

第39回日本化学療法学会総会

会期:平成3年6月5~7日

会場:シェラトン・グランデ・トーキョーベイホテル&タワーズ

会長:横田 健(順天堂大学医学部細菌学教室)

一般演題

001 臨床検査としての感受性, 耐性の程度を示す Breakpoint の再検討

金沢 裕

新津医療センター病院内科

倉又利夫

KK ニチエー薬事情報室

目的:感受性, 耐性の breakpoint (P) の化学療法での一日でも早い設定を期待して, 長い間, 本問題に関心をもって来た著者の意見を述べてみたい。

検討ならびに考案: P については Ericsson: 一次 WHO (E), 金沢 (K), NCCLS (N), 英国抗菌剤協会 (B) に加えて化療新薬シンポの MIC と臨床効果の集計が有要な資料を提供すると考えられる。1) 臨床的 P は MIC と臨床効果の関係から, 細菌学的 P は MIC 分布から求められるべきであるが両者は一致せず大差を示すこともある。臨床的観点から前者が優先されるべきであろう。2) MIC の表現は化療では 100 から, E, N, B では 1 からの 2 倍希釈法であるが K では MIC を幾何平均 $MIC/\sqrt{2}$ で表現しているのといずれとも対応できた連続性のある適当な薬剤濃度値と対応できる。3) P は E, K では 4 段階, B では 3 段階, N では希釈法 4 段階, ディスク法 3 段階で表現されるなど一定しない。4) 薬剤の有効性を強く表現する 3+ または S に相当する P は一般に N では他に比して高い。薬剤の体内での活性濃度の分布を考慮すれば再考を要する。5) N では大量投与と薬剤では P が高く設定されているが抗菌力が弱いので止むを得ず行っているわけで, 抗菌力の評価としては不適當であろう。6) N では β -lactamase (I) + であれば直ちに R とする菌種が定められておりその対象となる *S. aureus* は時に nitrocefin 反応 (n) が判定困難なことがあり I (+) でも *in vivo* 効果は否定されていない (Abboud ら)。また I は多様で基質となる n, PCG, CER の臨床的使用は少なくまた他の菌種で見られる I

(+) の株のどこまでこの判定を適用するかはきわめて決定困難で現時点では感性成績と併記すべきであろう。7) P の菌種による差は N, B, K でまた N では同一 β -lactam 剤である CEP 剤と PC 剤で大差があるが P は薬剤の体内濃度との関連が大きい点を考慮すれば, この差は縮小されるべきであろう。

結語: 以上の観点から本学会での P の早急な設定が期待される。

002 SENSITITER による MIC の検討

徳田 清・前田次郎

和歌山県立医科大学病院中検

目的: 細菌検査室での薬剤感受性試験はディスク法が主流である。迅速性を要求されるので 5 時間で結果の自動測定機器も導入されているがその成績判定は S, I, R, 表示である。今回蛍光基質を使用した自動細菌検査装置 SENSITITER (日水製薬) を使用する機会を得, 日本化学療法学会標準法である微量液体希釈法, COBAS BACT (日本ロッシュ), K・B-ディスク (栄研化学) の三法との比較検討を行い若干の知見を得たので報告する。

材料と方法: 1) 菌株: *S. aureus* 59 株, Enterobacteriaceae 70 株 (*E. coli* 25 株, *S. marcescens* 12 株, *K. pneumoniae* 11 株, *E. cloacae* 8 株, *P. mirabilis* 6 株, *M. moruganii* 5 株, *K. oxytoca* 3 株), ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 34 株 (*P. aeruginosa* 18 株, *A. calcoaceticus* var *anitratum* 9 株, *X. maltophilia* 7 株) の臨床分離菌株。2) SENSITITER: 使用説明書に従って実施。3) 微量液体希釈法: 日本化学療法学会標準法に従って実施した。4) COBAS BACT, K・B-ディスクも説明書に従って実施した。5) 使用抗菌薬剤は 23 剤で菌種によって選択使用した (ペニシリン系 6 剤, セファム系 6 剤, カルバペネム系 1 剤, モノバクタム系 1 剤, アミノグリコシド系 4 剤, リンコマイシン系 1 剤, テトラサイクリン系 1 剤)

結果: 1) K・B-ディスクとの一致率は 85.4 から 93.7%, 大きな不一致率は 1.1 から 4.7% であった。

2) COBAS BACT との一致率は 70.6 から 80.7% で、大きな不一致率は 10.0 から 15.7% であり、小さな不一致率も 9.3 から 13.6% もあった。3) 自動測定と目視測定の一一致率はおおむね良好。4) ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の一一致率は悪かった。

003 キノロン剤における MIC の相関性について

菅野治重

千葉大学病院検査部

相原雅典

天理よろづ相談所病院臨床病理

小栗豊子

順天堂大学病院中央検査部

目的: 臨床検査室における日常の感受性検査では、検査できる抗菌剤の数に限界があり、臨床に支障のない範囲において同系統の抗菌剤を整理する必要がある。また同系統の抗菌剤より感受性検査に適した薬剤を代表剤として選出することも必要である。今回、新キノロン剤について、各抗菌剤の抗菌力の相関性を検討し、代表剤として適当と思われる薬剤の選択を試みた。

材料および実験方法: 全国 7 施設より分与された臨床分離株 27 菌種 280 株を用いた。キノロン剤は、NA, PPA, NFLX, ENX, OFLX, CFX, LFLX, TFLX の 8 剤を用いた。MIC の測定は日本化学療法学会標準法 (微量液体希釈法) に従い、 Ca^{2+} 50 mg/l, Mg^{2+} 25 mg/l を加えた Mueller-Hinton Broth (Difco 社) を用い、接種菌量 5×10^5 CFU/ml, 35°C, 18 時間培養後、MIC を判定した。各キノロン剤間の MIC について回帰式と相関係数を求め、相関性を解析した。

結果: 全菌種を対象とした場合、新キノロン剤間の相関係数は 0.84 (NFLX-TFLX)~0.97 (OFLX-LFLX) に分布し、0.9 以上の相関係数を示す組み合わせが多かった。これに対して、NA, PPA と新キノロン剤との相関係数は 0.72 (NA-TFLX)~0.93 (PPA-NFLX) に分布し、やや低い相関性を示した。

考察: 新キノロン剤間の MIC には高い相関係数が認められた。この結果より新キノロン剤の感受性検査では多数の抗菌剤を検査する必要はなく、一剤に対する成績から他の新キノロン剤の感受性を推定することが可能と思われた。今回の成績では新キノロン 6 剤すべての感受性を推定するための検査剤として OFLX,

CPFX, LFLX が適していると思われた。

004 臨床分離株の抗菌薬感受性

— 全国サーベイ成績, イミペネムを中心に —

Imipenem 感受性研究会 代表

猪狩 淳

順天堂大臨床病理

小栗豊子

順天堂病院中検

全国各地の病院臨床検査部の協力を得て、各種臨床材料から分離された各種病原菌の抗菌薬感受性の動向を、全国的規模で調査を実施した。

1988 年, 89 年, 90 年の各 9 月~12 月の 4 か月間に、各種臨床材料から分離された病原菌を対象とし、NCCLS による K-B ディスク法により感受性を測定した。参加施設は 149。検討に供した各種病原菌の菌株数は 60,449 株。

① 主要菌種の臨床分離株の IPM に対する感受性は、*E. faecalis*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, 腸内細菌類, *B. fragilis* では 90% 以上の株が感性, *S. aureus* では 65%, *P. aeruginosa* では 80% の株が感性を示した。なお, MRSA では 30% の株が感性を示したに過ぎなかった。

② 主要菌種の各種抗菌薬に対する感受性をみると、*S. aureus* では MINO に対し約 80% の株, IPM に対して約 65% の株が感性で、他の薬剤には 50% 以下の感性率であった。*E. faecalis* では、IPM, PIPC に対して感性率が高く、90% 以上の株が感性を示し、他の β -ラクタム剤は 10% 以下、MINO に対しては 30% の株が感性であった。*P. aeruginosa* では、約 80% の株が IPM, AMK に対し感性, CFS には 70%, CAZ には 80%, PIPC, GM には 70% の株が感性を示した。

一方、*X. maltophilia*, *Flavobacterium* spp. *P. cepacia*, *E. faecium* の IPM に対する感受性は弱かった。

IPM は臨床分離株の多くの菌種に対し、広い抗菌スペクトルをもち、強い抗菌力の抗菌薬である。

005 当院における臨床分離菌の β -lactamase産生に関する検討

—特に cefuroximase について—

渋谷泰寛^{1,2)}・朝野和典¹⁾・杉山幸比古¹⁾

北村 諭¹⁾・林 和²⁾・河合 忠²⁾

自治医科大学呼吸器内科¹⁾, 臨床病理²⁾

1990年9月～91年3月の間に自治医大病院中央検査部での臨床分離菌472株についてアシドメトリーディスク法を用いて行い, penicillinase (PCase)・cephalosporinase (CSase)・cefuroximase (CXase)の検出を行った。菌種別に β -lactamase産生率を示す。*S. aureus*: 71% (PCase), *B. catarrhalis*: 17% (PCase), *H. influenzae*: 23% (PCase・CSase), *E. coli*: 42% (PCase・CSase), *K. pneumoniae*: 23% (PCase), *E. cloacae*: 80% (PCase・CSase), *E. aerogenes*: 89% (PCase・CSase), *M. morgani*: 50% (PCase・CSase), *S. marcescens*: 96% (PCase・CSase), *P. aeruginosa*: 50% (PCase・CSase・CXase), *X. maltophilia*: 71% (PCase・CSase), *C. freundii*: 74% (PCase・CSase), 嫌気性菌: 80% (PCase・CSase)。272株についてはcefuroximaseの検出を同時に行った。cefuroximase産生菌は*P. aeruginosa* 2株のみで, 尿由来の菌株であった。当院における β -lactamase産生率はおおむね全国平均と同じであった。*B. catarrhalis*において低い傾向を示し, *K. oxitoca*・嫌気性菌についてやや高い傾向を示した。なお, 当院において β -lactamase検査を開始したのは1990年9月以降のことであり, 今後さらに検討を続けたいと考える。

006 各科臨床分離株の各種薬剤感受性および β -lactamase産生能に関する研究(1989年～1990年)

伊藤康久・渡辺邦友

中部地区 β -lactamase研究会

(代表世話人: 上野一恵, 由良二郎)

目的: 中部地区における各科臨床分離株の β -lactamase産生株の頻度および薬剤感受性を検討した。

方法および対象: 1989年(1月～6月)と1990年(1月～6月)に名古屋大学, 名古屋市立大学, 名古屋市厚生院, 名城病院, 名鉄病院, NTT東海総合病院, 藤田保健衛生大学, 三重大学, 国療三重病院, 浜

松医科大学, 福井医科大学および岐阜大学の計12施設で各種臨床材料から分離された*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*の7菌種を対象とした。

β -lactamaseの検出はcefinaise (BBL)と β -lactamase detection paper (Oxoid)の2種類の試薬を用い, ディスクまたは濾紙にコロニーを塗布し, 15分後に判定した。両者が陽性のものをhigh producer, cefinaiseのみ陽性のものをlow producerとした。最小発育阻止濃度(MIC)の測定は微量液体希釈法標準法により行った。MIC測定にはDMPPC, ABPC, CVA/AMPC, PIPC, CCL, CEZ, CMZ, CTX, CMNX, CZON, AZT, IPM, ABK, MINO, OFLX, FOMの計16薬剤を用いた。なお, DMPPCのMICが16 μ g/ml以上の*S. aureus*をMRSA, 8 μ g/ml以下の株をMSSAとした。

結果:*E. coli* 144株中42株(29%), *K. pneumoniae* 42株中16株(24%), *H. influenzae* 72株中16株(22%), MRSA 57株中17株(30%), MSSA 68株中24株(35%)が β -lactamase high producerであり, low producerも含めると*E. coli*の85%, *K. pneumoniae*の60%, *H. influenzae*の28%, MRSAの60%, MSSAの64%が β -lactamase産生株であった。

β -lactamase高産生*E. coli*に対する各種抗菌剤のMIC₉₀は β -lactamaseに安定なOFLX, CZONなどの第三世代セフェム剤やIPMが優れていた。 β -lactamase高産生*H. influenzae*に対するMIC₉₀はOFLX, CVA/AMPC, MINOやCZONなどの第三世代セフェム剤が優れていた。MRSAは膿からの分離頻度が高く, 抗菌力はABKが最も優れ, 次いでMINO, OFLXの順であった。

007 各種臨床分離株に対するE-1040の抗菌力について

菅野治重

千葉大学医学部附属病院検査部

目的: 新しく開発されたセフェム系抗菌剤E 1040の基礎的検討として, 各種臨床分離菌に対するMICを測定し, 他の β -ラクタム剤との抗菌力の比較を行った。

材料と方法: 1988年に千葉大学医学部附属病院検査部において各種臨床材料より分離された24菌種349株を用いた。抗菌剤はE 1040, CAZ, CPZ, LMOX, CFS, PIPC, AZT, IPMの8剤を用いた。MIC測定

は日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法）により、測定用培地に Ca^{2+} 50 mg/l, Mg^{2+} 25 mg/l を加えた Mueller-Hinton broth (Difco 社) を使用し、接種菌量 5×10^5 CFU/ml, 35°C, 18 時間培養後、MIC を判定した。

成績: E 1040 の主要菌種に対する MIC_{50} および MIC_{90} は各々, *E. coli* 0.1, 0.4, *K. pneumoniae* 0.2, 0.8, *E. cloacae* 0.4, 6.3, *S. marcescens* 0.4, 12.5, *M. morgani* 0.2, 0.8, *C. freundii* 0.1, 0.4, *P. aeruginosa* 1.6, 6.3, *A. calcoaceticus* 6.3, 12.5, *H. influenzae* 0.4, 0.8, *S. aureus* (MSSA) 6.3, 25, *S. aureus* (MRSA) 25, >100, *S. pyogenes* 0.1, 0.2, *S. pneumoniae* 0.1, 1.6, *E. faecalis* 100, >100 ($\mu\text{g/ml}$), であった。一部の株については MBC (10^6 CFU 接種, 99.9% 殺菌) の測定を行ったが、MIC と同程度か、1/2 管程度高い成績であった。

考察: E 1040 は今回検討した β -ラクタム剤では *P. aeruginosa* に対し最も低い MIC を示し、IPM に 25~50 $\mu\text{g/ml}$ の高い MIC を示す株を含め、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育を阻止した。また多種のグラム陰性菌に対しても低い MIC を示した。しかし *S. aureus* に対する抗菌力は弱く、特に MRSA は全株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。本剤は *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌感染症を中心とした臨床適応が期待される。

008 臨床分離 *P. aeruginosa* のニュー・キノロン剤に対する感受性の推移

山崎 透・生田真澄・一宮朋来
増田 満・田中雄治・永井寛之
重野秀明・田代隆良・那須 勝

大分医科大学第二内科

後藤陽一郎・宮子 博・伊東盛夫
大分医科大学附属病院検査部

目的: グラム陽性菌からグラム陰性菌までの広範囲スペクトラムをもつニュー・キノロン剤の開発はめざましいものがある。しかし一方では耐性菌も増加しつつある。

今回我々は、ニュー・キノロン剤に対する *P. aeruginosa* の感受性推移を検討したので報告した。

方法: 主に喀痰、膿、尿などの臨床材料より分離された *P. aeruginosa* (1986 年 66 株, 1987 年 86 株, 1988 年 89 株, 1989 年 102 株, 1990 年 86 株) について NFLX, ENX, OFLX, CPF, LFLX, TFLX に対する薬剤感受性を日本化学療法学会標準法で測定

し、比較検討した。

結果: 喀痰、膿・分泌物より分離された菌株では感受性に大きな変化は認められなかった。尿より分離された菌株では、 MIC_{50} 値の上昇 (1986 年 NFLX 0.78, OFLX 1.56, CPF 0.39 $\mu\text{g/ml}$ → 1990 年 NFLX 1.56, OFLX 6.25, CPF 0.78 $\mu\text{g/ml}$), MIC_{90} 値の上昇 (1986 年 NFLX 12.5, OFLX 12.5, CPF 3.13 $\mu\text{g/ml}$ → 1990 年 NFLX >100, OFLX 100, CPF 50 $\mu\text{g/ml}$), 耐性菌比率の増加 (1986 年 7.7%~30.8% → 1990 年 31.8%~54.5%) がみられ耐性化が示された。

今後さらにニュー・キノロン剤耐性菌の動向に十分な注意を払う必要があると考えられた。

009 臨床材料からの緑膿菌複数分離例の基礎的検討

仲宗根勇・古堅興子・平良真幸

草野展周・外間政哲

琉球大学病院検査部

新里 敬・山城 哲

重野芳輝・斎藤 厚

同 第一内科

目的: *Pseudomonas aeruginosa* は現在、臨床検査材料から数多く分離され、院内感染原因菌として重要な菌種であり、その疫学的指標として血清型別が多く用いられているが、同菌種は、分離寒天平板上で集落形態の異なる菌株が見られる時がある。我々は、*P. aeruginosa* の分離された培地上より数コロニーを釣菌し、その血清型、プロテアーゼ、エラスターゼの産生能と薬剤感受性を指標として検討した。

方法: 材料は、1990 年 2 月から 6 月までの 5 か月間で、当院検査部に提出された各種臨床検体、喀痰 47 件、尿 18 件、膿瘍 12 件、咽頭拭い液 4 件、その他 2 件の計 83 件で、初代分離培地より、平均 7 株を釣菌し (総株数 629 株)、検査対象とした。血清型別にはメイヤッセイ緑膿菌 (明治) を、プロテアーゼの検出には Martley の培地を、エラスターゼ検出には Sbarra の培地を、それぞれ使用した。薬剤感受性試験は、微量液体希釈法で行い、PIP, IPM, OFLX, CAZ, AZT, CPZ, CFS, GM の 8 薬剤を対象とした。

結果: 考察: 血清型、酵素産生能および薬剤感受性からみると、異なる型の緑膿菌が多く分離され、膿で 54%、尿では 83.3% が 2 種類以上であったが、両者とも 4 種類以上の検体はなかった。一方、喀痰では 2 種類以上が 79% で、4 種類以上が 15% も存在してい

た。また、同一症例で経時的に観察したものでは抗生剤の使用した時のみではなく、未使用時でも血清型、酵素型の変化が認められた。日常的な細菌検査では今回の結果のように1検体から同時に数種類の緑膿菌が分離されることが珍しくない。そこで、同一菌種でも異種コロニーであれば、別々に検査を実施し、材料によっては直接感受性試験などを実施することも一つの解決策であろうと考えられた。

010 尿路感染症分離菌に対する抗菌抗生剤の抗菌力比較

熊本悦明・広瀬崇興

札幌医科大学

茂田士郎・白岩康夫・嘉村康邦

吉田 浩・尾形正裕

福島医科大学

引地功侃

公立刈田総合病院

田崎 寛・入 久巳

内田 博・小林芳夫

慶應大学

北川龍一・藤田和彦

林 康之・小栗豊子

順天堂大学

松田静治

江東病院

古澤太郎・竹内泰子・守山洋美

京都第二赤十字病院

米津精文

関西医科大学

高羽 津・松宮清美・田中美智男

国立大阪病院

賀来満夫・平潟洋一

菅原和行・餅田親子

長崎大学

猪狩 淳

琉球大学

目的: 1979年以来全国各地の共同研究施設における尿路感染症分離菌を収集し、各種抗菌薬に対する感受性、患者背景を経年的に調査してきた。今回も1990年6月から11月までの間に尿路感染症から分離された菌株848株を用い、それらの各種抗菌薬に対する感受性および分離症例の患者背景について調査した。

方法: 感受性測定抗菌薬はペニシリン薬、セフェム

薬、モノバクタム薬、アミノグリコシド薬、マクロライド薬、新キノロン薬、イミペネム、クリンダマイシン、バンコマイシンの27抗菌薬で菌種に応じて抗菌薬を選択した。MICは本学会標準法の微量液体希釈法により測定した。

結果と考察: 1990年度分離菌を菌分離時に抗菌薬に暴露されていない場合を投与前分離菌とし、またすでに抗菌薬に暴露されている場合を投与後分離菌とすると、単純性尿路感染症例では投与前分離菌では80%前後が大腸菌などのいわゆる強毒菌であるのに対し、投与後分離菌ではいわゆる弱毒菌の緑膿菌や球菌の分布が60%を占めた。抗菌薬投与前分離菌について1984年度との分離菌分布の比較を行ったところ、複雑性の高い症例では6年前と比較し、緑膿菌や球菌が分離される頻度が高かった。1990年度の抗菌薬投与後分離菌分布において、 β -lactam薬投与後分離菌64株では腸球菌群が30%を占め、また新キノロン薬投与後分離菌61株では*Pseudomonas*属が23%を占めた。主な抗菌薬に対する耐性頻度について1984年度との比較を行ったところ、PIPCでは緑膿菌が24%から68%に耐性頻度が増加したが、*E. coli*では27%から14%に減少した。CTMではブドウ球菌、*Enterobacter*、*S. marcescens*の耐性頻度が増加していた。OFLXでは最も耐性化が進んでおり、黄色ブドウ球菌56%、表在性ブドウ球菌31%、腸球菌16%、*S. marcescens* 30%、緑膿菌52%の耐性頻度であった。これらの耐性頻度の変化は使用量に左右されているためと考えられるが、今後とも同様な調査を行って行きたい。

011 尿路感染由来大腸菌の薬剤感受性 —中核病院と一般医療機関との比較—

高橋孝行・国分勝弥

田浦勇二・桜井・磐

神奈川県衛生看護専門学校附属病院検査科

松本文夫・今井健郎・石田裕一郎

同 内科

岡部紀正

同 外科

望月 篤

同 泌尿器科

鈴木和男

保健科学研究所細菌科

我々は1989年本学会において地域医療における中核病院と一般医療機関での尿路感染症由来大腸菌の耐

性状況について報告したが、今回は前回の成績とあわせて薬剤耐性の推移を検討したので報告した。

材料および方法: 当院および一般医療機関において1990年1月から12月までの一年間に分離された菌株のうち原因菌と判定された大腸菌それぞれ100株、42株を対象とした。

ApiコードシステムおよびVITFK urineカードによって同定し、薬剤感受性は、ABPC、PIPC、CEZ、CPZ、CMZ、CEX、KM、GM、NFLX、OFLXの計10薬剤について測定した。なお感受性測定は化学療法学会標準法に準じた。

成績: 当院および一般医療機関での大腸菌のABPC、CEZ、GM、OFLXに対する耐性菌 ($\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) の検出頻度は前後期で比較してみると当院分離菌株ではABPC、36.2、38%、CEZ 10.6、11%でありGM、OFLX耐性株は前回と同様今回の検討でも検出されなかったが、一般医療機関ではABPC 22.5、30.9%、CEZ 10.2、9.5%、GM 6.1、7.1%、OFLX 8.2、11.9%の検出頻度であった。

考察・結語: 尿路感染症由来大腸菌のABPC、CEZ耐性株の検出頻度は中核病院と一般医療機関との差はほとんど差が認められなかった。GM、OFLX、耐性株については一般医療機関でのみ検出され、7.1、11.9%であった。

また一般医療機関では、多剤耐性株が多く検出される傾向がうかがわれた。この理由としては、一般医療機関での菌株について起炎菌に対する感受性検査の未施行例、再発、耐燃例および、高齢者例が多く含まれていることがその要因と考えられた。なお当然のことながら両者の抗菌剤の使用状況の相違なども考えられた。今後も耐性率の動向に注意を払う必要があるため継続的に検討していきたいと思えます。

012 慢性前立腺炎由来の細菌に対するDR-3355の抗菌活性

鈴木恵三・堀場優樹

平塚市民病院泌尿器科

出口浩一

東京総合臨床検査センター

目的と方法: 慢性前立腺炎(細菌性または非細菌性)と診断した患者の前立腺圧出液(EPS)をシードスワブ法により定量培養を行い、菌数測定、同定検査を行った。分離菌に対してofloxacin(OFLX)の光学異性体DR-3355(DR)のMICを測定した。対照剤はOFLXの他にciprofloxacin(CPFX)を用いた。

成績: 67症例から92株が分離された。菌数は $< 10^2 \sim \geq 10^9/\text{ml}$ であった。このうち $\leq 10^3/\text{ml}$ のものは35株、38.0%、 $10^3/\text{ml}$ が28株、30.4%、 $\geq 10^4/\text{ml}$ が29株、31.5%であった。92株のうち好気性菌が86株、嫌気性菌が6株検出された。菌種構成はGPC 75株、81.5%、GNB 9株、9.8%と嫌気性菌6株、6.5%であった。GPCでは*Staphylococcus* spp.が7種、49株、53.3%を占め、次いで*Streptococcus* spp.が6種、27株、29.3%であった。前者では*S. epidermidis*が21株、22.8%、*S. haemolyticus*が14株、15.2%でこの2菌種が多く検出された。後者では*E. faecalis*が13株、14.1%と*S. agalactiae*の6株、6.5%の-highことが目についた。GNBでは9株中6株が*E. coli*であった。MIC($\mu\text{g/ml}$)の成績は、*S. epidermidis*(n=21)に対してDRは0.1~0.2、*S. haemolyticus*(n=14)に0.1~0.39、*E. faecalis*(n=13)に0.78~1.56、*S. agalactiae*(n=6)に1.56~3.13、*E. coli*(n=6)に $\leq 0.025 \sim 0.05$ であった。対照のOFLXとはすべての株に対してちょうど1管DRの抗菌活性が優った。CPFEXと比べるとおよそ同等のMICであったが、*S. epidermidis*に対してはDRが1~2管優る結果であった。特にCPFEXでは4株が $> 100 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示したが、DRではMICのもっとも高い株は3株で50 $\mu\text{g/ml}$ であった。

まとめ: DR-3355は慢性前立腺炎の起炎菌と推定される菌株に対して、OFLXより1管MICが優り、CPEXとは同等かまたは若干一部の細菌で優る成績であった。

013 尿道分泌物分離ウレアプラズマ株の薬剤感受性(続報)

新井俊彦

明治薬科大学微生物学教室

代表的キノロン剤とその他の常用薬剤の1990年に分離したウレアプラズマ臨床分離株に対する抗菌活性を比較した。ウレアプラズマ臨床分離株には、TC系(MINO)耐性株は見出されたが、ML系(JM)およびキノロン系薬剤耐性株はまだ見出されなかった。JMおよびMINO感受性株に対するMINOの方がキノロン系よりやや抗ウレアプラズマ活性は良かったが、ニューキノロン剤にも十分抗ウレアプラズマ活性があることが分った。キノロン系薬剤では、抗ウレアプラズマ活性は、強い順からOFLX、CPFEX、NFLX、ENXであった。OFLXおよびCPFEXの抗ウレアプラズマ活性は十分期待できることが分った。前

報で報告した成績と比較して、臨床分離株に対する各薬剤のMICおよびMINO耐性菌検出率は1987年と1990年でほとんど変化してないことが分かった。キノロン剤の繁用にもかかわらず、耐性菌株の出現が見られないのはキノロン剤耐性が出にくいものと考えられる。

014 1986年～1989年におけるA群溶血レンサ球菌のT型別と薬剤感受性の年次的変遷

佐々木宏和・吉永陽一郎・織田慶子
古賀達彦・阪田保隆・富永 薫
本廣 孝・山下文雄
久留米大学小児科
柏木義隆
東京都立衛生研究所

A群溶血レンサ球菌感染症は、その重要性から疫学的研究、菌型の推移、各種抗菌剤に対する感受性などが全国の多くの施設から報告されている。そこで我々は、1986年から1990年の5年間に当科で分離同定したA群溶血レンサ球菌のT型別と薬剤感受性の年次的変遷を検討したので、その成績を報告する。

対象: 過去5年間に当科および関連施設を受診した患児より分離したA群溶血レンサ球菌462株(1986年151株, 1987年87株, 1988年80株, 1989年42株, 1990年102株)を用いた。

方法: T型別は1986～89年の360株についてデンカ生研製T型別用血清を用いて実施し、一部は都立衛生研究所においてT型別を行った。薬剤感受性は5年間の462株について化学療法学会“最小発育阻止濃度測定法再改定法”に従い、PC系2剤, CEP系6剤, ML系4剤, TC系2剤およびCPの計15薬剤の接種菌量 10^6 cfu/mlにおけるMICを測定した。

成績: T型別は全体で12種類の菌型と型別不能に分類でき、そのうちT-4が105株(29.2%)と最も多く、次いでT-12が81株(22.5%)で、これら2型で51.7%を占めた。年次変遷では、1986年はT-12, T-28, T-4の順に多く分離され、1987年はT-4, T-12, T-22の順であった。1988年はT-1が最も多く分離され、次いでT-4, T-6の順でT-12は少なく、1989年はT-4, T-12の順であった。

薬剤感受性は、PC系2薬剤のMICは、PCG 0.006～0.05 μ g/ml, ABPC 0.012～0.05 μ g/mlであり、CEP系6薬剤ではCER 0.006～0.1 μ g/ml, CEX 0.39～6.25 μ g/ml, CCL 0.1～0.39 μ g/ml,

CFTM-PI, CPDX-PRおよびS1108は0.006～0.025 μ g/mlの域にありすべての菌株が感受性を示した。MIC 25 μ g/ml以上の低感受性株はTCが190株(41.4%)と最も多く、EM 4株(0.9%), LCM 8株(1.7%), OL 9株(2.0%)で、CPは1株(0.2%)であった。1987年以降はEM, CPに対する低感受性株は分離されず、本菌の感性化が示唆された。

015 “*Streptococcus milleri* group”の薬剤感受性成績について

山城 哲・新里 敬・我謝道弘
比嘉 太・大灣勤子・健山正男
普久原浩・中村浩明・兼島 洋
伊良部勇栄・下地克佳・橋川桂三
重野芳輝・斎藤 厚
琉球大学第一内科
仲宗根勇・草野展周・外間政哲
同 検査部

目的: 我々はこれまで“*S. milleri* group”と呼吸器感染症との関連についてその臨床的意義を指摘してきたが、今回“*S. milleri* group”の諸薬剤に対する感受性を測定し、*S. sanguis*, *S. mitis* および *S. pneumoniae* の成績と比較検討した。

方法: 供試菌株として患者の喀痰、咽頭拭い液、胸水、血液から分離された“*S. milleri* group”46株(*S. anginosus* 11株, *S. constellatus* 17株, *S. intermedius* 18株), 喀痰より分離された *S. pneumoniae* 27株, *S. sanguis* 20株, *S. mitis* 19株を用いた。薬剤感受性試験はマイクロブイヨン希釈法を用い、薬剤はPCG, ABPC, CEZ, CMZ, CZON, EM, CLDM, MINO, OFLX, CPF, TFLX, NFLX, VCM, TCP, CAMの15薬剤で、濃度は0.012 μ g/mlから25 μ g/mlの12濃度法にて実施した。培地は3%馬溶血液添加のMueller-Hinton brothを用い、5%CO₂存在下で37°C, 24時間培養した。

結果ならびに考察: “*S. milleri* group”は、

1. β -ラクタム系薬剤において *S. pneumoniae* と *S. sanguis*, *S. mitis* の中間のパターンを示し、CMZに対し、やや耐性化傾向を示した。
2. CLDM, Macloride系薬剤に対し最も良好な感受性成績を示した。
3. MINOに対し、感受性株と中等度耐性株の2相性を示した。
4. New Quinolone系薬剤にたいし *S. pneumoniae* と同程度の感受性成績を示した。

5. VCM, TCP に対して良好な感受性成績を示す株が多かった。

6. “*S. milleri* group” 3 菌種では β 溶血を示す *S. anginosus* が他の 2 菌種に比べて諸薬剤に対し、良好な感受性成績を示した。

016 ペニシリン耐性肺炎球菌の薬剤感受性と臨床背景

宮子 博・後藤陽一郎

菅原弘一・伊東盛夫

大分医科大学附属病院検査部

山崎 透・永井寛之・星野秀明

田代隆良・那須 勝

大分医科大学第二内科

目的: 肺炎球菌は一般にペニシリン剤に高い感受性を示しているが、 β -lactam 剤耐性肺炎球菌は 1967 年に Hansman らが報告して以来本邦でも注目されるようになった。

今回我々は、ペニシリン耐性肺炎球菌の分離状況、薬剤耐性、背景因子について検討したので報告した。

方法: 1988 年 1 月から 1990 年 12 月までの 3 年間に当院検査部で分離された *S. pneumoniae* を MIC 2000 システムを用いて薬剤感受性を検討し、ペニシリン G (PCG) に 0.125 μ g/ml 以上の MIC 値を示す株について他剤に対する感受性、由来、背景因子を検討した。

結果: 肺炎球菌は、おもに喀痰、咽頭粘液、扁桃、耳漏、結膜囊などより分離されていた。喀痰での分離率は、1988 年～1990 年、各々 4.9%、5.0%、5.2% であった。また、PCG に高度耐性株 (MIC 値 2.0 μ g/ml 以上) は、(2 株) 2.5%、(0 株)、(0 株) と少なかったが、低感受性株 (MIC 値 0.125 μ g/ml 以上) まで含めると (9 株) 11.1%、(5 株) 5.4%、(14 株) 16.0% に認められた。これらの菌株は他の β -lactam 剤にも大きい MIC 値を示していたが、CMX は抗菌力を保っていた。分離株の背景は、0 歳から 78 歳、平均 30.5 歳、10 歳以下 12 名、60 歳以上 7 名の患者より検出された。入院 14 株、外来 16 株、診療科別では内科 (12 株) 耳鼻科 (9) 小児科 (6) であった。26 症例のうち起炎菌と判定した症例は 11 例 (42.3%) であった。高度耐性株の肺炎症例は死亡した。

総括: ペニシリン剤に高度耐性の肺炎球菌は、多くはないが臨床材料より分離されている。低感受性株ま

で含めると 7.5% ほどにみられ薬剤感受性検査は必須であると思われた。

017 Oral Streptococci とブドウ球菌に対する各種抗菌剤の唾液中における抗菌力の検討

山田英樹・源田ますみ

大美賀薫・小林寅詰

三菱油化ビーシーエル化学療法研究室

金子明寛・坂本春生・富田文貞

足利赤十字病院口腔外科

口腔外科領域感染症の起炎菌は、Oral Streptococci を中心とした通性嫌気性グラム陽性球菌が多く、これらの第一次選択剤として β -ラクタム剤が用いられることが多い。

今回、Oral Streptococci および *S. aureus* の①唾液中殺菌力 ②PAE (Post Antibiotic Effect) を検討したので報告する。

方法:

①健康成人より自然排泄された唾液をろ過滅菌し試験唾液とした。試験菌株は *S. aureus* 2 株、Oral Streptococci 5 菌種を 10⁵ CFU/ml となるように接種し、ABPC および CFTM を各々 1, 1/2, 1/4 MIC となるように調製し、経時的生菌数を測定した。

