

## 第 36 回日本化学療法学会総会

会期：昭和 63 年 6 月 9 日～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

049 小児より臨床分離された *S. pneumoniae* の薬剤感受性，特に Penicillin 低感受性菌について黒崎 知道<sup>1)</sup>・鳥羽 剛<sup>1)</sup>駿河 洋介<sup>2)</sup>・庄野 勝浩<sup>2)</sup>

千葉市立海浜病院

杉本 和夫<sup>1)</sup>・群 美夫<sup>2)</sup>

千葉市立病院

(1) 小児科，2) 検査科)

小児における呼吸器感染症，化膿性髄膜炎の起炎菌のうち *S. pneumoniae* (Pn) は，*H. influenzae* に次いで主要な起炎菌であるが，特に髄膜炎の際の Penicillin (PC) 耐性化が問題になってきている。そこで，臨床分離された Pn の薬剤感受性，PC 低感受性菌のスクリーニングの問題について検討した。対象は 1984 年 6 月～1987 年 12 月に千葉市立病院，千葉市立海浜病院で小児臨床材料より分離された Pn 265 株である。MIC 測定は，化療標準法再改訂法にて行ない，以下の結論を得た。①Pn 265 株のうち気道，耳漏より分離された 14 株 (5.3%) が PC 低感受性株であり，その内訳は，比較的耐性株 9 株 (3.4%)，耐性株 5 株 (1.9%) であった。PC 低感受性株の分離率は，1984 年 2/74 (2.7%)，1985 年 4/74 (5.4%)，1986 年 2/57 (3.5%)，1987 年 6/60 (10%) と 1987 年より増加傾向にある。②病原性の明確な耳漏について検討すると PC 低感受性様は，1986 年までは分離されていないが，1987 年になり初めて分離され (1/8-12.5%)，1988 年に入って (1～5 月) 増加傾向にある (2/3-66.7%)。③PC 低感受性株は，PC 感受性株と比較すると，CCL，CTX，VCM，MINO，CP，EM に対してもやや高い MIC 値を示す傾向にある。

更に，千葉県下で小児科医の常勤する病院のうち 23 病院について感受性検査の実態について検討した。18 病院 (78.3%) はディスク法による感受性検査を行なっているが，PC 低感受性 Pn のスクリーニングとして推

奨されている MPIPC 1  $\mu$ g のディスクを使用している病院は，僅か 1 病院だけであった。8 病院 (34.8%) で行なわれている 3 濃度ディスク法で 1+ ないし 2+ と判定しえたのは，PCG にて 3/11 株 (27.3%)，MPIPC にて 5/11 株 (45.5%) と不本意な成績であった。PC 比較的耐性 Pn 感染症のうち臨床的に問題となるのは髄膜炎であり，その際，我々小児科医は，Pn の MPIPC 感受性に留意するとともに，何れの方法による感受性結果なのが注意すべきである。

## 050 全身感染症由来インフルエンザ菌株の抗生剤感受性について

石川信泰・黒木春郎・山崎 努

難波真美・鈴木 宏・松村千恵子

氷見京子・中村 明・上原すゝ子

千葉大学医学部小児科

黒崎 知道

千葉市立海浜病院小児科

寺島 周

帝京大学市原病院小児科

目的：インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は，小児科領域において，髄膜炎などの全身感染症の原因として重要である。ABPC 耐性インフルエンザ菌による全身感染症が欧米では 1973 年以來，本邦でも 1979 年以來報告されており，治療上問題となっている。今回我々は，全身感染症由来のインフルエンザ菌株の各種抗生剤感受性を検討し，本邦での全身性インフルエンザ菌感染症における抗生剤の選択につき考察した。

対象：1980 年～1987 年の 8 年間に千葉大学小児科および県内の関連病院で分離された 30 株 (30 例) と県外の病院より送付された 47 株 (46 例) の計 77 株 (76 例) である。全身性感染症の内訳は，髄膜炎 70 例，その他 6 例 (喉頭蓋炎 1，関節炎 1，菌血症を合併した肺炎 2，新生児敗血症 2) であり，このうち新生児敗血症の 1 例において感受性の異なる 2 株が検出された。

方法：抗生剤感受性測定は日本化学療法学会標準法に準じて行なった。5% Fildes enrichment (Difco) 加

Mueller-Hinton 培地を用いて、菌量  $10^9/ml$  の  $5\mu l$  接種で実施した。

$\beta$ -lactamase 産生能は、ヨード法に基づき、菌分離時(受領時)に rapid slide test にて、MIC 測定時に重層法にて判定した。

結果： $\beta$ -lactamase 産生株は 77 株中 27 株 (35.1%) を占め、これらのうち MIC を測定した 25 株全てで ABPC の MIC は  $\geq 3.13\mu g/ml$  であった。逆に ABPC 耐性株は 71 株中 25 株 (35.2%) を占めこれらは全て  $\beta$ -lactamase 産生株であった。ABPC 耐性株うち 2 株は ABPC-CP-TC の 3 剤耐性で、1 株が ABPC-CP 2 剤耐性、7 株が ABPC-TC 2 剤耐性であった。CP 耐性株は 5/71 (7.0%) に認めた。

CTX の MIC は  $\leq 0.05$  に、LMOX のそれは  $\leq 0.1$  に全株が分布しており耐性株は認めなかった。

結論：ABPC はもはや全身性インフルエンザ菌感染症の第一選択薬剤ではない。

## 051 臨床材料から分離された *Haemophilus influenzae* の薬剤感受性について

中柴 正隆<sup>1,2)</sup>・菅原 芳秋<sup>2)</sup>

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

目的：各種臨床材料から分離された *H. influenzae* の抗生物質に対する感受性を調べ、耐性菌の性状について調べる。

方法：1982年3月から1985年10月までに、本学附属医科病院中央検査科で分離した84株(由来検体；扁桃50株、膿16株、鼻汁15株、耳漏1株)、喀痰、咽頭液各9株)を対象にした。MICの測定は化学療法学会標準法に準じて行なった。ただし培地は Brain heart infusion に hemin ( $10\mu g/ml$ ) と NAD ( $2\mu g/ml$ ) を添加したものを用いた。薬剤は ABPC, PIPC, IPM/CS, CEZ, CMZ, CPZ, CP, TC, MINO, GM, KM, OFLX の 12 剤である。 $\beta$ -lactamase 産生性は nitrocefin disc (BBL) で調べた。耐性伝達は membrane filter 法で行なった。

結果：1) 各薬剤の MIC<sub>90</sub> は次の通りである。CPZ, OFLX  $0.05\mu g/ml$ , PIPC  $0.2\mu g/ml$ , ABPC, CP, TC, MINO  $0.78\mu g/ml$ , IPM/CS, GM  $1.56\mu g/ml$ , KM  $3.13\mu g/ml$ , CMZ  $6.25\mu g/ml$ , CEZ  $25\mu g/ml$ 。2) 84 株中、感受性菌 65 株 (77.4%)、耐性菌 19 株 (22.6%) であった。耐性菌の内訳は、TC 耐性菌 14 株 (16.7%)、ABPC 耐性菌 11 株 (12.4%)、CP 耐性菌 4 株 (4.8%)、MINO 耐性菌 2 株 (2.4%)、KM 耐性菌 1

株 (1.2%) であった。3) 耐性型別では 1 剤耐性 10 株 (52.6%)、2 剤耐性 5 株 (26.3%)、3 剤耐性 4 株 (21.1%) であった。4)  $\beta$ -lactamase 産生は 10 株 (11.9%) に認められ、いずれも ABPC の MIC が  $25\mu g/ml$  以上の耐性菌であった。5) ABPC 耐性菌 CL 1447 と (ABPC, TC) 耐性菌 CL 789 の 2 株を donor として CL 296 rif へ耐性伝達を試みたところ、耐性が伝達され、伝達株の耐性は各 donor と同レベルであった。

## 052 胃、十二指腸病変から分離された *Campylobacter pylori* の化学療法剤感受性

首藤龍介・藤岡利生・後藤陽一郎

重野秀明・田代隆良・那須 勝

大分医科大学第2内科

目的：1983年、Warren と Marshall の報告以来、胃、十二指腸疾患と *Campylobacter pylori* の関連性が注目されている。今回、我々は病変胃粘膜に存在する *C. pylori* の診断法としてのウレアーゼテストの意義や病因としての胃液中アンモニアと疾患との関連性について臨床的検討を行ない、また *C. pylori* の各種抗菌剤に対する感受性を検討したので報告した。更に FOM のドライシロップ投与効果を検討し併せ報告した。

対象と方法：内視鏡にて胃、十二指腸疾患と診断された 242 症例から得られた生検材料 478 検体について、微好気培養を行なった。同時に、生検検体を Christensen 尿素培地に入れ、ウレアーゼテストを行なった。内視鏡にて胃液を採取しアンモニア濃度を測定した。抗菌剤の抗菌力測定は本学会規定の方法に従い、培地は 10% 馬添加 Muller-Hinton 血液寒天培地を使用した。また、H<sub>2</sub> ブロッカーに抵抗性の難治性胃、十二指腸潰瘍症例に FOM をドライシロップで経口投与し、その効果を臨床的に検討した。

結果：①疾患全体で、*C. pylori* の分離培養陽性率は、45% で特に十二指腸潰瘍で 61% と最も高率であった。②生検検体のウレアーゼテストは *C. pylori* 存在の判定法として有用であった。③胃液中アンモニア濃度は培養陽性例で有意に高く ( $p < 0.001$ )、疾患との関連性が示唆された。④抗菌力測定において、PC 系、Cephem 系、MAC 系、TC 系抗菌剤は MIC<sub>90</sub> が  $1.56\mu g/ml$  以下と良好な抗菌力を示し特に PC 系、MAC 系では MIC<sub>90</sub> が  $0.025\mu g/ml$  以下と非常に強い抗菌力であった。FOM, RFP, Pyridoncarboxylic acids ではこれよりやや劣った。④FOM をドライシロップで経口投与した結果、臨床的に *C. pylori* の消失をみた。

## 053 *Capnocytophaga ochracea* の各種薬剤に対する感受性

本田寿子・田近志保子・金子 克  
岩手医科大学歯学部口腔微生物学

*Capnocytophaga ochracea* は口腔の常在菌の一つで、特に日和見病原体として易感染性宿主 (compromised host) に感染を起こすことが報告されている。一方、歯周疾患病巣より分離されることから発症に因与する細菌の一つと考えられている。私たちは健康成人の口腔から *C. ochracea* を分離し各種薬剤に対する感受性を測定した。

健康な成人 118 名の歯垢から分離、同定した *C. ochracea* 95 株について各種薬剤に対する MIC を日本化学療法学会標準法に基づいて測定した。使用薬剤は PCs (8 剤), CEPs (18 剤), aztreonam,  $\beta$ -lactamase inhibitors (2 剤), AGs (2 剤), chloramphenicol, TCs (3 剤), pyridone carboxylic acids (7 剤), ST 合剤, metronidazole の計 48 剤である。

その結果 *C. ochracea* は PCs, CEPs (CAZ, CPIZ, CTT), AZT, IPM/CS に良い感受性を示した。なかでも IPM/CS (MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> はともに 0.05  $\mu$ g/ml) は優れていた。しかし AGs, pyridone carboxylic acids 中の NA, PA, PPA, ST 合剤には低い感受性を示し耐性株も見られた。

私たちの成績は大方、他の研究者の成績と一致していたが、AZT や NA に対する感受性についてはいくつかの異なった報告が見られた。こうした相違は被検菌の由来、菌種などによるかと思われるが、これまでの報告では多くの研究者は *Capnocytophaga* 属菌を対象としており、今後 *C. ochracea*, *C. sputigena*, *C. gingivalis* の 3 菌種間に差がないか検討したいと考えている。

## 054 慢性腎不全患者の感染症にかんする臨床的研究

—CAPD 腹膜炎ならびに皮下トンネル感染原因菌の薬剤感受性にかんする検討—

加地 正伸・斎藤 篤・嶋田甚五郎  
大森 雅久・柴 孝也・北條 敏夫  
奥田新一郎・堀 誠治・吉田 正樹  
宮原 正

東京慈恵会医科大学第 2 内科

目的：CAPD 腹膜炎発症時における抗菌剤選択の指針とするため、本症に関連のある下記菌種について薬剤

感受性を検討した。

方法：1985 年 9 月～1987 年 12 月に CAPD 腹膜炎および皮下トンネル感染症から分離した *S. aureus* 74, *S. epidermidis* 16, *P. aeruginosa* 20 株について DMPPC, AMPC, PIPC, CCL, CEZ, CTM, CMZ, CFIX, CPZ, CPM, CZON, CAZ, FMOX, AZT, CRMN, IPM, GM, TOB, AMK, MINO, OFLX に対する MIC を日本化学療法学会標準法に従って測定した。

