

一 般 演 題

002 黄色ブドウ球菌に対する MINO の PAE

柴田 雄介・渡辺 忠洋・菊地 賢
 長谷川裕美・深田 智子・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

目的：黄色ブドウ球菌に対する minocycline (MINO) および tetracycline (TC) の PAE を比較検討した。

方法：使用菌株は帝京大学臨床病理学教室より分与された MRSA TK 784P, MRSA TK 731P, MRSA TK 105 および MSSA Smith 株を用いた。使用培地は Mueller Hinton Broth を用いた。PAE 測定法は対数増殖期の各菌液を約 10^8 CFU/ml に調整したものに MINO, TC 両薬剤を作用させた。薬剤濃度および作用時間を種々に組合せて作用後、0.22 μ m Membrane filter を用いて薬剤除去し、経時的に菌数を測定して PAE を求めた。

結果：各菌株の 2 時間、4 時間作用での PAE は MINO, TC とも sub-MIC から 4 MIC の各濃度で認められ、MINO は TC に比べ PAE は長い傾向が認められた。また菌株による差も認められた。薬剤濃度および作用時間により MINO の PAE は影響を受け、TC ではその傾向は MINO ほど顕著ではなかった。MRSA TK 731P に対する MINO の PAE は 2 MIC (12.5 μ g/ml) で著明に延長し 4 MIC (25 μ g/ml) で 24 時間以上と延長したが、他の菌株においても 6.25 μ g/ml からの PAE は同様に著明に延長し 12.5 μ g/ml で 24 時間以上と延長した。殺菌曲線での両薬剤は sub-MIC 濃度でも静菌の効果が認められること、さらに PAE もその濃度で認められることから MRSA 感染症において MINO は MIC 濃度に達しなくとも菌に対して影響を及ぼすことが考えられた。黄色ブドウ球菌に対する MINO の PAE については作用する濃度と時間が影響すること、特に MIC に関係なくある一定の濃度以上を作用させると PAE は著明に延長することから、細胞内への MINO の取り込みに関連していると思われる。今後この点について検討していきたいと思う。

003 黄色ブドウ球菌の分離状況と薬剤感受性について (第四報)

富澤 和 広
 鹿島労災病院薬剤部
 佐藤 重 明
 同 内 科

我々は第 33, 34, 35 回本学会において 1985, 86, 87 年の *S. aureus* の分離状況、coagulase 型別、薬剤感受性および抗生物質の使用状況について報告した。今回引き続き 1988 年の分離株を加え比較検討したので報告する。

対象・方法：1985 年 1 月から 1988 年 12 月までに当院 (ベッド数：300 床) 臨床検査科より各種臨床材料から分離・同定されさらに API staph によって *S. aureus* と同定した 713 株を用いた。MIC は化学療法学会標準法に従い ABPC, DMPPC, MCIPC, CET, CEZ, CMZ, CMD, FMOX, CTM, CFT, NFLX, MINO, GM, EM, CLDM の 15 薬剤について測定した。coagulase 型別試験はデンカ生研を用いた。

結果： β -Lactam 系注射剤の使用状況はペニシリン系では PIPC, セフェム系では、いわゆる第三世代の増加傾向が目立ちセフェム系で占める割合は 1985~1988 年まで 43.4, 48.0, 50.3, 56.1 % であった。また、カルバペネムである IMP/CS の増加が認められた。*S. aureus* の分離状況は前年と入院、外来ともに同程度であった。MRSA は外来由来で低分離率で増加は認められず、入院由来で 61.1 % と爆発的増加を認めた前年と比較し減少したものの 42.0 % と依然として高い分離頻度を示した。coagulase 型別では外来由来の IV 型、入院由来の IV, VII 型の減少が著明であった。MRSA は入院由来で II 型への変遷が示唆された。材料別では、血液、喀痰、尿、膿に MRSA の高い分離頻度を認めた。今回 IVH カテ先からの *S. aureus* の分離が認められなかったことは特徴的である。薬剤感受性では DMPPC に対する高度耐性化傾向の中で MINO, CMD, FMOX に優れた抗菌力を認めた。

