

第36回日本化学療法学会総会

会期：昭和63年6月9～11日

会場：神戸ポートピアホテル，神戸国際交流会館

会長：小林 裕（神戸市立看護短期大学学長）

一般演題

001 尿路感染症分離菌に対する抗生剤の抗菌力比較

小酒井 望
順天堂大学浦安病院熊本悦明・広瀬崇興・西島紀子
札幌医大泌尿器科茂田 士郎
福島医大細菌白岩 康夫
同 泌尿器科吉田 浩・尾形 正裕
同 中検入久巳・小林芳夫・内田 博
慶応大学中検田崎 寛
同 泌尿器科松田 静治
順天堂大学産婦人科北川 龍一・藤田 和彦
同 泌尿器科林 康之
同 臨床病理小栗 豊子
同 中検古澤 太郎
京都第二赤十字泌尿器科竹内泰子・守山洋美・山下伸幸
同 中検米津 精文
関西医大第一内科高羽 津・松宮 清美
国立大阪病院泌尿器科田中美智男
同 検査部山口恵三・館田一博・平瀧洋一
長崎大学検査猪狩 淳
琉球大学保健学科

私どもは1979年以来、毎年尿路感染症患者からの分離菌について各種抗菌薬感受性の経年的推移を検討し、本学会に報告してきた。今回は1987年に8施設において分離された826株について集計した。すなわちこれら施設が、尿路感染症の原因と考えられる菌株を調査票とともに順大臨床病理に送り、同中検で菌株の再同定とMIC 2000によるMIC測定を行なった。尿路感染症はI群（単純性）、II群（複雑性、カテーテル非留置）、III群（複雑性、カテーテル留置）の3群に分けた。分離菌株数はI群359株、II群254株、III群213株で、*E. coli*はI群で最も多く（56.5%）、II群、III群では24.0%、6.6%で、反対に*E. faecalis*はII群19.7%、III群17.4%、I群6.4%、*P. aeruginosa*はIII群19.7%、II群8.7%、I群3.3%であり、この傾向は前年度とほぼ同様であった。全分離株の菌種別MIC₉₀をみると、*E. coli*はABPC、SBPC、PIPCなどPC系を除く多くの抗菌薬に小さい値を示したが、*E. faecalis*はABPC、IPM、ニューキノロン以外には大きな値を示し、*P. aeruginosa*ではCFS、CAZ、IPM、CRMN、GM、AMKが12.5～6.25 μg/mlで、他は大きな値を示した。

002 尿路感染症における尿中分離菌の推移と薬剤感受性について

遠藤勝久・三谷比呂志・町田豊平
小野寺昭一・鈴木博雄・岸本幸一
清田 浩・後藤博一・高見沢重教
五十嵐宏

東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的：近年多種多様な抗菌剤が使用されるようになり，尿路感染症の起炎菌や治療効果にもその影響がみられている。そこで最近の尿中分離菌の動向と薬剤感受性について調べ，過去の結果と比較検討した。

対象と方法：1985～1987年の3年間に，慈恵医大泌尿器科に入院した尿路感染症患者1,171例を対象として，その尿中分離菌の出現状況を調査した。また，1987年に尿中より分離保存し得た *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *C. freundii*, *E. faecalis* などに対する各種抗菌剤のMICを測定した。使用薬剤は，セフェム剤としてCEZ, CTM, CPZ, LMOX, CAZ, CZX, CZON, キノロン剤としてNA, PPA, NFLX, ENX, OFLX, CPFX, AM-833, NY-198, T-3262, それにAZTを加えた17薬剤とし，MICは日本化学療法学会標準法に従って測定した。また，これらの結果と1980～1984年の5年間の尿中分離菌の結果および1985年の各菌種のMICの測定結果を比較検討した。

結果：尿中分離菌を過去5年間と最近3年間で比較してみると，*E. coli* の減少と *Serratia* sp. の増加が認められた。またグラム陽性球菌の軽度増加傾向が認められた。各菌種の薬剤感受性について1985年と1987年で比較すると，*E. coli* ではセフェム系抗生剤の大部分とモノバクタム系抗生剤で感受性の低下が認められ，また一部新キノロン系抗生剤でも感受性の低下が認められた。*S. marcescens* では，セフェム系抗生剤で耐性菌の増加が認められたが，キノロン系抗生剤では耐性化の傾向は認められなかった。*P. aeruginosa* ではセフェム系抗生剤で感受性の変化は認められなかったが，新キノロン系抗生剤では全薬剤で感受性の低下が認められた。また，新キノロン系抗生剤耐性株の出現には，長期のカテーテルの留置とキノロン剤の使用の既往が関与していることが示唆された。

003 泌尿器科領域におけるメチシリン耐性ブドウ球菌感染症

富永登志・花沢喜三郎・石井 創
新妻雅治・西村洋司

三井記念病院泌尿器科

森 伴 雄
同 検 査 科

岸 洋 一・阿曾 佳郎

東京大学泌尿器科

泌尿器科感染症におけるメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)の報告は比較的少ない。我々は昨年12例のMRSA感染症例を経験したのでその経過について報告する。全例，尿路変更のためのカテーテル，術後のドレーン等の存在する症例であった。

当院では1982年よりMRSAの増加を認め，その後徐々に分離率が上昇している。当院で施行したMRSAのMIC値では，RFP, MINO, TC, VCM, NFLX, FMOXには比較的感受性があったが，他剤には感受性を示さなかった。最近分離された株では，さらに耐性化が進んでおりNew QuinoloneやIPMでも感受性株はほとんど認めなくなった。

MRSA患者に対しては，可能なら個室へ隔離し，菌が陰性化するまで感染防壁体制をとっている。

実際の治療としては，MINOやNFLXの内服，又はIPMやAMKの投与を行なっているが，カテーテル抜去時，ドレーン除去時までは除菌困難なことが多く，早期カテーテルの抜去や全身状態の改善を行なうことが最善の治療法と考えられた。他への感染を防止することも肝要と思われた。

今後泌尿器科領域感染症でも，MRSAの増加が予想され，対策を十分に検討する必要があると思われる。

004 複雑性尿路感染症由来緑膿菌に関する検討

津川昌也・山田大介・那須良次
岸 幹雄・公文裕巳・大森弘之

岡山大学泌尿器科学教室

目的：当科では1971年より尿路感染症(以下，UTI)分離菌について年次の臨床統計を行なってきた。近年，当科において，複雑性UTIを含めUTI全体が減少傾向にある。また，緑膿菌感染症も1983年以降減少しているが，相対的分離頻度は，むしろ1986年以降増加傾向にある。そこで今回，我々は緑膿菌の質的变化に関する

る検討を行なった。

方法：1976年から1987年までの期間に複雑性UTIと診断された患者の尿より分離された緑膿菌342株を対象に血清型別判定、一濃度ディスク法による薬剤感受性検査、およびPPA, NFLX, OFLX, ENX, CPFX, NY-198のMICを測定した。

結果ならびに考察：血清型別は全体として、E, K, F型の順に高頻度に認められた。また、年次的にみると近年F型の頻度が増加していた。血清型別とUTI疾患病態群別との関係では、カテーテル留置群においてF型が高頻度に認められた。緑膿菌と薬剤との関係では、1984年以降ピリドンカルボン酸系抗菌剤の感受性が低下の一途をたどっていた。また、これらの薬剤のMICの検討では、緑膿菌の年次的な耐性化傾向がうかがわれたが、F型緑膿菌については耐性株が以前より高頻度に分離されていた。

以上より、ピリドンカルボン酸系抗菌剤における急速な耐性化傾向の一因として、耐性化傾向の強いF型の関与が示唆された。

005 pHおよびCa, Mgが抗緑膿菌剤の抗菌力に及ぼす影響

岡野 学・三輪吉司・中村直博
河原 優・村中幸二・清水保夫
福井医科大学泌尿器科

目的：緑膿菌による複雑性尿路感染症が難治の要因として、pHおよびCa, Mg濃度が抗緑膿菌剤の抗菌力に与える影響を検討した。

方法：当科における複雑性尿路感染症由来の*P. aeruginosa* 27株に対するNFLX, OFLX, CPFX, FNX, GM, CFS, CPZ, およびCRMNのMICを日本化学療法学会標準法に従い測定した。感受性測定用平板はpH5, 6, 7, 8とし、また、Caあるいは、Mgについては、100mg/l添加しpH5とpH7で測定した。さらにBiophotometerを用い、CPFXを対象薬剤とし50%濁度に至る時間(T_{50})を検討した。

結果：新キノロン剤、GMではpHの上昇に伴い、MICは良好となり、pH8とpH5では2~5管の差があった。CFS, CPZ, CRMNでは、pH5で1~2管劣るもののpH6, 7, 8で差はなかった。Mg添加した場合新キノロン剤ではpH7で2管、pH5で1~2管の低下があり、GMではpH7で2管低下、pH5で不変、CFS, CPZではpH7で不変、pH5で1~2管低下、CRMNでは、pH7で2管、pH5で1番の低下があった。Ca添加した場合新キノロン剤ではpH7で1~2

管差があるもののpH5では不変、GMではpH7で4管、pH5で1管の低下をみた。CFS, CPZ, CRMNではpH7で1管の上昇をみるもののpH5では不変であった。

Biophotometerによる検討ではまずpH7に比べ、pH5が、Mg添加に比べMg未添加の方が増殖速度が速いものの、Ca添加の有無では大きな差はみられなかった。これらの液体培地にCPFXを加えた場合、0.2 $\mu\text{g/ml}$, 0.39, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の濃度下ではpH5はpH7に比べ、Mg, Ca添加は未添加に比べ T_{50} が短くなり、増殖抑制効果が弱くなっていた。1.56 $\mu\text{g/ml}$ では T_{50} に大差なく、pHおよびCa, Mg濃度は大きな影響を与えていなかった。

考察：感染尿のpHが低下し、Mg, Caが高濃度の場合、新キノロン剤、GMでは抗菌力の低下する可能性がありこれらの薬剤の投与に際しては注意を要すると思われる。

006 泌尿器科病棟の院内感染に関する研究 第3報：P. cepacia感染について

加藤はる・大坪亨子・張 邦光
石原 哲・山羽正義・兼松 稔
坂 義人・河田幸道
岐阜大学医学部泌尿器科学教室

加藤直樹・渡辺邦友・上野一恵
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

当大学泌尿器科新病棟における環境由来菌の推移を検討する目的で、今回は1987年12月に6回目の検索を行なった。今回も前回までと同様に、床に比較して流し台、排水口ではグラム陰性桿菌の検出率が高かった。尿路感染で問題となる事の多いNF-GNRについて、流し台、排水口などからの分離菌と尿路感染由来株とを比較すると今までの成績と同様に、菌種構成において差が認められた。そこで医療スタッフの手指や医療器材等に関しても検討したところ、クロールヘキシジナルアルコールおよび患者蓄尿バッグの外表面から、床などからは検出されなかった*P. cepacia*が多数検出された。また、*P. cepacia*は同年11月、12月に同病棟入院患者11症例の尿路からも分離された。そこでこれらの患者の尿路由来株、クロールヘキシジナルアルコールおよび蓄尿バッグからの環境由来株について7薬剤に対する薬剤感受性を調べたところ、ほぼ同じパターンを示したが、MIC値に多少の差がみられたためこれらが同一の由来であると断定しえなかった。そこで、これらの株の生化学的性

状を検討したところ、すべて同一であり、また菌体可溶性蛋白質についての比較でも SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動上、11 症例より分離された *P. cepacia* および環境由来の *P. cepacia* はすべて同一の泳動パターンを示し、これらの株は同一起源であると考えられた。

これらの事より昨年冬期に泌尿器科病棟において、*P. cepacia* による院内感染が存在し、この場合消毒液などの医療機材がその感染源の1つとなっていた事が示唆された。

007 ニューキノロン系抗菌剤 (OFLX) 耐性菌分離症例の臨床的検討

押 正也・朝蔭裕之・岸 洋一
阿曾佳郎

東京大学泌尿器科

目的：最近ニューキノロン系抗菌剤の使用頻度の増加に伴い、その耐性菌の出現が注目されている。そこで我々は尿中から OFLX 耐性菌が分離された症例について臨床的検討を行なった。

対象・方法：当院中央検査室にて 1987 年 1 月から 12 月までに感受性検査を施行した尿中分離菌ならびに 1985 年当科教室保存株を対象とした。今回耐性菌としたものは微量液体希釈法により OFLX に対して MIC が 8 µg/ml 以上の菌である。

