

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

135 黄色ブドウ球菌におけるメチシリン耐性に必要な因子 *FemA* に関する解析

和田昭仁^{1,2)}・鈴木映子¹⁾

平松啓一¹⁾・横田 健¹⁾

順天堂大, 医, 細菌¹⁾・東大, 医, 細菌²⁾

従来, *S. aureus* において, メチシリンを含む β -lactam 剤に耐性となるには, *mec* に加え他の因子が必要であるとされてきた。今回, 我々はそういった因子の一つとしてクローニングされた *FemA* に関して解析を行った。

S. aureus の膜画分と *E. coli* で遺伝子工学的に作った *FemA* 産物に対して PBP assay を行ったが, 相方ともに *FemA* 産物の大きさから予想される位置に PBP 活性は検出されなかった。また PCR による解析により, MSSA, MRSA を含むすべての *S. aureus* に *FemA* の存在が確認された。一方 Southern Hybridization によって CNS には *FemA* が存在しないことが確認された。MSSA (SA 113) と MRSA 2 株 (MR 108, MR 6) に関して *FemA* のシーケンスを比較したところ, MRSA では 2 株とも 208 番目の Phenylalanine が Tyrosine に 247 番目の Aspartate が Glutamate に変化していた。また, この MRSA 2 株のうちの Heterogeneous な株 MR 6 では, *FemA* の後半に 1 base の欠失が起っており, この結果起った Frame shift のために C 末端の欠失した *FemA* 産物がつくられていると思われた。この株では十分な機能を持たない *FemA* 産物のために, Heterogeneous になっている可能性があると思われた。本来すべての *S. aureus* に存在する *FemA* が MRSA でだけ変化していたことにより, *S. aureus* が β -lactam 剤に対して耐性を獲得するためには, *mecA* を持つことの外に *FemA* の変化が重要であると思われた。

136 *mecA* 遺伝子を持ちメチシリン耐性の低い黄色ブドウ球菌の性状

南出和喜夫・和田浩司

村上和久*・渡辺幸彦*

塩野義製薬(株)バイオメディカル

大阪ラボラトリー,*研究所

目的: 我々は *mecA* (PBP 2' 遺伝子) の有無による MRSA 判定法を確立した (第 6 回日本環境感染学会において発表)。この方法を用いて, *mecA* を保有するにもかかわらず種々の β -ラクタム剤に薬剤感受性株と同程度の感受性を示す菌株を検出したので, これらの菌株の性状について検討した。

方法: *mecA* はその塩基配列をもとに合成したプライマーを用い, PCR 法により検出した耐性変異株はオキサシリン 10 μ g/ml を含む寒天培地上に高菌量を接種し, 30°C, 2 日間培養し分離した。PBP 2' は膜タンパクの SDS-電気泳動後のゲルを染色し検出した。MIC は日本化学療法学会の定める寒天平板希釈法により測定した。

結果: *S. aureus* 186 株のうち, *mecA* を持つが, メチシリンに高い感受性を示す株が 6 株認められた。特にそのうちの 3 株は種々の β -ラクタム剤に対し, *mecA* (-) 株と同様の感受性を示した。これら 3 株のうち, 1 株から 4×10^{-9} の頻度でメチシリン高度耐性株 ($\geq 100 \mu$ g/ml) が生じた。ところで, 親株は *mecA* を保有するにもかかわらず PBP 2' を産生しなかったが, 耐性変異株では PBP 2' の産生が認められた。

結論: 臨床分離株の中に *mecA* (-) 株と同程度の薬剤感受性を示す *mecA* (+) 株が少数存在し, これらから β -ラクタム剤に対し高度耐性を示す株が生じた。このことは, 従来の薬剤感受性試験でたとえメチシリン感受性株と判定されても β -ラクタム剤で治療中にメチシリン耐性株が出現する可能性があることを示している。したがって, *mecA* の有無によりかかる菌株を確実に検出することは, 臨床的意義のあること

と考えられる。

137 *mecA* 遺伝子を持たないメチシリン耐性 staphylococci における耐性メカニズムの検討

鈴木映子・平松啓一・横田 健

順天堂大, 医, 細菌

1984~1989年に順天堂大学および東大附属病院細菌検査室より分離されたメチシリン耐性 CNS (MIC: 6.25 µg/ml 以上) 134株中8株が *mecA* ⊖ (そのうち6株が PCase ⊖) であり, 1981年群大附属病院より分離された CZX 耐性 CNS 15株中1株が *mecA* ⊖ だった。また1981~1989年に全国から分離された, メチシリンに対する MIC が 12.5 µg/ml 以上の MRSA 169株中1株が *mecA* ⊖ PCase ⊖ だった (MIC: DMPPC 25 µg/ml, CEZ 12.5 µg/ml, CZX > 100 µg/ml)。

これらの *mecA* ⊖ メチシリン耐性株の PBP を解析した結果, *S. haemolyticus* T 11 (MIC: DMPPC 100 µg/ml) に PBP 4 の signal intensity の増加および additional band の出現が見られ, *S. haemolyticus* 16 s (MIC: DMPPC 50 µg/ml) に PBP 4 の signal intensity の増加および PBP 3 の著しい affinity 低下が見られた。また *S. haemolyticus* G 28 (MIC: DMPPC 50 µg/ml) にも PBP 4 の signal intensity の増加が見られた。一方 MRSA T 3 では, PBP 4 に変化は見られなかったが, PBP 2 と PBP 3 の signal intensity 増加の傾向が見られた。

S. haemolyticus T 11, 16 s の耐性メカニズムを検討する目的で, NTG 処理により感受性クローンを得た。PBP 解析の結果, T 11 から得られた T 11-11-7, T 11-11-22 では PBP 4 の signal intensity が ATCC 標準株と同程度に減少し, そのため感受性化したと思われた。(T 11-11 の subclone である T 11-11-7 では PBP 4 と同時に PBP 1, 2, 2' も消失した)。16 s から得られた感受性クローン, 16 s-2, 16 s-9, 16 s-11 ではすべて PBP 3 の affinity が回復していた。PBP 4 には変化は見られなかった。16 s-9, 16 s-11 から得られた耐性 revertant では親株である 16 s と同様に PBP 3 の affinity が再び減じていた。

以上のことより, メチシリン耐性 (MIC: DMPPC 12.5 µg/ml 以上) MRSA では *mecA* ⊖ 株は 0.6% にすぎなかったが, メチシリン耐性 CNS では約 2.7% あり, 高度耐性 *S. haemolyticus* における耐性メカニズムは PBP 4 の signal intensity の増加と, PBP 3 の

affinity 低下によると思われる, PBP 2' 以外の耐性機構があることが明らかになった。

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

徳江 豊・庄司 聡・本田芳宏

渡辺 彰・本宮雅吉

東北大学抗酸菌病研究所内科

井上松久

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的: 我々は 37 回日本化学療法学会東日本支部総会で PCR 法を用いた PBP 2' 産生遺伝子である *mec* gene (MRSA-PBP gene) の検出法が, 迅速, 簡便な MRSA の判定法として有用であることを報告した。今回は, MIC のみでは MRSA の判定が困難なものを含めた株について PCR 法で *mec* gene の有無をスクリーニングし若干の知見を得たので報告する。

材料と方法: 使用菌株は 1989 年, 90 年に東北地方で分離された *S. aureus* 48 株と群大薬剤耐性実験施設より分与された *S. aureus* 10 株を用いた。PCR は Taq DNA polymerase を用い, denaturation 94°C 30 sec, annealing 55°C 30 sec, extension 72°C 2 min を 1 cycle とし 25 cycle 増幅した。Primer は Matsuhashi らが cloning した *mec* gene に相補的な 20 塩基の一本鎖 DNA を DNA synthesizer にて作製し用いた。増幅した DNA はアガロース電気泳動にて確認した。さらに methicillin 感受性で *mec* gene を持つ株については CZX 5 µg/ml にて耐性誘導を試み MIC の変化を検討した。

結果: PCR により増幅 DNA が確認できたものは使用した菌株 58 株のうち 28 株であった。これらの株より抽出した DNA を Hind III で消化してから行った Southern blot hybridization では全株に 4.3 kb の fragment が認められた。この中には methicillin の MIC で感受性とされる 6 株も含まれていたので CZX にて耐性誘導を試みたところ全株 methicillin の MIC が 16 µg/ml 以上と耐性化した。

考察: MIC では感受性と判定される株の中にも, *mec* gene を持つ株が存在しており, 臨床的には MRSA として対処しなければ問題となる可能性が示唆された。これらの株を含めた PCR による *mec* gene の検出は 4 時間で可能であり, 放射線物質も使用せずに行えるため, 一般の臨床検査に応用できる, 迅速かつ特異性の高い検査法であると思われる。

139 PCR法を用いたMRSAの判定 —境界領域の臨床分離株での検討—

庄司 聡・徳江 豊・本田芳宏
渡辺 彰・本宮雅吉

東北大抗酸菌病研究所内科

1990年4～6月に東北地方6施設で分離された *S. aureus* は293株であったが、うちDMPPCのMICが2, 4, 8, 16, 32 $\mu\text{g/ml}$ の株は、120株(41.0%)であった。これらの株について、PCR法を用いて *mec* geneの有無を検討したところ、MICが16, 32 $\mu\text{g/ml}$ の株は7株すべて *mec* geneを持っていた。MICが8 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株で *mec* geneが確認された株は113株中13株(11.5%)であった。しかし、2 $\mu\text{g/ml}$ の全65株では、*mec* geneを確認できなかった。MICが8 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株で *mec* geneが確認された13株を液体培地中でCZ2 2 $\mu\text{g/ml}$ に24時間37°C計2回接触させたところ、6株(46.2%)でDMPPCのMICが16～128 $\mu\text{g/ml}$ に上昇した。この13株に対する他薬剤のMIC分布は通常的感受性株のパターンを示していた。また13株について、由来検体、診療科、入院、外来、施設別に有意な傾向を示さなかった。

140 PCR法を用いた *mecA* 遺伝子の迅速検出法

木原英利*・大田 健*
平松啓一・横田 健

東大病院・物療内科*、順天堂大・医・細菌

PCR法にて黄色ブドウ球菌の *mecA* 遺伝子を検出しようとする際に問題となる煩雑なDNA精製を省き、菌に簡単な前処置だけを施し、検出感度を検討した。試行の結果、菌をKOHで処理し、Tris-HClでpHを調節するだけで 10^2 CFUあれば *mecA* 遺伝子が検出できることが判明した。培養された菌からPCRを開始するまでの時間は10分程度である。

この方法を用いて1981, 87, 88年の黄色ブドウ球菌臨床分離株のうちメチシリンのMICが3.13～12.5 $\mu\text{g/ml}$ と境界領域の耐性を示した40株について *mecA* 遺伝子の有無を調べた結果 *mecA* 遺伝子を持つ株はMIC 3.13で10%、6.25で60%、12.5では90%であり、3.13～12.5全体では50%であった。また、nonradio-active dot blottingにより *mecA* 遺伝子の有無を調べ、PCR法の結果との一致を確認した。

次に *mecA* 遺伝子を持ち、かつMICが3.13～6.25と低い株8種につきメチシリンに対するsubpopulationを検討した結果1株のみがhomogeneous patternを示したが、他の7株はすべてheterogeneous patternを示し、 10^{-6} ～ 10^{-8} のsubpopulationが高度耐性を示した。この7株のうち2株についてLuria-DelbrückのテストおよびNewcombeの再塗布テストを行った結果、高度耐性の発現がSpontaneous mutationによるのではなく、薬剤にさらされてからの変化ないし対応であることが示唆された。

141 臨床分離メチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)の薬剤感受性と各種生物学的性状に関する検討

長谷川美幸・大野幸栄・内野卯津樹
手塚孝一・小林寅結・西田 実

三菱油化ピーシーエル化学療法研究室

メチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)の薬剤感受性は温度条件や添加物により大きく影響を受けることが知られており、各施設間において感受性測定値に差が生じる場合がある。

我々は、近年全国の医療施設で分離され、当研究室保存中のMRSA 79株を用い、DMPPC, ABPC, MIPIC, CET, CTX, CMZ, FMOX, GM, ABK, EM, LCM, MINO, CPFX, TFLX, TA-167, ST, VCM, RFPの18薬剤に対する感受性を36°C, 28°Cおよびそれぞれ2%NaCl添加条件で測定した。また各菌株のコアグラゼ型別、エンテロトキシン型別、TSST-1産生能および各種の生化学的性状試験を行い、薬剤感受性との関連性についても検討した。

MRSAの薬剤感受性におよぼす測定条件の影響では、培養温度28°CにすることでDMPPC, MIPICが耐性化し、また2%NaCl添加条件でGM, ABKのアミノ配糖体剤のMICが顕著に上昇する傾向が認められた。

分離株の生物学的性状はコアグラゼII型でエンテロトキシンC型を産生し、TSST-1産生能陽性の株が79株中34株、43.0%を占めた。同じくII型、B型、陰性株が17株21.5%、VII型、B型、陰性株が7株8.9%で、これらで全体の73.4%となった。

生物学的性状と薬剤感受性との関連性をみると、コアグラゼII型にLCM耐性株、MINO感受性株が多く、VII型はその逆となった。また、エンテロトキシンA型にニューキノロン剤感受性が、C型にLCM耐性株が多く存在し、TSST-1産生株はLCM耐性株

が多い傾向が認められた。

EM, GM, CPFX および LCM に対し 2 峰性に分布した菌株は、他の薬剤に対し交差耐性または逆に感受性化する現象が存在した。今回検討に用いた 79 株中 2 株に REP 耐性株が検出されたが、他の薬剤との関連性は特に認められなかった。

MRSA の検索にあたっては各種生物学的性状を含めた多方面からの検討が不可欠であり、今後さらに多数株を用い、領域別由来株の検討を行う必要があると思われた。

142 当科において最近分離された黄色ブドウ球菌の感受性および β -lactamase 産生能について

鈴木勝也・石原 博・村元雅行
足立 斉・小野雅之・西脇慶治
真下啓二・石川 周・品川長夫
由良二郎

名古屋市立大学第一外科

目的・方法: 外科領域で分離される黄色ブドウ球菌のうち、MRSA のしめる割合は施設によって異なっているが、最近ではほとんどの施設において分離されており、またある施設では急速な増加が報告されている。当教室においても、1987 年では 27.5% であったものが以後著しく増加し、1990 年では約 80% となり、それに伴って過去には当科では経験のなかった MRSA 腸炎が発生し、また重篤な MRSA 感染症も散見されるようになった。これら症例から分離された MRSA はコアグラゼ型、薬剤感受性パターンが同一であり、院内感染症によるものと考えられ、また TSST-1 産生株も認めた。また DMPPC に対する耐性が 100 μ g/ml 以上の高度な株において β -lactamase 非産生例を多く認めた。そこで MRSA の各菌株の β -lactamase 産生能を DMPPC に対する感受性別に分けて、*B. subtilis* ATCC 6633 株を用いたバイオアッセイ法にて定量した。またその β -lactamase 低産生株の年次別頻度を検討した。

結果: 近年の当科の分離株ではコアグラゼ II 型で TSST-1 産生株が多く、この同一株による院内感染が示唆された。またメチシリン高度耐性株ではペニシリナーゼの産生は低いものと考えられた。この β -lactamase 非産生株は最近の数年間では増加傾向にあった。

考察: 最近の高度耐性 MRSA では β -lactamase 産生能が低下しており、さまざまな要因による耐性化が

示唆された。院内感染菌としての MRSA の検索にあたっては、コアグラゼ型、エンテロトキシニン型、TSST-1、 β -lactamase 産生能など多方面から検討し、常にチェックしていく必要があるものと考えられた。

143 *S. aureus* の年次別薬剤耐性型およびファージ型

大久保豊司・岡本了一・井上松久
橋本 一・高橋綾子・四方田幸恵
小林 功

群馬大・医・薬剤耐性菌、同 附属病院中検、
同 微生物

当大学病院 (665 床) 1981~1990 年 (暦年) 分離 *S. aureus* の薬剤耐性型およびファージ型を診療科・入院外来別に 1980 年以前のそれと検討した。

方法: *S. aureus* 2090 株について各薬剤の感受性分布から耐性限界値を設定し、耐性限界値での増殖の有無で感性 (s)、耐性 (r)、高度耐性 (rr) に分類した。また、MSSA と判定された保存菌のうち AGs 耐性菌は特に DMPPC, MPIP, CZX, PCG 等の NaCl 添加の影響を検討し、MSSA, MRSA の再確認を行った。ファージ型別は常法に従い、またファージ型別不能株に対する新しいファージ (K1~K15) を分離し、調べた。

結果・考察: 1. MRSA は 1980 年に GM 耐性増加と共に 17% に増えた。(1979 年以前 1~3%。当時、第 3 世代セフェム剤は使用されていなかった。) 2. MRSA の 85% 以上が MLs, AGs (GM, TOB) 耐性を伴っている。(最近の MRSA はその 50% 以上がニューキノロン剤耐性である。しかし、MRSA の MINO 耐性菌は 20% 以下である) 3. 最近の MRSA は高度メチシリン耐性、MLs-A 群、AGs の GM, TOB 耐性および NFLX 耐性が増加し耐性化の傾向にあるが、MSSA は MLs, AGs 耐性共激減しており、感受性化の傾向にある。また、DMPPC で耐性発現しない低度 MRSA (MPIP または CZX で耐性発現) も 4~9% 分離された。4. MRSA のファージ型は MSSA に比べ III 群、型別不能株 (48%, 24%) が多く、II 群、雑群 (3%, 2%) はまれである。5. ファージ型別不能株に対する新しいファージ (K1~K15) による型別は MSSA, MRSA とともに 70% 以上型別可能であり、かつ、両者の溶菌型は異なっていた。

144 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌における
エンテロトキシン型による toxic shock
syndrome toxin-1 (TSST-1) 産生性
の検討

竹末芳生・横山 隆*

児玉 節・板羽秀**

広島大学医学部第一外科, 同 総合診療部*,
同 中央検査部**

目的: メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) の惹起する感染症の重症度や腸炎の合併頻度が施設間で異なっている。また当科では前年と同じコアグララーゼII株が流行しているにも関わらず、平成2年においてMRSA 腸炎ならびに TSS (toxic shock syndrome) 様症状を呈する患者が急増した。以上のことから、同じMRSA でも産生するトキシンが異なる可能性が考えられたので、特にエンテロトキシン (Ent) と TSST-1 (TSS toxin 1) を中心に検討した。

方法: 昭和58年から平成2年に当科で分離されたMRSA (MIC \geq 12.5 μ g/ml) 138株 (コアグララーゼII型109株, IV型24株, その他5株) を対象とした。Entの分類ならびにTSST-1産生性は逆受身ラテックス凝集反応により行った。

結果: コアグララーゼ型による Ent 産生性は、IV型においては EntA 産生株 (A型) 95.8%, Ent 非産生株 4.2% であり、II型株では EntB 産生株 (B型) 31.2%, EntC 産生株 (C型) 28.4%, EntBC 同時産生株 (BC型) 11.9%, EntAC 同時産生株 (AC型) 23.9%, Ent 非産生株 3.6% であった。腸炎発症例はほとんど AC型 であった。各 Ent 産生株における TSST-1 の力価 ($\times 100$) 以上の占める割合は、A型 0%, B型 8.3% であったのに比較し、EntC を産生する C型, BC型, AC型 はそれぞれ 83.9%, 100%, 96.1% と有意に高値を示した。Ent の力価をみると AC型 が最も高い力価を示し、B型, C型, BC型 はいずれも低力価であり、A型 はその中間であった。次に各 Ent 型別の抗生剤感受性では AC型 は MINO, OFLX に対しても耐性化を認めたが CLDM 感受性であった。一方 B, C, BC型 は MINO, OFLX に高い感受性を示した。各 Ent 型別の PCase 産生性では B, AC型 はほとんど PCase 非産生株であったが、C型 は 84% が陽性を示した。しかし Coag IV型株や MSSA に比べ産生量は低値を示した。

結語: 各エンテロトキシン型により菌のもつ性格がそれぞれ異なった特徴を有しており、今後 MRSA の

検討を行っていく上で Ent 型による分類の有用を考えた。

145 ヒト病巣由来 MRSA の Coagulase 型別、Enterotoxin 産生能および TSST-1 産生の有無について

中山一誠・秋枝洋三・鈴木俊明

日本大学医学部第三外科学教室

山地恵美子・川村弘志・川口 広

日大健診センター細菌研究室

渡辺哲弥

板橋中央総合病院外科

糸川冠治

いづみ台病院外科

最近の MRSA 分離頻度は地域差を問わず高く、その血清型別も地域により一定傾向にある。そこで病巣由来 MRSA の Coagulase 型別、Enterotoxin 産生能、TSST-1 産生能の有無、 β -lactamase 活性およびニューキノロン剤に対する感受性分布について検討した。

MRSA 120株の由来は、喀痰40株、膿汁35株、咽喉、尿各12株、血液11株、分泌物4株、胆汁2株、胸水、脳脊髄液、舌苔、糞便各1株である。Coagulase 型別の分布はII型92株 (77%), VII型15株 (12.5%), 混合群5株 (4.2%), IV型4株 (3.3%), 型別不能2株 (1.7%), およびIII型, VI型各1株 (0.8%) である。Enterotoxin 型別はC型64株, A型, B型各23株, D型3株, および判定不能3株である。TSST-1 と Enterotoxin 型別との関係はC型64株すべてTSST-1産生株であり、一方, B型23株, D型3株はすべてTSST-1非産生株であった。

TSST-1 産生能と Acidmetry との関係は TSST-1 産生, Acidmetry 陽性株は16株 (13.3%) である。一方, TSST-1 と Nitrocefin との関係は TSST-1 産生, Nitrocefin 陽性株はなく, TSST-1 産生株76株すべて Nitrocefin 陰性株であった。

感受性成績は sparfloxacin, ciprofloxacin, fleroxacin, ofloxacin, norfloxacin および enoxacin の順に感受生側に分布した。なお, 6.25 μ g/ml 以上には enoxacin 54株, norfloxacin 50株, fleroxacin 48株, その他の薬剤は各42株が分布した。

TSST-1 産生, Acidmetry 陽性, 16株について検討した成績はすべて Coagulase II型, Enterotoxin C

型であった。

146 大阪府立病院における MRSA の現状と薬剤感受性の動向

松岡喜美子・金廣郁子

永富由美子・吉原博子

大阪府立病院臨床検査科微生物

松本佳巳・上村利明

藤沢薬品新薬研究所

我々は1983年よりメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA と略) について検討を行っており以下の結果を得た。ABK の MIC₉₀ は 1.0 μg/ml, MIC₉₀ 2.0 μg/ml で全株が中等度感受性であった。RFP および TFLX では高度感受性株 (<0.06 μg/ml) と耐性株 (>64 μg/ml) の明らかな2峰性がみられた。また RFP は高度感受性株が1983年には73.2%であったが90年には49%となり感受性株の減少がみられた。VCM は MIC₉₀ 0.25 μg/ml で全株が高度感受性を示し8年間を通して耐性化傾向はみられなかった。90年の分離株47株(症例)ではβ-lactamase 非産生株が高頻度に認められた。このうちニトロセフィンによるスポットテストでβ-lactamase 活性を検出できなかった株26株について IPM 1 μg/ml でβ-lactamase を誘導し分光学的に測定した結果4株は明らかにβ-lactamase を産生した。この4株から数十Kb以上の大きなプラスミドが検出されβ-lactamase 遺伝子はこのプラスミド上にあることが推測された。5株について IPM 0.1 μg/ml で誘導して膜画分を調製し PBP 2' を検出したところ、β-lactamase 非産生株では構成的に産生され、β-lactamase 産生株では誘導産生された。メチシリン耐性遺伝子はβ-lactamase 遺伝子と制御遺伝子を共有することが知られているが、検討した株においても PBP 2' の誘導性はβ-lactamase 産生と相関しておりβ-lactamase 非産生株では構成的に産生されることからβ-lactamase 耐性化に有利に働くと考えられた。

メチシリン耐性遺伝子は transduction や安定化にβ-lactamase 遺伝子を必要とする可能性が示唆されてきたが、β-lactamase 遺伝子に依存せずにある程度安定に存在する株があり、当院の臨床分離株ではそのような MRSA の分離頻度が上昇していることが明らかになった。

147 当院における MRSA の分離状況と薬剤感受性

戸坂雅一・山根誠久

熊本大学医学部附属病院中央検査部

熊本大学附属病院における MRSA の分離状況は1987年7月より12月では、分離された *S. aureus* の35.8%であり、外科系および外来より多く分離されていた。しかし、1989年7~12月では、分離頻度67.3%と急激に増加してきており、しかも、内科系の診療科からの分離頻度が43.3と高くなり、呼吸器系の材料から多く分離されていた。さらに血液からの分離も多くなってきている。また、1987年と1989年の MRSA における MIC を比較してみると MINO で1987年の MIC₉₀ は 1.56 μg/ml が1989年では 25 μg/ml と耐性化が進んでいる、同様なことは他の OFLX, EM および GM の3薬剤についてもいえた。このように耐性化傾向が強くなっており MRSA に使用可能な薬剤がほとんどなくなってきている。このような点から FOM と CMZ, CTM, CZON, IPM および、MINO と CZON による薬剤の併用効果を検討した結果、FOM と CTM で相乗効果を示した株が12株中7株(58.3%) FOM と CZON で12株中6株(50%)、21株中5株であり、相加作用を含めると60%以上の効果が確認された。また、MINO と CZON の併用において、FIC index を求められない現象があったが、当院において MINO に耐性株が多く、CZON には中等度耐性株が多いことを考慮すると MINO 単独投与よりも CZON と併用することが良いのではないかと考えられる。

当院において MRSA の増加傾向が認められさらに、本菌群の高度多剤耐性化の傾向が著しいことから、今後、院内における院内感染対策の徹底と、薬剤の併用による薬剤感受性の動向に一層注意を払う必要性を感じる。

148 過去5年間におけるMRSAの検出頻度の変化について

岩本雅典・高瀬登美子・井上祐一

森理比古・石野 徹

北松中央病院

賀来満夫・古賀宏延・河野 茂

牧山和也・原 耕平

長崎大学第二内科

はじめに:近年,医療の進歩,抗菌剤の開発とともに,免疫力の低下した患者を中心に日和見感染が増加している。特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下MRSA)による感染症は各科領域の臨床の場で大きな問題となっている。当院においても1986年以降,老人病棟を中心にMRSAが分離されるようになり,年々増加傾向にあった。今回,我々は1986年から1990年までの5年間におけるMRSAの動向について検討した。

方法:1986年より1990年までの5年間で当院細菌検査室に提出された総材料数に対して分離同定された*S. aureus*およびMRSAの分離率と,この間の抗菌剤の使用量を6か月毎に年次推移として示した。分離同定されたMRSAのうち738株について感受性試験を行い,IPM,MINO等の抗菌剤に対する感受性の年次推移も合わせて検討した。なお我々は,過去4年間,MRSA呼吸器感染症の検討を行ってきたので,今回喀痰中における*S. aureus*の動向も合わせて検討した。

結果:1. 総検体数20,292件に対して*S. aureus*は7.7%,その中でMRSAは57.8%であった。この5年間のMRSAの検出率の年次推移では1990年前期をピークに1990年後期は減少傾向を示した。また,喀痰においても同じような傾向が見られた。

2. 抗菌剤使用量の年次推移では,1990年に入り第三世代セフェム剤およびIPMの使用量が減少するとともに,総使用量も減少傾向を示した。

3. 薬剤感受性では,IPMをはじめその他の抗菌剤において耐性株の増加を認めた。

149 臨床材料より分離されたメチシリン

セフェム耐性黄色ブ菌(MCRSA)の各抗生剤に対する感受性およびその型別の検討(第9報)

豊永義清・堀 誠

東京慈恵会医科大学小児科

大眉寿々子・保科定頼・黒坂公生

東京慈恵会医科大学,臨床検査医学

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

目的:MCRSAの推移は小児科領域においても,初期治療薬の選択により,重篤な感染をおこし,余後に重大な影響をおよぼすことが多いのであり,1981年よりその推移について検討を継続している。今年度(1990.1~12)の検出株についても各抗生剤のMICおよびファージ,コアグラゼ,エンテロトキシンの各型別について検討したので報告した。なお,臨床例7例についても解析を行い,合わせて報告した。

方法:検出株(2,426株)について,Disle法にてCEZ低感受性株を選び,その300株について,治療標準法に従い,MICを測定した。

薬剤:DMP-PC,CET,CEZ,CTM,CZON,CMZ, IDM,CS-533,GM,NTL,MINO,EM,CLDM,VCM,NFLX,OFLX,FOM。

ファージは原液より1および100RTDの力価に調整して型別の検索を行い,コアグラゼ型,エンテロトキシン型別はそれぞれの検出用キッド(デンカ生研)を使用し測定した。

結果および考察:今回の検出率は2,426株中585株(24.1%)で,前回(22.5%)より,やや増加した。また,各薬剤の耐性化傾向は認められ, β -ラクタム剤ではCMZを含めすべてMIC₈₀は100 μ g/ml以上となり,MINOも, $\geq 12.5\mu$ g/mlの株が36.3%で,25 μ g/mlとなった。NTL,VCMは6.25,1.56 μ g/mlと優れていた。ゆえに,初期治療薬の選択は一層困難となっているが,今回検討した臨床例7例では,DMDPCのMICが100 μ g/ml以下のものも多く,CMZ,CZONおよび,NTL,MINO,FOM等の単独,使用療法にて,全例良好な臨床成績を得た。ゆえに,小児科での本菌感染では,新生児期の重篤例を除き,感受性検査を行いながら,MCRSAに感受性がある β -ラクタム剤+NTL,VCM,MINOの併用にて有効な成績がまだ得られると考えた。なお,コアグラゼ,エンテロトキシン型別は諸家の報告と同様の

成績であった。

150 福岡市圏の病院・診療所より分離された MRSA 株の検討

向野賢治・芝 香子・小貫圭介

戸原震一・武田誠司

福岡大学第2内科

中島八郎

ジェーエムエル福岡検査課

奥野隆子

福岡市医師会臨床検査センター

我々は、一昨年、福岡大学病院における MRSA 分離株を検討し、(1)全黄ブ菌における MRSA の高い割合 (2) コアグラマーゼ型 VII 型の優位 (3) MINO 耐性株の優位の 3 つの特徴を報告した。また、昨年、第 3 世代セフェム剤使用制限等によって、このパターンが変化してきたことを報告した。今回、大学病院以外の中小病院診療所における MRSA の検出状況を調べ、市中感染の状況を検討したので報告する。

方法:平成 2 年 9 月より平成 3 年 3 月までに、福岡市圏の 86 の病院診療所より分離された黄色ブドウ球菌 280 株を対象とした。薬剤感受性は KB 法にて行い、DMPPC および CEZ に耐性のものを MRSA とした。コアグラマーゼ型別はデンカ生研社製キットを用いた。

結果:検討した黄色ブドウ球菌 280 株中 116 株 (41.4%) が MRSA であった。コアグラマーゼ型別では VII 型が、最も多く 44 株 (37.9%) であった。外来患者より分離された黄ブ菌中 MRSA の割合は 10% (11/109)、入院患者よりのそれは 69.2% (90/130) であった。コアグラマーゼ VII 型 MRSA の MINO 感受性は 20.5%、CLDM 感受性は 81.8% であったが、VII 型以外の MRSA では、MINO 79.2%、CLDM 43% と、反対の結果であった。

151 病棟職員、患者および環境由来 *S. aureus* (特に MRSA) の疫学的検討

西嶋摂子・東田敏明・西尾朋子

朝田康夫・奥田和之*・村田健二郎*

関西医科大学皮膚科, 中検細菌室*

目的:近年 MRSA の分離は増加しており、特に病棟からの分離率が高いと報告されている。我々の病院では 1990 年に病棟から分離された *S. aureus* 中に MRSA の占める割合はすでに 70% を超えている。そ

こで MRSA の院内感染防止策のために当院の一病棟の職員、患者、環境から *S. aureus* (特に MRSA) を分離し、その分布、伝播経路の検討を行った。

方法:看護婦、病棟事務員、医師、患者、計 83 人の鼻腔前庭、両爪下および病棟環境 72 か所、air sample 7 か所から検体を採取し、*S. aureus* (MRSA) を分離した。病棟職員、患者から分離した *S. aureus* (MRSA) については、MIC の測定、コアグラマーゼ型別、ファジー型別を行った。

結果と考察:看護婦、病棟事務員 26 人中 9 (3) 人が鼻腔から、4 (3) 人が爪下から、医師 30 人中 12 (2) 人が鼻腔から、3 (0) 人が爪下から、患者 27 人中 16 (11) 人が鼻腔から、13 (9) 人が爪下から、環境からは 27 (13) か所、air sample 6 (5) か所から *S. aureus* (MRSA) が分離された。*S. aureus* の分離率は対象別では患者からの分離率が高く、67% であり、その中 MRSA は 67% を占めていた。air sample 7 か所のうち 6 か所から *S. aureus* が分離され、その中 MRSA は 5 か所から分離された。部位別では鼻腔からの分離率が高かった。コアグラマーゼ型別では II 型が大部分 (69%) を占め、ファジー型別では N.T. が 61% と多かった。薬剤感受性については ABPC、DMPPC、CET、CMZ、CTM、GM、MINO、OFLX、EM、CLDM、VCM に対する MIC を測定した。MRSA では VCM、IPM には良好な、CMZ、CET には中等度の、EM、CLDM には 2 相性の感受性を示し、残りの薬剤には耐性であった。MSSA では GM、ABPC にはやや不良であったが、それ以外の薬剤には良好な感受性を保っていた。重症の MRSA 患者から分離される株と比して、比較的薬剤に対する感受性は良好と考えられた。

152 MRSA に伴う種々な耐性型の変動

甕その子¹⁾・栗原友正¹⁾・中野明彦²⁾

相沢二夫²⁾・田中徳満³⁾・橋本 一³⁾

館林厚生病院検査室¹⁾ 同 内科²⁾,

群馬大・医・微生物³⁾

目的および方法:メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、群馬県下主要病院における約 14,000 株の検査結果では 1986 年より徐々に分離菌数が増加し、89 年には 30% に達した。これを病院別、入院科別にみると、外科系に多く、小児科には少ない傾向があるが病院差が大きく、院内感染を反映している。今回は館林厚生病院における内科病棟を対象とし、治療の経過と共に MRSA の耐性型が種々に変わることを

見出したので報告する。薬剤耐性の測定は昭和ディスクの1濃度法を用いた。

結果および考察: 1つの内科病棟で1回だけ検査した28例をみると, MSSA (ヘチシリン感受性黄色ブドウ球菌) 18株, MRSA 10株で, MSSAの方が多し。MSSAの13例は他の耐性を伴わず, MRSAの9株はマクロライド, アミノグリコシドの2剤以上に耐性であった。2回以上検査した18例中2例のみがMSSAで, 16例からMRSAが分離された。繰り返し同じ耐性型の菌が分離されたのは5例のみであった。この場合もMRSAのほとんどは多剤耐性を伴った。28例の患者で病室別にMRSAの出現状況を見ると, 6人が治療中に耐性化し, 使用薬剤はピペラシリン, セフォチアム, エリスロマイシンなどであり, 3例は使用後3日以内に耐性化している。15例は最初の検査でMRSAが分離されているが, その時は, すでに1か月以上経過している者が多く院内感染の可能性が高い。7例は感受性菌のままであった。MRSAが分離された場合でも, マクロライド, アミノグリコシド, 新キノロン, フロモキシセフ, イミペネムなどの耐性が種々の組み合わせで出現消失し, 多い場合は6度耐性型が変わった。各患者, 環境由来のブドウ球菌では, 同じ耐性型でもファージ型がさらに種々であり, 種々な菌の院内感染が容易に起こることがわかった。使用薬剤の変化により多剤耐性型が如何に変わるかを含め報告する。

153 当院臨床分離超高度耐性MRSAの性質と対策

—ABKとVCMを中心に—

塩谷讓司²⁾・林 泉¹⁾

桜井雅紀¹⁾・大橋泰彦¹⁾

癌研究会附属病院内科¹⁾, 同 細菌室²⁾

目的: 今日, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (以下MRSA) は各科臨床において院内感染の原因菌として重要とされ, 有効な抗菌剤も少ないことから治療には苦慮されるところである。1990年10月~12月に当院で分離されたMRSA 75株の性質と, 臨床における対策について検討した。

方法: 臨床より分離したMRSA 75株の由来は喀痰30株, 膿27株, 便11株, 尿3株, 胸水2株, 耳漏1株, 髄液1株である。MRSA 75株に対するDMPPC, FOM, TIPC/CVA, CMNX, FMOX, IPM/CS, NTL, ABPC, MINO, OFLX, VCM, ABK計12薬剤の感受性を調べ, DMPPCを除いた

各薬剤とABKの併用効果をチェッカーボード法によるFIC indexで求めた。また, コアグラマーゼ型別, エンテロトキシン型別, β -ラクタマーゼ産生能についても検討した。

結果: DMPPCのMICは73株が800 $\mu\text{g/ml}$ 以上の超高度耐性であった。ABKは1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピーク値を示したが25 $\mu\text{g/ml}$ 1株が認められた。VCMはすべて1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。MINOは, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (35%) と6.25, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ (65%) の2相性を示した。OFLXは19株 (25%) が1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。FOM, FMOX, IPM/CSを含む他剤には高度耐性であった。ABPCのMICは25 $\mu\text{g/ml}$ に27株, 50 $\mu\text{g/ml}$ に45株, 100 $\mu\text{g/ml}$ に3株と他の β -ラクタム剤に比してやや低値であることが注目された。

DMPPCを除いた各薬剤とABKの併用効果をチェッカーボード法によるFIC indexでみると相乗, 相加効果を示すもの (FIC indexが ≤ 1) が64.8%であった。

コアグラマーゼ型とエンテロトキシン型の関係を見ると, コアグラマーゼII型64株 (85.3%), エンテロトキシンC型47株 (62.7%) がもっとも多く, II型でC型を産生する株が44株 (58.7%) を占めた。

β -ラクタマーゼ産生は74%が陽性となった。

対策および考察: 当院のMRSAはABK, VCM以外は各薬剤に高度耐性であり, 単剤での治療では困難が伴うことが多い。重症でのABK, VCMと他の薬剤との併用や, ABK, VCMの全身または局所投与等, 臨床応用の工夫が必要である。

154 黄色ブドウ球菌に対するアミノ配糖体系抗菌剤のMICと交叉耐性について

渡辺正治・久保勢津子

菅野治重・米満 博

千葉大学医学部附属病院検査部

黄色ブドウ球菌のアミノ配糖体系抗菌剤 (AGs) に対する感受性について, 各薬剤間の交叉耐性を中心に検討した。また, 感受性測定用培地のpH, Ca^{2+} ・ Mg^{2+} 濃度, NaCl濃度のMICへの影響も検討したので報告する。

材料と方法: MICの測定は, 微量液体希釈法 [基礎培地: Ca^{2+} (25 mg/l), Mg^{2+} (12.5 mg/l) 添加ミューラーヒントンプロス, 接種菌量: 約 5×10^5 cfu/ml, 35°C, 24時間培養] により行った。MPIPCで2%にNaClを加えた培地でのMICが ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ の株を

MRSA とし、当院および千葉県内の 15 施設で分離された MRSA 70 株、MSSA 30 株の計 100 株について検討した。使用抗菌剤は、DMPPC、MPPIC、GM、TOB、DKB、AMK、NTL、HBK である。AMK、NTL、ABK では、測定用培地の Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 濃度をそれぞれ 25 mg/l と 12.5 mg/l、50 mg/l と 25 mg/l、100 mg/l と 50 mg/l とし、培地の pH を pH 5.5、7.3、9.0 とし、さらに測定用培地に NaCl を無添加、2%、4% に添加した時の MIC を測定した。

結果: MIC₉₀ では ABK < NTL < AMK < GM < DKB < TOB の順で、MIC₅₀ では ABK < NTL < AMK < DKB < GM < TOB の順で値が低かった。GM、DKB、TOB では、MIC は 2 峰に分布し、ABK、NTL、AMK では、1 峰性の分布を示した。DKB と TOB にのみ交叉耐性が見られた。AGs の MIC への感受性測定用培地の成分の影響では、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 濃度では影響は認められず、pH では影響が見られ、pH 5.5 で各薬剤とも MIC が上昇し、pH 9.0 では若干の MIC の低下が認められた。NaCl 濃度の影響では、各薬剤とも NaCl 濃度の上昇に伴い MIC の急激な上昇が認められた。

考察: 黄色ブドウ球菌に対しては、今回検討した AGs の中では、ABK の MIC が最も低かったが、ABK 100 mg 筋注時における最高血清中濃度の 8 μ g/ml を上回る MIC を示す株も見られ、今後臨床での分離の増加に注意を払う必要がある。測定条件により MIC に影響が見られたことは、AGs の臨床での有効性について、感染臓器と病巣の条件などを今後考慮する必要がある。さらに、感受性検査においても厳密な測定用培地の精度管理が必要と思われた。

155 新鮮分離 MRSA に対する ABK の抗菌活性 第 1 報

出口浩一・横田のぞみ・古口昌美
中根 豊・鈴木由美子・深山成美
石原理加・小田清次

東京総合臨床検査センター研究部

1990 年に全国の医療施設から送付されてきた臨床分離株および各種臨床材料から、分離した MRSA 100 株に対する DMPPC の MIC 分布は、 $\leq 50 \mu$ g/ml が 25 株 (25%)、 $\geq 100 \mu$ g/ml が 75 株 (75%) であり高度の MRSA が高頻度に認められた。

コアグラマーゼ型は II 型 59%、IV 型 19%、その他 22% であるが、高度の MRSA は II 型 98.3%、IV 型 26.3%、その他 54.5% で高度の MRSA は II 型の占め

る割合が高い。

コアグラマーゼ型別の MIC₉₀ は MINO、CLDM、GM、TOB においては大差がないが、 β -ラクタム系剤と FOM は II 型の値が高く、III・IV・V・VII の値が低い傾向が認められた。しかし ABK と VCM は、MIC₉₀ さらに MIC₅₀ においても、いずれのコアグラマーゼ型にも強い抗菌活性を示した。

156 MRSA に対する arbekacin と vancomycin の抗菌力の比較検討

小林芳夫・内田 博・川上行雄

慶応義塾大学中央臨床検査部微生物

目的: 1990 年の日本臨床病理学会総会ですでに指摘した arbekacin (ABK) の MRSA に対する優れた抗菌力が 1990 年血中由来株においても同様に認められたことを 1991 年の日本感染症学会ですでに報告した。そこで今回は ABK と vancomycin (VCM) の MRSA に対する抗菌力を比較検討することにした。また ABK と VCM の MRSA に対する併用効果に関してもあわせて検討した。

材料と方法: 慶応義塾大学中央臨床検査部において 1989 年から 1990 年の 2 年間に血液中から分離同定された *S. aureus* の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会の標準法に従い寒天平板法で測定した。また殺菌効果の検討は液体培養法で行った。併用効果の検討は寒天培地を用いチェッカー・ボード法で行った。

