

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

094 β -ラクタム系薬に高度耐性を示す MRSA における PBP-2' の構成的産生について

生方公子・紺野昌俊・川上小夜子*

花谷勇治**・高見 博**・四方淳一**

帝京大学医学部臨床病理

同 附属病院中央検査部*

同 第一外科**

従来、臨床検査材料から検出される MRSA は、疫学的に主要な 3 つのグループに分けることが可能であり、それらの菌株における PBP-2' の産生は、我々が検討した限りにおいてはいずれも誘導型であった。すなわち、菌が β -ラクタム系薬に触れると、その産生が高まるという特徴を有していた。しかしながら、1989 年の後半に外科術後感染症の症例から分離された MRSA は、MIC 測定時における菌の発育状況から、従来の MRSA とはやや異なったタイプと考えられたので、以下に述べるような基礎的検討を行ったものである。

被験菌は、消化管手術を施行した症例の術後 2 日目の多量の水溶性下痢便から純培養状に検出された MRSA の TK568 株である。本菌は、エンテロトキシン A、C および TSST-1 とを同時に産生し、コアグラーゼ型は II 型、ファージ型別では型別不能であった。各種 β -ラクタム系薬に対する感受性は高度耐性を示し、32°C および 37°C で MIC を測定しても変動が認められなかった。 β -ラクタム系薬による非誘導時および誘導時における PBP-2' の産生状況について検討した成績では、 β -ラクタム系薬による誘導の有無にかかわらず PBP-2' が多量に産生される構成型であることが明らかにされた。本菌には PCase 産性能は認められていない。flomoxef や imipenem のような MRSA に対して比較的良好な MIC を示す薬剤を作用させ、経時的な生菌数の変化を見た成績では、MIC 以下では薬剤濃度や培養温度に関係なく、一様な菌数の増加が認め

られた。そして、誘導型の MRSA が示す Heterogeneous な population とは異なり、TK 568 株では Homogeneous な population であることが示された。

なお、本症例は、minocycline の点滴静注ならびに vancomycin と ofloxacin の空腸瘻からの注入により全身状態が改善し、軽快退院している。

095 *S. aureus* における PBP 1 および 2 の役割

野路弓子・小此木研二・中尾雅文

山崎俊幸

武田薬品・生物研究所

Methicillin-cephem sensitive *S. aureus* (MSSA) では PBP 1, 2, 3 および 4 の 4 つの PBP が検出されるが、各 PBP の機能はグラム陰性菌におけるほど明確ではない。さきに我々は、PBP 1～3 が β -lactam 剤の致死標的として重要であることを報告した(第 37 回日本化学療法学会西日本支部総会)。今回 PBP 1 および 2 に注目し、それぞれの機能を明らかにするために、特定の PBP を阻害したときの生育、形態変化、細胞壁合成を調べた。

方法：FDA 209 P 株の PBP 1 および 2 をそれぞれ特異的に阻害する薬剤として MCIPC、CZX を用いた。PBP は 10% アクリルアミドゲル電気泳動およびフルオログラフィーで検出した。形態変化は超薄切片法により電子顕微鏡で観察した。細胞壁合成は N-Acetyl-glucosamine の取込みで調べた。

結果：対数増殖期の FDA 209 P において、PBP 1 に特異性の高い MCIPC は溶菌を引き起こし、PBP 2 を阻害する CZX は濃度依存的に生育を抑制した。MCIPC によって細胞は巨大化し、その細胞壁および隔壁は構造的に異常で、肥厚していた。一方、CZX 処理菌のサイズは無処理菌の約 1.3 倍にとどまり、細胞壁および隔壁は薄かった。CZX は細胞壁合成を阻害したが、MCIPC は阻害しなかった。

考察：MCIPC により PBP 1 を特異的に阻害すると、細胞壁合成が継続して、細胞が巨大化し、細胞壁

の肥厚と隔壁形成異常が見られた。CZXによりPBP2を特異的に阻害すると、細胞壁合成および細胞の増殖が停止した。これらのことから、PBP1は細胞壁、特に隔壁合成の制御を、PBP2は細胞壁の構築を担っていることが示唆された。

096 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のペニシリン結合性蛋白2'とペニシリンGとの結合親和性

住田能弘

エビゾーム研究所

メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) の PBP 2' と [¹⁴C] PCG との結合親和性について検討し、新しい競合結合実験系を確立した。本実験においては、ブドウ球菌 209 P 株に MRSA TK 784 株由来の *mec* 遺伝子をクローン化した MS 15032 株およびその高度耐性株である MS 15033 を用いた。両株ともに PBP 2' を構成的に産生し、その量的な差は認められなかった。PBP 2' と [¹⁴C] PCG との結合はラベル体 600 μg/ml の濃度で飽和した。また、飽和に達するまでには MS 15032 株では 2~5 分、MS 15033 株では 30 分が必要であった。そこで cold の β-ラクタム剤と [¹⁴C] PCG との PBP 2' に対する競合結合実験を、従来法—ラベル体 30 μg/ml、反応時間 10 分—と、新法としてそれぞれ 600 μg/ml、30 分という条件で比較した。結果は従来法と新法との間に有意な差が認められた。すなわち、新法においてのみ、本来の β-ラクタム剤の PBP 2' に対する親和性が測定できた。PBP 2' に対する親和性の強さは SM-7338、IPM、CMZ の順であった。しかしながら、MS 15032 および MS 15033 の PBP 2' に対する上記 3 剤の親和性にはほとんど差がなかった。カルバペネム 2 剤の菌株に対する MIC が 1 μg/ml と 100 μg/ml 程度であることを考えあわせると、MRSA の耐性メカニズムは PBP 2' だけでは説明し得ないのではないかと考えられた。

そこで PBP 2' に結合した β-ラクタム剤をリリースする β-ラクタメース様活性がないか、あるいは β-ラクタム剤が結合する他の蛋白がないかどうか検討した。その結果、いずれの可能性も認められなかった。ただし PBP 2' の degvadation 産物と思われるバンドが検出され、分子的にみていわゆる PBPm 2 に相当するものではないかと考えられた。

以上を総合すると、メチシリン耐性中等度と高度の差を決める PBP 2' 以外の何らかの因子が存在する可

能性が示唆された。

097 Coagulase (-) staphylococci (CNS) におけるメチシリン・セフェム耐性機構について

鈴木映子・平松啓一・横田 健

順天堂・医・細菌

Coagulase (-) staphylococci はヒトの常在細菌でありいわゆる弱毒菌です。しかし最近では医療技術の進歩に伴い、異物挿入医療行為の際などに CNS 感染症が増加する傾向にある。しかも cephem にも耐性を示す CNS による難治感染症例も報告されている。最近メチシリン耐性 *S. epidermidis* から耐性をコードする遺伝子が検出され、その restriction map pattern から *mecA* と同一のものであるという報告もある。

本研究は臨床から分離される各種 CNS のメチシリン耐性株についてその耐性機構を知る目的で *mecA* 遺伝子の有無、PBP-2' 産生等について検討した。

順天堂大学附属病院および東京大学附属病院から過去 6 年以内に分離されたメチシリン耐性 CNS 129 株 (DMPPC に対する MIC が 3.13 μg/ml 以上) を用いた。PBP の解析は SPRATT の方法を改良した競合結合実験で行った。PCase の産生はニトロセフィンディスク法で行った。*mecA* 遺伝子の解析は colony hybridization, Southern hybridization を行った。プローブに用いた DNA (pMR 111) は、臨床分離 MRSA 108 の Hind III ライブラリーから得た 4.0 kb の genomic DNA である。

mecA 解析の結果 121 株 (93.8%) が陽性であり、その菌種は *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. caprae*, *S. warneri* と多菌種に見られた。またこれらの菌の 93% が PCase 産生菌であった。しかし 8 株 (6.2%) については *mecA* 陰性であり、PCase 産生率は 25% と低かった。*mecA* 陽性株のうち PCase 非産生の *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* について PBP 解析を行うと、すべて MRSA の PBP-2' と同じ、78 KD の PBP-2' を構成的に産生ししかも 50 μg/ml の CEZ では競合結合されなかった。一方 PCase 産生菌では drug free L-broth で培養した時には PBP-2' は検出できず、PCase plasmid が regulation に関与していることがわかる。一方 *mecA* を持たないメチシリン耐性 CNS は *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus* 等であった。これらの菌株の PBP を検討した結果、*S. saprophyticus* では ATCC 株と変化なかつ

たが、*S. haemolyticus* では PBP 4 の産生が増加しておりこのことが耐性に関与している可能性が考えられる。

098 β -ラクタム抗生物質および fosfomycin 作用時に観察される黄色ブドウ球菌の溶菌の違いについて

大槻雅子・田嶋雅徳・西野武志
京都薬大・微生物

β -ラクタム抗生物質、主として cefotiam (CTM) と fosfomycin (FOM) 作用時に観察される黄色ブドウ球菌の溶菌部位を溶菌作用におよぼすリポタイコ酸 (LTA) の影響を中心に比較検討した。

方法：*S. aureus* 209-P JC 株を用い、増殖曲線におよぼす影響は濁度変化の測定、菌体の内部構造は透過型電子顕微鏡観察により行った。LTA の遊離は菌体外への放出量の測定で求めた。さらに Fischer らの方法に従い *S. aureus* からの LTA を精製後に得た native-LTA と alanine free-LTA の作用についても検討した。

結果および考察：CTM は 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、FOM は 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の作用により *S. aureus* の溶菌が観察された。この時の形態変化を観察すると CTM の作用で隔壁形成部位に顕著な膨隆像が観察され、作用時間の経過と共にこの膨隆部位が自己融解酵素により消化されていく様子が観察された。また、この他にも 2 つの溶菌部位が観察されたが、これらも隔壁形成部位に相当するものと思われた。一方、FOM の作用では隔壁形成部位の膨隆は認められず、隔壁形成部位を含む細胞壁の周辺部位に多くの切断が観察され、これらが FOM 作用時の溶菌部位であると考えられた。CTM や FOM 作用のいずれの場合においても LTA の顕著な遊離が観察され、これら両薬物作用時の溶菌に対してアニオン性物質は阻害作用を示した。また、LTA との相互作用では native-LTA はこれらの薬物により生じる溶菌を促進し、alanine free-LTA は阻害作用を示した。

以上の結果より、黄色ブドウ球菌に対して β -ラクタム抗生物質と FOM は共に細胞壁合成阻害剤であるにもかかわらず、その溶菌部位に相違がみられた。しかし、これらの薬物作用により生じる溶菌には LTA が深く関与していることが示唆された。

099 アミノグリコシド系抗生物質による黄色ブドウ球菌付着の促進

三宅洋一郎・菅井基行・杉中秀寿
広島大学歯学部口腔細菌学

目的：黄色ブドウ球菌の HeLa 細胞および好中球への付着は他の多くの抗生物質と異なり、アミノグリコシド系抗生物質によって促進される。そのメカニズムについて検討した。

方法：菌は *Staphylococcus aureus* FDA 209 P を用いた。Sub-lethal 濃度の抗生物質を含む Trypticase soy broth で培養した菌を洗浄し実験に用いた。付着対象は CelldeskTM 上に培養した HeLa 細胞およびヒト好中球を用いた。菌の増殖条件や温度などがアミノグリコシドの菌付着促進に与える影響や、作用機序の似た抗生物質の効果を調べた。抗生物質による菌体表面の疎水性の変化は分配法および接触角法により、ゼータ電位の変化は電気泳動法により測定した。また、浸透圧保護下でリゾスタフィン消化により得た細胞壁成分の変化も検討した。

結果および考察：アミノグリコシド系の薬剤のほとんどで付着の増加が観察されたが、カスガマイシンや他のタンパク合成阻害剤では明らかな促進効果は見られなかった。また、この付着促進作用には菌の増殖が必要なことから、アミノグリコシドの持つ物理化学的な性状によるものではないと思われた。使用した菌の付着の変化とゼータ電位の変化との間には相関がなかったが、プロモナフタレンの接触角により測定した菌体表面疎水性の変化との間には一部相関が見られた。蛍光抗体を用いて観察した細胞壁成分の HeLa 細胞への付着は付着の減少したペニシリン処理菌では減少しており、アミノグリコシド処理菌ではわずかではあるが増加していた。したがって、アミノグリコシドによる付着の促進は、菌体表面成分の変化と表面疎水性の変化によるものと考えられる。(共同研究者：広島大・歯・補綴 I 小羽田敦正)

100 マウス実験的皮膚黄色ブドウ球菌感染症におけるフィブロネクチンの観察

秋山尚範・荒田次郎
岡山大学皮膚科

目的：皮膚黄色ブドウ球菌（黄ブ菌）感染症の発症

初期のフィブロネクチン (FN) の動態と黄ブ菌の皮膚接着における FN の役割を解明すること。

方法：シクロホスファミド投与マウスにヒトの難由来黄ブ菌を皮内注射したのち、経時的に病理組織像、抗マウス FN 抗体を用いた蛍光抗体法および免疫電顕法による検討を行った。

結果ならびに考察：病理組織像では、菌接種 12 時間以後菌の他部位への侵襲像が見られた。蛍光抗体法では、FN は菌接種 2 分後より真皮・皮筋層部に微細顆粒状の沈着として認められ時間とともに増加し、顆粒状から菌接種 24 時間後には小塊状の蛍光となった。免疫電顕法では、菌接種 12 時間後より黄ブ菌に FN が全周に接着する像が認められた。菌接種 24 時間後では、FN の黄ブ菌への接着には 2 通りの接着像が見られた。一つは黄ブ菌周囲への FN 接着が菌表面の全周には認められず、黄ブ菌がフィブリンや膠原線維と接着していると考えられる部位を中心に FN が接着しており、黄ブ菌がフィブリンや膠原線維に結合した可溶性 FN を介してフィブリンや膠原線維に接着していると考えられる所見である。もう一つは、FN の黄ブ菌周囲への接着が全周に見られた像のうち、やや変性していると思われる黄ブ菌へ FN がほぼ均一に接着している像は、可溶性 FN が黄ブ菌に接着し、フィブリンや膠原線維への黄ブ菌の接着を阻害している像と考えられた。このように FN は、皮膚黄ブ菌感染症の成立および感染防衛という両面で調整している可能性を考えさせた。

いわゆる Biofilm の構成は菌体産物としての Glycocalyx, また菌付着因子としての fibrin, あるいは渗出物中の cell adhesive protein によって促進するようである。

そこで、fibroblast に対する細菌の付着性について fibronectin および vitronectin の意義について *in vitro* で検討した。fibroblast 1 細胞あたりの付着菌数は多くの場合これら cell adhesive protein の存在下では有意な増加が示され、この成績から Biofilm 形成の初期段階において、これら蛋白質の存在が促進的に作用することが示唆された。

さらに、臨床例において、難治性慢性気道感染症でも Biofilm 現象が観察された。

すでに我々は *in vitro* において Biofilm 中の菌は高濃度の抗生剤下でも増殖する事実を報告しており、これらの所見を含め細菌叢の Biofilm 形成は薬剤透過性や食細胞の菌への接着を抑制し、菌の生息圏を維持する現象が認められた。

結語：以上の結果を総合し、Biofilm-formation は気道感染症の難治化を招来する大きな因子の 1 つと考えられた。今後、かかる "Biofilm Disease" に対する対策の必要性が考えられた。

102 *S. aureus* (MRSA) の単層培養細胞への付着に対する抗菌薬の影響

勝田光大・宮崎修一・松永敏幸

北矢 進・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物

細菌の宿主細胞への付着の良否が、以後の感染の進展に影響することについては各種の報告がある。我々は呼吸器感染の起炎菌としても問題となっている MRSA の宿主細胞への付着における抗菌薬の影響について単層細胞培養法を用いて行い、若干の知見が得られたので報告した。

菌株は新鮮分離 *S. aureus* (MRSA) TMS 417 株を用いた。細胞は primary cell line の mouse fetal lung cell を用いた。Brain heart infusion Broth で一夜培養した MRSA を、新たに BHI broth 培地に 10^6 cells/ml を接種し、2 時間培養後、所定濃度の抗菌薬溶液を加え、さらに 1 時間培養した。培養後、遠心にて集菌、PBS で 3 回洗浄し、MEM 培地で 10^8 cells/ml になるように懸濁した。一方、カバーガラスの入ったライオンチューブで一夜培養した単層培養細胞を PBS で 3 回洗浄後、前述の調整菌液 2 ml を加え、37°C 40 分間、

101 Biofilm formation の研究

大垣憲隆・押谷 浩・武田博明

小林宏行

杏林大学第 1 内科

目的：一般に多くの細菌は組織やカテーテルなどの異物が存在すると、それに付着し周辺に Glycocalyx を産生する。さらにそれらが集合し菌と Glycocalyx を単位とした Biofilm が形成されることが知られている。

我々は、これら Biofilm の意義に関して、実験的および臨床例での観察を行った。

方法と結果：まず、マウス肺に *K. pneumoniae* を噴霧感染させ、細菌の形態的变化を電子顕微鏡で観察した。肺胞壁に付着した細菌の表面は粗造となり、Glycocalyx で被包され、さらに付着強化される現象が認められた。

1 rpm で回転させながら付着実験を行い、100個の細胞に付着した細菌数を計測した。あわせて、*in vivo* との関連性を知るため、マウス経鼻感染モデルを用い、感染1時間前に抗菌薬を予防投与した群としない群について感染6時間後より、1日1回、3日間薬剤を連続投与し、翌日肺内残存生菌数を測定し、治療効果を比較検討した。

その結果、MRSA 1株に各抗菌薬の4 MIC~1/16 MICをあらかじめ作用させ、付着実験を行ったところ、カルバペネム剤(CS 533, imipenem)ではsub MIC濃度の作用において、セフェム剤(cefuzonam, ceftazidime, latamoxef)に比べ付着菌数の減少が著明であった。また、カルバペネム剤では付着宿主細胞数の減少も認められた。各抗菌薬予防投与した後に経鼻感染させた群と前投与しない群との肺内生菌数の減少を比較した結果、カルバペネム剤前投与群の治療効果は予防投与しない群に比べ肺内生菌数減少が認められた。この*in vivo* 実験結果にはもちろん殺菌力、体内動態などの関与はあるものの、菌付着実験成績も反映しているものと思われた。

103 臨床胆嚢組織を用いた細菌付着性の検討

櫻井 敏・品川長夫・石原 博
村元雅行・鈴木勝也・谷口正哲
真下啓二・石川 周・由良二郎
名古屋市立大学第一外科

水野 章
高浜市立病院

はじめに：我々は第37回日本化学療法学会総会にて家兎胆嚢粘膜を用いて、グラム陰性桿菌の付着性について報告した。今回我々は、臨床より得られた胆嚢組織を用いてグラム陰性桿菌の付着性について実験的検討を加えたので報告する。

対象および方法：対象は胆嚢摘出を必要とした32例で内訳は胆石症27例、無胆石例(胆嚢ポリープ2例、ファーター乳頭部癌2例、膵癌1例)5例の胆嚢組織を用いて付着実験を行った。胆嚢摘出後、胆嚢を切開し約1cm四方切除、ただちに0.1MPBSで胆汁を洗い流し、吸光度計を用いて 1×10^8 CFU/mlに調節した*E. coli* (NIHJ-JC2)および*P. aeruginosa* (LLO-1210)の菌液と胆嚢組織とを37°Cで1時間インキュベートした。非付着菌をPBSで洗浄除去後固定操作を行い、走査型電子顕微鏡日立S-450を用い、5,000倍の視野で胆嚢粘膜表面を観察し1視野あたりの平均付着菌数

を算出した。また同時に胆嚢組織をホルマリン固定し炎症の程度を病理学的に観察し、付着の程度と比較検討した。

結果：1)無胆石例(正状胆嚢)5例では、好中球、リンパ球の浸潤もなく*E. coli* 0.12 ± 0.24 , *P. aeruginosa* 0.45 ± 0.58 と付着は少量にとどまった。2)有胆石症例27例では、*E. coli* 5.28 ± 2.56 , *P. aeruginosa* 7.12 ± 3.78 と正常胆嚢例に比べ有意に付着菌数の増加が認められた。また病理所見上では、リンパ球浸潤、または好中球浸潤を伴っていた。3)27症例の内6例に病理所見上好中球の浸潤を伴う急性炎症所見が認められ、*E. coli* 9.18 ± 3.29 , *P. aeruginosa* 12.48 ± 4.23 と非炎症例に比べ有意に付着菌数は増加した。

結論：胆石症例は無胆石例より細菌の付着が多く、またより炎症の程度の強いものほど細菌の付着が見られ、結石による粘膜傷害の存在は、細菌感染を容易にする一要因と考えられた。

104 ブランハメラ・カタラーリスの人咽頭上皮細胞への付着メカニズム

力富直人・カムルディン・アハメド・永武 毅
広瀬英彦・田中宏史・松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：ブランハメラ・カタラーリス(以後ブランハメラ)の呼吸器病原性の一因として我々は咽頭上皮細胞への付着能が重要であることを報告してきた。しかしその付着メカニズムは未だ明確でない。今回の研究では、本菌と咽頭上皮細胞の付着に関与する因子を探るため以下の実験を行った。

方法：①咽頭上皮細胞は健康成人4名と慢性呼吸器疾患を有する患者19名より採取した。②ブランハメラは喀痰由来の病原性株8株のうち最も付着率の高い1株を用いた。③*in vitro* 付着実験はPBS中で約 10^8 /mlに調整した菌液0.5 mlと 5×10^4 /mlの上皮細胞浮遊液0.5 mlを混合して600×gを10分間加えた後、37°Cで30分間incubationした。その後遠心洗浄を5回して非付着菌を除いて50個の上皮細胞に付着するブランハメラの平均付着率を求めた。④菌側因子を探るため60°Cでの加温、トリプシンやプロテアーゼ、ホルマリン、カゼイン処理を行った。一方上皮細胞側には60°C加温、トリプシン、ホルマリン処理を行った。

結果：①ブランハメラを加温処理した場合付着率は増加し、トリプシン処理によっても付着率は濃度依存的に増加した。一方ホルマリンやプロテアーゼにおい

ては付着率の濃度依存的減少がみられた。カゼイン処理では濃度により付着率の増減があった。②上皮細胞はトリプシンやホルマリンの処理により濃度依存的に付着率の増加がみられたが、加温すると付着率は減少した。

結論・考察：ブランハメラの付着は蛋白質、特にトリプシン特異的の蛋白が付着を抑制している可能性が考えられる。また、加温による付着増加にはポリサッカライドの関与が示唆された。上皮細胞には同じくトリプシン特異的の抑制蛋白と heat-sensitive なレセプター物質があると思われる。ホルマリン効果については今後の解析が必要である。

105 尿道留置カテーテル表面の細菌および結晶付着に関する実験的研究

布施春樹・大川光央・中嶋孝夫
久住治男
金沢大学泌尿器科

目的：長期尿道カテーテル留置に伴う感染症および結石形成は尿路管理上重要な問題となっているが、その発症機序については明確でない部分も多い。今回、尿道留置カテーテル表面の細菌および結晶付着に関して実験的に検討した。

方法：ウイスター系雌性ラットを用いた。径3mm、厚さ1mmのラテックス円盤(以下、L)、シリコン円盤(以下、S)、ポリビニール円盤(以下、P)およびペーパリン除放性ポリビニール円盤(以下、HP)をラット膀胱内に観血的に挿入した。滅菌したL、S、PおよびHPを挿入した群をLa、Sa、PaおよびHPa群、臨床分離 *Proteus mirabilis* 浮遊液を塗布したL、S、PおよびHPを挿入した群をLb、Sb、PbおよびHPb群とした。経時的にそれぞれの円盤を摘出し、その表面を走査電子顕微鏡にて観察するとともにその塗抹標本をFITC標識抗ラットフィブリンノーゲンヒツジ血清を用いて蛍光顕微鏡下で観察した。

結果：走査電顕による観察でLa群で3日後、SaおよびPa群では5日後にフィブリン様物質の付着が観察され、結晶成分とともに、円盤全体に広がっているのが観察された。HPa群では、14日後に円盤の一部にフィブリン様物質が観察され、28日後もその付着量は少量であった。Lb、Sb、PbおよびHPb群は各群とも3日後には、フィブリン様物質が白血球、結晶および細菌とともに円盤全体に観察された。蛍光抗体法により、フィブリン様物質の多くはフィブリンであると推察さ

れた。

考察：尿道カテーテル表面の細菌および結晶の付着にフィブリンが重要な役割を果たしていること、およびペーパリンはフィブリンの付着を阻害することより、細菌および結晶の付着を減少させる役割を果たすことが推察された。

106 実験的易感染性マウスの膀胱上皮に対する *E. coli* の接着性の検討

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

目的と方法：宿主の全身のまたは局所的易感染状態において、細菌の上皮細胞への接着性が感染症の成立にいかに関与するかを検索する目的で、実験的にマウスの膀胱肉異物モデル(A群)、排尿障害モデル(B群)、糖尿病モデル(C群)、顆粒球減少モデル(D群)を作成し、各群の尿路における易感染性と *E. coli* の膀胱上皮への接着性をコントロール(正常群)と比較検討した。使用菌株は *E. coli* 0~14株とその他の *E. coli* 5株である。膀胱上皮に対する *in vitro* の接着性は、走査型電子顕微鏡を用いて付着細菌数を計測した。

結果：type 1 pili を保有する *E. coli* 0~14株の膀胱肉接種5日後の腎内および膀胱内生菌数(cfu log₁₀/g)による検討ではコントロール群に対してA、B、D群は有意に、C群は軽度の易感染性を示した。しかし、*E. coli* のマウス膀胱上皮に対する接着性は、全身のまたは局所的に易感染状態にあるマウスと、正常マウスの間で明らかな差を認めなかった。また、P pili を同時に保有する株は、type 1 pili のみを保有する株や、いずれのpiliも保有しない株に比べ、尿路に長く存続する傾向が認められた。腎、膀胱上皮に対するレクチンやUromucoidの染色性の検討では、易感染モデルと正常マウスの間で、腎、膀胱の染色性に明らかな差がみられなかった。以上の成績から、検討したマウス易感染モデルにおいて認められる尿路の易感染性は、マウス尿路におけるレセプターの量的、質的变化に伴う *E. coli* の接着性の増加によるものではなく、その他の宿主防御因子の変化によるものと考えられた。

107 尿路大腸菌の赤血球凝集反応

藤原政治・碓井 亞

広島大学医学部泌尿器科

三宅洋一郎・杉中秀寿

広島大学歯学部口腔細菌学

目的：細菌線毛は尿路上皮への定着因子として重要で、赤血球凝集能の有無によって大別される。マンノース感受性の有無と背景因子、臨床所見ならびに薬剤感受性との関連性について、各種尿路感染症患者より分離した大腸菌を対象として検討した。

方法：細菌は1979年より1988年の10年間に広島大学医学部附属病院泌尿器科において経験した尿路感染症患者より分離した大腸菌506株を対象とした。赤血球はヒト、モルモットの2種類をphosphate-buffered salineにて洗浄、3%赤血球浮遊液を作製、細菌は1白金耳をスライドグラス上でPBSにて懸濁、赤血球浮遊液と混合、反応させた後、凝集の有無を判定した。薬剤感受性試験は微量液体培地希釈法により最終発育阻止濃度を求め、赤血球凝集能との関連性を検討した。

結果：全体としてはMS-HA株348株(68.8%)、MR-HA株299株(59.1%)で、MS-HA保有率は単純性感染由来株に84.7%と高頻度であった。臨床症状を有する腎盂腎炎、膀胱炎にはMS-HA保有率が有意に高率を示した。また薬剤感受性との関連についても検討を加えたが、有意の差は認めなかった。

結論：臨床症状の明らかな単純性尿路感染症に線毛保有率が高く、定着因子として重要視されている細菌線毛が病原因子にも一端をになっている可能性が示唆された。

108 外科臨床分離β-lactamase高産生株*B. fragilis*のβ-lactam系抗生物質に対する影響

泉 正隆・岩井重富・佐藤 毅

松下兼昭・国松正彦・古畑 久

西川 亨・加藤高明・干島由郎

田中日出和・李 吉来・阿久津昌久

新井尚之・田中 隆

日本大学医学部第三外科学教室

目的：腹部外科領域では、嫌気性菌と他菌との混合感染により難治性となる症例が少なくない。今回、我

々は臨床より分離されたβ-lactamase高産生株である*B. fragilis*と*E. coli*の混合培養液中およびラットのgranuloma pouch内での薬剤の活性および菌量の変化について検討した。

方法：臨床分離の*B. fragilis* 23株のβ-lactamase活性をCERを基質としてUV法で測定した。そのうち酵素活性が0.1unit/mg protein以上の株を用いた。*B. fragilis*を10⁸ cells/mlに調整し、薬剤はPIPC, CEZ, を200 μg/ml, CPZ, CTX, CFX, CMZ, L-MOX, SBT/CPZ, CVA/TIPC, およびOFLXを100 μg/ml, CTM, CMX, CTRX, CTT, CBPZおよびZPMを50 μg/mlになるように調整し、嫌気培養を行い経時的に培養液を採取して薬剤活性を*E. coli* NIHJを検定菌としてPaper Disk法で測定した。次に、ラットgranuloma pouch内で*E. coli*単独感染および混合感染させ経時的にCTM, CMXおよびCBPZ薬剤活性および菌量の変化を測定した。

結果および考察：*B. fragilis*単独培養でPIPCは4時間後50%, CEZは4時間後28%に低下し、CTMは2時間後より残存活性を認めなかった。CTXは1時間後より残存活性を認めなかった。CMXは4時間後10%に低下した。

CTRXは4時間後42%に低下した。一方、CFX, CMZ, LMOX, CTT, CBPZ, IPM, SBT/CPZ, CVA/TIPC, OFLXは4時間後においても活性の低下をほとんど認めなかった。ラットgranuloma pouch内での混合感染時のCTM, CMXの活性はそれぞれ30分、6時間後に検出限界以下であったが、CBPZでは9時間後においても1.4 μg/mlの活性を保った。以上の結果より*B. fragilis*の産生したβ-lactamaseに対する薬剤の安定性が反映されたものと考えられる。

109 *E. cloacae* No. 8009の産生するオキシイミノセファロスポリナーゼの性状

松本佳巳・俵 修一・広瀬俊治

松本 哲・上村利明

藤沢薬品工業・新薬研究所

目的：第三世代セフェム剤に高度耐性を示した*E. cloacae* 22株を検索したところ、セフメノキシムを高率に分解するβ-lactamaseを産生する株を発見し、その性状を検討した。

方法：セフェム耐性*E. cloacae* 22株は帝京大学より分与を受けた。MIC測定は化療学会標準法に従った。β-lactamase活性は分光学的に測定した。β-

lactamaseの精製にはCM-SephadexとSephadex G-100を用いた。分子量はSDS電気泳動により測定した。

結果および考察：*E. cloacae* No. 8009の産生する β -lactamaseはセフメノキシムを分解し通常*E. cloacae*が産生する染色体由来の β -lactamaseとは異なっていた。その基質特異性は*P. vulgaris*の染色体由来酵素やさきに本学会でも報告したプラスミド由来のFEC-1に類似したType-1型のオキシイミノセファロスポリナーゼに相当し、メトキシイミノセファロスポリンの中でセフチゾキシムは特異的にこの酵素に安定であった。等電点は7.3と通常の*E. cloacae*の β -lactamaseと一致し、分子量は29 Kで*P. vulgaris*の酵素やFEC-1と近似していた。No. 8009株は等電点電気泳動で見るとそれ以外の酵素を産生しておらず、本酵素は誘導産生され、また*E. coli*をrecipientにした接合伝達実験で耐性の伝達が見られなかったが、プラスミドを抽出して*E. coli* DH 5 α へ形質転換するとセフメノキシム耐性のtransformantが得られた。transformantからは自己伝達能がないと考えられるrプラスミドが回収された。transformantは β -lactamaseを構成的に産生し、この酵素の影響を受ける β -lactam剤に対して*E. cloacae* No. 8009より耐性傾向を示した。以上、*E. cloacae* No. 8009産生するオキシイミノセファロスポリナーゼはrプラスミドにコードされ*E. cloacae*内では染色体上の制御遺伝子の制御を受けて染色体由来のCSaseと共に誘導産生され*E. coli*内では制御遺伝子がないために構成的に産生されていることが示唆された。

110 緑膿菌の β -ラクタム剤耐性とその誘導能について

高橋綾子・四方田幸恵・小林 功

橋本 一*・井上松久**

群馬大学病院中検

*同 微生物

**同 薬剤耐性菌

臨床材料より分離される β -ラクタム剤耐性緑膿菌の中には、各 β -ラクタム剤間の耐性度の異なる場合が珍しくない。この β -ラクタム剤間のMICの相違は、緑膿菌の産生するセファロスポリナーゼ(CSase)量の違い、CSaseに対する各薬剤の安定性、CSaseの誘導能および外膜透過性の大小等々を反映した結果である。我々は、臨床分離薬剤感受性緑膿菌を用い、セフェム

系薬剤の耐性化をCSase誘導能を中心に検討を行った。

材料および方法：臨床分離緑膿菌TY 553を用いた。変異株は日常検査を行っているディスク法の阻止帯の中から分離した。MICは化学療法学会標準法、酵素測定は対象菌を超音波破壊しその上清を阻酵素とし常法に従いCETを基質としUV法により測定した。なお β -ラクタマーゼの誘導は、対数初期の菌液に1/4 MIC量の各 β -ラクタム剤を加え37°C 2時間培養した。

結果、考察：CAZ選択により得られた変異株は、非誘導時0.14 U/mg蛋白(以下Uと示す)であったが、CAZを誘導剤とした場合6.1 Uであり、他の β -ラクタム剤を誘導剤として用いた場合に比べ1.5~10倍高い酵素が得られた。しかしこの菌株をCFSで誘導した場合その活性は、0.65 Uであった。AZT選択により得られた変異株は、非誘導時0.22 UであったがAZTを誘導剤とした場合3.28 Uであり他の β -ラクタム剤を誘導剤として用いた場合に比べ1.6~4倍高い活性が得られた。しかしCAZを誘導剤とした場合0.87 Uであった。LMOX、PIP選択により得られた変異株では、どの β -ラクタム剤を誘導剤として用いた場合でもほぼ同程度の活性値(1~3 U前後)であった。

臨床分離緑膿菌TY 553より得られた*in vitro* β -ラクタム剤各変異株は、選択に用いた薬剤による誘導の強弱がMICに反映していた。したがって臨床で分離される β -ラクタム剤高度耐性菌間のMICの相違はこの誘導能の強弱により説明できるものと考えられる。

