

## 第38回日本化学療法学会西日本支部総会

会期：平成2年12月6, 7日

会場：岐阜グランドホテル

会長：上野一恵（岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設）

## 一般演題

001 沖縄県土壌から分離した *C. botulinum*,  
*C. tetani* および *C. perfringens* の薬剤  
感受性について小林とよ子・渡辺邦友・上野一恵  
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

沖縄県下の土壌および黒砂糖から分離した *Clostridium* 88株の16薬剤に対する感受性を検討した。MIC測定はABCMBPイオンを基礎培地とする微量液体法で行った。抗菌剤はPCG, ABPC, CCL, CEZ, CPZ, CTX, CZX, CZON, CMZ, LMOX, CBPZ, CLDM, EM, MINO, OFLX, およびTFLXを用いた。*C. tetani* 41株のPC-G, CLDMおよびMINOに対するMIC<sub>50</sub> およびMIC<sub>90</sub> は0.03 μg/ml以下であった。一方, CZXのMIC値は0.03 μg/ml以下から16 μg/mlまでと幅広いMIC値を示した。CCLのMIC<sub>50</sub> は2 μg/ml, MIC<sub>90</sub> は8 μg/mlであった。CCLおよびCZXを除き, その他のセフェム剤に対してはきわめて感受性であった。*C. perfringens* 19株のPCG, ABPC, CEZおよびTFLXに対するMIC<sub>90</sub> はいずれも0.5 μg/ml以下であった。EMのMIC<sub>50</sub> およびMIC<sub>90</sub> は4 μg/mlに集中したが, MINOには0.13以下から16 μg/mlと幅の広い感受性分布を示した。*C. bifermentans* 14株はペニシリン系, CLDM, MINOに感受性であったが, CCLのMIC<sub>90</sub> は64 μg/mlと高く, 高度耐性株が多く見られ, 次いで, CEZ, LMOX, OFLXにも比較的高い耐性株が認められた。*C. sporogenes* 9株のCZXに対するMIC値は4から64 μg/ml以上と, 比較した薬剤中最も高く, CCL, CLDMに対しても比較的高い耐性株が認められたが, MINOおよびTFLXのMIC<sub>90</sub> は0.06 μg/ml以下であった。*C. botulinum* 5株(4株は教室保存の土壌由来株)のMINOに対して0.03 μg/ml以下, PCGおよびTFLXにも0.13 μg/ml以下の感受性を示したが, CCLおよびCZXに対する

MIC<sub>50</sub> およびMIC<sub>90</sub> は32 μg/mlで, 性状のよく似ている *C. sporogenes* と同様に, 他の使用薬剤よりも高いMIC値を示した。

002 当院における臨床分離菌の推移  
— 抗菌剤の年間使用量との関係 —松浦 徹・足立 暁  
鈴木幹三・山本俊幸  
名古屋市厚生院内科

目的：近年多くの抗菌剤が開発され, 感染症の化学療法に大いに貢献したが, その反面, 耐性菌の出現や抗菌剤の過剰投与などの新たな問題点も指摘されている。当院においても, 使用される抗菌剤の種類およびその量の変化は, 臨床分離菌の分布に影響をおよぼしていると考えられ, その点から検討を加えた。

方法：1983年より1989年の7年間を対象期間とし, 主な抗菌剤(経口剤, 注射剤)の当院における年間使用量と, 痰(TTA痰を含む)および尿よりの臨床分離菌の推移との関係について検討した。

結果：抗菌剤の年間使用量は, 常にβ-ラクタム剤が最も多く使用されていたが, 1985年以降その使用量は第三世代セフェム剤を除き減少傾向がみられた。また, アミノ配糖体系, テトラサイクリン系, マクロライド系抗生剤の使用量も減少傾向を示した。一方, 新キノロン剤は1988年より使用量が急激に増加した。

臨床分離菌は, 全分離菌に占める各菌種の割合の推移で検討した。痰では *P. aeruginosa*, *S. aureus* の分離率が高く, *E. coli*, *K. pneumoniae* の分離率に低下傾向がみられた。また, 1988年よりβ-*Streptococcus* の分離が急激に増加した。尿では *P. aeruginosa*, *E. coli* の分離率が依然高く, *Enterobacter* sp., *P. mirabilis* の分離率に低下傾向がみられた。さらに, *S. aureus* の薬剤感受性の推移を3濃度ディスク法で検討した結果, 近年MINOやCMZに対する感受性の低下がみられた。

結論：抗菌化学療法は, 体内動態および副作用など

を勘案し、必要最低限の投与量にとどめるのが基本であるが、新しい抗菌剤の使用による臨床分離菌の変遷や耐性菌の増加などに充分注意をする必要があると思われる。

### 003 臨床分離 *Morganella-Proteus-Prov* *idencia group* の抗菌薬感受性

—1989年分離株の全国サーベイ結果—

猪狩 淳

琉球大・臨床病理

設楽政次・吉元加代子・設楽正登

佼成病院臨床検査科

林 康之

順天堂大・臨床病理

旭川厚生病院臨床検査科ほか45施設

全国各地の病院から臨床分離株を集め、常用抗菌薬に対する感受性を検討している。今回は1989年に各種臨床材料から分離された *Morganella-Proteus-Prov*  
*idencia group* の抗菌薬感受性を検討した。

全国各地の46の総合病院から収集した菌株 (*P. mirabilis* 431株, *P. vulgaris* 155株, *M. morganii* 154株, *P. rettgeri* 44株, *P. stuartii* 22株) に対する9種の抗菌薬 (PC系2種, CEP系5種, AG系2種) のMIC (日本化学療法学会標準法, 平板希釈法, 接種菌量  $10^8$  cfu/ml) を測定した。

*P. mirabilis*: PIPC, CMZ, CTM, CZX には90%以上の株がLMOXには100%の株がいずれも感性。ABPC, CEZ には80%の株が感性。GM, NTL には56%が感性を示した。

*P. vulgaris*: ABPC, CEZ, CTM には97%~98%の株が耐性。CMZ, CZX には90%の株が, LMOX には100%の株が感性であった。AG系には70~80%が感性。

*M. morganii*: ABPC, CEZ, CTM には97%以上, PIPC には50%の株が耐性, CMZ, CZX には40%の株が耐性であった。LMOX には99%が感性を示し, AG系には約90%の株が感性。

*P. rettgeri*: ABPC, CEZ には85%の株が, PIPC, CMZ, CTM には35%の株が耐性。LMOX, CZX には97%が感性を示した。AG系には32~45%の株が耐性を示した。

*P. stuartii*: ABPC, CEZ には95%の株が, CTM には64%の株が耐性, PIPC, CMZ, LMOX, CZX には95%以上の株が感性であった。AG系には55~86%

が耐性。

### 004 タイ国北部地域における呼吸器感染症 —院外感染—の起炎菌とその薬剤感受性

永武 毅・廣瀬英彦・高橋 淳

力富直人・大石和徳・隆杉正和

宇都宮嘉明・田尾 操・苑田文成

岩垣明隆・真崎宏則・K. Ahmed

渡辺貴和雄・松本慶蔵

長崎大学・熱研内科

T. Sirisanthana and P. Tharavichitkul

チェンマイ大学医学部

T. Kasomson and R. Ruensvirayudh

メソット総合病院

目的: タイ国の院外発症の呼吸器感染症について、起炎菌実態とその薬剤感受性を明らかにし、適切な化学療法を確立することを目的に以下の研究を行った。

方法: タイ国ターク県メソット総合病院において1989年11月~1990年1月および1990年7月~8月の2回にわたって院外発症の呼吸器感染症患者でその起炎菌を検討した。まず、メソット総合病院医師との間で患者プロトコルを作成し、患者喀痰については全例に喀痰グラム染色と抗酸菌染色を施行、喀痰炎症細胞診と起炎菌推定を行った。同時に喀痰定量培養を現地で行い、起炎菌の同定と保存はチェンマイ大学と共同で行った。また、MIC測定は当科で日本化学療法学会標準法に準じて行った。

成績および考察: 呼吸器感染症起炎菌は冬期には肺炎球菌、ブランハメラ、インフルエンザ菌が主要3大起炎菌であり、夏期にはブランハメラが減少し、当科と同じく季節変動がみられた。主要3菌の各種抗菌剤に対するMIC成績ではインフルエンザ菌の $\beta$ -lactamase産生率が10%程度であり、ペニシリン、セフェムに感受性が保たれていた。肺炎球菌では比較したチェンマイ大学医学部附属病院ではペニシリン耐性菌がやや多いもののすべて $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、ペニシリン、セフェム共に有効であった。ブランハメラの $\beta$ -lactamase産生率はメソットで90%、チェンマイで100%であり、第1世代セフェムにも耐性であり、本邦との差はなかった。特に注目されたのは肺炎球菌とブランハメラがタイ国で頻用されているDOXY, TCに耐性の進行が認められた点である。

## 005 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗菌剤の抗菌力

池本 秀雄

RTI 感受性調査研究会共同研究世話人  
順天堂大学医学部内科・感染症

RTI 患者の主に喀痰から菌量として  $\#$  ( $\geq 10^4$ ~ $^6$ /ml) ~  $\#$  ( $\geq 10^7$ ~ $^8$ /ml) が分離され、起炎性が疑われた細菌の種類、頻度、疾患・年齢別パターンならびにこれら細菌に対する 30 余種の抗菌・抗生剤の MIC を 1981 年より調査してきた。今回は 9 年目に当る 1989 年度の成績を報告するとともに、経年推移についてもいささか検討した。結果は次のごとくである。

(1) 総分離菌株は 666 株 (453 症例) で、MIC 測定 (MIC 2000) は 566 株である。G(+) 菌が漸次増加し、その主因は黄色ブ菌の増加にあり、うち MRSA が 48.5% (年々増加の傾向) を占めた。G(-) 菌では緑膿菌、インフルエンザ菌が多い。

(2) RTI では肺炎、慢性気管支炎が多く、年齢別では 60 歳以上が最多。

(3) RTI 別分離菌は、肺炎では黄色ブ菌、慢性気管支炎ではインフルエンザ菌と肺炎球菌、気管支拡張症、DPB では緑膿菌が各々最優位。

(4) 薬剤感受性は、黄色ブ菌は CEZ, CTM, CMZ, 感受性が低下, MINO, OFLX 感受性は二峰性で, MRSA についても同様に二峰性。

(5) 肺炎球菌は OFLX 感受性はやや劣るも, CEPs には良好。MIC<sub>90</sub> は PCG や CZON は共に 0.06  $\mu$ g/ml。

(6) 緑膿菌のムコイド株は、新セフェムの多くの薬剤の MIC<sub>90</sub> は 2~8  $\mu$ g/ml, 他の薬剤では 2~16  $\mu$ g/ml。

(7) インフルエンザ菌の第 3 世代セフェム感受性は良好で、特に CMX, CZON の MIC が 0.25  $\mu$ g/ml 以上の株はない。ABPC 感受性は、MIC 4  $\mu$ g/ml 以上の株が 18.9% とやや下降気味。 $\beta$ -ラクタマーゼ産生との関係は未調査。

## 006 外科領域における *Enterobacter cloacae* 感染症および各種抗生剤感受性についての検討

石原 博・村元雅行・鈴木勝也  
真下啓二・石川 周・品川長夫  
由良二郎

名古屋市立大学第 1 外科

目的：外科領域感染症における opportunistic pathogen としての *Enterobacter cloacae* の病原性について単独感染と複数感染との比較を中心に教室の臨床例について比較検討した。

方法：1985 年から 1990 年 9 月までの 5 年 9 か月間に当科に入院した一般成人症例のうち、各種臨床材料より *E. cloacae* が分離され、感染症状を伴っていた 63 症例について集計した。また、分離された *E. cloacae* について各種抗生剤に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を MIC 2000 システムにて測定し、 $\beta$ -lactamase 産生能をニトロセフィン法およびアシドメトリー法にて測定した。

結果：感染症状を呈していた一般成人症例は 63 例であったが、単独感染は 22 例 (35.9%) と少なく、複数感染が 41 件 (64.1%) と多くを占めた。感染症としては、腹腔内感染が最も多く認められたが、単独感染において尿路感染と敗血症が多かった。複数感染において同時に分離された細菌は、*Streptococcus* spp. *Enterococcus* group が最も多く、*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* がこれに続いていた。単独感染では、*E. cloacae* の全株が、 $\beta$ -lactamase 産生性を認めたが、これらに対する MIC は GM, AMK, IPM が優れていたものの、他の  $\beta$ -lactam 系抗生物質は低い感受性を示す株が多かった。

考察：外科領域感染症において *E. cloacae* は、主として複数感染として分離されたが、重症感染症より分離されるものも多く、また、 $\beta$ -lactamase 産生株も多くみられることより重要な起炎菌として適切な対策が必要であると考えられる。

007 呼吸器感染症から分離された肺炎球菌の  
経口抗菌薬に対する感受性

重野秀明・生田真澄・黒木初美  
山崎 透・中島真由美・永井寛之  
後藤陽一郎・後藤 純・田代隆良  
那須 勝  
大分医科大学第二内科  
宮子 博・佐藤啓二・菅原弘一  
伊東盛夫

大分医科大学附属病院検査部

目的：肺炎球菌は呼吸器感染症において、最も分離頻度が高く重要な菌種の一つである。近年、ペニシリン耐性肺炎球菌の出現がわが国でも指摘されるようになり、我々も1988年にペニシリン耐性肺炎球菌による肺炎を経験し、本学会に報告した。

今回、その後に呼吸器感染症から分離した肺炎球菌の、経口抗菌薬に対する感受性を検討したので報告した。

方法：菌株は1988～1989年の2年間に、呼吸器感染症例の喀痰から $10^6$ /ml以上の菌数で分離された48株を使用した。薬剤感受性の測定は、本学会標準法の寒天平板希釈法により行い、培地は5%ウマ血液加Mueller-Hinton寒天培地(BBL)を用いた。薬剤はABPC, CCL, CFTM, CFDN, NFLX, ENX, OFLX, CFX, SPFX, EM, TCの11種の経口抗菌薬とPCGを使用した。

結果：PCG $\geq 1.56$   $\mu$ g/mlを示したものは前回報告した2株のみで、それ以外低感受性株もみられなかった。経口抗菌薬では、ABPCが最も良好な抗菌力を示し、ペニシリン耐性株を除いた46株すべてを0.2  $\mu$ g/mlで発育を阻止した。経口セフェム系ではCFTMがMIC<sub>80</sub>=0.05  $\mu$ g/ml, ニューキノロンではSPFXがMIC<sub>80</sub>=0.39  $\mu$ g/mlと良好な抗菌力を示した。

耐性菌は、PCG耐性菌は前回報告した2株のみであった。その他EMで22.9%, TCで58.3%の頻度でみられた。

## 008 喀痰からの各種細菌の分離頻度と薬剤感受性について

松竹豊司・荒木良子・古谷信彦  
松本哲哉・平沼洋一・佐々木豊裕  
下口和矩・餅田親子・菅原和行  
賀来満夫・白井敏明  
長崎大学医学部臨床検査医学  
吉賀宏延・河野 茂・原 耕平  
長崎大学医学部第二内科

目的：1989年の長崎大学医学部附属病院における入院・外来別の喀痰分離菌頻度と、その薬剤感受性を比較検討した。

対象および方法：喀痰、気管内採痰として検査部へ提出された入院3,746検体、外来856検体、計4,602検体を対象とした。

薬剤感受性試験はMIC-2000によるマイクロイオン希釈法にて行い、 $\beta$ -lactamase産生株はニトロセフィン法にて判別した。

結果：入院・外来ともに*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*が分離頻度の上位4菌種であった。これら4菌種に対する薬剤感受性を入院・外来別に検討した。*S. pneumoniae*ではPCGに対しMIC 0.5  $\mu$ g/mlを示す株が1株分離された。*S. aureus*では種々の薬剤に低感受性の株が入院に多かったが、MINOは優れた抗菌力を示した。MRSAは入院で25.9%, 外来で3%認められた。*P. aeruginosa*ではIPM/CSに対しMIC 5  $\mu$ g/ml以上を示す低感受性の株が入院で22.9%, 外来で5%分離された。以上3菌種の薬剤感受性はほぼ同じ傾向で、入院において低感受性株が多く認められた。*H. influenzae*では $\beta$ -lactamase産生株は入院で11%, 外来で24.1%分離された。またABPCに対しMIC 5  $\mu$ g/ml以上を示す株は入院で8.2%, 外来で16.1%分離された。このように本菌では低感受性株が外来に多く認められた。これは、本菌は慢性気道感染症患者から多く分離され、ABPCに低感受性の株はほとんどが同患者由来株であったことが関与していると思われる。

009 最近分離された呼吸器系優位菌のβ-ラクタム剤感受性

桑原正雄

県立広島病院内科

藤上良寛

同研究検査科

山木戸道郎

広島大学第二内科

目的・方法：A群溶連菌，肺炎球菌，黄色ブドウ球菌，ブランハメラ，インフルエンザ菌および緑膿菌は主要な呼吸器系病原菌であるが，現在繁用されているβ-ラクタム剤に対する感受性を知ることは治療上重要である。そこで，最近，県立広島病院で優位菌として分離されたこれらの菌のMICおよびβ-ラクタマーゼ産生能を検討した。

成績：A群溶連菌56株ではABPC，PIPC，CTM，CMX，CZXで全株が，肺炎球菌56株ではABPC，CMXで約80%の株が0.05 μg/ml以下の濃度で発育を阻止された。肺炎球菌でABPCに対して1.56 μg/mlのMIC値を示す株が5.4%にみられた。両菌ともにβ-ラクタマーゼ産生株は認められなかった。黄色ブドウ球菌では分離株の52.8%がMRSAであった。MRSA 29株（コアアグラエ型II型20株，IV型9株：β-ラクタマーゼ産生率34.5%）ではIPM/CSの抗菌力が優れていたが，72.4%の株は耐性の二峰性を示し，他のβ-ラクタム剤は大部分耐性株であった。特にII型は高度耐性株が多かった。ブランハメラ58株ではβ-ラクタマーゼ産生株は91.4%であり，IPM/CS，CVA/AMPC，CFIX，CMXなどは優れた抗菌力を示した。インフルエンザ菌79株ではCMX，CZXの抗菌力は全株0.05 μg/ml以下のMICと最も優れていた。ABPCも良好であったが，β-ラクタマーゼ産生株はすべて12.5 μg/ml以上であった。緑膿菌23株のβ-ラクタマーゼ産生率は95.7%で，CAZ，CFS，CRMNの抗菌力は優れていた。今後とも，引き続き検討する予定である。

010 ニューキノロン剤のクラミジア，抗酸菌に対する抗菌力の検討

木村雅司・岸本寿男

日野二郎・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

黒川幸徳・小島健次・中浜 力

同 中央検査部

目的：ニューキノロン剤の非細菌性の起炎菌種に対するMICを測定し，抗菌活性を比較検討した。

方法：検討薬剤はクラミジアに対しては，NFLX，OFLX，CPFX，LFLX，TFLX，FLRX，SPFX，DR-3355，OPC-17116の9薬剤，抗酸菌に対しては，CPFX，TFLX，SPFX，DR-3355，OPC-17116の5剤について検討した。使用菌株は*C. psittaci*，*C. trachomatis*，*C. pneumoniae*の7株と*M. tuberculosis* H37RV，*M. kansasii*，*M. scrofulaceum*，*M. intracellulare*，*M. fortuitum*の10株である。

MIC測定はクラミジアはHela 229細胞を用いた治療標準法にて行った。抗酸菌は，10%牛血清加Kirchner半流動寒天培地を用いた希釈法にて行い，判定は3週目に実施した。

結果：クラミジア3種7株に対するMICは株間で差は少なく，同様の傾向を示した。抗菌力を3群に分けると，MICが0.03～0.125 μg/mlの高い抗菌力を有する群はSPFX，OPC-17116，TFLXで，0.25～4 μg/mlの中等度群はDR-3355，OFLX，CPFX，FLRX，LFLXであり，NFLXは8 μg/ml以上であった。

抗酸菌では，*M. scrofulaceum*，*M. intracellulare* 5株はほとんどすべての薬剤に対して5 μg/ml以上の耐性を示した。他の5株の内では*M. kansasii*が比較的感受性が高かった。全体的な評価としては抗菌力の強い順にSPFX，CPFX，DR-3355，OPC-17116，TFLXであった。

011 MRSAに対するニューキノロン系薬剤を含む15剤の薬剤感受性について

堀川晶行・浅利誠志・塚本寿子

田原和子・豊川真弘・網野信行

宮井 潔

大阪大学医学部附属病院中央臨床検査部

目的：臨床材料から分離したMRSAについて，ニ

ニューキノロン剤 (TFLX, LFLX, OFLX) を含む 15 剤の薬剤感受性およびコアグラゼ型別等を検討したので報告する。

方法：使用菌株は 1989 年 12 月から 1990 年 7 月の間に当院において各種臨床材料から分離した MRSA 100 株を用いた。その検体内訳は喀痰 17 株、咽頭 22 株、膿 38 株、尿 9 株、その他 14 株であった。薬剤感受性試験は、ニューキノロン剤については微量液体希釈法にて行った。他 12 剤 (PCG, MPIP, ABPC, PIPC, CEZ, CTM, CMZ, GM, EM, CLDM, MINO, FOM) についてはマイクロスクラン法にて行った。コアグラゼ型別はコアグラゼ型別用免疫血清 (デンカ生研) を用いて行った。

結果：今回検討した MRSA に対するニューキノロン剤の MIC<sub>50</sub> 値で見ると、TFLX は、OFLX の 8 倍、LFLX の 30 倍程度優れた抗菌力を示した。その他の抗菌剤では MINO が優れた抗菌力を示し耐性率も 9% にすぎなかった。コアグラゼ型別では、II 型が 41% と多く、次いで IV 型 31%、VII 型 18%、III 型 10% であった。入院・外来別では、入院患者由来株が II 型 (46.4%) IV 型 > VII 型 > III 型の順であったが、外来患者由来株では IV 型 (61.1%) > V 型 = III 型 > VII 型の順であった。コアグラゼ型別でのニューキノロン剤に対する感受性成績では、II 型 VII 型に耐性を示す株が多く、III 型と IV 型は感受性株が多く見られた。

## 012 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法

松岡 啓・植田省吾・吉住 修  
野田進士・江藤耕作  
久留米大学医学部泌尿器科

目的：当科における M-VAC 療法の成績について解析し、本療法の問題点を明らかにすること。

対象と方法：対象患者は、進行性尿路上皮癌の 21 例である。性別は男性 14 例、女性 7 例で、年齢は平均 60 歳であった。腫瘍の原発臓器は、膀胱 16 例、腎盂・尿管 1 例・尿管 4 例であった。neo-adjuvant の 1 例を除く全例が原発巣に対する手術を受け、病理組織学的に移行上皮癌の診断が確定していた。M-VAC 療法の投与スケジュールは、原則として Sternberg らの原法によったが、各薬剤の投与量については、年齢、PS、腎機能により dose down した症例もあった。本療法を継続する条件は、末梢白血球数 3,000/mm<sup>3</sup> 以上、血小板数 100,000/mm<sup>3</sup> 以上とした。

結果：治療効果の判定が可能であったのは、DIC で死亡した 1 例を除く 10 例であり、平均 2.7 コース投与した。この内 CR 1 例、PR 3 例、NC 4 例、PD 2 例と、PR 以上の奏効率 4 例、40% であった。臓器別では PR 以上は、骨転移 4 例中 0 例、リンパ節転移 3 例中 2 例、肺転移 2 例中 2 例であった。本療法以前に他の化学療法や放射線治療を受けていたのは 6 例あった。これら 6 例中、効果が認められたのは 1 例のみで、他の 5 例はすべて NC か PD であった。新鮮例では 4 例中 3 例に効果を認めた。原発巣摘除後の補助化学療法群 10 例の平均投与コースは 2.3 コースで、治療開始後 2 か月に DIC で死亡した 1 例を除く 9 例全例共 NED で、その平均生存期間は 19 か月であった。

結論：本療法は neo-adjuvant や adjuvant 療法への応用により尿路上皮癌患者の予後を改善させることが期待された。効果が期待できない臓器転移例については、他の治療法との組み合わせや、新たなレジメンを考慮する必要がある。

## 013 各種活性化リンパ球の細胞障害活性とその走査電顕像について

高橋治海・立花 進・佐治董豊  
岐阜大学第二外科

目的と方法：健常人末梢血リンパ球 (PBL)  $5 \times 10^5$  個/ml を PHA で前感作後、1 U/ml の r-IL2 (TGP 3) 添加培地で誘導した P-LAK 細胞、0.05 KE/ml の OK-432 添加培地で誘導した OK-AK 細胞、および r-IL2 添加培地で誘導した LAK 細胞を用い K 562, KATO III, Daudi 細胞に対する細胞障害活性を <sup>51</sup>Cr release 法 (E/T 比 50/1) で、また各 AK 細胞の細胞膜表面微細構造を走査電顕を用いて観察した。

結果：各種 AK 細胞の細胞障害活性は PBL のそれに比べ培養 1 日目で急増し peak に達した後漸減した。走査電顕を用いた観察では AK 細胞の径は培養 3 日目頃より PBL (4.6 μm) に比べ LAK では 1.1 倍 (5.3 μm)、P-LAK では 1.3 倍 (5.9 μm)、OK-AK では 1.1 倍 (5.2 μm) と中程度増大し、7 日目には OK-AK は 1.4 倍 (6.2 μm)、LAK は 1.3 倍 (6.1 μm) と大型化した。細胞径が PBL の m ± 2 SD (5.66 μm) 以上を大型細胞 (L)、以下を小型細胞 (S) とし細胞膜表面の絨毛分布密度から密に分布するものを I 型、全体に粗に分布するか局在するものを II 型、ほとんど絨毛のないものを III 型とし互いに比較

検討した。その結果 PBL は S II が 87.6% を占めていた。LAK 細胞では培養 1 日目では L I が 7.2% と増加し、3 日目では L II が 29%、7 日目では L II が 60% と増加した。P-LAK 細胞では培養 1 日目では S II が減少し S III, L II の増加が著明で、その後 L II 細胞が急速に増加し、3 日目では L II が 42.7% となり以後 L II 優位の状態が続いた。OK-AK 細胞では培養 1 日目では L 細胞の占有率は低く、大型化は P-LAK, LAK に比べ遅延傾向がみられた。

