

## 第 37 回日本化学療法学会総会

会期：平成元年 5 月 18, 19 日

会場：京王プラザホテル

会長：紺野昌俊（帝京大学医学部臨床病理 教授）

## 一般演題

## 100 MRSA におけるメチシリン耐性について

平松啓一・鈴木映子・横田 健  
順天堂大学・医・細菌

目的：MRSA のメチシリン耐性は、耐性をコードする構造遺伝子（PBP-2' 遺伝子）以外に複数の制御遺伝子が複雑に関与して成立している。この耐性発現メカニズムを理解することは、薬剤耐性一般の理解に通じると考える。

方法：臨床分離 MRSA 株、108, 61, 6 から薬剤を含まない培地で継代培養することによりメチシリン感受性株を得ることを試みた。得られた感受性株の MIC パターン、PBP パターン、PBP-2' 遺伝子のサザン解析を行ない、親株 MRSA のそれと比較検討した。

結果：予想に反して、MRSA 株から直接には上記の方法では感受性株を得ることはできなかった。ところが MRSA 株から PCase-plasmid を除いた株（いずれもメチシリン耐性）からは 5 日間の継代培養で約 1% の頻度で感受性株を得ることができた。このようにして得た感受性株は安定なものと、耐性を回復するものとの二群に分かれたが、前者 5 株につき解析を進めると、これらはいずれも PBP-2' 産生能が失なわれていた。さらに 5 株中 4 株は PBP-2' 遺伝子全体が染色体から欠落していた。

考察：以上の結果から、メチシリン耐性を安定に発現するためには PCase-plasmid の存在が重要であることがわかった。特に MRSA 株 108 に関しては、PCase-plasmid を除くとメチシリン耐性発現遺伝子（PBP-2' 遺伝子）自体の不安定性をもたらす。メチシリン耐性遺伝子はトランスポゾンの性格を有する状況証拠が蓄積しているので、PCase-plasmid は、トランスポゾンの切り出しを制御する因子をコードしている可能性もある。この点については、さらに検討を進めている。

## 101 黄色ブドウ球菌の PBP イミペネム結合親和性画分について

神田佳代子・横田 健  
順天堂大学細菌学

IPM は、多くの MRSA に抗菌力を示すが MRSA 特有の PBP-2' には、結合親和性を示さずこの薬剤の MRSA に対する抗菌機序は、不明であった。そこで我々は、一昨年分離された MRSA 64 株より IPM に高度耐性を示す株と中等度耐性を示す株、および感受性の臨床分離黄色ブドウ球菌、各々 4 株におけるペニシリン結合蛋白（PBP）に対する IPM の結合親和性を検討した。

まず使用した 8 菌株すべての 37°C における DMPPC, IPM, CEZ の MIC を日本化学療法学会標準法に基づいて測定し、IPM の MIC 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上を示す高度耐性株と、0.78 ~ 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示す中等度耐性株に分類し、対照として感受性の *S. aureus* (IPM の MIC 0.025 ~ 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 4 株を選び出し、これらの菌株よりペニシリナーゼのプラスミドを脱落させた後、膜画分に放射性  $^{14}\text{C}$ -PCG を反応させ、8% アクリルアミド平板ゲル電気泳動を行ない、フルオログラフィーにより、PBP の検出を行なった。

IPM は従来の PBP 1 および 3 に親和性を示したが、その他に今までマイナー画分として無視されていた分子量約 52K, 約 49K の PBP m1, PBP m2 に特徴的な変化がみられた。

IPM 感受性および中等度耐性株では 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の非放射性 IPM で PBP m2 画分は飽和されあとから加えた  $^{14}\text{C}$ -PCG を結合する余裕がなくフィルム上の放射能バンドは消失してしまうか耐性株ではすべて同量の非放射性 IPM で飽和されず、後から加えた  $^{14}\text{C}$ -PCG を結合して明らかな放射能バンドを示した。以上のことより IPM が PBP-2' に結合親和性を持たないのに MRSA に抗菌力を示す理由は PBP m2 を抑えるためであり、これにより PBP 2' があっても菌は増殖できないしくみが考えられる。すでに大腸菌において IPM は既存のムレインの網目に切れ目を入れ

る PBP2 に最も親和性が高いことが知られている。黄色ブドウ球菌では大腸菌の PBP2 に相当する酵素はまだ知られていない。この PBPm2 が大腸菌の PBP2 に相当する酵素かどうかについてさらに検討を進めたい。

## 102 臨床分離黄色ブドウ球菌の各種抗菌薬に対する感受性とその年次推移

猪 狩 淳  
琉球大・臨床病理

設楽正登・設楽政次・吉本加代子  
俊成病院・検査部

林 康 之  
順天堂大・臨床病理

全国各地の病院から臨床分離株を収集して、1980 年以降抗菌薬感受性の年次推移を検討している。今回は 1985 年から 1987 年の 3 年間に収集した黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) の薬剤感受性とその年次推移について報告する。

材料と方法：1985 年 4 月から 1988 年 3 月までに、全国 38 病院から収集した臨床分離株 8,645 株を対象とした。被検抗菌薬は ABPC, MCIPC, PIPC, CET, CEZ, CMZ, CTM, CZX, CTT, LMOX, GM, NTL の 12 剤。MIC 測定は日本化学療法学会標準法 (再改訂法) に準じ、接種菌量  $10^8$  cfu/ml にて行なった。測定に用いた培地は Mueller-Hinton agar (BBL)。

結果：1. *S. aureus* のほとんどの株は MCIPC, CTM, CMZ, CET, NTL に感性。このうち MCIPC が最も強い抗菌活性を示した。ABPC, PIPC, CEZ, CZX, CTT, LMOX, GM に対する耐性株が多かった。

2. 1985 年から 87 年の 3 年間で、MCIPC, CET, CEZ, CTM, CMZ, CTT, LMOX に対して耐性傾向が認められた。

3. 1980 年からの ABPC, CEZ, CMZ, GM に対する耐性株 ( $MIC \geq 25 \mu g/ml$ ) の分離頻度の推移は ABPC で変動なく、CEZ, CMZ は 1985 年までは漸増で、1986 年以後急増、GM では 1987 年まで漸増のパターンが認められた。

4. 由来材料別にみた耐性株分離頻度の推移は CEZ, CMZ で、喀痰、血液、尿で耐性株の分離頻度が増加した。ABPC, GM は不変。

## 103 皮膚科領域感染症より分離の黄色ブドウ球菌の各種抗菌剤に対する感受性

池田 政身・山本 康生  
高知医科大学皮膚科

目的：皮膚科領域感染症から分離の黄色ブドウ球菌 (以下黄ブ菌) を疾患別、コアグラセ型 (以下コ型) 別に分類し、各種抗菌剤に対する感受性の年次変化をみる。

方法：1982 年 8 月から 1989 年 3 月までの間に高知医科大学皮膚科を受診した皮膚感染症患者の病変部から黄ブ菌を分離し、コ型および各種抗菌剤に対する感受性を検討した。使用抗菌剤は PCG, ABPC, MCIPC, DMPPC, CER, CEX, GM, AMK, MINO, CLDM, EM, OFLX を用いた。

結果：1982 年 8 月から 1989 年 3 月までに計 651 株の黄ブ菌を分離した。疾患別では膿痂疹 197 株、癬、癬腫症 132 株などが多かった。コ型では IV 型、III 型、I 型、V 型の順に多かった。疾患とコ型との関連では膿痂疹で I 型および V 型、癬、癬腫症、汗腺性膿皮症などの深在性膿皮症で IV 型が多いことが特徴的であった。MRSA の比率をみると 1983 年度 12.3%、1985 年度 22.4%、1988 年度 27.0% とやや増加傾向にある。コ型でみると IV 型では MRSA が 1984 年度には 70% であったが 1988 年度には 94.4% と増加している。これらはまた多剤耐性株でもある。MRSA を含めて黄ブ菌全体に感受性の良いのは IPM, FA および MINO などであった。一方 I 型および V 型は MRSA もほとんどなく、多くの抗菌剤に感受性であった。

考察：皮膚科領域感染症では疾患別に黄ブ菌のコ型にかなりの特異性があり、またそのコ型によって各種抗菌剤の感受性に著明な差を認めた。主として深在性膿皮症から分離される IV 型菌は MRSA が著増しており、今後の治療において困難が予想される。

104 臨床材料より分離されたセフェム耐性黄色ブドウ球菌の各抗生剤に対する感受性および Phage 型別について (第7報)

豊永義清

東京慈恵会医科大学小児科

大眉寿々子・黒坂 公生

東京慈恵会医科大学臨床検査医学

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

堀 誠

国立小児病院

目的：セフェム耐性黄色ブドウ球菌の検出率およびそれによる感染症の推移は、小児科領域においても十分に注目する必要がある、我々は1981年より継続して検討を行なっている。

今年度(1988.4～1989.1)の株についても各抗生剤のMICおよび、Phage型について検討したので報告する。

方法：慈恵医大小児科および関連施設にて検出した黄色ブ菌(1,781株)を用い、全株についてdisk法にてcefazolin低感受性株を選び、それらの株に対して化療標準法に従いMICを測定した。薬剤：DMPPC, CET, CEZ, CTM, CZON, CMZ, IDM, CS-533, GM, NTL, EM, MINO, CLDM, NFLX, OFLX, FOM。Phageの型別は、原液より1および100RTDの力価に調整して型別の検索を行なった。

結果：CEZ低感受性株の検出率は1,781株中224株(12.6%)であり、前年(11%)より若干の増加を認め、前々年度と比べては、 $P < 0.01$ にて有意な上昇を認めた。CEZ低感受性株は、DMPPC耐性株がほとんどで、良い相関を示しており、セフェム耐性黄色ブ菌はMRSAと同様としてよいと考えている。MICは $10^8$  cells/ml接種時のもので比較検討したが、MIC<sub>90</sub>では $\beta$ -ラクタム剤ではCMZの50  $\mu$ g/ml以外はすべて100  $\mu$ g/mlとなっていた。FOM, NFLXも $>100$   $\mu$ g/mlであり、OFLXは12.5  $\mu$ g/mlであった。NTL, MINOは3.13, 0.78  $\mu$ g/mlと相変らず優れた感受性を示していた。Phage型別は1RTDでは、型別可能なものは減少し、12.3%であり、III群が8.3%と、例年通り、型別可能群ではIII群が多かった。Phage型別と、MICには相関を認めなかった。ゆえに、現在において、小児科領域でも使用可能な薬剤としては、MINO, NTLだけであるが、各菌株の

MICを測定すれば、低い値を示すものもあり、感受性検索後に、使用可能な薬剤の併用療法を考えている。

105 千葉県における黄色ブドウ球菌の現状

その1 感受性を中心にして

千葉県耐性ブドウ球菌研究会 幹事

郡 美 夫

千葉市立病院検査科

渡辺 正治・菅野 治重

千葉大検査部

川 上 浩

千葉県こども病院検査部

目的：千葉県における黄色ブドウ球菌の耐性化の現状を知る目的で、当研究会に参加の26施設より分離した黄色ブドウ球菌の20抗生剤に対する感受性を検討した。

方法：1987年12月から1988年4月までの5か月間に各種臨床材料より純培養または優勢に分離された黄色ブドウ球菌530株を対象とした。MICの測定は微量液体希釈法で行ない、MIPIC(2% NaCl加MHB)が4  $\mu$ g/ml以上の株をmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)とした。コアグラゼ型は、ブドウ球菌コアグラゼ型別用血清(デンカ生研)、TSST産生性はTST-RPLA(デンカ生研)を用い行なった。

成績：MRSAの $\beta$ -ラクタム剤に対するMIC<sub>90</sub>は、IPM 8  $\mu$ g/ml, MCIPC, FMOX 16  $\mu$ g/ml, CZON 64  $\mu$ g/mlであった。STは5  $\mu$ g/ml, VCMは4  $\mu$ g/mlですべてのMRSAの発育を阻止し、RFPは1株を除き0.06  $\mu$ g/mlで発育を阻止した。

MRSAの内、分離頻度の高かったコアグラゼII, IV型の各種抗菌剤に対するMICの比較では、IPM, CZON, MCIPC, MIPIC(2% NaCl加MHB)ではII型に比べIV型はMICが低かったが、MINOではMICが $\leq 0.5$   $\mu$ g/mlの株がII型で92%, IV型で48%と、II型の方が感受性率が高かった。

コアグラゼII型MRSAのTSST産生株と非産生株でのMICの相違はCZON, FMOX, MIPIC(2% NaCl加MHB), MCIPCでみられ、産生株のMICは、それぞれ64  $\mu$ g/ml, 16  $\mu$ g/ml, 64  $\mu$ g/ml, 16  $\mu$ g/mlの株が最も多く、非産生株の1  $\mu$ g/ml, 1  $\mu$ g/ml, 4  $\mu$ g/ml, 0.5  $\mu$ g/mlに比べ耐性

の傾向がみられた。

## 106 千葉県における黄色ブドウ球菌の現状

その2 生物学的性状を中心として

千葉県耐性ブドウ球菌研究会 幹事

渡辺 正治・菅野 治重

千葉大検査部

郡 美 夫

千葉市立病院検査部

川 上 浩

千葉県こども病院検査部

我々は、1985年の千葉県における黄色ブドウ球菌について、疫学的調査を行ない第34回本学会において報告した。今回、同様の調査を行ない前回と比較検討した。参加施設は26施設で、1987年12月から88年4月の5か月間に分離された臨床的に有意と思われる黄色ブドウ球菌を1症例1株とし、1施設30株を上限に集菌した。菌株はスキムミルクに凍結保存し、千葉大検査部に輸送し、薬剤感受性（微量液体希釈法、35℃一夜培養）、コアグラゼ型（ブドウ球菌コアグラゼ型別用免疫血清：デンカ生研）、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生性（ニトロセフィンディスク：BBL、1時間判定）、TSST産生性（TST-RPLA：デンカ生研）、API Staph（アスカ純薬）による生化学的性状を検討した。

集菌した菌株は530株で、NCCLSの定義に従い2%にNaClを加えた培地でMIPICのMICが $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ の株をMRSAとすると198株で、耐性率37.4%で前回の28.9%を上回っていた。MRSAのコアグラゼ型ではII型79.3%、IV型14.6%で、前回の35.6%と61.7%と比べ大きな差がみられた。入院患者由来のMRSAが51.5%と前回の35.8%と比べ多く、各施設ともII型が多かったが、2施設でIII型がII型を上回った。一方、外来患者由来のMRSAでは25.7%から18.0%に減少し、特にIV型の減少が目立った。由来検体別では、膿で32.8%から29.3%に減少し、特に外来患者由来株で27.1%から9.9%に減少していた。一方痰由来株では34.4%から52.3%に増加した。APIによる生化学的性状ではMRSA、MSSAで差はみられずAPIコードで6736153の株が最も多かった。

$\beta$ -ラクタマーゼ産生性では89.4%（MRSA 92.9%、MSSA 87.3%）が陽性を示したが、コアグラゼII型のMRSAに弱陽性の株が認められた。

TSST産生株は、MRSAでは7.4%から59.6%に、MSSAでは3.8%から35.5%に著しく増加した。TSST産生株のコアグラゼ型別ではMRSAでII型が、MSSAでVII型とII型が多かった。

## 107 Cefotaxime と desacetyl-cefotaxime の相乗効果に関する検討

岩 田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

横田隆夫・楠本 裕・佐藤吉壮

秋田博伸・老川忠雄

慶応義塾大学小児科

砂 川 慶 介

国立東京第二病院小児科

Cefotaxime (CTX) は体内で代謝され、抗菌活性のある desacetyl-cefotaxime (des-CTX) に転換することが知られているが、一部の菌種においては代謝産物である des-CTX が CTX の抗菌力を増強させる効果があると言われている。そこで臨床分離の *Escherichia coli* と *Staphylococcus aureus* を用い、CTX および des-CTX の抗菌力と相乗効果について検討した。

対象および方法：使用した菌株は小児感染症由来の *E. coli* 110 株と *S. aureus* 33 株で、*S. aureus* のうち 23 株が methicillin 感受性株 (MSSA)、10 株が methicillin 耐性株 (MRSA) である。最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は液体培地希釈法により行なった。相乗効果は checkerboard dilution method により検討し、fractional inhibitory concentration (FIC) index を算出して、各菌株の最も低い FIC index を用い FIC index  $\leq 0.5$  を相乗作用、 $0.5 < \text{FIC index} < 1.0$  を部分相乗作用と判定した。

結果および考察：*E. coli* に対する  $\text{MIC}_{90}$  は、CTX が  $0.20 \mu\text{g/ml}$ 、des-CTX が  $1.56 \mu\text{g/ml}$  であった。MSSA に対する  $\text{MIC}_{90}$  は、CTX が  $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、des-CTX が  $25 \mu\text{g/ml}$  であった。MRSA に対する  $\text{MIC}_{90}$  は、CTX が  $800 \mu\text{g/ml}$ 、des-CTX が  $6,400 \mu\text{g/ml}$  と高く、二峰性の分布を示した。

相乗効果については、*E. coli* では相乗作用が 17 株 (15.5%)、部分相乗作用が 72 株 (65.5%) で認められた。MSSA では相乗作用が 3 株 (13.0%)、部分相乗作用が 14 株 (60.9%) で認められた。MRSA の場合は相乗作用が認められた株はなく、部分相乗作用が 5 株 (50%) で認められた。



以上より今回検討した菌株のうち *E. coli* および MSSA に関しては CTX と des-CTX が *in vitro* で相乗的に作用することは明らかであり、*in vivo* においても、des-CTX の生体内半減期が CTX より長い点などを考慮すると、十分にその効果が期待できるものと思われる。

### 108 Cefotaxime と desacetylcefotaxime の *in vitro* での相乗作用

多羅尾史明・齋藤 玲  
北海道大学医療技術短期大学部

佐藤 清  
北海道大学医学部附属病院検査部

Desacetylcefotaxime (DCTX) は cefotaxime (CTX) の主要代謝産物である。この両物質は、*in vitro* で特定の菌に対して抗菌力に相乗作用を示すことが報告されている。臨床よりの分離菌株について、両物質と配合剤の抗菌力と、*in vitro* における相互作用について検討した。

臨床分離の 7 菌種 172 株について、CTX, DCTX, CTX + DCTX (1:1) の MIC を、化療標準法で  $10^6$  cells/ml 接種で測定した。7 菌種すべて CTX に比べて DCTX の抗菌力は低下した。その程度は、*S. aureus*, *E. coli*, *Serratia*, *M. morgani*, *P. aeruginosa* が著明であり、*K. pneumoniae*, *P. mirabilis* は小さかった。CTX と CTX + DCTX は差は小さく、CTX + DCTX の方が良い MIC を示した株が、*K. pneumoniae* を除いた 6 菌株で認められた。

臨床分離の 11 菌種 77 株について、マイクロプレートによる checkerboard 法により、CTX と DCTX の相互作用について検討した。使用培地は感受性測定用ブイヨン (日水) を用いた。薬剤濃度は 0.1 ~ 400  $\mu\text{g/ml}$  とし、薬剤溶液量は各 25  $\mu\text{l}$  で、接種菌量は  $10^6$  cells/ml とした。相互作用の判定基準は FIC-index を用い、Synergy < 0.5, Partial synergy 0.5 ~ < 1.0, Additive or indifference 1.0 ~ 2.0, Antagonism > 2.0 とした。Synergy は *E. coli*, *Acinetobacter* 各 1 株であった。Partial synergy は *S. aureus* 1 株, *E. coli* 4 株, *S. marcescens* 2 株, *Acinetobacter* 4 株で、両者合せて 13 株で、index 算出可能株の 32.5% であった。Antagonism は *S. marcescens* に 1 株認められた。両薬剤に対して、MIC が < 0.1  $\mu\text{g/ml}$  あるいは > 400  $\mu\text{g/ml}$  の、高度の感受性または耐性を示した株は、FIC-index 算出不可能で、いかような株が 37 株あった。

DCTX は CTX の代謝産物で抗菌力は低下するが、CTX との共存で特定菌株に対して相乗作用が認められた。このことは、臨床的に注目すべきものと考えられる。

### 109 臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌に対する単独および併用薬剤による抗菌力の検討について

永沢善三・西村 忠隆・南雲文夫  
植田 寛・只野寿太郎  
佐賀医科大学検査部

加藤 収・山田 穂積  
佐賀医科大学内科

目的：近年、耐性ブドウ球菌に有効であった DMPPC や CEZ などに対して耐性を示す多剤耐性黄色ブドウ球菌が各種臨床材料より分離されている。

今回我々は、黄色ブドウ球菌を DMPPC の MIC 値を基本に MSSA (DMPPC  $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ ) および MRSA (DMPPC  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ ) に区別し、単独薬剤および併用薬剤について、*in vitro* (37°C, 一夜培養) の条件下でその抗菌力について検討を行ない、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法：菌株：1988 年 4 月から 1989 年 3 月までに当院検査部にて VITEK AMS およびコアグラッセ試験により同定された黄色ブドウ球菌を対象とした。抗菌力測定：抗菌性薬剤の MIC 測定は、MIC-2000 システムによる微量液体希釈法 (接種菌量：約  $10^6$  cfu/ml) にて実施した。薬剤濃度は日本化学療法学会標準法に準じた濃度段階に設定した。

結果および考察：1. 当院にて 1988 年 4 月から 1989 年 3 月までに分離された黄色ブドウ球菌のうち、MRSA は 29% であり、コアグラッセ型別では II 型が多く、特に非開放性膿や吸引チューブ痰など基礎疾患を有する患者材料から高率に分離された。

2. 黄色ブドウ球菌の単剤による薬剤感受性では、MINO, IPM, MDIPC, OFLX が特に優れていた。また、外来、入院の比較および MSSA, MRSA の比較では入院株および MRSA 株の方が耐性傾向を示した。

3. そこで併用効果についてセフェム剤 (CMZ, CZON, FMOX) + FOM (1.56  $\mu\text{g/ml}$  または 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) およびセフェム剤 + FOM (1:1), さらに CZON + MINO (0.2 ~ 1.56  $\mu\text{g/ml}$ ) を検討した。その結果、セフェム剤 + FOM では MRSA において

併用の効果が認められる成績が得られた。また、CZON+MINOにおいては、MINO 0.2  $\mu\text{g/ml}$ 、0.39  $\mu\text{g/ml}$ に併用効果が示唆され、0.78  $\mu\text{g/ml}$ 以上ではMINO単独の抗菌力が強いので併用効果の判定はできなかった。

## 110 病巣由来 methicillin resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)に対する併用効果、特に FIC index について (第3報)

中山 一 誠

日本大学医学部第3外科学教室

山地恵美子・川村弘志・川口 広

日大総合健診センター細菌研究室

秋 枝 洋 三

秋枝病院外科

鈴 木 俊 明

要町病院外科

渡 辺 哲 弥

板橋中央総合病院外科

糸 川 冠 治

いずみ台病院外科

目的：MRSA 感染症に対する治療としては、CMZを中心とする2、3のセフェム系薬剤とFOMの併用が一般的とされている。今回、我々の分離したMRSA 73株の中、52株について *in vitro*における併用効果ならびに FIC index を検討した。併用薬剤はCMZ+FOM, CEZ+FOM, CPZ+FOM および CMZ+CET である。

材料および方法：病巣由来 73 株の材料別由来は、膿汁 23, 喀痰 21, 咽喉 11, 血液 8, 尿 7, 分泌物 2, および胸水 1 である。

感受性測定は化学療法学会標準法にて、接種菌量  $10^6$  cell/ml を用い  $37^\circ\text{C}$ 、18 時間培養し、14 薬剤について検討した。併用に関しては Checker board 法により測定した。

コアグララーゼ型別は、ブドウ球菌コアグララーゼ型別免疫血清(デンカ生研)を用いた。

結果：MRSA 52 株に対する MIC の分布は MINO が最も感受性であり、次いで VCM, CER, CMZ, CET, CEZ および CPZ の順で分布した。一方、CMZ+FOM の併用は VCM と CER の中間に分布し、 $\text{MIC}_{50}$  は 6.25  $\mu\text{g/ml}$ 、 $\text{MIC}_{90}$  は 25  $\mu\text{g/ml}$  を示した。FIC index の検討では 52 株中 31 株 (59.6%)

に相乗効果が認められた。CEZ+FOM の併用では 52 株中 30 株 (57.7%) に相乗効果が認められ、CPZ+FOM では 52 株中 28 株 (53.8%) に相乗効果が認められた。また、CMZ+CET との併用では 52 株中 29 株 (55.8%) に相乗効果が認められた。

一方、薬動力学による検討では MRSA による重症感染症に対する治療としては、1 回投与量として CMZ 2.0 g 以上と FOM 1.0 g の併用が必要であり、CMZ+CET の併用に関しては両薬剤共に 1 回量として 2.0 g 以上を必要とする。

## 111 MRSA に対する FOM とセフェム系抗生物質の併用効果に関する基礎的検討

宇野 潤・矢沢勝清・三上 襄

千葉大学真核微研化学療法

目的：メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は分離頻度の増加やその疾患の難治性のため大きな問題となっている。現在その治療には、ニューキノロン、MINO, RFP, FMOX および IPM などの限られた薬剤が使用されているが、いまだそれらの効果は充分とは言えない。最近 FOM と CMZ や CZON 等のセフェム剤との併用効果が臨床的に注目されている。演者らは、MRSA に対するこれら FOM とセフェム剤を中心とした薬剤との併用効果の特徴を明らかにする目的で、微生物自動増殖解析システムを用いて検討し興味ある知見を得たので報告する。

方法：被検菌として、新たに分離された MRSA 20 株を使用した。薬剤として FOM, CZX, CAZ, CMZ, CZON, IPM, LMOX, FMOX, CMNX, AZT 等の原末またはこれらの市販ペーパーディスクを用いた。被検菌の増殖過程の解析は、主に新たに開発された Biotrotter (東洋測器) および Bioscreen C (ラボシステム) を使用して行なった。MIC の判定は、化学療法学会標準法に準拠し、併用効果は、チェッカーボード法により、また殺菌効果はコロニー数の測定法により決定した。

結果および考察：MRSA に対する FOM の MIC はすべて  $>100.0 \mu\text{g/ml}$  であった。しかしながら、sub-MIC は比較的低濃度にあるものが多いことが観察された。 $\beta$ -ラクタマーゼの産生は 20 株中 15 株で認められた。併用による相乗効果が見られた菌株は、20 株中 12 株にあり、その株では程度の差はあるが、いずれのセフェム剤においてもその効果が観察された。また併用による相乗および相加効果の発現には、

FOMのsub-MIC以上の濃度が必要であり、その増殖パターンは相乗効果のあるものとならないものでは、明かな違いを示した。したがって、あらかじめFOMによるMRSAの増殖阻害曲線のパターンを検討することにより、FOMとセフェム剤との併用効果の予測が可能であることが明かとなった。しかしながら、この併用効果では、殺菌作用の増強効果は顕著ではなかった。