111 尿路感染症分離菌に対する抗生剤の抗菌力比較

熊本悦明・広瀬崇興

札幌医大泌尿器科

茂田士郎

福島医大細菌学

白岩康夫

福島医大泌尿器科

吉田 浩・尾形正裕

福島医大検査部

引地功侃

公立刈田綜合病院泌尿器科

田崎 寛

慶応大泌尿器科

入 久巳・内田 博・小林芳夫

慶応大中央検査部

北川龍一・藤田和彦

順天堂大泌尿器科

林 康之

順天堂大臨床病理

小栗豊子

順天堂大中央臨床検査室

松田静治

江東病院

古澤太郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

竹内泰子・守山洋美・柴田喜久太郎

京都第二赤十字病院中央検査部

米津精文

関西医大第一内科

高羽 津・松宮清美

国立大阪病院泌尿器科

田中美智男

国立大阪病院臨床検査科

山口恵三・平冨洋一・餅田親子

長崎大検査部

猪狩 淳

琉球大臨床病理

1979年以來、尿路感染症患者からの分離菌について、経年的な感受性推移を検討してきた。

今回、1989年度の単純性および複雑性尿路感染症患者から分離された菌種について、分離頻度ならびに感受性を比較検討したので報告した。

なおMICは1989年度の本学会感受性測定委員会報告による方法に準じ、順天堂大学中央臨床検査室において一括して測定した。

112 抗菌剤の尿中抗菌力について (第2報)

遠藤勝久・小野寺昭一・鈴木博雄

清田 浩・後藤博一・川原 元

五十嵐 宏・細部高英・町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

目的：尿路感染症に対する抗菌化学療法の有効率を予測するためには、培地に尿を用いて抗菌剤の試験管内抗菌力を測定することが臨床的に有用であると考えられる。我々はこの点に着目し、1989年秋の日本化学療法学会東日本支部総会において、各種ニューキノロン剤の、尿を培地とした試験管内抗菌力について、第一報として報告した。今回我々は第二報として、尿のpHに対する各種ニューキノロン剤の試験管内抗菌力の変化を、再度検討し、さらにMg、Ca濃度の変化に対する抗菌力の変化についても検討した。

方法：対象菌株は尿路由来の大腸菌4株と標準株である大腸菌NIHJ JC-2で、検討薬剤はnorfloxacin, enoxacin, ofloxacinそしてciprofloxacinの4剤である。培地は健康成人男子より採取した尿を用い、まず10% Chelating Resinを加え、1時間混和したのち濾過滅菌し、Mg、Caの二価イオンを除去する。これにNaOH、HClあるいはMgCl₂、CaCl₂を加えることによりpH、Mg濃度あるいはCa濃度の調節を行い、pHに関する検討ではMg濃度を50 μg/ml、Ca濃度を100 μg/mlに調整したのち、pHを5.5、7.0および8.0の3段階に規定した。Mg濃度に関する検討ではpHを7.0としたのち、Mg濃度を50 μg/ml、100 μg/mlそして500 μg/mlに規定した。Ca濃度に関する検討ではpHを7.0としたのち、Ca濃度を10 μg/ml、50 μg/mlそして150 μg/mlに規定した。上記の条件で治療標準法に準じ各薬剤の各菌株に対するMIC、MBCを測定し、M-H培地のそれらと比較した。

結果：pHでは、5.5の時にMIC、MBC共に著明な上昇を認めた。Mg濃度では、50 μg/mlの時と比べ100 μg/mlでMICで1管、MBCで1から6管、500 μg/mlでMICで1から5管、MBCで1から7管の上昇を認めた。Ca濃度では、MIC、MBCにはほとんど変化を認めなかった。以上よりM-H培地を使った治療標準法のMIC・MBCと、尿を培地とした時とは異なり、また酸性尿中、高Mg尿中では抗菌力の低下が認められた。

113 新キノロン剤の尿中細菌増殖抑制効果の検討

—試験管内膀胱モデルを用いた検討—

徳山宏基

平野総合病院泌尿器科

兼松 稔・坂 義人・河田幸道

岐阜大学泌尿器科

複雑性膀胱炎に対する新キノロン剤の適切な投与量、投与方法を確立する目的で、試験管内膀胱モデルを用いて、液体培地中での細菌再増殖抑制時間の検討を行った。

使用した膀胱モデルの主体は濁度計と連動した液体培養器で、培養液中の菌の増殖は濁度計にて自動的連続的に観察・記録される。培養器にはマイコン制御により任意の濃度の抗菌剤を含む新鮮な液体培地(腎尿)が流入し、また一定時間毎に一定量の培養液が排液(排尿)される。

試験菌として尿路由来の *E. coli* を用いた。検討薬剤は、NFLX, OFLX, CPFIX を用い、1 MIC から 100 MIC までの 7 段階の薬剤濃度を 4 時間作用させ、薬剤の作用を開始してから菌が再増殖するまでの時間、菌が 1 MIC 以下の濃度で再増殖を抑制される時間などを検討した。

各薬剤ともに高濃度に作用させたほど細菌の増殖抑制時間は延長した。また、培地内の薬剤濃度が 1 MIC 以下のレベルになってからの増殖抑制時間も、同様に延長がみられた。

これらの現象を、教室の説田らの β -ラクタム系薬剤とアミノ配糖体系薬剤による検討結果 (Chemotherapy 32: 985, 1984) と比較すると、新キノロン系薬剤特に CPFIX はアミノ配糖体系薬剤と類似の効果を示した。そこで、静置培養にて *E. coli* に CPFIX を 5 MIC と 50 MIC 濃度で 1 時間作用させたのち、培養液を 1,000 倍希釈して PAE を検討したところ、5 MIC にて 1.0 時間、50 MIC にて 2.2 時間の再増殖抑制効果が得られた。

以上の膀胱モデルを用いた検討から、新キノロン系薬剤にはアミノ配糖体系薬剤と同様な細菌増殖抑制効果がみられ、薬剤濃度が 1 MIC 以下になったあとの抑制効果も、投与薬剤の濃度が高いほど顕著であることが判明した。その機序のひとつに PAE が考えられた。

114 尿道炎に対する各種薬剤の治療成績

岡崎武二郎

都立台東病院泌尿器科

町田豊平・小野寺昭一・高見沢重教

東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的：今回、我々は、尿道炎治療の現状を探るために、尿道炎に対する各種薬剤の治療成績を臨床的に検討した。

対象および方法：今回の検討対象は 1986 年より 1989 年までの 4 年間に都立台東病院泌尿器科を受診した男子尿道炎患者のうち、治療前後に淋菌とクラミジアの検査がなされており、これらの消長が判定できた淋菌症例 329 例、クラミジア症例 319 例および非淋菌性非クラミジア性尿道炎 411 例、合計 1,059 例である。これらに投与された薬剤は、AMPC-CVA, SBTPC, 7432 S, CS 807, CFIM-PI, DOXY, TE-031, EM, ENX, NFLX, OFLX, CPFIX など 14 薬剤であった。

成績：ニュー・セフェム剤 3 剤は、淋菌に対しては高い有効率であったが、クラミジアに対してはまったく無効であった。SBTPC と AMPC-CVA のペニシリン剤は、淋菌に対してはともに 100% の有効率であったが、クラミジアに対しては低い有効率であった。DOXY およびマクロライド系薬剤は淋菌には不十分であったが、クラミジアを含めた NGU には有効であった。ニュー・キノロン剤の淋菌に対する治療成績は、ENX 以外では 100% の有効率であったが、ENX の有効率はやや低かった。クラミジアに対しては、OFLX のみ満足できる治療成績であり、他の 3 剤は低い有効率であった。また、OFLX は非淋菌性非クラミジア性尿道炎にも十分な効果が認められた。

結論：淋菌、クラミジアおよび非淋菌性非クラミジア性尿道炎のすべてに有効な薬剤は多くはなく、それぞれ薬剤を選択する必要があるものと思われた。しかし、ニュー・キノロン剤の OFLX のみは、上記 3 つの尿道炎に対して充分な有用性を示しており、今後、ニュー・キノロン剤が尿道炎治療の主流になっていくのではないかと思われた。

115 非淋菌性尿道炎に対する各種抗菌剤の臨床効果

福岡・佐賀 STD 研究会

田中正利・尾形信雄・松本哲朗

熊澤浄一

九州大学泌尿器科

原 三信・鷺山和幸

三信会原病院泌尿器科

中山 宏

中山医院

占部治邦

占部医院

宮崎良春

兼院泌尿器科

加野資典

加野病院

南里和成

南里医院

中尾偕主

中尾医院

永山在明

福岡大学微生物学

目的：近年、男子尿道炎においては淋菌性尿道炎に比べ、非淋菌性尿道炎(NGU)の増加が著しい。NGUの主要原因微生物はクラミジアであり、本症の治療薬としてはクラミジアに有効なテトラサイクリン系やマクロライド系薬剤が適応となる。今回我々は、NGUに対し各種抗菌剤を使用し、その臨床効果を検討した。

対象・方法：対象患者は1986年1月から1988年12月までに九大泌尿器科およびその関連7施設外来を受診したNGU 204例で、平均年齢は28.3歳であった。このうちクラミジア検出例は144例であった。使用した薬剤はテトラサイクリン系のminocycline (MINO)、ニューマクロライド系のclarithromycin (CLRM)、roxithromycin (RXM)、ニューキノロン系のofloxacin (OFLX)、ciprofloxacin (CPF)の5剤であった。1日投与量はMINO 200 mg, CLRM 300 mg, RXM 300ないし400 mg, OFLX 600 mg, CPF 400ないし800 mgで、投与期間は7~14日間とした。

臨床効果の判定はクラミジア性尿道炎ではUTI薬効評価基準第3版追補に準じ、非クラミジア性尿道炎では尿道分泌物の消長および、尿道スミアまたは初尿中白血球数の推移にもとづき統一判定を行った。

結果・考察：7日目判定によるクラミジア性に対する各薬剤の有効率は、MINO 91.7% (22/24), RXM 88.9% (8/9), CLRM 88.2% (15/17), OFLX 68.4% (26/38), CPF 62.5% (15/24)の順であった。14日目判定ではMINO 93.3% (14/15), OFLX 88.9% (16/18), CPF 72.2% (13/18)の順であった。以上のようにMINO, RXM, CLRMが良好な成績を示した。OFLXは7日目ではやや劣る成績であったが、14日目では良好な成績を示した。非クラミジア性に対しては、各薬剤でも85~100%の高い有効率を示した。副作用発現率はMINO 5.4% (2/37), CLRM 0% (0/34), RXM 4.2% (1/24), OFLX 3.9% (2/51), CPF 0% (0/58)であったが、重篤なものはなかった。

116 淋菌性尿道炎治療後の治癒確認のための淋菌検出

小島弘敏・高井計弘・久米春喜

日赤医療センター泌尿器科

淋菌性尿道炎は罹患部位からの検体の採取が容易、確実であり、起因菌の検出が培養法、抗原検出法(ゴノザイム)の双方により可能で、感染症の経過追跡のモデルとなると考えられる。Cefixime (CFIX) 100 mg 1回内服後の淋菌性尿道炎35症例を対象として、培養法、抗原検出法により淋菌の残存を検討した。

治療日の1日目以後淋菌が分離培養された症例は3症例であった。このうち2症例は本人の自覚症状はほぼ消失していたが、3日目、2週間目、4週間目いずれも外尿道口に膿性分泌物の存在を認め、尿沈渣白血球が存在した。尿道スワブを検体として3日目、2週間目、4週間目いずれも淋菌が分離培養された。4週間の追跡期間中、治療前のような膿性分泌物は両症例とも再出現せず、尿沈渣白血球数は10/hpf以下で、尿道分泌物の性状、尿沈渣白血球数ともにクラミジア尿道炎のそれに該当した。3症例のうち他の1例は治療日の1日目に自覚症状、尿沈渣白血球ともに陰性化し、淋菌培養陰性、抗原検出陰性であり、再感染機会はなかったにもかかわらず、2週間目に尿道分泌物が存在し、淋菌が再度分離培養された。治療不成功の3症例の分離淋菌はいずれも血清型W II, III, 非PPNGであった。他の32症例は全例治療日以後4週間の追跡期

間中淋菌培養陰性、抗原検出陰性であった。このうち治療日の1日目に検討しえたのは10症例で、うち8症例が培養陰性、抗原陽性であった。8症例いずれもその後化療なしに抗原陰性となった。化療後の追跡期間中に培養陽性、抗原陰性となった症例は1例もなかった。化療後、培養陰性、抗原陰性となったのちに、淋菌が再出現した症例のあることから、現時点では淋菌培養、抗原検出のいずれによっても淋菌性尿道炎の治癒判定は完全ではなく、休薬期間をのりての淋菌検出が必要と考えられた。

117 ニューキノロン剤の *Chlamydia trachomatis* 性器感染症への投与効果について

本村龍太郎

長崎市もとむら産婦人科医院

藤田 晃

長崎大学産婦人科

目的：*Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) 性器感染症に対するニューキノロン剤の投与効果を基礎的、臨床的に分析した。

方法：1) 薬剤の *C. trachomatis* に対する MIC 値は Hela 229 細胞に臨床分離株 (n=13) を吸着後、2 倍希釈列の被検薬剤を含む培養液中で培養し、蛍光抗体直接法を用いて封入体の有無で判定した。2) 術前に、ofloxacin (OFLX, n=16) 100 mg あるいは ciprofloxacin (CPFLEX, n=11) 200 mg を経口投与後、摘出した性器 (子宮頸部、体部、卵管) 組織内濃度を測定した。測定方法は bioassay (検定菌 *E. coli* KP) 法で行った。3) 薬剤の体内動態は one compartment model で解析した。4) *C. trachomatis* 性器感染症に対して、1 日投与量 (OFLX 300 mg/CPFLEX 400 mg)、7 日間投与を 1 クールとして、*C. trachomatis* 消失まで投与した。

結果：1. 薬剤の MIC 値は、OFLX では 0.05~0.4 および CPFLEX では 0.8~2.0 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。また MIC₉₀ は、OFLX では 0.2 および CPFLEX では 1.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。2. 血清中 (肘静脈血、子宮動脈血) 動態では、最高濃度値は CPFLEX が高く、半減期は OFLX が延長していた。3. 性器組織内の最高濃度は、OFLX では 2~3 時間後に、CPFLEX では 3~4 時間後にみられ、その濃度値 ($\mu\text{g/g}$) は子宮頸部 (OFLX 1.41, CPFLEX 0.74)、子宮体部 (OFLX 2.24, CPFLEX 1.11) および卵管 (OFLX 1.46, CPFLEX 1.11) であった。4. 薬剤の投与有効率は、1 クール投与の段階で OFLX 73% (11

例)、CPFLEX 62% (10 例) であったが、2 クールで各薬剤とも 100% の投与有効率となった。

118 クラミジア性器感染症の病態と治療成績の検討

松田静治・王 欣輝・平山博章

江東病院産婦人科

C. trachomatis (C.T) による性器感染症の感染様式ならびに病態の検討を行った。対象は子宮頸管炎、PID 患者と妊婦で、抗原検出 (chlamydiazyme) を行うほか抗クラミジア IgA, IgG 血清抗体価を Ipazyme により検討した。

成績：子宮頸管炎 43 例中帯下を訴えた割合は 72.1%、PID 16 例では主訴が下腹痛だけのもの 37.7%、自覚症状のないもの 6.2%、白血球数 710,000 群 21.0%、<8,000 群 43.7% となり、両疾患あわせて IgA 抗体陽性率は C.T 抗原陽性群で 86.4%、C.T 抗原陰性群では 28.9% であった。また C.T 抗原陽性も IgA 抗体陽性率は高率に相関した。治療として両疾患に MINO, OFLX, CPFLEX, CAM などを 14 日間投与し、CPFLEX 無効 2 例を除き、全例有効の結果を得たが、PID では全例に子宮頸管炎を合併し、ほかに C.T を卵管、グラス窩より検出したものも認められたほか一般細菌との複数菌感染も 5 例経験した。そのほか PID で治療に伴う血清抗体価の消長を追究した結果 IgA 抗体が 1~5 ヶ月後に <16 以下を呈したものが 7 例にみられた。一方妊婦における C.T 抗原陽性率は正常妊婦群 4.7% (5/101)、異常妊婦 (流産、子宮内胎児死亡など) 群 7.9% (16/126) であり、IgA 抗体 716 は前者で 12.9% (25/194) 後方で 20.2% (45/223) であった。

結論：C.T による性器感染症では病態が軽い例が多いため、特に PID では抗体検査施行の意義が認められた。またハイリスクグループである妊婦において異常妊婦群で抗原、抗体陽性率の高い点が注目された。

119 男子尿道炎における *Ureaplasma urealyticum* の病原的意義

第1報 初尿を用いた *U. urealyticum* の定量培養の試み

岩田英樹・鄭 漢彬

長浜赤十字病院泌尿器科

藤広 茂・兼松 稔・坂 義人

河田幸道

岐阜大学泌尿器科学教室

U. urealyticum は非淋菌性尿道炎の原因菌として注目されているが、その病原性についてはいまだ不明な点も多く、確定されていない。

U. urealyticum の病原的意義を検討するためには定量培養が必要と考えられたが、今まで用いられてきた尿道スワブを用いたCFU (colony forming unit) による定量ではスワブ採取の手技によるばらつきが大きく、尿道炎の有無と菌数との間に一定の関係が得られないことが指摘されてきた。そのため今回我々は、初尿を用いてCCU (color changing unit) によって定量培養を行った。

培地は T-broth を用い、10 倍段階希釈法によって赤変し陽性となった最大希釈倍率をもって菌数を判定した。菌数と培地 pH の変化の検討では、24 時間の培養で pH は 8.2 以上となり充分判定可能性と考えられたが、念のため 72 時間で判定した。尿中菌数が低いことを考慮し、遠心沈殿した沈渣を検体とした。遠心加速度と遠心時間による測定誤差の検討を行ったところ、1,000 g、10 分にて測定誤差が少ないものと考えられた。

非尿道炎の外來患者を対象とし、 -20°C 凍結保存尿によって検討した結果、陽性率および菌数は著明に低く検体としては不相当と考えられた。新鮮尿を用いての検討では、陽性率は 40 例中 13 例、32.5%であったが、菌数は最高でも 5×10^3 CCU/ml を認めるのみであった。

このように非尿道炎患者の尿道に認められる *U. ureaplasma* の菌数は低いことが判明したので、今後は非淋菌性尿道炎患者について検討予定である。

120 急性白血病の化学療法時の amphotericin B の予防的投与の検討

竹下明裕・大林包幸・遠藤由美

池田 靖

浜松医科大学第3内科

目的：急性白血病の化学療法施行後には真菌感染を合併することが多いが、amphotericin B を化学療法開始時より少量点滴投与 ($8 \sim 10 \text{ mg/day}$) することの真菌感染予防への有効性を検討した。

方法：1986年1月より1989年12月までに当科に入院したAML 18例に地固め療法および強化療法としてのBHAC-D(M)P療法(85回)施行中にamphotericin Bの予防的投与を施行した群(27回)と施行しなかった群(58回)において、無熱期間($\leq 37.0^{\circ}\text{C}$, $\leq 37.5^{\circ}\text{C}$)、発熱期間($> 37.0^{\circ}\text{C}$, $> 37.5^{\circ}\text{C}$)、CRP最高値、CRP $> 1.0 \text{ mg/dl}$ の期間、血沈亢進($> 30\text{mm}$, $> 50\text{mm}$)期間、真菌培養(咽頭、便、尿、血液)検出率について検討した。Amphotericin Bは化学療法施行中より投与が開始され 1 mg/day より 1 mg づつ漸増し維持量として $8 \sim 10 \text{ mg/day}$ を6時間かけて点滴静注した。

結果：発熱期間($> 37.5^{\circ}\text{C}$)は非投与群 5.0 ± 4.5 日投与群 2.8 ± 3.4 日で投与群の方が短かった ($p < 0.05$)。無熱期間($\leq 37.0^{\circ}\text{C}$)は非投与群 14.3 ± 6.5 日投与群 17.3 ± 6.2 日で投与群の方が長かった ($p < 0.05$)。CRP最高値は非投与群 $7.5 \pm 7.4 \text{ mg/dl}$ 投与群 $4.6 \pm 4.6 \text{ mg/dl}$ で投与群の方が低値であった ($p < 0.05$)。CRP $> 1.0 \text{ mg/dl}$ の期間、血沈亢進期間においては有意差を認めなかった。培養による真菌検出率は非投与群 41.5% 投与群 8.0% で投与群の方が少なかった ($p < 0.05$)。副作用として低カリウム血症・発疹等が認められたがいずれも軽度であった。

考案：急性白血病の化学療法時に予防的に amphotericin B の少量点滴投与をすることは、有効である。

121 子宮癌術後の骨盤死腔炎発生予防における
抗生剤と細菌との関係について

初田和勝・保田仁介・藤原葉一郎

沢田重成・岩破一博・山元貴雄

岡田弘二

京府医大産婦人科

目的：子宮癌根治術後に発症する骨盤死腔炎は産婦人科領域における難治性感染症の1つであり、その予防として術後の死腔液のドレナージや抗生剤の投与がなされている。術後予防的に投与される抗生剤の進歩により以前に比べて発生率は減少してきているが、第3世代セフェム剤を予防投与しても発症する死腔炎からはグラム陽性菌が分離される割合が増加している。今回我々はいわゆる第4世代セフェム剤を予防投与した症例も含めてそれ以前の症例とともに死腔炎の発生、分離菌について検討した。

方法：当科で施行した子宮癌根治手術230例を対象とし、術後予防投与された抗生剤と死腔ドレインからの分離菌、死腔炎の発生率などとの関係について調べた。

結果：死腔炎発生率は広域ペニシリン予防投与例の約40%から、新しいセフェム剤の使用により大きく低下し、第4世代セフェム剤予防投与例では数%となっていた。死腔ドレインからの分離菌は第3世代セフェム剤予防投与例では約75%がグラム陽性菌となったが、第4世代セフェム剤予防投与例でもグラム陽性菌の検出率は高かった。

考察：子宮癌根治術後の骨盤死腔炎は難治性感染症に進展しやすく、その発症を予防することが重要である。新しい抗生剤の予防投与によりその発生は減少してきているが、一方死腔ドレインからの分離菌には多剤に耐性のもも多い。第4世代セフェム剤予防投与例の死腔炎発生率は第3世代セフェム剤予防投与例よりも減少しているものの、死腔ドレインからの分離菌にしめるグラム陽性球菌の割合は高い。今後これら新しい抗生剤の使用の増加にあたり死腔炎の分離菌の傾向は従来と異なってくると考えられ、分離菌の傾向に応じた対策が必要と思われた。

122 産婦人科領域の感染症および術後感染予防に対する aztreonam の臨床的検討

千村哲朗・斎藤憲康・森崎伸之

山形大学医学部産婦人科

目的：産婦人科領域の感染症および術後感染予防に対し、aztreonam (AZT) の臨床効果を検討し、本剤の抗菌スペクトラムからみて第一選択剤となりえるか否かを臨床的に明らかにする。

方法：産婦人科術後感染予防(N=239)に対しAZT 2g/日×5日(総量10g)を点滴静注し、Fever index および術前後の腔内細菌変動(N=48)から比較検討した。感染症群(N=126)ではAZT 2~4g/日の3日以上点滴静注により臨床効果を検討した。また単純性膀胱炎(N=14)に対し、AZT 1~2g/日の1回 one shot 投与の臨床効果を検討した。

成績：Fever index の検討では、単純子宮全摘術群(4.21±3.03 d.h.)、帝王切開術群(3.86±3.64 d.h.)を認めた。子宮全摘術時の腔内細菌変動では、術後14日目の術前復帰率が他剤に比較し高く、Candida の発現率(+1.8%)と低かった。有効率は235/239(98.3%)であった。感染症群での有効率は115/126(91.3%)を認めた。単純性膀胱炎に対しては、菌消失率94.3%、主治医判定の臨床効果44/44(100%)、UTI判定での総合有効率33/34(97.1%)を認めた。自覚的副作用の出現は1/357(0.3%)のみであった。

結論：以上の結果からみて、AZT は産婦人科領域の術後感染予防および感染症に対し高い有用性が示唆された。また単純性膀胱炎に対する one shot 療法の有用性も示唆された。

123 経尿道的前立腺切除術における予防投与
量

藤田公生・宗像昭夫・松島 常

国立病院医療センター泌尿器科

目的：経尿道的前立腺切除術の術後4日間のカテーテル留置期間をセフェム系抗生物質1グラム当日と翌日2回、後の2日間は1回の計6グラムでカバーした群と、手術当日1グラムのみ投与した群とを比較した。

対象と方法：1985年1月から1989年9月までに当科において経尿道的前立腺切除術を受ける症例を対象にした。1グラム投与群はセフェム系抗生物質を術当

日1グラム1回のみでの投与とし、あとの3日間は抗菌剤を一切投与しなかった。6グラム投与群はセフェム系抗生物質1グラムを手術当日と翌日に2回、引き続き2日間は1回投与した。検討項目は年齢、術前カテーテル留置の有無、術前尿路感染、手術時間、前立腺切除重量、術後4日間の発熱、5日目の尿路感染である。

結果：術前感染例(n=7)：術後感染は1グラム群4例、6グラム群2例。術後発熱は6グラム群は2日目から順調に解熱したが、1グラム群は3~4日目に再び発熱する傾向があった。

術前非感染例(n=23)：術後感染は1グラム群3例、6グラム群1例。術後発熱は6グラム群は2日目から順調に解熱したが、1グラム群はその後に発熱をみる例が多かった。

考察：1グラム群においても追加の抗菌剤を投与することなく術後カテーテル留置の4日間を乗り切ることができた。しかし術後の発熱、感染をみると、今回は症例数が少ないために有意な差にまで至らなかったが、1グラム群に危険性が大きくなっていることが示唆された。どのあたりが適切かの結論は出せないが、抗菌剤の減量は患者の密な観察と、状況に応じた抗菌剤の予定外の投与が必要になる確立が高くなる。

124 TUR-Pにおける抗菌薬術後投与の意義

松川雅則・高木誠次・田仲紀明

広瀬崇興・熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室

目的：第36回の本学会で我々は術前感染のない経尿道的前立腺切除術(TUR-P)症例を対象に、抗菌薬長期投与群と手術日のみ1日投与群とで術後の感染予防効果を比較検討し、報告した。その結果、術後の発熱率、膿尿の消失推移に差はなく1日投与で術後感染予防は充分対応できるという結果を得た。今回は抗菌薬1日投与群と術中術後に抗菌薬は使用しない無投与群の2群間で術後の抗菌薬予防投与の意義について検討した。

対象と方法：術前尿路感染のない(細菌尿： $\leq 10^3$ /ml、膿尿： < 5 個/hpf)TUR-P施行症例で、無投与群35例と1日投与群70例の計105例である。無投与群では術前術後に抗菌薬を投与せず、1日投与群では術中と術後数時間以内にPIPCまたは、ASPC、CTM、CMD1gを2回のみ投与し、検尿、尿培養で経過観察した。

結果と考察：症例の臨床的背景(年齢および切除重

量、手術時間、術後カテーテル尿道留置期間)は2群間で差を認めなかった。

術後の累積発熱率は11.7%、12.9%で有意差を認めなかった。術後発熱に対しては発熱した時点での抗菌薬投与で充分対応し得た。

術後 10^4 CFU/ml以上の細菌尿の菌種は両群ともグラム陽性球菌が約7割を占め、尿道常在菌由来と考えられた。全期間の累積感染率ではそれぞれ48.6%、41.4%と有意差はなかったが、細菌尿出現率は術後1~4日目に無投与群で有意に高かった。細菌尿に対して抗菌薬を投与してもしなくても消失に要する日数に差はなく、術後尿のdrainageの改善により細菌尿が自然消失する傾向が伺われた。2群の膿尿消失の経過に有意差は認められなかった。

術後の発熱との関連はみられなかったが術後早期の感染予防の意味から、TUR-P術後抗菌薬1日投与がより安全な術後感染予防投与方法と考えられた。

125 術前抗生剤1回投与による経尿道的前立腺切除術後感染症予防効果の検討

尾形信雄・田中正利・松本哲朗

熊澤浄一

九州大学泌尿器科

吉峰一博・森田一喜朗・平田耕造

国立福岡中央病院泌尿器科

目的：経尿道的前立腺切除術後の感染症予防目的で用いられる抗生剤の効果的投与方法について検討した。

方法：経尿道的前立腺切除術を受ける患者を対象として、封筒法により、抗生剤を2群に分けて投与した。

術前1回投与群(1回群)：術前、病棟搬出時にセフェム系抗生剤1gを静注投与し、以後は計4日間抗菌剤投与を行わなかった。

術後連日投与群(連日群)：術後のみ連日セフェム系抗生剤を1回1g1日2回計8gを4日間点滴静注投与した。

各群とも手術当日朝と4日目の朝に、尿細菌培養、血液生化学等の検査を行い、判定は4日目朝の尿培養の結果によった。培養陽性は 10^4 CFU/ml以上とした。カテーテル抜去は4日目とした。

結果：各群12例づつの年齢、手術時間、切除重量、術前カテーテル留置の有無、術前尿培養陽性の有無などの背景因子に差はなかった。術前尿培養陰性例での術後感染予防率は、1回群で7/9(78%)、連日群で9/10(90%)であり有意差を認めなかった。術前尿培養

陽性例での4日目の菌消失率は、1回群で2/3 (67%)、連日群で2/2 (100%)であり有意差を認めなかった。発熱の発現率も2群間で差はなかった。副作用・臨床検査値異常としては、連日群の1例にGOT・GPTの軽度一過性上昇を認めた。1回群において前立腺切除切片中のCZON濃度および切除時の血中CZON濃度を測定し、組織対血清比 (n=5) で平均0.68 (0.26~0.97) の結果を得た。

考察：経尿道前立腺切除術において術後カテーテルの留置されることの多い4日間については、術前1回の抗生剤投与法は、術後4日間連日抗生剤投与法に比して、感染予防効果には大差なく、十分に検討する価値のある投与法と考えられた。

126 消化器外科領域における術前予防的抗菌剤投与について

新井尚之・岩井重富・佐藤 毅
松下兼昭・国松正彦・古畑 久
西川 享・泉 正隆・加藤高明
李 吉来・田中日出和・千島由朗

阿久津昌久・田中 隆

日本大学医学部第三外科

我々は、以前より大腸癌症例に対して術前予防的抗菌剤投与を行ってきた。術後感染をみると、KMとMTN投与群では23.4%、OFLXとMTN投与群では、5.3%と低率であった。

今回、我々は、他のニューキノロン系抗菌剤の中で、優れた抗菌力のあるtosufloxacin (T-3262) に着目し、術前投与を施行した。

対象症例は、日大板橋病院第三外科にて、消化器疾患で開腹手術を施行した36例である。OFLX 600 mg/日とMTN 1 g/日投与群とT-3262 600 mg/日単独投与群そして、T-3262 600 mg/日とMTN 1 g/日投与群でそれぞれ3日間投与し、3群に分けて腸内細菌数の比較検討をした。

OFLX, MTN 併用群, T-3262, MTN 併用群では、投与後総菌数は約1/1,000に減少した。T-3262単独投与群は、約1/100の減少であった。また、T-3262, MTN 投与群では、好気性菌の中でも *Staphylococcus*, *Enterococcus* の減少が著明であった。さらに、他投与群に比べて *Bacteroides* spp. が著減し、14例中11例に検出されなくなった。

以上より、T-3262, MTN 投与群は、好気性菌をはじめとして、嫌気性菌、特に *Bacteroides fragilis* の減

少も示した。この結果、OFLX, MTN 併用投与以上に大腸癌術後感染予防に効果可期である投与法であると思われる。

127 胃切除術後 MRSA 腸炎の予防を目的としたバンコマイシン投与の検討

桐田孝史・井原 寛・大地哲郎

浜野恭一

東京女子医科大学第2外科

目的：最近の1年7か月間に当科にて行われた消化器手術例450例中、MRSA 検出症例は78例、MRSA 感染症発症例は26例でそのうち24例がMRSA 腸炎であった。MRSA 感染症発症例の約70%が胃切除症例であり、発症までの日数も半数以上が術当日から第3病日までであった。以上より、胃切除症例を対象に術直後から第3病日まで、MRSA に対し最も抗菌力の認められているバンコマイシン (VCM) を予防的に投与することとした。

方法：VCM 500 mg を生食10 ml に溶解し、手術当日は術直後に1回、第1~3病日は朝夕の2回、経鼻ゾンデより注入し30分間クレンジした。細菌検査は術前、術後1, 3, 7病日に鼻腔、咽頭、喀痰、胃腸液、便、尿、創部より可能な限り検体を採取し検査を行った。胃切除症例に対するVCMの予防的投与を平成11年11月から現在まで約6か月間に35例に行ったが、その有効性を検討すべく、対照群としてVCM 予防投与開始前6か月間に胃切除の行われた34例を選び、比較検討した。

結果：MRSA の検出例は、VCM 投与群では11例、非投与群では13例と検出率は投与群でやや低い程度であったが、MRSA 腸炎発症例は投与群で4例、非投与群で8例と投与群の発症率は非投与群の約50%であった。しかも、投与群では中等症例が1例、軽症例が3例であるのに対し、非投与群では、中等症例が2例、重症例が3例と重症例を多く認めた。検出部位をみると、投与群、非投与群とも腸炎発症例では胃腸液、便ばかりでなく鼻腔、咽頭、喀痰など3か所以上からMRSA が検出された。

128 術後感染予防に対する β -lactam 剤併用の有用性とその適応

—AZT と PIPC における検討—

荒川 創一・高木 伸介・松本 修
守殿 貞夫

神戸大学泌尿器科および協力機関 12 施設

目的：泌尿器科領域の術後感染予防に対する aztreonam (AZT) と piperacillin (PIPC) 併用の有用性。

方法：侵襲度が中等度以上の尿路性器手術を受けた患者 41 (開放手術 28, 内視鏡手術 13) 例を対象に、手術終了直後から 1 日 2 回併用投与 (1 回 AZT 1 g + PIPC 2 g 点滴静注) し、術後感染予防効果を検討した。

結果：1) 患者背景：開放手術：年齢 30～86 (平均 60.9) 歳。腎摘除術、膀胱全摘術など。平均手術時間 230 分。内視鏡手術：年齢 34～83 (平均 64.5) 歳。TURP など。平均 75 分。2) 投薬期間：開放手術 4～13 (平均 8.4) 日。内視鏡手術 5～7 (平均 6.5) 日。3) 開放手術における術創の経過：創感染なし 93%，あり 7% (2 例とも軽度、一過性の表層部からの排膿)。4) 同じくドレーン排液の経過：感染なし 89%，あり 11% (3 例とも GPC の一過性分離)。5) 内視鏡手術における術後尿所見：7 日目で UTI を示したものは 1 例、(*S. epidermidis* 分離) のみ。6) CRP 値：末梢血白血球数は術後 3 日目で上昇、7 日目ではほぼ全例で順調に低下した。Fever index は開放手術で 10 日目までに内視鏡手術で 7 日目までに 0 となった。7) 感染予防効果：開放手術で著効 36%，有効 43%，やや有効 18%，無効 3%，内視鏡手術で著効 15%，有効 70%，やや有効 15%，無効 0% であり、全体の有効率 (著効 + 有効) は 80% であった。8) 安全性、自他覚的副作用は 0%，臨床検査値の異常変動は 4 例 (10%) にみられたが、GOT の上昇などでいずれも軽度で特別の問題となっていない。

