

にコントロール群よりも回復が促進された。

以上のような前臨床実験の結果をもとにヒトにおける各種の好中球減少症に対する臨床治験が行われた。なかでも同種骨髄移植における末梢血好中球レベルの回復効果は顕著であり rG-CSF の連投により agranulocytosis からの回復を早めると共に末梢血好中球が $500/\text{mm}^3$ および $1,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまでに要する日数をプラシボ群に比べ 10 日ないしそれ以上短縮することが明らかにされた。また BMT 施行例はその後の agranulocytosis により感染症が頻発しその 1 つの示標としての 38°C 以上の有熱症例数が約 50 % にまで増加するが rG-CSF 投与群における平均好中球数の $2,000/\text{mm}^3$ 以上の回復に伴い有熱症例は 16.7 % と激減した。以上のように rG-CSF は好中球減少モデルや BMT モデルで観察された顕著な好中球数の回復効果を有すると共に好中球が持つ重要な機能である感染局所への速やかな浸潤や感染菌に対する食食殺菌能の亢進を行うことにより好中球減少症モデルにおける感染抵抗性を著しく高めるものと考えられる。またこれらのモデル動物における実験結果はヒトにおける骨髄移植以外にも各種の好中球減少症（ガン化学療法後、再生不良性貧血、特発性好中球減少症等）において末梢血好中球レベルの速やかな回復効果として確認されており、今後この rG-CSF がもたらしうる感染抵抗性の増強が臨床上における感染症にどのように適応され、その有用性が証明されていくかが大きな焦点となろう。

一般演題

B-1-O-1

急性歯性感染症に対する Cefuroxime axetil の薬効評価

—Cefaclor を対照とした二重盲検比較試験—

佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科学教室

道 健一

昭和大学歯学部第一口腔外科学教室

佐藤田鶴子

日本歯科大学歯学部口腔外科学第一講座

小川暢也

愛媛大学医学部薬理学教室

出口浩

東京総合臨床検査センター研究部

(研究参加施設 14 施設)

目的：Cefuroxime axetil (CXM-AX) の急性歯性感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価するため Cefaclor (CCL) を対照薬として比較試験を実施した。

方法：歯周組織炎、歯冠周閉炎および顎炎の患者を対象とし、CXM-AX あるいは CCL を 1 回 250 mg (力価)、1 日 3 回食後経口投与した。投与期間は原則として 3~7 日間とした。

成績：総投与症例 264 例 (CXM-AX 群 131 例、CCL 群 133 例) のうち、除外・脱落例 13 例を除く 251 例 (CXM-AX 群 125 例、CCL 群 126 例) を臨床効果ならびに有用性の解析対象とした。安全性は 260 例 (CXM-AX 群 128 例、CCL 群 132 例) について検討した。

臨床効果は、主治医判定で CXM-AX 群 81.6 %、CCL 群 82.5 %、委員会判定ではそれぞれ 89.6 % および 83.3 % の有効率であり、いずれも両群間に有意の差はみられなかった。

副作用は CXM-AX 群で 128 例中 1 例 (0.8 %)、CCL 群で 132 例中 6 例 (4.5 %)、臨床検査値異常は CXM-AX 群で 86 例中 8 例 (9.3 %)、CCL 群で 91 例中 5 例 (5.5 %) にみられたが、いずれも両群間に有意の差はみられなかった。

また、有用性においても CXM-AX 群 81.6 %、CCL 群 81.7 % の有用率であり、両群間に有意の差は見られなかった。

結論：以上の成績より、CXM-AX は急性歯性感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

B-1-O-2

口腔外科領域感染症に対する Ceferam pivoxil (CFTM-PI) と cefaclor (CCL) の二重盲検比較試験

全国 11 施設共同研究

佐々木次郎

東海大学・医・口腔外科

道 健一

昭和大学・歯・第一口腔外科

小川暢也

愛媛大学・医・薬理

目的：口腔外科領域の急性歯性感染症に対するCFTM-PIの有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、CCLを対照薬とする二重盲検比較試験を実施した。

方法：急性歯性感染症(1群：歯周組織炎、2群：歯冠周囲炎、3群：顎炎)を対象とし、CFTM-PIの1日600 mg 分3またはCCLの1日750 mg 分3を3～7日間経口投与した。

成績：総投与症例248例中評価可能症例は委員会判定臨床効果が230例(CFTM-PI群115例、CCL群115例)、主治医判定臨床効果が234例(CFTM-PI群116例、CCL群118例)、安全性が242例(CFTM-PI群122例、CCL群120例)、有用性が236例(CFTM-PI群117例、CCL群119例)であった。委員会判定臨床効果はCFTM-PI群88.7%(1群87.5%、2群90.9%、3群88.1%)、CCL群80.9%(1群77.1%、2群91.7%、3群79.1%)であり、両群間に有意差が認められた。主治医判定臨床効果はCFTM-PI群84.5%、CCL群79.5%で両群間に有意差はなかった。細菌学的効果はCFTM-PI群80.9%、CCL群62.0%の菌消失率で両群間に有意差はなかった。副作用はCFTM-PI群が5例(4.1%)、CCL群が4例(3.3%)であり、臨床検査値異常変動はCFTM-PI群が6例(9.1%)、CCL群が8例(14.5%)であった。いずれも両群間に有意差はなかった。有用性はCFTM-PI群81.0%、CCL群が78.6%で両群間に有意差はなかった。以上の成績よりCFTM-PIは口腔外科領域感染症に対し、CCLと同等の使用価値のある薬剤であることが分かった。

B-1-O-3

Cefteram pivoxilの拔歯創濃度

森島 丘・江端 洋・佐々木次郎

金子明寛

東海大学医学部口腔外科教室

坂本春生

足利赤十字病院歯科口腔外科

河野誠之

協和銀行健康管理センター

第36回西日本化療に報告したように、拔歯直後の血液培養陽性率はカルチャーポトル3種、静脈血で69.2%であった。cefteram pivoxil 200 mg 服用後では血液培養陽性率は27例中の4例で14.8%であり、経口剤ではアンピシリンのプロドラッグであるlenampi-

cillinに次ぐ低い陽性率であった。

今回は、あらかじめ cefteram pivoxil の 100 mg または 200 mg を服用した後の拔歯創の cefteram 濃度を測定した。なお、拔歯創濃度を測定する意義は、予防投与に必要な薬剤濃度に達するための投与量と時間帯を知るためにある。対象とする主な歯は口腔レンサ球菌であるから、口腔レンサ球菌に対する MIC も知っておく必要がある。Cefteram の口腔レンサ球菌に対する MIC 90% は多施設臨床試験における検出菌から 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と分かっているので、この濃度に拔歯創濃度が達しているかどうかを調べた。

成績1. Cefteram pivoxil 100 mg の投与では、拔歯創濃度が 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を越えるのは、投与後 105 分以降で 80% 以上である。

成績2. 本剤 200 mg の投与では、拔歯創濃度が 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を越えるのは、投与後 60 分から 120 分までは、80% 以上、投与後 120 分以上 300 分までは 100% であった。しかしながら、本剤の血中濃度推移と、今回の測定例数からみると投与後 120 分から 180 分までが最適である。

考察：今までに測定した経口剤では、アンピシリンのプロドラッグが口腔レンサ球菌に対する予防投与としては最適で、投与後 45～120 分の拔歯創濃度は MIC₅₀ の 90% 以上を越えていた。セフェム経口剤である cefteram pivoxil も、200 mg を投与すれば投与後 120～180 分で予防投与の効果が期待できることが分かった。

B-1-O-5

Fleroxacin (FLRX) の眼科領域における基礎的・臨床的検討

河合佳江¹⁾・吉野 啓¹⁾・矢田浩二¹⁾

藤原隆明¹⁾・大石正夫²⁾・坂上富士男²⁾

田沢 博²⁾・大桃明子²⁾・宮尾益也²⁾

田澤 豊³⁾・福田 敦³⁾・原 二郎⁴⁾

小澤孝好⁴⁾

¹⁾杏林大学眼科、²⁾新潟大学眼科、

³⁾岩手医科大学眼科、⁴⁾近畿中央病院眼科

目的：ニューキノロン系合成抗菌剤 fleroxacin (FLRX) の眼科領域における基礎的・臨床的検討を行った。

方法：本剤 200 mg 経口投与後の血清、瞼板腺、涙液および前房水濃度を測定し、組織内移行を検討した。また、外眼部感染症に本剤 1 回 100～200 mg を 1 日 1

~2回経口投与し、その臨床効果についても検討した。成績：瞼板腺内濃度は3hで4.0~11.4 μg/g, 4hで2.20~11.6 μg/gであり、対血清比は各々1.30~4.37, 0.69~5.23であった。健康成人の涙液内濃度のC_{max}は2hで1.05 μg/mlであり、対血清比は0.62であった。また、前房水内濃度は1.5~3.5hで0.35~0.80 μg/mlに分布し、対血清比は0.09~0.20であった。一方、眼瞼炎15例、麦粒腫29例、瞼板腺炎23例、涙嚢炎23例、結膜炎17例、角膜炎22例および角膜潰瘍9例の計138例を対象として臨床的検討を行った結果、著効41例、有効82例、やや有効9例および無効6例の成績で、有効率は89.1%であった。検出菌はS. aureus, CNS等のグラム陽性菌、P. aeruginosa, A. calcoaceticus等のグラム陰性菌で、他嫌気性菌を含め78.9%の菌消失率であった。また、安全性評価対象142例中6例に副作用が認められ、その内訳は不眠1例、頭痛1例、嘔吐2例、発疹1例および全身倦怠感・搔痒1例であった。いずれも投与中あるいは投与中止後に症状の消失をみた。

結論：以上の成績からFLRXは眼組織へ良好な移行を示し、かつ外眼部感染症に対し1日1回投与で優れた効果を示す有用な薬剤であると思われる。

B-1-P-2

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

庄司 聰・菊地宏明・渡辺 彰
本吉雅吉
東北大学抗酸菌病研究所内科学部門

千葉潤一・加藤美和
仙台厚生病院一般細菌検査室

1990年4~6月に東北地区の6施設（弘前大学附属病院、岩手県立胆沢病院、平鹿総合病院、山形県立中央病院、いわき共立病院、仙台厚生病院）で分離されたS. aureus計293株の抗生物質感受性とβ-lactamase活性を検討し、過去の成績と比較検討した。MICは微量液体培地希釈法を用いて24薬剤について測定した。β-lactamase活性については、プロムクレゾールパープルを指示薬とし、ペニシリンGを基質とするpH指示薬法により定性的に測定した。

MRSAの分離頻度は293株中137株、48.6%であった。86年度(25.5%)、87年度(38.4%)、89年度(39.4%)よりさらに増加の傾向にあった。入院由来株を外来由来株の比較では、入院株63.0%、外来株11.6%と

その差は顕著であり、MRSAの院内感染の性格が示された。MRSAの分離頻度の施設間較差は著明に認められ、89年度と比較してもその較差は広がっている。MRSAの薬剤感受性はDMPPCのみならず他の多くの薬剤に対しても耐性化を示しており、特に従来は抗菌力がある程度認められたIPM、新キノロン系、MINOの耐性化傾向が目立っている。また、RFPにも高度耐性株が存在している。β-lactamase活性は、S. aureus全体の82.9%に認められ、89年度(78.2%)より増加した。

B-1-P-3

病巣由来MRSAおよびMSSAの材料別頻度とコアグラーゼ型別について

中山一誠・秋枝洋三・田中 隆
日本大学医学部第三外科学教室

山地恵美子・川口 広
日大総合健診センター細菌研究室
加勢真美・上岡輝子・永塚美津江
小野昭治
江戸川医師会検査センター細菌

最近におけるMRSAの分離頻度は地域差を問わず上昇傾向にあり、その血清型別も一定の傾向にある。今回、病巣由来MRSAおよびMSSAの疫学的検討とコアグラーゼ型別について検討した。

病巣由来MRSAはmethicillin, oxacillin discを用い、両disc耐性株をMRSAとした。検討した菌株はMRSA187株およびMSSA24株である。血清型別はコアグラーゼ型別用、免役血清「生研」を用いた。

MRSAの材料別由来は喀痰59株(31.6%)、膿汁57株(30.5%)、尿22株(11.8%)、血液16株(8.6%)、咽喉12株(6.4%)などが主たる材料である。コアグラーゼ型別の分布はII型132株(70.7%)、III型1株(0.5%)、IV型1株(0.5%)、VII型18株(9.6%)、混合群29株(15.5%)、および型別不能2株(1.1%)である。

MSSA24株の材料別由来は膿汁6株(25.0%)、喀痰5株(20.8%)、尿3株(12.5%)、膣分泌物3株(12.5%)、耳膿3株(12.5%)、咽喉2株(8.3%)、皮膚1株(4.2%)、および不明1株(4.2%)である。コアグラーゼ型別の分布はVII型7株(29.2%)、II型4株(16.7%)、IV型3株(12.5%)、I型、III型、V型各2株(8.3%)、VIII型、II・III混合、I・VII混合、型別不能各1株(4.2%)である。

結論：大学病院と市民病院の MRSA それぞれ 120 株および 67 株間においては特にコアグラーゼ型別に差はなく、II 型および VII 型が主体であり、院内感染を示唆する成績であった。MSSA に関しては VII 型が頻度として比較的高く、その他の型別に関しては各型別間に均等に分布しているのが特徴である。

B-1-P-4

当院における MRSA の検出状況

病院内分離菌株と一般診療所分離菌株の比較

高橋孝行・国分勝弥・田浦勇一
神奈川県衛生看護専門学校附属病院検査科

桜井 磐・今井健郎・松本文夫
同 内科

岡部紀正
同 外科

岡部信彦
同 小児科

小池清彦
同 婦人科

森川清見
同 耳鼻科

鈴木和夫
保健科学研究所細菌科

目的：我々は 1987 年の本学会で臨床由来黄色ブドウ球菌の DMPPC 耐性検出状況について発表を行った。今回は前回報告の成績と合わせて耐性株の推移を検討したので報告した。

材料および方法：1989 年 7 月から 1990 年 6 までの 1 年間に当病院および一般診療所より提出された、臨床材料から分離した菌株のうち原因菌と判断された黄色ブドウ球菌をそれぞれ 797 株、247 株用いて MIC を日本化療法学会標準法に準じて測定した。検討薬剤は ABPC, DMPPC, CEZ, CMZ, IPM, GB, TOB, MINO, VCM, OFLX 計 10 薬剤である。

成績：当院および一般診療所での黄色ブドウ球菌の DMPPC, ABPC, CEZ 耐性株の検出頻度の割合は、前回と比較してみると、前者はそれぞれ 21~23, 34.1~35, 8.5~6.7 % であり、後者のそれは 36~45, 48.1~55, 12~14.5 % であり、当院での VCM, MINO, OFLX では耐性株は検出されないかきわめて低い検出率であったのに比べ、一般診療所では GM, TOB, IPM, OFLX に対する耐性化傾向がみられた。

考案・結語：当院および一般診療所で過去 1 年間に取り扱った耐性黄色ブドウ球菌の検出頻度は ABPC 耐性菌は 35, 55 % と高く、DMPPC は 23.45 %, CEZ は 6.7, 14.5 % であり、一般診療所の方が前回の成績に比較して増加傾向がみられた。その理由としては、当院の分離菌株は抗菌剤未使用例が多かったのに対して、一般診療所では抗菌剤無効症例の材料から分離菌株が多かったことが考えられた。

B-1-P-5

黄色ブドウ球菌の分離状況と薬剤感受性について（第五報）

富澤和広¹⁾・佐藤重明²⁾
鹿島労災病院薬剤部¹⁾、内科²⁾

我々は第 33~36 回本学会において 1985~1988 年までの *S. aureus* の分離状況、coagulase 型別、薬剤感受性および抗生物質の使用状況について報告した。今回引き続き 1989 年の分離株を加え比較検討したので報告する。

対象・方法：1985 年 1 月から 1989 年 12 月までに当院（ベット数：300 床）臨床検査科より各種臨床材料から分離・同定され、さらに API staph によって *S. aureus* と同定した 972 株を用いた。MIC は化療法学会標準法に従い ABPC, DMPPC, MCIIPC, CET, CEZ, CMZ, CMD, FMOX, CTM, CFT, NFLX, MINO, GM, EM, CLDM の 15 薬剤について測定した。coagulase 型別試験はデンカ生研を用いた。

