

第40回日本化学療法学会総会

会期: 平成4年5月21, 22日

会場: 名古屋国際会議場

会長: 由良二郎 (名古屋市立大学医学部第一外科)

一般演題

001 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌におけるキノロン耐性機作について

田中真由美・石田裕子・佐藤謙一
早川勇夫・長田恭明・西野武志*

第一製薬探索第一研究所, *京都薬大微生物

目的: 近年キノロン系抗菌剤の臨床使用増加に伴い, キノロン耐性菌が問題となりつつある。今回, 我々は臨床より分離されたキノロン耐性メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の耐性機作を検討したので報告する。

方法: 感受性測定; 日本化学療法学会標準法により測定した。プラスミド脱落法; 臨床分離のキノロン耐性 MRSA DPS 4001 のサブコロニー各 10 個をベナッセイブロス中・44°C 処理後, レプリカ法により薬剤感受性コロニーを選択した。形質転換; DPS 4001 株より塩化セシウム密度勾配遠心法により精製したプラスミドを, プロトプラスト化したプラスミド脱落株, 標準株 2 株, キノロン感受性 MRSA 4 株および中等度耐性 MRSA 3 株に電撃形質転換した。DNA ジャイレース精製法; 既報 (Antimicrob. Agents Chemother. 35: 1489, 1991) に従って行った。取り込み量測定: 蛍光法により行った。

結果および考察: DPS 4001 株は, キノロン系抗菌剤を含む各種の抗菌剤に耐性を示す多剤耐性 MRSA であった。本菌株よりプラスミドを脱落させたところ, キノロン系抗菌剤, メチシリンをはじめほとんどの薬剤耐性が脱落した。DPS 4001 株より分離したプラスミドを電撃形質転換すると, プラスミド脱落株およびキノロン中程度耐性菌にのみキノロン耐性形質転換株が得られた。しかし, キノロン系以外の抗菌剤の MIC 値は変化しなかった。臨床分離株, プラスミド脱落株および形質転換株のノルフロキサシンの取り込み量は 209-PJC 株より低く, DNA ジャイレース阻害活性は, 臨床分離株および形質転換株において, プラスミド脱落株および 209-PJC 株の約 20 倍高い値を

示した。以上の結果より *S. aureus* DPS 4001 株におけるキノロン耐性は, プラスミドが関与したキノロン剤の取り込み量の変化および DNA ジャイレースの耐性変異に基づくものであると推測された。

002 MRSA の段階的ニューキノロン耐性獲得について

堀 賢・平松啓一・横田 健
順天堂大・医・細菌

目的: オフロキサシン (OFLX) 耐性は, *in vitro* での耐性菌出現頻度の低い抗菌剤である。ところが最近, OFLX 耐性の黄色ブドウ球菌が頻繁に分離されるようになり, 特に MRSA の OFLX 耐性菌の分離頻度が, メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) のそれに比して高くみられるようになった。我々は, MRSA のオフロキサシン耐性の機序を明らかにする目的で以下の実験を行った。

方法: OFLX 耐性黄色ブドウ球菌臨床分離株と標準菌株 ATCC 25923 についてリファンピシン耐性化の頻度を, また種々の MRSA および MSSA 臨床分離株からの OFLX 耐性株出現頻度を Luria-Delbrueck 法で算定し, 以下の結論を得た。

結果: (1) MRSA による高頻度の耐性株出現は mutator によらず, キノロン剤に特異的な現象である。(2) OFLX 耐性化には 2 段階のステップがある。第一段階ではノルフロキサシンなどの高親水性キノロン剤に対して耐性となり, 第二段階では OFLX 耐性となる。各段階の耐性菌出現頻度はいずれも 1×10^{-8} 前後であった。この経路をたどることにより, 黄色ブドウ球菌はかなりの頻度でニューキノロン剤耐性を獲得することが推察される。現在, 各段階の耐性メカニズムを検討中であり, その結果をあわせて報告したい。

003 中等度耐性 MRSA の高度耐性化について

高木伸一・大懸直子・堀井妙子
永井智子・北山理恵子・林 敏雄
南新三郎・保田 隆
富山化学工業株式会社・総合研究所

近年、MRSA の β -ラクタム剤高度耐性株の増加が報告されており、 β -ラクタム剤使用と高度耐性化の関連が示唆される。今回、MRSA の高度耐性化メカニズム解明の一環として、高度耐性株分離の現状調査、*in vitro* および *in vivo* 高度耐性化の検討および得られた高度耐性株と臨床分離株の比較を行ったので報告する。

富山市内の一施設における 1990 年、1991 年の同時期の各々約一か月間の入院患者由来 MRSA 71 株において β -ラクタム剤高度耐性株の増加傾向が認められた。また、DMPPC 100 $\mu\text{g/ml}$ での耐性発現頻度（薬剤含有平板上の生菌数/全生菌数）が高いほど高度耐性であった。BHIB 中で MRSA F-1479 株に、 β -ラクタム剤 (0.1, 1, 10 $\mu\text{g/ml}$) を作用させたところ、IPM のすべての濃度および FMOX の 1, 10 $\mu\text{g/ml}$ で速やかに耐性発現頻度の上昇が認められた。CPZ, CEZ, CMZ, LMOX, PIPC では明らかな上昇は認められなかった。また、ラットポーチ内でも F-1479 株を用いて検討を行った。IPM, FMOX, CPZ 治療の比較では、*in vitro* ほど速やかではないものの *in vitro* と同様に IPM および FMOX 治療群で上昇が認められた。IPM 治療したポーチもしくは IPM 作用時の培養液から、臨床分離高度耐性株と同様に β -ラクタム剤に対して耐性を示し、耐性発現が homogeneous であり、継代によっても安定な耐性値を示す株が得られた。

以上、今回、臨床分離 MRSA の高度耐性株の増加および β -ラクタム剤による *in vitro* 高度耐性化が確認された。さらにラットポーチ内浸出液中での高度耐性化が確認され、 β -ラクタム剤治療と MRSA の高度耐性化との関連が示唆された。

004 PBP-2' のサンドイッチ ラジオイムノアッセイ (RIA) による MRSA 検出法の検討

関口 深・斎藤充弘・矢嶋隆一
ダイナボット㈱総合研究所

目的: メチシリン耐性ブドウ球菌に特徴的な PBP-2' を抗原抗体反応により検出し、MRSA 感染を診断する方法を検討したので報告する。

方法: Song ら (1987) の報告による PBP-2' のアミノ酸一次構造に基づき 2 種類の合成ペプチドを作製した。これら合成ペプチドに対してウサギ免疫血清を獲得し、さらにアフィニティークロマトグラフィーにより特異抗体の精製を行った。これら 2 種類の抗体を、固相化用および ^{125}I -標識用に使用し、サンドイッチ RIA 法による測定系を組み立てた。

結果と考察: ウェスタンブロッティング法において、2 種類の抗合成ペプチド血清は MRSA 由来の PBP-2' とのみ特異的に反応し、分子量 75,000 付近の位置に単一の染色バンドを形成した。一方、MSSA との反応は認められなかった。

RIA において、黄色ブドウ球菌のリゾスタフィン溶菌菌液を測定したところ、MRSA でのみ反応を認め、MSSA とはまったく反応を認めなかった。検出感度は臨床分離の構成型 MRSA の 1 株で菌数 3×10^4 程度であった。

各種菌での検討から、RIA は、構成型 MRSA, 誘導型 MRSA, およびメチシリン耐性 CNS の産生する PBP-2' に特異的、かつ、定量的であり、MSSA およびブドウ球菌以外の菌（連鎖球菌, 大腸菌, クレブシエラ菌）の検体中に PBP-2' を検出しなかった。

PBP-2' 由来の合成ペプチドに特異的な抗体を用いることにより、MRSA を免疫学的に検出する方法を組み立てた。この方法は、臨床の場において MRSA 感染を迅速に診断する方法を提供するほか、PBP-2' を特異的かつ簡便に定量測定できることから PBP-2' の産生機序の解明などの研究目的への応用が期待される。

005 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の高度メチシリン耐性に関わる遺伝子の探索

巻 秀樹・山口高広・村上和久
塩野義製薬研究所

目的: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の

耐性発現に必要な因子として、PBP 2' をコードする *mecA* や *femA* が報告されている。高度メチシリン耐性にはこれ以外にさらに別の遺伝因子が必要であることが明らかにされたが、その本体はまだ解明されていない。本研究は、この因子を解明することを目的とした。

方法: 高度メチシリン耐性 *S. aureus* SRM 551 (メチシリン MIC 800 $\mu\text{g/ml}$, EM^r) と *E. faecalis* JH 2 SS (pAM 378) を混合培養し、TC と EM を含む寒天平板上で pAM 378 上の Tn 918 (TC^r) が染色体 DNA に挿入された SRM 551 由来の変異株を得た。この中からレプリカ法でメチシリン耐性の低下した菌株を選択した。

結果: メチシリン耐性低下変異株の染色体 DNA で SRM 551 の形質転換を行い、Tn 918 (TC^r) の挿入により、メチシリン耐性が低下したことを確認し得た変異株を 1 株分離した。この変異株の DNA を用いて得られた形質転換体を SRM 563 (メチシリン MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$) と名付けた。親株の SRM 551 が高度で homogeneous な耐性を示すのに対し、SRM 563 は中等度で heterogeneous な耐性を示した。また、SRM 563 の染色体 DNA で他の MRSA を形質転換すると高度 MRSA ではメチシリン耐性が低下したが、中等度 MRSA では耐性はほとんど変わらなかった。また Tn 918 プローブを用いたサザンハイブリダイゼーションにより、SRM 563 DNA の EcoRI 消化により生ずる約 30 kb 断片に Tn 918 が挿入されていることがわかった。また、各種制限酵素によって染色体 DNA を切断したところ、*femA* プローブとハイブリダイズする DNA 断片の大きさは親株と SRM 563 で同じであったので、Tn 918 挿入部位は *femA* 近傍ではないことも確認された。

考察: SRM 563 の Tn 918 挿入部位は高度メチシリン耐性発現に影響をおよぼす新しい遺伝子であると考えられる。

006 MRSA の高度耐性化における、PBP 2' の産生制御系の解析

鈴木映子・浅田和美・新井京子
平松啓一・小此木研二¹⁾・横田 健
順天堂大医細菌、武田製薬中央研¹⁾

目的: プロトタイプ MRSA である *S. aureus* N 315 の PBP 2' の産生は、染色体上にある regulator で制御されており、メチシリンに対する MIC は低く、セフェムに対しては高いという特徴的な感受性パターン

を示す。

我々は、現在蔓延している高度耐性 MRSA の、耐性化のメカニズムを知る目的で本実験を行った。

方法: (1) N 315 から約 10⁸ 個に 1 個の高頻度で、メチシリン耐性株が出現する。その耐性株の一つである N 315 P-ZR は PBP 2' の産生が脱抑制される株である。これらについて、*mecA* 上流の regulation gene の塩基配列を決定し、N 315 のそれと比較した。

(2) N 315 の genomic DNA library から得た、*mecI* region を含む pES 1 をプローブとして Southern hybridization を行い、N 315 耐性変異株、およびメチシリン高度耐性臨床分離株である MR 108, MR 6, MR 61 について *mecI* の有無を検討した。

結果および考察: (1) N 315, および N 315 P-ZR は、*mecA* の上流 99 bp から *mecA* と逆方向に 2 つの *orf* が存在する (*orf* 1: *mecR* 1, *orf* 2: *mecI*)。N 315-ZR では、*orf* 2 (*mecI*) の 2,160 bp に位置する adenine が guanine に変わっており、point mutation によるものと思われる。

(2) Southern hybridization の結果、N 315 耐性変異株 8 株は、すべて *mecI* を有したが、deration mutant も存在した。MR 108, MR 6, MR 61 には *mecI* は存在しなかった。以上のことより、*mecI* の変異や喪失により高度耐性化するメカニズムが示唆された。

007 リポタイピングによる MRSA の遺伝型解析

吉田辰巳・近藤典子・平松啓一
生方公子¹⁾・松橋通生²⁾・松本慶蔵³⁾
横田 健

順天堂・医・細菌、¹⁾帝京大・臨床病理、
²⁾東海大・開発工学、³⁾長崎大・熱医研

目的: MRSA は 1961 年にその最初の株が英国で発見されて以来全世界に蔓延し、我が国においても 1980 年代になって主要な院内感染菌として現代医療の重要な課題となっている。MRSA は、従来の分類学的方法を用いてさえも、すでにきわめて多様な表現型を持った臨床分離株の総称となっている。種々の MRSA 株の遺伝型をもとに、国内外の MRSA 臨床分離株の遺伝的近縁関係を明らかにすることが本研究の目的である。

方法: 黄色ブドウ球菌からクローン化した 23 S リボゾーム RNA 遺伝子、および、MRSA 株からクロー

ン化した挿入配列 IS 431 をプローブとして用い、国内外の MRSA 臨床分離株から抽出した DNA のサザン解析を行った。またファージ型、コアグラゼ型による分類との関連も検討した。

結果および考察: 英国で 1961 年に分離された MRSA 株は、リボタイプの明確に異なる二つの型に分かれ、その後、欧州、米国、日本に広まった MRSA 株のほとんどは、これら 2 系統のリボタイプを持つ株から派生したものと推測された。コアグラゼ型は、世界各国の分離株においては II 型のものがなく、我が国における傾向と異なっていた。また、コアグラゼ型とリボタイプ間でははっきりとした関連を認めず、両者はたがいにほぼ独立の疫学的マーカーとして併用することが可能と考えられた。

008 プロタイプ MRSA の mec オペロンの構造

平松啓一・鈴木映子・浅田和美
小此木研二¹⁾・横田 健
順天堂大細菌,¹⁾武田製薬中央研

目的: PBP 2' の構造遺伝子 *mecA* は PCase plasmid により抑制的に制御され、細胞から PCase plasmid を脱落させることにより PBP 2' の産生は誘導型から構成型に変わることが知られている。我々は、PCase plasmid を脱落させた後も PBP 2' が誘導的に産生される *S. aureus* N 315 株について、*mecA* 上流にある regulator gene を同定したので報告する。

方法: N 315 から染色体 DNA を抽出し、それを DNA template として Dye Deoxy Terminator 法により direct genomic nucleotide sequencing を行い、*mecA* の 5' 末端を含む 2471 bp の塩基配列を決定した。

結果および考察: (1) *mecA* の上流 99 bp から *mecA* と逆方向に二つの open reading frame (*orf* 1, *orf* 2) が存在した。

(2) *orf* 1 は 585 アミノ酸残基をコードしている。Swiss prot Data Base を用い homology search を行うと、*S. aureus* の Bla R 1 および、*B. licheniformis* の Pen J (Bla R 1) と高いホモロジーがあった。Bla R 1 は PCase の産生に関与する co-inducer protein と考えられている。したがってこの *orf* 1 は、*mecA* のシグナル伝達物質すなわち MecR 1 をコードしていることが示唆された。

(3) *orf* 2 は 123 アミノ酸残基をコードし、*S. aureus* の Bla I および *B. licheniformis* の Pen I と高

い相同性があった。Bla I, Pen I は、PCase の産生制御に関与する repressor protein である。したがって *orf* 2 は、*mecA* の抑制因子 MecI をコードしていることが示唆された。

以上の解析により、N 315 はプロトタイプの PBP 2' 産生制御系を持った MRSA であると考えられる。

009 β-ラクタム系薬に高度耐性の MRSA TK 568 株の mec 遺伝子について

杉浦 睦・生方公子・紺野昌俊
帝京大学医学部臨床病理

消化管手術後にブドウ球菌性下痢症を惹起した患者の検査材料より分離された高度耐性の MRSA TK 568 株 (PCase 非産生) を対象として、耐性発現の機構を分子レベルの上から解析した。

本菌は、β-ラクタム薬による誘導の有無に関わらず、PBP-2' を多量に産生している構成型の MRSA である。耐性発現においても、培養温度によってそのポピュレーションに差がみられず、比較的高い濃度まで homogeneous な発育を示す点が特徴である。PCase plasmid を保有し、いわゆる誘導型の MRSA から plasmid を脱落させた人工的な構成型の MRSA とは、β-ラクタムに対する耐性度が明らかに異っている。本菌から常法に従って *mec* 遺伝子の存在する 4.3 kb *Hind* III DNA 断片をクローニングし、その全塩基配列を決定した。松橋らによって解析された TK 784 株の *mecA* と比較すると、スタートコドンから数えて 501 から 912 bp 附近に集中して変異が認められた。この部位は PCase とある種の PBP 遺伝子とが結合した領域と推定されている。両者におけるアミノ酸残基を比較すると、4 か所に違いが認められた。TK 568 株のアミノ酸残基数は、TK 784 株より 3 個少なく、homology は 96% と算出された。

松橋らが *mecB* としたオープンリーディングフレームの塩基配列は、TK 568 株においても認められた。しかし、塩基 342 番のアデニンが欠失しており、そのため 370 bp にストップコドンが認められ、不完全な蛋白しか合成されないことが推定された。

上述した成績より、*mecA* の上流域に存在する *mecB* (*mecR* 1 に相当) あるいは *mecI* に変異、欠失があったとしても homogeneous な MRSA の説明はできない。今後、構造遺伝子の *mecA* に生じた変異が、どのように耐性度とかかわっているのかを、β-ラクタムと PBP-2' の親和性の上から検討したいと考

えている。

010 多剤耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染性腸炎の基礎的研究

—ラット MRSA 腸炎モデル作製の試み—

有馬陽一・草地信也・栗田 実

川井邦彦・炭山嘉伸

東邦大学医学部外科学第三講座

宮崎修一・館田一博

山口恵三・五島達智子

同 微生物学教室

目的: 近年臨床上しばしば問題となっている MRSA による感染性腸炎に関し, 今回我々は, その発症の機序の基礎的検討の目的で, 実験動物感染モデルの作成を試みた。

方法: 実験動物として, 350~450 g の Wistar 系雄 SPF ラットを用いた。腸内細菌叢減少の目的で, カナマイシン 100 mg/rat, メトロニダゾール 20 mg/rat を経口投与した後, 腸炎患者糞便由来 MRSA (コアグラゼ II, ファージ型 NT, エンテロトキシン C, TSST-1 産生) を消化管内に接種した。この際, 開腹下に胃部分切除を施行し同時に十二指腸内に菌を接種 (1.0×10^5 cfu/rat) する群と, 手術を加えずに胃ゾンデにて胃内に接種 (1.0×10^5 cfu/rat) する群の両者を試みた。接種後 LMOX を単独または ABPC との併用で全身投与する群と, 非投与群とで, 経時的に糞便中の MRSA その他の生菌数を測定, 比較検討した。

結果および考察: 胃切除術施行群, 非施行群の両者で, 腸管内に MRSA を定着させることができた。MRSA 接種後, MRSA には抗菌力の弱い広域スペクトルの抗菌薬の全身投与により, 糞便中の MRSA 生菌数が著明に増加した。また, 腸管内での MRSA 菌数の優位は, 常在細菌叢の減少の伴う菌交代現象により発現し, しかも軟便化を誘発した。

我々は今後, MRSA の腸管内増殖と腸炎発症との因果関係を明らかにするため, 今回の実験感染モデルにさらに改良を加え, 実際の臨床における腸炎に類似した病態を再現するような外科的処置後の腸炎モデルを完成させたいと考えている。

011 新しいマウス MRSA 感染症モデルの作製

笹原武志・長曾部紀子

中里和美・井上松久

北里大学医学部微生物学

今回, 我々は MRSA 全身感染症の病態解明や抗生剤の治療効果の予測に適した MRSA 感染症モデルを作成することを試みたので報告する。

ddy 系マウス雄 (4 週齢) に臨床検査材料から分離した当教室保存の中等度耐性 MRSA 5 株と MSSA BB 株を尾静脈から感染させ, マウスに対する病原性の強さを LD_{50} 値で比較し, MRSA 強毒株 KU-16 株を選択した。KU-16 株を $10 LD_{50}$ 相当量である 5×10^7 cfu をマウス尾静脈より感染させると 5 日目までに死亡した。その間の各臓器内の菌数の変化を推定すると, 感染後菌数の顕著な増加が認められたのは腎臓のみであり, その菌数増加の極期は感染 3 日目に認められ, その際の菌数は 2×10^8 cfu/0.2 g であった。しかし, その他の各臓器 (肝臓, 脾臓, 肺および大腿筋) における菌数は感染 1 日目から $10^4 \sim 10^6$ cfu に減少し, それ以後ほとんど変化を認めなかった。さらに, 体重変化を調べた結果, 未感染対照群とは対照的に KU-16 株感染群では経時的な体重減少が認められた。感染 4 日目では対照群のその 1/2 に減少した。一方, KU-16 株の弱毒変異株である KU-16/2 株を感染させた場合は体重は一定のまま保持されていた。当該菌は肝臓, 脾臓, 腎臓, 肺および大腿筋の各組織内以外に尿や小腸内容物中にも $10^5 \sim 10^7$ cfu 前後が存在した。その際, 脳神経障害, 下痢, 排尿障害などの症状が認められた。末梢血中の好中球, 単球, リンパ球数は感染によってかなり変化 (好中球: 増加, 単球とリンパ球: 減少) した。Cefuzonam (CZON) と imipenem (IPM) の治療効果を検討すると, その ED_{50} 値は cyclophosphamide と mutin を使ったこれまでの実験系で得られている値よりもかなり低い値であった。以上の成績から, この感染症モデルが MRSA 全身感染症の病態解明や抗生剤の治療効果の判定に適した優れたものであることが示唆された。

012 マウス MRSA 感染症モデルにおける抗菌剤の併用治療効果の検討

笹原武志・樋口 徹・井上松久
北里大学医学部微生物学

今回、cefuzonam (CZON) と imipenem (IPM) の *in vivo* での併用効果を中等度耐性でマウスに強い毒力を示す MRSA KU-16 株を全身感染させて作成したマウス MRSA 感染症モデルを用いて検討した。

KU-16 株に対する CZON (0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$) および IPM (0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 単剤, あるいは併用の *in vitro* における殺菌効果を検討したところ, 各単剤ではいずれも菌数の著明な減少が認められなかったのに対して, 併用により著明な殺菌作用が認められた。次に, KU-16 株 (10 LD₅₀) をマウス (ddy, 雄, 4 週齢) 尾静脈より感染させて作成した感染症モデルを用いて, CZON と IPM の単剤群および併用群 (CZON: IPM=2:1) の治療効果を比較した。なお, 治療は, CZON の 0.313 と 0.625 $\mu\text{g}/\text{ml}$, IPM の 0.156 と 0.313 $\mu\text{g}/\text{ml}$ およびその併用の組み合わせのそれぞれ 0.2 ml を感染 1, 6, 12, 24, 48 時間後に尾静脈内に接種することによって行われた。その結果, 平均生存日数は未治療対照群に比べて, CZON 単剤群では約 1.6 倍, IPM 単剤群では約 2.4 倍, そして併用群では約 3.3 倍にそれぞれ増加し, ED₅₀ 値は CZON 単剤群と IPM 単剤群でそれぞれ 82.5 mg/kg, 19.6 mg/kg であったが, 併用群では CZON 量が約 1/20 そして IPM 量が約 1/10 にまで減少した。ED₅₀ 値から FED index を算出したところ, 0.145 となり強い相乗効果と判定された。血液と肝臓内の菌数は未治療対照群および各単剤群に比べて, 併用群で有意に減少した。腎機能検査 (尿素窒素) を実施したところ各単剤群および併用群のいずれの群においても無処置対照群のそれとほとんど同じで有意な上昇は認められなかった。以上の成績から, MRSA 全身感染症に対して CZON と IPM の各抗菌剤の単剤使用より併用した場合においてより顕著な効果が認められることが示唆された。また CZON と IPM を併用した場合, 併用によると考えられる毒性は認められなかった。

013 MRSA 実験眼内炎に対する ABK 治療効果

阿部達也・宮尾益也
本山まり子・大石正夫
新潟大学眼科

大桃明子

県立がんセンター新潟病院眼科

目的: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は多剤耐性菌で有効な抗菌剤が少ないためこれによる眼内炎はきわめて難治性である。硫酸アルベカシン (ABK) は MRSA に対する第 1 選択剤である。そこで MRSA 実験眼内炎を作成し, ABK 治療実験を行ってその有用性を検討した。

方法: 成熟白色家兎 12 羽 24 眼を使用した。24 眼に対し MRSA 1 株の菌液 10⁶/ml を 0.1 ml 角膜輪部 4 mm の部位より硝子体内に注入した。A 群 6 羽 6 眼に対し ABK 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を 0.1 ml 同様の方法にて菌液注入 6 時間後に注入した。B 群 6 羽 6 眼に対し菌注入 12 時間後に ABK を同量硝子体内に注入した。他眼はコントロール (C 群) とした。前房内滲出物および眼底徹照の有無につき病変スコアを設定し (5 点満点) 6, 12, 24, 48, 72 時間および 7 日後にそれぞれ観察した。また同時期に硝子体を採取し生菌数を測定した。

結果: 6, 12, 24, 48, 72 時間および 7 日後の平均病変スコアは A 群ではそれぞれ 0.2, 1.0, 1.2, 1.0, 0.3, 0 であった。B 群で同様に 0.2, 1.3, 1.3, 1.7, 1.7, 1.0 であった。C 群では 0.2, 1.0, 2.9, 4.1, 4.3, 4.2 であり AB 群との間に 48 時間以降に有意差を認めた。

硝子体生菌数は A 群では 6 時間後に 3.0 $\times 10^4$ CFU/ml (以下単位省略) であった以外はすべて 0 であった。B 群では 6 時間後 2.5 $\times 10^4$, 12 時間後 4.0 $\times 10^7$ でそれ以後はすべて 0 であった。C 群ではそれぞれ 4.0 $\times 10^4$, 4.3 $\times 10^7$, 4.9 $\times 10^8$, 6.5 $\times 10^8$, 4.8 $\times 10^4$, 1.3 $\times 10^8$ と 24 時間以降に AB 群との間に有意差を認めた。

以上より MRSA 実験的眼内炎に対する ABK 硝子体内注入は菌液注入 6 時間および 12 時間後において有効であった。

014 抗癌剤投与担癌マウスにおける cefodizime (CDZM) と minocycline (MINO) の MRSA 感染に対する併用治療効果

古川哲心・清水千絵・宇治達哉
兵頭昭夫・川口安郎

大鵬薬品工業株式会社製薬センター開発研究所

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

目的: *In vivo* における CDZM と MINO の MRSA に対する併用効果を検討する目的で、コンプロマイズドモデルとして抗癌剤投与担癌マウスを用いて感染治療実験を行った。また併用時の PAE および PMN との協力殺菌作用についても検討した。

方法: 感染治療実験は cyclophosphamide を 2 回前投与 (150, 100 mg/kg) した Ehrlich 腹水癌マウスに MRSA CT-2 と CT-18 株 (MIC: CDZM > 400, MINO 0.1 µg/ml) を腹腔内に接種し、薬剤を皮下投与した。効果判定は感染 5 日後の生存率より ED₅₀ を求め、FED index を算出した。協力殺菌作用は薬剤共存下でマウス腹腔内 PMN を添加し、生菌数を測定して検討した。

結果: CT-2 と CT-18 株に対する FIC index は 0.75, 0.51 と相加効果を示した。感染治療実験における FED index は CT-2 株は配合比 5:1 (CDZM: MINO) で 0.48, 10:1 で 0.81 であった。CT-18 株では 0.28, 0.09 (5:1, 10:1) と相乗効果を示した。MINO 処理では PAE が認められたが、CDZM の併用による影響は認められなかった。PMN と薬剤の協力殺菌作用では単剤に比べ、併用により MRSA の再増殖を長時間抑制した。

考察: 抗癌剤投与担癌マウスの感染治療実験で CDZM と MINO の併用は優れた *in vivo* 治療効果を示した。また併用により PMN と薬剤の協力殺菌作用が強く認められ、このことが優れた治療効果を示した理由のひとつと考えられた。

015 MRSA 肺炎モデルに対する G-CSF, vancomycin の併用治療効果の検討

宮良高維・伊志嶺朝彦・新里 敬
仲本 敦・比嘉 太・普久原浩
重野芳輝・齋藤 厚・仲宗根勇
草野展周*

琉球大学医学部第一内科, *同 中央検査部

目的: 好中球減少マウスにおいて MRSA 肺炎モデルを作製し G-CSF と vancomycin の併用治療、また G-CSF 治療中の末梢血好中球、BAL 中好中球の動態、肺内菌数の推移について検討した。

材料および方法: 使用した菌株は、MRSA 肺炎により死亡した患者の喀痰分離菌を用いた。MRSA 肺炎マウスの作製は BALB/C の 8 週齢、雄の SPF マウスに cyclophosphamide 200 mg/kg を腹腔内に投与し、4 日目に再度同量を腹腔内投与した。この 4 日目に気管内挿管し MRSA の生食への懸濁液を注入して肺炎を惹起した。接種菌量は治療実験においては 10⁶ CFU/mouse、肺内菌数、好中球動態の経時的観察では亜致死量となる 10⁵ CFU/mouse を投与した。治療は中外製薬より提供を受けた G-CSF, 100 µg/kg/day を皮下注、vancomycin HCl はヒト常用投与量である 30 mg/kg を腹腔内投与で行った。

結果: 末梢血好中球数の推移は G-CSF 投与群は対象群と比較して 4 日目から好中球数の上昇をみた。また BALF 中の好中球数の推移は、末梢血で好中球数の上昇が始まる 4 日目にもっとも上昇がみられ、肺内生菌がほぼ消失する 5 日目においては末血中好中球数が上昇を続けているにも関わらず減少した。亜致死量感染マウスの肺内菌数を 1 日目と 3 日目で比較すると有意差はなかったが G-CSF 投与群に菌数の減少がみられた。致死量感染マウスの治療実験では、G-CSF, vancomycin 単独では生存率は各々 20% と 50% で、両者の併用により 90% に上昇した。有意差は対象群とは p < 0.001, 両者併用と G-CSF, vancomycin 単独とは各々 p < 0.01 と p < 0.05 であった。以上より、G-CSF は MRSA 肺炎において肺内菌量を減少せしめ、適切な抗癌剤との併用で抗生剤の治療効果を増す可能性が示唆された。

016 メチシリン耐性表皮ブドウ球菌の生物学的、免疫学的性状について

一幡良利・伴野秀司・牧角和彦*
 碓井之雄・嶋田甚五郎
 聖マリアンナ医科大学
 微生物学教室、泌尿器科学教室*

表皮ブドウ球菌の病原因子の一つとして、莢膜の重要性については一連の報告をしてきた。今回、メチシリン耐性 (MRSE) 株と感性 (MSSE) 株を用いて、細胞表層に関連する生物学的、免疫学的性状を比較検討したので報告する。

使用菌株は武田薬品(株)生物研より分与された、臨床分離株の MRSE 14 株と MSSE 16 株ならびに莢膜保有代表株 ATCC 31432 (I 型), SE-360 (II 型), SE-10 (III 型) を用いた。マウス致死性は各菌株を 8% ムチン添加 10^7 CFU に調整した溶液を、マウス腹腔内へ接種し、生死を観察した。莢膜血清型別は上記代表株より作製した抗血清を用いた、蛍光抗体法と ELISA 法によった。細胞容積指数はホブキンスチューブを用い、疎水性は Rosenberg らの法によった。また、Slime 産生能は Christensen らの法より測定した。各菌株の形態的観察は電子顕微鏡による、フェリチン抗体法により行った。

マウス致死性を有する菌株は MRSE および MSSE において各々 3 株存在した。莢膜血清型別は MRSE および MSSE 共に II 型に型別された菌株が多かった。細胞容積指数は、マウス致死性株では非致死性株に比べて高い値を示した。この時、MSSA は MRSA より細胞容積指数が高かった。疎水性は MRSE が MSSA より高い菌株が多かったが、マウス致死性株ではいずれも親水性であった。Slime 産生能は MRSE, MSSE 共に 3 株認められたが、これらの菌株はマウス非致死性であった。また、マウス致死性株は細胞表層に莢膜様構造を認めた。

莢膜血清型とメチシリン感受性には顕著な関連は認められなかったが、II 型に属する菌株が多く、かつマウス致死性と莢膜保有の関係は、従来報告した事実と一致している。また、疎水性は MRSE が高く、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌と類似している。

017 Coagulase negative Staphylococcus (CNS) の薬剤感受性に関する研究 (3)

川角 浩・本間義春・栗山純一
 横室公三・竹内良夫
 日本医科大学医学部・微生物学免疫学教室

目的: MRSA の病院内汚染に続き、近年薬剤耐性を示す *S. epidermidis* をはじめとした、coagulase negative Staphylococcus (CNS) の薬剤耐性化が問題化されつつある。そこで今回患者由来の CNS 分離株と看護婦ならびに検査業務従事者の鼻腔に常在する CNS の薬剤耐性化傾向を調査し、比較検討した。

方法: 1) サンプリング; 日本医科大学付属病院中央検査室において CNS と判定された 84 株を当研究室にて、簡易同定用キット (ID テスト, SP-18 日本) を用いて同定し、*S. epidermidis* 61 株を得た。これを患者由来株とした。また 14 人の看護婦ならびに 36 人の検査業務従事者の鼻腔中の検体をマンニト食塩培地を用いて菌分離し、各々 17 株、118 株の *S. epidermidis* を分離した。

2) 薬剤感受性試験; 上記分離株の薬剤感受性試験を PCG, ABPC, MIPIC, CEZ, CZX, CMZ, TC, CP, EM, GM について KB ディスク (栄研) を用いて行い、各薬剤の耐性率を比較した。

結果: 検査業務従事者由来の *S. epidermidis* は 118 株中、PCG 62 株 (52.5%), ABPC 54 株 (45.8%), MIPIC 13 株 (11.0%), CEZ 1 株 (0.8%), CMZ 3 株 (2.5%), CZX 8 株 (6.8%), TC 7 株 (5.9%), CP 1 株 (0.8%), EM 15 株 (12.7%), GM 6 株 (5.1%) が耐性を示した。看護婦由来株は、17 株中、PCG 17 株 (100%), ABPC 15 株 (88.2%), MIPIC 10 株 (58.8%), CEZ 0 株 (0%), CMZ 1 株 (5.9%), CZX 9 株 (52.9%), TC 2 株 (11.8%), CP 1 株 (5.9%), EM 4 株 (23.5%), GM 7 株 (41.2%) が耐性を示した。患者由来株では、61 株中、PCG 47 株 (77.0%), ABPC 47 株 (77.0%), MIPIC 37 株 (60.7%), CEZ 5 株 (8.2%), CMZ 12 株 (19.7%), CZX 38 株 (62.3%), TC 13 株 (21.3%), CP 7 株 (11.5%), EM 34 株 (55.7%), GM 31 株 (50.8%) が耐性を示した。

考察: 本調査より、看護婦鼻腔に常在する *S. epidermidis* の薬剤耐性化が示唆される。

018 多剤耐性 *S. epidermidis* の出現状況と抗菌剤併用効果

武本雅治・福地邦彦
高木 康・五味邦英

昭和大学医学部臨床病理学教室

和久田梨香・田中庸子
昭和大学病院臨床検査部

目的: 常在菌, 環境菌による重症感染症が問題となっている。最近では *S. epidermidis* が起因菌として疑われるケースも増加している。今回, それらの感受性検査を行い, 多剤耐性菌の出現を確認し, さらに抗菌剤併用効果およびそれら菌株のプラスミド pattern を検討したので報告する。

方法: 菌の同定と単剤の薬剤感受性検査は AUTOS-CAN 4 (Baxter, USA) を使用して行った。併用効果の有無はディスク法で判定し, Checkerboard titration method により FIC index を求めた。

結果: 1. 臨床分離の *S. epidermidis* の感受性検査の結果, 1891 株中 299 株 (15.8%) (1991 年 4 月~92 年 2 月) が β -ラクタム剤, テトラサイクリン剤, マクロライド剤, アミノグリコシド剤, ニューキノロン剤のほとんどに耐性を示す多剤耐性株であった。

2. 単独で比較的感性的残った薬剤は MINO, OFLX, CTM 次いで PIPC であった。

3. 多剤耐性の 30 株に対する薬剤の併用効果を FIC index を求め検討し, 以下の結果を得た。

	≤ 0.5	$0.5 < \text{FIC} \leq 1$	$1 < \text{FIC} \leq 2$	$2 < \text{NT}$
IPM/MINO	3	1	21	0 5
IPM/OFLX	7	0	19	0 4
IPM/AMK	10	6	9	0 5
IPM/FMOX	11	5	11	3 0
IPM/CTM	7	5	14	4 0
MINO/OFLX	1	0	11	0 18
CMD/OFLX	4	4	22	0 0
CTM/AMK	10	10	10	0 0

多剤耐性 *S. epidermidis* 感染症の併用療法として IPM /AMK, IPM /FMOX, CTM /AMK の有効性が示唆された。

4. プラスミド DNA の EcoRI digestion pattern の解析の結果, 多剤耐性株からは, 6.6 Kb バンドが共通して検出された。EcoRI pattern の解析は, 耐性獲得機序および疫学にも有用であると考えられる。

