

### ラット側脳室への注入実験

カニューレ植込み後 4~5 日のラット側脳室内に容量 10  $\mu$ l としてニューキノロンを投与した結果、エノキサシン 200  $\mu$ g は直ちに行動を活発化し、30 分以内に痙攣死亡を起こした。これに反し T-3262 は 800  $\mu$ g 注入によっても行動は促進されず、痙攣も全くみられなかった。

### フェンブフェンとの併用実験（経口投与）

ラットにフェンブフェン 200 mg/kg を経口投与し 20~30 分後にエノキサシン 400 mg/kg を経口投与すると、次第に行動は活発となり、通常は 2 時間以内に痙攣を発して死亡した。しかし、同様にフェンブフェンと T-3262 を併用しても行動の活発化も痙攣の発現もみられなかった。

### この実験範囲内での結論

T-3262 は我々の検討したニューキノロンの中では特異な存在で、その中枢興奮作用を見出すことができなかった。

## 5. 臨床のまとめ

島田 馨

東京大学医科学研究所

集計された総症例数は 3,027 例であり、うち 128 例は対象外疾患、プロトコル違反、感染症状不明確などの理由から除外すべき症例と判断されたので、2,899 例が解析対象症例であった。男女ほぼ同数であり、年齢構成は 19 歳以下 4.5%、80 歳以上が 3.9% であったが、20 歳代から 70 歳代までの間では 13.3~17.2% に分布していた。

1 日投与量は 150 mg 3 回が 1,344 例、150 mg 2 回が 842 例で 1 回 150 mg 投与が全体の 76.1% を占めていた。次いで 75 mg 2 回が 311 例、300 mg 2 回が 222 例であった。1 日投与量は 450 mg が全体の 46.4%、300 mg が 29.8% であった。

疾患別有効率は各科の報告にまとめられたので省略するが、1 日投与量別の臨床効果では 150 mg 投与群で 88.4%、225 mg 投与群で 79.8%、300 mg 投与群で 83.2%、450 mg 投与群 82.7%、600 mg 投与群 82.4% であり、150 mg 投与群で最も高かったが、これは 150 mg 投与は、主として急性単純性膀胱炎に使用されたためである。分離菌別臨床効果ではグラム陽性菌感染症に 88.2%、グラム陰性菌感染症に 83.0%、嫌気性菌感染症に 90.8%、混合感染に 78.2% の有効率が得られ、*Serratia*、*P. aeruginosa* 以外はいずれも高い有効率が得られた。細菌学的効果も臨床効果とはほぼ平行し、グラム陽性菌は 93.5%、グラム陰性菌は 82.9%、嫌気性菌は

93.4% と高い消失率がみられ、*Serratia* 60.0%、*P. aeruginosa* 47.2% 以外はほとんどの菌で 80% 以上の消失率であった。

他剤無効例での効果を見ると、先行剤がピリドンカルボン酸系薬剤で 52.1%、ペニシリン系薬剤で 69.0%、セフェム系薬剤で 75.0% の有効率であった。

以上の成績から T-3262 は細菌感染症に対し有効かつ安全な薬剤と考えられた。

## 一般演題

### 013 千葉大附属病院におけるペニシリン耐性レンサ球菌の分離状況について

島山靖子・久保勢津子・渡辺正治

石山尚子・斉藤 知子・高橋公毅

菅野治重

千葉大学附属病院検査部

最近 ABPC 耐性 *Enterococcus* が臨床上、問題となっている。ABPC 耐性 *Enterococcus* については既に報告しており、今回は *Enterococcus* 以外のレンサ球菌について検討した。

1985 年 11 月から 1987 年 9 月までの 23 か月間に千葉大検査部で分離された *Streptococcus* 属につき以下の検討を行なった。当初、 $\alpha$  溶血株を対象として、病原性および PCG に対する感受性を検討するため、喀痰以外で純培養または優勢に分離された場合に同定と MIC を測定したが、同一菌種でも  $\alpha$  および  $\beta$  溶血を示す株があるため、 $\beta$  溶血株も途中より対象に加えた。 $\beta$  溶血株では全検体で純培養または優勢に分離された株を対象とした。感受性の条件は NCCLS の基準では PCG の MIC が  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  を耐性としているが、今回は中等度の耐性も検討するため、MS (中等度感性) の MIC の株まで含めレンサ球菌では PCG の MIC が  $\geq 0.5 \text{ U/ml}$ 、肺炎球菌では  $\geq 0.12 \mu\text{g/ml}$  の株を対象とした。

PCG の MIC が  $\geq 0.5 \text{ U/ml}$  の株は、 $\alpha$  溶血では 11 株で、*S. mitis* 6 株、*S. milleri* 2 株、*S. pneumoniae* 2 株、*S. morbillorum* 1 株であった。このうち PCG  $\geq 4 \text{ U/ml}$  の株は 4 株で、*S. mitis* に限られた。PCG の MIC が  $\geq 0.5 \text{ U/ml}$  の株の由来は *S. mitis* はすべて入院患者由来、*S. milleri* は外来、入院各 1 株で、*S. pneumoniae*、*S. morbillorum* は外来患者由来であった。PCG の MIC が  $\geq 0.5 \text{ U/ml}$  の  $\alpha$  溶血株が分離された患者の 10 症例中 8 症例に抗菌剤の前投与があり、そのうちセフェム系が 8 症例中 6 症例 (75%) を占めた。PCG の MIC が

≥0.5 U/ml のβ溶血株は4株で、Group G-*Streptococcus* 1株 (2 U/ml), *S. milleri* 3株 (0.5 U/ml) で ≥4 U/ml の高度耐性菌は認められなかった。PCG に比較的高い MIC を示す *S. mitis* が白血病患者の血液培養から多く検出されていることから今後ペニシリン系抗菌剤に耐性を示すレンサ球菌の動向について充分注意を払う必要があると思われる。

## 016 北大病院における黄色ブドウ球菌について

佐藤 清

北海道大学病院検査部

斉藤 玲

北海道大学医療技術短期学部

1987年4月より各種臨床材料より分離された黄色ブドウ菌について、コアグラゼ型別、エンテロトキシン A, B, C, D, toxic shock syndrome toxin, いずれもデンカ生研製キットを用いて検討し、一部の株についてMIC (日本化学療法学会標準法に準ずる) を測定した。なお用いた薬剤は、DMPPC, MPIPC, MDIPC, GM, EM, CEZ の6剤を用いた。

成績：分離株は290株で、入院由来株231株、外来由来株59株の材料別では膿25.9%、耳漏21.4%、喀痰17.6%の順に多かった。入院由来株は膿27.7%、外来由来株では耳漏67.8%が最も多かった。290株中213株についてのコアグラゼ型別ではⅣ型52.1%、Ⅱ型14.5%、Ⅲ型12.7%、Ⅵ型10.3%、その他Ⅰ, Ⅴ, Ⅷ, NTで5~10%であった。1987年度における型別の比較ではⅣ型48~52%、Ⅱ型10~24%、Ⅲ型8~14%とその頻度に大きな変化は認められなかった。エンテロトキシンの分布は、トキシンA 75.4%、次にトキシンCが11.1%、B 5.6%、D 2.4%であった。コアグラゼ型別とエンテロトキシンの関係ではトキシンAがⅣ型に最も多く、トキシンCではⅡに多く認められた。薬剤感受性ではDMPPCの感受性ピークは1.56 μg/ml, 51%、MPIPCは0.39 μg/ml以下、62.3%、MDIPCは0.19 μg/ml以下、78.6%、GMは0.78 μg/ml以下、55.1%、EMは0.39 μg/ml以下、52%、CEZは0.78 μg/ml以下、59.1%であった。コアグラゼ型別に薬剤感受性をみると、Ⅱ・Ⅳ型に耐性株が多くみられた。TSST産生株は1986年2株、1987年2株と少なかった。12.5 μg/ml以上を耐性菌とすると、1983年以降のMRSAの変化はDMPPCで33.7~39.6%、MPIPCで26.5~37.9%と約40%以下で、MDIPCで9.2~4.1%と少なかった。

## 017 黄色ブドウ球菌の分離状況と薬剤感受性について (第2報)

富澤 和広

鹿島労災病院薬剤部

佐藤 重明

同 内科

我々は1985年に引き続いて、1986年臨床分離 *S. aureus* の coagulase 型別、薬剤感受性試験を行ない、1985年分離株と比較検討するとともに抗生物質の使用状況についても報告する。

対象・方法：1985年1月から1986年12月までに、当院臨床検査科より各種臨床材料から分離・同定され更にAPI staphによって *S. aureus* と同定した328株を用いた。MICは化学療法学会標準法に従いABPC, DMPPC, MCIPC, CET, CEZ, CMZ, CMD, FMOX, CTM, CFT, NFLX, MINO, GM, EM, CLDMの15薬剤について測定した。Coagulase型別試験はデンカ生研を用いた。

結果：MRSAの分離頻度は1985年152株中13株(8.6%)、1986年176株中23株(13.1%)と増加し、入院由来株で11.3%から19.2%と著明な増加傾向を示した。Coagulase型別分布は1985年、86年ともにⅦ型に最も多くⅡ型、Ⅳ型の順に分布し1986年のⅦ型における入院由来株の増加が特徴的で、臨床材料別では膿、喀痰、耳漏が広範囲に分布し、1985年、86年ともに膿はⅣ型、Ⅵ型、Ⅱ型、喀痰はⅡ型、Ⅵ型、耳漏はⅦ型、Ⅳ型の順でⅡ、Ⅲ、Ⅵ型は多種類の臨床材料に認められた。MRSAは外来由来で1985年、86年ともにⅡ、Ⅳ型、入院由来では1985年Ⅱ型、1986年Ⅱ、Ⅳ、Ⅵ型に認められ、検体別では喀痰、膿、耳漏に多く、喀痰、膿に増加傾向が認められた。薬剤感受性はCET, CMDを除く13薬剤に耐性率の増加が認められ耐性化の進行が示唆された。1985年に耐性株が認められなかったMCIPC, FMOX, MINOに2株(1.1%)、1株(0.6%)、3株(1.7%)と耐性株を認めた。MRSA 36株に対する感受性は、MINO, FMOX, MCIPCの順に優れた抗菌力を示した。抗生物質の使用状況はFOMを除きすべて増加し、なかでも経口剤のキノロン系抗菌剤の著明な増加が目立った。

結論：MRSAの増加傾向は当院においても認められ多剤耐性の傾向を示唆した。今後さらに経時的に注目していくつもりである。

## 018 本邦の感染症の起炎菌の変貌とその実態把握

第1報：黄色ブドウ球菌の薬剤感受性について

東京大学医科学研究所感染症研究部

他 19 研究機関

代表：後藤美江子，島田 馨

1986年12月～1987年5月の6か月間に、全国の19病院（北大、旭川医大、札幌医大、岩手医大、新潟大、信州大、東京女子医大、東大、東大医科研、順天堂大、聖マリアンナ医大、岐阜大、近畿大、川崎医大、愛媛大、大分医大、佐賀医大、長崎大、東京都老人医療センター）で各種臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌359株におけるPCG, DMPPC, MDIPC, CEZ, CMD, CTX, CMZ, CCL, FMOX, IPM, GM, HBK, OFLX, MINO, EM および CLDM のMICを測定した。方法はMIC2000システムを用いた微量液体培地希釈法により、Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> 加MHB (Difco)を用い、 $1.5 \times 10^5$  CFU/ml接種、37°C 20時間培養にて行なった。

成績：収集菌株359菌株に対する各薬剤のMIC<sub>90</sub>はPCG：25 µg/ml, DMPPC：>100 µg/ml, MDIPC：0.39 µg/ml, CEZ：100 µg/ml, CMD：12.5 µg/ml, FMOX：12.5 µg/ml, IPM：12.5 µg/ml, OFLX：0.78 µg/ml, MINO：0.78 µg/mlであった。MDIPC, OFLX, MINOのMIC値が優れていたが $\geq 3.13$  µg/mlの株はMDIPCでは12.5%，OFLXでは5.9%，MINOでは9.8%であった。EM, CLDMは二峰性を示し、EMは約50%，CLDMは約40%の株が耐性株であった。

MRSAの分離率は359株中158株(44.0%)であった。MRSAに対する各薬剤のMIC<sub>90</sub>値をみると、HBK：0.78 µg/ml, OFLX：1.56 µg/ml, MINO：1.56 µg/mlと3剤が優れていた。EM, CLDMは二峰性を示し、EMは約80%，CLDMは約70%が耐性株であった。主な4種の臨床材料別のMRSAの分離率をみると、喀痰由来株95株中46株(48.4%)、膿由来株97株中47株(48.8%)と高く、一方、耳漏由来株は59株中17株(28.8%)と比較的低い分離率であった。入院、外来患者別にMRSAの分離率をみると、入院患者由来株230株中124株(53.9%)、外来患者由来株121株中32株(26.4%)と入院患者由来株のMRSAの分離率が有意に高値であった。

## 019 黄色ブドウ球菌に対するIPM, MCI PC, CMZ, FMOX, OFLXの感受性の検討

西園寺 克・設楽 政次

桜成病院臨床検査科

小栗 豊子

順天堂大学中央検査室

目的：黄色ブドウ球菌に対して、感受性が高いとされている薬剤のMICと*in vitro*の併用効果を検討したので報告する。

方法：臨床分離菌株208株のIPM, CMZ, FMOX, OFLXのMICをMCIPCをコントロールとして化学療法学会標準法により測定した。IPMとOFLXの*in vitro*の併用効果を10<sup>6</sup>/ml接種時で、12.5 µg/ml $\leq$ IPMのMIC $\leq$ 50 µg/mlでかつ、6.25 µg/ml $\leq$ OFLXのMIC $\leq$ 25 µg/mlの25株について検討した。