結果： β -Lactam 系注射剤の使用状況は、ペニシリン系で DIPC, セフェム系でいわゆる第三世代の増加傾向が目立った。また他剤では IPM/cis の増加傾向が認められた。*S. aureus* の分離状況は入院・外来ともに増加傾向を示した。MRSA は外来由来で漸増傾向を示し、入院由来では 1985 年：71 株中 8 株 (11.3 %), 1986 年：78 株中 15 株 (19.2 %), 1987 年：90 株中 55 株 (61.1 %), 1988 年：88 株中 37 株 (42.0 %), 1989 年 133 株中 104 株 (78.2 %) と増加を示し、薬剤感受性では DMPPC に対する高度耐性の増加に伴い多剤耐性へと変化し、coagulase 型別では II 型への変遷が認められた。薬剤感受性では MINO にすぐれた抗菌力を認めた。

結論：入院分離株で MRSA の高い分離頻度が認められ、DMPPC に対して高度耐性、多剤耐性であることから今後さらに抗生物質の使用状況に注目し、また

このような現況を踏まえ院内感染予防対策委員会を設置し医師、看護婦に対する MRSA の啓蒙、消毒法などを検討している。

B-1-P-6

臨床材料より分離された MRSA の薬剤感受性について

川島千恵子・松本豊美子・川田和弘

金子明寛*・坂本春生*・岩田 敏**

足利赤十字病院臨床検査部同11腔外科*

国立霞ヶ浦病院小児科**

目的：臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性について 1983 年より検討を加えてきた。今回、1989 年の MRSA の分離状況および薬剤感受性について比較検討したので報告する。

方法：当院で各種臨床材料より分離された MRSA 156 株について、コアグラーゼ型別と CAZ, CMZ, CZON, FMOX, MINO, OFLX, IPM および VCM の MIC を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

結果：1989 年の黄色ブドウ球菌 404 株中の MRSA (DMPPC $\geq 12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$) は 156 株 (38 %) であった。由来について入院、外来症例別にみると、外来 13 %、入院 53 % と入院症例からの分離が高く増加の傾向が認められた。各種薬剤の MIC₉₀ は、VCM 1.56 ($\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下単位略) MINO 12.5 OFLX 50 であった。その他の薬剤は 100 以上であった。OFLX に対する 86, 87 年と 89 年の MIC を比較すると 86, 87 年では 12.5 以上を示す割合は 3 株 (2 %) であったのに対し 89 年では 82 株 (53 %) と耐性化の傾向がうかがえる。さらにこれら 156 株中の小児科由来の MIC 分布をみるとほとんどの株が 0.39 以下に分布しているが、他科由来の株においては、0.39 と 25 にピークをもつ 2 群に区分された。89 年のコアグラーゼ型別はほとんどが II 型であった。

結論：MRSA は入院症例を中心に増加傾向があると考えられた。またニューキノロン系薬剤に耐性株の出現が認められた。コアグラーゼ型別は、前回に比して II 型の占める割合が多かった。

B-1-P-7

外科入院患者より分離された methicillin 耐性黄色ブドウ球菌の薬剤耐性について

鈴木降男*・藤田欣一*・長町幸雄*

井上松久**・大久保豊司**・橋本 一***

*群馬大学第一外科

**同 薬剤耐性

1989 年 6 月より 1990 年 5 月までに当科において分離された MRSA 17 株について、コアグラーゼ型別、ファージ型別、各種抗菌剤に対する感受性試験、および耐性型別について検討した。

その結果、MRSA 17 株のコアグラーゼ型別は II 型が 7 株 (42.2 %), III 型が 1 株 (5.9 %), 型別不能が 9 株 (52.9 %) であった。

ファージ型別は、I 型 2 株 (11.8 %), I / 雜群 1 株 (5.9 %), II 型 1 株 (5.9 %), III 型 1 株 (5.9 %), III / 雜群 2 株 (11.8 %), 雜群 2 株 (11.8 %), 型別不能 8 株 (47.1 %) であった。また型別不能に対して行ったプロファージ型別は、47/54/75/77/85/(6)/(53) を主体とするものであった。

MRSA の耐性型の検討より、17 株のうち NFLX 耐性 10 株 (58.8 %), MINO 耐性 1 株 (5.9 %), HBK 耐性 1 株 (5.9 %) で、VCM 耐性菌は検出されなかったが、他の抗菌剤に対しては、ほとんどが耐性であった。

よって、今回検出された MRSA は多剤耐性であることから、9 種類の抗菌剤を選び、それらを組み合せて 19 組の併用効果を検討した。

その結果、1) 相乗効果 (FIC 0.5 以下) 率が 70 % 以上であった組み合せは 7 組 (36.8 %) であった。2) これらの抗菌剤の併用効果が認められた時の各薬剤濃度 (MIC) は、いずれも比較的狭い範囲に収束していた。

以上より 2 剤の併用は、それらの抗菌剤の体内動態を考慮した上で、組み合せを選択することにより、常用投与量で優れた臨床効果が期待できると考える。

B-1-P-8

消化器外科領域におけるメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)分離症例の検討

加藤高明・岩井重富・坂部 孝

佐藤 賢・西川 享・泉 正隆

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

駿河台日本大学病院外科病棟において、1989年1月から12月までの1年間に術後MRSAが検出された63症例を対象に、感染発症の背景因子について検討した。症例の性別は男性53例、女性10例で、疾患の内訳は食道疾患9例、胃・十二指腸疾患12例、肝・胆道疾患15例、脾臓疾患4例、結腸・直腸疾患17例、その他6例であった。切除臓器別にみると、MRSAの検出率が高かったのは大腸および胆囊の同時切除、食道手術、肝切除術であった。

検体では、ドレーン排液が最も多く、検出症例は36例で、このうち感染発症例は22例(61.1%)であった。また、36例中21例(58.3%)はMRSAが単独で分離され、このうち、顕性感染例(9例)は不顕性感染例に比べて男性、癌、肝硬変、肝胆道疾患が有意に多く、菌量も非常に多かった。

喀痰からMRSAが検出された症例は13例であった。混合感染が多く、肺に器質的疾患有するものは予後が悪かった。

MRSA腸炎発症例は9例で、重篤な場合ではMRSAが腸内細菌叢の大部分を占め、正常な細菌叢は抑制された。その他、血液からMRSAが検出された4症例では、IVHの先端または刺入部からもMRSAが検出された。

つまり、MRSA感染症はcompromised hostに多く発症し、特に肝硬変合併症例は予後が悪かった。また、肝胆道疾患の手術症例に多くみられた。

MRSA腸炎の発症の一因子として正常腸内細菌叢の破綻が考えられた。

B-1-P-13

Polymerase Chain Reaction (PCR) を用いた Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) の判定

徳江 豊・庄司 聰・本田芳宏

渡辺 彰・本宮雅吉

東北大学抗酸菌病研究所内科

目的：MRSAの判定はMICの測定のみで行われている場合が多いが、MICは測定条件によりその値が変動することが知られており、本来PBP2'の検出、PBP2'産生遺伝子であるmec geneの検出をもって行うことが望ましい。そこで我々はPCRを用いてmec geneの検出を試み、迅速、簡便なMRSAの判定法としてその有用性を認めたので報告する。

材料と方法：使用菌株は1989年、90年に東北地方で分離された*S. aureus*の内、methicillinのMICで16 μg/ml以上の19株と16 μg/ml未満の7株を用いた。PrimerはMatsuhashiらがcloningしたmec geneに相補的な20塩基のsingle strand DNAをDNA synthesizerにて作製し用いた。増幅したDNAはアガロース電気泳動にて確認すると共に、PCRにて増幅されると予測されるDNAの1部30塩基のoligonucleotideを合成し、これをprobeとしてSouthern blot hybridizationを行い、特異性を検討した。さらに細菌より抽出したDNAの4.3 kb-Hind III fragmentの有無を検討した。

結果：PCRにより増幅DNAが確認できたものは使用した菌株の内methicillinのMICが16 μg/ml以上である*S. aureus* 19株のみで、16 μg/ml未満の株は増幅されなかった。oligonucleotideをprobeとしたSouthern blot hybridizationでもさきの19株のみに結合を認め、PCRにて増幅されたDNAがmec geneの一部であることが確かめられた。さらにこの19株のみに4.3 kb-Hind III-fragmentが認められた。

考察：PCRによるmec geneの検出は4時間で可能であり、放射線物質も使用せずに実行可能ため、一般的の臨床検査に応用できる、迅速かつ特異性の高い検査法であると思われる。

B-1-P-14

MRSAに対する抗菌薬療法の検討

IV. 接種菌量の変化が抗菌薬の殺菌力におよぼす影響

青木泰子・柏木平八郎

筑波大学臨床医学系内科

林 英生

基礎医学系微生物

目的および方法：MRSA 感染症に対する抗菌薬療法の指針を得るため、各抗菌薬の殺菌力を比較し、特に、接種菌量の変化の影響を検討した。被検菌は、MRSA 5 株（敗血症由来）、MSSA 5 株（PCG 耐性敗血症由来株 3 株、PCG 感受性膿由来株 2 株）を用いた。被検菌と各抗菌薬を 35°C で incubate し、経時的に生菌数を測定した。MRSA 1 株で、菌液中の抗菌薬の残存濃度をバイオアッセイにより測定した。

結果：MINO、OFLX、VCM の MRSA に対する殺菌率は接種菌量の増加により低下した。接種菌量 10^6 cfu/ml で、優れた殺菌効果を示した VCM (6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上)、OFLX (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) も、接種菌量 10^8 cfu/ml では、48 時間までに 1/1,000 以上の菌数減少は得られなかった。菌液中の薬剤濃度は、3 薬剤とも 48 時間までは低下せず、72 時間以降、MINO、VCM で、30 ~ 50 % 低下したが、接種菌量の差による影響は認められなかった。

MSSA に対する DMPPC、GM、MINO、OFLX、VCM の 5 薬剤の殺菌力を、接種菌量 10^6 、 10^8 cfu/ml で比較すると、いずれも、 10^8 cfu/ml で殺菌率が著しく低下した。しかし、GM (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) では全株、DMPPC、OFLX、VCM では一部の株で、1/1,000 以上の菌数減少が得られた。

MRSA、MSSA の双方とも、一度減少した菌の再増殖、あるいは tolerance が観察され、接種菌量が増加すると顕著であった。

考察：接種菌量の増加による殺菌率の低下、菌の再増殖、tolerance 等の現象が、黄色ブドウ球菌感染症、特に、菌量の多い感染巣を有する場合の難治性に関与していると考えられた。特に、MRSA では、接種菌量が多くても比較的殺菌力のよい β -ラクタム剤、アミノ配糖体に耐性の頻度が高いため、治療が一層困難であると推察された。

B-1-P-15

MRSAに対する CTM・CZON と MINO の抗
菌併用効果

鈴木由美子・横田のぞみ・吉口昌美

中根 豊・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

1990 年 5 月～6 月に分離した MRSA 149 株に対する CTM+MINO、CZON+MINO の試験管内抗菌効果作用を、MSSA 36 株を対照にして微量液体希釈法にて検討し、以下の結論を得た。

1. CTM+MINO、CZON+MINO の MRSA に対する併用効果は、両者のいずれにおいても MINO 感性株 (MINO の MIC 値 $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$)、さらに MINO 低感受性株 (MINO の MIC 値 1~4 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を対象にした成績では、相乗または相加効果が得られた。すなわち MINO の臨床的に期待しうる血中濃度程度、あるいはそれ以下の MIC 値を示す MRSA に対しては、MINO の 1 MIC もしくは 1/2 MIC 濃度存在下において、両者の組み合わせによる併用効果が期待できることが示唆された。

2. MINO 耐性株 (MINO の MIC 値 $\geq 8 \mu\text{g}/\text{ml}$) を対象にした成績では、両者の併用効果はあまり得られず拮抗作用も認められた。

3. MRSA に対する両者の併用効果は、CTM、CZON の MIC 値の高低に関係なく MINO 感性株においては臨床効果が期待できる。これにより日常診療においては、MINO に対する感受性の有無をチェックするだけでよいものと考えられるため、これらの併用効果の all or nothing な結論を短期かつ簡易に出すことが可能なため実用的である。

B-1-P-16

ST 合剤により著効をみた黄色ブドウ球菌による骨盤骨慢性骨髄炎の一症例

古川恵一・千原 明・原 義雄

林 卓司

ライフプランニングセンタークリニック

聖隸三方原病院総合診療内科、ホスピス、整形外科

発症後 4 年を経た黄色ブドウ球菌 (MSSA) による難治性の骨盤骨の慢性骨髄炎をもつ 59 歳の女性に対

して、 β -ラクタム剤では充分な効果が得られなかつたが、以前投与された cefmetazole に ST 合剤(4 錠/日)を併用した結果、著効がみられ、膿孔よりの排膿はほとんど消失し、炎症所見も軽快した。引き続き ST 合剤単独投与にしてからもその効果は持続した。

文献上でも黄色ブドウ球菌 (MSSA および MRSA) による急性および慢性骨髄炎に対して ST 合剤の高い有効性が認められている。(有効率 61~97%) ST 合剤は経口投与でも吸収率は 85% 以上で高く、黄色ブドウ球菌 (MRSA を含む) に対する抗菌力も強く、殺菌性であり、骨やその他の組織透過性および細胞内や膿への移行性においても優れている。

今後、黄色ブドウ球菌による骨髄炎に対して、特に β -ラクタム剤で効果不充分な例や、慢性骨髄炎症例に対しては ST 合剤と β -ラクタム剤の併用または ST 合剤の単独投与を行うことは、試みる価値のある治療法と考える。さらに難治性の黄色ブドウ球菌 (MRSA を含む) の各種感染症に対しても ST 合剤を適用することについて今後検討をすすめていきたい。

B-1-P-17

MRSA に対する IPM と ABPC の併用効果の検討 (MIC 2000 による検討)

西園寺克*・三沢成毅**・小栗豊子**

*順天堂大学臨床病理

**順天堂大学中央検査室

MRSA に対する β -lactam 剤の組み合わせによる併用効果の checkerboard method (寒天平板法) の結果に基づき、MIC 2000 を用いて IPM と ABPC の併用効果を checkerboard method で検討したので報告する。

I. 方 法

1. 使用培地・使用菌株

Mueller-Hinton agar (Difco), $\text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++}$ + Mueller-Hinton broth (Difco) と順天堂大学医学部附属病院中央検査室で臨床分離された *S. aureus* を使用した。

2. Checkerboard method (寒天平板法)

センシティスクリによる判定で IPM 耐性の 19 株について、IPM + ① ABPC, ② CVZ / AMPC, ③ CZON, ④ PCG, ⑤ TIPC/CVA および ABPC + ⑥ CTM, ⑦ CMZ, ⑧ FMOX, ⑨ CFX, ⑩ CZON, ⑪ LMOX の組み合わせの相乗効果を調べた。

3. Checkerboard method (MIC 2000)

MPIPC の MIC $\geq 128 \mu\text{g}/\text{ml}$ の 133 株の IPM と ABPC の併用効果を検討した。

II. 結 果

FIC index による判定で [相加、相乗効果] は、寒天平板法による IPM + CVA / AMPC で [0/19, 19/19], IPM + ABPC で [6/19, 13/19], MIC 2000 の IPM + ABPC で [83/133, 46/133] と良好であった。

III. 考 察

IPM と ABPC の併用効果は MIC 2000 による Checkerboard method でも認められた。IPM の FIC の減少率が大きい点から、ABPC の投与量および投与間隔を考慮することにより、併用効果を得るのに必要な血中濃度を達成することが可能と推定される。

B-1-P-18

MRSA に対する cefotiam と imipenem あるいは cefotiam と cephamycin 系 β -lactam 剤との併用効果

岩日朋幸・志岐志喜子・内藤貴子

岩崎多美子・山崎俊幸

武田薬品・生物研究所

MRSA に β -lactam 剤を単独で作用し続けると、高度耐性菌の出現を認めることが多い。その臨床的重要性を考慮し、CTM と IPM, CMZ あるいは FMOX を併用したときの、特に高度耐性菌の出現状況を調べた。

寒天平板を用いてチェッカーボード法により、臨床材料由来 MRSA 36 株に対する最小 FIC index を求めたところ、CTM-IPM, CTM-CMZ および CTM-FMOX は各々 0.076~0.75, 0.046~0.75 および 0.038~0.63 の値を示し、いずれの組合せ共全株に対して相乗効果を示した。

液体振とう培養下で、heterogeneous および homogeneous MRSA の代表株である N 295 A および N 133 A に CTM と IPM, CMZ あるいは FMOX とを単独あるいは組合せて作用させたところ、単独では作用早期 (4~8 h) に殺菌作用が認められる場合でも、作用後期 (24 h) には DMPPC 耐性菌の著明な増加が認められたが、併用では作用早期に強い DMPPC 耐性の発現抑制が認められ、作用後期には DMPPC 耐性菌の増加が著しく抑制された。