結論：MRSA の分離が前年と比較し減少したものの依然として入院由来で高い分離頻度を示し、また高度耐性株の増加傾向が認められ、coagulase 型別でも II 型への変遷が示唆されることから、今後さらに抗生物質の使用状況を加味しながらその動向を経時的に注目していくつもりである。

004 1988年における黄色ブドウ球菌について

佐藤 清

北大病院検査部

斉藤 玲・多羅尾史明

北大医療技術短期大学部

はじめに

北大病院で1988年に各種臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌(黄ブ菌)について化療学会標準法に基づき各種薬剤に対する感受性試験およびコアグラーゼ型別(デンカ生研)などについて検討した。用いた薬剤はDMPPC, MPIP, CZZ, CMZ, CZON, FMOX, TOB, VCM, TEICoplaninの9剤である。

成績

1988年における黄ブ菌の分離株数は499株で、材料総数16,244件に対して3.1%であった。個々の材料別頻度では耳漏29.6%, 膿17.3%であった。黄ブ菌の年度別分離推移では1980~82年で5~4%, 1983~85年で6~5%であったが、1986~88年の3年間で3.3~3.1%と前年に比較して減少傾向を示していた。コアグラーゼ型別に用いた214株ではIV型36.4%, II型30.8%と多かった。1983~88年の比較ではいずれの年度もIV型が65~52%と優位であったが、88年では36%と減少しII型が30.8%と前年に比べて10%程度増加傾向を示していた。

エンテロトキシンA, B, C, Dの分布では、A 29%, C 20.1%が多く、TSST-1はコアグラーゼII型とエンテロトキシンCに多くみとめられた。

MICの成績では214株中MRSAは58株27.1%であった。LMOX感受性ディスクを用いてPBP 2'の高温(42°C)失活試験では、37°C-のものは91.3%, +のものは6.9%, 卍のものは1%であった。42°Cでは卍~卍のもの95%であった。

MIC値で12.5 µg/ml以上の株はDMPPC 27.1%, MPIP 27.1%, CEZ 27.1%, CMZ 19.1%, CZON 20.6%, FMOX 9.3%, TOB 38.8%であった。今回新たに検討したvancomycinは0.78~1.56 µg/mlであったが、1株12.5 µg/mlのものがあつた。Teicoplaninは0.19~1.56 µg/mlで、12.5 µg/mlに2株の分布があつた。

005 当院における多剤耐性MRSAについて

田中日出和・岩井 重富・佐藤 毅

松下 兼昭・国松 正彦・吉 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・田中 隆

坂部 孝

日本大学第三外科

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(以下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。日大板橋病院において1988年1月より1989年5月までの間に臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌は1,166株で、そのうちMRSAは806株であり、69.1%を占めた。また、当科病棟では黄色ブドウ球菌63株中MRSA(多剤耐性)は35株(55.6%)であった。

最近我々は、MRSAを検出した18症例につき検討したが、そのうち2例はさきの第37回日本化学療法学会総会で発表した通り、MRSA腸炎を発生し1例は死亡した。(1例は食道癌、他の1例は胃癌)また、18例中11例は軽快退院しているがMRSAを含め感染症で死亡したものは3例であった。

次に、当院のMRSA 35株のコアグラーゼ型、ファージ型、PCaseにつき調べたところ、当院のMRSAのコアグラーゼ型は35株すべてがII型であり、院内感染の可能性が強く示唆された。ファージ型は、NTと混合型がそれぞれ10株(28.6%)と最も多く、次にI型の9株(25.6%)でした。

また、同時にMRSA 60株に対する抗菌性を、34薬剤および20薬剤について測定したので報告する。加えてMRSA 20株のIPMとMINOの併用効果につきchecker board法により、FIC indexを算定して検討した。相乗効果は16株で相加効果は4株であったが、平均FIC indexは、0.37であった。

007 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する
各種抗菌剤の抗菌力およびコアグラマーゼ
型別に伴うアミノ配糖体薬の抗菌力の差
の検討

和田 光一・川島 崇・鈴木紀夫
五十嵐謙一・荒川正昭

新潟大学医学部第二内科

尾崎 京子

新潟大学医学部附属病院検査部

1988年11月より1989年4月までに当院で分離された感染が明確であったメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対する各種抗菌剤のMICを測定し、コアグラマーゼ型別に伴うアミノ配糖体薬の抗菌力の差の検討および過去の成績との比較を行った。菌株の由来は、血液4株、喀痰40株、胆汁1株、腹水1株、尿4株であった。

