

点滴静注した。投与開始後 30 分の血中濃度は静注でそれぞれ 21.7, 51.5, 77.8 $\mu\text{g/ml}$, 点滴静注でそれぞれ 38.1, 72.8, 95.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中半減期は静注でそれぞれ, 1.99, 1.85, 1.67 時間, 点滴静注で 1.67, 1.69, 1.43 時間であった。投与後 6 時間までの累積尿中排泄率は静注でそれぞれ 87.3, 67.4, 84.1%, 点滴静注でそれぞれ 53.9, 59.7, 77.3% であった。

臨床成績の検討では, 原則として 1 回 20 mg/kg を 1 日 3 回静注または 30 分点滴静注した。臨床効果は 337 例について検討可能で, 疾患別臨床効果では起炎菌検出例のうち化膿性髄膜炎 (5 例), 敗血症 (2 例), 急性気管支炎 (13 例), 上気道感染症 (11 例) では 100%, 肺炎 98.3% (119/121), 尿路感染症 96.3% (26/27) などで, 起炎菌検出例全体では 97.5% (197/202) の有効率であった。また, 菌非検出例全体では 95.6% (129/135) の有効率であった。起炎菌別細菌学的効果ではグラム陽性菌 80 株中 77 株 (96.3%) が消失し, グラム陰性菌 164 株中 155 株 (94.5%) が消失した。

副作用は 364 例中 11 例 (3.0%) に発現し, その内訳は下痢 7 例 (1.9%), 薬疹 4 例 (1.1%) であった。臨床検査値の異常は 54 例 (14.8%) に認められ, その主なものは好酸球増多 20 例 (6.3%), GPT 上昇 20 例 (6.3%) であった。副作用, 臨床検査値異常に重篤なものはなく, 投与継続中または投与中止により消失または軽快した。

以上の成績より, 小児科領域の感染症に対し本剤は有用性の高い薬剤であると考えられた。

ポスターセッション

P-1 ペニシリナーゼ非産生性 MRSA に対する FOM と PCG または ABPC の *in vitro* 併用効果の検討

中尾 歩・山下直哉

慶應義塾大学医学部小児科学教室

目的: MRSA の β -lactam 剤耐性の機序は β -lactam 剤との親和性の低いペニシリン結合タンパク (PBP 2') の発現によるが, Utsui らによれば FOM は PBP 2' の誘導に抑制的に働くとしてされており, Chambers らによれば PBP 2' に比較的親和性の高い β -lactam 剤は PCG と ABPC であるとされている。我々はこれらの点を考慮し, MRSA に対する FOM+PCG または ABPC の *in vitro* での併用効果について検討した。

方法: 対照とした菌株は最近 5 年間に当科およびその関連施設で, 細菌性心内膜炎, 敗血症, 化膿性骨髄炎等の重症感染症の起炎菌として分離された MRSA のうち, ペニシリナーゼ非産生株 11 株である。ペニシリナーゼ産生の有無は, CZX 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 添加平板培地上での誘導後アシドメトリーディスク法で確認した。最小発育阻止濃度 (MIC) と *in vitro* 併用効果 (FIC) は 2% NaCl 添加 cation supplemented Mueller Hinton broth を用いた微量液体希釈法で行った。接種菌量は, 5×10^6 CFU/ml とし, 35°C で 24 時間培養後に結果を判定した。併用効果の強さは FIC index で表し, FIC index が 0.5 以下の場合を相乗効果とした。

結果: 対照 11 株のうち FOM+PCG または ABPC の併用で相乗効果を認めたのは 7 株 (64%) であり, その FOM に対する MIC はいずれも 200 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。近年諸家により報告されている FOM+FMOX の併用実験も同時に行い比較してみると, FOM+FMOX が有効な 7 株は FOM+PCG または ABPC が有効であった 7 株と一致し, FIC index 最小時の FMOX, PCG, ABPC の各抗菌剤濃度を比較すると, 全 7 株において PCG と ABPC が FMOX より低値を示した。

考察: ペニシリナーゼ非産生性 MRSA に対する FOM+PCG または ABPC の併用は *in vitro* において有効であり, 同菌感染症に対する選択薬剤に成り得ると考えられた。

P-2 MRSA と緑膿菌に対する SBT-CPZ と FOM の *in vitro* における併用効果の検討

新井田昌志・吉田 隆

明治製菓薬品総合研究所

香本 晃・小川正俊

ファイザー製薬新薬開発センター

橋本 一

北里研究所附属生物機能研究所

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

目的: 近年, MRSA と緑膿菌の混合感染が問題化しているが, 臨床の場で FOM と SBT/CPZ の併用で両菌種の混合感染に対して有効であったとの報告があり, *in vitro* における両剤の併用効果を全国の病院で

分離された菌株について検討した。

方法: 1992年に分離されたMRSA 246株, 緑膿菌190株を使用した。MICは微量液体希釈法にて測定し, 併用効果はFOMと併用薬剤の3時間血中濃度混合比によるMICをもって判定した。供試薬剤は, SBT/CPZ, IPM, CAZ, GMおよびFOMを用いた。

結果: MRSAにおける単剤でのMIC₉₀はIPM 64, CAZ 256, GM 32, SBT/CPZ 64, FOM 1,024 µg/mlであった。MIC₉₀におけるFOMとの併用効果はSBT/CPZとIPMに良好な結果がみられた。SBT/CPZのMICが16未満, 16 µg/ml以上の株, FOMのMICが256未満, 256 µg/ml以上の株においても両剤の併用効果が認められた。緑膿菌における単剤でのMIC₉₀はIPM 8, CAZ 16, GM 4, SBT/CPZ 32, FOM 64 µg/mlであった。SBT/CPZ 16未満, 16 µg/ml以上の株, FOM 256未満の株は良好な結果であった。FOM 256 µg/ml以上の株では1管程度の効果が認められた。以上の結果より, MRSAおよび緑膿菌においてFOMの併用効果が確認され, 腎毒性ならびにβ-ラクタマーゼ産生株等の考慮も含めて, FOMとSBT/CPZの併用は有効であることが示唆された。

P-3 β-lactamase (Penicillinase) 非産生MRSAにおけるticarcillinとfosfomicinの併用効果

豊嶋眞里子・吉岡靖史・森川嘉郎
淀川キリスト教病院小児科

目的: Methicillin resistant *S. aureus* (MRSA)の耐性機序はpenicillinase (P-ase)によるものではなくpenicillin binding protein (PBP) 2'産生によると考えられていたが, 最近P-aseプラスミドとPBPを支配する遺伝子との間に関係があるという報告が散見される。そこでMRSAのP-ase産生株と非産生株における抗生剤感受性について検討した。

方法: ①MRSAに対する単剤感受性をfosfomicin (FOM), ticarcillin (TIPC)で, 併用効果をTIPCとclavulanic acid (CVA), FOMとTIPCで検討した。②咽頭, 喀痰から分離されたMRSA 46株を実験に供した。③P-ase検出法: ニトロセフィン法(セフィナーゼ・BBL)。④併用効果の判定: FOMとTIPCの混合比を100:34に固定し, それぞれのMICからfractional inhibitory concentration (FIC) indexを算出し, 評価した。

結果: ①46株中12株がP-ase産生株であった。②TIPC, TIPC/CVAに対するMIC分布: P-ase阻害剤であるCVAを併用してもP-ase産生株のMICに変化はみられなかった。③TIPC, TIPCとFOM併用時のMIC分布: TIPC単独のMICは>800 µg/ml 4株, 800 µg/ml 26株, 400 µg/ml 11株と高値を示したが, P-ase非産生株ではFOM添加により2管から9管のMIC低下がみられた。④FIC indexはP-ase非産生株では, 0.5以下17株, 0.5~1.0 10株, 1.0以上7株と明らかな相乗, 相加効果のみられた菌が27株(79%)あったが, P-ase産生株では全株1.3より大きく, 併用効果はなかった。

考察: TIPCにFOMを加えると, 両剤に高度耐性であってもP-ase非産生株では79%の菌で相乗, 相加効果がみられた。これはP-ase非産生株では本来PBP 2'を産生する能力が少ないか, FOMのPBP 2'産生抑制作用をP-ase産生株より受けやすい性質を持っていることを示唆する。以上より, P-ase非産生株ではTIPCとFOMの併用が治療法の1つになり得ると思われた。

P-4 MRSAに対するnetilmicinとminocyclineの併用療法

—In vitro 実験—

後藤陽一郎・那須 勝・道津安正
斎藤 厚・原 耕平
NTL・MRSA研究会

目的: MRSAには, 多くのアミノグリコシド薬の抗菌活性は弱い。今回本系抗菌剤の1つであるnetilmicin (NTL)について, 本剤の併用療法に対する基礎的検討を行った。

方法: 大分医科大学附属病院において各種臨床材料から分離されたMRSA 31株(≥4 µg/ml: MPIPC)について検討した。日本化学療法学会規定の寒天平板希釈法にてNTL, ABK, GM, MINO, IPM 5薬剤のMIC値を測定し, NTLと他剤の感受性相関を検討した。

併用療法・投与方法の検討を, checker board法とin vitro auto-simulation systemを用いて行った。

結果: NTLのMIC₉₀は, IPM (0.05 µg/ml) < ABK < NTL (3.13 µg/ml) < MINO < GM (100 µg/ml), MIC₉₀はABK (3.13 µg/ml) < NTL (12.5 µg/ml) = MINO < IPM < GM (>100 µg/ml)であった。他剤との感受性相関はABK, IPMとは正の相関を示し

