

第 38 回日本化学療法学会総会

会期：平成 2 年 5 月 17～19 日

会場：長崎市公会堂，長崎市民会館，長崎県勤労福祉会館

会長：松本慶蔵（長崎大学熱帯医学研究所内科）

一般演題

001 緑膿菌性慢性下気道感染症に対する erythromycin の有効性について

三笠桂一・澤木政好・古西 満
柳生善彦・竹内章治・国松幹和
浜田 薫・成田亘啓

奈良県立医科大学第二内科

増谷喬之・佐野麗子・播金 取
同 中央臨床検査部微生物検査室

目的：緑膿菌性慢性下気道感染症は難治性で従来の化学療法では満足できる効果が得られることは少なく、そのため様々な治療努力がなされているのが現況である。今回、我々はこうした難治性の緑膿菌性慢性下気道感染症に対する erythromycin (EM) の有効性を検討したので報告する。

対象：通年性に多量の膿性痰を有し DOE を訴え、 PaO_2 の低下を認めた慢性下気道感染症で、TTA にて緑膿菌を検出した 15 例(男性 7 例，女性 8 例，年齢は 43～87 歳)。疾患は DPB 10 例，BE 5 例。緑膿菌感染の成立時期は EM 治療より緑膿菌を検出していた症例 10 例，EM 投与中に緑膿菌に菌交代した症例 5 例。臨床経過では治療続行例 11 例，死亡 4 例。EM 投与量は 600～1,200 $\mu\text{g}/\text{日}$ で，投与期間は 8 か月～6 年 8 か月であった。

方法：臨床効果の判定は，当科で用いている DOE， PaO_2 ，喀痰量を指標とした Response score 用い，著効，有効，やや有効，無効の 4 段階で評価した。また，Quality of life (以下 QOL) の改善の判定は当科で作製した患者の満足度と，日常生活における作業能力を指標とした QOL score を用い，著効，有効，やや有効無効の 4 段階で評価した。

結果：臨床効果では治療継続例 11 例中 9 例 (81%) に有効であり，死亡例 4 例でも 3 例が有効であった。QOL は 11 例中 10 例に改善が認められた。細菌学的効

果は 11 例中 1 例 (9%) であった。

考察：EM は，緑膿菌性慢性下気道感染症患者の QOL を大きく改善する有用な薬剤になる可能性が示唆された。しかし，死亡例，無効例も存在することから，今後さらなる検討が必要と考える。

002 当科にて経験した市中肺炎例における治療効果判定に関する検討

矢木 晋・中浜 力・岸本寿男
角 優・築山邦規・原 宏紀
沖本二郎・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

目的：化学療法効果判定のより適切な評価を目的に，当科において経験した市中肺炎症例について，起炎菌分離率をはじめ分離不能症例の背景因子を検討した。さらに細菌学的な評価以外に，他の他覚的パラメーターによる治療効果判定の評価を試みた。

方法および結果：6 年間に入院した市中肺炎 137 症例の起炎菌分離率を検討したところ，43.3% が未分離であった。未分離例の 21.2% は充分量の抗生剤投与例で，化学療法開始 3 日以上後の菌検査施行例が 17.3% に，また喀出痰を得られなかったものが 15.4% と起炎菌不明例の半数以上は，起炎菌を分離できる可能性を有していた。次に化学療法の効果判定に細菌学的な評価以外に，他覚的な主要パラメーターである体温，白血球数，CRP，赤沈値について化学療法有効例を中心に検討した。起炎菌分離例にて化学療法開始 3 日以内に，*S. pneumoniae* 肺炎の 81% が，*H. influenzae* 肺炎では 61% が菌消失し，一方パラメーターの経時的変化では体温，白血球数，CRP は 3 日目には有意に低下した。7 日目にはすべてのパラメーターは低下し，特に体温，白血球数，CRP の動きは喀痰検出菌の推移とはほぼパラレルに動いた。さらに化学療法開始 3 日目の正常化率では，体温は 73.5%，白血球数は 74.4% に正常化率を認めたが，CRP は 6.9%，赤沈値は 1.0% にすぎなかった。しかし CRP の経時的な改善率では，3 日目

には2+以上の改善を66.2%が示しており、早期の効果判定のパラメーターとなり得た。

考察：体温、白血球数、CRPのパラメーターは有効な化学療法が行われていれば3日目には改善傾向を示しており、起炎菌分離不能症例においても、これらのパラメーターを中心として、さらに胸部X線所見、臨床症状の改善度を考慮することにより、化学療法開始後3日目には最初の効果判定は可能と考えられた。

003 呼吸器感染症に対する ciprofloxacin (CPFX) と β -ラクタム剤の併用に関する基礎的・臨床的研究

宍戸春美・倉島篤行・永井英明

国立療養所東京病院呼吸器科

滝沢敬夫・坂本匡一・坂井典孝

東京女子医科大学第一内科

鈴木 光・戸島洋一

東京都立府中病院呼吸器科

野口行雄

埼玉県立がんセンター呼吸器科

宇塚良夫

帝京大学医学部附属市原病院内科

村井容子

東京都多摩老人医療センター呼吸器科

西野武志

京都薬科大学微生物学

Ciprofloxacin (CPFX) は、呼吸器感染症起炎菌に対して強い *in vitro* 抗菌力を有する new quinolone である。しかしながら、時に呼吸器感染症において本剤の単独投与では臨床効果が不十分なことがある。我々は、呼吸器感染症に対する CPFX と β -ラクタム剤の併用療法を検討するため、呼吸器病原菌の *in vitro* における両剤の併用効果ならびに呼吸器感染症患者における臨床的有用性に関する研究を行った。

CPFX 単独投与で著効または有効となった症例を含め、演者の所属する 6 病院における呼吸器感染症 57 例(慢性気管支炎 21 例、気管支拡張症 19 例、D.P.B. 6 例、等)を本研究の対象とした。CPFX と併用した β -ラクタム剤は、PIPC, CFS, AZT であった。呼吸器病原性明確な *P. aeruginosa* および *S. aureus* に対し

て CPFX + β -ラクタム剤の *in vitro* 併用効果を checker board 法により検討し、FIC Index を算出した。

in vitro における併用効果の検討では、*P. aeruginosa* に対して、CPFX + PIPC, CPFX + CFS, CPFX + IPM, CPFX + AZT, CPFX + CAZ の併用で相乗効果が認められた。*S. aureus* に対しては、CPFX + IPM, CPFX + CFS, CPFX + PIPC の併用で相乗効果が認められた。

CPFX 単独投与の有効以上の有効率は 88.5% (46/52), CPFX + β -ラクタム剤の併用投与では 7 例中全例が有効であった。併用療法の対象となった起炎菌は *P. aeruginosa* が多かった。*H. influenzae* (6 株), *B. catarrhalis* (7 株), *S. pneumoniae* (6 株) では、CPFX 単独投与で全株が消失した。*P. aeruginosa* (9 株中 4 株消失), *A. calcoaceticus* (5 株中 3 株消失) の CPFX 単独投与の消失率は低率であった。副作用は、57 例中、CPFX 単独投与の 1 例に不眠 (1 晩のみ) を認めたが、併用投与症例に副作用はなく、CPFX + β -ラクタム剤投与の安全性は高かった。

以上の成績より、呼吸器感染症に対する CPFX ならびに CPFX + β -ラクタム剤の臨床的有用性は高いと結論された。

004 cefuzonam (CZON) の細菌性肺炎に対する薬効評価

—Cefotiam との比較試験—

小林宏行・三木文雄・副島林造

原 耕平・松本慶蔵・山口恵三

(小委員会) ほか 28 施設

CZON 細菌性肺炎比較試験研究会

中島光好*

浜松医科大学薬理学

*: コントローラー

目的：cefuzonam (CZON) の細菌性肺炎に対する比較試験は cefotiam (CTM) を対照としてすでに実施されている。その結果は有意差は認められなかったが、本剤の臨床検査値異常の発現率において対照薬に比べ高い数値が得られた。そこで今回、この原因の究明を含め、今後の比較試験のあり方をも検討する目的で、再度 CTM を対照薬として比較試験を実施した。

方法：原則として中等症以上の細菌性肺炎および肺化膿症を対象とし、CZON および CTM をいずれも 1

回1g1日2回、原則として14日間点滴静注した。特に、臨床検査値の推移に留意し観察すると共に、各症例につき喀痰の塗抹標本を作製し起炎菌評価の参考とした。

成績：臨床効果は小委員会判定でCZON群84.9% (45/53)、CTM群83.9% (47/56)、起炎菌消失率はCZON群89.5% (17/19)、CTM群78.3% (18/23)で両群間に有意差は認められなかった。副作用はCZON群5例(7.5%)CTM群3例(4.2%)に、主な臨床検査値異常項目はGOT(CZON群19.7%、CTM群15.2%)GPT(CZON群16.7%、CTM群22.7%)など軽度の上昇が大半で、重篤なものはなく、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

考察：CZONはCTMとほぼ同等の成績を示し、細菌性肺炎に対し有用な薬剤と考えられる。二度にわたり実施されたCZONとCTMの比較試験の成績から、比較試験のあり方について、①施設間における実施症例は、なるべく均等化するべきである。②除外・脱落症例の多い施設は避けるべきである。③検査値異常の判定規準に対しては、今後その臨床的意義を背景になお検討を要する課題であると考ええる。

005 血液培養が有用な肺炎患者の検討

矢野達俊・米山浩英・中村淳一
富澤貞夫・安達倫文・川西正泰
田野吉彦・松島敏春
川崎医科大学附属川崎病院内科II

目的：感染症の基本的な治療方針は、その原因菌を決定することにある。しかし肺炎の場合、検体である喀痰が必ずしも採取されないことや、上気道の常在菌が混在するため、原因菌の決定は困難である。そこで従来から血液培養が併用されてきた。今回我々は、どのような肺炎患者に施行した場合、より高い血液培養の有用性が得られるかを知るため、血液培養陽性群と陰性群とに分け、その患者背景を比較、検討してみた。

対象と方法：1985年4月から1989年12月までの4年9か月間に、当院呼吸器病棟および集中治療室に入院したすべての肺炎患者は322例で、そのうち血液培養が施行された82例の細菌性肺炎患者を、今回の対象症例とした。これらの症例を血液培養陽性群と陰性群に分け、年齢、基礎疾患、血液検査所見、肺炎像などについて、retrospectiveに比較した。

結果：血液培養陽性率は82例中18例、22%で、そのうち肺炎の原因菌として明らかと考えられたのは

13例、16%であった。分離菌としてはStaphylococcus属が9例、ブドウ糖非酸酵菌が5例と、大半を占めていた。患者背景の比較において、症例数が少なく有意差は出なかったものの、陽性群に基礎疾患として全身疾患が多く、栄養状態が悪く、肺炎像の拡がりが多い傾向にあった。血液培養時すでに抗菌剤が投与されていたのは35例で、そのうち陽性は9例、25.7%であった。この値は抗菌剤非投与の42例における陽性4例、9.5%に比べ、むしろ多かった。

結論：今回検討した肺炎患者の血液培養陽性率は22%で、原因菌と考えられたのは16%であった。患者背景としては、基礎疾患の種類、栄養状態、肺炎像の拡がりの程度か、血液培養陽性率に影響を与える因子と考えられた。血液培養時の抗菌剤使用の有無については、我々の予想と反するものであった。この成績からのみ考えると、培養時に抗菌剤が投与されていても、血液培養は施行する価値がある、と考えられた。

006 喀痰から分離された *B. catarrhalis* の検討

小貫圭介・芝 香子・向野賢治
福岡大学病院第2内科

目的：近年 *B. catarrhalis* は呼吸器感染症の主要起炎菌の一つになってきており、その特徴の一つとしてβ-lactamase産生菌の増加があげられる。そこで今回、喀痰から分離された *B. catarrhalis* について経口抗生物質のMICを測定するとともに、臨床細菌学的な検討を加えた。

対象、方法：当院において1988年1月から1989年12月までの24か月間に、喀痰より定量で 10^7 cfu/ml以上あるいは定性で3+が認められた *B. catarrhalis* 40株(40症例)を対象とした。なお、グラム陰性双球菌でブドウ糖非分解、DNase陽性のものを *B. catarrhalis* と同定した。MIC測定は化学療法学会の標準法に従い平板寒天法を用いβ-lactamase産生の有無はニトロセフィン法を用いて測定した。

結果：喀痰から有意に *B. catarrhalis* が分離された患者40症例のうち、60歳以上は70%を占め、さらに基礎疾患を持つものは85%であった。発症様式では、院外発症が77.5%と大半を占めた。また混合感染率は60%であり、菌別では *H. influenzae* が最も多かった。胸写上27.5%に肺炎が認められたが、肺炎がないものではほとんどが気管支炎症状を伴っていた。肺炎がみられた患者10症例に対する抗生物質治療の有効率は100%であった。β-lactamase産生率は90%で、経

口抗生物質のMIC₈₀は、OFLX, 0.1 μg/ml, CVA/AMPC 0.2 μg/ml, CFIX 0.2 μg/ml, EM 0.2 μg/ml, MINO 0.39 μg/ml, AMPC 1.56 μg/ml, ABPC 3.13 μg/ml, CCL 1.56 μg/mlであった。

007 寝たきり老人の鼻腔および咽頭細菌叢に関する検討

坂本 翔*・渡辺貴和雄・武藤智絵

永武 毅・力富直人・松本慶哉

長崎大学熱帯医学研究所内科, 愛野記念病院*

目的:我々はこれまで老人の細菌性呼吸器感染症に関する研究を繰り返し報告し, 上気道付着細菌叢と下気道感染症との関係を明らかにしてきた。今回, 我々はA老人病院における寝たきり老人を対象に感染予防対策としてのいくつかの検討を開始した。まず, 鼻腔および咽頭のぬぐい液を経時的に培養し, それぞれの細菌叢の推移を検討した。得られた成績は当該患者の感染症治療指針および感染予防の観点から有意義と思われたので報告する。

対象および方法:患者数は29名で全員脳血管障害を有し, 歩行困難な, いわゆる寝たきりである。年齢は70~85歳で, 性別は男女比12:17であった。調査期間は1989年10月~同年12月までの3か月間, 毎週1回, 同一患者より同時期に鼻, 咽腔ぬぐい液を採取した。延回数はいずれもそれぞれ126回で, 内9名は連続8回の培養が可能であった。また鼻, 咽腔の採取は市販の滅菌綿棒(トランスワブ アスカ純薬発売)を用い, 免血液寒天培地に好気, 嫌気性の培養を行った。

成績および考察:1.検出菌の状況(非病原性常在細菌を除く)。1)鼻腔:単独菌の順位と割合は, ①黄色ブドウ菌46%, ②緑膿菌9%, ③ブランハメラおよびアシネトバクター1.7%であった。複数菌では①黄色ブドウ菌+緑膿菌13%, ②緑膿菌+ブランハメラ3.5%であり, 黄色ブドウ菌の検出頻度が高く全体で約60%に認められた。2)咽頭:単独菌では①緑膿菌25%, ②黄色ブドウ菌9.5%, ③肺炎桿菌3%であった。複数菌では①緑膿菌+黄色ブドウ菌+B群溶連菌10%, ②緑膿菌+B群溶連菌9.5%などであり, 本検体では緑膿菌が主体であった。2)連続8回培養が可能であった9症例の鼻腔で主要であった黄色ブドウ菌は8回連続して検出した症例は1例のみであった。一方咽頭で主要であった緑膿菌は8回連続検出例5例, 間けつ例4例で, 本菌は黄色ブドウ菌と異なり完全に定着し, コロニーゼーションすることが多いものと思われた。また, 嫌気性菌の分離例はいずれも咽頭で, *Bacteroides* spp. 4株(2症例), 嫌気性コリ

ネバクテリウム2株(2症例)などが検出された。分離された菌の臨床的意味については現在検討中であるが, 以前に報告した本病院の細菌性肺炎の起炎菌にもよく一致しており寝たきり老人の鼻咽腔に生息する黄色ブドウ菌, 緑膿菌には, 特に注意する必要がある。薬剤感受性を含めた生物学的特性についても報告する。

008 高齢者肺炎における抗菌剤投与後の検出菌に関する臨床細菌学的検討

山本和英・山田保夫・林 嘉光

武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

足立 暁・松浦 徹・鈴木幹三

山本俊幸

名古屋市厚生院内科

目的:高齢者の肺炎は, 再発あるいは難治化する場合も多く, その原因として菌交代症は重要な要因である。今回, 我々は高齢者肺炎において, 抗菌剤投与後の検出菌について, 臨床細菌学的に検討した。

対象および方法:対象は, 昭和60年2月より昭和63年7月までの3年6か月間に, 名古屋市厚生院において経皮的気管内吸引法を施行した高齢者肺炎のうち, 抗菌剤投与後2日以内に喀痰により細菌学的検索を行った114エピソードで, 抗菌剤投与後検出菌について, 発症時検出菌および使用抗菌剤との関係を臨床細菌学的に検討した。

成績:1)抗菌剤投与後の検出菌は, 114エピソード中, 口腔内常在菌のみが47エピソード(41%)で, 病原性菌は67エピソード(59%)に80株が検出された。そのうち33株は発症時より持続して検出され, 47株は新たに出現した。2)抗菌剤投与後検出菌の内訳は, 肺炎球菌1株, 黄色ブドウ菌24, その他の球菌1株, インフルエンザ菌は検出されず, 大腸菌4株, 肺炎桿菌6株, セラチアマルセッセンス7株, 緑膿菌28株, その他のグラム陰性桿菌9株であった。3)投与後に検出された黄色ブドウ菌24株は, 12株が単独で, 12株が複数菌として検出された。発症時の検出菌に一定の傾向はみられず, 抗菌剤はCEP-IIIが14例に使用された。4)同様に緑膿菌28株は18株が単独で, 10株は複数菌として検出され, 発症時の検出菌に一定の傾向はなく, 抗菌剤はCEP-IIIが14例に使用された。5)抗菌剤投与後の病原性菌検出の頻度は, 院外発症肺炎に比し院内発症肺炎において明らかに高率であった。

結論:高齢者肺炎は菌交代をきたす症例が多く, 特

に黄色ブドウ菌、緑膿菌の検出頻度が高かった。抗菌剤は第Ⅲ世代セフェム剤の使用頻度が高く、院内発症肺炎で、寝たきり状態の患者に菌交代を惹起する場合が多いと推定された。

009 緑膿菌定着性慢性気道感染のNQ長期連投症例における感染発症時の外来下治療

小田切繁樹

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

緑膿菌定着性・超易反復感染性の慢性気道感染症例の感染病態への進展阻止を目的としたニューキノロン製剤(以下NQ)の長期連投は感染エピソードの著減をもたらし、一部の入・退院反復症例群の長期にわたる外来下コントロールを可能にした。しかし、これら症例群はNQ連投下においても、特徴的な背景のため、時として感染を発症し、要入院病態に進展するが、この際、効果的な外来下治療があれば、引続き外来下コントロールが可能となる。本題では、この感染コントロールの主治療にSTを選択し、ある程度の成果の感触を認めたので報告する。

対象は昭和61年11月7日～平成2年5月1日の3年6か月間弱における当科外来のNQ長期連投下の緑膿菌定着性慢性気道感染症例8例で、この疾患内訳は気管支拡張症5例、DPB2例、慢性気管支炎1例であった。患者背景は年齢39～76歳(平均55.9)・男女比4/4・発症後経年数5～39年(20年以上6/8,平均22.8年)・全例慢性準呼吸不全以上の悪い病態であった。NQ連投日数は175～1,229日(平均682.3)で、この間の感染発症回数は1～4回(1症例あたりの平均3回)であり、これに対する外来内服治療は1～4回(1回2例,2回5例,4回1例)施行し、その薬剤はST10回,増量NQ3回,MINO3回とSTを主用したが、これにて感染を鎮静化せしめ、継続的外来治療が可能となった。STは6錠・分3を食直後に服用し、胃薬も併用したが、副作用の消化器症状が高率(8/10)に発現、継続服薬はどうか可能であった。なお、上記の感染発症において、入院下非経口的治療を要したものは4例(1回1例,2回2例,3回1例)あった。

以上、NQ連投の最大のメリットは入・退院反復症例の外来下コントロールにあるが、この連投下の発症感染時にもSTを主とする外来内服治療(一部に入院下非経口治療を要するが)により、少なくともある程度は継続的な外来下コントロールが可能となる。

010 呼吸器感染症における carumonam と minocycline の併用療法

後藤 純・生田真澄・山崎 透

長岡博志・永井寛之・山崎仁志

重野秀明・那須 勝

大分医科大学第二内科

原田頼統・明石光伸

厚生連鶴見病院

増田 満・中山俊之・長門 宏

長門記念病院

緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有する carumonam と、糖非発酵菌やMRSA, さらに Mycoplasma や chlamydia に対して強い活性を有する minocycline とを併用し、呼吸器感染症の領域での両剤併用の意義について検討した。

1989年に呼吸器材料より分離されたMSSA, MRSA, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa* のそれぞれ20株計100株について、CRMNとMINOの単独および併用時の抗菌力を化療標準法による平板希釈法で測定した。Checker board法により併用効果の有無を、fixed combination法により併用抗菌力を測定した。fixed combinationではCRMN:MINOの混合比率を1:1, 2:1, 5:1とした。その結果、各菌種ともほとんどの株が相加的に作用した。一部拮抗的な株がみられたが、それらの株のFIC indexは3.0以下で、拮抗の程度は軽い傾向であった。また、緑膿菌では、50%の株が相乗的で、一部に優れた併用効果が認められた。併用抗菌力では、両剤の混合比率にかかわらず、多くは低いMIC値を示した。*S. pneumoniae* は他の菌種に比べてやや高い値を示した。

呼吸器感染症患者36例(肺炎17例,慢性気道感染症19例)を対象とした臨床的検討では、総有効率80.6%,基礎疾患をもつ29例の有効率75.6%,分離された10株の除菌率90%と良好な成績を得た。

CRMNとMINOの併用は、特に呼吸器系に基礎疾患を持つ症例に対して有用性が高いと考えられた。

011 細胞性免疫能からみた呼吸器感染症の臨床的検討

CTTを用いて—

中野 豊・岩田政敏・千田金吾

佐藤篤彦

浜松医科大学第二内科

目的：ツベルクリン反応に代表される細胞性免疫能と、呼吸器感染症の経過を検討することにより細胞性免疫能障害時における呼吸器感染症患者の治療について検討した。

対象と方法：呼吸器感染症 54 例（肺炎 50 例、DPB 2 例、気管支拡張症 2 例）は、男性 32 例、女性 22 例で、平均年齢 63 ± 17 歳であった。治療内容は、CTT を 1 回 1~2 g、1 日 2 回、平均 12 ± 4.9 日点滴静注し、その経過を観察した。治療開始前の PPD 反応は、陽性群 20 例、陰性群が 32 例であった。

成績：CTT の臨床効果判定では、有効率 80.8% (42/52 例) であった。PPD (+) 群と PPD (-) 群の間に臨床効果の有効率、細菌学的効果および、CRP、赤沈値の改善度に有意な差は認められなかった。

感染の改善の程度を下熱の経過から検討すると PPD (+) 群は、治療開始 3 日以内に全例 (15/15 例) が下熱を示したが、PPD (-) 群は、全症例が下熱するのに 8 日間を要し、遷延化することが判明した。また、PPD (-) 群においては、年齢因子 (70 歳 ≤ と 70 歳 > の 2 群間) 栄養状態 (血清アルブミン値 $3.5 \text{ g/dl} \geq$ と $3.6 \text{ g/dl} \leq$ の 2 群間) の検討において、70 歳 ≤ 群と血清アルブミン値 $3.5 \text{ g/dl} \geq$ 群が感染が遷延化する傾向にあった。

考察：細胞性免疫能低下 (PPD 反応陰性) した患者の呼吸器感染は、PPD 陽性患者よりも遷延化する傾向にあった。遷延化の要因としては加齢と低栄養状態が推察され、治療にあたっては、症例毎の多角的な検討が必要と思われた。

012 呼吸器感染症症例における気管支肺胞洗滌液中 IgG サブクラスの検討

林 嘉光・山田保夫・山本和英

伊藤 剛・武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

目的：IgG は感染防御機能として、貪食細胞に対す

るオプソニン作用、感染因子の凝集や中和、補体存在下における溶菌作用などが知られている。我々は呼吸器感染症症例に気管支肺胞洗滌 (以下 BAL) を行い、気管支肺胞洗滌液の IgG および IgG サブクラスを測定したので報告する。

