

その主なものは、肝機能の異常 14 例 (13.33%)、血液検査異常 8 例 (7.55%)、腎機能異常 5 例 (4.72%) などであった。成人、小児別では成人の方が 30.67% と小児 9.38% より高頻度に異常が認められた。

以上の我が国における成績および外国における多数例の臨床報告から、本剤は腎機能に応じて投与量を設定し、ゆっくり時間をかけて点滴静注することを徹底すれば、多くの薬剤が無効の MRSA による感染症に有用な薬剤と考えられた。

一般演題

001 ED-PCR 法によるブドウ球菌のメチシリン耐性遺伝子ならびに TSST-1 遺伝子の検出

生方公子・杉浦 睦

川上小夜子・紺野昌俊

帝京大・医・臨床病理、同 付属病院中央検査部

中上 智・新田明広・山根明男

湧永製薬株式会社バイオ研究所

検査材料から分離されるブドウ球菌について、臨床側から細菌検査室へ要求されることは、MRSA であるか否かの明確な判断とあわせて、TSST-1 を産生する菌であるか否かということであろう。これらの要望に対し、迅速にしかも確実に応える試みとして、Polymerase Chain Reaction (PCR) 法を応用し、検査材料そのものから直接に、あるいは培地に発育したコロニーから短時間で MRSA と TSST-1 生産性の有無を検索する方法を検討した。メチシリン耐性ブドウ球菌 (CNS も含む) 検索のためのプライマーとしては、*mecA* 遺伝子の一部を、TSST-1 検索のためのプライマーは、TSST-1 構造遺伝子の一部を増幅できるように作成した。これらの対のプライマーは、Biotin あるいは Dinitrophenol で別々に標識されている点の特徴である。増幅された DNA の検出のためには、酵素抗体法を応用した。検査材料の調製は、血液、咽頭、喀痰、膿汁、尿等は、200 μ l のサンプルを出発材料とし、遠心・集菌の後に、溶菌操作を行った。次いで、プライマー Mix 液 (primer+Taq polymerase+Mg⁺⁺ 等の混合液) を加え、PCR 反応を行い、増幅された DNA をストレプトアビジン固定化プレートに固定し、次いで発色液を加え一定時間放置後、405 nm 発色の変化を読み取った。検査材料から出発した場合の判定までの所要時間は 3 時間 15 分、コロ

ニーから出発した場合は、約 2 時間 50 分である。

約 250 検体の各種検査材料について検討した成績では、約 10³/ml 以上のメチシリン耐性菌 (MRS) が検体中に存在した場合には、ED-PCR で *mecA* 遺伝子陽性と判定された。特に、ディスク法あるいは液体希釈法による薬剤感受性検査によって、MRS と判別し難い菌の検出例についても、遺伝子を検索することによって薬剤感受性試験の結果と共に、*mecA* 遺伝子を有している菌であるか否かを報告することが可能であり、臨床上有用であると考えられた。また、TSST-1 生産性の有無も、MRSA の検索と同様、容易に判定できることも、臨床上有用であると考えられた。

003 MRSA のアミノグリコシド修飾酵素と MRSA に有効な抗生物質

近藤信一・池田洋子

浜田 雅・竹内富雄

微生物化学研究所

目的: 臨床分離の MRSA に対する各種アミノグリコシド抗生物質 (AG) の抗菌活性を調べ、それぞれの MRSA が保有している AG 修飾酵素の種類を検討した。また ABK, VCM 以外の MRSA に有効な抗生物質を広く検索した。

方法: MIC は日本化学療法学会法により、Bacto Mueller Hinton Medium による寒天平板希釈法で測定した。MRSA は大阪府の同一病院で 1986 年から 1990 年の間に分離された 50 株を使用した (株式会社武田分析研究所より分譲)。

結果および考察: 市販品 10 種を含む 15 種の AG のうち ABK と 5-Deoxyarbekacin (いずれも $\leq 0.20 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$) は優れた MIC を示し耐性株は認められなかった。SM はこれらに次いだが $> 100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株 (2%) があった。全株を KM 耐性 (98%)、TOB 耐性 (84%)、GM 耐性 (62%)、AMK 耐性 (36%) に分け、AG 修飾酵素を持たない O 型、1 種類の酵素を有する 1a 型 [APH (3')] および 1b 型 [AAD (4',4'')]、2 種類の 2a 型 [APH (2'')/AAC (6') と APH (3')] および 2b 型 [APH (2'')/AAC (6') と AAD (4',4'')] の 5 つの型に分類した。これによって MRSA の性状を容易に知ることができる。

また、AG 以外で MRSA に有効な抗生物質 12 種を見出した。特に、taitomycin (0.013~0.050 $\mu\text{g/ml}$)、bactobolin ($\leq 0.20 \sim 0.39$)、griseolutein A および B (いずれも 0.10~0.39)、macarbomycin (0.05~0.20) は VCM (0.39~1.56) より優れてお

り, novobiocin ($\leq 0.20 \sim 1.56$) も良好な活性を示した。これらの抗生物質についてはさらに検討する必要があると思われる。

004 *S. aureus* に対する arbekacin の耐性化機構

鈴木隆男¹⁾・藤田欣一¹⁾・長町幸雄¹⁾

井上松久³⁾・大久保豊司²⁾・岡本了一²⁾

橋本 一²⁾

群馬大学第一外科¹⁾, 同 薬剤耐性²⁾

北里大学・医・微生物³⁾

前回, arbekacin (ABK) の MRSA に対する評価を報告した。その結果, 当院での過去2年間, *S. aureus* の ABK 耐性菌の分離率は, 549 株中 48 株 (8.7%) で, *in vitro* ABK 耐性変異株の出現率は, ABK 選択濃度が高いほど, 低値を示した。今回我々は, ABK 耐性菌出現機構について, 遺伝学的, 酵素学的に検討したので報告する。

材料と方法: MS 353/pMS 91 (Ap^r, Gm^r) 株から, 各濃度の ABK により耐性変異株を選択した。得られた耐性菌から pMS 91 を形質転換させ, pMS 91 の変異について調べた。さらに ABK 耐性株から pMS 91 を Ethidium bromid 法により除去し, 宿主の変異について調べた。

結果と考察: (1) MS 353/pMS 91 からの ABK 耐性変異株出現率は, $4 \times \text{MIC}$ (6.7×10^{-6}), $8 \times \text{MIC}$ (3.1×10^{-6}) であった。(2) MS 353/pMS 91 の MIC は, ABK 0.78 $\mu\text{g/ml}$, GM 100 $\mu\text{g/ml}$ であり, これに対して MS 353/pMS 91 ABK 耐性菌 (MS 353/pMS 91 M) の ABK の MIC は, $2 \times \text{MIC}$ (12.5~25 $\mu\text{g/ml}$), $4 \times \text{MIC}$ (12.5~50 $\mu\text{g/ml}$), $8 \times \text{MIC}$ (25~50 $\mu\text{g/ml}$) であった。(3) この ABK 耐性菌から pMS 91 M を除去すると, ABK の MIC は, MS 353 の MIC と同値を示した。(4) 一方 ABK 耐性株より pMS 91 を導入した株の ABK の MIC は, 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ であった。(5) 耐性変異株の酵素産生量は元株の 6~8 倍であった。以上から ABK 耐性菌の耐性は pMS 91 上の酵素産生側の遺伝子の変異によるものと考えられた。

005 *In vivo* pharmacokinetic model を用いた MRSA によるマウス呼吸器感染に対する CEZ と IPM の併用効果

岩井芳美・渡辺裕二

波多野和男・峯 靖弘

藤沢薬品工業・開発研究所

目的: MRSA に対し CEZ と IPM との併用により *in vitro* および動物感染モデルにおいて強い相乗効果が認められることを報告した (Chemother. 38(8), 1990)。また, ヒト MRSA 感染症に対しても CEZ/IPM 併用療法で 73.3% 高い有効率を示すことが報告されている (Chemother. 39(2), 1991)。今回, 我々はヒトの血中濃度推移をマウスに再現した *in vivo* pharmacokinetic モデルを用いて MRSA 呼吸器感染症に対する CEZ/IPM 併用効果の臨床的有用性の裏付けおよび投与法の検討を行った。

材料と方法: ICR 系, 雄, 4 週齢のマウスを使用した。感染 4 日前に cyclophosphamide を 200 mg/kg 腹腔内投与したマウスに MRSA の生理食塩水菌液, 約 10^6 cfu/mouse/0.05 ml を経鼻接種した。治療は 0.5~1 時間毎の頻回投与により感染 16 時間後より開始した。各時点での投与量は同感染マウスでの皮下単回投与時の血漿中濃度をもとにして単純加算法でヒト血漿中濃度に近似するよう設定した。投与 6, 24 時間後にマウス肺を摘出し, ホモジナイズ後生菌数を常法に従い測定した。

結果と考察: *S. aureus* 5027 (MIC: CEZ 200, IPM 25.0 $\mu\text{g/ml}$) 感染に対し, 臨床常用量の CEZ 2 g 相当および IPM 0.5 g 相当単独治療時の肺内生菌数 (対数) は 6.54, 6.60 とほとんど無治療群 (7.68) と変わらないのに比べ, 両剤の併用治療により 3.93 と有意に菌数を減少させた。また, CEZ の投与量を 2 g に一定にした時の検討では, IPM 0.5 g, 1 g の併用効果は同等で, 0.25 g 投与では併用効果は認められなかった。さらに, CEZ と IPM の投与を各々 2 時間ずらした場合の併用効果は同時投与と同等で, 時差投与による優位性は認められなかった。

以上の成績より, 人の体内動態を考慮した感染治療モデルにおいて CEZ と IPM の併用療法の臨床的有用性が裏付けられ, また, このモデルが臨床効果を予測するうえで有用性の高いモデルであることが示唆された。

006 高度耐性 MRSA に対する flomoxef と fosfomycin の併用効果

佐々木繁・永田 弘・西村欣也
宗景 正・吉田 勇・三和秀明
井澤政明・吉田 正・島田 馨*

塩野義製薬(株)研究所, 東大医科研感染症研究部*

目的: MRSA による感染症の治療法としての flomoxef (FMOX) と fosfomycin (FOM) の併用治療の有効性を *in vitro* および *in vivo* で評価するために, FIC index と殺菌作用の面から検討した。