結果：各菌に対する MIC<sub>90</sub> は、*S. aureus* には DMP PC 3.13, AMPC 100<, PIPC 100<, CCL 25, CEZO 78, CTM 1.56, CMZ 1.56, CFIX 12.5, CPZ 3.13, CPM 3.13, CZON 0.78, CAZ 12.5, FMOX 0.39, IPM<0.05, GM 0.78, TOB 1.56, AMK 6.25, MINO 0.39, OFLX 0.78  $\mu$ g/ml であった。CEZ, CTM, CMZ, CZON, FMOX, IPM, GM, TOB, MINO, OFLX が良好で、IPM, FMOX AMK, MINO, OFLX に高度耐性菌 (25  $\mu$ g/ml 以上) が少ない傾向を認めた。

*S. epidermidis* には DMPPC 3.13, AMPC 6.25, PIP C 6.25, CCL 25, CEZ 1.56, CTM 1.56, CMZ 12.5, CFIX 100, CPZ 1.56, CMP 3.13, CZON 1.56, CAZ 12.5, FMOX 3.13, IPM 1.56, GM 100, TOB 100, AMK 6.25, MINO 0.39, OFLX 0.78  $\mu$ g/ml であった。CEZ, CTM, CPZ, CZON, IPN, MINO, OFLX が良好で、CTM, CPZ, CPM, MINO, OFLX には高度耐性菌を認めなかった。

*P. aeruginosa* には PIPC 6.25, CPZ 6.25, CDM 6.25, CAZ 1.56, CFS 3.13, AZT 6.25, CRMN 3.13, IPM 1.56, GM 12.5, TOB 3.13, AMK 12.5, MINO 50, OFLX 6.25  $\mu$ g/ml であった。CAZ, CFS, IPM が良好で、CAZ, CFS, IPM とともに 3.13  $\mu$ g/ml にて全株を発育阻止した。

考案：*S. aureus*, *S. epidermidis* が CAPD 腹膜炎の原因菌の約 40% を占め、また、治療に抵抗することで問題となる *P. aeruginosa* も少数検出された。体内動態を考慮すると、*S. aureus* には CEZ, CTM, CMZ, *S. epidermidis* には CEZ, CTM が第 1 選択また両菌には、IPM, FMOX, CZON などが第 2 選択 (CAPD 液移行性検討中) と考えられた。*P. aeruginosa* には CAZ が第 1 選択, IPM などが第 2 選択、および TOB のバッグ内投与が、原因菌判明前には CEZ, CTM および必要に応じて TOB のバッグ内投与が考えられた。

055 本学付属病院中検細菌検査室で過去 9 年間に扱った検査材料からの分離菌の変遷

橋本ゆかり・志賀 諒子・植田 雅子  
 田中 明美・田中 孝志・根岸久美子  
 奥隅 真子・川上小夜子  
 帝京大・医・付属病院・中検  
 紺野 昌俊・生方 公子  
 同 臨床病理

目的：臨床における使用抗生物質の変化に伴い、臨床検査材料から検出される細菌もまた大きく変わりつつある。とりわけ、ブドウ球菌や腸球菌といったグラム陽性球菌の検出率の増加が著明であることは事実であるが、検出菌全体像としての解析はあまり系統的になされていないようである。私共は、臨床検査材料から検出される全菌種について、9年前よりその年次の推移を追跡してきているので、最近の特徴について報告したい。

方法：昭和54年度から昭和62年度に至る9年間に、本学付属病院中検細菌検査室で扱った一般検査材料からの各種細菌の分離状況について、入院患者及び外来患者別、検査材料別に検索を行なった。

目的：分離される細菌のうち、*E. coli*, *Klebsiella* 属, *Citrobacter* 属, *Serratia* 属, *Proteus* 属といった大部分の腸内細菌の検出率は、最近、入院・外来患者共に著しく減少してきており、菌種によっては9年前の検出率の半分以下になっているものも認められた。これに対し、*P. aeruginosa* や *Acinetobacter* 属等の分離率は、9年前に比較すると、入院・外来患者で共にやや増加傾向にある。グラム陽性球菌では、増加傾向にある菌種と、むしろ減少傾向にある菌種とが見られ、前者では *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus* 属に加えて *S. agalactiae* があり、後者には *S. pyogenes* や *S. pneumoniae* のように、流行年によって差が生じ易い菌種にこの現象が見られた。

考察：上述した検出菌の年次の推移は、使用されてきた抗生物質と、患者の病態の変化とを如実に反映してきていると考える。

056 県立広島病院における臨床分離菌の推移と薬剤感受性について

桑原 正雄  
 県立広島病院内科

室木 邦生・藤上 良實  
 同 研究検査科

山木戸 道郎  
 広島大学第2内科

目的：抗菌剤の発達に伴って、臨床材料からの分離菌の頻度や抗菌剤感受性に変遷がみられることが報告されてきた。そこで、県立広島病院で第三世代セフェム剤の使用がはじまった1981年より1987年の7年間の分離菌の推移とセフェム剤に対する感受性を検討した。

方法：①優位菌の頻度②セフェム剤に対する感受性一期間中に分離された *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属, *Serratia* 属, *P. aeruginosa* に対する CEZ, CEX, CFS, CTM, CMZ, CTX, CZX, CPZ, CMX, LMOX の抗菌力を化療標準法にて測定し、経年的に検討した。

成績および考察：①優位菌の頻度一期間中、グラム陽性球菌は33.2%から44.3%に漸増していた。このうち、*S. aureus* は1984年をピークにむしろ減少傾向があったが、*S. epidermidis*, *E. faecalis* は年毎に増加した。*S. pneumoniae* は大きな変動は認められなかったものの、*S. pyogenes* は減少していた。腸内細菌は漸減しており、*P. aeruginosa* は増加傾向を示していた。②セフェム剤感受性—*S. aureus* は1986年まで抗菌力の低下が認められ、*S. pyogenes* ではCTX, CZX, CMXの抗菌力が優れていたもののMICの年次変化は認められなかった。*E. coli*, *Klebsiella* 属も同様に変動は認められず、*Enterobacter* 属, *Serratia* 属, *P. aeruginosa* では第三世代セフェム剤に低感受性株が増加していた。

期間中の当院における抗菌剤の使用量の変化は、第三世代セフェム剤の著増が目立った。今回の検討で本剤に低感受性の *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* などの分離頻度や低感受性株の増加が認められた。今後、本剤の使用量増加が予測されるため、これらの菌の動向をひき続き検討したい。

## 057 臨床分離菌の消毒剤に対する感受性特に抗生剤感受性との関係について

石川 周・鈴木勝也・吉見 治  
東海通信病院外科

由良二郎・品川長夫・水野 章  
名古屋市立大学第一外科

目的：近年、多剤耐性菌による院内感染などが問題となってきたが、これらの菌による感染を予防する目的で用いられる消毒剤の抗菌力について、抗生剤感受性と比較検討したので報告する。

方法：外科病巣分離細菌の各種抗生剤に対する感受性(MIC)を MIC-2000 システム ( $10^6$  CFU/ml 接種)を用いて測定した。また、消毒剤に対する感受性を常用濃度又はこれに近い濃度溶液中に  $10^6$  CFU/ml (最終)の菌液を混入し、30 秒後と 5 分後の生菌数を測定することにより検討した。消毒剤としては、ポピドンヨード(常用濃度の 1/10 : 10 mg/ml)とクロールヘキシジン (0.5%, 0.05%, 0.02%)を用いた。臨床分離菌として *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* について検討した。

結果：各種抗生剤感受性結果より *S. aureus* 7 株(感受性株 4 株, 多剤耐性株 3 株), *E. coli* 4 株(感受性株 2 株, ABPC, GM 耐性株 2 株), *Klebsiella* 5 株(感受性株 2 株, CEZ 耐性株 2 株, GM 耐性株 1 株), *P. aeruginosa* 4 株(感受性株 1 株, PIPC 耐性株 1 株, GM 耐性株 2 株)を各々選択した。ポピドンヨードにおいてはいずれも 30 秒以内に優れた殺菌力がみられた。クロールヘキシジンでは *S. aureus* において 30 秒では各濃度において生菌が認められたが、その他の菌種ではいずれも 30 秒以内に優れた殺菌力が認められた。

考察：各種耐性菌による感染症の予防対策として、これら菌種の消毒剤に対する感受性を検討したが、いずれの菌種においても、抗生剤感受性と消毒剤感受性には相関はなく、多剤耐性菌もポピドンヨード、クロールヘキシジンに良好な感受性を認めた。従って、これら耐性菌による院内感染を予防するための消毒剤の適切な使用が望まれる。

## 058 薬剤感受性システム (COBAS BACT<sup>®</sup>) と慣用法との比較

三沢 成毅・小栗 豊子  
順天堂大中検

目的：今回、我々は臨床分離株を用いて、薬剤感受性

検査を 5 時間で実施できる遠心方式全自動細菌培養検査装置 COBAS BACT (Roche 社) を希釈法、および一度ディスク法 (センシディスク, BBL) と比較検討した。

材料および方法：使用菌株は *Staphylococcus aureus* 42 株, *Enterococcus* 31 株, *Pseudomonas aeruginosa* 38 株, *P. aeruginosa* を除く Gram Negative Bacilli (GNB) 211 株の合計 322 株と精度管理用菌株 3 菌種で、希釈法、センシディスク法および COBAS BACT にて感受性を測定した。使用薬剤は PCG, DMPPC, ABPC, PIPC, CEZ, CMZ, CTM, CFS, CMX, LMO X, GM, TOB, AMK, MINO, EM, CLDM, NA を用いた。使用培地はそれぞれメーカーの指定する培地を用いた。また希釈法は MIC-2000 system を使用し、培地は Mueller-Hinton broth (Difco) を使用した。

成績：COBAS BACT と希釈法との成績の一致率は 90~94% であった。一方、COBAS BACT とセンシディスク法との成績の一致率は 73~94% であった。菌種別にみると、COBAS BACT と希釈法では 4 つの菌群、すなわち *S. aureus*, *Enterococcus*, *P. aeruginosa*, GNB の間で差は認められなかったが、COBAS BACT とセンシディスク法では *S. aureus* と GNB で良く一致したが、*Enterococcus* と *P. aeruginosa* ではやや一致率が低かった。また薬剤別にみると、COBAS BACT と希釈法ではすべての菌について高い一致率であったが、COBAS BACT とセンシディスク法では *S. aureus* における CMZ, *Enterococcus* における MINO, EM, CLDM, *P. aeruginosa* における CFS で一致率が低かった。COBAS BACT と他の 2 法の成績が不一致であった場合は、他の 2 法で耐性と判定されたものを感性和判定した場合が比較的多く認められた。

まとめ：COBAS BACT の成績は希釈法およびセンシディスク法とよく一致したが、*Enterococcus* および *P. aeruginosa* では一部の薬剤において一致率の低い場合が認められた。

この理由としては COBAS BACT が 5 時間の培養時間で判定しているためと考えられた。

## 060 Disk 法による Sulbactam 併用効果の評価

中浜 力・黒川幸徳・上田 智  
川崎医大中央検査部

田坂佳千・角 優・副島林造  
川崎医大呼吸器内科

目的：臨床分離株に対する SBT/CPZ と CPZ の

Disk 感受性の比較と  $\beta$ -lactamase 産生能により SBT の併用効果の評価を試みた。

対象と方法：当検査部にて最近 1 年間に SBT/CPZ, CPZ の Disk 感受性検査を実施した臨床分離株の中で、重複菌株を除いた 280 株を対象とした。 $\beta$ -lactamase 産生能は Acidimetry Disk 法 ( $\beta$ -check<sup>®</sup>) を用い、変色時間により (+) と 2 (+) の 2 段階に半定量を行なった。評価の方法は、対象菌株の CPZ の感受性に対して SBT/CPZ の感受性を比較し、①増強、②感受性 3 (+) で不変、③感受性 2 (+) 以下で不変、④低下の 4 群に分類し各々について PCase, CEase, の産生頻度、菌種等の検討を行ない、又各菌種についても同様の検討を行なった。

結果と考案：4 群の株数は①増強群 81 株 (29%)、② 3 (+) 不変群 131 株 (47%)、③ 2 (+) 以下不変群 46 株 (17%) ④低下群 22 株 (8%) であった。また  $\beta$ -lactamase 産生株 142 株中では① 62 株 (44%)、② 51 株 (36%)、③ 22 株 (15%)、④ 7 株 (5%) であった。すなわち各群での  $\beta$ -lactamase 産生株の割合は、増強群が 77% と有意に高く、その  $\beta$ -lactamase の内訳は PCase 6 株、CEase 28 株、both 28 株認められた。さらに増強群では  $\beta$ -lactamase 2 (+) 株、both 株の比率が有意に高く、感受性が 2 段階以上増強したものが 32 株と多かった。