019 尿中分離コアグラゼ陰性ブドウ球菌の薬剤耐性について

徳永周二・大川光央・中嶋孝夫
山口一洋・久住治男

金沢大学泌尿器科

藤田信一
金沢大学検査部

目的: 近年, 尿中よりコアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) の分離頻度が増加しつつあるが, 多くは単なる colonization として取り扱われる傾向にある。しかし, 時には治療を要する CNS 尿路感染症 (UTI) 患者も経験され, CNS の薬剤耐性も問題となっている。そこで最近 4 年間に当科で分離された CNS の薬剤感受性について検討したので報告する。

対象および方法: 対象は 1988 年から 1991 年に当科入院または外来通院患者の尿中より 10^5 cfu/ml 以上で分離された CNS 202 株であった。CNS の同定は食塩卵黄寒天基礎培地[®] (日水) で行い, 卵黄反応が陰性のブドウ球菌を CNS とした。薬剤感受性試験は PCG, MIPIC, CMZ, FOM, GM, EM, LCM, TC, NFLX, CEZ の 10 剤について, 1 濃度ディスク法 (KB ディスク “栄研”[®], 栄研化学) を用いて行い, 1989 年からは IPM を追加した。

結果: 202 株中 17 株は単純性 UTI 患者から, 185 株 (入院, 105 株; 外来, 80 株) は複雑性 UTI 患者から分離された。複雑性 UTI 患者由来菌株の耐性率は, おおむね単純性 UTI 患者由来菌株に比し高く MIPIC, FOM, GM, EM, NFLX および IPM に対する耐性率は有意に高かった。複雑性 UTI 患者由来菌株の薬剤耐性率の年次推移をみると, PCG, MIPIC, CMZ, FOM, GM, EM, LCM, TC, NFLX の 9 剤に対する耐性率は増加傾向を示し, 特に, 1991 年には PCG, MIPIC, GM および NFLX に対する耐性率はそれぞれ 80.9, 68.1, 54.1 および 50.8% に達した。再発患者由来 55 株の耐性率は, 初発患者由来 130 株に比し全薬剤で高く, 特に NFLX と IPM に対しては顕著であった。また, 尿路生殖器由来と考えられる発熱を伴った複雑性 UTI 患者由来 16 株と発熱を認めなかった患者由来 169 株について見ると, 前者の耐性率は全薬剤に対して高く, 特に CMZ, GM および NFLX に対しては有意に高かった。

考察: 複雑性 UTI 患者由来 CNS の薬剤耐性は年々増加傾向にあり, 耐性菌が CNS UTI の難治性や重篤

化に関連していることが示唆された。

020 喀痰中の β -ラクタマーゼに関する検討

鈴木香苗・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・中根 豊・出口浩一
東京総合臨床検査センター研究部

No.021の演者の報告に用いた膿性喀痰58サンプルを対象とした。 β -ラクタマーゼの検出は、1/10 MPBS (pH 7.0) を等量に加えて混和し、3,000回転10分間の遠心上清をニトロセフィン・ディスクに塗布して判定した。

一方、58サンプルの中から β -ラクタマーゼ産生、および陰性喀痰の一部を対象にしてPIPCの添加回収試験をbioassayにて行った。

58症例の喀痰からは69.0%に β -ラクタマーゼが検出された。内訳は推定起炎菌が β -ラクタマーゼ産生株で、そこに大部分が β -ラクタマーゼを産生する常在菌が重なっていた症例22.4%、推定起炎菌は β -ラクタマーゼ非産生株であるが、 β -ラクタマーゼを産生する常在菌が検出された症例46.6%である。

PIPCの回収率は、喀痰中の β -ラクタマーゼ陽性で推定起炎菌が β -ラクタマーゼ産生株であり、そこに β -ラクタマーゼを産生する常在菌が重なっていた症例、喀痰中の β -ラクタマーゼ陽性で推定起炎菌は β -ラクタマーゼ非産生株であるが、 β -ラクタマーゼを産生する常在菌が検出された症例、そして喀痰中の β -ラクタマーゼ陰性症例の3群比較におけるそれは、前者が低く、中者は中程度、後者は高い回収率だった。これらのことから、PIPCの回収率に生じたこれらの差の主な要因は、喀痰中の β -ラクタマーゼであり、喀痰中の β -ラクタマーゼは常在菌を含む β -ラクタマーゼ産生株の反映であることが示唆された。

021 気道の常在菌叢が産生する β -ラクタマーゼに関する検討

第2報 下気道

中根 豊・横田のぞみ・古口昌美
鈴木由美子・鈴木香苗・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

市中の下気道感染症単独菌検出250症例を対象に、推定起炎菌と常在菌の β -ラクタマーゼ産生株を検討した。

推定起炎菌の割合は *H. influenzae* 50.8%, *S. pneumoniae* 23.6%, *S. aureus* 9.2%, *P. aeruginosa* 8.6%, *B. catarrhalis* 3.2%, *K. pneumoniae* 2.4%, その他2.0%であったが、*S. aureus* においては大部分がMRSAだった。

250症例中74.8%の β -ラクタマーゼ産生株が検出された。内訳は推定起炎菌が β -ラクタマーゼ産生株であり、そこに大部分が β -ラクタマーゼを産生する常在菌が重なった症例25.6%、推定起炎菌は β -ラクタマーゼ非産生株であるが、 β -ラクタマーゼを産生する常在菌が検出された症例49.2%である。

β -ラクタマーゼを産生する常在菌は多種類だったが、それらを検出エピソードで割合をみると *S. aureus* 40.0% (MRSAを含む), *B. catarrhalis* 33.6% が高い割合だった。

そして、No.020の演者が報告した同一患者喀痰中の β -ラクタマーゼ陽性率の69.0%は、これらの常在菌を含む β -ラクタマーゼ産生株の割合が高い相関を示した。

以上により、下気道感染症患者の喀痰には β -ラクタマーゼを産生する常在菌が高い割合であることが示唆された。そして、 β -ラクタマーゼを産生する常在菌は、下気道感染症におけるindirect pathogenicityを構成する一因子となり得ることが考えられた。

022 当院臨床分離株の薬剤感受性と β -lactamase産生性

小貫圭介・芝 香子・戸原震一
武田誠司・向野賢治
福岡大学第2内科

はじめに: 抗生剤の発達に伴い、MRSAをはじめとする高度耐性菌の増加が問題となっている。細菌の薬剤感受性は、時代、地域、施設により異なっており、各施設ごとに現在のその傾向を知ることは重要なことである。そこで今回我々は福岡大学病院において分離された種々の臨床株について、MICを測定すると共に β -lactamase産生の有無を検討したので報告する。

対象・方法: 1990年6月から1991年7月までに福大中央検査部において分離同定された臨床株16菌種について、1株あたり36種の抗生剤のMICを微量液体希釈法により測定した。 β -lactamase産生はニトロセフィン法を用いて測定した。

対象菌種: *S. aureus* (42株), CNS (48), *S. pyogenes* (17), *S. pneumoniae* (34), *E. faecalis* (49),

Enterococcus sp. (33), *B. catarrhalis* (24), *E. coli* (49), *K. pneumoniae* (24), *H. influenzae* (31), *S. marcescens* (50), *E. cloacae* (50), *E. aerogenes* (26), *P. aeruginosa* (50), *X. maltophilia* (22), *A. calcoaceticus* (39). 使用薬剤: PIPC, ABPC, AMPC, ASPC, SBTPC, CVA/AMPC, CVA/TIPC, CEZ, CCL, CTM, CMZ, CXM-AX, CAZ, CFRIX, CPZ, CZX, CZON, CMNX, LMOX, FMOX, CPDX-PR, SBT/CPZ, CRMN, AZT, RKM, EM, CLDM, MINO, DOXY, IPM/CS, AMK, NTL, ISP, ST

結果: β -lactamase 産生率では, *S. aureus* 85.7%, *B. catarrhalis* 100%, *E. coli* 100%など高率のものが多くみられ, 耐性菌の割合も増加しているようであった。菌別のMIC比較, 一般薬剤と β -lactamase阻害薬との抗菌力の比較, 同系統薬剤の抗菌力の差などを検討した。

023 *E. faecalis* 由来ペニシリナーゼ産生遺伝子の黄色ブドウ球菌における発現について

岡本一・大久保豊司

橋本 一*・井上松久**

群馬大・医・薬剤耐性菌, 北里研究所附属生物機能研究所*, 北里大・医・微生物**

目的: 我々はこれまで本学会において, *E. faecalis* が産生するペニシリナーゼ (E-PCase) の性状について報告してきた。その結果, E-PCase は *S. aureus* が産生する PCase と基質特異性および免疫学的性状が類似していることから, *S. aureus* 由来であることが示唆された。また, E-PCase の産生は構成型であり, その産生量は少ないために通常の感受性測定では産生株の検索は難しいことを明らかにした。今回は, E-PCase 産生遺伝子の黄色ブドウ球菌における発現について検討し, 若干の知見を得たので報告する。

方法: 薬剤感受性は日本化学療法学会標準法に従い, 寒天平板希釈法にて行った。*S. aureus* への形質転換はエレクトロポレーション法を用いた。PCase の活性は, 培養・集菌した後超音波破碎し, その遠心上清を粗酵素として UV 法にて測定した。PCase の誘導は DMPPC を用いて検討した。

結果・考察: 1) *E. faecalis* EF-2 株の E-PCase 産生プラスミドを *S. aureus* RN 4220 に形質転換した。その結果, 形質転換株 (RN 4220/EF-2) は ABPC, KM, LVDM, GM, SM, EM に対して耐性を示した。

また, RN 4220/EF-2 に対する ABPC の MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であり, 宿主 RN 4220 に比べて明らかに上昇していた。2) RN 4220/EF-2 株を用いて E-PCase の誘導について検討したところ, E-PCase は黄色ブドウ球菌では誘導的に産生され, $1/2$ MIC 濃度の DMPPC で約 40 倍の酵素が誘導産生された。また, 産生された PCase 活性は *E. faecalis* の場合と異なり, 菌体外にも検出された。

以上の結果から, E-PCase の産生機構は基本的に誘導型であることが明らかになった。さらに, E-PCase は *E. faecalis* では構成的に, *S. aureus* では誘導的に産生されることから, E-PCase の誘導には何らかの宿主側の因子が働くものと考えられる。

024 各科臨床分離株の各種薬剤感受性および β -lactamase産生能に関する研究(1991年)

伊藤康久・渡辺邦友

中部地区 β -lactamase研究会

(代表世話人: 上野一恵, 由良二郎)

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

方法および対象: 1991年(1月~6月)に名古屋大学, 名古屋市立大学, 名古屋市厚生院, 三重大学, 国療三重病院, 浜松医科大学, 福井医科大学, 羽島市民病院および岐阜大学の計9施設で各種臨床材料から分離された *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* の5菌種を対象とした。

β -lactamaseの検出は cefinase (BBL) と β -lactamase detection paper (Oxoid) の2種類の試薬を用い, ディスクまたは濾紙にコロニーを塗布し, 15分後に判定した。両者が陽性のものを high producer, cefinaseのみ陽性のものを low producer とした。最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は微量液体希釈法標準法により行った。MIC測定には DMPPC, ABPC, CVA/AMPC, PIPC, MIPIC, CVA/TIPC, CCL, CEZ, CMZ, CMNX, CZON, IPM, ABK, MINO, OFLX, FOM の計16薬剤を用いた。なお, MIPIC の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の *S. aureus* を MRSA, $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下の株を MSSA とした。

結果: *E. coli* 73株中21株(29%), *K. pneumoniae* 20株中1株(5%), *P. aeruginosa* 32株中5株(16%), MRSA 27株中1株(4%), MSSA 20株中11株(55%) が β -lactamase high producer であり,

low producerも含めると *E. coli* の74%, *K. pneumoniae* の25%, *P. aeruginosa* の88%, MRSA の7%, MSSA の60%が β -lactamase 産生株であった。*H. influenzae* 13株はすべて β -lactamase 非産生株であった。

E. coli, *K. pneumoniae* に対する各種抗菌剤の MIC₉₀ は IPM, CZON が優れていた。*H. influenzae* に対する MIC₉₀ は CZON, OFLX が優れていた。*P. aeruginosa* は各種薬剤に対し耐性株がみられるが IPM, ABK の抗菌力が比較的優れていた。MSSA に対する抗菌力は IPM がもっとも優れ、ついで CEZ, MINO が、MRSA に対する抗菌力は MINO がもっとも優れ、ついで ABK, OFLX の順であった。

025 尿路感染症分離菌と β -lactamase 産生能の年次変遷

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

目的および方法: 1984年から1991年の7年間に当科にて分離同定された尿路感染症分離菌について、その分離頻度、 β -lactamase 産生能ならびに薬剤感受性の測定をあわせて行い、その年次推移を検討した。対象は尿細菌培養で 10^4 CFU/ml 以上、1患者1感染を原則とした。薬剤感受性試験は1濃度 disk 法を用い、(+)以上を感受性ありとした。 β -lactamase 産生能の判定には従来どおり disk 法を用いた。

結果: 1. *P. aeruginosa* およびグラム陽性球菌を除く、尿路感染症分離菌は、おしなべて高い β -ラクタマーゼ産生能を示した。2. 年次的にみると総分離菌の β -ラクタマーゼ産生能は、横這い状態となっていたが、高度産生株の減少傾向を示していた。3. β -ラクタマーゼ産生率と抗生剤の感受性率に関しては、ペニシリンナーゼ産生率とピペラシリン感受性率の間に相関を認めた。4. ニューキノロン耐性かつ β -ラクタマーゼ産生 *P. aeruginosa* 株が、この数年間で増加していた。

026 胆道感染症における CLDM の β -lactamase 産生抑制効果

柏木秀夫・谷村 弘
内山和久・道浦 準
和歌山県立医科大学消化器外科
西畑和明・国枝幸代
日本アップジョン筑波総合研究所
出口浩一
東京総合臨床検査センター研究部

Clindamycin (CLDM) は *in vitro* で β -lactamase 産生抑制作用を有することが指摘されている。今回我々は経時的に胆汁採取の可能な PTCO 7例, ENBD 3例の計10例について、臨床的に CLDM が胆汁中で β -lactamase 産生抑制作用を発揮するかどうかを検討した。

対象は胆管癌3例、乳頭癌2例、肺癌3例、肝内結石症1例、肝硬変1例の10例で、第1日は対照として生食200mlを投与し、第2日は CLDM 1,200mg、第3日は cefmetazole (CMZ) 2g、第4日は CLDM+CMZ を同時投与した。抗菌薬投与前から投与後5時間まで胆汁を採取し、組菌検査は毎日それぞれ試験開始前に簡易定量培養法にて菌種の固定と β -lactamase 産生能と、CLDM と CMZ の MIC を測定した。40検体から56株が検出されたが、デスク法ではグラム陰性桿菌のみが CSase を産生した。

CER を基質とする HPLC による β -lactamase 測定法を開発し、CLDM による胆汁中 CSase におよぼす影響について検討した結果、最も高値を示した *E. cloacae* を 10^7 ml 検出した症例では、胆汁中に CSase を 30~40 mU/ml 検出した。CLDM 1,200 mg 投与すると 10 mU/ml に低下したが、CMZ 2g に CLDM を同時併用投与すると、5時間にわたり誘導型 CSase の上昇を抑制することが証明できた。しかし、*P. aeruginosa* が 10^2 未満というごく少量しか検出されない症例では、変化を認めなかった。グラム陰性桿菌検出5例で、CLDM 単独による CSase の抑制と CMZ による誘導型 CSase に対する抑制効果を確認した。

すなわち、グラム陰性桿菌を含む胆汁中で CMZ などの前投与により β -lactamase が誘導されてしまっている場合、その後に投与した β -lactam 剤を分解してしまう可能性のあることを銘記すべきで、CLDM の併用はその対策の一助となりうる。

027 PCR法による男子尿道炎患者の初尿沈渣からの淋菌およびクラミジアの検出

米田尚生¹⁾・出口 隆¹⁾・岩田英樹¹⁾
 伊藤康久¹⁾・斎藤昭弘¹⁾・坂 義人¹⁾
 河田幸道¹⁾・山本啓之²⁾・江崎孝行²⁾
 斎藤 功³⁾・玉木正義⁴⁾・前田真一⁴⁾

岐阜大学泌尿器科¹⁾, 同 微生物学²⁾,
 東京共済病院泌尿器科³⁾, トヨタ記念病院泌尿器科⁴⁾

目的: Polymerase chain reaction (PCR) 法による初尿沈渣からの淋菌および *C. trachomatis* の同時検出を試みた。

対象と方法: 尿道炎の臨床症状があり, 尿道スメア中多核白血球が1,000倍の視野で5個以上認められる男子尿道炎患者45例を対象とした。全例に尿道擦過物の淋菌培養およびクラミジアザイムを施行後, 初尿10mlを採取した。初尿沈渣をNP-40, Tween 20, proteinasekで処理後, DNAをフェノール抽出し, PCRの被検DNAとした。淋菌検出用プライマーとして16S ribosomal RNA遺伝子, *C. trachomatis* 検出用プライマーとしてmajor outer membrane protein遺伝子の一部に相補的な2種類のoligonucleotideを用いて, 淋菌および *C. trachomatis* を検出した。

結果: 初尿沈渣のPCR法を尿道擦過物の淋菌培養法, クラミジアザイム法による診断と比較すると, 尿道擦過物にて淋菌陽性クラミジア陽性と診断された4例中4例, 淋菌陽性クラミジア陰性17例中15例, 淋菌陰性クラミジア陽性9例中9例, 淋菌陰性クラミジア陰性15例中15例は尿PCRでも同様に診断された。全体の尿道炎診断の一致率は95.6% (43/45)であった。

考察: 初尿沈渣を材料とするPCR法は同一検体から淋菌と *C. trachomatis* の検出が可能であり, また患者に苦痛を与えず非侵襲的であり, 臨床上有用な検出法と思われた。

028 Polymerase chain reaction法による *Ureaplasma urealyticum* の検出の基礎的検討

多田晃司・出口 隆・米田尚生
 岩田英樹・伊藤康久・坂 義人
 河田幸道¹⁾・山本啓之²⁾・江崎孝行²⁾
 斎藤 功³⁾

岐阜大学医学部泌尿器科¹⁾, 同 微生物学教室²⁾,
 東京共済病院泌尿器科³⁾

目的: Polymerase chain reaction (PCR) による *Ureaplasma urealyticum* の検出方法の基礎的検討を目的とした。

方法: *U. urealyticum* ATCC 27618, 淋菌, *Chlamydia trachomatis* を含む19菌種と男子尿道炎患者より分離された *U. urealyticum* 9株を被検菌株とした。PCRのプライマーとして *U. urealyticum* の16S ribosomal RNA遺伝子の一部の塩基配列に相補的な2つのoligonucleotideを用いた。PCRの反応条件は, 変生95°C, 30秒, アニーリング55°C, 20秒, 伸長72°C, 30秒とし, 温度サイクルを30回自動的に繰り返した。PCR後, アガロースゲルにて電気泳動を行い, ethidium bromide染色にて, DNA断片の増幅の有無を観察した。また *U. urealyticum* のDNA染色を行い, 菌数を数え10⁵/PCRから10⁻¹ PCRになるように菌液を調整してPCRを行い検出感度を検討した。

結果: *U. urealyticum* ATCC 27618と男子尿道炎患者より分離された *U. urealyticum* 9株すべてから塩基配列から予想された397bpのDNA断片の増幅が認められたが, 他の細菌からのDNAの増幅は認められなかった。PCRによる検出感度の検討では *U. urealyticum* 10²/PCRまで電気泳動にてDNA断片の増幅が認められた。

考察: PCRによる検出方法は *U. urealyticum* に対して特異性が高く, *U. urealyticum* 10² コに相当するDNA量まで検出可能であり, 臨床検体からの検出にも応用可能な方法と思われた。

029 PCRを用いた黄色ブドウ球菌トキシン産生型別の検討

山東敬弘・横山 隆¹⁾・児玉 節
竹末芳生・沖田光昭・檜山英三¹⁾
中光篤志・今村祐司・村上義昭
津村裕昭・平田敏明・宮本勝也
松浦雄一郎・平松啓一²⁾

広島大学第一外科, 総合診療部¹⁾, 順天堂大学細菌学²⁾

目的: 我々は1983年より広島大学第一外科 MRSA 臨床分離株のエンテロトキシン (SE) 産生型について, 逆受身ラテックス凝集反応 (RPLA) キット (デンカ生検) にて検討してきた。最近頻発した MRSA 腸炎の株は TSST-1, SEA, SEC 産生型がほとんどであったが, この株は SEC 産生能が低く上記キットでの判定に困難を感じるが多かった。そこで今回より詳細な検索のために PCR を用いた *mecA*, *ist*, *entA* ~ *Dgene* の検索を行った。

方法: すでに報告されている各 gene 塩基配列より各々6組のプライマーを作製し, PCR を 95°C 1分, 55°C 1分, 74°C 2分 で 40 回行った。対象株は便由来黄色ブドウ球菌 50 株, 臨床分離各 SE 産生株 22 株, SED 産生株 2 株の計 74 株である。

結果: SEA, SEB, SED については PCR 法, RPLA 法とも 100% 一致した。TSST-1 については PCR 法陰性 RPLA 法陽性のものが 3.4% あったが低い希釈倍率のみでの陽性であった。SEC については RPLA 法にて陰性 PCR 法陽性のものが 93% あり *entC* gene を保有していても SEC 産生がないか低いことが示唆された。当科便由来株 20 株の検討では 17 株が PCR で *ist*, *entA*, *entC* gene 保有型でこれらの内 14 株に MRSA 腸炎が起こった。また MRSA を室温保存の後 *mecA* gene を検索したところ数か月を超える長期保存のものに *mecA* が脱落している株が認められた。

考察: PCR 法にてトキシン産生の低い株でもトキシン型分類が容易に可能となった。

030 PCR法により決定したMRSAとMSSAに関する臨床細菌学的検討

小林芳夫¹⁾・川上行雄¹⁾・木崎昌弘²⁾
内田 博¹⁾・池田康夫²⁾
慶応義塾大学中央臨床検査部¹⁾, 同 内科²⁾

第 66 回日本感染症学会総会において PCR 法を用

いて *S. aureus* および *S. epidermidis* に関して遺伝子レベルでの検討を加え MRSA および *S. epidermidis* には *mecA* が存在し MSSA には存在しないこと, ならびに MRSA および MSSA には *femA* は存在するが *S. epidermidis* には存在しないことを報告した。今回は *mecA* 有無の明らかなこれら菌株を用いて従来の検査法との関係を明らかにすべく臨床細菌学的な検討を加えた。

1990 年血中由来 *S. aureus* 47 株中 34 株は *mecA* が検出され MRSA と判定され残る 13 株は MSSA であった。これら MRSA および MSSA の APICODE 番号は 6736153 におおの 27 株および 11 株ともっとも多く分布しており APICODE 番号により MRSA あるいは MSSA を判別することは不可能であった。また IDCODE によっても同様に MRSA あるいは MSSA を判別することは不可能であった。

次に MRSA Screen Agar における発育状況を検討したが MRSA 34 株は全株発育し MSSA 13 株は全株発育を認めなかった。また 1989 年分離の DMPPC の MIC 値が 6.25 μg/ml で *mecA* を所有している 4 株の MRSA も本培地上で発育がみられた。菌株保存中 *mecA* が時に脱落する 1 株では脱落した場合本培地では発育しなかった。なお *S. epidermidis* では 10 株中 2 株に本培地での発育がみられなかった。すなわち MRSA Screen Agar は特に MRSA の選択培地として優れていると言える成績であった。

また K-B 法, 昭和ディスク法のいずれも CZX あるいは MPIP のディスクを使用することにより DMPPC 感性かつ *mecA* を所有している MRSA を検出可能であった。

031 非妊時における性器各部位の細菌叢の比較検討

千村哲朗・平山寿雄
小田隆晴・斎藤憲康
山形大学医学部産婦人科

中原正城
科学技術研究所

目的: 産婦人科領域の感染症の発生において下部性器の細菌の存在とその上行感染はきわめて重要な意義を有し, 上行感染に対する局所的防御機構としての頸管および頸管粘液の役割はきわめて高い。非妊時の下部性器における各種微生物の存在について多くの報告をみるが, これら微生物の頸管通過による子宮体部・骨盤内での存在に関する報告はきわめて少ない。した

がって、これらの問題を解明する目的で今回子宮摘出術時における細菌叢の比較と術後 cefmetazole (CMZ) 投与の成績を報告したい。

方法: 婦人科的疾患の中で子宮全摘術を施行した 172 例を対象とした。年齢構成では 40 代 (65.1%), 30 代 (18.6%) で 60 代までに分布している。これら症例に対して術前腔内洗浄施行前の腔内・子宮腔部から液体を採取し (腔・子宮腔部), 摘出子宮体部, 粘液 (頸管粘液), および開腹時の卵巣表面 (骨盤内) の 4 か所からの検体の細菌検査を施行した。術後感染予防として cefmetazole (CMZ) 4g/日の 5 日間投与を施行した。

結果: 腔・子宮腔部 (n=48) では 66.7% に検出され, 好気性グラム陽性菌 (74.7%), 嫌気性グラム陽性菌 (19.2%) であった。頸管粘液 (n=48) では, 52.1% に検出され, 好気性グラム陽性菌 (89.3%), 嫌気性グラム陽性菌 (7.1%) であった。主要分離菌株は *Lactobacillus* sp., *S. epidermidis*, *Propionibacterium acnes* などであった。全体としては, 腔・子宮腔部 (n=125) で 65.6%, 頸管粘液 (n=48) で 52.1%, 子宮体部 (n=124) で 7.3%, 骨盤内 (n=47) で 0% の各検出率であった。CMZ を術後投与成績では, 有効率は 473/480 (98.5%) であった。

考察: 頸管粘液中の細菌検出率が高いにもかかわらず, 子宮体部・骨盤内検出率は低く, 頸管粘液の上行感染に対するバリアー的役割が示唆された。

032 妊婦における腔内真菌の検出状況について

和泉孝治¹⁾・三嶋廣繁¹⁾・伊藤邦彦¹⁾
玉舎輝彦¹⁾・渡辺邦友²⁾・上野一恵²⁾

岐阜大学医学部産婦人科¹⁾
同 附属嫌気性菌実験施設²⁾

緒言: 妊産婦, 褥婦は性ステロイドホルモンの作用が変化をしているために腔炎が発症しやすいとされている。今回我々は, 妊婦における腔内真菌叢の検索を行ったので報告する。

方法: 滅菌綿棒を用いて, 妊婦の後腔円蓋部より腔内容物を採取した後, 即座に, サブロー寒天培地 (日水) に塗布し培養を開始した。同定は API C オキサノグラムを使用した。

対象: 19 歳から 42 歳までの妊婦 250 例とした。妊娠週数は 12 週から 41 週までにわたっていた。

結果: 妊婦の真菌検出率は 38.8%, 掻痒感, 帯下感などの腔炎症状のある妊婦に限ると 50% の検出率で

あった。妊婦腔内でもっとも高頻度で検出されるのは *Candida albicans* 1, 2 で合わせて 70.0% を占めていた。次いで *Candida glabrata* で 9.3% であった。妊婦年齢と真菌検出率の変化を見ると, 35 歳以上でやや検出率が増加する傾向が認められた。真菌の菌種別に見ると *Candida albicans* 2 は年齢が増加すると検出率が減少する傾向が見られた。一方 *Candida glabrata* は逆に年齢が増加するとやや検出率が増加する傾向が認められた。また妊娠週数と真菌検出率を見ると妊婦年齢別にみても, 特に変化は認めなかった。各種真菌別に妊娠週数と検出率を見ても同様の結果であった。

考察: 正常腔内にも存在し得る真菌は日和見感染の性格が強い。また, 性行為により感染する STD としての性格も持つ一方で, 妊婦では産道を介して胎児, 新生児に垂直感染することもあり, 母子保健上も重要である。大学病院のような高次医療機関では, 癌の末期患者, 各種化学療法後の Compromised host 化した患者が多く入院しているため, 院内感染防止の意味からも真菌に注意していく必要があると考えられる。

高齢妊婦の中に散見される難治性真菌症は, *Candida glabrata* によることが多いと言われているが, 今回の検討で, 高齢妊婦にこの真菌の検出率が多くなる傾向が示唆された。

033 骨盤内感染症および不妊症におけるクラミジア抗体検査の有用性について

保田仁介・岩破一博・沢田重成
鈴木秀文・戸崎 守・加藤 俊
竹川僚一・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: クラミジア感染症の診断は EIA 法などによるクラミジア抗原の検出で行われるが, 産婦人科領域の代表的なクラミジア感染症である骨盤内感染症などでは, 抗原検出の困難な場合が多くその際には補助的な診断法として抗体検査が使用される。抗体検査としては従来から間接酵素抗体法によるイパザイムがよく用いられているが, 今回日立化成工業で開発された EIA 法による新しい抗体検査試薬であるヒタザイムも同時に使用し抗体検査の有用性について検討した。

方法: 骨盤内感染症患者では子宮頸管, 子宮内膜からクラミジア抗原の検出を行い, あわせてイパザイム, およびヒタザイムで抗体検査を行った。

また不妊症患者で腹腔鏡検査を行い骨盤内感染症の関与の有無について検討できた症例についても同様の

検査を行い不妊症検査におけるクラミジア抗体検査の有用性について検討した。

成績: 骨盤内感染症 133 例では 29 例 (21.8%) で抗原が検出された。イパザイムによる抗原陽性例における IgA 抗体陽性は 80.0% であり、一方 IgG 抗体陽性は 84.0% であった。また抗原陰性例での IgA 抗体陽性は 49.1% であり、IgG 抗体陽性は 65.7% であった。また不妊症患者で腹腔鏡検査にて癒着などが骨盤内感染症によるとされる所見が認められた 11 症例では抗体は全例で陽性であり、抗原は 4 例で陽性であった。一方腹腔鏡で腹腔内の癒着などの所見が感染症ではなく子宮内膜症によると診断された 10 例では抗体陽性は 2 例であり、抗原陽性は 1 例であった。またイパザイムとヒタザイムの検査結果はよく一致していた。

考察: 骨盤内感染症やそれを原因とした不妊症では抗原検出が困難なことが多く、このような際には抗体検査が有用であることが腹腔鏡からも示された。またヒタザイムはイパザイムともよく一致し、EIA 法であるので客観的判定が可能であり有用と考えられた。

034 *Chlamydia trachomatis* 性器感染症に対する lincomycin の短期日での投与効果について

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

目的: *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) 性器感染症に対する lincomycin (LCM) の短期日での投与効果について、検討した。

方法: 1. 臨床分離の *C. trachomatis* (n=13) に対する MIC は、日本化学療法学会標準法に従って測定した。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=15)。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。また、薬剤の動態は one compartment model で解析した。4. *C. trachomatis* の検索は Micro Trak 法、Chlamydiazyme 法および IDEIA 法の 3 法で同時に行った。また、*C. trachomatis* に対する血清中抗体価は Ipazyme 法および Hitazyme 法で測定した。5. *C. trachomatis* が検出された非妊婦 11 例および妊婦 (中~後期) 4 例を対象に、LCM 1,200 mg を 5% ブドウ糖液 500 ml に溶解し、約 60 分で点滴静脈内投与をした。投与期間は 3 日間とした。

結果: 1. LCM の MIC は 2.0~8.0 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ は 8.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。2. 血清中の LCM の AUC は、肘静脈血が子宮動脈血より少し高かったが、半減期は同じであった。3. 性器組織内の最高濃度は 14 分 (子宮体部)~51 分後 (卵管) にみられ、濃度値は子宮体部 (24.2)、子宮頸部 (17.2) および卵管 (9.6 $\mu\text{g/g}$) の順であった。AUC は子宮 (体部、頸部) が卵管より少し高かった。4. 投与有効率は、非妊婦では 11 例中 9 例 (81%) および妊婦では 4 例中 4 例 (100%) で、計 15 例中 13 例 (86%) であった。

考察: *C. trachomatis* 陽性妊婦が非適時破水を起こし、短期日で治療の必要が生じる場合には、LCM の投与も有用であることが示された。

035 切迫早産および Preterm-PROM 妊婦の IgG subclasses 値および切迫早産妊婦へのヴェノグロブリン I 投与後の IgG subclasses 動態

中谷剛彬・八神喜昭

名古屋市立大学産婦人科

目的: 感染症において、生体防御因子としての IgG subclasses 各の機能、意義について注目されつつある。我々は切迫早産および Preterm-PROM の妊婦について chorioamnionitis の解析および治療のために各妊婦血中 IgG、IgA、IgM と共に IgG subclasses (IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4) を測定、さらにヴェノグロブリン I 投与後のその動態を検討したので報告する。

方法: 対象は妊娠 6~40 週の正常妊婦群、妊娠 24~36 週の切迫早産妊婦群、妊娠 24~36 週の前期破水妊婦群について、IgG、IgA、IgM を免疫比濁法にて、IgG subclasses (IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4) 値を、さらに切迫早産妊婦へのヴェノグロブリン I 投与後の IgG subclasses 値を FLISA 法にて測定した。

結果: IgG、IgA、IgM 値は、対照群に比して、切迫早産妊婦群、前期破水妊婦群にて、著変認めなかった。対照群における血清中 IgG 1、IgG 2、IgG 3、IgG 4 各値は、IgG 1 487.1 \pm 128.0 mg/dl、IgG 2 455.4 \pm 160.1 mg/dl、IgG 3 40.1 \pm 27.3 mg/dl、IgG 4 21.3 \pm 16.4 mg/dl であった。切迫早産、前期破水妊婦入院直後の血清 IgG subclasses は対照群に比し IgG 2 にて、切迫早産妊婦群、前期破水妊婦群の両群共低値を示した。また IgG 3 にて、両群共低値であった。IgG 4 では、切迫早産妊婦群にて低値であった。

が、前期破水妊婦群にて、高値であった。切迫早産妊婦へのヴェノグロブリンI (5g/日, 3日間) 投与にて各IgG subclassesは増加をし、IgG subclasses deficiencyの改善を示した。

考察: 切迫早産妊婦および前期破水妊婦についてIgG subclassesを検索し、著明な頻度でのIgG subclasses deficiencyが認められ、それに対し、ヴェノグロブリンIの投与によりIgG subclasses値の改善が得られ、有効な治療であることが認められた。

036 稽留流産子宮内容物よりの検出菌およびCPDX-PRの投与効果について

中谷剛彬・八神喜昭
名古屋市立大学産科婦人科

目的: 流産の起因としての細菌感染の関与について、また流産に伴う子宮内感染への治療より自然流産に際し、子宮内容物の脱落膜、絨毛組織よりの細菌検索をし、投与抗生剤等についても検討をした。

方法: 平成2年10月より平成4年1月において、妊娠7週~11週に胎芽および胎児の発育を認めず、稽留流産の診断にて子宮内容除去術を施行された子宮内容物の脱落膜、絨毛膜組織をただちに培養、同定し、検出菌について、CPDX-PR, CFIX, CFTM-PI, CCL, ABPC, OFLXの経口薬剤のMICを日本化学療法学会標準法に従って行った。子宮内容除去術後CPDX-PR 4錠, 分2, 5日間投与し、その治療効果について検討した。

結果: 自然流産における脱落膜、絨毛膜組織よりの菌検出については、症例の85%に検出された。検出菌のMICについては、CNSについては、6薬剤とも良好な感受性を示しているも、CFIX, CFTM-PI, CCL, ABPCに良好でない菌も認められた。*S. aureus*については、CPDX-PR, CFTM-PI, OFLXに良好な感受性が認められた。*E. faecalis*については、ABPCのみ有効なMICを示した。*Peptostreptococcus*については、CPDX-PR, CFTM-PI, ABPCに、*Eubacterium*については、CPDX-PR, CFIX, CFTM-PI, ABPCに、優れた抗菌力が認められた。*E. coli*については、6種の薬剤に有効なMICであった。流産、子宮内容除去術後のCPDX-PR経口投与にては、流産後7日にての白血球増加、核左方移動、CRP上昇は認められず、重症な子宮内感染症の発症は認められなかった。

考察: 今回の流産子宮内容物よりの検出菌に対してCPDX-PRは、*E. faecalis*を除いて、優れた抗菌力を

示し、流産後の投与により重症な子宮内感染症が認められなかったことより、稽留流産後でのCPDX-PRの優れた有用性が認められた。

037 Cefodizime (CDZM) の産婦人科領域における臨床的検討

千村哲朗・小田隆晴・斎藤憲康
山形県産婦人科CDZM研究会

産婦人科領域の感染症および術後感染予防を対象として、第3世代のセフェム系抗生物質CDZMの臨床的検討を行った。

方法: 平成2年9月から6か月間において山形県内14施設に入院した症例中より感染症15例、術後感染予防124例について検討した。

原則として感染症に対しては、CDZM 1日投与量2g(力価)を2回に分けて投与した。なお重症の場合には4g(力価)までを目処として2回に分けて投与した。術後感染予防では、CDZM 1g×2/日を5日間以上点滴し、その臨床効果をFever indexから検討した。

結果: 1. 感染症での有効率は13/15(86.7%)で、疾患別臨床効果は、子宮内感染4/4(100%)、骨盤内感染3/4(75%)、その他6/7(85.7%)と高い成績を得た。2. 術後感染予防では、単純子宮全摘術群および帝王切開術群のFever indexは低値を示し、すでに多くの第3世代セフェム系薬剤で検討されているFever indexと同様の傾向が得られ、有効率は128/128(100%)であった。3. 本剤投与による自覚的副作用は全例に認められず、臨床検査値の異常は4/128(3.1%)であった。