結果：10<sup>6</sup>/ml接種時の、MCIPCの耐性株(MIC $\geq$ 12.5 µg/ml)は74/208株あった。208株と74株の(MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> [N=208]→MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> [N=74], µg/ml)はIPM(0.2, 12.5→12.5, 25), MCIPC(0.78, 50→50, 100), CMZ(6.25, 25→25, 50), FMOX(3.13, 25→25, 50), OFLX(0.39, 1.56→0.39, 12.5)で、OFLXのMIC $\geq$ 6.25 µg/ml(10<sup>6</sup>/ml)の株は36/208(17.3%)、28/74(37.8%)だった。FIC indexから、23/25株でIPMとOFLXの相加効果が認められた。

考察：1) 検討したβ-lactam系ではIPMの感受性が相対的に良く、CMZとFMOXは同程度だった。

2) OFLXは良い感受性を示した。MCIPC耐性株の中にOFLX耐性株が多い傾向が認められた。

3) IPMとOFLXで相加効果が認められ、血中濃度から考えて、OFLXの投与量を増加した上で、IPMと併用すれば、他剤無効例でも効果が得られる可能性が示唆された。

020 マクロライド系薬剤の methicillin 耐性 *S. aureus* に対する抗菌力の検討—14 員環群と 16 員環群の *in vivo* 抗菌力および免疫系への影響—

小川正俊・平山 文博・村岡宏昭  
金子康子・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

石川 文雄・木村 一郎  
同 免疫学研究室

目的：前報に引きつづき 14 員環群および 16 員環群のマクロライド剤の MRSA に対する *in vivo* 抗菌力の差を検討した。

方法：MRSA TMS 299 を用いたマウス実験感染におけるマクロライド系薬剤 8 剤の治療効果は、感染後 1 時間に各薬剤を経口投与し、5 日間のマウスの生死の観察により、Van der Waerden method により ED<sub>50</sub> を算出した。

マウス血清中濃度は各薬剤を経口投与後、経時的に採血し、血清をプールし、*M. luteus* ATCC 9341 を用いた bioassay 法により測定した。

肝ホモジナイズ中におけるマクロライド剤の安定性は、マウス肝臓を摘出しホモジナイズ後、遠心し、上清に薬剤を加え残存力価を bioassay により測定した。

免疫に対するマクロライドの効果は、体液性免疫として抗体産生細胞を、細胞性免疫では遅延型皮内反応により比較した。

結果および考察：MRSA TMS 299 に対する *in vivo* 抗菌力は *in vitro* 抗菌力に比べ、14 員環群薬剤の方が 16 員環群より高くなる傾向が認められた。免疫系に対する影響には差が認められなかった。14 員環群が 16 員環群より *in vivo* 抗菌力が強いことは 14 員環群の血清中濃度が高く、肝ホモジナイズ中の安定性が高く、その結果生体内ではこの薬剤の有効濃度持続性が長いとめと考えられた。

021 マクロライド系薬剤の methicillin 耐性 *S. aureus* に対する抗菌力の検討—14 員環群と 16 員環群の *in vitro* 抗菌力の比較—

小川正俊・平山 文博・村岡宏昭  
金子康子・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

目的：MRSA に対し、近年新しく開発されたマクロ

ライド系抗菌剤を含む 8 剤 (14 員環の TE-031, roxithromycin, EM, OM および 16 員環の RKM, MDM, LM, JM) について、*in vitro* 抗菌作用を検討した。

方法：MIC の測定は日本化学療法学会標準法に準じた。耐性誘導は MH broth を用いて、*S. aureus* を 37°C、18 時間培養し、各薬剤添加 (0.05 μg/ml) および無添加の MH broth に 10<sup>8</sup> CFU/ml となるように接種し、37°C、18 時間培養後に、薬剤無添加、2 MIC および 4 MIC の濃度の各薬剤を含む MH agar 平板を用いて、37°C、18 時間後に出現してくる耐性コロニーをカウントした。

結果および考察：MRSA に対し、14 員環の構造を有する EM, roxithromycin, TE-031, OM の *in vitro* 抗菌力は 16 員環の JM, MDM, RKM, LM に比べ一般に弱く、殺菌作用においても、同様の傾向が認められた。耐性誘導能においても差が認められ、14 員環マクロライドでは、OM を除いて 20~100 倍の高い頻度で耐性コロニーが出現するのに対し、16 員環では低い傾向が認められた。MRSA に対する *in vitro* 抗菌力は 14 員環群と 16 員環群との間にかなり明瞭な差が認められた。

024 緑膿菌群別用モノクローナル抗体および免疫血清による外科病巣由来緑膿菌の血清型別について

中山一誠・秋枝洋三・山地恵美子  
日本大学医学部第三外科学教室

目的：緑膿菌は compromised host における重症感染症の原因菌であり、院内感染においても重要な菌種である。今回、外科病巣より分離した緑膿菌について血清型別を施行したので報告する。

方法および材料：1979~1984 年に分離された 93 株についてモノクローナル抗体および免疫血清の 2 つの kit により測定した。

結果：93 株の内訳は膿汁 48 株、胆汁 23 株、喀痰 13 株、尿 4 株、分泌物 3 株、血液 2 株であった。モノクローナル抗体法による血清型別では G 型 24 株 (25.8%)、E 型 17 株 (18.3%)、B 型 15 株 (16.1%)、A 型 11 株 (11.8%)、型別不能 8 株 (8.6%)、I 型 7 株 (7.5%)、M 型 4 株 (4.3%)、D 型 2 株 (2.2%)、H 型 2 株 (2.2%) の順序で分布した。

考察：モノクローナル抗体による血清型別の測定は、免疫血清による方法とほぼ一致する成績であった。本方法は緑膿菌による院内感染の究明、薬剤耐性パターンの解明に対し有用な方法と考えられる。

## 025 抗緑膿菌用 $\beta$ -ラクタム剤による緑膿菌の $\beta$ -lactamase 誘導と薬剤感受性について

小林寅詔・西田 実・五島瑩智子

東邦大学医学部微生物学教室

手塚 孝一・内野卯津樹

長野 和代・菅沢 勝治

バイオス臨床検査センター・化学療法研究室

我々はさきに各種の緑膿菌の多数の菌株を用い、CFX による  $\beta$ -lactamase の誘導および薬剤感受性の変化について報告した。すなわち *Pseudomonas* 属の誘導は菌種間で明らかな相違があり、特に *P. aeruginosa* は他の菌種と比較して誘導を受け易く、誘導により  $\beta$ -lactamase 活性が上昇した菌株では CPZ の MIC が変化することを報告した。本報では各種の抗緑膿菌用  $\beta$ -ラクタム剤による *P. aeruginosa* の  $\beta$ -lactamase の誘導効果と誘導後の薬剤感受性の変化について検討した。

臨床分離 *P. aeruginosa* 15 株を、それぞれ sub-MIC の SBPC, TIPC, PIPC, CFS, CPZ, CPM, CAZ および AZT などで処理し、 $\beta$ -lactamase の誘導能を検討した。これらの薬剤による被験菌株の  $\beta$ -lactamase 誘導能は、概して中等度  $\beta$ -lactamase 産生株において強く、構成的産生株および弱産生株では弱かった。上記の  $\beta$ -ラクタム剤による高度誘導株では、それらの薬剤の抗菌力が低下する傾向がみられた。

## 026 *In vitro* pharmacokinetic system を用いた緑膿菌に対する抗緑膿菌製剤の抗菌活性の検討

岡 慎一・後藤美江子

後藤 元・島田 馨

東京大学医学研究所感染症免疫内科

目的：抗緑膿菌剤により緑膿菌が経時的にどのように殺菌されていくのかを調べる目的で、*in vitro* pharmacokinetic system を用いて検討した。

材料・方法：検討薬剤は、CFS, CAZ, IPM/CS の 3 剤で、これらに FOM, AMK の併用実験も行なった。使用した緑膿菌 (P-9, U-31) に対する各薬剤の MIC は、CFS (0.78  $\mu$ g/ml, 12.5  $\mu$ g/ml), CAZ (0.78  $\mu$ g/ml, 25  $\mu$ g/ml), IPM/CS (0.78  $\mu$ g/ml, 0.78  $\mu$ g/ml) であった。チェッカーボード法による FIC index からは、IPM/CS +AMK に拮抗作用を認めたが、他の組み合わせにおいては相加相乗効果が認められた。用いた *in vitro* phar-

macokinetic system は、dilution type であり、個々の薬剤の 60 分点滴投与時の体内動態に simulate させて薬剤濃度を変化させ、経時的に生菌数を測定した。

結果：CFS 2g, CAZ 2g, IPM 1g それぞれ単独投与にて、P-9, U-31 とともに約 4 時間後には  $1/10^3 \sim 1/10^4$  に減少したが、すべて生菌数の regrowth を認めた。CFS 1g+AMK 200 mg, CFS 1g+FOM 1g, CAZ 1g+AMK 200 mg, CAZ 1g+FOM 1g, IPM/CS 0.5g+AMK 200 mg の併用実験においては、いずれも個々の薬剤単独投与の場合と有意な差は認められなかった。

考察：今回の検討から、薬剤濃度が MIC をどれだけ上回るかということより、MIC を上回る時間の長さの方が、菌の regrowth 抑制という点において優れているようであった。菌の regrowth は、薬剤濃度がまだ MIC を上回っている間から始まっていたが、この事実に関しては現在検討中である。チェッカーボード法により示された、併用療法の相加相乗作用や、拮抗作用は、この system においては認められなかった。緑膿菌感染症の治療に関しては、今後更に、他の薬剤との併用、投与量、投与方法などについて多くの検討が必要と考えられた。

## 030 一濃度 (金沢式昭和) ディスク法の検討

金 沢 裕

新津医療センター病院内科

倉 又 利 夫

KKニチュー

目的：金沢方式昭和ディスク (D) 法は他のいかなる測定法の成績とも比較できるように MIC を求めるのを基本とし、また拡散法の原理に沿って迅速法、遅発育菌に対する遅延判定を追加するなど、臨床的にも有用性の高い長所がある。D 法は生物学的反応の表現であるので、精度管理に加えて測定 MIC 値の経年的再検討が必要である。

検討成績：1) ABPC の *K. pneumoniae* に対する MIC : 60 株についての D 法推定, MIC の希釈法, MIC の存在範囲 (3.2~1/3.2) に 98% が含まれ, 集計 2,010 株については -38, 1+40, 2+19, 3+3%, 2) MINO の *P. aeruginosa* に対する MIC の一致率は 60 株について 96% で, 集計 3,994 株については -20, 1+30, 2+35, 3+16%, 3) *S. aureus* について: MIC 測定に温度感受性, hetero-resistant コロニーの観察を加えた MRSA の同定で, MRSA と MSSR が MIC では 1.56~6.25 の間で共通となるので, ディスク法での両者の分別には低濃度含有 (5  $\mu$ g) より高濃度含有 (30

μg) 本ディスクが有利であった。MIPIC 758 株 -5.7, 1+8.0%, MCIPC 3,387 株 -15.1, 1+1.4%。

結語：1), 2) についてとくに誤って感受性に判定されるという推定は不能, 3) については MRSA の検出率と大差なく, また, MRSA の検出には, 高濃度含有本ディスク法が有利と認められた。

### 031 MS-2 アバンテージシステム (ダイナボット) による薬剤感受性測定法

小 栗 豊 子  
順天堂大学中校

MS-2 アバンテージシステムは自動細菌検査装置であり, 細菌尿の検出, 細菌の同定, 薬剤感受性測定などの機能を有している。今回は本装置のディスクを用いる薬剤感受性測定法につき, 希釈法, ディスク法と比較検討した。MS-2 による測定は本法専用のディスクおよび培地を用いた。希釈法は MIC 2000 により測定した。ディスク法はセンシディスク法を用いた。希釈法は感性 (S), 中等度感性 (MS), 耐性 (R) の3段階に区分したが, これらは NCCLS の基準により行なった。使用菌株は *S. aureus* 41 株, 腸内細菌科および *A. calcoaceticus* 197 株, *P. aeruginosa* 38 株, 総計 276 株を用いた。使用薬剤は PCG, DMPPC, ABPC, PIPC, CEZ, CTM, CMX, LMOX, CFS, GM, AMK, MINO である。

MS-2 の S, I (中間), R と希釈法の S, MS, R との一致率, MS-2 とディスク法の S, I, R の一致率をみると, CFS, PIPC, CTM, CMX, EM では 80% 以下の一致率であり, 特に CFS において低かった。PC 剤では PCG, ABPC, PIPC において偽耐性の出現率が高かった (20~30%)。CEP 剤では CTM, CFS, CMX において偽感性の出現率が高かった (58~76%)。

MS-2 アバンテージシステムは操作が簡単であり, 3~6 時間で成績が得られるなど迅速性の点でも優れている。しかし, 偽感性の多かった β-ラクタム剤の一部については更に改善を要することが指摘された。

### 032 各種臨床材料分離菌の各種抗菌薬感受性について—Ofloxacin を中心に—

OFLX 感受性測定研究会

代表世話人：順天堂浦安病院 小酒井 望

前回到続いて昭和 61 年 4 月より 62 年 3 月まで, 全国 128 施設において臨床材料から分離され, 三濃度ディスク (米研) または一濃度ディスク (昭和) で OFLX をはじめ各種抗菌薬に対する感受性を測定した 32,890 株

の集計を行なった。

まず前回報告した *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *S. marcescens*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*, *Acinetobacter* sp., *C. jejuni* の OFLX 感受性を, 今回と比較した。前回感受性 Ⅲ が 80% 以上であった *S. aureus*, *S. epidermidis*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *H. influenzae*, *A. calcoaceticus*, *Acinetobacter* sp., *C. jejuni* のうち, Ⅲ の株が 5% 以上減少したのは, *E. aerogenes*, *C. freundii* のみで, 他は 5% 以下の減少か, 殆ど変化を認めなかった。

次に前回と今回で合わせて 100 株以上となった菌種, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecium*, *B. catarrhalis*, *K. oxytoca*, *C. diversus*, *P. vulgaris*, *S. liquefaciens*, *P. cepacia*, *P. putida*, *X. maltophilia*, *V. parahaemolyticus*, *B. fragilis*, *Bacteroides* spp. のうち, OFLX に Ⅲ の株が 90% 台は *B. catarrhalis*, *P. vulgaris*, 80% 台は *K. oxytoca*, 70% 台は *C. diversus*, *V. parahaemolyticus* であった。このうち菌株数の多い *K. oxytoca* (873 株), *P. vulgaris* (438 株) では, OFLX が他の常用抗菌薬よりも強い抗菌力を示した。