たが、GM、MINOとは相関を示さなかった。

NTLの併用療法は、NTL+MINOの相乗・相加作用は30/31株(96.8%)、NTL+IPMでは21/31株(67.7%)で、NTL+MINOの併用療法が有意に優れていた(Fisher検定 $p < 0.01$; U検定 $p < 0.05$)。

NTLのMIC値が6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株に対してもNTL+MINOは相乗・相加作用を13/14株(92.9%)示した。MRSA 91026株(NTL MIC; 6.25 $\mu\text{g/ml}$, MINO MIC; 12.5 $\mu\text{g/ml}$, FIC index; 0.25)を用いての*in vitro* auto-simulation systemの成績は、NTL 100 mg筋注2時間後にMINO 200 mg点滴投与したモデルにおいてもっとも菌の抑制効果は高く、NTL投与4時間後にはほとんど菌は検出されずその状態は6時間継続し、再増殖開始時間は10時間ともっとも長かった。

結論: NTLはMRSA感染症の治療に単独では十分ではないがMINOとの時間差併用療法を施行することによって優れた臨床効果が期待されるものと思われた。

P-5 MRSA感染症の現状と薬剤感受性の動向

山崎 透・生田真澄・時松一成
一宮朋来・増田 満・永井寛之
田代隆良・那須 勝・後藤陽一郎¹⁾
宮子 博¹⁾・菅原弘一¹⁾・伊東盛夫¹⁾
大分医科大学第二内科, ¹⁾同 中央検査部

目的: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は難治性院内感染症の起炎菌であり、その発症予防が重要な課題である。今回、当院におけるMRSAの分離状況、薬剤感受性、分離症例の動向について検討したので報告した。

方法: (1) 1982年~1992年の間に大分医科大学附属病院で分離された臨床分離菌を検討した。MIPICに対するMIC値4 $\mu\text{g/ml}$ 以上をMRSAとした。(2) コアグララーゼ型の推移をブドウ球菌型別用免疫血清(デンカ生研)を用いて検討した。(3) 1992年臨床分離菌(101株)の薬剤感受性を日本化学療法学会規定の寒天平板希釈法にてCTM, FMOX, IPM, MINO, OFLX, RFP, VCM, ABKについて検討した。(4) CTM, IPM, MINO, OFLXについて薬剤感受性の年次推移を検討した。(5) 平成元年~3年度の当院感染予防対策委員会における調査報告にもとづいてMRSA分離患者の動向、臨床背景を検討した。

結果: (1) MRSA分離状況の推移: 黄色ブドウ球菌の分離率は1984年からは10%前後であったが、1990年以降は17%前後であった。MRSAの占める割合は、年度毎に変動はあるものの40~50%前後であったが1990~1991年では74%と最高値を示した。1992年は64%と若干減少した。(2) コアグララーゼ型の推移: 1982~1986年まではIV型が多く、ついでVII型、II型であったが、近年IV型が減少し、II型が急増して大部分を占めていた。(3) 薬剤感受性: 1992年分離菌ではVCM, RFPでは耐性菌の出現がみられなかったが、IPM, MINO, OFLXは二峰性分布がみられ、MIC₅₀, MIC₉₀は各々12.5 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。年次別薬剤感受性推移ではIPM, MINO, OFLXともに耐性化傾向が明らかであり、MIC値6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は各々52.2%, 63.4%, 82.2%であった。(4) MRSA感染症(入院) ①MRSA分離患者数は、のべ総入院患者数の2.8~3.8%であり、急増はないものの若干の増加がみられた。②分離材料別では、膿・ドレーン分泌物、気道材料が多くを占め、ついで便、尿、カテ先、血液などであった。③MRSA分離670例のうち、感染症状を伴うものは498例(74%)、MRSA感染症は317例(47.3%)であった。④MRSA感染症の基礎疾患は、悪性疾患が55.5%と多くを占め、その他心疾患、皮膚疾患、血管系疾患などであった。⑤感染症の内訳は、創部感染、肺炎、皮膚感染症、腸炎、菌血症などであり、大部分は術後感染例であった。(5) MRSA感染症(外来) ①MRSA分離患者数はのべ総外来患者数の0.03~0.05%であった。②分離材料は、耳漏、膿分泌物、眼科材料などであり、中耳炎など耳鼻科疾患、毛嚢炎・せつなど皮膚科疾患が多く、重篤な感染症はみられなかった。

結語: MRSA感染症の終息はまだまだみられておらず、今後ともMRSA分離・発症動向や薬剤感受性の推移を注視し、院内感染予防対策と病態に応じた適切な治療を行う必要がある。

P-6 臨床分離 MRSA の疫学的検討 (第11報)

豊永義清

山梨赤十字病院・小児科

堀 誠

東京慈恵会医科大学・小児科

保科定頼・龍野国弘

大眉寿々子・黒坂公生

同 臨床検査医学

出口浩一

東京総合臨床検査センター・研究部

中原正城

姉科学技術研究所

目的: 医療側の種々な対策にもかかわらず MRSA は依然として高い検出率を示している。小児科領域でも特に新生児、未熟児での検出率は注意を要する。我々は1981年より継続観察をしているが、1992.1~12 (第11次) の株について各抗生剤の MIC, ファージ, コアグラマーゼ, エンテロトキシンの各型別について検討したので報告する。

方法: 慈恵医大小児科の関連7施設にて検出された黄色ブドウ球菌を用い、全株について Disk 法により CEZ 低感受性株を選び、それらの株について化療標準法に従い MIC を測定した。薬剤: DMPPC, CEZ, CMZ, IPM, GM, NTL, MINO, CLDM, OFLX, FOM, VCM, ABK。ファージは1および100 RTD の力価に調整して検索を行った。コアグラマーゼ, エンテロトキシンの型別は、各検出キット (デンカ生検) を使用し測定した。

結果: 今回の検出率は3,063株中869株 (28.4%) で、前回 (25.9%) よりやや上昇傾向を示した。各薬剤の MIC₉₀ はβ-ラクタム剤は全て100, >100 μg/ml, MINO 12.5 μg/ml, NTL 3.13 μg/ml, VCM, ABK 1.56 μg/ml であった。今回から対象薬剤に加えた ABK を除いてほぼ前回と同様であった。また, GM, NTL, MINO では施設間で差が認められた。コアグラマーゼ型別はII型 (93.1%), エンテロトキシン型はC型 (70.2%), A型 (22.6%) が多かった。

考察: MRSA については定点観測を継続することの必要性および MIC, 各型別の検討から各施設毎の対策の必要性が示唆された。

P-7 当院における臨床分離 MRSA の性質の年次変化について

塩谷譲司¹⁾・林 泉²⁾・桜井雅紀²⁾

一木昌郎²⁾・大橋泰彦²⁾

¹⁾癌研究会附属病院細菌, ²⁾同 内科

目的: *S. aureus* を分離したうち約70%が MRSA であることは、臨床の場で多大な危険性をはらんでいるといえる。VCM などが多用されるなか、MRSA の薬剤感受性の推移やその他の性質について1990年、1991年、1992年の株で比較検討した。

方法: 1990年75株、1991年100株、1992年100株に対しての各種薬剤感受性、コアグラマーゼ型、エンテロトキシン型、β-ラクタマーゼ産生能の変化について調べた。

結果: ABK の MIC は3.13 μg/ml 以下が95%以上、VCM はすべて1.56 μg/ml 以下で、ともに変化は見られていない。MINO は3.13 μg/ml 以下が1990年35%、1991年41%、1992年63%と推移、OFLX も25%、33%、55%と推移しており、MINO、OFLX 感受性株の増加が著しい。これは、当院頭頸科に特異的に多く検出されるエンテロトキシンA型の相対的な増加による変化であると考えられる。メチシリンは800 μg/ml 以上のものが97%から74%、53%と低下した。その他、NTL にはやや感受性株があるものの、FOM、FMOX、IPM/CS には耐性であり、3年間大きな変化は見られなかった。コアグラマーゼ型は、II型が1990年85%、1991年92%、1992年83%とあまり変化がなかった。エンテロトキシン型は、C型が1990年63%、1991年65%、1992年41%と減少傾向にあり、A型は25%、25%、46%と増加傾向であった。β-ラクタマーゼ産生能は、非産生株が30%前後であり3年間変化はなかった。エンテロトキシンA型株に非産生株が多かった。

結論: ABK, VCM の耐性化は認められず、MINO, OFLX に感受性の株が大幅に増加した。コアグラマーゼ型はII型、エンテロトキシン型はA型、C型が占めており、1990年、1991年はII-C型が主であったが、1992年ではII-A型に移行した。

P-8 血液培養から検出された MRSA および MSSA の性状について

—1991年から1992年の成績—

田中孝志・川上小夜子・杉浦 睦¹⁾
生方公子¹⁾・紺野昌俊¹⁾

帝京大学医学部附属病院・中央検査部細菌検査室

¹⁾同 臨床病理

1991年から1992年にかけて、血液培養から分離された98株の黄色ブドウ球菌について、PCR法を用いてアミノグリコシド系薬不活化酵素の検索を行い、同時に *mecA* 遺伝子の有無、コアグララーゼ型、エンテロトキシン型、あるいはファージ型も行い、MRSAのプロファイルを検索した。

検索したアミノグリコシド薬・不活化酵素は、①3'-リン酸転移酵素 (3'-APH)、②6'-アセチル転移酵素+2"-リン酸転移酵素 (双頭酵素)、③4',4"-アデニル転移酵素 (4',4"-AAD) の3種類である。

