

72.2%であった。

6. 用量別臨床効果は、敗血症・感染性心内膜炎では初日 600 mg 以後 1 日 1 回 200 mg 使用群でそれぞれ 50.0%, 66.7%の有効率であり、初日 800 mg 以後 1 日 1 回 400 mg 使用群でのそれは 62.5%, 100%であった。呼吸器感染症・皮膚軟部組織感染症では、1 日 1 回 200 mg 使用群でそれぞれ 37.5%, 57.1%の有効率であり、初日 400 mg 以後 1 日 1 回 200 mg 使用群でのそれは 66.7%, 82.1%であった。また、初日 800 mg 以後 1 日 1 回 400 mg 使用群では 66.7%, 91.7%の有効率であった。骨・関節感染症では 1 日 1 回 400 mg 使用群 73.7%, 初日 800 mg 以後 1 日 1 回 400 mg 使用群 66.7%の有効率であった。

7. MRSA を含む *S. aureus* 感染症に対する有効率は 66.1%であり、細菌学的効果は 68.7%であった。また MRSA 感染症に対する臨床効果・細菌学的効果は 65.8%, 72.1%であった。

8. 本剤による主な副作用・臨床検査値異常は発疹、発熱ならびに肝機能検査値異常であったが、増量使用に伴う副作用・臨床検査値異常発現頻度の増加傾向は認められなかった。

以上の成績からグラム陽性菌感染症に対して本剤は臨床上有用であるものと評価された。

## 一般演題

### 002 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗菌剤の抗菌力

池本秀雄

RTI 感染性調査研究会共同研究世話人  
順天堂大学医学部内科・感染症

RTI 患者の主に喀痰から菌量として  $\#(\geq 10^{4-6}/\text{ml}) \sim \#(\geq 10^{7-8}/\text{ml})$  が分離され、起炎性が疑われた細菌の種類、頻度、患者背景別パターンならびに抗菌剤の MIC を 1981 年より調査してきた。今回は 1991 年度の成績と経年推移について検討した。

(1) 総分離菌株は 631 株 (529 例) で、MIC 測定 (MIC 2000) は 612 株である。G(+) 菌 36.5%, G(-) 菌 63.5%と昨年とほとんど変化はなかった。昨年と同様 G(+) 菌では肺炎球菌、黄色ブドウ菌が、G(-) 菌で緑膿菌、インフルエンザ菌が多数を占めた。黄色ブドウ菌のうち MRSA は 58.3% (昨年度 42.5%) を占め、調査開始以来もっとも分離率が高かった。

(2) 感染防御能におよぼす因子・手術の有無による分離菌検出頻度は、「有り」の症例は黄色ブドウ菌、緑

膿菌が多く、「無し」の症例では肺炎球菌、インフルエンザ菌が昨年同様多く検出された。

(3) 検体採取時の抗菌剤の投与状況による分離菌の検出頻度は、抗菌剤投与前の症例より分離された起炎菌は、肺炎球菌、インフルエンザ菌が多く、投与後では黄色ブドウ菌、緑膿菌が多く検出された。

(4) 抗菌剤未使用症例、使用症例より分離された肺炎球菌、緑膿菌での  $\beta$ -ラクタム系の感受性 MIC<sub>50</sub> は抗菌剤使用症例分離株で 1~4 管低下した。

(5) 黄色ブドウ菌の MIC<sub>50</sub> をみると、MSSA では CLDM, MINO が 0.125  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ともっとも良く、CTM, SEC-2787 では 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と昨年と同じ感受性を示した。MRSA では ABK, VCM が昨年同様 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ともっとも良かったが、MINO, OFLX では年々耐性化が進んでいる。

(6) 肺炎球菌の PCG 感受性では 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の株は 10.7%, 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の株は 4.5%と耐性株が増加した。

(7) 緑膿菌の各種抗菌剤の感受性 MIC<sub>50</sub> は昨年度より 1~2 管低下している。その中で TOB, CFX は 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  でもっとも良かったが、CAZ は 90 年 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  → 91 年 32  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と感受性の低下がみられた。

### 005 慢性気道感染症に対する FMOX・他剤併用の臨床的検討

小田切繁樹・大久保隆男 ほか  
神奈川県呼吸器感染症研究グループ

目的: 慢性気管支炎、気管支拡張症など慢性呼吸器疾患の感染増悪時に対し、FMOX と他剤 (FOM, CMD, AG 剤) の併用療法を行い、その臨床的有用性を検討すること。

方法: 神奈川県下 29 施設が合同して 1991 年 1 月~1992 年 7 月までの 18 か月間各施設を受診した上記の患者群を対象に FMOX+FOM (I 群), FMOX+CMD (II 群), FMOX+AG 剤 (III 群) の 3 群にわたる併用療法を主治医判断に委ねて選択・施行した。各群の投与期間は可能な限り 3 日間以上とした。

結果: 総症例は 211 例であり、このうち有効性評価対象症例は 144 例であった。その疾患内訳は慢性気管支炎 55 例、気管支拡張症 41 例、肺気腫+感染 18 例、その他の慢性呼吸器疾患の感染時 30 例であった。

本治療の臨床効果 (有効率) は疾患別には慢性気管支炎 67.3%, 気管支拡張症 75.6%, その他の慢性呼吸器疾患の感染時 72.9% で、144 例全体では 71.5% であった。群別有効率は I 群 68.9%, II 群 67.9%,

III群 74.6%であった。

細菌学的には、75例より12種85株の推定起炎菌が分離された。これら85株に対する本治療の菌消失率は67.1%であった。

安全性の評価は211例で行った。副作用は3例(薬疹2例, 下痢1例)に、臨床検査値異常は21例にみられたが、いずれも特に臨床的に問題となるものではなかった。

結果: 以上の結果から FMOX・他剤 (FOM, CMD, AG 剤) 併用療法は慢性気道感染症に対し有用性が高いといえよう。

### 006 慢性気道感染症に対する Clarithromycin (CAM) 長期投与の臨床的検討

三浦 洋・武田博明・太田見宏  
渡辺秀裕・小林宏行  
杏林大学第一内科

慢性気道感染症の治療において十分な効果が期待できる抗菌剤を使用しても、実際には除菌されず症状が持続する場合が少なくない。

近年、新しいマクロライド系抗生剤であるクラリスロマイシンの長期投与が、DPBの治療において直接的抗菌作用のみならず様々な間接効果が期待され、その有用性が認められている。

かかる背景より慢性気管支炎、気管支拡張症の持続感染症例にクラリスロマイシン長期投与を試み臨床的検討を加えた。

方法: 慢性気管支炎 (C. B) 16例、気管支拡張症 (B. E) 7例の持続感染症例にクラリスロマイシン (CAM) 400 mg/日を最低3か月以上継続投与した。

臨床症状および喀痰細菌・急性炎症反応・呼吸機能など経時的に観察を行い、総合的に評価判定した。

結果: 投与前喀痰検査では、*P. aeruginosa* 5例、*H. influenzae* 5例、*M. catarrhalis* 4例で認められ、最終観察時点で、*P. aeruginosa* は2例で菌数減少を認め、*H. influenzae* は1例で除菌、2例で菌数減少を認めた。*B. catarrhalis* は1例で除菌、1例で菌数減少を認めた。喀痰量の減少を認めた症例は約70%であった。また、1秒量が増加したものは約50%、 $\dot{V}_{50}$ が増加したものは約55%で認められた。喀痰量の減少、呼吸困難の改善、喀痰中の起炎菌消失、炎症所見の改善、呼吸機能の改善を目安に総合的に有効率をみると、慢性気管支炎では80%、気管支拡張症では60%であった。副作用発現は1例もなく、今後細菌や宿主に対するクラリスロマイシンの作用効果について詳細

に検討を加えたい。

### 007 Ofloxacin の間歇あるいは少量長期投与による慢性気道感染症急性増悪コントロールの試み (第2報)

渡辺 彰・大泉耕太郎・中井祐之  
吉田 司・林 泉  
東北 OFLX 研究会 (小委員会)

目的と方法: 慢性気道感染症の急性増悪を抑制する目的で、過去半年に1回以上の急性増悪をみた症例を対象として、封筒法による無作為割り付けで ofloxacin 600 mg/日の2週間毎投薬↔休業の間歇投与 (A群: 30例) と200 mg 連日投与 (B群: 36例) を6か月間実施して、急性増悪回数の増減、細菌学的影響、副作用等につき A, B群間で比較検討した。なお、途中までの成績を昨年の上大会で中間成績として報告した。

成績と考察: 症例は慢性気管支炎10例 (A/B=5/5)、肺炎腫18例 (同6/12)、気管支拡張症19例 (同12/7)、DPB4例 (同1/3)、陈旧性肺結核5例 (同2/3)、多発性肺嚢胞1例 (同0/1) であるが、他に規定違反 (試験前6か月間の急性増悪0回) のA・B群各4例と副作用により1日で中止したB群1例の計9例があり、効果判定からは除外した。急性増悪の発現回数 (1例毎6か月当たり補正值) はA群で試験開始前6か月間の2.66回から開始後6か月間の0.98回に減少し、同様にB群では2.55回から0.59回に減少した。試験開始後の急性増悪 (A群13例で20回、B群10例で16回) 時にA群ではインフルエンザ菌等の有意菌が多く分離された。急性増悪時の治療はA群の半数で入院/注射剤が選ばれておおむね有効を収め、B群では外来で ofloxacin を600 mg/日に増量するだけで対処し得た例が多かった。持続検出された緑膿菌12例中1例で ofloxacin のディスク感受性が3+から2+に低下した以外に耐性化は認められなかった。66例中5例でめまい・不眠、食欲不振等の副作用を認めたがうち3例は減量で対処し得た。GOT・GPTの軽度上昇を1例に認めたが39日で中止後改善した。本試みは慢性気道感染症の外来管理にとって有用であると思われたが、頻回に急性増悪を起して予後不良と想定される例に適応を絞るなど制限を設ける必要があると思われた。

## 008 重症呼吸器感染症に対する IPM/CS の 1日4回投与の臨床及び体内動態の検討

須田隆文・千田金吾・早川啓央  
岩田正敏・川勝純夫・谷口正実  
源馬 均・秋山仁一郎・渡辺孝芳  
青木秀夫・白井敏博・佐藤篤彦  
浜松医科大学第二内科

目的:重症呼吸器感染症に対し IPM/CS (2g/日) を4回に分け投与し早期の臨床効果および体内動態の検討を行ったので報告する。

方法:対象は重症呼吸器感染症の43歳~98歳(平均69.9歳)の患者29例(肺炎21例,気管支拡張症4例,びまん性汎細気管支炎2例,胸膜炎1例,気管支炎1例)であった。

IPM/CSは2g/1日を4回に分割し6時間毎に30分かけて点滴静注した。うち4例については血漿中濃度および喀痰中濃度を測定した。

成績:臨床効果は著効10例,有効17例,やや有効1例無効1例であり有効率は93.1%であった。

起炎菌は16例より17株が検出され IPM/CS 投与により9株(64.3%)が消失した。

副作用は発疹が1例みられたが軽度であり投与中止により消失した。

血漿中濃度は投与前,投与終了後の8回,喀痰中濃度は投与終了後60分の4回測定し,いずれも移行は良好であった。

結論:IPM/CSは重症呼吸器感染症患者に対し4回投与することにより血漿中濃度および喀痰中濃度を高値に維持し90%以上の有効率を示した。

さらに症例を追加し,早期の治療効果の検討をあわせて報告した。

## 009 MRSA による呼吸器感染症に対する cefuzonam と arbekacin 併用の臨床的 検討

渡辺 彰・中井祐之  
大泉耕太郎・本宮雅吉  
CZON+ABK 研究会(小委員会)

目的と方法:MRSA 感染症に有用性が期待され vancomycin や arbekacin (ABK) は呼吸器移行率が低いため,同部位の感染症では他剤との併用を検討すべきである。我々はすでに第39回化療総会で cefuzonam (CZON) と ABK の良好な *in vitro* 併用効

果を報告したが,今回は MRSA による呼吸器感染症 28例,敗血症2例の計30例(男女比18/12,平均65.6歳,平均43.2kg)に対して CZON 1g×2/日と ABK 100mg×2/日の併用投与を平均16.1日間行って,臨床効果と細菌学的効果ならびに有用性を検討すると共に分離 MRSA に対する ABK と CZON の併用効果および体内動態について検討した。また,分離 MRSA の起炎性が不明確で効果判定から除外した7例を加えた37例において安全性を検討した。

成績と考察:診断名は肺炎19,肺瘍+感染4,慢性気道感染症5,敗血症2に分かれた。全例が基礎疾患を有し,呼吸器18,脳血管障害・意識障害8,痴呆3,他4を数えた(延べ)。MRSA の単独分離は21例,緑膿菌等他菌種との複数分離が9例を数えた。臨床効果は著効2例,有効22例,やや有効と無効が各3例で有効率は80.0%であった。細菌学的には消失12,減少10,不変7,判定不能1である(消失率41.4%,除菌率75.9%)。分離 MRSA に対する CZON+ABK 併用の FIC 係数は有効・無効例共に平均0.5~0.6の間であり,併用効果の有無よりも宿主の条件が有効性を規定するものと思われた。また,ABK・CZON 共に点滴終了時に血中濃度ピーク(8.2,45.7μg/ml)があり,以後,半減期各130分と77分で漸減した。下痢を1例に認めたが,試験終了後消失した。臨床検査値異常は10例に出現(27.0%)し,好酸球増多4例,γ-GTP 上昇4例,BUN・s-Cr 上昇2例,GOT 上昇2例等であるが,投与終了後にいずれも改善した。基礎疾患重篤例が多数のために臨検値異常が多いものとする。以上より,MRSA による呼吸器感染症に対する CZON+ABK の併用療法は有用な化学療法であると考えられた。

## 010 MRSA および *Candida* による重症肺炎 の1症例

—G-CSF が有効であった症例—

吉田正樹・前沢浩美・柴 孝也  
酒井 紀・斎藤 篤\*  
東京慈恵会医科大学第二内科  
柏病院総合内科\*

近年,Immunocompromised host における感染症が問題となっており,重症化,難治性化の傾向がみられる。慢性腎不全で腹膜透析(CAPD)を施行している患者に,MRSA および *Candida* によると思われる重症肺炎を認め,vancomycin (VCM),miconazole (MCZ) に Granulocyte colony-stimulating factor

(G-CSF) を併用し、救命できた1症例を経験したので報告する。

症例: 24歳, 男性。90年11月より腎不全にてCAPD導入となった。92年1月1日頃より咽頭痛, 咳嗽がみられ, さらに咳嗽の増悪を認めた。1月13日当院受診し, 胸部X-Pにて右下肺野に浸潤影を認めた。入院後 cefotiam (CTM), clarithromycin (CAM) 使用したが改善を認めず, Cand-tecにて陽性であり fluconazole (FCZ) 100 mg/日開始した。また, 入院時喀痰培養より MRSA が検出したため, 抗生剤は, VCMに変更し, ceftazidime (CAZ) を併用した。自覚症状検査所見ともに改善を認めたが, 入院後2週間に網膜剝離を併発し, methylprednisolone 500 mg を3日間使用した。入院後3週間目にFCZによると思われる肝機能障害を認め, FCZ中止とし, amphotericin B (AMPH) に変更した。入院後4週目に自覚症状, 検査所見, 胸部X-Pに増悪を認めたため, AMPH中止しMCZに変更, G-CSF併用した。入院後9週目には炎症所見消失し, 胸部X-P上肺炎像を消失した。

考察: Immunocompromised host にみられる重症感染症や難治性感染症に抗菌剤とG-CSFの併用が有効であることが示唆された。

#### 011 高齢者および難治性多発性骨髄腫の化学療法後におけるrhG-CSF投与の有効性について

金子晴生・加藤元浩・高田雅史  
梅田正法・塚原敏弘・白井達男  
東邦大学第一内科

目的: 高齢者多発性骨髄腫の化学療法後や再発難治例の強力治療後にはしばしば白血球減少が遷延し, 感染症の合併や治療継続が困難な場合が認められる。今回これら症例にrhG-CSFを使用し, その有効性を検討した。

対象および方法: 対象は13例で, 6例は65歳以上の高齢者未治療例で, 再発例は7例で65歳未満である。病型はIgG型6例, IgA型5例, BJ型2例である。初回化学療法については全例VCR, CPM, ADM, PSLのVCAP療法を行った。再発例に対してはIFM, VP-16, VBL等を併用した。rhG-CSFはKRN-8601を使用し, 原則として75 $\mu$ gを連日皮下投与した。

結果: 13例中12例は顆粒球数の増加が認められ, 感染症合併を予防し得, また化学療法間隔を最小限に

とどめることができた。この結果M蛋白の増加をみた症例はなかったrhG-CSF使用で骨痛が1例に出現したが, 血栓症や過粘調症状などは認められなかった。再発例の1例で顆粒球数の改善がなく死亡した。

結果: rhG-CSFは多発性骨髄腫の化学療法後の顆粒球減少に対して有効であり, 多発性骨髄腫を増悪させることなく, 治療をさらに効果的に行えることが示された。

#### 020 小児急性化膿性中耳炎に対するSBTPCの臨床的・細菌学的検討

杉田麟也

順天堂浦安病院耳鼻咽喉科

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

目的: 小児急性化膿性中耳炎に対するSBTPCの臨床的有効性, 検出菌の薬剤感受性を検討した。

方法: 0~12歳までの小児を対象とし, 初診時に中耳炎分泌物と上咽頭ぬぐい液を, 治療終了時に再度上咽頭ぬぐい液を採取し臨床効果を検討した。

結果: 122例で初診時に167株を分離同定した。主な検出菌は*S. pneumoniae* 34.7%, *H. influenzae* 22.8%, *S. aureus* 13.7%, *S. pyogenes* 54%などであった。

*S. pneumoniae* 58株のMICを測定した。ABPC, SBTPCに対しては74%の株はABPC $\leq$ 0.025 $\mu$ g/ml, SBTPC $\leq$ 0.05 $\mu$ g/mlで残りはそれぞれ0.1~0.78 $\mu$ g/ml, 0.2~1.56 $\mu$ g/mlであった。Penicillin G insensitive *Streptococcus pneumoniae* は全症例の11.5%, 分離株の8.4%, *S. pneumoniae* の24%を占めた。

$\beta$ -lactamase 産生株は*S. aureus*, *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis* など165株中52株であった。

細菌学的臨床効果は*S. pneumoniae* 95.4%, PISP 100%, *H. influenzae* 100%, *M. (B.) catarrhalis* 100%など98.8%が著効, 有効であった。PISP症例も常用量で耳漏は停止した。

7日間の治療後も上咽頭ぬぐい液からPISPを検出した7例中4例は中耳炎を反復していた。

考察: SBTPCは中耳炎の耳漏を停止させるのに著しく効果的であった。この高い有効率は杉田らがempiric therapyのために提唱してきた抗生物質の有効性期待係数(E.E.I)のデータを裏づけるもので第一選択薬剤である。問題点としてPISPが市中診療所で急増しており今後さらなる増加が予想され小児感染

症の治療に抵抗するものと考え。耳漏が停止し、治癒したと思われた症例でも上咽頭ぬぐい液から PISP を検出、化膿性中耳炎、滲出性中耳炎をくりかえした症例もみられた。

## 021 S-1108 小児科領域の基礎的・臨床的検討

### S-1108 小児科領域研究会

藤井良知<sup>1)</sup>・西村忠史<sup>2)</sup>・阿部敏明<sup>3)</sup>  
 田島 剛<sup>3)</sup>・寺島 周<sup>4)</sup>・目黒英典<sup>4)</sup>  
 佐藤 肇<sup>5)</sup>・新納憲司<sup>5)</sup>・砂川慶介<sup>6)</sup>  
 横田隆夫<sup>6)</sup>・秋田博伸<sup>6)</sup>・岩田 敏<sup>6)</sup>  
 佐藤吉壮<sup>6)</sup>・豊永義清<sup>7)</sup>・石原俊秀<sup>7)</sup>  
 中村弘典<sup>7)</sup>・岩井直一<sup>8)</sup>・中村はるひ<sup>8)</sup>  
 久野邦義<sup>9)</sup>・近藤 勝<sup>9)</sup>・桜井 實<sup>10)</sup>  
 東 英一<sup>10)</sup>・神谷 齊<sup>10)</sup>・北村賢司<sup>10)</sup>  
 三河春樹<sup>11)</sup>・久保田優<sup>11)</sup>・吉田 晃<sup>11)</sup>  
 田吹和雄<sup>2)</sup>・杉田久美子<sup>2)</sup>・三村嘉寿雄<sup>2)</sup>  
 青木繁幸<sup>2)</sup>・小林陽之助<sup>12)</sup>・木野 稔<sup>12)</sup>  
 東野博彦<sup>12)</sup>・小林 裕<sup>13)</sup>・春田恒和<sup>13)</sup>  
 西尾利一<sup>13)</sup>・濱田嘉徳<sup>14)</sup>・古川正強<sup>14)</sup>  
 岡田隆磁<sup>14)</sup>・黒田泰弘<sup>15)</sup>・武田英二<sup>15)</sup>  
 伊藤道徳<sup>15)</sup>・松田 博<sup>16)</sup>・貴田嘉一<sup>16)</sup>  
 石川純一<sup>16)</sup>・喜多村勇<sup>17)</sup>・倉繁隆信<sup>17)</sup>  
 森田秀雄<sup>17)</sup>・本廣 孝<sup>18)</sup>・阪田保隆<sup>18)</sup>  
 織田慶子<sup>18)</sup>・辻 芳郎<sup>19)</sup>・横根哲也<sup>19)</sup>  
 木戸利彦<sup>19)</sup>