結果：当科患者から分離された耐性菌は 74 症例より 92 株で、*P. aeruginosa* (20 株)、*Flavobacterium* (8 株)、その他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (15 株)、*E. faecalis* (9 株) などが多く、*E. coli* でも 6 株認められた。こうした耐性菌の分離された症例は 5 例で単純性であったがその他は全て複雑性尿路感染症であった。尿路にカテーテル留置されている症例が 38 例 (46%)、ニューキノロン系薬剤服用歴のある症例が 44 例 (59.5%) であった。主な菌種の耐性菌の割合を他科患者と比較すると、当科患者においてその割合が高かった。1985 年と 1987 年の当科保存株においてその MIC を測定すると、各々 MIC の上昇傾向が認められ、特に *P. aeruginosa* において著明であった。感受性菌分離症例と耐性菌分離症例で、その患者背景として年齢・感染病態群別・罹病期間・ニューキノロン系薬剤の服用歴および入院歴の有無について比較検討したが、全体としては一定傾向は認められないものの、個々の菌種でみるとニューキノロン系薬剤の服用歴および入院歴の有無において差がみられるものもあった。

008 ニューキノロン系抗菌剤と複雑性尿路感染症の変貌と感受性の変化

鈴木 恵三・長田 恵弘
平塚市民・泌尿器科

名出頼男・堀場優樹・高梨勝男
玉井秀亀

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

目的：1980 年に norfloxacin (NFLX) がはじめてニューキノロンとして本邦で開発されて以来、1987 年までに既に 6 剤が臨床試験を終了して、このうち 3 剤は市販に供されている。こうした薬剤は経口剤として非常に大きなシェアを占めることとなり、繁用されるに従って当然のことながら耐性菌の出現頻度が増加してきた。われわれはこうした問題を中心に、ニューキノロンの影響で複雑性尿路感染症 (complicated UTI, C-UTI) の環境がどのように変貌してきたかということについて、分離菌、感受性、臨床効果等について検討を行なった。

対症と方法：分離菌は 1980~1988 年 3 月までに、C-UTI から分離された *P. aeruginosa*, *Serratia* を中心に MIC を測定した。臨床効果は、同期間において、C-UTI に対して行なった治療剤 6 剤 (NFLX, 1980, enoxacin, ENX, 1983, ofloxacin, OFLX, 1983, ciprofloxacin (CPFX), NY-198, 1987, T-3262, 1987) について比較した。

成績：(1) 分離菌の構成。1980 年の NFLX 開発時では、分離菌のうち GPC の比率は僅かに 5.7% で、他は全て GNB であった。しかしその後年次的に GPC の比率は増加して 42.4% に達した。特に *E. faecalis*, *E. faecium* 等の耐性菌の増加が著しい。(2) 感受性。GNB のうち *P. aeruginosa* と *Serratia* に対する抗菌活性が低下している。1988 年に分離された 8 株の *Serratia* のうち 7 株が NFLX, ENX, OFLX, CPFX に高度耐性を示し、交叉耐性であった。*P. aeruginosa* に対しても、当初に比べて 7~8 倍に耐性頻度が増していた。(3) 除菌率。概ね 6 剤間で、接合除菌率に大きな差はみられない。しかし内容的には、前 2 種に対しては効果が劣る傾向をみた。(4) 有効率。NFLX, 81%, ENX, 87%, OFLX, 85% に対して、NY-198, 68%, T-3262, 62% と最近になるにつれて有効率の低下がみられた。

009 偏側水腎における LMOX の尿中排泄 に関しての検討

鈴木康義・加藤正和・高橋 勝
森田昌良・蓮田精之

仙台社会保険病院泌尿器科

富士泰夫・豊田精一・加藤慎之介
折笠精一

東北大学泌尿器科

複雑性尿路感染症、特に水腎症に感染が合併した際の治療は困難な面が多い。そこで LMOX (シオマリン) の閉塞腎からの排泄を検討した。症例は尿管結石 12 例、先天性水腎症と腫瘍による尿管閉塞によるものがそれぞれ 3 例ずつであった。シオマリン 2g を点滴静注し、一定時間後に経皮的に 22G の針を患側腎に穿刺し、同時に正常腎尿も経尿道的に採取しシオマリン濃度を測定した。患側腎のシオマリン排泄濃度は原因疾患により著明に違い、結石症例は 124~2,140 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 955 $\mu\text{g/ml}$ と水腎でも十分に尿中排泄されるのが判明した。一方閉塞が長期にわたる先天性水腎症と腫瘍症例は、6 例中 4 例が 4.3~7.7 $\mu\text{g/ml}$ と極端な低値であった。正常腎と患側腎の DMSA 腎摂取率とシオマリン濃度比をすると腎シンチ摂取率が 1.1%, 0%, 2.2% と著明に低い症例はシオマリン尿濃度比も 0.2%, 0.03%, 0.5% と極端に低下していた。1 例のみであったが IUP で著明な腎杯の拡張と患側の腎シンチの摂取率が 4.8% の症例の経時的にみた患側腎からのシオマリン尿中排泄濃度は 300 $\mu\text{g/ml}$ ~400 $\mu\text{g/ml}$ と 6 時間の追跡でも変化しなかった。以上の成績を臨床面よりみると、閉塞が長く、エコーで腎実質が菲薄化し、腎シンチで 5% 以下の摂取率の症例は感染が合併した際は腎瘻術か腎摘が必要になると思われる。一方結石で一過性に水腎になった場合や閉塞があっても IUP で腎杯腎盂が拡張しても造影され、また腎シンチで 10% 以上の摂取率がみられれば尿中に充分薬剤は移行するので適切な薬剤の選択で治療せしめ得ると思われた。

010 膀胱全摘・尿路変向術後感染の臨床的 検討

田中正利・松本哲朗・尾形信雄
益田幸行・熊澤浄一

九州大学泌尿器科

目的：膀胱全摘・尿路変向術は泌尿器科領域における侵襲の大きな術式の 1 つであり、しばしば術後感染症を

経験する。そこで今回我々は、本術式術後感染症の頻度、起炎菌等につき尿路変向術式別、予防抗生剤別に検討したので報告する。

対象と方法：1983 年 1 月から 1988 年 5 月までに、原発性膀胱癌にて本手術を受けた 39 例を対象とした。男性 32 例、女性 7 例、平均年齢 62 歳であった。創感染と骨盤死腔炎を術後感染症として検討した。回腸導管術においては感染予防法として、A 群は術前機械的及び KM 4g/day (2 日間) 内服による腸管処置をし、術後に第 3 世代セフェムを投与した。B 群は、術前機械的及び TOB 360 mg/day, VCM 1,500 mg/day (3 日間) 内服による腸管処置をし、術直前から第 3 世代セフェム + PIPC を投与した。この 2 群において、感染予防効果を比較検討した。起炎菌の検索は、膿性分泌物を嫌気ブイヤーに入れ、好気性菌及び嫌気性菌の分離同定を行なった。また B 群では、TOB + VCM 内服前後の便中細菌数の変動についても検討した。

結果と考察：回腸導管術における術後感染の頻度は 32 例中創感染 6 例、骨盤死腔炎 2 例、両者合併 2 例合計 10 例で 31.3% であった。一方尿管皮膚瘻術では 7 例中骨盤死腔炎 1 例、両者合併 1 例合計 2 例で 28.6% であり、尿路変向術式別には感染率に大差はなかった。回腸導管術における予防法別の術後感染の頻度は、A 群 41.7% (10/24)、B 群 0% (0/8) で B 群の感染率は有意に低かった。起炎菌は回腸導管術 (A 群) では *Bacteroides* を主とする嫌気性が多く、尿管皮膚瘻術では GPC を主とする好気性が多かった。B 群では TOB + VCM 内服後便中好気性菌は減少し、嫌気性菌は検出されなかった。回腸導管術では術中の腸内細菌の汚染が術後感染の主な原因と考えられる。また嫌気性菌との混合感染が多いことより、術前から予防的に嫌気性に強い抗菌力を有する VCM を TOB と併用投与する腸管処置法は有用と考えられた。また全身的に静脈内投与する抗生剤も、術直前から投与する方が、感染予防の上で有意義と考えられた。

011 TUR 術後の細菌尿消失に及ぼす因子 について

堀場優樹・月脚靖彦・石川清仁
白木良一・高梨勝男・柳岡正範
篠田正幸・名出頼男
藤田学園保健衛生大学泌尿器科

米津 昌宏・置塩 則彦
静岡赤十字病院泌尿器科

目的：経尿道的の前立腺切除術 (TOR) 術後の細菌尿の

消長に及ぼす因子として、尿流動態の変化と、その他の因子について検討した。

方法及び対象：1977年より当院を含む2施設において施行されたTUR症例697例を対象とし、355例は半閉鎖式、342例は閉鎖式導尿システムを用いた。各症例において①術前、②カテーテル抜去時、③退院後約2週間目、の3回尿培養施行し、各々の菌の消長を指標に以下の如く8群に分類した。I群：全ての尿培養にて細菌(-)、II群：退院時のみ細菌(+)、III群：カテーテル抜去時のみ細菌(+)、IV群：術前のみ細菌(-)、V群：術前のみ細菌(+)、VI群：カテーテル抜去時のみ細菌(-)、VII群：退院後のみ細菌(-)、VIII群：全ての尿培養にて細菌(+)、細菌のcut off pointは、 10^4 cfu/ml、及び、 10^5 cfu/mlの2種類を用い、各々8群について最大尿流量率(MFR)、平均尿量率(AFR)、残尿量(RV)に関して検討した。

結果：半閉鎖システムは、閉鎖式に比べ、カテーテル抜去時約2倍の感染数を呈し、セラチラ、*P. aeruginosa*、*S. epidermidis*等の感染率が高かった8群すべてにおいてMFR、AFR、RVは術後改善を認めたが、RVに関してはII、IV、VI、VIIIの最終的に感染の消長のみられない群では有意差を認めなかった。またIII+VII群とIV+VIII群における術後のMFR、AFRの値では、感染継続群が上まわっていた。適合薬剤の使用率を考えると、カテーテル抜去時、感染を認めた36症例中、感受性が明確な20例をとると、感受性(+)の12例中菌の消失(+)は9例、菌消失(-)は3例感受性(-)の8例中菌の消失(+)6例、菌消失(-)2例と消失率に差を認めなかった。

結語：術後早期における細菌尿消失は使用抗生剤による因子よりその時点の尿のwash out effectに影響されたと考えられた。

012 手術日当日のみの抗生剤投与の術後感染予防効果—経尿道的前立腺切除術(TUR-P)における検討—

広瀬崇興・田仲紀明・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

目的：術後の感染予防のための抗生剤の投与期間についてはあまり明らかにはされていない。そこで術前細菌尿を有しない症例の経尿道的前立腺切除術後に手術日のみと、長期の抗生剤投与による術後感染予防効果の比較検討を行ない投与期間についての考察を行なった。

対象と方法：対象は1日投与群は前立腺肥大症55例、膀胱頸部硬化症3例、前立腺癌4例の計62例、長

期投与群は前立腺肥大症40例、膀胱頸部硬化症3例、前立腺癌4例の計47例である。1日投与群ではASPCまたはCTM 1gを術直前と術後数時間の2回のみ、また長期投与群では注射用PCまたはCephem系抗生剤2~3gを術後3~4日、その後経口抗生剤を膿尿の消失まで投与した。

結果と考察：患者背景は1日投与群と長期投与群ではそれぞれ、年齢は平均68.0歳(51~82歳)、71.0歳(51~87歳)、切除重量は17.7g(1~77g)、21.9g(1~68g)、手術時間は88.1分(25~175分)、100.3分(35~165分)、術後カテーテル留置期間は4.1日(3~8日)、5.1日(2~10日)であり、両群間に有意差を認めなかった。術後の膿尿の存続については両群共に約120日までに消失し、その推移は推計学的に有意差を認めなかった。また術後6日目までの38°C以上の発熱は両群で手術日または翌日に15%前後の症例に認められたが有意差はなかった。さらに1日投与群では術後15日目までの細菌尿(10^4 /ml以上)の出現頻度は43.5%(27/62)であり、出現時期は全例4日以降であった。また出現菌は11菌種28株で*E. faecalis* 7株、*S. epidermidis* 6株、*S. aureus* 5株などであり、グラム陽性球菌が79%(22/28)を占めた。これはカテーテルを介した外陰部常在菌による上行性感染であることが考えられたが、ほとんどの細菌尿は症状もなくカテーテル抜去後数週間以内に消失していた。以上より感染を有しないTUR-P症例に対しては抗生剤の1日みの感染予防投与でも長期投与と同等の有用性があると考えられた。