結果: 1989 年から 90 年の 2 年間の血中主要分離菌の第一位は *S. aureus* であり半数以上が多剤耐性の MRSA であったが ABK 耐性株は認めなかった。すでに 1989 年分離 48 株の *S. aureus* に対する ABK の MIC は 0.1 から 1.56 μ g/ml に分布していた。また 1990 年分離 53 株中 52 株に対する ABK の MIC は 1.56 から 0.2 μ g/ml に分布し残る 1 株には 3.13 μ g/ml の MIC であった。なお ABK が VCM に比較して抗菌力がやや優れていた。1990 年分離の ABK および VCM の MIC がともに 1.56 μ g/ml である MRSA に対する殺菌効果は ABK (3.13 μ g/ml) が VCM (6.25 μ g/ml) に比較しほぼ同等あるいは劣っていた。このような変動は薬剤添加時の菌量により影響を受けるものと考えられた。1989 年血中分離 27 株の MRSA に対する ABK と VCM の併用効果の検討では 6 株に超相加作用 11 株に相加作用を認めたが相乗作用は認めず 2 株に拮抗作用を認めた。残る 8 株には併用効果を認めないか判定不能であった。

考察: MRSA 感染症の治療薬剤の選択に苦慮する現況のなかで ABK は期待しうる薬剤と考えられた。VCM との併用に関しては副作用の問題もあり症例を選ぶべきであろう。

157 S. aureus に対するアルベカシンの抗菌力と耐性菌出現について

鈴木隆男¹⁾・藤田欣一¹⁾・長町幸雄¹⁾
井上松久²⁾・大久保豊司²⁾・岡本一²⁾
橋本 一²⁾

群馬大学第一外科¹⁾, 同 薬剤耐性²⁾

S. aureus は強毒菌であり、その感染は重篤な症状を惹起することがある。特に MRSA は多剤耐性菌であるため、その感染は治療が困難である。MRSA 治療薬として、いくつかの薬剤あるいは併用薬の効果が報告されているが、アルベカシン (ABK) もその一つである。本報では、MRSA および MSSA に対する ABK の抗菌力、ABK 耐性菌出現率およびそれに対する *in vitro* での検討、さらに耐性菌の耐性機構について検討した。

材料と方法: 当第一外科を含め全国 4 施設由来の MRSA に対する ABK, GM の抗菌力を化療法により比較検討した。また ABK 感受性 MRSA から ABK 耐性菌の出現頻度を寒天平板法により調べ、得られた ABK 耐性菌については、bioassay 法により薬剤の不活化を調べた。ABK 耐性菌出現頻度を低下させるため、 β -ラクタム剤を主体に他剤との併用効果をも検討した。

結果と考察: (1) 1988~1989 年の当院における黄色ブドウ球菌からの ABK 耐性菌の分離率は、549 株中 48 株 (8.7%) であった。(2) ABK 耐性菌 (MIC \geq 3.1 μ g/ml) は、GM 耐性との関連性が高く、すべての ABK 耐性菌は、GM 高度耐性 (MIC \geq 200 μ g/ml) であった。(3) ABK 感受性 MRSA からの ABK 耐性変異株の出現率は、1 MIC の時 10^{-4} ~ 10^{-5} で、8 MIC では 10^{-6} ~ 10^{-7} まで低下した。(4) ABK 感受性 MRSA から得られた ABK 耐性菌の MIC は 3.13~50 μ g/ml であった。(5) β -ラクタム剤を中心に抗菌剤を併用した場合、ABK 耐性変異株の出現率が抑制された。(6) ABK 感受性 MRSA と耐性変異株での ABK と KM の不活化を調べた結果、感受性株と変異株の間には、酵素の量的質的差は認められなかった。しかし、臨床分離 ABK 高度耐性株では、酵素量の増加が認められた。以上より ABK 耐性菌が、 β -ラクタム剤との併用、あるいは選択濃度を

上げることでその出現率が抑えられたことは、ABK の臨床応用に際し検討すべき課題であると考えられる。

158 ブドウ球菌および緑膿菌に対する vancomycin の基礎的検討

藤田欣一¹⁾・鈴木隆男¹⁾・長町幸雄¹⁾
井上松久²⁾・大久保豊司²⁾・橋本 一²⁾
群馬大学第一外科¹⁾, 同 薬剤耐性²⁾

MRSA 感染症は高齢者に多く、他菌種との混合感染を呈することが多い。vancomycin (VCM) は単剤でブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌の発育を十分阻止できる。しかし VCM には大量投与による腎毒性などの副作用が認められており、日常の臨床で VCM の使用濃度やグラム陰性菌に対する影響を考慮する必要がある。これらの点について基礎的検討を行った。

材料と方法: 当科で臨床材料より分離された MRSA 17 株および臨床分離の緑膿菌を用い、次の 3 点について検討した。(1) VCM の MRSA に対する殺菌力、(2) MRSA に対する VCM と他抗菌剤との併用効果、(3) 生菌数測定法および自動増殖解析システム (Bioscreen C) を用いた、MRSA と緑膿菌共存下での VCM および VCM・ β -ラクタム剤併用効果。

結果と考察: (1) VCM の対数期の MRSA に対する殺菌力は 6 時間で約 1/2、12 時間で約 1/20 であった。(2) MRSA に対する VCM の殺菌力は、定常期の菌に対する方が対数期の菌に対するより強かった。(3) VCM の殺菌力は菌の培養温度により変動した。これらの結果から菌の世代時間が長い条件下の方が、低濃度の VCM で菌の増殖を抑制するものと推定された。(4) MRSA に対し VCM・ β -ラクタム剤間に併用効果が認められ、VCM 単剤に比べ併用時の VCM 量は 1/2 以下となった。(5) MRSA と緑膿菌を共存させた場合、VCM 単剤処理では緑膿菌のみの増殖がみられた。しかし IPM, CPZ, CPM, CFS, CAZ との併用により MRSA, 緑膿菌いずれもその増殖が抑えられた。

以上より VCM の MRSA に対する効果は菌の培養条件、菌の増殖期で異なることがわかった。また VCM が緑膿菌をはじめグラム陰性菌に対し抗菌力を示さないことから、VCM の使用に際してグラム陰性菌感染には細心の配慮が必要であると考えられる。

159 MRSA および MSSA へのイミペネムとセフォチアムまたはセファゾリン併用による *In vitro* 抗菌効果

松尾清光・植手鉄男

田附興風会医学研究所・北野病院臨床検査部

目的: MRSA に対して IPM と CTM または CEZ の併用による抗菌力の相互作用を *In vitro* MIC とディスク拡散法により検討した。

方法: 1990 年北野病院 (大阪市) において臨床材料より分離された MRSA, MSSA それぞれ 10 株を使用。併用効果の検討には、寒天平板希釈法 (日本化学療法学会法) を用いた Checkerboard 法, ディスク拡散法によるディスク阻止円の融合, 単剤ディスクと 2 剤含有ディスク阻止円直径より評価検討した。

結果と考察: MRSA の IPM の MIC は 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$, CTM, CEZ の MIC はそれぞれ 100~800, 100~400 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。MSSA の IPM の MIC は, すべて 0.025 $\mu\text{g/ml}$, CTM, CEZ の MIC はそれぞれ 0.78~1.56, 0.025~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。併用効果は IPM と CTM, IPM と CEZ のいずれも使用した菌株すべてに MIC の低下による相乗的抗菌力増強として認められた (MRSA の FIC index は IPM と CTM の併用で 0.12~0.63, IPM と CEZ では 0.25~0.50 であった)。またディスク感受性検査においても阻止円の融合による相乗効果が観察された。しかしながら MRSA 10 株中 1 株に IPM と CTM の併用で IPM ディスクの近くに拮抗帯が, CTM ディスクの近くに相乗効果が同時に観察された。IPM と CEZ の併用では拮抗的現象は認められなかった。以上のごとく, これら 2 剤の併用による薬剤濃度依存性の dual interaction が観察された。さらに IPM と CTM, IPM と CEZ の 2 剤含有ディスク阻止円直径はそれぞれの単剤ディスク阻止円直径よりも大であり, 2 剤併用による相乗的抗菌力増強時の MIC と負の相関関係があった。

160 MRSA および MSSA へのセフメタゾールとセファマンドールまたはセフォペラゾン併用の抗菌的相互作用

松尾清光・植手鉄男

田附興風会医学研究所・北野病院臨床検査部

目的: MRSA に対して CMZ と CMD または CPZ の併用による抗菌力の相互作用を *In vitro* MIC とデ

ィスク拡散法により検討した。

方法: 1990 年北野病院 (大阪市) において臨床材料より分離された MRSA, MSSA それぞれ 10 株を使用。併用効果の検討には, 寒天平板希釈法 (日本化学療法学会法) を用いた Checkerboard 法, ディスク拡散法によるディスク阻止円の融合, 単剤ディスクと 2 剤含有ディスク阻止円直径より評価検討した。

結果と考察: MRSA の CMZ の MIC は 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$, CMD, CPZ の MIC はそれぞれ 12.5~25, 200~400 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。MSSA の CMZ の MIC は 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$, CMD, CPZ の MIC はそれぞれ 0.39~0.78, 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。併用効果は CMZ と CMD, CMZ と CPZ のいずれも使用した菌株すべてに MIC の低下による相乗的抗菌力増強として認められた。(MRSA の FIC index は, CMZ と CMD の併用で 0.18~0.52, CMZ と CPZ で 0.05~0.31 であった)。またディスク感受性検査においても阻止円の融合による相乗効果が観察された。しかしながら MRSA 10 株中 3 株に CMZ と CMD の併用で CMZ ディスクの近くに拮抗帯が, CMD ディスクの近くに相乗効果が同時に観察された。また CMZ と CPZ の併用においても 7 株に拮抗的現象が相乗効果と同時に認められた。以上のごとく, これら 2 剤の併用による薬剤濃度依存性の dual interaction が観察された。さらに CMZ と CMD, CMZ と CPZ の 2 剤含有ディスク阻止円直径はそれぞれの単剤ディスク阻止円直径よりも大であり, 2 剤併用による相乗的抗菌力増強時の MIC と負の相関関係があった。

161 IPM/CTM 併用治療施行患者から分離された MRSA の細菌学的検討

—分離株の性状について—

柴田兼良・松田耕二・真田 実

中川 晋¹⁾・井上松久²⁾・島田 馨³⁾

萬有製薬(株)岡崎研究所¹⁾

群馬大学医学部附属薬剤耐性菌実験施設²⁾

東京大学医科学研究所感染免疫内科³⁾

目的: IPM/CTM 併用療法施行直前に採取された MRSA の細菌学的性状, 特に薬剤感受性, β -ラクタマーゼ, コアグラーゼ型別, ファージタイプを明らかにし, 臨床成績との関連を検討した。

材料と方法: MRSA は演題 173 で述べられる 45 症例の MRSA 感染症の中から治療直前に採取可能であった 42 菌株を対象とした。

結果: 薬剤感受性はIPMが1.56 $\mu\text{g/ml}$ から200 $\mu\text{g/ml}$, CTMは12.5 $\mu\text{g/ml}$ から1,600 $\mu\text{g/ml}$ の範囲であった。全株 TOB 耐性で TOB・GM 耐性は31株に認められた。VCM 耐性はなかった。RFP 耐性は2株のみであった。コアグラマーゼ型別では、II型とIII型がほぼ同数みられ、その両タイプで全株の80%を占めていた。コアグラマーゼII型は、III型よりIPMの感受性が劣っていた。ファージタイプは、型別不能が60%であった。 β -ラクタマーゼの産生は55%の株に見られ、そのうちの40%は構成型であった。IPMのMICは、誘導型、構成型、非産生の順に高くなっていった。試験管内併用効果は、測定条件を変えても、全株に相乗または部分相乗効果がみられ、拮抗作用はなかった。MRSAの消長からみた細菌学的効果では、コアグラマーゼII型の方が消失率は良かった。また、 β -ラクタマーゼの有無では非産生型の方が菌消失率がやや多い傾向にあった。ファージタイプと菌の消長については傾向がみられなかった。

162 IPM/CTM 併用治療施行患者から分離された MRSA の細菌学的検討

—併用効果と耐性発現におよぼす影響について—

原田文吾・松田耕二・真田 実
中川 晋¹⁾・井上松久²⁾・島田 馨³⁾
萬有製薬(株)岡崎研究所¹⁾
群馬大学医学部附属薬剤耐性菌実験施設²⁾
東京大学医科学研究所感染免疫内科³⁾

目的: IPM/CTM 併用療法施行直前に採取された MRSA について、その細菌学的性状、特にその耐性発現の様式である Heterogeneous なものと Homogeneous なものに分け、臨床成績との関連を検討した。

材料と方法: MRSA は演題 173 で述べられる 45 症例の MRSA 感染症の中から治療直前に採取可能であった 42 菌株を対象とした。

結果: IPM を用いたポピュレーション分析のプロファイルから、23 株をヘテロ、19 株をホモとした。またヘテロを MIC (感受性域、耐性域) によって、それぞれヘテロ (A) と (B) の、計 3 群に群別可能であった。ヘテロ (A) の幾何平均 MIC は 7.74 $\mu\text{g/ml}$ 、ヘテロ (B) は 30.8 $\mu\text{g/ml}$ 、ホモは 51.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお、DMPPC を用いたポピュレーション分析でも同様な結果が得られた。ヘテロ (A) は、ほとんどの株が温度感受性で、 β -ラクタマーゼ産生株であった。ホモは、ほとんどの株が温度非感受性

で、60%強の株が β -ラクタマーゼ非産生株であった。これらは従来の結果と同様の傾向であった。MRSA の消長は、ヘテロ A、B 合わせて 43%が消失し、ホモでは 79%が消失した。この結果は、ホモの株であっても、この併用療法では、菌が消失することが期待されることを示しており、さらに MRSA の消失には宿主要因が大きく関与していることを示唆している。

163 IPM/CTM 併用治療施行患者から分離された MRSA の細菌学的検討

—併用効果と耐性発現におよぼす影響について—

松田耕二・今井かおる・真田 実
中川 晋¹⁾・井上松久²⁾・島田 馨³⁾
萬有製薬(株)岡崎研究所¹⁾
群馬大学医学部附属薬剤耐性菌実験施設²⁾
東京大学医科学研究所 感染免疫内科³⁾

目的: IPM/CTM 併用療法施行直前に採取された MRSA の自己溶菌酵素に対する感受性を検討し、この併用の作用機作を明らかにする。さらに、臨床成績との関連を検討する。

材料と方法: MRSA は、演題 173 で述べられる 45 症例の MRSA 感染症の中から治療直前に採取可能であった 42 菌株を対象とした。

結果: アイソジェニックなヘテロ株とホモ株の自己溶菌活性を測定した。ヘテロ株では、0.05 $\mu\text{g/ml}$ の IPM と 0.2 $\mu\text{g/ml}$ の CTM の併用で顕著な溶菌が見られた。この濃度の薬剤単独では溶菌は起こらなかった。ホモ株ではそれより高い濃度の組合せ (IPM 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と CTM 12.5 $\mu\text{g/ml}$) でも溶菌は起こらなかった。臨床株は、その 1/8 MIC の濃度の薬剤の併用で溶菌をみた。ヘテロ (A) の溶菌率の平均値は 37.4%であった。ホモは 21.5%であり、有意差が認められた。このことからヘテロ (A) は溶菌し易い性質を持ち、ホモは溶菌し難い傾向にあるといえる。ヘテロ (B) とホモでは有意差はなかった。FIC index と溶菌率の関係では逆相関の傾向が見られた。このことから、試験管内の併用作用は細胞壁の 2 次的な架橋が阻害されて起こったものと推定される。しかし、臨床的にはヘテロでも MRSA の消失しない例があり、生体の関与についてさらに検討が必要である。

164 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対する IPM とセフェム剤との *in vitro* 相乗効果の機構

竹之内俊・土門春樹・川田晴美
宇津井幸男・大屋 哲
三共株式会社生物研究所

IPM-CTM または IPM-CEZ の併用は MRSA の多くの株に対しチェッカーボード法で強い相乗効果を示したが、IPM-CMZ の併用では大部分の株に対し相加的だった。ことに β -lactamase 活性の強い株では IPM-CTM の併用は FIC index < 0.1 の強い相乗効果を示した。この効果は 1/100 MIC 以下の濃度の IPM の存在により起こり、IPM の濃度を更に高くしても CTM の MIC はほとんど変化しないことから、IPM が持つ本来の抗菌機作以外による可能性を示唆していた。

CTM, CEZ は強い併用効果が見られるような 10 μ g/ml 程度の濃度で高い β -lactamase 誘導活性を示した。IPM, CMZ の誘導活性は 0.1 μ g/ml の濃度では高かったが、濃度が高くなるにつれて低下し、10 μ g/ml では CTM, CEZ よりも弱かった。またカルバペネムおよび CMZ は MRSA の β -lactamase を阻害し、50% 阻害濃度は 10 μ M 程度だったが、CTM, CEZ は 100 μ M でもまったく阻害活性を示さなかった。

β -lactamase を含む培養上清中、37°C で incubate することにより CTM の残存活性は著しく低下した。MHB 中でも活性の低下が見られ、本剤は物理的にも不安定だった。しかし CTM の活性の低下は 10 μ g/ml IPM の共存により最大 60% 程度抑制された。これに対し CMZ は培養上清中、MHB 中いずれも安定であり、IPM が共存しても残存活性はほとんど変化しなかった。

以上の結果から、IPM と一部のセフェム剤との間の相乗効果は MRSA が産生する β -lactamase により起こるセフェム剤の加水分解を IPM が阻害することが一因であると考えられる。

165 MRSA に対する CZON と各抗生剤の併用効果について

林 和
自治医科大学附属病院臨床検査部

目的: 臨床材料から分離され、任意に抽出した

MRSA 96 株について、CZON を中心に MINO, ABK, VCM, IPM, CMZ, FOM の各抗生剤との併用効果を検討した。

結果: 1) 96 株のコアグラマーゼ型は、型別された 90 株のうち 88 株、91.7% が II 型であった。

2) 各抗菌剤単独の MIC₉₀ は、VCM; 1, ABK; 2, MINO; 8, CMZ, IPM, OFLX; 64, CZON, FOM は $\geq 256 \mu$ g/ml と、高度耐性菌が多く含まれていると思われた。

3) 平均 FIC は CZON + MINO; 0.765, + ABK; 1.236, + VCM; 0.544, + IPM; 0.611, + CMZ; 0.418., + FOM; 0.396 であったが、甲田らの示した各抗菌剤の投与時間までの血中濃度以下まで MIC が低下した株数で併用効果を評価すると併用効果が強く、期待できるもの; ABK, VCM, やや強く期待できるもの; MINO, CMZ, 期待できないものは IPM, FOM と考えられた。

今回の CZON + MINO の併用効果は渡辺らの報告と異なったが、その理由の一つは使用菌株の耐性度の違いと、今一つはチェッカーボード法の各薬剤の濃度設定の問題によると考えられた。すなわち当初設定したチェッカーボードで FIC が算定できなかった MINO 感受性菌をさらに低い濃度の希釈系列で追試を行ったところ、ほとんどの株で強い相乗作用を示したが平均 FIC に反映されず結果的に高い値を示した。

すでに指摘されているように、FIC では薬剤の相互作用を評価しえても、FIC からだけでは実際の薬剤選択の情報とはなりにくいと考えられた。

166 MRSA に対する ABK と CEPs, IPM, FOM との抗菌併用効果

中根 豊・横田のぞみ・古口昌美
鈴木由美子・深山成美・石原理加
小田清次・出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

MRSA に対する ABK + FOM, ABK + CEPs (CMNX, CTM, CZON, CMZ, FMOX) および ABK + IPM の抗菌併用効果は、いずれの組み合わせにおいても血中持続濃度として期待しうる ABK の 1 MIC もしくは sub MIC 濃度存在下において、強い抗菌協力効果が認められた。

1. 併用剤の群間比較では ABK + FOM, ABK + CTM, ABK + IPM における効果が最も強い傾向が認められた。

2. いずれの組み合わせによる併用効果も、ABK

の抗菌力に依存する傾向だった。

3. 上記1, 2によりABK+FOM, ABK+CTM, ABK+IPMを用いて, ①同時接種, ②FOM・CTM・IPM各々1 MIC濃度2時間接触後, ③ABK 1 MIC濃度2時間接触後における3群間のMIC値を比較すると, ①に対しては②が勝る傾向, ②に対しては③が勝る傾向が得られた。

以上により, ABKと β -ラクタム系剤およびFOMとの強い抗菌協力効果は, ABKの抗菌力により依存する傾向が認められることから, ABKのPAEを含む作用が考えられる。

167 MRSA に対する AG 系を中心とした抗菌剤の併用効果の基礎的検討

山内大司・後藤俊弘・小濱康彦

坂本日朗・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

ブドウ球菌, なかでもMRSAは, 泌尿器科領域においても尿路感染症のみならず, 術創感染症などの起炎菌として重要な細菌である。現在単剤でMRSAに十分な抗菌力を示す薬剤は限られている。これらの薬剤も使用量の増加に伴い耐性菌の増加が予想される。今回, AG系を中心にしてMRSAに対する抗菌剤の併用効果を検討したのでその成績を報告した。

臨床材料(尿, 膿, 便)から分離したMRSA 22株を使用し, ABK, CEZ, IPM, MINO, FOM, TFLXの6種類の抗菌剤のMICを化療標準法で測定した。

併用効果は, ABKとその他薬剤の組み合わせにてチェッカーボード法により検討し, 増殖曲線におよぼす影響についても観察した。

6種類の抗菌剤のMIC₉₀値は, MINO 0.78 μ g/ml, ABK 1.56 μ g/ml, IPM 50 μ g/mlの順であった。ABKと他系薬剤の組み合わせによる併用効果では, 平均FIC indexで比較するとABKに感受性の高い菌株群では相乗効果を示さなかったが, MIC 0.78 μ g/ml以上の株に対してはTFLX, IPM, CEZとの間に相乗作用が認められ, 併用療法は有用であると考えられた。

増殖曲線におよぼす併用効果の検討では, ABK 1/4 MICにCEZ 1/2 MICまたはIPM 1/2 MICの併用で明らかな殺菌作用が認められ, *in vivo*に反映する可能性が示唆された。

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

168 MRSA に対する VCM, ABK と MINO および CZON の *in vitro* の併用効果

庄司 聡・菊地宏明

渡辺 彰・本宮雅吉

東北大学抗酸菌病研究所内科

MRSAに対するVCM+MINO併用の平均FIC係数は1.293, ABK+MINOでは0.698, VCM+CZONでは0.639, ABK+CZONでは0.445, IPM+CZONでは0.771であった。VCMとMINOの間に*in vitro*併用効果はあまり認められなかったが, 他の組合せでは一定の*in vitro*併用効果が認められ, ABK+CZONでは相乗効果も認められた。

MSSAとMRSAではABK+MINOを除いては, MRSAの方が*in vitro*併用効果が強かった。またMRSAをMINOのMICで4 μ g/ml以下の株と8 μ g/ml以上の株に, またCZONのMICで16 μ g/ml以下の株と32 μ g/ml以上の株に分けてみると, どの組合せでも耐性度が強い株ほど*in vitro*併用効果が強く認められた。

169 MRSA に対する vancomycin (VCM) と flomoxef (FMOX) の *in vitro* における併用効果

長谷川裕美・江成唯子・春木宏介

柴田雄介・菊地 賢・片平潤一

戸塚恭一・清水喜八郎

東京女子医科大学臨床中央検査部

目的: MRSAに対するvancomycin (VCM) とflomoxef (FMOX) の併用効果について, *in vitro*にて検討した。

材料および方法: (1) 55菌株につき, checker board法(寒天平板希釈法)にて, FIC indexを求めた。(2) ①MRSA TW 63 (MIC: VCM 2, FMOX 256 μ g/ml) およびMRSA TK 784 P (MIC: VCM 1, FMOX 64 μ g/ml) を用い, 2薬剤一定濃度同時併用作用時の①殺菌曲線, ②PAE (postantibiotic effect) を, (3) MRSA TW 63 を用い, auto simulation systemにて, ヒト血中濃度動態下での同時併用投与時の生菌数を測定した。特に(3)に関しては, VCMの①投与量, ②投与時間を変えた場合について, (a) 最大生菌数減少, (b) 薬剤開始時生菌数にもどる時間(回復時間), (c) 薬剤作用開始時の生菌数以下に抑制されていた部分の面積(抑制面積)の

3項目を抗菌効果の指標とした。

結果: (1) 55菌株の FIC index は, 0.132~0.75 と併用効果を示した。(2) MRSA TK 784 P の, ① FMOX 1/32~1/2 MIC 5段階濃度と VCM 1/4 MIC の同時併用作用 6h 後の生菌数減少 ($-\log_{10}$ cfu/ml) は, 1.4, 1.9, 3.1, 3.4, 4.2 と, FMOX 濃度に依存し殺菌作用は増強したが, VCM 1/4~4 MIC の 5段階濃度と FMOX 1/4 MIC の同時併用作用では, 3.4, 2.7, 2.1, 1.7, 1.5 と, VCM が高濃度になるにつれ, 殺菌作用は減弱傾向を認めた。② VCM 1/2, 1.8 MIC と FMOX 1/2 MIC の同時併用作用 2h 後の PAE (h) は, 3.7, 3.1, 2.5 と VCM が高濃度になるにつれ, 短縮傾向を認めた。なお, MRSA TW 63 についても同様の傾向を認めた。(3) VCM 0.5 または 1g と FMOX 2g の 1h 点滴静注同時併用投与時の指標 (a) は, 2.9, 2.8 \log_{10} cfu/ml と VCM の投与量による殺菌作用の差は, みられなかった。また, 併用する VCM 0.5g の投与時間を 1 または 4h と変えた場合の抗菌効果は, (a) 2.9, 3.8 \log_{10} cfu/ml, (b) 21.4, 24.5h, (c) 40.3, 62.0 \log_{10} cfu/ml \cdot n と, 4h 点滴静注時に全指標で優れた値を示した。

考案: MRSA に対して, VCM と FMOX は併用効果を認めたが, VCM の作用濃度を高くすることが, 必ずしも抗菌効果増強に結びつかない可能性が示唆された。

170 MRSA 感染症に対する vancomycin (VCM) の *in vitro* における投与方法の検討

長谷川裕美・江成唯子・春木宏介
柴田雄介・菊地 賢・片平潤一
戸塚恭一・清水喜八郎

東京女子医科大学臨床中央検査部

目的: MRSA 感染症に対する vancomycin (VCM) の経静脈的治療における安全かつ効果的な投与方法について, *in vitro* にて検討した。

材料および方法: 臨床分離株 MRSA TW 63 (MIC: 2 μ g/ml) を用い, (1) 一定濃度の VCM 作用時の ①殺菌曲線, ② PAE (postantibiotic effect) および (2) auto simulation system を用い, ヒト血中濃度動態下の VCM 作用時の生菌数変化を経時的に測定した。特に (2) に関しては, ①投与量, ②投与時間を変化させた場合について, (a) 最大生菌数減少, (b) 再増殖抑制時間, (c) 薬剤作用開始時生菌数にもどる時間 (回復時間), (d) 薬剤作用開始時の生菌

数以下に抑制されていた部分の面積 (抑制面積) の 4項目を抗菌効果の指標とした。

結果: (1) ① VCM 1~16 MIC の殺菌作用は, 作用後 3h, 6h で約 0.5, 1 \log_{10} cfu/ml と, 同程度でしかも弱く, 8h 以降徐々に殺菌され, 48h 後は 4~16 MIC でほぼ完全に殺菌された。② VCM 作用時間を一定 (2h) にした場合, 1~16 MIC 作用時の PAE は, 2.0~2.3h と濃度依存性を示さなかったが, VCM 作用濃度を一定 (2 MIC) にした場合, 1, 2, 4h 作用時の PAE は, 1.1, 1.9, 2.8h と時間依存性を示した。(2) ① VCM 0.5 または 1g 1h 点滴静注時の上述の抗菌効果の 4指標 (a)~(d) は, (a) 2.0, 2.2 \log_{10} cfu/ml, (b) 10, 16h, (c) 18.5, 27.5h, (d) 22.9, 33.8 \log_{10} cfu/ml \cdot h と, (b)~(d) で 1g 投与時に優れた値を示したが, (a) はほぼ同程度であった。② VCM 1g を 1h または 4h 点滴静注した場合の抗菌効果はそれぞれ, (a) 2.2, 2.5 \log_{10} cfu/ml, (b) 16.20h, (c) 27.5, 41.0h, (d) 33.8, 64.7 \log_{10} cfu/ml \cdot h と, (b)~(d) で 4h 点滴静注時に優れた値を示した。

考案: MRSA 感染症に対する VCM の経静脈的治療では, 連続投与を考慮した場合, 1回の投与量を増量することより, むしろ, 投与時間を長くし, time above MIC を延長させることが, 安全でかつ抗菌効果増強につながる可能性が示唆された。

171 MRSA の発育におよぼすリゾチームと各種抗菌薬の影響—第 1 報—

大野 章・古谷信彦・金子康子
館田一博・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

MRSA は, 第 3 世代セフェムの使用量増加に伴って, 高度耐性化し, 難治性になったと理解されている。しかしこの耐性度は *in vitro* で測定された結果であり, 生体内の条件と異なる。リゾチームは体液中や白血球に広く存在する主要な液性防御因子であり, 生体内で抗生剤と協力的に作用している可能性がある。

今回, 第 3 世代セフェム剤に高度耐性を示す MRSA TMS 233 株を対象に, セフェム剤と, リゾチームの併用効果を, 特にセフェム剤で得られる血中濃度範囲内において調べ, MRSA 感染に対するセフェム剤の生体内での有効性を検討した。

チェッカーボード法, および殺菌力曲線試験 (1 MIC とリゾチーム各濃度の組合せ) で併用効果を検

討した結果、使用したセフェム剤CEZ, CTM, CZON, CTX, LMOX, CAZでリゾチームとの間に併用効果が認められた。しかしゲンタミシン, エリスロマイシンでは認められなかった。またセフェム剤の血中濃度範囲内濃度 (50 $\mu\text{g/ml}$) での殺菌力試験でも、リゾチーム 400 μg の添加で同様の併用効果が示された。一方人血清中のリゾチーム濃度は 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。以上の結論から、血清中のリゾチーム濃度では併用効果は期待できなかった。しかし局所感染においては、炎症部位に遊走し集合した好中球の破壊、あるいは単球、マクロファージによるリゾチームの分泌などが加わり、多量のリゾチームが蓄積されていると考えられる。白血球機能が正常な宿主であれば、局所感染で蓄積されたりリゾチームとセフェム剤との相乗作用で、セフェム高度耐性の MRSA に対して、セフェム剤の効果が十分に発現される可能性がある。また MRSA 感染予防においてもリゾチームと β -ラクタム剤の併用は有効と考えられる。今後炎症部位におけるリゾチーム濃度を測定しさらに検討したいと考えている。

172 Imipenem/cilastatin sodium と cefotiam hydrochloride の併用時における体内動態および血清抗菌力の検討

齊藤 玲・三浦敏明・多羅尾史明

北海道大学医療技術短期大学部

白鳥建二

萬有製薬株式会社中央研究所

目的: Carbapenem系抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) と cephem系抗生物質 cefotiam hydrochloride (CTM) の併用投与における両薬剤の体内動態への影響を検討し、あわせて血清抗菌力を検討した。

方法: 1. 体内動態 健康成人男子 6 名に IPM/CS と CTM の単独および併用投与をクロスオーバー法で実施し、血清中濃度・尿中排泄について薬動力学的パラメーターを比較した。投与方法は、IPM/CS 0.5 g (力価), CTM 2 g (力価) を点滴静注した。IPM, CTM の濃度測定は、HPLC 法を用い、両施設で二重に行った。

2. 血清抗菌力 投与開始後 30, 60, 120, 240 分後の血清を使用し、Strattonらの microdilution method に準じ、*S. aureus* 標準菌株、MRSA 株に対する血清抗菌力を測定した。なお、希釈用健康成人プール血清は、ろ過滅菌し 56°C30 分間過熱し使用し

た。

結果および考察: 1. 体内動態; 北大医療技術短大と萬有製薬の濃度測定の結果は、ほぼ一致した。萬有製薬の成績では、IPM, CTM の C_{max} は、単独時 29.2, 82.1 $\mu\text{g/ml}$, 併用時 32.0, 82.9 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は、単独時 0.98, 0.79 h, 併用時 0.96, 0.79 h, $AUC_{0-\infty}$ は、単独時 37.95, 110.43 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 併用時 42.07, 113.64 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。6 時間までの IPM, CTM の尿中排泄率は、単独時 59.9, 68.6%, 併用時 61.0, 74.9% であった。

2. 血清抗菌力 IPM, CTM 単独投与血清は、標準菌株に対して強い血清抗菌力を認めたが、MRSA 株に対しては血清抗菌力を認めなかった。IPM, CTM 併用投与血清は、標準菌株および MRSA 株に対し強い血清抗菌力または、菌の発育時間の遅延が認められた。

173 MRSA 感染症に対する IPM/CS と CTM の併用における臨床的検討

—多施設共同研究—

嶋田甚五郎¹⁾・由良二郎²⁾・石川 周²⁾

澤江義郎³⁾・島田 馨⁴⁾, 他

東京慈恵会医科大学第二内科¹⁾

名古屋市立大学第一外科²⁾

九州大学医療技術短期大学部³⁾

東京大学医科学研究所感染免疫内科⁴⁾, 他 37 施設

目的: MRSA 感染症に対し、イミペネム (IPM) と β -ラクタム剤の併用が *in vitro*, *in vivo* および一部の臨床的検討で有効なことが、一昨年および昨年の本学会総会で報告されている。今回、イミペネム/シラスタチンナトリウム (IPM/CS) と塩酸セフトラム (CTM) の併用療法について、多数の症例を集め有用性を検討した。

対象および方法: 1990年4月から10月の期間、多施設の参加により併用療法研究会を組織し、61症例が収集された。このうち除外例を除く44例、45感染症例を総合臨床効果の解析対象とした。内訳は、男31例、女13例で24~83歳(平均65歳)であった。感染症は肺炎22例、創感染12例などであった。緑膿菌をはじめとする複数菌感染例は14例であった。IPMとCTMの1日投与量は1gと4g(分2)で、両剤同時投与またはIPM/CS先行投与後CTM投与(時間差)にて点滴静注した。投与期間は2~36日(平均11日)であった。

結果: MRSA 42株のIPMとCTM併用時のmin.

FIC index は平均 0.221 であった。細菌学的効果 (MRSA) は消失率 57.8%, 混合菌の緑膿菌の消失率は 62.5%, 総合臨床効果は有効率 75.6% 両剤同時と時間差による有効率に差はなかった。副作用は 6.6%, 臨検値異常は 13.1% で、すべて軽度で一過性であった。

結論: MRSA 感染症に対し、IPM/CS と CTM の併用療法は、有用性が高いことが示された。

174 外科的 MRSA 感染症の背景と術後予防的投与抗生剤との関連

添田耕司・菅野治重*・渡辺正治*
久保勢津子*・小野田昌一・磯野可一
千葉大学医学部第 2 外科, 同附属病院検査部*

目的: 外科領域における MRSA 感染の流行, 重症化, 細菌学的特徴の変化および薬剤高度耐性化, 第 3 世代セフェム剤による術後予防的投与との関連について若干の検討と考察を加えた。

方法: 当院の血液培養陽性例における腸内細菌とグラム陽性球菌 (GPC) の割合を年代別に検討し, 1983~85 年の抗生剤投与量を算出した。さらに当科における MRSA 分離例と重症例の年代別推移, 原疾患, 投与抗生剤, 細菌学的特徴および薬剤耐性化等を検討した。

結果: 1975~76 年では血培 (+) 例中腸内細菌が 51%, GPC が 20%, 1985~86 年ではそれぞれ 48%, 34%, 1988~89 年では 17%, 49% であった。1983~85 年の院内投与抗生剤は, セフェム系 328 kg, ペニシリン系 146 kg, アミノ配糖体系 8 kg で, セフェム系内で第 3 世代が 55% を占め, 外科系ではこの 7 割が投与されていた。教室での MRSA 分離例は 1981 年に出現し, 1989 年まで分離例 131 例, 重症例 56 例であった。1984~85 年で細菌学的特徴が変化し, TSST-1 産生となり高度耐性化し, MINO 耐性株も出現した。原疾患は, 食道癌 32 例, 胃癌 23 例, 大腸癌 17 例が多く, 術後予防的投与抗生剤は, 第 3 世代セフェム剤が多く, LMOX 39%, CPZ, CZX では 22% を占めていた。

考察および結語: 院内で, 1985 年以後の血培 (+) 例で GPC が増加し, 1983~85 年には第 3 世代セフェム剤が LMOX を中心に投与され, このうち 7 割が外科で投与されていた。当科で MRSA 感染重症例が 1985 年より急激に増加し, このとき高度手術侵襲症例には, 術後予防的投与抗生剤としての first choice が LMOX を中心とした第 3 世代セフェム剤であった。

この重症例増加と同時に, MRSA の細菌学的特徴が著明に変化し薬剤耐性も高度化した。以上より, 術後予防的投与抗生剤として第 3 世代セフェム剤が, first choice として投与されたことが, MRSA の薬剤耐性高度化および重症化に関連したものと推察した。今後, 教室内での年度別予防的投与抗生剤の再検討を要すると考えている。

175 泌尿器科領域における MRSA 分離症例に関する検討

小六幹夫・広瀬崇興・田仲紀明
松川雅則・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

目的: 近年本邦において Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (以下 MRSA) の分離頻度が増加し大きな問題となっている。さらに MRSA は多剤耐性のため病棟内での蔓延傾向がある。我々の病棟においても尿および創感染からの MRSA 分離頻度が高くなってきたため, 今回は MRSA を含む *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) が分離された場合の患者の背景因子および経過について分析し, その場合の治療を含む対処について検討した。

対象と方法: 1989.8~1991.4 の当科外来 33 例, 入院 38 例より分離された *S. aureus* 71 株を対象とした。MRSA の判定には昭和一濃度ディスク (メチシリン, オキサシリン) を用い, メチシリン (-) or (+) か オキサシリン (-) or (+) の株を MRSA とした。Coagulase 型の判定には型別免疫血清を用いて行った。

結果: 入院分離 38 株中 18 株 (尿 15; 膿 3) が MRSA であり, 外来分離 33 株では 3 例が尿より分離された。MRSA 分離の背景として糖尿病, 分離 7 日前までの抗菌薬投与のある群, さらに複雑性尿路感染において MRSA の分離頻度が有意に高かった。分離された 18 株の MRSA のうち Coagulase 型を検討できた 14 株のうち 9 株が VII 型であった。さらに病室, 分離期間, 薬剤感受性の検討からこの期間 MRSA が交差感染により Outbreak したことが考えられた。また抗菌薬耐性率では imipenem, ofloxacin においても高率に耐性株を認めた。臨床的には MRSA 8 例, MSSA 5 例が腎盂腎炎または創感染による 38°C 以上の発熱を有したが, 感受性抗菌薬投与にて全例解熱した。

176 高齢者 MRSA 感染症遷延例の sul-famethoxazole - trimethoprim 合剤 (ST) による治療成績

増田義重¹⁾・小平 誠¹⁾・巨島文子¹⁾
 坂元寛志¹⁾・深山牧子¹⁾・稲松孝思¹⁾
 森真由美²⁾・島山 勤³⁾・安達桂子³⁾
 東京都老人医療センター感染症科¹⁾,
 同 血液科²⁾, 同 細菌検査室³⁾

近年 MRSA のミノサイクリン, 新ピリドンカルボン酸に対する耐性化が進み, 軽度の感染徴候が遷延する症例が目立つ。このような症例に対して ST を主体とする治療を行った成績を報告する。

対象・方法: 対象は 55~98 歳の高齢者 30 例で, うち 24 例は脳血管障害等で寝たきりの症例である。ST 2~9 T/日を, 2~16 週間投与した。18 例では RFP 等の併用を行った。細菌学的効果を中心に臨床効果, 副作用について評価した。

結果・考察:

1) 血液由来 MRSA 35 株の MIC はすべて 0.2~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

2) 呼吸器感染症で 60%, 尿路感染症で 90%, 軟部組織・その他感染症で 70% の除菌効果が得られた。その後の経過観察例 12 例中 3 例で MRSA の再出現が見られた。

3) ST 単独投与群と, RFP 等の併用群との間で, 除菌率に有意差は見られなかった。

4) ST 投与後 ST 耐性株は見られなかったが, RFP 投与後には RFP 耐性株が高齢度に見られた。

5) 臨床効果については, 30 例中 20 例に発熱を認め 11 例 (55%) で改善した。白血球増多の見られた 12 例中 10 例 (83.3%), CRP 陽性例 19 例中 16 例 (84.2%) で正常化へ改善が見られた。膿尿は 6 例中 5 例 (83.3%) で改善が見られた。投与開始時炎症徴候の乏しい例では, 臨床効果判定は困難であったが, 除菌効果は同様に見られた。

6) 副作用として, 白血球・好中球減少が 3 例 (10%), Cre 上昇が 1 例 (3.3%) に見られたが, いずれも投与中止後前値へ回復した。

以上の結果より MRSA 感染対策用薬剤として, ST は有用と思われる。

今回の検討例以外で ST 耐性株が出現し始めており, 今後注意を要する。また緑膿菌, 腸球菌等の混合感染例が少なからず見られ, ST 適応に際し注意する必要がある。

177 泌尿器科領域における MRSA 感染症

井上滋彦・板倉宏尚
 柳沢良三・岸 洋一
 都立豊島病院泌尿器科
 加藤富保・山本宣和
 太田 薫・落合恵美
 同 検査科

1990 年 1 月より 1991 年 2 月まで当院における入院および外来患者の全症例を対象とし, その中から尿, 膿の培養を行い MRSA と考えられた症例, 特に当科より検出された 18 例について詳細に検討した。尿中分離菌は 10^3 cfu/ml 以上のものを対象とし, 膿よりの分離菌は局所に感染所見を認め, やや多数以上とされたものを有意とした。MRSA のスクリーニングにはオキサシリン (MIPIC) の MIC が 4 mcg/ml 以上のものを MRSA とした。当院における MRSA 分離症例の約 7 割は泌尿器科で占められ, 尿および膿では泌尿器科領域において高頻度に MRSA が出現することがわかった。泌尿器科で分離された MRSA 18 例中 4 例は外来由来であったが, いずれの症例も入院の既往があり院内感染が強く疑われた。尿由来の MRSA 症例 (15 例) はいずれも何らかのカテーテル操作後およびカテーテル留置症例であり, カテーテル操作との因果関係が推察された。尿中 MRSA が一時的にせよ消失させ得たと考えられる薬剤として HBK, MINO, FMOX+FOM, Povidone-Iodine があったが, カテーテル抜去のみで消失された例が 5 例あり, 尿流状態を考慮しカテーテルを抜去することが重要と考えられた。MRSA 症例ではすべて何らかの抗生剤が投与されており, 薬剤としてはニューキノロン系薬剤が多数を占めた。これまでの報告では尿中の MRSA は無症状のことが多く院内感染という点を除いては治療を要しないと意見が多く, 確かに下部尿路のみのカテーテル留置症例では発熱等の全身症状をきたすことはなかったが, 上部尿路へのカテーテル留置 (D-J ステンツ) 症例では 5 例で発熱等の全身症状を認め, うち 1 例では敗血症を呈し, 尿中に分離された MRSA でも時として重篤な症例を示すことがあり治療の必要性があると思われた。

178 多剤耐性 MRSA の治療

—FOM・FMOX 併用療法および VCM

吸入療法—

中野明彦・相沢二夫

館林厚生病院内科

髙その子・栗原友正

同 検査室

田中徳満・橋本 一

群馬大学医学部微生物学教室

目的: 当院内科病棟では 1988 年, MRSA が黄色ブドウ球菌の 45% を占め, 1989 年には 63% と増加した。ほとんどが高度耐性菌で単剤での効果が乏しいため, 抗生剤併用療法および塩酸バンコマイシン (VCM) 吸入療法を試みた。