結語：各種 AK 細胞は K 562, KATO III に対して良好な細胞障害活性を示したが、Daudi に対する活性は LAK 細胞が最も優れていた。各種 AK 細胞は電頭上 L II 型細胞優位で細胞膜表面の微絨毛の発育増加が観察された。

#### 014 転移性肝癌に対してサイトカインと抗癌剤を併用した間欠的肝動注療法の検討

宮 喜一・佐治重豊  
古田智彦・杉山保幸  
岐阜大学医学部第二外科

目的：転移性肝癌の治療にリザーバーを用いた cytokine と抗癌剤による間欠的肝動注療法を行い、その効果につき検討した。

治療対象と方法：転移性肝癌 19 例（胃癌 12 例、大腸癌 5 例、胆道癌、胆道カルチノイド各 1 例）（肝病巣切除後の残肝再発予防を目的に本療法を行った 6 症例を含む）を対象とした。肝病巣治療を目的とした 13 例の肝転移程度は H<sub>3</sub> が 10 例と多く、さらに 7 例に肝外病巣を認めた。治療法は化学療法として動注開始日 MMC または ADM 10 mg を、cytokine 療法として翌日に OK-432 を 1 KE 投与後に r-IL 2 (TGP 3) 1000 U を 3 日おきに 3 回投与し、これを 1 クール（2 週間）とし反復動注した。

結果：肝病巣の治療を目的とした 13 症例で平均 8 クール、肝病巣切除後の再発予防を目的とした 6 症例で平均 4 クールの本療法が施行された。肝病巣に対する直接効果は評価可能 12 例中 5 例が PR（奏効率 40%）であった。また死亡 9 例中 6 例は 300 日以上生存を維持できた。さらに胃癌 12 例の 50% 生存期間は 364 日で、全身化学療法施行 28 例の 148 日に比べ生存期間の延長が認められ、さらに生存曲線でも有意に優れていた。免疫学的検査として末梢血 NK 活性と LAK 活性を動注前後で測定すると、動注後両活性とも低下した。なお、本療法による副作用として重篤なものはなく、全例に認めた発熱も解熱剤にて容易に

対処可能であった。

結語：転移性肝癌に対する本療法は肝病巣に対する直接効果に加え胃痛症例で生存期間の延長も見られ、有効な治療法と考えられた。また癌化学療法を長期施行時の抗癌剤の過剰投与防止や肝病巣に対し免疫学的効果が期待できる点でも有効と考えられた。

#### 015 定常期初期の緑膿菌に対するカルバペネム系薬剤の殺菌効果について

福岡 隆・後藤直正・大槻雅子  
西口由美子・西野武志  
京都薬大微生物

$\beta$ -ラクタム剤の殺菌力は一般的に菌の増殖速度の低下により減弱することが知られているが、生体に感染した菌は通常増殖速度が遅く、そういった菌に対しても強い殺菌力を持つ薬剤が望まれる。我々は難治性感染症の原因菌である緑膿菌を用い、増殖速度の低下した定常期初期の菌に対するカルバペネム系抗生物質 CS-533 および IPM の殺菌力について CAZ および PIPC を比較薬として検討した。

標準菌株 PA 01 の増殖 phase の異なる菌に対する各薬剤の殺菌力について調べた時、CS-533 は定常期初期の菌に対して対数期とほぼ同等の強い殺菌力を示したが、CAZ および PIPC は対数期の菌に対しては殺菌的に働いたが定常期初期の菌に対しては静菌的にしか作用しなかった。このような定常期初期の菌に対するカルバペネムと他の  $\beta$ -ラクタム剤の殺菌力の違いについて検討を行った。 $\beta$ -ラクタメースおよび外膜の透過性はこの殺菌力の違いに関係していないと思われた。PBP<sub>s</sub> について検討したところ、対数期および定常期初期の菌の PBP<sub>s</sub> に対し、カルバペネムは 1 A, 1 B および 2 に、CAZ および PIPC は 1 A および 3 に強い親和性を示した。また、両 phase 間で親和性に大きな違いはなかった。菌の形態変化を走査型電子顕微鏡で観察したところ、カルバペネムでは増殖 phase の影響を受けない菌の球形化および溶菌像が見られたが、CAZ および PIPC では対数期で見られた菌のフィラメント化が定常期初期において明らかに減弱していた。以上のことから、定常期初期の菌に対するカルバペネムの優れた殺菌力は PBP<sub>s</sub> に対する親和性パターンによると考えられた。

016 *Branhamella catarrhalis* に対するマクロライド系抗生物質の抗菌作用

大槻雅子・後藤直正・田中茂博  
岩井隆也・西野武志  
京都薬大微生物

目的：マクロライド系抗生物質はグラム陰性菌に対して、一般的に抗菌力を示さないが、*Neisseria* 属や、*Branhamella* (*Moraxella*) に対して優れた抗菌力を示す。今回、我々はその理由を解析するために、マクロライド系抗生物質の *B. catarrhalis* に対する抗菌力、形態変化および菌体の疎水度などについて検討を行ったので報告する。

結果および考察：マクロライド系抗生物質として用いた erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM) の *B. catarrhalis* に対する MIC<sub>90</sub> はそれぞれ、 $0.10 \leq 0.025$  および  $0.20 \mu\text{g/ml}$  であり、この抗菌力は対照菌株として用いた *E. coli* や *P. aeruginosa* に比べて 100 倍以上感受性であった。また同時に測定した疎水性物質の rifampicin, ethidium bromide, gentian violet でもマクロライド系抗生物質と同様の傾向を示した。Rosenberg らの方法に従い菌体表層の疎水度を n-hexadecane, n-octane および xylene を用いて検討したところ、*B. catarrhalis* は *E. coli* や *P. aeruginosa* に比べて著しく疎水性であることが分かった。これらの結果は *B. catarrhalis* の外膜には疎水性物質の透過を許す経路が存在していることを示唆している。電子顕微鏡による観察では CAM や RXM の作用により bleb 様構造や peptidoglycan の肥厚が観察された。この peptidoglycan の肥厚はマクロライド系抗生物質が外膜を透過し、autolysin が何らかの影響を受けたために現われたものと思われる。

017 *M. (B.) catarrhalis* の indirect pathogen としての意義

1. *M. (B.) catarrhalis* 存在下における *S. pneumoniae* および *S. pyogenes* に対する CFIX の抗菌作用

山田俊彦  
山梨医科大学微生物学講座  
横田好子・池田文昭・峯 靖弘  
藤沢薬品開発研究所

急性呼吸器感染起因菌である *S. pneumoniae* および *S. pyogenes* に感受性を示す AMPC の投与にも関わらず治療に抵抗する症例がある。このような症例では  $\beta$ -lactamase 産生 *M. (B.) catarrhalis* の共存が問題であると考えられているが、*M. (B.) catarrhalis* の菌量がどの程度共存した時に薬剤が不活性化され、かつ治療効果が影響されるかは充分解明されていない。そこで *M. (B.) catarrhalis* 共存下における AMPC, CCL および CFIX の有効性を検討し、*M. (B.) catarrhalis* の間接的病原菌としての意義を検討した。

$\beta$ -lactamase 産生 *M. (B.) catarrhalis* を基層に、*S. pneumoniae* を上層に接種した時の AMPC および CCL に対するディスク感受性は、*S. pneumoniae* 単独に比較して著しく低下したが、CFIX は影響をうけなかった。またこれらの薬剤は *S. pneumoniae* に対し 1 MIC で強い殺菌作用を示したが、*M. (B.) catarrhalis* が共存すると AMPC は 16 MIC で、CCL は 8 MIC でも殺菌作用を示さなかった。これに対し CFIX は 1 MIC では殺菌作用はやや低下したものの 2 MIC では顕著な殺菌作用を示した。この殺菌作用の低下は *M. (B.) catarrhalis* の  $10^6$  レベルの共存では影響されなかったが、 $10^7$  レベル以上の共存で著しく影響された。この原因は *M. (B.) catarrhalis* の産生する  $\beta$ -lactamase に対し AMPC および CCL は不安定であるが、CFIX はきわめて安定であるのみならず強い抗菌活性をもつことに起因していた。以上の結果から *M. (B.) catarrhalis* との複数菌感染あるいは菌交代症としての *M. (B.) catarrhalis* 感染症に対しても CFIX は有用な治療薬と考えられる。



018 *M. (B.) catarrhalis* の indirect pathogen としての意義

2. *M. (B.) catarrhalis* 存在下における *H. influenzae* に対する CFIX の抗菌作用

山田俊彦

山梨医科大学微生物学講座

横田好子・池田文昭・峯 靖弘

藤沢薬品開発研究所

AMPC 耐性 *H. influenzae* は年々増加傾向にあるが、最近開発された経口セフェム剤、CFIX、CFTM-PI および CPDX-PR はこれらの菌種に対し強い抗菌活性を示す。 $\beta$ -lactamase 産生 *M. (B.) catarrhalis* が  $10^7$  以上共存すると間接的病原菌として認識する必要があることが明らかとなったので、*M. (B.) catarrhalis* が *H. influenzae* と共存した時 *H. influenzae* に対しこれら経口セフェム剤がどのような影響をうけるかを検討した。

*H. influenzae* に対する殺菌作用は CXM を除く CFIX、CFTM、CPDX および CTM は 1 MIC 以上の濃度で強い殺菌作用を示したが、*M. (B.) catarrhalis* が共存するとこれらの薬剤は 1 MIC では殺菌作用を示さず、2 オーダ以上の菌数減少には 4 MIC 以上の濃度が必要であった。一方、臨床効果を予測する手段としてヒトの血清中濃度の free 体が感染局所へ移行したと仮定し、両菌の混合培養系で *H. influenzae* に対し同じ MIC をもつ CFIX と CFTM を比較した結果、CFIX の方が優れた殺菌作用を示した。培養液中での安定性をみると *H. influenzae* に対し CXM および CTM を除く CFIX、CFTM および CPDX はきわめて安定であったが、*M. (B.) catarrhalis* に対しては CFIX および CTM が安定であり、さらに両菌の混合培養液中では CFIX のみが安定であった。臨床的に優れた治療効果を得るには感染局所へ有効濃度が到達し、かつ持続することが必要であるが、あわせて間接的病原菌によって影響されないことが望ましい。CFIX はこのような条件を満たし得る薬剤と考えられる。

019 腹水中  $\beta$ -lactamase 活性の測定法 (第 1 報)

道浦 準・谷村 弘・坂本幸具

佐々木政一・石本喜和男・谷口勝俊

内山和久・寺下史朗・児玉悦男

小林康人・一宮源太

和歌山県立医科大学消化器外科

徳川佐奈美・松永敏幸

小川正俊・川崎啓二

ファイザー製薬細菌研究室

ほとんどが複数菌感染である化膿性腹膜炎の化学療法に際しては、投与した  $\beta$ -lactam 剤が腹水中に存在する  $\beta$ -lactamase によって分解され、一定の臨床効果が得られない原因の 1 つになっている可能性がある。しかし、臨床検体における腹水中  $\beta$ -lactamase 活性については存在を推定するものはあるが、その測定法についてはまだ確立されていない。

今回我々は、穿孔性腹膜炎 7 例 (虫垂穿孔 5 例、大腸穿孔 2 例)、腹腔内膿瘍 1 例 (4 検体)、縫合不全 1 例、イレウス 4 例、胆嚢炎や消化器癌術後ドレーンよりの排液など 8 例、癌性腹膜炎の腹腔穿刺液 3 例の計 24 例 (27 検体) について  $\beta$ -lactamase 活性を測定した。

成績: 1) さきに胆汁中  $\beta$ -lactamase 活性の測定法として採用した Acidimetry 法を腹水にも応用した。腹水の保存は  $-20^{\circ}\text{C}$ 、希釈は 20 倍以上で、測定温度は  $25^{\circ}\text{C}$  でよいことを確認した。

2) 4 種類の  $\beta$ -lactamase の添加回収試験では対照と比較すると 86% から 190% の値を示した。

3) 腹水の細菌培養検査ではグラム陰性桿菌、嫌気性菌が多く、計 34 株が得られた。

4) 菌陽性の腹水 (14 検体) では、PCase が平均  $17.3 \pm 4.7$  mU/ml、CSase が平均  $8.2 \pm 3.9$  mU/ml であった。一方、菌陰性の腹水 (13 検体) では、PCase が  $7.8 \pm 2.1$  mU/ml、CSase はわずか  $1.7 \pm 0.7$  mU/ml であり菌陽性の検体で明らかに高値を示した。イレウスでは菌が陰性であっても PCase が高値を示し、現在理由を検討中である。

020 CLDM の  $\beta$ -lactamase 産生抑制作用に関する検討

中浜 力・黒川幸徳・松田信義

川崎医科大学検査診断学

中林美枝子・多田羅治・副島林造

同 呼吸器内科

山田真理恵

同 薬剤部

方法：① *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 各 30 株を対象に CPZ, CAZ, TIPC 単独の MIC と CVA, SBT, CLDM 各 8  $\mu\text{g/ml}$  添加時の MIC を比較した。② 同条件で CPZ 単独と CLDM を 2, 8, 20  $\mu\text{g/ml}$  添加時の MIC, MBC を比較した。③ CLDM の 3 菌種に対する MIC を測定した。④  $\beta$ -lactamase 産生株 9 株の粗酵素液に対する CLDM の阻害作用を UV 法で検討した。⑤ 誘導型 *E. cloacae* を液体培地で培養し, CMZ 8  $\mu\text{g/ml}$  添加時と CMZ+CLDM 8  $\mu\text{g/ml}$  添加時の菌体内  $\beta$ -lactamase 量の経時的变化を UV 法で検討した。

結果：① 併用時の MIC 変化は CVA 添加では拮抗し, SBT, CLDM は相乗効果を呈した。CLDM 添加による相乗効果は 30～50% の株で認められた。② 添加濃度増加と共に相乗効果も向上し, CLDM 20  $\mu\text{g/ml}$  添加時には 3 菌種共 90% の株で相乗効果を認めた。③ 3 菌種に対する MIC のピークは 256～4,096  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。④ CLDM による  $\beta$ -lactamase の直接的な阻害作用は認められなかった。⑤ CMZ による誘導時に比較して, CLDM 併用時には最大 80% の  $\beta$ -lactamase 産生抑制が認められた。

考察：今回認められた CLDM の併用効果は, CLDM 600 mg DIV 後の各主要臓器への移行濃度が 20  $\mu\text{g/ml}$  以上であることより,  $\beta$ -lactamase 産生菌による感染症に対して, 臨床的にも充分期待できるものと考えられた。またその機序は酵素に対する直接阻害ではなく, 産生過程での抑制作用が示唆された。

021 *Bacteroides fragilis* におけるカルバペネム耐性の伝達現象

板東香お里・渡辺邦友・岡 昌子

武藤吉徳・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

目的：演者らは, これまで *Bacteroides fragilis* の IPM 高度耐性株について, その Carbapenems 耐性

が Zn 要求性の metallo- $\beta$ -lactamase により担われていることを報告してきた。今回, Carbapenems 耐性の伝達について検討を行い, 接合様の過程で耐性を伝達できる株を見いだしたので報告する。

方法：供与菌には IPM 高度耐性の *B. fragilis* (10-73) を用い, *B. fragilis* (TM 4000) およびその栄養要求変異株 (JC-101) を受容菌とするフィルター交換法により伝達実験を試みた。また plasmid の分析は, アルカリ溶菌法とアガロースゲル電気泳動法により実施された。

成績と考察：10-73 は, ABPC, ABPC/CVA, CPZ, CPZ/SBT, CZX, CFX, IPM の各々に, 100, 200, >200, >200, >200, >100, 200  $\mu\text{g/ml}$  の MIC 値を示した。またこの株は TC (100  $\mu\text{g/ml}$ ) にも耐性であった。TM 4000 を受容菌とし, Carbapenem (50  $\mu\text{g/ml}$ )・RIF (25  $\mu\text{g/ml}$ ) で選択した場合,  $2.8 \times 10^{-6}$ /input recipient cells ( $5.5 \times 10^{-2}$ /input donor cells) の頻度で Carbapenems 耐性が伝達した。この耐性の伝達は, Donor の一つの Plasmid の伝播と密接に関係していた。一方 TC 耐性の伝達はみられなかった。10-73 と Transcipient の  $\beta$ -lactamase は, 以前報告した metallo- $\beta$ -lactamase のものと同様な基質・阻害剤プロファイルを示した。さらに, Transcipient の 1 株 (Tc 1) は, 獲得した Carbapenem 耐性を *B. fragilis* JC 101 に再度伝達することができた。今回の成績は *B. fragilis* 間での直接的な Carbapenems 耐性伝達の最初の報告であり, 耐性遺伝子が plasmid 上に存在する可能性が示唆された。

## 022 LMOX, AZT および C-reactive protein の血小板活性化に及ぼす影響

浅田高広・曾我哲司・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：我々はすでに Latamoxef (LMOX), Aztreonam (AZT) および C-reactive protein (CRP) の血小板凝集抑制とその機序に関して報告しているが, 今回は血小板表面の特異的部位に抗生物質や CRP が結合して影響をおよぼすか否かを flow cytometry を用いて, 血小板凝集抑制時におけるフィブリノーゲンの血小板表面への結合度すなわち血小板活性化の割合から検討したので報告する。

方法：1:9 の 3.8% クエン酸ナトリウム加血より多

血小板血漿を作製し、LMOX, AZT, CRP (SIGMA社) および control として生理食塩水をそれぞれ添加し、37°C で5分間 incubate した後 ADP 2  $\mu$ M にて血小板凝集を惹起。60秒後に終濃度 1% の paraformaldehyde (PFA) で血小板を固定した後 15分間室温にて放置し、EDTA-PBS (-) で2回洗浄した後 4°C にて保存。この PFA 固定血小板に FITC 標識した抗ヒトフィブリノーゲン抗体 (Cappel 社) を加え、flow cytometry を用いて免疫蛍光抗体法にて血小板表面に結合しているフィブリノーゲンの結合状態を解析した。flow cytometry は FACS analyser (Becton Dickinson 社) を用い、LMOX, AZT は終濃度 500, 1,000, 3,000  $\mu$ g/ml (n=12) にて、CRP は終濃度 0.5, 1.0, 5.0 mg/dl (n=8) にて検討した。

結果および考察: LMOX, AZT, CRP はいずれも血小板表面へのフィブリノーゲンの結合度すなわち血小板の活性化には影響をおよぼさなかった。この結果からは、血小板表面のフィブリノーゲン結合部位にこれらの抗生物質や CRP が特異的に結合して血小板凝集を抑制するという機序は否定的で、一度生じた血小板凝集塊が解離してもフィブリノーゲンは遊離することなく、血小板表面に結合した状態で存在することが予想された。

## 023 腹膜炎における組換えヒト Cu, Zn-SOD 投与時の total SOD 体内動態の実験的検討

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

名古屋市立大学第一外科

\*藤田保健衛生大学衛生学部生化学

炎症、感染症の病態下では、貪食細胞が放出する free radical により殺菌作用が営まれるが、一方貪食細胞が自己融解すると free radical のみならず顆粒成分や protease も放出され、組織障害を起こす。この予防を目的として SOD の投与と実験を行い、体内動態と治療効果を検討した。

SD 系雄性ラットに大腸菌、硫酸バリウム・ムチンによる腹膜炎モデルを作製、コントロール群、SOD 静注群、SOD 腹腔内注入群に分けて検討した。SOD は 5 mg/kg を 1日2回使用した。体内動態は 10 mg/kg 投与後の血清、腹水中の total SOD 活性を亜硝酸

法で測定した。

SOD 静注後の血中移行は、投与直後は高値だが、以後急激に下降し、3時間ではほぼ投与前値に復した。腹水中へはほとんど移行しなかった。腹腔内投与した際には腹水中で高濃度を長時間維持し、血中へも徐放され同様の移行を示した。コントロール群の24時間後の生存率は 10.5%、IV 群は 14.3% とほとんど改善されないが、IP 群は 22.6% とコントロール群より有意に改善された。IV 群および IP 群に ceftizoxime を併用するとそれぞれ生存率が改善され、特に IP 群において著大な併用治療効果が得られた。

今回の検討ではフリーの SOD を腹腔内に投与することにより比較的高い血中、腹水中濃度を長時間維持できた。また腹膜炎の病態では、腹腔内においてももっとも free radical が産生されていると考えられ、SOD を腹腔内投与することで生体を oxidative stress から防御し、生存率を上昇させたと思われる。なお抗生物質の併用によりその効果はエンハンスされた。

## 024 ヒト好中球機能に対する新キノロン剤の作用

野崎正勝・服部雅仁\*・河野健一

今井浩達・鶴見介登

岐阜大学医学部薬理学教室

\*松波総合病院麻酔科

新キノロン剤 (NQ) にはオフロキサシン (OFLX) のように、優れた白血球移行を示すものがある。そこで、末梢血よりデキストラン-Ficoll 法にて分離した多形核白血球 (PMNs;  $2 \times 10^5$  個/ml) を NQ と 30分間インキュベーション後、遊走能を Boyden 変法で試験し、貪食、f-MLP, PMA 刺激による活性酸素産生を FCLA による  $O_2^-$  特異的ケミルミネッセンス法で測定した。また、PMNs 細胞内  $Ca^{2+}$  遊離に対する影響を fura-2 法で検討した。なお、活性酸素産生に対する影響は尿素共存下でも実施した。遊走能は 0.1~10  $\mu$ g/ml の OFLX で有意に亢進されたが、50  $\mu$ g/ml では抑制傾向となった。各種の刺激に伴う活性酸素産生はいずれも 1  $\mu$ g/ml 以上の OFLX, ロメフロキサシン (LFLX) 処置で、濃度依存的に著しく増大した。シプロフロキサシンおよびエノキサシンの作用は比較的弱かった。PMA 刺激では LFLX が顕著に増強した。活性酸素産生は 10~20 mg/ml 尿素により抑制されたが、OFLX および LFLX 処置はその抑制を解除し、正常細胞とほぼ同等の反応性をあたえた。細胞内遊離  $Ca^{2+}$  濃度に対する NQ の影響は不確

実であった。以上のように、NQはインタクトのPMNs活性酸素産生には影響しないが、刺激活性時の反応を亢進した。それにはPMNsのC-キナーゼ動態およびNADPH-oxidaseに対する直接作用の可能性が考えられた。

## 025 各種ニューキノロン剤のレジオネラ感染症に対する効果について

我謝道弘・山城 哲・比嘉 太  
大湾勤子・健山正男・宮良高維  
仲本 敦・新里 敬・普久原浩  
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  
草野展周・平良真幸・仲宗根勇  
同 検査部

レジオネラ症の治療薬剤として従来のエリスロマイシン、リファンピシムやミノサイクリンに加え最近ニューキノロン系の抗菌剤の使用症例の報告が認められるようになった。今回我々は、近年開発されたニューキノロン剤のレジオネラ症に対する抗菌力を *in vitro*, *in vivo* において検討した。

薬剤は新開発のニューキノロン系抗菌薬, sparfloxacin (大日本製薬), TA-167 (田辺製薬), OPC-17116 (大塚製薬), また対照薬剤として ofloxacin (第一製薬), erythromycin (大日本製薬) の以上5薬剤について検討した。

結果: ①いずれのニューキノロン剤もレジオネラ属に対して、良好なMICを示した。②モルモット腹腔マクロファージ内のレジオネラ菌に対してはいずれの薬剤も殺菌作用を示した。③ヒト好中球内の薬剤濃度はいずれのニューキノロン剤も細胞外液の薬剤濃度より10倍以上の高い値を示し良好な細胞内移行を示した。④モルモットの実験的レジオネラ肺炎に対する経口投与による治療でいずれのニューキノロン剤もエリスロマイシンに比較して良好な治療効果を示した。

以上の結果より、今回検討したニューキノロン剤は *in vitro*, *in vivo* の実験系においてレジオネラ菌に対して十分な抗菌力を示した。よって、それらの薬剤はレジオネラ肺炎に対して十分な効果を示すものと考えられた。

## 026 臨床分離緑膿菌に対するDKBの *in vitro*, *in vivo* 効果の基礎的検討

高山吉弘・石井孝弘  
渡辺 宏・数野勇造  
明治製薬薬品総合研究所

目的: アミノ配糖体抗生物質はグラム陽性、陰性菌に対し幅広い抗菌力を示す。今回我々は、臨床分離緑膿菌を用い、DKBと他のアミノ配糖体3薬剤について殺菌力と再増殖抑制効果について検討を行ったので報告する。

材料と方法: 供試薬剤はDKB, NTL, AMK, GMの4薬剤とした。感受性測定は日本化学療法学会標準法に準じ、殺菌作用の検討にはAuto simulation systemを使用した。PAEは2時間薬剤と接触後、希釈法により薬剤の影響を除去して測定した。*In vivo* における殺菌効果の検討は、腹腔内接種2時間後に薬剤を皮下投与し、経時的に腹腔内の生菌数を測定することにより行った。また、マウス実験の感染症に対する治療効果についてはED<sub>50</sub>値を求めた。

結果と考察: 1989年～1990年の臨床分離緑膿菌75株に対する各薬剤のMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>はDKB 1.56, 12.5, NTL 6.25, 50, AMK 6.25, 50, GM, 3.13, 25 μg/mlであり、DKBは他剤より優れた抗菌力を示した。使用した3菌株に対する各薬剤の12.5 μg/ml濃度での殺菌効果は、DKB, GMの添加により生菌数が2時間で10<sup>2</sup>～10<sup>3</sup> cfu/ml減少し、AMK, NTLより優れていた。*In vitro* PAEは各薬剤とも同等の傾向を示し、4MICで1時間、8MICで2時間の用量依存性のPAEを示した。正常マウス、白血球減少マウスを用いた生体内殺菌効果を供試2菌株について検討したところ、DKB投与により2時間後の生菌数が10<sup>2</sup>～10<sup>4</sup> cfu/ml減少し、再増殖抑制時間も10時間以上と他剤に比して良い値を示した。感染治療効果はDKBの生体内殺菌力と再増殖抑制効果を反映していると思われ、供試5菌株に対して優れた治療効果を示した。以上の結果より、DKBは緑膿菌感染症に対し、有用な薬剤であることが示唆された。