考察: 以上より、産婦人科領域感染症および術後感染予防に対してCDZMの臨床的効果と安全性が示唆された。

038 産褥子宮における抗菌薬の細菌再増殖抑制効果

—CMNX投与群, DKB投与群, CMNX, DKB併用投与群の比較—

三嶋廣繁・和泉孝治
伊藤邦彦・玉舎輝彦
岐阜大学医学部産科婦人科学教室

渡辺邦友, 上野一恵
同 附属嫌気性菌実験施設

目的: 人体子宮内における抗菌薬の細菌再増殖抑制

効果を知るため、 β -ラクタム剤にセフミノクス (CMNX), アミノ配糖体剤にジベカシン (DKB) を選んで、CMNX 単独投与群、DKB 単独投与群、CMNX、DKB 併用投与群の3群を作成し、各群における細菌の Effective regrowth time (ERT) 値を測定した。

方法: 当科で正常分娩を終えた、産褥3日目の感染徴候を認めない褥婦12名の子宮内から検出された細菌のうち、6回の検体採取時に一貫して得られた細菌を対象とした。腔内および子宮口を0.05%塩化ベンザルコニウム液で消毒し、10ml ディスポーザブルマイクロ注射器にディスポーザブルネラトンカテーテル(6Fr)を付け、子宮内に挿入し、吸引により0.05ml 子宮内容物を採取した褥婦12名をCMNX 1g 静注、CMNX 1g 静注とDKB 100mg 筋注、DKB 100mg 筋注の3群に分けて、薬剤投与後3, 6, 9, 12, 24時間後に検体を採取した。採取した液0.05mlを嫌気性希釈液を用いて希釈系列を作成し定量培養を行った。

結果: グラム陽性球菌については、ブドウ球菌を除くと、CMNX、DKBによる細菌再増殖抑制効果に著大な差異は認められなかった。グラム陰性桿菌については、DKBの細菌再増殖抑制効果は、CMNXの細菌再増殖抑制効果よりかなり強かった。嫌気性菌では、CMNXにおいて、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属に対して、細菌再増殖抑制効果が認められた。また、CMNX、DKB 併用により、抗菌域の拡大は認められたが、細菌再増殖抑制効果には、影響を認めなかった。

考察: 今回得られた人体子宮内におけるERT値は、産婦人科領域の感染症に対する抗菌化学療法、特に薬剤の投与間隔に対しての一つの指標にもなると考えられる。

039 腹式単純子宮全摘術の術後感染に対する予防的抗生剤投与の検討

藤原道久・小池浩文・河野一郎

川崎医科大学産婦人科学教室

目的: 準無菌手術である腹式単純子宮全摘術(AT)では、術後感染予防として5日間前後の抗生剤投与がルーチンに行われているのが現状である。今回、ATを施行した症例に対して、piperacillin (PIPC)を用いて、術後予防的薬療法のあり方について検討した。

方法: PIPC 非投与群(A群)20例、手術当日の術中および術後にPIPCを計4g投与の1日投与群(B

群)20例、当日4gおよび術後1, 2日目各2g投与の3日投与群(C群)20例、当日4gおよびその後2g4日間投与の5日投与群(D群)20例の4群に分け、各群において、術後感染の発生頻度、手術前後のESR, WBC, CRP, Fever index (F.I.) および Fertile morbidity (F.M.) を検討した。

結果: 術後感染はA群では11例(55%)にみられ、その内訳は術創感染3例、腎盂腎炎2例、膀胱炎6例であり、これらの起炎菌はすべてPIPCに感受性を示した。B群に膀胱炎2例、C, D群では膀胱炎が1例ずつみられた。AT後7日目の検査所見では、ESRおよびWBCは各群間に差はなかった。CRPはA群で2.32mg/dlであるのに対し、B群0.87, C群0.82, D群0.94であった。術後7日目までのF.I.の総およびF.M.は、A群ではそれぞれ18.69 degree hours, 20%であり、B群10.20 d.h., 5%, C群9.68 d.h., 0%, D群11.18 d.h., 5%であった。一方、A群の中で非感染群(9例)と感染群(11例)についてみると、術後7日目のCRPはそれぞれ1.03と3.36であったが、F.I.およびF.M.は両群間に差は認められなかった。

考察: 抗生剤非投与群では55%に術後感染がみられ、抗生剤の予防的投与は必要と考えられた。しかし、その投与期間は1日で十分と考えられた。また、術後感染の指標としてはCRPの推移が有効と思われた。

040 実験的 *C. trachomatis* マウス子宮感染モデルにおける感染免疫応答の検討

佐藤隆志・広瀬崇興・林 謙治

松川雅則・小六幹夫・熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

松浦晃洋

同 第一病理

目的: *C. trachomatis* はSTDのもっとも重要な病原微生物であるが、*C. trachomatis* 感染における宿主の感染免疫応答についてはいまだ不明な点が多い。そこで今回我々は *C. trachomatis* マウス子宮感染モデルを作製し、宿主の感染免疫応答について検討したので報告する。

方法: 6週齢のBALB/c雌マウス20匹に *C. trachomatis* L₂/434/Bubo株 1.2×10^8 IFU/ml を経腔的に0.05ml接種した。なお接種7日前と接種直前にマウスの性周期を消失させる目的でプロゲステロン製剤であるオオホルミンルテウムデポーを皮下注している。

接種後 3, 7, 14, 21 日目にそれぞれ 5 匹ずつ子宮を摘出し半切子宮のホモジネートで抗原量を、残り半分を組織学的検討を行った。抗原量は半切しホモジネートしたものを IDEIA クラミジアを用いて吸光度を測定した。感染局所の免疫応答については、摘出した子宮を OCT-compound に急速凍結包埋後、凍結切片を作製し、H-E 染色およびモノクローナル抗体を用いた ABC 法により染色し、好中球, Macrophage, B 細胞およびその Iso-type, T 細胞およびその Subset, γ δ T 細胞の感染局所への浸潤の程度を観察した。細胞の浸潤の程度により、(-): 浸潤なし, (+): ごく軽度の浸潤あり, (±): 軽度の浸潤あり, (H): 中等度浸潤あり, (H): 高度浸潤あり, の 5 段階で評価した。

結果と考察: 1. 非特異的防御機構としては好中球, Macrophage が感染 3 日目から感染局所に浸潤し 21 日目まで持続した。2. 特異的防御機構として IgA 陽性細胞, CD8 陽性細胞が感染局所に比較的多く浸潤しているのが認められ、局所での感染防御の中心となっていると考えられた。3. Heat shock protein を特異的に認識すると考えられている γ δ T 細胞は感染から時間が経過するに従い局所に多く浸潤し 21 日目では高度に浸潤が認められた。このことより *C. trachomatis* の持続感染により引き起こされる組織障害に γ δ T 細胞が関与している可能性が示唆された。

041 *Pneumocystis carinii* 肺炎モデルの作製と IFN- γ による治療実験

仲本 敦・伊志嶺朝彦・普天間光彦
豊田和正・新里 敬・宮良高維
比嘉 太・我謝道弘・建山正男
稲留 潤・小出道夫・普久原浩
伊良部勇栄・橘川桂三・重野芳輝
齋藤 厚

琉球大学第一内科

草野展周

同 中央検査部

目的: *Pneumocystis carinii* (以下, Pc) の, ラット肺炎モデルを作製するとともに, *in vitro* における抗 Pc 作用の報告のある IFN- γ の, *in vivo* における抗 Pc 作用について検討する。

方法: SPF ウィスター系ラットにステロイド投与を開始し, その 5 日後に Pc を気管内接種した。接種 3, 6, 9 週後に Pc 肺炎の程度を評価した。またこのように作製した Pc 肺炎ラットを, recombinant Rat IFN

- γ および ST 合剤にて治療した。

結果: Pc 肺炎ラットモデルでは, 3 週後より肺に限局性の Pc 増殖を認め, 6 週後には, び漫性の Pc 増殖と間質への単核細胞浸潤を認めた。9 週後には, Pc の増殖と単核細胞浸潤はさらに著明となり, 実験中に死亡するラットもあった。IFN- γ の投与により 6 週終了後の肺内 Pc 数は対照群より有意に少なく, また単核細胞浸潤も軽度であった。IFN- γ の ST 合剤との併用療法では, ST 合剤単独に比べ肺内 Pc 数は有意に少なく, また肺胞内に, 空胞を有する多数のマクロファージを認めた。

考察: 今回作製した Pc 肺炎ラットモデルは, *in vivo* における抗 Pc 薬の効果の判定に有用であると思われる。また IFN- γ は, *in vivo* においては, 単独使用および ST 合剤との併用使用のいずれでも抗 Pc 効果があり, その作用機序の一つとしてマクロファージの活性化が考えられた。

042 好中球遊走障害マウス実験的上行性尿路感染症の局所免疫応答についての検討

横尾彰文・広瀬崇興

松川雅則・熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

目的: いわゆる compromised host の感染症対策は早期に宿主の易感染性を診断し, 原因を改善することである。そのためには感染局所免疫関連細胞の応答への理解が必要となる。そこで我々はこれまで compromised host モデルである糖尿病マウスや T 細胞障害マウスを用い, 感染免疫関連細胞の個々の機能を障害させた場合での免疫応答について報告してきた。今回は好中球の遊走能を障害させた場合での感染局所免疫応答を検討するために, colchicine 投与マウスを用いて検討したので報告する。

方法: 好中球遊走能障害マウスは BALB/c 系雌マウスに colchicine 0.02 mg を感染日の 5, 3, 1 日 6 時間前の計 4 回腹腔内投与したマウスのうち, 感染直前の腹腔浸出好中球で遊走能が正常群に比し有意に低下したものとした。腎盂腎炎は緑膿菌 (G 群) 2×10^4 CFU/ml の菌液を経尿道的に注入して作製した。感染前, 感染後 1, 3, 7 日目に腎を摘出し半切腎のホモジネートにて腎内細菌数を定量し, 感染の確認させた半切腎に関して凍結切片を作製し, 好中球は H. E 染色, マクロファージ, T 細胞およびその subset, B 細胞およびその isotype は各モノクローナル抗体による ABC 法で染色観察した。

結果と考察: 好中球遊走能障害群(障害群)は control 群に比し生存率の有意な低下と腎感染率の有意な上昇を認め、著明な易感染性を示した。障害群は腎盂腎炎局所においても好中球浸潤の明らかな遅延を示し、この好中球浸潤障害を代償するように他の免疫関連細胞であるマクロファージ、CD4⁺T細胞、B細胞が control 群に比し感染局所において早期に高度浸潤し、全体としての感染防御機構を保持させる方向に生体が反応していることが考えられた。

043 Cefodizime (CDZM) のマクロファージ食食刺激作用

—黄色ブドウ球菌をターゲットとして—

大石和徳・苑田文成・岩垣明隆
小林 忍・永武 毅・松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

目的: 我々はこれまでに、CDZM がマウス腹腔マクロファージ (PM) を刺激し、IgG-coated 羊赤血球 (SRBC) の食食を亢進することを報告した。このことは本剤の優れた宿主感染防御効果の増強を示唆するものと考えられた。今回、我々はこの CDZM の PM 刺激効果を黄色ブドウ球菌をターゲットとして明らかにする。

方法: ① PM の刺激; 6 週齢の SPF-ICR マウスの PM を無刺激下に採取し、10% γ globulin free (GGF) -FCS を加えた RPMI 1640 に 4×10^6 cell/ml に調整し、cover slip 上に細胞を付着させ、この付着 PM を RPMI 1640 に希釈した抗生物質と 60 分インキュベートした。② ターゲット; 黄色ブドウ球菌 (209-P) 株を免疫家兎血清 (IS) あるいは免疫前家兎血清 (PIS) と前処理した後に 1×10^6 cfu/ml に調整した。③ PM の黄色ブドウ球菌食食能; この抗生物質刺激後の PM をこのオプソニン化した 209-P 株と 37°C、30 分インキュベートした。反応後に cover slip 上の PM を 0.5 U/ml の lysostaphin と 4°C で 10 分間反応させ、細胞外の菌を除去した。その後 cover slip を染色し、209-P 株を食食した PM の百分率を求めた。

結果: 1.1~5% の非働化 (56°C、30 分) IS は PM の 209-P 株に対する食食率を非働化 PIS に比較して有意に亢進した。2. CDZM (2~200 μ g/ml) は PM の 5% IS 処理菌および 5% 非働化 IS 処理菌に対する食食を、同等にかつ濃度依存性に亢進した。これに対し、5% PIS 処理菌に対する食食は亢進しなかった。3. 種々の β -ラクタム剤のうち、CDZM 以外には cefpimizole (CPIZ) のみが PM の 5% 非働化 IS 処

理菌に対する食食能を有意に亢進した。

結論: CDZM による PM の食食刺激作用が、黄色ブドウ球菌をターゲットとしても確認された。CDZM による PM の黄色ブドウ球菌に対する食食能亢進作用は、PM の Fc レセプターを介して起り、補体レセプターは関与しないことが推察された。また、CPIZ にも CDZM 同様の効果が認められた。

044 G-CSF のヒト末梢血多形核白血球に対する priming 効果

谷村正信・片岡真一
安田雅春・藤田幸利
高知医科大学泌尿器科

目的: ヒト末梢血多形核白血球 (HPPMN) は G-CSF、TNF- α 等により priming を受け、種々の刺激物に対する応答反応が促進される。今回我々は HPPMN に対する G-CSF による priming 作用と priming を受けた HPPMN における刺激応答性 O₂ 生成機構における蛋白質リン酸化の関与について検討したので報告した。

方法: HPPMN は健康成人より採取し、Ficoll-Hypaque 密度勾配遠心法により調整した。刺激物として formylmethionyl-leucyl-phenyl-alanine (FMLP)、opsonized-zymosan (OZ)、phorbol myristate acetate (PMA)、dioctanoyl glycerol (DOG) を、tyrosine kinase (TK) 阻害剤として genistein、ST-638 を、C-キナーゼ (PKC) 阻害剤として staurosporine、H-7 を用いた。O₂ の測定は島津 UV-300 を、ルミノールの化学発光の測定は日本分光製 CAF 100 を用いた。

結果: G-CSF 処理による HPPMN の O₂ 生成の増強効果は受容体を介する FMLP、OZ 刺激では G-CSF の濃度依存的に認められたが、PKC を介する PMA、DOG 刺激では認められなかった。この増強効果は FMLP 刺激ではコントロールの 5 倍以上に達し、低濃度の FMLP 刺激程強く、また G-CSF 前処理に時間依存性 (15 分で最高増強効果) を示した。同様に活性酸素生成では FMLP、OZ 刺激において G-CSF の濃度依存的に化学発光の増強を認めたが、PMA、DOG 刺激では増強効果はわずかであった。また G-CSF で priming され FMLP 刺激によって増強される O₂ 生成は genistein、ST-638 で濃度依存的に強く阻害され、低濃度の staurosporine、H-7 で促進された。

考察: HPPMN の刺激応答性 O₂ 生成には TK と

PKCに感受性の強い2つの経路が存在し、特にG-CSFでprimingされ、受容体を介した刺激によるO₂生成ではTK阻害剤が選択的に阻害し、TKに関係したprimingが強くと示唆された。

045 CPA投与マウスの好中球機能におよぼすrhG-CSFの効果の経日的検討

吉田雅彦

都立府中泌尿器科

押 正也・阿曾佳郎

東京大学泌尿器科

目的:我々は第39回本学会において、ヒト癌化学療法時にrhG-CSF(遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子)を併用投与すると、好中球減少を軽減するだけでなく、好中球活性酸素産生能の低下も軽減しむしろこれを亢進することを報告した。今回rhG-CSFの感染防御能に対する効果をより明確にする目的で、CPA(cyclo-phosphamide)を投与したマウスにおけるrhG-CSFの併用効果を、好中球数のみならずその機能の面からも経日的に検討した。

方法:CPA(100 mg/kg)を投与したマウス(ICR系8週齢♂)にその翌日よりrhG-CSF(100 µg/kg)を連続5日間併用投与した。好中球機能の測定法としては、貪食能はflowcytometryによる蛍光粒子貪食能の測定、活性酸素産生能はchemiluminescence法による化学発光の測定を行った。

結果ならびに考察:CPA投与マウスでは、貪食能と活性酸素産生能は共に好中球数減少とほぼ平行して有意に($p < 0.01$)低下し、好中球数減少およびその機能低下の両方の点より感染防御能が低下することが認められた。rhG-CSFを併用投与すると、好中球数減少のみではなく好中球機能低下も阻止されること、さらに第4日以降に好中球数が有意に($p < 0.05 \sim p < 0.01$)増加しはじめるがその増加した好中球の機能も亢進していること、また好中球数がまだ増加を示さない第3日の時点でもすでに好中球機能の一部(活性酸素産生能)は有意に($p < 0.05$)亢進していることが認められた。rhG-CSFは、好中球増殖促進作用からだけでなくその機能亢進作用の面からも、抗癌剤投与時の感染防御能低下の軽減に寄与する有用な薬剤であると考えられた。

046 KW-2228の感染症領域への展開

(1) 難治性肺感染症モデルでの抗菌剤とKW-2228の併用効果

芳野達也・佐藤 清

協和発酵工業㈱医薬研究所

目的:KW-2228は、ヒト型の顆粒球コロニー形成刺激因子(rhG-CSF)の誘導体である。今回、正常マウスを用いた*Klebsiella pneumoniae*による難治性肺感染症モデルを用い、抗菌剤とKW-2228の併用効果について検討した。

方法:*K. pneumoniae*B-54菌液5 mlをネブライザーを用いてICR雄性マウスに30分間噴霧感染させることにより難治性肺感染症モデルを作成した。抗菌剤は、cefteram-pivoxil(CFTM-PI)またはciprofloxacin(CPFX)を0.3% CMC-Na溶液に懸濁して感染当日より計4回または8回経口投与した。KW-2228は、2.5または10 µg/mouseとなるように注射用蒸留水に溶解して感染翌日より1日1回皮下投与した。その後、感染7日後まで生存数を観察し、 χ^2 検定によって有意差検定を行った。また、肺内生菌数、感染マウスの白血球数の変化およびBassらの方法によって感染3日後の白血球内活性酸素産生能を測定した。

結果:難治性肺感染症に対して抗菌剤との併用効果を検討した結果、(1)KW-2228は、CFTM-PIおよびCPFAXと併用することによって生存率を向上させた。(2)感染後の白血球数の変動を検討した結果、KW-2228を投与することによって白血球数が増加することが示された。(3)感染3日後の白血球内活性酸素産生能を検討した結果、KW-2228投与によって活性酸素産生能が亢進していることが示唆された。

考察:KW-2228は白血球数の増加および機能亢進をもたらすことにより、難治性肺感染症に対し抗菌剤との併用治療効果を示すことが示唆された。

047 KW-2228の感染症領域への展開

(2) 好中球の貪食・殺菌機能および活性酸素産生能におよぼすKW-2228の効果

佐藤 清・芳野達也

協和発酵工業㈱医薬研究所

目的:遺伝子工学的手法によって得られたrhG-CSFの誘導体KW-2228の作用機序研究の一環として、好中球(PMNs)の貪食・殺菌機能および活性酸素産生

能におよぼす KW-2228 の効果をマウス、ラットを用いて検討した。

方法: KW-2228 前処理 PMNs の分離: マウス (ICR 雄性 $1 \mu\text{g}/\text{mouse}/\text{day} \times 4 \text{ days}$), ラット (Wistar 雄性 $1 \mu\text{g} \times 2/\text{mouse}/\text{day}$) に皮下投与した後腹腔浸出液を採取した。0.1% G-HBSS を用いて遠心洗浄後同培地に懸濁し, tissue culture flask にて静置培養した後, 非付着細胞を PMNs として以下実験に供した。食食率の測定: PMNs に血清存在下 *C. albicans* B 12377 を加え食食の有無を顕微鏡で観察した。食食殺菌率の測定: *E. coli* および *P. aeruginosa* を試験菌に用いた。活性酸素能の測定: Automatic luminescens analyzer (Berthold 社) および Flow cytometer (Coulter 社) を使用した。

結果: KW-2228 を投与したマウスおよびラットの腹腔から採取した PMNs は *C. albicans* を作用させた時無投与群の PMNs と比べ高い食食率を示した。位相差顕微鏡下では PMNs の活発な食食像が観察された。*E. coli* および *P. aeruginosa* に対する PMNs の食食殺菌作用を検討した結果, KW-2228 投与群の PMNs では残存生菌数の急激な減少がみられ食食殺菌作用の亢進が認められた。ラット PMNs の活性酸素産生量をルミノール依存性化学発光法 (CL) を用いて測定した結果, *C. albicans* および *E. coli* 刺激により KW-2228 投与ラットの PMNs は無投与ラットの PMNs に比べて高い CL を示し, KW-2228 投与によって活性酸素の産生能が明らかに増加した。またマウス末梢白血球を用いて細胞内活性酸素の増加が Flow cytometer によっても確認された。

結論: KW-2228 は PMNs の細胞数の増加作用に加え, 真菌や細菌に対する食食・殺菌機能および活性酸素産生能の亢進を誘導し, PMNs の機能増強作用を有することが示唆された。

048 老年者細菌感染症における各種血清蛋白の検討

足立 暁・松浦 徹
鈴木幹三・山本俊幸
名古屋市厚生院内科

目的: 老年者の細菌感染症における各種血清蛋白の変動およびその意義について検討した。

対象および方法: 対象は老年者細菌感染症 60 例 (男性 27 例, 女性 33 例, 63~99 歳, 平均 80.1 歳, 期間は 1986 年 7 月~1992 年 3 月) である。基礎疾患は, 脳血管障害, 老年痴呆, 糖尿病などがみられた。疾患

の内訳は肺炎 27 例, 下気道感染症 8 例, 肺化膿症例, 尿路感染症 14 例, 敗血症 6 例, その他 2 例であった。感染症の急性期に免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM), 補体 (CH_{50} , C_3 , C_4 , C_5), 血漿フィブリン (PFN) および免疫抑制酸性蛋白 (IAP) を測定し, 健康老年者 28 例 (男性 12 例, 女性 16 例, 65~102 歳, 平均 78.1 歳) の成績と比較した。さらに治癒例では治癒期に, 死亡例では死亡直前にこれら血清蛋白を測定し, その変動について検討した。

結果: 1) 細菌感染症の急性期では CH_{50} が $38.7 \pm 7.2 \text{ Unit}$, PFN が $201 \pm 59 \mu\text{g}/\text{ml}$, IAP が $1,078 \pm 319 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 健康老年者の $41.2 \pm 4.3 \text{ Unit}$, $286 \pm 55 \mu\text{g}/\text{ml}$, $546 \pm 145 \mu\text{g}/\text{ml}$ に比し, CH_{50} と PFN の低下と IAP の上昇を認めた。2) 疾患別では PFN は, すべての疾患で, CH_{50} は肺炎と肺化膿症で, C_3 , C_4 および IgG は肺化膿症で低下, IAP はすべての疾患で高値を示した。3) 感染症の治癒に伴い, PFN は $206 \pm 59 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $274 \pm 65 \mu\text{g}/\text{ml}$ に上昇し, IAP は $1,098 \pm 324 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $624 \pm 98 \mu\text{g}/\text{ml}$ に低下した。4) 死亡例の急性期の PFN は $166 \pm 59 \mu\text{g}/\text{ml}$, IAP は $1,158 \pm 194 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり死亡前の $155 \pm 54 \mu\text{g}/\text{ml}$, $1,174 \pm 261 \mu\text{g}/\text{ml}$ に比し差を認めなかった。

結語: 細菌感染症の急性期では, PFN, CH_{50} は低下, IAP は上昇しており, PFN, CH_{50} の低下の要因のひとつとしてオプソニン因子としての消費が考えられた。治癒例では治癒と共に PFN は上昇, IAP は低下したが, 死亡例ではこれらの変動は少なく, PFN と IAP の推移は予後推定に有用と思われた。

049 緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) の菌型分布と薬剤感受性の推移

小栗豊子・三澤成毅

西園寺克*・猪狩 淳*

順天堂大学付属病院中検, 同 医学部臨床病理*

目的: 近年, 新しい抗緑膿菌剤が次々に開発されているにもかかわらず, 臨床材料からの緑膿菌分離頻度の低下する兆しは認められない。我々は緑膿菌の菌型分布と薬剤感受性の年次的推移について検討した。また, 最近分離株を用いて MIC と MBC についても検討した。

材料および方法: 使用菌株は当院患者材料より分離された緑膿菌を用いた。薬剤感受性測定は MIC 2000 システムを用いる微量液体希釈法により行い, 培地は 2 価イオンの量を調整した Mueller Hinton broth

(Difco) を用いた。使用薬剤は PIPC, CAZ, CFS, AZT, IPM, GM, TOB, AMK, OFLX である。MIC の耐性, 感性の限界については NCCLS (米国臨床検査標準委員会) の推奨値を参考に決定した。

成績: 緑膿菌の菌型分布の年次的推移では優位菌型の大きな交替は認められなかった。材料別に菌型分布をみると B, E 型では材料により頻度に相違が認められた。薬剤感受性の年次的推移では CAZ, IPM, OFLX では耐性株増加の傾向が認められた。1991 年分離株について多剤耐性 (使用薬剤は上記の 9 剤中 TOB を除く 8 剤) をみると, 5 剤以上に耐性の菌株は約 5% と少なかった。由来材料別に多剤耐性を比較すると, 尿由来株がもっとも多剤耐性の傾向が強く, また, 菌型別にみると E 型がもっとも多剤耐性の傾向が強かった。上記使用 9 薬剤中 CFS を除く 8 剤について MBC と MIC を測定し, これらの累積百分率より, 各薬剤の感性の限界値 (NCCLS の基準) における MBC と MIC の百分率を比較したところ, 4~18% の差が認められたが, TOB と IPM の成績がもっとも優れていた。

結論: 緑膿菌の薬剤感受性では β -ラクタム剤やキノロン剤耐性株の増加傾向が認められたが, 多剤耐性株は少なかった。本菌種では MIC (または MBC) 値を感性, 耐性, その中間の 3 段階 (NCCLS) に区別した場合, 多くの薬剤で中間を示す株が多く, このことが臨床での菌消失を悪くしているのではないかと思われる。

050 緑膿菌感染症治療中に出現する薬剤耐性菌について

森山めぐみ・豊澤逸生・畑 桂

上野純子・勝 謙政

エーザイ株式会社筑波研究所

井上松久

北里大学医学部微生物学教室

目的: 緑膿菌感染症において β -ラクタム剤投与中に薬剤耐性菌の出現が報告されている。今回, 我々は抗緑膿菌活性の強い新規注射用セフェム剤 cefclidin (E 1040, CFCL) を用い, 緑膿菌の持続感染モデルにおける耐性菌の出現を ceftazidime (CAZ) を対照薬にして比較検討した。

方法: 持続感染系には, 感染が局在し各種細菌において持続的な感染が成立するラット子宮内感染を使用した。感染菌として *P. aeruginosa* E 03265 株を用い, Wister 系雌ラットの両子宮角内に 10^5 cells を接種し

た。4 時間後に薬剤 100 mg/kg を静注し, 翌日より 1 日 2 回 3 日間, 同用量を投与して, 経日的に子宮内細菌数を測定した。 β -lactamase 活性は UV 法により測定した。

結果: (1) CFCL 投与群では, 感染 96 時間後まで菌の増殖を抑制し, 耐性菌は検出されなかった。一方, CAZ 投与群では, 感染 48 時間以後菌の増殖が認められた。96 時間後には population の約 50% が CAZ 耐性菌 (MIC, 25 μ g/ml) であった。これらの耐性菌は, CFCL に対する感受性も約 1 管低下していた。

(2) CAZ 耐性菌は, β -lactamase 産生量が元株より 10~400 倍増加していた。

(3) CFCL は感染株の β -lactamase に対して安定であり, 親和性も非常に低かった ($K_i > 200 \mu$ M)。

考察: *In vitro* で耐性菌が出現する頻度は, CFCL が 10^{-7} , CAZ が 10^{-5} と CFCL の方が 1/100 低く, CAZ が容易に高度耐性化 (25 μ g/ml 以上) するのに対して, CFCL は 2 管程度の MIC 上昇 (3.13 μ g/ml) に留まった。これらの耐性菌はいずれも β -lactamase の産生能が部分的に脱抑制化した株で, CFCL の耐性菌に対する強い抗菌力は β -lactamase に対する親和性の低さが関与している。また, 生体内において CFCL 耐性株を認めなかったのは, 耐性変異株が出現しても増殖を阻止できる組織内濃度が存在したことによると考えられる。

051 緑膿菌の血清型変異に関する研究

—各種抗菌薬による影響—

小林寅詰^{1,2)}・長谷川美幸¹⁾・宮崎修一²⁾

西田 実^{1,2)}・五島瑩子²⁾

三菱油化ピーシーエル・化学療法研究室¹⁾

東邦大学医学部微生物学教室²⁾

現在までに我々は, 同一材料から分離された緑膿菌に血清型, 薬剤感受性およびピオシン様物質の産生能の異なるコロニーが共存することを報告した。

今回, この種の物質を産生する緑膿菌細胞の培養上清の作用を受けた緑膿菌の血清型が変異することを認めた。この現象は細胞の表層構造の変化に起因すると考えられる。さらに緑膿菌の血清型の変化は各種の抗菌薬の作用によっても生ずることを確認した。各種の血清型の緑膿菌に sub MIC~4 MIC の β -lactam 剤, アミノ配糖体剤およびニューキノロン系薬剤をそれぞれ 35°C, 18 時間接触させた後, 薬剤を含まない培地に接種した。

その結果、一部の菌株にコロニー形態の変化が生じ、 β -lactam 剤では10%前後、アミノ配糖体系 GM は約15%、およびニューキノロン剤の NFLX では約20%の頻度で血清型の変異を認めた。これらの変異は、typable から non-type となる以外に、A \rightarrow M のように typable \rightarrow typable の変化もみられた。この現象は変異が起きやすい株については再現性が認められたが、そうでない株では一定ではなかった。また血清型変異株の出現を生菌数で検討した結果、薬剤接触後6時間でみられるものが多かった。さらに原株と血清型変異株の抗緑膿菌剤に対する薬剤感受性を測定したが、原株と比較してこの種の変異株では β -lactam 剤に耐性化する株やそうでない株と多様であった。

052 血液・髄液由来緑膿菌の薬剤感受性と血清型別

平田泰良・内田一弘・中崎信彦

北里大学病院・臨床検査部

大谷英樹

同 細菌、臨床病理学

長曾部紀子・井上松久

同 微生物学

石橋 晃

同 泌尿器科学

目的: 診療各科の血液・髄液検体より分離された緑膿菌の薬剤感受性と血清型を検討した。

方法: 対象菌株は、1982年から1991年に血液・髄液検体より分離した緑膿菌220株で、同一患者由来株は除いた。ただし、血清型が異なる場合と MIC が2管以上異なる際には対象菌株とした。薬剤感受性は MIC 2000 システムを用いた微量液体希釈法で MIC を求めた。抗菌剤は GM, AMK, OFLX, PIPC, CAZ, CFS, AZT および IPM である。血清型別は、緑膿菌群別用モノクロナール抗体 (メイアッセイ緑膿菌・明治製薬) を使用した。

結果: 緑膿菌は、救命救急センター (EMG) の外来患者2名を除いた入院患者から分離され、検出頻度の高い病棟は ICU 40株18.2%、血液内科27株12.3%、EMG 25株11.4%であり、産科、眼科、形成外科および精神神経科病棟からは1株も検出されなかった。

血清型別は、G型48株21.8%、E型43株19.5%、F型30株13.6%、B型22株10.0%、I型19株8.6%、A型15株6.8%、型別不能株16株7.3%で、J、

L、N型は検出されなかった。

GM, AMK, OFLX, PIPC, CAZ, CFS, AZT, IPM の MIC₅₀ は各々16, 32, 16, 64, 8, 32, 32, 2 μ g/ml で、血清型別の MIC₅₀ の結果から G 型は感受性、F 型は耐性、E 型は中間感受性の傾向を認めた。薬剤耐性限界値を GM \geq 16, AMK \geq 32, OFLX \geq 8, PIPC \geq 128, CAZ \geq 32, CFS \geq 32, AZT \geq 32 および IPM \geq 8 μ g/ml 以上に設定した際の薬剤耐性率は、29.1, 28.2, 32.7, 19.1, 14.1, 22.3, 30.0 および 9, 1%であった。

結語: 同一血清型の緑膿菌が短時間に同一あるいは複数病棟に集中して検出される傾向は認めなかった。同一患者に菌交代・混合感染例を認めた。

053 各種抗生剤の緑膿菌菌体外酵素産生性の抑制効果について

水兼隆介・石田一雄・松本哲哉,

賀来満夫・臼井敏明

長崎大学臨床検査医学

石井良和・平浮洋一・山口恵三

東邦大学微生物学

古賀宏延・河野 茂・原 耕平

長崎大学第二内科

目的: 緑膿菌の病原因子の一つとして菌体外酵素の産生性が知られており、菌体外酵素産生性と感染症発症との関連を示唆する報告もなされている。我々は各種抗生抗菌剤によって、これらの菌体外酵素の産生が抑制されるという現象を見だし、比較検討を行った。

方法: 供試した緑膿菌は total protease, elastase, phospholipase C 産生性の高いヒト血液由来株である BOR 1株と exotoxin A 産生性の高い PA 103株を用いた。最小発育阻止濃度以下の各濃度のエリスロマイシン、ミノマイシン、オフロキサシン、ピペラシリン存在下および非存在下で24時間培養した後、代表的な緑膿菌菌体外酵素である total protease, elastase, phospholipase C, exotoxin A を定量し、あわせて発育菌量も測定した。

結果・考察: 1. エリスロマイシン、ミノサイクリンサシンは他の2剤に比べ、最小発育阻止濃度以下で total protease 産生をより強く抑制していた。

2. 各種薬剤の elastase 産生抑制は total protease 産生抑制に比較し著明ではなかった。

3. phospholipase C 産生抑制も total protease 様

ど著明ではなかったが、ミノサイクリンが他剤に比べ、抑制していると考えられた。

4. exotoxin A 産生はエリスロマイシン、ミノサイクリン、オフロキサシンで抑制された。

これらの薬剤には菌の発育を阻止する抗菌力に加え、病原因子である菌体外酵素の産生を抑制する作用があると考えられた。

054 ムコイド型緑膿菌のアルギン酸産生抑制に関する *in vitro* 実験, 特に macrolide 系の影響

一宮朋来・時松一成・増田 満
田中雄治・山崎 透・永井寛之
後藤陽一郎・田代隆良・那須 勝
大分医科大学第二内科

目的: 緑膿菌は、難治性呼吸器感染症の重要な起炎菌であり、その経過中にしばしばムコイド型に変化するが、このムコイドの主成分はアルギン酸であることが知られている。我々は、すでに各種抗菌薬の *pili* 産生性におよぼす影響を検討し、特にマクロライド系抗生物質は、その産生を抑制することを報告してきた。今回はアルギン酸産生性におよぼす抗菌薬の影響についてマクロライド系抗生物質を中心に検討し電顕による形態変化についても検討した。

方法: 各種濃度の抗菌剤 (PIPC, MINO, CAZ, TOB, EM, RKM, RXM, CAM, CLDM, OFLX) を含んだ培地で 24 時間培養したムコイド型緑膿菌を生理食塩水に懸濁し、硫酸銅を加え銅塩の沈殿としてアルギン酸を捕集した。沈殿物をアンモニア水で溶解した後、naphthoresorcinol 反応を行い、その呈色物を酢酸ブチル抽出し、高速液体クロマトグラフィーにて定量し、抗菌剤のアルギン酸産生性におよぼす影響について比較検討した。また電顕観察のため各コロニーを走査型ではタンニン酸固定、透過型ではルテニウムレッド染色を行い試料を作製した。

結果: TOB, MINO では 1/4 MIC, CLDM では 1/16 MIC でアルギン酸産生抑制が見られたが、PIPC, CAZ, OFLX では影響を認めなかった。EM, RKM では 1/32 MIC の低濃度でもアルギン酸産生抑制を示した。またアルギン酸産生抑制の成績は、走査型電顕および透過型電顕による形態変化の観察結果と一致していた。

055 臨床分離緑膿菌における *nfx B* タイプのキノロン耐性機構

福田秀行・岡崎 隆・平井敬二
杏林製薬㈱中央研究所
パーチ・エバ・伊豫部志津子
群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的: 我々は緑膿菌 PAO 株におけるキノロン耐性遺伝子 *nfx B* のクローニングを行い、形質転換により野生型の *nfx B* 遺伝子は *nfx B* 変異を相補することを見出ししている¹⁾。今回はクローニングした野生型 *nfx B* 遺伝子を用い臨床分離株における *nfx B* タイプのキノロン耐性機構について検討を行った。