対象：当科で経験した呼吸器感染症症例 31 症例で、その内訳は細菌性肺炎 7 例、非定型肺炎 4 例、慢性気道感染症の急性増悪 (以下慢性気道感染症) 14 例、肺結核病 6 例。コントロールとして感染症状のない非喫煙者 4 例の合計 35 例である。年齢は 31~79 歳、男性 14 例、女性 21 例であった。

方法：BAL は気管支ファイバースコープを用いて、慢性気道感染症症例とコントロールは中葉または B³、その他の症例では胸部 X 線写真で陰影のみられる区域気管支で、生食 1 回 50 ml で 2~3 回洗滌した。BAL 液は遠心分離し、細胞成分を除いたのちに IgG の定量は免疫比濁法、IgG サブクラスの定量は、Bird らの方法に準じ、サンドイッチ ELISA 法にて測定した。

結果：BAL 液 IgG 値はコントロールと比較し、細菌性肺炎、非定型肺炎、慢性気道感染症、肺結核症例で高い傾向がみられたが、有意差はなかった。血清由来と考えられる BAL 液 IgG 1 と IgG 2 の total IgG に対する割合はコントロール、各疾患群では有意差はみられなかった。肺局所での能動輸送や産生があると考えられている BAL 液 IgG 3 の total IgG に対する割合では否定型肺炎と慢性気道感染症例間で有意差が認められた。しかし IgG 4 では、疾患群で有意差はみられなかった。

013 アリドアマイシン、デキストラン複合体 (ADM-OXD) のヒト癌・ヌードマウス系における効果

藤田昌英・藤田史子・田口鐵男

大阪大学微研外科

抗癌効果を高める工夫としてモノクローナル抗体、その他を用いたターゲティング療法の研究が盛んに行われているが、実用化に至っている例は少ない。アリドアマイシン (ADM) は広い抗腫瘍スペクトラムをもつすぐれた抗癌剤であるが、正常組織吸着性が強く心毒性が大きな制約となる。ADM と分子量 7 万のデキストランを結合させた複合体 ADM-OXD (ミドリ十字) は静注後高い血中濃度が維持され、ADM に比し低毒性で癌組織への選択分布が得られ動物癌を用いた検

討でも治療係数の改善のみられる。いわゆる DDS 製剤である。今回、この薬剤につき教室で確立し継代維持中のヒト消化器癌、乳癌 6 株の皮下移植腫瘍に対する抗腫瘍効果を ADM と対比しつつ検討した。

方法：4 週齢ヌードマウス (BALB/c) 背部皮下に移植した腫瘍が $V=1/2 \cdot L \cdot W \cdot D$ で求めた推定体積 100 mm³前後に達した時、1 群 7 匹を用い腫瘍体積、標準誤差ともできる限り均等になるよう対照群と治療群を設定し治療を開始した。開始 4 週後に終了し両群の腫瘍重量より腫瘍増殖抑制率 $1R=(1-T/C) \times 100$ (%) を求めたが、その間もアイソレーターによる SPF 条件下で飼育し、週 2 回腫瘍の大きさと体重を計測し、効果と副作用をモニターした。

結果：ADM-OXD の 5, 10, 15 mg ADM/kg, q 5 d (i.v.) 4 回投与で Dose response が見られた。ADM の 5 mg の効果は ADM-OXD の 5 mg と 10 mg の中間で、ADM-OXD 15 mg は比較した胃、乳癌の 2 株とも明らかに優れていた。ADM-OXD 20 mg ADM/kg では胃癌 2 株、乳癌 2 株のいずれも 1R が 80% 以上の著効を示した。増殖曲線の分析から ADM-OXD の効果は ADM に比し持続性がみられることから、初回 60 mg ADM/kg 15 日目 60 または 30 mg 投与したところ、4 株中 3 株で著効を示し 20 mg/kg 4 回投与より 1R はやや上回り、乳癌の 1 株では 1R が 99.8% で 7 匹中 4 匹で完全退縮をみた。

結語：ADM-OXD は ADM に比し有意に優れた効果を示し、ADM 抵抗性株にも有効であり、抗腫瘍スペクトラムの変化が示唆された。

014 ヌードマウス可移植性ヒト消化器がんに対する 5-FU と leucovorin の併用効果の検討

野宗義博・頼島 敬・地主和人

高上真一・桐原義昌・金 隆史

平林直樹・峠 哲哉

広島大学原医研外科

目的：がん細胞に生化学的な修飾作用をおよぼして、化学療法の効果を増強させる目的で、5-FU と leucovorin (以下 LV) の併用療法が登場してきた。今回、5-FU と LV の併用効果をヌードマウス可移植性ヒト消化器がんを用いて検討した。

方法：6~8 週齢の BALB/c nu nu nude mouse を用い、当科にて継代中の食道がん 3 株 (EH-1, EH-4, EH-5)、胃がん 2 株 (SH-4, H-111) および大腸が

ん 2 株 (CH-5, CH-6) の計 7 株を対象とした。ヌードマウス皮下移植後、推定腫瘍重量が 100~300 mg に達してから治療を開始した。5-FU は 75 mg/kg を q 4 d、3 (i.p.) 投与とした。LV は 1 mg/mouse (i.p.) 投与とし、5-FU との併用群では 5-FU 投与の 1 時間前に初回投与し、さらに 5-FU 投与時にも同量を投与した。抗腫瘍効果は腫瘍増殖抑制率で検討し、対照群に対し 42% 以下を有効とした。

結果：7 株の消化器がんのうち 5-FU 感受性株は 2 株であった (EH-4, CH-6)。この 2 株に対する LV の併用効果は認めなかった。5 株の 5-FU 耐性株に対して LV の併用効果は 3 株 (EH-5, H-111, CH-5) に認め、有効率は 60% であった。この 3 株に対する 5-FU の抗腫瘍効果は LV を併用することにより EH-5 で 48.1% → 40.4%, H-111 で 54.3% → 39.4%, CH-5 で 53.8% → 29.6% になった。しかし、いずれも腫瘍の完全退縮は認めず、治療終了後より腫瘍の再増殖を認めた。

まとめ：5-FU と LV の併用がもたらす抗腫瘍効果は、従来の治療法と比べ、著明にすぐれているとは言えないが、少なくとも 5-FU 耐性株に対して、5-FU 単独投与よりは LV 併用の有用性が示された。

015 Ara-C 新誘導体 difluoro-deoxycytidine (dFdC) の作用機序

高柳智代美・上田孝典・神谷健一

内田三千彦・吉村輝夫・津谷 寛

福島 俊洋・岩崎博道・吉田 明

和野 雅治・高山博史・中村 徹

福井医大第一内科

目的：dFdC は arabinose に 2 つの弗素原子を有する ara-C の新誘導体で、白血病細胞に対し強い抗腫瘍効果を示すことが報告されている。我々は本薬の抗腫瘍剤としての特徴を理解し、合理的使用法を考案するため、L₁₂₁₀細胞浮遊液を用いて、本薬の抗腫瘍効果を ara-C のそれと比較し検討した。

方法：L₁₂₁₀細胞を RPMI 1640 培地に浮遊させて培養し、生細胞数を trypan blue の dye exclusion 法により測定した。dFdC による L₁₂₁₀細胞の核酸合成阻害率を、TdR-³H と UR-³H の酸不溶性分画への取込みにより測定した。細胞内における dFdC とその代謝物質の生成量を、LiCl または isopropanol: ethyl acetate: water を溶媒とする薄層クロマトグラフにより分離定量した。

結果: dFdCは L_{1210} 細胞の増殖を濃度依存性に抑制し、その IC_{50} は $0.10 \mu M$ でara-Cのそれのおよそ1/8に相当した。本薬はDNA合成を $1.0 \sim 10.0 \mu g/ml$ の濃度で特異的に阻害し、その IC_{50} はおよそ $23.6 \mu M$ であり、ara-Cのそれのおよそ14倍に相当した。CdRはdFdCのDNA合成阻害を有意に回復させたが、ほかのnucleosidesにはこの作用はみられなかった。細胞浮遊液中でdFdCは速やかに細胞に取込まれ、dFdCとdFdCTPへの変化を受け、前者は速やかに培地中に放出されたか、後者は細胞内に留まった。CdRの添加はdFdCTPの産生を有意に阻害し、DNA合成阻害と増殖抑制効果のCdRによる回復に符合した。dFdCはara-Cのリン酸化をcompetitiveに阻害した。細胞内に生成されたdFdCTPはara-CTPより高濃度で、しかも長く貯留した。

結論: dFdCは速やかに細胞内に取込まれ、dFdCTPへの活性化とdFdUへの不活性化の反応を受ける。dFdCはara-Cと同一酵素系で代謝されると推測される。ara-Cの場合に比べdFdCTPの細胞内貯留がより長いこと細胞増殖抑制効果は一層高いと推論される。(厚生省がん研究助成金の援助を受けた)

016 SODのマウス腫瘍に対する転移抑制効果

小宮山寛機・車 碩鎬

北里研究所

中野雄司・山本 宏

東洋醸造(株)

スーパーオキシドジスムターゼすなわちSODはスーパーオキシドを消去することにより、酸素毒性から生体を防御する物質として研究が進められてきた。

今回我々は、SODの制癌への応用を目的として種々実験を行ってきたところ、マウス腫瘍に対する転移抑制が認められたので報告する。

Lewis肺癌をBDF1マウスの皮下または静脈内に移植し、SOD(ヒト型Cu-Zn SOD, $4,000 \mu g/mg$ protein)を $10 mg/kg$ 皮下または腫瘍局所に投与して肺転移を調べた。その結果、SC-SC系ではSODおよびLSOD(リポソーム化したSOD)を10日間(Days 6~10, 13~17)投与し、21日目に肺転移数を調べたところ、約38%の転移抑制が認められた。一方、SC-IT, IV-SC系ではLSODで60または58%の転移抑制が見られた。次に既知制癌剤との併用効果を調べるために、Lewisをi.v.に移植して0~5日後にMMC、

(DDP)あるいはADMをi.p.投与し、さらにSODを $10 mg/kg$ 投与して14日目に屠殺して肺転移数を調べた。その結果、DDP($1.5 mg/kg$)との併用で効果が認められた。また同様の実験をLSODについて調べたところ、LSODでも39%の転移抑制が認められた。

以上示したように、ヒト型SODあるいはLSODによるLewis肺癌の転移抑制がみられたが、その効果はLSODでやや顕著であった。また、DDPとの併用効果が認められたがこれらの作用機序については不明である。

017 原発性肝癌に対するetoposide経口大量療法の試み

船越 哲・倉石安庸・小林 直

山崎博之・中村 督・高崎信子

海渡裕郎・磯貝行秀

東京慈恵会医科大学第3内科

目的: 動脈塞栓術(以下TAE)により原発性肝癌症例の生存期間が延長するとともに、転移に対する対策が論じられている。我々は遠隔転移を有する進行期症例およびTAE後の補助療法として、etoposide経口大量療法のphase II studyを行い、効果を検討した。

対象および方法: 対象は進行期3例・TAE後の補助療法4例であり、男性6例・女性1例、年齢中央値60歳であった。etoposideは原則として $400 mg/body/day$ を1日2回、朝夕12時間毎に5日間経口投与し、3~4週毎に反復した。あわせてpharmacokineticsも検討した。効果判定は固形がん化学療法直接効果判定基準に準じた。

成績: 転移巣を有する3例(肺転移2例、脾転移1例)は直接効果NC(うちMR1例)であり、その持続期間は3か月~7か月であった。術後補助療法4例のrelapse or disease free intervalは6か月から20か月+中央値8か月であった。副作用は血液毒性が主たるものであり白血球最低値の中央値 $1,600/mm^3$ ($700 \sim 3,500$)、血小板数最低値の中央値 $74 \times 10^3/mm^3$ ($24 \sim 132$)であり、本療法のdose limiting factorは骨髄抑制と考えられた。その他、悪心・嘔吐、脱毛が全例に認められた。以上の毒性はいずれも臨牀的に管理可能であった。etoposide投与後の未変化体の血中および尿中濃度を、高速液体クロマトグラフィーにて測定した。 $t_{1/2 \beta}$ は $2.61 \sim 7.38 h$ 、AUCは $23.7 \sim 55.2 g/h/ml$ であり、これらは通常量($200 mg/body/day$ 5日間)投与の他の報告と有意差はなかった。連続投与

における蓄積性は認められなかった。

018 進行胃癌に対する 5-FU, ADM 併用療法と 5-FU, ADM, CDDP 併用療法との無作為比較対照臨床試験

高橋直典・小島誠一・菊地金男

国立仙台病院外科

目的：胃癌に対する CDDP と他剤との併用投与の有用性及び投与方法についてはいまだ一定の見解はない。進行胃癌を対象に ADM, 5-FU の 2 剤併用療法と CDDP, ADM, 5-FU の 3 剤併用との有用性ならびに副作用発現状況を比較する目的で、他施設による無作為割り付け比較対象臨床試験を行った。

方法：東北地方の主要病院 18 施設の協力を得て、進行胃癌を対象に、無作為封筒法を用い、A, B 群に分け、A 群は第 1~5 日 5-FU 270~300 mg/m² i.v., 第 5 日 ADM 25 mg/m² i.v. 投与、B 群は A 群投与方法に加え、第 1 日目に CDDP 70 mg/m² i.v. 投与を行った。これらの投与方法を 1 クールとして 3 週毎に 1 クールを反復、原則として 3 クール治療することにした。適格例は、A 群 33 例、B 群 32 例で、両群の予後因子に差はなかった。

結果：適格例の奏効率は、A 群 33 例中 PR は 1 例もなく、B 群 32 例中、6 例 (19%) が 3 クール後に PR と判定された。また完全例では A 群 19 例が 0% で、B 群 18 例は 33% の高率を示し、いずれも有意差 ($P < 0.05$) があり、CDDP 併用の有用性が認められた。しかし 50% 生存期間、生存曲線は、いずれも両群間に差はなく、またクール数別にみても両群に差はなかった。副作用は消化器障害がもっとも多く、約 60% に出現し、全身倦怠、脱毛、白血球減少がこれに次ぎ、なんらかの副作用が出現した例は、A 群 85%、B 群 91% に達したが、両群間に差はなかった。また投与中止の理由として症状悪化が半数を占めた。

019 進行、再発子宮頸癌に対する 254-S, ifosfamide, pepleomycin 併用療法の試み

平林光司・岡田悦子・中友嘉夫

瀬崎宏之

国立福山病院産婦人科

目的：254-S が子宮頸癌において高い有効率を示したことから、頸癌において抗腫瘍効果が確認され、かつ 254-S と D.L.F の異なる ifosfamide, pepleomycin との 3 者併用療法を試み、臨床的にまた基礎的にその有用性を検討した。

方法：(1) 頸癌再発 16 例、III, IV 期 4 例に 254-S 100 mg/sqm, (i.v.) ifosfamide 1.5 g \times 5 (i.v.), pepleomycin 5 mg \times 6, (i.m.) の 3 者併用を少なくとも 2 クール以上行い、その直接効果と障害を検討した。

(2) B-16メラノーマ細胞をマウス皮下に移植し、3 剤を単独および 2~3 剤併用投与を行い、増殖抑制率 (T/c) および ILS を検討した。

成績：臨床成績：現在までのところ、初回治療 2 例を含む 13 例中 6 例 (46.2%) に P.R が得られている。主な障害は、骨髄障害と脱毛であり、各々 grade 3~4 は 60~70% に認められた。膀胱出血、腎障害は極めて軽微であった。基礎成績：IFO (24 mg/kg \times 5, i.v.) +Pep (9 mg/kg \times 5, i.m.) で T/C=40% を得、これに 254-S を付加することにより、2.5 mg/kg \times 1 日 (i.v.) で T/C=50%、5 mg/kg により 60% と用量依存性に抑制率の上昇を認めた。ILS は IFO+Pep 投与では 39% であったが、254-S を付加することにより同様に相加~相乗効果が認められた。

結論：この 3 者併用療法が頸癌進行、再発症例に対し、許容しうる範囲で従来よりも高い有効率を示す可能性が、臨床的、基礎的に示唆された。

020 キノロン耐性緑膿菌における *gyr* 変異の頻度

吉田博明・中村美佳・坊垣真弓

中村信一

大日本製薬総合研究所

キノロン耐性メカニズムとして *gyrA* および *gyrB* の変異、および薬剤透過性変異が知られている。我々

はクローン化大腸菌 *gyrA* 遺伝子を用いて、KL 16 株由来の自然耐性株では *gyrA* 変異と *gyrB* 変異はほぼ同じ頻度で起こること、臨床分離キノロン耐性大腸菌では *gyrA* 変異が多いことを報告している。しかし、臨床問題に起っているキノロン耐性緑膿菌ではどのような耐性メカニズムを持つものが多いのかはまだ充分には明らかにされていない。今回、大腸菌の野性型 *gyrA* 遺伝子を緑膿菌のキノロン耐性 *nalA* 変異株に入れると、大腸菌の場合と同様、緑膿菌はキノロン感受性に変わることを見出したので、この事実を利用してキノロン耐性緑膿菌における *gyrA* 変異の頻度を調べた。

ナリジクス酸あるいはエノキサシンを含む寒天平板上にて一段の選択で得た緑膿菌 PA 0505 株由来の自然耐性菌 101 株は薬剤耐性パターンから 3 種類のタイプに分類された。第一のタイプはキノロンにのみ耐性を示し、第二のタイプはキノロン、カルベニシリン、およびクロラムフェニコールに耐性を示す。第三のタイプはキノロンおよびクロラムフェニコールに耐性を示すと共にカルベニシリン、ゲンタミシンには高感受性を示す。この中で第一のタイプの変異株が *gyrA* 変異を有しており、ナリジクス酸で選択した 38 株中 22 株 (58%)、エノキサシンで選択した 63 株中 11 株 (17%) がこのタイプに属していた。第二および第三のタイプはそれぞれ薬剤透過性変異株とされている *nalB* および *nfxB* 変異と耐性パターンが類似していた。なお、*gyrB* 変異株は検出されなかった。

一方、キノロン耐性臨床分離緑膿菌 17 株では 12 株 (71%) が *gyrA* 変異を有していたが、*gyrB* 変異を有する株は 1 株 (6%) であった。変異の同定できなかった株は薬剤透過性変異株であるか、あるいは複数の耐性メカニズムを持っている可能性がある。

021 キノロン高度耐性 *P. vulgaris* における耐性機構の検討

石井 裕子・佐藤謙一・星野一樹

田中真由美・法邑正人・采 孟

長田 恭明

第一製薬(株)・中央研究所

目的：近年、ニューキノロンの広範な使用に伴い、耐性菌の増加が問題になりつつある。我々も 1987 年より OFLX 感受性推移を検討中である。今回は、ニューキノロンに高度耐性を示す *P. vulgaris* 881051 株の耐性機構を検討したので報告する。

材料および方法：1988 年に複雑性尿路感染症患者

より分離されたキノロン耐性 *P. vulgaris* 881051, 880561 株およびキノロン感受性である 08602, K 22-2, K 22 2 porin 株を供試した。DNA gyrase の精製および活性測定は、既報に従い、pBR 322 を基質として OFLX のスーパーコイル阻害活性を測定した。また、外膜蛋白質に関しても既報に従い、SDS-PAGE (10%) によりその性状を検討した。菌体内への取り込み量の測定は、J. S. Chapman ら (Antimicrob. Agents Chemother. 32: 438~442, 1988) の方法を一部改良して実施した。

結果および考察：*P. vulgaris* 881051 株に対する OFLX の MIC 値は、800 $\mu\text{g/ml}$ であり、この菌株は他のキノロン剤に対しても高度耐性を示した。当該菌株から精製した DNA gyrase のスーパーコイル活性に対する OFLX の ID_{50} 値は、約 2700 $\mu\text{g/ml}$ であり、OFLX 中等度耐性の 880561 株 (MIC: 50 $\mu\text{g/ml}$) の ID_{50} 値とはほぼ同値、感受性菌である 08602 株 (MIC: 0.10 $\mu\text{g/ml}$) の約 2,700 倍も高い値を示した。一方、外膜蛋白質に関する解析では、880561 および 881051 株に分子量 37 Kd のポリン蛋白質の欠損が認められた。また、OFLX の菌体内移行性実験では、内膜における水素駆動力の脱共役剤である CCCP を添加すると、高度耐性菌 881051 株では約 40 倍も取り込み量が増加していた。

以上の結果より、キノロン高度耐性株は DNA gyrase の耐性化、外膜蛋白質の変異および内膜の水素イオン駆動力に関連するキノロン排出機構 *efflux* によりキノロン耐性を示すことが示唆された。

022 大腸菌 *gyrA* 遺伝子のキノロン耐性決定領域

中村信一・坊垣真弓・中村美佳

吉田博明

大日本製薬総合研究所

キノロン系抗菌剤の標的酵素である DNA ジャイレースは大腸菌では *gyrA* および *gyrB* 遺伝子産物から成っているが、これらの遺伝子の変異により、キノロン耐性が惹起されることを我々は塩基配列レベルで明らかにし、報告している。これまでに *gyrA* 変異 4 個と *gyrB* 変異 2 個がマッピングされているが、それらの変異はそれぞれの遺伝子上の限られた領域に局在していた。とりわけ *gyrA* 変異株の場合、独立に分離した株であるにもかかわらず、2 個の変異は同一部位 Ser-83 (N 末端から 83 番目の Ser) に位置していた。Ser-83 近辺

の領域のキノロン耐性決定における役割をより明確にするために、今回、さらにキノロン耐性 *gyrA* 変異株 6 株について検討を行った。

キノロン耐性変異株は大腸菌 KL16 株をナリジクス酸含有 LB 寒天上に播いて分離し、*gyrA* 変異を持つことを野性型 *gyrA* 遺伝子によるトランスフォーメーションにより確認した。*gyrA* 遺伝子のクローニングは先に報告したように温度感受性 *gyrA* 変異株を用いて行い、塩基配列の決定はジデオキシ法により行った。

調べた 6 株のキノロン耐性 *gyrA* 変異株はすべて点変異であり、ナリジクス酸の MIC ($\mu\text{g/ml}$) およびアミノ酸変化は N-112, N-118 および N-119 株: 400, Ser-83 \rightarrow Leu; N-113 株: 200, Asp-87 \rightarrow Asn; N-97 株: 50, Gly-81 \rightarrow Cys; P-5 株: 25, Ala-84 \rightarrow Pro であった。これをさきに解析したキノロン耐性 *gyrA* 変異株 4 株の結果 [N-51 株: 400, Ser-83 \rightarrow Leu; P-18 株: 400, Ser-83 \rightarrow Trp; P-10 株: 25, Ala-67 \rightarrow Ser; N-89 株: 12.5, Gln-106 \rightarrow His] と併せると、10 株のキノロン耐性点変異はすべてアミノ酸番号 67~106 の狭い範囲内で局在していた。ナリジクス酸の MIC 値の高い順に変異部位を並べると、Ser-83(5 株) $>$ Asp-87 $>$ Gly-81 $>$ Ala-84 = Ala-67 $>$ Gln-106 の順であった。GyrA 蛋白の Ser-83 近辺、とりわけ Ser-83 はキノロン耐性を決定する上で重要な領域であると考えられる。

023 ニューキノロン系抗菌薬の抗酸菌に対する試験管内制菌力

加藤元一・鈴木克洋・田中栄作
網谷良一・久世文幸
京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学

目的: ニューキノロンに属する抗菌薬については、*M. tuberculosis* をはじめ、2, 3 の抗酸菌に対する良好な抗菌活性が報告されている。すでに NFLX, ENX, OFLX, CPFX, NY-198, T-3262 などについての抗酸菌に対する試験管内制菌力を検討し、OFLX および CPFX に最も良好な MIC を認めたことを報告してきた。今回新たに 2 種のニューキノロン系抗菌薬について、同様に試験管内制菌力の検討を試み、OFLX, CPFX と比較した。

方法: 第一製薬より供与された、DR3355 および、田辺製薬より供与された TA-167 および対照として OFLX, CPFX, RFP について、研究室で 1% 小川培地にて継代保存している抗酸菌臨床分離株 *M.*

tuberculosis 20 株, *M. kansasii* 20 株, *M. avium* complex 20 株, *M. fortuitum* 15 株, *M. chelonae* 5 株について試験管内制菌力を検討した。使用した培地は、Dubos Tween[®] Albumin 液体培地、および 5% 血清加 Kirchner 液体培地の 2 種を使用した。各薬剤について、初管で 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を含有する倍数希釈系列を 19 管作成し、第 20 管は薬剤を含まない対照培地とした。