027 YM broth における *Aspergillus* 属 に対する抗真菌剤の作用の検討(1)

前崎繁文・山田 洋・松田治子  
光武耕太郎・賀来満夫・古賀宏延  
河野 茂・原 耕平  
長崎大学第二内科

目的：抗真菌剤の抗真菌活性を YM broth において検討した。この測定法は簡便かつ、短時間で *Aspergillus* 属 に対する抗真菌活性を測定することが可能であり、また、それぞれの薬剤を加えたときの、蛋白量の変化や、糖代謝系の酵素活性の変化を測定することによって、抗真菌剤の作用機序についても若干の検討を加えた。

方法：1) YM broth (0.3% yeast extract, 0.3% malt extract, 0.3% polypeptone, 2% glucose, pH 7.2) 5 ml に臨床分離 *A. fumigatus* (MF-20) 株, *A. niger* (MF-10) 株を斜面培地より接種し, 37°C で 12 時間培養した後, その培養液 2.5 ml を薬剤を添加した YM broth 100 ml に接種し, 37°C で 24 時間培養した。集菌した後, 湿菌量を計測し, 菌体を超音波処理にて破壊し, 9,000 rpm で 30 分間遠心し, さらに上清を 40,000 rpm で 2 時間遠心し, 上清の蛋白量を計測した。

2) 回収した上清を酵素画分として 3.75% ポリアクリルアミドゲルにて電気泳動した後, glucose-6-phosphatase dehydrogenase (G 6 PD), glutamate dehydrogenase (GDH), fumarase (Fmase) の各々の酵素により活性染色した。

結果および考察：1) コントロールと比し湿菌量が 90% 以下となる薬剤濃度は MF-20 株では AMPH 0.2, MCZ 0.3, FCZ > 100, ITZ 0.006  $\mu\text{g/ml}$ , MF-10 株ではそれぞれ 0.1, 0.4, > 100, 0.006  $\mu\text{g/ml}$  であった。また, 蛋白量はそれぞれの抗真菌剤において増加が認められ, MF-20 株では AMPH-B で 132% の増加が, MF-10 株では FCZ において 136% の増加を認めた。

2) 酵素活性のそれぞれの酵素によって活性の変化に違いが認められ, また抗真菌剤の種類によっても, 活性を抑制する程度に差が認められたが, このことが何を意味しているかは今後の検討が必要であると思われる。

028 各種消毒剤の *in vivo* における手洗い消毒殺菌効果の検討

— Hand stamp 法を用いて —

西嶋 攝子  
関西医科大学皮膚科

Department of Dermatology University of Pennsylvania

4 種の殺菌消毒剤 4% chlorhexidine gluconate (CHG), 10% povidone-iodine (PVI), 0.1% chlorbenzarconium (CBC), 0.3% triclosan (TRI), control として手洗い石けんハンドソープ non medicated detergent (NMD) の 5 剤の *in vivo* における手洗い消毒殺菌効果を Hand stamp 法を用いて検討した。

方法：① Hand stamp 用に作製した寒天培地に手掌と指腹を押しあてた (pre stamp)。② 各種消毒剤で 3 分間 surgical hand scrub を行った後, 培地に再び手掌と指腹を押しあてた (post stamp)。③ 爪下の内容を滅菌ヘラで除去し細菌数を定量した。④ Computerized Image Analysis Joyce Loebel Magiscan 2 A digital image proceeding system を使用し, 寒天培地上に生育した手表面の集落を白黒の T.V. camera によって写し出し, その映像を computer により解読し計数化した。pre stamp を 100 として, post stamp の集落数を減少率で現わした。

結果：手表面の除菌率は CHG 99.6%, CBC 94.6%, PVI 96.1%, TRI 32.9%, NMD 32.9% であった。爪下の菌数は CHG 4.78 ( $\text{Log}_{10}\text{CFU/Hand}$ ), CBC 5.03, PVI 4.62, TRI 5.00, NMD 5.47 であった。

結論：CHG, CBC, PVI の除菌効果はいずれも優れていたが, TRI は有効な消毒剤とは考えられなかった。いずれの消毒剤でも爪下の細菌を完全に除去することは困難であった。手洗い消毒剤の有効性の検討において, ことに爪下と手表面の細菌とを分けて分離できる点, Computerized Image Analysis との組み合わせで短時間に多数の検体を処理出来る点などより, Hand stamp 法は推奨できる方法と考える。

## 029 上部消化管手術後の感染症発症要因

西脇慶治・品川長夫・石原 博  
 村元雅之・足立 斉・小野雅之  
 早川哲史・加藤克己・福井拓治  
 鈴木勝也・谷口正哲・北野正義  
 真下啓二・花井拓美・石川 周  
 由良二郎

名古屋市立大学第一外科

目的：上部消化管手術後の感染症発症要因について検討したので報告する。

対象および方法：対象は1983年1月より1990年3月までに定期手術を施行した上部消化管手術例430例のうち詳細不明の11症例および明らかな縫合不全の生じた6例を除いた413例である。その疾患別内訳は食道癌17例、胃癌370例、胃悪性リンパ腫6例、良性疾患20例であった。

結果：413例のうち感染予防以外の目的で抗菌剤を使用した症例（以下合併症）は97例あった。手術操作部位に関連する合併症としては、創感染10例、腹腔内感染48例等であり、創感染に比し腹腔内感染が多く発生した。手術操作部位以外にみられた合併症では、カテーテル感染が12例と最も多かったこれらの感染症分離菌は全部で107株あった。そのうちグラム陰性桿菌48株、グラム陽性球菌47株と、ほぼ同数であった。菌種別では、CNSおよび*S. aureus*が13株と最も多かった。次に合併症の有無と手術前後の背景因子について検討した。まず合併症の有無と年齢との関係をみた。合併症群では平均年齢が約4歳高かった。次に合併症の有無と肥満度および糖尿病との関係をみた。肥満度は合併症群で有意に高値を示した。しかし糖尿病との関係はみられなかった。手術前の栄養状態をAlbumin値で評価したが、合併症の有無との相関はみられなかった。合併症の有無と手術時間との関係では、合併症群で有意に手術時間が長かった。輸血の有無との関係では、合併症群で有意に輸血者が多かった。合併症の有無と、術後3日目の体温、脈拍および白血球数との関係をみたが、合併症群で各々有意に増加していた。

## 030 セファゾリン (CEZ)・セフチゾキシム (CZX) の術後感染予防効果の検討

橋爪 誠・杉町圭蔵

九州大学第2外科（その他関連11施設）

目的：外科領域においては、種々の抗生剤が使用されているが、その選択、使用方法、効果の評価は種々様々である。今回第I世代セフェム系セファゾリン(CEZ)と第III世代セフェム系セフチゾキシム(CZX)の術後感染予防効果の比較と、その評価基準としてのFever Indexについて検討したので報告する。

方法：対象は上部消化器手術症例117例で、封筒法によりCEZ群(2g×2/日)とCZX群(1g×2/日)に分け、術後5日間点滴静注した。

結果：CEZ群61例、CZX群56例にて検討した結果、各々7例と5例に術後感染を認めたが、両群間に有意差を認めなかった。また両群とも重篤な合併症は認めなかった。疾患別でみた術後感染発症例は、CEZ群では胃癌2例胆嚢結石・胆石3例、その他2例であり、CZX群では胃癌1例、胆嚢結石・胆石2例、その他2例であった。いずれも70歳以上の高齢者に多かった。

術後感染の有無を判定する基準として用いたFever Indexは感染群と非感染群との間に有意差を認めた。Fever Indexと年齢、手術時間、出血量の間には相関はみられなかった。

考察：以上よりLEZ, CZXともに術後感染に優れた予防効果を示し、Fever Indexは手術後の感染の有無の評価方法として妥当であることが確認できた。

## 031 前立腺肥大症手術における術後感染予防投与について

上野一哉・高橋義人・兼松 稔

栗山 学・坂 義人・河田幸道

岐阜大学泌尿器科

泌尿器科手術において、ほとんどの症例が術後感染予防のための抗菌剤の投与が行われている。しかし、使用される薬剤、その投与方法、投与期間などは施設により異なり、必ずしも一定していないのが現状である。今回我々は、前立腺肥大症手術における術後感染予防投与について検討したので報告する。

対象は1989年4月より1990年10月の間において前立腺手術を予定された症例のうち、術前尿路感染症

を伴わない31例である。手術方法は、経尿道的手術24例、開放手術7例であった。使用薬剤およびその投与方法は、PIPC 1回2g, CMZ 1回1gまたはCZON 1回1gで、いずれも1日2回投与とし、投与期間は手術当日朝より開始して3日間とした。観察期間は術後14日間とし、術前日、第3病日、第5病日、第7病日、第14病日に検尿、尿培養を施行し、創部に関しては毎日観察した。

結果は、術後感染はすべて尿路感染症で、術後感染を認めた症例は31例中15例(48%)であった。術後感染症を認めた群と認めなかった群に分け、年齢、投与薬剤、手術方法、手術時間、前立腺切除量、術後残尿率、合併症の有無、術前カテーテル留置の有無、術後カテーテル留置期間について比較検討した。有意差を認めたものは、年齢と合併症の有無であり、それらは術後感染におけるrisk factorと考えられた。また、合併症は糖尿病がほとんどであった。一方、年齢が比較的若く、合併症を有しない症例においては、抗菌剤3日間投与で術後感染を予防できうと考えられた。

### 032 術後感染予防に対するAZTとFOMの併用療法の有用性とその適応

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7施設

目的：泌尿器科領域の術後感染予防に対するaztreonam (AZT) と fosfomicin (FOM) 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38例(開放手術13例、内視鏡手術25例)を対象に、手術終了直後から1日2回併用投与(1回AZT 1g+FOM 2g点滴静注)し、術後感染予防効果を検討した。

結果：I) 患者背景 開放手術：平均55歳。腎摘、膀胱全摘など。平均手術時間201分。内視鏡手術：70歳。TURPが主。77分。II) 投薬期間 開放手術：6~9(平均(7.4)日)。内視鏡手術3~7(平均6.2)日。III) 開放手術における術創の経過 創感染なし11例、疑い2例。IV) ドレーン排液 感染なし11例、*S. aureus*分離2例。V) 内視鏡手術の術後尿培養全例で陰性でUTIみられず。VI) Fever index：末梢血白血球数、CRP値は、術後日数に従い順調に低下していた。VII) 感染予防効果 開放手術で著効8%、有効77%、やや有効15%、無効0%、内視鏡手術で著効76%、有効20%、やや有効0%、無効4%

あり全体での有効率は92%であった。VIII) 副作用全例で自覚的副作用は認められなかった。IX) 臨床検査値の異常変動は7例(18%)にみられたが、GOT、GPTの上昇、尿中NAGの上昇などで、いずれも軽度かつ一過性で特別の問題となっていない。

結論：AZTとFOMの併用は、前回報告したAZTとPIPC併用(同様の手術症例41例につき検討)に比し遜色のないすぐれた術後感染予防効果を示した。近年のMRSAの台頭、グラム陰性弱毒菌の関与などを考慮すると、侵襲性の高い手術においてこのような併用も考えられ、今後、術前、術中投与を含め、さらに検討を要すると思われる。

### 033 細菌性前立腺炎に対するfloxacinの基礎的、臨床的検討

西谷嘉夫・宇埜 智・山田大介

津川昌也・公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科および×関連施設

新規フルオロキノロン系合成抗菌薬であるfloxacinの前立腺組織ならびに前立腺圧出液(EPS)への移行を検討すると共に、細菌性前立腺炎における臨床的有用性を検討した。

1) 前立腺肥大症患者における本剤200mg単回投与後の前立腺組織内濃度ならびに対血清比は2時間後(n=6)でそれぞれ2.81 $\mu$ g/g, 1.66, 4時間後(n=5)で2.78 $\mu$ g/g, 1.19であった。300mg単回投与後では2時間後(n=5)で3.39 $\mu$ g/g, 1.23, 4時間後(n=6)で5.10, 1.19であった。

健常成人5名に本剤200mg、慢性前立腺炎患者の4例に200mg, 9例に300mgを単回投与し、2または4時間後にEPSおよび血清を採取した。健常成人と患者におけるEPS中濃度はほぼ同様の値であった。200mg単回投与後のEPS中濃度ならびに対血清比は2時間後(n=8)でそれぞれ1.02 $\mu$ g/ml, 0.51, 4時間後(n=6)で1.05 $\mu$ g/ml, 0.56であった。300mg単回投与後では2時間後(n=3)で2.55 $\mu$ g/ml, 0.85, 4時間後(n=6)で1.29 $\mu$ g/ml, 0.41であった。

2) 急性細菌性前立腺炎16例、慢性細菌性前立腺炎24例に本剤200mgないし300mgを1日1回投与し臨床効果を検討した。主治医判定での有効率は、投与前菌数不足であった症例を除き、急性症例では86.7%(13/15)、慢性症例では91.7%(11/12)であった。UTI薬効評価基準に準じて行った判定では急性症例では有効率、除菌率ともに100%(それぞれ8/

8), 慢性症例でも有効率, 除菌率ともに 100%。(それぞれ 11/11, 13/13)であった。なお重篤な副作用ならびに臨床検査値の異常変動は認められなかった。

#### 034 産婦人科領域への cefminox 投与の臨床的検討

千村哲朗

山形大学医学部産婦人科

森崎伸之

仙台徳洲会病院産婦人科

目的：産婦人科領域の術後感染予防および感染症に対する cefminox (CMNX) の投与効果について、臨床効果を本剤の有する postantibiotic effect (PAE) の観点からと、acute phase reactants (APR) の感染症に対する本剤投与時の変動からの分析を目的とした。

方法：産婦人科領域での主要手術 192 例を対象として、CMNX 1g×2/日×5 日群と 2g×1/日×5 日群に分類した。この両群における Fever index (F.I) についての比較検討と臨床的パラメーターについても検討した。術後の CMNX 2g 点滴静注時の血清中濃度 (Bioassay) により測定した。APR については、感染症 20 例について CMNX 投与前後の  $\alpha_1$ -acid glycoprotein ( $\alpha_1$ -AG), haptoglobin (Hp), CRP を MBL プレート、APR-S セットにより測定した。

結果：CMNX 2g 点滴静注時の血清中濃度の推移は、薬動学的定数を健常人 (N=3) と術後 (N=7) で比較検討したが、有意差は各値で認められなかった。子宮全摘術群 (N=132) と帝王切開術群 (N=94) について、CMNX 投与方法別の F.I の比較は、2g×1/日投与群で若干高かったが 1g×2/日投与群間での有意差は認めない。臨床検査値の推移 (WBC, CRP, ESR) の比較でも、両群間で有意差を認めなかった。APR の変動では、術後変動で以前に報告した結果と同様に、 $\alpha_1$ -AG, Hp の変動は CRP に比較し臨床的マーカーとしての意義は少ない。

結論：CMNX の薬動学的分析では術後においても健常人のそれと類似パターンを示し、本剤の 2g×1/日投与法は 1g×2/日投与法と同様の臨床効果を示した。また感染症に対する本剤の投与と APR の分析では  $\alpha_1$ -AG, Hp の炎症性反応への反映は、CRP が優れ急性期反応物質としての診断パラメーターの意義が認められる。

#### 035 内科にて診断・治療に難渋した骨盤内膿瘍の 2 例

山田新尚・広瀬玲子

県立岐阜病院産婦人科

目的：骨盤内膿瘍は、敗血症、腹膜炎とともに、骨盤内感染症 (Pelvic Inflammatory Disease, PID) より進展して併発しうる重篤な病態であり、治癒後も付着器周囲の癒着による不妊症の原因となりうることから、早期診断と外科的処置も含めて適切な治療が必要である。

今回、内科にて発症後約 1 か月間、診断・治療に困難をきわめた後、当科にて手術療法施行後すみやかに治癒をみた、骨盤内膿瘍の 2 症例を経験したので報告する。

症例：症例 1 は 45 歳経産婦で、症例 2 は 20 歳未婚女性である。この 2 例は、長期間の難治性の 40°C におよぶ弛張熱、中等度～軽度の下腹痛、体重減少、イレウス症状をはじめ、経過および諸血液学的検査にても、非常に類似した所見を示した。両例とも診断法として、骨盤の超音波検査法および CT 検査法が有力であった。治療法においては、内科的治療 (抗生剤投与等) にはほとんど反応を示さず、外科的処置によってすみやかな治癒を示した。細菌学的所見として、症例 1 はグラム陽性球菌、症例 2 は複合感染にて、グラム陰性桿菌 2 種が証明され、1 種は嫌気性菌であった。原因としては症例 1 は IUD と考えられ、症例 2 は上行性感染と考えられるが明らかではない。また、術後合併症として、症例 1 では下肢静脈瘤における血栓性静脈炎、症例 2 では術創部縫合不全がみられ、感染力の強い細菌の存在する膿瘍手術時の術後管理の難しさを示した。

結論：PID の早期診断はいうまでもないが、下腹痛を伴う難治性の不明熱の際には、骨盤内膿瘍を疑うべきであり、その特徴的な所見をまとめた。また、診断法として超音波検査法等が非常に有効であり、また治療法としては手術療法が必要であった。この他、起炎菌、原因、術後合併症に関して、いくつかの注意点を示した。



## 036 妊婦感染症スクリーニングについて

戸崎 守・岩破一博・保田仁介  
鈴木秀文・山元貴雄・岡田弘二  
京都府立医科大学産婦人科学教室

目的：妊娠時の感染症検査は妊婦の管理と共に母児垂直感染の予防の面から重要とされている。従来からの感染症検査に加え、成人T細胞白血病ウイルス（以下HTLV-I）感染、*Chlamydia trachomatis* 感染症等が近年話題となり、妊婦感染症検査としての重要性が認められてきている。今回、我々が行った妊婦感染症検査成績について報告する。

対象および方法：1988年4月から1990年3月までの2年間の国立福知山病院での分娩例を検討対象とした。検査項目は従来から行われているHB抗原検査、梅毒血清反応に加え、妊娠初期にHTLV-I抗体検査（ゼラチン粒子凝集法：PA法）を、妊娠初期および妊娠9か月にクラミジア抗原検出法としてChlamydiazyme法を、妊娠9か月に腔分泌物直接鏡検法をそれぞれ行った。

結果および考察：腔分泌物検査ではカンジダ：12.9%、トリコモナス：0.58%となり、外用剤にて治療した。HTLV-I抗体検査では、PA法（カットオフ値16倍）にて708例中9例が陽性、陽性例にはさらに酵素免疫測定法、ウエスタンブロット法を施行し、最終的に6例をキャリアーと診断した。キャリアーには感染予防目的で断乳および人工栄養を指導し、新生児の抗体価を追跡しているが感染例は認められなかった。Chlamydiazyme法では904例中44例が陽性となり、アセチルスピラマイシン1,200mgを14日間投与し治療した。配偶者にはミノサイクリン200mgを14日間投与とした。分娩までに治療を終え、分娩時に新生児の咽頭および結膜のChlamydiazyme法を施行したところ全例陰性であった。また同時期の流産例では78例中10例（12.8%）で陽性であり、高い傾向であった。以上よりHTLV-I抗体検査、Chlamydiazyme法の妊婦感染症スクリーニングでの有用性が示唆された。

## 037 IDEIA Chlamydia Test, Mark IIIの使用経験

岩破一博・保田仁介・戸崎 守  
初田和勝・鈴木秀文・山元貴雄  
岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

目的：酵素抗体法や蛍光抗体法による*Chlamydia trachomatis* (CT) 抗原検査法が開発され、組織培養法に匹敵する成績が得られている。Chlamydiazyme (Zyme) は広く普及しているがいくつかの細菌との交叉反応を示すものがありCT感染症の確定が困難なことがある。今回我々はモノクローナル抗体を用いたEIAキットのIDEIA Chlamydia Test (IDEIA) により抗原検出を行いZymeと比較検討した。

対象・方法：平成2年2月から3月までに国立福知山病院産婦人科を受診した患者223例（妊婦148例、一般外来患者45例、不妊患者30例）を対象とし、IDEIAとZymeを用いて抗原検出を行った。また抗体測定法として間接ペルオキシダーゼ法 (Ipazyme) を用いて検討した。

結果・考察：頸管スミアからの検出率は妊婦ではIDEIA: 4.7% (7/148), Zyme: 2.7% (4/148), 一般外来患者ではIDEIA: 2.2% (1/45), Zyme: 2.2% (1/45), 不妊患者ではIDEIA: 6.7% (2/30), Zyme: 6.7% (2/30), 全外来患者ではIDEIA: 4.5% (10/223), Zyme: 3.1% (7/223) であった。またIDEIAとZymeとの相関は、陽性一致率100% (7/7) であり、陰性一致率98.6% (213/216) であった。3例の不一致例（いずれもIDEIA陽性、Zyme陰性）を認めたが1例は以前にCT感染の既往のある患者でIDEIAの感度が高いため陽性となったものと考えられた。他の2例はZyme陰性、Ipazyme陰性で追跡検査では両者とも陰性、頸管培養陰性ということより非常に初期のCT感染でIDEIAの感度が高いため陽性となりその後自然治癒した可能性が考えられた。陽性例の治療による追跡検査でもZymeと同様の陰性化の推移を示した。このようにIDEIAはZymeと比較しても高感度であり抗原検出法として有用な検査法と考えられた。

## 038 胆汁中細菌

— 良性疾患と悪性疾患の比較 —

小野雅之・石原 博・鈴木勝也  
 谷口正哲・真下啓二・石川 周  
 品川長夫・由良二郎  
 名古屋市立大学第一外科

胆道系疾患の胆汁中細菌を良性疾患と悪性疾患とで比較検討した。教室で経験した1983年から1990年9月までの胆汁中細菌の検索可能な良性疾患では総胆管結石、肝内結石を悪性疾患では、胆嚢癌、膵癌、乳頭部癌などの胆道系悪性疾患を対象とした。術前、術中、術後をとうして胆汁中細菌の検索が施行されている症例は、総胆管結石97症例、肝内結石9症例の計106症例で、また悪性疾患では、胆管癌21症例、胆嚢癌14症例、乳頭部癌11症例、膵癌13症例、その他4症例であった。またあわせて悪性疾患末期症例32症例についても検討した。症例の内訳は胆管癌5症例、胆嚢癌13症例、膵癌6症例、その他の癌5症例であった。

結語：良性疾患では術前、術中とも *E. coli*, *Klebsiella* spp. が主であるが、術後は *Enterococcus* spp. NF-GNR の増加を認めた。悪性疾患では術前、術中とも菌陽性率は良性疾患と比較して低かった。しかし術前ドレナージ施行症例に限れば術中菌陽性率は42.9%と高率であった。術後は良性疾患とほぼ同様の菌陽性率を認め、NF-GNR, *Enterococcus* spp. の分離頻度が高かった。悪性疾患末期症例においては、ドレナージ後はNF-GNR *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. GPCでは *S. aureus* の増加が目立った。混合菌感染は、良性疾患より悪性疾患にいずれの時期も高頻度に認め、特に悪性疾患末期症例においては、2週間後95.5%であった。

## 039 外科的重症感染症の起炎菌

足立 斉・小野雅之・西脇慶治  
 石原 博・村元雅之・鈴木勝也  
 早川哲史・加藤克巳・鈴木勝也  
 谷口正哲・北野正義・真下啓二  
 花井拓美・高岡哲郎\*・石川 周  
 品川長夫・由良二郎  
 名古屋市立大学第一外科  
 \*多治見市民病院外科

目的：重症感染症は多臓器不全(MOF)に陥りやすく、その死亡率は高い。ここでは重症感染症の起炎菌と患者の背景因子について検討した。

対象と方法：教室における感染症のうち、3日以上の高熱、白血球数12,000以上、CRP陽性などを示す重症感染症を対象とし、retrospectiveに検討した。

成績：重症感染症の基礎疾患としては、悪性腫瘍が多く、なかでも胆道系および結腸、直腸の疾患が多かった。良性疾患でも胆道系疾患が多く、次いで胃・十二指腸や食道の疾患であった。感染症としては肝胆道系感染がもっとも多く、ついで縫合不全によるもの、primaryの穿孔性腹膜炎などであった。これらの重症感染症のうちMOFとなったもの(70%)の68%がDICを合併していた。非MOFではDICの合併率は低かった。肝胆道系感染、縫合不全、穿孔性腹膜炎などでMOFを合併した症例の予後はきわめて不良であったが、MOFを合併しない症例では予後は良好であった。悪性腫瘍などの基礎疾患を有する症例では良性の基礎疾患を有する症例と比較し、MOFに陥った症例の予後は不良であり、また、非MOFの症例でも予後は不良であった。臓器障害頻度は肺、腎、肝、消化管、心の順に高く、初発障害臓器は肺、肝、腎の順であった。障害臓器が3個以上の予後はきわめて不良であった。重症感染症の分離菌としてはグラム陰性桿菌の頻度が高く、*Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa* などであり、グラム陽性球菌では *Enterococcus* spp. の分離頻度が高かった。MOF症例と非MOF症例で分離菌に大きな相違はなかった。Endotoxin陽性例は陰性例に比較しMOFの発症頻度が高かった。

結語：重症感染症のうちMOFに陥った症例の予後は不良である。グラム陰性桿菌の関与が高く、多くが複数菌感染としてみられた。

## 040 外科領域感染症に対するチエナムの薬効評価

藤本幹夫・大野耕  
市立藤井寺市民病院外科  
木下博明・東野俊幸・森本 健  
妻 光男・中谷守一  
大阪市立大学医学部第二外科  
山崎 修  
大阪市立桃山市民病院外科  
土居 直  
大阪市立北市民病院外科  
上田隆美  
服部中央病院外科  
井川澄人  
城東中央病院外科  
酒井克治  
田辺中央病院

チエナムは市販されてすでに3年を経過した。そこで現時点での本剤の臨床効果を評価する目的で、外科領域感染症に本剤を使用しその効果を検討した。

平成1年7月から平成2年8月までに22例の外科領域感染症に本剤が投与されたが、うち1日投与量が3gであった2例と基礎疾患がきわめて重篤であった1例を除く19例について検討した。疾患の内訳は腹膜炎6例、腹腔内感染2例、術後創感染1例、敗血症(疑いも含む)5例、呼吸器感染5例であった。年齢は12~81歳にわたっているが、高齢者が多くんでいた。本剤1日投与量は0.5g×2回15例、0.5g×3回1例、1.0g×2回3例で、いずれも点滴静注した。投与期間は5~16日間、総投与量は5~24gであった。効果判定は市大第二外科の判定基準に基づいて行った。その結果、著効8例、有効5例、やや有効3例、無効2例、不明1例で、有効率は、72.2%となった。疾患別では腹膜炎、創感染、呼吸器感染の全例、腹腔内感染2例中1例が有効と判定されたが、敗血症は5例中1例のみが有効であったにすぎない。重症で先行治療が行われている症例では、本剤単独の効果は不良であった。分離菌別細菌学的効果は、*P. aeruginosa* 以外は良好であったが、臨床効果には充分反映されていなかった。副作用は1例も認められなかったが、検査値異常が3例にみられた。以上の成績は敗血症のような重篤な感染症が対象となっているため妥当な成績であると考えられる。