方法: プラスミドおよび菌株; プラスミドとして野生型の *nfx B* 遺伝子を有する pNF 111 を用いた¹⁾。供試菌株としてキノロン感受性の臨床分離緑膿菌より作成したキノロン自然耐性変異株、キノロン耐性の臨床分離緑膿菌、PAO における *nfx B* 変異株、および pNF 111 によるそれら形質転換株を用いた。MIC の測定; 治療学会標準法に準じた。菌体への NFLX の取り込み: 0~20 分間の取り込み量を平井²⁾の方法で測定した。外膜蛋白質の解析: ギャルコシル不溶性画分を分離し SDS-PAGE を用い解析した。

結果および考察: 臨床分離株より作成したキノロン自然耐性変異株およびキノロン耐性臨床分離緑株の中に pNF 111 による形質転換によってキノロンに感受性化する株が見られた。これら形質転換株は、形質転換前の株と比較し NFLX の菌体への取り込み量が増加していた。また、外膜において 54 K 蛋白質の消失または減少の認められる株が存在していた。同様の変化は緑膿菌 PAO の *nfx B* 変異株の pNF 111 形質転換株においても認められており臨床分離株のなかに膜透過減少による *nfx B* タイプのキノロン耐性機構が存在することが推定された。しかし、形質転換株の中にはキノロンへの感受性化と NFLX の菌体内への取り込み量の増加を認めるが、外膜蛋白質変化を伴わない株も存在し、*nfx B* タイプの耐性変異は外膜蛋白質変化以外の因子によるキノロン耐性機構の存在が示唆された。

¹⁾ Okazaki T. et. al. 1991. FEMS Microbiol. Lett. 79: 31~36

²⁾ Hirai K. et. al. 1987. A.A.C. 31: 582~586

056 Imipenem 耐性緑膿菌の分離状況と ceftazidime と imipenem または ofloxacin 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

我々は、IPM 耐性緑膿菌の分離状況と IPM 耐性緑膿菌に対する CAZ と IPM または OFLX の併用効果について検討したので、その成績を報告する。

材料と方法: (1) 供試菌株; 1988 年から 1991 年の毎年 5 月から 12 月の 8 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 1,110 株について、IPM 耐性緑膿菌の分離状況を検討した。NCCLS の判定基準に従い、 $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ の株を耐性とした。

(2) IPM 耐性緑膿菌に対する *in vitro* での併用効果の検討; CAZ, IPM と OFLX の MIC の測定と *in vitro* での併用効果は、Cation adjusted Mueller-Hinton broth (Difco) を用い、微量液体希釈法により検討した。CAZ, IPM と OFLX は、それぞれ 0.06~64, 0.5~32 および 0.25~16 $\mu\text{g/ml}$ の 2 段階希釈濃度とした。接種菌量は 5×10^8 ($10^5 \sim 10^9$) cfu/ml, 35°C で 24 時間後 MIC を判定した。併用効果の強さは、最小 FIC index で表わし、FIC index が ≤ 0.5 の時相乗作用, $0.5 < \text{FIC index} < 1.0$ 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 > 2.0 を拮抗作用とした。

結果と考察: (1) IPM 耐性緑膿菌の分離状況; IPM 耐性菌の年度別分離頻度は、1988 年度では分離緑膿菌 215 株中 10 株 (4.7%), 1989 年では 259 株中 19 株 (7.3%), 1990 年では 350 株中 42 株 (12.0%), 1991 年では、286 株中 41 株 (14.3%) と年毎に増加していた。

(2) 併用効果; CAZ と IPM の併用効果のみをみると、IPM 耐性緑膿菌 25 株中 16 株 (64%) に相乗作用が認められ、一方 CAZ と OFLX では 23 株 (92%) に認められた。IPM 耐性緑膿菌の年度別分離状況を検討した結果、年毎に増加していた。それゆえ、今後 IPM 耐性緑膿菌の分離状況には注意を払う必要があると思われる。CAZ と IPM の併用で 64%, CAZ と OFLX の併用で 92% の相乗作用が認められたので、CAZ と IPM および CAZ と OFLX の併用は、臨床に応用してみる価値があると思われた。

057 Meropenem, セフェムおよびニューキノロンに交差耐性を示す緑膿菌について

増田修久・大屋 哲
三共株式会社生物研究所

目的: 4 種類のカルバペネム (imipenem, panipenem, meropenem, L-627) の中で meropenem に対する感受性だけが特異的に低い緑膿菌株の特徴を明らかにすること。

方法: 臨床分離株中で imipenem よりも meropenem に対する感受性が低い株の薬剤感受性および外膜蛋白質を検討した。また meropenem (3 $\mu\text{g/ml}$) あるいは ofloxacin と cefsulodin (各 1 $\mu\text{g/ml}$) を含む L-agar に標準株 PAO 1 を接種することにより耐性変異株を分離し、薬剤感受性および外膜蛋白質を検討した。

結果および考察: OFLX/CFS 耐性変異株においては meropenem, セフェム, carbenicillin, キノロン, tetracycline および chloramphenicol に対する感受性が親株よりも 4~8 倍低下していた。一方 meropenem 以外のカルバペネムに対する感受性は変化しなかった。OFLX/CFS 耐性変異株においては分子量約 49,000 の外膜蛋白質 (49-kDa 蛋白質) の産生量が親株よりも増加していた。この種の多剤耐性変異株は meropenem 耐性変異株中にも認められた。臨床分離株中の約 5% の株が meropenem, セフェムおよびキノロンに交差耐性を示し、同時に 49-kDa 蛋白質を過剰産生していた。以上の結果から、49-kDa 蛋白質の過剰産生と meropenem, セフェムおよびキノロンに対する交差耐性化には何らかの関係があると考えられる。49-kDa 蛋白質過剰産生変異株は親株よりも meropenem によって β -lactamase が誘導されにくかった。したがってこの種の耐性化には外膜透過性の低下が関与していると考えられる。

058 *In vitro* における ceftazidime (CAZ) 少量頻回投与時の緑膿菌の耐性化について

後藤美江子¹⁾・鍛冶佳子¹⁾・岡 慎一¹⁾
木村 哲¹⁾・島田 馨¹⁾・大屋 哲⁴⁾
岡本一³⁾・井上松久²⁾
東大医科研・感染症研究部¹⁾
北里大学医学部微生物学²⁾
群馬大学薬剤耐性実験施設³⁾
三共・生物研⁴⁾

我々は *in vitro* pharmacokinetic system を用いた緑膿菌に対する CAZ の投与法の検討から、少量頻回投与の系において、 β -lactamase 産生による耐性化が著しいこと、また、Mutation Frequency (MF) の高い株ほど高率であることを報告している。今回、これらの系にて産生された β -lactamase の検討を行ったので報告する。

材料および方法: 使用菌株は CAZ の MIC が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の緑膿菌 4 株 (ATCC-27853 株, PAO-1 株, 臨床分離株 2 株) を用いた。CAZ 0.25 g 4 回/日の実験系にて得られた菌から粗酵素液を調製し、 β -lactamase 活性、基質特異性、抗 *P. aeruginosa* CEPase 抗体による酵素活性阻害率を検討した。

結果および考察: 供試した 4 株からの β -lactamase 比活性値は実験開始時の菌の値に比し、薬剤接触後の値は約 100 倍上昇していた。それらの基質特異性は同一パターンを示し、典型的な CEPase 型であった。それらの酵素はそれぞれ抗 *P. aeruginosa* CEPase 抗体により 100% 活性阻害された。さらにその活性は薬剤不含培地への継代により低下しなかったことにより、得られた β -lactamase は脱抑制型の *P. aeruginosa* の CEPase であることが確認された。この脱抑制変異株について IPM による β -lactamase 誘導を試みたが、数倍～10 倍の比活性値の上昇をみた。

059 緑膿菌感染の疫学的検討

竹末芳生・横山 隆*・児玉 節
沖田光昭・檜山英三*・中光篤志
村上義昭・山東敬弘・今村祐司
津村裕昭・宮本勝也・平田敏明
松浦雄一郎

広島大学医学部第一外科, 同 総合診療部*

目的: 緑膿菌の院内感染としての重要性は以前より

指摘されている。しかし本菌は自然界やヒトの腸管内からも一般に検出され、また元来化学療法剤に感受性が低いために術後分離された場合、院内環境由来なのか、患者腸管内細菌由来なのか判定が困難である。そこで血清型別分類を用い院内感染の現状につき検討を行った。

対象, 方法: 昭和 58 年以降当科で術後分離された緑膿菌と明らかに院外で発生した感染症である虫垂炎患者の虫垂内容からの分離緑膿菌を対象とし、年次分離頻度の推移、感受性の変化などを血清型別に検討した。

結果, 考察: 分離頻度からは S.62 年における E 群, H.2 年以降の F 群の流行性が認められ、これら両群は各種抗生剤に耐性であった。また院外での感染である虫垂炎患者の虫垂内容からは E 群, F 群はほとんど検出されなかったのに比べ、これらは術後感染では高率に分離されており、この点からもこの両群は院内感染株の可能性が高いと考えた。一方血清型別の抗生剤感受性の年次推移では S.60 年以前は A 群, I 群, S.59 年～S.62 年は E 群, H.1 以降は F 群が CPZ 高度耐性を示し、分離頻度からは流行性を呈さないものもあるが、これらがそれぞれの時期における院内感染株であったと推察した。一方 G 群は感受性の時期的な変化はみられず中等度耐性に留まっており、院内感染株である可能性は低くほとんど腸内細菌由来と考えた。また最近の流行株である F 群においてのみ IPM 耐性化が認められ、本株の流行は他の院内感染株として重要な MRSA のエンテロトキシン AC 型の流行と時期が一致しており、院内感染菌としての動向は単一の菌株に留まらない可能性が示唆された。

060 YM broth における *A. fumigatus* に対する抗真菌剤に作用の検討

—併用効果について—

前崎繁文・山田 洋・松田治子
光武耕太郎・田中研一・古賀宏延
河野 茂・原 耕平

長崎大学第二内科

目的: *Aspergillus* 属に対する抗真菌剤の作用について YM broth を用いて、種々の抗真菌剤を添加した時の質重量や蛋白量の変化について昨年の本学会にて検討した。今回は同様の実験方法を用いて、抗真菌剤の併用効果について *in vitro* で検討したので若干の検討を加えて報告する。

実験方法: 使用菌株としては、当教室で分離された

A. fumigatus (MF-20) 株を用いた。培地は YM broth を用い、培養条件はすべて 30°C にて振盪培養した。抗真菌剤はそれぞれ、添加時間を変え、前培養の段階で MIC 以下の濃度で 12 時間培養した後、さらに別の抗真菌剤をやはり MIC 以下の濃度で添加し、12 時間培養し、湿重量を測定した。

結果: その結果、もっとも併用効果を認めたのは、AMPH-B を加えて前培養した後、MCZ を加えた場合で AMPH-B 0.002 $\mu\text{g/ml}$ と MCZ 0.008 $\mu\text{g/ml}$ の併用にて湿重量、蛋白量ともに対象の 90% 以下に抑制された。しかし、逆に MCZ で前培養し、AMPH-B を加えた結果ではそのような併用効果は認められなかった。そのほか、FLCZ と itraconazole, AMPH-B と itraconazole の組合せでは併用効果は認められなかった。

考察: 抗真菌剤の併用効果について添加する時間を変えてその効果を検討した。その結果これまで AMPH-B とアゾール系薬剤では、拮抗作用があるとの報告とは異なって、一部併用効果を認めた。今後はさらに 3 剤や 4 剤の併用効果についても検討する予定である。

061 血液疾患に伴う深在性真菌症に対する血中 β グルカン測定の意味ならびにミコナゾールの臨床的効果

ミコナゾール研究会

浦部晶夫
関東通信病院
溝口秀昭
東京女子医大
宮川 清
東大

野村武夫
日本医大
浅野茂隆
東大医科研
三浦恭定
自治医大
小峰光博
群馬大
宮脇修一
済生会前橋病院

武藤良知
虎の門病院
藤岡成徳
三井記念病院

戸川 敦・高久史麿
国立病院医療センター

目的: 血液疾患に伴う深在性真菌症症例における血中 β グルカン測定の意味ならびにミコナゾール (MCZ) 投与の臨床的効果について検討した。

対象と方法: 1989 年 5 月から 1991 年 6 月までにミコナゾール研究会の 11 施設に入院した血液疾患患者で深在性真菌症が疑われた症例を対象とした。MCZ は 1 日 400~1,200 mg を点滴静注した。血中 β グルカンは、MCZ 投与前後に測定し、10 pg/ml 以上を陽性とした。

結果: 61 例が登録され、脱落・不適格例を除く 49 例が解析対象となった。2 例が深在性真菌症、47 例が深在性真菌症疑いであった。MCZ の有効率は、真菌症例では 100%、真菌症疑い症例では 66.3% で、全体では 67.3% であった。MCZ 投与前の β グルカン陽性率は 46.2% であった。MCZ 投与前に β グルカンを陽性で投与後に陰性化した症例での MCZ の有効率は 83.3% であった。

考察: MCZ は真菌症ならびに真菌症疑いの症例に有効であった。 β グルカン値の変動は MCZ の臨床効果とよく相関した。

062 実験的カンジダ腎感染に対する抗真菌薬の効果について

在原和夫・増田愛一郎・白井幸男
西沢和亮・河村信夫
東海大学泌尿器科

目的: カンジダの腎感染は、数の多い疾患ではないが、Immunocompromised host に起こることが多いので重篤になりやすい。尿路カンジダ感染、特にカンジダ腎感染に対して 5 FC, フルコナゾールの効果を実験的に検討した。

対象と方法: ラット (250 g 前後, オス) に教室保存の、ヒトの感染由来のカンジダ株 3 株を混合したものを尾静脈から 10⁶/ml 程度のカンジダ生食浮遊液を注入し、カンジダ性腎盂腎炎を作成し、5 FC, フルコナゾールをそれぞれ前投与群と接種後投与群にわけその感染率をみることににより、効果を検討した。投与

量は5 FCは50 mg/mlとして2 ml経口/日投与し、フルコナゾールは0.5 mg/日腹腔内投与とした。

結果および考察: 5 FCに対する前投与効果は、23/26に感染が認められ効果はみられなかった。また、感染後投与では、13/14に感染を認めやはり効果がみられなかった。フルコナゾールに対しての前投与効果は8/8に感染が認められ効果がみられなかった。ところが、フルコナゾールの感染後投与では7/20の感染に留まりかなり効果が認められた。これらのことから、実験的カンジダ症に対しては、予防的投与はほとんど効果が認められず、感染後の投与では、5 FCよりもフルコナゾールの方により高い効果が認められた。

063 悪性腫瘍患者に合併した真菌血症の検討

堀越 昇・相羽恵介
荻原朝彦・小川一誠
癌研究会附属病院化学療法科

血液培養陽性症例のうち、真菌を証明された症例の実態について検討を行った。

症例: 1978年から1989年までの12年間に癌研病院において血培にて真菌をみた悪性症例は87例(分離回数117回)であった。すべて入院患者であり、男性55例(63%)・女性32例、年齢の中央値は55(15~81)歳であった。原疾患については消化器癌40例(胃23・食道8・大腸5など)・頭頸部癌14例・泌尿生殖器癌10例・乳癌8例・肺癌2例、悪性リンパ腫7例・急性白血病3例、重複癌3例であった。検出真菌の種類と回数は*C. albicans* 73, *C. tropicalis* 18, *C. glabrata* 12, *C. parapsilosis* 6, *C. parakrusei* 6, *C. krusei* 1, *C. guilliermondii* 1, *T. beigelli* 1回であった。

手術が血培施行2週以内に行われていた症例は9例、原疾患の治療としては放射線治療44%・化学療法78%(骨髄移植2例を含む)の症例に行われており、IVH 94%・尿路カテーテルは51%に留置されていた。

血培時の体温は中央値39.5(37.9~41.1)°C、また急激な体温上昇(spike)は48%にみられ、血培陽性後の血圧下降は9例にみられた。一般細菌に対する抗生剤は79%に投与中であった。白血球数は4,000/cmm以下は22例にみられ、うち1,000以下は11例であり、一方1万以上は22例であった。抗真菌剤は49%の症例に投与された。IVHの抜去は38例に行われ、解熱効果は66%にみられた。予後は生存8例、

退院は21例にみられた。血培陽性1週以内の死亡は17例、1~2週14例であった。院内死亡は67例であり、剖検は26例になされ、9例に真菌の増殖がみられ、うち4例に全身性の真菌感染を認めた。

考按: 年度別にみると、真菌血症は1985年頃より症例の増加がみられ、検索期間の前半は重症例に、後半は術後や中心静脈カテーテルなどに関係した症例が多くみられた。今後症例を増して検討を続けたい。

064 臨床材料由来の糸状菌の分離状況(皮膚科領域を除く)

渡辺正治・菅野治重

千葉大学医学部附属病院検査部

西村和子

千葉大学真核微生物研究センター

目的: 近年、化学療法の発達とともに、真菌による日和見感染が増加傾向にある。そこで、我々は、当検査室に提出された臨床材料から分離された糸状菌について、臨床像と比較し病原的意義を検討したので報告する。

材料と方法: 検査対象は、1980年から89年の10年間に千葉大学病院検査部に提出された真菌検査の依頼のある耳漏、膿など(皮膚科領域の糸状菌は除く)である。これらの検体をサブロー寒天平板培地に塗抹し、37°C日間その後室温で1週間培養し、発育した糸状菌について検討した。

結果: 耳漏から分離された糸状菌は59株で、*Aspergillus terreus* 35株、*A. flavus* 10株、*A. niger* 9株で、この3菌種で約92%を占めた。眼からは、*A. fumigatus* 2株、*Fusarium* 2株、*Alternaria* 1株の計5株が分離された。角膜真菌症は2例で、*Fusarium*、*A. fumigatus* 各1例であった。膿からは熱傷潰瘍を増悪していたと考えられる2例がみられ、その分離菌は*Fusarium*と*A. terreus*であった。また、*A. flavus*が分離された急性リンパ性白血病に併発した手掌部アスペルギルス症例と皮下膿瘍から*A. fumigatus*と*A. terreus*が分離された症例がみられた。そのほかにカテーテル尿と血液より*Acremonium*が分離され、剖検時に病理標本より肺、腎臓に菌糸がみられた症例を経験した。喀痰から分離された糸状菌は*A. fumigatus*がもっとも多く24株で次いで*A. flavus* 9株、*A. terreus* 3株でこの3菌種で約95%を占めた。胸水からは*A. fumigatus* 6株が分離された。また、気管・気管支スポロトリコーシスの患者の痰より*Sporothrix schenckii*が分離された。

考察: 耳漏では, *A. terreus* が分離された場合は病原的意味が高いと思われた。眼, 膿からは, 特に免疫機能の低下している患者では, *Aspergillus*, *Fusarium* による感染も注意が必要である。気道由来の検体からは *A. fumigatus* の分離が多かったが, *A. flavus*, *A. terreus* の分離される症例もあり, これらの菌種についても今後注意をする必要があると思われた。

065 高齢者カンジダ症におけるフルコナゾールの体内動態と治療成績

深山牧子・稲松孝思・増田義重
巨島文子・国見基栄・坂元寛志
東京都老人医療センター感染症科

深在性真菌症は増加傾向にあり, 高齢者を対象とした当院でも, カンジダは血液培養成績の3位を占めるに至っている。しかし, 高齢者にも安全に使える抗真菌剤は少なく, 従来その治療には苦慮してきた。今回, トリアゾール系抗真菌剤であるフルコナゾールを高齢者カンジダ症に投与し, その体内動態と臨床効果につき検討したので報告する。

対象は男性5例, 女性2例(平均年齢81.9歳, 平均体重43.2kg, 平均クレアチニンクリアランス値37.2ml/min)で, 対象疾患は膀胱炎3例, 腎盂腎炎1例, カンジダ血症3例でこのうち1例は眼内炎を併発していた。これらの症例にフルコナゾール100mg/日を7~26日間投与し, 血清中および尿中のフルコナゾール濃度をHPLCを用いて測定した。

フルコナゾール60分初回点滴直後の血中濃度は $4.9 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$, 24時間では $2.9 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ であり, 24時間尿中回収率は26.4%であった。two-compartment open modelによる解析では, $T_{1/2}(\beta)$ は40.1h, Vd^{55} は29.20l, $AUC_{0-\infty}$ は $249.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

連続投与時のtrough値は(1日目) 2.4 ± 0.4 , (2日目) 4.4 ± 2.0 , (3日目) 5.7 ± 1.7 , (4日目) 6.8 ± 2.2 , (6日目) 9.7 ± 1.2 , (7日目) $8.0 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ であり, 7日間投与後のtrough濃度は初回に比し3.3倍の値となった。健常成人における体内動態の報告値と比較して, 若干の腎排泄遅延, 値中濃度の上昇がみられたが, 非線型性に由来するものではないと考えられた。

臨床効果は, 著効2例, 有効3例, 効果判定不能2例で, 副作用の出現はいずれの症例においても認められなかった。

066 深在性真菌症に対する fluconazole の臨床的検討

永井寛之・黒木初美・生田真澄
小野哲男・増田 満・山崎 透
通園和仁・田中雄治・中山俊之
長岡博志・小野啓二・石松俊之
後藤陽一郎・田代隆良・菊池 博
那須 勝

大分医科大学第二内科

目的: 深在性真菌症は, 血液疾患, 悪性腫瘍, 膠原病などの重症基礎疾患をもつ患者に, 抗痛剤や免疫抑制剤, 副腎皮質ステロイド剤などの治療薬剤を使用することにより, 易感染状態が助長され発症する頻度が増加している。また, 深在性真菌症の早期診断は困難であり, しばしば疑いのままで治療せざるを得ないことも多い。今回, 私達は深在性真菌症(疑診例も含む)に対する fluconazole (FLCZ) の有効性と安全性を検討し報告した。

方法: 対象は, 1989年10月から1992年1月までの期間に共同研究参加6施設にて, 菌学的または血清診断学的に診断の確定した12症例と発熱時に適切な抗生剤を投与しても解熱せず, しかも臨床的に深在性真菌症を強く疑う不明熱症例6例の計18例である。基礎疾患としては血液疾患7例, 悪性腫瘍3例, 脳血管障害3例などであった。

血清補助診断は, 血清中D-arabinitolの測定にはLABOFIT(ナカライテスク製), *Candida*抗原の検出にはCAND-TEC(ラムコジャパン製) *Cryptococcus*抗原の検出にはセロダイレクト(栄研化学製)を用いた, FLCZの投与は100~400mg/日の経口または点滴静注で行った。

結果: 真菌学的検査, 抗原価の推移, 胸部X線, 炎症所見や臨床症状の改善度より高価判定を行った。著効2, 有効11, やや有効2, 無効1で有効率は81%であった。臨床的副作用は1例も認められず, 臨床検査値の異常変動としてGOT・GPT・ALPの上昇を1例(5.6%)に認めた。同時測定検体でのD-arabinitol値と *Candida* 抗原との間に相関は認められなかった。

結語: FLCZは他の抗真菌剤に比べ副作用も少なく, 優れた有用性があることが示された。カンジダ症の診断において血清中D-arabinitolの測定とCAND-TECによる *Candida* 抗原の検出はたがいに相関を認めず, 両者を併用することにより診断率を高めると

考えられた。

067 慢性・反復性肺アスペルギルス症の予防・治療における rhG-CSF の有用性の基礎的検討

橋口浩二・多田羅治・窪田好史
中林美枝子・木村雅司・岸本寿男
沖本二郎・二木芳人・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科

目的: 肺アスペルギルス症の予防・治療における rhG-CSF (recombinant human granulocyte colony stimulating factor; 以下 G-CSF) の有用性をラット反復性肺アスペルギルス症モデルを用いて検討した。

研究方法: ステロイド投与および低蛋白食飼育にて作製した免疫不全ラットを用いて慢性(遷延性)肺アスペルギルス症を発症せしめ、その経過中に amphotericin B (AMPH) および G-CSF の予防投与を行って、その効果を肺内生真菌数の算定および組織学的検討にて比較した。さらに、慢性経過中のラットにステロイド投与を再開し、肺内アスペルギルスの再増殖を惹起する反復性モデルについても同様に AMPH と G-CSF を投与して、その結果を検討した。

成績: 感染後 3 週目から AMPH 1 mg/kg, G-CSF 100 μ g/kg を連日 1 週間予防投与した場合、コントロール群に比して、いずれの予防投与群も組織学的に肺内病変は軽く、肺内生真菌数は低い傾向を示した。有意差は得られなかったが、AMPH 予防投与群でもっとも低い肺内生真菌数を示した。さらに治療を継続しながら、ステロイド投与を開始した場合は、G-CSF 予防投与群がより低い菌量となり、AMPH 予防投与群では、菌数は横ばいであった。組織学的検討でも肺内生真菌数とよく相関していた。ステロイド投与によって再燃を誘発した場合、AMPH 治療群では、2 週間の治療中および治療終了 1 週後は、ほぼ横ばいであったのに対して G-CSF 治療群では 2 週間の治療中は有意差を認めなかったが、もっとも低い菌数で推移していた。治療終了後は速やかな増殖傾向を示していた。組織学的検討でも、同様な傾向であった。

結語: 以上の結果、G-CSF は、慢性経過の肺アスペルギルス症に AMPH に比し早期の増殖抑制効果を示した。AMPH は、効果発現にはやや時間がかかるものの、より確実な除菌効果を示した。両者の併用がより有効な除菌効果を示すものと考えられた。

068 入院加療を要した歯性感染症の実状

毒島保信
東海大学医学部口腔外科

目的: 入院加療を必要とする歯性感染症は当科で扱う症例として近在の市町村の人口約 200 万人をカバーしているとしても、年間に 20~30 人程度である。しかし、入院するという事は、患者にとって費用と時間と苦痛を伴うものであるから、どのような患者がどのようにして入院に至ったかを調べてみることも今後のために必要ではないかと考えた。

対象: 最近の入院症例から 20 症例を抽出したが、うち 3 例は、データの記載が不備のため 17 例について検討した。

結果: 17 例の内訳は、20 歳代 9 例 (男 5, 女 4), 30 歳代 3 例 (男 2, 女 1), 40 歳代 3 例 (男 2, 女 1), 50 歳代 1 例 (男 1), 60 歳代 1 例 (男 1) であった。疾患は顎骨周辺の蜂巣炎が 15 例とほとんどで、他は 2 例であった。抜歯などの観血処置後の感染症は、このうちの 1 例にすぎなかった。基礎疾患をもつ者は、1979 年 (13 年前) の集計では 27 例中の 9 例を占めていたが、今回の 17 例ではシェーグレン病が 1 例のみであった。

起炎菌については (現在カルテ調査中のものもあるが) 歯性感染症の主な起炎菌であるレンサ球菌や嫌気性菌のペプトストレプトコッカスであり、重症感染症であっても特にグラム陰性桿菌が多いということはない。

抗菌薬療法: 入院前の抗菌薬の内訳は、当科で扱った症例が少ないため不明例が多いが、第 3 世代のセフェム系やアミドグリコシドなどの感受性が十分でない薬剤の投与症例が少なくない。また、感受性の低いセフェム系経口剤の投与例もある。今後、症例を追加して今後の参考資料となるように検討を加えたい。

069 入院を要した歯性感染症の実態

富田文貞・金子明寛
山根伸夫・加藤久視
足利赤十字病院口腔外科

歯性感染症は、歯牙、歯牙支持組織が原因となり発症し、起炎菌は Oral Streptococci が多くいわゆる内因感染である。腫脹発熱、経口摂取困難などの理由により入院加療を必要とする症例もある。今回入院が必要となった急性歯性感染症について感染を峰起させた

背景を検討したので報告する。

対象は1989年10月より1991年11月までの期間に本院を受診し入院加療を必要とした歯性感染症の男性9例、女性7例である。年齢は男性17歳から60歳で平均年齢30.2歳。女性は19歳から68歳で平均年齢は37.2歳であった。

疾患の内訳は、口腔底峰巣炎12例、頬部峰巣炎3例、側咽頭部膿瘍2例であった。基礎疾患は糖尿病、狭心症が各1例であった。

入院までに抗菌剤の投薬を受けていた症例は17症例中9症例であった。投薬内容は amoxicillin, bacampicillin, cefpodoxime proxetil, cefotiam hexetil, ofloxacin であった。

初診時の発熱は、37°Cから38°Cまでの症例、白血球数は10,000から15,000未満の症例が多く、CRPは5未満の低い値のものから20以上の症例まで幅広くみられた。外来の顎炎症例の初診日の検査結果と比較すると37.5°C以上の発熱は少なく白血球数、CRPの平均値では入院症例の方が高い値を示し、炎症の程度が強いことを示している。

入院後に使用された抗菌剤は ampicillin が多く、ceftriaxone, clindamycin, latamoxef, imipenem, amphotericin B, fulconazol を投与した症例もあった。

17症例中で、菌検索が行われたものは15症例で、単独菌感染のほとんどは α -streptococcus, 複数菌感染は α -streptococcus と嫌気性菌の感染形態であった。入院加療となった要因は開口燕下障害、39°C以上の発熱、他にも検査所見では炎症の程度が軽度であっても疼痛のため不眠が続いた症例では入院となる場合が多かった。

070 歯性感染症の起炎症菌と薬剤感受性

金子明寛・加藤久視・川島千恵子¹⁾
 佐々木次郎²⁾・森鼻建史²⁾・森島 丘²⁾
 山田英樹³⁾・小林寅吉³⁾
 足利赤十字病院口腔外科
 同 細菌検査室¹⁾
 東海大学医学部口腔外科²⁾
 三菱油化ビーシーエル化学療法研究所³⁾

歯性感染症の起炎症菌として多くみられるのは、Oral Streptococci と *Peptostreptococcus* および Oral *Bacteroides* Group である。近年、Oral Streptococci ではペニシリン系薬剤にも耐性化がみられ始めている。

今回歯性感染症からの細菌の分離同定およびMICの測定を集中的に実施したその成績を報告する。

症例: 1990年3月から9月まで、9施設を受診した歯性感染症96症例より、ME 1207投与前の閉塞膿瘍53例に細菌検査を行った。MICの測定は三菱油化ビーシーエル化学療法部で下記の6薬剤ME 1207, ceftempivoxil (CFTM-PI), cefixime (CFIX), cefpodoximeproxetil (CPDX-PR), および cefotiam hexetil (CTM-HE) の本態で行った。Oral Streptococci は ampicillin (ABPC) および penicillin G (PCG) についても行った。

成績: 46症例より好気性菌53株、嫌気性菌47株の計100菌株が分離されOral Streptococci が36株でもっとも多く次いで *Bacteroides* 24株であった。46症例のうち単独菌感染症は20症例、複数菌感染症26症例であった。複数菌感染症は好気性菌と嫌気性菌の組み合わせがもっとも多く嫌気性菌のみの複数菌感染症は少なかった。重症例に3菌種以上の感染症が多かった。

抗菌力: Oral Streptococci に対する MIC₅₀, MIC₉₀ および MIC range を以下に示す。(μg/ml)

Agent	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC range
ME 1206	0.10	0.20	≤0.025—0.20
CFTM	0.10	0.20	≤0.025—0.39
CFIX	1.56	6.25	0.10—6.25
CCL	1.56	3.13	0.05—3.13
CPDX	0.20	0.39	0.20—0.78
CTM	1.56	3.13	0.05—6.25
ABPC	0.20	0.39	≤0.025—0.78
PCG	0.20	0.39	≤0.025—1.56

071 Cefdinir のウサギ口腔組織への移行に関する検討

柳井智恵・佐藤田鶴子・山口昌彦
 石垣佳希・前川登志江・阿部 葵
 園山 昇

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座

目的: 近年、注射用第3世代セフェム剤に匹敵する抗菌スペクトル、抗菌力、殺菌力およびβ-lactamase安定性を有する新規経口セフェム剤の開発が相次いでいる。

経口セファロスポリン剤として開発された cefdinir (CFDN) はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、β-lactamase に対して安定である。

我々は口腔外科領域における本剤の有用性を検討するため、ウサギの口腔組織内濃度を測定し、検討したので報告する。

方法: New Zealand White 種ウサギ雄に CFDN 20 mg/kg を空腹時に経口投与し、投与後 6 時間まで耳静脈より経時的に採血し、血清分離後、試料とした。組織はウサギの大腿動脈を切断して脱血死させたのち上顎骨、下顎骨、歯肉、耳下腺、顎下リンパ節を経時的に摘出した。採取した組織は Polytron homogenizer でホモジネートし、その遠心上清を測定試料とした。濃度測定は *P. stuartii* ATCC 43664 株を検定菌とした薄層平板ディスク法にて行った。

結果: 血清では、 T_{max} 1.7 h, C_{max} 4.84 $\mu\text{g/ml}$, AUC 20.04 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。組織では C_{max} は歯肉がもっとも高く 1.29 $\mu\text{g/ml}$, 次いで耳下腺 1.16 $\mu\text{g/ml}$, 上顎骨 1.08 $\mu\text{g/ml}$, 顎下リンパ節 0.80 $\mu\text{g/ml}$, 下顎骨 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の順であった。また、AUC で比較した各組織の対血清比は歯肉がもっとも高く、次いで耳下腺、上顎骨、顎下リンパ節、下顎骨の順で 0.19~0.29 の比率でした。

考察: 口腔外科領域感染症の主な起炎菌である Oral Streptococci に対する本剤の MIC_{90} は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ であり、非常に優れた抗菌力を示し、検討したウサギの口腔組織への C_{max} はいずれもこれを上回っていた。

以上より CFDN は口腔外科領域において十分に有用性の期待できる薬剤であると思われた。

072 歯科口腔外科領域感染症に対する cefdinir の薬効評価

全国 13 施設共同研究

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⁾

昭和大学歯科病院第一口腔外科²⁾

東京総合臨床検査センター研究部³⁾

目的: Cefdinir (CFDN) の歯科口腔外科領域感染症に対する有効性、安全性および有用性を検討した。

方法: 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎の患者を対象とし、CFDN 1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 3 回経口投与した。投与期間は原則として 3~14 日間とした。

成績: 総投与症例数 177 例のうち、除外・脱落例 3 例を除く 174 例を有効性解析対象とした。安全性・有用性は 175 例について検討した。

投与背景は、1 日投与量 300 mg の症例が 136 例、

600 mg 38 例、投与期間は 3 日間 16 例、4~7 日間 141 例、8~10 日 17 例であった。

臨床効果は 3 日目評点比判定で 90.8% (歯周組織炎 [59 例] 91.5%, 歯冠周囲炎 [40 例] 87.5%, 顎炎 [75 例] 92.0%), 主治医判定で 86.8% (歯周組織炎 88.1%, 歯冠周囲炎 85.0%, 顎炎 86.7%) の有効率であった。

投与量別の 3 日目評点比判定では、300 mg/日投与群 90.4%, 600 mg/日投与群 92.1% の有効率であった。

細菌学的効果は消失率 94.3% であった。分離菌として 174 株が分離されたが *S. sanguis*, *S. constellatus* などの Streptococci (50%), *P. micros* などの Peptostreptococci (26%) が主であった。全株に対する CFDN の MIC_{50} , MIC_{90} はそれぞれ 0.05, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

副作用は 7 例 (4.0%) に見られ、その内訳は消化器症状 6 例と発疹 1 例であった。臨床検査値異常変動例は好酸球増多 4 例, GOT・GPT 上昇 1 例, GPT 上昇 2 例に認められた。

結論: 以上の成績より cefdinir は歯科口腔外科領域感染症に対し 1 日 300 mg ないし 600 mg 投与で有用な薬剤であると考えられた。

073 歯科・口腔外科領域感染症に対する CS-807 E (CPDX-PR) の臨床的検討

佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科学教室

道 健一

昭和大学歯学部第一口腔外科学教室

(研究参加施設 12 施設)

目的: 歯科・口腔外科領域の急性菌性感染症に対する経口セフェム系抗菌剤 CS-807 E (CPDX-PR) の有効性および安全性を検討した。

方法: 歯科・口腔外科領域の急性菌性感染症 (第 1 群: 歯周組織炎, 第 2 群: 歯冠周囲炎, 第 3 群: 顎炎) に対し、CS-807 E を 1 日 200 mg あるいは 400 mg (分 2), 3~14 日間投与した。効果判定は日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準による点数評価および主治医判定で行い、副作用を加味して有用性を検討した。

結果: 総投与症例 228 例中、3 日目点数判定および主治医判定採用例は 215 例であり、3 日目点数判定による有効率は、1 群: 87.3%, 2 群: 88.4%, 3 群: 90.3%, 計 88.8% であり、一方、主治医判定による有効

率は1群: 87.3%, 2群: 83.7%, 3群: 87.1%, 計86.5%であった。疾患群別細菌学的効果は全体で90.3%の菌消失率であった。

安全性判定採用例221例中3例(1.4%)に副作用がみとめられたが、胃痛、下痢、めまいで、いずれも軽度であり、臨床検査値異常変動はGOT↑、GPT↑などが12例(7.7%)に認められた。細菌学的検査では102例中221株の細菌が分離され、好気性グラム陽性菌142株のうちOral Streptococciは77株(54.2%)をしめた。主に *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus mitis* が認められた。全分離菌に対するMIC₉₀は0.78 μg/mlであった。

結論: 以上の成績よりCS-807 Eは歯科・口腔外科領域感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