結果および考察: DR3355 および TA-167 は、OFLX, CPFX と同等かそれ以上の良好な MIC を各菌種について示した。また、抗結核薬の活性が極めて低い *M. fortuitum* について、きわめて良好な試験管内制菌力を認めたことは、治療術式の確立されていない本菌感染症について、臨床応用の可能性を示すとともに、他の抗酸菌についても、OFLX, CPFX と共に多剤併用療法の 1 薬剤となりうる可能性が示唆された。

024 臨床分離菌のニューキノロンに対する感受性の推移

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

目的: ノルフロキサシンをはじめとするニューキノロン剤は、その強い抗菌力と広域な抗菌スペクトラムを有するため、使用頻度が年々増加している。それに伴い耐性菌も増加傾向にあり、臨床上的問題となっている。

今回我々は、耐性化が問題となっている *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *B. fragilis* について、1982 年~83 年に分離された菌株 (I 群) と 1987 年~88 年に分離された菌株 (II 群) に分けてニューキノロンに対する薬剤感受性を比較検討した。

方法: *S. aureus* I 群 (53 株), II 群 (54 株), *P. aeruginosa* I 群 (77 株), II 群 (54 株), *S. marcescens* I 群 (52 株) II 群 (41 株), *B. fragilis* I 群 (44 株) II 群 (48 株) について NFLX, ENX, OFLX, CPFX に対する薬剤感受性を日本化学療法学会標準法で測定した。

結果: *S. aureus* では、MIC₉₀ 値の上昇、二峰性分布の出現により耐性化傾向が示された。*P. aeruginosa* では、MIC₉₀ 値の上昇、高度耐性株の出現により耐性化が示された。*S. marcescens* では、MIC₉₀ 値の上昇、高度耐性株の出現により耐性化が示された。*B. fragilis* で

は、耐性菌の比率は高かったものの高度耐性株の増加は顕著ではなかった。今後使用が開始される新たなニューキノロン剤でも同じような耐性菌の存在が予想され、今後さらに耐性菌の動向に十分な注意を払う必要があると考えられた。

025 尿中濃度自動シミュレーター装置を用いた複雑性尿路感染症モデルにおける抗菌薬のPAE効果の検討

西村昌宏・熊本悦明・渋谷秋彦

広瀬崇興

札幌医科大学泌尿器科

大屋 哲

三共(株)生物研究所

目的：昨年の本学会および東部地方会で、尿中濃度自動シミュレーター装置を用いて、複雑性膀胱炎治療の問題点を検討し報告した。今回は同装置を用いて、抗菌薬を尿中濃度にシミュレートした際に、抗菌薬のPAEの有無が細菌増殖抑制にどのように影響するかを検討した。

対象と方法：コンピューター制御下に、抗菌薬を投与時の尿中濃度推移を腎盂モデル内にシミュレートさせ、それを実際の約1/2縮尺の膀胱モデル（容積250ml）内へ毎分0.5mlずつ移行させた。膀胱モデル内の初期細菌濃度は 10^7 CFU/mlとし、一時間毎にサンプリングし、生菌数をカウントした。排尿は2時間毎、計7回、14時間目まで行い、それ以後の10時間は睡眠中と想定し排尿させず、24時間目からは再び2時間毎に排尿させた。複雑性膀胱炎を想定するため、膀胱モデル内に尿流停滞を起こさせる目的でその一部に憩室様の突出を付けその中にガラス玉を入れた。使用菌種はグラム陰性桿菌の *Enterobacter cloacae* (MIC: 6.25 μ g/ml) とグラム陽性球菌の *Staphylococcus epidermidis* (MIC: 6.25 μ g/ml) である。検討抗菌薬はグラム陽性球菌にのみPAEを有する β -lactam系の amoxicillin (AMPC) と cefixime (CFIX)、グラム陽性球菌、陰性桿菌の双方にPAEを有するニューキノロン系の ofloxacin (OFLX) とアミノグリコシド系の isepamicin (ISP) である。

結果と考察：グラム陰性桿菌に対してPAEを有さない β -lactam系のAMPC、CFIXでは、膀胱モデル内抗菌薬濃度がMICを下回ると、グラム陰性桿菌である *E. cloacae* はすぐに再増殖を開始した。一方、グ

ラム陽性球菌、陰性桿菌の双方にPAEを有するニューキノロン系のOFLXや、アミノグリコシド系のISPでは、抗菌薬濃度がMICを下回った以降も、*S. epidermidis* のみならず、*E. cloacae* においても数時間再増殖が抑えられた。以上より、尿中濃度推移にシミュレートした際の臨床応用時におけるPAEの意義をうきばりにすることができたと考えられる。

026 Flow Cytometry を用いたPAEの検討 —菌の形態変化と増殖の観察—

山田 久・永沢浩三・只野寿太郎

佐賀医科大学検査部

青木洋介・加藤 取・山田穂積

同 大学内科

目的：これまでFlow Cytometryを用いて菌増殖および抗生剤の作用について検討した報告があり、Flow Cytometryが菌数や形態変化を経時的に捕えるのに有用な方法であることが指摘されている。今回我々は、PAE (Post antibiotic effect) についてFlow Cytometryを用いて検討した。

方法：細菌は *E. coli* ATCC 25922 株を用い、薬剤は PIPC, LMOX, MINO, TOB を使用した。薬剤は菌接触時に1~4 MICになるように調整した。薬剤処理は接触菌数 5×10^6 cell/mlとし、37°Cのbroth内で1~4時間培養した。培養後、菌はフィルターで濾過し、生食洗滌で薬剤を除去し、菌数を調整してbroth内で培養した。培養開始後、培養液を経時的に採取しFlow Cytometryで観察した。また、菌の形態は電顕で確認した。

成績：Flow Cytometryでは、薬剤無処理菌は一定のサイズにピークを有する分布（正常ピーク）を示した。 β -ラクタム系の2薬剤処理では、正常ピークが右にシフトし、サイズの増大が確認された。また、MINO, TOBでは菌のサイズには変化がみられず菌数のみが減少した。薬剤除去後の培養では、以下の成績が得られた。PIPC, LMOX処理でサイズの増大した菌は、培養開始後に変化し両薬剤ともに15分以内で正常ピークが出現した。また、MINO, TOB処理菌は培養後3~4時間で菌の増殖が認められた。なお、Flow CytometryでみられたPIPC, LMOX処理菌の形態変化は、菌のフィラメント化であることが電顕的に確認された。

結語：今回、Flow Cytometryを用いて薬剤の直接作用とPAEを検討したが、Flow Cytometryは薬剤作

用をリアルタイムでとらえるのにすぐれ、形態変化と菌数変化を同時に知ることが可能であった。このことから PAE のさらに詳細な検討が可能であることが示唆された。

027 各種抗菌剤の PAE (Flow Cytometry 法と CFU 測定法の比較検討)

山田穂積・青木洋介・加藤 収
佐賀医科大学内科

永沢善三・山田 久・只野寿太郎
同 大学中央検査部

目的：我々は、flow cytometry が菌に対する薬剤の直接作用と PAE (Postantibiotic effect) を検討するのに有用である成績を得たので、各種抗菌剤の PAE を flow cytometry 法と CFU 測定法で比較検討した。

方法：細菌は *E. coli*, ATCC 25922 株、薬剤は PIPC, LMOX, MINO, TOB を用い、薬剤は 1~4 MIC に調整し、接触菌数 5×10^6 CFU/ml で 37°C, 1 h 作用させた。薬剤処理後、菌はフィルターで濾過し、生食で薬剤を除去後に菌数を調整して、再び 37°C の broth 内で培養した。培養開始後、培養液を経時的に採取して、flow cytometry で菌を観察し、同時にスパイラルを用いて培養液内の菌数を CFU で測定した。なお、flow cytometry は、オルソ社のスペクトラム III を使用した。

成績および考察：flow cytometry での観察では、PIPC, LMOX 処理は、菌の size の増大を発現したが、この size の増大した菌は、薬剤除去後の培養で時間とともに消失した。一方、正常ピークは両薬剤ともに 15 分内に出現し、15 分後は無処理菌と同じ増殖を示した。また、MINO と TOB 処理は、菌の size には変化を示さず、薬剤除去後の培養で菌の再増殖抑制時間が認められた。一方、FCM 法と CFU 法による PAE は PIPC, LMOX では一致し、MINO, TOB では FCM 法がやや大きい値を示した。MINO 4 MIC 1 h 接触では、PAE は FCM 法 4.0 h, CFU 法 1.6 h また、TOB 2MIC, 1 h 接触では、PAE は FCM 法 4.6 h, CFU 法 2.3 h であった。

結語：flow cytometry (FCM) では菌の絶対数と形態変化を瞬時に測定することが可能であった。従来の plate culture 法との比較では、FCM 法による PAE は PIPC, LMOX で一致し、MINO, TOB ではやや大きい値であった。この MINO, TOB での PAE の差は、CFU が菌の絶対数を必ずしも反映しないことによる

ものと考えられた。今回の検討より、FCM は PAE の測定により優れた方法であることが示唆された。

028 好中球の大腸菌貪食および殺菌能への aspoxicillin の影響

恩田時男・山口東太郎
田辺製薬(株)生物研究所

田中輝和・田中恭子・入野昭三
香川医科大学第一内科

目的：感染症の治療にあつたては、細菌、抗菌剤、生体防御能の三者の関連を考慮し、生体内において最も有効な薬剤を選択しなければならない。我々は、生体防御能の一角を担う好中球による、ASPC 処理菌の易貪食・殺菌性増強効果を、PIPC 処理菌と対比することにより検討を行った。

方法：好中球としては、ハートレイ系モルモットのカゼイン接種腹腔浸出細胞および DMSO で分化誘導を行った HL-60 細胞を用いた。使用菌は *E. coli* KC-14 および S 615 である。貪食能は、好中球と薬剤処理菌を混合し、経時的に試料採取後ギムザ染色を行い、顕微鏡下にて細菌を貪食している細胞数を測定した。殺菌能は、好中球に 1/2~1/4 MIC 抗菌剤処理菌を貪食させた後、経時的に好中球を破壊し、細胞内生菌数を測定することにより判定した。

結果：モルモット好中球数：ASPC 1/5 MIC 処理菌数比 1:100 における 10 分間の貪食能は 33.6% で、PIPC 処理菌に比し 2 倍高率であった。

ASPC 処理菌では、PIPC 処理菌に比し、好中球に分化誘導した HL-60 細胞による細菌効果の増強が認められた。殺菌活性物質の一つである H_2O_2 に対する感受性測定の結果、ASPC 処理菌では PIPC 処理菌に比し約 2 倍感受性が增大していることが判明した。

考察：Sub-MIC 濃度の ASPC 処理 *E. coli* は、好中球により貪食、殺菌され易くなること、モルモットの系のみならずヒト由来細胞の系においても明らかになった。ASPC 処理 *E. coli* が H_2O_2 に対し感受性が增大していたことから、ASPC 処理 *E. coli* が好中球内で殺菌活性物質により殺菌され易くなっていることが強く示唆されるが詳細な機序についてはさらに検討中である。

029 セフェム系薬剤のヒト白血球との協力殺菌作用

三宅美行・野村秀一・古川哲心

宇治達哉・兵頭昭夫・石田直文

大鵬薬品工業(株)開発研究所

セフェム系薬剤で処理された細菌は白血球により貪食殺菌されやすくなることから知られている。新しいセフェム剤である CDZM は白血球との協力殺菌作用に優れることが報告されており、今回以下に示すような評価方法にて薬剤処理菌に対する好中球の貪食殺菌作用の強さを各種のセフェム剤と比較検討した。すなわち、薬剤処理された細菌にヒト好中球を加え初発の菌数にもどる時間 TLI と薬剤未処理菌が初発の菌数にもどる時間 CLI の差を増殖抑制効果 T (TLI-CLI) として PAE と同じように時間で表わした。また、薬剤処理菌の好中球存在下での短時間内の生菌数の減少を貪食殺菌係数として未処理菌の貪食率との比で表わし比較した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* の 10^8 cells/ml を 1/4~4 MIC, 1 または 2 時間各種セフェム薬剤で処理し、薬剤を除去後、 10^6 cells/ml のヒト好中球を加えた場合の増殖抑制効果は *E. coli* S 615 の 4 MIC, 1 時間処理において CDZM は 3.3 時間、CPIZ で 1.1 時間であり、CMNX, CMX では未処理菌と同程度であった。*S. marcescens* GN 7577 では CDZM が 4.8 時間以上の大きな値を示し、次いで CAZ, CPZ が 3 時間程度の値であった。また *K. pneumoniae* 163 では 1/4 MIC, 2 時間処理において CDZM で 3.2 時間以上、CMNX で 1.8 時間であり、CMX, CPIZ では認められなかった。さらに、短時間における好中球の殺菌作用の目安となる貪食殺菌係数についても CDZM は 1.8~15.5 倍となり、CMNX, CPIZ, CPZ 等より 2~18 倍優れていた。これらの結果から CDZM はセフェム系薬剤の中でヒト好中球との協力殺菌作用に優れた薬剤と考えられた。

030 FOM と CBPZ 併用時の多核白血球との協力作用について

平井裕一・中畑 久・辻野守全

武部和人

弘前大学第三内科

日藤 肇

弘前大学臨床検査医学

Cefbuperazone (CBPZ) は MIC に比し生体内効果が優れることが知られ、fosfomycin (FOM) は他剤との併用効果が大きいことが知られる。今回、CBPZ のみでは多核白血球 (PMN) との協力作用が現れない濃度で、FOM を加えることで協力作用がみられるか否か、また FOM が存在した場合の菌体内 SOD, catalase 活性がどのように変化するかを大腸菌にて検討し PMN との協力作用との関連につき検討した。被験菌は、血清に殺菌され難い特徴を有する臨床分離株の *E. coli* 59 株 (MIC : CBPZ 0.05, FOM 50), 薬剤は CBPZ 1/2, 1/8, 1/32 MIC FOM 1, 1/4 MIC, PMN は健康成人男子 1 名より採取し 2, 1, 0.5, 0.25×10^6 /ml に HBSS で調製した。上記濃度の薬剤, PMN, 菌液 (約 10^8 CFU/ml) を 37°C で回転培養し、1, 2 時間後の生菌数を算定した。また上記濃度の薬剤を含んだ Brain heart infusion broth にて同菌株を 37°C にて振盪し 1, 2 時間後に集菌し超音波処理して菌体内 SOD 活性を大柳らの亜硝酸法で、catalase 活性を Bergmeyer らの方法で測定し、タンパク当りの活性を比較した。

CBPZ 単独では CBPZ 1/2 MIC + PMN 2×10^6 /ml の組合せでのみ、協力的殺菌がみられたが、他の組合せでは PMN 単独の殺菌曲線と変化がなかった。FOM を 1 もしくは 1/4 MIC を併用すると (FOM も単独では PMN との間に協力がみられたのは FOM 1 MIC + PMN 1×10^6 /ml の 1 組合せのみであった)、PMN が多い場合は協力的殺菌、PMN が少ない場合には菌増殖の抑制が認められた。菌体内の SOD および catalase 活性は、CBPZ 単独では濃度に応じて、1 時間よりも 2 時間後に活性が上昇し酵素誘導が生じることがうかがわれたが、FOM が存在するとほとんど活性は上昇しなかった。この、SOD および catalase 活性の抑制は PMN の殺菌作用をうけ易くする可能性があると思われ、FOM 併用で PMN との協力作用がみられる一因と思われた。

031 術後好中球機能に対する抗生物質 (CTX) 投与の影響について—第3報

丸山正二・八木田旭郎・織田 俊
大島かずみ・立川 勲・桂 卓也*
緒方幸雄*

杏林大学第一外科, 同 微生物*

第3世代セフェム系抗生剤 CTX は、好中球活性作用を有する抗生剤である。

今回、我々は、大腸癌手術症例に本剤を投与し主として好中球機能を解析する目的で LMOX と比較検討したので報告する。

方法：大腸癌手術症例 8 例に CTX を 1 回 2g・1 日 2 回 7 日間投与し好中球のケミルミネッセンス、食食能、殺菌能および遊走能に対する影響を検討した。

結果：CTX 投与により、術後のケミルミネッセンスを一過性に亢進させることが示唆された。

また CTX 投与により食食能および殺菌能が共に亢進された。

一方 LMOX は、食食能は亢進するが殺菌能は、低下する傾向が認められた。

以上の結果から CTX は大腸癌患者術後の好中球機能、特に食食能および殺菌能を亢進させることが示唆され術後感染予防に充分期待できるものと考えられた。

032 A 23187 存在下での TC 系抗生物質の好中球運動機能におよぼす影響について

杉田久美子・西村忠史
大阪医科大学小児科

目的：我々はアガロースプレート法を用い、TC 系抗生物質が好中球運動機能におよぼす影響について検討してきた。今回 Cation Ionophore A 23187 存在下で TC 系抗生物質が好中球運動機能におよぼす影響について検討を加えた。

方法：人好中球を採取し、アガロースプレート法を用い、その運動機能を測定した。実験は① 50 $\mu\text{g/ml}$ のアガロースプレートを作製、好中球浮遊液に A 23187 が 10^{-7} ~ 10^{-9} g/ml 含まれるよう調製したもの、② 好中球浮遊液を A 23187 10^{-8} ~ 10^{-10} g/ml, 50 $\mu\text{g/ml}$ の MINO, DOXY を含むよう調整したもの、③ A 23187 10^{-8} ~ 10^{-10} , 50 $\mu\text{g/ml}$ の MINO, DOXY, 好中球をあらかじめ 37°C, 30 分間 incubate し、ハンワスゲルで洗浄後の好中球を用いたもの、の 3 種類行った。結果

は通常的好中球運動距離に対する比を用いている。

成績：(1), (2)の実験では、vandom index には特定の傾向はなく、chemotactic index において、A 23187 を加えると増加がみられたが大きな回復には至らなかった。(3)の実験においては、MINO, DOXY の random, および chemotactic index とともに増加がみられ、chemotactic index では、MINO 50 $\mu\text{g/ml}$ のみの場合 0.903 と軽度の低下を認めたか、A 23187 を加えると 10^{-9} g/ml で 1.038 と正常域にまで回復した。DOXY も同様の結果となった。また、位相差顕微鏡像で好中球の運動形態を検討したが、形態上でも運動能の回復をみた。

考察：TC 系抗生物質は Ca とキレート結合をし、Ca の流れを変化させ、運動機能を低下させると考えられているが、今回の実験でも Ca の細胞内 uptake を増加させるといわれている A 23187 を用いると、運動能の回復がみられることから、Ca との関係が示唆された。

033 好中球 elastase およびその inhibitor に対する erythromycin の作用について

柳生善彦・喜多英二・檜葉周三
奈良県立医科大学細菌学教室

澤木政好・三笠桂一・古西 満
竹内章治・成田巨啓

同 第2内科

増谷喬之・播金 収

同 中央検査部

諸言：慢性下気道感染症に対する erythromycin (EM) 長期投与療法的作用機序解明の一環として好中球 (polymorphonuclear leukocyte: PMN) 由来の elastase とその inhibitor に注目し、慢性下気道感染症患者に対し EM を投与することによる好中球 elastase 活性ならびに血清中の elastase inhibitor への影響と interleukin 1 (IL-1) 刺激による好中球からの elastase 放出に対する EM の影響について検討した。

対象および方法：EM 治療前後 (EM stearate, 600 ~ 1,200 mg/day, 3 か月以上) の慢性下気道感染症患者の末梢血より Percoll 比重遠沈法にて分離した好中球を凍結融解。超音波破碎後の遠心上清を elastase 抽出画分とし Congo Red elastin 法により 485 nm での吸光度を測定し活性を求めた。また好中球を IL-1 β にて刺激することにより elastase 放出を誘導し、この放

出に対する EM の効果を見るため EM lactobionate を添加 (5 $\mu\text{g/ml}$) した時の培養上清の elastase 測定した。さらに血清による elastase 抑制活性を elastin agar plate 法にて測定した。

成績：好中球 elastase 活性は患者群では EM 投与前 193.4 ± 112.7 unit/mg protein, EM 投与後 213.9 ± 131.5 でいずれも健常対照群の 148.9 ± 70.9 と比較して高値を示す傾向は認められたが有意差は認めなかった。次に elastase 放出に対する EM の影響は EM 添加群が健常群は $80.7 \pm 16.8\%$, control, EM 投与患者群は 65.2 ± 32.6 といずれにおいても EM 無添加群より有意に低値であった。血清の elastase 抑制活性は患者群は EM 投与前 $37.5 \pm 4.6\%$, EM 投与後 $42.1 \pm 6.8\%$ と EM 投与前後での有意差は認めなかったが、健常対照群 $30.6 \pm 2.8\%$ と比較して EM 投与後では有意に高値であり ($P < 0.05$)、また投与期間が長いほど elastase 抑制活性は有意に高値であった。

考察：EM は好中球からの elastase 放出を抑制し、血清による elastase 抑制活性を高めることが示唆された。

034 マウス肺炎モデルにおける MUR-OCTASIN と CMX の併用効果の検討

—第2報 病理組織像の検討—

多田羅治・中浜 力・岸本寿男

日野二郎・中島正光・矢木 晋

副島林造・采 孟*

川崎医科大学呼吸器内科, 第一製薬・研*

目的：我々は昨年度の本学会において、マウスの *K. pneumoniae* 肺炎モデルを使用し、MUROCTASIN [MDP-Lys (L 18), 以下 L 18] の CMX との併用治療において、生存率の改善、肺内菌数の再増殖抑制、マクロ肺病変における肺炎進行の抑制傾向が認められることを報告した。今回我々は各治療群における肺の病理組織学的検討を行ったので報告する。

方法：(1) ICR マウス (5 週齢雄) に *K. pneumoniae* B-54 株を噴霧感染させ、(直後肺内菌数 $1 \sim 3 \times 10^4$ /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 40 mg/kg/日 を感染 1 日後より 3 日間、1 日 2 回皮下投与した。(3) L 18 (100 mg/mouse) の併用投与は、感染-1 日, +1 日, 1+3 日の 3 群で行った。(4) 病理組織の検討は感染後 18 時間, 1 日, 2 日, 3 日, 4 日, 5 日, 7 日に生存マウス (各群 4 匹) の肺を摘出し、最大割面となるように組織スライドを

作製、CMX 単独治療群と L 18 併用群を比較して併用効果の検討を行った。

結果：L 18 感染-1 日併用群では感染後 18 時間で肺胞 $M\phi$ や好中球の浸潤が認められ、+1 日併用群でも 18 時間から 1 日で炎症細胞が認められたのに対し、CMX 単独群では炎症細胞浸潤が認められたのは感染後 1 日から 2 日であり、L 18 併用群は感染後早期の細胞浸潤が CMX 単独群より早い傾向が認められた。また感染後 2 日以降、CMX 単独群では炎症面積の拡大や膿瘍形成も認められ、炎症が直化するのに対し、L 18 併用群では一部肺炎の進行する例も認められたが、全体的には肺炎の進行が遅延、抑制されていた。

考察：L 18 併用群は、CMX 単独群と比較して炎症細胞の浸潤が早期より認められ、また 2 日目以降では炎症進行の抑制傾向が認められた。これらの結果より、感染後早期の炎症細胞浸潤が菌再増殖の抑制等により生存率を改善していると考えられ、さらにこれらの機序について検討していく予定である。

035 Sub-MIC 濃度における抗生剤の細菌におよぼす影響について

高橋孝行・田浦勇二・国分勝弥

神奈川県衛生看護専門学校付属病院検査科

桜井 馨・今井健郎・松本文夫

同 内科

岡部紀正

同 外科

岡部信彦

同 小児科

目的：我々はすでに MIC 以下の濃度 (sub-MIC) における抗生剤で処理された細菌の好中球による易食食性などについて報告してきた。今回 sub-MIC 濃度のニューキノロン剤で処理された細菌の好中球による易食食性および細菌の上皮細胞への付着などについて検討したので報告した。

方法：食菌作用の検討：被検菌を sub-MIC 濃度のニューキノロン剤 NFLX, OFLX, ENX, CPMX, TFLX, CMFX を含む培地にて培養後洗浄し、ヒト好中球を作用させて取り込ませた菌数を測定した。また chemiluminescence (CL) 法もあわせて実施した。