013 経尿道的前立腺切除手術におけるCefotaxime

藤田公生・成田佳乃・村山猛男
宗像昭夫

国立病院医療センター泌尿器科

目的：諸外国で経尿道的前立腺切除術後の抗生物質として高い評価を得ているCefotaximeを選び、その効果的な投与方法を検討した。

方法：経尿道的前立腺切除を行なう患者83例(術前感染例17例、非感染例66例)を対象とした。

術前投与群：手術開始直前にCefotaxime 1グラムをゆっくり静脈注射し、当日は術後に1グラム、翌日は1グラム2回、つぎの2日間は1回投与した。

術後投与群：術後からCefotaxime投与を開始し、当日と翌日は1グラム1回、つぎの2日間は1回投与した。

両群とも4日間、総計6グラムの投与である。術前

と、抗生物質の投与の終了した翌日である4日目の朝に血算、血液生化学、尿沈渣、および培養検査を行ない、その後カテーテルを抜去した。尿中細菌 1×10^8 個/ml 以上の症例を尿路感染とした。術後発熱の数量的表現として手術当日をふくめた4日間について各日ごとの発熱係数を計算し、4日間の合計値を算出した。

結果：術前感染のあった17例中3例に術後も細菌尿が持続した。新しい感染は1例もみられなかった。副辜丸炎などの感染症の発生はみられなかった。術前1グラム投与群の効果を有意な差として示すことはできなかった。

014 淋菌感染症の疫学的検討及び薬剤感受性

西村昌宏

札幌医科大学泌尿器科

目的：最近の性意識の変化に伴いSTDの動向が注目されてきた。そこで、今回我々はSTDの動向、また淋菌感染症の疫学的及び抗菌剤感受性、経口剤の1回投与による治療成績、さらに妊婦における淋菌感染症のスクリーニングにおいて、Gonozyneの有用性について検討した。

結果と考察：1. STDの動向については8年間の検討で性器ヘルペスは徐々に増加し、尖圭コンジローマと淋菌感染症は1987年には若干減少し、非淋菌感染症は最近2年間は増加していた。

2. PPNGの分離頻度は、1987年では7.3%と減少していたがその感染源としては、特殊浴場接客婦が重要であることが示唆された。

3. 淋菌の血清型についてはすべてWII/III型であり他の報告と比較して地域差があるものと考えられた。

4. ニューキノロン系抗菌剤新しい経口セフェム剤は淋菌に対して良好なMIC値を示しNY-198, Ro-158075は一回投与においても良好な除菌率を示した。

5. Gonozyneによる妊婦970例のスクリーニングで、12例、1.3%の陽性率が得られたが、約40%はcut off値付近の低い陽性値を示した。

6. そこで*in vitro*で淋菌の菌数と吸光度の関係を検討してみるとcut off値付近でも 10^3 /ml程度の少ない菌量の淋菌が存在することがあると考えられた。

7. また臨床分離菌で総菌数と吸光度の関係を検討してみると、子宮頸管からは $10^3 \sim 10^6$ /mlの細菌が分離されたがGonozyneはすべて陰性であり交差反応は認められなかった。したがってGonozyne陽性妊婦12例、1.3%は淋菌感染症の陽性例であると考えられた。しか

し、これらについては念のため、培養などの再検査が必要であると考えられた。

8. さらに咽頭分離菌では 10^3 /ml以上の細菌が分離され 10^6 /ml以上ではほとんどがGonozyne陽性を示し、これらは*Neisseria*属の細菌を含んでいるためと考えられ、Gonozyneは咽頭では有用性が低いと考えられた。

015 細菌性前立腺炎の薬効評価基準に関する検討

守殿貞夫・荒川創一・石神襄次

神戸大学泌尿器科

大越正秋・河村 僑夫

東海大学(泌)

河田幸道・坂 義人・伊藤康久

岐阜大学(泌)

酒井 茂

札幌医科大学(泌)

大川光央

金沢大学(泌)

鈴木 恵三

平塚市民(泌)

公文裕巳

岡山大学(泌)

中野 博

広島大学(泌)

岩川 愛一郎

九州大学(泌)

目的：細菌性前立腺炎に対する薬効評価基準の作成方法：(1)患者条件の検討：臨床的に前立腺炎と考えられる症例(急性60例、慢性98例)を対象に、その症状及びStameyの4杯分尿法により採取された検体中の細菌、膿球数などを検討することにより、細菌性前立腺炎の患者条件を検討した。(2)薬効評価基準の検討：上記症例の各種抗菌剤治療による症状、所見の推移の分析結果に、主治医の薬効判定を参考とし、客観的な薬効評価基準の作成を試みた。

結果：(1)患者条件：急性細菌性前立腺炎。16~69歳男子で直腸指診にて前立腺に腫大と圧痛を認め、 37°C 以上の発熱と排尿痛を有し、VB1又はVB2中膿球数 ≥ 10 コ/npfかつ生菌数 $\geq 10^4$ コ/mlのものとした。慢

性細菌性前立腺炎。16~69歳で、EPS又はVB3中膿球 $\geq 10^3$ コ/npfかつ生菌数 $\geq 10^8$ コ/ml(GPCのみの場合は $\geq 10^4$ コ/ml)のものとした。(2)薬効評価基準:急性細菌性前立腺炎。3日目に発熱と排尿痛に対する効果を判定する。7日目に症状(発熱と排尿痛)、膿球数及び細菌の推移から、総合臨床効果を著効、有効、無効の3段階に判定する。慢性細菌性前立腺炎。14日目に膿球数及び細菌の推移から、総合臨床効果を著効、有効、無効の3段階に判定する。なお、急性(7日目)、慢性(14日目)とも細菌学的効果を別途判定する。

考察:臨床的に前立腺炎と診断されたものの上記基準を適用した場合、患者条件に合致せず除外されたもののうち慢性では菌陰性又は菌数不足が多くを占めた。患者条件合致例における分離菌は、急性では*E. coli*が大多数を占め慢性では*E. coli*, *S. epidermidis*が多かった。

016 尿路性器におけるウレプラズマについて

斉藤 功・吉田雅彦・黒岡雄二
東京共済病院泌尿器科

横沢光博・小野一徳・山口景子
微生物検査室

目的:尿道炎,子宮頸管炎,男子健康成人におけるウレプラズマ(U)の分離・保有率ならびにUを分離した尿道炎の臨床像,治療推移等について検討した。

対象と方法:対象は男子尿道炎,子宮頸管炎,産婦人科外来患者,健康男子成人(対照群)で,検体は尿道,頸管よりSwab採取した。Uの培養はT-prothを用い一部定量培養した。

結果:男子健康成人保有率と尿道炎患者からの分離率に差は認めなかったが,前者では20代後半より年齢の増加と共にその保有率は著明に減少するが,後者では年齢と分離率に特別な関係はみられなかった。

淋菌・クラミジア性尿道炎からの分離率は,非淋菌・クラミジア性尿道炎からの分離率より低かったが有意の差はみられない。

Uのみ分離された尿道炎の臨床像は淋菌・クラミジア性尿道炎と比べ尿道分泌物,VB₁中白血球数は少なかった。

女子(子宮頸管炎,産婦人科外来新患)の分離率は男子より有意の差をもって高率であった。

治療経過はクラミジア性尿道炎と似た経過をとりTCs,新キノロン系薬剤に対しUの消失率は良好であるが,淋菌,クラミジアと同時に分離されたUの消失率は薬剤により低いものがあつた。

結語:*Ureaplasma urealyticum*は尿道常在菌でありsexually transmitted microorganismsの一つである。しかし,宿主・環境因子あるいは他の病原微生物との共存等により何らかの病原性を発揮する可能性が考えられる。

017 抗菌製剤との培養による黄色ブドウ球菌の感受性変化

山田義也・増田剛太・楊 振典
根岸昌功・山崎悦子・深見トシエ
水岡慶二

都立駒込病院

目的:黄色ブドウ球菌の薬剤耐性化発現頻度とその程度を試験管内実験系で検討した。

実験方法:寒天平板法のMICを測定し,メチシリン耐性株(MRSA)とメチシリン感性株(MSSA)に分け,MRSA 20株,MSSA 7株について,液体培地法によるMIC, MBC値を測定し,Supra-MIC(殺菌性製剤では1/2MBC,静菌性製剤では4MIC)とSub-MIC(1/4MIC)溶液中での生存菌株を回収し,その寒天平板法でのMICを原菌株のMICと比較した。

実験成績:CMZでは高濃度溶液(1/2MBC)からの回収菌のMICが原菌株にくらべ1~8倍(中央値でみると4倍)上昇(耐性化)を示した。低濃度溶液からの生存菌の感受性は原菌株とほぼ同一であった。VCM, OFLX, CP, MINO, RFPに対する耐性化をMIC値上昇の中央値で検討すると,これら抗菌物質との1夜培養菌株の感受性は原菌株とほぼ同一であった。しかし,MINO, RFPでの回収菌の一部にMIC値が原菌株に比らべ ≥ 256 倍と高度耐性化する菌株の出現があり,この傾向はRFPに著明であった。一方,MSSA 7株について同様な実験を行なったが,高度耐性を示す菌株の出現はみられなかった。

考察:寒天平板法MICで感性であっても抗菌製剤作用下に耐性化する菌株が黄色ブドウ球菌間にみられ,抗菌製剤投与計画においては,菌側の耐性化の可能性に対する考慮が重要と考えた。

018 黄色ブドウ球菌の β -ラクタム剤耐性機構の温度感受性について

新井俊彦
明治療大・微生物

黄色ブドウ球菌の β -ラクタム剤耐性には,ペニシナーゼによるものと細胞壁合成酵素の変異によるものと

がある。後者の耐性活性は高温で発現が抑制されることが知られている。しかし、ペニシラーゼによる耐性も温度の影響を受けることが経験される、そこで β -ラクタム剤耐性発現に対する温度の影響をしらべた。

黄色ブドウ球菌の臨床分離株を(1)感受性株、(2)細胞壁合成酵素の変異による耐性株、(3)ペニシラーゼによる耐性株、および(4)両方の耐性機構をもつ株に分け、それらの代表株について、ABPC、DMPPC、CEZ、CMZ および CZON の MIC を 30°C、37°C および 42°C で測定した。

その結果、感受性株の MIC は温度の影響を受けることが少なく、ペニシラーゼ、細胞壁合成酵素の変異はともにその発現が温度感受性であること、ペニシラーゼによる耐性の発現は 30°C と 37°C の間での変化が大きいものに対して、細胞壁合成酵素の変異による耐性は 37°C と 42°C の間の変化が大きいことがわかった。これは両耐性機構に関与するタンパクの温度感受性の違いによるものであろう。なお、両方の耐性機構をもつ株の MIC の温度による差は両機構の和にはならず、両耐性によって 42°C で上昇した分だけむしろ差は少なくなることがわかった。

019 MRSA に対する抗菌力測定時の培養条件による影響の検討

黒川幸徳・中浜 力・上田 智

川崎医科大学附属病院中央検査部

副 島 林 造

同 呼吸器内科

MRSA は培養条件によりメチシリンの MIC 値が変動することが知られている。そこで今回、我々は培養条件を変えた場合の *S. aureus* に対するメチシリンの MIC 値の変動をディスク感受性法にて検討したので報告する。

対象および方法：1987年2月～12月の間に当検査室に提出された各種臨床材料より分離した *S. aureus* を対象とし、1) 分離 104 株を用いてメチシリンの本学会標準法での MIC 値と一濃度ディスク法(昭和)での MIC 近似値との一致率、2) 分離 94 株を用いて培養条件を 37°C 培養、32°C 培養、4%NaCl 加培地で 37°C 培養、32°C 培養とした時のディスク法におけるメチシリンの MIC 近似値の変動、3) 15 薬剤についてディスク法で(卍)の感受性を示したものを感受性ありとし MRSA 12 株、MSSA 165 株についての感受性率の比較、について検討した。なお、今回の検討ではメチシリンの MIC 近似値が 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の株を MRSA とした。

結果ならびに考察：MIC 値と MIC 近似値は、前後一段階希釈を誤差範囲とすれば 91 株 (88%) が一致し良好な結果であった。不一致の 13 株は標準法で微小発育を示したため MIC 値が高値となった株であった。ディスク法における培養条件を変えた場合、通常の 37°C 培養では MSSA とされる 80 株のうち、32°C 培養で 20 株 (25%)、4%NaCl 加培地で 37°C では 29 株 (36%)、4%NaCl 培地で 32°C では 37 株 (46%) が MRSA となった。15 薬剤に対する感受性率の比較では PCase 耐性 PC 以外のペニシリン系 3 薬剤において両者に差はなく 8~35% の感受性率であった。一方、セフェム系 4 薬剤、EM および GM においては MSSA は 76~99% の高感受性率を示したが、MRSA では 17~42% の低感受性率で、両者に大きな差が見られた。また、MINO では両者とも 92% 以上の高感受性率を示しており現時点までは耐性株は出現していない。