菌種別の検討では G (+) 球菌 101 株、G (-) 桿菌 179 株であり、上位の 10 菌種で全体の 85% を占めていた。それらの内増強群の比率の高い菌種は、*A. calcoaceticus* (77%)、*E. cloacae* (64%)、*P. aeruginosa* (38%) であった。*S. aureus*、*S. epidermidis* は 3 (+) 不変群が 63%、73% と高いため増強群は 16.7%、9.8% と低率であった。

今回の検討では、CEase 産生株において併用効果がより認められ、また菌種別では *P. aeruginosa* において良好な併用効果が示されたことが注目された。

## 061 ディスク法でみられた緑膿菌の $\beta$ -ラクタム剤耐性の誘導

四方田幸恵・高橋綾子・田波 洋

群馬大学病院中央検査部

橋 本 一

群馬大学医学部微生物学教室

大久保豊司・井上 松久

同 薬剤耐性菌実験施設

緑膿菌を含むグラム陰性菌のセファロスポリナーゼは

菌種特有の誘導型酵素であることが知られているが、我々はディスク法による薬剤感受性検査でイミペネム (IPM) の酵素誘導作用によると思われる薬剤間の拮抗現象を認めたので報告する。

材料及び方法：1987 年度当検査室では各種検体から分離された緑膿菌株を対象とした。薬剤感受性試験は標準的な一濃度ディスク法 (昭和) によった。

成績：種々の  $\beta$ -ラクタム剤の組み合わせについて隣接ディスク間の抗菌力拮抗現象について検討した結果 IPM と隣接  $\beta$ -ラクタム剤ディスクの間のみ強い拮抗現象が認められた。拮抗現象は IPM 側には認められず、隣接する  $\beta$ -ラクタム剤ディスク側のみ認められた。拮抗現象は IPM の阻止円の外側、即ち MIC 以下の濃度で認められた。拮抗現象の生じている部位から培養した菌は原株に比べ、阻止円径が縮小したが、無薬剤培地で再分離した菌は原株と同じ感受性を示すとともに、再び拮抗現象が認められた。

考察：上記の拮抗現象が可逆的であることから、それは IPM の強い  $\beta$ -ラクタマーゼ誘導作用によるものと考えられる。IPM の阻止円径は縮小しないことから、IPM 自身は不活化されず、また IPM の至適誘導濃度が MIC より遙かに低いと考えられ、本剤が酵素に対して安定であり、かつ細胞内への透過性が優れていることが示唆された。

## 062 IPM ディスク阻止円内に出現した緑膿菌について

高橋綾子・四方田幸恵・田波 洋

群馬大学病院中央検査部

橋 本 一

群馬大学医学部微生物学教室

大久保豊司・井上 松久

同 薬剤耐性菌実験施設

イミペネム IPM は緑膿菌に対し強い抗菌力を示すが、ディスク法による感受性検査の際、大部分の緑膿菌株の IPM 阻止円内に微小菌集落が出現することに気付いた。今回は、これらの菌集落が IPM の  $\beta$ -ラクタマーゼ誘導作用によるものか、他の耐性獲得機作によるものか検討したので報告する。

材料及び方法：1987 年度当検査室で各種検体から分離された緑膿菌株を対象とした。日常の薬剤感受性試験は標準的な一濃度ディスク法 (昭和) により、MIC は本学会標準法によった。

成績：臨床分離緑膿菌株 (96 株) のうち 2 株は 25

$\mu\text{g/ml}$  の MIC を示したが、他株の MIC は 0.2~1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。82 株の阻止円内に 1~50 個の菌集落が認められたが、それらの出現頻度はおおよそ  $10^{-4}$ ~ $10^{-5}$  と推定された。ディスクから菌集落までの距離に基づき推定 MIC 値は 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  であったが、各集落から再分離された菌の (ディスク法で推定された) MIC もほぼ同値で、原株に比べ 2~4 倍高い値を示した。これらの菌株についても原株同様、IPM による他の  $\beta$ -ラクタマーゼ誘導現象が認められた。

考察: IPM 阻止円内に生じた比較的 IPM 耐性の菌集落は、原株同様 IPM による他  $\beta$ -ラクタム剤耐性誘導を受けるので、 $\beta$ -ラクタマーゼ誘導型から構成型に変化したものではなく、酵素以外の別の耐性機作によって IPM 耐性が上昇したものと考えられる。

### 063 緑膿菌新キノロン耐性の他薬剤耐性と の連関

加藤広行・塚田勝彦・長町幸雄  
群馬大学医学部第一外科学教室

都築 博・伊予部志津子・橋本 一  
群馬大学医学部微生物学教室

我々は 1984 年より群馬大学附属病院で分離された緑膿菌について、種々の薬剤に対する耐性を測定しつつ来てきたが、1984 年末より使用され始めた新キノロン剤、norfloxacin (NFLX) に対する耐性菌は 1985 年より明らかな増加を示し、しかも多剤耐性の形をとるものが多い。NFLX 耐性株を他薬剤耐性ととの連関のもとに考察すると、それらは種々のグループにわかれ、異なった耐性機構のもとに出現したことが推定されたのでここに報告する。

方法: 調べた緑膿菌は群馬大学附属病院で分離された 388 株である。用いた薬剤とその略号、および MIC 測定の方法は日本化学療法学会法によった。

結果および考察: 1986 年分離の 140 株を用い MIC 分布曲線を描くと NFLX に関しては 2 峰性の感受性菌と僅かな耐性菌の山がみられ、その境界 3.1  $\mu\text{g/ml}$  を耐性菌の下限値とした。NFLX と OFLX 耐性は完全な交叉耐性を示し、NFLX と NA も高度の相関がみられた。このように 2 薬剤を用いた MIC 分布図を画いて検討すると MIC が非連続的に変化する群にわけることが容易であり、異なる群は異なる耐性機構を反映すると考えられる。更に NFLX と PIPC の相関を求めると、NFLX 感受性菌の MIC の 4 倍異なる 2 つの群は PIPC に対する MIC の 4 倍異なる高低とも対応し、透過性変化による共通の耐性機構を推測させた。PIPC 高度感受性群、

高度耐性群の中に NFLX 耐性値の 8 倍以上増加した株がみられ、これらはキノロン剤特有の耐性機構によると考えられる。このように NFLX の MIC 値を CFS, IPM, GM, CP, TC などの MIC との連関のもとに考察すると耐性株には質的に異なる種々の耐性機構があり、それらの多くは *in vitro* の耐性化実験結果と対応することがわかった。

### 064 *S. marcescens* の $\beta$ -ラクタム剤高度 耐性発現とペニシリナーゼプラスミド の関係 (4 報)

代居 敬子・橋本 一  
群馬大学医学部微生物

井上 松久  
群馬大学医学部薬剤耐性菌

目的: 先の本学会で *S. marcescens* の  $\beta$ -ラクタム剤高度耐性菌から感受性菌が  $10^{-3}$ ~ $10^{-4}$  頻度で分離されることを報告した。一方、新しいセフェム剤の多くは、ペニシリナーゼ (PCase) に安定であると報告されている。我々は *S. marcescens* の  $\beta$ -ラクタム剤高度耐性の発現にプラスミド支配の PCase が関与しているかどうかについて検討したので報告する。

方法:  $\beta$ -ラクタム剤高度耐性菌 12 株について接合伝達並びにプラスミド DNA 形質転換によりプラスミドの有無をしらべた。 $\beta$ -ラクタム剤耐性の誘導は先に報告した方法に従った。

結果: 1. *S. marcescens* から *E. coli* K 12 株へのプラスミドの伝達は 12 株中 6 株でプラスミドの伝達頻度は  $10^{-3}$ ~ $10^{-4}$  であった。残りの 6 株のペニシリン耐性は *E. coli* K 12 株へ形質転換可能であった。

2. *E. coli* K 12 から  $\beta$ -ラクタム剤感受性 *S. marcescens* へのプラスミドの伝達頻度は  $10^{-3}$ ~ $10^{-4}$  であった。

3. PCase 産生菌から得た PCase 非産生菌の  $\beta$ -ラクタム剤の MIC いずれも感受性値を示した。

4. *S. marcescens* PCase 非産生菌に PCase 産生プラスミドを伝達させると  $\beta$ -ラクタム剤の MIC はいずれも上昇した。しかし、 $\beta$ -ラクタム剤により耐性誘導の認められない *S. marcescens* を受容菌とし PCase 産生プラスミドを伝達させたところペニシリン系薬剤のみその MIC が上昇した。

考察: *Serratia* の  $\beta$ -ラクタム剤高度耐性菌は PCase 産生プラスミドを保有しており、耐性発現に菌本来の  $\beta$ -ラクタマーゼ (セフェロソポリナーゼ) の誘導と PCase が関与していることを認めた。

## 065 臨床分離株のイミペネム耐性について

松岡喜美子・小倉 真紀  
金広 郁子・永富由美子  
大阪府立病院臨床検査科微生物

小豆沢 瑞夫  
同 消化器内科

imipenem 感受性株 ( $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ ) と耐性株 ( $> 16 \mu\text{g/ml}$ ) さらに  $\beta$ -lactamase 産生株と非産生株の MIC, MBC の検討。さらに  $\beta$ -lactamase 誘導率と誘導後の抗菌スペクトルについて検討し、以下の結果を得た。

1. 臨床分離株の耐性株の出現率は、*S. aureus* 12.6%, *P. aeruginosa* 15.5%, coagulase-negative *Staphylococcus* 4.4% であり、*E. coli*, *K. pneumoniae* では認められなかった。

2. *S. aureus* について

1) imipenem と他の薬剤の間に交差耐性は認められなかった。特に DMPPC とも交差耐性はみられなかった。

2) imipenem 0.16  $\mu\text{g/ml}$  添加培地中での  $\beta$ -lactamase の誘導は、imipenem 感受性株でも耐性株でも殆どみられなかった。

3. *P. aeruginosa* について

1) imipenem 耐性株は、他の抗緑膿菌剤に対しても耐性であった。

2) imipenem の感受性自体は、 $\beta$ -lactamase の有無および誘導に影響されなかった。

3) imipenem が  $\beta$ -lactamase を誘導することによって他の抗緑膿菌剤に対する耐性を来す可能性が示唆された。

066 *Serratia marcescens* O 12, 13, 14 型と O 3 型との薬剤感受性の比較

丸茂 健治・青木 良雄  
昭和大学藤が丘病院臨床病理科

竹内 隆  
同 中央検査部

*S. marcescens* の O 抗原は一般に 1~17 型迄が知られているが、文献では 23 型迄の報告がある (Ann. Microbial. 1983, 134 B, 447)。23 型は 12, 13, 14 型と共凝集することが特徴であるが、本院でも本型に相当する菌株が昨年中に尿、膿より 20 株分離された。今回、これら 12, 13, 14 型と本院で出現頻度の最も高い 3 型 (ほぼ同時期の 53 株) に対する各種抗生剤の MIC

を測定し、両型を比較したので報告する。

方法：O 抗原血清型別には市販キット (デンカ生研) と Dr Grimont (Pasteur) から分与された 23 型抗血清を用いた。MIC 測定は日本化学療法学会標準法に従い、統計学的処理には WILCOXON の順位和検定法 (\* $P < 0.01$ , \*\* $P < 0.05$ ) 及び判別分析法 (二次判別関数) を用いた。

成績：23 型群と 3 型群に対する各種抗生剤の MIC<sub>90</sub> の成績を以下に示す。 $\beta$ -lactams: ABPC, PIPC\*\*, CEZ, CFX\* では両型共  $> 100 \mu\text{g/ml}$  であった。LMOX\* ではそれぞれ 25, 100, AZT\* では 3.13, 6.25, CTX\* では 25,  $> 100$ , CMX\* では 6.25, 25, CZX では 6.25, 12.5, CAZ\* では 1.56, 25, CFIX\* では 25,  $> 100$  であった。AGs: KM\* では 100, 50, TOB では共に 50 ではほぼ同程度の値であった。これに対し、GM\* では 50, 6.25, 逆に AMK\* では 6.25, 25 であった。CP: CP\* では 50, 100 であった。Pyridonecarboxylic acids: NA は共に  $> 100$ , ENX では共に 12.5, NFLX では 12.5, 6.25, OFLX\* では 6.25, 3.13 であった。各種抗生剤の MIC 値より両型群間の判別を判別分析法で行なったところ、Cephems (CEZ 除く) では完全に判別できたが、AGs では 23 型が 3 型に 1 株誤判別された。Cephems (CEZ 除く) 及び AGs (TOB 除く) を用いると両者間の判別は更に可能となり、CP, OFLX などを加えると一層収束した分布となった。

まとめ：以上より両型間の判別は各種抗生剤の MIC 分布により可能であり、23 型は 3 型ほど耐性ではないが、後者が AMK 耐性であるのに対し、前者が GM 耐性であることが特徴であった。