### 033 当院 ICU における起炎菌と薬剤感受性の検討

渡辺 広昭・金子 正光  
鈴木 彰\*・上原 信之\*

札幌医科大学救急集中治療部, 同\*検査部

札幌医大 ICU は開設以来 3 年半を経過し, 年間 200 例前後の患者を 4 床のベッドで管理している。他施設と同様多臓器不全症例が多く, 日和見感染が問題となっている。今回我々は, 当院検査診断部細菌検査室が作成したデータベースを用い最近 2 年間の ICU における起炎菌の変化とその薬剤感受性について調べたので報告した。

まず, 札幌医大病院全体での一般細菌の検出順位についてみた。85 年度は検体総数が 12,582 で, 検出率は 25.0%, 86 年度は 11,175 で 17.6% である。いずれの年も *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* がベスト 3 を占めている。

同様に ICU における検出順位をみると, *Pseudomonas aeruginosa* が両年とも 1 位であるが 85 年度の

13.4% に対し、86 年度は 7.6% と低下している。また 85 年度 2 位であった *Staphylococcus aureus* は 86 年度は上位から姿を消している。これら細菌検出率の低下の理由として、我々は ICU における手指消毒法の改善によるものではないかと推定している。我々の行なっている消毒法とは、従来の手洗い場での洗浄消毒剤ヒビスクラブと各ベッドサイドにおいた速乾性擦式手指消毒剤のウェルパスを併用するもので、手洗い場のみでの手指消毒法に比べ有意に手指細菌数を減少させることは先に報告した。喀痰吸引時や処置時にウェルパスによる手指消毒を行っており、棟内感染の防止に役立っている。

次に ICU で多くみられた前述の 3 菌とその菌株について薬剤感受性を検討したが、同一菌でも菌株によって薬剤感受性が大きく異なることがわかった。ICU においては副作用を少なくし、効率よく治療するためにも感受性テストの結果は重要である。

### 035 病巣由来 *Staphylococcus epidermidis* とその他のコアグラゼ陰性ブドウ球菌の経口用 $\beta$ -ラクタム 剤感受性および殺菌性の差異について

手塚 孝一・草野 朱美

佐藤 弓枝・鈴木 美幸

バイオス臨床検査センター・化学療法研究室

小林寅詔・西田 実・五島瑛智子

東邦大学医学部微生物学教室

一般に、日常におけるルーチン臨床細菌検査では、コアグラゼ陰性ブドウ球菌は一括して感受性試験その他の評価が行なわれることが珍しくない。我々は各種の病原材料より分離した菌株を Kloos & Schleifer の生培地による分類法および ID テスト SP 18 を用いた性状試験より、*S. epidermidis* とその他のコアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) に分類し、それぞれ 130~140 株について ABPC, CEX, CCL, T-2525 などの経口用  $\beta$ -ラクタム剤の感受性を測定した。CNS における各薬剤の MIC 分布は *S. epidermidis* に比較して明らかに感受性に分布した。しかし MIC が 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株の検出頻度は、*S. epidermidis* よりも CNS の場合に高率であった。また *S. epidermidis* と CNS の各薬剤による殺菌効果を比較したが、CNS は *S. epidermidis* より抵抗性を示した。さらに両者の  $\beta$ -lactamase 活性についても比較した結果、いずれも酵素産生量が低く両菌種間に大差は認められなかった。

### 036 臨床材料由来腸球菌の同定と薬剤感受性

中栄 正隆<sup>1,2</sup>・菅原 芳秋<sup>2</sup>

日本歯科大学新潟歯学部 <sup>1</sup>口腔細菌・<sup>2</sup>中検

目的：臨床材料から分離された各種腸球菌の同定と薬剤感受性試験を行ない、菌種間で耐性菌の割合を比較した。

方法：腸球菌の同定は Api-strep 20 で、12 薬剤の MIC 測定は化学療法学会標準法にて行なった。

結果：今回検討したのは 73 株 (由来検体；膿 20 株、胆汁 16 株、尿 14 株、喀痰 13 株、腹水 2 株、その他 8 株) である。菌種は *E. faecalis* 54 株 (74%)、*E. faecium* 9 株 (12.3%)、*E. avium* 8 株 (11%)、*E. durans* 1 株 (1.4%)、*Enterococcus* sp. 1 株 (1.4%) であった。

耐性菌は OFLX を除いた 11 薬剤すべてに認められた。主な薬剤の耐性菌分離率は、ABPC 12.3%、TC、MINO 各 64.4%、EM 41.1%、RKM 35.6%、CP 13.7%、GM 13.7% であった。*E. faecalis* 54 株とその他の *Enterococcus* spp. (others) 19 株で、耐性菌の割合を比較すると、*E. faecalis* では ABPC 耐性菌 3.7%、CP 耐性菌 18.5% であった。Others では ABPC 耐性菌 36.8%、CP 耐性菌 0% であった。マクロライド耐性菌は *E. faecalis* の方が others より 6~10% 多く分離された。耐性型をみると、*E. faecalis* では (TC, MINO)、(TC, MINO, EM)、(TC, MINO, EM, CP) 耐性菌の順で分離され、計 74% であった。Others では ABPC、(TC, MINO) 耐性菌の順で、計 69% であった。MIC<sub>90</sub> を両者で比較すると、感受性パターンから次の 3 群に分けられた。1) Others より *E. faecalis* に感受性を示す薬剤：ABPC, PIPC, CEZ, TC, GM, 2) *E. faecalis* より others に感受性を示す薬剤：CP, 3) 両者に同程度の感受性を示す薬剤：CMZ, MINO, EM, LM, RKM, OFLX であった。

### 037 Oral streptococci の薬剤感受性

金子明寛・後藤 潤・坂本春生

内藤博之・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

IE の誘因の一つにあげられる oral streptococci の MIC 分布を調べ、歯科処置に伴う一過性菌血症に対する chemoprophylaxis としてはどのような抗菌薬が適しているかを調べた。

実験成績 1：歯性感染症より分離された oral strepto-

表 1  
Oral Streptococci

<i>salivarius</i>	12	<i>mutans</i>	1
<i>sanguis</i>	50	<i>rattus</i>	
<i>mitior</i>		<i>crictus</i>	
<i>anginosus</i>		<i>ferus</i>	
<i>constellatus</i>	15	<i>oralis</i>	
<i>intermedius</i>	23	<i>mitis</i>	32
<i>milleri</i>	5	<i>α-strepto.</i>	5
<i>parvulus</i>		total	143

表 2  
Oral Streptococci

	< 0.025	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≤	Total
T-3262	1	5	7	26	70	26	6				2					
NFLX					1	4	12	21	29	62	13	1				
OFLX			3	7	26	72	34									1
ENX					1	4	12	29	53	38	6					143

MIC: 10<sup>6</sup> CFU  $\mu$ g/ml

cocci 143 菌株について、T-3262, NFLX, OFLX, ENX の MIC 分布を調べた。表 1, 2 に検出菌および MIC 分布を示した。MIC<sub>90</sub> は T-3262 0.78, OFLX 6.25 で、ENX, NFLX は 2~3 管劣った。

実験成績 2: 歯性感染症より分離された oral streptococci 155 株について、マクロライド剤と ABPC の MIC 分布を調べた。マクロライド 2 薬剤 (EM, JM) は MIC 100  $\mu$ g/ml 以上の耐性株が 25~29% 出現している。ABPC は MIC<sub>90</sub> は 0.05 であった。

結論: いわゆる viridans group を含む oral streptococci の chemoprophylaxis としては ABPC が最も適している。

### 038 臨床分離黄色ブドウ球菌の $\beta$ -lactamase 産生能と薬剤感受性

高橋孝行・田浦勇二・国分勝弥  
松本文夫<sup>1)</sup>・桜井 磐<sup>1)</sup>・今井健郎<sup>1)</sup>  
北條敏夫<sup>1)</sup>・城 宏輔<sup>2)</sup>・森川清見<sup>3)</sup>

神奈川県衛生看護専門学校附属病院中央検査部・  
<sup>1)</sup>内科・<sup>2)</sup>小児科・<sup>3)</sup>耳鼻科

近年、抗生剤に対して耐性を示す黄色ブドウ球菌が増加傾向にあり、前回の本学会で MRSA の検出状況を発表した。今回私達は、臨床由来黄色ブドウ球菌の  $\beta$ -lactamase 産生能と耐性菌検出状況を知る目的で諸検査を行なったので報告した。

材料と方法: 昭和 61 年 7 月から昭和 62 年 6 月まで

の 1 年間に、臨床材料から分離した菌株のうち、原因菌と判断された黄色ブドウ球菌 375 株を対象にした。 $\beta$ -lactamase detection paper (OXOID), paper disc (BBL) の 2 種の試薬を用いた。なお分離菌株の MIC は日本化学療法学会標準法に準じて測定した。検討薬剤は penicillin 剤, cephem 剤および MINO など 11 薬剤である。

成績:  $\beta$ -lactamase 産生能は、全体では 375 株中 266 株 (70.1%) に認められ、咽頭分泌物, 耳漏, 喀痰に多くみられた。DMPPC, ABPC, CEZ 耐性株の検出頻度はそれぞれ 20, 31, 8.2% であった。 $\beta$ -lactamase 産生のみられた ABPC 耐性は 116 株中 113 株 97.2%, DMPPC では 75 株中 58 株 73.2% であった。ABPC, DMPPC および CEZ 3 剤に耐性を示した菌株 31 株中入院患者で 17 株 (54.9%), 外来患者では 14 株 (45.1%) と二者間ではほぼ同等であった。内訳は前者では咽頭, 喀痰, 膿, 尿由来菌株の順で、後者では 7 株 (50%) が膿より検出され、次いで腔分泌物であった。MRSA に対する 11 薬剤の MIC 分布は VCM 1.56  $\mu$ g/ml で全菌株の発育を阻止し、MINO, OFLX がこれに次ぐ MIC を示した。MRSA に対する MIC<sub>90</sub> 値では OFLX, VCM, MINO 以外のすべて 25  $\mu$ g/ml 以上であり極めて高い MIC<sub>90</sub> 値を示した。

以上  $\beta$ -ラクタム耐性ブドウ球菌における  $\beta$ -lactamase の関与を臨床材料別分離頻度, 年次推移の面から検討することは薬剤耐性菌の変遷を知り使用薬剤を選択する上で重要なことと考えられる。

### 040 臨床分離菌に対する CMNX と FOM の *in vitro* 併用効果

徳江 豊・青沼清一・北村直人  
本田 芳宏・小野玲子・渡辺 彰  
大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

方法: 供試菌株は *S. aureus* 20 株 (MSSA, MRSA 10 株ずつ), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* 各 10 株の合計 90 株。増菌用および感受性測定用として Mueller-Hinton Broth (MHB) を使用した。MIC 2000 system を用いた液体培地希釈法により、上記 90 株に対する CMNX と FOM の単独および併用時の MIC を測定した。CMNX は 0, 0.1~100  $\mu$ g/ml, FOM は 0, 1.56~100  $\mu$ g/ml の種々濃度の組み合わせで含有した MHB の培地のプレートに菌を接種し (10<sup>6</sup> CFU/ml), 37°C, 18 時間培養後に菌発育の有無を判定してチェス

平板に記録した。このうち MRSA 1 株, *K. pneumoniae* 1 株について, 6 時間までの生菌数の変化をみた。

結果: 各株について FIC index を求め, 5 段階の grade に分けて検討した。*S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* では良好な併用効果がみられたが, *K. pneumoniae* では 10 株中 3 株が拮抗作用を示した。この拮抗作用を示した *K. pneumoniae* の 1 株についての 6 時間までの生菌数の変化をみると, 明らかな拮抗作用はみられず, 臨床的には問題ないと考えられる。

考察: このことから重症感染症の治療に際し, CMNX と FOM の併用療法の有用性が示唆される。

#### 044 ASPC および CMNX と他の抗菌剤併用時の $\beta$ -lactamase 誘導能について

平井裕一・中畑 久・武部和夫

弘前大学第三内科

工 藤 肇

弘前大学中央臨床検査部

目的: Aspicillin (ASPC) と cefminox (CMNX) につき, 臨床的に併用が考えうる他の抗菌剤との併用効果を MIC の変化で評価し, 同じ組み合わせでの  $\beta$ -lactamase 誘導能の変化の有無および MIC 変化との関連を検討した。

方法: 薬剤は ASPC に対しては aztreonam (AZT) と latamoxef (LMOX), CMNX に対しては piperacillin (PIPC) と fosfomycin (FOM) を組み合わせた。MIC 測定は寒天平法で行なった。菌種は *S. marcescens* と *E. cloacae* を用いた。 $\beta$ -lactamase の測定は, *E. cloacae* を用い, 薬剤を含んだ HI broth で 2 時間誘導した後超音波処理し, spectrophotometry で酵素活性を測定した。

結果: *S. marcescens* では ASPC 添加にて AZT, LMOX とも MIC 変化はなかったが, *E. cloacae* では低下する株がみられた。 $\beta$ -actamase の誘導はいずれの組み合わせでも単剤の場合とほとんど変化がなかった。CMNX と PIPC の組み合わせでは, MIC,  $\beta$ -lactamase の誘導とも併用による変化はほとんど認められなかった。両菌種とも FOM 単剤に対してはほとんど感受性のない株が多かったが, CMNX に FOM を添加した場合, MIC が低下する株がほとんどであった。 $\beta$ -lactamase の誘導能は CMNX 単剤では濃度に応じて誘導が増強していくのに対し, FOM を添加するとそれが抑制される傾向が FOM 低濃度から認められた。