<sup>1)</sup>母子化学療法研究所, <sup>2)</sup>大阪医科大学, <sup>3)</sup>帝京大学,  
<sup>4)</sup>帝京大学市原病院, <sup>5)</sup>大口東病院, <sup>6)</sup>国立東京第二  
 病院, <sup>7)</sup>山梨赤十字病院, <sup>8)</sup>名鉄病院, <sup>9)</sup>安城厚生病  
 院, <sup>10)</sup>三重大学, <sup>11)</sup>京都大学, <sup>12)</sup>関西大学, <sup>13)</sup>神戸  
 市立中央病院, <sup>14)</sup>国立療養所香川小児病院, <sup>15)</sup>徳島  
 大学, <sup>16)</sup>愛媛大学, <sup>17)</sup>高知医科大学, <sup>18)</sup>久留米大学,  
<sup>19)</sup>長崎大学

S-1108 の成人領域における有用性は第 40 回の日本化学療法学会総会で公表されており、今回小児科領域の基礎的・臨床的検討を実施し以下の成績を得たので報告する。

全国 16 施設の共同研究による吸収・排泄試験および臨床的検討を行った。体内動態の検討は 2 mg/kg (n=4), 3 mg/kg (n=6), 4 mg/kg (n=16) そして 6 mg/kg (n=4) の合計 30 例にて血中半減期  $T_{1/2}$  および AUC を求めた。臨床的には 463 例が集積され、そのうち 436 例が有効性の評価可能例であった。本剤の投与は 1 日 3 mg/kg×3 がもっとも多く次いで 4 mg/kg×3 であり投与期間は 7 日から 10 日間が多か

った。疾患は肺炎、気管支炎等の呼吸器疾患が 263 例、その他百日咳、猩紅熱、SSTI および尿路感染症であり、小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準に従い判定した。各投与量における  $T_{1/2}$  は平均で 1.11~1.51 h であり AUC は投与量に比例して  $2.65 \pm 0.63$ ,  $3.85 \pm 2.50$ ,  $5.16 \pm 1.79$ ,  $6.68 \pm 1.82$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  であった。また尿中排泄率は 21.7~28.8% (0~8 h) であった。臨床効果は 98.2% 著効率: 53.5% であり、細菌学的には陽性菌全体で 90.2% であり、陰性菌では 84.2% で全体での菌消失率は 87.6% の成績であった。先行他剤無効例に対する本剤の有効性も肺炎など 52 例の無効例に対して 94.2% の成績であり、先行他剤無効例に対する原因菌別細菌学的効果も 69.4% であった。副作用は軟便、下痢等の胃腸症状が主で 3.5% (16 例) であり、臨床検査値異常は好酸球増多、GOT, GPT の上昇等が 21 例に認められた。また本剤の服用性も 93% 以上が普通以上に飲みやすいとの成績であった。

以上の検討成績より、S-1108 は体内動態では投与量に応じた血中濃度が得られ 1 日 3 mg/kg×3 あるいは 4 mg/kg×3 投与で有効かつ安全な薬剤の一つであると考えられた。

## 023 臨床分離 *Pseudomonas aeruginosa* に共存する感性細胞による耐性細胞の増殖抑制 *in vitro* と *in vivo* の相関について

長谷川美幸<sup>1)</sup>・小林寅吉<sup>1,2)</sup>・宮崎修一<sup>2)</sup>  
 西田 実<sup>1,2)</sup>・五島礎智子<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>三菱油化ビーシーエル・化学療法研究室  
<sup>2)</sup>東邦大学医学部微生物学教室

同一患者より分離された *Pseudomonas aeruginosa* のなかには serotype その他生物学的性状および薬剤感受性の異なるコロニーが共存することがあり、感性細胞は共存する耐性細胞の増殖を抑制するタンパク性物質を産生し、*in vitro* で混合培養すると前者が後者の増殖を抑制することを報告してきた。

*In vitro* で観察されたこの現象が、*in vivo* でどのように反映するかを検討した。マウスは ICR 系、4 週齢のオスを各群 6 匹用い、*P. aeruginosa* No. 1 株の感性細胞 1 S と耐性細胞 1 R  $10^8$  CFU/ml を腹腔内に混合接種した。接種 9 時間後の心血および腎臓内の耐性細胞 1 R の生菌数は、単独接種時に比較して著しく減少した。

このような感染菌の動態に抗緑膿菌薬投与がおよぼす影響を PIPC, CAZ および SISO を用いて検討し

た。菌接種1時間後に PIPC, CAZ は 50 mg/mouse, SISO は 1 mg/mouse を筋注投与した。薬剤無投与コントロール群とは異なり 1S, 1R の菌量は心血中、腎臓内ともに 1R が優勢であり、PIPC および CAZ に比べ SISO で顕著であった。

マウス生体内においても *in vitro* 成績と同様に薬剤感受性細胞 1S の耐性細胞 1R に対する発育抑制作用は確認され、さらにこれらのマウスに抗緑膿菌剤を投与することにより耐性細胞が選択的に増殖することが認められた。

これらの現象は臨床においても治療成績へ反映することが示唆された。

## 024 Imipenem 耐性 *P. aeruginosa* の耐性機構および病原性の研究

菅野治重<sup>1)</sup>・宮崎修一<sup>2)</sup>・金子康子<sup>2)</sup>  
山口恵三<sup>2)</sup>・五島瑳智子<sup>2)</sup>・橋爪照隆<sup>3)</sup>

真田 実<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 千葉大学医学部附属病院検査部

<sup>2)</sup> 東邦大学医学部微生物学教室

<sup>3)</sup> 萬有製薬岡崎研究所抗菌薬評価研究室

目的: Imipenem (IPM) により治療した緑膿菌呼吸器感染症例において、IPM 投与後短期間に喀痰から検出された緑膿菌の IPM に対する MIC が、0.39 → 6.25, 1.56 → 25 ( $\mu\text{g/ml}$ ) へと上昇した例がみられたが、両例とも抗菌剤を変更することなく呼吸器感染症は治癒し、耐性株の病原性の評価が問題となった。今回、IPM 耐性株について、耐性機構および病原因子と考えられる諸性状について、IPM 投与前に分離された感受性株と比較して検討した。

方法: 上記2例の分離株に加え、千葉大学病院で分離された緑膿菌 10 株 (喀痰由来 4 株, 血液由来 6 株) と、この 10 株から試験管内で作製した耐性変異株につき、生化学性状、血清型、感受性型、増殖速度、細胞壁外膜蛋白、 $\beta$ -ラクタメース産生性、マウスに対する LD<sub>50</sub>、SOD, catalase, estelase, protease, hemolysin 活性、マウス胎児呼吸器由来単層培養細胞への付着能、alginate 産生能、等を測定した。

成績: 耐性菌はポーリン D2 に相当する 48 K 外膜蛋白の欠損が認められ、細胞壁外膜の透過性の低下によるものと考えられた。病原性ではマウス腹腔内接種モデルに対する LD<sub>50</sub> で、耐性株は感受性株に比べ約 1/2 の菌力の低下が認められた。しかし病原因子と考えられる菌体外産生物質、種々の酵素活性等では、感受性株と耐性株との間に著明な差は認めなかった。し

かしマウス胎児呼吸器由来細胞への付着能では耐性株に著しい低下が認められた。

考察: 各種臨床材料からの IPM 耐性緑膿菌の分離は増加傾向にあるが、現在はあまり臨床上的の問題とはなっていない。その理由として耐性株の病原性の低下が疑われている。今回の検討では、IPM 耐性株は病原因子と考えられる種々の酵素の活性等では感受性株との間に著明な差は認められなかったが、マウス胎児呼吸器由来細胞に対する付着能の低下が認められた。この成績は IPM 耐性株の呼吸器感染発症能の低下の可能性を示唆していると考えられ、この点に関し、今後さらに検討したいと考える。

## 035 Oral Streptococci の MIC

佐々木次郎<sup>1)</sup>・山崎純子<sup>1)</sup>・金子明寛<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 東海大学医学部口腔外科

<sup>2)</sup> 足利赤十字病院口腔外科

目的: 歯性感染症の起炎菌として多く見られる Oral Streptococci については今までにも報告してきたが、今回はさらに株数を増やし、現在常用されている  $\beta$ -ラクタム剤、ニューキノロン剤の最新の MIC を比較、検討した。

方法および結果: 1989~1991 年の間に我々が参加した口腔外科領域における臨床試験中に実施された細菌検査の結果から得られた Oral Streptococci に対する各薬剤の MIC を以下に示す。 ( $\mu\text{g/ml}$ )

	株数	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
ABPC	136	≤ 0.05~3.13	≤ 0.05	0.39
CFTM	207	≤ 0.05~6.25	≤ 0.05	0.2
CXM	170	≤ 0.05~3.13	≤ 0.05	0.39
CPDX	188	≤ 0.05~6.25	0.1	0.39
CFDN	75	≤ 0.05~1.56	≤ 0.05	0.2
CFIX	36	0.1 ~6.25	1.56	6.25
CCL	270	≤ 0.05~ 100	1.56	6.25
OFLX	61	0.1 ~6.25	1.56	3.13
LVFX	62	0.39~3.13	1.56	1.56

これまで Oral Streptococci に対しては ABPC の抗菌力をもっとも強いとされていたが、今回の結果では CFTM の方が MIC<sub>90</sub> で 1 管上回っていた。また、市場に出てから年数の経っている CCL は MIC<sub>90</sub> が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  と CFTM より 5 管高かった。ニューキノロン剤の OFLX, LVFX は CCL, CFIX 以外の  $\beta$ -ラクタム剤より 2~4 管高い MIC 分布を示した。

## 036 歯性感染症の起炎菌と MIC

山崎純子<sup>1)</sup>・佐々木次郎<sup>1)</sup>・金子明寛<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 東海大学医学部口腔外科<sup>2)</sup> 足利赤十字病院口腔外科

目的・方法: 歯性感染症での最新の検出菌状況を1989年9月~1991年6月の間に行われた口腔外科領域の臨床試験中実施した細菌検査の結果から調査した。また、この検出菌に対するMICを現在使用されているβ-ラクタム剤ABPC, CFTM, CXM, CPDX, CFDN, CFIX, CCLについて集計し検討を行った。

結果: 延べ70施設で検出された総菌数は1,024株でその内訳は好気性グラム陽性菌が562株(55%)と半数以上を占め、次いで嫌気性グラム陽性菌250株(24%), 嫌気性グラム陰性菌152株(15%), 好気性グラム陰性菌60株(6%)という結果であった。菌種別では *Streptococcus sanguis* が97株(9.5%)と最も多く、次いで同じ Oral Streptococci のひとつである *S. constellatus* が84株(8.2%)と Oral Streptococci だけで407株(39.7%)を占めていた。また各薬剤の全検出菌に対するMICは次のとおりであった。(μg/ml)

	株数	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
ABPC	345	≤0.05~100	≤0.05	0.78
CFTM	487	≤0.05~>100	≤0.05	0.78
CXM	387	≤0.05~>100	0.1	0.78
CPDX	485	≤0.05~>100	0.1	0.78
CFDN	165	≤0.05~1.56	≤0.05	0.2
CFIX	99	≤0.05~>100	0.78	6.25
CCL	723	≤0.05~>100	0.78	6.25

037 *Campylobacter jejuni* に対する各種抗菌剤の MIC

—1987年分離株と1991年分離株について—

佐藤吉壮

富士重工業健保組合総合太田病院小児科

岩田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

秋田博伸

大和市長立病院小児科

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

*Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) は小児科領域にお

ける細菌性腸炎の中では一番頻度の高い起炎菌である。近年、*C. jejuni* に対するニューキノロン剤の耐性化が問題になってきている。そこで我々は、1987年および1991年の小児科領域での臨床分離株に対する各種抗菌剤のMICを測定したので報告する。

対象は富士重工業健保組合総合太田病院小児科を受診した細菌性腸炎の患児より分離された *C. jejuni* 計84株で、1987年分離が23株、1991年分離が61株である。1987年分離株についてはRKM, EM, JM, MDM, FOM, NFLX, OFLXについてMICを測定、1991年分離株については1987年と同様の7薬剤にCAMを加えMICを測定した。

結果は1987年分離株と1991年分離株の間に各薬剤に対するMICには大きな変化は見られなかった。わずかにNFLXに対するMICは上昇傾向が見られたが、小児科領域で使用することの多いマクロライド剤ではMICの変化は認められなかった。また、1991年分離株のみ検討したCAMはMIC<sub>90</sub>が0.025 μg/ml以下と良好な値が得られた。

小児科領域においては *C. jejuni* 腸炎に対してはマクロライド剤を用いることが多いが、マクロライドに対してはニューキノロンに見られるような耐性化は認められなかった。

## 038 緑膿菌 Biofilm に対する抗菌剤効果

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: 感染症難治化の大きな要因であると考えられている細菌 biofilm に対して、抗菌剤の殺菌効果を実験的に検討した。

方法と成績: テフロン片を用いた *in vitro* 実験系で、緑膿菌 biofilm 菌を作製し、この biofilm 菌に対してキノロン系およびそれらとマクロライド系との併用効果を観察した。

## 1) キノロン剤の効果

biofilm 中の緑膿菌は、2 MIC 濃度の CPFX, TFLX の4時間接触によっても、菌数の有意減少はみられなかった。一方、DR-3355 に対しては、2 MIC 濃度で50%以下、10 MIC 濃度では1%以下という殺菌効果が得られた。

2) CPFX および TFLX にマクロライド系薬剤 (clarithromycin, azithromycin) を同時併用することにより、biofilm 中緑膿菌は有意に殺菌された。

## 3) これまでの成績から、一般にキノロン系抗菌剤

はβ-ラクタム系抗菌剤に比し、biofilm中の緑膿菌に対する殺菌効果は強いという成績が得られたが、これにclarythromycin, azithromycinなどを加えることにより有意な効果が得られた。

この課題に対し、さらに詳細な検討を追捕し報告した。

### 039 Biofilmの形成をみた下顎骨骨髓炎

唐木田一成・太田嘉英  
佐々木次郎・森鼻健史\*

東海大学医学部口腔外科学教室  
日立製作所戸塚総合病院歯科口腔外科\*

下顎骨骨髓炎の大部分は歯性感染症である。本症は下顎骨を栄養する下歯槽動脈が終動脈であること、また、化骨や結合組織の増生が強いことなどから抗菌剤の病巣への移行が悪く難治性である。そのため、皮質骨除去術、抗菌剤の局所灌流法や高圧酸素療法などが試みられてきた。本症の難治化の原因として、近年Biofilmの存在が注目されている。今回我々は、慢性下顎骨骨髓炎にBiofilmの存在を確認したので報告する。

症例: 57歳, 女性。

初診: 1991年10月9日。

主訴: 左下顎部の腫脹, 疼痛。

既往歴: RAにて27年前よりプレドニン服用中。

現病歴: 1991年9月下旬より左下顎部の腫脹, 疼痛を自覚し当科来院した。

処置および経過: 外来にてTAPC 750 mg/day 14日間投与により症状軽快したが、1992年2月頃より再び腫脹, 疼痛が強くなり、3月頃より頬部皮膚に瘻孔を形成し排膿が継続するようになったため4月10日再受診した。この時点ではすでに広範囲な骨の破壊が確認されたため、4月20日全麻下に下顎骨半側切除を行った。術後経過は良好で現在炎症の再燃は認めない。

細菌学的検索: 手術標本より取り出した骨髓の培養により*S. sanguis* Iが検出され、ABPCに対するMICは0.2 μg/mlであった。同一検体を4% glutalaldehydeにて固定後、エポキシ包埋し、電子顕微鏡的に観察を行い、球菌がBiofilmを形成している像を確認した。

### 041 各種抗菌剤の定常期細菌に対する殺菌力と付着菌層透過性

安食洋子・安田 敏  
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: 演者等は本年の化学療法学会総会において、各種抗菌剤のbiofilm bacteriaに対する殺菌力について報告した。今回は、その機作について定常期細菌に対する殺菌力と付着菌層透過性の面から検討した。

方法: 一夜前培養した大腸菌の少量をSTB中37°Cで2時間振盪培養した後、遠心で集菌洗浄し、PBSに懸濁して37°Cで1時間培養したものを定常期の細菌とした。この細菌懸濁液に5 MICの各薬剤を添加し、37°Cで2時間培養後の生菌数を測定した。ラットの脇腹皮下に埋込んだtissue cage内浸出液中、もしくはTSB中でmembrane filter上で大腸菌を培養した。その表面に付着大腸菌層を有するmembrane filterで区切られた2つのchamber内の片方に各薬剤を入れ、他方のchamber内に流入する薬剤量を測定し、菌層透過薬剤量とした。抗菌剤は6種類、25品目を使用した。

結果: 1) 同じ種類に属する抗菌剤の各品目は、定常期の細菌に対し同程度の殺菌力を示した。2) 定常期の細菌に対する殺菌力はnew quinolones, carbapenemsの順で強く、penicillins, cepheems, monobactams, aminoglycosidesは弱かった。3) 菌層透過性では、new quinolonesがもっとも優れ、aminoglycosides, monobactamsでは品目による差異があった。4) Penicillins, cepheems, carbapenemsは、TSB中で形成された菌層の透過性は比較的良好であったが、tissue cage内浸出液中で形成された菌層の透過性は低下した。New quinolonesは両菌層を同程度に透過した。

考察: 演者等はさきにbiofilm bacteriaに対するnew quinolones, carbapenemsの良好な殺菌力について報告したが、今回の成績はこれを裏づけるものである。特にquinolonesの菌層透過性における特徴は興味深い。

## 043 敗血症を起こした歯性感染症の1例

太田嘉英・佐々木次郎・高倉 淳

毒島保信・森鼻健史<sup>1)</sup>・小林寅吉<sup>2)</sup>

東海大学医学部口腔外科学教室

<sup>1)</sup> 日立製作所戸塚総合病院歯科口腔外科<sup>2)</sup> 三菱油化ビーシーエル化学療法研究所

化学療法の発展に伴い、重症歯性感染症は減少してきたが、不適切な初期治療後や、広義の免疫不全患者などでは容易に重症例に移行する。歯性感染症より気道閉塞、敗血症およびDICを継発したが、救命可能できた症例を経験したので報告する。

症例: 88歳, 男性

主訴: 口腔底の腫脹

既往歴: 糖尿病 (未治療)

現病歴: 1992年4月7日より左下顎智歯痛のため近医にて歯科処置を受けるも4月8日より開口障害、口腔底部腫脹が出現し4月10日当科来院した。抗菌剤は投与されていなかった。

現症: 強度の開口障害と口腔底部に広範な腫脹を認めた。嚥下はほぼ不能であった。

処置および経過: 同日よりABPC 4g/day点滴投与を開始、口腔内切開により多量の排膿を認めたが、腫脹は軽快しなかった。4月13日、炎症の波及による気道閉塞のため気管内挿管を行い、CPZ 2g/dayを追加した。4月14日、腫脹増大にて口腔外より切開排膿した。4月15日 warm shockとDICとなった。DICに対する治療とともに、原因歯を抜歯し、IPM/CS 1g/dayに変更した。以後急速に全身、局所症状ともに改善した。慢性化した後、デブリードマン施行。炎症は上方外側は咬筋下隙、側頭下まで、内側下方は翼突下顎隙、顎下隙、オトガイ下隙から側咽頭隙、甲狀腺周囲までおよんでいた。術後1か月には経口摂取可能となり退院した。

細菌学的検討: 膿汁、血培より *S. milleri* が検出された。分離菌のMIC, MBC等について検討したが、細菌学的に特殊な菌株とは考えられなかった。本年度、当科でほぼ同様の経過をたどった症例を3例経験し、うち1例を報告した。他の2例も *S. milleri* が検出された。本菌は従来扱いやすい菌とされてきたが、近年、ABPC耐性株の出現も報告されており歯性感染症に十分careすると共に、*S. milleri*の細菌学的性状についてさらに検討を要するものと思われた。

