CTM の順で, 第三世代 cephem 剤では 5% 以下の耐性株頻度である。抗生剤の使用頻度よりは抗生剤本来の抗菌力を反映しているといえる。

材料別では喀痰, 尿, 血液分離株共抗菌力を反映した耐性株頻度であるが, 喀痰分離株で 1 株 CTX に, 尿分離株で CTX, CPZ, CMX 耐性株が少ないながら認められている。

入院株では外来株に比べて ABPC, PIPC, CER, CEZ でやや耐性株の割合が多く, 病院規模別では差はない。

3) *K. pneumoniae*

ABPC 100%, PIPC 44.6%, MINO 24.1%, CEZ 20.6%, CER, CMZ 11.1%, CTM 9.3% で耐性で, 第三世代 cephem 剤では, CPZ は 13.0% と高いが CTX, CMX は 5.6% と低い。尿からの分離株において, 耐性株の割合が高い傾向が認められ, 特に PIPC, CEZ, CER, CPZ, MINO で高い。

また CEZ, CER, CTM, CTX, CPZ, CMX, MINO で入院株の方が外来株より耐性株の割合が高く, 大病院分離株の方が耐性株が多い。

4) *P. aeruginosa*

ピリドンカルボン酸系薬剤を除きどの薬剤も高率に耐性株が認められ, 使用頻度の多い AMK が使用頻度の少ない GM より耐性株が多い。材料別では, 尿, 膿で耐性株頻度がやや高く, 入院分離株で CTX, PIPC, CPZ, GM で耐性株が多く大病院では GM に耐性株が少ない。

以上, 県下病院分離株についての耐性株の現状について報告した。

御協力いただいた 9 病院の各先生および検査技師の方々にお礼申し上げる。

2. 臨床の立場からみた耐性菌の問題

(1) 内科領域

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

第三世代セフェム系薬剤が一般に用いられるようになり, 耐性菌の問題をはじめ, いくつかの変貌が認められる。それらの特徴につき我々の経験を中心に述べ, 解説

する。

1. 喀痰由来菌の変遷

1) 外来患者由来菌：いわゆる市中感染における起炎菌は、第三世代セフェム剤の影響はまだなく、*H. influenzae* と *S. pneumoniae* を合わせて 80% を占め、*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *S. aureus* などがそれに次ぐ。

2) 入院患者由来菌：*Serratia*, *Klebsiella* は減少しつつあるが、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* などが増加しつつある。特に *Pseudomonas* の増加は重要である。

2. *S. aureus* の変化

第三世代セフェム剤は、*S. aureus* に対し抗菌力は中等度以下である。*S. aureus* の分離頻度は第三世代のセフェム前の昭和 56 年に 6%、1年後の 58 年には 10% に上昇した。ブ菌感染に注意すべしといわれ、3年後の 60 年には 8% とやや減少した。第三世代セフェム剤に対する耐性化は認められない。ただし Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が増加した。

長崎大学熱研の松本教授の集計によると、全国 46 施設からの *S. aureus* 339 株中 116 株 (34.2%) が MRSA であった。肺炎、中耳炎、熱傷や褥創など皮膚科領域などの黄色ブ菌に MRSA が多くと報告している。MRSA 対策として、Rifampicin, MINO, Vancomycin, 6315 S, CMZ, FOM などが良いとされる。

3. *Pseudomonas* の定着

Pseudomonas に注目すべき傾向がみられる。喀痰からの新鮮分離株は第三世代セフェムに高率に耐性である。分離頻度も昭和 56 年 95%、58 年 13.8%、60 年 23.2% と増加し、次第に院内感染起炎菌の様相を呈してきた。更にムコイド型が、0.9%、5%、12.2% と増加し、生体で薬剤が効きにくくなってきている。今後 *Pseudomonas* 対策を検討しなければならないと思われる。

4. *Acinetobacter* の増加

第三世代セフェム剤が多用されるようになって、院内感染における起炎菌に変化が出てきた。*Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella* などの opportunistic pathogens が次第に減少し、*Acinetobacter*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *P. cepacia* など第三世代セフェム剤が無効とされる菌種が台頭してきており、注目を要する。いわき共立病院でも ICU において *Acinetobacter* 感染を経験しており、そのときの *Acinetobacter* の Super oxide dysmutase および catalase 活性を東邦大五嶋教授に測定していただいた。平均で SOD 3.1, catalase 22.4 unit/mg protein であった。第三世代セフェム剤の使用により増強したかについては不明であるが