結論: 抗菌剤の併用による MIC の改善には,  $\beta$ -lactamase 誘導の抑制が関与することが FOM の併用時の結果から示唆された。

#### 045 喀痰中誘導型 $\beta$ -lactamase に関する臨床的検討

中浜 力・上田 智・副島林造\*

川崎医科大学中検・\*呼吸器内科

荒木春美・南 新三郎・渡辺泰雄

保田 隆・才川 勇

富山化学工業総合研究所

目的: 喀痰中  $\beta$ -lactamase 定量と分離菌の誘導能を測定することにより, 誘導型  $\beta$ -lactamase の臨床的意義について検討した。

方法: 経時的に喀痰の採取可能な緑膿菌感染患者 5 例 (肺炎 2, BE1, DPB2) を対象とした。方法は各患者に 3 日間 PIPC (4-6 g/day) を投与し, 2 日目に CMZ (4 g/day) を併用投与した。喀痰中  $\beta$ -lactamase および分離菌の CMZ による菌体内外の誘導型  $\beta$ -lactamase は UV 法にて測定した。

結果: 被験 5 例中 3 例では喀痰中  $\beta$ -lactamase は, 2 日目抗生剤投与後に 1 日目に比較して 2~3 倍に増加し (max 0.03 units/ml), その後 3 日目にかけて漸減した。また各々の分離菌の誘導能も高度であった。1 例は 3 日間とも 0.01 units/ml 以下の低値で分離菌の誘導能も低値であった。残りの 1 例は 3 日間とも平均 0.16 units/ml の高値が持続し, また分離菌のうちの 1 株に構成型の高度  $\beta$ -lactamase 産生株が認められた。以上喀痰中  $\beta$ -lactamase 量と分離菌誘導能には相関が認められ臨床的にも  $\beta$ -lactamase の誘導が確認されたが, 今回の検討は大量喀痰喀出例における CMZ 単日投与の成績であり, 日常の連日投与の際にはより高濃度の  $\beta$ -lactamase 蓄積が予想され, その薬剤不活化に及ぼす影響はより大きいものと考えられた。

#### 046 II 型 PCase 変異酵素の分離およびその性状について

近藤久雄・吉田益史・岡本了一

平岡聖樹・井上松久\*・三橋 進

エビゾーム研究所,

\*群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的: 近年多種のプラスミド支配オキサシリン水解性 PCase (OXA-1-7) が報告されている。我々は薬剤使用条件下でのプラスミド変異により基質特異性の異なる PCase が産生されると推定した。II 型 PCase (OXA-1) プラスミド pMS509 の変異原処理により, 2 種の変異 PCase を分離したのでその性状について報告する。

方法：変異株の分離：*E. coli* ML 4901/pMS 509 を MNNG 処理し、薬剤耐性株を選別した。MIC 測定：化学療法学会標準法により測定した。加水分解速度の測定：UV 法により測定した。

結果： $10^{-5}$ ～ $10^{-6}$  頻度で得られた変異 PCase (M-1, M-2) および II 型 PCase は、分子量が同一であり、免疫学的同一性も認められた。しかし、基質特異性は明らかに異なっており、M-1, M-2 は CAZ, AZT, CRMN の水解活性が上昇していた。等電点も II 型の 7.55 に対して、変異酵素はいずれも 8.00 であり異なっていた。更に、トリプシン加水分解により M-1, M-2 は、II 型 PCase のアミノ酸 1 残基が置換していると推定された。

#### 047 *B. catarrhalis* の産生する Penicillinase の免疫学的性状

小笠原 晃・横田 栄作  
藤井 正・三橋 進  
エビゾーム研究所

井上 松久  
群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

松本 慶蔵  
長崎大学医学部熱帯医学研究所内科

目的：*B. catarrhalis* の産生する penicillinase (PCase) の免疫学的性状について検討した。

方法：*B. catarrhalis* NNBR 8303 の PCase 遺伝子を pACYC 184 にクローニングし、この株を ampicillin で selection して、酵素産生量の多い *E. coli* ML 4901/pMS 508-1 を得た。この株の産生する PCase を精製し、抗原として家兎に免疫して抗血清を作製した。抗血清は塩析法によって精製抗体とした。そして、この精製抗体を使用して、他のプラスミド性 PCase および他の臨床分離の *B. catarrhalis* と免疫学的検討（中和反応・ゲル内沈降反応）を行なった。中和反応は、37°C 1 時間反応後 4°C で一夜静置した後、残存活性を測定した。ゲル内沈降反応は Ouchterlony 法に従い行なった。

結果および考察：*B. catarrhalis* NNBR 8303 とそのクローニング株の産生する PCase は、ともに抗体による活性の中和および沈降線の形成がみられ、かつその沈降線は融合した。よって、クローニング株とその元株の *B. catarrhalis* NNBR 8303 は免疫学的に同一であることが認められた。また、*B. catarrhalis* NNBR 8302, 8305, 8307, 8308 の産生する PCase は、抗体による活性の中和および沈降線の形成・融合がみられた。よって、*B. catarrhalis* NNBR 8303 の PCase と、*B. catarrhalis*

NNBR 8302, 8305, 8307, 8308 の PCase とは免疫学的に同一であることが認められた。一方、三橋分類の PCase type I～V 型は、抗体との反応で活性の中和および沈降線がみられなかった。よって、*B. catarrhalis* の産生する PCase は、免疫学的に他のプラスミド性 PCase と異なる新しい型の PCase であることが認められた。

#### 048 *Acinetobacter calcoaceticus* の産生するプラスミド支配のセファロスポリナーゼの性状について

吉田益史・疋田宗生・三橋 進  
エビゾーム研究所

井上 松久  
群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

高橋 綾子  
群馬大学医学部附属病院中央検査部

目的：*A. calcoaceticus* より伝達性を有する R 因子を検出し、その R 因子由来の cephalosporinase (CSase) を精製したので、その性状について検討した。

方法：CSase の精製は、菌体を超音波破碎、SM 処理による除核酸、硫酸分画、CM-Sephadex C-50 によるイオン交換クロマトグラフィーにより行なった。

CSase の活性測定は CER (100  $\mu$ M) を基質とし UV 法により測定した。

結果および考察：SDS-PAGE で求めた分子量は、39,500 を示し、等電点電気泳動により求めた等電点は 9.6 を示した。

基質特異性は、典型的な CSase 型を示し、CET, CER, CEZ, CPM を良好な基質とし、さらに PCG も水解した。オキシセフェム系の CXM, CTX, CZX などはほとんど水解されず、ABPC に対する水解速度も低い値を示した。以前に報告されている *A. calcoaceticus* の染色体由来の CSase の基質特異性とよく一致した。

免疫学的には、染色体性 CSase で作製した抗血清により中和され、中和に要する抗血清量も、染色体性 CSase を中和するのに要した抗血清量と一致した。また Ouchterlony 法で単一の沈降線を形成し、両酵素の沈降線の端が互いに完全に融合した。

精製を行なった *A. calcoaceticus* のプラスミド由来の  $\beta$ -lactamase は、典型的な CSase に属すること、しかも、染色体由来の CSase と性状が一致した。以上のことから、染色体上の CSase 遺伝子が、なんらかのかたちでプラスミド上に取り込まれたものであると推定した。

## 049 黄色ブドウ球菌メチシリン耐性遺伝子の由来

前崎繁文・宋 涙東・松橋通生  
東京大学応用微生物研究所

小此木研二・今田 哲  
武田薬品生物研究所

生方公子・伊藤直子・紺野昌俊  
帝京大学医学部臨床病理

黄色ブドウ球菌におけるメチシリン耐性の原因と考えられる分子量 76,500 のペニシリン結合蛋白質 (MRSA PBP) の遺伝子がクローン化され (松橋, 他: J. Bacteriol. 1986), 塩基配列決定が行なわれた (宋, ら: FEBS Lett. 1987)。同遺伝子はペニシリナーゼ遺伝子の頭部と, ある PBP の遺伝子の主要部分とが融合によって生じたと考えられる (宋, ら: 1987)。H. F. CHAMBERS, J. F. RICHARDSON により分与された, 1960 年以降の英国, 欧州, 米国等で分離された MRSA 株と日本で分離された同株の染色体 DNA を帝京大分離株の TK 784 の MRSA PBP 遺伝子とハイブリダイズさせ, 検討すると, 調べた限り全世界の MRSA 株はほぼ同一の MRSA PBP 遺伝子をもつことが明らかとなり, MRSA の由来は一つであると結論された。

## 050 ピリドンカルボン酸系抗菌薬に耐性を示す *S. aureus* について (第 2 報)

伊藤 直子・大成 滋  
生方 公子・紺野 昌俊  
帝京大学医学部臨床病理

私達は今年の化学療法学会総会において, ピリドンカルボン酸系抗菌薬 (以下キノロンと略) に耐性を示す *S. aureus* の臨床分離株が急速に増加しつつあること, また, *in vitro* で容易に耐性株が得られることを発表した。今回さらに, キノロン耐性臨床分離株と *in vitro* で得られた mutant が同じ耐性機構に基づくものか否かの検討を行なった。

臨床から分離されたキノロン耐性 *S. aureus* TK 2566 から制限酵素 Hind III を用いてキノロン耐性遺伝子を *E. coli* TG 1 に cloning し, 約 5.5 kb の DNA fragment をもつ plasmid pSQ 1 が得られた。この transformant の NFLX に対する MIC は 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で, 親株の 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  より低いものの, host の TG 1 の 0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と比べ高い値を示した。pSQ 1 を脱落させた株では耐性値は TG 1 と同じになったことから, 少なくともキ

ノロン耐性遺伝子の一部は pSQ 1 上に存在すると考えられた。

臨床分離の他のキノロン耐性からも 4 株から同じ方法で 5.5 kb DNA fragment から coning でき, いくつかの他の制限酵素でも pSQ 1 と同じ切断パターンを示した。

また, *in vitro* で得られたキノロン耐性 mutant についても同様にキノロン耐性を cloning したところ, MRSA, MSSA どちらの mutant からも pSQ 1 と同じ大きさ, 同じ制限酵素切断部位をもつ DNA fragment が cloning 可能であった。

Southern blot hybridization 法を用いて, 臨床分離キノロン耐性菌, 感性菌, *in vitro* 耐性 mutant の核 DNA を, pSQ 1 を probe として相同性を観察したところ, すべての菌において, 5.5 kb の位置の DNA と hybridize することが確認された。

これらのことより, 臨床分離のキノロン耐性 *S. aureus* は, *in vitro* で容易に作成された mutant と同じであること, またこの耐性はキノロン感性菌の DNA が薬剤存在下でごく一部変異を起こして獲得されることが強く示唆された。

## 051 *S. marcescens* の第 3 世代セフェム系抗生剤に対する耐性について

村松 弘志・狩場 岳夫  
池田 達夫・木村 貞夫  
帝京大学医学部細菌学教室

目的: *S. marcescens* の第 3 世代セフェム系抗生剤に対する耐性を, 過去 3 年間の臨床分離株について検討した。

方法: 使用抗生剤: CTX, CAZ, CZX, LMOX の 4 薬剤。被験菌株: 1983 年~1985 年に関東地区 3 施設において検出された 405 株。薬剤感受性の測定: 化学療法学会標準法による。プラスミドの検出: *E. coli* W 3104 rif を受容菌として混合培養によった。外膜透過性: 1/2 EDTA 添加菌について検討した。耐性誘導: CFX を誘導剤として定性的に各薬剤の阻止縁の変化を観察した。

結果: 耐性限界値を MIC 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上とすると, CTX では一施設を除き耐性菌の検出率は 2~10% で比較的低率であった。他の薬剤も同様の傾向にあった。伝達性 R プラスミドはいずれの薬剤についても検出されなかった。外膜透過性は, CTX 耐性株 20 株を用いたが, 20 株中 16 株 (80%) で EDTA 添加後感受性レベルまでの MIC の低下をみた。CFX の耐性誘導の結果では, CTX 耐性株 20 株中 4 株で耐性誘導を認めた。

考察：1983～1985年までの耐性菌の増加は、今回特に著しい増加を認めなかった。またその耐性機構では、今回の結果では外膜透過性の変化もその耐性発現に影響されていると思われたが、外膜透過性の低下が認められた菌株の中にも耐性誘導の発現を認めた株があり、その耐性機構は単一的なものではなく複数の因子が関与して発現されるように思われた。

## 052 *S. marcescens* の AGs-CTX-PL 耐性機構の検討

菅野理恵子・木村 貞夫

帝京大学医学部細菌学教室

目的：我々は *S. marcescens* の AGs 修飾酵素を調査する過程で、AGs 耐性型が酵素の存在のみでは説明できない株〔#54〕を見出した。本菌株の耐性機構を解明する目的で、AGs 感受性変異株および復帰変異株を作り、その外膜の性質を検討したので報告する。

菌株・方法：#54 は 11 種の AGs に耐性を示す臨床分離株である。#54 由来感受性変異株 [S1]、S1 の復帰変異株 [P2] はそれぞれ 2% SDS, PL 1,600  $\mu\text{g}/\text{ml}$  含有培地で選択した。#54 と S1 はともに 2 種の AGs 修飾酵素を産生するが、これらの酵素の基質特異性および比活性は両株間で違いは認められていない。薬剤感受性はプロス希釈法 (L broth) で測定した。粗膜分画は L broth 培養菌から Ames らの方法 (1974) で調製し、37°C, 30 分および 100°C, 5 分可溶化後、SDS-PAGE を行なった。

結果・考察：S1 は AGs, CTX, PL に同時に感受性化し、また P2 ではこれらの薬剤に対する耐性が同時に #54 と同レベルにまで復帰していた。100°C, 5 分の可溶化でのみ観察される band を外膜蛋白質とすると、S1 では #54 および P2 に比べ 40 k daltons 前後の少なくとも 2 種の外膜蛋白質が顕著に増量していることが認められた。また集落形態、broth 培養の所見、O 血清との反応性などから、#54 と P2 の LPS はラフ型、S1 はスミス型と推定された。以上の結果は #54 の AGs-CTX-PL 耐性における外膜の関与を示唆している。外膜蛋白質と LPS のどちらがどれだけ各薬剤の耐性に関与しているかは、これからの課題であるが、S1, P2 がともに  $10^{-7}$  の比較的高頻度で得られたことは、*S. marcescens* が外膜の変化により化学構造の異なる臨床上重要な薬剤に同時に耐性化しやすいことを示唆しており、今後このような耐性株の分離動向に注目する必要があると思われた。