## 054 黄色ブドウ球菌敗血症における分離株のMICと治療成績の比較検討

増田義重・稲松孝思・深山牧子

東京都老人医療センター感染症科

畠山 勤・安達桂子・田中章子

同 細菌検査室

目的: 近年著増している黄色ブドウ球菌敗血症の治療成績について、分離株のMICとの関係から検討したので報告する。

対象・方法: 1979~1990年に経験された黄色ブドウ球菌敗血症のうち、分離株のMIC、治療経過の詳細な検討が可能であった58例(50~95歳, 平均77.8歳, 男性32例, 女性26例)を対象として、治療薬とその効果について検討した。MICは化療標準法に準じて微量液体希釈法により測定した。

成績: 分離株のMIPICに対するMICは、 $<4 \mu\text{g/ml}$  26株、 $4\sim64 \mu\text{g/ml}$  12株、 $\geq 128 \mu\text{g/ml}$  20株で、32株55.2%はMRSAであった。敗血症発症14日以内の死亡率は、MSSAで30.8% (8/26)、中等度耐性MRSAで33.3% (4/12)、高度耐性MRSAで45.0% (9/20)と、高度耐性株の方が死亡率が高かった。分離株の敗血症治療薬に対するMICと治療薬の推定血中最高濃度との比と、予後との関係とをみると、最高濃度が32MICを越える症例では15例中14例(93.3%)が14日以上生存していたが、 $4\sim 32 \text{MIC}$ の症例では死亡率34.8% (8/23)、4MIC以下の症例では死亡率55.6% (10/18)であった。

考察: MRSA敗血症においても、分離株のMICに比べて十分に高い血中濃度が得られた症例では、予後良好であった。高度耐性MRSA検出例では、MSSAないし中等度耐性MRSA検出例よりも予後は悪かったが、妥当な抗菌剤を選択できないことが問題であり、両者の病原性を反映するものではないと考えられた。

## 059 DIC, MOF 状態における各種 Cyto-caine の研究

佐藤 毅<sup>1)</sup>・堀内寛人<sup>1)</sup>・鈴木 茂<sup>1)</sup>  
 河野知久<sup>1)</sup>・朝岡 昭<sup>1)</sup>・和泉 徹<sup>1)</sup>  
 平山晃康<sup>1)</sup>・小笠原弘二<sup>1)</sup>・奥村栄次郎<sup>1)</sup>  
 岩井重富<sup>2)</sup>・田中 隆<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 日本大学板橋病院救命センター

<sup>2)</sup> 同 第三外科

1991年11月から1992年10月までに日大板橋病院救命センターに入院した患者は1,201名、そのうちDICを発症した患者は32名で、septic DICは11例、non septic DICは21例であった。DIC診断基準のうち血小板はnon septic DICでは発症後7日以内にすべて50%以内の低下を示したがseptic DICではその限りではなく、FDPにおいてもnon septic DICでは早期より上昇を示すがseptic症例においてはあまり上昇しない。DIC症例におけるCytocaineを計測しショックとの関係を見るとTNFとIL6の同時検出例に発症例が多かった。それらの症例の経時的変化では両者ともに病態の推移をよく反映した。しかしIL1についてはすべて検出限界以下であった。脳内出血例の血腫内サイトカイン測定ではTNF、IL6ともに高値を示さなかった。凝固線溶系マーカーである血小板、FDPをsepticおよびnon septic DIC症例に対し同一基準で測定しスコア化することは無理があると思われた。病態推移はIL6がよい指標であった。non septic DICの脳内出血例ではTNFやIL6はprimary triggerとは思えなかったが症例を重ね検討する。

## 062 外来における皮膚軟部組織感染症よりの起炎菌および薬剤感受性

小野成夫・田中豊治・竹中能文  
 東京歯科大学外科学講座

対象: 外来を初療として受診した感染性粉瘤, 癰, 癰などの皮膚軟部組織感染症および肛門周囲膿瘍を対象とし, 抗菌剤投与前に起炎菌を同定するとともに薬剤感受性を測定し, 1984年より90年まで2年毎に検討した。

結果: 肛門周囲膿瘍を除く皮膚軟部組織感染症のグラム陽性球菌の検出率は, 近年になるに従い増加する傾向が認められ, これは主要菌種である *S. aureus* の検出率が近年増加する傾向が認められた結果と考えられた。MRSAは検出されなかった。グラム陰性桿菌

の年度別の検出率にはほぼ変化はなく, その主要菌種は, *E. coli* であった。嫌気性菌の検出率は近年になるに従いやや減少する傾向が認められ, その主要菌種は, *Peptostreptococcus* 属および *Bacteroides* 属であった。肛門周囲膿瘍の起炎菌には年度別の変化は認められず, また複数菌感染が多数を占めており, その内訳は, グラム陽性球菌が20%で, その主要菌種は, *E. faecalis* であった。また, グラム陰性桿菌は40%で, その主要菌種は *E. coli* であった。嫌気性菌は40%で, その主要菌種は *B. fragilis* であった。上記主要菌種のペニシリン, 第1, 第2世代セフェム, アミノ配糖体などに対する感受性を検討したところ, *S. aureus* は, PCG, ABPC, CBPC, CEX, CEZ, CFX, GMなどの常用抗生剤に対して近年になるに従い感受性率が低下する傾向が認められた。

考察: 近年, 入院患者の術後感染症の起炎菌としてグラム陽性球菌, 特にMRSAが問題になっているが, 我々の検討ではcommunity acquired infectionである肛門周囲膿瘍を除く初療の皮膚軟部組織感染症の起炎菌でも, グラム陽性球菌, 特に *S. aureus* が増加し, 近年になるに従い常用抗生剤に対して感受性率が低下する傾向が認められた。

## 063 最近2年間におけるMRSAの薬剤感受性について

矢島英代・小栗豊子・三澤成毅  
 順天堂大学附属病院中検

猪狩 淳  
 同 医学部臨床病理

近年, MRSAの薬剤耐性化は著しく, 特に多剤耐性株が増加傾向にある。我々は, 最近2年間の成績より当院患者由来MRSAの薬剤感受性パターンを検討した。

材料および方法: 薬剤感受性測定は, NCCLSディスク法を用いた。MRSAの判定は, MPIP感受性により行い本ディスクに中間(I)または耐性(R)を示したものをMRSAとした。使用薬剤は, PCG, MPIP, CEZ, CMZ, EM, CLDM, GM, TOB, AMK, MINO, OFLX, VCMの12種類である。薬剤感受性パターンの集計は数値同定の原理を利用した。なお, さきのディスク法で中等度感性(MS)または中間(I)のものは, 耐性として集計した。

成績: 2年間に分離されたMRSAは1,981株であり, 約90%は入院由来株であった。OFLX, MINO,

GMについては、診療科により感性率に差が認められた。OFLXでは、1990年より1991年にかけて耐性株増加傾向が認められ、一方MINOでは耐性株減少傾向が、またGMでも軽度ではあるが耐性株減少傾向が認められた。2年間におけるMRSAの薬剤感受性パターンは、VCMのみ感性、他の11薬剤に耐性を示す株がもっとも多く(約38%)、このような株は、糞便、創部などで多く検出されていた。診療科では泌尿器科、外科から多く、一方VCM、MINOのみ感性の株は、小児科、小児外科で多かった。

結論:MINO、OFLX、GMは、MRSA菌株により感受性に相異が認められ、感受性パターンを示すマーカーとして役立つものと思われた。また感受性パターンを数値化すると解析しやすくなり、さらにその他の性状も追加できるため、MRSAの疫学的マーカーとして有用な方法であると考えられる。

#### 064 黄色ブドウ球菌に対するSulfamethoxazoleとTrimethoprimの配合比の研究

畠山靖子・渡辺正治・久保勢津子

菅野治重・米満 博

千葉大学病院検査部

目的:黄色ブドウ球菌に対して、SulfamethoxazoleとTrimethoprimのもっとも効果的な配合比をFIC indexにより検討した。

材料と方法:材料は1990年に全国の国立大学病院で、臨床から分離された黄色ブドウ球菌100株を用いた。うち91株はMRSAであった。使用した薬剤は、SulfamethoxazoleとTrimethoprimの2剤で、MICの測定および併用効果はCa<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>加Mueller-Hinton Brothにチミジン分解酵素を0.21 U/mlを加えた培地を用い、微量液体希釈法により行った。接種菌量は1.5×10<sup>5</sup> cfu/mlで35°C、24時間培養後、菌発育のみられない抗菌剤の最小濃度の組み合わせ点を求めた。SulfamethoxazoleとTrimethoprimの併用時の抗菌剤の必要量の減少の程度を示す指数としてFIC indexで表わし、測定にはCheckerboard法を用いた。

成績:黄色ブドウ球菌100株のうちFIC indexの算出が可能であった株は91株で、FIC index 0.5以下の相乗作用が90株(98.9%)にみられた。特にFIC index 0.25以下の強い相乗作用が74株(81.3%)に認められなかった。FIC index 0.5以上、1以下の部分相乗作用は1株(1.1%)であった。なお不関、拮

抗作用はみられなかった。最小FIC indexにおけるSulfamethoxazoleとTrimethoprimの最適比は1:19が95株中48株(50.5%)ともっとも多く、一管低い1:10前後に17株、一管高い1:40前後に15株のピークがあった。

考察:最小FIC indexにおけるTrimethoprimとSulfamethoxazoleの配合比は1:19前後が95株中48株(50.5%)ともっとも多く、これは現在のST剤の設定条件と同一であり、黄色ブドウ球菌に対し、配合比を変更する必要はないと思われた。

#### 066 寒天平板2倍希釈法によるMIC値の変動およびこれに基づいたディスク法の精度管理について(算出数値とその評定)

金沢 裕

新津医療センター病院内科

倉又利夫

KKニチエー

2倍希釈法の成績は不連続な値でしか示されず、実験条件に左右される生物的反応の表現で、測定値の変動はさけられない。たとえば、Chemotherapy誌上で化療法10<sup>6</sup>接種による*S. aureus* 209 PのCE2に対するMICは6段階の変動幅を示した。また同一MICを示し $\bar{X}-X=0$ でも変動の幅は0でなく2倍希釈法の幅の表現を加える必要がある。MICの対数値は正規分布を呈することが証明されている(金沢:メディアサークル19:261, 1974)。同一MICを示した際の $\bar{X}-X=0$ の変動の幅を示す標準偏差 $\sigma$ は正規分布(0, 1)の $\int f(t) dt$ の0.475に相当するtから求めることができる。したがって真の標準偏差Sは通常のMICの標準偏差に $\sigma$ を加えた値となる。同一菌株MIC測定集計成績(桑原、藤井, 1968)の最小変動幅グループについて棄却限界幅( $\alpha=0.05$ )を求めると、(4.7)<sup>2</sup>の値が得られた。この値をルーチン検査としてのMIC値変動幅としてディスク法の精度管理限界値を化療標準株*S. aureus* 209 P、*E. coli* NIHJに*P. aeruginosa* ATCC 27853を加えて求めた。1) 測定阻止円の管理限界はMICが $M \pm 2S$ に、2) 5回連続測定の際の正確度の管理限界はMICが $2S/\sqrt{5}$ に、3) 精密度の管理限界は正規母集団から5個を選んだ場合の偏位( $d_3$ )を示す数値を適用し最大幅はMICが $\pm 2Sd_3$ に、4) その平均の幅は $\pm 2Sd_3/\sqrt{5}$ にそれぞれ相当する阻止円直径の幅から求められた。繰返し実験による2倍希釈法MICとChemotherapy誌上に

みられる MIC 値から中央値を求めて得られた数値について新たに行った実験について検討評価した。

### 067 小児急性化膿性中耳炎に対する SBTPC 投与例における細菌学的検討

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

東京総合臨床検査センター研究部

杉田麟也

順天堂大学浦安病院耳鼻咽喉科

1992年に実施した小児急性中耳炎に対する SBTPC 投与剤において、以下の細菌学的な結果を得た。

I. 検討方法; SBTPC 投与前においては、中耳分泌物と上咽頭の両方の細菌を検索することとし、以後は上咽頭の細菌の消長を経日的に検索することとした。そして、中耳分泌物からの検出菌は  $\beta$ -ラクタマーゼ産生性と MIC 測定を、上咽頭からの検出菌は  $\beta$ -ラクタマーゼ産生性を検討した。なお、中耳分泌物は鼓膜非穿孔例では穿刺または切開により、穿孔例では外耳道を十分に消毒した後の中耳分泌物を対象とした。

II. 成績; 細菌学的検討が可能な 152 症例の中耳分泌物からは *Streptococcus pneumoniae* 80 株 (52.6%), *Haemophilus influenzae* 45 株 (29.6%), *Staphylococcus aureus* 28 株 (18.4%), *Streptococcus pyogenes* 13 株 (8.6%), *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* 9 株 (5.9%) などが検出されたが、中耳分泌物と上咽頭の両方からの検出菌は *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes* の相関が高く、次いで *M. (B.) catarrhalis* の相関が認められたが、*S. aureus* の相関は低かった。

そして *S. pneumoniae* は PCG-insensitive *S. pneumoniae* (PISP) が 26.3%, *H. influenzae* の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株が 22.2%, *S. aureus* では MRSA が 7.1% に認められた。

一方、上咽頭からは上記の菌種に加えて、 $\beta$ -ラクタマーゼを産生する *M. (B.) catarrhalis*, *S. aureus*, *Haemophilus parainfluenzae* などが高い割合に認められた。

III. 考察; 小児の急性中耳炎中耳分泌物からは PISP が 2 割強に検出されたが、この結果は別報を追認する結果だった<sup>1)</sup>。一方、これらの患者の上咽頭か

らは  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株が高い割合に認められたが、こうした  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株は、小児急性中耳炎における間接的病原性を発揮していることが示唆された。

### 文 献

- 1) 出口浩一: 小児気道系感染症由来 PCG-insensitive *S. pneumoniae* (PISP) の経年的推移。第 66 回日本感染症学会総会 (April, 1992, 東京)

### 068 臨床分離グラム陰性桿菌株に対する AZT の *in vitro* 抗菌力と耐性化の検討

古谷利通<sup>1)</sup>・増田剛太<sup>2)</sup>・外山圭助<sup>1)</sup>

山口 剛<sup>2)</sup>・正司 房<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科大学第一内科

<sup>2)</sup>都立駒込病院

目的: モノバクタム系薬剤である aztreonam (AZT) の、グラム陰性桿菌臨床分離株に対する静菌力 (MIC) と殺菌力 (MBC) を測定した。また、液体培地で AZT を作用させたときの薬剤感受性の変化についても検討した。

材料, 方法: 使用菌株は、駒込病院で最近分離された、*K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, 各 27 株で、寒天、液体培地法の MIC, 液体培地法で MBC を求めた。また、液体培地法での MBC/MIC 比が 4 以下を殺菌的、8 以上を静菌的とした。低濃度 (1/4 MIC) と高濃度 (殺菌的な場合は 1/2 MBC, 静菌的な場合は 4 MIC) の液体培地中での生存菌 (娘株) の親株に対する MIC 値の変化を寒天培地法により求めた。

結果: 寒天培地法による AZT の MIC 値は、*K. pneumoniae* は 0.025~0.1  $\mu\text{g/ml}$ , *Enterobacter* sp. は 0.025~50  $\mu\text{g/ml}$ , *S. marcescens* は 0.025~0.78  $\mu\text{g/ml}$ , *P. aeruginosa* は 0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。また、AZT が殺菌的に作用した菌株は、*K. pneumoniae* は 25/27 株, *Enterobacter* sp. は 22/27 株, *S. marcescens* は 1/27 株, *P. aeruginosa* は 0/27 株であった。娘株の MIC 値が親株の MIC 値に比し、16 倍以上上昇した菌株は高濃度、低濃度で各々、*K. pneumoniae* は 3/26 株, 4/26 株, *Enterobacter* sp. は 5/27 株, 4/27 株, *S. marcescens* は 0/27 株, 3/27 株, *P. aeruginosa* は 0/27 株, 0/27 株であった。特に *Enterobacter* sp. では高度耐性菌の出現が見られた。

結論: AZT は、*K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp.

には殺菌的に、*S. marcescens*, *P. aeruginosa* には静菌的に作用した。また、今回検討した4菌種の中では *Enterobacter* sp. でもっとも耐性化の傾向が見られた。

#### 069 MRSA の伝達性ゲンタマイシン・消毒剤耐性プラスミドについて

笹津備規<sup>1)</sup>・野口雅久<sup>1)</sup>

河野 恵<sup>1)</sup>・出口浩一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京薬科大学・第二微生物

<sup>2)</sup>東京総合臨床検査センター・研究部

目的:メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が院内感染の原因菌として問題となっている。これらMRSAは多くの抗生剤に耐性を示す多剤耐性菌であるばかりでなく、各種の消毒剤にも耐性を示す消毒剤多剤耐性菌でもある。さらに、ある種の抗生剤耐性遺伝子と消毒剤耐性遺伝子は伝達性プラスミド上に存在している。今回、我々は全国の病院から分離されたMRSA 100株の薬剤感受性および伝達性薬剤耐性プラスミドの分布、消毒剤耐性機構等について検討したので報告する。

方法:抗生剤および消毒剤の感受性の測定は日本化学療法学会標準法による抗生剤のMICの測定法(寒天平板希釈法)に従った。薬剤耐性プラスミドの伝達実験はフィルターメイティング法により行った。耐性伝達の受容菌株としてRN 2677株を用いた。コアグラゼ型はデンカ生研にキットを、ペニシリナーゼの産生はβ-チェックを用いた。

結果:全国の病院から分離されたMRSA 100株を用い抗生剤感受性を測定した結果、約60%の株がニューキノロン剤NFLXにもMIC 100 μg/ml以上の高度耐性を示した。伝達性薬剤耐性プラスミドの分布を調べたところ、23株からゲンタマイシン耐性が伝達した。このうち12株からは消毒剤耐性も伝達したが、ペニシリナーゼ産生能の伝達は認められなかった。これらの菌株のコアグラゼ型はII型が74%と多く、III型、IV型、VII型株も存在していた。これらの結果より、伝達性プラスミドは特定の菌株や地域に関係なく全国的に分布していることが明らかになった。

#### 070 Tosufloxacin (TFLX) の臨床分離菌に対する試験管内抗菌力と耐性化傾向

増田剛太<sup>1)</sup>・山口 剛<sup>1)</sup>・秋谷逸雄<sup>2)</sup>

正司 房<sup>2)</sup>・古谷利通<sup>3)</sup>・外山圭助<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>都立駒込病院感染症科

<sup>2)</sup>都立駒込病院臨床検査科

<sup>3)</sup>東京医科大学第1内科

目的・方法:駒込病院で近年分離された臨床菌株に対するTFLXの試験管内抗菌力を測定し、さらに液体培地内でTFLX存在下に培養した後の生存菌(娘株)の感受性を測定し、その親株の感受性と比較して、薬剤作用下での耐性化傾向(Adaptation)を検討した。

成績・結論:①寒天平板法によるMIC:*S. aureus* (54株)ではMSSAの多くがMIC 0.013~0.1 μg/mlと高感受性であったが、MRSAには0.78~6.25 μg/mlあるいはそれ以上とやや高いMIC値を示す菌株が多かった。非チフス性の*Salmonella* (54株)、*S. typhi* (44株)、*S. paratyphi* A (10株)の多くに対するMICは0.006~0.05 μg/mlであった。

*P. aeruginosa* (53株)ではその多くが0.025~3.13 μg/mlを示したが、このうち12株はMIC>200 μg/mlと高度耐性であった。②抗菌様式をMBC/MIC比≤4のとき殺菌的、≥8を静菌的と定義すると、TFLXは*S. aureus*と*Salmonella*(非チフス性、腸パラとも)の多くの菌株に対して殺菌的作用を示したが、*P. aeruginosa*では12/27株に対して静菌的であった。③TFLXを含有した液体培地中に培養した後の菌のMIC変化:親株に比べ娘株が示すMIC上昇を中央値で評価すると、*S. aureus*(MSSA, MRSAとも)で2~4倍であった。*Salmonella*では1~2倍と低値であったが、*P. aeruginosa*では4~8倍とやや大きなMIC値上昇を示した。

#### 071 β-ラクタム剤による緑膿菌のβ-lactamase誘導と薬剤感受性

田村 忍<sup>1)</sup>・長岐為一郎<sup>1)</sup>

松岡喜美子<sup>2)</sup>・福田一郎<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>日本グラクソ(株)筑波研究所

<sup>2)</sup>大阪府立病院臨床検査科微生物

目的:緑膿菌のβ-lactamaseは誘導的であることが知られている。我々は、緑膿菌に抗菌力を示すβ-ラクタム剤を用いβ-lactamase誘導能および誘導時の

薬剤感受性について検討した。

材料と方法: 臨床分離緑膿菌 13 株を使用した。薬剤は CAZ, CPZ, CFS, LMOX, AZT, IPM を用いた。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で行った。 $\beta$ -lactamase の誘導および調製は培養液中に最終濃度 1/4 もしくは 1/8 MIC になるように薬剤を加えて培養し、菌体を超音波処理した後の遠心上清液を粗酵素液として使用した。 $\beta$ -lactamase 活性は CER を基質とした UV 法で測定した。 $\beta$ -lactamase 誘導時の薬剤感受性は薬剤希釈系列に誘導剤として抗生剤を一定濃度加えた平板で MIC を測定した。