方法: 薬剤耐性検査は一濃度昭和ディスク法を用いた。併用薬剤は 2 分した 2 種のディスクを合わせて耐性検査を行い, その阻止円径から FOM+FMOX に決定した。投与方法は FOM 2g を 1 時間で点滴静注し, 1 時間後に FMOX 1g を 1 時間で投与し, これを 1 日 3 回繰り返した。また VCM は 500 mg を 3 回に分けて吸入させた。

結果: FOM+FMOX 療法では 8 例中 3 例で喀痰中の MRSA が消失したが, このうち 1 例は肺炎で死亡, 2 例は FOM+FMOX 耐性菌が再燃した。さらに多量の抗生剤で全身状態が悪化した症例もあった。

VCM 吸入療法は喀痰中から MRSA が検出された 16 例を対象とした。基礎疾患は脳血管疾患 (12 例), 慢性呼吸器疾患 (2 例) などであった。MRSA は全例定着群で, 治療前 8 例に緑膿菌あるいは緑膿菌類似菌が混合感染していた。治療後 2 週間以内の MRSA 消失率は初回治療で 14 例 (88%), 再発症例も含めると 24 例中 21 例 (88%) で, 消失までの期間は平均 2~14 日 (平均 5.0 日) であった。薬剤吸入による副作用は認められなかった。また病棟内の落下 MRSA は, VCM 吸入療法後にまったく検出されなくなった。しかし 83% の症例で, 吸入中止後 4~28 日 (平均 13.3 日) 後に MRSA が再発した。多くの症例で治療前と再発後で MRSA の諸性状が異なり, 再発は再感染であった。また VCM 吸入後の混合感染菌は, 新たに 4 例で緑膿菌あるいは緑膿菌類似菌が検出され, 同菌への菌交代が認められた。

VCM 吸入療法は MRSA の一時的除去に有用であり, 特に短期間の間欠的投与が院内感染としての MRSA の有効な対策であると考えられた。しかし完

全に除去するためには宿主側の要因が大きく, その全身状態を改善することが必要であると考えられた。

179 MRSA によるマウス熱傷感染に対する cefazolin の感染防御効果

渡辺裕二・若井芳美・峯 靖弘

藤沢薬品工業・開発研究所

目的: MRSA に対する cefazolin (CEZ) の感染防御効果におよぼす投与時期の影響等についてマウス熱傷感染モデルを用いて検討した。なお, 本感染モデルを用いた理由は, 少量の MRSA 接種により局所的に著しい増菌がみられ菌の消長を把握し易いためである。

材料と方法: ICR 系, 雄, 5 週齢マウスの脱毛背部皮膚上で 0.1 ml エタノール点火を 2 回行い熱傷 (病理学的には第 2 度熱傷に相当) を惹起し, 0.20 ml の菌液 (10^{2-4} cfu) を熱傷部位に皮下接種した。薬剤は, 感染直後および 2, 4, 6 時間後に静脈内投与し感染 8 時間後の皮膚内生菌数を測定した。

成績: 1. MRSA の皮膚内増殖性: MRSA は正常皮膚内では 10^{4-6} cfu 接種でもほとんど増殖しなかったが, 熱傷部位では 10^{1-2} cfu 接種により感染 24 時間後には 10^{8-9} cfu まで増菌し, それ以降は一定で致死的ではなかった。

2. 投与時期の検討: *S. aureus* 5036 (CEZ の MIC 12.5 μ g/ml) に対して感染直後または 2 時間後投与では接種菌量以下への抑制効果がみられたが, 4 時間後, 6 時間後と投与時期が遅れるにつれ抑制効果は減少した。また, 感染直後に加え 2, 4, 6 時間後に追加投与した場合に最も強い防御効果がみられた。

3. 耐性と防御効果の関係: CEZ の MIC が 12.5, 25, 50, 100, 200 μ g/ml の 5 株に対する感染防御効果は MIC 100 μ g/ml 以下の株には接種菌量以下に生菌数を抑制する明らかな効果であったが, 200 μ g/ml の株には control より 2 桁生菌数を減少させる弱い効果であった。

4. 薬剤間比較: *S. aureus* 5036 に対する CEZ, CMZ, CTM, FMOX, LMOX, CZX の感染防御効果を比較したところ, 抗ブドウ球菌作用の強い CEZ, CMZ, CTM, FMOX はほとんど同等の強い効果を示したが, 抗ブドウ球菌作用の弱い LMOX, CZX の効果はこの投与条件でも弱かった。

以上の結果は, マウス MRSA 熱傷感染に対して予防的あるいは感染早期の CEZ の投与が発症防止に有効であることを示唆した。

180 MRSA 感染マウスに対する cefodizime, G-CSF, γ -globulin の併用効果

藤沢道夫・岡部哲郎
四元秀毅・矢崎義雄
東京大学医学部第三内科
米田修一
埼玉県立がんセンター

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する, MRSA に耐性の cefodizime (CDZM), G-CSF, γ -globulin の併用効果を, cyclophosphamide 処理による白血球減少マウスに MRSA を接種し, その生存率で検討した。

1. CDZM, γ -globulin (50 mg/kg) 併用マウスでは生存率 0% であった。

2. CDZM, G-CSF (30 μ g/kg) 併用群では CDZM 250 mg/kg 投与群で 0%, 500 mg で 17%, 1,500 mg で 17% の生存率であった。

3. CDZM, G-CSF, γ -globulin を併用した場合に CDZM 250 mg/kg で 17%, 500 mg で 33%, 1,500 mg で 67% と生存率は投与量に比例し増加した。

以上により, 免疫低下状態における MRSA 感染に対して, MRSA 耐性 CDZM と G-CSF, γ -globulin の併用療法が効果があることが示唆された。

181 MRSA のマウス腸管内定着に関する研究

—抗菌薬のおよぼす影響—

井田孝志・田村 淳・折笠義則
河原條勝己・嶋田甚五郎*・酒井 紀**
明治製菓薬品総合研究所
聖マリアンナ医科大学微生物学教室*
東京慈恵会医科大学第二内科**

目的: 抗菌薬を前投与することにより, MRSA をマウス腸管内に定着させることが可能であった。マウスにはすでに腸管内に MSSA を保有するもの (以下, 保有マウス) と保有しないもの (以下, 非保有マウス) があり, 抗菌薬を前投与した後, *S. aureus* NU 36 (MRSA) を経口接種 (約 10^9) すると, 後者に高率に定着することが認められた。また, 使用する抗菌薬により定着率に差が認められた。今回, MRSA の定着に影響をおよぼすと考えられるマウス腸管内に生息する MSSA と抗菌薬前投与による腸内細菌叢の変動について検討を行った。

方法: SPF の ICR 系マウスに, ABPC, LMOX, OFLX を 1 日 1 回 3 日間投与した後, MRSA を経口接種し, 21 日間腸管内における消長をみた。また, 同じ条件で抗菌薬を投与したときの腸内細菌叢の変動を光岡の方法に準じて調べた。

結果: ①マウスが保有する MSSA と感染させた MRSA の腸管内における定着部位は同一であると推定された。②MSSA または MRSA がすでに腸管内に定着しているマウスでは後から MRSA または MSSA を接種しても, その定着率は低かった。③ABPC 投与群では, 総菌数の減少が認められ, 特に *Bacteroidaceae* の減少が顕著であった。④LMOX 投与群では, 嫌気性菌群および *Enterobacteriaceae* の減少と *Enterococcus* の著明な増加が認められた。⑤OFLX 投与群では, *Enterobacteriaceae* の減少が認められた。

考察ならびに結語: MRSA は, 腸管内に生息する MSSA と同一部位に定着するものと考えられることから, その部位をすでに MSSA が占拠しているマウスでは MRSA の定着率が低くなるものと考えられた。また, 抗菌薬投与により腸内細菌叢の変動が認められたことから, 腸内細菌叢の攪乱は, MRSA 腸管定着の大きな要因となっていることが示唆された。

182 ヒト病巣由来緑膿菌の血清型別と感受性成績について, 特にモノクローナル抗体および免疫血清による検討

中山一誠・秋枝洋三
鈴木俊明・田中 隆
日本大学医学部第三外科学教室
山地恵美子・川口 広・川村弘志
日大総合健診センター細菌研究室
渡辺哲弥
板橋中央総合病院外科
糸川冠治
いずみ台病院外科

外科病巣由来, 緑膿菌について血清型別およびニューキノロン剤に対する感受性分布を検討した。使用菌株は 1985 年より 1989 年に分離した緑膿菌 45 株である。

血清型別は緑膿菌群別モノクローナル抗体メイアッセイ緑膿菌 (明治製菓) および緑膿菌型用免疫血清 (デンカ生研) の 2 つの kit により比較した。感受性試験は化学療法学会標準法により施行した。

緑膿菌 45 株の由来は、尿、喀痰が各々 13 株 (28.9%) 膿 11 株 (24.4%)、および胆汁、分泌物がそれぞれ 4 株 (8.9%) であった。

緑膿菌 45 株中、モノクローナル抗体法では F 型 9 株 (20%)、E 型、G 型各 8 株 (17.8%)、B 型 7 株 (15.6%)、D 型 5 株 (11.1%)、および A 型、C 型、M 型それぞれ 2 株 (4.4%) の順で分布した。一方、免疫血清法ではモノクローナル法と同様の成績を示した。不一致株は尿由来の 1 株のみであり、モノクローナル法では型別不能であったが、免疫血清法では I 型を示した。

ニューキノロン剤に対する感受性成績では緑膿菌 45 株中 6 株 (13.3%) がオフロキサシンに対して耐性を示し、その内訳は、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 5 株、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上 1 株であった。血清型別との関係では E 型 5 株、D 型 1 株であった。材料別では、E 型 5 株のうち尿由来 2 株、膿汁 2 株、喀痰 1 株であり、D 型 1 株は尿由来株であった。特徴的なことは、これらの菌株はすべて同一病棟よりの分離株であった。

モノクローナル法は再現性では免疫血清法より優れており、緑膿菌による院内感染の究明および薬剤耐性パターンの解明に対して有用な方法と考えられる。

183 臨床分離緑膿菌における耐性細胞の存在と増殖態度および抗緑膿菌剤感受性

小林寅結^{1,2)}・長谷川美幸¹⁾・大野幸栄¹⁾

内野卯津樹¹⁾・原田幸恵¹⁾・宮崎修一²⁾

西田 実^{1,2)}・五島瑳智子²⁾

三菱油化ビーシーエル化学療法研究室¹⁾

東邦大学医学部微生物学教室²⁾

さきに我々は同一患者検体 (主として喀痰、尿) から色素産生能や形態が異なる緑膿菌集落が存在し、これらのコロニーから得られた菌株には、血清型、 β -lactamase 活性および薬剤感受性の異なるものが高率に認められることを報告した。

今回は、同一検体から得られた血清型および薬剤感受性の異なるコロニーについて種々の検討を行った。耐性と感性の細胞が共存した場合いずれが優位となるかを調べた結果、PIPC、CFS、CAZ の β -lactam 剤では耐性細胞数の増加にともないゆるやかに MIC 値が上昇するのに対し、SISO、GM のアミノ配糖体剤は比較的急激に MIC 値が上昇した。また感性細胞と耐性細胞の混合培養において、感性細胞を耐性細胞より多く接種すると、耐性細胞の増殖は抑制された。また両細胞の混合培養に薬剤を添加すると、耐性細胞の

産生する β -lactamase によって分解される β -lactam 剤存在下では両細胞がともに増殖し、アミノ配糖体剤存在下では感受性細胞は速やかに検出限界以下となり耐性細胞のみが増殖した。さらに感受性細胞培養上清には耐性細胞の発育を抑制する傾向があり、この抑制作用は 56°C、30 分間の熱処理によって失活した。この上清は、本菌以外の菌種、*S. aureus*、*E. coli*、*E. faecalis* 等の発育に影響を与えなかった。

184 臨床分離緑膿菌の NQ、CAZ、IPM 耐性株における経年的推移

出口浩一・横田のぞみ・古口昌美

中根 豊・鈴木由美子・深山成美

石原理加・小田清次

東京総合臨床検査センター研究部

演者らは 1988 年以降においては、NQ、CAZ、IPM 耐性の多剤耐性緑膿菌が増加していることを報告したが、その後の追試の結果、1989 年以降においては多剤耐性が広範囲な領域の由来において増加する傾向が認められた。

1. NQ、CAZ、IPM 耐性株は 1988 年分離株に比較して、1989 年・1990 年分離株においてはさらに増加していた。

2. CAZ 耐性株は NQ 耐性の重なりが高い割合に認められた。

3. IPM 耐性株の多くは NQ、CAZ にも耐性な多剤耐性株が多いが、1990 年分離株には IPM 単独耐性も認められた。

4. CAZ 耐性に重なった NQ 耐性株の外膜蛋白質には 49.5 および 44 キロ (ダルトン) の欠失、45.5 キロの増加、IPM 耐性株の外膜蛋白質には 44 キロの欠失が認められることから、NQ 耐性株は protein D、E、F の変化、IPM 耐性株は protein D₂ の変化に等しいと考えられた。

5. 増加している NQ、CAZ、IPM 耐性株は、加水分解型・不活化型を主とする「従来型の耐性」とは異なり、「透過性の低下」と薬剤作用 (標的) 点の欠失などによって生じる「新型の耐性」であることが示唆された。

185 IPM 耐性緑膿菌の分離状況と IPM, AMK, TOB の併用効果

高橋公毅・渡辺正治・菅野治重
千葉大学医学部附属病院検査部

IPM 耐性緑膿菌は、最近臨床上の問題になっている。そこで IPM 耐性緑膿菌の分離状況について検討したので、その成績を報告する。

実験材料と方法:

1988 年から 1990 年の毎年 4 月～6 月の 3 か月間における千葉大学医学部附属病院検査部で臨床材料から分離した緑膿菌計 460 株についてその感受性の推移を検討した。NCCLS の判定基準に従い、IPM に対する MIC が $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ の株を S, $8 \mu\text{g/ml}$ の株を MS, $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ の株を R とした。MS および R の株を耐性とし、IPM と AMK または TOB との併用効果を検討した。IPM, AMK および TOB の MIC の測定および IPM, AMK と TOB の併用効果は Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth (CAMHB) を用い微量液体希釈法により検討した。併用効果の強さは、fractional inhibitory concentration index (FIC index) で表わした。FIC index が ≤ 0.5 を相乗作用, $0.5 < \text{FIC index} < 1.0$ を部分相乗作用, FIC index = 1.0 を相加作用, FIC index = 2 を不関, FIC index が > 2 を拮抗作用とした。

実験結果:

1. 緑膿菌の年度別の分離株数は、1988 年 85 株、1989 年 115 株、1990 年 237 株で、年毎に増加していたが、IPM 耐性緑膿菌の年度別の分離頻度は、1988 年には 85 株中 17 株 (20.0%)、1989 年には 115 株中 15 株 (13.0%)、1990 年では 237 株中 41 株 (17.2%) で、著しい変化は認められなかった。

2. IPM と AMK の併用効果のみてみると、IPM 耐性緑膿菌 23 株中相乗作用は 3 株 (13.0%)、部分相乗作用は 13 株 (56.5%)、相加作用は 2 株 (8.6%)、不関は 5 株 (21.7%) にみられた。一方 IPM と TOB との併用効果のみてみると、相乗作用は 4 株 (17.3%)、部分相乗作用は 13 株 (56.5%)、相加作用は 2 株 (8.6%)、不関は 4 株 (17.3%) であった。拮抗作用は認められなかった。

186 Quinolone 耐性 MRSA の DNA gyrase に対する quinolone の阻害作用

奥田 潤・岡本世紀
高畑正裕・西野武志
京都薬大微生物

目的: キノロン系抗菌薬の使用量の増加とともに、臨床分離株の中で、特に *S. aureus* や *P. aeruginosa* において耐性菌が徐々に増えつつある。そこで、我々は quinolone 耐性 MRSA より DNA gyrase を精製し本酵素に対する new quinolone 系抗菌薬の阻害作用について検討した。

方法および結果: 臨床分離の *S. aureus* 140 株に対する感受性の測定を、薬剤に new quinolone 系抗菌薬 9 剤および DMPPC を用い検討した。CPFX と SPFX の MIC 分布から、gyrase の精製には *S. aureus* 6171 株を用いた。また標準株としては *S. aureus* 209-P JC 株を用いた。これらの菌を遠心集菌し、TED Buffer で洗浄後、懸濁した菌体を -80°C で凍結融解し、超音波処理を行った。さらに 1 M KCl, 0.5 M EDTA, 1 M DTT, 10% Brij 58 を添加し、6,000 rpm, 20 分間遠心分離を行った。その遠心上清を除核酸し、70% $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ で飽和後、沈澱を TGED Buffer に溶解し透析した。これを NB-Sepharose CL-6B column に apply し、TGED Buffer, 0.2 M NaCl, 2 M NaCl, 2 M NaCl+5 M Urea の順で溶出した。 α Fraction は 0.2 M NaCl, β fraction は 2 M NaCl+5 M Urea の溶出画分に認められた。 α fraction は再度 Heparin-Sepharose column にて精製し、濃縮した。gyrase に対する阻害作用は reaction mixture に薬剤を加え反応後 agarose 電気泳動を行い、 ID_{50} 値を算出した。耐性株である 6171 株および感受性株である 209-P JC 株から精製した DNA gyrase を再構成させたところ、再構成した Ar+Br (r, resistant) および Ar+B_s (s, susceptible) の super-coiling 活性は SPFX や CPFX に対して、As+B_s のそれよりも 40 倍以上耐性であった。

考察: Ar+Br および Ar+B_s の supercoiling 活性が new quinolone に対して高度の耐性を示したことから、6171 株の耐性機構の 1 要因として、A subunit 蛋白の修飾が示唆された。

187 黄色ブドウ球菌におけるニューキノロン耐性機構

吉田志郎・分部浩和・中西憲之
小島 毅・井上松久*・三橋 進
エビゾーム研究所, 群馬大学医学部薬剤
耐性菌実験施設*

目的: 最近, MRSA を含めた黄色ブドウ球菌において, ニューキノロン (NQ) 耐性臨床分離株の増加が問題となっている。今回我々は, 黄色ブドウ球菌における NQ 耐性機構を知る目的で, NQ 感受性および高度耐性株よりそれぞれ DNA gyrase を精製し, 各種 NQ 剤による活性阻害作用を比較検討した。さらに菌体への各種 NQ 剤取込みを比較測定した。

方法: NQ 感受性対照株として *S. aureus* SA 113 株, NQ 高度耐性株として臨床分離 MRSA の MS 16405 株を用いた, MIC は本学会標準法により測定した。DNA gyrase は, 既報の改良法により部分精製した。DNA gyrase の DNA supercoiling 活性および各種薬剤による活性阻害作用, ならびに菌体への各種 NQ 剤の取込みは既報に準じて測定した。

結果および考察: NQ 感受性 *S. aureus* SA 113 株の DNA gyrase は, 他菌種のそれと同様に subunit A と B からなり, 両者を再構成させたときのみ DNA supercoiling 活性を示した。この活性は各種 NQ 剤により阻害を受け, 各薬剤の阻害作用の強さは SPFX > TA-167 > OFLX > CFPX > NFLX の順であり, 抗菌力との間に良好な相関が認められた。一方, NQ 高度耐性 *S. aureus* MS 16405 株より精製した DNA gyrase は, NQ 剤の阻害作用に対し, SA 113 株のそれの約 80 倍以上耐性化していた。さらに SA 113 株との間の subunit 再構成実験などから, MS 16405 株では DNA gyrase subunit A の変化が NQ 耐性化の主要因であることが示された。

他方, MS 16405 株においては NFLX をはじめとする親水性 NQ 剤の取込みが SA 113 株によるそれと比較して有意に低下しており, 親水性 NQ 剤に対する高度耐性化との関連が示唆された。また, 各種 NQ 剤取込みは, 脱共役剤 carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazone (CCCP) 共存下で有意に上昇し, 結果的に SA 113 株と MS 16405 株による取込みはほぼ同じレベルとなった。CCCP 添加時の取込み上昇率は親水性 NQ 剤においてより大きかった。これらの結果は, *S. aureus* に親水性 NQ 剤に対し特異性の高い能動的排出機構が存在し, 取込みの低下と耐性化に大

きく関与している可能性を示唆するものである。

188 黄色ブドウ球菌由来キノロン耐性遺伝子 *norA* の塩基配列と特性

吉田博明¹⁾・坊垣真弓¹⁾・中村信一¹⁾
生方公子²⁾・紺野昌俊²⁾

大日本製薬総合研究所¹⁾, 帝京大学医学部臨床病理²⁾

キノロン耐性 MRSA の増加が最近問題になってきている。キノロン耐性 MRSA 臨床分離株からノフロキサシン耐性遺伝子 (*norA*) がクローン化されたので, 今回, その塩基配列を決定し, 推定される NorA ポリペプチドの性質を調べた。

norA 遺伝子を含む 2.7 KbdNA 断片を pBR 322 に組み込み, キノロン感受性大腸菌 HB 101 を形質転換すると形質転換体はナリジクス酸, スパルフロキサシン (SPFX) などの比較的疎水性のキノロンに対してはほとんど耐性を示さなかったが, ノフロキサシン, エノキサシン (ENX) などの比較的親水性のキノロンに対しては 8~64 倍耐性を示した。

塩基配列決定の結果, 2.7 KbdNA 断片には 388 個のアミノ酸からなる分子量 42,265 のポリペプチドをコードする領域が存在した。この分子量は *in vitro* 翻訳系によって作られたポリペプチドの分子量 49,000 とほぼ一致した。塩基配列から推定されるポリペプチドには疎水性アミノ酸が多く, 膜を貫通する可能性のある 12 個の疎水性領域があり, 膜蛋白の可能性が示唆された。

norA 遺伝子を含むプラスミドを持つ黄色ブドウ球菌のキノロンの取り込みを調べたところ, 比較的親水性の ENX ではプラスミドを持たない対照株の約 50% 程度の取り込みであった。この取り込みは carbonyl cyanide *m*-chlorophenyl hydrazone の添加により, 対照株とほぼ同じ程度にまで増加した。したがって, *norA* 保有株では ENX はエネルギー依存的に菌体外へ汲み出されていると考えられる。一方, 比較的疎水性の SPFX の取り込みは両菌株間で大きな差は見られなかった。

以上の結果より, NorA ポリペプチドは細菌の膜に存在し, エネルギー依存的に親水性キノロンを菌体外に汲み出す機構に関係していると思われる。

189 *Staphylococcus epidermidis* からのキノロン耐性遺伝子のクローニング

生方公子¹⁾・杉浦 睦¹⁾・紺野昌俊¹⁾
吉田博明²⁾・中村信一²⁾

帝京大学医学部臨床病理¹⁾, 大日本製薬総合研究所²⁾

臨床検査材料から分離されたニューキノロン系薬(キノロン薬と略)に耐性を示す *S. epidermidis* から *S. aureus* の *norA* と同様の機能を有していると推定される遺伝子をクローニングし, その塩基配列とコードされているポリペプチドの性状を明らかにした。

キノロン耐性の *S. epidermidis* 3 株からは, いずれも NFLX 耐性遺伝子をコードしている 2.2 kb の *Hind* III DNA 断片をクローニングすることが可能であった。それぞれの組み替え DNA 分子を保持する *E. coli* の形質転換株は, いずれも NFLX に対して 1.56 $\mu\text{g/ml}$, OFLX に対して 0.39 $\mu\text{g/ml}$, TFLX に対して 0.1 $\mu\text{l/ml}$, SPFX に対しては 0.006 $\mu\text{g/ml}$ 程度の MIC を示し, 比較的親水性の高いキノロン薬に対して明らかな MIC の上昇が認められた。当該遺伝子の *S. aureus* SA 113 株への再クローニング実験においては, NFLX を含む比較的親水性のキノロン薬に対して明らかな耐性値の上昇が認められた。

塩基配列の解析結果からは, 当該遺伝子は分子量: 42,117 (アミノ酸 387 個) のポリペプチドであることが明らかにされ, このポリペプチドは非常に疎水性の高いアミノ酸に富んでおり, 膜貫通性の蛋白であることが示唆された。

また, *S. epidermidis* のポリペプチドは, *S. aureus* のそれとアミノ酸で 1 個しか異なっておらず, 両者は 79% と高い homology を示した。さらに, これらのポリペプチドは *E. coli* の maltose 輸送に関係している *malk* 遺伝子等とは 47% 近い homology を示していた。

norA を有する *S. aureus* と, 保持しない *S. aureus* について, CCCP 添加時と非添加時における ¹⁴C-エノキサシンの取り込みを調べた成績から, 当該ポリペプチドは, キノロンのエネルギー依存的な菌体外汲みだし機構に関与している可能性が示唆された。

190 複雑性 UTI 由来の分離菌に対するニューキノロン剤の感受性の変遷

四元砂金・鈴木知幸・花田睦男

平塚市民病院検査科

鈴木恵三・堀場優樹

同 泌尿器科

目的: 複雑性 UTI の尿から分離した細菌のうち, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. faecalis* の 3 種の菌株に対するニューキノロン剤 (NQ) の感受性を, 開発当初 (1980~1984) と 1990 年で比較検討した。

材料と方法: 被検株は 1990 年に複雑性 UTI から分離されたものである。被検薬剤は NFLX, OFLX, CPFX, ENX, SPFX の 5 剤である。1980~1984 年の感受性の成績は, 当院で分離して測定したものと, CPFX の新薬シンポジウムの資料に基づいた。1988 年の成績は当院で分離して MIC を測定したものである。

成績: NFLX の *P. aeruginosa* に対する MIC は, 24 株すべてが 1980 年では $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。1988 年には $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示す株が 67 株中 16 株, 23.9% であった。1990 年にはさらに耐性株の比率が増大して, 64 株中 41 株, 64.1% に達した。1990 年度だけについて被検 5 剤の MIC をみると, NFLX, OFLX, ENX, SPFX の累積分布はほぼ差がみられなかった。MIC のもっとも小さかった CPFX でも MIC₅₀ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ が 50 $\mu\text{g/ml}$ で感受性の低下が著しかった。*S. marcescens* は *P. aeruginosa* と比べてさらに耐性化する速度が早いようにみられた。*E. faecalis* については, 1988 年と 1990 年の比較では感受性に大きな差はみられなかった。

考察と結論: *P. aeruginosa* と *S. marcescens* に対する NQ の感受性は 1988 年頃から急速に低下している。またこの 2 者ほどではないものの *E. faecalis* に対しても MIC の低下傾向がみられた。耐性化の程度は各薬剤間に多少のばらつきがみられたが, 総じて交叉耐性が明らかである。複雑性 UTI に対して NQ の有効性を考えると, MIC が少なくとも 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, 基礎疾患の程度が軽症なことが必要である。

191 大腸菌 *gyrB* 遺伝子のキノロン耐性決定領域

坊垣真弓・中村美佳
吉田博明・中村信一
大日本製薬総合研究所

キノロン系抗菌剤の標的酵素はDNA ジャイレースであり、その構造遺伝子 *gyrA* および *gyrB* 遺伝子の変異により菌はキノロンに耐性となる。我々はさきに、大腸菌 *gyrA* 遺伝子上のキノロン耐性変異がアミノ酸番号 67-106 の比較的狭い領域に局在していることを報告した。大腸菌 *gyrB* 遺伝子については、すでに2個の変異を報告しているが、今回さらにキノロン耐性 *gyrB* 変異株 11 株について追加検討した。

キノロン耐性変異株は、大腸菌 KL 16 をナリジクス酸あるいはエノキサシンを含む寒天平板上にまき、一段の選択で得た。*gyrB* 変異を持つことは、野性型 *gyrB* 遺伝子を導入すると耐性が失われることにより確認した。*gyrB* 遺伝子のクローニングは、温度感受性 *dnaA* 変異株を用いて行い、ジデオキシ法により塩基配列を決定した。

合計 13 株のキノロン耐性 *gyrB* 変異株は、薬剤感受性のパターンから2つのタイプに分類された。第1のタイプは調べたすべてのキノロンに耐性を示し、13 株中 9 株がこれに相当した。第2のタイプは酸性キノロンにのみ耐性を示し、両性キノロンには感受性を示す。4 株がこれに相当した。これらの変異株はすべて点変異であり、第1にタイプの株はすべて Asp-426 → Asn, 第2のタイプの株はすべて Lys-447 → Glu の変異であった。変異部位領域の疎水性プロファイルおよびポリペプチドターンの推定位置より、これら2つの変異部位は GyrB ポリペプチド表面の互いに近い位置に存在し、耐性決定領域を形成していると推定される。第1のタイプでは Asp-426 の負電荷の消失と立体構造の変化によりキノロンとの相互作用が阻止される可能性があるのに対し、第2のタイプでは Lys-447 の正電荷が負電荷に変化することにより、酸性キノロンは相互作用しにくくなり、塩基性基を有する両性キノロンは相互作用し易くなる可能性が考えられる。

192 ニューキノロン剤耐性緑膿菌の発現に関する基礎的・臨床的検討

小野寺昭一・町田豊平・清田 浩
後藤博一・三谷比呂志・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

伊予部志津子

群馬大学医学部微生物

近年、尿路感染症から分離される起炎菌の中でニューキノロン剤に耐性を示す緑膿菌の増加が問題になっている。今回我々は、尿路留置カテーテルを有する尿路感染症例を対象として、ニューキノロン剤を種々の方法により投与し経時的に尿路分離菌を集めて耐性菌の発現状況、MIC の変動について検討した。また、得られた耐性菌については耐性機構の解析を行った。

方法: 対象は、各種尿路カテーテルを長期間留置している外来患者の中で、尿路結石などの発熱をきたしやすい基礎疾患を持たない症例とした。これらの患者に対する抗菌剤の投与を一時すべて中止とし、2 週後より封筒法により薬剤の投与方法を決め、原則として2 週毎に尿培養を行いながら薬剤の投与を4 週間継続した。得られた尿路分離菌は一括して MIC の測定を行い、緑膿菌については血清型についても検討した。

結果: 尿路カテーテル長期留置患者から分離される菌としては、緑膿菌、腸球菌などが多く、ニューキノロン剤長期使用例では 80% 以上の株が NFX, OFLX に耐性を示していた。カテーテル留置症例においては、1~2 か月間の観察期間の中で、抗菌剤投与群と非投与群とで臨床経過において差はみられなかった。ニューキノロン剤耐性菌の発現は、1 日 1 回投与群よりも高投与量を 1 日 3 回投与した群において発現しやすい傾向がみられ、同一患者由来の同じ血清型を示す緑膿菌株で耐性値の上昇がみられた。またこれらの株の耐性機構の解析では、DNA gyrase の変化と膜透過性の変化の2つの耐性機構をもつ株が得られた。

以上の成績から、ニューキノロン剤の持続的な投与が耐性菌発現の重要なファクターである可能性が示唆されたが、臨床的には、カテーテル長期留置例に対して不必要な抗菌剤の投与を避けること、投与する場合には、耐性菌の発現を考慮した投与方法の設定が必要と思われた。

193 臨床分離緑膿菌におけるキノロン耐性機構

福田秀行¹⁾・青山 博¹⁾平井敬二¹⁾・伊豫部志津子²⁾杏林製薬中央研究所¹⁾, 群馬大・医・微生物²⁾

臨床より分離されたキノロン高度耐性緑膿菌 P 1481 株のキノロン耐性遺伝子 *nqr-T 81* は F 116 L ファージにより PAO 株の *eda-9001* と連関導入された。F 116 L ファージにより *eda-9001* と連関導入されるキノロン耐性遺伝子としては、PAO 株における DNA ジャイレースのサブユニット A 遺伝子 (*gyrA*) の変異, *nalA* (*nfxA*) が知られている。吉田らは大腸菌の野性型 *gyrA* 遺伝子を有するプラスミド pPAW 207 を臨床分離緑膿菌に形質転換し、キノロンへの感受性化により *gyrA* 変異を検索している。我々も pPAW 207 を P 1481 株に形質転換したところ、キノロンに対する感受性の増加が認められた。P 1481 および *nqr-T 81* の形質導入株より DNA ジャイレースのサブユニット A, B をそれぞれ分離し、NFLX による阻害を検討したところ、サブユニット A が耐性化に関与していた。これらの結果から、P 1481 株におけるキノロン耐性はサブユニット A 変異によることが明らかとなった。

しかし、pPAW 207 の形質転換株のキノロンへの感受性は PAO の野性株より低く、他の耐性機構の存在が示唆され、菌体内への NFLX の取り込み測定を行った。P 1481 株の取り込み量は野性型の PAO 株より低かった。一方、CCCP 存在下では両株とも取り込み量が増加し、能動的なキノロン排出機構の存在が示唆された。しかし、CCCP 非存在下での P 1481 株の NFLX の取り込み量の低さが薬剤の流入の低下によるのか、排出の増加によるのかはさらに検討が必要と思われる。P 1481 株の外膜蛋白質について PAO 株と比較を行ったところ、より多量の 50 kD 蛋白質が認められ、逆に 46 kD の蛋白質は認められなかった。これまで、PAO 株の *nfxC* 耐性変異株の外膜において 50 kD 蛋白質の増加と 46 kD 蛋白質の減少を認め、この株のキノロン耐性機構が取り込み低下によることを明らかにしている。P 1481 株も *nfxC* 変異株同様に IPM と CP に耐性を示し、外膜蛋白質の変化も類似していることから興味もたれる。

194 菌球形成法によるアスペルギルス属の簡便な薬剤感受性測定法について

山田 洋・松田治子・前崎繁文

賀来満夫・古賀宏延・河野 茂

原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的: 現在のアスペルギルス属に対する感受性測定における問題点の一つとして、方法がやや煩雑で慣れを要し、測定に長時間を要することが指摘されている。演者らは本菌属を broth 中で振盪培養した際に見られる特徴的な発育形態(菌球形成)に着眼、応用し、より簡便で迅速な新しい感受性測定法を考案した。

方法: ①対象菌株; 1989 年から 1991 年にかけて臨床分離されたアスペルギルス属計 29 株で、内訳は *A. fumigatus* 18 株, *A. flavus* 2 株, *A. terreus* 2 株, *A. niger* 6 株, *A. nidulans* 1 株である。②対象薬剤; アンホテリシン B (AMB), ミコナゾール (MCZ), イトラコナゾール, ③測定用培地; YMbroth (0.3% Maltextract, 0.3% Yeast extract, 0.3% Polypeptone, 2% Glucose), ④測定方法: 接種菌量 10^6 (実数) として、30°C, 24 時間振盪培養とした。判定は肉眼的に行い、菌球が発育しないか、著明に発育が抑制されている濃度を MIC とした。⑤上記に加え菌体蛋白質量を測定し、90% 発育阻止濃度 (IC₉₀) との比較を行った。

結果: ①本法は、特別な手技、装置を必要とせず、24 時間で施行可能で、良好な再現性、明瞭な endpoint を示し、また蛋白質と良好に相関することが示され、アスペルギルス属に対する新しい MIC 測定法として有用であることが示唆された。②薬剤別では、イトラコナゾールが最も強い抗菌力を有し、*A. fumigatus* では、アンホテリシン B より 2~3 管、ミコナゾールより 5~6 管優れていた。

195 YM broth における *Aspergillus* 属に対する抗真菌剤の作用の検討(2)

前崎繁文・山田 洋・松田治子

光武耕太郎・賀来満夫・古賀宏延

河野 茂・原 耕平

長崎大学第二内科

目的: *Aspergillus* 属に対する抗真菌活性を YM broth にて検討した。同時に蛋白質の変化、核酸量の

変化を測定し、抗真菌剤の作用機序についても若干の検討を加えた。また、AMPH-B と azole 系抗真菌剤およびazole系抗真菌剤どうしを時間をずらしてYM brothに添加した時の抗真菌活性の変化についても検討した。

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

2) 核酸量の測定は、集菌した菌体を超音波にて破壊し、lysis buffer に溶解した後、phenol 処理、ethanol 沈澱にて抽出し、RNAase (final conc. 1%) で処理する前後の核酸量を蛍光計にて測定した。

結果および考察: 1) コントロールと比し湿菌量が 90% 以下となる薬剤濃度は MF-20 株では AMPH 0.2, MCZ 0.3, FLCZ > 100, itraconazole 0.006 $\mu\text{g}/\text{ml}$, MF-10 株ではそれぞれ 0.1, 0.4, > 100, 0.006 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また、蛋白量はそれぞれの抗真菌剤において増加が認められ、MF-10 株では AMPH-B で 132% の増加が、MF-10 株では FCZ において 136% の増加を認めた。核酸量の変化については、FLCZ のみ低濃度を添加した時、増加を認めたが、その他の薬剤はすべて濃度依存的に減少した。2) AMPH-B を 0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 添加して前培養し、MCZ を低濃度で添加した時、%湿重量および%蛋白量の低下を認めたが、その他の薬剤の組合せでは変化なかった。

196 5-fluorocytosine (5 FC) と fluconazole (FCZ) の *Candida* spp. に対する *in vitro* および *in vivo* 併用効果

関根 譲・神山智子
櫻井千寿子・有沢幹雄

日本ロシュ研究所; 化学療法・生化学部

目的: 5 FC と他の抗真菌剤との併用効果については *in vitro* および *in vivo* で多くの検討が行われているが FCZ との併用の報告は少ない。そこで 5 FC と FCZ の抗真菌活性における併用効果および 5 FC 耐性獲得に対する効果を *Candida* を用い *in vitro* および一部 *in vivo* で検討した。

方法: 培地は 1% glucose と 0.15% asparagine を含む Yeast Nitrogen Base (Difco) を用い、抗真菌活性は微量液体培地希釈法により測定した。使用株は一部標準株を含めた臨床分離株である。併用効果はチェッカーボード法にて行った。*C. albicans* の 5 FC 耐性獲得についても微量液体培地希釈法で IC_{50} を求め、その sub-lethal 効果を示す well の菌の IC_{50} の測定を繰り返し IC_{50} の変動を見た。5 FC 自然耐性出現頻度は 5 FC (25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 含有 Yeast Morphology Agar 上で培養 (37°C) して求めた。*In vivo* 効果はマウス全身カンジダ症モデルを用い検討した。

結果・考察: 5 FC と FCZ の *in vitro* での併用は一部の 5 FC 高度耐性株を除いたすべての株に対して相乗～相加効果を示した。*In vivo* でも用いた 2 株では部分的相乗効果を示した。この併用は *Candida* の 5 FC 耐性獲得に対しても強い抑制効果を示した。5 FC 耐性獲得速度は *C. glabrata* の方が *C. albicans* より速く、菌種による違いが見られた。5 FC 自然耐性出現頻度を比較した結果、*C. glabrata* の方が平均で約 100 倍高い値を示したことから両菌種の 5 FC 耐性獲得速度の差は、この自然耐性出現頻度の差と関連すると考えられた。しかし、FCZ との併用は *C. albicans* の自然耐性出現頻度を約 1/2 に減少させたのみであり両菌種の 5 FC 耐性獲得に対する 5 FC と FCZ の抑制効果はこの結果からは説明できず、さらに検討を要する。

結論: (1) 5 FC と FCZ の抗真菌併用効果は *in vitro* および *in vivo* で認められた。(2) 併用で 5 FC 耐性獲得速度は抑制された。

197 真菌尿症患者における 5-FC の至適用量の検討

宇埜 智・竹中 皇・島 和宏
小野憲昭・公文裕巳・大森弘之
岡山大学泌尿器科

平井義一・金政泰弘
岡山大学細菌学
他 15 関連施設

目的: 真菌尿症患者に対するフルシトシン (5-FC) の至適用量について検討した。

対象および方法: 10⁴ CFU/ml 以上の真菌と膿尿を認めた 72 例を対象とした。本剤の 1 日投与量 2 g または 3 g (力価) を封筒法により決定した後、1 日 2～3 回、7～14 日間経口投与し、総合臨床効果、真菌学的効果および副作用を主治医判定および UTI 薬効

評価基準 (UTI 基準) に準じて評価した。なお、一般細菌との混合感染例もありニューキノロン剤の併用は認めた。また、尿中より分離された 8 菌種 54 株の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

結果および考察: 本剤を投与した 72 例中、除外・脱落症例 22 例を除く 50 例 (2g 群 29 例, 3g 群 21 例) について解析を行った。主治医判定による有効率は、2g 群 48.3% (14/29), 3g 群 70% (14/20) であり、UTI 基準を用いた場合の有効率は 2g 群 65.5% (19/29), 3g 群 71.4% (15/21) であった。いずれの判定においても 3g 群の有効率のほうが若干高かったが、有意差は認めなかった。真菌学的効果に関しては 2g 群は 77.4% (24/31), 3g 群は 78.3% (18/23) と両群ともに比較的高い除菌率を認めた。MIC 別では *T. beigelii* 以外の 41 株中 39 株は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布しており、89.7% (35/39) が除菌された。副作用として、2g 群の 1 例に全身発疹、浮腫および発熱を認め、3g 群に下痢および全身発疹をそれぞれ 1 例ずつ認めたが、いずれも投与中止により軽快した。なお、臨床検査値異常は 1 例も認めなかった。昨年検討した体内動態より、本剤 1g 単回投与後 8~12 時間においても尿中に 1,170 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度で存在することおよび 2g 群と 3g 群との間の効果に差を認めなかったことにより、真菌尿症患者に対する投与量は 1 日 2g (力価) で十分と考えられた。

198 血液疾患に伴う深在性真菌感染症

—血中 β -glucan 測定を利用した早期診断
および治療の試み—

吉田 稔・岩間厚志・三輪哲義

坂本 忍・三浦恭定

自治医科大学血液科

大林民典・林 和・河合 忠

同 臨床病理

目的: 血液疾患に伴う深在性真菌症は予後不良である。その理由として基礎疾患の難治性以外に本症の早期診断法が確立していないために治療が遅れることがあげられる。我々は真菌の菌体成分である (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan に注目し、本症における血中 β -glucan 値について検討した。さらに本法を利用した治療の試みについても報告する。

対象・方法: 対象はいずれも急性白血病や再生不良性貧血などの基礎疾患を有する発熱患者である。 β -glucan の測定は endotoxin と β -glucan 両者に反応する limulus test (Toxicolor: 生化学工業) と en-

dotoxin にのみ反応する測定系 (Endospecy: 生化学工業) の差として求めた (Chemotherapy 39: 59, 1991)。剖検で診断された深在性真菌症と真菌血症における β -glucan 値を検討し、さらに早期診断法として本法を利用し、抗真菌剤 miconazole の臨床効果を検討した。

結果: 1978 年から 1990 年の間に当科で経験した真菌血症は 40 例で、うち 25 例 (62.5%) が 2 週間以内に死亡していた。一方、剖検で診断された深在性真菌症のうち死亡直前に β -glucan が測定された症例は 10 例で、病型は大腸炎 1 例、肺炎 2 例 (菌種は未同定)、全身カンジダ症 3 例、肺アスペルギルス症 2 例、全身アスペルギルス症 2 例で、 β -glucan 値は 21.4~205.4 pg/ml であった。血液培養と同時に β -glucan が測定された真菌血症 20 例の検出菌種はカンジダ属 16 例、その他 4 例で、 β -glucan 値は 11.3~525.6 pg/ml であった。すなわち本症における β -glucan 値はいずれも 10 pg/ml 以上であった。広域抗生物質による empiric therapy に不応性の深在性真菌症疑い 27 例に対し、miconazole を投与し 63% が有効であった。特に β -glucan 高値例 (10 pg/ml 以上) では 81.3% (13/16) の有効率が得られた。