また、寒天平板上で、N 295 A および N 133 A に CTM と IPM, CMZ あるいは FMOX とを単独あるいは組合せて作用させたところ、いずれの株の場合にも

単独時の sub-MIC 濃度域での耐性コロニーの出現率が、併用により単独時の 1/100~1/10,000 に低下した。

以上の成績より、CTM-IPM, CTM-CMZ および CTM-FMOX の組合せは、MRSA の耐性の発現の程度に関わらず、いずれの株に対しても良好な相乗効果を示し、その効果は主として β -lactam 剤単独作用後に認められる高度耐性菌の出現を抑制することに基づくことが示唆された。

B-1-P-21

小児の咽喉・扁桃炎患者から分離された菌の抗生素感受性

坂田 宏・丸山静男
旭川厚生病院小児科

1989 年 10 月から 1990 年 6 月までの 8か月間に咽喉炎・扁桃炎の 1 歳から 13 歳までの小児 210 名から抗生素投与前に咽喉からスワブを採取し、培養を行った。検出菌の MIC の測定は日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法で cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC), erythromycin (EM) について行った。接種菌量 10^6 cfu/ml とした。

対象とした 210 名から 340 株の菌が分離された。 *Streptococcus pyogenes* が 69 例, α -*streptococcus* が 43 例, *Staphylococcus aureus* が 39 例, *Haemophilus influenzae* が 37 例, *Streptococcus pneumoniae* が 27 例, *Branhamella catarrhalis* が 17 例, 真菌が 18 例, グラム陰性桿菌が 53 例から 79 例検出された。*B. catarrhalis* は 100%, *S. aureus* は 79%, *H. influenzae* は 21.1% の株が β -lactamase 産生株であった。

B-1-P-22

上気道常在細菌叢が産生する β -ラクタマーゼに関する検討

出口浩一・横田のぞみ・古口昌美
中根 豊・鈴木由美子・深山成美
石原理加・小田清次・田中節子
佐藤久美子
東京総合臨床検査センター研究部、検査第 II 部

市中の上気道感染症で外来を受診した患者の咽頭スワブを用いて推定起炎菌の検索を行い、合わせてそれらのスワブを Broth にて一夜増菌培養、それから推定

起炎菌以外の菌種を検索し、分離・同定した株の β -ラクタマーゼ産生性を検討した。

1. 推定起炎菌

推定起炎菌が判明した 200 症例は、*S. pyogenes* 78 例 (39.0%), *S. anginosus* 17 例 (8.5%), *H. influenzae* 25 例 (12.5%), *S. aureus* 47 例 (23.5%) などであった。

2. 常在細菌の β -ラクタマーゼ産生性

推定起炎菌が判明した 200 症例中の 148 例 (74.0%) からは、推定起炎菌以外の「常在細菌」に β -ラクタマーゼ産生株が認められた。「常在細菌」すなわち初回培養時には検出されないか、もしくはごく少数のこれら β -ラクタマーゼ産生株は *S. aureus* 47 株, *B. catarrhalis* 27 株, *H. parainfluenzae* 25 株, CNS 16 株, *Enterobacter* spp. 11 株, *K. pneumoniae* 10 株, *A. calcoaceticus* 10 株などであった。

3. 考 察

上気道感染症における起炎菌は *Streptococcus* spp. などの β -ラクタマーゼ非産生株の占める割合が高いが、上気道には β -ラクタマーゼを産生する「常在菌」が共存していて、それらが上気道感染症における in direct pathogenecity を構成する一因子であることを、今回の成績を示唆しているものと考えられる。

B-1-P-24

各種臨床分離株の β -lactamase 産生状況と β -lactam 剤に対する感受性

横田 健
順天堂大学医学部細菌学教室

目的：近年、 β -lactam 剤に耐性を示す菌の分離率が増加し、臨床的にも問題となっている。これらの菌の耐性機構のなかでも、 β -lactamase によるものが最も多いといわれてる。今回、 β -lactamase 産生率の地域差、由来材料による違いおよび薬剤感受性における β -lactamase の影響を、全国的に検討したので報告する。

方法：調査期間は 1986 年 12 月～1990 年 1 月の約 3 年間で、参加施設は全国各地 432 施設で実施した。 β -lactamase 産生性はアシドメトリー法 (β -チェック) を用い、薬剤感受性測定では、1 濃度法 (昭和ディスク) および 3 濃度法 (栄研トリディスク) を使用した。

成績： β -lactamase 産生性は 90,097 株で検討した。 β -ラクタマーゼを産生する代表的な 8 菌種を検討した結果、高いものは *E. cloacae* の 87.9%, *S. marces-*

cens の 87.3 % であり、低いものは *H. influenzae* の 15.4 % であった。また、 β -ラクタマーゼ産生率が 63.7 % と比較的高い *P. aeruginosa* の β -lactamase 産生率を 8 地域に分け検討した結果、地域差が見られた。 β -ラクタマーゼの産生率を由来材料別にみると、開放臍、非開放臍、喀痰、血液等の多くの材料から β -lactamase 産生菌が 50 % 以上検出された。喀痰では *P. aeruginosa*、*S. aureus* が多く検出され、この 2 菌種で約半分を占めた。また、*A. carcoaceticus* (約 7 %) が 4 番目に多く検出されたのは興味ある結果であった。開放臍では *S. aureus* のみで半分を占め、次いで *P. aeruginosa*、*S. epidermidis* であった。*S. aureus* と *P. aeruginosa* および *A. carcoaceticus* における各種 β -lactam 剤に対する感受性を検討した結果 β -ラクタマーゼ高度産生菌では、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合の SBT/CPZ が高い感受性を示した。

B-1-P-25

臨床分離株に対する CVA の配合効果について

小笠原晃・三浦雅彦・中平和男
横田栄作・小西孝勇
スミスクライイン・ビーチャム製薬株式会社

目的： β -ラクタマーゼ阻害剤である CVA をペニシリン剤に配合した際の臨床株に対する配合効果について菌種別に比較検討したので報告する。

方法：全国 21 施設より 89 年 4 月～89 年 9 月に分離された、*S. aureus* (SA, 268 株), *S. epidermidis* (SE, 238 株), *E. coli* (EC, 262 株), *K. pneumoniae* (KP, 261 株), *P. mirabilis* (PM, 218 株), *P. vulgaris* (PV, 115 株), *H. influenzae* (HI, 234 株), *B. catarrhalis* (BC, 131 株) を使用した。感受性試験は、日本化学療法学会標準法に準じ、寒天平板希釀法 (10⁶ cfu/ml 接種, 37°C 一晩培養) にて行った。 β -ラクタマーゼの検出は、500 μ g/ml ニトロセフィン (OXOID) を用いて、プレート法にて行い、その色調の変化によって～卅の 4 段階に分けて判定した。薬剤は、AMPC, AMPC : CVA (2 : 1), TIPC, TIPC+CVA (2 μ g/ml), CCL, PIPC を使用した。

結果・考察：

1. 抗菌力について

AMPC, AMPC + CVA, CCL, TIPC, TIPC + CVA, PIPC の 8 菌種 (β -ラクタマーゼ別) に対する感受性測定結果を比較したところ、SA, SE に対して

は AMPC + CVA および TIPC + CVA の MIC₅₀ が最も優れた結果だった。MIC₅₀ は MRSA および MRSE が耐性であるために高値だった。その他のグラム陰性菌に対しては、AMPC + CVA と CCL が、そして TIPC + CVA が PIPC とほぼ同程度の抗菌力を示した。

2. β -ラクタマーゼ検出結果と感受性結果の相関性について

SA, SE においては、 β -ラクタマーゼ検出結果と感受性結果との相関性はそれほどなかった。特に SA では β -ラクタマーゼ陰性菌の MIC 値が β -ラクタマーゼ+卅よりも高めの傾向があり、これは MRSA で β -ラクタマーゼ陰性菌が多いことによる結果であると考えられる。その他の菌種では β -ラクタマーゼ検出結果と感受性結果とで相関性が認められ、ニトロセフィンの色調の変化の大きい株ほど MIC₅₀, MIC₉₀ は高値だった。 β -ラクタマーゼ検出結果別に MIC₅₀ と MIC₉₀ の差を比較したところ、SA と SE に対してはその差が大きかったが、グラム陰性菌に対しては MIC₅₀ と MIC₉₀ の差が小さかった。特にその差の小さかったのは HI であり、かつ 234 株すべてに対する MIC₅₀ と MIC₉₀ の差 (AMPC で 7 管) は大きいことから、 β -ラクタマーゼの検出結果から感受性菌であるか耐性菌であるか判定し易いといえる。 β -ラクタマーゼ検出結果で、 β -ラクタマーゼ陽性株のほとんどが β -ラクタマーゼ卅だったのは、HI と BC であり、よってこの 2 菌種の β -ラクタマーゼの検出は容易であり、かつ最も β -ラクタマーゼの検出結果に信頼性があるといえる。グラム陰性菌に対する AMPC + CVA および TIPC + CVA の MIC₅₀ と MIC₉₀ の差は他の薬剤に比べその差が明らかに小さく、CVA を配合したペニシリン剤が β -ラクタマーゼ陽性・陰性の影響を受けにくいことが示された。

3. CVA の配合効果について

今回検討したすべての菌種に対して CVA の配合による抗菌力の改善がみられた。AMPC および TIPC に CVA を配合することにより、MIC₅₀ または MIC₉₀ が 1/4 以下となったものは、SA に対する MIC₅₀ (AMPC との配合のみ), SE に対する MIC₅₀, EC に対する MIC₉₀, KP に対する MIC_{50,90}, PM に対する MIC₉₀, PV に対する MIC_{50,90}, HI に対する MIC₉₀, BC に対する MIC₅₀ および MIC₉₀ だった。KP, PV, BC は β -ラクタマーゼ陽性率が高く産生する β -ラクタマーゼが MIC におよぼす影響が大きかったことから、CVA の配合により β -ラクタマーゼ陽性株に対する MIC_{50,90} は共に改善され (8 倍から 512 倍), 今回検討した菌種

の中では特に CVA の配合効果が大きかった。

B-1-P-26

臨床材料分離株のイミペネムに対する感受性
(第二報)

—全国 458 施設の成績—

イミペネム薬剤感受性研究会代表

猪狩 淳

琉球大臨床病理

小栗豊子

順天堂大中検

全国の病院の臨床検査室を対象とし、臨床分離株のイミペネム (IPM) に対する感受性の現状と年次的動向を調査しており、今回はその第 2 回目の調査成績を報告した。調査期間は 1989 年 9 月～12 月、参加施設は全国各地の 458 病院、検討に供した菌株数は 95,549 株、分離株の同定と薬剤感受性測定成績は各施設で日常検査として実施したものを所定の調査用紙に記入、これらを回収し解析した。薬剤感受性測定法は 1 濃度ディスク法、3 濃度ディスク法、NCCLS ディスク法。対象薬剤は IPM のほか 23 剤。なお、今回の報告は 1 濃度ディスク法と 3 濃度ディスク法の成績を合計したものに限った。

成績：IPM に対する感受性がきわめて良好（感性率 90 % 以上）であった菌種は、*Streptococcus* 属、*N. gonorrhoeae*、*H. influenzae*、腸内細菌群、*M. catarrhalis*、*Bacteroides* 属であり、*S. aureus* 70 %、CNS 76 %、*E. faecalis* 86 %、*S. marcescens* 87 %、*M. morganii* 81 % の感性率で、MRSA は約 50 % であった。一方、*X. maltophilia*、*Flavobacterium* 属、*E. faecium* の感性率は低かった。

各菌種の IPM に対する感性率の変化を、第 1 回目の調査成績と比較すると、大部分の菌種では大きな変化を認めなかつたが、*S. aureus*、CNS、*E. faecalis* では約 5 % の低下、*N. gonorrhoeae*、*P. vulgaris*、*A. calcoaceticus* では約 4 % の上昇があつた。

IPM が他の抗菌薬と比較して強い抗菌力を示した菌種は、*E. faecalis*、*E. cloacae*、*S. marcescens*、*C. freundii*、*A. calcoaceticus*、*A. xylosoxydans*、*P. aeruginosa*、*B. fragilis* であった。

B-1-P-27

臨床検査材料から分離されるニューキノロン系薬耐性菌の動向

—1986 年と 1989 年の比較—

川上小夜子・根岸久実子・田中孝志

介益山香・皆藤早苗・伊藤純子

山下山美子・生方公子・杉浦 瞳

紺野吉俊

帝京大学医学部附属病院中央検査部細菌検査室、

同 臨床病理

ニューキノロン系薬が臨床で使用され始めた 1984 年以降、約 6 年が経過したが、各種の臨床検査材料から分離される細菌の薬剤感受性成績をみると、特定の菌種において本系統の薬剤に対する耐性菌の割合が増加してきている。今回は、ニューキノロン系薬が臨床で使用され始めた初期の 1986 年の耐性菌の分離頻度と、1989 年のそれを比較し、いずれの菌種において耐性菌が増えつつあり、どのような特徴を有しているのかについて解析を行つた。

比較した両期間でニューキノロン系薬に対する耐性菌の増加が推計学的に有意であった菌種は、*Staphylococcus aureus*、Coagulase negative Staphylococci、*Proteus mirabilis*、Indole 陽性の *Proteus* 属、*Pseudomonas aeruginosa* ならびにその他の *Pseudomonas* 属であった。他の菌種では両期間での有意差は認められなかつた。最も問題であるのは、*S. aureus* であるが、その耐性菌のはほとんどは入院由来株 (59.0 %) で、外来由来株 (6.8 %) にはごくわずかしか認められなかつた。また、それらが多く検出される検査材料は、尿、血液、喀痰、膿汁、咽頭の順であつた。しかも、薬剤耐性型からみると、そのほとんどが MRSA であった。つまり、ニューキノロン系薬にも耐性となった MRSA が病院内に広がつたものと推察された。次いでニューキノロン系薬耐性菌の比率が高い *P. aeruginosa* についてみると、本菌でも入院由来株 (29.4 %) で外来由来株 (10.6 %) に較べて耐性菌の比率が有意に高かつた。また、これらの耐性菌が分離される検査材料は、尿が最も多く、次いで膿汁、喀痰、咽頭の順となつてゐた。ただし、本菌では依然として抗綠膿菌用のペニシリン、セフェム系薬、あるいはアミノ配糖体系薬に感受性を有している株が多く、単一の耐性型を示す菌株が広まつているとは考え難かつた。*P. mirabilis* ではニューキノロン系薬にのみ耐性の株が多く、

K. pneumoniae でも他の薬剤には感性の株が多かったが、*S. marcescens*、その他の *Pseudomonas* 属では多剤耐性化の傾向が強く認められた。

上述したニューキノロン系薬耐性菌の多くは、蘭種を問わず、入院患者から多く分離され、しかもカテーテル留置例が多いことは、留意すべきことと考えられた。

B-1-P-28

ペニシリン耐性肺炎球菌の検出法の検討

畠山靖子・渡辺正治・久保勢津子
菅野治重・米満 博
千葉大学病院検査部

目的：今回 PCG 耐性 *S. pneumoniae* の検出法について、微量液体希釈法とディスク法の検討を行った。

材料と方法：1980 年から 1990 年の 11 年間に千葉大学病院、千葉市立病院、千葉市立海浜病院、および千葉こども病院より分離された計 94 株の *S. pneumoniae* を用いた。

MIC 測定は微量液体希釈法（化療標準法）を用い、3% 馬溶血液添加 Ca, Mg 加 Mueller-Hinton Broth (以下 MHB) と、Vtk 加 Schaedler Broth (添加物：ニコチン酸アミド、消化血液、馬血清、馬溶血液) を用いた。

ディスク法は昭和ディスク（昭和薬品）、トリディスク® “栄研”（栄研化学）、センシディスク（BBL）の 3 法の成績を比較した。MIC およびディスク法とも好気培養と CO₂ 培養での成績を比較した。NCCLS の基準に従い、PCG に対する MIC が $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{ml}$ を感受性、 $0.13 \sim 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ を中等度耐性、 $\geq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$ を耐性とした。使用した抗菌剤は PCG, ABPC, PIPC, MIPC, CEZ, CTM, CTX, IPM / cs, NFLX, EM, VCM, OP の 12 剤である。