結果および考察: 被検菌株の  $\beta$ -lactamase 産生量は CAZ, CPZ, CFS, LMOX, AZT に対する MIC と関連していた。CAZ および IPM の感受性により 4 群に分類し以下実験を行った。各薬剤を誘導剤として用い、誘導時の  $\beta$ -lactamase 活性を各群ごとに比較した。その結果、各群ともに IPM がもっとも誘導能が強く特に CAZ 感受性株では 400 倍、CAZ 感受性 IPM 耐性株では 270 倍の増加が認められた。CAZ 中等耐性株では IPM 50 倍、他の 5 薬剤は 2~10 倍と若干の誘導能が認められた。CAZ 高度耐性株は 6 薬剤ともに 2~4 倍であった。IPM で誘導した CAZ 感受性株の MIC は、CPZ で 23 倍、CAZ で 16 倍、LMOX, CFS, AZT で 4~7 倍それぞれ上昇した。他の薬剤で誘導した場合には MIC はほとんど変化しなかった。また、 $\beta$ -lactamase 非誘導時および IPM 誘導時の酵素活性と CAZ, CPZ, CFS, LMOX, AZT に対する MIC との間に相関が認められた。

以上のように誘導剤に IPM を使用し、 $\beta$ -lactamase を誘導すると、酵素産生量の増加にともない MIC が上昇することが示された。

## 072 緑膿菌 PAO 1 変異株に対する $\beta$ -ラクタム剤の抗菌力

長曾部紀子・野々山勝人・井田孝志

岡本了一・井上松久

北里大医微生物

緑膿菌に対する IPM の外膜透過性 (佐竹等 (AAC 31)) や PBP<sub>s</sub> に対する結合親和性は優れているにもかかわらず、IPM の抗菌力は CAZ に比べて劣る。この点について大屋等 (AAC 35) も塩基性アミノ酸がカルバペネムの抗菌力に影響すると報告しているが、詳しいことは不明である。これらの結果を踏まえ緑膿菌に対する  $\beta$ -ラクタム剤の抗菌力におよぼす因子に

ついて検討した。

材料・方法: 菌株: PAO 1 とその耐性変異株、および臨床分離株に対する IPM, CAZ の影響を調べた。MIC: MH および最小 (MM) 培地での MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) をそれぞれ求めた。 $\beta$ -ラクタマーゼ: 上記培地を用いた IPM で誘導し、UV 法により酵素活性を求めた。

結果・考察: 臨床分離緑膿菌 30 株中 27 株が MM 培地で増殖した。この 27 株に対する  $\beta$ -ラクタム剤の MIC は培地による変動が認められ、特に IPM でその傾向が強かった。PAO 1 より分離した CAZ 中等耐性菌の MIC は両培地間で変動し、IPM 耐性菌は感受性菌の方が中等度や高度耐性菌よりも MM での MIC は MH に比べはるかに低かった。この結果は CE-Pase の誘導の有無を反映したものと考えられた。緑膿菌 PAO 1 と臨床分離緑膿菌 KU-509 の  $\beta$ -ラクタマーゼ (CEPase) を IPM で誘導した結果、至適誘導濃度は両菌株共に 0.1~0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、その最大活性値はいずれの培地でも 1.5~2.5 U/ml であった。しかし誘導がピークに達する時間 (誘導時間) は MH (2 時間)、MM (4 時間) であった。以上のことから、培地間における MIC のずれは薬剤の透過性の影響に加え  $\beta$ -ラクタマーゼ誘導時間の違いを反映しているものと考えられた。したがって、*in vivo* での IPM の MIC は *in vitro* の評価より本来はもっと低いものと推定されよう。

## 073 抗菌剤の蛋白結合率に関する検討

磯畑栄一

浦和市立病院小児科

佐藤吉社

富士重工業健保組合総合太田病院小児科

金 慶彰・横田隆夫・楠本 裕

岩田 敏・秋田博伸・老川忠雄

慶應義塾大学医学部小児科

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

目的: 我々は昨年の本学会総会において、flomoxef (FMOX) の蛋白結合率が、成人に比べ乳児期、特に新生児期で低いことを発表した。また、蛋白結合率は抗菌剤毎にそれぞれ異なることが知られている。今回我々は抗菌剤の蛋白結合率が新生児期で低値であるかどうかを、他の抗菌剤についても新生児と乳児に分けて比較検討した。

対象および方法: 対象は1990年1月から1992年3月までの間に浦和市立病院小児科および富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科に入院した新生児および幼児で、それぞれ細菌感染症およびその疑いで抗菌剤の投与を受けた118例である。検討した抗菌剤は乳児期以降でFMOX 25例, cefotaxime (CTX) 19例, ceftizoxime (CZX) 16例, およびampicillin (ABPC) 19例で計79例, 新生児期でFMOX 14例, CTX 25例の計39例である。測定方法は限外濾過法を用い、総濃度と遊離型の薬剤濃度を測定し、蛋白結合率を算出した。

成績: 乳児期以降の蛋白結合率はそれぞれCTXは62.4~90.5%, CZXは12.9~52.2%, FMOXは17.7~61.7%, ABPCは10.9~53.8%に分布しており、ほぼ成人領域の報告と同様の成績であった。新生児期の蛋白結合率はそれぞれCTXは0.6~71.3%, FMOXは7.5~28.8%に分布しており、成人領域に比較して低値で、1%の危険率で有意差を認めた。各蛋白結合率と血清総蛋白濃度や血清アルブミン濃度に有意な相関は認めず、また新生児期で総ビリルビン濃度との間にも有意な相関を認めなかった。乳児期と新生児期で血清アルブミン濃度には差を認めないにもかかわらず、FMOX, CTXの蛋白結合率に有意差を認めたことから、ビリルビン等のディスプレッサーの存在やアルブミン自体の違いなどが関係していると考えられ、新生児期では抗菌剤の投与量や投与間隔に十分な注意が必要と思われる。

#### 074 経口剤セフェム ME 1207 の小児カルニチン代謝におよぼす影響

ME 1207 カルニチン研究班

藤井良知<sup>\*1)</sup>・千葉峻三<sup>2)</sup>・沼崎 啓<sup>2)</sup>  
森 俊彦<sup>3)</sup>・目黒英典<sup>4)</sup>・森 淳夫<sup>4)</sup>  
豊永義清<sup>5)</sup>・砂川慶介<sup>6)</sup>・佐藤吉壮<sup>7)</sup>  
岩田 敏<sup>8)</sup>・秋田博伸<sup>9)</sup>・岩井直一<sup>10)</sup>

\*代表

<sup>1)</sup>母子化学療法研究所, <sup>2)</sup>札幌医科大学小児科, <sup>3)</sup>国立療養所小樽病院小児科, <sup>4)</sup>帝京大学医学部付属市原病院小児科, <sup>5)</sup>山梨赤十字病院小児科, <sup>6)</sup>国立東京第二病院小児科, <sup>7)</sup>富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科, <sup>8)</sup>国立霞ヶ浦病院小児科, <sup>9)</sup>大和市立病院, <sup>10)</sup>名鉄病院小児科

目的: ME 1207 の側鎖に含まれるピバリン酸 (PA) が小児カルニチン (CRN) 代謝におよぼす影響を検討した。

方法: 5施設においてME 1207の適応と考えられ、informed consentを得た感染症小児16例(8か月~10歳)を対象とした。投与量は3または6 mg/kg, 1日3回, 投与期間は3~19日間で、血中および尿中の遊離および総CRN, Pivaloyl CRN (P-CRN), およびPAをそれぞれRIA, HPLC, GC-MSにより三菱油化BCLにおいて測定した。

結果: 小児にME 1207粒剤を投与した際P-CRNは血液・尿中に全例出現し、投与中止で追跡可能な全例で消失し、血液からは平均4日(1~10日)、尿からは平均4.5日(2~9日)で消失し、血液中の遊離CRNは全例低下傾向を示すが、投与中止後平均2.1日(1~4日)には前値の平均60.2%に回復する。Acyl-遊離CRN比は中止後血液で平均1, 8日以内で平均29.1%, またP-CRN・遊離CRN比は11.9%を示しP-CRN消失前にすでに遊離CRNは十分な量が存在していることを示す。

PAはすべてP-CRNとして尿中に排泄され投与量に見合う高い量が回収されPAの吸収ははなはだ良い。3 mg, 6 mg群を比較すると遊離CRN最低値には用量依存性が認められ、不必要な増量は避けるのが良い。少数例で血液総PAを測定して $4.54 \pm 1.1$ 時間の $\beta T_{1/2}$ を得た。全症例に何ら異常を認めず、標準用量用法を守る限りME 1207細粒は小児に安全に使用されると考えた。

#### 075 新経口セフェム剤CS-807 Eのウサギ口腔組織への移行に関する検討

山口昌彦・佐藤田鶴子・柳井智恵  
石垣佳希・阿部 葵・菊池典久  
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: CS-807 E (CPDX-PR) はすでに他科領域において有効性が確認され、歯科・口腔外科領域においてもその効果が期待されるエステル型新経口セフェム系抗菌剤である。そこでCPDX-PRの歯科・口腔外科領域の組織移行についてウサギを用い、基礎的検討を行ったので報告した。

実験方法: 体重2~3 kgのNEW種ウサギ雄性を24時間前より禁食し、1群3羽を用い、CPDX-PRを20 mg/kgの割合で経口投与した。投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4および6時間の各時点で耳静脈より採取し、血清分離後、試料とした。口腔組織は0.5, 1, 1.5, 2, 3および6時間の各時点で屠殺し

て舌、歯肉、顎下腺、耳下腺、顎下リンパ節、下顎骨および上顎骨を採取し、0.1 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) を加えホモジナイズし、遠心分離後、得られた上清を試料とした。濃度測定は *Morganella morganii* IFO 3848 を検定菌に用いた薄層平板ディスク法による bioassay にて行い、モーメント解析法を用いて薬動学的解析も行った。

結果および考察: 血清の  $T_{max}$  は 1.18 h,  $C_{max}$  は 13.33  $\mu\text{g/ml}$ , 口腔組織では、舌  $T_{max}$  1.45 h,  $C_{max}$  4.19  $\mu\text{g/g}$ , 歯肉  $T_{max}$  1.27 h,  $C_{max}$  11.17  $\mu\text{g/g}$ , 顎下腺  $T_{max}$  1.35 h,  $C_{max}$  3.82  $\mu\text{g/g}$ , 耳下腺  $T_{max}$  1.31 h,  $C_{max}$  4.26  $\mu\text{g/g}$ , 顎下リンパ節  $T_{max}$  1.26 h,  $C_{max}$  3.72  $\mu\text{g/g}$ , 下顎骨 1.29 h,  $C_{max}$  2.44  $\mu\text{g/g}$ , 上顎骨  $T_{max}$  1.22 h,  $C_{max}$  3.49  $\mu\text{g/g}$  であった。CPDX の口腔レンサ球菌に対する  $MIC_{90}$  は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり、血清および各組織ともそれを上回る結果を得た。以上より、本剤は歯科・口腔外科領域においても、効果が十分に期待できることが示唆された。

#### 076 New Oral Cefem CPDX-PR の呼吸器領域における組織移行性について<第2報>

—炎症性パラメーターとの関係—

小林幹夫・桃木 茂・森 博美  
木村光宏・西谷一晃・木代 泉  
中元隆明・飯塚昌彦  
獨協医科大学第一内科

目的: 呼吸器感染症の化学療法に際しては、抗生剤の原因菌に対する感受性ばかりでなく病巣の移行性が重要であると思われる。我々は抗生剤の呼吸器領域への移行性に関して、これまでに BALF 中濃度より評価し、第 37 回本学会総会でも報告した。その結果、組織移行性は炎症の時期や程度により影響を受けることが示唆された。そこで今回は New oral cefem CPDX-PR 投与後の血中、BALF 中濃度および炎症のパラメーターとして同時期におけるそれぞれのシアル酸、 $C_3$  濃度の測定を行いこれらの関係につき対比検討した。

方法: 気管支鏡検査を施行した呼吸器疾患患者 6 例を対象とし、CPDX-PR 200 mg 経口投与約 6 時間後に生理食塩水 30 ml により BAL を行い、BALF を採取、同時期に肘静脈より採血し、BALF 中、血中の CPDX-PR 濃度、およびシアル酸、 $C_3$  濃度を測定しそれぞれの関係につき検討した。

結果: CPDX-PR 200 mg 経口投与約 6 時間後の BALF 中濃度は  $0.11 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ , 血中濃度は  $2.44 \pm 0.86 \mu\text{g/ml}$ , 移行率は  $4.45 \pm 2.38\%$  であった。また、BALF 中への移行性は血中シアル酸、 $C_3$  濃度より BALF 中シアル酸、 $C_3$  濃度と相関傾向を示した。

結論: CPDX-PR の呼吸器領域への移行性は、BALF 中シアル酸、 $C_3$  濃度などの局所炎症を反映するようなパラメーターと関係するものと思われた。

#### 077 Cefditoren pivoxil (ME 1207) 粒剤の腸内細菌叢におよぼす影響

(4 菌種感染マウスにおける検討)

岩田 敏・川原和彦  
国立霞ヶ浦病院小児科

磯畑栄一・金 慶彰・横田隆夫  
楠本 裕・佐藤吉壮・秋田博伸  
老川忠雄

慶應義塾大学医学部小児科学教室

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

小林寅吉

三菱油化ビーシーエル

新しい経口用セフェム系抗生物質である cefditoren pivoxil (ME 1207) 粒剤について 4 菌種感染マウスの腸内細菌叢におよぼす影響を検討した。

対象および方法: 4~6 週齢の雄の ICR 系無菌マウスを用いて *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium breve* を経口投与し腸管内に定着させた 4 菌種感染マウスを作成し、cefditoren pivoxil 粒剤 15 mg/kg を 1 日 1 回、連続 5 日間経口投与し、連日糞便中の生菌数を測定した。また本剤最終投与後 4 時間目にマウスを屠殺して、消化管各部 (胃、小腸上部、小腸中部、小腸下部、大腸) の内容物中の生菌数を測定した。糞便および消化管内容物中の cefditoren 濃度、 $\beta$ -lactamase 活性も同時に測定した。また分離菌株の一部に対して、cefditoren の MIC を測定し、経日的な変動の有無につき検討した。

成績および考察: Cefditoren pivoxil 粒剤投与中の糞便中の菌数はいずれの菌種についても投与開始後 5 日目に軽度の減少が認められたが、4 菌種の中では *E. coli* の減少の程度が比較的大きかった。また 5 日

間投与後の消化管各部の菌数は、コントロールに比較し、4菌種ともに胃、小腸下部、大腸で減少し、小腸中部で増加する傾向が認められたが、いずれも大きな差ではなかった。糞便中 cefditoren 濃度はいずれも検出限界以下であったが、5日間投与後の消化管内容物からは検出され、小腸上部から小腸下部にかけての内容物中の濃度は平均 189~317  $\mu\text{g/g}$ 、大腸内容物中の濃度は平均 32.0  $\mu\text{g/g}$  であった。 $\beta$ -lactamase 活性はいずれの検体も陽性であった。Cefditoren pivoxil 投与前の各菌種に対する cefditores の MIC は *E. coli* が 0.20  $\mu\text{g/ml}$ 、*E. faecalin* が 25  $\mu\text{g/ml}$ 、*B. fragilis* が 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、*B. breve* が 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であったが、薬剤投与中に耐性化する傾向は認められなかった。以上の成績から本剤の4種感染マウスの腸内細菌叢におよぼす影響は比較的少ないものと考えられる。

#### 078 唾液によるニューキノロン (OFLX) 血中濃度モニタリングの検討

柴 孝也・前沢浩美

吉田正樹・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

ニューキノロン薬の吸収、排泄におよぼす制酸剤の影響について種々の検討を重ねている。金属イオン含有の消化性潰瘍剤を併用することにより、腸管吸収阻害が起こり、血中濃度が低下することを報告した。

その際に、唾液中濃度を測定することによりニューキノロン薬の血中濃度モニタリング (TDM) の可能性を知る目的で、血中濃度と唾液中濃度との相関について検討した。

方法は、健康人4名を用いニューキノロン (OFLX 200 mg) 単独投与コントロール群、消化性潰瘍剤 (スクラルファート:  $\text{Al}^{3+}$  含有: SUCR およびコランテル™:  $\text{Al}^{3+} + \text{Mg}^{2+}$  含有: CORN) 併用群における血中および唾液中濃度を HPLC 法により経時的に測定した。

結果はつぎの表に示す。

OFLX with	血中濃度		唾液中濃度		血中・ 唾液中濃度 の相関係数
	$C_{\text{max}}$	AUC	$C_{\text{max}}$	AUC	
—	100%	100%	100%	100%	0.91
SUCR	29.9%	37.5%	27.5%	37.8%	0.89
CORN	55.8%	62.0%	35.7%	48.2%	0.89

これらの結果から金属イオン含有の消化性潰瘍剤併用時に起こる OFLX 血中濃度の低下を唾液によりモニタリングできる可能性が示された。

#### 079 OFLX, LFLX, TFLX の3剤同時服用における歯肉組織内濃度と抗菌力の検討

室木俊美

公立能登総合病院歯科口腔外科

中川清昌・山本悦秀

金沢大学医学部口腔外科学講座

顎・口腔領域臓器へのニューキノロン剤の移行性を知る目的で、OFLX, LFLX, TFLX を用い、3剤同時服用にて組織 (歯肉) 内濃度を測定した。また、口腔内感染症の閉塞膿瘍から分離した菌の OFLX に対する感受性も合わせて報告した。

方法: OFLX (100 mg), LFLX (100 mg), TFLX (150 mg) を同時に (空腹時) 内服させ3時間後に、歯肉を約 0.5 g、血液は 3 ml を抽出し、disk 法による bioassay 法にて測定した。分離菌の MIC は、日本化学療法学会標準法に準じた。

成績: 対象は 10 名で、歯肉組織内濃度は OFLX は平均で  $0.74 \pm 0.44 \mu\text{g/g}$ 、LFLX は  $0.71 \pm 0.41 \mu\text{g/g}$ 、TFLX は  $0.06 \pm 0.09 \mu\text{g/g}$  であった。有意差は OFLX  $\times$  LFLX で NS TFLX に対しては認められた。血中濃度では平均値で TFLX は  $0.99 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$ 、LFLX は  $0.70 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$ 、TFLX は  $0.10 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$  であった。有意差は、歯肉同様 OFLX  $\times$  LFLX は NS TFLX に対しては認められた。つまり、組織内濃度と血中濃度は、ほぼ同値であり、血中濃度を上回ることにはなかった。OFLX の全分離菌 23 株に対する MIC 値は、3.13  $\mu\text{g/ml}$  ですべての菌の発育を阻止していた。高頻度分離菌は *Streptococcus* で MIC は、0.78 と 1.56 に集中しており、*Bacteroides* を始めとするグラム陰性桿菌属に対しては 0.1~0.39  $\mu\text{g/ml}$  であり、グラム陽性球菌よりも感受性が高かった。

結論: ニューキノロン3剤の歯肉への移行濃度は血中濃度を上回ることにはなかったがほぼ同値であった。OFLX に対する分離菌の MIC 値は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  ですべての菌の発育を阻止していた。以上より、OFLX は、口腔外科領域において有用な薬物であると示唆された。

080 FOM 高度耐性 MRSA に対する FOM と FMOX の *in vivo* 併用効果

—併用順序のおよぼす影響—

長谷川裕美・渡辺忠洋\*・江成唯子

春木宏介・柴田雄介・菊池 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

\*明治製菓株式会社総合研究所

目的: 今までに FOM 中等度耐性 MRSA に対する FOM, FMOX の FOM 先行併用効果について報告したが, 今回, 最近増加傾向にある FOM 高度耐性 MRSA に対する併用効果を *in vivo* にて検討した。

材料: 使用薬剤: FOM, FMOX. 使用菌株: 臨床分離 MRSA TW 63 [MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ): FOM > 3,200, FMOX 200]. 使用動物: ICR 系マウス 1 群 10 匹。

方法: 感染 4 および 1 日前に cyclophosphamide をそれぞれ 150, 100 mg/kg 腹腔内投与し作成した白血球減少マウスに, 所定の菌数となるよう 2.5% mucin 加菌液 0.5 ml を腹腔内接種した。感染 1 時間後より FMOX を単独または FOM (50 mg/kg) との併用 (同時または 1 h 時間差) にて ①単回または ②3 回連続 (q 2h) 皮下投与し, 7 日後の生存率より Probit 法にて FMOX の ED<sub>50</sub> 値を求めた。なお, 本菌株に対する FOM の ED<sub>50</sub> 値は単回, 3 回投与とも > 400 mg/kg である。