020 *S. aureus* におけるフルオロキノロン耐性遺伝子について

生方公子・伊藤直子・大成 滋

紺野昌俊

帝京大・医・臨床病理

井 上 松 久

群大・医・薬剤耐性研究施設

藤元輝男・三橋 進

エビゾーム研

目的：私達は、先の第 35 回日本化学療法学会総会、並びに第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会において、*S. aureus* におけるフルオロキノロン (QNLs) 耐性に関し、その疫学的検討と共に、QNLs 耐性に関与していると推定される遺伝子の *E. coli* への cloning が可能であることを報告した。今回は、この遺伝子についてさらに詳細な遺伝子 map を作成すると共に、*S. aureus* へ再度形質転換を試みたので報告する。

方法：QNLs 耐性の *S. aureus* TK 2566 株は、NFLX に $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、OFLX に 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、CPFX に 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示す菌株である。本菌から染色体 DNA を採取し、常法に従って *E. coli* TG 1 へ cloning を行ない、更に得られた transformant から plasmid を採取して、各種の制限酵素を用いて遺伝子 map を作成した。次いで、QNLs 耐性の存在が確認された *Hin* d III fragment (5.5 kb) を、*S. aureus* 由来の CP plasmid (4.5 kb) へ ligate し、この結合 plasmid DNA で *S. aureus* SA 113 (r^- , m^+) 株を形質転換した。

結果: *E. coli* TG1 へ cloning された *S. aureus* の QNLs 耐性遺伝子は, *Hin*d III fragment 上に存在するが, さらに詳細な map を作成すると, *Kpn*I から *Hae* III に至る約 3.3 kb 上に存在していることが明らかとなった。そして, SA 113 への形質転換では, 10^{-8} 程度の頻度で QNLs 耐性の transformant が得られた。QNLs 耐性 plasmid を保有する SA 113 株は, NFLX に 50~100 μ g/ml, OFLX に 3.13 μ g/ml の MIC を示した。以上の成績により, *Hin*d III fragment 上には少なくとも *S. aureus* の QNLs 耐性に関与する遺伝子の 1 つが存在していることを証明出来たと考えている。この fragment 上に存在する耐性機構の解明が今後の課題である。

021 世界各地から分離された MRSA 株における MRSA-PBP 遺伝子の存在

前崎繁文・宋 涙東・松橋通生
東京大学応用微生物研究所

生方公子・伊藤直子・紺野昌俊
帝京大学医学部臨床病理

小此木研二・今田 哲
武田薬品生命研究所

HENRY F. CHAMBERS
San Francisco General Hospital

JUDITH F. RICHARDSON
Public Health Laboratory Service

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌は 1960 年に初めて分離されて以来全世界でその分離頻度が急激に増加している。MRSA のメチシリン耐性の原因と考えられる分子量 7 万 5 千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, 塩基配列決定が行なわれた。同遺伝子はペニシリナーゼ遺伝子の頭部分とある PBP 遺伝子の主要部分との融合によって生じたと考えられる。私達はそれぞれこの部分より DNA プローブを用意し 1960 年以降世界各地で分離された MRSA 及びメチシリン感受性ブドウ球菌 (MSSA) の DNA とサザン・ブロットを行ない MRSA-PBP 遺伝子の由来を明らかにすることを試みた。MRSA 80 株 (日本分離 17 株, その他各国分離 63 株), MSSA 20 株 (日本分離 14 株, その他各国分離 6 株) 合計 100 株について調べられた結果 1 株を除く全 MRSA 株について同一の制限酵素断片を持つことが明らかになり, MSSA 株にはその存在を認めなかった。以上の結果より全世界の MRSA 株

はほぼ同一の MRSA-PBP 遺伝子を持ち, その由来は一つであることが推定された。

022 東北地方における MRSA の分離動向, 薬剤感受性, PCase 活性および年次変化について

渡辺 彰・大泉耕太郎・青沼清一
小野玲子・本田芳宏・徳江 豊
北村直人・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科学部門

目的と方法: 東北地方における MRSA の分離状況, 薬剤感受性, PCase 活性を検討する目的で, 1986, 87 年の各 2~4 月に, 東北各県の大学病院あるいは地域の基幹病院, 計 6 施設から各種検体由来の黄色ブドウ球菌 346 株を収集し, 24 薬剤に対する感受性および PCase 活性を測定して, MRSA (DMPPC の MIC \geq 12.5 μ g/ml) の年次別, 検体別, 施設別および入院・外来別の分離頻度, PCase 活性との関連について比較検討した。

結果: 1986 年 25.5%, 1987 年 38.4% の MRSA が分離され, 有意の増加傾向にある。施設別, 検体別に有意の分離率較差を認めた。PCase 活性は 86.1% に認められたが, MRSA では PCase 活性が有意に強かった。施設別, 検体別の PCase 活性の分布には有意の較差を認めた。MRSA に対して抗菌力を示す薬剤は MCIPC, IPM, CZON, FMOX, AMK, MINO, RFP, VCM, NFLX, OFLX 等であった。

考察: 東北地方でも MRSA が増加傾向にあるが, 施設間, 検体間で有意の較差が認められ, PCase との関連, 施設の性格, 薬剤使用状況との関連が考えられる。

023 最近2年間の琉大病院における MRSA の薬剤感受性, コアグラマーゼ型別およびトキシン産生能について

草野展周・宮城陸子・兼島 洋
伊良部勇実・橋川桂三・重野芳輝
斉藤 厚
琉球大学医学部第一内科

仲宗根勇・古堅興子・平良真幸
外間政哲
琉球大学医学部附属病院検査部

目的: 1986 年から 1987 年までに琉球大学病院において臨床材料より分離された *S. aureus* についてメチシリン・セフェム耐性菌 (MRSA) を中心に薬剤感受性, コ

アグラセ型別, トキシン産生能について検討をしたので報告する。

方法: 供試菌株は 1986 年から 1987 年の間に当大病院において各種臨床材料から分離された 306 株を用いた。薬剤感受性試験は MIC-2000 をもちいてマイクロブイヨン希釈法 (12 濃度) にて行なった。薬剤は ABPC, DMPPC, CEZ, CMZ, CZON, GM, TOB, MINO の 8 薬剤を使用した。コアグラセ型別はコアグラセ型別用免疫血清 (デンカ生研), Toxic shock syndrom toxin (TSST) 産生能は TST-RPLA (デンカ生研) をそれぞれ用いて行なった。

結果: 臨床材料から分離された *S. aureus* 306 株のうち 128 株 (41.8%) が MRSA (DMPPC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) であった。検体別でみた *S. aureus* の分離頻度は膿, 喀痰, 咽頭からの検出頻度が高く, 膿, カテ先からのものでは MRSA の頻度が高かった。入院・外来別では MRSA は 76% が入院患者由来のものであった。MRSA の薬剤耐性は MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ でみると MINO 8.6%, ABPC 86.1%, CEZ と CMZ は約 66%, CZON 62.8%, GM と TOB は約 88% であり, MINO を除く 6 薬剤は高い耐性を示した。コアグラセ型別では MSSA (メチシリン感受性 *S. aureus*) は III, VII 型が多かったのに比べ, MRSA は II 型が約 70% を占めていた。また, TSST 産生株は MSSA が 29.2% であったのに対し, MRSA は 10.2% と低率であり, どのコアグラセ型でも MRSA は MSSA に比し, TSST 産生株の頻度は低くなっていた。

024 MRSA に対する CZON と FOM および CZON と MINO の併用効果について

新井 京子・横田 健
順天堂大学医学部細菌学

疋田 宗生
日本レダリー株式会社

目的: MRSA 感染症の治療を目的として, cefzonam (CZON) と fosfomycin (FOM) および CZON と minocycline (MINO) の併用効果についてマウス培養マクロファージ (M ϕ) との協力的食菌殺菌作用および免疫低下時の腹腔内感染治療について比較検討したので報告する。

方法: 被検菌は, 1987 年に東京都内某附属病院から分離され, 当教室に分与された MRSA 8734 および 8760 を使用した。マウス培養 M ϕ との協力的食菌殺菌

作用は, 6 週齢の ICR 系 δ マウスの腹腔内 M ϕ を L-CM で活性化させた後, M ϕ の 50 倍量の被検菌を感染させ, 5 時間後の光顕像を観察した。免疫低下時におけるマウス腹腔内感染治療実験には, ddY 系マウス, δ 4 週齢を使用した。感染 3 日前に, cyclophosphamide を i. p. 投与した後, 10^8 cells/ml の MRSA 8734 を腹腔内に感染させ, その 1 時間後から, 薬剤を i. v. 投与した。一群 5 匹とし, 3 日後までの生残匹数を判定した。

(結果および考察) MRSA 8734 および MRSA 8760 に対する各種薬剤に対する MIC 値は, それぞれ CZON, 200 および $200 \mu\text{g/ml}$, FOM, $>1,600$ および $25 \mu\text{g/ml}$, MINO, 0.78 および $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。また CZON:FOM (1:1) 併用時 MIC 値は, MRSA 8734 では, 各薬剤濃度 $50 \mu\text{g/ml}$, MRSA 8760 では, $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。チェックボード法により CZON と FOM の併用効果を調べたところ, MRSA 8734 と MRSA 8760 の FIC index は, それぞれ 0.094 および 0.133 であり, 併用効果が認められた。マウス培養 M ϕ との協力的食菌殺菌作用は, MRSA 8734 および 8760 共, CZON 単独では $1/4$ MIC ($50 \mu\text{g/ml}$) まで良く食菌殺菌されるが, FOM と (1:1) 併用すると更に 1 管下がった。MINO との併用では, MRSA 8734 は, CZON/MINO ($3.13 \mu\text{g/ml}/0.313 \mu\text{g/ml}$), MRSA 8760 は, ($6.25 \mu\text{g/ml}/0.06 \mu\text{g/ml}$) までよく食菌された。免疫低下時におけるマウス腹腔内感染では, CZON と FOM を (1:1) 併用すると, $1 \text{mg}/12 \text{hr}/\text{マウス}$ i. v. 投与すなわち, ヒトに対して $2 \text{g}/\text{day}$ 2 回に相当する量で延命効果が認められた。

025 Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌および緑膿菌に対する Imipenem と Fosfomycin または Tobramycin の併用効果について

高橋 公毅・菅野 治重
千葉大学医学部附属病院検査部

陳 瑞 明
公立長生病院内科

Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) と緑膿菌に対する Imipenem (IPM) と Fosfomycin (FOM) または Tobramycin (TOB) の併用効果を検討したので, その成績を報告する。

実験材料と方法: (1) 供試菌株: 本院検査部で臨床材料から分離した MRSA (メチシリンに対する MIC が 2%NaCl 加 CSMHB で $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ の *S. aureus*) 30

株と緑膿菌 30 株の 60 株を用いた。(2) MRSA に対する *in vitro* の併用効果の検討: IPM, FOM および TOB の MIC の測定と *in vitro* での併用効果は CSMHB と 2%NaCl 添加 CSMHB を用い微量液体希釈法により検討した。即ち IPM と FOM または TOB の種々の濃度の組み合わせのプレートを作成しておき、一夜培養菌を CSMHB を用い、3 ないし 4 時間培養した菌液を滅菌水で 10 倍に希釈し、最終菌量が約 5×10^9 CFU/ml になるように、抗菌剤含有培地に接種し、35 °C, 24 時間培養後菌発育のみられぬ抗菌剤の最小濃度の組み合わせ点を求めた。併用効果の強さは、併用による菌発育阻止点での fractional inhibitory Concentration index (FIC index) で表わし、最も低い FIC index で代表させた。

実験成績: NaCl 無添加と添加の場合の MRSA に対する IPM と FOM の併用効果は、無添加と添加の場合も、相乗作用は 17 株中 14 株 (82.4%) に認められた。NaCl の無添加と添加の緑膿菌に対する IPM と FOM の併用効果は、無添加と添加の場合の相乗作用は、それぞれ 28 株中 3 株 (10.7%) と 5 株 (17.8%) に認められた。NaCl の無添加の緑膿菌に対する IPM と TOB の相乗効果は 28 株中 25 株 (89.2%) に認められた。FIC index の低い MRSA 2 株を用いて IPM と FOM の併用による殺菌効果を、2%NaCl 添加と無添加の場合について検討してきたが、殺菌曲線には著しい差が認められなかった。