## 112 MRSA に対する FMOX と他剤併用効果の検討

山田博豊・竹山英夫・渡邊英二  
安部明弘・坂行雄  
名古屋掖済会病院内科

鈴木克巳・川崎俊次・田中瑞穂  
山口隆恵・森芳夫・佐竹立成  
同中央検査部

目的：臨床材料より分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する flomoxef (FMOX) と、他剤併用効果を検討した。

材料および方法：1988年10月より12月までに臨床材料より分離しMRSAと同定された菌株30株 (膿15株、喀痰15株) を用いた。S. aureusのうち、37°C感受性成績が、methicillin (DMPPC), ceftizoxime (CZX) 耐性を示した菌株をMRSAとした。感受性試験は Mueller Hinton II Agar (BBL), センシディスクにて行なった。抗菌剤は、FMOX, fosfomycin (FOM), cefmetazole (CMZ) および tobramycin (TOB) を用い、最小発育阻止濃度 (MIC) 測定は、日本化学療法学会標準法に従い、相乗効果判定は checkerboard 法を用い FIC index を算出して行なった。

成績およびまとめ：(1) 各種抗菌剤感受性：臨床分離MRSA 30株に対してMIC 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下は、FMOX (83.3%), CMZ (76.7%) と、各々単独でも高い値を示し、FOM および TOB は 23.3% と低い値を示した。全体的に喀痰のほうが膿に比して低い感受性を示し、MIC 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株は FMOX, CMZ では見られなかったが、FOM では 36.7% に TOB では 43.3% に見られた。

(2) 他剤併用効果：FMOX+TOB 併用時、相乗作用は2株 (6.7%), 相加作用11株 (36.7%) に見られ、喀痰に比し、膿のほうが低い値を示した。FMOX+CMZ 併用時、相乗作用3株 (10.0%) を示し、他の27株全部が相加作用を示した。喀痰、膿とも高い

値を示した。FMOX+FOM 併用時においては、相乗作用17株 (56.7%) と高い値を示し、相加作用も9株 (30.0%) に見られた。喀痰では73.3%に、膿では15株全部が相乗、相加効果を示した。また、FMOXのMICが12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上のMRSA 5株に対し測定不能の2株を除く全例に相乗効果が見られた。臨床分離MRSAに対しFMOXおよびCMZは単独でも高い感受性を示していたが、FMOX+FOMとの併用により、FMOXに抵抗性を示す菌株を含め、より高い臨床効果が期待できるものと推察された。

## 113 高度耐性 MRSA に対する イミペネムと $\beta$ -ラクタム剤との併用効果 (第一報)

松田耕二・真田実  
中川晋・田中信男  
萬有製薬株式会社岡崎研究所

井上松久

群馬大学医学部附属薬剤耐性菌実験施設

近年、多剤耐性のメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) による感染症が临床上重大な問題になっている。我々は本来ブドウ球菌に強い抗菌活性を持つイミペネム (IPM) に注目し、IPMと $\beta$ -ラクタム剤との間に、MRSAに対して協力効果がないかどうかを検討し、CTM, CPM, CPZ, PIPCにIPMと強力な相乗効果があることが認められたので報告する。

使用菌株：当研究所保存の臨床分離株よりメチシリンに対するMICが400  $\mu\text{g/ml}$  (30°C) 以上のMRSA 25株を用いた。BB 5,918株, BB 5,924株, pMS 520/Smith株をマウス全身感染に使用した。In vitro 併用効果は寒天平板希釈法によるチェッカーボードにより判定し、FIC indexが0.5以下のものを相乗効果ありとした。In vivo 併用効果はICR系雄性マウスを用いた実験全身感染に対するIPM-CTM 併用投与によるFED indexを求め、FED indexが0.5以下を相乗効果ありとした。

結果：IPMと $\beta$ -ラクタム剤の相乗効果は、CPZ, CTM, CPM, PIPCとの間に強く認められ、その最小FIC indexは0.051, 0.164, 0.215, 0.371であった。MRSA 25株のうちCPZとCTMは全株に、CPMは96%の株に、PIPCは84%の株にIPMとの相乗効果が認められた。FICと相乗効果の頻度からIPM-CTMの組み合わせが最適であった。殺菌曲線から $\beta$ -ラクタマーゼ生産非生産株にかかわらずIPMの広い配合比で殺菌作用が認められた。IPM/CS:CTM=1:4の場合、IPM投与後、1時間

後に CTM を投与したとき、最大の治療効果があり、その FED index は 0.144 であった。マウス全身感染症に対する治療効果は、*in vitro* の結果をよく反映した。IPM と  $\beta$ -ラクタム剤の協力作用のメカニズムは  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害以外の因子と考えられる。IPM/CS と CTM との相乗作用が *in vitro*, *in vivo* で確認され、高度耐性 MRSA 感染症の治療への応用が期待される。

#### 114 MRSA に対する CEZ, CZX と IPM の併用効果

井上松久・橋本 一<sup>1)</sup>・桜井奈津子  
松井初江・大久保豊司  
群大・医・薬耐, 微生物<sup>1)</sup>

MRSA 中等度および高度耐性菌に対する CEZ, CZX, IPM の平均 MIC は、中等度 MRSA の場合、順に 35.3, >365.4, 0.20 であったが、併用時、CEZ (0.84)+IPM (0.02), CZX (15.8)+IPM (0.02), 高度 MRSA の場合、CEZ (169.2), CZX (>1,830), IPM (30.2) が併用時、CEZ (20.2)+IPM (0.9), CZX (362.1)+IPM (5.4)  $\mu\text{g/ml}$  であった。

また CZON, FMOX, HR 810 単独の MIC は順に 80.6, 27.0, 34.4  $\mu\text{g/ml}$  であったが、IPM との併用により、CZON (7.9)+IPM (0.25), FMOX (6.5)+IPM (1.57), HR 810 (7.4)+IPM (0.45)  $\mu\text{g/ml}$  と MIC の変化が認められた。この傾向は MSSA に対しても認められた。スルバクタム 1, 10  $\mu\text{g/ml}$  存在下での IPM の MIC は 17.7  $\mu\text{g/ml}$  が 8  $\mu\text{g/ml}$  前後となった。以上の併用効果は、MRSA の 80% 以上の菌株に対して認められた。

MRSA の中には、その培養温度により MIC の著しく変化するものが存在する。そこで特に CEZ, CZX, IPM の組合せ時培養温度 (36.5°C, 42°C) 条件による併用効果をペーパー・ストリップ法にて調べた。併用効果は両培養温度にて認められたが、その効果の割合は、42°C の方が著明であった。

続いて併用時の殺菌力を broth 法 36.5°C にて比較した。殺菌の割合は併用効果の認められた濃度前後において、6 時間で 1/1,000 ~ 1/5,000 に減少した。

これら CEZ, CZX, IPM 併用時、両剤存在下での MRSA 変異率の割合は、単剤の割合に比べ減少する傾向がみられた。

#### 115 *Staphylococcus aureus* に対する cefpiramide と cefotetan の併用効果

渡邊 正人・三橋 進  
エビゾーム研究所

井上 松久  
群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的：一般に感染症に有効な薬剤の選択にはまず抗菌力が重視されるが、臨床上の有効性は薬剤の病巣への移行性と持続性に大きく左右されることも知られている。我々は血中半減期の長い  $\beta$ -lactam 剤 cefpiramide (CPM) と cefotetan (CTT) の *S. aureus* に対する *in vitro* での併用効果を検討したので報告する。

方法：菌株は 1985 ~ 86 年に分離された当実験施設保存の臨床分離 MRSA および対照として MSSA である MS 353 および penicillinase 産生プラスミド pMS 96 保有菌を用いた。併用効果の測定は sensitivity disk broth (STB, ニッスイ) により 37°C で培養した菌液を用いて checkerboard dilution method により判定した。Autolysis に及ぼす薬剤の影響は Quoronfleh et al の方法に準じて BIOSCREEN C (Labsystems) を用いて O.D. を経時的に計測し観察した。

結果：DMPPC の MIC が 6.25 ~ 400  $\mu\text{g/ml}$  のものを中等度耐性、 $\geq 400$   $\mu\text{g/ml}$  のものを高度耐性と分類しそれぞれ 5 株ずつ使用した。MSSA である MS 353, および PCase 産生菌 MS 353/pMS 96 に対する CPM と CTT の FIC index は、それぞれ 0.5, 0.375 と相乗効果を示した。CPM および CTT の中等度耐性 MRSA に対する FIC index は 0.281 ~ 0.375, 高度耐性 MRSA に対する FIC index は 0.188 ~ 0.500 といずれも良好な相乗効果を示した。中等度耐性、高度耐性 MRSA において、両薬剤間で拮抗作用は観察されず、また PCase の有無による FIC index の顕著な差も認められなかった。殺菌曲線の検討では両剤を同時に作用するとより速やかに殺菌が起こった。Autolysis の観察からは CPM, CTT 併用時には中等度、高度耐性 MRSA において autolysis しやすくなることが見いだされた。

考察：*S. aureus* に対する CPM と CTT の *in vitro* での併用効果が認められ、臨床での有効性が期待された。

116 MRSA に対する cefazolin と imipenem  
との併用効果I. *In vitro* 相乗作用

渡辺 裕二・久野京一郎  
波多野和男・峯 靖弘  
藤沢薬品工業・開発研究所

井上 松久

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的：メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) 感染症は近年増加傾向を示し、多剤耐性菌であるため臨床で大きな問題となっている。本感染症の治療は単剤では困難な場合が多く、2種以上の薬剤による併用療法が数多く検討されている。今回、我々は MRSA に対して cefazolin (CEZ) と imipenem (IPM) 併用による強い相乗効果を認めたので報告する。

方法：当研究室保存の MRSA 54 株を使用した。MIC は寒天平板法により測定した。併用効果はチェッカーボード法により検討し、FIC index；0.5 以下を相乗効果有りとした。また、臨床での有用性を予測するために、両剤のヒトでの血清中濃度推移の *in vitro* simulation 系において殺菌作用を検討した。

結果：MRSA 54 株に対する CEZ と IPM との併用効果をチェッカーボード法により検討したところ、45 株 (83%) に相乗効果を認めた。その半数以上の株 (25 株) が FIC index；0.25 以下の強い相乗効果を示した。MRSA 19 株を用いて cefmetazole (CMZ) と fosfomycin (FOM) 併用との比較を試みたが、CEZ と IPM 併用により相乗効果を示した株数および平均 FIC index が 18 株 (95%) および 0.21 に対して CMZ と FOM 併用では 17 株 (89%) および 0.37 であり、CEZ と IPM 併用は CMZ と FOM 併用と比べても明らかに強かった。また、殺菌作用、溶菌作用においても両剤の相乗効果が認められた。さらに、ヒト血清中濃度推移に simulate した *in vitro* kinetic model での殺菌性を検討したところ、IPM にも耐性の高い (MIC $\geq$ 25  $\mu$ g/ml) MRSA 2 株に対して CEZ, IPM 単独では静菌作用の後再増殖を認めたが、両剤の併用により著しい殺菌作用が発現し、8 時間後でも再増殖を認めなかった。以上の成績は、CEZ と IPM 併用が MRSA 感染症に対して臨床でも有用である可能性を示唆した。

117 MRSA に対する cefazolin と imipenem  
との併用効果II. *In vivo* 相乗作用

若井芳美・渡辺裕二・峯 靖弘  
藤沢薬品工業・開発研究所

井上 松久

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的：前報においてメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) に対して cefazolin (CEZ) と imipenem (IPM) との併用による強い *in vitro* 相乗作用を報告した。本報告では、さらにこの相乗作用をマウス感染実験において確認した。

方法：ICR 系、雄、4 週齢マウスを用い、全身感染は正常、または顆粒球減少マウスに 5%  $\mu$ チン懸濁菌液の腹腔内接種により、腎盂腎炎は顆粒球減少カラゲナン処理マウスに saline 懸濁菌液の静脈内接種により、皮下膿瘍は顆粒球減少マウスへの皮下接種により検討した。

結果：全身感染に対する CEZ と IPM との相乗効果は幅広い併用比で認められ、各剤の常用量の比である 4:1 が最強であった。MRSA 8 株による全身感染に対して、両剤各単独時の ED<sub>50</sub> 値に比べ 4:1 併用により ED<sub>50</sub> 値が明らかに減少した。併用効果の指標として FED index を求めると、0.364 ~ 0.646 に分布し、6 株 (75%) に相乗効果 (FED index $\leq$ 0.5) が認められ、残り 2 株にも部分相乗効果を示した。MRSA 3 株に対して cefmetazole (CMZ) と fosfomycin (FOM) の 1:1 併用群と比較したが、いずれの株に対しても CEZ と IPM 併用は CMZ と FOM 併用より明らかに優れていた。また、顆粒球減少マウスにおける腎盂腎炎に対しても、感染 3 日後の control の腎内生菌数 (対数) の 7.56 $\pm$ 0.13 に対して、CEZ (40 mg/kg), IPM (10mg/kg) の各単独治療によりそれぞれ 5.18 $\pm$ 0.30, 4.57 $\pm$ 0.27 へ菌数を減少させるが、両剤の併用は 3.28 $\pm$ 0.25 と各単独治療時より更に有意に菌数を減少させた。さらに、顆粒球減少マウスにおける全身感染および皮下膿瘍の系においても明らかな相乗効果が認められた。以上、MRSA に対する CEZ と IPM 併用による強い相乗効果は *in vivo* においても確認できた。この成績は、有効な治療法の限られた MRSA 感染症に対して CEZ と IPM の併用が有力な治療法の一つとなり得ることを示唆した。

## 118 皮膚科領域における主な経口薬剤とホスホマイシンの併用効果について

秋山 尚範・山田 琢・阿部能子  
金本昭紀子・神崎寛子・荒田次郎  
岡山大学医学部皮膚科

梅 村 茂 夫  
岡山市民病院皮膚科

目的：1980年当初より、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の増加が皮膚科においても問題となっている。我々は、皮膚のMRSA感染症に対して経口薬剤とホスホマイシンの併用について検討するため以下の実験を行なった。

材料および方法：1987～88年に岡山大学皮膚科において、皮膚感染病巣より分離したMRSA 27株（MRSA：Mueller-Hinton培地にて37℃、20時間培養条件でのDMPPCに対するMICが12.5 μg/ml以上のもの）を用い皮膚科領域における主な経口薬剤である。SBTPC, CVA/AMPC, CEX, CFT, CCL, MINO, DOXY, EM, RKM, OFLXとFOMの併用効果を、各薬剤およびFOMの種々の濃度のものを混合してMICを判定するChecker board法を用いて検討した。抗菌力の測定は、菌量10<sup>8</sup> cells/mlにて日本化学療法学会標準法に準じて最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。今回、両剤の配合比が極端に異なるものは除き、両剤の配合比が8倍以内のもの最小FIC index値を用いた。

結果および考察：FOMとの併用で相乗効果を認めた株数（%）は、MINO 17 (63.0) > CEX, CCL 12 (44.4) > CFT 11 (40.7) > DOXY 10 (37.0) > EM 8 (29.6) > RKM 6 (22.2) > OFLX 5 (18.5) > SBTPC 4 (14.8) > CVA/AMPC 3 (11.1) であった。薬剤の種類によってはFOMの併用効果がMRSAに対して認められ、皮膚のMRSA感染症に対してFOMの併用療法は有用と考える。

Mean FIC indexの検討より、SBTPC, CFT以外の8剤は、単独時のMICが12.5 μg/ml以上の方が6.25 μg/ml以下より併用効果は大であった。すなわち臨床的合目的性が認められた。

FOMと他薬剤との配合比については、全薬剤ともFOM：他薬剤の配合比が1：1, 2：1, 4：1, 8：1とFOMが同一ないし多い場合がより高い相乗効果を認めた。

## 119 メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌（MCRSA）による未熟児重症感染症における vancomycin (VCM) 治療の検討

長谷川廉・雨宮秀樹・矢島晴美  
植木雅人・松田博雄・市橋治雄  
杏林大学医学部小児科

VCMを使用せざるをえなかった重症感染の未熟児4例の臨床経過と、同時に測定した血中濃度について若干の考察をする。

症例1：敗血症の低出生体重児。血液培養よりMCRSAを同定。VCM 40 mg/kg/dayの静注により治癒。症例2：敗血症・骨髄炎の極小未熟児。血液培養よりMCRSAを同定。VCM 45 mg/kg/dayにて治癒した。症例3：日齢58より肺炎合併の超未熟児。DICを合併。極めて重篤であり、連続して気管内吸引物よりMCRSAが検出されていたことより日齢62よりVCM 30 mg/kg/dayを使用。2日後、頭蓋内出血を併発し死亡。症例4：PDA+左肺低形成の低出生体重児。重篤な心不全のため長期レスピレーター管理を必要とし、日齢217にPDA結紮術を施行。気管内吸引物より多量のMCRSAが検出されていたため術後の抗生剤としてVCM 30 mg/kg/dayを選択した。VCM血中濃度：症例1：31.4 (1h)～14.0 (8h) mcg/ml, T<sub>1/2</sub>：7.5h。症例2：24 (1h)～12 (6h) mcg/dl, T<sub>1/2</sub>：6h。症例3：32.2 (1h)～28.0 (4h)～26.3 (7h) mcg/ml。症例4：69.0 (1h)～59.4 (5h) mcg/ml。

考察：症例1と症例2はいずれも半減期が6～7時間であったが、症例3のような敗血症にDICを合併した例は肝不全、腎不全があるため半減期が異常に長くなり、症例4ではBUN 39.6 mg/dl, Cr 1.6 mg/dlと腎機能が低下しているためこのような危険血中濃度に達したと思われる。幸いにこの症例や他の生存例においても聴力障害などの副作用はみられていない。これらの症例はいずれも1987年のJAMESらの提唱している投与量におおむね従ったが、未熟児の感染症では腎機能低下の可能性が高いので、投与量、投与回数にさらに検討の余地があり、血中濃度のモニタリングによる慎重な投与が必要不可欠であると思われる。

## 120 MRSAによる呼吸器感染症（院内感染） の実態と各種抗生剤の効果

—MINOを中心に—

吉田俊昭・永武 毅・坂本 翊  
広瀬英彦・田原延泰・松本慶蔵  
長崎大学熱帯医学研究所内科

田 口 幹 雄  
国立療養所川棚病院呼吸器科

宍 戸 春 美  
国立療養所東京病院呼吸器科

目的：最近3年間の国療川棚病院における呼吸器感染症の起炎菌，特にMRSA感染症の実態とその化学療法について解析を行なった。

方法：呼吸器感染症の起炎菌については喀痰定量培養法により $10^7/ml$ 以上の菌数であることを原則とし，喀痰炎症細胞診や炎症反応さらに化学療法効果等を参考にして決定した。MRSAはDMPPCのMIC $12.5 \mu g/ml$ 以上の菌株とした。化学療法効果については細菌学的効果ならびに自他覚症状，炎症反応等の推移より総合的に判定した。

結果：1. 呼吸器感染症の起炎菌は，外来患者ではインフルエンザ菌，ブランハメラ，肺炎球菌が多く，入院患者では緑膿菌，黄色ブドウ球菌が多く，特に院内肺炎では黄色ブドウ球菌（MRSA 93.3%）の頻度が高かった。

2. 呼吸器感染症（MRSA）の化学療法効果は肺炎で有効率62.5%，慢性下気道感染症で88%であった。特にMINOの有用性は極めて高く，MINO単独または併用の有効率は100%であった。

3. MRSAのMIC成績では第1世代セフェム剤，新キノロン剤，アミノ配糖体剤に耐性化傾向がみられた。MINOの感受性が最も高かったが，MINOにも耐性株の出現がみられた。

考察：呼吸器感染症，特に院内肺炎における黄色ブドウ球菌は重要であり，MRSAの頻度が極めて高いことが化学療法上問題であろう。またMRSAに対する化学療法効果はMINOが最も優れていたが，MIC上MINOにも耐性株が出現しており今後の耐性化の動向に注意を要すると考えられた。

## 121 当院における多剤耐性MRSA 15例，特にMRSA腸炎を呈した2症例について

田中日出和・岩井 重富・佐藤 毅  
松下 兼昭・国松 正彦・古畑 久  
西川 亨・加藤 高明・泉 正隆  
李 吉来・千島 由朗・阿久津昌久  
新井 尚之・石崎かおり・関根由紀子  
田中 隆・坂部 孝  
日本大学第3外科

瀬在幸安・根岸七雄・萩原秀男  
日本大学第2外科

河野 均也・熊坂 一成  
日本大学臨床病理

大塚 昌子・矢越美智子  
日本大学板橋病院細菌検査室

近年，本邦における多剤耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の分離頻度が増加し，その対策も含め大きな問題となっている。

日本大学医学部付属板橋病院において，1988年1月より12月までの間に臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌の株数は1,280株で，そのうちMRSAは733株で57.3%を占めた。また，当科病棟では黄色ブドウ球菌117株中MRSAは95株（81.2%）であった。

最近我々は，MRSAを検出した15症例につき検討したので，若干の考察を加え報告する。特にそのうち2例はMRSA腸炎を発生しており，1例は食道癌（Iu領域，鋸歯状型， $A_2N_2P_0M_0$  Stage III）にて右開胸開腹食道全摘・胸壁前食道胃吻合術を施行した。術後4日目より突然の下痢と血圧の下降を認め，術後12日目に死亡した。次にもう1例は，胃癌（ $H_0P_0S_0N_0$  Stage I）にて幽門側胃切除術（Billroth I法）施行し，術後3日目より突然の下痢にて発症したが術後32日目に軽快退院している。特に死亡した1例は，術後7日目の便よりMRSAを認めているが，菌量はMRSA（+++），*Candida* sp. 少数，常在菌数少数であった。また，コアグラセ型はII型でトキシンはCF typeであった。

なお，MRSA 52株につき34薬剤および20種類の併用薬剤におけるMICを測定したので，同時に報告する。

## 122 MRSA 外科感染症例の減少と我々の対策

添田耕司・小野田昌一・磯野可一  
菅野治重<sup>1)</sup>・渡辺正治<sup>1)</sup>  
千葉大学医学部第2外科, 検査部<sup>1)</sup>

目的: MRSA 外科感染症例に対する対策は, 実地医家にとって重要な問題である。当科のMRSA 感染症例を経年の推移を中心に検討し, 我々の対策によるその流行の防止を試みた。

方法: 1980 ~ 1988 年に当科に入院した症例の検体を methicillin に対する MIC が  $8 \mu\text{g/ml}$  以上の株を MRSA と判定した。MRSA の経年の推移を調べ, 88 年 4 月より施行した対策の効果を検討した。また, 症例を 84 年までの前期 18 例と後期 92 例に分け, 薬剤感受性, coagulase (CA) 型, enterotoxin (ET) 型, TSST-1 産生について検討した。

結果: MRSA 感染分離例 (重症例) は, 80 年 0 例, 81 年 2 (1) 例, 84 年 6 (2) 例, 85 年 13 (6) 例, 87 年 32 (13) 例, 88 年 13 (8) 例であった。88 年は, 1 ~ 3 月 7 (3) 例, 4 ~ 8 月 6 (4) 例, 9 ~ 12 月 0 例であったが 89 年 1 ~ 4 月 6 (0) 例で, 89 年は重症例はないが分離例は残存している。薬剤感受性は後期で CET, GM, FOM に低下を認め, MINO は前後期で良好であった。CA 型は, IV → II 型, ET 型は A → C 型, TSST-1 産生は無 → 有と前後期で変化した。

考察および結語: 我々の対策により 88 年後半にかけ MRSA 感染は激減したが, 89 年 1 ~ 4 月では重症例はないものの消失していない。しかし, 我々の対策は一応効果があったと考える。その対策は, システムとして外科スタッフ, ナースの理解, 検査部との定期的情報交換, 消毒として, 病室 ICU のアルコール消毒, 器械の両性界面活性剤, 手指の速乾性擦式アルコールによる消毒, 食道癌経鼻挿管時のポピドンヨードによる鼻腔消毒, 抗生剤予防投与として, 第三世代セフェム剤投与の制限と使用時の MINO の併用, 第二世代セフェム中心の投与等である。

近年の MRSA 感染は Toxic Shock Syndrome を惹起する可能性があり, 外科病棟の MRSA 感染予防には外科医自身が努力する必要がある。

## 123 最近の外科領域における黄色ブドウ球菌分離症例の検討

— MRSA を中心として —

石原 博・鈴木勝也・保里恵一  
村元雅之・桜井 敏・真下啓二  
水野 章・石川 周・品川長夫  
山良二郎  
名古屋市立大学第一外科

目的: 最近, 教室において methicillin cephem 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が分離された臨床例を集計し, その背景因子を検討した。

対象・方法: 1986 年 1 月から 1988 年 12 月までの過去 3 年間における当教室の各種臨床材料から分離された黄色ブドウ球菌のうち, MRSA 症例 17 例および MSSA 25 例につき比較検討した。

結果・考察: MRSA 17 症例の内訳は, 入院 14 例・外来 3 例であった。外来の 1 例は, 当院に勤務する看護婦であり, 院内感染の可能性を示唆していた。感染症としては, 軟部組織感染 3 例・術後創感染 2 例・腹腔内感染 6 例・膿胸 1 例・肺炎 2 例・尿路感染 1 例であったが, 2 例については, 感染症状を認めていなかった。基礎疾患および原疾患は, 悪性疾患 10 例・良性疾患 5 例であった。また, 17 例中 14 例が単独感染であった。これらの背景因子について MSSA との比較検討を行なったが, 両者について有意の差を認めなかった。しかしながら, MRSA 症例では, 全例が分離以前に何らかの抗生剤の投与を受けているのに対し, MSSA 症例では約半数が抗生剤の投与を受けていなかった。MRSA 症例の分離投与抗生剤の内訳は, PCs 2 例, CEPs 17 例 (第一世代 1 例, 第二世代 6 例, 第三世代 8 例, CZON 2 例), AGs 3 例, carbapenem 4 例, OFLX 1 例の合計 25 薬剤であった。治療には, 種々の薬剤が使用されていたが, carbapenem, MINO が有効と思われた。予後は, MRSA 4 例 (23.5%) が不良であった。

## 124 外科領域における MRSA 感染症に対する多剤併用効果の検討

矢作祐一・石山秀一・西山宗一郎  
大内清則・塚本 長・高橋長一郎<sup>1)</sup>  
山形大学医学部第1外科, 同臨床検査部<sup>1)</sup>

目的: MRSA 感染症は種々の抗生剤による治療に抵抗し難治することが多いが, 我々は各種抗生剤の併



用効果について検討した。

対象と方法：昭和59年4月より昭和63年12月までの間に教室で経験したMRSA感染症22例を対象に各種抗生剤の臨床的效果および臨床分離菌の感受性について検討した。また、臨床的に効果のみられた抗生剤の併用効果について、Checker board titration法を用いて検討した。