074 口腔外科領域における cefdinir (CFDN) の基礎的検討

大塚芳基・竹野々巖・山崎隆廣
麻柄真也・島崎孝士・市来浩司
元地茂樹・佐野栄作・吉位 尚
中尾 薫・島田桂吉
神戸大学医学部口腔外科学講座

目的: セフェム系抗菌剤CFDNの口腔外科領域における有用性を基礎的に検討する目的で本剤の抗菌力および組織内濃度を測定した。

方法: (1) 当科保存臨床分離菌(G+菌86株, G-菌9株)に対するMICを日本化学療法学会標準法により測定した。(2) 全麻下手術の前に本剤100~200mgを空腹時単回服用させ、口腔組織を摘出、同時に末梢静脈から血清を得、Bioassay法により本剤の移行濃度を測定した。(3) 抜歯前に本剤100mgを服用させ、抜歯後、抜歯窩内に貯留した血液をpaper discに採取し、同様に濃度を測定した。

結果および考察: (1) G+菌86株に対する抗菌力は、ABPC、CFTMより1~2管劣るもののCPDXとほぼ同等であり、CXM、CCL、OFLXより3~4管優れ、G-菌9株に対しては、OFLXと同程度~2管程度劣るが、CFTM、CPDXとほぼ同等で、CXM、CCL、ABPCより数管優れていた。(2) ヒト口腔組織への移行については、顎骨内濃度は、147~445分、ND~0.747 μg/g (100mg投与群, 18検体), 0.30~1.27 μg/g (200mg投与群, 5検体) に分布し、200mg投与群でやや高い移行性が得られた。また対血清比では、0.05~2.08を示し良好な移行が認められた。

(3) 抜歯創の濃度は、ND~0.55 μg/mlに分布し、ややバラツキがみられたが、約半数の症例は2~4時間で *Streptococcus* sp. に対するMIC₇₀値0.2 μg/mlを上回っていた。今回の検討の結果、CFDNは抗菌力および組織移行性の面から口腔外科領域において十分に有用性の期待できる薬剤であることが確認された。

075 僧帽弁置換術後の人工弁に感染した *Campylobacter fetus* による感染性心内膜炎の1例

勝俣範之・金 國鐘・猪股文岳
新井英和・斉藤 滋
湘南鎌倉病院循環器科

福地晋治
同 心臓血管外科

古川恵一
茅ヶ崎徳州会総合病院内科
東京医科学研究所感染免疫内科

症例: 43歳男性、嗜好品; 牛レバーの刺身。37歳の時に僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症にて人工弁置換術を受けた。平成2年4月頃より微熱、頭痛、食欲不振などが出現、9月3日、貧血、発熱、腎機能不全の精査目的で入院となった。

理学所見: 体温; 37.2°C, 心尖部に弱い収縮期雑音と、拡張期逆流性雑音を聴取。検査所見; WBC 11,100/ul, Hb 7.8 g/dl, CRP 10.4 mg/dl, BUN 33.3 mg/dl, Cr 2.9 mg/dl, 心エコー; moderate AR, vegetation (-)。11月17, 18日の血液培養で *Campylobacter fetus* が同定された。ディスク法による感受性試験; ABPC 3+, CEZ 0, EM 3+, MINO 3+, OFLX 3+, 便培養は陰性であった。11月23日より erythromycin 2 g/日 静注, ofloxacin 400 mg/日 経口の投与を開始し、11月27日より EM を ampicillin 4 g/日 静注に変更し、11月29日より、平熱となったが、CRPは1.5~1.7 mg/dlと完全に陰性化しなかった。平成3年2月8日、心血管造影施行。大動脈弁閉鎖不全4度を認めた。2月21日両弁置換術を施行した。大動脈弁はリウマチ性の変性のみで、僧帽弁後尖部に leakage を認め、周囲組織に感染によると思われる組織の変性を認めた。術後経過良好で治癒した。

考察: *C. fetus* は近年、敗血症、髄膜炎、下痢などをひきおこす人畜共通感染起因菌として注目されるよ

うになってきた。慢性基礎疾患（悪性腫瘍、糖尿病、肝腎不全、重症心血管病変など）に合併することが多く、日和見感染の傾向が強い。最近では、AIDSに発症した症例も報告されている。感染経路は明らかにはされていないが動物との接触や生のレバーの摂取による発症の報告も多くみられる。本例も牛の生レバーを摂取しており、経口感染の可能性が強く疑われた。*C. fetus*による感染性心内膜炎は欧米では20数例の報告があるが、本邦では本症例で6例目であり、人工弁に感染した例は2例目である。本症例はABPCとOFLXの併用投与により*C. fetus*による人工弁の感染性心内膜炎は改善したが、根治に至らず、弁置換術を行い治癒した。

076 多彩な症状を呈したITPに合併しMINOが著効を奏した脳膿瘍の1例

宮井正博¹⁾・棚橋豊子²⁾・坂口紀子³⁾

岡山市立市民病院内科¹⁾、同 泌尿器科²⁾、同 眼科³⁾

はじめに:脳膿瘍はCT・MR検査により診断が容易になった疾患だが、頻度は少なく、予後の良い疾患ではない。今回、溶血性貧血を伴った血小板減少性紫斑病の経過中、肺炎、ぶどう膜炎、敗血症、脳膿瘍を合併した興味深い症例を経験したので報告する。

症例呈示:53歳、女性、主婦で、特別な既往歴や職業歴はない。昭和63年7月上旬より感冒症状出現、近医で投薬を受けたが、7月8日より血尿出現し、同医より当院泌尿器科を紹介された。血小板 $1.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少していたため、同日当科照会入院となった。

理学所見・検査成績:理学所見は眼瞼結膜軽度貧血状、他異常無し。凝固線溶系は出血時間以外は正常。骨髓穿刺で有核細胞数 $15.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、megakaryocyteも認められた。抗血小板抗体は陰性だったが、PA-IgGの異常高値を認めた。同時にアイソザイムでI型優位のLDH上昇、間接ビリルビンの上昇があり、ハプトグロビンが低下していることより、溶血性貧血の合併が疑われた。直接・間接コームス試験とも陰性、シュガー・ウォーター試験陰性、赤血球抵抗試験正常範囲内であった。

入院後経過:プレドニン、合成ACTH製剤を併用。血小板増加し、貧血も改善されてきた。プレドニン、ACTH製剤の減量も開始。PA-IgGも低下し順調な経過をたどっていた。9月12日より肺炎合併、10月11日ぶどう膜炎を合併、10月21日には右半身麻痺が出現、頭部CTでは、左内包外側部に低吸収域が出現

した。房水培養や血液培養を繰り返し、グラム陽性桿菌*corynebacterium* spp.を検出。唯一感性であったMINOに変更、諸症状は軽快した。

まとめ:免疫異常を基礎に有し、ITPおよび溶血性貧血を発症し、免疫異常とステロイド療法のために肺炎から敗血症に移行し、ぶどう膜炎、脳膿瘍を合併するという多彩な経過が興味深く、起炎菌がグラム陽性桿菌の*Corynebacterium*であり感受性検査の通りの経過を示した点でも興味深く報告した。

077 クラリスロマイシンが著効を示した*Mycobacterium avium*敗血症の1例

岡 慎一・後藤美江子・安達房代
木村 哲・島田 肇

東京大学医科学研究所・感染症研究部・細菌検査室

*M. avium*感染症は、エイズ患者の末期に併発して、くると日和見感染症の一つとして近年その発症頻度が増加している。しかし、抗結核薬は無効であり治療上難渋していた。今回我々は、ニューマクロライド系抗生物質であるクラリスロマイシンが著効を示したエイズ患者に併発した*M. avium*敗血症を経験したので報告する。

症例:41歳、男性、血友病A、肝硬変

現病歴:1990年4月カリニ肺炎発症にてエイズと認定。以後アジドチミジン400mg/dayを服用していた。1991年5月頃より時々発熱、全身倦怠感があった。9月に入り、39°Cの熱が続くようになり、尿便失禁、意識レベルの低下を伴うようになり9月11日入院となった。

入院時所見:体温38.8°C、口腔カンジダ(-)、胸部聴診上異常なし、肝2横指触知、腹水、下腿浮腫を認めた。

入院時検査所見:WBC;1,800/ μl (CD4;0/ μl)、Hb;9.2g/dl、plt;85,000/ μl 、GOT;250 IU/l、GPT;102 IU/l、LDH;1321 IU/l、ABG;PO2 88.2 mmHg、PCO2 33.7 mmHg、クリプト抗原(-)、胸部レ線:特に異常なし、Gaシンチ;異常な取り込みなし。

入院後経過:入院後も39°C台の熱発が続いていた。9月12日、13日施行した血液培養は陰性であったが、10月4日、7日の血液からガフキー1号を検出、培養にて*M. avium*が分離された。10月7日よりクラリスロマイシン1,200mg/dayを投与した。熱のピークは37°Cに下がるも微熱は続いていた。11月1日より、さらにRFP 300mg/dayを併用したところ完全に解熱、11月7日の血液培養も陰性化し、11月11日退院

した。

考察: 新キノロンや、アミカシンなどの併用療法の有効性についても報告されているが、薬剤アレルギーや腎毒性などの点から長期投与には問題点があった。クラリスロマイシンはこれらに比べ使用しやすい薬剤であり、今後さらに有効性の検討を進めてみる価値のある治療法であると思われる。

078 *Plesiomonas shigelloides* による新生児髄膜炎の1例

白井 勝・石岡 透
角谷不二雄・藤田晃三
旭川医科大学小児科

Plesiomonas shigelloides による新生児髄膜炎は、本例が本邦2例目の報告である。海外の報告を含めた8例中5例が死亡しているが、本例はcefotaxime (CTX) 投与により後遺症なく治癒したので分離菌の薬剤感受性、髄液中濃度の成績も加えて報告する。

症例: 在胎週数40週4日、出生体重3,356g、仮死はなかった。母の前期破水、発熱はなく、羊水混濁もなかった。全身状態は良好であったが、生後68時間目の日齢3に突然39.0°Cに発熱し発症した。吸気力および筋緊張の低下を認めたが、大泉門の膨隆、痙攣などはなかった。髄液検査で細胞数増多、スメアでグラム陰性小桿菌を多数認めたため細菌性髄膜炎と診断し、ただちに治療を開始した。

経過: 発症時、髄液細胞数2,221/μl (多核球97%)、蛋白670mg/dl、糖は血糖値が127に対して1mg/dlであった。血液、髄液から同一の菌が分離され、第4病日 *Plesiomonas shigelloides* と同定された。ampicillin (ABPC)、CTX を各々50mg/kg/dose 1日3回投与i.v.で開始した。第4病日からCTX単独とし、第8から18病日は1日4回投与として延べ22日間投与した。第2病日には解熱し、その後全身状態は改善し後遺症なく治癒した。

結果および考案: Micro broth dilution法 (接種菌量10⁵CFU/ml) で最小発育・殺菌濃度を測定した。CTXがともに0.002μg/mlでもっとも低かった。ABPCはともに100μg/mlで耐性を示した。髄液中のCTX濃度は、第13病日1日4回投与中、投与後150分で7.8μg/ml、第21病日1日3回投与中、投与後250分で2.9μg/mlでいずれも最小殺菌濃度を大きく上回っており、このことにより本例の予後が良かったものと考えられた。

079 小児科領域におけるpanipenem/betamipron (PAPM/BP) の基礎的・臨床的検討

(CS-976 小児科領域研究会: 会長 藤井良知)

藤井良知¹⁾・阿部敏明²⁾・寺島 周³⁾
目黒英典³⁾・田島 剛²⁾・森 淳夫⁸⁾
故 中澤 進⁴⁾・佐藤 肇⁵⁾・新納憲司⁶⁾
砂川慶介⁷⁾・岩田 敏⁹⁾・秋田博伸⁹⁾
佐藤吉壮¹⁰⁾・豊永義清¹¹⁾・瀬尾 究¹²⁾
河村研一¹³⁾・堀 誠¹⁴⁾・久野邦義¹⁵⁾
岩井直一¹⁶⁾・種田陽一¹⁷⁾・中村はるひ¹⁶⁾
桜井 實¹⁸⁾・神谷 齋¹⁸⁾・伊藤正寛¹⁸⁾
庵原俊昭¹⁸⁾・西村忠史¹⁹⁾・高木道生²⁰⁾
青木繁幸²¹⁾・田吹和雄²²⁾・小林 裕²³⁾
春田恒和²⁴⁾・古川正強²⁵⁾・岡本 喬²⁶⁾
黒田泰弘²⁷⁾・武田英二²⁷⁾・倉繁隆信²⁸⁾
森田英雄²⁸⁾・松田 博²⁹⁾・貴田嘉一²⁹⁾
藤澤由樹²⁹⁾・辻 芳郎³⁰⁾・林 克敏³⁰⁾
富増邦夫³⁰⁾・森 剛一³⁰⁾・遠矢芳一³⁰⁾
中下誠郎³⁰⁾・権藤 泉³⁰⁾・小林伸雄³⁰⁾
本廣 孝³¹⁾・高城信彦³¹⁾・今井昌一³¹⁾
荒木久昭³¹⁾・林 真夫³¹⁾・小野栄一郎³¹⁾
橋本武夫³¹⁾・久保田薫³¹⁾・石本耕治³¹⁾
西山 亨³¹⁾・久田直樹³¹⁾・富永 薫³¹⁾
安岡 盟³¹⁾・鈴木和重³¹⁾・藤本 保³¹⁾

¹⁾母子化学療法研究所, ²⁾帝京大学, ³⁾帝京大学市原病院, ⁴⁾昭和大学, ⁵⁾成東児童保健院, ⁶⁾大口東総合病院, ⁷⁾国立東京第二病院, ⁸⁾国立霞ヶ浦病院, ⁹⁾大和市立病院, ¹⁰⁾総合太田病院, ¹¹⁾山梨赤十字病院, ¹²⁾富士市立中央病院, ¹³⁾神奈川県立厚木病院, ¹⁴⁾国立小児病院, ¹⁵⁾安城更生病院, ¹⁶⁾名鉄病院, ¹⁷⁾知多市民病院, ¹⁸⁾三重大学, ¹⁹⁾大阪医科大学, ²⁰⁾舞鶴共済病院, ²¹⁾北摂病院, ²²⁾蒼生病院, ²³⁾神戸市立看護短期大学, ²⁴⁾神戸市立中央市民病院, ²⁵⁾国立療養所香川小児病院, ²⁶⁾高松赤十字病院, ²⁷⁾徳島大学, ²⁸⁾高知医科大学, ²⁹⁾愛媛大学, ³⁰⁾長崎大学と関連施設, ³¹⁾久留米大学と関連施設

目的: 小児科領域感染症に対するpanipenem/betamipron (PAPM/BP) の有効性と安全性について全国17施設とその関連施設による協同研究を行った。

方法: 腎機能正常な患児55例にPAPMとして10mg/kg, 20mg/kg, 30mg/kgを30分かけて点滴静注した結果、平均値としてPAPM/BPのC_{max}はそれぞれ26.72/18.33, 64.80/38.74, 91.70/29.42μg/

mlを示し、用量依存性を認めた。血中半減期はPAPMが約1時間、BPが約0.5時間となり、尿中回収率はそれぞれ約30%、約70%であった。

臨床効果は総投与症例391例から除外・脱落例25例を除いた366例に2疾患合併の8例を加えた374例について検討した。1日投与量は30~60 mg/kg、1日3回投与が過半数を占め、その有効率は97.0%であった。起炎菌を検出できた221例の臨床効果は化膿性髄膜炎(6例)、敗血症(3例)、気管支炎(11例)、咽頭炎・扁桃炎(12例)、SSTI(9例)、腸炎(1例)でいずれも100%の有効率を示し、肺炎(110例)、UTI(52例)も95%以上の高い値を示し、全体として97.3%の優れた有効率であった。また、非検出例153例の有効率は94.8%であった。細菌学的効果はグラム陽性菌(90株)で96.7%、グラム陰性菌(149株)で91.3%、嫌気性菌(4株)で100%の高い除菌率を示した。

副作用は380例中9例(2.4%)に認められ、発疹3例、じんま疹1例、軟便2例、下痢3例であった。臨床検査値異常は64例に認められ、血小板、好酸球の増加およびGOT、GPTの上昇が主なものであった。

以上の基礎的・臨床的検討成績から本剤は小児科領域感染症に対して有用性の高い薬剤であることが示唆された。

080 抗結核剤の副作用

野村竜司・黒木秀明・佐々木誠人
児島康浩・川上 誠・宇佐美郁治
旭芳災病院内科

目的:肺結核の治療は、この20数年間RFPを中心とする短期治療が主になっているが、なお数か月以上の治療が必要である。抗結核剤そのものが副作用の出現し易いことも加わり副作用は高頻度となるので、その把握が臨床上重要である。抗結核剤による副作用を知る目的で、我々は最近3年間の結核病患者163例を検討した。

方法:1988年4月から1991年3月までに当院に入院した結核病事例163例について、使用した抗結核剤、出現した副作用の種類を集計し、それぞれの副作用の出現頻度・出現時期などを検討した。

結果:使用薬剤は、INH・RFPの2者(HR群)16例、INH・RFP・SMの3者(HRS群)76例、INH・RFP・EBの3者(HRE群)19例、INH・RFP・SM・EBの4者(HRSE群)25例であった。副作用は62.6

%の症例にみられた。内訳は肝障害26.4%、好酸球増加22.7%、皮膚症状16.0%、第8脳神経症状10.4%、白血球減少9.2%、発熱8.0%、末梢神経障害6.1%、関節症状4.9%であった。出現時期では、皮膚症状・発熱は投薬後1か月以内に、肝障害・好酸球増加は2週間から2か月に多くみられた。薬剤別ではHR群では37.5%、HRS群では70.6%、HRE群では56.0%、HRSE群では63.1%になんらかの副作用を認めた。肝障害・好酸球増加はいずれの群にもほぼ同頻度に見られたのに対し、皮膚症状、めまい・ふらつきはHRS群、HRSE群に多くみられた。年齢別では、いずれの副作用も高齢者ほど出現頻度は下がる傾向があった。

考察:抗結核剤投与症例では、過半数になんらかの副作用を認めた。その出現時期、使用薬剤別・年齢別副作用出現率に特徴がみられた。抗結核剤使用に際してはこれらのことを念頭に置き、副作用を早期に発見することが重要である。

081 抗菌剤過敏症における白血球遊走促進因子および阻止因子とIL-2およびIFN γ の関与

宇野勝次¹⁾・八木元広¹⁾

鈴木康稔²⁾・関根 理²⁾

水原郷病院薬剤科¹⁾、同 内科²⁾

山作房之輔

新潟西保健所

目的:抗菌剤過敏症疑診患者に対して、被疑薬剤刺激による白血球遊走阻止因子(LMAF)および阻止因子(LMIF)の検出、インターロイキン2(IL2)ならびにインターフェロン γ (TFN γ)の測定を行い、さらにIL2およびIFN γ の白血球遊走能におよぼす作用を検討し、抗菌剤過敏症の発現機構の解明を試みた。

方法:過敏症疑診患者の末梢血から採取したリンパ球を 1.25×10^6 /mlに調製し、抗原液(各被疑薬剤と患者血清の混合液)と37°C、72h、CO₂培養器で反応培養し、上清液を分離した。この反応上清液に対して白血球遊走阻止試験(LMIT)、IL2測定、およびIFN γ 測定を行った。LMITはアガロース平板法を用い、IL2は上清液を6倍希釈してELISA法で測定し、IFN γ は上清液をRIA法で測定した。IL2およびIFN γ の白血球の遊走能におよぼす作用はLMITと同様にアラガース平板法を用いた。

結果:LMITは、6例に陰性(MI値のM \pm SE、

98.5±2.29) を示し、11例にLMAF (121.1±1.88), 8例にLMIF (81.4±1.57) を検出した。IL 2は、LMIT陰性群が6.23±1.33 (BRMP u/mlのM±SE), LMAF検出群が17.67±1.68, LMIF検出群が7.98±0.27で、LMAF検出群が他群に比べ有意 ($p < 0.0005$) に高いIL 2産生を示した。IFN γ (u/ml) は、検出されたのが3例 (LMIT陽性群の16%) で、LMIF検出の1例は11.05, LMAF検出の2例は29.65と24.89で、IFN γ 産生はLMIF検出例が低かった。

考察: 患者の感作リンパ球は薬剤抗原刺激によりIL 2を産生し、IL 2はLMAF産生を亢進させ、LMAFは炎症反応を誘発する (一部にIFN γ が関与) と考えられる。また、LMIFは、炎症反応促進作用とIL 2産生抑制作用を有していると考えられる。

082 抗aztreonamマウス単クローン抗体によるモノバクタム剤の抗原解析

相馬晋司・清水忠順・柳原保武
静岡県立大学薬学部微生物

目的: 3-Aminomonobactamic acidを母核に持つモノバクタム剤は、ペナム、セフェム剤過敏症患者に対する安全性が報告されている。我々はモノバクタム剤のaztreonam (AZT) に対するマウス単クローン抗体を作製し、carumonam (CRMN) やペナム、セフェム剤に対する交差性およびモノバクタム剤のエピトープ解析をELISAにより行った。

材料と方法: AZT-KLH結合物を抗原としてアジュバンドとともにBALB/cマウスを感作し、その脾細胞を用いて常法に従い、抗AZT単クローン抗体産生ハイブリドーマを作製した。単クローン抗体の各種 β -ラクタム剤-ヒト血清アルブミン結合物に対する反応をELISAで調べ、さらにAZT関連ハプテンによるELISA阻害試験を行った。

結果と考察: 抗AZT単クローン抗体産生ハイブリドーマ、2C11, 2F4, 2E12を確立した。これらの抗体は2C11と2F4がIgG $_1$, 2E12がIgMであった。ELISAで、いずれの抗体もAZTに強く反応し、2C11はCRMN, ceftazidime (CAZ) に弱い交差を示し、2F4はCRMNに対してAZTと同程度に反応した。2E12は各 β -ラクタム剤と幅広い交差性が認められた。ELISA阻害試験では、2C11はAZTとCAZで、2F4はAZT, CAZ, CRMNで、2E12はAZTとCAZ- ϵ -amino-n-caproic acid結合物でそれぞれ阻害された。以上の結果、AZT-担体結合物には

少なくとも3つのエピトープ、①3位側鎖のcarboxy-propoxyimino部分、②担体との結合で生ずる新生抗原決定基 (new antigenic determinant; NAD)、③母核の分解構造が存在すると考えられる。さらに、モノバクタム剤やCAZとの交差には①および③が関与し、モノバクタム剤と各種 β -ラクタム剤間の交差には②が関与すると思われる。

083 β -ラクタム剤過敏症におけるフルオレセインナトリウムのアジュバント効果

宇野勝次¹⁾・八木元広¹⁾
鈴木康稔²⁾・関根 理²⁾
水原郷病院長薬剤科¹⁾, 同 内科²⁾

山作房之輔
新潟西保健所

目的: β -ラクタム剤cefclidin (CFCL) の一般臨床試験の発疹の発現率が2.8% (1,122例中31例) であったのに対し、CFCLと眼科検査薬フルオレセインナトリウム (FR) および眼科麻酔薬塩酸オキシプロカイン (OB) の併用による眼科学的ボランティア試験で67% (12例中8例) に発疹が発現した。この発症機序を解明するために、 β -ラクタム剤過敏症のリンホカインマーカーの一つである白血球遊走阻止因子 (LMIF) 産性能について検討した。

方法: 正常人の末梢血からFicol-conray液により採取したリンパ球を 1×10^6 cells/mlに調製し、3種類の薬剤と37°C, 4日間CO $_2$ 培養器で培養し、反応上清液を分離した。遊走試験は、正常人から5%デキストラン生理食塩水およびFicol-conray液により採取した顆粒球を 2.5×10^5 cells/mlに調製し、さきに分離した反応上清液に浮遊し、アガロース平板で遊走を行い、遊走野の面積から遊走指数 (MI) 値を求めた。

結果: PHA-P, FR, OBの1 μ g/mlの各MI値 (M±SE) は77.0±2.29 (正常範囲, 99.6±3.04), 88.3±1.19 (99.6±2.52), 96.0±1.27 (100.2±2.40) で、CFCLの100 μ g/mlのMI値は95.3±1.21 (98.6±2.38) で、PHA ($p < 0.0001$) およびFR ($p < 0.0005$) に有意差を認めた。また、PHA 0.2 μ g/ml, PHA+FR, PHA+OB, PHA+CFCLの各MI値は、93.6±3.03, 85.0±1.79, 94.6±1.97, 91.4±2.14で、PHA+FRだけがPHAに比べ有意 ($p < 0.005$) に低いMI値を示した。

考察: 以上の結果から、FRがLMIF産生誘発作用、ならびにPHAのLMIF産生増強作用を有している

ことが示され、これらの作用によりFRが β -ラクタム剤過敏症の誘発能を高めたものと考えられる。

084 好中球走化性のCPFXによる抑制と PIPCによる促進作用について

安生紗枝子・近藤由利子
東邦大学医学部付属大森病院薬剤部

石橋芳雄・新井俊彦
明治薬科大学微生物学教室

目的: 化学療法剤は生体内では好中球機能と補完的に働いて感染症を治癒させる。したがって、化学療法剤の好中球に対する毒性は化学療法の効果を減ずる。そこで、化学療法剤で好中球機能に影響をおよぼすものを検索し、低濃度で発現した作用についてはその機構を検討した。

材料と方法: 好中球機能として、走化性、粘着能、貪食能、 H_2O_2 産生能、および脱顆粒能、を取り上げ、常用量投与時の血中濃度(常用濃度)とその10倍および100倍濃度の薬剤存在下でこれらの機能を調べた。ヒト好中球はヘパリン加静脈血をデキストラン処理後、リンホブレップで分画して 1×10^6 cells/mlに調製した。走化因子にはFMLP、20%サイモザン活性化血清、およびLTB₄を用いた。貪食にはオプソニン化サイモザンを与えた。 H_2O_2 産生は膜刺激剤としてPMAとFMLPを用いた。脱顆粒の指標には遊離した β -glucuronidase活性とlysozyme活性を調べた。

結果: 常用濃度のCPFXがサイモザン活性化血清による走化性を30%抑制するが見出された。好中球および血清をCPFX前処理後、CPFXを除いて反応させるとこの抑制は可逆的に除かれた。また、PIPCが常用濃度の数倍の濃度で、FMLPによる走化性を30%促進し、FMLPおよびPMAによる H_2O_2 の産生も促進することを見出した。

考察: キノロン剤中CPFXのみが常用濃度で補体走化因子とレセプターとの結合を可逆的に阻害することが分かった。また、PIPCとSBPC、特にPIPCが常用濃度の数倍の濃度で、プロテインキナーゼC活性化以後の活性化過程を刺激して、走化性や H_2O_2 産生を促進することが分かった。これらの知見はcompromised hostに対する化学療法の際には配慮されるべきであろう。

085 セファロsporin系抗菌薬の痙攣誘発作用に関する研究

—とくに非ステロイド系消炎薬との薬物相互作用について—

堀 誠治・金光敬二・中塩哲士
東海林洋子・柳川 明・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

目的: セファロsporin系抗菌薬(CEPs)が痙攣誘発作用を有することはよく知られている。我々は本系薬が中枢神経系において抑制性伝達物質と考えられている γ -アミノ酪酸(GABA)の受容体結合を阻害することを示し、本系薬による痙攣発現機序の一端を明らかにしてきた。一方、我々は、キノロン系抗菌薬が痙攣を誘発する可能性を有することを示し、その痙攣誘発作用は非ステロイド系消炎薬(NSAIDs)の共存により増強されることを示してきた。しかし、痙攣誘発作用に関連したNSAIDsとCEPsの薬物相互作用に関する報告は見られない。そこで、今回我々はNSAIDs共存下にCEPsのGABA受容体結合におよぼす影響を検討した。

方法: マウス脳シナプス膜における³H-muscimol(終濃度3nM)の特異的結合をフィルター法により求め、GABA受容体結合とした。

結果および考察: セファゾリン、セファロリジン、セフメタゾール、セフピロームは濃度依存的にGABA受容体結合を阻害した。その結合を50%阻害するのに要する薬物濃度は、それぞれ、1.5、4.5、14、10mMであった。これらのCEPs(いずれも終濃度2mM)によるGABA受容体結合阻害効果は、アセチルサリチル酸、インドメサシン、フルルビプロフェン、4-ピフェニル酢酸(フェンブフェンの活性代謝産物)(いずれも終濃度0.1mM)の共存によっても増強されることはなかった。

考察: 以上の結果より、CEPsはGABA受容体結合を阻害することにより痙攣を誘発する可能性が示された。しかし、NSAIDsの共存下でもCEPsのGABA受容体結合阻害は増強されず、両系薬の併用時にもCEPsの痙攣誘発作用は増強されないであろう可能性が示された。

086 長波長紫外線 (UVA) 照射による 8 位置換キノロン系抗菌剤の光安定性と生物活性の変化

松本雅彦・小嶋佳奈・永野洋幸

松原秀三・横田 健*

中外製薬(株)富士御殿場研究所

順天堂大学医学部細菌学*

ニューキノロン系抗菌剤 (NQs) は、まれに光線過敏症を発現することが知られている。我々は、光線過敏症の発現メカニズムを解析する目的で、まず、紫外線照射による NQs の構造安定性について検討し、8 位メトキシ基を有する化合物 (Q-35) がきわめて安定であることを確認したので、その成績を報告した。

方法: 8 位構造のみが異なる Q-35 (8-OCH₃)、未置換体 (8-H) およびフッ素置換体 (8-F) は、20 mM リン酸緩衝液 (PB; pH 7.3) で 20 μg/ml に溶解した。この溶液をスターラーバーで攪拌しながら、ブラックライト蛍光灯 (20 W, 2 本, 東芝) を用い、主に UVA 領域の紫外線を照射した。照射前の溶液を対照とし、経時的に採取した試料を測定まで暗所に保存した。吸収スペクトルは、U-3200 形自記分光光度計 (日立) で測定し、未変化体の定量には YMC Pack A-302 カラムをセットした日立 655 型高速液体クロマトグラフ (HPLC) を用い定量した。また、それらの溶液の *B. subtilis* に対する抗菌活性と、マウスリンパ性白血病細胞株 L-1210 に対する細胞毒性は常法に従い測定した。

結果: Q-35 (8-OCH₃) 水溶液の吸収極大は、333 nm と 286 nm で、UVA 3 J/cm² 照射しても吸収スペクトルに変化はみられなかった。また、抗菌活性も細胞増殖阻害活性も変化しなかった。ところが、8 位のみ異なる未置換体 (8-H) およびフッ素置換体 (8-F) は、同様の UVA 照射により吸収スペクトルが変化した。また、本体は UVA の照射量に応じて減少し、多くの分解物が生じることが HPLC により確認された。この時の 8-F と 8-H の *B. subtilis* に対する抗菌活性は減弱すると共に L-1210 に対する細胞毒性は増強した。これらの結果より、キノロン環 8 位のメトキシ基導入は、紫外線照射に対する構造の安定化に重要であることが示唆された。

087 ニュー・キノロン剤の糖尿病患者多核白血球に対する殺菌能増強作用について

平井裕一・辻野守泰・中畑 久

小沼富男・武部和夫

弘前大学第三内科

工藤 肇

弘前大学臨床検査医学

目的: 糖尿病患者の易感染性は臨床問題となることが多い。その原因の一つとして多核白血球 (以下 RMN) の機能低下が指摘されている。よって糖尿病患者の感染症治療に当たっては薬剤と RMN の相互作用に留意する必要があると考えられる。今回近年使用頻度が増えているニューキノロン剤を用いて糖尿病 RMN との協力作用の有無を検討した。

方法: ニューキノロン剤は組織細胞内への浸透が優れることが知られる。そこで RMN にニューキノロン剤を浸透させた後、大腸菌を用いて殺菌能を測定した。ニューキノロン剤は temafloxacin (TMFX) と norfloxacin (NFLX) を用いた。これらの被検大腸菌への MIC はそれぞれ 0.125, 0.25 μg/ml であった。これらの薬剤を 1, 5, 10 μg/ml の 3 段階の濃度で 1 時間、2×10⁶ 個の PMN と共に振盪した後 HBSS で 2 回遠心洗浄し細胞外の薬剤を除去した。この PMN と約 2×10⁷ CFU の大腸菌をオプソニンとしての正常人血清と共に回転培養し、2 時間後の残存生菌数を測定した。対象は糖尿病患者 8 名 (II 型糖尿病 7 名, I 型糖尿病 1 名) と正常人 3 名である。

結果: PMN 単独 (薬剤を浸透させない場合) での殺菌能は糖尿病患者群でやや低下していた。薬剤を浸透させた場合、濃度が高いほど殺菌能の増強がみられた。いずれの濃度でも TMFX が NFLX よりもこの作用が強く、正常人で糖尿病患者より明らかなかった。

考察: ニューキノロン剤は PMN 内へ浸透し、細胞内へ貪食された菌に対し直接殺菌作用を示すことで PMN の殺菌機構と協力的に働くことが考えられた。糖尿病患者では正常人より弱いながら同様の成績が得られたことから、ニュー・キノロン剤は糖尿病患者の PMN との協力作用が臨床上也期待できると思われた。

088 各種ニューキノロン剤のヒト好中球
Chemiluminescence におよぼす影響

青木ますみ・斧 康雄・大谷津功
宮下 琢・徳村保昌・野末則夫
芳賀敏昭・宮司厚子・山口守道
杉山 肇・西谷 肇・国井乙彦
帝京大学第二内科

目的: 各種ニューキノロン剤のヒト食細胞の活性酸素放出能におよぼす直接的影響を Chemiluminescence (CL) 法を用いて検討した。

方法: 薬剤は ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), temafloxacin (TMFX) の4剤を用いた。好中球の細胞外への活性酸素放出能の測定には、健康成人から採取し分離した好中球 5×10^5 cells/ml および全血 0.1 ml を 10 倍希釈したものを用いた。個々の試料に薬剤を加えてその最終濃度が 1, 6, 6.25, 25 $\mu\text{g/ml}$ となるようにし、ルミノール存在下に 37°C, 10 分間保温後、zymosan および PMA を刺激物として CL を測定した。好中球内化学発光は、好中球を薬剤と共に保温後、ルミスフェアを化学発光粒子として添加し CL を測定した。薬剤を加えずに、薬剤溶解液を同様に希釈したものをコントロールとし、30 分間の Integral CL 値を薬剤添加群と比較検討した。

結果・考察: OFLX は、全血および好中球 CL を 9~14% 有意に増強したが、ルミスフェアでは有意差が認められなかった。CPFX は低濃度でルミノール依存性 CL を 4~12% 増強し、高濃度で抑制する傾向を示したが、ルミスフェアではどの濃度でも抑制する傾向がみられた。SPFX と TMFX は、高濃度においてルミノール、ルミスフェア依存性 CL を抑制し、特に SPFX 25 $\mu\text{l/ml}$ ではルミスフェア依存性 CL が 54%、著明に抑制された。以上、薬剤によって CL 反応は異なっていた。また、同一薬剤でもその濃度や、全血 CL と好中球 CL、刺激物の違いによって反応の違いがみられたが、ニューキノロン剤が好中球機能に影響することが示された。

089 各種ニューキノロン剤のヒト好中球内への移行性について

平 和茂・古賀宏延・河野 茂
賀来満夫・原 耕平
長崎大学第二内科

目的: 我々はこれまでも本学会において、OFLX をはじめとするニューキノロン剤のヒト好中球内への移行性について、HPLC や Fluorometer を用いて測定し報告してきた。後者の方法による濃度測定は、従来の HPLC 法や RI 法に比べて簡便かつ高感度であり、細胞内薬剤濃度の測定に適したものであった。そこで今回は OFLX の光学異性体である DR 3355 と DR 3354, および OPC-17116, NM 394 についてヒト好中球内への移行性を測定し、その特性について検討したので報告する。

方法: 健康成人よりヘパリン加静脈採血し、好中球を分離後、種々の条件下に上記5薬剤を混合培養し、細胞内移行率を Fluorometer を用いて測定した。また種々の代謝阻害剤 (KF, NaCH₃, 2, 4 DNP など) や競合的阻害剤の細胞内移行性に対する影響についても検討した。

結果: OFLX, DR 3355, DR 3354, OPC-17116, NM 394 の細胞内移行率 (細胞内/外濃度比) はそれぞれ 7.6, 7.9, 5.8, 66.2, 12.1 倍であった。またこれらの薬剤の細胞内移行は能動輸送系の関与が示唆され、特にヌクレオシドにより競合的に阻害された。細胞内の薬剤は細胞外の薬剤を除去すると急速に流出してきたが、NM 394 の流出は緩徐であった。

考察: 近年、各種ニューキノロン剤の開発が盛んであるが、それらの吸収、排泄や体内動態は様々で、臓器移行性にも差がみられる。今回測定した5種の薬剤の中では、特に OPC 17116 は 60 倍以上の優れた移行率を示し、現在までに測定した薬剤の中でもっとも高い値であった。また細胞内への移行には能動輸送系、特にヌクレオシド輸送系の一部関与が示唆された。