## 041 小児の campylobacter 腸炎における rokitamycin の臨床効果

阪田保隆・半田祥一・山田秀二  
沖真一郎・津村直幹・吉永陽一郎  
佐々木宏和・織田慶子・荒巻雅史  
川上 晃・古賀達彦・島田 康  
西山 亨・石本耕二・富永 薫  
本廣 孝・山下文雄  
久留米大学小児科

新16員環 macrolide 系抗生剤 rokitamycin (RKM) は *Campylobacter jejuni* に対し erythromycin (EM) に匹敵する抗菌力をもつ薬剤で、一部の EM 耐性 *C. jejuni* に対する抗菌力がみられ、既存の macrolide 系抗生剤にはない特徴を有する。そこで、RKM を小児の *Campylobacter* 腸炎患者もしくはその保菌者 (N=100, 平均年齢3歳2か月) に投与し、その治療成績を、抗生剤非投与群 (N=63, 平均年齢3歳11か月)、 $\beta$ -lactam 剤投与群 (N=26, 平均年齢3歳11か月)、Kanamycin (KM) 投与群 (N=17, 平均年齢3歳5か月)、EM 投与群 (N=11, 平均年齢3歳8か月) および Fosfomycin (FOM) 投与群 (N=26, 平均年齢3歳7か月) での成績と比較検討した。

RKM 投与群の便性回復に要した平均日数は、投与後2.09日、 $\beta$ -lactam 剤投与群より約4日、KM、EM および FOM 投与群より1日以上短縮された。また、下痢便の発症からの回復期間は非投与群で、6.20日間を要し、EM、KM、FOM および  $\beta$ -ラクタム剤投与群ではそれぞれ、5.60、5.65、5.0、6.89日、RKM 投与群では、4.40日と最も短期間であった。血便の回復に要した期間は RKM 投与群では1.2日、抗生剤非投与群では5.5日、 $\beta$ -lactam 剤、KM、FOM 投与群では各々3.0、2.8日、1.7日を示し、RKM 投与群が最も短日だった。各抗生剤投与群での糞便内 *Campylobacter* spp. に対する除菌効果の検討において、非投与群では、受診後3日、5日、7日の陽性率はそれぞれ73.7、72.7および58.3%で、RKM 投与群では、それぞれでの陽性率は、0、7.4および5.0%であった。EM、KM 投与群は症例数が少ないが、同様に良好な結果を示し、FOM 投与群では、投与3、5、7日後の陽性率は、各々11.1、10.0および14.3%であった。

以上の成績から RKM は小児の *Campylobacter* 腸

炎に対する選択抗生剤として、より適切な薬剤と考えられる。

042 急性単純性膀胱炎に対する ENX 単回療法および 1 日 1 回 3 日間投与法の有用性—1 日 2 回 3 日間投与法を対照とした二重盲検法による比較検討—

荒川創一・高木伸介・桑山雅行  
山下真寿男・松本 修・守殿貞夫  
広岡九兵衛・島谷 昇・田中宏和  
井上隆明・濱見 学・山崎 浩  
山中 望・藤澤正人・杉本正行  
伊藤 登・中川泰治・上原秀規  
岡本恭行・原 信二・大前博志  
武市佳純・松井 隆・原田健次  
田 珠相・石神襄次・梅津敬一  
仙石 淳・原田益善・江藤 弘  
岡田 弘・源吉顕治・大部 亨  
吉村光司・片岡頌雄・松下全巳  
泉 武寛・山田裕二・小川隆義  
大島秀夫・永田 均・岩本孝弘  
富岡 収・藤井 明・岡田泰長  
中西健夫・川井田徳之・井谷 淳  
宮崎茂典・三田俊彦・寺杣一徳  
片岡陳正  
神戸大学泌尿器科 UTI 研究グループ  
馬場駿吉  
名古屋市立大学耳鼻咽喉科

目的：急性単純性膀胱炎に対する enoxacin (ENX) の単回療法および 1 日 1 回 3 日間投与法の有用性につき、1 日 2 回投与を対照として二重盲検比較により客観的に評価した。

対象および方法：対象は UTI 薬効評価基準の急性単純性膀胱炎患者条件を満たす 336 例で、A 群は初診日の朝食または昼食後に ENX 400 mg 1 回のみ (単回療法)、B 群は ENX 400 mg 1 日 1 回 (朝) 3 日間、C 群は ENX 200 mg 1 日 2 回 (朝・夕) 3 日間投与とし、UTI 薬効評価基準に従い総合臨床効果、有用性、再発の有無について判定し、3 群間での成績を比較検討した。

結果：総投与症例数 336 例のうち除外・脱落を除く A 群 90 例、B 群 98 例、C 群 90 例について臨床効果

が判定された。この 3 群間の背景因子に有意差は認められなかった。

総合臨床効果 (有効率) は A 群で 95.6% (著効率 54.4%)、B 群で 99.0% (73.5%)、C 群で 97.8% (70.0%) であり、B 群が A 群より有意にまきっていた。A 群と C 群、B 群と C 群間には有意差を認めなかった。

細菌学的効果 (菌消失率) は A 群 86.9%、B 群で 99.0%、C 群で 99.0% であり、B 群および C 群の消失率が A 群に比し有意に高かった。

副作用の発現率は A 群 0.9%、B 群 6.4%、C 群 3.8% であり、3 群間に有意差を認めなかった。

有用性 (有用率) は A 群 82.4%、B 群で 90.1%、C 群で 84.8% で、3 群間に有意差を認めなかった。

休薬 7 日後の再発率は A 群 3.0%、B 群 7.1%、C 群 10.3% であり、3 群間に有意差は認められなかった。

結論：急性単純性膀胱炎に対して EMX 400 mg 単回療法は 3 日間治療に比し著効率はやや低いが有効率 95.6% と満足すべき成績を示した。本療法での無効例では難治要因を検索すべきと思われる。また 1 日 1 回 3 日間投与法は 2 回投与と同等の有用な治療法と考えられた。

043 シプロフロキサシンの急性膀胱炎に対する単回投与法の検討：3 日間投与法との比較

松本哲朗・田中正利  
尾形信雄・熊澤浄一  
九州大学医学部泌尿器  
吉峰一博・森田一喜朗・平田耕造  
国立福岡中央病院  
中牟田誠一  
福岡市民病院泌尿器  
長谷川淑博  
九州中央病院泌尿器  
中山哲規・小松 潔・原 三信  
三信会原病院泌尿器科  
宮崎良春  
薬院ひ尿器科  
高山一生・三原幸隆  
高山病院泌尿器

## 加野資典

加野病院泌尿器

女子急性単純性膀胱炎 (AUC) 症例に対し、ciprofloxacin (CPFX 400 mg 単回投与法と1回200 mg 1日2回, 3日間投与法を比較検討し、以下の結果を得た。

1. 単回投与群28例中、著効10例、有効15例、無効3例で、総合有効率89.3%であり、3日間投与群42例中、著効29例、有効13例で、総合有効率100%であった。

2. 症状の消失率は単回投与群82.1%、3日間投与群97.6%で、細菌尿効果は、単回投与群53.6%、3日間投与群83.3%で、膿尿効果は単回投与群67.8%、3日間投与群78.6%であった。

3. 細菌学的効果は、単回投与群で *E. coli*, *S. aureus*, *S. saprophyticus* のそれぞれ1株が残存したが、3日間投与群では全株消失した。

4. 今回得られた分離菌中 *E. coli* 92株について、new quinolone 剤に対するMICを測定したところ、CPFL が最も優れていた。

5. 両投与群とも自・他覚的副作用を認めなかった。

以上より、大多数のAUC症例に対しては、CPFXの単回投与で有効であるが、ブドウ球菌を中心に無効症例のあることに注意を要する。

## 044 複雑性尿路感染症に対するCFIXの臨床効果とその至適投与量の検討

浅野晴好・石川清仁

愛知県済生会病院泌尿器科

大島伸一・松浦 治・竹内宣久

社会保険中京病院泌尿器科

藤田民夫・松井基治

名古屋記念病院

小野佳成・山田 伸

小牧記念病院泌尿器科

加藤範夫・杉山寿一

静岡済生会病院

絹川常郎・服部良平

市立岡崎病院

平林 聡・花井俊典

成田記念病院

Cefixime (CFIX) の複雑性尿路感染症に対する臨床効果とその至適投与量を検討した。

CFIX は200 mg/日と600 mg/日の2群に無作為に分けて49例 (200 mg 投与22例, 600 mg 投与27例) に経口投与し、投与開始5日目にUTI薬効評価判定基準に基づき、その有用性および安全性を検討した。

その結果、(1) 200 mg 投与群の総合臨床効果は著効23%、有効50% (有効率73%)、600 mg 投与群の総合臨床効果は著効26%、有効56% (有効率82%) といずれも良好で、600 mg 投与群のほうがより高い有効率であったが、統計学には両群で有意の差を認めなかった。(2) 副作用は200 mg 投与群で2例、600 mg 投与群で1例計3例 (5.9%) に消化器症状として出現したが、いずれも軽度で、CFIXの投与中止にて軽快治癒した。(3) 複雑性尿路感染症の基礎疾患や患者の全身状態、感染症背景因子の検討でも、両群に有意の差はなかった。

## 045 尿路感染症分離菌と抗菌性化学療法剤の年次的変遷と薬剤感受性について

宇埜 智・西谷嘉夫・山田大介

津川昌也・公文裕巳・大森弘之

岡山大学泌尿器科学教室

目的および方法：今回、1982年から1989年の8年間に当科外来ならびに入院患者より検出されたUTI分離菌についてその分離頻度ならびに薬剤感受性を集計した。検討対象は、尿細菌培養で菌数 $10^4$ cfu/ml以上、1患者1感染症を原則とした。薬剤感受性試験は1濃度disk法を用い、(+)以上を感受性ありとした。また、当科入院中の患者に使用した抗菌性化学療法剤の年次推移を集計した。

結果：①年次変遷：総分離菌株数は年々減少する傾向が認められた。外来単純性および複雑性UTIでは *E. coli* の減少傾向および *Staphylococcus* spp. を中心としたグラム陽性球菌の増加傾向が認められた。入院複雑性UTIカテーテル非留置例では *P. aeruginosa* を中心としたグラム陰性桿菌の減少傾向と *E. faecalis* を中心としたグラム陽性球菌の増加傾向が認められた。カテーテル留置例では大きな年次的変化は認められなかった。②薬剤感受性：*P. aeruginosa*, *E. faecalis* では、NFLXに対する年次的な感受性率の著大な低下が特徴的であった。*E. coli* および *Serratia* spp. では、各種薬剤に対する感受性率の低下は認められなかった。③抗菌性化学療法剤の年次推移：1984年以降、第III世代セフェムおよびニューキノロンの使用量

が飛躍的に増大し、それに比しペニシリン系薬剤は1985年をピークに年々減少していた。④MRSAによる重篤な尿路感染症の一例を経験した。

考察：第III世代セフェムおよびニューキノロンの使用量の増加にともないUTI分離菌中に増加しているグラム陽性球菌の動向に注意する必要があると思われる。

#### 046 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第15報)

水之江義充・松本哲朗・尾形信雄  
田中正利・高橋康一・中島信能  
中村元信・熊澤浄一  
九州大学泌尿器科

尿路感染症の治療、予防に関して起炎菌の動向および薬剤感受性の変化について把握しておくことが大切である。我々は九州大学泌尿器科における尿路感染分離菌の年次的変遷と各種薬剤に対する感受性の変化について1959年より本学会で報告してきた。今回は第15報として1989年1月より1990年8月までの外来および入院患者由来分離菌について、その頻度と薬剤感受性について集計し、前回までの成績と比較検討した。菌数は $10^4$ /ml以上のものを感染分離菌とし、各菌種毎に同一患者からは1株を用いた。薬剤感受性検査は3濃度ディスク(栄研)を使用し、(+)と(++)を感受性株とした。外来由来株は260株で大腸菌(22.7%)、腸球菌(13.5%)、緑膿菌(13.1%)の順に分離された。入院由来株は176株で腸球菌(19.3%)、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌(15.3%)、緑膿菌(14.2%)、コアグラゼ陰性ブドウ球菌(14.2%)の順に分離された。分離の年次的変遷では外来入院の黄色ブドウ球菌の増加と、入院の緑膿菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の増加、エンテロバクターの減少がみられた。

各種薬剤に対する感受性では、緑膿菌に対するCBPC、STの感受性の低下を認める以外他の菌種で著明な低下を示すものはなかった。

#### 047 尿路感染症分離菌の臨床的検討 (第7報)

大藤哲郎・長田幸夫  
宮崎医科大学泌尿器科  
大滝幸哉・島田雅巳  
宮崎医科大学中央検査部

目的：近年の化学療法剤の開発や、治療法の進歩などに伴い、泌尿器科領域においても病原菌の種類や薬剤感受性に変化がみられる。我々はすでに1978年～87年の起炎菌の分離頻度とその薬剤感受性について報告したが、今回は第7報として、1988年～89年の外来および入院患者の尿路分離菌について集計し、前回の成績と比較検討した。

方法：1988年1月～1989年12月までの泌尿器科外来および入院患者由来菌を、1患者、1感染、1検体を原則に、菌種別分離頻度を算出し、1986年～87年のそれらと比較検討した。主要分離菌について薬剤感受性も検討した。

結果：88年～89年の外来患者47名より59株を分離し、球菌系27.1%、桿菌系72.9%で、*E. coli* (27.1%) が最も多くなり、*P. aeruginosa* (15.3%)、*Staphylococcus* (11.9%) の順となった。入院患者51より65株を分離し、*S. marcescens* (20.2%) が前回と同様第1位で、*E. faecalis* (13.8%)、*Staphylococcus* (13.8%) の順であった。外来由来 *E. coli* は、セフェム系、アミノ糖、ニューキノロンにほぼ100%の感受性を示した。入院由来 *S. marcescens* はGMに100%、CZON、AZTに92%と高度感受性を示したが、他剤には耐性を示すものが多かった。

考察：1988年～89年の外来患者の分離頻度では著変なかったが、入院患者において、球菌系の増加が著しく、注意が必要と思われる。患者背景として、基礎疾患を有する患者が多く、治療にあたってはこの点についても十分に注意を要すると考えられた。

#### 048 最近7年間の尿路感染症分離菌の変遷について

高木伸介・荒川創一  
松本 修・守殿貞夫  
神戸大学医学部泌尿器科

目的：最近7年間の①当科外来②当科入院および③他科入院患者の尿中分離菌に関する検討。

方法：1983年1月より1989年12月における当院

全科の尿中分離菌 ( $10^4$ /ml 以上) を上記 3 群別に集計し、菌種別分離頻度と薬剤感受性率 (86～89 年のみ) を検討した。

結果：(1) 尿中分離菌種の変遷：①当科外来：大腸菌は分離率第 1 位であるが 30% 前後で推移しており、1989 年には *P. mirabilis* が増え、グラム陽性菌では *E. faecalis* が 10% 前後と高率に分離された。全体としてグラム陰性菌は約 3/4 を占めその優位は変わっていない。②当科入院：1989 年は *P. aeruginosa* の分離率が最も高く、次いで *E. faecalis* (17%)、*E. faecium* (9.6%) の順であった。③他科入院：83 年に大腸菌が分離率第 1 位であったが、その後の 6 年間は *E. faecalis* が第 1 位をしめた。1989 年ではそれに次いで *P. aeruginosa* (8.6%) の分離率が高かった。(2) 薬剤感受性率の変遷：当院のクラスディスク薬剤は 86 年 1 月より変更があり、今回の感受性率の比較はその後の 4 年間でいった。主要分離菌の *E. faecalis*、*E. coli*、*P. aeruginosa* では年次的にみて明らかな感受性率の変化は認められなかった。*E. faecium* が最も著しい多剤耐性を示した。*S. epidermidis* は 4 年間を通じてペニシリン剤に低感受性率を示したが、セフェム系では 70～90% の感受性率を示した。*S. aureus* は、最近 4 年間を通じ、メチシリン感受性が 100% から 30～40% に低下していた。*S. marcescens* はペニシリン系および CET に対しては感受性率が 5% 以下と低く、CMZ で 21.2%、LMOX で 69.7% であった。

考察：最近 7 年間の当科入院でみられた *E. faecalis* および *E. faecium* の増加傾向、また尿路における MRSA の増加傾向が注目される。

#### 049 環境菌と尿中菌の薬剤感受性変遷 —地方中規模病院における検討—

安藤慎一・岡本幸大・日比秀夫  
米津昌宏・高梨勝男・篠田正幸  
名出頼男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

小林武彦・星野恭一  
間瀬岳人・鈴木裕子  
愛生館小林記念病院

当科関連病院にて、約 1 年半の期間、環境および尿中分離菌の薬剤感受性変遷を観察し、抗菌薬使用量との関連性を検討したので報告した。対象期間は、1989 年 1 月から 1990 年 7 月までの期間中、約 6 か月毎に

3 回の検索を実施した。対象は、尿採取可能な入院患者延べ 376 名と、その周囲の病院内環境延べ 609 箇所であった。約 1 年半の期間中に MIC<sub>90</sub> 値の上昇がまず現れたのはセフェム剤に対する尿中菌の菌種であり、 $\beta$ -lactamase 活性値が大幅に上昇している菌種さえ認められた。一方、環境菌では *E. cloacae*、*P. aeruginosa* で上昇がみられた。特に *P. aeruginosa* では、尿中菌、環境菌とも各薬剤に対して耐性化する傾向がみられ、同一菌株が環境と感染巣の間を往来している疑いがもたらされたが、しかし血清型からはタイプの共通性が見られず、この疑いは否定された。使用薬剤量との関連では特に cefaclor、latamoxef の全病院的用量増加にともなう、耐性を獲得した株が環境内や病院内で各々選択的に増加してきているように思われた。

#### 050 間欠自己導尿 (CIC) 患者における尿路感染症の検討

谷村正信・片岡真一  
山本志雄・藤田幸利  
高知医科大学泌尿器科

目的：間欠自己導尿 (CIC) は、神経因性膀胱に伴う排尿障害患者の腎機能保護、排尿管理、尿路感染症のコントロールに有効とされるが、その尿路感染症の病態に関する報告は少ない。今回我々は CIC 施行中の 30 名の患者について、尿路感染症の実態および背景因子について若干の検討を加え報告した。

方法：平成 2 年 8 月現在評価可能な当教室神経因性膀胱外来にて CIC 施行患者 30 名を対象とした。内訳は男性 16 名、女性 14 名、年齢は 2 歳から 76 歳まで平均 37.6 歳であった。尿路感染症の発生頻度、起炎菌、感受性等について検討を行った。

結果：尿路感染症の発生頻度は平均して年 1.12 回認められ、尿失禁の頻度 (会陰部の drytime の長短) と相関する傾向が認められた。尿路感染症の発症時期では CIC 導入の初期および 1 年以内に繰り返す傾向があり、また疾患群による発症頻度の違いが認められ、患者の CIC に対する理解度が問題となった。起炎菌に関してはグラム陰性桿菌が主で、*E. coli* が最も多く認められたが、女性の場合は *E. faecalis*、*S. epidermidis* 等のグラム陽性球菌の分離頻度が高かった。また難治性の場合には *P. aeruginosa* 等の出現もみだが、薬剤感受性は良好で、多剤耐性菌の出現は認められなかった。

考察：CIC 患者における尿路感染症は難治性と考え

漫然と化学療法を続けがちであるが、適切なる指導を特に導入の初期に行えば不必要な化学療法剤の投与を行わずとも十分に尿路感染症を予防できると考えられた。

## 051 カテーテル留置真菌尿症における 5-FC の臨床的検討

藤原政治・碓井 亜

広島大学泌尿器科

福重 満・森山浩之

県立広島病院泌尿器科

久米 隆・池本秀昭

梶川病院泌尿器科

小野 浩・瀬尾一史

国立呉病院泌尿器科

榊知果夫・岡田克彦

中国労災病院泌尿器科

目的：カテーテル留置真菌尿症患者にフルシトシン (5-FC) を投与し、その臨床効果および真菌学的効果と共に今回分離された真菌のカテーテル材料への付着程度についても *in vitro* で検討を行った。

対象および方法：尿中より  $10^4$  個/ml 以上の真菌が証明され、鏡検にて膿尿が 5 個/hpf 以上認められたシリコンカテーテル留置症例を対象とした。5-FC を 1 日 6 g, 14 日間経口投与し、臨床効果および真菌学的効果について検討を行った。*In vitro* でのカテーテル材料への付着程度の検討では、サブロー糖培地で 24 時間培養の後、PBS で  $10^6$ /ml の菌数に調整し、カテーテル材料であるシリコンプレートと接着させた。

結果：対象症例は、男性 10 例、女性 2 例で、年齢は 61 歳から 83 歳、平均年齢 74.1 歳であった。臨床効果は著効 5 例、有効 4 例で、12 例中 9 例、75% の有効率であった。分離された真菌は *C. albicans* 4 株、*C. tropicalis* 3 株、*C. parapsilosis* 3 株、*C. glabrata* 2 株で、12 株中 7 株が除菌された。これらの MIC は低値を示し、*C. glabrata* の 1 株を除いてはいずれも 0.1  $\mu$ g/ml 以下であった。*In vitro* での菌種別のシリコンプレートへの付着程度の検討では *C. albicans* の付着菌数は少なく、*C. tropicalis* の付着菌数は多く、菌種間の差を認めた。

結論：以上より本薬剤はカテーテル留置真菌尿症に対し有用と考えられ、真菌のカテーテル付着程度が除菌効果におよぼす一つの要因であることが示唆され

た。

## 052 新キノロン剤の試験管内膀胱モデルを用いた尿中細菌増殖抑制効果の検討 (第 2 報) 低濃度持続投与の検討

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 (液体培地の流入・流出や薬剤濃度を任意に設定しうる濁度計と運動した液体培養器) を用いて、液体培地中での細菌再増殖抑制効果の検討を行った。菌の増殖により培地の濁度が増すが、抗菌剤の作用によりいったん濁度が減少しさらに再増殖により抗菌剤投与開始時の濁度にまで復元する時間を  $T_{OL}$ 、培地中に一定濃度以上の薬剤が維持される時間を covering time CT とした。培地中の抗菌剤が一定濃度以下に低下してから original level に達するまでの時間  $T_{OL}-CT$  を、実質的な再増殖抑制効果の指標として検討した。試験菌として尿路由来の *E. coli* を用いた。検討薬剤は、NFLX、OFLX、CPFX を使い、初期投与濃度は 50 MIC または 25 MIC の 2 種類、維持濃度は 2 MIC, 1 MIC, 1/2 MIC の 3 種類、持続投与時間は 8 時間と 16 時間の 2 種類で、都合 12 通りの組合せで検討した。

結果は、3 薬剤とも初期高濃度投与後、維持濃度が低いほど、また維持時間が長いほど  $T_{OL}-CT$  が短縮し、この傾向は NFLX に顕著であった。この短縮理由のひとつは、再増殖後の菌の感受性試験から、菌の薬剤耐性獲得であると思われる。必要最小維持濃度は薬剤や投与条件によって多少異なるが、おおむね 1~2 MIC が必要と思われる。これらの結果を教室の説田らの  $\beta$ -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、キノロン系薬剤はアミノ配糖体系薬剤に類似の再増殖抑制効果を有するようと思われる。



### 053 Isepamicin 1日単回投与時の血中濃度と複雑性尿路感染症に対する有用性の検討

鈴木恵三・堀場優樹  
平塚市民病院泌尿器科

目的：Isepamicin (ISP) を1日単回、400 mg, i.v. d. で投与した時の血中濃度測定と複雑性尿路感染症に対する治療成績を検討した。

成績：(1) 血中濃度：ISPによる治療を行った患者のうち6例に対して、腎機能別に群別化して血中濃度を測定した。その結果I群 (Ccr, 130.8 ml/min), II群 (Ccr, 70.8 ml/min), III群 (Ccr, 45.9 ml/min) の最高血中濃度とトラフ値は群別に差を認めなかった。この値は投与を開始した1~2日と、投与後5~6日の値を比較しても差を認めなかった。(2) 有効性：複雑性尿路感染症の23例に対してISP 400 mgを1日単回で、30ないし60分かけてi.v. d. で4~10日間投与した。全症例のうち61歳以上の患者は18例、78%を占めており、高齢者が主な対象であった。効果はUTI薬効評価基準で有効以上が71%であった。(3) 安全性：全症例でISPに基づくと思われる自他覚的副作用、検査値の変動を認めなかった。

結論：ISP 1日400 mg単回投与での有効性は、200 mgを2回投与した場合と同成績であった。潜在的腎機能低下が多いとされる高齢者でも全例に安全性に特筆すべき問題を認めなかった。したがってISP単回投与による治療法は、メディカルスタッフと患者のいずれにもメリットのあることと評価できた。

### 054 経尿道的前立腺切除術における ofloxacin の体内動態と前立腺組織内濃度の検討

植田省吾・松岡 啓・吉武信行  
野口正典・吉住 修・野田進士  
江藤耕作  
久留米大学泌尿器科

目的：経尿道的前立腺切除術 (TURP) は多くの例で腰椎麻酔下に、約24時間の絶飲食下におかれており、手術侵襲、輸液等の要因が影響し、予防的化学療法として経口剤である ofloxacin (OFLX) を用いた場合、その体内動態は通常とは異なることが予想される。また、術後感染の場である前立腺床においても有効濃度を得ることが必要であると思われる。そこ

で、TURP直後のOFLXの体内動態と前立腺組織内における各領域のOFLX濃度について検討した。

対象と方法：i) TURP時の体内動態：前立腺肥大症14例 (クレアチニンクリアランス CCr; group A: CCr=80±6.4 ml/min, group B: CCr=52±8.4 ml/min) において、術前1時間前にOFLX 200 mgを服用後、腰椎麻酔下にTURPを行い、投与後の血清、尿中濃度を測定した。ii) 前立腺組織内濃度：3例の膀胱癌で膀胱全摘除術に際し、術前にOFLX 200 mgを内服後、前立腺動脈結紮時の血清中のOFLX濃度と摘出前立腺組織における各領域のOFLX濃度を用いて検討した。