上皮細胞への付着の検討：尿路感染由来の *E. coli* を sub-MIC 濃度のニューキノロン剤を含む培地に培

養後ヒト尿より採取した上皮細胞と30分培養し細胞への付着菌数を測定した。

結果および考案：Sub-MIC濃度で処理した食菌作用はTFLX, OFLX, CPFYで亢進傾向がみられた。殺菌能の指標としてCL index値でみればOFLX, TFLX, CPFYで亢進が顕著であった。また尿路上皮細胞付着能ではOFLX, TFLX, CPFYで付着能の抑制が認められた。成人と高齢者での宿主側の条件での相違を検討したが成人と同様の抑制率であった。

各種ニューキノロン剤のsub-MIC処理菌による生体防御能との協力作用の影響を大腸菌で検討したが、sub-MIC処理することによりhost側の防御因子(好中球)活性が相対的に亢進したことは、この薬剤の有用性の原因と思われ、臨床的にも有用な薬剤と考えられた。

036 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・我謝道弘・比嘉 太
山城 哲・健山正男・普久原浩
草野展周・伊良部勇栄・橘川桂三
重野芳輝・斎藤 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による感染症に、BRMの一つであるM-CSFを用いて基礎的な検討ならびに治療実験を行い発表してきた。その後、追加実験を含め今回はその総合的見地から報告する。

方法：In vitroでは、①食食能、②活性酸素産生能、③細胞内殺菌能に及ぼすM-CSFの効果を検討した。In vivoでは、M-CSF(1.6×10⁶ U/kg)をモルモットの腹腔内に投与し、末梢白血球数の変動を経時的に観察した。その結果をふまえて、実験的レジオネラ肺炎の治療にM-CSFを用いその効果を観察した。

結果：In vitroでは、M-CSFによるマクロファージ食食能、活性酸素産生能の亢進が認められた。細胞内殺菌能におよぼす影響は接種する菌量の多少で効果が異なった。In vivoにおいてはM-CSF投与で単球数と好中球数の増加が認められ、ヒトのM-CSFがモルモットに対しても活性を持っていることがわかった。さらに実験的にレジオネラ肺炎に対する治療実験では、M-CSF単独使用では生存率の上昇は少ないものの、β-ラクタム剤との併用において生存率を上昇させる傾向がみられた。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が、抗生剤等の併用を含めた補助的療法が期待できると思われた。

037 顆粒球コロニー刺激因子(rG-CSF)

IV. *Listeria monocytogenes* 感染の防御

松本雅彦・田村政彦・松原秀三

尾野雅義・松野 隆

中外製薬(株)・探索研究所

横田 健

順天堂大学・医学部・細菌学

G-CSFは骨髄前駆細胞を増殖刺激し、好中球へ分化を促す造血因子である。すでに、その遺伝子組換え型rG-CSFにより、悪性腫瘍や骨髄移植患者の顆粒球減少症の治療が検討され有効な成績が得られつつある。我々は、これまで顆粒球減少症マウスにおける感染抵抗性の減弱をrG-CSFが有意に防御することを報告してきたが、種々の感染菌株を用いる中で、細胞内寄生性といわれている*L. monocytogenes* 4 b (Lm)の感染も防御することが確認された。

方法：遺伝子組換え型CHO細胞により産生されたrG-CSF 100 μg/kgまたは溶剤(vehicle)を、8週齢ddY雄マウスに1日1回、4日間皮下投与した。その最終投与4時間後にLmを静脈内に感染した。感染後の臓器内生菌数および血球数の測定は常法に従った。

結果と考察：Vehicle投与した正常マウスに1.1×10⁷のLmを感染させると感染後2~4日で全例が死亡した。ところが、rG-CSF 100 μg/kgを4日間投与すると感染死を有意に阻止した。そこで、正常マウスが死亡しない5×10⁵のLmを感染し脾および肝内生菌数を測定すると、rG-CSF投与群では感染後6~24時間にみられる臓器内でのLm増殖を顕著に抑制した。一方、感染後の総白血球数を測定するとvehicle投与群では感染直後の好中球の減少に引き続き、1~2日間リンパ球数が減少後、徐々に回復した。rG-CSF投与群では、感染初期においては好中球の増多状態であり、感染後のリンパ球数の減少を阻止した。また、rG-CSF投与マウスより採取した腹腔内浸潤好中球は、ゼイモン刺激による活性酸素産生を有意に上昇した。このような変化は、腹腔マクロファージでは観察されなかった。

すなわちLm感染に対するrG-CSFの防御効果は、感染初期(6~24h)のLm増殖抑制に起因すると考えられた。この効果発現には、rG-CSF投与による好中球の数的および機能的賦活の関与が示唆された。

038 緑膿菌感染マウスにおける rhG-CSF, amphotericinB および benanomicin A の感染防御効果

池田達夫・比嘉晶子・安藤 隆

木村真人 山口英世

帝京大学医学部細菌学教室

我々はこれまでにマウスにおける緑膿菌肺感染モデルを用いてヒト組換え型顆粒球増殖刺激因子 (rhG-CSF) が有意な感染防御効果を示すことを報告した。今回は rhG-CSF による感染防御効果が BRM 活性を持つことが推測されている 2 種の抗真菌剤 amphotericin B (AMPH) および benanomicin A (BNM) の併用によってさらに増強されるか否かを検討したが、BNM の BRM 活性実験において、BNM が不純物によって汚染されていることが判明したので、今回の報告の中の BNM のデータを省かせていただき、AMPH の実験結果についてのみ報告する。

正常マウス (SPF) に緑膿菌 IID 5142 株を、腹腔内接種した結果、LD₅₀: 2.8×10⁶であった。

正常マウスに rhG-CSF を菌接種前 (-1, 0 day, 計 2 回) に皮下投与し、防御効果について検討した結果、120 μg/kg 投与群では 20% の生存率で、感染防御効果が認められた。

正常マウスに AMPH を菌接種 4 日前に 1 回皮下投与し、防御効果について検討した結果、10 mg/kg 投与群では 30% の生存率で、感染防御効果が認められた。

AMPH と rhG-CSF の併用による協力効果について検討した結果、AMPH と rhG-CSF 単独投与群に比して、併用投与群は 57.1% の生存率を示し、併用による協力作用が認められた。

抗真菌剤である AMPH の BRM 活性は真菌以外の、緑膿菌による日和見感染症の予防にも効果があることが示唆された。

039 切迫早産の cefmetazole 治療における血中 Leukofrien B 4 および C 4 の動態について

中谷剛彬・花田征治・八神喜昭

名古屋市立大学産科婦人科

周産期における未熟児出生への対策は重要な課題である。今回切迫早産妊婦における種々の生体反応とし

て、Samuelson 等により発見された Leukotrien B 4 (LT B 4) および Leukotrien C 4 の血中動態より検討した。

方法: Blair, Powell, Hamilton 等の方法にて、LT B 4 は RIA にて、LT C 4 は HPLC による LT C 4 画分を RIA にて測定した。

結果: 白血球遊走能の亢進、IL 2 産生刺激等の生体防御作用を示す LT B 4 についての正常な妊婦血中動態は、妊婦 8~15 週群および分娩第 1 期群にやや高い傾向を示した。白血球の血管内皮固着能亢進作用および子宮収縮作用を示す LT C 4 についての血中動態は、妊娠経過において変動は無く低値を示すが、分娩第 1 期に有意の高値を示した。次に、子宮収縮が 10 分以内の間隔にて頻回に認められ入院治療となった切迫早産妊婦の Leukotrien B 値は、妊娠 24~31 週群、および妊娠 32~36 週群とも正常妊婦に比し有意に高値であった。Leukotrien B 4 についても、切迫早産群に比し、有意の高値を示した。炎症所見の著明な、かつ子宮収縮抑制的な症例群については、Leukotrien B 4 にては、切迫早産群は正常妊婦群に比してばかりでなく、正常分娩第 1 期群に比し、有意に高値を示した。しかし、CMZ 2 g, 2 回/日, 5 日間の投与により低下傾向を示した。Leukotrien C 4 については、切迫早産群は CMZ の治療により有意の低下を示し、かつ正常妊婦群のレベル低下し、切迫早産の著明な効果、改善が認められた。以上の結果より、chorioamnionitis による切迫早産の発症が認められ、生体反応として、アラキドン代謝系において、Leukotrien B 4 の産生により白血球の活性化が亢進しかつ、種々の chemical mediator が作動し、感染症としての重症化が防御されている。また子宮収縮の発来については、Leukotrien C 4 の作用が強く認められた。したがって、切迫早産の炎症所見の著明な難治例には、CMZ の投与が有力な治療として認められた。

040 東北地方で分離された *S. aureus* の抗生物質感受性と β -lactamase 活性について

庄司 聡・渡辺 彰・大泉耕太郎

本吉雅吉

東北大学抗酸菌病研究所内科学部門

千葉潤一・加藤美和

仙台更生病院一般細菌検査室

1989年度に東北6県の各病院で検出された黄色ブドウ球菌について、その抗生物質感受性と β -lactamaseについて検討を加えた。MICの測定は、微量液体培地希釈法で行った。 β -lactamaseについては、プロムクレゾールパープルを指示薬として、ペニシリンGを基質とするpH指示薬法によった。

1989年度のMRSAの分離頻度は、41.6%に達した。86年度、87年度にも同様の検討を行ったが、86年度は25.5%、87年度は38.1%であり、89年度はさらに増加の傾向を示したことになる。MRSAの施設間較差は89年度も認められたが、87年度より較差は縮まった。前回、低分離率であった施設での分離頻度の上昇が認められた反面、前回高分離率の施設ではMRSA対策の成果もあって、分離率の停滞傾向が認められた。MRSAの薬剤感受性は、DMPPCの耐性のみならず、多剤耐性化傾向にあった。IPM、CZON、MINO、ニューキノロン系の耐性化傾向が強まり、また87年度までは認められなかった、RFP、VCMに耐性株が出現するようになった。

β -lactamase活性は、*S. aureus*全体の78.2%に認められ、87年度が87.0%であったので、若干の減少が見られた。また、87年度までは、MRSAの方が、MSSAと比べて有意にPCase活性が高度で、PCase(-)の株は少なかったが、89年度はそのような分布の差は認められなかった。

041 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対する各種 β -ラクタム剤の抗菌力の変動

高橋公毅・渡辺正治・菅野治重

千葉大学医学部附属病院検査部

MRSAに対する β -ラクタム剤(IPM, FMOX,

CZON, CMZ, MCIPC)およびMPIPCの抗菌力の変動を培養温度とNaCl添加から検討したので、その成績を報告する。

実験材料と方法：1. 供試菌株；千葉大学附属病院で臨床材料から分離した中等度の耐性を示すMRSA 40株を用いた。2. MRSAに対する上記薬剤の抗菌力の変動の検討；(1) 2% NaCl添加および無添加のMHAを用い、上記6剤の濃度がそれぞれ16 μ g/ml含有する培地を作成し、一夜培養したMRSA4株を培地に移植、30℃および35℃で、24時間培養後のコロニー数を測定した。(2) 2% NaCl添加および無添加のCSMHBを用い微量液体希釈法により、30℃および35℃培養でのMICを検討した。

結論と考察：1. 各抗菌剤16 μ g/ml含有平板培地における発育集落数の検討；1) IPMとFMOXは35℃培養ではNaCl添加および無添加培地でも24時間で集落の形成はみられなかった。30℃培養では 10^3 ~ 10^5 CFU/ml程度の発育がみられ、2% NaCl添加培地での発育も同等であった。2) CMZとMCIPCは、35℃培養で、NaCl無添加培地では集落の形成は抑制されていたか、2% NaCl添加培地では、CMZとMCIPCは、それぞれ35℃で 10^3 ~ 10^5 および 10^3 ~ 10^4 CFU/ml、30℃で 10^8 および 10^3 ~ 10^5 CFU/mlの集落の形成がみられた。3) CZONおよびMPIPCは、それぞれ16 μ g/ml含有する培地でも、35℃、24時間培養で、抗菌剤不含培地と同等の多数の集落がみられ、集落形成に2% NaCl添加や30℃培養の必要がなかった。2. CSMHBを用いた微量液体希釈法によるMICの検討；1) 35℃培養で、2% NaCl添加培地では、MCIPC、IPM、CMZおよびFMOXの管差の平均は2.17、1.32、0.72と0.75であった。2) 30℃培養で、NaCl無添加培地では、MCIPC、IPM、CMZおよびFMOXの管差の平均は、1.12、1.17、1.22と1.00であった。3) 30℃培養で、2% NaCl添加培地では、MCIPC、IPM、CMZおよびFMOXの管差の平均は、4.27、3.30、2.07と1.95であった。4) MCIPCおよびIPMは、CMZおよびFMOXに比べて高いMICを示し、MICの変動が大きかった。以上の結果から薬剤の差は、MRSAへの適応や耐性機構を検討する上で重要な性状と思われた。

042 MRSA の耐性機構 (1)

宮沢恵一郎・笹津備規・小原康治

河野 忠

東京薬大第二微生物

目的: Methicillin (DMPPC) 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の耐性機構としては β -lactam 系薬剤に対して親和性の低い PBP-2' の出現によると報告されている。しかし、近年 MIC 値と PBP-2' の生産量に相関性が認められないことなどから、別の何らかの因子の関与が推定されている。また、MRSA の耐性に β -lactamase が関与しているのではないかという問題は昔からいわれてきたが、いまだに明確にはなっていない。そこで今回は低レベルの MRSA における β -lactamase の関与について検討を行った。

方法: 低レベルの MRSA としては MIC 12.5 μ g/ml を示す臨床分離株 L 20 A 株を、MSSA としては 1960 年代に分離された penicillin G (PCG) 耐性株 MS 1477 と、PCG にも感受性を示す RN 2677 株を使用した。MIC の測定には MIC 2000 を用いた。 β -lactamase 活性の測定はヨードメトリーを用いた。液体培地中での菌の増殖は penassay broth を用いた。同培地中の DMPPC 濃度は HPLC 法^{*)}により、化学構造の変化は NMR 法^{*)}により測定した。

結果ならびに考察: L 20 A 株は DMPPC 12.5 μ g/ml を含有した液体培地中が増殖した。この時、菌の増殖に伴い培地中の DMPPC 濃度は減少した。また、DMPPC の構造変化は β -lactam 環の解裂のみが認められた。L 20 A 株と MS 1477 株の β -lactamase 活性と基質特異性はほぼ同じであった。L 20 A 株の β -lactamase 生産能欠損変異株は DMPPC に対する MIC 値が 1/4 に減少した。これらの結果より、少なくとも低レベルの MRSA においては β -lactamase がその耐性に関与しているものと思われる。よって、MRSA は MSSA とは異なり PBP-2' のような何らかの因子が働いて菌は死滅しないで耐えている間に多量の β -lactamase が生産され培地中の DMPPC は消失して菌はさらに増殖することが可能となると考えられる。^{*)Kono et al., Antimicrob. Agents Chemother. 23: 938~940, 1983}

043 臨床分離黄色ブドウ球菌の薬剤感受性

1988 年分離株の全国サーベイ結果一

猪狩 淳

琉球大・臨床病理

設楽正登・設楽政次・吉元加代子

俊成病院臨床検査科

林 康之

順天堂大・臨床病理

旭川厚生病院臨床検査科ほか 68 施設

今回は 1988 年に臨床材料から分離された黄色ブドウ球菌の抗菌薬に対する感受性とその年次推移に加え、感受性の診療科間較差、臨床材料別較差をも検討した。

1988 年 4 月~1989 年 3 月の 1 年間に、全国各地の総合病院 69 施設から収集した臨床分離黄色ブドウ球菌 2,492 株を用い、日本化学療法学会標準法により MIC を測定した。測定用培地には Mueller-Hinton agar (BBL) を用いた。なお、接種菌量 10^6 cfu/ml で行った。

被験抗菌薬は、ABPC、PIPC、MCIPC、CET、CEZ、CTM、CMZ、LMOX、CZX、GM、NTL の 11 剤。

以下のような結果が得られた。

1. 臨床分離黄色ブドウ球菌に対する感受性

PC 剤 3 剤では MCIPC に感性株が多く、ABPC、PIPC にはほとんどの株が耐性。CEP 剤 7 剤では、CET、CTM、CMZ に対し感性株が多く、CEZ、LMOX、CZX には耐性株が多い。AG 剤 2 剤では NTL に対し感性株が、GM には耐性株が多かった。

2. 感受性の年次推移

1985 年分離株と 1988 年分離株について各抗菌薬の MIC₉₀ 値を比較した。MIC₉₀ 値が大きく上昇したのは ABPC、CZX、CEZ。軽度上昇が CTM、CET。ほとんど変動がなかったのが PIPC、MCIPC、CMZ、LMOX。

3. 感受性の診療科別較差

PC 剤、CEP 剤に対しては、脳神経外科 > 外科 > 内科 > 泌尿器科で、AG 剤には外科 > 皮膚科 > 脳神経外科 > 泌尿器科で、耐性株分離率が高い。

4. 由来材料別較差

PC 剤、CEP 剤、AG 剤いずれに対しても尿由来株の耐性率が高く、次に喀痰由来株であった。血液由来株も、材料により多少の差はあるが、PC 剤、CEP 剤に対し 20~40% の株が耐性であった。

044 臨床材料より分離されたセフェム耐性黄色ブ菌の各抗生剤に対する感受性とコアグララーゼ型、エンテロトキシニン型、およびファージ型について (第8報)

豊永義満

東京慈恵会医科大学小児科

大眉寿々子・黒坂公生

同 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菌 (MCRSA) の推移は、小児科領域においても常に注目していく必要があり、我々は1981年より検討を加え、すでに7回本学会で発表を行ったが、今年度 (1989. 4~8月) の株についても各抗生剤のMICおよび各種型別について検討したので報告した。

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を用い、全株についてCEZ低感受性、耐性株をDisk法にて選び、それらの株に対して、治療標準法に従いMICを測定した。コアグララーゼ型、エンテロトキシニン型はデンカ生研のキットにより制定し、ファージ型は原液より1および100RTDの力価に調製して型別の検索を行った。

結果および考察：CEZ低感受性株の検出率は1,124株中253株であり、昨年度の12.6%から22.5%と有意に増加した。 10^6 cells/ml接種時のMIC₉₀はβ-ラクタム剤ではCMZの50 μg/ml以外はすべて100 μg/ml以上であり、NTL、MINOは3.13, 6.25 μg/mlと優れていたが、MINOの耐性株は増加傾向を示した。NFLX, OFLX, FOMは順に、>100, 12.5, >100 μg/mlで、VCMは検討した17薬剤の内では一番優れ1.56 μg/mlであった。ゆえに、本領域では、初期選択薬剤としては、NTL, MINO, VCMを選び、その後、感受性検査の結果をまって、併用を含め、感受性がある薬剤に変更すべきと考える。phase型別とコアグララーゼ型別の相関はphase型別でNT群 (77.8%)が多く、コアグララーゼ型別ではII型 (88%)と大部分を占めるため、相関は示さなかった。全国的な傾向のとおり、エンテロトキシニン型はコアグララーゼ型別でII型が

多いことよりC, B群が多い結果を得た。

045 本邦・東欧・インドネシア由来MRSAの耐性型

井上松久・大久保豊司・橋本

群馬医薬剤耐性菌・微生物

本邦 (群馬大他) のMRSAの分離率は20~40%と増加傾向が認められ、特に入院患者由来菌にこの傾向が認められた。一方診療科別では、分離株数で特定科の増加は認められず、ほぼ同程度のMRSAの分離であった。MRSAの耐性型は、MLs, GM, TOB, SPC耐性に加え、LV耐性が全体の50%を占めた。一方ハンガリー由来MRSAは1983~1989年いずれも2~3%であり、ほぼ一定していた。耐性型はMLs耐性に加え、GM, TOB耐性がMRSAの95%強を占めた。しかしSPC耐性50%, LV耐性4%と本邦のそれと異なっていた。ソ連、インドネシア由来MRSAは現在のところ少なく、2%前後であり、ソ連株はTOB, GM耐性も少なく、LV耐性は検出されず、一方インドネシア由来菌ではMLs, SPC, LV耐性が90%, GM, TOB耐性は10%であった。

ファージ型別は、東欧株にI型, II型が10~15%見られ、その他はやはりIII群, 混合, 型別不能等であった。III群ファージの内、東欧株は83 A/84/85/96, インドネシア83 A/47, 本邦83 A/47とやはり異なりが認められた。コアグララーゼ型別は、東欧・インドネシア全株IV型であった。

抗生物質使用状況の内訳は、ハンガリーでは合成ペニシリンが主体で、加えてOTC, EMの使用が目立った。MINO, TCの使用がないにもかかわらず、東欧・インドネシアMRSAは、耐性菌の割合が90%強を占めた点は注目に値する。

今回調べたハンガリー株でMRSAの割合が低かった理由の1つに、薬用石鹼の使用と消毒薬 (イソジン) の徹底使用があった点も挙げられる。

なおミノマイシン耐性MRSAの菌体内DNA型別は、東欧・インドネシア由来菌いずれも似た動向を示した。

(本研究は文部省科研費 (共同学術研究) の援助による。)

046 病巣由来 Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の材料別頻度と血清型別について

中山一誠・田島章陽・田中一隆

日本大学医学部第三外科学教室

山地恵美子・川村弘志・川口一広

日大総合健診センター細菌研究室

秋枝洋一

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

MRSA による重症感染症は院内感染の1つであり、特に菌血症、敗血症は致命的である。今回、1984年より1989年の5年間に分離したMRSAの材料別頻度、血清型別およびMICについて検討した。

MRSA 120株の材料別由来は、喀痰40株(33.3%)、膿汁35株(29.2%)、咽喉頭12株(10%)、尿12株(10%)、血液11株(9%)、分泌物4株(3.3%)、胆汁2株(1.7%)、胸水、脳脊髄液、舌苔および糞便1株(0.8%)の計120株である。

MRSAの分離率は1979年より1989年の10年間では10~30%の分離率である。最近2年間におけるMRSAの分離率は外来で約10%、入院では月別で多少異なるが、10~70%であり、外来入院の平均分離率は43.4%である。

血清型別の分布は、II型92株(76.7%)、III型1株(0.8%)、IV型4株(3.3%)、VI型1株(0.8%)、VII型15株(12.5%)、

混合群5株(4.2%)および型別不能2株(1.7%)であった。特に、血液由来株では11株すべてがII型であることより、院内感染を示唆している。

MRSA 120株のうち、術後感染、あるいは外科的感染症の原因菌と考えられた、52株についてMICを測定した。さらにその中のcoagulase II型のMRSA 32株についてMICの分布を検討したが、特徴は認められなかった。

047 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性の推移

中栄正隆^{1,2)}・菅原芳秋²⁾

日本歯科大学新潟歯学部口腔細菌¹⁾・中村²⁾

目的：本学附属臨床病院における感染症の変遷を知る目的で、臨床材料より分離された各種細菌の薬剤感受性を調べている。今回は過去3年間に分離された黄色ブドウ球菌の耐性菌の推移をそれ以前の分離株と比較検討したので報告する。

方法：1987年3月から1989年12月までの臨床材料からの分離株291株(由来検体：扁桃97株、喀痰61株、膿45株、耳漏40株、その他48株)について検討した。薬剤感受性は16薬剤について化学療法学会標準法で測定した。 β -lactamase産生性はnitrocefin disc (BBL)で、コアグララーゼ型は型別用免疫血清(デンカ生研)で常法に従い行った。

結果および考察：1) 各薬剤のMIC₅₀は次の通りである。IPM/CS 0.4 μ g/ml, OFLX 1.56 μ g/ml, MINO, CMZ 12.5 μ g/ml, ABPC, GM 25 μ g/ml, DMPPC, PIPC, TC 50 μ g/ml, CEZ, CPZ 100 μ g/ml, EM, LM, RKM, LCM, CZX \geq 200 μ g/ml。1981年~1985年分離株(以下前報株)との比較では、Mac, LCMは変わらないがその他の薬剤でMIC₅₀が2~7管上昇した(IPM/CS, OFLXを除く)。特にCEZで7管, GM, CZXで6管, DMPPC, MINO, CPZで5管と、顕著な上昇が認められた。