067 *Escherichia coli* の産生する  $\beta$ -lactamase の性状について

吉田 益史・岡本 一  
平岡 聖樹・三橋 進  
エビゾーム研究所

田島 政三  
三共株式会社

井上 松久

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的：臨床より分離された約 3,000 株の *E. coli* の中から新しいセフェム剤を含む種々の  $\beta$ -lactem 系薬剤に対して高度耐性を示す菌株を見出した。この菌株の産生する  $\beta$ -lactamase を分離・精製したので報告する。

方法：臨床分離株 *E. coli* GN 14935 を用いた。対数増

殖後期の菌体を遺心により集菌し、超音波破砕、硫酸ストレプトマイシンによる除核酸、硫酸分画を行なった。さらに CM-Sephadex C-50 によるイオン交換クロマトグラフィー、Toyopearl-HW 50s によるゲル濾過を行ない精製した。分子量の測定は、SDS-ポリアクリルアミドにより、等電点は pH 3.5~9.5 のアンフォライン (LKB) を用いた等電点電気泳動により求めた。

$\beta$ -lactamase 活性は UV 法により測定し、活性単位は、1 unit = 1  $\mu$ mol/min として表わした。 $K_m$ ,  $V_{max}$  は、Lineweaver-Burk プロット、 $K_1$  は、CET を基質とし Dixon プロットにより求めた。

結果：*E. coli* GN 14935 の  $\beta$ -lactamase 産生遺伝子は、*E. coli* K 12 へ  $10^{-3}$  の頻度で伝達されるプラスミド上にあり、耐性の形質発現は、*E. coli* K 12 deb<sup>+</sup> および宿主変異株 deb<sup>-</sup> においても全く同じであり、構成的に酵素を産生していた。

精製した  $\beta$ -lactamase の分子量は 28,000、等電点は、9.5 以上を示した。湿菌体約 90 g より精製した酵素の総活性量は 14,600 unit (収率約 17%)、酵素蛋白 1 mg あたりの比活性は 2,400 unit/mg であった。

この酵素の基質特異性は幅広く、オキシイミノセファロスポリン系薬剤を含むセファロスポリン類、ペニシリン類を加水分解した。

CAZ, CZX, AZT は加水分解されにくく、セファマイシン系薬剤は、安定であった。

*E. coli* を始めとする多くのグラム陰性菌の染色体由来セファロスポリナーゼと著しく異なっていた。

## 068 *K. pneumoniae* 由来 R lac Ap について (第 4 報)

—ペニシリナーゼの性状—

岡本 一・三橋 進

エビゾーム研究所

井上 松久・角田 光子

群馬大学・医・薬剤耐性菌実験施設

*K. pneumoniae* の ABPC 高度耐性菌からは、ABPC 耐性 (Ap) と乳糖分解能 (lac) の遺伝子を同時に保有する K プラスミドが多く検出されること、また、その Ap 遺伝子は *K. pneumoniae* の染色体性 Ap 遺伝子との間に強い DNA 相同性が認められることを報告した。今回は、R lac Ap の産生するペニシリナーゼ (PCase) を分離精製したのでその性状について報告する。

方法：a) PCase は、超音波破砕、硫酸分画、CM-Sephadex C-50 カラムによるイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。

b) 酵素活性は、UV 法により測定した。

c) *K. pneumoniae* 染色体性 PCase に対する抗血清による酵素活性の中和反応をみた。

結果・考察：(1) 本酵素の基質特異性は、PCG を 100 として、ABPC, PIPC, CBPC, MCIPC, CER, CTX がそれぞれ 174, 74, 9, <1, 24, <1 であり、*K. pneumoniae* 染色体性 PCase のそれと酷似していた。

(2) 本酵素の分子量は、SDS-PAGE により約 29,000 と算出され *K. pneumoniae* 染色体性 PCase のそれと酷似していた。

(3) 本酵素の酵素活性は、*K. pneumoniae* GN 69 染色体性 PCase に対する抗血清により完全に中和された。

以上の結果および前回報告した *K. pneumoniae* 染色体性 Ap 遺伝子との間の強い DNA 相同性を考え合わせると、R lac Ap の Ap 遺伝子は、*K. pneumoniae* 染色体性 Ap 遺伝子に由来していることが強く示唆された。

## 069 *E. cloacae* のピリドンカルボン酸系薬剤耐性について

藤巻一雄・青山 博・藤元輝男

藤井 正・井上松久\*・三橋 進

エビゾーム研究所，群馬大学薬剤耐性菌実験施設\*

目的：近年新しく開発された T-3262 や NY-198 などを含めたピリドンカルボン酸系化合物 (PCAs) はその幅広い抗菌スペクトラムと強力な抗菌力等により使用頻度は増大しつつある。しかしそれに伴う耐性菌の出現も看過できない問題となってきた。既に我々は臨床由来の *E. cloacae* における PCAs 高度耐性菌に関しその耐性メカニズムについて一部報告した。今回我々は中等度耐性菌についても検討を加えたのでここに報告する。

方法：使用菌株は *E. cloacae* 963 およびそれより分離した nalidixic acid 耐性の N-2 株、臨床分離の GN 10709 株の 3 株である。MIC の測定は化学療法学会標準法に準じて行なった。Gyrase の精製は第 35 回本学会総会において発表したとおりである。ATPase の活性測定はスペクトロオトメトリック法を用いた。

結果および考察：*E. cloacae* 963, N-2 および GN 10709 株に対する T-3262 の MIC 値は各々 0.05, 0.78 および 25  $\mu$ g/ml を示した。この 3 株より精製した gyrase に対する PCAs の阻害濃度はほぼ MIC 値と相関していた。このことより PCAs 耐性には gyrase の変異が関与しているものと思われた。また gyrase のサブ

ユニット間での組合せおよび ATPase 活性から *E. cloacae* においては両方のサブユニットが変異していると考えられた。

#### 070 プラスミド由来オキシミノセファロスポリナーゼ産生 *Escherichia coli*

松本佳已・俵 修一・広瀬俊治  
松本 哲・上村利明・峯 靖弘  
藤沢薬品工業新薬研究所

目的：イヌの糞便より分離した第三世代セフェム耐性 *E. coli* FP 1546 の耐性機作を検討し、プラスミド由来のオキシミノセファロスポリナーゼを発見した。

方法：MIC 測定は化療学会標準法に従った。β-lactamase 活性は分光学的に測定した。プラスミドの接合伝達は *E. coli* CSH-2 nal<sup>r</sup>, F<sup>-</sup> を受容菌とし、broth および filter-mating 法により行なった。

結果および考察：β-ラクタム剤の多くに高度耐性を示す *E. coli* FP 1546 はニトロセフィンにより β-lactamase の産生がみられたので、この酵素を抽出し、基質特異性や阻害剤に対する感受性が Type-I 型のオキシミノセファロスポリナーゼに属する等電点 8.2、分子量 48 K ダルトンの酵素であることを明らかにした。この酵素 (FEC-1) の性状が *E. coli* の染色体由来のセファロスポリナーゼのそれと著しく異なることから予想されたとおり、プラスミド pFCX 1 と β-lactamase FEC-1 産生が接合により伝達することを確認した。これに伴ってセフェム耐性も伝達され、*E. coli* FP 1546 のセフェム耐性機作は FEC-1 の産生によっていることが明らかとなった。FEC-1 は概して β-lactamase に不安定な cephaloridine や cefotiam, cefpiramide に加え cefuroxime, cefotaxime, cefmenoxime, ceftriaxone 等をも良く分解し、それらに高度耐性を付与したが、メトキシミノ型の中で特異的に ceftizoxime は FEC-1 の影響を受けにくく、*E. coli* FP 1546 に中等度の活性を示した。染色体由来で知られる他の Type-I 型オキシミノセファロスポリナーゼに対しても、ceftizoxime は比較的安定な傾向がみられ、この種の耐性菌に対する ceftizoxime の有用性が期待される。

#### 071 CTX と DCTX (Desacetyl-cefotaxime) の *Bacteroides* 由来 β-ラクタマーゼに対する安定性

武藤吉徳・加納奈美江・渡辺邦友  
加藤直樹・上野 一恵  
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的：CTX と DCTX は、*in vitro* で抗菌力に相乗作用を示すことが *Bacteroides* 等の嫌気性菌でも報告されている。そこで、これらの薬剤の抗菌力と β-ラクタマーゼに対する安定性との関連を明らかにするために、*Bacteroides fragilis* および他の *Bacteroides* 属の β-ラクタマーゼによる薬剤の分解について検討した。

方法：使用菌株は、*B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron* 等で CTX に対する MIC (10<sup>8</sup> CFU/ml) が 12.5~1,600 μg/ml の範囲の値を示す臨床分離株を用いた。酵素標品は菌体を超音波破砕することにより調製し、β-ラクタマーゼ活性は紫外部吸光度法で測定した。

結果と考察：今回用いた多くの菌株の β-ラクタマーゼは、CTX を効率よく分解した。この CTX の分解活性と MIC 値には相関が見られ、薬剤耐性に於ける β-ラクタマーゼの関与が示唆された。一方、DCTX は CTX に比べ β-ラクタマーゼによる分解速度が有意に小さく、β-ラクタマーゼに比較的安定であることが示された。このことは、DCTX が CTX の分解に対して拮抗的に作用する可能性を示しており、抗菌力における相乗作用との関連が示唆される。

#### 072 Western blotting 法を利用した β-lactamase の新しい活性測定法

兵頭昭夫・井上松久\*・三橋 進  
エビゾーム研究所、群馬大学・医・薬耐施設\*

目的：β-lactam 抗生剤耐性菌の産生する β-lactamase の活性測定法については UV 法、マイクロヨード法、pH 滴定法等を始め数多くの方法が報告されている。しかし β-lactamase の分子量とその酵素活性を直接対応させる方法は未だ開発されていない。そのため Western blotting 法を利用して β-lactamase の分子量と酵素活性を同一 Nitrocellulose フィルター上で対応させる方法について検討した。

材料と方法：(使用酵素) *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. rettgeri*, *M. morgani*, *S. marcescens* 由来の CSase および *P. vulgaris*, *X. maltophilia* 由来の CXase の精製酵素又は粗酵素を用いた。(SDS-PAGE) β-lactamase

を1% SDS 存在下, 4°C 一晩, 50°C 30分, 95°C 30秒の3種類方法で処理した。ついでSDT処理β-lactamaseをLaemmliの方法に従い電気泳動した。(Western blotting) Sartorius社のSemi-dry electroblotterを用い, SVOBODAらの方法に従い, β-lactamaseをNitrocelluloseフィルター上にblottingした。(活性測定とタンパク質染色) Nitrocelluloseフィルターを500 μg/mlのNitrocefin溶液につけ, 15分間以内に赤色の活性バンドを確認した。またこのフィルターをAmido Black 10Bで染色し, タンパク質のバンドを確認した。

結果と考察: (1) すべての精製CSase, CXaseを用いた実験ではβ-lactamaseの分子量に対応する位置に赤色の活性バンドを確認する事ができた。(2) 菌体をsonicationしただけの粗酵素を用いた時も, タンパク質のバンドは数多く表れたが, 活性バンドは精製酵素を用いた時と同一移動度の位置の1本のバンドを示した。(3) *X. maltophilia* L-1 β-lactamaseはnativeな状態では4量体を形成し活性を示すと報告されているが, 今回の実験の結果, 単量体の28000の分子量の位置に1本の活性バンドを示した。(4) この方法は未知のβ-lactamaseの精製に対して大いに役に立つ方法と考えられた。

### 073 胆汁中のβ-lactamase活性測定に関する研究

坂本 幸具・下間仲裕・児玉悦男  
石本喜和男・青木洋三・谷村 弘  
和歌山県立医科大学消化器外科

胆汁中に移行したβ-lactamaseはしばしば菌体由来と思われるβ-lactamaseにより胆汁中で分解され抗菌力を失うことがあるので, 胆汁中のβ-lactamase活性をUV法を用いて定量的に測定する方法を考案し, 基礎的検討を行なった。β-lactamase活性の測定は, 最終的に基質CERが0.1 mMとなるよう検体に添加し, 20°C下で255 nmにおけるCERの吸光度の減衰を日本分光UVIDEC-610型分光光度計を用いて測定し, これをもとに横田らの方法により算出した。

成績: ①ヒト非感染胆汁にβ-lactamaseとして*E. cloacae*由来, Type III (Sigma)を0.052 Unit/mlの濃度に添加したものを, ならびにそれを1/15 Mリン酸緩衝液(pH7.0)にて10%, 25%, 50%に希釈したもの, および5%濃度相当にβ-lactamaseを含むリン酸緩衝液を, 調整直後および4°C, -20°C, -80°C下にて7日間保存しβ-lactamase活性を測定した結果, 胆汁中β-lactamase活性は-20~-80°Cにて凍結保存すれば