成績：PCG に比べ MIPC に対する MIC は大きく二峰に分かれた。好気培養と CO₂ 培養とでは、いずれの抗菌剤も MIC に大きな差はみられなかった。OP 耐性株は PCG 耐性株に多くみられたが、キノロン剤との交差耐性は認められなかった。ディスク法 3 法の比較ではセンシディスクの MIPC で耐性菌を検出できたが、昭和ディスク、トリディスク “栄研” の 2 法では耐性菌の検出は困難であった。

考察：*S. pneumoniae* に対し MIC が明確に二峰に分かれたのは MIPC のみで、PCG 耐性 *S. pneumoniae* の検出剤としては本剤が最適と思われる。

同産ディスク法は PCG 耐性株の検出に問題があり、改良が必要と思われた。

B-1-P-29

マイクロプレート法による *Mycoplasma pneumoniae* および *Ureaplasma urealyticum* 新鮮分離株のニューキノロン感受性について

内野卯津樹・大野幸栄・長谷川美幸
小林寅皓・西田 実
三菱油化ビーシーエル化学療法研究室

M. pneumoniae および *U. urealyticum* に対するニューキノロン剤の抗菌力を微量液体希釈法（マイクロプレート法）および寒天平板希釈法によって比較した。

試験菌として 1989 年～90 年に各種臨床材料より分離した *M. pneumoniae*, *U. urealyticum* 各 30 株を用いた。両菌種とも化学療法学会標準法に準じた agar dilution 法および 96 穴ウェルのマイクロプレート法（微量液体希釈法）で測定した。*M. pneumoniae* はブドウ糖の分解能を 35°C 5 日、*U. urealyticum* は尿素分解能を 35°C 24 時間で判定することにより菌の発育を確認した。

その結果、コロニーの検鏡が必要な寒天平板希釈法と比較して、色調の変化によるマイクロプレート法の判定が容易であった。

比較した薬剤のうち、*M. pneumoniae* に対しマクロライド系の EM, JM が最も抗菌力が強く、次いでニューキノロン系の TFLX が MINO とほぼ同等の活性を示した。

また、*U. urealyticum* に対して TFLX, OFLX は EM より優れた抗菌力を示し、CPFX, LFLX は EM と同等であった。

両測定法で得られた *M. pneumoniae* に対する各薬剤の MIC はほぼ相関性が認められた。*U. urealyticum* ではマイクロプレート法で全般に 1～2 管高くシフトする傾向であった。

ニューキノロン系薬剤の両菌に対する抗菌力は薬剤間で差があり、最近開発された薬剤は優れた活性を示し、それらのうち TFLX および OFLX は特に優れた抗菌力を示した。

B-1-P-30

Haemophilus influenzae の微量液体希釈法に用いる培地の検討

三澤成毅・小栗豊子

順天堂大中検

Haemophilus influenzae の MIC 測定には、現在さまざまな処方の培地が用いられている。

今回、我々は *H. influenzae* の微量液体希釈法に用いる培地について種々の検討を行った。

方法：臨床材料分離 *H. influenzae* を用い、24 時間培養後の菌数を測定した。培地は基礎培地には Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 添加 Mueller-Hinton broth, CAMHB (Difco) と Trypticase soy broth, TSB (BBL) の 2 種を用い、これにヘミン、NAD、酵母エキス、Isovitalex (BBL) のほか、ウマ血清やウマ溶血血液を組合せて用いた。また、臨床材料分離株を用いて MIC-2000 system により MIC を測定した。

結果：NCCLS 標準法の処方の培地は培養後の菌数が 10^6 CFU/ml 程度であり、MIC 測定においても菌の発育性は他の処方の培地に比べて劣るため、MIC 測定用培地として不適当であると考えられた。今回の検討により菌の発育性に最も優れていた培地は、ヘミン、NAD のほかに IsoVitaleX やウマ血清が添加されたものであった。また、IsoVitaleX とウマ血清の代わりに酵母エキスとマウ溶血血液をそれぞれ添加した培地も菌の発育性に優れており、MIC 値の比較においても両者の成績はよく一致していた。基礎培地に用いた CAMHB と TSB は培養後の菌数および菌の発育の程度に大きな差を認めなかった。また、培地中の Mg^{2+} 濃度は CAMHB と TSB では大きな差を認めなかつたが、 Ca^{2+} 濃度は CAMHB より TSB の方が低い成績であった。

B-1-P-31

ディスク法で観察したマクロライド剤の抗緑膿菌活性の一観：特に寒天平板付着性の低下（続報）

金沢 裕・倉又利夫¹⁾

新津医療センター病院内科

¹⁾K.K. ニチエー

原理：*P. aeruginosa* に対して EM-D 法を行うと発

育阻止帯は狭く耐性を示すが一方菌発育域に D を中心に透明度の変化または色調の変化などを伴う 2 重リング域がみられることが多い。この sub-MIC 域に相当する菌苔を濾紙レプリカ法および生食水洗浄法を加えて検討した。

実験材料：使用菌株：主に臨床分離の *P. aeruginosa* 66 株、使用ディスクは金沢式一濃度法（昭和ディスク）を用い macrolides ディスクは含有量 30 μg に統一した。

実験方法：常法により D 法を行い、(1) 培養後の原平板、(2) レプリカ法を行った後の原平板、(3) 培養後のレプリカ平板、(4) 原平板を生食水で覆い微振動を加えて洗浄した平板の各々について観察した。

実験成績：(1) で 2 重リングを示したのは EM, RKM, CAM のいずれも $90 < \%$ 、RKM 26 %, OL, LM, MDM, SPM, JM, CLDM 20 $> \%$ であった。(2) で明らかな菌消失リング域を示したのは、EM, RXM, CAM 95 $< \%$ 、RKM 29 %, OL, LM, MDM, SPM, CLDM 10 $< \%$ であった。(3) は上記全薬剤いずれも 10 $> \%$ であった。(4) で菌流出リング域を呈したものは EM, RXM, CAM 80 $< \%$ 、RKM 22 %, OL, LM, MDM, SPM, CLDM は 10 $> \%$ であった。

考按：上記の成績からレプリカ平板には菌発育阻止リングは出現しないのに濾紙吸着をうけた原平板、および表面洗浄をうけた原平板には菌苔消失リング域の見られたことは *P. aeruginosa* が薬剤の作用により寒天平板付着能の低下をきたしたものと充分推定された。

この現象は EM, CAM, RXM に強く RKM がこれについて見られたが OL, LM, MDM, SPM, CLDM では顕著ではなかった。

結論：以上の結果から *P. aeruginosa* は EM, RXM, CAM $> \text{RKM}$ の順にその sub-MIC 域で薬剤の作用を受け寒天平板付着能の低下をきたすことが認められた。しかし一方 LM, MDM, OL, SPM, JM, CLDM ではそのような作用は明らかではなかった。

B-1-P-32

PAE あるいは生菌数の減少からみた β -ラクタム系薬とアミノ配糖体系薬、あるいはニューキノロン系薬併用のあり方について

杉浦 瞳・生方公子・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

近年、薬剤が除かれた後の菌の再増殖抑制効果

(PAE)が注目され、臨床に即した短時間での成績が注目されるようになってきた。このような立場から、薬剤接觸後の一定時間内における殺菌力とPAEの成績とから、併用のあり方を検討した。

被験菌株としては、*P. aeruginosa*と*E. coli*とを用い、培地はMueller Hinton Broth (Difco)と感受性測定用培地(栄研)とを使用した。なお、被験薬剤としては、netilmicin (NTL), ofloxacin (OFLX), β -ラクタム系薬としてcefazolin (CEZ), ceftazidime (CAZ), cefsuldin (CFS), imipenem (IPM)を用いた。実験方法は、NTLあるいはOFLXと、 β -ラクタム系薬との組み合わせとし、それぞれを単独に作用させた場合、同時に作用させた場合、そのいずれかを先行させた場合について実施した。*P. aeruginosa*に対するNTLと β -ラクタム系薬の組み合わせでは、 β -ラクタム系薬単独時にはPAE値がマイナスであったものが、NTLを加えることによりプラス側へ転じた。しかしながら、そのPAE値は、①NTLを1~2時間先行させた後 β -ラクタム系薬を加えた場合、②NTLと β -ラクタム系薬を同時に加えた場合、③ β -ラクタム系薬を1~2時間先行させた後NTLを加えた場合、の順で優れていた。また、それらの処理直後における生菌数の減少も、ほぼそれに併行した値であった。一方、 β -ラクタム系薬の中で唯一プラスのPAEがみられるIPMとNTLの組み合わせにおいては、菌数の減少が著しいため、それぞれの作用時間を1時間に設定した実験しか成績が求められなかったが、IPM単独時よりもNTLを加えた方がPAE値は良好となるが、両薬剤のいずれを先行させてもその値に大きな差は認められなかった。

OFLXと β -ラクタム系薬のCFSあるいはCAZとの組み合わせにおいても、OFLXを先行させた方が β -ラクタム系薬を先行させるよりも優れたPAE値と生菌数の減少が認められた。

*E. coli*に対するNTLと β -ラクタム系薬、あるいはOFLXと β -ラクタム系薬との組み合わせでは、*P. aeruginosa*の場合とほぼ同様な傾向が認められたが、それらのPAE値は相対的に小さかった。

以上の成績は、薬剤の併用時における投与方法のあり方について、ひとつの示唆を与えるものと考えられる。

B-1-P-33

血中濃度シミュレーションによるセフェム薬作用後のMRSAの高度耐性化

佐々木繁・西村欣也・桑原佑一
宗景正・吉田勇・村上和久
吉田正
塩野義製薬研究所

目的： β -ラクタム剤が、MRSAに感染したヒトに投与された場合、高度耐性株がどの程度の頻度で出現するかを検討する目的で、*in vitro* autosimulation systemを用い、薬剤を血中濃度動態にsimulateしてMRSAに作用させた後の高度耐性株の出現頻度を調べた。

方法：菌株はMRSA、SR 3636株を用いた。被検株に対するFMOX、CMZ、DMPPCのMICはそれぞれ1.56, 6.25, 12.5 μ g/mlであった。薬剤作用は“Auto simulator shionogi (dilution type)”を使用し、FMOXまたはCMZを125 mg, 500 mg 1時間点滴静注時の血中濃度にシミュレートさせ、作用時間は12時間間隔で4または6回繰り返した。薬剤作用後、経時的に採取した試料についてPopulation解析およびMIC分布測定を行った。

結果：1) 125 mg作用48時間の菌についてPopulation解析を行った結果、FMOX 25および50 μ g/mlに耐性の菌は、FMOX作用菌ではそれぞれ 10^{-4} の頻度で出現したのに対し、CMZ作用菌では、それぞれ 10^{-1} , 10^{-2} の高頻度で出現した。

2) 125 mg作用(24, 48時間)菌のMIC分布を調べた結果24, 48時間共FMOX作用菌の方が耐性度は低かった。また作用時間が長くなると両作用菌共、耐性度は増大したが、この傾向はCMZ作用時に特に顕著であった。

3) 500 mg作用の場合には125 mgに比べ、FMOX作用の方は、高度耐性株の出現頻度は低いままであったが、CMZの方では24時間後ですでにほとんどの菌が高度耐性株であった。

4) 薬剤作用後の耐性度の変化は、FMOX、CMZ、DMPPCのすべてMICについて同様であった。

要約：中等度耐性のMRSAに、FMOXを血中濃度に模して作用させると投与量(作用濃度)の低い場合、再増殖が繰り返されたが、作用菌の耐性度は作用前と大きく変化しなかった。CMZはこれに対して高度耐性MRSAの出現率が大きかった。

B-1-P-34

In vitro pharmacokinetic systemによる
MRSAに対する抗菌活性の検討

—vancomycinと他剤との比較—

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

目的：種々の薬剤のメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)に対する抗菌活性を vancomycin (VCM)と比較する目的で, *in vitro* pharmacokinetic systemを用いて検討した。

方法：使用菌株 *S. aureus* BB 5918 (MRSA: メチシリンの MIC > 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$) の VCM, minocycline (MINO) に対する MIC は、それぞれ 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, cefmetazole (CMZ) + fosfomycin (FOM), imipenem (IPM) + cefotiam (CTM) の組み合わせにおいて、checker-board 法にて相乗効果が認められていた。投与モデルは、① VCM 0.5 g, ② MINO 0.2 g, ③ CMZ 1 g + FOM 1 g, ④ IPM 0.5 g + CTM 2.0 g をいずれも 12 時間おきに 4 回点滴したものとし、*in vitro* pharmacokinetic systemを用いてsimulate した。

結果：①と②の系では実験開始時 10^5 CFU/ml の菌が、時間と共に漸減し 48 時間後には 10^2 ~ 10^3 CFU/ml に抑えられていた。これに対し、③と④の系では、4 時間までの初期殺菌能は優れており、 10^2 CFU/ml まで菌を減少させた。しかし、菌は再増殖をきたし、特に④の系では耐性菌の出現に伴ない 2 回目以降の薬剤投与では菌の減少はみられなかった。このため 48 時間後の菌数は 10^6 ~ 10^8 CFU/ml に達していた。

結語：48 時間の実験系から、MRSA が VCM や MINO に対し耐性株でない場合、これら単剤投与の方が、CMZ+FOM や IPM+CTM の併用療法より優れていると考えられた。

B-1-P-35

In vitro pharmacokinetic systemを用いた緑膿菌に対する、CAZ, AMK 併用療法の検討

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

目的：緑膿菌に対する、CAZ, AMK 併用効果をみる目的で *in vitro* pharmacokinetic system を用いて検討した。

方法：供試菌は緑膿菌 ATCC 27853 を用いた。この菌に対する MIC は CAZ は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, AMK は 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

検討した投与モデルは以下の通りである。

- ① CAZ 250 mg 点滴静注 2 回投与 (12 h 毎)
- ② CAZ 250 mg 点滴静注 AMK 200 mg 筋注 2 回投与 (12 h 毎)
- ③ CAZ 250 mg 点滴静注 AMK 50 mg 筋注 2 回投与 (12 h 毎)
- ④ AMK 50 mg 筋注 2 回投与 (12 h 毎)

以上のモデルに関して *in vitro* pharmacokinetic system を用いて、薬剤血中濃度の推移を Simulate し薬剤濃度を変化させ、生菌数の変化および耐性菌の出現の有無を 1 h おきに 24 h まで調べた。

結果：①の系では、8 時間後より耐性菌が出現し、24 時間後には、生菌数 2.8×10^8 CFU/ml 中約 10 %が耐性菌であった。

②の系では、24 時間後には生菌数 4.0×10^4 CFU/ml で耐性菌の出現は、みられなかった。

③の系では、24 時間後には生菌数 8.0×10^5 CFU/ml で耐性菌の出現はみられなかった。

④の系では、24 時間後には生菌数 7.0×10^7 CFU/ml であった。

結語：*In vitro* pharmacokinetic system を用いた。我々の系においては、CAZ, AMK の併用療法は、AMK 少量併用においても耐性菌出現の抑制という面において CAZ 単独投与より、すぐれていた。

C 1 O 1

B-1-P-36

黄色ブドウ球菌の MINO 耐性の解析

—*in vitro* での耐性化と臨床分離 MINO 耐性—

大久保豊司¹⁾・吉田益史¹⁾・岡本了一¹⁾
 橋本 一²⁾・井上松久¹⁾・稻松孝思³⁾
¹⁾群大・医・薬剤耐性菌、²⁾同 微生物、
³⁾東京都老人医療センター

近年大病院を中心に MRSA が分離され、その感染症が問題となっている。MRSA に有効な薬剤は、minocycline (MINO), ST 合剤, vancomycin およびキノロン剤であるが、しかし他方では MRSA の中に MINO, キノロン剤耐性菌も分離され、その傾向は施設によって大分異なる。今回黄色ブドウ球菌における MINO 耐性化を解析する目的でまず *in vitro* での耐性化の試み、次いで臨床分離 MINO 耐性菌の解析を行ない、以下の報告をした。

1. 黄色ブドウ球菌の MINO 耐性は 4% (群馬大学) の割合で存在し、その 86% は NFLX 耐性の MRSA である。しかし、インドネシア由来株の MINO 耐性は 27% であり、MINO, NFLX 耐性の MRSA は 7% のみである。

2. MINO 耐性菌の由来は泌尿器科、耳鼻科で 60% を占めるが、両科の黄色ブドウ球菌分離数 (泌尿器科 << 耳鼻科), MINO 耐性菌分離率 (泌尿器科 >> 耳鼻科) は著しく異なる。

3. MINO 耐性菌のファージ型別では泌尿器科は III群菌が多く、I 群菌 (29) は各科より分離された。

4. MINO 耐性菌の NFLX (6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 選択による耐性変異率は 32% (頻度 $10^{-5} \sim 10^{-8}$) で、NFLX の MIC は 4~16 倍上昇した。