まとめ: MRSA で、NaCl 添加により FOM と IPM の MIC が上昇する株がみられたが、IPM と FOM の併用による相乗作用と殺菌曲線には NaCl 添加と無添加の場合で著しい差が認められなかった。MRSA に対する IPM と FOM の併用および緑膿菌に対する IPM と TOB の併用は FIC index と殺菌曲線で著しい相乗効果が認められたので、MRSA 感染症の治療に用いてみる価値があると思われた。

026 ブドウ球菌に対する脂肪酸の抗菌作用について

大槻雅子・伊坂公見・田嶋雅徳
岡崎透雄・深津充代・西野武志
京都薬大微生物

脂肪酸の抗菌作用については *S. mutans* において、アミノ配糖体抗生物質との間で協力作用が発現することが報告されている。今回、*S. aureus* における脂肪酸、特に炭素数 12 のラウリン酸の抗菌作用について、cefotiam との相互作用も含め検討したので報告する。

方法: *S. aureus* 209-P JC を試験菌とし、主としてラウリン酸 (C_{12})、cefotiam (CTM) を用い、濁度と生菌数の変化、透過型電子顕微鏡による形態観察、lipoteichoic acid (LTA) の遊離、細胞内 K^+ の漏出などについて検討した。

結果: 炭素数 6~18 の飽和脂肪酸の *S. aureus* に対する作用を濁度の変化で検討したところ炭素数 12 のラウリン酸が顕著な増殖抑制効果を示したので、以後の実験には炭素数 12 のラウリン酸を用いた。 C_{12} の種々の濃度を作用させた場合、Dose response のある殺菌作用が認められた。透過型電子顕微鏡観察では、0.125 mM 作用で *S. aureus* は正常に分裂するが、分離がおこらず四連球菌状の形態を示した。0.5 mM, 1 mM 作用では顕著な plasmolysis をおこしている像が観察され、 C_{12} の *S. aureus* の細胞質膜に対する作用が示唆された。このことは細胞内 K^+ の漏出を測定した結果でも裏付けられた。一方、*S. aureus* の自己融解酵素の inhibitor として知られている LTA の遊離量は C_{12} 作用で正常菌に比べ低値であった。 C_{12} と CTM 間の相互作用について検討を行なった結果、 C_{12} 0.125 mM と CTM 0.39 μ g/ml の併用で CTM の溶菌が著しく阻害され、両薬剤間に拮抗作用が認められた。透過型電子顕微鏡観察では CTM 単独ではすでに報告しているように隔壁形成部位の膨隆とその部位からの溶菌像が観察され、これに C_{12} 0.125 mM を併用すると CTM 作用による隔壁形成部位の膨隆が認められるものの溶菌像は観察されなかった。また LTA の遊離も CTM 単独作用時に比べ抑制されていた。以上の結果、ラウリン酸 0.125 mM の濃度では *S. aureus* のオートリシン阻害作用を有し、その結果、 β -lactam 剤による溶菌作用を阻害するものと考えられた。

027 ブドウ球菌をリゾチーム感受性に変化させる β -lactam 剤の副抗菌作用について

五十嵐謙一・和田光一・荒田正昭
新潟大学医学部第二内科

松 山 東 平
同 細菌学

目的: sub-MIC の β -lactam 剤存在下で増殖した黄色ブドウ球菌のペプチドグリカンは、喀痰内のリゾチームにより分解されるよう変化している。そのため、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌は、 β -lactam 剤使用患者の喀痰内で増殖せず、むしろ減少する(第 62 回日本感染症学会総会)。今回、喀痰ゾルまたは卵白リゾチームを含むハートインフュージョン培地 (HI 培地) 上で、各

種抗菌剤が黄色ブドウ球菌に対し、どのような抗菌活性を示すか検討した。

方法：菌株；臨床より分離された黄色ブドウ球菌 21 株を用いた。喀痰ゾル；慢性気道感染症患者由来喀痰を 100,000 g 60 分間遠心し、分離したゾル層を用いた。薬剤感受性：10% に喀痰ゾルまたは 1 mg/ml に卵白リゾチームを含む HI 培地を用い、一濃度ディスクによる発育阻止円を観察し判定した。MIC 測定；HI 培地と 1 mg/ml に卵白リゾチームを含む HI 培地を用い、平板希釈法で測定した。

結果：喀痰ゾルまたは卵白リゾチームの存在下で、PCG・ABPC・TIPC・CBPC・SBPC・AMPC・PIPC・CCL・CEZ・CTM・CMD・CMZ・LMOX・CTX・CMX・CTT・CPZ・CZON・CPM・CMNX・IPM の黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性は著明に増強したが、GM・AMK・TOB・ASTM・EM・JM・DOXY・MINO・CP・FOM・PL・ST・OFLX・AZT では変化はみられなかった。卵白リゾチームにより、CEZ・LMOX の黄色ブドウ球菌に対する MIC は低下したが、AMK の MIC は変化しなかった。

考案：慢性気道感染症では、気道分泌液中に存在するリゾチームにより、 β -lactam 剤の黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性が増強していると考えられ、通常の mu-rein 架橋阻害と異なる機構—ペプチドグリカン Mur-Nac の 6 位 Oacetyl 化阻害—により、低濃度の β -lactam 剤が生体内抗菌活性を発揮している可能性が示唆された。

028 新鮮分離 *S. aureus* に対する各種抗菌剤の抗菌力

横田のぞみ・古口昌美・中根 豊
深山成美・西村由紀子・小田清次
出口浩一

東京総合臨床検査センター 研究部

1987 年 7 月以降に分離した臨床分離 *S. aureus* に対する各種抗菌剤の抗菌力を micro broth dilution method で検討した。

1) 供試株

1987 年 7 月以降に当センターにて分離した *S. aureus* DMPPC 感性株 149 株、低感性もしくは耐性株 151 株、合計 300 株。

2) 抗菌力測定薬剤

DMPPC, CET, CEZ, CTM, CMD, CMZ, CZON, FMOX, MINO, GM, TOB, HBK, NFLX, OFLX, NY-198 以上 15 薬剤。

3) 抗菌力の測定方法

MIC-2000 system を用いた micro broth dilution

method. Mueller-Hinton Broth に Ca, Mg を添加した培地を用いた。尚、DMPPC の測定用には、2% NaCl を添加した。

4) 成績

MSSA には、CEPs の 7 剤はいずれも、感性であったが、GM, TOB 耐性株が散見され、NFLX 低感性、耐性と考えられる株が 14.8% あった。MSSA にも、キノロン系剤の耐性菌が出現してきている。

MRSA に対する CEPs の抗菌力は、薬剤間に差がみられたが、DMPPC の MIC 値 50 μ g/ml 以上を示す高度の MRSA には、いずれの CEPs も抗菌力が劣っていた。MRSA は、キノロン系耐性株が高率であるが、薬剤間に差がある結果で、現状では、NFLX 耐性菌は高率、OFLX, NY-198 の耐性菌は比較的 low 率であった。しかし、MRSA には、キノロン耐性菌が増加傾向であると考えられる。

029 非発酵グラム陰性桿菌に対する Aztreonam (AZT) の試験管内抗菌作用

甲畑俊郎・劉 樹林・藪内英子
岐阜大・医・微生物

目的：非発酵グラム陰性桿菌に対する AZT の試験管内抗菌作用を再検討する目的で臨床上有意の菌種を対象としてその MIC を測定するとともに、主として *Pseudomonas aeruginosa* に対する AZT と他薬剤との併用に関する基礎的実験を行なったのでその成績を報告する。

材料及び方法：非発酵グラム陰性桿菌 4 属 8 菌種を対象とし、その臨床由来の 179 株に対する AZT の MIC を AMK, GM, CFS, CPZ, LMOX のそれと比較した。*P. aeruginosa* 55 株に対する AZT と 3 種のアミノ配糖体剤 (GM, AMK, DKB), *P. cepacia* 22 株に対する AZT と MINO の各組み合わせでの併用効果を見るため checker board titration を行ない FIC index を算出した。*P. aeruginosa* NF 259 を用い、AZT と GM の夫々 1/2 MIC と 1/4 MIC の各組み合わせでの killing curve を描くとともに、その超微形態変化を電子顕微鏡で観察した。

結果と考察：AZT の MIC₈₀ は *P. aeruginosa* に対し 15.7 μ g/ml で AMK, GM, CFS のそれに近く、*P. cepacia* に対しては 19.6 μ g/ml で他の 5 薬剤よりも優れていた。*P. aeruginosa* 54 株に対し AZT との組み合わせで相乗効果を認めたのは、GM で 44 株 (81%)、AMK 31 株 (57%)、DKB 40 株 (74%) であったが、*P. cepacia* 22 株に対する AZT と MINO の組み合わせ

では相乗効果は2株(9%)にしか認められなかった。*P. aeruginosa* NF 259 の killing curve では AZT と GM の各 1/2 MIC の組み合わせで3時間後に生菌数(1 ml 当り)が 10^5 から 10^1 に減少し、6時間後にはさらに減少したのち緩やかに菌数が増加した。AZT と GM の一方が 1/2, 他方が 1/4 MIC の組み合わせでもこれに近い生菌数推移を示した。この菌株に対し AZT と GM の各 1/2 MIC を組み合わせると作用させ 30 分後の超薄切片像では菌体表面構造の著明な断裂と nucleoplasm の変性を観察した。以上のことから AZT は非発酵菌のなかで *P. aeruginosa* に抗菌活性があり、その作用は GM などのアミノ配糖体剤との併用により増強されると考えられる。

030 緑膿菌のアミノグリコシド耐性

塚田勝彦・加藤広行・長町幸雄

群馬大学第一外科

伊豫部志津子・橋本 一

群馬大学微生物学教室

目的および方法：第 35 回化学療法学会において 1987 年までの 4 年間に群馬大学附属病院において分離された緑膿菌 385 株(一人一株とした)について血清型別及びフェージ型別より検討を加え院内感染の様相を呈していることを報告した。今回は更にこれらの株についてプラスミドの検討を加え、院内感染の問題及びアミノグリコシド耐性機構について追求した。MIC の測定は日本化学療法学会法にしたがい、血清型別は明治製菓製の緑膿菌診断用血清を用い、フェージ型別は坂本らの方法によった。プラスミドの接合伝達及び形質転換は既報のごとく施行した。

結果：385 株中 27 株 7% が GM の MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。この 27 株中 7 株が接合伝達し GM-SM-(KM)-CP-SA-Hg 型が 5 株 71% と最も多くみられた。また残りの 20 株中 16 株は非伝達性プラスミドを保有し、更にそのうち 2 株は 2 つのプラスミドを保有していた。18 プラスミド中 GM-SM-(KM)-PIPC-SA 型が 14 株 78% と最も多くみられた。血清型別、フェージ型別との組合せでみると、内科系 A 科では、I, Hh 8 型で GM-SM-(KM)-PIPC-SA, tra⁻ を保有する、外科系 D 科では型別不能、Hh 8 型で GM-SM-(KM)-CP-SA-Hg, tra⁺ を保有する株による院内感染が疑われた。

またアミノグリコシドの基質特異性から考えてプラスミドによる耐性は大部分が不活化酵素 AAC(3)-III によると推定された。

更にプラスミドを年度別にみると 1984 年度は GM 耐性のプラスミドは一種類であったが次第に複数化している傾向がみられた。

031 本邦の感染症の起炎菌の変貌とその実態把握

二報：緑膿菌の薬剤感受性について

後藤美江子・島田 肇

東京大学医科学研究所、感染症研究部他 19 研究機関

目的及び方法：1986 年 12 月～1987 年 5 月までの 6 か月間に全国 19 病院で各種臨床材料より分離された緑膿菌 342 株における PIPC, CPZ, CAZ, CFS, IPM, AZT, CRMN, GM, AMK, TOB, HBK, OFLX, CPF, FOM, 14 薬剤の MIC を測定し、その成績を検討したので報告する。方法は MIC₂₀₀₀ システムを用いた微量液体希釈法により、Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ 加 MHB (Difco) を用い、 1.5×10^5 CFU/ml 接種、37°C 20 時間培養にて行なった。同時に明治製菓の緑膿菌群別用メイアッセイキットにて血清型別を行なったのでその成績を報告する。