血液培養から分離された黄色ブドウ球菌98株中の63株 (64.3%) が、*mecA* 遺伝子の検索と薬剤感受性の測定からMRSAと判定された。

3'-リン酸転移酵素を産生する菌株は、98株中には1株も認められなかった。GM^r-MRSAとした、6'アセチル転移酵素+2"-リン酸転移酵素 (双頭酵素) を産生する菌株もわずか1株に過ぎなかった。多くのMRSAは、4',4"-アデニル転移酵素を産生するTOB^r-MRSAと、6'-アセチル転移酵素+2"-リン酸転移酵素 (双頭酵素) と4',4"-アデニル転移酵素の両方を産生するMix^r-MRSAであった。

MSSAではアミノグリコシド薬に耐性を示す菌株は、35株中わずか2株に過ぎなかった。

TOB^r-MRSAではコアグララーゼII型、エンテロトキシンはC+TSST-1産生、ファージ型はIII群あるいはNTが多く認められ、Mix^r-MRSAではコアグララーゼII型、エンテロトキシンはC+TSST-1産生株と、A+TSST-1産生株が約半数ずつ認められた。MRSAが問題となりはじめた初期のGM^r-MRSAはエンテロトキシンAの産生株が多く、その他にBの産生株も認められていたが、このMix^r-MRSAのエンテロトキシン産生性をみると、GM^r-MRSAとTOB^r-MRSAの混合タイプと推察された。ファージ型はIII群あるいはNTが多く認められた。

黄色ブドウ球菌は変異しやすい菌といわれているが、環境に適応した高度耐性のMRSAが次々と選択

され、院内感染菌として広まるものと推察された。

P-9 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の病原因子産生能と感受性との関係

中山一誠・秋枝洋三
鈴木俊明・田中 隆

日本大学医学部第三外科学教室

山地恵美子・川口 広

日本大学医学部健診センター細菌研究室

渡辺哲弥

板橋中央総合病院

糸川冠治

横浜いずみ台病院外科

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の病原因子とその産生能、および薬剤感受性成績について検討した。MRSAはメチシリン12.5 µg/ml以上をMRSAとした。検討した菌株は100株である。病原因子はcoagulase型、enterotoxin, TSST-1, hemolysin, β-lactamaseについて検討した。感受性試験は化学療法学会標準法により施行した。使用薬剤はcoumermycin A₁ (COM), novobiocin (NB), levofloxacin (LVFX), ofloxacin (OFLX), AM-1155, ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), tosufloxacin (TFLX), vancomycin (VCM)などの薬剤である。

MRSAの由来は膿汁32株、喀痰31株、血液10株、咽喉、尿各9株、分泌物3株、胸水、胆汁各1株である。TSST-1産生能は58%、enterotoxin C型52株はすべてTSST-1産生株であった。TSST-1とcoagulase型との関係はII型が75株と主体であった。β-lactamase産生能は30%であった。感受性成績ではVCM, COM, NBには耐性株は認められなかった。ニューキノロン剤6剤についてはすべて2峰性の分布を示したが、特にAM-1155およびSPFXは優れた感受性を示した。一方、耐性側に分布した28株はすべてTSST-1産生、coagulase II型、enterotoxin C型であり、これらの菌株による重症感染症に対しては注意を要する。

P-10 最近4年間の皮膚感染症由来 MRSA のキノロン耐性について

名村章子・西嶋攝子

赤松浩彦・朝田康夫

関西医科大学皮膚科

河端繁勝

大塚製薬眼科用・外用製品事業部

目的: 1989~1992年の4年間に皮膚の感染症から分離されたMRSAの9種類のニューキノロン剤(NLFX, OFLX, ENX, CPMX, LFLX, SPFX, OPC-17116, NDFX)のMICを測定し、感受性と耐性率の変動を検討した。

方法: 過去4年間に皮膚感染病巣より分離されたMRSA計50株を対象とした。DMPPCに対するMICが $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の*Staphylococcus aureus*をMRSAと判定した。キノロン耐性は各々MICが $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のものとした。MICの測定は化学療法学会標準法に従って実施した。

結果: 1) MRSAは二次感染病巣から分離される割合が70%と、もっとも高かった。2) NDFXを除くいずれの薬剤でもすでに1989~1990年には耐性株を認めていた。1989~1992年の4年間にNDFXに耐性のMRSAは認めなかった。3) MIC曲線は全ての薬剤で1989~1992年の4年間で概ね右方に移動していた。4) いずれの薬剤のMIC₉₀もこの期間大きな変動はなく推移していた。5) 1992年度における耐性率が50%以下であった薬剤は、OFLX, SPFX, TFLX, NDFXのみであった。

考察: 皮膚感染症由来MRSA 50株に対し、NDFXのみ耐性菌が0であった。他の8剤では約40~80%が $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の耐性菌であった。以上の結果より皮膚感染症より分離されたMRSAの経口キノロン剤に対する耐性化はかなり進んでいると考えられた。

方法: MRSA感染症20例にVCM点滴静注を行い、蛍光偏光免疫測定法にて血中濃度を測定した。VCMの使用量は、 $0.5 \text{g} \times 2$ 17例、 $1.0 \text{g} \times 2$ 7例、 $0.3 \text{g} \times 2$ 1例で、点滴時間は2時間点滴例が23例であった。点滴開始後2, 3, 4, 6, 8時間後の血中濃度と3, 7日後の点滴前と終了1時間後の血中濃度を測定した。対象例の平均年齢は 72.8 ± 10.8 歳で、うち腎機能正常例(血清クレアチニン 1.2mg/dl 未満)は21例であった。

結果: 腎機能正常例における $0.5 \text{g} \times 2 \cdot 2$ 時間点滴群の1, 7日目の C_{max} は、それぞれ $16.7 \pm 6.7 \mu\text{g/ml}$ 、 $29.1 \pm 10.4 \mu\text{g/ml}$ であった。 $T_{1/2}(\beta)$ は $18.7 \pm 4.5 \text{h}$ 、AUCは $218.1 \pm 86.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった($n=7$)。 $1 \text{g} \times 2 \cdot 2$ 時間点滴群では1, 7日目の平均 C_{max} は、それぞれ $31.4 \mu\text{g/ml}$ 、 $48.7 \mu\text{g/ml}$ であった。 $T_{1/2}(\beta)$ は 20.6h 、AUCは $343 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった($n=3$)。腎機能正常例のVCM使用後3, 7日目の点滴前1時間後の血中濃度は、 $0.5 \text{g} \times 2$ 点滴群で、 $12.1 \pm 7.8 \mu\text{g/ml}$ 、 $16.7 \pm 5.4 \mu\text{g/ml}$ 、 $15.7 \pm 11.8 \mu\text{g/ml}$ 、 $24.1 \pm 10.9 \mu\text{g/ml}$ であった($n=10$)。3日目の点滴前に $10 \mu\text{g/ml}$ 以上の症例は6例であった。 $1 \text{g} \times 2$ 点滴群では、 $14.4 \pm 8.2 \mu\text{g/ml}$ 、 $32.2 \pm 12.9 \mu\text{g/ml}$ 、 $17.4 \pm 9.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $31.6 \pm 11.7 \mu\text{g/ml}$ であった($n=4$)。全例とも、7日目の点滴前に $10 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。VCM使用例のうち血清クレアチニンの上昇を認めたのは3例で、すべて75歳以上の高齢者で、1週間以上点滴静注を行っていた。これらの症例の7日目点滴前のVCM血中濃度は、 $30 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

考察: MRSA感染症を多く発症する高齢者では、 $0.5 \text{g} \times 2$ 点滴静注でも蓄積する症例が多いが、一方 C_{max} が $20 \mu\text{g/ml}$ 以上となるのに日数がかかることが多い。1日目 $1 \text{g} \times 2$ で、以降 $0.5 \text{g} \times 2$ 点滴静注が適当と考えられるが、TDMがもっとも大切である。

P-11 バンコマイシンの体内動態の検討

和田光一・瀬賀弘行・吉川博子

川島 崇・塚田弘樹・鈴木紀夫

荒川正昭

新潟大学医学部第二内科

目的: Vancomycin (VCM) 連日点滴静注時の体内動態より、至適用量を検討した。

P-12 腎機能障害患者における塩酸バイコマイシン (VCM) 静脈内点滴投与時の薬物体内動態の検討 (第3報)

林 俊秀・渡辺豊彦・竹中 皇
 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: 腎機能障害患者における VCM の薬物体内動態を解析し、腎機能障害時における至適投与法の設計を行う。

対象: 本試験に対し同意の得られた健常成人 4 名および種々の程度の腎機能障害患者 25 名 (血液透析患者 6 名を含む)。

方法: VCM 0.5 g (力価) を 60 分で点滴静注し、血中および尿中濃度を測定した。血中濃度は本剤投与前、投与終了直前、投与開始後 90 分, 2, 3, 5, 7, 12, 24 時間目の血漿について、尿中濃度は本剤投与前、投与開始時より投与開始後 2, 2~4, 4~8, 8~12, 12~24 時間の尿について測定した。なお透析患者については、透析時と非透析時の体内動態を血漿のみにつき検討した。測定法は血漿については FPIA 法、尿については Bioassay 法を用いた。