②上記と同じ唾液および菌株を用い、常法に従い PAE の測定を行った。

すべての実験は、Control としてプレイン ハートインフュージョン プロスを用いて同様に行った。

結果:

①唾液中での抗菌剤の増強作用は、ABPC で *S. aureus*, *S. mitis*, *S. constellatus* について見られ、CFTM では *S. mitis* のみに認められた。

②唾液中 PAE は、CFTM において試験菌すべてに認められ、ABPC においても Oral Streptococci のほとんどに PAE が認められた。また、*S. sanguis* II は、ABPC, CFTM とともに BHI 中に比べ唾液中 PAE が短かった。

考察:

今回唾液中殺菌力および PAE の検討を行った結果、BHI 中に比べ唾液中で優れた結果が得られた。しかしその様子は菌種や薬剤によって異なり、今後他の薬剤、唾液の個体差についても検討が必要であると思われた。

018 MRSA のコアグララーゼ型別について

小笠原晃・三浦雅彦・中平和男

横田栄作・小西孝勇

スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社

目的: MRSA および MSSA のコアグララーゼ型別について, 病院別, 入院, 外来別, β -ラクタマーゼ産生量別, 臨床材料別に検討した。

方法: 全国 21 施設より 89 年 10 月から 90 年 3 月までに分離された *S. aureus* 246 株を使用した。なお, 型別不能の 4 株については集計から外した。感受性試験は日本化学療法学会標準法に準じ, 寒天平板希釈法にて行った。コアグララーゼ型別試験は, ブドウ球菌コアグララーゼ型別用免疫血清 (デンカ生研) を使用し, β -ラクタマーゼの検出にはニトロセフィン (OXOID) を用いた。

結果および考察: *S. aureus* 246 株のコアグララーゼ型別は, II 型が 27.6%, III 型が 15.4%, IV 型が 15.4%, V 型が 1.6%, VI 型が 1.6%, VII 型が 37.8%, VIII 型が 0.4% だった。MRSA 90 株 (36.6%) では, II 型が 40.0%, と最も多く, 次いで IV 型 26.7%, III 型 18.9%, IV 型 13.3% だった。各コアグララーゼ型別の MRSA 分離頻度は, II 型 (52.9%), III 型 (44.7%) が高く, IV 型, VII 型はそれぞれ 31.6%, 25.8% だった。

入院・外来別では, MSSA のコアグララーゼ型別には大きな差異はなかった。MRSA では入院で II 型 (44.0%) が多く, 外来では IV 型 (35.7%) が多かった。

施設別 MRSA のコアグララーゼ型別では, 総合病院では II 型 (55.6%), 大学病院では II 型 (46.2%) III 型 (38.5%), 臨床検査センターでは VII 型 (37.5%) III 型 (28.1%) がそれぞれ多かった。

臨床材料別 MRSA のコアグララーゼ型別では, 喀たん膿由来で II 型が多く, 尿由来で VII 型が多かった。一方, MSSA は, 尿由来以外で VII 型が多かった。

β -ラクタマーゼ産生量とコアグララーゼ型別との相関関係は MSSA では認められなかった。MRSA では II 型が β -ラクタマーゼ⁻ (35.3%), + (43.8%), ++ (64.3%) と産生量が多くなるに従い高率になったが, β -ラクタマーゼ⁺⁺⁺ (30.8%) では比較的少なかった。

019 リファンピシン (RFP) 高度耐性黄色ブドウ球菌に関する検討

増田剛太¹⁾・井出冬章²⁾・山口 剛¹⁾正司 房¹⁾・秋谷逸雄¹⁾・外山圭助²⁾¹⁾都立駒込病院, ²⁾東京大学医学部³⁾東京医科大学第一内科

目的: 臨床検体から得た *S. aureus* の RFP 感受性成績を求め, さらに, *in vitro* の実験で得られた RFP 高度耐性株に関して検討を行った。

実験方法: MIC の測定には寒天平板法と液体培地法を, 培地として Mueller-Hinton medium と Mueller-Hinton broth (Difco) を用い, 培養は 37°C, 24 時間で行った。

実験成績・結語: 駒込病院で 1989~90 年に臨床検体から分離した *S. aureus* 54 株の寒天平板法による RFP の MIC 分布をみると 50 株で 0.002~0.013 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低値であったが 4 株で >200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高度耐性を示した。これら臨床から得られて RFP 高度耐性 4 菌株は MRSA 1 株, MSSA 3 株であり, RFP とメチシリンとの間に交叉耐性を証明しなかった。ついで, RFP 感性株 (MRSA 17 株, MSSA 10 株) について液体培地法での MIC 値を測定した。今回の実験では 0.0004~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と 19 段階の RFP 濃度を検討したが, その MIC は 0.003~0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, とくに, skip tube 現象を示した菌株が MRSA, MSSA ともに 3 株ずつ認められた。これら skip 娘株 8 株 (同一親株から得られた複数の娘株を含む) に加え, 1986~87 年分離 *S. aureus* から今回と同一法で得られた RFP 耐性娘株 6 株 (半流動培地中に室温で 2 年間保存) を加え, 合計 14 株について RFP 感受性を検討した結果, これらの菌株では寒天平板法での MIC > 6,400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とその親株の MIC に比べ 100 万倍以上の上昇を示す娘菌株が 12 株証明された。これら RFP 高度耐性株は, ABPC, DMPPC, CMZ, CZON, GM, AMK, CP, MINO, VCM, OFLX に耐性化傾向を示さなかった。

さらに電顕を用い, RFP 高度耐性菌株の形態学的検索を行った。

020 MRSA に対する IPM/CS を軸とした各種薬剤との併用効果

渡辺貴和雄・力富直人
カムルディン・アハメド・高橋 淳
田尾 操・永武 毅・松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的: Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (以下 MRSA) 感染症では薬剤耐性に起因する化学療法上の問題が起きている。これを解決するために複数の薬剤による併用効果の報告があるが、今回我々は IPM を軸に CTM を中心とした 8 薬剤との *in vitro* 併用効果を検討し、臨床的併用効果の解析の一助となす成績を得たので報告する。

材料および方法: ①使用菌株: 1987 年～1989 年に当科呼吸器感染症患者より分離した病原性明確な *S. aureus* で Methicillin に対し $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を示した株を MRSA とし、29 株を実験に供した。②使用薬剤: imipenem (IPM), cefotiam (CTM), ceftazone (CZON), fosfomycin (FOM), minocycline (MINO), gentamicin (GM), amikacin (AMK), arbekacin (ABK), ofloxacin (OFLX) の 9 薬剤を用いた。③薬剤感染性測定法: MIC-2000 system (Dynatech Labo. Inc) を用い本学会標準法に準拠して MIC を求めた。併用効果は checkerboard 法により fractional inhibitory concentration (FIC) index により求めた。

成績: 1) 臨床成績: MRSA が起炎菌で発症した肺炎、敗血症の計 5 症例 7 感染エピソード (全症例は痴呆、寝たきり、留置カテ、IVH カテ施行例) に対する IPM/CS 0.5 g, CTM 2 g \times 2/日による臨床有効率は 71%であった。2) 1) の臨床的有効性を解析するため、以下の *in vitro* 実験を行った。① 4 象限を設定し、臨床的有効な相乗効果を見ると、IPM 感受性域への shift は +CTM で 87%, +MINO は 53%, +GM では 86%であった (以上各系統代表薬剤についてのみ記した)。② IPM 1/10+CTM 1 MIC および IPM 1/100+CTM 1 MIC の混合系では 24 時間後、CTM 1 MIC に比して 10^{-6} の明確な増殖抑制効果が見られた。また CTM 1/10+IPM 1 MIC では、同時間で 10^{-1} の微弱な抑制効果であった。③ FIC-index の高い順は IPM+(FOM>CZON>CTM>HBK>GM>OFLX)>AMK \approx MINO) であった。

まとめ: IPM と他剤との併用によって併用効果の主体は IPM で、かつ相手薬剤の濃度が十分保持されて

いれば、微量でも十分に併用効果を高めることが明確となった。

021 イミペネム (IPM) とアミカシン (AMK) の臨床分離菌株に対する抗菌力と併用効果

増田剛太・山口 剛・秋谷逸雄・正司 房
都立駒込病院

目的・実験方法: 駒込病院で最近分離された臨床菌株に対する IPM と AMK の静菌力 (MIC) と殺菌力 (99.9%殺菌濃度: MBC) を固型・液体培地法を用いて測定した。さらに、これら菌株に対する IPM と AMK の併用効果を *in vitro* の系で検討した。

実験成績: 寒天平板法による IPM の MIC 分布は、*S. aureus* (53 株) と *Enterococcus* (52 株) で 2 峰型を、*Serratia* (27 菌株) と *P. aeruginosa* (53 株) では 1 峰型を示し、AMK ではこれら 4 菌種に対し 0.003～200 $\mu\text{g/ml}$ の測定範囲内で 1 峰型を示した。また、*S. aureus* ではメチシリン耐性と IPM, AMK 耐性間に、さらに、*Enterococcus* のアンピシリン耐性と IPM 耐性間にも明らかな関連がみられた。

抗生剤の作用様式の検討の目的で MBC/MIC 比が 4 以下を殺菌的、8 以上を静菌的と定義すると、IPM は *S. aureus* 23/26 株、*Enterococcus* 17/18 株、*Serratia* 23/26 株、*P. aeruginosa* 23/27 株に対し、AMK は *S. aureus* 12/23 株、*Enterococcus* 18/22 株、*Serratia* 24/26 株、*P. aeruginosa* 27/27 株に対して殺菌的に作用した。

これら菌種菌株に対する IPM, AMK の寒天平板法での併用効果を検討するために FIC index ≤ 0.5 を相乗、 ≥ 2.0 を拮抗、その間を相加・不関とした場合、これら両薬剤の併用はほとんどすべての菌株に相加・不関効果を示した。

考察: グラム陽性球菌 2 菌種、グラム陰性桿菌 2 菌種に対する IPM, AMK の単独時の効果は多くの場合殺菌的であり、これら両薬剤の併用を静菌レベルで評価すると相加・不関効果を示した。

022 臨床分離株に対する CDZM と AGs, TCs との抗菌併用効果

横田のぞみ・古口昌美・中根 豊
鈴木由美子・深山成美・石原理加
出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

Cefodizime (CDZM) は抗菌スペクトルが広く、血中濃度の持続性が比較的長いことから、CDZM+TCs, CDZM+AGs の抗菌併用効果を検討した。

1. MRSA を含む *S. aureus* に対しては CDZM+MINO, グラム陰性桿菌に対しては CDZM+SISO の有用性が示唆された。

2. CDZM+MINO, CDZM+SISO 各々における抗菌併用効果は、MINO と SISO 各々 1 MIC もしくは sub MIC 濃度存在下で相乗または相加効果が認められることから、MINO および SISO 感性株に限り両者の抗菌併用効果が期待できるものと考えられた。

3. 各々の抗菌併用効果は①同時接種時の MIC 値, ② CDZM 1 MIC 濃度 2 時間接触後の MIC 値, ③ MINO, SISO の各々 1 MIC 濃度 2 時間接触後の MIC 値の 3 群比較においては、MRSA を含む *S. aureus* には①, ②に対しては③が勝り、グラム陰性桿菌には①に対しては②および③が勝る傾向だったことから、PAE を含む *in vitro* 実験, 時間差投与による *in vivo* 実験を追試中である。

023 *Bacteroides fragilis* group (インドネシア由来株) の tetracycline 耐性株の耐性伝達能

板東香お里・Ketut Suata・田中保知
岡 昌子・渡辺邦友・武藤吉徳
加藤直樹・上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

Bacteroides 属の tetracycline (TC) 耐性は臨床分離株の半数以上でみられる。TC 耐性には伝達性のものが多く、この耐性の伝達には TC 耐性伝達要素が関係していることが知られている。耐性伝達機構に関する基礎的情報に比べて、TC 耐性に関する疫学的見地からの研究はきわめて乏しい。TC 耐性要素は他の化学療法剤耐性遺伝子を cotransfer できることから、その耐性分布と伝達の状況を把握することは重要と考えられる。演者らは、バリ島の虫垂炎由来 *B. fragilis* group を多数収集する機会を得て、これらを用いて疫

学的検討を行っているので、現在までの成績を報告する。

成績: 1) インドネシア バリ島虫垂炎由来の *B. fragilis* group (155 株) の 63% が TC 耐性であった。clindamycin (CLDM) 耐性株も 10% に認められた。2) TC 耐性 *B. fragilis* group の 73 株中 46 株 (63%) が、JC 101 株を用いた filter mating 法で TC 耐性を伝達できた。46 株中 18 株は、耐性伝達に filter mating 前の donor の TC (2 μ g/ml) 処理を必要としなかった。3) TC 耐性伝達株 46 株のうち 25 株 (54%) についてはまったく plasmid が認められず、plasmid non-associate transfer であることが示された。4) TC 耐性株の中で CLDM にも耐性を示す 10 株について TC 耐性・CLDM 耐性の contransfer を検討したところ、10 株中 4 株 (40%) で TC と CLDM の耐性伝達が同時に認められた。

024 *Clostridium difficile* の検出状況と薬剤感受性

三澤成毅・小栗豊子
順天堂大中検

目的: *Clostridium difficile* は偽膜性大腸炎の起炎菌として知られているが、一方、日常の細菌検査において扱いにくい菌種でもある。今回、我々は *C. difficile* の臨床材料からの分離状況と薬剤感受性について検討した。

材料および方法: 使用菌株は 1988 年 5 月より 1990 年 4 月までに当院中検にて糞便などの臨床材料より分離された合計 100 株を用いた。分離は便については CCMA 寒天 (日水) を用い、他の材料についてはヘミン, vit. k, ウマ溶血血液加ブルセラ寒天 (自家製) など用いた。MIC 測定には ABCM broth (栄研) を用いる微量液体希釈法のほか、ABCM 寒天を用いる寒天平板希釈法も用いた。培養はアネロカルト A (Merck) を用い、37°C 48 時間行った。なお、倍地の予備還元は嫌気ジャーを用い、冷蔵庫内にて 24 時間行った。使用薬剤は ABPC, PIPC, CMZ, FMOX, IPM, EM, CLDM, TC, VCM, メトロニダゾール (MTZ) の合計 10 薬剤を用いた。

成績: *C. difficile* 検出例 122 例のうち、便由来株は 96% を占めていた。これらのうち、*S. aureus*, *P. aeruginosa* との同時検出例はそれぞれ 12% に認められた。*C. difficile* の薬剤感受性は使用 10 薬剤中、MTZ, VCM の抗菌力が優れており、それぞれ 0.5, 2 μ g/ml 以下で全株の発育が阻止された。次いで

ABPC, PIPC がこれに次ぐ成績であった。一方, IPM, EM, CLDM, TC の MIC は広い範囲に分布し, それらの 40~72% が耐性株であった。C. difficile の感受性測定法については, 予備還元を行わなかった場合の方が菌の発育が悪く, 偽感性となった株が多く認められた。また, 微量液体希釈法と寒天平板希釈法との成績の比較では全体に後者の MIC 値がやや大きく, 耐性, 感性の分布域が狭い範囲に認められ, 両者の区分がより容易であった。

C. difficile の MIC 測定には予備還元を行った培地を用いる寒天平板希釈法がより理想的と考えられた。

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

下口和矩・荒木良子・松本哲哉
平瀧洋一・岩田理香・林智恵子
松田淳一・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教室
古賀宏延・河野 茂・原 耕平
長崎大学医学部第二内科

目的: 近年, 臨床材料から *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* の分離頻度増加が報告され, 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 1984 年, 86 年, 89 年, 90 年の 4 か年における *Enterococcus* 属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 システムを用いた微量液体希釈法にて, 上記 4 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: *Enterococcus* 属の分離頻度は, 1982 年をピークに次第に減少していたが, 1986 年以降緩やかな増傾向を示していた。この 86 年以降の *Enterococcus* 属分離頻度の増加は *E. faecalis* の分離増加によるものであった。

Enterococcus 属の主要 3 菌種である *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* の薬剤感受性成績を, 1984 年, 86 年, 90 年の 3 か年にて比較検討した。3 菌種とも年次的に耐性化傾向がみられた。*E. faecalis* では, ABPC, PIPC においても耐性化傾向がみられた。臨床検体から分離された *Enterococcus* 属の検体由来別に検討したところ, 尿検体由来株が減少しており, これに代わり, 膿, その他, 喀痰検体由来株が増加して

いた。この中で膿検体由来株増加について検討したところ, 手術後分離されることが多く, 術後投与された第三世代セフェム系抗生剤の関与が大きいものと思われた。

026 ペニシリナーゼ産生 *E. faecalis* について

岡本了一・大久保豊司・横田栄作

橋本 一*・井上松久

群馬大医薬科耐性菌, 同 微生物*

東堤 稔・三輪谷俊夫

阪大微研

目的: 近年, 米国を中心にペニシリナーゼ産生 (PCase⁺) *E. faecalis* の分離が報告されている。我が国においては, 現在までのところ PCase⁺ *E. faecalis* 分離の報告はないが, 今後分離される可能性は十分ある。そこで我々は, 入手した PCase⁺ *E. faecalis* について薬剤感受性および PCase の性状について検討したので報告する。

方法: 薬剤感受性は日本化学療法学会標準法に従い, 寒天平板希釈法にて行った。PCase の活性は, 培養・集菌した後超音波破砕し, その遠心上清を粗酵素として UV 法にて測定した。PCase⁺ 株から PCase⁻ 株の分離にはエチジウムブロマイド (EB) を用いた。

結果・考察: 1) PCase⁺ *E. faecalis* 4 株のペニシリン系薬剤に対する感受性は, PCG: 1.56 μg/ml, ABPC: 0.78~1.56 μg/ml であった。一方, 各々の PCase⁺ 株から分離した PCase⁻ 株の感受性は, PCG: 0.78 μg/ml, ABPC: 0.39~0.78 μg/ml であった。2) PCase⁺ 株 4 株のうち 3 株は GM 高度耐性 (>1,600 μg/ml) であった。また, これら 3 株から分離した PCase⁻ 株の 2 株は GM 耐性が同時に脱落していた。3) *E. faecalis* 4 株が産生する PCase の基質特異性は, PCG を 100 とした場合, ABPC: 173~188, CBPC: 63~66, PIPC: 189~201, CCL: 6.4~6.9 と黄色ブドウ球菌が産生する PCase のそれと非常に類似していた。4) *E. faecalis* の PCase 活性は黄色ブドウ球菌の PCase に対する抗体により 75% 前後の割合で阻害された。5) *E. faecalis* の PCase は構成的に産生された。

以上の結果から, *E. faecalis* の産生する PCase は, 黄色ブドウ球菌由来であると考えられる。また, PCase⁺ *E. faecalis* のペニシリン系薬剤に対する感受性は PCase⁻ *E. faecalis* のそれとほとんど変わらないため, その分離には注意を要すると考えられる。

027 *E. faecalis* の Tc 耐性の接合伝達性について

塩野昭彦^{1,2)}・藤本修平¹⁾・大塚敏之¹⁾

池 康嘉¹⁾・橋本 一¹⁾

群馬大学 (医) 微生物学教室¹⁾, 泌尿器科学教室²⁾

臨床分離 *E. faecalis* 122 株中, Tc 耐性菌は 90 株 (74%) と高頻度に分離された。また, Tc 耐性が液体培地中で接合伝達されるものは, 6 株 (7%) と低頻度であった。液体培地中で接合伝達されない Tc 耐性菌から 30 株を任意に選び, 受容菌とメンブランフィルター上で接合させた。これらは, 供与菌当たり 10^{-7} ~ 10^{-5} で伝達した。この Tc 耐性伝達は Tc 耐性トランスポゾンによると思われる。この中から伝達性のプラスミドを持たず, 独立に分離された 5 株を選び, Tc 耐性トランスポゾンを Hly/Bac プラスミド pAD 1 (58.6 kb) の Hly/Bac 遺伝子に転移挿入し, 巨大溶血斑形成変異株を生じさせて検出した。Tc 耐性トランスポゾンの大きさは, 約 20 kb で, 分離された病院が異なっているにもかかわらず, すべて同じ部位に EcoRI site を 1 箇所保持していた。液体培地中で高頻度接合伝達される 6 株のうち 4 株は FA 2-2 のフェロモンに反応, 凝集して接合状態となった。このうち 2 株はプラスミド DNA の制限酵素切断断片が同じで, 同じフェロモンに反応した。残りの 2 株は恒常凝集株であった。この株はフェロモンの関与無しで凝集し, 液体培地中で受容菌との短時間 (10 分間) の接合でプラスミドが高頻度 (供与菌当たり 10^{-5}) で接合伝達した。これらの結果は, 伝達性 Tc 耐性プラスミドにはフェロモンに対する反応や伝達性が異なるものが存在することを示すものである。

028 腸球菌 (*E. faecalis*) の Km, Gm 高度耐性の接合伝達性について

真木武志^{1,2)}・塩島正之^{1,2)}・長町幸雄²⁾

藤本修平¹⁾・池 康嘉¹⁾・橋本 一¹⁾

群馬大学医学部微生物¹⁾, 第一外科²⁾

腸球菌 (*E. faecalis*) には, グラム陽性菌では唯一の高頻度接合伝達性プラスミドが存在する。この菌はアミノグリコシド系抗生物質 (AGs) に自然耐性で, 更に耐性遺伝子があると高度耐性を発現する。今回臨床分離菌の AGs 高度耐性との接合伝達性について報告する。使用した菌株は 4 病院から分離された *E. faecalis* 臨床分離株 123 株であり, 受容菌は, FA 2-2

(Rif, フシジン酸耐性菌) と JH 2 SS (SM, スペクチノマイシン耐性菌) を用いた。使用した薬剤選択濃度は Tc 6 $\mu\text{g/ml}$, EM 12.5 $\mu\text{g/ml}$, SM 500 $\mu\text{g/ml}$, KM 500 $\mu\text{g/ml}$, GM 200 $\mu\text{g/ml}$, CP 12.5 $\mu\text{g/ml}$ である。薬剤耐性菌は 110 株 (83%) に分離され, そのうち 86 株 (78%) は多剤耐性菌であった。各薬剤耐性の分離頻度は, Km 44 株 (40%), Gm 38 株 (34.5%), Em 45 株 (40.9%), Cm 72 株 (65.5%), Tc 87 株 (79.0%), Sm 19 株 (17.2%) であり高度 Km, Gm 耐性菌が約 30% に分離された。

KmGm 両耐性 17 株を選び液体培地中で FA 2-2, および JH 2 SS へ接合伝達実験を行った結果 17 株の KmGm 両耐性はすべて供与菌当たり 10^{-3} から 10^{-2} の高頻度に接合伝達した。また KmGm, 以外の薬剤耐性について調べた結果 Km, Gm は 10^{-3} から 10^{-2} の高頻度に接合伝達が見られるが Em はそれより低頻度で接合伝達され, Cm は Em と同等の頻度かまたは接合伝達されなかった。Tc, Sm, では伝達されなかった。高頻度接合伝達プラスミドは KmGm 耐性をもち CmEm 耐性は他のプラスミド上に存在し Mobilization で伝達されるものと考えられた。実験に使用した 17 株の野生株と Km, Gm 耐性実験株の FA 2-2 への伝達株の KmGm 耐性値は野生株, 実験株ともに 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示し, 対象として用いた実験株 FA 2-2 および OG 1-10 の Km, Gm 耐性は 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。以上のことよりこれらの高度 KmGm 耐性は高頻度に接合伝達するプラスミドにあることが分かった。

029 腸球菌 (*E. faecalis*) の接合伝達薬剤耐性プラスミドの分離とフェロモンに対する反応

塩島正之^{1,2)}・真木武志^{1,2)}・長町幸雄^{1,2)}

藤本修平¹⁾・池 康嘉¹⁾・橋本 一¹⁾

群馬大学医学部微生物¹⁾, 第一外科²⁾

目的: 腸球菌 (*E. faecalis*) には高頻度接合伝達性プラスミドが存在する。この接合伝達にはペプチドフェロモン (分子量約 1,000) が関与する。すなわち, プラスミドを含む供与菌は, 受容菌の生産する各々のプラスミドに特異的なフェロモンに反応し, 接合状態となり, プラスミドが受容菌に高頻度に (供与菌あたり 10^{-3} から 10^{-2}) 接合伝達する。供与菌の生産する自らのプラスミドに対するフェロモンはプラスミド上の遺伝子により生産されるフェロモン類似物質 (inhibitor) によりその活性が抑制されると考えられて

いる。inhibitor は供与菌の培養液中にも分泌される。そのため同一フェロモンに反応するプラスミドを含む各々の菌は、お互いの菌の培養濾液では反応（凝集）しない。今回、臨床分離株より薬剤耐性プラスミドを分離し、各プラスミドのフェロモンによる分類を行った結果を報告する。

結果・考察: 用いた接合伝達プラスミドは Em^r 4 株, Km^rGm^r 8 株である。Em^r プラスミドの大きさは約 40~60 kb で, Km^rGm^r プラスミドは約 65~100 kb であった。これらのプラスミドを含む菌は FA 2-2 のフェロモンに反応して凝集し、接合伝達が促進され、高頻度に（供与菌あたり $\sim 10^{-2}$ ）プラスミドが受容菌に接合伝達された。Em^r プラスミド 4 株のうち 2 株（プラスミド DNA の制限酵素切断断片が同じ）と他の 1 株の各々は、それぞれ他方の培養上清に反応した。また、Km^rGm^r プラスミド菌 4 株は各々お互いの培養上清には反応しない。この 4 株と、残り 4 株の各々の菌は、それぞれ他方の培養上清に反応して接合状態となる。以上の事実は、Em^r プラスミド、Km^rGm^r プラスミドに対し作用するフェロモンが各々複数存在することを示している。

030 呼吸器感染症由来インフルエンザ菌の抗菌剤感受性の変遷（1980~1990）

中村 明¹⁾・鈴木 宏・石川信泰
水見京子・難波真美・上原すゞ子
寺島 周²⁾

千葉大学医学部小児科学教室

¹⁾現: 千葉県こども病院感染症科

²⁾現: 帝京大学市原病院小児科

目的: 1980 年から 1990 年までの 11 年間に、当科およびその関連病院で分離された呼吸器感染症由来のインフルエンザ菌株 1686 株について、その感受性の推移や臨床の特徴について報告する。

方法: 菌株の 88.3% は洗浄喀痰培養由来で、その 84.4% で dominant に分離されている。急性気管支炎+肺炎由来株は 36.4% で、遷延性から慢性の呼吸器疾患が過半数を占めていた。感受性測定法は、培地に Fildes enrichment を添加した化学療法学会標準法に準拠した平板希釈法で実施した。

結果: ABPC の年次別耐性率は 1980 年から 1990 年までで、10.0, 16.8, 14.3, 24.2, 17.6, 18.1, 24.3, 19.8, 24.1, 20.7, 19.0% であり、のべ平均 19.1% であった。CP (≥ 6.25) では 3.1%, TC (≥ 3.13) では 10.9% の耐性率を示していた。MINO では 5.3%

の株が MIC ≥ 1.56 の低感受性株であった。第 3 世代以降のセフェム剤では明らかな耐性化は認めなかったが、LMOX の 1.3% において MIC ≥ 1.56 と低感受性を示した。ニューキノロン剤の NFLX に対しても 1.6% の株が MIC ≥ 1.56 の低い感受性であった。LMOX および NFLX の低感受性株は、 β ラクタマーゼ陰性の ABPC 高 MIC 株も含めてすべてが慢性気道感染症の症例由来であり、CTX, CFIX, MINO, CCL などの抗菌力は明らかに低下していた。

結論: ABPC 耐性率は約 20% 前後で止まっており、米国などにおける動向も考慮すると急激な増加はないと思われる。慢性気道感染症などのように抗菌剤の投与が高頻度の症例では、 β ラクタマーゼ陰性 ABPC 高 MIC 株の出現のみならず、ニューキノロンや新しいセフェム剤に対する感受性が低下する傾向があり今後注意を要する。

031 赤痢菌の薬剤耐性とその年次変動

田中徳満・橋本 一
群馬大学医学部・微生物

1965 年より感染性腸炎研究会（会長 松原義雄）で分離された赤痢菌の薬剤耐性を中心とする疫学的調査を続けてきた。本報告は 1989 年に分離された 256 株をまとめたものである。

使用薬剤と耐性菌の分離頻度は次のごとくである。CP 40%, TC 75%, SM 84%, SA 99%, ABPC 36%, TMP 62% でこの 6 剤が多剤耐性化を反映、続いて PIPC 9%, NA 6%, KM 4%, CER 0.8% で GM, NFLX, MINO がそれぞれ 1 株 (0.4%) であった。FOM は除菌効果が大い薬剤であるが平板上での耐性菌分離率は大である (85.2%)。AMK および CL 耐性菌の分離はなかった。

外国由来株の全分離株に占める割合は 1977 年より増加し 1989 年には 86% に達している。分離株数の多いインド、インドネシア、タイ由来の菌株と国内由来株とを比較すると菌株の由来する国によってその特徴がみられた。すなわちインド由来株は多剤耐性株は高率に分離されても R プラスミドの保有率は低く、タイ由来株は多剤耐性菌の分離や R プラスミドの保有率は共に高率であった。

ディスク法による GM 耐性菌の報告はあるが、寒天平板法による耐性菌の分離は 1988 年に初めて 2 株検出し、今回の 1 株を加え、計 3 株が分離された。中国およびインド由来株で R プラスミドによる耐性を示した。ファージ PIKc によって耐性を大腸菌に伝達

させ、17種のアミノ配糖体抗生物質のMIC値を測定、その基質特異性から成書により不活化酵素を検討した結果 pG-1 (CP, TC, SM, SA, KM, GM 耐性) は APH (2") AAD (3"), pG-2 (SM, SA, ABPC, KM, GM, TMP 耐性) は GM のアセチル化酵素も確認され APH (2") AAD (3") AAC (3) II の活性を、また pG-3 (CP, SA, KM, GM 耐性) は APH (2") の酵素活性をもつことが考えられた。

032 *Enterobacter cloacae* の混合接種時における他菌種の各種抗生剤感受性の変化について

石原 博・村元雅行・鈴井勝也
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: 第38回本総会においてすでに報告したが、外科領域感染症において *Enterobacter cloacae* は、混合感染として分離されることが多く、同時に分離された菌として、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* group, *Pseudomonas aeruginosa* が多く認められた。

混合接種時における影響を知る目的で、2菌種同時接種による各種薬剤感受性の変化について検討した。

方法: *E. cloacae* の標準株 (IFO 12937) および臨床分離株6株を用い、*S. aureus* (209 P), *P. aeruginosa* (NCTC 10490), *Enterococcus faecalis* (IFO 3989) の3菌種との混合接種時の各種薬剤感受性の変化を検討した。測定は MIC 2000 システムにて行い、*E. cloacae* と他菌種を各々 10^5 CFU/ml 同時接種し、最小発育素子濃度 (MIC) 判定後に薬剤を含まない選択培地に接種し各菌種ごとの最小殺菌濃度 (MBC) を測定した。なお、*E. cloacae* 臨床株6株は、ニトロセフィン法およびアシドメトリー法にて β -lactamase 産生能を測定し、強産生株、弱産生株、非産生株の3群に分類した。

結果: *E. cloacae* の感受性は、他菌との混合によりセフェム系およびペニシリン系において数管の低下を認める株が存在し、この傾向は、 β -lactamase 産生株にやや強く認められた。また、3菌種では *E. cloacae* との混合により、同様に数管の低下を認めたが、特に CEZ, ABPC において著明であった。

考察: *E. cloacae* と他菌種との混合接種時には、双方の菌とも感受性が低下しているものが存在した。これは、混合感染時の化学療法における問題点と考えられ、*in vitro* の成績に加え動物感染モデルを用いた *in*

vivo についても検討を加えたい。

033 ヘテロポリタングステン酸塩の抗 HIV 効果とマウスレトロウイルス感染マウスに対する作用の相関

藤田晴久・小山内ゆう子・桜井敏晴
藤田知信・団 克昭・瀬戸淑子
慶応大・医・薬化研・化療
井上義雄・中村昭四朗
広島大・医・総合薬学科

アジトチミジン (AZT) はエイズに対する唯一の臨床治療薬で、症状の進行を遅らせることは出来るが、完全な治療薬ではない。従って長期間使用するために骨髄抑制を主とする毒性の発現と、更に AZT 耐性 HIV の出現が臨床上的の問題となっている。そのため毒性の低い新規なエイズ化学療法剤や、併用により AZT の毒性を軽減できる薬剤の開発が切望されている。本研究は約 50 の Polyoxometalates の抗 HIV 効果を検討した結果、Keggin 構造をもつ Heteropolyoxotungstates に抗 HIV 活性がみられ、中でも特に $K_7[PTi_2W_{10}O_{40}]6H_2O$ (PM-19) に最も強い抗 HIV 活性が認められた。PM-19 の抗 HIV index は 16, AZT の抗 HIV index は 128 であった。

一方、murine retrovirus 感染マウスに PM-19 を i. p. 投与し、抗ウイルス効果を主として Splenomegaly の抑制を指標として検討した。50% splenomegaly 抑制を与える PM-19 の投与量は 25 mg/kg, 最大耐量は 1,520 mg/kg であり index は 60.7 であった。他方 AZT の index は 40 であった。*in vitro* の抗 HIV 活性は AZT が遙かに大きく、*in vivo* では PM-19 が強い抗ウイルス活性を示した。これらのことは human retrovirus と murine retrovirus の違いと、AZT と PM-19 の作用機序の違いを反映しているものと考えられる。

034 実験的マウス伝染性膿痂疹モデルの観察

阿部能子・秋山尚範・荒田次郎
岡山大学皮膚科

目的: マウスに伝染性膿痂疹モデルを作成し、黄色ブドウ球菌 (黄ブ菌) の角層、表皮への経時的進展像および抗生剤投与時の変化を観察した。

材料および方法: 正常 ddy 系雌マウスおよびシクロフォスファミド (Cy) 100 mg/kg 5 日間腹腔内投与した同マウスを剃毛後、背部をサンドペーパーで軽く

こすり、ヒトの伝染性膿痂疹より分離した黄ブ菌を塗布 ($4 \times 10^7/0.05$ ml) し、Uniflex®にて密閉した。経時的に生検し、光顕および電顕的に観察した。