考察: 深在性真菌症の治療成績を向上させるためには早期診断、治療が必要であり、そのためには β -glucan 測定が有望である。

199 真菌感染症に対する MCZ の効果の検討

新潟県フロード F 注研究会

鈴木紀夫・和田光一

林 直樹・荒川正昭

新潟大学第二内科

関根 理

信楽園病院内科

武田 元

長岡赤十字病院

目的: 真菌感染症に Miconazole (MCZ) を使用し、その臨床効果を検討した。

方法: 新潟県内 17 施設で取り扱った真菌感染症で、MCZ を 7 日以上使用した対象は 101 例、男 56 例、女 45 例で、平均 61.8 歳であった。対象例の基礎疾患は、悪性造血器腫瘍が 30 例 (29.7%)、他の悪性腫瘍を含めると 48 例 (47.5%) が担癌症例であった。真菌感染症は、肺炎 38 例、尿路感染症 27 例、菌血症 20 例であった。MCZ は 1 日 1~4 回、200~1,200 mg 使用し、平均使用期間は 21.4 日、総使用量は平均

17.3gであった。対象例のうち、血管カテーテル留置例は63.7%、ステロイド剤使用例は29.6%であった。白血球1,000以下の症例は11.0%であった。起炎菌は、*Candida albicans* 41例、*Candida glabrata* 7例、*Candida tropicalis* 5例、*Candida parapsilosis* 3例、*Candida* 属15例、*Trichosporon beigelli* 2例、Yeast 7例、*Trichosporon cutaneum* 1例、*Aspergillus* 属10例、*Cryptococcus* 属2例であった。

結果: 臨床効果は、著効13例、有効45例、やや有効6例、無効29例、判定不能8例で有効率は62.4%であった。真菌学的効果は、菌消失29例、菌減少25例、不変27例であった。*Candida albicans* で41例中18例、*Candida glabrata* で6例中1例、*Cryptococcus* は2例とも消失したが、*Candida parapsilosis*、*Aspergillus* 属では消失した例は認められなかった。血清学的診断ではカンジダ感染確定群におけるカンジダ抗原の陽性率は30例中22例、73.3%、D-アラビニトールは28例中13例46.4%、カンジダ抗体は30例中14例、46.7%であった。副作用および臨床検査値異常は7.9%で認められたが、いずれも軽度であった。

考案: 真菌感染症において、MCZの有効率は62.4%と良好な結果を得た。しかし、*Aspergillus* 属では、菌が消失した例はなく、*Aspergillus* 症では、他の薬剤を選ぶ必要があると考えられる。

200 造血器腫瘍化学療法時における G-CSF 使用の意義

上田孝典・和野雅治・浦崎芳正
岩崎博道・吉村輝夫・神谷健一
田中経雄・通山 薫・津谷 寛
内田三千彦・中村 徹
福井医科大学第一内科

目的: 人顆粒球コロニー刺激因子(以下G-CSF)の、造血器腫瘍化学療法時における顆粒球減少および併発感染症に対する効果について検討した。また、その際問題となる骨髓系腫瘍に対する増殖刺激効果についても報告する。

方法: G-CSFはKRN 8601としてrhG-CSF研究会において三共(株)より供与された。対象疾患は急性白血病13名(18コース)、悪性リンパ腫10名(26コース)、その他2名(4コース)の計25名(48コース)である。うち、30コースで評価可能な感染症を併発し、その感染巣は敗血症1例、同疑い11例、口腔内10例、肺6例、その他2例であった。投与法は皮下

注35例、点滴静注13例で、原則として抗腫瘍化学療法後、著明な顆粒球減少が予測される時投与を開始し、顆粒球数の回復ないしは増多の状態まで継続した。効果判定は高久らの判定基準に準じた。

結果: 1回投与量は皮下注64 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、点滴静注205 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ で投与期間は12日間、全症例における白血球数最低値は600/ μl 、4,000/ μl まで回復するに要する日数は6日間、白血球数peak値は16,600/ μl であった(各中央値)。感染症による発熱に対し、抗生剤との併用で用い、評価可能な30症例中17例(56%)に有効(著効+有効)であった。骨髓系腫瘍7症例において、延べ10回にわたり腫瘍細胞のG-CSFに対する反応性を検索し、うち4症例、のべ5回の検索においてG-CSFに有意に反応した。骨髓系腫瘍(RAEB-t)に使用し、明らかにG-CSF依存性に病的芽球の増殖が促進された例も経験した。その他の特記すべき副作用は認めなかった。

結論: 造血器腫瘍の化学療法時にG-CSFを使用し、末梢白血球増加作用を認めた。臨床的にも抗生剤との併用で57%に有効であった。骨髓系腫瘍においては一部に腫瘍細胞の活性化が推測され、投与の際留意する必要があると考えられた(厚生省がん研究助成金の援助を受けた)。

201 癌化学療法時における rhG-CSF の好中球活性酸素産生能におよぼす影響

—泌尿器科系悪性腫瘍患者における好中球CLの検討—

吉田雅彦・押 正也
東原英二・阿曾佳郎
東京大学泌尿器科
井上滋彦・柳沢良三
石田仁男・岸 洋一
都立豊島病院泌尿器科

目的: 癌化学療法時の感染防御能低下の原因として、好中球機能低下も考えられている。今回、癌化学療法時の感染防御能低下に対する、遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子(rhG-CSF)の*in vivo*効果を、好中球数およびその機能の両面から、経時的に検討した。

方法: 対象は泌尿器科悪性腫瘍患者9名で、原発巣に対する手術後に癌化学療法(CAP 6名、PEV 3名)を施行した。1クール目は化学療法のみを化療単独期とし、2クール目はrhG、CSF(KRN 8601)75 μg を、化療終了後72時間後から14日間連続皮下投与し

G併用期とした。好中球分離によるCL法(ルミノール依存性 Chemiluminescence 法)にて、末梢血好中球の活性酸素産生能(殺菌能)を、CL (kpm/4×10⁵ neutro.)を指標として測定した。

結果: G-CSF併用期には、好中球減少の nadir 値の有意の上昇、減少期間と回復に要する日数の有意な短縮を認め、軽度の好中球減少後の有意の好中球増多を認めた。化療単独期の CL は好中球減少の nadir とほぼ同時に最低になり、5.4 と有意に低下した(化療前値は 14.0)。G-CSF併用期の CL は、全経過中の最低値は 10.6 と、化療単独期に比較して有意の軽減効果を認め、nadir 時では 20.5 とむしろ亢進し、さらに G-CSF による好中球増多の zenith 時の CL は、23.7 と有意の亢進も認めた(化療前値は 15.0)。これらの変化は、CAP 投与群と PEV 投与群とに分けて、それぞれで比較しても同様な傾向であった。

考察: 癌化学療法時には、好中球数減少およびその機能低下の両方の点で、感染防御能が低下することが示された。G-CSF併用時の好中球減少は軽度で、好中球機能低下も軽度であった。さらに G-CSF により増加した好中球の、個々の機能は有意に亢進していることも認めた。G-CSF は癌化学療法時の感染防御能低下に対して、好中球数およびその機能の両方から軽減効果を有することが示唆された。

202 肺癌患者好中球の活性酸素産生能におよぼす rhG-CSF の Priming 効果—第 3 報—

大谷津功・斧 康雄・青木ますみ
宮下 琢・野末則夫・芳賀敏昭
宮司厚子・山口守道・徳村保昌
西谷 肇・国井乙彦

帝京大学第二内科

目的: 肺癌患者では癌化学療法後の顆粒球減少により重篤な細菌感染症が発症する。今回、rhG-CSF (キリン・三共) の緑膿菌に対する好中球の殺菌能増強効果を chemiluminescence (CL) 法で検討した。

方法: 肺癌患者および健康人より分離した好中球浮遊液 1 ml (5×10⁵ cells) に、rhG-CSF を 2~50 ng/ml 濃度添加し、10 分間 37°C で保温後、ルミノール存在下に、緑膿菌 (Nc-5 株) 20 μl (2×10⁷ cells), z/mosan 20 μl (500 μg) および PMA 5 ng (0.5 μg) を刺激物として 20 分間の CL を測定した。全血 CL は medium で 10 倍希釈して測定した。

結果: 肺癌化学療法後には、患者全血 CL 活性の著

明な低下が認められた。rhG-CSF 自体には CL 活性増強効果を認めなかったが、5 ng/ml 以上の濃度で健康成人および患者好中球と 10 分間保温後、緑膿菌や z/mosan で刺激した場合は、約 1.4~2 倍程有意な CL 活性の増強を認めた (P<0.01)。一方、PMA 刺激ではこの Priming 効果を認めなかった。抗癌剤療法後の肺癌患者好中球を用いても、rhG-CSF 添加群においては、食作用に付随する活性酸素生成能の有意な亢進がみられた。

総括: 以上の成績より rhG-CSF は肺癌化学療法後の細菌感染症に対して、顆粒球増加作用のみならず、その殺菌能増強効果を有する点で補助療法として有用であると思われる。

203 Legionella 実験肺炎モデルにおける rG-CSF の治療効果

宮良高維・仲本 敦・新里 敬
我謝道弘・比嘉 太・山城 哲
健山正男・大湾勤子・普久原浩
伊良部勇栄・草野展周*・橘川桂三
重野芳輝・斎藤 厚

琉球大学第一内科, 同 検査部*

目的: Legionella は細胞内増殖菌であり、その感染防御は主に細胞性免疫が担っている。しかし感染初期では肺胞中に遊走して来る好中球ならびにマクロファージによる非特異的防御が中心となる。今回は同肺炎に対する G-CSF 投与の有効性について検討した。

材料: 1) G-CSF: rG-CSF: (中外製薬提供) 2) 使用菌種: *L. pneumophila* (80-045 株) 3) 動物: Hartley 系モルモット雄約 300 g 方法: 以下の事項について検討した。(1, rG-CSF 投与時の好中球数の経時的変化) (2, 好中球の Superoxide 産生能) (3, 好中球による Legionella の増殖抑制) (4, Legionella 実験肺炎における検討) —1) 末梢血好中球数と肺内好中球数—2) 肺内菌数の経時的変化—3) 治療実験 5 日間治療を行った。

結果: (1) 1 回皮下注後の好中球数は約 10 時間後に最大に増加。(3) 対照と比較して FMLP, CON A+CytechalasinE で産生増加が有り、G-CSF による priming 効果を認めた。(3) rG-CSF 処理好中球は 12 時間まで Legionella の増殖を抑制した。(4) —1) 感染後、rG-CSF 投与群は好中球数がより高かった。—2) 肺内菌量は rG-CSF と CAZ 併用群、が最も少なかった。—3) CAZ を併用投与した場合、対照無治療群に比較して有意な生存期間の延長を認めた

($p < 5\%$)。体重減少も少なかった。

考察: rG-CSF は炎症の場における好中球の数、機能を高め、感染初期の非特異的防御の段階で菌数を低減する。また、*Legionella* 肺炎に対して無効である β ラクタム系抗生剤である CAZ との併用効果を持つ。以上から *L. pneumophila* による肺炎に有効である可能性が示唆された。

204 マウス *Klebsiella* 肺炎モデルにおける γ G-CSF と抗菌剤の併用療法の検討

多田羅治・木村雅司・橋口浩二
角 優・岸本寿男・日野二郎
中浜 力・二木芳人・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科

目的: recombinant human Granulocyte Colony Stimulating Factor (γ G-CSF) は、*in vitro* での幹細胞分化促進作用、末梢血好中球増多作用や、走化能、貪食能、殺菌能の亢進作用が報告されている。また免疫抑制動物の実験感染モデルにおける感染予防効果や、抗生剤との併用効果が報告されている。今回我々は γ G-CSF の感染症治療への応用の可能性を検討する目的で、動物感染モデルにおける抗生剤との併用治療効果の検討を行った。

対象および方法: ①Jcl: ICR マウス (5週齢雄) に *K. pneumoniae* B-54 株を噴霧感染 (直後肺内菌数 $1 \times 10^4/1 \text{ ung}$) 致死性肺炎モデルを作製した。②抗生剤は、CMX 40 mg/kg/日 を感染 1 日後より 3 日間、1 日 2 回投与した。③ γ G-CSF の併用投与は 20 or 100 $\mu\text{g/kg/day}$ を感染前投与 (感染前 3 日から感染日) 感染後投与 (感染 1 日後から 7 日後まで) 感染前および感染後 (感染前 3 日から感染後 7 日まで) の 3 群で皮下投与した。④併用効果は感染 8 日間までの生存率で判定した。

結果: 無治療対照群は、感染 3 日後より死亡を認め、8 日後までに全数が死亡した。各治療群においても 9 日目に降死亡率に変動は認めなかった。感染 8 日後の生存率は、 γ G-CSF の投与量が 20 $\mu\text{g/kg}$ の場合、CMX 単独群が 33.3% であるのに対し、感染前投与群では 43.3%、感染後投与群では 36.7% と γ G-CSF 投与群でやや生存率の上昇が認められるものの、有意差は認めなかった。(n=30)。次に γ G-CSF の投与量が 100 $\mu\text{g/kg}$ の場合、CMX 単独群が 27.5% であるのに対し、感染後投与群では、47.5% と生存率の上昇傾向が認められ (n=40, $p < 0.1$, χ^2 test) さらに感染前投与群では 65.0%、感染前後投与群では 60.0% と

CMX 群と比較して有意な生存率の上昇が認められた。(p<0.01)。

考察: 上記の結果より γ G-CSF は感染予防効果のみならず、十分量を投与した場合、感染発症後でも併用効果があるものと考えられた。さらに実験を追加し、併用効果の機序を含めて報告する予定である。

205 非ホジキンリンパ腫に対する KW-2228 (G-GSF 誘導体) の第 2 相臨床試験

加納康彦・溝口秀昭
小川一誠・正岡 徹

KW-2228 悪性リンパ腫研究会 (全国 33 施設)

目的: KW-2228 は遺伝子組換え型ヒト G-CSF の N-末側アミノ酸を 5 か所変更した誘導体で、活性の上昇と安定化が報告されている。今回、非ホジキンリンパ腫化学療法時の好中球減少症に対する有効性、安全性、至適投与量の検討を行った。

対象、方法: 第 1 コース目の化学療法において好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以下に低下した後、正常範囲に回復し、同じ化学療法を繰り返すことを条件とした非ホジキンリンパ腫症例に対し、第 2 コース開始後 day 4 より KW-2228 を 14 日間連日皮下投与した。投与量は 0.5, 1.0, 2.0 $\mu\text{g/kg}$ を無作為に割り付けた。化学療法は抗癌剤の投与が day 1~3 に終了するものを選択した。

結果: 登録 38 例中有効性評価例は 36 例で 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 12 例, 1.0 $\mu\text{g/kg}$ 13 例, 2.0 $\mu\text{g/kg}$ 11 例であった。効果判定は両コースの好中球数推移をグラフ化し、 $1,000/\text{mm}^3$ 以下の期間の面積を算出し投与期の面積回復率を指標として行った。有効率は 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 83.3%、1.0 $\mu\text{g/kg}$ 92.3%、2.0 $\mu\text{g/kg}$ 90.9% であった。また対照期に比べ投与期では好中球数の最低値の上昇、 $1,000/\text{mm}^3$ 以下の期間と面積の減少、回復までの期間の短縮、および有熱期間と抗菌剤使用期間の短縮が認められたが投与量別の明確な差はなかった。副作用は 1.0 $\mu\text{g/kg}$ で発熱 1 例, 2.0 $\mu\text{g/kg}$ で腰部不快感 1 例, 全身性紅斑 1 例であったが、一過性か投与中止により消失した。臨床検査値異常は 2.0 $\mu\text{g/kg}$ で ALP 上昇 3 例, LDH 上昇 2 例, GOT・GPT 上昇 1 例であった。抗 KW-2228 抗体の出現は認められなかった。安全性評価例は 38 例で安全率は 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 100%、1.0 $\mu\text{g/kg}$ 92.3%、2.0 $\mu\text{g/kg}$ 75.0% であった。有用性評価例は 37 例で有用率は 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 83.3%、1.0 $\mu\text{g/kg}$ 92.3%、2.0 $\mu\text{g/kg}$ 83.3% であった。

結論: KW-2228 は非ホジキンリンパ腫化学療法時の好中球減少症に高い有効性と安全性を示した。14日間連日皮下投与の至適投与量は1 μ g/kgと判断された。

206 リンパ球サブセットおよびADCC, NK活性の動勢とその予後からみた進行子宮頸癌患者における維持免疫療法の意義

長谷川和男・岡村昌幸・衣笠万里
木村あずさ・西村隆一郎・大津文子
武内久仁生

兵庫県立成人病センター産婦人科

最近、進行癌患者に対して維持免疫療法が行われ、予後の改善が報告されつつある。そこで我々はII期およびIII期の進行子宮頸癌患者に放射線治療と同時に免疫賦活剤 (SPG) を長期投与したSPG群と非投与の対照群について、リンパ球のサブセットおよびADCC, NK活性を測定し、これらの動勢と予後との関係から維持免疫療法の意義を検討した。リンパ球, T細胞数はSPGの投与いかんにかかわらず治療直後は放射線治療の影響によって著明に減少したが、その後は両群とも回復傾向がみられ、リンパ球数はその傾向がややSPG群の方が良好であったが治療後24か月以内ではリンパ球, T細胞数ともに有意差はみられなかった。またリンパ球サブセットの内、インデューサー/ヘルパーT細胞およびサブレッサー/細胞障害性T細胞を識別するといわれるLeu2a, Leu3a抗体を用いてCD8, CD4陽性細胞数も検討したがリンパ球, T細胞数の推移とほぼ類似の傾向でSPG群と対照群には著明な差は認められなかった。しかし、主としてNK細胞を識別するといわれるLeu11抗体を用いてCD16陽性細胞数をみたところ、治療直後は両群ともに減少することを認めたが、その程度はSPG群が対照群と比較して有意に少なく、その後の経過においても、特にSPG群は対照群に比して治療12か月後まではその回復が有意に良好であった。リンパ球の細胞障害活性であるといわれるADCC活性を同様に比較したが、SPG投与後24か月以内では両群に著明な差は認められなかった。しかしNK活性は特に15か月以後は対照群と比較して、投与群はその活性が高まっていく傾向が認められた。一方、これら患者の予後をKaplan-Meier法による累積無再発率推移からみるとCox-Mantel testにてSPG群は対照群より有意に良好であった。これらのことからII期, III期の進行頸癌患者であっても放射線治療と同時

にSPGを長期投与して維持免疫療法を行うと腫瘍細胞に対する細胞障害活性が高まり、そのことが患者の再発抑制効果につながっていくのではないかと推察された。

207 マウス肺胞マクロファージ機能に対するロムルチドのBRM作用の検討

多田羅治・木村雅司・岸本寿男
中浜 力・日野二郎・二木芳人
副島林造・難波憲司*・中島良平*
大谷 剛*・采 孟*

川崎医大呼吸器内科, 第一製薬中央研究所

ロムルチド [MDP-Lys (L18), 以下L18] は多様なBRM作用を持つムラムイルペプチド誘導体で、感染症治療における化学療法剤との併用効果が期待されている。我々はマウスKlebsiella肺炎モデルにおいて、L18はCMXとの併用効果(生存率の改善, 肺内菌数増加の抑制等)が認められること、その機序としては炎症細胞の機能亢進が示唆されることを報告して来た。今回は、L18の健常マウス肺胞マクロファージ(以下AM ϕ)の総数, 走化能, 貪食能に対する作用を検討したので報告する。

対象および方法: 5週齢雄のICRマウスに100 μ g/匹のL18を皮下投与した。投与後1から4日までEDTA添加PBSにて肺胞洗浄(BAL)を施行, 各種機能に対する検討を行った。①AM ϕ 数推移, 総細胞数を自動血球計測装置にて測定, 塗抹標本を作成して分画を計測した。②走化能検討, 1群3匹の細胞をプールして用いた。10% FCS添加のRPMI 1640培地に細胞を浮遊, 1 $\times 10^6$ をTranswellチャンパー(膜孔径8.0 μ m)の上室に播種, 走化因子としてf-MLPを下室に添加した。37 $^{\circ}$ C, 5% CO $_2$ の環境下で90から150分培養後, 膜を染色し, 膜下面に浮遊した細胞数を5視野計測して平均遊走細胞数を求めた。③貪食能検討, 組織培養スライドに5 $\times 10^4$ 個の細胞を附着させ, 被食粒子として, ラテックスビーズを添加, 37 $^{\circ}$ C, 5% CO $_2$ の環境下で15から60分培養した。細胞外のビーズを除去した後, 固定染色し, 細胞200個を観察, 貪食率および貪食ビーズ数を計測した。

結果: AM ϕ 数の推移はL18投与群および対照群(PBS投与)の両者で5 \sim 8 $\times 10^5$ 個とほぼ一定で有意な変動は認めなかった。しかし遊走能の検討ではL18投与群は投与2日後で, 対照群の約4倍の遊走細胞が認められ, 貪食能でもL18投与群は投与1日目

に食食率と食食ピーズ数の両者で対照群に比較して有意に高い結果が認められた。これらは、肺炎モデルにおけるL18の併用効果にAM ϕ 機能の亢進が関与する可能性を支持する所見と考えられた。

208 顆粒球コロニー刺激因子 (rG-CSF)

V. 緑膿菌亜急性感染モデルでの検討

松本雅彦・松原秀三

中外製薬株式会社探索研究所

横田 健

順天堂大学医学部細菌学

G-CSFは骨髄前駆細胞を増殖刺激し、好中球への分化を促す造血因子である。我々は、これまで好中球減少症マウスへのrG-CSFの感染前投与が、急性の細菌および真菌感染に対する抵抗性を正常レベルにまで回復させることを報告してきた。しかし、rG-CSFを治療的に投与した場合の効果はいまだ十分に検討されていない。そこで、従来用いてきた抗癌剤Cyclophosphamide (CPA)投与と緑膿菌の感染時期をかえてマウスの感染死の遅延を計った結果、亜急性型の感染モデルが確立されたので、その系を用い、rG-CSFの感染後投与の単独および抗生物質との併用効果について検討した。

方法: 8週齢 ddY 雄マウスに、CPAを1回目は200 mg/kg、2回目は100 mg/kgを腹腔内投与した。rG-CSFは、*P. aeruginosa* GNB-139の皮下感染後に腹部皮下に投与した。抗生物質は、ceftazidime (CAZ) 100 mg/kgを腹腔内へ投与した。

結果と考察: マウスにCPAを感染2日前200 mg/kg、感染2日後に100 mg/kg腹腔内投与し緑膿菌を皮下感染すると、感染後4~7日で死亡する緑膿菌亜急性感染モデルが確立された。このモデルでのrG-CSF単独の治療効果は、少量菌の感染に対して感染1時間より連日10 μ g/kg以上のrG-CSFを皮下投与することにより生存率を上昇させた。CAZは、単独で少量菌感染において生存率の上昇が認められたが、感染菌量の増加に伴い延命効果のみが認められた。これに、rG-CSFを併用すると生存率の上昇が観察された。

以上の結果より、抗生物質治療へのrG-CSFの併用治療の有用性が示唆された。

209 肺胞・気道における受容体糖鎖分布とその病態生理学的意義

高安 聡・菊地直美・大垣憲隆

押谷 浩・武田博明・小林宏行

杏林大学第一内科

目的: 一般に細菌の組織への付着、粘着に関しては Adhesin-Receptor を介する特異的結合が挙げられている。一方、肺胞・気道系における特異的結合様式に関してはほとんど解明されていない。そこで我々は、まず、肺胞・気道系における受容体と考えられる糖鎖分布を明確にし、次いで特異的結合の意義を明確にすべく本研究を行っている。

方法と成績: 1) 各種レクチンを用い肺胞・気道系組織を組織学的に観察した結果、7~8種の糖鎖が存在することが分かった。このうち、N-acetyl neuraminic acid は上気道から細気管支上部まで、N-acetyl glucosamin は肺胞領域のみに、また D-mannose は肺胞・気道系全域にわたりそれぞれの存在が示された。

2) このうち特に *P. aeruginosa* の Receptor とされる N-acetyl neuraminic acid は *P. aeruginosa* との *in vitro* 接触において低濃度においても殺菌効果が示された。

3) *P. aeruginosa* を経気管的にマウスに注入した場合、5日以内に死亡した。しかしながら、N-acetyl neuraminic acid 前処理で接触させた *P. aeruginosa* を同様に気管内注入した場合死亡率は30%であった。N-acetyl glucosamin 処理 *P. aeruginosa* でも同様だった。

結論: 肺胞・気道表面ではその generation により糖鎖分布は異なっていた。これら糖と前処理した *P. aeruginosa* は肺胞・気道内でその付着性が低下し、感染発症が抑制されることが推定された。一方ではこれら菌と糖との前処理により *P. aeruginosa* の生残率は量依存性に減少することから、糖鎖自体に殺菌効果があり、生体内でも菌付着後感染防御にも関与していることが推定された。またこの付着と感染防御という相互作用はきわめて複雑ように考えられる。

210 腸管粘着性と薬剤耐性を支配する大腸菌プラスミド

山本達男・横田 健
順天堂大学・医・細菌

新しいカテゴリーに属する下痢原性大腸菌 enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC) の薬剤耐性とヒト小腸への粘着性を調べた。使用菌株はタイと中南米で分離したもので、薬剤耐性率は高く、テトラサイクリンで59%、アンピシリンで50%、クロラムフェニコールで45%であった。このうち一株から、テトラサイクリン、アンピシリン、サルファ剤に対する耐性とヒト小腸への粘着性を同時に支配するプラスミド pEAJ 2 (大きさ 103 Kb) が分離された。pEAJ 2 をもつ大腸菌は EAEC の典型的な粘着パターン (凝集粘着) を示し、その粘着もテトラサイクリン、アンピシリン耐性であった。pEAJ 2 の薬剤耐性領域 (r-determinants, 11 kb) はトランスポソンの可能性が高く、 3×10^{-4} の頻度で recA 非依存性の欠失を起こした。

211 MRSA の HeLa 細胞に対する付着とそれにおよぼすメチシリンの影響

松浦尚志・三宅洋一郎・杉中秀寿
広島大学歯学部口腔細菌学

小林寅詰

三菱油化ビーシーエル・化学療法

目的: 我々は *S. aureus* の上皮細胞に対する付着およびそれにおよぼす抗生物質の影響について報告してきた。MRSA も MIC 以下の濃度の β ラクタムによりその細胞壁に影響を受けることが報告されており、そのときの付着の変化も興味深い。そこで、MRSA の上皮細胞に対する付着と、それにおよぼすメチシリンの影響、さらに菌体の物理化学的性状の変化について検討した。

方法: 使用した菌株は MRSA 臨床分離株 14 株、MSSA 臨床分離株 8 株および Cowan I 株である。これらの株の HeLa 細胞に対する付着性を測定し、また MIC 以下 ($1/2 \sim 1/4, 096$) の濃度のメチシリン存在下で培養した菌の付着も測定した。同時にメチシリン処理した菌体の疎水性を接触角法で、 ζ 電位をマイクロセルを用いた電気泳動法により測定した。

結果および考察: それぞれの菌株の HeLa 細胞への付着菌数と MIC との間には相関はみられず、上皮細

胞への付着性に関して MRSA と MSSA との間に差は認められなかった。MIC 以下のメチシリン存在下で菌を培養した場合、MSSA では $1/4$ MIC 前後のメチシリンにより付着の減少がみられた。しかし、MRSA の場合には、 $1/4, 096 \sim 1/256$ MIC 程度のメチシリンにより付着の減少が認められる株と、明らかな付着の変化が認められない株があった。特に、MIC よりはるかに低い濃度のメチシリンによる付着の減少は、その程度の濃度のメチシリンによっても MRSA の菌体表面に変化が起こることを示していると考えられる。メチシリンによる付着の変化と菌体の物理化学的性状の変化との間に関連は認められなかった。

212 緑膿菌の肺胞上皮への付着におよぼす抗菌剤の影響

松浦 徹・足立 暁
鈴木幹三・山本俊幸
名古屋市厚生院内科
山田保夫・山本和英
林 嘉光・武内俊彦
名古屋市立大学第一内科

目的: 近年、抗菌剤の細胞付着におよぼす影響が検討されている。今回我々は、緑膿菌の肺胞上皮への付着におよぼす最小発育阻止濃度以下 (subMIC) の抗菌剤 (AMK, CFS, CAZ, IPM) の影響について検討した。

方法: 菌液の調整、ラット肺小切片の作製および付着細菌の走査型電子顕微鏡による観察は、第 36 回本学会西日本支部総会で報告した方法を用いた。付着実験は、緑膿菌と肺小切片を 37°C で 1 時間 incubate 後、 $1/4$ MIC の上記 4 種類の抗菌剤を加えてさらに 1 時間 incubate する方法と、あらかじめ菌液を $1/4$ MIC の抗菌剤に 1 時間または 16 時間接触させた後、肺小切片を加えて 1 時間 incubate する 2 通りの方法で行った。また、抗菌剤による細菌の形態変化 (フィラメント化) についても検討した。

結果: 1 時間後抗菌剤添加実験では、抗菌剤を加えないコントロール群に比較して抗菌剤添加群ではいずれも付着菌数の減少がみられ、特に IPM 添加群では、抗菌剤添加前の付着菌数より少なかった。抗菌剤 16 時間接触後緑膿菌の付着実験では、コントロール群に比較して抗菌剤接触群はいずれも付着菌数の減少がみられ、特に CAZ, CFS 接触群の付着菌数が少なかった。また、細菌のフィラメント化は CFS, CAZ で強くみられた。

考察: 緑膿菌の肺胞上皮への付着は sub MIC レベルの抗菌剤により抑制される可能性が示唆された。細菌のフィラメント化と肺胞上皮への付着との間には明らかな関連はみられなかったが、一部の抗菌剤においてその関連を示唆する成績が得られ、抗菌剤の種類により付着抑制の機序が異なる可能性が考えられた。

213 *In vitro* におけるバイオフィルムの性状について

藤巻一雄・池田 靖・荒川由美子
高畑正裕・保田 隆
富山化学工業総合研究所

目的: 感染症難治化の要因として菌の抗生剤に対する感受性の変化あるいは感染病巣への低移行性等の他にバイオフィルム形成もその一要因として考えられるようになった。そこで今回我々は、主に *P. aeruginosa* を用い *in vitro* においてバイオフィルムの性状およびこれに対する抗菌剤の殺菌作用について諸検討を行った。

方法: 生理食塩水に医療用テフロン片 (1 cm×1 cm) を入れ、さらに *P. aeruginosa* S-827 株の菌液を加え数日放置し、テフロン片に付着した菌をバイオフィルム形成菌とした。このバイオフィルム形成菌と浮遊菌を用い、キノロン剤および β -ラクタム剤の殺菌力の差異をグロースカープにて検討した。また走査型電子顕微鏡 (HITACHI X-650) にて *P. aeruginosa* および他菌種のバイオフィルム形成像および薬剤の作用像を観察した。

結果: バイオフィルム形成菌は浮遊菌に比べて、いずれの薬剤によっても殺菌されにくかった。このバイオフィルム形成菌は浮遊菌の外膜変化などにより耐性化したものでないことからバイオフィルム形成により薬剤が菌体に到達しにくくなっていることが示唆された。また *P. aeruginosa* 以外の菌種である *S. epidermidis* においてもバイオフィルムは形成されることが電顕下で確認された。この *P. aeruginosa* のバイオフィルム形成菌に対し、エリスロマイシンおよびトスフロキサシン単独では 10 日目まで殺菌されないにもかかわらず、併用することにより菌数の減少が認められた。その原因としてエリスロマイシンによりトスフロキサシンのバイオフィルムに対する透過が高まったことが一つの理由として示唆されたが、詳細については今後検討を要すると思われる。

214 Biofilm 産生菌と抗菌剤の interaction に関する実験的研究

菊地直美・大垣憲隆・高安 聡
武田博明・小林宏行
杏林大学第一内科

目的: 一般に細菌は自己の生育にとって不利な環境下におかれた場合、菌体表面には Glycocalyx が産生され、非特異的に異物に付着し、ときとしてこれら菌の集合体である Biofilm を形成する。これら Biofilm 産生菌について抗菌剤との関連の上で実験的検討を行った。

方法と結果: 1) Biofilm formation: 試験管内に異物としてテフロンを入れ、 10^8 ml の菌液 (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) になるよう生食液にて調整しこれに加えた。約 6 日間 incubation した後、テフロン表面の Biofilm 産生菌と生食中に浮遊している菌 (floating bacteria) について各々抗菌剤の効果を観察した。

2) CPFX 感受性 *P. aeruginosa* (MIC 0.2 μ g/ml, MBC 0.4 μ g/ml) を用い、CPFX との接触時間別にそれぞれの菌の生存率を比較した場合、4 時間接触により、Biofilm 形成菌の生存率は floating bacteria の生存率に比し有意に高率であった。さらにこれら系に血漿を加えることにより、Biofilm 形成菌の生存率はほとんど変化しなかったが、floating bacteria での生存率減少は急激であった。

3) 一方、クラリスロマイシンは *P. aeruginosa* に対し感受性を示さないにもかかわらず、*P. aeruginosa* と接触させることにより、菌の Glycocalyx 産生を抑制し、さらに付着をも抑制するという結果が得られた。

4) CPFX とクラリスロマイシンを併用すると biofilm 中の菌の抗生剤に対する生存率は CPFX 単独群に比し有意に減少した。

結語: Biofilm formation は難治性感染症でしばしばみられる現象であり、その病態生理学意義の解明と対策が望まれている。

今回の成績から、Biofilm 中の菌は抗菌剤に対する感受性を有するにもかかわらず抵抗性であること、また、*P. aeruginosa*, Biofilm に対しては、クラリスロマイシン等は他の抗緑膿菌感染性剤と併用することにより、その効果を助成することが示された。

215 Fab' 化モノクローナル抗体結合 ADM 封入リポソームの悪性腫瘍に対する targeting therapy

宇山一朗¹⁾・熊井浩一郎¹⁾・清水宏之¹⁾
柴多三省¹⁾・石引久弥¹⁾・阿部令彦¹⁾
多田隅卓史²⁾・保田立二³⁾・田川俊明⁴⁾
長池一博⁴⁾

慶應義塾大学医学部外科¹⁾, 同 微生物学²⁾
岡山大学環境施設³⁾, 三菱化成総合研究所⁴⁾

我々は抗癌剤の腫瘍選択性向上を目的としてアドリアマイシン封入リポソーム (Lip-ADM) に腫瘍関連モノクローナル抗体 (MoAb) を結合した immunoconjugate を作製し実験的検討を行ってきた。今回、腫瘍到達性、抗腫瘍効果向上を目的に、MoAb を Fab' fragment とし、Lip-ADM に結合させた Lip-ADM=Fab' を作製し実験的検討を行った。

方法: *In vitro* 細胞障害試験として MTT assay を行い、*in vivo* 抗腫瘍効果実験としては CEA 産生ヒト胃癌株 MKN-45 担癌のヌードマウスシステムを用い、ADM 相当量 5 mg/kg の Lip-ADM=Fab' を 4 日毎 3 回静脈内投与した。評価は NCI 判定基準、血中 CEA 値、および摘出腫瘍の組織学的検討にて行った。生体内分布は同じく担癌マウスに ADM 相当量 7.5 mg/kg 投与し 1, 4, 8 h 後の血中、腫瘍内および各臓器内の ADM 濃度を測定した。抗体結合に用いる架橋剤 SPDP の導入による抗体活性の変化は EIA 法により検討した。

結果: MTT Assay による IC 50% 値は free ADM 群に比し Lip-ADM=Fab' 群が低値を示した。*In vivo* では NIC の判定基準により Lip-ADM=Fab' 群のみに腫瘍増殖抑制効果を認めた。摘出実測腫瘍重量は control 群に対し Lip-ADM=Fab' 群は有意 ($p < 0.01$) の抗腫瘍効果を示した。実験終了時の血中 CEA 値も control 群に対し Lip-ADM=Fab' 群は有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。さらに組織学的にも Lip-ADM=Fab' 群は他の剤型に比し強い抗腫瘍効果を認めた。体内動態分布では投与後 4 h の腫瘍内 ADM 濃度において free ADM 群に比し、Lip-ADM=Fab' 群は高値を示す傾向を認めた ($p = 0.064$)。網内系臓器への集積はリポソーム封入群では各剤型間に差を認めなかった。架橋剤導入により抗体活性は低下する傾向が認められた。

まとめ: Lip-ADM=Fab' は targeting therapy における改良型剤型として有効である。

216 リンパ節を target とした化学療法としての Liposomal Adriamycin 胃粘膜下投与に関する検討

赤毛義実・水野 勇・市野達夫
山本哲也・安井 保・板橋雄二
品川長夫・由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

胃癌術後のリンパ節再発を防止する目的で、術前に内視鏡下で癌病巣周囲の粘膜下に Liposomal Adriamycin (以下 L-ADM) を局注するにあたり、家兎を用いて L-ADM の胃粘膜下局注後の ADM 動態について基礎的検討を行った。

L-ADM は freeze-dry 法にて調整し、生食を加え ADM 量で 1 mg/ml に再生した。メディア径は 3.85 μm 。ADM 包含率は 41.7% であり Free Adriamycin を含む状態で使用した。

家兎の胃粘膜下に L-ADM 0.4 ml/kg 局注後 1 時間・6 時間・12 時間・1 日・2 日・4 日・7 日後に、胃の所属リンパ節・心臓・骨髄・脾臓を摘出し、ADM の組織内濃度を HPLC 法で測定した。Free Adriamycin (以下 F-ADM) 0.4 mg/kg 静注群を対照群として比較検討した。

胃の所属リンパ節の組織内 ADM 濃度を L-ADM 局注群と F-ADM 静注群の AUC で比較すると、L-ADM 局注群では 85.4 $\mu\text{g day/g}$ であり、F-ADM 静注群では 8.44 $\mu\text{g day/g}$ であった。targeting index を L-ADM 局注群の AUC/F-ADM 静注群の AUC と定義すると 10.1 となる。L-ADM の胃粘膜下投与により胃の所属リンパ節に ADM の良好な集積が持続した。

心臓・骨髄・脾臓の組織内 ADM 濃度を L-ADM 局注群と F-ADM 静注群で比較すると、targeting index はそれぞれ 0.47・0.25・0.41 であり、L-ADM の胃粘膜下局注は副作用防止にもなると考えられた。

Liposomal Adriamycin の胃粘膜下投与はリンパ節を target とした化学療法として期待がもてる治療法である。

217 切除不能転移性肝癌に対する Liposome-Adriamycin を用いた経門脈的化学療法
の臨床的検討

水野 勇¹⁾・市野達夫¹⁾・赤毛義実¹⁾
山本哲也¹⁾・安井 保¹⁾・板橋雄二¹⁾
斉藤高明¹⁾・倉橋伸吾¹⁾・谷本典隆²⁾
宇佐見詞津夫³⁾・品川長夫¹⁾・由良二郎¹⁾

名古屋市立大学第一外科¹⁾, NTT 東海総合病院外科²⁾,
刈谷総合病院外科³⁾

目的: 切除不能転移性肝癌の治療成績の向上をめざして経門脈的化学療法を検討してきた。最近薬学部と提携し、臨床応用を目的とした Liposome-Adriamycin (L-ADM) の制作調製法を考案し、経門脈的投与の安全性と有効性を基礎的に検討してきた。本投与法は free-ADM の投与に比べ、より多くの ADM が肝臓に Targeting される結果、心臓、肺では ADM 濃度は低値となり、肝転移巣の抗腫瘍効果増強と心毒性の軽減が期待でき、安全性も確認され臨床応用の検討を加えてきた。

方法: 1988年3月より、L-ADM の経門脈的投与を施行した切除不能転移性肝癌は10例である。L-ADM は20~30 mg を隔週に投与し総量120 mg から1,030 mg に達した。一方1988年3月までに free-ADM 等の経門脈的投与を施行したのは9例であり、これら症例と比較検討した。

結果: 基礎的に本投与法の安全性と有効性が確認され、臨床使用を試みているが、末梢血 ADM 濃度、肝組織内濃度の推移の検討では ADM 末梢血濃度は free-ADM に比べ高値を示し徐放効果を認めながら、肝機能、造血機能障害、心毒性等の副作用は認めなかった。L-ADM を投与した10例の抗腫瘍効果は CR: 1例, PR: 2例, MR: 1例, NC: 4例, PD: 2例であり、この10例の予後の平均は450日、最長例は1,152日現在も自覚症状なく勤務中である。一方 free-ADM 等を投与した9例の予後の平均は141日であり、L-ADM 群に生存期間の延長が認められた。本投与法は通院治療にて簡単に投与でき、同じ薬剤投与量でもより治療効果の向上が期待できる。

218 アドリアマイシン封入りポソームの経門脈投与による転移性肝癌の防止と治療の基礎的検討

市野達夫・水野 勇・赤毛義実
山本哲也・安井 保・板橋雄二
品川長夫・由良二郎

名古屋市立大学医学部第1外科

進行消化器癌の術後の予後は、肝への転移の有無に大いに関係しており、その防止および治療が重要であると考えられる。以前より、当教室においては、切除不能の転移性肝癌に対して動脈内投与に加え、reservoir を用いて経門脈的に抗癌剤を投与する治療を行っており、その治療効果についてはすでに報告してきている。今回、我々は、drug delivery system としての liposome を利用するための臨床使用しうるアドリアマイシン封入りポソーム (liposome-ADM) の製作調整法を考案し、経門脈投与による転移性肝癌の防止と治療について基礎的検討を行ったので報告する。

実験方法は家兎を用い、VX 2 腫瘍を腸間膜静脈より投与して転移性肝癌モデルを作成し、腸間膜静脈にカテーテルを留置し、one shot もしくは間欠的に liposome-ADM および free-ADM をそれぞれ投与し、組織内アドリアマイシン濃度、転移抑制効果や生存率の検討を行った。

その結果は、組織内濃度の検討で liposome-ADM は free-ADM に比べ、腫瘍、肝、脾で高値を示し、心、肺で低値を示した。このことは、肝臓内に存在する腫瘍に対し有効であり、また、アドリアマイシンの副作用軽減にも有効であると思われた。

また、転移抑制効果では、liposome-ADM 投与群は free-ADM 群に比べ有意に転移巣の減少を認め、生存率の検討でも平均生存日数が、control 群で32日、free-ADM 群で40日であるのに比べ、liposome-ADM 群では投与後70日の現時点で生存率が67%と有意にその延長を認めた。さらに、liposome-ADM の性状や toxicity の検討からもその臨床効果が大きいと期待できると考える。

219 ヒト好中球の食菌・殺菌作用時の化学発光におよぼす抗生物質の影響

田吹和雄・西村忠史

大阪医科大学小児科

領木忠男

大阪医科大学微生物

目的: ヒト好中球の食菌・殺菌作用時の化学発光におよぼす抗生物質の影響を, ルミノールを利用した化学発光を測定することにより検討した。

方法: 刺激物質として, オプソニン化したG群緑膿菌(非ムコイド型)を菌量 10^7 cfu/mlに調整したものを, 抗生物質未処理菌, 抗生物質で30分および1時間処理した菌で検討した。化学発光(CL)の測定は, Biolumat LB 9505 (Berthold社)を用い, 測定時間は1時間とした。

