

## 第40回日本化学療法学会西日本支部総会

会期:平成4年12月3,4日

会場:岡山プラザホテル

会長:大森弘之(岡山大学医学部泌尿器科)

## 一般演題

## 001 当院におけるMRSAの分離状況

椿 澄子・川崎勝也

梶村克成・近藤重信

久留米大学病院中央臨床検査部

川山智隆・徳永尚登

市川洋一郎・大泉耕太郎

久留米大学第一内科

目的:当院で分離されたMRSAのコアグラマーゼ型は1990年においてはIV型VII型,1991年ではそれに変わりほとんどをII型の株が占めるようになった。今回はその後の状況および薬剤感受性の検討を加え報告する。

対象および方法:90年4~7月,91年5~8月,92年4~7月のそれぞれ4か月間に分離された *Staphylococcus aureus* 1,187株を対象とし,病棟別,検体別におけるMRSAの分離率とコアグラマーゼ型の分布を求め,MRSA 724株について寒天平板希釈法で19薬剤のMIC値を測定し,比較検討した。

結果:MRSAの分離率は90年43%,91年70%,92年74%と増加した。外科系,内科系,救命救急病棟において70%以上,外来でも30%以上がMRSAであった。検体別による分離率の差はなかった。コアグラマーゼ型分布は90年IV型44%,次いでVII型22%の順に多く,91年はII型56%,92年はII型74%とII型が急増した。病棟別ではII型の急増とともに外科系でIII型,内科系でVII型が多かった。MRSAの薬剤感受性の3年間の推移では,ABKがやや感受性化,MINO,CLDMは耐性化の傾向にあった。VCMはMIC<sub>90</sub>が1.56 µg/mlと良好であった。コアグラマーゼ型ごとに薬剤感受性を見ると,MINO,CLDMでII型が他の型よりも耐性であり,ABKでは感受性株が多かった。これらのことから当院におけるII型の増加とMINO,CLDMの耐性化,ABKの感受性化が裏付けされた。

結論:3年間のMRSAの分離状況は増加傾向にあり,薬剤の耐性化もみられた。コアグラマーゼ型ごとの薬剤感受性に特徴があることから型別の情報はMRSA対策に重要な意義があると考えられる。

## 002 鼻腔および手爪下におけるMRSA保菌率の対象者別検討

名村章子・西嶋攝子

東田敏明・朝田康夫

関西医科大学皮膚科

対象者156人を6つのグループに分け,鼻腔と手爪下からの *S. aureus* およびMRSAの分離を試み,比較検討した。すなわち,①皮膚科・形成外科・救命センター科の混合病棟で働く医師30人,②病棟で働く看護婦26人,③病棟に入院中の患者27人,④アトピー性皮膚炎患者22人,⑤その他の皮膚疾患患者26人,⑥院外正常人25人の6群である。MPIPC 6 µg/ml含有培地またはCZX 25 µg/ml含有培地上に生育した *S. aureus* をMRSAと判定した。

その結果,MRSAは入院患者の40.8%,看護婦の15.4%,医師の6.7%,アトピー性皮膚炎の10%,その他の皮膚疾患で3.8%,正常人で4.0%の割合で,いずれかの部位より分離された。部位別にみた場合,鼻腔,爪下共にMRSAは入院患者にもっとも多く分離され,次いで看護婦が共に第2位であった。また, *S. aureus* 全体ではアトピー性皮膚炎患者の95.5%がいずれかの部位に保菌しており,入院患者の63%,医師の40%,看護婦の38.5%が *S. aureus* を保菌していた。

今回分離した *S. aureus* 107株のうちMRSAは41株であり,病棟職員・患者群を院内群,外来皮膚疾患患者・正常人群を院外群として検討した。その結果,MRSAのコアグラマーゼ型は院内,院外共にII型がもっとも多かった。ファージ型は院内ではNT群がもっとも多くみられたが,院外では一定の傾向を認めなかった。今回の調査は1990年~1991年に行ったものであり,1989年から1991年に皮膚感染病巣より分離

された臨床分離 *S. aureus* 株のコアグララーゼ型別、ファージ型別の結果と同様、コアグララーゼII型、ファージNT群のMRSAの院内拡散が示唆された。

003 The isolation and susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals in Guangzhou, China

Zhang Kou Xing<sup>1,3)</sup>, Takashi Shinzato<sup>1)</sup>,  
Futoshi Higa<sup>1)</sup>, Kazumasa Toyoda<sup>1)</sup>,  
Takayuki Miyara<sup>1)</sup>, Atsushi Nakamoto<sup>1)</sup>,  
Atsushi Saito<sup>1)</sup>, Isamu Nakasone<sup>2)</sup>,  
Nobuchika Kusano<sup>2)</sup> and Seitetsu Hokama<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>First Department of Internal Medicine, <sup>2)</sup>Department of Clinical Laboratory, University of the Ryukyus and

<sup>3)</sup>Department of Internal Medicine, the third affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an increasing common cause of nosocomial infections worldwide. The infections due to MRSA are serious and difficult to treat. In China, study on MRSA was begun late and only a few reports about MRSA were published. We reported the frequency of isolation and the susceptibility of MRSA in Guangzhou city, China.

168 clinical isolations of *S. aureus* were collected from four hospitals in Guangzhou city during the period from January 1991 to August 1992. 23 strains (13.7%) were identified as MRSA by using MRSA selective media which included ceftizoxime (CZX) and by MIC of methicillin which showed more than 16 µg/ml. Among those MRSA strains, 8 strains were isolated from sputum, 7 from pus, 1 from blood and 7 from unknown. The susceptibilities against 11 antimicrobial agents, coagulase types and beta-lactamase were examined. The antimicrobial agents used were DMPPC, CMZ, CZX, IPM, MINO, AMK, ABK, VCM, RFP, CLDM and TFLX.

RFP and VCM revealed excellent antibacterial activities against MRSA (MIC less than 1.0 µg/ml). MINO, TFLX and ABK were moderately effective and other drugs showed low activities. 82.6% MRSA strains produced beta-lactamase and

majority of MRSA was composed of coagulase type IV and VII.

This results showed: (1) the strains of MRSA isolated in Guangzhou were resistant to multiple antibiotics; (2) the strains of coagulase type VII were moderately resistant to ABK; (3) there were not resistant strains of MRSA to RFP and VCM.

004 最近2年間におけるMRSAの分離状況の変化

—特に易感染者を中心に—

中原 伸・本田順一・横山俊伸  
川山智隆・吉田実智子・秋吉裕也  
徳永尚登・大泉耕太郎  
久留米大学第一内科

川崎勝也・梶村克成・近藤重信  
同 中央検査室

目的: MRSAは院内感染起炎菌として重要であることを昨年の本学会で報告した。同施設で最近2年間のMRSAの動態について検討し、興味深い結果が得られたので報告する。

対象および方法: '91年と'92年の2つの時期で当内科病棟入院患者から検出されMRSAについて起炎性の有無, MIC, コアグララーゼ型(コ型), エンテロトキシン型(エ型), TSST-1産性能, β-ラクタマーゼ産性能およびPCR法を用いた *mecA* geneの有無の検討を行った。

結果: 2年間の比較で易感染性患者からのMRSA検出率は増加していたものの, MRSA感染症発症率は低下していた。臨床分離株の特徴として, MICでVCMとABKが良好な結果を得た。コ型でVII型優位であったのがII型優位へと変化がみられた。コ型II型・エ型A型が大部分を占めていたが, 最近II・C型の株菌の出現をみた。さらにTSST-1産生菌率は増加傾向にあり, 高力価な株が増加していた。MICでMRSAとした株すべてが *mecA* geneを有しており, MSSAとした株のうちにも *mecA* geneを有している株がみられた。

考察: 本院ではMRSAに対してスタッフへの教育, 消毒の励行を徹底しているが, MRSA検出率の減少はみられなかった。MRSAの臨床株の特徴を検索することで院内感染経路を早期発見することが重要と考えられた。MRSA感染症は低下しているものの高度耐性および毒性の強い株が出現しているのも事実であ

り、より一層の注意が必要と思われた。

## 005 当科における最近8年間の敗血症例

—MRSA 敗血症 4 例—

沖眞一郎・半田祥一・山田秀二  
吉永陽一郎・織田慶子・阪田保隆  
富永 薫・本廣 孝  
久留米大学医学部小児科

最近8年間(1984~1991年)に我々は、150例(男児78例、女児72例)の敗血症患児を経験した。そのうち、*S. aureus*による敗血症例は32例で、MRSAは、最近1年間の4株であった。その4症例の臨床経過と薬剤感受性を報告する。

症例1: 全前脳胞症、水頭症の2歳2か月男児。91年4月V-Pシャント部位の皮下膿瘍よりMRSAによる髄膜炎を発症。VCM(バンコマイシン)の投与、シャントチューブの抜去により治癒。

症例2: 横紋筋肉腫の5歳男児。91年8月定期治療後MRSAによる敗血症を発症。抗菌剤(IPM/CS、VCM)投与に反応せず死亡。

症例3: 大動脈弓離断症、心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、動脈管開存症の1生月の女児。92年2月動脈管開存症術後に肺炎を発症。気管内分泌物および胸腔内ドレナージよりMRSAを分離。各種抗菌剤(IPM/CS、AMK、VCM、MINO、ABKなど)の投与にも反応せず肺膿瘍を形成し、心不全、呼吸不全にて死亡。

症例4: 脳性麻痺、精神発達遅滞、てんかんの11歳の女児。呼吸器感染症にて入退院を繰り返していた。92年6月発熱、呼吸困難を主訴に入院。血液培養にてMRSAを分離。抗菌剤(FMOX、AMK、MINO)投与にて改善。

死亡した2症例では顆粒球数減少および新生児期の免疫能低下が考えられた。

以上当科において経験したMRSAを報告した。

## 006 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性とコアグラエゼ型別の検討

杉本勇二・小西龍也・寺本英巳  
阪田拓哉・千酌浩樹・櫃田 豊  
松本行雄・佐々木孝夫  
鳥取大学医学部第三内科

目的: 近年各種臨床材料よりMRSAが分離され、その対策が重要となっている。今回山陰地区における

MRSAの分離状況とコアグラエゼ型別について検討した。

方法: 1991年3月から9月の間に、鳥取、島根2県の9施設(255~750床)において各種材料より分離された*Staphylococcus aureus*のうち413株を対象とし、MICをDMPPC、CEZ、IPM、MINO、NFLX、FOM、VCMの計7薬剤について測定し、コアグラエゼ型別はデンカ生研のキットを用い検討した。

結果: 9施設の413株(施設により最小7株から最多110株)を検討し、MRSAは233株56.4%(施設により38.2%から100%)検出された。検体別では喀痰140株、尿32株、耳漏76株、膿88株におけるMRSAの頻度はそれぞれ75.0%、59.3%、14.5%、56.8%であった。MRSAのコアグラエゼ型別はII型82.4%、IV型2.1%、VII型2.1%、混合型および型別不能13.3%で、いずれの施設でもII型が多くみられた。MSSAのコアグラエゼ型別はI型1.7%、II型26.1%、III型7.8%、IV型6.7%、V型2.8%、VI型4.4%、VII型25.6%、混合型および型別不能25%であった。MRSAのMIC<sub>90</sub>は、DMPPC、CEZ、NFLX、FOMが>200 μg/ml、IPMが50 μg/ml、MINOが6.25 μg/ml、VCMが1.56 μg/mlでMSSAのMIC<sub>90</sub>はそれぞれ3.13 μg/ml、0.78 μg/ml、6.25 μg/ml、25 μg/ml、≤0.05 μg/ml、0.39 μg/ml、1.56 μg/mlであった。

まとめ: 施設、検体間のMRSA分離頻度に差がみられたが、コアグラエゼ型別では当地ではII型がもっとも多くみられた。

## 007 セフメタゾールと各種セファロスポリン系剤併用によるMSSAおよびMRSAへの*in vitro*相乗的抗菌力増強に対する接種菌量の影響

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: セファマイシン系剤とセファロスポリン系剤との併用がMSSAおよびMRSAに対して相乗的抗菌力を示すことが、NaCl添加によるOsmotic stressの大なる条件下においても見られることを我々はさきに(第39回西日本化学療法学会、第40回日本化学療法学会総会)報告した。今回、このような相乗効果に対して、接種菌量の影響を検討した。

方法: MSSA 9株、MRSA 20株を使用し、Checkerboard MIC法によりCMZとCTM、CMD、また

はCPZ併用時の抗菌力に対して $10^6$ および $10^8$  CFU/mlの接種菌量がいかなる影響を与えるか比較検討した。MIC測定は日本化学療法学会法を用いた。

結果、考察:MSSAに対して $10^6$  CFU/mlおよび $10^8$  CFU/ml接種時のCMZ, CTMそれぞれのMICは接種菌量の大小にかかわらず差はみられなかった。しかしながらCMDとCPZにおいては、MICの上昇する(約2倍)株が若干認められた。また、CMZとCTM, CMDまたはCPZ併用時において、 $10^6$  CFU/ml,  $10^8$  CFU/ml接種時のいずれの場合もCMZのMICは単独時MICに比し低下していた。

MRSAに対して、 $10^6$  CFU/ml接種時のCMZのMICは $10^8$  CFU/mlに比し増大していた。またCTM, CMD, CPZが $1.56\sim 12.5\ \mu\text{g/ml}$ 存在下におけるCMZ, MICは、 $10^6$  CFU/mlおよび $10^8$  CFU/ml接種時のいずれにおいても、CMZ単独時のMICと比し低下していた。

MSSA, MRSAに対してCMZとCTM, CMDまたはCPZの併用は、いずれもが相乗的抗菌力増強を示した。しかしながら、 $10^6$  CFU/ml接種時における抗菌力増強作用は $10^6$  CFU/ml接種時に比し低下する株が認められた。

#### 008 MRSA に対する arbekacin 単剤および他剤との併用効果

猿渡克比孔・山口英人・松尾由美  
増本英男<sup>1)</sup>・荒木 潤<sup>1)</sup>・浅井貞宏<sup>1)</sup>  
佐世保市立総合病院検査科, <sup>1)</sup>同 内科

MRSA 感染症の治療薬として、arbekacin (ABK) や vancomycin (VCM) など MRSA に抗菌力を有する薬剤が開発され、臨床応用されている。しかし、これらの薬剤でも単剤で使用するには、投与量、副作用などその投与方法にも限界があることも否定できない。また一方、作用機序の異なる薬剤による併用療法の有用性も検討されている。

今回、我々は、ABK 単剤および他剤との併用効果を検討したので報告する。

材料および方法: 供試菌株は、最近、2年間に臨床材料より分離し、保存していた MSSA 27 株、MRSA 54 株、計 81 株を使用した。菌株の選定に際しては、極力同一病棟内での同一感受性パターンの重複を避けるようにした。MRSA のコアグラエ型の内訳は、II型 26 株、III型 12 株、VII型 16 株である。

MIC 測定は、化学療法学会標準法に寒天平板希釈法により、併用効果は、チェッカーボード法によって

行い、FIC index を算出した。接種菌量は  $10^6$  CFU/ml。

使用薬剤は、ABK, CTM, IPM, CZON, FOM, PIPC, FOMX, VCM, を用いた。

結果および考察: ABK 単剤の MRSA に対する MIC は、コアグラエ型 II 型および III 型では、 $0.78\sim 1.56\ \mu\text{g/ml}$  であったのに対して、VII 型では  $6.25\sim 12.5\ \mu\text{g/ml}$  と高い値を示した。各種薬剤との併用では、すべての薬剤で相加または相乗作用がみられ、相加作用でも、ABK の MIC は 1~2 倍良くなるのに対して、他剤の MIC は、10 倍以上に低い MIC に変動した。特に、その作用は IPM で顕著にみられた。また、他剤との併用でも、菌型によって併用効果に相違があり、II 型では IPM, CZON, III 型では CTM, VII 型では PIPC, FOM との併用が良好な結果が得られた。VCM 単剤の MIC は、 $0.78\sim 1.56\ \mu\text{g/ml}$  の範囲にあり、菌型による MIC の変化は認められなかった。

#### 009 MRSA に対する oxacillin と non- $\beta$ -lactam 系細胞壁合成阻害剤との併用抗菌効果

小松澤均・鈴木淳司  
三宅洋一郎・杉中秀壽  
広島大学歯学部口腔細菌学

目的: 近年 MRSA 感染症の治療の際に、種々の抗生物質による併用療法が行われている。今回、我々は MRSA に対する有効な併用抗菌効果を検討するため、oxacillin (MPIPC) と non- $\beta$ -lactam 系細胞壁合成阻害剤との併用効果について *in vitro* で検討した。

方法: 臨床分離株である MRSA 23 株および MSSA 15 株を用い、non- $\beta$ -lactam 系細胞壁合成阻害剤には fosfomycin (FOM), bacitracin (BC), vancomycin (VCM), enramycin (EDC) および tunicamycin (TCM) を用いた。各薬剤の MIC を微量液体希釈法により、また MPIPC との併用効果は checker board 法により FIC index を求めて判定した。

結果: MRSA 23 株中、MPIPC と FOM の併用で相乗効果 (FIC:  $<0.5$ ) が認められたものは 12 株 (52%), BC で 20 株 (87%), VCM で 9 株 (39%), EDC で 20 株 (87%) および TCM で 23 株 (100%) であり、相加作用 (FIC:  $0.5\leq <1$ ) が認められたものは、FOM で 9 株 (39%), BC で 3 株 (13%), VCM で 10 株 (43%) および EDC で 2 株 (9%) で

あった。また、MSSA 15 株中相乗効果が認められたものは、FOM との併用で 7 株 (47%)、BC で 11 株 (73%)、VCM では認められず、EDC で 1 株 (7%) および TCM で 12 株 (80%) であり、相加作用が認められたものは FOM で 8 株 (53%)、BC で 4 株 (27%)、VCM で 4 株 (27%)、EDC で 6 株 (40%) および TCM で 3 株 (20%) であった。

以上の結果から、MPIPC と non- $\beta$ -lactam 系細胞壁合成阻害剤との相乗効果は MRSA において強く認められ、特に BC、EDC および TCM でその効果が強かった。また、MRSA において併用効果が認められる時の MPIPC の添加濃度は MPIPC 単独の 1 MIC 濃度に比べ、大幅な減少が認められた。

#### 010 MRSA 感染例における同時分離菌種と併用療法について

—VCM と CAZ の併用に関する考察 第 1 報—

松岡喜美子・金広郁子  
永富由美子・松原正樹  
大阪府立病院臨床検査科微生物

*S. aureus* 検出患者の治療中に菌交代に経過した時、どのような菌種が同時期に検出されたかについて 1991 年～92 年 6 月の期間 MRSA と MSSA に分けて調査した。判定は、oxacillin 4  $\mu$ g/ml 含有パイオンと ceftizoxime 30  $\mu$ g 含有ディスク (昭和) を用いて 30°C 培養で耐性、43°C 培養で感受性を示したものを MRSA とした。算定は重複をさけるため同一患者 1 菌種 1 回のみとした。その結果 MRSA 分離患者から検出された上位の菌種はブドウ糖非醗酵 Gram 陰性桿菌 (以下非醗酵菌と略) と真菌であった。MRSA 治療中に検出されたこれらの菌種の分離状況は、外科が 24 例中非醗酵菌が 75%、酵母菌は 62.5% にみられ、耳鼻科 11 例では非醗酵菌、酵母菌とも 31.6% であった。材料では、喀痰 48 例中非醗酵菌 62.5%、酵母菌 31.3%、腹腔ドレーン 21 例では両菌種とも 28.6% であった。鼻・副鼻腔 15 例中非醗酵菌が 20%、酵母菌は検出されなかった。膿汁、大便、血管内留置カテーテルでは非醗酵菌は分離されず酵母菌のみが同時期に検出された。非醗酵菌の MRSA、MSSA 分離例では菌種に大きな差はみられなかったが、MRSA 分離例からは 60.5%、MSSA 分離例では 14% にみられた。酵母菌も同様 MRSA 分離例から 33.7%、MSSA 分離例では 4.8% であった。MRSA 分離例の非醗酵菌に対する MIC の成績は、OFLX、NTL、CAZ、CFS の順に感受性は良好であった。MRSA 感

染患者に投薬を行う時、状態が重篤で経口投与が困難であることが多く、また  $\beta$ -lactamase の作用をうけにくい薬剤を選択する必要がある。これらの結果より MRSA 分離患者に治療を行う時 VCM と CAZ の併用投与を行い、非醗酵菌による菌交代や日和見感染が予防できるのではないかと考えた。

#### 011 臨床分離 MSSA の mecA 検出率と *in vitro* における耐性獲得試験

後藤陽一郎・平松和史<sup>1)</sup>・山崎 透<sup>1)</sup>  
永井寛之<sup>1)</sup>・田代隆良<sup>1)</sup>・那須 勝<sup>1)</sup>

大分医科大学附属病院検査部  
<sup>1)</sup>同 第 2 内科

目的: MRSA と MSSA の鑑別は、遺伝子レベルで行う必要があるが、細菌検査室では薬剤感受性より判定している。今回、各種臨床材料から分離される MSSA の mecA 検出率と mecA の有無により *in vitro* における耐性獲得に差異があるかどうかを検討を加えたので報告した。

方法: 最近の臨床材料 (喀痰・気管内痰 17 株、耳漏・膿 16 株、尿・カテ尿 5 株、便 3 株) から得られた MSSA 41 株 (<4  $\mu$ g/ml: MPIPC) を対象とした。MSSA を SDS にて溶菌し、通常の方法にて DNA を抽出した。DNA に mecA 遺伝子を含むセンスおよびアンチセンスプライマーを加え、25 cycle 行い、判定した。耐性獲得試験は MSSA  $\times$  mecA (-) 1 株 (A 株)、MSSA  $\times$  mecA (+) 2 株 (B、C)、MRSA  $\times$  mecA (+) 1 株 (D) の 4 株を液体希釈法で、1/2 MIC で生残した菌液を新しい薬剤希釈列に植え継ぐ操作を 24 時間毎に 14 回繰り返して MIC 値の推移をみた。検討した薬剤は、DMPPC、CFX、CZX、CFCL、CZOP、FMOX の 6 薬剤である。

結果: 臨床分離株 41 株中 3 株 (7.3%) が mecA (+) であった。親株よりも 16 倍以上の MIC を示すのに要する日時を比較すると、いずれの薬剤も mecA をもつ株がもっとも短期間であった。ただし一部の株では親株の MIC 値が高く判定不能の場合があった。DMPPC では D 株は 2 日 C 株は 4 日で、B 株と A 株は 14 日間では 16 倍以上に変化しなかった。CZOP は C 株は 4 日、B 株は 5 日、D 株は 12 日間で 16 倍に変わったが、mecA (-) である A 株は 14 日間でも 8 倍までの変化であった。

結論: *S. aureus* は mecA (+) か mecA (-) かによって薬剤の存在下での耐性株出現の時間に差異がみられ、mecA (+) は早期に耐性を獲得すると思われる。

た。

## 012 CMNX の MRSA PBP-2' 誘導能と耐性化との関係について

石井孝弘・笹島通夫  
平井章子・折笠義則  
明治製菓薬品総合研究所  
井上松久  
北里大学医学部微生物学

目的: 临床上, MRSA の多剤耐性化が著しく問題となっている。今回我々は, CMNX および他  $\beta$ -ラクタム剤の MRSA PBP-2' におよぼす影響と耐性化との関係について検討したので報告する。

方法: 1) 供試菌株と供試薬剤: 臨床分離 MRSA を使用し, 薬剤は CMNX, FMOX, CZX, IPM/CS を使用した。2) 薬剤感受性の測定: 日本化学療法学会標準法に従い, 接種菌量は  $10^8$  CFU/ml で行った。3) 耐性菌出現頻度の測定: MRSA を薬剤含有平板に約  $5 \times 10^8$  CFU/ml 塗抹し, 48 時間培養後, 4 MIC, 8 MIC 平板に発育した耐性菌の出現頻度を測定した。また, MRSA Y-782 株に対し, 薬剤を血中濃度域で 48 時間作用させた時の MIC を測定し親株と比較した。4) PBP パターンの測定: MRSA を液体培地で 3 時間振盪培養後, 薬剤を添加し, さらに 6 時間振盪培養した。その後, 薬剤除去のため, 新鮮な液体培地に継代し, これらの菌について 8% アクリルアミド電気泳動法により PBP パターンを測定した。

結果: 1) MRSA 100 菌株に対し, CMNX, CZX は血中濃度域で抗菌力を示さなかったが, FMOX, IPM/CS はそれぞれ 7%, 20% の株に抗菌力を示した。2)  $\beta$ -ラクタム剤に対する MRSA Y-782 株の耐性菌出現頻度は本菌に良い抗菌力を示す IPM/CS, FMOX に高く, IPM/CS, FMOX に低感受性の MRSA Y-112 株では低かった。3) MRSA Y-782 株に  $\beta$ -ラクタム剤を血中濃度域で接触させた場合, CMNX, CZX の MIC は変化しなかった。しかし, FMOX および IPM/CS に接触した場合には 2~5 管 MIC の上昇する株が多く認められた。4) MRSA Y-112 株を低濃度の薬剤存在下で培養すると, CMNX は他の  $\beta$ -ラクタム剤と同様, PBP-2' を誘導した。しかし, この菌を薬剤非含有培地に戻すと PBP-2' の量が減少し, 薬剤作用前の菌と同様な PBP パターンを示した。