結果および考察: Cy 処理マウスでは黄ブ菌塗布 15 分後より角層内に菌の侵入像がみられ 30 分後より菌は表皮上層に侵入し、菌塗布 3 時間後には角層下に、6 時間後には表皮内に多数の黄ブ菌をいれる水疱像がみられた。なお 15 分後の像で菌周囲に低電子密度な halo 様構造が形成され菌は bridging を形成し、角質細胞に接着する像がみられた。正常マウスでは菌塗布 3 時間後で角層下に、6 時間後で表皮内に多数の好中球を伴った水疱像がみられた。これらの像により、このモデルはヒトの伝染性膿痂疹モデルとなりうるものと考えた。GM, FA 外用の効果は、菌塗布 6 時間後は少なく、菌塗布 3 時間後により大であった。黄ブ菌塗布 3, 6, 9 時間目に CMZ 200 mg/kg, OFLX 100 mg/kg の全身投与を行うも、菌塗布 12 時間後の生検像で黄ブ菌は角層、痂皮中になお多く存在していた。さらに菌塗布後 3, 6, 9 時間目に GM, FA, 外用および CMZ 200 mg/kg, OFLX 100 mg/kg 全身投与の組合せにおいても、菌塗布 12 時間目で角層、痂皮中に菌はなお残存していた。痂皮中の菌の抗生剤に対する抵抗性および残存した菌が、伝染性膿痂疹の再発になり得ることが考えられた。

035 ラット carboxymethyl cellulose ポーチによる MRSA の感染実験

川島 崇・竹本淳紀・塚田弘樹
長谷川隆志・和田光一・荒川正昭
新潟大学医学部第二内科

目的: ラット carboxymethyl cellulose (CMC) ポーチ法は、炎症を定量的に評価しうる点で優れており、感染実験モデルとしても応用されている。今回、我々は、この方法を用いて黄色ブドウ球菌感染症に対する抗生剤の評価を行い、有用と思われたので報告する。

方法: 体重 160~180 g の SD 系 SPF 雄性ラットの背部の皮毛を切除し、皮下に 8 ml の空気を注入して、卵型の空気嚢を作製した。翌日、菌液を混じた 2% CMC の生理食塩水溶液 4 ml を注入して、感染炎症を惹起した。菌液は、寒天平板で一夜培養後、液体培地中で、37°C、約 18 時間培養し、生理食塩水で洗浄後に、所定の菌数に調節した。ポーチ内に感染菌液を注入した直後に、抗生剤をラットの尾静脈より注入した。使用した抗生剤は、CTM, IPM/CS, VCM で、

control として生理食塩水を用いた。感染の評価には、一定時間後に、ラットを脱血死させ、ポーチ内液を回収して、液量、ポーチ内液中細胞数および生菌数を測定した。

結果および考察: CMC ポーチによる感染実験では、所定の量 ($10^3 \sim 10^6$ /ml) の菌液の注入により、炎症を惹起できた。感染炎症のあるポーチ内への CTM, IPM/CS, VCM の移行は、血中濃度より高値で良好であったが、3 薬剤の中では、VCM が最も良好に移行し、かつ持続した。

S. aureus Smith 株の感染実験では、IPM/CS と VCM は、同等の効果を示した。また、臨床分離 MRSA では、MIC を反映して、VCM は有効であったが、IPM/CS と CTM は、効果が見られなかった。IPM/CS と CTM の併用では、IPM 0.39 μ g/ml, CTM 6.25 μ g/ml で、FIC index 0.031 と、良好であるにも関わらず、効果が認められなかった。その原因としては、感染局所において、2 種類の薬剤を一定の濃度比とすることが困難であるためと思われる。本実験感染症モデルは、菌の増殖のみでなく、それに対する生体の反応も含め、感染に対する抗生剤の *In vivo* 効果を評価できる有用な系であると考えられた。

036 家兎顎骨感染モデルにおける TA-167 (Temafloracin) の治療効果

—オートバクテリオグラフィによる観察—

小川美敬・谷 佳都・佐久間由光
矢野 茂・武田勝男・山口東太郎
田辺製薬生物研究所
柳井智恵・佐藤田鶴子
日本歯科大・口腔外科第 I 講座

ヒト歯性感染症を擬して作製した家兎顎骨感染モデルを用いてニューキノロン剤 TA-167 の治療効果をオフロキサシン (OFLX) と比較した。治療効果は感染部位における *in vivo* 抗菌作用が観察できるオートバクテリオグラフィ (ABG) によって検討した。

方法: 感染菌株は ABG に用いるため、リファンピシン耐性株に誘導した。家兎顎骨感染モデルは佐藤-Heimdaahl 法に従い、ニュージーランド白色種ウサギ (SLC) の下顎骨に *Streptococcus milleri* NCTC 7331 RFP^r および *Bacteroides fragilis* NCTC 9343 RFP^r の混合菌液を浸潤させた小綿球を挿入して作製した。治療は感染 3 日後から各薬剤の 50 mg/kg を 1 日 2 回、1 日間または 3 日間経口投与した。薬剤の最終投与 40 時間後に家兎を麻酔死させ、頭部凍結標本を作製し

た。凍結標本から感染病巣の含まれる厚さ 50 μm の薄切り切片を製作し、各菌株によって用意した選択培地寒天平板上にのせて培養した。薬剤の治療効果は感染部位の生菌コロニーの分布密度を観察し判定した。

結果: TA-167 の 1 日投与群および 3 日投与群では無投与対照群に比べ、顎骨感染部位の病巣形成は顕著に抑制され、*S. milleri* および *B. fragilis* の生菌コロニーがわずかに認められるのみであった。OFLX 治療群にも病巣の縮小が認められたが、TA-167 による治療効果の方がやや優れていた。

考察: 本感染モデルの起炎菌に対する TA-167 および OFLX の MIC 値は、*S. milleri*: 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *B. fragilis*: 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で TA-167 は両菌株に対して OFLX よりも強い抗菌力を示した。TA-167 の良好な治療効果はその抗菌力を反映したものと考えられた。

037 肝膿瘍の形成における大腸粘膜障害と全身免疫抑制に関する実験的研究

—オートバクテリオグラフィーによる

侵入菌の体内分布の経時的観察—

大河内則仁・谷村 弘・東 芳典

和歌山県立医科大学消化器外科

山口東太郎・谷 佳都・小川美啓

田辺製薬生物研究所

肝膿瘍を発生させる細菌の侵入門戸としてはまだ十分には解明されていない。実験的肝膿瘍の作成には胆管結紮後細菌の静注、細菌の門脈内投与、肝に直接細菌を注入するなどの方法があるが、我々は潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患に肝膿瘍が多いことに注目し、大腸粘膜障害と全身免疫抑制状態におけるマウスに *E. coli* と *B. fragilis* を経肛門的に結腸内へ注入する方法で、肝膿瘍の形成因子を主としてオートバクテリオグラフィーにより検索した。正常マウスおよび Cyclophosphamide (CPA) による易感染性マウスにホルマリンによる大腸粘膜障害 24 時間後、リファンピシン (RFP) 耐性 *E. coli* 4.0×10^8 cfu/mouse と RFP 耐性 *B. fragilis* 1.1×10^8 cfu/mouse 結腸内混合投与または RFP 耐性 *E. coli* 2.0×10^8 cfu/mouse 結腸内投与と CPA を腹腔内 2 日間隔反復投与時の血液、肝、腸管内について生菌数を培地の RFP 添加により自己腸内細菌と区別して算出し、オートバクテリオグラフィーによる侵入菌の体内分布の経時的観察もあわせて行った。

結果: 1) 正常マウスでは、7 日間の ABG にて結腸

内投与菌のコロニーを小腸ときに胃に認めたが肝内にはなく、*E. coli* が全身に分布し死亡した例でのみ *B. fragilis* は肝と腸管に分布した。2) CPA 反復投与でマウスでは、結腸内投与菌や自己腸内細菌の肝内出現と膿瘍の形成を認めた。

結語: 肝膿瘍の発生は、肝に対する大腸粘膜からの反復感染が必要であり、かつ全身が易感染性状態にあることも重要な条件である。

038 腹水中生菌数と β -lactamase 活性に関する実験的研究

道浦 準・谷村 弘・坂本幸具

佐々木政一・石本喜和男・谷口勝俊

白井康嗣・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

今回我々は Acidimetry 法を用い、実験的腹膜炎において腹水中の β -lactamase 活性を測定した。*E. coli* PT-23 と *B. fragilis* PT-84 を ICR 雄性マウス (4 週齢) の腹腔内に注入することにより実験的腹膜炎を作成した。感染 1 時間後および 4 時間後に薬剤 (SBT/ABPC, ABPC, SBT, PIPC) を皮下注射し、腹水中 β -lactamase 活性、生菌数、薬剤濃度を経時的に比較検討した。その結果、

(1) ニトロセフィンディスク法では、*E. coli* PT-23 は β -lactamase 弱産生株、*B. fragilis* PT-84 は強産生株であった。

(2) 接種菌量を、*E. coli* PT-23 2.2×10^8 cfu/mouse、*B. fragilis* PT-84 3.9×10^8 cfu/mouse としたところ、単独感染ではマウスの生存率はそれぞれ 50%、0%であったが、混合感染では全例死亡した。

(3) 腹水中薬剤濃度は感染時、いずれの薬剤においても非感染時より約 10 倍程度高かったが、時間の経過とともに腹水移行が低下した。

(4) 未治療群において β -lactamase 活性は感染 3 時間後には平衡に達した。

(5) ABPC, PIPC 投与後、菌数はやや減少したが β -lactamase 活性は一過性に未治療群と同レベルまで上昇した。

(6) SBT を含む薬剤を投与すると β -lactamase 活性は低値を示したが、この傾向はセファロスポリンゼにおいて顕著であった。

(7) ED_{50} は SBT/ABPC が最も良好 (14.0 mg/kg) であったが、これは β -lactamase 阻害効果によるものと考えられる。

039 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の検討

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
斉藤 厚

琉球大学医学部第一内科
草野展周・平良真幸
仲宗根勇・外間政哲
同 中央検査部

目的・方法: レジオネラ症の治療薬剤として EM, RFP や MINO に加え, 近年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および治療効果を検討した。薬剤は AT-4140 (大日本), TA-167 (田辺), OPC-17116 (大塚), Y-26611 (吉富・日本たばこ), 対照薬剤として OFLX (第一), CPFX (バイエル), EM (大日本) を用い以下の検討を行った。①標準菌株, 臨床分離菌株の MIC。②モルモット腹腔マクロファージに貪食させたレジオネラに対する抗菌力。③ヒト好中球における抗菌剤の細胞内への移行度。④モルモットを用いた実験的レジオネラ肺炎に対する経口投与治療実験。

結果: ①いずれの薬剤もレジオネラに対して良好な MIC を示した。②マクロファージ内のレジオネラに対して, いずれの薬剤も良好な殺菌作用を示した。③好中球内の薬剤濃度はいずれも細胞外液の薬剤濃度より高い値を示し良好な細胞内移行を示した。④実験的レジオネラ肺炎に対していずれのニューキノロン剤も EM よりも良好な治療効果を示した。

考察: 今回検討したニューキノロン剤はレジオネラ症に対して十分な効果を示すものと考えられ, また, OFLX を基準とし抗菌力, 細胞内移行, 細胞内殺菌能, 治療効果を検討すると 3 傾向の特徴を持つ薬剤に分類できるものと思われた。

040 緑膿菌性マウス慢性気道感染症に対するキノロン剤の効果

池田 靖・藤巻一雄・永井智子
高畑正裕・保田 隆
富山化学総合研究所
岩田政敏・佐藤篤彦
浜松医科大学第二内科

目的: 緑膿菌性マウス慢性気道感染症を作製し, これに対するキノロン剤の治療効果を抗緑膿菌性 β -ラクタム剤と比較検討した。

材料と方法: ICR 系 4 週齢のマウスにアガーピーズ法を用いてムコイド型, 血清感受性の *P. aeruginosa* Ym あるいは S-827 株を経気道内に接種し, 気道感染を惹起せしめた。治療は感染 5 日後より TFLX, OFLX, CPFX, IPM, CAZ を 1 日 2 回, 3 日間投与し, 感染 8 日後の肺内菌数にて判定した。

結果および考察: マウス肺内の生菌数は感染 1 日後には一時的に 10^7 cells/mouse まで上昇したが, 感染 3 日後より 21 日後まで約 10^5 cells/mouse の菌数を持続し, またこの時まで肉眼的炎症像を認めた。キノロン剤 TFLX, OFLX, CPFX 治療群の肺内生菌数は投与量に応じた減少を認め, 1 mg/mouse \times 6 の治療群では肺内生菌数は約 10^2 ~ 10^3 cells/mouse まで減少した。しかし, β -ラクタム剤 IPM, CAZ 治療群では 2 mg/mouse \times 6 の投与量までほとんど dose-response は認められなかった。試験管内でキノロン剤は dose-dependent な強い殺菌性を示したのに対して, β -ラクタム剤は time-dependent な殺菌性を示し, また, β -ラクタム剤の殺菌性は菌の増殖速度の低下により著しく低下した。本学会においてはキノロン剤の慢性気道感染モデルの場における除菌効果および炎症の軽減と殺菌作用を含めた薬剤の特性について報告する予定である。

041 尿路由来の緑膿菌に対するキノロン剤の薬剤感受性および上行性腎感染に対する感染防御効果

中田勝久・桑山雅行・山下真寿夫
荒川創一・片岡陳正・梅津敬一
松本 修・石神裏次・守殿貞夫
神戸大学泌尿器科

目的: 1986~1989 年の 4 年間に尿路感染症より分離された緑膿菌に対するキノロン剤の MIC を調べると

共に白血球減少マウスを用い、緑膿菌による上行性腎感染に対するキノロン剤の感染防御効果を調べた。

方法: 1) 薬剤感受性: 臨床分離の緑膿菌 (1986; 40 株 1987; 38 株, 1988; 21 株, 1989; 25 株) に対する SPFX, TFLX, CPFX, OFLX, ENX および LFLX の MIC を調べた。

2) 感染防御効果: JCL-ICR 雌性マウスに CPA (300 mg/kg, i.p.) 処理を行い白血球減少マウスを作成し、実験に供した。感染菌としては感受性株 No.12, キノロン感受性低下株 KP-62 およびキノロン耐性株 KP-31 を用いた。感染は各菌株の一夜培養液をマウスの膀胱内に注入し、上行性腎感染を惹起させた。薬剤の投与は菌接種当日より 1 日 2 回 3 日間行い、感染 5 日目にマウスの両側腎から菌検索を行い、菌の消失率により ED₅₀ を求め薬効を判定した。

結果および考察: 感受性試験では 1986 年から 1989 年の 4 年間の年次別 MIC 累積百分率では 30~40% のキノロン耐性緑膿菌が認められた。感染防御実験では感受性株に対して CPFX (ED₅₀: 1.8 mg/kg) および SPFX (ED₅₀: 2.2 mg/kg) は強い効果を示し、他のキノロン剤よりも優れていた。キノロン感受性低下株では SPFX は 17.7 mg/kg で最も強い効果が得られた。キノロン耐性株ではキノロン剤は無効であった。以上の結果から 1986 年から 1989 年の 4 年間の年次別 MIC では著明な耐性株の増加は認められなかった。実験的緑膿菌感染に対してキノロン剤は感受性株では良好な効果を示したが、感受性の悪い株では効果は低下した。易感染状態の緑膿菌感染症に対しては極力感受性の良い薬剤による化学療法を行うことが重要であると考えられた。

042 糖尿病マウスにおける実験的腎盂腎炎の組織内局所免疫応答についての検討

横尾彰文・広瀬崇興

松川雅則・熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

松浦晃洋

同 第一病棟

目的: 我々はこれまでに compromised host として streptozotocin 投与による糖尿病マウスを作製し、その上行性尿路感染症にて、易感染性を検討、その機序の一つとして好中球の機能低下を報告してきた。しかし、糖尿病においてはその代謝障害により細胞性免疫能の低下も報告されている。そこでこの compromised host の感染防御機能をより詳細に検討する目的で

感染局所に浸潤してくる好中球, マクロファージ, T 細胞, B 細胞を検討し、正常マウスの場合と比較した。

方法: ddy 系雌マウスに *E. coli* 10⁶ CFU/ml の菌液を経尿道的に 0.05 ml 注入し、上行性尿路感染症を発症させた。感染前, 感染後 6 時間目, 1, 3, 7, 14 日目に腎臓, 膀胱を摘出し、凍結切片を作製し、感染局所に浸潤してくる各免疫担当細胞を H.E 染色にて好中球を ABC 染色にてマクロファージ, T 細胞およびその subset, B 細胞およびその isotype をモノクローナル抗体にて経時的に検討した。

結果と考察: 非感染時, 糖尿病マウスと正常マウスでは T 細胞分布に弱冠の相違を認める以外, 局所感染防御機構として免疫担当細胞分布に大きな相違を認めなかった。感染局所において, 正常マウスでは感染後期に好中球とマクロファージの浸潤は減少し, 炎症が鎮静化する傾向を認めたが, 糖尿病マウスでは機能低下により菌排除が不十分のためか高度の浸潤が継続し, 数でおぎなっていることが考えられた。糖尿病マウスでは正常マウスに比し, T 細胞浸潤はやや弱い傾向を認め, 感染局所の T 細胞数の減少が推察された。しかし, 感染 14 日目には helper/inducer subset の割合が増加し B 細胞を刺激, 一部代償している可能性が推察され, 非特異的および特異的感染防御に変化のあることが推察された。

043 臨床病態を考慮した MRSA 感染モデルの作製

朝野和典・渋谷泰寛・北村 諭

自治医科大学呼吸器内科

角田啓道・林 和・河合 忠

自治医科大学臨床病理

目的: 臨床でみられる難治 MRSA 感染症は, 事前に生体内に colonize した菌が生体側の感染防御能の低下にともない深部膿瘍を形成し, 持続的あるいは間欠的な全身感染症を惹起した病態と考えられる。このような病態を動物モデルを用いて解析する場合, これまでのように菌液の one shot 投与による菌血症, 敗血症発症モデルでは不十分である。そこで難治 MRSA 感染症の病態の解析と *in vivo* における抗生物質の効果判定のために, 臨床病態を再現する動物モデルの作製を試みた。

方法: マウスは ddy 系, 雄, 5 週齢 SPF マウスを用いた。供試菌株として臨床血液分離 MRSA (JMS-SA 2) 株を使用した。菌株を血液寒天培地で 2 回培

養後、その1 colony をチョーク粉末浮遊 Trypticase soy 液体培地に接種し一夜培養を行った。増菌後、菌浮遊液を1,000回転/分、10分間で2回転遠心し、沈渣を生食にて調整しMRSA浮遊液を作製した。このMRSA浮遊液0.2 mlをマウス尾静脈よりi.v.した。

結果: 2×10^6 CFU/mouseのMRSAをチョークと共に投与したマウスにおいては、接種早期に死亡するものはみられず、1か月の間肝臓のホモジナイズ液の培養から 10^2 CFU/gのMRSAを定常的に分離できた。さらにこのような状態のマウスにcyclophosphamideを150 mg/kg、3回投与した後、その心血を培養すると64% (7/11)にMRSAが陽性であり、MRSA菌血症の誘発が可能であった。さらにマウスに水分のみ投与し、飢餓状態にすると、86% (6/7)のマウスに菌血症の発症がみられ全身状態の管理の重要性が示された。

044 結核菌感染マウスに対するリポソーム封入アミノ配糖体の治療効果

宮崎義継・光武耕太郎・東山康仁

古賀宏延・河野 茂・原 耕平

長崎大学第二内科

下口和矩・菅原和行・賀来満夫

同 検査部

方法: 5週齢、雄、マウスの尾静脈より、結核菌を注入し、実験的マウス結核症を作成した。これをリポソーム封入ストレプトマイシン (LES)、リポソーム封入アミカシン (LEA) と非封入薬剤にて治療し、有効性を検討した。また、LESと非封入ストレプトマイシン (SM) については、肺、肝、腎、脾および血液中の薬剤濃度を経時的にバイオアッセイ法により測定した。

結果: LESおよびLEAでは、非封入群に比し明らかな延命効果を認めた。また臓器内濃度は、LESはSMに比し肝と脾において高値を示し、半減期も延長していた。

結論: リポソーム封入群は、非封入群と比較して、良好な治療成績を示したことから、リポソームアミノ配糖体の臨床応用の可能性が示された。

045 ラットエンドトキシンショックモデルにおけるカルボキシペプチダーゼRの変動

加藤克己・品川長夫・竹山広光

早川哲史・赤毛義実・村元雅之

谷口正哲・由良二郎・William Campbell*

岡田秀親*

名古屋市立大学第一外科

同 生体高分子学研究所生体高分子部門*

エンドトキシンは強力な補体活性化作用をもち、 C_{3a} や C_{5a} を放出する。従来、 C_{3a} や C_{5a} は血中でC末端アルギニンがカルボキシペプチダーゼN (CPN) によって切断され、不活化されるといわれていた。しかし、臨床症状とCPNとの間には相関関係は認められなかった。最近、我々は血漿中にC末端がアルギニンのペプチド基質のみに特異性を持つきわめて短命な酵素であるカルボキシペプチダーゼR (CPR) を発見した。そして、ラットのエンドトキシンショックモデルにおいてCPRの意義を検討したので報告する。

実験: LPSをラット尾静脈より静注しエンドトキシンショックモデルを作成した。0.5 mg/kg群、2 mg/kg群、4 mg/kg群のそれぞれの群でCPRの経時的な測定を行った。

結果: 0.5 mg/kg群、2 mg/kg群ではLPS投与後よりCPR活性は減少し始め6時間後に最低となったのち増加していった。4 mg/kg群も同様にCPR活性は減少し6時間後にはほぼ活性が消失した。CPR活性の増加は前2群と異なり見られなかった。そして、4時間経過後からラットの死亡が観察されはじめた。

考察: 今回の実験で、LPS投与後各群で早期にCPR活性が減少していたことは、急激に増加した C_{3a} 、 C_{5a} を不活化するためにCPRが消費された結果と思われた。また、CPR活性の回復が見られた0.5、2 mg/kg群でラットが生存し、回復の見られなかった4 mg/kg群でラットの死亡が観察されたことはCPR活性の回復の有無と予後との関連が示唆された。

046 呼吸器感染症に対する AZT, MINO 併用療法

岩田正敏・佐藤篤彦・岡野昌彦
千田金吾・早川啓史・谷口正実
岡野博一・中野 豊・白井正浩
渡辺孝芳・青木秀夫・川勝純夫
本田和徳

浜松医科大学第二内科

目的:我々は、グラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を有する AZT が、慢性気道感染症の急性増悪や院内感染に有用であったことを第 36 回の本学会で報告した。しかし、一部の症例にグラム陽性菌への菌交代症を経験したので、併用薬剤として MINO を選択し、種々の呼吸器感染症に対しての効果について検討した。

対象と方法:対象は肺炎 66 例(基礎疾患無 28 例,呼吸器系基礎疾患有 22 例,全身性基礎疾患有 16 例)と慢性気道感染症 16 例(びまん性汎細気管支炎 3 例,気管支拡張症 13 例)の 82 例とし、1 日 2 回 AZT 2 g と MINO 100 mg を点滴静注した。臨床効果,細菌学的効果, *in vitro* 併用効果について検討を加えた。

結果:臨床効果:肺炎 66 例に対する有効率は 81.8%であった。基礎疾患の有無による内訳では、無群が 100%有効であったのに対し、有群では 68.4%と低下していた。慢性気道感染症 16 例では、81.3%の有効率であった。年齢別有効率には差を認めなかったが、ツラ陰性例や低アルブミン血症症例での有効率はやや低下していた。

細菌学的効果:肺炎,慢性気道感染症での菌消失率は、それぞれ肺炎球菌で 77.8%, 100%, 黄色ブドウ球菌 66.7%, インフルエンザ桿菌 100%, 肺炎桿菌 100%, 緑膿菌 40%, 66.7%であった。*in vitro* 併用効果:黄色ブドウ球菌と肺炎球菌に対しては半数が相加,緑膿菌に対しては 95%が相乗あるいは相加効果が認められた。

考案:AZT と MINO の併用療法はグラム陽性菌に対する抗菌スペクトラムの拡大とグラム陰性菌における抗菌力の相乗効果を期待でき、市中肺炎のみならず難治性呼吸器感染症に対しても有用であると考えられた。

047 担癌患者の重症感染症に対する FOM-FMOX の時間差攻撃療法

林 泉*・桜井雅紀*
大橋泰彦*・塩谷譲司**
癌研究会附属病院内科*, 細菌室**

目的:我々は以前、FOM と FMOX の時間差投与は 120 分以上との報告をしたが、臨床的検討を行うと共に、ステロイドの少量短期間投与について検討した。

対象:14 症例, のべ 15 エピソードの担癌患者の重症感染症で、肺炎 6 例, 閉塞性肺炎 1 例, 閉塞性肺化膿症 1 例, 肺炎+膿胸 1 例, 肺炎+敗血症 2 例, 閉塞性肺炎+敗血症 1 例, 細菌性敗血症疑+サイトメガロウイルス感染症 1 例, 敗血症疑 1 例, 多臓器感染症 1 例であった。前治療を受けたものは 12 例あり、いずれも無効例であった。

方法:FOM 2g を 5%ブドウ糖液 40 ml に溶解し、one shot 静注し、60 分後に FMOX 2g をブドウ糖液 250 ml に溶解し 60 分間で点滴静注を行った。これを 1 日 2 回行った、FOM の投与期間は 4 日から 20 日間(平均 11.8 日)で、FMOX は 9 日から 27 日(平均 13.4 日)であった。また、ハイドロコチゾン 300 mg 1 日 2 回 3 日間など、ステロイドの少量を本治療開始時から併用した。

成績:細菌学:起炎菌は 9 例に 11 株認められ、*S. pneumoniae* 2 株, MRSA 3 株, *S. epidermidis* 3 株, *E. coli* 2 株, *E. faecalis* 1 株であった。9 株消失し, MRSA 1 株残存, *E. faecalis* 1 株減少であった。臨床:臨床効果は著効 12 例, 有効 2 例, 無効 1 例(有効率 93.3%)であった。副作用:全例に認められなかった。

考察:重症かつ難治感染症に対する併用療法の至適投与方法として 2 薬剤の投与スケジュールを検討し、FOM と FMOX の血中ピーク値に 120 分の時間差を設けることが良く、臨床上の効果も良いことが判明した。ステロイド少量短期間併用はさらに効果を高める。ただし血中カリウムの濃度をチェックした方が良い。

048 緑膿菌を中心とする難治性呼吸器感染症に対する CAZ, TOB 併用療法

菊池典雄・菅野治重・栗山喬之
千葉 CAZ 研究会 代表

目的:緑膿菌(以下 Ps)による呼吸器感染症は肺実

質の感染または気道感染を問わず難治化することが多い。そこで抗緑膿菌剤で抗菌力が強いと考えられる CAZ と TOB との併用療法について検討した。

方法: 1) 1989年4月より1990年12月までを研究期間とし、千葉 CAZ 研究会 (千葉大呼吸器科および関連 20 施設) にて共同研究を行った。2) 対象は肺炎 (I 群) と感染増悪徴候を有する Ps 気道感染症 (II 群) とし、I 群の在宅発症例は主に重症例に限定し、院内発症例は重症度を限定せずに収集した。I 群の起炎菌は主に Ps を対象 (Ps 群) としたが、その他の菌と起炎菌不明例をその他の群 (0 群) として比較検討した。3) 投与量は CAZ 2~4g/日、TOB 120~180 mg/日とした。4) Ps が検出された場合、I 症例あたり 3 コロニーを収集し、千葉大検査部にて、CAZ と TOB の MIC 測定を行った。

結果: 1) 評価可能症例は I 群 34 例、II 群 23 例であった。2) Ps 群は 15 例 (重症 11 例、中等症 4 例) 中 14 例に基礎疾患を認め (慢性気道疾患 8、肺癌 2、中枢神経系疾患 4)、有効率は全体で 60.0%、重症 45.5%、中等症 100% であった。0 群は 19 例 (重症 17 例、中等症 2 例) 中 16 例に基礎疾患を認め (すべて呼吸器系疾患)、有効率は全体で 73.7%、重症 70.6%、中等症 100% であった。3) II 群 23 例の基礎疾患は気管支拡張症 12 例、DPB 7 例、肺気腫 3 例、慢性気管支炎 1 例であり、有効率は 82.6%、除菌率は 65.2% であった。4) 本併用開始前に検出された 28 症例 70 株の Ps に対する 80%、50% MIC は、CAZ: 4 μ g/ml, 2 μ g/ml, TOB: 2 μ g/ml, 2 μ g/ml であった。

まとめ: 本併用は緑膿菌肺炎に対して 60%、緑膿菌気道感染に対して 82.6% の有効率が得られ、全体としては比較的良好な結果が得られたが、一部重症例や耐性菌に対する効果は不十分であった。

049 肺癌患者に併発する呼吸器感染症に対する aztreonam と clindamycin 併用の臨床的検討

中井祐之・渡辺 彰・大泉耕太郎
東北肺癌感染症研究会 (小委員会)

目的: 肺癌の予後を左右する併発呼吸器感染症に対してグラム陰性菌に有効な aztreonam (AZT) と、グラム陽性菌、嫌気性菌に対する抗菌 spectrum を補完する clindamycin (CLDM) 併用療法の有効性を検討するため 9 施設からなる研究会を組織して臨床効果、細菌学的効果、副作用などの検討を行った。

対象と方法: 89年6月~90年5月の間に演者らの施設に入院中に閉塞性肺炎およびその他の呼吸器感染症を併発した肺癌患者に対し、AZT を原則として 1 日 4 g (力価)、2 回に分け、CLDM は 1 日 1,200~2,400 mg (力価) を 2 回に分けて点滴静注し、投与期間は 5 日以上とした。登録症例は 44 例、このうち原疾患超重症で一般状態不良の 1 例、感染症状不明確なもの 1 例を不適格、G-CSF を併用した 1 例を脱落とし、評価可能症例は 41 例であった。男 34、女 7、年齢は 40~84 歳 (平均 64.6 歳)。扁平上皮癌 19、腺癌 14、小細胞癌 5、大細胞癌 2、不明 1、臨床病期は I 期 2、II 期 3、III A 期 9、III B 期 11、IV 期 16 例であった。

成績: 委員会判定による成績は著効 1、有効 18、やや有効 5、無効 17 例で、奏効率は 46% であった。細菌学的効果判定可能例は 8 例のみで、計 9 株を分離し成績は陰性化 3、減少 1、菌交代が 2、不変 2 例 (MRSA 1、*E. cloacae* 1) であった。背景因子別の治療成績は PS 3~4、腺癌、Stage IV への併発例でやや劣る。感染症未治療例は既治療例に比べてやや優れており、セフェム未治療例での成績が優れていた。副作用は発疹が 2 例、食欲不振が 1 例に観察され、臨床検査値異常は GOT、GPT 上昇 2 例、 γ -GTP 上昇 1 例を認めたがいずれも投与終了後に消失、正常化した。

結論: 本法は β -ラクタム+アミノ配糖体併用に匹敵する効果を示し、肺癌併発呼吸器感染症に対する有用な治療法の一つと考えられた。

050 嫌気性菌肺膿瘍に対する clindamycin (CLDM) 全身投与と lincomycin (LCM) 局所投与の併用療法

菊池典雄・猪狩英俊

千葉市立海浜病院内科

川島辰雄・小野崎郁史

千葉大学医学部肺癌研究施設内科

目的: 嫌気性菌肺膿瘍の治療期間の短縮を目的として CLDM の全身投与と、主に LCM による局所投与を併用した。

方法: 1) 局所投与は菌検索を目的とした経皮的肺吸引による検体採取直後に、全身投与に先立って病巣内に 1 回だけ注入した。投与薬剤は 1 例目には CLDM を用いたが刺激臭が強く、以後の症例には LCM 600 mg とした。症例により GM 40 mg を併用注入した。2) 全身投与は CLDM を用い、原則として病巣の大きい症例に対しては 1,200 mg/日、分 2 の点滴静注、

病巣の小さい症例には900 mg/日、分3の経口投与にて開始した。3) 対象は1985年4月より1990年3月までに嫌気性菌が検出された肺膿瘍13例中、本併用を施行した10症例。

結果: 1) 病巣の最大径は2.0~13.0 cm (平均5.8 cm) であり、6例が胸写で空洞を認め、1例がCTで気泡様空洞を認めたが、他の3例は無空洞であった。2) 全身投与は5例が経静脈投与(2例は経口に変更)、他の5例は経口投与であった。3) 9例が順調な経過で治癒し、CLDMの投与日数は12~30日、平均19.5日であった。最も重症の巨大肺膿瘍を含めこれらの症例は臨床症状と胸部X線所見の改善が急速であった。4) 他の1例は両側の重症肺炎改善中に発症した肺膿瘍であり、本併用により改善傾向にあったが、体温の再上昇がみられ途中からIPM/CSを併用し治癒した。

考察: CLDMは各種の嫌気性菌に対する抗菌力が優れているだけでなく、臓器移行性や他形核好中球内への移行が優れており、肺膿瘍の治癒には適している。さらに、病巣局所に抗菌力の優れた抗生剤を注入することは、初期の治癒機転を進めるのに有効であると考えられ、これらを併用することにより、嫌気性菌肺膿瘍の治癒期間を短縮できるであろう。

051 Erythromycin (EM) の薬理作用の検討

澤木政好・三笠桂一・古西 満
竹内章治・濱田 薫・前田光一
国松幹和・成田亘啓
奈良県立医科大学第二内科
喜多英二・樫葉周三
同 細菌学教室

目的: 慢性下気道感染症におけるEM長期投与の有効性についてはほぼ確認されつつあり、また、EMの新しい薬理作用についても解明されつつある。今回、4種のEMを用いて、若干の検討を行った。

方法: 1. 緑膿菌ロイコチジン産生に与える影響をEM-base, EM-stearate, EM-ethyl succinateとEM-lactobionateで検討した。2. EM-baseで緑膿菌の細胞外壁蛋白へ与える影響を検討した。3. 上述の4種EMを経口(10 mg/kg)投与し、マウスサイトカインの産生の与える影響を検討した。

結果: 1. EMは、4剤とも、2 µg/ml (18時間)でロイコチジンの産生を抑制した。EMを3時間接触後に、EM(-)でのロイコチジンの産生をみると、4

剤とも対照に比し抑制効果は認められるも、その効果はEM-base, EM-stearateで強く、EM-ethyl succinateとEM-lactobionateで弱かった。

2. EM-base (2 µg/ml, 18時間)で培養後のwhole cell-lysateから得た緑膿菌細胞外壁蛋白のSDS-PAGEでは、対照と比し、異なった泳動パターンが得られた。

3. マウスサイトカインの産生の影響では、EM 7日間投与ではサイトカインの有意な上昇は認めなかった。しかし、28日間投与では、EM-base, EM-stearateとEM-lactobionateではIL-1, IL-2, IL-4, IFN-γの有意な上昇を認めた。EM-ethyl succinateはIL-4の有意な上昇を認めたが、その程度は他の3剤に比し低かった。IL-6は、いずれも、上昇しなかった。

