

婦人科、皮膚科では認められなかった。

症例の性別は男性 585 例、女性 319 例で、発現率は男性 2.6%、女性 4.4%であった。

副作用の種類は発疹・発熱等のアレルギー症状が 16 例 (1.8%)、下痢・軟便等の消化器症状が 13 例 (1.4%) であり、投与量との関係に一定の傾向は認められなかった。

臨床検査値の異常変動は 90 例 (10.1%) に認められた。主なものは GOT、GPT の上昇 (3.7%、5.1%)、好酸球増多 (4.4%) であった。

以上の成績より、PIPC に TAZ を配合しても新たな副作用は発現せず、また発現頻度の増加も認められず、安全性に優れた薬剤であると考えられる。

### 追加発言一耳鼻咽喉科感染症

馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

一般臨床試験では解析対象症例 45 例について検討し、疾患別臨床効果は、中耳炎で 88.9% (8/9)、副鼻腔炎で 83.3% (10/12)、扁桃炎で 95.0% (19/20)、全体では 91.1% (41/45) であり、最近の  $\beta$ -lactam 剤では高い数値であるといえる。

菌消失率は  $\beta$ -lactamase 非産生菌で 96.2% (25/26)、 $\beta$ -lactamase 産生菌で 83.3% (15/18) であり  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても効果が期待できる。

PIPC は耳鼻咽喉科領域の効能を持っていないが、今回の検討で見直されたと思う。

以上、本剤の耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用性が期待できると考えた。

### 追加発言一産婦人科領域感染症

松田静治

江東病院・産婦人科

3 基幹施設から 13 例が集積され、全例を解析対象症例とした。

有効解析対象症例数 13 例の有効率は 84.6% であった。疾患別有効率は、子宮内感染症 4 例、子宮付属器炎 2 例および外生殖器感染 1 例がすべて有効であった。骨盤内感染 6 例の有効率は 66.7% であった。

分離菌別細菌学的効果については、分離菌の消長が確認されたのは 10 症例で、消失率は 80.0% であった。

グラム陽性菌 (MRSA, *S. pyogenes* 各 1 例) グラ

ム陰性菌 (*E. coli*, *E. cloacae*, *H. influenzae* 各 1 例) による、それぞれの単独菌感染では 5 例すべて消失した。一方、複数菌による感染では、5 例中 3 例消失した。

副作用は、解析対象症例数 13 例中認められなかった。

臨床検査値異常は、解析対象症例数 13 例中 1 例に軽度の GPT の上昇が認められた。

症例数は少ないが、本剤の産婦人科感染症に対しての有用性が示唆された。

### 追加発言一皮膚科領域感染症

荒田次郎

岡山大学医学部皮膚科

3 基幹施設で、皮膚軟部組織感染症等に対し tazobactam/piperacillin の臨床試験を行った。12 例に使用された。除外例 2 例を除く 10 例 (2.5g 1 日 2 回 9 例、1.25g 1 日 2 回 1 例) を解析対象症例数とした。有効解析対象症例数 10 例の有効率は 80% であった。分離菌別細菌学的効果は、単独菌感染では *S. aureus* 3 株、CNS 1 株、*P. aeruginosa* 2 株分離され、すべて消失した。また、複数菌感染例 1 例も消失した。副作用および臨床検査値異常は全例認められなかった。

症例数は少ないが、本剤の皮膚科領域感染症に対する有用性が示唆された。

### 一般演題

#### 001 全国 30 施設より分離された MRSA の細菌学的検討

井田孝志・野々山勝人\*・岡本一  
長曾部紀子・島内千恵子・井上松久  
北里大学医学部微生物、同 小児科\*

橋本 一

協力機関: MRSA フォーラム世話人代表

1990 年 11 月から 1992 年 6 月にかけて、全国 30 施設において分離された MRSA (484 株) について疫学的検討を行うと共に、ABK 耐性菌の耐性機構についてもあわせて検討した。

コアグラマーゼ型は、II 型: 88.0%、IV 型: 4.5%、VII 型: 3.1%、III 型: 2.3%、その他: 2.1% であった。全国的に II 型が多数を占めたが、IV 型が中国地方、VII 型が九州地方分離株に多かった。各種薬剤に対する耐性菌

の分離率を調べたところ、 $\beta$ -ラクタム系薬剤、マクロライド系薬剤に対しては85%以上の株が耐性を示した。アミノグリコシド系薬剤に対しては薬剤により耐性菌分離率が大きく異なり、修飾酵素を様々な組み合わせで保有していることが示唆された。