以上のことから CMNX は中等度耐性菌から高度耐

性菌を選択しないものと考えられた。

## 013 1989~1991 年における各種臨床分離菌の薬剤感受性について

竹村 弘<sup>1)</sup>・吉田良滋<sup>1)</sup>・田中宏典<sup>1)</sup>  
石田一雄<sup>1)</sup>・水兼隆介<sup>1)</sup>・松本哲哉<sup>1)</sup>  
菅原和行<sup>1)</sup>・賀来満夫<sup>1)</sup>・臼井敏明<sup>1)</sup>  
下口和矩<sup>2)</sup>・古賀宏延<sup>2)</sup>・河野 茂<sup>2)</sup>  
原 耕平<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>長崎大学医学部附属病院臨床検査医学  
<sup>2)</sup>同 第二内科

目的: 長崎大学附属病院検査部ではルーチン検査として各種臨床分離株の薬剤感受性を MIC 2000 システムを用いた微量液体希釈法により測定し, 臨床各科に報告している。今回, 我々は 1989~1991 年における各種臨床分離菌の薬剤感受性について検討したので報告する。

方法: 1989~1991 年に当院検査部に提出された各種臨床検体からの主要分離菌の薬剤感受性 MIC 2000 システムを用いた微量液体希釈法にて測定した。

結果: *S. pneumoniae* では, PCG 耐性菌の分離頻度が 1989 年 7.4%, 1990 年 14.3%, 1991 年 21.1% と増加してきており, PCG に対してだけでなくその他の  $\beta$ -ラクタム剤, マクロライド剤に対する耐性化も認められていた。

*S. aureus* では, MRSA の分離頻度の増加に伴い, 多剤耐性化が進んできており, 比較的感受性が保たれていた MINO や OFLX に対しても 1991 年では 5  $\mu$ g/ml 以上の MIC を示す株がそれぞれ約 20%, 約 40% 認められていた。

*H. influenzae* では,  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株が 15~20% 認められた。 $\beta$ -ラクタマーゼ産生株では ABPC に対しすべて 0.5  $\mu$ g/ml 以上の MIC を示していた。

*E. cloacae* では,  $\beta$ -ラクタム剤や MINO で MIC が 25  $\mu$ g/ml 以上の高度耐性株の増加が認められた。

*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* では著明な耐性化傾向は認められなかった。

## 014 小児由来 $\beta$ -ラクタム剤耐性 *S. pneumoniae* に関する検討

### I. 薬剤感受性パターンの経年的推移

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  
東京総合臨床検査センター研究部

橋本 一

北里研究所附属生物機能研究所

検討方法: 1981年以降に検出した小児の主として気道系感染症由来 *Streptococcus pneumoniae* 953株に対するMIC測定成績をまとめ、合わせて $\beta$ -ラクタム剤耐性株(低感受性株を含む)の経年的推移を検討した。そして、一部の株を対象にPBPを調べた。

結果: いわゆる、PCG-insensitive *S. pneumoniae* (PISP, 寒天平板希釈法によるPCGのMIC値 $\geq 0.1 \mu\text{g/ml}$ )の割合は、第1期(1981~1983年)分離株2.6%, 第2期(1984~1986年)分離株4.5%, 第3期(1987~1991年)分離株16.8%, そして第4期(1992年)分離株21.3%であり、第3期以降におけるPISPの割合は第1期および第2期のそれに対して有意差をもって増加していた( $\chi^2$ ,  $P < 0.05$ )。そして、第3期と第4期にはPCG-resistant *S. pneumoniae* (PRSP, PCGのMIC値 $\geq 1.56 \mu\text{g/ml}$ )も認められた。

一方、第3期以降に検出した $\beta$ -ラクタム剤感受性株を含むMIC分布からは、PISPにおいてはPCG $\geq 0.1 \mu\text{g/ml}$ , CEX $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ , CCL $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$ , CFIX $\geq 1.56 \mu\text{g/ml}$ の各々のMICとの相関が高いこと、さらにPISPとMLs耐性は相関しないことが示唆された。

なお、PISP, PRSPのスクリーニングにはMIPIC disc (Difco)が有用とされているが、国産1濃度ディスクの検討においては、CEX disc (昭和)の有用性が認められた。

考察: 小児由来PISPの第3期以降における経年的増加が認められたが、これらの要因の1つは1987年以降に急伸長したいわゆる第二、第三世代セフェム経口剤の使用状況との関連性が考えられる。そして、PISP, PRSPなどの $\beta$ -ラクタム剤耐性*S. pneumoniae*の耐性機構は、PBPの変異であることをNo.15の演題でその詳細を報告した。

## 文 献

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. 感染症学雑誌66: 1152, 1992

## 015 小児由来 $\beta$ -ラクタム剤耐性 *S. pneumoniae* に関する検討

### II. $\beta$ -ラクタム剤耐性株のPBP

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  
東京総合臨床検査センター研究部

橋本 一

北里研究所附属生物機能研究所

野路弓子・小此木研二

武田薬品株式会社創薬第三研究所

小児由来 $\beta$ -ラクタム剤耐性*Streptococcus pneumoniae*の一部の株を用いて、PBPを検討した。

検討方法: I.で報告した1992年分離株の一部などを対象とした。MICは10%牛脱纖血添加TSAを用いた寒天平板希釈法により、 $10^6$  CFU/mlの菌液を接種して測定した。PBPは5%馬血清添加BHIで培養した菌から調製した膜画分を $[^{14}\text{C}]$ PCGで標識し、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動後フルオログラフィーで検出した。各種 $\beta$ -ラクタム剤のPBP親和性は $[^{14}\text{C}]$ PCGとの拮抗試験により測定し、 $[^{14}\text{C}]$ PCGの結合を50%阻害する濃度( $\text{IC}_{50}$ )として求めた。

結果:  $\beta$ -ラクタム剤感受性株に対するABPCとCCLのMICは $0.013 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ および $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。耐性株はABPCとCCLのMICが $0.39 \mu\text{g/ml}$ および $6.25 \mu\text{g/ml}$ の低度耐性株、 $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ および $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株に分類された。 $\beta$ -ラクタム剤感受性、低度耐性、高度耐性のいずれの株においてもPBP 1a, 1b, 2, 3のPBPが検出されていて、感受性株と耐性株のPBPのパターンには本質的な差は認められなかった。

そこで、感受性株と耐性株に対するABPCの結合性を調べてみたところ、感受性株であるType Iにおける4つのPBPいずれも $0.1 \sim 1 \mu\text{g/ml}$ のABPCにより、80%以上飽和された。高度耐性株であるSP.16のPBP 1bおよび3は $0.03 \sim 1 \mu\text{g/ml}$ により、80%以上飽和されたが、PBP 1aおよび2は2 MIC濃度である $3 \mu\text{g/ml}$ でも50~60%しか飽和されず、10

μg/mlで約90%が飽和された。

一方、耐性株に対するABPCの親和性は、低度耐性であるSP.12のPBP 1aおよび2に対するABPCのIC<sub>50</sub>はType Iの各々30倍、10倍、高度耐性株SP.16, SP.8のPBP 1aおよび2に対しては各々90~100倍、10~30倍、さらにCCLの親和性は、高度耐性株SP.16, SP.8のPBP 2に対するCCLのIC<sub>50</sub>はType Iの10倍~20倍、PBP 1aに対しては500倍以上であった。

考察:臨床分離*S. pneumoniae*のβ-ラクタム剤耐性は、主としてPBP-1aおよび2の薬剤低親和性化によるものと考えられる。

#### 016 最近分離される*B. (M.) catarrhalis*の検出状況と薬剤感受性成績

阿南友子・立川良昭・宮子 博  
菅原弘一・後藤陽一郎・伊東盛夫  
大分医科大学附属病院検査部

山崎 透・永井寛之  
田代隆良・那須 勝  
同 第2内科

目的:*B. (M.) catarrhalis*は呼吸器、耳鼻科領域感染症の主要起炎菌の1つとされている。その特徴にβ-lactamase産生菌の増加が指摘されている。そこで最近分離される*B. (M.) catarrhalis*分離頻度、薬剤感受性とβ-lactamase産生の有無を検討したので報告した。

対象・方法:1989年10月から1992年8月までの約3年間に各種臨床材料より分離同定された*B. (M.) catarrhalis*を対象とした。β-lactamaseの測定はcefinae (BBL) ディスクにコロニーを塗布し、15分後に判定した。薬剤感受性試験はMIC 2000システムによる微量液体希釈法にて測定した。検討した薬剤はABPC, CVA/AMPC, CCL, CFIX, CTM, CZX, MINO, EM, CLDM, FOM, ST, NFLXの計12薬剤である。

成績:総分離率は、1.2% (271/22,705)で外来3.7%, 入院0.6%と外来患者に高率であった。検体別では、鼻腔粘液13.3%, 咽頭粘液8.5%, 喀痰2.3%などの順である。β-lactamase産生率は外来155/166 (93.4%), 入院99/105 (94.3%)で差はなかった。薬剤感受性成績は、β-lactamase (+)の157株の各薬剤のMIC<sub>90</sub>はMINO, EM 0.125 μg/ml, NFLX 0.25 μg/ml, CVA/AMPC 0.39 μg/ml,

CZX, CFIX 0.5 μg/ml, CTM 2 μg/ml, ABPC, CCL, CLDM 4 μg/ml, FOM 16 μg/ml, ST 25 μg/mlであった。β-lactamase (-) 7株のMIC値と比較するとMIC<sub>90</sub>ではABPCは6管, CTMは3管β-lactamase産生株では低下していた。

結論:*B. (M.) catarrhalis*は、ほとんどの臨床分離株がβ-lactamaseを産生しておりβ-lactamaseに安定な薬剤やβ-lactamase阻害剤との併用が必要である。

#### 017 "*Streptococcus milleri*" groupの臨床材料からの分離状況と薬剤感受性について

豊田和正・新里 敬・普天間光彦  
伊志嶺朝彦・宮良高維・仲本 敦  
比嘉 太・普久原浩・小出道夫  
橘川桂三・斎藤 厚  
琉球大学第一内科

仲宗根勇・草野展周・外間政哲  
同 検査部

目的:"*S. milleri*" group (SMG)は化膿性疾患をはじめとする種々の感染症、特に呼吸器感染症の起炎菌として最近注目されつつある。今回我々はSMGの分離状況および薬剤感受性について検討したので報告する。

材料と方法:1990年1月から1992年6月の2年6か月間に琉球大学病院検査部で分離されたSMG菌株241株:*S. anginosus* 84 (34.9%), *S. constellatus* 46 (19.1%), *S. intermedius* 111 (46.1%)を対象とした。薬剤感受性試験はMIC-2000システムを用いた微量液体希釈法で行い、対象薬剤はPCG, ABPC, PIPC, IPM/CS, CEZ, CCL, CTM, CZON, GM, MINO, EM, CAM, CLDM, OFLX, TFLXの15薬剤にて実施した。

結果および考察:由来材料は膿(45.5%), 腔分泌物(16.1%), 喀痰(13.6%), 咽頭(11.0%)であり、特に起炎菌としての可能性の高い材料は膿以外では気管内採痰(3.0%), 胸水(2.5%), 腹水(1.7%), 血液(1.3%)であった。また入院患者由来株の割合は54.9%であった。薬剤感受性をみると、GM, MINOに対しては耐性株が多く認められ、MIC値16 μg/ml以上の株がいずれも5株ずつあった。PCG, ABPC, CZON, IPM/CSにはほとんどの株が感性を示したが、CCLには比較的low感受性だった。3菌種のうちで耐性株は*S. intermedius*に多く認められ、良好な

感受性成績を示したのは *S. anginosus* に多かった。

膿および血液以外の検体として喀痰からも多く分離され、特に胸水や気管内採痰からの分離菌は起炎菌と考えられ、SMGは呼吸器疾患においても重要な位置を占めていると考えられた。

#### 018 臨床分離菌のセフェム系抗生剤に対する感受性の推移

田窪孝行

大阪医科大学病態検査学

細菌感染症に対して有効な抗生剤を選択することは重要である。そこで我々は臨床材料から分離された各種菌株のセフェム系抗生剤に対する感受性の経年的推移を検討した。セフェム系抗生剤は、第一世代の cefazolin (CEZ), 第二世代の cefotiam (CTM), 第三世代の latamoxef (LMOX) である。菌種は、1990年～1991年の2年間に大阪医科大学附属病院中央検査部で臨床材料から分離されたグラム陽性菌 (*S. aureus*, *S. epidermidis*), グラム陰性菌 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. mirabilis*) である。感受性検査には1濃度拡散法を用い、感受性の成績は(##), (#+), (+), (-)の4段階に区分した。主としてこれら菌種の(##)と(-)の感受性の成績について検討し、また ofloxacin 感受性測定研究会で実施した1985年～1986年の2年間の各種臨床分離菌の各種抗菌剤感受性の成績とも比較した。CEZは *S. aureus* (63%→69%) に対して5年前とほぼ同じ抗菌力を示した。*S. epidermidis* (71%→40%), *H. influenzae* (34%→20%), *P. mirabilis* (58%→14%) に対しては抗菌力の一段の低下と耐性菌の増加を認めた。しかし *E. coli* (69%→50%) と *K. pneumoniae* (72%→58%) に対しては5年前より抗菌力の低下はあるもののなお中等度の抗菌力を認めた。CTMは *S. epidermidis* (72%→57%) に対しての抗菌力の低下と耐性菌の増加を除いて *S. aureus* (74%), *E. coli* (81%), *K. pneumoniae* (83%), *H. influenzae* (71%), *P. mirabilis* (70%) に対して5年前と同様にバランスのとれた強い抗菌力を示した。LMOXは *S. epidermidis* (33%) に対して弱い抗菌力と耐性菌の増加を示した。*E. coli* (94%), *K. pneumoniae* (85%), *H. influenzae* (79%), *P. mirabilis* (81%) に対しては5年前と同様強い抗菌力を認めた。

#### 019 臨床分離菌の ofloxacin 感受性に関する検討

松浦 徹・鈴木幹三・山本俊幸  
名古屋市厚生院内科

目的: 近年、新キノロン系抗菌剤は、その強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルにより臨床の場において広く使用されている。しかし、使用頻度の増加に伴い、耐性菌の出現が問題となりつつある。そこで、当院の臨床分離菌の ofloxacin (OFLX) 感受性について検討した。

方法: 1990年1月より1992年10月の間に当院で痰および尿より分離された *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. agalactiae*, 尿より分離された *E. coli* について、ofloxacin 感受性を3濃度ディスク法により、*S. aureus* の methicillin 感受性を1濃度ディスク法により測定した。

成績: 痰および尿より分離された *S. aureus* の OFLX 感受性は、1990年以降徐々に低下し耐性化の傾向がみられ、この OFLX 感受性の低下は、痰分離株では methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) においてよりも methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) において顕著にみられた。*P. aeruginosa* の OFLX 感受性は、痰分離株では一定の傾向は認められず、尿分離株では感性株比率の上昇がみられた。近年当院で分離されるようになった *S. agalactiae* は、1992年に痰で OFLX 感受性の上昇がみられたが、尿では一定の傾向はなかった。*E. coli* の OFLX 感受性では、1991年より耐性株はみられなかった。

考察: 新キノロン系抗菌剤は、その有用性より高齢者の感染症に投与しやすく、当院においても OFLX の使用機会は増加している。しかし、今回の検討により、OFLX に対する感受性の年次推移は菌種により異なることが示唆され、今後、耐性化が問題となる菌種の薬剤感受性に注目し、抗菌剤を選択する必要があるものと考えられた。

#### 020 表皮ブドウ球菌におけるキノロン耐性機構

仁賀俊幸・奥田 潤・河村光章  
藤永久美子・西野武志  
京都薬大微生物

目的: キノロン系抗菌薬の使用量の増加により、臨床分離株の中で特に *S. aureus* や *P. aeruginosa* にお

いて耐性菌が問題となり、その耐性機構が最近報告されている。また近年キノロン耐性の *S. epidermidis* も臨床で多く分離されている。そこで我々は、*S. epidermidis* でのキノロン耐性機構を解明するために、DNA gyrase を精製し、本酵素に対するキノロンの阻害作用について *S. aureus* のそれと比較検討した。また菌体内への薬剤の取り込み量の変化についても検討した。

結果・考察: 感受性株である *S. epidermidis* ATCC 12228 株から精製した DNA gyrase に対するキノロンの IC<sub>50</sub> 値は CPF<sub>X</sub> で 24 μg/ml, SPFX では 16 μg/ml で、これは感受性の *S. aureus* の IC<sub>50</sub> 値と非常に類似した値であり、その値は MIC の約 100 倍であった。またキノロン耐性である *S. epidermidis* TC 351 株からも同様に精製し、その IC<sub>50</sub> 値を産出したところ CPF<sub>X</sub>, SPFX ともに 400 μg/ml 以上と感受性株よりも 20 倍以上耐性であった。また、Ar+B<sub>s</sub> (r: resistant, s: susceptible) および As+Br の組み合わせで IC<sub>50</sub> 値を算出したところ、Ar+B<sub>s</sub> の組み合わせだけが耐性を示し、A サブユニットの耐性化が示唆された。さらに菌体内へのキノロンの取り組み実験では、耐性株において CPF<sub>X</sub> の取り組みは感受性株の約半分に減少していたが、エネルギー阻害剤である CCCP を添加することによりこの差はなくなった。以上より *S. epidermidis* のキノロン耐性機構は、*S. aureus* ですでに報告された機構と同じく、DNA gyrase の A サブユニットの変化によるキノロンの親和性低下とエネルギー依存性の取り組み減少によるものと考えられた。

## 021 *Pseudomonas cepacia* のポーリン蛋白質のカルバペネム系抗生物質に対する透過性について

後藤直正・棚野健司・西野武志  
京都薬大微生物

目的: Imipenem などのカルバペネム類は、多剤自然耐性菌である *P. aeruginosa* の外膜中に存在する D 2 孔を介して効率良く細胞内に侵入し、その結果、強い抗菌力を示す。しかし、同じように自然多剤耐性菌である *P. cepacia* は、imipenem にさえ *P. aeruginosa* ほどの感受性を示さない。本菌のポーリン蛋白質は、すでに明らかにされているが、その β-ラクタム類に対する透過性は未だ不明である。我々は本菌の低感受性の原因をポーリン孔の透過性から調べ、D 2 蛋白質による透過孔と比較した。

方法: *P. cepacia* ATCC 25416 株のペプチドグリカンに結合したポーリン蛋白質を Sephacryl S-200 さらに CM-Sepahrose カラムで精製した。β-ラクタム類の透過性は次の方法により測定した。精製したポーリン蛋白質を *Xanthomonas maltophilia* の L1 β-lactamase を封入したリポソームに組み込み、そのリポソームを用いて基質の分解速度から求めた。

結果・考察: *P. cepacia* および *P. aeruginosa* に対する imipenem の MIC<sub>50</sub> (μg/ml) は、それぞれ 25 および 0.78 であり、その感受性は約 32 倍異なった。*P. cepacia* のポーリン蛋白質のオリゴマーの分子量 (Mr) は約 115 KDa であった。また、これは加熱処理によって 37 KDa と 30 KDa のモノマー蛋白質に分離した。これらの Mr は、すでに報告されたものとほぼ一致した。*P. cepacia* のポーリン蛋白質を組み込んだリポソームでのカルバペネム類の透過速度は Mr に比例して減少した。これらの速度は、*P. aeruginosa* の D 2 蛋白質を組み込んだリポソームでの速度よりもはるかに低かった。カルバペネムの作用標的に対する作用の強さの違いは解らないが、両菌種での感受性の違いは少なくとも外膜中に存在するポーリン孔の透過性の違いによることが原因の 1 つであると考えられた。

## 022 尿から分離した主要菌種の抗薬感受性

猪狩 淳

イミペネム薬剤感受性研究会 代表

UTI 患者尿から分離された頻度の高い菌種の抗薬感受性について検討した。

全国各地の病院臨床検査部 123 施設の協力を得て、1991 年 9 月～12 月の 4 か月に UTI 患者尿から分離された菌、総計 7,694 株を対象とした。なお、感受性検査は NCCLS にもとづく K-B ディスク法により行った。対象菌種は *S. aureus* (MSSA と MRSA), CNS, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. mirabilis* と *P. aeruginosa*。

結果は以下の通りで、ディスク法で「S」を示した株を「感性」とした。

*S. aureus*: MRSA にはほとんどの薬剤の感性率は低く、MSSA にはセフェム剤、IPM に対し約 90% の株が感性。

CNS: CTM, IPM, AMK に対し約 80% の株が感性。

*E. faecalis*: IPM, PIPC に対し約 90% の株が感性

で、ほかの薬剤にはほとんどの株が耐性。

*E. coli*, *K. pneumoniae*: セフェム剤, IPM, アミノ配糖体剤, 新キノロン剤に90%以上の株が感性。

*E. cloacae*, *C. freundii*: IPMに90%以上の株, GM, AMK, OFLXに70~80%の株が感性。

*S. marcescens*: IPMとGMに70~80%の株が感性。

*P. mirabilis*: ペニシリン剤, セフェム剤, IPM, アミノ配糖体剤, 新キノロン剤に多くの株が感性。

*P. aeruginosa*: IPM, CAZ, AMK, DKB, CPZ, PIPCに対し70~90%の株が感性。

## 023 尿路感染症分離菌の臨床的検討 (第8報)

大藤哲郎・長田幸夫  
宮崎医科大学泌尿器科

大瀧幸哉・島田雅巳  
同 中央検査部

目的: 近年の化学療法剤の開発や、治療法の進歩などに伴い、泌尿器科領域においても病原菌の種類や薬剤感受性に変化がみられる。我々はすでに1978年~89年の起炎菌の分離頻度とその薬剤感受性について報告したが、今回は第8報として、1990年~91年の外来および入院患者の尿路分離菌について集計し、前回の成績と比較検討した。

方法: 1990年1月~1991年12月までの泌尿器科外来および入院患者由来菌を、1患者、1感染、1検体を原則に、菌種別分離頻度を算出し、1988年~89年のそれらと比較検討した。主要分離菌について薬剤感受性も検討した。

結果: 90年~91年の外来患者67名より79株を分離した。*E. coli* (25.3%)がもっとも多く分離され、以下、*S. marcescens* (11.4%), *E. faecalis* (11.4%)の順であった。入院患者79名より106株を分離し、球菌系が46.2%を占め、*E. faecalis* (21.6%)がもっとも多くなり、*S. marcescens* (15.1%), *P. aeruginosa* (14.2%)の順であった。

外来由来*E. coli*はセフェム系・アミノ糖、ニューキノロンには100%、PIPCには95%と高感受性であったが、ABPCには65%、FOMには45%と感受性が低かった。入院由来*E. faecalis*はABPCに95.7%、MINOに82.6%、CTX、CZXに73.9%と高い感受性を示したが、他剤には耐性のものが多かった。

考察: 88年~89年に比し、90年~91年の外来患者の分離頻度では著変はなかったが、入院患者において、球菌系の増加がさらに著明で、特に*E. faecalis*が倍増した。

## 024 尿路感染症分離菌の年次的変遷について

長久裕史・田中一志・松井 隆  
高木伸介・宮崎茂典・荒川創一  
松本 修・守殿貞夫  
神戸大学泌尿器科

目的および方法: 1991年1月から12月の当院における尿中分離菌を、(1)当科外来、(2)当科入院、(3)他科入院、の3群別に集計し菌種別分離頻度と薬剤感受性率につきそれ以前の成績と比較し、その動向について検討した。

結果: (1) 分離頻度: 1990年の成績と比較すると、泌尿器科外来では1位*E. coli* (30.8%→48.4%)は変わらないが、*E. faecalis*が15.4%→5.3%と減少し、代わって*S. aureus*が1.4%→6.2%と増加している。泌尿器科入院ではGMRのうち*P. aeruginosa*が22.5%→12%と減少しているが、他は増加している。一方、GPCについては、*E. faecium*以外は*E. faecalis* (20.3%→14.3%)をはじめ全般に減少している。他科入院では1位*E. faecalis* (22.8%→20.3%) : 2位*P. aeruginosa* (16.2%→18.4%)の順位は同様であった。

(2) 薬剤感受性率: 91年の成績を87年から90年までのそれと比較した。*E. faecalis*は全体にやや感受性率が上昇していたのに対し、*E. faecium*, *K. pneumoniae*は例年通り高感受性率の薬剤が多い。緑膿菌はIPM, AMK, PIPCなど比較的高い感受性率を示している。*S. epidermidis*はβ-lactam剤に対しての感受性率が低い。*S. aureus*はβ-lactam剤, IPMに耐性が高頻度で、MRSAの比率は86.1%まで増加していた。

考察: 91年の尿中分離頻度は、入院、外来ともGMRが増加し、GPCが減少していた。特に、ここ数年高頻度を示していた*E. faecalis*の減少が目立つ。MRSA等の耐性菌の問題は今後さらに詳細な検討を要すると思われる。

## 025 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第16報)

原岡正志・松本哲朗・尾形信雄  
水之江義充・田中正利・高橋康一  
久保周太・熊澤浄一  
九州大学医学部泌尿器科学教室

九州大学泌尿器科における1991～1992年の尿路感染分離菌について検討した。外来由来株は309株で *Enterococcus* がもっとも多く、次いで *E. coli*, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の順であった。入院由来株は163株で外来と同様に *Enterococcus* がもっとも多く、次いで *P. aeruginosa*, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の順であった。分離菌の年次的変遷では外来での *Enterococcus*, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の増加と, *E. coli* の減少を, 入院での *Citrobacter* の増加と, コアグラーゼ陰性 *Staphylococcus* の減少が特徴であった。各種抗菌剤に対する感受性の年次的変遷では前回とくらべ大きな変化はなかった。