Acinetobacter には注意を要する。

5. *C. difficile*

C. difficile に対する第三世代セフェム剤の感受性は低く、これら薬剤を使用することにより、antibiotic associated colitis-pseudomembranous colitis の増加が予想されている。しかし、養育院附属病院の稲松らの報告では、第三世代セフェム剤が用いられるようになっても antibiotic associated colitis の増加傾向は明らかではなく、抗生剤投与中の下痢症で、*C. difficile* の検出された例で、原因薬剤に第三世代セフェム剤が多いという事実もないとされている。しかし更に検討を要する。

6. その他の問題

呼吸器感染症には入院時、入院中、終末感染で起炎菌に違いがある。入院中ではブ菌、インフルエンザ菌、腸球菌、緑膿菌などが増え終末期感染では更に腸内細菌群が増加する。したがって第三世代セフェム剤が必要となってくる。しかし、第三世代セフェム単独よりアミノ糖との併用、更に MINO を加えると有効性が増す。

(2) 泌尿器科領域

中内 浩二

東京都養育院附属病院泌尿器科

第三世代セフェム系薬剤の使用に伴い、尿路感染症において、分離菌にどのような問題が生じたかについて、東京都養育院附属病院のデータをまとめてみた。当病院は高齢者専門病院である関係上、対象は 60 歳以上の症例のみに限った。

1. 方法

調査の対象とした年度は、第二・第三世代セフェム発売以前の 1978 年度、第三世代発売後 1 年目の 1982 年、および 2 年後の 1984 年の 3 つの年度とした。

対象とした症例は、この 3 つの年度それぞれにおいて、東京都養育院附属病院の研究検査部細菌科における尿一般培養検査の結果、菌数 10^5 /ml 以上の分離菌が年に一度以上分離されたところの 60 歳以上の全症例とした。

念のために、対象となった症例の構成を各年度別に、男女別・外来入院別、および男女別年齢階級別に症例数、菌株数につき比較をしてみたが、大きなばらつきは認められなかった。

2. 結果

1) 分離菌構成の年度別の比較

個々の対象症例において、各年度ごとに、その年度で最初に総菌数が 10^5 /ml と判定された検体から、個々の菌数が 10^5 /ml 以上と考えられた各菌株を選びだし、各年度別に集計し各菌種別の分離頻度分布を比較してみ

た。

グラム陰性桿菌全体としてみると、1978年に比べ、1982年、1984年ともに減少しており、1982年と1984年の間には著差はない。個々の菌種では、*Klebsiella* が同様に1978年に比べ、1982年と1984年で著減しており、*E. coli*、*Pseudomonas* でも似た傾向はあるが、程度は軽く、また、ともに1982年より1984年にこころもち増加している。いわゆるインドール陽性 *Proteus* 群だけは、1978年と1982年に比べ1984年のみに減少がみられた。*Serratia* では1982年にやや増加し、その後減少しており、*Enterobacter*、*Citrobacter* は極くわずかながら増加傾向がみられた。また、グラム陽性球菌では、*Enterococcus* には変動が認められないが、*S. aureus*、その他のグラム陽性球菌に、そして *Corynebacterium* と真菌群においても、1978年度よりも1982年、1984年において増加しているが、1982年と1984年の間には著差は認められなかった。

2) 菌種別薬剤感受性の経年的変化

分離菌分布頻度を用いた全分離菌につき、各菌種別の薬剤感受性率を年度ごとに算出し比較した。第三世代は Latamoxef (LMOX)、第一世代は Cefazolin (CEZ)、第二世代は Cefmetazole (CMZ)、それに Ampicillin (ABPC) の成績を示した。感受性率は感受性(+)以上である割合を計算した。この結果より LMOX の感受性率を1982年、1984年についてみると、*E. coli*、*Klebsiella*、*P. mirabilis* は両年度とも感受性率100%、Indole 陽性 *Proteus* も1984年度は100%である。*Serratia* は両年度とも約90%、*Citrobacter* と *Enterobacter* は分離菌数が少ないが、特に耐性菌が増えた様子はない。*Pseudomonas* に関しては、1982年の70.8%から1984年の36.8%と著しい低下が認められている。なお、1984年において、Cefoperazone に対する感受性率は75.5%、Cefsulodin では81.1%であった。*S. aureus*、*Enterococcus* に対しては、LMOX は調べられていないが、他薬剤において、一般的に薬剤感受性率の低下がみられ、特に、*Enterococcus* の CEZ 感受性率は有意の低下がみられた。