結果および考察: 健常成人における単回投与時の血中半減期は 3.08 時間、投与開始後 24 時間までの累積尿中回収率は 96.4% であった。腎機能障害患者では腎機能障害の程度に応じ、血中半減期は延長し、尿中回収率も低下する傾向を示した。腎機能 (Ccr) の低下と血中半減期、および β 相の消失速度定数 β との間には有意の相関が認められた。そこで、Ccr の低下に伴う VCM の体内動態の変化が、 β ならびに β に伴って変化するパラメータのみによって決定されるものと仮定してその投与設計を行い、腎機能障害の程度に応じた具体的投与法を考案した。本報では特に血液透析患者における体内動態、透析による影響について薬物速度論的検討を行い、血液透析患者での適正投与量

について検討を加えた。また、dialyzer の種類による VCM の透析性の差についても報告する。

P-13 塩酸バンコマイシンの透析膜透析性に関する基礎的検討

上條利幸・岸 洋一
 佐藤俊和・柳沢良三
 東京都立豊島病院泌尿器科

目的: MRSA 感染症に対し強力な抗菌力を持つ塩酸バンコマイシン (VCM) は腎排泄性であり、透析性について十分な検討がなされていない。我々は血液透析患者への投与法を確立するため、VCM の透析膜透析性について基礎的検討を加えた。

方法: VCM 濃度を 25 $\mu\text{g/ml}$ とした生理食塩水および牛血漿を用い、送液量 200 ml/min、透析液流量 500 ml/min、除水量 10 ml/min の透析条件下 (single pass 方式) にて、Standard 膜である Cuprohan 膜および high performance membrane (HPM) である PEPA 膜で 4 時間透析を施行した。透析開始時、透析開始後 30 分, 60 分, 120 分, 180 分, 240 分に検体を採取した。各々の VCM 濃度をシオノギ研究所にて蛍光偏光免疫測定法および Bioassay 法により測定し、VCM の除去率を求めた。なお、牛血漿系ではヘマトクリットによる補正を行った。

結果: 生理食塩水系での Cuprohan 膜、PEPA 膜の除去率は、30 分, 60 分, 120 分, 180 分, 240 分で各々 18.6%, 58.0%, 38.5%, 83.6%, 62.8%, 95.5%, 78.7%, 100%, 86.8%, 100% であった。同様に牛血漿系での Cuprohan 膜、PEPA 膜の除去率は、30 分, 60 分, 120 分, 180 分, 240 分で各々 9.7%, 51.9%, 26.6%, 80.7%, 52.1%, 93.7%, 71.5%, 100%, 88.5%, 100% であった。両系とも VCM 濃度は、対数的に漸減した。

考察: VCM は、血液透析にて除去されにくいとの報告もあるが、今回 *in vitro* の実験において Cuprohan 膜、PEPA 膜では、ともに透析され除去された。さらに HPM である PEPA 膜においては、より短時間で高率に除去された。このことは、MRSA 感染をもつ透析患者に対する VCM の投与に際し、透析膜の種類により透析性が異なることに留意する必要があるものと思われた。また VCM 過剰投与時、早期に確実に除去するには HPM が有効であると思われた。

P-14 MRSA 感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの臨床研究

島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

小林寛伊

東京大学医学部附属病院中央手術部

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

稲松孝思

東京都老人医療センター感染症科

山口恵三

東邦大学微生物学

目的: MRSA 感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの市販後の臨床成績を報告する。

方法: 対象は全国 153 施設から男 133 例, 女 78 例, 合計 211 例が集積され, 副作用で中断など 25 例を除いた 186 例を有効性の評価対象例とした。複数の合併症を有する高齢者が大半で, 1 日 2g (分 2 または分 4), 1g (分 2), 1~3 週間投与が多かった。小児はほとんど 1 日 40 mg/kg 投与だった。

成績: 改善率は全体で 88.2% と高く, 小児は全例が改善または著明改善であった。高齢者では 81% と成人よりやや低く, 1 日投与量 2g より 1g の方が良好な臨床効果が得られていた。MRSA の消失率は骨髄炎, 肺炎, 肺化膿症では 65~66% とやや低かったが他の疾患では 83~100% と高かった。

全 211 例中副作用, 臨床検査値異常は 29 例, 13.74% に発現した。副作用では発疹が 5 件と多かったが, レッドネック症候群は 1 件のみであった。血液検査異常は各年齢にみられたが, 肝, 腎機能検査異常は高齢者に多い傾向が認められた。また, 高齢者に 1 日 2g 投与すると複数の副作用が発現する可能性が示唆された。

考察: 本剤は多剤無効の MRSA による重篤な感染症に対する第一選択薬として有用性は高い。ただしその使用に際しては治療開始の時期, 点滴時間, 高齢者・腎機能障害例への投与量, 腎機能検査・血中濃度モニタリングの励行, 投与期間等に留意する必要がある。

P-15 グラム陰性菌に対する β -lactam 剤の抗菌力におよぼす vancomycin の影響について

長谷川裕美・江成唯子・柴田雄介

菊池 賢・戸塚恭一・清水喜八郎

東京女子医科大学臨床中央検査部

目的: MRSA 感染症に伴う混合感染または菌交代症としてのグラム陰性菌感染症の発症時に使用する β -lactam 剤の抗菌力に vancomycin がいかに影響するか, *in vitro* にて検討した。

材料: 使用薬剤: cefozopran (CZOP), ceftazidime (CAZ), vancomycin (VCM)。使用菌株: *E. coli* NIH JC-2, *K. pneumoniae* ATCC 43816, *P. aeruginosa* ATCC 27853, および 3 菌種の臨床分離各 39 株の, 計 120 株。

方法: ① CZOP, CAZ, VCM の単独時の MIC と, VCM 50 μ g/ml 共存下での CZOP, CAZ の MIC を比較した。② CZOP, CAZ (1/2 MIC) の単独作用時の殺菌作用と, VCM 20 μ g/ml (血中に存在しうる濃度) 同時併用時の殺菌作用を比較した。③ CZOP (1 MIC), VCM (50 μ g/ml) の一方を 2 時間作用, 除去直後に (前作用 (+)) 他方を種々の濃度で作用した場合と前作用 (-) の殺菌作用を比較した。

結果: ① CZOP, CAZ, VCM の使用菌株に対する MIC₅₀ (μ g/ml) は, *E. coli*: 0.06, 0.13, 512, *K. pneumoniae*: 0.25, 0.25, 2,048<, *P. aeruginosa*: 8, 16, 2,048< であった。また, CZOP, CAZ は, VCM 50 μ g/ml 共存下で, *E. coli* の 10~12.5% に 2~4 倍の MIC 低下を認めた。② CZOP, CAZ (1/2 MIC) 単独作用時と VCM 20 μ g/ml 添加時の 5h 後の残存菌数の差 (log₁₀cfu/ml) は, *E. coli*: 1.25+0.70, 1.01+0.52, *K. pneumoniae*: 0.57+0.42, 0.56+0.48, *P. aeruginosa*: 0.48+0.37, 0.44+0.38 であり, *E. coli* が他菌種と有意差のある値を示し, 併用効果を認めた。また, VCM の MIC が 512 μ g/ml 以下の菌株がそれ以上の MIC の菌株より優れた併用効果を示す傾向を認めた。③ 1 薬剤前作用 (+) では, VCM の MIC が 512 μ g/ml 以下の *E. coli* で, 前作用 (-) ではみられなかった sub-MIC レベルでの抗菌効果増強作用 (postantibiotic sub-MIC effect) を認めた。

考察: グラム陰性菌に対する β -lactam 剤の抗菌作用は, VCM の存在下で減弱することではなく,むしろ増強傾向を認めたが, この併用効果の強弱は菌種によ

り異なり、また VCM の MIC 値も 1 つの指標になりうるとも考えられた。

P-16 Teicoplanin のグラム陽性菌、特に methicillin-resistant staphylococci に対する *in vitro* 抗菌力

中塩哲士・須佐千尋・木島あゆみ

邱 世林・金光敬二・柳川 明

堀 誠治・嶋田甚五郎

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

目的: グリコペプチド系抗菌薬 teicoplanin の各種臨床分離グラム陽性菌、特に MRSA, MRSE に対する *in vitro* 抗菌力、試験管内耐性獲得の有無、他剤 (β -ラクタム薬) との併用効果について検討した。

材料と方法: (1) 使用菌株; 臨床分離新鮮株 9 種 290 株。

(2) 抗菌力測定法; 化療標準法により MIC を測定した。

(3) 比較薬剤; VCM, PIPC, ABPC, IPM, CEZ, CMZ, FMOX, CTX, OFLX, TFLX, ABK, MINO。

(4) 他剤との併用効果; Checkerboard 法により FIC index を求めた。

(5) 試験管内耐性獲得試験; 薬剤を段階的に増量した MHB 培地で 10 代継代培養し耐性獲得状況を検討した。

結果および考察: (1) 抗菌力; Teicoplanin はグラム陽性菌に選択的に抗菌活性を示し、*Streptococcus* 属、*Enterococcus* 属、*Clostridium difficile* に対する MIC は 0.05~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) および MRSE に対する本剤の MIC 90% は 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で VCM と同等以上の抗菌力を示した。

(2) 耐性獲得試験: *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, MRSA, MRSE 各 1 株を用い 10 代にわたって薬剤増量継代培養を行ったが、本剤の MIC の上昇はいずれも 4 倍以内にとどまり耐性化し難いことが示された。

(3) MRSA, MRSE に対する β -ラクタム薬との併用効果: 中等度耐性 MRSA, MRSE に対し、本剤といくつかの β -ラクタム薬 (PIPC, CMZ, CTRX, IPM) には相乗的殺菌効果が求められた。