2) 耐性菌の割合はEM 46.4%, LM, RKM, LCM, 42.6%, CZX 41.9%, ABPC 38.3%, CPZ 37.1%, TC 31.3%, PIPC, CEZ 29.6%, CMZ 29.2%, GM 27.1%, MINO 25.1%, DMPPC 24.1%, IPM/CS 18.6%, OFLX 16.8%であった。前報株と比較すると、耐性菌分離率で1.8~2.8倍の上昇が認められた。前報株ではMRSAが12.4%であったが、今回は24.1%と1.9倍の上昇であった。

3) β -lactamaseは95株(32.6%)が産生していた。前報株では72.2%の株が産生しており、ABPC耐性菌分離率の上昇とは逆に顕著な減少を示し、 β -lactamase産生とABPC耐性は必ずしも一致しないことが分かった。

4) コアグララーゼ型はII型(32.0%)、VII型(18.9%)、IV型(18.6%)の順に分離され、II, IV型は耐性菌が、VII型は感受性菌が多かった。特にMRSA 70株中57株(81.4%)がII型であった。

048 黄色ブドウ球菌のテトラサイクリン系、マクロライド系抗菌剤の感受性について

渡辺正治・久保勢津子・石山尚子

島山靖子・斉藤知子・菅野治重

千葉大学医学部附属病院検査部

目的：MRSAは、基本的には β -ラクタム剤全体に耐性と考えられ、他系統の薬剤による治療が望まれる。今回MRSAの一部に抗菌力を示すTC系、ML系抗菌剤について交叉耐性を中心に検討した。またMICが低いにもかかわらず治療効果が得られない薬剤もあり、その一因として抗菌力へのpHの影響が報告されている。そこで各種抗菌剤のMICを感受性測定用培地のpHを変えて検討した。

材料と方法：化学療法学会標準法に従い、2%にNaClを加えた培地でのMIPICに対するMICが $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ の株をMRSAとし、千葉県を中心とする22施設で分離されたMSSAとMRSA各60株（いずれも外来患者由来株40株、入院患者由来株20株）を使用した。MICの測定は、微量液体希釈法（基礎培地：Ca²⁺、Mg²⁺無添加のMHB (Difco)、接種菌量：約 5×10^8 CFU/ml、35°C、24時間培養）により行った。薬剤はMIPIC、TC、DOXY、MINO、CLDM、EM、MDM、RKM、TE-031、FMOX、NTL、VCMで、MIPIC、FMOX、NTL、VCMは、測定用培地のpHをpH 5.5、pH 7.3、pH 9.0とした場合のMICも測定した。

結果と考察：TC系では、MINO < DOXY < TCの順でMICが低く、TC、DOXYではMICは3峰に分布し、交叉耐性がみられた。MINOでもTC耐性株は感性株に比べMICがやや高かった。薬剤感受性検査においては、TCのMICが最も内容的に豊富な情報が得られた。ML系では、CLDM \leq RKM \leq MDM < TE-031 \leq EMの順でMICが低かった。交叉耐性からEM・TE-031と、CLDM・MDM・RKMの2群に大別され、EM群の耐性株の一部はCLDM群に感性を示し、EM群の感性株はCLDM群にも感性であった。EMとCLDMの感受性検査のみで、他の同系統の薬剤の感受性も予測可能と思われた。測定用培地のpHの影響では、MIPICではMRSAでpH 5.5、pH 9.0でMICの低下が見られた。FMOXではMRSAがpH 5.5でややMICが低下し、pH 9.0ではMSSAのMICが上昇し、逆にMRSAではMICが低下し、いずれもMICは1~8 $\mu\text{g/ml}$ に集中した。NTLではpH 5.5で、VCM

ではpH 9.0でMICの上昇がみられた。これらの成績の臨床的意義は今後検討を要すると思われる。

049 血中由来ブドウ球菌の抗生剤感受性

小林芳夫・内田 博・川上行雄

慶応義塾大学中央臨床検査部

目的：第64回日本感染症学会総会において1989年慶応病院におけるブドウ球菌の検出状況に関する臨床的検討に関してはすでに報告した。今回はこれらブドウ球菌に対する各種抗生剤のMICおよびCoagulase型別を検討した。

材料と方法：MICの測定は化療標準法により寒天平板希釈法で行ったが、接種菌液は一昼夜培養菌率の100倍希釈菌液を用いた。またCoagulase型別はブドウ球菌コアグラゼ型別試薬「生研」[®]を用いた。使用菌株は1989年血中由来株のうち同一患者反復例は8日以上の間隔をもって検出された例のみ2株と数えた52株中の48株*S. aureus*と38株の*S. epidermidis*中の30株であり、各抗生剤は標準品を各社より提供を受けて使用した。

結果：DMPPCのMICが12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の*S. aureus*は37株であり、CMZ、CZON、FMOXにおいてはDMPPCのMICが高値の株に対してはこれらのMICも高値であった。ただしVCHではDMPPCのMICにかかわらず全48株に対して0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布 model MICは1.56 $\mu\text{g/ml}$ で34株、MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の株は1株のみであった。Kirby-Bauer法でResistantかつDMPPCのMICが12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は35株でII型が15株、IIIII複合型が19株、型別不能1株であった。

これら35株においてCEZ、CTMではII型が15株中12株がMIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上IIIII型では19株が全てMIC 50~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、CZON、CMZ、FMOXでも同様の感受性パターンであった。GMとASTM、AMKとISPにおいてはII型とIIIII複合型では明らかに感受性パターンが異なると考えられる成績であった。FOMでは型別による差を認めず、MINOおよびIPMではII型とIIIII型において若干異なる感受性パターンを示した。

*S. epidermidis*に対するVCMの抗菌力は30株中MZCが1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

結語：MRSAおよび*S. epidermidis*のいずれもMICでみる限りはVCMが第一選択薬剤として望ましいと考えられる成績であった。

050 MRSA 感染症に対する抗菌薬療法の検討

III 薬剤感受性の経時的変化と連続分離症例の検討

吉本泰子・柏木平八郎

筑波大学臨床医学系内科

目的：MRSA 感染症に対する抗菌薬療法の指針を得ることを目的として、薬剤感受性の経時的変化や臨床的背景を検討した。

方法：1988年10月～89年7月に分離されたMRSA 359株の抗菌薬感受性を微量液体希釈法で測定し、87年12月～88年9月の分離株322株の成績と比較した。さらに、各症例より初めて分離されたMRSA（初検出株）と経過中に分離される株を比較し、1か月以上連続してMRSAが検出された継続分離例の検討を行った。

結果：入院患者中のMRSA感染の頻度、および黄ブ球菌中のMRSAの比は、各々、前期（4.0%、74.2%）、後期（3.5%、80.9%）であった。新たなMRSA感染患者数は、やや減少傾向であった。各抗菌薬に対するMIC \geq 6.25 μ g/mlを耐性株とすると、耐性株の比（前期、後期）は、IPM（76%、87%）、GM（82%、78%）、HBX（5%、2.8%）、MINO（50%、39%）、OFLX（34%、54%）、VCM（0.7%、0.3%）で、IPMとOFLXに対する耐性株の増加が認められた。初検出株と2回目以降の株を比較すると、前期の初検出株では、IPM、OFLXに対する耐性頻度が低いが、後期では初検出株でも耐性頻度は増加していた。IPM、GM、MINO、OFLXの4薬剤すべてに耐性を示す株は、前期9%から後期21%と増加し、特に、初検出株での増加が明らかであった。MRSAの1か月以上の継続分離例は79例で、全症例の22%を占め、これらの症例からは経過中に上記4薬剤すべてに耐性を示す株の検出される頻度が33%と高率であった。MRSA分離前に投与されていた抗菌薬と分離株の薬剤感受性の関連を検討すると、前期では、OFLX耐性株はピリドン・カルボン酸系薬剤の投与を受けていた症例に多かったが、後期では関連は認められなかった。

考察：入院患者中のMRSA感染の頻度は増加していないが、分離株の耐性はより高度となり、高度耐性株が院内株として定着する傾向が明かとなった。院内感染対策として水平感染の防止とともに、感染症例の速やかな除菌を図ることがきわめて重要と考えられる。

051 MRSA の分離率について

小笠原晃・三浦雅彦・中平和男

横田栄作・小西孝勇

スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社

目的：MRSAの分離率について、 β -lactamase産生、入院・外来、臨床材料、病院別に検討した。

方法：全国21施設より88年10月～89年9月に分離された*S. aureus* 527株を使用した。感受性試験は、日本化学療法学会標準法に準じ、寒ノ平板希釈法により、10⁸接種にて行った。 β -lactamaseの検出はニトロセフオン（OXOID）を用いてプレート法（-～+++）にて行った。

結果および考察：527株の*S. aureus*のうち189株（35.9%）がMRSA（DMPPC \geq 12.5 μ g/ml）だった。また、DMPPC>100 μ g/mlの高度DMPPC耐性*S. aureus*（HMRSA）は、112株（21.3%）だった。

MSSAの β -lactamase陽性率は76.2%だったのに対し、DMPPC \leq 100 μ g/mlのMRSA（LMRSA）では80.5%、HMRSAでは52.7%だった。また、 β -lactamase高度産生株（+++）は、MSSAが17.0%、LMRSAでは61.0%、HMRSAでは24.1%だった。従来の報告ではMRSAの β -lactamase陽性率は、高いとされてきたが、今回の結果では、MRSAの β -lactamase陽性率は低かった。特にHMRSAの β -lactamase陽性率が低く、 β -lactamase（+++）も少ない。

入院・外来別には、入院由来株のMRSA分離率が44.5%であるのに対し、外来患者由来株のMSSA分離率は19.7%であり、従来の報告通り入院由来の方が、MRSA分離率が高かった。また、HMRSA分離率を比較すると入院で28.8%であるのに対し、外来では、7.1%とその差はさらに顕著だった。

地域別にMRSA分離率を比較すると、北海道、東北、新潟、関東、大阪、九州それぞれ30.9、41.2、30.8、46.0、42.3、22.6%だったが、各地域の施設数が少ないため、地域別MRSA分離率は、明らかにできなかった。臨床検査センター、総合病院、大学病院のMRSA分離率は、それぞれ27.0、44.2、40.9%で、臨床検査センターが最も低かったが、これは病院規模に起因していることが予想された。

臨床材料別には、喀たん、尿、膿由来株のMRSA分離率はそれぞれ39.8、48.6、31.0%だった。

052 当院および関連施設におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の検出状況

新友一直

福島県立会津総合病院内科

青木富美男

同 中央臨床病理部

目的：1988年6月から1989年7月まで当院(A)と会津地区の3施設(K.M.T)の臨床検体から分離された病原性の明確な黄色ブドウ球菌に対して、各種薬剤の抗菌力、penicillinase (PCase) 活性およびcoagulase 型別などについて検討したので報告する。

材料と方法：集積した199株の施設別内訳はA 112, K 55, M 19, T 13株であった。検体別では喀痰 52, 膿 76(耳漏 15, 耳漏以外の膿 61), 咽頭 28, 尿 19, 血液 5, その他由来 19株であった。MICは化療標準法に準じ、 10^6 CFU/mlの接種菌量で、32°C, 18時間培養後判定した。検討薬剤は、 β -lactam系12薬剤, NFLX, MINO, FOM, アミノ配糖体系8薬剤の計23薬剤を用いた。PCase活性は、PCGを基質としたpH指示薬法を、coagulase 型別試験は、デンカ生研を用いた。

結果：MRSA (DMPPC \geq 12.5 μ g/ml) の分離株数は89株(44.7%)で、メチシリン感性黄色ブドウ球菌(MSSA)は110株であった。MRSAに対する抗菌力はMIC₉₀値と比較すると、MINO 0.39, HBK 1.56, NTL 6.25の他は \geq 25 μ g/mlで、DMPPC, MIPIC, PIPC, CEZ, CTM, CAZ, CZON, FOM, KM, TOBではその50%以上が高度耐性株であった。次に、MRSAの分離頻度比較では、施設間、検体間および入院・外来別で有意な差(P<0.01)が認められた。PCase産生率は74.4%(148株)で、その活性、施設間および検体間において有意な差はみられなかったが、MRSA株(61.8%)とMSSA株(84.5%)とでは、その産生率に有意な差(P<0.01)が認められた。Coagulase 型別では、II>>VII>IV>IIIの順に多く分離された。MRSAではどの施設、検体でもII型が中心で69株(77.5%)に認められ、その約90%が入院由来株であった。すべての β -lactam薬に耐性の株は55株で、II型が大部分であった。他の11薬剤の耐性パターンから、GM+TOB耐性が39株(70.9%)にみられ、その37株が院内感染を示唆する入院由来であった。

053 琉球大学病院におけるMRSAの分離状況

草野展周・仲宗根勇・古堅興子

平良真幸・外間政哲

琉球大学検査部

山城 哲・大湾勤子・普久原 浩

兼島 洋・下地克佳・伊良部勇榮

橋川村 一・重野芳輝・斎藤 厚

琉球大学第一内科

目的：院内感染を中心として問題になっているメチシリン耐性*S. aureus* (MRSA)は多くの薬剤に耐性を示すために、臨床上大きな問題となっているが、当院でも臨床材料からの分離が増加の傾向にある。今回我々は1986年~1989年の4年間についてMRSAの分離状況とその薬剤感受性およびコアグラーゼ型の推移について検討したので報告する。

方法：供試菌株は1986年から1989年までに当院において各種臨床材料から分離され、重複例を除いた*S. aureus* 677株を用いた。薬剤感受性試験はMIC-2000システムを用いた微量液体希釈法で行い、薬剤はABPC, MCIPC, DMPPC, IPM, CEZ, CMZ, CZON, GM, TOB, EM, CLDM, MINO, OFLX, RFP, VCM, teicoplaninの16薬剤(12濃度法)を使用した。感受性用培地はCation-supplemented Mueller-Hinton broth (CSMHB)を使用し、DMPPCのみは2% NaClを添加した。なお、MRSAの基準はDMPPC 12.5 μ g/ml以上とした。コアグラーゼ型別はコアグラーゼ型別用免疫血清(デンカ生研)を使用した。

結果・考察：分離された*S. aureus*に占めるMRSAの割合は1986年37.8%, 1987年50%, 1988年60.6%, 1989年63.5%と増加の傾向にあった。病棟別の比較では外科系病棟でMRSAの頻度が高かったが、全科的な拡がりも認められた。コアグラーゼ型は各年度ともII型が約80%と多数を占めており、型の変動は認められなかった。MRSAに対する薬剤感受性成績はRFPが最もよく、次いでVCM, teicoplanin, MINOであった。4年間で耐性菌の増加はMCIPC, IPM, OFLX, EM, CLDMで認められ、特にIPMは著明であった。

当院では病院環境および医療スタッフからもコアグラーゼII型のMRSAが分離されており、有効な薬剤

も少ないため、MRSAの動向の把握とともに院内感染対策の全体的な対応が必要になってきている。

054 眼科領域におけるMRSA感染症の検討

大石 正夫・宮尾益也・本山まり子
坂上富士男・大桃明子・田 沢 博
新潟大学眼科

眼科領域におけるMRSA (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) の実態を知る目的で、MRSAが検出された眼感染症症例の統計的観察を行い、その現況と対策につき検討した。

方法：1979年から1989年までに、眼感染症患者から分離されたMRSAの検出頻度の推移を調べた。MRSA眼感染症症例の背景因子、MRSAの薬剤感受性ならびに治療について調査した。

結果：1979年にはMRSAは検出されなかったが、1981年に1/20株(5.0%)が出現し、以後は次第に増加して1989年には7/18株(38.9%)が検出された。平均20.3%の検出率であった。

年齢は0歳~81歳に分布して、1歳未満および61歳以上で48.8%(20/40例)を占めた。

症例は、眼瞼炎、麦粒腫、眼瞼膿瘍、涙囊炎、結膜炎、角膜炎、角膜潰瘍で、外眼部感染症が大部分であった。

入院患者は13/41例(31.7%)であり、全身に悪性腫瘍を有するものが多くみられた。

薬剤感受性は、MCIPCを含むPCs、CEPs、ITTCs、MLs、AGsの大部分に耐性、minocycline、New-quinolonesに高感受性株が多かった。

治療は、ofloxacinの点眼、内服が多く、眼症状に改善が認められた。

考察：眼感染症の原因菌はstaphylococcusが大多数を占めていることから、今後MRSAによる眼感染症の増加とその対策に充分留意しなければならないと考えられた。

055 オートバクテリオグラフィーからみた化膿性腹膜炎に対する抗生物質の静脈内と腹腔内投与の比較

東 勇典・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
田辺製薬生物研究所

広い抗菌スペクトルを持つ抗生剤を洗浄液に添加することで腹腔洗浄効果を向上させようが、それでも腹膜炎モデルを経時的にオートバクテリオグラフィー(ABG)で観察すると、肝および脾に生菌が集中すると腹腔洗浄の効果が低下することを第37回西日本支部総会で発表した。今回、肝および脾での抗生剤濃度を高める方法として、腹腔内投与と静脈内投与とを比較検討した。

方法：① *E. coli* および *B. fragilis* をマウス腹腔内注入して腹膜炎を作成し、1, 2, 4時間後にCMNX, AZTを腹腔内投与または静脈内投与して、5日後の生存率からED₅₀値を求めた。②それぞれのマウスについて、投与後6, 24時間後のABGを作成して投与した細菌の体内動態を検討した。③静脈内投与および腹腔内投与後の血液、肝、脾の抗剤濃度を測定した。ABGは、第37回日本化学療法学会総会で発表した方法によった。

結果：① *E. coli* にのみ抗菌力のあるAZT投与でも腹膜炎作成2時間後まで良好なED₅₀値が得られたが、4時間後では極端に上昇した。これに対し、両菌に抗菌力を有するCMNX投与では4時間後でも良好なED₅₀値が得られた。②腹膜炎発生後4時間までのすべての時間帯で、腹腔内投与の方が静脈内投与より良好なED₅₀値が得られた。

したがって、腹膜炎の初期治療では広い抗菌スペクトルを持つ抗生剤の腹腔内投与が単なる静脈内投与のみよりも効果があるといえる。

056 腹膜炎における free radical の動態の実験的検討

村元雅行・竹山廣光・谷口正哲
石原 博・桜井 敏・鈴木勝也
真下啓二・石川 周・品川長夫
由良二郎・篠原力雄*

名古屋市立大学第1外科

藤田学園保健衛生大学衛生学部生化学*

目的：Endotoxin 血症から MOF へ移行する要因のひとつとして free radical の関与が指摘されている。我々は重症感染症モデルとしての腹膜炎ラットを用いて抗生物質と SOD の併用効果を検討した。

結果：SD 雄性ラットを対象とし、*E. coli*, mucin, 硫酸バリウムの混合溶液 5 ml をエーテル麻酔下に腹腔内投与した。以上にて作製した腹膜炎ラット 349 匹を 3 群に分けて検討した。1 群(control 群, n=267) …腹膜炎作製後 6 時間, 以後 12 時間毎に生理食塩水 10 ml を腹腔内投与した。2 群 (抗生物質治療群, n=54) …CZX 200 mg/kg/day を生理食塩水に溶解し同様に 1 日 2 回腹腔内投与した。3 群 (抗生物質+SOD 治療群, n=28) …組換えヒト Cu, Zn-SOD 10 mg/kg/day と CZ×200 mg/kg/day を同様に 1 日 2 回腹腔内投与した。Kaplan-Meier 法で生存率をみると, 1, 2 群間で 1, 2, 3 POD において ($p<0.001$), 2, 3 群間で 1, 2, 3 POD において ($p<0.05$) 有意差を認めた。腹水, 門脈血, 動脈血の培養陽性率および門脈血, 動脈血の Endotoxin 値 (ES テスト) においては特に差を認めなかった。動脈血, 肝, 肺 SOD 値 (亜硝酸法) は 2 群において低い傾向であり, 同様に LPO 値 (Fe^{3+} -TBA 法) は 2 群において高い傾向であった。Lung wet weight は各群間に差を認めなかった。

結論：ラット腹膜炎モデルに対し抗生物質と SOD の併用投与は有効であったが, 動脈血, 肝, 肺中の SOD および LPO 値の解釈については今後の検討が必要であると思われる。

057 化学療法剤の *in vivo* 効果評価のための *Bacteroides fragilis* によるマウス腹腔内膿瘍モデル

宮内 正幸・田中保知・渡辺邦友
板東香お里・武藤吉徳・土野一忠
岐阜大学医学部付属細菌気菌実験施設

目的：演者らは, 化学療法剤の *in vivo* 効果評価法として, マウス腹腔内膿瘍モデルに注目し, すでに *B. fragilis* NCTC 10581 を Autoclaved Cecal Content (ACC) と共にマウス腹腔内に接種すると 5 日目には, 70% 以上のマウスに膿瘍形成が見られる事実を確認した。今回は, 化学療法剤の *B. fragilis* による腹腔内膿瘍形成阻止効果の評価方法を確立するための基礎実験を試みた。

材料と方法：*B. fragilis* NCTC 10581 を攻撃菌として用いた。ACC は, ミンチで飼育したラットから Onderdonk らの方法に準じて作製した。ACC と PYG に浮遊させた *B. fragilis* の等量混合液の 0.1 ml をマウス C 57 BL/6 J (雄 6~8 W) に接種し, その後 1 時間および 3 時間目に濃度の異なる clindamycin (CLDM) を皮下注射し, 翌日から 1 日 2 回 5 日間の投与を行い, 中止翌日の腹腔内腫瘍形成の有無およびその細菌学的検索を実施した。CLDM の投与量は, 25 mg/kg, 50 mg/kg および 100 mg/kg とした。

成績および考察：CLDM 投与群と非治療群との間で, 以下に示す項目：腫瘍の存在の有無, Pus の貯留状態, 菌の回収, 直接塗抹標本 (多核白血球, 菌体) を検討した。非治療群では, 9/10 に腫瘍が存在した。これらの腫瘍内部には相当量の Pus が存在し, 直接塗抹標本にて多数の菌体が認められた。25 mg/kg および 50 mg/kg CLDM 投与群では, 4/10 に腫瘍が存在した。これらの腫瘍中にも Pus は存在したが, 直接塗抹標本での菌体の発見は不能あるいは著しく困難であった。100 mg/kg 投与では 7/10 に腫瘍が存在した。これら腫瘍内部にも Pus が存在した。しかしその 3/7 は菌の回収が不能であった。これらの結果から, 前述した 4 項目の検査を実施すれば, おおむね薬剤の膿瘍形成阻止効果の判定が可能であることが示唆された。

058 家兎実験的胆道感染症におけるノルフロキサシンの治療効果

庭田 寧・保坂雅喜・平井敬二
多賀福太郎

吉林製薬(株)中央研究所

品川長夫・由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

目的：ノルフロキサシン (NFLX) は、大腸菌をはじめとする腸内細菌や緑膿菌等にたいして抗菌力が強く、胆汁排泄も良好なことから、臨床的に胆道感染症に有用な薬剤と考えられている。しかし、これまでに実験的胆道感染症モデルを用いて、その治療効果を基礎的に検討した報告はない。また、これまでに胆道感染症モデルで評価された抗菌剤は、いずれも注射剤であり、経口剤についての検討はなされていない。そこで、我々は、胆道感染症で分離頻度が高い大腸菌も感染菌として家兎の胆道結紮による実験的胆道感染症モデルを作製し、経口抗菌剤である NFLX の治療効果について検討を行ったので報告する。

方法：日本白色在来種家兎(雄性、体重 1.7~2.4 kg)を用い、ペントバルビタール麻酔下で腹部を切開し、総胆管の十二指腸開口部近くを縫合糸で結紮した。結紮した直上部の総胆管内に *E. coli* NIHJ JC-2 を胆汁中生菌数が 10^{3-4} CFU/ml になるように接種して実験的胆道感染症モデルを作製した。NFLX を感染 6 時間後に経口投与し、その後経時的に胆管胆汁中の生菌数を測定した。また、白血球数や病理組織学的検査についても検討を行った。