090 ニューキノロン剤の白血球機能賦活作用
とその機序に対する検討

高橋康一・松本哲朗・長藤達生
久保周太・原岡正志・尾形信雄
田中正利・熊澤浄一
九州大学医学部泌尿器科

目的:我々はこれまで、白血球機能が OFLX や levofloxacin (DR-3355) で賦活され、この結果は腎髄質のモデルと考えられる NaCl や尿素による高浸透圧状態でもみられることを報告した。今回この賦活作用の機序を、細胞膜 NADPH oxidase と細胞内 protein kinase C に対する影響より検討した。

方法:1) 細胞膜 NADPH oxidase については、Tsunawaki らの方法に準じ、健康成人より分離した白血球を、acetylated cytochrome C を基質として、PMA で刺激し、Deoxycholate と triton X-100 で破壊し、膜 NADPH oxidase を solubilize した。この中に NADPH と OFLX またはコントロールとして HBSS を補い、還元 cytochrome C 量を測定した。2) Protein kinase C に対する検討は、阻害剤の Staurosporine および H-7 を加え、PMA で白血球を刺激後、Superoxide に特異的な MCLA の chemiluminescence 反応を測定し、OFLX 100 μ g/ml 存在下での CL 反応抑制の変化をみた。

結果:1) NADPH oxidase は、OFLX の濃度を 0, 50, 100, 400 μ g/ml と変化させても、superoxide の産生速度は変化しなかった。また OFLX 100 μ g/ml の時得られた最大反応速度 V_{max} とミヤエリス定数 K_m 値はコントロールと有意差はなく、OFLX は NADPH oxidase 活性には影響を与えなかった。2) Protein kinase C の阻害剤として Staurosporine を用いた場合、低濃度 (0.5 μ M) では CL 反応の低下は OFLX により改善傾向となった。(Staurosporine のみ 74% \rightarrow Staurosporine+OFLX 99%)。しかし高濃度 (2 μ M) では、OFLX の CL 反応促進効果は消失した。(同 45% \rightarrow 44%)。H-7 の場合も、低濃度 (25 μ M) では OFLX の賦活作用は残存したが、(H-7 のみ 64% \rightarrow H-7+OFLX 121%)、高濃度 (100 μ M) では消失した (同 64% \rightarrow 62%)。

結論:OFLX の白血球機能賦活作用は、細胞膜 NADPH oxidase に対する直接作用ではなく、protein Kinase C を介している可能性が示唆された。

091 各種細菌に対するヒト好中球の食作用時
における化学発光について (第2報)

田吹和雄・杉田久美子
三村嘉寿男・西村忠史
大阪医科大学小児科

目的:ヒト好中球のサルモネラ食菌作用への各種抗生物質の影響を、好中球の化学発光の面より検討した。

方法:ヒト好中球 (5 \times 10⁶/ml) とブール血清でオプソニン化した各種細菌を 37°C 60 分間培養した後、細胞外の菌を除去した場合の化学発光をルミノールを 100 μ l 添加して 20 分間測定した。さらに、薬剤添加の影響をみるため薬剤添加時、添加後 30 分および 60 分における化学発光を薬剤無添加を対照として検討した。

成績:好中球 (5 \times 10⁶/ml) の総化学発光量は、2.781 \times 10⁶ cpm から 3.525 \times 10⁶ cpm であった。*S. aureus*, *S. typhimurium*, *E. coli*, *P. aeruginosa* は、各々好中球と 30 分間培養した時点で取りだし、食食・殺菌時での各菌種による比較をしたが、各々の化学発光パターンには差がなかった。一方、60 分間培養後に細胞外の菌を除去した場合には、*E. coli* の総化学発光量が他の菌種の場合に比べて低値であった。これは、残存菌数の推移と関連があった。さらに、*S. typhimurium* 食菌後での薬剤添加の影響は、FOM では添加後 30 分、TFLX では添加後 60 分に、対照と比較して有意な低値 ($p>0.01$) がみられた。一方、KM, CCL, ABPC, CZX を添加した場合には、いずれの薬剤も対照の化学発光パターンと差はなかった。なお、薬剤添加前後の残存生菌数の比を比較すると、FOM は添加後 60 分で 77.6%、TFLX は 84.3% と低値を示していた。以上、サルモネラ食作用時のルミノール依存性化学発光において、FOM と TFLX の添加は総化学発光量の低値を示した。

092 マクロライド系抗生物質が透析患者好中
球の活性酸素産生能におよぼす影響

甲田 豊・青木信樹
高沢哲也・薄田芳丸
信楽園病院内科

マクロライド系抗生物質は抗菌作用以外に様々な免疫的修飾作用を持つことが知られている。易感染性である透析患者において、JM, RXM, EM の3剤が、

好中球機能の一つである活性酸素産生能におよぼす影響を検討した。

対象は、透析患者 10 名、健常者 6 名である。活性酸素産生能は全血のルミノール増強微弱発光法で、発光刺激剤として Opsonized Zymosan (OZ), Phorbormyristate acetate (PMA) を用い、最大発光強度 (CL_{max}), $1/2$ 最大発光到達時間 ($T_{1/2}$), 最大発光到達時間 (T_{max}) などを求めた。1, 10, 100 $\mu\text{g/ml}$ の各濃度の抗生剤液で 80 倍に希釈した全血を室温 15 分, 37°C 3 分間インキュベートし LB 9505 で測定した。

抗生物質の各濃度による影響は透析患者において RXM が濃度依存的に発光を低下させた。以下は 100 $\mu\text{g/ml}$ 濃度での結果である。OZ 刺激で、透析患者の RXM と EM の CL_{max} (% control) が抑制され (それぞれ 81.9%, 86.8%, JM の $T_{1/2}$ が短縮した。健常者では JM の CL_{max} が増強, $T_{1/2}$ が短縮した。PMA 刺激で、透析患者の RXM の CL_{max} が抑制 (77.8%), JM の $T_{1/2}$ が短縮した。健常者では RXM と EM の CL_{max} が抑制され (それぞれ 87.3%, 88.6%), JM の $T_{1/2}$ が短縮した。

RXM は、透析患者、健常者とも好中球の *in vitro* 活性酸素産生量、産生速度を抑制し、特に透析患者でその傾向は強かった。JM は CL_{max} を増強させる傾向があった。マクロライド剤は構造により好中球に与える影響が異なる。RXM は好中球の活性酸素を抑制することにより、慢性炎症などの組織障害を軽減することが推測される。一方で、透析患者の急性感染症には注意すべきかもしれない。

093 Polymyxin B のヒト食細胞の活性酸素放出能におよぼす影響

—LPS による Priming 効果の抑制—

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

帝京大学第二内科

Polymyxin B (PL-B) のヒト食細胞の活性酸素放出能におよぼす直接的影響をケミルミネッセンス (CL) 法を用いて検討し、さらに Lipopolysaccharide (LPS) による食細胞の CL 反応に対する Priming 効果を PL-B が抑制するかどうかを検討した。

方法: 食細胞は健常成人より採血し分離した好中球 5×10^6 cells/ml および全血 0.1 ml を MEM で 10 倍

希釈したものを試料とした。個々の試料に PL-B を加えて、その最終濃度が 1.6, 6.25, 25 $\mu\text{g/ml}$ となるようにし、ルミノール存在下に 10 分間保温後、zymosan および PMA を刺激物として 20 分間の CL を測定した。また LPS (*E. coli* 0111: B, 由来) 100 ng, 1 μg や Lipid A 2 μg を各濃度の PL-B と 30 分間混合処理したもの、および未処理の LPS や Lipid A をそれぞれ 10 倍希釈した全血と 10 分間 37°C で保温後 zymosan または PMA で刺激して、PL-B による全血 CL に対する LPS, Lipid A の priming 抑制効果を検討した。

成績: PL-B は 1.6~25 $\mu\text{g/ml}$ の濃度において、zymosan, PMA 刺激時の全血 CL 反応に影響を与えなかった。好中球 CL に対しては、PL-B 25 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で zymosan 刺激の CL 反応を軽度増強させたが、それより低濃度の場合や PMA 刺激の場合は影響がみられなかった。LPS (100 ng, 1 μg), Lipid A (2 μg) の濃度においては、zymosan および PMA 刺激による全血 CL は約 1.2~1.3 倍増強される (Priming 効果) が、PL-B で前処理した LPS ではその効果は 1.0~1.1 倍まで抑制された。

考案: LPS は敗血症性ショック, ARDS, MOF などのメディエーターとして注目されているが、最近 PL-B の微量投与がエンドトキシン血症に有用であるという報告もある。食細胞より過剰に産生される活性酸素は臓器、組織障害を惹起することが知られており、今回 PL-B が食細胞の活性酸素放出能に対する LPS の Priming 効果を抑制することが明らかとなったことにより、今後のエンドトキシン血症治療や予防に臨床応用できる可能性があることが示唆された。

094 白血球遊走能におよぼす高浸透圧の影響

松本哲朗・高橋康一・久保周太
原岡正志・田中正利・尾形信雄
熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科

目的: 腎盂腎炎における細菌と宿主側防御機構の主な戦いの場は腎髄質であり、腎髄質では尿素と NaCl が高濃度に存在し、高浸透圧状態にある。この高浸透圧状態は多核白血球の機能を障害する。今回は、白血球遊走能に対する高浸透圧の影響を検討し、ATP 関連物質の一つであるフォスフォエーノール・ピルビン酸 (PEP) の回復効果について検討した。

方法: 白血球は健常成人末梢血より分離したものをを用いた。高浸透圧物質として、尿素と NaCl を用い、

遊走能は Boyden 変法により、3 μ サイズのフィルターを用いて測定した。

ケモアトラクタントとし FMLP と Activated Zymosan (AZ) を使用した。Chamber を 60 分培養し、フィルターを Giemsa 染色後 5 視野数え、正常浸透圧時を 100 とし、% 表示した。細胞内 ATP の測定はルシフェリン・ルシフェラーゼ法により求めた。

結果: AZ 刺激による白血球遊走能は NaCl および尿素の高濃度存在下では有意に抑制された。同一浸透圧では NaCl による抑制の方が尿素による抑制よりも強かった。FMLP 刺激による白血球遊走能は NaCl による高浸透圧下で有意に抑制されたが、尿素では抑制が少なかった。NaCl による遊走能の抑制は PEP の添加により部分的に回復したが、尿素による抑制は回復しなかった。NaCl 溶液での白血球培養は細胞内 ATP 量を低下させたが、尿素での培養は ATP 量の低下をみなかった。NaCl と PEP を同時に白血球に添加すると白血球内 ATP の低下を部分的に抑制した。

結論: 白血球の遊走能は高浸透圧状態で抑制され、NaCl と尿素による抑制は、そのメカニズムが異なり、NaCl による抑制は PEP により部分的に回復し、細胞内 ATP 濃度と関連していた。

095 経尿道的手術時の全血ケミルミネッセンスおよび血清補体価の変動

清田 浩¹⁾・町田豊平¹⁾・小野寺昭一¹⁾
鈴木博雄²⁾・後藤博一¹⁾・高見澤重教¹⁾
三谷比呂志³⁾・川原 元⁴⁾・五十嵐宏⁵⁾
遠藤勝久⁶⁾・細部高英¹⁾

慈恵医大泌尿器科¹⁾、佼正病院泌尿器科²⁾、国立大蔵病院泌尿器科³⁾、社保大宮総合病院泌尿器科⁴⁾、町田市民病院泌尿器科⁵⁾、東京掖済会病院泌尿器科⁶⁾

目的: 経尿道的手術 (TUR) 時の易感染状態の有無を明らかにする目的で、経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) および経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) における非特異的感染防御機構のパラメーターである血清補体価と白血球殺菌能を経時的に観察した。

対象と方法: 1991 年 10 月から 1992 年 3 月までに TUR を行った 21 例を対象とした。その内訳は 11 例が前立腺肥大症、10 例が膀胱腫瘍であった。術前、術中、術後 1、3、5 そして 7 日目の末梢血を採血し、白血球数、血清補体価を測定するとともに、白血球殺菌能を全血ケミルミネッセンス法によりスーパーオキ

サイド産生能を測定した。

結果: 1. 血清補体価の変動: CH 50 値は TUR-P でわずかな低下傾向を認めたが、術後 3 日目以降上昇した。術直後に CH 50 値が低下したのは TUR-P で 90.9% (10/11)、TUR-Bt で 50.0% (5/10) であった。2. 白血球数の変動: TUR-Bt の症例で術直後の白血球数の減少傾向を認めたが、術翌日には白血球数は増加し、以後術後 7 日目までには正常化する傾向を認めた。術直後の白血球減少例は、TUR-P で 45.5% (5/11)、TUR-Bt で 90% (9/10) であった。3. 白血球殺菌能の変動: TUR-P、TUR-Bt とともに術直後に CL 値の低下傾向を認めた。CL 値が低下した症例は、TUR-P で 72.7% (8/11)、TUR-Bt で 80% (8/10) であった。

結論: 以上より、術直後に血清補体価および白血球殺菌能の低下が起こる場合があるため、術前に尿路感染症があるときには術中に菌血症を起こしやすいたことが示唆された。したがって、術後に抗菌剤の感染予防投与を行う際には術中から抗菌剤を投与するべきであると考えられた。

096 東北地方で分離された *S. aureus* の抗生物質感受性と β -lactamase 活性の年次推移

庄司 聡・渡辺 彰
菊地宏明・本宮雅吉

東北大学抗酸菌病研究所内科学部門

目的: 1991 年に東北 6 県の各施設で分離された黄色ブドウ球菌の抗生物質感受性と β -lactamase 活性を検討し、過去の成績と比較検討した。

方法: 1991 年 4~6 月に東北地方 6 施設 (弘前大学医学部附属病院、岩手県立胆沢病院、平鹿総合病院、山形県立中央病院、磐城共立病院、仙台厚生病院) で分離された *S. aureus* 計 271 株 (入院/外来=178/93) の MIC と、 β -lactamase については Bromocresole purple を指示薬とし、penicillin-G を基質とする pH 指示薬法により定性的に測定した。

成績と考察: MRSA (DMPPC の MIC \geq 16 μ g/ml) の分離頻度は 41.3% で、90 年度 (48.3%) より減少した。86 年度より同様の検討を行い、90 年度までは MRSA の分離頻度は年々増加してきたが、91 年度は初めて前年の分離頻度を下回った。MRSA 分離頻度の施設間較差は前回と同様認められるものの、各施設ともおおむね分離頻度の減少が見られた。MRSA の薬剤感受性は多剤耐性化傾向を強めている。その中

で、ABK, MINO, RFP, VCM に抗菌力が認められたが、MINO には耐性を示す株も認められた。ABK も1株、RFP も2株の耐性株が認められた。 β -lactamase 活性分布とメチシリン耐性の分布の相関は認められず、むしろ MRSA の方が MSSA より β -lactamase 産生株の頻度が少なかった。

097 MRSA 感染患者における血清中および喀痰・唾液中 Vancomycin (VCM) 濃度の検討

中谷龍王・坪井永保・成井浩司
中森祥隆・中田紘一郎
虎の門病院呼吸器科

MRSA 感染患者に対して VCM の静脈内投与を行い、その血清中濃度を測定した。また、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎各1例の MRSA 定着例に対して VCM を投与し、喀痰・唾液中濃度を測定した。

対象および方法: 院内各科の MRSA 感染患者 16 例で平均年齢 64.4 歳である。対象は肺炎 6 例、肺炎・敗血症 4 例、敗血症 5 例等であり基礎疾患は術後と悪性腫瘍が主であった。VCM 0.5 ないし 1.0 g を 1 日 1~2 回生食 100 ml に溶解し 60 分で点滴静注した。腎機能別の投与量は Ccr (クレアチニン・クリアランス) <30 ml/min では 11.0 mg/日、30~60 では 17.4 mg/日、Ccr >60 では 29.4 mg/日であった。臨床的には 14 例中 13 例 (93%) で有効であった。

成績: 0.5 g 投与終了時濃度は 29.4 ± 5.5 mcg/ml、12 時間目には 5.2 ± 1.5 mcg/ml であった。1.0 g ではそれぞれ 57.5 mcg/ml、 5.9 mcg/ml であった。8 例 (平均 Ccr 52 ± 22) で薬動力学的解析を行い、VCM クリアランス 48.6 ± 16.9 ml/min、 $t_{1/2}$ は 9.9 ± 4.3 h、AUC 205 ± 56 mcg·h/ml であった。VCM クリアランスは Ccr と正の相関を認めた ($r=0.83$; $y=0.632x+15.68$)。

気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎各1例に VCM 0.5 g を投与したときの喀痰・唾液中濃度は測定感度以下であった。

結論: VCM は腎機能の低下した患者では投与量を減量することによってほぼ十分な血中濃度が得られ、安全な投与が可能であり MRSA に対して有用な薬剤と思われた。

VCM は喀痰・唾液中にはほとんど移行しないことが示唆された。

098 MRSA 感染症に対する vancomycin (VCM) の *in vitro* における投与法の検討 (第5報)

長谷川裕美・江成唯子・春木宏介
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: MRSA に対する vancomycin (VCM) の抗菌効果 (殺菌作用, PAE) は、単独では、濃度ではなく時間依存性に増強し、 β -lactam 剤との併用では、VCM 濃度を上げることが抗菌効果増強に結び付かなかったことを報告したが、今回は、血中濃度動態 (1 h 点滴) の VCM を単独または β -lactam 剤との併用作用し、投与量が抗菌効果におよぼす影響を検討した。また、2 nd. exposure の抗菌効果についても検討した。

材料: 薬剤: vancomycin (VCM), flomoxef (FMOX)。菌株: MRSA TW 63 [MIC (μ g/ml): VCM 2, FMOX 256]。

方法: (A) Auto-simulation system 内で、VCM を、1) 1 g, 0.5 g または 0.25 g 単回投与、2) 総投与量を 1 g とし、 $1g \times 1$, $0.5g \times 2$ (q 12 h) または $0.25g \times 4$ (q 6 h) 連続投与、3) FMOX 2 g と同時併用投与し、生菌数を経時的に測定した。(B) 2 nd. exposure の抗菌効果について、VCM 10μ g/ml を、1) 10 分-2 h と作用時間を変えて作用、除去直後に VCM (1/4-4 MIC) を再作用、2) VCM 2 h 作用、除去直後 2 h 後または 4 h 後 (PAE 期, non-PAE 期) に VCM (1/4-4 MIC) を再作用し、その後の生菌数を経時的に測定し、1 st. exposure の場合と比較した。

結果、考案: (A) 1) 単回投与; 投与量を増量しても殺菌効果はほぼ同等であったが、time above MIC の延長に従い再増殖抑制効果が増強した。2) 連続投与; $0.25g \times 4$ 投与時がもっとも優れたが、time above MIC 延長と関連深いと考えられる。3) VCM/FMOX 併用; 短時間殺菌効果は、VCM 0.25 g 併用投与時が優れたが、その機序は不明である。(B) 1) 2 nd. exposure は、1 st. exposure に比べ、短時間殺菌効果は減弱したが、増殖抑制効果は増強し、これは前作用が 10 分より既に認められた。2) non-PAE 期に再作用を開始すると (B) 1) の傾向は認められなくなった。以上より、MRSA 感染症に対する VCM の単独および β -lactam 剤との併用療法では、1 回量増

量より、点滴時間延長、分割投与等で、time above MIC を延長することが効果増強、副作用軽減につながると思われた。また、(B) の postantibiotic sub-MIC effect 等の考慮も必要であることが示唆された。

099 Fosfomycin と flomoxef の併用投与が有効であったメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による重症感染症の3例

岩田 敏・川原和彦
国立霞ヶ浦病院小児科

山脇英範
水戸赤十字病院小児科

佐藤吉杜
富士重工業健保組合総合太田病院小児科

秋田博伸
大和市立病院小児科

砂川慶介
国立東京第二病院小児科

Fosfomycin (FOM) と flomoxef (FMOX) の併用により感染をコントロールすることができた MRSA 重症感染症を3例経験した。いずれの症例においても FOM を FMOX に先行させる形で併用投与を行った。また分離された *S. aureus* は、いずれも ED-PCR 法により *mec-A* 遺伝子と *tst* 遺伝子が陽性と判定された。

症例: 症例1; 1歳4か月, 男児。先天性多関節拘縮症、動脈管閉存を基礎疾患として有する長期入院患者である。肺炎を併発したため気管内挿管による呼吸管理と aztreonam, clindamycin による化学療法を行ったが軽快せず、血液および気管内分泌物から MRSA が検出されたため FOM と FMOX の併用療法に変更して軽快した。症例2; 1か月, 女児。発熱、哺乳力低下、嘔吐、振戦を主訴に入院し、MRSA による肺炎、敗血症の診断のもとに ABK, imipenem/cilastatin (IPM/CS) の併用療法を行っていたところ、2週間後に膿胸を併発した。胸腔ドレーンにより一時軽快したが再度悪化し、血液および胸水から MRSA が検出されるようになったため FOM, FMOX, Minocyclin (MINO) の併用療法に変更して軽快した。分離株に対する MIC は ABK 1 $\mu\text{g/ml}$, IPM/CS 16 $\mu\text{g/ml}$, MINO 8 $\mu\text{g/ml}$ であった。症例3: 在胎25週3日, 出

生時体重 850 g の超未熟児。特発性呼吸促進症候群のため気管内挿管による呼吸管理を行うとともに、cefotaxime を投与していた。生後7日目頃から活動性低下、高血糖、血小板減少を認め、血液、気管内チューブ、尿から MRSA が検出されたため FOM と FMOX の併用療法に変更し軽快した。

分離された MRSA に対する *in vitro* 併用効果: 各症例の分離株に対する FMOX および FOM の MIC は症例1が 12.5 および 6,400 $\mu\text{g/ml}$, 症例2が 100 および 32,000 $\mu\text{g/ml}$, 症例3が 400 および $\geq 64,000$ $\mu\text{g/ml}$ で、checkerboard dilution 法による検討ではいずれの菌株においても相乗作用が認められた。一定濃度薬剤作用による殺菌効果の検討では、症例1でのみ併用効果が認められた。

考察: 今回の検討では臨床成績と *in vitro* の実験成績が必ずしも一致しなかったが、FOM と FMOX の併用療法は MRSA 感染症に対して臨床的に有効な治療法であることが示唆された。

100 MRSA に対する各種抗生剤、抗菌剤の *in vitro* 併用効果

伊藤 章・神永陽一郎・村野俊代
横浜市立大学臨床検査部

高畑正裕
富山化学総合研究所

目的: 近年大きな問題となっている MRSA 感染症に対する抗生剤、抗菌剤の併用療法の意義を見きわめるとため、 β -lactam 剤を中心とする多数の薬剤について *in vitro* 併用成績を検討した。

方法: 横浜市立大学検査部において1991年1月~7月までに分離された *S. aureus* 368株のうち、一定の菌株選定基準(検査材料、検査依頼日、除外規定[ICU, 再検例]等)の後、患者個別の MRSA, 169株を選定した。さらに methicillin MIC: 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の54株を無作為に抽出し、薬剤単独の抗菌力を調べると同時に、各株のコアグラマーゼ型別、 β -lactamase 産生能、エンテロトキシン型別(デンカ生研)を分類した。ついで PIPC, CPZ, CBPZ および TFLX の各薬剤と FOM, ABK, AMK, IPM, meropenem, CEZ, CTM, CZON, FMOX, CMZ, RFP, VCM 等の併用効果を、平板 Checker board 法により FIC index を算出し比較検討した。また走査型電子顕微鏡を用いた形態学的検討、さらに PBPs に対する親和性の検討を行った。

結果および考察: 薬剤単独の抗菌力を MIC₉₀ で比較

すると、RFP (0.0125 $\mu\text{g/ml}$), ABK (0.78 $\mu\text{g/ml}$), VCM (1.56 $\mu\text{g/ml}$) の順であった。薬剤併用効果を FIC index でみると、PIPC-IPM, CPZ-IPM が $\leq 0.039\sim 0.51$, $0.004\sim 0.27$ と強い相乗効果が認められた。また、これらの併用効果の現れる濃度は併用薬剤の通常の点滴時血中濃度域で認められた。強い併用効果が認められた、PIPC-IPM の場合について走査型電子顕微鏡を用い、形態学的な観察を行ったところ、単独では変化の見られなかった各薬剤 1/4 MIC+1/4 MIC の濃度作用 3 時間後に、菌体の激しい膨潤肥大化、また溶菌像が認められた。また PBP の親和性の検討から、PIPC, CPZ 等と強い併用効果が認められる組み合わせの薬剤は PBP 4 に特に親和性の強い IPM, meropenem, FMOX, CMZ であり、MRSA に対する *in vitro* 併用効果にこれらの事実がなんらか関与しているのが推察された。

101 MRSA に対する ampicillin と arbeka- cin の抗菌併用効果

出口浩一・横田のぞみ・古口昌美
鈴木由美子・鈴木香苗・深山成美
石原理加・小田清次・中根 豊
東京総合臨床検査センター研究部

1991 年 11 月～12 月に分離・同定した MSSA 20 株、MRSA 76 株を対象に本学会微量液体希釈法により、DMPPC, ABPC, ABK の各々単独の MIC 値と ABPC 0.06～128 $\mu\text{g/ml}$ の希釈系列に ABK 0.06～8 $\mu\text{g/ml}$ を各々添加した希釈系列から得られた MIC 値を比較し、MRSA に対する抗菌併用効果を検討した。

1. MRSA に対する ABPC+ABK の抗菌併用効果は FOM+ABK, 1 PM+ABK, CEPs (5 剤)+ABK などに比較して勝っていた。

2. ABPC+ABK の抗菌併用効果が勝るのは、ABK の 1 MIC もしくは subMIC 濃度存在下においては MRSA の細胞膜に損傷が生じ、そこに ABPC の抗菌力が加わることによって併用効果が起こるが、供試株の過半数が β -ラクタマーゼ非産生もしくは低産生株であったことから、 β -ラクタマーゼによる ABPC の抗菌活性が低下する割合が少なく、併用時における ABPC は持ち得る抗菌力を発揮できると考えられた。

一方、 β -ラクタマーゼ非産生もしくは低産生株に対する ABPC 単独の MIC 値は 1～32 $\mu\text{g/ml}$ に分布していたが、これらはすでに報告した FOM, IPM,

CEPs (5 剤) 単独の MIC 分布に勝る。この主たる要因は、PBP-2' を含む MRSA の PBP 主分画および副分画に対する ABPC の結合親和性が、CEPs などよりも強いことが文献考察されたが、詳細は今のところ不明である。

3. MRSA に対する抗菌併用効果の強弱は、MRSA に抗菌力を有する薬剤の subMIC 濃度存在下における効果、すなわち subMIC effect がポイントになることが示唆された。

102 MRSA に対する抗菌薬療法の検討

VI. Rifampicin (RFP) の単独、および併用時の殺菌力の評価

青木泰子・柏木平八郎
筑波大学臨床医学系内科

林 英生

基礎医学系微生物

目的、方法: RFP の MRSA 感染症に対する有用性を検討するため、敗血症由来 MRSA 4 株に対する RFP の殺菌力を評価した。殺菌曲線を、接種菌量 10^6 , 10^8 CFU/ml の各々で観察し、認められた RFP 存在下での MRSA の“再増殖”の機序を知る目的で、培養液中の RFP の残存濃度、再増殖菌の RFP 耐性、形態変化等を観察し、また、MRSA 10 株の培養菌液中の RFP 100 $\mu\text{g/ml}$ 含有平板に生育するコロニーの頻度 (自然発生耐性頻度) を MSSA と比較した。さらに、VCM (20, 5, 1.25 $\mu\text{g/ml}$), ABK (32, 8, 2, 0.5 $\mu\text{g/ml}$), MINO (10, 2.5 $\mu\text{g/ml}$), OFLX (10, 2.5, 0.625 $\mu\text{g/ml}$) との併用効果を検討した。

結果: 接種菌量 10^6 CFU/ml で RFP (8, 2, 0.5 $\mu\text{g/ml}$) 単独の場合、6 時間後に菌数は $10^{4\sim 5}$ CFU/ml に減少したが、24～48 時間後に、各濃度とも一部の試験管で再増殖が観察され、再増殖菌はすべて RFP 耐性であった。透過型顕微鏡で著明に肥厚し層構造を示す細胞壁を有する菌体が観察された。MRSA を 48 時間培養後の RFP 濃度を bioassay で比較すると元濃度の約 80% であった。RFP 1 $\mu\text{g/ml}$ で再増殖の出現頻度を比較すると、接種菌量 10^6 では、3/10～4/10、 10^8 では 4 株とも 10/10 であった。RFP の自然発生耐性コロニーの頻度は、MRSA で $1\times 10^6\sim 5\times 10^7$ (平均 1.5×10^7) CFU/ml, MSSA で $5\times 10^6\sim 8\times 10^7$ (平均 2×10^7) CFU/ml に 1 個で、両者間に有意差は認められなかった。接種菌量 10^8 CFU/ml では他剤との併用により RFP 存在下での菌の再増殖、耐性化は阻止され、殺菌効果も増殖したが、VCM (1.25 $\mu\text{g/}$

ml), OFLX (0.625 $\mu\text{g/ml}$) は4株すべて, ABK (2 $\mu\text{g/ml}$) は4株中2株, ABK 0.5 $\mu\text{g/ml}$ は4株中3株で再増殖を阻止できなかった。VCMとRFPの併用を接種菌量 10^6 CFU/mlで検討すると, 併用効果は認められなかった。

考察: RFP存在下のMRSAは混在する耐性コロニーの選択的増加により容易に耐性化するの、RFP単独ではMRSA感染症の治療に用いるべきでなく, 併用についても, 体内動態, 臨床病態を考慮した十分な検討が必要と思われた。

103 MRSAと緑膿菌の混合感染に対するABKと β -ラクタム剤の併用効果

高田利彦・高山吉弘・菅野由美子
石井孝弘・渡辺忠洋・折笠義則
明治製薬薬品総合研究所

目的: MRSA感染症は, MRSA単独感染のみならず他菌種との混合感染も比較的多い。特に, 緑膿菌との混合感染が多く, 治療上問題となっている。そこで今回, MRSAと緑膿菌との混合感染を想定し, これに対するABKとIPM/CSとの併用効果について検討した。

方法: 各種殺菌力試験については, Mueller Hinton Broth (BBL) を用いた振盪培養法により検討し, 同時に薬剤作用3時間後の形態を電子顕微鏡により観察した。また, 感染治療実験については, エンドキサン (200 mg/kg) を腹腔内投与4日後に菌液 (ムチン2.5%含有) を接種し, 2時間後に薬剤を1回皮下投与することにより治療効果を検討した。

結果: 1. ABKのMRSAに対する殺菌効果は, 緑膿菌を等量 (約 10^7 CFU/ml) 混合することによりMRSA単菌培養に比し, 減弱する傾向にあったが, 一方の菌株の接種量を減らした場合 (MRSA: 緑膿菌 = 10^7 : 10^5 CFU/mlあるいは 10^6 : 10^7 CFU/ml) においては殺菌効果の減弱を認めなかった。つまり, 混合培養系において, ABKのMRSAに対する殺菌効果は, 接種菌量の比により影響を受ける傾向にあった。しかし, いずれの条件においてもIPM/CSとの併用により優れた併用殺菌効果が認められた。一方, 緑膿菌に対しては, 単菌, 混合培養に関わらずABKの殺菌力に変化はなく, やはりIPM/CSとの併用により優れた併用殺菌効果が認められた。2. ABKとIPM/CSとの併用時における殺菌効果は, 同時併用がもっとも優れていた。また, IPM/CS先行添加に比しABK先行添加の方が優れた殺菌効果を示した。

3. 電子顕微鏡による形態観察では, ABK: IPM/CS単独作用に比し, ABKとIPM/CSとの併用では, より多くの溶菌像ならびに隔壁形成異常が観察された。

4. 実験的マウス感染治療実験においてABKとIPM/CSとの優れた併用治療効果が認められた。また, この併用効果は, MRSAの接種量に比し, 緑膿菌の接種量により影響を受ける傾向にあった。以上の結果より, MRSAと緑膿菌との混合感染に対し, ABKとIPM/CSとの併用の有用性が臨床的に期待される。

104 MRSA敗血症における治療解析

渡辺 浩・渡辺貴和雄

永武 毅・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

佐藤哲史・山領 豪

坂本 翊・力富直人

愛野記念病院

目的, 方法: 1990年9月より1991年12月までの1年4か月間に, 愛野記念病院において血液培養でMRSAが分離された34症例50エピソードについて感染経路, 基礎疾患, 治療等の検討を行った。

結果: 上記期間に愛野記念病院では1474回の血液培養を行い, 陽性例が234回 (15.9%) あった。そのうちMRSAは95回 (43.7%) と分離細菌中もっとも高頻度に検出された。分離されたMRSAは約70%がコアグラゼII型であり, また各種薬剤に対するMICではVCM, ABKには比較的良好な感受性を示したが, MINOには中等度耐性が多く, CTM, IPM/CSを始めとする β -lactam剤では大部分が高度耐性を示した。MRSAが分離された34症例 (男性6例, 女性28例) は年齢54~90 (平均77.3歳), そのほとんどが長期臥床で, IVH, 留置カテーテル等を有していた。基礎疾患では褥瘡が34症例中24例ともっとも多く, そのうち18例 (75%) では培養でMRSAが分離されている。以下, 脳血管障害, 慢性気管支炎, 糖尿病, 悪性腫瘍, 骨折の順であった。治療はIPM/CS+CTM, VCM, MINO, ABK, RFP等を用いたが, 特にIPM/CS+CTMは20例に用いて有効率88.9%, VCMが3例に用いて有効率100%と高い治療効果が得られた。

結論および考察: MRSA敗血症を起こした症例ではMRSAの付着した褥瘡を有していることが多く, これより血中への混入の可能性が示唆された。したがって, 看護婦教育を含めた褥瘡対策が重要と思われる。

また MRSA 敗血症に対して IPM/CS+CTM, VCM は有効であると考えられた。

105 (欠番)

106 外科領域における MRSA 肺炎症例の検討

岩井重富・佐藤 毅・国松正彦
古畑 久・西川 亨・加藤高明
泉 正隆・田中日出和・李 吉来
千島由朗・阿久津昌久・新井尚之
張 遠春・榊真由美・田中 隆
日本大学医学部第三外科

MRSA 感染症は外科領域においても、増加傾向にあり治療に難渋する症例が多い。特に呼吸器感染症では除菌しがたく、他菌との複数菌感染である場合が多い。MRSA による肺炎症例について検討し、その実態の把握を試みた。板橋日大病院第三外科での 1988 年から 1990 年までの 3 年間の喀痰 163 検体のうち、70 検体 (42.9%) に MRSA が検出されている。これらのうち常在細菌を除いての他菌種と複数菌で検出された検体は 148 検体 (91%) である。このうち *P. aeruginosa* とともに検出されたものが 26 検体 (15.9%) に認められている。肺炎症例の 13 例について検討したが、1 例を除き他の総ての症例が 3 種類以上の複数菌感染で、6 例が糖非発酵菌との混合感染であった。年齢は 45 歳から 73 歳までで平均 60.6 歳であった。基礎疾患は 8 例が悪性疾患、5 例が良性疾患であった。13 例のうち 5 例が死亡しているが、4 例は癌末期感染によるものであった。1988 年の初期の症例に対しては、MRSA を十分配慮した抗菌剤投与がなされていない。セフェム系、アミノグリコシッド系あるいはカルバペネム系薬剤等の単独あるいは併用投与がなされている。1989 年以降の症例に対しては MRSA をかなり意識して抗菌剤を使用している。MINO, VCM, IPM 等の併用療法が行われ、複数菌感染も考慮されている。多くは MRSA の菌量の変化とともに臨床症状も変化し、本菌の菌量の減少に伴い臨床検査値、症状が快方に向っている。やはり MRSA を十分配慮した積極的な治療が必要である。

107 消化器術後 MRSA 感染症とその臨床的背景因子の検討

花谷勇治・蓮見直彦・浅越辰男
三吉 博・大塚美幸・関根 勝
高見 博・小平 進
帝京大学医学部第一外科

目的: 最近 5 年間の当科における消化器術後感染症を調査し、MRSA が検出される臨床的背景因子について検討したので報告する。

対象と方法: 1987 年から 1991 年までの 5 年間に行った消化器手術 917 例 (上部消化管 187, 肝胆膵 484, 虫垂炎を除く下部消化管 246) を対象とした。黄色ブドウ球菌のうち 1 濃度ディスク法で MCIPC (-) の株を MRSA とした。

成績: 消化器手術 917 例中 216 例 (23.6%) に 308 件 (菌血症 97, 創感染 81, 腹腔内感染 40, 呼吸器感染 34, 尿路感染 30, 腸炎 17, 胆管炎 7, 褥瘡感染 2) の術後感染症が発生した。このうち 56 例 (25.9%), 69 件 (22.4%) から MRSA が検出された。術後感染症 216 例中 35 例 (16.2%) が死亡したが、MRSA 検出例の死亡率 (19/56, 33.9%) は非検出例 (16/160, 10.0%) に比べ有意に高率であった ($p < 0.001$)。

性別では男性の MRSA 検出率が有意に高率であった ($p < 0.05$)。また、基礎疾患が悪性の症例では MRSA 検出率が高い傾向を認めた ($p < 0.10$)。年齢では高齢者ほど MRSA が高率に検出される傾向は認められず、むしろ 60 歳未満の MRSA 検出率が高値を示した ($p < 0.05$)。