成績: PIPCの4 MICおよび1/4 MICで1時間処理した菌を刺激物質として用いた場合, 抗生物質未処理菌の総CL値に対する4 MICおよび1/4 MIC処理菌の比率(CL Index)は, 各々1.003, 1.008であった。SISOの4 MICおよび1/4 MIC 1時間処理のCL Indexは各々0.933, 1.002で, PCPCに比べ総CL値は低値を示した。この傾向はPIPC, SISO各々4 MICおよび1/4 MICで30分間処理した場合でも同様であった。一方, PIPCおよびSISOの1~1/16 MICで30分間, 1時間処理した場合, PIPCのCL Indexは各々0.983~0.997, 0.999~1.003と各濃度間に差はなかったが, SISOの30分間処理では0.939から0.997, 1時間処理では0.939から0.990といずれの場合も低いMIC程高いCL Indexを示した。以上のPIPCとSISO処理によるCL Index推移の相違は, CL測定時の菌数減少に一因があると推察された。すなわち, CL測定前後の総菌数の推移を菌残存率でみると, SISOの1 MIC処理では62.9%, 1/4 MIC処理では70.8%であり, 各々のCL Indexは0.958と0.996であった。一方PIPCの1 MIC処理, 1/4 MIC処理の菌残存率は83.1%と85.9%, CL Indexは各々0.995と0.996であり, PIPCとSISOにおいてはCL Indexと菌残存率に相関がみられた。一方, GMやTOBでは菌残存率が, CAZやCFSではCL Indexが各々SISOやPIPCと同様の傾向を示さず, 今後さらに詳細な検討が必要と考えた。

220 抗微生物薬のヒト食細胞機能におよぼす影響—第二報—

斧 康雄・宮下 琢・青木ますみ

大谷津功・野末則夫・芳賀敏昭

宮司厚子・山口守道・徳村保昌

西谷 肇・国井乙彦

帝京大学医学部第二内科

目的: マイクロライド系抗菌剤と抗ウイルス剤の食細胞の活性酸素産生能におよぼす直接的影響をchemiluminescence (CL)法で検討した。

方法: 食細胞は, 健康成人より採血し分離した好中球(PMN) 5×10^5 cells/mlおよびmedium (MEM)で10倍希釈した全血1 mlを使用した。CLの測定は, 個々の試料に薬剤を25, 12.5, 1.6 μ g/mlの濃度となるように添加し, ルミノールを加えて37°Cで10分間保温後 zymosan 20 μ l (500 μ g) およびPMA 5 μ l (0.5 μ g)を刺激物として20分間のCLを測定した。マクロライド系抗菌剤の場合は *P. aeruginosa* NC-5株, 抗ウイルス剤の場合は *C. albicans* TIMM 0239株を刺激物として食菌作用に付随したCLも測定した。成績は, 20分間のCL積算値であるIntegral CLで評価し, 薬剤添加群の薬剤無添加群(コントロール)に対するCL増減の程度を百分率で示した。

成績: マクロライド剤4剤(EM, JM, MOM, CAM)および抗ウイルス剤3剤(aciclovir: ACV, ganciclovir: GCV, azidothymidine: AZT)共に, 今回 *in vitro*で検討した濃度・接触時間においてはCLへの影響を認めなかった。

考察: マクロライド系抗菌剤の免疫系におよぼす効果が近年注目されているが, ヒト好中球のCL反応に対しては直接的影響はみられなかった。また, AZT, ACV, GCVなどの抗ウイルス剤使用中に白血球減少がみられることがあり, 食細胞機能への影響が心配されるが, *in vitro*においてヒト食細胞CL反応には影響がみられなかった。今後は, 長期投与された場合などの *in vivo*における検討が必要と思われる。

221 ニューキノロン剤の白血球機能賦活作用

高橋康一・松本哲朗・田中正利
尾形信雄・水之江義充・熊澤淨一

九州大学医学部泌尿器科

野崎正勝

岐阜大学医学部薬理学

腎における逆行性感染は腎髄質で成立しやすいといわれ、その要因の1つとして腎髄質の高浸透圧状態が考えられる。今回、NaClおよび尿素を用い、高浸透圧状態で白血球機能が抑制され、これがニューキノロン製剤の1つである ofloxacin (以下 OFLX) で回復する所見を得たので報告する。

対象および方法: 健康成人より採取した血液より通常の方法で多核白血球のみ分離した。コントロール群 (HBSS液), NaCl群, 尿素群で濃度を変え、PMAで刺激後白血球の活性酸素産生を、Chemiluminescence (以下 CL) 法で測定した。さらにこの reaction mixture に OFLX を投与し (最終濃度 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, および 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), 同様の測定を施行した。

結果: ①尿素および NaCl の高浸透圧状況下で、白血球の CL response は低下した。この低下には濃度依存性もみられた。②コントロール群 (非高浸透圧状態) において、OFLX 投与により CL response は増強された。OFLX 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で $136 \pm 7\%$, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で $154 \pm 3\%$ 。③尿素および NaCl の高浸透圧溶液下で低下した CL response は OFLX 投与により、回復傾向がみられた。たとえば、NaCl (290 mM) 群で、OFLX (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 投与前, $41.4 \pm 4.3\%$ から投与後 $76.6 \pm 11.2\%$ に、尿素 (300 mM) 群で、OFLX (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 投与前, $18.2 \pm 2.4\%$ から $42.3 \pm 10.4\%$ である。

考察: NaCl および尿素による高浸透圧状態は、白血球機能を抑制した。このことより、腎髄質での細菌感染の宿主側の要因として、高浸透圧状態の白血球におよぼす影響が重要と思われた。またこの抑制効果は OFLX 投与により回復する。そのメカニズムはまだ不明だが、尿路の細菌感染に対する OFLX 投与の意義を、抗菌活性のみでなく白血球機能の面からも指示することとなった。

まとめ: ① NaCl および尿素の高浸透圧状況下で白血球の CL response は低下する。② OFLX には、白血球機能賦活作用がある。③ NaCl および尿素による高浸透圧状況下でも、OFLX は白血球に賦活作用を有し、OFLX 投与により抑制された CL response は

増強される。

222 テトラサイクリン系抗生物質の好中球運動機能におよぼす影響について

杉田久美子・西村忠史

大阪医科大学小児科

我々は、テトラサイクリン系抗生物質が、好中球運動機能を低下させ、その原因としてカルシウムイオンとのキレート結合が関与していると報告してきた。

今回、健康成人に MINO 200 mg を経口投与した時の好中球運動機能と、新生児、悪性疾患患者の好中球の運動機能と、MINO の与える影響について検討した。

方法: 1) 健康成人男子 6 人に MINO 200 mg を経口投与し、投与前、投与後 1, 2, 4 時間後の MINO 血中濃度および好中球運動機能を検討した。2) 生後 3~4 日目の新生児, 3) 悪性疾患患者の好中球運動機能と、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の ABPC, MINO を含む agarose plate を用いた時の運動機能におよぼす影響をみた。

結果: 1) MINO の血中濃度は 2 時間後に $2.15 \pm 0.17 \mu\text{g}/\text{ml}$ でピークを示した。random migration, chemotaxis とともに 1 時間後より低下し、4 時間後には、それぞれ、投与前の 0.84 ± 0.04 , 0.81 ± 0.06 と有意に低下していた。2) 新生児好中球の運動機能は、random migration, chemotaxis とともに成人の約 70% で、有意に低下していた。ABPC, MINO を作用させたが、共に成人の反応と差はみられなかった。3) 悪性疾患患者好中球の運動機能は成人に比べ有意に低下していたが、ABPC, MINO による影響は差はみられなかった。

考察: *In vivo* では *in vitro* ではみられなかった低濃度で、好中球運動機能がみられた。この理由として接触時間や、細胞内濃度などが考えられる点や、悪性疾患患者の新生児においては、MINO 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高濃度では成人の反応との差は認めなかったが、成人の影響のみみられなかった 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の濃度での影響について、今後検討する予定である。

223 Cefodizime (CDZM) と糖尿病患者好中球との協力的殺菌作用について

青木留美子¹⁾・平井裕一¹⁾・辻野守泰¹⁾武部和夫¹⁾・中畑 久²⁾・工藤 肇³⁾弘前大学第三内科¹⁾、弘前市立病院内科²⁾、弘前大学臨床検査医学³⁾

目的: 血糖コントロール不良で superoxide (O_2^-) 活性が低下している糖尿病患者好中球 (PMN) を用い、cefodizime (CDZM) との協力的殺菌作用を健康人と比較した。

方法: 糖尿病群 6 例と健常群 6 例の PMN を HBSS で $1, 0.5, 0.25 \times 10^6/ml$ に調整し CDZM と cefazolin (CMZ) は、 $1/16, 1/4, 1$ MIC 相当の濃度に希釈した。血清に殺菌され難い臨床分離株 *E. coli*: 59 株を一夜培養後約 10^7 CFU/ml に調整した。PMN、薬剤を菌液、AB 型血清と共に $37^\circ C$ で回転培養し、2 時間後の生菌数を算定した。 O_2^- 活性は同様の死菌 (5×10^7) を PMN (1×10^6) に 40 分間貪食させ、この間の産生量を Ferricytochrome-C の還元量として求めた。

結果: O_2^- 活性は健常群に比し糖尿病群で有意に低下していた。前菌数に対する菌消失率は、薬剤単独では CDZM と CMZ の間に差を認めなかった。薬剤と PMN が共存した場合、糖尿病群では、1 時間値で PMN $0.25 \times 10^6/ml$ に CDZM $1/4, 1$ MIC, PMN $0.5 \times 10^6/ml$ に CDZM $1/4, 1$ MIC, PMN $1.0 \times 10^6/ml$ に CDZM 1 MIC を作用させたものが PMN 単独に比して菌消失率の有意な増強を認めたが、CMZ では差を認めなかった。健常群では 2 時間値で PMN $0.25 \times 10^6/ml$ に CDZM $1/4, 1$ MIC, CMZ 1 MIC, PMN $0.5 \times 10^6/ml$ に CDZM $1/4, 1$ MIC を作用させたものが菌消失率の有意な増強を認めた。

考察: PMN と CDZM の協力は健常群のみならず O_2^- 活性が低下した糖尿病群 PMN においても同様に認め、PMN 数が少ない場合に作用が大きかった。この結果から CDZM は臨床上也 PMN の数および機能両者の低下例における感染症治療に有効である可能性が示唆された。

224 合成ムラミルジペプチド誘導体ロムルチド [MDP-Lys (L 18)] の健常カニクイサルにおける造血作用

中島良平・難波憲司

大谷 剛・長田恭明

第一製薬(株)・中央研究所

目的: 合成 MDP 誘導体 MDP-Lys (L 18) (ロムルチド注射剤、以下 L 18) はマウスおよびヒトにおいてコロニー刺激因子 (CSF) 産生増強効果を介した白血球増多作用を示すことが報告され、抗癌剤あるいは放射線による白血球減少症に対する治療効果が確認されている。今回、我々は健常カニクイサルにおける L 18 の造血作用を検討した。

方法: 雌性カニクイサル (成獣、体重 $2.7 \sim 3.6$ kg, 1 群 8 頭) を用いた。L 18 は磷酸緩衝生理食塩水 (PBS) に溶解し、 1 mg/頭の割合に 1 日 1 回、連続 10 日間 (実験 0~9 日目) 皮下投与した。以後経時的に鼠蹊部静脈から採血し (午前 9~10 時)、血液検査に供した。また、本剤の造血作用に基づいて、好中球および単球の殺菌能増強効果を化学発光 (CL) 反応を指標に検討した。L 18 の作用機作解析として、末梢血から分離した単球を試験管内で本剤とともに培養し、CSF、インターロイキン (IL)-1 および IL-6 の産生増強効果を検討した。

結果: L 18 投与群の末梢総白血球数は PBS 投与対照群のそれと比較して、実験 2~10 日目まで明瞭に増加した。型別白血球数の検討では好中球数および単球数の増加が著明であった。加えて、本剤投与群では実験 7~10 日目まで血小板数の有意な増加が認められ、対照群値の約 1.5 倍値を維持していた。また、末梢血分離好中球および単球の CL 反応は、L 18 の投与によって有意な亢進が認められた。培養単球を用いた本剤の作用機作解析では、L 18 の添加によって CSF とともに IL-1 および IL-6 の明瞭な産生増強が認められた。

総括: L 18 は健常カニクイサルにおいて CSF 産生増強効果に基づく白血球増多作用を示した。加えて、本剤は好中球および単球の殺菌能を増強し、その感染症領域への応用が示唆される。また、本剤のカニクイサルにおける特徴的な所見である血小板増多作用の機作として、IL-6 産生増強効果によることが考えられた。

225 合成ムラミルジペプチド誘導体ロムルチド [MDP-Lys (L 18)] のマウス感染防御効果

—経口投与による検討—

難波憲司・中島良平
大谷 剛・長田恭明
第一製薬株式会社中央研究所

目的: 合成 MDP 誘導体 [MDP-Lys (L 18), ロムルチド, 以下 L 18] 注射剤は, その白血球増多作用が臨床において確認されるとともに易感染動物を含めた各種実験感染模型に対して明瞭な防御効果を示す。我々は L 18 の経口化を目的として, マウス感染防御効果を指標にその有効性を注射剤のそれと比較検討した。

方法: 使用菌株; *E. coli* E 77156, *S. aureus* E-46, *P. aeruginosa* PI-III, および *C. albicans* D 12 を用いた。全身感染模型; マウス (Slc: ddy 系, 5 週齢, 1 群 20 匹) に各菌株の最小致死量を皮下あるいは静脈内に摂取して作出した。L 18; 蒸留水に懸濁して経口投与した。対照として L 18 注射剤を用い, 100 μ g/マウスを皮下投与した。感染防御効果: 感染 7 日目の生存率を指標とした。

結果: 大腸菌感染模型を用いて L 18 経口剤の用量・用法を検討した。L 18 経口剤の薬効は, 注射剤のそれと同様に投与時期によって影響され, 感染 1 日前投与が最も有効であった。感染と同時に以降の投与では薬効は認められなかった。L 18 経口剤の薬効 (感染 1 日前投与時) は用量依存的に発現し, その 3 mg/マウス投与時の効果は注射剤 (100 μ g/マウス) のそれと同等であった。次に, L 18 (3 mg/マウス) を感染 1 日前に単回経口投与し, 各菌株に対する防御効果を検討した。その結果, 本剤経口剤はいずれの感染模型に対しても明瞭な効果を示し, その効果は本剤注射剤のそれと同等であった。また, L 18 経口投与時に抗菌剤との明瞭な併用効果を示すことが認められた。以上のように, 本剤経口化の有用性が示唆された。

226 合成ムラミルジペプチド誘導体ロムルチド [MDP-Lys (L 18)] のマウス白血球増多作用

—経口剤の有効性研究—

中島良平・難波憲司・勝間栄子
大谷 剛・長田恭明
第一製薬株式会社中央研究所

目的: 合成 MDP 誘導体 MDP-Lys (L 18) 注射剤 (ロムルチド, 以下 L 18) は実験動物およびヒトにおいて明瞭な白血球増多作用を示し, 抗癌剤あるいは放射線による白血球減少症に対する治療効果が確認されている。今回, L 18 の経口化を目的として, マウスにおける造血作用を指標にその有効性を注射剤と比較検討した。

方法: 健常 BDF₁ 系, 雌性, 8 週齢を 1 群 4~5 匹として用いた。L 18 は蒸留水に懸濁し, その 10 mg/マウスを経口投与した。対照として L 18 注射剤を用い, 100 μ g/マウスを皮下投与した。エーテル麻酔下に頸静脈から採血後, 血液検査に供した。造血幹細胞数の計測およびコロニー刺激因子 (CSF) 産生増強効果は Iscove らの方法に準じ, マウス骨髄細胞を用いた試験管内コロニー形成法を用いた。また, 白血球減少模型は, ddy 系マウスにシクロフォスファミド (CPA) 100 mg/kg を連続 3 日間腹腔内投与して作出した。

成績: 健常マウスに L 18 を経口投与して薬効を検討した結果, 経口剤の白血球増多作用は投与後 3~7 日目にかけて用量依存的に発現し, 10 mg/マウス投与時の効果は注射剤 (100 μ g/マウス) のそれと同等であった。型別白血球数の検討では, 好中球および単球の増多が著明であった。また, 経口剤の連続投与と試験 (10 mg/マウス/日) では, 投与期間に依存した薬効の有意な持続が認められた。一方, 血清 CSF レベルは L 18 経口剤投与後 6 時間目から同 4 日目まで持続的に上昇し, これに続いて骨髄 (大腿骨) における顆粒球・マクロファージ系前駆細胞の有意な増殖が認められた。また, CPA によるマウス白血球減少模型においても, L 18 経口剤は用量に依存した薬効を示し, その回復を有意に促進した。

まとめ: L 18 経口剤はマウスにおいて明瞭な薬効を示すこと, 当該効果は先行して発現する CSF 産生増強効果によることが明らかとなった。

227 糖尿病患者における単球の活性酸素生成能に関する研究

宮下 琢・斧 康雄・大谷津功
青木ますみ・宮司厚子・徳村保昌
山口守道・芳賀敏昭・野末則夫
西谷 肇・国井乙彦

帝京大学第二内科

目的: 糖尿病患者は一般に易感染性であり, 抗菌剤療法に抵抗性であることが知られている。その機序に関しては, 多方面から多くの研究がなされており, その中のひとつとして食細胞の殺菌能低下が報告されている。今回我々は, 同患者における単球の活性酸素生成能を chemiluminescence (CL) 法を用いて測定し, 健康成人と比較した。

方法: 健康成人 15 名, 糖尿病患者 11 名より末梢血 10 ml を採血し, Leuco PREP tube を用いて遠心分離して単核球層を抽出した。これに MEM 液を加えて鏡検下で単球 1×10^6 /ml に調整し, 単球浮遊液を作成した。単球浮遊液 1 ml にルミノール 20 μ l を加えて, 刺激物として zymosan 500 μ g あるいは PMA 0.5 μ g を添加後, 20 分間および 40 分間の CL を Biolumat LB 9505 を使用して測定した。

結果: 健康成人における単球 CL の Integral CL は, 両刺激共に好中球 CL の約 1/2~1/3 の値であった。糖尿病患者の Integral CL は, NIDDM 群では両刺激で健康成人と有意差を認めなかったが, IDDM 群では PMA 刺激で明らかに低下しており ($P < 0.01$), PMA の膜刺激に対する反応性の低下が疑われた。また, IDDM 群は NIDDM 群に比べて Integral CL, peak CL とともに低い傾向が見られた。HbA1c との相関性は, PMA 刺激の peak time との間に相関係数 0.7~0.8 で正の相関が認められた。

228 胆嚢炎の病態におよぼす好中球由来活性酸素の意義

斧 康雄・青木ますみ・宮下 琢
大谷津功・野末則夫・芳賀敏昭
宮司厚子・山口守道・徳村保昌
西谷 肇・国井乙彦

帝京大学医学部第二内科

胆道感染症におけるヒト食細胞の活性酸素産生能の動態を chemiluminescence (CL) 法で測定し, さらに胆汁酸や大腸菌由来 LPS の好中球 CL 反応におよ

ぼす影響について検討した。

胆道感染症時には, zymosan, *E. coli* などの病原菌や PMA などを刺激物とした全血 CL 活性や好中球 CL 活性は, 健康成人に比較して有意に高値を示した。しかし, 炎症の鎮静化に伴い CL 活性は正常化した。このような感染に伴う CL の増強は生体防御の上からは合目的と思われる。一方, 胆汁酸は, それ自体好中球に直接作用して活性酸素を放出させることが知られている。今回, 各種胆汁酸 8~200 μ M 濃度で好中球 CL 産生能を検討したところ, コール酸, ウルソデオキシコール酸, ディオキシコール酸 (DCA), ケノデオキシコール酸 (CDCA) などに比較して, LCA の CL 誘導能が有意に高かった。LCA は, 起炎性が強いことが知られているが, 今回の成績より, そのメカニズムの 1 つに好中球との相互作用が関与していることが推測された。また, グリシンやタウリン抱合型よりも遊離型胆汁酸の好中球 CL 誘導能が高かった。さらに, LPS (1~100 ng/ml) で好中球を 37°C で 1 時間保温した後に, LCA などの胆汁酸を添加すると好中球 CL が著明に増強した。胆道感染症では, 胆汁中に抱合型胆汁酸を遊離型に変換する作用を有する細菌が検出されることも多く, 増加した遊離型の胆汁酸による直接的組織障害の他に, LPS などとの相互作用によって好中球から放出される活性酸素による組織障害が胆道感染症増悪の一因となる可能性があることが示唆された。

229 放射性物質非使用 HPLC による細胞内 AZT 燐酸化体の測定

木村 哲・豊島宅男・島田 馨
東京大学医科学研究所感染症研究部

村松重基・高萩秀邦
三共株式会社代謝研究所

背景: azidothymidine, AZT はヒト免疫不全ウイルス, すなわち HIV の複製の強力な阻害剤で, AIDS の治療薬として使用されているが, この薬剤は副作用も強く至適投与量に関する検討が必要とされている。AZT は細胞内でリン酸化され, 三リン酸となってはじめて抗 HIV 作用を発揮することから, AZT の至適投与量を知るためには, 細胞内における AZT-三リン酸の濃度を知る必要があるが, アイソトープ標識 AZT をトレーサーとする測定法しかなかったため, 臨床的検討はまったくされていなかった。

そこで我々は RI を使わず細胞内の AZT のリン酸化体を測定する方法を開発し, どのような AZT の投

与方法が良いのかを検討した。

方法: *In vitro* の実験では CD4 陽性リンパ球系細胞 (MT の 4 細胞および Molt-4 細胞) を用い、AZT 存在下で培養後、60%アセトニトリルで cell lysate を作成し、Bond-Elute-C 18 に通し、HPLC のサンプルとした。HPLC には 2 本のカラムを使用したカラムスイッチ法を採用し、AZT-一リン酸、二リン酸、三リン酸を測定した。また、HIV 感染症患者において AZT 服用後採血し、末梢リンパ球を得、培養細胞と同様に処理して AZT リン酸化体を測定した。

結果: RI を用いずに細胞内 AZT リン酸化体を定量することが可能となり、次のことが明らかとなった。

(1) AZT-一リン酸から二リン酸への反応が主要な律速段階である。(2) 細胞内の AZT-三リン酸濃度は培養液中 AZT 濃度 $2\mu\text{M}$ でプラトーに達し、AZT 濃度をそれ以上増加させても細胞内 AZT-三リン酸の上昇はわずかである。(3) AZT 経口投与モデルでは、細胞内 AZT-三リン酸濃度は投与後 1 時間から 6 時間まで比較的一定の値を維持する。(4) 患者末梢リンパ球中 AZT-三リン酸濃度は、培養リンパ球細胞中の濃度とほぼ同等である。

結論: 以上から、AZT は血中濃度 $2\mu\text{M}$ 前後を目標とし、6 時間毎に投与するのが良いと推定された。

230 抗潰瘍剤の *Helicobacter pylori* (HP) に対する抗菌力の検討

福田能啓・山本一成・殿勝康司
露口隆一・水田年美・増本晃一郎
三上 淳・川浦昭彦・田村和民
山下 孝

兵庫医科大学第 4 内科

田村俊秀
同 細菌学

Marshall と Warren の報告以来、胃粘膜病変と HP 感染との関連性が注目されており、さらに HP 感染症例では潰瘍再発のリスクが高いとする報告もある。ピスマス製剤と抗生物質の併用投与が HP 排除に有用であるとされているが、長期間投与はできず副作用発現にも注意する必要がある。そこで、長期間投与しても比較的問題となる副作用のみられない従来から用いられている抗潰瘍剤の中に HP に対する抗菌活性を有するものがあるかどうかスクリーニングした。ブラウノールが比較的低い MIC を有していたため、アカゲザルを用いて、ヒト HP 感染後の除菌

実験を行ったところ 960 mg/day 投与で菌の陰性化がえられた。また、胃潰瘍症例 20 例に、初期治療および維持療法として H_2 blocker に併用してブラウノール $240\sim 480\text{ mg/day}$ 投与したところ、観察期間中に再発した症例はなく、15%の症例で HP の菌量の減少が認められた。

以上より、ブラウノールは HP に対して低い MIC を有しており排除に有用な薬剤と考えられるものの、胃潰瘍症例における臨床検討では除菌させるまでに至らず、薬剤の胃粘膜への到達性の問題を含めて投与方法の工夫や除菌後の再感染の防止などについて今後検討すべきと考えられた。

231 腹腔内感染症における腹水中 β -lactamase 活性

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

我々は、細菌性腹膜炎における腹水中 β -lactamase 活性の測定を Acidimetry 法を用いて続けてきた。今回はその臨床的意義を中心に検討したので報告する。

対象: 細菌性腹膜炎を中心とした感染症で、内訳は、十二指腸潰瘍穿孔 2 例、小腸穿孔 4 例、虫垂穿孔 6 例、非穿孔 4 例、大腸穿孔 3 例、腹腔内膿瘍および肝膿瘍 5 例、縫合不全 2 例、癌性腹膜炎 4 例、術後ドレーン排液などを含むその他 12 例で計 42 症例、83 検体である。

結果: (1) β -lactamase 活性は陽性 41 検体、陰性 42 検体で、細菌の存在の有無と有意の関連を認めた。

(2) 腹水の細菌培養検査ではグラム陰性桿菌や嫌気性菌が多く、計 78 株が得られた。ニトロセフィンディスク法で β -lactamase 産生能を検索したところ、全体の 55% (43 株) が産生菌であった。

(3) 初回採取 25 例では、複数菌感染は 76% にもおよび、十二指腸以外の穿孔性腹膜炎では全例複数菌感染であった。

(4) β -lactamase 産生菌を認めた腹水では、ペニシリナーゼ (PCase) が平均 $11.0\pm 1.8\text{ mU/ml}$ 、セファロスポリナーゼ (CSase) が $19.0\pm 8.2\text{ mU/ml}$ であった。

(5) β -lactam 剤を投与された群では CSase が優

位かつ高い活性を示した。

(6) 発症から腹水採取までの時間と β -lactamase 活性を比較すると、時下の経過とともに PCase は減少、CSase は増加した。

(7) 経口的に β -lactamase 活性を測定すると、臨床症状とよく相関して変動した。

232 Cefuzonam の胆汁中移行についての再考察

—特に胆汁酸および胆汁中細菌の推移からみた検討—

内山和久・谷村 弘・石本喜和男
矢本秀樹・小林康人・児玉悦男
寺下史朗・道浦 準

和歌山県立医科大学消化器外科

Cefuzonam (CZON) の胆汁中移行はセフェム剤の中でも良好なもの1つであるが、腸肝循環の破綻した時には、その胆汁中濃度は胆汁酸の一つである urusodeoxycholic acid の連日投与により上昇することをすでに報告した。今回我々は胆管炎症例における CZON の胆汁中濃度推移を胆汁中胆汁酸濃度および肝機能との相関、ならびに胆汁中 CZON 濃度と胆汁中細菌の推移について再検討した。

1989年から1990年8月までに手術を施行した6例(36歳~64歳)を対象とし、T-tube 挿入直後に CZON 1g を30分かけて点滴静注し経時的に胆汁を採取するとともに総胆汁量を計測し、さらに同一症例の術後7日目に同様の方法で胆汁を採取した。胆汁中の CZON 濃度は HPLC、胆汁酸濃度は酵素蛍光法で、胆汁中細菌について細菌数と CZON の MIC を測定した。なお、肝機能検査として手術時および術後7日目に総ビリルビン、sGOT、sGPT、 γ -GPT、ALP、術前に ICG を測定した。その結果、CZON の胆汁中濃度は手術当日では点滴静注後1~2時間目に1,609.8 μ g/ml から4,093.7 μ g/ml を示したが、術後7日目には100.3 μ g/ml から2,643.1 μ g/ml であった。投与後8時間の胆汁酸排泄量と胆汁中 CZON 濃度の相関は手術時には相関($r=0.74$)が認められたが、術後7日目には認めなかった。胆汁中 CZON 濃度は、総ビリルビン、sGOT、sGPT、sGTP、 γ -GTP、ALP、ICG および胆汁排泄量との間で重回帰分析を行ったところ、胆汁酸量、ICG、ALP 値とに相関が示唆された。6例中2例の胆汁から *E. cloacae*、1例から *E. coli* を分離したが、CZON 投与後1時間目には消失し、12時間目にも菌の再増殖は認めなかつ

た。以上の成績から CZON の胆汁中移行は肝の排泄機能との関連が示唆され、胆道感染症に対する CZON の投与は12時間ごとに1gの点滴で十分な有効性が得られるといえた。

233 Clindamycin (CLDM) が奏効したと思われる MRSA 腸炎の一例

小田尚伸・江口克彦・下野信行
三角博康・高木宏治・岡田 薫
近藤誠司・澤江義郎

九大第一内科医療技術短期大学部

症例は37歳の男性。急性リンパ性白血病により平成2年3月22日九大第一内科に入院加療中であつた。CPFX と AMPH の内服による腸管内殺菌と、famotidine の内服による消化管潰瘍の防止を施行しつつ、THP-ADR、VDS、MTX、PSL による寛解維持療法中に無顆粒球状態となった。発熱を認めたため、6月10日から CMX+ISP、ISP+FMOX などを投与したが高熱が持続した。また、このころ水痘が出現し、Aciclovi の投与を開始した。6月14日深夜、突然血圧が低下し、ショック状態に陥つた。この時の血液培養と血漿中エンドトキシンは陰性であつた。抗生剤を FOM+IPM/CS に変更したところショック状態は改善したが、1日最高28回にもおよぶ重症下痢が始まり、便から *S. aureus* のみが 1.0×10^9 CFU/g 検出された。ディスク法による感受性検査では MDM、CLDM、VCM に感受性があり、検討した他の薬剤には CPFX を含め耐性の MRSA であつた。MRSA 腸炎と診断し、VCM の経口投与と MINO 点滴静注を追加したところ6月20日には MRSA は検出されなくなった。しかし下痢、発熱は持続していた。この時点で血清クレアチニンが3.7 mg/dl と上昇したため、薬剤性腎障害を疑い投与中の抗生剤をすべて中止し、CLDM 2.4 g/day の点滴静注を開始した。その後、顆粒球数の増加とともに下痢・発熱は軽快した。

本症発症の要因として、患者の感染防御機能低下を背景に、白血病治療の際腸管内殺菌の目的で投与された CPFX、AMPH による腸内細菌叢の変化と、消化管潰瘍防止のため投与された famotidine による胃内 pH 上昇による殺菌力の低下が関与すると考えられた。

234 黄色ブドウ球菌のペニシリン結合タンパク質 PBP 2 遺伝子のクローニングと塩基配列

土肥正善・村上和久
塩野義製薬㈱研究所

目的: 黄色ブドウ球菌が産生するペニシリン結合タンパク質 PBP 2 遺伝子をクローニングし塩基配列を決定した。

方法: メチシリン耐性 *S. aureus* SRM 705 の膜タンパク質を SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分離した後 PBP 2 のバンドを電気溶出し、ラットに免疫した。得られた抗血清を *S. aureus* SRM 710 (PBP 2 非産生株) の膜画分で吸収して抗 PBP 2 血清として用いた。一方、*S. aureus* SRM 705 染色体 DNA を超音波で 2~6 kb まで細断し、断片の両端に EcoRI linker をつけて λ gt 11 DNA の EcoRI 部位に挿入し、 λ gt 11 gene bank 作製した。この bank から上述の抗 PBP 2 血清を用いて目的のファージを分離した。

結果: λ gt 11 bank から 4 つのポジティブクローンを分離した。これらのクローンが PBP 2 遺伝子を持ち、*E. coli* 中で PBP 2 タンパク質を発現することを以下のようにして確かめた。

1. 各ファージのブランク中の産物をニトロセルロースフィルターにプロットし抗血清と反応させた後、結合した抗体を溶出した。溶出抗体は PBP 2 と同じ易動度の *S. aureus* SRM 705 膜タンパク質と反応したが、PBP 2 非産生株である SRM 710 の膜画分とはまったく反応しなかった。

2. 各ファージの *E. coli* 溶原菌は *S. aureus* の PBP 2 と同じ易動度で抗 PBP 2 抗血清と反応する膜タンパク質を産生した。

3. 溶原菌の膜画分を [14 C] PCG でラベルしたところ *S. aureus* の PBP 2 と同じ易動度の新たなペニシリン結合タンパク質が検出された。

次に、 λ ファージに挿入された DNA の塩基配列を決定した。716 アミノ酸残基をコードするフレームがあり、これが PBP 2 の構造遺伝子と思われた。活性部位セリンと推定される領域の 21 ヌクレオチドの塩基配列は PBP 2' のものとホモロジーが高かった。

235 CLDM の β -lactamase 産生抑制作用に関する検討 (第二報)

中浜 力・黒川幸徳・松田信義
川崎医科大学検査診断学
中林美枝子・副島林造
同 呼吸器内科
国枝幸代・西畑利明
アップジョン筑波研究所

目的: 我々はさきの第 38 回西日本支部総会にて、グラム陰性菌に対する β -ラクタム剤と CLDM の *in vitro* における併用効果ならびにその機序としては、CLDM 単独の抗菌力や β -lactamase 直接阻害とは異なり、 β -lactamase 産生抑制作用の可能性を報告した。今回はその後の検討成績について報告した。

方法: (1) *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* を各 30 株を対象に AZT 単独の MIC と CVA, SBT, CLDM を各々 8 μ g/ml 添加時 (CLDM のみ 20 μ g/ml 添加も検討) の MIC を比較した。

(2) 構成型の *E. cloacae* 2 株と *P. aeruginosa* 3 株を用い、培養液に CLDM 20 μ g/ml 添加時と無添加時の菌体内 β -lactamase を 4 時間まで経時的に測定し比較した。(3) 誘導型の *E. cloacae* 2 株と *P. aeruginosa* 1 株を用い、培養液に CMZ 8 μ g/ml 添加誘導時と CMZ 8 μ g/ml + CLDM 20 μ g/ml 添加時の菌体内 β -lactamase を 4 時間まで経時的に測定し比較した。

結果・考察: AZT と併用時の MIC 変化は CVA 添加では拮抗し、SBT, CLDM は相乗効果を示した。特に CLDM 20 μ g/ml 添加時には *E. cloacae*, *S. marcescens* で 70% の株に最大 4 管の相乗効果が認められたが、*P. aeruginosa* では 10% であった。

菌体内外 β -lactamase の総産生抑制率 (2 時間後) は *E. cloacae* では構成型株、誘導型株共に 95% 以上と高度であったが、*P. aeruginosa* では構成型株約 40%、誘導型株約 50% と *E. cloacae* に比較して低い結果であった。以上の成績より CLDM は菌体内 β -lactamase の産生を抑制することが確認されたが、菌種によりその程度に差のある可能性が示唆された。

236 カルバペネムの抗緑膿菌活性に関する新見

1. 培地中の塩基性アミノ酸濃度の低下に伴う抗菌活性の増強

増田修久・福岡 隆・竹之内俊
関根奈穂子・飯島政子・大屋 哲
三共株式会社生物研究所

Mueller-Hinton agar (MHA) 中のアミノ酸濃度を低下させると、カルバペネム系抗生物質 panipenem (PAPM, CS-533) の抗緑膿菌活性が著しく上昇した。このメカニズムを明らかにする目的で、緑膿菌標準株 PAO1 に対する各種薬剤の MIC を、最少培地中と最少培地に一種類のアミノ酸 (50 mM) を添加した培地中で測定し比較検討した。PAO1 に対するカルバペネム (PAPM, IPM) の抗菌力は培地中の塩基性アミノ酸 (L-Lys, L-Arg, L-His) 濃度の低下に伴い上昇した。この変化は他のアミノ酸あるいはカルバペネム以外の薬剤ではみられなかった。最少培地中の L-Lys の有無によって、PAO1 の外膜蛋白質産生量、PAPM によって誘導される β -lactamase 産生量、および増殖速度に有意な差はなかった。塩基性アミノ酸とカルバペネムはともに緑膿菌外膜の D2 protein channel を特異的に透過できることが知られている。そこで PAO1 から D2 channel を持たない IPM 耐性変異株を分離し、PAO1 と同様にアミノ酸による感受性の変化を検討した。その結果 D2 channel 欠損変異株では塩基性アミノ酸によるカルバペネムの抗菌力の変化は認められなかった。これは塩基性アミノ酸による抗菌力の変化に D2 channel を介する薬剤透過の変化が関与していることを強く示唆する。一方 D2 channel を介する IPM の透過は塩基性アミノ酸によって競合的に阻害されることが知られている。以上の結果から、培地中の塩基性アミノ酸濃度の低下に伴うカルバペネムの抗緑膿菌活性の上昇は、D2 channel を介する外膜透過における両者の競合が減少するためと考えられる。ヒト血漿中の塩基性アミノ酸濃度は MHA 中の濃度の 1/40 以下であり、生体内ではカルバペネムと塩基性アミノ酸の競合は少ないと推定される。したがってカルバペネムは生体内では MHA を用いて測定した MIC の値から予想される以上の強い抗緑膿菌活性を示すと考えられる。

237 カルバペネムの抗緑膿菌活性に関する新見

2. 生体内における抗菌活性の増強

福岡 隆・飯島政子・古賀哲文
笠原真由美・増田修久・大屋 哲
安田 紘
三共株式会社生物研究所

目的: 培地中の塩基性アミノ酸濃度の低下に伴いカルバペネムの抗緑膿菌活性が増強されることを我々は明らかにした。ヒト血清中の塩基性アミノ酸濃度は Mueller-Hintonbroth (MHB) の 1/40 以下と低く、生体内でもカルバペネムが MHB の MIC から予測される以上の抗緑膿菌活性を示す可能性が考えられる。そこで、薬剤のマウス腹腔内感染症に対する治療効果と体液中の抗菌力との関係について検討した。

結果および考察: マウス腹腔内感染症に対して CS-533 < IPM はセフェムに比べて MIC (MHB) から予測される以上の治療効果を示した。また、12 菌株について CS-533 と IPM の治療効果を比較検討したところ、全株において CS-533 は MIC で IPM に 1~4 管劣るが治療効果は同等以上であった。生体内でカルバペネムの抗菌力が増強され、また CS-533 が IPM よりも大きく抗菌力が増強されたと考えられた。体液中での薬剤の抗菌力について標準菌株 PAO1 について検討した。MHB での CS-533, IPM, CAZ の MIC はそれぞれ 6.25, 1.56, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。マウス非働化血清中ではそれぞれ 0.78, 0.39, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ となり、カルバペネムの MIC は増強されたが、CAZ は増強されなかった。また CS-533 が IPM よりも大きく増強された。ヒト非働化血清およびマウス非働化腹水中でも同様に 3 剤の MIC は 0.20, 0.20, 12.5 および 0.20, 0.10, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。CS-533 と IPM の抗菌力の増強の程度について臨床分離株 12 株で検討した。MHB での MIC は CS-533 が IPM よりも 1~4 管劣っていたが、マウスおよびヒト非働化血清中では CS-533 の抗菌力の方が IPM よりも大きく増強されて両薬剤の MIC はほぼ同等となった。

238 抗大腸菌 LPS モノクロナール抗体と抗生剤の共同作用について

田尾 操・大石和徳・力富直人
永武 毅・松本慶蔵
長崎大学熱研内科

Kole N L, Pollack M
Uniformed Services University of the Health
Sciences, Department of Medicine

目的: グラム陰性菌感染症治療において, 細菌外膜リポ多糖 (LPS) に対するモノクロナール抗体 (mAb) の臨床応用の可能性についての報告が集積されてきた。そこで我々は、大腸菌 LPS O-side chain に対する mAb を作製し、その補体依存性殺菌作用およびオプソニン作用について各種抗生剤との *in vitro* 共同作用を明らかにすることを目的とした。

方法: ①モノクロナール抗体の作製: *E. coli* 0111: B 4 にて免疫した BALB/c マウス脾細胞と Myeloma 細胞との fusion cell より通常の方法にてマウス抗大腸菌 LPS O-side chain モノクロナール抗体 (mAb; 04-2 E 1) を作製。②bactericidal assay: 菌液, ヒト吸収血清 (AbsNHS), mAb; 04-2 E 1 を反応させ経時的に生菌数を測定。③opsonophagocytic assay: ②の反応系にヒト好中球を加えて 2 時間反応後, 生菌数を測定。④抗生物質との共同作用: ceftriaxone (CTRX), imipenem (IPM), polymyxin B (PL), gentamicin (GM), ciprofloxacin (CPFX) を用い, sub-MIC 濃度のこれら抗生物質と至適濃度以下の mAb および吸収血清を各組合わせ, ②, ③の反応系にて共同作用を検討。

結果: mAb; 04-2 E 1 は補体 (AbsNHS) 濃度依存性に *E. coli* 0111: B 4 殺菌作用を有し, 50% AbsNHS 存在下では 2 時間で 6 Log 以上の killing を示した。次に, 至適濃度以下の mAb と sub-MIC 濃度の各抗生剤の組合わせによる *E. coli* Time kill format の検討では, 上記 5 剤の各抗生剤すべてに mAb との相乗効果を認め, この共同作用は抗生剤および mAb 濃度依存性であった。相乗効果は PL との組合わせにおいて最も顕著であり, また CTRX, IPM, CPFX との組合わせでは AbsNHS と抗生剤との間にも相乗効果を認めた。ヒト好中球の貪食殺菌作用におけるオプソニン作用の検討では mAb と上記抗生剤との間に相加作用は認められたが相乗効果は認められなかった。

239 *In vitro* pharmacokinetic system を用いた MRSA 治療法に関する検討

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

目的: MRSA の有効な治療法確立を目的として, *in vitro* pharmacokinetic system を用い, 種々の薬剤およびその併用投与の検討を行っている。これまで, MRSA に対する抗菌活性を 48 時間の系で見ると, IPM+CTM は初期殺菌能は優れるものの投与を繰り返すに従い, 抗菌活性が減少すること, VCM は持続性の抗菌活性を示すことを報告してきた。今回はこれらを組合わせた薬剤の投与方法について検討した。

方法: 菌株は *S. aureus* BB 5918 (DMPPC; MIC > 400 μ g/ml) を用いた。この株に対する各薬剤の MIC は, IPM; 25 μ g/ml, CTM; 50 μ g/ml, VCM; 0.56 μ g/ml であった。投与モデルは①IPM, 0.5 g, 30 min+CTM, 2 g, 30 min, q 12 h, $\times 4$, ②VCM, 1 g, 1 h, q 12 h, $\times 4$, ③第 1 回目の投与を①の併用で行い, 8 時間後より②を 12 時間おきに 3 回投与とした。実験は 48 時間の系で行い, 1 時間おきの生菌数を測定し, その抗菌効果を検討した。

結果: モデル①: 実験開始時 1.6×10^5 CFU/ml の生菌数は 4 時間後に $1/10^4$ に減少したが, 8 時間後より再増殖, その後の薬剤投与毎の菌減少率は減弱し, 48 時間後には 3.6×10^7 /ml であった。モデル②: 実験開始 4 時間後の生菌数は $1/10$ に減少しているのみであったが, 追加投与毎に菌は漸減, 48 時間後 2.4×10^4 /ml であった。モデル③: 第 1 回目の IPM+CTM 投与により, $1/10^4$ まで菌の減少をみ, 8 時間目からの VCM の 12 時間毎の追加投与により, 48 時間目まで菌再増殖を抑えた。

考察: 初期殺菌能の優れた IPM+CTM 併用投与に持続的菌抑制効果の優れた VCM を追加投与することにより, より良い抗菌活性を得ることができた。それぞれの特性を生かしたモデル③のような交代療法についても, 今後の臨床応用の可能性があるものと思われる。