胆汁を希釈しなくても1週間は安定であった。②またヒト胆汁をリン酸緩衝液にて5, 10, 25%に希釈し, 0.1 mMのCERを基質とした際の胆汁の至適希釈濃度を検討した結果, この測定法では胆汁は20倍に希釈する必要があるが, その際もβ-lactamase活性は胆汁非添加の場合と同程度に安定であった。③5%胆汁中に0.005 Unit/mlの濃度にβ-lactamaseを添加した際の安定性, および種々の濃度のβ-lactamaseを添加した際の測定限界を検討した結果, β-lactamaseの測定下限活性は0.0005 Unit/ml程度であった。以上の結果から, 胆汁中のβ-lactamaseはこのUV法により測定可能なことが判明し, 目下臨床例で検討中である。

### 074 ブドウ球菌の溶菌系に及ぼすLTAの作用について

西野武志・田中和重・森 博紀  
京都薬大微生物

目的: 昨年私どもは*S. aureus* 209-PJCより抽出, 精製したリポタイコ酸(LTA+Ala)とalanine(Ala)をfreeにしたLTA(LTA-Ala)を用いて, 緩衝液中での*S. aureus*の溶菌に対するこれらLTAの作用やβ-ラクタム剤との相互作用について報告した。今回はこの時の形態変化について電子顕微鏡を用いて検討した。

材料および方法: 使用菌株として*S. aureus* 209-PJCを, 使用薬剤としてセフチアム(CTM)を用いた。またLTA+AlaはFISCHERらの方法に従って精製し, これを0.1 M トリス塩酸緩衝液中で37°C 24時間放置後, 限外濾過により遊離したalanineを取り除くことよりLTA-Alaを作製した。これらのLTAの緩衝液中での溶菌に対する作用や, CTMを作用させた時に観察される溶菌に及ぼす影響を濁度や生菌数測定により検討し, 同時に電子顕微鏡の試料を常法により作製した。

結果および考察: 緩衝液中での溶菌阻害効果は添加するLTA-Alaの量に従って増大し, 200 nmol/mlの作用では顕著な阻害効果が見られた。一方, LTA+Alaでは溶菌の阻害効果が殆ど見られなかった。この時の形態変化を観察したところ, controlではsplittingおよびdisintegrating systemが作用し, 多くの溶菌像が見られたが, LTA-Alaの併用により溶菌は完全に阻害されていた。またCTMとの併用ではLTA-Alaはより強い溶菌阻害効果を示したが, LTA+Alaはより強い溶菌促進効果を示した。この時の形態変化の観察ではCTM単独の作用により溶菌像やプロトプラストが見られ, これにLTA+Alaを併用した場合にはCTM単独作用時よりも多くの溶菌像が観察された。一方, CTMとLTA-

Ala を併用した場合には CTM 単独作用時よりも溶菌像が少なかったが、緩衝液中で観察された程顕著なものではなかった。

以上の結果より LTA 中の D-Ala 含量の違いにより、自己融解酵素系に異なった作用を示すことが示唆された。

## 075 R-plasmid を伝達した大腸菌のマウスに対する菌力について

尾花芳樹・中 裕亮・西野武志

京都薬大微生物

薬剤耐性菌は臨床上大きな問題となっているが、一般に薬剤耐性菌は感受性菌に比べ、その病原性は低いと言われている。しかしこれらを否定する意見もあり、薬剤耐性菌の臨床的意義について十分検討する必要がある。そこで実験的に接合により R-plasmid を伝達し得られた薬剤耐性菌を用いてマウスに対する菌力の変動について検討したので報告する。

臨床分離で R-plasmid 保有のペニシリン耐性菌(PCase I, II, III, IV 型産生菌)である *E. coli* および *K. pneumoniae* を donor とし、recipient としてマウスに対して強い菌力を有する *E. coli* 177 を用い、接合により R-plasmid を二次伝達した。得られた伝達株についてマウスに対する菌力を腹腔的接種で検討したところ、PCase I および III 型 plasmid を伝達した株では元株の *E. coli* 177 とほぼ同等の菌力を示したが、PCase II および IV 型を伝達した株では明らかな菌力の低下が認められ、特に PCase II 型 plasmid 伝達株では顕著であり約 10,000 倍 LD<sub>50</sub> 値が上昇した。さらにマウスに対して菌力を有する他の *E. coli* に PCase II 型の plasmid を伝達した場合も同様に菌力の低下が認められた。また高温処理により PCase II 型の plasmid を脱落させた菌株の菌力を測定したところ、菌力の上昇は認められなかった。さらに得られた伝達株は元株の *E. coli* 177 とほぼ同等の増殖性やコロニー形状であった。しかし PCase II 型 plasmid 伝達株は EDTA に対して感受性が高く容易に溶菌することが分かり、さらに同株より得られた endotoxin のマウスに対する毒性が低下していることも分かった。このような結果より PCase I および III 型 plasmid の伝達はほとんど菌力に影響を及ぼさないが PCase II 型 plasmid 伝達菌は明らかな菌力低下が認められ、この原因の一つとして細菌細胞表層の変化が考えられた。しかしこの現象は R-plasmid、直接的作用によるものか否かは現在のところ不明である。

## 076 各種抗生物質の細菌 SOD, catalase 活性に及ぼす影響について

平井裕一・中畑 久・武部和夫

弘前大学第 3 内科

工 藤 肇

弘前大学臨床検査医学

目的：貪食細胞が産生する活性酵素に対する scavenger である細菌 SOD, catalase の活性に抗生剤が影響を及ぼすか否かを検討した。

方法：菌株は *E. cloacae* 58-6-60 株と *S. marcescens* 57-5-173 株を対象とした。薬剤は CZON, CZX, CBPZ, CMNX, PIPC, IPM, AZT, OFLX, FOM, AMK を用いた。上記薬剤を含んだ HI broth で 2 時間 37°C で振盪した後集菌洗浄し超音波処理して試料とした。SOD 活性は大柳らの亜硝酸法で、catalase 活性は BERGMAYER らの方法で測定しタンパク量を Lowry 法で求め活性を除算して比較した。MIC は化療学会標準法で測定した。

結果：*E. cloacae* では SOD 活性は各抗生剤添加濃度に比例して低下する傾向で FOM と OFLX で強く AZT で弱かった。MIC との関係では FOM, CMNX が MIC が高い割に活性抑制が強かった。catalase 活性は CZON と OFLX で抑制が強く FOM と CMNX も MIC の割に抑制がみられた。*S. marcescens* では、SOD 活性は FOM の抑制力が大きかったが他剤ではほとんど変化がなかった。catalase 活性は AMK で抑制される傾向だったが β-ラクタム剤ではほとんど変化無く OFLX でわずかに抑制傾向があった。

考察：菌体内 SOD, catalase 活性は抗生剤により低下する場合は観察されたが、その傾向は、*E. cloacae* で *S. marcescens* よりも明らかで、薬剤では FOM にその作用が強く β-ラクタム剤では一般に弱く OFLX が FOM に次ぐようであった。FOM は両菌株とも MIC が寒天平板法で 400 および 12.5 と高かったのに低濃度で活性抑制を示したが、これは FOM と他剤の併用時の効果発現に何らかの関りを有するのではないかと思われる。

## 077 Anti-LPS-antibody 作製の試み

佐藤 毅・高山忠利・岩井重富

田中 隆・坂部 孝

日本大学医学部第三外科学教室

*E. coli* より抽出されたエンドトキシン (SIGMA,

Lot, No 114 F-4043) を BALB/C マウス腹腔内に投与し、最終投与後 3 日目のマウス脾臓を摘出、機械的方法で脾細胞を得た。この細胞とマウスミエローマセル (P 3-X 63-Ag 8-U 1) を用いて Polyethylene glycol を媒介として細胞融合を行なった。翌日より HAT 培地、および HT 培地を加え、その後 10% FCS RPMI, 1640 培地にて 5% CO<sub>2</sub> 下で closed incubation した。抗体価の測定は羊赤血球を使用した凝集反応 (P. H. A) により行なった。この結果 5/116 ウェル抗体陽性であり、この陽性ウェルを limiting dilution method にてクローニングを行なった。同系マウスに対し monoclonal 上清液と LPS (SIGMA, Lot, No 114 F-4043) を腹腔内投与し生存率をみた。その結果 LPS 1 mg と上清液の同時投与では 20% (n=10)、最初に LPS 1 mg を投与し 2 時間後に上清液を投与した群では 20% (n=20) となり抗体の有用性が示唆された。現在この方法に準じて EBV-hybrid 法により人型モノクローナル抗体を作製中である。

#### 078 *In vitro* bladder model を用いたニューキノロン剤の検討

蟹本雄右・村中幸二・清水保夫  
福井医科大学泌尿器科

*In vitro* bladder model は細菌性膀胱炎を試験管内で再現するために作製された感染モデルであり、腎尿による膀胱内細菌の希釈、排尿による wash out 効果、残尿の設定、薬剤濃度の変化などを simulate できるモデルである。今回、我々は膀胱モデルを用いて、ニューキノロン剤の細菌増殖に及ぼす効果を検討したので報告する。

方法：検討薬剤は NFLX, OFLX, CPFX の 3 剤であり、一部 NA についても検討した。使用した菌は *E. coli* ESCA 1 (感受性株)、*E. coli* ESCA 15 (耐性株) で、流量は 1 ml/min、排尿間隔は 1 時間、残尿は 20 ml と設定した。尿中抗菌剤の推移はピーク濃度を 0.01~10 mg/L に変化させた台形濃度パターンを用いて増殖抑制時間を測定し、さらに再増殖後同じ濃度パターンを繰り返してその抑制時間の変化を検討した。また正常人から実測された各薬剤の尿中濃度を simulate して同様の検討を行なった。

結果：1 台形濃度での増殖抑制時間は、薬剤の MIC にはほぼ相関するものであったが、ピーク濃度に達しない場合にも増殖抑制効果が認められた。2. 再増殖後さらに同一濃度を投与した時、抑制時間はいずれの条件でも初回に比べて短縮した。またその程度は低濃度ほど強い

ものであった。3. ヒト尿中濃度を simulate した抗菌剤の検討では抗菌力に加えて体内動態が反映され OFLX で最も増殖抑制効果が認められた。

#### 079 実験的前立腺炎の研究

後藤 俊弘・牧之瀬信一  
川原 和也・大井 好忠  
鹿児島大学泌尿器科

前立腺炎の病態生理、治療法を研究する目的で、ラットにおける大腸菌性前立腺炎モデルの作成法ならびに各種薬剤による治療効果を検討した。

菌液の前立腺内直接注入ならびに精管内注入により、細菌学的、病理組織学的に前立腺炎の成立が認められたが、膀胱内に注入した場合は、4 時間尿道閉塞を行わなければ前立腺炎は成立しなかった。これは閉塞による膀胱内圧の上昇に伴い、前立腺管腔内への細菌の侵入が起こるためと推察された。病理組織学的には精管内注入後、1 週前後で腺管腔内への細胞浸潤を主体にした散在性の炎症が極期となり、4 週後には間質への細胞浸潤となった。

正常前立腺炎への薬剤移行は、MINO, CPFX が良好で、ABPC, AMK の移行率は低値であった。炎症時にも ABPC, AMK の移行率は血清の 50% 以下にとどまった。

CPFX (8 mg/kg/day) 投与群では、5 日間投与の 7 匹中 6 匹で前立腺組織内生菌の消失を認めたが、ABPC (80 mg/kg/day), AMK および MINO (いずれも 8 mg/kg/day) 投与群では 10 日間投与でも除菌効果は不十分であった。

以上の成績から、細菌の精管内注入によるラット細菌性前立腺炎はヒト前立腺炎の研究に有用なモデルになると考えられた。

#### 080 FOM 鼻科局所用剤による実験的家兎副鼻腔炎感染治療実験

小林武弘・馬場駿吉・島田純一郎  
征矢野薫・加藤真二・笠島 哲也  
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

目的：3% に調整した FOM 鼻科局所用剤を用い、実験的家兎急性副鼻腔炎をモデルとした感染治療実験を行ない、副鼻腔炎に対する FOM 鼻科局所用剤の有用性を検討した。

方法：実験方法は、体重約 2 kg の日本白色種家兎を用い、*S. aureus* 209 P 株を接種菌種として両側の副鼻腔

に穿刺注入し実験的に急性副鼻腔炎を引き起こした。薬剤の投与は3% FOM 液を1回1ml, 週2回副鼻腔内に穿刺注入し, コントロールとして生食1mlを反対側副鼻腔内へ穿刺注入した。観察時期は薬剤投与開始後1日目, 7日目, 14日目で, ネンプタール静脈麻酔下に屠殺解剖し, まず肉眼的に副鼻腔内貯留液の性状と量および粘膜の充血と浮腫の観察を行ない, 光顕的に上皮層, 固有層さらに走査電顕的に繊毛の状態を観察した。また薬剤投与前, 投与翌日, 7日目, 14日目に副鼻腔内貯留液の定量培養を行ない生菌数の測定を行なった。