## 026 尿路感染症分離グラム陽性球菌の薬剤感受性

後藤俊弘・江田晋一・北川敏博  
川原元司・大井好忠  
鹿児島大学泌尿器科

目的: 近年, 感染症分離菌に占めるグラム陽性球菌の増加傾向が国内外において報告されている。今回, UTI 分離グラム陽性球菌の各種抗菌剤に対する感受性測定結果を報告した。

材料と方法: 最近2年間に UTI から分離されたグラム陽性球菌 223 株に対する抗菌薬 16 剤の MIC を日本化学療法学会標準法 (agardilution method) により測定した。

結果: MRSA に対しては, 検討した薬剤のうち RFP, MINO, VCM, ABK, SPFX の順で強い抗菌力を示し, MIC<sub>90</sub> は各々 ≤ 0.10, 0.39, 0.78, 1.56, 6.25 μg/ml であった。MSSA にはセフェム系薬剤も比較的強い抗菌力を示した。RFP, VCM を除く各薬剤間の感受性相関を検討すると, MRSA に対しては, IPM, ABK, MINO の間で, 両薬剤に 6.25 μg/ml の株が少なかった。

CNS のうち, 大半が女子急性単純性膀胱炎から分離された *S. saprophyticus* には各薬剤とも比較的強い

抗菌力を示したが, *S. epidermidis* やその他の CNS に対する β-ラクタム薬の MIC<sub>90</sub> は MRSA と MSSA に対する MIC<sub>90</sub> の中間の値を示した。

*E. faecalis* に対し 6.25 μg/ml 以下の MIC<sub>90</sub> を示したのは, ABPC, IMP, MINO, VCM, RFP, TFLX, SPFX, PIPC であったが, ABPC, PIPC, IMP は *E. fecium* に抗菌力を示さず, RFP, VCM, TFLX, SPFX の抗菌力が比較的強かった。

## 027 泌尿器科領域における臨床分離菌と環境分離菌に関する疫学的検討

片岡真一・谷村正信  
安田雅春・藤田幸利  
高知医大泌尿器科

院内感染症は注目されている感染症の1つで, 環境分離菌と臨床分離菌を比較検討することは院内感染症の機序の解明に重要と考えられる。今回我々は高知医大付属病院開院後10年間の環境分離菌と臨床分離菌の推移を検討したので報告した。全環境分離菌は計1,143株であった。その内訳は多いものから, まず *P. aeruginosa* や *X. maltophilia* を含めた *Pseudomonas* 属, *Alcaligenes* 属, *Acinetobacter* 属などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌, 次いで *Enterobacter* 属, *Citrobacter* 属などの腸内細菌の順であった。尿路病原菌で強毒性と考えられる *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属はわずか11株のみ分離された。その他, グラム陰性桿菌では *S. marcescens* 19株, *P. aeruginosa* 65株, グラム陽性球菌では *E. faecalis* 4株, *S. aureus* 40株などが分離された。年次別には *P. aeruginosa* と腸内細菌の減少傾向と *S. epidermidis* の増加傾向を認めた。年次推移については, 特に *P. aeruginosa* と *S. epidermidis* に関しては臨床分離菌の頻度と相関は弱かった。季節別, 汚物処理室, 浴室の検討からは, 病院内とって特殊な環境常在細菌叢を作っている印象はあった。臨床ならびに環境分離菌も共に血清型判定までは実施していないので結論を得るまでにはいたっていないが, 直接ではないにしろ周囲環境に対し, 抗菌剤の使用や, 臨床分離菌の影響の可能性が示唆される。もっとも極端な周囲環境の汚染などが無い限り臨床的に問題となるような尿路感染症は生じない程度と思われた。

## 028 最近12年間にみられた急性単純性膀胱炎症例の臨床的検討

近藤捷嘉・大橋輝久  
総合病院岡山赤十字病院泌尿器科

対象は1981年から1992年までに当科を受診した患者で、UTI基準に合致した症例とした。なお、今回は単独菌感染例に限定した。

患者総数は763例で、年齢分布では16歳～29歳が42%を占めた。分離菌は*E. coli*がもっとも多く、763株中648株(85%)であり、グラム陽性球菌は73株(10%)であった。年次的には大きな変動は認めなかったが、月別では7月、8月にグラム陽性球菌の占める割合は高くなり(24%, 19%), *E. coli*は70%台であった。

当科受診前、他医で化学療法を受けていた群とそうでない群に分けてみると、前者ではグラム陽性球菌による感染例が多く(24%), 後者では*E. coli*感染例が87%を占めた。

*E. coli*のディスク感受性成績をみると、検討した10薬剤でいずれも高い感受性率を示し、12年間ほぼ一定の値であった。前述した化学療法の有無でみると、化学療法有の群から分離された*E. coli*ではABPC、PIPC耐性株がやや多く認められた。

急性膀胱炎発症の誘因の1つとして性行為が考えられる。今回調査した272例中130例(48%)が性交後48時間以内に症状の出現を認めたと述べ、若い年齢層において短時間での発症例がやや多く認められた。

本症に対する各種薬剤の臨床効果判定を行い得た症例は435例である。投薬期間は3～7日間で、UTI基準に準じて判定した。いずれも高い著効率を示したが、1例のみ無効であった。短期間での再発は3例あり、2例は再燃、1例は再感染と考えられた。

以上、12年間の臨床的検討では*E. coli*を中心とした分離菌頻度、薬剤感受性、化学療法の効果などに大きな変動はみられなかった。

## 029 急性単純性膀胱炎に対するISP単回療法

—OFLX 1日2回3日間投与法との比較—

尾形信雄・松本哲朗・熊澤浄一  
九州大学医学部泌尿器科

長谷川淑博・中村元信・坂本直孝  
九州中央病院泌尿器科

山口秋人・原三信  
三信会原病院泌尿器科

中牟田誠一  
福岡市民病院泌尿器科

高山一生・三原幸隆  
高山病院泌尿器科

加野資典・高橋康一  
加野病院泌尿器科

宮崎良春  
薬院泌尿器科病院

船津雅夫  
松津クリニック

澤江義郎  
九州大学医療技術短大

目的: アミノ配糖体系抗生剤による急性単純性膀胱炎(AUC)を対象とした単回療法として isepamicin (ISP) を用いその有用性について検討した。

方法: UTI薬効評価基準のAUCの患者条件を満たす外来患者を対象とした。まず pilot study として ISP 400 mg を1回筋注し3日目に総合臨床効果を判定した。次に封筒法割り付けによる比較試験をISP 400 mg 1回筋注群と ofloxacin (OFLX) 1回200 mg 1日2回3日間経口投与群で7日間判定で行った。

結果: pilot study では総投与症例数25例中除外・脱落9例を除く16例が評価可能で著効9例、有効6例、無効1例で総合有効率は93.8%であった。副作用は認めなかった。比較試験では160例中除外・脱落79例を除くISP群42例、OFLX群39例の計81例が評価可能で総合有効率はISP群90.5%、OFLX群100%であった。ISP群では無効が4例あった。副作用はISP群に1例注射部位発赤を認めた。今回ISP無効例計5例は比較的高齢者が多かった。

結論: 以上の結果から、ISP単回療法はAUCの大部分の症例に対して有用であるが少数の無効例があるので注意を要する。

## 030 女子の急性膀胱炎とクラミジア感染症

堀場優樹・鈴木恵三・田中利幸  
平塚市民病院泌尿器科

目的: 女子の急性単純性膀胱炎(AUC)とクラミジア感染症の併発例について検討した。

対象: 1992年1月から10月までの間に当院を受診

した AUC と尿道症候群のうち 113 例についてクラミジア・トラコマーティス (CT) 抗体を測定した。また 23 例について尿道 (U) と腔内 (V) の CT 抗原を検索した。また実際の症例で、両者の併発例の治療のあり方、症状の推移、検査課題などについて検討を行った。

成績: CT 抗体陽性者は 113 例中、IgG 32 例、28.3%、IgA 20 例、17.7%、IgG と IgA 両者陽性、18 例、15.9% であった。U と V から抗原が陽性であったのは 23 例中 1 例、4.3% であった。臨床的には AUC に対して有効な抗菌剤を投与しても尿道症状が残存する傾向がみられた。このような例には、CT に対して有効なニューキノロン剤 (NQ) を相応の期間投与すると、症状が消失した。U と V から CT 抗原を検出した症例では、CT に対して cefdinir が無効であったが、ofloxacin で有効であった。

考察: AUC は化学療法としては、もっとも安易な対象である。通常適切な抗菌剤を 3~5 日投与すれば、ほぼ 100% に近い効果が得られる。しかし最近では STD としての CT 感染症が増加しており、AUC と併発している症例が目立つようになってきた。我々の今回の成績では約 30% が抗体陽性を示した。この結果が直接抗原陽性と結びつくとはいえないものの、ほとんど全例が CT に対しての認識の欠如、症状の欠如があり不顕性感染といってよかった。したがって AUC は CT 感染症をはじめとする STD のスクリーニングとなる疾患の 1 つであるといつてよい。今後 AUC に対して抗菌剤による治療を行う際には、STD、特に CT 感染症がかなりの高率で併発していることを配慮する必要がある。

### 031 慢性細菌尿症患者に対する cefaclor 少量投与例

—臨床分離株を用いた細菌学的一検討—

桜井孝彦・安藤慎一・片山知美  
石川清仁・柳岡正範・名出頼男  
藤田保健衛生大学泌尿器科

目的: 1 例の糖尿病性腎不全を有する慢性細菌尿症患者に対し cefaclor (以下 CCL) を常用量の 1/10 量での治療を試み有効であった症例を経験した。CCL の尿中および血中濃度の測定、患者尿中分離株の MIC 測定、また患者尿に CCL を MIC 値前後となるように加えてこれを培地として用いて分離菌に与える影響を検討した。

対象および方法: 対象患者は 55 歳女性。基礎疾患と

して糖尿病性腎不全を有する慢性細菌尿症患者である。CCL の尿中および血中濃度の測定は Bioassay 法により行い、患者尿中分離株 *E. coli* 1 株、*K. pneumoniae* 2 株の MIC 値を測定した。また、これら尿中分離株の CCL、1/10、1、10 MIC 存在下での患者尿中での菌数変動を観察し、また CCL 10 MIC 存在下での電顕像を撮影した。

結果: CCL の尿中濃度は 2 時間で 38.0  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 70.4  $\mu\text{g/ml}$  であり、血中濃度は 3.8~4.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。尿中分離菌の CCL に対する MIC 値は 0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり感受性を示していた。尿中分離株の菌数変動は CCL が 1/10 MIC 存在下では菌数の著明な減少は認められなかったが、1、10 MIC 存在下では顕著な菌数減少が認められた。CCL 10 MIC 存在下での電顕像では菌体のダメージが見受けられ線毛は確認されなかった。

結語: 本症例での CCL 尿中濃度は分離菌の MIC 値を上回っており、腎機能が低下していても膀胱機能が障害されておらず、かつ膀胱壁に異常がない場合に限り、抗菌薬の少量投与にても除菌可能であることを本検討で示し得た。

### 032 CPFX 少量長期投与の複雑性尿路感染症再発予防効果についての検討

高橋康一・松本哲朗・田中正利  
原岡正志・久保周太・尾形信雄  
熊澤浄一  
九州大学泌尿器科

目的: Ciprofloxacin (CPFX) の少量長期投与による複雑性尿路感染症の再発予防効果およびその安全性を検討した。

方法: 発熱や排尿時痛など自覚症状を有する複雑性尿路感染症患者で、5 日以上初期治療 (CPFX 以外) が有効であったものを無作為に次の 2 群に分けた。治療群; CPFX 200 mg を 1 日 1 回、8 週間、就眠前に経口投与する。無治療群; 抗菌剤投与は行わない。

これらを 2 週間毎 8 週間観察し、再発の有無 (細菌尿  $10^5$  cfu/ml 以上)、副作用・安全性について検討した。

結果: (1) 両群 (治療群 23 人、無治療群 22 人) の患者背景因子には特に差を認めなかった。(2) 細菌尿の出現率は、2・4・6・8 週間後で治療群では 17.4、17.4、23.8、25.0% であり、無治療群では 13.6、27.3、

36.8, 47.4%であり, 前者の方が低かった。(3) 膿尿の出現率は, 2・4・6・8週間後で治療群 21.7, 22.7, 31.8, 35.0%で無治療群は 27.3, 31.8, 38.5, 45.0%で, 前者がいくぶん低い傾向となった。(4) 主治医判定による再発率は 2・4・6・8週間後で, 治療群 7.4, 18.2, 28.6, 30.0%, 無治療群 13.6, 31.8, 38.1, 52.4%で前者の方が低かった。(5) 初期治療前の分離菌に対する CPF<sub>X</sub> の MIC はエンテロバクター属では非常に低く, 一方グラム陽性球菌やブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌では高いものもあった。(6) 再発時出現菌は治療群で 5 株いずれもでうち 3 株は CPF<sub>X</sub> 耐性菌で, 無治療群では 11 株でうち 2 株が耐性菌であった。(7) 副作用は治療群で 1 名胃部不快感を認めた。

結論: CPF<sub>X</sub> の少量 (200 mg) 長期間 (8 週間) 経口投与は, 複雑性尿路感染症の再発予防に効果的と考えられ, またその安全性が確認された。

### 033 尿路感染症における抗菌薬に対する反応におよぼす基礎疾患の影響の検討, 第二報

名出頼男

藤田保健衛生大学泌尿器科  
HR 810 研究機関一同

第 3 回尿路感染症研究会において, HR 810 と ceftazidime を用いた用量設定試験と第三相二重盲比較試験の両者の成績を用いて, 基礎疾患の影響が, 抗菌薬投与におよぼす効果の検討を行った。検討の便宜上, 全症例を両検索し, CCP, CCC, PPI (前立腺切除または別除後感染) の三群に分け, また MIC に関しては, 複雑菌感染では最高 MIC 値を採用し, 検索し得た全症例を 1 症例 1 MIC 値で分類するようにした。さらに集計と検索の便宜上, MIC 値を A, B, C, D の四群 (0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下, 0.2~6.25  $\mu\text{g/ml}$ , 12.5~100  $\mu\text{g/ml}$ , 100  $\mu\text{g/ml}$  より高値) に大別した。

前回は, 腫瘍, 結石, 糖尿病, 残尿, 神経因性膀胱, 膀胱機能障害の 5 疾患の重積した場合, MIC 値最高の D 群でその影響が有意に有効率を低下させることを報告した。

今回は, これら 5 疾患のおのおの単独の影響が見られるか否かについて, 同様の方法で検討した。統計学的分析は, 前回同様  $\chi^2$ -test により, また n が少数の群では Yates 連続性補正を行った。その結果, 膀胱機能障害のみが, 有意に有効率低下をもたらすことがわかった。しかしこの影響は, 他の残尿, 神経因性膀胱

と, 当然重なり合う場合が多いものであり, 機能障害の判定基準を再度検索する必要があるものと考えられる結果であった。

### 034 体外衝撃波碎石術における血中および尿中エンドトキシン

宮崎茂典・田中一志・長久裕史  
松井 隆・荒川創一・松本 修  
守殿貞夫  
神戸大学

近年, 尿路結石症に対する治療として体外衝撃波碎石術 (以下, ESWL) が広く普及している。本術後の発熱は 1 つの大きな問題であり, 術前に細菌尿を認めない症例でも発熱をきたす場合がある。その原因として, 結石内細菌より放出されるエンドトキシンが一因と考え, ESWL 前後の血中および尿中エンドトキシンを測定し, 検討した。

対象は 1992 年 2 月から 10 月までに, 当科にて ESWL を受けた症例のうち, 初回治療例でかつ術前の尿培養が陰性であった 22 例 (男性 16 例, 女性 6 例, 平均年齢 56.9 歳) である。方法は術前, 術直後および 24 時間後に Endoscopy 法により, 血中および尿中エンドトキシンを測定, 検尿, 尿培養を施行した。抗生剤は, 当日のみ術前後に 2 回投与した。

全例での平均エンドトキシンの推移をみると, 血中, 尿中とも術直後には上昇傾向を認めたが, 尿中より顕著であった。24 時間後には両者とも, 前値レベル近くまで低下した。次に, 膿尿の程度, 尿管留置カテーテルの有無, 結石の大きさ別にエンドトキシンの推移を検討した結果, 膿尿の程度別には有無の差を認めず, 尿管留置カテーテル存在例では, 術直後の尿中エンドトキシンが有無の高値を呈した。結石の大きさ別では, 20 mm 超の結石例において, 24 時間後の血中エンドトキシンが有意に高値であった。以上より, 発熱, urosepsis の risk factor として, 今回の検討からは, i) 尿管留置カテーテルの存在, ii) 大きさが 20 mm を超える結石が考えられた。

### 035 尿路結石に対する ESWL における抗菌剤の至適投与法に関する検討

那須良次・横山光彦・村上貴典  
十全総合病院泌尿器科

対象および方法: 1991 年 5 月以降の上部尿路結石症例 198 例を対象とし, 初診時, 膿尿 (膿球 5 個以上),

細菌尿 ( $10^4$ /ml 以上) とも認めなかった A 群には術前化療なしで ESWL (HM-3 あるいは MPL-9000 を使用) を行い、術後 3~5 日間第 2 世代セフェムを投与、膿尿 (+)、細菌尿 (-) の B 群に対してはニューキノロンを 5~7 日間使用した後 ESWL を行い、術後 3~5 日間第 3 世代セフェムを投与、膿尿 (+)、細菌尿 (+) の C 群に対しては感受性注射剤を 5~7 日間使用し菌の陰性化を待って ESWL を施行、術後は同注射剤を 5~7 日間追加した。すべての症例で ESWL 施行 1 時間前にアミノ配糖体 (isebamycin 400 mg) を筋注した。長径 20 mm 未満の小結石例と 20 mm 以上の大結石例に層別し、初回治療後の発熱の有無を検討した。今回の検討では  $38^\circ\text{C}$  以上の最高体温が 3 日間以上の継続した症例を発熱例とした。なお、大結石例では碎石片の下降を促進するために W-J 尿管ステントを留置して ESWL を行った。

結果ならびに考察: 小結石 177 例中 A 群 89 例, B 群 80 例, C 群 8 例, 大結石 21 例中 A 群 2 例, B 群 15 例, C 群 4 例であった。治療前に投与した isepamicin は治療腎からも排泄されており十分な腎内濃度を維持していた。小結石例では発熱例はなかったが、大結石例では 4 例に発熱を認めた。Stone street のためステントのドレナージ機能が低下したことが発熱の主因と考えられたが、発熱時の血液培養、尿培養はいずれも陰性であった。細菌尿を伴う大結石例 4 例中 3 例で発熱を認めたのに対し、細菌尿のない大結石 17 例では発熱例は 1 例のみであった。大結石は易発熱例と考えられるが、十分な術前化療により成績の向上が期待できる。使用抗菌剤の種類や投与期間、菌陰性化から ESWL 施行までの間隔等についてさらに検討を要する。

### 036 複雑性尿路感染症と有熱性尿路性器感染症に対する Ciprofloxacin (ciprofloxacin) の臨床的検討

上間健造・香川 征  
徳島大学泌尿器科

目的: 慢性複雑性尿路感染症に対する Ciprofloxacin (ciprofloxacin) の初期治療、維持療法の臨床効果の検討と、有熱性尿路性器感染症に対する外来通院治療の有用性の検討を行った。

方法: ①対象: 膿尿 ( $\geq 5$  個/hpf)、細菌尿 ( $\geq 10^4$  CFU/ml) を有する複雑性尿路感染症患者、発熱 ( $\geq 37^\circ\text{C}$ ) を有する尿路性器感染症患者。②Ciprofloxacin 投与方法: 複雑性尿路感染症には 400~600 mg/日、有熱性

尿路性器感染症には 600 mg/日を、初期治療として 7 日間前後、維持療法として 14 日間前後を原則として投与した。③効果判定: 複雑性尿路感染症では UTI 薬効評価基準判定を、有熱性尿路性器感染症では主治医判定を行った。

成績: ①複雑性尿路感染症 (55 例) の検討: 初期治療後と維持療法後の有効率は、53%と 66%であった。初期治療後、維持療法後ともに UTI 判定が可能であった 32 例でも、有効率は 47%から 69%へと上昇し、その主因は膿尿効果にあった。菌消失率は、初期治療後と維持療法後で変化なく 81%であった。菌交代の症例頻度と投薬後出現菌の症例頻度、菌株数、菌種は、初期治療後と維持療法後で大差はなかった。MIC  $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$  の菌株の占める割合は、消失菌の 84%、存続菌の 47%、出現菌の 17%であった。②有熱性尿路性器感染症 (29 例) の検討: 急性腎盂腎炎 (8 例)、慢性複雑性腎盂腎炎の急性増悪 (8 例)、急性精巢上体炎 (10 例)、急性前立腺炎 (3 例) で検討した。治療後解熱までの日数は 1~6 日 (平均 3 日) であり、29 例中 26 例は外来治療であった。

結論: 慢性複雑性尿路感染症に対する Ciprofloxacin の有効率は維持療法後に改善し、臨床的に有用であった。有熱性尿路性器感染症に対して外来通院治療は有用であった。

### 037 TUR-P 後の尿路感染予防に対する Enoxacin の評価

齊藤源頭・中村勇夫・嶋本 司  
渡部信之・宮川征男  
鳥取大学医学部泌尿器科教室

目的: 経尿道的手術は常在菌の存在する尿道を通り、機械的操作であり、感染の条件が多く揃っている。また、術後の尿道カテーテルの留置などのため、比較的長期にわたり、感染の機会にさらされている。このような理由により術後早期の抗菌剤の投与は、注射薬が一般的であるが、今後の早期の離床、入院期間の短縮、経済性などの検討の第一歩として、経尿道の前立腺摘除術 (TUR-P) 術後の尿路感染症に対して、内服剤であるエノキサシンの予防効果および安全性について検討した。

方法: 1991 年 5 月より 12 月までの 8 か月間に鳥取大学医学部付属病院泌尿器科で TUR-P を行った 20 例を対象とし、エノキサシンは術直後より 1 日 600 mg 分 3、2 週間投与した。

結果: 術前細菌尿がみられなかった症例は 15 例で、

このうち2週間後も細菌尿がみられなかった症例は14例であり、細菌尿の予防効果は率は93.3%であった。術前細菌尿を認めた5例中、4例で細菌尿は消失し、治療効果は80.0%であった。また、副作用は軽度の食欲不振が1例に認めただけであった。

考察:内服剤であるエキサシンはTUR-P術後の感染予防および治療の両面において有用であり、副作用も重篤なものは認められなかった。しかしながら、今回は症例数が20例と少ないため、今後より多くの症例を加え検討が必要と思われる。

### 038 膿尿の定量的検査法に関する検討

斉藤昭弘・米田尚生・岡野 学  
伊藤康久・出口 隆・栗山 学  
坂 義人・河田幸道  
岐阜大学泌尿器科

目的:従来我が国では、尿路感染症の診断のための膿尿の検査法としては、尿沈渣標本の鏡検法が用いられてきた。UTI薬効評価基準においてもこの方法が標準法とされている。今回我々は鏡検法と定量法を比較し、尿路感染症の診断における有用性を検討した。

方法:1992年4月より8月まで当院外来を受診した、抗菌剤を使用していない、カテーテル非留置患者より得られた尿を検体として用い、尿中白血球数を測定した。男性は中間尿77検体、女性は導尿による膀胱尿29検体、計106検体を用い、同時に血液寒天培地を使用した平板塗布法で尿中細菌数を測定した。測定方法は、尿沈渣鏡検法(S)についてはUTI薬効評価基準標準法による。原尿定量法はよく攪拌した原尿を用い、Bürker-Türk計算盤(B)およびFuchs-Rosenthal計算盤(F)を用いて $1\text{mm}^3$ あたりの白血球数を測定した。さらに白血球とまぎらわしい腎上皮をよりよく鑑別する目的で、Prescott-Brodie染色法(B', F')との比較も検討した。

結果:鏡検法において1視野当り平均0.4および17.8個の白血球を認めた検体1および検体2における標準変動係数は、それぞれS法1.42, 0.43; B法0.41, 0.24; F法0.22, 0.10; B'法0.43, 0.37; F'法0.28, 0.20で、定量法の方が優れた結果であった。106検体の測定結果において、尿中細菌数 $10^4\text{cfu/ml}$ >を細菌尿陰性、 $10^4\text{cfu/ml}\leq$ を陽性とする、S法では尿中白血球数を5個/HPF、B法では尿中白血球数を10個/ $\text{mm}^3$ 、F法では15個/ $\text{mm}^3$ 、B'法では10個/ $\text{mm}^3$ 、F'法では10個/ $\text{mm}^3$ を境界にとると、それぞれ71.9, 88.1, 85.1, 74.5および80.3%とも

ともよく細菌尿と一致した。したがってBürker-Türk計算盤を用い10個/ $\text{mm}^3$ を境界とした膿尿の定量法が有用であると思われる。

### 039 尿路性器結核の臨床的検討

安田雅春・片岡真一  
谷村正信・藤田幸利  
高知医大泌尿器科

目的:尿路性器結核の発生頻度は、年々減少傾向にある。しかし発見が遅れると重症化を招き、決して無視することのできない疾患である。今回我々は高知医大附属病院で経験した尿路性器結核11例について臨床的検討を行った。