EM-baseとEM-stearateでの7日毎、28日までの比較では、IL-4, IFN-γとも、EM-baseでその効果発現が早かった。

以上より、EMは、その種類により、緑膿菌への影響および宿主のサイトカインの産生能への影響に差異があることが示唆された。また、EMは緑膿菌に対しては細胞外壁に影響を与えることが示唆された。

052 慢性下気道感染症に対するErythromycin長期治療中に検出された興味ある*S. pneumoniae*と*P. aeruginosa*について

三笠桂一・澤木政好・古西 満
浜田 薫・竹内章治・前田光一
国松幹和・成田亘啓
奈良県立医科大学第二内科
喜多英二・樫葉周三
同 細菌学教室
中栄正隆
日本歯科大学中央検査室

慢性下気道感染症に対するEM長期治療は臨床において広く普及しつつあるが、EMが宿主や緑膿菌に対し多彩な作用を有していることが判明し、今後、臨床において多くの課題が出現してくる可能性が考えられる。今回、我々は、EM長期治療中のDPB患者にEM耐性多剤低感受性*S. pneumoniae*により急性増悪と肺炎をきたした2例とEM長期治療が無効であった*P. aeruginosa*感染DPBの1例につき、若干の検討を加えたので報告する。

症例1は73歳、女性。1983年12月よりEM治療を開始。治療後経過は比較的良好であったが、*P. aeruginosa*は持続的に検出されていた。本年2月初めより感冒を契機として急性増悪し、2月4日入院。TTAを施行したところ、*P. aeruginosa*と*S. pneumoniae*を検出。治療によりすみやかに改善した。症例2は、65歳、男性。1985年11月よりEM治療を開始。経過は良好であったが、1990年12月末感冒を契機として肺炎合併。TTAを施行したところ*S. pneumoniae*を検出。2例の*S. pneumoniae*にTC, MINO, EM, CLDMに耐性で、ABPC, CTM, CFXに対して低感受性であり、EM耐性誘導試験で、低濃度(0.125, 0.25 $\mu\text{g/ml}$)でEM耐性誘導能が認められた。症例3は70歳、女性。1985年4月よりEM治療を開始。臨床症状の改善がみられず徐々に悪化、1990年9月入院。TTA施行し*P. aeruginosa*を検出。本例の*P. aeruginosa*はelastase, proteinase, phospholipase C産生株で、EM(2 $\mu\text{g/ml}$)含有培地で継代培養したところ、elastaseの産生は促進された。以上、EM長期治療は慢性下気道感染症患者のQOLを著明に改善した有用な治療法と言えるが、EMが宿主や細菌に種々の影響を与えている可能性があり、注意が必要である。

053 各種マクロライド剤の緑膿菌ヒト血清殺菌感受性に与える影響

館田一博・古谷信彦・大野 章
金子康子・宮崎修一・辻 明良
山口恵三・五島瑳智子
東邦大学医学部微生物学教室

目的: 近年、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎患者における緑膿菌感染症に対してエリスロマイシン(EM)の長期少量投与の有効性が報告されている。今回我々は、各種マクロライド剤の緑膿菌ヒト血清殺菌感受性に与える影響について検討したので報告する。

方法: 使用薬剤: EM, clarithromycin (CAM), oleandomycin (OL), leucomycin (LM), josamycin (JM), rokitamycin (RKM)。使用菌株: 呼吸器由来の非ムコイド型緑膿菌PA-1株。血清感受性の測定: PA-1株を各種マクロライド剤1.5, 3, 6, 12 $\mu\text{g/ml}$ 含有するミュラー-ヒントン培地上で48時間培養した。血清感受性の測定は、このPA-1株をヒト血清(10%)を加えた生食水に 10^6 cfu/mlとなるように懸濁し、37°Cで30, 90分間培養した後の生菌数を測定

することにより求めた。

結果: PA-1株をEM 10 $\mu\text{g/ml}$ 含有培地で36, 48, 60時間培養した場合にはEM非含有培地で培養した場合に比べ血清感受性の増加が認められた。EMによるPA-1株血清感受性の増加はEM濃度3 $\mu\text{g/ml}$ においても認められた。その他のマクロライド剤においては、CAMにおいてEMと同様に血清感受性の増加が認められたが、OL, LM, JM, RKMにおいてはこのような現象は認められなかった。

総括: 以上の結果から、EM, CAMを長期投与されている患者において、これらの薬剤が緑膿菌の血清感受性を高めることにより病態の改善に何らかの影響を与えている可能性が考えられた。

054 気管支拡張症に伴う難治性感染症にrhG-CSFが有効であった1例

江部 司・森 健・高橋まゆみ
小原共雄・稲垣正義・磯沼 弘
日比谷一郎・浜本恒男・池本秀雄
順天堂大学医学部内科
渡辺一功
同 医療短期大学
大坂顕通
同 輸血学

難治性緑膿菌感染症にrhG-CSFを投与した1例を経験したので報告する。

症例は62歳女性。1985年頃より気管支拡張症と診断され、当院外来にてfollow upされていたが、1988年頃より緑膿菌が喀痰より分離されている。今回1990年7月頃より急性増悪をきたし、8月1日に当院に入院となった。入院後の喀痰より同様に緑膿菌を検出し、PIPC, TOB, CFS, CAZ, OFLX等種々の抗菌剤を投与し、理学療法、吸入療法も併用し加療を試みたが効果はいずれも一時的であり、血液ガスデータもPaO₂ 60 mmHgを下回り、PaCO₂蓄積傾向となり、理学的にも改善が認められなかった。好中球機能低下が考えられたため、rhG-CSFを75 $\mu\text{g/day}$ より試みた。炎症反応は改善し、自覚的にも胸部不快感がやや軽快した。またsuperoxide産生能での好中球機能も改善を示し、在宅酸素療法を施行し、12月26日退院となった。

rhG-CSFは現在主に、悪性腫瘍に対する化学療法後の顆粒球減少症に対しその有効性が期待されているが、顆粒球減少が認められなくてもその食食能、殺菌能を含めた機能低下が疑われ、難治性の感染症を併発

している症例に対しては試みる価値があると考えられた。

055 *Chlamydia pneumoniae* 感染症の臨床疫学的検討

岸本寿男・木村雅司・角 優
日野二郎・中浜 力・二木芳人
沖本二郎・矢木 晋・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科

目的: 本邦における *C. pneumoniae* 感染症の実態を明らかにする目的で血清疫学調査ならびに臨床的検討を行った。

対象と方法: 1987年以降に当院および関連協力施設を受診した呼吸器感染症例912例とコントロール833例の計1,745例(0~95歳, 男性867例, 女性878例)について, *C. pneumoniae* に対する血清特異IgG, A, M抗体をMFA法にて測定した。さらに急性感染の診断基準を①単一血清での特異IgMの8倍以上, ②ペア血清での特異IgGあるいはIgAの4倍以上とし, 血清学的に *C. pneumoniae* 急性感染症と診断した22症例について臨床的検討を行った。

成績と結論: 疫学的検討: *C. pneumoniae* に対する特異抗体保有は小児コントロール群, 患者群ではそれぞれ71/185例(38.4%), 154/516(29.8%)に認められ, 両群間に有意差はなかった。一方, 成人ではコントロール群で437/648例(67.4%), 患者群で294/396例(74.2%)と, *C. pneumoniae* の高い抗体保有が示され, しかも患者群に有意に高率であった。またIgG, IgAが高値を示したのも患者群にて有意に高率で, *C. pneumoniae* が成人呼吸器感染症に大きく関与していることが示唆された。性差では抗体保有は両群とも男性に高率であった。年齢別抗体保有率は, 両群とも5歳以下では低値で, 6歳以後急激に増加し, 15歳までに60%以上に達した後はほぼ横這いで推移していた。

臨床的検討: これまでに検討し得た急性感染症例は22例で, 男性14例, 女性8例であった。急性気管支炎7例, 肺炎11例(うち2例は胸水合併), DPBと気管支拡張症の急性増悪が各1例, 咽頭炎, 胸膜炎が各1例であった。基礎疾患ではCOPDが6例と多く, UIPと陈旧性結核が各2例, 塵肺1例で10例が基礎疾患なしであった。初発症状は乾性咳嗽が13例, 喀痰を伴う咳嗽4例, 咽頭痛7例, 発熱(38°C以上)7例などで比較的軽症であった。治療にはテトラサイクリン系, マクロライド系, ニューキノロン系の薬剤が

有効であった。

056 マイコプラズマ肺炎に対する抗菌剤の投与期間に関する検討

田野吉彦・小橋吉博・木村 丹
原 宏紀・田辺 潤・松島敏春
川崎医科大学附属川崎病院内科(II)

目的: 我々は第37回本学会総会において, 非定型肺炎に対する抗菌剤の治療期間についての成績を報告したが, 今回はマイコプラズマ肺炎(以下マ肺炎)について検討したのでその結果を報告する。

方法: 1986年1月から1990年12月までの5年間に当科に入院した肺炎患者で, 血清学的にマ肺炎と診断された症例を対象とした。抗菌剤はミノサイクリン(MINO)100mgまたはエリスロマイシン(EM)500mgを生食水100mlに溶解し, 1日2回点滴静注を行った。治療期間として, 6日間投与群(A群), 9日間投与群(B群)に分け, 入院の順にA群とB群を交互に分類した。A群とB群の治療効果について, 体温, 白血球数, 血沈, CRP, 胸部レ線像を指標に比較検討した。

結果: A群16例(MINO11例, EM5例), B群17例(MINO14例, EM3例)であった。副作用のため4日以内で治療を中止したものが5例(MINO1例, EM4例, 仮にC群とする)あった。年齢は, A群平均30歳, B群37歳, 治療前の発熱例についての体温は, A群平均38.7°C, B群38.3°C, 治療前のCRPは, A群平均4.6(+), B群4.6(+)であった。これら年齢, 治療前の体温, CRPについては, A群, B群との間に有意差はなく, 胸部レ線像の程度にも両群に差を認めなかった。体温, 白血球数, 血沈, CRP, 胸部レ線像について, 治療3日目, 6日目, 9日目, について両群を比較検討したが有意差はなかった。治療中止時の陰影の残存は, A群100%, B群47%であったが, 両群とも中止後漸次消失し, 再発例は, 認めなかった。また, C群においても同様で, 治療中止後, 症状, CRPは軽快し, 胸部レ線像も全体において順調に吸収した。

考察: MINOまたはEMの点滴静注によるマ肺炎の治療期間は, 臨床的にみる限り6日間投与と9日間投与に有意差はなく, 6日間の投与で十分であるように考えられた。ただし, マイコプラズマの分離は試みていないので, 菌の残存については不明である。

057 慢性気道感染症に対する cefetamet-pivoxil と cefixime の二重盲検比較試験

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

平賀洋明

札幌鉄道病院呼吸器内科

武部和夫

弘前大学医学部第三内科

大泉耕太郎

東北大学抗酸菌病研究所内科

大沼菊夫

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科

松岡康夫

川崎市立川崎病院内科

酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科

谷本普一

東京慈恵会医科大学第四内科

池本秀雄

順天堂大学医学部内科

小林宏行

杏林大学医学部第一内科

林 泉

癌研究会附属病院内科

中田紘一郎

虎の門病院呼吸器科

小山 優

東京共済病院内科

宍戸春美

国立療養所東京病院呼吸器科

小田切繁樹

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

荒川正昭

新潟大学医学部第二内科

山本俊幸

名古屋市厚生院附属病院内科

成田亘啓

奈良県立医科大学第二内科

三木文雄

多根病院内科

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

佐々木孝夫

鳥取大学医学部第三内科

山木戸道郎

広島大学医学部第二内科

澤江義郎

九州大学医学部第一内科

原 耕平

長崎大学医学部第二内科

松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

篠田 厚

国立療養所大牟田病院内科

斎藤 厚

琉球大学医学部第一内科

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

小川暢也

愛媛大学医学部薬理学教室

目的: 新しい経口セフェム剤 cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の慢性気道感染症に対する有効性, 安全性および有用性を検討する目的で cefixime (CFIX) を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

方法: 慢性気道感染症を対象とし, CEMT-PI は 1 回 500 mg (388 mg 力価), CFIX は 1 回 200 mg (力価) をともに 1 日 2 回経口投与した。投与期間は原則として 14 日間とした。

成績: 総投与症例数 158 例 (CEMT-PI 群 77 例, CFIX 群 81 例) であった。委員会判定による臨床効果は CEMT-PI 群 83.3% (55/66), CFIX 群 72.7% (48/66) 主治医判定ではそれぞれ 81.8% (54/66), 69.7% (46/66) であり, 委員会判定および主治医判定ともに両群間に有意な差は認められなかった。副作用は CEMT-PI 群に 7 例 (9.3%), CFIX 群に 3 例 (3.9%), 臨床検査値異常変動はそれぞれ 11 例 (15.1%), 11 例 (14.7%) にみられたがいずれも両群間の発現率に有意な差は認められなかった。有用性は, CEMT-PI 群 79.4% (54/68), CFIX 群 71.6% (48/67) で両群間に有意な差は認められなかった。

結論: 以上の成績より CEMT-PI (1 回 500 mg 1 日 2 回投与) は慢性気道感染症に対し, CFIX (1 回 200 mg 1 日 2 回投与) と同様, 臨床的有用性が高い薬剤であると考えられた。

058 細菌性肺炎に対する cefetametpivoxyl
と cefixime の二重盲検比較試験

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

武部和夫

弘前大学医学部第三内科

田村昌士

岩手医科大学第三内科

大泉耕太郎

東北大学抗酸菌病研究所内科

西谷 肇

帝京大学医学部第二内科

島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

菊池典雄

千葉市立海浜病院内科

谷本普一

東京慈恵会医科大学第四内科

小林宏行

杏林大学医学部第一内科

可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科

小山 優

東京共済病院内科

荒川正昭

新潟大学医学部第二内科

武田 元

長岡赤十字病院内科

青木信樹

信楽園病院内科

関根 理

水原郷病院内科

大山 馨

五省会西能病院内科

武内俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科

三本文雄

多根病院内科

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

松島敏春

川崎医科大学附属川崎病院内科

栗村 統

国立呉病院内科

原 耕平

長崎大学医学部第二内科

松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

那須 勝

大分医科大学第二内科

篠田 厚

国立療養所大牟田病院内科

志摩 清

熊本市立熊本市市民病院内科

齋藤 厚

琉球大学医学部第一内科

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

小川暢也

愛媛大学医学部薬理学教室

目的: 新しい経口セフェム剤 cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の細菌性肺炎に対する有効性, 安全性および有用性を検討する目的で cefixime (CFIX) を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

方法: 細菌性肺炎を対象とし, CEMT-PI は1回 500 mg (388 mg 力価), CFIX は1回 200 mg (力価) をともに1日2回経口投与した。投与期間は原則として14日間とした。

成績: 総投与症例数は160例 (CEMT-PI群80例, CFIX群80例) であった。委員会判定による臨床効果はCEMT-PI群88.9% (56/63), CFIX群91.5% (54/59), 主治医判定ではそれぞれ88.9% (56/63), 84.7% (50/59) であり, 委員会判定および主治医判定ともに両群間に有意な差は認められなかった。副作用はCEMT-PI群に2例 (2.5%), CFIX群に4例 (5.3%), 臨床検査値異常変動はそれぞれ19例 (25.0%), 11例 (15.3%) にみられたが, いずれも両群間の発現率に有意な差は認められなかった。有用性は, CEMT-PI群85.7% (54/63), CFIX群85.0% (51/60) で両群間に有意な差は認められなかった。

結論: 以上の成績より CEMT-PI (1回 500 mg 1日2回投与) は細菌性肺炎に対し, CFIX (1回 200 mg 1日2回投与) と同様, 臨床的有用性が高い薬剤であると考えられた。

059 Cefminox sodium (CMNX) の呼吸器感染症に対する効果と血小板機能・血液凝固機能に対する影響

金子教宏・秋澤孝則・中神和清
山田峰彦・大塚英彦・成島道昭
田中一正・鈴木 一・野口英世
寺田秀夫*

昭和大学藤が丘病院呼吸器内科・血液内科*

Cefminox sodium (以下CMNXと略す)を呼吸器感染症に対して使用し、その有用性と副作用、特に血小板機能・血液凝固機能について検討したので報告する。

対象は当科に入院した22例の呼吸器感染症で平均年齢は64.8歳であった。CMNXは原則的に1日4gを朝夕に2回点滴した。そのうち11例に対しCMNX投与前後の血小板数・血小板凝集能・プロトロンビン時間・PIVKA IIなどを測定した。

評価可能な20例に関して検討した。臨床効果は著効7例・有効9例・無効4例であり有効率は80%であった。起炎菌は8例に9菌株検出され細菌学的検討では菌消失率100%であった。3例にトランスアミナーゼの上昇を認めた。血小板機能・血液凝固機能は31項目について検討したが有意に悪化した症例を認めなかった。

CMNXは7位側鎖にアミノ酸(D-Cysteine)を有するセファマイシン系抗生物質でグラム陰性菌・嫌気性菌に対し短時間に強い殺菌作用を示すといわれている。今回の検討でもCMNXは80%の有効率と100%の菌消失率を認めた。また、CMNXは3位にN-methyl tetrazolthiomethyl (NMTT)基、7位にCarboxyl基を有するため抗生物質投与に伴う出血傾向への関与が考えられたが、今回の検討では投与前後で有意差はなかった。以上よりCMNXは呼吸器感染症に対し高い有用性を示し、重篤な副作用もなく有用な抗生物質と考えられた。

060 内科領域におけるDR-3355の薬効評価

DR-3355研究会内科領域研究班

齊藤 厚

琉球大学医学部第一内科

目的: DR-3355はOFLXの一方の光学異性体であり、その抗菌活性はOFLXの約2倍である。DR-3355の内科領域における感染症に対する臨床的有用

性を全国68施設の共同研究により検討した。

対象および方法: 呼吸器感染症を中心とした内科領域感染症を対象とし、DR-3355 1日200mg(分2)~600mg(分3)、7日~14日間投与した。

成績: 総投与症例279例のうち、除外・脱落22例を除く257例につき臨床効果を判定した。呼吸器疾患に対する疾患別の有効率は肺炎95.8%(46/48)、慢性気管支炎81.8%(27/33)、急性気管支炎86.5%(32/37)、咽喉頭炎・扁桃炎96.4%(27/28)、感染を伴った呼吸器疾患76.1%(51/67)、DPB 88.9%(8/9)であった。また、尿路感染症、他に対する有効率は88.6%(31/35)であり、全症例の有効率は86.4%(222/257)であった。一方、投与量別の有効率は200mg(分1)50.0%(1/2)、200mg(分2)76.9%(20/26)、300mg(分3)86.8%(158/182)、600mg(分3)92.3%(36/39)その他87.5%(7/8)であった。呼吸器感染症における菌陰性化率は、単独菌感染では*S. aureus* 77.8%(14/18)、*S. pneumoniae* 80.0%(12/15)、*H. influenzae* 100%(23/23)であったが、*P. aeruginosa*では25%(4/16)と低率であった。複数菌感染も含めた全体では71.6%(78/109)であった。

副作用は消化器症状6例、不眠等の神経症状5例、計11例(4.0%)に認められたが重篤なものはいなかった。

結論および考察: DR-3355はOFLXの2倍の抗菌力を有し、OFLXとはほぼ同一の体内動態を示すことよりOFLXの半量で同等の臨床効果が得られることが推定された。呼吸器感染症に対するOFLX 600mg(分3)投与での有効率は78.8%と報告されており、上述の成績は、本推定の正しさを裏付ける成績であり、DR-3355は内科領域感染症に対して有用な薬剤であると考えられる。

061 Ofloxacinの間歇あるいは少量長期投与による慢性気道感染症急性増悪コントロールの試み

渡辺 彰・大泉耕太郎・中井祐之

吉田 司・林 泉

東北OFLX研究会(小委員会)

目的と方法: 慢性気道感染症の急性増悪をコントロールする試みとして、過去6か月間に1回以上の急性増悪を確認し得た症例を対象とし、受診順に封筒法による無作為割付けで、ofloxacin 600mg/日の2週間毎投薬⇔休薬の間歇投与(A群-23例)と200mg連

日投与 (B群-28例) を6か月間実施して、急性増悪回数の増減、細菌学的影響、副作用等につきA、B群間で比較検討した。

成績と考察: 症例内訳は慢性気管支炎9例 (A/B=4/5)、肺気腫16例 (同6/10)、気管支拡張症18例 (同11/7)、DPB 4例 (同1/3)、陳旧性肺結核3例 (同1/2)、多発性肺嚢胞1例 (同0/1) である。この他に規定違反 (試験前6か月間の急性増悪0回) のA・B群各4例と副作用により1日で中止したB群1例の計9例があったが、効果判定から除外した。急性増悪の発現回数 (1例毎6か月当たり補正值) は、A群で試験開始前6か月間の2.79回から開始後6か月間の1.00回に減少し、同様にB群では2.45回から0.48回に減少した。試験開始後の急性増悪 (A群11例で18回、B群9例で12回) 時にA群ではインフルエンザ菌等の有意菌が多く分離された。急性増悪時の治療として、A群では入院/注射剤が半数で選ばれておおむね有効を認め、B群では外来でofloxacinを600mg/日に増量するだけで対処し得た例が多かった。持続検出された緑膿菌10例中1例でofloxacinのディスク感受性が3+から2+に低下した以外に耐性化は認められなかった。60例中5例でめまい・不眠、食欲不振等の副作用を認めたが内3例は減量で対処し得た。臨床検査成績の異常は認められなかった。本試みは慢性気道感染症の外来管理にとって有用であると思われたが、適応を絞る必要があると思われた。

062 下気道感染症における cefixime 細粒の有用性について

大嶋寛子・石川信泰・鈴木 宏
水見京子・難波真美・上原すゝ子
新美仁男
千葉大学医学部小児科

Cefixime (CFIX) は、 β -lactamase に対し安定で、特にグラム陰性菌に抗菌力が増強されている経口セフェム剤であり、小児科領域での呼吸器感染症への使用頻度も高い。我々は、細菌学的効果判定に、洗浄喀痰培養法を用いて、小児下気道感染症におけるCFIXの有用性および至適投与量について検討した。あわせて、*H. influenzae*, *S. pneumoniae* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定したので報告する。

1989年6月から1990年5月までの1年間に千葉大学医学部附属病院小児科および小見川総合病院小児科外来を受診した急性気管支炎を中心とした下気道感染症患者のうち喀嗽誘発法により喀痰の採取できた105

名を対象とした。CFIX 細粒 5 mg/kg/day 投与群と 10 mg/kg/day 投与群に分け、細菌学的効果および臨床効果について検討した。培養は、上原らの洗浄喀痰培養法によった。薬剤感受性は日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法で実施した。

有意菌検出は105例中52例 (49.5%) 57株であり、*H. influenzae* 39株、*S. pneumoniae* 8株、*M. catarrhalis* 10株であった。*H. influenzae* に対しては、5 mg/kg/day 投与でも β -lactamase 産生菌の除菌が可能で、細菌学的効果および臨床効果は、10 mg/kg/day 投与群との間に有意差はなかった。*S. pneumoniae* に対しては、除菌不能例が8例中4例であり、*H. influenzae* からの菌交代例も3例認められた。CFIXのMICは、*H. influenzae* に対しては、 β -lactamase 産生能の有無にかかわらず、全例、0.2 μ g/ml 以下であった。*S. pneumoniae* に対しては、0.2 μ g/ml と 0.4 μ g/ml に分布した。

H. influenzae に関しては、 β -lactamase 産生菌に対しても有効であるが、*S. pneumoniae* に対する効果には問題がある。

063 呼吸器感染症に対する cefixime (CFIX) の臨床的検討

城戸優光

産業医科大学呼吸器科

二宮 清・宮崎信義

国立療養所福岡東病院呼吸器科

目的: 呼吸器感染症におけるCFIXの臨床的有用性の検討。

方法: 福岡県北部の12施設において1988年8月～1990年3月までに発症した呼吸器感染症 (気道感染症および肺炎) 116例を対象とし、CFIX 200 mg～400 mg/日分2で7日～14日間の投与をした。

対象: 116例の患者背景は年齢18歳～87歳 (平均60.2歳) 男女比はほぼ3:2であった。疾患別では急性例65例 (気管支炎37例、肺炎25例、胸膜炎2例、肺化膿症1例)、慢性例51例 (慢性気管支炎11例、気管支拡張症16例、その他の呼吸器疾患の二次感染24例) であった。

結果: 疾患別臨床効果は急性例で84.6% (気管支炎81.1%、肺炎88.0%、胸膜炎100%、肺化膿症100%)、慢性例で70.0% (慢性気管支炎63.6%、気管支拡張症87.5%、その他の呼吸器疾患の二次感染60.9%) であり、全体で78.3%の有効率であった。

起炎菌は39症例より57株分離され、主な検出菌は

ヘモフィルス属 31 株 (内インフルエンザ菌 21 株), 肺炎球菌 8 株, ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌 8 株 (内緑膿菌 5 株), プランハメラカタラーリス 3 株の順で, 本剤の細菌学的効果 (消失率) 81.4%であった。

副作用は 3 例 (下痢 2 例, 軟便 1 例) にみられたが本剤の中止により速やかに消失し, また臨床検査値異常は認めなかった。

結論: 以上の結果から, 本剤は呼吸器感染症に対し有用な内服化療剤の一つであることが示唆された。

064 Flomoxef (FMOX) 1 日 2 回, 3 回, 4 回投与法の臨床的検討

小橋吉博・松島敏春・川西正泰
木村 丹・中村淳一・矢野達俊
原 宏紀・安達倫文・富澤貞夫
寒川昌信・田辺 潤・田野吉彦
川崎医科大学付属川崎病院内科 (II)

目的: FMOX は幅広い抗菌力を持ち, β -lactamase に対しても安定である。しかし血中濃度半減期が短いので多分割投与が有用ではないかと考え, 持続点滴が施行されており, 多分割投与が容易である患者で, その臨床的検討を行った。さらに各投与法毎の FMOX の血中濃度測定もあわせ行った。

対象, 方法: FMOX は, 1g 1 日 2 回, 1g 1 日 3 回, 0.5g 1 日 4 回の 3 つの投与法を行った。対象症例はそれぞれ 6 例 (平均年齢 75.5 歳, 59.6 歳, 78.5 歳), いずれも中等症以上の感染症で, 1g 1 日 2 回群では肺炎 4 例, 胸膜肺炎 1 例, 腎盂腎炎 1 例, 1g 1 日 3 回群では肺炎 4 例, 下気道感染症 2 例, 0.5g 1 日 4 回群では肺炎 3 例, 下気道感染症 2 例, 不明熱 1 例でいずれも基礎疾患を有した。臨床効果は発熱, 白血球数または CRP, 胸部 X 線像の改善度を点数化し判定した。FMOX の血中濃度は, それぞれ 4 例, 6 例, 4 例において原則として FMOX 使用 3 日目に点滴開始直前 (Trough 値), 点滴終了直後 (Peak 値) の 5 回, 6 回, 8 回採血し, *E. coli* 7437 株を用いた Bioassay (Band culture 法) で測定した。

成績: 臨床効果は, 1g 1 日 2 回投与群で著効 2, 有効 3, 無効 1 例で有効率 83%, 1g 1 日 3 回投与群では著効 2, 有効 3, 無効 1 例で有効率 83%, 0.5g 1 日 4 回投与群では著効 1, 有効 4, 無効 1 例で有効率 83%であった。FMOX の血中濃度は Trough 値の平均がそれぞれ 2.72 $\mu\text{g/ml}$, 1.94 $\mu\text{g/ml}$, 3.40 $\mu\text{g/ml}$ で, Peak 値の平均が 56.84 $\mu\text{g/ml}$, 47.38 $\mu\text{g/ml}$, 27.40 $\mu\text{g/ml}$ であった。副作用はなく, 臨検値異

常変動は 1 例, 2 例, 2 例で軽度の肝胆道系酵素の上昇などであった。

考察: 今回我々は, 従来の FMOX 1 日 2 回投与法に加え, 1 日 3 回, 1 日 4 回投与法を試みてみた。3 つの方法での有効率は同じであり, 高齢者を主体とし, 持続点滴を必要とするような重症患者では十分な血中濃度が保たれていた。したがって, 我々が今回検討しようとした患者では 1 日 2 回の投与法で十分ではないかと考える。

065 高齢者の呼吸器感染症に対する FMOX の臨床的評価

安田和雅・佐藤篤彦
岩田政敏・千田金吾
浜松医科大学第二内科

目的: 高齢者の呼吸器感染症に対し, FMOX を単独投与し, その臨床的有用性および安全性につき検討した。

対象と方法: 1988 年 9 月から 19 か月間に浜松医科大学附属病院および関連施設に入院した呼吸器感染症 84 例を対象とした。FMOX は 2~4 g/日を 3 日間以上投与した。

結果: 対象患者 84 例中, 除外 6 例を除く 78 例〔高齢者群 (65 歳; 以下高群); 51 例, コントロール群 (65 歳未満; 以下コ群); 27 例〕につき解析した。症例の内訳は肺炎 52 例 (高群 36 例, コ群 16 例), 気管支炎 9 例 (高群 6 例, コ群 3 例), 肺化膿症 2 例 (高群 1 例, コ群 1 例), 胸膜炎 1 例 (高群) 気管支拡張症 9 例 (高群 4 例, コ群 5 例), 慢性肺気腫の二次感染 5 例 (高群 3 例, コ群 2 例) であった。基礎疾患は高群 31 例, コ群 10 例にあり, FMOX の平均投与期間は 10.3 日であった。臨床効果は, 高群では著効 8 例, 有効 35 例, やや有効 3 例, 無効 5 例で有効率 84%, コ群では著効 9 例, 有効 16 例, 無効 2 例で有効率 93%であった。細菌学的効果では高群 20/24 例 (83.3%), コ群 12/13 (92.3%) であった。菌交代は 3 例に認められ全例が基礎疾患を有する高齢者群であった。副作用は 84 例中に発疹 1 例, GOT あるいは GPT の異常 2 例がみられた。高齢者群において基礎疾患の有無による有効率を検討すると咳嗽, 喀痰などの気道症状の改善率, 細菌学的有効率は基礎疾患を有する群で低かった。

考案・結語: 以上より, FMOX の臨床効果に影響を及ぼす因子は単に年齢因子だけでなく基礎疾患の有無であると考えられ, 高齢者の感染治療にあたっては,

急性炎症所見の早期改善が期待されても、気道症状の改善に lag が見られることを念頭に置くことが重要と思われた。FMOX は高齢者の呼吸器感染症に対しても臨床的有用性が高く、比較的安全に使用可能な薬剤であることが示唆された。

066 高齢者呼吸器感染症に対する CTRX 2g 1日1回投与の有用性について

柳瀬賢次¹⁾・滝沢茂夫¹⁾・笠谷紀雄²⁾
橋爪一光²⁾・立花昭生³⁾・荻須信夫⁴⁾
岡澤光芝⁵⁾

¹⁾ 聖隷三方原病院呼吸器科

²⁾ 県西部浜松医療センター呼吸器科

³⁾ 焼津市立病院呼吸器科

⁴⁾ 遠州病院内科

⁵⁾ 聖隷浜松病院内科

目的: CTRX は血中半減期が7~8時間と長く、1日1回の点滴静注にて十分な治療効果があると考えられている。今回我々は、70歳以上の高齢者呼吸器感染症に対し、CTRX 2g 1日1回投与による有用性を検討したので報告する。あわせて2g 1日1回投与による血中濃度も測定したので報告する。

対象と方法: 平成2年9月より同3年4月までに5施設に入院した高齢者呼吸器感染症でCTRX 2g 1日1回投与を行った48例を対象とした。男28例女20例で、平均年齢は79.9歳であった。感染症の内訳は、肺炎31例、急性気管支炎3例、肺化膿症1例、慢性呼吸器疾患二次感染13例であった。

結果: 臨床効果は、著効7例、有効36例、やや有効3例、無効2例であった。全体の有効率は89.6%で、70歳台と80歳以上とでほぼ同等の有効率が得られた。副作用では、重篤なものはみられなかったが、発疹が7例14.6%と高率にみられ、内2例は各々肝機能障害・発熱を伴っていた。CTRX 2g 1日1回投与における薬動学的検討をone-compartment modelにより4例に施行した。半減期は、9, 24時間で健常成人より軽度延長していたが蓄積性はみられなかった。

結論: ①高齢者呼吸器感染症48例にCTRX 2g 1日1回投与し、89.6%と高い有効率が得られた。②重篤な副作用はなかったが、従来の報告と異なり、発疹が14.6%と高率に見られ、高齢者での症例の集積が必要と考えられた。

067 急性単純性膀胱炎の起炎菌の変遷

鈴木恵三・堀場優樹
平塚市民病院泌尿器科

目的: 急性単純性膀胱炎(AUC)の起炎菌について1980年と1990年とで比較した。

方法: 1980年のAUC 100例から分離した細菌構成と、1990年の67例からのそれと比較した。

成績: 1980年の100例から104株の細菌が検出された。菌種構成はGNB 90株、86.5%、GPC 14株、13.5%であった。1990年ではGNB 52株、57.8%、GPC 38株、42.2%であった。この成績からこの10年間にAUCの分離菌のうちGPCの占める比率が増加している傾向がみられた。GPCの菌種では、*S. epidermidis* はほぼ横ばいで主流であるが、*S. saprophyticus*, *S. hominis*, *E. faecalis* 等が新たに増加してきた。こうした菌種はこれまでのところ単独菌感染としては10%前後である。しかし複数菌感染の構成菌種として、約30~40%程度が検出されている。まれにはGPCのみの複雑菌感染例がみられた。

まとめと考察: 最近の10年間にAUCの起炎菌の構成が大きく変わりつつあることが認められた。10年前には*E. coli* によるものが71%であったが、最近では47%に低下してきた。これに代わってGPCの多くの菌種が検出されている。単独菌感染はこれまでのところ10%以下であったが、複数菌感染が増加しつつある。一般にGPCの多くはほとんどの抗菌剤に優れた感受性を示し、治療は容易であったが、まれにセフェム系剤に高度耐性を示し、キノロン剤が有効な例もみられた。

GPCの増加傾向は複雑性UTIでも同じような傾向であり、AUCと同様であることは注目すべきことである。この背景については明らかでないが、使用抗菌剤の変遷に伴ってskin inhabitantsに変化を来たしつつある結果の1つとも考えられた。

068 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第5報)