成績：MRSA感染症は膿瘍11例、肺炎10例、膿瘍2例、腹膜炎2例などであった。22例のうち臨床的に効果のあったのは20例であるが、菌消失は7例、菌交代は8例であった。また5例に副作用として肝機能障害を認めた。単剤では、CMZ、CTM、IPM、FMOXが各1例ずつ、2剤以上の併用では、CMZ+FOM 5例、LMOX+CMD 5例、FMOX+CMD 3例などに効果があった。臨床分離株10株の薬剤感受性では、ABPC、CMZ、CMD、FMOXのMICが比較的低値を示した。併用時のMICをみると、FMOXとCMDの併用では、それぞれ0.78～1.56、1.56～3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、LMOXとCMDの併用では、0.39～50、1.56～6.25  $\mu\text{g/ml}$ と低値を示し、FIC indexはそれぞれ0.25～0.31、0.14～0.50と全例相乗効果を認めた。CMZとFOMの併用では、MICがそれぞれ3.13～25、50～400  $\mu\text{g/ml}$ とFOMのMICは依然として高く、FIC indexも0.38～1.0で10株中3株に相乗効果を認めたと過ぎなかった。

結語：MRSA感染症に対し、FMOX+CMD、LMOX+CMD、CMZ+FOMの併用療法に効果があった。

## 125 ムコイド型緑膿菌によるラット慢性気道感染モデルと気管支随伴リンパ組織(BALT)の検討

岩田 政敏・佐藤 篤彦  
浜松医科大学第二内科

目的：慢性気道（緑膿菌）感染の難治化要因を究明するため、ムコイド型緑膿菌によるラット気道感染症モデルを作成し、気管支随伴リンパ組織（BALT）から検討を加えた。

方法：慢性気道感染症患者より分離されたムコイド型緑膿菌（京大胸部研内科1から供与のYm株）を使用した。CASHらの方法により、tryptic soy agar内に菌液を混入、heavy mineral oil中で攪拌後冷却、寒天ビーズを作成した後、PBSで洗浄、浮遊液をSDラットの気管内へ注入し、経時的に肺内菌量と肺組織所見を検討した。

成績：肺内菌量：緑膿菌液を $4.7 \times 10^8$  cfu気管内注入後、1日目に $1.2 \times 10^8$  cfuに増加するが、4日目は $2.7 \times 10^8$  cfuになり、以後漸減をみるが、21日目でも $3.0 \times 10^8$  cfu認めた。肺組織所見：緑膿菌注入後7日目までは、末梢気道壁と肺胞腔内に著しい好中球浸潤をみたが、10日目頃より好中球は消退し、21日目頃までリンパ球浸潤が主体となった。また14日目頃には気腔内、末梢気道壁に泡沫細胞浸潤が観察され、呼吸細気管支領域には肉芽組織も示現した。一方BALTは、7日目より胚中心がみられ、BALT過形成は21日目まで継続した。

考案および結論：従来の気道感染実験モデルの噴霧吸入感染法は、吸入後急激な肺内菌数の減少をみるのに対し、今回の寒天ビーズ法では21日目にも相当量の緑膿菌が認められた。この緑膿菌付着寒天ビーズが、気管内注入によって末梢気道領域に達することにより、組織学的にはDPBと極度の組織反応を示し、かつBALT過形成を呈した。このことは、緑膿菌持続感染による慢性気道感染疾患の難治化要因と免疫学的防御機構の解明に寄与するものと思われる。

## 126 *E. coli*による実験的ラット前立腺炎モデルに対する各種抗菌剤の感染治療効果

中田勝久・荒川創一・守殿貞夫  
神戸大学泌尿器科

目的：*E. coli*による実験的ラット前立腺炎に対するキノロン剤、ST、MINOおよび $\beta$ -ラクタム剤の感染治療効果について検討を行ない若干の知見を得たので報告する。

方法：ウイスター系雄性ラット体重200～300gを用い、麻酔下に腹部を切開、前立腺炎に*E. coli* E-19を $2 \times 10^8$ 個を直接接種し、実験的急性細菌性前立腺炎を惹起させた。抗菌剤の投与（キノロンおよび $\beta$ -ラクタム系は25 mg/kg/dose、STおよびMINOは50 mg/kg/dose）は菌接種翌日より1日2回5日間行ない、菌接種後7日および14日にラットを屠殺し、前立腺を無菌的に摘出、重量測定後、前立腺組織に生食を一定量加え、ホモジナイズし、そのホモジネイトをDHL寒天平板上に塗布、37°Cで一夜培養後、生菌数を算定し、前立腺からの菌の消失率および減少率により治療効果を判定した。

結果および考察：無投与群のラット前立腺では、感染後7日および14日の菌検索では全例から菌が検出され、以後漸次減少傾向を示したが28日においても菌陽性例が認められた。このような実験的前立腺炎に

対して、7日の菌検索ではENX, OFLX, CFPX, LMFx, TSFXのキノロン剤, ST, MINO, CFXおよびCFM-PIなどはいずれも無投与群に比し、生菌数が有意に減少した。また14日の菌検索ではTSFX, CFPX, ENXおよびOFLX投与群はいずれも5例中4例、菌が消失し、優れた効果を示した。LMFX, ST, CFX, CFM-PIおよびMINO投与群も高率に菌陰性例が出現し、菌減少効果が認められたが、特に前立腺の病巣部位への移行性が良好なキノロン剤が優れていた。今回、用いた前立腺感染モデルは病理組織学的検査においてヒトの急性細菌性前立腺炎に類似性が見られた。また薬効評価では各種薬剤の治療効果は抗菌力から見てreasonableな成績が得られ、抗菌剤の臨床効果を推測する上で有用な感染モデルと考えられた。

## 127 緑膿菌性内因性感染のCeftazidime (CAZ) による予防, 治療実験

朝野和典<sup>1)</sup>・館田一博<sup>1)</sup>・能田一夫<sup>1)</sup>

山口恵三<sup>1)</sup>・石井良和<sup>2)</sup>・河野 茂<sup>3)</sup>

広田正毅<sup>3)</sup>・原 耕平<sup>3)</sup>

長崎大学医学部検査部<sup>1)</sup>, 薬剤部<sup>2)</sup>, 第二内科<sup>3)</sup>

目的：顆粒球減少状態に発症する感染症は多くの場合内因性感染症として発症する。我々は自然発症により近い感染症モデルとして緑膿菌性内因性敗血症マウスモデルを作製し、抗生剤による予防および治療実験を試み、いくつかの興味ある知見を得たので報告する。

方法：緑膿菌性内因性敗血症は、あらかじめABPCを投与したSPFマウスに経口的に緑膿菌(D-4株)浮遊液を飲水させ、本菌を腸管に定着させた後、これにcyclophosphamide (CY) 150 mg/kgを2日おきに3回腹腔内投与し作製した。本菌株のCAZに対するMICは0.78 µg/mlであった。CAZの一匹投与量は100, 25, 6.25, 1.56 mg/kg/匹とし、1日2回腹腔内投与した。CAZの投与期間は1回目のCY投与から10日間投与したA群, 2回目のCY投与から7日間投与したB群, 3回目のCY投与から4日間投与したC群の3群に分けて比較した。

結果および考察：経口的に緑膿菌を投与したマウスにCYを投与することで71% (5/7) のマウスが死亡し、すべてのマウスの血中から緑膿菌を検出することができた。一方CAZを投与した群では死亡率の減少をみたが、特にA群およびB群でCAZの投与量とその効果の相関はみられなかった。このときA群の

死亡8匹のうち5匹, B群では死亡9匹中5匹が緑膿菌以外の菌の単独あるいは緑膿菌とそれ以外の菌の複数菌が血液より検出された。またB群の緑膿菌単独で検出された4株のうち1株はMICが6.25 µg/mlと親株より上昇していた。一方CAZ 1.58および6.25 mg/kgの微量投与でも内因性感染症に有効場合もみられた。これらの知見は従来の動物実験モデルでは得難いものであり、抗生剤の投与量や、投与時期のみならず、宿主側の感染防御能や、常在菌叢の変動、耐性菌の出現も抗生剤の効果に重要な因子となることが*in vivo*で判明した。このようなモデルを用いることで、より臨床上に近い解析が可能となり、今後このような自然発症に近い感染症モデルにおける抗生剤の*in vivo*での効果解析の必要性が示された。

## 128 急性化膿性腹膜炎における臓器内細菌分布の時間的推移

東 芳典・谷村 弘・青木洋三

大河内則仁

和歌山県立医科大学消化器外科

山口東太郎・谷 佳都・石井信男

田辺製薬微生物研究所

急性腹膜炎、特に下部消化管穿孔によるものは、治療開始の時期が遅れるほど予後が悪い。急性腹膜炎から敗血症、MOFに病態が進展するのを防ぐことが先決であり、そのためには病態が進展して行く過程を正確に把握することが重要である。今回我々はマウスに急性化膿性腹膜炎を作成し、全身オートバクテリオグラフィーにて、接種された細菌播種の状態を観察した。

方法：Slc-ICR系マウス(5週齢)の腹腔内に*E. coli*と*B. fragilis*の混合菌液を接種し、急性化膿性腹膜炎を作成した後、18時間まで経時的に、血液・腹水・肝・脾・腎・肺における生菌の分布を観察した。*E. coli*の分布は谷らの方法に準じたが、*B. fragilis*の観察のためにはリファンピシン耐性*B. fragilis*によるオートバクテリオグラフィーを新しく開発した。この結果と、血液、腹水および各臓器における生菌数を測定し、比較検討した。

結果：全身オートバクテリオグラフィーでは*E. coli*および*B. fragilis*の分布状態の時間的推移はほぼ同じであった。すなわち、まず腹腔内に限局したまま増殖を開始し、次いで肝・脾にスポットが出現し、さらに腎・肺に現れたときには、全身に生菌の分布を認めた。

*E. coli* と *B. fragilis* の生菌数の測定でも、同様の推移を示した。すなわち、短時間のうちに血中に出現し、次いで、肝・脾における生菌数が増加し、腎および肺における生菌数の増加が最後となり、接種部位である腹水ではマウス死亡まで増加を続けた。

結語：我々が開発した *E. coli* と *B. fragilis* の同時投与全身オートバクテリオグラフィーによる生体内臓器中の細菌増殖の観察法は生菌測定結果とよく一致した。

## 129 嫌気性菌と好気性菌の複数菌感染肺炎に対する実験的治療法

後藤 純・山崎 透・山崎仁志  
重野秀明・田代隆良・那須 勝  
大分医科大学第二内科

無芽胞嫌気性菌はヒトの呼吸器感染症の起炎菌として重要な位置を占めており、肺化膿症や膿胸では、その70～90%に嫌気性菌が関与しているといわれている。我々は以前よりモルモット肺を炎症の場とし、嫌気性菌として *Bacteroides fragilis* を、好気性菌として大腸菌を用いた肺炎の成立に関する検討を行ってきたが、今回は、肺炎成立早期に主に関与する大腸菌とその後の膿瘍形成期に主に関与する *B. fragilis* に対する治療実験を行なった。

抗菌剤による治療実験は、I群は菌液接種後7日目に屠殺する群、II群は菌液接種5日前に clophosphamide 10 mg/BW 前処理し7日後に屠殺する群で、これらをコントロール群とした。III群は、CPM 未投与で、抗菌剤治療する群、IV群は、CPM を前投与し、抗菌剤治療を行なう群とした。なお抗菌剤は AZT は 10 mg/BW、CLDM は 12 mg/BW とし、それぞれの単剤投与と、両剤併用の3 group に分けた。

最も病原性の強かった *B. fragilis* 10<sup>9</sup> と大腸菌 10<sup>7</sup> の混合感染群で検討した結果、CLDM 治療群における肺炎の程度はコントロール群と大差なく、AZT 治療群の肺炎像が軽い点は、肺炎形成期の組織障害性は大腸菌が主体であり、*B. fragilis* の関与は低いと考えられ、宿主の免疫が正常であれば、大腸菌に対する化学療法のみでも十分に治療は可能と思われる結果であった。一方、白血球減少状態では、*B. fragilis* は強い病原性を示し、*B. fragilis* に対する適切な化学療法を併用することが必須と考えられた。

## 130 エノキサシンと抗生物質との併用効果

南 明・小島 毅・中村信一  
大日本製薬㈱総合研究所<sup>VI</sup>

キノロン系抗菌剤の進歩により、これまで入院治療を必要とした感染症の一部は通院治療が可能となり、医療コスト低減の面からも注目されている。しかし、通院時に注射剤が投与され、自宅ではキノロン剤を服用した場合、併用効果はどのようになるかは必ずしも明らかではない。そのような併用に関する基礎的知見を得るため、*in vitro* および *in vivo* で検討を行なった。

試験薬剤として ENX, CAZ, LMOX, PIPC, IPM, GM を用いた。*in vitro* 併用効果はマイクロタイタープレートを用いるチェッカーボード法で調べた。*In vivo* 併用効果はマウス実験的全身感染モデルで調べた。感染は緑膿菌 No. 12 (4×10<sup>8</sup> 菌/マウス) またはセラチア・マルセッセンス S-9 (5×10<sup>4</sup> 菌/マウス) を腹腔内に接種して惹起した。効果は感染7日後の生存率より判定した。

*In vitro* では、ブドウ球菌 50774, 連鎖球菌 A65, 大腸菌 P-5101, 緑膿菌 No. 12 およびセラチア・マルセッセンス S-9 に対し、ENX と CAZ, LMOX, PIPC および GM は相加的または無関係で、拮抗作用は見られなかった。*In vivo* では、緑膿菌およびセラチア両感染モデルにおいて、CAZ, LMOX, PIPC, IPM または GM を感染1時間後に1回静注し、かつ ENX を感染4および10時間後に2回経口投与した場合、いずれの組み合わせにおいても著しい協力作用が認められた。とりわけ *in vitro* では無関係の併用においても、*in vivo* では著明な協力作用が認められる点が注目された。

キノロン剤と注射用抗生物質との併用は感染防禦作用の面からは、それぞれの薬剤単独使用の場合より明らかに良好であることが示された。単独の治療では効果が不十分な場合、キノロン剤と抗生物質の併用は試みる価値があると思われる。

## 131 T-3262 の唾液腺移行の検討

森 鼻 健 史

東海大学医学部口腔外科

酒井 広志・早川 大善

富山化学工業株式会社総合研究所

目的：本剤のようなニューキノロン系薬剤は概して唾液中移行が良く、唾液中濃度測定による TDM の有用性が示されているが、ヒト唾液の検体は混合唾液が用いられており各唾液腺での差は測定できない。また、動物実験では摘出後ホモジナイズして測定するため腺内での分布状態は不明である。そこで各唾液腺における本剤の静的状態での分布を明らかにするためマイクロオートラジオグラフィによる検討を行なった。

方法： $^{14}\text{C}$ -T-3262 100 mg/kg をラットに経口投与後、1 時間、4 時間に耳下腺、顎下腺、舌下腺を摘出し Thaw-Mount 法によりマイクロオートラジオグラムを作製した。

成績：顎下腺、耳下腺において、1 時間、4 時間共に、腺房、導管を含め良好な分布がみられた。舌下腺では 1 時間の分布密度がやや低いが 4 時間後では他唾液腺と同程度の分布がみられた。

考察：本剤は唾液腺において腺組織、間質組織をとわず均一、良好な移行分布がみられ、高い唾液中および唾液腺への移行が示唆される結果であり、唾液腺感染症に対する有用性を示唆するものであった。また腺房から腺腔へと移行がみられることは、唾液への良好な移行を示し本剤の TDM の指標として唾液による検討が可能な薬剤といえる。また、本法は唾液腺での薬剤の分布の差異を客観的に明らかにするための有用な方法である。

## 132 T-3262 の細胞内感染に対する殺菌効果

能見寿彦・西田享子・渡辺泰雄

保田 隆

富山化学工業株式会社総合研究所

目的：難治性感染症の中には、食細胞または他の細胞の中で生存可能な細菌が原因で起こる場合もみられる。そこで、これらの細菌に対して細胞内に良く移行して効果的に抗菌力を発揮する薬剤が必要となる。本実験では、新規合成抗菌剤である T-3262 の細胞内移行ならびに、細胞内感染に対する効果を培養細胞または好中球 (PMN) を用いて、OFLX, NFLX と比較検討した。

方法：細胞内移行は、古賀らの方法に従い測定し

た。すなわち、ヒト肺繊維芽細胞 WI-38 または、マウス腹腔内 PMN, ならびにラット、ヒト血中 PMN に各薬剤 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を添加し 37°C, 30 分間加温したのち細胞内液濃度 (C) と外液濃度 (E) の比 (C/E) で示した。なお薬剤濃度の測定は、HPLC または液体シンチレーションカウンターを用いた。細胞内生存菌に対する抗菌力は、WI-38 細胞あるいはヒト PMN に *Salmonella enteritidis* を感染させ、薬剤添加後の細胞内生菌数を求めた。また、PMN の補食殺菌能に与える T-3262 の影響をルミノール依存性ケミルミネッセンスにより求めた。

結果および考察：薬剤の WI-38 細胞内移行は T-3262, OFLX, NFLX とともに高く、なかでも T-3262 は 21.7 と OFLX, NFLX と比べ約 2 倍高い C/E 値を示した。また、各種 PMN 内においても T-3262 が最も高い C/E 値を示した。さらに、細胞内の菌数に与える効果は T-3262 が優れており、低濃度においても殺菌的に作用した。また、ヒト PMN 内感染時には T-3262 を添加することにより PMN の生存率が高まった。なお、PMN の補食殺菌能は T-3262 の移行によってなんら影響を受けなかった。以上の結果より T-3262 は、その優れた MIC ならびに高い細胞内移行を有することから *Salmonella* など細胞内で生存可能な細菌に対しても有効に作用するであろうと推察できる。

## 133 各種腹膜炎の腹膜よりのエンドトキシン (Et) 吸収に及ぼす影響に関する実験的研究

藤本三喜夫・横山 隆\*・児玉 節

竹末 芳生・村上義昭・瀬分 均

広島大学医学部第一外科、同 総合診療部\*

目的：腹腔内にエンドトキシン (Et) を投与した場合に Et はリンパ行性に吸収されることは実験的に明らかにされているが、実際の消化管穿孔性腹膜炎では、胃液・胆汁・糞便などが腹腔内に流出して惹起される腹腔内の化学的および細菌性の炎症が存在するために、単純に Et のみを腹腔内に投与した場合の吸収と異なることが予想される。そこで以下の方法にて実験的検討を行なった。

実験方法：雑種成犬 33 頭を用い、全麻下に開腹、Et 0.5 mg/kg を単独で腹腔内投与した Et 単独群 (n=9)、胆汁・糞便・酸を各々腹腔内投与 30 分後に Et 腹腔内同量投与の腹膜炎群 (うち胆汁群 n=8、糞便群 n=8、酸群 n=8) の 4 群について、各々 Et 腹腔

内投与後 180 分間にわたり、血中 Et 濃度・平均動脈圧・心拍出量・門脈圧・末梢血中 WBC・PLT・血清 LDH・ $\beta$ -Glucuronidase 値について検討した。

結果：血中 Et 値は、30 分以降腹膜炎群において Et 単独群に比し有意 ( $P < 0.01$ ) に低くかった。平均動脈圧は、60 分以降腹膜炎群において Et 単独群に比し有意 ( $P < 0.01$ ) に保たれた。さらに、腹膜炎群では Et 単独群に比し心拍出量・肝組織血流量・白血球数・血小板数の低下は軽度で、また血清 LDH・ $\beta$ -Glucuronidase 値の上昇も軽度であった。

考察：胆汁・糞便・酸により炎症を惹起後腹腔内に Et を投与した場合、Et 単独投与の場合に比し、Et の吸収は抑制され、生体の反応も軽微であったことから、腹膜炎それ自体は生体にとって重篤な病態であることに変わりはないが、こと Et の吸収に関しては生体にとって防衛的に作用しているとの結論を得た。

#### 134 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 (第 2 報)

増山泰治・畑野武嗣・安岡 彰  
笹山一夫・道津安正・宮崎幸重  
河野 茂・山口恵三・広田正毅  
原 耕平

長崎大学第 2 内科

我々は、実験的マウス肺クリプトコッカス症のモデルを経気管的に作製し、リポソーム封入アンホテリシン B による治療実験を行ない、その効果を、生存率、臓器内生菌数の推移および HPLC 法を用いた臓器内アンホテリシン B 濃度の推移にて確めた。また、GCSF の併用効果の検討も行なった。

使用マウスは SPFddy 系 4 週齢のオス。使用菌株は、教室保存の臨床分離 C 28 株。治療は、アンホテリシン B 単独、およびリポソーム封入アンホテリシン B とアミロペクチン被覆アンホテリシン B を 0.8 mg/kg 投与する低濃度投与各群、そして、2 群のリポソームにアンホテリシン B を 5 mg/kg 含む高濃度投与群に分けた。

結果は、アンホテリシン B 単独では、急性毒性のため投与できない 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群では、安全に投与できて、有意な延命効果を認めた。臓器内生菌数抑制効果は、肝および脳で顕著であったが、肺では比較的遅れて出現してきた。臓器内アンホテリシン B 濃度は、高濃度投与群において、肺および肝

で著明に高く、投与の追加により、高い濃度を維持できた。アミロペクチン被覆の効果は、治療効果からは、はっきりしなかった。同様の実験系にエンドキサン投与を併用し、免疫抑制マウスの感染治療実験を行なったが、アンホテリシン B 投与量の差による治療効果の差に比較すると、GCSF 投与による延命効果は小さく、有意の差を認めなかった。

#### 135 *Candida albicans* の二形性と化学療法剤の生体内効果

新井 正・横山知世子

生物学療法研究会

*Candida albicans* 感染に対する主な防御機構は、PMN やマクロファージによる食菌作用であることが確認されている。一方 *C. albicans* は血清中で発芽管を伸張り菌糸形に転換するいわゆる二形性を示す唯一の菌種である。この菌糸形への転換は食細胞による食菌を阻害したり、食菌後の食細胞の破壊を招来し、その病原性と密接な関係があると考えられる。このことは菌糸形転換能を失った変異株はマウスに対する病原性を喪失している実験結果からも裏付けられる。

現在抗真菌化学療法剤として注目されているイミダゾール、トリアゾールなどはいわゆる EBI (ergosterol biosynthesis inhibiting) 抗真菌剤と呼ばれるものであるか、これらは MIC よりはるかに低濃度で、*C. albicans* のこの菌糸形転換を阻害する。このことはエルゴステロール生合成において  $\Delta^1$ -脱メチル阻害剤であるアゾール系抗真菌剤のみでなく  $\Delta^14$ -sterol reductase 阻害剤である Antibiotic A25-822B、 $\Delta^6 \rightarrow \Delta^7$  異性化の阻害剤のモルホリン系抗真菌剤についても観察されエルゴステロール生合成阻害に深くかかわっていることが推定される。またこれら薬剤の優れた生体内効果の理由とも考えられる。

抗真菌化学療法は標的細胞がヒトと同様の真核細胞であるという点で原核細胞の細菌を標的とする化学療法とは異なった困難があり、単なる試験管内抗菌作用以外の視点から化学療法を考えることが必要である。

136 新規抗ヘルペスウイルス剤, ポリオキソ  
タングステン酸塩の抗ウイルススペクト  
ルと構造の関連

藤田晴久・福岡真理子・福島絢司  
瀬戸淑子  
慶応大・医学部・薬化研・化療部門

金属酸化物クラスターは B, W, Co, Ti, V など  
に酸素原子が配位し, 一般式  $[X_xMnO_y]^{n-}$  で表わさ  
れるヘテロポリ酸イオンの塩である。昨年の本学会で  
は B または Ti を含むポリタングステン酸塩 (PM  
-1 と PM-19) の抗 DNA ウイルス活性について報  
告した。今回は更に PM-19 の関連化合物の抗 DNA  
ウイルス活性と抗 RNA ウイルス活性を検討し, また  
ヘルペスウイルス (HSV) に対する抗ウイルス活性  
の強弱を検討した。

これら関連化合物のほとんどは RNA ウイルスの  
Poliovirus Type 1, Cocksackie virus (B-5),  
Echo virus Type 9, Influenza virus A ( $H_3N_2$ ) と  
B (Lee) に対して *in vitro* での抗ウイルス活性を示  
した。また, Acyclovin (ACV) に耐性を獲得した  
HSV-2 に対しても感受性ウイルスと同程度に強い抗  
ウイルス活性を示した。特にこれら関連化合物の中  
では PM-19 が最も高い治療指数を示したので, ACV  
に耐性の HSV-2 臨床分離株をモルモットに経膈感  
染させ, PM-19 の 3% および 5% の軟膏剤を塗布し  
た。経時的にウイルス感染局所の病変の程度 (スコア  
ー) と局所スミアのウイルス量を assay した。PM  
-19 は局所スコアーとウイルス量を強く抑制したが  
ACV の 3% 軟膏剤には抑制効果はみられなかった。

このように PM-19 の関連化合物には RNA ウィ  
ルスと DNA ウィルスに対する広い抗ウイルススペク  
トルを示し, 特に HSV に関しては ACV に耐性を獲得  
した HSV-2 に対して強い *in vitro* および *in vivo* 効  
果を表した。

ACV とは異なる抗 HSV 作用を持つ, しかも広い  
抗ウイルススペクトルを示す化合物であると期待され  
る。

137  $\beta$ -ラクタム剤過敏症疑診患者における  
血中抗体の ELISA による検出

永倉直樹・増沢俊幸・柳原保武  
静岡県立大・薬・微生物  
宇野勝次  
水原郷病院・薬剤科

目的:  $\beta$ -ラクタム剤過敏症疑診患者における即時  
型過敏症反応 (ITH) および遅延型過敏症反応  
(DTH) の関与を検討するため,  $\beta$ -ラクタム剤過敏  
症疑診患者に対し ELISA 法による血中抗体の検出な  
らびに白血球遊走阻止試験 (LMIT) によるリンホ  
カインの検出を行なった。

対象と方法: 即時型皮内反応が陰性の過敏症疑診  
患者 63 例に対して, 常法のアルカリ条件下で作成した  
各被疑薬剤-ヒト血清アルブミン結合物を抗原とし,  
2 次抗体としてペルオキゲンダーゼ標識抗ヒト  
IgM/IgG, IgE のいずれかを用いて ELISA 法による  
血中抗体の検出を行なった。LMIT は, 前報と同じ  
アカロース平板法を用いた。