成績：各抗菌剤の MIC₈₀ は PIPC : 25 $\mu\text{g/ml}$, CPZ : 25 $\mu\text{g/ml}$, CAZ : 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CFS : 12.5 $\mu\text{g/ml}$, IPM : 3.13 $\mu\text{g/ml}$, AZT : 12.5 $\mu\text{g/ml}$, CRMN : 12.5 $\mu\text{g/ml}$, GM : 12.5 $\mu\text{g/ml}$, AMK : 12.5 $\mu\text{g/ml}$, TOB : 3.13 $\mu\text{g/ml}$, HBK : 12.5 $\mu\text{g/ml}$, OFLX : 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CPF : 1.56 $\mu\text{g/ml}$, FOM : 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

CAZ の MIC 値が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株が 83 株あったがこれらの株に対する IPM の MIC 値が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示す株は 87% あった。また AMK の MIC 値が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株は 209 株あったが、これらの株に対する IPM の MIC 値が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示す株は 86% あった。以上の結果から、我々の検討した臨床分離株 342 株に対する MIC 値は IPM が良好な値を示した。気道由来株 137 株における次の 5 薬剤の MIC₈₀ を検討した。PIPC : 25 $\mu\text{g/ml}$, CAZ : 6.25 $\mu\text{g/ml}$, AZT : 12.5 $\mu\text{g/ml}$, IPM : 1.56 $\mu\text{g/ml}$, OFLX : 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿由来株 82 株における MIC₈₀ は、PIPC : 12.5 $\mu\text{g/ml}$, CAZ : 3.13 $\mu\text{g/ml}$, AZT : 12.5 $\mu\text{g/ml}$, IPM : 3.13 $\mu\text{g/ml}$, OFLX : 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、気道由来株と尿由来株の間で有意の差はなかった。血清型別は型別不可能な株は供試菌株 342 株中 28 株 (8.1%) あった。型別可能だった 314 株中 G 群が 79 株 (25.2%), と最も多く、次に B 群 : 48 株 (15.3%), E 群 : 46 株 (14.6%), A 群 : 43 株 (13.7%), I 群 : 28 株 (8.9%) であった。調査期間を二分し各血清

型の分離率を検討したが、両期間における血清型別の分布は同一の傾向を示していた。

032 臨床材料から分離された緑膿菌の血清型別と薬剤感受性

神永陽一郎・鈴木 宏志

横浜市立大学病院中央検査部

伊 藤 章

同 第一内科

目的：緑膿菌は日和見感染症の代表的な pathogen の一つとして、院内感染、薬剤耐性、難治性感染などの面から、臨床的にも基礎的にも諸種な問題を提起している。当院においては依然増加傾向が認められているところから、今回は過去2年間に分離された緑膿菌の血清型別、薬剤感受性について検討した。

方法：臨床材料からの分離・同定は当院の常法に基づいて行なった。薬剤感受性は3濃度ディスク法(栄研)および寒天平板希釈法(日本化学療法学会標準法)により、特にMIC測定についてはGM, AMK, SBPC, PIPC, CFS, CPZ, CPM, CAZ, IPM, AZT, OFLXの11薬剤について、1987年の分離菌株の1部について実施した。血清型別は緑膿菌群別用モノクローナル抗体メイアッセイ緑膿菌Kit(明治)を使用した。

結果および考察：緑膿菌の分離菌株数は延べ数で1986年1793菌株、1987年1,794菌株で、当院における全分離菌株中に占める割合はそれぞれ13.0%, 11.4%であった。これらは喀痰、尿、膿などからの検出が多く(約85%)、耳漏を除けば入院患者より著しく多く認められた。血清型別では由来科、入院・外来別、検査材料などにより若干の相違はあるが、総体的にはG群、E群、B群、A群などの検出が多かった。薬剤感受性では各種薬剤に対するMIC₉₀でみるとSBPCの100 μg/ml以上を除けば、IPM・OFLX 3.13 μg/ml, CFS・CAZ 6.25 μg/ml, GM・AMK・PIPC・CPZ・CPM・AZT 12.5 μg/mlという順で良好な成績が得られた。OFLXについては耐性株増加の指摘があるが、私共の施設ではまだ約5%程で、それ程多いものではなかった。また、血清型別の比較では薬剤によって若干異なったが、D, E, A群が他の群に比べ耐性傾向が認められた。アミノグリコシド系薬剤であるGM, DKB, AMK 3剤に対する感受性では、AMK以外は耐性という例が1番多く認められ、これらの血清型はE群が多かった。血液検出例では見つかると前1週間以内に同一患者より提出された他検体より分離された株の血清型が、血液検出株と一致する例が多かった。これらの動向については、今後とも観察して行

くと同時に、院内感染などとの関連についても検討して行きたい。

033 新規構造を有する金属酸化物クラスターの抗ウイルス活性：主に抗ヘルペスウイルス活性について

福岡真理子・藤田晴久・瀬戸淑子

福島絃司

慶応義塾大学医学部薬化研化療部門

山 瀬 利 博

東京工業大学資源化学研

目的：金属酸化物クラスターはB, W, Mo, Ti, Vなどに酸素原子が配位し、一般式 $[X_xM_nO_y]^{p-}$ で表されるヘテロポリ酸イオンの塩である。これら化合物の生物活性については現在まで殆ど調べられていない。我々はこの中に数種のDNAウイルスに対し増殖抑制作用のある化合物を見出した。今回は、抗ウイルス性金属酸化物クラスターの性格について抗ウイルススペクトルおよび単純疱疹ウイルス(HSV)に対する作用を検討した結果を報告する。

方法：用いたウイルスはHSV 1型, 2型, ヒトサイトメガロウイルス(HCMV), 帯状疱疹ウイルス(VZV), アデノウイルス1型, 5型, ワクチニアウイルス等である。細胞はVero細胞を用いてウイルスによる細胞変性(CPE)発現抑制, 又はウイルス増殖抑制効果を検討した。

結果：HSV 1型及び2型に対し、B又はTiを含むポリタングステン酸塩(PM-1とPM-19)は強い抗HSV作用を示した。その作用はKOS株に対し10 μg/mlで有効で、細胞毒性との比率である治療係数は50以上であった。これらの化合物はAcyclovir(ACV)耐性株にたいしても感受性株と同等の阻止作用を示したのでACVとは作用点が異なると考えられる。PM-1およびPM-19はHCMVに対しても強い阻止効果を示したがVZVには作用しなかった。その他のウイルスではワクチニアウイルス及びアデノウイルス1型に軽度の阻止作用を示した。

考察：以上の検討からPM-1及びPM-19は比較的広い抗ウイルススペクトルを持ち、ACVとは異なる抗HSV作用を持つ化合物であると期待される。

034 小児における Acyclovir 体内動態の検討

神谷敏也・伊藤正寛・川崎 肇

神谷 斉・桜井 実

三重大学小児科

目的：Acyclovir (ACV) の体内動態は外国人で詳細に検討されているが、日本人の小児での報告はない。従来、ACV 血中濃度の測定はイギリス、ウェルカム本社で RIA 法によって行なわれていた。又、一部で HPLC による方法が報告されているが、検体の処理に手間がかかったり、ピークの分離が不十分なものであった。我々は HPLC による血中濃度測定方法を確立し、小児の体内動態について検討したので報告する。

方法：①HPLC による血中濃度の測定：血清 200 μ l をアセトニトリル 200 μ l で除蛋白し、その上清をジクロロメタンで抽出し、上清を測定する。分析カラムは(株)東ソー TSK gel ODS-80 TM, 溶離液は pH を 2.75 に調節した 3.5% アセトニトリルを含む 1/15 M リン酸二水素カリウムで、20 μ l を注入し、流速 0.8 ml/min, 波長 250 nm で分析しピーク面積法で測定した。この方法で 94% 以上の回収率で 1 ng まで測定可能であった。②対象：新生児を含む 17 例で、投与量 3 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg を各々 1, 15, 3, 1 回の計 20 回について検討した。③投与方法：1 時間で点滴静注し、投与直後、2, 4, 6 時間に採血し、血中濃度の測定を行なった。

結果：①新生児では $T_{1/2\beta}$ は 3.54 時間で排泄が遅延していた。②新生児を除く他の年齢では $T_{1/2\beta}$ は 1.2~1.4 時間であった。③血中濃度は用量依存性に上昇した。④ALL で重症水痘に罹患した症例では、5 mg/kg では血中濃度は十分に上がらず、この理由として全身の浮腫による分布容積の増大が考えられた。⑤神経芽細胞腫で片腎摘出を受け、シスプラチンの投与による腎機能障害を伴っていた症例では $T_{1/2\beta}$ は 2.4 時間で排泄遅延が認められた。⑥2 例で髄液中濃度を測定し、髄液/血中濃度比は約 0.5 であった。⑦新生児や腎機能障害のある症例では、血中濃度をモニターして投与計画を立てることが必要であると考えられた。

035 多糖被覆リポソーム封入アンホテリシン B によるマウス肺カンジダ症の治療実験

宮崎幸重・増山泰治・道津安正
賀来満夫・山下京子・石黒美矢子
須山尚史・林 敏明・河野 茂
山口恵三・広田正毅・原 耕平

長崎大学第 2 内科

アンホテリシン B (以下 Amph. B) は深在性の真菌症の第一選択薬として使用されるが、その副作用が強いため、しばしば十分な臨床効果を得ることが困難である。我々はリポソーム封入アンホテリシン B (以下 L-Amph. B) を作成することにより、Amph. B の急性毒性を著しく軽減できることを、報告してきたが、今回は、更に多糖被覆リポソームを用い、マウス肺カンジダ症をモデルとして、肺内に高濃度の Amph. B を輸送することを目的とした、targeting 療法を試みたので報告した。

方法 B: ALB/C (male 5 wks) の気管内に *C. candida* 7 N 株 (千葉大生物活性研 新井 正教授より分与) の浮遊液 0.05 ml を 27 G の注射器で注入して、マウス肺カンジダ症の作成した。

アミロペクチン被覆リポソーム封入アンホテリシン B (以下 Ap-L-Amph. B) は、長崎大学工学部化学科 (砂本順三教授) にて作成した。

結果：マウス肺カンジダ症での肺内カンジダ生菌数は、Free-Amph. B および、L-Amph. B 投与群に比較し、Ap-L-Amph. B 投与群では優位に低下した。また、マウス肺カンジダ症の治療実験においても、Ap-L-Amph. B 投与群では生存率の延長を認めた。

結論：(1) リポソームにアンホテリシン B を封入することで、アンホテリシン B 単独投与に比較して数倍量のアンホテリシン B を安全に静注投与できた。

(2) 多糖被覆リポソーム封入アンホテリシン B は、肺内に高濃度に移行し、マウス肺カンジダ症に対して、有効な治療結果を得た。

036 実験的マウス肺クリプトコッカス症におけるリポソーム封入アンホテリシン B 療法の検討

増山泰治・井上祐一・賀来満夫
石黒美矢子・道津安正・宮崎幸重
須山尚史・林 敏明・河野 茂
山口恵三・広田正毅・原 耕平
長崎大学医学部第 2 内科

目的：C. neoformans によるマウス感染実験は従来経静脈的に行なわれてきたが、今回私達は、肺クリプトコッカス症モデルとして、より自然感染に近い気管内注入を行ない、各種菌株ごとの病原性を臓器内菌数の経時的推移により検討した。また本モデルを用いて、リポソーム封入アンホテリシン B (AMPH-B) による治療実験を行ない、併せてその有用性を検討したので報告する。

方法：SPF, day 系マウス (4 週齢, 体重約 19g) を用い、経気管的に C. neoformans ($4 \sim 5 \times 10^7$ CFU/ml) 0.05 ml を注入した。治療は AMPH-B 単独、及びリポソーム封入 AMPH-B とアミロペクチン被覆リポソーム封入 AMPH-B を、それぞれ 0.8 mg/kg, 及び 5 mg/kg の濃度で尾静脈より、感染後 6 回投与した。そして各群のマウスの生死を観察し、また各群マウスを継時的に屠殺し、各治療別の肺、肝、脳内の生菌数の推移を観察した。

結果：無治療群は 3 週以内にすべて肺クリプトコッカス症にて死亡したが、AMPH-B 単独では急性毒性が強いため投与できない 5 mg/kg 量を封入したシンプルリポソームやアミロペクチン被覆リポソームでは安全に投与することが可能で、有意の差をもって延命効果を認められた。次に臓器内生菌数の推移を見ると、リポソーム封入 AMPH-B の高濃度投与群では、肺内生菌数の増加抑制は軽度であったが、肝及び脳内での生菌数増加を抑制する効果が認められた。