結果: 肉眼的観察では, コントロール側は14日目においても副鼻腔内に粘膿性の貯留液を認めるのに対して, FOM 注入側は7日目において貯留液は減少し, その性状も粘性に変化し, 14日目においては貯留液は認めなかった。また, 光顕的, 走査電顕的観察においても, FOM 注入側では上皮層, 固有層の炎症性細胞浸潤は次第に減少し, 繊毛の状態も14日目においてほぼ正常に回復した。

考察: FOM 投与開始1週間後には繊毛の状態は回復傾向にあり, 2週間後には繊毛上皮の良好な修復状態が認められ, ほぼ正常所見を呈したことより3% FOM 鼻科用剤は副鼻腔炎に有用な薬剤であり臨床的にも薬効が期待できる。

## 081 モルモット急性中耳炎モデルを用いた Aspoxicillin, Mezlocillin および Sulbenicillin の薬効評価

奥野 哲・佐久間由光  
前澤 功・山口東太郎  
田辺製薬(株)生物研究所

目的: モルモット急性中耳炎モデルを用いて, Aspoxicillin (ASPC), Mezlocillin (MZPC), および Sulbenicillin (SBPC) の薬効評価を行なうため各薬剤を筋注し, 中耳貯留液中の菌数の変化および各薬剤の濃度を経時的に検討した。あわせて, ASPC の感染部位への移行性および病理組織学的検討も行なった。

方法: ハートレイ系モルモットを用い, 中耳骨包中に, 小兒中耳炎より分離した肺炎球菌を約  $10^6$  CFU/ml に調製後, 0.1 ml 注入した。感染翌日, 各薬剤 4 mg/kg および 40 mg/kg を筋注した。薬剤投与 3, 6 および 24 時間後に中耳貯留液を採取し, 菌数を測定した。また, 各薬剤 40 mg/kg を筋注し, 中耳貯留液中濃度をバイオアッセイ法により測定した。

結果および考察:

1. ASPC の中耳貯留液中濃度は, いずれの時間も

MZPC, SBPC よりも高かった。

2. ASPC 4 mg/kg 投与群と MZPC 40 mg/kg 投与群は同程度の菌数変化を示した。

3. 病理組織学的検討で, ASPC 投与群は時間の経過とともに明らかな治療効果が観察された。

4. 抗生剤の治療効果を評価, 推測する際に Time above MIC が重要なパラメーターになることが示唆された。

5. 感染部位の AUC は血清の AUC と良好な相関関係を示した。

## 082 「実験クレブシエラ肺炎における副腎皮質ホルモンの役割」

入船賢司・山口恵三・朝野 和典  
下口和矩・館田一博・佐々木豊裕  
平潟洋一・臼井敏明

長崎大学医学部附属病院検査部

賀来満夫・林 敏明・河野 茂  
広田正毅・原 耕平

長崎大学医学部附属病院第二内科

目的: 副腎皮質ステロイドホルモンには強い抗炎症作用があることはよく知られている。その中の一つに, 炎症局所への炎症細胞, 特に好中球の浸潤を抑制する作用がある。また, 実験肺炎モデルにおいても, 副腎皮質ステロイドホルモンを投与することにより, 菌の肺からのクリアランスが抑制されることが報告されている。我々は, これらのことに注目し, 副腎摘出マウスを用いて, 実験クレブシエラ肺炎モデルを作製し, 肺炎時における副腎皮質ステロイドホルモンの影響について検討した。

方法: 8週齢 ICR マウスに *Klebsiella pneumoniae* DT-S 株を  $1.2 \times 10^5$  CFU/ml 噴霧感染せしめ, 感染マウスの致死率, 肺内生菌数の動態, 肺胞洗浄液中の好中球数の動向などを観察した。副腎の摘出は, 感染実験の1週間前に施行した。

結果及び考察: 副腎摘出マウスでは, 速やかに好中球の肺内への動員がなされ, 感染後4時間で, 無処理マウスの約2倍の好中球の遊走がみられた。この迅速な好中球の遊走を反映して, 肺内生菌数も感染後24時間より無処理マウスに比べ, 副腎摘出マウスで増殖傾向の低下がみられ, 48時間以降急速に減少した。また死亡率でも, 無処理マウスでは, 45匹中41匹(死亡率91.1%)が死亡したのに対して, 副腎摘出マウスでは, 45匹中30匹(66.7%)と, 有意に死亡率が低かった ( $p < 0.01$ )。以上の成績より, 副腎皮質ホルモンの分泌が抑

制されたマウスでは、肺炎局所に速やかに好中球等の炎症細胞が動員され肺からの菌のクリアランスを容易ならしめることが推測された。

### 083 実験的化膿性腹膜炎における CMNX の除菌効果について

東 芳典・岩橋 誠・角田卓也  
青木洋三・谷村 弘  
和歌山県立医科大学消化器外科

石井孝弘  
明治製菓中央研究所

7位鎖にD-アミノ酸を有し優れた短時間殺菌作用を示すといわれているCMNXの*E. coli*と*B. fragilis*の混合感染による化膿性腹膜炎モデルを実験的に作成し、腹水中での除菌速度を検討するため、マウスの腹腔内に*E. coli*と*B. fragilis*の混合菌液を接種し、2時間後にCMNXまたはLMOXをそれぞれ100 mg/kg, 25 mg/kgを尾静脈から1回投与し、経時的に24時間までの腹水および血中の菌数を測定した。薬剤濃度は*V. percolans* ATCC 8461を検定菌としたペーパーディスク法にて測定した。全身感染防御効果は混合菌液の腹腔内接種2時間後に薬剤を尾静脈から1回投与し、1週間の生存数からED<sub>50</sub>値を算出した。

結果：腹水と血中*E. coli*の菌数は薬剤投与で1～2時間のうちに急激に減少した。特にCMNXの殺菌作用が優れていた。*B. fragilis*の菌数は、腹水、血中ともLMOXでは緩やかな減少であったが、CMNXでは短時間での殺菌力に優れ、しかも加速的に菌を減少させた。しかも、CMNXは25 mg/kgでも*E. coli*および*B. fragilis*を24時間後には血中から消失させ、化膿性腹膜炎において知時間での優れた除菌効果を示した。また、ED<sub>50</sub>値はCMNX 5.0 mg/kg, LMOX 39.3 mg/kgでCMNXの優れた除菌効果を反映する全身感染防御効果が得られた。この実験成績から*B. fragilis*を伴う混合感染には臨床でもCMNXの治療効果が期待できるものと考えられる。

### 084 セフェム剤の血清蛋白結合率と感染防御効果との関係について

俵 修一・松本 哲・松本佳巳  
広瀬俊治・中本昭治・上村利明  
薬沢薬品工業・新薬研究所・治療

目的：血清蛋白結合率の有効性への影響を解明するため、マウス全身感染系および局所感染系における感染防

御効果、抗菌力と血清蛋白結合率との関係について解析を試みた。

方法：(1) 使用マウス；ICR, 雄, 4週齢, 一群6～8匹。(2) 全身感染；試験菌の5%ムチン懸濁液0.5 mlを腹腔内に感染後, 1時間目に薬剤を皮下投与し, 4日後の生死からED<sub>50</sub>を算出した。(3) 局所感染；*K. pneumoniae*生理食塩水懸濁液0.025 mlを経鼻接種後, 4, 24, 36時間目に薬剤を皮下投与し, 48時間後の肺内残存菌数を測定した。(4) 体内濃度の測定；血漿中濃度は20 mg/kg, 肺内濃度は50 mg/kgを皮下投与し, Bioassay法により測定した。蛋白結合率, 血漿中遊離体濃度は, Cellulose tubeを用いた遠心限外濾過法により測定した。

結果と考察：*S. aureus*および*K. pneumoniae*による全身感染モデルでは、血清蛋白結合率が感染防御効果に大きく影響し、血漿中遊離体濃度とED<sub>50</sub>値との間に高い相関性が認められた。一方、*K. pneumoniae*による肺感染モデルに対する肺内生菌数減少効果は、薬剤の肺内濃度と抗菌活性に密接な関係が見られた。この場合の肺内濃度は、血清蛋白結合率の強弱に影響されず、むしろ血漿中Total濃度に相関し、これらの結果は、感染防御における薬剤の血清蛋白結合率の関与が、全身感染系と局所感染系とで異なることを示唆した。蛋白結合率と組織や炎症巣への移行性については、蛋白結合率に影響されるとする説もあるため、今後今回とは異なるモデルでの炎症巣移行性についても検討する予定である。

### 085 β-ラクタム抗菌薬と凝固第XIII因子製剤の併用

—実験感染マウスでの血漿第XIII因子の変動—

金子 晴生・梅田 正法  
塚原 敏弘・白井 達男  
東邦大第一内科

笠井 一弘・麻原 教憲  
辻 明良・五島瑳智子  
東邦大学医学部・微生物

凝固第XIII因子は架橋フィブリン塊を作り、組織修復を行なっている。すでに我々は、正常マウスに緑膿菌を接種すると第XIII因子は感染初期に著明な増加を認め、その後急速に減少し消費の亢進がみられたが、抗腫瘍剤cyclophosphamide (CY) 処理したマウスでの感染では増加反応がみられないことから、易感染の一つの要因とすることを報告した。今回、抗腫瘍剤投与時での重症感染症における第XIII因子と抗菌薬の併用効果を基礎的に検

討する目的で、CY 処理マウスに緑膿菌を感染させ、ヒト XIII 因子製剤を投与した場合、各種抗菌薬を単独投与、さらにヒト XIII 因子製剤と各種抗菌薬を併用した際のマウス血漿第 XIII 因子活性値の変動と生残率について比較検討した。

実験材料と方法：血漿第 XIII 因子活性値は蛍光スポット法を用いて測定した。ICR 系マウスに CY 250 mg/kg を腹腔内に投与し、4 日目に *P. aeruginosa* E7 を感染させた。感染 1 時間後に、ヒト XIII 因子製剤 0.5 ml/kg 静注群、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬 (CBPC, TIPC, PIPC, CMZ, CPZ, CFS, CAZ, LMOX) を各 20 mg/mouse 皮下投与群、さらにヒト XIII 因子製剤と抗菌薬同時併用群について、マウス血漿第 XIII 因子活性値を投与後 1, 2, 4, 6, 24 時間に測定し、生残率についても調べた。

結果および考察：CY 処理マウスに緑膿菌を感染させると第 XIII 因子活性値は減少し低値となったが、XIII 因子製剤を静注すると明らかな増加と持続性が認められた。また生残がみられた抗菌薬では第 XIII 因子は正常化傾向を示した。抗菌薬と XIII 因子製剤を併用すると抗菌薬単独群に比し、第 XIII 因子の低下は抑制され、生残率がやや改善された。以上の実験より重症感染時に抗菌薬とヒト XIII 因子製剤を併用することで治療成績が向上する結果を得た。

## 086 当科における最近 5 年間の臨床分離緑膿菌の検討

児玉 節・竹末芳生・藤本三喜夫  
瀬分 均・村上義昭・横山 隆  
板羽秀之\*

広島大学医学部第 1 外科，同中央検査部\*

当科で最近 5 年間に分離された緑膿菌 176 株を対象に、1) 当科での流行株、2) 耐性パターンの変化、3) 病原性を検討した。

### 1) 当科での流行株

自然界での分布パターンを呈すると考えられる穿孔性腹膜炎群と入院後に採取した入院後群との比較で、血清型 E 型が有意 ( $P < 0.05$ ) に上昇していた。さらに年次の検出率でも 1987 年に有意に上昇していた。それゆえ E 型を流行株とした。この E 型は高度薬剤耐性株であった。しかし、流行といっても、*S. aureus* に比し、散発的で、期間的にも限られたものであった。流行した宿主も非常に限定されたものであった。

### 2) 薬剤耐性パターンの変化

腹膜炎群と入院後群を比較すると、腹膜炎群では良好な感受性を有していたが、入院後群では耐性株が増加し

ていた。これを各血清型でみると、A 型では  $\beta$ -lactamase 産生株が増加し、PC 系、Cephem 系に感受性の低いものが多くを占めた。I 型株は PC 系、Cephem 系の熱受性は比較的良好であったが、アミノ配糖体系に対する感受性の低い株が多くを占めた。E 型株では、 $\beta$ -lactamase 産生株が多くを占めると共に、PC 系、Cephem 系のみならず、アミノ配糖体系に対しても感受性の低い株が多くを占めた。

### 3) 病原性について

宿主を、腹膜炎群、癌手術後、末期癌、小児等に群別し、耐性株の分離率を検討した。いずれの群でも有意 ( $p < 0.01$ ) に腹膜炎群に比し耐性株は上昇していた。しかし癌手術後では検出率は高くても炎症所見を呈さないものが多く、検出率との相関はなかった。炎症所見を呈したのは、宿主防御能が極度に低下した症例に限られていた。この点からも、緑膿菌の流行が散発的なのは宿主との関係が強い事が示唆された。