結果と考察: 抗体保有率は 22% (14/63) であり,  
検出された抗体は IgM 6 例, IgG 3 例, IgM+IgG  
5 例であった。投与薬剤により保有率に若干差が見  
られたが, LMIT 陽性率との相関関係は認められな  
かった。症状別では紅斑疹において抗体保有率 17%  
(4/23), LMIT 陽性率 87% (20/23), 蕁麻疹にお  
いて保有率 50% (6/12), LMIT 17% (2/22) であ  
った。また, 肝障害では保有率 14% (2/14), LMIT 93%  
(13/14) であり, 発熱では保有率 15% (3/20),  
LMIT 85% (17/20) であった。この結果より, 紅斑  
疹, 発熱, 肝障害においては DTH が, 蕁麻疹にお  
いては ITH の関与が示唆された。次に非過敏症患者血  
清 27 例の IgM 抗体保有率を測定した所, 抗体価は過  
敏症疑診患者に比べ低いものの, 保有率は 22%  
(6/27) であった。そのため非過敏症患者を対照とし  
て, 過敏症疑診患者の抗体保有率を測定し過敏症状と  
血中抗体との関係をさらに検討した。その結果, 過敏  
症疑診患者の抗体保有率は 10% (6/63) であり, IgM  
4 例, IgG および IgM+IgG 1 例であった。また,  
LMIT は全例, 陽性であった。投与薬剤は, CZX 3  
例, CEX 3 例であり, 過敏症状は, 紅斑疹 2 例, 蕁  
麻疹および肝障害 1 例, 随伴症状を伴った発熱 2 例  
であった。以上の結果より,  $\beta$ -ラクタム剤過敏症にお  
いては DTH が主として関与するが, 一部 ITH が関  
与することが示唆された。

## 138 $\beta$ -Lactam 剤過敏症における遅延型過敏反応の関与

—過敏症状別検討—

宇野 勝次  
水原郷病院薬剤科

山作 房之輔  
新潟西保健所

$\beta$ -Lactam 剤過敏症疑疹患者 130 例に対して、白血球遊走阻止試験 (LMIT) により原因薬剤の検出同定を行ない、各々の過敏症状における遅延型過敏反応 (DTH) の関与ならびに白血球遊走促進因子 (LAF) と白血球遊走阻止因子 (LIF) の関与について検討した。

LMIT はアガロース平板法の間接法を用い、患者の遊走指数 (M.I.) 値が正常範囲 (N.R., mean  $\pm$  2SD, n=6) より高値を LAF, 低値を LIF の検出した。

過敏症疑疹患者 130 例中, LMIT 陽性患者は 95 例 (72%) で, LAF は 37%, LIF は 35% に検出し,  $\beta$ -lactam 剤過敏症発現に DTH が主要な役割を演じ, LMIT は LAF と LIF の二相性を示し両者の関与はほぼ同程度であると考えられる。

過敏症状別の LMIT の陽性率は皮疹 71% (52/73), 発熱 95% (37/39), 肺臓炎 100% (3/3), ショック 50% (1/2) で, 臨検値異常では肝障害 72% (34/47), 好酸球増多 90% (28/37), 顆粒球減少 80% (4/5), 血小板減少 75% (3/4), 腎障害 100% (2/2) で, 発熱, 好酸球増多の発症に DTH の関与は極めて大きいと考えられる。

LAF および LIF の産生は感作薬剤の感作期間 (原因薬剤の投与期間) に依存し, 感作が短期間では LAF, 長くなるに従って LIF が産生され, LAF から LIF 産生の移行期は各過敏症状により異なり, 皮疹では 6~10 日 (LAF は 10 日までに 92%, LIF は 6 日以降で 96% 検出), 発熱では 10 日前後 (LAF は 11 日迄で 80%, LIF は 9 日以降で 94% 検出), 肝障害では 14 日前後 (LAF は 14 日までで 95%, LIF は 14 日以降で 85% 検出) と考えられる。

また, 好酸球増多は他の過敏症状に随伴する場合 (87%) が多く, その場合他の過敏症状と同時に好酸球が増加する (過敏症に助長的に働く) ケースと他の過敏症状の 1 週間以降に増加する (過敏症に抑制的に働く) ケースにわかれ, 前者は LAF と相関し肝障害

に多く, 後者は LIF と相関し皮疹に多いと考えられる。

## 139 抗生剤による薬剤熱発症時のリンパ球表面マーカーの検討

田坂佳千・築山邦規・日野二郎

矢木 晋・川根博司・副島林造  
川崎医科大学呼吸器内科

目的: 抗生剤による薬剤熱はまれならず認められる副作用であるが, その発症時診断に有効な検査手段は現在の所認められず, 臨床経過がその診断根拠となることが多い。我々は本症におけるリンパ球表面マーカー, 特に活性化リンパ球のマーカーとされる HLA-DR 陽性の T 細胞および IL-2 受容体の変化をフローサイトメトリーを用いて検討した。

方法: 臨床的に抗生剤による薬剤熱と診断された 6 例 (DLST は 3 例にて陽性) および細菌性肺炎 15 例, 健康成人 40 例, について末梢血リンパ球表面マーカーの検討を行なった。解析は, ヘパリン加末梢血より比重遠心法により単核球層を分離し, 洗浄後  $0.5 \times 10^6/50 \mu\text{l}$  に調整し, FITC あるいは PE 標識の各モノクローナル抗体を  $10 \mu\text{l}$  ずつ追加,  $4^\circ\text{C}$  で 30 分間反応。2 回洗浄の後, FACSTER にて解析を行なった。抗体は抗 Leu 4, 12, 3a, 2a, 15 および抗 HLA-DR 抗体, 抗 IL-2 受容体抗体 (Becton Dickinson 社製) を使用した。

結果: T 細胞 (Leu 4), B 細胞 (Leu 12), ヘルパー T 細胞 (Leu 3a), サプレッサー T 細胞 (Leu 2a) の出現率, ならびに非刺激時の IL-2 受容体発現率, 細胞障害性 T 細胞 [Leu 2a (+) Leu 15 (-)] 率, HLA-DR 抗原陽性 T 細胞率は健康群で  $74.7 \pm 7.48\%$ ,  $12.0 \pm 6.41\%$ ,  $49.1 \pm 10.23\%$ ,  $29.0 \pm 8.09\%$ ,  $6.3 \pm 2.81\%$ ,  $21.4 \pm 7.41\%$ ,  $5.8 \pm 2.15\%$  であったのに対し, 薬剤熱群では  $74.4 \pm 11.62\%$ ,  $5.4 \pm 3.18\%$ ,  $41.8 \pm 6.87\%$ ,  $41.6 \pm 7.35\%$ ,  $6.0 \pm 2.75\%$ ,  $31.5 \pm 10.63\%$ ,  $19.8 \pm 3.75\%$  を示した。これらのマーカーの内, HLA-DR 抗原陽性 T 細胞率は, 薬剤熱群において  $p < 0.002$  (Mann-Whitney U-test) にて有意な高値と認められ, 細菌感染症患者 ( $7.0 \pm 2.59$ ) との比較においても同様に有意性 ( $p < 0.002$ ) が示された。また, 薬剤熱発症時に増加を示した本細胞率は薬剤中止後経過とともに減少を示した。サブセットの解析では, DR 陽性 Leu-3a 細胞, DR 陽性 Leu-2a 細胞の両者の増加が認められたが, 後者の増加がより優位と考えられた。以上より, 末梢血

HLA-DR 陽性 T 細胞率は、薬熱診断の新しいパラメーターとなり得る可能性が示唆された。

#### 140 羊水中における抗生物質の抗菌作用に関する研究 (第一報)

小林 寅吉・佐藤 弓枝  
三菱油化ビニール化学療法研究所

張 南 薫  
昭和大学医学部産婦人科

福 永 完 吾  
国際親善総合病院産婦人科

国 井 勝 昭  
国井産婦人科病院

目的：羊水にはある程度の抗菌活性があり、生体防御能の一つと考えられる。しかし羊水単独ではその抗菌活性は弱く細菌の発育を阻止することは不可能で抗菌剤との共存によってより抗菌活性が発揮される。今回は羊水感染の予防または治療に関連する基礎的研究として、羊水中における抗生物質の抗菌作用について検討することを目的とした。

方法：産婦人科感染症由来の *S. aureus*, *E. coli*, *S. marcescens*, *E. cloacae* および *S. agalactiae* 等を試験菌として、M.H.B. および羊水を用い各種検討を行なった。すなわち細菌の増殖曲線におよぼす各種抗菌剤の影響、羊水中での CFX による  $\beta$ -lactamase 誘導能および Post Antibiotic Effect (PAE) についても検討した。

結果：羊水中で抗生物質が試験菌に対し抗菌力を増強することを認めた。特に MIC 以下の濃度で殺菌し M.H.B. 中と比較し抗菌活性が増強した。また M.H.B. 中で CFX によって高度に  $\beta$ -lactamase 誘導を受けた *S. marcescens*, *E. cloacae* は羊水中で 1/4 ~ 1/5 程度に誘導能が抑制された。

羊水中における PAE についても M.H.B. 中では実験に用いた菌種が 1 時間以下に対し薬剤によっては約 5 時間延長するものも認められた。

考察：羊水の抗菌活性に関与する因子として多くの物があげられている。これらは相互的に作用しあって抗菌作用を発揮することから生体防御能の重要な一因と思われる。また羊水中における抗生物質の抗菌活性作用の増強は羊水感染の化学療法に際し、抗生剤の効果を示す根拠の一つと考えられた。

#### 141 羊水中の抗菌物質

森崎 伸之・千村 哲朗  
山形大学医学部産婦人科

目的：妊娠中の子宮内における外界からの最終的局所防御機構である羊水は、妊娠経過とともに量・質的に変動する。羊水中の各種物質の抗菌作用が報告されている。妊娠時に増量する抗菌物質は、おそらく胎児側の産生であると考えられる。羊水中の抗菌物質は、侵入した微生物に対し相乗的效果を示し、単一物質のみによる抗菌作用は考えにくい。また生体防御機構の発動により抗菌物質は増量することが考えられる。今回は、非感染時の抗菌物質およびその関連物質の測定を行ない、妊娠中の変動について検討した。

方法：妊娠 26 ~ 42 週の羊水を帝切時、分娩時、妊娠中の羊水穿刺により採取 (N=19) lysozyme, transferrin, amino acid,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ , IgG, IgM, Zn, Fe, elastase,  $\alpha_1$ -antitrypsin について測定した。

結果：妊娠週数に伴って羊水中の濃度の増加は lysozyme ( $y=x/(92.68-0.305x)$ ), transferrin ( $y=x/(57.87-0.170x)$ ),  $C_3$  ( $y=x/(328.65-0.771x)$ ), IgG ( $y=2.08 \times 10^{-17}x^{7.45769}$ ) の関係が認められた。一方、Zn, elastase では明らかな増加傾向は認められなかった。amino acid では成人の血中パターンに比して各値で低置を示していた。その他の物質については、有意な変動は認められなかった。

結論：羊水中の抗菌物質は、妊娠週数の増加に伴い増量する物質が存在するが、これらは胎児発育と代謝に関連し、感染の発生と防御面から重要な役割を果していることが示唆される。

#### 142 羊水の抗菌活性と cefuzonam の相乗効果について

千村 哲朗・森崎 伸之  
山形大学・医学部・産婦人科

高橋 長 一 郎

山形大学附属病院・検査部

目的：羊水の抗菌活性については、その本体と各種細菌に対する作用で不明な点が多い。羊水自体の抗菌作用については、ある菌種で認める報告と認めない報告がある。また抗生物質との相乗効果を認める報告もあるが、妊娠各期における羊水の抗菌活性を明らかにする目的で、cefuzonam (CZON) および lysozyme との併用作用についても検討した。

方法：妊娠 26 ~ 42 週の羊水を帝切時、分娩時、妊



娠中の羊水穿刺により採取し (N=20), 臨床分離された, *S. aureus*, *E. coli*, *S. agalactiae* の3菌種に対し, 各株に対する CZON の MIC を求め, CZON+羊水±lysozyme 時の MIC と比較し, 協力的抗菌作用の有無を検討した。

また, 3菌種に対する増殖曲線上における変化を CZON (1/8 ~ 1 MIC) で検討した。

結果: 羊水単独での抗菌作用は 2/20 (10%) のみに認められた。CZON 単独 (1/8 ~ 1MIC) では, *E. coli*+羊水で変化なく, *S. aureus*+羊水では 4 ~ 8 時間のみに静菌作用を認めた。CZON+羊水では, 変化なしが *E. coli* で 18/20 (90%), *S. agalactiae* で 90%, *S. aureus* で 13/20 (65%) であった。羊水の抗菌作用は, 熱処理の影響をうけ, また lysozyme+未処理羊水では相乗効果も一部に認められた。

結論: 羊水単独の3菌種に対する抗菌作用は 10% のみに認められ, CZON との相乗効果および lysozyme と羊水の相乗効果の出現率も *E. coli*, *S. agalactiae* では低く, *S. aureus* でやや認められたのみであった。したがってこれら3菌種に対する羊水の抗菌作用は, 従来報告されている成績に比し, 生体防御面からの効果は弱いといえる。

### 143 緑膿菌の気管および肺胞上皮への付着性におよぼす肺サーファクタントの影響について

松浦 徹・足立 暁・鈴木幹三  
山本俊幸

名古屋市厚生院内科

山田保夫・黒木秀明・伊藤 剛  
山本和英・林 嘉光・武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

加藤 政 仁  
東海逓信病院内科

目的: 肺サーファクタントは, 表面活性物質としてだけでなく生体の防御機構としても重要な役割を果たしていると考えられ, 今回我々は, 緑膿菌の気管および肺胞上皮への付着性におよぼす肺サーファクタントの影響について検討したので報告する。

方法: ラットを脱血屠殺し気管および肺を摘出後, 気管は縦に二分割し PBS で洗浄し, 肺は小切片に薄切し PBS の中に入れ陰圧条件下で気泡および被覆層を除去する。次に, 気管および肺小切片を, 0.1N 塩酸に 8 分間接触させ上皮を傷害する。一方, *P.*

*aeruginosa* (nonmucoïd strain) を Trypto Soy Broth で一夜培養し, 肺サーファクタントと 30 分間 preincubate したサーファクタント処理群と, preincubate しないコントロール群に分ける。両群の菌量を  $2 \times 10^7$  CFU/ml とし, 気管および肺小切片と 37°C で 1 時間 incubate 後, 非付着菌を PBS で洗い流し上皮に付着している細菌数を走査型電顕を用いてカウントした。

結果: *P. aeruginosa* (nonmucoïd strain) の傷害気管上皮および肺胞上皮への付着性は, サーファクタント処理群でコントロール群に比し有意に抑制された。また, 肺サーファクタントの主成分であるリン脂質 (phosphatidylcholine および phosphatidylethanolamine) と菌液の preincubation によっても, 傷害肺胞上皮への *P. aeruginosa* の付着性は有意に抑制された。

考察: 緑膿菌の気管および肺胞上皮への付着は, 肺サーファクタントにより有意に抑制された。このことより, 肺サーファクタントの重要な役割として, 細菌の上皮への付着抑制による感染防御機能がある可能性が示唆された。さらに, 若年者に比し高齢者に緑膿菌による呼吸器感染症が多い理由の一つに, 高齢者におけるサーファクタント産生能の低下が考えられた。

### 144 ニューキノロン剤の好中球機能に及ぼす影響について

金子 裕憲・河村 毅  
同愛記念病院泌尿器科

須 永 良  
同 中央検査部

目的: 尿路感染症の治療に際し, 使用頻度の高いニューキノロン剤の好中球貪食能・殺菌能に及ぼす直接の影響について, フローサイトメトリーによる解析を行なった。

対象と方法: 健康な成人男子 5 名を対象とし, NFLX, ENX, OFLX, CFX の 4 剤について検討を行なった。薬剤濃度は各々  $1 \mu\text{g/ml}$ ,  $10 \mu\text{g/ml}$ ,  $100 \mu\text{g/ml}$  の 3 濃度に設定した。貪食能は, ヘパリン採血した全血と各濃度の薬剤を混和し, 37°C で 1 時間反応させ, 薬剤を加えないものをコントロールとして蛍光粒子の貪食率を測定した。殺菌能は同様に薬剤で前処理した後, 好中球に非蛍光性の DCFH-DA を浸透させ, PMA 刺激によって好中球の産生した活性酸素により DCFH-DA が蛍光性の DCF に変化するところから, 活性酸素産生能を測定した。

結果および考察：今回の検討では、明らかに好中球機能の亢進する薬剤は認められなかった。食食能への影響では、ENXとCPFXの2剤で100  $\mu\text{g/ml}$ の高濃度においてコントロールに比べ食食率が10%以上低下する例がみられたが、これらの薬剤の最高血中濃度は1~2  $\mu\text{g/ml}$ の間であり、臨床的に問題となる可能性は少ないと思われた。殺菌能への影響では、薬剤添加によりわずかに低下傾向を示すものがみられたが、この理由として薬剤自体の刺激により若干の活性酸素産生が起り、PMA刺激の際には消費された分の低下が観察されたと考えられた。しかし、このような低下はほとんどの場合5%以下であり、臨床上是大きな影響はないものと思われた。

#### 145 エリスロマイシンのマクロファージ活性化作用

— *In vivo*での効果—

片平潤一・柴田雄介・長谷川裕美  
深田智子・戸塚恭一・清水喜八郎  
東京女子医科大学内科

川田 博・滝沢 敬夫  
同 呼吸器内科

目的：エリスロマイシンの *in vivo*における免疫学的作用について検討した。

実験方法：健康成人男子にEMを1日600 mg 5日間服用させてBALにより肺胞マクロファージ(AM)を取り出し、48ないし72時間培養して上清中のIL-1, TNF,  $\gamma$ -IFNの濃度を測定した。また、 $\gamma$ -IFNまたはPHAを添加して上乗せの効果についても検討した。また、EM服用前後の末梢血単核細胞の培養上清中でも測定した。

結果：①IL-1 $\alpha$ は、AMからはEM服用群で平均3,748 pg/ml、乳糖服用群では1,355 pg/mlの産生であった。IL-1 $\beta$ もEM服用群で平均2,292 pg/ml、乳糖服用群で886 pg/mlであった。しかしばらつきのため、いずれも有意の差は得られなかった。末梢血単核細胞からのIL-1 $\alpha$ の産生量もEM投与後に増加する傾向を示し、11例の平均値でも単核細胞で91から96、PHA添加では271から634へ、 $\gamma$ -IFN添加で119から197 pg/mlへそれぞれ増加した。しかし、IL-1 $\beta$ の場合はむしろ減少する例もみられた。②TNFのAMからの産生は、平均値では15.9から26.8単位/mlと、EM服用後に増加しているが、検討した例が少ないため有意ではなかった。しかし、末梢単核細胞からの産生はEM服用前の0.67単位/mlから服

用後の1.41単位/mlと産生量は少ないものの有意に増加し、この差は $\gamma$ -IFNやPHA添加の場合により顕著になった。③末梢血での $\gamma$ -IFNの産生は、PHA無添加では1.24単位/mlから2.15単位/mlと微量の上昇しか見られなかったが、PHAを添加するとEM服用前の平均360単位/mlから服用後の602単位/mlとかなり増加した。しかしむしろ低下する例もあり、この差は有意ではなかった。これら3因子の変動を服用例ごとにみると、EM服用前よりも服用後によく反応して増加する例では、どの因子も増加する傾向があった。

結論：以上から、エリスロマイシンは、*in vivo*においても、AMや末梢血中単球/マクロファージ系に働いて、IL-1や、TNF、さらに $\gamma$ -IFNなどのサイトカインの分泌産生を刺激していることが示唆された。

#### 146 Macrolide系抗生剤のヒト好中球内への移行に関する基礎的・臨床的検討

田吹和雄・杉田久美子・西村忠史  
大阪医科大学小児科

目的：抗生剤の好中球内移行に関して、食菌・殺菌作用の面から、基礎的・臨床的検討を行なった。

方法：Radioisotope<sup>14</sup>Cをラベルした抗生剤の好中球内移行を速度勾配遠心分離法により測定した。また、臨床由来 *S. aureus* と *S. pyogenes* をヒト好中球に食菌させた後、抗生剤を添加し、1時間後の好中球内残存生菌数を測定した。使用した抗生剤は erythromycin (EM), josamycin (JM), rokitamycin (RKM), clarithromycin (CAM), acethylmedcamycin (MOM), clindamycin (CLDM), fosfomycin (FOM), T-3262 で、添加濃度は各々1 MIC, 5 MIC とした。さらに、各々の濃度で前処理した菌についても同様の検討も行ない、EMおよびRKM内服時の好中球についても検討した。

成績：Radioisotope<sup>14</sup>Cをラベルした抗生剤の好中球内移行率はRKMが23.6倍で最も高く、次いでCAMで、抗生剤添加後の残存生菌数を抗生剤無添加のcontrolのそれと比較した減少率でも、*S. aureus* を被検菌とした場合、RKMの5 MIC, CLDMの5 MIC, T-3262の1および5 MICで添加効果がみられた。前処理菌を用いた場合、RKMの添加効果は5 MICで認められたが、他剤の各濃度では添加効果はみられず、また、*S. pyogenes* を被検菌とする実験では、EM, CAM, RKM, MOMいずれの薬剤も著明

な効果は認めなかった。

RKM および EM を 1 回 600 mg 内服した時の好中球を用いた場合、薬剤投与前後の好中球の殺菌効果は、*S. aureus* を被検菌とした場合で RKM, EM ともに内服後の殺菌率はやや上昇したが、*S. pyogenes* の場合は、RKM 内服後のみ殺菌率の上昇を認めた。

考案：抗生剤のヒト好中球内移行には能動輸送が関与し、さらに細胞内外へは可逆性をもって移動することが知られている。今後、これらの特性を加味した実験により、さらに基礎的・臨床的検討を加える必要があると考える。

#### 147 レジオネラ感染症におけるマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) の効果

大湾 勤子・健山正男・草野展周  
伊良部勇栄・橋川桂三・重野芳輝  
斉藤 厚

琉球大学第一内科

目的：マクロファージ内で増殖する *Legionella* による感染症の治療に、BRM を応用し、IL-2, IL-2 および G-CSF の  $\beta$ -lactam 剤との有用性について検討してきたが、G-CSF においては、統計学的に有意差は得られなかった。今回は、より有効性が期待されるマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) について基礎的検討および治療実験を行なったので報告する。

方法：Hartley (SPF)、雄モルモットより腹腔および肺胞マクロファージをガラスシャーレ付着法にて採取した。使用菌株は *L. pneumophila*, S-1 (80-045) を用い、M-CSF はミドリ十字製のものを細胞  $1 \times 10^6$ /ml あたり、M-CSF 100  $\mu$ /ml に調整して基礎的検討に用いた。貪食能に関する検討は *E. coli*, ATCC-25922 を対照とし、細胞内殺菌能は経時的な生菌数を測定した。Superoxide 産生能におよぼす影響は二波長分光計によるチトクローム C 還元能を測定した。

感染実験は、M-CSF 単独 ( $1.6 \times 10^6$   $\mu$ /kg/day) で 1 日 4 回投与群、CAZ 単独 (200 mg/kg/day) で 1 日 2 回投与群、コントロール群 (各 6 匹) を作成し、M-CSF 単独群と併用群のうち一群に M-CSF を 2 日間前投与した。菌は  $10^7$  CFU/g.p を腹腔内に接種した。

結果：腹腔、肺胞由来マクロファージとも、貪食能、superoxide 産生能、殺菌能を軽度促進させる結果が得られ、モルモットを用いた感染実験モデルにお

いては、M-CSF 単独では生存率の上昇はみられなかった。統計学的には有意差はなく、単独では臨床的な効果は少ないと考えられた。今後さらに検討が必要であるが、抗生剤等の併用を含めた補助的療法が可能ではないかと考えている。

#### 148 ヒトインターロイキン $1\alpha$ と抗微生物剤の併用効果

中村信一・南 明・小島 毅

大日本製薬㈱総合研究所

組換えヒトインターロイキン  $1\alpha$  (rHu IL- $1\alpha$ ) には生体防御能を高める作用がある。抗微生物剤と併用することにより、どのような感染防御効果が得られるかを検討した。

感染防御効果はマウス感染系を用いて調べた。一群 8 ~ 16 匹の雄性 Std-ddY マウス (体重約 25 g) に緑膿菌 No.12 ( $1 \times 10^7$  個, i.p.), カンジダ・アルビカンス No.3170 ( $4 \times 10^7$  個, i.v.), 肺炎桿菌 P-5709 ( $2 \times 10^2$  個, i.p.) を接種し感染させた。白血球減少マウスは感染 4 日前にシクロフォスファミドを 300 mg/kg 1 回 i.p. 投与して作製した。このマウスには緑膿菌 No.12 を  $5 \times 10^2$  個, i.p. 接種して感染させた。rHu IL- $1\alpha$  は感染 1 および 3 日前 (肺炎桿菌の場合は感染直後および 1 日後) の 2 回 i.m. 投与した。CAZ, LMOX, GM は感染直後および 6 時間後の 2 回 i.v. 投与, ENX は感染直後および 6 時間後の 2 回 p.o. 投与,  $\gamma$ -グロブリン製剤 (IG) は感染 1 日前の 1 回 i.v. 投与, AMPH (p.o. 投与), MCZ (s.c. 投与) は感染直後, 6, 24, 30 時間後の 4 回投与を行なった。

正常マウスの緑膿菌感染系では rHu IL- $1\alpha$  と CAZ, GM, ENX, IG との併用, カンジダ感染系では AMPH, MCZ との併用, 肺炎桿菌感染系では LMOX, ENX, IG との併用により著明な協力作用が認められた。白血球減少マウスの緑膿菌感染系でも GM, IG との併用で同様の協力作用が得られた。

rHu IL- $1\alpha$  と抗微生物剤または IG との併用は抗微生物剤または IG の感染防御効果を高めることが示された。

## 149 MUROCTASIN [MDP-Lys (L18)] の感染防御効果

—抗生物質との併用効果—

大谷 剛・采 孟・長田恭明  
第一製薬・中央研究所

目的：合成 MDP 誘導体，MUROCTASIN [MDP-Lys (L18)，以下 L18] は，その白血球増多作用や免疫能賦活作用によって，感染症治療における補助療法剤としての有用性が期待されている。今回，我々は L18 の感染防御効果に注目し，正常および免疫抑制マウスの敗血症モデルにおける感染防御効果と同モデルにおける L18 と抗生物質との併用効果を検討した。

材料および方法：マウス：STD-ddy 系，5 週齢雄。L18：100  $\mu$ g/マウスの割合で感染 1 日前に皮下投与。使用菌株：S. aureus E-46 E. coli E 77156, P. aeruginosa P I - III および C. albicans D12。抗生物質：ABPC, CEZ, GM あるいは AMPH を感染 2 時間後に皮下投与。免疫抑制マウス：サイクロフォスファミド (CY, 100 mg/kg $\times$ 1) あるいはマイトマイシン C (MMC, 30  $\mu$ g/マウス $\times$ 3) を投与。感染防御効果：感染 7 日後の生存率で判定。併用効果：感染 7 日後の生存率から抗生物質の単独治療時と L18 併用時の ED<sub>50</sub> 値を算出した。