方法:高知医大泌尿器科において1981年10月~1992年4月までの約10年間に経験した尿路性器結核11例を対象とした。本症例の発生頻度、臨床症状、部位、検査所見、治療法等について検討した。

結果:当院開院以来、外来患者総数は15,193名で11名(0.07%)が本症と診断された。このうち尿路結核は7例で主訴は頻尿5例、排尿痛2例、残尿感1例、腹部腫瘍1例(重複を含む)であった。尿所見では、膿尿を6例に認め、結核菌陽性は4例であった。部位別では、右腎4例、左腎2例、右尿管3例、左尿管3例、膀胱6例(重複を含む)であった。治療法は腎摘除術3例、膀胱拡大術1例で、ほぼ全例にRFP, INHを基本とする3者併用療法が行われていた。性器結核は4例で、主訴はすべて陰囊内無痛性腫瘍であった。尿所見は特に異常を認めず、塗抹、培養でも結核菌は陰性であった。部位別では精巢上体3例、精索2例、精囊1例(重複を含む)であった。4例中3例に手術療法が行われ結核と診断された後、RFP, INHによる2者併用療法を6か月間施行した。

## 040 男子非淋菌性尿道炎に対するトスフロキサシンの臨床的検討

出口 隆・河田幸道

岐阜大学泌尿器科

齋藤 功

東京共済病院泌尿器科

岡崎武二郎

都立台東病院泌尿器科

荒川創一・守殿貞夫

神戸大学泌尿器科

田中正利・熊澤浄一

九州大学泌尿器科

目的: 男子非淋菌性尿道炎に対するトスフロキサシン (TFLX) の有用性の検討を行った。

方法: 非淋菌性尿道炎患者を対象とし、初尿より *Chlamydia trachomatis* が検出されたものをクラミジア性尿道炎、検出されなかったものを非クラミジア性尿道炎とした。TFLX は1日450 mg (分3) をI期7日間とII期7日間の計14日間投与した。クラミジア性尿道炎に対する臨床効果は、UTI薬効評価基準に従った。非クラミジア性尿道炎に関しては、自覚症状が消失し、初尿沈渣中白血球数が正常化した場合を著効、自覚症状が軽快、不変で初尿沈渣中白血球数が正常化した場合を有効とし、その他を無効とした。

結果: TFLX の投与症例は136例であり、そのうちクラミジア性尿道炎の50例と非クラミジア性尿道炎の77例を解析対象とした。クラミジア性尿道炎に対する7日目および14日目の総合臨床効果は、それぞれ100%であった。非クラミジア性尿道炎に対する7日目および14日目の総合有効率は、86%と89%であった。副作用は、投与症例131例中2例(1.5%)に認められ、臨床検査値の異常は91例中3例(3.8%)に認められたが、重篤な副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。担当医師が判定した有用性は60以上の有用率として算定した場合、クラミジア性尿道炎では97%であり、非クラミジア性尿道炎では90%であった。

結論: 以上の成績から、TFLX の1日450 mg (分3) 投与は、非淋菌性尿道炎のクラミジア性尿道炎および非クラミジア性尿道炎の両者に対して有効かつ安全であり、有用と思われた。

## 041 PCRによる男子クラミジア性尿道炎の治療効果の検討

米田尚生・出口 隆・伊藤康久

岩田英樹・坂 義人・河田幸道

岐阜大学泌尿器科

江崎孝行

同 微生物

玉木正義・前田真一

トヨタ記念病院泌尿器科

齋藤 功

東京共済病院泌尿器科

目的: Polymerase chain reaction (PCR) を用いた男子尿道炎患者の初尿からの *Chlamydia trachomatis* の検出は侵襲がなく、尿道炎診断に有用であると報告してきた。抗菌剤治療の早期には微生物が死滅しても、そのDNAは残存し、高感度のPCR法では陽性と判定される可能性が考えられることより、PCRによる初尿からの *C. trachomatis* の検出が尿道炎の治療効果の判定にも応用可能かについて検討した。

方法: 治療前にPCR方途IDEIA®クラミジアにて初尿から *C. trachomatis* が検出された非淋菌尿道炎患者27症例を対象とした。尿道炎の治療はazithromycin 400 mg 3日間投与2例、doxycycline 200 mg 7日間投与6例、tosufloxacin 450 mg 7日間投与19例であった。

結果: 治療後、5日目以降27例すべてでPCR法により *C. trachomatis* は陰性と判定され、臨床症状の消失と初尿中白血球の正常化を認め、臨床効果と一致した。

考察: クラミジア性尿道炎において適切な抗菌剤投与により、臨床効果の改善と一致して *C. trachomatis* DNAは消失することが示された。したがって、PCRはクラミジア性尿道炎の通常の治療経過の判定に応用可能であると考えられた。

## 042 ラット・パウチ内混合感染に対するニューキノロン剤AM-1155の治療効果

加藤直樹・加藤はる・田中保知

田中香お里・渡辺邦友・上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

AM-1155は新規に創製されたニューキノロン系抗

菌薬で、*Bacteroides fragilis* に対する MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> は TFLX や SPFX と同じで、また *B. fragilis* と *Escherichia coli* に対する殺菌効果は TFLX とほぼ同等であった。以上の *in vitro* 抗菌力を踏まえ、我々はラット・パウチ内混合感染治療実験を行うことにより AM-1155 の *in vivo* 効果を TFLX と比較検討した。ラット・パウチは Wistar 系、雄、4 週齢のラット背部皮下に作成した。*B. fragilis* と *E. coli* の接種はパウチ作成後、5 日目に行い、抗菌薬の投与は菌接種 18 時間後に開始し、12 時間毎に経口投与した。投与量は 40 mg/kg とした。パウチ内菌数測定は薬剤投与前、投与開始後 3, 6, 9, 24 時間目に行い、同時にパウチ内薬剤濃度も測定した。AM-1155 は *B. fragilis*, *E. coli* に対し殺菌的效果を示し、24 時間後にはそれぞれ 2 log と 4 log の菌数減少が認められた。一方、TFLX 投与では *E. coli* で 2 log の菌数減少が見られたが、*B. fragilis* にはまったく効果が見られなかった。AM-1155 のパウチ内薬剤濃度は測定を開始した 3 時間目から 0.5 µg/ml 程度認められたが、TFLX では AM-1155 の約 1/5 しか検出されなかった。以上のことから AM-1155 は優れた組織移行性から *B. fragilis* に対して *in vivo* でも優れた抗菌力を示し、本菌種を含む嫌気性菌感染症に治療効果を示す可能性が示唆された。

#### 043 マウス腹腔内膿瘍モデルを用いた新キノロン剤 AM-1155 の *in vivo* における評価

田中保知・渡辺邦友・田中香お里  
伊藤正志・加藤はる・加藤直樹  
上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的: 杏林製薬で開発された AM-1155 (AM) は、*Bacteroides fragilis* に対する MIC<sub>50</sub> が 0.78 µg/ml で、その体内動態も既存の薬剤よりも優れている。そこで演者らが確立した *B. fragilis* によるマウス腹腔内膿瘍モデルを用いて、AM-1155 の *B. fragilis* 感染症に対する *in vivo* における効果を clindamycin と比較検討した。

方法: 接種菌は *B. fragilis* NCTC 10 581 株 (MIC against AM/CLDM=0.39/0.05) および *Enterococcus faecalis* K-1 株 (0.39/6.25) を用いた。AM, CLDM をそれぞれ 2.4 mg/day を 2 回に分けて皮下投与し、膿瘍形成および膿瘍中・肝臓中生菌数におよ

ぼす影響を検討した。

結果: 菌接種直後から薬剤投与を 3 日間行った場合 (予防的投与)、形成された膿瘍の平均重量はいずれの薬剤投与においても薬剤非投与 (control) 群に比べて有意に少なかった。また、AM 投与群では CLDM 投与群よりも少なかった。同様に膿瘍中の *B. fragilis* 菌数も control 群に比べて有意に低かったが、AM 投与群と CLDM 投与群の間に有意差は認められなかった。菌接種後 5 日目から薬剤投与を 3 日間行った場合 (治療的投与)、control 群と CLDM 投与群の膿瘍重量には有意差は認められなかったが、AM 投与群では control 群に比べて有意に低かった。膿瘍中の *B. fragilis* 菌数も AM 投与群、CLDM 投与群の順でいずれも control 群よりも少なかった。肝臓中の生菌数もほぼ同様の傾向であった。

結論: AM-1155 の予防的投与は膿瘍形成を阻止し、膿瘍中・肝臓中の細菌数を対照群に比して有意に減少させ、その効果は AM-1155 において CLDM よりも顕著であった。治療的投与においても若干の膿瘍中菌数の減少を認めた。AM-1155 のマウス腹腔内膿瘍モデルに対する効果は CLDM と同等、あるいはそれ以上と考えられた。

#### 044 緑膿菌性ラット腓腹筋感染モデルを用いたレボフロキサシン点滴投与時の治療効果の解析

石田佳久・大橋正弘・染谷和彦  
山村栄子・吉田久美・大谷 剛  
長田恭明

第一製薬・探索第一研究所

目的: キノロン剤点滴投与時の至適用法の検討を目的として、緑膿菌によるラット腓腹筋感染モデルを作成し、本モデルにおけるレボフロキサシン点滴投与時の治療効果を薬動力学的観点から解析した。

材料と方法: ラット; Crj; CD 系, ♂, 7 週齢を 1 群 3 匹として用いた。菌株: 緑膿菌 DNS 1001 株を用いた。感染: 2×10<sup>8</sup> CFU/ml の菌液をラット当り 0.05 ml の割合に腓腹筋筋肉内接種した。薬剤: レボフロキサシン (LVFX), イミペネム/シラスタチン, ゲンタミシンを用い、感染 1 時間後に点滴投与した。治療効果の検討: 投薬後、経時的に筋肉内菌数を計測した。体内動態の検討: 投薬後、経時的に採材し、血清および筋肉中薬剤濃度を計測した。

成績および考察: 緑膿菌性ラット腓腹筋感染モデルは、

感染後2週間にわたり一定の筋肉内菌数が維持される局所持続型感染モデルであった。筋肉内菌数減少効果を指標にLVEXの治療効果を検討した結果、本剤は点滴投与によって経口投与よりも優れた治療効果を示し、点滴投与時の治療効果は点滴時間の短縮によって増強された。他系統注射剤の検討では、それぞれの特徴を反映した治療効果を示し、本モデルは抗菌剤の用法検討に適していると考えられた。本モデルに対するLVFXの治療効果を薬動学的観点から解析した結果、本剤の治療効果には最高薬剤濃度が重要であることが示唆され、このことは試験管内における本剤の短時間殺菌力が高濃度短時間接触で効果的に作用すること、および同一量投与では一括投与によって分割投与よりも優れた治療効果を示すことから裏付けられた。以上から、本モデルにおけるLVFXの治療効果は高い薬剤濃度に起因する短時間殺菌力が重要であると考えられた。

#### 045 MRSAと緑膿菌の混合感染モデルにおけるvancomycinとceftazidimeの併用治療効果

長岐為一郎<sup>1)</sup>・伊藤香織<sup>1)</sup>・森田 健<sup>1)</sup>  
田口邦夫<sup>1)</sup>・田村 忍<sup>1)</sup>・富田晃代<sup>1)</sup>  
萩野久美子<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 橋本波研究所

<sup>2)</sup>大阪府立病院臨床検査科微生物

目的: MRSA感染症に対し有効な治療薬としてvancomycin (VCM) が使用されているが、ほとんどのグラム陰性菌に対して抗菌力がないため菌交代症が問題となる。特に緑膿菌への菌交代は臨床で頻繁に認められるため、MRSAと緑膿菌の混合感染モデルを用い、ceftazidime (CAZ) とVCMとの併用治療効果を検討した。

方法: 臨床分離MRSA (コアグラーゼII型, エンテロトキシンC型, TSST-1産生) 1株 (NG 89-1) および緑膿菌 (CAZ感受性) 1株 (NG 91-12) を使用した。5% mucinに混合した菌液0.5 mlをICR系マウス腹腔内に接種し1時間目に皮下投与して治療した。単独感染と混合感染とにおける緑膿菌の毒性およびCAZの治療効果を比較検討した。さらに、経時的に血液を採取して選択培地に塗布し、血中菌数の推移を測定した。

結果および考察: 単独感染時の緑膿菌の最小致死量 (MLD) は $5 \times 10^4$  CFU/マウスであったが、MLD以

上のMRSAと混合感染させ、最小有効量 (MED) のVCMで治療したときのMLDは $2 \times 10^6$  CFU/マウスで単独時の1/25に低下し、MRSA存在下では緑膿菌の毒性が増強された。単独感染時のMRSAに対するVCMのMEDは0.3 mg/マウス、緑膿菌に対するCAZのMEDは0.2 mg/マウスであった。MLD以上のMRSAと1/10 MLDの緑膿菌を混合感染させたマウスでは、単独療法ではいずれも100%死亡したが、0.3 mg/マウスのVCMと種々濃度のCAZを併用した場合のMEDは0.2 mg/マウスで、単独感染に対する治療効果と同等であった。血中菌数では緑膿菌が5時間目で消失、MRSAが24時間で $1/10^6$ に減少し治療効果を裏付ける推移であった。以上のようにCAZとVCMの併用はそれぞれの作用を阻害することなくMRSAから緑膿菌への菌交代現象を阻止することが示唆された。

#### 046 AzithromycinのC. psittaci感染マウス治療効果の検討

木村雅司・窪田好史・橋口浩二  
岸本寿男・二木芳人・副島林造  
川崎医科大学呼吸器内科

目的: Chlamydia呼吸器感染症に対する関心は最近特に高まってきており、その治療についても多くの検討がなされている。我々も*in vitro*, *in vivo*の検討を各種Chlamydiaについて行い報告してきたが、今回、特殊な体内動態を有し、Chlamydiaをはじめとする細胞内増殖病原体に有用と考えられるazithromycin (AZM) についてそのMICを測定し、C. psittaci感染マウス治療実験を行い評価をしたので報告する。

方法: MICについては日本化学療法学会標準法に従いazithromycin (AZM), minocycline (MINO), clarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM), erythromycin (EM) について検討した。C. psittaci感染マウス治療実験の使用薬剤として、AZM, MINOおよびEMを用いた。使用菌株および感染方法については以前報告したごとくである。投与方法としては1週間治療群と3日間治療群の2群に分けAZMは10 mg/kg, 1日1回, MINOとEMは10 mg/kg, 1日2回投与とした。

結果: AZMのMICの値は3種の標準株すべてにおいて2 μg/mlで他より数値高い結果であった。マウス治療実験の結果、1週間投与群の治療7日目の生存率ではcontrolが全匹死亡したのに対しAZM, MINOは共に100%, EMは50%の生存率で、感染後

10日目までに全匹死亡したが、AZM, MINO は感染後14日目でも100%が生存していた。3日間治療群でも感染後14日目AZMは90%, MINO 30%, EM 10%の生存率が示された。

考察: AZM は他の macrolide 剤に比べ MIC は数管高い値を示したが、動物治療実験では7日間投与、3日間投与の両群においてMINOと同等あるいは、それ以上の優れた治療効果を示した。その理由としてAZMの長い血中半減期と優れた細胞内移行性が細胞内増殖菌である *Chlamydia* に高い有効性を示すためと考えられた。

#### 047 実験的肺カンジダ症における BRM 療法の有効性

普天間光彦・比嘉 太・張 扣興  
伊志嶺朝彦・豊田和正・新里 敬  
宮良高維・仲本 敦・稲留 潤  
小出道夫・普久原浩・橘川桂三  
齋藤 厚・草野展周<sup>1)</sup>  
琉球大学第一内科,<sup>1)</sup>同 検査部

我々は SPF マウス (BALB/c, 6週齢, 雄) を cyclophosphamide (CY) を用いて免疫低下させ、*Gandida albicans* 臨床分離株の酵母を経気管接種により肺カンジダ症モデルを作製した。これを control 群として各種 BRM (rhG-CSF, rhIL-2, M-CSF) の効果、および抗真菌薬との併用効果を生存率および肺病理所見にて検討した。

G-CSF 投与群に高い生存率が得られた。肺病理所見においては、G-CSF の投与に応じて好中球を中心とした細胞浸潤が認められた。この効果は用量依存的であり、かつ早期投与群ほど強い効果を認めた。また G-CSF の投与群により末梢血好中球の増加、肺内生菌数の減少を認めた。抗真菌薬 (fluconazole) との併用の検討では併用群が各々の単独投与群に比較して高い生存率であった。G-CSF と  $\gamma$ -globulin の併用がもっとも高い生存率が得られた。IL-2・M-CSF 投与群では、いずれも有意差を認めないが M-CSF 投与群において生存率の高まる傾向を認めた。

本感染モデルにおいて、*Candida* に対する感染防御に好中球が大きく関与していることが示された。G-CSF の効果は肺への好中球浸潤を高め真菌を処理することにより、また  $\gamma$ -globulin の併用はこの処理を促進することが示唆された。また抗真菌薬と G-CSF の併用はより高い生存率が得られ、今後の臨床的検討

が期待される。

#### 048 緑膿菌より放出されるエンドトキシン量の投与抗生剤による差異について

宮良高維・伊志嶺朝彦・豊田和正  
新里 敬・仲本 敦・比嘉 太  
普久原浩・齋藤 厚  
琉球大学第一内科  
草野展周  
同 検査部

目的: 殺菌時に菌体の伸長化をもたらさずに殺菌する抗生剤と、伸長化を来す抗生剤で生じるエンドトキシン (以下 Edtx) 量を *in vitro*, *in vivo* において検討した。

材料: 抗生剤: ceftadizime (CAZ), imipenem/cilastatin (IPM/CS), 菌株: 非ムコイド型緑膿菌で上記の両薬剤に対して寒天平板法にて 0.78  $\mu\text{g/ml}$  と同等の MIC を示す菌株をミュラーヒントン (以下 MH) 液体培地中で8時間振盪培養して用いた。動物: BALB/C マウス, 8週齢, 雄。

方法: *In vitro*; pH 7.0 の PBS に溶いた MH 液体培地中で  $10^6 \sim 10^8$  CFU/ml の菌を振盪培養し、1/4~5 MIC の範囲で抗生剤を添加。経時的に培養液中の生菌数と Edtx 量をエンドスペーにより測定した。*In vivo*; 同菌の PBSaline 懸濁液 4 ml を腹腔内に注入、1/2 MIC の抗生剤を腹腔投与し、3時間経過させ菌体の伸長化が生じることを確認した上で 5 MIC の抗生剤を追加投与した。その後末梢血中 Edtx 濃度を経時的に測定した。

結果: *In vitro*; 3時間培養の時点ですでに CAZ を添加された培養液中には、IPM を上回る Edtx の増加があり、これに見合うような生菌数の増減はなかった。この時、CAZ 添加では IPM/CS では見られない著しい菌体の伸長化があった。*In vivo*; *In vitro* の結果とは逆に2時間後の Edtx 値は IPM 投与群が高く、その後速やかに血中レベルが低下した。CAZ 投与群の Edtx 値はピークに至るのが遅く、ピーク値も低い傾向にあった。

考察: *In vitro* での Edtx 量の差は、抗生剤の作用点の相違に起因する菌体の容積変化の差異によるものと考えられた。なお、*in vivo* 血中濃度は体内での産生量と不活化量との差であり、単位時間あたりの Edtx 産生量や菌の生育条件の違いで *in vitro* とは異なった Edtx 放出パターンを呈していると考えられた。

049 大腸菌の外膜蛋白に関する研究  
(第1報) 外膜蛋白の免疫原性について

川原元司・大井好忠  
鹿児島大学泌尿器科

Liset G. Human, and Gerald J. Domingue  
Tulane Univ., Department of Urology,  
Microbiology and Immunology

目的: グラム陰性菌細胞壁外膜には分子量 600 D 以下の物質が拡散により通過する孔形成蛋白 (ポリン) が存在する。尿路感染発現におけるポリンの役割は明らかにされていないが, 感染モデルにおいて感染防御抗原として注目されている。今回, 我々は尿路病原性大腸菌の外膜蛋白 (OMP) の免疫原性について検討したので報告した。

方法: 臨床分離の *E. coli* S-23 (06) 株から OMP を超遠心, ゲル濾過, 透析により抽出, 精製した。LPS の抽出には phenol-water 法を用いた。無アジュバント群は OMP 66.5 mcg を New Zealand White (NZW) rabbit に免疫し 6 および 21 週目に同量を追加免疫した。アジュバント併用群では 50 mcg を免疫後, 25 mcg を 4 週目に追加免疫した。OMP および LPS に対する IgG 抗体価は ELISA 法で測定した。

結果: OMP は約 10% の LPS の混在を認め, SDS-PAGE で 30~40 KD レベルに 3 量体蛋白として示された。IgG 抗体価は無アジュバント群で追加免疫後に, 抗 OMP 抗体価 3.8 (逆数の対数の平均), 抗 LPS 抗体価 3.6 の最高値を示した。アジュバント併用群では追加免疫後 4.0 以上の抗 OMP 抗体価が 7 か月間認められた。抗 LPS 抗体を LPS を用いて吸収した抗血清は抗 OMP 抗体価 3.2 を示した。

結論: 部分的に精製された大腸菌 OMP は強い免疫原性を示し, 感染モデルにおいてワクチンとして応用できると思われたが, 感染防御抗原としては, より高純度の外膜蛋白を用いた尿路感染モデルでの検討が必要と考えられた。

050 抗菌剤によって親水化した黄色ブドウ球菌に対する食細胞の化学発光反応

山田作夫・松本 明  
川崎医大・微生物

目的: 従来我々は, 黄色ブドウ球菌表面の疎水性がヒト食細胞の化学発光 (CL) 反応に関与する一因子であることを明らかにした。今回, ある種の抗菌剤の

存在下で黄色ブドウ球菌を培養すると, 菌体の疎水性が親水性に変化することを見出したので, この親水化菌体に対する食細胞の CL 反応について検討した。さらに, 抗菌剤による親水化に伴う菌体表面の WGA-結合糖質分布の変化について検索した。

材料・方法: 黄色ブドウ球菌 209 P 株を 1/4, 1/8 MIC の抗菌剤 (PCG, CET, TC, CLDM) 存在下で 37°C 17 時間培養し実験に供した。菌体の疎水性は, Rosenberg らの方法に準じ測定した。CL は, ヒト PMN と菌液に luminol を添加して生ずる CL を lumiphotometer で測定した。菌体表面糖質は, 菌体を金コロイド-WGA (5 nmφ, 以下 gold) で標識して電顕的に観察した。

結果・考察: PCG および CET 培養菌では, 菌体は疎水性から親水性に変化したが, TC および CLDM 培養菌では疎水性に変化はなく, 薬剤間で疎水性におよぼす影響に違いのあることが判明した。そこで, PCG 培養親水化菌体 (PCG 菌) と TC 培養疎水化菌体 (TC 菌) に対する食細胞の CL 反応を比較したところ, PCG 菌に対する CL 反応は正常菌に対するそれに比べ有意に低下したが, TC 菌に対する CL 反応に変化はなかった。さらに, PCG 菌の gold 結合は正常菌に比べて顕著に減少するのに対し, TC 菌では正常菌と同様の gold 分布が観察できた。

以上の結果から, PCG 菌に対する食細胞 CL 反応の低下は菌体の親水化によることが示唆された。さらに, この CL 反応の低下は, 親水化に伴う表面糖質の減少と関連した現象であることが推測できた。

(会員外共同研究者: 同 電顕センター, 上平賢三・須田泰司)

051 Post antibiotic effect (PAE) 下にある黄色ブドウ球菌に対する好中球殺菌能の検討

下野信行  
JR 九州病院内科

重松美加・江口克彦・三角博康  
高木宏治・石丸敏之・岡田 薫  
澤江義郎

九州大学第一内科

目的: Miocamycin (MOM) はマクロライド系抗生物質で, グラム陽性菌, インフルエンザ菌, マイコプラズマなどに優れた抗菌力を有している。また, 黄色ブドウ球菌に対しては比較的長い Post antibiotic

effect (PAE) を示すことも知られており、8 MIC の MOM を 2 時間作用させた場合の PAE は 3.9 時間であった。そこでこの PAE 期にある黄色ブドウ球菌に対する好中球による殺菌能は増強しているか否かを *in vitro* において検討した。

方法: 対数増殖期にある黄色ブドウ球菌に 8 MIC の MOM を 2 時間作用させ、洗浄して薬剤を除去した。その後、0 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間と培養した細菌を取り出し、菌量を吸光度計で調整した。一方、別にヘパリン化採血した血液から好中球を分離し、それぞれの細菌に対する殺菌能をコロニー・カウント法で算定し、 $N/N_0$  ( $N$ : 各時間の生菌数,  $N_0$ : 開始時間の生菌数) として表示した。

結果および考察: PAE 期にある黄色ブドウ球菌に対する好中球の殺菌能は上昇していた。 $N/N_0$  (2h) はコントロールが 0.18 であるのに対して 0.07 と殺菌されやすい傾向にあった。MOM のように長い PAE をもつ薬剤はただ単に細菌の増殖を抑えるだけでなく、好中球による殺菌を助け、細菌を減少させていくと考えられた。