P-17 バイオフィルムに対する各種マクロライド系薬剤の作用

菊地直美・武田博明

大垣憲隆・小林宏行

杏林大学第一内科

目的: マクロライド系の緑膿菌バイオフィルムに対する作用点を明確にする目的で、まず、各種マクロライドの影響を観察した。

方法と成績: 1) *In vitro* 実験系において、血しょう添加することにより、生体内に近い状態の緑膿菌バイオフィルムを作成した。

2) これらはバイオフィルム菌に対してマクロライド単独ではいずれも殺菌効果はみられなかったが、clarithromycin, azithromycin はキノロン剤との併用効果がみられたが、josamycin, oleandomycin ではその効果はみられなかった。また、clarithromycin, azithromycin では緑膿菌バイオフィルムの破壊効果がみられた。

3) 以上の結果について、その作用点の差を中心に形態学的に観察した成績についても報告したい。

P-18 Clarithromycin の biofilm に対する作用

安田 紘・安食洋子

古賀哲文・川田晴美

三共株式会社生物研究所

横田 健

順天堂医療短期大学

目的: 最近 macrorides の bacterial biofilm 除去作用が明らかにされてきつつある。こうした作用を *in vitro* の実験系で再確認すると共に、この作用が biofilm の関与する実験的感染系でいかなる効果を発揮するのかを知る目的で実験を行った。

方法: 1) 生理食塩水中、membrane filter 上で緑膿菌 (非ムコイド型) を 10 日間培養することにより filter 上に biofilm を形成させた。2) これに clarithromycin (CAM) を 5 日間作用させ、電顕で変化を観察すると共に、alginate と hexose の定量分析を行った。3) CAM を作用させた biofilm を表面に有する membrane filter を透過する ofloxacin と gentamicin

量を測定した。4) ラット背部皮下に作成した carboxymethylcellulose (CMC) パウチ内緑膿菌感染系に対する CAM と ofloxacin の併用治療効果について検討した。

結果: 1) 生食中で 10 日間培養した緑膿菌は, filter 上に複雑な膜様構造物に覆われた biofilm を形成した。2) この biofilm に 5 または 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の CAM を 5 日間作用させると膜様構造物の消失が認められた。3) CAM を作用させることにより, 菌の集落中, および, 反応系中の alginate, hexose の量が用量依存的に減少した。4) CAM を作用させることにより, filter 上の菌の集落を透過する ofloxacin と gentamicin の量が用量依存的に増大した。5) ラット CMC パウチ内に感染した緑膿菌は皮下組織表面上に biofilm 状の菌集落を形成したが, この感染系において ofloxacin と CAM の併用は治療効果の増強をもたらした。

考察: CAM の glycoalkalyn 除去作用が *in vitro* の実験系で再確認された。そのメカニズムについては明らかではないが, alginate およびある種の多糖体の合成が抑制されることが考えられた。Glycoalkalyn の除去により, 菌集落を透過し得る薬剤量が増加し, 菌の biofilm mode of growth の関与する感染系における CAM の併用効果に繋がったと考えられる。

P-19 尿中抗菌薬濃度自動シミュレーターを用いての緑膿菌 biofilm に対する CAM の治療効果の検討

佐野正人・熊本悦明
西村昌宏・広瀬崇興
札幌医科大学泌尿器科

大屋 哲
三共薬生物研究所

長手多尊俊・松山誠孝
大正製薬㈱

目的: 我々は昨年の本学会総会で形成された biofilm に対し, マクロライド系抗菌薬の clarithromycin (以下 CAM) を尿中濃度推移で作用させた場合, なんらかの作用で biofilm が消失することを報告した。その消失の機序として, glycoalkalyn 産生抑制または溶解作用が考えられる。今回はコンピューター制御により抗菌薬投与時の尿中濃度推移に simulate し得る尿中抗菌薬濃度自動シミュレーターを用いて CAM を予防的に作用させ, biofilm の形成予防の可能性に

ついて検討した。

方法: biofilm を形成していないガラス玉数十個を入れた小憩室付き膀胱モデルに *P. aeruginosa* (CAM の MIC: 128 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上, CPFX の MIC: 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 菌液 ($10^7\text{CFU}/\text{ml}$) を入れ, CAM または CPFX を各々単独で 200 mg 1 日 3 回, また CAM と CPFX 各 200 mg を併用で 1 日 3 回の尿中濃度推移で 7 日間作用させた。1 時間毎に膀胱モデル内の細菌濃度を測定した。抗菌薬を 7 日間作用後膀胱モデル内を抗菌薬の入らない培地に交換し 24 時間までの再発の有無を検討した。抗菌薬作用開始後 3, 5, 7 日目にガラス玉表面の走査電顕による観察を行い, また緑膿菌 biofilm の構成成分であるアルギン酸 (ガラス玉 5 個あたり) 定量を測定した。

結果と考察: CPFX 単独作用時では, 膀胱モデル内の細菌は 32 時間で一見除菌されたが, 抗菌薬の入らない培地に交換後, 早期に増殖を認めた。ガラス玉表面には経時的に biofilm の形成を認めた。またガラス玉 5 個あたりのアルギン酸量は経時的に増加した。一方, CAM 単独作用時では, 細菌濃度は $10^6\text{CFU}/\text{ml}$ までいったん低下するが, 48 時間目までに $10^7\text{CFU}/\text{ml}$ 台に再増殖した。しかし, ガラス玉表面には biofilm の形成は認められず, 多数の細菌が単個菌の状態で付着しており, アルギン酸量は, 低値を示した。CPFX と CAM 併用作用では *P. aeruginosa* は 32 時間目で除菌され, また再増殖も認めなかった。ガラス玉表面には 3 日目では少量の単個菌状態で細菌の付着が認められるが, 5, 7 日目では細菌の付着は認めなかった。アルギン酸量は CAM 作用時よりもさらに低値であった。以上より CPFX は glycoalkalyn 産生抑制作用がないため biofilm の形成を予防できないが, CAM は glycoalkalyn 産生抑制作用をある程度有する可能性が考えられた。このため CPFX と CAM の併用作用では, CPFX の抗菌作用と CAM の抗 biofilm 作用 (glycoalkalyn 産生抑制作用) により biofilm の形成を予防できるものと考えられた。

P-20 Modified Robbins' device を用いて
Biofilm を形成させた MRSA に対す
る抗菌薬の比較実験系について

穴戸春美

国立療養所東京病院呼吸器科

M. K. Dasgupta

Department of Medicine, University of Alberta

J. W. Costerton

Biological Sciences Department, University of Calgary

目的: Modified Robbins' device (MRD) は、1988年、Dasgupta, Costertonらによって開発され、Silastic discs 上に発育する biofilm-adherent bacterial microcolonies を *in vitro* で形成させる再現性の高い実験系の主要装置である。これまでに、表皮ブドウ球菌、緑膿菌を用いた系での報告はあるが、黄色ブドウ球菌については検討されていなかった。今回、我々は、MRD を利用して、MRSA を含む黄色ブドウ球菌を被検菌株とする、biofilm bacteria (BB) に対する抗菌力を測定する実験系について検討したので報告する。

方法: MRD の使用法は既報 (Am. J. Nephrol. 8: 118, 1988) に準じた。灌流液の種類・量、BB に抗菌薬を加える際の溶液や Silastic discs の数、などの検討の後、OFLX と CPFY を用いて、BB に対する *in vitro* 抗菌力を比較測定した。

結果: 種々の検討より MRD 灌流液に 500 ml の Mueller-Hinton broth (MHB)、薬剤添加 BB に MHB を用い、薬剤添加 BB の 1 管当り Silastic discs は 3 個とした。

OFLX, CPFY 添加 18 時間培養後の MRSA の BB 生菌数は、薬剤無添加 (コントロール) の生菌数を 100% として薬剤濃度が 0.4, 4, 40 $\mu\text{g/ml}$ での成績を 4 菌株 (OFLX, CPFY の MIC は 0.78~50, 0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$) の相乗平均値で示すと、各薬剤濃度で OFLX は 116%, 99%, 2.2%; CPFY は 64%, 74%, 20% であった。同時に、*in vitro* で MRSA に対する抗菌力の高い 2 種類の新しいニューキノロン剤 A と B (A, B の MIC は $\leq 0.0125\sim 3.13$; $\leq 0.0125\sim 0.78$ $\mu\text{g/ml}$) を、OFLX, CPFY と同一実験系で比較すると、各薬剤濃度でニューキノロン剤 A は 69%, 10%, 0.55%; ニューキノロン剤 B は 31%, 0.09%, 0.03% であり、BB に対して OFLX, CPFY より優れた殺菌

力を示した。

考察: MRD を利用した実験系で BB に対する抗菌薬の比較が可能であった。さらに幅広い応用の可能性が示唆された。

P-21 Oral Streptococci のシリコンシート
付着能へおよぼす抗菌剤の影響

—唾液中における検討—

金子明寛・富田文貞

足利赤十字病院・口腔外科

松岡宏江・山田英樹・小林寅詰

三菱油化ビーシーエル・化学療法研究室

目的: 我々は今までに口腔外科領域から起炎菌として分離された主要 Oral Streptococci のバイオフィルム形成能の一環としてシリコンシート付着能について検討し、それらに対し各種常用抗菌剤がどのように影響をおよぼすかを報告した。

今回はこれらの現象が唾液中でどのようにあらわれるかを Broth 中での結果と比較検討したので報告する。

材料と方法: 試験菌として、*S. sanguis*, *S. mitis*, *S. intermedius*, *S. constellatus*, *S. anginosus* 各 5 株を用いた。唾液は健康人自然唾液採取し、0.45 μm のミリポアフィルターにて濾過滅菌した。 10^7 CFU/ml に調整した唾液懸濁液に ABPC, IPM, CFTM, EM, CLDM, OFLX それぞれ 1/2 MIC となるように調整し、シリコンシートを挿入し、35°C, 48 時間培養した。培養後シリコンシートを取り出し、余分な菌液を除き、生理食塩液に入れ、激しく混和し、シリコンシートに付着した菌を浮遊させ、生菌数を測定した。