結果: FMOX の, a) 単独, FOM との b) 同時 c) FMOX 先行 d) FOM 先行併用時の 1 回投与量の ED<sub>50</sub> 値 { ( ) 内は 95% 信頼限界 (mg/kg) } は, ①単回投与では a)~d) のいずれも > 400 であったのに対し, ②3 回連続投与では a) 100 (62.9~159) b) 20.0 (12.3~32.6) c) 12.5 (8.1~19.3) d) 6.4 (4.6~8.9) と, いずれの併用投与とも単独時とは有意差をもって優れた値を示し, さらに d) FOM 先行併用では, 他の併用時とも有意差のある優れた治療効果を示した。

考案: FOM と FMOX は, FOM 高度耐性 MRSA に対しても常用量の連続投与にて, 特に FOM 先行併用時に *in vivo* 併用効果を認めた。MRSA 感染症に対し  $\beta$ -lactam 剤と他剤を併用する場合にも, FOM を先行投与することにより,  $\beta$ -lactam 剤の抗菌効果がより強力なものとなり, 治療効果に反映されるものと考えられる。

081 各種抗菌薬の *in vivo* 効果の検討

戸塚恭一・柴田雄介\*・菊池 賢

江成唯子\*・長谷川裕美\*・清水喜八郎

東京女子医科大学内科

\*同 臨床中央検査部

目的: *In vivo* における抗菌薬の効果は *in vitro* の抗菌力と異なる場合がある。動物における抗菌効果の検討では体内動態がヒトと異なることからその解釈には注意が必要である。マウス大腿感染モデルを使用して肺炎桿菌感染症に対して各種抗菌薬の体内動態を比較的一定とした頻回投与方法にて *in vivo* 効果を検討した。

方法: 薬剤は CAZ, ME 1228, L-627, GM, OFLX を使用した。雌 ICR マウス (25~27 g) に感染 4 日前, 1 日前にサイクロフォスファミドをそれぞれ 150 mg/kg, 100 mg/kg を腹腔内投与して白血球数を減少させた。約 10<sup>6</sup>CFU の肺炎桿菌 BK 株を両大腿に接種して 2 時間後より総投与量 1.56 mg/kg から最大 800 mg/kg までを 24 分割して 1 時間毎に 24 回投与した後, 大腿を除去してホモジェネートを作成して残存菌数を測定した。薬剤投与前値から 1 log<sub>10</sub> 以下および 2 log<sub>10</sub> 以下に減少する総投与量を求めた。MIC は微量液体希釈法にて求めた。

結果: 肺炎桿菌 BK に対する CAZ, ME 1228, L-627, GM, OFLX の MIC はそれぞれ 0.39, 0.05, 0.39, 0.39, 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であった。1 log<sub>10</sub> 以下および 2 log<sub>10</sub> 以下に減少させる総投与量は CAZ が 3.13 mg/kg, 12.5 mg/kg, ME 1228 が 3.13 mg/kg, 12.5 mg/kg, L-627 が 50 mg/kg, 200 mg/kg, GM が 24 mg/kg, > 192 mg/kg, OFLX が 12 mg/kg, 24 mg/kg であった。

考案: 動物を使用した *in vivo* における抗菌効果は *in vitro* の抗菌効果とは異なることがしばしば認められている。その原因の一つには血中濃度半減期の違いがある。今回行った検討では比較的この問題は除外できており, 半減期の違い以外の *in vivo* における抗菌活性の検討ができると考える。neutropenic での今回の検討条件では MIC 値と比較すると L-627, GM, OFLX では他の 2 薬に比較して *in vivo* での効果が低い傾向が認められた。

## 082 キノロン剤の服用時の飲料水についての検討

高橋孝行・国分勝弥

神奈川県衛生看護専門学校附属病院検査科

森田雅之

同 薬剤科

桜井 馨・今井建郎・石田裕一郎

吉川晃司・松本文夫

同 内科

目的:近年、ニューキノロン剤の臨床使用が増加する、一方キノロン剤を乳製品で服用した場合の吸収についての報告がなされている。今回、我々はしばしば服薬時に水以外の飲料水の服用がみられるので、乳製品のほか緑茶についても本系剤吸収、排泄の推移を検討した。

方法:健康成人3人を対象に ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) 200 mg 1回を空腹時水 200 ml による経口単回使用と牛乳および緑茶 200 ml による経口同量単回使用時の吸収性比較検討した。服薬4時間までは食事、飲水を禁じ、それ以後は一定の時刻に同一内容の食事を摂取させた。血清中濃度は服薬後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, および12時間後に測定し、尿中濃度は服薬後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12時間に測定した。

結果:健康成人3名を対象に空腹時に ofloxacin, norfloxacin 各 200 mg を服用時に水、緑茶および牛乳 200 ml と共に経口使用した際の血清中濃度推移、尿中回収率について以下の成績を得た。

1. OFLX+水, OFLX+緑茶, OFLX+牛乳 200 ml 共に経口使用した際の  $C_{max}$  はそれぞれ  $2.09 \pm 0.14$ ,  $1.82 \pm 0.02$ ,  $1.45 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$  であり, AUC は  $12.95 \pm 0.34$ ,  $11.76 \pm 1.76$ ,  $9.53 \pm 1.25 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  であった。牛乳は水による経口使用に比べて平均約 30%の低下がみられた。また尿中回収率はそれぞれ 68.1, 65.5, 62.3%であった。

2. NFLX+水, NFLX+緑茶, NFLX+牛乳 200 ml 共に経口使用した際の  $C_{max}$  はそれぞれ  $0.84 \pm 0.03$ ,  $0.6 \pm 0.01$ ,  $0.45 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$  であり, AUC は  $3.90 \pm 0.18$ ,  $3.42 \pm 0.07$ ,  $2.50 \pm 0.03 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  であった。OFLX と同様に牛乳は水による経口使用に比べて平均約 46%の低下がみられた。また尿中回収率はそれぞれ 30.1, 27.4, 22.3%であった。

以上、今回の検討はニューキノロン剤の副作用や毒

性発現と違って見逃されやすい傾向であるが、本系剤服用時における乳製品、緑茶の摂取により吸収の低下がみられた。ニューキノロン剤使用症例では牛乳、緑茶による服用をさけるべきであり、この点について服薬指導など特別の配慮も必要と考える。

## 083 加熱処理した菌を用いた PCR 法による MRSA の検出

浅井健太郎・岩日朋幸・小此木研二

武田薬品・創薬第三研究所

目的:近年 MRSA の簡易検出法として、MRSA 特有のペニシリン結合蛋白 (PBP 2') の構造遺伝子である *mecA* 遺伝子の一部を PCR 法を用いて増幅させることが試みられている。現在 PCR 用の template DNA として溶菌酵素処理した検体を用いるのが一般的であるが、我々は菌液処理法をさらに簡略化する目的で検討を行った。

方法:Broth培養した *S. aureus* を遠心によって集菌し、あるいは寒天平板上のコロニーを採取し、その菌懸濁液を入れたチューブを沸騰水中に浸して加熱した後の遠心上清を PCR に供した。PCR は *mecA* 遺伝子に相補的な1組のプライマーを設定し、denaturation 94°C 1分, annealing 50°C 2分, extension 72°C 2分を1サイクルとして30サイクル行った。増幅された DNA をアガロースゲル電気泳動で検出した。

結果および考察:菌懸濁液を加熱し、遠心した上清を template DNA として用いて PCR を行ったところ、*mecA* 遺伝子を検出できた。その加熱至適時間は5分であった。検出感度は、菌液を溶菌酵素で処理した場合と比べても遜色はなく、反応チューブあたり少なくとも  $10^3$  CFU の菌数があれば十分であった。臨床分離 MSSA および MRSA について加熱処理した菌液を用いて PCR を行ったところ、MRSA からのみ特異的に *mecA* 遺伝子が検出された。

以上のことから、菌液の加熱処理のみによって PCR に供する DNA 溶液の調製が可能であり、本法が簡便および迅速な MRSA 判定法として有用であると考えられる。

## 089 黄色ブドウ球菌の分離状況と薬剤感受性について (第七報)

—入院由来 *S. aureus* 分離背景について—

富澤和広<sup>1)</sup>・佐藤重明<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>鹿島労災病院薬剤部, <sup>2)</sup>同 内科

目的:我々は第33~38回本学会において1985~1990年の *S. aureus* (特にMRSA) の分離状況, 薬剤感受性, coagulase 型別, 抗生物質の使用状況について報告した。今回引き続き1991年の分離株を加え過去7年間の結果をまとめたので報告する。

対象・方法:1985年1月から1991年12月までに当院(ベット数:300床)臨床検査科各種臨床材料から分離・同定された入院由来 *S. aureus* 802株を用いた。MICは化学療法学会標準法に従いABPC, DMPPC, MCIPC, CET, CEZ, CMD, FMOX, CTM, CFT, NFLX, OFLX, LFLX, MINO, GM, TOB, EM, CLDMの18薬剤について測定した。coagulase 型別試験はデンカ生研を用いた。

結果:ペニシリン系でPIPC, セフェム系で第二世代の増加, 第一世代の漸増, 第三世代の減少傾向が認められた。MRSAの分離状況では1991年で減少傾向が認められるものの, その分離頻度は1985~1991年まで11.3 (8/71), 19.2 (15/78), 61.1 (55/90), 42.0 (37/88), 78.2 (104/133), 85.6 (161/188), 85.1 (131/154)%と1990年以降当院で分離された *S. aureus* の85%がMRSAであった。1991年ではその88.5%がMIC:100 µg/ml以上の高度耐性で多剤耐性を示すに至った。coagulase 型はII型93.1%, 型別不能6.9%の2つの型のみに変遷した。

結論:1990年10月以降, 院内感染予防対策を実施, 医師・看護婦へのMRSAに対する啓蒙, 手指消毒および清掃を行いMRSAの減少傾向が認められたものの分離頻度は依然として高率であった。このような現状を踏まえ科別による抗生物質の使用状況の分析とともにICNの早期実現に向け現在検討中である。

090 MRSA に対するバンコマイシンとST合剤の *in vitro* の併用効果について

古川恵一・後藤美江子・鍛冶佳子

岡 慎一・木村 哲・島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

目的:MRSAによる髄膜炎と動脈内膜炎と敗血症を合併し,バンコマイシンの1週間の投与で治療抵抗性であった1症例に対して,ST合剤(8錠相当/日)を併用後,著効し,治癒した。そこでMRSAおよびMSSAに対するバンコマイシンとST合剤の併用効果について *in vitro* で検討した。

方法:全国16大学病院で分離されたMRSA 47株とMSSA 16株を対象にした。すべての分離株はバンコマイシンとST合剤に感受性良好で,バンコマイシンに対するMICは1.56~3.13 µg/ml, ST合剤に対するMICは0.039~0.156 µg/ml (トリメトプリム)であった。バンコマイシンとST合剤の *in vitro* の併用効果の評価は,7.5%ウマ溶血液と4%NaClを加えたMuller Hinton Brothを用いたチェッカーボード法によりFIC indexを算定して行った。

結果:MRSA 47株については,相加効果16株(34%),不関31株(66%)。MSSA 16株については,相加効果3株(19%),不関13株(81%)であった。相乗効果や拮抗効果はみられなかった。本症例で分離されたMRSAについては不関であった。

結論:バンコマイシンとST合剤の併用では, *in vitro* で,多くの場合各薬剤の独立した効果がみられ,一部では相加的効果がみられた。本症例の場合,薬剤の相乗効果によるよりも,バンコマイシンの透過性の不十分な組織(髄液中など)にもST合剤が良く透過して,MRSAに対して優れた抗菌力を発揮して,協力的に作用した可能性が高い。

今後,バンコマイシンで治療抵抗性のMRSA感染症に対してST合剤を併用することの効果についてさらに検討を要する。

091 MRSA 感染症に対するセフトリアム  
(CTM) とバンコマイシン (VCM) の  
併用効果についての検討

山岡 実

社会福祉法人浴風会病院呼吸器科

目的: VCM は MRSA に対する有力な治療薬の 1 つとされている。しかし、腎毒性をはじめ副作用も認め、潜在的な腎機能低下を有している老年者では十分な配慮が必要である。一方、CTM は VCM との併用で協力的な作用を示すことが基礎的な検討で示されている。本検討は両薬剤の併用による安全で効果的な治療効果を検討することを目的とする。

対象および方法: 感染症を発症し、喀痰、尿、血液から MRSA を検出した入院患者を対象とした。

(A) 基礎的検討: 患者から得た臨床株について CTM, VCM に対する MIC を測定しさらに FIC index を測定した。

(B) 臨床的検討: 体温、咳嗽、喀痰などの症状、白血球数、CRP、Xp などの検査所見および細菌学的所見などの推移を検討した。

結果: 対象患者 10 例の平均年齢は 82 歳であった。検出部位は喀痰 6 例 (うち 1 例は血液からも検出)、尿 2 例、褥瘡 2 例であった。

(A) 8 検体の CTM に対する MIC は 0.78 mg/L が 1 例、他は全例 100 以上であった。VCM に対する MIC は 3.13 mg/L が 1 例、他は 1.56 以下であった。併用により MIC は CTM  $188 \pm 105 \rightarrow 25 \pm 18$  (mean  $\pm$  SD), VCM  $1.32 \pm 0.81 \rightarrow 0.34 \pm 0.9$  と低下した。FIC index は  $0.5 \pm 0.17$  であった。

(B) 臨床効果は著効 5 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。細菌学的効果は消失 6 例、菌交代 3 例、不変 1 例であった。副作用は認められなかった。

まとめ: 1. いずれの MRSA についても CTM と VCM の協力作用を認めた。2. 10 例中 9 例に有効であった。3. 副作用は認めなかった。

092 MRSA に対する ABK と  $\beta$ -ラクタム剤  
の併用効果

蘇武建一・高瀬幸男・川畑敏枝

関野麻紀子・渡辺忠洋・吉田 隆

明治製菓薬品総合研究所

目的: 近年 MRSA 感染に対する治療法が種々検討されている。今回、MRSA に対する ABK と  $\beta$ -ラクタム剤との併用効果について基礎的に検討した。

方法: 使用菌株は MRSA-1936、 $\beta$ -ラクタム剤は IPM/CS, FMOX, CTM 等を用い、

I) ABK 1.56  $\mu$ g/ml と IPM/CS 25  $\mu$ g/ml, FMOX および CTM 50  $\mu$ g/ml との併用時の殺菌作用におよぼす併用順序、添加間隔の影響、

II) ABK 1.56  $\mu$ g/ml を 2 時間作用後、薬剤を除去し、薬剤除去直後、2, 4, 6 時間後に IPM/CS 12.5  $\mu$ g/ml, FMOX および CTM 25  $\mu$ g/ml を作用した場合の菌の増殖におよぼす影響、

を検討した。

結果:

I) ABK と  $\beta$ -ラクタム剤を同時または ABK 作用 1, 2 時間後  $\beta$ -ラクタム剤を作用させた場合、 $\beta$ -ラクタム剤作用 1, 2 時間後 ABK を作用させた場合より菌数減少が著しかった。

II) IPM/CS 12.5  $\mu$ g/ml を作用させた場合、菌数が  $1 \log_{10}$  cfu/ml 増殖するに要する時間は約 4 時間であったが、ABK 1.56  $\mu$ g/ml を 2 時間作用後 ABK を除去し、除去直後 2, 4, 6 時間後に IPM/CS 12.5  $\mu$ g/ml を作用させた場合、それぞれ  $>8$ ,  $>8$ ,  $>8$ , 5 時間であり、明らかに菌の増殖抑制が見られた。また同様に ABK を除去直後、2, 4 時間後に CTM または FMOX 25  $\mu$ g/ml を作用させた場合、CTM または FMOX 25  $\mu$ g/ml を作用させた場合に比べ明らかな増殖抑制時間の延長が見られた。

まとめ:

I) ABK と  $\beta$ -ラクタム剤を併用する場合、同時、または ABK 先行添加が  $\beta$ -ラクタム剤先行添加より優れた併用効果が認められた。

II) ABK 作用、除去後 4, 6 時間後に  $\beta$ -ラクタム剤を作用させても菌の増殖抑制が見られた。

## 093 MRSA 保有者における感染の実態

高橋綾子・四方田幸恵・三浦由美子  
倉林良幸・福村幸仁・小林 功  
井上松久\*

群馬大学医学部臨床検査医学・中央検査部  
\*北里大学医学部微生物学

目的: MRSA の分離状況は、全国的に高まり、依然として猛威をふるっている現状である。しかし MRSA が分離されたからといって、そく感染症に結びつくものではない。

我々は、群大病院で分離された MRSA 保有者の感染の実態を調査したので報告する。

対象: 1991 年 1 月～12 月までの群大病院で分離された MRSA 保有者を対象とした。

結果:

## 1. 医療スタッフ鼻腔内 MRSA 分離状況

医療スタッフ 479 名調査した結果、*S. aureus* 保有者 133 名 (27.3%)、そのうち MRSA 保有者は 18 名 (13.5%) であった。これらはすべて表在性感染であった。

## 2. 科別分離状況

MRSA 保有者は、第 2 外科 25 名、皮膚科 15 名、第 1 内科 13 名の順で計 122 名であった。

## 3. 感染のうちわけ

保有者中、表在性感染と思われた例は 80 例あった。深部感染と思われた例は 33 例、そのうち進展性感染と思われた例は 18 例あった。またそのうち 10 例が死亡に至った。

考察: 入院患者の MRSA 保有者の多くは、なんらかの治療や自然治癒、あるいは保菌者のまま残り重症化しなかった例であった。このことから MRSA が分離されたからといってむやみな抗生剤による治療によらず、自然治癒の方向の検討が必要であろう。

## 096 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・熊本悦明  
西村昌宏・広瀬崇興  
札幌医科大学泌尿器科

大屋 哲  
三共製薬㈱

目的: マクロライド系抗菌薬の clarithromycin (以下 CAM) が抗 biofilm 作用を有する可能性が報告されており、我々も本年の当学会総会で CAM 400 mg 1 日 3 回 3 日間の尿中濃度推移で作用させると、biofilm はほぼ消失することを報告した。今回は erythromycin (以下 EM), roxythromycin (以下 RXM), azithromycin (以下 AZM) が CAM と同様な作用があるかどうかを比較検討した。

方法: 我々の用いている尿中抗菌薬濃度自動シミュレーターは腎盂モデルから膀胱モデルに抗菌薬投与時の尿中濃度推移で作用させることができる。表面に *P. aeruginosa* (MIC: 128  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上) による biofilm を形成させたガラス玉を入れた biofilm disease model に対し本実験装置を用いて CAM 400 mg 1 日 3 回 3 日間投与時の尿中濃度推移で EM, RXM, AZM を作用させ biofilm におよぼす影響を比較検討した。

結果: *P. aeruginosa* の MIC が 128  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上と高く抗菌作用がないため *P. aeruginosa* は 24 時間以内に初期濃度まで増殖傾向を認めた。24 時間目のガラス玉表面の走査電顕象は EM, RXM, AZM のそれぞれの場合とも CAM 作用時と同様に *P. aeruginosa* は消失しないが細胞間の glycocalyx は消失しており多数の菌が単個菌の状態で付着しているのが認められた。

考察: EM, RXM, AZM の尿中移行率は低いため尿路感染症に使用することは現実的ではないと考えられる。しかしそれらを CAM 400 mg 投与時の高い尿中濃度推移で作用させた場合には、*P. aeruginosa* biofilm に対して CAM と同等の消失効果が認められた。

## 098 Tosufloxacin (TFLX) の性行為感染病原体に対する効果について

原島康壽・臼井幸男・石田俊哉

日原 徹・河村信夫

東海大学医学部泌尿器科学教室

ニューキノロン系抗生剤は、尿中排泄率が高く経口投与剤であっても高い腎組織濃度が得られるためSTD（性行為感染症）をはじめ泌尿器科領域の感染症に幅広く用いられている。

今回、このニューキノロン系抗生剤の中でも強い抗菌力を持つと言われているTFLXトスフロキサシンを用いてSTDのうち、淋菌、クラミジアだけでなく、*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*を含めた各種尿道炎症病原体に対する効果を調査し、その有効性について検討した。

対象は1990年1月から1992年8月までに東海大学病院泌尿器科を受診した者のうち、尿道炎症病原体を認めた患者計33名とした。

TFLXの投与は原則として450mg分3とし、7～14日間にて有効判定を行った。

結果は、

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	5例
<i>Chlamydia trachomatis</i>	5例
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	9例
<i>Mycoplasma hominis</i>	15例

に対しそれぞれ効果判定を行い全例に有効であり、今回のTFLXの有効率はこの4種の病原体に対し100%ということとなった。

以上よりニューキノロン系抗生剤のTFLXは、淋菌やマイコプラズマだけでなく、*Ureaplasma urealyticum*や、*Mycoplasma hominis*にも効果があり、淋菌性、非淋菌性を含めた尿道炎症全般にきわめて良好な効果を示すことが期待できると言うことができる。