結果と考察：1. NFLX 治療群では、胆汁中生菌数が非治療群に比べて有意 ($P < 0.01$) に減少した。

2. 白血球数の増加は、NFLX 治療群で軽度であった。

3. 組織学的検査では、非治療群は高度な炎症像を呈していたが、NFLX 治療群では炎症が軽度に抑えられていた。

以上、NFLX は胆汁中生菌数を減少させ、組織学的な炎症像を軽度に抑えていることから、胆道感染症に有効な薬剤と考えられた。

059 *Enterococcus faecalis* の血清型別と尿路に対する病原性の検討

吉岡 琢・熊本悦明・広瀬崇興

札幌医科大学泌尿器科

目的：最近の尿路感染症の起炎菌の推移の特徴として、グラム陽性球菌の増加があげられる。中でもその特異な抗菌剤の感受性から、腸球菌の一菌種である *Enterococcus faecalis* の検出頻度が増加している。*E. faecalis* の尿路に対する病原性は、すでに我々がマウス実験的尿路感染症モデルを用いて報告している。しかし臨床的にどのような *E. faecalis* が病原性を発揮するのかは不明である。そこで我々は以前当学会東部地方会で報告しているが、*E. faecalis* の血清学的分類を試み、現在まで 21 種類の異なる血清型に型別可能となった。これらの型別因子血清を作製する際に用いた菌株を使用し、マウス実験的尿路感染症モデルから血清型別による病原性の違いを検討した。また実際に、尿路感染症患者から分離された菌株を用い、同じ血清型間の病原性を検討した。

方法：上述した菌株を用い、ddy 系 6 週齢雌マウスに、 10^7 cfu/ml に調節し遠沈・洗浄した菌液を経尿道的に膀胱内に 0.05 ml 注入した。その後 2 時間尿道をクランプし、上行性に腎盂腎炎を発生させた。菌液接種 7 日後にマウスを屠殺し、膀胱・腎臓を摘出し組織学的に炎症の程度を検討した。

結果と考察：病原性は腎の炎症程度から組織学的に、(+++) から (+) までの 3 段階で判定した。(+) は炎症が腎盂内にとどまるもの、(++) は炎症が髓質におよぶもの、(+++) は皮質膿瘍を形成するものを表す。血清型別の検討では、2 型が 90.3% の腎盂腎炎発症率があり、次いで 3 型 (85.8%)、4 型 (85.0%)、10 型 (73.4%) の順であった。これらは(+++) の炎症が 10% から 35% に認められた。他の血清型では 40% から 60% 程度の腎盂腎炎発症率であり、(+++) の皮質膿瘍を形成するものは認められなかった。尿路感染症患者から分離された菌株を用いた検討でも、同様な傾向が認められた。以上より *E. faecalis* は血清型の違いにより、尿路に対する病原性に差を有すると考えられた。

060 尿路由来の *Enterococcus faecium* の薬剤感受性およびマウス感染モデルにおける病原性

中田勝久・高木伸介・田 珠相

荒川創一・松本 修・守殿貞夫

神戸大学泌尿器科

目的：*E. faecium* の病原性、薬剤感受性並びに治療剤については不明な点が多いため、その解明を目的として *in vitro* および *in vivo* 試験を行った。

方法：1) 薬剤感受性：尿路由来 *E. faecium* 33 株に対する各種抗菌剤の MIC を調べた。2) マウス全身および尿路感染での病原性：全身感染は本菌の一夜培養液を ICR 雌マウス腹腔内に接種後、7 日間生死を観察し、LD₅₀ を求めた。尿路感染は健常および白血球減少マウス (cyclophosphamide 300 mg/kg, i.p. - 4 day) の膀胱内に本菌を経尿道的に注入し、外尿道口を 5 時間クランプすることにより感染を惹起させ、感染 5 日目にマウスの両側腎を摘出、その割面を EF 寒天平板上にスタンプし、一夜培養後、菌の発育の有無を判定、50% の腎に感染する菌量 ID₅₀ を求めた。3) 感染防御効果：上述の方法により感染を行い、薬剤は感染翌日より 1 日 2 回 5 日間、経口投与し、感染 7 日目に腎からの菌検索を行い、菌の消失率により ED₅₀ を求め効果判定を行った。

結果および考察：1) *E. faecium* 33 株に対してキノロン剤は比較的良好な感受性を示した。特に AT-4140 に対する感受性が高く、その MIC₈₀ は 1.56 μg/ml であった。2) マウス全身感染では、*E. faecium* 12 株ともマウス致死作用は認められなかった。3) 上行性腎感染での *E. faecium* 11 株の ID₅₀ 値は $8 \times 10^3 \sim 1 \times 10^8$ CFU/mouse であり、感染性の強さは株により異なっていた。白血球減少マウスでは健常マウスに比し、1/17~1/250 の少ない菌量で感染が惹起され、易感染化が認められた。4) *E. faecium* 54 によるマウス上行性腎感染に対して AT-4140 は 45.7 mg/kg の ED₅₀ 値を示し、有効性が認められた。

以上の結果から尿路由来の *E. faecium* はマウス尿路感染において病原性を示すことが判明した。本菌は β-ラクタム剤に耐性を示す場合が多く、今後さらに増加する恐れがある。今回調べた菌株では *in vitro* および *in vivo* で比較的優れた効果を示した薬剤は AT-4140 であった。*E. faecium* による尿路感染症の治療には AT-4140 が有用であるかも知れない。

061 家兎実験的子宮内感染症における fleroxacin の治療効果

高橋まゆみ・加悦みわ子・岡田 淳

関東通信病院総合検査科

相島 博

杏林製薬株式会社臨床開発 1 部

Fleroxacin (FLRX) はグラム陽性菌および陰性菌に対し、幅広い抗菌スペクトルを有する新キノロン系合成抗菌剤である。産婦人科領域においては、女性性器組織への移行性が良好で臨床上に産婦人科感染症に対する経口剤として期待が持たれている。

今回、産婦人科領域感染症において臨床材料からの分離頻度の高いことが知られている *E. coli* および *B. fragilis* を感染菌とし、家兎子宮内に両種菌を単独あるいは混合感染させた後 4 日目から FLRX の 20 mg/kg を 1 日 1 回 5 日連続して強制経口投与し、本剤の治療効果について検討し以下の結果を得た。

(1) 投与 30 分後の FLRX 濃度は、血清 4.12 ± 2.99 μg/ml、子宮組織 4.67 ± 3.34 μg/g を示した。

(2) 子宮組織内濃度は、本剤 *E. coli* に対する MIC 値の約 47 倍であり *B. fragilis* のその約 0.7 倍であった。

(3) 白血球数および CRP 値は、各感染対照群および治療群ともに、一定の変動傾向は認められなかった。

(4) 各治療群の子宮内生菌数は、感染対照群に比較して若干少ない回収傾向にあった。

(5) 病理組織学的には、単独および混合感染の各対照群に比較して、薬剤を投与した各治療群での化膿性炎症病変は軽減しており、病態の改善が認められた。

以上の結果より FLRX は、子宮内感染症に対して有用性の高い薬剤であることが示唆された。

062 実験的マウス呼吸器感染症に対する cefotiam と cefotiam hexetil のスリッチ療法

飯沢祐史・北本直美・岩日朋幸

山崎俊幸

武田薬品生物研究所

目的：確実な効果が期待できる注射剤と在宅療法が可能な経口剤それぞれの特性を生かした治療方法を開

発することを目的として、注射剤で最初の治療を行い、その後経口剤でフォローするスイッチ療法の有効性を、生体内で同じ cefotiam (CTM) として効果を発揮する CTM と cefotiam hexetil (CTM-HE) を用いて調べた。

方法: *Klebsiella pneumoniae* DT-5 によるマウス急性呼吸器感染症を用い、CTM の皮下投与と CTM-HE の経口投与とを組み合わせるスイッチ療法の有効性を、生残マウス数および肺から除菌されたマウス数を指標として調べた。スイッチ療法では噴霧感染 30 時間後に CTM を 1 回投与し、その後 CTM-HE を 1 日 3 回 1 日間投与した。

結果: (1) 生残マウス数を指標とした場合、CTM の 400 mg/kg 1 回投与のみ、または CTM-HE の 12.5 mg/kg 単独の連投による治療では効果が認められなかったが、初回に CTM の 400 mg/kg を投与し、その後 CTM-HE の 12.5 mg/kg を連投することにより 60% 以上のマウスが生残した。

(2) 肺内感染菌の除菌率を指標とした場合にも、CTM 400 mg/kg の初回投与に続く CTM-HE 200 mg/kg の追跡投与で CTM 400 mg/kg 単独治療 (1 日 2 回, 5 日間) と同等で、CTM-HE 200 mg/kg 単独治療 (1 日 3 回, 5 日間) より優れた効果が得られた。

(3) 投薬期間中の肺内生菌数推移を調べた結果、初回に 400 mg/kg の CTM を投与し、以後単独では肺内生菌数の減少がみられない 100 mg/kg の CTM-HE を投与することによって菌数は徐々に減少した。

結論: 以上の結果から、*Klebsiella* の呼吸器感染症に対する CTM と CTM-HE を組み合わせて用いるスイッチ療法の有効性が示唆された。

063 ファルマコキネティックパラメータと効果について

戸塚恭一・菊池 賢・柴田雄介
渡辺忠洋・長谷川裕美・片平潤一
清水喜八郎
東京女子医科大学内科・臨床中央検査部

白血球減少マウス、白血球正常マウス、G-CSF 投与マウスの肺炎桿菌感染症に対するゲンタマイシン (GM) の効果とファルマコキネティックパラメータとの関係について検討した。

方法: 雌の ICR マウス (24~27 g) を使用した。白血球減少マウスはサイクロフォスファミド 150 mg/kg, 100 mg/kg を感染前 4 日, 1 日に腹腔内投与し

た。G-CSF は 140 μ g/kg を感染前 4 日間腹腔内投与した。肺炎桿菌 BK 株の 10^6 CFU を両大腿に接種後 2 時間より GM の 6~192 mg/kg の 6 段階の各 1 日総投与量を 1, 3, 6, 8, 12 時間毎に均等分割する 30 通りの治療処方で 24 時間治療し、大腿を除去して 10% ホモジェネートを作製し残存菌数を算定した。ファルマコキネティックパラメータとして log AUC ($>1-1/4$ MIC), log Total Dose, log Peak, Time $>1-1/4$ MIC について分析した。

結果: いずれの群においても最も関連が認められたのは AUC であった。白血球減少マウス、正常マウス、G-CSF 投与マウスでは log AUC $>$ MIC の R² はそれぞれ 54%, 88%, 85% で白血球減少マウスでやや低い傾向を示した。log AUC との関連は 70%, 78%, 77% でほぼ同等度であった。log Peak は 30%, 59%, 50% であった。Time $>$ MIC は 30%, 22%, 17% と関連は低い白血球減少マウスでやや他に比較して高値を示した。

考案: 白血球減少マウス大腿感染モデルではアミノ配糖体の効果は AUC と関連する投与間隔が延長すると Time $>$ MIC との関連も認められる。正常ないしは G-CSF 投与マウスでは AUC との関連が強く、両者間では関連性に著明な差は認められなかった。

064 噴霧法による肺炎球菌性マウス肺炎モデルの作成と cefbuperazone の治療効果

千田尚人・岩谷若夫・関根敬治
科研製薬中央研究所

目的: 肺炎球菌は、細菌性肺炎の起炎菌として高い頻度で分離される。しかし、本菌による肺炎モデルの報告は少ない。我々は、長崎大学熱研内科松本教授より分与を受けた臨床分離株から、噴霧法によりマウスに肺感染を起こしうる菌株を見だし、感染および治療実験系の作成を試みた。

方法: *S. pneumoniae* NNP-87-2 株を, trypticsoy broth にて 6 時間培養し、遠沈洗滌したうえで生理食塩水に浮遊させた菌液 10 ml を、松本らが考案したネブライザー噴霧感染装置にて 4 週齢 ICR マウスに噴霧した。その後、経時的に生死、症状、肺病変の観察、肺内生菌数の測定などを行った。

結果: $2 \cdot 10^9$ cells/ml の菌液を噴霧することにより、3 日から 6 日後に全例が死亡した。マウスの肺内生菌数は、噴霧終了直後、 10^5 cells/lung 前後であり感染後 4 時間でやや減少するが、以後緩やかに増加し、24

時間後で $10^5 \sim 10^6$, 48時間後で 10^6 前後, 72時間後に $10^7 \sim 10^8$ cells/lungに達した。感染16時間後より、好中球を主体とする細胞浸潤が、小気管支内や周囲に多く認められた。36時間以後、高度の細胞浸潤が肺胞部に慢性に認められ、48時間後には壊死を含む肺炎病巣がほぼ全肺野におよんだ。感染16時間後および40時間後より2時間おきに6回cefbuperazoneを皮下投与することにより、生存率の上でdose responseのある治療効果が認められた。

考察：本感染モデルは感染の進行が均一で、100%致死性であるため、抗生物質の薬効評価や感染病態の解析に有用なモデルであると考えられた。また臨床での肺炎球菌性肺炎に対するcefbuperazoneの有効性が実験的に確認された。

065 気管支随伴リンパ組織 (BALT) からみた緑膿菌によるラット慢性細気管支炎について

須田隆文・岩田政敏・佐藤篤彦
北澤 浩

浜松医科大学第二内科

目的：前回の本学会で、緑膿菌によるラット慢性気道感染症モデルにおける気管支随伴リンパ組織 (BALT) の形態学的変化について報告した。今回、免疫組織学的に検索し、慢性気道感染症の病態について、気道免疫の面から検索を加えた。

方法：ムコイド型でserum sensitiveな緑膿菌 (京大胸部研内1, 田中栄作先生より分与) を、Cashらの寒天ビーズ法にほぼ準じSDラット気管内へ注入し、経時的に形態像、免疫組織像を検索した。免疫酵素抗体にはIgG, IgA, IgM, W 3/25 (helper T: T_H), 0×8 (nm-helper T: T_{NH}), 0×6 (Ia抗原) を使用し、ABC法で検討した。

成績：組織学的には、7日目頃までは寒天ビーズにより狭窄していた末梢気道周囲に著しい好中球浸潤がみられ、急性肺炎像を呈していたが、以後リンパ球や泡沫細胞浸潤が主体となり、また肉芽組織も観察され、いわゆるDPBの組織像と類似していた。BALTでは、高内皮性静脈へのリンパ球流入像やリンパ管でのリンパ球集簇像がみられた。また、胚中心は7日目より観察され、BALT過形成による気道狭窄像も認められた。免疫組織学的には、末梢気道周囲に4日目頃よりsIgM⁺細胞, sIgA⁺細胞, T_H 細胞がみられ、14日目頃よりsIgG⁺細胞, T_{NH} 細胞も出現した。BALTでは、胚

中心の出現と共にsIgM⁺細胞, sIgA⁺細胞, T_H 細胞が出現し、その後 T_{NH} 細胞が増加した。Ia⁺細胞は28日目でもBALT全体に認められた。BALT内における各免疫細胞の増加は、末梢気道壁における各細胞の出現とはほぼ一致していた。

結論：免疫組織学的に、BALTと肺末梢気道組織での各免疫細胞の推移がほぼ一致していた結果から、BALTが緑膿菌持続感染による慢性気道感染症において、肺局所免疫応答の調節の場として関与していると考えられた。

066 全身感染モデルにおける抗菌薬の治療効果の解析

—緑膿菌感染と肺炎桿菌感染の比較—

辻 明良・大野 章・麻原 教憲
原田祐輔・金子康子・五島瑳智子
東邦大学医学部微生物学教室

全身感染モデルにおける薬剤の治療効果が薬剤側のどの要因と相関するかを、緑膿菌感染と肺炎桿菌感染について、比較検討した。

P. aeruginosa E7, *K. pneumoniae* 3K-25を感染菌とし、マウス腹腔内に接種した。1時間後に各薬剤を皮下投与し、7日後の生残率よりED₅₀を算出した。MICはMueller-Hinton brothを用いた微量液体希釈法で測定し、さらにMBCを測定した。殺菌効果の測定は各薬剤の5MICを添加、また好中球食食殺菌効果の測定は2MICを添加し、2時間後の生菌数で効果を求めた。MBC 1~1/200 (接種菌数が1/200に減少する濃度) の測定は微量液体希釈法を用いて、菌接種後、1, 2, 4時間目に各ウエルから5μlとり、薬剤の含まない培地に接種し、その増殖の有無によりもとめた。各薬剤の血清レベルは25mg/kg皮下投与し、bioassay法により経時的に測定、C_{max}, T_{1/2}, AUCを算出した。さらにTime above MIC, Time above MBC, C_{max}/MIC, C_{max}/MBCをもとめた。使用薬剤は注射用β-ラクタム系薬剤を、*P. aeruginosa*感染では8薬剤、*K. pneumoniae*感染では、9薬剤を使用した。

各薬剤の治療効果でのED₅₀値で最も小さい値を示したのが、*P. aeruginosa* E7感染では、imipenemで、次いでaztreonamであった。*K. pneumoniae* 3K-25感染では、ceftriaxoneで、次いでimipenem, latamoxef, ceftazidimeであった。*P. aeruginosa*感染で、ED₅₀と最も相関が高かったのは殺菌効果で、その相関係数は-0.704を示し、次いでC_{max}/MBCであった。*K.*

pneumoniae 感染では、MBC (MIC) との相関が高く、その相関係数は 0.899 (0.765) で、次いで C_{\max}/MBC (C_{\max}/MIC) の -0.735 (-0.778) であった。ともに薬剤の殺菌効果か強いものほど、治療効果がいい傾向にあり、特に *P. aeruginosa* 感染では、短時間殺菌効果との相関が高かった。また *P. aeruginosa* 感染における殺菌効果 + Time above MBC との重相関係数は 0.824 で、*K. pneumoniae* 感染では MBC + Time above MBC とで 0.919 であった。

067 実験感染に対する lactoferrin と各種抗菌薬との併用効果について

原田祐輔・宮崎修一・大野 章
辻 明良・金子康子・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物

目的：さきの本学会において全身感染マウスに対する経口 β -lactam 抗菌薬の治療効果は牛乳に溶かして投与したほうが水の場合と比べて上昇することを報告した。この治療効果増強作用の原因の一つとして、牛乳中に存在する抗菌性蛋白 (lactoferrin: LF) の関与が考えられる。今回、この現象の解析を試みたのでその成績を報告する。

材料および方法：LF (中外製薬製、純度 90%) は新鮮乳清から分離精製した。抗菌薬として CPDX-PR, CFTM-PI, CFIX, CCL, ABPC, OFLX, CFX, TFLX, GM および MINO を使用した。感染治療実験は *K. pneumoniae* 3K-25 および *E. coli* C-11 株を感染菌として、マウス (ICR, 雄, 4 週齢, 19 ± 1 g) 腹腔内感染させ、LF と抗菌薬併用経口投与群および抗菌薬単独経口投与群の生存率および ED_{50} 値として比較した。あわせて LF の抗菌力、抗菌薬の血清中濃度におよぼす影響について検討した。

結果および考察：*K. pneumoniae* 3K-25 株を感染菌とし、感染 1 時間後に CPDX-PR 5 mg/mouse 単独投与、LF 0.4 mg/mouse 単独投与および両者併用の生存率を比較した。CPDX-PR 単独群の生存率は 16.7% (1/6)、LF 単独群で 0% (0/6)、両者併用群で 100% (6/6) の生存率を示し顕著な併用効果を認めた。至適投与量、投与時期について CPDX-PR を用いて検討した結果、LF 0.5 mg/mouse を抗菌薬と同時投与することにより併用効果を示すことが認められた。以上の条件下で *K. pneumoniae* 3K-25 株感染マウスに対する各種抗菌薬との併用効果を検討した。その結果、用いた β -lactam 剤および MINO との間で ED_{50} 値が約 1

/2~1/6 に低下し、LF による併用効果が認められた。また感染菌株を *E. coli* C-11 株にした場合でも同様の併用効果が認められた。一方、ニューキノロン抗菌薬および GM との間には併用効果が認められなかった。LF 自身には抗菌作用はなく、抗菌薬と同時投与しても血清中濃度およびその推移に大きな影響をおよぼさなかった。この結果より LF は生体防御能への賦活作用により治療効果が増強されるものと推察された。

068 実験的つつが虫病に対する新抗生、抗菌剤の効果

山作房之輔

水原郷病院感染症研究会

最近開発された New quinolone 剤と macrolide 剤のつつが虫病リケッチアに対する *in vivo* 効果を比較検討した。

R. tsutsugamushi 加藤株を週齢 9 週、体重約 30 g の ddY 系マウスの腹腔内に接種し、接種 5 日目から 1 回量 5 mg/マウスと 0.5 mg/マウスの 2 系列の薬剤を 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁させて 1 日 1 回、4 日間、胃ゾンデにより経口投与した。各群 1 系列 12 匹のマウスに試験抗生、抗菌剤として New quinolone 群は ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX), AT-4140 の 3 剤、macrolide 群は erythromycin (EM), roxithromycin (RU 28965) の 2 剤、効果既知対照薬には minocycline (MINO) を用い、無治療対照群と比較して、30 日間生存状況を観察した。MINO 投与マウスは 5 mg, 0.5 mg 群ともまったく発症せず、RU 28965 群はリケッチア接種後 9~10 日目に軽度、他の薬剤投与群と無治療群は接種 7~9 日目に起毛、動作緩慢などの定型的な実験的つつが虫の症状を発症した。生存マウスはやがてこれらの症状が緩徐に減退、消失して大半の動物は約 2 週間後にはほぼ正常に回復し、死亡は減少した。30 日間の生存数は無治療対照群では 5 匹であった。New quinolone 群では OFLX 5 mg 群は 7 匹、0.5 mg 群は 5 匹、TFLX 5 mg 群は全例、0.5 mg 群は 5 匹、AT-4140 5 mg 群は全例、0.5 mg 群は 3 匹生存した。Macrolide 群では RU 28965 5 mg 群は全例、0.5 mg 群は 7 匹生存、EM 5 mg 群は 11 匹、0.5 mg 群は 4 匹生存した。一方、MINO 群は 5 mg 群、0.5 mg 群とも全例生存した。以上の結果、MINO の抗つつが虫病リケッチア作用が最も優れており、RU 28965 がこれに次ぎ、以下 TFLX と AT-4140 がほぼ同等で、OFLX と EM はこれより劣ると思われた。

069 尿路における *Enterococcus faecium* の病原性に関する臨床的検討

高木伸介・今井敏夫・桑山雅行
山下真寿男・荒川創一・松本 修
守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

目的：尿中分離菌において当科入院では、腸球菌のうち *E. faecalis* が1987年までの5年間の分離率第1位を占めていたが、1988年に *E. faecium* がこれに代わった。今回、我々は、本菌種が分離された複雑性尿路感染症の臨床的背景などにつき検討するとともに尿路感染症由来の *E. faecium* 性敗血症1例を呈示した。

対象：1988年1月より1989年10月に当科入院および外来において尿より *E. faecium* が 10^4 /ml 以上分離された25例。

結果：①基礎疾患：膀胱腫瘍15例(60%)、前立腺癌4例(16%)、前立腺肥大症2例(8%)。②UTI疾患群別病態：疾患の内訳は慢性腎盂腎炎5例、慢性膀胱炎11例および腸管使用の尿路変更術後9例で、そのうちカテーテル留置例が16例(64%)を占めた。③複数菌感染：複数菌感染例は3例(12%)であり、同時に分離された菌種は *S. epidermidis* 2株および *P. aeruginosa* 1株であった。④分離直前の使用化学療法剤：セフェム系12例(48%)、ピリドンカルボン酸系4例(16%)、カルバペネム系2例(8%)、ペニシリン系1例(4%)など。⑤ *E. faecium* の消長と急性症状：25例中14例で菌の消長を追跡し得、そのうちの7例では最長で2週間も *E. faecium* が存続していた。 *E. faecium* による急性症状については、術後症例が多いため明言はできないが、明らかに本菌によると思われる発熱等はなかった。⑥症例：膀胱癌末期患者の血中分離の *E. faecium* は FOM 4 g/日で消失した。

考察：尿路感染症では *E. faecium* の病原性は必ずしも高くはなく、化学療法後の菌交代として出現している。しかしカテーテル留置例に多く比較的長期間除菌されないのがみられることから、易感染宿主や尿路閉塞例などでは本菌に対する十分な留意が必要と考える。

070 尿由来 *Citrobacter freundii* についての検討

西村清志・大堀 理・池田 滋
稲葉宏子・石橋 晃

北里大学泌尿器科

平田奈良

同 臨床検査部

大沢伸孝

同 医学部微生物

目的：北里大学泌尿器科外来および入院例より分離された *C. freundii* について、臨床的検討および薬剤感受性と接合性 R プラスミドの検索を行い、若干の知見を得たのでその成績を報告する。