5. TC 耐性 (MINO $\leq 0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$) は pMS 17 (SM) と同じ不和合性群に属するが、MINO 耐性は pMS 17 (SM) と共存した。導入解析の結果、TC 耐性は 4.5 kb のプラスミド、MINO 耐性は染色体上に存在すると思われる。

6. 黄色ブドウ球菌は TC および MINO の薬剤選択 (寒天平板および液体培地) を受けても MIC は変化しない。

新生児・未熟児に対する 6315-S (FMOX) の基礎的、臨床的検討

6315-S 周産期感染症研究会

藤井良知¹⁾・吉岡 一²⁾・藤田晃三²⁾
 阿部敏明³⁾・村新太郎³⁾・日黒英典³⁾
 小佐野満⁴⁾・阿座上志郎⁴⁾・磯畠栄一⁴⁾
 城 裕之⁴⁾・老川忠雄⁴⁾・砂川慶介⁵⁾
 秋田博伸⁶⁾・岩田 敏⁵⁾・佐藤吉壯⁵⁾
 豊永義清⁶⁾・瀬尾 究⁶⁾・中村弘典⁶⁾
 河村研一⁶⁾・中沢 進⁷⁾・佐藤 鑑⁷⁾
 新納憲司⁷⁾・鈴木博之⁷⁾・岩井直一⁸⁾
 中村はるひ⁸⁾・種田陽一⁸⁾・桜井 実⁹⁾
 神谷 齊⁹⁾・西村忠史¹⁰⁾・田吹和雄¹⁰⁾
 木田久美子¹⁰⁾・小林 裕¹¹⁾・春田恒和¹¹⁾
 大倉完悦¹¹⁾・本廣 孝¹²⁾・川上 晃¹²⁾
 古賀達彦¹²⁾・阪田保隆¹²⁾・山下文雄¹²⁾
 辻 芳郎¹³⁾・福田雅文¹³⁾・富増邦夫¹³⁾
 宮野 武¹⁴⁾・木村紘一郎¹⁴⁾・由良二郎¹⁵⁾
 橋本 俊¹⁵⁾

母子化学療法研究所¹⁾、旭川医科大小兒科²⁾、帝京大小兒科³⁾、慶應義塾大小兒科⁴⁾、国立東京第二病院小兒科⁵⁾、山梨赤十字病院小兒科⁶⁾、昭和大小兒科⁷⁾、名鉄病院小兒科⁸⁾、三重大小兒科⁹⁾、大阪医科大小兒科¹⁰⁾、神戸市立中央市民病院小兒科¹¹⁾、久留米大小兒科¹²⁾、長崎大小兒科¹³⁾、順天堂大小兒科¹⁴⁾、名古屋市立大第 1 外科¹⁵⁾

Flomoxef (FMOX) は、oxacephem 系の注射用抗生素であり、すでに成人および小兒科領域の各種感染症に現在使用されている。今回、我々は共同研究にて新生児・未熟児における本剤の有用性を基礎的、臨床的に検討した。

方法：基礎的には、FMOX 10 mg/kg, 20 mg/kg および 40 mg/kg 1 回の静注投与時の体内動態を合計 112 例で検討した。また、臨床的には 199 例の各種感染症に本剤を原則として 1 回 20 mg/kg を 1 日 2~4 回連続して 3 日以上に投与し、安全性・有効性を検討した。

結果：薬動力学的には未熟児の日齢 0~3 日で、それぞれの投与量にて $T_{1/2}$ (β) は、4.10~4.66 h, 4~7 日で 2.27~2.86 h, 8 日以上で 2.09~3.02 h であり、新生児では未熟児に比して約 1 時間その値は短くなっていた。尿中回収率は、日齢が増す毎に、そして未熟児より新生児の方が高い傾向であり、その値は 30.7~62.8% の消失率であった。

臨床的には、199 例の肺炎を中心とした周産期各種

感染症に投与され、菌検出例で94.4%，非検出例で96.1%の高い有効率であり、全体でも95.5%の成績であった。また、細菌学的には単独感染で95.2%の消失率であった。安全性については軽度の下痢が認められた以外には特に臨床検査値異常も本剤特有なものは認められなかった。

以上よりFMOXは、1回20 mg/kgを1日に2~4回投与にて新生児、未熟児の適応感染症に有用な薬剤の1つと考えられた。

C-1-O-2

小児科領域における cefpirome の基礎ならびに臨床的検討

藤井良知¹⁾・阿部敏明²⁾・目黒英典²⁾
 田島 剛²⁾・中沢 進³⁾・佐藤 肇³⁾
 平間裕一³⁾・成田 章³⁾・松本貴美子³⁾
 中沢進一³⁾・鈴木博之³⁾・中西好子³⁾
 長尾和哉³⁾・新納憲司⁴⁾・砂川慶介⁵⁾
 秋田博伸⁶⁾・岩田 敏⁷⁾・佐藤吉壯⁸⁾
 豊永義清⁹⁾・瀬尾 究¹⁰⁾・河村研一¹⁰⁾
 杉田守正¹¹⁾・岩井直一¹²⁾・中村はるひ¹²⁾
 種田陽一¹³⁾・久野邦義¹⁴⁾・桜井 實¹⁵⁾
 伊藤正寛¹⁵⁾・荒井祥二郎¹⁵⁾・神谷 齊¹⁶⁾
 庵原俊昭¹⁶⁾・三河春樹¹⁷⁾・眞弓光文¹⁷⁾
 東日出夫¹⁷⁾・伊藤節子¹⁸⁾・西村忠史¹⁹⁾
 杉田久美子¹⁹⁾・青木繁幸²⁰⁾・田吹和雄²¹⁾
 高木道生²²⁾・小林陽之助²³⁾・東野博彦²³⁾
 平林洋一²³⁾・禹 満²³⁾・園府寺美²³⁾
 春田恒和²⁴⁾・大倉完悦²⁴⁾・黒木茂一²⁴⁾
 西尾利一²⁴⁾・小林 裕²⁵⁾・松田 博²⁶⁾
 貴田嘉一²⁶⁾・森本武彦²⁶⁾・倉繁隆信²⁷⁾
 脇口 宏²⁷⁾・黒田泰弘²⁸⁾・松岡 優²⁸⁾
 高橋芳夫²⁸⁾・岡本 喬²⁹⁾・関口隆徳²⁹⁾
 古川正強³⁰⁾・岡田隆滋³⁰⁾・本廣 孝³¹⁾
 佐々木宏和³¹⁾・荒巻雅史³¹⁾・吉賀達彦³¹⁾
 阪田保隆³¹⁾・富永 薫³¹⁾・山下文雄³¹⁾
 辻 芳郎³²⁾・中山紀男³²⁾・永野清昭³²⁾
 宮副初司³²⁾

¹⁾母子化療研究所、²⁾帝京大学、³⁾昭和大学、都立在原病院、
⁴⁾大日本総合病院、⁵⁾国立東京第三病院、⁶⁾大和市立病院、
⁷⁾国立霞ヶ浦病院、⁸⁾太田病院、⁹⁾山形赤十字病院、¹⁰⁾富士市立中央病院、¹¹⁾神奈川県立厚木病院、¹²⁾名鉄病院、¹³⁾知多市民病院、¹⁴⁾愛知県厚生連更生病院、¹⁵⁾一重大学、¹⁶⁾同立療養所三重病院、¹⁷⁾京都大学、¹⁸⁾武田病院、¹⁹⁾大阪医科大学、²⁰⁾北摂病院、²¹⁾蒼生病院、²²⁾鶴鶴共済病院、²³⁾関西医科大学、²⁴⁾神戸市立中央市民病院、²⁵⁾神戸市立看護短期大学、²⁶⁾愛媛大学、²⁷⁾高知医科大学、²⁸⁾徳島大学、²⁹⁾高松赤十字病院、³⁰⁾同立療養所香川小児病院、³¹⁾久留米大学、³²⁾長崎大学

目的：cefpirome (CPR) の成人領域における有用性はすでに認められている。今回は全国19基幹施設とその関連施設による小児科領域における吸収、排泄および有効性、安全性について検討した。

成績：CPR の 10, 20, 40 mg/kg を one shot 静注 15 分後の血漿中濃度は、それぞれ平均 51.2, 70.5, 123.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、その後漸減、投与後 6 時間で、平均 0.93, 2.38, 6.98 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と用量依存的な推移を示した。同一用量を 30 分あるいは 60 分点滴静注時も同様の血中動態を示した。用法・用量にかかわらず血中半減期は約 1.09~1.84 時間を示し、尿中回収率は約 48.7~71.6 % であった。

臨床効果解析対象は総投与患児 499 例中 454 例に重複感染症例を加えたのべ 457 例で、1 日投与量は 60~80 mg/kg を 3~4 回に分割投与した症例が過半数を占めていた。

起炎菌の判明した症例は 255 例でその臨床効果は化膿性膿膜炎 (12 例) 91.7%，肺炎・膿胸 (137 例) 94.9%，気管支炎 (8 例)、87.5%，尿路感染症 (52 例) 96.2 % であり、敗血症 (4 例)、扁頭炎・咽喉頭炎 (14 例)、化膿性リンパ節炎 (3 例)、皮膚・軟部組織感染症 (15 例) ではいずれも 100 % で、その他の疾患を含め全体では 95.3 % の高い有効率を示した。起炎菌非検出症例は 202 例で有効率は 92.6 % であった。細菌学的効果はグラム陽性菌 (102 株) で 95.1%，グラム陰性菌 (174 株) で 97.1 % の菌消失率を示した。他剤無効例 (125 例) に対する有効率は 93.6%，菌消失率は 92.2 % であった。

副作用は 492 例について検討、20 例 (4.1 %) に主に下痢・軟便が認められた。臨床検査値異常変動は 101 例 (20.5 %) に認められ、主に好酸球・血小板、GOT GPT の変動であった。現われた副作用および臨床検査値異常はいずれも一過性であり、CPR は成人同様小児領域においても高い有効性と安全性を示した。

C-1-O-3

新生児における flomoxef の蛋白結合率に関する検討

磯畑栄一・金 麻彰・横田隆夫
楠本 裕・岩田 敏・秋田博伸
老川忠雄

慶應義塾大学医学部小児科

佐藤吉壯
富士重工業健保組合総合太田病院小児科

砂川慶介
国立東京第二病院小児科

新生児において薬物の蛋白結合率は成人に比べ低いとされており、抗生素投与時においても、投与薬剤の蛋白結合率が低値を示すことが予想される。今回我々は、新生児において FMOX の蛋白結合率について検討を加えたので報告する。

対象は 1990 年 1 月から 1990 年 10 月までの間に慶應義塾大学病院 NICU および富士重工業健保組合総合太田病院 NICU に入院した新生児で、細菌感染症およびその疑いで FMOX の投与を受けた 14 例、のべ 36 検体である。投与量、投与方法は FMOX を 1 回 20~25 mg/kg を 1 日 2~3 回 one shot 静注とした。測定方法は限外濾過法を用い、FMOX 総濃度と遊離型の FMOX 濃度を測定し、蛋白結合率を算出した。

新生児における FMOX の蛋白結合率は、7.5%~28.9% に分布しており、成人領域の成績の 35%~40% に比べ低値を示した。FMOX 血中濃度と FMOX 蛋白結合率の関係は、5% の危険率で有意な相関を認めた。

FMOX は *in vitro* では、latamoxef や ceftriaxone のようにアルブミン結合ビリルビンを遊離することはないといわれている。しかし、*in vivo* でビリルビン排出係数が変化するとすれば、当然総ビリルビンとの間に相関が生じると思われ、unbound bilirubin を含めさらに検討を加えて報告する。

C-1-O-4

婦人科領域周産期における 6315-S (FMOX) の基礎的・臨床的検討

6315-S 周産期感染症研究会

松田静治¹⁾・平山博章¹⁾・王 欣暉¹⁾
清水哲也²⁾・石川睦男²⁾・千石一雄²⁾
玉手健一²⁾・藤本征一郎³⁾・牧野田知³⁾
花谷 鑑³⁾・岩城雅範³⁾・鶴田浩之³⁾
千村哲朗⁴⁾・森崎伸之⁴⁾・舟山 達⁴⁾
長 南薰⁵⁾・福永完吾⁵⁾・田井勝昭⁵⁾
玉舎輝彦⁶⁾・伊藤邦彦⁶⁾・山田新尚⁶⁾
早崎源基⁶⁾・岡田弘二⁷⁾・山元貴雄⁷⁾
保田仁介⁷⁾・岩破一博⁷⁾

順天堂大学、江東病院産婦人科¹⁾、旭川医科大学産婦人科²⁾、
北海道大学産婦人科³⁾、山形大学産婦人科⁴⁾、昭和大学産婦人科⁵⁾、岐阜大学産婦人科⁶⁾、京都府立医科大学産婦人科⁷⁾

6315-S (FMOX) は oxa-cephem 系の注射用抗生素であり、本邦では昭和 63 年に発売され現在婦人科領域を含む成人および小児科領域の各種感染症に使用されている。その特徴とする所はグラム陽性・陰性の両方に抗菌力を示すバランスのよい抗生素であり現在問題とされている MRSA の一部にも感受性を示すとされている。

今回、我々は周産期における本剤の有用性を上記 7 施設およびその関連施設の共同研究で基礎的・臨床的に検討を行ない以下の成績を得た。

方法：周産期の妊娠婦の FMOX 体内動態を 1 回 1 ないし 2 g の静注と 1 g の 30 分および 1 時間の点滴静注にて母体血を中心に臍帯血および羊水への移行を測定しその薬動力学的解析を行った。また臨床的には 1 日 1~2 g の分 2 を原則としその有用性を検討した。

成績：1 g 静注投与時 (n=46) の各組織移行に関するパラメーター (C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ (β), AUC) は臍帯血、羊水でそれぞれ 12.71 μg/ml, 0.57 h, 9.24 h, 79 μg · h/ml と 11.77 μg/ml, 3.35 h, 9.24 h, 204 μg · h/ml であった。2 g 静注では用量依存性を示し点滴静注でも同様の傾向がうかがわれた。臨床的には全体で 93 例使用されてその内有効性評価例は 68 例であり感染予防投与は 25 例であった。ほとんどが 1 日 2 g 分 2 の 1 週間以内の投与での点滴静注例であった。有効率は 98.5% (67/68) であり妊娠 (後期) および産褥期で最も症例の多かった絨毛羊膜炎 (16 例)、子宮内感染 28 例がそれぞれ 93.8%, 100% の成績であった。

細菌学的にはグラム陽性菌で 94.1% (16/17)、陰性

菌で 75 % (6/8), 全体で 84.6 % (33/39) の菌消失率であった。副作用は 2 例 (発疹, 下痢) にみられ、臨床検査値異常発現例は 5 例であった。

考察：以上の基礎的・臨床的検討より本剤 (FMOX) は他のセフェム系注射用抗生素質同様良好な体内動態を示し、臨床的にも 1 日 2 g 分 2 の投与にて産婦人科領域周産期の感染症に対して有用な薬剤の 1 つと考えられた。

C-1-O-5

重症血液疾患における 5-FC とアンホテリシン B の真菌感染予防効果

—臨床的および血清学的診断について—

青墳信之・王 伯銘・浅井隆善

吉田 尚

千葉大学第二内科、千葉アンコチル研究会

目的：血液疾患の白血球減少患者を中心に、5-FC とアンホテリシン B を経口投与し、真菌感染予防効果を臨床的および血清学的に判定して比較検討したので報告する。

対象および方法：対象は血液疾患 61 例で、急性白血病 32 例、悪性リンパ腫 14 例、その他 15 例である。5-FC 100~150 mg/kg/日とアンホテリシン B シロップ 10 mg/kg/日を、化学療法と同時に経口投与し始め、白血球回復時まで投与した。カンジダ症の血清学的検査は、リムルステスト、D-アラビニトール、カンジダ抗原値、カンジダ抗体値を同時測定し、投与前、発熱時および 2 週間毎に検査した。予防効果は臨床的に判定し、血清学的判定との比較も行った。