方法: FIC index はチェッカーボード法 (Agar 法, Broth 法) で調べた。殺菌作用は SR 3636 (MIC; FMOX 1.56, FOM 12.5 $\mu\text{g/ml}$), SR 5695 (12.5, 100), SP 5762 (25, >1,600), SR 3626 (50, 800), SR 5766 (100, 800) の 5 株の MRSA を用い Auto-simulation system を使用し, FMOX および FOM を 1 時間点滴静注時の血中濃度にシミュレートし作用した。またマウスの腹腔内感染系における *in vivo* での併用効果についても検討した。

結果: (1) MRSA, 40 株中 37 株 (93%) において, FMOX と FOM の相乗効果 (FIC index, <0.5) が認められ, 平均 FIC index は 0.267 であった。併用時の FIC 値が両薬剤とも有効血中濃度 (常用量投与後 3 時間値) 以下に低下した株は 58.1% (18/31) であった。

(2) 高度耐性株を含む 5 株の MRSA に FMOX と FOM を併用しシミュレーション作用を行ったところ, 5 株とも殺菌作用に殺菌効果が認められた。また FMOX MIC が 25.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株では常用量の FMOX または FOM との併用で完全に菌は消失し, FMOX MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株では消失までは至らなかった。

(3) SR 5695 株を用い, FMOX と FOM を併用する際の併用順序について比較したところ, 同時併用もしくは FMOX 先行投与に比べ FOM 先行投与が比較的良好的な殺菌作用を示した。

(4) SR 5695 株を使用した *in vivo* においても *in vitro* と同様に FMOX と FOM の併用効果が確認された。

007 高度耐性 MRSA に対する各種抗生剤と リゾチームの併用効果

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・五島遊智子
東邦大学医学部微生物学教室

臨床材料からの MRSA の分離率は近年ますます増加傾向にあり, 大きな問題となっている。MRSA 感染症の予防および治療を考える上では, 抗生剤を抗菌活性の面からだけでなく, 生体内感染防御因子との関連で捉えることも重要と考えた。今回生体内に広く存在するリゾチームとの関係において, 高度耐性 MRSA 株に対し, 各種抗菌薬がどのような影響を与えるかについて検討を加えた。

本大学大森病院で 1990 から 1991 年に分離され, メチシリンに 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示す MRSA 73 株を実験に用いた。併用効果は抗生剤単独およびリゾチーム添加群での寒天平板希釈法による MIC 測定, チェッカーボード法による FIC index 測定および 540 nm OD での溶菌作用の測定により検討した。

MIC では, 使用したすべての β -ラクタム剤 (CEZ, CTM, CMZ, CAZ, LMOX, FMOX, CZON, IPM) において, 併用により MIC 値の低下が認められた。その中でも PBP 4 に強い結合親和性を示す LMOX, FMOX, IPM に強い併用効果が示された。リゾチームは単独では MRSA を溶菌しない。これには PBP 4 が関与するペプチドグリカンの 2 次架橋が関係する。したがって PBP 4 を強く阻害するこれらの薬剤によりペプチドグリカンが弱体化し, 強い併用効果がみられたと推定される。このことは他の試験においても確認された。一方非 β -ラクタム剤 (FOM, MINO, CPF, VCM) に併用効果は認められなかった。

生体内防御因子との併用効果が高度耐性 MRSA 株に対し示されたことは, 今後抗生剤の抗菌活性を, 生体内との関係においても考慮する必要性を示唆するものと思われた。

008 高度耐性MRSAに対するFMOXとCMD併用の *in vitro* および *in vivo* 効果

豊川真弘・浅利誠志・塚本壽子
網野信行・宮井 潔

大阪大学医学部附属病院中央臨床検査部

目的: MRSA に対する FMOX (floximef) と CMD (cefamandole) の *in vitro* および *in vivo* における併用効果について検討した。

方法: 1989年1月より1991年1月までの2年間のMRSAを対象にチェッカーボード法により種々の抗菌剤に対する併用効果を測定した。同時に、FOM (fosfomycin) に対する耐性度およびコアグララーゼ型を検索した。さらに、比較薬剤中、最も優れた併用効果が得られたFMOX/CMDについて臨床応用した。

結果: FOMに感受性・中等度耐性 (MIC \leq 200 μ g/ml) MRSA 12株に対するFMOX/CMDの併用MIC値は1株を除いて両薬剤共にすべて12.5 μ g/ml以下を示した。高度耐性株 (MIC \geq 400 μ g/ml) に対する併用値は、両薬剤共に12.5 μ g/ml以下を示した株は24株中20株 (83.3%)、25 μ g/ml以下を示した株は23株 (95.8%) という結果が得られた。臨床効果は、36症例中32例において菌の消失が確認された。除菌できなかった4症例では、両薬剤の併用値は有効と判定されたが治療開始までに、すでに10~15日以上経過していた症例が3例および感染病巣部が除菌困難な蝶型骨洞内に確認された症例が1例であった。また、コアグララーゼ型別による検出頻度は、FOM高度耐性株においてII型が最も多く14株 (58.3%) IV型9株 (37.5%)、III型が1株 (4.2%) であった。

考察: FMOXとCMDの *in vitro/vivo* における優れた併用効果はCMDのPBP-2'および4に対する強い親和性が中心的な役割を演じていると考えられる。

010 臨床分離 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対する imipenem と cefotiam, imipenem と minocycline の *in vitro* 併用効果について

新妻一直

福島県立会津総合病院内科

青木富美男

福島県立田島病院検査科

目的: MRSA 感染の問題点は、有効な単独薬剤が少ない多剤耐性であり、治療薬は2種以上の薬剤による併用療法も考慮しなければならない。MRSA を methicillin (DMPPC) に対するMICから中等度 (\leq 100 μ g/ml) および高度 (>100 μ g/ml) 耐性菌とに分け、imipenem (IPM) と cefotiam (CTM), IPM と minocycline (MINO) の *in vitro* 併用効果について検討した。

材料と方法: 1988年6月から'89年7月の臨床分離MRSA (DMPPC \geq 12.5 μ g/ml) 74株を対象とした。併用効果は、MIC-2000 system (Dynatech) を用いた微量液体培地 checker board法により fractional inhibitory concentration (FIC) index を求め、判定した。

結果: ①IPM+CTM: CTMの中等度耐性35株に対するMICを \leq 6.25, 12.5~100, 200 \leq μ g/mlに分けると各々21, 10, 4株でmean FIC indexは各々1.077, 0.433, 0.342であった。高度耐性39株のMICを \leq 100, 200, 400 \leq μ g/mlに分けると各々7, 18, 14株で、mean FIC indexは各々0.179, 0.224, 0.747であった。併用効果は、高度耐性で77%、中等度で25.7%に相乗作用 (FIC \leq 0.5) がみられた。②IPM+MINO: MINOの中等度耐性に対するMICを \leq 0.39, 0.78 \leq μ g/mlに分けると、各々20, 15株でmean FIC indexは各々0.724, 0.693であった。高度に対する検討では各々27, 12株であり、同様に0.602, 1.138であった。相乗作用は高度耐性で22.5%、中等度で40%であった。

考慮: 中等度耐性ではIPMとMINOに、高度ではIPMとCTMに、*in vitro* 併用効果が高い傾向を示した。IPM/CS+CTM投与における臨床的検討では、8例 (すべて高度耐性株) 中5例に臨床効果が得られ、有用性を示す結果となる。

011 MRSA に対する vancomycin (VCM) と β -ラクタム剤の *in vitro* における併用効果 (第2報)

長谷川裕美・江成唯子・青木宏介
柴田雄介・菊地 賢・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: 第39回化療総会にて, MRSA に対し, vancomycin (VCM) と flomoxef (FMOX) は併用効果を認めたが, VCM の作用濃度が高くなると, 殺菌作用, および postantibiotic effect (PAE) すなわち再増殖抑制作用のいずれも, 併用効果が減弱傾向を示したことを報告したが, 今回, VCM と β -ラクタム剤の併用時にも同傾向が認められるかどうか, *in vitro* にて検討した。

材料・使用薬剤: VCM, cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM), imipenem (IPM), 使用菌株: MRSA TW 39, TW 63 (VCM 感受性, CMZ CTM IPM 耐性) の2菌株を用いた。

方法: 使用2菌株に対して, VCM または β -ラクタム剤のいずれか一方の濃度を変化させ, 同時併用作用した場合の(1)殺菌曲線, (2)2 h 作用後の PAE を求めた。

結果: (1) VCM 1/4 MIC と β -ラクタム剤 1/8~2 MIC 併用時の殺菌作用は, β -ラクタム剤濃度に依存して増強したのに対し, β -ラクタム剤 1/4 MIC と VCM 1/2, 4 MIC 併用時の6 h 後の生菌数変化 ($-\Delta \log_{10}$ cfu/ml) は, TW 39 では, ①VCM+CMZ: 2.8, 1.6, ②VCM+CMZ: 2.0, 1.7, ③VCM+IPM: 3.6, 3.0, TW 63 では, ①2.6, 2.0, ②1.7, 1.5, ③4.2, 3.5 と, VCM 4 MIC 時に殺菌作用に減弱傾向を認めた。(2) VCM 1/2 MIC と β -ラクタム剤 1/2~4 MIC 2 h 併用時の PAE (h) は, β -ラクタム剤の濃度に依存して延長したのに対し, β -ラクタム剤 1/2 MIC と VCM 1, 8 MIC 併用時は, TW 39 では, ①3.3, 3.2, ②4.6, 3.6, ③5.7, 4.8, TW 63 では, ①1.8, 1.7, ②3.2, 3.1, ③4.5, 3.3 と, VCM 8 MIC 時に短縮傾向を認めた。

考察: MRSA に対する VCM と β -ラクタム剤の併用療法では, VCM の増量が併用効果増強に結びつかない可能性が示唆された。生体に対する安全性や耐性菌の問題等も考慮すると, より優れた臨床効果を期待するためには, 投与量, 投与時間を含めた併用投与計

画が重要になると考えられた。

012 MRSA に対する抗菌薬療法の検討

5. Vancomycin (VCM), arbekacin (ABK), rifampicin (RFP) の殺菌力の比較

青木泰子・柏木平八郎・林 英生
筑波大学臨床医学系内科, 基礎医学系微生物

目的: 高度耐性 MRSA に対する適切な抗菌薬療法を見いだすため, 3薬剤の殺菌力を比較した。

方法: 敗血症由来 MRSA で, MIC が VCM, ABK: 1 μ g/ml, RFP < 0.01 μ g/ml 以下の6株を選び, 10^8 CFU/ml の菌液と, 各薬剤を incubate し, 経時的に生菌数を測定した。再増殖を認めた場合は, 再増殖菌を薬剤含有培地に塗抹して生育状況を観察した。また, 各々の菌株の単一コロニーから培養した菌液を薬剤含有培地に塗抹して, 生育状況を比較した。