片岡真一・谷村正信・藤田幸利
高知医科大学泌尿器科

1988年1月より1990年12月までの、当科外来および入院患者由来尿路感染分離菌の検出頻度、薬剤感受性ならびに化学療法剤の投与量を、1981年10月より1987年12月までの成績と比較検討し以下の結果を得た。1) 最近の3年間でGNBの占める割合はおお

よそ6割, GPCの占める割合はおおよそ4割で, これらは1987年とほぼ同様の割合であった。2) 菌種別では外来では *E. coli* が最も多く分離され, 入院では *P. aeruginosa* および *S. marcescens* が各年の1, 2位を占めた。3) 単純性感染症は *E. coli* に多く認められたが, 他の菌種では, 複雑性感染症よりの分離が圧倒的多数を占めた。4) 外来では単数菌感染が複数菌感染よりも多く, 入院では複数菌が分離される症例が多くを占めた。*E. coli* や *K. pneumoniae* は外来では単数菌感染が多いのに対し, 入院でその占める割合が著減していた。5) 薬剤感受性に関しては, *S. marcescens* は1987年頃まではアミノグリコシド系薬剤に比較的高い感受性率を示した。1987年以降では, 当初CAZやLMOXなどが年を追うごとに耐性化が著明であった。*P. aeruginosa* はPIPCやCPZ, CAZなどに良好な感受性を示した。*E. faecalis* はペニシリン系薬剤にすべて90%以上と高感受性率を示したのに対し, セフェム剤はほとんどの株が耐性となっていた。6) 外来における化学療法剤の使用量は経口剤によるものが主で, 合成抗菌剤の使用量がおよそ70~90%を占めるが, 1988年頃より第3世代のセフェム剤の使用量の増加を認めた。入院では注射剤の占める割合が外来よりも多く占めたがペニシリン系薬剤の使用量が減少していることと, 3世代のセフェム剤の使用量の増加していた。合成抗菌剤は20~30%の使用量で大きな変化は認めなかった。

069 尿路分離緑膿菌の血清型と薬剤感受性の年次推移

後藤俊弘・山内大司・小濱康彦
児玉光博・坂本日朗・大井好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科

鹿児島大学医学部泌尿器科における, 尿路感染症(UTI)分離緑膿菌の分離頻度, 血清型別, 各種抗菌剤の抗菌力(MIC)を検討し報告した。過去25年間のUTI分離菌に占める緑膿菌の割合は, 15~20%で年度間の変動は小さかった。1979年以降の分離株334株のうち最も多い血清型はE型で32%を占めた。以下, G型13%, B型12%, A型11%, M型8%, I型7%などの順で, 年度別には, 1986年前後にE型の分離頻度が高く, これは当時盛んに行われたPNLに伴って発生した緑膿菌の院内感染が原因と考えられた。1985年から1990年までの分離株のうち, 入院時すでに緑膿菌UTIの認められた症例を除外して検討すると, 外来ではE, G, M, A, Bなど多種類の血清

型が分離され, 入院患者由来株ではE型を主体に血清型分布に偏りが認められた。また, 分離月日や病室, 留置カテの有無, 薬剤感受性成績などから, 緑膿菌の院内感染が強く示唆された。過去10年間の分離株に対する抗菌剤のMICの検討から, 1986年以降ニューキノロン剤(NQs)耐性株の増加が明らかで, 最近2年間の分離株では, 最も強い抗菌力を示したSPFXでも, そのMIC₉₀は25μg/mlであり, 約30%がすべてのNQsに6.25μg/ml以上の交叉耐性を示した。一方, PIPC, CFS, GM, AMKの抗菌力には大きな変動を認めなかった。最近分離された50株に対して最も強い抗菌力を示したのはcabapenem系薬剤(MIC₉₀:0.78~6.25μg/ml)で, アミノ配糖体系薬剤(MIC₉₀:1.56~6.25μg/ml), 開発中の注射用セフェム(MIC₉₀:3.13~25μg/ml)などがこれに続いた。

070 尿由来 *Serratia marcescens* の検討

志村 哲・稲葉恵子
池田 滋・石橋 晃
北里大学泌尿器科
平田 泰良
同 臨床検査部

最近増加傾向にあると考えられた *Serratia marcescens* について1988年4月より1990年9月までの2年半の間に当科入院および外来患者の尿より分離された *S. marcescens* につき血清型別, 各薬剤に対するMIC, UTI群別分類, 背景疾患などについて検討した。上記期間中の総分離株数は3,636株であり。*S. marcescens* は131株, 3.6%であった。1988年4月から1989年3月までは2.6%, 1989年4月から1990年3月までは5.0%, 1990年4月から1990年9月までは3.2%と若干の増加傾向を示した。入院由来株は外来由来株より圧倒的に多かった。UTI群別では単数菌感染は36例29.5%, 複数菌感染は86例70.5%でありカテーテル留置症例は95例77.9%であった。複数菌感染のうち *S. marcescens* との合併菌としては *P. aeruginosa* が最も多く *Enterococcus faecalis*, *Citrobacterium freundii* と続いた。血清型別にみると1988年4月から1989年9月までは13型が主であり, 1989年9月頃から5型に変わり1990年9月まで主に分離された。以上より *S. marcescens* は院内感染の一原因菌として重要であることが示された。宿主側因子すなわち背景疾患としては泌尿器悪性腫瘍が58例と最も多かった。各薬剤に対するMIC分布ではIPM,

GM が 1~2 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め他薬剤より抗菌力に優れていた。ST 合剤は 4~32 $\mu\text{g/ml}$ であった。ニューキノロン系では TFLX が OFLX より感受性が高かった。最近ではニューキノロン系に対しても耐性化の報告もあり今後の動向に注目したいと考えている。

071 ニューキノロン剤の尿中抗菌力について (第3報)

遠藤勝久・小野寺昭一・鈴木博雄
清田 浩・後藤博一・高見澤重教
川原 元・五十嵐宏・細部高英
町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

目的: 尿路感染症における抗菌剤の有効性をより正確に予測する目的でヒトの尿を用い、その pH, Mg 濃度および Ca 濃度の腸菌に対する、AT 4140 (sparfloxacin), AM 833 (floxacin) の抗菌力におよぼす影響を検討した。

対象と方法: 尿路由来の腸菌臨床分離株 2 株と大腸菌 NZHJ JC-2 を対象とし、sparfloxacin および floxacin, 対照として norfloxacin の 3 薬剤を検討薬剤とした。健康人より採取した尿を chelating resin にて 2 価イオンを除去したのち尿の pH の影響を知る目的でその pH を、5.5, 7.0 および 8.0 とし、尿の Ca 濃度の影響を知る目的でその Ca 濃度を 10 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ および 150 $\mu\text{g/ml}$, そして尿の Mg 濃度の影響を知る目的でその Mg 濃度を 50 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$ および 500 $\mu\text{g/ml}$ に設定した。これらの尿を用い、各薬剤の腸菌に対する最小殺菌濃度 (MBC) を日本化学療法学会標準法によりもとめ、ニューキノロン剤の抗菌力におよぼす尿の pH, Mg 濃度および Ca 濃度の影響について検討した。

結果: 尿の pH が低いほどニューキノロン剤の MBC は上昇する傾向を認めたが、NFLX と AT 4140 および AM 833 とで比べた場合に、両者との間には一定の傾向はないと考えられた。尿の Mg 濃度が高いほど MBC は各薬剤とも上昇したが、NELX に比べ AT 4140 および AT 833 では、Mg 濃度の影響を受けにくいことが認められた。尿の Ca 濃度は薬剤の MBC に影響をおよぼさなかった。

072 DR-3355 の女子急性単純性膀胱炎に対する単回療法の検討

熊本悦明・広瀬崇興・渋谷秋彦
札幌医科大学泌尿器科

目的: 抗菌薬による感染症治療は本来、必要最小量に近い量で行われるべきである。今回女子急性単純性膀胱炎に対し、ofloxacin (OFLX) の抗菌活性部位の 1 体である DR-3355 200 mg を用いて単回療法により治療を行い、その治療成績を検討した。

方法と対象: 1990 年 1 月から 7 月までに下部尿路刺激症状を訴え受診した 115 例の患者に対し、DR-3355 200 mg を診察直後に単回のみ服用させ、3 日目 (76 例), 7 日目 (49 例), 14 日目 (34 例) に UTI 薬効評価基準に準じて治療成績を判定した。

結果と考察: DR-3355 200 mg 経口投与した場合、*E. coli* に対する MIC₉₀ の 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が約 3 日間も持続する。また 3 日目の総合臨床効果は 76 例中著効 75% で総合有効率 100%, 7 日目では 49 例中著効 69.4%, 有効 24.5% で総合有効率 93.9%。また 14 日目では 34 例に 7 日目に無効となった 2 例を累積した累積総合有効率は 94.4% (34/36) であった。細菌尿に対する効果では 14 日目において起炎菌の再出現率 (27%) が高値であったが、臨床的に再発が起きているかどうかを検討したところ、それらの症例は症状も膿尿もなく、臨床的には問題とならず、中間尿による汚染が考えられた。また単回療法では効果不十分であったり、明らかに再発した 6 症例に対し、泌尿器科的精査を行ったところ外陰部と尿道に異常はないものの、膀胱鏡所見で 3 例に肉柱形成やホリクルなどの難治性の原因とも考えられるごく軽度の基礎疾患を結果的に見つけることが可能であった。したがって、女子急性単純性膀胱炎に対する DR-3355 による単回療法の長をまとめると、①治療効果が良好、② drug compliance が良好、③副作用が少ない、④反応の悪い症例に対し、泌尿器科的精査を行うことにより、隠された軽度の基礎疾患を見つけることができる、などが挙げられるために、総合的に考えてもすぐれた治療法であると考えられた。

073 急性単純性膀胱炎に対する tosylfloxacin
単回投与療法の検討

清田 浩・町田豊平・増田富士男
小野寺昭一・鈴木博雄・後藤博一

川原 元・五十嵐宏・遠藤勝久
細部高英

東京慈恵会医科大学泌尿器科

岡崎武二郎

都立台東病院泌尿器科

吉田正林

JR 東京総合病院泌尿器科

岸本幸一

国立王子病院泌尿器科

東陽一郎

町田市民病院泌尿器科

望月 篤

神奈川県衛生看護専門学校附属病院泌尿器科

飯塚典男

大森赤十字病院泌尿器科

急性単純性膀胱炎に対する tosylfloxacin (TFLX) 単回投与療法の有用性を検討する目的で、その有効率と再発率を TFLX 3日間投与療法のそれらと比較した。

対象は女子急性単純性膀胱炎症例 50 例で、これらを TFLX 300 mg 単回投与群 (25 例) と TFLX 300 mg 1日1回3日間投与群 (25 例) の2群に分け、両群の有効率と再発率を比較検討した。有効率は、UTI 薬効評価基準 (第3版) に準じて薬剤投与後3日目に判定し、再発率は、薬剤投与後14あるいは28日目に検討した。

有効率は TFLX 単回投与群で 100% (25/25 例)、3日間投与群で 96% (24/25 例)、再発率は TFLX 単回投与群で 0% (0/13 例)、3日間投与群で 15.4% (2/13 例) であり、有効率と再発率について両群間に有意差を認めなかった。

以上の結果より、TFLX 300 mg 単回投与療法は急性単純性膀胱炎に対し優れた臨床効果を認め、cost-effectiveness の点からも有効であると考えられた。

074 複雑性尿路感染症に対する sparfloxacin
朝1回投与と夕1回投与の比較検討

公文裕巳・大森弘之、他

岡山大学医学部泌尿器科学教室

1日1回投与が可能な sparfloxacin (SPFX) の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性について、服用時期による差異を二重盲検比較試験により検討した。また、SPFX の服用時期における薬物動態の差異、夜間尿と昼間尿での尿中 MIC の差異についても検討した。① UTI 薬効評価基準に規定するカテーテル非留置の複雑性尿路感染症を対象とし、SPFX 300 mg を1日1回朝食後 (M 群) または夕食後 (E 群) に5日間投与し比較検討した。総投与症例 119 例中、M 群 49 例、E 群 44 例を有効性の解析対象とした。総合有効率は M 群 79.6%、E 群 63.6%、副作用は M 群 5.1%、E 群 1.7% であり、ともに M 群が高かったが両群間に有意差を認めなかった。膿尿の改善率、主治医判定による有効率では M 群が有意に優れていた。② 健常成人男子志願者 6 名に対して、crossover 法で SPFX 300 mg を朝食後または夕食後に5日間投与し、投与1日目と5日目の血中濃度、尿中濃度を HPLC 法で測定し、薬動学的に比較した。投与1日目および5日目の SPFX の C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、AUC、尿中排泄率には M 群と E 群の間に有意差を認めなかった。③ 健常成人男子 6 名の夜間尿および昼間尿を用いて、3 菌種 4 株の標準株に対する尿中 MIC、尿中 pH、尿中金属イオン濃度を測定した。尿中 MIC は、Mueller Hinton Broth における MIC と比べて著明に大きい値を示した。同一例における夜間尿と昼間尿の比較では、夜間尿において 6 例中 5 例で 1~3 管の MIC の上昇、4 例で尿中 2 価金属イオン濃度の上昇を認めた。④ 以上の成績は、複雑性尿路感染症の治療において、夜間尿と昼間尿での尿中 MIC の差が、SPFX の服用時期による効果の差を生じさせ得る可能性を示唆していた。

075 複雑性尿路感染症における抗菌薬の至適投与期間について

—Fleroxacin 2週間投与の有用性と休薬後の再発—

荒川創一・高木伸介・桑山雅行
山下真寿男・松本 修・石神襄次
守殿貞夫
神戸大学泌尿器科

目的: カテーテル非留置の複雑性尿路感染症に対する fleroxacin の至適投与期間と休薬後の再発に関する検討

方法: 経口抗菌薬で治療を期待し得る複雑性尿路感染症 102 例 (外来症例) に, fleroxacin 1 日 1 回 300 mg を原則として 14 日間投与し, 5~7 日間と 14 日目 (投与終了時) の薬効と安全性を評価するとともに, 14 日目菌陰性化例に対しては, 休薬 1, 2, 3 および 4~6 週間後の再発の有無を検討した。

結果: 以下の薬効は, UTI 薬効評価基準の患者条件を満たすものでの集計を示す。5~7 日目では 73 例中有効率 86% (うち著効 55%), 14 日目では 67 例中 84% (51%) であり, 細菌の消失率は前者で 91%, 後者で 89% であった。14 日目では菌交代が増えるが, 膿尿の正常化例が多くなっていった。副作用は 99 例中 9.1%, 臨検値異常変動は 86 例中 2.3% にみられたが, いずれも軽度かつ一過性で, 特別の問題とはなっていない。14 日目菌陰性化例のうち, 休薬後 4~6 週で 33 例の経過追跡がなされ, そのうち治療 (細菌尿 $<10^3$ CFU/ml) は 67%, 再発 ($\geq 10^3$ CFU/ml) は 33% であり, 再発の中では再燃よりも再感染が多くを占めた。なお休薬後 2 または 3 週で出現する菌で, 4~6 週後には消失しているものもみられた。

考察: 5~7 日目と 14 日目での除菌率に差はなく, 薬効評価には前者の投与期間でよいことが確認された。また著効率からみても, 今回の対象となった軽~中等症では 7 日程度で投薬を打ち切ってよいものもあると考えられるが, 膿尿の推移からすると一般には 14 日間投与をめぐとすべきと思われた。14 日目菌陰性化が得られても, その後 1 週間ごとに 4~6 週後まで観察すると, 細菌尿の再出現するものが 20~40% 認められる。しかし膿尿を伴うものは少なく, 自然消失する菌もみられ, 真の再発につながるものと, transient として菌の分離されているにすぎないものに分かれることが推察された。

076 複雑性尿路感染症に対する imipenem/cilastatin sodium 筋注用の臨床的検討

伊藤康久・米田尚生・斎藤昭弘
兼松 稔・坂 義人・河田幸道

岐阜大学泌尿器科
玉木正義・前田真一
トヨタ記念病院泌尿器科
武田明久
高山赤十字病院泌尿器科
斎藤 功
東京共済病院泌尿器科
西村洋司
三井記念病院泌尿器科

目的: Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) 点滴静注用はその優れた抗菌活性により, 複雑性尿路感染症例に対して広く用いられている。今回我々は複雑性尿路感染症に対する IPM/CS 筋注用の有用性を検討したので報告する。

方法: IPM/CS 250 mg/250 mg または 500 mg/500 mg を塩酸リドカイン注射液に懸濁させ, 1 日 2 回, 5 日間筋注し, 臨床効果を主治医および UTI 薬効評価基準に従って判定した。

結果: 主治医判定では, 複雑性腎盂腎炎に対し著効 2 例, 有効 12 例, やや有効 2 例, 無効 1 例で有効率は 82%, 複雑性膀胱炎に対しては著効 2 例, 有効 11 例, 無効 2 例で有効率 87% であった。UTI 薬効評価基準合致例は 25 例で, 著効 6 例 (24%), 有効 13 例, 無効 6 例で, 総合有効率は 76% (19 例/25 例) であった。1 回投与量別の有効率は 250 mg/250 mg × 2 回が 73% (16 例/22 例), 500 mg/500 mg × 2 回が 100% (3 例/3 例) であった。細菌学的には, 投与前に分離された 35 株中 *Enterococcus faecium* 2 株を除く 33 株が消失し, 菌消失率は 94% であった。

自他覚的副作用は 1 例も認められなかった。臨床検査値異常は, GOT と GPT の上昇が 2 例に, 好中球の減少とリンパ球の増加が 1 例の計 3 例 (6 件) にみられたがいずれも軽度であった。

結論: 以上の結果より IPM/CS 筋注用は IPM/CS 点滴静注用と同様に複雑性尿路感染症の治療に対し有効かつ安全な薬剤であり, 点滴静注の不可能な症例においても使用が可能な利点があると考えられた。

077 慢性複雑性膀胱炎における尿中 Antibody-coated bacteria (ACB) の臨床的意義と尿中 Igs 定量法の本法への応用

原田吉将・山田伸一郎・出口 隆
栗山 学・兼松 稔・坂 義人
河田幸道
岐阜大学医学部泌尿器科

目的: 尿中 ACB 法は、尿路感染症の部位診断法として有用であるとされているが、下部尿路感染症の一部においても陽性例が認められる。今回、慢性複雑性膀胱炎を対象に、尿中 ACB を検出し、その意義について臨床的検討を行った。

対象: 尿路に基礎疾患を有する計 76 例の慢性複雑性膀胱炎患者を対象とした。その内訳は男性 45 例、平均年齢 64 歳 (55~75 歳)、女性 31 例、平均年齢 60 歳 (18~80 歳) で、カテーテル留置患者 43 例、非留置患者 33 例であった。

方法: 尿中 ACB を酵素抗体法・間接法により検出し、さらに被覆抗体の免疫グロブリンの subclass を同定した。同時に尿中 Igs 定量法を試み、尿中 ACB 簡易テストとしての有用性について検討した。

結果: 慢性複雑性膀胱炎患者 76 例中 38 例 (50%) に尿中 ACB が認められ、その subclass は IgG 29 例、IgA 26、IgM 8 例であった。カテーテル留置例の陽性率は 63% (27/43) であり、非留置例の 33% (11/33) に比し有意に高率であった。留置期間 14 日以内では陽性率は 1/6 (17%)、6 か月以内では 5/11 (45%)、6 か月以上では 21/26 (81%) と、留置期間が長期になるほど有意に陽性率が高くなる結果を認めた。尿中 ACB 陽性率と膿尿の程度、菌数との間には相関を認めず、また菌種別にみるとグラム陰性桿菌 60 株中 33 株 (55%)、グラム陽性球菌 35 株中 21 株 (60%) であり、単数菌感染症では 50 例中 20 例 (40%)、複数菌感染症では 26 例中 18 例 (69%) に尿中 ACB を認めた。以上のように、下部尿路感染症症例において ACB 陽性は、カテーテル留置・その中でも長期留置・複数菌感染症例に多く観察され、感染の重症度を表わしているものとも考えられた。また、尿中 Igs 定量キットの酵素抗体法との一致率は、陽性一致率 78% (14/18)、陰性一致率 71% (10/14) であった。

078 カンジダ尿症患者における血清を用いた検査法の臨床的意義

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

目的: カンジダ尿症患者について、カンジダ尿路感染症の部位診断および治療効果判定における血清を用いた検査法の有用性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 以上のカンジダが分離された 40 例で、その内訳は、血液や尿路以外の部位からもカンジダが分離された 9 例 (I 群)、カンジダ尿症のみを有し最高体温が 38°C 以上で腎盂腎炎が疑われた 13 例 (II 群) およびカンジダ尿症のみを有し最高体温が 38°C 未満であった 18 例 (III 群) であった。なお、カンジダ尿症や尿路感染症を有さない 22 例 (C 群) を対照とした。血清中のカンジダ抗体価は、カンジダ HA テスト (Hoffmann-La Roche)、D-アラビニトールは、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)、カンジダ抗原の検出には CAND-TEC® (Ramco)、mannan 抗原は ELISA 法を用いて測定した。さらに I、II 群の 12 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: 血清中抗体価は、各群間で有意差はなく、D-アラビニトール/クレアチニン比は、I および II 群では III および C 群に比し有意に高く、I、II 群間に有意差は認められなかった。カンジダ抗原は、I 群の陽性 ($\geq 1:4$) 率は 66.7% で、他群に比し有意に高く、II 群では 15.4% と低率であった。mannan 抗原は、カンジダ尿症患者で有意に高い検出率であった。抗真菌剤を投与された症例では、1 例を除き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、カンジダ抗原および mannan 抗原が陽性であった患者では陰性化した。なお、カンジダ抗体価には変化は見られなかった。

考察: 血清中の代謝産物や抗原を測定することは、カンジダ尿路感染症の部位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。

079 クラミジア抗体測定用 ELISA キット
(DHC-401) によるクラミジア尿道炎、
精巣上体炎症例のクラミジア抗体の検討

小島弘敬・佐山 孝・山本理哉

日赤医療センター泌尿器科

目的・方法: クラミジア生殖器感染症は現在最も症例数が多い STD で、尿路に異常がない男子の膿尿における最多の原因はクラミジア尿道炎である。この蔓延の原因はクラミジア生殖器感染症の症状が軽度で、特に女子子宮頸管炎の大部分が自覚症状を欠いて診断治療の機会がなく、無症状保菌者の状態にあるためと考えられる。クラミジア生殖器感染症の抑制のためには、感染部位からの細菌学的なクラミジア検出による診断法以外に、有効な非侵襲的スクリーニング法が必要と考えられる。これまで臨床的に可能なクラミジア抗体測定法として、培養 L₂ 株の封入体を抗原とする蛍光抗体測定法 (FA) と間接酵素抗体法 (IPAzyme) が用いられたが、いずれも検鏡による判定であるため大量の検体の処理などに問題があった。最近日立化成によりクラミジア抗体測定用の ELISA キット (DHC-401) が開発されたので、クラミジアザイムによる抗原検出により診断の確立されたクラミジア尿道炎、クラミジア精巣上体炎症例を対象として、同一検体の IPAzyme, DHC-401; FA によるクラミジア抗体の検討を行った。

結果・考察: 6 症例のクラミジア精巣上体炎症例について、全例例外なく DHC-401 により血清 IgG, IgA 抗体陽性所見が得られた。特に初診時採取した精液中の抗体価の検討では、全例例外なく DHC-401 により IgG, IgA ともに陽性の結果が得られた。クラミジア感染のないコントロール群の精液 21 検体のうちには IgG, IgA 抗体陽性例は 1 例もなかった。触診による精巣上体炎の存在といずれか任意の抗体測定法による精液中のクラミジア抗体の証明により、初診時 1 回の検査によるクラミジア精巣上体炎の診断が可能であると考えられた。10 症例のクラミジア尿道炎例につき 3 か月間以上の追跡期間における血清クラミジア抗体の経時的推移の検討の結果、治療後の血清クラミジア抗体の漸減傾向が確認された。

080 泌尿器科領域感染症に対する DR-3355
の臨床的検討

坂 義人・河田幸道

岐阜大学泌尿器科

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

村上信乃

旭中央病院泌尿器科

阿曾佳郎

東京大学泌尿器科

町田豊平

東京慈恵医科大学泌尿器科

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

石橋 晃

北里大学泌尿器科

河村信夫・大越正秋

東海大学泌尿器科

名出頼男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

河邊香月

浜松医科大学泌尿器科

久住治男

金沢大学泌尿器科

岡田謙一郎

福井医科大学泌尿器科

大里和久

大阪府立万代診療所

守殿貞夫

神戸大学泌尿器科

大森弘之

岡山大学泌尿器科

碓井 亞

広島大学泌尿器科

香川 征

徳島大学泌尿器科

藤田幸利

高知医科大学泌尿器科

熊澤浄一

九州大学泌尿器科

江藤耕作

久留米大学泌尿器科

大井好忠

鹿児島大学泌尿器科

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

目的: ニューキノロン系抗菌剤 DR-3355 はラセミ体である ofloxacin (OFLX) の一方の光学異性体1体であり, その抗菌力はおおむね OFLX の2倍である。泌尿器科領域感染症に対する DR-3355 の有用性を検討した。

方法: 泌尿器科領域感染症 (単純性尿路感染症, 複雑性尿路感染症, 尿道炎, 前立腺炎, 副睾丸炎) を対象とし, DR-3355 を1日200 mg (分2)~600 mg (分3), 3日~14日間経口投与した。

結果: 総投与症例527例のうち UTI 薬効評価基準による効果判定実施症例は267例であった。

UTI 薬効評価基準による有効率および細菌消失率は, 単純性尿路感染症: 61/61 (100%), 67/67 (100%), 複雑性尿路感染症: 110/128 (85.9%), 144/160 (90.0%), 淋菌性尿道炎: 18/18 (100%), 18/18 (100%), 非淋菌性クラミジア性尿道炎: 60/60 (100%), 60/60 (100%) であった。一方, 前立腺炎および精巣上体炎における主治医による臨床効果は, それぞれ45/54 (83.3%), 30/34 (88.2%) の有効率であった。副作用は518例中15例 (2.9%) に認められたが, 主たる症状は胃部不快感等の消化器症状であり, いずれも軽度であった。また, 臨床検査値異常変動は329例中18例 (5.5%) に, 好酸球増多, S-GPTの上昇等が認められた。

結論: 以上の結果より, DR-3355 は泌尿器科領域感染症に対し安全かつ有用な薬剤であると考えられた。

081 複雑性尿路感染症に対する DR-3355 の臨床用量の検討

河田幸道

岐阜大学泌尿器科

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

阿曾佳郎

東京大学泌尿器科

町田豊平

東京慈恵医科大学泌尿器科

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

名出頼男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

岡田謙一郎

福井医科大学泌尿器科

守殿貞夫

神戸大学泌尿器科

大森弘之

岡山大学泌尿器科

熊澤浄一

九州大学泌尿器科

大井好忠

鹿児島大学泌尿器科

上野一恵

岐阜大学嫌気性菌実験施設

小川暢也

愛媛大学薬理学

Ofloxacin (OFLX) の活性本体である DR-3355 の複雑性尿路感染症に対する臨床用量を検討する目的で, OFLX を対照薬とした用量検討試験を実施した。

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし, UTI 薬効評価基準に定める患者条件の他に, カテーテル非留置症例, 外来症例であることも条件として加えた。

DR-3355 は1日200 mg 分2 (DR-200), 300 mg 分3 (DR-300), 400 mg 分2 (DR-400) の3群, これに対照として OFLX の1日600 mg 分3投与群 (OF-600) を加えた4群について, いずれも5日間投薬後に臨床効果を判定した。

総投与症例201例中, 除外・脱落の39例を除く DR-200 および DR-300 群の各39例, DR-400 群の41例, OF-600 群の43例を有効性の評価対象としたが, これらの症例の背景因子には, MIC 分布に偏りが認められた以外, 4群間に有意差を認めなかった。

総合有効率は DR-200 群で87.2%, DR-300 群で84.6%, DR-400 群で80.5%, OF-600 群で93.0%, 細菌消失率はそれぞれ95.7%, 91.9%, 90.8%, 93.4%と, いずれも4群間に有意差を認めなかったが, DR-3355 投与3群における MIC 分布を補正すると, 有効率, 細菌消失率とも DR-300 群において最も高かった。

副作用は DR-200 群に1例 (2.0%), OF-600 群に3例 (5.8%) 認められ, DR-300 および DR-400 群では1例も認められなかったが, 副作用発現率に関して4群間に有意差を認めず, また臨床検査値の異常変動発現率にも有意差を認めなかった。

有効性と安全性を勘案して判定した有用性は DR-300 群において最も高く, ついで OF-600 群, DR-200 群, DR-400 群の順であったが, 4群間に有意差

を認めなかった。

これらの成績から、複雑性尿路感染症に対するDR-3355の臨床用量は、1回100mg、1日3回が適当であると結論した。

082 複雑性尿路感染症に対するDR-3355と ofloxacin の比較検討

河田幸道

岐阜大学泌尿器科

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

阿曾佳郎

東京大学泌尿器科

町田豊平

東京慈恵医科大学泌尿器科

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

河村信夫・大越正秋

東海大学泌尿器科

名出頼男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

河邊香月

浜松医科大学泌尿器科

久住治男

金沢大学泌尿器科

岡田謙一郎

福井医科大学泌尿器科

守殿貞夫

神戸大学泌尿器科

大森弘之

岡山大学泌尿器科

碓井 亞

広島大学泌尿器科

香川 征

徳島大学泌尿器科

藤田幸利

高知医科大学泌尿器科

熊澤浄一

九州大学泌尿器科

大井好忠

鹿児島大学泌尿器科

上野一恵

岐阜大学嫌気性菌実験施設

小川暢也

愛媛大学薬理学

Ofloxacin (OFLX) の活性本体であるDR-3355 (DR) の複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、OFLXを対照薬とした二重盲検比較試験を全国53施設において実施した。

対象疾患は複雑性尿路感染症、患者条件はUTI薬効評価基準により定められた条件とし、入院・外来別、カテーテル留置の有無は問わないこととした。

DRは1日300mg、OFLXは600mgを、いずれも分3にて5日間投薬した後、UTI薬効評価基準に従って臨床効果を判定した。

総投与症例327例中、除外・脱落の66例を除くDR群の135例、OFLX群の126例を有効性の評価対象としたが、これらの症例の背景因子には有意差を認めなかった。

総合有効率はDR群で83.7%、OFLX群で79.4%と両群間に有意差を認めず、疾患病態群毎の比較でも有意差を認めなかった。

細菌消失率はDR群で200株中87.5%、OFLX群で191株中84.8%とやはり有意差を認めず、菌種毎の比較でも有意差を認めなかった。

副作用はDR群の162例では1例も認めず、OFLX群の162例では8例(4.9%)に認められ、この間に有意差が認められた。臨床検査の異常値発現率はDR群で2.8%、OFLX群では4.3%と有意差を認めず、概括安全度における「ほぼ安全である」以上の安全率はDR群で100%と、OFLX群の93.6%より有意に高かった。

有効性と安全性を勘案して判定した有用性は、DR群において若干高いものの、有意差は認めなかった。

これらの成績からDR-3355は、複雑性尿路感染症に対してOFLXの半量で同等の有効性を示し、半量にすることにより安全性はより高まるものと考えられた。したがってDR-3355は複雑性尿路感染症の治療において有用性の高い薬剤であると結論した。

083 アミノ配糖体短期併用療法について

—緑膿菌による複雑性尿路感染症を対象として—

戸澤啓一・和志田裕人・渡辺秀輝

野口幸啓・加藤 誠・本間秀樹

山田泰之

安城更正病院泌尿器科

犬塚和久

同 中検

緑膿菌による複雑性尿路感染症に対するセフェム系抗生物質、オフロキサシンとアミノ配糖体併用の効果

について経時的尿中細菌数の変化を検討した。対象は当科入院の12例であり、GM単独、GMとCTM、GMとCFS、GMとCAZ、GMとOFLXの併用投与を行った。GM単独投与例では、2回の投与で尿中より消失したが、2株は3回目の投与以後増殖し、4日目には投与前の菌量に戻った。併用療法例では、GMとCTM併用の2例において初回投与により菌量の減少が認められたが、2回投与後は増殖し、3回目以後は投与前に戻った。他の併用例では、全例3日目までには消失した。初回投与後の菌量の減少は、GM単独投与例と併用投与例ともに同じ傾向であった。緑膿菌に対するセフェム系抗生物質の殺菌作用には限界がありアミノ配糖体には副作用の危険性がある。したがってこれらを上手に併用し投与量を減少させることは重要である。アミノ配糖体単独治療の場合、初回投与と効果に比べ2回目以降の殺菌効果は減少することが報告されている。したがって今回の結果もあわせて考えると併用療法時のアミノ配糖体投与は初回1回または2回で十分であると思われる。緑膿菌による複雑性尿路感染症に対するGMとの併用療法は、有効な治療法であり今後さらにその投与方法について検討を加えていく予定である。

084 老人専門病院における尿よりMRSAが分離された症例の臨床的検討

金子裕憲¹⁾・岡村 徹¹⁾・中内浩二¹⁾
稲松孝思²⁾・安達桂子³⁾・畠山 勤³⁾

¹⁾ 東京都老人医療センター泌尿器科

²⁾ 同 感染症科

³⁾ 同 細菌検査室

目的: 近年MRSA感染症の増加とその病原性が注目され、特にcompromised hostからの分離頻度が高いとされる。我々の施設では種々の合併症を抱えた高齢者を専門に扱うという病院の性格上、MRSA感染症は重要な問題と考えられる。今回は尿路におけるMRSAの病原性につき臨床的検討を行った。

対象と方法: 1986年7月より1990年12月までの期間に尿よりMRSAが 10^5 cfu/ml以上分離された泌尿器科患者42例(入院22例、外来20例)を対象とした。薬剤感受性検査は1濃度ディスク法により行い、MCIPCおよびCEZ含有ディスクで耐性とされた黄色ブドウ球菌をMRSAとした。

結果: 患者の平均年齢は79.5歳(65~95歳)で、男性38例、女性4例であった。ほぼ全例が複雑性尿路感染症例で、基礎疾患としては尿道カテーテル留置

(63.4%)と前立腺術後(19.5%)が多かった。MRSA単独感染は29.6%、複数菌感染は70.4%で、相手菌としては腸球菌、緑膿菌が多かった。MRSAが分離される直前1か月以内に抗菌剤の投与を受けていた例は62.0%で、特にニューキノロン剤の使用例が多かった。薬剤感受性ではMINOが最も優れ、74.1%の株に感受性が見られ、以下AMK(50.0%)、IPM(38.4%)、CLDM(37.9%)、GM(27.5%)、EM(25.8%)、CMZ(12.0%)、OFLX(8.6%)の順であった。臨床的にMRSAが起炎菌と考えられた有症状例は9例(21.4%)で、高熱を呈した3例以外は軽症であり、死亡例はなかった。