## 052 抗生物質の好中球運動機能におよぼす影響について (第 4 報)

杉田久美子・三村嘉寿男

田吹和雄・西村忠史

大阪医科大学小児科

抗菌剤には好中球運動機能に影響をおよぼすものがあり、我々も agarose plate 法を用いてその影響を検討し、報告してきた。今回は好中球運動能に影響を与えと思われる薬剤 PIPC, CPIZ, CDZM, EM, RKM, NFLX, CPFX について好中球遊走能への影響を検討した。

agarose plate 法を用い、走化因子には Zymosan-activated serum を使用した。実験は 1) 好中球を各抗菌剤と 37°C 30 分間 preincubate した場合、2) 好中球浮遊液中に抗菌剤を加えた場合、3) plate 中に抗菌剤を加えた場合、4) 好中球浮遊液中および plate 中に抗菌剤を加えた場合の好中球遊走距離を測定し、抗菌剤無処理の場合の中球遊走距離に対する比を chemotactic Index とし評価を行った。

結果は実験 1) で 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の CPIZ で 1.11 と Index の増加がみられた。実験 2) では 12.5~400  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の CDZM で 1.01~1.08, 実験 3) では 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の EM で 1.08 と, 実験 4) では 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の PIPC, 25 および 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の CDZM で 1.07, 3.13

$\mu\text{g}/\text{ml}$  の RKM で 1.04, 3.13 の NFLX で 1.06 と軽度の Index 増加を認めた。以上より同じ抗菌剤でも異なる実験系では異なる結果がみられ、抗菌剤による好中球運動機能への影響を判定することは難しい。今回も運動機能亢進と報告された PIPC, CPIZ, 運動機能低下と報告のあった CPFX, 好中球機能賦活化が示唆されている CDZM, EM, RKM について検討したが、CDZM, CPIZ, で運動機能亢進傾向がみられた (有意ではなかった)。今回 Data は示さなかったが、EM, RKM はメタノールで溶解し、蒸留水で希釈し使用したが、メタノールによっても遊走能は抑制されることから、好中球運動機能を検討する上では、溶解液の影響も考える必要があると思われた。

## 053 6 年間に於ける急性肺炎自験例の検討

松島敏春・田野吉彦・木村 丹

田辺 潤・寒川昌信・原 宏紀

安達倫文・富澤貞夫・矢野達俊

中村淳一・小橋吉博・谷口 真

川崎医科大学附属川崎病院内科 (II)

1985 年 4 月 1 日から 1990 年 3 月 31 日までの 6 年間に、当院東 5 階病棟に入院した急性肺炎患者を retrospective に調査した。調査表を作り、取り決め事項を決め、受持医に記入させ、疑問点は再調査することを繰返した。

6 年間に 406 例の急性肺炎があり、105 例が非定型肺炎、308 例が細菌性肺炎で、7 例が両者の合併であった。

非定型肺炎 105 例中 46 例、50% はマイコプラズマ確診例であり、46 例ではマイコプラズマ抗体価の上昇がなく、13 例は検査の経過が十分に追跡できなかった症例であった。

細菌性肺炎 308 例中、154 例 (50%) では検査ができないか、検査ができていないか、常在菌のみが分離されたものであったが、残り 154 例、50% では 171 株の菌が分離されていた。しかし、病原菌として考えて良いと考えられたものは 116 株で、肺炎球菌 26, 溶連菌 2, 黄色ブ菌 20, インフルエンザ菌 24, ブランハメラ 5, 大腸菌, 変形菌 7, 肺炎桿菌 14, 緑膿菌 8, その他の菌 8, レジオネラ 2, であった。

菌が分離された肺炎群と、分離されなかった肺炎群との間に、基礎疾患、発症場所、第 1 選択薬の効果、予後などに関して差が認められなかったのは意外であった。しかし、肺炎球菌やインフルエンザ菌による肺炎と、緑膿菌やその他の菌による肺炎との間には、そ

これらの点に関して大きな差が見られた。

## 054 市中および院内細菌性肺炎の臨床的検討

坂田慎吾

聖フランシスコ病院内科

田中研一・岩本雅典・前崎繁文

橋本敦郎・賀来満夫・古賀宏延

河野 茂・原 耕平

長崎大学第2内科

目的: 市中肺炎および院内発症肺炎の実態を把握する目的にて起炎分離菌, 重症度, 臨床効果などの因子から検討した。

対象と方法: 最近6年間に長崎大学第2内科および関連施設において注射抗生剤(第3世代, 第4世代, オキサセフェム系, カルバペネム系)の臨床試験を実施した細菌性肺炎240例を対象に, 市中肺炎218例および院内肺炎22例の実態について臨床試験成績をもとに基礎疾患, 重症度, 起炎分離菌などの関係から比較検討を行った。さらに臨床効果に影響する因子については,  $\chi^2$ 検定, U検定, 多変量解析を用い影響力を検討した。

結果: 平均年齢は市中群において有意に低かった。急性相反応所見, 肺炎スコアは市中群で高い傾向にあった。基礎疾患として呼吸器系疾患を有する割合は市中群では46%と約半数を占めた。院内群では悪性腫瘍がもっとも多かった。起炎菌は両群ともインフルエンザ菌がもっとも多く, 市中群では肺炎球菌および緑膿菌が多かった。臨床効果に関連する因子として年齢, 胸部ラ音, 呼吸困難, 赤沈, 肺炎スコアが両群に共通して重要であった。

結論: 重篤な基礎疾患を有する院内感染症例のみならず, 外来診療で遭遇する市中肺炎に対しても初期診療時に得られる限られた情報から臨床効果を予測し迅速かつ的確な対応が必要である。

## 055 肺炎球菌肺炎に対する化学療法の効果についての臨床的検討

田野吉彦・中村淳一・富澤貞夫

安達倫文・木村 丹・寒川昌信

田辺 潤・松島敏春

川崎医科大学附属川崎病院内科(II)

目的: 細菌性肺炎の中でもっとも頻度の高い肺炎球菌肺炎に対する化学療法の効果を知る目的で retro-

spective に臨床的検討を行った。

方法ならびに結果: 1985年4月から1992年6月までに当院内科に入院した肺炎患者のうち, 入院時の喀痰検査から *S. pneumoniae* が原因菌と推定された32例を対象とした。年齢は17歳から86歳, 平均66.4歳であった。呼吸管理のためICU入室を必要とした重症例6例, 呼吸不全を合併し  $O_2$  吸入を必要とした中等症6例, 軽症20例であった。約70%がなんらかの基礎疾患を有していた。原因菌と推定された *S. pneumoniae* 32株全株が ABPC, PIPC, CEZ には感受性を示したが, EM に対して3株, LCM に対して4株が各々耐性を示していた。全例が化学療法で治療していた。第1選択薬の有効率は, 軽症20/20(100%), 中等症5/6(83.3%), 重症3/6(87.5%), 全体28/32(87.5%)であった。第一選択薬無効, 副作用, 菌交代等のため薬剤の変更を必要としたのは, 軽症1/20(5%), 中等症2/6(33.3%), 重症6/6(100%)あり, 第1選択薬のみで治療したのは全体で23/32(71.9%)であった。特に重症は治療が遅延するため長期化学療法を必要とし, MRSA, *P. aeruginosa* 等に菌交代することが多かった。平均治療期間は, 各々軽症12.2日, 中等症19.8日, 重症31.3日で全体の平均17.2日であった。

結語: 重症例や高齢者が比較的多く含まれていた割に肺炎球菌肺炎は, 他の菌を原因菌とする細菌性肺炎に比べて化学療法が良く奏功するように思われた。ただし, 重症例で長期化学療法を要する場合, MRSA をはじめとする他の菌に菌交代することがあり, 注意を要すると考えられた。

## 056 肺アスペルギローマに対する抗真菌剤の空洞内投与の有効性の検討

前崎繁文・田中研一・岩本雅典

橋本敦郎・松田治子・光武耕太郎

賀来満夫・古賀宏延・河野 茂

原 耕平

長崎大学第2内科

肺アスペルギローマの治療には, 外科的療法がもっとも有効であるが, 既存肺病変による低肺機能のため手術適応外となる症例がしばしば経験される。内科的治療法としては, 抗真菌剤の投与が行われるが, 全身投与は無効なことが多く, 局所投与が試みられる。

今回, 我々は, 肺アスペルギローマに対して経皮的留置カテーテルより抗真菌剤の空洞内投与を行ったの

でその有効性について検討した。症例は9例で、男性8例、女性1例であった。胸部レ線にては菌球型が6例、壁在性が3例であった。胸部レ線上、菌球の大ききないしは壁の厚の減少を認めた症例を有効例とした場合、9例中6例に有効例を認めたが、3例は胸部レ線上的変化をまったく認めなかった。有効例では5例に AMPH-B、1例に FLCZ が使用されており、併用薬剤として1例に acetylcystein を空洞内に同時に投与され、1例は urinasutatin の全身投与を行った。副作用は9例中4例に認められ、咳嗽2例、発熱1例、胸痛1例であった。治療開始までの期間と縮小率の関係は、50%以上の縮小を認めた例では若干期間が短い例が多かった。また、AMPH-Bの総投与量と菌球の縮小率の間には明らかな相関を認めないものの、縮小を認めた症例は400 mg以上の投与が行われていた。分離された *Aspergillus* 株は *A. fumigatus* が4株、*A. niger* が1株であり、抗真菌剤に対する薬剤感受性は AMPH-B がもっとも優れており、有効であった3例では使用された AMPH-B の感受性はきわめて優れていた。

#### 057 本邦における *C. pneumoniae* 臨床分離株とその薬剤感受性の検討

岸本寿男・木村雅司・窪田好史  
橋口浩二・二木芳人・副島林造  
川崎医科大学呼吸器内科

宮下修行・飯島義雄・松本 明  
同 微生物学教室

目的: 我々は最近 *C. pneumoniae* (*C. pn*) 家族内感染例を経験し、その小児例の咽頭 swab より *C. pn* (KKpn-1 株) を分離した。今回、その微生物学的性状と各種抗菌剤に対する感受性を他の *C. pn* 臨床分離株と比較検討した。

方法: KKpn-1 株は各種染色法にて同定し、各種細胞内での増殖速度の検討を行った。超微形態学的特徴は透過電子顕微鏡を用いて検討した。MIC については日本化学療法学会標準法に準じた。検討薬剤は MINO, OFLX, SPFX, AM-1155, EM, CAM, RXM とし、使用株は KKpn-1, TW-183, AR-388, AR-39, IOL-207 (Saikku p. より分与), YK-41 (広島衛検 金本より分与) の計6株とした。

結果: 今回分離した KKpn-1 株は MicroTrak® では染色されず、Cultureset® と *C. pn* 特異性モノクローナル抗体により染色され、*C. pn* と同定した。HL 細

胞、HeLa 229 細胞、HEp-2 細胞内での増殖速度はいずれもほとんど差はなく感染72時間後に感染力価のピークを認めた。また電顕観察での基本小体 (EB) の外膜は TW-183 や AR-39, AR-388 で見られるいわゆる pear shape ではなく IOL-207 や YK-41 同様 periplasmic space が狭い round shape を呈しており、したがって EB の外膜の形態は種の種類基準の1つとは成り得ないことが示唆された。

本邦での *C. pn* 分離株 KKpn-1 と YK-41 の各種薬剤に対する MIC 値は、MINO 0.015, OFLX 1.0, SPFX 0.031, AM-1155 0.125, EM 0.125, CAM 0.015, RXM 0.063~0.125 とすでに我々が報告した TW-183 をはじめとする *C. pn* 株とほぼ同様であり、特に株間の差異はみられなかった。

#### 058 各種基礎疾患を有する患者に対する cefodizime (CDZM) の有用性の検討

古賀宏延・河野 茂・田中研一  
賀来満夫・原 耕平  
長崎大学医学部第二内科

杉山秀徳・笹山一夫・石黒美矢子  
下口和矩・坂本 晃・福島喜代康  
藤野 了・荒木 潤・伊藤直美  
神田哲郎

長崎大学医学部第二内科関連施設

過去1年間に経験した各種呼吸器感染症患者44例(肺炎35例、肺膿瘍1例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎4例、気管支拡張症3例)を対象として、CDZMの臨床的検討を試みた。総合臨床効果は、著効12例、有効25例、やや有効4例、無効1例、判定不能2例で、全体の有効率は88% (37/42) であった。

基礎疾患の有無および種類により2群に分けて検討した結果、なし群(100%)とあり群(85%)、悪性群(70%)と良性群(91%)、呼吸器系(80%)とその他(100%)では、いずれの群間でも統計学的な有意差はみられなかった。また年齢が70歳未満の群(79%)と70歳以上の群(96%)、治療前の末梢血白血球数が1万未満の群(86%)と1万以上の群(90%)の各群間においても有意差はみられなかった。細菌学的効果は6菌種22株に対して90%の高い消失率を示した。本剤投与前後のT・B細胞数、血清中IgG、IgA、CH<sub>50</sub>に有意な変動を認めず、また好中球の貪食能で殺菌能と臨床効果との間にも一定の傾向はみられなかった。

副作用は4例(9%)に、臨床検査値異常は7例(16%)に認められたが、いずれも軽度かつ一過性で、対症療法と本剤投与中止により改善した。

### 059 難治性呼吸器感染症に対する aspicillin (ASPC)・ceftazidime (CAZ) 併用の臨床的検討

山本健市・滝 文男  
高木健三・佐竹辰夫  
名古屋大学第二内科

鈴木隆二郎  
同 検査部

目的: 難治性呼吸器感染症患者対象に、抗菌スペクトルの特徴が異なる ASPC (グラム陽性菌に対して強い抗菌力を有する) と CAZ (*P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有する) の併用療法を行い臨床効果と安全性を検討した。

方法: 当科および協力機関に平成元年4月から平成2年3月までに入院した難治性呼吸器感染症55例を対象とした。55例の難治性感染症の内訳は、肺炎群; 肺炎21例、肺癌による閉塞性肺炎5例、肺化膿症1例、気管支炎群; 慢性気管支炎3例、気管支拡張症11例、肺気腫5例、肺線維症3例、陳旧性肺結核3例、その他3例。1日投与量は、ASPCを4gにCAZを2~4gを使用した。

結果: 臨床効果として著効11例、有効33例、やや有効7例、無効4例で有効率(著効+有効)は80.0%と高い値を示し、肺炎群・気管支炎群ともに良い臨床効果が得られた。感染症としての重症度別に臨床効果は、軽症(4例)で75.0%、中等症(34例)で82.4%、重症(17例)で76.5%の有効率であり、中等症、重症例においても高い有効率が得られた。

細菌学的効果は、単独感染で陰性化14例、減少3例、菌交代2例、不変2例で消失率(陰性化+菌交代)は76.2%であった。

副作用として下痢が55例中1例(1.8%)に、臨床検査値の異常は55例中4例(7.3%)に認められた。ともに軽度で継続投与可能であり、安全性は高いと思われた。

考察: ASPC・CAZの併用療法は、抗菌スペクトルが相補うような組合せであり、起炎菌の推定がむずかしい難治性呼吸器感染症に対して有用な治療法と考えられる。

### 060 慢性気道感染症に対する meropenem と imipenem/cilastatin sodium の二重盲検比較試験

(全国30施設共同研究)

原 耕平(代表)

長崎大学医学部第二内科

目的: 新規注射用カルバペネム系抗生物質 meropenem (MEPM) の慢性気道感染症に対する有効性、安全性および有用性を検討するため、imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

対象と方法: 感染症状が明確な慢性気道感染症を対象とした。MEPM 1g (力価)、IPM/CS 1g (力価)/1gを1日2回に分けて点滴静注し、14日間投与を原則とした。

成績: 総投与症例は136例(MEPM群69例、IPM/CS群67例)で、小委員会採用の解析対象例数は臨床効果115例(MEPM群59例、IPM/CS群56例)、副作用130例(MEPM群67例、IPM/CS群63例)、臨床検査値125例(MEPM群64例、IPM/CS群61例)、有用性117例(MEPM群59例、IPM/CS群58例)であった。臨床効果は、慢性気管支炎ではMEPM群91.3% (21/23)、IPM/CS群90.6% (29/32)、感染を伴う気管支拡張症ではMEPM群77.8% (21/27)、IPM/CS群87.5% (14/16)、その他の慢性気道感染症を含む全症例の有効率はMEPM群86.4% (51/59)、IPM/CS群89.3% (50/56)であり、両群間に有意差はみられなかった。菌消失率はMEPM群63.4% (26/41)、IPM/CS群73.2% (30/41)であり、両群間に有意差はみられなかった。副作用はMEPM群に2例(3.0%)、IPM/CS群に7例(11.1%)、臨床検査値異常はMEPM群に19例(29.7%)、IPM/CS群に17例(27.9%)みられたが、いずれの発現率も両群間に有意差はみられなかった。有用性はMEPM群86.4% (51/59)、IPM/CS群86.2% (50/58)であり、両群間に有意差はみられなかった。

結論: 以上の成績から、慢性気道感染症に対し、MEPM 1g (力価)/日投与はIPM/CS 1g (力価)/1g/日投与と同様、臨床的有用性が高いと考えられた。

## 061 細菌性肺炎に対する meropenem と imipenem/cilastatin sodium の二重盲検比較試験

(全国 21 施設共同研究)

原 耕平 (代表)

長崎大学医学部第二内科

目的: 新規注射用カルバペネム系抗生物質 meropenem (MEPM) の細菌性肺炎に対する有効性, 安全性および有用性を検討するため, imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

対象と方法: 感染症状が明確で, かつ胸部レ線所見にて明らかに浸潤影がみとめられる細菌性肺炎を対象とした。MEPM 0.5 g (力価), IPM/CS 1 g (力価)/1 g を 1 日 2 回に分けて点滴静注し, 14 日間投与を原則とした。

成績: 総投与症例は 146 例 (MEPM 群 73 例, IPM/CS 群 73 例) で, 小委員会採用の解析対象例数は臨床効果 113 例 (MEPM 群 57 例, IPM/CS 群 56 例), 副作用 140 例 (MEPM 群 68 例, IPM/CS 群 72 例), 臨床検査値 138 例 (MEPM 群 66 例, IPM/CS 群 72 例), 有用性 114 例 (MEPM 群 57 例, IPM/CS 群 57 例) であった。臨床効果は, 細菌性肺炎では MEPM 群 87.5% (49/56), IPM/CS 群 92.6% (50/54) で, 肺化膿症を含む全症例での有効率は MEPM 群 87.7% (50/57), IPM/CS 群 92.9% (52/56) であり, いずれの場合も両群間に有意差はみられなかった。菌消失率は MEPM 群 95.8% (23/24), IPM/CS 群 93.1% (27/29) であり, 両群間に有意差はみられなかった。副作用は IPM/CS 群に 1 例 (1.4%) みられたのみであった。臨床検査値異常は MEPM 群に 24 例 (36.4%), IPM/CS 群に 20 例 (27.8%) みられたが, いずれの発現率も両群間に有意差はみられなかった。有用性は MEPM 群 86.0% (49/57), IPM/CS 群 91.2% (52/57) であり, 両群間に有意差はみられなかった。

結論: 以上の成績から, 細菌性肺炎に対し, MEPM 0.5 g (力価)/日投与は IPM/CS 1 g (力価)/1 g/日投与と同様, 臨床的有用性が高いと考えられた。

## 062 血液培養よりの分離菌とその薬剤感受性

山本秀子・嶋本桂子・角谷まり子

奈田 俊・一山 智

名古屋大学医学部附属病院検査部細菌室

目的: 敗血症は重篤な感染症で死亡率も高く, 分離菌の菌種と薬剤感受性を知ることが重要である。我々は過去 2 年間に名古屋大学病院で血液より分離された菌の各種抗菌薬に対する感受性を調べた。

方法: 1990 年 6 月より 1992 年 7 月までに当院において血液培養より分離された黄色ブドウ球菌 30 株, 腸球菌 19 株, 緑膿菌 13 株について抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) を寒天平板希釈法で求めた。また黄色ブドウ球菌についてはコアグラーゼ型, 緑膿菌については血清型を調べた。さらに敗血症患者の予後について分離菌と抗生剤感受性の関係についても考察した。

結果: 血液培養の陽性率は 532/3,336 (15.9%) であり, このうち同一患者よりの重複を省いた 306 株の内訳は *Staphylococcus* 属が 106 株 (34.6%) と最も多く, 次いで腸球菌属および連鎖球菌属 51 株 (16.7%), 腸内細菌科 47 株 (15.4%), 緑膿菌およびブドウ糖非発酵菌 28 株 (9.2%), カンジダ 27 株 (8.8%) 等であった。薬剤感受性については MRSA 21 株中 17 株が IPM 耐性, 2 株が ABK 耐性であった。VCM は全株 1  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。腸球菌は  $\beta$ -ラクタム剤にはほとんど耐性で, OFLX, IPM は菌種による差が見られた。VCM に対しては全株 2  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。緑膿菌は各薬剤で MIC 値が幅広く分布していた。抗菌力が優れていたのは IPM と AZT で, 特に IPM は MIC 値が全株 4  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。OFLX, CPF 型のニューキノロン剤も MIC 値は優れていた。

敗血症患者 62 例の予後については全体では改善 35 例, 敗血症死 15 例, 原病死 12 例であった。敗血症死のうち黄色ブ菌による 6 例はすべて MRSA でコアグラーゼ型は II 型であった。腸球菌の 6 例中 1 例は, *E. faecalis* で, 5 例が, *E. faecium* であった。緑膿菌による 3 例は血清型は A, I, G 型の各 1 例ずつであった。敗血症死の 15 例はいずれも各薬剤に対して高度耐性株によるものであった。

063 血液疾患に併発した感染症における  
cefodizime (CDZM)・minocycline  
(MINO) 併用療法

平川浩一・津田昌一郎・三澤信一  
堀池重夫・中井浩之・芹生 卓  
高島輝行・葛山由布子・田中新司  
横田昇平・谷脇雅史・加嶋 敬  
中川 均・藤井 浩・中井哲郎  
大川原康夫

京都府立医科大学第三内科血液研究グループ

目的: 白血病で代表される血液疾患の経過中に併発した感染症に対する cefodizime (CDZM)・minocycline (MINO) 併用療法の有効性と安全性を検討した。グラム陽性菌と緑膿菌の抗菌スペクトルを増強させる目的で MINO を CDZM に併用した。

対象・方法: 平成3年10月より平成4年6月までに本学および関連2施設に入院した血液疾患患者に併発した感染症を対象とした。原則として、CDZM 1日4g, MINO 1日200mgを2回に分けて同時に点滴静注した。投与期間は4日以上とした。効果判定は津田らの基準 (JJA, Vol 39, pp 2651~2660, 1986) で行った。

結果: CDZM・MINO 併用療法を行った67例のうち59例が評価対象 (除外8例) となった。それらの基礎疾患内訳は急性白血病32例, 慢性骨髄性白血病2例, 悪性リンパ腫15例, 骨髄腫5例, 再不貧2例, MDS 2例, 原発性マクログロブリン血症1例であった。併発した感染症は敗血症9例, 敗血症疑44例, 肺炎3例, 腎盂炎2例, 扁桃炎1例であった。敗血症で77.8%, 敗血症疑で65.9%, 肺炎と腎盂炎ではともに100%の有効率で, 全体の有効率は69.5%と良好であった。急性白血病での有効性は68.8%であった。副作用は認められなかったが, 臨床検査異常として1例に軽度のビリルビン値の上昇を認めた。細菌学的効果では *S. epidermidis* には良好であったが, 通常効果が期待できるはずの *E. coli* に除菌できない株を認めたことは注意すべき点と考えられた。

結論: CDZM・MINO 併用療法は血液疾患に併発した重症感染症において信頼性の高い化学療法と考えられた。

064 造血器疾患に合併した重症感染症に対する  
imipenem/cilastatin (IPM/CS) を  
含む2剤併用療法の有効性と安全性の比較検討

長谷川廣文・堀内 篤・永井清保  
垣下栄三・正岡 徹・木谷照夫  
安永幸二郎・川越裕也・米沢 毅  
陰山 克・巽 典之・赤坂清司  
杉山治夫・中山志郎

阪神造血器疾患感染症研究グループ

目的: 急性白血病を中心とする造血器疾患 (198例) に合併した重症感染症に対して IPM/CS+amikacin (AMK) (97例), imipenem/cilastatin (IPM/CS)+aztreonam (AZT) (101例) の各併用療法について比較検討を行った。

方法: 抗生物質の投与量は IPM/CS 1~3g/day, AZT 2~6g/day, AMK 200~600mg/day とした。感染症の内訳は敗血症14例および敗血症疑い145例, 気管支炎・肺炎26例, 上気道感染症7例, 尿路感染症2例, 腹膜炎2例, 蜂巣炎2例であった。

結果: 臨床効果は IPM/CS+AMK 群で56.7%, IPM/CS+AZT 群で60.4%の有効率であった。また, 感染症別有効率では敗血症でそれぞれ50.0%, 83.3%, 気管支炎・肺炎で36.4%, 66.7%であった。先行抗生物質のない症例での有効率は IPM/CS+AMK 群67.9%, IPM/CS+AZT 群65.7%であった。抗生物質投与前後も好中球数が  $100/\mu\text{l}$  以下の症例での有効率は IPM/CS+AMK 群48.6%, IPM/CS+AZT 群42.9%であった。副作用は IPM/CS+AMK 群6.7%, IPM/CS+AZT 群6.9%, 臨床検査値異常はそれぞれ6.7%, 5.2%であった。