## 087 腹膜炎よりの分離菌とその薬剤感受性

品川 長夫・由良 二郎  
石川 周・水野 章  
名古屋市立大学第一外科

早坂 滉・白松 幸爾  
札幌医科大学第一外科

石引 久弥・相川 直樹  
鈴木啓一朗・高橋 孝行  
慶応義塾大学外科

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美  
大阪市立大学第二外科

折田薫三・淵本定義・浜田史洋  
岡山大学第一外科

木村 秀幸・間野 清志  
北村 元男・筒井 信正  
岡山済生会病院外科

小 長 英 二  
国立岩国病院外科

志村 秀彦・山本 博  
福岡大学第一外科

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター研究部

1982 年より 1986 年までの 5 年間に急性腹膜炎で手術を施行した 183 症例を対象とし、腹水より分離された細

菌とそれらに対する SBPC, PIPC, CET, CEZ, CMZ, CTM, CPZ, CTX, CZX, CMX, LMOX, GM, AMK, LCM の薬剤感受性について検討した。183 症例中 138 例 (75.4%) より 278 株の細菌が分離された。好気性菌ではグラム陽性球菌が 47 株, グラム陰性桿菌が 129 株であり, 嫌気性菌ではグラム陽性菌が 50 株, 陰性菌が 52 株であった。最も頻度の高いものは *E. coli* であり, 74 株であった。続いて *B. fragilis* group (50), *Peptostreptococcus* spp. (28), *Klebsiella* spp. (21), *E. faecalis* (19), *Anaerobic streptococci* (13), *Enterobacter* spp. (12), *P. aeruginosa* (11) などであった。*E. coli* に対する MIC<sub>90</sub> は CTX, CZX, CMX, CTM の順に良好であり, *B. fragilis* group に対しては LMOX, CMZ, PIPC, CTX, CZX, CMX の順であった。*E. faecalis* に対しては PIPC が最も良好な MIC<sub>90</sub> (3.13) であり, その他の薬剤は 12.5 以上であった。

#### 088 腹部外科領域における嫌気性グラム陰性桿菌検出状況と各種薬剤感受性について

岩井 重富・佐藤 毅・松下兼昭  
国松 正彦・堀川 明・西川 亨  
古畑 久・加藤 高明・千島由朗  
阿久津昌久・佐藤いづみ・田中 隆  
坂部 孝

日本大学医学部第三外科

1977 年より 1987 年までの 11 年間の嫌気性グラム陰性桿菌の検出状況を検討するとともに抗菌剤に対する感受性を測定し, 当菌種の  $\beta$ -lactamase 産生能との関連性について検討した。病棟膿汁からは 3680 株中 828 株 (22.5%), 外来膿汁からは 889 株中 285 株 (32.5%) に, 胆汁からは 2071 株中 125 株 (6.1%) 検出されている。

病棟膿汁からの検出率は 1977 から 1980 年までの前期では 31.6%, 1981 から 1984 年までの中期では 49.3%, 1985 年から 1987 年までの後期では 27.2% であった。嫌気性菌の検出状況は抗菌剤の使用状況により影響をうけていた。外来膿汁では前期, 中期, 後期それぞれ 24.2, 32.8, 39.4% と増加傾向を示した。

これら嫌気性グラム陰性桿菌の検出された検体では 90% 以上が混合感染であった。

臨床分離の *Bacteroides* sp. では UV 法による測定で約半数が中等度以上の  $\beta$ -lactamase を産生しており, *B. fragilis* の約 20% が高度産生株であり, *B. thetaiotamicron* では中等度のものが約 80% であった。*B.*

*fragilis* の  $\beta$ -lactamase 高度産生菌は多くの  $\beta$ -lactam 剤に耐性を示した。*B. fragilis* 27 株について各種抗菌剤の MIC を測定したが, ABPC, PIPC, CEZ, CTM, CPZ, CZX, CAZ, CPM に対し 100  $\mu$ g/ml 以上の耐性菌が 30~100% 存在した。TIPC/CVA, CPZ/SBT の  $\beta$ -lactamase 阻害剤との合剤では前者が 3.13~25  $\mu$ g/ml, 後者が 3.13~50  $\mu$ g/ml で阻止された。

また, CFX, CMZ, CTT および LMOX にはかなりの感受性を示し, IPM では 0.4~3.13  $\mu$ g/ml で阻止された。腹部外科領域で, *B. fragilis* などの嫌気性菌との混合感染で検出される菌種は *E. coli* など好気性グラム陰性桿菌である。これらの好気性菌が *B. fragilis* などの  $\beta$ -lactamase を高度産生する嫌気性菌と混合感染している場合, 好気性菌にいかにも強い抗菌力を有する薬剤を用いても, それが  $\beta$ -lactamase に弱いものであれば, 病巣内で不活化され, 治療効果が期待できない可能性がある。

#### 089 抗生剤の胆汁移行障害因子を持つ患者における胆汁中濃度, 回収率の検討

樋高克彦・山本裕士・原田 貞美  
片野光男・藤原 博・山岡宏太郎\*  
久次武晴

佐賀医科大学外科, 同内科\*

肝機能障害症例や悪性黄疸症例の胆道感染を治療する機会には, 日常臨床上しばしば経験することである。よって, このような抗生剤の胆汁排泄障害因子を持つ患者における, 胆汁中の抗生剤移行濃度や回収率を知ることは臨床的に大きな意義を持つと考えられるが, 現在までの所, そのような観点での検討を行なった報告は少ない。今回, 我々は主として悪性黄疸症例 (下部胆道完全閉塞による) に対し, 外胆囊瘻を造設し減黄を行なったあと, 状態の安定した時期に CPZ (セフォペラゾン), CBPZ (セフブペラゾン), および PIPC (ピペラシリン) を使用し, Crossover 法により, 夫々の抗生剤 2g 静注後 6 時間までの尿中および胆汁中の抗生剤の濃度と回収率を HPLC 法で測定し検討した。その結果, 尿中排泄は各抗生剤ともに従来の報告結果に比してさほど遜色はなかったが, 胆汁中の濃度, 回収率は, 肝障害, 黄疸などのある症例では, 良好な状態の患者から得られた従来の報告結果に比べ極めて低い濃度であり, 症例によっては 100 分の 1 位まで低下しており, 回収率も悪化していた。また黄疸状態の続く症例では, 抗生剤排泄遅延を認めた。しかし, CPZ と CBPZ は, このような場合でも胆道感染の主要な起炎菌である, *E. coli* や *Klebsi-*

*ella pneumoniae* の最近の報告例より得た MIC 80% の値を充分凌駕する濃度を長時間維持し、なかでも CPZ は、PIPC や CBPZ の常に 2.5 倍以上の胆汁中濃度を示していた。よって黄疸を伴う悪性疾患では、減黄後も抗生剤の胆汁排泄が極めて低いという実態が示されたが、このような場合でも CBPZ と CPZ は胆道感染治療に有であることが示された。

## 090 Cefpiramide の血中、皮膚および胃組織への移行性について

片岡正文・小長英二・種本和雄  
竹内仁司・片岡和彦・山下博士  
岩藤浩典・佐々木明  
国立岩国病院外科

消化器外科の手術においては常在菌の存在する管腔臓器を開くため、それらによる創汚染があり創感染の原因となっている。創感染の治療あるいは予防に薬剤の組織移行が重要視されるゆえんである。

胃切除術を受ける 16 例の患者を対象に、手術開始時に cefpiramide (CPM) 2g を静注し、経時的に血中、皮膚・皮下、胃壁組織内の濃度を 萬有製薬中央研究所で、*E. coli* NIHJ を試験菌とし paper disc 法で測定した。one shot 静注後の血中濃度の維持は良好で、半減期 ( $T_{1/2}$ ) は 3.75 時間と長く、皮膚・皮下組織、胃壁組織への移行も良好で、皮膚、皮下組織での  $T_{1/2}$  は 2.51 時間、胃壁組織 5.21 時間であった。上腹部臓器の手術において、術創より汚染菌として検出される菌は *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* などグラム陽性菌が主体であるが、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* などグラム陰性桿菌さらには嫌気性菌など多彩な菌が検出されたが、それぞれの  $T_{1/2}$  における CPM の濃度は菌の発育を阻止するに十分な濃度であった。

以上より CPM の各組織への移行は良好で、術後に発生する感染症の治療あるいは予防に有用な薬剤であることが示唆された。

## 091 併用投与した CFX および AMK の術後腹腔内移行濃度

田中豊治・加藤繁次・小野成夫  
高山勝行・森 健次・吉村一良  
東京歯科大学外科

目的：術後腹腔内感染の化学療法として Cephem 系薬剤と Amino 配糖体系薬剤との 2 剤併用投与がしばし

ば推奨されるが、それらの薬剤が術後腹腔内へ、同時に、どれ程移行するかを測定した報告はない。そこで今回、われわれは上腹部疾患 7 例に CFX および AMK を同時に併用投与し、それらの術後腹腔内への移行性を経時的、経目的に測定し、CFX および単独投与の移行性と比較検討した。

対象と方法：併用投与群は胆石症 2 例、胃・十二指腸潰瘍 4 例、胃癌 1 例、単独投与群では胆石症 5 例、胃癌 2 例であった。各症例は閉腹前、腹腔内を生食水 3~5 l にて広く洗浄吸引した後、内腔にガーゼを挿入した内径 0.9 cm、長さ 26 cm のシリコンドレーンを Winslow 孔に留置した。術後 1 日目より午前 9 時に CFX 1g を one shot 静注、同時に AMK 200 mg を筋注した。単独投与群では、それぞれを単独投与した。各薬剤投与後、腹腔内留置ドレーンからの浸出液を経時的 (コントロール、1, 3, 6 時間後)、経目的 (1, 3, 5, 7 日目) に採取し検体とした。濃度測定は CFX が HPLC 法、AMK は Immunoassay (EPIA 法) で行なった。

成績：CFX は併用投与群で 1, 3, 5, 7 日目のいずれにおいても、投与 1 時間後に高値を示した。その値は 1 日目 9.7, 3 日目 10.3, 5 日目 11.3, 7 日目 12.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。一方、単独投与群では、そのピーク値が併用投与群に比して、すべて高値を示したが推計学的には両群間に有意差を示さなかった。また AMK の腹腔内移行濃度のピーク値は 1 日目、6 時間後 1.7  $\mu\text{g/ml}$ , 3, 5, 7 日目では投与 3 時間後に、それぞれ 2.6, 2.2, 2.3  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。一方、単独投与の 1 例では併用投与に比し、すべて良好なる移行性を示したが  $n=1$  のため、その評価は難しく、さらに症例を集積して検討したい。

考察：併用投与群は単独投与群と同程度に良好な移行性を示したが、腹腔内移行濃度から見ると両薬剤の同時投与による不活化作用は全く認められなかった。

## 092 外科領域における多剤耐性ブドウ球菌感染症

石山秀一・高橋長一郎\*・浦山雅弘  
佐藤 淳・豊野 充・大内清則  
亀山仁一・塚本 長  
山形大学第一外科, 同臨床検査部\*

目的：近年増加傾向にあり、治療に難渋する多剤耐性ブドウ球菌 (MRSA) 感染症について検討した。

対象および方法：I. 臨床的検討：MRSA 感染症 17 例 (男女比 15:2, 平均年齢 66 $\pm$ 9 歳) を対象にして、背景因子、各種抗生剤の効果を検討した。II. 基礎的検

討：臨床分離菌を用い各種薬剤に対する感受性を検討するとともに、臨床的に効果のみられた抗生剤の組み合わせによる併用効果を Checker board titration 法を用いて検討した。

成績：MRSA 感染症は高齢で術前より何らかの合併症を有する例が多く、大手術後に発生することが多かった。MRSA 感染前の抗生剤はセフェム系であることが殆どで、2種以上用いていることが多かった。各種抗生剤の臨床的有效率は53%（やや有効をいれると88%）であり、17例中12例でMRSAは消失したが、うち6例では緑膿菌やカンジダに菌交代した。MRSA 消失に有効であったと思われる抗生剤は LMOX+CMD（5例）、CMZ+FOM（4例）で、その他、CMZ、FMOX+FOM、IPM/CS、DOXY+FOM+CFS、IPM/CS+MINO、CTM（各1例）であった。FIC index は LMOX+CMD では6例全例、0.5以下で相乗効果を認め併用後の MIC も十分低く、臨床効果が裏づけられた。CMZ+FOM では6例中4例が相乗、2例が相加、FMOX+FOM では6例中5例が相乗、1例が相加効果を認めた。