結論：術後感染の起炎菌として、GMR とともに *Enterococcus*、MRSA などの GPC も問題になってきている。悪性腫瘍に対する侵襲度が高く長時間の手術などでは、感染の起こる確率も高い。術後感染予防投薬は原則として単剤が望ましいが、今後易感染宿主の手術、侵襲度の高い手術を中心に、 β -lactam 剤の併用を要する場合も考えられ、その中で AZT と PIPC の組み合わせは有用であることが示唆された。

129 *Klebsiella pneumoniae* より嫌気性菌に菌交代症をきたし、治療に苦慮した肺膿瘍の一例

江部 司・磯沼 弘・高橋まゆみ
小原共雄・稲垣正義・日比谷一郎
浜本恒男・森 健・池本秀雄
順天堂大学医学部内科 (感染症)

渡辺 一功

同 医療大

はじめに：近年、グラム陰性桿菌および嫌気性菌の呼吸器感染症における重要性が指摘されている。今回我々も、*K. pneumoniae* から嫌気性菌に菌交代症をきたし、治療に苦慮した 1 症例を経験したので報告する。

症例：67 歳の男性。大量の飲酒歴 (3 合/日、40 年間)、喫煙歴 (20 本/日、40 年間) があり、昭和 60 年頃より糖尿病と診断され、食事療法のみ施行されていた。平成元年 3 月 9 日より 38℃ の発熱、咳、痰が出現したため 3 月 15 日に当科外来を受診し、胸部 X 線にて肺膿瘍を疑われて 3 月 22 日に入院となった。入院後胸腔穿刺液より *K. pneumoniae* が分離されたため胸腔内にドレーンを挿入し排膿、洗浄を行い、全身的にも各種抗生剤を投与した。しかし改善悪く、その後 *Peptostreptococcus*、*Veillonella* 等の嫌気性菌が分離されるようになった。頻回に胸腔穿刺を繰り返し、分離菌に感受性のある抗生剤に変更することにより徐々に改善傾向を示し、8 月 1 日に軽快退院となった。平成 2 年 1 月現在、無症状にて外来通院中であり、胸部 X 線も胸膜肥厚を残すのみとなっている。

おわりに：従来より *K. pneumoniae* による肺炎は、大酒家の中年男性に多く、肺膿瘍形成が特徴とされている。本症例もほぼ典型的であり、その後嫌気性菌に菌交代症をきたし、難治化した症例である。その臨床経過は興味深く、示唆に富むと思われるので報告するとともに、これまで当院で診断された無芽胞嫌気性菌感染症 42 例を集計し、検討し発表する。

130 難治性気管支拡張症に対する全身的・局所的の併用化療の有用性

—1 自験症例を中心として—

高橋 宏・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

気管支拡張症は気道の器質的変化を基盤として反復性に感染が持続し、漸次線維化が進展する。これは全身的化療における所期の薬剤病巣濃度を阻害し、難治化の一主因となり、ここに高い病巣濃度をもたらす局所的化療の適応が生ずるが、これも粘膜下病変には奏効し難い欠点がある。そこで、この両化療の併用は互いの難点を補充しうるので、治療成績の向上が期待できるはずである。本題では、1 自験例を呈示して両化療併用の有用性を述べ、もって、かかる難治症例群における本併用療法のより広い試用化を期したい。

症例：19歳，♀。15歳時の気管支拡張症の診断以来、継続的通院す。昭63年10月、発熱、P痰増量(200ml/日)・咳嗽、呼吸困難を訴え当科入院す。WBC 21,300。化療の適応にて、全身的にHR 810→ASPC+TOBを使用、解熱・WBC正常化をみるもP痰減量せず。原因菌は特定し得ず、これよりG(+)球菌・嫌気性菌を推定してCLDMを選択、この全身的化療が奏効し、P痰は減量するも胸部レ線の上の改善は乏しかった。そこで、局所的化療による喀痰のさらなる減量とこの抜群の気道クリーニング効果によるレ線像の改善も期待して、上記全身的化療下に経口メトラゾンデ注入を併用、さらに気管内注入なども施行した。これにて、喀痰はさらに減量、性状もP→Mと改善、比較的硬化性陰影も消失した。全化療期間は7か月におよんだ。

以上、気道既存構造の器質的変化が高度な気管支拡張症の全身的化学療法においては、抗生剤の選択が適切であっても、所期の薬剤病巣濃度がえられ難いためにしばしば充分な臨床効果はえられない。かかる場合に上述のごとく局所的化学療法を併用すれば、互いの難点を補充して良好な治療成績を収めることが可能となるので、この全身的・局所的の併用化療は試むべき一法であり、より広く試用されるべきである。

131 EMが有効であった重症麻疹後肺炎1例の検討

秋田博伸

大和市立病院小児科

岩田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

佐藤吉壯

総合太田病院小児科

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

麻疹に続発する細菌性肺炎の頻度は高く、致死的な結果となることも少なくない。今回呼吸不全に陥り、人工呼吸器による呼吸管理を必要とした重症麻疹後肺炎例で、種々の抗菌剤が無効で、最終的にEMが有効であった1症例を経験したので報告する。

症例は1歳6か月、男児。既往歴、家族歴で特記すべきことはないが、自宅の庭でセキセイインコを飼育していた。平成元年9/6より麻疹に罹患。9/16、胸部X-Pで左下肺野に肺炎像を認め、当院小児科に紹介入院となった。入院時検査で、白血球数は17,300、血沈62/98、CRP 12.2 mg/dlから細菌性肺炎と診断しCZXを投与開始した。しかし解熱せず、胸部X-P上肺炎像が悪化IPM/CS、AMK併用に変更し、ガンマグロブリンを併用したが呼吸不全症状が著明となり、入院後6日目、気管内挿管を施行し、抗菌剤をさらにMINO、PIPC、AMKの併用に変更した。その結果、呼吸不全は改善し、検査所見も改善傾向がみられ抜管はできたが、発熱持続、胸部X-P所見は改善しないため、最終的にクラミジア感染を考慮し、EM投与に変更したところ、解熱し、臨床症状は改善した。経過中アデノウイルス抗体価が×4以下から×512に上昇したことより、アデノウイルス感染が持続し肺炎を重症化した可能性が予想された。一方クラミジア、レジオネラ抗体価の有意な上昇は認めなかった。この結果、治療過程で、高率に集まった好中球より放出されるエラスターゼなどが肺炎を遷延させ、結果としてEMが有利に働いた症例であった可能性が示唆された。

132 *In vitro* pharmacokinetic system を用いた CAZ 投与時の緑膿菌耐性化傾向について

後藤美江子¹⁾・岡 慎一¹⁾・後藤 元¹⁾
木村 哲¹⁾・大屋・哲²⁾・島田 馨¹⁾
東大医科研感染症研究部¹⁾, 三共・生物研²⁾

目的：緑膿菌感染症における CAZ の有効な投与方法を知る目的で、*in vitro* pharmacokinetic system を用いて、1 日の投与量を一定にし、投与回数を変えた場合の細菌学的効果の検討を行った。

方法：供試菌株は緑膿菌 ATCC 27853 (CAZ の MIC 値が 0.78 $\mu\text{g/ml}$) を使い、次の 3 つの投与モデル：① CAZ, 1 g, 60 分点滴, 1 回投与, ② CAZ, 0.5 g, 60 分点滴, 2 回投与, ③ CAZ, 0.25 g, 60 分点滴, 4 回投与, の血中濃度に薬剤濃度を Simulate させ、24 時間の実験系にて、生菌数の推移, CAZ 耐性菌 (MIC 値： $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$) の出現状況をみた。さらに、 β -lactamase 産生を CER を基質とした UV 法にて測定した。また、CAZ, CPZ, CFS, PIPC, AZT, CRMN, IPM, FOM, GM, AMK, TOB, OFLX, CPFY の MIC 値を微量液体希釈法にて求めた。

成績：3 つの例において、投与開始後 4 時間までの生菌数の減少はほぼ同じであった。12 時間までを比較すると、投与回数の多い例 (③) が他より生菌数を低く抑える時間が長かったが、24 時間後の生菌数はほぼ同じであった。

耐性菌の出現は①のモデルにおいては検出限界以下、②と③のモデルにおいては 8 時間後に検出されはじめ、24 時間後における耐性菌の割合は②：0.1%，③：60% であった。これら耐性菌の CAZ の MIC 分布は②：6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にピーク、③：25~50 $\mu\text{g/ml}$ にピーク値を示した。また CAZ 耐性菌に対する IPM 以外の β -lactam 剤 (CPZ, CFS, PIPC, AZT, CRMN) の MIC 値も 3~4 管上昇していた。他の系統薬剤の MIC 値は変動がみられなかった。

β -lactamase 産生性は①：検出限界以下、②：3.1 U/mg, ③ 32.2 U/mg と投与回数の多い例において高値を示した。

結語：生菌数を低く抑える時間は 4 回投与モデルにおいて長かったが、耐性菌の出現率では 1 g, 1 回投与例の方が検出されず、投与回数が多くなるに従い、高率であった。緑膿菌感染症における CAZ 投与の際の

耐性菌出現には投与量、投与回数、投与間隔が重要であることが示唆された。

133 緑膿菌における norfloxacin と fosfomycin の併用効果発現について

青山 博・保坂雅喜・庭田 寧
平井敬二
杏林製薬 (株) 中央研究所

林 泉

癌研究会附属病院内科

目的：緑膿菌を含む呼吸器感染症の起因菌に対して norfloxacin (NFLX) と fosfomycin (FOM) を組合せることにより良好な *in vitro* 併用効果が認められることを本学会第 34 回総会において報告した。今回は、併用時における殺菌作用, NFLX の取り込みおよび細胞表層の変化について検討した。

方法：菌株は併用効果の認められた臨床由来の *P. aeruginosa* P 31 株を使用した。MIC は本学会標準法に準じて測定した。殺菌作用は増殖曲線におよぼす作用について経時的な生菌数の推移を計測した。NFLX の菌体内取り込みは *E. coli* NIHJ JC-2 株を検定菌としたバイオアッセイ法により測定した。細胞表層の変化は薬剤添加後、培地中に release するリポ多糖体 (LPS) をパイロディック (生化学工業) を用いて定量した。

結果・考察：*P. aeruginosa* P 31 株に対して NFLX および FOM は、それぞれ 0.78 および 25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。各薬剤の増殖曲線におよぼす 1/2 MIC 濃度での作用は、いずれの薬剤においても単独では静菌的に推移後、再増殖するというものであった。これに対して同時に併用した場合には、徐々に生菌数が減少し、24 時間後には検出限界 (10^1 CFU/ml) 付近まで殺菌された。また、FOM 添加 2 時間後に NFLX を添加した場合は、同時添加より速やかに生菌数が検出限界付近まで減少し、より殺菌的な作用を示した。しかしながら、NFLX 添加後に FOM を加えた場合は同時添加と同様な生菌数の推移を示すにすぎなかった。NFLX の取り込みは、FOM 処理後 NFLX 添加 $>$ NFLX と FOM の同時添加 \geq NFLX 単独の順に多く、添加時期をずらした方が高い取り込みであった。培地中の LPS 濃度は、FOM (1/2 MIC) の添加により増加したが、NFLX (1/2 MIC) の添加ではコントロール (薬剤無添加) と同レベルであった。

これらのことから NFLX と FOM の併用効果は、

FOMの作用により細胞表層がダメージを受けNFLXが効率よく菌体内に取り込まれることにより発現されるものと予想された。

134 ムコイド型緑膿菌に対するマクロライド系抗生物質の作用

山路真也・室伏直美・山口聖賀

青木明子・横井山繁行

東洋醸造(株)医薬品研究所

五島瑳智子・宮崎修一・武藤弓子

東邦大学微生物学教室

目的：慢性呼吸器感染症の経過中に菌交代の結果ムコイド型緑膿菌が高率に出現し、その治療に erythromycin (EM) の少量長期投与が有用であるとの報告がみられるが、その作用機序に関してはまだ明らかにされていない。我々は細菌学的な立場から 16 員環系マクロライドの rokitamycin (RKM), 14 員環系マクロライドの EM を用いて、mucoid 型緑膿菌に対する作用について検討した。

実験材料と方法：実験には、慢性呼吸器感染症由来のムコイド型緑膿菌 CF 54 株を用いた。MIC は本学会標準法により測定し、protease, elastase の検出には Martley, Sbarra の培地を用いたペーパーディスク法により行った。菌体のムコイドに含まれるアルギン酸の定量は、ナフトレゾルシノール法の変法を用いた。

結果と考察：MIC からは治療効果を示唆する成績は得られなかった。しかし sub MIC において増殖の遅延および緑膿菌の protease, elastase, slime の産生を抑制する作用が認められた。特に貪食能阻害作用を示すことが知られている slime の産生を EM では 1/128 MIC, RKM では 1/64 MIC 以下の濃度で抑制した。また mucoid 型緑膿菌の形態を電子顕微鏡で観察したところ slime 様構造が観察され、薬剤接触後の菌では、対照群に比べて slime 様構造の減少が認められた。したがって、mucoid 型緑膿菌に対する作用は、14 員環、16 員環マクロライドの共通の作用だと考えられる。

135 臨床分離緑膿菌株の薬剤および治療用抗体感受性と由来、血清型および生物型

新井俊彦

明治薬科大学微生物学教室

緑膿菌は日和見感染の代表的起因菌で、化学療法の

最も困難な菌種として知られている。最近の臨床分離株でこれを確認し、抗体による治療の有効性を調べた。

都内の4つの病院で菌株を集めた。菌株はアピ20NEで生物型別・同定し、メイアッセイ緑膿菌で血清型別した。薬剤感受性は、MICを求めて、その分布によって感受性菌と耐性菌に分けた。マウスの治療実験は、まず代表株でLD₅₀を求め、5LD₅₀で攻撃したマウスに、帝人が開発した5つの血清型のO抗原に対するヒトモノクローナル抗体のカクテルを投与して、50%致死防御活性ED₅₀を求めた。

菌株は、成人外来患者の多い病院では化膿材料が多く、小児では喀痰材料が多く、重症患者の多い病院では血液を含むすべての材料が揃っていた。しかし、血清型の分布はどの病院でもほとんど同じであった。80%以上の株が被験抗体カクテルに含まれる血清型に属していた。生物型の分布は病院によってかなり異なっていた。各種の代表的抗菌剤のMICを求めた。MIC₅₀では、<0.2 μg/mlとCPFXが最も低く、IPM, PIPC, HBKまでは5 μg/ml以下であったが、MIC₁₀₀では、最も低いCPFXでも25 μg/mlであった。菌株は耐性型でも病院間に差がなかった。抗体カクテルに含まれるはずの菌株は80%以上であったが、実際の凝集試験では、凝集した株は全体の60%強であった。

マウスで50%致死防御活性を調べた。凝集株に対するED₅₀は平均約10 μg/マウスで、このカクテルの感染防御活性が証明された。これは、体重の比例で考えると、ヒトに投与可能な量である。耐性緑膿菌感染の新しい治療剤としての抗体の有用性を示した。

136 抗生物質の併用に関する基礎的研究

水間良裕・牧之瀬信一・川原和也

川原元司・後藤俊弘・坂本日朗

大井好忠

鹿児島大学泌尿器科

前に行ったβ-ラクタム剤5剤(PIPC, AZT, CAZ, CFS, IPM)とNQ剤5剤(NFLX, OFLX, ENX, LFLX, CPFX)とのCheckerboard法を用いた併用実験において、拮抗を示した株はなく、少量のβ-ラクタム剤の添加でNQ剤の感受性の増強を示した。

今回、最も優れた併用効果を示したIPMとCPFXを用いて、両剤に感受性を示す株と耐性を示す株に対する同時併用と時間差併用について検討を行った。

両薬剤は両株に対して2MIC, 1MICで30分間の

接触で各々約15時間、約1時間のPAEを示した。而も薬剤とも単剤で良好な増殖抑制効果を示したが、1/8 MICずつの同時併用でさらに著明な殺菌効果を示した。

第1剤を添加し30分後に遠沈洗浄し3時間培養後第2剤を加え検討を行った。

IPMとCPFXのどちらの薬剤を先行投与しても良好な殺菌効果を示し、増殖曲線上の有意な差はなかったが、SEM像による形態変化上はCPFX先行投与の際により激しい溶菌像を認めた。

前々同行ったCAZとNFLXによる時間差併用では、NFLX先行投与の方が、CAZ先行投与よりも良好な成績を示した。この際、NFLXは緑膿菌に対しPAEを示したが、CAZはPAEを示さなかった。

緑膿菌に対する β -ラクタム剤とNQ剤の時間差併用において、NQ剤の膜透過性が良好なことから、PAEを持つことから、 β -ラクタム剤先行投与による細胞壁の障害に期待するよりも、NQ剤を先行投与した後抗緑膿菌性 β -ラクタム剤を投与した方が、特に β -ラクタム剤にPAEが期待できない場合には、より強い殺菌効果が得られることが示唆された。

科、眼科、整形、形成、脳外、精神神経および皮膚科病棟からは1株も検出されなかった。髄液由来株は、1985年度にICUと学童病棟から各々1株が、1986年度にICUから1株の合計3株が分離されていた。

各種薬剤のMICs 50/MICs 80は、PIPC 6.25/25, CFS 3.13/12.5, CAZ 3.13/6.25, LMOX 25/50, GM 1.56/3.13, AMK 6.25/25, NTL 3.13/12.5, IPM 1.56/1.56, OFLX 6.25/12.5およびCRMN 3.13/12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、薬剤耐性限界値をIPM, OFLXおよびGMで各々6.25, 3.13および6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に設定した場合、各耐性株は10株(9.5%), 103株(98.1%)および23株(21.9%)であった。

使用菌株の血清型別分布は、G型24株(22.9%), EとF型が各々18株(17.1%), BとI型が各々11株(10.5%)で全体の78.1%を占めていた。型別不能株(NT)は9株(8.6%)で、D, J, K, LおよびN型は検出されなかった。髄液由来3株は、B型(85年ICU), I型(85年学童)およびNT(86年ICU)であった。また、年度別の血清型別分布に若干の差を認めたが、短期間に同一または複数の病棟に同一血清型の緑膿菌は検出されなかった。

137 血液・髄液検体より分離された緑膿菌について

第1報 薬剤感受性と血清型別

平田泰良・中崎信彦

北里大学病院・臨床検査部・細菌検査室

大谷英樹

北里大学・医学部・臨床病理学

大沢伸孝

北里大学・医学部・微生物学

1985年1月から1989年6月の期間に、血液・髄液検体より分離された緑膿菌105株(血液由来102株・髄液由来3株;同一患者由来株は除く)を対象に、薬剤感受性と血清型別を検討した。

薬剤感受性は、当会標準法に従い、力価の明瞭な薬剤(PIPC, CFS, CAZ, LMOX, GM, AMK, NTL, IPM, OFLXおよびCRMN)を使用し、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。血清型別は、緑膿菌群別用モノクローナル抗体(メイアッセイ緑膿菌・明治製薬)を用いて能書に従いスライド凝集法で実施した。

緑膿菌は、すべて入院患者から分離され、幼児、産

138 *In vitro*, *in vivo* 間効果の差異の解析 *E. cloacae* β -ラクタム剤感受性変異株を用いての試み

角田光子・橋本一*・井上松久

群馬大学・薬剤耐性菌,*同 微生物

*E. cloacae*を例に β -lactam剤の抗菌力をCSaseの誘導とPBPに対する結合親和性の両面から解析した。その結果次の点が明らかにされた。

1. CSase誘導能の高いABPCやCFX, CMZ, CTT, LMOX等の薬剤のMICはCSase易誘導型において比較的高くなった。
2. CSaseの誘導のかかりにくい変異株No.27では上記薬剤のMICの低下がみられた。しかし第3世代セフェム剤の多くのMICは低く良好な結果を示した。
3. No.27より β -ラクタム剤耐性変異株を分離するとその中に選択薬剤がより良好な誘導剤となり得る変異株の分離が可能と考えられる。今回*E. cloacae*を用いた結果では、この種の変異株は分離されずCSase誘導等の多量産生株だけが分離された。しかし β -ラクタマーゼの良好な誘導剤であるCAZ耐性変異株の中にABPC, PCG, CER, CFX, CMZ, CTT, LMOXなどに対し超感受性株No.21が分離された。
4. このNo.21の第3世代セフェム剤に対する

MICはNo.27に比べ高い効果であった。しかしNo.21でのABPC, CFX, CMZ, CTT, LMOXおよび第3世代セフェム剤のMICはほぼ同程度であった。

5. No.21で得られたMICの結果を化学構造との関係を調べた。その結果、オキシイミノ基を持つ β -ラクタム剤のMICは7 α メトオキシやN-メチルチオエトラゾール基を持つ化合物に比べ高い傾向を示した。

以上の実験事実から誘導能の強い β -ラクタム剤ではMICの結果がCSase誘導後の結果を反映しているため*in vivo*効果との差異と大われる1つの原因となるものと考えられた。

139 *Serratia marcescens* のCTX耐性とO群血清型について

木村光子・木村貞夫

帝京大学医学部細菌学教室

1975年～1983年関東地区内5病院分離*S. marcescens*からのR plasmid検出率は、75年以来上昇したが、79年80年をピークに急速に減少した。特にTe病院においては、81年から82年にかけての減少が顕著で、かつ81年と82年以降でCTX耐性株分離率に大きな差がみられたこと、82年株の77%がO群血清型のO13群であったことに着目し、R plasmidの減少とCTX耐性株の増加との関連を、O群血清型を指標として検討した。

Te病院の81年～85年のO群血清型の出現状況は、81年O5群34%、O4群16%、82年O13群77%、83年O13群84%、84年O13群45%、85年O13群52%であり、82年以降のO13群の大流行が示された。同時期のCTX耐性株の割合は、81年10%、82年70%、83年58%、84年56%、85年61%であり、CTX耐性のO13群株の流行が示された。

S病院のO群血清型の出現状況は、79年O5群25%、O17群25%、O8群17%、80年O5群24%、O17群21%、O13群11%、81年O13群40%、82年O8群32%、O17群25%、O5群14%、O13群7%、83年O16群68%、84年O13群21%、O5群18%、O17群18%、85年O5群36%、O13群14%、O17群11%、O4群11%であり、O13群とO16群の一過性の流行が見られたこと、またこの病院では、O5・O17・O8・O13群の株がdominantとして定着していることが示された。同時期のCTX耐性株の頻度は80年4%、81年18%、82年4%、83年10%、84年16%、85年15%であったが、特定の群の株

とCTX耐性との関連は明らかでなかった。

第三世代セフェムは1980年以降大量に使用されている。このことが1981年以降のR plasmid検出率の低下に大きな影響をおよぼしたと考えられる。Te病院において、82年にCTX耐性株の急増とR plasmid検出率の著しい低下が見られたことは、CTXの使用により、R plasmidをもたないCTX耐性株が蔓延したため、R plasmid検出率が低下したことの可能性を示唆していると考えられる。

140 *In vitro*における黄色ブドウ球菌のMINOとFMOX併用効果

柴田雄介・菊池 賢・長谷川裕美

深田智子*・渡辺忠洋・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

*同 第二病院小児科

MINOとFMOXについて、臨床的投与計画を考慮した種々の併用順序での黄色ブドウ球菌に対する殺菌作用とPAEを検討した。

方法：菌株はMRSA TK 784 P, 731 P, MSSA Smithを用いた。

1. 併用順序による殺菌作用の測定法

①対数増殖期の被験菌(約 10^6 CFU/ml)に対し種々の濃度の両薬剤を単独で作用させ経時的に菌数を測定した。

②併用順序による殺菌作用は2 MICで

1) 各薬剤2時間作用後他剤添加

2) 各薬剤2時間作用除去(0.22 μ m membrane filter)後他剤添加

3) 両薬剤同時作用

の組合せで経時的に菌数を測定した。

2. 併用順序によるPAEの測定法

対数増殖期の被験菌(約 10^6 CFU/ml)に対して2 MICで

1) 各薬剤2時間作用除去後他剤2時間作用

2) 両薬剤同時2時間、4時間作用

3) 各薬剤単独2時間、4時間作用

させて薬剤除去後、経時的に菌数を測定してPAEを求めた。

薬剤除去は0.22 μ m membrane filterを用いた。

結果およびまとめ：

1. 黄色ブドウ球菌に対するMINO, FMOXの併用順序による殺菌作用およびPAEは使用した3菌株で

ほぼ同様の傾向が認められた。

2. FMOX 先行投与は MINO 先行投与または両薬剤同投与より強い殺菌作用が認められた。

3. FMOX 先行投与は MINO 単独 2 時間作用とはほぼ同等の PAE を認められたが、MINO 先行投与では PAE が著明に短くなる株を認めた。

4. MINO と FMOX の併用を行う場合は併用順序を考慮した投与方法が必要と考えられた。

141 *In vitro* auto simulation system を用いた抗生物質投与方法の検討 (第 3 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

目的：FMOX, FOM の併用効果について、臨床上問題となる FMOX, FOM 高度耐性 MRSA を用い検討した。

材料および方法：FMOX, FOM 高度耐性 MRSA のうち、チェッカーボード法にて臨床上存在しうる血中濃度で併用効果があり期待できない株 (MRSA I), まったく期待できない株 (MRSA II) について、(A) auto simulation system を用い、血中濃度動態下の薬剤に接触させた場合と、その基礎的検討として、(B) 一定濃度の薬剤に接触させた場合について、単独および併用投与時の生菌数を経時的に測定した。FMOX, FOM の MIC ($\mu\text{g/ml}$) は、MRSA I : 200 (200), 400 (1,600), MRSA II : 200 (200), 3,200 < (3,200 <) である。[() 内は液体希釈法による MIC]

結果：(A) FMOX $\times 2 \text{ g ivd } 1 \text{ h}$ (peak $90 \mu\text{g/ml}$), FOM $4 \text{ g ivd } 1 \text{ h}$ (peak $356 \mu\text{g/ml}$) での FMOX 単独, FOM 単独, FMOX, FOM 併用投与時の最大生菌数減少 ($-\log_{10} \text{ cfu/ml}$) は、MRSA I : 2.0, 1.0, 4.4, MRSA II : 0.1, /, 1.7, 薬剤投与開始時の生菌数にもどる時間(h)は、MRSA I : 15.7, 6.4, 19.6, MRSA II : 4.5, /, 10.6 であり、いずれの株においても併用効果を認めた。(B) FMOX, FOM の subMIC での併用にて、単独投与ではみられない生菌数減少を認めた。特に MRSA II は、FOM $400 \mu\text{g/ml}$ ($1/8 \text{ MIC} >$) であっても、FMOX $100 \mu\text{g/ml}$ ($1/2 \text{ MIC}$) との併用で、FMOX 接触後 6 時間にて $3.7 \log_{10} \text{ cfu/ml}$ の生菌数減少を認めた。また、FMOX は $25 \mu\text{g/ml}$ ($1/8 \text{ MIC}$) でも、FOM $400 \mu\text{g/ml}$ との併用で、MRSA I, II はそれぞれ $3.0, 2.0 \log_{10} \text{ cfu/ml}$ の生菌数減少を認めた。

考察：MRSA に対する FMOX, FOM の併用効果は、FOM の MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以下の株では、併用する FOM の血中 peak 値が MIC 以下でも認められたことを報告したが、高度耐性 MRSA でも、血中 Peak 値が MIC に達しない投与量での併用、すなわち、sub MIC とおしの投与により、併用効果を認めた。チェッカーボード法による結果で、併用効果が期待しにくい場合でも、薬剤接触後数時間は生菌数減少が期待できると考えられる。

142 MRSA に対する β -ラクタム剤の *in vitro* 併用機作

井上松久・大久保豊司・橋本 一

群馬医療薬耐性菌・微生物

IPM と CEZ の併用効果は、MRSA, MSSA においても認められたが、IPM とセファマイシン系薬剤では、相加作用にすぎなかった。今回 CEZ とセファマイシン系薬剤の併用効果を調べた。

(1) 中等度 MRSA に対する併用効果率は高く (25/27)、この時の濃度は単剤の MIC の $1/4 \sim 1/8$ 以下であった。併用効果時の濃度比較では CMZ, FMOX, CFX の順で、CTT は MSSA に対する抗菌力を反映し、MRSA に対し濃度的にやや劣った。CZON は CMZ との併用で、やはり強い併用効果が認められた。

(2) しかし特定病院由来の MRSA での上記併用効果は 90% 以上に認められたものの、濃度的に $12.5 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ と高い値を示した。しかしこの場合でも MAC 判定と比較すると(1)と同程度の濃度で併用効果が認められた点は、注目すべき事実と考えられる。

(3) 併用時、菌は溶菌され易く、この傾向はリゾチーム易感性、特にリゾチーム感性変異株でこの傾向が著明であった。

(4) 電顕観察で、菌の膨化、分裂異常、溶菌像が観察された。

以上の結果から、 β -ラクタム剤による併用効果は、*S. aureus* 全般に認められ、その機作は PBP の阻害とそれともなうペプチドグリカン架橋の崩壊であると推定された。

(5) 遺伝学的技法により感性菌に *mec* 遺伝子を形質転換 (形質導入) すると、*mec* の形質発現の異なる菌株の存在 (*mec C*?) を証明した。この *mec C* 産物の背景は不明であるが、MRSA 高度耐性化の別の存在を証明したもので、現在問題となっているコアグラゼ II 型 MRSA との関係を知る必要を感じた。

143 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対するセフォキシチンと β -ラクタム剤の併用効果

松田耕二・橋爪照隆・朝日良成

真田 実

萬有製薬(株)岡崎研究所

目的：多剤耐性ブドウ球菌による感染症は、年々その耐性度が上昇し、治療が困難な場合が多い。我々は、すでにイミペネム (IPM) と既存の β -ラクタム剤の併用が MRSA に有効であることを発表した (37 回化学療法学会総会)。その作用機作の検討の過程で、ブドウ球菌の PBP 4 に対する親和性が重要であることが示された。そこでブドウ球菌の PBP 4 に強い親和性を有するセフォキシチン (CFX) に注目し、CFX と既存の β -ラクタム剤との併用について検討した。

材料と方法：当研究室保存の黄色ブドウ球菌より DMPPC の MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す株 25 株を使用した。薬剤感受性測定法は日本化学療法学会標準法に準じた。ただし、培地はミューラーヒントン培地に 4% の NaCl を添加し、培養温度は 35 $^{\circ}\text{C}$ とした。併用効果は寒天培地によるチェッカーボードから FIC index を算出し、判定した。

結果：MRSA 25 株に対する CFX との併用による平均最小 FIC index は CPZ が 0.047 (相乗効果を示す株の全株に対する割合：100%)、CTM が 0.093 (100%)、CPM が 0.125 (100%)、PIPC が 0.231 (96%) でいずれも強い併用効果が認められた。マウスの実験感染症に対する治療効果では CFX-CPM の併用が最もすぐれた治療効果を示した。PBP の結果から CPM の PBP 4 に対する親和性の低さを CFX の添加によって補う現象が観察された。Sub MIC の薬剤で処理した菌体は併用の時のみリゾチームに感受性となっていた。相乗効果を示さない変異株では Sub MIC 処理によるリゾチームに対する感受性が劣っていた。以上の結果より CFX と β -ラクタム剤による併用で相乗効果が認められ、併用によって菌が、単剤の時よりさらに細胞表層でダメージを受けていることが示唆された。

144 FOM 耐性 MRSA に対する β -ラクタム剤との併用効果

石井孝弘・数野勇造・関野麻紀子

石井 仁・藤川正敬

明治製薬(株)薬品総合研究所

目的：メチシリン・セフェム耐性ブドウ球菌 (MRSA) は臨床材料からの分離頻度が高く、本菌感染症が難治性のため重要な問題となっている。本菌感染症の治療には FOM と CMZ 等の β -ラクタム剤併用が有用とされている。最近分離された FOM に耐性を示す MRSA に対し、FOM と β -ラクタム剤との併用効果に関して基礎的な検討を行ったので報告する。

材料と方法：新鮮分離 MRSA の中から FOM の MIC が 100~1,600 $\mu\text{g/ml}$ を示す 50 菌株を使用した。

薬剤は FOM, CMNX, CMZ, FMOX, CZON, CAZ および IPM/CS を用いた。FIC index は checker board 法により測定し、またこれらの菌株の中で FOM の MIC が 400 $\mu\text{g/ml}$, 800 $\mu\text{g/ml}$ を示した 2 株について Auto simulation system を使用し、薬剤減衰下での増殖抑制作用を検討した。また FOM の MIC が 400 $\mu\text{g/ml}$ の株について併用時の PBP の産生抑制作用について検討した。

結果と考察：MRSA 50 株に対する FOM と CMNX, CMZ, FMOX, CZON, CAZ, および IPM/CS の併用により相乗作用を示した株数と平均 FIC index はそれぞれ 50 株 (100%) と 0.23, 47 株 (94%) と 0.27, 45 株 (90%) と 0.29, 50 株 (100%) と 0.19, 49 株 (98%) と 0.28, 49 株 (98%) と 0.31 でありいずれも良い併用効果を示し、併用効果の認められない株は 1 例も認められなかった。中でも供試株に対し FIC index < 0.25 と顕著な相乗作用を高い割合で示した併用薬剤は FOM と CZON, CMNX, FMOX でそれぞれ 26 株 (52%), 22 株 (44%), 20 株 (40%) で注目された。

薬剤減衰下の条件で FOM の MIC が 400 $\mu\text{g/ml}$ の MRSA に対する増殖抑制作用は FOM 100 $\mu\text{g/ml}$ と IPM/CS, CMZ, FMOX が 25 $\mu\text{g/ml}$, 5 $\mu\text{g/ml}$ の低濃度の併用で良い殺菌を示し、再増殖抑制もみられた。CMNX, CAZ, CZON では IPM/CS, CMZ, FMOX ほどの効果は得られなかった。また FOM の MIC が 800 $\mu\text{g/ml}$ を示した株でもほぼ同様の傾向がうかがえ IPM/CS, CMZ, FMOX に良い効果が認められた。