## 053 1985～1986 年に分離された赤痢菌の薬剤耐性と R プラスミド

感染性腸炎研究会 (会長：中谷林太郎)

田中 徳満, 他

私共は 1965 年より感染性腸炎研究会で分離された赤痢菌の薬剤耐性を中心とした疫学的調査を続けてきており、1984 年までの成績は「日本の感染性腸炎」(菜根出版 1985 年)の中にまとめて発表した。今回はその後の分離株、特に 1986 年分離赤痢菌について述べ、1985 年分離 336 株を加えての年次変動を考察した。

1986 年分離赤痢菌 250 株の血清型はソクネ菌 46%, フレキシネル菌 44.4%, その他は 9.6% であった。

CP, TC, SM, SA に対する耐性型とその分離頻度は 4 剤耐性 47.6%, 3 剤耐性 32.4%, 2 剤耐性 8.0%, 1 剤耐性 10.0%, 4 剤のいずれにも感受性を示す株は 2.0% であった。

1985 年分離株より PIPC, CEZ, LMOX, NFLX, FOM, MINO の薬剤を加えて測定した。上記 4 薬剤以外の耐性菌として ABPC, PIPC, CER, KM, NA, TMP, FOM, MINO 耐性菌が分離されその分離率はそれぞれ 44.8%, 12.0%, 3.6%, 5.2%, 5.6%, 46.0%, 75.6%, 2.8% であった。近年 TMP 耐性菌が多剤耐性を伴って増加している。NA 耐性菌の NFLX に対する MIC 値は NA 感受性のそれより 4～8 倍高い値を示すものがあつたが、測定した NA 耐性菌 38 株中 2 株が NFLX に対し 0.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の MIC 値を示す程度であつた。

外国由来株の全分離株に占める割合は増加し、1986 年では 65.2% となっている。

インド由来株は多剤耐性菌が多いが、R プラスミド保有率は低率であることが特徴であつたが、今回は 32.8% と高率であつた。

## 054 抗ウイルス薬 Foscarnet の消化管吸収機構

玉井 郁巳・辻 彰

金沢大学薬学部製剤学

目的：Foscarnet (phosphono formic acid, PFA) はヘルペスに有効であるが、レトロウイルス逆転写酵素阻害作用も強いため抗 AIDS 作用も示唆されているピロリン酸類似構造を有した抗ウイルス薬である。PFA の経口投与後の bioavailability は家兎において 95% と高いが、ヒトにおいて 10～20% にすぎない。このような消化吸収率の著しい種差は単純拡散では説明できず、特

殊輸送系の関与が示唆される。そこで我々は、in situ ループ法および小腸刷子縁膜小胞 (BBMV) を用いて PFA の消化管吸収機構について検討を行なった。

方法：実験動物としてはラットを用いた。in situ ループ法は常法に従い、BBMV は  $\text{Ca}^{2+}$  沈殿法により調製し、迅速濾過法により取り込みを測定した。 $[^{14}\text{C}]$ -PFA を用いることにより定量を行なった。

結果及び考察：in situ ループ法による検討の結果、胃、大腸における吸収はほとんどなく、特に小腸上部において吸収が良好という顕著な消化管吸収部位依存性が観測された。BBMV 系における PFA の輸送は、 $\text{Na}^+$ 、および pH に依存的であり、リン酸およびリン酸輸送系阻害剤 arsenate により有意な阻害を受けた。これらの結果より PFA は小腸刷子縁膜に存在するリン酸輸送系を介して吸収されることがわかった。

### 055 $\beta$ -ラクタム抗生物質の組織分布の加齢変動要因

寺崎哲也・玉井郁巳・辻 彰  
金沢大学薬学部製剤学

目的： $\beta$ -ラクタム抗生物質の組織分布の加齢変動要因を生理学的薬物速度論を用いて、解明することが本研究の目的である。

理論・方法：Infant, adult, middle age, very old の各世代に対応し、1, 7, 50, 100 週齢ラットを用いた。Cefazolin を 20 mg/kg 静注して組織-血漿間分配係数 ( $K_p$ , vivo 値) を測定した。 $\beta$ -ラクタム抗生物質の非処理臓器における  $K_p$  値を、既に報告した次の関係式より予測した。

$$K_p, \text{pred} = \text{IS}(\text{AR} + (1 - \text{AR})f_p)$$

ただし、IS 値は細胞間液量対組織容積比、AR 値は細胞間液中 albumin 濃度対血漿中 albumin 濃度比、 $f_p$  値は血漿中非結合型薬物濃度比とする。IS 値はラットに  $^{14}\text{C}$ -inulin を静注後の組織濃度を測定して求め、 $f_p$  値は平衡透析法を用いて測定した。AR 値は文献値を用い、加齢変動がないと仮定した。

結果・考察：肺臓、心臓、皮膚、筋肉、骨の  $K_p, \text{pred}$  値は  $K_p, \text{vivo}$  値と良く一致した。 $K_p, \text{vivo}$  値の加齢変動は IS 値と同様の傾向であった。また、分布容積に大きな割合を占める筋肉と骨の  $K_p, \text{vivo}$  値の加齢変動は分布容積と同様の傾向であった。したがって、 $\beta$ -ラクタム抗生物質の定常状態分布容積の加齢変動の主因は、筋肉と骨の細胞間液量の加齢変動であることが明らかとなった。

### 056 $\beta$ -ラクタム抗生物質の小腸および腎刷子縁膜における認識輸送特性

玉井 郁巳・辻 彰  
金沢大学薬学部製剤学

目的：我々は小腸、肝臓、および腎臓における  $\beta$ -ラクタム抗生物質の細胞膜透過機構の臓器相関性について検討を行なっている。今回はこれらの中で機能的小腸および形態的に類似点が多い小腸と腎臓の細胞膜、特に刷子縁膜における新規経口用セフェム系抗生物質セフィキシム (CFIX) の輸送機構に関して、両臓器の構造認識とその輸送特性を比較検討した結果を報告する。

方法：実験動物としては、SD 雄性ラットを用いた。小腸刷子縁膜は Kessler らの、腎刷子縁膜は Malathi らの  $\text{Ca}^{2+}$  沈殿法により調製した。輸送実験は迅速濾過法により行なった。定量は HPLC 法により行なった。

結果および考察：小腸刷子縁膜における CFIX の透過はアミノ- $\beta$ -ラクタム抗生物質について明らかにした結果と同様にジペプチド輸送系を介しており、顕著な pH 勾配依存性を示した。これに対して腎刷子縁膜における CFIX の輸送には小腸のような pH 勾配効果はみられずジペプチド輸送系は全く関与しないが、CFIX をはじめ  $\beta$ -ラクタム抗生物質は、プロベネドドのような有機アニオンの輸送系を介して輸送され、尿中に排泄されることが明らかとなった。さらに、アミノ- $\beta$ -ラクタム抗生物質のみがジペプチド輸送系を介して尿中より再吸収されることがわかった。

### 057 抗菌薬の腹膜透過速度論

佐藤 均・玉井郁巳・辻 彰  
金沢大学薬学部製剤学

中島 恵美・出口 芳春  
松下 良・市村 藤雄  
金沢大学病院薬剤部

目的：腎不全療法に用いられる連続携行式腹膜透析法においては、腹膜炎を防止するため透析液中に抗菌薬の投与が行なわれる。さらに近年、肝臓腫瘍や卵巣癌に対するターゲティング療法として腹膜透析が利用されつつある。そこで我々は、細孔膜透過理論を応用した腹膜透過モデルを確立し、抗菌薬の透過クリアランスおよび反発係数を求め、蛋白結合や溶媒牽引の効果について検討した。

方法：抗菌薬としては cephaloridine, ceftazidime,

cefpiramide, cefazolin, ceftriaxone, cefatrizine (以上  $\beta$ -ラクタム抗生物質), cinoxacin, enoxacin, norfloxacin, ofloxacin および新規化合物である NY-198 (以上キノロン系合成抗菌薬) を用いた。ラット腹腔内に薬物を含む透析液 (高張, 等張または低張) を注入し, 経時的に薬物濃度, 透析液の体積および浸透圧を測定した。非線形最小二乗法により各モデルパラメーターを求めた。

結果および考察: 我々の腹膜透過モデルにより, 薬物の蛋白結合の線形性の有無にかかわらず, 透析液の体積, 浸透圧および抗菌薬の透析液中濃度の時間推移を良好に説明することができた。用いた薬物の透過クリアランスはともに腹膜有効血流より小さく拡散律速であり, また有意な溶媒牽引効果はみられなかった。したがって, これら抗菌薬は腹膜において反発され易いことが明らかとなった。

#### 058 腎機能障害時の CTRX の用法に関する検討

青木信樹・関根 理・薄田芳丸

甲田 豊・渡辺京子

信楽園病院内科

Ceftriaxone (CTRX) は他の第3世代 cephem 剤と同様, グラム陰性桿菌を中心に強い抗菌力を示すが, 腎機能正常の場合でも血中濃度半減期が 6~8 時間であること, 肝・胆道系への移行が極めて良好であることなど, 際立った特徴を具えている。また, 本剤は主として腎から排泄されるため, 腎機能障害を有する症例での体内動態は推測できるが, 高度な腎機能障害患者に使用した際の血中濃度の検討は未だなされていない。

我々は, 血液透析導入例 4 例を含む 6 例の高度腎機能障害症例に CTRX を使用した時の血中濃度を測定し, これらの症例の感染症に本剤を使用する時の用法について検討を試みた。

Ccr 12.2 ml/min, 同じく 18.6 ml/min の透析未導入例 2 例, Ccr 5 ml/min 以下の血液透析導入例 4 例にそれぞれ CTRX 0.5 g を静注し, 48 時間後までの血中濃度を測定し, 透析未導入例では 24 時間後までの尿中濃度の測定も行なった。薬剤濃度測定は *E. coli* NIHJ-JC 2 株を検定菌とする disk 法で行ない, 各症例の血中濃度値をもとに two compartment model に従い, 薬動学的定数を算出した。

透析群, 未導入群とも血中濃度の peak 値は 67~119  $\mu\text{g/ml}$  に達し, 24 時間値が未導入群で 12.2  $\mu\text{g/ml}$ , 17.6  $\mu\text{g/ml}$ , 透析群で 26.0  $\mu\text{g/ml}$  から 37.3  $\mu\text{g/ml}$ , 48 時間値が未導入群で 3.77  $\mu\text{g/ml}$  と 8.56  $\mu\text{g/ml}$ , 透析群

で 15.8  $\mu\text{g/ml}$  から 32.7  $\mu\text{g/ml}$  といずれも有効血中濃度が保持されていた。未導入例の 24 時間後までの尿中回収率はそれぞれ 2.5, 4% であった。薬動学的パラメーターでは腎機能障害例で  $\beta$  層の  $T_{1/2}$  と AUC が極めて大きな値を示し, 特に, 透析導入群で  $T_{1/2}$  が 21.2~97.1 時間, AUC が 1,151.1~6,554.4  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  と著明であった。以上のことから, Ccr 15 ml/min 前後の腎機能障害患者では 3 日に一度, 5 ml/min 以下では 4 日に一度程度の使用で臨床効果が充分期待できると考えられた。

#### 059 閉塞性黄疸時における Cefbuperazone の体内動態

亀山 仁一・塚本 長

山形大学医学部第一外科

千田 尚人・浅野 泰司

科研製薬株式会社

胆道感染症の際には胆道系の狭窄, ひいては閉塞性黄疸を伴うことが多いが, このような時の cefbuperazone (CBPZ) の体内動態については未だよく知られていない。そこで, 今回は白色家兔を健康家兔の対照群, CBPZ 投与直前に総胆管末端部を結紮した急性結紮群, CBPZ 投与 7 日前に総胆管末端部を結紮, 切離した黄疸群とに分けた。これら 3 群を対象として, CBPZ (科研製薬) 50 mg/kg を筋注し, 体内動態について検討し以下の成績を得た。

1) 血中 CBPZ 濃度は対照群, 急性結紮群, 黄疸群ともに経時的に減少したが, 投与 6 時間後では対照群に比べ, 急性結紮群, 黄疸群で高値を示した。

2) CBPZ 投与 6 時間後の胆汁中濃度は胆のう, 胆管内ともに急性結紮群に比べ, 黄疸群で低値を示したが, MIC 値以上であった。

3) CBPZ 投与 6 時間後の組織内濃度は, 肝臓, 胆管壁では対照群に比べ, 急性結紮群, 黄疸群で高値を示した。胆のう壁では対照群に比べ, 急性結紮群, 黄疸群で低値を示したが, MIC 値以上であった。

以上のことから, CBPZ は閉塞性黄疸を伴う胆道感染症に有効な抗生物質であると思われた。

## 060 肝障害時の抗生剤の体内動態について

野末則夫・上田雄一郎・斧 康雄

西谷 肇・村岡 啓・馬場ますみ

芳賀敏昭・国井 乙彦

帝京大学医学部第二内科

目的：肝障害患者の抗生剤静注時の血中濃度，尿中排泄を測定し，薬動学的解析を行ない生物学的半減期 ( $T_{1/2\beta}$ ) と各種肝，腎機能指標値との相関の程度を，今回さらに症例を増して検討した。

方法：CPZ 1g を静注後，経時的に採血，採尿し，HPLC 法にて血中濃度，尿中排泄量を測定した。

結果： $T_{1/2\beta}$  は血清総ビリルビンと強い相関を示し血清蛋白結合率，血清アルブミン，クレアチニンクリアランス，プロトロンビン時間係数とはかなり強い負の相関を示した。GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP とは相関は示さなかった。CEZ についても同様の検討をした結果， $T_{1/2\beta}$  と分布容量とはかなり強い相関を認め，クレアチニンクリアランスとはかなりの負の相関を認めた。さらに薬動学的に肝クリアランスを計算し，各種指標値との相関も比較検討した。