結果: VCM (20, 5 μ g/ml) は6時間後の菌数減少は弱く, 24時間以降に殺菌効果が認められた。1.25 μ g/ml では, 4菌株で再増殖を認めたが, 再増殖菌は VCM 4 μ g/ml 含有培地では生育しなかった。ABK (32 μ g/ml) は全株に短時間で優れた殺菌効果を示した。8 μ g/ml では2株, 2, 0.5 μ g/ml では全株に再増殖が認められ, 再増殖菌の一部は4~16 μ g/ml の ABK 含有培地に生育した。RFP は各濃度で, 複数の検体の一部に再増殖が観察され, 再増殖菌は100 μ g/ml の RFP 含有培地に生育した。接種菌量を 10^8 CFU/ml に増加させると, すべての検体で再増殖が観察された。被検菌の単一コロニーから得られた菌液を薬剤含有培地に塗抹すると, VCM は, コロニー間の差異が少なく, 4 μ g/ml 以上では生育しないのに対し, ABK はコロニー間の差異が大きく, 10^{-4} ~ 10^{-6} の頻度で4 μ g/ml 含有培地への生育が認められた。RFP は, 各コロニーとも, 約 10^{-7} の頻度で100 μ g/ml 含有培地への生育が認められた。

考察: MRSA に対する殺菌力は MIC のみでは判断できず, 殺菌曲線の比較が重要であること, 薬剤の存在下での菌の再増殖の一部は, 菌株に混在している耐性コロニーの選択的増加によることが示唆された。

013 MRSA に対する ABK の殺菌作用, および PAE の検討

閑野麻紀子・渡辺 宏
蘇武建一・渡辺忠洋
明治製菓薬品総合研究所

目的: MRSA に対する ABK, VCM, MINO の殺菌作用, PAE および薬剤除去・再添加による殺菌作用を *in vitro* にて検討した。

材料と方法: 臨床分離 MRSA 1,936 株 (振盪培養法による MIC: ABK 1.56, VCM 1.56, MINO 0.39 $\mu\text{g/ml}$) を用い, 殺菌作用は各薬剤を同一濃度およびヒト血中濃度を考慮した濃度, PAE は同一濃度を 1 および 2 時間作用した場合および血中濃度考慮した濃度, 作用時間で検討した。薬剤除去・再添加による殺菌作用は, 薬剤を作用後除去し, 2 または 4 時間後に同一薬剤を再添加し生菌数を測定した。

結果: 1) 殺菌作用: 各薬剤 0.78, 1.56, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 作用時, ABK は濃度依存的に強い殺菌作用が認められ, VCM では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で菌の増殖が見られ, それ以上の濃度では静菌的に作用していた。MINO は各濃度共, ほぼ静菌的であった。血中濃度を考慮した濃度 (ABK 4, VCM 20, MINO 1.5 $\mu\text{g/ml}$) 作用では ABK に強い殺菌作用が認められたが, VCM と MINO は静菌的であった。

2) PAE: 各薬剤 0.78, 1.56, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 作用した場合, ABK 1 時間作用で 2.3~3.2 時間, 2 時間作用で 3.0~3.8 時間, VCM で 0~0.4 時間および 0.4~1.3 時間, MINO は 2.4~2.8 時間および 3.0~4.5 時間の PAE を示した。

3) 薬剤除去・再添加による殺菌作用: ABK は 4 $\mu\text{g/ml}$ 1 時間作用, VCM は 20 $\mu\text{g/ml}$ 2 時間作用, MINO は 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 1 時間作用後薬剤を除去し, 各薬剤を同濃度および 1/2 濃度再添加した。ABK では薬剤除去 2 時間後に再添加した場合短時間殺菌の増強が見られ, 4 時間後再添加で殺菌作用の低下が見られた。VCM では薬剤除去 2 時間後再添加に若干菌数の減少が見られ, MINO は再添加による変化は見られなかった。

今後は今回の結果をふまえ, 投与量・投与間隔等の検討を行う予定である。

014 近年に分離した MRSA の生物学的性状

出口浩一¹⁾・横田のぞみ¹⁾・古口昌美¹⁾
中根 豊¹⁾・鈴木由美子¹⁾・深山成美¹⁾
石原理加¹⁾・小田清次¹⁾・橋本 一²⁾
東京総合臨床検査センター研究部¹⁾
群馬大学医学部微生物学教室²⁾

演者らは 1987~1988 年に分離した MRSA の多くは, β -ラクタマーゼ産生性と DMPPC の MIC 値が逆相関すること, さらに他の生物学的活性も低下していることを別報で報告したが, 本報では 1990 年分離株の各種生物学的性状を検討した。

検討方法: 1990 年に分離した MRSA 1,047 株を対象にコアグラマーゼ型別によるアシドメトリー法の PCG 基質反応と DMPPC, CMZ, ABPC の MIC 値との相関, さらに一部の株を用いてコアグラマーゼ力価, レシチナーゼ活性, DNase 活性, ヘモリジン活性を検討した。

結果: 1990 年分離株においても β -ラクタマーゼ産生性と DMPPC の MIC 値は逆相関を示し, アシドメトリー法の PCG 基質 (-) の株は 1,047 株中の 694 株 (66.3%), そのうちの 672 株 (96.8%) は DMPPC の MIC 値が $>100 \mu\text{g/ml}$ だった。そして, アシドメトリー法の PCG 基質 (-) を示す株の割合は, 1987~1988 年分離株に比較して有意に増加していた ($P < 0.001$, χ^2 検定)。さらに, これらアシドメトリー法の PCG 基質に (-) の株の多くはコアグラマーゼ力価, レシチナーゼ活性, DNase 活性も低下していたが, ヘモリジン活性はコアグラマーゼ型によりバラツキが認められた。

考察: 近年に分離される MRSA の多くが, β -ラクタマーゼ産生性と DMPPC の MIC 値が逆相関し, さらに高度の MRSA の多くがコアグラマーゼ力価などを低下させるのは, PBP-2' などの産生機構が MRSA の生物学的活性を抑制する何らかの仕組みの一つとして働いていることを示唆しているものと考えられる。

文献: 出口浩一, 橋本 一, 他; 第 64 回日本細菌学会総会 p.288, (大阪) 1991

015 イミペネム使用中の患者からの検査材料
にみられる遅発育性の MRSA について

川上小夜子¹⁾・杉浦 睦²⁾・生方公子²⁾
紺野昌俊²⁾・奥住捷子³⁾

¹⁾ 帝京大・医・附属病院中央検査部

²⁾ 同 臨床病理

³⁾ 東大・医・附属病院・中央検査部細菌検査室

イミペネムは、重症感染症に多く使用され、一部には、MRSA に対しても他の β -ラクタム薬に比して感受性がやや良好に判定されることから、MRSA 感染症に対しても他の β -ラクタム薬との併用が試みられている。しかしながら、本薬剤を投与されている患者由来の検査材料を調べていると、通常行っている培養時間内では菌の発育が認められないにも関わらず、2 日以上経過してからようやくコロニーとして認められる程度に発育してくるブドウ球菌のあることを見いだした。もちろん MRSA である。

症例は、76 歳の男性で膀胱癌に罹患していた症例であったが、MRSA が入院 2 日目から分離され始めたため、翌日からイミペネムが使用された。発育の遅い MRSA は 5 日目の尿から出現し始めている。これらの発育の遅い MRSA は、血液寒天培地上では 24 時間培養ではほとんどコロニーを形成せず、2 日以上経過してからごく微細なコロニーとして発育してきた。同時に用いているマンニット食塩培地上には、血液寒天培地に比して明瞭なコロニーの形成と 3 倍近い数の発育が認められた。

同様の現象は、イミペネム/シラスタチン合剤 (250 mg/250 mg) を生体内に投与した際の尿中濃度にシミュレートした試験管内実験においても確認された。この発育の遅い MRSA をグラム染色すると、グラム陽性に染色され難く、細胞壁部位が著しく損傷を受けていることが推測された。用いている培地の浸透圧を測定すると、通常の血液寒天培地では 250 mOsm/l 程度であるのに対し、マンニット食塩培地では 2,310 mOsm/l と高張であり、この浸透圧の違いが発育してくる菌数に関わっていると推察された。

本現象は、ペニシリンによって誘導される L-form に近いものと推察されるが、イミペネムが他の β -ラクタム薬に比し、細胞壁の肥厚化に関与するとされる PBP-4 にきわめて高い親和性を有しているために、生じやすいものと考えている。

017 日本大学板橋病院における MRSA 薬剤
感受性の推移について

阿久津昌久・岩井重富・田中日出和
加藤高明・国松正彦・佐藤 毅

日本大学医学部第 3 外科学教室

河野均也

同 臨床病理学教室

矢越美智子

日本大学板橋病院中央検査室

日本大学板橋病院において 1988 年 1 月から 1990 年 12 月までの 3 年間に、入院患者から提出された臨床材料より検出された MRSA は 2,184 株であり、このうち 1,798 株に対して薬剤感受性試験を 3 濃度ディスク法を用いて行い、その推移を検討した。この 3 年間の月別 MRSA 検出株数から MRSA はいまだ増加傾向にあり、月別薬剤感受性試験結果から感受性株が非常に少なく、多剤耐性化していることが分かった。PCG, ABPC, CEZ, FOM, EM, CLDM の各抗菌剤は、80%~95%以上が耐性株であり、耐性株と感受性株の比率には大きな変化を伴わなかった。これらの中には CEZ, FOM, CLDM のように感受性値 3+ の感受性株を比較的多く持つ株もあった。MCIPC, CMZ, GM, AMK, IPM, MINO, NFLX, OFLX の各抗菌剤は、この 3 年間に耐性株と感受性株の比率が大きく変化した薬剤である。特に MINO の変化は激しく、100%が感受性株であったが 1 年 6 か月の間に耐性株が急増しほぼ 50%となった。MCIPC, CMZ, IPM, NFLX の耐性株と感受性株の比率は一定の大きな周期で変化し、しかもこれらの抗菌剤は同じ時期、同じ周期で変化していた。GM, AMK は、ひと月ごとに数値が変化していて一定のパターンは見いだせなかった。