方法：1988年4月より1989年9月までに137株の *C. freundii* が分離され、今回臨床的検討が可能であった85症例、87株を対象とした。薬剤感受性は日本化学療法学会標準法に従い力価の明瞭な ABPC, CEZ, GM, MINO, CP, NA および RFP について MIC を測定した。さらに薬剤耐性限界値を ABPC, CEZ, CP, RFP は $25 \mu\text{g/ml}$, TC, NA は $12.5 \mu\text{g/ml}$, GM は $3.13 \mu\text{g/ml}$ と制定し、耐性を判定し、その耐性株から *E. coli* に接合伝達を行い、接合性 R プラスミド保有状況を検討した。

結果および考察：*C. freundii* は、尿由来分離菌株の6.0% (入院86.1%, 外来13.9%) を占め、分離頻度第3位であった。臨床的背景をみると、その53%が悪性腫瘍由来、41%がカテーテル留置症例(1および5群)など compromised host に多く認められた。一方、73.5%が複数菌感染(5および6群)であった。使用菌株の MIC₉₀ は GM $0.78 \mu\text{g/ml}$, RFP $25 \mu\text{g/ml}$, CP $100 \mu\text{g/ml}$, ABPC, CEZ, MINO, NA は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上で、GM だけ比較的良好な成績であった。薬剤耐性株は使用菌全株100% (87/87) で、その接合性 R プラスミド保有率は82.8% (72/87) であった。接合性 R プラスミドの薬剤耐性型は、ABPC, TC, CP型が30.6%、次いで ABPC, TC型が15.3%であった。多剤耐性菌である *C. freundii* の耐性の多くは接合性 R プラスミドにもとづく耐性であり、同一患者での耐性化や血液からの検出例もあり、院内感染との関連性も含め、さらに今後検討していく予定である。

071 カテーテル留置症例における抗菌剤の臨床効果の検討

西本憲治・田辺徹行・川下英

藤井元広・白石恒雄

松山赤十字病院泌尿器科

目的：一般にカテーテル留置症例における尿路感染症は抗菌剤に反応しにくいと考えられているか、抗菌力の強い薬剤を使用すれば決して難治ではないことを以前我々は示した。しかしその検討においては対象抗菌剤が1種類でかつ症例数も少なかったためその結果が普遍的なものであったか問題と思われた。そこで今回は対象抗菌剤と対象症例を増やして、薬剤感受性の総合有効率に対するカテーテルの影響を検討した。

方法：抗菌剤の本邦治験症例733例を対象とした。留置カテーテルを有する101症例と、非留置カテーテル症例632症例に対し、1)薬剤感受性と総合有効率の関係、2)薬剤感受性と分離菌種別菌消失率を検討した。

結果：1)薬剤感受性と総合有効率とは強い関係を認め、薬剤感受性が良好であれば、たとえ留置カテーテル症例であっても総合有効率は高かった。2)薬剤感受性と菌消失率は多くの菌種において強い関係を認めたが、*S. marcescens*については菌消失に薬剤感受性の関与が少なかった。この点についてカテーテル留置の有無、使用薬剤別に検討したが原因は不明であった。

072 慢性複雑性尿路感染症における尿中 Antibody coated bacteria (ACB) の臨床的意義について

原田吉将・出口 隆・栗山 学

河田幸道

岐阜大学

慢性複雑性膀胱炎患者(カテーテル留置例30例、非留置例16例)において、尿中ACBを酵素抗体法間接法により検出し、被覆抗体のsubclassを同定した。同時に金コロイドを用いた尿中IgG定性キットを試み、その有用性についても検討した。46例中23例(50%)に尿中ACB陽性の所見が得られ、そのsubclassはIgG 16例、IgA 14例、IgM 3例であった。カテーテル留置例の陽性率は60% (18/30)であり、非留置例の31% (5/16)に比し有意に高率であった。留置期間

14日以内では陽性率は1/6 (17%)、6か月以内では5/9 (56%)、6か月以上では12/15 (80%)と、留置期間が長期になるほど有意に陽性率が高くなる傾向を認めた。尿中ACB陽性率と膿尿の程度、菌数との間には相関を認めなかったが、グラム陽性球菌は22例中9例(41%)、グラム陰性桿菌は39例中23例(59%)であり、また、単数菌感染症では31例中12例(39%)、複数菌感染症では15例中10例(67%)に尿中ACBを認めた。尿中IgG定性キットの尿中ACBとの一致率は陽性一致率21/23(91%)、陰性一致率12/23(52%)であり、尿中ACB測定の簡便法として応用できると思われた。以上、下部尿路感染症においても基礎疾患を有する慢性複雑性膀胱炎、特に長期カテーテル留置患者において尿中ACBは高率に陽性となることが示された。今後、下部尿路感染症における尿中ACBの臨床的意義についてさらに検討する予定である。

073 尿路感染症分離菌の年次的変遷とβ-lactamase産生能、および薬剤感受性について

西谷嘉夫・宇埜 智・山田大介

津川昌也・公文裕巳・大森弘之

岡山大学泌尿器科

目的および方法：1981年から1989年の9年間に当院にて分離同定された尿路感染症分離菌について、その分離頻度ならびに薬剤感受性を集計した。また、当教室において保存し得た菌株については、β-lactamase産生能の測定を併せて行い、その年次推移および薬剤感受性との関連についても検討を加えた。検討対象は、尿細菌培養で菌数 10^4 CFU/ml以上、1患者1感染を原則とした。薬剤感受性試験は1濃度disk法を用い、(++)以上を感受性ありとした。β-lactamase産生能の判定には、従来通りdisk法を用いた。

結果：①年次変遷：総分離菌数は年次的に減少する傾向が認められた。外来患者単純性UTIでは、*E. coli*の減少傾向が認められた。入院複雑性UTIでは、カテーテル留置例では大きな年次的変化は認められなかったが、カテーテル非留置例では*P. aeruginosa*の減少傾向および*E. faecalis*の著明な増加が認められた。②β-lactamase産生能ならびに薬剤感受性：全菌種ではβ-lactamase産生株は年次的にやや減少傾向にあった。産生株中ではpenicillinase産生株の減少傾向が認められた。菌種別にみると、*E. coli*では各年度を通

じ高い β -lactamase 産生率が認められたが、全菌株の場合と同様 penicillinase 産生株の減少傾向が認められた。*P. aeruginosa* では、 β -lactamase 産生株中に占める高度産生株の割合の低下が顕著であった。臨床的に最も問題となりうる β -lactamase 高度産生性かつニューキノロン耐性菌については、*P. aeruginosa* を含め、その増加傾向は認められなかった。

074 泌尿器科入院患者における尿路感染症分離菌の年次推移について

伊藤雅康・山田伸一郎・林 秀治
武田明久・伊藤康久・藤広 茂
兼松 稔・栗山 学・坂 義人
河田幸道

岐阜大学泌尿器科

澤 赫代

岐阜大学中央検査部

検討目的：尿路感染症、特に尿路に基礎疾患を有する複雑尿路感染症の治療においては、菌種別分離頻度や薬剤感受性試験の推移を知ることは、治療計画、感染予防対策を立てる上で有意義である。今回我々は当科入院患者についての検討を、外来患者と対比して行ったので報告する。

検討対象ならびに検討方法：1985年から1988年までの4年間の、岐阜大学泌尿器科入院患者ならびに外来患者のうち、尿中白血球数 ≥ 5 cells/HPF、細菌尿 $\geq 10^4$ CFU/mlの条件を満たした複雑性尿路感染症を有する症例を対象とした。入院患者については1入院につき初感染のみを、外来患者については各年の初感染のみを集計に加え、感受性は昭和1濃度ディスク感受性試験にて(+)以上を感受性ありとした。

結果と考察：入院・外来ともに症例数、分離株が年毎に若干増加する傾向が見られたが、カテーテル留置の有無や単独菌感染、複雑菌感染の比率などの患者背景には大きな変動は見られなかった。菌種別分離頻度の年次推移では、グラム陽性球菌の占める割合が年々増加する傾向がみられ、特に外来症例で顕著であった。入院では *E. faecalis* の分離数は一定であったが、Staphylococcus group は増加傾向を示し、1988年においてその頻度は18%であった。グラム陰性桿菌においては、入院外来ともに *P. aeruginosa* の分離頻度が増加し、また入院症例では *P. cepacia*, *A. calcoaceticus* としたブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の増加がめだつ

た。カテーテル留置の有無と菌種別分離頻度との関係を見ると、留置症例では Proteus group, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* などの頻度が相対的に高かった。各種薬剤に対する感受性率を、株数の比較的多かった *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* について外来と入院とで比較したが、それほど大きな差は認められなかった。

075 ST-95 (fosfomycin) の基礎的・臨床的検討

和志田裕人・渡辺秀輝・野口幸啓
佐々木昌一・加藤 誠・犬塚和久
安城更生病院泌尿器科・中央検査室

ST-95 (fosfomycin) の尿路感染症に対する効果を臨床使用による効果と尿中細菌の形態変化より検討したのでその成績を報告した。

臨床的検討：当科入院中の複雑性尿路感染症と診断された22例に行った。ST-95は生理食塩水100 mlに2 gを溶解して1時間で投与することを1日2回5日間行った。UTI薬効評価基準による効果判定では、16例について効果判定が可能であり13例(81%)に有効であった。留置カテーテル8例における有効率は75%であり、特記されると考えられた。副作用は全例に認められなかった。臨床検査値の異常は1例にGOT, GPTの軽度上昇がみられたが本剤との関連は不明であった。

基礎的検討：上記臨床的検討のうち1例(*P. vulgaris*; MIC: 12.5 μ g/ml)について初回投与後の尿中排泄と尿中生菌数の変化さらに細菌形態変化を検討した。ST-95の尿中排泄は良好であり12時間の累積排泄率は88.4%であった。尿中生菌数は投与前 1.5×10^7 cells/mlであったが1時間点滴終了時には 1.6×10^4 cells/mlとなり以後経時的に減少し12時間後には消失した。尿中細菌の形態変化：透過型微分干涉顕微鏡では投与終了直後よりフィラメントとなった菌体の残骸と表面不整な球形となった菌体が観察された。透過型電子顕微鏡では細胞壁はコンペイ糖状となり細胞質との間に空胞様構造が形成され細胞質も不整形となった。

結論：ST-95の複雑性尿路感染症に対する成績は満足するものであった。本剤は細菌形態変化より細胞壁合成の初期段階に作用することが確認された。

076 複雑性尿路感染症を対象とした HAPA-B の 1 日量 1 回投与と 2 分割投与との比較試験

公文裕巳・大森弘之
岡山大学医学部泌尿器科
安川明廣・碓井 亜
広島大学医学部泌尿器科
河原弘之・田中啓幹
川崎医科大学泌尿器科
上間健造・香川 征
徳島大学医学部泌尿器科
谷村正信・藤田幸利
高知医科大学泌尿器科
平井義一・金政泰弘
岡山大学医学部細菌学教室
斎藤泰一
川崎医科大学薬理学教室

アミノ配糖体 (AGs) は殺菌力が強く、immunocompromised host で多くみられる弱毒グラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、特に、難治性感染症において有用性の高い薬剤である。

近年ヨーロッパでは AGs の投与方法の検討がなされ、1 日量が同じ場合、投与回数を減らした方が分割投与より腎、耳への影響が少なく、効果の面でも遜色ないと報告されている。

我々は、AGs の中でも腎毒性、耳毒性の弱い HAPA-B (一般名硫酸イセパマイシン) を用いて、1 日量 400 mg 1 回投与 (A 群) と従来の投与方法である 1 回 200 mg 1 日 2 回投与 (B 群) の有効性、安全性をカテーテル非留置の尿路感染症において比較検討した。総症例 94 例の内訳は、A 群 48 例、B 群 46 例であり、UTI 基準致例での有効率は主治医判定で、A 群 73.7% (28/38)、B 群 72.2% (26/36)、一方 UTI 判定では A 群 63.2% (24/38)、B 群 66.7% (24/36) とほぼ同等の成績であった。主要な分離菌の消失率はプロテウス属で A 群 100% (5/5)、B 群 100% (4/4)、緑膿菌 A 群 85.7% (6/7)、B 群 83.3% (5/6) といずれも良好であり、両群間で差は認められなかった。副作用は、B 群で 1 例、また臨床検査値異常は各群 1 例づつとほぼ同様の発現率であり、1 日量 1 回投与は従来の投与方法

と同様、有効かつ安全な投与方法であると考えられた。

077 複雑性尿路感染症に対する S 6472 (CCL 持続性製剤) と CCL 通常製剤の二重盲検比較試験

荒川創一・片岡頌雄・石神襄次
守殿真人

神戸大学医学部泌尿器科

浜田勝生・宮崎 重

大阪医科大学泌尿器科

古澤太郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

片岡陳正¹⁾

神戸大学医療技術短期大学部

中島光好²⁾

浜松医科大学薬理学

協力機関 25 施設

¹⁾細菌学的検討

²⁾コントローラー

目的：複雑性尿路感染症に対する S 6472 の臨床効果、安全性、有用性について CCL 通常製剤 (以下 CCL) を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

方法：カテーテル非留置の複雑性尿路感染症患者を対象とし、S 6472 は 1 回 750 mg 1 日 2 回 (朝、夕)、CCL は 1 回 500 mg 1 日 3 回 (朝、昼、夕) を 5 日間投与した。臨床効果は UTI 薬効評価基準 (第 3 版) により判定した。

結果：総投与症例 290 例中、臨床効果評価症例数は 207 例 (S 6472 群 105 例、CCL 群 102 例) で、これら両群間の患者背景には有意な偏りは認められなかった。また、安全性評価症例数は 280 例 (S 6472 群 139 例、CCL 群 141 例) 有用性評価症例数は 211 例 (S 6472 群 108 例、CCL 群 103 例) であった。

臨床効果は、S 6472 群で著効 42 例、有効 38 例、無効 25 例となり有効率 76.2%、CCL 群では著効 43 例、有効 34 例、無効 25 例となり有効率 75.5% であり、両群間に有意差は認められなかった。

細菌学的効果 (除菌率) は S 6472 群 81.2% (95/117)、CCL 群 78.3% (90/115) であり、両群間に有意差を認めなかった。

CCL 承認菌種症例 (S 6472 群, CCL 群共 67 例) の有効率は両群共 86.6% (58/67) と同一の成績を示した。

副作用は S 6472 群 4 例 (2.9%), CCL 群 1 例 (0.7%) にみられ、臨床検査値異常変動は S 6472 群 3 例 (3.2%), CCL 群 5 例 (5.0%) に認められたが、いずれも重篤なものではなく、その発現率に有意差は認められなかった。概括安全度については S 6472 群で 90.6% (126/139), CCL 群で 91.5% (129/141) が「安全」と判定され、安全性についても両群同等と考えられた。

また、有用性判定においても両群間に有意差は認められなかった。

結論：以上の結果より、複雑性尿路感染症に対し S 6472 は 1 日 2 分割投与で CCL 通常製剤 1 日 3 分割投与と臨床的に同等の成績を示し、その服薬の利便性から有用度の高い薬剤であると考えられる。

078 尿路感染症患者における E 1040 の体内動態、ならびに尿中細菌・膿尿の時間的経過について

川原和也・川原元司・水間良裕
小浜康彦・牧之瀬信一・後藤俊弘
坂本日朗・大井好忠
鹿児島大学泌尿器科

目的：E 1040 の尿路感染症における病態時での体内動態と、尿中細菌・膿尿の時間的変遷について検討した。

対象・方法：入院中の複雑性尿路感染症患者 8 例に、1 回 0.5 g ないし 1 g を 1 日 2 回静注または 1 時間で点滴静注し、5 日間連続投与した。採血および採尿は投与開始日と投与終了時に経時的に行った。なお、他の投与日においては静注では投与前と静注後 5 分に、点滴静注では投与前と点滴終了直後に採血した。濃度測定は HPLC 法で行い、薬動学的解析は two compartment model により算出した。

体内動態：薬動学的解析で求められた E 1040 の各パラメーターの平均は、0.5 g, 1.0 g 静注で C_{max} は 79.6 $\mu\text{g/ml}$, 197.0 $\mu\text{g/ml}$, $t_{1/2}$ は 2.82 h, 1.84 h であり、0.5 g, 1.0 g 点滴静注では C_{max} は 52.6 $\mu\text{g/ml}$, 61.4 $\mu\text{g/ml}$, $t_{1/2}$ は 2.38 h, 1.72 h であった。健常成人の体内動態と比較すると、腎機能障害例を除いて大きな差は認められなかった。また、8 時間までの尿中回収率は静注群で平均 74.5% 点滴静注群で平均 67.2% で

あった。腎機能が低下するにつれて尿中回収率が低下する傾向を認めた。

尿中細菌と膿尿：尿路感染症起炎菌として *P. aeruginosa* 7 株と *S. marcescens*, NF GNR, *E. faecalis*, *Staphylococcus* spp. がそれぞれ 1 株ずつ検出された。E 1040 の *P. aeruginosa* に対する MIC は 0.20~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と低い濃度に分布した。0~2 時間の尿中濃度が 344.4~3,395 $\mu\text{g/ml}$ と高いにもかかわらず、7 株中 3 株が残存したが投与 8 時間までには全株消失した。また、6 株が 5 回までの投与で消失したが、膿尿の改善は全体的に遅れる傾向であった。前症例における投与中出現菌としては YLO 3 株, *E. faecalis* 2 株であった。

079 尿路真菌症に対する粘膜付着基剤を用いた新しい治療

河野 学・安本亮二・柿木宏介
梁間 真・鈴野 靖・堀井明範
姜 宗憲・沢村 新・梅田 優
上川 禎則・田中 重人
大阪市立大学泌尿器科

尿路真菌症は泌尿器科のみならず他の領域での尿路感染症としてのその治療に難渋している場合が多い。今回、粘膜付着基剤ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) とアンフォテリシン B (AmB) を混合させたものを膀胱内に注入しその臨床評価を行った。臨床薬物動態解析を行った結果、AmB は最長 1 週間尿中より検出され、血中より AmB は検出されなかった。one compartment model にて解析した半減期の結果より充分臨床効果のあることが認められた。基礎的検討の結果、判定時期を注入後 7 日目とし臨床的検討を行った。真菌の消失から判断した結果、20 例中有効以上を示した症例は 16 例 (80%) であった。残り 2 例は尿中より真菌は消失したが細菌が検出され無効と判定した。残り 2 例は真菌数の減少のみであったため無効と評価したが、注入回数を増やせば尿中真菌は消失した。尿中真菌の消失した 18 症例中その後再発した症例は 6 例でいずれも尿路にカテーテルが留置されており、糖尿病を合併していた。この新しい注入療法は副作用もなく、高い効果を少ない回数であげることができ、臨床的に有用な投与方法と考えられた。

080 真菌尿症患者における 5-FC の基礎的、臨床的検討

宇塾 智¹⁾・西谷嘉大¹⁾・山田大介¹⁾

早田俊司¹⁾・津川昌也¹⁾・公文裕巳¹⁾

大森弘之¹⁾・難波克一²⁾・近藤捷嘉³⁾

岸 幹雄⁴⁾

岡山大学泌尿器科¹⁾

岡山市民病院泌尿器科²⁾

岡山赤十字病院泌尿器科³⁾

笠岡市民病院泌尿器科⁴⁾

目的：フルシトシン (5-FC) の体内動態を検討すると共に、真菌尿症患者由来真菌に対する本剤の抗菌力ならびに臨床効果について検討した。

対象および方法：(i) 体内動態；健康成人 3 名を対象に 5-FC 0.5 g および 1.0 g (力価) を cross over で単回経口投与後の血漿中濃度、尿中濃度を測定した。また、同一健康成人 3 名に対し本剤を 1 回 1 g (力価)、1 日 2 回、5 日間連日経口投与し血漿中濃度の推移を測定した。(ii) 臨床的検討；原則として 10^4 CFU/ml 以上の真菌と膿尿を認める患者を対象として本剤を 1 日 3 g、7~14 日間経口投与し、真菌学的効果、臨床効果および副作用を主治医判定により評価した。なお、一般細菌との混合感染例もありニューキノロンの併用は認めた。また、尿中より分離された 7 菌種 39 株中測定可能であった 33 株に対し最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

結果および考察：(i) 体内動態；単回投与時血漿中半減期は 3.6~3.9 時間であり、血漿中濃度の明かな用量依存性を認めた。尿中濃度は投与後 8~12 時間において 0.5 g 投与時 390 μ g/ml、1.0 g 投与時 1,170 μ g/ml であり、12 時間後までの尿中回収率は約 70% であった。連投時の血漿中最低濃度は 3.0 μ g/ml で、蓄積傾向は認めなかった。(ii) 臨床的検討；真菌学的効果は、39 株中 30 株が除菌され除菌率 76.9% であった。臨床効果は 35 例中著効 4 例、有効 20 例、有効率 71.4% であった。MIC の測定が可能であった 33 株中 23 株は 1.56 μ g/ml 以下に分布し、そのうち 21 株 (91.3%) が除菌された。副作用として、全身発疹・浮腫・発熱、悪心、食思不振および下痢をそれぞれ 1 例ずつ認め、2 例は投与を中止した。臨床検査値異常としては BUN・Cr および GPT の一過性の上昇をそれぞれ 1 例ずつ認めた。

以上より本剤は真菌尿症に対して有効な薬剤であると思われた。また、尿中濃度を考慮すると 1 日 2 g 投与で充分と思われ、現在、至適用量を検討中である。

081 尿路真菌症の臨床的研究

—治療に関する検討—

藤広 茂・江原英俊・山田伸一郎

武田明久・伊藤康久・斉藤昭弘

兼松 稔・坂 義人・河田幸道

岐阜大学泌尿器科岐阜尿路真菌症研究会

目的：尿路真菌症に対する治療における治療方針や治療効果判定に関して検討を行うとともに、治療効果に影響を与える臨床的背景因子についても検討を行った。

方法および対象：尿路より真菌が約 7 日の間隔を置いて 2 回以上証明され (定常性)、鏡検にて膿尿：5 コ/hpf 以上、真菌数： 10^3 コ/ml 以上認められた症例を対象とした。薬剤は、5-FC を原則として 1 日 4 g、14 日間経口投与した。観察項目としては、治療前、7 日目、治療後 (原則として 14 日目) に臨床症状、尿検査、尿培養検査 (真菌、一般細菌) を施行し、さらに分離された真菌の 5-FC に対する MIC も測定した。臨床効果の評価は、UTI 薬効評価基準に準じて (一般細菌の消長は除外) 検討した。

結果：対象症例は男性 21 例、女性 10 例の 31 例であった。平均年齢は 70.8 歳、約半数が全身の基礎疾患を有し、30 例が泌尿器科的基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症 (膀胱炎：28 例、腎盂腎炎：3 例) であった。11 例にカテーテルが留置され、25 例 (80.6%) が治療前に抗菌剤の投与を受けていた。19 例は真菌のみ分離され、12 例は細菌との混合感染であった。臨床効果は著効 9 例、有効 16 例、無効 6 例で、有効率 80% であった。投与期間は、7 日間では不十分な症例があり 14 日間以上の治療期間が必要と考えられた。真菌単独感染で、真菌数が少なく、カテーテル非留置例に有効率が高い傾向が見られた。分離された真菌は *C. albicans* 12 株、*C. tropicalis* 7 株、*C. glabrata* 11 株、*T. beigeli* 4 株で、5-FC に対する MIC は *T. beigeli* を除き、大部分が 0.78 μ g/ml 以下を示し、真菌の消失率は 73.3% であった。尿路真菌症に対する治療剤として 5-FC は有用な薬剤と考えられた。

082 KRN 8602 のヌードマウス可移植性ヒト乳癌株に対する抗腫瘍効果

久保田哲朗¹⁾・有沢淑人¹⁾・首藤昭彦¹⁾
 如水和也¹⁾・山本貴章¹⁾・高原哲也¹⁾
 山口 博¹⁾・石引久弥¹⁾・阿部令彦¹⁾
 稲田高男²⁾・浅沼史樹³⁾・山田好則³⁾
 洪 淳一⁴⁾

慶応義塾大学医学部外科学教室¹⁾

栃木がんセンター外科²⁾

北里研究所病院外科³⁾

社会保険埼玉中央病院外科⁴⁾

KRN 8602 はモルフォリノ基を有する新規アントラサイクリン製剤であり、現在血液癌と乳癌を対象として Phase II study が進行中である。ヌードマウス可移植性ヒト乳癌 5 株を対象として本剤の抗腫瘍性と Pharmacokinetics を検討した。抗腫瘍効果の検討は、*in vitro* MTT assay とヌードマウス系を用いて行い、高感受性株 MX-1 と低感受性株 R-27 を対象として担癌マウス血漿中および腫瘍中の本剤の濃度を HPLC により測定した。