結果：臨床的効果判定による有効率は、判定可能症例 51 例中 38 例 74.5 % であった。これを化学療法中の最低顆粒球数別に分けてみると顆粒球 100/ μ l 以下の群で 31 例中 23 例 74.2 % であった。副作用は 3.2 % にみられ、重篤なものはなかった。血清学的診断は 36 例について行い、血清学的効果判定および臨床的効果判定による有効率を比較検討した。リムルステスト陰性を有効基準とすると有効率は 81.3 %、D-アラビニトール陰性では 56.3 %、リムルステストおよび D-アラビニトール陰性では 56.3 %、リムルステストと D-アラビニトールどちらか陰性では 90.6 % であった。カンジダ抗原、抗体は陽性例が少なく臨床効果との評価は難しかった。

考案：血液疾患患者の真菌感染症予防に、5-FC とアンホテリシン B を併用し、とくに顆粒球が 100/ μ l

以下となる、高度治療群において良好な成績が得られた。これは異なる作用機序の薬剤を併用したためと考えられた。予防効果判定は難しく、カンジダの血清学的診断、特にリムルステストと D-アラビニトールを同時測定することは、真菌感染症の補助診断に有用であると思われた。

C-1-O-7

Cefpimizole および ceftazidime によると思われる急性腎不全の経過中に間質性肺炎を呈した 1 症例

吉田正樹・斎藤 篤・嶋田甚五郎

柴 孝也・加地正伸・堀 誠治

三枝昭裕・吉川晃司・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科

近年、抗菌剤の使用量は増加の一途をたどっている。それに伴ない、副作用の報告も多岐にわたってきている。

今回、我々は cefpimizole (CPIZ) および ceftazidime (CAZ) による副作用と思われる急性腎不全の経過中に間質性肺炎を呈した 1 症例を経験したので報告する。

[症例] 68 歳、女性

平成 2 年 1 月 28 日に、咽頭痛、発熱、全身倦怠感が出現し、30 日近医を受診し、ただちに入院となった。2 月 1 日より CPIZ 2 g/日、数日間の投与を受け、一時症状は改善し外泊管理となった。しかし、19 日再度症状悪化にて再び CPIZ 2 g/日投与された。3 月 3 日より全身に蕁麻疹出現したため、投与を中止した。同月 5 日に三たび発熱を認め、胆道系感染症が疑われ、8 日より CAZ 1 g/日投与したところ、9 日には尿量が 400ml と減少し、10 日には無尿状態となった。furosemide、D-Mannitol に対しても反応みられず急性腎不全と診断された。3 月 14 日に当院転院となった。入院時検査所見にて、BUN 47, Cr 7.3 と腎不全状態であり、14 日~24 日の間に 8 回の血液透析を施行した。さらに、抗生素質による急性腎不全と判断し、15, 16 日は血漿交換も施行した。16~18 日に methylprednisolone 500 mg/日によるパルス療法施行 (計 1,500 mg) し、19 日より prednisolone 60 mg/日投与した。25 日利尿期となり prednisolone は漸減し、4 月 3 日中止とした。3 月 28 日頃より咳嗽が出現していたが、prednisolone 中止後増悪し、発熱、呼吸困難も出現した。検査所見にて好酸球增多、高 IgE 血症、Pao₂ の低下を認め、胸部

XP、胸部CT上間質性肺炎が疑われた。

C 1-O-9

白血球スーパーオキサイド産生能におよぼすシスプラチニの影響

五十嵐宏・町田豊平・小野寺昭
清田 浩・後藤博一・三谷比呂志
川原 元・細部高英
東京慈恵会医科大学泌尿器科

近年、一部の抗腫瘍剤投与によりスーパーオキサイドが産生されるという報告がある。シスプラチニは広く使用されている抗腫瘍剤であるが、副作用の中に骨髓抑制があり、末梢白血球数の低下とし現われ、宿主の感染防御能破綻につながる。そこで今回の研究目的は、1)シスプラチニ自体に好中球あるいは単球のスーパーオキサイド産生誘導能があるかどうか、2)シスプラチニ存在下で phorbol myristate acetate (以下、PMA)刺激により好中球および単球のスーパーオキサイド産生がどのように影響を受けるかを *in vitro* で検討し、生体にシスプラチニを投与した際、骨髓抑制発現前に、生体内で好中球および単球機能が変化を受けるか検討することにある。

方法：健常人へパリン加静脈血を Mono-Poly Resolving Medium (Flow 社) を用い、比重遠心法にて好中球、単球を分離する。Saline G 1 ml の系に各々白血球 10^6 個とルミノール $330 \mu\text{g}/\text{ml}$ を混和し、37°C 5 分前培養後、シスプラチニ 0.5, 5.0, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を加え、Chemiluminescence 法により化学発光量 (以下 CL 値) を経時的に測定し、CL 値の最大値を白血球スーパーオキサイド産生能とした。次に、同濃度のシスプラチニを加え 3 分後に、PMA 100ng を混和刺激し、CL 値を測定し、シスプラチニのスーパーオキサイド産生誘導能誘導能に及ぼす影響について検討した。

結果：1)シスプラチニ自体には白血球スーパーオキサイド産生誘導能は認められなかった。2)シスプラチニ存在下では濃度依存性に PMA 刺激による白血球スーパーオキサイド産生誘導能が抑制された。3)以上より、生体はシスプラチニ投与により骨髓抑制以前に易感染状態となることが示唆された。

C 1-O-12

切除不能原発性肝癌症例の臨床検査値による病態把握と予後に関する検討

齋藤 彰¹⁾・折出光敏²⁾・三浦 健³⁾

大瀧 慶¹⁾・務中昌巳¹⁾

¹⁾広島大学原爆放射能医学研究所

²⁾町立阿寒病院、³⁾三浦病院

目的：切除不能な原発性肝癌は肝硬変症を合併することが多く、肝機能を主体として疾患に対する宿主の生体機能の低下が進んでいるが、総合的に表現し得る指標は存在しない。今回臨床検査値を統合化し、可能な限り少ない指標で予後の推測を試みることを目的とした。

対象：半蔵門病院にて動注用カテーテル挿入のための開腹術時点で、切除不能な原発性肝癌で肝硬変症の合併を確認し、肝外性の遠隔転移を認めない 25 症例を対象とした。全例、肝動脈より MMC 2~6 mg, 5-FU 250 mg を入院中は週 3 回、退院後は月 1 回を長期反復投与している。

解析：解析に使用した臨床検査項目は統計学的に相関が高いことを確認した上で選択し、ZTT, GPT, LDH, LAP, 総ビリルビン、ヘモグロビン、アルブミンを使用した。解析は開腹術直前の検査値を平方根変換し、SAS (Statistical Analysis System) の主成分分析を使用した。

結果：第 1 主成分として、宿主の持つ全身の生体機能、疾患に対する抵抗力と考えられる要因、第 2 主成分として肝機能の悪化と考えられる要因を得た。第 1, 第 2 主成分を座標とする平面で、抵抗力が低下し肝機能の悪化が進んだ領域に位置する 5 例中 4 例が 180 日以内に死亡し、抵抗力が温存され、肝機能の低下が軽度な領域に位置する 8 例中 6 例が 180 日以上生存した症例であった。

考察：今回の解析から癌の進行、肝機能の悪化状態のみでは病態の充分な把握はできず、第 1 主成分で示される生体機能が予後の推測に重要で、患者の予後にプラスとマイナスの要因で 2 次元的な平面上で病態を把握する必要があると考えられる。

C-1-O-15

血液透析患者における白血球殺菌能についての検討

糸賀 寛¹⁾・石山 剛²⁾・三浦義昭²⁾
 林 明男³⁾・石古博昭³⁾
 秋田組合総合病院、内科¹⁾
 同 腎臓内科²⁾三菱油化ビーシー・エル³⁾

目的：第36回日本化学療法学会（東日本支部総会）において、我々は、白血球殺菌能検査の基礎的検討を報告した。今回、血液透析患者の感染に対する防御能を検討する目的で、白血球殺菌能を測定し、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法：健康人22名と、血液透析患者35名を対象とした。デキストラン処理にて分離し、 5×10^6 cells/mlに調整した多核白血球(PMN)を、20%ヒト・プール血液0.4 mlおよび 2.5×10^7 CFU/mlに調製した *E. coli* O 75 菌液0.1 mlと混合し、37°Cにて回転反応させた。0, 60, 120, 180分後に混合液から0.01 ml分取し、滅菌蒸留水に希釈後、T・S寒天平板に塗抹し、37°C 18時間培養後、生菌コロニー数を計測して、各時間の生菌数からPMNの殺菌率を求めた。なお、平均値の差の検定には Welch の方法を用いた。

結果および考察：健康人22名による0分の生菌数log値は、 6.42 ± 0.12 、60分値 4.13 ± 0.34 、120分値 3.54 ± 0.39 、180分値 3.58 ± 0.34 であった。一方血液透析患者35名では、0分 6.33 ± 0.09 、60分 4.46 ± 0.30 、120分 4.06 ± 0.51 、180分 4.03 ± 0.49 であった。血液透析患者の白血球殺菌能は、60, 120および180分値のいずれも健康人と比較して、有意に低下していた。なお、血液透析患者において、基礎疾患、透析期間および使用透析膜による差についても検討したが、症例が少なく、明らかな差は認められなかった。このことから、血液透析患者は immune compromised host であり、感染に対する充分な管理および対策が必要と考えられた。さらに症例を重ね、使用透析膜などの差異についても検討していきたい。

C-1-O-17

ニュー・キノロン剤のリン酸緩衝液中および尿中における好中球殺菌能におよぼす影響

三谷比呂志・町田豊平・小野寺昭
 清田 浩・後藤博・川原 元
 五十嵐宏・斎藤賢一*
 東京慈恵会医科大学泌尿器科
 国立大蔵病院泌尿器科

目的：尿路感染症におけるニュー・キノロン剤の生体内効果を知る目的で、リン酸緩衝液(以下 PBS と略す)中および尿中においてニュー・キノロン剤の好中球に及ぼす影響について検討した。

対象と方法：Norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) の4剤を検討薬剤とした。健常人のヘパリン加静脈血より Mono-Poly Resolving Medium (Flow 社) を用いた比重遠心法により好中球を分離した。好中球の生細胞数をカウントしたのち、PBS 中あるいは尿(浸透圧 200~300 mOsm/kg)中に 1×10^6 個/mlとなるよう好中球を調整し、各薬剤 1, 10, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 存在下および非存在下にて 100 ng/ml の phorbol myristate acetate (PMA)により好中球を刺激し、好中球のスーパー・オキサイド産生能を chemiluminescence 法により測定した。スーパー・オキサイド産生能は chemiluminescence 値の最大値を指標とし、ニュー・キノロン剤の好中球におよぼす影響を検討した。

結果：PBS 中では各薬剤共に好中球スーパー・オキサイド産生能は 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では影響は認められなかつたが、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では増強され、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では抑制された。尿中では、好中球のスーパー・オキサイド産生能は尿の浸透圧が 200~300 mOsm/kg の時に最大となることから、この尿を用いて同様の実験を行ったところ、PBS 中と同様の傾向を認めた。

：ニュー・キノロン剤通常量投与時の血中、尿中薬剤濃度の peak が各々約 1~4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、100~500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であることから、ニュー・キノロン剤の好中球殺菌能におよぼす影響は血中では弱く、尿中ではいと考えられた。

C-1-O-18

セフォジジム(CDZM)と好中球との協力的殺菌作用について

澤田留美子・平井裕・辻野守泰

中畑 久・武部和人¹⁾・工藤 肇²⁾

¹⁾弘前大学第三内科

²⁾弘前大学臨床検査医学

目的：新半合成セファロスボリン剤のセフォジジム(CDZM)はBRMとしての作用が注目されている。そこで、CDZMとヒト好中球(PMN)との協力作用が健常人のみならず基礎疾患有する患者群でも発揮されるか否か、セフメタゾール(CMZ)を対照薬に、PMN殺菌能との協力作用の程度で検討した。

対象：健常群：6名、患者群：6名(インスリン依存型糖尿病3名、糖尿病+肺癌+心不全1名、糖尿病+ネフローゼ症候群1名、膠原病+ステロイド療法1名)。

方法：対象のPMNを、1, 0.5, $2.25 \times 10^6/\text{ml}$ の3段階、CDZMとCMZは、1/16, 1/4, 1 MICの3段階に調整し、各々の段階のPMNに対して3濃度の薬剤を組み合わせ、PMN単独、薬剤単独を加えて試験系を作成した。*E. coli* 59株を 10^7 CFU/ml に調整し、菌液をAB型血清と共に37°Cで回転培養し、1.2時間後にPMNを浸透圧破壊し、一夜培養しコロニーニー数を算定した。

結果：PMNとCDZMの協力的殺菌作用は、健常群のみならず患者群でも認められた。一方、PMNとCMZの協力的殺菌作用は、健常群でわずかに認められたが、患者群では認められなかった。

考察：今まで健常群についてはCDZMはPMNとの協力作用を有するとの報告があるが、今回の実験でcompromised hostと思われる患者群でもCDZMとPMNの協力的殺菌作用を確認した。この結果から、CDZMは感染防御能低下の症例でも有効な薬剤であることが示唆された。

C-1-O-19

透析患者の免疫能に与える γ -EPOの効果

西尾正一・梁間 真・井関達男

小早川等

生長会府中病院泌尿器科

透析患者免疫能の低下要因子として種々の原因が考えられているが、今回我々はエリスロポエチン(以下EPO)にて急速に貧血が改善した場合の患者免疫能の変動について検討した。

対象および方法：対象は週3回の定期的血液透析を受けている腎不全患者5例でEPOの投与は初期の8週間は3,000単位×3回/週を原則とし、その後はHtの変動に応じて投与量は変更した。

結果：血清免疫グロブリンではIgAのみがEPO投与後2か月目に低下しその後は徐々に上昇した。白血球数は初期に上昇したが、その後投与前値に復していた。血小板数は5例中3例に上昇傾向が示された。リンパ球サブセットではOKT-3はEPO投与2か月目に明らかに上昇したが、その後はゆるやかなカーブで低下していた。OKT-4は全経過を通してゆっくり上昇し、OKT-8は逆にEPO投与後徐々に低下していた。したがってOKT 4/8比はEPO投与10か月目から全例において上昇する傾向が示された。一方、PHAやCon-Aに対するリンパ球の幼若化反応はEPO投与初期では上昇するが、長期的観察では徐々に元の値まで低下していた。さらに *in vitro*におけるLSTではEPOが1.0 U/ml, 3.0 U/mlでは明らかな反応はなく、4.5 U/mlでSIはやや上昇したが有意なものではなかった。

考察：EPOの投与にて貧血は急速に改善され、その時期(EPO投与後約2か月目)にOKT-3の上昇、IgAの低下など免疫学的パラメータの変動が示されたが、その後EPO投与を継続してもこれらのパラメータは徐々に投与前値に復帰していた。したがってこのような変化はEPOの非特異的な刺激反応あるいは貧血改善に伴なう一時的なものと考えられる。しかしOKT 4/8比は経過とともに上昇する傾向にあり患者の抵抗力に何らかの効果が期待されるため、今後さらに症例を重ね検討していきたい。

B-2-P-44

複雑性尿路感染症に対する Ceftibuten の至適臨床用量の検討試験

熊澤淨一・松本哲朗

九州大学医学部泌尿器科

熊本悦明・広瀬崇興

札幌医科大学泌尿器科

土田正義

秋田大学医学部泌尿器科

新島端夫・阿曾佳郎・岸 洋一

東京大学医学部泌尿器科

河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科

名出頼男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

河田幸道

岐阜大学医学部泌尿器科

守殿貞夫・荒川創一

神戸大学医学部泌尿器科

大森弘之・公文裕巳

岡山大学医学部泌尿器科

香川 征・黒川一男

徳島大学医学部泌尿器科

真崎善二郎・中牟田誠一

佐賀医科大学泌尿器科

永山在明

福岡大学医学部微生物学

小川暢也

愛媛大学医学部秦理学

新セフェム系経口抗生物質 ceftizuten (CETB) の複雑性尿路感染症に対する至適臨床用量を検討した。対象は *Pseudomonas* 属を除く、グラム陰性菌に対するカテーテル非留置症例とし、CETB 1 日 400 g (分 2) と 600 mg (分 3), cefaclor (CCL) の 1,500 mg (分 3) を 5 日間投与し、UTI 薬効評価基準により判定した。総合臨床効果は CETB 400 mg 群 91.2 %, CETB 600 mg 群 92.2 %, CCL 群 85.4 % で 3 群間に有意差はみられず、CETB 400 mg を至適用量と考えた。