結果：i) TURP時の体内動態：group Aでは  $T_{max}$  2.1 h,  $C_{max}$  2.7  $\mu$ g/ml, 尿中回収率  $0-12h$  66±2.0%, group Bでは  $T_{max}$  6.4,  $C_{max}$  1.8  $\mu$ g/ml, 尿中回収率  $0-12h$  60±22.4%であった。ii) 前立腺組織内濃度：各領域におけるOFLXの前立腺/血清比は1.22~1.50で、central, transition, peripheral zoneの各領域間に差は認められなかった。

結論：TURP術直後にもOFLXは有効濃度を得ることができたが、通常状態の腎機能低下例と似た体内動態を示した。また、前立腺組織では各領域に均等に分布し、術後の前立腺床炎にも有効であろうと考えられた。

### 055 Cefixime 3日間連続投与後の前立腺組織内濃度について

森田昌良  
仙台社会保険病院泌尿器科TUR部門

緒言：Cefiximeの前立腺組織内濃度と血清中の濃度を測定した結果を報告する。

対象とした症例：前立腺肥大症54症例にて、TUR-Pにて切除した前立腺組織と、血液にて組織内濃度を測定した。

投与および採取方法：CFIXを3日間計1,200 mg投与し、200 mg最終投与後約17時間 (16例A群) および5.5時間 (38例B群) にて血液および前立腺を採取した。

測定法：三菱油化にて、*E. coli* ATCC 39188を指示菌とするディスク法にて測定した。

結果：CFIXの前立腺組織内濃度 (P), 血清中の濃度 (S) および前立腺と血清中の濃度比 (P/S) についてみると、A群のPは12/16でNDであった。B群のPは平均1.08±0.47  $\mu$ g/gで、Sは平均3.18±1.28  $\mu$ g/mlであった。P/Sは平均0.35±0.10であっ

た。

考察：A群のPは12/16でNDのため、B群のPで西野らの各種細菌のMICと比較した。グラム陽性菌(10<sup>6</sup> cells/ml 18菌株測定)では、B群のPの平均値は、7菌株のMICを大幅に上回ったが、残りの11菌株のMICにはおよばず、グラム陰性菌(10<sup>6</sup> cells/ml 28菌株測定)に対しては、Pの平均値は28菌株中20菌株のMICを大幅に上回った。MICが1.56の4菌株に対しては、わずかにおよばない印象が得られた。島田によれば、本剤の血中濃度は4時間後に最高で、半減期は2.5時間である。これを加味して考えると、グラム陰性菌に対しては28菌株中24菌株に対し有用であると考えられる。したがって本剤はグラム陽性菌の一部と、グラム陰性菌の大部分のMICを上回る前立腺組織内濃度を示したため、これらの細菌による急性前立腺炎やTUR-Pの術前の感染予防に対する有用性を示唆していると考えられた。

#### 056 *Bacteroides fragilis* group 59株の昭和ディスク推定MICと化学療法学会標準法MICの比較

齋藤 齋・山内滋子・井上美晴  
昭和薬品化工機研究所  
渡辺邦友・上野一恵  
岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

目的：嫌気性菌のディスク法についての評価は必ずしも一般的に認められているとは言いがたい。そこで*B. fragilis* groupについて希釈法MICとディスク法推定MICを独立した2施設で別々に測定し、得られた結果の一致率について検討した。

材料と方法：臨床分離株54株と標準菌株5株の計59株のABPC, PIPC, CEZ, CPZ, SBT/CPZ, CZX, CFX, CMZ, CTT, CBPZ, LMOX, IPM, CLDM, OFLXの14薬剤に対する感受性を測定した。MICは変法GAM寒天平板を用いて化学療法学会の嫌気性菌のMIC測定法に準じて行った。ディスク法によるMICの推定は昭和ディスク法の遅延判定により行った。ただし接種菌量は約10<sup>5</sup>cfu/cm<sup>2</sup>とし、培養は市販のCO<sub>2</sub>発生型脱酸素剤により得られたCO<sub>2</sub> 10～15%の嫌気条件下35°Cで24時間行った。MICの推定は各薬剤ごとに設定してある遅延判定用回帰式により行った。

成績：*B. fragilis* group 59株に対するMICと推定MICの一致率において、±1管差以内で最も低かつ

た薬剤はSBT/CPZ, CZX, LMOX, IPMの86.4%、その他の薬剤では約90～98%であった。±2管差以内ではCZXが約95%、その他の薬剤は98%以上であった。特にABPC, CPZ, OFLXは100%であった。

以上の結果は、2施設でそれぞれ測定時期および方法を変えて行った成績にもかかわらず、ディスク法のMIC推定における通常の棄却限界幅( $\alpha=0.05$ )の±2管以内に約95%以上存在したことから、*B. fragilis* groupについては遅延判定によるディスク法の適用が可能と考えられた。

#### 057 抗真菌剤に対する感受性試験

(3病院の成績について)

松岡喜美子

大阪府立病院臨床検査科微生物

吉永哲男

大阪府立成人病センター臨床検査科

浅利誠志

大阪大学医学部附属病院中央臨床検査部

治療を必要とする深在性真菌症患者から分離した139株について、抗真菌剤のMICを3病院で共同研究した。

FCZはCCTセンシチュックを用いてIC<sub>90</sub>値で判定し、その他の薬剤はYNB-G(Difco, pH 7.0)を用いてMIC 2000により測定した。

*C. albicans*のMIC 90%は、5-FC 0.78, AMPH 1.56, NYS 6.25, MCZ 25 µg/mlであった。

*C. tropicalis*のMIC 90%はAMPH 0.78, FCZ 0.78, 5-FC 6.25, NYS 25, MCZ 50 µg/mlであり、*C. glabrata*のMIC 90%は、MCZ 3.13, AMPH 3.13, 5-FC 6.25, NYS 12.5, FCZ 50 µg/mlで、FCZが高度耐性を示した。FCZ, MCZ, 5-FCでは菌種によって感受性に大きな差が認められた。

髄液から*C. neoformans*を分離した症例では、入院当初の髄液から1ml当り10<sup>5</sup>cfuのCrypt.を分離し、5-FCとAMPHの投与を開始した。1か月後の抗原価が32倍を示し、投薬をAMPH, FCZの静注に変更したが、2か月後もなお32倍あり、3か月後では128倍にまで上昇した。発症から7か月後においても16倍あり、退院した現在も5-FCの投与を続けている。*C. neoformans*の培養で1か月間は菌の発育がみられたが、その後は検鏡のみでCrypt.を認めただけで菌の発育はみられなかった。菌が培養された1か

月間の感受性成績では、いずれの薬剤においても耐性化は認められなかった。

深在性真菌症の治療に対しては、薬剤に対する感受性の変化を考慮し、抗原価の測定も同時に行い、菌の消長をチェックしながら投薬することが重要であると思われた。

#### 058 96穴プレートを用いた semisolid SAAMF によるアゾール系薬剤の簡便な MIC 測定法について (アスペルギルス属を含む)

山田 洋・野田哲寛・前崎繁文  
杉山秀徳・安岡 彰・賀来満夫  
古賀宏延・河野 茂・原 耕平  
長崎大学医学部第二内科

目的：①96穴プレートを用いた semisolid-SAAMF による MIC 測定法の有用性の検討、②アスペルギルス属に対する簡便な MIC 測定法の検討。

方法：臨床分離カンジダ属、クリプトコックス属およびアスペルギルス属計 100 株を対象とした。①前2者に対しては 0.25% Agar Noble を加え semisolid の状態にした SAAMF を用い、30°C、24 時間後に肉眼的に判定し、あわせて IC<sub>90</sub> との相関を検討した。②アスペルギルス属に対しては改変 YG (0.3% Malt extract, 0.3 Yeast extract, 0.3% Polypeptone, 2% Glucose, PBS: pH 7.0) および SAAMF 中で 30°C、24 時間振盪培養を行い、球状の菌糸塊の形成の程度により肉眼的に MIC を判定した (菌球形成法)。

結果：① *C. albicans*, *C. glabrata* では MCZ が、*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *Cr. neoformans* では ITZ が優れていた。trailing endpoint は比較的軽度であった。②アスペルギルス各菌属に対しては ITZ, MCZ, FCZ の順に良好な MIC を示した。trailing endpoint は軽度で容易に判定可能であった。

結語：①96穴プレートを用いた semisolid SAAMF による MIC 測定法は IC<sub>90</sub> と良好な相関を示し、微量性、効率に優れ臨床上有用であると思われた。②菌球形成法は、従来法に比し簡便性、迅速性に優れており、アスペルギルス属の MIC 測定法として有用である可能性が示唆された。

#### 059 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対するセファゾリンとセフメタゾールあるいはフロモキシセフの *in vitro* 併用効果

松尾清光・植手鉄男

田附興風会医学研究所、北野病院臨床検査部

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症に対して、バンコマイシン、ST 合剤、ミノサイクリン、キノロン系抗菌剤などが使用されている。さらに 2~3 の薬剤の併用、たとえばホスホマイシンと  $\beta$ -ラクタム剤、イミベネムと  $\beta$ -ラクタム剤などが有用との示唆がある。今回我々は、CEZ と CMZ、CEZ と FMOX の併用により相乗的抗菌力の増強が得られることを *in vitro* で認めた。さらにこれら薬剤の併用が臨床的に有用であるか否かを判断するために複数薬剤含有ディスクを用いた簡易ディスク感受性検査法を開発した。

MRSA 10 株に対する CEZ の MIC は 100~400  $\mu\text{g/ml}$  に、CEZ、FMOX の MIC は、6.25~100  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。CEZ と CMZ、CEZ と FMOX の併用は、ともに 10 菌株すべてに MIC の著明な低下をきたし、相乗作用が認められた。min. FIC index は CEZ と CMZ で 0.094~0.50、CEZ と FMOX で 0.078~0.516 であった。またディスク感受性検査において阻止円融合による相乗作用がみられた。しかしながら CEZ と CMZ で 4 株、CEZ と FMOX で 1 株が、ディスク感受性検査において相乗作用とともに、拮抗現象を示した。この拮抗は、CMZ あるいは FMOX のディスク近くにみられ、CEZ のディスク近くには相乗的阻止円の融合が見られた。一方チェッカーボード法では拮抗現象を見出すことはできなかった。さらに複数薬剤含有ディスク阻止円直径と CEZ 常用量投与時の血中濃度と同濃度の CEZ 存在下における CMZ あるいは FMOX の MIC との間に良い負の相関関係がみられた。ゆえに *in vitro* ディスク感受性検査で MRSA に対する相乗的抗菌力増強作用を定量的に評価することが可能である。

060 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する  
セファチアムとセクメタゾールあるいは  
フロモキシセフの *in vitro* 併用効果

松尾清光・植手鉄男

田附興風会医学研究所, 北野病院臨床検査部

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対して, CEZ と CMZ, CEZ と FMOX の併用により相乗的抗菌力の増強がみられた。さらに CTM と CMZ, CTM と FMOX の併用効果の有無を *in vitro* MIC とディスク感受性検査より検討した。またこれら薬剤の併用が臨床的に有用であるか否かを判断するために, 複数薬剤含有ディスクを用いた簡易ディスク感受性検査法を開発した。

MRSA 10 株に対する CTM の MIC は 100 ~ 800  $\mu\text{g/ml}$  に, CMZ, FMOX の MIC は 6.25 ~ 100  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。併用効果は, CTM と CMZ, CTM と FMOX とともに 10 菌株すべてに MIC の著明な低下による相乗的抗菌力増強が認められた。min. FIC index は CTM と CMZ で 0.024 ~ 0.094, CTM と FMOX で 0.016 ~ 0.50 であった。チェッカーボード法による MIC 測定で CTM と CMZ の併用では 10 株中 4 株に拮抗作用と相乗作用がみられた。CTM 濃度の低いところで拮抗が, 濃度を上昇させると相乗作用がみられた。CTM と FMOX の併用では, すべて相乗作用のみがみられ拮抗作用はみられなかった。またディスク感受性検査法においては 10 株すべてに相乗作用がみられた。しかしながら CTM と CMZ の併用で 10 株中 3 株, CTM と FMOX の併用で 10 株中 1 株に相乗作用とともに拮抗作用が同時に観察された。CTM ディスクの近くで相乗が, CMZ, FMOX の近くで拮抗帯がみられた。さらに複数薬剤含有ディスク阻止円直径と CTM 常用量投与時の血中濃度と同濃度の CTM 存在下における CMZ あるいは FMOX の MIC の間には良い負の相関関係がみられた。ゆえに, *in vitro* ディスク感受性検査で MRSA に対する相乗的抗菌力増強作用を定量的に評価することは可能である。

061 MRSA に対する IPM/CS と CTM の併  
用の基礎的および臨床的検討

普久原浩・新里 敬・山城 哲  
中村浩明・伊良部勇栄・下地克桂  
橘川桂三・重野芳輝・斎藤 厚  
琉球大学医学部第一内科  
草野展周・仲宗根勇・古堅興子  
平良真幸・外間政哲  
同 検査部

当院における MRSA 162 株に対する MIC, FIC (fraction inhibitory concentration) を測定した。IPM/CS と CTM の 2 剤耐性株が 85 株 (52.8%) であり, その 2 剤耐性株の中で相乗効果のある FIC 0.5 以下の株は 31.7% であった。つまり 162 株で一応の効果も期待できるのは 104 株 (64.2%) であった。また, 32°C, 24 時間培地では PBP 2' が促進されやすく 37°C, 15 時間培地と比べて MIC は 1 管以上上昇するが, FIC の上昇は軽度であり, FIC index は減少した。これより IPM/CS と CTM の併用は PBP 2' の促進を抑える作用を持つことが考えられた。

6 例の MRSA 感染症患者に IPM/CS と CTM の併用療法を施行した。全例が重篤な基礎疾患を呈しており, 使用前より著効はあまり期待できない症例であった。2 例で有効, 3 例が無効, 1 例で判定不能で有効率は 40% であった。しかし, 判定不能例は優れた FIC をもつ株であり効果が期待できたが, 使用直前で死亡した症例であった。副作用は 1 例も出現しなかった。

今後この抗生剤の 1 回量や薬剤間の点滴開始時間等の多くの検討を必要とするが, IPM/CS と CTM の併用療法は MRSA 感染症に対する治療法になり得ると考えられた。

## 062 高度耐性 MRSA に対するイミペネムと $\beta$ ラクタム剤との併用効果 (第2報)

*In vitro* Pharmacokinetic system による解析—

岡 慎一・後藤美江子・島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

井上松久

群馬大学薬剤耐性菌実験施設

松田耕二・橋爪照隆

朝日良成・真田 実

萬有製薬株式会社岡崎研究所

我々は、昨年の本学会総会において、MRSA に対して IPM とセファロスポリン系薬剤の併用に強い相乗効果のあることを報告致しました。我々はその臨床応用に先立ち、生体内で実際に相乗が期待できるかということと、どのような投与方法が最適かを調べる目的で、*in vitro* Pharmacokinetic system による IPM と CTM の相乗効果の解析を行った。IPM の MIC が  $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、CTM が  $100 \mu\text{g/ml}$  の  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生の臨床株 BB 5918 株を使用した。投与方法は IPM 0.25 g、CTM 1 g、30 分間の点滴静注を行った。単独投与では菌数は  $10^3$  以下にならなかったが、同時に投与では、2 時間検出限界以下に菌を抑えていた。IPM 投与後、2 時間後に CTM を投与した場合は、検出限界以下に菌を抑えている時間が最も長かった (4 時間)。投与間隔をそれ以上長くあけても、また投与順序を逆にしても併用効果は期待できなかった。IPM 投与後に 2 時間目に CTM を投与する方法が最も効果的であるのは *in vitro* Pharmacokinetic system の解析から、CTM の Above MIC が続く長さ、さきに投与した IPM による殺菌効果によるためと思われた。この傾向は  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌でも FOM 耐性菌でも同じであった。

## 063 泌尿器科におけるブドウ球菌の基礎的臨床的検討

山内大司・後藤俊弘・小濱康彦

児玉光博・坂本白朗・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

MRSA は、泌尿器科領域においても尿路感染症のみならず、術創感染や腸管感染症などの起炎菌として重要な細菌である。今回、当科における MRSA の分

布状況、コアグラゼ型、各種抗生剤に対する感受性を検討したのでその成績を報告した。

1989 年 11 月から 1990 年 10 月までに当科入院患者に認められた MRSA 感染症は、尿路感染 13 例、術創感染 10 例、腸管感染 3 例、呼吸器感染 2 例、菌血症 1 例であった。入院患者の尿中分離菌のうち MRSA の割合は、139 株中 13 株 (9.3%) であり、うち 7 例は尿路カテーテル留置例であった。

外来患者、入院患者およびスタッフの鼻腔からの黄色ブドウ菌分離率は各 38, 49, 36% で大差ないが、MRSA の比率は各 29, 70, 25% で入院患者鼻腔において高値を示した。分離された MRSA のコアグラゼ型の検討では入院患者の鼻腔由来株で II 型、尿、膿、糞便由来株で II, III, VII 型、環境由来株で III 型が多く認められた。尿路や術創感染では同一型が多く院内感染が示唆された。

MRSA 53 株に対する 22 種類の抗菌剤の MIC<sub>90</sub> 値は、RFP 0.20, VCM 0.78, MINO 1.56, HBK 6.25, SFLX 12.5, ISP 25, SM-733850, その他の薬剤は 100 あるいは  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であった。

各薬剤間のコレログラムを検討すると、IPM と CMD や CEZ, FOM の間では中等度以上に交叉耐性株が認められたが、AG 系薬剤と MDIPC の間では、交叉耐性株が 15~20% であった。

MRSA 感染症対策として、その予防とともに抗菌剤の適切な使用が重要と考えられた。

## 064 平成 2 年度における当科での MRSA 感染の現況

—MRSA 腸炎を中心に—

竹末芳生・横山 隆\*・児玉 節

村上義昭・宮本勝也・沖田光昭

今村祐司・瀬分 均・松浦雄一郎

広島大学第 1 外科,\* 同 総合診療部

当科では、S 61 年、S 62 年と年間 MRSA 分離数が 20 症例を超えていたが、院内感染対策により、S 63, H 1 年と 10 症例前後とどまっていた。しかし本年になりすでに 34 症例におよび、かつてない流行を示している。さらに昨年までほとんどみられることのなかった MRSA 腸炎 10 例を経験した。そこでなぜこのような平成 2 年度における MRSA 感染の変化が起こったのか菌側の因子から検討した。

当科で S 60 年より流行しているコアグラゼ II 型 MRSA 株は、エンラロトキシン産生性から、エンラ

ロトキシシン B 産生株, C 産生株, BC 同時産生株, AC 同時産生株の 4 type に分類され, これらはそれぞれ一定時期に流行性を示していた。とくに AC 同時産生株は平成 2 年度に新たに出現した株であり, また他と比較しエンラロトキシシン自体の力価が高値を示したこと, 腸炎患者糞便からの分離菌がすべて同株であったことから, AC 同時産生株の出現が腸炎の流行の原因と推察した。

#### 065 水疱性類天疱瘡の入院患者に生じた敗血症より分離された MRSA の薬剤感受性および臨床細菌学的検討

東田敏明・宗 弘  
西嶋攝子・朝田康夫  
関西医科大学皮膚科

目的: 多剤耐性黄色ブドウ球菌 (以下 MRSA) は薬剤耐性および病棟内検出率増加のため臨床的に重要な問題である。今回, 吉草酸ベタメサゾン内服治療中に敗血症を生じた水疱性類天疱瘡患者より分離された MRSA の薬剤感受性を検討し, さらに同病室患者より分離された黄色ブドウ球菌と薬剤感受性, ファージ型およびコアグララーゼ型を比較検討した。

方法: 87 歳女性。皮膚部および敗血症罹患時の血液より黄色ブドウ球菌を分離した。同時に, 同室患者 (3 名) の病変皮膚から分離した黄色ブドウ球菌の薬剤感受性, ファージ型およびコアグララーゼ型を比較検討した。対象薬剤は, ABPC, MPIP, DMPPC, CET, CMZ, CMD, GM, TOB, MINO, OFLX, EM, CLDM, FOM, LMOX, FMOX, VCM の 16 剤である。なお, Phage typing と Coagulase typing は日本油料検定協会総合分析センターに依頼した。

結果: 水疱性類天疱瘡皮膚部と血液から MRSA を分離した。皮膚部の株は, MINO (MIC 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) と VCM (0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), 血液は (VCM 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) にのみ感受性を示し, ファージ型とコアグララーゼ型は各々, 47/(83 A) 型・II 型, NT 型・II 型であった。他患者皮膚からは 3 株分離した。1 株は MRSA, 感受性薬剤は MINO (0.10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) と VCM (0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) で, 79 型・II 型であった。他の 2 株は MRSA ではなかったが, GM, FOM, LMOX および GM, TOB, FOM, LMOX に耐性 (MIC 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上) で, 各々, NT 型・VII 型, 29/79(83 A) 型・II 型であった。

結論: 敗血症患者および同室患者から分離した

MRSA 3 株のコアグララーゼ型は II 型であった。しかしファージ型はそれぞれ異なっており, 感染源および由来の証明はできなかった。なお薬剤は VCM のみ, あるいは VCM と MINO にのみ感受性を有していた。

#### 066 当院で分離された黄色ブドウ球菌について

藤本幹夫・大野耕一  
井上 直・伊東 了  
市立藤井寺市民病院外科

昭和 61 年以降, 当院で分離された黄色ブドウ球菌 (以下黄ブ菌) について, その感受性の変化ならびに分離材料, 抗生剤使用状況などとの関係について検討したので報告する。

薬剤感受性は外来分離菌の方が良好であるが, 経年的に大差は認めない。しかし, 多剤耐性の黄ブ菌 (MRSA) 分離株数は最近になるほど増加傾向にある。分離材料としては外来では膿, 喀痰の順に多い。入院では喀痰, 膿, 血液, ドレーン排液の順であった。分離される以前に使用された抗生剤としてセフェム剤が多いが, 必ずしも第三世代との相関は認められなかった。

当院における年間抗生剤, 特に注射剤の使用量を調べると, 年々セフェム剤の使用量が増加しており, その中でも第三世代セフェム剤が約半数を占め, しかも年々増加が認められる。これが MRSA の増加の一因と考えられた。

ところで, 我々は術後感染予防には主として第二世代セフェム剤を使用している。消化器手術例に限ると術後感染発生率は 13.2% で, その内腹膜炎が 49.2% と最も多くなっていた。病巣分離菌では *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* が多い。*S. aureus* は 6 株分離されたが, MRSA は 1 例にすぎなかった。しかも, この症例では何ら抗生剤の治療を行うことなしに治癒した。

このように当院ではまだ MRSA による感染は少ないが, 今後増加が予想されるので, その予防と対策として第三世代セフェム剤の乱用をさけ, 予防投与にはブ黄に感受性を有する薬剤を使用することが必要と考える。

## 067 外科感染症よりの分離菌とその薬剤感受性

(1989年度を中心に)

品川長夫・山良二郎

石川 周・真下啓二

名古屋国立大学第一外科

坂部 孝・岩井重富

日本大学第三外科

早坂 況・白松幸爾

札幌医科大学第一外科

石引久弥

慶応義塾大学外科

相川直樹

慶応義塾大学救急部

酒井克治・木下博明・森本 健

大阪市立大学第二外科

谷村 弘

和歌山県立医科大学消化器外科

折田薫三・淵本定義・浜田史洋

岡山大学第一外科

松浦雄一郎・児玉 節

広島大学第一外科

横山 隆

広島大学総合診療部

志村秀彦・山本 博

福岡大学第1外科

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

1982年より外科感染症分離菌の頻度と薬剤感受性について検討してきた。今回は1989年7月より1990年6月の成績を中心に検討した。この期間に一次感染より66検体、術後感染より62検体が集められた。128件台中106検体(82.8%)より223株の細菌が分離された。223株中もっとも頻度の高いものは*E. coli*であり30株(13.6%)であった。次いで*Staphylococcus* spp. (29), *Pseudomonas* spp. (24), *Enterobacter* spp. (24), *Klebsiella* spp. (24), および嫌気性菌やその他のグラム陰性桿菌が続いた。1984年の嫌気性菌分離率は22.1%であったが、以後暫減してきている。また1986~1987年に分離頻度の高かったグラム陽性球菌のうち*Enterococcus* spp.と*Staphylococcus* spp.も暫減している。一方、*Pseudo-*

*monas* spp.と*E. coli*はほぼ一定した分離頻度であるが、*Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp.およびその他のグラム陰性桿菌がやや増加の傾向を示している。MRSAの分離頻度は25株中20株(80%)と高い。*S. aureus*ではニューキノロンの耐性化がみられた。また、*P. aeruginosa*のCAZ耐性率が12.5%、IPM耐性株が16.7%みられた。

068 *Enterococcus* 属の分離状況および薬剤感受性の変遷について

下口和広・荒木良子・松竹豊司

吉谷信彦・松本哲哉・平冨洋一

佐々木豊裕, 松田淳一・菅原和行

賀来満夫・臼井敏明

長崎大学医学部臨床検査医学教室

古賀宏延・河野 茂・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

舘田一博・山口恵三

東邦大学医学部微生物学教室

目的：近年*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*が各種感染症の起炎菌として報告され、本菌属の臨床的意義が注目されている。今回、当検査部において分離された*Enterococcus* 属の分離状況および薬剤感受性の変遷について検討を加えたので報告する。

方法：当検査部にて分離された*Enterococcus* 属は1984年が*E. faecalis* 488株, *E. faecium* 156株, *E. avium* 65株であり、この順に1986年が310株, 112株, 41株, 1989年では366株, 132株, 48株であった。これら84年, 86年, 89年の3か年の分離状況の変遷について比較検討した。さらに、薬剤感受性試験はMIC-2000システムを用いた液体希釈法にて、上記3か年に分離された菌株を対象に、*Enterococcus* 属が示す薬剤感受性の変遷を検討した。

結果：全臨床検体に対する本菌属の分離頻度は84年8.7%、86年5.7%、89年5.5%であった。分離菌株をその由来検体別にみると3菌種とも84年では尿由来が半数を占めていたが89年では減少傾向が認められ、一方膿由来分離株が増加していた。薬剤感受性試験においては、3菌種ともセフェム系抗生剤に対し5μg/ml以上を示す株が90%以上であり年次的変化はなく、一方ペニシリン系抗生剤に対し、3菌種とも1μg/ml以上を示す株が漸増傾向を示していた。また検体別にみた薬剤感受性において、*E. faecalis*のペニシリン低感受性株が血液、腹胸水、髄液由来株に多く