さらに β -ラクタム剤併用時の PBP の産生抑制作用

は各薬剤共に PBP-1, 3, 4, m-1, 2 両方を顕著に抑制したが、殺菌作用が強くしかも良い再増殖抑制作用を示した CMZ, IPM/CS の併用が PBP-2, 2 までの産生を良く抑制していた。

以上のことから FOM 耐性 MRSA に対し、特に FOM と CMZ, IPM/CS, FMOX の併用が有用と思われる臨床効果が期待出来ることが示唆された。さらに今後 *in vivo* 効果についても検討を加えたい。

145 MRSA 感染症に対する CEZ と IPM 併用の基礎的、臨床的検討

伊藤 章・小田切繁樹・松本文夫

神奈川県感染症研究会プロジェクトチーム (代表)

井上松久

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的：メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) に対する cefazolin (CEZ) と imipenem (IPM) の併用効果については、第 37 回日本化学療法学会総会で基礎的研究が発表され、治療法の限られた MRSA 感染症に対する有力な治療法として注目されている。我々はこれらの基礎的研究をふまえ、CEZ と IPM 併用療法の臨床的有用性について検討した。

対象・方法：1989 年 4 月より神奈川県感染症研究会参加施設において MRSA 感染症およびそれが疑われる感染症 15 例(呼吸器感染症 7 例、創感染症 7 例および敗血症 1 例)を対象に原則として CEZ 4g/日、IPM 1g/日を併用投与し、臨床効果とともに分離 MRSA に対する基礎的検討も実施した。

成績と考察：本併用による臨床効果は、著効 2 例、有効 9 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、73% の高い有効率であった。また、MINO 等他剤無効例にも有効であった。細菌学的効果は、消失 8 例、不変 5 例、不明 2 例で、菌消失率 53% であった。分離株に対する CEZ の MIC は 6.25~>400 $\mu\text{g/ml}$ 、IPM は 0.2~200 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、併用時の FIC index は 0.07~0.71 であった。*In vitro* で相乗効果を示した 9 例の有効率は 100%、示さなかった 6 例は 33% であり、*in vitro* 相乗効果と臨床効果の相関性が示唆された。副作用は、腎不全患者での IPM によると思われる嘔吐感のみであり、併用による副作用の増強はないと考えられた。以上、難治性の MRSA 感染症に対する CEZ と IPM の併用療法の臨床的有用性が示唆された。

146 MRSA に対する各種抗菌剤とスルホ化ヒト免疫グロブリンの併用に関する検討

内野卯津樹・長谷川美幸・大野幸栄

手塚孝一・小林寅詰・西田 実

三菱油化ビーシーエル化学療法研究室

山神英司

帝人株式会社

メチシリン、セフェム耐性ブドウ球菌 (MRSA) は現在臨床材料から高頻度に分離され、多剤耐性であるため治療上重要な問題となっている。MRSA 感染症の治療には各種の抗菌剤による治療や既存薬剤の併用治療などが行われている。しかし、すべての MRSA 感染に対して十分に有効な治療法は確立されていない。近年、重症感染症に対して免疫グロブリン製剤と抗菌剤との併用による治療が報告されている。しかしこれら臨床効果を説明しうる基礎データは少ない。今回我々は MRSA 感染に対する抗菌剤とスルホ化ヒト免疫グロブリン製剤の併用について、興味ある知見を得たので報告する。

全国の臨床施設より分離され保存中の MRSA および MSSA を試験菌とし、スルホ化ヒト免疫グロブリン製剤 (以下 GGS) と、各種抗菌剤 (ABPC, IPM, CEZ, CMZ, CZON, GM, MINO, OFLX) との併用による *in vitro* 抗菌作用を、GGS 5% 添加 Mueller Hinton broth 中に MIC, MBC および生菌数を測定することによって検討した。対照として、ヒト血清アルブミン (以下 Alb), M.H.B 単独についても測定した。

その結果 GGS を 5% 添加した場合、MRSA, MSSA 共に β -lactam 剤で control に比較して MIC, MBC 値の低下する傾向が認められた。Alb を 5% に添加した場合 MIC, MBC 値の低下はみられず、逆に CEZ, CZON で上昇する傾向が認められた。また生菌数においても、5% GGS 添加 broth 中では CEZ の 1/2 MIC で殺菌傾向となった。これらスルホ化ヒト免疫グロブリン製剤は MRSA に対し、 β -lactam 剤との併用により抗菌作用が増強することが認められ、今後臨床においても検討の価値があるものと考えられる。

147 *S. aureus*, 特に MRSA による呼吸器感染症に対する cefuzonam と minocycline の併用効果

渡辺 彰・庄司 聡・大泉耕太郎

本宮雅吉

東北大学抗酸菌病研究所内科学部門

目的と方法：我々はすでに MRSA および MSSA に対する CZON と MINO の *in vitro* 併用効果を報告 (Chemotherapy 37: 131, 1989) した。今回は臨床例における併用効果を検討する目的で, MRSA による呼吸器感染症を主な対象とし, 以下の検討を加えた。すなわち, *S. aureus* (主に MRSA) による肺炎・肺化膿症 7 例, 慢性気道感染症 10 例, 肺癌+感染 3 例, 尿路感染 1 例の計 21 例(男 17 例, 女 4 例, 1 例を除きいずれも 60 歳以上, 平均 70.8 歳) に対して CZON 2 or 4 g/日と MINO 200 mg/日の併用療法 (ただし, 4 例は CZON 単独投与) を平均 10.9 日間施行すると共に, 起炎菌株に対する *in vitro* 併用効果を測定した。

成績と考察：臨床効果は著効 1 例, 有効 12 例, やや有効 3 例, 無効 5 例であり, 有効率 61.9% であった。CZON 単独投与例を除いた 17 例では, 有効以上が 10 例で有効率 58.8% であったが, 難治性である MRSA 感染症に対する臨床効果としては高く評価し得た。細菌学的には MRSA (DMPPC の MIC > 25 $\mu\text{g/ml}$) 15 株, MSSA 1 株, 感受性不明 5 株を分離し, 11 株が消失, 減少 1 株, 不変 9 株であり, 菌消失率 52.4% であった。MRSA に対する細菌学的効果はやや弱かった。分離された MRSA 15 株に対する CZON の MIC はすべて $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ で耐性を示した。一方 MINO の MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ に 2 株, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に 4 株, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に 1 株, > 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に 8 株が分布した。MRSA 15 株中 7 株において CZON と MINO 併用の FIC index を測定し得たが, いずれも 0.5~0.75 に分布し, FIC index の平均が 0.578 という部分的相乗作用の域に分布した。臨床的副作用はまったく認めず, 臨床検査値異常を 2 件 (GOT のみの上昇と GOT・GPT の上昇が各 1) に認めたが, 本試験終了後正常化した。以上より, MRSA による呼吸器感染症に対する CZON と MINO 併用の有用性が確認された。

148 剖検時肺微生物培養結果からみた終末呼吸器感染症におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の動向と抗菌剤感受性について

南部静洋・岩田猛邦・種田和清

郡 義明・田口善夫・富井啓介

市島國雄*・小橋陽一郎*・相原雅典**

天理よろづ相談所病院呼吸器内科, 病理*, 微生物室**

目的：最近メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の増加が注目されており, 今回剖検時肺微生物培養結果より終末呼吸器感染症における MRSA の問題点を検討した。

対象および方法：1986 年~1989 年の総剖検 701 例中剖検時肺微生物培養を施行した 569 例より黄色ブドウ球菌を検出した 76 例について抗菌剤感受性試験を行い MRSA と判定した 28 例の薬剤感受性と臨床的背景を検討した。

結果：黄色ブドウ球菌 76 例 (MRSA 28 例) の年次別検出例は 1986 : 12, 1987 : 14, 1988 : 20, 1989 : 30 例であり, MRSA は 1986 : 2, 1987 : 2, 1988 : 6, 1989 : 18 例と MRSA の著しい増加傾向を認めた。MRSA 28 例の抗菌剤感受性はミノサイクリン 26 例, ホスホマイシン 11 例, ニューキノロン系 9 例に感受性を認めたがミノサイクリンを除き耐性菌の増加傾向を認めた。MRSA 検出例の基礎疾患は悪性腫瘍が 17 例と最も多く (60.7%), 他も肝硬変, 糖尿病等の基礎疾患を有する症例が多かった。生前の抗菌剤投与については MRSA 検出 28 例中 24 例 (85.7%) に抗菌剤が投与されており, 第 III 世代セフェム系 11 例, カルバペネム系 9 例, モノバクタム系 4 例と多く MRSA に感受性をもつ抗菌剤が投与されていた症例は 1 例 (ミノサイクリン) であった。特に MRSA の増加が著しかった 1989 年では MRSA 18 例中 9 例にカルバペネム系およびモノバクタム系の抗生物質が投与されており MRSA 検出例の増加との関連が注目された。

考案：剖検時肺微生物培養結果にみられた MRSA の増加傾向は, 終末呼吸器感染症の起原菌として MRSA が重要であるとともに, 第 III 世代セフェム系およびカルバペネム系等の広範囲抗菌スペクトルをもつ抗生物質の使用頻度と密接な関連があると考えられ, 今後 MRSA の治療・予防とともにこうした抗生物質の使用適応についても検討していく必要があると考えられた。

149 職員由来黄色ブドウ球菌の臨床細菌学的検討

西園寺克・設楽政次・吉本加代子
佼成病院臨床検査科

目的：MRSAの院内感染対策のために当院職員の鼻腔内黄色ブドウ球菌の保菌状況および患者由来MRSAとの比較検討を行ったので報告する。

方法：1. 職員由来黄色ブドウ球菌：平成元年8月に職員のうち533名の鼻腔粘液を採取し、黄色ブドウ球菌を分離した。2. 患者由来黄色ブドウ球菌：外来患者由来95株、入院患者由来56株計151株を比較対象とした。3. 床由来黄色ブドウ球菌：病院内床面176箇所を綿棒で拭い、黄色ブドウ球菌を分離した。4. コアグララーゼ型別：外来勤務者由来74株および病棟勤務者由来62株計136株、患者由来151株および床由来MRSAについてデンカ生検キットを用い、コアグララーゼ型別を実施した。5. MIC測定：日本化学療法学会標準法に準拠してDMPPC, MCIPC, ABPC, CMZ, MINO, OFLX, IPM, RFPおよびVMのMIC測定を実施した。

結果：1. 黄色ブドウ球菌保有者：147名(27.6%)から黄色ブドウ球菌が分離された。MRSAは、医師3名、看護婦42名、その他1名計46名から分離された。2. コアグララーゼ型別：外来勤務者由来株には、特別な傾向は認められなかった。病棟勤務者由来株では、II型が49株(79%)、VII型が8株(12.9%)と偏りが認められた。入院患者由来株でII型が39株(69%)、VII型が10株(17.9%)と同様の傾向を認めた。3. MRSAのMIC：患者由来MRSA66株と職員由来MRSA45株のMIC₅₀、MIC₉₀を比較すると両者共にRFPのMIC₉₀は $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、VMのMIC₉₀は $1.56 \mu\text{g/ml}$ と良好であった。一方MINOのMIC₅₀は前者で $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、後者で $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は前者で $25 \mu\text{g/ml}$ 、後者で $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ と差が認められた。床由来株は患者由来株と同様のMICの傾向を示した。

結語：患者由来株が他の患者の感染源と推定され、院内感染対策には、保菌患者の発見、隔離、職員の手洗いが重要と考えられた。

150 茨城県におけるMRSA感染症の実態と治療の検討

—茨城MRSA感染症研究会—

長谷川鎮雄¹⁾・岩田 敏²⁾・吉沢靖之¹⁾
中井利昭¹⁾・澤畑辰男¹⁾・村井啓夫³⁾

高橋 寛⁴⁾

筑波大学¹⁾

国立霞ヶ浦病院²⁾

筑波医療技術短大²⁾

国立水戸病院⁴⁾

メチシリン $12.5 \mu\text{g/ml}$ に耐性を示すメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下MRSA)の分離状況ならびに薬剤感受性分布と同感染症について茨城県内の実態把握とその治療について多施設間で検討した。

全検体の5~17%が*Staphylococcus aureus*であり、うち51~82%がMRSAであった。総MRSA362株中、薬剤感受性分布を調べたのは251株であり明らかなMRSA感染症は52例であった。52例中FOMとCMZあるいはFOMとCZONで治療され治療効果の判定できる症例はそれぞれ18例、4例であった。MRSA感染症例の内訳は気管支・肺炎を含む呼吸器感染症が15例、尿路感染症が3例、術後創感染2例、その他3例であった。

治療の効果判定ではFOMとCMZで有効以上が17例(94.4%)、FOMとCZONで4例(100%)であり、両者の間に有意差はみられなかった。FOMとCMZでFIC indexが1.0以上でも19例中4例に有効がみられる一方、FOMとCZONでFIC indexが1.0以下で7例中3例の無効例が認められており、FIC indexと同時に単独のMICの分布と血中到達濃度との関連も重要と考えられた。検索しえた251株についてのCMZ、CZON、MINO、CMD、CEZおよびIPM/CSの各抗生剤の単独およびFOMとの併用時のMICより算出したFIC indexで見るとCMZ 53.8%、CZON 66.9%、MINO 43.8%、CMD 61.8%、CEZ 62.9%、IPM/CS 68.9%で相乗あるいは相加効果が観察された。一方、各薬剤の常用量投与後3時間での血中濃度で発育を抑制される菌株の割合はCMZ単独で57%からFOM併用で82%、CZON単独で5%から併用41%、CMD単独6%から併用42%、CEZ単独12%から併用54%、IPM/CS単独20%から併用58%、MINO単独78%から併用84%となり、FOMとCMZの併用が最も治療域が広がった。

151 救命救急センター MRSA 感染症とその対策

山本保博・西澤健司*・加藤良一
 辺見 弘・黒川 顕・安田和宏
 大塚敏文・原田香里*・平野公晟*
 出口浩一**

日本医科大学救命救急センター・同 薬剤部*
 東京総合臨床検査センター**

救急医療の現場において、感染合併症は死因の第一位を占めている。この原因には、宿主の免疫不全状態の他に、細菌の抗生物質耐性化、院内感染等が重要である。

特に最近、感染合併症の原因として MRSA の各種検体よりの分離同定が増加してきており対策に苦慮しているのが現状である。

日本医科大学救命救急センターにおいて、1989年4月から1990年2月において喀痰から検出された MRSA 121 株、また医療関係者 74 人中の鼻腔内より検出された 4 株について、コアグララーゼ型、エンテロトキシン型、各種薬剤 MIC を検討した。コアグララーゼ型別では全例 II 型であり、エンテロトキシン型別では、B、C だった。薬剤耐性パターンは高度 MRSA であった。薬剤感受性では、MIC の低い順より、MINO、OFLX、NTL、VCM だったが MINO、OFLX には耐性菌の出現もみられた。CMZ、IPM/CS はすべて耐性菌であった。

MRSA の感染対策として環境対策、抗生剤選択を重要視し、両面から改善策を実施した。環境対策として、MRSA 検出患者の明示、医療従事者のガウン、マスクの装着、環境整備をしている。抗生剤選択としては重症には VCM+NTL：中等症には MINO+NTL を使用している。

152 消化器外科の MRSA 感染例に対する vancomycin (VCM) 投与方法についての検討

添田耕司・磯野可一
 千葉大学第二外科

菅野治重・渡辺正治
 同 検査部

目的：千葉大学第二外科では、MRSA 感染症に対し、minocyclin (MINO) 投与や院内感染対策により成果をあげてきた。しかし 1989年6月より MINO 耐性 MRSA が出現し、vancomycin (VCM) による治療が必要となってきた。今回 MRSA 感染症重症例に対する VCM の経腸ならびに経静脈投与について検討と考察を加え報告する。

方法：腸炎は、高熱、腹部膨満、多量の水様下痢を伴い、便より MRSA が分離された 4 例に VCM の経腸投与を行い、投与量、投与期間、治療効果を検討した。また MRSA 感染重症例に VCM の経静脈投与を行い、VCM の血清中濃度、血清半減時間、さらに血液透析による除去率を検討した。血清中濃度の測定はバンコマイシン「アボット」(ダイナボット社)を用いた蛍光偏光免疫測定法により行った。

結果：MRSA が分離された腸炎 5 例の便中 MRSA の菌数は $10^3 \sim 10^7$ cfu/ml で、全例 coagulase II 型、enterotoxin C と TSST-1 産生株であった。基礎疾患は、食道癌術後 3 例、胃癌、大腸癌術後各 1 例で、手術日から下痢発症までの期間は 3~4 日と短く、1日 700~2,890 g の水様便がみられ、4 例に VCM 1.5~2.5 g を 1 日 3~5 回に分け、8~28 日間投与し、全例治癒した。全例 *C. difficile* および D-1 毒素は検出されなかった。VCM 500 mg を 2 時間かけて静脈内投与した時の投与終了時の血清中濃度は 12~18 $\mu\text{g/ml}$ であり、連続投与による血清中濃度の上昇がみられた。血清中半減時間は約 5 時間で、腎障害時は半減時間の延長がみられた。血液透析での VCM の除去率は 5~25% (平均 15%) であった。

考察：VCM は MRSA が検出された腸炎 4 例にきわめて有効であった。腸炎は術後早期に発症し、多量の水様性下痢により重篤となるため、VCM の迅速な投与が必要である。VCM の許容される血清中濃度は 50 $\mu\text{g/ml}$ であるが、連続投与により血清中濃度の上昇がみられ、高濃度となった場合は血液透析でも 15% 程

度しか除去されないため、VCMの経静脈投与には血清中濃度のモニタリングが望まれる。

153 MRSA 感染症に対するチエナム(イミペネム/シラスタチンナトリウム)と塩酸セフォチアムの併用における臨床的検討

島田 馨¹⁾・磯沼 弘²⁾・池本秀雄²⁾

小栗豊子³⁾・岡 慎一¹⁾・沖永功太⁴⁾

竹島寿男⁴⁾・出月康夫⁵⁾・小西敏郎⁶⁾

小林寛伊⁶⁾・稲松孝思⁷⁾・増田義重⁷⁾

真田 実⁸⁾・松田耕二⁸⁾

東京大学医科学研究所感染免疫内科¹⁾

順天堂大学内科・感染症²⁾、同 中央検査室³⁾

帝京大学第二外科⁴⁾、東京大学第二外科⁵⁾、

同 中央手術部⁶⁾、東京都老人医療センター感染症科⁷⁾

萬有製薬岡崎研究所⁸⁾

目的：最近、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対し、イミペネム(IPM)と各種β-ラクタム剤との併用効果が *in vitro* および *in vivo* で認められている。今回、我々は MRSA 感染症に対するチエナム(IPM/CS)と塩酸セフォチアム(CTM)の併用療法を若干例経験したので、その結果を報告する。

対象および方法：1989年7月よりMRSA感染症に対しIPM/CSとCTMの併用療法パイロットスタディ研究会を組織した。検討対象となった5例の内訳は、男1例、女4例(59~86歳)、肺炎2例、敗血症および創感染症合併1例、不明熱(慢性気管支炎の疑い)1例、創感染1例である。基礎疾患の内訳は慢性硬膜下血腫(血腫除去術後)、脳梗塞、食道癌(食道全摘術後)、胃癌(胃全摘術後)、不安定狭心症(A-C bypass術後)である。併用投与直前に認められたMRSAに対するIPMおよびCTMのMICは各々、6.25~200、200~800 μg/mlであり併用時のFIC indexは0.032~0.500であった。IPM/CS 0.5 g/0.5 g×2/dとCTM 2 g×2/dの併用療法を11~20日間実施した。

結果：臨床効果は、著効2例、有効2例、やや有効1例であった。起炎菌の消長は6株中3株消失であった。

結論：MRSA感染症に単独で有効な薬剤が少ないことから、今回の検討結果は本併用療法を試みる必要性を示唆した。今後さらに多数の症例を集め、有用性を把握したい。

154 外科領域における多剤耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症に対する各種抗生剤の効果

特に vancomycin-HCl の効果を中心にして

石山秀一・高橋長一郎*・田中丈二

布施 明・吉村信幸・長谷川繁生

大内清則・亀山仁一・塚本 長

山形大学第一外科、*同 中央検査部

我々はこれまでも、MRSA 感染症の治療について、特に各種抗生剤の効果、各種抗生剤の併用効果について報告してきた。MRSA 感染症においては単一の抗生剤で効果があることは少なく、多剤を併用しなければならないことが多い。また、当然のことながら時を経るにしたがって、MRSA の菌株にも変化がみられ耐性を獲得するものもでてきて、常に同じ抗生剤が有効というわけにいかない。一方、vancomycin-HCl (VCM) は従来より単独で黄色ブドウ球菌感染症に有効であるといわれているが、その副作用のためにあまり使用されず、MRSA 感染症に対する効果を検討した報告は少ない。そこで、各種抗生剤の併用に加え、VCM について臨床的效果および臨床分離菌を用いた *in vitro* の効果を検討した。VCM は 1 g を生食 100 ml に溶解して 1 時間をかけて点滴静注、12 時間毎に 4 日間投与した。臨床分離菌の MIC は多くの抗生剤において 100~200 μg/ml 以上であった。CMZ が 50~100、CMD が 25~50 μg/ml で MIC を測定した抗生剤の中では比較的 low 値であったが、VCM の MIC はこれらに比べて明らかに low 値で、平均 1.56 μg/ml であった。臨床的效果では FMOX+CMD, LMOX+CMD, CMZ+FOM などの多剤併用および VCM 投与例に有効例が多かった。細菌学的には、FMOX+CMD, LMOX+CMD において相乗効果が、CMZ+FOM にて相加効果が認められた。VCM については、菌消失率 42.8% と比較的良好な成績が得られた。しかし投与症例 7 例中 3 例に血清クレアチニンの一過性的上昇が認められ、VCM の使用にあたっては、その臨床的效果だけにとらわれず、投与量、投与方法について今後も検討を加える必要があると思われた。

155 整形外科領域感染症に対する cefuzonam sodium (CZON) の臨床的有用性の検討

—特に黄色ブドウ球菌感染症を中心に—

久保田健治・高木克公

熊本大学医学部整形外科

目的：近年、整形外科領域の感染症はその起炎菌が多様化したものの、依然黄色ブドウ球菌（黄色ブ菌）が起炎菌として検出される頻度は高い。我々は cefuzonam sodium (CZON) の効果を、黄色ブ菌感染症に主眼を置いて検討したので報告する。

対象と方法：化膿性骨髄炎、化膿性関節炎等の患者を対象とした。投与方法は原則として1日量2gを2回に分けて静注または点滴静注し、投与期間は原則として2週間とした。効果判定は主治医により患者の自・他覚所見を元にした臨床効果と細菌学的効果により行った。

結果：対象症例は化膿性骨髄炎9例、化膿性関節炎11例であったが、化膿性脊椎炎の1例、化膿性滑液包炎の1例も今回の対象症例に含み計22例であった。

全22例における臨床効果は著効8例、有効9例、やや有効1例、無効4例であり、有効以上の有効率を求めると77.3% (17/22) であった。疾患別の有効率は化膿性骨髄炎77.8% (7/9)、化膿性関節炎72.7% (8/11)、その他100% (2/2) であった。

起炎菌の同定された症例は17例 (77.3%) であったが、そのうち、黄色ブ菌は14例より検出された。この黄色ブ菌が検出された症例の臨床効果における有効率は78.6% (11/14) であり、細菌学的効果は78.6% (11/14) に見られた。なお、黄色ブ菌のCZONに対する感受性と臨床効果との相関をみると、2+以上の症例での有効率は90.9% (10/11) であった。

考察：整形外科領域の感染症の代表と言うべき化膿性骨髄炎および化膿性関節炎は、その治療が困難なことは良く知られているが、その起炎菌として黄色ブ菌の検出される頻度は高い。また、黄色ブ菌感染症例中にMRSAの検出される頻度は近年増加傾向にあり、本疾患の治療の困難さはさらに深刻になりつつある。

今回調査した症例中には、幸いにもMRSAの関与したものは存在しなかったが、一部のMRSAにも優れた薬効を示すと言われるCZONの効果は少なくとも黄色ブ菌感染症に対しては良好であった。本剤は整形外科領域における感染症に対し有用性の高い薬剤であることが示唆された。

156 Ceftibuten のヒトにおける代謝 II

嶋田甚五郎・斎藤 篤・柴 孝也

加地正伸・堀 誠治・吉田正樹

酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科

尾熊隆嘉・吉川剛兆・山田秀雄

塩野義製薬株式会社研究所

目的：新しい経口セフェム抗生物質、ceftibuten (CETB) はヒトにおいて良好な吸収を示し、しかも主に未変化体として尿中に排泄されるが、体内で一部7位側鎖の2重結合において立体異性体である trans 体へ変換される。その変換機構に albumin が関与していることはすでに報告した。本研究においてはヒト体内での albumin による変換を速度論的に解析した。

方法：緩衝液、ヒト血清、ヒト血清 albumin (HSA) 緩衝溶液における CETB、trans 体の蛋白結合率の測定および変換速度の解析を行った。また、変換が albumin によってのみ生じるとの仮定のもとに生理学的モデルを用い、CETB 経口投与時の CETB 血漿中濃度、CETB、および trans 体の尿中排泄量を simulate し、実測値と比較した。

結果：変換速度定数は HSA 濃度に依存し、蛋白結合率に比例した。CETB は albumin の warfarin site へ結合するが、warfarin の共存による結合阻害に比べ、変換阻害の程度は小さかった。CETB から trans 体への変換速度に比べ、その逆の変換速度は約2倍であった。生理学的モデルによる simulation 値は実測値と良く一致していた。

考察：変換速度定数は HSA への結合率に比例し、albumin への結合により変換が生じることが示唆された。さらに、生理学的モデルによる simulation 値と実測値との一致より、体内での変換は主に albumin によると考えられる。また、これらの変換速度は CETB のトータルクリアランスに比べ小さいものであり、変換による薬効の消失はわずかなものと思われる。

157 抗菌薬の静注と点滴の併用時の薬動学的解析

月本 隆・金子明寛・松崎輝宏
江端 洋・佐々木次郎・山根伸夫
東海大学医学部口腔外科

投与方法の工夫により、等量の抗菌性剤でより有効な結果が得られないか実験を行い、血中濃度の時間的推移をとうして考察した。

臨床でも実行しうる投与方法として、1)点滴静注(持続静注)と同時に急速静注、2)2回にわけて急速静注する、および3)点滴静注(持続静注)、以上の3種類の投与方法を取り上げた。Cepharolidineをその3種類の投与方法で、家兎に投与し血中濃度を経時的に測定した。血中濃度の測定は、bioassayにより行った。検定菌は micrococcus luteus ATCC 9341 株を、培地は、DIFUCO 社の HIA agar を用いた。標準曲線は cepharolidine の標準物質を rabbit serum で段階希釈もので作成した。測定限界は 0.05 mg/ml であった。

得られた結果は、two compartment model にあてはめ、直接探索法と正規方程式を基にした非線形最小二乗法による、著者の作成したパーソナルコンピュータ用のプログラムにより、薬動学的解析を行った。

各 group の血中濃度の推移の比較をするのに、その fitting curve より、読み取れる指標をモーメント解析により算出した。それぞれの平均値の解析結果において、AUC は group-1, group-3 および group-2 順で大きく 1 : 0.79 : 0.10 であった。MRT は同様に group-1, group-3 および group-2 順で大きく 1 : 0.96 : 0.33 であった。VRT も同様に group-1, group-3 および group-2 順で大きく 1 : 0.71 : 0.11 であった。

血中濃度の比較において、3つのモーメントとも大きいほど、有効性が期待できる。そこで、さきに示した各モーメントの比率を平均すると、group-1, group-3 および group-2 順で 1 : 0.82 : 0.18 となる。まとめると、点滴静注(持続静注)と同時に急速静注する group-1 が最も優れた投与方法であり、やや劣って点滴静注(持続静注)の group-3、2回にわけて急速静注の group-2 はかなり劣った投与方法であった。

158 セフェム剤のヒト血清アルブミンに対する結合と側鎖構造との関係について

依 修一・松本 哲・松本佳巳
上村利明
藤沢薬品工業・新薬研究所

五島瑛智子

東邦大学・医学部・微生物学教室

目的：我々はこれまでに、セフェム剤の感染防御効果および組織移行性(肺内)に血清蛋白結合が大きく関与していることを報告してきた。一方、構造と結合性との関係についての報告は意外に少ない。そこで、20種のセフェム誘導体につき構造とヒト血清アルブミン(HSA)に対する結合性相関および結合機構について検討したので報告する。

方法：結合率：PBS (pH 7.4) で調製した 4% 脱脂 HSA に被検化合物を添加し、遠心限外ろ液中の非結合型濃度を bioassay 法で測定した。結合パラメーター：500 μ M HSA に種々の濃度の化合物を添加し、上記と同様にして HPLC 法で濃度測定し、NONLIN を用いてパラメーターを求めた。結合 site：特異的 marker として、warfarin, phenylbutazone, L-tryptophan, diazepam を選び、これら共存下での結合性を対照と比較した。

結果と考察：7位側鎖に比べ3位側鎖の方が HSA との結合に大きな影響を及ぼした。そこで、3位側鎖の性質と結合率との関係を調べた。3位に負電荷を持つ物質は高い結合率を示したのに対し、正電荷を持つ物質はすべて結合率が低かった。非イオン性の物質は3位により結合率が変動し、脂溶性との間に相関が認められた。3位に負電荷を持つ物質は脂溶性は低いが高い結合定数を示し、HSA との結合は脂溶性のみで決まるのではなく、疎水の結合に加えて静電的結合の存在が示唆された。そこで、両タイプの物質の HSA 上の結合 site を調べたが、いずれのタイプの物質も warfarin region の近傍に結合していると考えられた。今後さらに、結合に関与しているアミノ酸残基について検討する予定である。

159 Zidovudine (AZT) の経皮投与に関する検討

川口健夫・関 俊暢・従二和彦

城西大学薬学部薬剤学教室

目的：Zidovudine (AZT) は臨床的には主に経口投与されているが、体内からの消失速度がきわめて速いことから、有効血中濃度を維持するためには4時間毎の投与が必要で、それに伴う血中濃度の大きな変動が報告されている。一方、AZTの抗AIDS作用はレトロウイルス特有の逆転写酵素の阻害と考えられるため、その至適投与方法は代謝拮抗型の抗腫瘍薬と同様、比較的低濃度の薬物を長時間作用させることにあると考えられる。経皮呼吸型製剤は全身作用を目的とした薬物の血中濃度を、長時間にわたって制御できる剤形として注目されている。本研究ではAZTの経皮吸収型製剤の開発の可能性について種々の方向から検討した。

方法：薬物として、AZTおよび生体内酵素で加水分解されるAZT-エステル体を用いた。AZTの皮膚透過を促進させる物質として、脂肪酸類、モノテルペン類、グリセリンの脂肪酸モノエステル類、Azoneなどを用いた。薬物の皮膚透過性をラットの腹部皮膚および外科的に摘出されたヒト胸部皮膚を用いて、*in vitro*で評価した。製剤の*in vivo*評価のため、麻酔下ラット腹部(4.9 cm²)に製剤を適用し血中薬物濃度を経時的にHPLCで測定した。

結果：AZT単独の皮膚透過性は全身作用を期待するには不十分であったが、Azone、Sefsol-318、limoneneなどの添加によって透過性は著しく促進された。AZT-エステル類の透過性は、疎水性の製剤基剤を用いることで向上した。また皮膚透過の過程で、エステルのほとんどが加水分解され、AZTに変換したことから、これらエステルはAZTのプロドラッグとして作用すると考えられた。AzoneあるいはSefsol-318を含有するAZT製剤をラット腹部に単回適用することで、1 μmol以上の安定した血中薬物濃度が7時間以上持続した。

160 Flomoxef (FMOX) の肺組織内移行に関する臨床的検討

今泉宗久・内田達男・藤田興

内田安司・小鹿猛郎・榊原正典

近藤大造・渡辺英世・西村正士

阿部稔雄

名古屋大学胸部外科

目的：呼吸器感染症に対する化学療法剤の選択には、その薬剤の抗菌活性および肺組織内移行が重視される。Flomoxef (FMOX) は oxacephem 系に属する新抗生物質であり、ヒトにおける FMOX の肺組織内移行の検討はあまり行われていない。今回、我々は術直前 FMOX 1 g, 1 時間点滴静注を行って、本剤の肺組織内移行を中心に検討したので報告する。

対象および成績：対象は当教室で手術された 36 例の胸部疾患患者である。FMOX 1 g, 1 時間点滴静注投与における血清中濃度は投与開始後 1 時間値が最高で、平均 $41.6 \pm 13.6 \mu\text{g/ml}$ であり、その後漸減し、 β 相の半減期は 74.4 分であった。肺組織内移行は、正常肺胞組織内濃度では、投与開始後 1 時間値は平均 $15.9 \pm 9.1 \mu\text{g/g}$ であり、2, 4, 5 時間値はそれぞれ平均で 9.8 ± 5.5 , 4.0 ± 2.2 , $2.5 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$ であった。肺病巣部は特に腫瘍による閉塞性肺炎部位では、投与開始後 2, 3, 5 時間値がそれぞれ平均で 6.1 ± 1.2 , 9.7 ± 5.2 , $2.7 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$ であった。細気管支組織内濃度では、投与開始後、2, 3, 4 時間値はそれぞれ平均で 9.4 ± 2.7 , 8.6 ± 4.2 , $4.3 \pm 2.3 \mu\text{g/g}$ であった。肺内リンパ節(主に No. 10)組織内濃度は投与開始後 2, 3 時間値はそれぞれ平均で 3.5 ± 1.6 , $9.3 \pm 7.3 \mu\text{g/g}$ であった。

結語：この成績から FMOX の肺組織内移行、特に細気管支組織内移行は良好であり、呼吸器感染症の治療薬ならびに術後感染予防薬として有用であると考えられた。

161 Aztreonam (AZT) の気管支肺胞系移行性に関する検討

宮井正博・坪田輝彦・浅野健夫

岡山市立市民病院内科

目的：1) 気管支肺胞洗浄法 (BAL) を用いて aztreonam (AZT) の気管支肺胞系移行性を検討した。2) AZT の気管支肺胞系移行性をすでに検討した cef-

menoxime (CMX), cefuzonam (CZON), aspoxillin (ASPC), carmonam (CRMN), astromicin (ASTM), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) の結果と比較検討した。3) AZT の投与量と気管支肺胞洗浄液 (BALF) 濃度との関係につき検討した。4) 基礎疾患と AZT の気管支肺胞系移行性につき検討した。