B-2-P-45

複雑性尿路感染症に対する ceftibuten と cefaclor との二重盲検比較試験

熊澤淨一・松本哲朗

九州大学医学部泌尿器科

熊本悦明・広瀬崇興

札幌医科大学泌尿器科

土田正義

秋田大学泌尿器科

折笠精一

東北大学医学部泌尿器科

阿曾佳郎・岸 洋一

東京大学医学部泌尿器科

町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科

河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科

名出頼男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

清水保夫

福井医科大学泌尿器科

久住治男

金沢大学医学部泌尿器科

河田幸道

岐阜大学医学部泌尿器科

守殿貞夫・荒川創一

神戸大学医学部泌尿器科

大森弘之・公文裕巳

岡山大学医学部泌尿器科

碓井 亜

広島大学医学部泌尿器科

香川 征・黒川一男

徳島大学医学部泌尿器科

江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科

斉藤 泰

長崎大学医学部泌尿器科

大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

永山在明

福岡大学医学部微生物学

小川暢也
愛媛大学医学部臓器学

新セフェム系経口抗生物質 ceftibuten (CETB) の複雑性尿路感染症に対する有用性を、cefclor (CCL) を対照とする三重盲検比較試験により評価した。対象はカテーテル非留置のグラム陰性菌 (Pseudomonas 属を除く) による複雑性尿路感染症例であり、CETB 111 例、CCL 94 例が評価可能症例であり、臨床効果は CETB 群 87.4 %, CCL 群 78.7 % の有効率で有意差を認めなかった。また、主治医判定は CETB 群 (92.8 %) が CCL 群 (77.7 %) よりも有意に高く、副作用および臨床検査異常発現率にも両群間に有意差を認めなかった。以上より、グラム陰性菌による複雑性尿路感染症に対して CETB 400 mg は CCL 1,500 mg よりも同等ないしそれ以上の有用性が認められた。

B-2-P-46

東北地区における複雑性尿路感染症に対する aztreonam (AZT) の臨床的検討

森田 隆¹⁾・土田正義¹⁾・鈴木唯司²⁾
古川利有²⁾・久保 隆³⁾・佐久間芳文³⁾
折笠精一⁴⁾・星 宣次⁴⁾・中田瑛浩⁵⁾
柿崎 浩⁵⁾・白岩康男⁶⁾・坂上善成⁶⁾
¹⁾秋田大学泌尿器科, ²⁾弘前大学泌尿器科,
³⁾岩手医大泌尿器科, ⁴⁾東北大学泌尿器科,
⁵⁾山形大学泌尿器科, ⁶⁾福島医大泌尿器科

複雑性尿路感染症においては *Pseudomonas aeruginosa* や *Serratia marcescens* 等のグラム陰性桿菌の分離頻度が高く、我々はすでに尿路感染症分離菌に対する細菌学的検討を実施し、第 35 回本学会総会に報告した。今回グラム陰性桿菌に抗菌力を示す aztreonam (AZT) を東北地区の 6 大学およびその協力病院泌尿器科において臨床的に検討したので報告する。

16 歳以上の複雑性尿路感染症の入院患者を対象とし、AZT は 1 回 1~2 g, 1 日 2 回を原則として 5 日間静注した。評価は主治医判定および UTI 判定基準によって行った。総投与症例は 101 例で、このうち薬効評価可能な症例は、膀胱炎 38 例、腎盂腎炎 46 例、前立腺術後感染症 9 例の総計 93 例であった。年齢分布は 60 歳以上が 63.4 % を占め、30 歳未満は 5.4 % にすぎなかった。性別では男性が 2/3 を占めた。主治医判定の有効率は膀胱炎 71.0 %、腎盂腎炎 71.7 %、前立腺術後

感染症 66.7 % であった。UTI 薬効評価基準に合致する症例は 75 例で、総合有効率は 66.7 % であった。群別有効率では第 1 群 57.1 %、第 2 群 33.3 %、第 3 群 100.0 %、第 4 群 100.0 %、第 5 群 60.0 %、第 6 群 66.7 % であった。細菌学的効果ではグラム陰性菌で 76.8 % の消炎率であった。菌別には *P. aeruginosa* 61.9 %, *E. coli* 100.0 %, *S. marcescens* 80.0 %, *Citrobacter* 66.7 %, *Klebsiella* 75.0 % であった。

これらの結果、高齢者の複雑性尿路感染症に対し AZT の高い有効性を示唆している。

B-2-P-47

カテーテル留置複雑性尿路感染症における ISP と PIPC の併用療法

松本折朗・田中正利・熊澤淨一
九州大学医学部泌尿器科

西村昌広・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

安野博彦・守殿貞夫
神戸大学医学部泌尿器科

永山在明
福岡大学医学部微生物学教室

清水喜八郎
東京女子医大内科

目的：アミノ配糖体と β -ラクタム剤の併用療法は各方面で行われているが、複雑性尿路感染症における、その意義は不明な点が多い。複雑性尿路感染症のうち、最も難治であるカテーテル留置症例について、イセパマイシン (ISP) とビペラシリン (PIPC) の併用効果を臨床的、基礎的に検討した。

対象と方法と効果判定：カテーテル留置複雑性尿路感染症患者を対象とし、ISP 1 回 400 mg、1 日 1 回筋注と PIPC 1 回 2 g、1 日 1 回点滴静注を下記の 4 群に分け、5 日間投与した。I 群：朝 ISP 400 mg 筋注、夕 PIPC 2 g 点滴静注。II 群：朝 ISP 400 mg および PIPC 2 g 同時投与。III 群：朝 PIPC 2 g 点滴静注、夕 ISP 400 mg 筋注。IV 群：朝 ISP 400 mg 筋注 1 回。これらの投与法を封筒法により選択した。臨床効果は UTI 薬効評価基準によった。

結果と考察：総合有効率は I 群 72.7 %、II 群 54.5 %、III 群 66.7 %、IV 群 25.0 % であり、ISP と PIPC の併用例は、ISP の単独投与より臨床効果が高かったが、ISP と PIPC の投与順序は ISP の先行投与が、他の方法に比し、やや良好であった。このことより、複雑性

尿路感染症に対するアミノ配糖体と β -ラクタム薬の併用投与では、投与順序も考慮する必要があると思われた。

B-2-P-48

急性副睾丸炎に対する cefmetazole の効果について

中島 登・西澤和亮・星野英章

木下英親・河村信夫
東海大学病院泌尿器科

急性副睾丸炎は、比較的多く見られる疾患であるが、原因菌の検出が難しく、かつ薬剤の副睾丸への移行が少ないのであるので、治療する薬剤により有効・無効の差が認められるようである。一般的にセフェム系薬剤は副睾丸へ移行しにくいと言われているが今回我々は、セフェム系薬剤の中で cefmetazole (CMZ) のラットでの副睾丸への移行を調べ、比較的良好な移行が認められた。また、これまでに入院治療を要した急性副睾丸炎患者で、CMZ による治療効果について検討したので報告する。

対象・方法：対象患者は、1980 年から 1990 年 3 月までに CMZ を 7 日以上投与された 38 例の急性副睾丸炎患者で、年齢は 19~65 歳（平均 50.6 歳）、両側罹患が 6 例、左側 10 例、右側 22 例で、12 例に合併症を認めていた。判定は大川らの判定基準に従い 3 日目、5 日目の判定と共に 7 日目判定も施行してみた。

結果：1 日 2~4 g の 3 日分投与で著効 1 例、有効 15 例、無効 14 例、有効率 53.3 %、5 日投与では著効 2 例、有効 21 例、無効 7 例、有効率 76.6 %、7 日投与では著効 10 例、有効 15 例、無効 5 例、有効率 83.3 % で比較的良好な結果が認められていた。一般的に、セフェム系薬剤は副睾丸への移行が良いとは思われてはいないが、CMZ は充分に副睾丸炎の治療に有用な薬剤であり、また 7 日以上の投与が必要になるものと思われた。

B-2 P-50

婦人科手術症例における子宮頸部・体部・腹腔内の細菌叢の比較検討

千村哲朗

山形大・医・産婦人科

中原正城

科学技術研究所

目的：下部性器における各種微生物の存在は多くの報告で認められるが、上行感染に対する局所的防御機構の一つとして頸管および頸管粘液の役割はきわめて高い。非妊娠時および妊娠中の下部性器の微生物の存在と、その頸管通過による子宮内の存在に関する報告はきわめて少ない。すでにこれらの検討について、一部報告したが、今回は、子宮体部と腹腔内について細菌叢の比較を明らかにすることを目的とした。

方法：婦人科領域で開腹手術により、子宮全摘術を施行した 124 例を対象とし、子宮摘出直後の子宮頸部・体部からの分泌物を検体とした。また腹腔内からの検体は、開腹直後に卵巣表面を擦過し検体とした。対象年齢は 30~60 歳代であり、40 歳代が 63.7 % を占めた。

結果：子宮頸部からの細菌検出率は 50/77 (64.9 %) で 59 株が検出された。好気性グラム陽性菌 (67.8 %)、嫌気性グラム陽性菌 (27.1 %) が主要な率を占めた。分離菌種では *S. epidermidis*, *Doederlin*, *P. acnes* が多かった。子宮体部から細菌検出率は 9/124 (7.3 %) で 10 株が検出された。*S. epidermidis* 5 株が主要検出菌であった。卵巣表面からの細菌検出率は 0/47 (0 %) であった。これら症例に対して、術後に cefmetazole (CMZ) が 4 g/日 × 2 日、2 g/日 × 3 日（総量 14 g）投与されたが、術後感染症および自他覚的副作用は認められなかった。

考察：術後感染症の発生は、下部性器の細菌叢の術時の骨髄内汚染による上行感染の形態が多いと考えられるが、脛・頸管部の細菌の存在は一般的であり、子宮体部での細菌の常在率は低く、その菌種は両者で異なる率が高い。子宮頸管粘液のバリアー的役割が示唆され、また腹腔内の菌常在率は子宮体部に比しさらに低率であることが示唆される。

B-2-P 52

New Oral cefem CPDX-PR の呼吸器領域における組織移行性について

小林幹夫・森 博美・大沼 天
中元隆明・飯塚昌彦
獨協医科大学第一内科

演者らは、これまでに呼吸器領域における抗生素質の組織移行性に関する気管支肺胞洗浄液（以下BALF）中の濃度測定により評価してきた。今回、我々は呼吸器疾患患者において、CPDX-PR投与時の血中、BALF中、喀痰中濃度を測定する機会を得、組織移行性、さらに分離菌およびMICについても検討を行った。対象は呼吸器疾患患者10例で、CPDX-PR 200 mgの経口投与を行った後、4例でBALFおよび静脈血を採取、他の6例で痰および採血を行い、高速クロマトグラフィー（HPLC）でそれぞれのCPDX-PR濃度を測定、移行率、検体中の分離菌について検討した。

CPDX-PR 200 mg 経口投与時における血中濃度、喀痰中濃度、BALF 中濃度は、それぞれ平均 $2.99 \pm 0.86 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.17 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.10 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ であった。移行率に関しては、投与後4~5時間では、喀痰中移行率（喀痰中濃度/血中濃度）×100（%）は $6.48 \pm 3.66 \%$ 、BALF 中移行率（BALF 中濃度/血中濃度）×100（%）は、 $2.98 \pm 1.17 \%$ であった。血中濃度とBALF中濃度との間には相関傾向を認めたが、血中と喀痰中濃度とは相関傾向は示さなかった。血中、喀痰中、BALF 中濃度の経時的変化については約5時間まではCPDX-PR投与時から検体採取時間（分）との間に相関傾向を示した。

喀痰およびBALFより分離し得た菌種とMICについては、*P. aeruginosa*、MRSAに対しては感受性を認めなかつたが、MSSAを含めたその他の菌に対しMICは低値であり、その治療効果には期待ができると思われた。

B-2-P 53

Lenampicillin 経口投与後のヒト血液および口腔組織への ampicillin の移行

小保裕昭・小宮正道・秋元芳明
金子賢司・藤井 彰
日本大学板橋医学部第2口腔外科学教室、薬理学教室*

Lenampicillin (LAPC) 経口投与後のヒト血清および口腔組織中の ampicillin (ABPC) 濃度を測定した。

方法：下顎埋伏第三大臼歯を伝達麻酔下にて抜歯した患者を対象とし、術前に LAPC 500 mg (Takacillin® 250 mg, 2 tablets, 日本メクト) を水約 200 mlとともに経口投与した。食事に関しては、食後 1~2 時間の状態とした。LAPC 投与後、約 60, 90, 120 あるいは 150 分に、血液および口腔組織を採取した。血液は肘正中皮靜脈より採血し、血清を得て試料とした。術中に歯肉および顎骨を採取し、重量測定後、pH 6.0, 1% リン酸緩衝液を加え homogenate を得て、その上清を試料とした。ABPC の定量は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とし、Antibiotic Medium 1 (Difco) を検定用培地とする paper disc 法で行った。なお、ABPC の検量線は、pH 6.0, 1% リン酸緩衝液を用いて作製した。

結果：血清中 ABPC 濃度の peak 時間は LAPC 投与後約 90 分に認められ、peak 濃度は、 $7.11 \mu\text{g/ml}$ であった。歯肉および顎骨と対応する血清中 ABPC 濃度の peak 時間は LAPC 投与後約 90 分に認められ、peak 濃度は、歯肉： $2.54 \mu\text{g/g}$ および対応する血清 $7.11 \mu\text{g/ml}$ 、顎骨： $0.88 \mu\text{g/g}$ および対応する血清 $6.98 \mu\text{g/ml}$ であった。また、peak 時間における血清に対する歯肉および顎骨の濃度比は、それぞれ 0.47 および 0.14 であった。歯性感染症より多く分離される α -Streptococci の ABPC に対する MIC 値は $0.25 \mu\text{g/ml}$ であり、歯肉および顎骨中の peak ABPC 濃度は、いずれも MIC 値以上であった。したがって、LAPC は、歯科臨牀上、有効な抗生素質であると思われた。

B-2-P-54

閉塞性黄疸解除時の抗生素胆汁移行について

落合聖二・金澤暁太郎
自治医科大学消化器外科

胆管閉塞状態で抗生素を投与しても胆汁移行はほと

んど期待できないため、まず胆道ドレナージが必要であるが、ドレナージ後も抗生素の胆汁移行は肝機能障害の程度に影響され、その投与には慎重を要する。こうした中で胆汁移行に優れた腎排泄型抗生素が注目されており、今回この種の抗生素を用い閉塞性黄疸解除時の胆汁移行について臨床的に検討した。

方法：腎機能障害のない閉塞性黄疸患者5例を対象とした。抗生素はcefuzonam sodium (CZON) と flomoxef sodium (FMOX) を用いPTCD設置直後に両者各1gを同時静注投与した。PTCD後12時間まで継続的に採血・採胆汁を行い、HPLC法にて抗生素濃度を測定した。またPTCD直前に採血し肝機能検査に供した。

結果：血清濃度はCZON, FMOX共に速やかに下降し12時間後には消失した。胆汁中濃度はCZONがFMOXに比べ高濃度を示したが有意差はなく共に6時間後まで平均6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の胆汁移行が得られた。血清濃度に対する胆汁中濃度の比は、CZONがFMOXの3~5倍の値を示した。抗生素胆汁移行と肝機能との関連では、PTCD直前の血清T. Bil, GPT, 総胆汁酸値が高い例は胆汁移行が悪く、特にT. Bil 10 mg/dl 以上の高度黄疸例では両抗生素共に胆汁移行が不良であった。一方、軽度肝機能障害例 (T. Bil 5.3 mg/dl , GPT 35 mU/ml) ではCZONの胆汁移行がきわめて良く、1時間後が263.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、FMOXは34.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

結論：1)腎機能が正常な場合、PTCD直後であっても静注された各1gのCZONおよびFMOXは血中から速やかに消失した。2) CZON, FMOX共にPTCD直後の胆汁移行は比較的良好で静注後6時間まで平均6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度が得られた。3) 胆汁移行性はFMOXに比べてCZONが優れており、特に肝機能障害が軽度の場合にはその差が著明であった。

B-2-P-56

Cefpiramideの血中濃度における probenecid の影響

宮司厚子・西谷 肇・野末則夫
斧 康雄・青木ますみ・大谷津功
宮下 琢・国井乙彦
帝京大学第2内科

目的：前回我々は、胆汁排泄型抗生素である cefpiramide (CPM) と probenecid の併用により、rat の CPM 胆汁排泄が抑制されることを示したが、今回

は probenecid が CPM の血中、尿中濃度におよぼす影響について検討し、合わせて rat 肝 11 万 G における CPM, probenecid の結合についても検討した。