みられた。

## 069 細菌性肺炎の原因菌分離率向上に関する検討

矢野達俊・中村淳一・富澤貞夫  
安達倫文・松島敏春

川崎医科大学附属川崎病院内科 (II)

目的：細菌感染症の治療において、原因菌を同定することは重要である。しかし細菌性肺炎における原因菌の分離率は低い。これは菌分離の検体を喀痰に頼っていることに原因があると考えられる。したがって本研究は細菌性肺炎における原因菌の分離を、流血中ことに最終的には右心カテーテルによる肺炎局所の血液の培養により、分離率の向上を期待できるか否かの検討を目的とした動物実験である。

材料および方法：菌株は、*S. aureus* 2548 株、培地は Brain-Heart-Infusion、実験動物は体重約 2 kg の雄性家兎を用いた。*S. aureus* 2548 株を 2 代継代培養し、 $10^9$ /ml に調整した後、経気管的に家兎肺に接種した。その後、1) 菌を接種してから 24, 48, 72, 96, 120 時間後にそれぞれ家兎の肺を取り出し、その肉眼、組織所見と肺内生菌数を測定し、接種後何時間目に最も病態が強いかを検討した。2) 1) の実験から炎症が最も強いと判明した 72 時間後に、家兎から末梢静脈血、肺動脈血、気管支肺胞洗浄液 (BAL)、肺組織を取り出し、それぞれを培養した。

結果：1) の実験から、肺内生菌数ではあまり差がなかったが、肉眼、組織所見で、72 時間後に炎症が最も激しかった。2) の実験での各検体の分離率は、肺組織 65%、BAL 32%、肺動脈血 14%、末梢静脈血 8% であった。しかし肺組織陽性家兎に限れば、BAL 57%、肺動脈血 22%、末梢静脈血 13% であった。

結論：1) 実験的肺炎の最も強い時期は 72 時間後であった。2) 肺動脈血からの原因菌分離率は 14% (22%) で、肺組織ホモジネート 65% (100%)、BAL 32% (57%) に比べ検出率は低く、末梢静脈血の 8% (13%) よりはずかしく高かった。3) 目的として肺動脈血からの菌分離率は期待に反し低かった。

## 070 抗癌剤投与担癌マウスにおける cephalosporin 系抗生物質の感染治療効果

宇治達哉・野村秀一・三宅美行

古川哲心・石田直文

大鵬薬品工業(株)開発研究所

癌患者における細菌感染症は生体防御能の低下により重篤化し易く、いわゆる難治性感染症として重要な問題である。我々は、cyclophosphamide 投与担癌マウスにおいて、*K. pneumoniae* による全身感染症に対する cephalosporin 系抗生物質 7 剤 (CDZM, CTX, CZX, CZON, CBPZ, CPIZ, LMOX) の治療効果と、PMN との協力殺菌作用を比較・検討した。

担癌マウスは、エールリッヒ腹水癌細胞の  $1 \times 10^5$  cells/mouse を腹腔内に接種して作成し、接種後 3 日目より cyclophosphamide 100 mg/kg を 5 日間投与した。最終投与翌日に白血球数と PMN 機能を測定し、さらに *K. pneumoniae* 163 株を腹腔内に接種し、2 時間後に薬剤を皮下投与した。治療効果は腹腔内生菌数の変化と ED<sub>50</sub> 値により判定した。

担癌マウスの総白血球数は平均 910 cells/mm<sup>3</sup> で、正常マウスの 1/5 に減少し、とくに好中球の減少が顕著であった。また PMN 機能をケミルミネッセンス法で測定したところ、正常マウスに比較し、total count で 1/5 に低下していた。このようなマウスにおいて、*K. pneumoniae* 感染に対する治療効果をみたところ、CDZM の ED<sub>50</sub> が 6.27 mg/mouse と最も小さい値を示し、次いで LMOX 17.24 mg/mouse、その他の薬剤では 20 mg/mouse 以上であった。また、腹腔内生菌数の減少は CDZM が最も顕著であった。

一方、1/4 MIC 共存下における PMN との *K. pneumoniae* に対する協力殺菌作用を Killing index (PMN 非存在下の生菌数/PMN 存在下の生菌数) でみたところ、CDZM で 9.0 と最も高く、次いで CTX では 3.4、以下 CZX, CBPZ, LMOX, CZON, CPIZ の順で、CDZM が最も強い協力殺菌作用を示し、感染防御能低下時においても優れた感染治療効果を示したひとつの要因と考えられた。



071 実験的家兎骨髓炎モデルにおける  
norfloxacin の治療効果

岡田 淳<sup>1)</sup>・加悦みわ子<sup>1)</sup>

相島 博<sup>2,3)</sup>・星 素<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 関東通信病院臨床検査科

<sup>2)</sup> 日本大学医学部第1解剖学教室

<sup>3)</sup> 杏林製薬株式会社臨床開発1部

Norfloxacin (NFLX) の整形外科領域感染症治療の基礎的検討を目的とし、家兎骨髓炎モデルを用いてNFLX の治療効果について検討したので結果を報告する。

方法：体重2 kg前後の日本白色種雄家兎を3群に分け1群4例で実験を行った。感染モデルは、Dekelの方法に準じて、黄色ブドウ球菌の浮遊液 ( $10^7$  CFU/ml) 0.1 ml と硬化剤 0.4 ml の混合液を左側頸骨骨髓内に注入した。I群は菌接種後、未治療の感染対照群とし、II群およびIII群は、菌接種6時間後よりそれぞれNFLXの100 mg/kgを1日1回、50 mg/kgを1日2回、7日間経口投与した感染治療群とした。最終投与2時間後に動物を屠殺し、頸骨を摘出し、病理組織学的に検索した。また菌接種前、接種後3日および7日目に末梢白血球数、血清シアル酸を測定した。

結果と考察：(1) 末梢白血球数はI、II群では経時的に増加したが、III群では不変であった。(2) 血清シアル酸の推移は、各群ともに、3日目をピークに増加したが、7日目ではI群で不変であったのに対し、II、III群では回復傾向が示された。(3) 病理組織学的には、I群では4例全例に急性骨髓炎像が確認されたが、II、III群での病変出現頻度は各々2例ずつであった。

以上の結果より、NFLX投与により骨髓炎モデルの炎症病状に改善傾向がみられ、本剤の細菌性骨髓炎に対する有用性が期待された。

072 *Bacteroides fragilis* による実験的マウス  
腹腔内膿瘍に対するニューキノロン剤の  
効果

田中保知・渡辺邦友・坂東香お里

伊藤正志・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

我々は *Bacteroides fragilis* NCTC 10581 株によるマウス腹腔内膿瘍モデルを用い、ニューキノロン剤の一つであるフレロキサシン (FLRX) の膿瘍中菌数に与える影響について、CLDMを比較薬剤として検討した。

マウス腹腔内膿瘍モデルの作出は演者らがすでに報告した方法に従って *B. fragilis* NCTC 10581 株を用い、接種菌液はマウス1頭あたり約  $10^7$  cfu となるように調整した。この菌株に対するFLRXのMIC値は  $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、CLDMでは  $0.05 \mu\text{g/ml}$  であった。

CLDM 25 mg/kg、FLRX 25、50、100 mg/kgを菌接種直後から1日2回、5日間投与し、菌接種後6日目に解剖して膿瘍を回収した。各膿瘍中菌数を算出して抗菌剤投与による膿瘍中菌数減少効果を比較したところ、CLDM投与群では膿瘍中菌数は抗菌剤非投与の対照群に比べて有意に減少した ( $P < 0.01$ ) が、FLRX 25、50 mg/kg投与群では菌数の有意な減少は認められなかった。FLRX 100 mg/kg投与群では対照群に比べて有意に減少を示し ( $P < 0.05$ )、菌接種直後から治療を開始する場合、FLRXの場合、100 mg/kg以上の投与量が必要であると考えられた。このCLDMとFLRXの効果の差はこの菌株に対するそれぞれの薬剤の抗菌力の差に基づくと考えられた。

また、すでに形成されている膿瘍中の菌に対する抗菌剤の影響を検討する目的で、菌接種後4日目から抗菌剤の投与を開始した。FLRX 100 mg/kgを菌接種後4～5日目に1日2回投与し、抗菌剤を投与しない群と比較したが、今回の投与条件においては膿瘍中菌数の有意な減少は認められなかった。

## 073 血液疾患に合併した感染症に対する cefminox (CMNX) の臨床的有用性の検討

内海 眞

県立多治見病院内科

斉藤英彦・堀田知光

名大第一内科

大野竜三

名大分院内科

藤原義久

国立名古屋病院内科

小寺良尚

名古屋第一日赤病院内科

平林憲之

名古屋第二日赤病院内科

水野晴光

中京病院内科

加藤幸男・森下剛久

厚生連昭和病院内科

小原寛治

安城厚生病院内科

加藤泰治

トヨタ記念病院内科

小林政英

浜松医療センター内科

目的：造血器腫瘍と再生不良性貧血患者に併発した感染症に対し、*in vivo* で優れた抗菌活性を有する CMNX を投与し、その有効性と安全性、併用療法の問題点につき検討した。

方法：CMNX は1日4～6g を2～4分割して点滴静注し、最低3日間以上投与した。併用抗生剤は限定せず、著効、有効、やや有効、無効の四段階で判定した。

結果：1989年1月より翌年3月までの126例につき検討した。年齢は15～84歳（平均50.6歳）で、男女比は72:54例であった。基礎疾患は急性白血病66例、悪性リンパ腫23例、MDS 12例、骨髄腫6例、再生不良性貧血6例、その他13例であった。感染症は、敗血症3例、敗血症疑い92例、肺炎9例、口腔・咽頭炎12例、その他10例であった。臨床効果は、著効31例、有効36例、やや有効21例、無効38例で有効率53.2%であった。併用薬剤別臨床効果で

は、単独63.2%、AG系以外の併用群65.0%、AG系との併用群44.8%と前2者と後者の間には有意差が存在した ( $P < 0.05$ )。副作用は重篤なものはなく、皮疹3例、悪心2例、表在痛1例、肝機能異常6例であった。

考察：以上より CMNX は血液疾患に合併する感染症に対し有用性をもつものと考えられた。ただし、AG系との併用については注意が必要で、今後の検討が必要と考えられた。

## 074 血液疾患に併発した感染症における second line の抗生剤としての imipenem (IPM/CS)

津田昌一郎・中井浩之・村上 剛

高島輝行・鎮由加利・田中新司

中川 均・西垣 光・奥田 司

堀池重夫・谷脇雅史・三澤信一

加嶋 敬・彌重博巳・藤井 浩

今西 仁・中井哲郎・大川原康夫

京都府立医科大学第三内科および関連4施設

目的：白血病で代表される血液疾患の経過中に併発した感染症に、緑膿菌も含めたグラム陰性菌ならびにグラム陽性菌に幅広い抗菌力をもつ IPM/CS を second line の抗生剤として投与し、その有効性と安全性を検討した。

対象・方法：平成元年7月より平成2年6月までに本学および関連4施設に入院した血液疾患患者に併発した感染症で、先行抗生剤が無効の症例を対象とした。原則として、IPM/CS 1日2g を2回に分けて点滴静注した。投与期間は4日以上とした。効果判定は津田らの基準 (JJA, Vol 39, pp 2651～2660, 1986) で行った。

結果：65例に IPM/CS を投与したが、うち53例が評価対象（除外5例、脱落7例）となった。それらの基礎疾患内訳は急性白血病22例、慢性骨髄性白血病4例、悪性リンパ腫12例、骨髄腫5例、再不貧2例、MDS 6例、原発性マクログロブリン血症1例、AIHA 1例であった。併発した主な感染症は敗血症5例、敗血症疑30例、肺炎13例であった。先行抗生剤は、ほとんどの症例 (45/53) で2剤以上の併用であった。敗血症で75.0%、敗血症疑で63.3%、肺炎では61.5%の有効率、全体で62.3%に有効性を認めた。無効例には *S. epidermidis*, *Corynebacterium*, *X. maltophilia*, *P. aeruginosa* が検出された。25% (15/

60) に悪心、嘔吐がみられた。細菌学的効果では *S. epidermidis* の除菌効果が 20% と不良で *P. aeruginosa* とならんで注意を要すると考えられた。

結論：1) IPM/CS は血液疾患に併発した重症感染症における second line の抗生剤として非常に信頼性高い薬剤といえる。2) 副作用が多かったのは先行剤無効例を対象としたため IPM 投与時の患者の状態が不良であったためと考えられる。

#### 075 造血器疾患に合併した重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) と amikacin (AMK) との併用療法の臨床的検討

中山志郎・山口延男・磯部 敬  
満谷 進・姫井 成・岩尾憲人  
馬淵 理・松尾武文・永井朝子  
中村充男・中川俊太郎・原 宏  
金丸昭久・永井清保

兵庫造血器疾患感染症治療研究グループ  
神戸市立中央市民病院 (免疫血液内科)

目的：各種の造血器疾患患者に合併した重症感染症に対して imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) と amikacin (AMK) との併用療法を行い、その有効性と安全性について検討した。

方法：対象は急性骨髄性白血病 37 例、急性リンパ性白血病 20 例、悪性リンパ腫 17 例、再生不良性貧血 5 例などの総計 89 例 (男 58 例、女 31 例、1～74 歳)。感染症の内訳は敗血症 9 例、敗血症疑い 59 例、呼吸器感染症 16 例、その他 5 例。1 日投与量は成人では IPM/CS 1～2 g、AMK 200～400 mg、小児では IPM/CS 30～80 mg/kg、AMK 4～8 mg/kg で、いずれも 2～4 回に分割して点滴静注で投与した。

成績：臨床効果は著効 29 例 (33.0%)、有効 23 例 (26.1%)、やや有効 7 例 (8.0%)、無効 29 例で、有効率は 59.1% であった。感染症別の有効率は敗血症 55.6%、敗血症疑い 61.0%、呼吸器感染症 53.3%、その他 60.0%。基礎疾患別の有効率は急性骨髄性白血病 47.2%、急性リンパ性白血病 65.0%、悪性リンパ腫 64.7%、再生不良性貧血 100% など。起炎菌別ではグラム陽性菌で 6 例中 3 例 (50.0%)、グラム陰性菌で 11 例中 7 例 (63.6%) が有効。成人の投与量別の有効率は、IPM/CS で 0.5 g、3 回が 38.9%、0.5 g、4 回が 60.0%、1 g、2 回が 90.0%、1 g、3 回が 40.0%、AMK で 200 mg、2 回が 77.8%、200

mg、3 回が 35.0%。また投与前の好中球数と有効率との関係は 100/ $\mu$ l 以下で 58.1%、101～500/ $\mu$ l で 70.0%、501/ $\mu$ l 以上で 54.2% であった。副作用としては、皮疹 4 例、肝機能障害 8 例、BUN 上昇 2 例がみられたが、いずれも投与中止後すみやかに改善した。

結語：造血器疾患患者に合併する感染症では起炎菌の不明の場合が多く、抗菌スペクトラムの拡大と抗菌力の増強のために抗生剤を併用投与することが多いが、IPM/CS と AMK の併用により 59.1% の高い有効率を示した。また化学療法中の好中球減少期においても有用性の高い成績がえられた。

#### 076 血液疾患に合併した重症感染症に対する cefzonam と minocycline の臨床効果

江上康一郎・今村 豊  
坂本昭彦・内藤勝信  
聖マリア病院血液内科  
名取英世・本田順一・長部誠志  
田中 健・大泉耕太郎  
久留米大学第一内科

目的：Cefzonam (CZON) と minocycline (MINO) を血液疾患感染症に併用し、その臨床効果を検討した。

対象および方法：対象は好中球数 500/ $\mu$ l 以下で感染を併発したと診断された急性白血病 8 例、慢性骨髄性白血病急性転化 3 例、悪性リンパ腫 6 例、骨髄異形成症候群 2 例、成人 T 細胞白血病 2 例、再生不良性貧血 2 例の計 23 例である。細菌学的検索は静脈血培養および感染症の原因部位の培養にて行った。CZON は 1～2 g を 1 日 2 回点滴静注、MINO は 100～200 mg を 1 日 2 回点滴静注した。最少発育濃度の測定は日本化学療法学会標準法に従い平板希釈法にて測定し、併用効果判定は FIC 係数を用いた。

成績と考察：臨床効果は著効 6 例、有効 9 例、やや有効 5 例であり 65% に有効性を認めた。なお、前治療が無効であった 19 例中 14 例である 74% に有効性を認めた。8 例について FIC 係数を検討した結果、相乗効果は 6 例に、相加効果は 2 例に認められた。

MINO はテトラサイクリン系抗生物質でありながら殺菌作用が強く、種々の抗生剤との併用効果も検討されている。また、CZON はグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、 $\beta$ -ラクタマーゼにも強い安定性を示すだけでなく、ブドウ球菌に対しても優れた抗菌力を

持っている。今回両者を併用することにより、65%に有効性を認め、かつ他剤無効例でも74%に有効性を認めた。

## 077 血液培養陽性患者における分離菌の頻度と臨床的背景 (第2報)

—長崎労災病院における過去6年間の検討—

真崎宏則・井出政利・持永俊一

長崎労災病院内科

川内安二・福田勝行・塚本憲子

同 検査科細菌室

吉嶺裕之・山領 豪

永武 毅・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：血液培養陽性患者のうち化学療法有効例と無効例をとりあげ、臨床分離菌の頻度と基礎疾患、MOF、DICとの関連について対比検討した。

対象および方法：1984年1月から1989年12月までの過去6年間に於いて長崎労災病院検査科細菌室に提出された2,219検体(血液)のうち、培養陽性であった398検体(17.9%)を対象とした。血液培養のボトルは、ロシュのTSB、TSB+Suc、Thioの3本を使用した。培養陽性例のうち臨床経過を詳細に追跡した188症例213エピソードを有効群、無効群、判定不能群に分類し、有効122症例132エピソード、無効24症例27エピソードについて分離菌と臨床的背景との関連を対比検討した。

調査項目：1. 分離菌の頻度およびその内科領域と脳神経外科領域における差異、2. 感染部位、基礎疾患、3. Shock(低血圧)、DIC、MOFの合併率と分離菌の関係。

結果：1. 感染部位は、有効群：尿路系、呼吸器、無効群：呼吸器、尿路系(多い順)、2. 基礎疾患は、有効群：急性脳血管障害、心不全、無効群：糖尿病、急性脳血管障害(多い順)、3. DIC合併は、有効群12.1%、無効群66.6%、4. MOF合併は、有効群3.0%、無効群25.9%、5. 分離菌は、有効群：CNS、*P. aeruginosa*、*E. coli*、無効群は：*Candida*、*P. aeruginosa*、CNS(多い順)であった。6. 死亡率は、有効群3.0%、無効群62.9%であった。

まとめ：無効群は、DIC、MOFの合併率が有効群に比し高く、*Candida*、*P. aeruginosa*、CNS *A. calcoaceticus*が主要菌種であった(多い順)。有効群でCNS、*S. aureus*、*A. calcoaceticus*に対して、MINOの

併用が有用と考えられた。

## 078 カンジダ尿路感染症の診断と治療におけるD-アラビニトールおよびカンジダ抗原測定に意義

徳永周二・大川光央・押野谷幸之助

高島三洋・中嶋孝夫・久住治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

目的：カンジダ尿路感染症、特にカンジダ腎盂腎炎の診断における血清中D-アラビニトール値およびカンジダ抗原検出の意義を検討するとともに、抗真菌剤投与後の推移を検討したので報告する。

対象および方法：対象は、尿中から $10^4$ cfu/ml以上の*Candida* spp.が分離された45例で、尿路感染症を有さない25例(C群)を対照とした。カンジダ感染症の臨床診断は、カンジダ血症を含む播種性カンジダ症が9例(I群)、カンジダ腎盂腎炎が13例(II群)、カンジダ膀胱炎ないしは無症候性カンジダ尿症が18例(III群)であった。D-アラビニトールの測定には、ラボフィットD-アラビニトール測定試薬®(ナカライテスク)を、カンジダ抗原の検出にはCAND-TEC®(Ramco)を用いた。さらにI、II群の11例にflucytosineを投与して、その前後でそれらの値を比較検討した。

結果：血清中D-アラビニトール/クレアチニン比はI~IIIおよびC群でそれぞれ $2.9 \pm 1.6$ 、 $3.0 \pm 2.6$ 、 $0.8 \pm 0.6$ および $0.5 \pm 0.4 \mu\text{mole/mg}$ (Mean $\pm$ SD)であり、II群はIIIおよびC群に比し有意に高い値を示した。カンジダ抗原陽性(1:4 $\leq$ )率はI~IIIおよびC群でそれぞれ66.7、15.4、5.6および0%であり、II群の陽性率はいずれの群とも差は見られなかった。抗真菌剤を投与された症例では、臨床所見の改善とともにD-アラビニトール/クレアチニン比の有意の低下が認められ、カンジダ抗原は陰性化した。

考察：カンジダ尿症患者における血清中D-アラビニトール測定は、カンジダ腎盂腎炎の診断および治療効果の判定に有用であることが示唆されたが、カンジダ抗原については、カンジダ腎盂腎炎の診断における有用性を支持する所見は得られなかった。

## 079 フルコナゾールが著効したクリプトコックス髄膜炎の1例

高木宏治・青木知信  
安慶田英樹・本田 應  
福岡市立感染症センター  
岡田 薫・澤江茂郎  
九大一内

これまでのクリプトコックス髄膜炎の治療には amphotericin B, flucytosine および miconazole の抗真菌薬を単独あるいは併用で使用し、髄液移行の悪ことから髄腔内あるいは脳室内投与を併用してきた。今回 fluconazole (FCZ) の全身投与で軽快したクリプトコックス髄膜炎を経験し、経時的に FCZ の血清および髄液中濃度を測定したので報告する。

症例は 54 歳男性、会社員。鳩、猫の飼育歴はない。3 年前から気管支喘息発作が出現し、1 年前からプレドニンを内服していた。平成 2 年 5 月 18 日から発熱、頭痛、嘔吐が出現し、髄液から *Cryptococcus neoformans* が検出されたため、6 月 11 日感染症センターに入院した。入院時の髄液所見は、初圧 600 mmH<sub>2</sub>O 以上、クリプトコックス数 600/mm<sup>3</sup>、LA テストによるクリプトコックス抗原価は 16,384 倍で、血清中の抗原価は 32,768 倍であった。入院 2 日前から FCZ 200 mg/日を内服し、入院 3 日目から FCZ 400 mg/日の点滴静注に変更した。入院 1 か月後には自覚症状は消失し、髄液から *C. neoformans* は消失した。このときの血清および髄液中の抗原価はそれぞれ 4,096 倍、2,048 倍であった。その後内服に変更し、200 mg, 100 mg と減量し、FCZ 投与後 165 日目には髄液中の抗原価は 16 倍となった。FCZ 200 mg 経口投与後 20 時間での血清および髄液中濃度は、血清 8.0 μg/ml、髄液 5.7 μg/ml であり、400 mg 点滴静注後 20 時間では、血清 17.5 μg/ml、髄液 16.1 μg/ml であった。40 日間の点滴静注後 200 mg 内服投与後 5 時間の血清は 11.8 μg/ml、髄液は 8.0 μg/ml で、100 mg では血清 4.4 μg/ml、髄液 3.3 μg/ml であった。

FCZ は内服では血清の 70%が、点滴静注では 90%が髄液に移行し、クリプトコックス髄膜炎には有効な抗真菌薬であると思われた。

## 080 fluconazole によるクリプトコックス髄膜炎の 1 治験例

薛 克良・西丸雄也  
福岡大学第一内科  
向野賢治・小貫圭介  
戸原震一・武田誠司  
福岡大学第二内科

症例は 18 歳女性。昭和 59 年より、SLE、およびループス腎炎の診断にてステロイド、免疫抑制剤にて治療中であった。平成 2 年 6 月 20 日頃より、感奮様症状が出現、その後頭痛、発熱、悪心、嘔吐が加わったため当科受診。髄膜刺激症状を認め、髄膜炎の疑いで入院となった。採取した髄液細胞診よりクリプトコックスが検出されたため、フルコナゾールの 400 mg の点滴静注を開始した。1 週間後には解熱し、2 週間後には、臨床症状の改善を認め、また炎症所見、髄液所見の改善を認めた。経過中、副作用、臨床検査値異常は認めなかった。

併用薬として 25-FC を投与したが、激しい悪心嘔吐のため、約 2 週間は内服できず、結果的にフルコナゾールの単独投与となったにもかかわらず著明な症状の改善を認めたことは、今後、有用な治療法となり得ることが示唆された。

## 081 血中 D-アラビニトールを指標とした多施設における miconazole の臨床的検討

後藤陽一郎・黒木初美・北川和生  
衛藤由理子・山崎 透・長岡博志  
樋園和仁・小野敬司・大塚英一  
西宮 実・堀 高志・佐分利能生  
明石光伸・永井寛之・重野秀明  
後藤 純・菊地 博・田代隆良  
那須 勝  
大分医科大学第二内科、および関連施設

目的：近年、血液疾患、悪性腫瘍、膠原病などの基礎疾患を持つ患者に、制癌化学療法剤、放射線療法、免疫療法、ステロイド剤などの治療を施行することによって易感染状態が助長され深在性真菌症を併発する頻度が増加している。しかも、深在性真菌症の早期診断は困難であり、しばしば疑いのままで治療せざるを得ないことも多い。今回、我々は深在性真菌症（疑診

例も含む) に対する miconazole (MCZ) の有効性と安全性を検討した。さらに、D-arabinitol/creatinine 比、血清中 candida 抗原をメルクマールとして検討したので報告した。

方法：対照は、1989年7月から1990年10月までの期間に共同研究参加6施設にて、起炎菌の同定された真菌症または発熱時に適切な抗生剤を投与しても解熱せず真菌症が強く疑われた不明熱例22例(成人T細胞白血病、悪性リンパ腫、直腸癌、他)であった。血清中D-arabinitolの検出はLABOFIT(ナカライテスク株)をcandida抗原の検出はCAND-TEC(ラムコジャパン株)を用いて行った。MCZの投与は400～1,200mg/日(分2～3)の点滴静注で行った。