結果および考察: *S. sanguis*, *S. mitis* は唾液中において、OFLX または CLDM が sub-MIC で存在することによりシリコンシート付着能が低下する傾向が認められた。*S. intermedius*, *S. anginosus* では前 2 者とは若干異なり、ABPC や CLDM の影響が強かった。*S. constellatus* では ABPC の存在により付着はまったく認められず、今回用いた試験薬剤全般の影響を受けた。すなわち、唾液中ではある種の抗菌剤の存在下で Oral Streptococci のシリコンシート付着能を抑制するものと思われた。

P-22 国際オフロキサシン耐性菌調査

山口恵三

東邦大学医学部微生物学教室

清水喜八郎

東京女子医科大学内科

目的: キノロン剤の使用量の増加とともに、キノロン耐性菌の出現および増加が世界的な問題となりつつある。しかし、国別、施設毎の感受性測定法が異なり、耐性率の比較が困難な状況にある。そこで、NCCLS 標準法に従い、OFLX をはじめ各種抗菌剤の耐性率調査を5か国で同時に実施し、その結果を比較検討した。

方法: 1) 参加施設: 日本は全国を5ブロックに分け、各5~9施設、計34施設が参加した。USAはアイオワ大学を中心に5センター、ドイツはボン大学他2センター、イタリアは2センター、フランスは1センターが参加した。

2) 試験薬剤: OFLX, LVFX, CPEF, CCL, CFIX, ABPC, CVA/AMPC, CTX, GM, MINO, VCM, MPIP, ST。

3) 試験菌株: 日本; 5,531株, USA; 3,192株, ドイツ; 1,746株, イタリア; 1,116株, フランス; 593株, 計12,178株。

4) 感受性測定法: ドイツで作成した凍結乾燥マイクロプレートを使用し、MICをNCCLS標準法に従って各国で測定した。

結果: 1) *S. aureus* (計2030株)のOFLXに対する耐性率は、9% (ドイツ)~54% (フランス)、日本は28%であった。キノロン耐性菌はMRSAに偏って存在した。VCMおよびMINOの活性は各国共に良好であった。

2) *S. pneumoniae*のOFLX耐性菌は認められなかった。GMおよびSTの耐性率に地域差が認められた。特にUSAで両薬剤共に高い耐性率であった。

3) 腸内細菌に対し、OFLXは高い抗菌活性を示したが、イタリア分離*E. coli*, *K. pneumoniae*および*S. marcescens*, フランスおよび日本分離*S. marcescens*に高頻度に耐性菌が存在した。

4) *P. aeruginosa* (計1,966株)に対し、OFLXの耐性率は11% (ドイツ)~38% (イタリア)、日本は22%であった。尿路感染症由来株は呼吸器感染症由来株と比較し、キノロン耐性頻度が高い傾向を示した。

5) *H. influenzae*のOFLX耐性菌は、各国共に認められなかった。

考察: 今回、同一尺度による薬剤感受性試験を行うことにより、国際的な薬剤耐性菌の比較が可能となった。USAおよびドイツでキノロン耐性率が低いこと、また、USAでSTおよびGM耐性菌が多いこと等、各国の薬剤使用状況を反映した結果であると考察された。

P-23 ノルフロキサシンの抗菌力と膜透過性におよぼすカルシウム拮抗剤の影響

福田秀行・若林栄二・平井敬二

杏林製薬㈱・中央研究所

目的: 最近、細菌においてキノロン剤を排出する機構の存在が報告されている。一方、耐性癌細胞においても抗癌剤を排出する機構が存在し、カルシウム拮抗剤との併用により排出が低下し抗癌剤に感受性化することが知られている。そこでカルシウム拮抗剤がNFLXの抗菌力や膜透過性に影響を与えるかどうか検討を行った。

方法: 使用薬剤; カルシウム拮抗剤のニカルジピン(NIC), ベラパミル(VER), およびレセルピン(RES)を用いた。使用菌株; 臨床分離のブドウ球菌および帝京大学、生方先生より分与を受けた*norA*遺伝子を有するプラスミドを組み入れたブドウ球菌NY12(pTUS20)株を用いた。MICの測定; 化学療法学会標準法に準じた。菌体内へのノルフロキサシン(NFLX)の取り込み; 既報¹⁾に準じて行った。

結果および考察; グラム陰性および陽性菌に対するNFLXとカルシウム拮抗剤との併用効果を検討した結果、ブドウ球菌で明らかな併用効果が認められた。そこで臨床分離ブドウ球菌および*norA*変異株に対するNFLXと、NIC, VERおよびRESとの併用効果について検討した。これらの薬剤との併用により、ほとんどの菌株でNFLXの抗菌力増強が認められた。特に、NFLX感受性株および高度耐性株に比べNFLX中等度耐性株(MIC: 12.5~25 µg/ml)において、NICまたはRESの添加によって、より強い抗菌力増強作用が認められた(添加時MIC: 0.39~3.13 µg/ml)。次に、キノロン剤の排出機構が亢進している*norA*変異株、およびNFLX中等度耐性株を用いて、カルシウム拮抗剤併用時におけるNFLXの取り込み量を検討した。キノロン剤の排出を阻害するCCCp併用時には大幅なNFLXの取り込み量増加が

認められたが、カルシウム拮抗剤併用時ではわずかに取り込み量が増加する程度であった。このことからカルシウム拮抗剤は、CCCPとは異なる作用によりNFLXの抗菌力を増強するものと考えられた。

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

P-24 ニューキノロン剤の抗菌活性に対する尿中 pH の影響

鈴木恵三・堀場優樹・加藤 忍

平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・柳岡正範・米津昌宏

田中利幸・安藤慎一

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

目的: ニューキノロン剤 (NQ) 4 剤の *P. aeruginosa* に対する抗菌活性を 3 種の培地, pH を酸性とアルカリ性にした時に測定し, 比較検討した。

方法: 被検株は UTI から分離した *P. aeruginosa* 6 株である。培地は, Mueller Hinton Agar (MHA), Mueller Hinton Broth (MHB) と患者尿または, 正常者の尿である。培地の pH は, 5.8~7.0 までである。被検薬剤は OFLX, CPFEX, TFLX と現在開発中の NQ 剤 NDA (newly developed agent) の 4 剤である。抗菌活性の比較は, MHA 平板培地 (pH 7.2) で MIC を測定し, これを標準として上記各培地, 各 pH で MIC 値を測定して行った。なお上記 4 剤で治療を行った慢性腎盂腎炎の 1 例から分離した *P. aeruginosa* TC-43 の 1 株については, 尿を培地として CPFEX と NDA の 2 剤を用いて増殖曲線を見た。

成績: 被検株によってばらつきが見られたが, 一般に pH が酸性側になると抗菌活性は低下した。しかし, 4 剤のうち NDA だけはむしろ逆で, 酸性側で抗菌力が優り, アルカリ側で劣った。酸性側で抗菌力が低下した 3 剤すなわち CPFEX, OFLX, TFLX の低下の程度は MHA の MIC と比べて 2~6 管劣った。この 3 剤間では, pH の影響を大きく受けるものと受けないものとの差が見られた。株による差も認められた。患者株の TC-43 では, 平板培地でみられた差が, 増殖曲線でより確かに認められた。CPFEX では pH 6.0 で平板の MIC 4 管上の濃度を, NDA では pH 6.0 では 2 管上の濃度をそれぞれ発育阻止に要した。このような事実は臨床, 特に UTI の治療上基礎的知識として認識しておく必要がある。

P-25 マウス感染モデルにおける Q-35 の治療効果

岩崎容明・宮崎修一・辻 明良

金子康子・山口恵三・五島遊智子

東邦大医学部微生物学教室

目的: 新キノロン系 Q-35 の *in vivo* 抗菌活性をマウス実験感染モデルを用いて評価した。

方法: ① 全身感染; 5% ムチン添加各菌液 (合計 6 菌株使用) 0.5 ml を ICR マウス (4w, ♂) に腹腔内接種し, 1 時間後に Q-35, OFLX, CPFEX, TFLX または LFLX を経口投与した。感染 5 日後の生残数より ED₅₀ 値を算出した。② 呼吸器感染; CPA 腹腔内投与 (250 mg/kg, 感染 4 日前; 150 mg/kg, 感染直前, 感染 3 および 6 日後) ICR マウス (4w, ♂) に *S. pneumoniae* TMS-3 株 6.2×10^7 CFU/20 μ l/mouse を経鼻感染させた。感染 6 時間, 1 日, 2 日後に Q-35 または OFLX 50 mg/kg を経口投与し, 感染 3, 5, 7 日後に肺内生菌数を調べた。③ 尿路感染; 24 時間絶水した ICR マウス (4w, ♀) に *E. coli* TMS-3 株をカテーテルで 1.1×10^6 CFU/50 μ l/mouse 経尿路的に接種し, 1 時間外尿道口を閉鎖した。感染 1, 2 日後に Q-35, OFLX, CPFEX 50 mg/kg を経口投与し, 感染 3 日後に腎内生菌数を調べた。④ 体内動態; ICR マウス (4w, ♂) に Q-35 または対照薬 50 mg/kg を経口投与し, 各薬剤の血清中, 肺内, 腎内濃度を調べた。