## 102 Chorioamnionitis に対する flomoxef (FMOX) の臨床的検討と腔分泌物中の Fetal fibronectin の変動

千村哲朗・平山寿雄

小田隆晴・斉藤憲康

山形大学医学部産婦人科

目的: Preterm PROM・切迫早産に合併するChorioamnionitisの診断と治療法は、現在、周産期医学に

おける重要な問題であるが、化学療法とトコライシスは基本的薬物療法といえよう。入院時の初期治療に対する抗生物質の選択と投与法は重要であり、flomoxef (FMOX) の臨床的効果と新しい診断法であるfetal fibronectin (FFN) の早産予測の診断マーカーとしての意義を検討した。

方法: 山形県内産婦人科4施設に入院したpreterm PROM・切迫早産(N=43)を対象とし、chorioamnionitisの治療の目的にFMOXの2～4g/日の点滴投与と、トコライシスの併用による臨床効果を検討した。感染マーカーとしてWBC, CRP, ESRの検査、細菌学的検査を行い、腔分泌物中のFNNの変動をPTD Check™ Enzyme Immunoassay (Adeza Biomedical社)の定性検出キットにより測定した(N=11)。

成績: 切迫早産に対する治療効果では、早産7/26(26.9%)であり、preterm PROMのlatent period >8日は6/13(46.2%)であった。FNNの変動から予後を検討するとFMOX投与により低下する症例もあり、臨床経過を反映している。

結論: Chorioamnionitisの治療および予防に対する初期治療剤としてのFMOXの投与の有用性は高く、またFNNの変動はCRPとともに感染マーカーとしての意義づけが必要である。

## 103 MRSA に対する 抗菌薬療法の検討

VII. arbekacin (ABK) 存在下のMRSAの再増殖について

青木泰子・柏木平八郎・林 英生

筑波大学臨床医学系内科, 基礎医学系微生物

目的, および方法: ABKの存在下でのMRSAの再増殖の臨床的意義を解明するため、臨床分離株を用いて、再増殖の惹起される条件と、再増殖菌の細菌学的性質を検討した。

結果: ABKのMICが0.5～2μg/mlのMRSA10株につき、time-kill curveを観察した結果、全株で、約1/2～4MICの範囲で再増殖が観察された。すなわち、接種菌量10<sup>6</sup>CFU/mlの場合、培養開始後3～9時間は菌数が減少(1/1,000以下)し、その後増加して、24時間後には、10<sup>7</sup>～10<sup>8</sup>CFU/mlとなることを確認した。再増殖は培養温度32°Cでは37°Cよりやや起きにくく、42°Cではやや起きやすい傾向が認められた。再増殖したMRSAに対するABKのtime-kill curveを観察すると、高濃度で再増殖したMRSAほ

ど、ABKの殺菌効果が不良になることが示された。

再増殖菌のコロニーには著しい大小不同が認められた。再増殖菌の増殖速度は親株と比して遅延しており、大小のコロニーを鈎菌して分離すると、小コロニーの増殖速度の遅延が明らかであった。これらの増殖速度の差は培地に7.5%食塩、または、2.5% phenol redを添加するとより顕著となった。小コロニーはマンニット食塩寒天平板での発育がきわめて遅く、平板上のコロニーのマニット分解性が不明であったが、アピスタフ、スタフィオグラム等の同定キットにより液体培地で観察するとマンニット分解能が認められた。また、コアグラゼ陽性、カタラーゼ陽性が確認されたが、DNaseは陰性が弱いと考えられた。

考察: MIC以上のABKの存在下でのMRSAの再増殖が確認された。再増殖するMRSAは増殖速度が遅いなど、一部親株と性質を異にしており、再増殖現象とABKの臨床効果との関連についてはさらに検討する必要があると考えられる。

#### 104 MRSAに対するセフメタゾールとバンコマイシンの *in vitro* 併用効果

宇津井幸男<sup>1)</sup>・土門春樹<sup>1)</sup>・高下正代<sup>1)</sup>  
石井千加<sup>1)</sup>・川田晴美<sup>1)</sup>・安田 紘<sup>1)</sup>  
横田 健<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>三共株式会社・生物研究所

<sup>2)</sup>順天堂医療短期大学

目的: バンコマイシン (VCM) との併用により、高度耐性MRSAに対するセフメタゾール (CMZ) の *in vitro* 抗菌活性増強のため。

方法: (1) MIC; 臨床分離のMRSA 33株に対し、寒天平板希釈法で行った。(2) 殺菌曲線: ①添加薬剤量の相違, ②薬剤添加時期の相違, ③グラム陰性菌との混合培養, を検討した。(3) PBP; VCMを作用させたMRSAから超音波処理で膜画分を調製し、<sup>14</sup>C-PCGでPBPの量的変化とCMZのIC<sub>50</sub>を調べた。

結果: (1) 抗菌力の増強; ①CMZはVCM 0.39 μg/ml共存時、MICが2~8管良好となり、80%の株に6.25 μg/ml以下を示した。②CMZ+VCMはcheckerboard法でminimum FIC indexが0.19~0.63を示し、80%の株に相乗作用を有していた。(2) 殺菌作用; ①CMZ 1/16~1/2 MIC+VCM 1/4 MIC添加ではCMZ濃度に対応した殺菌作用の増強を示した。②CMZ 1/4 MIC+VCM 1/4 MICの同時添加, およびCMZ先行添加では強い殺菌作用を示した。③

CMZ 1/4 MIC+VCM 1/4 MICではMRSAのみならず *E. coli*, *B. fragilis* に対しても強い殺菌作用を有していた。(3) PBP; 各PBPともVCM 1/32~1/2 MICに対応して量的に減少し、CMZはPBP 2'に対しても小さいIC<sub>50</sub>値を示した。

考察: CMZとVCMの併用は高度耐性MRSAに協力作用を示すことと、混合感染を起こすグラム陰性菌にも抗菌活性を示すことが特長で、今日でもVCM耐性株は報告されていないため有用性は高いものと考えられる。

#### 105 難治性気道感染症に対するキノロン系抗菌剤とclarithromycin (CAM) 併用療法の臨床的検討

太田見宏・大垣憲隆・三浦 洋  
小林 治・武田博明・小林宏行  
杏林大学第一内科

いわゆる難治性気道感染症においては、細菌biofilmの局在が関与していることが多い。一方、我々は、*in vitro* 実験系で、緑膿菌biofilmにおいて、キノロン系抗菌剤とCAMの併用がbiofilm中緑膿菌を有意に殺菌することを報告した。かかる背景にもとづき、今回、いわゆる難治性慢性気道感染症に対するこれら併用療法の有用性を検討した。

方法: 症例は40歳以上の慢性気道感染症例のうち、前投与と抗菌投与にもかわらず、喀痰中起炎菌が3か月以上持続した15例を対象とした。キノロン系抗菌剤は、原則としてciprofloxacinあるいはofloxacinおよびtosufloxacinを用い、これにCAM 200~400 mg/日を併用した。現在までの投与期間は2週間~10か月間である。この間における臨床効果は、症状、所見の推移および起炎菌の消長を観察した。

結果および小括: 臨床的には、喀痰・喘鳴・呼吸困難などの改善が、現在のところ約60~70%の症例にみられている。細菌学的には、現在3例において菌消失を認めた。最終的に除菌しえた例と除菌しえなかった例に分けてその臨床的背景を分析する。

## 106 小児血液・悪性腫瘍患者感染症に対する imipenem/cilastatin の治療評価

藤田晃三・吉河道人・坂田葉子  
武田武夫・畑江芳郎・我妻嘉孝  
北海道小児悪性腫瘍感染症研究会

目的: Imipenem は広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を示し、血液・悪性腫瘍患者感染症に対し単独で有効性が期待される。我々は小児患者で imipenem/cilastatin sodium の臨床効果と安全性に検討を加えた。

対象と方法: 対象は 1990 年 6 月から 2 年間に旭川医大・国立札幌、市立札幌、札幌厚生、市立苫小牧、帯広協会、帯広厚生、釧路赤十字病院小児科に入院した血液・悪性腫瘍患者で、顆粒球減少があるかそれが予測され、発熱などから感染症罹患が疑われた患者である。薬剤は生理食塩水に溶解、30 分点滴静注した。臨床効果は高久らの基準に従って判定した。

成績: 患者は男 36 例女 24 例、年齢  $7.1 \pm 3.7$  歳、体重  $26.9 \pm 14.2$  kg であった。投与量は  $76.2 \pm 15.4$  mg/kg/day、投与期間  $8.4 \pm 3.6$  日で、総投与量  $16.4 \pm 15.4$  g であった。基礎疾患と例数は、急性リンパ性白血病 24、急性非リンパ性白血病 14、神経芽細胞腫 9、悪性リンパ腫 5、ウイルス腫瘍 3、その他 5 であった。感染症と例数は敗血症 6、敗血症疑い 37、肺炎 7、気管支炎 3、腸炎 3、その他 4 であった。有効率は全体で 80% (48/60)、先行抗生剤無効で本剤に変更された例の有効率は 79.2% (19/24) で、本剤だけ治療された例の有効率 80.6% (29/36) と差がなかった。好中球数と有効率では、投与前後とも好中球数が  $\leq 100/\text{mm}^3$  の例の有効率 53.8% (7/13) は、その他の例の有効率 87.2% (41/47) より有意に低かった。副作用は悪心・嘔吐 1 例、嘔吐・下痢 2 例合計 3 例 (5%) に、検査値異常は血清 GOT 高値 1 例、血清 GOT・LDH・Al-P 高値 1 例合計 2 例 (3.3%) に認めた。

結論: Imipenem 投与の小児血液・悪性腫瘍患者感染症に対する有効率は 80% と高く、特に他剤無効例に対し有用と考えられる。

## 107 CS-807 E の細菌性眼感染症に対する臨床的評価

大石正夫  
新潟大学医学部眼科  
松田英彦  
北海道大学医学部眼科  
CS-807 E 眼科領域研究会参加施設 9 施設

目的: 経口用セフェム系抗生剤である CS-807 E (cefpodoxime proxetil, CPDX-PR) の眼科臨床応用のために、基礎的、臨床的検討を行った。

方法:

1. 臨床的検討は、北海道大学、新潟大学の眼科および各大学の関連病院の眼科、計 9 施設を受診した細菌性眼疾患患者に、本剤を原則として 1 回 100 mg 1 日 2 回食後に内服せしめて、臨床検討を行った。

2. ヒトの眼内動態として、眼房水および瞼板組織内への移行濃度を測定した。

結果:

1. 臨床的評価: 眼瞼炎 (4)、麦粒腫 (32)、瞼板腺炎 (18)、眼瞼腫瘍 (8)、慢性涙囊炎 (16)、急性結膜炎 (2)、角膜炎 (4)、角膜潰瘍 (8) の計 92 例に投与して、著効 44 例、有効 39 例、やや有効 5 例、無効 3 例、判定不能 1 例の結果がえられた。

有効率は 90.2% であった。初診時の検出菌でグラム陽性菌 (37) は 91.7% の菌消失率、グラム陰性菌 (14) は全株が消失した。副作用は 96 例中 5 例 (5.2%) に倦怠感、胃腸障害、発疹などがみられた。臨床検査値異常は 28 例中 1 例 (3.6%) に血小板数の減少が認められた。

2. ヒト前房水内へは 100 mg 投与で血清濃度の 4.67%、200 mg 投与では 4.43% の移行率を示した。瞼板組織へは 200 mg 投与の 1 例に移行率 48.5% が認められた。

結論: CPDX-PR は従来の経口セフェム剤に比べて、より少量の 1 日 2 回投与により外眼部化膿症に十分有効であった。

## 108 眼科領域における S-1108 の基礎的・臨床的検討

原 二郎<sup>1)</sup>・大石正夫<sup>2)</sup>・松山秀一<sup>3)</sup>

田澤 豊<sup>4)</sup>・玉井 信<sup>5)</sup>・藤原隆明<sup>6)</sup>

佐々木一之<sup>7)</sup>・長谷川栄一<sup>8)</sup>・栗本晋一<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup>近畿中央病院, <sup>2)</sup>新潟大学, <sup>3)</sup>弘前大学, <sup>4)</sup>岩手医科大学, <sup>5)</sup>東北大学, <sup>6)</sup>杏林大学, <sup>7)</sup>金沢医科大学, <sup>8)</sup>香川医科大学, <sup>9)</sup>山口大学

経口セフェム系抗生物質 S-1108 の眼科領域における基礎的・臨床的検討を行い以下の成績を得た。

基礎的には成熟家兎に 20 mg/kg を経口投与し血漿中移行を対照に前房水および眼組織移行の検討を、臨床的には外眼部感染症を中心に本剤を 1 回 75 mg から 200 mg, 1 日 3 回の 1 週間投与で有用性を検討した。

家兎の眼組織移行は血液、涙液、前房水で投与後 1～2 時間にそれぞれ 1.44, 0.41, 0.21  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値であった。また、外眼部組織濃度は 0.41～4.15  $\mu\text{g/g}$ , 眼内部組織濃度は 0.19～6.83  $\mu\text{g/g}$  であった。

臨床的には眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、涙囊炎、結膜炎、角膜炎等ら合計 130 例にて検討、そのうち 123 例が評価可能症例であり、全体の有効率は 85.4% であった。細菌学的には *S. aureus* 8 例, *S. epidermidis* 18 例, Anaerobes 14 例等が分離され全体の消失率は 87.9% であった。

副作用として 5 例の腹部膨満感および下痢等の胃腸症状が、また臨床検査値異常は、GPT の上昇および尿糖陽性が各 1 例に見られたが、いずれも投与終了にて消失あるいは正常化していた。

以上の成績より S-1108 は、眼組織移行も良好で眼科領域各種感染症に対して 1 回 100 mg から 150 mg の 1 日 3 回投与にて有用な薬剤の 1 つと考えられた。

## 110 薬剤濃度シミュレーションシステムによる $\beta$ -ラクタム剤の殺菌効果と *in vivo* 効果

辻 明良・久家智子\*・金子康子

山口恵三・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室, \*同 医療短期大学

濃度シミュレーションシステムを用いて、緑膿菌に対する  $\beta$ -ラクタム剤の殺菌効果を検討し、マウス全

身感染モデルでの防御効果との相関性を検討した。使用薬剤は cefoperazone, cefsulodin, ceftazidime, aztreonam, imipenem/cilastatin で、マウス血清濃度推移 (25 mg/kg, S.C.) をコンピュータで制御するシステムを用い、接種した *P. aeruginosa* E7 ( $10^4$  cfu/ml) の生菌数を経時的に測定した。*In vivo* 効果はマウス腹腔内に接種し、1 時間後に薬剤を投与し、7 日後の生残率により ED<sub>50</sub> を算出した。その結果、治療効果における薬剤の ED<sub>50</sub> でもっとも小さい値を示したのが imipenem で、次いで aztreonam, ceftazidime の順であった。濃度シミュレーションでの殺菌効果は薬剤添加後、各薬剤とも生菌数の減少がみられ、薬剤濃度がなくなると再増殖が認められた。しかし、薬剤により再増殖抑制効果がみられ、その程度は異なっていた。強い殺菌度を示したのが、imipenem, aztreonam で、接種時の菌数を -2 log 維持する時間は imipenem が長く、次いで、aztreonam, ceftazidime であった。また、AAKC (area above kill curve) が大きいのは imipenem で、次いで aztreonam, ceftazidime であった。*In vivo* 効果との相関性では AAKC との相関が高く、相関係数  $r = -0.955$  であり、次いで殺菌維持時間、とくに -2 log 維持時間で、 $r = -0.922$  であった。濃度シミュレーションでの殺菌効果は *in vivo* 効果を推測する有用な一方法である。

## 111 慢性副鼻腔炎に対する lomefloxacin (LFLX) の使用経験

田中久夫

厚生連長岡中央病院耳鼻咽喉科

1991 年 9 月～1992 年 8 月の 1 年間に厚生連長岡中央病院耳鼻咽喉科にて治療した、15 歳以上の慢性副鼻腔炎患者 50 例を対象とした。40 例は、通常の慢性副鼻腔炎の評価のごとく 2 週間にて臨床的評価を行い、手術の対象となるような重症の 10 例は、8 週間の投与にて評価した。投与量はすべての症例で LFLX 200 mg 1 日 2 回 (400 mg) とした。評価方法は通常どおり、自覚症状、他覚所見、X 線所見、鼻腔通気度検査、細菌学的検査および副作用について観察した。成績は、2 週間評価群では、自覚症状において中等度以上改善が嗅覚障害以外で 40～60% が多く、軽度改善以上が 60～80% となった。嗅覚障害は改善率が低く軽度改善以上でも 20% 程度であった。他覚所見の改善は、自覚症状の改善よりやや低いほぼ同様の改善度を示した。X 線所見では陰影が中等度以

上改善した症例がかなりあった。鼻腔通気度検査では、20%以上の改善は約半数に認められた。細菌学的には、*H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pyogenus* の感染は有効率、除菌率が高かった。*P. aeruginosa*, MRSA では低い、セフェム系よりは有用性が高いようであった。通常は手術の適応となる8週間投与群では、4例で手術を施行せずに自覚所見やX線の改善をみた。慢性副鼻腔炎では、LFLXの長期投与で短期的に期待できない効果があった。なお光線過敏症を含め副作用は全例認められなかった。

## 112 化膿性骨髄炎モデルにおける TFLX の 予防・治療効果

山城芳子・布目雅子

高畑正裕・保田 隆

富山化学工業株式会社総合研究所

林浩一郎

筑波大学臨床医学系整形外科

目的: ニューキノロン系抗菌剤は、その優れた抗菌力から整形外科領域の感染症においても有用性が期待される薬剤である。そこで、実験的に化膿性骨髄炎を作製し、TFLXの予防・治療効果を整形外科領域の感染症に適応を有しているLFLXと比較した。

方法: ICR系雄性マウス(4週齢)を用い、尾静脈より*S. aureus* F-1478株の生理食塩水調整液を $10^7 \sim 10^8$  CFU/mouse接種した。薬剤は菌接種の1時間前あるいは1および3時間後に25 mg/kgを経口投与し、経日的に大腿骨を摘出し菌数を測定した。

結果・考察: 菌接種1日後に大腿骨当たり $10^5$  CFUの菌が検出され、28日後もすべてのマウスの大腿骨から菌が検出された。菌接種7日後のX線像では骨膜反応・透明巣の形成と周囲の骨硬化が、病理組織像では好中球の浸潤・骨細胞の壊死・骨新生が観察され、骨髄炎モデルとして使用できることが確認された。TFLXを菌接種の1時間前と3時間後の2回、あるいは1時間後に1回投与すると優れた効果が得られ、7日後でも大腿骨当たりの菌量は $10^3$  CFUで無治療群との有意差が認められた。菌接種1時間前の投与でも3日後までは無治療群との有意差が認められ、ある程度の予防効果が得られた。一方、LFLXではいずれの投与系でも菌数の減少は認められなかった。大腿骨内の薬剤濃度は、TFLXでは少なくとも4時間後まで4 MIC (MIC 0.2  $\mu$ g/ml) 以上を維持していたが、LFLXでは2 MIC (MIC 3.13  $\mu$ g/ml) 以上の濃

度に達することはなく、このことが予防・治療効果に反映しているものと思われた。以上の結果より、TFLXは化膿性骨髄炎の予防・治療に有用な薬剤と考えられた。

## 113 OFLX の intracellular killing (細胞内殺菌) 増強作用に対する G-CSF と GM-CSF の影響の検討

西園寺克

順天堂大学臨床病理

小林寅詔・佐藤弓枝

三菱油化ピーシーエル化学療法研究室

目的: ニューキノロンは好中球(顆粒球)の intracellular killing (細胞内殺菌)を増強することが知られている。G-CSFとGM-CSFは顆粒球の貪食能および活性酸素産生能を高める作用を持っている。OFLXの細胞内殺菌に対するG-CSFとGM-CSFの影響を検討したので報告する。

方法: 健康成人のヘパリン加静脈血をデキストラン処理後の顆粒球と*E. coli* ATCC 25922の菌液をゼラチン添加Hanks液に調整した。OFLXは最終濃度1, 2, 4 MIC, G-CSFおよびGM-CSFは*in vitro*で最大効果得られる50 ng/mlを最終濃度とした。顆粒球と血漿を等量混和後に4%の菌液を添加し9 mlとし、全量は10 mlとした。35°Cで加温し、加温時間を洗浄前は1または2時間として、洗浄後は0.5, 1, 2時間として顆粒球中の生菌数を測定した。