成績は、cafazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX), tobramycin (TOB) に対しては、すべてのMRSAが耐性であった。Fosfomycin (FOM), amikacin (AMK) に対しては、80%以上の株が耐性であった。Ofloxacin (OFLX) に対しては、60%の株が耐性であった。Gentamicin (GM), dibekacin (DKB), astromicin (ASTM) に対しては、50%以上の株が感性であった。46%の株が、minocycline (MINO) に対しては感性であった。Netilmicin (NTL) に対しては、88%の株が感性であった。Vancomycin (VCM), Arbekacin (HBK) に対しては、すべての株が感性であった。前回の成績と比較すると、OFLXに対する耐性化が急速に進行していた。

一方、コアグラマーゼ型別では、II型が41株(82%)、IV型が9株分離されていたが、NTL, GM, ASTM, DKBに対する耐性株はIV型のMRSAで有意に多く認められた。

008 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
(MRSA) の検出状況と薬剤感受性の
推移 (26施設の成績)

小栗 豊子

臨床微生物研究会代表：順天堂大中検

我々はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の

検出率、薬剤感受性を検討する目的に1988年および1989年2月に関東地区を中心とする臨床検査室を中心にサーベイを実施した。

材料および方法：参加施設は26施設であり、このうち2年間連続参加したのは21施設である。MRSAの判定については昨年、各施設で決定した場合と、菌株を一括してMICを測定して決定した場合とでほとんど一致していたので、今年は各施設の検査成績を所定の調査用紙に記入してもらい、集計した。なお、MIPICまたはDMPPC耐性株をMRSAとした。また、この期間に分離されたMRSA、メチシリン感性黄色ブドウ球菌(MSSA)各々15株ずつを各施設より集め、微量液体希釈法により17薬剤に対するMICを測定した。

成績：MRSAの分離頻度は昨年から今年にかけ上昇しており、外来では15%より17%に、入院では55%より69.1%に、両者の合計では42%より55.3%に増加した。施設別にみると、昨年より10%以上増加した施設が8施設、減少したのはわずか3施設であった。薬剤感受性ではMSSAは多くの薬剤に1.56 μg/ml以下のMIC₉₀値を示したのに対し、MRSAでは50 μg/ml以上のものが多かった。VCM, RFPにはMRSA, MSSAともに強い感受性を有していた。MRSAでは薬剤耐性化傾向が強くなり、昨年より今年にかけてMINOでは10%より25%に、OFLXでは24%より48%に耐性株が増加していた。GM, TOB, CLDM, MINO, OFLXの5剤について多剤耐性をみると、0~2剤耐性株が減少し、4~5剤耐性株が増加していた。

黄色ブドウ球菌分離株数に対するMRSAの頻度はほとんどの施設で増加しており、菌株も多剤耐性株が増加していた。この原因については第3世代セフェムの使用に加え、MINO, OFLXなどMRSAに感受性のよい抗菌薬が多く使用されること、同一菌株の院内への伝播などが考えられる。

011 黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性と病原性

井上松久・大久保豊司・橋本 一
生方公子・紺野 昌俊

群馬大学医学部薬剤耐性・微生物・帝京大学臨床病理

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は不適性な薬剤の使用と共にその分離率が上昇する、いわゆるhospital strainである。一方、MRSAの病原性は健康人よりむしろ易感染性患者において問題となり、マウ

ス感染実験系ではそのLD₅₀は約10⁸~10⁹ cfuと報告されている。我々は、メチシリン耐性遺伝子(mec)が黄色ブドウ球菌の病原性に影響をおよぼすか否か、遺伝学的方法を用いて菌株を構築し、検討を加えた。

方法：MRSA TK 784にpMS 18を形質導入後phage S 1を増殖し、中等度MRSA MS 15030を得た。次にDMPPCから高度MRSA MS 15031を得た。このMRSAの病原性を、マウス腹腔内感染後のLD₅₀、白血球貪食能(CL活性)をそれぞれ調べた。

結果：(1) mec 遺伝子を導入したSmith株は他のcephem剤にも耐性を示し、耐性値の違いからSmith pMS 100, Smith pMS 520とした。