考察: 尿路のMRSA感染症は無症状に経過する例も多く、病原性を示す頻度は低いが、手術や経尿道的操作がきっかけとなって重篤な感染症に至る場合もあり注意を要する。

085 尿路結石に対する体外衝撃波療法と尿路感染症との関係

鈴木 明・斎藤 功
東京共済病院泌尿器科

目的: 最近の尿路結石に対する治療法は体外衝撃波療法が主流になってきている。尿路系で結石が破砕されることにより、尿路感染の助長が推測されるため、今回臨床的に検討をしてみた。

方法: 対象は体外衝撃波療法を施行した上部尿路結石患者149例であり、その治療前後における尿路感染症の推移を調べた。

結果: 体外衝撃波療法を行った149例中5例3.4%に腎盂腎炎が発生した。今回の治療中に尿路操作を行った症例は22例存在した。このうち4例18.2%に腎盂腎炎が発生した。膿尿は尿沈渣で白血球10個以上存在したもの、細菌尿は 10^4 個/ml以上認めるものとした。149例中膿尿を認めなかった症例は84例あったが、これら症例中一例も腎盂腎炎を生じなかった。一方、膿尿+細菌尿-の群と膿尿+細菌尿-の群からはそれぞれ3.6%33.3%の感染率を示し、細菌尿でなければ腎盂腎炎は合併しにくいようである。サンゴ状結石は10例中4例に腎盂腎炎を発生させ、結石分析からリン酸マグネシウムアンモニウム結石であった4例中3例までが腎盂腎炎を発生した。

考察: 体外衝撃波療法は粉碎した結石を腎盂腎杯内に撒き散らすこと尿管に嵌頓することなどにより、尿路感染の併発が多いように推測されるが実際に腎盂腎炎を発生した頻度は3.4%であった。しかし、1) 大

結石であること2)したがって尿路操作をすること3)術前尿検査で膿尿+細菌尿+であること4)結石分析でリン酸マグネシウムアンモニウム結石であること、これらの条件が存在している場合に術後急性腎盂腎炎を併発する可能性が高いと推定される。

086 経尿道的前立腺切除術後の膿尿と尿路感染

藤田公生・植木恒雄

松島 常・宗像昭夫

国立病院医療センター泌尿器科

経尿道的前立腺切除術後の血尿、膿尿は必発といえるが、その持続期間には種々な因子が関与する。

対象と方法: 1984年4月から1990年12月までに当院において行った経尿道的前立腺切除術症例を対象とした。術前、術後4日目、2週目、以後2週毎をチェックポイントとした。尿中細菌は 10^4 cfu/ml以上を有意な細菌尿とした。白血球数は5/hpf以上を有意とした。膿尿が消失、ないし順調な消失傾向の認められるまで、原則として経口抗菌剤を適宜投与しながら観察した。

結果と考察: 細菌尿と膿尿の両者が消失するまで経過を追求できた症例393例について分析した。年齢は 71.7 ± 8.3 歳で最高95歳、前立腺重量 13.3 ± 12.6 グラム、手術時間は 47.7 ± 23.0 分であった。膿尿消失までの期間は 57.2 ± 30.7 日であった。術前因子として年齢、術前カテーテル留置の有無と尿路感染、術前の発熱と白血球数、前立腺重量などをとりあげ、重回帰分析を行った。術前感染は術後4日目には77/116例が消失していたが、その後また有意な細菌尿の出現する傾向があった。(7/77例 vs 術前非感染例10/260例)。術前感染例の膿尿消失は非感染例より遅かったが有意でなかった(59.4 ± 34.0 日 vs 55.9 ± 28.9 日)。それに対し、術後に感染の認められた例は、術前感染例の間においても非感染例の間においても、膿尿の消失が有意に遅れた(54.4 ± 29.0 日 vs 69.7 ± 24.3 日、 54.0 ± 25.7 日 vs 67.7 ± 42.5 日)。術後の抗菌剤投与が膿尿期間を短縮することは、すでに多くの研究者によって観察されている。術後尿路感染の存在が膿尿の消失を有意に遅らせることも今回観察された。我々は術後2週間をハイリスク期間と考えている。

087 Cefuroxime axetil (Oracef) の前立腺炎に対する臨床的検討

豊田精一・伊藤 晋・及川克彦

加藤慎之介・折笠精一

東北大学医学部泌尿器科他20施設

目的: セファロsporin C系抗生物質である cefuroxime axetil (oracef) を急性および慢性前立腺炎に投与し、その有用性と安全性について検討する。

対象および方法: 対象は急性前立腺炎12例、慢性前立腺炎40例で、年齢は19~79歳に分布していた。投与方法は1回500mg、1日3回経口投与し、投与期間は3~23日間であった。効果判定は主治医およびUTI薬効評価基準第3版に従って行った。さらに併用薬不適合の2例を加え計54例に対して安全性の評価を行った。

結果: 主治医判定では急性前立腺炎12例中著効5例、有効2例、やや有効4例、無効1例で有効率58.3%、慢性前立腺炎40例中著効2例、有効23例、やや有効11例、無効4例で有効率62.5%であった。UTI薬効評価基準に基づく評価可能例は急性前立腺炎12例中4例(33.3%)、慢性前立腺炎40例中9例(22.5%)であった。これらの総合臨床効果は急性前立腺炎4例中著効1例、有効3例で有効率100%、慢性前立腺炎9例中著効2例、有効2例、無効3例で有効率66.7%であった。細菌に対する効果は急性前立腺炎4例中陰性化1例、菌交代1例、不変2例、慢性前立腺炎9例中陰性化4例、菌交代2例、不変3例であった。細菌学的効果はGPCで *S. epidermidis* 3株中1株および *E. faecalis* 1株が存続したが、他の菌はすべて除菌された。一方GNRでは *P. aeruginosa* 1株は消失したが、*E. coli* 2株中1株と *K. pneumoniae* 1株は存続した。なお、全検討症例における菌消失率は78.0% (32/47)であった。安全性の検討では自他覚的副作用として嘔気を54例中1例(1.9%)に認められたが投与中止後消失した。臨床検査値の異常は54例中1例(1.9%)にGOT、ALPの軽度上昇を認めた。

結論: 以上より cefuroxime axetil は急性および慢性前立腺炎に対し安全で有用な薬剤と考えられた。

088 超音波断層により診断した前立腺膿瘍の検討

西本憲治・田辺徹行・川下英三

藤井元広・白石恒雄

松山赤十字病院泌尿器科

前立腺膿瘍の診断は直腸診だけでは診断は困難なことが多く見逃がされやすいため、前立腺超音波断層がその確定診断に必要であると考えられている。我々は慢性前立腺炎の患者に対し前立腺超音波断層を施行したところ前立腺膿瘍の合併を認め、経尿道的前立腺切除術が有用であった症例を経験した。そこで、前立腺の膿瘍性疾患だけでなく急性あるいは慢性の前立腺炎など前立腺炎症性疾患に対しても積極的に前立腺超音波断層を行う方針としたところ、その後さらに3例の前立腺膿瘍を診断した。今回、前立腺膿瘍の診断における前立腺超音波断層の有効性についてこの3例を中心に報告する。

第1例は68歳男性で、前立腺肥大症の術前検査で施行した前立腺超音波断層で偶然発見されたもので、自覚的には発熱はなく他覚的には前立腺触診で圧痛、波動は認めなかったが、VB₃で膿尿があった。経尿道的前立腺切除術施行時に膿瘍を確認した。第2例は55歳男性で、排尿障害と血精液症を主訴とし来院、前立腺触診では左葉に嚢胞様の柔らかい腫瘤を触れたが圧痛はなかった。VB₃にて軽度の膿尿があり前立腺超音波断層では直腸診で触れた腫瘤に一致し低エコー領域を認めたため、慢性前立腺炎および前立腺膿瘍と診断し抗菌剤の投与を行い経過を見たところ自覚症状は軽快し、前立腺超音波断層でも低エコー領域は縮小しつつある。第3例は73歳男性で、急性前立腺炎の経過観察中、急性症状が消失した時期に施行した前立腺超音波断層で診断した症例である。この症例においても前立腺触診で波動は触れなかった。抗菌剤投与により膿瘍は消失したため特に観血的処置は行わなかった。

089 尿中抗菌薬濃度自動シミュレーター装置を用いた抗菌薬尿中濃度推移における最高濃度値のもたらす影響の検討

西村昌宏・熊本悦明・広瀬崇興

渋谷秋彦・小六幹夫・塚本泰司

札幌医科大学泌尿器科

大屋 哲

三共薬生物研究所

目的:我々は尿中抗菌薬濃度自動シミュレーター装置を用いて複雑性尿路感染症の再燃の問題や、尿中濃度推移における postantibiotic effect (PAE) について報告してきた。今回は尿中濃度推移における抗菌薬の最高濃度値およびその持続時間の持つ意味について検討したので報告する。

対象と方法:コンピューター制御下に実際に抗菌薬を投与した場合の尿中濃度推移を腎盂モデル内の培地にシミュレートさせ、それを膀胱モデル内へ経時的に移行させた。膀胱モデル内の初期細菌濃度は 10^7 cfu/mlとし、1時間毎にサンプリングし菌濃度を測定した。排尿操作は2時間毎、計7回、14時間まで行いそれ以後の10時間は操作せず、24時間目からは再び2時間毎に排尿させた。なお複雑性膀胱モデルはガラス玉を入れた憩室様の突出を付けることによった。ofloxacin (以下 OFLX) の200 mg 一回投与時の最高濃度は約270 μ g/ml (約42 MIC) となるが、その薬剤濃度カーブの頭を24, 16, 8 MIC 濃度値で削った台形の薬剤濃度カーブで作用させ、菌数曲線におよぼす影響を比較した。また cefixime (以下 CFIX) についても同様に検討した。細菌は *Enterobacter cloacae* (以下 *E. cloacae*, 両抗菌薬の MIC: 6.25 μ g/ml) を用いた。

結果と考察:今回の方法で抗菌薬を作用させた場合、time above MIC および sub MIC の影響は一定であり、最高濃度値を変えることで AUC のみを変化させたことになる。OFLX を200 mg 投与時のカーブで作用させた場合に得られる菌数曲線と同等の菌数曲線を得るためには24 MIC の最高濃度を必要とした。8 MIC, 16 MIC の最高濃度では初期殺菌速度が遅くなり、逆に再増殖が早くなった。また CFIX においても同様の傾向を認めたが、再増殖抑制の点では4 MIC の最高濃度値でも十分な time above MIC 時間が保たれば本来のカーブで作用させた場合と同等の再増殖抑制効果が得られた。さらに OFLX の最高濃度値やその持続時間を変えた検討から *E. cloacae* に対

してPAEを有するOFLXの場合にはPAEを含めた本来の作用を得るためにはある程度の最高濃度値と、同時にその濃度のある時間持続させることが必要であるが、CFIXのようにPAEを有さない場合には最高濃度値よりもtime aboveMICを十分持続させることが必要であると考えられた。

090 尿中抗菌薬濃度自動シミュレーター装置を用いた *in vitro* における実験的複雑性尿路感染症治療の検討

渋谷秋彦・西村昌宏・小六幹夫
広瀬崇興・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

我々は尿中抗菌薬濃度自動シミュレーター装置を用いて複雑性尿路感染症の再燃について報告してきた。今回はより長期間の抗菌薬投与で検討し、加えて高度複雑性の要因となっているbiofilmに対し、ムコ多糖体分解酵素である塩化リゾチームを用いその効果を検討した。

方法: 前回の報告と同様に、尿中抗菌薬濃度自動シミュレーター装置を用いた。ofloxacin 400 mg/day 14日間連続投与を想定し、*E. coli* (MIC: 0.78 µg/ml) に対する効果を検討した。また、同様の高度複雑性尿路感染症モデルに1%塩化リゾチーム溶液を6時間毎に注入し、抗菌薬との併用効果を検討した。

結果および考察: 14日間連続投与にて、膀胱モデル内の細菌は32時間後に陰性化しその状態が持続したが、14日目に培地内薬剤を除去したところ、約6時間後に*E. coli*は再増殖を開始した。その再増殖パターンは前回報告した5日間投与の成績とほぼ同様であった。したがって、このような高度複雑性尿路感染症では抗菌薬を長期間投与しても再燃の現象は避けられないものと考えられた。高度複雑性の要因として、細菌の形成するbiofilmが問題となるが、1%塩化リゾチームはすでに形成されたbiofilmを溶解し得ることが走査電顕像で認められた。高度複雑性尿路感染症モデルにおいて抗菌薬と1%塩化リゾチーム溶液との併用効果を見たところ、膀胱モデル内の生菌数は12時間という早い時間で陰性化し、薬剤除去後の再燃も遅延した。1%塩化リゾチーム溶液注入は、biofilmの溶解効果があり、抗菌薬との併用により複雑性尿路感染症の再燃の防止に有効である可能性が示唆された。

091 尿定量培養法におよぼす投与抗菌剤の影響

小濱康彦・後藤俊弘
山内大司・大井好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科

目的: 尿中細菌の定量培養法は尿路感染症の診断、治療効果判定にきわめて有用である。最近、ウリカルトを他施設に送付して細菌検査がなされている。このような場合にも尿中に存在する抗菌剤の影響が問題となる。そこで、今回尿中細菌培養にあたる、抗菌剤の影響について検討したので報告する。

方法: 100 µg/ml, 10 µg/ml, 1 µg/ml, 0.1 µg/mlの各抗菌剤を含む人工尿9.9 mlに、Mueller Hinton Brothにて前培養した各菌株0.1 mlを加え 10^7 cfu/mlとし37°Cでincubateした。経時的に、各々の培地から3 mlを採取し、原尿ならびに洗浄尿の生菌数を、ループ法、dip slide (ウリカルト) 法、希釈定量培養法により測定した。

結果: 人工尿+*E. coli*+OFLXの4時間後、それぞれの尿中生菌数は、無洗浄尿では 9×10^1 , 1×10^2 , 1×10^4 , 1×10^6 であり、洗浄尿では、 1×10^4 , 9×10^3 , 2×10^4 , 3×10^7 であった。ウリカルト法では、OFLX 100 µg/ml, 10 µg/ml, 1 µg/mlにおいて、無洗浄尿0, 0, 10^4 , 洗浄尿 10^4 , 10^4 , 10^7 であった。人工尿+*P. aeruginosa*+OFLXの4時間後では、無洗浄尿 7×10^4 , 2×10^5 , 2×10^7 , 4×10^7 , 洗浄尿 5×10^5 , 3×10^7 , 4×10^7 , 2×10^8 であった。ループ法では、無洗浄尿 2×10^4 , 5×10^5 , 7×10^5 , 1×10^6 , 洗浄尿 5×10^4 , 3×10^6 , 6×10^6 , 6×10^6 , であった。MINO, AMKでも同様の結果であった。臨床例5例において抗菌剤投与4時間後を希釈定量培養法とウリカルト法、無洗浄尿と洗浄尿と比較した。症例1を除いてウリカルト法無洗浄尿で細菌数の減少を認めた。

まとめ: 尿中に抗菌剤が存在する場合、尿中細菌数への影響は、ウリカルト法、ループ法、希釈定量培養法の順であった。ウリカルト法は慣用されている尿中細菌培養法であるが、抗菌剤の影響を十分考慮して使用しなければならないと考える。

092 経口的抗菌剤による術前腸管処置の細菌学的検討

佐藤吉社

富士重工業健保組合総合太田病院小児科

村越孝次・難波貞夫

同 小児外科

岩田 敏

国立釧ヶ浦病院小児科

秋田博伸

大和市立病院小児科

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

細菌感染症は術後合併症の中でも重要な位置を占める疾患である。特に消化管手術においては、腸内細菌叢の存在が術後感染症発症に大きく影響するため、術前腸管処置が必要となる。今回我々は注射用抗菌剤である sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) を術前に経口的に投与し、投与前後の糞便内細菌叢の変化および糞便内濃度について検討を加えたので報告する。

対象は1990年3月から1991年2月の間に富士重工業健保組合総合太田病院小児科および小児外科に入院し、外科的手術を施行した患児5例である。いずれの症例も術前2日間 SBT/CPZ 20 mg/kg/dose を1日4回経口的に投与し、投与前後の糞便内細菌叢の変化および糞便内濃度の検討を行った。

好気性菌群では5例全例で *Enterobacteriaceae* の消失、総菌数は減少する傾向が認められた。*Enterococcus* は減少あるいは消失し、*Candida albicans* は増加する傾向が認められた。嫌気性菌群は投与前には高いオーダーで検出されたが、投与後は5例全例においてすべて検出限界以下となった。

糞便内濃度では、投与後には SBT 46.5~5,443 $\mu\text{g/g}$ 、CPZ 182~6,180 $\mu\text{g/g}$ が検出された。

今回検討した SBT/CPZ 経口投与方法は、好気性菌の総菌数は5例中3例で 10^5 以下に減少させることができ、嫌気性菌は全例において検出限界以下に著明に減少させることが可能であった。術前投与の目標としては、総菌数を 10^5 以下に押えることと、*Bacteroides fragilis* を代表とする嫌気性菌群を抑制することが挙げられるが、今回の成績はいずれも満足するもので、5例全例で術後感染症は認められなかった。以上、SBT/CPZ を術前に2日間経口投与する方法が術前腸管処置として有効であると考えられる。

093 Postantibiotic effect を考慮した大腸手術における抗生剤加生理食塩水による術中腹腔洗浄法

小野成夫・田中豊治

竹中能文・加藤繁次

東京歯科大学外科学教室

目的: 大腸手術後の局在性感染症は優れた抗菌剤が使用できる今日でも高率に発生する術後合併症の一つである。これを予防するには污染源である大腸内細菌を種々の術前腸管処置にて減少させるとともに腹腔内を洗浄し汚染菌を減少させることが重要である。そこで、術中の抗生剤加生食水による腹腔内洗浄の細菌学および臨床的効果ならびにその PAE を測定し、有用性を検討した。

対象および方法: 対象は大腸手術例78例で、食餌、下剤、浣腸および polymyxin B と metronidazole 経口投与による腸管処置を全例に施行した。腹腔内操作終了後、MINO を200~300 mg 加えた生食水5,000~12,000 ml で洗浄吸引し、ABPC を1 g 加えた生食水500 ml で再度洗浄した。それぞれの洗浄前後の腹腔内細菌を培養し菌種および半定量による菌数を検討した。PAE 測定の対象株は、腹腔内残存菌として最多であった *E. faecalis* と *E. coli* で、Inoculum は 10^6 、薬剤作用時間は実際に洗浄に要するのと同じ10分間とした。

結果: 洗浄前の腹腔内菌陽性例は72例(92.3%)で、グラム陽性球菌74株、陰性桿菌22株、嫌気性菌2株が同定され、そのうち *E. faecalis* が62株と最多であった。MINO 加生食水洗浄により腹腔内菌陽性例は58例(74.4%)に減少し、主にグラム陰性桿菌が除菌された。ABPC 加生食水洗浄により腹腔内菌陽性例は38例(48.7%)とさらに減少し、主にグラム陽性球菌が除菌された。また汚染菌量の減少も顕著であった。MINO は *E. faecalis*、*E. coli* の両菌株に対して、2.0 $\mu\text{g/ml}$ より1.0 h の PAE を示し、これは濃度依存性に延長し500~1,000 $\mu\text{g/ml}$ に最長 PAE を示した。これに対して ABPC は *E. faecalis* に対しては PAE を示したが、*E. coli* に対しては全濃度で PAE をまったく示さなかった。

094 消化器外科におけるドレーン管理について

特に大腸癌手術症例における CZON の腹水中移行

保里 恵一

掛川市立総合病院外科

石川 周・品川長夫・由良二郎

名古屋市立大学第一外科

目的: 消化器外科における術後合併症, 特に感染症合併症の中で腹腔内感染が最も憂慮される問題の一つである。術中汚染菌による感染を予防するため, 特に汚染度の高い大腸癌症例に, 抗菌力の優れたかつ広域のスペクトルを有する CZON を術後感染予防剤として投与し, 消化器外科におけるドレーン管理につき考察を行った。

方法: 1. CZON 投与: 大腸癌手術症例 5 例に感染予防薬剤として, CZON 1g を術当日 (2 回) および術後 7 日間 (1 日 3 回) 投与した。2. CZON 濃度測定: 術直後, 術後 1, 3, 5, 7 日目に CZON 投与 8 時間後の血液・腹水を採取し, その濃度を Bioassay 法 (検定菌 *E. coli* NIHJ) にて測定した。3. CZON 腹水中移行: 術後 1 日目に CZON 1g を one shot 静注し, 30 分後より 8 時間後まで経時的に濃度測定を行った。4. ドレーン培養: 術直後, 術後 1, 3, 5, 7 日目にドレーン排液の細菌培養・菌量測定を行った。

結果: 1. CZON 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) は, 術直後 5.55, 1 POD 0.69, 7 POD 0.55 であった。CZON 腹水中濃度は, 術直後 6.50, 1 POD 5.05, 3 POD 3.82 と腹水量の減少と共に低下したが, その後腹水量の増加した症例では再び上昇した。2. 術後 1 日目の one shot 静注による CZON 腹水中移行濃度 ($\mu\text{g/ml}$) は, 30 分 35.8, 1h 45.0, 3h 18.9, 8h 7.53 であった。3. 腹水細菌培養は, 術直後 5 例全例が細菌陽性であり, 2 例が *P. acnes*, 1 例が *E. coli*, その他 2 例は *Bacteroides* を含む複数菌が分離されたが, いずれも術後一時消失した。4. 術後 1 日腹水量と腹水中 CZON 濃度の間には正の相関が認められた。

考察: 術直後の腹水中薬剤は, 高濃度にもかかわらず細菌の生存を容認していた。術後腹水量の減少と共に腹腔内の薬剤濃度も急激に低下するため, 適切なドレーン管理が必要と考えられた。

095 術後感染予防に対する CTM の効果 (第 4 報)

藤本幹夫・大野耕一

市立藤井寺市民病院外科

木下博明・森本 健・酒井克治

大阪市立大学医学部第二外科

土居 進

大阪市立北市民病院外科

山崎 修

大阪市立桃山市民病院外科

上田隆美

服部中央病院外科

胆石症術後患者を無作為に CTM 短期投与群と長期投与群に分けてその感染予防効果について検討したので報告する。

方法は両群とも術中に CTM 1g を点滴静注し, 同日さらに 1g 追加投与する。CTM 短期投与群 (A1 群) では術後 2 日間 1g ずつ 1 日 2 回点滴静注する。CTM 長期投与群 (B1 群) では同様の方法で術後 6 日間投与する。術後 7 日間は 4 回検温し, 白血球数, CRP, 赤沈値は術前, 術後 1, 3, 5, 7 日目に測定した。感染の有無は熱型, 白血球数, CRP 値, 赤沈値, 局所所見などから判定した。対象は 24 歳から 83 歳の胆嚢内結石症 64 例, 総胆管結石症 1 例, 胆嚢ポリープ 1 例, 男性 30 例, 女性 36 例であった。麻酔は全例 NLA+GO 法で行い, 術中点滴もラクトリゲル液に限定した。手術時間は A 群平均 118.8 ml, B 群 126.7 ml であったが, いずれも有意差を認めなかった。

A 群 30 例中 1 例に術後感染が認められた。ところで, この 1 例を除いた A 群 29 例, B 群 36 例について fever index (FI) 累積曲線をえがくと A 群が B 群より高くなるが, 有意差は認められなかった。最高体温では両群間に差が認められなかった。また, FI 8 degree・hours 以上になる率は両群の高齢者, 出血量の多いもの, 手術時間の長いものに高くなるが, A 群でより高くなった。ところで, CTM 1 回投与量を 2g として今回と同様のスケジュールで投与した A2 群および B2 群と比較すると, A1 群では術後 7 日目の白血球数が 10,000 以上あるいは CRP 値 1+以上, 血沈値 50 mm/1h 以上になる率が高い。すなわち, A1 群では 7 日目でも易感染状態があるものと考えられた。したがって, 高齢者や手術侵襲の大きい場合には CTM の 1 回投与量, 投与期間についてはなお検討の余地があると考えられる。

096 穿孔性腹膜炎術後の感染予防における CZON の効果

草地信也¹⁾・栗田 実¹⁾・川井邦彦¹⁾

有馬陽一¹⁾・炭山嘉伸¹⁾・宮崎修一²⁾

¹⁾ 東邦大学外科学第三講座, ²⁾ 微生物学教室

はじめに: 消化管穿孔による汎発性腹膜炎症例の術後感染予防効果を CZON 単独投与 (CZON 群) と、第三世代セフェム剤とその他の抗菌剤の併用 (併用群) と比較した。

対象: 1987年1月から1991年4月までに教室で手術施行した消化管穿孔例114例の中で、汎発性腹膜炎をおこし、腹水中から有為な菌が分離された54症例を対象とした。術前から極めて重篤な状態、たとえば細菌性ショックなどを起こしていた症例は除外した。

結果: CZON 群は、大腸穿孔9例、小腸穿孔7例、胃・十二指腸穿孔5例、胆嚢穿孔1例、虫垂穿孔8例の30例であった。一方、併用群は24例で、CZX+AMK 8例、CZX+DKB 7例、LMOX+AMK 3例、LMOX+DKB 2例、CMX+AMK 2例、CMZ+DKB 1例、CTM+FOM 1例が使用され、疾患の内訳は、虫垂穿孔13例、大腸穿孔5例、胃・十二指腸穿孔4例、小腸穿孔2例であった。術中腹水中の検出菌では、両群とも *E. coli*, *Enterococcus*, *B. fragilis* が多く有為な差はみられなかった。術後感染発症率は CZON 群 30.0% (9/30)、併用群 62.5% (15/23) であった。分離菌では、CZON 投与群では *P. aeruginosa* 47.1%, *Enterococcus* spp. 26.0%, *B. fragilis* 13.0%, などで MRSA は分離されなかったが、併用群では、*P. aeruginosa* 45.6%, MRSA 22.7%, *Enterococcus* spp. 22.7%, *B. fragilis* 4.5% と MRSA が分離されていた。

結論: CZON 単独投与群の有効率は 70.0% で第三世代セフェム剤を中心とした併用投与群に比べ有意に高かった。また、CZON 単独投与群には MRSA による術後感染症はみられなかった。

097 腎摘除術後に投与した cefpiramide に対する検討

三上 修・小松洋輔

関西医科大学泌尿器科学教室

Cefpiramide (以下 CPM) は、注射用 cephem 系抗生物質であるが、胆汁排泄型であることを特徴とする。今回我々は、腎摘除術を行った症例に対し、術後

感染予防を目的に CPM を投与し、その臨床効果と安全性を検討した。また、CPM の血中濃度を経時的に測定し解析した。

対象は 23 歳から 79 歳までの腎摘除術を受けた患者 16 例で、男子 9 例、女子 7 例、平均年齢は 52.2 歳であった。腎摘除術後 CPM 1g を 1 時間で点滴静注し、終了後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間に採血を行い血中濃度を測定した。対象を摘除腎の機能により 3 群に分類し検討した。

解析は非線形最小二乗法プログラム NONLIN により、2 コンパートメントモデルで行い薬物動態パラメータを求めた。別に実測値から台形法によってもパラメータを求めた。各々のパラメータについて分散分析を行ったがいずれも有意差はなかった。以上から、腎機能のある腎を摘除しても、CPM の体内動態には影響を与えないと推測された。GOT, GPT, BUN クレアチニンの推移に関して投与前後の値について t 検定を行ったが、いずれも有意差は認められなかった。その他、CPM が原因と思われる副作用を認めず、臨床的にも十分有効であった。

CPM を腎摘除術後に投与し、その血中濃度を検討し、体内動態は摘除腎の腎機能に関与しないことが推測された。術後感染予防としての効果、および副作用を特に認めなかった点を考慮して、CPM は腎摘除術時に有効な抗生物質と考えられた。

098 TUR-P における抗生剤術前 1 回投与方法の検討 (第 2 報)

松本哲朗・尾形信雄・田中正利

水之江義充・高橋康一・熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科

TUR-P における抗生剤予防投与として、FMOX の 1g ないし 2g 単回投与と 1g/日 2 回 4 日間投与方法を Prospective randomized study により比較検討し、以下の結論を得た。

1) 除外、脱落例を除いた単回投与群 31 例と 4 日投与群 29 例で、年齢、切除量、切除時間等の背景因子に差がなかった。

2) 術後尿路感染の頻度は、4 日目で、単回投与群、特に 2g 投与群で高かった。しかし、14 日目では両群に差がなかった。術後細菌尿の出現頻度も 4 日目では単回投与 1g 群で高かった。術後膿尿の出現頻度は両群で差がなかった。

3) 術後発熱は単回投与群の 2 例にみられたが、いずれも一過性であった。

4) 分離細菌では *E. faecalis*, *Acinetobacter* spp. が多かった。

5) FMOX の前立腺腫内移行は、他のセフェム系薬剤と同程度であった。

以上より、TUR-P 術後感染予防法としては、FMOX の単回投与法は有用であるが、1 回 2 g 投与が良いと思われた。

研究協力機関: 国立福岡中央病院泌尿器科, 福岡赤十字病院泌尿器科, 厚生年金病院泌尿器科, 済生会八幡病院泌尿器科, 市立若松病院泌尿器科, 九州労災病院泌尿器科, 国立別府病院泌尿器科, 市立小倉病院泌尿器科

099 帝王切開術後感染予防における抗生物質経口投与の有用性について

金子隆弘・宇津野栄・岩佐 剛
安藤三郎・久保田武美・高田道夫
順天堂大学医学部産婦人科学教室

目的: 現在術後感染症予防の目的で、抗生物質の術前、術中あるいは術後投与が行われているが、いずれも点滴静注がほとんどである。今回、我々は腹式帝王切開術の術後感染予防の目的で、経口セフェム剤である CPDX-PR (パナン) を用い感染予防効果を検討した。

方法: 順天堂大学医学部産婦人科において、帝王切開施行例 30 例を、予定帝切を行った症例 (A 群)、緊急帝切を行った症例 (B 群) の 2 群にわけた。A 群に対しては、手術予定日の前日午後 6 時と執刀 3 時間前に、CPDX-PR 200 mg を内服させ、術後は第 1 病日より、400 mg を分 2 で、4 日間投与を行った。B 群に対しては、術前の投与は行わず、術後投与のみを行った。2 群とも、他の抗生物質の併用は行わず、解熱剤は原則として使用しなかった。

細菌学的検索は、A 群においては術前、術後抗生物質投与前、投与終了直前に膣および頸管に対して行い、B 群においては、術後の膣および頸管に対して行った。感染の有無は、Fever Index, Febrile Mobidity, 血液検査および理学的所見により判定した。

結果: A 群においては、従来の点滴静注による抗生物質投与例に比べても遜色のない結果がえられた。しかし、B 群においては、A 群にくらべ、Fever Index, Febrile Mobidity において、やや劣る結果となった。しかしこれらの結果は、B 群では、術前投与が行われなかったことに加えて、前期破水等の感染リ

スクが、A 群に比べ高い水準で存在したためと考えられた。

結語: 今回の研究の結果、帝王切開術後の感染予防を目的とした抗生物質投与の経路として、経口投与の有用性が明らかにされた。

100 高齢者の整形外科領域術後感染予防に対する cefuzonam (cosmosin®) の使用経験

前田睦浩・井上幸雄

順天堂大学医学部附属順天堂伊豆長岡病院整形外科

静岡県東部地区 16 施設共同で整形外科領域における CZON の 60 歳以上の術後感染予防に対する 131 例の効果判定を行い 128 例 (97.7%) に有効であった。人工関節手術症例 40 例では術後感染予防効果判定で 100% に有効であった。術後感染予防効果無効の 3 例は呼吸器感染 2 例、浅在性創感染と尿路感染合併 1 例であった。いずれも何等かの基礎疾患を有しており、そのうち 2 例が 180 分を越える長時間手術症例であった。

投与量、投与期間を検討した結果、1 日 2 g 投与、4~7 日で十分な感染予防効果が得られていた。MRSA 感染は見られなかった。副作用は投与後 4 日にて顔面発赤、掻痒感が出現した 1 例と臨床検査値異常 6 例認めたが重篤なものはなく投与中止にて軽快した。臨床検査値異常の発現はすべて 6 日以上投与例であった。CZON は整形外科領域における高齢者の術後感染予防の第一選択剤として推奨できる抗生剤である。

101 剃毛用ハケの濃厚微生物汚染

尾家重治・神谷 晃

山口大学病院薬剤部

目的: 手術前の剃毛による院内感染の発症が問題となりつつあるが、我が国では、その原因について詳細に検討した報告は見当たらない。我々は今回、剃毛時の石鹼液の塗布に用いるハケの微生物汚染実態について調査した。また、ヒト皮膚上への微生物の移行についても検討し、院内感染防止の立場から考察を加えた。

方法: 山口大学病院の各病棟で日常用いられている剃毛用ハケ 24 本について、ハケの管理法および滅菌生理食塩水での振盪法による微生物汚染度の調査を行った。また、14 名の健康人の左右いずれかの上腕皮膚へ汚染ハケで石鹼液を塗り、塗布部位の菌量を測

定した。ここで、滅菌ハケによる他方の上腕皮膚への適用を対照とした。さらに、汚染ハケに対する消毒剤の除菌効果についても検討を加えた。

結果: 剃毛用ハケの管理法は、使用後<水道水で水洗→クロルヘキシジン浸漬→水道水で水洗→室内放置>のパターンであった。ハケの残存菌量は $10^3 \sim 10^9$ c.f.u./本の範囲であり、 $10^6 \sim 10^7$ c.f.u./本レベルのものが最も多かった。主な汚染菌は、緑膿菌等のグラム陰性桿菌および *Candida parapsilosis* 等の酵母様真菌であり、特に緑膿菌の検出率が高かった。また、汚染ハケ使用後の皮膚細菌数は平均 4.5×10^5 c.f.u./ 25 cm^2 であり、対照群の約 100 倍に増加した。一方、汚染ハケを消毒用エタノール 10 分間、0.1% 次亜塩素酸ナトリウム 30 分間、また 0.5% クロルヘキシジン 30 分間へ浸漬した場合、いずれの条件でも消毒剤の効果は認められなかった。

考察: 剃毛用ハケの多くは、創感染の主要病原菌である緑膿菌等で高濃度に汚染されており、汚染ハケで石鹸液を塗布すると、皮膚上に多数の病原菌を運ぶことが証明された。また、通常の消毒剤の使用は無効であることも明らかとなった。ハケ使用後のカミソリによる剃毛は多数の傷を作るため、この傷の中に病原菌が侵入し感染源となると考えられる。したがって、カミソリによる剃毛を行うのであれば、ハケと石鹸の代用として、滅菌ガーゼとシェービングフォームなどを用いるべきであろう。