結果: OFLXの濃度が、1 MICでは殺菌作用は見られず、4 MICでは $10^{-3}$ 以上の殺菌作用が認められた。洗浄前の加温1時間では殺菌作用が見られず、2時間で殺菌作用が認められた。G-CSFまたはGM-CSF単独添加では、今回の加温時間内では、細胞内殺菌の増強は、認められなかった。OFLXの最終濃度2 MICにG-CSFまたはGM-CSFを添加後(n=5)は、 $10^{-1} \sim 10^{-3}$ 程度の殺菌作用が認められたが、明らかな殺菌作用の増強は確認できなかった。

考察: OFLXの細胞内殺菌の増強作用には、濃度依存性と時間依存性が認められた。OFLXの細胞内殺菌の増強作用を短時間で確認する今回の実験系ではG-CSFとGM-CSFの効果は、確認できなかった。

114 ヌードマウス可移植性ヒト胃癌株を用いた腫瘍片同所的移植法による転移系の作製と実験的免疫化学療法

栗原直人・久保田哲朗・古川俊治  
渡邊昌彦・加瀬 卓・才川義朗  
郭 宗宏・藤田 伸・山本貴章  
寺本龍生・石引久弥・北島政樹  
慶應義塾大学医学部外科

外科治療において転移は重要な問題であるが、ヒト胃癌の転移モデルとして確立された系は少ない。我々は、ヌードマウスにヒト胃癌の腫瘍片を同所的に移植する方法によりヒト胃癌の転移モデル系を作成し、本系を用いて、SC-1-NU (名古屋大学第二外科分与の胃癌株) に対する実験的免疫化学療法を行った。薬剤は、移植後 7 日目に 5-fluorouracil, mitomycin C (以下 5-FU, MMC と略す) の腹腔内投与を行い、OK-432 は移植後 5 日目から 9 日目まで 1 KE/マウスを連日腹腔内投与した。判定は移植後 28 日目に行った。

5-FU, MMC の効果は、局所の腫瘍増殖を投与量に依存して有意に抑制したが、最大耐用量の 1/2, 1/4 では肝転移を減少させることはできず、最大耐容量投与により局所の腫瘍増殖抑制が対照群の 90% 以上になった場合にのみ肝転移を抑制した。OK-432 単独投与では肝転移に対する抑制効果は有意に認められたが、局所の腫瘍増殖抑制は軽度であった。一方、5-FU, MMC と OK-432 の併用では局所の腫瘍増殖は相乗的に抑制され、肝転移も抑制された。NK 細胞活性は腫瘍移植後一時的に低下したが対照群では徐々に回復した。5-FU, MMC の投与群では NK 細胞活性の回復が著しく遅れるが、OK-432 投与併用群では対照群と差を認めなかった。

本系は、局所での腫瘍増殖、浸潤過程を含む自然な転移系であり、ヒト胃癌の転移に対する免疫化学療法の治療実験系として有用であると考えられた。

115 ヌードマウス可移植性ヒト乳癌株を用いた実験的内分泌化学療法

渡辺 修<sup>1)</sup>・芳賀駿介<sup>1)</sup>・清水忠夫<sup>1)</sup>  
飯田富雄<sup>1)</sup>・今村 洋<sup>1)</sup>・小林浩司<sup>1)</sup>  
木下 淳<sup>1)</sup>・梶原哲郎<sup>1)</sup>・久保田哲朗<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>東京女子医科大学付属第二病院外科  
<sup>2)</sup>慶應義塾大学外科

目的: 乳癌に対する内分泌化学療法として tamoxifen (TAM) と 5-FU を用い、これらの併用による抗腫瘍効果の作用機作について Estrogen Receptor (ER) および DNA を解析することにより検討した。

材料および方法: 6 週齢の雌ヌードマウスの背部皮下にヒト乳癌細胞株 R-27 を移植、推定腫瘍重量が 100 mg に達した時点で実験を開始した。治療群は、TAM を 5 mg/kg で 3 日隔に 6 回筋注した ATM 群、5-FU を 60 mg/kg で 4 日隔に 3 回腹腔内投与した 5-FU 群、両者を併用した併用群の 3 群である。治療開始後 21 日目で腫瘍を摘出し、DCC 法により ER を測定。また、フローサイトメトリーにより S 期の割合 (%S) を求めるとともに、proliferative cell nuclear antigen (PCNA) の免疫組織化学的染色による陽性細胞数の割合を算出し、TAM と 5-FU の併用効果が DNA 合成に与える影響についてみた。

結果: 各治療群とも無治療群に比べ腫瘍の増殖を抑制したが、併用群では、TAM と 5-FU の相乗効果が認められた。ER 値では、無治療群に比べ、TAM 群、5-FU 群ともに低値となったが、併用群では、ER の低下がより著明となった。%S および PCNA 陽性細胞数の割合では、対象群と比較して各治療群で減少していたが、治療群間では差はみられなかった。

考察および結論: DNA 合成期の細胞数の割合が各治療群間で差がなかったことから、TAM と 5-FU の併用効果は、DNA 合成阻害によるものではないことが示唆された。すなわち、5-FU から FUMP, FUTP を介する RNA 阻害において併用効果が発揮されている可能性があり、その効果が特に TAM に感受性のある ER 陽性細胞にみられたと考えることができる。

### 116 新鮮手術材料とヌードマウス継代腫瘍における抗癌剤感受性の比較

浅沼史樹<sup>1)</sup>・山田好則<sup>1)</sup>・山田高也<sup>2)</sup>  
 鈴木由美子<sup>2)</sup>・鈴木達夫<sup>2)</sup>・高島純哉<sup>1)</sup>  
 河瀬 勇<sup>1)</sup>・佐野哲郎<sup>1)</sup>・上里一雄<sup>1)</sup>  
 豊田 元<sup>1)</sup>・宮川 健<sup>1)</sup>・黒河輝久<sup>1)</sup>  
 河村栄二<sup>1)</sup>・久保田哲朗<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>北里研究所病院外科

<sup>2)</sup>同 バイオ

<sup>3)</sup>慶應義塾大学医学部外科

目的: 新鮮手術材料を対象としたSDI抗癌剤感受性試験を行い、同時に移植したヌードマウスで増殖可能となった腫瘍の抗癌剤感受性とを比較検討することにより、抗癌剤感受性試験を新鮮手術材料を用いて行うことの意義について検討した。

対象と方法: 対象は1987年から1990年にかけて北里研究所病院でSDI抗癌剤感受性試験を行い、同時に移植したヌードマウスで増殖、継代が可能となった5例である。内訳は大腸癌2例、胃癌1例、腎癌1例、縦隔腫瘍1例であった。いずれの検体も、腫瘍単離細胞は酵素処理により作成し、培地は無血清培地(S-Clone SF-B)を用いた。抗癌剤は4剤各8希釈濃度を加え4日間持続接触とした。検体毎の濃度反応曲線から50%抑制濃度(IC<sub>50</sub>)を求め、cut off濃度(MMC 0.8, CDDP 5, ADM 2, 5-FU 50 μg/ml)との大小から感受性の有無を判定した。なお、ヌードマウス移植腫瘍は、初代移植～6代目の腫瘍を用いた。

結果: 濃度反応曲線、IC<sub>50</sub>値の分布から、ヌードマウス継代腫瘍では、新鮮手術材料に比べ、抗癌剤感受性がやや良好な傾向がみられた。cut off濃度により判定した感受性の有無を、新鮮手術材料に対してヌードマウス継代腫瘍で対比できた延べ18剤における感受性の一致率は56% (真陽性0, 偽陽性2, 偽陰性6, 真陰性10)であった。

考案: 新鮮手術材料では、個々の生体に即した細胞の感受性が反映されると考えられるが、*in vitro*での腫瘍細胞の増殖が十分でない場合や、混在する細胞の影響等、判定には慎重を要すると考えられた。

### 117 大腸癌肝転移モデルにおけるアンジオテンシンII併用肝動注療法のPharmacokinetic & dynamic Study

石井誠一郎<sup>1)</sup>・納賀克彦<sup>1)</sup>・Sigurdson E R<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>川崎市立川崎病院外科

<sup>2)</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center

大腸癌肝転移に対する動注化学療法は腫瘍が肝動脈より優位に栄養されていることから、全身療法に比較して奏効率が高いことが報告されている。しかし、CR例が少ないことと予後の改善には至っていない点が問題点としてしばしば指摘されている。このため、drug delivery systemを改善するための様々な試みがなされている。アンジオテンシン-II(AT-II)は腫瘍血管の特殊性から、抗癌剤との併用により抗腫瘍効果の増強と副作用の軽減が期待されているが、肝動注時の薬剤の体内動態に関する報告は少ない。

方法: 我々は近交系ラット(BD-IX)に可移植性大腸癌株(K12/TRb line)を脾臓内注入することによって肝転移モデルを作成した。肝動脈に挿入したチューブより<sup>3</sup>HラベルしたマイトマイシンC(MMC)を注入し、組織内、血中内の放射活性を測定することによって、AT-II併用下の体内動態、腫瘍内の集積について検討した。また、抗腫瘍効果はMMC投与後、腫瘍細胞を単離しclonogenic assayを用いて判定した。

結果: 腫瘍内MMC濃度はAT-II非併用群と比較して、併用群において有意に高値を示した(p=0.04)が、肝臓内濃度に差異を認めなかった(p=0.55)。MMC投与5分後の血中ピーク濃度はAT-II併用群が有意に高値を示した(p=0.05)が、AUCは同等であった。colony形成はMMC単独投与群と比較して、AT-II併用群において有意に抑制された(p=0.005)。

結論: AT-IIの併用によって、MMC肝動注療法における腫瘍内集積と抗腫瘍効果は増強されたが、局所および全身の副作用の軽減についてはさらに検討を要すると考えられた。

## 118 経口弗化ピリミジン剤の効果に関する薬動力学的検討

稲田高男・久保田哲朗\*・尾形佳郎

栃木県立がんセンター外科

\*慶應義塾大学医学部外科

胃癌術後に補助化学療法として汎用される経口弗化ピリミジン剤であるUFTおよび5-fluorouracil (5-FU)の意義をヌードマウスおよびヒトを用いて比較薬動力学的に検討した。

ヌードマウスに移植された、大腸癌株Co-4に対してUFT (tegafurとして10 mg/kg 20回連日経口投与)、5-FU (10 mg/kg 20回連日経口投与)ともにほぼ同等の抗腫瘍性を示したが、その抗腫瘍効果は有効、無効の境界的なものであった。薬剤最終投与後1時間目の、5-FU群における血清中5-FU濃度(0.04 µg/ml)は最小有効濃度に相当すると考えられた。

胃癌術後患者における検討では、胃全摘後UFT内服群、胃亜全摘後UFT内服群、胃亜全摘後5-FU内服群の3群において、薬剤内服後末梢血、門脈血を経時的に採取し、血清中の5-FU濃度を測定した。UFT群においては、5-FU濃度は末梢血、門脈血ともに同様な減衰を示し、最高血清中濃度( $C_{max}$ )、濃度曲線下面積(AUC)ともに、両者のあいだで差はみられなかった。切除法による検討では、胃全摘後UFT内服群の5-FUの $C_{max}$ が胃亜全摘後UFT群のそれよりも高い傾向が認められた。5-FU群では、5-FUの濃度は $C_{max}$ 、AUCともに、末梢血よりも門脈血中の方が推計学的に有意に高値であった。薬剤による比較では、末梢血中においてUFT群、門脈血中においては5-FU群において5-FUの高いAUC、 $C_{max}$ が得られた。ヌードマウス系において推定された最小有効濃度(0.04 µg/ml)は、ヒトにおける5-FU群の門脈血中濃度、UFT群の門脈、末梢血中濃度において到達されており、残存腫瘍細胞が門脈血中に強く疑われる場合には5-FUを、全身転移が疑われる場合にはUFTを選択することにより、有効な術後化療が可能であると考えられた。

## 119 低用量の5'-DFURが著効を示した進行乳癌の1例

洪 淳一・片井 均・酒井章次

前田耕太郎・山本修美・橋本光正

細田洋一郎

社会保険埼玉中央病院外科

遠隔転移を有する進行乳癌に対し低用量の5'-DFURが著効を示した1例を経験したので報告する。

症例は69歳女性。病歴期間3年を経て当科受診す。初診時左乳房に潰瘍形成を伴い胸壁まで浸潤する乳癌を認め、骨シンチグラフィーで多発骨転移が確認された。全身状態が不良なため原発巣切除、強力な化学療法は不可能と考え副作用の軽微なタモキシフェンの投与を開始した。投与後5か月目に原発巣および腋窩転移リンパ節は縮小し腫瘍マーカーも低下したが、9か月目に病巣の悪化を認めたため、タモキシフェンを中止し5'-DFURに変更した。投与量は1,200 mgより開始したが消化器副作用のため600 mgに減量し投与を継続したところ原発巣は次第に縮小し6か月目には完全に癒癒化し、また腋窩リンパ節も消失し局所および腋窩リンパ節に関してはCRと判定された。骨転移巣については単純X-Pにて頭蓋骨の溶骨性病変の改善を認め、骨シンチグラフィーでも胸腰椎への集積が著明に減少しPRと判定された。この間の腫瘍マーカーの変動をみるとST-439は1,200 U/ML→2.4 U/ML、CA 15-3は120 U/ML→12 U/MLと著減した。患者は5'-DFUR開始後3年経過した現在病状の再燃は認められず自覚症状もなく生存中である。

## 120 大腸癌に対する制癌剤感受性試験としての術前化学療法

藤井雅志・東風 貢・谷口利尚

佐和尚信・山形甚夫・岩井重富

田中 隆

日本大学第3外科

目的: 進行再発大腸癌の治療には難渋することが多いが、最近、5-FUの持続大量投与やleucovorinとの併用による良好な成績が報告されるようになった。効果を予測するためには5-FUに対する感受性を知っておくことが有用であるが、再発時には検体の採取が

不可能なことも多く、また大腸癌の感受性試験成績は満足の行く方法が少ない。教室では、大腸癌初発時にUFTを用い術前化学療法を施行、摘出標本の組織学的効果を検討することで5-FUに対する感受性を判定している。

方法:術前10日間以上UFT 600 mg/日投与した後、摘出標本を通常のHEで染色、腫瘍の最大断面で組織学的効果を判定した。

成績:①55例中Grade 2以上の効果が14例、25.5%に認められた。②有効群14例中4例、無効群41例中30例に術後UFTが、1年間以上投与された。③有効群に2例、無効群に7例の再発が認められた。④有効群2例の再発形式は肺とウィルヒョウ転移で、肝再発は認められないが、無効群7例中4例に肝再発が認められた。

結語:大腸癌に明らかに感受性を示す薬剤が少ない現在、唯一効果が確認されている5-FUについて感受性の検索しておくことは再発時の薬剤選択に有用と考えている。本研究はretrospectiveな検討であるが、現在、術前投与の制癌剤感受性試験としての有用性を確認するprospectiveな検討を開始している。

## 121 MMC, DDP 併用化学療法が有効であった胃癌多発肝転移1例

才川義朗・久保田哲朗・小川信二  
柴多三省・島田 敦・古川俊治  
熊井浩一郎・吉野肇一・石引久弥  
北島政樹  
慶應義塾大学外科

今回我々はmitomycin C (MMC) および cisplatin (DDP) の併用療法 (以下MP療法) が有効であった多発肝転移を伴った進行胃癌症例を経験したので報告した。症例は58歳男性で、主訴は胃部痛と体重減少で、現病歴として2週間前より主訴を認め他院での上部消化管造影にて胃部庭部の腫瘍による狭窄を指摘された。眼瞼結膜に貧血を認め右上腹部には硬い腫瘍を触れた。血液生化学検査にて貧血 (Hb=8.6g/dl) と carcinoembryonic antigen 高値 (CEA=70 ng/ml) を認めた。上部消化管内視鏡下生検にて低分化腺癌とされ、Computed Tomography (CT) では肝両葉におよぶ転移巣を認め進行胃癌多発肝転移と診断した。腫瘍量の減少と肝動脈への抗癌剤の直接投与を目的として胃亜全摘術、胆嚢摘出術および肝動注用 reservoir 挿入を行った。術後 reservoir より MMC (8

mg/kg i.a.) 先行の DDP (80 mg/kg i. a.) 併用療法を開始し、3 Kur 投与後の CT における肝転移巣の著明な縮小と血清 CEA 値の低下 (CEA=1.0 ng/ml) を認め、PR と評価した。

以上の症例を供覧し、MP療法の利点、副作用について考察を加えた。

## 122 高度進行胃癌に対する CDDP, MMC 併用術前化学療法の検討

磯部 陽・松井英男・窪地 淳  
国立東京第二病院外科

はじめに:CDDPを中心とした多剤併用化学療法は、近年、進行胃癌に対しても積極的に試みられるようになった。当科でも1990年より高度進行胃癌に対する術前化学療法としてCDDP, MMC併用療法 (PM療法) を行っているため、その現状について報告する。

対象・方法:対象は切除不能胃癌および高度の肝転移を生じている進行胃癌15例で、PM療法 (CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> DIV と MMC 8 mg/m<sup>2</sup> IV) を2週間以上の間隔をおいて2回以上繰り返した後に胃切除を試み、感受性例については、術後にもこれを行うことを原則とした。

結果:奏効率は28.6% (PR 4, NC 7, PD 3) で、NC例でも黄疸や疼痛等の症状の軽快によるQOLの向上が認められた。PRの3例を含む感受性が示唆された6例に、治療開始後7~12週で胃切除を行い、切除胃における組織学的効果はGrade 0が3例、1aが2例、2が1例であった。治療開始後の生存期間の中央値は全症例で5.2か月、胃切除例で6.3か月、非切除例で5.2か月であった (p=0.22) が、胃切除例で長期生存例もみられた。また、治療開始後の平均入院日数は、胃切除例が114日、非切除例が71日といずれも長期間であった。一方、在宅生存期間の中央値は、胃切除例で1.2か月、非切除例で0か月と在宅生存はきわめて短期間であった。副作用は、消化器症状と骨髄抑制が中心で対処可能であったが、術後経過に影響をおよぼした症例もみられた。

結語:以上より、PM療法は高度進行胃癌に対する術前化学療法として有用であることが示唆されたが、現状では入院期間が長く、在宅生存期間が延長しないため、症例を慎重に選んで行うべきであると考えられた。

## 123 進行、再発胃癌症例に対する 5-fluorouracil, carboplatin を用いた併用化学療法の検討

栃木県胃癌化学療法研究会

菊山成博・稲田高男

国立栃木病院外科, 栃木県立がんセンター外科

目的: 計測可能病変を有する進行、再発胃癌症例に対し、5-fluorouracil (5-FU), carboplatin (CBDCA) の2剤による併用化学療法を施行し、その効果および副作用について検討した。

方法: 症例は、75歳以下でPS 0~3、評価可能病変を有する胃癌症例で、高度の肝腎骨髄機能障害および重篤な合併症を伴わない症例を対象とした。投与方法は、day 1にCBDCA 300 mg/m<sup>2</sup>を静脈投与し、5-FUは360 mg/m<sup>2</sup>をday 1よりday 14まで2週間持続静注にて投与方法で行った。薬剤投与終了後2週間休薬をもって1クールとし、原則として2クール投与を施行した。治療前に患者もしくは家族より同意を得た。

成績: 本法を施行した症例は適格例11例、完全例10例であった。内訳は、男性6例、女性4例で、年齢は35歳より69歳に分布し平均年齢は58歳である。術後再発症例が9例、非治癒切除例が1例である。うち9例に前治療が施行されていた。効果は、PDが3例、NCが5例、PRが2例であり、CRは認められなかった。副作用は骨髄抑制が主であり、4例にgrade 1~4の白血球もしくは血小板減少が見られた。

結論: 今回の検討では、本法は奏効率20%であり、副作用は骨髄抑制が主であった。重篤な腎機能障害、消化器障害は認められなかった。

## 125 術後MRSA分離症例(150例)の臨床的検討

加藤高明・岩井重富・佐藤 毅

国松正彦・古畑 久・西川 亨

田中日出和・張 遠春・田中 隆

日本大学医学部第三外科

目的および方法: 駿河台日大病院外科病棟において、手術1,416例のうちMRSAが分離された150例を対象に、MRSA感染症の発症の背景因子について検討した。

結果: MRSAによる腹腔内感染症は肝臓、脾切除例に多かった。MRSAが分離された際の感染発症因子は肝硬変・黄疸、菌量であった。逆に、大腸切除は顕性感染が少なかった。

呼吸器感染症は*P. aeruginosa*, *Candida*との混合感染が多かった。疾患別では食道疾患が多く、大腸疾患が少なかった。感染発症因子は菌量、食道疾患、肺炎合併例、またMRSA腸炎発症例であった。

便よりMRSAが分離された症例のうち、頻回の下痢および体温の1°C以上上昇したものを顕性感染(MRSA腸炎)とした。疾患別では食道疾患が多く、またMRSAが分離された際の感染発症因子は菌量、大腸疾患であった。顕性感染は術後4.27±2.8日で発症し、体温は37.3°Cから39.0°Cに上昇した。排便回数は11.3±5.8回/日と多かった。白血球数は、発症後5,800±3,000の減少を認めた。逆に言えば、術後1週間以内に体温1°C以上の上昇、1日5回以上の下痢、なおかつ白血球数が3,000以上の減少がみられたならば、MRSA腸炎発症例である(P<0.01)。この白血球減少は診断の重要な指標であり、leucocidinによるものが考えられるが今後の検討を要する。