考察: 好中球数が  $100/\mu\text{l}$  以下の症例でも42.9~48.6%の有効率が得られたことから, これらの併用療法は造血器疾患に合併する感染症に対して有効な方法の1つと考えられた。

065 造血器疾患患者の併発感染症に対する  
imipenem/cilastatin sodium (IPM/  
CS) の1日投与回数別の臨床的検討

仁保喜之ほか  
九大第一内科および6関連施設  
小鶴三男ほか  
九大第三内科および5関連施設  
澤江義郎  
九大医療技術短大部

造血器疾患に併発した感染症の治療で、imipenem/cilastatin (チェナム®) の1日投与回数別有用性について検討した。

対象は九大第一内科および第三内科とその11関連施設で経験された造血器疾患の治療中に感染症を併発した115例(10例を除外)で、チェナム0.5g, 1日4回投与群58例, 1g, 1日2回投与群57例であった。これらの群別は封筒法によった。投与期間は21日以内が大部分で、総投与量は10~39gが多く、1日4回群に40g以上が3例あった。基礎疾患は、2群とも急性骨髄性白血病と非ホジキンリンパ腫が多く、急性リンパ性白血病、成人T細胞白血病などが主なもので、両群間に疾患の偏りはなかった。

1日4回群と2回群の有効率は61.1%と61.8%で、両群間に差がなかった。疾患別の有効率にも差がなかった。感染症別臨床効果で見ると、敗血症およびその疑例の有効率が80, 76%で、2回群の60, 63%より優れていた。一方、肺炎では1日4回群の有効率は36%で、2回群の50%より劣っていた。チェナム単独投与での有効率は1日4回群が79%で、2回群の66%より優れていたが、他剤との併用療法では47%, 66%と逆であった。先行抗生剤投与のある時には両群とも61%の有効率であった。チェナム投与開始前好中球数が $100/\text{mm}^3$ 以下の場合、63%と56%の有効率であった。また、分離菌の消失率は67%と100%で、1日2回群が優れていた。

副作用および臨床検査値異常の出現率は1日4回群の4.7%, 9%に対し、2回群は13%, 15%で、1日4回群が低率であった。

066 造血器悪性腫瘍に併発した深在性真菌症  
におけるmiconazol (MCZ) の有効性  
の検討

津田昌一郎・三澤信一・堀池重夫  
葛山由布子・中井浩之・芹生 卓  
高島輝行・田中新司・横田昇平  
中川 均・藤井 浩・今西 仁  
中井哲郎・大川原康夫・谷脇雅史  
加嶋 敬  
京都市立医科大学第三内科血液研究グループ

目的: 造血器悪性腫瘍に併発した深在性真菌症におけるMCZの有効性の検討。

対象・方法: 1989年8月~1991年8月までに本学および関連8施設に入院した造血器悪性腫瘍に併発した深在性真菌症および疑い症例50例を対象とした。抗生剤無効の発熱で、腫瘍熱が除外できる時深在性真菌症疑いとした。原則としてMCZ 1日400mg~800mgを2回に分け、最低2週間以上点滴静注した。MCZ投与前後出で $\beta$ -D-glucan値を測定した。効果判定は①熱型、② $\beta$ -D-glucan値、③胸部XPやCTなどの画像診断で行った。①、②、③のうちいずれか1つでも評価できる症例を評価対象症例とした。①では1週間以内に平熱まで解熱したものを著効とした。②ではMCZ投与後15pg/ml以上低下した時有効とした。

結果: 36例が評価対象となった(除外14例)。基礎疾患内訳は急性白血病17例、CML3例、MDS3例、悪性リンパ腫10例、骨髄腫4例、AIHA1例、真菌症内訳は肺真菌症、真菌性敗血症、播種性深在性真菌症、尿路真菌症などの確診例が13例、肺真菌症疑、深在性真菌症疑、真菌性肺膿瘍疑などの疑診例が23例であった。有効率は確診例で38.5% (5/13)、疑診例で43.5% (10/23)であった。疑診および確診例から分離された真菌の除菌効果は*Candida* sp.で55.6% (5/9)、*A. fumigatus*で50% (1/2)であった。 $\beta$ -D-glucan値はMCZ有効群では低下傾向を示し、無効群では増加~不変であった。確診例でも $\beta$ -D-glucanがまったく上昇しない症例がみられた。

まとめ: 1) MCZは造血器悪性腫瘍に併発した深在性真菌感染症において確診例では38.5%、疑診例では43.5%の有効性を認めた。2)  $\beta$ -D-glucanが低値でも深在性真菌感染症は否定できないと考えられた。

067 肺癌化学療法に伴う顆粒球減少時の感染症に対する empirical antibiotic therapy としてのセフトラジジム単剤とチカルシリン・アミカシン併用療法との無作為割付比較試験

馬庭幸二・小河原光正・古瀬清行  
河原正明・児玉長久・山本益也  
久保田馨・渡部誠一郎・岡田達也  
吉田光宏・川口祐司・山田正司  
国立療養所近畿中央病院内科

目的: 化学療法に伴う顆粒球減少時の感染症に対する empirical antibiotic therapy としてセフトラジジム (CAZ) 単剤の有効性を、合成ペニシリン系抗生物質チカルシリン (TIPC) とアミノ配糖体抗生物質アミカシン (AMK) の併用療法と無作為割付試験により比較検討した。

対象・方法: 癌化学療法後の白血球減少時に 38°C 以上の発熱を生じた肺癌およびその他悪性腫瘍患者に対して、細菌学的検査後、抗生物質を封筒法により、TIPC+AMK または CAZ 単剤に無作為割付した。抗生物質投与後 2~3 日後に 37°C 以下に解熱し感染症に基づく臨床症状が軽快した場合を有効と判定した。

成績: 計 140 回の割付を行い、不適格・脱落 13 件を除いた CAZ 群 65 件、TIPC+AMK 群 62 件が評価可能であった。有効例は、CAZ 群で 79%、TIPC+AMK 群では 76% であり有意な差は認められなかった。無効例の多くは他剤に変更し解熱したが、各群に 1 例ずつ感染症に関連した死亡を認めた。細菌学的検査により 13% に細菌が検出され両群とも Gram 陽性菌が 40%、陰性菌が 60% であった。重篤な副作用は両群とも認められなかった。

結論: CAZ 単剤は癌化学療法後の白血球減少時の empirical antibiotic therapy として TIPC+AMK 併用療法と同程度に有効と考えられた。

068 外科領域感染症における empiric therapy に対する FMOX の有用性について

島田光生・杉町圭蔵ほか

九州大学第二外科関連施設感染症グループ

目的: 外科領域の感染症の治療に際しては細菌学的検査結果を待たずに初期療法の 1 つとして成果をあげる、いわゆる empiric therapy が必要となる場合が多

い。今回、外科領域感染症において flomoxef (FMOX) を用いた empiric therapy の臨床的有用性を検討した。

対象および方法: 九州大学第二外科およびその関連施設 30 施設において 1991 年 3 月から 1992 年 5 月迄の 14 か月間に各施設を受診した外科領域感染症患者を対象とした。FMOX 投与量は 1 日 1~4 g を点滴静注または one shot 静注として、可能な限り 3 日間は原則として単剤投与を実施した。効果判定は、判定委員会により、自他覚所見等による臨床効果判定 (著効, 有効, 無効) と細菌学的効果判定 (菌消失率) を行った。

結果: エントリー総症例は 256 例であり、このうち有効性評価対象症例は 206 例であった。疾患の内訳は凡発性腹膜炎 3 例を含む腹部感染症が 105 例、肝・胆道系感染症 46 例、皮膚軟部感染症 15 例、胸腔内感染症 6 例、その他の感染症 (呼吸器感染症 20 例、尿路感染症 9 例など) 34 例であった。本加療の臨床効果 (有効率) は疾患別には腹部感染症 94.3%、肝・胆道系感染症 97.8%、皮膚軟部感染症 80.0%、胸腔内感染症 50.0% であった。206 例全体での有効率は 90.8% であった。細菌学的には 19 種 47 株の推定起炎菌の分離され、これらに対する本化療の菌消失率は 59.6% であった。安全性の評価は 254 例で行った。副作用は 3 例に、臨床検査値異常は 6 例にみられたが、いずれも特に臨床的問題となるものではなかった。

まとめ: 以上の結果から FMOX は外科領域感染症に対する empiric therapy の選択薬剤としてきわめて有用性が高いと考えられた。

069 表在性膀胱腫瘍に対する塩酸エピルピシン膀胱内注入療法における腫瘍組織内濃度に関する検討

鈴木 明・飯山徹郎・仁藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

表在性膀胱腫瘍に対して塩酸エピルピシンを膀胱内に注入しその有用性について検討した。対象は表在性膀胱腫瘍患者 16 例で、年齢は 43 歳から 81 歳 (平均 65.8 歳)、性別は男性 13 例、女性 3 例であった。発育形式は papillary 12 例、non-papillary 4 例であった。注入方式は、塩酸エピルピシン 60 mg を生理食塩水 30 ml に溶解し 1 日 1 回 3 日間連続投与とした。翌日経尿道的に腫瘍を切除し sample とした薬剤は膀胱内に 2 時間把持することとし、15 分毎に体位を交換した。なお、副腎皮質ホルモン剤は併用しなかつ

た。腫瘍部の濃度測定が可能であった症例は16例中13例であり、またcontrolとして正常部をも測定できた症例は10例存在した。組織内濃度は高速液体クロマトグラフィーにて測定された。塩酸エビルピシシは腫瘍組織内濃度が $7,012.15 \pm 10,122.26$  ng/gであったのに対し、正常組織では $703.5 \pm 747.11$  ng/gであった。Wilcoxon testによる検定で1%以下の危険率で有意差を認めた。エビルピシシノールは腫瘍組織内濃度が $245.67 \pm 232.76$  ng/gで、正常組織ではほとんどが測定限界値以下であったが測定できた2例では $7.5 \pm 2.5$  ng/gであった。5%の危険率で有意差を認めた。Stage, Gradeおよびpapillary, non-papillaryにおける各群間の有意差は認めなかった。塩酸エビルピシシは殺細胞効果を有する制癌剤であり、動物実験より $1 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度で抗腫瘍効果を認めるという報告から類推すると、1日1回3日間連続膀胱内注入療法は腫瘍組織内に有意に取り込まれており、さらに抗腫瘍効果を認めるだけの濃度を認めたことから十分な抗腫瘍効果の期待できる制癌剤であることが推測された。

#### 070 表在性膀胱癌に対する(2''R)-4'-0-tetrahydropyranyladriamycinおよびadriamycin膀胱腔内注入療法の組織内移行濃度に関する検討

雑賀隆史・津島知晴・那須保友  
野田雅俊・明比直樹・郭 春綱  
高松正武・大森弘之

岡山大学泌尿器科(主任:大森弘之教授)

宇埜 智

広島市民病院泌尿器科(主任:城仙泰一郎)

表在性膀胱癌に対する膀胱腔内注入療法におけるadriamycin (ADM)とその誘導体である(2''R)-4'-0-tetrahydropyranyladriamycin (THP)の2剤について、その有用性を比較検討する目的で膀胱腫瘍部および非腫瘍部への移行濃度について検討した。

対象および方法は、表在性膀胱癌21例に対し、抗癌剤による治療歴のある10例と治療歴のない11例の2群をADM投与例とTHP投与例にrandomizeした。ADM 30 mgまたは、THP 30 mgを生理食塩水30 mlに溶解し、膀胱内に注入し、1時間後に腫瘍組織および正常組織を生検鉗子にて採取した。組織内ADMおよびTHP濃度は速度液体クロマトグラフィ(HPLC)を用いて測定した。その結果、THPは

ADMと比較して、より高濃度に腫瘍に移行しており、THPの有用性が示唆された。また、抗癌剤による治療歴のある10例と治療歴のない11例を比較すると、腫瘍部平均濃度は前治療のある群では前治療内群と比較して低値であり、治療歴が腫瘍内取り込みに影響を与えることが示唆された。さらに、治療歴のある症例においても、THPはADMに比べて、より高濃度に腫瘍に移行していた。以上より、THPは表在性膀胱癌に対する膀胱腔内注入療法に適した薬剤と考えられた。

#### 071 制癌剤感受性試験による表在性膀胱癌の術後再発予防注入療法

山下元幸・藤田幸利

高知医大泌尿器科

当院では表在性膀胱癌に対する経尿道的手術後の再発予防として、制癌剤を膀胱内に注入している。1988年4月からは、手術時得られた標本を用いて、細胞内のATP濃度を測定するATP法により感受性試験を施行し、もっとも高い感受性を示した薬剤を注入している。今回は感受性試験を施行する前後での再発率を比較し、その有用性を検討した。用いた薬剤はADM, MMC, THP-ADM, epirubicinの4剤であり、対象は1981年10月より1988年3月までの38例(A group)と、感受性試験を始めた後の32例(B group)の表在性膀胱癌症例である。術後3年目の非再発率は、A groupで57.3%、B groupで70.5%と、有意な差はなかったが、B groupの方がよかった。また初発例だけに限ってみると、A group 36例では57.6%、B group 26例では75.4%であり、5%以下の危険率で有意な差を認めた。単発例(35例)、多発例(30例)にわけて比較すると、A groupでは両群で差は認めなかったが、B groupでは単発例の非再発率はたかく、多発例に再発症例が多く認めた。今後は、浸潤性膀胱癌に対しても術前の動注化学療法および全身化学療法のregimenをこの感受性試験を用いて決定し、施行していく予定である。

## 072 局所浸潤性膀胱腫瘍に対する放射線併用昇圧動注療法

山本光孝・坂野 滋, 大塚知明  
 栗栖弘明・和田 尚  
 Isteaq A. Shameem・石津和彦  
 須賀昭信・松山豪泰・内藤克輔  
 山口大学泌尿器科

目的: 局所浸潤性膀胱腫瘍の治療は, 根治的膀胱全摘術を中心に行われている。しかし手術療法のための補助化学療法を含めた集学的治療が必要である。今回我々は, 山口大学医学部泌尿器科および関連病院にて T2 以上の局所浸潤性膀胱腫瘍 40 例に対し集学的治療の一環として放射線併用昇圧動注療法を行い, その有用性と限界について若干の知見を得たので報告する。

方法: Seldinger 法にて内腸骨動脈内に血管造影用カテーテルを挿入し, CDDP 70 mg/m<sup>2</sup>, ADM 20 mg/m<sup>2</sup> を Angiotensin II 20 μg と同時に注入した。原則として 2 コース施行し, 骨盤内腔に 30~50 Gy の放射線療法を併用した。

結果および考察: 1) stage 別の奏効率: T2 89%, T3a 83%, T3b 100%, T4 60% であった。2) 放射線併用昇圧動注療法後の治療として根治的膀胱全摘術を 7 例, 膀胱部分切除技術を 4 例, TUR を 29 例に施行した。33 症例において膀胱保存が可能であった。3) stage 別の 3 年生存率は, T2+T3a で 100%, T3b で 37.5%, T4 で 60% であり, T2+T3a と T3b, T2+T3a と T4 の間に有意差を認めた。4) 治療効果別の 3 年生存率は, CR 100%, PR 95.5%, NC 83.3% で有意差は認められなかった。5) 膀胱保存例と膀胱全摘術症例の 3 年生存率は, それぞれ 96.2%, 71.4% であり膀胱全摘術症例は予後不良であった。この理由として, 本治療法にて十分な治療効果が得られなかった症例が膀胱全摘術の対象となったためと思われる。

## 073 尿路性器癌に対する 254-S の使用経験

武田克治・山田大介  
 香川県立中央病院泌尿器科

新しい抗癌性プラチナ複合体である 254-S (シスジアミンプラチナム) を尿路性器癌に投与し, その有用性を検討した。対象症例は膀胱癌 4 例, 前立腺癌 1

例の計 5 例である。評価可能病変は 3 例が膀胱癌の肺転移巣, 1 例が膀胱癌の肺転移巣と骨髄内再発巣, 1 例が前立腺癌原発巣であった。254-S は 100 mg/m<sup>2</sup> の量で点滴静注し, これを 4 週毎に 1 から 4 クール施行した。総投与量は 140 から 640 mg であった。臨床効果は CR 2 例, PR 2 例, PD 1 例で, 有効率 80% であった。副作用としては, 全例に食欲不振, 悪心, 嘔吐の消化器症状がみられたが, 軽度なものであった。3 例 (60%) に貧血, 白血球減少, 血小板減少の骨髄抑制がみられたが, 特別な処置を要せず, 4 週毎の継続投与が可能であった。

254-S は尿路性器癌に対し, 有用な薬剤であると考えられた。

## 074 前立腺癌に対する化学 (IFM)・内分泌併用療法

井上善雄・秋山昌範・住吉義光  
 国立病院四国がんセンター泌尿器科

1989 年 4 月より 1991 年 12 月までに治療した前立腺癌 20 例 (新鮮 17 例, 再燃 3 例) に対し IFM・除勢術および DES による化学内分泌併用療法を施行し, その近接治療効果を臨床的および組織学的に検討した。年齢は 60~88 歳 (平均 76.4 歳), stage は, B 2 例, C 3 例, D 15 例, 分化度は, 高分化 3 例, 中分化 8 例, 低分化 9 例で, 異型度は G1 4 例, G2 9 例, G3 7 例であった。治療法は, IFM 2 g/day を 3~5 日間を 1 コースとして, 3 週間毎に計 3~5 コース投与し, 以降 3 g/month を維持療法とした。また除勢術は全例に施行し, DES は 10~20 g 投与した。治療効果判定は, 臨床的および組織学的治療効果判定基準に従った。臨床的治療効果判定として, 前立腺原発巣は全例で評価可能で, CR 4 例, PR 11 例, NC 5 例で奏効率 75%, 腫瘍マーカーは 18 例で評価可能で CR 11 例 (61.1%), 転移巣としてリンパ節は 7 例で評価可能で CR 3 例, PR 2 例, NC 1 例, PD 1 例で奏効率 71.4%, 骨は 15 例で PR 6 例, NC 7 例, PD 2 例で奏効率 40% で, 総合評価としては, CR 1 例, PR 14 例, NC 3 例, PD 2 例で奏効率は 75% であった。組織学的治療効果判定は 16 例で評価可能であり, G3 4 例, G2 8 例, G1 3 例, G0 1 例で G2 以上が 75% を占めた。副作用は, 貧血が 50%, 白血球減少が 25%, 消化器症状が 65%, 肝機能障害が 25% に認められた。予後は, 現在までに再燃癌 3 例を含め 5 例が癌死した。前立腺癌に対する化学 (IFM)・内分泌併用療法は臨床的および組織学的に良好な結果が得られ有効な

治療法であるが、再燃癌に対しては今後十分な検討が必要であると思われる。

### 075 進行前立腺癌に対する CDDP, IFO 併用療法

津島知靖・雑賀隆史・那須保友  
野田雅俊・高松正武・郭 春鋼  
大森弘之  
岡山大学泌尿器科

Stage D2, 低分化型の進行前立腺癌症例の予後は不良である。当科では従来より、このような症例に対しては積極的に内分泌化学療法を施行し、良好な治療成績を報告してきた。今回、進行前立腺癌7症例に対して cisplatinum (CDDP), ifosfamide (IFO) 併用化学療法を施行し、近接効果および副作用について検討した。対象症例7例の内訳は新鮮例3例, 再燃例および治療抵抗例4例であり, 年齢は59~69歳(中央値63歳), PSは0~2(中央値1)であった。新鮮例は全例 stage D2 かつ低分化型腺癌症例であり, 再燃および治療抵抗例4例は stage C 低分化型1例, stage D2 3例(高分化型, 中分化型, 低分化型各々1例)であった。投与方法は CDDP 70 mg/m<sup>2</sup> (Day 1), IFO 1.2 g/m<sup>2</sup> (Day 1~5) を点滴静注し, これを1コースとした。4週毎の投与とし, 1~4コース(平均2.4コース)が施行された。また, 新鮮例に対しては抗男性ホルモン療法として, 2例に LH-RH agonist が, 1例に diethyl-stilbestrol diphosphate が併用投与された。治療効果は, 前立腺癌取扱い規約の効果判定基準によった。総合効果判定は PR 3例(43%), NC (stable) 4例(57%) であり stable を含めると奏効率は100%であった。観察期間は2~30か月で, 奏効期間は2~27か月(平均8.0か月)であり, 治療開始時からの平均生存期間は11.5か月, 死亡例は2例(癌死1例, 他因死1例)であった。副作用は軽度の食思不振, 倦怠感, 悪心および骨髄抑制が主なものであり, いずれも対症的にコントロール可能で重篤なものではなかった。CDDP, IFO 併用療法は進行前立腺癌の治療に有効な regimen であると考えられた。

### 076 後腹膜脂肪肉腫に対する器官培養法を用いた化学療法 (CYVADIC 変法療法) の検討

後藤章暢・水野祿仁・長久裕史  
桑山雅之・武市佳純・小川隆義  
梅津敬一・守殿貞夫  
神戸大学医学部泌尿器科

近年, *in vitro*, *in vivo* における抗癌剤感受性試験の検討が広く行われているが, その臨床応用についての評価は余りなされていない。今回我々は, 後腹膜脂肪肉腫の2例に対し, 肉腫系腫瘍に広く用いられている CYVADIC 療法をもとに, コラーゲンマトリックスを用いた器官培養法より得られた結果を組み合わせ, CYVADIC 変法療法を行い, その臨床効果を検討した。

症例1は65歳, 男性。右側腹部腫瘍を主訴に当科入院。後腹膜腫瘍あるいは腎腫瘍の診断下に手術を施行。術後の組織学的検査にて切除断端に腫瘍細胞を認めた。

症例2は65歳, 女性。右側腹部腫瘍を主訴に当院産婦人科入院後, 後腹膜腫瘍の診断にて当科に転科となった。転科後ただちに手術を施行した。

2症例ともに病理組織学的診断は, 腎周囲脂肪織より発生した脂肪肉腫であった。

摘出腫瘍組織を5mm角に細切し, コラーゲンマトリックスを用いた器官培養法にて各種抗癌剤 (ADM, CPM, DTIC, MMC, MTX, VCR) の感受性試験を行った。その結果をふまえ, CYVADIC 変法療法を adjuvant chemotherapy として行った。現在2症例とも外来にて経過観察中であるが, 2症例とも術後約2年を経て再発の兆候を認めていない。

抗癌剤感受性試験の有用性については, 現在議論のあるところである。しかし, 今回の検討においては, 器官培養法の結果を参考にしての抗癌化学療法は, 臨床において有用な方法であることが示唆された。

077 我々がやっている乳癌術後の adjuvant chemo-endocrine therapy の成績, 特に sequential chemotherapy (交代療法) の意義

藤本幹夫・大野耕一・井上 直

伊東 了・塚本泰彦

市立藤井寺市民病院外科

乳癌は薬剤のみならずホルモン感受性の異なる細胞がモザイクを形成しているうえに, 長期投与による薬剤耐性も問題となる。そこで多剤による交代療法が必要と考え, 以下のような adjuvant chemo-endocrine therapy を考案し実施している。

対象は根治術可能と考えられる stage I - III a までの乳癌患者で, 術中から cyclophosphamide (CPA) 10 mg/kg ずつを3連日静注し, 術後2か月目に封筒法で3群に割り付けた。

A 群は CPA 錠 100 mg と tamoxifen (TAM) 20 mg を28日間内服させ, 8週間休薬しながら10クール繰り返す。B 群は UFTA 4C (400 mg) と TAM 20 mg を28日間内服させ, A 群と同様のスケジュールで繰り返す。C 群はまず CPA と TAM を28日間投与し, 8週間休薬後に UFT と TAM を投与する。このスケジュールで CPA と UFT を交互に10クールまで繰り返す (交代療法)。

現在までにこのトライアルにエントリーされた症例は55例でA群19例, B群17例, C群19例である。3群間の背景に有意差は認められないが, A群の2例, B群の3例に再発死亡例が認められ, C群の成績が優れていた。また, 閉経前ではB群の成績が, 閉経後ではA群の成績が不良であった。一方, 閉経前患者において治療開始後無月経になるまでの期間がB群でもっとも長く, C群でもっとも短かった。すなわち, C群では CPA と UFT の卵巣機能抑制に対する相乗効果が推測され, これが TAM の効果を高め, その成績も高めているものと考えられた。C群に重篤な副作用は認められず, 有用な方法と考える。

078 肺癌患者におけるカルボプラチンの骨髄抑制に対する十全大補湯の効果

沖本二郎・吉田耕一郎・玉田貞雄

多田羅治・守屋 修・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

目的: カルボプラチン (CBDCA) の骨髄抑制を, 十全大補湯が予防しえるか否かを検討した。

対象と方法: 対象は肺癌患者10例である。男性9例, 女性1例で, 平均年齢は59.1歳。組織型は腺癌4例, 小細胞癌3例, 大細胞癌3例で, 臨床病期はIII b期3例, IV期7例であった。方法として, 1クール目は CBDCA を投与し, 2クール目は CBDCA 投与前日より十全大補湯1日7.5gを21日間併用した。そして, Hb, 白血球, 好中球, 血小板の変動と, 3例において CBDCA 2時間点滴終了時の血中プラチナ (Pt) 濃度を1クール目と2クール目で比較検討した。

結果:

	1クール	2クール	p value
Hb (g/dl)	-3.1±0.3	-1.4±0.2	<0.05
(治療前値-最低値)			
白血球 (/μl)	2,230±210	2,960±290	<0.05
(最低値)			
好中球 (/μl)	740±100	1,220±190	<0.05
(最低値)			
血小板 (×10 <sup>4</sup> /μl)	5.7±0.1	9.0±1.5	<0.02
(最低値)			
Pt (ng/ml)	9,430±790	16,030±1,780	

結論: 十全大補湯は, CBDCA の血中濃度を高めながら, Hb 減少, 白血球減少, 好中球減少, 血小板減少に対して優れた軽減効果を有していた。

079 Adriamycin (ADM) 耐性ヒト肺小細胞癌株に対する methotrexate: MTX およびその誘導体 (edatrexate: 10-EdAM, TNP-351, trimetrexate: TMQ) の交叉耐性の検討

松村 正・大槌泰亮・上岡 博  
木浦勝行・田端雅弘・畝川彦彦  
柴山卓夫・玄馬顯一・近森正和  
木村郁郎

岡山大学第2内科

平木俊吉

岡山赤十字病院

目的: 肺小細胞癌の化学療法における薬剤耐性現象は治癒への大きな障壁となっている。この耐性現象の打破を目的として、ADM 耐性細胞に対する MTX およびその誘導体の有効性を検討した。

方法: 岡山大学第2内科で未治療肺小細胞癌患者より樹立され継代中のヒト肺小細胞癌株 (SBC-3) およびそれを親株として作製された ADM 耐性株 (SBC-3/ADM 100) を使用し、MTT assay にて各種薬剤に対する 50% 抑制濃度 (IC 50) を求め、相対耐性度 (SBC-3/ADM 100 の IC 50/SBC-3 の IC 50) を比較した。

結果: MTX の SBC-3 に対する IC 50 (nM) は、 $32.3 \pm 14.1$ , SBC-3/ADM 100 の IC 50 は  $18.4 \pm 4.90$  であり、相対耐性度  $0.70 \pm 0.24$  と collateral sensitivity が認められた。MTX の誘導体では、SBC-3 の IC 50 は 10-EdAM と TNP-351 ではそれぞれ、 $6.12 \pm 2.78$ ,  $6.92 \pm 3.66$  と MTX に比べて低く、一方 TMQ では、 $154 \pm 115$  と高値であった。また、SBC-3/ADM 100 に対する相対耐性度は、10-EdAM  $0.87 \pm 0.32$ , TNP-351  $0.52 \pm 0.15$  ( $p < 0.05$ ), TMQ  $4.23 \pm 2.25$  と 10-EdAM, TNP-351 では collateral sensitivity が認められた。

結語: ADM 耐性株に対して MTX, TNP-351, 10-EdAM は collateral sensitivity を示し、しかも 10-EdAM, TNP-351 は MTX よりも高い抗腫瘍活性が示されており、今後、肺小細胞癌治療への応用が期待される。

080 ヒト肺小細胞癌 adriamycin (ADM) 耐性株, cisplatin (CDDP) 耐性株, etoposide (ETP) 耐性株に対する CPT-11, topotecan の *in vitro* における抗腫瘍効果の検討

近森正和・大槌泰亮・上岡 博  
木浦勝行・田端雅弘・柴山卓夫  
松村 正・瀧川奈義夫・木村郁郎  
岡山大学第2内科

目的: 肺小細胞癌の化学療法において、癌細胞の薬剤耐性獲得は重大な問題である。耐性克服を目的として、ADM, CDDP, ETP 各薬剤の耐性株を用い、topoisomerase I 阻害剤である CPT-11, topotecan の抗腫瘍効果を検討した。

方法: 当科にて樹立した肺小細胞癌株 SBC-3 とその ADM 耐性株 SBC-3/ADM 100, CDDP 耐性株 SBC-3/CDDP, ETP 耐性株 SBC-3/ETP を用い、CPT-11 の代謝活性体 SN 38 と topotecan に対する各細胞株の 50% 抑制濃度 (IC 50) を MTT assay により求め比較検討した。また、各細胞株の topoisomerase I (topo I) 活性, topoisomerase II (topo II) 活性を測定した。

結果: ADM, SN 38, topotecan における原株 SBC-3 に対する SBC-3/ADM 100 の相対耐性度 (原株の IC 50/耐性株の IC 50) はそれぞれ 106 倍, 6.70 倍, 4.90 倍であった。CDDP, SN 38, topotecan における SBC-3 に対する SBC-3/CDDP の相対耐性度はそれぞれ 14.6 倍, 2.83 倍, 3.61 倍であった。ETP, SN 38, topotecan における SBC-3 に対する SBC-3/ETP の相対耐性度はそれぞれ 52.0 倍, 2.53 倍, 2.40 倍であった。一方、SBC-3/ADM 100, SBC-3/ETP では topo I 活性, topo II 活性とも原株より低下していたが、SBC-3/CDDP では topo I 活性は上昇, topo II 活性はほぼ同等であった。また、各薬剤の臨床第1相試験より得られた最大耐量を用い検討を加えたが、その結果 SN 38, topotecan は臨床的にも有効であると推察された。

結語: CPT-11, topotecan はいずれも薬剤耐性株に対する相対耐性度も低く、薬剤耐性となった肺小細胞癌に対してもある程度の効果が期待できるものと思われる。

081 ヒト肺小細胞癌細胞株における topoisomerase II の発現と抗癌剤感受性との関連

玄馬 顕一・大熨 泰亮・上岡 博  
木浦 勝行・田端 雅弘・畝川 芳彦  
柴山 卓夫・松村 正・瀧川 奈義夫  
近森 正和・木村 郁郎  
岡山大学第 2 内科  
平木 俊吉  
岡山赤十字病院内科

目的: 近年, etoposide (ETP), adriamycin (ADM) など種々の抗癌剤が topoisomerase II (topo II) の阻害により抗腫瘍活性を示すことが報告され, また, ETP あるいは ADM 耐性株では, topo II (特に topo II  $\alpha$ ) の発現量が原株に比して低下していることが示されている。そこで, 今回我々は肺小細胞癌細胞株において, topo II  $\alpha$  および  $\beta$  gene の発現量と各種抗癌剤の感受性の関連について検討した。

方法: 当科で樹立し継代培養中の肺小細胞癌細胞株 SBC-1, 2, 3, 5, 6 の 5 株を使用した。抗癌剤としては肺小細胞癌の化学療法において key drug と考えられている cisplatin (CDDP), ETP, ADM の 3 剤を用い, MTT assay により各細胞株の IC 50 値を求めた。topo II  $\alpha$  および  $\beta$  の発現量は, RT-PCR 法を用い mRNA 量を定量した。

結果: topo II  $\alpha$  mRNA の発現量と ETP に対する IC 50 値との間には  $r = -0.9227$  で  $p < 0.01$  と有意の相関関係が認められ, 同時に CDDP においても  $r = -0.7760$ ,  $p < 0.05$  と相関が認められたが, ADM では相関が認められなかった。一方, topo II  $\beta$  に関して有意な相関は認められなかった。

結論: 肺小細胞癌株において, topo II  $\alpha$  の発現量は ETP のみならず, 従来 topo II と無関係と考えられていた CDDP に対する IC 50 値とも良く相関していたことより, topo II  $\alpha$  の発現量が臨床的に肺小細胞癌の化学療法に対する感受性の指標の 1 つになり得る可能性が示唆された。

082 各種薬剤耐性ヒト肺小細胞癌株における P-glycoprotein (P-gp) 発現量の検討: flowcytometry (FCM) による半定量化の試み

柴山 卓夫・大熨 泰亮・上岡 博  
平木 俊吉・木浦 勝行・田端 雅弘  
瀧川 奈義夫・木村 郁郎  
岡山大学第 2 内科

目的: 肺小細胞癌 (SCLC) より樹立された各種薬剤耐性株における P-gp の関与を検討する。

方法: SCLC 細胞株 SBC-3 と, SBC-3 の adriamycin (ADM) 耐性株である SBC-3/ADM 100 を樹立する過程で作製された ADM に異なる耐性度を示す 4 種類の ADM 耐性株, および etoposide (ETP), vincristine (VCR), cisplatin (CDDP) の耐性株である SBC-3/ETP, SBC-3/VCR, SBC-3/CDDP を使用した。P-gp の過剰発現は, MRK 16 を一次抗体, FITC 標識の抗マウス Ig's (G+L) ヤギ F (ab')<sub>2</sub> を二次抗体として FCM にて検討し, 得られた histogram の mean fluorescence intensity を P-gp の発現量とした。各種耐性株の薬剤耐性度は MTT assay にて求めた。細胞内 ADM 量は細胞を 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の ADM に 1 時間接触後 FCM にて測定し, さらに MRK 16 と ADM による二重染色を行い, 2-color analysis を行った。

結果: P-gp の過剰発現は ADM, ETP, VCR 耐性株に認められ, 発現量の増加とともに細胞内 ADM 量は低下し, 耐性度は上昇した。また MRK 16 と ADM による 2-color analysis により, MRK 16 の発現量の増加にともなう細胞内 ADM 量の減少が確認された。各種耐性株の ADM, VCR に対する耐性度は P-gp の発現量と相関したが, CDDP に対する耐性度とは相関しなかった。また SBC-3/ETP では他の耐性株に比し P-gp の発現量から予測される以上の ETP に対する耐性度の上昇が認められた。

結論: FCM により P-gp 発現量の半定量が可能であり, 各種薬剤耐性株における ADM, ETP および VCR の耐性に対する P-gp の関与が確認された。ETP の耐性に関しては P-gp のみならず, P-gp 以外の要因の関与がうかがわれた。

## 083 慢性副鼻腔炎の細菌学 —再評価—

伊藤敬子・宮田英雄  
岐阜大学医学部耳鼻咽喉科

渡辺邦友・上野一恵  
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的: 慢性副鼻腔炎における嫌気性菌の関与はよく知られているが、国内文献と外国文献でデータに相当な差異が認められる。再検討の必要性があると考え、本研究を行った。

対象および方法: 慢性副鼻腔炎の手術を施行した15例の上顎洞貯留液10検体、上顎洞粘膜14検体を対象とした。手術中に貯留液と粘膜を採取し、ただちに培養を開始した。貯留液はそのまま、粘膜はhomo-genizeし、それぞれCO<sub>2</sub>培養2種、好気培養1種、嫌気培養4種の平板培地に塗抹した。嫌気性菌の薬剤感受性試験はABPC, CTM, CCL, CFDN, FMOX, AZT, CVA/AMPC, TOB, CAM, CLDM, MINO, FOM, LFLXの13薬剤を用いて寒天平板希釈法で評価した。

結果: (1) 貯留液10検体中8検体が培養陽性で、嫌気性菌は6検体から分離された。陽性1検体あたり平均3.5株が分離され、分離菌28株中23株(82.1%)が嫌気性菌であった。嫌気性菌はグラム陰性桿菌が12株(52.2%)を占めていた。(2) 粘膜14検体はすべて培養陽性で全例から嫌気性菌が分離された。1検体あたり平均3.8株が分離され、分離菌53株中29株(54.7%)が嫌気性菌であった。*Propionibacterium* spp.が13株ともっとも多かった。(3) 嫌気性菌47株に対する各薬剤のMIC<sub>90</sub>はMINO, CLDM, CFDN, CVA/AMPC, ABPC, CAMの順で0.78 µg/ml以下と低値を示した。また上顎洞粘膜組織内濃度の値(文献値)を考慮して感受性率をみるとFMOX, CAM, CLDM, MINO, CCL, CFDNの順で90%以上の値が得られた。

考察: 慢性副鼻腔炎における嫌気性菌の臨床的意義はこれまでの国内の報告よりはるかに高いと考えた。嫌気性菌のMIC結果からはFMOX, CAM, CLDM, MINO, CCL, CFDNの感受性が高かった。

## 084 Norfloxacinの小児中耳炎・副鼻腔炎に 対する臨床的検討

宮本直哉\*・馬場駿吉\*・小林武弘  
横田 明・月山昌夫・大屋靖彦  
加藤真二・薗 久人・河合 岸  
向井 研・島田純一郎  
\*名古屋市立大学耳鼻咽喉科

目的: ニューキノロン系薬剤の中で唯一小児適応が承認されているnorfloxacin (NFLX)を用い、今回、小児中耳炎・副鼻腔炎に対する臨床的検討を行った。

対象および方法: NFLX 50 mg錠を服用可能な幼児および小児の中耳炎52例、副鼻腔炎45例の計97例を対象とし、本剤を1日6~12 mg/kgを3回に分割し、原則として7日以内の投与とした。ただし、副鼻腔炎は7日目観察時に改善傾向のある患者は14日間までとした。

成績: 除外脱落例を除く中耳炎46例、副鼻腔炎43例の有効率はそれぞれ80.4% (37/46)、72.1% (31/43)であり、全体としては76.4% (68/89)であった。病型別には、中耳炎の急性86.8% (33/38)、慢性50.0% (4/8)で、副鼻腔炎の急性91.7% (11/12)、慢性64.5% (20/31)であった。分離菌別臨床効果においては、*S. aureus* 58.8% (10/17)、CNS 93.8% (15/16)、*H. influenzae* 66.7% (2/3)、*S. pneumoniae* 80.0% (4/5)であった。また、分離菌別の細菌学的効果は中耳炎で79.5% (31/39)、副鼻腔炎で75.0% (24/32)、全体では77.5% (55/71)であった。分離菌の消失率をみると102株中82株消失し、消失率は80.4%であった。主な起炎菌の消失率は*S. aureus* 59.1% (13/22)、CNS 96.0% (24/25)、*H. influenzae* 93.3% (14/15)、*S. pneumoniae* 66.7% (10/15)、*B. catarrhalis* 75.0% (3/4)、*P. aeruginosa* 100% (2/2)で良好な成績であった。副作用はなかったが臨床検査値異常として、1例に血小板の増多が認められた。

結論: 異常の結果より、NFLXは小児の中耳炎・副鼻腔炎に対して、優れた臨床効果を示し、特にβ-ラクタム剤に感受性の低い*H. influenzae*、*B. catarrhalis*、*P. aeruginosa*等による症例には効果が期待できると考えられた。

## 085 皮膚科領域における臨床分離黄色ブドウ球菌の検討

下江敬生・秋山尚範・荒田次郎  
岡山大学

1990年10月から1992年5月までに岡山大学皮膚科において皮膚感染病巣およびアトピー性皮膚炎患者の湿潤病変から分離した黄色ブドウ球菌について、各種抗菌薬に対するMICを日本化学療法学会標準法(微量液体希釈法)に準じ測定し、検討した。

皮膚感染症から93株の黄色ブドウ球菌を分離し、MRSA(MPIPCに対するMICが $4\mu\text{g/ml}$ 以上のもの)は30株で32%であり、高度耐性菌( $128\mu\text{g/ml}$ 以上のもの)は14株(15%)であった。アトピー性皮膚炎より分離した株に高度耐性菌はなく、コアグラーゼ型はVII型が多かった。mccA遺伝子はMPIPCのMIC8以上のものすべてが保有していた。IPMやFMOXなどの $\beta$ -ラクタムの一部に、MICの24時間判定に比べ、MIC7日後判定がかなり悪化した株があった。これは薬剤により耐性化したと考えた。

## 086 尋常性痤瘡に対する cefpodoxime proxetil の臨床的および細菌学的評価

黒川一郎・西嶋攝子<sup>1)</sup>  
朝田康夫<sup>1)</sup>・田中玄明<sup>2)</sup>  
兵庫県立塚口病院皮膚科  
<sup>1)</sup>関西医科大学皮膚科  
<sup>2)</sup>済生会中津病院皮膚科

尋常性痤瘡の炎症の進展には *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) の colonization が関与し、本邦においては抗生物質の内服が治療の主流となっている。今回、我々は cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) の内服(200mg/日)を尋常性痤瘡患者43例について行い、臨床的評価および *P. acnes*, *S. epidermidis* に対するMICの測定を行った。臨床的評価は著効12例、有効15例、やや有効12例、無効4例という結果が得られ、有効以上の有効率は62.8%であった。CPDX-PRの *P. acnes*, *S. epidermidis* に対するMICはそれぞれ $0.025\sim 0.20\mu\text{g/ml}$ ,  $0.20\sim 6.25\mu\text{g/ml}$ と良好な感受性を示し、耐性菌は認められなかった。尋常性痤瘡の治療にCPDX-PRの内服は有効な治療の1つと考えられた。

## 087 セフォジジム (CDZM) の乳汁中への移行に関する検討

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

目的:セフォジジム(CDZM)の産褥期における乳汁中移行を検討し、周産期感染症の治療に対する臨床的有用性を検討した。

対象:産褥期における授乳婦で、授乳開始後、5~6日を経過し、乳汁分泌が良好な症例26例とした。(方法)26例中の13例にCDZM1gを、残りの13例にCDZM2gを、注射用蒸留水20mlに溶解し、3分間で静注投与した。CDZM投与前、投与後1,2,3,4,5,6,8時間後の合計8回、それぞれ乳汁約2mlを採取し、 $-80^{\circ}$ で凍結保存した。また、随時、肘静脈血も採取した。CDZMの濃度測定は、*E. coli* JCM 6255, *K. pneumoniae* ATCC 10031を検定菌としたBioassay法により行った。解析は、Two-compartment modelで行い、シミュレーションカーブを描いた。

成績:CDZMの乳汁中濃度は、1g投与群、2g投与群いずれも投与後約3時間にピークを持ち、以後ゆるやかに漸減していた。乳汁中濃度のピーク値は、1g投与群では $0.41\mu\text{g/ml}$ 、2g投与群では $1.08\mu\text{g/ml}$ であった。

結論:CDZMの乳汁中への移行は他の同系統の薬剤に比して良好であった。この事実は、CDZMが、乳腺炎の治療薬剤としても治療効果が高いことを示唆している。また、産褥期感染症にCDZMを使用する場合、2g投与では乳汁中への移行濃度も高いため、乳汁を介しての児の異常発現にも注意する必要があるものと考えられた。

## 088 Cefbuperazone の婦人性器内移行濃度

和泉孝治・三嶋廣繁  
伊藤邦彦・玉舎輝彦  
岐阜大学医学部産科婦人科学教室

山田新尚  
県立岐阜病院産婦人科  
早崎源基  
岐阜市民病院産婦人科

目的:我々は産婦人科感染症に抗菌薬を用いる場合

の基礎的データを得るため種々の抗菌薬の体内動態を検討してきたが、今回は cefbuperazon (CBPZ) の点滴による投与時の婦人性器内濃度の測定を行った。

方法: 子宮筋腫などで腹式単純子宮全摘出術を施行した患者のうち同意の得られた 57 例に術前 CBPZ 1 g を 100 ml の生理食塩液に溶解し、正確に 60 分で点滴静注しておき、術時、両側の子宮動脈結紮時に子宮動脈血および肘静脈血を採取した。また術直後、摘出した子宮、卵巣、卵管の標本から子宮腔部、子宮頸部、子宮底部筋層、子宮内膜、卵巣、卵管のうち比較的健常と思われる部分をそれぞれ約 1 g ずつ切り出して検体とした。各検体の濃度測定時間は点滴開始時から両側子宮動脈結紮時までとした。濃度測定は *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検体菌とする paper disk 法によって行った。

結果: 血清中濃度のピーク値は点滴終了時 53.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。また子宮腔部、子宮頸部、子宮底部筋層、子宮内膜、卵巣、卵管では 18  $\mu\text{g}/\text{g}$  から 26  $\mu\text{g}/\text{g}$  のピーク濃度を示し、半減期は 1.6 時間から 2.0 時間であった。

結論: 今回の検討では婦人性器内濃度はピーク時で 18  $\mu\text{g}/\text{g}$  から 26  $\mu\text{g}/\text{g}$  を示し 6.25  $\mu\text{g}/\text{g}$  以上の濃度を維持する時間は 4 時間以上であった。この数値と MIC 値を比較した場合主なものでは *E. faecalis*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *P. aeruginosa* を除くほとんどの菌種で MIC<sub>90</sub> 値を越える薬剤の移行が認められている。このため今回の投与方法は原因菌不明時の産婦人科感染症に対して有効性が期待できる濃度が移行していると考えられるが、一部の弱毒菌に対しては有効濃度の移行が認められないため、重症例では、用量の増量やアミノ配糖体系抗生物質の併用なども考慮する必要があると思われた。

### 089 Cefodizime (CDZM) の前立腺組織移行に関する検討

山田芳彰・三井健司・本多靖明  
深津英捷・瀬川昭夫  
愛知医科大学泌尿器科

TUR-P 術前患者 24 例における CDZM の前立腺組織への移行性を検討し以下の結論を得た。

1. CDZM は、静脈内投与で速やかに前立腺組織へ移行した。
2. CDZM 1g と 2g 投与間には dose response が認められた。

3. 泌尿器科領域感染症の起炎菌に対する MIC に比して、CDZM は十分な組織移行性を示した。

以上の結果より、前立腺炎および前立腺摘出後の感染に対して CDZM は有効であると考えられた。

### 090 高齢者における lomefloxacin の前立腺組織内および血清中濃度に関する検討

金子裕憲・中内浩二

東京都老人医療センター泌尿器科

目的: 前立腺組織移行性が優れているとされるニューキノロン剤の、高齢者における体内動態をみる目的で、lomefloxacin (以下 LFLX) の前立腺組織内および血清中濃度を測定した。

方法: 対象としたのは前立腺肥大症の手術目的で入院中の患者 15 例で、年齢は 72~85 歳 (平均 77.9 歳) であった。手術の 2 時間前に LFLX 200 mg を 1 回経口投与し、手術開始時の血清ならびに TUR-P により得られた前立腺組織内の濃度を bioassay 法により測定した。

結果: 血清濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ , S) は  $2.35 \pm 0.70$  で、前立腺組織内濃度 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ , P) は  $3.63 \pm 1.02$  であった。P/S 比は  $1.61 \pm 0.36$  であった。

考察: 今回の測定結果は従来の報告に比べ、血清濃度、前立腺組織内濃度共に高い値を示していた。15 例中 2 例に BUN およびクレアチニンの上昇がみられた以外には、明らかな腎機能障害は認められなかったが、対象が高齢者ということで、薬剤の腎からの排泄が多少遅延している可能性が考えられる。臨床的に細菌性前立腺炎の起炎菌の多くはグラム陰性桿菌であることが報告されている。今回の測定で得られた LFLX の前立腺組織内濃度はそれらの起炎菌の MIC を十分に上回っており、本剤の血中半減期の長いことを考慮すると、高齢者に対しては 1 日 1 回投与でも臨床効果が期待できると推察された。

091 注射用 $\beta$ -ラクタム剤の腎機能障害患者における薬物体内動態および投与設計について

竹中 皇・渡辺豊彦・林 俊秀

畠 和宏・小野憲昭・公文裕巳

大森弘之

岡山大学泌尿器科

難波克一

岡山市立市民病院泌尿器科

金重哲三

岡山中央病院泌尿器科

大森浩之

重井医学研究所附属病院内科

目的:種々の程度の腎機能障害患者に対する $\beta$ -ラクタム剤のより現実的な投与設計を行う目的で,新規注射用抗生剤 cefozopran (SCE-2787) を用いてその単回点滴静注時における薬物体内動態を解析し,腎機能障害時の投与方法について検討した。

対象および方法:1) 対象:本試験に対する同意の得られた健康成人3名,および種々の程度の腎機能障害を有する患者13名。2) 方法:血中濃度は本剤投与前,投与終了直前,投与開始後30分,45分,1,1.5,3,6,8,12,24時間の血清について,尿中濃度は本剤投与前,投与開始時より2,2~4,4~6,6~8,8~12,12~24時間の尿について,血清についてはFPIA法,尿についてはBioassay法により測定した。

結果と考察:健康成人における単回投与時の血中半減期は2.40h,投与開始後24時間までの累積尿中回収率は69.8%であった。一方,腎機能障害患者では,血中半減期は腎機能障害の程度に従って延長し,累積尿中回収率も低下していた。特にCcrが30ml/min未満になると顕著であった。Ccrと種々のパラメータとの関係では,Ccrと $\beta$ 相の消失速度定数 $\beta$ とは良好な相関関係を示し,Ccrの低下は, $\beta$ ならびに $\beta$ の変化にともない変動するパラメータのみに規定されるものと仮定し投与設計を行った結果,良好な成績が得られ我々の行っている投与設計の有用性がcefopranにおいても証明された。健康人において同様の体内動態を示す薬剤でも,腎機能障害時にはその体内動態は異なってくるため,各薬剤の体内動態,患者の腎機能障害の程度を考慮した投与設計を行うことによ

って,より現実的な薬剤投与が行いうるものと考えられた。

092 局所静脈内投与法(仮称)の有効性について

一本投与法における骨髓血セフゾナム

ナトリウム濃度測定—

中野哲雄

公立玉名中央病院整形外科

目的:四肢の骨の手術においても,他の整形外科の手術同様,感染予防はきわめて重要である。感染予防の一手段として,予防的抗生剤投与が広く行われている。投与方法は通常全身投与である。ところで四肢の手術においては,他の部位の手術と違い,駆血帯を用い,無血野で手術をすることが多い。この特殊性を応用し,術中骨組織の抗生剤濃度を可能な限り高めたいと考え,駆血野の静脈内に,直接高濃度の抗生剤を注入する投与法を行い(局所静脈内投与法と仮称)その有効性を検討した。