MINO, OFLX に対しては60~70%が耐性を示し、ここ数年間で耐性菌分離率の著しい上昇が認められた。ABK, VCM に対しては、0~7%と耐性菌分離率は低く、これらの薬剤が上市された当時と大きな変動は認められなかった。

ABK 耐性菌は12施設から35株が分離され、それらのMICは6.25~25  $\mu\text{g/ml}$ であった。ABK 耐性菌は施設により分離率の偏りが認められ、上位4施設が27株(77%)を占めていた。これらの施設から分離されたABK 耐性菌は同一の生物学的性状を示すものが多く、院内感染によりABK 耐性菌が蔓延したものとされた。ABK 耐性はGM耐性と明瞭なMICの相関を示し、ABK 耐性菌ではGM修飾酵素の活性の増加が認められた。また、試験管内で感受性菌からGM中等度耐性菌を得ることができ、これに修飾酵素の遺伝子を形質導入すると高度耐性化することが認められた。従って、ABK耐性化には、酵素活性の増大または宿主細胞の慢性化の2つの要因が関与しているものと考えられる。

## 002 MRSA のファージ型別

野々山勝人<sup>1,2)</sup>・井田孝志<sup>2)</sup>・岡本了一<sup>3)</sup>  
大久保豊司<sup>4)</sup>・松浦信夫<sup>1)</sup>・井上松久<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>北里大学医学部小児科

<sup>2)</sup>同 微生物

<sup>3)</sup>群馬大学医学部微生物

<sup>4)</sup>同 薬剤耐性菌

MRSAの院内感染等の疫学マーカーとしてファージ型が用いられている。しかし、近年ファージ型別不能株の増加により、分類が困難となってきた。今回我々は、型別不能株を型別するためファージの付着性および新たなファージとしてプロファージを用いる分類を試みた。

全国から集めたMRSA 120株のファージ型別を行ったところ、I群14株(11.7%)、III群28株(23.3%)、V群3株(2.5%)、混合群31株(25.8%)、型別不能44株(36.7%)であった。

分類方法の一つとして、標準ファージ( $\phi$ 29,  $\phi$ 3C,  $\phi$ 83 A,  $\phi$ 94,  $\phi$ 81)の付着性を調べ、 $\phi$ 29,

$\phi$ 83A,  $\phi$ 81に付着するものとしないうものに分類することが可能であった。次に標準ファージの $\phi$ 29をMRSA(T13)にかけて得られたプラークからファージをつくり、それを型別不能株にかけたところ、標準ファージ型別不能株の約60%、全体の73%に溶菌が認められた。このファージはDNAパターンよりPS29のプロファージの一部がdeletionしたものであることがわかった。また、そのdeletionおよびpropagation strainの差は溶菌域に関係なかった。

型別不能株よりプロファージをInductionしてRN4220( $\phi$ 77以外の標準ファージに溶菌を示す)に溶原化し、そのファージ型別の変化について検討した。溶原化菌はII・雑群ではまったく溶菌が認められなくなったが、III群ファージには比較的溶菌が認められた。しかし、完全に型別不能となる株は認められなかった。このことは、ファージの溶原化によるimmunityにより、ある程度ファージに対し溶菌を示さなくなり、型別不能の原因がrestrictionだけでなく、immunityも一部関与していると考えられた。

## 004 *Staphylococcus* spp. に対する Polymyxin B の抗菌活性

—高濃度域のMIC測定成績—

出口浩一・横田のぞみ・古口昌美  
鈴木由美子・深山成美・石原理加  
小田清次

東京総合臨床検査センター研究部

多剤耐性*Staphylococcus* spp.に対するPolymyxin B(PL-B)の抗菌力に関する成績が報告されていることから<sup>1)</sup>、新鮮分離*Staphylococcus* spp.多数株に対するPL-Bの高濃度域における抗菌活性を検討した。

検討方法:1992年11月~1993年4月に、当所において検出した以下の200株を供試した。*S. aureus* subsp. *aureus* 100株、*S. epidermidis* 20株、*S. haemolyticus* 30株、*S. warneri* 25株、*S. simulans* 10株、*S. hominis* 5株、*S. capitis* 5株、*S. xylosus* 3株、*S. cohnii* 2株。そして*S. aureus* 100株はDMPPC-感性(MSSA)50株、DMPPC-耐性(MRSA)50株、*S. epidermidis*以下のいわゆるCNS100株はDMPPC-感性50株、DMPPC-耐性50株とした。上記200株に対するPL-Bの抗菌活性は、本学会最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法に従い、 $10^6$  cfu/ml接種の寒天平板希釈法にて0.1~1,600  $\mu\text{g/ml}$ の範囲