3) 年度内多数回分離菌陽性者における成績

各年度内に5回以上 10^5 /ml の分離菌が認められた症例につき、その年の第1回目の分離菌と最終回の分離菌を別々に取り出し、各々を集計して、分離頻度分布と薬剤感受性率につき比較してみた。この結果からは、両年度間、年度のはじめと終りの間において、大きな変化はないが、ただ、有意ではないが1984年度の *Serratia*、*Pseudomonas* の感受性率に多少の低下傾向が感じられ

4) LMOX 耐性菌について

LMOX 適応である腸内細菌科各菌種における耐性菌の分離された各症例の経過を追ってみた。*S. marcescens* が最多で *Enterobacter* 属がこれに次いだ。耐性菌出現時の投薬では可能性を含めても、第三世代、第二世代とも9.7%と少ない。これら耐性菌が予後に問題となった症例は皆無であるが、症例そのものをみると、重症例、神経障害や全身状態に問題をもつ排尿障害患者が大部分であった。

LMOX 適応外の *P. aeruginosa*、その他における耐性菌に関しても、治療上問題となった症例はこれまでのところ見当らなかつた。

以上の結果、第二・第三セフェムいずれの影響か判別しづらいが、*Pseudomonas* に LMOX 耐性菌が増加し、*Serratia* にもわずかにその傾向が考えられた。第三世代セフェムの対象外である *S. aureus* は分離頻度が増加し、変動の少ない *Enterococcus* とともに β -ラクタム剤全般での耐性菌の増加がわずかながら認められている。また、真菌群の増加傾向も見逃せないものとする。

追加発言—臨床の立場からみた耐性菌の問題

岡田 淳

関東通信病院微生物学検査科

1. 目的

1979年に第三世代セフェム剤が登場し、難治感染症の治療に貢献してきた。しかし、第三世代セフェム剤は黄色ブドウ菌、腸球菌などのGPCや非発酵菌あるいは嫌気性GNRに対する抗菌活性が一部の薬剤を除いて弱く、これら薬剤の使用頻度が増えるにつれて耐性菌の出現が close up されるようになってきた。例えばMRSAの出現率は、施設により差があるが多くのところでは20~30%と報告されている。そこで当院におけるMRSAの出現頻度を他施設と比較した。また全国各地の医療機関で分離された各種細菌について第三世代セフェム剤の耐性株出現状況を示す。

2. 方法

当院で本年1~6月に臨床材料より分離された黄色ブドウ菌184株(全体の8.5%)および昨年8月~本年8月の1年間に全国の医療機関で分離された各種病原細菌2,000株(72菌種)について化学療法学会標準法によりMICを測定した。

3. 結果および考察

当院におけるMRSAは9.8%で比較的少なかったが、これらの株はMICを測定したすべての第三世代セ

フェム剤 (CFX, CTX, CPZ, LMOX, CMX) に $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ で、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株は CPZ, CTX, LMOX に多かった。また CTM, CMZ の第二世代では $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ の株は各々 78, 33% であった。一方、他施設より集められた黄色ブ菌 138 株のうち MRSA は 38% にみられ、これらもすべての第三世代セフェム剤に高度耐性であった。他の GPC では *Enterococcus* に対してはほとんどの菌株が耐性、*S. pneumoniae* でも $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ の株が散見された。GMR 耐性は *E. coli* で 3~5%, *K. pneumoniae* で 3~6%, *Serratia* で 30~70%, *C. freundii* では 40~60% であった。また *H. influenzae* には第三世代セフェム剤の耐性株の報告はないとされていたが、 $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ の株の出現がみられた。これらについて考察を加える。

3. 基礎からみた耐性菌の諸問題

(1) グラム陽性球菌

生方公子

帝京大学医学部臨床病理

はじめに

第三世代セフェム系薬剤の臨床サイドへの導入後における各種検査材料からの検出菌の変遷と薬剤感受性の動向などについては、先述の演者の先生方がその現状を報告される予定であるが、その中で、おそらくグラム陽性球菌ではメチシリン・セフェム耐性のブドウ球菌 (MRSA) と腸球菌とが問題になろうと思われる。

球菌における β -ラクタム剤に対する耐性機構は、菌体外膜に薬剤透過の barrier が存在しないとされているので、現状では、1) 薬剤の標的蛋白である penicillin binding proteins (PBPs) の質的もしくは量的変化、あるいは 2) β -ラクタマーゼのような酵素による薬剤不活化のいずれかが原因となると考えられている。今回は上述したブドウ球菌と腸球菌とにおいて、今までに明らかにされている β -ラクタム剤に対する耐性機構について述べる。