(2) マウス感染に対するLD₅₀は、Smith, Smith-pMS 100は約10⁵ cfu, Smith pMS 520は約10⁶ cfuであった。

(3) 対照の209 PのCL活性は*E. coli*と同程度であったが、SmithはCL活性を示さなかった。

(4) 白血球貪食作用はいずれの菌株でも認められなかった。

012 MRSA に対する cefzonam と他剤の併用効果に関する基礎的検討

宮崎 修一・勝田 光大・石田佳久
佐久間由光・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物

目的：メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は臨床材料からの分離頻度の増加と本感染症の難治性のため重要な問題となっている。この感染症の治療には、新ピリドンカルボン酸系抗菌薬、minocycline, fosfomycin, imipenemなどが使用されているが、それらの治療効果は充分とは言えない。最近fosfomycinとcefmetazoleの併用効果が注目されている。今回第3世代抗菌薬の中で*S. aureus*に有効なcefzonamとfosfomycin, minocycline等との併用効果を検討し、興味ある成績を得たので報告する。

材料と方法：新鮮分離のMRSAの中から、imipenem耐性TMS59株とTMS64株、imipenem感受性TMS33株とTMS133株、新ピリドンカルボン酸剤耐性TMS370株とTMS417株を用いた。使用薬剤は、cefzonam, fosfomycin, cefmetazole, minocyclineである。FIC indexはCheckerboard法により算出し、平均FIC indexで表わした。マウス全身感染モデルを用い、感染1時間後各組み合わせ抗菌薬を同時投与し、5日間観察後、van der Waerden法により併用抗菌薬

それぞれのED₅₀を算出し、単剤投与時のED₅₀と比較するFED indexで示した。さらに*in vivo*の併用効果を解析する目的で、2薬剤の1, 3, 6時間の時差併用投与を行った。

結果および考察：FIC indexとFED indexの間にはほぼ正の相関性が認められた。併用効果の最も著明な組み合わせはcefzonamとfosfomycinであり、次いでcefmetazoleとcefzonamまたはfosfomycinの組み合わせであった。Cefzonamとminocyclineの同時併用では拮抗現象がみられたが、この現象はminocyclineを1時間以上先に投与することにより消失することが明らかとなった。

013 Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌に対する imipenem, cefazolin および fosfomycin の併用効果

高橋 公毅・菅野 治重

千葉大学医学部附属病院検査部

Methicillin耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対するイミペネム(IPM)、セファゾリン(CEZ)およびホスホマイシン(FOM)の併用効果について検討したので、その成績を報告する。

実験材料と方法：(1) 供試菌株：千葉大学附属病院検査部および他の15施設で臨床材料から分離したMRSA54株を用いた。このうちCEZとFOMのMICがcheckerboard外にはずれた株は、17株と20株であった。

(2) MRSAに対する*in vitro*の併用効果の検討：IPM, CEZおよびFOMのMICの測定と*in vitro*での併用効果は、2% NaClを添加したCation-Supplemented Mueller-Hinton broth (Difco)を用い微量液体希釈法により検討した。IPM, CEZとFOMは0.12~128, 1~256と8~512 μg/mlの2段階希釈濃度とした。接種菌量は5×10⁵ (10⁵~10⁶) cfu/ml, 35℃で24時間培養後MICを判定した。併用効果の強さは最小FIC indexで表わした。

結果・考察：MRSA54株に対するIPMとFOM, IPMとCEZ, CEZとFOMの併用により相乗作用を示した株数は、50株(92.5%), 48株(88.8%), 41株(75.9%)であった。拮抗作用は認められなかった。著しく相乗作用的に作用したと思われるFIC indexが≤0.25を示す株数は、IPMとFOM, IPMとCEZ, およびCEZとFOMの併用で、17株(31.4%), 32株(59.2%), 11株(20.3%)であり、IPM

とCEZの併用で最も多くみられ注目された。またIPM, CEZとFOMに対して高いMICを示す株でも良好な相乗効果を示した。FIC indexの低い株を用いての殺菌曲線でも著しい相乗効果が認められ、臨床での有用性が示唆された。