018 血液由来黄色ブドウ球菌 (SA) の多数薬剤に対する最小発育阻止濃度の経年変化

畠山 勤・田中章子・石浜裕美子
田淵明子・安達桂子・上條仁子
東京都老人医療センター細菌検査室
増田義重・深山牧子・稲松孝思
同 感染症科

目的: 近年 MRSA の蔓延とともに, 血液培養から MRSA が分離される例も増加してきている。その薬剤感受性も, 抗菌剤の使用状況につれ変化してきているため, 血液由来の SA につき, 各種薬剤に対する MIC の経年的変化を検討した。

対象・方法: 過去 17 年間で 4 期 (I: 74~78, II: 79~81, III: 82~85, IV: 86~90) にわけ, 各期間に血液から検出された SA のうち, 同一時期に同一病棟から検出されたものを除いた各 20 株を対象とした。MIC 測定は MIC-2000 による微量液体希釈法によった。

結果: MRSA (MIPIC \geq 4 μ g/ml) は I 期 5%, II 期 50%, III 期 55%, IV 期 65% と増加した。MRSA 全 35 株の VCM, Teicoplanin, RFP, ST に対する MIC は全株 2 μ g/ml 以下であり, MINO, OFLX, ABK, IPM では 5~30% の株が耐性であった。MIC₉₀ の経年変化では CMZ, FMOX は II 期で 32 μ g/ml, III, IV 期では \geq 64 μ g/ml であった。MINO, OFLX, IPM は II 期で高感受性だが, 以後経年的に耐性化が進み, 特に IPM は \geq 16 μ g/ml の株が II 期に出現し始め, III, IV 期には過半数を占めた。MSSA の CP, ST, CLDM, EM に対する MIC は I 期に比べ, II~IV 期では 2 管から 10 管の改善がみられた。MRSA の ABPC に対する MIC は β -ラクタメースにより 1 管程度の改善がみられた。

考察: 血液培養由来 SA に占める MRSA の割合は増加しているが, その薬剤感受性パターンは年々変化しており, MRSA 出現当時感受性を示した IPM, MINO などの薬剤にも耐性化が進んでいる。また MSSA の EM, CP, CLDM, ST に対する感受性は近年回復している。

019 黄色ブドウ球菌の分離状況と薬剤感受性について (第六報)

—MSSA, MRSA の NFLX 耐性比較—

富澤和広¹⁾・佐藤重明²⁾
鹿島労災病院薬剤部¹⁾, 内科²⁾

目的: 我々は第 33~37 回本学会において, 1985~1989 年までの *S. aureus* の分離状況, 薬剤感受性, coagulase 型別, 抗生物質の使用状況について報告した。今回 1990 年の分離株を加え MRSA, NFLX 耐性 *S. aureus* (以下: NRSA) の分離状況, 薬剤感受性について抗生物質の使用状況を加味し検討したので報告する。

対象・方法: 1985 年 1 月から 1990 年 12 月までに当院 (ベット数: 300 床) 臨床検査科より各種臨床材料から分離・同定された *S. aureus* 1,289 株を用いた。MIC は日本化学療法学会標準法に従い ABPC, DMPPC, MCIPC, CET, CEZ, CMZ, CMD, FMOX, CTM, CFT, NFLX, OFLX, LFLX, MINO, GM, EM, CLDM の 17 薬剤について測定した。

結果: ニューキノロン剤の使用状況は 1985~1990 年間で 7.83/14.76/14.57/18.08/19.44/20.59 (kg) と著明に増加し, セフェム系注射剤では 39.89/50.26/49.10/36.46/34.16/36.87 (kg) と減少傾向が認められる中で第三世代セフェム系の占める割合は 43.4/48.0/50.3/79.1/65.6 (%) と増加傾向を示した。MRSA, NRSA の分離頻度は入院由来で著明な増加傾向を示し, MRSA では 11.3 (8/71), 19.2 (15/78), 61.1 (55/90), 42.0 (37/88), 78.2 (104/133), 85.6 (161/188) % であり, NRSA では 8.5 (6/71), 16.7 (13/78), 41.1 (37/90), 42.0 (37/88), 72.2 (96/133), 74.5 (140/188) % であったが, NRSA の増加は MRSA 中 NRSA にあり, ニューキノロン剤前投与状況でも MSSA 中 NRSA と MRSA 中 NRSA には反転現象がみられ薬剤使用の有無にかかわらず耐性株が多く認められたことからその最大要因は MRSA であることが示唆された。

結論: このような現状を踏まえ徹底した消毒を行うとともに抗生物質の選択・使用方法についても現在検討中である。

020 当院で経験した MRSA 感染症
一患者背景と検出菌の性状について—

石原潤一・金光裕仁・桐戸敬太
内田 潤・斉藤恵男
山梨赤十字病院内科

豊永義清
同 小児科

1989年からの2年間に山梨赤十字病院において13例のメチシリン耐性ブドウ球菌(以下, MRSA)感染症を認め, 22株を検出した。MRSAのコアグラーゼ型とエンテロトキシン型は, 1989年II C型が5例, II not typableが8例であったが, 1990年はII B型が1例, II C型が8例でありII C型の増加を認めた。1989年度のファジー型は, 1RTDでIII型が2例, Not Typableが11例, 100RTDではIII型が5例, Not Typableが8例でありNot Typableが多かった。

MRSA 22株に対する16剤の抗菌剤の薬剤感受性については, ゲンタマイシン, ネチルマイシンのアミノグリコシド系は優れた抗菌力を有し, 特にゲンタマイシンは諸家の報告とは異なり, 当院では有効な薬剤であることが示唆された。これは当院でのゲンタマイシンの使用頻度が低いためと思われる。ミノサイクリンも良好な抗菌力を有したが, 一部耐性菌を認めた。バンコマイシンは1990年度のみであるが, 優れた抗菌力を有した。

13例のMRSA感染症中, 12例は基礎疾患を有し入院中に発症しているため, 院内感染および抗菌剤の長期投与による耐性化と思われる。5例は化学療法でMRSAが消失し細菌学的に有効であった。また, 死亡した症例の直接死因はMRSA感染症ではなく他疾患であった。今後, 特にcompromized hostに関しては院内感染の予防と適切な抗菌剤の投与が必要である。

021 MRSA 検出検体中の同時分離菌種の検討

四方田幸恵・高橋綾子・角田佐穂里
倉林良幸・小林 功
群馬大学医学部臨床検査医学・中央検査部

井上松久
北里大学・医・微生物

目的: 近年MRSAによる感染症が増加し, 治療上大きな問題となっているが, 投与する薬剤によっては新たな菌交代の危険性を含んでいる。そこでMRSAの検出された検体から, 同時にどんな菌種が分離されているかについて検討したので報告する。

対象・方法: 群大病院で1990年7月から1991年6月までの1年間にMRSAの分離された症例を対象とした。薬剤感受性は一濃度ディスク法を, 同定はアピシステム(アスカ)を用いた。

結果: 1. MRSAは入院患者, 特に外科系の化膿巣やドレーン, 体腔液から多く分離されており, 外来患者から分離されたMRSAは皮膚科の膿と耳鼻科の耳漏由来がほとんどであった。2. 呼吸器系検体ではグラム陰性菌, 特に*P. aeruginosa*との同時分離例が多く, 次いで*X. maltophilia*, *E. aerogenes*, *A. calcocecticus*等の多剤耐性菌が多く分離された。3. 尿の87%は複数菌の分離例であった。4. ドレーン, 体腔液の約半数は複数菌の分離例であった。5. 膿の55%, 耳漏の72%の症例は他種の菌が同時に分離されており, 中では*P. aeruginosa*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*が比較的多かった。6. 繰り返しMRSAの分離された症例を追跡すると, 同時分離菌種は多様に変化しているものが多かった。

考察: MRSAの検出された検体の52~87%から同時に他の菌種が分離されていた。今回の検討から, MRSA感染症に対する薬剤の使用に際しては, 有効薬剤による菌交代として新たに分離される菌についても考慮が必要であろう。

022 重症障害者施設で分離された黄色ブドウ球菌の抗生剤感受性, 特にMRSAの検出率と抗生剤使用傾向について

平山敬子・楠 祐一・吉岡 一
北海道療育園

北海道療育園は325名の重症児者が入所している施

設で、入退園者は年間10名程度と少なく、外部からの影響が少ない環境下にある。我々はこの当園で分離された黄色ブドウ菌の各種抗菌剤に対する感受性と抗菌剤使用状況の関係について検討した。

1990年2月から1991年1月末までの1年間に分離された黄色ブドウ菌122株のうち約50株について調べた。株の由来は喀痰と咽頭スワブが80%、膿と分泌物が8%、その他である。MICが16 μ g/mlまたはそれ以上を耐性とする、PCGに対しては92%、DMPPCは58%、CEZは51%、CZONは13%、EMは38%、GMは12%がそれぞれ耐性であった。すなわちMRSAは58%の分離率であった。

一方、MINOは2 μ g/ml以下、OFLXは8 μ g/ml以下、ST合剤とVCMは4 μ g/mlで全株が発育抑制され、これらの抗菌剤には耐性菌を認めなかった。

コアグラゼ型をみると、MRSAはI型が80%、MSSAはVII型が71%であった。

同時期の当園の年間抗菌剤使用量は5,377gで、入所児者1人あたり17gであった。このうちいわゆるセフェム剤は4,000gで77%、ペニシリン系抗生剤は670gで12%の割合となり、これら両者で90%の高率を占めた。このことはペニシリン剤、セフェム剤に対する高い耐性率を説明するものであろう。一方GMは使用量が3.4g(0.1%)にすぎず耐性率は12%と低く、またOFLX、VCM、TCなど使用率の低いものではほとんど耐性を示すものはなく、黄色ブドウ球菌の耐性は抗菌剤使用傾向を反映するものと思われた。

024 臨床分離株 *S. aureus* に対する ST 合剤の薬剤感受性試験について

後藤美江子・鍛冶佳子・岡 慎一
古川恵一・木村 哲・島田 馨
東京大学医科学研究所・感染症研究部

近年、多剤耐性のMRSA感染症が増加し、問題となっている。有効薬剤としてVCMなどが報告されているが、治療上難渋する場合が少なくない。最近、ST合剤の有効性が再認識され、注目されている。しかし、本剤の薬剤感受性試験の成績は測定条件により、大きく影響されるのでどのような条件が良いかを検討した。さらに1991年に分離された*S. aureus*に対するST合剤の抗菌活性を検討した。