方法：SD rat に probenecid (20 mg/kg) を静注し2分後に CPM (20 mg/kg) を静注した群 (probenecid 併用群) と、CPM のみ静注の群 (control 群) を比較した。静注後 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60 分に採血し、HPLC 法により血中濃度を測定した。また、腸肝循環の CPM 血中濃度におよぼす影響を見るため胆管カニューレーションを行い同様にして血中濃度を測定した。また、尿管カニューレーション後、10, 20, 30, 45, 60 分に採尿し、尿中濃度も測定した。さらに rat 肝 11 万 G 上清の GSH S-transferase (GST) で移達されると言われる BSP の結合におよぼす CPM, probenecid の影響も検討した。

結果：CPM の血中濃度は、probenecid 投与群の 20, 45 分において有意に上昇していた。また胆管カニューレーション群の CPM 血中濃度および尿中 CPM 濃度には有意差は認められなかった。また、rat 肝 11 万 G の GST 分画に結合する BSP 量は CPM (28.6 mg/ml) 投与および probenecid (6.25 mg/ml) 投与で各 73.8 %, 55.2 % と有意に抑制された。

考察：probenecid 併用で血中 CPM 濃度は上昇したが、これは胆管カニューレ群の血中濃度、尿中排泄量には差がなかったことを考えると probenecid と競合して胆汁排泄された CPM が腸管循環をしている可能性を示唆している。また 11 万 G 上清 GST 分画で BSP の結合が CPM, probenecid 併用で抑制されたことは CPM と probenecid が肝内輸送で GST を介した共通ルートを通過することを示唆している。

B-2-P-57

小児の血液透析例における flomoxef の体内動態

笛川富士雄¹⁾・中野 徳¹⁾・関根 理²⁾

¹⁾水原郷病院小児科

²⁾同 内科

緒言：オキサセフェム系抗生素 flomoxef (FMOX と略す) の小児の血液透析例における体内動態を検討し、腎不全例における適正な投与量および投与間隔を検討した。

対象および方法：対象は、当院にて慢性腎不全で血液透析を受けている 15 歳以下の小児 5 名で、年齢は 7 歳から 15 歳、dry weight は 17 kg から 33 kg、透析

期間は3か月から4年であった。これら対象児にFMOX 10 mg/kg、そのうち2名に5 mg/kgを1回静注し、その血中濃度、尿中濃度、尿中回収率を経時的に測定し、two compartment open modelによる薬動力学的解析を行った。

結果：1. 血中濃度は10 mg/kg、5 mg/kg投与でそれぞれ平均値、30分値33.3、17.6、1時間値29.6、15.9、2時間値27.2、15.1、4時間値23.5、13.0、6時間値20.8、12.2、8時間値18.9、11.0、24時間値9.64、6.16 μg/mlであった。

2. 10 mg/kg投与時の尿中濃度はまったく無尿の1例を除いて、0から6時間で42.4から123、6から24時間で14.1から52.5、24から48時間で2.86から23.7 μg/mlであった。

3. 尿中回収率は透析期間が1年末満のまだ比較的の尿量が保たれている3例では、24時間まで8.0から9.2%，48時間まで9.1から10.5%であった。

4. $t_{1/2} (\beta)$ 、AUCは10 mg/kg投与時（正常児）でそれぞれ平均値10.03 (0.66) h、616.5 (15.2) μg·h/mlであった。

結語：これらの結果から、小児の慢性腎不全血液透析例のFMOXの投与量は1日1回10 mg/kgで充分と考えられ、起炎菌によっては5 mg/kgでも治療可能と考えられた。

B-2-P-58

Ceftriaxoneの術後創内滲出液中移行に関する臨床的検討

花谷勇治・蓮見直彦・浅越辰男
高見博・堀江文俊・根本明久
城戸岡謙一・関根勝・大塚美幸
四方淳一
帝京大学第1外科

対象と方法：根治的乳房切斷術後の15例を対象とした。術後1日目にCTRAXを投与し、創部より流出する滲出液中のCTRAX濃度を経時的に測定した。

成績：CTRAXの滲出液中ピーク濃度および投与後24時間までの濃度曲線下面積は、1 g 静注群 22.6 μg/ml、264 μg·h/ml、2 g 静注群 37.1 μg/ml、303 μg·h/ml、2 g 60分間点滴群 39.8 μg/ml、402 μg·h/mlであった。

ピーク以後の濃度低下は緩徐で、投与後24時間の時点でも、1 g 静注群 4.19 μg/ml、2 g 静注群 3.68 μg/ml、2 g 点滴群 6.20 μg/mlを維持していた。ピーク濃

度の1/2以上の濃度を維持した期間（ピーク期間）は9.4時間で、1 g 静注群では6.25 μg/mlを16.9時間、2 g 投与群では12.5 μg/mlを12.7時間にわたって維持していた。

限外濾過検体の測定値（HPLC）は、無処理検体の8.85%に相当した。Bioassayによる成績は、HPLCによる測定値の33.5%であったが、検体を希釈するとHPLC値に近似した。

考案：CTRAXは滲出液中ピーク濃度が高く（CAZに次いで2位）、ピーク期間が長い（CPMに次いで2位）ため、濃度曲線下面積はこれまでに検討した7剤中最も高値を示した。滲出液中における濃度曲線下面積と薬剤の血中半減期との間には正の相関関係を認め（ $r = 0.939$ ， $P < 0.01$ ），CTRAXの滲出液中移行が良好な理由は血中半減期が長いためと考えられた。

CTRAXは滲出液中においても90%以上が蛋白と結合して存在するが、その結合は可逆的で、容易に解離することが予想された。Bioassayでは蛋白に結合している薬剤の一部も測定されると考えられた。

B-2-P-59

OFLX治療中のTDMとして唾液中濃度測定の意義

山木健市・滝文男・鈴木隆二郎
高木健三・佐竹辰夫
名古屋大学第二内科

はじめに：経口薬投与においては、薬剤の吸収、代謝、排泄の個人差のため、血中濃度の測定が重要である。ニューキノロン剤では血中濃度を必要以上に上げれば、重篤な副作用を引き起こす。したがって、血中濃度の測定はより重要である。今回は、慢性気道感染症患者にOFLXを投与し、採取の容易な唾液中の薬剤濃度を測定し、血中濃度の推測を可能かどうかを連続投与時で検討した。

方法：対象は慢性気道感染症患者とし、充分な informed consent が得られた後にOFLXを投与した。投与中は、他の抗生剤、制酸剤との併用を避けた。OFLX 600 mg/dayを投与した。初回投与2時間後、その後は1週間毎に投与2時間後に、静脈から採血と同時に唾液を採取し、冷凍保存した。OFLXの濃度はbioassay法によった。

結果：投与した患者は9名、男性6名、女性3名であり、年齢は47歳から76歳（平均63.0歳）であった。測定したすべての唾液中濃度（y）と血液中濃度（y）

との関係は、 $y = 1.081 \times -0.036$ ($r = 0.86$, $p < 0.05$) ときわめてよい相関であった。

1週間毎の推移は、0, 1, 2, 3, 4週において、血漿では 2.09, 3.43, 3.51, 3.77, 4.44 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (平均)、喀痰では 2.47, 3.57, 3.56, 4.42, 4.21 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。平均では薬剤濃度に有意の上昇は認められなかった。しかしながら、2症例では、唾液中・血液中とともに濃度は上昇し薬剤が蓄積したと考えられた。TDM の重要性を再確認させてくれる症例と考えられる。血液を採取することなく唾液より血液中濃度が推測できることは、さらに有用なことと考えられる。

まとめ：OFLX 投与においては、唾液中濃度の測定は TDM に充分応用できることがわかった。

B-2-P-60

マウス緑膿菌感染モデルにおける治療効果の解析について

菊池 賢¹⁾・片平潤一¹⁾・戸塚恭一¹⁾
清水喜八郎¹⁾・柴田雄介²⁾・長谷川裕美²⁾
江成唯子²⁾・春木宏介³⁾
東京女子医科大学内科¹⁾・臨床中央検査部²⁾,
消化器病センター内科³⁾

目的：我々はこれまで白血球減少マウス大腿感染モデルを用いて各種抗菌剤の *in vivo* での治療効果における parameter の検討を行ってきた。この系において治療効果の指標としてきたものは一定時間の大腿中の生菌数変化であったが、本発表では *in vivo* における治療効果を表す parameter として “killing area” を設定し、各種薬剤の他の parameter との関連性の検討を行った。

材料、方法：cyclophosphamide 投与により白血球を減少させたマウス大腿に対数増殖期の *P. aeruginosa* ATCC 27853 を 10^6 cfu ずつ接種し 2 時間後より薬剤治療を開始した。薬剤は皮下投与にて GM, ASTM, PIPC を単回治療および 1 日量を一定として投与間隔を変えた治療を行った。治療開始後定期的にマウス大腿を分離し、ホモジネートを作成し生菌数を測定した。killing area は薬剤投与開始時の生菌数を基線 (0) とし、一定時間までの大腿中の生菌数変化曲線とで囲まれた面積 ($-\Delta \log_{10}$ cfu/thigh) を trapezoid rule により求めた。生菌数変化曲線が基線より + に転じた部分は基線とで囲まれた面積を差し引いた。血中動態は薬剤血清濃度を bioassay にて求め、one-compartment model により解析した。

結果、考察：治療効果を従来の生菌数変化と比較すると、いずれの薬剤のどの投与方法でも相関を示した各種 parameter との相関係数は killing area で優れていた。アミノ配糖体と PIPC の投与間隔を変えた組み合わせの併用療法の検討では、単独で最も良い killing area を示す同士の組み合わせが治療効果に優れていた。以上の結果から killing area は *in vivo* における抗菌剤の治療効果判定に有用と考えられた。

B-2-P-61

postantibiotic effect 期の緑膿菌に対する β -ラクタム剤の作用

菊池 賢¹⁾・片平潤一¹⁾・戸塚恭一¹⁾
清水喜八郎¹⁾・柴田雄介²⁾・長谷川裕美²⁾
江成唯子²⁾・春木宏介³⁾
東京女子医科大学内科¹⁾・臨床中央検査部²⁾,
消化器病センター内科³⁾

目的：我々は昨年の本学会東日本地方総会にて *in vivo* におけるアミノ配糖体と β -ラクタムの併用効果ではアミノ配糖体を先行投与した場合が β -ラクタムを先行投与した投与法に比べ治療効果が優れており、投与順序による差異があることを示した。本発表ではこの現象を解明するために、この併用療法においてアミノ配糖体が β -ラクタムにおよぼす影響を postantibiotic effect (PAE) 期にある緑膿菌を用いて検討した。

材料、方法：cation adjusted sensitive test broth (CASTB) 中で対数増殖期にある *P. aeruginosa* ATCC 27853 10^7 cfu/ml に GM を $1\sim 8$ MIC の濃度で 0.5~2 時間接触させ、 $0.22 \mu\text{m}$ の membrane filter で GM を除去—洗浄後、filter を CASTB に移して攪拌し、PAE 期菌とした。この PAE 期菌に $1/8\sim 8$ MIC の ABPC, PIPC, CAZ, IPM を加え、経時に生菌数を測定した。また GM を接触させない non PAE 期菌についても β -ラクタム添加時の菌数がほぼ同等になるように調整し、 β -ラクタムを加え単独治療とした。

結果および考察：いずれの β -ラクタムも non PAE 期菌に対しては $1/8\sim 1/4$ MIC の濃度でほとんど菌の増殖に影響を与えるなかった。一方、PAE 期菌に対して各 β -ラクタムは sub-MIC レベルでは作用増強が認められ、その効果は ABPC で最も顕著に現れ、CAZ, IPM では軽微であった。以上の結果はアミノ配糖体と β -ラクタムの相乗効果を考える上で、アミノ配糖体が

β -ラクタムに及ぼす作用のあることを示唆し, *in vivo*における成績の一部はこの効果を反映しているものと推察された。

B-2-P-62

ニューキノロン剤の吸収・排泄における影響 (第3報)

柴 孝也・吉田正樹・加地正伸
堀 誠治・鷲田甚五郎・斎藤 篤
酒井 紀
東京慈恵会医科大学第二内科

ニューキノロン剤の吸収・排泄における影響について知られている。受ける影響の度合いは、キノロン剤によって差のあることを我々はすでに報告している。ここでは、今日ひろく臨床使用され、制酸剤の影響を受ける度合いの最も低かった ofloxacin (OFLX) を選び吸収・排泄における影響を検討した。消化性潰瘍剤としてアルサルミン® (ショ糖硫酸エステルアルミニウム塩 900 mg/g 含有) と、コランチル® (乾燥水酸化アルミニウムゲル 400 mg/g, 酸化マグネシウム 200 mg/g 含有) を選んだ。

方法: OFLX 200 mg を 1 群 4 名の健康男子志願者にクロスオーバー法にて、アルサルミン® 1 g, 3 g, あるいはコランチル® 1 g, 3 g を水 100 ml で単独、あるいは各々の併用量を同時に内服させた。その際の血中、尿中濃度、尿中回収率の推移を経時的に採血、採尿し検討した。なお、濃度測定は HPLC 法にて実施した。

成績: OFLX とアルサルミン®, あるいはコランチル® との併用により OFLX の C_{max} は著明に低下し、 T_{max} の延長、AUC の著明な低下が認められ、その程度は併用量に応じたものであった。その際には尿中濃度、尿中回収率は低下した。 C_{max} は OFLX 単独、アルサルミン® との併用、コランチル® とのそれぞれ 1.0 g の併用で、1.97, 0.59, 1.10 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) であった。さらに、AUC では 15.43, 5.79, 9.56 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 0~24 h) であった。24 時間までの尿中回収率は 85.56, 37.81, 42.39 (%) であった。

考案: ニューキノロン剤 (OFLX) は重金属イオン (アルミニウム) 含有の消化性潰瘍剤であるアルサルミン®, あるいはコランチル® との併用により吸収・排泄に大きな影響を受けることから、臨床の場においても考慮すべきものと考える。

C-2-O-10

血液疾患に伴う重症感染症に対する sulbactam/cefoperazone の併用療法の臨床効果

北村 勝¹⁾・溝口秀昭²⁾・若林芳久³⁾
浦部晶大⁴⁾・川上敦⁵⁾・藤岡成徳⁶⁾
大島年照⁷⁾・野村武夫⁸⁾・鎌倉正英⁹⁾
浅野茂隆¹⁰⁾・外山主助¹¹⁾・青木延雄¹²⁾
工藤秀機¹³⁾・小野沢康輔¹⁴⁾・森真由美¹⁵⁾
武藤良知¹⁶⁾・平嶋邦猛¹⁷⁾・榎原英夫¹⁸⁾
三浦恭定¹⁹⁾・小峰光博²⁰⁾・柴田 昭²¹⁾
斎藤 博²²⁾・高久史鷹¹⁾

¹⁾東大三内、²⁾東女医大血液内科、³⁾順大内科、⁴⁾関東通信病院内科、⁵⁾川口医療センター内科、⁶⁾三井記念病院内科、⁷⁾日大一内、⁸⁾日医大三内、⁹⁾帝京大一内、¹⁰⁾東大医研内科、¹¹⁾東医大一内、¹²⁾東京医科歯科大一内、¹³⁾墨東病院内科、¹⁴⁾駒込病院内科、¹⁵⁾老人医療センター血液科、¹⁶⁾虎の門病院血液科、¹⁷⁾埼玉医大一内、¹⁸⁾独協医大三内、¹⁹⁾自治医大血液科、²⁰⁾群馬大三内、²¹⁾新潟大一内、²²⁾信州大二内

対象: 上記施設における血液疾患患者で感染症を併発した 101 例に SBT/CPZ を投与し、臨床効果を判定した。効果判定は高久らの判定基準に従った。

結果: 基礎疾患は急性骨髄性白血病 33 %、悪性リンパ腫 19 %、多発性骨髄腫 15 % の順に多く、造血器悪性腫瘍が 93 % を占めた。臨床効果は、プロトコール違反 6 例および判定不能 2 例を除く 93 例が判定され、著効 19.3 %、有効 41.9 %、やや有効 12.9 %、無効 25.8 % であり、著効と有効をあわせた有効率は 61.3 % であった。感染症別では敗血症とその疑いに対して 60 %、肺炎・上気道炎では 75 %、不明熱には 53 % の有効率であった。副作用として、発熱、発疹が各 1 例にみられ、肝機能異常が 4 例にみられた。

考案: 今回、血液疾患に合併する感染症に対して、SBT/CPZ 単独および併用療法での有効率が 61.3 % であったことは、感染の重症度から考え良好な成績と考える。