014 *In vitro*におけるブドウ球菌に対する FOMと β -ラクタム剤の併用効果

深田 智子・長谷川裕美・菊池 賢
柴田 雄介・片平 潤一・戸塚恭一
清水喜八郎・保科 清*

東京女子医科大学臨床中央検査部

*: 同 第二病院小児科

目的: *In vitro*におけるブドウ球菌に対するFOMと β -ラクタム剤としてCMZの併用順序による抗菌作用の違いを殺菌曲線にて検討した。

材料および方法: MRSA TK 784 P (帝京大学臨床病理学教室より分与), *S. aureus* Smithに対し, FOM, CMZのいずれかを作用後他剤を添加, FOM・CMZ同時作用, およびFOM, CMZのいずれかを作用除去後他剤を添加した場合について菌数を経時的に測定した。

結果: MRSA TK 784 Pに対するMIC値はFOM 100 μ g/ml, CMZ 100 μ g/mlであり, FOM 1 MIC, CMZ 2 MICの併用時の殺菌作用はFOM作用後CMZ添加が最も強く, 次いでCMZ作用後FOM添加, FOM・CMZ同時作用の順であった。一方, *S. aureus* Smithに対するMIC値はFOM 100 μ g/ml, CMZ 1.6 μ g/mlであり, FOM 1 MIC, CMZ 2 MICの併用時の殺菌作用は作用順序に関係なくほぼ同程度であった。MRSA TK 784 Pに対するFOM作用後CMZ添加による良好な殺菌作用はFOM 2時間作用後CMZ添加の場合やFOMのsub-MIC濃度25~50 μ g/ml (1/4~1/2 MIC)でも明らかであった。また, FOM 2時間作用除去後CMZ添加の場合の殺菌曲線はFOMを除去せずCMZを添加した場合とほぼ同様であった。CMZ作用除去後FOM添加ではCMZを除去せずFOMを添加した場合, 再増殖を認めなかったのに比し再増殖を認めた。

考案: MRSA TK 784 Pに対するFOMとCMZの併用はFOM作用後CMZ添加の順序の併用が最も良好な殺菌作用を示した。この作用はFOMのsub-MICの濃度, 短時間接触でも認められた。これらの濃度, 持続時間は2 g, 1時間点滴静注というFOMの通常

使用量で充分達成でき, MRSAに対しFOM, CMZの併用は有効と考えられた。今後, 他剤との併用についても検討を加えていきたい。

015 *In vitro* auto simulation systemを用いた 抗生物質投与法の検討 (第2報)

長谷川裕美・渡辺 忠洋・柴田雄介
菊池 賢・深田 智子・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

第37回化療総会において*in vitro* auto simulation systemを用いたMRSAに対するFOMとFMOXの併用療法ではFOM先行投与がより効果的であったことを報告したが, 今回, FOMと他の β -ラクタム剤との併用, および併用療法における種々の投与方法について同systemを用いて検討した。なお, 抗菌効果は最大生菌数減少, 実験開始時生菌数への回復時間 (以下回復時間と略す)を示標とした。

MRSA TK 784 P株 (帝京大学医学部臨床病理学教室より分与) に対して, FOM 2 g (i. v. d., 1 h) CMZ 1 g (i. v. d., 1 h)を単独および併用投与した場合の生菌数変化を測定した。併用投与は単独投与に比べ, 生菌数減少が強く, 回復時間も延長傾向を示した。特にFOM 1時間先行投与では, 最大生菌数減少4.6 Log cfu/ml, 回復時間20.6 hとその傾向がより強くみられた。これはFOM, FMOXの併用療法と同様の傾向であった。

同株に対しFOM 2 g 1時間先行投与後FMOX 1 g投与に限定し, FOMの投与方法をi. v. d., 1 hと4 hの場合で単独および併用投与について生菌数変化を測定した。FOMの血中濃度の薬動学的定数は点滴静注法ではその投与方法にかかわらずほぼ一定であり, 血中Peak値はいずれもMIC値 (100 μ g/ml)に達し, その生菌数変化は, FOM単独では最大生菌数減少2.2~2.7 Log cfu/ml, 回復時間10.5 h~12 h, 併用では最大生菌数減少4.2~4.5 Log cfu/ml, 回復時間19.5~20.8 hとFOM i. v. d., 1 h, 4 hではほぼ同等の抗菌効果を示した。