結果および考察：各菌種の最小致死菌量を接種した敗血症モデルにおいて，L18 投与群の生存率は対照群に比べて有意に高く，感染防御効果が認められた。その効果は MDP のそれを上回るものであった。CY あるいは MMC 処置マウスの E. coli 感染モデルにおいても，L18 の感染防御効果が確認された。L18 と抗生物質との併用効果は各菌種の最小致死菌量の 4 ないし 8 倍を接種し，L18 単独では防御効果を示さない重篤な感染条件下で検討した。L18 との併用により S. aureus, E. coli, P. aeruginosa および C. albicans 感染に対する ABPC, CEZ, GM および AMPH の ED<sub>50</sub> 値はそれぞれ 1/5, 1/3, 1/3 および 1/2 に減少した。一方，CY 処理マウスに対する CEZ 単独治療効果は正常マウス治療時に比べて著しく低下した。L18 の併用効果は CY 処置マウスでも確認され，CEZ の ED<sub>50</sub> 値は正常マウス治療時と同程度まで減少した。以上の併用効果は，感染症の治療における L18 の補助療法剤としての可能性を示唆するものと考えられる。

## 150 マウス肺炎モデルにおける MUROCTASIN と CMX の併用効果の検討

多田羅治・田坂 佳千・岸本寿男  
日野二郎・渡辺真理子・矢木 晋  
副島林造・中浜 力<sup>1)</sup>・采 孟<sup>2)</sup>

川崎医科大学呼吸器内科，同 検査診断学<sup>1)</sup>，第一製薬・研<sup>2)</sup>

目的：感染症治療における，BRM 療法への応用の可能性を検討する目的で，マウスの K. pneumoniae 肺炎モデルを用い，MUROCTASIN [MDP-Lys (L18)，以下 L18] の抗菌剤との併用治療効果について検討した。

実験①：(1) ICR マウス (5 週齢雄) に K. pneumoniae B-54 株を噴霧感染し (直後肺内菌数  $1 \sim 3 \times 10^8$ /lung)，致死性肺炎モデルを作成した。(2) 抗生剤治療としては，CMX 20 もしくは 40 mg/kg/日 を感染 1 日後より 3 日間，1 日 2 回投与した。死亡率は 7 日目まで検討した。(3) L18 (100 mg/mouse) の併用投与は，感染 -1 日，+1 日，+3 日に行ない，CMX 単独治療との生存率の比較により併用効果の検討を行なった。

実験②：生存マウスの肺内菌数について，各治療群間の差を検討した。

実験③：生存マウスの肺組織病変を肉眼的に観察，スコア化し，各治療群の平均値の推移を比較し，併用効果を検討した。

結果：① 感染 7 日後の生存率は，CMX が 20 mg/kg の場合，control 群が 8.3%，CMX 単独群が 20%，であるのに対し，-1 併用群は 40%，と高い傾向で，感染後の投与でも，1+3 併用群，+1 併用群が 30% と高かった。CMX 40 mg/kg の場合，CMX 単独群 36% に対して，-1 併用群は 80% と有意に高く，さらに感染後に併用した場合も 1+3 併用群 60%，+1 併用群 48% と上昇傾向が認められた。

② 肺内菌数でも L18 併用群では，菌の再増殖が抑制される傾向が認められた。

③ マクロ肺病変では -1 併用群で病変の数，大きさ等が局限し，肺炎進行が抑制されていた。1+3 群，+1 群でも肺炎進行の抑制傾向が認められた。

結論：L18 は感染予防効果のみならず，感染後投与においても抗菌剤との併用効果が認められ，感染症治療における BRM 療法剤としての有用性が示唆された。

## 151 顆粒球コロニー刺激因子 (rG-CSF)

## III. 骨髄移植マウスにおける感染防御能の早期回復

松本雅彦・田村政彦・松原秀三

尾野雅義・松野 隆

中外製薬㈱探索研究所

横 田 健

順天堂大学・医学部・細菌学

骨髄移植 (BMT) 療法を受けた患者では、成熟好中球がほとんど存在しない BMT 早期にしばしば細菌の感染侵襲を受け重篤な転帰をとる。我々は、これまで顆粒球減少マウスを用いて rG-CSF の感染防御効果について報告してきたが、今回は骨髄移植マウスを用いて rG-CSF の好中球増加作用ならびに感染抵抗性の回復促進効果について検討したので報告する。

方法：C57BL/6N 雄マウス (8 週齢) に致死量 (900R) の X 線照射後直ちに同系マウスの骨髄細胞を静脈内移入した。翌日より 1 日 1 回 rG-CSF またはコントロールとして溶液 (Vehicle) を皮下投与した。その最終投与 5 時間後に *P. aeruginosa* J-276 を腹腔内感染した。腹腔浸潤細胞は、0.2% カゼイン溶液 2 ml を腹腔内投与して誘導した。

結果：X 線照射後 BMT を行なわなかったマウスは 5~11 日以内にすべて死亡した。BMT を行なうと移植骨髄細胞数に応じて生存率が高まり、 $10^6$  個を移植すると全例が生存した。骨髄細胞  $10^6$  個の移入では末梢白血球数は、5 日目まで  $500/\text{mm}^3$  以下で 9、13 日目で各々  $650 \pm 130/\text{mm}^3$ 、 $1,700 \pm 220/\text{mm}^3$  であった。BMT マウスの緑膿菌に対する感染抵抗性は移植早期に低く、その後徐々に回復した。ところが BMT マウスに 1 日あたり rG-CSF  $2.5 \mu\text{g}$  を投与すると、末梢白血球数は 5 日目まで  $500/\text{mm}^3$  以下であったが、9 日目ですでに  $1,600 \pm 530/\text{mm}^3$  まで回復し、それに伴って感染抵抗性も増強された。そこで腹腔内における好中球浸潤数および活性酸素産生能を測定したところ rG-CSF 投与群で顕著な増加が観察された。

これらの結果は、rG-CSF が、骨髄移植時の好中球の数的および機能的回復を促進することにより宿主の感染抵抗性を改善しうることが示唆された。

## 152 G-CSF のマウス実験的感染症に対する治療効果と感染症に対する抗生剤との併用療法の意義

安 田 紘・安食洋子・下里隆一

笠原真由美・川田晴美・岩田正之

三共㈱生物研究所

清 水 喜 八 郎

東京女子医大

目的：G-CSF の感染症に対する治療効果とその機作の検討、および抗生剤との併用療法の意義を明らかにすること。

方法：緑膿菌によるマウス (ICR) 筋肉内感染系を用いた。G-CSF はキリンビール (株) の rhG-CSF を使用した。菌接種直後、1、2 日後の 3 回、各々  $10 \mu\text{g}/\text{body}$  の G-CSF を皮下に投与し、生死を観察すると共に、経時的に感染局所の菌数、末梢血中顆粒球数を測定し、組織学的検討を行なった。

サイクロフォスファミドの投与により白血球減少マウスを、また、G-CSF の投与により白血球増多マウスを作成し、これらのマウスにおける上記感染系での抗生剤の治療効果を検討した。白血球減少マウスでの感染症に対する抗生剤と G-CSF との併用治療効果を検討した。

結果および考察：1) 本実験的感染系において G-CSF の単独治療的投与は、非投与対照群に比べ有意の生存率上昇をもたらした。2) G-CSF の治療的投与により感染局所での菌の増殖が抑制された。3) 菌接種後の血中顆粒球数は G-CSF 投与群でより多い傾向を示した。4) 菌接種 6 時間後の感染局所には顆粒球の集簇が多数見られたが、G-CSF 投与群でより密であった。5) 本感染系における抗生剤、特に  $\beta$ -ラクタム系抗生剤、の治療効果は菌接種時の血中顆粒球数の増加により増強されたが、逆に減少に伴いその効果はほとんど期待できなくなった。このことから、感染症に対する G-CSF 併用療法の意義は顆粒球減少状態の改善にあると考えられた。6) 顆粒球減少マウスでの感染症に対し、 $\beta$ -ラクタム系抗生剤と G-CSF は相乗的併用治療効果を示し、顆粒球減少状態の改善が、抗生剤の治療効果を増強させることが実証された。

153 顆粒球コロニー形成刺激因子(rhG-CSF)の好中球 superoxide 産生能に及ぼす影響

門田淳一・千住玲子・福島喜代康  
平谷一人・道津安正・小森 清和  
河野 茂・広田正毅・原 耕平  
長崎大学医学部第2内科

朝野 和典・山口恵三  
長崎大学付属病院臨床検査医学

顆粒球コロニー形成刺激因子 (rhG-CSF) は顆粒球前駆細胞に作用し、その成熟を促し数を増加させることが知られている。また機能面での報告もみられ始めており、rhG-CSF それ自身では好中球からの superoxide 産生には関与していないとされている。しかし現在までの測定は細胞浮遊液でしかも短時間であるため、炎症局所を反映しているとは言い難い。今回我々は rapid microassay 法を用いて長時間にわたり rhG-CSF の効果を検討した。健康成人より分離した好中球と rhG-CSF を 1 ~ 200 ng/ml の濃度で反応させ 180 分後まで観察したが好中球 superoxide はまったく産生されなかった。好中球を rhG-CSF で preincubation した後、chemoattractant である fMLP で刺激したとき、その superoxide 産生は有意に亢進した ( $P < 0.01$ )。chemoattractant である Activated Human Serum (AHS) で刺激した場合あるいは、nonchemoattractant である PMA, ConA, Ionomycin で刺激した場合にはその亢進はみられなかった。rhG-CSF と単球を overnight incubation した後の culture supernatant を好中球と反応させた時、約 30 分でその産生を認め、60 分でほぼ最大に達した。以上より rhG-CSF は好中球機能を priming し、その superoxide 産生を高めるとともに、単球あるいはマクロファージに作用し、何らかのサイトカインあるいは刺激物質を産生させ、それによって好中球 superoxide 産生をうながすことにより、感染防御に重要な役割を果たしていると考えられた。

154 緑膿菌性内因性敗血症モデルを用いた rhG-CSF, MDP-Lys (L18) の感染防御機構の解明

広田正毅<sup>1)</sup>・朝野和典<sup>2)</sup>・平瀧洋一<sup>2)</sup>  
千住玲子<sup>1)</sup>・門田淳一<sup>1)</sup>・道津安正<sup>1)</sup>  
河野 茂<sup>1)</sup>・山口恵三<sup>2)</sup>・原 耕平<sup>1)</sup>  
長崎大学医学部第2内科<sup>1)</sup>、臨床検査医学<sup>2)</sup>

目的：Immunocompromised host に発症する感染症の予防、治療にいくつかの BRM が有効であることが示され、実際の臨床の場においても使用されている。我々もこれまでに顆粒球減少マウスにおける肺炎や、敗血症の実験モデルを用いてその効果を確認してきた。しかし、その感染防御の発現機構についてはいまだ明確でない点もみられる。今回、自然発症により近い緑膿菌性内因性敗血症を用いて、rhG-CSF と MDP-Lys (L18) の感染防御機構の解析を行なった。

方法：緑膿菌性内因性敗血症は、あらかじめ ABPC を投与した SPF マウスに経口的に緑膿菌 D-4 株の浮遊液を飲水させ、緑膿菌を腸管に定着させた後、これに cyclophosphamide (CY) 150 mg/kg を 2 日おきに 3 回腹腔内投与し作製した。このようにして作製した敗血症マウスに対し、rhG-CSF あるいは MDP-Lys (L18) を 1 回量として各々 1  $\mu$ g/匹、100  $\mu$ g/匹を連日 4 回、2 回目と 3 回目の CY 投与の間に皮下投与し、その感染防御機構を検討した。

結果と考案：緑膿菌を腸管に定着させた後 CY によって顆粒球減少状態とすると、60% ~ 90% のマウスに本菌による致死性敗血症を誘発できる。本モデルに対し rhG-CSF, MDP-Lys (L18) の投与は有意に死亡率を減少せしめた ( $P > 0.01$ )。このときの白血球数、好中球数の回復は rhG-CSF 投与群で早かったものの、MDP-Lys (L18) 投与群ではコントロール群と有意差がみられなかった。カーボンクリアランスによる網内系機能の検討では、rhG-CSF, MDP-Lys (L18) 投与群ともにコントロール群に比べ有意に亢進を示した。さらにカラゲニンによって網内系をブロックすることによって rhG-CSF の感染防御効果の低下が観察された。

以上の結果より、顆粒球減少状態における rhG-CSF, MDP-Lys (L18) の感染防御機構の発現は白血球増多や、好中球機能の亢進のみならず、直接あるいは間接的な網内系機能の亢進の関与も示唆された。

## 155 緑膿菌肺感染マウスにおける G-CSF の防御効果

池田 達夫

帝京大学医学部細菌学教室

日和見病原体である緑膿菌の呼吸器感染症は難治性感染症の一つとして重要視されている。そこで演者らは緑膿菌の日和見感染機序を解明する目的で、マウスに緑膿菌を経鼻感染させ、rhG-CSF の感染防御効果について検討した。経鼻感染法はマウス腹腔内にネブタール、硫酸アトロピンを投与し、充分な麻酔が得られた後に、注射筒の先端に装着したカニューレで菌液 0.05 ml を鼻腔内に接種した。その結果、正常 (CY 無処置群) マウスに  $1 \times 10^6$  CFU/匹を接種したところ、G-CSF 非投与群の生存率は 0%であったが、G-CSF 投与群 (菌接種前日から毎日 1 回、計 4 回投与) では生存率が上昇し、G-CSF 120 ~ 240  $\mu$ g/kg/日投与群では 60 ~ 70%の生存率を示した。CY を菌接種 4 日前に投与した顆粒球減少症マウス群では菌  $2.5 \times 10^6$  CFU/匹を接種した結果、G-CSF 非投与群は生存率が 0%で、G-CSF 投与群は 120  $\mu$ g/kg/日で 50%の生存率を示した。次に緑膿菌の経鼻接種による肺感染の成立過程を調べる目的で経時的に臓器内生菌数の推移を検討した。正常マウスに菌  $1 \times 10^6$  CFU/匹を接種し、経時的に各臓器を培養した結果、G-CSF 非投与群では肺内生菌数は菌接種時の約  $10^6$  から 12 時間後の  $10^8$  CFU/g と漸増した。他の臓器も 12 時間後では  $10^4 \sim 10^5$ /g の菌が検出された。菌接種前日に G-CSF 240  $\mu$ g/kg を単回投与した群では肺内生菌数は約  $10^6$  CFU から次第に減少し、12 時間後では菌は検出されず、他の臓器からも菌の検出はみとめられなかった。G-CSF の感染防御機能は肺内の緑膿菌の増殖を早期の段階で抑制することにより効果があると思われる。

## 156 糖尿病マウスにおける G-CSF 感染予防および治療効果と抗生物質併用効果の検討

横尾彰文・熊本悦明・広瀬崇興

田仲紀明

札幌医科大学泌尿器科

目的：我々はこれまで compromised host モデルとして cyclophosphamide 2 回投与により白血球数を一定に減少させたマウスを作製し、G-CSF の感染防御効果を報告してきた。今回は白血球機能低下の病態か

ら compromised host を検討するため、streptozotocin 投与糖尿病マウスを作製し、G-CSF 投与による感染予防および治療効果、さらに抗生物質との併用効果を検討した。

方法：糖尿病マウスは 18 時間絶食した ddy 系雌マウスに streptozotocin 200 mg/kg を腹腔内投与し、さらに 2 時間絶食を続け、作製した。白血球機能は好中球貪食殺菌能で評価した。感染はこれまでの報告同様、緑膿菌上行性尿路感染とし、G-CSF は予防群では感染 4 日前より屠殺前日まで連日 11 日間、治療群では感染後より連日 7 日間 2  $\mu$ g/mouse を皮下注した。また、抗生物質は amikacin 20 mg/kg を感染 6 時間後に併用投与した。

結果と考察：糖尿病マウスの好中球貪食殺菌能は糖尿病発症後、経時的な低下を示し、発症 3 週間で正常群に比し、有意に低下 ( $P < 0.05$ ) した。感染後の腎組織変化では糖尿病発症 3 週群は、膿瘍形成 76%、全体の感染発症率 97% (60/62) と正常群の感染発症率 35% (27/76) に比し、有意に上昇 ( $P < 0.01$ ) し、著明な易感染性を示した。これに G-CSF を投与した場合、予防群では感染発症率は 82% (51/62) と有意に低下 ( $P < 0.05$ ) し、G-CSF 感染予防効果を認めしたが治療群では 92% (46/50) と効果を認めなかった。治療群に amikacin を併用したところ、amikacin 単独群は糖尿病群に比し、5%以下の有意な改善を認めしたが併用群ではさらに有意に低下 ( $P < 0.01$ ) し、両者の併用効果が示唆された。したがって、G-CSF は白血球減少例のほか、compromised host 感染症においても、その補助的併用効果が期待できると考えられた。

## 157 CMNX の殺菌作用と *in vivo* 効果

第 1 報 ヒト血清中における *in vitro* 殺菌作用

原 哲郎・石井孝弘・数野勇造

菅野利恵・五井 仁

明治製薬㈱中央研究所

目的：CMNX は優れた短時間殺菌作用を示す  $\beta$ -ラクタム剤であるが、*in vitro* における殺菌作用とマウス全身感染治療効果との相関性を検討するため、*in vitro* での殺菌力を他の  $\beta$ -ラクタム剤と比較検討した。

方法：菌株：K. pneumoniae BK および E. coli A-0111 薬剤：CMNX, LMOX, FMOX, CZON, CAZ, IPM/CS, GM. 培地：Mueller Hinton Broth (MHB), 非働化市販ヒト血清。補体はモルモットの

補体を用いた。MICは日本化学療法学会標準法により測定した。

結果と考察：CMNXは99.9%殺菌される時間が、肺炎桿菌BK株においては、MHB中で8MIC濃度作用で3.2時間、ヒト血清中で8MIC濃度作用で4.2時間、大腸菌A-0111株では、MHB中で8MIC濃度作用で1.9時間、ヒト血清中で16MIC濃度作用で2.6時間とIPM、GMと同様にヒト血清中においても強い短時間殺菌力を示し、その殺菌は用量依存性であることが認められた。また、CMNXの殺菌作用は、薬剤の影響を除いた後も持続することが認められた。一方、LMOX、FMOX、CZON、CAZはMHB中では弱い殺菌力を示したが、ヒト血清中では静菌作用しかみられなかった。

また、CMNXの場合は補体を30  $\mu$ /ml添加すると、肺炎桿菌BK株に対する99.9%殺菌が4.2時間から2.3時間へと時間の短縮がみられたが、他の薬剤では顕著な差はみられなかった。

このような優れた短時間殺菌作用が、CMNXの生体内効果を高めているものと考えられた。

## 158 CMNXの殺菌作用と *in vivo* 効果

### 第2報 薬剤の投与方法と *in vivo* 効果

石井孝弘・渡辺 宏・五井 仁  
明治製菓㈱中央研究所

戸塚 恭一・清水喜八郎  
東京女子医科大学内科

目的：抗菌薬の効果がどのような pharmacokinetic parameter と関連するかを肺炎桿菌を用いたマウス腹腔感染モデルを使用し、 $\beta$ -lactam 5薬剤および gentamicin (GM) を使用し検討した。

方法：動物はICR系マウスを使用し、対数増殖期の肺炎桿菌BK株 $10^4$ CFUをマウス腹腔内に接種し、2時間後より cefminox (CMNX), latamoxef (LMOX), ceftazidime (CAZ), imipenem/cilastatin (IPM/CS) およびGMを1.23~900 mg/kgの範囲で総投与量を1回から12回に分割し背部皮下に投与した。

薬剤投与後3日目の生存数からED<sub>50</sub>値を算定し、pharmacokinetic parameterとしてLog TD, Log AUC, Log Peak, Time above MIC (T>MIC)などを求めて効果との関係を単変量および多変量解析にて分析した。

また *in vitro* における殺菌効果を Mueller hinton broth および人血清培地で測定した結果をあわせて検

討した。

結果：肺炎桿菌を用いたマウス腹腔感染においてGMについてCMNXおよびCAZは優れた感染治療効果を示した。

IPM/CSにおいては投与回数によるED<sub>50</sub>の差は比較的少なくCMNXではIPM/CSと同様の傾向にありED<sub>50</sub>の差は少なかった。LMOX, CAZは1回から3回投与までのED<sub>50</sub>の変動は少なかったが、以後投与回数が増すにつれ急激にED<sub>50</sub>は小さくなり、それはCAZにおいてより顕著であった。GMは投与回数にかかわらず一定であった。

Pharmacokinetic parameter と生存率との関係を単変量解析で分析するとGM, IPM/CSおよびCMNXはTotal Dose (TD)と相関しCAZはT>MICと相関する傾向がうかがえた。

多変量解析ではGMはTDとT>MIC, IPM/CSはTDとT>1/2MICが、さらにCMNXではTDとT>1/4MICが良い相関を示した。

*In vitro* 殺菌作用から比較検討するとCMNX, IPM/CSは他の $\beta$ -lactam剤と異なり用量依存性の殺菌作用を示し、このことが *in vivo* 効果に反映したものと想像された。

考察：生存率の実験からは肺炎桿菌感染症に対し短時間殺菌力の強いGM, IPM/CS, CMNXの効果が総投与量が重要であることが示唆された。

## 159 血中濃度推移に simulate した *in vitro* 抗菌薬の細菌学的効果の検討

西村昌宏・熊本悦明・広瀬崇興

渋谷秋彦・大屋 哲<sup>1)</sup>

札幌医科大学泌尿器科, 三共㈱生物研究所<sup>1)</sup>

目的：抗菌薬の抗菌力を検討する場合、MICの比較を行なうが、他に *in vitro* の方法として一定濃度振蕩培養時の増殖曲線への影響により評価をする。しかし臨床応用の場合、血中濃度推移を考慮して検討することが必要である。そこで薬剤濃度 simulator 装置を用い *in vitro* で薬剤濃度を血中濃度に simulate させ、変動する薬剤濃度と一定濃度を作用させた場合の生菌数の変動を比較した。前回の当総会でFMOX, LFLXについて報告したが、今回は体内動態の異なる3つのニューキノロン剤(OFLX, LFLX, AT 4140)について検討した。また腎-膀胱モデルを作成し、薬剤を尿中濃度に simulate させ、複雑性尿路感染症の問題点についても検討した。

方法：OFLX (100 mg, 200 mg, 300 mg), LFLX



(100 mg, 200 mg, 300 mg), AT 4140 (100 mg, 200 mg) を血中濃度に simulate させた培養槽内で *E. coli* (MIC: 0.39  $\mu\text{g/ml}$ )  $10^7/\text{ml}$  接種時の生菌数の変動と、一定濃度作用での生菌数の変動とを比較した。また OFLX, 100 mg 投与時の尿中濃度を simulate し、膀胱モデル内で、*E. coli* (MIC: 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ),  $10^8/\text{ml}$  接種時の殺菌効果を検討した。

結果と考察: 薬剤濃度を血中濃度に simulate した場合と一定濃度作用させた場合の成績を比較すると、OFLX ではそれぞれ 100 mg-0.78 ~ 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 200 mg-1.56 ~ 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , 300 mg-およそ 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に相当する効果を示した。また LFLX では 100 mg-0.39  $\mu\text{g/ml}$ , 200 mg-0.78  $\mu\text{g/ml}$ , 300 mg-1.56 ~ 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に相当する効果を示し前回の成績と同様で、AT 4140 では 100 mg-0.39 ~ 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , 200 mg-0.78  $\mu\text{g/ml}$  に相当する効果を示した。以上のごとく両者の成績を比較することにより、臨床応用に結び付け得る立体的な評価が得られるものと考えられた。また尿中濃度 simulation においては、尿流停滞の著しい複雑性モデルで一度消失した細菌が再燃する現象が示され、複雑性尿路感染症の問題点の一端が *in vitro* で浮き彫りにされたものと考えられる。今後は治療学的な検討も試みていきたい。

## 160 *In vitro* pharmacokinetic system を用いた抗生物質の投与方法の検討 (第二報)

浦山京子・後藤美江子・後藤 元

島田 馨・大屋 哲一

東京大学医科学研究所感染症研究部

目的: 緑膿菌感染症の際、抗生物質をどのように投与したら、最も効果的であるかを検討する目的で、*in vitro* pharmacokinetic system (dilution type) を用い、薬剤の投与方法を変化させ、緑膿菌の生菌数の経時的変動を検討した。

材料、方法: 検討薬剤は CAZ で、使用した緑膿菌 ATCC 27853, および U-31 の CAZ に対する MIC は各々 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。

CAZ は 125 mg, 250 mg, 500 mg, 1,000 mg の 60 分間点滴投与時の体内動態に simulate させて薬剤濃度を変化させ、24 時間の生菌数の推移を検討し、また 500 mg, 1,000 mg では点滴時間を 10 分, 60 分, 180 分と変化させることにより、ピーク値, AUC を増減し、生菌数の推移を検討した。CAZ 125 mg, 250 mg, 500 mg, 1,000 mg 60 分間点滴静注モデルでのピーク値は各々 7, 14, 28, 56  $\mu\text{g/ml}$  であった。CAZ

を 60 分間点滴投与時の血中濃度にシミュレートすると、緑膿菌の生菌数は実験開始後 4 時間で最小となり、以降は漸次増加してきたので、実験開始後 4 時間での生菌数の減少を初期抗菌力と規定し、検討の基準に用いた。

結果: CAZ 60 分間点滴モデルでは、緑膿菌 ATCC 27853 は、125 mg 投与ですでに 4 時間後の生菌数は  $1/10^3$  まで減少し、投与量を増加しても、生菌数の減少度は変らなかった。ところが緑膿菌 U-31 では投与量が 500 mg 以上にならないと、4 時間後の生菌数は  $1/10^3$  まで減少せず、十分な初期抗菌力を得るためには、ピーク値が少なくとも MIC の 4 倍から 5 倍以上になることが必要であると考えられた。次に CAZ 500 mg, 1,000 mg を点滴時間を変化させ、ピーク値を増減したところ、初期抗菌力を規定する因子はピーク値だけではなく、AUC も重要な因子であると考えられた。

## 161 CMNX の菌再増殖抑制効果

### 第 1 報 *In vitro* における再増殖抑制効果

菅野利恵・原 哲郎・石井孝弘

数野勇造・五井 仁

明治製菓㈱中央研究所

目的: アミノ配糖体抗生物質等蛋白質合成阻害により作用する薬剤での再増殖抑制効果については、多くの報告がなされているが、 $\beta$ -ラクタム剤でのグラム陰性菌に対する詳細な検討は少ない。そこで、 $\beta$ -ラクタム剤の中でも短時間殺菌力の強い CMNX について *in vitro* における再増殖抑制効果を種々の培地を用いて検討を行なった。