結果：有効率は59%であった。D-arabinitol値は4例に高値を示し、3例は正常値となり有効例であった。D-arabinitol正常値でCAND-TEC陽性例は6/9、66.7%に見られた。

結論：重症基礎疾患併発感染症における抗真菌薬不応例について、D-arabinitol、CAND-TECを指標とした抗真菌薬治療は有用であると思われた。

## 082 抗生剤の胆汁中移行からみた胆管減圧処置の意義

—FMOXを用いた実験的研究—

中田浩二・木下博明・広橋一裕  
久保正二・藤尾長久・佐佐隆太郎  
山本貞雄\*・溝尻顕爾\*・岡部 博\*  
五十君裕玄\*

大阪市立大学第二外科、\*塩野義製薬研究所

目的：第37回本学会総会において、正常犬を用い、胆管内圧が抗生剤の胆汁中移行に影響をおよぼすことを報告した。今回、黄疸犬を用い胆管減圧処置の有用性を抗生剤の胆汁中移行の面から実験的に検討した。

対象と方法：雄性ビーグル犬12頭を対象とした。実験1週間前に総胆管末端を結紮し、同部に留置しておいたカテーテルの他端を総胆管前壁から10cm(A群n=6)あるいは20cm(B群n=6)の高さに固定、血清中FMOX濃度を約50 $\mu$ g/mlに維持し、4時間まで血液および胆汁を採取した。

結果：①血清中FMOX濃度は両群間に差を認めなかった。②胆汁分泌量はB群で有意に低下した。③胆汁中FMOX濃度、胆汁中FMOX排泄クリアランス(CL)比はB群の各時間で有意に低下した。平均胆

汁中排泄CL比もB群で有意に低下した。④肝組織内FMOX濃度はB群で有意に低下した。⑤胆汁中総胆汁酸(TBA)分泌量はB群で有意に低下した。胆汁酸抱合体分画分泌量は、B群でTCA、TDCAが有意に低下した。⑥胆汁中総ビリルビン(TB)量はB群で有意に低下した。⑦平均胆汁中排泄CL比と胆汁中TBA分泌量、平均胆汁中排泄CL比と胆汁中TB量および胆汁中TBA分泌量と胆汁中TB量との間に相関関係がみられた。⑧黄疸犬でのFMOXの胆汁中移行は、正常犬に比べA群で約1/50、B群で約1/200と著明に低下していた。

結論：閉塞性黄疸犬においても、胆管内圧が抗生剤の胆汁中移行、胆汁中総胆汁酸分泌量および胆汁中ビリルビン量などに影響をおよぼすことが定量的に証明された。したがって急性胆管炎に対する化学療法には抗生剤の胆汁中移行を促進させるために、胆管内圧を低下させることの重要性が示唆された。

## 083 人工股関節置換術および人工膝関節置換術におけるflomoxef(FMOX)の関節包、滑膜への移行

小西英樹・浅田莞爾・吉田研二郎

阪根 寛・島津 晃

大阪市立大学整形外科

目的：人工関節置換術における最も重篤な合併症の1つである術後感染に対し、予防的抗生剤の投与は広く行われている。

今回、オキサセフェム系抗生物質flomoxefを術前投与し、その股関節包、膝滑膜への移行濃度を調べ、薬剤の組織移行性、有効性について検討したので報告する。

対象および方法：対象は人工股関節置換術42例、人工膝関節置換術24例の計66例である。方法はflomoxef 1gを術前にone shotで静注し術中、適宜定めた組織採取時間に合わせて、股関節包、膝滑膜組織を採取した。同時に血液を採取し、各々のflomoxef濃度を測定した。濃度測定はBand culture法により行った。検定菌として*E. coli* 7437を用い、標準溶液には、0.1 M phosphate bufferを用いた。

結果：血清中濃度は投与直後に最も高くその後すみやかに減衰するパターンを示した。股関節包、膝滑膜内濃度は投与後約20分でピークを示し、その後緩やかに低下した。そのピーク値( $C_{max}$ )はそれぞれ31.51 $\mu$ g/ml、36.33 $\mu$ g/mlであった。

各組織内濃度の血清中濃度に対する比を求めたところ、股関節包で平均52.4%、膝滑膜で平均51.0%であり、両者に著明な差はなく、また、時間経過における変化も認められなかった。

また、静注後2時間までの各組織内濃度は *Staphylococcus aureus* 等の整形外科領域において頻度の高い菌種の MIC<sub>50</sub> 値より高い濃度が得られた。

考察：今回 flomoxef の術前投与の有効性について検討したが、股関節包、膝滑膜の両者共ほぼ同程度の組織移行性が証明された。また、当教室でほぼ同一条件下において行った cefamaodole の股関節包における対血清比は平均44.5%であり、これに比べて、今回調査した flomoxef は52.4%と高い組織移行性が認められた。

#### 084 膀胱腫瘍に対する pirarubicin 膀胱内注入療法における血中および組織内移行濃度に関する検討

横田欣也・秋山昌範・住吉義光  
国立病院四国がんセンター泌尿器科

目的：Pirarubicin (THP) の膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法の有用性を検討する目的で THP の血中および組織内への移行濃度について検討した。

方法：膀胱腫瘍に対し TUR-Bt を施行した 18 例を対象とした。男性 12 例、女性 6 例で、年齢は平均 66.3 歳 (44～86 歳)、初発 11 例、再発 7 例であった。腫瘍組織は全例移行上皮癌で、Grade 1 が 6 例、Grade 2 が 12 例であった。TUR-Bt の 2 時間前に THP 30 mg を 5% ブドウ糖 40 ml に溶解し膀胱内に注入、手術まで把持させた。THP 膀胱内注入直前と手術開始時に採血を行い、ただちに冷凍遠沈にて血漿と血球に分離した。また、手術時に、全例に対し腫瘍組織を、このうち 11 例に対し肉眼的に正常な粘膜組織を TUR もしくは cold cup にて採取した。血中および組織内の THP 濃度は前処理ののち高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて測定した。

結果：膀胱内注入後、全例 2 時間以上把持できた。2 時間後の血中 THP 濃度は、血漿で平均 0.033 μg/ml (0.012～0.067 μg/ml)、血球で平均 0.399 μg/ml (0.010～2.070 μg/ml) で、血球濃度が血漿濃度より有意に高かった。また、腫瘍組織内濃度は平均 15.004 μg/ml (0.435～70.980 μg/ml)、正常粘膜では平均 2.772 μg/ml (0.077～7.207 μg/ml) と腫瘍組織の方が高い傾向を示した。

結論：THP の膀胱内注入において、血中への移行は血漿および血球のいずれにおいてもわずかであり、臨床的に問題にはならないと考えた。また、膀胱腫瘍組織への移行は正常粘膜に比し良好であり、THP の膀胱内注入療法に対する有用性が示唆された。

#### 085 徐放性の抗生物質 (DKB) 含有 microsphere による新しい局所抗菌化学療法開発の試み

西村 稷・高木一平・馬場駿吉  
名古屋市立大学耳鼻咽喉科学教室

目的：耳鼻咽喉科領域の感染症の多くは鼻副鼻腔、中耳腔といった外界と交通のある腔に生じる。このような半閉鎖腔は感染が起こると排膿しにくいため炎症が遷延化し、局所の物理的感染防御機構が障害され、そこに常在菌や薬剤低感受性菌の持続感染を生じると、炎症の慢性化が起こる。このような慢性炎症を取束させるためには組織修復が起こるまで局所を清浄に保つ必要があると考えられる。以上の見地から我々は徐放化した抗生剤を感染腔内に投与することでより理想的な局所抗菌化学療法が可能になると考え、DDS に基づき徐放化抗生剤の開発を試みた。

方法：徐放化基剤としてポリ乳酸グリコール酸 (LGA)、抗生剤はジベカシン (DKB) を使用した。50%DKB 水溶液と 50%LGA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を 1:9 の割合で混合乳化、1% polyvinyl alcohol 水溶液中に注入攪拌して液中乾燥し、DKB-LGA microsphere を作成した。この microsphere を PBS 中 (*in vitro*)、ラット肉芽嚢胞中 (*in vivo*) に投与し、放出される DKB 量を経時的に測定した。

結果：*in vitro*, *in vivo* 共に二峰性の DKB 放出を認めた。*in vivo* において約 1 週間ほぼ一定の DKB 濃度を維持することが可能であった。

結論：以上より DKB-LGA microsphere は耳鼻咽喉科領域の半閉鎖腔における感染症に対して新たな局所抗菌化学療法となり得る可能性が示唆された。

## 086 Fibrin glue による sisomicin の controlled release

桜井恒久・塩野谷恵彦  
名古屋大学第一外科  
山村恵子  
名古屋大学分院薬剤部

本研究の目的は、Fibrin glue (FG) に添加する抗生物質の放出挙動を、モデル薬物として sisomicin を用い、FG による controlled release を検討することである。FG に sisomicin を添加し、sisomicin 含有 Fibrin Glue Disk (SISO-FG-Disk) を調製した。また、sisomicin 溶液に dacron graft を浸漬、凍結乾燥し、Control Disk を調製した。In vitro では Diffusion cell 内で SISO-FG-Disk からの、sisomicin の放出を HPLC にて定量した。その結果、どの攪拌速度においても 8 時間後に約 90% の sisomicin が放出され、21 時間後で 100% に達した。In vivo では日本白色家兎の皮下に作製したポケットに Disk を移植し、経時的に sisomicin の放出を定量した。その結果、Control disk からは速やかに放出され、約 1 時間後にはその放出は 100% に達した。一方、SISO-FG-Disk では 1 時間後に 70% の残存を示し、8 時間後に約 90% が放出された。すなわち、コントロールと比較し、FG による sisomicin 放出の徐放性が認められた。次いで、SISO-FG-Disk 移植後の、血清中の sisomicin 濃度を経時的に bioassay により定量した。その結果、SISO-FG-Disk 移植後の血中濃度は移植後 1.5 時間で最高値を示し、それ以後は速やかに消失し、約 6 時間後には検出限界以下になった。最後に SISO-FG-Disk 移植後の周囲皮下組織の sisomicin を経時的に定量した。その結果、組織内濃度は時間とともに減少した。これらの測定結果は SISO-FG-Disk よりの薬物放出の結果と一致するものであった。結論として、FG による徐放効果は FG 中の抗生物質濃度を調節することにより局所の感染予防を可能にすると考えられた。

## 087 ラットにおける各種抗生物質の皮膚内移行について

秋山尚範・鳥越利加子・山田 啄  
阿部能子・金本昭紀子・下江敬生  
神崎寛子・荒田次郎  
岡山大学医学部皮膚科  
池田政身・山本康生  
高知医科大学皮膚科

目的：1973 年～1989 年に測定したラットにおける各種抗生物質の皮膚内移行について検討した結果を報告する。

材料および方法：雄ウイスター系ラットに抗生物質を投与後、経時的にエーテル麻酔下に頸動脈を切断採血し屠殺、ただちに背部より剃毛後採皮した。経口投与は、金属カテーテルを用いて直接胃内に、静脈投与は陰茎背静脈より、筋肉内投与は大腿筋へ行った。今回検討した薬剤は経口剤 25 剤、注射剤 16 剤の 41 剤で、血清、皮膚内濃度の測定は 40 剤はバイオアッセイ法で 1 剤は HPLC 法で行った。

結果ならびに考察：皮膚内移行率（血清濃度ピーク時の血清内濃度に対する皮膚濃度ピーク時の皮膚内濃度の比）は、経口ペニシリン剤、経口セフェム剤、注射用セフェム剤では、ほぼ半数が 0.4 以下であり残りが 0.4 から 0.7 の群に入っている。そのうち CVA/AMPC, CED, CTM-HE, CXM-AX, CBPZ が 0.5 以上を示す。注射用ペニシリン剤では CVA/TIPC は 0.54, PIPC は 1.42 と比較的皮膚内移行が良好である。ニューキノロン系、マクロライド系、リンコマイシン系の大部分の薬剤は 0.7 以上を示し皮膚内移行は良好である。アミノグリコシド系は薬剤により皮膚内移行にバラツキが見られる。MINO も 0.56 と比較的的良好である。注射剤は、経口剤に比べ血清、皮膚ともピークに達する時間は早い消失も早い。新経口セフェム剤では第二世代より第三世代が、ニューキノロン系では FLRX, TFLX が皮膚濃度ピーク時間が遅く、皮膚濃度の消失も遅い。

## 088 セフゾナムとマイクロノマイシンを同時投与した時の骨盤死腔浸出液への薬剤移行

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

最近 PAE をはじめとする種々の考え方から、セフ



ム系抗生剤とアミノグリコシド系抗生剤の併用がなされている。このうちでも PAE に関しては、アミノグリコシド系薬剤が先に投与されるか、あるいは同時に投与された時に相乗効果が期待できると報告されている。

今回我々は、病棟管理上から有利な方法として、セフトナム (CZON) とマイクロマイシン (MCR) を同時に点滴静注した時の骨盤死腔浸出液中の両剤の濃度を測定し、2-コンパートメントモデルで解析してシミュレーションカーブを描いた。

方法：広汎子宮全摘術を施行した症例 5 例で、術中腔断端を縫合閉鎖し、骨盤死腔を閉鎖腔としておき、術直後から CZON 1g と MCR 120mg を 60 分で同時に点滴静注し、経時的に肘静脈血と骨盤死腔浸出液を採取し、HPLC 法で両薬剤濃度を測定した。

結果：シミュレーションカーブからは、CZON は点滴終了時 47.74  $\mu\text{g/ml}$  の最高血清中濃度を示し半減期 1.00 時間で減少した。また骨盤死腔浸出液中では、点滴開始 1.96 時間で 12.34  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値をとり半減期 3.43 時間で減少した。一方 MCR では点滴終了時 8.27  $\mu\text{g/ml}$  の最高血清中濃度を示し半減期 1.95 時間で減少した。また骨盤死腔浸出液中では、点滴開始 2.73 時間で 2.72  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値をとり半減期 3.89 時間で減少した。

考察：CZON の抗菌力は幅広く強力であるが今回の骨盤死腔浸出液への薬剤移行のデータと各種臨床分離菌株の MIC<sub>90</sub> 値とを比べて考えると *P. aeruginosa* や *Enterobacter* spp. には無効と考えられる。一方 MCR は CZON の抗菌力の弱い *P. aeruginosa* や *Enterobacter* spp. の MIC<sub>90</sub> 値を越える濃度の移行が認められる。このように今回の組み合わせは元来抗菌域を補い合うという組み合わせであるが、その他に PAE も期待できるため、産婦人科領域では有用な投与方法となると考えられた。

#### 089 Cefotaxime (CTX) の骨、滑膜組織への移行について

吉田行雄・松井宣夫・種田陽一

名古屋市立大学整形外科

目的：整形外科領域においては、無菌手術が大部分であるため、術中、術後の感染防止が不可欠であり、そのためには広範囲スペクトラムの抗生剤を使用することが望まれる。今回、セフェム系第 3 世代で唯一代謝される性質をもつ cefotaxime (CTX) についてその組織移行を検討したので報告する。

対象と方法：対象患者は、当科で手術を施行した患者 19 例である。疾患の内訳は、慢性関節リウマチ 8 例、変形性関節症 8 例、大腿骨頭壊死症 3 例であった。性別は、男性 4 例、女性 15 例であった。術前に CTX 2g を生理食塩水 20 ml に溶解後、3～5 分かけて緩徐に静注した。投与終了後手術を開始し、末梢血、関節液、滑膜、骨髓を採取し測定に供した。測定法は本剤が代謝を受けることから、本体 (CTX) と代謝物 (Desacetyl-cefotaxime, 以下 D-CTX) を同時に測定できる HPLC 法で行った。

結果：CTX 静注後の最高移行濃度は、末梢血 35 分後 215.6  $\mu\text{g/ml}$ 、関節液 17 分後 168.8  $\mu\text{g/ml}$ 、滑膜 30 分後 29.6  $\mu\text{g/ml}$ 、骨髓 30 分後 21.3  $\mu\text{g/ml}$  と優れた移行を示した。D-CTX の移行濃度は、末梢血 90 分後 19.1  $\mu\text{g/ml}$ 、関節液 55 分後 58.5  $\mu\text{g/ml}$ 、滑膜 10 分後 125.1  $\mu\text{g/ml}$ 、骨髓 40 分後 36.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。滑膜と骨髓は、本体よりも代謝物の方が移行濃度が高かった。この理由は明らかではないが、今回の手術はすべて人工関節手術であり、骨の切断時に電動骨鋸を用いることから、切断面が高温になりこの熱で CTX が D-CTX に代謝されたのではないかと推測している。

Neu ら、大泉らは CTX と D-CTX とは相乗的な抗菌作用をもつことを報告している。また、D-CTX は  $\beta$ -lactamase に対して安定している。今回の結果とこれらを統合して考察すると、CTX は整形外科領域において感染症原因菌の MIC を充分凌駕しているため、充分感染防止の期待できる薬剤であると考えられた。

#### 090 $\beta$ -ラクタム剤 2 剤同時投与時の髄液移行 (第 11 報)

—Cefpirome 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

黄色ブドウ球菌性髄膜炎炎家兎を用いて、ampicillin (ABPC) と cefpirome (CPR) 同時投与時の髄液中移行について検討した。

方法：既報どおり作製した髄膜炎炎家兎に両剤を各 100 mg/kg 単独または混合静注後、経時的に髄液、血液を採取し、HPLC 法で濃度を測定、最高血中濃度 (S-C<sub>max</sub>) および髄液中濃度 (C-C<sub>max</sub>)、血中 (S-

$T_{1/2}$ ) および髄液中濃度半減期 ( $C T_{1/2}$ ), AUC 髄液血清比百分率 (AUC 比) を算出し, 各群間で比較した。

結果: CPR は単独群 (6羽), 同時群 (6羽) の順に,  $S-C_{max}$  357, 382  $\mu\text{g/ml}$ ,  $C-C_{max}$  18.9, 23.3  $\mu\text{g/ml}$ ,  $S-T_{1/2}$  47.6, 45.6 分,  $C T_{1/2}$  156, 197 分, 3時間までの AUC 比 13.0, 15.5% で, 両群間に有意差を認めなかった。ABPC は単独群 (5羽), 同時群 (6羽) の順に,  $S-C_{max}$  141, 155  $\mu\text{g/ml}$ ,  $C-C_{max}$  5.95, 10.2  $\mu\text{g/ml}$ ,  $C_{max}C/S$  4.33, 6.68% ( $P<0.05$ ),  $S-T_{1/2}$  31.5, 31.9 分,  $C-T_{1/2}$  41.9, 54.4 分 ( $P<0.005$ ), 3時間までの AUC 比 9.46, 16.2% ( $P<0.05$ ) であった。

考察: CPR では単独, 同時投与による差を認めなかった。ABPC では, 同時投与で髄液中の最高濃度が増加し半減期が延長したために, 移行量が増加した。一方, 血中では両群間に差がなかった。以上の結果から, CPR との同時投与で ABPC の髄液中移行が増加することが示唆された。髄液中移行量増加の原因としては, ABPC の髄液への流入の増大, 髄液中からの排除の一方あるいは両方の現象が働いたためと推察された。

## 091 Hemodialysis 施行中の慢性腎不全患者における cefodizime (CDZM) の体内動態

板垣信生・長谷川廣文・岩本一郎  
辻野正隆・松峯ひろみ・高橋計行  
今田聡雄・堀内 篤  
近畿大学医学部第三内科

目的: 慢性腎不全の治療法として, Hemodialysis を施行中の患者では, 投与された抗生物質は健康人とは異なった体内動態を示す。我々は, これらの透析患者に投与する適正な抗生物質の使用について検討を加えてきたが, 今回 cefodizime (CDZM) の体内動態を測定したので報告した。

方法: 対象は週3回の維持透析を施行中の慢性腎不全患者で, cuplophan 膜を使用し, 血流量は 150 ml/min, 透析液流量 500 ml/min の条件とした。透析中と非透析日それぞれ3例に対して, CDZM 1g を one-shot で静注し経時的に血液と透析液を採取した。測定法は Cupmethod を用いて, 試験菌には *E. coli* NIHJ JC-2 を使用した。

結果: 透析中の体内動態は, 投与5分後の血清濃度

は, 平均  $192.0 \pm 31.6 \mu\text{g/ml}$ , 4.5時間後の血清濃度は平均  $43.6 \pm 12.5 \mu\text{g/ml}$  であり,  $T_{1/2\beta}$  は平均  $3.50 \pm 0.72$  時間であった。

また非透析日の体内動態は, 投与5分後の血清濃度の平均が  $241.0 \pm 78.5 \mu\text{g/ml}$ , 24時間後の血清濃度の平均は  $24.8 \pm 17.0 \mu\text{g/ml}$ , 48時間後の血清濃度は平均  $7.0 \pm 7.6 \mu\text{g/ml}$  であり,  $T_{1/2\beta}$  は平均  $11.3 \pm 3.9$  時間であった。

考察: 透析施行中の慢性腎不全患者において, CDZM を静注した時の  $T_{1/2\beta}$  は透析中 3.5時間, 非透析時 11.3時間であり, 透析中でも腎機能正常者に比較して排泄が遅延していた。透析患者に CDZM を投与する際には, 投与量・投与間隔を考慮する必要があると思われた。

## 092 腹腔内術後真菌感染の防止対策

—Fluconazole 術前投与の意義—

谷村 弘・角田卓也・有井一雄  
和歌山県立医科大学消化器外科

消化器癌術後感染から検出される真菌は, 食道, 胃, 肝胆脾, 大腸いずれの部位からも検出され, その対策が問題となってきた。最近ようやく fluconazole (FCZ) など数種の抗真菌薬が臨床使用の際に選択できるようになったが, 血中濃度や尿中濃度を除いて, ヒトにおける体内代謝については充分検討されていない。

我々は本学会にて amphotericin B シロップ剤の経口大量投与の術前意義を報告した。今回, 肝・胆道系疾患 10例について患者の同意のもとに, 血中半減期が 33時間と長い FCZ を選び, 9例には 200 mg 1回または 100 mg 4回投与を 3~7日間, 経口投与し, 腹腔内術後真菌感染の防止対策とした (1例のみ 200 mg 単回投与)。最終投与後 5, 7, 9, 12時間で試料を採取した。薬剤測定は内部標準を FCZ 2クロール置換体とした UV 検出 HPLC とした。まず FCZ 200 mg ないし 400 mg 連日投与により, 最終投与 5~12時間目の血中濃度は  $7.8 \sim 19.6 \mu\text{g/ml}$  となり, 単回投与の  $5.0 \mu\text{g/ml}$  の 2~4倍に達した。胆汁中濃度は, 連日投与時の胆嚢胆汁 6例では  $10.8 \sim 41.2 \mu\text{g/ml}$  とさらに高値を示し, これも単回投与例の  $9.82 \mu\text{g/ml}$  よりも高い値を示した。8例の手術によって摘出した肝組織内濃度は  $8.2 \sim 25.6 \mu\text{g/g}$  であり, 6例の胆嚢組織では  $6.5 \sim 24.7 \mu\text{g/g}$  であった。この FCZ の体内内, 組織内濃度は, 各種 *Candida* に対して十二分の発育阻止力を発揮できる濃度に達してお

り、消化器外科とくに肝・胆道系手術に手術に際して、強力な抗菌薬を使用した後に発生するであろう真菌症の発症防止に術前3日間経口投与で十分である。

### 093 セフポドキシムプロキセチルの吸収におよぼす薬物の影響

真鍋健一・吉原弘子・兼重住和

国立福岡中央病院薬剤科

新経口セフェム剤であるセフポドキシムプロキセチル（以下CPDX-PRと略す）は、エステラーゼにより分解されて活性体となるプロドラッグであるが、原薬は加湿で含量の低下がおこるとされ、エステル基の安定性が問われる。そこでCPDX-PRのpH1~8における水溶液中の安定性とファモチジンを併用することによる胃内pHの上昇が血中濃度に与える影響を検討した。各pHにおける水溶液中の安定性および、CPDXの血中濃度はいずれもHPLCにて測定した。各pHにおける水溶液中の安定性は、pH7・8においては明らかに経時的な分解物（CPDX）の増加がみられた。

健康成人5名（男子3，女子2）を対象としたCPDX-PR単独投与（200mgを食後に服用）とファモチジンの併用投与（ファモチジン20mg，CPDX-PR200mgを同時に食後に服用）による血中濃度の比較検討を行った。投与1，2，3，4，5時間後の血中濃度は、単独投与で各々 $0.38 \pm 0.35 \mu\text{g/ml}$ ， $1.9 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ ， $3.0 \pm 1.50 \mu\text{g/ml}$ ， $3.4 \pm 1.13 \mu\text{g/ml}$ ， $2.8 \pm 0.95 \mu\text{g/ml}$ であり、併用投与で $0.88 \pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ ， $1.5 \pm 0.76 \mu\text{g/ml}$ ， $2.1 \pm 0.84 \mu\text{g/ml}$ ， $2.7 \pm 1.01 \mu\text{g/ml}$ ， $2.3 \pm 0.64 \mu\text{g/ml}$ であった。AUCの減少と最高血中濃度の低下傾向がファモチジンの併用でみられたが、統計的な有意差は見いだせなかった。一方、各時間毎の（併用投与時の血中濃度/単独投与時の血中濃度）の比率を考察すると、1ないし2時間後に100%を越えるので、CPDXの吸収が促進されていると示唆される。今回の検討は現象論のみにとどまるものであり、今後薬物の吸収にどのような機序で影響するかを検討したい。

### 094 セフポドキシムプロキセチルの臨床的検討

—血中濃度と扁桃への組織移行を中心として—

新井宏紀・碓田猛真

横山道明・榎本雅夫

和歌山赤十字病院耳鼻咽喉科

セフポドキシムプロキセチル、略号CPDX-PRは、三共株式会社が開発した経口用セフェム系抗生物質であり、各種 $\beta$ -ラクタマーゼに安定で、グラム陽性菌・陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有している。今回我々は、扁桃摘出患者を対象に、CPDXの血清中濃度および扁桃組織内濃度を測定し、同剤の有用性を検討したので報告する。対象は平成2年6月から11月まで、和歌山赤十字病院耳鼻咽喉科で扁桃摘出術を受けた慢性扁桃炎、あるいは習慣性扁桃炎患者26名（男性14名，女性12名）である。これらの患者を4群に分け、それぞれの群に対してCPDX-PR200mgを手術の1時間前，2時間前，3時間前，あるいは4時間前に経口投与し、手術直前に血液を採取し、CPDXの血清中濃度を測定した。また、摘出した扁桃におけるCPDXの濃度を測定した。さらに、CPDX投与前に扁桃より採菌し、MICを測定した。結果は、血清中濃度は、投与後1時間の群では平均 $1.34 \mu\text{g/ml}$ ，2時間後の群では $2.56$ ，3時間後の群では $2.22$ ，4時間後の群では $2.57$ で、投与後2時間で高い血中濃度が得られ、その濃度が、4時間後も維持されていた。扁桃組織内濃度は投与1時間後，2時間後，3時間後，4時間後の群で、それぞれ平均 $0.26$ ， $0.59$ ， $0.63$ ， $0.56$ であった。MICは、他剤と比較しても、優れた値を示した。