同株に対しFOMを0.5 g i. v. d., 1 hと少量投与とし, 単独およびFMOXとの併用投与について生菌数変化を測定した。FOM 0.5 g i. v. d., 1 hでの血中Peak値は33.5 μ g/mlと約1/3 MIC程度であったがFOMは0.5 g単独投与でも最大生菌数減少1.5 Log

cfu/ml, 回復時間 9.3 h とある程度の菌作用があり, FMOX 1 g との併用投与では最大生菌数減少 3.2 Log cfu/ml, 回復時間 17.3 h と FMOX 単独に比し最大生菌数減少で約 1 Log cfu/ml 回復時間で 7 h の差があり, 併用効果が認められた。

016 MRSA に対する IPM + ABPC と IPMM+CVA/AMPC の checkerboard 法による併用効果の検討

西園寺 克・設楽 政次

俊成病院臨床検査室

小林 寅詰・佐藤 弓枝

三菱油化ビシーエル化学療法研究室

井上 久美子

順天堂大学医学部付属病院中央検査室

目的: MRSA に対する IPM + ABPC と IPM + CVA/AMPC の寒天平板を用いた checkerboard 法による併用効果の検討を行ったので報告する。追加実験として, CMZ+ABPC, FMOX+ABPC, CZON+ABPC の寒天平板を用いた checkerboard 法による併用効果の検討を行った。

菌株: 順天堂大学医学部付属病院中央検査室で臨床分離された *S. aureus* 19 株を使用した。

β -Lactamase: Cefinase (BBL) を感性ディスク用培地-N (日水) で調べ, 1 株弱陽性であった。

MIC: 19 株の MIC を化学療法学会標準法に準じて測定し, DMPPC 100~>400 μ g/ml, ABPC 12.5~50 μ g/ml, CVA/AMPC 12.5~100 μ g/ml, IPM 12.5~100 μ g/ml, CMZ 6.25~100 μ g/ml, FMOX 1.56~100 μ g/ml, CZON 3.13~200 μ g/ml および FOM 12.5~400 < μ g/ml であった。

Checkerboard 法: Mueller Hinton Medium (Difco) を用い, 接種菌量 10^6 cfu/ml で, 35°C, 18 時間培養で checkerboard 法による相乗効果を調べた。

FIC index: IPM + ABPC および IPM + CVA/AMPC の FIC index は, ≤ 0.5 は 13 株と 18 株, $0.5 < < 1$ は 6 株と 1 株であった。

IPM+ABPC の FIC は, IPM は 19 株とも 12.5 μ g/ml 以下で 6.25 μ g/ml 以下が 9 株で, ABPC は 19 株とも 12.5 μ g/ml 以下であった。

IPM+CVA/AMPC の FIC は, IPM は 25 μ g/ml が 1 株, 12.5 μ g/ml が 4 株, 6.25 μ g/ml 以下が 14 株であった。一方 CVA/AMPC は, 25 μ g/ml が 6 株, 残りは 12.5 μ g/ml 以下であった。

CMZ + ABPC, FMOX + ABPC および CZON + ABPC の FIC index は, ≤ 0.5 が 1 株, 1 株, 0 株, $0.5 < \leq 1.0$ が 18 株, 17 株, 18 株および $1.0 < \leq 2.0$ が 0 株, 1 株, 1 株であった。

なお β lactamase の影響は, 明らかでなかった。

考察: IPM+ABPC および IPM+CVA/AMPC の組み合わせは, 体内動態を考慮して投与すれば, MRSA 感染症に有効な可能性が示唆された。

017 メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染によるマウス皮下膿瘍に対する T-3262 の治療効果

西田 亨子・大懸 直子・林 敏雄

南新 三郎・保田 隆

富山化学工業㈱総合研究所

目的: 近年, メチシリン耐性のみならず IPM やアミノ配糖体にも耐性を示す多剤耐性の *S. aureus* による感染症の増加が臨床で大きな問題となっている。これらの感染症に対する治療には, 単独療法および各種抗菌剤の併用療法が基礎的, 臨床的に検討されているが, キノロン剤も MRSA 感染治療に期待が持たれている。そこで今回, T-3262 の MRSA に対する *in vitro* 抗菌力ならびにマウス皮下膿瘍に対する効果を他剤と比較した。