方法: 菌株: *K. pneumoniae* BK, *E. coli* A-0111。薬剤: CMNX, LMOX, IPM, GM。培地: Mueller Hinton Broth (MHB), 市販馬血清, 新鮮マウス血清を用いた。実験は、薬剤と菌を一定時間接触後、薬剤を含まない培地で 100 ~ 1,000 倍に希釈し薬剤の影響を除いた後、再増殖する菌を測定した。MIC は治療法により測定し、各々の培地での MIC の基準とした。なお、再増殖抑制時間は、薬剤の影響を除いた後、菌が薬剤に殺菌される前の菌数まで、再増殖する時間、Effective Regrowth Time (ERT) として算出した。

結果と考察: *K. pneumoniae* BK 株に対する ERT は MHB 中では、CMNX 8 MIC で 4.3 h, IPM 8 MIC で 2.6 h, GM 8 MIC で 2.0 h を示し、馬血清では CMNX は 4 MIC で 8.3 h, IPM 4 MIC で 2.5 h

GMは1 MICで10 h以上の抑制効果がみられた。またマウス血清ではCMNX 4 MICで4.9 h, GM 4 MICで4.3 hの抑制効果が認められた。LMOXではいずれの培地においても顕著な抑制効果は見られなかった。*E. coli* A-0111株においてはMHB中ではCMNX 32 MICで1.7 h, GM 16 MICで3.5 hを示し、馬血清中ではCMNX 8 MICで2.7 h, 32 MICで4.1 h, IPM 32 MICで5.8 h GM 1 MICで5.7 hであった。

CMNXは、いずれの培地でもLMOXよりも優れた再増殖抑制効果を示したが、これは短時間殺菌力の強さと細胞壁に与える障害の大きさの相違によるものと思われる。このように、殺菌力の強い $\beta$ -ラクタム剤についてはERTも再増殖抑制効果の指標のひとつとして有用であると考えられる。

## 162 CMNXの菌再増殖抑制効果

### 第2報 *In vivo*における再増殖抑制効果

五井 仁・石井孝弘・原 哲郎  
数野勇造・渡辺 宏  
明治製菓(株)中央研究所

目的：グラム陰性菌について、一般的には $\beta$ -ラクタム剤はPAEがみられず、そのため臨床の場での薬剤の投与方法と有効性に問題があると言われている。

短時間殺菌力の強いCMNXについて*in vivo*における菌再増殖抑制効果を検討した。

方法：マウス大腿感染、同腹腔感染モデル用い、主にPAEの技法により実施した。

菌株は肺炎桿菌ではBK, PCI 602, ATCC 5166の3株、大腸菌はA-0111株を用いた。なお、再増殖抑制時間はEffective regrowth time (ERT)として表した。

結果と考察：肺炎桿菌3株に対するERTは、CMNX 5.1 (15 mg/kg) - 16 h (50 mg/kg), LMOX 0 (15 mg/kg) - 6.7 h (50 mg/kg), GM (10 mg/kg) 9 - >16 hであった。また、BK株のみであるが、IPM/CS 3.4 (15 mg/kg) - 8.4 (10 mg/kg), DKB (10 mg/kg) 9 - >16 hであった。一方、腹腔感染では肺炎桿菌BK株、大腸菌A-0111株に対するERTは、CMNX 7 (3.13 mg/kg) - >14 h (10 mg/kg), LMOXは同投与量で0 - 13.8 h, GM (10 mg/kg) >14 hであった。

CMNXのERTは、DKB, GMに及ばないがLMOXよりも優れIPM/CSと同等の成績であった。また、CMNXはいずれの感染モデル、菌株に対して

も優れた再増殖抑制効果を示したが、これは*in vitro*での殺菌力の強さと抑制効果が生体内でも発揮されたものと推定される。

このように、 $\beta$ -ラクタム剤もERTとしての再増殖抑制効果のあることが認められ、なかでも生体内での殺菌力の強い薬剤ほど抑制時間の長い傾向がみられた。このことは、臨床での薬剤投与において考慮されてもよいと考える。

## 163 試験管内膀胱モデルによるPAE (post antibiotic effect) の検討

中村直博・村中 幸二・蟹本雄右  
清水保夫・岡田謙一郎  
福井医科大学泌尿器科

目的：PAE (post antibiotic effect) の存在は、臨床的には各種抗菌剤の投与においてMICの上では同一であり、また体内動態の面からもほぼ同等の抗菌剤を投与した際に必ずしも同等の効果が得られない事実、あるいは抗菌力、体内動態を考慮した上でも、臨床的な至適投与間隔は必ずしも同一ではなく薬剤により異なる事実より類推される。今回我々は、腎尿による希釈、排尿機構をシミュレーションした試験管内膀胱モデルにおいて各種抗菌剤を作用させ、排泄された後に薬剤は、どの程度の時間、菌の増殖を抑制するかによって各種抗菌剤のPAEを比較検討した。

材料・方法：供試菌は*E. coli*を用い、抗菌剤はペニシリン系 (ABPC)、セフェム系 (CEZ)、キノロン系 (NFLX)、アミノグリコシド系 (GM) について検討した。同一のMIC濃度の各抗菌剤を1時間、増殖期にある感染巣に添加し、その後抗菌剤をフリーの状態にして各々の菌の増殖抑制の持続時間を測定し、比較検討した。

結果・考察：試験管内膀胱モデルにおけるPAEは、アミノグリコシド系が最も長く、次いでキノロン系、セフェム系の順で、ペニシリン系が最も短かった。このことより、菌に対する各薬剤の作用機序の違いがPAEに影響していると思われた。各抗菌剤のピーク濃度と添加時間を変化させた場合の比較についても検討し、報告する予定である。

## 164 尿より分離されたニューキノロン耐性菌の基礎的検討

鈴木博雄・町田 豊平・小野寺昭一  
後藤博一・高見澤重教・三谷比呂志  
川原 元・遠藤 勝久・五十嵐 宏  
東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的：当院泌尿器科の外来および入院患より分離された各種起炎菌を対象とし、ニューキノロン耐性菌を検出し、感受性菌と耐性菌で Post antibiotic effect (PAE) と略す) を検討した。

対象および方法：対象とした菌株は、1987年から1988年にかけて当院泌尿器科の尿路感染症患者から分離された *E. coli* 58株, *P. aeruginosa* 34株, *S. marcescens* 43株で、平板希釈法により MIC を測定した。測定に使用した薬剤は NFLX, ENX, OFLX, CPFX である。PAE の測定は対数増殖期の菌液を約  $10^6$  CFU/ml に希釈し、各濃度の薬剤を1時間作用させ 37°C 振盪培養する。続いて遠心洗浄を2回行ない薬剤を除き生菌数を求める。次に菌を新鮮な培地に入れ 37°C で振盪培養し瞬時的に菌数を調べる。各薬剤の作用濃度は NFLX, OFLX, CPFX で 4 MIC, ENX の *E. coli* で 2 MIC, ENX の *P. aeruginosa* と *S. marcescens* で 1 MIC とした。また、各菌種間と薬剤間の PAE を比較するために、各菌種と薬剤毎の感受性菌と耐性菌の PAE 比 (耐性菌の PAE/感受性菌の PAE) を検討した。

結果：MIC 25  $\mu$ g/ml 以上の耐性菌は、*E. coli* で NFLX 3株, ENX 3株, OFLX 2株, CPFX 1株, *P. aeruginosa* で NFLX 21株, ENX 19株, OFLX 19株, CPFX 12株, *S. marcescens* で NFLX 32株, ENX 31株, OFLX 6株, CPFX 1株であった。PAE は各菌種と各薬剤ともに感受性菌より耐性菌が短かった。PAE 比は、*E. coli* の OFLX と CPFX の PAE 比が最小の 0.33 で *P. aeruginosa* の OFLX が最大の 0.83 であった。以上のことから菌種では *E. coli* が PAE 比が小さく、感受性菌と耐性菌の PAE の差が大きい傾向にあった。同様に薬剤では CPFX が PAE 比が小さく、感受性菌と耐性菌の PAE の差が大きい傾向にあった。

## 165 *M. pneumoniae* に対する各種抗菌薬の PAE

渡辺 忠洋・柴田 雄介・深田智子  
長谷川裕美・閑野麻紀子・片平潤一  
戸塚 恭一・清水喜八郎  
東京女子医科大学臨床中央検査部

*Mycoplasma pneumoniae* に対する、マクロライド系 (EM, JM, MOM, RKM), テトラサイクリン系 (TC, MINO), キノロン系薬剤 (CPF, OFLX) の PAE について検討した。

方法：[実験1] 液体培地で前培養した菌液を、 $4 \times 10^5$  CFU/ml に調整し、各薬剤を 4 MIC, 3時間作用後、100倍希釈薬剤の影響を除去し経時的に生菌数を測定、PAE を求めた。[実験2] 液体培地で前培養した菌液を、 $5 \times 10^4$  CFU/ml に調整し、マクロライド系薬剤は、30 MIC, 4時間、テトラサイクリン系薬剤は、1 MIC, 3時間、キノロン系薬剤は、1 MIC, 2時間作用後遠沈し、希釈後、薬剤の影響を除去し経時的に生菌数を測定し PAE を求めた。これらの薬剤濃度は、ヒトに常用量投与した場合の、ほぼ血中濃度のピーク値と MIC 値の平均値と一致し、作用時間はこの濃度を維持する時間である。

結果：[実験1] 各薬剤の PAE は、EM, 9時間, JM, 11時間, MOM, 10時間, RKM, 13時間, TC, 13時間, MINO, 31時間, CPF, 30時間, OFLX, 39時間であった。[実験2] 各薬剤の PAE は、EM, 14.5時間, JM, 15時間, MOM, 53時間, RKM, 56時間, TC, 17時間, MINO, 16.5時間, CPF, 5時間, OFLX, 6時間であった。

まとめ：マクロライド系、テトラサイクリン系薬剤は、血中濃度を考慮に入れた場合、長い PAE を示した。さらに生体内濃度を考慮し、*M. pneumoniae* 感染症に対するこれら薬剤の投与方法について検討を続けたいと考えている。

## 166 *In vitro* auto simulation system を用いた抗生剤投与方法の検討 (第1報)

長谷川裕美  
東京女子医科大学

目的：ブドウ球菌感染症、特に MRSA 感染症は近年問題となっており、臨床的に単独剤治療には限界があり、併用療法が行なわれている。今回、このブドウ球菌感染症に際し、どのように抗生物質を投与したらより効果的であるのかを検討するために、*in vitro*

auto simulation system (dilution type) を用い、抗生物質の単独および併用投与時における生菌数変化を測定した。また PAE について、薬剤濃度を血中濃度に simulate させた場合と、*in vitro* にて一定濃度の薬剤に暴露させた場合の 2 とおりにて測定した。

方法：使用菌株は臨床分離株 *S. aureus* 107 62, 標準株 *S. aureus* Smith, MRSA TK 784p の 4 菌株, 使用薬剤は FMOX, FOM とした。投与方法は、FMOX 1 g, FOM 2 g, 60 分点滴静注と設定し、1. FMOX 単独投与、2. FOM 単独投与、3. FMOX, FOM 同時投与、4. FMOX 投与 1 時間後に FOM 投与、5. FOM 投与 1 時間後に FMOX 投与について、経時的に生菌数を測定した。また PAE については同 system にて薬剤と 4 時間接触後採取した菌液 (4 菌株) と *in vitro* にて 2MIC 1 時間接触させた菌液 (MRSA TK784p) について、*in vitro* にて測定した。

結果：生菌数変化；最大生菌数減少と実験開始時の生菌数に回復する時間を比較すると 4 菌株とも単独投与、併用投与では差がみられた (0.54-3.07 Log cfo/ml, 0-9.6 h)。またこの傾向は FOM 先行投与の場合にやや強くみられた。PAE；薬剤を血中濃度に simulate させた場合と一定濃度に設定した場合のいずれにおいても併用投与の場合、特に FOM 先行投与の場合に延長傾向を示した (0-5.6 h)。

以上の結果より、ブドウ球菌感染症、特に MRSA 感染症において、FMOX, FOM の併用療法は有効であり、またその場合投与順序についても考慮を加える必要があることが示唆された。

#### 167 ペニシリン低感受性肺炎球菌による急性化膿性中耳炎症例

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

小 栗 豊 子

順天堂医院中核

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター研究部

目的：小児の急性化膿性中耳炎の主な原因菌は肺炎球菌とインフルエンザ菌である。従来は、ペニシリン系抗生物質を 30 mg/kg で 7-10 日間内服させると、中耳および上咽頭の細菌を除菌、治癒させること

ができた。このたびペニシリン系抗生物質低感受性で難治性症例を経験したので報告した。

症例：生後 10 か月、男児。1988 年 12 月 3 日に右耳漏に気付く。ペニシリン系抗生物質を投与すると、2-3 日で耳漏は停止し、一見治癒したかになる。10-14 日間抗生物質を投与し、内服を中止すると翌朝には再発した。検出菌は中耳分泌物、上咽頭ぬぐい液ともに毎回肺炎球菌であった。投与する抗生物質も 30 mg/kg-80 mg/kg まで漸増した。80 mg/kg, 3 週間の投与で中耳、上咽頭の菌は除菌された。検出した肺炎球菌はいずれも Danish Type 23 型で、PC 系抗生物質の MIC は、抗生物質を投与することにより、低下した。初期は PCG 0.05, ABPC 0.1 μg/ml であったのが、後半には PCG 0.78 μg/ml, ABPC 1.56 μg/ml と感受性が悪くなった。免疫学的には IgG<sub>2</sub> と IgG<sub>4</sub> の低下が認められた。

考察：本例はペニシリン低感受性肺炎球菌が原因菌であったが、他に内服可能で有効な抗生物質がなかったため、BAPC を漸増して治療を実施した。80 mg/kg で中耳、上咽頭の細菌が除菌され、1 か月間再発はない。PC を長期間使用すると PC 系抗生物質に対する肺炎球菌の感受性が低下することが確認された。小児を中心に PC 低感受性-耐性肺炎球菌の増加が予想されるが、そのような時代にそなえて治療方法を考えておく必要がある。

#### 168 難治性眼感染症に対する化学療法剤とポリグロビンの併用効果

本山まり子・坂上富士男・田沢 博

大桃 明子・宮尾 益也・大石正夫

新潟大学医学部眼科

今 井 晃

水原郷病院眼科

目的：難治性眼感染症にたいする化学療法剤と免疫グロブリン製剤 (ポリグロビン) の併用による有効性を検討した。

方法：化学療法に抵抗した眼感染症に、還元アルキル化免疫グロブリン 50 mg/ml を含む静注用製剤であるポリグロビンを併用した。ポリグロビンは 1 日 1 回、2,500 mg/50 ml, 1 A を約 30 分で点滴し症例により増量または 1 日 2 回、3 日間連続投与した。各症例ともに原因疾患に対する治療も同時に行なった。

結果：症例は 17 例 16 眼のうち 14 例が実質型角膜炎ヘルペス、深部潰瘍およびぶどう膜炎であり、2 例が

角膜真菌症、1例が原因菌不明の角膜潰瘍である。年齢は80歳代4例、70歳代5例、60歳代4例、50歳代1例、40歳代1例、30歳代1例、10歳代1例である。性別は男性7例、女性10例であった。実質型角膜ヘルペスの各症例はアシクロビルの点眼にポリグロビンを点滴して自覚症状の明らかな軽減があり、角膜浮腫の減少が見られた。ヘルペス性眼感染症への有効度は著効が7例、有効4例、やや有効3例、78.6%が著効ないし有効であった。角膜真菌症の2例に対しては、抗真菌剤の点眼、点滴に併用してやや有効1例、不明1例であった。原因菌不明の1例は効果不明であり予後不良であった。

ポリグロビンによる副作用として特記すべきものはなかった。

結論：化学療法に抵抗性の、難治性角膜感染症にポリグロビンを併用投与し、著効ないし有効は64.5%、やや有効23.5%、不明12%であった。特に実質型角膜ヘルペスに著効例が多かった。これはアシクロビルによるウイルス増殖の抑制とグロブリンによるウイルス抗原の中和作用との併用効果によるものと考えられた。

## 169 歯科・口腔外科領域感染症に対するセフロキシムアキセチルの臨床的検討

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：経口用セフェム系抗生物質セフロキシムアキセチルの歯科・口腔外科領域感染症に対する有効性・安全性について臨床評価を行なった。

対象ならびに方法：急性歯性感染症（I群：歯周組織炎、II群：歯冠周囲炎、III群：顎炎）を対象とし、1日通常投与量は750mg、重症または効果不十分と思われる症例については、1日1,500mgを分3食後経口投与した。投与期間は原則として3～7日間とした。

成績：総投与症例は242例で、このうち有効性（臨床効果）は234例（I群84例、II群46例、III群104例）、安全性は239例について検討した。有効性の判定は「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」に基づく評点比判定（3日後判定）と主治医判定により行なった。有効以上の有効率（以下有効率と略す）は評点比判定では84%であり、I群とII群では85%、III群では83%であった。また、主治医判

定では80%であり、I群87%、II群80%、III群75%であった。投与量別の有効率は1日750mg投与では評点比判定で81%、主治医判定で78%であり、1,500mg投与ではそれぞれ92%および88%であった。また、96症例で検討された細菌学的効果（菌消失率）は73%であった。副作用は239例中胃腸障害10例、舌カンジダ症1例計11例にみられた。臨床検査値異常例は検討された161例中10例（延13件）にみられ、その種類はS-GPT上昇（6件）、S-GOT上昇（3件）、好酸球増多（2件）、BUN上昇、Al-p上昇（各1件）であった。

考察：セフロキシムアキセチルは歯科・口腔外科領域感染症に対し有用な薬剤であり、通常用量は1日750mg、また、重症または効果不十分と思われる症例については1日1,500mgの投与が適当と思われる。

## 170 口腔疾患における感染症の実態調査

吉位 尚・大塚芳基・奥村富希  
中筋加名子・元地茂樹・市位政昭  
小林総一郎・有藤公夫・中尾 薫  
島田 桂吉

神戸大学医学部口腔外科学教室

佐野 栄作・足立 邦彦  
神鋼加古川病院歯科口腔外科

谷 垣 信 吾

市立西脇病院歯科口腔外科

我々は、口腔感染症の実態を把握する目的で、1次医療機関として歯科診療所5施設、2次医療機関として地域の基幹病院歯科口腔外科2施設、および3次医療機関として神戸大学口腔外科の計8施設を対象に口腔感染症患者の疾病状況を調査した。

各施設における感染症の割合は、歯科診療所5施設が1年間（S.57.3～S.58.2）の総患者7,195名のうち1,055例（14.7%）、病院歯科口腔外科2施設が3年間（S.60.1～S.62.12）の総患者7,446名のうち1,542例（20.7%）、また、神戸大学口腔外科では、5年間（S.56.11～S.61.10）の総患者18,018名のうち1,580例（8.8%）であった。

疾患別頻度は、一般歯科診療所5施設においてI群（歯周組織炎）692例（65.6%）、II群（歯冠周囲炎）310例（29.4%）、III群（顎炎）8例（0.7%）、IV群26例（2.5%）、V群（歯性以外のその他の感染症）19例（1.8%）で、病院歯科口腔外科2施設では、I群

382例(24.8%), II群711例(46.1%), III群139例(9.0%), IV群146例(9.5%), V群164例(10.6%), また、神戸大学口腔外科では、I群430例(27.2%), II群314例(19.9%), III群246例(15.6%), IV群127例(8.0%), V群463例(29.3%)であった。総括的には、高次医療機関ほど重症感染症や外科的処置を要することの多いその他の感染症の占める割合が高くなっており、1次、2次および3次医療機関としての役割を分担する結果であった。

単純な調査ではあるが、今回の実態調査の結果、口腔疾患に占める口腔感染症の頻度は極めて高く、三次医療機関で扱われる難治の感染症も含めて様々な問題をはらんでいると思われる。今後は、この種の調査がさらに大規模かつ詳細に行なわれ、臨床に即した検討を加えていきたいと考えている。

### 171 ニューキノロン剤単独による急性白血病患者の感染予防

酒井 力・高木敏之・小黑昌夫  
千葉県がんセンター血液化学療法科

目的：先年我々は千葉県がんセンターにおける敗血症の実態を調査し、造血器腫瘍に伴う敗血症の起炎菌は特定の菌種、特に緑膿菌に偏る傾向が有ることを報告した。(内科61:537, 1988)そこで我々は造血器腫瘍患者の治療に際して緑膿菌に抗菌力を持つニューキノロン剤を予防投与する試みを1984年から始めた。今回は急性白血病患者における成績を報告する。

方法：対象は1984年8月から1989年2月にかけて千葉県がんセンターで治療を受けた急性白血病患者31例(急性リンパ性白血病10例, 急性非リンパ性白血病21例)で、抗白血病療法に引き続いてNFLXまたはOFLX 600 mg/日を投与した。非吸収性抗生剤や抗真菌剤は併用しなかった。効果判定基準は、発熱が無く他の抗生剤を併用することなく経過したものを「著効」、38.5℃以上の発熱が有り他の抗生剤を併用するも明らかな感染症を合併することなく解熱したものを「有効」、敗血症や肺炎を合併したものを「無効」とした。

結果：好中球数が500/ $\mu$ l以下になった延べ回数75回のうち、著効は23回(30.6%)、有効41回(54.7%)、無効11回(14.7%)で、無効の内容は敗血症6回、肺炎4回、その他1回であった。感染死は2回(2例)。副作用は見られなかった。敗血症について1984年以前の対照群(37例)と比較すると、合併率は対照群29.7%、予防投与群19.4%で、起炎菌

は対照群では緑膿菌4、黄色ブドウ球菌3、大腸菌2、その他2で、予防投与群では緑膿菌4、その他2であった。死亡例は対照群5(13.5%)(黄色ブドウ球菌3、緑膿菌1、その他1)に対し予防投与群2(6.5%)(緑膿菌2)であった。本療法は期待に反して緑膿菌敗血症を減少させず、緑膿菌には効果不十分と思われる。しかし黄色ブドウ球菌を含め他の菌による感染症の予防には有効であり、臨床的に有益な方法と考えられる。

### 172 血液疾患に併発した感染症に対する aztreonam (AZT)・clindamycin (CLDM) 併用療法

津田昌一郎・田中新司・中川 均  
西垣 光・奥田 司・堀池重夫  
谷脇 雅史・三沢信一・彌重博巳  
藤井 浩・今西 仁・稲沢譲治  
阿部 達生

京都府立医科大学第三内科および関連2施設

目的：血液疾患に併発した感染症にAZT・CLDM併用療法を施行し、有用性と安全性を検討した。

対象・方法：S. 62.10～S. 63.11月までに本学および関連2施設に入院した血液疾患患者に併発した感染症56例を対象とした。AZT 1日4gr, CLDM 1日1,200 mgを2回に分けて点滴静注し、投与期間は4日以上とした。効果判定は津田らの基準(JJA, Vol 39, PP2651～2660, 1986)で行なった。

結果：評価対象は51例であった(除外4例, 脱落1例)。基礎疾患内訳は急性白血病22例, CML 2例, 悪性リンパ腫18例, 再不貧6例, 骨髄腫と急性白血病的合併2例, 骨髄腫3例であった。感染症内訳では敗血症6例, 敗血症疑37例, 肺炎2例, 気管支炎3例, 副鼻腔炎1例, 扁桃炎1例, 肛門周囲膿瘍1例であった。敗血症では50%, 敗血症疑では72.9%, 全体で72.5%の有効率であった。CBPZ+AMK, CTRX, LMOX, SBT/CPZ+MINO, CTX+AMK, NFLX, CFXなどの先行剤無効例に75%の有効性を認めた。AZT・CLDM投与前の末梢血好中球数が100/ $\text{mm}^3$ 以下でも58.3%, さらに経過中、好中球が増加した群では90.9%の有効率を認めた。軽度の悪心が副作用として2例に認められた。下痢、偽膜性大腸炎は認められなかった。

結論：AZT・CLDM併用療法は血液疾患に併発した感染症に対して、安全で有用な化学療法と考えられた。今回我々は、AZTの抗菌力の及ばないGram陽性菌および嫌気性菌に有効でAZTと抗菌スペクトル

が重複しない薬剤という点で CLDM を併用したが、AZT の併用剤に関しては、今後症例を重ねて検討する課題と思われた。

### 173 造血器疾患に合併した重症感染症に対する cefuzonam (CZON) の有効性と安全性の検討

阪神造血器疾患感染症研究グループ

長谷川廣文・堀内 篤  
近畿大学医学部第三内科

陰山 克  
大阪医科大学第二内科

木谷 照夫  
大阪大学微生物病研究所内科

巽 典之  
大阪市立大学臨床検査医学

赤坂 清司  
大阪赤十字病院内科

米沢 毅  
大阪大学医学部第二内科

正岡 徹  
大阪府立成人病センター第五内科

安永幸二郎  
関西医科大学第一内科

川越 裕也  
国立大阪病院内科

永井 清保  
兵庫医科大学第二内科

目的：急性白血病などの造血器疾患では著明な好中球数の減少や免疫能の低下などに伴い重篤な感染症を合併しやすい。これらの重症感染症に対して cefuzonam (CZON) を投与し、その有効性と安全性について検討した。

対象・方法：安全性評価症例数は 151 例、有効性評価症例数は 136 例であった。有効性評価症例では基礎疾患は急性白血病 59 例、慢性骨髄性白血病 12 例、ATL 14 例、MDS 14 例、その他の白血病 7 例、悪性リンパ腫 17 例、多発性骨髄腫 2 例、再生不良性貧血 8 例、その他 1 例であった。年齢は 12 ~ 79 歳で平均年齢 46.1 歳、性別は男 76 例、女 60 例であった。CZON の投与量は 1 日 2 ~ 6 g であった。感染症の

種類は敗血症 10 例、敗血症疑い 97 例、口腔・上気道感染症 12 例、肺炎 9 例、尿路感染症 3 例、蜂巣織炎 2 例、その他 3 例であった。

結果：臨床効果は著効 34 例、有効 40 例、やや有効 5 例、無効 57 例であり、有効率は 54.4% であった。感染症別有効率では敗血症 60.0%、敗血症疑い 51.5%、口腔・上気道感染症 66.7%、肺炎 66.7%、尿路感染症 66.7% であった。CZON 投与後の好中球数別有効率では好中球数  $100/\mu\text{l}$  以下では 35.9%、 $101 \sim 500/\mu\text{l}$  では 52.9%、 $501/\mu\text{l}$  以上では 66.7% であった。CZON 投与直前の先行抗生物質がない場合の有効率は 60.0%、1 剤の場合 50.0%、2 剤の場合 31.6% であった。菌種別臨床効果では、起炎菌が同定された例は 17 例で有効率は 70.6%、このうちグラム陰性菌で 66.7%、グラム陽性菌で 80.0% であった。一方、起炎菌の同定されない 119 例では有効率は 52.1% であった。副作用は皮疹 2 例 (1.3%)、検査値異常は 4 例 (2.6%) に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。