1. ブドウ球菌

MRSA の耐性機構の本質は、 β -ラクタマーゼのような不活化酵素によるものではなく、標的 PBP の変化、つまり、メチシリン・セフェム感受性菌 (MSSA) で見出される PBP-1, 2, 3, 4 の他に、MRSA ではさらにもう一つ新たな PBP-2' と呼ぶ PBP の存在することが明らかになってきた。この PBP-2' の存在を初めて明瞭に指摘したのは、順天堂大の横田教授らである。その後、MRSA が薬剤に触れていない状態では PBP-2' の産生量は著しく少ないが、PCase 耐性ペニシリンあるい

は第一、第二、第三世代のセフェム剤に菌がさらされると、PBP-2' の産生が誘導され、その量が極端に増量する現象が見出された。このような β -ラクタム剤によって誘導を受ける PBP は、メチシリン・セフェム耐性の *S. epidermidis* においても見出されており、また、最近では欧米で分離された MRSA においても同様の報告がみられることから、 β -ラクタム剤による PBP-2' の誘導が臨床分離の MRSA における耐性機構の主因と考えられる。

この PBP-2' は易熱性であるという特徴を有しており、そのことに起因する MIC 測定時の培養温度、あるいは見かけ上の耐性菌の感性感化など、いくつかの問題点も認められる。また、PBP-2' は、至適温度下においては菌が β -ラクタム剤に接触後、比較的短時間に誘導されるが、 β -ラクタム剤の種類によって誘導の程度に差がみられ、至適誘導濃度にも違いがみられている。加えて、臨床サイドで重要と思われることは、中検レベルにおける感受性測定時における、誘導耐性に関連した "double zone 現象" であろう。その成因についても言及したいと考える。

2. 腸球菌

いわゆる D 群連鎖球菌は、最近 *Enterococcus* 属として連鎖球菌から独立し、現在、8 菌種の名前が記載されている。そのうち、臨床上遭遇する機会の多いのは、*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* であり、耐性が問題となるのもこれら 3 菌種であろうが、 β -ラクタム剤に対する感受性成績の上でもこの三者には極めて特徴的な相違がみられる。すなわち、*E. faecalis* は ABPC に対して感性であるが、セフェム剤にはほとんど耐性であるのに対し、他の 2 菌種に分類される大部分の菌株は、ABPC を含めた全ての β -ラクタム剤に耐性とみなされる場合が多い。しかしながら、いずれの菌種においても薬剤を不活化する酵素は見出されておらず、*Enterococcus* においてもその耐性機構は PBP の何等かの変化が主因であると考えられるに至っている。

E. faecalis の PBP では、後述する ABPC 耐性の他菌種のような PBP そのものの変化は見出されず、各 PBP に対する β -ラクタム剤の親和性の優劣で各薬剤の MIC は説明できると考える。一方、*E. faecium* の耐性菌における PBP では、感性菌で産生量の少ない PBP が過剰産生 (おそらく構成的) されており、しかもその PBP に対する β -ラクタム剤の 50% 結合率が MIC と最も相関性の高いことが判明している。残る *E. avium* の耐性菌における PBP の解析では、MRSA と同じような β -ラクタム剤によって誘導される PBP の存在が確認されている。

今後の問題点

上述したように、球菌における β -ラクタム剤の耐性機構の主因は、PBP の変化であろうと推察される。しかしながら、それらの PBP が量的だけではなく質的にも明らかに変化しているのか否か、さらにはいずれの PBP の代替となっているのかの酵素学的立場からの説明、あるいは遺伝学的観点からみたそれらの PBP の起源、DNA 上の存在位置などは、現在未解決の問題であり、今後の研究課題である。

(2) グラム陰性菌における cephem 耐性—耐性機構の面から—

井上松久

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

cephem 耐性菌の耐性機構として理論的に考えられるのは、1) 薬剤の標的作用部位であるペニシリン結合蛋白質 (PBPs) の質的・量的変化、2) 外膜透過性の減少、3) 菌本来の染色体性遺伝子やプラスミド性遺伝子によって作られる β -ラクタマーゼによる薬剤の加水分解あるいは酵素との結合による薬剤の不活性化、などが挙げられる。