方法: 寒天希釈法を用いた化療法の条件(Chemother. 21: 67~74, 1973)を参考にし、1991年に分離された*S. aureus* (MRSA; 55株, MSSA; 62株) に対す

る本剤の薬剤感受性試験(MIC, MBC)を微量液体希釈法にて行い、7.5%ウマ溶血液、接種菌濃度(約10⁶/well, 10⁴/well)、4%NaCl, Ca⁺⁺; 50 mg/ml & Mg⁺⁺; 25 mg/ml、培養温度(37°C, 30°C)の影響を比較した。

結果: ウマ溶血液無添加の場合、NaCl無添加およびCa⁺⁺・Mg⁺⁺添加、約10⁶/well菌接種の系においてMICの判定が最も困難であり、MBC値も高値を示した。ウマ溶血液を添加した場合、それらの影響は減少し、判定も容易になり、MICとMBCの相関が優れていた。培養温度30°Cでは37°Cの場合に比し、一律1~2管のMICの減少をみた。ウマ溶血液添加、4%NaCl添加、Ca⁺⁺・Mg⁺⁺無添加、約10⁴/well菌接種、37°C培養の条件時の本剤のMIC値をTrimethoprimの濃度にてまとめると、MRSAおけるMIC₉₀は0.156 μ g/ml、MSSAに対するMICはすべて0.039 μ g/ml以下であった。

結論: ①微量液体希釈法の場合、MIC判定の客観性、再現性から、7.5%ウマ溶血液の添加が必要で、接種菌濃度は約10⁴/well)が適当と思われた。②ST合剤はMRSAに対しても高い感受性を示したが、MSSAにおいてより良い感受性を示した。

025 FOM と IPM の併用療法で半減させ、ABK (硫酸アルベカシン) で治癒した MRSA 2 症例

織田 俊
横山記念病院外科

目的: 院内感染で現在問題になっているMRSA感染症を2例経験した。いずれも他院よりの感染症患者の転院によるもので、院内に多発する前に早急に手を打った。症例1は44歳男性頭部挫傷。症例2は74歳男性脳出血後麻痺リハビリ中、他院からの有感染患者より感染。

方法: 患者を個室に隔離、消毒励行、カウンテクニック施行、症例1. ディスク法で感受性すべてR、そこで女子医大の報告を参考して併用治療することとした。FOM 2g+生食100×2. 1時間後にIPM 1g+生食100×2. 2週間施行。尿と糞便はnegativeとなったが、喀痰と咽頭液はMRSA(+)であった。ここでABK 100mg+生食100×2. 7日間投与、喀痰咽頭ともnegativeとなった。症例2. 血液MRSA(+) 糞便MRSA(卍)やはりFOM 2g×2. 1時間後にIPM 1g×2. 14日間投与、血液はnegativeになったが、糞便は(卍)→(+)であった。そこで

ABK 200 mg×2. 7日間連続投与して negative となった。

結論: 院内にびまん性に多発する前に早急に手を打ち著明な効果を得た。FOM+IPM の併用療法と時間差使用, そして残った MRSA に対し ABK (硫酸アルベカシン) を使用, 計 3 週間で院内から MRSA を消滅させた。併用療法の mechanism と時間差使用 ABK の使用の timing について述べた。

029 薬剤感受性と抗生物質の使用状況

佐藤 清

北大医学部付属病院検査部

斎藤 玲

北大医療技術短期大学部

秋元次夫・宮崎勝巳

北大医学部付属病院薬剤部

1. はじめに: 北大病院における抗生物質の年度別使用状況と薬剤感受性試験の成績等について検討したので報告する。

2. 方法: 抗生物質使用量状況については 1987 年, 1988 年, 1989 年度における使用量について検討した。薬剤感受性試験は経年的に各年度の一定期間 (4~6 月, 8 月) に分離された株について 2+~3+ の感受性の成績を検討した。菌株は分離頻度の高い *S. aureus*, *Enterococcus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* の 4 菌種である。

3. 成績: 内服剤の総使用量は 87 年で 113,624 g 88 年 92,572 g 89 年 103,912 g であった。薬剤別ではペニシリン系で各次年で 17%, 14%, 13.7% と 87 年にくらべて減少していた。セフェム系は 36~32%, ピリドンカルボン酸では 19~19.6% であった。しかし年度別使用量では 36~32% と若干減少傾向を示していた。注射剤は 87 年 185,115 g 88 年 160,172 g 89 年 138,968 g でペニシリン系は 32%, 27%, 24% と漸減傾向であった。

セフェム系は 56%, 55%, 57% と横ばい傾向を示していた。

内科系の注射剤総使用量は 87 年 69,814 g 88 年 54,978 g 89 年 50,422 g でありペニシリン系で 41%, 32%, 31% と漸減しており, セフェム系では 42~41% と変化は認められなかった。アミノグリコシド系では 4%, 9%, 8% と増加を示していた。

外科系では 87 年 115,301 g 88 年 105,194 g 89 年 88,546 g で, ペニシリン系 27%, 24%, 19% と減少を

示していた。セフェム系では 64%, 62%, 66% で CTM, CMZ, FMOX, CZX, LMOX の各剤が主でその量は内科系より多く使用されていた。

感受性の成績は, *S. aureus* では PCs 3 剤で 1987~1988 年度で感受性株は 83~20%, CEPs 3 剤も同様に 92~68% と減少し GM も 60% と耐性傾向が認められた。*Enterococcus* は ABPC 以外の薬剤に対して 62~2% と感受性株は低くきわめて耐性傾向が顕著であった。

E. coli では, CEPs, GM に良い感受性を示し分布株は 95~100% であった, しかし ABPC と PIPC は 60% と中等度の感受性分布であった。

P. aeruginosa の感受性株分布は PIPC で 70~60% CZX, LMOX 60~19% と PIPC より低く GM は 70% 以上の感受性を示していた。

MINO は 11~4.6% と耐性化が顕著であった。

030 1990 年分離病巣由来細菌の薬剤耐性

群馬県病原微生物情報研究会 (会長 橋本 一)

田中徳満, 他

群大医, 微生物

我々は群馬県内の各病院における患者材料からの病原菌の分離, 同定, 薬剤感受性測定結果の情報を収集し, 県内の感染症に対する疫学情報, 特に病原微生物解析の面より検討した情報を得ることを目的とし, 1972 年より活動してきた。本報告は 1990 年 1 月より 12 月までの結果をまとめたものであり, 臨床材料から分離された菌株を入院と外来に患者を区別して統計処理を行った。

1. 検査材料と分離菌種

情報提供は 8 機関で, 結核菌検索を除いた 1 年間の取扱い検査検体数は 34,183 件であり, そのうち培養菌陽性検体数は 15,769 件 (46%) であった。複数菌が分離される場合が多いため, ほとんどの施設で分離件数より同定株数の方が多くなっている。

同定された株のうち 16,502 株について検査材料別に検出菌の分離頻度をみると, 尿由来菌が最も多く 3,720 株 (23%), ついで喀痰 (20%), 膿 (17%), 咽頭 (16%) の順であって, 数年来大差なく, その変動は 2% 以内である。

各種材料から最も高率に分離される菌は黄色ブドウ球菌 (16.3%) で, この 10 年間一途に増加してきた。ついで緑膿菌 (10.1%), 大腸菌 (7.4%), コアグラ-ゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) (7.2%) の順である

が、入院例では緑膿菌、カンディダ、腸球菌などの日和見感染菌が多い。

2. 薬剤耐性

3施設以上に共通する22薬剤について耐性菌の分離状況を検討した。グラム陰性菌では緑膿菌、エンテロバクター、サイトロバクター、セラチア、アシネトバクターに有効な薬剤が少なく、グラム陽性菌では黄色ブドウ球菌、CNS、D群レンサ球菌、腸球菌などに多剤耐性菌が多い。院内感染で特に問題とされるMRSAの分離率は増加傾向にあり、特に入院例からの分離率が高いが、MSSAの分離率は減少しつつあることが示された。

031 喀痰から分離した主要菌種の抗菌薬感受性

イミペネム薬剤感受性研究会

猪狩 淳

順天堂大臨床病理

小栗豊子

順天堂大医院中検

気道由来主要臨床分離菌株の抗菌薬感受性を、全国的規模で、調査した。

調査期間は1990年9月～12月の4か月。参加施設は全国各地の337病院。検討に供した菌株数は総計21,010株。薬剤感受性は昭和一濃度ディスク法とトリディスク法(栄研)により測定。対象菌種は*S. aureus*, CNS, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*の7菌種、抗菌薬はPC剤4剤、CEP剤13剤、AMG剤3剤、MINOとCLDM。

なお、ディスク法により(卅)を示した株を感性とし、集計した。

1. イミペネムに対する感受性

S. aureus, CNSの感性率は他剤に比し劣り、それぞれ51%, 61%, *H. influenzae* 87%, *P. aeruginosa* 76%, 他の菌種では90%以上の感性率であった。

2. 各菌種の各種抗菌薬に対する感受性

S. aureus, CNSでは、MINO以外の薬剤に対し感性株が少なく、*S. pneumoniae*は90%以上の株がPC剤、CEP剤に感性であった。*K. pneumoniae*はCEP剤、AMG剤に対し感性株が多く、*S. marcescens*はIPMに90%以上、AGM剤に70～80%、第3世代セフェム剤には80%台の感性率を示したが、CPZには51%の感性率であった。*P. aeruginosa*は、TOBには

84%の株が、GM, AMKには84%の株が感性であった。IPMには76%, CFSには73%, CAZには67%, PIPCには51%の感性率であった。

なお、*S. aureus*, CNSでは、IPM, MINOに対する感性率が年次的に低下が認められた。

032 *S. milleri* groupに対する各種抗菌剤の唾液中殺菌力とPAE

山田英樹・長谷川美幸

金山明子・小林寅詰

三菱油化ビーシーエル・化学療法研究室

金子明寛・山根伸夫

足利赤十字病院・口腔外科

1989年Coykendalは、*S. milleri* group (*S. intermedius*, *S. anginosus*, *S. constellatus*)をDNAハイブリダイゼーションを用いた同定法で、3種は同一菌種であり、*S. anginosus*として一括するよう提唱したが1991年Robertらは、I.J.S.B.に別菌種として掲載している。また本菌群は、健康人唾液中には多く存在せず、感染症患者口腔より多く分離され、比較的単独感染も惹起しやすいと考えられている。