考察：AMPH-B をリポソームに封入することにより、より高濃度を安全に投与することができ、有用な結果が得られた。体内各組織への薬剤の移行を変える目的で 2 種のリポソームを用いたが、その間の治療効果には明らかな差は認められなかった。これは治療効果が主として肺外臓器に顕著であったことによるものと思われる。

037 急性白血病の治療中に合併した真菌血症の解析：起炎菌の変容とその背景

森山 美昭・柴田 昭
新潟大学第一内科
尾崎 京子・高野 操
岡 臨床検査部

目的：急性白血病の化学療法や骨髄移植 (BMT) 後に伴う感染症は、致命的で依然として重大な課題であるが、最近、その起炎菌の変容と真菌血症の著しい増加が指摘されている。過去 2 年間、私共は急性白血病の治療中、11 例の真菌血症を経験したが、その起炎菌は *Candida albicans* と言うより、*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *T. beigeli* であった。このような compromised host では、真菌感染症においても、起炎菌の変容が疑われ、かつ 8 例が急性呼吸不全 (ARDS) を呈し、極めて予後不良であり、臨床上留意すべきと考え、その実態について解析した。

方法：過去 2 年間、当科に入院した急性白血病 81 例を対象とした。うち 23 例は無菌室で治療され、8 例は BMT が行なわれた。一部を除き、全例に amphotericin B (amp-B) を中心とする非吸収性抗生剤による腸内滅菌療法や吸入が行なわれていたが、化学療法や BMT 後の白血球減少に引き続き発熱し、1 例を除き全例が発熱を来した。うち血液培養で真菌が証明された fungemia 11 例について解析した。

結果：白血球減少に続き、発熱し、血中より真菌が証明された症例は 11 例 (13.5%) で、一般病室 (8.6%) に比べ、無菌室 (26.0%) で高率であった。その起炎菌は *C. albicans* (2) と言うより、*C. krusei* (3), *glabrata* (3), *tropicalis* (2), *T. beigeli* (2) であり、重複感染も 3 例認められた。うち 8 例は ARDS (うち 6 例は DIC) を呈し、7 例は早期に死亡し、1 例はステロイドの大量投与が奏効した。*C. glabrata* の 3 例は、肝への親和性が高く、肝膿瘍 (2) および劇症肝炎へと進展した。4 例は miconazole (フロリード F) など抗真菌剤が有効であった。

結論：このような背景には、強力な化学療法や BMT 後の白血球減少とその持続 (6~24 日)、更に抗真菌剤の予防投与 (内服) が関与していると考えられた。いずれにせよ、真菌血症の予後は極めて不良であり、今後の対策が必要であろう。

038 血清中 D-アラビニトール濃度測定による深在性カンジダ症の診断と治療効果判定

後藤陽一郎・小代真由美・山崎 透

永井寛之・山崎仁志・黒田芳信
佐分利能生・重野秀明・後藤 純
水谷良子・田代隆良・藤岡利生
那須 勝

大分医科大学第2内科

目的：深在性カンジダ症は、compromised host の増加に伴って注目されている。しかし、生前診断は困難なことが多い。免疫学的血中抗原検出法が報告されており、これらは感度と特異性の両面より優れた方法ではあるが、ごく微量でも抗カンジダ抗体が存在すればその定量性は成り立たなく、前処理を必要とする。

今回、曾山らの方法によって血清中 D-アラビニトール濃度を測定し、深在性カンジダ症の診断と治療効果の判定に対する有用性を検討したので報告した。

方法：対象は、剖検または血液培養によって深在性カンジダ症と診断された 22 症例とした。島津分光蛍光光度計 RF-540 (恒温水循環装置付, 37°C) を用いて、励起波長 560 nm, 蛍光波長 580 nm に測定条件を設定してレサズリンがレゾルフィンになる初速度を求めることによって、D-アラビニトール濃度を測定した。

結果：消化管カンジダ症、カンジダ敗血症、播種性カンジダ症の D-arabinitol/creatinine 比 ($\mu\text{mol}/\text{mg}$) は、各々平均 7.5, 5.0, 7.6 とともに高くまたすべての症例で高値を示していた。抗真菌剤投与群は投与開始によって速やかに低下していた。血液培養同時施行例の検討では、血液培養陰性であるのに高値を呈した症例が 6 症例中 5 例 (83%) にみられた。肺病変はある程度の進展がないと高値にならないようであった。

考察：深在性カンジダ症の診断、治療効果判定に D-アラビニトール濃度の測定は有用で、簡便である。深在性カンジダ症の疑われる症例に経過を追って繰り返し測定することは、早期診断を可能にすると考えられた。

039 Amphotericin B の体内動態に関する研究—尿および糞便中への排泄—

吉 山 友 二

北里大学薬学部

朝長文弥・青木路恵・望月真弓

黒山政一・村瀬勢津子

同 薬剤部

久 米 光

同 医学部

目的：Amphotericin B (AMPH) は内臓真菌症の治療に広く用いられているものの、体内動態と治療効果との関係については不明な点が多いのが現状である。我々は AMPH の体内動態を改めて精査する目的で一連の検索を企図した。今回、ラットを用いて主に尿および糞便中への AMPH の排泄について検索したので報告する。

方法：ウィスター系雄性ラットを用いて AMPH シロップ剤 96 mg/kg を経口で、AMPH 注射剤 0.5 mg/kg を尾静脈より各々投与した。投与後 240 時間まで尿および糞便を経時的に分画採取した。採取した尿は定量まで凍結保存し、測定に際して等量のメタノールで抽出したのち HPLC の試料とした。また糞便は重量を正確に秤量し、その一部を採取して DMSO/メタノール溶液を用い十分に抽出したのち、SEPPAK による前処理後定量に供した。なお、HPLC の測定条件は前報の方法にしたかった。

結果・考察：静脈内投与後 240 時間までの排泄は、尿中 6.82% および糞便中へ 31.21% の総計 38.03% であった。経口投与後 240 時間までの排泄では、尿中には少なく 0.03% であるものの、糞便中に 87.68% と高率であり、87.71% の総排泄であった。AMPH の尿及び糞便中の総排泄は、投与方法によって時間的推移及び排泄率に差異が認められたが、投与後 48 時間までの尿中総排泄量に、それ程の差がなかった。

AMPH の経口投与では、投与量に比較して消化管からの吸収が悪いことは周知の如くであるが、それでも比較的流血中に吸収されていること、しかも臓器内にはその数倍が分布していること、更に静脈内投与と経口投与で尿中への排泄量は殆ど差がないこと、これらを合わせ勘案し、本剤の経口投与による治療効果については、再評価する必要があることを強調したい。

040 アスペルギルス膿胸に対する MCZ の使用経験

松本修一・堀場通明・原 通広
井上広治

大垣市民病院呼吸器科

目的：肺アスペルギルス症は第三世代抗生物質の使用増大に伴って増加傾向を示しており、近年、注目を集めている疾患である。我々は 12 年前に施行された胸膜剥皮術後の死腔中に発生したアスペルギルスが胸壁および肺に浸潤性に発育し、皮下膿瘍を形成し、穿通性膿瘍に発展したと考えられる症例に対し MCZ（ミコナゾール、フロリードF注）と 5-FC を併用し、著効を認めたので報告する。

症例：症例は 69 歳女性。主訴は右季肋部痛。昭和 47 年コレステリン胸膜炎の為右胸膜剥皮術を受けている。昭和 59 年 12 月より右季肋部痛・咳嗽あり、近医で加療していたが軽快せず、同部に膿瘍を形成、抗生物質の投与を受けたがこれも軽快せず、2 月 14 日当科へ紹介。初診時右乳頭下に径 7×2.8 cm の膿瘍を形成。打診で右中野より下方で濁音、聴診で右呼吸音の減弱を認めた。入院時検査で、白血球の増加、LDH・Al-P・CRP の上昇、cho-E・Alb・K・Cl の低下を認めた。胸部レ線像では陳旧性胸膜炎に伴う胸膜肥厚を認め、その中にニューボウの形成を認めた。右胸腔内にトロッカーカテーテルを留置し吸引に努めたが、殆ど吸引できず、前胸壁の穿孔性膿瘍から排膿が続き、皮膚の膿瘍は心窩部・左季肋部にも出現し、やがて穿孔性膿瘍へと進展した。皮膚生検では、炎症性病変が確認されたのみであったが、胸腔穿刺排膿液・喀痰・ガーゼに付着した排膿液から真菌を検出し、真菌培養でアスペルギルスと同定された。検出されたアスペルギルス 10⁸ 個に対する MCZ の MIC は 12.5 μg/ml と良好な成績であり、MCZ と 5-FC の併用療法を開始し、膿瘍の閉鎖を見た。

考案：従来の AMPH に比較し、MCZ は副作用が少なく比較的使い易いが、一般的にアスペルギルスに対しては感受性が低いとされている。本症例の場合は感受性が高く有効であった。

041 深在性真菌症に対するミコナゾールの有用性の検討

谷 憲治・大串文隆・尾崎敏夫
小倉 剛

徳島大学第三内科

目的：深在性真菌症にイミダゾール系抗真菌剤である

ミコナゾールを使用し、その有用性について検討した。対象と方法：昭和 57 年 10 月より昭和 62 年 11 月までに当科で経験した深在性真菌症患者 6 例を対象とした。男性 5 例女性 1 例で、平均年齢は 62 歳であった。真菌症の診断はすべて病原真菌の検出によって行ない、その内訳は肺カンジダ症 2 例、肺アスペルギルス症、アスペルギルス性胸膜炎、クリプトコックス性胸膜炎およびクリプトコックス性髄膜炎がそれぞれ 1 名であった。基礎疾患を持った症例は 4 例で、それぞれ肺癌、悪性リンパ腫、慢性関節リウマチおよび SLE と自己免疫性溶血性貧血合併例で、抗癌剤またはステロイド剤を使用中に真菌症を発症した。アスペルギルス症症例 2 例には基礎疾患がみられなかった。ミコナゾールの投与方法は、一日投与量 200~1,200 mg、投与日数 8~90 日であった。

結果：深在性真菌感染症にミコナゾールを使用した結果、著効 3 例、有効 1 例、無効 2 例と 67% の有効率が得られた。真菌別では、カンジダ症およびクリプトコックス症症例はすべて有効以上の結果が得られた。特にカンジダ症は 2 例とも著効を示し、比較的短期間の投与で喀痰および気管支洗浄液中の菌の消失がみられた。クリプトコックス性髄膜炎症例も著効を示し、投与約一か月で髄液中の菌培養は陰性化した。アスペルギルス症に対しては、2 症例とも無効であった。副作用は、肺アスペルギルス症 1 例に嘔吐がみられたのみであった。

考察とまとめ：深在性真菌症に対しミコナゾールは、67% の有効率が得られ、特にカンジダ症とクリプトコックス症に有効であった。ミコナゾールは他の抗真菌剤に比べ副作用も少なく、有効であることが示された。

042 深在性真菌症に対する治療効果（特に Fluconazole）の臨床的検討

林 敏明・井上祐一・増山泰治
道津安正・須山尚史・河野 茂
山口恵三・小江俊行・奥野一裕
泉川欣一・広田正毅・原 耕平
長崎大学第 2 内科・関連施設

私達はこれまで原発性肺クリプトコックス症に対する 5-FC の治療効果を報告してきた。今回、深在性真菌症に対し Fluconazole を使用する機会を得たのでその臨床効果を報告する。

対象：肺アスペルギローマ 6 例、カンジダ性敗血症 3 例、肺クリプトコックス症 2 例、全身性クリプトコックス症 1 例、肺カンジダ症 1 例、菌不明の肺真菌症 2 例の 15 例である。基礎疾患として陳旧性肺結核 6、血液疾患

3, 悪性腫瘍 2, 糖尿病 1 であった。

投与方法および投与量：経口投与単独 6 例 (50~300 mg/日), 点滴静注単独 5 例 (100~400 mg/日), 経口もしくは点滴に経気管支的注入療法併用 3 例, 経気管支的注入単独 1 例であった。病単局所への経気管支的注入は肺アマベルギローマに対して行ない, 0.5 mg~5 mg を週 1 回, 施行した。

成績：胸部線維, 真菌学的検査, 炎症反応, 臨床症状から判定した。著効 1, 有効 4, やや有効 4, 無効 1, 判定不能 2 で有効率 37% であった。経気管支的注入を行なった 4 例中 1 例が有効であった。

薬剤の臓器内移行：肺アマベルギローマの患者で本剤 100 mg の経口投与後の血中濃度は 4 時間で 3.9 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間で 3.2 $\mu\text{g/ml}$ となり, 痰中濃度は時間と共に上昇し, 8 時間目で 4.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。肺クリプトコッカスの患者に 300 mg/日を連日投与し, 36 日目の成績では血中レベルは投与前 8.4 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間目 13.6 $\mu\text{g/ml}$ となった。