結論的には、臨床分離グラム陰性菌の cephem 耐性の耐性機構は、上記可能性のうち、1)、2) が少なく、その大部分が 3) によって説明可能である。

1. 標的作用部位の質的・量的変異

主として PBPs の変異である、*S. marcescens* の cephem 耐性菌のあるものは、数種の PBPs のうち PBP 4、PBP 6 が感受性菌のそれと比べ量的に増え、逆に PBP 5 が減少していた。また、*A. xylosoxidans*、*C. difficile* は cephamycin 系薬剤に対し自然耐性である。これはどの cephamycin 系薬剤もこの菌種の PBPs に対し、親和性が減少していることにより、説明可能であった¹⁾。

2. 外膜透過性の変異

一般的に外膜透過性変異株は、増殖速度が遅いとか、平板上の集落が小さいなどの特徴がある。最近 GUTMANN らは、薬剤耐性 *Klebsiella*、*Enterobacter*、*S. marcescens* のある菌株は、外膜蛋白質のあるものが量的に減少したり、増加していたと報告した²⁾。この種の耐性菌の MIC は、感受性菌のそれに比べ 2 管程度上昇しているにすぎない。薬剤としては、 β -ラクタム剤、CP、アミノ配糖体系薬剤、NA 系薬剤にも同時に耐性となっている。

3. β -ラクタマーゼによる耐性

(1) 臨床分離グラム陰性菌の cephem 耐性菌は、程

度の差こそあれ CSase、CXase に加え、PCase を同時にもつ場合が少なくない。PCase は PC 系薬剤を、CSase は cephem 剤を、CXase は cephem 剤と PC 系薬剤をそれぞれ加水分解する。新しい cephem 剤、いわゆる第三世代 cephem 剤は CSase により全く加水分解されないわけではなく、ごく少量であるが加水分解される。

(2) CSase、CXase は本来誘導酵素である。菌が PC 系薬剤や cephem 剤に触れると、CSase、CXase 産生量が著しく増加する。薬剤が CSase や CXase の誘導能をもつか否かは、抗菌力に影響を及ぼす。一般に、PC 系薬剤や cephamycin 系薬剤は CSase や CXase の誘導能が高い。逆に PIPC、CPZ、CAZ、LMOX、CTX、CZX、L105、BMY 28142、IPM などは誘導能が低い薬剤といえる。

(3) 臨床分離細菌は、細胞 1 個当たり CSase、CXase を 100~1,000 分子保有している。酵素の誘導によりその数は更に 100 倍以上も増える。MIC 測定用菌数 10^6 当たり、CSase、CXase は 10^{10} ~ 10^{11} 分子である。また MIC は、薬剤と菌の接触が 18~20 時間後の結果であることも忘れてはならない。

(4) 以上の結果を考慮し、酵素反応系を酵素量、反応時間の延長することにより、薬剤の安定性を検討した。その結果、第三世代の cephem 剤の多くは、程度の差こそあれ、有意に加水分解された。

(5) 遺伝子操作技術を用い、CSase、CXase 遺伝子をプラスミド化し、宿主として *E. coli* K 12 株を用い各薬剤の MIC を求めた。多くの薬剤は酵素量と MIC の間に一定の比例関係が認められた。しかし、CAZ、LMOX、BMY 28142、IPM は酵素量の増加にもかかわらず MIC は低かった。この結果は、 K_i 値と関係が認められ、 K_i 値の大なる薬剤は MIC が低かった。この理由として、薬剤の標的作用部位 (PBPs) への結合能の強弱によって説明可能であろう。

(6) (5) の実験系で、グラム陰性桿菌由来の誘導型 CSase、CXase 遺伝子は、それがプラスミド化され、宿主として *E. coli* K 12 株を用いると、その形質発現が抑制されること。構成型遺伝子の発現は、この限りでないことなどが明らかとなった。この結果は、CSase、CXase 産生遺伝子がプラスミドとして検出される可能性が低いと予想される。しかし、使用 cephem 剤の中で、 K_i 値が小さく、誘導能の低い薬剤の使用は、CSase、CXase 産生に関し、誘導型から構成型変異株を選択する可能性が大である。この意味で、cephem 耐性について、今後も注目する必要がある。

この結果の一部は、 β -ラクタム会 (三橋進はじめ 50 余名) の協力によった。

- 1) 藤井, 他: 第15回耐性菌シンポジウム抄録集 (1985)
- 2) Gutmann, L., et al: J. Inf. Disease 151 (3), 501 (1985)