本年化療総会で我々は、感染症から分離したOral Streptococciに対する β -lactam剤の唾液中殺菌能やPAEについて報告した。今回はいわゆる*S. milleri* groupを試験菌として β -lactam剤、マクロライド系テトラサイクリン系およびニューキノロン系薬剤の唾液中における殺菌力について検討した。唾液は健康人から得られたもの、感染症患者からのものについては検討した。その結果、BHI中に比べ唾液中では抗菌力の増強を認めた。これら*S. milleri* groupの3菌種間でも殺菌様式は異なり、薬剤ではOFLX, ABPC, CFTMの唾液との増強効果が強い傾向が見られた。また、熱処理唾液では増強効果が弱く、感染症患者唾液中ではABPCの作用が低下する結果となった。さらに唾液中リゾチーム活性は健康人より感染症患者の方が明らかに高かった。今後これらの要因について検討を続ける。

033 PCG 耐性肺炎球菌の検出法に関する研究 (第二報)

畠山靖子・久保勢津子・渡辺正治

石山尚子・斉藤知子・菅野治重

千葉大学医学部附属病院検査部

目的: 最近ペニシリンG (以下PCG) に低感受性を示す肺炎球菌が、臨床問題となっている。昨年の本学会で、肺炎球菌のペニシリン耐性株の検出剤としての適性についてペニシリン系抗菌剤について報告した。今回はさらにセフェム系抗菌剤について検討したので報告する。

材料と方法: 1990年12月～1991年2月までの3か月間に千葉県下の12施設で分離された肺炎球菌100株を用いた。感受性測定は微量液体希釈法で行い、Ca²⁺ Mg²⁺ 加 Mueller-Hinton Broth を基礎培地として2%馬溶血液、酵母エキス (5 mg/ml), NAD (15 μg/ml) を加えて使用した。さらにこの培地にNaClを1%および2%に添加し、MICの比較を行った。接種菌量は1.5×10⁵ cfu/mlで、35°Cおよび30°C18時間、好気培養後、最小発育阻止濃度を測定した。使用した抗菌剤はPCG, ABPC, AMPC, PIPC, MIPIC, DMPPC, MCIPC, MFIPC, CET, CEZ, CTM, CEX, CCL, CFTM, CFIX, CZX, RFP, ST合剤の18薬剤である。

結果と考察: 今回検討した18薬剤の中で、肺炎球菌のMICが明確に二峰性に分かれたのはMIPICであった。その他のペニシリン剤ではDMPPCがMIPICとほぼ同様のMIC分布を示し、MIPIC同様耐性株の検出剤として適していると思われた。セフェム剤ではCFIX, CZXが二峰性に分かれたが、MIPICほど明瞭ではなく一部に相関が認められない株もあった。第一、第二世代セフェム剤ではMIC₅₀とMIC₉₀の差は小さく、しかも二峰に分かれなかった。MRSAの検出法として報告されている測定用培地への食塩添加および低温培養 (30°C) は、発育性の問題から、肺炎球菌のPCG耐性株の検出には不適と思われた。

034 臨床分離薬剤耐性 Oral Streptococci に関する検討

金子明寛¹⁾・富田文貞¹⁾・唐木田一成¹⁾

川島千恵子²⁾・山田英樹³⁾・戸田陽代²⁾

長谷川美幸³⁾・小林寅吉³⁾

足利赤十字病院口腔外科¹⁾, 同 細菌検査室²⁾

三菱油化ビーシーエル・化学療法研究室³⁾

口腔外科領域感染症の起炎菌は Oral Streptococci によるものが多く、その中で *S. mitis*, *S. mitior* の耐性化傾向が問題となっている。そこで、以下の検討を行ったので報告する。

1) 薬剤感受性の年次推移

S. mitis, *S. sanguis* の ABPC に対する 88 年株, 91 年株の比較では、いずれも 88 年株は、MIC₉₀ 0.025 であったが *S. mitis* 91 年株の MIC₉₀ は 1.56 であった。*S. sanguis* 91 年株の MIC₉₀ は、PCG 0.2, ABPC, CFTM 0.78, IPM 0.1, EM 100, CLDM 0.20。

2) 唾液正常細菌叢における Resistance population に関する検討

EM 耐性株は、検討を行った 10 例中全例に *mitis*, *sanguis* が 10³～10⁴ 希釈まで検出され、ABPC 耐性株は 10 例中 2 例に 10² 希釈まで検出された。

3) 健常唾液由来株と病巣由来株の PAE の検討

各菌株により差はあるが、いずれも感染症由来株が PAE 時間が長く、唾液由来株は短かった。*mitis* が 5 時間以上と *sanguis* の 2 時間前後と比較し長い PAE 時間を示した。

4) マウス全身感染モデルによる実験

ABPC が 3, 13 μg/ml 以上の膿瘍由来株および、ABPC 感受性唾液由来株について検討した。*sanguis*, *mitis* 共に膿瘍由来株の LD₅₀ 値は約 10⁷ で *sanguis* は膿瘍由来株は唾液由来株より、若干病原性が強い傾向が示唆された。

5) プラスミド DNA の検出

前回報告したような高度耐性株に存在する異なったプラスミド DNA は、今回の耐性株には認められなかった。

037 当科における尿中分離菌のニューキノロン系抗菌剤に対する耐性化の動向

押 正也・井上滋彦・朝蔭裕之
岸 洋一・阿曾佳郎
東京大学泌尿器科

目的: 尿中分離菌のニューキノロン系抗菌剤に対する耐性化の動向について検討した。

方法: 当科において1990年1月から12月までに尿中から 10^4 cfu/ml以上分離された主な菌種の、OFLXに対する感受性の有無を検討し、さらに教室保存株のOFLXに対するMIC分布を測定し、1987年分離菌と比較した。

また1987年に*P. aeruginosa*が分離された症例について、その後の細菌学的経過を検討した。

結果: 1987より耐性株が持続感染している症例を除いた、1990年の主な菌種のOFLXに対する耐性菌の頻度は、1987年とほぼ同等あるいは低下していた。保存株(*P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *Klebsiella*)のMIC分布もほぼ同等であり、耐性化の進行は認められなかった。1990年分離*P. aeruginosa*において、開発中のAM-833, TA-157に対するMIC分布はほぼOFLXと同等であった。

1987年に*P. aeruginosa*が分離され、その後の経過を追えた31例中、感受性菌症例13例中3例で耐性*P. aeruginosa*に変化し、10例で消失した。耐性*P. aeruginosa*症例18例においては、ニューキノロン系抗菌剤の中止によって13例中6例で耐性株の存続、5例で感受性株に変化、2例で消失を認めた。

結語: 1. 尿中分離菌のニューキノロン系抗菌剤に対する耐性化は、3年前とほぼ同程度であった。2. ニューキノロン系抗菌剤の中止により、耐性*P. aeruginosa*症例の約半数例において、感受性菌に変化あるいは耐性菌の消失を認めた。3. ニューキノロン剤の投与により、*P. aeruginosa*の耐性化が生じることが確かめられた。

038 sub-MICにおけるキノロン薬の細菌の生化学的性状におよぼす影響

高橋孝行・田浦勇二
国分勝弥・桜井 馨
神奈川県衛生看護専門学校付属病院検査科

今井健郎・吉川晃司・松本文夫
同 内科

堀 誠治・嶋田甚五郎
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

近年、多くの抗菌薬が開発され臨床の用に供されている。それら抗菌薬の抗菌作用に関する研究はなされているが、sub-MICにおける菌自身および宿主の感染防御能に対する影響を検討したものは少ない。我々は、臨床分離緑膿菌を対象に生化学的性状におよぼすキノロン薬の影響をsub-MICにおいて検討した。

方法: 尿路感染症患者分離キノロン感受性(QS)・耐性(QR)緑膿菌を用いた。自動細菌検査装置VITEK systemを用い、1/4 MICキノロン薬共存下での菌の生化学的性状の変化を経時的に記録した。

結果: QR菌では、1/4 MICのキノロン薬共存下においてもurea, mannitol, malonate分解能は保持された。しかしQS菌の分解能は1/4 MICキノロン薬の添加により消失した。urea, malonate分解能は、NFLX, ENX, CPFX, LFLX, FLRXの添加で認められなくなったが、OFLX, TSFX, SPFXの共存では保持されていた。また、これら基質の分解の経時的变化には薬剤により差が認められた。キノロン薬にて前処理したQS, QR株の好中球による殺菌能chemiluminescence (CL)にて検討した成績は、QS株ではFLRXが1.81からNFLXの2.52までであり、またQR株ではENXが1.59からLMFXの3.86までであり、CL indexは各薬剤とも著明に殺菌を受けやすくなっていることが示唆された。

考察: キノロン薬はsub-MICにおいて菌の生化学的性状に変化を与えることが好中球による殺菌能CLでは殺菌を受けやすくなっていることが示された。その変化は菌株の薬剤感受性の有無により異なり、また薬剤によっても差のあることが明らかとなった。これらの*in vitro*における薬剤添加に伴う生化学的性状の変化は薬剤の抗菌効果の差を理解する上で一つの要因となりうるであろう。今後、臨床的有効性も加味した総合的な検討が必要と考えられた。

039 小児科領域における meropenem (MEPM) の基礎ならびに臨床的検討

(SM-7338 小児科領域研究会: 会長 藤井良知)

藤井良知¹⁾・吉岡 一²⁾・藤田晃三²⁾
 室野晃一²⁾・丸山静男³⁾・坂田 宏³⁾
 印鑰史衛⁴⁾・石井教之⁴⁾・千葉俊三⁵⁾
 堤 裕幸⁵⁾・福島直樹⁶⁾・渡辺 章⁷⁾
 佐藤謙二⁷⁾・河内曉一⁸⁾・飛鳥徳久⁹⁾
 高橋義博¹⁰⁾・阿部敏明¹¹⁾・田島 剛¹¹⁾
 砂川慶介¹²⁾・横田隆夫¹²⁾・秋田博伸¹³⁾
 佐藤吉壮¹⁴⁾・岩田 敏¹⁵⁾・中沢 進¹⁶⁾
 佐藤 肇¹⁷⁾・新納憲司¹⁸⁾・八森 啓¹⁹⁾
 野田正子¹⁹⁾・渡辺言夫²⁰⁾・松田博雄²⁰⁾
 三国健一²⁰⁾・寺島 周²¹⁾・目黒英典²¹⁾
 鈴木 宏²²⁾・黒崎知道²³⁾・中村 明²⁴⁾
 豊永義清²⁵⁾・岡部信彦²⁶⁾・豊田 茂²⁶⁾
 瀬尾 究²⁷⁾・河村研一²⁷⁾・中村弘典²⁸⁾
 岩井直一²⁹⁾・種田陽一³⁰⁾・中村はるひ²⁹⁾
 久野邦義³¹⁾・竹内秀俊³¹⁾・西村忠史³²⁾
 高木道生³³⁾・青木繁幸³⁴⁾・田吹和雄³⁵⁾
 小林 裕³⁶⁾・西尾利一³⁷⁾・春田恒和³⁷⁾
 本廣 孝³⁸⁾・阪田保隆³⁸⁾・佐々木宏和³⁸⁾