考察：造血器疾患に合併した重症感染症に対して CZON の有効率は 54.4% であり、また好中球数  $500/\mu\text{l}$  以下の症例で 43.8%、敗血症例で 60.0% の有効率が得られたことは、CZON の有効性が高く評価されたものと考えられた。

### 174 血液疾患合併重症感染症に対する imipenem/cilastatin (IPM/CS) 療法の臨床的有効性の検討

鳥居泰志・林 洸洋・木村之彦  
根橋良雄・外山圭助  
東京医科大学内科第一講座

目的：血液疾患においては感染防御能の低下のため、しばしば重篤な感染症を合併するが原因菌不明のまま治療されることが多く、スペクトルの広い強力な抗生剤治療が望ましい。今回我々は血液疾患に合併した重症感染症に IPM/CS を投与し、その有効性の検討を行なったのでその成績を報告する。

方法：45 例 (男 22 女 23, 17 ~ 78 歳) の血液疾患患者 (白血病 17, 悪性リンパ腫等 14, 骨髄異形成症候群 10, その他 4) に合併した重症感染症例 (敗血症 7, その疑い 29, 肺炎 7, その他 2) に IPM/CS 1 回  $0.5 \sim 1 \text{ g}$  を 1 日 2 ~ 4 回、60 分かけて点滴静注した。19 例において血中濃度を bioassay 法にて測定した。7 種の血液分離菌に対する主要抗生剤の MIC を化療標準法にて検討した。

結果および考察：臨床効果は、著効13、有効9、やや有効6、無効6、判定不能11であり、その有効率（著効+有効）は64.7%であった。原疾患別有効率は急性白血病77.8%、骨髄異形成症候群87.5%と優れた効果が得られた。感染症別には敗血症80%、その疑い66.7%の有効率が得られたが、肺炎には33.3%で免疫不全患者に於ける肺炎治療の難しさが示唆された。投与中の顆粒球数別の検討では500以下で64.3%と、顆粒球減少時にも優れた効果を認めた。投与方法別の検討では1回1g 1日3回投与群で69.2%、1回0.5g 1日4回投与群で66.7%と明らかな差はなかった。血中濃度は1g/回投与で最高血中濃度が52.7～125 μg/ml、3時間後で2.85～5.69 μg/ml、0.5g/回投与ではそれぞれ18.6～43.1 μg/ml、0.79 μg/mlであった。分離菌に対する本剤のMICは0.025～12.5 μg/mlであった。以上より血液疾患に合併する感染症に対しIPM/CSは有効と考えられた。

#### 175 重症感染症に対する cefmenoxime と carmonam の併用療法

片山直之・影山慎一・塚田哲也  
西川政勝・小林透・白川茂  
三重大学医学部第二内科  
南 信 行  
同 輸血部

目的：造血器疾患を中心に重症感染症に対する cefmenoxime (CMX) との併用療法における carmonam (CRMN) の有用性について、toburamycin (TOB) と比較検討した。

方法：CMX と CRMN 併用を A 群とし、CMX と TOB 併用を B 群とした。対象は A 群 45 例、B 群 22 例の計 67 例であった。基礎疾患は AML 29 例、ALL 12 例、NHL 14 例、CLL 1 例、Aplastic Anemia 2 例、PRCA 1 例、MDS 1 例、CML-BC 2 例、非血液疾患 5 例であった。感染症別では敗血症 2 例、敗血症疑い/不明熱 56 例、肺炎 4 例、尿路感染症 3 例、蜂窩織炎 1 例、肝膿瘍 1 例であった。効果判定は 3 日以内に感染症状の著明な改善を認め、体温平熱化し、この状態が最低 5 日間ないしは、抗生物質中止まで続いた場合を著効、1 週間以内に臨床症状が著明に改善し、この状態が最低 5 日間ないしは、抗生物質中止まで続いた場合、あるいは 3 日以内に感染症状の著明な改善とともに、体温平熱化し、この状態が 48 時間以上持続するものの、症状の再燃か、再発熱がみられる

場合を有効、感染症状の改善を認めるも、著効、有効基準に該当しない場合をやや有効、感染症状の改善傾向がみられないか、または、増悪した場合を無効とした。

結果：A 群の有効率は 68.9% (31/45)、B 群の有効率は 54.5% (12/22) であり、有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。有効例での解熱までの日数は A 群  $4.9 \pm 1.8$  日、B 群  $3.6 \pm 1.8$  日で有意差はなかった。顆粒球数別効果判定では投与後の顆粒球数が  $500/\mu\text{l}$  の症例において、有効率は A 群が 72.7% (16/22)、B 群が 54.5% (6/11) であり、有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。A 群、B 群ともに重篤な副作用はなかった。

結語：CMX と CRMN の併用療法は血液疾患などの compromised host に併発する重症感染症に対して有用であると考えられた。また、CMX は TOB との併用より CRMN との併用療法が重症感染症に対してはより有用であり、その有用性は顆粒球減少時においても確認された。

#### 176 血液疾患患者に併発した重症感染症に対する aztreonam (AZT) の臨床的検討

浦部 晶夫・高久 史磨  
東京大学第三内科  
溝 口 秀 昭  
東京女子医科大学第一内科  
青 木 延 雄  
東京医科歯科大学第一内科  
外 山 圭 助  
東京医科大学第一内科  
平 嶋 邦 猛  
埼玉医科大学第一内科  
三 浦 恭 定  
自治医科大学血液科  
山 口 潜・武藤 良知  
虎の門病院血液科  
野 村 武 夫  
日本医科大学第三内科  
高 谷 治  
防衛医科大学第三内科  
若 林 芳 久  
順天堂大学内科  
島 田 馨・浅野 茂隆  
東京大学医科研内科



戸川 敦

国立病院医療センター血液内科

青木 功

杏林大学第二内科

森 真由美

東京都老人医療センター血液内科

藤岡 成徳・斎藤 恒博

三井記念病院血液内科

衣笠 恵士

東京都立墨東病院内科

古沢 新平

独協医科大学第三内科

鎌倉 正英

帝京大学第一内科

外山 圭助

東京医科大学第一内科

溝口 秀昭

東京女子医科大学第一内科

鶴岡 延薫

昭和大学第二内科

若林 芳久

順天堂大学内科

戸川 敦

国立病院医療センター内科

鈴木 憲史

日本赤十字医療センター内科

北原 光夫

東京済生会中央病院内科

八代 邦彦

済生会前橋病院内科

血液疾患に伴う重症感染症に対するモノバクタム系抗生物質 aztreonam (AZT) の臨床効果を検討した。117例に、AZTを投与し、脱落症例を除いた72例につき、有効性の判定を行なった。AZTは、1日2～8gを2～4回に分割して点滴静注した。基礎疾患は急性白血病が56.9%で、造血器系悪性腫瘍が全体の88.9%を占めていた。感染症の内訳では、敗血症と敗血症疑いをあわせて73.6%、肺炎が15.3%であった。AZTの臨床効果は全体として51.4%であり、敗血症が疑われた原因不明の発熱では58.7%と良好であった。重大な副作用は認めなかった。

血液疾患に伴う重症感染症に対するAZTの優れた成績は、血液疾患に併発する感染症の過半数はグラム陰性菌によるものであることを示している。血液疾患に併発する感染症に対するempiric therapyの選択薬剤としてAZTを採用することをすすめる有力な根拠となると考えられた。

## 177 血液疾患に伴う重症感染症に対するCBPZの臨床評価

斎藤 恒博・藤岡 成徳

三井記念病院血液内科

高久 史鷹・浦部 晶夫

東京大学第三内科

柴田 昭

新潟大学第一内科

小峰 光博

群馬大学第三内科

平嶋 邦猛

埼玉医科大学第一内科

高谷 治

防衛医科大学第三内科

血液疾患患者における顆粒球減少症に併発した重症感染症に対するcefbuperazone (CBPZ) の有効性と安全性を検討し臨床的評価を試みた。対象は16施設において経験した血液疾患に合併する感染症132例中、脱落36例を除く96例である。基礎疾患の主なものは急性非リンパ性白血病、急性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、再生不良性貧血等で、感染症の主なものは敗血症、敗血症疑い、肺炎などであり、CBPZは1回1～4gを1日2～4回静脈内投与した。

臨床効果は有効以上53例で有効率55.3%であり、敗血症および敗血症疑いは55.6%であった。投与パターン別臨床効果ではCBPZ単独投与の有効率が73.1%であった。CBPZを投与した132例中副作用は6例(4.5%)、臨床検査値異常は3例(2.3%)に認められた。

以上のことから、CBPZは血液疾患に伴う重症の感染症に対して、有用性の高い薬剤と考えられる。

178  $\beta$ -ラクタム抗生物質のビリルビン遊離能に関する検討

北川 隆康・松浦 昭男

塩野義製薬研究所

藤井 良知

母子化学療法研究所

目的：ビリルビンと血清アルブミンの結合に及ぼす抗生物質の影響を見るため、BRODENSENの方法を検討し、試薬の peroxidase と  $H_2O_2$  をビリルビンオキシターゼに代えた新しい方法により、ビリルビン遊離能の強さの尺度となる  $K_D$  値を求めた。

方法：1.  $K_D$  値の測定：HSA とビリルビンを含む溶液（それぞれ、 $30 \mu M$ ,  $15 \mu M$ ）に、薬物を加え（ $0.1 \sim 1 \text{ mM}$ ）遊離するビリルビンを、ビリルビンオキシターゼを加え、ビリベルジンに酸化し、その速度を吸収法によって求め、定量し、 $K_D$  値を測定した。

2. ビリルビン酸化速度に及ぼす薬物の影響：ビリルビン、薬物を含む溶液（それぞれ、 $7 \mu M$ ,  $1 \text{ mM}$ ）に酵素を加え酸化。同様に酸化速度を測定、薬物の存在しない時と比較する。

結果・考察：1. BRODENSENの方法は、フェノール性化合物に適用した場合、正確な  $K_D$  値の得られない場合のあることを認めた。フェノール類は、peroxidase と  $H_2O_2$  共存下で分解し、分解物がビリルビンを酸化し、測定を妨害していることが考えられた。

2. フェノール基を有するラタモキセフ（LMOX）は、この条件で分解し、ビリルビン酸化速度を早め、 $K_D$  値は見かけ上高く評価されることが明らかとなった。

3. ビリルビンオキシターゼ存在下では、フェノール類が共存しても、ほとんどの場合、影響は認められなかった。

4. ビリルビンオキシターゼを用いる我々の方法で23種の抗生物質の  $K_1$  値を測定し、ビリルビン遊離能を評価した。中でもLMOXの  $K_D$  値は、従来報告されている値（約  $6 \times 10^3$ ）よりも小さく、 $2.6 \times 10^3$  であった。

5.  $K_D$  値と抗生物質の血清アルブミン蛋白結合定数  $K$  値との間には、相関関係が認められた（ $r = 0.88$ ,  $n = 18$ ）。

## 179 新生児における cefotaxime の蛋白結合率に関する検討

佐藤 吉壮

富士重工薬健保組合総合太田病院小児科

磯畑栄一・金 慶彰・横田隆夫

楠本 裕・岩田 敏・秋田博伸

老川忠雄

慶応義塾大学医学部小児科

砂川 慶介

国立東京第二病院小児科

新生児の薬物のアルブミン結合能は成人に比べ低いとされている。今回我々は、新生児においてCTXの蛋白結合率について検討を加えたので報告する。

新生児におけるCTXの蛋白結合率の分布につき、68検体について検討したが、蛋白結合率10%台が20検体、20%台が18検体と多く、50%以下が全体の94%を占めていた。

同様に新生児におけるD-CTXの蛋白結合率の分布につき、36検体について検討したが、蛋白結合率10%以下が29検体と全体の81%を占め、全検体が蛋白結合率40%以下であった。

CTX血中濃度とCTX蛋白結合率の関係を検討した結果では、1%の危険率で有意な負の相関を認めた。

D-CTX血中濃度とD-CTX蛋白結合率の関係を検討した結果では、D-CTXに関しては5%の危険率で有意な相関は認めなかった。

血清総蛋白濃度とCTX蛋白結合率の関係を検討した結果では、5%の危険率で有意な相関は認めなかった。

血清総ビリルビン濃度とCTX蛋白結合率の関係を検討した結果では、5%の危険率で有意な正の相関を認めた。

以上の結果より、新生児におけるCTXの蛋白結合率は、成人の値に比べかなり低いことが明らかとなった。D-CTXの新生児における蛋白結合率はさらに低い結果であった。

新生児におけるCTXの蛋白結合率の低下さらにD-CTXの蛋白結合率がこの様に低値であることは、抗菌力の相乗効果、組織移行性などの面に影響を与えることが考えられる。

血清総蛋白濃度について検討したが、有意な関係は認めなかった。今後、アルブミン濃度の検討は必要と考えられる。

血清総ビリルビン濃度の検討では、有意な正の相関

を認めたが、今後、Unbound Bilirubinを含め、さらに検討が必要であろう。

## 180 肺組織移行性に及ぼす血清蛋白結合の影響

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

目的：我々は、セフェム剤の血清蛋白結合と有効性との関係について検討し、全身感染と局所感染とではその影響が異なることを昨年の本学会総会で報告した。組織あるいは組織間液移行に及ぼす血清蛋白結合の影響について、異なる成績が報告されていることも考え合わせ、今回は局所感染における影響をさらに明らかにするため、肺組織移行性と血清蛋白結合との関係について検討したので報告する。

方法：SD系、雄、6週齢の正常および肺炎ラットにCEZ, CTRX, CZON, CZX, CAZをone-shot静注または点滴静注し、血清中濃度と肺内濃度をbioassay法により測定した。肺炎ラットは*K. pneumoniae* FP 221,  $1 \times 10^6$  c.f.u./ratを気管内または経鼻接種して作製し、それぞれ48時間後、20時間後に使用した。

結果と考察：血清蛋白結合率の高い薬剤は低い薬剤に比べone-shot静注ではほぼ同等の肺内移行性を示したが点滴静注では移行率が約1/2に低下し、投与方法の影響を受けることが判った。点滴静注後の感染病巣移行性も正常動物の場合と同様に低い傾向にあったが、重症感染モデルにおいてはその肺内移行率は正常動物に比べ高まる傾向が認められた。今回用いたいずれの肺炎モデルでも、血清中遊離体濃度と肺内濃度との間には必ずしも相関性は認められず、他にも組織移行性を左右する因子があると考えられた。

今後、このような移行性の違いが感染治療効果にどのように反映されるかについて検討する予定である。

## 181 小児上気道感染症からの分離菌の推移および初期治療薬の選択について

中野和子・坂口直哉・豊永義清  
山梨赤十字病院小児科

堀 誠  
国立小児病院

目的：小児期の外来感染症では、原因の鑑別を行なうのは臨床的には困難であり、細菌性の診断は担当医にまかせ、菌の検索の結果を待たずに、empiricに抗生剤を投与しているのが現在の状況である。演者らは、外来において、白血球数およびラックス凝集反応でのCRP等の簡単な検査により細菌性の判断を行なった上で、咽頭ぬぐい液の培養を行ない、上気道感染と判断したものの経時的な推移を検討し、薬剤の選択について若干の考案を加えたので報告した。

対象と方法：対象は1986年12月から1988年12月までに、当科外来にて細菌性上気道炎の診断を下した症例で、3期に分けて比較検討を行なった。すべての症例に、咽頭スワブより判定量的に細菌培養を行なった。起因菌と判定した株のうち、第3回目(1988年7月～12月)の検出株(102株)について、化学療法学会標準法にて $10^6$  cells/ml接種時のMICをcefixime, cefaclor, amoxicillinについて測定した。

結果および考察：起因菌と判断したものは経時的に178株、190株、102株であり、検出率に差があるものの、細菌性と判断した例から約半数であった。起因菌の内訳では、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*でほぼ90%以上を占めており、グラム陽性球菌が優位に検出され下気道感染症が*H. influenzae*の検出率が高いのと比べ、逆の結果を得た。若干、*B. catarrhalis*の検出率の増加を認め1988年度には10株(9.8%)であったが、本当に起因菌であるかは不明である。上記5菌種に対する3剤のMICからは、グラム陽性菌には、amoxicillin, グラム陰性桿菌ではcefiximeが優れた成績を示しており、これらの起因菌を知っておけば、empiricに薬剤を選択できると考える。

## 182 FK482の小児における体内動態および各種細菌感染症に対する臨床的検討

FK482小児科領域研究会(代表 藤井良知)

藤井良知  
母子化学療法研究所

吉岡 一・藤田晃三・坂田 宏  
井関憲一・室野晃一  
旭川医科大学小児科

千葉 峻三・中田 修二  
札幌医科大学小児科

我妻 義則・福島 直樹  
市立札幌病院小児科

横山 雄・佐藤雄一・飛鳥徳久  
岡本忠篤・武部幸侃・対馬徳武  
須藤善雅  
弘前大学小児科

渡辺 章・木林 正弘  
青森県立中央病院小児科

勝島 矩子  
山形市立病院済生館小児科

阿部敏明・目黒英典・田島 剛  
帝京大学小児科

本多輝男・武隈孝治・露木和光  
東京医科大学小児科

市橋 治雄・松田博雄・三国健一  
高橋慎太郎・石川尉子・保科弘毅  
廣澤 浩  
杏林大学小児科

中沢 進・佐藤 肇・新納憲司  
成田 章  
昭和大学小児科

堀 誠・豊永義清・杉田守正  
国立小児病院感染症科

八 森 啓  
都立駒込病院感染症科

砂川慶介・佐藤 吉壮・岩田 敏  
秋田博伸・野々山勝人  
国立東京第二病院小児科

藤田昌宏・斉藤節子・小杉武史  
関東通信病院小児科

篠崎 立彦  
東京厚生年金病院小児科

久野 邦義・中尾 吉邦  
安城更生病院小児科

岩井直一・宮津光伸・中村はるひ  
笠井啓子・種田陽一  
名鉄病院小児科

西村忠史・田吹和雄・青木繁幸  
高木道生

大阪医科大学小児科

小林 裕  
神戸市立看護短期大学

春田 恒和  
神戸市立中央市民病院小児科

本廣 孝・荒巻雅史・川上 晃  
阪田保隆・山下文雄  
久留米大学小児科

目的：新経口セファロスポリン剤 FK 482 の小児における体内動態および各種細菌感染症に対する有効性、安全性について検討した。

方法：1 か月～14 歳の小児 149 例に FK 482 細粒 3.0 mg/kg, 6.0 mg/kg を 1 回経口投与し、経時的に血漿および尿中濃度を測定した。臨床的検討では各種感染症 625 例に、主として FK 482 細粒 1 回 3.0～6.0 mg/kg, 1 日 3 回, 3～14 日間投与し、有効性、安全性を検討した。

成績：FK 482 細粒の 3.0, 6.0 mg/kg 1 回空腹時投与の最高血漿中濃度は投与後 2 時間に認められ、それぞれ平均 0.83, 1.23  $\mu\text{g/ml}$  と用量相関が認められた。半減期は 2.0～2.3 時間であった。なお食後投与では、空腹時投与に比し、 $C_{\text{max}}$  が低く  $T_{\text{max}}$ ,  $T_{1/2}$  が遅れる傾向が認められた。投与後 8 時間までの尿中排泄率は 19.1% であった。

臨床成績は、有効性の判定が可能であった 608 例 (のべ 610 例) で検討した。起炎菌の検出された群 (A 群) 440 例での有効率は 95.0%、主な疾患では肺炎 85.4%、気管支炎 91.4%、咽・扁桃炎 96.1%、猩紅熱 100%、尿路感染症 92.6%、皮膚軟部組織感染症 100% であった。起炎菌不明群 (B 群) 170 例でも 89.4% の有効率であり、全例 610 例での有効率は 93.4% であった。細菌学的効果は、グラム陽性菌に対し 95.0%、グラム陰性菌に対し 68.7%、全体で 82.2% の菌消失率であった。3 日以上投与された前抗菌剤無効例に対する本剤の有効率は 92.9% であり、菌消失率は 83.7% であった。副作用は 4.0% に認め、その内訳は下痢および軟便であったが、いずれも重篤なものはない。臨床検査値異常はトランスアミンゼ上昇 1.7%、好酸球増多 3.3%、血小板数増多

1.6%であった。

考察：本剤は服用性も優れており、標準用量として 3 mg/kg t.i.d. で Community Acquired Infection の小児に十分な効果が期待できるが、*H. influenzae* などの GNB 症例で効果が不十分と考えられる場合は倍量まで増量するのが適当と考えられた。

### 183 新生児・未熟児における aztreonam の検討

Aztreonam 周産期感染症研究会

藤井良知

母子化学療法研究所

阿部敏明・柱新太郎・目黒英典

田島剛

帝京大学小児科

吉岡一・坂田宏・藤田晃三

帰山雅人・丸山静男・森善樹

印鑰史衛

旭川医科大学小児科

阿座上志郎・老川忠雄・城裕之

佐藤吉壮・小佐野満

慶應義塾大学小児科

砂川慶介・石塚祐吾・斎藤伸夫

国立東京第二病院小児科

中沢進・佐藤肇・新納憲司

中沢進一

昭和大学小児科

豊永義清・杉田守正・瀬尾究

河村研一

山梨赤十字病院小児科

桜井實・神谷齊・荒井祥二郎

柴田丈夫・稲持英樹・鈴木正治

野村豊樹

三重大学小児科

岩井直一・種田陽一・尾崎隆男

松井省治・牧貴子・田内宜生

市川孝行・中村はるひ

名鉄病院小児科

西村忠史・田吹和雄・青木繁幸

大阪医科大学小児科

小林裕

神戸市立看護短期大学

大倉完悦・春田恒和・黒木茂一

神戸市立中央市民病院小児科

辻芳郎・井口俊二・田中博弥

長崎大学小児科

本廣孝・荒巻雅史・川上晃

阪田保隆・西山亨・富永薫

石本耕治・山下文雄

久留米大学小児科

宮野武・木村紘一郎・下村洋

順天堂大学小児外科

由良二郎・鶴賀信篤・橋本俊

鈴木達也

名古屋市立大学第一外科

目的：Aztreonam (AZT) の小児科領域における有効性および安全性についてはすでに検討され、小児の各種感染症に対して本剤は有用性があると確認されたので、新生児・未熟児に対する評価を全国 13 施設の研究として実施した。

方法：新生児・未熟児における各種感染症に対し、本剤 1 回 20 mg/kg を中心に 1 日 2～3 回静注または点滴静注し、有効性と安全性を検討した。ただし、本剤が GPC に対する抗菌力が弱いという点を考慮して、投与開始時に起炎菌が不明の場合には ampicillin (ABPC: 1 回 25 mg/kg) との併用療法を実施した。また治療と並行して新生児・未熟児における血中濃度および尿中回収率の推移を検討した。

成績：本剤 20 mg/kg 静注後の血清中濃度半減期 ( $T_{1/2}$ ) は成熟児 ( $\geq 2,500$  g) 28 例で生後 3 日まで 5.0 時間、4～7 日で 3.2 時間、8 日以降で 2.2 時間と日齢とともに短縮する傾向がみられた。一方、未熟児でも同様の傾向を示したが、同一年齢の成熟児に比べると  $T_{1/2}$  はやや延長する傾向であった。また成熟児において投与後 6 時間までの尿中回収率は、各日齢群ごとにそれぞれ 29.3%、34.4%、51.9% と日齢とともに回収率が増加した。

臨床的には敗血症、呼吸器感染症等 232 例に使用され、そのうち AZT 単独投与例 (ABPC 3 日以内の併用例を含む) 58 例についての有効率は菌判明例で 46/47 (97.9%)、菌不明例で 11/11 (100%) であった。これらの症例で起炎菌と考えられた 48 株の菌消失率は 95.8% であった。副作用については 1 例に軟便が認められ、またトランスアミナーゼの上昇などの臨床検査値異常が 8 例に認められたが、いずれも軽度なものであった。したがって、本剤の標準 1 日量

は、20 mg/kg/回を0～3日齢2回、4日齢以上では2～3回と勧告した。また、ABPCとの併用における臨床成績については、別の機会に述べることとする。

#### 184 産婦人科領域の感染症における aztreonam の臨床的検討

中桐善康・江口勝人・関場 香  
岡山大学医学部産科婦人科学教室

目的：産科婦人科領域における感染症例に対し aztreonam を使用し、その有用性について検討した。

方法：1987年10月より1年間に経験した産婦人科感染症例78例について以下の項目について検討した。子宮内感染症、骨盤内感染、子宮付属器炎、外性器感染に分類し、疾患群別臨床効果、1日投与量からみた臨床効果、感染症の重症度別臨床効果、基礎疾患の重症度別臨床効果、さらに細菌同定症例は46例あり、その細菌学的検査を併せ行なった。また、副作用、臨床検査値の異常についても検討した。

成績：子宮内感染22例、骨盤内感染30例、子宮付属器炎15例、外性器感染11例で臨床効果は70.5%であり、それぞれ59.1%、83.3%、60.0%、72.7%であった。感染症の重症度別臨床効果についてみると、軽症80%、中等症72.1%、重症でも58.3%の有効率がみられた。基礎疾患の有無による有効率は、基礎疾患なし症例は78.4%と基礎疾患有り症例55.6%に比し高い有効性が得られた。さらにその基礎疾患を重症度別にみた臨床効果は軽症100%、中等度61.1%、重症16.7%と基礎疾患の重症度が上がるにつれてその有効率は減少した。また、細菌の同定でまた症例は46例あり、子宮内感染15例、骨盤内感染16例、子宮付属器炎6例、外性器感染9例であった。細菌学的には単独菌感染症が75.5%、複数菌感染症が24.5%を占めている。単独菌感染症例についてみるとグラム陰性菌が50%、グラム陽性菌が45%を占めている。そしてその単独菌感染のグラム陰性菌の臨床効果は85%、また複数菌感染症でも61.5%の臨床効果が得られた。また、明らかな副作用も認めず、産婦人科領域感染症に対し有効な薬剤と考える。

#### 185 産婦人科領域周産期における aztreonam の検討

Aztreonam 周産期感染症研究会

松田静治・王 欣暉・平山博章  
順天堂大学産婦人科・江東病院産婦人科

清水哲也・千石一雄・鳥居 豊  
芳賀宏光・溝口久富・牟禮一秀  
山崎知文・斎藤聰史

旭川医科大学産婦人科

佐藤 博・根岸広明・大河内俊洋  
牧野田知・田中俊誠・藤本征一郎  
北海道大学産婦人科

千村哲朗・森崎伸之・松尾正城  
舟山 達

山形大学産婦人科

張 南薫・国井勝昭・福永完吾  
昭和大学産婦人科

玉舎輝彦・伊藤邦彦・山田新尚  
早崎源基

岐阜大学産婦人科

岡田弘二・山元貴雄・保田仁介  
岩破一博

京都府立医科大学産婦人科

目的：Aztreonam (AZT) の産婦人科領域における女性性器感染症に対する基礎的・臨床的検討はすでに終え、その有用性は確められている。今回、我々は周産期における AZT の各種感染症に対する有効性と安全性の評価を行なった。