102 Cefminox sodium の静脈注射と結膜下注射による人眼房水中への移行

植田喜一・杉原いつ子・栗本晋二
山口大学医学部眼科

目的: Cefminox sodium (CMNX) の眼内炎の予防や治療における有用性を検討するために人眼での静脈注射と結膜下注射による眼内移行を測定した。

方法: 対象症例は、白内障手術予定患者 19 例 20 眼で、手術中に全房水と、同時に血清を採取し、移行濃度を測定した。静脈注射 (IV) 群は 10 例 10 眼で、1 g CMNX を術前に one shot 静注した。結膜下注射 (SCI) 群は 9 例 10 眼で 10 mg または 20 mg CMNX を術前に結膜下注射した。10 mg SCI 群は 6 眼、20 mg SCI 群は 4 眼である。CMNX 濃度は高速液体クロマトグラフ法で測定した。

結果: CMNX 投与後約 1 時間の平均房水移行濃度は、1 g IV が $2.59 \pm 2.95 \mu\text{g/ml}$ 、10 mg SCI が $37.56 \pm 17.90 \mu\text{g/ml}$ 、20 mg SCI が 22.96 ± 11.53

$\mu\text{g/ml}$ であった。房水/血清濃度のピークは 53 分値で 6.61% であった。

結論: IV 群と比較して SCI 群はより高濃度に移行したが、10 mg と 20 mg の結膜下注射量による移行濃度の差はあまり認めなかった。各菌の MIC の比較では、CMNX の IV ではグラム陽性菌の *Staphylococcus* 群の MIC には達しなかったが、グラム陰性菌の *E. coli* や *Klebsiella pneumoniae* などの MIC より上回っていた。SCI では *Enterobacter*、*Pseudomonas* 以外の主な起炎菌の MIC を上回る値であった。*in vitro* の抗菌力に比して *in vivo* でさらに優れた抗菌力を示す CMNX は、眼感染症特にグラム陰性菌および嫌気性菌による感染症の予防や治療に有効と考えられた。

103 歯科観血処置時の一過性菌血症の予防法としての本邦の regimen

森島 丘・佐々木次郎
東海大学医学部口腔外科
金子明寛
足利赤十字病院歯科口腔外科

口腔領域観血的処置時の I.E. 予防の regimen として、いつまでも AHA のものを準用していることは本邦の実状に合わない。そこで本邦でも入手が容易で副作用が少なく、しかも予防投与としての効果が良好な regimen を作成することを目的として実験を行った。まず抜歯後の一過性菌血症の発症を調べるために通常の方法で抜歯を行いその直後に肘静脈から採血し細菌培養を行った。結果は 39 例中 27 例 69.2% に菌が検出され、計 44 菌株が検出された。検出菌に対する各種抗菌薬剤の MIC を測定した結果と抜歯創中血中抗菌薬濃度を合わせそれぞれの薬剤について用量と operation time を設定し、予防投与方法施行下の抜歯後一過性菌血症の発現頻度を比較した。内服薬では ampicillin の pro-drug が最も良好な成績 (一過性菌血症発現率 4.2%) であった。ついでセフェム 2 剤、(CFTM 同 14.8%、CPDX 同 18.2%) EM (同 22.2%)、ピリドンカルボン酸系抗菌薬 2 剤 (TFLX 同 22.7%、OFLX 同 36.8%) と続いた。注射剤については ABPC (同 0%)、CLDM (同 4.3%) とともに良好な結果であった。以上の結果を基に予防 regimen を作成した。

歯科的観血処置時の予防投与 Regimen

用量 手術時間(内服後)

Standard

ABPC

pro-drug	500 mg	45~120 分
ペニシリン禁忌だが, セフェムは使える患者に対して		
CFTM-PI	200 mg	80~140 分
CPDX-PR	200 mg	120~240 分
ペニシリンもセフェムも使用できない患者に対しては		
EM	600 mg	50~120 分
TFLX	300 mg	100~130 分

special

ABPC 2g を電解質液 100~200 ml に溶解後 30~120 分で点滴静注し, 半量投与された時点で処置を開始し, 点滴終了時まで処置を終える。ペニシリンが使用できない患者に対しては CLDM 600 mg を上記と同様の方法で用いる。

104 Ofloxacin の主として造血器腫瘍患者の二次感染症に対する予防効果

澤田博義・田嶋政郎・笹田昌孝

山本孝吉・大熊 稔

京都大学医学部第一内科

鈴木孝世

滋賀県立成人病センター血液内科

目的: 造血器腫瘍患者は compromised host の代表であり感染症の合併は死因として重要である。我々は OFLX の二次感染症に対する予防効果を検討したので報告する。

患者および投与方法: 京大第一内科および滋賀成人病センターに入院し化学療法後あるいは原疾患の病態により好中球減少 ($<500/\mu\text{l}$) をきたした 69 例の造血器腫瘍患者の 95 病期に本剤の 300~600 mg を経口投与した。症例は ANLL 22 例, ALL 14 例, ML 18 例, その他 15 例, 年齢は 16 歳から 81 歳 (平均 51.9 歳), 投与日数は 7~156 日 (平均 39.5 日), 平均投与総量は 17.0 g であった。効果判定は無熱患者を有効 (E), 38.5°C 以上の発熱を合併した症例を無効 (NE), 3 症例は発熱を合併したが腫瘍熱を合併したとし効果判定不能 (NEV) と判定した。

結果: 全症例に対する有効率は 74.7% であり, 疾患別有効率に有意の差は認められなかった。投与期間別有効率をみると 28 日以内に投与が終了した症例で有効率がよく, それ以上の投与期間の症例は有効率の低下が認められた。投与総量別有効率では 5g 以下の症

例がもっとも高く (91.3%), 投与総量の増加にしたがって有効率が減少したが, 50.1 g 以上の投与例でも 50% が長期に渡り無熱で経過した。300 mg 投与群と 600 mg 投与群の差は有意ではない。20 例の症例において二次感染の合併を認めたが 16 例では他の抗生物質投与によって感染症の治癒が得られた。したがって本剤の予防投与は多剤耐性の細菌感染を惹起しないと考えられる。

考察: 本剤は造血器腫瘍患者の二次感染症の予防に有効である。

105 ニューキノロン剤の唾液移行

佐々木次郎・植松正孝・坂本春生

井本 隆・山崎純子

東海大学医学部口腔外科

ピリドンカルボン酸系抗菌薬 7 剤の唾液濃度が血中濃度の指標となりうるかどうか, 我々自身が被験者となって測定した結果, 下記のように多くの薬剤で利用価値のあることが分かった。

〔唾液を血中濃度の TDM として用いる〕

enoxacin: 空腹時投与のみ

ofloxacin: 空腹時でも食後でも可

lomefloxacin: 可であるが, 空腹時と食後で ratio に差がある

tosufloxacin: 空腹時でも食後でも可

fleroxacin: 空腹時でも食後でも, 服用後 4 時間までは可

sparfloxacin: 空腹時でも食後でも可。服用後 12 時間でも可。

TDM として用いる中に掲げなかった norfloxacin は, 唾液移行が低いため, 濃縮操作を行えば, 唾液濃度が血中濃度の指標となりうる。

薬剤ごとの唾液移行濃度の差については, 蛋白結合率とか pka からは説明がつかない。さらに, 唾液移行の高いことの利点と欠点もまだ分かっていない。現在のところは, 多くの薬剤で, 口腔内に貯留した自然唾液をサンプルとして血中濃度が推定できるという段階である。

106 DR-3355 の口腔領域の組織移行に関する検討

岩重洋介・佐藤田鶴子・井下万也
菊池典久・柳井智恵・前川登志江

山口昌彦・園山 昇

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座

目的: DR-3355 はラセミ体である OFLX の一方の光学活性1体であり, OFLX の活性本体として, そのほぼ2倍の抗菌活性を示すといわれている。また, 組織への移行に関しては経口投与により OFLX と同程度の移行がみられると考えられている。そこで今回は New Zealand White 種ウサギを用い DR-3355 および OFIX を, おのおの等量経口投与し, 口腔領域における組織への移行を比較検討した。

方法: New Zealand White 種ウサギ雄, 体重 2.5~3.0 kg を前日より禁食とし, DR-3355 20 mg/kg および OFLX 20 mg/kg を各々経口投与した。血清は投与後 15 分, 30 分, 45 分, 60 分, 90 分, 120 分, 180 分, 240 分の各時点で耳静脈より採血を行い試料とした。各組織は血清と同時に屠殺後, 採取し, homogenize し, 薄層平板ペーパーディスク法にて bioassay を行い, 薬動力学的解析を行った。

結果および考察:

① DR-3355 の組織移行のピークは投与後 100~140 分であり, OFLX よりやや遅れ, また濃度のピークは 0.88~8.76 $\mu\text{g/g}$ であり, 下顎骨を除く各組織での移行量は OFLX より明らかに違いの認められる良好な移行が得られた。

② 各組織での DR-3355 の対血清比は 1.32~2.16 であり, 顎下腺, 耳下腺への移行は良好であり, 血清中移行より上回っていたが, 下顎骨への移行は下回っていた。

③ 各組織への移行量の違いについては, 顎下腺が最も高く, 耳下腺, 血清, 舌, 下顎骨の順で, これは OFLX と同様の結果を得た。

以上より, 歯性感染症に対し良好な治療効果をもたらしている OFLX に比し, DR-3355 は血清中濃度はほぼ等しいが, 組織では 2~3 倍の移行量を示すことより, さらに一層良好な臨床効果が得られることが示唆された。

107 DR-3355 の血中濃度および口蓋扁桃組織内移行性

柳内 統

旭川赤十字病院耳鼻咽喉科

目的: DR-3355 は OFLX の一方の光学異性体1体であり, その抗菌力は OFLX の約2倍である。抗菌剤が臨床においてその効果を発揮するには, 感染局所の薬物濃度が推定起炎菌の薬剤に対する MIC を上回ることが重要である。我々は本剤の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性評価の一環として, 口蓋扁桃における組織内移行性を検討したので報告する。

対象と方法: 口蓋扁桃摘出術を目的として当院へ入院した 24 例を対象とした。DR-3355 200 mg を臓器摘出前に経口投与し口蓋扁桃組織を摘出した。摘出時間は薬剤投与後 1~9 時間であり, 組織摘出と同時に肘静脈血を採取した。濃度は HPLC 法にて測定した。

結果: DR-3355 の口蓋扁桃組織内濃度は 2, 3, 4, 5 時間後にそれぞれ 4.95, 4.17, 3.50, 2.95 $\mu\text{g/g}$ であった。また, 口蓋扁桃組織内濃度と血清中濃度の間には, 明確な相関 ($R=0.887$) が認められ, 口蓋扁桃組織内濃度の対血清比は 2 時間 1.91, 3 時間 1.89, 4 時間 1.88, 5 時間 1.86 と組織内濃度は血清中濃度の約 2 倍の移行性を示した。

考察: 扁桃炎の主要な起炎菌は, *S. aureus*, *S. pyogenes* 等であり, これら細菌に対する DR-3355 の MIC は約 1.56 $\mu\text{g/ml}$ である。上記の成績より, 口蓋扁桃組織内濃度は約 8 時間にわたり, 1.56 $\mu\text{g/g}$ 以上が保持されるものと推定される。また組織移行性も血清中濃度の約 2 倍と非常に高いことから考え本剤は扁桃炎をはじめとする耳鼻咽喉科領域感染症に対し, 临床上十分に治療効果が期待できる薬剤であることが示唆された。

108 TA-167 の口腔外科領域における基礎的検討

第1報: 家兎組織への移行性の検討

小林総一郎・竹野々巖・大塚芳基
中筋加名子・平野富希・元地茂樹
佐野栄作・吉位 尚・中尾 薫
島田桂吉

神戸大学医学部口腔外科学講座

ニューキノロン系新薬 TA-167 の口腔外科領域に

おける有用性を検討する目的で、本剤の家兎口腔組織内濃度を測定した。

方法: NZW 種ラビットに TA-167 20 mg/kg を空腹時経口投与し、0.5, 1, 2, 4, 6, 8 時間後に血清および各臓器を採取した。主要臓器(肺, 肝, 腎, 脾), 口腔軟組織(歯肉, 舌, 咬筋, 顎下腺, リンパ節), 骨組織(上顎骨, 下顎骨皮質骨・骨髄, 大腿骨皮質骨・骨髄)を採取し、HPLC 法を用いて濃度測定を行った。

結果および考察: 血清濃度は、投与後 2 時間値が最も高く、1.48 $\mu\text{g/ml}$ を示し、8 時間後においても 0.37 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を認めた。主要臓器の最高濃度は、肝、腎の順に高く、それぞれ 1 時間値の 17.12 $\mu\text{g/g}$ 、2 時間値の 15.90 $\mu\text{g/g}$ であった。口腔軟組織では顎下腺、歯肉の順で移行濃度が高く、それぞれの 2 時間値は 5.27 $\mu\text{g/g}$ 、5.97 $\mu\text{g/g}$ であった。舌では 1 時間値の 3.84 $\mu\text{g/g}$ 、リンパ節、咬筋では 2 時間値の 2.77、2.03 $\mu\text{g/g}$ が最高値であった。一方骨組織への移行は、上顎骨では 1 時間値の 0.90 $\mu\text{g/g}$ が最もいい値であった。下顎骨皮質骨は 2 時間値の 1.20 $\mu\text{g/g}$ が最も高い値を示したが、下顎骨骨髄では 30 分値~8 時間値まで 0.33~0.68 $\mu\text{g/g}$ とほぼ一定の濃度が持続していた。今回検討した TA-167 は、口腔軟組織に対しては、どの組織もすべての時間において血清を上回っていた。骨組織への移行は、血清濃度を下回るものの、1~8 時間値まで大差なく持続する傾向がうかがわれた。本剤は口腔軟組織、顎骨組織への良好な移行性を有しており、口腔感染症治療において期待の持てる薬剤であると推察された。

109 TA-167 の口腔外科領域における基礎的検討

第 2 報 ヒト口腔組織移行性の検討

中筋加名子・竹野々巖・大塚芳基
平野富希・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講座

ニューキノロン系抗菌剤 TA-167 の口腔外科領域における有用性を検討するため、ヒトの抜歯創および口腔組織への移行濃度を測定した。

対象および方法: 抜歯創濃度については食後 TA-167 300 mg を投与し、抜歯窩内に貯留した血液を 8 mm の Thick paper disc に直接採取した。また他の口腔組織も経口投与後採取し、同時に末梢静脈から得

た血清を検体とした。TA-167 の濃度は、Paper Disc 法を用いた Bioassay により測定した。

結果および考察: 抜歯創への移行は、投与後 30 分以内では測定限界以下の症例が多くみられたが、2 時間以降では 1.13~3.95 $\mu\text{g/ml}$ と良好な移行を示した。口腔組織のうち、歯肉は 1.60~2.40 $\mu\text{g/g}$ で血清を下回るものもあったが、腺組織は 3.15~8.00 $\mu\text{g/g}$ 、筋組織は 5.10~6.40 $\mu\text{g/g}$ と血清を上回る良好な移行性が得られた。顎骨濃度は 3 時間未満では測定限界以下であったが、3 時間から 5 時間で血清の約 30~80% の移行がみられた。顎骨内の嚢胞では 3~5 時間で 1.53~2.82 $\mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜では測定限界以下の 1 例の他、0.87、1.89 $\mu\text{g/g}$ の移行性が得られた。3 時間から 5 時間では、腺組織への移行が高く、ついで筋組織、血清、歯肉、顎骨組織という結果であった。口腔感染症からの分離菌のうち *Streptococcus* 属に対する MIC₅₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、抜歯創濃度を考えあわせると、2 時間以降ではほとんどの症例が MIC₅₀ をカバーしており、予防投与は 2 時間をめやすに行う必要があると思われる。総じて、本剤の口腔組織濃度は服用後約 3~4 時間で上昇カーブを描き、漸次ゆっくりと低下を示すことが示唆された。このことは本剤の服用における特徴を裏付けており今回の結果をふまえて臨床面での検討を加えたいと考える。

110 DR-3355 の経口テオフィリン血中濃度におよぼす影響

沖本二郎・二木芳人・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科

目的: DR-3355 はオフロキサシン (OFLX) の光学異性体 (ℓ -体) であり、OFLX の活性本体と考えられているキノロン系経口抗菌剤である。キノロン系抗菌剤の中には、気管支拡張剤であるテオフィリン製剤を併用すると、テオフィリンの血中濃度を著しく高め、消化器症状やフラフラ感などの副作用が惹起されることが報告されている。そこで本剤のテオフィリン血中濃度におよぼす影響について検討した。

対象および方法: 対象は 7 人の健康成人男子ボランティアである。方法として、テオフィリン 1 日 400 mg (分 2) を 9 日間連続投与し、投与開始 5 日目よりテオフィリンに加え、DR-3355 1 日 300 mg (分 3) を 5 日間併用投与した。4 日目のテオフィリン濃度をコントロールとし、7 日目 (併用 3 日目)、9 日目 (併用 5 日目) に DR-3355 併用時のテオフィリン濃度を測定し、コントロールと比較した。

結果: コントロールにおける最高血中濃度および濃度曲線下面積 AUC₍₀₋₁₀₎ は、それぞれ 9.59 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 84.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった。併用 3 日目では、コントロール値と比較して、最高血中濃度は 1.09 倍 AUC₍₀₋₁₀₎ は 1.11 倍であり、併用 5 日目ではそれぞれ 1.03 倍, 1.02 倍であった。本試験期間中に臨床的な副作用は認められなかった。

結論: DR-3355 は、テオフィリン併用時においてテオフィリンの血中濃度にほとんど影響をおよぼさなかった。また、上記成績は我々が以前検討したオフロキサシンの成績と比較すると、ほぼ同等のテオフィリンとの相互作用を有するものといえる。

111 数種のニューキノロン剤の髄液内移行について

稲土博右・宮北英司・岡田敬司
木下英親・河村信夫
東海大学医学部泌尿器科学教室

ニューキノロン剤は、臨床に非常に有用性を持つものであるが、副作用も多く、特に、中枢神経系への副作用は危険も伴い注意すべき点である。我々は、中枢神経系副作用の発現に髄液内濃度が関与しているのではないかと考え、以前より数種の薬剤につき検討を行ってきた。今回、OFLX, FLRX, SPFX, TFLX につき比較・検討を行った。

対象および方法: 東海大学病院泌尿器科入院患者のうち、脳脊髄疾患を有さず、治療に腰椎麻酔を要した 120 名 (男性 102 名, 女性 18 名) に対し、腰椎麻酔施行 2 時間から 24 時間前に対照薬を単回投与し、腰椎麻酔時に髄液 0.5 ml, 血液 5 ml を採取し薬剤濃度を比較した。(投与薬, 投与時間については、封筒法を用いており、OFLX (200 mg) 40 名, SPFX (200 mg) 41 名, FLRX (200 mg) 20 名, TFLX (150 mg) 19 名であった。OFLX, SPFX と, FLRX, TFLX の対照人数の差は、実施期間が異なったためである。

結果: OFLX は、内服 12 時間後に髄中濃度が 0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と最高値を示し、以後漸減した。

SPFL は、内服 8 時間後に髄中濃度が 0.436 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と最高値に達し内服 12 時間後には 0.279 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と約半量に減少していた。

FLRX は、内服 4 時間後に髄中濃度が 0.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と最高値を示し、以後減少はわずかであり髄液内残存性が疑われた。

TFLX は、各時間を通じ髄液内濃度が 0.01~0.03

$\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲内であり髄液移行の少ない薬剤であると思われた。

考察: 以上の結果と日本国内で行われた open trial による副作用報告の中枢神経系副作用発現率 (OFLX 0.58%, SPFX 0.61%, FLRX 1.8%, TFLX 0.42%) を比較すると、中枢神経系副作用発現に髄液内濃度の占める割合は少なく、髄液内残存性や、他の因子の存在が疑われた。

112 腎機能障害患者における DR-3355 の体内動態の検討

斉藤昭弘・河田幸道
岐阜大学医学部泌尿器科
蟹本雄右
福井医科大学泌尿器科
斎藤 功
東京共済病院泌尿器科

目的: DR-3355 の腎機能障害患者に対する用法・用量決定のための基礎的検討として、腎機能障害患者における体内動態を検討した。

方法: 尿路感染を持たない 16 歳以上 80 歳未満の透析治療を行っていない腎機能障害患者 23 例を対象とし、DR-3355 100 mg を食後単回経口投与した。投与後 1, 2, 4, 6, 10, 24, 48 および 72 時間後に末梢静脈血を採取するとともに 0~2, 2~6, 6~10, 10~24, 24~48 および 48~72 時間までの区間尿を採尿し血清および尿中の DR-3355 の濃度を HPLC 法にて測定した。

結果: 腎機能障害の程度により、軽度 (I 群): $40 \leq C_{cr} < 70$; 7 例, 中等度 (II 群): $20 \leq C_{cr} < 40$; 11 例および重度 (III 群): $C_{cr} < 20$: 5 例に分類した。平均最高血中濃度は I 群では 2 時間後に 1.463 $\mu\text{g}/\text{ml}$, II 群では 2 時間後に 1.552 $\mu\text{g}/\text{ml}$, III 群では 4 時間後に 1.386 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、24 時間後には I 群では 0.293 $\mu\text{g}/\text{ml}$, II 群では 0.474 $\mu\text{g}/\text{ml}$, III 群では 0.781 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、腎機能障害の程度に相応して高値を示した。One-compartment model にて simulation すると、血中 $T_{1/2}$ は I 群 6.44, II 群 11.06, III 群 28.22 時間であり、 C_{cr} と血中 $T_{1/2}$ とは $Y=241.57/X$ のよい相関 ($r=0.935$) を示した。AUC は I 群 18.80, II 群 27.85, III 群 64.76 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった。72 時間までの尿中回収率は I 群 70.08%, II 群 59.70%, III 群 30.38% であり腎機能障害の程度が強いほど尿中排泄率は低値であった。なお全 23 例において自他覚的副作用は認めなかった。

結論: 100 mg 単回投与時の血中濃度より得られた薬動力学的パラメーターを用い、one-compartment modelで投与を反復する場合の血中濃度をsimulationし、定常状態における最高血中濃度およびパターンから判断すると、健常者の常用量を1日300 mg 3分割投与とした場合 C_{cr} が40以上70 ml/min未滿では100 mg 1日2回投与、20以上40 ml/min未滿では1日1回投与、また20 ml/min未滿では100 mg 1錠を48時間以上の間隔で投与すべきと思われた。

113 ニューキノロン剤のヒト好中球内への移行に関する研究

古賀宏延・平 和茂・宮崎義継
前崎繁文・山田 洋・賀来満夫
河野 茂・原 耕平
長崎大学医学部第二内科

目的: 我々は各種抗生剤のヒト好中球内への移行性に関して、 β -ラクタム系はHPLC法にて、マクロライド系はRI法にて濃度を測定してきた。しかしHPLC法は操作がやや繁雑で感度が低いため、多数の好中球や高濃度の抗生剤との培養が要求される欠点がある。またRI法は感度は優れているが、特殊な検査施設を必要とし、人体への影響も無視できない点が懸念される。この両者の欠点を補う方法として今回我々はFluorometerを用い、ニューキノロン剤の細胞内移行性について検討した。

方法: 健康成人よりヘパリン加静脈採血し、好中球を分離後、種々の条件下にOFLX,あるいはOPC-17116(いずれも5.0 μ g/ml)と混合培養した。その後シリコン油にて細胞と細胞外液を分離し、細胞内外の薬剤濃度をFluorometerにて測定した。培養条件の変化(37°C, 4°C, ホルマリン処理細胞など)や、解糖系、ミトコンドリアの代謝阻害剤の影響、細胞内から外への流出速度などについて検討した。

結果: OFLX細胞内移行率(細胞内/外濃度比)は8倍、OPC-17116は60倍といずれも良好で、その移行には能動輸送系の関与が示唆された。また細胞内から外への流出も良好であったが、OPC-17116は外液のpHに大きく影響された。

考察: Fluorometerを用いた細胞内濃度測定の結果は、従来のHPLC法とよく一致し、本法の有用性が示唆された。本法はHPLC法に比べて高感度で、低濃度での細胞内移行性が測定できた。今回測定したOFLXとOPC-17116の細胞内移行率は良好で、特にOPC-17116はOFLXより8倍優れた移行性を示し、

両薬剤とも細胞内への移行には能動輸送系の関与が示唆された。

114 DR-3355およびDR-3354のヒト好中球内への移行に関する検討

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・晋久原浩
伊良部勇栄・橘川桂三・重野芳輝
齋藤 厚

琉球大学医学部第一内科

草野展周・平良真幸・仲宗根勇・外間政哲
同 中央検査部

OFLXはラセミ体でありその構造中のオキサジン環上のメチル基が α または β 配置をとるためS体とR体の光学異性体が存在する。そのS体がDR-3355であり、R体がDR-3354である。細菌に対する抗菌活性はDR-3355がDR-3354より明らかに強力であるという報告がなされ、DR-3355はOFLXをより精製した抗菌剤として現在、基礎および臨床においてその効果が検討されている。

今回、我々はこの両光学異性体のヒト好中球への取り込みに関する検討をHPLCを用い細胞内濃度および細胞外濃度を測定しその比率Intracellular/Extracellular concentration ratio (I/E ratio)を求め比較検討した。

DR-3355, およびDR-3354の培養濃度の変化に対する細胞内移行度の変化を検討した。10 μ g/mlでDR-3355が7.01, DR-3354が7.63, 以下25 μ g/mlで9.63と9.47, 50 μ g/mlで8.93と9.91, 100 μ g/mlで8.02と7.10であった。濃度による両薬剤の細胞内取り込みには差が認められなかった。さらに3剤の50 μ g/ml, 30分培養時の検討を行い、I/E ratioはそれぞれ、DR-3355が 8.83 ± 1.27 , DR-3354が 9.97 ± 0.75 , OFLXが 9.07 ± 0.72 で、3剤の平均値間には有意な差は認めず光学異性体による細胞内への取り込みには差は認められなかった。

また、これまでに測定した他のニューキノロン剤のI/E ratioは14.99から4.68という値を示しDR-3355は8.83と中間の値を示した。

115 Fleroxacin の口腔組織内移行に関する検討

澤裕一郎・原 英之・大根光朝

椎木一雄¹⁾・菅野和幸

奥羽大学歯学部口腔外科学第2講座

¹⁾ 総合いわき共立病院歯科口腔外科

目的: Fleroxacin (FLRX) の吸収および体内動態を検索する目的で、FLRX をラットに経口投与し、血中および口腔組織への移行について検討した。

実験方法: 1群3匹、合計21匹のWistar系ラットにFLRX 10 mg/kg を胃カテーテルを用いて経口投与し、投与後15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間に股動脈を切断放血死させ、血液および口腔組織として歯肉、舌、顎骨、顎下リンパ節、顎下腺を採取、同時に腎臓および肝臓を採取した。採取した血液は血清とし組織は1/15 M PBS (pH 7.4) にてホモジナイズし、3,000 rpm、15分間遠心分離して得られた上清を試料とした。濃度測定はpaper disc methodにより行った。標準液、試料の希釈は1/15 M PBS (pH 7.2) を用いた。

実験結果: 血清ならびに各組織内濃度より算出した T_{max} では血清、各組織ともに0.39~0.81 hの同程度の値を示した。 $T_{1/2}$ では肝臓、腎臓は血清と類似していたが、他の組織では4.99~7.71 hと著明に延長していた。 C_{max} は肝臓が最も高く、次いで腎臓、顎下腺、血清、顎下リンパ節、顎骨、歯肉、舌、の順であった。AUCは肝臓が最も大きく、次いで顎下リンパ節、顎下腺、腎臓、顎骨、歯肉、舌、血清の順であった。

考察: 本剤は顎下腺および顎下リンパ節への移行が良好であり、特に、顎下腺では血清の1.2倍の濃度を示し、他のニューキノロン剤と同様に唾液の移行が良好なことが推測された。口腔内組織である歯肉、舌では C_{max} の対血清比がそれぞれ0.62、0.47と低かったが、 $T_{1/2}$ が延長し、歯肉、舌に長く留まっているため、AUCの対血清比では1.77、1.64と血清より高い値を示した。以上の成績より、本剤は口腔領域組織への移行が良好な抗菌剤であることが示唆された。

116 ニューキノロン剤とその他の抗菌剤の唾液中移行濃度に関する検討

—唾液中蛋白結合を中心に—

坂本春生・金子明寛・唐木田一成

足利赤十字病院口腔外科

小林寅詰・佐藤弓枝・村岡宏江

三菱油化 BCL 化学療法研究室

唾液中の抗菌剤濃度を測定する意義は、唾液中の薬剤濃度が血清中のTDMとして有効であるかどうかを知ることにもある。ニューキノロン剤は唾液移行がよく、血清中濃度のTDMとして有用である。多くの薬剤では、単純拡散によって荷電をもたない中性の薬物分子が膜を通過して唾液中に移行すると考えられ、血清中の非蛋白結合濃度を反映するとされ、両者の間には相関式(Henderson-Hasselbachら)がある。しかし、薬剤の唾液濃度測定に際しては、唾液の流量、pH、ムチンの影響、検体の採取などが絡み、また上記の相関式に当てはめるためには、Pka、血清、薬物のpH、蛋白結合率の測定法も変動の大きな要因となる。今回、相関を知る目的で、血清蛋白結合率、唾液移行および蛋白結合率について検討した(限外遠心濾過法、アミコンセントリフリーシステム)。

蛋白結合率は健常成人3~5名に薬剤を服用させピーク値の得られる時間を設定して採取した血清および自然流出唾液を用いた。使用薬剤はOFLX、NFLX、CPFX、DR 3355、SPFX、TA 167、CLDM、LAPC、CFTMである。血清、唾液中の蛋白結合率はNFLX(血清5.56%/唾液6.21%)、OFLX(30.1/-19.8)、CPFX(31.7/24.7)、DR 3355(6.69/13.1)、SPFX(15.4/21.6)、TA -167(11.5/18.9)、CLDM(83.2/13.2)、LAPC(20.8/ND)、CFTM(NT/ND)であった。

OFLXにおいて唾液蛋白結合率が-19.8%となった。filtrationした濾液濃度がTotal濃度を上廻ったためTotalを5倍希釈(PBS Pr 17.0)したところ、濾液濃度を上廻る値が得られた。これは、混合唾液や残渣への薬物の吸着や結合が外れたものと思われたが測定値に与える影響が示唆された。*In vitro*で添加回収実験を行ったところ、OFLXでは蛋白結合率はきわめて低く、*in vivo*の結果は見られなかった。

唾液中移行濃度を測定する際には、検体の処理に関わる影響を厳密にし、精度に関わる因子を一つ一つ把握することが重要であると思われた。今後、さらに検討を加える予定である。

117 慢性気道感染症症例における ofloxacin の唾液移行に関する検討

和田光一・川島 崇・塚田弘樹
鈴木紀夫・嶋津芳典・荒川正昭
新潟大学医学部第二内科

目的: 慢性気道感染症症例における ofloxacin (OFLX) 内服後の唾液内濃度を測定し、血中および喀痰中濃度との関連を検討した。

方法: 慢性気道感染症 20 例 (男 11 例, 女子 9 例, 平均年齢 64.5 ± 15.9 歳, 平均体重 48.76 ± 8.40 kg) において, OFLX 300 mg 内服前, 1, 2, 4, 6, 8 時間後の唾液内, 血中および喀痰中濃度を HPLC 法で測定し, 健常人群 (5 例) と比較した。対象例は, いずれも肝機能, 腎機能は正常であった。

結果: 慢性気道感染症症例のうち, 胃切除症例 2 例を除いた 18 例において, 唾液, 血清, 喀痰の C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) は, それぞれ 2.35, 3.16, 2.74, T_{max} (h) は, 4.22, 3.58, 4.99, AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) は, 27.75, 27.17, 30.91, 37.91, $T_{1/2}$ (h) は, 3.27, 2.75, 3.95 であった。一方, 健常人群において, 唾液, 血清の C_{max} は, それぞれ 2.97, 2.78, T_{max} は, 0.46, 1.41, AUC は, 18.92, 27.11, $T_{1/2}$ は, 4.08, 5.70 であった。唾液内濃度のパラメーターは, 健常人群と比較すると, T_{max} が延長し, AUC が大きい傾向が認められた。また, 70 歳以上の慢性気道感染症症例の唾液では, T_{max} と $T_{1/2}$ が延長し, AUC が大きかった。胃切除例においては, T_{max} が短かった。

慢性気道感染症症例における OFLX の血清濃度と唾液内濃度の関連は, $Y = -0.14 + 0.78 X$ ($R = 0.77$) とよい相関を示した。血清と喀痰の関連では, $Y = -0.19 + 0.92 X$ ($R = 0.74$) で, 同様によい相関を示した。

考察: OFLX の唾液中への移行はきわめて良好であり, 血清濃度と密接な相関を示した。したがって, OFLX の TDM は唾液内濃度を測定することにより, 患者に苦痛を与えることなく可能であると考えられる。また, 高齢者においては吸収, 排泄が遅延していると考えられた。

118 最近の抗菌剤の眼内動態に関する検討

宮尾益也・本山まり子・坂上富士男
田沢 博・大石正夫
新潟大学眼科
大桃明子
県立がんセンター新潟病院眼科

目的: 眼科化学療法の効果を上げるためには, 抗菌剤の眼内動態の良否が重要な条件となる。今回, 当科において, 1980 年~1990 年の間に検討した各種抗菌剤の前房水内移行の成績をまとめて総括的に報告する。

方法: 注射剤 23 剤, 経口剤 19 剤の計 42 剤を対象とした。白色成熟家兎に抗菌剤を注射または経口投与して, 経時的に前房水および血液を採取し, 薬剤の移行濃度を測定した。

濃度測定は, バイオアッセイまたは HPLC 法で行った。測定された前房水内濃度のピーク値をとり, 血清内濃度との比, 房血比を求めて眼内移行を比較検討した。

結果: 1. 注射剤: ペニシリン剤の房血比は 5.28~11.6%, セフェム剤で 5.95~20.17% であった。アミノ配糖体剤では 13.4~30.27% であった。いずれもピークは 1/4~1 時間以内であった。

2. 経口剤: ペニシリン剤の房血比は 8.52~20.6%, セフェム剤は 3.62~20.11% で, かなりのバラツキがみられた。マクロライド剤は 22.8~75.8% で高値を示した。キノロン剤は 6.38~23.6% であった。ピーク値は 1~4 時間以内であった。