¹⁾母子化学療法研究所, ²⁾旭川医科大学, ³⁾旭川厚生病院,
⁴⁾富良野協会病院, ⁵⁾札幌医科大学, ⁶⁾札幌市立病院,
⁷⁾青森県立中央病院, ⁸⁾弘前大学, ⁹⁾弘前市立病院,
¹⁰⁾大館市立総合病院, ¹¹⁾帝京大学, ¹²⁾国立東京第二病院,
¹³⁾大和市立病院, ¹⁴⁾総合太田病院, ¹⁵⁾国立釧路
 浦病院, ¹⁶⁾昭和大学, ¹⁷⁾都立荏原病院, ¹⁸⁾大口東総合病院,
¹⁹⁾都立駒込病院, ²⁰⁾杏林大学, ²¹⁾帝京大学市原病院,
²²⁾千葉大学, ²³⁾千葉市立海浜病院, ²⁴⁾千葉県
 こども病院, ²⁵⁾山梨赤十字病院, ²⁶⁾神奈川衛生看護短期大学
 附属病院, ²⁷⁾富士市立中央病院, ²⁸⁾国立相模原病院,
²⁹⁾名鉄病院, ³⁰⁾知多市立病院, ³¹⁾愛知県厚生連更生病院,
³²⁾大阪医科大学, ³³⁾舞鶴共済病院, ³⁴⁾北摂病院,
³⁵⁾蒼生病院, ³⁶⁾神戸市立看護短期大学, ³⁷⁾神戸市立中央市民病院,
³⁸⁾久留米大学

目的: Meropenem の成人領域における有用性が確立されたので, 小児期適用の必要性を認め基礎的・臨床的検討を行った。

方法: 全国 16 施設ならびにその関連施設で informed consent が得られた対象につき実施した。体内動態は 1 回 40, 20, 10 mg/kg, 30 分点滴静注, 初回投

与について 6 時間までの血中濃度ならびに尿中濃度, また患児につき髄液濃度を測定した。臨床検討は 20 mg/kg/回 tid を中心に検討した。

結果: 54 例についての薬物動態は点滴静注直後の C_{max} から $\beta T_{1/2}$ 0.9 時間前後で漸減し C_{max} , AUC について明かな用量相関性が観察された。また大多数の菌の MIC₉₀ に対して本用量で十分な効果が期待された。

尿中回収率は活性物質について約 60% であった。

髄液移行は化膿性髄膜炎 7 例について 20~40 mg/kg/日投与で最高 5 μ g/ml 近い移行を示し臨床成績と平行した。

臨床例 389 例中起炎菌を検出した A 群 248 例につき, 敗血症 5 例, 化膿性髄膜炎 9 例, 尿路感染症 56 例全例に有効以上, 肺炎 108 例中 107 例, それ以外の気道感染 28 例中 27 例, SSTI 24 例中 21 例, など全体として 97.6% の有効率でかつ著効が約 72% という特徴を示した。細菌学的にもグラム陽性菌 98 株につき 94.9%, グラム陰性菌 167 株につき 97% の除菌率を示し菌は 90.2%, 緑膿菌は 91.7% が除菌された。3 日以上の前投与抗菌剤が無効で本剤に代えた 93 例は 83 例が有効以上の経過を示し, また前薬で消失しなかった 47 株の菌は 95.7% が除菌された。

副作用は発疹, 下痢などを 1.2% に認め, 検査値異常も肝酵素異常を 8% 前後に認めたがいずれも軽微, 一過性で問題とならなかった。

考察: Meropenem は 20 mg/kg tid を標準として重症を含む小児期適応感染症にきわめて優れた有用性を示す抗菌剤と考えられた。

040 DR-3355 の外科領域感染症に対する臨床評価

全国 33 施設共同研究

由良二郎

名古屋市立大学第一外科

目的: DR-3355 (DR) は OFLX の光学異性体の一方の S(-) 体であり, OFLX の約 2 倍の抗菌力を有す。今回本剤の外科領域感染症に対する有用性を検討するため, 共同研究として一般臨床試験を実施したのでその成績を報告する。

方法: 浅在性化膿性疾患, 乳腺炎, 肛門周囲膿瘍, 二次感染, 胆のう炎・胆管炎などの外科領域感染症に罹患した 16 歳以上の患者を対象とした。DR を 1 日 300 mg 分 3 を中心に, 3~14 日間投与した。臨床効果, 細菌学的効果, 概括安全度および有用性は, すべ

て主治医判定とした。

成績: 総投与症例 292 例中, 臨床効果および有用性の評価症例はそれぞれ 267 例および 269 例であった。疾患別有効率 (有効以上) は, 浅在性化膿性疾患 84.5% (98/116 例), 乳腺炎 66.7% (10/15 例), 肛門周囲膿瘍 95.7% (22/23 例), 二次感染 74.7% (74/99 例), 胆のう炎・胆管炎 83.3% (5/6 例) などであり, 全体で 80.1% (214/267 例) であった。菌消失率は, *S. aureus* 88.2% (60/68 株), CNS 89.1% (49/55 株), *Streptococcus* spp. 88.9% (16/18 株), *Enterococcus* spp. 73.7% (14/19 株), *E. coli* 100% (18/18 株), *Peptostreptococcus* spp. 90.5% (19/21 株) などであり, 全体で 89.1% (246/276 株) であった。投与前分離菌 300 株に対する MIC₉₀ は, DR 1.56 μg/ml, OFLX 3.13 μg/ml, CPF 3.13 μg/ml, ABPC 100 μg/ml および CCL 100 μg/ml であった。副作用は, 評価症例 275 例中 6 例 (2.2%) でみられ, 主に下痢, 嘔気, 胃部不快感などであり, いずれも軽度で一過性のものであった。臨床検査値異常変動は, 評価症例 255 例中白血球数増多, 好酸球増多, GOT 上昇・LDH 上昇, GPT 上昇各 1 例であった。

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

041 複雑性尿路感染症に対するロメフロキサシンの至適投与量の検討

—400 mg (分 2)/日と 600 mg (分 3)/日との比較—

東京神奈川私大泌尿器科ロメバクト研究会
小野寺昭一・町田豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的: 複雑性尿路感染症に対する新キノロン系抗菌剤ロメフロキサシン (LFLX: 商品名・ロメバクト®カプセル) の至適投与量を確認する目的で多施設共同臨床研究を実施した。

方法: 参加 23 施設を受診した 16 歳以上の複雑性尿路感染症患者を対象とし, LFLX を 1 回 200 mg 1 日 2 回投与する群と 1 日 3 回投与する群の 2 群間で封筒法により比較検討した。投与期間は原則として 7 日間とし, 7 日目に UTI 薬効評価基準 (第 3 版) を参考として臨床効果を判定した。また, 7 日目の判定で著効あるいは有効でその後 7 日間無投薬で経過観察された症例では再発判定を行った。

結果: 全投与症例は 158 例 (400 mg 投与群: 80 例, 600 mg 投与群: 78 例) でこのうち対象外疾患 7 例, 投与前膿尿不足 8 例, 投与前菌陰性, 菌数不足 34 例,

等のため合計 63 例 (33 例/400 mg, 30 例/600 mg) を有効性評価対象例としては不採用とした。

総合有効率は 400 mg 投与群 70.2% (33/47 例), 600 mg 投与群 68.8% (33/48 例) で 2 群間に差は認められなかった ($p=1.000$)。

再発判定においては, 7 日目判定で著効あるいは有効の 66 例のうち投薬量違反, 観察日違反, 再発判定日入院せず等の理由で 45 例を不採用とした。採用例 21 例での再発率 (再発あり+再発の疑/対象例) は 400 mg 群 0% (0/9 例), 600 mg 群 8.3% (1+1/12 例) であり, 両群間に有意な差は認められなかった ($p=0.458$)。

安全性については悪心と BUN の軽度上昇が 600 mg 投与群にそれぞれ 1 例発現した。

考察: 以上の成績から複雑性尿路感染症に対して LFLX 1 回 200 mg 1 日 2 回投与群と 1 日 3 回投与群との比較において有効性, 再発判定では有意差は認められず, LFLX は 400 mg (分 2)/日の投与でも十分な有効性, 再発の防止が期待できるものと考えられた。

042 化膿性皮膚疾患に対するセフポドキシムプロキセチルの臨床的検討

皮膚科パナン研究会 (21 施設) 代表

渡辺晋一

帝京大学皮膚科

原田昭太郎

関東通信病院皮膚科

飯島正文

昭和大学皮膚科

川島 真

東京女子医科大学皮膚科

安西 喬

日赤医療センター皮膚科

目的: 化膿性皮膚疾患に対し, セフポドキシムプロキセチル (パナン) を 21 施設の病院で使用し, その有効性, 安全性および有用性を検討する。

方法: 化膿性皮膚疾患に対しパナン 1 回 100~200 mg を 1 日 2 回投与し, 臨床効果, 副作用, 臨床検査値の異常変動を観察した。臨床効果は主要自覚症状の経過から, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に分けて判定した。また病巣より細菌培養を行い, パナンおよびその他の数種のセフェム剤に対する MIC を

測定した。

結果: 総投与症例 224 例中, 幹事会において採用された解析対象症例は 219 例であった。臨床効果は著効 96 例, 有効 88 例, やや有効 24 例, 無効 11 例で, 有効以上を有効率とすると, 有効率 84% であった。副作用としては後頭部痛が生じた症例が 1 例, 臨床検査値異常は好酸球増多, GPT, 総ビリルビン, Al-Pase 上昇がそれぞれ 1 例みられたのみで, 重篤な副作用は認められなかった。有用性は満足以上を有用率とすると, 全体で 80.4% であった。病巣からの細菌培養では *S. aureus* が最も多く分離され, 次いで *P. acnes* であった。パンンはこれら分離菌の大部分に対し優れた抗菌活性を有していた。