感染症別の MRSA 検出率は腸炎 (64.7%, $p < 0.001$), 腹腔内感染 (52.5%, $p < 0.001$), 呼吸器感染 (35.3%, $p < 0.05$) では高率で、菌血症 (9.28%, $p < 0.001$), 創感染 (13.6%, $p < 0.01$), 尿路感染 (3.33%, $p < 0.05$) では低率であった。

第 3 世代セフェム投与例の MRSA 検出率 (48/88, 54.5%) は第 1 世代セフェム (0/20, 0%, $p < 0.001$) および第 2 世代セフェム (10/58, 17.2%, $p < 0.001$) 投与例に比べ有意に高率であった。また、第 2 世代セフェム投与例の MRSA 検出率は第 1 世代セフェム投与例に比べ有意に高率であった ($p < 0.05$)。

1990 年以降の MRSA 検出率 (20/102, 19.6%) は 1989 年以前 (36/114, 31.6%) に比べ有意に低率で ($p < 0.05$), 特に上部消化管術後感染症において有意の低下を認めた ($p < 0.05$)。

108 消化器外科における MRSA 感染症に対する ABK の有効性

野口浩平・谷村 弘・佐々木政一
落合 実・山本 基・山上裕機
永井祐吾・石本喜和男・谷口勝俊
和歌山県立医科大学消化器外科

4年間に消化器外科手術を施行した2,035例中106例(5.2%)にMRSAを検出した。そのうち40例にABKを使用し、評価可能な34例について臨床的効果および細菌学的効果を検討した。

MRSAの検出部位は喀痰18例(53%)、咽頭6例(18%)、経鼻胃管4例(12%)、糞便7例(21%)、ドレーン排液7例(21%)、胆汁3例(9%)、膿汁2例(6%)、尿2例(6%)であった。ABKの投与経路は静脈内投与23例のほか吸入3例、局所洗浄2例、経静脈・吸入併用3例、経静脈・局所洗浄併用2例、吸入・局所洗浄併用1例であった。ABKのみの単剤投与は4例であり、併用薬剤はVCM14例、MINO8例、IPM4例、NTL4例、RFP3例、AMK1例、GM1例、その他10例であった。感受性試験ではABK、VCMは34/34株(100%)、NTLは32/34株(94%)に感受性を認めた。しかし、MINOは22/34株、IPMは32/34株、OFLXは19/20株が高度耐性を示し、他のセフェム系およびペニシリン系抗菌薬には全例耐性を示した。

臨床効果は呼吸器感染14/16例(88%)、腸炎7/8例(88%)、腹腔内感染5/5例(100%)、創感染2/2例(100%)、肝胆道感染3/3例(100%)、尿感染1/1例(100%)に臨床症状の改善を認め、有効率91%であった。

細菌学的効果は、呼吸器感染12/17例(71%)、腸炎5/7例(70%)、腹腔内感染2/6例(33%)、創感染2/2例(100%)、肝胆道感染2/2例(100%)、尿感染1/1例(100%)にてMRSAの消失を認め、有効率69%であった。

ABK単剤投与では、局所投与2例に菌の消失を認め、他剤併用では、ABKの局所洗浄5例のうち5例に臨床症状の改善を認め、評価可能な4例に菌の消失を認めた。

今回、ABK耐性株は検出されておらず、消化器外科におけるMRSA感染症に対するABKの投与は有用であり、特にABKの局所洗浄は極めて有効な治療法である。

109 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ドウ球菌(MCRSA)の各抗生剤に対する感受性およびその型別の検討(第10報)

豊永義清
山梨赤十字病院・小児科

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・臨床検査医学青戸病院

出口浩一

東京総合臨床検査センター・研究部

目的: MCRSAの検出率の増加は、小児科領域でも問題となり、特に新生児、未熟児での検出率は注意する必要があるのである。

我々は1981年より継続し観察しているが、第10次(1991.4~10)の株にいても各抗生剤のMIC、フェージ、コアグララーゼ、エンテロトキシンの各型別について検討したので報告する。

方法: 慈恵医大小児科の関連施設にて検出された黄色ブドウ球菌を用い、全株についてDisk法によりCEZ低感受性株を選び、それらの株について化療標準法に従いMICを測定した。薬剤: DMPPC, CEZ, CMZ, IPM, GM, NTL, MINO, CLDM, OFLX, FOM, VCM。フェージは1および100RTDの力価に調整して検索を行った。コアグララーゼ、エンテロトキシンの型別は、各検出キット(デンカ生検)を使用し測定した。

結果および考察: 小児科領域においても、新生児(未熟児)を含むcompromised hostの状態下にある児の本菌感染症の場合、初期選択薬剤に非常に苦慮し、その予後に関してもその薬剤の影響が大きいことは事実である。今回の検出率は2,556株中663株(25.9%)で、前回(24.1%)とほぼ同様であった。各薬剤の耐性化傾向も前年度と同様でMIC₉₀はβ-ラクタム剤は全て100, >100 μg/ml, MINO, NTLも25 μg, 6.25 μg/mlと、通常投与量では、最高血中濃度を上回る値であった。また、VCMは1.56 μg/mlと変化しなかった。施設別の検討を行いMIC₉₀を比較した際、GM, NTL, MINOは施設により、低いMIC₉₀値を示す場合も多いことが確認されたが、β-ラクタム剤は全施設でも高い値を示していた。ゆえに初期治療薬の選択は一層、困難になったと考えてい

る。さらに、疫学的な意味でコアグラゼ、エンテロトキシン型別の検討を行った。前者は、II型(89%)、後者はC型(59.1%)、A型(30.0%)が多い結果を得た。

110 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対するampicillinとimipenemの*in vitro*併用効果

江口克彦・三角博康・下野信行

高木宏治・岡田 薫・澤江義郎

九州大学第一内科, 医療技術短期大学部

九州大学第一内科および関連病院にて分離されたMRSAの多くがABPCに25~50 µg/ml, IPMに25~100 µg/mlのMICを示した。これらのMRSAに対するABPCとIPMの併用, さらにCTM+IPM, ABPC+FOMの併用効果について*in vitro*で検討した。C病院にて1991年2月から6月の間に分離された23株についてチェッカーボード方式の寒天平板希釈法でMICを測定し, FIC indexを算出して併用効果を判定した。同時にβ-lactamase産生能, Coagulase型についても検討した。ABPC+IPMの併用はFIC indexが0.31~0.56(平均0.44)で, 23株中相乗作用20株(87.0%), 相加作用3株(13.0%), 拮抗作用0株(0%)であった。FIC indexが0.25以下となるような強い相乗作用はなかった。ABPC+IPMが相乗作用を示すものは, Coagulase VII型で, β-lactamase陽性(nitrocefin法), ABPCに比較的感受性の株が多かった。このことから相乗作用がIPMのβ-lactamase阻害によることが示唆された。しかしβ-チェック(ファイザー)では陰性と判定される株が多く, β-lactamase産生量は少ないものと推定され, この併用が強い相乗作用を示し得なかった要因とも考えられる。FIC indexを算出できた9株におけるCTM+IPM併用のFIC indexは0.02~0.63(平均0.39)で, 強い相乗作用(FIC index 0.02~0.25)4株, 相加作用5株, 作用なし・拮抗作用0株であった。ABPC+FOM併用のFIC indexは0.02~2.0(平均1.10)で, 相乗作用3株, 相加作用2株, 作用なし4株, 拮抗作用0株であった。相乗作用が認められた3株では, FOM単独でスキップ現象がみられ, ABPC併用時はこれが抑制された。

111 緑膿菌およびMRSAに対するキノロン剤(SPFX)とFOMの併用効果

中田勝久・荒川創一・松本 修

石神襄次・守殿貞夫

神戸大学泌尿科

目的: 臨床分離の緑膿菌およびMRSAを用いてSPFXとFOMとの併用効果を*in vitro*および*in vivo*感染モデルで検討した。

方法: 緑膿菌22株およびMRSA32株の*in vitro*併用効果をcheckerboard法により調べた。*in vivo*感染防御効果は白血球減少マウス(cyclophosphamide 300 mg/kg, i. p., -4 days)を用い, 緑膿菌, MRSAを感染菌とする尿路感染および全身感染で検討した。尿路感染は緑膿菌KP-62(キノロン耐性)を約100 ID₅₀経尿道的に膀胱内に接種し, SPFX, FOMの単独および併用投与は菌接種日より1日2回3日間行い, 感染5日目のマウス腎からの菌消失率により薬効を判定した。全身感染は緑膿菌KP-62, MRSA GP-32およびMRSA K-1(キノロン耐性)を約10 LD₅₀マウスの尾静脈より接種, SPFX, FOMの単独および併用投与は接種日より1日2回2日間, を行い, 感染7日目の生存マウス数により薬効を判定した。

結果: *in vitro*併用効果: 緑膿菌22株に対し, SPFXとFOMの併用で相乗効果(FIC: <0.5)は11株(50%)に見られ, 部分的相乗効果(FIC: <1~≥0.5)は11株(50%)認められた。また, MRSA32株で相乗効果は8株(25%), 部分的相乗効果は22株(72%), 相加効果は1株(3%)で見られた。*in vivo*; 緑膿菌KP-62株による尿路および全身感染に対し, 単独投与で有効性の認められない投与量(SPFX 12.5 mg/kg, FOM 3.13 mg/kg)での両剤の併用で有効性が認められた。MRSA GP-32による全身感染に対し, SPFX, ABKおよびVCMはそれぞれ1.9, 3.6および6.2 mg/kgのED₅₀を示した。また, MRSA K-1に対し, SPFX(6.25 mg/kg)とFOM(3.13 mg/kg)の併用で各々の単独投与を上回効果を示した。

以上の結果から緑膿菌およびMRSAの感染症に対してSPFXとFOMの併用は試みる価値のある治療法であると考えられた。

112 MRSA, 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時の相乗的抗菌力増強 (MIC) と 2 剤含有ディスク感受性テストへの NaCl の影響

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 に対してセファマイシン系剤とセファロsporin系剤の併用が相乗的抗菌力の増強を示す(第 38, 39 回西日本化学療法学会第 39 回日本化学療法学会総会において報告)。今回我々は CMZ と CMD または CPZ 併用による相乗的抗菌力増強が NaCl を添加した条件下で得られるか否かを Checker-board 法による MIC 測定で検討した。さらに CMZ と CMD または CPZ 2 剤含有ディスク阻止円直径より併用効果の定量的測定の可能性を吟味した。

方法: 1991 年北野病院 (大阪市) において分離された MSSA 9 株, MRSA 47 株を使用。MIC 測定は NaCl 0.8% と 4.8% 含有 M-H 寒天培地を用いた寒天平板希釈法 (日本化学療法学会法) を使用し Checker-board 法で測定した。ディスク拡散法では NaCl 0.8%, 4.8% 含有 M-H 寒天培地を用いた 2 剤含有ディスク阻止円直径より併用効果の定量的測定を試みた。

結果, 考察: 0.8% NaCl 含有 M-H 寒天培地において CMZ と CMD の併用により CMZ の MIC は MRSA で 6.25~200 $\mu\text{g/ml}$ が 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$ に, CMD の MIC は MRSA で 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ が 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ に低下した。また CMZ と CPZ の併用においても CMZ の MIC 6.25~200 $\mu\text{g/ml}$ が 0.2~50 $\mu\text{g/ml}$ に, CPZ の MIC 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 6.25~200 $\mu\text{g/ml}$ に低下した。MSSA に対しても MRSA と同様に相乗的抗菌力の増強がみられた。4.8% NaCl 含有培地においても同様であった。ディスク拡散法では 0.8% NaCl 含有培地において 2 剤含有ディスク阻止円直径と CMD または CPZ 存在時の CMZ MIC との間には負の相関関係が認められた。

113 MRSA に対する lysozyme と β -lactam 剤併用効果の機序について

大野 章・金子康子・館田一博
平瀧洋一・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

Lysozyme は, 細菌ペプチドグリカンのグリカン鎖を分解するムラミダーゼ酵素であるが, 黄色ブドウ球菌のペプチドグリカンは分解できない。黄色ブドウ球菌ペプチドグリカンの高次架橋がその原因の一つと考えられる。またこの高次架橋形成には PBP 4 が関係すると考えられている。

一方 lysozyme は β -lactam 剤の黄色ブドウ球菌に対する抗菌力を増強することが過去に報告されている。我々もまた, MRSA に対し lysozyme がカルバペネム系およびセファマイシン系 β -lactam 剤との間で強い *in vitro* 併用効果を示すことを見出してきた。これらの薬剤は黄色ブドウ球菌の PBP 4 に高い親和性を有する。PBP 4 が強く阻害されるとペプチドグリカンの架橋度が減少し, その結果 lysozyme により分解されやすくなり, 併用効果が得られたものと推定し, 本学会で報告してきた。しかしその後 lysozyme と β -lactam 剤との併用効果を MRSA と MSSA で比較したところ, 併用効果は MRSA に顕著で特徴的であることが明らかとなり, したがって PBP 4 の阻害によるペプチドグリカンの弱体化だけでこの併用効果は説明されなくなった。

Lysozyme と β -lactam 剤の併用効果が MRSA に特徴的である理由として, MRSA のペプチドグリカン構造が lysozyme に感受性化していることが考えられる。MRSA 株のペプチドグリカンは, β -lactam 剤の存在下では, PBP 2' の関与で合成され, この点で MSSA と異なる。そこで PBP 2' の産生が抑制される pH 5.2 の培養条件と通常の培養条件で, MIC の変動および, バッファー中 (PBS: pH 7.0) での溶菌カイネティック ($\Delta\text{OD } 570 \text{ nm/min}$) を指標にしてこのことを検討した。

その結果, lysozyme の効果は pH 5.2 の培養条件での MRSA 株で著しく低下した。この成績から, PBP 2' の関与で合成されるペプチドグリカンが, lysozyme に感受性を示す構造を有していることが推察され, 今後その化学構造について検討し, さらに生体内で lysozyme のこのような作用がどのように影響するのか検討する予定である。

114 小児感染症より分離した黄色ブドウ球菌の薬剤感受性の検討

吉永陽一郎・山田秀二・半田祥一
 沖眞一郎・佐々木宏和・織田慶子
 荒巻雅史・阪田保隆・富永 薫
 本廣 孝・山下文雄
 久留米大学医学部小児科学教室

目的: 小児科日常診療で遭遇する起炎菌としての黄色ブドウ球菌の薬剤感受性を調査するため、皮膚軟部組織感染症、血液、髄液由来の株を対象として検討した。

方法: 1985年7月より1991年3月の間に当科、関連病院および小児科開業医外来で小児の皮膚軟部組織感染症から分離された黄色ブドウ球菌456株(大学病院73株, 2次病院92株, 開業医外来291株), 血液由来株26株(すべて大学病院株), 髄液由来株6株について35抗菌剤(PCG, DMPPC, MCIPC, PIPC, SBTPC, CEZ, CMZ, CTX, CZON, FMOX, SCE 2787, CCL, CFTM-PI, CPDX-PR, CFDN, S-1108, ME1207, IPM, PAPM, MEPM, FOM, GM, AMK, ABK, TC, MINO, EM, RKM, CAM, CP, VCM, NFLX, TFLX, RFP)の接種菌量 10^6 cfu/mlにおけるMICを寒天平板希釈法で測定した。コアグラゼ型別, TSST-1産生能についても検討した。

成績: 皮膚軟部組織由来株では、多くの薬剤で耐性菌(MIC \geq 12.5 μ g/ml)の割合は大学病院, 2次病院, 開業医外来の順で多く、施設による違いが認められた。PCG, DMPPC, MCIPC, CEZ, CTX, GM, EM, TCの同時耐性の検討ではすべてに感受性を示した株は85株(18.6%), 8剤すべてに耐性を示した株は32株(7.0%) (大学病院16株, 2次病院12株, 開業医外来4株)であった。血液、髄液由来株は施設差を示すことはできなかったが、 β -ラクタム剤はすべてMIC₅₀は12.5 μ g/ml以上, MIC₈₀は50 μ g/ml以上であった。VCM, RFPには耐性株は認められなかった。コアグラゼ型別は、皮膚軟部組織由来株ではII型, V型, I型, その他の株ではII型, VII型, V型の順でみられた。TSST-1は皮膚軟部組織由来株のDMPPC耐性株87株中25株, その他の株では37株中2株で陽性であった。

結論: 施設により薬剤感受性, 疫学的背景に違いがみられ、本菌による感染症では以上を考慮した治療や予防対策が必要であると思われた。

115 当科におけるMRSA腸炎23症例について

田中日出和・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・泉 正隆
 李 吉来・千島由朗・阿久津昌久
 新井尚之・田中 隆
 日本大学第三外科

近年の多剤耐性MRSAの分離頻度の増加は著しいものがある。当科においては、1988年後半より急増し、現在でもかなり分離頻度は高い。それに伴って当菌による感染性腸炎の増加も認めている。当科では現在までに、MRSA腸炎を23例認めている。そのうちのわけをみると、男性15例, 女性8例であり男性に多く、年齢は27~75歳で平均56.7歳であった。基礎疾患は胃癌6例, 大腸癌5例, 肝癌3例, 胆管癌2例, イレウス2例, 食道癌1例, 悪性リンパ腫1例, 腹腔内腫瘍1例, 総胆管結石1例, 急性虫垂炎1例であった。すべての症例が術後発生で、術後2~15日目に発生している。特に術後5日目以内に発症しているものは16例(69.6%)と、術後早期発症のものが多かった。初発症状は下痢, 発熱である場合が多く、腹部膨満などを認めたものもあった。また、同時にMRSAが検出された検体では、喀痰, 腹腔ドレーンなどが多かった。発症前の使用薬剤は、IPM/CS 10例, PIPC 6例, CMZ 6例, CMX 1例, CTM 1例であった。1988年に認めた最初の1例は死亡したが、1989年より治療にVCMの早期経口投与を試みているが、その後の死亡例は経験していない。術後早期に下痢や高熱が発生した場合、当疾患を疑い、早急に診断および治療処置を同時に開始すべきである。

116 Biofilm bacteriaの抗菌剤感受性

安食洋子・安田 紘
 三共株式会社 生物研究所
 横田 健
 順天堂医療短期大学

目的: 演者等は昨年のBacterial Adherence研究会において、ラットCMC-パウチ内浸出液中で木綿糸表面上にbacterial biofilmを作成する方法と、そのbiofilmの若干の性質について報告した。今回の目的は、すでにbiofilmから遊出した菌と、新たにbiofilmから遊出する菌に対し各種抗菌剤が示す殺菌力につい

て比較検討することにある。

方法: ラット背部皮下に作成した CMC パウチから取り出した浸出液, または, TSB に木綿糸を入れ, 大腸菌と共に培養した。糸表面に形成された biofilm を TSB に移し, 37°C で 30 分間振盪培養した。上記の操作により遊出してきた菌液および表面に biofilm を有する糸を入れた TSB に 10 MIC の各種抗菌剤を添加し, 5, 9 および 24 時間後に培地中に生き残る菌数を測定した。薬剤添加以前に遊出した菌を PB とし, 薬剤添加後に培地中に遊出する菌を BB とした。

結果: 1) Penicillins, carbapenems, newquinolones は PB を減少させたが, BB の増加を抑制する力は強くなかった。New quinolones は 5~8 時間接触では BB の増加を多少ながら抑制した。2) Cepheems は TSB 中で作成した biofilm からの PB をある程度減少させた。3) Aminoglycosides, monobactams は, 正常な菌に対する殺菌力が β -lactams より弱い傾向があり, PB を減少させる力が弱く, BB の増加を抑制し得なかった。

考察: 今回の実験では biofilm bacteria に対する直接的な殺菌作用が検討されたわけではないので断定はできないが, biofilm から遊出して間もない PB に対する殺菌力では薬剤の系統間に明らかな差が認められた。定常期の bacteria に対する殺菌力, 菌の産生する exopolysaccharides への透過性, および正常細菌に対する短時間殺菌能等の面から各種抗菌剤の biofilm bacteria に対する効果について検討中であるが, 現時点では, new quinolones が比較的良好な薬剤と考えられる。

117 Biofilm 産生緑膿菌に対する抗菌剤作用

菊地直美・大垣憲隆
武田博明・小林宏行
杏林大学第一内科

目的: 生体内における病原菌の Biofilm 形成は感染症難治化の大きな要因になると考えられるに至っている。本研究は biofilm 形成緑膿菌に対する抗菌剤の影響を明確にすべく行われた。

方法と成績: テフロン片を用いた *in vitro* 実験系で, 緑膿菌 biofilm を作製し, これら菌に対する各種抗菌剤の効果を検討した。また生体内により接近した biofilm という点から血漿添加 biofilm 菌についても観察した。

1. β -ラクタム剤の効果

抗緑膿菌作用を有する E-1040, meropenem, CAZ

の効果を観察したが, 2~10 MIC 濃度に 4 時間接触させたが 1 菌数に高化は示されず, これら薬剤は biofilm 膜を通過しづらいことが考えられた。

2. キノロン剤の効果

CPFEX, TFLX など検討したが, 2 MIC 濃度で薬剤添加群に比し, 1 菌数の有意減少はみられたが, 完全に 1 菌数を抑制することはできなかった。また血漿添加 biofilm 菌に対しては, 有意効果は示されなかった。

3. これらの CPFEX および TFLX に 10 μ g 程度の clarithromycin, Azithromycin を同時に加えることにより biofilm 中緑膿菌は有意に殺菌された。これらマクロライドは緑膿菌 biofilm の透過性に何らかの影響を与え, 前述のキノロン系の透過性を亢進させるものと考えられた。また, josamycin, oleandomycin, clindamycin ではこれら効果はみられなかった。

4. 以上, 緑膿菌 biofilm に対しては, 上述のキノロン剤に加え clarithromycin, azithromycin などの併用が効果あるものとみられ, その有用性が期待された。

118 表皮プトウ球菌産生スライムの抗菌剤透過性に関する研究

中尾 歩・木村恭子・阿座上志郎
山下直哉・小佐野満
慶應義塾大学医学部小児科学教室

目的: 異物感染症の起因菌として表皮プトウ球菌などの biofilm 形成菌の頻度が高く, しばしば治療に抵抗性であることが知られており, この難治性の原因の一つに, 抗菌剤の biofilm 透過不良が考えられている。今回我々は, いかなる抗菌剤の選択が異物感染症の治療上有利であるかを知るために, 表皮プトウ球菌の産生する biofilm であるスライムにおける各種抗菌剤の透過性について比較検討した。

方法: 実験にはスライム産生表皮プトウ球菌である ATCC 35984 株を用いた。プラスチックチューブの一端に透析膜を貼布した実験用試験管を作成し, この中に tryptic soy broth に菌を懸濁させて 10^8 CFU/ml に調整した菌液を注入し, 37°C で静置培養して透析膜上にスライムを産生させた。48 時間培養後菌液を廃棄し, 代わりに既知濃度の抗菌剤液を注入し, この試験管を蒸留水中に浮かべ, 2 時間後に蒸留水中に透過した抗菌剤の濃度 (a) を bioassay で測定した。同様の実験をスライムを産生させてない試験管を用いたものをコントロール値 (b) とし, b を a で除し

た値 (以下 ratio) を各抗菌剤の透過性の指標とした。この方法で DMPPC, CET, CTM, FMOX, IPM, FOM, GM, ABK, MINO, VCM の各抗菌剤の ratio を測定し、比較検討した。

成績: β -lactam 剤および FOM のスライム透過性は比較的良好で、その ratio は 1.1~1.8 であった。一方、GM, ABK, MINO の透過性はやや不良で ratio は 3.3~4.1 であり、VCM は ratio 13.3 と透過性はさらに不良で、いずれも β -lactam 剤、FOM との間に有意差を認めた。

考察: 従来、表皮ブドウ球菌感染症の治療は、感受性菌の場合は殺菌作用の強い β -lactam 剤が第一選択とされているが、スライム透過性の観点からもこの選択は有利である。また耐性菌に対してアミノ配糖体、MINO, VCM を用いる場合はスライム透過が不良であることを念頭におく必要がある。

119 固相に付着した細菌の化学療法剤感受性

III. *S. aureus* 臨床分離株の感受性

三宅洋一郎・杉中秀寿
広島大学歯学部口腔細菌学

我々は第 39 回本学会西日本支部総会において、プラスチックに付着した細菌の抗生物質感受性測定法を用い、黄色ブドウ球菌の感受性が付着により低下することを報告した。今回はさらに臨床分離株を用いて検討した。

菌は *Staphylococcus aureus* FDA 209 P および臨床分離株 20 株を用いた。抗生物質は β -ラクタム、キノロンおよびアミノグリコシド系薬剤を用いた。Trypticase soy broth で培養した菌をリン酸緩衝生理食塩水に懸濁し、 10^5 /well になるよう 96 穴組織培養用平底プレートに分注した。プレートを遠心後、37°C で静置し菌を底面に付着させた後、吸引により生理食塩水を除き、あらかじめ作成しておいた系列希釈した抗生物質を含む培地を各ウェルに加えた。37°C で 24 時間静置培養し、付着菌の増殖のない最小濃度 = MIC^{AD} を判定し、再び吸引により培地を除き、抗生物質を含まない新しい培地をウェルに加えた。さらに 37°C で 24 時間培養した後、菌の増殖のない最小濃度 = MBC^{AD} を判定した。対照実験として浮遊細菌の MIC, MBC を測定した。

標準株と同様に臨床分離株においても、固相に付着した菌の MBC^{AD} は MIC^{AD} よりも高く、その比は β -ラクタムでは CZON の 32 倍から CEX の 512 倍、キノロンでは TFLX の 4 倍から OFLX の 128 倍、アミ

ノグリコシドの GM で 2 倍から 128 倍であった。この結果は細菌が単に固相に付着した場合も抗生物質により殺菌されにくくなっていることを示しており、この性状がグライコカリックスによる透過障害などの他の要因に加えバイオフィーム細菌の抗生物質に対する低感受性に関与している可能性もある。またこの方法は付着細菌の抗生物質感受性の測定法として簡便かつ有用と思われる。

120 固相に付着した細菌の化学療法剤感受性

IV. 臨床分離 *P. aeruginosa* の感受性

藤原政治・碓井 亞
広島大学医学部泌尿器科学
三宅洋一郎・杉中秀寿
広島大学歯学部口腔細菌学

目的: カテーテル留置感染症をはじめ各種難治性感染症に関しては近年バイオフィームの形成が注目され、化学療法剤のグライコカリックス透過障害が難治性の理由の一つとされている。しかし一方では固体表面に対する付着そのものが化学療法剤感受性を低下させるとの報告もある。我々は組織培養用プレートを用い、初期付着の状態での化学療法剤感受性の検討を行ってきた。今回は臨床分離緑膿菌について報告する。

材料および方法: 前演題とほぼ同様の方法で付着菌ならびに浮遊菌の感受性測定を行った。菌は広島大学医学部附属病院泌尿器科において尿路感染症患者より分離された *Pseudomonas aeruginosa* を用いた。菌を前培養後、人工尿にて懸濁し、組織培養用平底プレートに分注し、底部に菌を付着させた。人工尿を取り除き、化学療法剤の連続希釈系列を含んだ培地を加え、24 時間培養後、付着した菌増殖のない最小濃度 (MIC^{AD}) を判定した。再度培地を取り除き、化学療法剤を含まない培地を加え、24 時間静置培養後、菌増殖のない最小濃度 (MBC^{AD}) を判定した。なお浮遊菌に対する MIC は微量液体希釈法にて、MBC はその菌液を寒天培地に接種して測定した。

結果: 浮遊菌に対する MBC はいずれも MIC と同値もしくは 2 倍であった。また、付着菌に対する MIC^{AD} も浮遊菌に対する MIC と同値または 2 倍であった。一方、付着菌に対する MBC^{AD} はいずれも高値を示し、 β -ラクタム剤では MIC^{AD} の 16~4,096 倍、アミノ糖系薬剤では 8~256 倍、ニューキノロン剤では 4~1,024 倍であった。

結論: 今回の検討で付着菌に対する MBC^{AD} はおおむね高値を示し、バイオフィーム形成前の初期付着状

態でも化学療法剤感受性低下を招く可能性が示唆された。また本測定法は簡便な方法であり、臨床への応用が期待できるものと考えられた。

121 尿中抗菌薬濃度自動シミュレーター付き複雑性膀胱炎モデルを用いた細菌 Biofilm に対する治療学的検討

佐野正人・西村昌宏
広瀬崇興・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

大屋 哲
三共衛生物研究所

目的: 尿路感染症の難治性の原因として生体内異物表面に形成される細菌 Biofilm が問題となっている。最近、マクロライド系抗菌薬の clarithromycin (CAM) が細菌 Biofilm の形成抑制作用および破壊作用を有する可能性が報告されているが、尿路感染症においてその有用性を検討した報告はない。そこで *in vitro* 尿中抗菌薬濃度自動シミュレーターを用いて、実際の尿中濃度推移で ofloxacin (OFLX) を単独で作用させた場合と OFLX と CAM を併用作用させた場合とを比較し、CAM の細菌 Biofilm におよぼす影響を検討した。

対象と方法: モデル膀胱腔室内に *E. cloacae* または *P. aeruginosa* 菌液とガラス玉数十個を入れて一夜培養しガラス玉表面に細菌 Biofilm を形成させた。抗菌薬は、①ニューキノロン系の OFLX 1 回 200 mg を 1 日 2 回、3 日間投与想定時の尿中濃度で作用させた。②OFLX に併用してマクロライド系の CAM を 1 回 200 mg を 1 日 2 回または③ 1 回 400 mg を 1 日 3 回、3 日間投与想定時の尿中濃度で作用させた。その後、走査電顕で Biofilm の性状を観察した。また 3 日間作用後、モデル膀胱内を抗菌薬の入らない培地に交換し再増殖の有無を検討した。

結果と考察: ①の投与方法では *E. cloacae*, *P. aeruginosa* ともに約 40 時間目で一見除菌されたが抗菌薬の入らない培地に交換するといずれも 76 時間目から再増殖を認めた。ガラス玉表面にはいずれも Biofilm が形成されており、そのため抗菌薬がなくなると再増殖がおこるものと考えられた。②の投与方法の場合、検討した両細菌ともに 32 時間目で一見除菌された。抗菌薬の入らない培地に交換すると前述の OFLX 単独投与の場合と比較して再増殖開始に数時間の遅れを認めた。ガラス玉表面にはわずかな細菌が付着しており、Biofilm の形成は認めなかった。以上

により CAM には Biofilm を破壊しかつ産生を抑制する作用があると考えられた。さらに③の投与方法の場合 *P. aeruginosa* は 30 時間目で除菌され、その後再増殖は認めなかった。ガラス玉表面には細菌は付着しておらず、CAM の Biofilm に対する作用は用量依存性である可能性が考えられた。

122 Biofilm bacteria の食細胞に対する感受性

安田 紘・青山順子・安食洋子
三共株式会社生物研究所

横田 健
順天堂医療短期大学

目的: 我々は、さきにラット CMC-パウチ内浸出液中で木綿糸表面上に bacterial biofilm を作成する方法と、その biofilm の若干の性質について報告した。今回は、この biofilm 中の bacteria の食細胞による貪食殺菌作用に対する感受性について検討した。

方法: 1) ラット背部皮下に作成した CMC-パウチから取り出した浸出液、または TSB に木綿糸を入れ、大腸菌と共に培養した。2) 糸表面に形成された biofilm に覆われた菌塊 (BB) からの遊出菌 (PB) とヒト好中球を培養し、生菌数の推移と好中球内に取り込まれた菌数を測定した。また、PB を 0.01% および 0.001% の H_2O_2 を含む培地中で培養し、生菌数の推移を見た。3) BB と PB を固定、ruthenium red 染色し、超薄切片を作成後、透過型電子顕微鏡で観察した。

結果: 1) Biofilm に覆われた菌塊、BB、からの遊出菌、PB、は 30 分後でも好中球による殺菌作用に抵抗性を示した。2) PB は H_2O_2 による殺菌に対し有意の抵抗性を示した。3) しかし、30 分後の PB は好中球に正常の菌と同程度に取り込まれた。4) 電顕による観察では、TSB 中で作成した BB からの PB は、その表面全体が ruthenium red と結合する物質に覆われていたが、その量はパウチ内浸出液中で作成した BB の方が多かった。しかし、TSB 中で単に培養した対照の菌表面には観察されなかった。

考察: 菌の H_2O_2 に対する感受性の低下は菌表面上での ruthenium red と反応する物質の産生によるものと考えられたが、その量的な差には強く依存しないようであった。また、そのような物質の個々の菌表面上での有無は好中球による貪食作用に大きな影響を与えなかったため、biofilm 中の菌が食菌され難いのは biofilm の形成により白血球が菌細胞に到達でき難く

なることに起因するものと考えられた。

123 バイオフィーム形成緑膿菌に対する消毒剤の効果

竹尾祥子・尾家重治・神谷 晃

山口大学病院・薬剤部

小西久典・中澤晶子

山口大学・医・微生物

目的: 緑膿菌に対する消毒剤の効果に関しては、すでに多くの研究がなされている。しかし、これらの研究は、細菌懸濁液を消毒剤へチャレンジする。“サスペンションテスト”により行われているため、必ずしも実際の消毒効果を反映していない。そこで、シリコンディスク上でバイオフィームを形成した緑膿菌に対する消毒剤の効果について検討し、より実際に近い条件での消毒剤方法について考察を加えた。

方法: 培養した緑膿菌菌液をシリコンディスク上に滴下して乾燥させた。これらのサンプルを滅菌生理食塩液で洗浄後、液体培地含有のシャーレ内で 35°C で一晚培養した。その後、再び滅菌生理食塩液で洗浄し消毒剤の効力試験に供した。バイオフィームの形成は、電子顕微鏡により確認した。

結果: 2% グルタラル、0.1% 次亜塩素酸ナトリウム、および 10 倍希釈イソジン® は、“サスペンションテスト”ならびに“バイオフィーム形成緑膿菌”のいずれにおいても短時間内に殺菌効果を示した。一方、0.1% 塩化ベンザルコニウム、0.1% クロルヘキシジン、および 0.1% テゴ-51® では、“サスペンションテスト”で 2 分間以内に殺菌効果が得られたが、“バイオフィーム形成緑膿菌”では殺菌に 30 分以上を要した。しかし、“バイオフィーム形成緑膿菌”に対するクロルヘキシジンや塩化ベンザルコニウムの殺菌効果は濃度依存的であり、0.2~0.5% 濃度の 30 分間浸漬で十分な殺菌効果が得られた。

結論: 緑膿菌汚染の器具・器械の消毒用として塩化ベンザルコニウムやクロルヘキシジンを用いる場合には、0.2~0.5% 濃度の 30 分間浸漬が推奨される。

124 緑膿菌に対するマクロライドの作用機序 —細菌 biofilm の観点から—

武田博明・菊地直美

大垣憲隆・小林宏行

杏林大学第一内科

明石 敏

大正製薬研究所

目的: 緑膿菌 biofilm に対するマクロライド系抗生物質の作用機序を検索する目的で本研究を行った。

方法および成績: 実験的に緑膿菌 biofilm を作製し、これらに対する主としてクラリスロマイシンの作用を観察した。

1. クラリスロマイシンに対する MIC 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株に対して、クラリスロマイシンを作用させた場合、量依存的にその増殖曲線は遅延した。

2. 実験的に作製した緑膿菌 biofilm に対して 10 $\mu\text{g/ml}$ のクラリスロマイシンを作用させた場合、3~5 日後頃より有意な biofilm の破壊がみられた。

3. これら遊離緑膿菌に対する気道粘膜の付着性はクラリスロマイシンより量依存的に有意に抑制された。

4. 以上のことより、クラリスロマイシンには、緑膿菌 biofilm を破壊する作用がみられ、また遊離緑膿菌の粘膜付着性をも阻止することが示された。

これらの作用が、臨床的にみられる気道 biofilm disease に対するクラリスロマイシンの作用機序の一因になることが考えられた。

125 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の疫学的検討

河野 緑・保科定頼

北原慎太郎・町田勝彦

東京慈恵会医科大学臨床検査医学教室

目的: *S. aureus* の 23 種の国際標準型別ファージセットと *S. aureus* 以外のファージを組み合わせて、メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) に適する型別率、識別能を高めたファージセットを作製した。また型別方法を改良し、MRSA の疫学的検討を行った。

方法: ファージ型別に使う培地には Ca^{2+} 濃度が 2 mM に調整されたミュラーヒントン S 培地の同一ロットを用いた。接種菌量は国際委員会の方法に準拠し、 10^7 cfu/ml を用いた。ファージ液の RTD は従来

の10倍希釈法に変えて2倍希釈法により求めた。RTDのファージ液4 μ lを12チャンネルマイクロディスペンサーで正確に滴下し、30°Cで18時間培養をし、ファージ型別の判定を行った。

結果および考察: *S. aureus* の23種の国際標準型別ファージセットと *S. aureus* 以外のファージセット計39種のファージの宿主溶菌域の成績から *S. aureus* 以外のファージセットより H 96 (H 96), Ph 10 (6497), Ph 12 (SK 176 S 1), U 14 (3750) を選び、計27種類のファージよりなる新しいファージセットを作製した。