## 061 セフェム系抗生物質 8 剤の胆汁中移行

花谷勇治<sup>1)</sup>・四方淳一<sup>1)</sup>・横山 勲<sup>2)</sup>新井健之<sup>2)</sup>・中津喬義<sup>2)</sup>・山田良成<sup>3)</sup>斎藤敏明<sup>3)</sup><sup>1)</sup>帝京大学医学部第一外科<sup>2)</sup>川崎市立川崎病院外科<sup>3)</sup>川崎市立井田病院外科

目的：セフェム系抗生物質 8 剤の胆汁中移行を経時的に測定し，薬剤間の比較を行なうとともに，投与量および投与方法による成績についても検討した。

対象と方法：胆石症術後 T チューブドレナージ施行中の 54 例を対象とした。薬剤は CEZ, CMZ, CTM, CPZ, LMOX, CMX, CAZ, CZON を用い，1g one shot 静注，2g one shot 静注，2g 60 分間点滴静注投与した。薬剤投与後，自然流出する胆汁を 30 ないし 60 分ごとに分別採取し，bioassay にて抗生物質濃度を測定した。

成績：1) 薬剤の分子量と胆汁中ピーク濃度および投与後 10 時間までの濃度曲線下面積との間に有意の正の相関関係を認めた。

2) 薬剤の分子量とピーク時間（ピーク濃度の 1/2 以上の濃度を維持した時間）との間に有意の正の相関関係を認めた。

3) 薬剤の蛋白結合率および血中半減期と胆汁中移行成績との相関は得られなかった。

4) 2g 静注群と 1g 静注群とを比較すると，CTM, CPZ, CAZ ではほぼ dose response の関係を認めたが，CEZ, CMZ, LMOX, CMX では 2g 静注群の成績は，1g 静注群の 2 倍よりも有意に高値を示した。

5) 2g one shot 静注群と 2g 60 分間点滴静注群を比較すると，CPZ, CAZ, CZON では両群間に差を認めないが，CEZ, CMZ, CTM, LMOX, CMX では one shot 静注群の方が有意に高値を示した。また，点滴静注群におけるピーク時間の延長化は得られなかった。

6) 薬剤の分子量と静注/点滴係数との間に有意の負の相関関係を認めた。

考案：薬剤の分子量が大きいくほど，胆汁中移行は良好で，ピークの持続も長いと考えられた。また，分子量の小さい薬剤ほど，点滴投与時の成績の低下が著しいと考えられた。

## 062 術中，術後の Cefmetazole 血中濃度の検討

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫

天使病院外科

中原 正 城

株式会社科学技術研究所

外科領域において，注射用抗生剤の多くは術後感染予防に使用されている。この際，術中より投与すべきか否かは議論のあるところである。そこで，術中と術後全身状態回復時の血中濃度を比較検討するために cefmetazole (CMZ) を用い血中濃度推移を検索した。

胆石症 10 例，胃癌切除手術 5 例の術中に CMZ 2g を静注し，血中濃度の推移を HPLC 法および *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする bioassay 法にて検索し，術後 2~3 日目に検索した血中濃度と比較検討した。症例は男 5 例，女 10 例，年齢 38~73 歳，体重 41~64 kg であった。全例において術前の肝機能，腎機能などに異常を認めなかった。手術時間は胆石症で平均 1 時間，胃癌で平均 3 時間であった。出血量は胆石症で平均 120 ml，胃癌で 620 ml を認め，補液量は胆石症 610 ml，胃癌 1,200 ml であった。胃癌の一部では輸血を併用した。

術中と術後の CMZ 血中濃度推移を比較すると，術中の血中濃度はピーク値も高く，減少もゆるやかであった。HPLC 法による検索では，胆石症の  $T_{1/2}$  は術中 2.11 時間，術後 1.42 時間であり，胃癌では術中 1.31 時間，術後 2.21 時間を示した。AUC は胆石症術中 469.39  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ，術後 294.44  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ，胃癌術中 339.83

$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 術後  $329.75 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  であった。臨床的には、全例において術後感染症の発現を認めなかった。

消化管手術等の準無菌手術において、CMZ を術中から投与することは、術後感染症の予防に極めて有用であると考えられる。術中投与時の血中濃度推移は術後におけるよりも高値を示すが、大差はなく、副作用などの危険も少ないものと考ええる。

### 063 Cefmetazole 腹腔内投与時の血中濃度の推移に関する検討

千村 哲朗・森崎 伸之

山形大学医学部産婦人科

目的：Cefmetazole (CMZ) の産婦人科領域における感染予防・感染症に対する有用性は、本剤の優れた組織移行性と抗菌力によるが、経静脈投与時の血中濃度の推移についてはすでに報告した。今回は術中の腹腔内投与時の CMZ の血中濃度の推移と、CMZ 投与前後の腔内細菌叢の変動について比較検討したので報告したい。

方法：昭和 61 年 12 月より 3 か月間に単純子宮全摘術を施行した 22 例を対象とし、閉腹直前に腹腔内に CMZ 2g を生理食塩水 50 ml に溶解し、経時的に採血し、ALC/GPC 2000 (Waters) による HPLC 法で CMZ 濃度を測定した。術前・術後 7 日目・術後 14 日目に腔内より試料を採取し、菌種の同定を行なった。

結果：CMZ 腹腔内投与時の血中濃度は、投与 30 分後に  $96.7 \pm 15.1 \mu\text{g}/\text{ml}$  を示し、6 時間後でも  $7.81 \pm 2.61 \mu\text{g}/\text{ml}$  を示した。一方、 $T_{1/2}$  は腹腔内投与群で 1.49 h、経静脈投与に比較し延長を認めた。腔内細菌変動では、グラム陽性菌・グラム陰性菌・嫌気性菌ともに術前・術後で特徴を示したが、術後 14 日目では術前と同率(真菌類)に帰っていた。術後合併症・臨床検査値の異常は認められなかった。

結論：CMZ 2g の腹腔内投与方法の有用性を血中動態・腔内細菌叢への影響から検討したが、本法が産婦人科領域の開腹手術に際し、有効性の高い投与方法であることが示唆された。

### 064 抗生物質の正常髄液移行の検討

—FOM, CMNX, ABPC, DKB について—

倉田 和夫

長岡中央総合病院整形外科

新開 祥彦

明治製菓(株)薬品開発研究所

FOM, CMNX, ABPC, DKB の正常髄液内濃度の経

時的推移を検討した。

対象としたのは腰椎椎間板ヘルニアなど臨床上全身および局所に感染症所見のない腰痛症例で、脊髄造影術施行に際し、あらかじめ抗生物質の投与時間を設定して投与し、脊椎穿刺に際し一般検査のために採取した髄液の一部を検体とした。抗生物質は FOM 4.0g (35 症例), CMNX 1.0g (20 症例), ABPC 2.0g (24 症例), DKB 100mg (20 症例) をいずれも点滴静注 30 分より投与し、脊椎穿刺と同時に採取した血清および髄液の濃度を bioassay 手技により測定した。得られた濃度数値を血清中濃度は薬動学的手法により解析し、髄液中濃度は実測値で検討した。

血清中濃度の数値は、これまでに報告されている健康人の成績と同様であった。髄液中濃度は、比較的個体差を反映してバラツキが大きく実測値で検討した。髄液中濃度は各抗生物質により差はあるが、いずれも投与後 1~2 時間を経過して髄液中に移行し、3~4 時間まで上昇を続け、その後緩やかに消失する推移を示している。また今回検討した抗生物質について移行濃度を比較することは、投与量が異なることから適当でないが、FOM が 5~10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の移行濃度を認めたことは他の抗生物質に比べて高い移行濃度と考えている。今回の検討から髄液中濃度の推移は血清中濃度と明らかに異なる。このことから髄液中濃度の表示には、抗生物質投与 3 時間後の髄液/血清比 (C/S 率) と、実測値を併記することが臨床上薬剤の選択にあたって有用と考えた。また外科的無菌手技を厳守した上で、脳脊髄侵襲 2 時間前に FOM 4.0g を予防的に投与することにより、術後感染予防に有用な効果が期待できるものと考えた。

### 065 10% glycerol の抗生物質の髄液移行に対する効果

市来 崇 潔・泉 周雄・中村 芳樹

中野 幸照・田村 清隆・浅田 英穂

藤井 浩治・斉藤 良一

国立東京第二病院脳神経外科

目的：中枢神経系には脳血液関門が存在することから、全身投与された抗生物質の髄液への移行が悪く、従来より抗生物質の髄液への移行を促進させるためさまざまな工夫がなされてきた。今回我々は、10% グリセロールに抗生物質を溶解して静脈内に急速投与することにより、髄液濃度を有意に高められるか否かを検討した。

対象：昭和 60 年 1 月より昭和 61 年 6 月までの間に経験した、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者のうち急性期手術を行ない、脳槽ドレナージを施行した患者 6

例である。

研究方法：抗生物質の髄液移行の検討は、頭蓋内圧の亢進がおさまった発症後 11 日から 15 日の間に行なった。Cefotaxime (CTX) 2g を 10% グリセロール 200 ml に溶解し 30 分で静脈内に投与し、投与前、投与終了直後、投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間に血清、髄液 3 ml を同時に採取した。さらに 12 時間後に CTX 2g を生食 100 ml に溶解して 30 分間で投与し、同様なプロトコルで血清および髄液を採取した。CTX の測定は HPLC 法で行なった。

結果：CTX および des-CTX の血清濃度は投与終了直後にグリセロール(G)群  $90.96 \pm 41.76 \mu\text{g/ml}$ 、 $22.78 \pm 7.31 \mu\text{g/ml}$ 、生食(S)群  $70.54 \pm 31.56 \mu\text{g/ml}$ 、 $23.20 \pm 14.47 \mu\text{g/ml}$  と高値をとり、その後指数関数的に減少し、両者の間に有意差は認められなかった。CTX の髄液濃度は、G群、S群ともに次第に上昇し、投与後 1 時間でピークに達し、その後徐々に減少したが、G群は常に高値をとる傾向にあった。投与終了直後にG群  $0.67 \pm 0.60 \mu\text{g/ml}$  となり、S群  $0.42 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$  より t-検定にて有意に高値となった ( $p < 0.05$ )。des-CTX の髄液濃度は投与後 1 時間で G群  $0.93 \pm 0.68 \mu\text{g/ml}$ 、S群  $0.65 \pm 0.58 \mu\text{g/ml}$  とピークに達し、次第に減少する傾向を示した。G群はS群より常に高値を示し、投与後 30 分と 1 時間において有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。

結論：今回の検討結果は、少なくともくも膜下出血患者においては、グリセロールが抗生物質 (cefotaxime) の髄液移行に対し推計学的に有意の効果を有することを示した。

## 066 Piperacillin の骨組織内濃度に関する検討

川島 健・鈴木 昇・大久保哲行  
吉野慎一・永井 俊<sup>2)</sup>・田中 幹夫<sup>2)</sup>  
吉河達祐<sup>3)</sup>

日本医科大学理学診療科，同 <sup>2)</sup>化学教室，同 <sup>3)</sup>麻酔科

目的：抗生剤の骨組織内分布についてはすでに多くの報告があるが、骨皮質および海綿骨内の濃度差の原因については必ずしも充分な検討がなされていない。今回我々は、術前に piperacillin (PIPC) を経静脈的に投与した RA 患者の TKR 施術例で採骨した標本を用い、両骨組織内の PIPC 濃度の測定を行ない濃度差の存在を確認し、その原因について検討した。

方法：駆血一定時間前に PIPC 2g を静注し大腿骨遠位端より採骨後直ちに凍結保存し、一定処理後 HPLC 法で両骨組織内の PIPC 濃度を定量した。また、PIPC

の溶解性から、その生体内における溶媒としての水分の含有量を凍結乾燥にて測定した。

結果：PIPC の骨皮質内濃度は 1 例で海綿骨内濃度とほぼ同じであった他は、海綿骨内濃度の 2.3~7.5 倍であり、水分含有量は骨皮質で 42%~59%、海綿骨で 17%~32% と前者で有意に高く、また、濃度差の大きい例ほど水分含有量の差も大であった。

考察：水に対して高い溶解性を示す PIPC は、当然に水分の多く存する組織により多く存すると考えられ、両組織間の PIPC の濃度差は両者の水分含有量の差に起因する可能性が示唆された。

## 068 マクロライド系抗菌剤の唾液中移行に関する検討

椎木一雄・植松正孝・中島義真  
総合磐城共立病院歯科口腔外科

目的：口腔領域の感染症治療における唾液中への抗菌剤移行の意義については評価が決定しているわけではなく、薬剤の唾液への高濃度の移行は常在菌叢に対する悪影響などを懸念する意見もある。しかし、口腔内における唾液は感染巣において起炎菌との接触の機会が多く、唾液中に高い薬剤濃度が得られることは感染症治療に意義のあることと考えられる。今回マクロライド系抗菌剤 JM, TE-031 ならびに CLDM の血清および唾液中濃度を測定したので報告する。

方法：健康成人 4~5 名に JM 400 mg, TE-031 150 mg, CLDM 300 mg を経口投与後、経時的に血液および唾液を採取し、bioassay により濃度測定を行なった。

結果：JM の唾液中濃度は 1 時間で最高濃度に達し、血清中濃度と類似の濃度推移を描いて減少した。ピーク時の対血清比は 0.44 であった。TE-031 の唾液中濃度は 2 時間で最高濃度に達し、以後緩やかに減少し 8 時間まで測定可能な濃度を維持していた。ピーク時の対血清比は 0.50 であった。CLDM の唾液中濃度は 1 時間で最高濃度に達し、対血清比は 0.18 と濃度差はあるものの血清中濃度とほぼパラレルの濃度推移を示した。

以上、マクロライド系抗菌剤の唾液移行性は経口用ペニシリン剤、セフェム剤に比較しては良好であったが、ニューキノロン剤の OFLX, ENX よりは低い値を示した。

### 069 ニューキノロン剤の吸収・排泄に対する制酸剤の影響

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田基五郎  
加地正伸・奥田新一郎・堀 誠治  
宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