対象：各種呼吸器疾患を有する 24 症例で、炎症性疾患は安定期に検討した。24 症例の内訳は、男性 17 例、女性 7 例、年齢は 22~73 歳であった。基礎疾患は慢性感染症 13 例、間質性肺炎・塵肺 3 例、肺癌 8 例であった。

方法：前処置を行った後、AZT を 1 g (group 1, 12 例) または 2 g (group 2, 12 例) 静注し、60 分後に BAL を行った。BAL は気管支ファイバーを中葉または舌区の区域枝または亜区域枝にウェッジし、生理食塩水を 1 回 50 ml 注入した後、吸引器で回収した。BAL は 2 回行い同時に末梢血を採血し、BALF および血清中の AZT 濃度を測定した。AZT 濃度の測定は高速液体クロマトグラフィーで行った (検出限界 0.1 $\mu\text{g/ml}$)。

成績・考察：1) AZT の BALF 中濃度は group 1 (1 g 静注) で $0.26 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$, group 2 (2 g 静注) で $0.58 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$ であった。BALF 中 AZT 濃度は AZT の投与量に比例した。2) 検討薬剤の投与量を考慮すると、気管支肺胞系移行性は $\text{CZON} < \text{CPFX} \approx \text{ASPC} < \text{AZT} \approx \text{CRMN} < \text{CMX} \approx \text{ASTM} < \text{OFLX}$ の順であった。3) 炎症の安定期であれば、AZT の気管支肺胞系移行性は、基礎疾患によらず一定であった。

162 慢性気道感染症患者に対する経口抗菌剤治療に際しての TDM への応用としての唾液中濃度の検討

山木健市・佐竹辰夫・高木健三
鈴木隆二郎・滝 文男・進藤 丈
磯谷俊雅・鈴木賢司
名古屋大学医学部第二内科

はじめに：近年、薬剤治療に際して、血液中濃度を測定しより適切な薬剤療法を行う必要性が増してきた。経口剤においては、特に薬剤の吸収、代謝、排泄能の個人差により、体内の薬剤濃度は著しく異なっており、血中濃度の測定が重要と考えられる。今回は、慢性気道感染症患者に OFLX を投与し、採取が容易な唾液中の薬剤濃度を測定し、血中濃度の推測が可能かどうか検討した。

方法：慢性気道感染症患者に OFLX 300 mg を経口投与し、前、1 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後に血液および唾液を採取し、OFLX の濃度を測定した。

結果：OFLX を投与した慢性気道感染症患者は 17 名で、うち制酸剤を併用しない症例は 11 名だった。11 名において、唾液中の OFLX の薬学的パラメーターは $T_{\text{max}} 1.91 \pm 1.38 \text{ h}$, $C_{\text{max}} 5.21 \pm 1.44 \text{ mg/L}$, $T_{1/2} 3.61 \pm 1.72 \text{ h}$ であり、唾液中の AUC (y_1) と血液中の AUC (x_1) は、 $y_1 = 1.056 x_1 - 2.912$ $r = 0.91$ の相関関係であった。Cs/Cp 1.28 ± 0.32 (at 2 h) であり、Cs/Cp (y_2) は年齢 (x_2) に対し、 $y_2 = -0.014 x_2 + 2.003$ $r = 0.61$ の関係であった。17 名の唾液中濃度 (y_3) と血液中濃度 (x_3) との関係は、 $y_3 = 1.065 x_3 + 0.011$ $r = 0.75$ ($n = 58$) であった。

まとめ：OFLX は唾液中に血液中とほぼ同程度の濃度上昇が得られ、唾液中と血液中の濃度および、唾液中の AUC と血液中の AUC も相関していた。OFLX の唾液中への移行は年齢が高くなると低下した。OFLX は、唾液中濃度から血液中濃度を推測することが可能で、TDM への応用が可能と考えられた。

163 家兎 *S. aureus* 髄膜炎における HR-810 の髄液中移行について

春田恒和・大倉完悦・黒木茂一
神戸市立中央市民病院小児科
小林 裕
神戸市立看護短期大学

目的：HR-810 は cefotaxime などと同様に化膿性髄膜炎主要 4 菌種に対して優れた抗菌力を持っている。本剤は cefotaxime と異なり血清蛋白結合率が低く、血中半減期が長い。そこで本剤の髄液中移行について家兎 *S. aureus* 髄膜炎を用いて検討した。

方法：家兎髄膜炎は既報のごとく家兎大槽内に *S. aureus* 209 P 株生食浮遊液 ($5 \cdot 10^8 \text{ cfu/ml}$) を 0.5 ml 注入することにより作製した。本剤 100 mg/kg 静注後 90 分までは 15 分毎にその後 3 時間までは 30 分毎に血液髄液を同時に採取した。濃度測定法は *E. coli* ATCC 39188 株を検定菌とする bioassay 法で、標準曲線は 0.1 M PBS pH 7.0 を用いて作製した。得られた濃度曲線から髄液中最高濃度、最高濃度髄液血清比百分率、髄液中、血中 $T_{1/2}$ およびその比、AUC 髄液血清比百分率を求めて髄液中移行の指標とした。

結果：得られた結果は 5 羽の平均で、髄液中濃度、

血清中濃度の順に以下の通りである。15分7.62, 362, 30分11.6, 259, 45分14.0, 200, 60分14.6, 149, 75分13.3, 104, 90分11.8, 76.1, 120分10.4, 45.3, 150分9.36, 30.4, 180分8.40, 19.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。最高濃度髄液血清比百分率は、4.04%, AUC 髄液血清比百分率は60分まで5.14, 120分まで8.12, 180分まで10.4%であった。血中 $T_{1/2}$ は38.9分, 髄液中 $T_{1/2}$ は154分で, $T_{1/2}$ 髄液血清比は3.96であった。

本剤の髄液中移行を、従来から検討してきた他剤の成績と比較すると、最高髄液中濃度は25薬剤中5位であったが髄液血清比百分率は中位であった。120分までのAUC 髄液血清比百分率は8.12%で, ceftriaxoneの13.8%, cefotaximeの11.7%やcefodizimeの10.6%にはおよばないが, ceftizoximeの8.90%, cefmenoximeの7.78%と同等で本剤は中等度と考えられた。今後髄膜炎主要起炎菌に対するMBCの検討や人体での髄液中濃度の検討が必要であると考えられた。

164 β -ラクタム剤2剤同時投与時の髄液移行 (第10報)

—Cefuzonam と ampicillin—

大倉完悦・春田恒和・黒木茂一

神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕

神戸市立看護短期大学

Ampicillinとの同時投与における各薬剤の髄液中移行について、黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎を用いて検討し本学会で報告してきた。これまで検討した8剤中, LMOX, CAZ, AZT, CMXの4剤で同時投与時のABPCの髄液中移行が低下していた。今回はcefuzonam (CZON) について同様の方法で検討した。

方法：髄膜炎家兎に両剤100 mg/kgを混合および単独静注後、経時的に髄液、血液を採取し、HPLC法で測定し、最高血中濃度(S- C_{\max})および髄液中濃度(C- C_{\max})、AUC 髄液血清比百分率(AUC比)、髄液中濃度半減期(C- $T_{1/2}$)および血中濃度半減期(S- $T_{1/2}$)を算出した。

結果：CZONは単剤群(6羽)同時投与群(6羽)の順に、S- C_{\max} 290, 325 $\mu\text{g/ml}$, C- C_{\max} 3.72, 3.67 $\mu\text{g/ml}$, 3時間までのAUC比2.77, 2.47%, C- $T_{1/2}$ 49.7, 52.3分, S- $T_{1/2}$ 26.8, 32.1分であった。一方、ABPCは単剤群(6羽)同時群(6羽)の順にS- C_{\max} 103, 231 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0.01$), C- C_{\max} 4.54, 6.32 $\mu\text{g/ml}$, C_{\max} C/S 4.55, 2.75 ($p < 0.05$), 3時間までAUC

比12.1, 7.81% ($p < 0.05$), C- $T_{1/2}$ 39.6, 45.6分, S- $T_{1/2}$ 27.0, 27.2分, $T_{1/2}$ C/S 1.47, 1.69であった。ABPCでは同時群の髄液中濃度が単剤群より高く推移したが、血中濃度が単剤時の2倍の高値であったために、結果的にAUC比が有意に低下した。

考察：今回の組合せでCZONについては両群に差がみられなかった。ABPCについてはAUC比は低下したものの、髄液中濃度は同時投与で逆に高いから、CZONとの同時投与で髄液中移行を低下させないと考えられた。同時投与時のABPCの血中濃度上昇はCMXでもみられた現象で、機序不明であるが腎での排泄が関与している可能性が推察される。

165 各種疾患時におけるセフェム系抗生剤の蛋白結合に関する検討

—健康人および慢性腎不全患者での蛋白結合率の比較—

黒山政一・本橋 茂・木村利美

村瀬勢津子・朝長文彰

北里大学病院・薬剤部

熊野和雄・高木 裕・酒井 糾

同 医学部・泌尿器科

目的：薬物と血漿蛋白との結合は、薬物の体内動態およびその薬理作用・副作用の強さに密接な関連を有している。しかし、腎疾患時における抗生剤の蛋白結合の変化についての報告は少ない。そこで、代表的なセフェム系抗生剤(CPM, CET, LMOX, CZX)の蛋白結合性を健康人および慢性腎不全(HD施行, CAPD施行, 非透析)患者の血清を用いて比較検討した。

方法：平衡透析法(セルロース膜の分画分子量：12,000~14,000)により、各薬剤の蛋白結合率・結合パラメータを算出した。

結果・考察：①各セフェム剤の慢性腎不全患者における蛋白結合率は、健康人と比較して有意に低下していた。

②各セフェム剤の蛋白結合率は、Alb (r : 0.58~0.84)と正の相関を、BUN (r : 0.52~0.62) cr (r : 0.44~0.80)と負の相関を示した。

	CPM (%)	CET (%)	LMOX (%)	CZX (%)
健康人	97.35	78.11	42.58	25.95
HD施行(透析前)	90.47	62.71	24.77	19.20
CAPD施行	93.25	62.56	27.76	20.66
非透析	95.12	67.99	36.84	20.68

③ HD 施行患者における各セフェム剤の蛋白結合率の経時的推移では、抗凝固剤として nafamostat mesilate を使用した症例ではほとんど変化が認められなかったが、ヘパリンを使用した症例では透析終了直後に蛋白結合率の低下 (CPM, LMOX, CZX) あるいは蛋白結合率の増加 (CET) が認められた。これは NEFA の影響によるものと考えられた。

④ CPM の蛋白結合性 (結合パラメータ) は、健常人 ($\log nk : 5.05$) と比較して、HD 施行 (透析前) 患者 (4.95) ・CAPD 施行患者 (4.91) でやや低下の傾向を示し、HD 施行中 [ダイアライザーの動脈側 (4.63) ・静脈側 (4.64)] では明らかに低下していた。

⑤慢性腎不全 (HD 施行・CAPD 施行・非透析) 患者へのセフェム剤の投与に際しては、このような蛋白結合の変化にも充分留意する必要がある。

166 抗生物質の細胞内移行におよぼす副腎皮質ホルモンの影響 (第2報)

比嘉 太・我謝道弘・山城 哲
玉城和則・健山正男・大湾勤子
普久原浩・草野展周・伊良部勇栄
橘川桂三・重野芳輝・斎藤 厚
琉球大学医学部第一内科

重症感染症では、副腎皮質ホルモンの投与の是非が重要な焦点となっている。一方、細胞内増殖菌に対する治療では抗生物質が細胞内に移行するのが必須の条件となる。我々は、副腎皮質ホルモンの存在下における抗生物質の細胞内移行および細胞内抗菌活性を測定し、その影響を調べた。

方法：(1) 細胞内移行度：ヒト末梢血から多核白血球を分離し、5%自己血清を加えた HANKS 緩衝液に 5×10^6 cells/ml の濃度で浮遊させた。これに、抗生物質および各濃度の methylprednisolone (MP) を加えて、30分間 37°C、5% CO₂ 下で培養し、この検体を、Koga, Kuroiwa らの高速液体クロマトグラフィー (HPLC) あるいはラジオアイソトープ (RI) を用いた方法にて測定した。さらに MP にて2時間前培養した場合も検討した。(2) 細胞内抗菌活性：多核白血球に黄色ブドウ球菌を貪食させ、細胞外の菌を洗浄し、抗生物質を加え3時間培養した後の生菌数を測定した。

結果および考察：(1) CLDM, RFP, OFLX, CZX の細胞内移行度 (細胞内濃度/細胞外濃度) は HPLC 法, EM, JM, RKM, CP は RI 法で測定した。その結果はこれまでの報告とほぼ同様であった。(2) MP は

能動移行を示す抗生物質の細胞内移行にたいして抑制的に作用することが多かった。中等度以下の抗生物質の細胞内移行は影響を受けなかった。(3) 細胞内のブドウ球菌に対する抗菌活性は、細胞内移行のよい殺菌性抗生物質が高かった。MP は多核白血球と抗生物質による細胞内ブドウ球菌の殺菌を有意に抑制した。

167 人腎 glutathione S transferase (GST) の PCG, PSP および probenecid の近位尿細管排泄における役割

芳賀敏昭・宮司厚子・大谷津功
馬場ますみ・野末則夫・斧 康雄
西谷 肇・国井乙彦
帝京大学第二内科

目的：人腎近位尿細管細胞の細胞質内に存在している腎 glutathione S-transferase (GST) が、PCG, PSP および probenecid の尿細管排泄に、carrier protein として関与しているかどうかを検討した。

方法：精製人腎 GST に、¹⁴C-PCG を添加し、Centrifuge column 法で、GST への PCG の結合を調べた。また、PSP, probenecid を、あらかじめ添加しておくことにより、GST への PCG の結合が、どのように影響されるかを検討した。

結果：PCG は、glutathione 存在下で、GST への結合を認めた。また、PSP, probenecid を、あらかじめ添加したものは、PCG の GST への結合が抑制された。

考察：前回まで我々は、PCG, PSP, probenecid, その他の薬剤が、人腎 GST 活性を抑制することを示し、また、人腎サイトゾール分画中に、PCG, PSP および probenecid が結合する共通蛋白の存在を示してきた。今回の結果から、その共通蛋白が、腎 GST であることが示唆された。

168 抗生物質療法の時間薬理学的研究 (第1報)

Gentamicin 腎障害におよぼす投与時刻の影響

吉山友二・小林輝明・朝長文弥
北里大学薬学部病院薬局学教室

中野重行

大分医科大学臨床薬理学教室

感染症に対する gentamicin (GM) の薬物治療に際

しては、抗菌作用を十分に発揮させつつ、その有する生体への種々の有害作用、とりわけ腎障害の発現をできるだけ少なく、また軽度に抑える必要がある。GMの連続投与による腎障害は、これまで動物および臨床での報告がなされてきた。しかしながら、これら結果は昼間の試験からのみ得られているという要因を考慮したい。本研究では、GM腎毒性発現におよぼす投与時刻の影響をラットで検討した。実験には、自由摂食・摂水・明暗周期（明期：0700-1900）条件下で飼育したWistar系雄性ラットを使用した。GM 60 mg/kg sc 単独投与は、1日1回急性毒性の高い明期（1300）と低い暗期（0100）の2時点で8日間連続とした。Latamoxef (LMOX) 1,000 mg/kg i.p.の併用は、同時または12時間間隔とした。投与開始後1, 3, 5, 7日目の24時間尿の尿中NAG活性を測定した。また、8日目投与30分後の血中および腎内GM濃度を測定し、さらに腎臓の病理組織学的検討を行った。

GMの明期投与では、暗期投与および対照に比べ7日目の尿中NAG活性、8日目投与30分後の血中および腎内GM濃度は有意に高い。病理組織学的検討においても、明期投与群にのみGM腎障害所見が認められた。LMOXの同時併用では、明期および暗期ともに腎障害は認められなかった。一方、12時間間隔の併用では、GM単独明期投与で認められる腎障害は軽減されない。

GMの有害反応や薬物動態におよぼす種々の個体間変動要因については、加齢の影響、腎機能の影響等広く研究が進んでいるが、同一個体内の変動要因については、あまり検討がなされていない。今回、ラットでのGM腎障害発現に投与時刻の影響が認められ、さらにLMOX併用によるGM腎毒性軽減効果にも併用のタイミングが影響することが明らかとなり、今後は投与時刻に対する配慮が投与計画をより科学的にするのに貢献しうる可能性が示唆される。

169 β -ラクタマーゼ産生株に対する Acidimetry disc method と MIC 値との 相関

古口昌美・横田のぞみ・中根 豊
福島よし子・深山成美・石原理加
小田清次・出口浩一
東京総合臨床検査センター研究部

PCase, CXase産生を示唆する *S. aureus*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, そして *P.*

vulgaris の臨床分離株を対象にして、Acidimetry disc method と ABPC の MIC 値との相関を検討した。

成績：*S. aureus*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae* の β -ラクタマーゼ産生株に対する Acidimetry disc method の PCG 基質陽性反応と ABPC の MIC 値の相関性は高く、ABPC の MIC break point は *S. aureus* と *B. catarrhalis* が各々 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *H. influenzae* が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ となり、これらは ABPC に SBT を添加して得られた ABPC の MIC 値 (inhibitory activity) によっても裏づけられた。

しかし、*E. coli* に対する両者の相関は上記の3菌種に比較して弱く、*K. pneumoniae*, *P. vulgaris* に対する両者の相関は一極型、すなわち Acidimetry disc method は前者に対して全例が PCG 基質陽性、後者に対しては全例が CEZ 基質陽性となり、ABPC の MIC 値もこれらの2菌種に対しては全例が $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ だった。

考察：*S. aureus*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae* の β -ラクタマーゼ産生株に対する Acidimetry disc method の反応と ABPC の MIC 値に break point があるのは、これらの菌種には染色体支配の β -ラクタマーゼが存在せず、 γ -プラスミドの関与によって産生される β -ラクタマーゼが両者に直接影響することを示唆していた。一方腸内細菌科の3菌種に対する両者の相関が低いか一極型になるのは、染色体支配の β -ラクタマーゼが間接的に影響するからと考えられる。

170 感受性ディスク法による薬剤併用効果 (FIC index) の測定 (続報)

金沢 裕
新津医療センター病院内科
倉又利夫
KK ニチエー

目的：*In vitro* 併用効果の測定は checker-board (CB) 法により FIC index を求めるのが基本とされているが、操作は必ずしも容易ではない。一方臨床検査として広く行われているディスク (D) 法では、阻止円の接する部位が拡大または縮小することを観察して併用効果の有無を判定できるとされている。しかし FIC 値測定法の報告はない。

金沢式昭和 D 法では繰り返し実験の結果として各薬剤 D ごとに、MIC と阻止円径の関係が一回帰式または数表として求められている。したがって阻止円の任意の点に相当する部位の MIC 近似値、続いて

FICがすぐに算出できるわけである。

実験材料および実験方法：TMP+SMXと各種菌株11, FOM+CMZとMRSA 18, FOM+CAZとMRSA 14, DKB+MINO, MINO+CAZ, DKB+CAZ 15, OFLX+nitrofurantoin, NA+nitrofurantoinと*Proteus morganelle*群15および12, IPM+CAZと*P. aeruginosa* 10株についてCB法と2薬剤の阻止円の接するD配置でのD法でFICを求めた。また2薬剤のDの配置を①阻止円の離れる位置, ②接する位置, ③重なる位置の各々についてもFICの変動を観察した。

実験成績：②の条件でD法とCB法でのlog FIC/log 2値をT検定($\alpha=0.05$)で比較すると, 6つの組合せ中に有意差はみられなかった。有意差のみられた*P. aeruginosa*に対するCAZ+IPMの拮抗作用としてFIC値はD法>CB法で, D法では誘導能が強く表現される可能性が強く推定された。また①では相乗作用が, ③では拮抗作用が, ②では両者が効率的に表現される傾向にあった。また②の条件では阻止円が厳密に切線接触を示さず多少の重なり, または開きがあってもFICにほとんど差のないことから, 阻止円径がある程度推定されれば一次感受性測定プレート上でも本法が成立する可能性が多いと考えられた。

結語：簡易なD法でもFIC値の測定がある程度可能であった。

171 VITEK AMSによるミノサイクリン感受性検査の評価

加悦みわ子・岡田 淳
関東通信病院微生物学検査科

目的：近年, 各種抗生物質耐性菌が増加し, 薬剤感受性検査の迅速化が要求され, 自動化測定機器が日常検査に導入され普及しつつある。その中でVITEK AMS(米国バイテック社, アムコ)は, MIC値およびカテゴリ値を求めることが可能であり, 菌種, 薬剤の組合せにより種々のテスト用カードがある。今回, 米国ではまだカードに組み込まれていないミノサイクリンについて, VITEK AMSと希釈法との相関を検討した。

方法：使用菌株は, 10施設で分離された*S. aureus* 39株, *E. faecalis* 30株, *E. coli* 40株, *K. pneumoniae* 39株, *E. cloacae* 35株, *E. aerogenes* 24株, *C. freundii* 28株, *S. marcescens* 39株, *P. mirabilis* 29株, *P. aeruginosa* 39株, *X. maltophilia* 38株, *A. calco-*

cticus 37株, 計417株の臨床分離株についてVITEK AMS, 寒天平板希釈法, 微量液体希釈法による感受性検査を実施した。VITEK AMSは, 0.45% Salin 1.8 mlにMcFarland No. 1の菌液を調整し, その50 μ lを0.45% Saline 1.8 mlに加え, FILLER/SEALERにおいて感受性カードへの菌液の充填を行い, READER/INCUBATERに装着した。微量液体希釈法は, MIC 2000システム(ダイナテック社), 寒天平板希釈法は, ミクロプランター(佐久間製作所)を用い, 両法とも最終接種菌量は約 10^6 CFU/mlとした。薬剤濃度は128 μ g/mlから倍数希釈で0.06 μ g/mlまでの12段階とした。

結果：MIC値の比較では, 微量液体希釈法および寒天平板希釈法との相関は高く, ± 1 管差を含めた一致率は, ほとんどの菌種において良好な成績が得られた。*C. freundii*と*E. faecalis*は, 希釈法よりも感受性に判定される傾向がみられ, 相関が低かった。

考察：VITEK AMSによるミノサイクリン感受性検査は, 希釈法と比較検討した結果, 相関性, 迅速性, 省力化の面で優れていた。しかし若干の問題点も残され, 今後もさらに検討する必要があると思われる。

172 1983年から1988年までの6年間のMEDIS薬剤感受性情報の統計解析

佐竹幸子
東海大学医学部細胞情報科学

岡田敬司
東海大学大磯病院泌尿器科

井上松久
群馬大学医学部薬剤耐性菌

砂川慶介
国立東京第二病院小児科

河喜多龍祥
東海大学病院中検

三橋 進
エビゾーム研究所

目的：1983年から1988年までの6年間にMEDIS薬剤感受性情報システムに入力された約50万株のデータのうち分離頻度の高い上位10菌種について分離頻度の年次推移を観察した。また, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. (*Streptococcus*

group D) の5菌種について薬剤感受性率の年次推移を観察し、興味ある結果が得られたので報告する。

方法：分離率は総菌株数に対する百分率で表現した。薬剤感受性率は一濃度ディスク法（昭和）で得られた++と+++の株を感受性とした百分率で現わした。

結果および考察：S. aureus の分離率は1983年に10%で第3位であったが、年ごとに増加を続け、1988年には17%で第1位となり、著しい増加が観察された。入院患者由来 S. aureus のCTXおよびCPZに対する感受性率は1984年にはそれぞれ89%、80%であったが、徐々に減少し、1988年にはそれぞれ41%、47%に低下した。これらの耐性菌はmethicillinおよびcechems耐性のMRSAであろうと思われる。しかし、外来患者由来 S. aureus はCTXとCPZに約90%の感受性率を示し、年次変化は観察されなかった。P. aeruginosa のPPA感受性率は1983年には79%であったが、1985年に21%となり、1988年にはわずか2%となり、急激な耐性化が進んだ。この現象は入院および外来患者由来株において観察された。耐性化が進んだ年とニューキノロン剤が新薬として登場した時期が一致していた。E. coli, S. marcescens および Enterococcus にはこのような著しい耐性化は観察されず、入院患者由来株では E. coli などの腸内細菌の分離率は減少していた。

173 通性嫌気性 streptococcus の抗菌力の比較

金子明寛・坂本春生・唐木田一成

足利赤十字病院口腔外科

佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

出口浩一

東京総合臨床検査センター

口腔領域感染症の閉塞膿瘍より最も多く検出される通性嫌気性 streptococcus の学名、分類は定まらずに DNA-DNA 相同性の発展も伴い分類の再評価を受けている。1980年 The Approved list では S. mutans に加え、S. sanguis, S. salivarius, S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius を掲載し、'86年 Bergeys' Systematic Bacteriology では、Oral Streptococci とし、そのなかで S. milleri group とし、S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius をいれている。'87年 Coykendal らは、S. milleri group を総称して S. an-

ginosus としている。

口腔領域において検出頻度は多いが、単独感染の少ない S. sanguis についても新しく S. gordonii (type strain ATCC 10558) と命名されるものもある。我々は、1986年以降、S. anginosus を一括せずに報告してきたが、今回予防投与の対象となる通性嫌気性 Streptococcus 臨床分離株 225 株について、セフロキシム (CXM), セフテテム (CFTM), セファクロール (CCL), アンピシリン (ABPC) の抗菌力を比較したので従来分類と比べ報告する。

結果：通性嫌気性 streptococcus のうち、単独感染より検出されたのは、S. anginosus, S. intermedius, S. constellatus であった。複数菌感染でのみ検出されたのは、S. salivarius, S. sanguis, S. milleri, S. mitis であった。通性嫌気性菌に対する MIC₉₀ は、CXM 0.1 μg/ml, CFTM 0.05, CCL 1.56, ABPC, 0.025 であった。

結論：1) S. anginosus のうち従来 S. milleri を除く (S. anginosus, S. intermedius, S. constellatus) 3 菌株は単独感染より検出される頻度が高く S. anginosus として一括するには問題がある。

2) S. anginosus である S. milleri, S. constellatus, S. intermedius, S. anginosus に対する各種薬剤の MIC では 1~2 管程度の差ではあるが、S. milleri が感受性が良く S. constellatus が最も劣っていた。

3) 通性嫌気性 streptococcus に対する各種抗菌薬の感受性では ampicillin が、0.1 μg/ml 以下の高感受性を呈し予防投与に適している。

174 Viridans streptococci および Streptococcus pneumoniae の諸薬剤に対する感受性成績の検討

山城 哲・我謝道弘・比嘉 太

大湾勤子・健山正男・普久原浩

中村浩明・兼島 洋・伊良部勇栄

下地克佳・橋川桂三・重野芳輝

斎藤 厚

琉球大学第一内科

仲宗根勇・草野展周・外間政哲

同 検査部

目的：我々はこれまで S. milleri グループと呼吸器感染症との関連についてその臨床的意義を指摘してきたが、今回 S. milleri グループの諸薬剤に対する感受

性を測定し、病原的意義が低いと考えられた *S. sanguis*, *S. mitis* および呼吸器感染症の主要な起炎菌である *S. pneumoniae* の成績と比較検討する。

方法：供試菌株として患者由来の *S. milleri* グループ 33 株 (*S. anginosus* 11 株, *S. constellatus* 12 株, *S. intermedius* 10 株), 健康成人由来の *S. milleri* グループ 13 株 (*S. anginosus* 0 株, *S. constellatus* 5 株, *S. intermedius* 8 株), *S. pneumoniae* 27 株, *S. sanguis* 20 株, *S. mitis* 21 株を用いた。薬剤感受性試験はマイクロブイオン希釈法を用い、薬剤は PCG, ABPC, CEZ, CMZ, CZON, EM, CLDM, MINO を 0.012 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~ 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 12 濃度法にて実施した。培地は 3% 馬溶血液添加の Mueller-Hinton broth を用い、37 $^{\circ}\text{C}$, 24 時間培養した。

結果ならびに考察：今回の検討では *S. pneumoniae* は PCG, ABPC に対し耐性株はみられなかった。*S. milleri* グループは諸薬剤に対し感受性であったが PCG, ABPC, MINO では中等度耐性を示した。*S. milleri* グループ 3 菌種間に MIC パターンの明らかな差はみられなかった。また臨床分離株は健康成人分離株と比較して若干の耐性化傾向がみられた。*S. mitis*, *S. sanguis* は諸薬剤に対し耐性株の頻度が高かった。*S. milleri* グループの薬剤感受性成績が、特に PCG において *S. pneumoniae* と、*S. mitis*, *S. sanguis* の中間のパターンを示したことは興味深く、病原性との関連についての検討が必要と思われた。

175 肺炎球菌の菌型分布と薬剤感受性の推移

小栗豊子・井上久美子
順天堂大学付属病院中核

近年ペニシリン耐性（軽度耐性株を含む）肺炎球菌の増加が注目されている。我々は 1987 年 7 月より 1989 年 12 月までに各種臨床材料より分離した肺炎球菌の菌型分布と薬剤感受性を調査し、さきに報告した成績と比較検討した。

材料および方法：肺炎球菌の同定は主としてオプトヒン試験により行った。型別血清はデンマーク製のものをを用いた。薬剤感受性測定は MIC 2000 システムを用いる微量液体希釈法により行い、培地は 2% ウマ溶血血液加 Trypticase soy broth (BBL) を使用した。肺炎球菌の PCG に対する MIC のブレイクポイントは 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を感性、0.10~0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を軽度耐性、0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を耐性とした。

成績：肺炎球菌は主として喀痰、咽頭粘液より検出

されており、次いで、鼻漏、耳漏、血液、髄液などの順であった。菌型分布の年次的推移では著明な変動は認められず、優位菌型は 23 型、19 型、6 型、3 型であった。

肺炎球菌の薬剤感受性では PCG, CEZ では耐性株増加の傾向が認められ、特に軽度耐性株が 1984 年以後増加していた。CP 耐性株は 1980 年の 55% をピークに最近では約 30% と減少していた。TC 耐性株は 1980 年に 73% を示し、以後もほとんど変動は認められなかった。EM 耐性株は年度とともに増加傾向が認められ、1989 年では 35% であった。CLDM は耐性株の頻度は低かったが、年度と共に増加しており、1989 年では 17% であった。OFLX 耐性株 (MIC は $\geq 6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$) は 1989 年 3 月までは 1% 以下であったが、その後 12 月までの成績では 3% と増加していた。ペニシリン耐性株は 23 型、19 型、6 型に多く、他の β -ラクタム剤や TC, EM, CLDM にも耐性傾向を示す株が多かった。

176 小児期の肺炎球菌感染症

阪田保隆・半田祥一・山田秀二
津村直幹・沖真一郎・吉永陽一郎
佐々木宏和・織田慶子・荒巻雅史
田中耕一・川上 晃・島田 康
古賀達彦・西山 亨・石本耕治
富永 薫・本廣 孝・山下文雄
久留米大学小児科

高柳満喜子
東邦大学公衆衛生

肺炎球菌は小児期の細菌感染症における重要な起炎菌であるが、最近、分離株におけるペニシリン感受性の低下が報告されており、耐性菌による髄膜炎がみられ、治療上の重要な問題である。また、本菌に対するワクチンが市販され、ハイリスク患者にその接種適応がある。そこで、最近経験した肺炎球菌による重症感染症例の患児よりの分離株の血清型別・ペニシリン G (PCG) 感受性および主に気道より分離した本菌の PCG 受性を検討した。

重症肺炎球菌感染症は 28 例（髄膜炎 20 例、敗血症 4 例、膿胸 3 例、腹膜炎 1 例）で、髄膜炎 20 例中、比較的子後の経過観察が可能であった 12 例では、死亡 3 例、水頭症 2 例、脳室拡大 1 例、神経学的に予後良好例は 6 例 (50%) であった。年齢性別では、20 例中 12 例で男子に多く、ワクチン適応のない 2 歳未満は 10 例

(50%)で、基礎疾患は20例中6例(無牌症候群4例、ネフローゼ症候群1例)とともにワクチン適応疾患、および脳性麻痺1例)にみられた。重症例よりの分離株中、23株の血清型群別は、23群(6株)、5型、6群、7群、14型、15群、34型(各2株)；10群、19群、24群、37型、Untypable(各1株)で、23群が最も多く、市販の23価ワクチンとの関連株は19株(86.4%)であった。分離26株に対するPCGのMICは $\leq 0.004 \mu\text{g/ml}$ ：2株、 $0.008 \mu\text{g/ml}$ ：6株、 $0.016 \mu\text{g/ml}$ ：15株、 $0.031 \mu\text{g/ml}$ ：4株、 $0.063 \mu\text{g/ml}$ ：1株で、全株においてPCG耐性株はみられなかった。また、主に気道より分離された(咽頭分離67.8%) *S. pneumoniae* 88株に対するPCG感受性では、 $0.063 \mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示したのは77株で、 $0.125 \mu\text{g/ml}$ ：3株、 $0.25 \mu\text{g/ml}$ ：4株、および $2.0 \mu\text{g/ml}$ ：3株、 $4.0 \mu\text{g/ml}$ ：1株で耐性株(1 $\mu\text{g/ml}$ 以上：3.4%)がみられた。

177 呼吸器感染症起炎菌の年次推移と主要菌の薬剤感受性について

渡辺貴和雄・武藤智絵・力富直人

永武 毅・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：呼吸器感染症の起炎菌決定とそれらの薬剤感受性の把握は、適切な化学療法を施行する上できわめて重要であるとする。そこで1985年～1988年の最近の4年間に呼吸器感染症の起炎菌として認められた単独菌、複数菌のおおの年次推移と、主要菌の各種薬剤感受性成績を報告する。

材料および方法：1985年1月～1988年12月の4年間に熱研内科および関連施設に外来受診した入院治療を必要とした呼吸器感染症患者で、喀痰定量培養法にて $\geq 10^7/\text{ml}$ に認められかつ臨床的にも病原性が明らかであった菌株を対象とした。薬剤感受性測定法は本学会標準法による寒天平板希釈法で検討した。また本成績は外来、入院別なく集計したエピソード分類とした。

成績：1988年の成績にもとづく202症例、227エピソードの上位菌種の順位とエピソード数/割合は、1)単独菌：①緑膿菌：33/14.5%、②インフルエンザ菌および黄色ブドウ球菌：31/13.6%、④肺炎球菌：24/10.5%、⑤ブランハメラ：19/8.3%であった。2)複数菌：①インフルエンザ菌+肺炎球菌、肺炎球菌+ブランハメラ：4/1.7%、③インフルエンザ菌+ブランハメラ3/1.3%であった。3)主要5菌種の薬剤感受性成績：①