成績：AZT 1 g 静注時の妊婦血清中濃度の推移は成人健常人のものと大差なく、1 g 静注で臍帯血への移行も速やかに投与後1.4時間に15.5 µg/mlのピーク値を示し、以後1.8時間の半減期をもって漸減した。羊水中濃度は投与後6時間に11.1 µg/mlのピーク値を示し、以後5時間の半減期でゆるやかに減少した。母乳中移行はわずかで、投与1～6時間後に約0.4～1.0 µg/mlの移行が認められた。

臨床的には産褥熱、子宮内感染、腎盂腎炎など47例に使用し、その有効率は45/47 (95.7%)であり、また破水および帝王切後の感染予防症例では12/12 (100%)の成績が得られた。副作用は1例に蕁麻疹、臨床検査値異常は2例に認められたが、いずれも軽度なものであった。

以上より本剤は産婦人科領域周産期においても有用な薬剤と考えられた。

## 186 切迫早産における血中 endotoxin の動態と cefmetazole および ritodrine の効果

中谷剛彬・花田征治・八神喜昭  
名古屋市立大学産科婦人科

周産期において、未熟児出生への対策が重要な課題である。早産発症と chorioamnionitis との関連が重要視されてきて、腔内細菌の動態を検討してきたが、今回さらに血中 endotoxin の動態を検索し、切迫早産への CMZ 投与の有用性を検討した。

血中 endotoxin については、toxicolor 法および Endospecky 法にて測定した。

正常妊婦にては非常に低値を示すのみであり、toxicolor 法で 10 pg/ml 以上、endospecky 法にて 5 pg/ml 以上を示すことはなかった。

しかし、切迫早産では、toxicolor 法にて 10 pg/ml 以上を、endospecky 法にて 5 pg/ml 以上を示す頻度が高く、特に妊娠 24 週より 31 週の間にて発症した場合に、endotoxin の上昇を認められた。また切迫早産にて入院し、子宮収縮抑制剤である ritodrine 治療をしなを著効ない場合に、CMZ との併用療法により、ritodrine 投与量の減少を計り、副作用の軽減を認めて、妊娠 32 週より妊娠 36 週の群にて toxicolor 法 5/8 例に、endospecky 法 4/6 例に endotoxin の低下を、次に妊娠 24 週より 31 週にて toxicolor 法 6/8 例に、endospecky 法 5/7 例に endotoxin の低下を示した。また、妊娠延長効果については、妊娠 32 週より妊娠 36 週にては、CMZ 併用により、Arrest ratio にて高い効果が、妊娠 24 週より妊娠 31 週にて、prolongation index, Arrest ratio にて高い効果が認められ、切迫早産への CMZ-ritodrine 併用により高い評価が得られた。

## 187 Cefpiramide (CPM) の術後創内滲出液中移行に関する臨床的検討

花谷勇治・浅越 辰男・高見 博  
堀江文俊・城戸岡謙一・四方淳一  
帝京大学第 1 外科

目的：全身投与した抗生物質の術後創部への移行特性を知ることは、術後予防的薬療法を行なう上で有用であると思われる。我々はこれまでに、CEZ, CAZ, CMZ, CZON, CTM の術後創内滲出液中への移行を検討してきた。今回は、cefpiramide (CPM) について検討した結果を報告する。

対象と方法：根治的乳房切断術を行なった 13 例を対象とした。CPM は 1 g 静注 (n=5)、2 g 静注 (n=4) および 2 g 60 分間点滴静注 (n=4) で投与した。術後 1 日目に、ドレーンより流出してくる滲出液を経時的に分別採取し、CPM 濃度を bioassay で測定した。

成績：CPM の滲出液中ピーク濃度は 1 g 静注群 13.8  $\mu\text{g/ml}$ 、2 g 静注群 32.0  $\mu\text{g/ml}$ 、2 g 点滴静注群 29.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。ピーク以後の濃度低下は緩徐で、投与後 24 時間の時点でも、1 g 静注群 5.01  $\mu\text{g/ml}$ 、2 g 静注群 10.0  $\mu\text{g/ml}$ 、2 g 点滴静注群 7.66  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を維持していた。時間-濃度曲線からピーク時間（ピーク濃度の 1/2 以上の濃度を維持した時間）を求めると、1 g 静注群 16.0 時間、2 g 静注群 14.1 時間、2 g 点滴静注群 14.5 時間といずれも長く、plateau 状のピークを呈した。1 g 静注群では 6.25  $\mu\text{g/ml}$  を 18.6 時間、2 g 静注群および 2 g 点滴静注群では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  を 18.7 時間および 16.0 時間にわたって維持していた。投与後 24 時間までの濃度曲線下面積は、1 g 静注群 184  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、2 g 静注群 422  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、2 g 点滴静注群 363  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  であった。

考案：CPM の滲出液中ピーク濃度は、これまでに検討した 5 剤に比べ、むしろやや低値であった。しかし、ピーク以後の濃度低下がきわめて緩徐であり、濃度曲線下面積では 6 剤中最も高値を示した。 $\beta$ -ラクタム系抗生物質の効果は、有効濃度の維持時間に依存するとされており、緩徐な濃度変化は有用な特性であると思われる。

## 188 Cefzonam (CZON) の肝切除後腹水中移行に関する検討

田中守嗣・花井拓美・橋本 俊  
保里恵一・荻野憲二・水野 章  
品川長夫・由良二郎  
名古屋市立大学第一外科

目的：Cefuzonam (CZON) の肝切除後腹腔内感染症予防に対する有効性を検討するため、経時的な腹水中への薬剤移行を、血中移行および尿中移行と共に検討した。

対象：教室における最近の肝切除症例 11 例であり、うち 5 例が肝硬変を合併していた。

方法：術中および術当日、および術後 3 日間 8 時間毎に、CZON 1 g を生食 100 ml で溶解後、点滴静注した。ただし初回投与に限り one-shot 静注した。

1 POD より初回投与前, 1, 2, 4, 6, 8 時間目に, 末梢血 (1 POD のみ), 尿, 右横隔膜に留置した closed drain より腹水を採取した。濃度測定は, bioassay 法によった。

結果: CZON 1 g 静注後の血清中平均濃度は, 肝硬変群では, 1 時間で  $37.1 \pm 17.5 \mu\text{g/ml}$  とピーク値を示し以後漸減し 8 時間で  $1.4 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$  であり, 非肝硬変群では 1 時間で  $30.2 \pm 10.0 \mu\text{g/ml}$  とピーク値を示し以後漸減し 8 時間で  $0.29 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$  であった。腹水中平均濃度は, 1 POD では, 肝硬変群で 2 時間で  $21.9 \pm 14.5 \mu\text{g/ml}$  とピーク値を示し, 8 時間で  $10.3 \pm 7.2 \mu\text{g/ml}$  であり, 非肝硬変群では 4 時間で  $16.5 \pm 8.1 \mu\text{g/ml}$  とピーク値を示し, 8 時間で  $12.5 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$  であった。3 POD では肝硬変群では 2 時間で  $16.7 \pm 6.5 \mu\text{g/ml}$ , 8 時間で  $6.3 \pm 5.1 \mu\text{g/ml}$  であり, 非肝硬変群では 2 時間で  $13.2 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$ , 8 時間で  $10.0 \pm 4.8 \mu\text{g/ml}$  であった。尿中濃度は, 両群共, 2 時間までにピーク値を示し以後漸減し 8 時間で  $190.6 \pm 93.1 \mu\text{g/ml}$  以上の濃度を示した。

まとめ: CZON は, 肝切除術後, 術式のいかん, 肝硬変の有無によらず術後腹腔内分離菌に対し MIC<sub>90</sub> 値をカバーする有効な血中, 尿中濃度および腹水中濃度が得られ, 腹腔内感染の予防と治療に有用性があると考えられた。

#### 189 多施設共同研究による腹部手術後創感染と予防的化学療法に関する検討

石引 久 弥  
慶應義塾大学外科

相川 直 樹  
同 救急部

坂部 孝・岩井 重富  
日本大学第 3 外科

由良 二郎・品川 長夫  
名古屋大学第 1 外科

酒井 克治・森本 健  
大阪市立大学第 2 外科

谷村 弘・青木 洋三  
和歌山県立医科大学消化器外科

横山 隆  
広島大学総合診療部

児玉 節  
同 第 1 外科

腹部手術後の手術創感染と予防的化学療法の現況を把握することを目的として, 6 大学外科で 1986, 1987 年に手術が行なわれた代表的な 5 手術症例のうち無作に抽出した合計 1,280 例を検討した。

創感染率はソケイヘルニア手術群 0.84% (1/119), 胃切除術 (悪性) 群 3.32% (15/452), 胆摘術群 0.78% (3/386), 大腸切除術群 3.65% (8/219), 虫垂切除術群 1.92% (2/104) であった。創感染発症平均術後日数は胃切除術群 12.2 日, 胆摘術群 7.0, 大腸切除術群 9.9, 虫垂切除術群 6.0 であった。予防的化学療法実施期間の平均日数はソケイヘルニア手術群 2.1 日, 胃切除術群 5.3, 胆摘術群 3.6, 大腸切除術群 5.4, 虫垂切除術群 4.2 であった。投与薬剤を全症例まとめると PCs 16.9%, CEPs 66.7% が主体を占めた。投与開始時期は術前・術中 61.3%, 術後 38.7% であった。感染創よりの初回分離菌 35 株の構成はグラム陽性球菌 31%, グラム陰性桿菌 54%, 嫌気性菌 14% であり, *S. aureus* (20%), *P. aeruginosa* (17%) が代表的菌種であった。

共同研究施設はすべて背景に臨床面での教育・研究機能をもっているため, 今回の成績が本邦における一般的傾向とみなせないが, 創感染率は従来の報告より低率と判断される。投与薬剤では  $\beta$ -ラクタム系薬が主体となっており, 術前・術中投与法が普及してきている。感染創分離菌種の投与薬剤関連が示唆された。

#### 190 感染防御能を期した術後感染予防抗菌剤投与法特に術中のみの抗生剤投与について

岩井 重富・松下兼昭・佐藤 毅

国松 正彦・古畑 久・西川 亨

加藤 高明・泉 正隆・千島 由朗

田中日出和・李 吉来・阿久津昌久

田中 隆・坂部 孝

日本大学医学部第三外科

従来消化器外科手術後に術後感染予防を目的として多くの抗菌剤が使用されているが, 汚染手術以外では術野での細菌数は非常に少数 (当施設実験:  $10^2 \text{cfu/ml}$  以下) であり, 生体での防御も期待し得る。以前より抗生剤による術後感染予防臨床実験を行ない, 胃切除術と胆嚢摘出術 (合計 514 手術症例) については, 1: 術後数日間の全身使用と術中のみの使用で術後感染は両群に差が認められない。2: Placebo を用いた double blind test では ABPC 1 gm のみでも有用であった。3:  $\beta$ -Lactam 剤 1 gm



点滴あるいは one-shot 静注でも好結果を得ている。したがって胃切除術に対して原則的に術中のみの抗生剤（主として PIPC, CFX, CMZ, CTT などの  $\beta$ -Lactam 剤）の予防投与を行なっている。今回は胃癌手術症例の術後感染発生率について検討した。手術症例数は 236 症例で、手術内容は胃切除 B-I 法 157 例、B-II 法 11 例、噴門切除 19 例および胃全摘が 49 例であった。胃切除 B-I 法の術後感染発生率は 14.6% (23/157) で、その内容は UTI 7.0%、腹腔内感染 3.8%、RTI、創感染がともに 1.9% であった。また、stage 別では S-I 15.6%、S-II 10.8%、S-III 15.2%、S-IV で 18.2% であった。胃切 B-II 法では 11 例中 1 例に RTI があった。噴門部切除では 7/19 (36.8%) で、内容は UTI 21.1%、腹腔内感染 10.5%、RTI 5.3% であった。胃全摘術については、術中のみの投与に限定しておらず、術後も数日間予防投与を行なっているが術後感染は 12/49 (24.5%) で、その内訳は腹腔内感染 14.3%、創感染 4.1%、UTI 4.1%、RTI 2.0% であり尿路感染は低率であった。以上より、胃切、胆摘などの準無菌手術では抗菌剤を不用とするだけの生体防御は働かないが、従来のごとく術後数日間にわたる投与を行なわなくとも、術中のみの投与でも非常に効果的な結果を得ることができる。

## 191 歯科・口腔外科における感染予防（第 2 報）口腔領域観血的処置と菌血症

森 島 丘

足利日本赤十字病院歯科口腔外科

抜歯直後に発症する一過性の菌血症が感染性心内膜炎等の全身感染症の誘因になったとの報告は多く、口腔領域観血的処置時の有効な感染予防の指針として一過性菌血症の発症率を踏まえることは必要なことである。

今回我々は、抜歯直後の菌血症の発症率を予防投与施行群と非施行群とで比較検討し、両群からの検出菌について、各種予防投与と使用抗菌薬の MIC を測定し検討を行なった。

方法：予防投与施行群と非施行群にそれぞれ抜歯を行ない、その直後に肘静脈より 15 ml 採血し、カルチャーボトル 1, 2, 3 号に接種した。血液検体は東京総合臨床検査センターにて菌の培養、分離、同定、各種抗菌剤の MIC の測定を行なった。予防投与は、9 薬剤について行ない、ABPC 2 g 点滴静注以外はすべて経口用抗菌薬で内服後最高血中濃度に達する時間に

抜歯を行なった。

結果：予防投与群全体で 226 例中 29 例 12.8% に菌が検出されたが非予防投与群では 39 例中 27 例 69.2% であった。また、ABPC 点滴静注群、LAPC 投与群では 1 例も菌検出は認められなかったのに対し、EM 400 mg 投与群、および OFLX, T-3262 投与群では 22 ~ 37% の菌検出をみた。両群から検出菌 84 株の内訳をみると、*Streptococcus* 属が 40 株 (47.6%) と最も多く、ついで *Bacteroides* 属が 12 株 (14.3%)、*Peptostreptococcus* 属が 11 株 (13.1%)、と続き、これらは口腔領域感染症からの検出菌の傾向とはほぼ同様であった。

非予防投与群から検出された 40 菌株に対する 6 薬剤の MIC<sub>90</sub> を感受性が良好な順に挙げると ABPC が 0.10、CFTM-PI と EM が 0.2、PCV と T-3262 が 1.56、OFLX が 6.25  $\mu$ g/ml となった。PCV は *Streptococcus* 属には極めて高い感受性を示すが、*Bacteroides* 属の中に耐性菌が存在するために MIC<sub>90</sub> は他剤に比較して悪い結果となった。ABPC は MIC の面からも、実際に予防投与を行なったの菌血症発症率をみても、口腔領域の観血的処置時の予防投与薬剤として最も有用なものと考えられた。

## 192 内眼手術における術後感染予防の化学療法

坂上富士男・田 沢 博・宮尾益也

大桃 明子・本山まり子・大石正夫

新潟大学医学部眼科

眼科領域における細菌感染症の中でも、細菌性眼内炎は視力予後不良となり易い重篤な疾患であり、その発症を予防することが重要となる。

当科では 1984 年から 1988 年の 5 年間に 11 例の術後細菌性眼内炎症例を経験した。そのうち早期術後感染は 5 例で、内訳は白内障手術が 2 例、網膜剝離手術が 3 例であり、起炎菌は *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* などであった。晩期術後感染は 6 例で、内訳は緑内障濾過手術 3 例、網膜剝離手術 2 例、白内障手術 1 例であり、*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, 嫌気性 GPR などが検出された。

次に内眼手術における感染予防のための抗生剤投与方法に関して、1986 年に行なったアンケート調査の結果を報告した。大学付属病院 67 施設とその他 16 施設より得られた回答を集計したものである。術前投与は約 83% の施設で行なわれ、そのうち点眼のみが約半数であった。術後投与は全施設で行なわれ、内服、

注射、点眼の3者を併用するところが60%と最も多く、次いで内服と点眼の併用が24%であった。主要な術後抗生剤は、点眼ではアミノグリコシド系が大部分だが、ペニシリン系、セフェム系も少数で使用されていた。内服ではセフェム系、ペニシリン系が多く、静注・筋注ではセフェム系、アミノグリコシド系が多数であった。術後の抗生剤全身投与期間は内服で3日から7日、静注・筋注は3日前後が多かった。

眼内炎の発症には tear film や lid margin に常存する菌が関与することが多く、また眼内レンズ挿入時の汚染も問題になる。したがって術前からの抗生剤投与による局所の無菌化は有用と考える。さらに術中、術後数日間にわたり、*Staphylococcus*, *P. aeruginosa*, 嫌気性菌などに有効な抗生剤の全身ならびに局所投与が適当と考える。

### 193 胃十二指腸良性疾患の術後感染について

佐藤 毅・岩井重富・松下 兼昭  
 国松正彦・古畑 久・西川 亨  
 泉 正隆・加藤高明・田中日出和  
 李 吉来・千島由郎・阿久津昌久  
 新井尚之・田中 隆・坂部 孝  
 日本大学医学部第三外科学教室

過去6年間(1983~1988)における胃および十二指腸良性疾患に対する術後感染を悪性疾患と比較検討した。良性疾患は74例で疾患の内訳は潰瘍穿孔31例、出血17例、その他良性疾患が26例であった。汚染手術である潰瘍穿孔31例中、術後感染は1例も認められず、その内25例に術中腹水より菌検索が行なわれたが20例では菌は検出されなかった。菌が検出された5例についても、*C. albicans* 3例、*C. tropicalis* 1例、*Streptococcus* 2例、*Staphylococcus coag* (-) 1例の様な検出菌であり菌量もごく少数であった。出血例は17例で高齢者が多く術後感染関連因子である術前のヘモグロビン量総蛋白量は共に低値であるにもかかわらず1例の術後感染を認めたのみであった。その他の良性疾患は26例中3例の術後感染であり総数74例中4例5.4%の術後感染率であった。良性疾患とはほぼ同時期に手術された胃悪性疾患(噴門および幽門側切除術で、全摘術、ドレナージ、充填術および開胸症例を除外したもの)215例についての術後感染例は34例35件(16.2%)であり、腹腔内感染13例、呼吸器8例、創5例、尿路4例のような順であるが腹腔内感染例には7例の縫合不全例が含まれている。悪性疾患の術後感染関連因子としての手術時

間、術中出血量、合併切除の有無および根治度別に感染の有無を比較したが、感染群と非感染群との間には差は認められなかった。以上より良性疾患では悪性疾患に比べ明らかに術後感染は少なく、穿孔例については細菌性腹膜炎ではなく化学的腹膜炎であり術後の多量な抗生剤使用よりも術中の腹腔内洗浄がより有効であろうと思われた。

### 194 術後感染症より分離された緑膿菌の臨床的検討

村元雅行・品川長夫・石川 周  
 石原 博・桜井 敏・鈴井勝也  
 保里恵一・谷口正哲・真下啓二  
 水野 章・由良二郎  
 名古屋市立大学第一外科

1985年1月より1988年8月までに一般消化器外科手術を施行した成人症例の術後感染症起炎菌として分離された緑膿菌を対象として、臨床的検討を加えた。

29症例34件の術後感染症より34株の緑膿菌が分離された。異時性重複癌症例; 5例、糖尿病; 4例、高血圧症; 5例などの感染危険因子が認められた。手術対象疾患は27例(79.4%)が悪性疾患であった。術中出血量は13例(38.2%)において1,000 ml以上であった。

術後感染予防に投与されていた抗生物質のうち緑膿菌に spectrum をもたない薬剤が17例に投与されていた。

23件(67.6%)が術野感染を呈し、多く認められたのは腹腔内感染、呼吸器感染、創感染であった。発症までの期間は、術後8日以上経過してからのものが26件(76.5%)であった。

混合感染を呈したのは10件(29.4%)であり、腹腔内感染および創感染は混合感染率が高かった。全体としては、術後緑膿菌感染症は術後比較的期間を経てから菌交代現象の結果として術野に関連して混合感染のかたちで発症してくるものが多かった。

1985年より1988年11月までの教室保存臨床分離緑膿菌のMIC値を測定し、さきに測定した1982年より1984年のものと比較検討した。GM, OFLX, CPFX においては耐性株の増加が認められ、使用抗生物質の影響が示唆された。

術後緑膿菌感染症の回避には、術中の清潔度を高め、侵襲を減少させるよう努力し、術後の創の管理および抗生物質の慎重な選択に留意することが重要であると示唆された。

## 195 先天性胆道閉鎖症術後逆行性胆管炎と胆汁中分離細菌の変化に関する検討

—特に緑膿菌について—

鈴木達也・橋本 俊・中村 司  
南 宗人・神谷保廣・村田行孝  
成田 洋・林 周作・石川 周  
鶴賀信篤・由良二郎  
名古屋市立大学第一外科

目的：先天性胆道閉鎖症（以下CBA）術後逆行性胆管炎（以下AC）は、その発症頻度が高いのみならず予後を大きく左右する因子である。そこで我々は、AC発症と胆汁中分離細菌の変化との関係を知るために以下の検討を行なったので報告する。

対象および方法：1976年1月から1988年12月までの過去13年間に当教室で経験したCBA76例のうち検索し得た72例を対象症例とした。胆汁の細菌学的検索を行ない、分離細菌の菌種およびその頻度、主要分離菌である緑膿菌についてその薬剤感受性、血清型の推移、およびACとの関係について検討した。

結果：主な菌種の分離頻度は緑膿菌30.6%、肺炎桿菌21.5%、大腸菌9.3%であった。AC発症時の分離頻度は緑膿菌35.5%、肺炎桿菌20.3%、大腸菌10.9%であった。各菌の分離頻度の年次ごとの推移を見ると、緑膿菌の漸増と肺炎桿菌および大腸菌の減少が認められた。AC発症時とAC非発症時における緑膿菌の薬剤感受性を比較してみると、AC発症時では薬剤感受性が若干不良になる傾向があった。また、AC発症時における分離株の薬剤感受性の年次ごとの推移を見ると、ペニシリン系およびゲンタマイシンに対する感受性の低下が認められた。緑膿菌の血清型は、12症例より分離された28株について検討した。結果はB型3株1症例、D型4株2症例、E型7株5症例、F型10株6症例、G型4株1症例であった。このうちAC発症時に分離された株はD型3株2症例、E型1株1症例、F型1株1症例であった。また経過中に血清型の変化した症例は3例あったが、ACとの関係は明らかではなかった。また、緑膿菌分離前後の抗生剤、分離菌種、などの因子との関係についても報告する。

結論：AC発症時と非発症時における胆汁中分離緑膿菌の検討では薬剤感受性、血清型において明らかな変化は認められず、宿主側の要因が大きいと考えられた。

## 196 腔式および腹式子宮全摘出術時の術後感染予防と腔内細菌叢の変化

岩破 一博・戸崎 守  
国立福知山病院産婦人科

保田仁介・初田和勝・山元貴雄  
岡田弘二  
京都府立医科大学産婦人科学教室

目的：産婦人科領域における腔式・腹式単純子宮全摘出術は、腔管の開放や腔壁に処置を加えることが多く、腔内常在菌が術後腔断端から骨盤死腔内に侵入し感染を起こす可能性の高い準無菌手術に属し手術に際し抗生剤の予防投与は術後感染の防止に有効であることは周知のとおりである。術後予防投与に際し細菌叢の変化を知るとは抗生剤の選択や術後感染の治療に参考になると考えられる。今回我々は、両術式での腔内細菌の変化、尿培養での変化を検討した。

方法：対象は子宮筋腫、CISにて単純子宮全摘出術を行なった16例（腔式10例・腹式手術6例）にCBPZ 2g/d×5d点滴投与した。術後感染の有無は全身状態、腔断端所見およびWBC、ESR、CRPなどで判定した。腔内細菌の変化は術前の腔分泌物、術後4日目に腔式手術；留置ドレーン、腹式手術；腔断端部より、術後7日目は両群ともに腔断端部より検体を採取し好気性、嫌気性菌の分離を行なった。尿路感染の有無は術前および術後4日目に尿所見尿培養の検査を行なった。

結果・考察：術前分離菌は好気性グラム陽性菌が86%、嫌気性菌、真菌がそれぞれ8%でCBPZ投与後の分離菌は術後4日目で嫌気性菌は両群とも認めず、すべて好気性グラム陽性菌で腔式；*Staphylococcus*、*Streptococcus*の減少、腹式；*Staphylococcus*は認めず最近産婦人科領域でその病原性の有無が論議されている *Enterococcus* を多く認めた。*Enterococcus* は嫌気性菌や *E. coli* などとの複数菌感染の場合には、問題となるがCBPZにより嫌気性菌、*E. coli* などの減少を主とした細菌の変化が術後の腔壁感染の予防に好影響であったと考えられた。術後7日目でも同様の傾向を示した。両術式で術後感染症例はなかったが腔式手術の方が腹式手術に比べ分離菌数は多かった。尿路感染症はなかったが、*Enterococcus* などが腔式手術で4日間の術後カテーテル留置後に分離されカテーテルの可及的早期に抜去を示唆するものと思われた。

## 197 産科手術，特に帝王切開術と Fever Index の関係について

保田仁介・初田和勝・岩破一博  
山元貴雄・岡田弘二  
京都府立医科大学産婦人科学教室

目的：Fever Index (F.I.) を産婦人科領域での術後感染予防効果の判定の目安に用いようとする報告がある。これまで我々は産婦人科領域の代表的な手術である広汎子宮全摘術，および単純子宮全摘術において Fever Index を検討し，従来のような F.I. の和を用いた方法では各症例間の背景の差により F.I. のばらつきが大きくなってしまふこと，しかし一方毎日の F.I. に注目していくと，手術の背景に関わりなく術後4日目の F.I. は術後感染症の発症の目安となること，したがって予防的な抗生剤の投与は術後4日目までとすべきであることを報告してきた。今回産科領域での代

表的な手術である帝王切開術を対象として F.I. の応用の問題点について検討した。

方法：帝王切開術にさいして術後の F.I. を算出し，妊娠週数，前期破水，術前の感染の有無や出血量など F.I. に影響を与えると思われる術前，術中の背景因子を考慮して検討し術後感染発症の目安となるかについて検討した。

結果および考察：帝王切開術は緊急に行なわれることも多く，また前期破水など術前からの感染を合併している可能性のあるものも多い。そのために F.I. にもこれらの状態が大きく反映されるため各症例の F.I. は大きくばらついていた。産科手術は症例ごとの背景が多彩であり，このような手術に F.I. を応用しようとするならば術前からの状態や妊娠週数，indication など，特に前期破水の有無とその時間を考慮したうえでなければ感染症の発症の目安として用いられないことが明かとなった。