実験材料および方法: (1) MIC の測定: 当研究所保存の MRSA およびメチシリン感受性 *S. aureus* (MSSA) を用い, 日本化学療法学会標準法に準じての MIC を測定した。

(2) 皮下膿瘍: マウス背部皮下に MRSA 菌液 0.1 ml を接種し, 1 および 5 時間後に薬剤を投与した。感染翌日, マウスの背部皮下の膿瘍面積を測定し, 無治療群の膿瘍面積に対する薬剤投与群の面積の百分率を求め, 治療効果とした。

(3) 薬剤移行性: 薬剤投与後のマウス皮膚組織への移行性を, bioassay 法で測定した。

結果および考察: T-3262 は MRSA に対して優れた抗菌活性を示し, その MIC₅₀ および MIC₉₀ は MSSA のそれと同等であった。また, その作用は殺菌的であった。T-3262 はマウスにおいて良好な皮膚移行性を示し, その推移は持続的であった。さらに, MRSA を感染菌とするマウス皮下膿瘍に対して, T-3262 は PFP, MINO と同様優れた治療効果を示し, キノロン剤のなかでは最も優れていた。

以上の成績から、T-3262はMRSAによる感染症に対し、臨床上での有用性が期待される。

018 MRSA に対する minocycline と各種 β -lactam 剤 *in vitro* 拮抗現象について

小林 寅詔・長谷川美幸・手塚 幸一
石古 博昭

三菱油化ビーシーエル化学療法研究室

黄色ブドウ球菌、特にMRSAはcompromised hostの日和見感染や難治性感染症の起炎菌として問題視されている。本菌は多くの抗菌剤に抵抗性を示すことから現在の化学療法では無効なケースが少なくない。この菌種による感染の治療の1つとして、2種類の薬剤の併用等が試され、相乗効果による治療効果が認められている。しかしこれらの現象とは裏腹に、ある薬剤の組み合わせでは抗菌作用の拮抗現象が報告されている。

我々はMRSA感染症に多く用いられるminocyclineを中心とし、各種 β -lactam系抗菌剤との併用による拮抗作用について検討した。主に血液や皮膚軟部組織由来のMRSA29株を試験菌とし、MINOとPIPC、MCIPC、IPM、CMZおよびCZOMとの寒天平板希釈によるchecker board法にて測定を行った。その結果MINOとの併用により、試験薬剤の中でPIPCを除くすべての薬剤で何らかの拮抗現象が認められた。単独時に比べ、4倍以上MIC値が上昇した割合はCMZで9株(31%)、MCIPCで8株(28%)、以下CZON、IPMで2株(7%)、1株(3%)であった。中でもMCIPCは、8倍以上MIC値が上昇する株が5株(17%)存在し、中には64倍上昇する株も確認された。また拮抗現象が見られる試験菌に対するMINO単独のMIC値は12.5 $\mu\text{g/ml}$ を中心に上下2管となった。さらに、拮抗現象が認められた菌株を用いMINOとの併用における生菌数を検討した結果、薬剤単独では静菌ないし殺菌されるが、MINOを併用することにより増菌する傾向が認められた。さらに、MINOで前処理を行った菌についても同様な結果が得られた。

以上ある種の β -lactam剤とMINOを併用することにより単独に比べ*in vitro*抗菌力が低下することが確認された。特にMRSAに対する併用薬として用いられる可能性の高いMCIPC、CMZにこのような現象が多く認められることから併用治療を行う場合、細心の注意が必要となる。さらに、これらの現象の原因について検討中である。

019 MRSA 腸炎に対する IPM+MINO+FOM の併用療法の臨床細菌学的検討

西園寺克・設楽政次*・徳竹 哲**

*倭成病院臨床検査室、**倭成病院外科

小林 寅詔・佐藤 弓枝

三菱油化ビーシーエル化学療法研究室

目的：MRSA腸炎に対してIPM+MINO+FOMを用いて著効した症例を経験し、*in vitro*の3剤の併用効果の検討[killing-curve methodとPAE]を行ったので報告する。