240 ニューキノロン剤のPAEとERT

柴田雄介・江成唯子・菊池 賢
長谷川裕美・深田智子*・戸塚恭一
清水喜八郎

東京女子医科大学臨床中央検査部

* 同 第二病院小児科

キノロン系薬剤の *in vitro* のPAEと *in vivo* のERTを検討した。

方法: *S. aureus* Smith株, *K. pneumoniae* Bk株, *E. coli* ATCC 25922株に対してOFLX, CPFX, SPFX, FLRX, LFLXを用いて *in vitro* のPAEを2MIC 1時間作用で濾過法によって求めた。*in vivo* ではマウス大腿感染モデルに各薬剤4 mg/kgを投与して経時的に生菌数を測定した。キノロン系薬剤は血中濃度が低下した後も組織内濃度が維持されPAEと区別が困難なため、あらかじめ薬剤を投与したマウス大腿に使用菌株を再接種し大腿残存薬剤が菌の増殖におよぼす影響を測定したところ、その影響が持続したことから *in vivo* はPAEでなく薬剤投与直前の生菌数に回復する時間effective regrowth time (ERT)と抗菌効果のパラメータと考えられる薬剤投与時の生菌数以下に抑制された部分の面積suppressive areaを測定した。

結果: *In vitro* のPAEは, *S. aureus* は各薬剤とも約1.5時間, *K. pneumoniae* はFLRX 1.5時間からLFLX 3.6時間, *E. coli* ではCPFX 0.5時間からOFLX 1.7時間で, *E. coli* のPAEが比較的短い傾向を示し, *K. pneumoniae*, *E. coli* は薬剤間でPAEに若干の差が認められた。

In vivo のERTは *S. aureus* はLFLX 3.3時間からSPFX 15.9時間, *K. pneumoniae* はFLRX 4.9時間からCPFX 11.9時間, *E. coli* はLFLX 13.4時間からSPFX 24時間以上, suppressive areaは *S. aureus* はLFLX 1.27からSPFX 22.92, *K. pneumoniae* はFLRX 3.17からCPFX 12.82, *E. coli* はLFLX 15.51からSPFX 55.83以上であった。どの薬剤も比較的MICの良好な *E. coli* がERT, suppressive areaの結果が大きな傾向が認められたことからキノロン薬の治療効果に組織残存薬剤の影響の強いことが示唆された。

考案: キノロン系薬剤は薬剤の臓器への移行と組織内での薬剤の残存が抗菌効果の検討する上のパラメータとして重要なファクターであり, 投与計画を設定するためにPAEと共にERTやsuppressive areaを

含めて考慮すべきであると考えられた。

241 感染性心内膜炎由来のviridans streptococciに対するpostantibiotic effect (PAE) およびPAE期の菌に対する薬剤の治療効果

菊池 賢・春木宏介・片平潤一
戸塚恭一・清水喜八郎

東京女子医科大学内科

江成唯子・南 志保

柴田勇介・長谷川裕美

同 臨床中央検査部

感染性心内膜炎 (IE) の治療に用いられる薬剤の投与方法の検討を行うため, IE由来のviridans streptococciに対するpenicillin G (PCG), gentamicin (GM) のpostantibiotic effect (PAE) およびPCGのPAE期の菌に対する薬剤の治療効果につき検討した。IE由来の18株およびtype strain 3株に対するPCGのMICは0.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが, toleranceを示す株が大部分を占めた。一方, GMに対しtoleranceを示す株はみられなかった。IE由来株に対するPCG, GMのPAEはそれぞれ, 0.7~4.3, 1.0~2.0時間の範囲で認められたが, 両者の併用では著明な殺菌作用の増強が認められたものの, 単独に比べPAEの延長はほとんど認められなかった。また, PCGのPAEと菌種, MIC, toleranceの間には一定の関係を示さなかった。PCGのPAE期の菌に対するPCGの作用は一部の菌株でnon-PAE期の菌に比べsub-MICレベルで抗菌効果の増強が認められた。この株ではGMについても同様にsub-MICレベルでPCGのPAE期の菌に対して作用増強が認められた。今回の結果はHolbrookらによるtolerantな *S. sanguis* に対してPCGのPAEが存在しないとする報告やWinstanleyらの *E. faecalis* に対するPCGとGMの併用のPAEが単独に比べ延長するという報告と異なる。この理由は明らかではないが, IEに対する併用療法の投与方法としてさらに詳しい検討を加える必要がある問題と思われた。また, PCGのPAE期菌に対する薬剤の作用増強効果の差異がみられたことはEagleの理論やPAEの機序を考える上で興味深く, 今後このメカニズムについても検討したいと考えている。

242 新キノロン剤の試験管内膀胱モデルを用いた尿中細菌増殖能抑制効果の検討
(第3報) 至適投与方法の検討

徳山宏基

平野総合病院泌尿器科

兼松 稔

鳥羽市民病院泌尿器科

坂 義人・河田幸道

岐阜大学医学部泌尿器科

我々は試験管内膀胱モデルを用いて、新キノロン剤(NFLX, OFLX, CFX)の作用方法と細菌増殖抑制効果について検討してきた。その結果、薬剤濃度が高いほど、培地内の薬剤濃度が1 MIC 以下になってからの増殖抑制時間が延長し、これがPAEと関係することを発表した。また、低濃度薬剤の持続時間と増殖抑制時間との関係を検討した結果、維持濃度としてはおおむね2 MICが必要であることも報告した。今回は、薬剤の投与量を一定として、この範囲における各種の薬剤作用方法と細菌増殖抑制時間との関係を検討した。

方法: NFLX 100 mg 経口投与時の尿中回収率がおおむね30%であるので、実験の都合上36 mgを基準の薬剤量とし、総量がこの薬剤量になる下記のような各種の薬剤作用方法を設定した。すなわち、(1) 100 $\mu\text{g/ml}$ を6時間、50 $\mu\text{g/ml}$ を12時間、25 $\mu\text{g/ml}$ を24時間作用させたもの、および(2) OFLXの100あるいは200 $\mu\text{g/ml}$ を1時間作用させ、その後50あるいは25 $\mu\text{g/ml}$ を各種時間作用させた系について検討した。

供試菌は低MICの*E. coli*と高いMICの*C. freundii*を用いた。

結果: (1)の実験においては、100 $\mu\text{g/ml}$ を6時間作用させたものより25 $\mu\text{g/ml}$ 、24時間作用の方が長い抑制時間が得られた。一方、(2)においては200 $\mu\text{g/ml}$ を1時間作用させ、その後25 $\mu\text{g/ml}$ を16時間作用させた場合に最も長い抑制時間が得られた。

考察: 上記の結果から、一時的に高濃度を作用させた後に1 MIC程度の濃度を長時間作用させる方法が最も効果的と思われた。すなわち、本系薬剤はPAEによる濃度依存性を有し、かつ時間にも依存する両性質を持ち合わせていることが推察された。

243 ofloxacinの高齢者感染症における投与方法の検討

鈴木幹三・松浦 徹

足立 暁・山本俊幸

名古屋市厚生院内科

目的: 高齢者は潜在性腎機能低下を有し、腎排泄型の抗菌剤では血中半減期($T_{1/2}$)が延長する。高齢者感染症においてOFLXの至適投与方法を知るために1日2回投与を行い、その有効性、安全性について検討し、一部の症例でOFLXの血中、尿中濃度を測定した。

方法: 対象患者は基礎疾患を有した高齢者(平均81.4歳、平均体重35.2 kg)30例であり、疾患の内訳は、尿路感染症20例、呼吸器感染症10例(肺炎2例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎6例)で、重症度は軽症7例、中等度23例であった。なお、29例(96.7%)が寝たきりであったが、投与方法は本剤1回100 mg 1日2回経口投与した。投与日数は4~13日間(平均6.7日間)であった。また、尿路感染症の3例においてOFLX投与5日間に朝食後本剤100 mgを投与、以後経時的に血清および尿を採取し、HPLC法で濃度測定を行った。

成績: 臨床成績は、尿路感染症20例中著効1例、有効13例、やや有効4例、無効2例、呼吸器感染症10例中有効7例、やや有効2例、無効1例で、全体の有効率は70%であった。細菌学的効果は、29株中24株(82.8%)が菌消失し、特に*E. coli*、*K. pneumoniae*で除菌率が高率であった。副作用はdrug feverが1例みられ、臨床検査値異常は検血異常、肝機能異常などを計6例に認めた。本剤投与後の血中濃度のピークは2例が2時間後、1例が6時間後にみられ、その平均は2.34 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ は平均12.8時間であった。尿中濃度は4~6時間に平均219 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。

考察: OFLXの $T_{1/2}$ は成人で4~5時間と報告され、1日3回投与が行われているが、高齢者においては $T_{1/2}$ が延長し、体重の低下した患者では本剤100 mg 1日2回の投与で以上の成績が得られ、有用性および安全性が確認された。今回の成績は過去に行った100 mg または200 mg 1日1回投与方法のそれとほぼ同等の結果であり、いずれも優れた投与方法と考えられた。

244 *In vitro* simulation モデルを用いた fleroxacin の殺菌効果に関する検討

保坂雅喜・富澤 寛・平井敬二
杏林製薬㈱中央研究所

目的: Fleroxacin は norfloxacin, ofloxacin とほぼ同等の抗菌力を持ち、ヒトにおける良好な経口吸収性と約 10 時間という長い血中半減期を特長とするキノロン系抗菌剤である。

今回我々は、fleroxacin 経口投与後のヒトの血清中濃度を再現した *in vitro* simulation モデルを用いて fleroxacin の生体内での殺菌効果を推定し、この長い血中半減期が生体内効果にどのように反映するか検討したので報告する。

方法: グラジエントミキサーにより薬剤濃度を調整しながらペリスタポンプで薬液および培地を添加供給する装置を組み、任意にヒトの血清中薬剤濃度に simulate できる *in vitro* モデルを作製した。S. aureus, E. coli あるいは P. aeruginosa の各菌を約 10^6 CFU/ml になるよう接種し、fleroxacin の 200 mg あるいは 300 mg をヒトに経口投与した時の血清中濃度に simulate させ、菌数の変動を測定して ciprofloxacin の場合と比較した。

結果および考察: Fleroxacin を 1 日 1 回投与した場合のモデルを用いて、各菌の増殖におよぼす影響を調べたところ、S. aureus および E. coli はいずれの simulation モデルにおいても効果的に殺菌され、その効果は 24 時間後まで持続した。一方、P. aeruginosa では用量依存的な殺菌作用がみられたものの 24 時間後には再増殖により、 10^6 CFU/ml の菌が検出された。これらの効果を 1 日 2 回投与の simulation モデルと比較したところ、投与回数を増やしても殺菌効果は増強されなかった。さらにこの fleroxacin 1 日 1 回投与モデルにおける効果は ciprofloxacin 100 あるいは 200 mg 1 日 2 回投与モデルにおける効果とほぼ同等であった。

Fleroxacin の殺菌効果にはその高い血清中濃度と長い血中半減期が有効に反映されると考えられ、臨床での once a day therapy による有効性が期待される。

245 抗菌薬の投与法に関する検討

戸塚恭一¹⁾・江成唯子²⁾・渡辺忠洋²⁾
菊地 賢¹⁾・柴田雄介²⁾・長谷川裕美²⁾
清水喜八郎¹⁾

東京女子医科大学内科¹⁾、臨床中央検査部²⁾

前回白血球数の異なる動物において gentamicin (GM) の効果は AUC と関連し、白血球数が増加するとさらに関連性が強くなり、ピーク濃度との関連も増加したことを報告した。今回は OFLX, CAZ, CMNX について同様の検討を行った。

方法: 正常マウスとサイクロフォスファミドを投与して白血球数を減少させたマウスを使用した。肺炎桿菌 BK 株の約 10^6 CFU を大腿に接種して 2 時間後から OFLX の 6~96 mg/kg の 9 段階、CAZ は 3.13~400 mg/kg の 8 段階、CMNX は 11.2~1,440 mg/kg の 10 段階濃度を 2, 3, 4, 6, (8), 12, 24 回に均等に分割して 24 時間にわたり治療した。各投与法における Time above MIC, AUC, Peak を求めて効果との関連を検討した。

結果: 白血球数減少させた場合の OFLX の効果とファルマコキネティックパラメータとの関係は \log_{10} AUC との関連性が最も関連した。GM に比べて Time above MIC, \log_{10} Peak との関連も認められた。CAZ, CMNX では Time above 1/4 MIC が最も関連した。白血球数が正常では CAZ や CMNX の Time above MIC との関連が低くなり、CMNX では \log TD との関連が強くなった。

考察: OFLX において \log_{10} AUC との関連がみられたことは OFLX の用量依存性殺菌効果と関連していると考えられた。GM に比べて Time above MIC との関連性により傾向が認められたことは GM に比べると再増殖が早く起きるためとも考えられた。CMNX や CAZ では白血球減少時には投与間隔を短くして Time above MIC を維持することがより必要であることが示唆された。

246 ポリオキソメタレート抗ウイルス活性とその作用機序

団 克昭・小山内ゆう子・藤田知信
桜井敏晴・藤田晴久・瀬戸淑子

慶応義塾大学・医学部・薬化学研究所・化学療法部門

山瀬利博

東京工業大学・資源化学研究所

西谷茂樹・山本章博

テルモ株式会社

目的: 新しい医薬資源を開発する目的で無機高分子の金属酸化物であるポリオキソメタレート (PM) の種々の生理活性について幅広く検討を行ってきた。タングステンを含む一般式 $[X^m M_{12} O_{40}]^{(6-m)-}$ で表されるヘテロポリオキソタングステートの抗ウイルス活性の検索から、特に PM-19: $[PTi_2 W_{10} O_{40}]$ に強い抗ヘルペスウイルス作用が有り、かつ比較的広い抗ウイルススペクトルを持つことを本学会で報告してきた。今回はヘテロポリオキソモリブデートについて検索し PM-104: $(NH_2)_{12} H_2 [Eu(H_2O)_{16} (MoO_4) (Mo_7O_{24})_9]$ に強い抗ウイルス活性を見出し、その活性ならびに作用機序を PM-19 との比較において検討した結果について報告する。

方法: 被検化合物: PM-19, PM-104, Acyclovir (ACV) Viruses: Herpes simplex virus, Type 1 (HSV-1), Type 2 (HSV-2), ACV-resistant HSV-2 (YS-4 C-1), Cytomegalo virus (CMV), Varicella-zoster virus (VZV), Coxsackie virus Type B 5 (CV-B 5), Echovirus Type 9 (EV-9), Cells: VZV と CMV には HEF 細胞を用い、他のウイルスには Vero 細胞を用いた。抗ウイルス活性の測定: ウイルスブラック発現の抑制ならびに作用部位を知るためにウイルス一段増殖に対する作用を調べた。

結果と考察: PM-104 は PM-19 と同様に HSV-1, HSV-2, ACV 抵抗性 YS-4 C-1 に対して強い抗ウイルス作用を示し、その ED_{50} はそれぞれ 5.5, 3.4, 4.4 $\mu g/ml$ であった。また CMV の他、CV-B 5, EV-9 等の RNA 系ウイルスにも活性を示したが、VZV には作用しなかった。作用部位は多部位であった。すなわち、ウイルス吸着、細胞内増殖、遊出をそれぞれ阻害した。

247 *Legionella* の細胞内増殖におよぼす抗生剤とステロイドの影響

比嘉 太・我謝道弘・山城 哲
新里 敬・仲本 敦・宮良高維
健山正男・大湾勤子・普久原浩
草野展周*・伊良部勇栄・橋川桂三
重野芳輝・斎藤 厚

琉球大学第一内科, 同 検査部*

目的: 我々は高い濃度 (50 $\mu g/ml$ 以上) の methylprednisolone (MP) が, *in vitro* において抗生剤のヒト多核白血球内への能動移送, 多核白血球の *S. aureus* に対する殺菌能を抑制することを示してきた。しかし、その臨床的意義はなお不明の点が多い。*Legionella* はヒト、モルモット貪食細胞内で増殖可能であり、これはその病原性と強い関連がある。このため、治療においては細胞内移行の良好な抗生剤を用いる必要がある。今回、我々は *Legionella* 感染症治療におけるステロイドの影響を検討した。

方法: 1. Hartley 雄モルモットに *Legionella* 肺炎を作製し、EM および MP を単独、併用投与した。2. Hartley 雄モルモットの肺洗浄液中のマクロファージを回収し、24 穴マイクロプレートに培養した。methylprednisolone $1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-4} M$ を添加、これに *L. pneumophila* 生菌を投与し、20% 非働化 FBS の存在下に貪食させた。抗生剤を添加し、一定時間後菌数を測定した。

結果: 実験的 *Legionella* 肺炎における治療成績は EM+MP 併用群が最も優れていたが、生存したモルモットの肺病理像では併用群での感染の遷延化が示唆された。*L. pneumophila* の増殖はステロイドとの前培養によって、促進する傾向が認められ、これは conA 刺激リンパ球培養上清を加えた場合に、より明らかとなった。EM 5 MIC, CLDM 1 MIC 添加では、細胞内増殖を抑制したが、CZM 5 MIC では抑制しなかった。ステロイドは EM, CLDM の抗菌作用に影響を与えなかった。

考察: ステロイドは感染極期の死亡を防ぐものの、感染の遷延を招くことが示唆された。*In vitro* においては、EM, CLDM の細胞内抗菌活性に対するステロイドの影響は不明であったものの、lymphokine を含むリンパ球培養上清の存在下で、*Legionella* の細胞内増殖を促進させることが明らかとなり、*in vivo* での作用機序を示唆させる結果と思われた。

248 Latamoxef と C-reactive protein のヒト培養血管内皮細胞の Ca^{2+} 代謝におよぼす影響

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

目的: 第 38 回日本化学療法学会において我々は, latamoxef (LMOX), aztreonam (AZT) および C-reactive protein (CRP) が血小板内遊離 Ca^{2+} 濃度を抑制したことを報告したが, 今回は血小板凝集に影響をおよぼす血管内皮細胞の Ca^{2+} 代謝におよぼす影響を検討した。なお, AZT についても検討を加えたのであわせて報告する。

方法: ヒト血管内皮細胞の分離培養法は, Jaffe らの方法に準じてヒト臍帯静脈より採取した。第 2 継代ヒト培養血管内皮細胞をトリプシンにて剥離し, 1.8 mM の $CaCl_2$ を含む HEPES-Tyrode's buffer (Buffer A) に 1% bovine serum albumin (BSA) を加えた buffer にて 2 回洗浄した後 Ca^{2+} 感受性蛍光色素である fura 2/AM を加え, 37°C, 45 分間 incubate し, 再び洗浄後 1% BSA を添加した Buffer A に内皮細胞を浮遊させた (5.0×10^4 cells/cuvette)。その内皮細胞浮遊液に LMOX, AZT (終濃度 500, 1,000, 3,000 $\mu\text{g/ml}$), CRP (終濃度 0.5, 5.0 mg/ml) または control としての生理食塩水を加え, 37°C, 5 分間 incubate した後 histamin (終濃度約 1.3×10^{-4} M) で刺激し, 100 秒間の内皮細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度を日立分光蛍光光度計 F-2000 を用いて測定した。

結果および考察: LMOX, AZT の添加では, どの濃度においても control と比較して内皮細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度の有意な変化は認められなかった。CRP では 5.0 mg/dl において histamin による刺激前の基礎値でも Ca^{2+} 濃度は有意に増加しており, 刺激後はさらに有意に増加した。以上より LMOX と AZT はヒト血管内皮細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度に影響をおよぼさないが, CRP は Ca^{2+} 濃度を増加させることにより, 血管内皮細胞から分泌されて血小板凝集を抑制する PGI_2 の産生を増加させるのではないかと考えられた。

249 *Branhamella catarrhalis* のポーリン蛋白質の精製

岩井隆也・西坂知子
後藤真正・西野武志
京都薬大微生物

B. catarrhalis は, グラム陰性菌の中でマクロライド系抗生物質にも感受性を示す数少ない菌種のひとつであり, その外膜の性状を明らかにすることは, 各種化学療法剤の透過を知る上で重要なことである。そこで我々は本菌の外膜を分離し, さらにポーリン蛋白質の精製を行った。

B. catarrhalis ATCC 25238 株から EDTA 緩衝液で熱処理 (56°C) することにより分離した外膜を, 非イオン性界面活性剤 Nonanoyl-N-methylglucamide (MEGA-9) で可溶化し, 高速液体クロマトグラフィーでイオン交換クロマトを行った。分離された蛋白質のプロフィールを, SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) により調べた。また, リボソーム膨張法により物質の透過速度を測定した。

TSK gel DEAE-5 PW を用いて外膜蛋白質の分離を行った結果, 47 K, および 56 K dalton に相当する蛋白質がそれぞれ単離された。これらの蛋白質について, SDS-PAGE を行った結果, 47 K dalton の蛋白質は, heat modifiable protein であることが分かった。また, 中性糖における透過測定を行ったところ, 両者とも透過性を示し, これらはポーリン蛋白質であることが明らかとなった。47 K dalton の排除限界は約 200 であり, 56 K dalton のそれは約 570 であった。一方, 本菌の外膜での排除限界が約 560 であることから, 56 K dalton の蛋白質が, 本菌の主要なポーリン蛋白質であることが示唆された。

以上の結果より, *B. catarrhalis* には, 少なくとも二種類のポーリンを有することが明らかとなった。

250 *In Vitro* における G-CSF と抗菌剤の好中球機能への影響

中山俊之・佐分利能生・菊地 博

那須 勝・糸賀 敬

大分医科大学第二内科

大下喜子・熊江 隆

同 公衆・衛生医学

菅原和夫

弘前大学衛生医学

目的: G-CSF が好中球機能を亢進させることはよく知られている。そこで我々は、好中球機能に対する G-CSF と抗菌剤の併用効果を Chemiluminescence 法を用いて検討した。

方法: 好中球は、健常人より採血した全血をヒストパック 1119 と 1077 (アスカ シグマ社) で処理することにより単離し、HEPES-Saline 緩衝液で洗浄して使用した。測定法は、被貪食粒子として zymosan を使い、HEPES-Saline 緩衝液に 1 mg/ml の濃度で浮遊させた懸濁液 400 μ l に血清 60 μ l を加えて攪拌し、37°C で 30 分間 incubate して被貪食粒子をオプソニン化した。このオプソニン化 zymosan 懸濁液にルミノール溶液 (0.2 mM) を 100 μ l 加えて 3 秒間攪拌し、3 秒間測定した。同様の操作を次の検体にも行い一巡後は元の検体に戻って chemiluminescence の測定を繰り返した。測定機器はラボサイエンス社のルミフォトメーター TD 4000 を改造したものをを用いた。結果は、健常人好中球と標準血清を組み合わせた場合の Chemiluminescence の Peak に達する時間 (P. T.) と Peak の高さ (P. H.) に対する比で評価した。

結果: 一部の薬剤では、好中球機能の抑制が G-CSF の投与により回復させられることが分かった。また好中球機能高めると言われている薬剤では G-CSF 単独のコントロールよりさらに好中球機能が亢進することが分かった。

251 血液疾患にともなう重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) と amikacin sulfate (AMK) の併用療法の基礎的ならびに臨床的検討

堀田知光・森島泰雄・齋藤英彦

名古屋大学第一内科

小寺良尚

名古屋第一赤十字病院血液内科

平林憲之

名古屋第二赤十字病院血液内科

田中正夫

国立名古屋病院血液病センター

水野晴光

社会保険中京病院血液内科

鈴木久三

愛知県がんセンター内科

加藤幸男・森下剛久

厚生連昭和病院内科

西脇 洋

大同病院第一内科

内藤和行

名鉄病院第二内科

所 研

岡崎市立岡崎病院内科

内海 眞

岐阜県立多治見病院血液内科

目的: 血液疾患に合併した重症感染症に対して、IPM/CS と AMK の併用療法の基礎的および臨床的検討を行ったので報告する。

対象・方法: 平成元年 6 月から平成 2 年 7 月までに上記 11 施設に入院した血液疾患に合併した重症感染症患者 111 例を対象に併用療法を行い、有効性評価は除外・脱落を除く 93 例で行った。基礎的な併用効果の検討は血液由来の分離菌において、checker board 法により行った。Mueller-Hinton agar (Difco) を用い、37°C 18 時間培養後の両薬剤の MIC から FIC index を算出した。

結果: 臨床効果は、著効 20 例、有効 37 例、やや有効 8 例、無効 28 例であり、有効率 61.3% であった。投与開始直前の好中球数を見ると 500/ μ l 以下の強い好中球減少時の症例が全体の 64.9% を占めていた。

最も多かった併用投与パターンは、IPM/CS 2g/day+AMK 400 mg/day 60例で全体の64.5%を占め、その有効率は66.7%であった。分離された菌は30株で、そのうち消長を追えた5株中4株が消失した。安全性評価対象108例において、副作用は9例に臨床検査値異常は2例に認められたが、いずれも軽度で併用による増強は認められなかった。血液由来の6株のIPMとAMKのFIC indexにおいて、4株が相乗効果、2株に相加効果を認めた。

考察: IPM/CSとAMKの併用療法は、特に強い好中球減少時の重症感染症に対し基礎的、臨床的に優れた有用性を認めた。

252 造血器悪性腫瘍患者におけるAMK, IPM/CS併用療法の効果

矢口 誠・川西慶一・外山圭助
東京医大第一内科

目的: 造血器悪性腫瘍患者は、治療経過中しばしば感染症を合併し、その感染症は一般に重篤であり、かつ起因菌の同定が困難なため、強力なempiric chemotherapyが必要になる。我々は、この目的でamikacin (AMK)とimipenem/cliastatin sodium (IPM/CS)の併用投与を行い臨床的知見を得たので報告する。

方法: 対照: 投与方法は、AMK 1回量200~400 mgとIPM/CS 1回量0.5~1.0 gを1日2~4回それぞれ1時間点滴静注した。対照は造血器腫瘍患者42名、すなわち急性白血病35名、その他(骨髄異形成症候群・悪性リンパ腫・多発性骨髄腫)7名。感染症は、敗血症4名(*S. aureus*, *P. mirabilis*, *E. coli*, *P. rettgeri*)敗血症疑い35名、肺炎3名であった。

結果: 著効・有効31名、やや有効・無効11名、有効率73.8%であった。疾患別有効率 急性白血病77.1%、その他57.1%、感染症別有効率 敗血症100.0% 敗血症疑い68.8% 肺炎100.0%、顆粒球数別有効率 I群(発熱時顆粒球200 μ l以下で、判定時顆粒球200以下)70.0% (14/20) II群(200以下, 200超)100.0% (1/1) III群(200超, 200以下)66.7% (2/3) IV群(200超, 200超)86.7% (13/15)、発熱時PS別有効率はPS 0~2群80.0% (20/25) PS 3~4群64.7% (11/17)であった。FPIA・HPLCで測定した最高血中濃度は、AMK 200 mgで $14.8 \pm 7.1 \mu\text{g/ml}$ 、IPM/CS 0.5 g投与群で 24.2 ± 5.6 、1.0 g投与群で $46.5 \pm 10.3 \mu\text{g/ml}$ であった。

結語: 今回のAMK, IPM/CS併用は顆粒球減少時

にも高い治癒率を得た。グラム陽性陰性敗血症でも全例有効であった。

以上、AMK, IPM/CS併用投与は顆粒球減少時感染症のempiric therapyとしてきわめて有用である。

253 *Enterococcus faecalis*が血液より頻回に検出された心内膜炎の1例

小栗豊子・三澤成毅・岩佐 剛²⁾

久保田武美²⁾・金子隆弘¹⁾・斉藤英樹¹⁾

高田道夫¹⁾・尾崎治夫³⁾・加納達二³⁾

順天堂大学付属病院中検, 同 産婦人科¹⁾,

同 浦安病院 産婦人科²⁾, 同 内科³⁾

感染性心内膜炎(IE)の起炎菌はレンサ球菌のviridans groupがほとんどを占め、*Enterococcus faecalis*によるものはまれであるとされている。我々は*E. faecalis*が血液より頻回に検出されたIEを経験したので、その臨床経過と、血液由来株を用いた*in vitro*抗菌活性について検討した。

材料および方法: 使用菌株は患者血液より検出した*E. faecalis*を用いた。MIC測定は2価イオン(Mg, Ca)調整Mueller Hinton brothを用いる微量液体希釈法により行った。抗菌薬殺菌作用の経時変化については対数増殖期の菌を 10^5 CFU/mlの濃度に添加し、混釈平板法により生菌数を算定した。

成績: 症例は47歳、女性。小児期に弁膜症の既往あり。平成2年6月11日不正性器出血のため近医に入院。子宮頸癌と診断され、広汎子宮全摘出術施行。術後20日目より熱発、血液より*E. faecalis*を検出、敗血症の診断にて順天堂浦安病院産婦人科に転入院。胸部に収縮期雑音を聴取、心エコーでMSRとARの所見を呈し、大動脈弁にvegetationを認め、*E. faecalis*(血清型13)による感染性心内膜炎と診断され、内科に転科。IPM, MINO, GMの投与により軽快退院した。

血液由来*E. faecalis*はPIPC, MINO, IPMに感性であったにもかかわらず、PIPC単独、IPM+MINOの投与では血中の菌は消失せず、IPM+GM+MINOの投与により消失した。IPMとGM(MIC: $16 \mu\text{g/ml}$)との併用効果はチェッカーボード法では不明(FIC係数: 1)であったが、2剤併用時の殺菌作用は強力であった。これらの2剤にMINOを加えた場合は殺菌作用は弱くなる傾向が認められた。なお、ABPC, TOB, MINOを用いた殺菌作用の経時変化においても、同様の傾向が認められた。

*E. faecalis*によるIEの治療においてIPMとGM

との併用が *in vitro*, *in vivo* ともに有用であった1例を報告した。

254 *Enterococcus faecalis* の exoenzyme 産生性に関する検討

荒木良子・古谷信彦・松田淳一
平冨洋一・菅原和行・下口和矩
賀来満夫・臼井敏明

長崎大学臨床検査医学

古賀宏延・河野 茂・原 耕平
長崎大学第二内科

館田一博・山口恵三
東邦大学微生物学教室

目的: *Enterococcus faecalis* はヒトの常在菌の一つであり、感染性心内膜炎の起炎菌としての意義はあるものの、従来病原性は低いとされ临床上あまり問題とされていなかった。しかし近年臨床材料からの本菌の分離頻度が増加傾向にあり、その臨床的意義があらためて注目されてきている。その病原因子としては、exoenzyme である hemolysin および protease の関与が考えられているが、臨床分離株における exoenzyme 産生性について定量的に検討を加えたので報告する。

対象および方法: 供試菌株として当院にて分離された尿由来株 28 株、血液由来株 11 株を用いた。exoenzyme として total protease, elastase, phospholipase C を、吸光度計を用いて定量した。total protease では hide powder azure および azocoll を、elastase では elastin Congo red を、phospholipase C では p-nitrophenylphosphorylcholine を基質として、培養上清中の酵素活性を測定した。

結果および考察: protease 産生性は尿由来株に比して血液由来株で高い傾向にあった。elastase の活性は両群ともきわめて低く、産生は認められないと考えられた。phospholipase C 産生性は血液由来株に比して尿由来株で有意に高かった。

255 細菌線毛と白血球との相互関係

水之江義充・松本哲朗・尾形信雄
田中正利・高橋康一・熊澤浄一
九州大学医学部泌尿器科

目的と方法: 尿路感染症の患者より分離される細菌は、定着因子として線毛を有していることが多い。線毛は赤血球凝集の pattern より二つに分けられる。血

球凝集がマンノースの添加により阻止されるものをマンノース感受性 (以下 MS) 線毛、阻止されないものをマンノース抵抗性 (以下 MR) 線毛と呼んでいる。各々の線毛の性質を調べるため、線毛の遺伝子のクローニングを行い、MR および MS 線毛のみを有する菌を作製した。各々の線毛を有する菌をラットの腎に接種すると MS 線毛を有する菌が強い瘢痕を形成することが判明した。その瘢痕形成はスーパーオキシドティスムターゼにより抑制されることより MS 線毛を有する菌が白血球と interact しスーパーオキシドの産生を促していると考えられた。

そこで *in vitro* で細菌と白血球との interaction を貪食およびスーパーオキシド産生の点について検討した。

結果: MS 線毛を有する菌は MR および無線毛菌に比し有意に白血球に貪食されやすくスーパーオキシドの産生高かった。MR 線毛保有菌は貪食され難くスーパーオキシドの産生も低かった。また、MS 線毛の遺伝子を操作し、線毛を有するが血球凝集能を欠く変異体 (すなわち定着素を欠く変異体) を作製し、貪食およびスーパーオキシドの産生をみると wild の MS 線毛と同程度であった。

考察: MS 線毛保有菌は白血球に貪食されることによりスーパーオキシドの産生を促し腎瘢痕形成へと導いていると考えられる。MR 線毛は宿主の防御機構に抵抗し、細菌の存続を計っていると思われる。MS 線毛保有菌の白血球による貪食は、定着素を介してではなく、別の pathway を介して行われることが示唆された。

256 薬剤アレルギーの基礎的研究

Cephem 系薬剤の血小板機能に対する作用

竹内良夫・本間義春・西村葉子
川角 浩・栗山純一・横室公三
日本医大微生物学免疫学教室

抗生物質の血小板に対する作用は様々な方面から検討されているが、アレルギー反応における血小板の動態はその炎症反応の軽減や増悪に関与することが知られている。

今回、我々は薬物アレルギーの発生の面から抗生物質の血小板に与える影響を検討したので報告した。

方法および結果: 実験に使用した薬剤は at random に選んだ PCG, CEZ, CEX, CCL でそれらを Ase coupling 抗原としてモルモットに免疫して PCA 値 400 の IgE 抗体を得た。4 種の抗体でアナフィラキシ

一誘発実験を行った。10分後に血液、腹水、または血小板を分離して histamine を測定した。血小板の PRP hist. 量は CCL, CEX が増加した。血液/PRP の比率は PCG, CEZ, CCL, CEX が 1.47., 2.26., 0.83., 0.8 であった。この結果から血中の histamine は血小板がスカベンジャー的に調整していることが再確認された。一方, Michael 等はモルモットの血中 histamine は 106 ng で、その約 90% は血小板に由来すると報告した。この結果から CEX., CCL は PCG., CEZ に比べ、血小板からの放出反応が抑制傾向にあることが判明した。そこで、各種刺激剤の存在下で抗生物質の血小板に対する影響を再検討した。ADP, collagen, AA, PAF 刺激で薬剤を添加すると、ADP 刺激で若干の凝集亢進とその他は抑制傾向、同時添加では抑制傾向を示し、刺激剤、抗生物質による特異性も明らかではなかった。さらにアラキドン酸代謝について検討を加えた。アラキドン酸の 1 mM の添加では PCG, CEZ と CEX, CCL 間では MDA 量に若干の相違が観察され後者は代謝を亢進する傾向が示された。

考察: 今回の実験でショックで放出される histamine は血小板で regulated されると共に血小板自身もまた細胞内からの遊離を control している可能性が推測された。

257 β -ラクタム剤アレルギーにおけるリンパ球刺激試験による起因薬同定と交差反応の検出に関する基礎的研究

永倉直樹・若林直子
清水忠順・柳原保武
静岡県立大学薬学部微生物

目的: β -ラクタム剤の主な副作用の一つに過敏症反応があり、演者らは遅延型過敏症 (DTH) 反応の関与が大きいことを報告している。現在、*in vitro* の起因薬同定にはリンパ球刺激試験 (LST) が最も広く用いられているが、ラジオアイソトープを用いるため、その臨床での使用には制限が加えられている。また、動物実験系では LST による交差性の検出は困難なことを演者らは報告している。そのため、モルモットの DTH 反応モデルを用いて交差反応検出法としての従来の LST 法の改良および、それに変わる MTT 比色法の応用を検討した。

材料と方法: フロイント完全アジュバント (FCA) と混和した 2% ABPC 溶液をモルモットの足蹠に注射し、その 14 日後、四肢に筋注して追加感作を行っ

た。筋注後、13 日目の皮内反応により交差性を判定した。*In vitro* 同定法として、通常の ^3H -TdR を用いる LST および MTT を用いた吸光度測定による LST を行い、陽性率と交差性の検出能を比較した。対照として FCA のみで感作した動物を用い、交差性の判定には ABPC, SBPC, MPIPC, CEX, CFS, CTX を用いた。

結果: 皮内反応では感作薬剤の ABPC と反応し、SBPC にのみ交差性を示した。リンパ球の培養期間を 7 日間とした場合、 ^3H -TdR による LST では 8 頭中 7 頭が ABPC と反応し、SBPC とは 3 頭が陽性、2 頭が弱陽性を示し、MPIPC とは 3 頭が反応した。また CTX とも 3 頭が反応した。MTT アッセイでは 5 頭中 ABPC と 4 頭、SBPC と 3 頭、MPIPC と 1 頭、CTX と 4 頭が反応し、皮内反応と類似した反応性を示した。対照の FCA 感作群においても CTX は LST では 7 頭中 3 頭、MTT アッセイでは 7 頭中 3 頭が刺激率の増大を示した。

考察: リンパ球の培養期間を 3 日間から 7 日間に延長することにより、LST, MTT 比色法とも皮内反応と関連した交差反応性を示し、*in vitro* 同定法として有用と考えられる。また、CTX は非特異的にリンパ球を活性化する可能性が示唆された。

258 各種 β -ラクタム抗菌薬の血小板拡張能におよぼす影響

金子晴生・高田雅史・阿部良和
塚原敏弘・白井達男
東邦大第一内科
辻 明良・五島瑳智子
東邦大 (医) 微生物

各種抗菌薬の血小板機能に対する影響は凝集能について報告がなされているが、血小板拡張能についてはほとんどみられていない。今回、我々は血小板凝集能および血小板拡張能について *in vitro* で検討した。

実験方法: 使用薬剤は、CBPC, TIPC, PIPC, CMZ, CTX, CPZ, CFS, LMOX の β -ラクタム系抗菌薬 8 薬剤である。健常人の多血小板血漿に各種抗菌薬を添加し、15 分間 incubate した後血小板凝集能と血小板拡張能について調べた。血小板凝集能は ADP 凝集 2 μM , 5 μM , collagen 凝集では 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で行い対照と比較検討した。血小板拡張能は Breddin の改良法を用いた。その原理は血小板の粘着と粘着後の拡張形態を測定するものである。判定は粘着した数と、拡張型の形態を観察し拡張型の割合

を未添加の場合と比較検討した。

結果および考察: 血小板凝集能は、使用した各種β-ラクタム剤 200 μg/ml の添加では ADP 2 μM で約 1/3 の症例で 2 次凝集の抑制が見られた。また 5 μM ではペニシリン系抗菌薬, LMOX で最大凝集率がやや低下する例が認められた。collagen 1 μg/ml では約半数の例で凝集の著しい抑制がみられた。このことから β-ラクタム剤が血小板放出反応に影響をおよぼすことが考えられた。1,000 μg/ml の添加では、いずれの抗菌薬でも ADP 凝集で、凝集率の低下を認めた。血小板拡張能の粘着数は、200 μg/ml, 1,000 μg/ml の添加で各抗菌薬とも変化はなかった。拡張形態の観察では、200 μg/ml でペニシリン系, LMOX で拡張に障害のある例が認められた。1,000 μg/ml ではいずれの抗菌薬でも拡張の阻害が認められた。

血小板拡張能検査は、血小板数にとらわれずに測定できる利点を有することから、今後血小板減少を伴う症例を含め、抗菌薬の血小板におよぼす影響を検討できると考えられる。

259 Cefpirome の腸内細菌叢におよぼす影響

(マウスを用いた実験的検討)

岩田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

磯畑栄一・金 慶彰, 横田隆夫

楠本 裕・佐藤吉壮・秋田博伸

老川忠雄

慶応義塾大学小児科

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

小林寅詰

三菱油化ビーシーエル

我々はこれまで種々の抗生剤の腸内細菌叢におよぼす影響について報告してきたが、今回新しい注射用セファロsporin系抗生剤である cefpirome (CPR) について、マウスを用いた実験的検討を行った。

対象および方法: ICR 系無菌マウス (n=5), ICR 系無菌マウスの消化管内に *E. coli*, *E. faecalis*, *B. fragilis*, *B. breve* の 4 菌種を定着させた 4 種感染マウス (n=4), および conventional マウス (n=4) を用い、CPR 100 mg/kg/day を 1 日 1 回、連続 5 日間筋肉内投与して連日糞便中の CPR 濃度を測定するとともに、4 種感染マウスおよび conventional マウス

では、連日糞便中の好気性菌、嫌気性菌の生菌数を測定した。

成績および考察: CPR 投与中の糞便中 CPR 濃度は、無菌マウスでは投与開始翌日が検出限界以下~460 μg/g (平均 170 μg/g), 5 日後が 16.9~398 μg/g (平均 139 μg/g) と高値を示したのに対し、4 種感染マウスでは投与開始翌日が検出限界以下~6 μg/g (平均 1.50 μg/g), 5 日後が検出限界以下~1.40 μg/g (平均 1.00 μg/g), conventional マウスではいずれも検出限界以下と低値であった。一方 CPR 投与中の糞便中の生菌数の変動については、4 種感染マウスでは *E. coli* と *B. breve* が投与開始翌日から著明な減少傾向を示したが、*E. faecalis* と *B. fragilis* にはあまり大きな変動は認められなかった。conventional マウスの場合、好気性菌では優勢菌種である *E. coli* や *K. pneumonia* などの Enterobacteriaceae が著明に減少する傾向が認められたが、Bacteroidaceae をはじめとする嫌気性菌にはあまり大きな変動は認められなかった。

以上の成績から CPR の糞便中濃度は腸内細菌叢の存在により大きく影響を受けることが示唆された。またマウス腸内細菌叢への影響は Bacteroidaceae の変動が少なく、この点で CPR は新世代セフェム剤の中では腸内細菌叢におよぼす影響の比較的少ない薬剤と考えられる。

260 β-ラクタム剤過敏症の構造相関

白血球遊走促進因子および阻止因子の検出による検討一

宇野勝次¹⁾・関根 理²⁾・山作房之輔³⁾

水原郷病院薬剤科¹⁾, 同 内科²⁾, 新潟西保健所³⁾

目的: β-ラクタム剤過敏症疑診患者 188 例から白血球遊走阻止試験 (LMIT) により原因薬剤を検出した 143 例 (β-ラクタム剤 40 種類) を対象に、過敏症状と β-ラクタム剤の化学構造の相関性を検討し、各過敏症状、各母核構造、ならびに各側鎖構造における白血球遊走促進因子 (LMAF) および阻止因子 (LMIF) の検出率からその解明を試みた。

方法: LMIT はアガロース平板法の間接法を用い、正常範囲 (NR) は正常人白血球の遊走指数 (MI) の平均値 ± 2 SD (n=6) とし、患者の MI 値が NR より大きい場合を LMAF, NR 未満の場合を LMIF の検出とした。

結果: 過敏症状と母核構造の関係では、ペナム剤は皮疹に比べ肝機能障害を低率 (p<0.05) に発現し

た。過敏症状とアシル側鎖構造では、aminothiazolyl基を持つ薬剤は皮疹に比べ発熱 ($p < 0.05$) および肝機能障害 ($p < 0.0001$) を高率に発現し、特に肝機能障害を全体と比べても有意 ($p < 0.05$) に高く発現した。一方、benzyl基を持つ薬剤は皮疹に比べ肝機能障害を低率 ($p < 0.005$) に発現した。