本剤の最大耐容量は 2 mg/kg q 4 d × 3 p.o., i.p. と推定され、この量は MX-1 を完全に消失させ、T-61 に対しても高い抗腫瘍性を示したが、他の 3 株 MCF-7, R-27, Br-10 に対してはまったく無効であった。KRN-8602 と adriamycin の抗腫瘍スペクトラムは基本的に類似しており、抗腫瘍効果（腫瘍重量比）の相関係数は 0.882 ($t=3.242$, $P<0.05$) であった。ただし感受性株 MX-1, T-61 に対する KRN 8602 の抗腫瘍性は adriamycin のそれよりも高かった。

MX-1, T-61 担癌マウスの血漿中 KRN 8602 の減衰曲線は基本的に一致しており、腫瘍中への移行・活性代謝産物への代謝速度についても両者の差は認められなかった。両株の全く異なる感受性の相違を Pharmacokinetics の面より説明がつかなかったため、両腫瘍の初代培養細胞を対象として MTT assay を行った。48 時間持続接触における 50% 抑制濃度は MX-1 で 1.1 $\mu\text{g/ml}$ であり R-27 では 30 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。この濃度は MX-1 IC₅₀ が *in vivo* で到達可能であったのに対して、30 $\mu\text{g/ml}$ は生理的には到達不能であった。すなわち両腫瘍の感受性の差は Pharmacokinetics による差ではなく、腫瘍細胞自身の感受性の相違に依存することがあきらかとなった。臨床の

Phase II study においても MTT assay のような抗癌剤感受性試験を指標として対象症例を選択すれば、本剤のような性格の抗腫瘍性の判定は、より容易になるものと考えられた。

083 ヌードマウス移植ヒト癌を用いた LY 188011 の抗腫瘍効果の検討

藤田史子・藤田昌英・田口鐵男

大阪大学微研外科

LY 188011 (化学名 2'-Deoxy-2', 2'-Difluorocytidine) は米国イーライリリー社で抗 RNA, DNA ウィルス剤として合成された化合物である。第 48 回日本癌学会において、ヌードマウス移植ヒト胃癌、大腸癌、乳癌の計 11 株における著明な抗腫瘍効果を報告した。今回は、さらにヌードマウス移植ヒト肝癌、肺癌各 2 株の計 4 株を用いて、この薬剤の抗腫瘍効果を MMC と比較しつつ検討した。

材料と方法：用いたヌードマウス移植ヒト癌株は、教室で確立し継代中の肝細胞癌 (H-181)、肺癌 (H-74)、実中研から由来し教室で継代中の肝癌 (Li-7)、天理よろず相談所病院、北野博士より分与された肺癌 (LC-376) の計 4 株である。4~5 週齢のヌードマウス (BALB/c) 背部皮下に移植した腫瘍が推定体積 ($V=1/2 \cdot L \cdot W \cdot D$) 100 mm³前後に達した時、1 群 7 匹に群分けし、LY 188011 は 100 mg/kg, 160 mg/kg を q 3~4 d × 8 回、MMC は 2 mg/kg を q 7 d × 4 回、静脈注射した。抗腫瘍効果は腫瘍増殖抑制率 $IR=(1-T/C) \times 100$ (%) にて判定した。また、病理組織学的検討も行った。さらに、肝癌 Li-7 においては、LY 188011 を 4 週間 (計 8 回) 投与後 4 週間休薬し、また 4 週間投与する方法で延命効果を含む抗腫瘍効果と副作用を 16 週間モニターした。

結果：LY 188011 の腫瘍増殖抑制効果は 4 株中 3 株 (肝癌 2 株、肺癌 1 株 LC-376) で完全退縮を含む縮小効果、残り 1 株 (H-74) においても著効を示し、MMC との対比では、肝癌 2 株で同程度、肺癌 2 株では LY 188011 が優っていた。また Li-7 における反復治療実験では、最初の 8 回投与後 IR 100% と殆んどが完全退縮したが、3 週後より再発を始めた。しかし再投与により個体差はあるが、再び縮小効果を含めた顕著な抗腫瘍効果を示すなど臨床応用にも優れた抗腫瘍作用が示唆された。

084 ヌードマウス移植ヒト精巣腫瘍に対する PVB療法とSodium Thiosulfate (STS)の併用に関する検討

黒田 淳・町田豊平・赤阪雄一郎

近藤直弥・今中啓一郎

東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的：CDDP(シスプラチン)は、精巣腫瘍に対し優れた抗腫瘍効果を有する制癌剤であるが、腎障害等の副作用のため投与量が制限されている。一方CDDPの中和剤であるSodium Thiosulfate (STS)は、CDDPの腎毒性を軽減するが、同時に抗腫瘍効果の低下が予想される。CDDPの腎毒性を軽減しかつ抗腫瘍効果を保つ条件を求めめるため、臨床的に用いられるPVB療法をモデルにCDDPの投与量とSTSの投与時期について実験的精巣腫瘍を用い検討した。

材料と方法：BALB/c ヌードマウス(雄4週齢)に卵巣腫瘍由来ヒト精巣腫瘍を移植し腫瘍径が1 cm大になった時点で薬剤投与を開始した。制癌剤は、CDDP×5, VBL(0.1 mg/kg)×2, BLM(0.5 mg/kg)×2をそれぞれ投与した。STSは、CDDP(4 mg/kg)の100倍モル比をCDDP投与直後、1, 3時間後それぞれ5日間反復投与した。薬剤はすべて腹腔内投与とした。STS無投与群(CDDP 2.4 mg/kg), STS直後投与群(4.6 mg/kg), 1時間後(CDDP 4.6 mg/kg), 3時間後(CDDP 4 mg/kg), 対照群を設定し腫瘍増殖曲線、組織学的腎障害を検討した。

結果：STS無投与群(CDDP 2 mg/kg)およびSTS直後投与群を比較すると、薬剤投与3週後にそれぞれ有意差を認め(P<0.005), CDDP 6 mg/kgを投与したSTS直後投与群は、肉眼的に腫瘍の消失したが、病理組織学的に一部腫瘍の残存を認めた。CDDP 4 mg/kgを投与したSTS直後投与群と1時間後投与群に有意差は、認めなかった。CDDP 4 mg/kgを投与したSTS無投与、3時間後投与群およびCDDP 6 mg/kgを投与したSTS1時間後投与群は、いずれも薬剤投与1週間後に死亡した。生存したマウスの病理組織学的腎所見に差はなかった。

考察：PVB療法にSTSを併用することでCDDPの反復投与量を3倍に増加させることが可能で同一経路投与でもCDDP投与直後のSTS投与で抗腫瘍効果を向上させることが可能である。

085 新抗腫瘍剤 Idarubicin の作用機序

福島俊洋・吉田 明・岩崎博道

神谷健一・吉村輝夫・津谷 寛

和野雅治・上田孝典・内田三千彦

中村 徹

福井医科大学第一内科

Anthracycline系の新抗腫瘍剤 Idarubicin (IDA)の合理的投与方法を目的として、IDAの生体内でのactive metaboliteである Idarubicinol (IDA nol)の作用機序、抗腫瘍活性につき検討した。

IDA nolは、HL 60細胞増殖、ならびに酸不溶性分画への³H-TdR, ³H-URの転入を指標としたDNA, RNA合成を濃度依存性に阻害した。その強さは、IDAを添加した場合よりややよく、DNRを添加した場合とほぼ同等であった。

IDA nolは、DNA鋳型活性を低下させることによってDNA polymerase反応を阻害した。この反応系より求めたDNAとの解離係数Kiは、①IDA<②IDA nol<③DNRの順で小さかった。

高濃度Naイオン添加に対し、IDA nol-DNA複合体は、DNR-DNA複合体と同程度安定であった。

以上より、IDA nolは、DNAに対しDNRと同程度の親和性を有し、DNA鋳型活性を低下させることによりDNA, RNA合成を阻害し、抗腫瘍効果を示すと考えられた。

IDA nolは生体内においては、長時間安定であることが知られている。

*In vivo*において、IDAがもつすぐれた抗体腫瘍効果の一因として、DNRとほぼ同等の抗腫瘍活性をもつIDA nolが長時間血中に存在することが考えられた。

086 腎癌に対するインターフェロン療法：近接効果とその予後について

梁間 真・浅川正純・安本亮
河野 学・吉原秀高・坂本 亘
仲谷達也・井関達男・和田誠次
岸本武利・前川正信
阪市大

西尾正一・堀井明範・小早川等
柿木宏介・姜 宗憲
阪市大腫瘍研究グループ

33名の進行性腎癌に対し、インターフェロン(INF)単独およびフッカピリミジン系抗癌剤(FP)併用療法を行った。INFは300万単位(α IFN:HLBI)を筋注射し、FPは400ないし600mgを服用させた。経過観察など評価可能症例30例について近接効果を評価した。

全体での奏効率は17%で、INF単独群での奏効率は21%(MR以上の奏効率は36%)、併用群では13%(19%)であったが、両群間に有意差は見られなかった。Stage別効果では、IV群で奏効率は20.8%(33.3%)であった。PS別効果では、PSO-2群で奏効率は19.0%(28.6%)、PS3,4群では16.7%(22.2%)であった。両群間に有意差は見られなかった。前治療としての腎摘術の影響をみたところ腎摘群では奏効率は23.1%(30.8%)非腎摘群では11.8%(23.5%)であった。両群間に有意差は見られなかった。臓器別効果についてみると腎や肺については1/7, 7/16とMR以上の効果はみられたが、その他の臓器での効果は低かった。

評価別の予後についてみると、評価の高い症例ほど生存率は良く、PR5例中3例、MR3例中2例は現在生存中である。NC18例中9例はPSの進行もなくstableな状態であった。効果別生存率曲線ではPR、MRおよびNCとPDの間で有意差を示した。単独ならびに併用群での生存率曲線では単独群より併用群の方が高い生存率を示していたが、両群間で有意差を示さなかった。併用群は単独群より高い奏効率ではなかったが、長期的にみると高い生存率を示した。併用群に消化器症状を中心とした副作用が観察されたが、投与中止には至らなかった。以上の成績より単独療法と併用療法ではその効果上あまり差がなく、単独使用でも治療上差し支えないのではと考えられた。INFを中心とした療法は進行性腎癌に対して有用であると考

えられた。

087 膀胱腫瘍に対するフルツロン(5'-DFUR)のPhase II Study

越智淳三・雑賀隆史・明比直樹
小橋賢二・津島知靖・松村陽右
大森弘之・OUCC Group
岡山大学医学部泌尿器科

目的：5'-DFURは合成弗化ピリミジン誘導体で腫瘍組織内で高い活性を有するpyrimidine nucleoside phosphorylaseにより、5-FCに変換され抗腫瘍効果を示す抗癌剤である。我々は膀胱腫瘍に対して5'-DFURを使用し、その中間結果を第37回日本化学療法学会総会において報告した。今回、さらに症例を追加しその臨床効果を検討した。

対象および方法：対象は膀胱腫瘍を有する患者44例(男37例女7例)であり、年齢39~85歳(平均65.5歳)であった。投与方法は800~1,200mg/日を連日経口投与、あるいは2週投与・2週休薬の間歇経口投与とした。臨床効果は日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」に準拠し検討した。

結果：評価可能症例は41例であった。臨床効果はCR1例、PR12例、NC16例(MR2例)、PD12例で、奏効率31.7%であった。投与方法別の奏効率では、連日投与28.1%(32例中PR9例)、間歇投与44.4%(9例中CR1例PR3例)であった。また投与量別では、1,200mg/日および800mg/日に有効例が認められ、それぞれの奏効率は35.5%、40.0%であった。副作用は自覚的には、下痢5例(11.4%)、食欲不振3例(6.8%)、心窩部痛3例(6.8%)、悪心2例(4.5%)およびふらふら感1例(2.3%)に認められた。他覚的副作用として赤血球減少6例(13.6%)ビリルビン上昇5例(11.4%)および白血球減少、血小板減少、GOT・GPT上昇が各々1例(2.3%)に出現した。

結語：膀胱腫瘍に対する5'-DFURの奏効率は31.7%であった。また副作用はすべてgrade2以下で可逆的であった。以上のことより、5'-DFURは膀胱腫瘍に対して有用な抗癌剤であると考えられた。

088 Continuous infusion による DDP, VP-16 2 剤併用療法

那須良次・宮地禎幸・光畑直喜

呉共済病院泌尿器科

目的：ポドフィロトキシンの誘導体である VP-16 は Cis-platinum (DDP) と相乗的な抗腫瘍効果を発揮することが証明されており、DDP を含む前治療が無効であった症例に対しても 2 剤の併用が有効であることが報告されている。また、continuous infusion による DDP の投与は、抗腫瘍活性を有する遊離プラチナの体内動態の成績から、腎毒性、悪心、嘔吐などを軽減するとともに、抗腫瘍効果を高める可能性があるとして注目されている。今回、泌尿器科領域の進行癌を対象として、DDP, VP-16 (Etoposide) 2 剤併用 continuous infusion を施行しその有用性を検討した。

対象ならびに方法：泌尿器科領域の悪性腫瘍患者 13 例 (25~84 歳, 平均 54.3 歳, 男:女=11:2, 精巣腫瘍 5 例, 前立腺癌 5 例, 膀胱癌 2 例, 悪性褐色細胞腫 1 例) に対し、中心静脈カテーテルから、DDP 20 mg/m² を 5 日間, VP-16 100 mg/m² を 3~5 日間連続投与した。抗腫瘍効果は固形癌化学療法直接効果判定基準に準じて判定した。また、副作用は WHO の grading system にもとづいて評価するとともに、間欠的投与を行った群と比較した。

結果：条件に合致して評価可能であった症例は 5 例であり、CR 2 例 (精巣腫瘍 2 例), PR 4 例 (膀胱癌, 前立腺癌各 2 例), PD 2 例 (精巣腫瘍, 悪性褐色細胞腫各 1 例) であった。前立腺癌骨転移 3 例では顕著な除痛効果が認められた。副作用としては、食欲不振 77.9%, 悪心 38.5%, 嘔吐 30.8%, 脱毛 100%, 白血球減少 76.9%, 血小板減少 23.1%, 貧血 15.4% を認めたが、従来の間欠的投与を行った群に比べ悪心・嘔吐の発現は低率であった。

結語：DDP, VP-16 の 2 剤併用は泌尿器科領域の悪性腫瘍に有効であり、continuous infusion を行うことで自覚的副作用の軽減が可能であった。

089 進行胃癌・大腸癌に対するサンフール S・etoposide・CDDP の併用療法のパイロットスタディ 第 1 報

篠井 格・斉藤 博・栗原 稔

福山悦男・三好和夫・望月福治

進行・再発消化器癌併用化学療法研究会

目的：近年、進行胃癌および進行大腸癌に対して、フッ化ピリミジン系薬剤を軸とした etoposide, あるいは CDDP 併用療法の効果が指摘されているが、我々はテガフルの溶出コントロール製剤で、副作用の低減化および、抗腫瘍効果の両面で期待されるサンフール S と etoposide の 2 剤併用、またはこれに CDDP を加えた 3 剤併用を試みその効果を検討することを目的とした。

方法：胃癌および大腸癌を対象に、2 剤併用の場合 (A 法) はサンフール S (p.o.) 800 mg/日分 2 で 28 日間連日投与、etoposide (p.o.) 25 mg/日夕方投与で 14 日間連続投与を 1 コースとし原則として 3 コース以上を投与した。3 剤併用の場合 (B 法) は、サンフール S (p.o.) 800 mg/日分 2 で day 10~28 まで連日投与、Etoposide (i.v.) 40~60 mg/m² を day 3, 4, 5, CDDP (i.v.) 30~40 mg/m² を day 1, 7 にそれぞれ投与しこれを 1 コースとし、原則として 1 コース以上を目標とした。

結果および考察：登録例は現在 32 例あり、適格例は A 法 25 例 B 法 4 例であった。判定会議により A 法では、大腸癌 15 例に PR 4 例 (26.7%) を経験したが、胃癌 5 例に有効例はなく、B 法には胃癌 2 例に PR 1 例を経験したが、大腸癌には、適格例がなかった。A 法の副作用は食欲不振、口内炎、脱毛が 8% と軽微であった。外来投与が可能であり、特に大腸癌に有効であり、注目される。B 法は、進行胃癌に有効な治療法として期待される。

EAP 療法, 5-FU/MTX 併用療法が近年注目されているが、副作用も強い。今回経験した症例では、重篤な副作用はなく、今後これらの癌種の有用な治療法となると期待される。

090 経静脈投与と腹腔内投与における cisplatin, 254-S の薬理動態および生物活性の検討

平林光司・岡田悦子・中妻嘉夫

瀬崎宏之

国立福山病院産婦人科

目的：Cisplatin およびその誘導体 254-S の投与ルート別にみた薬理動態を chemical assay と bioassay の両面から検討し、腹腔内投与薬剤としての局所有利性を検討した。

方法：腹腔内に cisplatin 100 mg (6 例), 254-S 150 mg (3 例) を投与し、一方 IV に同量の cisplatin (5 例), 同量の 254-S (5 例) を投与し、血清、腹水について ultrafiltrable Pt 量を原子吸光法での chemical assay と *E. coli* (cisplatin) または MTT assay (254-S) を用いる bioassay で測定し、その薬理動態を検討した。

成績：① cisplatin の IP 投与では chemical assay 値において血清中の C_{max} 、AUC は 2 時間同量の IV 投与より高値が得られたが、254-S ではその傾向は認められなかった。② Cisplatin の IP 投与では、IV 投与に比べて血清中の ultrafiltrable Pt の生物活性はより低い値であったが、254-S では、その傾向は認められず、254-S の場合は、投与ルートの違いによる chemical assay 値と bioassay 値との差は認められなかった。③ IP 投与における腹水中の半減期は、cisplatin に比べて 254-S ではより長い。④ 骨髄障害は、両剤とも IP ルートでより軽度であり、その傾向は、cisplatin でより著しかった。

結論：腹腔内投与剤としては 254-S の方が、その半減期、腹水中での生物活性の減弱化が認められない腎障害をほとんどおこさない等の点から局所有利性は高いといえよう。

091 悪性卵巣腫瘍に対する CDDP を主体とした化学療法の検討

—腫瘍マーカーの推移を含めて—

衣笠 万里・岡村昌幸・木村あずさ

西村隆一郎・大津文子・長谷川和男

武内久仁生

兵庫県立成人病センター産婦人科

当施設で経験した悪性卵巣腫瘍症例のうち、CDDP

を主体とした化学療法を施行した症例を選び、それらの治療成績について腫瘍マーカーの推移を含めて検討したので報告する。

症例数は 23 例で、初回治療例 20 例のうち 12 例は完全摘出例、6 例は不完全摘出例であり、2 例は試験開腹に終わっている。再発癌 3 例のうち、1 例は再手術にて病巣を完全摘出できたが、2 例は再手術不可能であり化学療法のみを施行した。化学療法のレジメンは、上皮性卵巣腫瘍の 21 例に対しては CAP (CPM, ADM, CDDP) 療法を第一選択とし、未分化胚細胞腫の 1 例および内胚葉洞腫瘍の 1 例に対しては PVB (CDDP, VBL, BLM) 療法を施行し、顆粒膜細胞腫の 1 例に対しては PEP (CDDP, Etoposide, Pep.) 療法を行った。症例によっては化学療法終了後、放射線療法や免疫療法を追加した。

評価可能症例における化学療法の一次治療効果は、初発群 8 例中 CR が 4 例、PR が 2 例であり、奏効率は 75.0% であった。CR の 4 例はいずれも不完全摘出ながら reduction surgery を遂行できた症例であった。再発群では 3 例中 PR が 2 例であり、奏効率は 66.7% であった。全体での奏効率は 72.7% であった。

次に Kaplan-Meier 法によりこれら症例の累積無再発率を検討したところ、初発癌全症例の 2 年間の無再発率は 62.0% であり、I 期症例では 87.5%、II 期症例では 66.7%、III、IV 期症例で 30.0% であった。この結果から進行癌症例での再燃・再発率は依然高く、現在の治療スケジュールでは限界があるものと考えられた。

一方、各種腫瘍マーカーの治療前および再発確認時の陽性率を検討したところ、いずれの場合も CA 125 が最も高い陽性率を示し、それぞれ 80.0% および 66.7% であった。しかし再発の早期診断の手段としてはなお不十分と思われ、他の診断法との高率的な併用が望まれる。

092 電顕および免疫能パラメーターからみた放射線治療子宮頸癌患者に対する sifoziran (SPG) 投与効果に関する検討

長谷川和男・衣笠 万里・岡村昌幸

木村あずさ・西村隆一郎・大津文子

武内久仁生

兵庫県立成人病センター産婦人科

Schizophyllum commune Fries の培養濾液から得られた sifoziran (SPG) は癌組織周辺に cytotoxic

lymphocyteやマクロファージを誘導増強することによって、細胞障害性効果を発揮することが数多く報告されている。そこで我々は子宮頸癌患者にSPGを投与して癌組織の電顕的ならびに末梢血免疫能パラメーターの推移を解析し、その免疫能増強効果について検討した。まず放射線治療中の子宮頸癌III期患者を対象としてSPGを20 mg/day連続筋注したSPG投与群と非投与の対照群の癌組織に対する影響を電顕的にマクロファージを中心に比較検討した。さらに放射線療法のみを行ったII期(12例)およびIII期(19例)の進行子宮頸癌患者にSPGを長期投与したSPG群(12例)と非投与の対照群(15例)について末梢血リンパ球数、そのサブセットおよびADCC、NK活性などの免疫能パラメーターの推移に関する検討を加えた。SPG投与群の放射線治療子宮頸癌患者では癌組織周辺にゴルジ装置、小胞体、ミトコンドリアなどの細胞内小器官のよく発達した遊走マクロファージが多数認められ、またその細胞質内には明るいフィラメント構造を持ったSPG特殊リソゾム顆粒が多数出現していることが確認され、さらにこれらの所見はSPGの投与量に比例して一層著明となった。しかしSPG非投与の対照群では少数の遊走マクロファージは認められるものの、細胞質内には特殊リソゾム顆粒は確認できなかった。一方SPGを長期投与して末梢血リンパ球、T細胞数、CD4、8、16陽性細胞数およびCD4/8比やADCC、NK活性の推移をみると、CD16陽性細胞数とNK活性は投与群においてその数や活性が有意もしくは有意の傾向で増加、増強することが認められた。これらのことから子宮頸癌放射線治療にSPGを併用すると癌組織周辺にSPG特殊リソゾム顆粒を持った活性化マクロファージが多数出現することが認められ、末梢血からみた細胞性免疫の観点ではNK細胞数や活性が増加、増強することが推察された。

093 不応性急性白血病に対する aclacinomycin A と etoposide の併用療法

高橋幸則・渡辺健太郎・リー啓子

北原光大

東京都済生会中央病院内科

白血病の治療薬として単独で有効性のある aclacinomycin A (ACM) と etoposide (ETP) の併用療法を不応性急性白血病患者に施行し有用性を認めたので報告する。

試験方法：1988年1月から1989年6月までに本院にて経験した急性白血病の再発例あるいは初期治療無効例を対象とした。症例数は5例(男性4、女性1)でAML 4例、ALL 1例であった。特徴としてAMLでは全員がこれまでにDNR、VCR、PSL、Ara-Cの併用化学療法を受けており、さらにこのうち3例はAra-C大量療法もうけていた。ALLの症例は以前にDNR、VCR、PSL、L-Asp、6-MP、MTXを投与されその後の再発例である。

用量：ACM 60 mg/m² day 1~5, ETP 100 mg/m² day 1~5

試験結果：AML症例4例中2例がCR、1例がPRを示した。CRの寛解期間は24週と40週以上であり、PRを含めた生存期間は28週、55週、45週以上であった。初期死亡は1例で死因は脳出血であった。ALLの1例はCRとなり、寛解期間・生存期間はそれぞれ10週、14週であった。

副作用：ECOGのgrade III以上の副作用は認められなかった。肝障害(I 2例、II 1例)、嘔気・嘔吐(I 4例、II 1例)、皮膚症状(I 全例)、口内炎(I 2例、II 3例)、脱毛(I 3例)。

今回我々の経験は5例と少数ながらCR 3例、PR 1例と臨床効果を認め、また重篤な副作用も出現なく、ACMとETPの併用療法の有用性が示唆された。