緑膿菌(1988、1～12)； $\text{IMI} \geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $\text{OFLX} \geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ を示す耐性菌はおおの17株40%、23株57.4%であった。(2)インフルエンザ菌(1987～1988)； $\text{ABPC} 1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布する耐性菌は8株21%で内非 β lactamase産生株は2株認められた。(3)黄色ブドウ球菌(1987～1988)； MRSA は21株44.6%で MINO では少数株であるが 12.5 、 $25 \mu\text{g/ml}$ に分布する株がおおの2株、3株認められた。 OFLX に対し $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布する株は14株29.7%であった。(4)肺炎球菌(1988)； ABPC に対し $0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布する耐性菌は3株12%でありいずれも非 β -lactamase産生株であった。(5)ブランハメラ(1987～1988.3)； ABPC に対し $0.2 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布する耐性菌は42株85.7%でこれらの菌株は全て β -lactamase産生株であった。

考察：1985年から1987年までの起炎菌順位をみると第1位はインフルエンザ菌で次いで緑膿菌、肺炎球菌、ブランハメラ、黄色ブドウ球菌の順であった。1988年においては緑膿菌と黄色ブドウ球菌の増加傾向が見られた。このことは当科において外来患者の主要菌であったインフルエンザ菌、肺炎球菌、ブランハメラの患者実数の減少による総体的な緑膿菌、黄色ブドウ球菌の増加となったものと考えられている。したがって、これらの耐性化の現況はもとよりその対策が今後重要になっていくものと考えられる。

178 血液凝固系に対する cefbuperazone の影響についての検討

山田新尚・廣瀬玲子

県立岐阜病院産婦人科

三嶋廣繁・伊藤邦彦・玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科学教室

目的：近年セフェム系抗生物質による副作用としてビタミンKの異常消費による出血傾向の出現が目目されている。その主要な原因は化学構造上3位のN-メチルテトラゾールチオール基であるということによって諸家の意見が一致しているようである。今回我々は3位にN-メチルテトラゾールチオール基を有するセフペラゾン(CBPZ)について出血傾向出現の有無、ビタミンKの異常消費の有無などについて検討した。

方法：38例の婦人科疾患(子宮頸癌5例、子宮筋腫24例、子宮脱1例、卵巣腫瘍8例)で入院手術を施行した症例を対象とした。これらの症例にCBPZ 1日4gを7日間投与し、投与前および投与終了後にプロト

ロンピン時間 (PT), トロンボテスト (TT), ヘパブラスチンテスト (HPT), 部分活性化トロンボプラスチン時間 (APTT), PIVKA II, フィブリノーゲン (I 因子), プロトロンピン (II 因子), プラスミノーゲン, FDP, 出血時間, 凝固時間, 血小板数を測定した。

結果: 臨床全例とも出血傾向を疑わせる所見は認めなかった。測定した検査項目は, いずれも出血傾向を出現させるような変化は認められなかった。今回は症例として手術例を選んだため, 手術の影響と思われるフィブリノーゲンなどの増加もみられた。

考察: これらの結果から, 産婦人科領域では, 全身状態が比較的良好で摂食可能な症例がほとんどであるため CBPZ 4 g 7 日間程度の投与では, 出血傾向を心配しなければならないほどの変化は出現しないと思われる。

179 各種抗菌薬の赤血球膜抵抗におよぼす影響について

—Coil Planet Centrifuge (CPC) 法—

金子晴生・山内幹雄・新井 望

志越 顕・高田雅史・梅田正法

塚原敏弘・白井達男

東邦大第一内科

辻 明良・原田祐輔

東邦大医学部微生物

急性白血病では非寛解時に赤血球膜抵抗の減弱が指摘され, さらに SLE や溶血性貧血では強く認められる。これら疾患での感染症は重篤で, 抗菌薬や抗真菌薬などが強力に用いられている。今回, これら疾患の感染症治療で臨床的に使用されている抗菌薬および抗真菌薬の赤血球膜抵抗におよぼす影響を調べるため, 健康人血液に各種薬剤を添加し, Coil Planet Centrifuge (CPC) 法を用いて測定した。さらに急性白血病, 悪性リンパ腫, 肺癌での抗菌薬投与前後の赤血球膜抵抗変化についても調べた。CPC 法は連続的な浸透圧濃度勾配を有するコイル中を赤血球を移動させ, 浸透圧抵抗をみる方法である。

実験に用いた抗菌薬は piperacillin (PIPC), cefmetazole (CMZ), ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX), aztreonam (AZT), imipenem (IPM) で添加濃度は 100 $\mu\text{g/ml}$ と 200 $\mu\text{g/ml}$ を用いた。また minocycline (MINO) と vancomycin (VCM) は 5 $\mu\text{g/ml}$ と 10 $\mu\text{g/ml}$, 抗真菌薬の miconazole (MCZ),

fluconazole (FCZ), amphotericin B (AMPH-B) は 2.5 $\mu\text{g/ml}$, 5 $\mu\text{g/ml}$ とした。症例は急性白血病 8 例, 悪性リンパ腫 4 例, 肺癌 2 例の計 14 例で, 抗腫瘍剤は投与されていない。投与されていた抗菌薬は LMOX 4 例, CAZ, PIPC, IPM 各 3 例, MINO と TOB の併用 1 例で投与前後の CPC 変化を調べた。

CPC 法による溶血帯の解析は溶血開始点 (HSP), 溶血終了点 (HEP) について調べた。 β -ラクタム剤の高濃度添加で HEP, HSP は膜抵抗の低下傾向が認められた。また VCM では HEP, HSP の増大傾向が示された。FCZ, MCZ は特に変化はなかったが AMPH-B で膜抵抗の増大傾向があった。また急性白血球 8 例では大部分の症例で正常範囲の変動ではあるが抗菌薬投与前後に膜抵抗の低下傾向を示した。悪性リンパ腫, 肺癌症例では特に変化はなかった。

180 薬剤アレルギーに関する基礎的研究(続)

β -lactam 系抗生物質の血小板機能に対する影響

川角 浩・竹内良夫・本間義春

西村葉子・栗山純一・横室公三

日本医科大学微生物免疫学教室

実験動物に抗-抗生物質-IgE 抗体を全身性に感作すると cephem 系抗生物質のうち cefaclor や cephalexin は全身性アナフィラキシーショックが起こるにもかかわらず, 血中ヒスタミンの変動が認められない現象をすでに観察した。

そこで, この血中ヒスタミンの動態を検索するために, 血中ヒスタミンを 90% 以上含有しているモルモット血小板を用いて, 血小板活性化因子 (PAF) の血小板に対する作用に対して, β -ラクタム系抗生物質の影響を検討した。

方法および結果: 抗生物質は, 6-amino-penicillanic acid (6 APA), 7-aminocohalosporanic acid (7 ACA), aminobenzyl (AMB), phenylacetyl glycin (PAG), aminobenzyl penicillin (ABPC), cefaclor (CCL), cephalexin (CEX), benzyl penicillin (PCG), letamoxef (LMOX) の 9 薬剤を用いた。

実験の概要は, PAF の血小板凝集作用ならびに, ヒスタミン放出作用に対する薬剤の抑制を測定した。その結果, $1.5 \times 10^{-7} \text{M}$ の PAF 刺激で起こる血小板凝集作用に対しては, 薬剤濃度 1 mM, 10 mM ともに影響を与えなかった。一方, 血小板からのヒスタミン放出作用に対しては, 側鎖類似構造である aminobenzyl を共通して有する, ABPC, CCL, CEX と AMB において, 有意に抑制傾向が認められた。

考察：以上の結果から、IgE抗体で感作されたモルモットのshock誘発実験において血中ヒスタミン値の変動が認められないという不可解な事実は、 β -ラクタム系薬剤の側鎖に存在するaminobenzyl基が、血小板機能に何らかの影響を示していると示唆された。

181 薬剤起因性出血性大腸炎の4例

高木宏治・青木知信・安慶田英樹

菅原 誠・本田 恵

福岡市立こども病院・感染症センター感染症科

澤江義郎

九州大学医療技術短期大学部

最近の抗生物質療法の普及に伴ってその使用量が増加しているが、副作用もしばしば経験されている。福岡市こども病院・感染症センターにて、1989年度の1年間に4例の薬剤起因性出血性大腸炎を経験したので報告する。

症例1は13歳の男性。血性下痢便を主訴として入院した。血便が出現する2週間前から左足第1趾化膿症によりsultamicillinが投与されていた。検査成績では白血球増加とCRP陽性を認め、便培養では*K. oxytoca*が検出された。症例2は1歳女性。心室中隔欠損症で入院中に上気道炎を併発し、amoxicillinが投与された。投与後6日目から血性下痢便が出現し、検査成績では白血球増加とCRP陽性を認め、便培養では*K. oxytoca*が検出された。症例3は18歳男性。粘血便、下痢、微熱を主訴に入院した。入院2日前に下痢と微熱が出現し、Nalidixic Acidが投与されていた。検査成績では白血球数は正常だが核の左方移動を認め、CRPも陽性だった。逆行性注腸造影では上行結腸部にピランと思われる斑点状陰影が多数認められ、便培養では*K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*が検出され便中の*Clostridium difficile* (CD) トキシンは陰性であった。症例4は64歳女性。粘血便、下痢を主訴として入院した。粘血便が出現する7日前から4日間、急性上気道炎のためfosfomycin, voltarenが投与されていた。検査成績では白血球増加とCRP陽性を認め、便培養で*K. oxytoca*が検出された。CDトキシンは陰性であった。4症例とも抗生物質の中止で入院4日目には粘血便などの症状は改善し、検査成績も正常化した。薬剤起因性出血性大腸炎をきたす抗生物質は大部分が広域性合成ペニシリンで、今回の症例でもsoltamicillinとamoxicillinの症例が認められたが、ピリドンカルボン酸系やfosfomycinも各1例で認められ、これ

らも原因となり得る。また便培養では*K. oxytoca*が4例中3例と高頻度に検出された。

182 新生児・未熟児におけるaztreonamの腸内細菌叢におよぼす影響

磯畑栄一・金 慶彰・横田隆夫

楠本 裕・佐藤吉壮・秋田博伸

老川忠雄

慶応義塾大学医学部小児科

岩田 敏

国立霞ヶ浦病院

砂川慶介

国立東京第二病院

我々はこれまで種々の抗生剤の腸内細菌叢におよぼす影響について報告してきたが、今回モノバクタム系抗生剤であるaztreonam (AZT) について、新生児・未熟児における検討を行った。

対象および方法：対象は1987年10月から1988年10月の間に国立東京第二病院小児科および国立霞ヶ浦病院小児科に入院した新生児・未熟児6例（男児3例、女児3例、在胎24～41週、日齢0～83日、体重2,173～3,725g）である。これらの症例のうち2例に対してはAZTの単独投与を、4例に対してはAZT+ampicillin (ABPC) の併用投与を行い、原則として抗生剤投与前、中、後の糞便を採取して、糞便1gに含まれる各種細菌の分離・同定および菌数計算を行った。4例については糞便中のAZT濃度、 β -lactamase活性および*Clostridium difficile* D-1毒素も同時に測定した。

成績および考察：AZT単独投与の場合、好気性菌ではEnterobacteriaceaeが投与中著明に減少する傾向が認められたが、Bacteroides, Eubacteriumといった主要菌種に投与中大きな変動は認められなかった。1例は出生直後からAZTが投与されたため、投与前の嫌気性菌総数が少なかったが、その後AZTの投与にもかかわらず主要菌種が急速に増加し、正常の細菌叢が形成された。一方AZT+ABPC併用投与の場合は、好気性菌では単独投与の場合とほぼ同様の傾向を示したが、嫌気性菌では投与中に主要菌種が著明に減少する傾向が認められた。糞便中AZT濃度は併用投与の2例で12.8～204 μ g/ml検出されたが、この時の糞便中 β -lactamase活性は陰性であった。*C. difficile* やD-1毒素の消長と消化器症状との間に一定の関係は認めら

れなかった。併用投与時の嫌気性菌の減少は ABPC の影響と推察され、AZT 単独では新生児、未熟児の腸内細菌叢におよぼす影響は Enterobacteriaceae を除き少ないものと考えられる。

183 Norfloxacin の腸内細菌叢におよぼす影響

岩田 敏・池田昌弘
国立霞ヶ浦病院小児科

磯畑栄一・金 慶彰・横田隆夫
楠本 裕・佐藤吉壯・秋田博伸
老川忠雄
慶応義塾大学小児科

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

我々はこれまで種々の抗菌剤の腸内細菌叢におよぼす影響について報告してきたが、今回ピリドンカルボン酸系抗菌剤である norfloxacin (NFLX) について、小児臨床例における検討を行った。

対象および方法：1989年2月から同年12月の11か月間に、国立霞ヶ浦病院小児科に入院もしくは通院した小児5例（男児4例、女児1例、年齢4歳2か月～11歳8か月、体重17～34kg）に対して、NFLXを1回2.9～5.5mg/kg、1日3回、5～9日間経口投与し、原則として投与前、投与開始後3～7日目、投与中止直前、投与中止後3～7日目の糞便を採取して、糞便1g中に含まれる各種細菌の同定および菌数計算を行った。同時に糞便中のNFLX濃度および*Clostridium difficile* D-1毒素も測定した。

成績および考察：NFLX投与中の糞便内細菌叢の変動は症例により若干のばらつきが認められたが、好気性菌では全ての症例でEnterobacteriaceaeが投与中著明に減少する傾向が認められた。嫌気性菌では一部の症例で*Bifidobacterium*の減少が認められたが、いずれの症例においてもBacteroidaceaeをはじめ他の主要菌種に投与中大きな変動は認められず、嫌気性菌総数の変動は少なかった。またブドウ糖非酸酵性グラム陰性桿菌や真菌が優勢菌種となる症例は認められず、*C. difficile* およびD-1毒素はいずれの検体からも検出されなかった。糞便中のNFLXはすべての症例で投与中の検体から検出され、その濃度は96～480μg/gであった。

以上の成績から、NFLXはEnterobacteriaceaeを

除いて小児の腸内細菌叢におよぼす影響が比較的少ない薬剤と考えられる。

184 薬剤性肺炎の診断におけるLMITの有効性

鈴木幹三・松浦 徹・足立 暁

山本俊幸
名古屋市厚生院内科

S. Rahman

パリ南大学

G. Akoun

テノン病院

目的：薬剤性肺炎は臨床的診断が困難な場合も多く、免疫学的検査法が補助診断として行われている。今回、薬剤性肺炎患者の末梢白血球およびBAL液について、Leucocyte migration inhibition test (LMIT) を行い Photoelectric 法 (J. Immunol. Methods 53: 77, 1982) により解析する機会を得たので報告する。

対象および方法：対象はテノン病院へ入院した薬剤性肺炎疑症患者8例で、起因薬剤は amiodarone 3例、methotrexate 2例、fenofibrate, nadolol, gold salt 各1例である。

LMITはagarose microdroplet法の直接法を用いた。患者のペパリン加静脈血より単核球と顆粒球を分離、それを1:2の比で混和、 $2 \cdot 10^8$ cells/mlに調整後、その1μlのmicrodropletを滅菌プレートの各wellに分配した。薬剤の有無別の培養液を満たし、37℃で、12～72時間培養し、経時的にRapid photoelectric法により、定量化された白血球遊走の値を測定した後、% Inhibitionを算出した。薬剤濃度は 10^{-8} ～ 10^3 μg/mlを用い、同時に健康対照者をおき比較検討した。

BAL液の検索は、その細胞浮遊液に薬剤を加え培養後上清を採取、次に健康者の末梢白血球の遊走に対する効果を調べるtwo-step inhibition assayによった。

成績：LMI (%)は培養36～48時間後に薬剤の低濃度域 (10^{-2} ～ 10^{-2} μg/ml)で最大となり、患者群で17.0～30.5% (平均22.2±4.0%)、対照群 (n=4) で-3.0～9.5% (平均5.3%)の値が得られ、患者群のLMIは有意と考えられた。BAL液から得られた上清によるLMITの結果は、amiodarone 2例では抑制または刺激効果が、fenofibrate例では抑制効果がみられ

た。

考察：薬剤性肺炎の補助診断として Photoelectric 法による LMIT の有用性が示され、これらの肺炎の発症機序として細胞性免疫の関与が考えられた。また、薬剤性肺炎患者の BAL 液の検索より、肺局所における免疫応答の存在が示唆された。

185 遅延型過敏症における imipenem の交差抗原性

宇野勝次*・関根 理**

水原郷病院薬剤科*・内科**

山作房之輔

新潟西保健所

β -lactam 剤過敏症患者 25 例に対して白血球遊走阻止試験 (LMIT) による原因薬剤の検出同定および交差試験を行い、imipenem の交差抗原性を検討した。

β -lactam 剤過敏症患者 25 例は penam 剤過敏症患者 5 例 (SBTPC 3 例, ABPC/CVA 1 例, PIPC 1 例), cephem 剤過敏症患者 17 例 (CCL 3 例, CMZ 2 例, FMOX 4 例, CZON 2 例, CAZ 2 例, CFTM 1 例, FK 482 1 例, E 1040 2 例), carbapenem 剤過敏症患者 3 例 (IPM 2 例, AM 7338 1 例) で、交差試験薬剤は penam 剤過敏症患者では PCG, ABPC, PIPC, 6 APA (penam 剤の母核構造), IPM の 5 剤, cephem 剤過敏症患者では CEX, CMZ, LMOX, CZX, CAZ, 7 ACA (cephem 剤の母核構造), IPM の 7 剤, carbapenem 剤過敏症患者で IPM, SBT, CVA, 6 APA, 7 ACA, ABPC, CCL の 7 剤である。LMIT は agarose plate 法の間接法を用い、正常範囲 (NR) を正常人白血球の遊走指数 (MI) の平均値 \pm 2 SD とし、患者の MI 値が NR より大きい場合を白血球遊走促進因子、NR 未満を白血球遊走阻止因子の検出とし、両者とも陽性とした。

Penam 剤過敏症患者では、LMIT の交差陽性率は penam 剤群に 43% (3/7), 6 APA に 0% (0/5), IPM に 0% (0/5) を示した。また、cephem 剤過敏症患者では、LMIT の交差陽性率は cephem 剤群に 47% (18/38), 7 ACA に 35% (6/17), IPM に 0% (0/17, 内 5 例は IPM を投与し過敏症状を発現してない) を示した。一方、carbapenem 剤過敏症患者では、IPM 剤過敏症患者で CVA に 1 例陽性を示した意外はすべて LMIT 陰性 (0/18) を示した。

以上の結果から、遅延型過敏症では、IPM と penam 剤の交差抗原性はきわめて低く、IPM と cephem 剤の

間には交差抗原性が存在しないと考えられる。しかしながら、IPM と CVA の間には交差抗原性の存在する可能性が考えられる。

186 モルモット遅延型過敏症モデルにおける皮内反応と *in vitro* 検出法による交差性測定と比較

永倉直樹・相馬晋司・清水忠順

増沢俊幸

静岡県立大薬・微生物

宇野勝次

水原郷病院薬剤科

目的： β -ラクタム剤により感作したモルモットを用いて、遅延型過敏症 (DTH) 反応における交差性測定の比較を皮内反応と *in vitro* 検出法により行った。

方法：モルモットをフロイントの完全アジュバントを用いて、ABPC, IPM または CEX で感作し、DTH モデルを作成した。交差性の検討は、8 種の薬剤 (ABPC, 6 APA, CEX, CZX, 7 ACA, IPM, AZT および SBT) を用い、遅延型皮内反応ならびに *in vitro* 検出法として、マクロファージ遊走阻止試験 (MIT) およびリンパ球刺激試験 (LST) により行った。

結果：IPM 感作モルモットは皮内反応において他の薬剤とは弱い交差性のみしか示さなかった。ABPC 感作群は、6 APA と交差し、CEX 感作群は ABPC, IPM と弱い交差性を示した。MIT では 3 群ともに、感作薬剤とは高い反応陽性率を示し、IPM, ABPC 感作群は皮内反応と相関性を示したが、CEX 感作群は低い特異性しか示さなかった。LST は 3 群ともに実験に用いた各群 6 頭のモルモットすべてが、感作薬剤と反応したが、反応特異性は低かった。しかしトリチウムチミン取り込み量では感作薬剤と他の薬剤では明らかな差が認められた。

考察：DTH 反応において、IPM の他の β -ラクタム剤との交差性は非常に低いと考えられる。また、*in vitro* 同定法である MIT は皮内反応とはほぼ相関することが示唆されたが、感作薬剤により交差性に影響を受けると考えられる。LST は反応特異性は低いものの、起因薬の同定は可能であると考えられる。

187 抗菌剤の副作用

—多数症例の検討—

上田 泰

東京慈恵会医科大学

桜井 磐

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

平林哲朗

済生会横浜市南部病院薬剤部

薬剤が有効に使われるためには、使用薬剤が安全性にすぐれていることが強く要求される。

今日の感染症では、特に compromised host などに対する使用では薬害が増幅される恐れがある。我々は、我が国で長年にわたり高く評価されている抗菌剤 10 種類 (β -ラクタム薬 6 種、アミノ配糖体薬 2 種、ニューキノロン薬 2 種) についてその副作用の発現状況を、開発段階から新薬承認時まで (A) と、薬剤承認時以後今日に至るまでの間 (B) の 2 グループに分けて両者を種々の角度から調査検討した。検討総数は 551,234 症例である。

1. 検討総数からみた副作用の発現頻度は (A) で 3.86%, (B) で 1.40% で、いずれの薬剤も発現頻度は減少していた。これは臨床家が副作用易発生の恐れのある患者に対しては、副作用多発傾向の薬剤の使用を避けるか、減量して使用したのではないかと考える。

2. (A) ではほとんど副作用として認めず、(B) で始めて重篤な副作用を認めた LMOX などの血液障害の例がある。(A) の時点におけるわずかな異常も見逃さず慎重に (B) の時点でも観察すべきであることを教えている。

3. 年齢からみた副作用の発生状況は加齢と共に発現頻度の上昇する傾向を認めるものが少なくない。以上限定された条件でも多数症例での長期間にわたる副作用の調査は化学療法実施にあたっていくつかの貴重な示唆を与えるものがある。

188 Piperacillin による amikacin の腎毒性軽減作用についての検討

柴林裕二・植田省吾・野口正典

田中英裕・林 健一・松田央一

江藤耕作

久留米大学泌尿器科

目的: Piperacillin (PIP) および amikacin (AMK) の腎機能に対する影響について検討すること。

対象: 久留米大学および関連施設において 1989 年 2 月より 12 月の間に、経尿道的前立腺切除術の対象となった前立腺肥大症 102 例を対象とした。

方法: A 群: PIP 2 g (点滴静注) \times 2/日, B 群: AMK 200 mg (筋注) \times 2/日, C 群: PIP 2 g \times 2/日 + AMK 200 mg/2 日の 3 群にわけ、封筒法にて無作為に割付、手術の順に開封した。各群とも手術日より 5 日間投与し、投与開始直前より、術後 1, 3, 5, 7, 14 日に血中 BUN, 血中 Cr, クレアチニンクリアランス (CCr), 尿中 NAG/Cr, 尿中 BMG/Cr などの各種の腎機能パラメーターを測定して、これらの薬剤の腎機能におよぼす影響について検討した。

結果および考案: 対象 102 例中、4 例が脱落し、解析可能症例は 98 例で、A 群 32 例, B 群 33 例, C 群 33 例であった。また、各群の術前の CCr は A 群 50.4 ± 17.79 ml/min, B 群 63.9 ± 37.69 ml/min, C 群 51.5 ± 15.16 ml/min であり、各群間に有意な差は認めなかった。測定した腎機能パラメーターにおいて、BUN は B 群が最も高く、C 群との間において、1, 3, 5 日目に、A 群との間において 3 日目に有意な差を認めたが、これらの変動は正常範囲内であった。CCr は A 群は C 群より 1 日目に低い傾向を示した。NAG/Cr は 5 日間で A 群 11.5 ± 8.02 U/g, B 群 17.0 ± 11.76 U/g, C 群 13.3 ± 7.22 U/g で B 群は A 群および C 群に対して有意に高かった。また、他の腎機能パラメーターには有意な差は認められなかった。これらの結果より、PIP と AMK 併用により、PIP による AMK の腎毒性軽減作用が臨床的にも示唆された。

189 抗腫瘍性および抗菌性抗生物質の併用時に見られる血圧降下

山本明彦・沼田光弘

国立予防衛生研究所抗生物質部

目的：単独ではそれぞれ何ら副作用を示さない薬剤でも、併用した場合には副作用を現わすことがある。本実験は臨床上しばしば多用される抗腫瘍性抗生物質と抗菌性抗生物質を取り上げ、その併用時における副作用の発現を血圧降下を指標として調べた。

方法：血圧の測定は、日本抗生物質医薬品基準に規定される Histamine 試験に準じて行った。抗腫瘍性抗生物質として anthracycline 系の DNR, ACR, DXR, THP-D, EPI を用い、抗菌性抗生物質として MINO, OTC, PCG, PL を用いた。それぞれを2種ずつ組み合わせる臨床量に従って猫に静脈内投与し血圧への影響を調べた。なお、結果の判定には基準 Histamine による血圧降下との比を用いた。

結果および考察：DNR と組み合わせる血圧降下を起こした MINO, OTC, PCG, PL の4種の抗生物質と、DNR と同じ系統の anthracycline 系抗腫瘍性抗生物質4種とを組み合わせた。その結果、ACR と OTC の組み合わせで Histamine による血圧降下値に対する比が0.78から1.43まで上昇した。さらに同時投与によって1.95まで上昇した。THP-D と OTC の組み合わせにより Histamine による血圧降下値の0.36から1.36に、同時投与によって2.10まで上昇した。また ACR と PL, DXR と PL, EPI と PL との組み合わせでは、同時投与によって Histamine を越える血圧降下が起きた。一方、MINO, PCG と anthracycline 系抗生物質とを組み合わせる場合には、Histamine を越えるような血圧降下はほとんど起きなかった。このことから、anthracycline 系抗生物質に共通な構造が OTC や PL の側鎖または構造全体と関連して Histamine を越える血圧降下が起きたと推測される。また、anthracycline 系抗生物質と OTC, PL とが臨床上で併用された場合、その副作用として急激な血圧降下を起す可能性が示された。

190 セフゾナムナトリウムによる尿毒症の1例

巨木 重

早総合病院内科

セフゾナムナトリウムによる尿毒症の1例を報告する。

症例は81歳の女性で、1989年8月9日から肺炎もしくはうっ血性心疾患に合併した肺炎かとして抗生物質の投与を受けていたが軽快せず、8月31日から本剤の静注を受けたところ（この事実は後日になり明らかになったものではある）、漸次、BUN とクレアチニンの上昇をきたし、9月4日には BUN 84 mg/dl, クレアチニン 6.4 mg/dl と上昇し、乏尿となったことから、9月4日午後、腎不全として当病院に紹介された。入院時の BUN 76.3 mg/dl, クレアチニン 7.6 mg/dl, K 6.6 mEq/L, 尿量 100 ml/日。翌5日、BUN 77.9 mg/dl, クレアチニン 7.6 mg/dl, K 6.6 mEq/L, 尿量 200 ml/日のため血液透析療法に導入した。連日の血液透析5クールと、さらに1クールの計6クールで BUN とクレアチニンの改善と共に尿量の増加をもたらした。腎不全状態から離脱できた。この時点では、本剤に起因したものは考えもおよばなかったが、11月13日に数年来の左大腿骨骨折時に入れた鋼釘の抜去術を施行したおりに、本剤を使用したところ、BUN とクレアチニンの上昇、尿酸の上昇、K の上昇と共に、尿量減少傾向がうかがわれたが、今回は保存的療法により、尿毒症状態を脱却することができた。

この2回にわたるセフゾナムナトリウムの使用によって、レトロスペクティブに、またある面では、催起性的に、本剤による尿毒症と確認しえたまれな例と考えられたので報告したが、腎障害の本質については腎生検ができなかったため、病態組織までは言及しなかった。

191 臨床分離 *E. faecalis* の接合伝達性テトラサイクリン耐性プラスミドについて

塩野昭彦

群馬大学 (医) 泌尿器科学教室

大塚敏之・藤本修平・池 康嘉

橋本 一

群馬大学 (医) 微生物学教室

E. faecalis には液体培地中で高頻度 (供与菌当たり 10^{-2} 以上) に接合伝達するプラスミドが存在する。この機構には細菌では唯一の受容菌の生産する低分子ペプチドフェロモンが関与する。*E. faecalis* の Em, Km, Sm, Gm, Cm 耐性はこのような伝達性プラスミド上に存在する。ところが Tc 耐性が伝達性プラスミドに存在する例は非常に少ない。(1例報告)。この報告では、1988年度臨床分離 *E. faecalis* 122株の Tc 耐性について、その伝達性を中心に解析した。122株中94(77%)は薬剤耐性菌で、薬剤耐性の分類は、Tc 90株 (74%), Em 38株 (31%), Km 34株 (28%), Sm 23株 (19%), Cm 20株 (16%), Gm 7株 (6%) で Tc 耐性菌が最も多く分離された。Tc 耐性菌の51株は多剤耐性菌であった。薬剤耐性菌の25株で薬剤耐性が、液体培地中で高頻度 (給与菌当たり 10^{-2} 以上) に接合伝達された。各薬剤耐性の高頻度伝達された割合は、Em 21/38 (55%), Km 20/34 (59%), Gm 6/7 (86%), Sm 8/23 (35%), Cm 8/20 (40%), Tc 6/90 (7%) で、Tc 耐性の伝達される率は他の耐性より低かった。伝達される Tc 耐性は、Tc Em Km Sm, Tc Em の型で伝達された。残りの Tc 耐性の液体培地中での伝達頻度は 10^{-8} 未満であった。これらの株から2株を選び、membrane filter 上で接合伝達を行った結果、プラスミドの関与なしで 10^{-5} の頻度で接合伝達された。液体培地中で高頻度接合伝達する株は、Tc 耐性遺伝子は、プラスミド上に、また低頻度のものは、chromosome 上に接合伝達トランスポゾン型の型で存在する可能性が考えられた。

192 臨床分離 *E. faecium* のペニシリン耐性について

塩島正之・真木武志

群馬大学第一外科学教室

池 康嘉・橋本 一

群馬大学微生物学教室

今回は、*E. faecium* の各種薬剤耐性、その伝達性および Ap 感受性変異株の分離を中心に報告した。*E. faecium* 臨床分離株では、42例中39例 (92.9%) と高頻度に薬剤耐性菌が分離され、Ap 29株 (69%), Tc 19株 (65%), Km 18株 (62%), Em 16株 (55%) の順で分離された。一方対照として調べた健康者の便中の *E. faecium* では、いずれの耐性も少なく Ap 耐性菌は分離されなかった。薬剤耐性型では、臨床株は多剤耐性菌が80%以上を占めたが、対照株では感受性菌が多く (55例中43例, 83.6%), しかも耐性菌では単剤耐性となっている。*E. faecium* の薬剤耐性の *E. faecalis* への接合伝達能は、filter mating では5株において、Em 耐性が低頻度で接合伝達された。これら5株の元株耐性は多剤耐性であるが、接合伝達株の耐性は Em 耐性のみであった。5株中3株の伝達株中にはプラスミドが証明されなかったが、Em 耐性は *E. faecalis* 間で繰り返し接合伝達された。残り2株からは、約15kbのプラスミドが証明されたが、*E. faecalis* 間では再伝達されない。前者3株は、Em 耐性が接合転移トランスポゾンにより伝達されているものと推測される。

E. faecium の Ap 耐性については、我々のデータでも69%と、高頻度に耐性株が分離され3 $\mu\text{g/ml}$ から50 $\mu\text{g/ml}$ までと広範囲な耐性値を示した。*E. faecium* の Ap 耐性は、*E. faecium* の PBP の量的変化によると言われている。今回遺伝子解析を目的として、その Ap 耐性菌から、*E. faecalis* の Tc 耐性接合転移トランスポゾン (Tn 916) による Ap 感受性挿入変異株の分離を試みた。100の独立のメンブラン・フィルター上での接合転移実験を行い、得られた合計 2×10^4 個の Tn 916 挿入株から、それぞれ独立に5株の Ap 感受性株を分離し得た。そして変異株の Ap 耐性値 (MIC) は、親株の50 $\mu\text{g/ml}$ から1.5 $\mu\text{g/ml}$ に低下した。今後は、この PBP と遺伝子機構の関係について調べるつもりである。

193 尿路感染症における腸球菌の臨床的検討

谷村正信・片岡真一・井上啓史

藤田幸利

高知医科大学泌尿器科

目的：腸球菌は、一般に病原性は低いとされているが、第三世代セフェム系抗生物質やニューキノロン剤の頻用による菌交代現象として腸球菌による尿路感染症が注目されている。今回我々は当科における尿路感染症より分離した腸球菌の頻度、薬剤感受性、化学療法剤の使用量等について検討したので報告した。

方法：1981年10月より1989年12月までに当科外来および入院患者を対象とし、尿細菌培養で 10^4 CFU/mlを尿路感染症分離菌とした。薬剤感受性の判定は昭和1濃度ディスクを用い、(2+)、(3+)のものを合わせて感受性とした。

結果：入院、外来合わせて *E. faecalis* は'81~'82は48株、'83は35株、'84は27株、'85は15株、'86は16株、'87は13株、'88は41株、'89は24株と一時減少傾向を示していたが、'88からは再び増加傾向にある。*E. faecium*、*E. durans*、*Enterococcus* sp.は8年間でそれぞれ3株、1株、2株であった。感受性では *E. faecalis* はペニシリン系に対して高い感受性を示したが、セフェム系、アミノグリコシド系にはほとんどの株が耐性であった。また'87よりOFLXの感受性は、50.0%、'88は30.0%、'89は12.5%と年々低下し、耐性が認められた。当科における化学療法剤の使用量は外来では年間10,000g前後で、7割以上は合成抗菌剤であり、'84以降はNFLX、ENX、OFLX、CPFXと順次使用され、現在ではほとんどがニューキノロン剤で、これらは尿路感染症の治療、予防投与等に幅広く使用されている。入院では'89は年間5,500gに減少し、ペニシリン系、第二世代セフェム系は減少傾向、第三世代セフェム系は増加傾向にある。

結論：腸球菌による尿路感染症は年々減少していたが、近年再び上昇傾向にあり、感受性の低い第三世代セフェム系、ニューキノロン剤の使用量との関係が考慮された。またニューキノロン剤の耐性化の進行が疑われた。

194 産婦人科領域における化学療法施行後の腸球菌感染について

久保田武美・岩佐剛・宇津野博

高田道夫

順天堂大学産婦人科

目的：*Enterococcus* は opportunistic pathogen であり感染防御能の低下した例に感染しやすい。特に常用抗生剤に耐性であるため、化学療法施行後の感染が問題になる。そこで、産婦人科領域における化学療法施行後の *Enterococcus* 感染症の実態を知る目的で以下の検討を行った。