過敏症状では、発熱 ($p < 0.05$) および肝機能障害 ($p < 0.0001$) が LMIF に比べ LMAF を高率に検出した。母核構造では、セフェム剤が LMIF に比べ LMAF を高率 ($p < 0.00001$) に検出した。アシル側鎖構造では、aminothiazolyl基 ($p < 0.00001$) および dioxopiperazinyl基 ($p < 0.005$) を持つ薬剤が LMIF に比べ LMAF を高率に検出し、特に aminothiazolyl基を持つ薬剤は他の β -ラクタム剤全体と比べても LMAF を有意 ($p < 0.05$) に高く検出した。セフェム剤の7位側鎖構造でも、aminothiazolyl基を持つ薬剤が他のセフェム剤全体に比べても LMAF を有意 ($p < 0.005$) に高く検出した。

考察: 以上の結果から、 β -ラクタム剤過敏症はアシル側鎖構造と相関性が高く、aminothiazolyl基は LMAF 産生を誘発し、肝機能障害の発現を高めていることが示唆された。

261 白血球遊走阻止試験による抗結核剤およびキノロン系抗菌剤過敏症の検討

宇野勝次¹⁾・八木元広¹⁾

関根 理²⁾・山作房之輔³⁾

水原郷病院薬剤科¹⁾ 同 内科²⁾, 新潟西保健所³⁾

目的: 抗結核剤ならびにキノロン系抗菌剤過敏症疑診患者に対して白血球遊走阻止試験 (LMIT) による原因薬剤の検出同定を行い、両薬剤過敏症における LMIT の有用性および遅延型過敏反応 (DTH) の関与について検討した。

対象患者: 抗結核剤過敏症疑診患者は男性 11 例、女性 6 例の計 17 例で、その内 4 例は INH, RFP の 2 剤, 13 例は INH, RFP, EB の 3 剤が被疑薬剤として関与し、過敏症状は皮疹 9 例、肝機能障害 6 例、発熱 3 例、肺臓炎 1 例、PIE 症候群 1 例 (各症状は重複) であった。

キノロン系抗菌剤過敏症疑診患者は男性 4 例、女性 9 例の計 13 例で、被疑薬剤は OFLX が 5 例、NFLX が 3 例、CPFX が 2 例、LFLX が 2 例、ENX が 1 例で、過敏症状は皮疹 6 例、発熱 5 例、顆粒球減少 4 例、血小板減少 3 例、肺臓炎 2 例、肝機能障害 2 例、腎機能障害 1 例、血管炎 1 例 (各症状は重複) であっ

た。

方法: LMIT はアガロース平板法の間接法を用い、抗原調製では INH, EB はハンクス液, RFP はエタノール, キノロン系抗菌剤は 0.1 N NaOH を溶解剤として用い、抗原濃度は RFP が 10 $\mu\text{g/ml}$, INH, EB およびキノロン系抗菌剤は 50 $\mu\text{g/ml}$ とした。

結果および考察: 抗結核剤過敏症疑診患者では、LMIT は 88% (15/17) と高い陽性率を示し、白血球遊走促進因子 (LMAF) を 65%, 阻止因子 (LMIF) を 24% 検出し、LMIT の有用性と DTH および LMAF の関与の高さが示唆された。また、原因薬剤では INH を 12%, RFP を 65%, EB を 29% 検出し、RFP が最もアレルギー原性が高いことが示唆された。

一方、キノロン系抗菌剤過敏症疑診患者では、LMIT の陽性率は 77% (10/13) で、LMAF を 23%, LMIF を 54% 検出し、LMIT の有用性および DTH の関与の高さが示唆された。さらに、LMIT 陽性の 4 症例についてキノロン系薬剤間の交差試験を行い 67% (4/6) に交差性を認め、抗菌剤の第二次選択の問題が示唆された。

262 Aztreonam と piperacillin 併用時の肝機能異常に対する adelavin の有用性の検討

林 嘉光・山田保夫・足立 暁

松浦 徹・伊藤 剛・山本和英

塚田勝比古・片桐健二・伊藤 誠

武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

目的: 抗生剤併用療法時の肝機能異常に対する adelavin の有用性について検討した。

方法: 1989 年 7 月より 1990 年 6 月まで名古屋市立大学第一内科と関連病院 11 施設において、aztreonam (AZT) と piperacillin (PIPC) の併用療法を実施する感染症症例に対して、封筒法にて Adelavin 投与群と非投与群 (コントロール群) の二群に分け、肝機能異常発現に対する adelavin の効果を比較検討した。抗生剤投与前は肝機能が正常である症例を対象とし、投与方法はコントロール群では AZT 1g と PIPC 2g をそれぞれ 1日 2回点滴静注で別々に投与し、adelavin 群では同様の抗生剤併用療法に adelavin 9号 1A を PIPC と同時に 1日 2回、点滴静注した。投与期間は原則的に 7~14 日間としたが、主治医の判断により期間の短縮や延長は可とし

た。抗生剤の臨床効果は著効、有効、やや有効、無効、判定不能とし、主治医が判定することとした。肝機能異常の判定はトランスアミナーゼ (GOT, GPT) の両者あるいは一方が投与期間中に正常値を逸脱した症例を肝機能異常発現症例とした。

結果: 評価可能症例は161例 (男性91例, 女性70例) で、その内訳は呼吸器感染症122例 (男性75例, 女性47例), 尿路感染症33例 (男性12例, 女性21例), その他6例 (男性3例, 女性3例) で、全体の抗生剤の有効率は74.5%あった。adelavin群は79例 (男性46例, 女性33例), コントロール群82例 (男性44例, 女性38例) で、両者間で性別, 年齢, 疾患別, 抗生剤の有効率において差は認めなかった。adelavin群でトランスアミナーゼの異常発現者は12例 (15.2%), コントロール群では25例 (30.5%) で両者間に有意差を認めた ($p < 0.05$)。

考察: AZT と PIPC 併用時の肝機能異常発現を予防するうえで, adelavin は有用な薬剤と思われた。

263 歯科・口腔外科領域に対する DR-3355 の臨床的検討

佐々木次郎¹⁾・道 健一²⁾・出口浩一³⁾

東海大学医学部口腔外科¹⁾,

昭和大学歯学部口腔外科²⁾,

東京総合臨床検査センター研究部³⁾

歯科・口腔外科領域の菌性感染症に対して全国11施設で臨床試験を行った。

総投与症例は224例で、臨床効果の判定は204例でなされた。投与量は1日200mg分2と、1日300mg分3とに分かれるが、後者が155症例と多い。歯科・口腔外科の効果判定基準によると、1群 (歯周組織炎) 88.7%, 2群 (歯冠周囲炎) 75.6%および3群 (顎炎) 86.9%の有効率が1日300mgの投与で得られた。この有効率は、現在までに試験を行ったピリドンカルボン酸系抗菌薬としては、トスフロキサシントシレートに次ぐ高いものである。

集中同定の結果、菌性感染症の閉鎖膿瘍から得られた起炎菌は、93症例から162株で、口腔レンサ球菌が最も多く、次いで *Peptostreptococcus* sp., 嫌気性 *Streptococcus morbillorum*, *Non B. fragilis Bacteroides* sp. の順であった。全検出菌の MIC range は $\leq 0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で MIC₅₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、ofloxacin よりも、いずれも1管低い。

副作用の観察は222例でなされ、本剤との因果関係

ありとされたもの8例 (3.6%) であったが、消化器系の副作用と発疹がすべてで重篤な例はなく、また中枢神経系の副作用は1例もなかった。

本剤投与前後の臨床検査値異常は、118症例から129症例で検討されたが、血清トランスアミナーゼ値の上昇2例、好酸球の増多2例を含めて総計7例で回復可能なものであった。

結論: 本剤は現在臨床で使用されている ofloxacin よりも、歯科・口腔外科の感染症の治療に有用性が高い。

264 DR-3355 の皮膚科領域感染症に対する臨床試験

全国40施設共同研究世話人

高橋 久

帝京大学 (皮)

久木田 淳

帝京大学溝ノ口病院 (皮)

荒田次郎

帝京大学 (皮)

石橋康正

東京大学 (皮)

堀 嘉昭

九州大学 (皮)

目的: DR-3355 (DR) はラセミ体であるオフロキサシン (OFLX) の一方の抗菌活性光学異性体の選択的製剤であり OFLX のほぼ2倍の抗菌活性を有する。今回我々は DR の皮膚科領域感染症に対する有用性を検討するためオープン臨床試験を実施し、あわせてヒト皮膚組織への移行についても検討した。

方法: 皮膚科領域感染症を第I群 (毛嚢 (包) 炎 (膿疱性痤瘡含む), 尋常性毛瘡), 第II群 (癬, 癬腫症, よう), 第III群 (感染性膿疱疹), 第IV群 (丹毒, 蜂巣炎 (蜂窩織炎), リンパ管 (節) 炎, 可能性爪囲炎 (瘰癧含む), 第V群 (集簇性痤瘡, 皮下膿瘍, 化膿性汗腺炎, 感染性粉瘤), 第VI群 (二次感染症, 感染性褥創) と群別し, 16歳以上を対象とした。なお, 原則として, 投与期間は第I~IV, VI群は7日間, 第V群は10日間とし, 1日投与量は300mgを中心とした。組織移行性の検討はDR 200mg単回経口投与50分~4時間後に皮膚組織および血清中のDR濃度を測定した。

結果: 総投与症例は427例であり, 最終全般改善度, 概括安全度, 有用性の採用症例はそれぞれ376例,

306例および287例であった。疾患群別の有効率(改善以上)は第I群78.9%(56/71),第II群93.4%(71/76),第III群100%(17/17),第IV群96.7%(58/60),第V群94.0%(94/100),第VI群88.5%(46/52)であった。症例別細菌学的効果は全体で84.6%(215/254)の菌陰性化率であった。副作用は消化器症状を中心に9件,臨床検査値異常変動は20件観察され,これらを加味した概括安全度は91.5%(280/306)と高い安全性を示した。したがって,有用率(有用以上)は全体で89.9%(258/287)と高値を示した。組織移行性については39検体について検討し,組織中濃度/血清中濃度比は平均114.1%と良好な移行性を示した。

結論:以上の成績よりDR-3355は皮膚科領域感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

265 皮膚科領域におけるDR-3355の基礎的・臨床的検討

神崎寛子・鳥越利加子・山田 琢
阿部能子・下江敬生・秋山尚範
荒田次郎

岡山大学医学部皮膚科

梅村茂夫

岡山市立市民病院皮膚科

片山治子

岡山済生会総合病院皮膚科

西原修美

国立岡山病院皮膚科

藤原愉高

岡山赤十字病院皮膚科

三好 薫

川崎医科大学附属川崎病院皮膚科

中北 隆

高松赤十字病院皮膚科

赤木 理

社会保健広島市民病院皮膚科

目的:オフロキサシンの光学活性I体であるDR-3355の皮膚科領域における基礎的・臨床的検討を行った。

材料および方法:1. 抗菌力:皮膚感染症より分離した黄色ブドウ球菌134体についてMIC(10⁶CFU/ml)を日本化学療法学会標準法に準じて本剤,OFLX,TFLXについて測定した。

2. 皮膚組織内移行:200g前後のウイスター系ラット5匹を1群として本剤10mg/kgを経口投与し,0.5,1,2,4,8時間後に採血,採皮した。

3. 臨床的検討:41例の皮膚感染症(I群6例,II群12例,IV群5例,V群15例,VI群3例)に対し,本剤200mg分2(1例)あるいは300mg分3(40例)を経口投与した。投与期間は3~12日であった。

結果:1. 抗菌力:本剤,OFLX,TFLXのMICのピークはそれぞれ0.2,0.39,0.05μg/mlであり,MIC₉₀はそれぞれ1.56,3.13,0.39μg/mlであった。本剤の抗菌力はTFLXには劣るもののOFLXより1管優れていた。

2. 皮膚組織内移行:ラットにおける皮膚組織内移行のピークは1時間後で,平均皮膚組織内濃度は1.77μg/g(対血清比:1.37)であった。

3. 臨床的検討:改善以上の有効率は92.7%(38/41)であり,黄色ブドウ球菌の除菌率は84.6%(11/13)であった。副作用は下痢2例,ビマン性紅斑1例,呼吸困難感1例の計4例,臨床検査値異常は赤血球減少1例,白血球減少1例,好酸球増多1例,AI-P上昇1例の計4例に認められた。しかし,いずれも重篤なものではなかった。

結論:以上の成績よりDR-3355は皮膚組織への移行が良好であり,皮膚感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

266 耳鼻咽喉科領域感染症に対するDR-3355の薬効評価

馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

石井哲夫

東京女子医科大学耳鼻咽喉科

松永 亨

大阪大学耳鼻咽喉科

原田康夫

広島大学耳鼻咽喉科

大山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

(研究参加施設:全国47施設)

目的:DR-3355(DR)はラセミ体であるオフロキサシン(OFLX)の一方の光学活性I体であり,OFLXのほぼ2倍の抗菌活性を有する。耳鼻咽喉科領域各種感染症に対するDRの有用性を検討するためオープン臨床試験を実施した。

方法: 対象疾患は中耳炎, 外耳炎, 副鼻腔炎, 扁桃炎, 扁桃周囲炎(膿瘍), 咽喉頭炎, 化膿性唾液腺炎の急性症および慢性の急性増悪症とし, 年齢は16歳以上とした。なお, 投与期間は3~14日間とし, 1日投与量は300 mgを中心に200 mg~600 mgとした。

成績: 総投与症例385例のうち担当医判定臨床効果採用例は336例であり, 投与前に分離された全菌株に対するDR, OFLXのMIC₉₀はそれぞれ1.56, 3.13 μg/mlとDRはOFLXのほぼ2倍の抗菌力を示した。疾患別有効率(有効以上)は中耳炎74.0% (111/150), 外耳炎76.7% (23/30), 副鼻腔炎76.5% (52/68), 扁桃炎91.7% (55/60), 扁桃周囲炎(膿瘍)100% (3/3), 咽喉頭炎78.6% (11/14), 化膿性唾液腺炎81.8% (9/11)であった。一方, 中耳炎, 副鼻腔炎における統一判定基準による臨床効果はそれぞれ64.4% (87/135), 77.9% (53/68)であった。なお, 副鼻腔炎における担当医判定X線改善率(やや改善以上)は60.0% (27/45)であった。細菌学的効果は全体で86.2% (213/247)の消失率であった。副作用は消化器症状(11例)を中心として14例において観察されたが, いずれも一過性であり重篤なものはいずれもみられなかった。有効性, 安全性を加味した有用性は, 全体で77.0% (261/339)の有用率(有用以上)を示した。

結論: 以上の成績よりDRは耳鼻咽喉科領域感染症に対し臨床的に高い有用性を示すことが示唆された。

267 DR-3355の産婦人科領域感染症に対する臨床試験

DR-3355研究会産婦人科領域感染症研究班

松田静治

順天堂大学産婦人科・江東病院産婦人科

清水哲也

旭川医科大学産婦人科

岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科

出口浩一

東京総合臨床検査センター

目的: ニューキノロン系合成抗菌剤DR-3355の産婦人科領域感染症に対する有効性, 安全性および有用性を全国61施設の共同研究にて検討した。

方法: 産婦人科領域各種感染症患者に, DR-3355 1回100 mg, 1日2~3回, 3~14日連続経口投与し

た。

成績: 総投与症例290例のうち, 小委員会にて採用された解析対象症例は臨床効果197例, 副作用278例, 臨床検査値244例, 有用性202例であった。小委員会判定による臨床効果の有効率は, 子宮内感染95.1% (58/61), 子宮付属器炎87.8% (36/41), バルトリン腺炎・膿瘍98.0% (49/50), 子宮頸管炎90.3% (28/31), 乳腺炎92.9% (13/14), 計93.4% (184/197)であった。細菌学的効果の消失率は, 子宮内感染94.1% (32/34), 子宮付属器炎100% (9/9), バルトリン腺炎・膿瘍100% (46/46), 子宮頸管炎93.9% (31/33), 乳腺炎100% (11/11)であった。副作用は278例中6例(2.2%), 臨床検査値異常変動は, 244例中3例(1.2%)に認められたがいずれも中等度以下であった。主治医による有用性判定の有用度は, 子宮内感染95.3% (61/64), 子宮付属器炎83.3% (35/42), バルトリン腺炎・膿瘍98.0% (48/49), 子宮頸管炎93.5% (29/31), 乳腺炎92.9% (13/14), 計93.0% (186/200)であった。

結論: 以上の成績より, 本剤は産婦人科領域感染症に対し, 高い臨床的有用性を有することが示唆された。

268 小児血液・悪性腫瘍患者感染症に対する初期治療

(Piperacillinとaztreonamまたはtobramycinの比較)

藤田晃三・武田武夫・工藤 亨

佐竹良夫・佐熊泰彦

北海道小児悪性腫瘍感染症研究会

目的: 血液・悪性腫瘍患者感染症に対する経験的初期治療として, 従来抗緑膿菌ペニシリン剤とアミノ配糖体剤との併用療法が推奨されてきた。Aztreonam (AZT)は抗菌域の面からアミノ配糖体剤に代わりうるモノバクタム剤である。我々は小児血液・悪性腫瘍患者感染症に初期治療として, piperacillin (PIPC)+AZTあるいはPIPC+tobramycin (TOB)を投与し, その臨床効果と副作用を比較した。

対象と方法: 対象は1990年1月から1991年3月に旭川医大, 帯広協会, 国立札幌, 札幌医大, 札幌厚生, 市立旭川, 市立釧路, 北海道大学の各病院小児科に入院した白血病, 固形腫瘍などの血液・悪性腫瘍患者で, 好中球減少があるかそれが予測され, 発熱などにより感染症罹患が疑われた例である。抗生剤は封筒法によりA群(PIPC+AZT)かB群(PIPC+

TOB) を選択し, PIPC 50 mg/kg×4/day, AZT 37.5 mg/kg×4/day, TOB 2 mg/kg/day を投与した。臨床効果は高久らの基準に従って判定した。

結果: 臨床効果を判定できたのは A 群 55 例, B 群 48 例で, 患者の年齢, 性別, 基礎疾患とその病期などに差を認めなかった。発生した感染症と症例数は敗血症 7, 敗血症疑い 84, 肺炎 3, 気管支炎 2, 軟部組織炎 3, その他 4 例で, その分布に両群で差はなかった。有効率は A 群 74.5% (41/55), B 群 83.3% (40/48) であり, 投与前投与後 5 日目の好中球数が 500/mm³ 以下であった患者でもそれぞれ 72.0% (36/50) と 84.1% (37/44) で差を認めなかった。副作用は A 群 62 例中 BUN・Cr 上昇と GOT・GPT 上昇を 1 例ずつに (3.2%), B 群 55 例中発疹, GOT・GPT 上昇, GPT 上昇を 1 例ずつに (5.5%) 認めた。

結論: PIPC+AZT あるいは PIPC+TOB 投与の小児血液・悪性腫瘍患者感染症の初期治療における有効率は約 80% であり, それぞれの組合せによる有効率に有意差はなかった。AZT は小児血液・悪性腫瘍患者感染症に対し, アミノ配糖体剤に代わり得る初期治療併用剤として有用と考えられる。

269 産婦人科感染症に対する aztreonam, amikacin と clindamycin 併用投与時の比較試験

千村哲朗

山形大学医学部産婦人科

森崎伸之

仙台徳洲会病院産婦人科

目的: 産婦人科領域の感染症は, その主要分離菌からみると好気性グラム陰性菌や一部グラム陽性菌による傾向が強い。こうした現状において, aztreonam (AZT) の抗菌スペクトラムを補う目的から clindamycin (CLDM) の好気性グラム陽性菌と嫌気性菌への有効性でカバーし, amikacin (AMK) と CLDM の併用投与方法との比較検討を目的とした。

方法: 産婦人科領域の感染症 46 例を対象とし, AZT, AMK の各々に CLDM を併用した 2 群間での臨床効果の比較検討を行った。AZT 群 25 例 (子宮内感染 N=12, 付属器炎 N=5, 骨盤内感染 N=8), AMK 群 21 例 (子宮内感染 N=9, 付属器炎 N=5, 骨盤内感染 N=7) である。用法・用量は, AZT 1 回 1g 1 日 2 回静注もしくは点滴静注とし, CLDM は 1 回 600 mg を 1 日 2 回点滴静注とした。AMK は 1 回

200 mg を 1 日 2 回点滴静注とし, 投与期間は 5 日間以上とした。

結果: 1) AZT+CLDM 投与群および AMK+CLDM 投与群に対する有効率では, 有意差は認められない (96.0% vs 95.2%)。しかし, 著効率では AZT+CLDM 投与群ではやや高かった (24.0% vs 14.3%)。2) 両群間における細菌学的臨床効果でも有意差は認められないが, 細菌学的効果では AZT+CLDM 投与群での菌消失率は高く (76.2% vs 50.0%), この差は好気性グラム陰性菌に対する菌消失率で明らかである (88.9% vs 30%)。3) 両投与群において自覚的副作用, および臨床検査値の異常は認められなかった。

結論: 産婦人科領域の感染症に対する AZT, AMK, CLDM の各併用療法の効果を検討したが, AZT+CLDM 療法の有用性が示唆された。

270 産婦人科領域における IPM/CS 筋注の臨床的検討

千村哲朗・小田隆晴

斉藤憲康・森崎伸之

山形大学医学部産婦人科

目的: 新しい投与経路 (筋注) による imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の産婦人科領域感染症に対する有効性と安全性について検討し, 以下の成績を得た。

方法: 平成 2 年 7 月から 9 か月間に産婦人科感染症 (子宮内感染) で入院した患者 27 例を対象とした。年齢は 18~76 歳であり, 感染症の重症度別内訳は軽症 2 例, 中等症 19 例, 重症 6 例であった。IPM/CS の投与量は 250 mg/250 mg×2/日 (3 例), 500 mg/500 mg×2/日 (22 例), または途中変更 (2 例) であり, リドカイン溶液に懸濁した IPM/CS を臀筋部へ注射した。投与期間は 3~11 日間であり, 総投与量は IPM として 1.5~9g であった。観察項目は自覚的症候, 臨床検査, 細菌学的検査とし, 有効性と安全性より臨床的有用性を判定した。

成績: 臨床的効果の判定では, 著効 7 例, 有効 19 例, 無効 1 例であり, 有効率は 96.3% (26/27 例) であった。他剤無効の 8 例においては全例著効もしくは有効であり, 有効率は 100% であった。細菌学的効果では菌消失 6 例, 減少 2 例, 不変 3 例, 菌交代 5 例であった。臨床検査値の異常 (一過性の GOT, GPT 上昇) が 1 例 (3.7%) に認められたが, 副作用は全例で認められなかった。

考察: IPM/CS は従来点滴静注により投与されていたが、今回新しい投与経路として筋注の臨床適応を検討する目的で、子宮内感染を対象とした試験を実施した。筋注の利点は、点滴が不可能な患者においても簡便に IPM/CS を投与できることにあり、筋注でも効果を発揮できれば臨床的有用性をより高めることが可能となる。今回、少数例ではあるが新しい投与経路として筋注の有効性と安全性について検討した結果、本投与法の有用性が示唆された。

271 産科領域におけるクラミジア抗体測定用 ELISA キット (DHC-401) の臨床評価

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

目的: *C. trachomatis* 感染症の診断法には抗原検出検査と抗体検査があり、一般には抗原検査がよく行われている。しかし産婦人科領域のクラミジア感染症である PID では、抗原採取が困難であり、また妊婦などでも必ずしも容易とはいいがたい。このような場合抗体検査が有用と考えられるが、従来の抗体検査法は光学顕微鏡で封入体の染色像を観察するものであるため客観的判定に問題があった。

最近日立化成で開発された ELISA 法による抗体測定試薬 (DHC-401) は、より特異的にクラミジア抗体を検出し、判定も客観的に行えるとの報告がなされている。そこで DHC-401 を使用し妊婦におけるクラミジア抗体の陽性率について検討した。

方法: 妊娠初期の妊婦 537 例を対象とした。血清分離後 DHC-401 にて IgA 抗体および IgG 抗体を測定した。

結果: 537 例の妊婦において IgA 抗体陽性は 76 例 (14.2%)、IgG 抗体陽性は 98 例 (18.2%) であり、IgA 抗体、IgG 抗体ともに陽性は 45 例 (8.4%) であった。また IgA 抗体、IgG 抗体ともに陽性例では抗原ともよく一致した。

考察: 妊婦におけるクラミジア感染症の重要性が認識されるようになりクラミジア検査が広く行われるようになってきた。妊婦では抗原検出検体採取時の出血の点から抗体検査の有用性が大きいと考えられる。DHC-401 による抗体検査法は客観的に判定できること、また特異性に優れることから、妊婦検診でのスクリーニングに有用であると考えられた。

272 造血器疾患に合併した感染症に対する cefminox (CMNX)・fosfomycin (FOM) 併用療法

芹生 卓・津田昌一郎・中井浩之
村上 剛・高島輝行・高橋由加利
田中新司・中川 均・西垣 光
横田昇平・堀池重夫・西田一弘
奥田 司・谷脇雅史・三澤信一
加嶋 敬・彌重博巳・藤井 浩
今西 仁・中井哲郎・大川原康夫

京都府立医科大学第 3 内科および関連 6 施設

最近 fosfomycin を中心とした併用化学療法が注目されている。今回 FOM の併用薬として cefminox を選び、造血器疾患に合併した感染症に対して CMNX・FOM 併用療法を施行し、有効性および安全性を検討した。

対象・方法: 1989 年 7 月から 1 年間に、当科および関連 6 施設にて治療した造血器疾患のうち感染症を合併した 56 例を対象とした。投与は原則として CMNX 1 日 4g、FOM 1 日 4g を 2 回に分けて、同時に点滴静注した。投与期間は 4 日間以上とし、臨床効果の判定は津田らの判定基準で行った。

成績: 評価対象症例は 52 例で、年齢は 21 歳から 88 歳、男性 32 例、女性 20 例であった。基礎疾患は、急性白血病 19 例、CML 1 例、悪性リンパ腫 22 例、骨髄腫 5 例、再不貧 1 例、MDS 4 例であった。感染症の内訳は、敗血症疑い 35 例、肺炎 6 例、気管支炎 3 例、尿路感染症 3 例、蜂窩織炎 2 例、敗血症、腎盂腎炎、歯肉炎がそれぞれ 1 例であった。感染症別臨床効果は、*Staphylococcus epidermidis* が起因となった敗血症の 1 例では著効、敗血症疑いでは 62.9% の有効率を認めた。肺炎では 16.7% で、腎盂腎炎の 1 例は無効であった。尿路感染症、気管支炎、蜂窩織炎、歯肉炎ではすべてに有効であった。全体の有効率は 63.5% (33 例/52 例) であった。CMNX・FOM 併用療法前の末梢血好中球数が減少している状態でも良好な成績であった (101~500/mm³ で 69.2%、100/mm³ 以下で 77.8%)。副作用は 1 例に一過性で軽度の悪心を認めたのみであった。

まとめ: 以上より CMNX・FOM 併用療法は有効性、安全性の両面から有用な化学療法と考えられた。

273 GM 高度耐性 *Enterococcus faecalis* の臨床的意義

石川 周・石原 博・村元雅之
足立 斉・西脇慶治・鈴木勝也
真下啓二・品川長夫・由良二郎
名古屋市立大学第1外科

目的: 腸球菌の臨床的意義については、いまだ一定した結論は出ていないが、今回、GM 高度耐性の *E. faecalis* について、外科領域においてその臨床的意義について検討したので報告する。

方法: 1988.1月から1990.7月までに教室入院症例で腸球菌を分離した116例の中から、82株の *E. faecalis* が分離され、この内GM 高度耐性 (MIC \geq 1,600 μ g/ml) の *E. faecalis* は22株 (26.8%) であった。これらの菌株について臨床的、基礎的に検討した。MIC の測定は治療標準法に従って行った。また、溶血性に関してはBBLの羊血液寒天培地を用いて判定した。また、カゼインを含有した培地に菌を接種し、コロニー周辺の透明環の有無によりプロテアーゼ産生性も検討した。

結果: GM 高度耐性 *E. faecalis* を分離した22例中10例は先天性胆道閉鎖症 (CBA) 術後の空腸瘻よりの菌検出症例であった。これら22株の内7株 (31.8%) が β 溶血を示したが、この成績はその他の株 (GM 軽度耐性株、および感受性株) の61株中1株 (1.6%) より有意に高率であった。また、メロテアーゼ産生性は22株全株が産生したものの、21株は周辺の白濁程度の低産生株であり、その他の株に高度産生株が多かったことと有意の差であった。また、GM 高度耐性株は全株NIMOに対して25 μ g/ml以上の耐性菌であった。これらGM 高度耐性 *E. faecalis* 分離状況を見ると、CBAにおいては別に検討した緑膿菌の院内感染と同様に *E. faecalis* による院内感染も示唆された。また、院内環境より同様のGM 高度耐性菌が検出された。

考察: GM 高度耐性 *E. faecalis* はなんらかの病原性を示し、かつ院内感染菌としてなんらかの関与をしていると考えられた。したがって、腸球菌感染症の治療においては、これらにも注意をした今後の研究が必要であると考えられた。

274 造血器疾患に合併した重症感染症に対する ceftizoxime (CZX) を含む二剤併用療法の有効性と安全性の比較検討

阪神造血器疾患感染症研究グループ

長谷川廣文¹⁾・堀内 篤¹⁾・永井清保²⁾
垣下栄三²⁾・正岡 徹³⁾・木谷照夫⁴⁾
安永幸二郎⁵⁾・川越裕也⁶⁾・米沢 毅⁷⁾
陰山 克⁸⁾・巽 典之⁹⁾・赤坂清司¹⁰⁾
杉山治夫¹¹⁾・中山志郎¹²⁾

近畿大学医学部第三内科¹⁾、兵庫医科大学第二内科²⁾、大阪府成人病センター内科³⁾、大阪大学微研内科⁴⁾、関西医科大学第一内科⁵⁾、国立大阪病院内科⁶⁾、大阪大学医学部第二内科⁷⁾、大阪医科大学第二内科⁸⁾、大阪市立大学臨床検査医学⁹⁾、大阪赤十字病院内科¹⁰⁾、大阪大学医学部第三内科¹¹⁾、神戸市立中央市民病院免疫血液内科¹²⁾

目的: 造血器疾患に合併した重症感染症に対し、ceftizoxime (CZX) と amikacin (AMK)、aztreonam (AZT)、piperacillin (PIPC) との併用効果を比較検討した。

対象・方法: 症例はCZX+AMK群111例、CZX+AZT群115例、CZX+PIPC群117例、合計343例であった。投与量は1日にCZX 4~6g、AMK 200~600mg、AZT 2~8g、PIPC 4~12gを2~4回に分割投与した。基礎疾患は急性白血病201例、慢性白血病23例、ATL 3例、MDS 14例、その他の白血病5例、悪性リンパ腫68例、多発性骨髄腫9例、再生不良性貧血13例、その他7例であった。感染症は敗血症疑い260例、敗血症30例、気管支肺炎27例、上気道感染症8例、尿路感染症5例、肛門周囲膿瘍4例、その他9例であった。

結果・考察: 全体の有効率はCZX+AMK群47.7%、CZX+AZT群42.6%、CZX+PIPC群53.8%で、3群間に有意差は認められなかった。感染症別の有効率は、敗血症ではCZX+AMK群42.8%、CZX+AZT群50.0%、CZX+PIPC群83.3%、敗血症疑いではそれぞれ51.2%、41.1%、51.5%であった。投与後好中球数100/ μ l以下の症例での有効率はそれぞれ40.0%、45.0%、42.5%であった。敗血症では3群で31菌種が同定され、18菌種がグラム陽性菌、13菌種がグラム陰性菌であった。菌種別臨床効果では、グラム陽性菌ではCZX+AMK群28.6%、CZX+AZT群33.3%と低値であったが、グラム陰性菌ではいずれの群も50%以上で、特に *Pseudomonas* においては

3群合わせて83.3%と高い有効率が得られ、それぞれの併用効果が得られたものと考えられた。先行剤がない時の有効率はCZX+AMK群51.9%, CZX+AZT群48.2%, CZX+PIPC群53.5%であった。これに対し、先行剤があった時の有効率はそれぞれ37.5%, 28.1%, 54.8%であった。

以上から、好中球数が100/ μ l以下の症例でも40.0~45.0%の有効率が得られたことから、これらの併用療法は造血器疾患に合併する感染症に有効な方法の一つと考えられた。

275 日本人エイズ患者のカリニ肺炎に対する pentamidine 3 mg/kg/day 投与による治療成績

岡 慎一・後藤 元

木村 哲・島田 馨

東京大学医学研究所・感染症研究部

目的: エイズ患者は、薬剤アレルギーを示すことが多く、特にST合剤によるTEN型アレルギーを2例経験した。このため、エイズ患者のカリニ肺炎に対し、1987年から当院にてpentamidineを第一選択薬とした。しかし、欧米における推奨投与量4 mg/kg/dayにて腎障害や白血球減少症を経験した。このため、pentamidine 3 mg/kg/dayにおける臨床成績を検討した。

方法: 1989年以降当院における日本人エイズ患者で、カリニ肺炎確定診断例全例に対し、pentamidine 3 mg/kg/dayを原則として21日間点滴投与するpilot studyを行った。副作用出現例は、原則としてpentamidine吸入に変更し点滴治療期間との合計が21日になるようにした。

結果: 1989~90年の2年間に10例のエイズ・カリニ肺炎を経験した。この内1例は外国人であり、1例は死亡後の診断例であったため対象患者は8例であった。治療前の pO_2 の値は4例が60 mmHg以下、2例が60~70 mmHg、2例が70 mmHg以上であった。4例においては治療開始時、prednisoneを併用した。カリニ肺炎は全例が治癒した。しかし、1例において治療開始5日目に薬疹が出現したためST合剤に変更した。また、5例において6~15日目の間になんらかの副作用によりpentamidine吸入療法に変更した。このため、21日間の治療期間を終了し得たのは2例のみであった。副作用としては、3例に静脈炎が4~6日目に、3例に白血球減少が6~11日目に、3例にBUN上昇が5~15日目に、1例に血糖低下、1例に

しびれ感、1例に発熱が見られた。

結語: pentamidine 3 mg/kg/day 静脈内投与はエイズ・カリニ肺炎に対し有効であった。しかし、副作用出現率も75%と高く、さらに少量投与による臨床検討が必要と考えられた。また、治療期間についても今後の検討課題であると考えられた。

276 深在性真菌症診断における β -D-グルカン定量の有用性の検討

古谷利通・外山圭助

東京医科大学内科第一講座

目的: 深在性真菌症は、compromised hostの増加と抗菌薬の多用等により増加しているが、病原体の検出頻度は低い。そのため、早期診断に有用な検査法の確率が望まれる。そこで、カプトガニ血液凝固系を用いた β -D-グルカン定量の深在性真菌症診断における有用性について検討した。

方法: 対象は、1990年3月から1991年1月までに当科に入院していた90例である。リムルステストを応用した、トキシカラーとエンドスペシーの値の差から β -D-グルカン (pg/ml) (以下グルカン) を定量した。

結果: ①グルカン値10以上を陽性とする、真菌症診断群 (I群) では75.0% (3/4)、臨床経過等より真菌症が強く疑われた群 (II群) では58.3% (7/12)、非真菌症 (III群) では14.7% (10/68) が陽性であった。I群とIII群、II群とIII群ではそれぞれ陽性率に有意差を認めた ($P < 0.05$)。

②血中からトリコスポロンが同定された1例では、菌同定時のグルカン値は1.8と陰性であり、陽性になったのは菌同定後3日目であり、その時点の血培ではトリコスポロンは陰性であった。また、II群でも、発熱時にはグルカン値が陰性で、解熱後陽性になったものが一例あった。

③I群でグルカン値が1.4と低値だった1例はTBLBにて肺真菌症 (肺アスペルギルス症) と診断されたが、発熱はなく、CRPも陰性であり、非活動性限局性病変であると考えられた。

結語: グルカン値の定量は深在性真菌症診断に有用である。しかし、症例によっては、病初期には、グルカン値は陰性で、数日後に陽性になる例も見られるので、繰返し測定するのが望ましいと考えられる。また、無熱で、CRPも陰性の症例ではグルカン値の定量は診断に役立たない可能性がある。

277 尋常性痤瘡，浅在性毛包炎に対する
norfloxacin の維持療法による再発予防
効果

中山樹一郎・松本忠彦

桐生美磨・堀 嘉昭

九州大学医学部皮膚科教室

矢幡 敬・和田恭子

国家公務員共済組合浜の町病院皮膚科

上田説子

上田説子皮膚科クリニック

原 幸子

三信会原病院皮膚科

目的: 尋常性痤瘡や浅在性毛包炎は抗生剤の投与によりすみやかに皮疹の消退が得られやすい一方で、治療の中止により容易に再発する傾向にある。今回我々は norfloxacin (以下 NFLX と略す) を初期治療として 1 日 600 mg 分 3, 維持療法として 1 日 300 mg 分 3 を投与し、痤瘡, 毛包炎に対する再発予防効果および安全性について検討した。

方法: 上記施設を受診した尋常性痤瘡, 浅在性毛包炎の患者 58 例を対象とした。初期治療として NFLX 1 日 600 mg 分 3 と外用剤 (イオウ製剤, 非ステロイド消炎剤) を投与し、寛解状態と認められた症例に対して維持療法を施行した。維持療法は I 群 NFLX 300 mg 分 3 と外用剤, II 群外用剤のみの 2 群に分けて NFLX の再発予防効果を比較検討した。群別は封筒法で行った。

結果: 初期治療期間の全体的有効率は 58 例中著効 9 例, 有効 33 例で有効以上が 72.8% であった。維持療法において I 群 24 例中再発なし 16 例, 再発あり 8 例, II 群 25 例中では再発なし 8 例, 再発あり 17 例で再発率はそれぞれ 33.3%, 68.0% で有意に I 群で再発の予防効果が認められた。副作用は 2 例に認められ投与中止によりすみやかに消失した。また臨床検査値の異常は認められなかった。

考察: NFLX の長期投与による再発予防効果の報告は複雑性尿路感染症において報告されている。今回の我々の尋常性痤瘡, 浅在性毛包炎に対する試験結果からも NFLX の初期治療として 1 日 600 mg 分 3, 維持療法として 1 日 300 mg 分 3 の投与は安全であり, 長期寛解状態を維持できることが明らかとなった。

278 オフロキサシン耳科用液による化膿性中
耳炎治療後の再発調査

全国 15 施設共同調査

馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

目的: オフロキサシン (OFLX) 耳科用液による化膿性中耳炎治療後の再発調査を行い, セファレキシン (CEX) 経口投与治療時の再発率と比較検討を行った。

方法: OFLX 耳科用液の早期および後期第二相試験 (OFLX 耳科用液単独投与) および第三相二重盲検比較試験 (対照: プラセボ液, 基礎治療: CEX 経口投与) において, 0.3% OFLX 耳科用液が投与され, 臨床効果が「有効」以上, かつ臨床所見における中耳分泌物が消失した症例の, その後の再発再来院の有無, 再来院までの期間および再発起炎菌の調査をレトロスペクティブに行った。

結果: OFLX 耳科用液臨床試験に参加した施設のうち全国 15 施設 77 例について調査を行った。早期および後期第二相臨床試験での再発再来院症例の割合は 36% (10/28 例) であった。第三相二重盲検比較試験における OFLX 耳科用液投与群の再発再来院は 24% (7/29 例), プラセボ液投与群 (CEX 単独経口投与群) では 55% (11/20 例) であった。また, 再発再来院までの期間が 2 か月未満の症例は, それぞれ 20% (2/10 例), 29% (2/7 例), 73% (8/11 例) と CEX 単独経口投与症例における期間が短い傾向が見られた。さらに, 初回治療時と再発再来院時の起炎菌が同菌種であった症例はそれぞれ 29% (2/7 例), 20% (1/5 例), CEX 単独傾向投与症例で 100% (4/4 例) であった。

考察: OFLX 耳科用液による点耳・耳浴治療は CEX 単独傾向治療に比べ再発を起こしにくく, かつ再発までの期間が延長することが示唆された。また, 再発再来院までの期間が長いことと, 起炎菌の多くが初回と異なっていたことは, 中耳病巣に残存していた起炎菌の再燃というよりは, 外部からの再感染を裏付けていると考えられた。

279 外科領域における中心静脈カテーテル感染症の検討

花谷勇治・蓮見直彦・高見 博
浅越辰男・堀江文俊・城戸岡謙一
根本明久・四方淳一

帝京大学第1外科

目的: 当科における中心静脈カテーテル感染の現況を調査し、その問題点につき検討した。

対象と方法: 1988年1月から1989年12月までに、当科で中心静脈カテーテルを留置した321例を対象とした(カテーテル総数; 422本)。カテーテル留置中に38°C以上の発熱を認め、カテーテル先端培養が陽性、あるいは、カテーテル抜去により速やかに解熱した症例をカテーテル感染陽性と判定した。

成績: (1) カテーテル感染率は、321例中57例(17.8%), 422本中65本(15.4%)であった。(2) カテーテル感染例はカテーテル留置後2~3週間と比較的早期に集中して発生しており、カテーテル留置期間が14日以内の症例の感染率は、15日以上留置例に比べ有意に高率であった($p < 0.01$)。カテーテル感染群の平均カテーテル留置期間は非感染群に比べ有意に短期間であった($p < 0.05$)。(3) カテーテル感染頻度は、年齢、基礎疾患の良悪、併存症の有無、手術や抗生物質投与の有無により影響されなかった。(4) カテーテル先端および血液培養から45株の菌を検出した。このうち、多剤耐性ブドウ球菌(11株)、緑膿菌(4株)、真菌(19株)などのいわゆる耐性菌が大部分を占めていた。(5) グラム陽性球菌のみが検出された症例の最高体温は真菌あるいはグラム陰性桿菌が検出された症例に比べ有意に低値であったが、その他の臨床所見には検出菌による差を認めなかった。(6) カテーテル感染症57例中8例にショック、急性腎不全、肺炎などの合併症を認めた。合併症発生群の白血球数および最高体温は非発生群に比べ有意に高値を示した($p < 0.001$)。発熱からカテーテル抜去までの期間は、合併症発生群では有意に遅れていた($p < 0.05$)。

考察: 中心静脈カテーテル留置症例では、感染予防が最も重視されるべきであるが、感染が起こった際の適切な対処も重要と考えられた。

280 近年の外科領域嫌気性菌感染症の検討

千島由明・岩井重富・佐藤 毅
松下兼昭・国松正彦・古畑 久
西川 亨・加藤高明・田中日出和
李 吉来・泉 正隆・阿久津昌久
田中 隆

日本大学医学部第三外科

近年の外科領域嫌気性菌感染症について検索を行った。対象症例は日大板橋病院外科外来および入院患者の嫌気性菌検出例58例である。外来患者からの25検体中22検体は、嫌気好気混合感染検体であり嫌気性菌31菌株が検出された。入院患者からの67検体中60検体は、混合感染であり嫌気性菌133菌株が検出された。

化膿性粉瘤、蜂窩織炎、乳腺膿瘍、膵炎などの皮膚軟部組織感染では、*B. fragilis*、嫌気性グラム陽性球菌と *Streptococcus* sp. *Staphylococcus* sp. との組み合わせの混合感染の頻度が高い。肛門周囲膿瘍では、圧倒的に *B. fragilis* の検出率が高く、全例が好気嫌気混合感染であり同時に検出された好気性菌としては、*E. coli* が多い。入院患者の主な感染症は、急性虫垂炎に基づく腹膜炎と腹腔内膿瘍、消化管穿孔に伴う腹膜炎、術後腹腔内膿瘍などで、嫌気好気混合感染が多く、*B. fragilis*、*B. thetaiotamicron*、*B. distasonis* 等の *Bacteroides* sp. と *E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. faecium*、*E. faecalis*、*P. aeruginosa* の検出率が高い。急性虫垂炎および術後腹腔内感染症からの分離菌をみると、*B. fragilis* ををはじめとする *Bacteroides* sp. と *E. coli*、*E. faecalis*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* との混合感染が多い。また、小腸穿孔性腹膜炎症例においては、嫌気性グラム陽性球菌および桿菌のみで *Bacteroides* sp. は検出されなかった。腹腔内感染症では、やはり混合感染を念頭において抗菌剤の選択をする必要があると考える。