結果と考察: 全身感染において Q-35 は MIC 値を反映し, グラム陽性菌に対して TFLX と同等の良好な治療効果を示し, 特に MRSA に対しては試験薬剤中もっとも有効であった。呼吸器感染マウスの肺内生菌数は Q-35 投与群で感染 3 日後に無処置群より約 4 log₁₀ (p<0.01) 低下し, 7 日目には全例が除菌された。しかし, OFLX 投与群では無処置群と有意差を認めなかった。尿路感染マウスの腎内生菌数は Q-35 (p<0.10), OFLX (p<0.05) 投与群で無処置群より約 2 log₁₀ 低下したが, CPFEX 投与群では有意な効果を認めなかった。Q-35 の血清中, 肺内, 腎内最高濃度は各々 3.35 μ g/ml, 9.57 μ g/g, 11.64 μ g/g で, OFLX と CPFEX の中間の値であった。Q-35 による有効な感染治療効果は本剤の強い抗菌力と良好な体内移行性によるものと推定された。

P-26 ニューキノロン剤 Q-35 の DNA gyrase 阻害作用および菌体への取り込みについて

伊藤達也・森下 環・西野武志
京都薬大微生物

目的: 一般的にキノロン薬は、グラム陽性菌よりもグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。これに対して、現在臨床開発中の Q-35 はグラム陽性菌と陰性菌にほぼ同等の抗菌力を示す。我々は、この抗菌力の特徴を明らかにする目的で、Q-35 の gyrase 阻害作用と、菌体への薬剤の取り込みについて調べた。

方法: DNA gyrase は *E. coli* NIHJ JC-2, *P. aeruginosa* PAO-1 および *S. aureus* FDA 209 P から抽出した。すなわち、菌体を超音波処理等で溶菌させ、遠心除菌し、除核酸後、novobiocin-affinity カラムにより A, B subunit を得た。Gyrase の活性は relaxed form plasmid pBR 322 を supercoil 化する活性として測定し、各薬剤の 50% 阻害濃度 (IC₅₀) を求めた。菌体への薬剤の取り込みは、シリコンオイルを用いて菌体を遠心分取する方法で行った。

結果および考察: *E. coli*, *P. aeruginosa* および *S. aureus* に対する Q-35 の MIC は 0.2, 3.13 および 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。IC₅₀ はそれぞれ 0.47, 11.0 および 2.5 $\mu\text{g/ml}$ で、取り込みは 0.31, <0.10 および 0.29 mg/ml (乾燥菌体重量) であった。一方、NFLX, OFLX, CPFX, TFLX, LFLX および SPFX の IC₅₀ はそれぞれ 0.14~0.70, 4.2~14.8 および 22~53 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。Q-35 の gyrase 阻害作用は *E. coli* および *P. aeruginosa* 由来酵素の場合他剤のみであるが、*S. aureus* では他剤より 10 倍以上強かった。菌体への取り込みは *E. coli* は TFLX >> CPFX = Q-35 > SPFX の順で高く、*P. aeruginosa* では TFLX >> CPFX > Q-35 = SPFX, *S. aureus* では TFLX >> Q-35 = CPFX = SPFX の順であった。

以上の結果より、Q-35 のグラム陽性菌に対する強い抗菌力はその gyrase 阻害活性と関連すると考えられた。また、*P. aeruginosa* に対して他剤よりやや抗菌力が弱いのは、gyrase 阻害活性によるよりむしろ菌体膜透過不良によると思われる。

P-27 8-メトキシキノロン, Q-35 のヒト好中球への移行性について

宗村和子・松本雅彦・小嶋佳奈
永野洋幸・松原秀三・横田 健¹⁾
中外製薬株式会社御殿場研究所
¹⁾順天堂医療短期大学

目的: 抗菌剤の好中球内への移行性は細胞内寄生性菌に対する除菌作用の指標として重要である。細胞内移行の検討に一般的に用いられている手技には多量の細胞を必要とするため多数の検体を同時に扱うことが困難である。今回、少量の細胞と生理的濃度に近い薬剤を用い、かつ簡便な操作で従来用いられてきた手技と同等の成績が得られる測定法について検討を試みた。この手技を用いて 8-メトキシキノロン Q-35 および他のニューキノロン剤のヒト好中球移行性を OFLX と比較検討したので報告した。

方法: ヒト好中球は健康成人静脈血よりデキストララン, ficoll-paque を用いて分画後、10 mM HEPES 加ハックス緩衝液に 5×10^6 cells/ml となるよう浮遊させた。細胞を薬剤存在下で 37°C 30 分間培養後、その 1 ml をシリコンオイルに重層し 14,500 rpm, 3 分間遠心して細胞と細胞外液を分離した。細胞画分は蒸留水に懸濁して凍結融解を繰り返して破砕した後、遠心してその上清中の薬剤濃度を HPLC (カラム: ODS, 溶出溶媒: 5 mM MTBA/acetonitrile, 検出器: 蛍光) で定量し、細胞画分中の薬剤の絶対量を求めた。好中球の容積を 5×10^6 個あたり 1.1 μl として細胞内薬剤濃度を算出し、細胞外液中濃度に対する比を細胞内移行率とした。

結果: 今回検討した方法で求めた OFLX の細胞内移行率は 6.7~8.5 倍と、従来報告されてきた成績と同等であった。また、薬剤の好中球への取り込みは 37°C では速やかに起こり、低温下や代謝阻害剤存在下では大きく減少した。また、OFLX の場合、細胞外液濃度 2 $\mu\text{g/ml}$ でも細胞画分の薬剤は定量可能であり、細胞外液濃度を高くするに従って細胞内移行率は低下する傾向を示した。OFLX, NFLX, および LFLX は 6~8 倍、CPFX はこれらよりも高い細胞内移行性を示した。Q-35 の細胞内移行性は今回検討した 5 薬剤中最も高く、14.9 倍を示した。

P-28 抗結核剤による関節症状出現例の臨床的検討

野村竜司・黒木秀明・佐々木誠人

宇佐美都治・五藤雅博

旭労災病院呼吸器内科

抗結核剤の内服中に関節症状の出現した症例について臨床的検討を行った。

1987年4月から1992年10月に当院を退院した肺結核症例は260例(男性191例,女性69例)で,平均年齢は 62.6 ± 16.5 歳であった。そのうち,結核に対する化学療法中に関節症状が出現したのは23例(男性17例,女性6例)8.5%で,平均年齢は 66.2 ± 11.9 歳であった。そのうち再治療例は5例であった。ほとんどがINH・RFPを含む化学療法中であった。

症状発現までの期間は,1か月未満が8例,1か月以上2か月未満が8例,2か月以上が7例であった。

部位別では,肩がもっとも多く14例で,指・膝・足関節症状のみられる症例もあった。両側性,片側性共に認められた。抗結核剤による他の副作用を集計すると,関節症状の出現した症例には皮膚症状や末梢神経症状も出現する割合が高かった。

関節症状は,抗結核剤特にINHの副作用として知られ,shoulder hand syndromeと呼ばれている。関節症状は,頻度は比較的高いが,整形外科的疾患と紛らわしく,注意が必要である。

P-29 白血球遊走阻止試験による薬剤肺炎の検討

宇野勝次¹⁾・八木元広¹⁾・鈴木康稔²⁾

関根 理²⁾・山作房之輔³⁾

¹⁾水原郷病院・薬剤科,²⁾同 内科,

³⁾新潟東保健所

目的:白血球遊走阻止試験(LMIT)による薬剤肺炎疑診患者の原因薬剤の検出同定を行い,薬剤肺炎におけるLMITの有用性,IV型アレルギー反応,白血球遊走促進因子(LMAF)および同阻止因子(LMIF)の関与,ならびに起因薬剤について検討した。

対象患者および方法:薬剤肺炎疑診患者は,間質性肺炎28例,好酸球性肺炎17例の計45例で,性別は男22例,女23例,平均年齢(M \pm SD)は 60.4 ± 15.0 歳であった。LMITは間接法を用い,反応試験

は患者末梢血からリンパ球を採取し,被疑薬剤と患者血清の等量混合液を抗原として反応培養後,上清液を分離した。遊走試験は正常人末梢血から顆粒球を採取し,反応上清液に浮遊してアガロース平板法で遊走し,遊走指数(MI)値を求めた。判定は,正常人顆粒球のMIのM \pm 2SDを正常範囲(NR)とし,患者のMI値がNRよりも高値をLMAF,低値をLMIFの検出とした。

結果:LMITは,86.7%(39/45)に陽性を示し,LMAF35.8%に対しLMIFを64.1%を検出し,LMIFを有意($p < 0.01$)に高く検出した。被疑薬剤のLMIT陽性率は42.7%(47/110)で,陽性薬剤は抗菌剤が22剤でもっとも多く45%以上を占め,次に漢方薬製剤8剤,抗悪性腫瘍剤5例,金製剤3例,解熱鎮痛剤3例,その他6剤であった。また,抗菌剤の潜伏期間は漢方薬製剤,抗悪性腫瘍剤,金製剤に比べ有意($p < 0.05$)に短かった。 β -ラクタム剤はLMIT陽性抗菌剤22剤中15剤68.2%(そのうちセフェム剤が14剤)を占め,LMIFに比べLMAFを高く産生した。

考察:薬剤過敏性肺炎の原因薬剤検出同定にLMITは有効であり,その発現にIV型のアレルギー反応が主要な役割を演じ,LMIFの関与が高い。また,その起因薬は抗菌剤が多く,特に β -ラクタム系のセフェム剤の頻度が高いと考えられる。