方法：化学療法施行後の感染例と化学療法の影響のない感染症例とに分け、*Enterococcus* の検出状況を比較した。検索期間は1985年1月より1989年11月までである。なお本菌の抗生剤感受性についても検討した。

結果：1)化学療法施行後の感染例としては術創感染があげられるが、術創感染例(n=25)のうちの20.0%に病巣から本菌が分離された。子宮全摘後の骨盤死腔Tチューブドレーンの細菌培養を試みると、本菌を常在菌叢の一部とする膣に近接しておりさらに抗生剤投与後の影響が重なったためか、本菌陽性症例は菌検出例30例のうちの86.7%にも達していた。癌化学療法の影響をみるためにCDDP腹腔内投与中の患者を対象にして注入用の経腹壁腹腔内留置チューブ内の細菌培養を試みた。菌陽性検体25検体のうち4検体(16.0%)に本菌が認められた。2)事前に化学療法が施行されていない感染症としてPID、バルトリン腺膿瘍、外陰膿瘍について調べた。PID(n=48)では6.3%、バルトリン腺膿瘍(n=48)では6.3%、外陰膿瘍(n=83)では16.9%に本菌が検出された。3)*E. faecalis* の抗生剤感受性試験結果によるとIPMでは検査全株(n=20)の100%、同様にPIPCでは95%の株が感受性を示したが、MINOでは25%、その他CEZ、PCG、MCIPC、GM、CLDMでは耐性株が多かった。

考察：*Enterococcus* は化学療法施行後に検出されやすいが、特に膣に隣接する部位より高頻度に分離される。膣が開放されることの多い産婦人科領域の手術後感染症例ではまず本菌の関与を疑うべきである。

195 *Enterococcus* の病原性について

1. マウスに対する菌種別病原性

小林寅品・佐久間由光・宮崎修一

西田 実・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

目的：*Enterococcus* 属はヒトの正常腸管内細菌叢を構成する常在菌で、一般に非病原性とみなされてきた。しかし、近年 *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* が各種感染症の起原菌として報告されるようになり、その中で最も頻度の高いのは *E. faecalis* である。我々も *Enterococcus* 属の材料別分離状況を調べ、さらに *E. faecalis* の分離頻度の高い理由について基礎的検討を行った。

方法：健康成人糞便 73 検体、敗血症由来 503 検体、尿路感染症由来 348 検体、呼吸器感染症由来 211 検体、胆道感染症由来 106 検体を対象材料とし、原因菌検索を行った。これら材料より分離された *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* のマウスに対する菌力 (LD 50)、上行性尿路感染症惹起能を検討した。

結果および考察：健康成人糞便からは、*E. faecalis* と *E. faecium* が同等の割合で検出された。一方検討した各感染症由来材料からは *E. faecalis* が *E. faecium* より 2~3 倍高い割合で検出された。*E. faecalis* の臨床材料別分離頻度は尿路感染症、胆道感染症で 21~26% と高く、また敗血症からも 6% と比較的多く分離された。

新鮮分離 *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* のマウスに対する菌力および尿路感染症惹起能は *E. faecalis* が最も強く、次いで *E. faecium* であった。またこれら 3 菌種において、血液由来株は尿路感染症より全身感染症を起こしやすく、逆に尿路感染症由来株は腎内菌数がクリアランスされにくい傾向がみられた。このように *Enterococcus* 属は材料由来別および菌種別で病原性が異なるものと考えられた。

196 *Enterococcus* 属の病原性について2. *E. faecalis* の病原性における β -hemolysin の役割

大野 章・北矢 進・小林寅詰

宮崎修一・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

近年臨床検出率の高まっている *Enterococcus* 属の

病原性については、解明すべき課題が多く残されている。我々は *Enterococcus* 属の中で最も検出頻度の高い *E. faecalis* の病原因子について検討を加えてきた。そしてプラスミド支配の β -hemolysin 産生株 (β 溶血株) 培養ろ液中に、マウス好中球破壊作用のあることを、血液添加反応後血球中に占める好中球数割合の減少から観察し、病原性に関わる一因子として注目し報告してきた。今回我々は β -hemolysin プラスミド接合伝達株 *E. faecalis* TMS 50067, 同供与株 TMS 500, 同受容株 TMS 67 各培養ろ液を用いて、マウス好中球, $M\phi$ に対する破壊作用を調べ、 β -hemolysin の関与を明確にすると共に、その作用メカニズムについても検討を加えたので報告する。

方法：0.5% グリコーゲン刺激で常法によりマウス腹腔より採取した好中球, $M\phi$ と、上記培養ろ液を反応させ、経時的に総細胞数(好中球), シャーレ付着能 ($M\phi$), trypanblue dye exclusion test, ライトギムザ染色を行った。またコレステロール, 各種リン脂質, ガングリオシド添加血液平板による溶血阻害実験を行い、膜受容体を検索すると共に、レンチナーゼ反応の有無を卵黄平板上にて測定した。

結果と考察：好中球, $M\phi$ に対する作用(総細胞数減少, シャーレ付着率低下, trypanblue 染色性, 細胞の膨潤化)は、受容株に無く、供与株に認められ接合伝達株に表現された。このことは β -hemolysin に白血球傷害活性のあることを明確にさせた。また溶血活性がリン脂質の添加で阻害されたことは、本 β -hemolysin が生体膜反応修飾因子であることを示した。リン脂質を膜受容体とする同因子の一つにホスホリパーゼ C がある。しかし卵黄平板上で使用した β -溶血株にレンチナーゼ反応は認められなかった。本 β -hemolysin に示された白血球傷害作用は、リン脂質を受容体としたホスホリパーゼ C 活性以外の機序により生ずることが示唆された。

197 *Enterococcus* 属の病原性について

3. 混合感染菌力増強と治療

佐久間由光・松永敏幸・大野 章

宮崎修一・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

目的：*Enterococcus* 属による感染症には他菌種との複数菌感染症例または各種の抗菌薬に抵抗性を示すことにより起こる菌交代症例も少なくない。そこで今回、マウス混合感染、全身感染、尿路感染実験を行い

混合感染下における菌力増強現象の解析を試みるとともに、混合感染モデルを用いて各種抗菌薬の治療効果についても検討した。

方法：*E. coli* C-11 株、*E. faecalis* TMS 64 β -溶血株、*E. faecalis* TMS 64-1 非溶血株を用いた。各菌株の感染菌量を所定の量に調整し、同時にマウス腹腔内に混合感染し、単独感染での死亡率と比較した。また *E. faecalis* TMS 64 株を対数増殖後期まで培養後、遠心により β -hemolysin 含有ろ液を得た。この培養ろ液と各菌液を同時に腹腔内接種し、培養ろ液無添加群と比較した。*E. coli* C-11 株と *E. faecalis* TMS 64 株との混合感染マウスに感染 1 時間後抗菌薬を投与し、治療効果および菌交代症の発症の有無を調べた。

結果と考察：*E. coli* C-11 株と *E. faecalis* TMS 64-1 非溶血株との組合せでは認められなかった混合感染菌力増強効果が、同じ *E. faecalis* TMS 64 β -溶血株との間には明らかに認められた。この現象には、 β -hemolysin の cytotoxicity が関わっている可能性を示している。この可能性は *E. faecalis* の産生した β -hemolysin 含有培養ろ液を *E. coli* C-11 株と同時に接種することより証明された。また混合感染マウスに対する治療効果において、*E. coli* C-11 株、*E. faecalis* TMS 64 株に対する MIC 値にあまり差は認めなかった IPM/CS に比べ MIC 値に大きな差の認められた CAZ, LMOX, CZON 投与群で著明な菌交代症が認められた。さらに尿路感染マウスにおける治療効果において、ampicillin 系および vancomycin が *in vitro* の MIC 値を反映した成績が認められた。

198 外科領域における腸球菌感染症と化学療法

中山一誠・田島華陽・田中 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 広

日大総合健診センター細菌研究室

秋枝洋三

秋枝病院外科

鈴木俊明

要町病院外科

渡辺哲弥

板橋中央総合病院外科

糸川冠治

いずみ台病院外科

腸球菌の病原性に関しては、疑問点も多いが、菌血症、敗血症、および心内膜炎の原因菌として臨床に遭遇する菌種である。今回、皮膚軟部組織感染症を中心に外科感染症における腸球菌の関与について検討した。

外科感染症よりの腸球菌の分離頻度は、入院症例では *E. faecalis* 3.6%、*E. faecium* および *E. avium* の合計 2.0% である。一方、外来症例では、3 菌種の合計が 4.9% である。皮膚軟部組織感染症の疾患別内訳は肛門周囲膿瘍 18 例、瘻疽 10 例、感染症粉瘤 4 例、創感染 4 例、皮下膿瘍 3 例、蜂巣炎 3 例、癰腫炎、痔瘻、褥瘡感染、骨髄炎各 1 例などの症例 47 例である。

起炎菌別頻度は、単独感染 18 例 (38.3%)、混合感染 29 例 (61.7%) であった。

腸球菌感染症の主体は *E. faecalis* であり、*E. faecium*、*E. avium* による感染症は頻度として低い。

治療としては、*E. faecalis* には ABPC、ニューキノロン、*E. faecium* には MINO、ニューキノロン、*E. avium* には同様に MINO、ニューキノロンが第 1 選択剤である。

199 オフロキサシン光学異性体の菌体内移行性の検討

星野一樹・佐藤謙一・采 孟

早川勇夫・佐藤 誠・長田恭明

第一製薬(株)・中央研究所

オフロキサシンは、オキサチン環 3 位の不斉炭素に結合するメチル基により、活性本体である DR-3355 とその鏡像体である DR-3354 に分割可能である。

これまで我々は、各光学異性体の抗菌活性、ジャイレース阻害活性、トポイソメラーゼ II 阻害活性および DNA 結合能の相違に関し検討してきた。今回、両異性体の大腸菌菌体内取り込み量を、蛍光法により測定したので報告する。

材料および方法：大腸菌 CS 109 株および外膜ポリン蛋白を欠失した CS 197 株を使用した。菌体内への取り込み量の測定は、Chapman J S ら (Antimicrob. Agents Chemother. 32: 438~442 1988) の方法を一部改良して実施した。薬剤の定量は 0.1 M グリシンバッファー (pH 3.0) 中で行い、励起波長 298nm、蛍光波長 501nm で測定した。

結果および考察：菌体内への薬剤の取り込み量は、時間依存的に増加することが示された。また DR 3355 とその光学異性体の DR 3354 とでは、その取り込み量に差が認められなかった。さらに、外膜ポーリン蛋白を欠失することにより、両異性体の菌体内取り込み量は約 1/2 に減少した。以上の結果より、両異性体の菌体内への移行経路および量は同等と推測され、異性体間の抗菌力の差に寄与していないことが示唆された。すなわち、両異性体間の抗菌活性の差は、DNA 結合親和性あるいはその他の要因に起因した、標的酵素である DNA ジャイレースに対する阻害活性の差によるものと結論された。

200 *Bacteroides* のイミペネム耐性株について

板東香お里・武藤吉徳・渡辺邦友
加藤信子・田中保知・上野一恵
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

臨床材料からよく分離される嫌気性菌である *Bacteroides fragilis* は、抗生物質(特に β -ラクタム剤)に対する耐性化の傾向が強い菌種でもある。我々は IPM 高度耐性 *B. fragilis* GAI-30144 についてその β -ラクタマーゼを検討してきたが、今回 IPM 耐性と PBP および外膜変異の関与の可能性を明らかにすることを目的に、PBP と外膜タンパク質の性状について検討した。

方法：PBP は常法に従い、*B. fragilis* から得られた膜画分と放射性¹⁴C-PCG を反応後ポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い、フルオログラフィーで検出した。外膜タンパク質については粗膜画分を Triton X-100 で処理後の不溶性画分を外膜画分として、そのポリアクリルアミドゲル電気泳動パターンを検討した。

結果と考察：外膜タンパク質組成は ATCC 25285 および IPM 耐性株である GAI-30144 の間で大きな違いはなく、両者とも分子量 3 万～5 万の間に 3 ないし 4 本のバンドが観察され、Diedrich らが述べたように 4.3 万付近に優勢なバンドが認められたが、5.7 万付近のバンドは認められなかった。また、この画分はリソソーム膨潤法による測定で物質透過孔を含むことが示唆された。今後、外膜透過性の耐性への寄与を検討する予定である。また、PBP についても ATCC 25285 と GAI-30144 に違いは認められず、ともに 4～5 種類の PCG 結合活性を示すタンパク質が検出され、IPM は分子量 9.4 万付近と 7 万付近の PBP に強い親和性を示した。

したがって、GAI-30144 の PBP はこの株の IPM 耐性には関与しないと考えられた。

201 *S. epidermidis* による biofilm 形成と抗菌剤の作用

池田文昭・横田好子・峯 靖弘
藤沢薬品工業株式会社開発研究所

目的：*S. epidermidis* の人工異物挿入時の感染症の発症機構を解明する目的で、医療用シリコンシートから調整した直径 7 mm のディスクを用いて本菌の biofilm 形成と抗菌剤の殺菌効果を *in vitro* で検討した。

方法：Cristensen らの方法で判定した *S. epidermidis* slime 産生株および非産生株の数株についてシリコンディスク (S-ディスク) 上に PBS で懸濁した約 1×10^7 cfu/ml の菌液を滴下し 37°C で 1 時間静置後 PBS で洗浄し、液体培地に入れて 37°C で緩やかに振盪した。経時的に S-ディスクを採取し生菌数を測定し、走査電子顕微鏡で表面も観察した。また、biofilm 形成後の *S. epidermidis* に対する各種抗菌剤の殺菌効果についても検討した。

結果：*S. epidermidis* の S-ディスクへの付着率は接種菌量に対して 10% 前後で slime 産生性の有無には関係がなかった。しかし、菌付着後 TSB 中で培養したところ、slime 産生株では S-ディスク表面の菌数が有意に増加し 4 時間後には明らかな biofilm の形成が認められた。また走査電顕による観察では S-ディスク表面に付着した菌から突起様構造 (おそらく slime の分泌) が出現し、これを架橋として菌が次々に凝集していく像が認められた。CEZ, CMZ および FMOX の殺菌効果を検討したところ、S-ディスクに付着直後の菌に対しては作用濃度に対応した殺菌効果を示したが、biofilm 形成後においてはいずれの薬剤も著しく殺菌効果が低下した。臨床での効果を予測する目的で CEZ および FMOX の 2 g/h 点滴静注を 12 時間間隔で 3 回繰り返した時のヒト血清中濃度を TBS でステップワイズに再現し、biofilm 形成菌に対する殺菌効果を検討したところ、CEZ では S-ディスク上の菌数を 10 個以下に減少させることができたが、FMOX では 10^3 程度の菌数が残存した。

考察：*S. epidermidis* の biofilm 形成は slime 産生株にのみ認められる現象で、異物挿入時の感染の持続や難治化に本菌の biofilm が関与している可能性が示唆された。さらに動物モデルを用いて検討する予定である。

202 抗菌力におよぼす緑膿菌スライムの影響

尾花芳樹・西野武志

京都薬大微生物

ムコイド型緑膿菌はスライムと呼ばれる糖蛋白複合体の粘性物質を菌体外に産生し、食作用や抗生物質の作用に抵抗すると言われている。今回我々はムコイド型緑膿菌からスライムを分離し、アミノ配糖体系やキノロン系薬剤の抗菌力におよぼす影響について検討を行った。*P. aeruginosa* A-13株および*A. calcoaceticus* TMS 266株(いずれも東邦大学五島瑳智子教授分与)をセロファンプレート法により培養後、粗スライムを分離し、高圧蒸気滅菌後使用した。抗菌力におよぼす影響については*E. coli* 177株の培養液にスライム0.1~0.3%を添加したものに種々の薬物を作用させ、経時的に生菌数測定を行って調べた。10種類のアミノ配糖体系薬剤について検討したところ、GM, TOB, DKB, SISO, MCR および NTLの抗菌力は緑膿菌由来のスライム添加の影響を大きく受け、*E. coli* に対する殺菌力が著しく低下することが分かった。一方、同じアミノ配糖体系薬剤でも SM, AMK, ASTM および ISP はほとんど影響を受けなかった。キノロン系薬剤では NA, PA, PPA および MLX の抗菌力はスライムの影響をあまり受けなかったが、NFLX, OFLX, CPFX, NY-198 および T-3262 のいわゆるニューキノロン剤は大きく影響を受け、抗菌力の著しい低下が認められた。またこれらの現象はディスク法によっても確認でき、スライム含有の平板を用いた場合には明らかな阻止帯の縮小が認められた。さらにアシネトバクター由来のスライムにも同様な作用が認められたが、緑膿菌のものよりも弱いものであった。GM および CPFX をスライム処理したところ力価の低下は認められなかった。GM などの一部のアミノ配糖体系薬剤およびニューキノロン剤の抗菌力は緑膿菌のスライム添加により著しく低下することが分かった。これはスライムにより薬物の菌体への透過性が障害されたり、遅延するためではないかと考えられた。

203 尿中細菌分離同定のための凍結保存液

永山在明

福岡大学医学部微生物学

目的：尿中細菌の定量および分離同定のための簡便

法として、dip slide 法が広く用いられている。しかし、この方法は薬剤投与後、尿中に抗菌剤が大量に存在する場合は、薬剤の影響によって必ずしも正確な菌数をとらえることができない。したがって採尿後ただちに薬剤の影響が無視できるまで尿を希釈する方法などにより細菌数の測定、同定を行うことが望ましい。しかし、このような dip-slide 以外の手技をすべての施設で実施することは困難であり、尿を保存し、輸送できる培地、方法が確立できれば一か所で集中測定が可能であり、薬剤投与後の経時的尿中細菌数の変動を測定する方法の一つとして考慮しうると思われる。

実験方法：電子顕微鏡のための凍結試料(凍結超薄切片、凍結置換、急速凍結割断など)を作製する場合、あるいは動物細胞の細胞株保存のためには、種々の凍結保護剤(cryo-protectant)が用いられ、その上凍結の温度、速度が重要視される。そこで、グリセリン、DMSO、蔗糖の各濃度を用いて抗生物質処理菌の凍結前と凍結融解後の生菌数を比較した。

実験結果：10~30%グリセリン、5~20%DMSO、0.6~1.2 M 蔗糖を添加した保存液に *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* を浮遊させ、 -20°C 、 -70°C 、 -196°C で急速凍結させた結果、3種の cryo-protectant のなかで DMSO が使いやすく、優れた結果が得られた。いくつかの条件での結果を報告する。

204 環境抗酸菌の検出について

一特に水道由来非定型抗酸菌一

中崎信彦・平田泰良

北里大学病院・臨床検査部・細菌検査室

大谷英樹

北里大学・医学部・臨床病理学

大沢伸孝

北里大学・医学部・微生物学

生活環境特に水系に分布するとされる *Mycobacterium gordonae* (以下 Mg) が、水道水に生息しているか否か、また、臨床分離株との薬剤感受性を比較することを目的に検討した。

採取場所は、任意に選んだ6病棟117か所、外来棟8か所および検査棟10か所の手洗い、トイレ、風呂場等の水道蛇口内部を綿棒で拭き取り採取し、塗抹・培養検査に供した。薬剤感受性は、当会標準法に従い、力価の明瞭な薬剤(RFP, OFLX, MINO, CP, GM, ABPC, CEZ, CMZ, CAZ)を使用し、Dubos

寒天培地による寒天希釈法で最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

総検体 136 か所の塗抹検査でガフキー 1~10 号を示した塗抹陽性検体は、90 か所 (66.2%) であった。培養検査で抗酸菌を認めた検体は、86 検体 (63.2%) であり、同一検体から複数菌種の発育は認めなかった。これらの抗酸菌は、すべて非定型抗酸菌の Mg と同定された。水道蛇口内部に生息する Mg が非常に多いことがわかった。

当院における過去 16 年間の各種臨床検体から分離された非定型抗酸菌は 457 株 (同一患者由来株は除いた) で、Mg は 92 株 (20.1%) が分離されていた。Mg の検体別検出頻度は、60 株 (65.2%) を喀痰が占めていた。Mg 92 株はすべて塗抹陰性・培養陽性で、その発育集落数は 1~10 コロニーと少数であった。Mg の検出は、検体採取時の水道水による含嗽、染色液調整等における混入の可能性があり、十分な注意が必要である。

薬剤感受性は、任意に選んだ水道蛇口由来 64 株と臨床由来 17 株を対象に実施した。水道蛇口由来 64 株の各種薬剤に対する MIC₅₀ は、RFP, OFLX, MINO, CP, GM, ABPC, CEZ, CMZ および CAZ に、各々 0.2, 0.4, 0.78, 12.5, 12.5, 6.25, 6.25, 1.56 および 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。臨床由来 17 株の MIC₅₀ は、MINO 0.4, CAZ 12.5 $\mu\text{g/ml}$, その他の感受性結果はすべて水道蛇口由来株と同一だった。

205 嫌気性菌のエラスターゼ産生性について

田中保知・渡辺邦友・板東香お里

武藤吉徳・上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

加藤達雄・山田昌夫

県立岐阜病院・呼吸器科

上村博幸

国立療養所岐阜病院・内科

目的：呼吸器感染症の病態に緑膿菌などの好気性菌の産生するエラスターゼが関与していることが知られるが、偏性嫌気性菌 (以下嫌気性菌) のそれについての報告は少ない。嫌気性菌は口腔内・上気道に多種・多数常在し、また呼吸器疾患から高い頻度で分離されているが、それらの細菌は常在細菌であるため、呼吸器における病原性はこれまで問題にされていなかった。今回我々は口腔内・呼吸器感染症における嫌気性菌の

関与を明らかにする目的の一環として、嫌気性菌のエラスターゼ産生性を検索した。

材料および方法：エラスターゼ活性は Williams らの方法に準じて検出した。試験菌株は教室保存株、経気管吸引法 (以下 TTA) による呼吸器感染症由来株 (一部通性嫌気性菌を含む)、歯周病患者の口腔由来 *Porphyomonas gingivalis*, 計 82 株を用いた。

結果：*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyomonas*, *Fusobacterium* 属などのグラム陰性桿菌、*Propionibacterium acnes*, *Actinomyces odontolyticus* 等のグラム陽性桿菌、および *Peptostreptococcus micros* はエラスターゼ産生性であった。特に *P. acnes*, *P. gingivalis* は試験菌株すべてが、*Prevotella* 属では 10 株中 8 株が陽性を示した。今回検索した *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Veillonella* 属ではエラスターゼ産生性を示す株はみられなかった。

考察：教室保存株の中でエラスターゼ陽性を示した株は、いずれも口腔・上気道常在細菌叢を構成する菌種であり、それらの菌種の多くが TTA によって呼吸器疾患から高率に分離され、またエラスターゼ陽性であることは、嫌気性菌が呼吸器疾患の病態に影響を持ち得ることを示唆している。これらの嫌気性菌が口腔内・呼吸器感染症の発症・進行に対してどのように関与しているのか、いまだ明らかにされていない。今後は呼吸器疾患における嫌気性菌の役割を検討する予定である。

206 Bactec System の薬剤吸着効果、菌の増殖と GV 値 (Growth Value) について

小倉眞紀・金廣郁子・永富由美子

松岡喜美子

大阪府立病院臨床検査科微生物

入院患者では、治療が先行しているため、血中に種々の抗菌剤が混入している。このような条件の下で培養を行うとき、抗生剤の存在が菌の発育に大きく影響し、原因菌が検出されなかったり培養が遅れることもしばしばある。本システムは培養ボトル中に薬剤を中和するレズン粒子が含まれており、CO₂の量を赤外線分光器で測定し GV 値 (Growth Value) で表わす装置である。

我々はレズンの薬剤吸着効果、菌の増殖と GV 値の関係について 7 日間経時的観察を行った。対象薬剤は

LMOX・FMOX・NTL・OFLX・IPMで各ボトルに100 μg 、50 μg 、30 μg 、AMPH-B・MCZは10 μg 、5 μg 、3 μg 添加し経時的に濃度を測定した。使用菌株は *Streptococcus pneumoniae* ATCC 6305, *Haemophilus influenzae* ATCC 10211, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Campylobacter fetus* BML 分与株 *Candida albicans* ATCC 10231, *Cryptococcus neoformans* MTV 13001の Bactec 検定菌、各々10~20 cfu/ボトル添加し経時的に菌数を測定し同時にGV値の測定も行った。薬剤の吸着効果を薬剤の残存量で見ると、OFLXが添加15分以内で12%→24時間後に3%以下、LMOX 63%→15%。NTL 45%→7%となり良好な吸着効果が得られた。IPM, FMOXは吸着効果がやや劣り、各々95%→24%、85%→20%となった。抗真菌剤については、AMPH-B, MCZ各々51%→24%、55%→35%以下となった。菌の増殖とGV値の関係は *S. pneumoniae*における血液添加の菌数は24時間~7日目まで 10^6 CFU/ml以上であり、GV値は2日目では113 NOピークを示したがその後3日目より低下し始めた。*H. influenzae*も同様に24時間~7日目まで 10^6 CFU/ml以上であったがGV値は4日目まで91の高値で5日目から低下傾向を示した。*C. neoformans*では24時間後に 1.0×10^4 CFU/mlに菌数が増殖したにも関わらずGV値は1であった。3日目には 10^6 CFU/ml以上となったが、GV値は8にとどまった。

血液と Isovitalax いずれか一方のみの成績は菌種により一定しないため、両方とも添加した方がよいと思われた。日常検査で使用するときにはGV値の観察と上昇傾向に加え、肉眼的観察やサブカルチャーを行うことも必要であると思われた。

207 Latamoxef, aztreonam および CRP の血小板代謝におよぼす影響

浅田高広・柳原 太・山中吉隆
吉岡 宗・間瀬勘史・安永幸二郎
関西医科大学第一内科

目的：第36会日本化学療法学会西日本支部総会において、C-reactive protein (CRP) と高濃度の latamoxef (LMOX), aztreonam (AZT) が *in vitro* にて血小板凝集を有意に抑制することを報告した。今回この抑制機序についてLMOX, AZT およびCRPの血小板代謝におよぼす面から検討を加えた。

方法：a) 血小板内遊離 Ca^{2+} 濃度の測定法：多血小

板血漿に fura 2/AM を加え洗浄血小板を作製し、thrombin 0.5 U/ml で刺激。20秒後の Ca^{2+} 濃度と100秒までの最大 Ca^{2+} 濃度を日立分光蛍光光度計 F 2000 を用いて測定した (n=4)。b) 血小板表面陰性荷電 (E.P.M.) の測定法：洗浄血小板を作製後、杉浦研究所社製の細胞電気泳動測定顕微鏡装置を用いて1検体につき30個の血小板泳動時間を測定し、その平均値からE.P.M.を算定した (n=5)。c) 血小板内 cAMP 濃度の測定法： CaCl_2 加洗浄血小板を thrombin 0.5 U/ml で刺激し、Amersham 社製の cAMP [^{125}I] assay system を用いて RIA 法にて測定した (n=18)。d) 血小板アラキドン酸代謝物の測定法：洗浄血小板に ^{14}C で標識したアラキドン酸を加えて薄層クロマトグラフィーにて展開し、島津クロマトスキャナ CS-930 を用いて定量した (n=8)。LMOX, AZT は a), c) では100, 500, 1,000, 3,000, b) では500, 1,000, 3,000, d) では10, 100, 500, 1,000, 3,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CRP は a), c) では0.5, 5.0, b) では0.5, 1.0, 5.0, d) では1.0, 5.0 mg/dl の濃度にて検討しコントロールには生食を用いた。

結果および考察： Ca^{2+} 濃度はCRPでは5 mg/dl で、LMOX, AZT では主に500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で有意に低下し、E.P.M. はCRPでは1.0 mg/dl 以上で、AZTでは1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で増加傾向を示し、cAMP濃度とアラキドン酸代謝にはLMOX, AZT, CRPは有意な影響をおよぼさなかった。以上よりLMOX, AZT, CRPは *in vitro* において、血小板表面に結合してアゴニストの影響を減弱することにより血小板凝集を抑制すると考えられた。

208 ウサギ摘出動脈および静脈に対する ofloxacin の作用

柳原 太・榊原嘉彦・浅田高広
山中吉隆・間瀬勘史・安永幸二郎
関西医科大学第一内科

目的：ウサギ摘出胸部大動脈において、ofloxacin は膜電位依存性 Ca チャンネルには影響せず、受容体依存性 Ca チャンネルを抑制し、細胞内 Ca^{2+} 遊離を抑制する可能性があることを提示したが、今回はウサギ摘出種々動静脈を用いて、さらに膜電位依存性 Ca チャンネル、および細胞内 Ca^{2+} 遊離に対する Ofloxacin の作用を追求検討した。

方法：実験には2.0~3.0 kg のウサギ摘出腸間膜静脈、大腿動静脈および腸骨動脈ラセン状条片標本を使

用した。5% CO₂, 95% O₂混合ガスを通気した37℃ krebs 液中に腸間膜静脈および大腿静脈には0.3g, 大腿動脈には0.5g, 腸骨動脈に対しては1.0gの張力負荷を加え懸垂し, その等尺性変化をトランスジューサーを介してペン書きオシログラフ上に記載した。細胞内 Ca[#] 遊離に関する実験には, EGTA 2.0 mM を含む Ca 除去栄養液における腸骨動脈の Caffeine 5 mM による収縮反応を指標とした。また phenylephrine については caffeine 5 mM と同程度の収縮高を引き起こす量を用いた。

結果: Ofloxacin は腸間膜静脈, 大腿動脈に対する phenylephrine の収縮反応曲線を右方へ抑制移動させた。一方 diltiazem は腸間膜静脈, 大腿動脈における phenylephrine の収縮反応曲線を右方および下方へ抑制移動させたが, 大腿静脈に対しては phenylephrine 10⁻⁶M 以上の高濃度による収縮反応を抑制したにすぎず, 他血管と比較してその抑制は明らかに弱かった。Ca 除去栄養液中において phenylephrine による収縮反応は ofloxacin 10⁻⁴M より抑制されたが, Caffeine 5 mM による収縮反応は ofloxacin 10⁻³M によってもほとんど抑制されなかった。以上のことから ofloxacin は膜電位依存性 Ca チャンネルには影響しないことが明確となった。細胞内 Ca[#] 遊離に対する ofloxacin の作用については Caffeine と phenylephrine による収縮反応に対する ofloxacin の効果に明らかな差が認められたことから, Caffeine と phenylephrine とで Ca[#] 遊離量が異なるため, その効果に違いが生じるのか, あるいは本来 ofloxacin は細胞内 Ca[#] 遊離に対してはほとんど影響せず, phenylephrine の作用部位である α -レセプターに直接作用しうるのかさらに検討が必要と考えられた。

209 血液疾患に合併した重症感染症に対する AZT・CLDM の併用療法の検討

浦部晶夫・高久史磨

東京大三内

溝口秀昭

東京女子医大一内

野村武夫

日本医大三内

青木延雄

東京医科歯科大一内

山口 潜・武藤良知

虎の門病院血液

三浦恭定

自治医大血液

外山圭助

東京医大一内

平嶋邦猛

埼玉医大一内

白井達男

東邦大一内

鶴岡延熹

昭和人大内

高谷 治

防衛医大三内

小川哲平

慶応大内科

若林芳久

順天堂大内科

浅野茂隆

東京大医科研究所

戸川 敦

国立医療センター血内

青木 功

杏林大二内

藤岡成徳

三井記念病院血内

小野沢康輔

都立駒込病院血液

森真由美

都老人医療センター血内

鎌倉正英

帝京大一内

大島年照

日本大一内

倉根理一

大宮赤十字病院内科

高橋隆一

国立東京第二病院血内

蔵本美与子

厚生年金病院内科

片野てい子

都立豊島病院内科

衣笠恵士

都立墨東病院内科

稲本康彦

京都市立病院内科

岡田 弘

国立京都病院内科

古川裕夫

大津赤十字病院内科

須山哲次

滋賀成人病センター

目的：血液疾患患者における好中球減少状態に併発した重症感染症に対して、好気性グラム陰性菌に抗菌力を有する aztreonam (AZT) と好気性グラム陽性菌・嫌気性菌に抗菌力を有する clindamycin (CLDM) とを併用し、その有効性・安全性について検討したので報告する。

方法：AZT は 1 日 2~6 g, CLDM は 1,200~2,400 mg を最低 3 日以上投与した。効果判定は高久らの基準に従い 4 段階で判定した。

結果：1988 年 8 月から 1989 年 11 月までに観察された感染症 250 中除外・脱落例 38 例を除く 212 例につき解析した。基礎疾患の内訳は急性白血病 120 例、悪性リンパ腫 26 例、造血器系悪性腫瘍全体で 192 例、他の血液疾患 20 例であった。臨床効果は著効 63 例、有効 76 例、やや有効 21 例、無効 52 例であり、有効率 65.6% であった。感染症別では敗血症 64.7%、敗血症疑い 66.4%、肺炎 54.5%、その他 70.0% であった。好中球数 $100/\mu\text{l}$ 以下の症例でも 57.4% と良好であった。副作用は 7 例 (2.8%) に認められたのみであった。

結論：AZT と CLDM の併用療法は好中球減少時の感染症に対する empiric therapy としてきわめて有効であった。併用による副作用も認められず有用な治療法と考えられた。

210 造血器疾患に伴う重症感染症に対する flomoxef (FMOX) の臨床的検討

笹田昌孝・沢田博義・山本孝吉

田嶋政郎・福原資郎・吉田弥太郎

内野治人

京都大学第一内科

高橋隆幸

京都大学第二内科

目的：造血器疾患の患者は、疾患自体による病態に加えて強力な化学療法により、重症感染症を合併することが多い。今回我々はこれらの感染症に対する flomoxef (FMOX) の臨床的效果について検討したので、その結果を報告する。

方法：上記の 6 施設より収集した 62 例中、解析可能な 49 例を対象として検討した。基礎疾患の内訳は、急性骨髄性白血病 12 例、急性リンパ性白血病 11 例、その他の急性白血病 6 例、悪性リンパ腫 8 例、その他 12 例であった。感染症の内訳は、敗血症 5 例、敗血症疑い 28 例、肺炎 4 例、気管支炎 3 例、尿路感染症 2 例、不明熱 3 例、その他 4 例であった。FMOX は 1 回 1~2 g を 1 日 2~4 回点滴静注した。臨床効果は、熱型、細菌学的検査および臨床検査成績等で評価し、また副作用についても検討した。