結論: 以上、MRSA分離症例を分類し、さまざまな角度から検討した。

## 126 術後感染症に対するCZONの効果

—特に、MRSA感染予防効果について—

草地信也・栗田 実・井川邦彦

有馬陽一・吉田祐一・長尾二郎

炭山嘉伸

東邦大学医学部外科学第3講座

目的: 院内感染対策と第一、第二世代セフェム剤の使用によって術後早期のMRSA感染症は有意に減少した。しかし、グラム陰性菌による術後感染に対して第3世代セフェム剤を投与した症例ではやがてMRSAが分離されることが多かった。そこで、術後感染例にCZONを投与し、MRSA感染を予防できたので報告する。

対象: 1978年9月から1992年2月までの消化器準汚染手術の術後感染発症112例のうち、CZONによって治療された34例を対象としてその臨床効果を検討した。

結果: 34例の原疾患は胃癌18例、結腸癌16例であった。胃癌症例の感染部位は、縫合不全による腹腔内膿瘍8例、呼吸器感染5例、ドレーン感染3例、創感

染2例であった。結腸癌症例の感染部位は、骨盤膿瘍9例、創感染4例、尿路感染2例、ドレーン感染1例であった。胃癌症例は感染発症まで全例CEZが投与されており、また、結腸癌症例はCTM 9例、CPM 6例、CMZが2例に投与されていた。CZON投与前の分離菌は51株で、*E. coli* 27.5% (14株)、*Klebsiella* spp. 21.6% (11株)、*Enterococcus* spp. 13.7% (7株)、*E. cloacae* 11.8% (6株)、*P. aeruginosa* 7.8% (4株)などであった。CZONの治療効果は著効15例、有効12例、やや有効1例、無効6例で有効率79.4% (15+12/34)であった。無効例から*P. aeruginosa* 5株、*B. fragilis* 4株、*Enterococcus* spp., *Serratia*, *Citrobacter*, *E. cloacae*, *M. morgani*各々1株が分離されたが、MRSAはみられなかった。しかし、これらの治療のためCFS, CLDM, PIPCを投与され、うち4例からMRSAが分離された。このことから、院内感染対策が十分に行われている状況では、抗菌剤による菌交代症もMRSA感染の一因となる危険性が示唆された。

結論: CZONは消化器術後感染症の治療に有効であり、特にMRSA感染の予防効果が期待された。

## 127 術中食道内検出菌と食道癌術後感染症に対する検討

国松正彦・佐藤博信・佐藤 毅  
村山 公・泉 正隆・加藤高明  
田中日出和・宋 圭男・千島由朗  
岩井重富・田中 隆  
日本大学医学部第3外科

目的: 食道癌切除症例に対し、術中に食道断端より粘膜面の細菌検索を行った。また、術後感染および検出菌を検討した。

対象: 平成1年から3年に駿河台日大病院において経験した食道癌切除症例30例について検討した。

結果: 9例に対し食道粘膜より細菌検索を行った。培養陰性例は2例で、検出菌は*Candida* sp. 7株、 $\alpha$ -streptococcus 2株および $\beta$ -streptococcus, MRSA, *Neisseria* sp., *E. cloacae*, 糖非発酵グラム陰性菌(以下NF-GNR)がそれぞれ1株検出された。

術後感染は30例中18例(60.0%)に認めた。呼吸器感染が10例、ついで縫合不全にともなう局所の感染6例、創感染4例、IVH等によるLINE INECTION 3例、MRSA腸炎1例であった。

呼吸器感染では、MRSAが7例に、*P. aeruginosa*

が4例、NF-GNRが4例、 $\alpha$ -streptococcus 2例、*S. aureus* および*E. coli* がそれぞれ1例に検出された。

術中食道粘膜より菌が陽性であった7例のうち5例で術後検出菌との一致を見た。

結論: 術後感染は60.0%と高率で、またその大部分が呼吸器感染であった。その検出菌は*Candida*, MRSA, *P. aeruginosa*等の困難な菌種が多く、また食道粘膜面の培養結果とも矛盾はなく、術後感染予防に対して考慮すべきである。

## 130 外科入院患者の鼻腔・咽頭MRSA検索261例について

加澤玉恵・岩井重富・佐藤 毅  
国松正彦・古畑 久・西川 享  
田中日出和・張 遠春・田中 隆  
日本大学医学部第三外科  
矢越美智子・大塚昌子  
日本大学板橋病院中央検査部

対象, 方法: 1991年8月から1992年6月までの、日大板橋病院における入院症例261例および全身麻酔下手術施行例245例に対し、MRSAの外部からの持ち込み状況・院内の感染状況の把握を目的として、頻回な鼻腔・咽頭のMRSA検索を施行した。

結果: 入院時陽性率は2.3%であり、再入院例・転院例・前回入院時陽性例より高率にMRSAが検出された。

手術までの入院日数が20日以上症例のMRSA陽性率は非常に高率であり、入院後のMRSA陽性化の指標となると思われる。

手術時、既にMRSA陽性となっている症例は13例、31.0%と意外に高率となっている。手術室内での検索において、挿管前は陰性であったが、抜管直後陽性化している症例が13例中4例、30.7%認められ、手術室内、特に挿管時の汚染が強く示唆されることから、今後も手術施行時の検索が必要であると思われる。

結果: 以上のような頻回なMRSA検索により、陽性例の早期発見・対応を進め、MRSA発生を著減せしめたため、当教室のプロトコルを示し、報告した。

### 134 手術施行患者好中球機能におよぼす SBT/CPZ, LMOX の影響

田口晴彦<sup>1)</sup>・八木田旭邦<sup>2)</sup>・丸山正二<sup>2)</sup>  
藤塚光晴<sup>2)</sup>・大島かずみ<sup>2)</sup>・立川 勲<sup>2)</sup>  
緒方幸雄<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>杏林大学医学部微生物学教室

<sup>2)</sup>杏林大学医学部第1外科学教室

目的: 化学療法剤の生体内における効果は、試験管内抗菌力のみならず、薬剤の体内動態や宿主の生体防御機能などの相互作用により左右される。特に、手術施行患者においては手術侵襲が加わり免疫機能が低下するため、術後感染症を防止する意味合いから、宿主の初期感染防御能を担う好中球の機能や、好中球におよぼす抗生剤の影響が重要となる。

そこで我々は、外科手術症例に sulbactam/cefoperazone あるいは latamoxef を単独投与し、好中球機能におよぼす抗生剤の影響について検討した。

方法: 消化器癌の外科手術症例 9 例を対象に複合抗生物質である sulbactam/cefoperazone, あるいは第 3 世代セフェム系の latamoxef を単独投与した。患者から手術前より経日的に採血を行い、比重遠心法により好中球を単離した。得られた好中球は、大腸菌 (312 株) を用いた貪食・殺菌能検査、アガロース平板法によるザイモザン処理血清と大腸菌培養上清に対する遊走能検査、fMPL を刺激剤とする Chemiluminescence 法による代謝反応検査を行った。

成績: 好中球機能におよぼす抗生剤の影響は症例により異なった。しかし、sulbactam/cefoperazone の場合、検討した半分の症例で、貪食率および殺菌率が手術施行後に 50% 以上のピークを示し、貪食能・殺菌能ともに亢進した。特に殺菌能は、latamoxef に比べ亢進した。

### 136 単球活性酸素生成能と免疫グロブリン製剤のオプソニン効果に関する研究

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

目的: これまで我々は、ヒト単球活性酸素生成能に関して基礎的研究を行ってきた。今回はその一環とし

て、単球の貪食反応における各種市販静注用免疫グロブリン製剤 (IVIG) のオプソニン効果を調べる目的で、ヒト単球活性酸素生成能を chemiluminescence (CL) 法を用いて測定し、比較検討した。

方法: 健康成人の末梢血から単球浮遊液を分離して、単球として  $1 \times 10^6$  /ml に調整した。この単球浮遊液 1 ml に IVIG 1 mg を加えて 37°C 10 分間保温した後、刺激物を加えて luminol 存在下の単球 CL を 20 分間測定した。刺激物として非オプソニン化 zymosan (500  $\mu$ g), *S. aureus* 209 P 株, *P. aeruginosa* NC-5 株, *H. influenzae* type b 臨床分離 2 株 (以上の菌は  $1 \times 10^7$  cells) を使用した。IVIG は、乾燥イオン交換樹脂処理製剤 (EUO 44 K, パクスター), 乾燥ポリエチレングリコール処理製剤 (T 101 FIN, 日本製薬, および 023, TRIV 002, ミドリ十字), 乾燥スルホ化処理製剤 (SS 011-A, 化血研), pH 4 処理酸性人免疫グロブリン製剤 (40 WO 52, バイエル) を用いた。

成績: 20 分間の Integral CL 値で比較すると、zymosan 刺激下で IVIG 付加群の単球 CL は有意に増加し、control 群の約 1.1~1.5 倍を示した。一方 *S. aureus* 209 P 株, *P. aeruginosa* NC-5 株, *H. influenzae* type b 臨床分離株による刺激下の単球 CL は、IVIG 付加で約 1.5~2.5 倍に増加し、zymosan 刺激に比べて増加率がやや高かった。また刺激菌種間で単球 CL 増加率に有意差を認めなかった。同じ刺激物による各単球 CL の増加率は、各 IVIG 製剤間で有意差は認めず、ほぼ同等の増加率を示した。

### 140 シスプラチン投与後のラットの全血活性酸素産生能の経時的変動

五十嵐宏<sup>1)</sup>・町田豊平<sup>2)</sup>  
小野寺昭一<sup>2)</sup>・清田 浩<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>町田市民病院泌尿器科

<sup>2)</sup>慈恵医大泌尿器科

目的: シスプラチン投与により白血球機能は影響を受け骨髄抑制発現以前に、早期から白血球殺菌能が低下するかどうかを明らかにする目的で、chemiluminescence 法による白血球活性酸素産生量を指標とし、シスプラチンの白血球殺菌能に及ぼす影響を *in vivo* で検討した。

方法: Wistar 系雄性ラットの尾静脈よりシスプラチン 1.25 mg を投与し、4, 12, 24 時間後に心腔内より得た全血の 100 倍希釈液を試料とした。luminol 存在下に 37°C で 10 分間前培養後、PMA および Opson-

ized zymosan を刺激剤とし、chemiluminescence 法により CL 値を 30 分間測定した。対照はシスプラチン無投与群とし、peak CL 値で比較検討した。同時に各群の全血中の白血球数、creatinine 値も測定した。

結果: シスプラチン投与により各群の白血球数に差はなかったが、全群で有意に活性酸素産生抑制を受け、24 時間後採血群でもっとも抑制は著明であった。

結論: シスプラチン静脈内投与後 24 時間以内では、白血球数には変化はみられなかったが、投与直後より白血球殺菌能は抑制を受け、生体は易感染状態となることが示唆された。

#### 144 血液疾患に合併した深在性真菌症に対する Fluconazole (FLCZ) の臨床的検討

FLCZ 血液疾患多施設臨床試験研究会  
(15 施設共同研究)

北村 望<sup>1)</sup>

東京大学中央検査部

増田道彦<sup>1)</sup>

東京女子医科大学血液内科

溝口秀昭<sup>2)</sup>

東京女子医科大学血液内科

高久史磨<sup>3)</sup>

国立病院医療センター

<sup>1)</sup>薬効判定委員, <sup>2)</sup>世話人, <sup>3)</sup>代表世話人

目的: 血液疾患では原病・治療のため、免疫不全状態になりやすく、それに合併する深在性真菌症の診断、および治療は困難である。今回我々は、血液疾患に合併した深在性真菌症に対する FLCZ の臨床的有用性を、多施設共同にて検討した。

方法: 血液疾患患者 109 例 (ARC を 1 例含む) を対象とし、臨床所見、培養結果、免疫血清学、および抗生剤の効果から判断し、深在性真菌症が確認された患者 (確診例) 48 例、および強く疑われた患者 (疑診例) 61 例の 2 群に分け検討した。FLCZ の用法は、100~600 mg/日を経口、もしくは静脈内に 7 日以上投与した。

結果: 総合臨床効果は、確診例のうち呼吸器真菌症で 14.3%、消化管真菌症 80%、真菌血症 66.7%、尿路真菌症 66.7%、疑診例では呼吸器真菌症が 55.6%、真菌血症 56.7%、不明熱 58.3%、で有効と評価され、

全体の有効率は確診例 21/48 (43.8%)、疑診例 34/61 (55.7%) であった。副作用は 161 例中 5 例に認められ (3.1%)、その内訳は紅斑 2 例、肝機能障害 2 例、腎機能障害 1 例であり、ほとんどは FLCZ の投与中止にて消失・軽快している。

結論: FLCZ は、難治性とされる血液疾患患者に合併した深在性真菌症の治療に優れた効果を示し、また副作用も少なく有用であると考えられる。

#### 157 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬により誘発される痙攣に関する研究

—マウス脳室内投与と GABA 受容体結合阻害との相関について—

堀 誠治・金光敬二

中塩哲士・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:  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬が、痙攣を誘発する可能性を有することは良く知られている。我々は  $\beta$ -ラクタム系抗菌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  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) の受容体結合を阻害することを示し、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬による痙攣の発現に GABA 受容体結合阻害が関与している可能性を示してきた。しかし、これら抗菌薬の *in vivo* の痙攣誘発作用と *in vitro* の受容体結合阻害との関連を具体的に示したものはなかった。今回我々は、マウス脳室内投与による痙攣誘発作用と GABA 受容体結合阻害との相関の有無を検討した。

方法:  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬を生理的食塩水に溶解し、そのうち 5  $\mu$ l をマイクロシリンジを用いてマウス脳室内に投与した。1 投量に対し 10 匹のマウスを用いた。マウスシナプス膜における <sup>3</sup>H-muscimol の特異的結合を濾過法により求め、GABA 受容体結合とした。

結果および考察: セファゾリン、イミペネム、パニペネム、セファロリジン、ラタモキシセフ、セフォペラゾン、セフゾナムならびにセフメタゾールの脳室内投与によりマウスに痙攣が誘発された。その痙攣誘発率は投与量依存的であり、ED<sub>50</sub> 値は 6~340 nmol の間に分布していた。一方、これらの薬剤は濃度依存的に GABA 受容体結合を阻害し、それらの IC<sub>50</sub> 値は 0.9~12.5 mM の範囲であった。ED<sub>50</sub> 値の対数と IC<sub>50</sub> 値の対数の間には有意の相関が認められた (P < 0.01)。以上の結果より、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の痙攣誘発機序として GABA 受容体阻害の関与が強く示唆

された。

## 158 Arbekacin (ABK) と vancomycin (VCM) の腎毒性に関する基礎的検討

—その1—

新里鉄太郎・大西正敏  
浅岡宏康・藤田正敬  
明治製菓薬品総合研究所

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

目的: MRSA 感染症の治療薬である ABK と VCM の腎毒性を比較するとともに、両剤併用投与時の腎毒性についても検討した。

方法: 試験は ABK と VCM の臨床用量比を考慮した投与量で雄ラットに静脈内投与して実施した。腎毒性は血清中の BUN とクレアチニンおよび尿量と尿中の LAP, 蛋白, NAG, リン脂質及び  $\beta_2$ -MG の測定ならびに腎の病理学的検査により検討した。

1) 単回投与試験; ABK 40 mg/kg と VCM 400 mg/kg を 24 時間絶水負荷ラットに、単独または併用で単回投与して検討した。

2) 連続投与試験; ABK の 50 と VCM の 400 mg/kg を各単独または ABK の 50 と VCM の 200 mg/kg を併用で通常飼育ラットに 10 日間連日投与し検討した。

結果:

1) 単回投与試験; ABK 群では明確な腎毒性は認められなかったが、VCM 群では BUN とクレアチニンの顕著な増加および腎の重量増加と組織学的異常が認められた。ABK と VCM 併用群では腎毒性が増強される傾向が認められた。また、電顕観察の結果では ABK 群に見られたミエロイドボディは VCM 群には観察されなかった。

2) 連続投与試験; ABK と VCM の単独群で腎障害が認められた。ABK 群では BUN や Cre の増加および腎の組織変化はそれほどでもなかったが、尿中諸成分に多くの変動が認められた。一方、VCM 群では BUN や Cre の増加および腎の組織変化は明確であったが、尿中諸成分の変化はリン脂質を除きそれほど明確ではなかった。また、ABK と VCM 併用群では血中成分、組織変化および尿検査値とともに、各単独投与群より増強する傾向が認められた。

結論: 本試験系では ABK の腎毒性は VCM より弱く、両剤の併用は腎毒性を増強させた。

## 159 Arbekacin (ABK) と vancomycin (VCM) の腎毒性に関する基礎的検討

—その2—

新里鉄太郎・大西正敏  
浅岡宏康・藤田正敬  
明治製菓薬品総合研究所

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

目的: MRSA 感染症の治療薬である ABK と VCM の単独または併用投与時の腎毒性が fosfomycin (FOM) と併用することにより軽減されるか否かについて検討した。

方法: ABK と VCM は臨床用量比を考慮した投与量を、FOM は 320 mg/kg をいずれもラット静脈内に投与した。

1) 単回投与試験; ABK 40 mg/kg, VCM 400 mg/kg を各単独または FOM と併用で、ABK 40 mg/kg と VCM 400 mg/kg を併用または両剤と FOM 併用で、24 時間絶水負荷ラットに単回投与して検討した。あわせて、FOM の ABK 腎内濃度におよぼす影響についても検討した。

2) 連続投与試験; ABK 100 mg/kg 単独、ABK の 50 mg/kg と VCM の 200 mg/kg を併用およびそれらの単独と併用に FOM 併用で、10 日間にわたり通常飼育ラットに静脈内投与して検討した。

結果:

1) 単回投与試験; ABK 投与群では腎毒性が認められず、FOM の効果は確認し得なかったが、腎内の ABK 濃度は FOM を併用しても影響されなかった。VCM および VCM と ABK 併用で見られた顕著な腎毒性は FOM を併用すると認められなかった。

2) 連続投与試験; 血液および病理検査から、ABK 単独と ABK と VCM 併用群で見られた腎毒性は FOM の併用により軽減された。尿検査でも血液および病理検査で見られた FOM の腎毒性軽減効果は諸項目で認められたが、リン脂質は特に明確に腎毒性軽減効果を検出した。

結論: FOM は ABK および VCM の単独投与ならびに両剤併用投与により見られる腎毒性を軽減した。

## 160 ニューキノロン剤 Y-26611 による光線過敏性皮膚炎

鈴木恵三・堀場優樹・田中利幸

平塚市民病院泌尿器科

木花いづみ

岡 皮膚科

竹内正紀

吉富製薬

目的: Y-26611 の前期臨床 2 相試験で、光線過敏性皮膚炎 (PSD) と思われる 7 例を経験したので、その臨床経過と因果関係について報告する。

対象と方法: 本剤の治療対象はいずれも UTI で、計 27 例に対して投与した。1 日投与量は、100 mg×2 または 200 mg×2 で、期間はおおむね 3~5 日間である。因果関係については、臨床ではパッチテスト、動物実験ではマウス、モルモットなどを用いて検討した。

結果: 皮疹を生じた性別は、男性 1 例 (78 歳)、女性 6 例 (19~74 歳) である。ほとんどが頸部、両手や前腕、顔面など皮膚の露光部に、小紅斑や麻疹状の

皮疹が多発する傾向をみた。一部の例では、臀部、体幹など光線の影響を受けない部分にも発疹がみられた。全般にあまり掻痒感はみられなかった。発症時期は、内服中 1 例、内服終了後 2~14 日目に発症したものの 6 例であった。発症者のうち 4 例に光パッチテストを行った。本剤の対照として NFLX, OFLX, CPFX, SPFX の 4 剤を用いた。対照剤はいずれも陰性であったが、Y-26611 には 3 例が陽性を示した。治癒までの期間は 30~40 日前後を要した。この間にステロイド、抗ヒスタミン剤などの内服薬と、外用ステロイド剤などの併用で治療を行った。いずれも皮疹は消失し、治癒した。なお UTI に対しては 90% 以上の有効率であった。動物実験で、本剤は白色マウスと比べて有色マウスで組織の濃度が高かった。また Y-26611 は PSD のうち光毒性反応や光アレルギー性反応の他に、接触皮膚炎型と思われるものが示唆される実験成績を得た。

考察: 前期 2 相試験の総症例数 190 例のうち 25 例、13.2% にアレルギーが生じているので本剤の PSD 発症との関係が、かなり強いものと思われた。今後ニューキノロン剤の投与にあたっては、このような副作用により一層の配慮が必要である。