症例：66歳、男性、胃癌患者で胃亜全的手術後に、セフェム系薬剤4gとPIPC 4gの併用投与を受けていた。術後5日目に、水様便が16回あり、MRSA腸炎を疑い抗生物質を6日目よりIPM 1g+MINO 400mgに変更し、8日目および9日目はFOM 4gも併用し、10日～13日はISP 400mgを併用し12日以降は下痢を認めなかった。細菌検査では、術後7日目の咽頭培養から、MRSAが検出された。術後9日目の便より検出されたMRSAのMICは平板法でMINO 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、IPM > 100 $\mu\text{g/ml}$ 、FOM > 100 $\mu\text{g/ml}$ 、ISP > 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

IPM 25 $\mu\text{g/ml}$ +FOM 25 $\mu\text{g/ml}$ +MINO 12.5 or 6.25 or 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 添加したMueller Hinton brothでkilling-curve methodにより、併用効果を検討し、24時間の判定でMINO 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌、3.13 $\mu\text{g/ml}$ で静菌の増殖曲線が得られた。

*In vitro*の併用効果の検討：MRSA 5株をIPM 25 $\mu\text{g/ml}$ +FOM 50 $\mu\text{g/ml}$ +MINO 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 添加したMueller Hinton brothで、killing-curve methodにより、3剤の併用効果を検討し、静菌の増殖曲線が得られた。

別の臨床分離菌株2株を用いた3剤併用のkilling-curve methodの結果、1株は、IPM+FOMの2剤併用が完全殺菌に対して、MINO添加により、拮抗作用が見られ、1株は、3剤の相乗効果が認められた。この2株の遠心薬剤除去を用いた3剤併用のPAEの検討を行い、1時間以上のPAEを認めた。

考案：MRSA感染症に対して、IPM+MINO+FOMが有効な可能性が示唆され、他剤無効例には、試みる価値があると思われる。

しかし拮抗作用を示す可能性もあり、さらに検討が必要と考えられる。

021 MRSA 感染症に対する抗菌薬療法の検討

—I 敗血症例での臨床的検討—

青木 泰子・柏木平八郎

筑波大学臨床医学経内科

目的および方法：MRSA 感染症に対する適切な抗菌薬療法を見いだすことを目的として、MRSA 敗血症 35 例の検討を行った。これらの症例の検出菌の薬剤感受性を微量液体希釈法で測定し、その結果と実際に投与された薬剤の臨床効果との関連を検討した。さらに、両者のギャップの原因を探るために各薬剤の殺菌力を比較した。また、重症例に対するバンコマイシン (VCM) 全身投与について検討した。

結果：35 例中 19 例が菌検出後 1 か月以内に死亡し、17 例で感染が主たる死因であった。検出菌の各薬剤に対する感受性株 ($MIC \leq 6.25 \mu\text{g/ml}$) の比率は IPM 23 %、GM 20 %、MINO 54 %、OFLX 57 %、VCM および HBK 100 % であった。MINO 感受性例で MINO が投与された症例は 10 例で 3 例に有効であり、IPM は投与例 6 例中 2 例、OFLX は投与例 7 例中 2 例に有

効であった。VCM は他の薬剤が無効であった 6 例に経静脈的に全身投与を行い、21 日間以上投与した 3 例に有効であった。投与例の VCM 最高血中濃度は 14~23 $\mu\text{g/ml}$ であった。各薬剤の感受性株の MBC を測定すると、OFLX では MBC/MIC は 1~8 であったが、MINO はすべて 64 以上 (MBC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上) で殺菌力の不良なことが確認された。VCM は、MBC/MIC 比の菌株間のばらつきが大きく、MBC は、6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。体内動態を考慮した殺菌力を比較すると、VCM は最高血中濃度の 1/8 で優れた殺菌効果を示すのに対し、MINO、OFLX は通常得られる血中濃度の範囲では、感受性株に対しても殺菌効果は不十分であった。

考察：MRSA 重症感染症では、MIC の低い薬剤を投与しても十分な効果の得られない症例が多い。その原因として、宿主の免疫不全状態と共に、薬剤の体内動態と殺菌力の不良が関与していると考えられた。VCM は、短時間での殺菌効果は必ずしも充分ではないが、24~48 時間後には、検討したすべての MRSA に対し、他の薬剤より優れた殺菌効果を示した。したがって、VCM 全身投与は MRSA 重症感染症に対して考慮すべき有効な治療法の一つと考えられた。