281 アンピシリン耐性口腔レンサ球菌 (Oral Streptococci) が検出された歯性感染症の一例

金子明寛・坂本春生・唐木田一成
川島千恵子*・川田和弘*・柏瀬登美子*
山田英樹**・長谷川美幸**・小林寅詰**
足利赤十字病院口腔外科, 同 臨床検査部*,
三菱油化ビーシーエル化学療法研究室**

アンピシリン耐性口腔レンサ球菌が検出され, 治療に難渋した頬部蜂巣炎の一例を経験したので臨床経過および検出菌の性状について報告する。症例は, 68歳女性, 1990年8月11日ごろより右頬部腫脹がみられ8月14日当科を受診した。右頬部蜂巣炎の診断にて, needle aspirationにて検体を採取した後, 口腔内より切開排膿術を行った。初診時の白血球数16,100 CRP 16.7であった。ピリドンカルボン酸系抗菌剤を第1病日より3日間使用したところ, 疼痛および臨床検査値の改善はあるものの排膿は継続, bacampicillin (BAPC) を第2選択剤とし, 7日間使用した。白血球数, CRPの改善はあるものの, 口腔内に多量の排膿が継続した。以後, 注射剤 clindamycin (CLDM) 1,200 mg/dayに変更したが排膿は持続, 排膿からは *S. sanguis* II が検出された。imipenem (IPM/CS) に1,000 mg/day 変更し, 軽快した。初診日には, *S. milleri*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* の複数菌が検出され, ABPCのMICは接種菌量 10^{-6} CFUで *S. milleri* 0.10 ($\mu\text{g/ml}$ 以下単位略), *B. intermedius* および *Peptostrepto* sp. は0.025以下であった。第4病日の Oral Streptococci に対する ABPCのMICは *S. mitis*, α -Streptoともに6.25であった。CCLは100以上 CLDMは0.10キノロン系抗菌薬には3.13以下であった。8月29日以降は *S. sanguis* II が検出された。MICはキノロン系薬剤は3.13以下であるが ABPC 25, CCL 100, CLDM 100, EM 100, など各種薬剤に耐性。IPMは0.39であった。

多剤耐性株と臨床分離 penicillin 感受性 *S. sanguis* II と比較を行い次の結果をえた。①生化学的性状の比較では一般に分離された株は, トレハロース (+) であったが, MI株は, いずれも (-) であった。②薬剤透過障害に関する実験では, 薬剤耐性株, 感受性株ともに EDTAの影響は認められなかった。③アルカリ抽出簡易法によるプラスミド DNA の検出では, 感受性株とは異なったプラスミド DNA が認められた。

④耐性株は, 培養液中で ABPC 不活化傾向を認めた。

282 男子尿道炎における *U. urealyticum* の病原的意義

第2報 尿道炎症状を呈する患者における *U. urealyticum* の定量と臨床症状との関係

岩田英樹・藤広 茂・出口 隆
坂 義人・河田幸道

岐阜大学泌尿器科

伊藤鉦二

岐阜泌尿器科

波多野紘一

波多野医院

目的: 男子尿道炎における *U. urealyticum* (U.U.) の病原的意義を知るために, 初尿を用い健常者 (N群) と尿道炎症状患者群 (P群) で定量を試み, P群では臨床症状との関係を検討した。

方法: (1) 初尿 10 ml を 1,000 g, 10 分間遠心分離し, 沈渣 1 ml 中の 0.1 ml を T-broth 0.9 ml に加え 10 倍希釈法にて Color Changing Unit (CCU) として定量した。(2) *N. gonorrhoeae* (N.G.) は尿道スミアの検鏡にて, *C. trachomatis* (C.T.) は尿道スワブを用いクラミジアザイムにて検出した。

結果: (1) N群の U.U. 陽性率 31.9% (15/47) に対し, P群では 30.5% (71/167) と同等であった。(2) 菌数分布は N群で 5×10^0 CCU/ml, P群では 5×10^2 CCU/ml にピークを認め, 最高菌数は N群で 5×10^3 CCU/ml, P群では 5×10^4 CCU/ml であった。(3) N. G. 陰性群での尿道スミアの白血球数と U. U. の菌数の関係では, 単独分離および C. T. との複数菌分離群ともに相関は認められなかった。(4) 自覚症状との関係では単独分離群で, 尿道不快感, 搔痒感といった軽微な症状が多く, C. T. との複数菌分離群では排尿痛といった強い症状が多く認められる傾向にあった。

考察: N群, P群ともに 30%程度と同様の陽性率であったが, 菌数は P群に多い傾向が認められた。このことは菌の有無よりも菌数の多寡が尿道炎症状の発現に関与していると考えられた。C. T. との複数菌分離群で自覚症状発現率において弱い症状が減少し, 強い症状が増加する傾向がみられたことは, U. U. と C. T. とに何らかの相互作用あるのではないかと考えられた。

283 STDとしての男子尿道炎, 子宮頸管炎における sparfloxacin の基礎的, 臨床的検討

田中正利・松本哲朗
尾形信雄・熊澤浄一
九州大学医学部泌尿器科
原 三信・鷲山和幸
三信会原病院泌尿器科

占部治邦

占部医院

中山 宏

中山泌尿器科医院

宮崎良春

兼院泌尿器科病院

加野資典

加野病院

南里和成

南里泌尿器科医院

中尾偕主

中尾医院

永山在明

福岡大学医学部微生物学

最近開発されたニューキノロン系薬剤 sparfloxacin (SPFX) の, STDとしての男子尿道炎, 子宮頸管炎における基礎的, 臨床的検討を行い, 以下の結果を得た。

1. 基礎的検討

(1) 本剤は, PPNG 1 株を含む臨床分離淋菌 11 株の発育を, 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で阻止し, 対照薬とした ENX, OFLX, CPFX, ABPC と比較し, 最も強い抗菌力を示した。

(2) 本剤の臨床分離クラミジア 13 株に対する MIC は 0.06 または 0.125 $\mu\text{g/ml}$ で, 対照薬とした MINO の MIC 0.03 $\mu\text{g/ml}$ と比較し若干劣るものの強い抗菌力を示した。

2. 臨床的検討

本剤を男子尿道炎 50 例, 子宮頸管炎 10 例に, 1 日 1 回 300 mg, 淋菌性で 3 日, 非淋菌性で 7~14 日間を原則として投与した。

(1) UTI 判定による本剤の淋菌性尿道炎に対する 3 日目の有効率は 100% (10/10) であった。

(2) UTI 判定による本剤のクラミジア性尿道炎

に対する有効率は, 7 日目 95.7% (22/23), 14 日目 100% (17/17) であった。また, 統一判定によるクラミジア性子宮頸管炎に対する有効率は, 7 日目 100% (9/9), 14 日目 75.0% (3/4) であった。

(3) 統一判定による本剤の非淋菌・非クラミジア性尿道炎に対する有効率は, 7 日目 100% (9/9), 14 日目 100% (1/1) であった。

(4) 副作用は 60 例中 5 例に認められ, 発現率は 8.3% であったが, 1 例を除いてすべて軽症であった。

以上の結果より, SPFX は淋菌, クラミジアに対し強い抗菌力を示すとともに, STD としての男子尿道炎, 子宮頸管炎に優れた臨床効果を示し, 有用性が高い薬剤と考えられた。

284 ニューキノロン剤のクラミジアに対する抗菌力・臨床的検討

斉藤 功・鈴木 明

東京共済病院泌尿器科

横沢光博・小野 徳・渡辺邦子

微生物検査科

目的: クラミジア感染症の治療は従来から TC 系薬剤が広く使用されている。しかし, ニューキノロン系薬剤の中でクラミジアに抗菌力を持ち, 臨床的にも有用性のある薬剤が開発, 普及され臨床上的応用も高くなっている。今回, これらキノロン剤のクラミジアに対する抗菌活性を比較検討すると共に, 臨床的にもその有用性を検討した。

方法: 検討薬剤は NFLX, ENX, OFLX, CPFX, LFLX, TFLX, FLRX, SPFX, DR-3355, TA-167 の 10 剤について行った。使用株は *C. trachomatis* 4 株である。MIC 測定は HeLa 229 細胞を用いた化療標準法にて行った。

結果: クラミジア 4 株に対する MIC は株間で差は少なく, 同様の傾向を示した。感受性を 3 群に分けると, MIC が 0.03~0.1 $\mu\text{g/ml}$ の高度感受性群は SPFX, TFLX, 0.5~4.0 $\mu\text{g/ml}$ の中等度感受性群は DR-3355, OFLX, TA-167, CPFX, FLRX, LFLX で ENX, NFLX は 8 $\mu\text{g/ml}$ 以上の低感受性群に属した。

臨床成績については SPFX, TFLX, OFLX, TA-167 などの成績は良好であり, 7 日目より 14 日目の有効率は著明に高く, TCs 系薬剤と同等の臨床成績であった。

結語: ニューキノロン系薬剤の常用量投与時の血

中・組織濃度等から、およそ MIC 1 $\mu\text{g/ml}$ 前後の *in vitro* 感受性がブレイクポイントと考えられる。また、各薬剤の抗菌力等からクラミジアの治療には薬剤の選択、用量、使用期間を考慮しなければならない。

285 妊婦クラミジア感染症に対するアセチルスピラマイシンの治療効果

岩破一博・戸崎 守・保田仁介
沢田重成・鈴木秀文・山元貴雄
岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

目的: 産科領域でのクラミジア感染症として新生児の封入体結膜炎や肺炎などの母児垂直感染が問題とされている。我々はその予防対策として妊娠初期および後期にスクリーニングを行いその良好な結果を今までに報告してきた。妊婦に対する治療剤としては従来よりエリスロマイシンが使用されていたが今回我々はマクロライド系のアセチルスピラマイシン (ASPM) を使用しそのクラミジア感染症に対する有用性について検討した。

対象・方法: 対象は1986年12月から1990年12月までの4年間の妊婦3,074例に対し妊婦7~9週および妊婦30~32週に *chlamydiazyme* (zyme) によるスクリーニングを行い、陽性妊婦に対して ASPM 1,200 mg/日を14日間を投与し、治療後に zyme による検査を行い陰性化したものを有効、陽性のものを無効とした。さらに治療後の妊婦より出生した児の眼瞼結膜、咽頭の zyme を行うとともに小児科による経過観察を行った。また陽性妊婦のパートナーにはミノサイクリンによる投与を行った。

結果・考察: zyme 陽性妊婦は国立福知山病院産婦人科では55/1,212 (4.5%)、公立山城病院では33/1,862 (1.8%) で合計では88/3,074 (2.9%) であった。陽性妊婦88例に対し ASPM の投与を行い有効と判定されたものは88例中85例でその有効率は96.6%であった。無効と判定された3例はロキタマイシン、エリスロマイシンにて治療を行った。新生児の垂直感染は1例にのみ肺炎を認めた。周産期領域のクラミジア感染に対してはエリスロマイシンが MIC の面からも使用されているが胃腸障害などの副作用のため使用しにくいことがある。ASPM は古くから妊婦のトキソプラズマに使用され、その安全性は十分に確認されている薬剤であり今回の検討でもエリスロマイシンの有効率に比し同等あるいはそれ以上の有効率を認め、副作用もなく妊婦に対するクラミジア感染症の

治療に有効な薬剤であることが示唆された。

286 *Chlamydia trachomatis* 陽性妊婦の非適時破水例の抗生剤療法について

本村龍太郎

長崎市もとむら産婦人科医院

藤下 晃

長崎大学産婦人科

出口浩一

東京総合臨床検査センター

目的: 妊娠初期の *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) 陽性妊婦は非適時破水に続発する死産、早期産を起こすことが多い。早期産になりそうな場合、胎児の成熟を待つため妊娠の継続が必要であるが、*C. trachomatis* による胎内感染が重要な問題となってくる。このような状況で選択する薬剤として、lincomycin (LCM) の有用性について基礎的に検討した。

方法: 1. *C. trachomatis* に対する MIC は Hela 229 細胞に臨床分離株 (n=13) を吸着後、2倍希釈列の被検薬剤を含む培養液中で培養し、蛍光抗体直接法を用いて封入体の有無で判定した。2. 術前に、LCM 600 mg を5%ブドウ糖液 20 ml に溶解し、3~4分で静脈内投与をした (n=7)。3. 血清中および摘出した性器組織内濃度は bioassay 法 (検定菌 *Micrococcus luteus* ATCC 9341, cup plate 法) で測定した。

結果: 1. LCM の MIC は 2.0~8.0 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。MIC₅₀ は 4.0 および MIC₉₀ は 8.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。2. LCM 投与後 17分から4時間50分までの症例で、血清中 (肘静脈血、子宮動脈血) 濃度の最高値は17分後の症例とともに 43.75 $\mu\text{g/ml}$ を示した。その後、急速に減少し、4時間50分後の症例とともに 3.33 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が測定された。3. 性器組織内濃度の最高値は、17分後の症例で子宮頸部 28.16 および子宮体部 31.28 $\mu\text{g/g}$ 、また1時間5分後の症例で卵管 11.72 $\mu\text{g/g}$ を示した。その後、やや緩やかに減少し、4時間50分後の症例でそれぞれの組織で 3.72~4.18 $\mu\text{g/g}$ であった。

結論: LCM 投与後の生体内と性器組織内濃度は 8.0 $\mu\text{g/ml}$ および $\mu\text{g/g}$ 以上の有効濃度を維持しており、臨床的な有用性が示唆された。また、臨床投与例でも有効であった。

287 ビスコクラウリン型アルカロイド (セファランチン®) によるアドリアマイシンの抗腫瘍効果増強作用機序

西山正彦・青儀健二郎・佐伯修二
金 隆史・地主和人・頼島 敬
平林直樹・峠 哲哉
広島大学原医研外科

目的: セファランチン (CE) の細胞膜に対する直接作用およびアドリアマイシン (ADR) の抗腫瘍効果増強作用に注目し, その Biochemical modulation の機序を細胞膜電位差におよぼす影響と ADR の生体内荷電との関連から明らかにしようと試みた。

方法: ヒト骨髄性白血病培養細胞株 K 562, および当科にて患者腹水より樹立した胃がん株 SH 101, 肺癌がん株 PH 101 を用いた。抗腫瘍効果の判定は, 薬剤に 30 分間接触後 72 時間培養し, トリパンブルー染色による生細胞数算定により行った。細胞膜電位差の解析はフローサイトメトリーによる陽性荷電蛍光色素プロブ DiOC₃(3) の細胞内取り込みの測定にて行った。

結果: CE 非抗腫瘍効果発現濃度 (0.1 μg/ml) による 30 分間前治療は ADR の抗腫瘍効果を増強しなかったが, 同時併用では K 562 に対して約 2 倍 (IC₅₀ 値として 0.28 から 0.15 μg/ml), PH 101 に対して約 7 倍 (IC₅₀ 値として 1.8 から 0.26 μg/ml), SH 101 に対しても約 7 倍 (IC₅₀ 値として 2.5 から 0.35 μg/ml) の増強効果が認められた。この抗腫瘍効果の変化は, CE によってもたらされた細胞膜電位差の変化と相関した。また, 各細胞系の ADR に対する感受性と膜電位差との間にも相関が認められた。

考察: ADR の細胞内移行, 排出は, 同剤が生体内で陽性に荷電するため, 細胞膜の陰性荷電に強く影響を受けていると考えられる。ADR の細胞内濃度と抗腫瘍効果とは密接な関係にあり, CE による ADR の抗腫瘍効果増強効果は, その細胞膜電位差増加作用と強く関わっていると考えられた。

288 新規抗癌剤 SUN 4599 の実験動物における生体内動態について

藤田 浩・岡本公彰・高尾亜由子
鶴見大学歯学部細菌

SUN 4599 はサントリー研究所で合成されたアルカロイドの一種のエリプチシンの誘導体で, エリプチシ

ンに比し, 水溶性, 低毒性で, 各種実験腫瘍に強い抗腫瘍性を有し, 他抗癌剤と交叉耐性が少なく, 治療係数も優れていることが認められている。

我々はウサギと S.180 担癌マウスを用い, 本剤の体内動態を HPLC 法で測定した。

SUN 4599 の血中濃度は分布相の減衰が速やかであるが終末相が長い。ウサギに, 10 mg/kg 点滴静注後の $t_{1/2\alpha}, \beta, \gamma$ はそれぞれ, 4.7 分, 33 分, 8.8 時間, マウスに同量を i.v. bolus 後, それぞれ 6.6 分, 30 分, 3.1 時間であった。

S.180 担癌マウスの組織内濃度は高値に長時間持続した。肝と腎にきわめて高濃度に, 小腸, 胃, 心, 脾, 肺に比較的高濃度に分布した。腫瘍と脾は中等度の値に長時間持続して観測された。本剤の組織内濃度の減衰が緩やかであるので, 連日投与で蓄積性を示した。

SUN 4599 は徐々に胆汁と尿から排泄される。ラットにおける回収率は胆汁から 60%, 尿から 20% であった。血漿, 尿, 糞便中で 90% 以上未変化体であった。

本剤は肝に高濃度分布し, 主排泄経路は胆汁であることから, CCl₄ 処置肝障害マウスでは, 血中濃度が高値を示し, 腫瘍を含めた各種組織の薬物濃度が上昇したが, 肝と胆汁中濃度は低値を示した。

結論: ① SUN 4599 の血中濃度は分布相が短かく, 終末相が長い。最高血中濃度と関係した頻脈が発現する。②組織内濃度は高値長時間分布し, 連続投与で蓄積性を示す。肝, 腎に高濃度分布し, 高用量では両臓器障害を来す。③主排泄経路は胆汁である。④肝障害マウスでは体内動態の大きな変動を来す。

289 有機シリコン化合物の癌転移抑制効果について (IV)-SDK-110 による B-16 Melanoma の浸潤および転移の抑制効果について

桜井敏晴・藤田知信・瀬戸淑子
慶応義塾大学・医学部・薬化学研究所・化学療法部門

目的: 我々は, SDK-110 (2-trimethylsilylpropylthiopropylamine) がマウスの Lewis 肺癌のリンパ節および肺転移を著しく抑制することを本学会で報告してきた。

今回は, B-16 Melanoma 細胞の浸潤能およびマウスでのリンパ節および肺転移に対する SDK-110 の抑制効果を検討した。

方法: SDK-110 を *in vitro* で処理した B-16 Mela-

noma 細胞の浸潤能は、再構成基底膜 (Matrigel) を用いた *in vitro* インベイジョンアッセイにより測定した。マウスでの転移実験は、 2×10^6 個の B-16 Melanoma 細胞を右耳皮内に移植し、14 日目に原発腫瘍を切除し、21 日目の頸部リンパ節および肺への転移を重量と肺表面結節数により測定した。SDK-110 は、細胞移植 24 時間後より 1 日 1 回 10 日間連続経口投与した。

結果および考察: SDK-110 の B-16 Melanoma 培養細胞に対する増殖抑制効果 (IC_{50}) は、 $6.5 \mu\text{g/ml}$ であった。そこで、 2.5 , 5.0 , $7.5 \mu\text{g/ml}$ の SDK-110 で 48 時間培養処理した B-16 Melanoma 細胞の Matrigel での *in vitro* インベイジョンアッセイにおける浸潤能は濃度依存的に抑制され、特に増殖抑制効果のまったくない $2.5 \mu\text{g/ml}$ で約 40%, $5.0 \mu\text{g/ml}$ では 62.6% の有意な抑制率を示した。そして B-16 Melanoma 細胞を移植したマウスに SDK-110 の 5~20 mg/kg/day を細胞移植後 1 日目より 10 日間連日経口投与すると原発腫瘍の増殖はほとんど抑制されずにリンパ節および肺転移の重量を濃度依存的に有意に抑制し (それぞれ最高 65%, 50% の抑制率)、さらに肺表面結節数は SDK-110 の 20 mg/kg/day 投与群で 6.2 ± 1.4 と、非投与群の 21.51 ± 3.6 に対して有意な抑制効果が認められた ($p < 0.01$)。以上の結果より、SDK-110 の癌転移抑制効果は Lewis 肺癌と同様に B-16 Melanoma に対しても確認された。そしてその効果は癌細胞の浸潤能の阻害を介して、リンパ節および肺転移を抑制している可能性が示唆された。

290 Mitoxantrone (MIT) の DNA に対する作用

福島俊洋・吉田 明・岩崎博道
神谷健一・吉村輝夫・上田孝典
内田三千彦・中村 徹
福井医科大学第 1 内科

MIT は anthraquinone 環を有する抗腫瘍剤で、その抗腫瘍活性は daunorubicin (DNR) よりも強力である。また DNR との交差耐性は部分的と考えられている。我々は MIT のすぐれた抗腫瘍効果を DNA に対する作用に注目し DNR との比較において検討した。

方法: ①薬剤存在下に incubate した HL 60 細胞の DNA 鎖切断をパルスフィールド・ゲル電気泳動法にて観察した。②DNA polymerase 反応系に対する薬剤の阻害様式ならびに薬剤と DNA との解離係数 K_i を求めた。③仔牛胸腺 DNA を用いて薬剤の結合実験

を行い DNA と薬剤の結合頻度とその強さを測定した。

結果: ①パルスフィールド・ゲル電気泳動法により観察された DNA 鎖切断作用は MIT がより強力であった。②DNA polymerase 反応系において MIT は DNR と同様鑄型 DNA に対し competitive にその反応を阻害した。DNA に対する解離係数 (K_i) は MIT $2.5 \times 10^{-7} \text{ M}$, DNR $6.3 \times 10^{-6} \text{ M}$ であった。③MIT の DNA に対する結合は、DNR に比し約 10 倍高頻度であった。また、競合実験を行うと、たがいに非拮抗阻害を示した。

考察: MIT は、DNR 同様 DNA に強い親和性を有し、その鑄型活性を低下させ抗腫瘍活性を示すと考えられる。MIT の DNA に対する結合頻度は DNR に比し高く、DNA polymerase 系における K_i 低値に一致した。競合実験において、たがいに非拮抗阻害を示したことより、MIT の DNA への結合部位は DNR とは異なることが推測された。以上の結果は MIT が DNR に比しより強力な抗腫瘍効果を有した DNR との交差耐性の少ない一因と考えられる。

291 トポイソメラーゼ I 阻害剤 CPT-11 の作用機序

吉田 明・上田孝典・福島俊洋
岩崎博道・神谷健一・和野雅治
内田三千彦・中村 徹
福井医科大学・第一内科

目的: トポイソメラーゼ I (Topo I) 阻害剤カンプトテシン (CPT) の新しい誘導体である CPT-11 は、既存の抗腫瘍剤とは異なる作用機序を示す薬剤として最近注目されている。今回、我々は CPT-11 およびその活性型代謝物 SN-38 の抗腫瘍効果、作用機序を検討した。

方法: ヒト白血病由来細胞株 HL-60 を用い以下の実験を実施した。CPT-11, SN-38 を対数増殖期にある HL-60 細胞浮遊液に添加し細胞増殖抑制効果を検討した。プラスミド DNA である pBR 322 を基質として CPT, CPT-11, SN-38 の Topo I 活性の阻害効果について比較検討した。また、1 本鎖 DNA 切断を検出するためアルカリ性蔗糖密度勾配遠心法を用い、2 本鎖 DNA 切断はアガロースゲル電気泳動法を用い検索した。

結果: HL-60 に対する IC_{50} は、CPT-11: $7.4 \mu\text{M}$, SN-38: 3.1 nM であった。Topo I 活性の阻害効果に関しては CPT 本体と SN-38 はほぼ同等であり $1 \mu\text{M}$

以上で阻害が認められたが、CPT-11では1mMにおいても認められなかった。アルカリ性蔗糖密度勾配遠心法では、SN-38, 10 μ M, 1h培養で著明な1本鎖DNAの切断が認められた。またアガロースゲル電気泳動法を用いた2本鎖DNAの切断はSN-38, 1 μ M, 4h培養で検出された。

考案:CPT-11自体の抗腫瘍効果は弱く、生体内での活性型代謝物SN-38となり作用するものと考えられた。活性型代謝物SN-38による1本鎖および2本鎖DNA切断は著明であり、その抗腫瘍効果発現に重要な役割を果たしていることが推論された。

292 治療抵抗性悪性リンパ腫に対するBHAC・Nitrosourea療法

井井 力・高木敏之・小黒昌夫
千葉県がんセンター血液化学療法科

目的:CHOP療法やMEVP療法(mitoxantrone・etoposide・VDS・PSL)に抵抗性および上記療法で一定期間寛解になった後再発した非ホジキン・リンパ腫に対するBHAC・Nitrosourea療法の効果を検討した。

方法:対象は26例で35歳から84歳(平均58歳),男対女は15対11。治療抵抗例が16例,再発例が10例。臨床病期はIIが1例,IIIが7例,IVが18例。リンパ腫の組織型分類はFollicular, medium 1例, Follicular, large 2例, Diffuse, small 1例, Diffuse, medium 1例, Diffuse, mixed 4例, Diffuse, large 13例, IBL-likeT 4例。前治療で全例がadriamycinかTHP-adriamycinかmitoxantroneを投与されており,18例にはetoposideが使用されていた。本療法のregimenはBHAC 250 mg/body \times 2日(Day 1, 2)とACNUまたはBCNU 50 mg/body \times 2日(Day 1, 2)で,3~4週毎に効果がなくなるまで繰り返す。

効果:完全寛解(CR)が5例(19.2%)に得られ5例すべて再発例であった。CRの持続期間は1~3か月。部分寛解(PR)は15例でCRとPRを加えた有効率は76.9%であった。治療抵抗例にCRはなかったが11例にPRが得られた。無効は6例。組織型と治療効果との関係はCR 5例中4例がDiffuse, largeで1例はDiffuse, mixed。この5例ともB細胞性。IBL-likeTの4例はすべてPRであった。CRになった5例のうち2例がACNUを,3例がMCNUを使用された。主な副作用は血小板減少で9例(34.6%)で血小板輸血を要した。悪心・嘔吐は3例。

考察:BHACとNitrosoureaを併用することで大幅

に抗腫瘍効果が増強されるものと想像される。効果持続期間を延ばす改良をすれば両剤を組み入れた多剤併用療法はリンパ腫の初回寛解導入療法として十分使用できると思われる。

293 胃癌・癌性胸水腹水に対するCDDP, Etoposide, OK-432混合体腔内投与の効果

木村啓二・高橋直典
正宗良知・国井康男
国立仙台病院外科

目的:胃癌による癌性胸水あるいは腹水の貯留に対して,抗腫瘍剤と免疫賦活剤を組み合わせた体腔内投与を試みたので報告する。またその作用機序について薬剤の腹水中濃度の面から検討した。

対象と方法:対象は胃癌による癌性胸水1例,腹水6例の計7例であり,原発巣切除不能例が3例,再発症例が4例であった。体腔液中の癌細胞を確認した後,CDDP 60 mg, Etoposide 100 mg, OK-432 10 KEを希釈することなく混合して,体腔内に単回投与した。原則として腹水の排液はしなかった。また生体内の薬物動態をみる目的で,1例で腹水および血中のCDDP濃度, Etoposide濃度,顆粒球エラスターゼ \cdot α 1-protease inhibitor複合体の値を測定した。

成績:触診および画像診断により腹腔内投与した7例中5例で体腔液が消失,1例で減少した。体腔液消失症例は平均10日で消失し,2か月以上効果の継続が認められた。全症例の平均生存期間は80.2日であり,延命効果は認めなかったが体腔液消失例では平均106日と延長した。副作用として悪心嘔吐が7例中3例,OK-432による発熱が3例に認めたが,いずれも軽度であった。また薬物動態を観察した1例の腹水中のtotal Pt濃度は投与後ピークに達した後12時間は高濃度を示したが,freeのPt濃度は投与6時間後より漸減した。Etoposideの腹水内濃度は投与直後にピークに達して約24時間まで高濃度を維持した。腹水内顆粒球エラスターゼ値は薬剤投与後上昇し,24時間でピークに達して徐々に減少した。

結論:本療法は単回投与で体腔液の減少消失が期待でき,副作用が少なく簡便であることを考えると,癌性胸水腹水が貯留した患者に対する有力な治療法になると考えられた。

294 CAP療法とsecond reductive surgeryを行った卵巣癌の2症例に対する臨床的評価

衣笠万里・岡村昌幸・木村あずさ
西村隆一郎・大津文子・長谷川和男
武内久仁生
兵庫県立成人病センター産婦人科

CDDPを中心とする化学療法の進歩に伴って、初回手術時に不完全摘出あるいは試験開腹におわった症例に対して化学療法後にsecond reductive surgeryあるいはsecond look operationが行われる傾向にある。今回我々は、second reductive surgeryおよびその前後にCDDP, ADM, CPM (CAP)を用いた化学療法を行った卵巣癌の2症例について報告する。第1例は56歳の婦人で初回開腹時、腹腔内には腫瘍の浸潤により大網や小腸などの強度の癒着が認められ試験開腹に終わったが、CAP療法を6コース施行したところ、腫瘍の著明な縮小が認められたので再度開腹し、大網転移を含めた病巣の可及的摘出を行った。その後もCAP療法を継続し血清CA 125値も低下傾向を示していたが、10コース目以後にはその再上昇が認められ、新たな病変の出現が確認された。現在、レジメンを変更して治療を継続中である。第2例は66歳の婦人で初治療から3年後に骨盤内再発が認められた漿液性腺癌の症例である。再開腹時、直腸全面に強固に癒着した腫瘍が認められたため、直腸低位前方切除術を同時に施行して再発腫瘍を完全摘出しえた。その後CAP療法を追加し、3年後の現在まで再発の徴候は認められていない。第1例のように初回開腹時には不完全摘出あるいは試験開腹におわった症例に対しても、CAP療法などの化学療法を行い、その後にsecond reductive surgeryを施行することによって、ある程度の延命効果は期待できると考えられた。しかし進行卵巣癌治療においてはfirst lineのレジメンに対して抵抗性を生じた場合、second lineとしていまだ確立されたものがなく、この点が今後の課題である。一方、第2例のように再発症例であっても病巣が局限しており、他臓器合併切除を含めた再手術により腫瘍の完全摘出が可能と考えられる場合には、積極的にsalvage therapyとして手術療法を行い、その後適切な化学療法を追加することが有効であると思われる。

295 原発性非小細胞肺癌に対するcisplatin, carboplatin併用療法の臨床第I/II相試験

吉村明修・弦間昭彦・吉森浩三
林原賢治・渋谷昌彦・小林国彦
仁井谷久暢・野村浩一郎*・長谷川浩一*
坪井栄孝*

日本医科大学呼吸器科, 慈山会坪井病院*

目的: Platinum誘導体である両剤を併用することによりPlatinumのDose Intensityを増し治療効果が増強されることを期待し、非小細胞肺癌を対象にcisplatin, carboplatin併用療法の臨床第I/II相試験を実施した。

対象, 方法: 測定可能または評価可能病変を有する非小細胞肺癌患者28例が本試験に登録された。患者背景は男性21例, 女性7例; 年齢39~77歳(中央値64歳); PS 0-1 21例, PS 2-3 7例であった。臨床病期3A期3例, 3B期8例, 4期11例, 術後再発6例であった。組織型は、腺癌18例, 扁平上皮癌9例, 腺扁平上皮癌1例であった。投与方法は、day 1に十分な補液とともにCBDCA, CDDPを連続的に投与し4週間毎に繰り返し投与した。CDDP, CBDCAは80 mg/sqm, 300 mg/sqmをstarting doseとし、それぞれdose escalateした。最終的には、CDDP/CBDCA (80 mg/sqm/300 mg/sqm) 19例, (80 mg/sqm/350 mg/sqm) 6例, (100 mg/sqm/300 mg/sqm) 3例, の3投与量について検討した。

結果: Dose-limiting factorは、血液毒性であった。

CDDP(mg/sqm) /CBDCA(mg/sqm)	Grade III-IV	
	Leukopenia	Thrombocytopenia
80/300	4/19(21%)	4/19(21%)
80/350	3/6(50%)	2/6(33%)
100/300	3/3(100%)	3/3(100%)

腎, 肝機能障害, 消化器毒性等は一過性であり, tolerableであった。全奏効率は32% (9/28)であり, 特に第2相試験の至適投与量と考えられたCDDP 80 mg/sqm, CBDCA 300 mg/sqmでは, 奏効率は42.1% (8/19)であった。

結論: 本併用療法の至適投与量はCDDP 80 mg/sqm, CBDCA 300 mg/sqmと考えられた。また, 本併用療法が非小細胞肺癌に対し有効なregimenであることが示された。

296 大腸癌における腫瘍内 Uracil 濃度と FT-207, 5-FU 代謝との関係

高橋直典・木村啓二
正宗良知・国井康男
国立仙台病院外科

目的: 大腸における FT-207, 5-FU, Uracil の腫瘍組織の取り込みが腫瘍の進行とともにどのような変化を示すかを観察し, 大腸癌における有効的な弗化ピリミジン系薬剤の投与方法について検討する。

方法: 大腸癌 15 例に対し, 術前に UFT 600 mg を単回経口投与し, 摘出標本より正常粘膜層, 腫瘍組織を採取し, FT-207 濃度は高速液体クロマトグラフィー法で, 5-FU 濃度, Uracil 濃度はガスクロマトグラフィー・マスフラグメントグラフィー法を用いて測定した。また UFT 非投与大腸癌 15 例にて摘出標本の内因性 Uracil を測定した。

結果: UFT を投与した大腸癌における FT-207, 5-FU, Uracil 濃度を正常粘膜層と腫瘍組織との間で比較すると FT-207 濃度は腫瘍組織が正常粘膜層に比べやや高かったが有意差は認められなかった。5-FU 濃度は腫瘍組織が正常粘膜層の約 3 倍, Uracil 濃度は約 3.5 倍と有意に高い値を示した ($P < 0.01$)。また腫瘍組織内における 5-FU 濃度と Uracil 濃度との間には相関係数 0.87 で正の相関が認められた。組織学的 stage から腫瘍組織内濃度をみると, FT-207 では stage III での低値を除けば取り込む量に大きな差は認められなかった。5-FU, Uracil 濃度は stage II, III をピークとして以後減少する変動が認められた。UFT 非投与大腸癌症例における腫瘍内の内因性 Uracil 濃度も stage II をピークとして推移した。

考察: 大腸癌においては病期の進行にともない, 内因性, 外因性いずれの Uracil も腫瘍組織内への取り込みが減少すると考えられた。また UFT 投与例では stage が進むにつれ, 腫瘍組織における Uracil 濃度が減少するため 5-FU の分解抑制が阻害され, 腫瘍内の 5-FU 濃度が低下するものと推測された。

297 ポジトロン CT による固形癌化学療法効果の評価

及川博介・高橋 弘・吉岡孝志
前田俊一・ヤン・ピン・コン・涌井 昭
東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法研究部門

腫瘍細胞の生理学的特性のひとつに, 糖要求性があ

り, glucose の analog である deoxy glucose も glucose と同様に腫瘍細胞に取込まれるが, deoxy glucose-6-phosphate 以上の解糖代謝はされず, 腫瘍細胞に蓄積される。半減期 110 分の ^{18}F をラベルした 2-deoxy-2 [^{18}F] fluoro-D-glucose (^{18}FDG) の体内分布を実験的に AH 272 皮下移植ラットでみると, 腫瘍の摂取率は他臓器に比較して高く, 血液の約 10 倍である。また, 腫瘍組織内では腫瘍部分が多いほど, ^{18}FDG 摂取率は高く, 壊死部分が多いほど, ^{18}FDG 摂取率は低いことが認められた。

ポジトロン CT (PET) は陽電子の消滅により生じた対向 γ 線を同時に測定することで, 陽電子放出核種標識化合物の存在場所が断層表示できる。それゆえ, ^{18}FDG の腫瘍高集積性と本 tomography 機を用い, 臨床的に腫瘍画像が作成できる。その腫瘍画像は腫瘍の形態的变化ばかりでなく, ある程度腫瘍細胞の増減, 偏在, 間質細胞に対する比率, あるいは viability を反映すると考える。

我々は本画像診断 ^{18}FDG -PET システムを, 癌化学療法効果評価に応用している。現在, 1 例を除いた 14 例の進行癌患者で, 形態学的な癌化学療法直接効果判定と, PET の腫瘍イメージ上の count を体重, 投与量などで補正した differential absorption ratio (DAR) の変化比との間には矛盾がなかった。また, 本画像検査を施行した胃癌 8 例において, 腫瘍マーカー (CEA, CA 19-9) が異常値を示さない症例ではマーカーの変動と ^{18}FDG -PET 検査の評価とが異なる症例もあるが, 腫瘍マーカーが異常値を示している症例では, マーカーの変動と ^{18}FDG -PET 検査の評価とはほぼ一致した。

^{18}FDG -PET による画像診断法は癌化学療法効果判定に有用な一法と考える。

298 非小細胞肺癌初回化学療法 1 コース目の効果と 2 コース目以降の治療継続についての検討

竹中 圭・弦間昭彦・林原賢治
吉森浩三・吉村明修・渋谷昌彦
仁井谷久暢

日本医科大学呼吸器科

切除不能非小細胞肺癌に対し, CDDP を含む化学療法が広く施行され報告されているが, 生存の延長に寄与したとする報告は少なく, 不必要な化学療法はできるだけ避けることが望ましい。今回, 初回化学療法 1 コース目の効果と最終効果および予後との関係を検

討し、2コース目以降の治療継続の適応について検討した。

化学療法奏効率は全体で27%で、扁平上皮癌が39%、腺癌が22%であった。また、治療によるresponderはnon-responderに比し有意に生存期間の延長を認めた。

1コース目の効果と最終的な効果との関係を検討すると、PRとなった扁平上皮癌14例中13例が1コース目で50%以上縮小したのに対し、PRとなった腺癌18例中8例は1コース目で50%未満の縮小率で、腺癌は扁平上皮癌に比し、化学療法に対する反応が緩徐な傾向が認められた。

1コース目の効果別に治療継続と予後との関係を検討すると、腺癌、扁平上皮癌共に1コース目縮小率25%未満の症例において化学療法継続の意義は認められなかった。1コース目縮小率が扁平上皮癌は50%以上、腺癌は25%以上の症例は、最終的にPRになる症例が多く、化学療法継続の意義を認めた。

扁平上皮癌の25%以上50%未満の縮小率の症例については、放射線療法への変更も考慮し、化学療法継続の適応は慎重に検討すべきであると考えられた。

299 表在性膀胱癌に対する epirubicin 術後早期注入療法

—副作用の検討—

野田雅俊・雑賀隆史・明比直樹

小橋賢二・津島知靖・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科

棚橋豊子・難波克一

岡山市立市民病院泌尿器科

目的: 表在性膀胱癌に対する再発予防のための術後の膀胱内注入療法はできるだけ早く開始するのが望ましいと言われている。一方、早い時期に開始すると膀胱刺激症状などが強く見られ、術直後の注入を困難にしていた。最近我々は、Doxorubicinの立体異性体であり、doxorubicinとほぼ同等の効果を持ち、膀胱刺激症状が比較的ゆるやかといわれる epirubicin を用いて術直後よりの膀胱内注入化学療法を行い、まずその副作用が患者にとって耐えられるものかどうかを検討した。

方法: T_a または T₁、G₁ または G₂ の表在性膀胱腫瘍の再発例または多発性の新鮮例に対し、epirubicin 20 mg を生理的食塩水 40 ml に溶解し、TUR 終了直後に1回、術後24時間以内に1回の注入を行った。3回目以降は週2回、計9回の膀胱内注入療法

を施行した。

結果: 平成3年4月までに12例の患者に施行したが、全例にスケジュール通りの注入が可能であった。膀胱刺激症状を3例、血尿、発熱を各々2例に認めたがいずれも重篤なものではなかった。他に副作用は認めなかった。術翌日の2回目の注入では、膀胱刺激症状のため2時間保持ができたものは5例(42%)のみであったが、8例(67%)で1時間30分以上の保持ができており副作用の面からは十分施行しうると考えられた。

300 新しい粘膜付着型剤型による膀胱内注入療法の抗腫瘍効果

大町哲史・安本亮二・前川たかし

飴野 靖・河野 学・梁間 真

川嶋秀紀・吉原秀高・和田誠次

岸本武利・前川正信

大阪市大泌尿器科

阪倉氏浩・入谷純光

白鷺

堀井明範・姜 宗憲

大阪鉄道

田中重人

北市民

浅川正純

加納

ピラルピシン 20 mg をヒドロキシプロピルセルロースに混合し、膀胱内に注入後1週間目にその効果を評価した。最終濃度 667 μg/ml 注入後 6, 12, 24, 36, 60, 84 時間目の尿中 THP 濃度はそれぞれ 2.54, 1.45, 1.38, 1.20, 1.21, 1.15 μg/ml と長時間膀胱内に滞留していた。今回の対象は 35 例で satge T 1, T 2 がそれぞれ 28, 7 例, grade 1, 2, がそれぞれ 11, 19 例であった。奏効率は全体で 48.6%, 初回治療群と再発群に分けると、それぞれ 41.2, 55.6% であった。副作用として膀胱刺激症状が 12 例 34.3%, 血尿が 4 例 11.4% であった。以上より本方法は投与回数減らし臨床効果の得られる優れた投与方法と考えられた。

301 急性白血病治療時における初回投与抗生剤 (CTM+GM と CTM+AZT) の検討

竹下明裕・新庄 香・大林包幸

浜松医科大学第3内科

目的: 急性白血病の化学療法時初回に合併した感染症に対する当科の抗生剤の併用療法の有効性について検討した。

方法: 1986年1月から1991年3月までに当科に入院した急性白血病21例 (ALL 9例, AML 12例) の化学療法40回に合併した感染症について検討した。化学療法施行後初回の感染症状出現時に末梢血, CRP, ESR, 培養検査 (咽頭, 喀痰, 静脈血, 尿, 便等) を施行後, 抗生剤投与 (CTM+GM…21回, CTM+AZT…19回) を開始した。CTM と AZT は $1\text{g}\times 4/\text{日}$, GM は $60\text{mg}\times 2/\text{日}$ をそれぞれ点滴静注した。抗生剤投与前後の熱型, CRP, ESR, 培養内

容, エンドトキシンなどの変化, および副作用について検討した。腸内殺菌はST合剤, ファンギゾンシロップ, ポリミキシンBなどにて行われた。検討抗生剤の使用他抗生剤, 抗真菌剤, G-CSF の投与は行わなかった。

結果: 患者の白血球数の最低値は $414\pm 89/\text{mm}^3$ で初回の感染症合併時の平均白血球数は $645\pm 65/\text{mm}^3$ であった。CRP値, ESR値, エンドトキシン値の変動に有意差は認められなかった。熱型, 自覚症状の改善に有意差は認められなかった。有意細菌の消失率, 真菌の陽性率にも有意差は認められなかった。副作用はCTM+GM投与群で1例の軽度の高K血症, 腎機能障害, 1例の薬疹を認めたが, CTM+AZT群には認められなかった。

考案: 急性白血病などの顆粒球減少時の抗生剤の選択は宿主の免疫力低下, 菌交代などの多くの問題がある。CTM+AZTは比較的安全にCTM+GM投与と同等の効果が得られ, 有効な抗生剤の選択の1つと思われた。