新しいセットでは *S. aureus* の部分は従来通り I 群, II 群, III 群, 雑群に分類し, *S. aureus* 以外のファージは CNS 群とした。当院中央検査部で臨床各検体から分離した *S. aureus* のうち MRSA スクリーニング培地に発育し, メチシリン耐性遺伝子 (*mecA*) を有している 257 株を MRSA としてファージ型別を行った。

その結果, 従来法の 46% の型別率に対して新しいファージセットでは 98% の型別率を示した。識別能を示す溶菌パターンは 72 パターンを示した。今回のファージ型別の方法では識別能が高すぎるという傾向がみられた。同一パターンに複数の菌が型別されたものは 18 パターンであり, 同じ由来の株が多いことが示唆された。また, 検体採取の時期により溶菌パターンが変化することが見出された。内科系では 3 月に新しい溶菌パターンを示す株が増加するという傾向が 2 年続けてみられた。また同一患者より検出された株のファージ型別の結果は一人の患者に数株の MRSA が感染している場合もあることが示された。

126 地方の中核病院における過去 6 年間の MRSA 検出状況

岩本雅典・高瀬登美子・井上祐一
石野 徹・賀来満夫・古賀宏延
河野 茂・原 耕平
長崎大学第二内科および北松中央病院

はじめに: 近年, 院内感染症として, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (以下 MRSA) 感染症の増加が注目されている。当院では 1986 年以降老人病棟を中心に, 各種臨床検体から MRSA が分離されるようになった。今回我々は 1986 年から 1991 年までの 6 年間における MRSA の動向について様々な背景因子とともに検討した。

方法: 1986 年から 1991 年までの 6 年間に当院細菌

検査室に提出された臨床検体数, その中に占める *S. aureus* および MRSA の分離率, 病棟別, 検体別の年次推移について検討した。また分離同定された MRSA のうち感受性試験が行われた菌株について各種抗菌剤に対する感受性の年次推移を示すとともに抗菌剤の使用状況との関連性について検討した。

結果: 1. 1986 年以降増加傾向にあった MRSA は, 1990 年頃よりその増加スピードは衰え, 総検体における分離率は 10% 弱, *S. aureus* における MRSA の分離率は 65% と, 横這いであった。

2. 1988 年後期以降は, 一般病棟でも検出されることが多くなり, *S. aureus* における MRSA の分離率でも, 老人病棟と一般病棟との差が縮小し, 蔓延化しつつあることを示していた。

3. 薬剤感受性と抗菌剤の使用状況では, 第 3 世代セフェム剤の使用量の増加と MRSA の分離数, 分離率の増加との関連が示唆された。カルバペネム系抗菌剤に対する耐性化は比較的早期に起っていた。

A. 呼吸器系感染症例は減少傾向にあるが, 敗血症例の増加が著しかった。

考察: MRSA 感染症は全体的に減少傾向にあるが, 定着菌化している症例はむしろ増加し, 蔓延化する MRSA に対するなお一層の注意が必要であると思われる。

127 同一院内から検出された MRSA に関する検討

—患者由来株と環境由来株について—

金山明子・内野卯津樹・小林寅詔
三菱油化ビーシーエル, 化学療法研究室

金子明寛¹⁾・富田文貞¹⁾・川島千恵子²⁾
足利赤十字病院, 口腔外科¹⁾, 同 細菌検査室²⁾

Compromised host や新生児等に対する病内感染起因菌である MRSA について各種の検討を行った。院内感染対策の一環として, 主要診療科である小児科, 外科, 脳外科, 手術室の環境および医療従事者の白衣, 手指よりフードスタンプ (ニッスイ) を用い *S. aureus* を採取した。そのうち MRSA 33 株のコアグラマーゼ型別, エンテロトキシン型別, TSST-1 産生能および ABPC, GM, EM, OFLX, IPM の薬剤感受性を当学会標準法 (寒天平板希釈法) にて測定した。同領域患者由来 MRSA 71 株についても同様の試験を行った。さらに環境由来 MRSA についてプラスミド DNA の検出を行い, 薬剤感受性パターンとの関連を

検討した。

その結果、環境および医療従事者由来の *S. aureus* 中に占める MRSA の割合はそれぞれ 11.8%, 17.4% で、小児科、外科の順に多く検出された。各種性状では、コアグラゼ II 型、エンテロトキシン C 型、TSST-1 産生株の割合が環境由来では 100%、患者由来が 77% といずれにおいても主であった。

環境由来株の薬剤感受性は、OFLX, GM に特徴が認められた。外科、脳外科由来株は OFLX に耐性であったが、小児科株では 1 株を除き感受性だった。また小児科、脳外科株では GM 耐性株がほとんどであったが、外科ではすべて感受性だった。

患者由来株に対する GM の MIC₅₀ が 0.20 μg/ml、環境由来株では 12.5 μg/ml と患者由来株に GM 感受性株が多く存在した。他の薬剤については両者に差は認められなかった。

また環境由来の 9 株についてプラスミド DNA の検出を行った結果、GM の薬剤感受性と関連が認められた。

128 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による子宮内感染症の 1 例

—塩酸バンコマイシンの全身および局所投与—

細井延行・足立立子・樋口和宏

堀 悟・稲葉芳一

名鉄病院産婦人科

最近我々は、MRSA の感染により難治性となった子宮内感染症で、各種薬剤を用いて治療したがまったく効果がみられず、塩酸バンコマイシン (VCM) の点滴静脈内注射と子宮腔内注入を併用し完治しえた症例を経験したので若干の考察を加え報告する。症例は 30 歳で、腹式帝王切開術施行後、経過は順調で 2 週間で退院したが翌日より発熱をきたし、他医を受診したが軽快せず、数日後当科へ入院した。入院時、子宮腔内より膿汁様分泌物があり、細菌培養検査の結果、*S. epidermidis* が分離された。子宮内感染症の診断のもとに FMOX, MINO, FOM 等による化学療法を施行したが症状はまったく改善せず、さらに外陰部も広範囲に発赤をきたしたため、再度細菌培養検査を施行したところ、膿汁、外陰部、鼻粘膜、咽頭すべてから MRSA を分離した。感受性検査で VCM 以外の薬剤に耐性を示したため、ただちに VCM による治療を開始した。治療は VCM 1g を生理食塩水 100 ml に溶解し、12 時間毎に点滴静脈内注射を、さらに VCM 1g を生理食塩水 10 ml に溶解し 1 日 1 回子宮腔内に注入

した。治療開始後 9 日目より膿汁は徐々に減少し、11 日目には外陰部の発赤も子宮腔内よりの膿汁も完全に消失した。細菌学的検査では治療開始後 14 日目にすべての部位より MRSA は消失した。治療に要した期間は 17 日間であった。分離された菌株の微量液体希釈法による MIC はすべての部位で、DMPPC も MIPIC も 128 μg/ml 以上と高度耐性を示した。また MRSA の耐性機構として知られる PBP-2' の産生遺伝子である *mecA* も検出された。なお、コアグラゼの型別は II 型であった。

129 泌尿器科領域における MRSA 感染症の特徴

久保周太・松本哲朗・原岡正志

長藤達生・高橋康一・田中正利

水之江義充・尾形信雄・熊澤浄一

九州大学泌尿器科

目的: 最近メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による院内感染が問題となってきた。本菌はメチシリンをはじめとするペニシリン系薬剤他多くの薬剤に耐性であり、その治療には難渋することが多い。今回は泌尿器科領域における MRSA 感染症の特徴について検討した。

対象と方法: 1988 年 12 月より 1991 年 10 月までに、九州大学医学部附属病院泌尿器科に入院した全症例を対象とし、その中で、尿・膿および喀痰よりの分離培養において MRSA が検出された 37 例について検討した。MRSA のスクリーニングには、メチシリン (DMPPC) のディスク法により 9 mm 以上の阻止円のもの MRSA と推定した。また、化学療法学会標準法により MIC を測定し、DMPPC に 12.5 μg/ml 以上のものを MRSA とした。

結果: 37 例中、尿中よりの分離が過半数だった。尿中分離例のすべては、尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症であったが、検出菌数は少なく、臨床症状も乏しかった。MIC の測定できた 16 株のうち、50% の菌が MCIPC に対しても MIC 12.5 μg/ml 以上を示した。DOXY には感受性菌が多かった。コアグラゼ型の判定されたものは、11 株で、II 型が 3 株、VII 型が 7 株、不明 1 株と VII 型が多かった。VII 型は II 型よりやや薬剤感受性が悪い傾向だった。

考察: 尿よりの検出例では、尿路に症状が乏しく、検出菌量も少なく、尿路病原性が少ないのではと思われる。事実、CZON, FOM, MINO 使用により、容易に尿中より菌は消失した。しかし、MRSA のコア

グラマーゼ型はVII型に集中しており、院内感染が疑われ、院内感染対策上けっして軽視できないものと思われた。

130 泌尿器科病棟における MRSA 分離症例に関する臨床的検討

山下真寿男・長久裕史・宮崎茂典
荒川創一・松本 修・石神襄次
守殿貞夫

神戸大学泌尿器科

木下承皓・高見壽男・山口延男
神戸大学中央検査部

片岡陳正

神戸大学医療技術短期大学部

目的: 1991年1月より12月の1年間の神戸大学医学部附属病院泌尿器科病棟におけるMRSA分離症例の背景と治療につき検討した。

対象と方法: 上記期間に当病棟において何らかの検体から *S. aureus* の分離された23症例(104検体)を対象とした。このうち、K-B法に準じたディスクでDMPPC耐性株をMRSAとした。コアグラマーゼ型別は免疫血清を用いて判定した。

結果: 23例のべ104検体から分離された *S. aureus* のうち20例のべ99検体がMRSAであった。全例が何らかの基礎疾患を有し、膀胱癌が13例ともっとも多く、前立腺癌、陰茎癌等であった。コアグラマーゼ型別は、1症例につき1分離株で判定したが、II型が13例でもっとも多く、VII型が4例、III型が2例、VI型が1例であった。複数菌分離は29検体で、その同時分離菌はYLO 8株、*E. cloacae* 6株、*E. faecalis* 5株等であった。検体別では膿62検体、尿が36検体、血液1検体であった。月別では、1月、5月がもっとも多く、11月1検体で、12月は分離されていない。13例で分離前に何らかの抗菌薬が投与されており、その薬剤はNFLX、CZX、CFIXなどであった。MRSA感染の治療に奏効した薬剤はVCM、ABK、MINOなどで、併用投与も半数以上行われていた。

考察: 1991年泌尿器科病棟で分離された *S. aureus* の大多数がMRSAであり、尿からの分離率も上昇し、多様な病態を示していた。これらMRSAは坦癌あるいはカテーテル留置などの易感染宿主より分離されており、その感染は重症化しやすく迅速かつ的確な対応が必要である。医療従事者の手指の消毒などの対策が徹底するにつれ検出が減少する傾向にあり、基本

的な院内感染防止対策の重要性が再確認された。

131 新鮮分離 MRSA に対する ABK の抗菌活性: 第2報

横田のぞみ・古口昌美・鈴木由美子
鈴木香苗・深山成美・石原理加
小田清次・中根 豊・出口浩一
東京総合臨床検査センター研究部

全国から収集した1991年分離のMRSA 100株におけるコアグラマーゼ型およびABKを含む15薬剤のMIC分布には、第1報の1990年分離株との比較において大差が認められなかったため、疫学的な目的も含めて両年度分離200株をまとめた。

1. 200株のコアグラマーゼ型はII型63.5%、IV型18.5%、VII型11.0%、その他7.0%であり、II型は呼吸器などの由来株、IV型は外科系由来株に高い割合であり、近年における諸家の報告および自験例とほぼ同等であった。

なお、VII型は各由来株にほぼ均一に分布していた。

2. すべてのコアグラマーゼ型をまとめた200株に対するDMPPC、CEPs(6剤)、IPM、FOM、GM、TOB、そしてCLDMのMIC₅₀は50~>100 µg/mlであるが、ABK、MINO、VCMのMIC₅₀およびMIC₉₀はABK 0.78 µg/ml・3.13 µg/ml、MINO 0.39 µg/ml・50 µg/ml、VCM 0.78 µg/ml・1.56 µg/mlだった。

3. コアグラマーゼIV型株に対するABKのMIC₅₀は、12.5 µg/mlとやや高い値を示していた。しかし、ABKに6.25~12.5 µg/mlのMIC値を示す株は1986年、さらに1988年~1989年分離株にも存在していたことから、今回の検討で認められたABKに比較的高いMIC値を示したこれらの株が、ABKの使用によって出現したのかは今後の検討課題と考えられた。

132 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する Coumermycin A₁ の *in vitro* 抗菌効果 (第2報)

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
日大検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
横浜いずみ台病院外科

Coumermycin A₁ (COM) について MRSA に対する抗菌力を検討した。

方法: MRSA はメチシリン 12.5 μg/ml 以上を MRSA とした。検討した菌株は 200 株である。感受性試験は化学療法学会標準法により施行した。β-lactamase 産生能に関しては Acidmetry および Nitrocefin 法により検討した。

成績: MRSA 200 株の由来は、膿汁 63 株、喀痰 55 株、尿 19 株、血液 19 株、咽喉 12 株、分泌物 7 株、胆汁 5 株、胸水、脳脊髄液、舌苔、糞便各 1 株およびその他 19 株である。β-lactamase 産生能は Acidmetry では MRSA 200 株中、陽性株 38 株 (19.0%)、Nitrocefin は陽性株 12 株 (6.0%) であった。

感受性成績は RPF, COM, NB, VCM, TFLX, MINO の順に感受性側に分布した。COM は 200 株中 126 株 (63%) が 0.006 μg/ml 以下に分布し、1 株のみが 6.25 μg/ml に分布した以外、その他の株は 0.05 μg/ml 以下に分布した。RPF は、192 株 (96%) が 0.006 μg/ml 以下、6 株が 0.012 μg/ml、1 株が 0.2 μg/ml に他の 1 株が 100 μg/ml に分布した。NB は 0.78 μg/ml に 1 株分布した以外は 0.025~0.2 μg/ml に分布した。VCM はすべての株が 0.39~1.56 μg/ml に分布した。TSLX および MINO は共に 2 峰性の分布を示した。交叉耐性に関しては、COM と RPF で 90% 以上の相関を示したが、COM 耐性、RPF 感受性および RPF 耐性、COM 感受性のそれぞれ 1 株を認めた。VCM に関しては耐性株は 1 株も認められなかった。

考案: Coumermycin A₁ は bis-hydroxy-coumarin の誘導体であり、化学構造上 novobiocin に類似している。その作用機序も DNA-gyrase 阻害機構の報告

がある。耐性機構についてはさらに検討を加えたい。

133 癌研病院 1991 年 MRSA 感染者 333 例の分析

一木昌郎*・桜井雅紀*・大橋泰彦*
林 泉*・塩谷譲司**
癌研究会附属病院内科*, 同 細菌**

1991 年 MRSA が検出された入院患者数は 333 名であった。MRSA の感染様式、感染症の程度と種類、治療などについて分析した。

分析方法: 1991 年に MRSA を検出したすべての症例について主治医を通じて調査を行った。

成績: 内科系外科系のベッド比率は 3:7 であるが、MRSA 感染者は内科系 51, 外科系 281 であった。各科別では外科 136, 頭頸科 114, 化療科 23, 泌尿器科 20, 放射線科 17, 内科 13 等であった。基礎疾患は悪性腫瘍 324, 良性疾患 6 で、頭頸部癌 110, 胃癌 47, 肺癌 34, 食道癌 34, 大腸癌 28, 泌尿器系癌 21, 胆・肝・膵癌 12 などであった。MRSA 分離部位は、痰 215, 膿 67, 便 47, 尿 24, 血液 7 などであった。感染症を重症度別に集計すると、感染症なし 130 (内科系 11, 外科系 119), 感染症ありは 203 で、うち 155 (内科系 40, 外科系 163) が術後感染であった。軽症 98, 中等症 75, 重症 27 (内科系 6, 外科系 21), 死亡 3 (重症以上は 9%), 重症以上 30 例の感染症述べ数は肺炎 15, 創感染症 7, 敗血症 5, 腸感染症 4 などであった。これら MRSA 感染者 333 例に対し抗菌剤を使用したものは 262 例で、抗菌剤のみが 192, 抗菌剤+処置 70, 抗菌剤なしが 71 で何もしなかったもの 43 例、創処置などの処置のみのもの 28 例であった。

考察: 担癌患者は強い immuno compromise host が多く、MRSA に易感染性である。特に術後には要注意である。MRSA は上気道や皮膚など表層にまず感染し、二次的に肺、大腸、血液など深部へと進展する。ABK, VCM など抗菌力のある薬剤を中心とした、複数菌感染を考慮に入れた治療方法についても述べる。

134 北里大学病院の MRSA 検出状況

中崎信彦・内田一弘・平田泰良

北里大学病院・臨床検査部

大谷英樹

同 細菌, 臨床病理学

長曾部紀子・井上松久

同 微生物学

石橋 晃

同 泌尿器科学

目的: 北里大学病院における MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) の検出状況を検討した。

方法: 対象菌株は, 1982 年から 1991 年に血液・髄液由来黄色ブドウ球菌 801 株 (同一患者株を除いた) と 1991 年 1~12 月の間に分離された各種臨床検体由来 6,869 株を使用した (同一患者株を含む)。薬剤感受性は, 日本化学療法学会標準法に準じ寒天希釈法 (血液髄液株) と微量液体希釈法 (各種臨床検体株) で最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。コアグラマーゼ型別は, コアグラマーゼ型別用免疫血清 (デンカ生研) を使用した。

結果: 血液・髄液由来黄色ブドウ球菌は, 救命救急センター (EMG) の外来患者 11 名を除いた入院患者から検出された。検出頻度の高い病棟は ICU 78 株 11.5%, 皮膚科 63 株 9.3%, 乳児 61 株 9.0%, EMG 58 株 8.5% で, 産科と眼科病棟から黄色ブドウ球菌は 1 株も検出されなかった。

血液・髄液由来 MRSA の検出率は, 1982 年から 1990 年の各年度に 50.0, 69.0, 66.1, 81.7, 77.6, 94.9, 84.0, 63.2, 85.0, 74.2% と年度別に差を認め, 1987 年をピークに減少傾向にあったが, 1990 年に再び増加した。

各種臨床検体由来 MRSA の検出率は, 尿 73%, 喀痰 70%, 咽頭ぬぐい液 46%, 膿 74%, 腔ぬぐい液 9% と検体別に差を認めた。

VCM に $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ の耐性株は検出していない。

コアグラマーゼ型別は, 血液・髄液由来 MRSA で 1986 年は II 型 66.7%, 次いで混合 (II, III) 型 22.2% であり, 1990 年は II 型 73.2%, 混合 (II, III) 型 22.0% であった。また, MSSA は 1986 年 VII 型 41.2%, 次いで II 型 17.6% で, 1990 年は VII 型と型別不能が各 23.1%, II 型と III 型が各 15.4% であった。

結語: 当院では MRSA 感染はそれほど問題となっていないが, 早急な MRSA の病原性の解明が待たれ

る。

135 癌研病院における MRSA の性質について

塩谷謙次¹⁾・林 泉²⁾・桜井雅紀²⁾一木昌郎²⁾・大橋泰彦²⁾癌研究会附属病院細菌¹⁾, 同 内科²⁾

目的: 高度耐性 MRSA に対し ABK, VCM など臨床に應用した結果, MRSA の性質にいかなる変化が生じたかを 1990 年, 1991 年の株と比較検討した。

方法: 1990 年 75 株, 1991 年 100 株, 8 月から 10 月にかけて検出順に集積した株に対し, 各種薬剤の感受性, コアグラマーゼ型, エンテロトキシン型, β -ラクタマーゼ産生能の変化について調べた。

結果: 薬剤感受性: ABK は $0.1 \mu\text{g/ml}$ から $12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し, $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下が 92.0% と耐性化は見られなかった。VCM はすべて $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下で変化はなかった。メチシリンは $800 \mu\text{g/ml}$ 以上のものが 97.3% から 74.0% へとやや低下した。その他の薬剤はほとんど不変で耐性化の傾向は認められなかった。

コアグラマーゼ型, エンテロトキシン型: コアグラマーゼ型では, II 型が 85.3% から 92.0% と増加し, VII 型が 2.7% から 0% となった。II 型化の傾向が進んだ。エンテロトキシン型では, C 型が 62.7% から 65.0% へ, A 型が 25.3% から 25.0% とほとんど変化は見られなかった。また, コアグラマーゼ II 型でエンテロトキシン C 型の株は 58.7% から 63.0% とやや増加した。

β -ラクタマーゼ産生能: 非産生株, 高度産生株の割合は 27.0%, 4.0% と変わらないが, 低度産生のものが中等度産生に変化した。

結論: ① ABK, VCM の耐性化は認められない。② コアグラマーゼ型は II 型化の傾向が更に進み 92.0% に達した。③ エンテロトキシン型は C 型が 65.0% と変化はなかった。④ メチシリンに対し高度耐性化が進むにつれ, β -ラクタマーゼ産生能が低下する傾向にあったが, その傾向は進んでいない。

136 皮膚科領域における MRSA 分離症例に関する臨床的検討

名村章子・三家 薫

西嶋攝子・朝田康夫

関西医科大学皮膚科

1989 年 1 月から 1991 年 12 月までの 3 年間に皮膚

感染病巣より分離された黄色ブドウ球菌(黄ブ菌) 294株を対象に, MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) の分離状況ならびに薬剤感受性, コアグラゼ型, ファージ型を検討した。

ファージ型別, コアグラゼ型別は日本油料検定協会総合分析センターに依頼して実施した。抗生物質感受性は1濃度ディスク法(昭和ディスク)により決定し, (-)~(+)であったものを感受性なし, (++)~(###)であったものを感受性ありと判定した。また, oxacillin (MPIPC) 6 μ g含有培地上に生育した黄ブ菌をMRSAと判定した。

結果: ①皮膚感染病巣から分離されたMRSAの黄ブ菌中に占める割合は, 1989年34.2%, 1990年35.9%, 1991年41.5%と年々増加傾向を示した。

②疾患別では二次感染および感染性褥瘡群, 癰・癤腫・癰群の順にMRSAが分離された。

③MRSAの薬剤感受性はMINOが比較的感受性が保たれていたが, IPM/CS, OFLXは耐性菌が増加していた。また, この期間を通じて, MCIPCを除く主なpenicilins, cefem剤にはほとんど耐性であった。

④MRSAのコアグラゼ型別では, II型がもっとも多く(48.3%), 次いでIV型, NTの順であった。

⑤MRSAのファージ型別では, NT群に含まれるものがもっとも多く(48.3%), 次いでIII群, I群の順であった。

以上の結果より, 当科においてはコアグラゼII型, ファージ型はNT群に属するMRSAが増加しており, これは1990年に行った当院皮膚科病棟職員, 患者および環境由来*S. aureus*(特にMRSA)の疫学的検討の結果に一致するものであり, この型のMRSAの院内汚染が拡大傾向にあると考えられた。また, MRSAの薬剤感受性は毎年変動がみられたが, 1991年にはMINOのみが良好の感受性を保っていたが(85.7%), FOMとOFLXは中等度の感受性(各々40.8%, 53.1%)を示したにすぎず, 多剤耐性化が進んでいると考えられた。

137 MRSA 呼吸器感染症の臨床細菌学的研究

(第1報) 喀痰定量培養法を用いたMRSAを中心とする黄色ブドウ球菌呼吸器感染症の解析

宍戸春美・永井英明・川上健司
国立療養所東京病院呼吸器科

国立療養所東京病院における同一検体を用いた喀痰

内細菌叢定量培養法と通常の半定量法との比較に関する研究では, 黄色ブドウ球菌の場合, 通常の喀痰培養法である半定量法で(+), (##)に培養されても, 喀痰定量培養法では $<10^3$ /ml~ 10^6 /mlとなる検体が多かった(化学療法領域8(1):124~127, 1992)。呼吸器感染症の起炎菌決定(推定)に喀痰の半定量培養法を用いると, 分離菌がMRSAを含めた黄色ブドウ球菌の場合には, 菌量が(##)に培養されても, 起炎菌ではないと判断される症例が, 他の主要呼吸器病原菌に比較して多いと推測される。我々は, 喀痰定量培養法を用いて分離されたMRSAについて菌量分布, 複数菌感染等を検討したので報告する。

1989年12月~1991年11月, 国立療養所東京病院において, 呼吸器疾患患者から喀痰定量培養法を用いて分離された黄色ブドウ球菌とその分離症例について検討を加えた。同時期の黄色ブドウ球菌以外の呼吸器病原菌(*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. (B.) catarrhalis*, *P. aeruginosa*等)の喀痰定量培養における菌量分布を比較した。

$\geq 10^7$ /mlに呼吸器病原菌が分離された喀痰は1,220検体であった。 $\geq 10^7$ /mlの黄色ブドウ球菌は, 155検体(1か月以内に分離された喀痰を除外)であった。

今回の成績から次のように結論される。

①黄色ブドウ球菌は, MRSA, MSSAともに喀痰定量培養での菌数分布が幅広かった。

② $<10^7$ /mlに喀痰より分離されたMRSAの起炎性を認める症例はなかった。

③MRSAはコロニゼーション(colonization)として喀痰より分離される症例が多いと推測される。

④MRSAと緑膿菌は複数菌感染としても院内感染の主体となるが, 両菌種ともに起炎性は比較的低いと考えられる。

⑤MRSAと緑膿菌は, 単独菌感染例, 複数菌感染例ともに持続感染例が多い。

138 MRSA 呼吸器感染症の臨床細菌学的研究

(第2報) 呼吸器感染症におけるMRSA分離例の臨床的解析

永井英明・宍戸春美・川上健司
国立療養所東京病院呼吸器科

目的と方法: 呼吸器感染症における黄色ブドウ球菌の起炎性は確立されてはいるが, 上気道に常在細菌叢としても黄色ブドウ球菌が存在し, 黄色ブドウ球菌,

特に MRSA 分離例の中に呼吸器感染症起炎菌としての臨床的意義の認められない症例があり、本菌感染症の概念を混乱させている。我々は、MRSA 喀痰分離の臨床的意義を明らかにするために、1989年12月～1991年11月、当院において、喀痰定量培養法を用いて $\geq 10^7$ /ml に MRSA が分離された症例 46 例 (66 エピソード) について、基礎疾患、気管切開の有無、投与抗菌薬、炎症反応、胸部 X 線写真、臨床症状、MRSA に対する化学療法と効果、喀痰塗抹標本等について検討した。

結果: 46 例全例に基礎疾患があり、呼吸器疾患 37 例、神経疾患 (脳血管障害、変性症等) 8 例であった。気管切開あり 8 例。45 例は入院症例で、1 例が入院→外来例であった。MRSA 分離前 1 か月以内の投与抗菌薬のべ投与回数は、アミノ配糖体剤 16、第 3 世代セフェム剤 16、カルバペネム剤 13、第 2 世代セフェム剤 12、ペニシリン剤 7、ニューキノロン剤 6、モノバクタム 5 などであった。臨床症状、急性炎症反応、胸部 X 線写真、化学療法効果などに基づき MRSA の起炎性を判断すると起炎性ありは 46 例中 5 例 (10.9%)、66 エピソード中 6 エピソード (9.1%) と少なかった。同時分離菌は緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌が大部分であった。喀痰塗抹検鏡所見では、口腔由来と考えられる喀痰は 66 検体中 13 検体あり、これらは口腔内常在細菌としての MRSA を検出したと考えられた。好中球のブドウ球菌貪食像を認めたのは 66 検体中 3 例のみであった。

考察: $\geq 10^7$ /ml に MRSA が分離されても、臨床的に呼吸器感染症の起炎菌として MRSA が関与する例は少ないことが示唆された。喀痰塗抹検鏡は①分離された MRSA の由来が推測できる、②好中球のブドウ球菌貪食像の有無が観察できる、などの点より MRSA の起炎性を考慮する際に重要であると考えられた。

139 MRSA 呼吸器感染症および喀痰中 MRSA 保菌者に対する RXM の効果

向野賢治・小貫圭介・戸原震一
武田誠司・芝 香子
福岡大学第 2 内科

目的: 最近市販されたロキシシロマイシン (RXM) は組織移行の良好なニューマクロライド剤であり、1 日 2 回投与の経口剤で、良好なコンプライアンスが期待される。一方、福岡市周辺では依然としてマクロライド感受性 MRSA が多数検出される。今回、我々はマクロライド感受性 MRSA による呼吸器感染症に対

する RXM の有用性を検討した。また、欧米では MRSA 保菌者に対して RFP や ST などの経口剤が投与されているが、MRSA の気道 colonization に対する RXM の除菌効果についても検討した。

対象および方法: 対象症例は、当院の入院患者で、エリスロマイシン (EM) 感受性 MRSA が喀痰中より有意に検出された症例 11 例である。その内訳は MRSA 呼吸器感染症 6 例、MRSA colonization 5 例である。RXM は 300 mg/day (分 2) 連日投与し、臨床的效果、細菌学的効果について検討した。

結果: 11 例中全例で MRSA は除菌され、除菌率は 100% であった。8 例において菌交代がみられ、1 例で RXM 投与中 EM 耐性 MRSA が出現した。また、投与終了後 2 例において EM 耐性 MRSA が出現した。呼吸器感染症に対する臨床効果では、有効率 67% (4/6) であった。副作用、臨床検査値異常は認められなかった。以上のことから、RXM は MRSA 呼吸器感染症および colonization に対し、安全で有効な薬剤であると考えられた。

140 MRSA 呼吸器感染症に対する cefuzonam と imipenem/cilastatin の併用投与法の検討

中野 豊・佐藤篤彦・千田金吾
浜松医大第 2 内科
樋口 徹・岡本一
群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

目的: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 呼吸器感染症に対する cefuzonam (CZON) と imipenem/cilastatin (IPM/CS) の併用投与に関して臨床的ならびに *in vitro* における効果を検討した。

対象と方法: 臨床的検討は MRSA 呼吸器感染症 10 例 (肺炎 6 例、COPD の急性増悪 4 例) に CZON 1g と IPM/CS 0.5g を 1 日 2 回点滴静脈内投与を行いその臨床的效果を検討した。*In vitro* の検討では臨床分離株を用いて 2 剤併用時の FIC index ならびに薬剤接触後 5 時間までの生菌数の推移を検討した。

結果: 臨床検討例の内訳は男 9 例女 1 例でその年齢分布は 61～91 歳で平均年齢は 75.8 歳であった。このうち呼吸器系基礎疾患を有するものが 6 例で全身性基礎疾患を有するものが 4 例であった。薬剤感受性試験では IPM/CS の MIC が 1 例を除きいずれも 50 μ g/ml 以上で高度耐性株と考えられた。臨床効果は有効 6 例、やや有効 3 例、無効 1 例で有効率は 60% であっ

た。In vitroでの併用効果は上記の臨床分離2株において検討を行い、2剤併用時のFIC indexは寒天平板法で、それぞれ0.625と0.75と中等度の相乗効果を示していた。薬剤接触後の生菌数の推移の検討では、IPM/CS 3.13 (1/8 MIC), 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1/4 MIC), CZON 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1/8 MIC)の各々単独濃度では菌の増殖を認めしたがIPM/CS (1/8~1/4 MIC)とCZON (1/8 MIC)を組み合わせた場合では、生菌数の著しい減少が5時間後まで認められた。なおIPM/CS 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CZON 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ において2剤同時および各薬剤1時間先行投与の生菌数についての推移も検討したが3群間に差は認められなかった。

考察:高度耐性MRSAに対してはvancomycinの有用性が確立されているが今回検討したIPM/CSとCZONの併用療法は臨床の有効率も高くin vitroの検討でも2剤併用時の両薬剤のMICの低下ならびにFIC indexによる相乗効果を認め、MRSA呼吸器感染症に対する治療法としての可能性が示唆された。

141 新生児の浅在性皮膚感染症および結膜炎から検出されたMRSAに対する薬剤感受性

大倉完悦・春田恒和
黒木茂一・西尾利一
神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕
神戸市立看護短期大学

当院新生児センターで、90年5月から11月にかけてMRSAによる浅在性皮膚感染症および結膜炎が流行した。そこで、新生児・未熟児の鼻前庭より検出されたMRSA株の性状およびCEX, CCL, CPDX, GM, SISO, CTXのMICについて、流行前の保存株と比較検討した。

方法:86年5株, 87年6株, 89年1株の流行前12株および90年5月~10月の流行時株22株のCoagulase型, Enterotoxin, TSST-Iをデンカ生研のキットを用いて調べた。またMICは日本化学療法学会標準法を用いて 10^6 cfu/ml接種で測定した。

結果:Coagulase型は、流行前II 3株, III 3株, IV 2株, V 1株, VII 3株, 流行時は全例II型であった。Enterotoxinは、流行前A 4株, B 3株, C 1株, 流行時B 21株, B+D 1株であった。TSST-Iは全34株で陰性であった。

MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)は最小~最大, MIC₈₀の順に, CEX 2~>64, >64 CCL 0.5~>64, 64 CPDX 2~>64,

>64 GM <0.5~>64, >64 SISO <0.5~>64, >64で流行前では感受性株もみられたが、流行時では耐性株のみであった。またCTXのMICは流行前が2~>64, >64 流行時が8~>64, 32であった。

考察:今回のMRSA感染症は、膿疱、結膜炎の軽症例であったため、経口CEPsおよび外用AGsのMICを測定した。以上の結果からMRSAにはこれらの薬剤が奏効しないと考えられ、これらの感染症は自然治癒したと思われた。また、当センターでは過去8年間CTXを第1選択剤として使用しているが、これらのMRSAにおけるCTXのMICは上昇傾向を認めなかった。

142 内科病棟におけるMRSAの検出状況

戸原震一・小貫圭介・武田誠司
向野賢治・荒川規矩男
福岡大学第2内科

村上紀之
福岡大学病院臨床検査部

目的:MRSAの病原性にはまだあいまいなものがある。今回、MRSA検出者における定着・発症の状況、重感染症例について検討し、また、MRSAの病原性についても検討した。

対象:H.3年1月よりH.3年12月までに福岡大学病院内科病棟においてMRSAが検出された65症例について検討した。

結果:6階内科病棟(177床)におけるH.3年のMRSA検出株数は134株(月平均11.2株)で、内訳は、喀痰78株(58.2%),尿26株(19.4%),膿15株(11.2%),便10株(7.5%),その他5株(3.7%)であった。検出症例は全部で65例、そのうち、単一部位からの検出患者は47例、2か所以上の部位からの検出は18例であった。複数部位の感染18例中14例が最初に喀痰よりMRSAが検出された。8月までにMRSAが検出された46症例中、単独にMRSAが検出された症例の病原性について検討した。喀痰分離例では11例中6例が肺炎を、尿では6例中4例が尿路感染症を引き起こしていた。

考察:MRSAの喀痰中への排菌は他の患者の感染源でもあるが、今回の検討で喀痰中保菌が他臓器への感染源となっていると考えられた。またMRSAのcolonizationについては、抗生剤の副作用、菌交代などを考慮してできるだけ除菌すべきであると考えられた。

143 ST合剤が有効であったMRSA感染症の11症例

古川恵一・勝俣範之
亀井徹正・塚本玲三
茅ヶ崎徳洲会総合病院内科

三輪博久
同 外科

MRSAによる中等症の感染症のある15例に対してST合剤(4錠/日)の内服(10~72日間)による治療を行った(分離されたMRSAはすべてST合剤に感受性良好3+)。

結果: 15例中11例(73%)が治癒し, 13例(87%)に改善効果を認めた。治癒した11例では感染部位でのMRSAは消失した(うち2例は投薬中止後再びMRSA陽性)。感染部位別治療効果;(1)肺炎, 気管支炎; 6例中4例治癒。1例改善。1例治療抵抗性。(2)創傷部感染; 2例中2例が治癒。(3)会陰部壊死性蜂窩織炎; 1例中1例が治癒。(4)褥瘡部感染; 2例中1例が治癒。1例改善。(5)尿路感染; 4例中3例が治癒。1例治療抵抗性。(6)腸炎; 1例中1例治癒(気管支炎も治癒)。経過中にST合剤耐性のMRSAは認めなかった。

ST合剤の副作用は, 血小板減少, 軽度肝障害, 軽度腎障害が各1例にみられたが, いずれも投薬中止後軽快した。

症例1: 72歳男性。嚥下性肺炎で, 痰からMRSA 3+。ST合剤(4週)とクリンダマイシン(2週, MRSAは耐性)の併用にて治癒して, 痰からMRSAは消失した。

症例2: 47歳男性。会陰部壊死性蜂窩織炎に対して, 手術と各種抗生剤投与後, 浸出液よりMRSA 3+。ST合剤(72日間)とクリンダマイシン(MRSAは耐性)の併用にて治癒した。投薬中止して3週後にMRSAによる尿路感染を合併したが, ST合剤にて治癒。

症例3: 75歳女性。腹部手術後, 発熱を伴って創部感染を合併。膿よりMRSA 3+。ST合剤(2週)投与にて治癒した。

考察: ST合剤はMRSAに殺菌性で抗菌力や各組織や膿瘍への移行性も優れている。MRSAの中等症感染症に対して高い有効性が認められた。MRSAのST合剤耐性化も比較的起こりにくいようである。ST合剤は副作用に注意して用いれば, MRSA感染症に対する有望な治療薬になりうると考える。今後, さらに検討を進めるべきである。