結語：MRSA 感染症は poor risk 症例、セフェム系抗生剤使用例に多かった。臨床的に特に効果の認められた抗生剤は、LMOX+CMD、CMZ+FOM の併用療法であった。特に LMOX+CMD では Checker board titration 法を行なった全例で相乗効果を認め、MIC も充分低値で、臨床効果が裏づけられた。

### 093 CBA 術後胆管炎に対する Imipenem/Cilastatin sodium の有用性に関する検討

神谷保廣・石原 博・鈴木達也  
成田 洋・村田行孝・鶴賀信篤  
由良二郎

名古屋市立大学第1外科

目的：先天性胆道閉鎖症（CBA）術後胆管炎は、予後を左右する重篤な合併症で、迅速かつ的確な治療が要求される。治療にあたり、有効な抗菌力を有し胆汁中移行の良好な抗生物質の選択が重要である。Imipenem/Cilastatin sodium (IPM/CS) の胆汁中移行および臨床効果について検討した。

対象と方法：1. 胆汁中移行：外胆汁瘻造設症例5例（CBA 4例、乳児肝炎1例）に対し IPM/CS 20 mg/kg (n=4) および 30 mg/kg (n=1) 1時間点滴静注し、投与開始後胆汁を採取し胆汁中濃度を測定した。2. 臨床効果：CBA 術後胆管炎3例（5～7か月、女児）に対し

IPM/CS を 63.7～84.4 mg/kg/day（3回/日、1時間点滴静注）投与し、臨床、細菌学的効果を検討した。

結果：1. 胆汁中移行：20 mg/kg 例（IPM 濃度）；投与開始後1～2時間目に頂値 3.01～12.3 μg/ml を示し、その後漸減し8時間での回収率は 0.03～0.12% であった。30 mg/kg 例；頂値 1.42 μg/ml、回収率 0.08%。2. 臨床、細菌学的効果：2例は、投与後解熱し、胆汁排泄量の増加を認め、CRP は弱陽性または陰性化し著効であった。1例は、無効であった。著効の2例の胆汁中から *P. aeruginosa* が検出され、MIC (10%) 濃度は、1.56, 0.78 μg/ml で、消失、減少した。無効1例は *Flavobacterium* が検出され、MIC 濃度 6.25 μg/ml、菌交代例であった。

結語：IPM/CS は、重度の肝障害症例においても比較的良好な胆汁中移行が認められ、その頂値は起炎菌の MIC 濃度を上回り、臨床的にも有効性が確認された。本剤は、CBA 術後胆管炎に対し有効な薬剤と考えられる。

### 094 外科領域感染症に対する Ceftazidime (CAZ) の臨床成績

藤本 幹夫・大野 耕一  
市立藤井寺市民病院外科

酒井 克治・森本 健  
大阪市立大学医学部第二外科

李 東 雨  
大阪市立桃山市民病院外科

土 居 進  
大阪市立北市民病院外科

平 田 早 苗  
大阪市立城北市民病院外科

森 本 謙  
東住吉森本病院外科

CAZ はグラム陽性菌からグラム陰性菌におよぶ広い抗菌スペクトルを有し、monotherapy が可能な薬剤として広く臨床応用されている。

我々は昭和61年1月から62年末までに、大阪市大第二外科関連病院で経験した外科領域感染症14例に本剤1日2～4gを投与して、その臨床効果を検討した。さらに本剤とIMP/CSの体内動態をcross-over法で測定し、緑膿菌に対するそれぞれの感受性を比較検討したので報告する。

本剤の臨床効果をみると腹膜炎、腹腔内感染8例中著

効4例, 有効2例, 術後創感染5例中著効1例, 有効3例, 敗血症1例中有効1例であり, 有効率は78.6%となった。このうち緑膿菌感染症が4例あり, 3例が有効以上の成績であった。分離菌別細菌学的効果では23株中22株が消失した(95.7%)。副作用はみとめなかったが, GPT値の軽度上昇が1例にみとめられた。

CAZとIPM/CSの血中および胆汁中濃度をcross-over法で測定した結果, CAZはIMPの4~6倍の高値をしめし, 持続性もみとめられた。緑膿菌に対するCAZの抗菌力はIMPよりやや劣るが, 体内動態の面からなお十分な効果が期待できる薬剤と言える。

### 095 家兎におけるABPC坐剤およびCZX坐剤の口腔軟組織移行に関する研究

高松和広・田中正司・井下 万也

江端 洋・杉本力康・佐藤田鶴子

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座

急性歯性感染症においては内服ばかりでなく経静脈的に抗菌剤を投与する場合がある。しかし, 部位的に強度の開閉障害や嚥下障害などの症状を伴う場合が多く, また小児, 特に乳幼児においては内服の拒否や経静脈的な投与が困難なこともある。そこで比較的容易に投与でき, 経口投与よりも高い血清中濃度および組織内濃度が得られるといわれている坐剤での直腸内投与方法を用い, ABPCおよびCZXの口腔軟組織移行について家兎を用いて検討した。実験方法はNZW種家兎直腸内にABPC坐剤およびCZX坐剤を20mg/kgになるように挿入投与した。投与後血液および舌, 歯肉, 顎下腺, 耳下腺, 顎下リンパ節を採取した。濃度測定はABPCにおいては*M. luteus* ATCC 9341株をCZXにおいては*E. coli* kp株を検定菌とするbioassayで行ない, 実測値より薬動学的解析を行なった。

実験成績:

	$T_{1/2}$	$T_{max}$	$C_{max}$	AUC
ABPC: 血清	0.13	0.11	33.19	8.13
舌	0.59	0.29	7.84	9.46
歯肉	0.54	0.32	11.54	12.95
顎下腺	0.33	0.25	8.09	6.02
耳下腺	0.28	0.41	9.15	10.21
顎下リンパ節	0.26	0.41	9.25	9.17
CZX: 血清	$T_{1/2}$	$T_{max}$	$C_{max}$	AUC
舌	0.23	0.11	31.16	13.18
歯肉	0.44	0.28	8.92	8.82
歯肉	0.38	0.25	9.01	7.68
顎下腺	0.49	0.21	6.91	6.56

耳下腺	0.34	0.37	7.08	7.05
顎下リンパ節	0.38	0.25	9.53	7.60

まとめ: ABPCおよびCZXとも血清中濃度および口腔軟組織濃度において良好な移行をしめた。また両剤はほぼ類似した移行パターンをしめた。

### 096 TDMとしての抗菌薬の唾液中濃度

植松 正孝・山根 伸夫

大田 嘉英・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科学教室

TDMとしてofloxacin, enoxacinおよびofloxacinの唾液中濃度が血中濃度の指標として用いられることはすでに報告した。今回, T-3262, NY-198およびAM-833の唾液中濃度を測定し検討した。

健常ボランティアに, これらのピリドンカルボン酸系抗菌剤の常用量を空腹時と食後に投与して, 血液と唾液を採取してサンプルとした。測定はバイオアッセイ(薄層平板ディスク法)にて行ない, T-3262の唾液濃度測定は, 唾液を除タンパク後, エバポレーターおよび真空凍結乾燥により濃縮して測定した。

実験成績: T-3262の150mgを8名に投与した際の空腹時の血中濃度と唾液中濃度は,  $T_{max}=1.51/1.88$ 時間,  $C_{max}=0.60/0.36 \mu\text{g/ml}$ および $\text{AUC}=3.65/2.87 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。食後投与では,  $T_{max}=1.35/1.76$ 時間,  $C_{max}=0.66/0.49 \mu\text{g/ml}$ および $\text{AUC}=4.54/4.01 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。モーメント解析を行なっても唾液中濃度は血中濃度の指標となり得た。

NY-198の200mgを5名に投与したときの血中濃度と唾液中濃度を比較すると, 空腹時投与では,  $T_{max}=0.85/1.37$ 時間,  $C_{max}=1.37/0.90 \mu\text{g/ml}$ ,  $\text{AUC}=9.02/3.68 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。食後投与では,  $T_{max}=1.88/2.21$ 時間,  $C_{max}=0.89/0.66 \mu\text{g/ml}$ ,  $\text{AUC}=6.73/4.43 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

AM-833の200mgを6名に投与した時の血中濃度と唾液中濃度を比較すると, 空腹時では,  $T_{max}=3.66/3.33$ 時間,  $C_{max}=1.83/1.65 \mu\text{g/ml}$ ,  $\text{AUC}=28.0/20.7 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。食後投与では,  $T_{max}=1.95/2.42$ 時間,  $C_{max}=2.15/1.72 \mu\text{g/ml}$ ,  $\text{AUC}=35.2/23.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

結論: T-3262は血中濃度の約60~70%が唾液中濃度であり, NY-198は, 約70%, AM-833は, 約80~90%であった。いずれも, 実測値にone compartment modelによる薬動学的解析を加えsimulated curveを画き, moment解析も行ない, これらニューキノロンのTDMとして唾液を用いることが可能であると判断され

た。

### 097 New quinolone 系抗菌剤の唾液中移行に関する研究

椎木 一雄

総合磐城共立病院歯科口腔外科

演者らは抗菌性物質の濃度モニターとして唾液中濃度から血中濃度を推定することが可能であるかの検討を行ってきた。その結果、薬剤の種類によっては唾液中に高濃度の移行が認められ、両者に強い相関性があることが分かった。また、口腔領域の感染症治療における唾液中への薬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いが、演者らは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、唾液に高い薬剤濃度が得られることは感染症治療において意義のあることと考えている。経口用抗菌剤として、口腔領域の感染症にも高い有効性の認められている new quinolone 系抗菌剤 4 剤について唾液中濃度を測定し、血清中濃度と比較検討した。

実験方法：健康成人 5 名に OFLX, ENX, NY-198, 200 mg ならびに T-3262, 150 mg を空腹時経口投与し、投与後血液および唾液を採取した。濃度測定は bioassay で行ない、実測値より薬動力学的解析を行なった。

結果・測定結果を表に示した。

		$T_{1/2}$	$T_{max}$	$C_{max}$	AUC
OFLX	血清	2.56	1.42	2.65	13.86
	唾液	2.13	1.60	2.45	12.36
ENX	血清	2.59	1.16	0.94	4.50
	唾液	1.97	1.41	1.08	4.55
NY-198	血清	4.65	1.86	1.22	10.49
	唾液	5.44	1.73	0.85	8.13
T-3262	血清	1.32	2.42	0.68	3.78
	唾液	2.15	2.84	0.29	2.11

まとめ：New quinolone 4 剤は従来の抗生剤にはみられない高い唾液中移行を示し、 $C_{max}$  の比較では、OFLX, ENX は血中と同程度、NY-198 は 70%、T-3262 は 43% の値が得られ、しかもパラレルな濃度推移を示した。この結果は今までの抗菌剤とは異なる本剤の特徴と思われた。

### 098 歯科・口腔外科領域感染症に対する Lomefloxacin の投与量評価のための比較試験

全国 14 施設共同研究 代表

佐々木 次郎

東海大学医学部口腔外科学教室

目的：新キノロン系抗菌剤 Lomefloxacin の歯科・口腔外科領域感染症に対する至適投与量を客観的に評価する目的で二重盲検法による比較試験を行なった。

方法：歯性感染症（歯周組織炎、歯冠周炎、顎炎）を対象症とした。Lomefloxacin の投与量は 1 日 400 mg と 600 mg とし、両群とも 1 回 2 カプセル、1 日 3 回毎食後服薬としたが、400 mg 投与の昼食後は偽薬投与とした。投与期間は 3 日以上、7 日間以内とした。

成績：総症例 134 例中、除外・脱落 15 例を除いた 119 例（400 mg 群 58 例、600 mg 群 61 例）が有効性評価の対象となり、また除外・脱落 5 例を除いた 129 例（400 mg 群 64 例、600 mg 群 65 例）が安全性評価の対象となった。背景因子については両群間に偏りはみられなかった。「歯科・口腔外科領域抗生物質の効果判定基準に基づく小委員会判定では、400 mg 群で著効 11 例、有効 36 例、無効 11 例（有効率 81%）、600 mg 群で著効 10 例、有効 39 例、無効 12 例（有効率 80%）と両群とも高い有効率を示し、両群間に有意な差はみられなかった。主治医判定による有効率は 400 mg 群 76%、600 mg 群 87% と 600 mg 群の方が約 10% 高かったが有意な差ではなかった。副作用は 400 mg 群 3 例、600 mg 群 3 例、臨床検査値異常は 400 mg 群 1 例、600 mg 群 1 例、と両群同数ずつ発現したが、いずれも軽度かつ一過性のものであった。主治医による有用性判定では、満足以上の有用性を示したのは 400 mg 群で 71%、600 mg 群で 86% であり両群間に有意な差は認められなかったが、600 mg 群の方が 15% 高い値を示していた。

考察：以上の成績により、Lomefloxacin は歯科・口腔外科領域感染症に対して高い有効性、安全性を示し 1 日 200 mg 3 回投与の方が 1 日 200 mg 2 回投与よりも臨床的に有用性の高い投与方法と考えられた。