3. マクロライド剤の房血比が最も高く, 眼内移行が良好であり, セフェム剤, アミノ配糖体剤, キノロン剤は, ほぼ類似の移行を示した。

4. 注射剤は経口剤に比べて, よりはやくピーク値に達し, 房血比はやや高く, 消失もはやい傾向にあった。

119 DR-3355 のヒト涙液内への移行動態の検討

福田正道・富井隆夫
村野秀和・佐々木一之
金沢医科大学眼科

目的: 全身的に投与された抗菌剤の外眼部感染症に対する治療効果を検討する上で薬剤の涙液への移行動態を検討することは重要な事項の一つである。正常健

康人を対象に DR-3355 を経口投与後、涙液および血清中薬剤濃度を測定した。

対象・方法: 健康成人男子, 13 名 (24 歳~39 歳, 平均年齢 32 歳) を対象に空腹時 DR-3355 100 mg (1錠) を単回, 経口投与した。薬剤投与後 30 分, 1, 2, 4, 8, 12, 24 時間の時点で、涙液ならびに静脈血を採取し、これを試料とした。涙液採取法は二種の方法により各眼から採取した。第 1 法は内径 1 mm のガラス毛細管を用い、外眼角部で涙液メニスカスに接触させ採取した。第 2 法は生理食塩水 20 μ l を結膜嚢内に点眼後、下結膜嚢から採取した。採取した試料は薬剤測定まで -20°C で保存した。試料中の DR-3355 濃度測定は HPLC により行った。

結果: DR-3355 涙液内移行濃度では第 1 法では内服 30 分後より 8 時間まで、第 2 法では 30 分より 12 時間まで検出され、そのピークは 2 時間後にみられ以後減少の傾向を示した。薬剤の最高濃度値は第 1 法では $0.61 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ 、第 2 法では $0.92 \pm 0.67 \mu\text{g/ml}$ であった。いずれの時点でも第 2 法による薬剤濃度は、第 1 法によるそれよりも若干高濃度値を示したが、両者の間にはきわめて高い相関がみられた。(r=0.9965) 血清内移行濃度は内服後から最終測定時点まで、薬剤は血清中に検出された。30 分~8 時間までは、ほぼ同レベルの濃度値 ($0.68 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ ~ $1.04 \pm 0.30 \mu\text{g/ml}$) を示したが、12 時間、24 時間値は $0.06 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.06 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ と低値を示した。涙液における DR-3355 の消失半減期は 2.40 h (第 1 法)、3.04 h (第 2 法) 時間、血清では 5.6 h であった。

結論: 涙液を介して結膜、角膜など外眼部組織に移行する本薬剤の濃度は、外眼部感染症の治療に十分な有効濃度であると思われた。

120 ABK の硝子体内投与における眼内動態

大桃明子

県立がんセンター新潟病院眼科

大石正夫・宮尾益也

新潟大学眼科

眼内炎の治療の基礎的検討として、いくつかの抗菌剤の硝子体内投与時における眼内動態および眼毒性に関して実験を行ってきたがこの度 arbekacin について検討し、報告した。

日本種白色成熟家兎眼の硝子体内に ABK 500 $\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$ あるいは 1,000 $\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$ を one shot 注入し、投与後、1/2, 1, 2, 4, 8 時間後、1, 2, 3, 4, 7 日後の、

前房水・硝子体・血清および網脈絡膜内濃度を測定した。濃度測定は HPLC 法で行った。

ABK 500 μg 投与時の硝子体内濃度は薬剤投与 1/2 時間後で 216.2 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 305 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後、348.8 $\mu\text{g/ml}$ で、投与 2 時間後に最高値を示し、以後漸減して、7 日後 22.1 $\mu\text{g/ml}$ となった。前房水内濃度は 1/2 時間後 3.74 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 6.37 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 20.7 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 30.9 $\mu\text{g/ml}$ とピーク値を示し、以後徐々に減少して、7 日後 4.41 $\mu\text{g/ml}$ であった。ABK 1,000 μg 投与時の硝子体内濃度は薬剤投与 1/2 時間後で、590 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 648.4 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 691 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 723.4 $\mu\text{g/ml}$ で最高値を示す成績となり、以後は経時的に漸減して 7 日後は 31.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。前房水内濃度は、薬剤投与 1/2 時間後が 9.9 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 14.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 29.3 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後が 44.2 $\mu\text{g/ml}$ でピーク値となり次第に減少して 7 日後 7.46 $\mu\text{g/ml}$ である。

我々はこれまで、何種類かの薬剤の硝子体内投与に関して検討してきたが、いずれも硝子体内濃度は投与 1/2 時間後を最高値とし経時的に漸減している。しかし、この度検討した ABK は 500 μg 投与群で投与 2 時間後に、1,000 μg 投与群で投与 4 時間後に最高値を示した。その根拠についてはこれまでの実験では定かではなく、今後さらに検討を加える所存である。今回得られた ABK 硝子体内投与の成績は、従来我々が行ったどの抗菌剤よりも高濃度が長時間眼内に滞留しており、眼内炎治療での有用性を示唆する結果であった。

121 ニューキノロン剤の吸収・排泄におよぼす制酸剤の影響 (第 4 報)

—OFLX と消化性潰瘍剤—

柴 孝也・吉川晃司・吉田正樹

堀 誠治・嶋田基五郎・斎藤 篤

酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科

ニューキノロン剤の吸収・排泄におよぼす制酸剤の影響について種々の報告がみられるが、我々も本学会で 3 報を重ねている。ここでは、今日広く使用されているニューキノロン剤 (OFLX) と消化性潰瘍剤 (塩酸セトラキサートシメチジン) とを同時に内服した場合の影響について検討し、臨床の場での使用について考察した。

対象ならびに方法: ニューキノロン剤 (OFLX) 200

mg を1群4名の健康男子志願者(平均38歳, 64 kg)に単独, ならびに併用(クロスオーバー法にて塩酸セトラキサート(CETH, ノイエル®) 200, 800 mg, あるいはシメチジン(CIME, タガメット®) 400, 800 mg と水 100 ml で早朝空腹時に同時に内服させた。その際のOFLXの血中濃度, 尿中濃度, 尿中回収率の推移を経時的に検討した(測定法, HPLC)。

成績: C_{max} はOFLX 単独, CETH 200, 800 mg 併用で, それぞれ1.97, 2.31, 1.48 $\mu\text{g/ml}$ である。AUC は15.43, 15.52, 14.08 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 0~24 h であった。24時間までの尿中回収率で85.6, 83.3, 75.7%であった。

OFLX 単独, CIME 400, 800 mg をそれぞれ併用したときの C_{max} 1.0, 2.0, 1.0 $\mu\text{g/ml}$, AUC 15.43, 20.70, 21.53 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 0~24 h であり, 尿中回収率は85.6, 72.5, 73.2%であった。

考案: ニューキノロン剤(OFLX)は金属イオン(Al, Mg)を含む消化性潰瘍剤スクラルファート(アルサルミン®), コランチル®との併用により吸収・排泄に大きな影響のあることをすでに本学会で報告した。今回検討した金属イオンを含まない消化性潰瘍剤(ノイエル®, タガメット®)との同時内服での影響の少ないことを確認した。このことから, 臨床場においてニューキノロン剤と併用する消化性潰瘍剤の選択には, その組成をも考慮すべきものと考えられる。

122 ニューキノロン剤 ofloxacin (OFLX) の吸収におよぼす3種類の胃炎・消化性潰瘍治療剤の影響

宍戸春美・永井英明・川上健司

国立療養所東京病院呼吸器科

鈴木 伸

鈴木内科循環器科

ニューキノロン剤(NQ)は優れた *in vitro* 抗菌力と抗菌スペクトラムにより各科領域で広く使用されている。一方, 胃炎・消化性潰瘍治療剤(胃剤)も従来より広範囲の患者に使用されてきているため, NQと胃剤とが併用される機会が増大していると考えられる。そこで我々は, 本邦で使用頻度の高い胃剤3種類を選び, OFLX との同時併用における相互作用の影響を crossover 法にて検討した。被験者は健康成人男子志願者12名(平均年齢22歳, 胃液 pH 1.5~4.0)とし, 4日間の wash out 期間を置き randomize した割付けにて経口投与した。濃度測定は bioassay で行

った。

OFLX の血中濃度推移は, O群(OFLX 200 mg 単独)とS群(OFLX+テブレノン)とに有意差なく, K群(OFLX+塩酸ジサイクロミン, 乾燥水酸化アルミニウムゲル, 酸化マグネシウム)とU群(OFLX+ショ糖硫酸エステルアルミニウム塩)でO群, S群に対して有意差をもって血中濃度が低下した。 C_{max} , AUC, 尿中排泄率でも, O群=S群>K群>U群であった。

国立療養所東京病院において, 外来, 入院患者のNQと胃剤との併用の実態を明らかにした。NQとAl, Mg含有の胃剤との併用率は, 外来で30.6%, 入院で60.0%と高率であった。当院ではNQの主な投与目的は, 結核菌(主に多剤耐性菌)64.5%, 非定型抗菌21.1%であった。入院患者におけるNQと併用されたAl, Mgを含む胃剤の内訳では院内約束処方に含まれている酸化マグネシウム, メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが多かった。前記のU群, K群に相当する商品名U, 商品名Kも依然としてかなり併用されていた。

NQとAl, Mg含有薬剤との併用を避けるための今後の対策として, NQとの相互作用に関する消化器管薬の情報と共に, 院内約束処方の見直しやOTC薬の再検討が必要であると思われる。

123 抗生物質療法の時間薬理学的研究(第2法)

—Isepamicin の薬物動態におよぼす
投与時刻の影響—

吉山友二・小林輝明・朝長文弥

北里大学薬学部病院薬局学教室

中野重行

大分医科大学臨床薬理学教室

薬物動態学理論および微量薬物濃度測定技術の進歩に伴い, 体液中薬物濃度を参考に治療の個別化を進めていくTDMが治療場で普及してきた。しかし薬物動態値に基づく血中濃度の予測に際しては, 良好な正確さの得難いことが多く, その理由の一つとして一般に利用できる形で存在している薬物動態値が昼間の試験から得られたものであり, これのみが使用されているという要因もある程度考慮したい。これまで, aminoglycoside系の抗生物質であるgentamicinの薬物動態には, ヒトおよび実験動物において日周リズムの存在することが報告されている。今回は, isepamicin (ISP) の薬物動態におよぼす投与時刻の影

響をマウスで検討した。

実験には、自由摂食・摂水・明暗周期（明期：0700-1900）条件で飼育したICR雄性マウスを使用した。ISP（25 mg/kg, i.p.）投与は、明期（1300）あるいは暗期（0100）とした。投与15, 30, 60, 120分後に採血し、血中薬物濃度をFPIA法により測定して薬物動態値を明期と暗期の間で比較した。

マウスにおけるISPクリアランスは休息期である明期には暗期より低く、血中ISP濃度は明期に有意により高いことが認められた。血中濃度を予測する際の正確度が、予測に使用する投与時刻別薬物動態値により影響されることが示唆される。薬物の効果のみならず薬物動態に関しても、薬物の投与時刻により差異の認められることが種々の薬物で報告されている。aminoglycoside系抗生物質の薬物動態におよぼす種々の個体間変動については、加齢の影響、腎機能の影響など広く研究が進んでいるが、同一個体内の変動要因については、あまり検討がなされていない。ISPの薬物動態も個体の有する生体リズムにより影響されるが、このような所見は臨床のISP投与時においても、投与時刻に対する配慮をすることが投与計画をより合理的にするのに貢献しうる可能性を示唆しているものと思われる。

124 Cefpodoxime proxetil と ranitidine の相互作用

澤江義郎・岡田 薫・高木宏治
下野信行・三角博康・江口克彦
久保井礼

九州大学医学部第一内科，医療技術短大部

Cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) の吸収，排泄におよぼす，H₂受容体拮抗薬の1つである ranitidine および制酸剤である alumigel の併用の影響について検討した。

健康成人男子5名について，朝食後30分にCPDX-PR 200 mg を内服し，その後のCPDXの血清中濃度推移と尿中排泄状況をHPLC法により測定した。これに，前日の就眠前（11時間前）に ranitidine 150 mg, 300 mg を，あるいは朝食前30分に150 mg の内服を併用したとき，またCPDX-PR と alumigel 1 g を同時に内服させたときの血清中のCPDX濃度および尿中排泄率の変動を cross over で測定した。

CPDX-PR 200 mg 食後内服時の平均血清中CPDX濃度は4時間後に2.98 μg/ml の最高値となり，10時間後が0.63 μg/ml で， $T_{1/2}$ は2.7時間であった。こ

のときの平均10時間累積尿中排泄率は48.3%であった。

前日の11時間前に ranitidine 150 mg および300 mg 併用時には，平均最高血清中濃度は4時間後にそれぞれ3.17, 2.69 μg/ml で， $T_{1/2}$ が2.3, 2.8時間，10時間累積尿中排泄率は46.7, 43.5%であり，ranitidine 併用による著明な影響は認められなかった。

一方，ranitidine 150 mg を朝食前に併用すると，血清中CPDX濃度の立上りが遅延し，最高値は6時間後に2.29 μg/ml であり，平均累積尿中排泄率も41.1%と低下した。このときの $T_{1/2}$ は4.0時間と延長した。

Alumigel 同時内服時には4時間後に2.98 μg/ml の最高血清中濃度が得られ， $T_{1/2}$ は2.5時間で，累積尿中排泄率が48.3%とまったく影響が認められなかった。このことから，ranitidine のCPDX-PRの吸収におよぼす影響は必ずしも制酸作用によるものではないと推測された。

125 駆血帯使用が術前投与抗生物質 (CZON) の組織内濃度に与える影響

八木知徳・平岡正毅
手稲溪仁会病院整形外科

目的：整形外科領域で扱う骨・関節の感染症は，一旦発生したら治療に難渋し，慢性化することが多い。したがって手術の前に抗生物質を投与し，術後感染を予防しようとする試みがなされている。四肢の手術の場合，術中出血を抑えるため駆血帯を用いることが多いが，駆血帯使用下での術前投与抗生物質の血中および組織内濃度がどのように変化しているか不明な点が多い。そこで我々は駆血帯使用による抗生物質の影響を調べるとともに，投与後何分に駆血帯を使用するのが最適かを検討した。

方法：16歳以上の男女で，手術を行った55例を対象とした。投与方法は，術前に抗生物質 (CZON) 1 g を静注した。投与後30分毎に血液を採取し遠心分離した血清と，手術創内より採取した筋肉を-40°Cで凍結保存し，後日バイオアッセイ法にてCZON濃度測定を行った。駆血帯使用群では駆血帯開始時間を0～5分，6～10分，11～15分，16分以上の4群に分け駆血帯非使用群と比較した。

結果：1. CZONの血中濃度は駆血帯の有無に関係なく一定に減少していた。2. 駆血帯非使用群での組織内濃度は時間の経過とともに減少したが，駆血帯使用群は90分以内はほぼ10 μg/ml 前後で変化が少な

かった。3. 駆血帯開始時間別の組織内濃度は、15分以内であればほぼ同じであった。4. 手術時間が長くなるにつれ、MIC₉₀ 値 (1.56~3.13 µg/ml) 以下の症例が増加し、特に駆血帯解除後の症例が多かった。

考案: CZON の組織移行は速やかで、投与後 30 分以内に最高値に達し、その後徐々に減少していた。駆血帯を使用する場合、15 分以内に開始すれば高い組織内濃度が維持されることがわかった。しかし 2 時間を越え、しかも駆血帯を解除した例では MIC₉₀ 値を下回ることが多いので、抗生物質の追加投与が望ましい。

126 Cefuzonam (CZON) の膝関節組織内移行について

田窪伸夫・山本純己・仲田三平
宮島茂夫・清家 健
松山赤十字病院リウマチセンター

目的: 人工膝関節置換術 (以下 TKR) における最も重篤な合併症の一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、我々は術後感染の主要な起炎菌である *S. aureus* に強い抗菌力を有する、新しいセフェム系抗生剤 cefuzonam (以下 CZON) を術前に投与し、膝関節組織移行濃度を測定し、その有用性を検討したので報告する。

対象および方法: TKR 20 例に対し、CZON 2g を術前に one shot 静注し、投与後、30 分、60 分、90 分、120 分後の滑膜、海面骨、関節液、骨髓を採取し、各々の CZON 濃度を Bioassay 法で測定した。

結果: 滑膜、海面骨、関節液、骨髓とも CZON 投与後 30 分後の濃度が一番高く、それぞれ平均 68.1 µg/g、40.4 µg/g、107.4 µg/ml、5.65 µg/g であった。また、120 分後の濃度はそれぞれ、平均 19.2 µg/g、5.9 µg/g、34.3 µg/ml、1.19 µg/g であった。これらは術後感染の主要起炎菌に対する MIC₉₀ 値より高い濃度であった。

考察: 抗生剤の膝関節組織移行の検討は、TKR 術後感染予防や、骨感染症における有用性の裏付けとして重要である。

今回、CZON について検討したところ、術前の one shot 静注で、滑膜、海面骨、関節液、骨髓へ主要菌種の MIC₉₀ 値を超える濃度が投与後 2 時間以上移行し、また、CZON は *S. aureus* をはじめとするグラム陽性菌に強い抗菌力を有する Broad spectrum の新しいセフェム系抗生剤であることから、TKR など

の術後感染予防や骨感染症に有用な薬剤のひとつと思われる。

127 CS-533 の家兎 *S. aureus* 髄膜炎における髄液中移行およびペニシリン耐性 *S. pneumoniae* に対する MBC について

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

目的: CS-976 の抗菌活性部分である CS-533 は *Listeria* を含めた広い抗菌域を持ち、抗菌力も優れているので化膿性髄膜炎の主要起炎菌をすべてカバーしている。そこで本剤の髄液移行について家兎 *S. aureus* 髄膜炎を用いて髄液中移行を検討した。また我々は cefotaxime と ampicillin が無効であったペニシリン耐性 *S. pneumoniae* による髄膜炎に本剤が有効であった症例を経験したので、この菌に対する本剤の最小殺菌濃度を検討した。

方法: 髄膜炎家兎は既報の通り、日本白色家兎大槽内に *S. aureus* 209 P 株生食浮遊液を接種することにより作製した。24 時間後 CS-976 を 100 mg/kg 静注し、90 分までは 15 分毎、180 分まで 30 分毎に髄液、血清を同時に採取した。濃度測定は *B. subtilis* SANK 76959 を検定菌とする Bioassay 法で、標準曲線には MOPS 希釈系列を用いた。MBS はマイクロタイタープレイトを用いた液体希釈法により髄膜炎由来の 4 株について 6 薬剤を対照として測定した。

結果: CS-533 の髄液移行に関する各パラメーターは 8 羽の平均濃度曲線から最高血中濃度 218 µg/ml、最高髄液中濃度 16.2 µg/ml、最高濃度髄液血清比 7.43%、2 時間までの曲線下面積髄液血清比 15.9% であった。これらの数値は同系統の imipenem より優れており、他の β-ラクタム剤と比較しても優れていた。

S. pneumoniae に対する MBC はペニシリン耐性株 (1 株)、コントロール (3 株) の順に penicillin G と ampicillin 1.56, 0.025~0.05, cefotaxime と ceftriaxone 0.78, 0.0125~0.025, imipenem 0.2, 0.0125, CS-533 0.0125, 0.0125, vancomycin 0.39, 0.39~0.78 µg/ml であった。

本剤の髄液移行は優れており化膿性髄膜炎に適応可能と考えられた。またペニシリン耐性 *S. pneumoniae* による髄膜炎にも有効性が期待された。

128 Cefmenoxime と astromicin を同時に
投与したときの骨盤死腔浸出液中濃度三嶋広繁¹⁾・伊藤邦彦¹⁾山田新尚²⁾・玉舎輝彦¹⁾¹⁾ 岐阜大学医学部産科婦人科学教室²⁾ 県立岐阜病院産婦人科

近年、種々の理由からセフェム系抗生剤と、アミノグリコシド系抗生剤の併用が行われている。今回我々はセフェム系抗生剤として ceftizoxime (CZX) を、アミノグリコシド系薬剤として astromicin (ASTM) を選びに広汎子宮全摘術後の患者に投与し、経時的に肘静脈血および骨盤死腔浸出液を採取し、両剤の薬剤濃度を測定して2-コンパートメントモデルによる濃度曲線を描いた。

方法: まず CZX 1g および ASTM 200mg を5%ブドウ糖液 200ml に溶解し、6時間まで室温散光下に放置し両剤の残存力価および外観を観察し両剤とも安定であることを確認した。この後、広汎子宮全摘術を施行した患者5例に術中、腔断端を縫合閉鎖し、骨盤死腔を閉鎖腔とし、検体採取用にソラシックカテーテル 16F を腹膜外から骨盤死腔に挿入しておき、術直後から CZX 1g および ASTM 200mg を5%ブドウ糖液に溶解し、自動点滴注入ポンプで正確に60分で点滴静注した。点滴開始後10時間まで各時間毎に肘静脈血と骨盤死腔浸出液を採取し、それぞれの両薬剤の濃度を測定した。これらの測定値をもとに濃度曲線を描いた。

結果: 肘静脈血静注濃度は点滴終了時 CZX で 39.24 $\mu\text{g/ml}$ 、ASTM で 10.76 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し以後減少した。一方骨盤死腔浸出液中濃度は、CZX では点滴開始後 1.32 時間で 11.17 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し以後ゆるやかに減少した。また ASTM では点滴開始後 1.27 時間で 4.90 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し以後減少した。骨盤死腔浸出液中で CZX が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持する時間は約 6.3 時間、ASTM が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持する時間は約 6.5 時間であった。

考察: 今回の組み合わせは組織内濃度を中心に考えると互いに抗菌域を補いあう組み合わせであり、産婦人科領域感染症には有用な投与方法と思われる。

129 Cefzonam sodium (CZON) の血中濃度および子宮・付属器各組織内移行に関する検討

井上 隆・森 颯

愛媛県立中央病院産婦人科

目的: セフェム系抗生物質 cefuzonam (CZON) の産婦人科手術後の感染予防に対する有用性を確かめる目的で、血清中濃度および子宮・付属器各組織への移行性および術後感染予防効果について検討した。

対象および方法: 組織移行性試験の対象は子宮全摘術を施行した50例の有経婦人(29歳~53歳)とした。術前に CZON 2g を30分かけて点滴静注し、子宮動脈結紮時に肘静脈より採血し速やかに血清分離し凍結保存した。摘出した子宮からは腔部、頸部、体部、内膜の組織を約1g、また卵巣、卵管からも約1gを採取し、ただちに凍結し、濃度測定時まで保存した。濃度測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とする bioassay 法で行った。術後感染予防効果の対象は上記症例のうちの14例とし、CZON を術前2g、術後1gを12時間毎6回、計8g投与時の熱型、白血球数の変動、Fever index (F.I) について検討した。

結果: two compartment model の解析では、CZON 最高濃度は、血清 162.9 $\mu\text{g/ml}$ 、子宮頸部 59.8 $\mu\text{g/g}$ 、子宮腔部 57.4 $\mu\text{g/g}$ 、子宮体部 53.5 $\mu\text{g/g}$ 、子宮内膜 50.5 $\mu\text{g/g}$ の順で高く、卵巣、卵管組織では各々 49.1 $\mu\text{g/g}$ 、101.3 $\mu\text{g/g}$ であった。血清半減期 ($T_{1/2\beta}$) は 146 分であった。

熱型は、術後3日目以降は 37.0°C 以下に、F.I は、術後3日目以降は 1.0 degree hours 以下であった。また白血球数も術後7日目には術前の正常値に復した。

考察: CZON は、子宮・付属器各組織内に良好な移行を示し、血清中のみならず子宮各部位、卵巣、卵管組織内濃度は婦人科領域の感染症より高頻度に分離されるグラム陰性桿菌や嫌悪性菌、さらに黄色ブドウ球菌の MIC₉₀ を十分にカバーしており、また、十分な感染予防効果も認められ、重篤な副作用もなかった。以上より、婦人科領域の術後感染予防に対して有用な薬剤であることが確認された。

130 血液透析患者における cefodizime (CDZM) の体内動態と投与方法

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

目的: 慢性腎不全の治療として、血液透析を施行中の患者では、投与された抗生物質は健常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する。

方法: 対象は慢性腎不全で、週3回の維持透析を施行中の患者で、透析中と非透析日に CDZM 1g を one-shot で静注し、経時的に血液と透析液を採取し体内動態を測定した。測定は Cup method で行い、試験菌は *E. coli* NIHJ JC-2 を用いた。また CDZM 0.5g, 1g, 2g の投与量で透析終了時ごとに連続投与を行った。

結果: 透析中の体内動態は、投与5分後の血清濃度は、192.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4.5時間後の血清濃度は43.6 $\mu\text{g/ml}$ であり、 $T_{1/2\beta}$ は3.50時間であった。また、非透析日の体内動態は、投与5分後の血清濃度は、241.0 $\mu\text{g/ml}$ 、24時間後の血清濃度は24.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、 $T_{1/2\beta}$ は11.3時間であった。連続投与例では、1g 投与では2日後の透析前値1.02~1.27 $\mu\text{g/ml}$ 、透析終了時0.44~0.48 $\mu\text{g/ml}$ であり、2g 投与では2日後の透析前値7.57~7.70 $\mu\text{g/ml}$ 、透析終了時4.63~5.45 $\mu\text{g/ml}$ であった。

考案: 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、透析中でも健常人に比較して排泄が遅延していた。外来透析患者に CDZM を投与する際には、軽症感染に1g、重症には2g の透析終了時ごとの投与で効果を期待できるものと思われる。

131 Ceftazidime 静注後の前立腺組織内および血清中濃度について

畠山孝仁・森田昌良・鈴木駿一
仙台社会保険病院泌尿器科 TUR 部門

緒言: Ceftazidime (以下 CAZ) の前立腺組織内濃度と血清中濃度を測定した。

対象とした症例: 前立腺肥大症 37 例で、TUR-P による前立腺組織と、血液にて測定した。

投与および採取方法: CAZ 1g を one shot 静注し、60分、120分および240分にて採取した。

測定法: 日本グラクソ東京研究所にて、*P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層ディスク法によった。

結果: 投与後各時間の前立腺組織内濃度 (P)、血清中濃度 (S)、前立腺と血清中の濃度比 (P/S) を示す。60分のPは平均23.4 \pm 7.4 $\mu\text{g/g}$ 、Sは平均45.0 \pm 15.9 $\mu\text{g/ml}$ 、P/Sは平均0.58 \pm 0.27であった。120分のPは平均18.0 \pm 8.2 $\mu\text{g/g}$ 、Sは平均39.8 \pm 21.3 $\mu\text{g/ml}$ 、P/Sは平均0.53 \pm 0.31であった。240分のPは平均11.3 \pm 3.2 $\mu\text{g/g}$ 、Sは平均22.3 \pm 9.6 $\mu\text{g/ml}$ 、P/Sは平均0.60 \pm 0.31であった。

考察: CAZ にて前立腺組織内濃度を測定して、前立腺組織内に非常に高濃度に移行することが確認された。

また、永田らが報告した複雑性尿路感染症での臨床分離菌に対する CAZ の MIC₉₀ と、今回測定した P とを比較した。一般に、前立腺炎および尿路感染症の起炎菌として、*E. coli* や *Proteus* 等のグラム陰性菌が問題となるが、CAZ 投与後の P は、報告された菌株の MIC₉₀ (10⁶ cells/ml 接種時) よりも上回っていた。また慢性例で問題となる *P. aeruginosa* の MIC₉₀ (10⁶ cells/ml 接種時) に対しては、240分後の P とほぼ近似の値であった。一方、五島らが報告している CAZ の各種標準菌に対する MIC と、今回測定した P とを比較しても、一部のグラム陽性菌を除いて広範囲の細菌に対し、MIC を大幅に上回る前立腺移行濃度を示していた。以上の結果より、CAZ は良好な前立腺組織移行性を示すことから、主にグラム陰性菌を起炎菌とする前立腺炎に対し、治療効果が期待できると考えられた。さらに TUR-P の術前の感染予防に対する有用性が示唆されている薬剤であると考えられた。

132 Ceftizoxim および astromicin の 2 剤同時投与時の胆汁中移行ならびに胆嚢組織内濃度に関する検討

佐藤泰雄・大塚康吉・小野監作、他
岡山赤十字病院外科

胆嚢管閉鎖を伴う急性重症胆嚢炎の治療にさいして、胆汁中への抗生剤の移行には過度の期待は禁物である。このような場合、胆嚢組織内濃度が検出菌の

MICをクリアーするか否かが、抗生剤選択の鍵となる。今回我々はceftizoxim (以下CZX)とastro-micin (以下ASTM)の2剤を同時投与し、開腹下に胆汁および胆嚢組織を採取し、胆汁中および胆嚢組織内濃度を、胆嚢管開存の有無、炎症の程度により、比較検討を行い、両者の併用の意義と問題点について報告する。

方法:術前にCZX 1gとASTM 200mgを生理食塩水100mlに溶解し、30分間で点滴静注。胆嚢胆汁は2剤投与後60~120分の間に採取してサンプルとし、胆嚢組織は2剤投与後60~120分の間に胆摘し、一部を分離して濃度測定用のサンプルとした。

対象:全21例は胆嚢結石保有例で、炎症の程度は病理組織学所見を参考とした。

結果および考察:胆嚢開存例13例中、A群)軽度炎症は6例、B群)高度炎症は7例で、それぞれの胆汁中濃度および胆嚢組織内濃度はCZXではA群 $97.2 \pm 58.7 \mu\text{g}$ 、 $20.7 \pm 4.0 \mu\text{g/g}$ 、B群 $64.4 \pm 40.6 \mu\text{g/ml}$ 、 $23.0 \pm 6.2 \mu\text{g/g}$ であり、ASTMではA群 $2.18 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.61 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$ 、B群 $1.36 \pm 0.94 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.90 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$ であった。またC群は胆嚢閉塞と高度炎症の8例で、胆汁中濃度および胆嚢組織内濃度はCZXでは $12.2 \pm 12.1 \mu\text{g/ml}$ と $27.3 \pm 9.4 \mu\text{g/g}$ で、ASTMでは $0.90 \pm 1.04 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.34 \pm 0.41 \mu\text{g/g}$ であった。CZXは一部の検出菌を除きMICをクリアー胆汁中および胆嚢組織内移行はきわめて良好であった。ASTMは単独では胆汁中および胆嚢組織内移行は期待されず、 β -ラクタム剤との併用により、抗菌力の拡大と増強が考えられる。

133 Piperacillin および cefminox の肺組織内移行に関する臨床的検討

今泉宗久・藤田興一・小鹿猛郎
榊原正典・近藤大造・渡辺英世
西村正士・阿部稔雄
名古屋大学胸部外科

目的:呼吸器感染症の治療には、起炎菌の同定、薬剤の感受性および肺組織内移行、特に病巣部への移行が問題となるが、肺組織内移行に関するヒトにおける報告は少ない。今回我々はpiperacillin (PIPC) およびcefminox (CMNX)の肺組織内移行について検討した。

対象および方法:対象は当教室で手術された27例の胸部疾患患者で、PIPC群14例、CMNX群13例である。薬剤投与は術直前PIPC 1g、またはCMNX 1

gを1時間点滴静注した。薬剤投与後は経時的に採血し、肺組織は肺摘出後ただちに採取した。薬剤の血清中および肺組織内濃度はPIPCではbioassay法で、CMNXでは高速液体クロマトグラフィ法で測定し、薬動学的解析を行った。

結果:術直前PIPCまたはCMNX 1g、1時間点滴静注投与における血清中濃度は投与開始後1時間値が最高で、PIPCでは平均43.3、CMNXでは $72.2 \mu\text{g/ml}$ であり、 β 相の半減期はそれぞれ1.54、1.62時間であった。正常肺胞組織内濃度はPIPCでは投与開始後2、3、4時間値が11.1、12.1、 $5.0 \mu\text{g/g}$ で、CMNXでは2.5、3、4時間値が28.8、26.8、 $17.8 \mu\text{g/g}$ であった。細気管支組織内濃度は少数であるが、PIPCでは投与開始後2、3時間値が7.2、 $9.2 \mu\text{g/g}$ で、CMNXでは2.5、3、4時間値が19.6、18.4、 $18.4 \mu\text{g/g}$ であった。肺門リンパ節組織内濃度はPIPCでは2、3時間値が6.1、 $5.8 \mu\text{g/g}$ で、CMNXでは2.5、3、4時間値が14.7、12.4、 $17.4 \mu\text{g/g}$ であった。

結語:以上肺組織内移行からみて、PIPCおよびCMNXは共に呼吸器感染症の治療薬ならびに術後感染症予防薬として有用であると考えられた。

134 開心術症例と肺手術症例におけるフロモキセフナトリウム (FMOX) の血中および組織内濃度の比較検討

服部良信・平野美紀・杉村修一郎
松田昌浩・松山孝昭
藤田保健衛生大学胸部外科

FMOXの血中および組織内濃度について、開心術症例45例(H群)と肺手術症例10例(L群)で比較検討した。年齢と体重は両群で差はなかったが、麻酔方法はH群がフェンタネストの静注+笑気で、L群は吸入麻酔剤+笑気であった。H群の体外循環(CPB)と希釈率の平均は、163分と22%であった。FMOXの投与方法は、手術当日午前7時と手術開始時の午前10時に 20mg/kg を1時間で静注した。採血はH群が2回目投与5分後、60分後、CPB開始30分後、CPB終了20分後に、L群が2回目投与5分後、60分後、90分後、120分後に行った。組織はH群で筋肉、皮膚、胸腺をCPB前とCPB終了20分後に、L群で筋肉、皮膚、脂肪織を2回目投与60分後と120分後に各々採取した。

FMOX血中濃度の平均は、H群が2回投与5分後、60分後、CPB開始30分後、CPB終了20分後で、 $75.9 \mu\text{g/ml}$ 、 $42.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $29.7 \mu\text{g/ml}$ 、 $13.3 \mu\text{g/}$

ml であり、L群が2回目投与5分後、60分後、90分後、120分後で、60.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、18.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、12.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、10.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。両群間に5分後では有意差はなかったが、60分後はH群が $P < 0.01$ で有意に高値であり、L群の90分後に比しH群のCPB開始30分後は希釈をうけたにもかかわらず $P < 0.01$ で有意に高値であった。

組織内濃度の平均は、H群では筋肉、皮膚、胸腺で、CPB前11.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、22.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、6.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、CPB終了後5.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、9.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、3.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ で、L群では

筋肉、皮膚、脂肪織で、60分後8.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、15.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、3.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、120分後6.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、7.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ で、皮膚は筋肉(L群の120分を除く)、脂肪より $P < 0.01$ で有意に高値であった。

血中濃度が2回目投与60分後でH群とL群で差があったのは、麻酔方法の違いが関与しているものと思われる。CPB中の減少は緩和であった。組織移行は両群とも、皮膚、筋肉の順に良く、血中濃度に相関していた。