考察：クリプトコッカス症や, カンジダ症に対しては血中濃度からみても, 臨床的にも良好な成績を示したが, 肺アマベルギローマでは MIC も高く, 無効例が多かった。今後, 経気管支的注入療法など投与ルートの検討が内科的治療には必要と思われた。

043 尿路真菌感染症に対する fluconazole の臨床的検討

仁 藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

トリアゾール系に属する新抗真菌剤 fluconazole は尿路真菌感染症の主要な起因菌である *Candida* 属真菌に強い抗菌活性を有するとともに, 主に尿中に未変化体のまま排泄されることから, 尿路真菌症に対し, 有用であることが期待されたので臨床的検討を実施した。

方法：尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で, 投与前に複数回の尿検査を行ない, いずれも真菌が 10^4 CFU/ml 以上培養され, 一般細菌は陰性または 10^3 CFU/ml 未満の例を対象とした。

7 例に投与を行ない, 男性 6 例, 女性 1 例, 年齢は 29~83 歳であった。

Fluconazole は 1 回 50 mg を 1 日 1 回 14~42 日間経口 (4 例) または静脈内 (3 例) 投与した。起因真菌は *C. albicans* 6 例, *C. tropicalis* 1 例と全例 *Candida* 属真菌であった。

効果判定は河田らが報告している方法に準拠して行なった。

結果：経口投与 4 例では「著効」1 例, 「有効」3 例, 静脈内投与 3 例では「著効」2 例, 「無効」1 例であった。真菌は経口投与群では *C. albicans* 3 株, *C. tropicalis* 1 株, 全て消失し, 静脈内投与群では *C. albicans* 2 株, *C. tropicalis* 1 株中 *C. albicans* 1 株が存続した。投与後真菌が消失した例のうち, 一般細菌が 10^3 CFU/ml 未満であった 4 例では, 75% で膿尿が正常化した。

副作用および臨床検査異常は認められなかった。

結論：Fluconazole は 1 回 50 mg 1 日 1 回の経口または静脈内投与で *Candida* 属真菌を起因菌とする尿路真菌感染症に対し, 有効かつ安全な薬剤であった。

044 Semi-micro technique による *in vitro* 感受性試験でクロロキン耐性を確認したナイジェリアからの熱帯熱マラリア症例

小花光夫・山川 弘・松岡康夫
入交昭一郎

川崎市立川崎病院内科

狩野繁之・脇 誠治・鈴木 守
群馬大学医学部寄生虫学教室

近年, 東南アジア, 南米, 東アフリカなどではクロロキン耐性熱帯熱マラリアが増加しており, マラリア予防内服薬の選定上で問題となっている。今回我々は従来クロロキン耐性株の存在が明らかでなかったナイジェリアからの帰国者にみられた熱帯熱マラリア例で Semi-micro technique による *in vitro* 感受性試験によりクロロキン耐性を確認したので報告する。

症例：39 歳の男性, 62 年 8 月 17 日からナイジェリアに出張, 滞在中クロロキン 200 mg を週 1 回内服していたが, 11 月と 63 年 1 月初旬に熱帯熱マラリアに罹患, 現地で加療された。1 月 22 日帰国, 翌日 38°C 台の発熱あり, 自己判断でクロロキン 400 mg 内服したが, 連日悪寒, 39°C 台の高熱が出現したため, 29 日川崎市立川崎病院に入院となった。

入院時現症では意識清明なるも頭痛あり, 体温 40.2°C, 脈拍 120/分, 血圧 150/70, 貧血なし, 黄疸軽度, 肝 2 横指触知, 脾触知せず。検査では尿蛋白 (+), 赤血球 416 万, 白血球 3,600, 血小板 4.2 万, GOT 41, GPT 47, BFP (+), 末梢血薄層塗抹標本で熱帯熱マラリア環状体を全赤血球の 3% に認め, 熱帯熱マラリアと診断。31 日よりキニーネ 600 mg, 8 時間毎点滴静注計 4 回施行, 同日解熱, 頭痛も消失した。その後, Semi-micro technique による *in vitro* 感受性試験で本体は 50%

成熟阻止クロロキン濃度が 0.44 nmol/ml とクロロキン高度耐性株であることが確認され、ファンシダール® 3錠追加内服して完治した。

考案：本邦でも臨床的にクロロキン耐性とされた熱帯熱マラリア症例は若干報告されている。しかし、Semi-micro technique による *in vitro* 感受性試験でクロロキン耐性を確認した症例は少なく、我々の調査し得た範囲では協らの報告した 2 例をみるに過ぎない。本例はナイジェリアで罹患した明らかなクロロキン耐性熱帯熱マラリアとしては本邦初例である。

045 透析症例における菌血症の検討

和田光一・鈴木紀夫・星野弘之
嶋津芳典・田崎和之・五十嵐謙一
庭山昌俊・荒川正昭
新潟大学医学部第二内科

透析症例では栄養状態が不良のことが多いうえ、免疫能の低下もみとめられるため、感染症をおこし易く、しばしば局所感染から敗血症をひきおこす。そのうえ、透析例では頻回にわたる穿刺あるいは血管内にカテーテルを留置するため、菌血症をおこしやすい。我々は、1976年より 1987 年までの 12 年間で、透析症例の菌血症を 51 例経験したので、これらの症例の起炎菌、focus、予後、治療方法について報告する。

透析症例における菌血症は、カテーテルによる透析例で 28 例、内シャント例で 11 例、外シャント例で 7 例、グラフト例で 3 例、腹膜透析例で 2 例認められ、カテーテルによる透析例、外シャント例、グラフト例で菌血症は多く発生していた。起炎菌は、皮膚をとおして菌が侵入することが多いため、*S. aureus* 16 例 (MRSA 7 例)、*P. aeruginosa* 10 例、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 8 例、真菌 6 例などが多く、その他 *E. coli*、*E. cloacae* などのグラム陰性桿菌が認められた。Focus は、カテーテル感染 13 例、シャント 7 例、腎・尿路系 8 例、皮膚および軟部組織 4 例、呼吸器系 4 例、肝・胆道系 2 例であった。これらの症例の予後は、急性腎不全例で除菌率 53.8%、慢性腎不全例で 84.0%、全体では 68.6% であった。一方、blood access と菌血症の予後を検討すると、内シャントによる透析例が除菌率 81.8% であるのに対し、カテーテル透析例の除菌率は 60.7% であった。これは基礎疾患の重篤な急性腎不全例が多く含まれるためであり、慢性腎不全例だけで検討すると、予後はむしろ良好であった。これら慢性透析例の菌血症の予後が良好である理由は focus の除去が比較的容易であるためと考えられた。

046 扁桃摘出術と菌血症術後 6 時間までの検討

杉田 麟也

順天堂大学浦安病院耳鼻咽喉科

小酒井 望

同 病院長

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

目的：扁桃摘出術に生ずる菌血症の発生率とその菌血症状態が何時間位持続するのかについて検討した。

方法：成人の習慣性扁桃炎で扁桃摘出術を実施した患者である。手術 5 日前に入院し、ampicillin 200 mg/day、clindamicin 1,200 mg/day を 2 日半、点滴速度 60 分で注射した。その後 1 日半は体内から抗生物質を排出する期間とした。手術は全身麻酔下で実施し、右扁桃摘出術直後および 6 時間後に足静脈から 15 ml を採血、カルチュアボトル 1 号～3 号 (栄研) に接種、ただちに培養を開始した。

結果：術前抗生物質無投与群は 2 例中 1 例が手術中の血液培養陽性、CLDM は 16 例中 5 例が手術中、さらにそのうち 2 例は手術後 6 時間目も血液培養陽性であった。ABPC は 5 例中 2 例が手術中陽性であった。

6 時間目まで陽性であった症例の検出菌は *Branhamella catarrhalis* (CLDM 1.56 μg/ml, ABPC 3.13 μg/ml)、および *Propionibacterium granulosum* (CLDM 0.05 μg/ml, ABPC 0.05 μg/ml) であった。

考察：扁桃摘出術の菌血症は 1 時間以内に消失することが報告されていた。しかし著者らの成績では 6 時間目まで持続することが確認された。したがって扁桃摘出術後に腎炎やリウマチ性心疾患などが発生してくるのを予防するために、手術中から広域な抗生物質を使用することが大切である。

047 剖検について大腸癌の存在が明らかになった *Clostridium septicum* septicæmia の一例

山岡一清・浅井 勝・長山千秋

高井 哲

岐阜県立岐阜病院中央臨床検査部

時田 元・清水 勝

同 消化器科

渡辺 邦友・上野 一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

1969 年 ALPERN らは、*C. septicum* septicæmia と

malignancy との強い関連性についていくつかの症例を呈示し報告した。しかしこれまで我が国では、*C. septicum* septicaemia と malignancy との関連について著述した報告は認められていない。私共は、最近 malignancy と関連した *C. septicum* septicaemia の症例を経験したので報告する。

<症例> 74 歳, 男性。主訴: 意識障害

現病歴: 昭和 62 年 6 月前立腺肥大の手術を受け, 7 月退院後, 自宅で寝たきりの生活を送っていたが, 12 月 1 日 AM 12:00 突然意識レベルが低下し, おう吐をきたしたため, PM 1:45 に来院。意識レベル II-2 で直ちに救命救急センターに入院した。各種治療を受けるも入院後約 10 時間に死亡した。

現症: 微熱, 結膜貧血(+), 両肺野にラ音を聴取, 意識レベル低下の他は特記すべきことはなし。

検査所見: 赤血球数, Hb, および Ht 値低値。白血球増加, 赤沈こう進, ALP 上昇。

剖検所見: 大腸癌, 転移性肝癌, 肝膿瘍, 腸穿孔が見られた。

細菌学的検査所見: 入院直後の血液培養(動脈血, 静脈血)より *C. septicum* が分離された。剖検時の肝膿瘍から *C. septicum*, *B. fragilis*, *B. ovatus*, *S. marcescens*, *S. sanguis* が分離された。

考察: *C. septicum* septicaemia は白血病など血液悪性腫瘍や消化管の悪性腫瘍と関連して起こるとの報告がある。また *C. septicum* septicaemia の認識が, その時点で明らかでなかった消化管の malignancy の発見に連なったとの記載もある。*C. septicum* septicaemia の一例を文献的考察を加えて報告する。

048 感染性心内膜炎における long half-life cepheims の応用

武田元
長岡赤十字病院内科

感染性心内膜炎の治療の原則は抗生剤の血中濃度を起因菌の MIC や MBC の数倍の値に維持することであると言われている。このような有効血中濃度を維持するためには, 抗生剤の頻回の筋注や静注または持続点滴静注を必要とし, 患者にかなりの苦痛を与えてきた。

最近, 血中半減期の非常に長い cefpiramide (CPM) や Ceftriaxone (CTRX) が市販されるに至って, 1 日 1, 2 回の注射で有効血中濃度の維持が可能となり, 昭和 60 年に緑色連鎖球菌による感染性心内膜炎の患者に, 初めて CPM 1 日 2 回静注法を試みて治療に成功した(第 34 回日本感染症学会東日本地方会総会発表)。

以後, さらに 4 人の感染性心内膜炎の患者に CPM 1 日 2 回静注または CTRX 1 日 1 回静注を試みたので, 5 症例の成績をまとめて報告する。

CPM 1 回 2g, 1 日 2 回の静注を試みたのは 3 例, CTRX 1 日 1 回 1g 静注を行ったのは 1 例, CTRX 1 日 1~2g 静注が無効で, CPM 1 日 2 回静注に変更したのが 1 例であった。原因菌は *Streptococcus viridans* group 3 例, *Streptococcus sanguis* 1 例, 不明 1 例であった。心エコー検査で明らかな疣贅いを認めたり, 疑われた者は 5 例中 4 例であった。

治療期間は 28~79 日間で, 5 例とも治療に成功した。

CPM や CTRX の原因菌に対する MIC と血中濃度を調べたところ, 両剤とも少なくとも MIC の 10 倍以上の血中濃度が維持されていると思われた。

過去における感染性心内膜炎の抗生剤療法は患者にかなりの苦痛を与えてきたが, CPM や CTRX のような血中半減期の長い抗生剤の開発によって, 患者の負担は軽減したと言ってよい。しかも, これらの抗生剤はグラム陽性球菌のみならず, 多くのグラム陰性菌にも優れた抗菌力を有しているため, 種々の細菌による感染性心内膜炎の治療に応用できるものと思われる。