考察: 今回の臨床的検討からパンンは優れた治療効果を示し, 副作用も少なく, 本剤が化膿性皮膚疾患に対し, 有用な薬剤であることが示された。

043 化膿性中耳炎に対する cefuroxime axetil の基礎的・臨床的検討

佐々木豊・小林俊光・高坂知節
河本和友・沖津卓二・湯浅 涼
松谷幸子・粟田口敏一・荒井英爾
山田公彦・中川敏男・遠藤里見
桜井時雄・石戸谷雅子

東北大学耳鼻咽喉科および協力機関 12 施設

目的: 経口用セフェム系抗生物質 cefuroxime axetil (CXM-AX, Oracef®) の化膿性中耳炎に対する有用性について基礎的, 臨床的に検討した。

方法: 平成 2 年 2 月から平成 2 年 12 月までに東北大学医学部附属病院耳鼻咽喉科をはじめとする 12 施設において, 急性あるいは慢性化膿性中耳炎の急性増悪期の患者 58 例 (9~83 歳, 平均 58 歳) を対象に CXM-AX を 1 回 250 mg または 500 mg, 1 日 3 回食後経口投与し臨床効果の検討を行った。効果判定は臨床所見および細菌学的効果にもとづいて投与後 7 日目に行った。

基礎的検討では, 中耳分泌物の多い患者 11 例を対象に本剤 250 mg あるいは 500 mg を単回投与し, 中耳分泌物への移行濃度を測定した。濃度測定は *S. pyogenes* IID-697 を検定菌とする重層法により行った。また, 本剤の血清中濃度も同時に測定した。

結果: 臨床的検討において, 有効率は 76.6% (36/47) を示した。このうち急性例に対する有効率は 93.3% (14/15), 慢性の急性増悪例では 68.8% (22/

32) であった。*S. aureus* に対する MIC₉₀ は 1 μg/ml で, 90.9% (10/11) の菌消失率を示した。

中耳分泌物への移行濃度は, 250 mg 投与後 2 時間において, 1.25 ± 0.69 μg/ml (n=5), 血清中濃度は 3.31 ± 1.09 μg/ml であり, 移行率は血清中濃度比で平均 37.7% であった。また, ピーク値は 500 mg 単回投与 2 時間後に 3.02 μg/ml (n=1) であった。

副作用, 臨床検査値異常は 1 例もみられなかった。

考察: 以上の成績より, 臨床効果, 細菌学的効果, 安全性ならびに中耳分泌物への移行性から勘案し, 本剤は化膿性中耳炎の急性期の治療に有用性の高い薬剤と考えられる。

046 中耳炎に対するロメバクト臨床検討

原田勇彦・水野正浩・野村恭也

東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

目的: 中耳炎に対する新キノロン系抗菌剤ロメバクト®カプセル (一般名・ロメフロキサシン: LFLX) の有効性を検討する目的で多施設共同臨床研究を実施した。

方法: 参加各施設の外来を受診した 16 歳以上の中耳炎患者を対象とし, ロメバクトカプセル 100 mg を 1 回 2 カプセル (200 mg) 1 日 2 回投与した。投与期間は 4 日間以上とし, 他の抗菌剤, 非ステロイド性消炎鎮痛剤, Al, Mg を含む制酸剤の併用は禁止した。

結果: 全投与症例は 215 例 (男 110 例, 女 105 例) で, このうち禁止薬剤併用 20 例, 判定不能 2 例, 合計 22 例を有効性の評価では不採用とした。

改善率は急性中耳炎では 83.3% (25/30 例), 慢性中耳炎では 50% (13/26 例), 慢性中耳炎の急性増悪では 67.7% (84/124 例), 真珠腫性中耳炎の感染時では 61.5% (8/13 例) であり, 評価対象全例では 67.0% (130/193 例) であった。細菌消失率はグラム陽性菌では 83.0% (93/112 株), グラム陰性菌では 69.0% (40/58 株) であり, 全体では 78.7% (133/169 株) であった。

全症例 215 例のうち副作用は 7 例 (3.26%) に発現したが, 投与継続にもかかわらず, あるいは投与中止により全例が回復正常化した。

有用度は急性中耳炎では 83.3% (25/30 例), 慢性中耳炎では 46.2% (12/26 例), 慢性中耳炎の急性増悪では 66.9% (83/124 例), 真珠腫性中耳炎の感染時では 61.5% (8/13 例) であり, 全体では 66.3% (128/193 例) であった。

結語: 以上の成績からロメバクト 1 回 2 カプセル

(200 mg) 1日2回の投与は中耳炎に対して有効かつ安全なものと考えられる。

047 副鼻腔炎に対するロメバクトの臨床検討

洲崎春海・水野正浩・野村恭也

東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

目的: 副鼻腔炎に対する新キノロン系抗菌剤ロメバクト®カプセル(一般名・ロメフロキサシン:LFLX)の有効性を検討する目的で多施設共同臨床研究を実施した。

方法: 参加各施設の外来を受診した16歳以上の副鼻腔炎患者を対象とし、ロメバクトカプセル100mgを1回2カプセル(200mg)1日2回投与した。投与期間は原則として4~7日間とし、他の抗菌剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤、Al, Mgを含む制酸剤の併用は禁止した。

結果: 全投与症例は201例(男90例, 女111例)でこのうち対象外疾患2例, 禁止薬剤併用例5例, 観察日のずれ2例, 副作用のため中止2例, 初診以後来院せず1例, 合計22例を有効性の評価不採用とした。

改善率は急性副鼻腔炎では76.4%(42/55例), 慢性副鼻腔炎では36.4%(16/44例), 慢性副鼻腔炎の急性増悪では71.3%(57/80例)であり, 有効性の評価対象例全例では64.2%(115/179例)であった。細菌消失率はグラム陽性菌では84.2%(32/38株), グラム陰性菌では100%(15/15株)であり, 全体では88.7%(47/53株)であった。副作用の評価対象例200例のうち4例(2.00%)に副作用が発現したが, 投与継続中または投与中止により全例が回復正常化した。

有用度は急性副鼻腔炎では78.2%(43/55例), 慢性副鼻腔炎では40.9%(18/44例), 慢性副鼻腔炎の急性増悪では67.5%(54/80例)であり, 全体では64.2%(115/179例)であった。

結語: 以上の成績からロメバクト1回2カプセル(200mg)1日2回の投与は副鼻腔炎に対して有効かつ安全なものと考えられる。

052 PCGの肝cytosolへの結合におよぼすprobenecidの影響

宮司厚子・西谷 肇・芳賀敏昭

青木ますみ・大谷津功・宮下 琢

徳村保昌・山口守道・野末則夫

杉山 肇・国井乙彦

帝京大学第2内科

目的: probenecid併用によるpenicillin G(PCG)の血中濃度上昇の機序に, 腎近位尿管での両者の競合が知られているが, 肝細胞膜での両者の競合も報告されている。今回, 我々は, PCGのratにおける胆汁移行におよぼすprobenecidの影響(①*in vivo*)およびrat肝cytosol分画結合PCGにおよぼすprobenecid, CPMの影響(②*in vitro*)について検討した。

方法: ① SD ratに胆管カニューレーションを行い, probenecid 20 mg/kg (control群は生食)をi.v.し, 2分後PCG 5 mg/kgをi.v.し, その10, 20, 30, 45, 60, 90, 120分後に胆汁を採取し, bioassay法にてPCGの胆汁内排泄量を測定した。

② rat肝homogenateの11万G上清を肝cytosolとして使用した。C-PCGと肝cytosolの結合は, sephadex G-75のmicrocolumn遠心法にて検討した。また, 肝glutathione S-transferase(肝GST)活性を測定し, 肝GST分画とPCGの結合についても検討した。

結果: 1. probenecid併用時におけるPCGの胆汁移行は10分, 20分において抑制された。

2. 一方, 45分, 60分, 120分では, 有意に上昇した。

3. PCGはrat肝cytosolでは, GST分画で結合した。

4. PCGのrat肝cytosolへの結合量は, GST分画においてprobenecid, CPMの併用投与により抑制された。

考察: 上記の結果より, probenecid併用時におけるPCGの血中濃度の上昇には, 腎尿管の関与のみならず, 肝排泄機構も関与していることが示唆された。また, PCG, probenecid, CPMはGSTを介する共通の経路で肝内輸送されていることが示唆された。

055 実験的腎盂腎炎発症時における白血球殺菌能と生存率

—G-CSFの有用性について—

川原 元・町田豊平・小野寺昭一

鈴木博雄・清田 浩・後藤博一

五十嵐宏・細部高英

東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的: Compromised host の尿路感染症の重症化因子を明らかにし、その予防策をたてる目的で、サイクロフォスファミド (以後、CPM と略) 処理による白血球減少ラットの実験的緑膿菌腎盂腎炎を作製し、白血球殺菌能と腎盂腎炎の重症化との関係を検討した。また、その重症化の予防策を模索する目的で顆粒球コロニー形成刺激因子 (以後 G-CSF と略) の効果についてもあわせて検討した。

材料と方法: 健常ラットと、CPM 処理した白血球

減少ラットを各々 G-CSF (200 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3 \text{ days}$) 投与群と非投与群の 2 群に分け、全体を 4 群とし、ラット腎盂に緑膿菌 18 s ($1 \times 10^7 \text{ cfu}$) を注入し実験的腎盂腎炎を作製した。これら 4 群について菌接種直前での腹腔浸出好中球・単球の活性酸素産生能を測定し (ルミノール依存化学発光測定法)、生存率との関連を検討した。

結果: G-CSF を投与した群の生存率が非投与群に比べ有意に良い結果で、単球の活性酸素産生能は CPM 処理群・未処理群ともに G-CSF により有意に増強された。一方、好中球の活性酸素産生能は CPM 処理群では G-CSF により有意に増強されたが、CPM 未処理群では G-CSF による増強効果はあるものの有意差は認めなかった。

結語: 1) 白血球殺菌能の低下は腎盂腎炎の重症化の 1 因子であると考えられた。

2) 白血球殺菌能が低下した compromised host の重症化を予防するためには G-CSF の予防投与が有効であることが示唆された。