立沢 晴男・藤元 輝男  
第一製薬(株)中央研究所

目的：ニューキノロン剤 (NQ) の吸収・排泄に対する制酸剤の影響について検討した。

方法：NQ 剤 ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), および norfloxacin (NFLX) の各 200 mg を、1 群 5 名の健康男子志願者 (30~45 歳, 50~71 kg) に cross over 法にて制酸剤 aluminum hydroxide (AL) 1.0 g を 100 ml の水とともに内服させた。その際の血中、尿中濃度、尿中回収率の推移、ならびに各薬動学的パラメーターについて検討した。なお、NQ の濃度測定は *E. coli* Kp 株を用いた bioassay 法にて行なった。

成績：NQ と AL との併用により NQ の  $C_{max}$  は著明の低下、 $T_{max}$  の延長、AUC の著しい減少がみられ、この血中濃度推移の変化により尿中回収率も低下した。すなわち、 $C_{max}$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) では OFLX 単独、AL 併用で各々 3.23, 1.31, ENX は 2.26, 0.46, NFLX では 1.45, <0.1 であった。さらに、AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  0~24h) では OFLX 単独、AL 併用で各々 23.8, 12.4, ENX で 11.4, 1.76, NFLX で 6.73, 0.18 であった。さらに、24 時間までの尿中回収率 (%) は OFLX 単独、AL 併用で各々 87.0, 55.7, ENX では 59.7, 21.6, NFLX では 40.2, 4.55 といずれの使用群とも有意に併用群で低下ないしは減少がみられた。これらの薬動学的パラメーターから NFLX が最も制酸剤の影響を受け、OFLX でのそれは少なかった。

結語：本研究から NQ 剤の消化器系の副作用軽減のため使用される制酸剤の吸収・排泄に及ぼす明らかな影響が認められた。今後、本系剤の臨床上的有用性を保つためにも、薬剤別での用法、用量の詳細な検討が必要と考えられる。

### 070 小児科領域における gentamicin 血中濃度の変動に関する検討

横田 隆夫・山下 亮子  
慶応義塾大学医学部小児科

砂川 慶介  
国立東京第二病院小児科

秋田 博伸  
大和市立病院小児科

岩田 敏  
国立霞ヶ浦病院小児科

佐藤 吉壮  
総合太田病院小児科

小児科領域の細菌感染症に対して、使用頻度の高いアミノ配糖体系抗生剤は、血中濃度の安全域が狭いことから、使用に際してのモニタリングの必要性が提唱されてきている。今回我々は、蛍光偏光イムノアッセイ (FPIA) を用いた TDX-全自動蛍光偏光測定装置 (ダイナポット社) を使用して、乳児から学童までの gentamicin の血中濃度の変動について検討を加えたので報告する。対象は昭和 60 年 1 月から昭和 62 年 6 月までの 30 か月間に入院した細菌感染症およびその疑いの乳児 14 例、幼児 20 例、学童 15 例である。Gentamicin は、1 回 0.8 mg/kg, 2.0 mg/kg および 2.5 mg/kg を 1 日 2~3 回 30 分および 60 分点滴静注し、その血中濃度の変動を検討した。

投与量別にみると、各群とも明らかな dose response がみられ、ピーク値は学童と幼児で 2.5 mg/kg を 30 分で投与した 2 例を除き中毒レベルである  $12 \mu\text{g/ml}$  以下であった。投与後 6 時間値はすべて蓄積の可能性のある  $2 \mu\text{g/ml}$  を下回る値であった。また、連続投与においてのピーク値およびトラフ値の比較では、明らかな蓄積は認めなかった。以上の結果より、gentamicin の投与方法は 2.5 mg/kg を 30 ないし 60 分で 1 日 2 から 3 回点滴静注するのが適当と思われる。

### 071 新生児における抗生物質の体内動態

—生理学的薬物速度論による体内分布の予測—

出口芳春・中島恵美・市村藤雄

越田理恵<sup>2)</sup>・谷口 昂<sup>2)</sup>・辻 彰<sup>3)</sup>

金沢大学病院薬剤部, 同 <sup>2)</sup>小児科, 同 <sup>3)</sup>薬学部

目的：新生児の感染症治療において、抗生物質の体内動態を予測することと、個体間変動因子の解析を行なう

ことは重要である。今回我々は、11名の新生児を対象として、生理的因子を含めた薬物速度論モデルにより、tobramycin (TOB) と cefazolin (CEZ) の分布容積を予測した。

方法：感染を合併した患児 11名中7名に対して、点滴静注により、CEZ 30 mg/kg と TOB 2.5 mg/kg を併用投与した。残り4名には 30 mg/kg の CEZ を単独で投与した。血漿中抗生物質濃度推移をモーメント解析し、患児体重当りの分布容積 ( $V_{dss}/BW$ ) を算出した。

結果および考察：TOB の  $V_{dss}/BW$  は平均 0.45 ± 0.05 L/kg であり、生後1~30日の新生児で報告されている細胞外液量に匹敵した。一方、CEZ の  $V_{dss}/BW$  は、各患児で求められた血漿中非結合型分率から、生理学的薬物速度論の手法を用いて予測することができた。また、CEZ の血漿中非結合型分率の変動は、患児間での間接ビリルビン値の変動に起因するものであることを明らかにした。

## 072 産婦人科領域における Cefbuperazone の組織移行性の検討

大崎達也・高見沢裕吉・関谷宗英  
稲葉憲之・小林 治・深沢一雄

千葉大学医学部産婦人科

片山 純男・伊沢 美彦  
松戸市立病院

河西十九三・久保田浩一  
千葉市立海浜病院

伊 東 重 成  
県立佐原病院

寺 田 夏 樹  
県立東金病院

前 川 岩 夫  
沼津市立病院

目的：産婦人科領域における、セファマイシン系抗生剤 cefbuperazone (CBPZ) 2g 投与の有用性を推定する目的で、2g 静注時の女性性器各組織内濃度を測定し、薬動学的解析を試みた。

対象・方法：昭和60年9月より61年6月までに、単純子宮全摘術を施行した17例を対象とした。術前にCBPZ 2g を one shot で静注し、投与後40~270分の子宮動脈を結紮、同時に肘静脈より採血した。採取した検体中のCBPZ濃度を、*K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とした薄層 paper disk 法により測定した。血

清中、組織中濃度についてそれぞれ two compartment model および three compartment model に当てはめて薬動学的解析を行なった。

結果：血漿中濃度は薬動学的解析により、実測値によく一致したカーブが得られ、投与直後の濃度は 316.5 μg/ml、半減期は 2.28 時間と算出された。組織中濃度も実測値とカーブはよく一致し、最高濃度は子宮内膜で投与 31.6 分後に 49.1 μg/g、子宮筋層で 34.9 分後に 53.4 μg/g、子宮腔部で 30.9 分後に 72.1 μg/g、卵巣で 36.3 分後に 59.9 μg/g、卵管で 33.6 分後に 62.1 μg/g の値であった。これらの成績より、本剤の  $MIC_{90}$  値を各組織中濃度が上回る時間（接触時間）と  $MIC_{90}$  以上の AUC を T-1982 産婦人科研究会の報告に準じて求め、研究会の 1g 静注の成績と比較検討した。接触時間は 1g 投与で 10 時間に満たなかったグラム陽性の嫌気性菌、グラム陰性の嫌気性菌で延長を認め、AUC も 2 倍ないしそれ以上に増大した。以上より、全身状態不良の重症例、他剤無効あるいは本剤 1 回 1g 投与で効果が不十分な症例、近年オキシム型セフェム剤を含む β-ラクタム剤耐性菌の増加が報告されているバクテロイデスの検出された症例などに対しては、1 回 2g 投与でより高い臨床効果が期待できることが示唆された。

## 073 Cefmenoxime の母児間移行性に関する検討

林 茂一郎・大和 竜夫

林 茂興・小幡 功  
佼成病院産婦人科

寺 島 芳 輝

東京慈恵会医科大学産婦人科

目的：Cefmenoxime (CMX) の周産期感染症に対する有用性を評価するために、CMX の母体血、臍帯血および羊水への経時的移行性について検討した。

対象および方法：当院にて経腔分娩または腹式帝王切開術を行なった妊婦 75 例を対象とした。CMX 1g を one shot 静脈内投与し児娩出時に母体血、臍帯血、および羊水を採取し、投与直後から 9 時間以上の 11 段階について本剤の濃度移行を検討した。血清ならびに羊水中の CMX 濃度は HPLC で測定した。また、薬動学的解析は、two または three compartment model を用いて行なった。

成績：実測値では、母体血の最高値は投与直後に 83.78 ± 14.68 μg/ml、3 時間後に 4.72 ± 2.33 μg/ml を示した。臍帯血の最高値は投与後約 30 分で 13.58 ± 4.14

$\mu\text{g/ml}$ , 4時間後でも  $3.97 \pm 1.15 \mu\text{g/ml}$  を示した。羊水の最高値は 30 分から 1 時間後に  $6.26 \pm 4.15 \mu\text{g/ml}$ , 5 時間後に  $16.34 \pm 12.45 \mu\text{g/ml}$  を示した。Two compartment model を用いた薬動学的解析では, 母体血の  $C_{\max}$  は投与直後で  $94.9 \mu\text{g/ml}$ , T-half は  $\beta$  相で  $4.1/\text{h}$ , AUC は  $85.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , 臍帯血の  $C_{\max}$  は  $14.7 \mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\max}$  は  $0.16/\text{h}$ , AUC は  $79.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , 羊水の  $C_{\max}$  は  $12.8 \mu\text{g/ml}$ , T-half は  $4.16/\text{h}$ , AUC は  $143.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  を示した。

考案: 1) CMX の母児間の移行を two および three compartment model を用いて解析を行ない, 双方を比較検討した結果, two compartment model による解析がより実測値に近く理論的にも妥当であることが示唆された。

2) CMX の母児間薬動学的解析の結果, 母体血では投与後 3 時間まで, 臍帯血では投与後 4 時間まで, 羊水では投与後 9 時間以後まで, 従来の各種の報告より得られた, 主要臨床分離菌株に対する MIC を超える濃度が得られた。また本剤投与中および投与後に本剤の影響と思われる副作用は, 母体および新生児において, 自覚症状所見や臨床検査値からも認められなかった。

## 081 緑膿菌性マウス実験的腎盂腎炎モデルにおける Bestatin の効果に関する検討

田仲 紀明・藤田 毅  
広瀬 崇興・熊本 悦明  
札幌医科大学泌尿器科

目的: Cyclophosphamide (以下 CY) 処理により感染防御機能の減弱したマウス上行性腎盂腎炎モデルにおいて, immunomodulator としての bestatin の細菌感染予防効果につき検討した。

方法: 腎盂腎炎の作製は ddY 系 6 週齢雌マウスを 24 時間絶水後 *P. aeruginosa* (G 群)  $2 \times 10^4$ ,  $10^5$  cells/ml を 0.05 ml 経尿道的に注入, 2 時間外尿道口をクランプすることによった。菌液注入後 7 日後に屠殺し採尿後, 膀胱, 両腎を摘出した。CY 処理は注入 4 日前に  $250 \text{ mg/kg}$ , 注入 2 日後に  $100 \text{ mg/kg}$  を皮下注, bestatin 処理は CY 投与開始日から 5 日間連日で  $100 \mu\text{g}/\text{mouse}$  を腹腔内投与した。

結果, 考察:  $2 \times 10^4$  菌液注入では腎の感染率は無処理群 ( $n=10$ ) 20%, CY 処理群 ( $n=70$ ) 59%, CY+bestatin 処理群 ( $n=40$ ) 65% であり, CY 処理による易感染性を認めたが bestatin の効果は認めなかった。腎盂腎炎の発症率は無処理群 30%, CY 処理群 91%, CY+

bestatin 処理群 72% であり, 3 群間の発症率に有意差を認めた。したがって CY により易感染性化したマウスに対し bestatin は感染防御能を高めることが示唆された。より菌量の多い  $2 \times 10^5$  菌液注入では無処理群 ( $n=10$ ) 50%, CY 処理群 ( $n=16$ ) 88%, CY+bestatin 処理群 ( $n=10$ ) 80% であり, bestatin の効果は認めなかった。次に局所感染である膀胱炎の発症率に関しては,  $2 \times 10^4$  菌液注入では CY 処理群 (96%) と CY+bestatin 処理群 (88%) との間に有意差を認めなかった。本実験モデルは CY 処理により感染後 7 日間はマウスの末梢白血球数は  $3,000/\text{mm}^3$  以下となるが, CY+bestatin 処理でも感染日ではその数の増加を認めなかった。このため bestatin 処理により認められた腎盂腎炎の感染防御作用は, 本剤が骨髄の幹細胞に作用して顆粒球, macrophage の増殖, 分化を促進することから, これらの食食, 殺菌作用の賦活化による可能性が推測された。

## 082 抗生剤の食細胞機能に及ぼす影響

斧 康雄・上田雄一郎・馬場ますみ  
村岡 啓・芳賀 敏昭・野末 則夫  
西谷 肇・国井 乙彦

帝京大学医学部第二内科

CPIZ, THR-221 などの抗生剤は *in vitro* より *in vivo* 効果が優れていると報告されている。その原因を調べる目的で, これら薬剤の食細胞に及ぼす影響を chemiluminescence (CL) を測定し検討した。さらに *K. pneumoniae* を, これら薬剤の sub-MICs で処理した場合の菌体に及ぼす形態的变化, および食細胞の食食殺菌能に及ぼす影響について, CPZ を対照薬として検討した。

成績・考察: 1) CPIZ, THR-221, CPZ の 100, 50,  $1.6 \mu\text{g/ml}$  の濃度で処理した PMNs および全血の CL 反応に対する直接的作用はみられなかった (刺激剤: zymosan または PMA)。

2) *K. pneumoniae* をこれら薬剤の  $1/4$  MIC で 3 時間処理すると菌体のフィラメント化がみられ, CPIZ, THR-221 処理菌を用いて全血 CL, PMNsCL を測定すると, 未処理菌に比較して,  $1.4 \sim 1.8$  倍 CL は増強し ( $p < 0.01$ ), かつ CL ピーク時間が短縮した。一方, CPZ 処理菌は, CL 増強の程度は軽度であった。