P-30 キノロン剤の血糖値におよぼす影響(第1報)

上田 泰

東京慈恵会医科大学

桜井 馨・松本文夫・石田裕一郎

今井健郎・高見沢重隆・吉川晃司

林 文宏

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

高橋孝行

同 検査科

森田雅之

同 薬剤科

目的:近年,ニューキノロン剤の臨床使用が増加するにつれて,その有用性とともにもその安全性についての検討も必要である。最近本系剤による低血糖症状の報告が欧米はじめ本邦でも散見されている。それらの症例の多くは高齢者で腎機能障害を有している。しか

し、その成因については十分解明されていない。今回、我々は enoxacin (ENX) を対象にえらび、その血糖値におよぼす影響を検討した。

方法: 健常成人 2, 高齢者 3, 腎機能障害者 5, 糖尿病患者 4 例, 計 14 例, 男性 8, 女性 6 例を対象に ENX 使用, 非使用時に血糖値, 血中インスリン値, グルカゴン値, 成長ホルモン値, コルチゾール値, ENX 濃度を測定した。なお, 10 例に 75 g ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を施行した。ENX は, 400 mg 単回使用 4 例, 600 mg 連投 (2~17 日間) 10 例である。

結果および考察: 14 例に ENX を使用し, 血糖値の推移を検討したが, 11 例では非服用: 服用で有意な変化はみられなかった。ENX 使用高齢者の 1 例では 75 g OGTT 時, 血糖値は 2 時間値で 152 から 86 mg/dl に低下, インスリン値は 74 から 14 μ U/ml に低下した。ENX 使用慢性腎不全患者の 1 例では 75 g OGTT 時, 血糖値は 2 時間値で 194 から 127 mg/dl に低下, インスリン値は 2 時間値で 129 から 79 μ U/ml に低下した。ENX 使用糖尿病患者の 1 例では 75 g OGTT 時, 血糖値は 2 時間値で 335 から 404 mg/dl に上昇, インスリン値は 2 時間値で 26 から 25 μ U/ml と変化がなかった。以上, 高齢者, 慢性腎不全患者各 1 例で ENX 使用により, OGTT 2 時間の血糖値とインスリン値の低下がみられ, 慢性腎不全患者ではブドウ糖負荷後 30 分においてもインスリン値は低下傾向を示した。これらの所見から今回の検討では, インスリン初期反応の遅延, 末梢組織でのインスリン感受性の亢進等の可能性が示唆された。

P-31 ニューキノロン剤の交差抗原性と DNA 鎖光切断活性

今川隆之・栗田晃伸・清水忠順
岩本義久・柳原保武
静岡県立大学・薬学部・微生物

北川俊郎
共立菊川病院・薬剤部

宇野勝次
水原郷病院・薬剤部

目的: 現在多くのニューキノロン剤が臨床で広く用いられているが, 光毒性などを含む薬剤過敏症が報告されている。今回, 我々はモルモットを用いて各種ピロリジニル基系薬剤間の交差性をリンパ球刺激試

験 (LST) で調べるとともに, DNA 鎖の光切断を指標とした光毒性を比較検討した。

材料と方法: 薬剤はエノキサシン (ENX) を含む 10 種類を使用した。フロイント完全アジュバント (FCA) に混和した薬剤をモルモット足趾に注射し, その 14 日後, 同様に筋注で感作した。感作 7 日後に摘出リンパ節細胞に試験薬剤を添加して 3 日間培養した。その後, 3 H-チミジンを加え, 細胞の放射能取り込み量を測定し薬剤交差性を調べた。DNA 鎖の光切断は, 閉環状の大腸菌プラスミド DNA 溶液に薬剤を加え昼白色蛍光灯を照射した後, アガロースゲル電気泳動を行い, 生じた開環状 DNA の誘発から判定した。

結果と考察: ENX 感作モルモットのリンパ球における LST では, ENX と同じく 7 位にピペラジニル基を持つノフロキサシン (NFLX), ピペミド酸 (PPA), シプロフロキサシン (CPFX) と交差性が見られた。しかし, メチルピペラジニル基を持つオフロキサシン (OFLX), DR-3355, ロメフロキサシン (LFLX), AM-833 ならびにピロリジニル基を持つスフロキサシン (TFLX), ピロミド酸 (PA) では交差性が認められなかった。また, PPA 感作モルモットの LST では ENX と NFLX に交差性が見られた。この結果, ピロリジニル基系薬剤の 7 位側鎖が交差抗原性に重要なことが示唆された。光毒性に関しては, ENX および TFLX に一重項酸素を介した DNA 鎖光切断活性が認められた。この事実と光アレルギー反応誘発との相関性は現在検討中である。

P-32 長波長紫外線 (UVA) 照射による 8 位置換キノロン系抗菌剤の光毒性 II. UVA 照射下での細胞毒性の発現

松本雅彦・小嶋佳奈・永野洋幸
松原秀三・横田 健¹⁾・松本文夫²⁾
中外製薬㈱富士御殿場研究所

¹⁾順天堂医療短期大学

²⁾神奈川県衛生看護専門学校附属病院

ニューキノロン系抗菌剤 (NQs) は, まれに光線過敏症を発現することが知られている。我々は, 第 40 回の本学会総会にて, 8 位メトキシ基を有する化合物 (Q-35) は, UVA 照射に対して極めて安定であるが, 8 位のみが異なる未置換体 (8-H) やフルオロ体 (8-F) では, UVA 照射により分解され, その溶液の細胞毒性が増強することを報告した。しかしながら,

その分解率と細胞毒性の発現には必ずしも相関が認められなかった。そこで、NQsと細胞の混合液にUVAを照射した時の細胞障害性と構造安定性との関係について検討した。

方法: NQsは、ハンクス平衡塩液 (HBSS; pH 7.3) で20 µg/mlに溶解した。この溶液50 µlと、HBSS中に懸濁したL-1210細胞 5×10^5 /50 µlを96穴マイクロプレートに添加し、ブラックライト蛍光ランプ(東芝)を用い、主にUVA領域の紫外線を照射した。その後、10%血清含有RPMI-1640培地を加えて培養し、UVA照射下での細胞障害性を測定した。また、UVA照射溶液の細胞毒性は、NQs溶液へHBSSを添加し、UVA照射後、培養液に懸濁した細胞を添加した。安定性は、細胞を含まないUVA照射溶液をYMC Pack A-302カラムをセットした高速液体クロマトグラフ(HPLC; 日立)を用いて定量した。

結果: Q-35 (8-OCH₃)水溶液はUVA 5 J/cm²を照射しても安定であった。ところが、8-F、8-H、lomefloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin水溶液は、UVAの照射量に応じて分解された。その安定性は、キノリン環8位の構造と関連した。しかし、UVA照射溶液の細胞毒性の発現は、構造安定性とは必ずしも一致しなかった。一方、UVA照射下での細胞障害性は、8-F、8-Hの順で発現し、Q-35 (8-OCH₃)では認められなかった。

これらの結果より、UVA照射に対する化学構造の安定性とUVA照射下での細胞障害性との相関関係が示唆された。

は、まれに光毒性を発現することが知られている。我々は光毒性の発現機序を解析する目的で、既存NQsの他に、新たに合成したキノリン環8位にメトキシ基を有するQ-35 (8-OCH₃)、その8位フッ素置換体(8-F体)および未置換体(8-H体)を用い、マウスに対する光毒性誘導能を比較検討した。

方法: NQs (Q-35, 8-H体, 8-F体, ciprofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, norfloxacin, enoxacin)を注射用蒸留水に懸濁し、BALB/c系雌マウス(9~11週齢)に3.125~800 mg/kgを単回経口投与した。その30分後から40 J/cm²の長波長紫外線(UVA)を全身に照射した。照射終了30分後から72時間後まで経時的に耳翼皮膚に生じた発赤の程度を観察した。また、観察終了直後に耳翼を採取して組織標本を作製し、常法によりH.&E.染色して光学顕微鏡下で病理組織学的検査を行った。

結果: Q-35 (8-OCH₃)では投与可能な最高用量である800 mg/kgを投与してもUVA照射後の耳翼の変化はまったくみられなかった。ところが、その8位のみをフッ素で置換した8-F体(12.5 mg/kg以上)および未置換の8-H体(200 mg/kg以上)を投与した群では、耳翼皮膚の発赤が継続して観察された。照射72時間後に採取した耳翼の病理組織像は、真皮下から皮下織におよぶ著明な浮腫と好中球を主とする炎症性細胞の軽度浸潤が認められた。その程度は8-H体より8-F体投与群でより重篤であった。また、同一条件下で市販キノロン剤を投与してUVAを照射した際にも同様の炎症性反応が用量依存的に認められた。特に、8位にフッ素置換基を有する薬剤で強い症状が惹起された。以上の結果から、NQsのキノリン環8位をメトキシ化することにより、その光毒性反応の誘発能を減弱あるいは消失し得る可能性が示唆された。

P-33 長波長紫外線照射による8位置換キノロン系抗菌剤の光毒性

III. マウスにおける光毒性の発現

丸谷 清・松本雅彦¹⁾・小田部陽子

永牟田雅弘・田中公一・松原秀三¹⁾

横田 健²⁾・松本文夫³⁾

中外製薬㈱安全性研究所

¹⁾富士御殿場研究所

²⁾順天堂医療短期大学

³⁾神奈川県衛生看護専門学校附属病院

目的: ある種のニューキノロン系抗菌剤(NQs)で