追加発言—methicillin 耐性黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎の1幼児例

(生体内で耐性が誘導されたと考えられる1例)

岩 田 敏

足利赤十字病院小児科

砂 川 慶 介

国立東京第二病院小児科

症例は、僧帽弁前尖に vegetation を有する, methicillin 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染性心内膜炎の4歳男児例である。確定診断後, CEZ, AMK, FOM, CP などの併用療法を行なったが血液培養は陰性化せず, 入院23日目に僧帽弁置換術を施行し, 以後MINOを中心とした化学療法を行ない軽快した。当初感受性があると思われたCEZ, DMPPCに対し, 分離菌は次第に耐性化し, vegetation 中より分離された菌株はこれらの薬剤に対して感受性から耐性まで幅広い感受性分布を示した。耐性株は, 薬剤を含まない培地を用いた継代培養により感受性化した。また, 入院時の初回分離株を, CZX 10 µg/ml の存在下で, 32°C で培養したところ, MRSA に特徴的なペニシリン結合蛋白 (PBP) である PBP-2' の産生が誘導された。なお, 分離株のコアグラマーゼ型およびフェージ型は, いずれもII型およびIII群, 83A と一致していた。以上より, 本症例における分離菌の耐性化の機序は, 使用されたcephem系薬剤により, 生体内でPBP-2' が誘導された誘導耐性によると推測される。

一般演題

001 臨床材料からの *Proteus* 群の検出状況と薬剤感受性

小 栗 豊 子

順天堂大学中検

小 酒 井 望

同 浦安病院

Proteus 群は臨床材料よりしばしば検出され, 日和見病原菌とみなされている。これらの中には多剤耐性の傾向が強い菌種が含まれている。そこで, これらの菌種の検出状況と薬剤感受性について検討した。

調査期間は1983年~1985年7月の2年7か月間であ

る。菌株の同定はEB-20(日水)を用い, 薬剤感受性測定はミューラーヒントンプロスを用いるMIC2000システムにより行なった。

Proteus 群は2年7か月に2,293株が分離され, 年度とともにわずかに増加傾向が認められた。菌種別分離頻度では *P. mirabilis* が約半数以上を占め, *M. organii*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. stuartii* の順であり, その他の菌種は少なかった。菌種別分離頻度を年次的にみると, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* は減少傾向を示し, 逆に *P. rettgeri* は増加傾向が認められた。検査材料別分離頻度は尿から最も多く分離され, 次いで喀痰, 膿・分泌液, 胆汁, 咽頭粘液の順であり, 血液, 髄液ではまれであった。

薬剤感受性ではアミノグリコシド剤 (GM, AMK, HBK), ピリドンカルボン酸系薬剤 (ENX, NFLX, OFLX) にはほとんどの菌種が強い感受性を示した。第3世代セファロスポリン剤では LMOX, CMX にはほとんどの菌種が強い感受性を示した。多剤耐性の傾向は *P. rettgeri*, *M. organii* において最も著明であり, 逆に *P. mirabilis*, *P. vulgaris* は多くの薬剤に感性株が多かった。*P. stuartii* は他の菌種に比べアミノグリコシド剤に耐性のものが多かったが, 第3世代セファロスポリン剤には強い感受性を示した。

2年7か月間の年次的推移では多剤耐性の傾向が強い *P. rettgeri* の増加が注目された。

002 *H. influenzae* の薬剤耐性プラスミド

大内慎二・布施愛索・横田栄作

三橋 進・穴戸春美*・松本慶蔵*

エビゾーム研究所, *長崎大学熱帯医学研究所内科

目的: 呼吸器感染症の一起炎菌である ABPC 耐性 *H. influenzae* の薬剤感受性分布, および薬剤耐性 plasmid の分離を試みたので報告する。

材料および方法: 使用菌株は全国4大学より分離された ABPC 耐性菌 80 株である。受容菌として *H. influenzae* ML 6146 (RFP 耐性), ML 6147 (NA 耐性) および *E. coli* K-12 ML 4901 を用いた。MIC の測定は本学会標準法, β-lactamase 活性測定および抗血清での中和はいずれも常法, 薬剤耐性 plasmid の検出は broth 法および filtermating 法, plasmid DNA の分離はアルカリ変性法およびセシウムクロライド法にて検討した。

結果および考察: 80 株の 10 薬剤 (ABPC, CAZ, CZX, CMX, CPZ, CTX, TC, CP, RFP, NA) に対する MIC 分布は, ABPC, TC, CP の3薬剤のみが二