### 095 呼吸器感染症におけるasposillinとaztreonamの併用療法に関する研究

林 嘉光・山田保夫・山本和英

松浦 徹・片桐健二・伊藤 誠

武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

加藤政仁

NTT 東海総合病院内科

方法と対象：呼吸器感染症症例84例におけるASPCとAZTの併用療法について検討した。方法はASPCとAZTの併用を数日間行い、喀痰培養でグラ

ム陽性球菌が検出されたら ASPC 単独, グラム陰性桿菌が検出されたら ATZ を単独で投与した。グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌の両者が検出されるか, 原因菌が不明の場合は ASPC と AZT の併用を続行した。

結果:

1) 臨床効果は 84 例中著効 6 例, 有効 60 例, やや有効 13 例, 無効 5 例で有効率は 78.6% であった。

2) 疾患別臨床効果では, 肺に基礎疾患のない肺炎 43 例の有効率は 83.7%, 肺に基礎疾患のある肺炎, 気管支炎 15 例の有効率は 53.3%, 慢性気道感染症の急性増悪 24 例の有効率は 83.3% であった。

3) 選択抗生剤別有効率では, ASPC と AZT の併用から ASPC の単独に変更した 13 例は 85.7%, ASPC と AZT の併用から AZT の単独に変更した 14 例は 64.3%, ASPC と AZT の併用療法を続行した 57 例は 80.7% であった。

4) 原因菌が決定できたのは 34 例であり, グラム陽性球菌が 19 例, グラム陰性桿菌が 13 例, 複数菌が 2 例であった。細菌学的効果は除菌率が 85.3%, 菌交代を含む除菌率は 100% であった。

5) 副作用として発熱 2 例, 発疹 1 例が認められた。肝機能異常が 13 例, 好酸球増加が 4 例, 好中球減少が 1 例にみられた。いずれも一過性であり, 試験終了後正常に復した。

## 096 呼吸器感染症に対する cefminox と fosfomycin 併用療法の検討

西山秀樹<sup>1)</sup>・前川暢夫<sup>1)</sup>・久世文幸<sup>2)</sup>  
河合 満<sup>2)</sup>・稲葉宣雄<sup>3)</sup>・小田芳郎<sup>3)</sup>  
坂東憲司<sup>4)</sup>・黒田直明<sup>4)</sup>・岩田猛邦<sup>5)</sup>  
種田和清<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 和歌山赤十字病院呼吸器科

<sup>2)</sup> 京都大学胸部疾患研究所内科学第一

<sup>3)</sup> 大阪赤十字病院呼吸器科

<sup>4)</sup> 済生会中津病院呼吸器内科

<sup>5)</sup> 天理よろず相談所病院呼吸器内科

目的: 呼吸器感染症に対する cefminox (CMNX) と fosfomycin (FOM) 併用療法の臨床的有用性を検討すると共に, その併用効果を *in vitro* で検討する。

対象および方法: 中等症以上の肺炎, 肺化膿症, 慢性気道感染症急性増悪に対し, CMNX, FOM 各 2 g 1 日 2~3 回の同時点滴静注を行い, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用, 有用性の検討を行った。

結果および考察: 全症例 61 例中, 除外症例 4 例を除く 57 例について解析した。疾患の内訳は肺炎 44 例, 肺化膿症 3 例, 慢性気道感染症急性増悪 9 例, プラ感染 1 例であった。臨床効果は有効率 78.9% (著効 35.1%, 有効 43.8%) と良好な成績であった。副作用は肝機能異常 6 例, 薬剤性肺炎 1 例, 白血球・血小板減少 1 例であり, そのうち薬剤投与中止例は 4 例であった。起炎菌検出例は 27 例で, CMNX 耐性菌 1 例を除く 26 例の菌消失率は 84.6% であった。臨床分離菌 7 菌種について CMNX と FOM の併用効果試験を施行した。その結果 5 菌種に相乗効果, 2 菌種に相加効果を認め, CMNX と FOM 併用の有用性が示唆された。

## 097 慢性気道感染症に対する cefotiam と carumonam 併用療法の検討

加藤 收・山口常子  
山田穂積・永沢善三\*

佐賀医科大学内科, \* 同 検査部細菌

小柳孝太郎

佐賀県立病院好生館内科

桑野敏光

社会保険佐賀病院内科

木谷崇和・石黒美和子

国立嬉野病院内科

小江俊行

国療東佐賀病院内科

河野浩太

伊万里市立市民病院内科

慢性気道感染症に対する cefotiam (CTM) ・ carumonam (CRMN) 併用効果を検討した。

慢性気道感染症の有効評価は 41 例, 安全性は 44 例で検討した。投与方法は, CTM, CRMN をそれぞれ 1 回 1 g, 1 日 2 回同時点滴静注した。

対象疾患は気管支拡張症 11 例, 慢性気管支炎 10 例, DPB 4 例, 肺炎腫 6 例, 陳旧性肺結核 7 例, 塵肺 2 例, 肺のう胞症 1 例であった。有効率は全体で 90.2% で, 肺炎球菌, インフルエンザ菌, ブランハメラ菌はいずれも除菌されたが, 黄色ブ菌 3 株中 1 株, 緑膿菌 6 株中 4 株が残存し, 除菌率は 75% であった。副作用は 2.2%, 臨検値異常は 6.8% で, 有用性は 85.7% であった。*In vitro* における併用効果はインフルエンザ菌, ブランハメラ菌, 肺炎球菌で相加作用を, 黄色ブ菌, 緑膿菌では相互作用を認めなかった。

慢性気道感染症に対するCTM・CRMN併用療法は抗菌スペクトルの拡大により、肺炎例、呼吸不全例、重症例においても有用と考えられた。

#### 098 高齢者の呼吸器感染症に対するceftizoxime (CZX) の使用経験

木村 丹・中村淳一・矢野達俊  
小橋吉博・川西正泰・原 宏紀  
田野吉彦・松島敏春  
川崎医科大学附属川崎病院第二内科

目的：高齢者の感染症は易感染状態や基礎疾患などにより難治性となり病態は複雑になり易い。今回、我々は高齢者（65歳以上）の呼吸器感染症を対象として、第三世代セフェム系抗菌剤ceftizoxime (CZX) を投与し、その有効性、細菌学的効果および安全性を検討した。

対象および方法：対象症例は、CZXによる治療を行った高齢者（65歳以上）の呼吸器感染症22名30感染エピソード（肺炎12、下気道感染症16、胸膜炎2）。22名の平均年齢は77.9歳、性別は男性15名、女性7名、そのうち20名は何らかの基礎疾患を併有し、また11名は長期臥床状態であった。CZXの投与は、1回1gまたは2gの点滴静注を原則とした。

成績：肺炎12感染エピソードの臨床効果は著効1、有効6、やや有効1、無効4で、細菌学的効果は喀痰分離菌9株中7株が消失した。下気道感染症16感染エピソードの臨床効果は有効5、やや有効3、無効8で、喀痰分離菌12株中6株が消失した。胸膜炎2感染エピソードでは、有効1、無効1で、分離菌は認めなかった。全体の有効率は43.3% (13/30)、細菌学的効果では除菌率は61.9% (13/21)であった。安全性に関しては、副作用として発熱が1例にみられ、臨床検査値は5エピソードに軽微な変動が認められた。

結語：ほとんどの例で基礎疾患を有し、また半数が長期臥床者で感染を繰り返している65歳以上の呼吸器感染症にCZXを投与し43.3%に有効性を得た。きわめて良好な成績とはいえないが、約半数が有効で、さらに高い安全性を有しており、CZXは現在でもfirst choiceとして使用可能な抗菌剤と考えられる。

#### 099 慢性閉塞性肺疾患患者における抗インフルエンザ菌Outer Membrane Protein (OMP) 抗体価についての検討

松本哲哉・平沼洋一・古谷信彦  
松竹豊司・荒木良子・佐々木豊裕  
下口和矩・入船賢司・林智恵子  
菅原和行・賀来満夫・臼井敏明  
長崎大学医学部臨床検査医学  
古賀宏延・河野 茂・原 耕平  
長崎大学医学部第二内科  
館田一博・山口恵三  
東邦大学医学部微生物学教室

目的：インフルエンザ菌は慢性閉塞性肺疾患患者における気道感染症の主要起炎菌の1つであり、繰り返感染も問題となっている。しかし成人、特に慢性閉塞性肺疾患患者における同菌に対する血清抗体価の検討はまだ十分に成されておらず、今回の検討を試みた。

材料および方法：OMPは*H. influenzae* Nagasaki株よりLithium extraction methodにて抽出し、同抗原に対する家兎抗血清を用いたWestern blottingでは他のnontypable strainと共通の抗原性が認められた(OMPおよび家兎抗血清は日本製薬より供与)。抗体価の測定はELISAにて行い、その対象は健康人volunteer 56名、慢性気管支炎7名、気管支拡張症7名、びまん性汎細気管支炎1名であった。

結果：慢性閉塞性肺疾患患者の抗体価は吸光度にて平均0.358を示し、健康人volunteerの平均0.178に比べると全体的に高い傾向がみられたが、個体差も大きかった。さらにインフルエンザ菌が喀痰より $1 \times 10^7$ CFU/ml以上検出されている患者の抗体価を検討したが必ずしも一定の傾向は得られなかった。また長期経過観察中の患者や急性増悪の症例について検討したが、炎症所見等の変化にもかかわらず、経過中抗体価の変動はわずかであった。

結論：慢性閉塞性肺疾患患者の抗インフルエンザ菌OMP抗体価は、健康人よりも全体的に高い傾向を示したが個体差も大きく、喀痰からの菌の検出との相関は認められなかった。

## 100 呼吸器感染症に対する fleroxacin と ofloxacin との二重盲検比較試験

(全国 33 施設共同研究)

代表 原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的：ニューキノロン系合成抗菌剤 fleroxacin (FLRX) の呼吸器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目的で、ofloxacin (OFLX) を対照薬として二重盲検比較試験で検討した。

対象と方法：中等症以下の肺炎と慢性気道感染症を対象とした。FLRX は 1 回 300 mg を 1 日 1 回、OFLX は 1 回 200 mg を 1 日 3 回投与とし、14 日間投与を原則とした。

成績：総投与症例は 318 例 (FLRX 群 157 例、OFLX 群 161 例) で、小委員会採用の解析対象症例は臨床効果 281 例 (FLRX 群 141 例、OFLX 群 140 例)、副作用 305 例 (FLRX 群 148 例、OFLX 群 157 例)、臨床検査値 281 例 (FLRX 群 138 例、OFLX 群 143 例)、有用性 285 例 (FLRX 群 141 例、OFLX 群 144 例) であった。

臨床効果は肺炎で FLRX 群 89.1% (49/55)、OFLX 群 94.2% (49/52)、慢性気道感染症で FLRX 群 77.9% (67/86)、OFLX 群 77.3% (68/88) であり、両群間に有意差はみられなかった。

副作用は FLRX 群に 7 例 (4.7%)、OFLX 群に 9 例 (5.7%)、臨床検査値異常は FLRX 群に 19 例 (13.8%)、OFLX 群に 28 例 (19.6%) みられたが、いずれの発現率も両群間に有意差はみられなかった。

有用性は呼吸器感染症全体で FLRX 群 82.3% (116/141)、OFLX 群 79.9% (115/144) であり両群間に有意差はみられなかった。

結論：以上の成績から呼吸器感染症に対し、floxacin 1 回 300 mg 1 日 1 回投与は ofloxacin 1 回 200 mg 1 日 3 回投与と同様、臨床的有用性が高いと考えられた。

## 101 慢性気道感染症に対する オフロキサシン (OFLX) 長期投与例の検討

江口克彦・下野信行・三角博康

高木宏治・岡田 薫・澤江義郎

九大第一内科、医療技術短期大学部

今回我々は、九大病院第一内科において慢性気道感

染症の治療のため外来で ofloxacin (OFLX) を長期投与した 5 例について、その臨床的效果を検討し、そのうち 2 例については喀痰からの分離菌について ofloxacin (OFLX)、ciprofloxacin (CPFX)、Enoxacin (ENX)、sparfloxacin (SPFX) の MIC の変化を測定した。OFLX の投与方法は 100 mg を 1 日 2 回または 3 回経口にて長期投与した。急性増悪期には 200 mg 1 日 2 回または 3 回まで増量した。

検討した対象は年齢 33～78 歳 (平均 62.8 歳) の男性 3 名、女性 2 名 (計 5 名) であった。疾患名は慢性気管支炎が 2 例、肺結核術後、気管支喘息、気管支拡張症に感染の合併の認められたものが 1 例ずつであった。OFLX を投与した期間は最短 4 か月から最長 30 か月 (平均 20.6 か月) であった。投与開始前、喀痰から分離された菌は *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* がそれぞれ 1 例ずつであった。1 例では起炎菌を確認できなかった。いずれの症例もほぼ満足する自覚症状の抑制ができたが、ときどき症状の悪化がみられるものがあった。5 例中 2 例では起炎菌の消失がみられ、2 例では起炎菌が OFLX 投与中も持続的に分離された。副作用は 1 例でふらつきがみられたが、検査値の異常は全例で特に認めなかった。長期間にわたって検討できた 2 例の起炎菌の MIC の変動をみたところいずれの菌株も OFLX、CPFX、ENX、SPFX に対する MIC の上昇がみられた。OFLX の長期投与は慢性気道感染症の再発予防として有効であった。しかし、OFLX の長期投与により菌の耐性化および他のニューキノロン剤における交差耐性が起こる可能性が示唆された。

## 102 呼吸器感染症に対する imipenem/cilastatin sodium の使用経験

田野吉彦・小橋吉博・富沢貞夫

原 宏紀・木村 丹・川西正泰

田辺 潤・松島敏春

川崎医科大学附属川崎病院第 2 内科

目的：Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) は各科領域の感染症で使用され、その優れた臨床成績がすでに報告されている。しかし、IPM/CS は耐性誘導能があり、耐性獲得が今後問題になることが予想される。そこで、現在でも開発段階と同様の有効性が得られるか否か興味がもたれたので、呼吸器感染症を対象にその有効性を検討した。

対象と方法：1990 年 2 月から 1990 年 7 月までの 6

か月間を検討期間とした。対象症例は雑治性または中等症から重症である呼吸器感染症で、投与方法はIPMとして1日0.5～2gを朝、夕2回、点滴静注を行った。臨床効果、細菌学的効果、副作用などについて検討を行った。

結果：IPM/CSを20例に使用したが効果判定対象となったのは、17例で、その内訳は院内肺炎7例、市中肺炎4例、下気道感染症5例、膿胸1例であり、有効以上の有効率は82.4% (14/17)であった。治療前の分離菌は13株で*S. aureus* 4株、*K. pneumoniae* 2株、*P. aeruginosa* 2株、*Staphylococcus* 1株、*S. agalactiae* 1株、*H. parainfluenzae* 1株、*E. cloacae* 1株、*Fusobacterium* sp. 1株であった。分離菌の推移が観察可能であったのは11株で菌消失率は63.6% (7/11)であった。除菌効果の悪かった菌は、メチシリン耐性の*S. aureus*と*P. aeruginosa*であった。副作用としては発熱が1例、臨床検査値異常変動としては、血小板減少、GPT、GOT、Al-Pの上昇が6例でみられた。しかし、臨床検査値の異常はいずれも軽度で、投与中止に至るものはなく安全性に問題はないと考えられた。

結論：IPM/CSは今回我々の成績のみならず従来からの報告とほぼ同等であり、特に重症呼吸器感染症に対しても今日でもなお有用性の高い抗菌剤と言える。

### 103 フローサイトメトリーを用いた *Streptococcus pyogenes* の扁桃上皮細胞に対する付着性の検討

宮本直哉・西村 稔・山本真一郎  
高木一平・小林武弘・馬場駿吉  
名古屋市立大学耳鼻咽喉科学教室

目的：扁桃炎患者から高率に検出される *S. pyogenes* の扁桃上皮細胞への付着におけるフィブロネクチンの影響、および、正常者と慢性扁桃炎患者における扁桃上皮細胞への付着性の違いをフローサイトメトリー two color 分析を用い検討した。

方法：正常人の口蓋扁桃より綿棒にて上皮を擦過採取し浮遊液とし、フィブロネクチン処理、またはプロナーゼ処理を加えた。また、それとは別に正常者と慢性扁桃炎患者とを比較するために、双方から同様に上皮を採取し浮遊液とした。以上の上皮細胞をピオチン化した *S. pyogenes* (c 203株) と共に 37°C 恒温槽にて振盪し遠心分離にて洗浄。フィブロネクチン検出のために FITC 標識抗フィブロネクチン抗体、*S.*

*pyogenes* 検出のため PE 標識ストレプトアビジンを加えた後、フローサイトメトリーにて FITC (フィブロネクチン) および PE (*S. pyogenes*) の蛍光強度を測定した。なお、1検体あたりの上皮細胞カウント数は 5,000 個とした。

結果および結論：フィブロネクチン処理した上皮細胞群は無処理群に比べて *S. pyogenes* の付着数は増加し、プロナーゼ処理にてフィブロネクチンを分解した上皮細胞群においては、プロナーゼの濃度依存性に *S. pyogenes* の付着数の減少がみられた。また、フィブロネクチンの多い上皮細胞には *S. pyogenes* の付着数が多いという相関性が確認された。さらに慢性扁桃炎患者から採取した上皮細胞群は正常者のそれに対しフィブロネクチンが多く、そのため *S. pyogenes* の付着数も多いという結果を得た。以上より、フィブロネクチンは扁桃感染症における一つの起炎因子であることが示唆された。

### 104 *P. aeruginosa* の付着におよぼす抗生剤の影響

山田保夫・山本和英  
林 嘉光・武内俊彦  
名古屋市立大学第一内科  
松浦 徹  
名古屋市厚生院内科

目的：抗菌剤を投与した場合、血中や病巣で Minimum inhibitory concentration (以下 MIC) 以上の薬剤濃度が得られるのは、数時間程度であると考えられ、MIC 以下の濃度域 (Sub-MIC) における細菌への作用も検討する必要があると考える。そこで Sub-MIC の抗菌剤を作用させた緑膿菌の肺胞、気管への付着能を測定し、抗菌剤による影響を検討した。

材料と方法：抗生物質は PIPC、AMK、IPM、CFS、OFLX を用いた。*P. aeruginosa* 1210 (Non-mucoid strain) は Trypticase Soy Broth にて最小発育阻止濃度 (MIC) 以下の抗生物質存在下あるいは非存在下で 14 時間培養し、洗浄後、 $2 \cdot 10^7$ /ml に調整したものを用いた。付着実験では、ラットの気管と肺を摘出し、菌液と 37°C で 1 時間 incubate した後走査型顕微鏡で付着菌数をカウントした。また、菌の形態変化をグラム染色し顕微鏡にて観察し、フィラメント化した割合を算出した。さらに Sub-MIC の CFS を作用させた *P. aeruginosa* 1210 のラットへの噴霧感染実験および contact angle 法により AMK、CFS の菌の

疎水性におよぼす影響を検討した。

結果：①肺胞への付着はCFSで抑制AMKで増強した。②CFSのみ1/2～1/32 MICと低濃度までフィラメント化していた。③Sub-MICのAMK, CFSを作用させた*P. aeruginosa* 1210の気道, 肺胞への付着率変化は, 菌の疎水性と相関しなかった。④Sub-MICのCFSを作用させた*P. aeruginosa* 1210のラットへの噴霧感染実験では, 肺炎の程度が軽い傾向であった。以上より, 抗菌剤による付着の変化は, 気道と肺胞で異なり, 疎水性変化のためでなく, フィラメント化と関係する可能性があった。また, 付着抑制された菌は肺炎を惹起する能力が低下する可能性が示唆された。

#### 105 老人病院の寝たきり患者における上気道への病原細菌コロニゼーションと下気道感染症

坂本 翔・渡辺 浩

河本定久・鈴木 寛

愛野記念病院

渡辺貴和雄・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：我々は、これまで細菌性呼吸器感染症に関する研究から上気道付着細菌叢と下気道感染症との関連性を明らかにしてきた。今回、入院治療中の寝たきり老人を対象に、約7か月間にわたり鼻腔および咽頭の付着細菌と下気道感染症との関連性を検討した。これらの成績は、当該患者の感染予防と治療に有意義と思われたので報告する。

対象および方法：患者は24名（18例は脳血管障害後遺症、2例は痴呆）年齢は54～91歳、男女比9：15であった。調査期間は、平成2年1月～7月の7か月間毎週あるいは、隔週に同一患者より同時期に鼻ぬぐい液を採取し、家兎血液寒天培地にて培養を行った。延べ回数は236回平均1症例平均10回施行した。

成績および考察：検出病原細菌の状況：咽頭培養では、緑膿菌関与15症例、黄色ブドウ菌関与12症例、鼻腔培養では黄色ブドウ菌関与21症例、緑膿菌関与9症例であった。すなわち、鼻腔では黄色ブドウ菌、咽頭では緑膿菌がそれぞれ優位であった。黄色ブドウ菌咽頭付着症例12名中9名に12エピソードの同菌による肺炎と7名に10エピソードの気管支炎が発症し、緑膿菌咽頭付

着症例16名中6名に7エピソードの同菌による肺炎と6名に8エピソードの気管支炎が発症した。黄色ブドウ菌肺炎は12例中11例がMRSAであり、咽頭付着黄色ブドウ菌の90%がMRSAであったことより、咽頭付着細菌には特に注意が必要と考えた。なおコアグラージェ型別ではVII型が多く、5年前はII型が優位であり、これは、黄色ブドウ菌の耐性化が強く関与していると示唆された。

#### 106 CFTM-PIの抜歯創および歯肉組織移行性に関する検討

平野富希・竹野々巖・大塚芳基

中筋加名子・元地茂樹・佐野栄作

小林総一郎・吉位 尚・中尾 薫

島田桂吉

神戸大学医学部口腔外科

目的：CFTM-PIの歯科口腔外科領域での有用性を基礎的に検討する目的で本剤の抜歯創、歯肉および血清への移行濃度を測定した。

方法：抜歯または歯肉切除を要する健康成人54人を対象としてCFTM-PI 200 mgを食後投与し、30分、1、2、3、4、6、8時間後に各々抜歯、歯肉切除を行った。抜歯創内に貯留した全血をpaperdiscに採取し、同時に末梢静脈より採血した。血清、歯肉および抜歯創濃度を*Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031および*Proteus mirabilis* ATW 21100を検定菌としたBioassayにより測定した。また当科における口腔感染症からの分離菌83株に対する本剤のMICを測定した。

結果：臨床分離菌83株のうち68株、82%が*Streptococcus*属であった。本剤の*Streptococcus*属に対するMIC<sub>90</sub>は0.2 μg/mlであった。CFTMの血清濃度は30分から8時間後で0.05 μg/ml～3.73 μg/mlに分布しており測定点中最高値は3時間後の3.73 μg/mlであった。抜歯創濃度は0.20 μg/ml～3.12 μg/mlの値を示し、2hから8hでは83%の症例が*Streptococcus*属のMIC<sub>90</sub>を上回る値であった。歯肉濃度は測定限界以下の症例が22例中13例であったが9例でMIC<sub>90</sub>を超える移行が認められ、最高値は2h後の1.55 μg/gであった。

考察：本剤のOral Streptococciに対するMIC<sub>90</sub>は0.2 μg/mlと優れた抗菌力を示した。また、抜歯創へは服用後3時間をピークとして血清とほぼ同等の移行性が得られた。歯肉移行は対血清比で20%程度であったが、本剤の強い抗菌力を考慮すると十分な濃度が



移行しているものと思われた。拔牙剤および歯肉への移行性を検討した結果CFM-PIが口腔感染症に対し有用な薬剤であることが示唆された。

### 107 口腔外科領域の各種感染症に対する cefuzonam (CZON, Cosmosin®) の臨床的検討

吉田憲司・高井克憲・深谷昌彦  
愛知学院大学歯学部第1口腔外科学教室

近年開発されたセフェム系の注射用抗生物質 cefuzonam (CZON) の抗菌スペクトルは、好気性・嫌気性を問わずグラム陽性・陰性菌と幅広く、各種のβラクタマーゼに対しても安定で強力な殺菌作用を有している。今回は、口腔外科領域の各種感染症に対する本剤の効果を検討する目的で、臨床的有用性に関する研究を行い報告した。

方法：対象は当科において加療を行った口腔外科領域の各種感染症（顎骨骨炎13例、口底炎4例、頬部膿瘍1例、歯肉膿瘍1例、口蓋膿瘍1例、歯性上顎洞

炎1例、術後性上顎嚢胞の感染例2例）23例である。CZONは1回1g1日2回をone shot 静注し、投与期間は3日以上とした。臨床効果の判定は、本剤投与3日に、臨床検査成績および副作用を加味して総合的に判定した。

結果：主治医の主観的判定の有効率は95.7%、点数判定は95.7%で高い有効率を示し、各種感染症に高い有効性のあることが示された。炎症相と臨床効果との関連では、各相に高い有効性が認められた。また他剤使用後の症例にも高い有効性を示した。次に細菌学的検索の結果として、個々の検出菌株におけるMIC測定では、嫌気性菌の *Bacteroides thetaiotaomicron* を除きいずれも低い値を示し、ほぼ良好な感受性が得られた。副作用は軽度の悪心、下痢が各1例認められたが、本剤投与を中止するほどのものではなかった。臨床検査成績は、本剤投与後、s-GOT、s-GPTの軽度の上昇ならびにCRPの増悪が各1例みられた以外に異常所見は認められなかった。

以上の成績より口腔外科領域の各種感染症に対するCZONの臨床的有用性は高いと結論された。