結果：臨床効果は著効 12 例、有効 21 例、やや有効 1 例、無効 13 例、不明 2 例で有効率は 67.3% であり、敗血症および敗血症疑いの症例の有効率は 69.7% であった。FMOX 投与前の顆粒球別有効率は、顆粒球数 $500/\mu\text{l}$ 以下の症例で 55%、 $501/\mu\text{l}$ 以上の症例で 75.9% であった。副作用は、発赤疹 1 例で、臨床検査値異常は 2 例に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。以上のことから FMOX は造血器疾患に伴う重症感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられる。

211 好中球減少状態の発熱患者に対する aztreonam・clindamycin の併用療法の検討

平澤 晃, 他

千葉大学第二内科

造血器疾患等における好中球減少状態に併発した重症感染症に対し、aztreonam (AZT) と clindamycin (CLDM) を併用し、臨床効果を検討した。

1988年10月から1989年11月までに経験した感染症110例を対象とした。AZTは2~4 g/日(CLDMは1,200~2,400 mg/日を点滴静注し、原則として7日以上投与した。除外、脱落例を除く109例において安全性の判定を、100例で有効性の判定を行った。効果判定は、高久らの効果判定基準(臨血25:588~592, 1984)に従った。

重症度別の臨床効果では、軽症で75.0%、中等症で72.4%、および重症で52.6%の著効・有効が得られ、全体として65.0%の有効率であった。感染症別の効果では、原因菌不明の敗血症疑いが69例と多かったが、その有効率は60.9%と良好であった。測定可能であった87例について、投与前後の好中球数により分類を行ったが、前後とも100/ μ l以下であった23例で11例(47.8%)の著効・有効が得られた。両剤の投与量による有効率の差や、前投与抗生剤の有無による差は共に観察されなかった。

投与中観察された副作用は11例(10.1%)であった。アレルギー症状である発疹・発熱が9例で、臨床検査値異常が2例で観察された。しかしすべて投与中止によりすみやかに軽快回復しており、重篤な副作用は観察されなかった。アレルギー性の副作用の出現が少ないとされている両剤において、発疹が多く出現した点については、今後も検討が必要と考えられた。

AZT・CLDMの併用療法は、好中球減少状態の感染症や、他抗生剤が無効であった症例に対しても有効であり、この両剤の組み合わせによるスペクトルの拡大は血液疾患に合併した感染症に有用であると考えられた。

212 造血器疾患に合併した重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の臨床的検討

塚田哲也・片山直之・影山慎一
西川政勝・小林 透・出口克巳
白川 茂

三重大学医学部第二内科

南 信行

三重大学医学部附属病院輸血部

目的：造血器疾患に合併した重症感染症に対してIPM/CSを投与し、臨床的検討を行った。

方法：当科に入院し、臨床症状より重症感染症を合併した造血器疾患68例を対象とした。臨床効果の判定

は東海造血器疾患感染症研究会の判定基準に従った。

結果：評価対象症例は男39例、女20例の計59例で、年齢分布は17~81歳、中央値は47.5歳であった。症例の基礎疾患は急性骨髄性白血病22例、骨髄異形成症候群4例、骨髄増殖性疾患5例、急性リンパ性白血病9例、非ホジキンリンパ腫16例、無顆粒球症1例、AILD-T 2例であった。合併した感染症は敗血症5例、敗血症疑い45例、肺炎5例、尿路感染症、脾膿瘍、腎膿瘍、肛門周囲膿瘍が各1例であった。IPM/CSの臨床効果は有効率57.6%で、感染症別では敗血症40%、敗血症疑い64.4%、肺炎40%、尿路感染症100%、腎膿瘍、脾膿瘍、肛門周囲膿瘍の各1例は無効であった。基礎疾患別臨床効果では症例数の少ない骨髄異形成症候群を除いてはほぼ一定した有効率を示し、1日投与量としては、1.5 g/日以上が必要と考えられた。投与前後好中球数別臨床効果は、投与後好中球数が増加すると有効率が上昇する傾向を示し、投与前後ともに好中球数が100/ μ l以下の5症例に対して60%の有効率を示した。

考察：造血器疾患に合併した重症感染症に対してIPM/CSは比較的高い有効率を示した他、症例数の少ない骨髄異形成症候群を除いて各血液疾患にほぼ一定した有効率を示したことから血液疾患に合併した重症感染症に対して安心して使用できる薬剤と考えられた。

213 血液疾患に合併する重症感染症治療におけるセフトゾナムの検討

影山慎一・片山直之・塚田哲也

西川政勝・白川 茂

三重大学第二内科

南 信行

同 輸血部

血液疾患に合併した感染症に対しセフトゾナムの臨床効果を検討した。対象症例は49例、男性32例、女性17例で、基礎疾患は急性骨髄性白血病が29例、59%と最も多く、以下非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ATLの順である。感染症は起炎菌不明感染巣不明の不明熱が69%と最も多く、以下敗血症14%、肺炎12%の順である。敗血症、肺炎、皮膚膿瘍で起炎菌の判明した10例では、黄色ブドウ菌と、*P. cepacia*がそれぞれ3例づつで最も多く、グラム陽性菌が40%と最近の陽性菌増加を示す所見であるが、黄色ブドウ菌はいずれもMSSAであった。セフトゾナム

の1日投与量は6g投与が最も多く、併用薬剤はモノバクタム系薬剤との併用を多く行った。効果判定は東海造血疾患感染症研究会の判定基準に従い行った。腫瘍熱、ウイルス感染症等の5例を除き判定を行った。著効14例31.8%、有効11例25%で、有効率は56.8%であった。感染症別では、不明熱では66.7%、敗血症では57.1%であり、肺炎では20%と低値を呈した。起炎菌別有効率ではグラム陽性菌が75%、陰性菌が50%であった。セフトゾナムの単独投与群は60%の有効率が得られ、併用群ではモノバクタム併用群が61.9%、他の抗生剤の併用では50%の有効率でありモノバクタム剤との併用が優れている可能性が示唆された。セフトゾナムの投与前後における好中球数別有効率では、投与後の好中球数が100以下、100から500、500以上になるに従い有効率は44.4%、66.7%、80.0%と上昇がみられ、特に前が500以下で後に500以上になる際には有効率は90%と優れた有効性が得られた。また治療前後の好中球数が500以下であっても56.3%と比較的良好な有効率が得られた。血液疾患に合併する感染症では従来の報告と同様に好中球の増加が重要な役割をしているが、セフトゾナムはモノバクタム剤との併用により陽性菌から陰性菌に広域な抗菌能を有し、好中球数の減少時においても有効性を発揮するものと考えられた。

214 造血器疾患に合併した重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の臨床的検討

澤田博義・吉田弥太郎・加納 正
福原資郎・笹田昌孝・内山 卓
内野治人

京都大学医学部付属病院第1内科

稲本康彦・白井忠男

京都市立病院内科

岡田 弘

国立京都病院内科

鈴木孝世

滋賀県立成人病センター血液内科

目的：急性白血病をはじめとする造血器疾患患者に発症した重症感染症に対して広範囲な抗菌スペクトルを有するIPM/CSを投与し、その有効性と安全性を検討した。

方法：AML、ALL等の造血器疾患を有する患者に1987年10月から1989年2月までに続発した感染症49例に対しIPM/CSを1日につき0.5g~2.0g (IPMの量として)を3~20日間投与した。

結果：総投与例49例のうち除外3例、臨床効果不明1例を除く45例の臨床効果は著効14例、有効18例、やや有効4例、無効9例で有効率は71.1% (32/45)であった。感染症別の有効率は敗血症75% (3/4) 敗血症疑い75% (18/24)、肺炎50% (5/10)、その他85.7% (6/7)であった。

IPM/CSと他の抗生物質が併用投与された症例が17例あり有効率は64.7% (11/17)で、IPM/CS単独投与例の75.0% (21/28)に比べ若干低値を示した。

IPM/CS投与前後の好中球数と有効率の関係は投与前後共に100/mm³以下で28.6%、投与前後共に501/mm³以上で84.2%であった。起炎菌は9例から9株が分離され、消失率は85.7%であった。自覚的副作用は嘔気が2例、臨床検査値異常は好酸球増多1例、プロトロンビン時間延長1例、肝機能値の上昇が3例認められたが本剤投与終了後に消退した。

以上によりIPM/CSは造血器疾患患者に発症する重症感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

215 血液疾患合併重症感染症に対する sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) + piperacillin (PIPC) 併用療法の臨床的有効性の検討

鳥居泰志・外山圭助

東京医科大学病院内科第一講座

青木 功

杏林大学病院第二内科

菊池正夫

立川共済病院内科

若杉和倫

東京医科大学病院八王子医療センター内科

目的：血液疾患においては感染防御能の低下のため、しばしば重篤な感染症を合併する。その治療は一刻を争うため原因菌不明のまま empiric therapy としてなされることが多い。今回我々は多施設にて血液疾患に合併した重症感染症に対して SBT/CPZ と PIPC を併用投与し、有効性の検討を行ったのでその成績を報告する。

方法：41例（男22女19，20～80歳）の血液疾患患者（急性白血病16，慢性白血病3，再生不良性貧血6，骨髓異形成症候群8，悪性リンパ腫類似疾患7，その他1）に合併した重症感染症例（敗血症3，その疑い26，肺炎10，その他2）にSBT/CPZ+PIPC1回1～2gづつを1日2～4回，60分かけて点滴静注した。

結果および考察：臨床効果は，著効10，有効15，やや有効4，無効6，判定不能6であり，その有効率（著効+有効）は71.4%であった。投与中の顆粒球数別の検討では200/ μ l以下で61.5%と，顆粒球減少時にも優れた効果を認めた。基礎疾患別には急性性白血球で61.5%，慢性白血病50%，再生不良性貧血83.3%，骨髓異形成症候群75%，悪性リンパ腫類似疾患80%であった。感染症別には敗血症66.7%，その疑い77.3%，肺炎66.7%であった。以上より血液疾患に合併する感染症のempiric therapyとしてSBT/CPZ+PIPCは有効と考えられた。

216 血液疾患患者に合併した重症感染症に対する imipenem/cilastatin (IPM/CS) の臨床的検討

仁保喜之ほか21名

九州大学第一内科および6関連施設

小鶴三男ほか13名

九州大学第三内科および5関連施設

澤江義郎

九州大学医療技術短期大学部

血液疾患は疾患自体による生体防御能の低下に加え，強力な化学療法などのために正常の感染防御能を失い，しばしば感染症を併発する。このような感染症に対して広範囲に優れた抗菌力を有するIPM/CSの有用性を検討した。

九州大学第一内科および第三内科とその関連施設で経験された血液疾患に併発した感染症105例を対象とした。このうち対象外疾患などの9例を除いた96例について臨床効果の判定を行った。これらの血液疾患の内訳はANLL 34例，ALL 12例，ATLL 8例，CML 11例，NHL 16例，その他15例であった。IPM/CSの用量，用法はIPMとして1回0.5～1gを1日2～4回の点滴静注で，1日量は主に1～2gであり，投与期間は3～36日であった。

感染症別の症例数および有効率は敗血症17例，56%，敗血症疑32例，41%，肺炎27例，63%，上気道

炎9例，78%，副鼻腔炎4例，100%，その他7例，100%であり，全体の96例では61%であった。1日投与量別有効率は0.5×2が15例で73%，0.5×4が11例で55%，1.0×2が44例で55%，1.0×3が5例で80%であった。重症例では1日投与回数が多いものの有効率が高かった。IPM/CS投与開始時の末梢血の好中球数が100/mm³以下のときの有効率は40%と低率で，101/mm³以上では74%であり，投与後の好中球数が501/mm³以上に回復した例では有効率が改善した。細菌学的には42例から55株が分離され，その消失率は82.5%であった。

副作用として10例に嘔気，嘔吐，食欲不振などの消化器症状がみられ，うち1例は偽膜性大腸炎様症状があった。臨床検査値異常としてGOT，GPT，ALPなどの上昇が12例に認められたが，いずれも本剤投与中止後消退した。

以上によりIPM/CSは血液疾患に合併した感染症に有用な薬剤であると言える。

217 血液疾患に合併した重症感染症に対する Empiric therapy: PIPC+AZT vs PIPC+AZT+AMK

吉田 稔・岩間厚志・室井一男

須田年生・三輪哲義・坂本 忍

三浦恭定

自治医科大学血液科

林 和

同 臨床病理細菌検査室

鈴木俊之

厚友会城西病院内科血液

倉田寛一

社会保険宇都宮病院内科

目的：血液疾患患者に併発した重症感染症に対する Empiric therapy として従来はアミノ配糖体と β -lactam 剤の併用が推奨されてきた。しかし近年登場した第3世代cephem，monobactam および carbapenem 等の併用については不明な点が多い。今回我々は現時点での至適な Empiric therapy を確立するためにその背景となる敗血症の起炎菌を調査し，piperacillin (PIPC)，aztreonam (AZT) および amikacin (AMK) による併用療法を行った。

方法：自治医大血液科での1978年から1989年まで

の12年間の血液培養成績を調査し、敗血症の起炎菌の推移を検討した。Empiric therapyの対象は1988年10月から1990年4月の間に当科およびその関連施設に入院した血液疾患患者で、重症感染症を併発し、かつ経静脈的な抗生物質の先行投与がない41例である。方法はAZT 4g/日+PIPC 6g/日 (A群) またはAZT 4g/日+PIPC 6g/日+AMK 400mg/日 (B群) を封筒法により選択した。効果判定は高久らの効果判定基準(臨床血液 25:588, 1984)に従った。

結果と考察: 敗血症の起炎菌はのべ528種で、グラム陰性菌が290種(54.9%)、グラム陽性菌が176種(33.3%)、真菌が62種(11.7%)であった。菌種別では緑膿菌78(14.8%)、*Enterobacter cloacae* 43(8.1%)、大腸菌37(7.0%)、表皮ブドウ球菌45(8.5%)、黄色ブドウ球菌44(8.3%)、カンジダ50(9.5%)等が多く、年代別では1982年以降にグラム陽性菌が増加していた。Empiric therapyの効果判定は感染症の存在が不明瞭であった2例を除いた39例で行い、その有効率は全体で61.5%(24/39)で、A群は61.1%(11/18)、B群は61.9%(13/21)であった。感染症別では敗血症100%(2/2)、敗血症疑い60.0%(15/25)、上気道炎、肺炎55.6%(5/9)、その他66.7%(2/3)であった。副作用は1例で頭痛を、臨検値異常は4例で軽度の肝機能異常を、1例で低K血症を認めた。PIPCとAZTによるEmpiric therapyは臨床的に有用であり、少なくとも大半の症例ではAMKを併用する意義は認められなかった。

218 造血器疾患におけるCandida感染症診断の検討

—CAND-TECとD-arabinitolの比較—

岩崎博道・上田孝典・吉村輝夫
吉田 明・福島俊洋・神谷健一
田中経雄・津谷 寛・和野雅治
内田三千彦・中村 徹
福井医科大学第一内科

目的: 造血器疾患では、その治療としてステロイドを含む各種抗腫瘍剤を使用する機会が多い。原疾患のためあるいは治療の結果、患者はimmunocompromised hostとなる頻度が高く、opportunistic infectionが、近年重要視されている。特に真菌感染は、抗細菌剤の多用に伴い発生率も増加し、早期診断・確定診断の有用性が求められている。今回我々は、真菌感染症

の中で最も多発するCandida感染症の診断に、CAND-TEC (Ramuco, Labs, Inc, Huston, USA) およびD-arabinitolの定量を用いその有用性を検討した。

方法: 対象は、1986年7月から1990年4月までに真菌感染症と疑診・確診された80例。1989年4月以降の症例ではCAND-TECを使用し、血清中Candida抗原の有無を検索し、そのtiterの変動とアゾール系抗真菌剤(MCZ, FCZ)の効果との関係を検討した。またCAND-TEC測定の際保存した血清につきD-arabinitol濃度を定量化した。

結果: アゾール系抗真菌剤の有効率はやや有効以上で67%であり、MCZとFCZのあいだで有意差は認めなかった。同剤投与前後でCAND-TEC titerを測定した19例では、やや有効以上の有効群では11例中8例(73%)にtiterの低下を認めた。判定不能および無効例では、8例中6例(75%)にtiterの上昇を認めた。D-arabinitolは、CAND-TEC titerの上昇に伴い増加する傾向を示した。

考察: 従来真菌感染症の診断は、各種培養、臨床所見によりなされていた。しかし、抗腫瘍剤の投与後の白血球減少時には、血液培養での起炎菌の陽性率が低いことが指摘されている。また数種の補助的診断も報告されているが、迅速性に欠けるものが多い。その点ラテックス凝集反応によるCAND-TECは約15分での判定が可能であり、また病態をよく反映する検査法と考えられた。

結論: CAND-TECは造血器疾患におけるCandida感染症に関し、迅速かつ簡便で、早期診断ならびに効果判定に優れた検査法であると思われた。

219 LMOX, FMOXの胆汁中移行

—門脈内投与の意義について—

藤本幹夫・大野耕一・伊東 了
佐々木康之・前川保雄
市立藤井寺市民病院外科
木下博明・中谷守一・塩川智司
大阪市立大学医学部第二外科

さきの本学会で門脈内投与によって胆汁中移行が高まることを報告した。今回、LMOX, FMOXについて基礎的、臨床的に検討したので報告する。

体重3kg前後の家兔を2群にわけ、1群はそのまま開腹して総胆管内にチューブを挿入し、LMOXおよびFMOX投与後の胆汁採取をおこなった(正常群)。もう1群は総胆管結紮後7日目にチューブを挿入し胆汁

を採取した(黄疸群)。両群はさらに門脈内投与群と静脈内投与群にわけた。LMOX および FMOX 各 50 mg/kg を同時に門脈内あるいは静脈内に注入し、経時的に血液および胆汁を採取した。測定はシオノギ製薬研究所にて HPLC 法で行った。

1 群 2 羽の成績では門脈内でも静脈内でも血中濃度は黄疸時の方が高く、AUC も高値となった。これは脱水による影響と思われる。胆汁中濃度は黄疸時は低下するが、門脈内投与の方が静注後より高く持続した。薬剤別では LMOX の方が胆汁中移行は良好で、AUC も高くなっていた。

胆石症患者の手術中に LMOX, FMOX を静注あるいは門注した結果では、いずれも総胆管内胆汁中濃度が高いが、門注時の方がより高くなった。しかし、胆嚢内胆汁濃度および胆嚢組織内濃度には差を認めなかった。

220 Cefpiramide の胆汁中移行におよぼす probenecid の影響について

宮司厚子・西谷 肇・芳賀敏昭
野末則夫・馬場ますみ・大谷津功
斧 康雄・国井乙彦
帝京大学第二内科

目的：前回我々は、胆汁排泄型抗生剤である cefpiramide (CPM) と他剤 (colchicine, BSP, ICG) を併用し、rat における CPM の肝内輸送の検討を行ったが、今回は probenecid および他剤 (propranolol, metoprolol, IgA, diethyl maleate) を用い同様の検討を行った。

方法：SD rat に probenecid (20 mg/kg) および他剤を静注 (diethyl maleate は腹腔内投与) し、その後 CPM (20 mg/kg) を投与した群と CPM (20 mg/kg) のみを投与した群 (control 群) を用いて検討した。CPM 静注後各 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 分後に胆汁を採取し、HPLC 法により CPM の胆汁中排泄量を測定した。さらにこれらの薬剤の肝 GST 活性に与える影響についても検討した (Habig らの方法による)。

結果：CPM の胆汁中回収率は probenecid, propranolol 投与群は control 群に比べて有意に下回っていた。他剤においては、有意差は認めなかった。肝 GST 活性は、CPM, probenecid, BSP, ICG, bilirubin により阻害された。

考察：Probenecid は一般に近位尿管からの抗生剤の排泄を抑制するとされているが、今回の結果より、胆汁内移行も抑制されることが示唆された。一方、vesicle route で排泄されると考えられている IgA, microtubules を破壊する作用のある colchicine と CPM を併用した結果、CPM の胆汁中回収率に有意差を認めず、CPM の肝内輸送にこの経路はあまり関係していないと考えられた。また、肝内グルタチオン量は CPM の肝内輸送に影響をおよぼさないと考えられた。ICG, bilirubin, BSP, probenecid と併用することにより、回収率に有意差を認め、またこれらの薬剤により肝 GST 活性が阻害されたことにより、CPM の肝内輸送に肝 GST が関与している可能性が示唆された。

221 胆道ドレナージ方法と抗生物質の胆汁中移行

玉置陽司・谷村 弘・青木洋三
石本喜和男・佐々木政一・湯川裕史
川口富司・滝藤克也・内山和久
落合 実・大西博信・福 昭人
山本 基
和歌山県立医科大学消化器外科

抗生物質の胆汁中移行におよぼす胆道ドレナージの影響を検討するため、胆道閉塞に対して PTCD による完全ドレナージ 6 例、T チューブ挿入による部分ドレナージ (開放) 6 例および T チューブ外脚 4 日間閉鎖 6 例の 3 群を、生理的胆汁排泄状態下の胆汁を採取する経鼻的胆道ドレナージ (ENBD) 6 例と比較した。FMOX を 1 g 30 分点滴静注後、絶食のまま 180 分まで胆汁を採取し、薬剤および胆汁酸濃度は HPLC で測定した。

結果：ENBD では最高濃度は $194 \pm 89.5 \mu\text{g/ml}$ 、 AUC_{0-3} は $379 \pm 204 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と高値を示した。しかし PTCD では最高濃度は $15.0 \pm 9.8 \mu\text{g/ml}$ 、 AUC_{0-3} は $38.2 \pm 26.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と低値を示した。T チューブ開放では最高濃度は $134 \pm 47.8 \mu\text{g/ml}$ 、 AUC_{0-3} は $261 \pm 67.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と従来の報告と同じ程度の移行を示し、T チューブ外脚閉鎖では最高濃度は $184 \pm 94.6 \mu\text{g/ml}$ 、 AUC_{0-3} は $396 \pm 139 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と ENBD に近似した値を示した。

結語：胆汁が完全に体外に排泄されている病的状態では、抗生物質 (少なくとも FMOX) の胆汁中移行は非常に低下し、十二指腸内へ胆汁が流入され、胆汁酸

をはじめとする胆汁成分の正常化に従い、そき胆汁中移行も改善することが判明した。

222 急性有石胆のう炎における胆のう組織内濃度、胆汁中移行について

岡部紀正・西田 雄・吉田二教

串田則章・片山隆市

神奈川県衛生看護専門学校付属病院外科

桜井 馨・今井健郎・松本文夫

同 内科

高橋孝行

同 検査科

櫻井健司

東京慈恵会医科大学第一外科

急性腹症のなかで急性胆のう炎は、日常臨床の中でしばしば経験される疾患である。直接外科を受診されることは少なく、内科を訪れることが多い。そのために抗生剤等の投与で急性期を過ぎ、手術の目的で外科へ転科し、胆膵術等が施行される。また、そのまま内科的に経過観察されることもしばしば経験される。

そこで、ここでは内科的に抗生剤が投与された症例と、外科を直接受診した急性有石胆のう炎と無症候性胆石症との間で、術直前投与された症例で、抗生剤の胆のう組織内濃度と胆汁内濃度におよぼす影響について、全身麻酔下で比較検討したので報告する。

症例は47歳から75歳までの急性有石胆のう炎、無症候胆石症、総胆管欠石症の15例で、何らかの不幸手で、ドロップアウトされた症例を除いて9例を対象として、術前に内科にて、1週間程度抗生剤が投与されたA群、術直前、麻酔が導入された後に30分かけてCPZ 1gを点滴静注されたB群、健常人C群として検討した。

結果、血中濃度の C_{max} はA群では125.4 $\mu\text{g/ml}$ 、B群140.6 $\mu\text{g/ml}$ で、 $T_{1/2}$ はA群1.78 h、B群で3.91 hであった。B群の $T_{1/2}$ が延長し、AUCが大となったのは全麻下の体内動態の影響が示唆された。胆のう組織内・胆汁移行は投与後1時間で、それぞれB群では35.1 $\mu\text{g/g}$ 9.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁移行値は、低値を示したが、胆のう組織内濃度のCPZの値は、従来発表されたと同様で、十分な抗菌力を示していると考えられた。

223 オフロキサシンの骨組織移行性の検討

佐野栄作・大塚芳基・中筋加名子

平野富希・元地茂樹・市位政昭

小林総一郎・吉位 尚・中尾 薫

島田杜吉

神戸大学医学部口腔外科学教室

キノロン系抗菌剤であるオフロキサシンは、幅広い抗菌力を有しており、グラム陽性菌や嫌気性菌にも高い感受性を示すことから、歯科口腔外科領域にも多用されている抗菌剤の一つである。今回我々は、本剤の体内動態、特に骨組織への移行性を検討する目的で、家兎の顎骨、大腿骨組織内濃度および、ヒト顎骨内組織濃度を測定した。またオフロキサシンの臨床分離菌株に対するMIC濃度を測定した。

方法：オフロキサシン 20 mg/kg を家兎に空腹時経口投与後0.5, 1, 2, 4, 6, 8, h後における血清、大腿骨骨髓、大腿骨皮質骨、下顎骨骨髓、下顎皮質骨、上顎骨の各濃度を、*E. coli* Kp株を検定菌とするbioassay法により測定した。さらに、オフロキサシンの抗菌力を検討する目的で、当科臨床分離菌に対するMICを化学療法学会標準法により測定し、ABPC、CCLと比較した。

結果および考察：家兎におけるオフロキサシンの組織移行は以下の通りであった。

AUC：下顎骨骨髓>大腿骨骨髓>上顎骨>下顎骨皮質骨>血清>大腿骨皮質骨

T_{max} ：大腿骨皮質骨が他の骨組織よりも早かった。

C_{max} ：大腿骨骨髓>血清>下顎骨骨髓>上顎骨>大腿骨皮質骨>下顎皮質骨

$T_{1/2}$ ：下顎骨骨髓、皮質骨が長かった。

ヒト顎骨内濃度は、測定限界以下の1例を除き、およそ血清の19~53%で、ヒト顎骨における濃度の低下は、血清に比べてやや遅れる傾向が見られた。

抗菌力は、ABPCより劣るものの、CCLと同程度ないしは1管程度優れていた。

以上の結果より、本薬剤は顎骨の感染症に有用であると考えられる。

今後は他のキノロン剤についても検討を行う予定である。

224 CFTM-PI および CCL のウサギ血清中 ならびに下顎骨への移行について

—食餌の影響—

井下万也・佐藤田鶴子・江端 洋

前川登志江・田中正司・園山 昇

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第一講座

目的：エステル型プロドラッグ CFTM-PI および CCL の血清中ならびに下顎骨への移行についての食餌の影響に関してウサギを用いての比較検討を行った。

実験方法：2.5～3.5 kg 雄性 NZW 種ウサギを前日より絶食させた群と、通常摂餌させた群の2群に分けそれぞれに CFTM-PI, CCL とも 20 mg/kg 経口投与させその後の 15分～300分の各 10 ポイントにて採血を行い血清を試料とした。下顎骨については各ポイントにて屠殺後、採取し homogenize したものを試料とした。濃度測定は bioassay 法にて行い、得られた濃度をモーメント解析法を用いて薬動学的解析を行った。

結果：実験より得られた薬動学的解析値を下表に示した。

まとめ：今回ウサギを用いた実験では CFTM-PI は C_{max} , AUC とも non-fasting 群が fasting 群をかなり上回った。CCL では結果は逆でありプロドラッグ製剤の特徴が示された。

ウサギとヒトでは消化管の吸収能力および体内代謝が異なるため、ヒトについての bioavailability を比較することは難しいが、今回の実験結果は両抗菌剤の吸収特性の違いが食餌の影響を受け体内動態に与える変化を知る際の有力な指標になると考えられた。

225 Fleroxacin の前立腺組織内分布の検討

池田 滋・西村清志・稲葉恵子

石橋 晃

北里大学医学部泌尿器科

岡村孝夫

杏林製薬株式会社中央研究所

目的：新しいキノロン系抗菌剤 fleroxacin の前立腺内における細胞レベルの薬剤分布をマイクロオートラジオグラフィを用い検討した。

方法：使用動物は体重 200 g の雄性ラットで¹⁴Cにてラベルした fleroxacin (4.1 mg/3.7 MB q/100 g) を経口投与した。投与後 30 分および 6 時間後に脱血、屠殺後、腹部前立腺、および凝固腺を摘出、急速凍結後冷凍庫内に保存した。一定時間後暗室内にてクリオスタットを用い 5 μm の凍結切片を作成し、dipping 法にてあらかじめスライドガラス上に塗布した乳剤 (SAKURA NR-M2) にコンタクトした。露出は冷所にて 4 週間行った。その後、常法にて現像処理、H.E. 染色を施行した。

結果・考察：オートラジオグラム上、前立腺内における薬剤分布は投与後 30 分、6 時間後いずれも、濾胞、間質組織ともに良好な分布がみられた。凝固腺では銀粒子分布の絶対量が前立腺に比較して少ないが、同様に濾胞、間質組織ともに分布がみられた。また、30 分後、6 時間後両検体間の銀粒子集積数の絶対的差異はみられなかった。

Fleroxacin の前立腺組織移行はラットで対血清比約 1.8 倍、ヒトではほぼ血清濃度と同等であるが、前立腺液中濃度は 0.5～0.8 (対血清比) と他のキノロン系薬剤よりやや低い数値を示している。しかしオートラジオグラム上の分布状態は、すでに我々が報告した ENX, OFLX などと同様の傾向であり、本剤の物理化学的性

drug	tissue	state	T _{max} (h)	C _{max} (μg/ml,g)	AUC (μg·h/ml,g)
CFTM-PI	serum	fasting	0.78	2.76	6.49
		non-fast	1.30	5.58	18.39
	mandibular	fasting	1.45	1.16	3.83
		non-fast	1.43	1.91	6.33
CCL	serum	fasting	0.63	13.44	21.26
		non-fast	0.76	7.47	13.33
	mandibular	fasting	0.72	0.91	1.45
		non-fast	0.89	0.37	0.66

状からも前立腺濾胞内移行の良好性は示唆され、本剤の細菌性前立腺炎への有効性は高いと思われる。

226 Cefuzonam sodium (CZON) の小児虫垂組織移行性の検討

小村順一・矢野博道・富田哲生

藤戸好典・三浦一秀

久留米大学小児外科

目的：急性虫垂炎を代表とする小児腹部感染性疾患、ならびに術後感染予防には抗菌域が広範囲で安全性が高い抗生物質の選択と使用が必要である。CZON はグラム陰性菌からグラム陽性菌まで広範囲に抗菌力を有する抗生物質である。そこで CZON の小児虫垂への移行性を検討した。

対象と方法：最近2年間に当科で経験した小児急性虫垂炎16例(A群)と予防的切除を施行した8例(N群)の計24例である。これらに対し、虫垂切除前30～4時間にCZON 19～38 mg/kgを静注(1～30分)し、虫垂切除と同時に静脈血も採血して両者の濃度を比較検討した。CZON濃度の測定は*E. coli* NIHJを検定菌とするbioassay法にて施行した。

結果：A群のCZON投与後30分の血清濃度は $45.1 \pm 24.2 \mu\text{g/ml}$ (n=6)、60分では $31.1 \pm 14.9 \mu\text{g/ml}$ (n=4)、N群は $65.8 \pm 6.7 \mu\text{g/ml}$ (n=2)で $P < 0.05$ で有意差を認めた。A群のCZON投与後虫垂組織濃度の経時的変動は30分 4.1 ± 1.4 (n=6)、60分 5.6 ± 3.1 (n=6)、2時間 3.7 ± 1.1 (n=2)、3時間3.3、4時間 $3.5 \mu\text{g/g}$ と良好な濃度を示し、N群60分 $0.06 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ (n=3)との間に $P < 0.05$ で有意差を認めた。

A群の虫垂組織/血清濃度比は30分 0.13 ± 0.12 (n=5)、60分 0.32 ± 0.20 (n=5)で投与後60分で最も良い移行性を示した。また、腹膜炎併発例での移行性が高い傾向が認められた。

まとめ：CZONの虫垂組織移行性は良好で、投与後60分で最高値を示した。また、重症例ほど移行性が高い傾向も認められ、小児の外科的炎症性疾患に対して有効な抗生剤と考えられる。

227 Cefuzonam (CZON) の開心術中の体内動態と心嚢液および心組織への移行性の検討

羽藤誠記

掛川市立総合病院・外科

石井利治・武田佳秀・鈴木克昌

品川長夫・由良二郎

名古屋市立大学・第一外科

目的：心臓外科領域で開心術における術中の抗生剤投与は、一般外科に比べ感染は重大な問題となることから感染予防としてその意義はきわめて大きい。ことに抗生剤の選択に当っては抗菌力と組織移行性が重要である。

今回、我々はセフェム系抗生剤CZON 1gまたは2gを静注して血清中濃度および心嚢液中濃度、心筋組織内濃度を経時的に測定し、組織移行性を検討したので報告する。

方法：対象は成人開心術例14例で1g静注群6例と2g静注群8例である。CZONの静注は麻酔導入後から体外循環開始前との間で薬剤投与後15分、30分、60分、120分、240分、360分に採血した。

心筋組織は心耳を約1g採取した。心嚢液も同時に採取した。採取した検体はいずれもただちに -20°C で冷凍保存した。

血清および心嚢液、心筋組織中濃度は*E. coli*, NIHJを検定菌とするbioassay法により測定した。

結果：CZONの心筋組織内および心嚢液中濃度は1g投与群ではそれぞれ平均 $7.98 \mu\text{g/g}$ (n=6)、平均 $3.18 \mu\text{g/ml}$ (n=6)、2g投与群ではそれぞれ平均 $13.42 \mu\text{g/g}$ (n=7)および平均 $12.75 \mu\text{g/ml}$ (n=7)であった。平均血清中濃度は1g投与群で15分値 $85.9 \mu\text{g/ml}$ 、30分値 $49.1 \mu\text{g/ml}$ 、60分値 $27.9 \mu\text{g/ml}$ 、120分値 $17.4 \mu\text{g/ml}$ 、240分値 $16.0 \mu\text{g/ml}$ 、360分値 $8.3 \mu\text{g/ml}$ であり、2g投与群で15分値 $142.8 \mu\text{g/ml}$ 、30分値 $114.3 \mu\text{g/ml}$ 、60分値 $62.0 \mu\text{g/ml}$ 、120分値 $47.3 \mu\text{g/ml}$ 、80分値 $35.3 \mu\text{g/ml}$ 、240分値 $34.2 \mu\text{g/ml}$ 、360分値 $21.0 \mu\text{g/ml}$ であり、心嚢液、心筋組織濃度とともに用量依存性が認められた。

まとめ：心嚢液、心筋組織のCZON濃度は2g投与群では緑膿菌を除く主要起炎菌のMIC₈₀を上回ったことから術後感染予防に十分な効果が期待できると考える。