方法:駆血された四肢の静脈内に上肢ではセフゾナムナトリウム100mg~300mgを生食または生食+キシロカイン60~130mlに溶解し注入する。下肢ではセフゾナムナトリウム100mg~1,000mgを生食100ml~200mlに溶解し注入する。5~60分後骨髓血を採取し,セフゾナムナトリウム濃度を測定する。

結果:症例は上肢10例,下肢7例で,年齢は16歳~73歳,骨髓血採取部位は様々である。骨髓血内セフゾナムナトリウム濃度は32.6 $\mu$ g/ml(100mg投与)~2,430.0 $\mu$ g/ml(1,000mg投与)と数値にバラツキはあるものの,全身投与に比べはるかに高濃度である。なお,本法により予想される合併症(静脈炎等)は認められず,また,感染例はなかった。

結論:投与量を一定にしなかったため,至適投与量は不明であるが,局所静脈内投与法は四肢の骨の手術において感染予防に有効である。また末梢静脈には弁が存在するが,駆血された状態では,静脈血は逆流し,皮静脈に注入された薬剤は骨髓血へ容易に移行する。

093 家兎 *S. aureus* 髄膜炎における SCE-2787 の髄液中移行について

春田恒和・大倉完悦  
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

目的: SCE-2787 は cefotaxime, ceftriaxone などと同様に化膿性髄膜炎の主要起炎菌に対する抗菌力が優れているので化膿性髄膜炎治療において有効である可能性がある。そこで本剤の髄液移行について家兎 *S. aureus* 髄膜炎を用いて検討したので報告する。

方法: 髄膜炎家兎は既報の通り、日本白色家兎大槽内に *S. aureus* 209 P 株生食浮遊液を接種することにより作製し、24 時間後 SCE-2787 を 100 mg/kg 静注し、90 分までは 15 分毎、180 分まで 30 分毎に髄液、血清を同時に採取した。濃度測定は *E. coli* NIHJ 株を検定菌とする Bioassay 法で、標準曲線には 1/15 MPBS による 2 倍希釈系列を用いた。得られた濃度曲線から最高濃度比、AUC 髄液血清比百分率などのパラメーターを算出し、髄液移行の指標とした。

結果: SCE-2787 の各濃度は 8 羽の平均で血液、髄液の順に 15 分 293, 8.16, 30 分 207, 13.4, 45 分 180, 15.4, 60 分 151, 16.5, 75 分 111, 13.7, 90 分 83.9, 12.9, 120 分 64.5, 11.3, 150 分 42.8, 9.24, 180 分 26.5, 8.14  $\mu\text{g/ml}$  であった。髄液中最高濃度は 16.5  $\mu\text{g/ml}$ , 最高濃度髄液血清比 5.63%, 2 時間までの AUC 髄液血清比 9.51% であった。また髄液中濃度半減期は 138 分で血清との比は 2.80 であった。

考察: 本剤の髄液中移行の成績を従来から検討してきた他の  $\beta$ -lactam 剤と比較すると、2 時間までの AUC 髄液血清比百分率で本剤は CTRX, CTX にはおおよばないが、CPR, CZON よりは優れていた。本剤の髄液中最高濃度は、CTRX, CTX を大きく上回っていた。最高濃度髄液血清比百分率も本剤は CTX とほぼ同等であった。以上の成績から本剤は化膿性髄膜炎に有効であろうと考えられた。

094 垂直感染による新生児眼炎の Chemoprophylaxis

—Norfloxacin と gentamicin を用いた  
クレーデ法比較—

青河寛次・庄司 孝  
岩国病院産婦人科  
杉山陽子  
近畿母児感染症センター

目的: Norfloxacin (NFLX) と gentamicin (GM) を用いたクレーデ法の評価を通して、垂直感染による新生児眼炎の Chemoprophylaxis の臨床意義の一端を究明する。

方法: 1991 年、我々の施設における娩出児; 171 例を対象とし、クレーデ原法による点眼により、NFLX・GM の有効性、安全性、ならびに無効例の解析などを臨床検討した。

成績:

1. 対象症例の構成は、NFLX 群; 71 例, GM 群; 100 例で、おおむね比較に妥当な背景因子を示した。

2. クレーデ効果は、NFLX 群; 70 例 (98.6%), GM 群; 96 例 (96.0%) に認め、有意差なく両者ともに有効であり、かつ、副作用は皆無であった。

3. 無効だった NFLX 群; 1 例, GM 群; 4 例中 3 例に、それぞれ感性の *S. aureus* を検出したが、すべて同一の薬剤点眼で速やかに治癒した。

4. 早期破水時の羊水培養によりグラム陽性・陰性の好・嫌気性菌および真菌・マイコプラズマ・クラミジア; 214 株検出時、同時に新生児前眼内容から 63 株を分離した。これら、羊水感染; 139 例中 38 例に児眼よりも菌移行を認め、複数菌株を相当数認めた。また、児眼内容陽性例のうち 17 例が発症した。

結び: 垂直感染による新生児眼炎の Chemoprophylaxis 上、クレーデ法による NFLX は適切有用である。

095 産婦人科領域感染症に対する ceftazidime と aspoxicillin の投与効果

平山寿雄・千村哲朗・小田隆晴  
斉藤憲康・森崎伸之  
山形大学医学部産婦人科

目的: 腹部感染症は内科・外科・婦人科領域にわたる疾患であり、婦人科領域では骨盤内感染症などの起炎

菌はグラム陽性球菌・グラム陰性桿菌・嫌気性菌など複数感染が多いことから、広域スペクトルと抗菌力の優れた抗菌剤の投与が要求される。今回、我々は産婦人科領域各種感染症に対する aspxicillin (ASPC) と ceftazidime (CAZ) の併用ないしは単独投与の臨床効果を検討した。

方法: 産婦人科領域での各種感染症 91 例を対象とし、ASPC 1 回 1~2g と CAZ 1 回 1~2g の 1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 3 日間以上としたが、4~5 日間投与例が 44/91 (48.4%) であった。CAZ 単独投与例は 54 例で CAZ+ASPC 併用は 37 例である。対象疾患は、婦人科感染症 (N=43)、周産期感染症 (N=26)、その他 (N=16) である。

結果: CAZ 単独投与の有効率 50/54 (92.3%)、CAZ+ASPC 併用群で 33/36 (91.7%) であった。婦人科感染症で 46/49 (93.9%)、周産期感染症で 21/25 (84.0%)、その他 16/16 (100%) であった。細菌学的効果では有効率 21/21 (100%) を、分離菌別臨床効果は 20/21 (95.2%) であった。他剤無効例に対する臨床効果では、CAZ 単独治療群で 15/16 (93.8%)、CAZ+ASPC 併用治療群 6/8 (75.0%) で 21/24 (87.5%) の有効率を示した。臨床検査値異常の発現例数は 3/92 (3.3%)、副作用は全例に認められなかった。

結論: 産婦人科領域の各種感染症に対する ASPC と CAZ の併用または単独投与効果を検討し、重症感染症に対しては、抗菌力の増強および抗菌スペクトルの相互補完の点から併用効果が期待された。

## 096 血液凝固系に対する cefbuperazone の影響についての検討

山田新尚

県立岐阜病院産婦人科

三鴨廣繁・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

目的: 我々は前回、婦人科手術後の患者に cefbuperazone (CBPZ) 1 日 4g 投与にて、出血傾向出現の有無を検討し、安全であることを確認したが、今回は産婦人科領域では比較的食事摂取が困難な癌末期の患者を対象として同様の検討を行った。

方法: 子宮頸癌、子宮体癌、子宮肉腫、卵巣癌、悪性黒色腫にて癌化学療法を施行中に感染症を発症し、食事摂取がかなり困難な症例 20 例に CBPZ を 1 回 2

g 1 日 2 回の投与を 8 日間以上行い、CBPZ 投与前および 8 日目にプロトロンビン時間 (PT)、トロンボテスト (TT)、ヘパラスチンテスト (HPT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、凝固時間、PIVKA II、ビタミン K、フィブリノーゲン (I)、プロトロンビン (II)、出血時間 (Duke 法)、血小板数、FDP を測定した。

結果: PT, TT, HPT, APTT, ビタミン K<sub>1</sub>, I, II, 出血時間は CBPZ 投与前後でほとんど変化がみられなかった。血小板数は投与後でやや増加し、FDP 値も投与後やや上昇したが、両者とも有意な変化ではなかった。

結論: 産婦人科領域で比較的食事摂取が困難な癌末期の癌化学療法施行中の患者に CBPZ 1 日 4g の投与を行ったが、出血傾向を心配しなければならないような変化は認められなかった。このことから産婦人科領域では CBPZ は安全に使用しうる薬剤と考えられる。

## 097 膣真菌症診断に対するフジ培地の有用性について

東出香二

知多市民病院産婦人科

目的: 膣炎の中でも多数を占める真菌の診断は重要であります。このたび、簡易培地のフジ培地を臨床に応用し、その特性について検討したので報告する。

方法: 真菌性膣炎 59 例を対象とし膣内容物をフジ培地とカンメデュー、CA-TG 培地に塗布し、培地上に形成された、コロニーの色、数等について比較した。また、簡易培地上に形成されたコロニーの同定も同時に行った (簡易培地は 5 日間連続観察した)。

結果: *C. albicans* 45 例、*C. glabrata* 8 例、両者の混在は 6 例であり、65 菌種であった。フジ培地に形成された、コロニーの色による *C. albicans* と *C. glabrata* をみると白色は 15 菌種であり、赤色は 50 菌種であった。白色の 14 菌種は *C. glabrata* であり 1 例のみが *C. albicans* であった。赤色はすべて、*C. albicans* であった。他の 2 種の簡易培地よりも *C. albicans* と *C. glabrata* に対する識別は優れていた。また、培養日数が延びても、3 日目の色をたもつ、という面からも、フジ培地は優れていた。

考察: フジ培地は TTC (2,3,5-Triphenyl-tetrazolium chloride) 化合物の取込みを応用したものです。*C. glabrata* を除く *Candida* 属酵母は細胞内への TTC 化合物の取込みが強いので赤色コロニーを形成し、*C. glabrata* は TTC 化合物の取込みが弱いので

白色となるとも考えられるが、これは、フジ培地内の Yeast extract が、原法の TTC 培地より増量しているためこのような現象となっているようです。今回のフジ培地を臨床応用した結果は、簡易培地とはいえ、腔真菌の大多数を占める *C. albicans* と *C. glabrata* の識別がほぼ可能であるといえます。

#### 098 TURP 施行患者に対する OFLX 単独化学療法と前立腺組織内濃度についての検討

上間建造・香川 征  
徳島大学泌尿器科

目的: 経尿道的前立腺切除術 (TURP) 施行患者に対する OFLX (ofloxacin) 単独化学療法の意義と OFLX の前立腺組織内濃度を検討した。

方法:

①OFLX 投薬方法: TURP 施行 2~4 時間前に 200 mg, 術後 1~7 日間は 200 mg×3/日, 術後 8 日目以後は 100 mg 就寝前 1 回投与を原則とした。

②検討方法: 前立腺組織内濃度, 血清中濃度の測定と, 自覚的症状, 検尿沈渣, 細菌学的検査, 臨検値異常, 副作用を検討した。

③効果判定: 細菌学的効果, 主治医判定による臨床効果と有用性について検討した。

成績: 44 例 (平均年齢 72 歳, 平均切除重量 12 g, 平均手術時間 54 分) で検討した。

①OFLX 濃度: 平均前立腺組織内濃度 (P) は 3.13  $\mu\text{g/g}$ , 平均血清濃度 (S) は 2.16  $\mu\text{g/ml}$ , 平均対血清濃度比 (P/S) は 1.56 であった。前立腺切除重量 < 10 g 群は  $\geq 10$  g 群に比較して, P と P/S が有意に高かった。

②膿尿持続日数: 平均膿尿持続日数は 57 日であった。< 10 g 群 (50 日) と  $\geq 10$  g 群 (65 日) 間に有意差は認められなかった。

③細菌学的効果: 術後 1 週, 1 か月, 2 か月の菌陰性化率は, 81%, 78%, 85% であった。術前検出株の MIC の 75% は  $\leq 3.13$   $\mu\text{g/ml}$  であったが, 術後検出株の MIC は全株が  $\geq 6.25$   $\mu\text{g/ml}$  であった。

④臨床効果・有用性: 著効 10 例, 有効 24 例, やや有効 3 例, 無効 4 例, 判定不能 3 例で, 有効率は 83% であった。有用性判定もほぼ同様で 81% が有用性ありと判定された。

結論: 以上の成績から, TURP 施行患者に対する OFLX 単独化学療法は臨床的に有用な方法と思われた。

#### 099 岡山大学泌尿器科における術後感染症の年次変遷

渡辺豊彦・竹中 皇・林 俊秀  
轟 和宏・小野憲昭・公文裕巳  
大森弘之  
岡山大学泌尿器科

目的と方法: 術後感染症の発生は患者因子, 手術術式, 術後化学療法等により大きく左右される。抗菌薬の開発, 普及ならびに術式の変化に伴い, 術後感染症の発生頻度および内容に変化が認められるか否か検討を加えた。1979 年から 1991 年までの 13 年間における全手術症例を対象とし, 術後 3 週間以内の有熱性感染症症例および創感染症例を集計し, また, 全入院患者を対象とした抗菌薬の使用量を集計し, その関連性もあわせて検討した。

結果および考察: 術後発熱性感染症例の総手術件数に占める割合は 1979 年頃の 10% 前後から最近では全体として減少傾向を示し約 5% であった。その要因として, 第 3 世代セフェム薬, およびニューキノロン薬の臨床応用に負うところが大きであると考えられた。術後発熱性感染症の合併頻度が高かった前立腺肥大症に対する手術に関しては, 近年その頻度は 10% 前後であり, 1979 年頃の 1/3 以下に減少していた。これは抗菌薬の進歩だけでなく, 開腹手術から内視鏡手術への術式の変化という要因も考えられた。感染症別に見ると, 前立腺炎, 精巣上体炎は明らかに減少傾向を示した。腎盂腎炎は年度によりその頻度にばらつきが認められるものの, もっとも問題となる合併症であった。腎盂腎炎症例よりの分離菌種の変遷を見ると, *Serratia* spp. の分離頻度の低下が認められる。これは従来の抗菌薬より優れた抗菌力を示す新しい抗菌薬の出現, 使用量の増加に一致していた。一方, *P. aeruginosa* については分離頻度に低下傾向は少なく, 強い抗菌活性を示す薬剤の出現をみていないことによるものと考えられた。創感染に関しては, 最近ではむしろ増加傾向を示していた。これは患者因子, 術式の拡大などの要因が関与しているものと考えられたが, MRSA による創感染が出現しており, 術後感染予防に関する新たな問題点と考えられた。

## 100 Ciprofloxacin (CPFX) による子宮癌根治手術後尿路感染症の予防効果の検討

岩破一博・戸崎 守・保田仁介  
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: 子宮癌根治手術は広範囲な手術操作により尿路系への手術侵襲は避けがたく、術後の持続導尿カテーテルの誘因も加わるため難治性尿路感染症が発生しやすい。最近呼吸器、泌尿器領域においてニューキノロンの1日1回療法が行われその優れた成績が報告されている。そこで我々はciprofloxacin (CPFX) 300 mg 1日1回投与を行い術後尿路感染症の予防効果の検討を行った。

方法: 子宮癌根治術症例において術後7日間のセフェム剤の静脈内投与を行い、その後抗生剤の経口投与をA群; CPFX 300 mg (単回投与) を7日間, B群; CPFX 600 mg (1日3回) を7日間, C群; セフェム剤を7日間に分け、セフェム剤静脈内投与終了時および経口抗生剤投与後の尿培養による分離菌の状況や術後尿路感染症発生の有無について比較検討した。

結果・考察: A群は投与前に *Staphylococcus* 1株, *Enterococcus* 3株, *Enterobacter* 3株, *Pseudomonas* 1株など合計8株が8症例に分離されたが投与により菌はすべて消失し、菌の消失率は100%であった。B群は投与前に *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* など9株が5例より分離されたがCPFXの投与により菌はすべて消失した。C群は投与前に *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* など7株が複数に分離され、セフェム剤の投与後には *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* など7株が分離され、菌の消失率は41.2% (7/17) であった。C群では9.1% (4/44) に尿路感染症の発症を認めたがA群, B群とも発症はなかった。

今回の検討からCPFX 300 mg 1回投与は従来の投与方法と同様の満足すべき細菌学的効果や臨床効果が得られ、また安全性に関しても特記すべき問題はなく、子宮癌根治手術後の尿路感染症の予防に対して有効な薬剤投与方法であることが示唆された。

## 101 乳癌術後創感染予防に対する抗生剤投与期間の比較研究

森本 健・中谷守一  
佐々木康之・木下博明  
大阪市立大学第2外科

目的: 乳癌に対する乳房切断術の創感染の発生は他の無菌手術に比してやや高い。我々は従来より乳癌術後創感染は比較的遅く発生し、通常の感染予防薬の投与期間を越えることを報告してきた。そこで抗菌剤の投与期間を延長した場合の有用性に関して検討した。

方法: 1990年6月から1992年9月までの約2年間で大阪市立大学医学部第2外科で乳房切断術を目的に入院した117症例を対象に ofloxacin 200 mg を1日3回投与し、術前日および翌日より5日間投与する群と10日間投与する群との2群を無作為に割り付け、110例について評価した。なお創感染の診断は発赤を中心に明らかな炎症所見の有無をもって行った。

結果: 病期進行度では5日投与群でややT 2例が多かったが、年齢、手術術式などにおいて両群間での差を認めなかった。創感染は5日群で9例17%, 10日群で12例23%に、6日以降ではそれぞれ7例12%, 8例15%の結果であった。平均発症病日は5日群12日, 10日群8日と10日群では11日以降の創感染発生がやや少なかった。ドレーン分離菌は株数が多いほど創感染へ移行しやすかったが、両群間に分離状況の差を認めなかった。感染巣からの分離菌については株数が多いほどグラム陽性菌ほど治療対象となりやすかったが、分離状況の差はなかった。重回帰分析でも ofloxacin の投与期間は創感染発生状況に有意な影響を認めなかった。

結語: 乳癌根治術後の ofloxacin 10日間投与は11日以降の創感染発生を抑制し、感染が起きても軽症にとどめる傾向はあるものの統計学的に有意ではなく、標準治療としては5日間投与でよいと考える。

## 102 上部消化管手術後感染予防に対する cefmetazole と flomoxef の効果

久田正純・毛利紀章・伊藤浩一  
石原 博・真下啓二・水野 章  
石川 周・品川長夫・由良二郎  
名古屋市立大学第一外科

目的: 術後感染予防抗生物質について、上部消化管手術を対象とし cefmetazole (CMZ) と flomoxef

(FMOX) の効果を比較検討した。

対象と方法: 1990年7月より1992年8月まで当教室において施行された上部消化管手術例を対象とし、上記2剤のいずれか一方を無作為に割り付けし投与した。投与方法は、割り付けられた抗生物質は第1回投与として、その2gを手術開始と同時にゆっくりと静注した。第2回以降は1gを8時間毎に点滴静注し、合計4日間の投与を原則とした。

成績: 解析対象は、2例の脱落例を除き、CMZ群52例、FMOX群51例の合計103例であった。平均年齢、男女比で両群に差はなく、疾患別、手術術式別でも術前の背景因子としての肥満度、貧血、低蛋白血症、肝、腎機能障害、70歳以上の高齢者数についても両群間に有意の差はなかった。術後感染症の発症率はCMZ群が15例28.8%、FMOX群15例29.4%であり有意の差は認められなかった。術後感染症例より分離された細菌をみると、CMZ群は、GPC 8株、GBP 1例、GNB 5例で、特にGPCのうち3株はMRSAであった。また、FMOX群ではGPC 5株、GNB 6株であった。術後合併症では、肝機能異常が、CMZ群に11例、FMOX群に15例認められたが、有意の差はなかった。

結語: 上部消化管術後感染予防の prospective randomized study において CMZ と FMOX は同等の効果があると考えられた。

### 103 下部消化管手術後感染予防に対する ceftazidime と sulbactam/cefoperazone の効果

毛利紀章・久田正純・伊藤浩一  
石原 博・真下啓二・水野 章  
石川 周・品川長夫・由良二郎  
名古屋市立大学第一外科

目的: 術後感染予防抗生物質について、下部消化管手術を対象とし ceftazidime (CAZ) と sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) の効果を比較検討した。

対象と方法: 1990年7月より1992年8月までに当教室において施行された下部消化管手術例を対象とした。これらに対し上記2剤を無作為に割り付けし投与した。投与方法は、割り付けられた抗生物質を第1回投与として、その2gを手術開始と同時に点滴静注した。第2回以降は1gを8時間毎に点滴静注し、合計4日間の投与を原則とした。

成績: 解析対象は、5例の脱落例を除き、CAZ群

47例、SBT/CPZ群44例の合計91例であった。平均年齢、男女比で両群に有意差はなかった。併存疾患、術前の貧血、低蛋白血症、肝・腎機能障害等についても両群に有意差はなかった。術後感染症の発症率はCAZ群が5例(10.7%)、SBT/CPZ群が4例(9.1%)であり有意差を認めなかった。分離菌をみると、CAZ群で4株、SBT/CPZ群で3株の計7株あり、そのうち、グラム陽性球菌が各群2株ずつの4株であった。MRSAをCAZ群で1株認めたが、分離菌においても両群間に有意差はなかった。術後合併症として肝機能異常と肺炎が数例ずつ認められたが、薬剤との関連性は明確でなく、両群間にも有意差はなかった。

結語: 下部消化管術後感染予防の prospective randomized study において CAZ と SBT/CPZ は同等に十分な効果があり、どちらも有用と思われた。

### 104 肝胆道系手術後感染予防における cefotiam と cefuzonam の効果

伊藤浩一・久田正純・毛利紀章  
石原 博・真下啓二・水野 章  
石川 周・品川長夫・由良二郎  
名古屋市立大学第1外科

目的: 術後感染予防抗生物質について、肝胆道系手術を対象として cefotiam と cefuzonam の効果を比較検討した。

対象と方法: 1990年7月より1992年8月まで当教室において施行された肝胆道系定期手術を対象とした。上記2剤を無作為に割り付けし、第1回投与は手術開始と同時に2gを点滴静注した。第2回以後は1gを8時間毎に点滴静注し、合計4日間の投与を原則とした。

成績: 解析対象はCTM群64例、CZON群63例の合計127例であった。平均年齢、男女比、対象疾患、対象手術および術前の臨床生化学検査などの背景因子については両群に有意差は認めなかった。術後感染症の発症率は、CTM群10例(15.6%)、CZON群8例(12.7%)であり、有意差はなかった。その内訳は、術野感染症として胆管炎、腹腔内感染(縫合不全は除く)、創感染が認められCTM群8例、CZON群7例であり、非手術野感染症としてカテーテル敗血症がCTM群に2例、MRSA腸炎がCZON群に1例認められ、各々両群間に有意差はなかった。感染巣からの分離菌をみると、CTM群では、グラム陽性球菌が3

株, グラム陰性桿菌が6株, 真菌が2株で合計11株であった。CZON群では, グラム陽性球菌が3株(MRSA 2株), グラム陰性桿菌が3株で合計6株であった。両群とも嫌気性菌は認めなかった。薬剤によると思われる下痢をCZON群に1例認めたが, 他の副作用は認めなかった。

結語: 肝胆道系手術後感染予防の prospective randomized study において CTM と CZON は同等の効果があると考えられた。

## 105 術後緑膿菌感染症の背景因子

児玉 節・竹末芳生・松浦雄一郎

広島大学1外科

横山 隆

広島大学総合診療部

外科領域での緑膿菌感染症は, 感染防御能の減弱した症例や, 過大な手術侵襲が加えられた症例に発症することが多く, 治療を理論的に行うためには, 患者の背景因子, 感染の場, 細菌側因子を的確に判定し, それぞれに応じた対応策をとることが大切となる。今回, 術後緑膿菌感染症の背景因子を検討したので報告する。

対象: 最近経験した45症例の消化器術後緑膿菌感染

症を対象とした。

結果: 緑膿菌感染は術後腹腔内感染, 縫合不全, 術後呼吸器感染に, 疾患としては下部消化管穿孔, 食道癌術後といった, 我々の重症度スコア評価で3.8以上の症例に多く発症した。重症例は穿孔性腹膜炎術後の腹腔内感染, 呼吸器感染に多く, スコア6以上の臓器不全を伴った症例に発症した。重症緑膿菌感染16例中10例が死亡した。重症例での重症度スコアの予後予測は感染後3週間で可能となった。予後を左右したのは感染巣のドレナージの良否であった。ARDSに合併した緑膿菌呼吸器感染は致命的であった。

細菌側因子: 緑膿菌は術後感染起炎菌の18.2%を占め, 年度別にもほぼ一定の発生率であった。緑膿菌単独菌感染は34%で, 混合感染は64%であった。

結語: 消化器外科手術後の緑膿菌感染重症例の多くは代謝障害, 臓器不全(特に呼吸不全, 肝不全)を伴う症例に発症し, 抗菌剤のみでは治療成績に限界があり, 宿主側因子の改善が不可欠となる。一方, 感染病巣のドレナージが良好で, 全身状態がおかされていないときには抗菌剤のみで良い治療成績が得られた。それゆえ緑膿菌感染では, 感染の重症度, 感染の場(ドレナージの良否, 抗菌剤の移行性など), 宿主状態の正確な把握が必要となる。