3) この効果は, immunocompromised hosts の食細胞を用いた全血 CL においても認められたが, 肝硬変患者などでは CL 増強は軽度であった。

4) CL ピーク時間は血清の補体活性が高い程短縮するため, 薬剤処理菌の CL ピーク時間の短縮は, 薬剤処

理菌により補体などの血清オプソニン活性が亢進することが推測された。

### 083 セファム系抗生剤ケイペラゾンの免疫殺菌能に与える影響—リゾチーム活性値を中心として—

鈴木 宗 司  
 科研製薬株式会社

八木田 旭 邦  
 杏林大学医学部第一外科

目的：ケイペラゾン (CBPZ) は緑膿菌を除くグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を示すセファマイシン系抗生剤である。CBPZ が *E. coli*, および *Klebsiella pneumoniae* 感染実験で, *in vitro* 活性で示した他のセファム系抗生剤よりも, *in vivo* でより有意な結果を得た。また,  $\beta$ -lactam 抗生剤は作用点が細胞壁合成酵素阻害にあり, 菌体表面構造の変化を引き起こし食菌作用を誘導しやすくすることはすでにいわれている。そこで横田らは, その証明として *in vitro* で補体と CBPZ との協力的殺菌能および好中球との殺菌作用について検討し, それぞれ CBPZ の修飾によって補体ならびに好中球の食菌作用を促進することを示した。

今回我々は, CBPZ が食細胞から溶出する抗菌物質リゾチーム活性値, 更に脾細胞での抗体産生能に与える影響について検討した。

方法：リゾチーム値は結晶卵白リゾチームを標準とし, 540  $\mu$ g/T で *Micrococcus lysodeikticus* の懸濁度を測定し, 被験血清のリゾチーム値を測定した。A/G 比はビューレット法により, 抗体産生能はカニンガム法により測定した。

結果：CBPZ は正常, 感染マウスにおいてリゾチーム活性の促進を示し, その増強作用は 0.1 mg/mouse で最も強い活性を示した。感染マウスの血清は感染後 15 時間の血清 (0.1 mg/mouse) は抗菌作用を示したが, 感染対照マウス血清は菌の増殖を促進した。更に, 羊赤血球 (SRBC) を抗原とする免疫系で促進作用 (0.1 mg/mouse) を示した。したがって, CBPZ は食細胞および補体の活性化から始まり, 血清中に抗菌物質を放出し, リンパ球を活性化する一連の免疫反応を経時的に活性化することが示唆された。

### 091 歯科口腔外科領域感染症に対する T-3262 の基礎的・臨床的検討

森鼻 健史・富田 文貞  
 重原 聡・金子 明寛  
 足利赤十字病院歯科口腔外科

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である T-3262 の口腔領域感染症に対する有用性を基礎的・臨床的に検討した。

方法・結果：マウスに  $^{14}$ C-T-3262 100 mg/kg を経口投与し, 30 分後の顎下腺マイクロオートラジオグラフィーを作製した。腺房および細胞内への移行がみられた。

次に, 口腔外科手術予定患者に術前本剤 150 mg を内服させ, 手術時, 唾液および抜歯創内血液をペーパーディスクに採取し, bioassay 法にて濃度測定を行なった。唾液中へは血清の 60~70% が移行しており, 食後投与例に高い移行がみられた。抜歯創内血液中移行も同様の傾向がみられ, 高いものでは, 末梢血の数倍の移行を示すものもみられた。

口腔領域歯性感染症 35 例に本剤を 1 日 150 mg~300 mg を使用し, 3 日目点数判定において, I 群 66.7%, II 群 90.9%, III 群 80%, total 80% の有効率が得られ, 投与量別では, 150 mg 投与例 71.4%, 225 mg 投与例 78.3%, 300 mg 投与例 100% と dose response を示す傾向がみられた。副作用は軽度の消化器症状が 2 例 5.7% にみられたが, 臨床検査の異常変動はみられなかった。

本剤は 1 日 300 mg 分 2, もしくは分 3 の投与で口腔領域感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

### 092 歯科・口腔外科領域感染症に対する Midecamycin acetate の薬効評価—Josamycin との二重盲検比較検討—

佐々木 次郎  
 東海大学

高橋 庄二郎  
 東京歯科大学

塩田 重利  
 東京医科歯科大学

玉井 健三  
 金沢大学

島田 桂吉  
 神戸大学

中島光好

浜松医科大学

東堤 隼

大阪大学微研

原田康夫

広島大学

大山 勝

鹿児島大学

Midecamycin acetate (MOM) の適応拡大のための全国治験が JM を対照薬として行なわれた。39 施設で集計された 439 症例について症例の固定が行なわれ、臨床効果の解析対象症例は 394 例で、このうち MOM 使用例 199 例、および JM 使用例 195 例であった。

閉塞膿瘍から採取された検体について、菌の分離と同定は阪大微研において集中的になされた。好気性菌ではレンサ球菌が最多で、なかでも *S. milleri* が最多であった。嫌気性菌ではペプトストレプトコッカスとバクテロイデスが多かったが、検出率において薬剤群間の差はない。MIC<sub>90</sub> は、両薬剤とも 0.39 μg/ml であった。

MOM と JM の有効率は、1 群歯周組織炎で 78.8% と 78.0%、2 群歯冠周囲炎で 76.3% と 62.5%、3 群顎炎で 76.3% と 85.9%、また全症例を合計すると、MOM 77.4% および JM 77.4% であった。副作用の発現率は MOM で 3.3% および JM で 5.6% であったが、重篤なものはない。投与前後の臨床検査では異常変動を示した例はなかった。このように、MOM は 1 日 600 mg の投与量で JM の 1 日 1,200 mg に匹敵する効果と評価が得られた。

起炎菌については、阪大微研の集中検査によるものも、従来の私達の報告と同等であるが、バクテロイデスの検出率がやや高い。しかし、外国での報告によるフソバクテリウムの優位性というものは、今回の集中同定でもみられず、嫌気性菌の 2.5% にすぎなかった。

### 093 化膿性中耳炎に対する TE-031 と JM の二重盲検比較試験

全国 61 施設共同研究世話人

馬場 駿吉

名古屋市立大学

河村 正三

順天堂大学

高坂 知節

東北大学

三宅 浩郷

東海大学

中井 義明

大阪市立大学

目的：TE-031 (TE) の化膿性中耳炎に対する有用性を josamycin (JM) を対照薬として二重盲検法により客観的に検討した。

方法：急性および慢性の急性増悪例を対象に、TE 1 日 400 mg 分 2、JM 1 日 1,200 mg 分 3 食前、7 日間投与とした。

結果：総症例数 227 例中急性 78 例 (TE 群 37 例、JM 群 41 例)、慢性の急性増悪 149 例 (TE 群 78 例、JM 群 71 例) であった。臨床効果 (委員会判定) は、急性で TE 群 73.3%、JM 群 78.9%、慢性の急性増悪で TE 群 59.2%、JM 群 52.2% であった。

菌消失率は、全体で TE 群 66.7% (62/93)、JM 群 70.8% (63/89) であった。

副作用は、TE 群 9 例 (8.3%)、JM 群 2 例 (1.8%) にみられ、臨床検査値の異常化例は、TE 群 1 例、JM 群 3 例にみられた。

結論：TE 1 日 400 mg 投与は、JM 1 日 1,200 mg 投与に劣らぬ有用性があるものと考えられた。

### 094 陰窩性扁桃炎に対する TE-031 と JM の二重盲検比較試験

全国 61 施設共同研究世話人

河村 正三

順天堂大学

馬場 駿吉

名古屋市立大学

高坂 知節

東北大学

三宅 浩郷

東海大学

中井 義明

大阪市立大学

原田 康夫

広島大学

大山 勝

鹿児島大学

目的：TE-031 (TE) の急性陰窩性扁桃炎に対する有用性を客観的に検討するため、josamycin (JM) を対照

薬として二重盲検比較試験を実施した。

方法：TE 1日 400mg 分2, JM 1,200mg 分3食前投与で、7日間投与を原則とした。

結果：総症例数 201 例中、評価対象症例数は 187 例 (TE: 96 例, JM: 91 例) であった。

臨床効果は、委員会判定で TE 群 87.4% (76/87), JM 群 81.0% (64/79), 主治医判定で TE 群 85.1% (74/87), JM 群 87.3% (69/79) の有効率であった。

細菌学的効果は TE 群 100% (78/78), JM 群 95.6% (65/68) の菌消失率を示した。

副作用は、TE 群 7 例 (7.3%), JM 群 10 例 (11.0%) であり、いずれも軽度または中等度の消化器症状が主であった。臨床検査値の異常は TE 群 1 例 (2.4%), JM 群 5 例 (12.2%) であった。

結論：急性陰窩性扁桃炎に対し TE (1日量 400mg) は、JM (1日量 1,200mg) と同様、臨床的有用性が期待できる薬剤であると考えられた。

### 099 呼吸器感染症における BALF 中 Ceftriaxime 移行性とフィブロネクチン・シアル酸との関係

小林幹夫・桃木 茂・浅井寿彦  
吉村修一・加藤士郎・中元隆明  
獨協医科大学第一内科

目的：呼吸器領域における抗生物質の組織移行性に関し、BALF 中抗生物質濃度に加えてフィブロネクチン・シアル酸の濃度測定を行ない、これら糖タンパクから炎症の程度を推測し、ceftizoxime (以下 CZX) の気管支肺胞組織への移行性との関係につき評価を行なったので、その成績につき報告する。

方法：慢性呼吸器疾患患者 22 例を対象とし、CZX 2g を点滴静注した後、気管支鏡検査を施行し、右 B<sup>4,5</sup> より BAL を行ない同時に左肘静脈より血液を採取し、BALF 中および血中フィブロネクチン・シアル酸、CZX 濃度をそれぞれ測定し対比検討した。

結果および結論：1) CZX の組織移行性は血中濃度には依存せず、炎症の程度によるものと思われた。

2) 血漿フィブロネクチン/血清シアル酸比が低値である程 CZX の組織移行性は良好であった。

3) BALF 中シアル酸/血清シアル酸比は高値である程 CZX の組織移行性は高い傾向を示した。

### 100 Ofloxacin のモルモット緑膿菌肺炎治療効果

橋本新二郎・大谷 剛・中島良平  
飯 郷 裕・采 孟・長田恭明  
第一製薬中央研究所

目的：呼吸器感染症治療における ofloxacin (OFLX) の用量・用法と治療効果の解析を目的として、モルモット緑膿菌肺炎モデルに対する治療効果を一括投与と分割投与と比較した。

方法：酢酸ヒドロコルチゾン処置モルモットに緑膿菌 2126 株を噴霧接種して、作出した肺炎モデルに種々用量の OFLX を一括または分割して3日間連続経口投与後、肺内生菌数の減少を指標に有効性を検討するとともに肺組織内薬剤濃度を測定した。

結果および考察：OFLX の1日投与量を固定した場合、分割投与時の方が一括投与よりも高い治療効果を示した。しかし、肺組織内の MIC および MAC (minimal antibiotic concentration) 以上の持続時間は分割投与時の方が一括投与時よりも長かった。以上のことから、病巣内における本剤の有効濃度持続時間がその有効性に関与する可能性が示唆された。

一方、生体内で治療効果発現に関与すると考えられる種々の因子 (宿主の防御機構との関連における本剤の PAE あるいは sub-MIC の効果、および本剤は DNA 合成阻害に基づき増殖期の細菌のみに作用することなど) に対し、病巣内における本剤の濃度推移の変化が影響すると思われるが、今回得られた成績は、これらの因子の関与を解析する糸口になると考えられる。

### 103 Community acquired pneumonia の現況と OFLX による外来治療

菊池 典雄・小野崎郁史  
駿河 洋介<sup>2)</sup>・庄野 勝浩<sup>2)</sup>  
千葉市立海浜病院内科、同<sup>2)</sup>検査部

一般病院における community acquired pneumonia の現状と OFLX による外来治療の有用性を prospective に検討した。

方法：1) 研究期間は昭和 60 年 4 月より 62 年 9 月までのマイコプラズマ肺炎の非流行期であった。2) 初診時に急性肺炎の疑われる患者を対象に、一定の基準に従い外来治療群 (I 群) と入院治療群 (II 群) に振り分けた。3) 起炎菌の検索は喀痰検査のみならず、各種の観血的検査法を初診時に個々の症例に応じて施行した。4)

昭和 60 年 10 月以降の外来治療例に対し全例 OFLX を投与した。

結果：1) 対象は I 群 40 例，II 群 9 例であり，平均年齢は 43.4 歳と 57.4 歳であった。易感染性基礎疾患は，I 群はすべて気道系疾患であり，II 群は気道系疾患のほか種々の易感染性疾患が多くみられた。

2) 病型は，I 群はすべて肺炎で，II 群は肺炎 71 例，肺炎胸膜炎合併 9 例，肺膿瘍，空洞内感染例 10 例，膿胸 3 例であった。

3) 検査施行例における起炎菌確定率は，I 群 62%，II 群 42% であった。

4) 経気管吸引法：4/5，経皮的肺吸引法：6/7，気管支鏡検査：3/5 と高い起炎菌確定率が得られた。

5) 起炎菌は *H. influenzae* 16 例，*S. pneumoniae* 9 例，*C. psittaci* 4 例，*M. pneumoniae* 3 例の順であった。

6) *S. pneumoniae* による肺炎 9 例中，大葉性肺炎は 1 例のみであり，他は気管支肺炎像を呈していた。

7) 外来治療例および入院治療例 8 例の計 48 例に対する OFLX の治療効果は，治癒 46 例，改善 1 例，無効 1 例であり，満足すべきものであった。マイコプラズマ肺炎 1 例，オウム病 2 例も本剤が有効であった。

8) 死亡例は 8 例 (6%) であり，いずれも高齢者か重篤な基礎疾患を有しており，*P. aeruginosa* 検出例が多かった。