における MIC を測定した。なお、対照として GM, OFLX, NFLX, DMPPC の 0.1~400 µg/ml の MIC も測定した。

結果: 供試 200 株に対する PL-B の MIC-Range/MIC<sub>90</sub> は, MSSA 100~1,600 µg/ml/800 µg/ml, MRSA 100~1,600 µg/ml/800 µg/ml, DMPPC-感性 CNS 25~800 µg/ml/800 µg/ml, DMPPC-耐性 CNS 100~1,600 µg/ml/800 µg/ml であったが, MSSA には GM 高度耐性株が一部の株に, MRSA には GM, OFLX, NFLX 高度耐性株が高い割合に, DMPPC-感性 CNS には GM, NFLX 高度耐性株が一部に, DMPPC-耐性 CNS には GM, OFLX, NFLX 高度耐性株が高い割合に認められた。

考察: MRSA を含む *Staphylococcus* spp. に対する PL-B の MIC<sub>90</sub> は 800 µg/ml であることから, *Staphylococcus* spp. の除菌効果を目的とした PL-B 1 mg/ml の局所使用における有用性が示唆された<sup>1)</sup>。

#### 文 献

- 1) 吉田辰巳, 平松啓一, 横田 健: MRSA に対する Polymyxin B の短時間殺菌力の検討。Chemo-therapy 40: 833, 1992

### 005 臨床分離 *S. aureus* のキノロン剤耐性化傾向および GyrA 蛋白 Ser-84 変異の検討

高橋 洋・庄司 聡・菊地宏明

渡辺 彰・貫和敏博

東北大学加齢医学研究所内科

徳江 豊

国立癌センター中央病院臨床検査部

目的・方法: 黄色ブドウ球菌のキノロン剤耐性化は, 近年急速に進行してきている, といわれている。また, その耐性化の主因は GyrA 蛋白の特定の部位におけるアミノ酸配列の変異にあることが知られている。今回我々は 1992 年度の東北地方における黄色ブドウ球菌臨床分離株について各種キノロン剤の MIC を測定し過去の成績と比較検討した。さらに一部の分離株についてはその DNA を抽出, SANTHA SREED-HARAN らの方法に従って PCR 法を用いて 493 bp の Gyr A gene fragment を増幅。制限酵素 Hinf I による切断パターンから Gyr A 蛋白の Ser-84 部位における point mutation の有無を検討した。

結果・考察: 黄色ブドウ球菌のキノロン剤に対する感受性は 1986 年から 1992 年までの間に MSSA では

ほぼ不変であったが, MRSA では高度耐性化がみられた。また, 1992 年度株の Gyr A 蛋白 Ser-84 部位の変異については, 軽度耐性株から高度耐性株まで広範に分布しており, このタイプの変異の普遍性が示唆された。しかし, 一方, 同じ変異を持つ株であっても耐性度になりにバラつきがある点は, 他の耐性機序もかなり関与している可能性を示すものと考えられる。今後のさらなる検討が必要と思われた。

### 007 MRSA と緑膿菌に対する SBT/CPZ と FOM の併用効果の検討

—第 2 報—

香本晃良<sup>1)</sup>・小川正俊<sup>1)</sup>・新井田昌志<sup>2)</sup>

吉田 隆<sup>2)</sup>・橋本 一<sup>3)</sup>・出口浩一<sup>4)</sup>

林 泉<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>ファイザー製薬新薬開発センター

<sup>2)</sup>明治製菓薬品総合研究所

<sup>3)</sup>北里研究所附属生物機能研究所

<sup>4)</sup>東京総合臨床センター研究部

<sup>5)</sup>癌研究会附属病院

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 SBT/CPZ と FOM の併用が有効であったとの報告があり, 我々は全国の病院より分離された菌株に対する *in vitro* における併用効果を検討し, 有用であったことをすでに報告している。そこで今回は殺菌作用と形態観察およびマウス混合感染に対する併用効果を検討した。

方法: 臨床分離株である MRSA 2205 と *P. aeruginosa* 43 を用いた。*In vitro* の併用効果は, 体内動態を考慮した薬剤投与と 3 時間後の血中濃度下の条件で検討した。1) 殺菌作用: MRSA 2205 と *P. aeruginosa* 43 を単独で, あるいは混合して培養したものに対して, SBT/CPZ と FOM を同時あるいは FOM 先行で併用し, 0, 1, 3, 6, および 24 時間後の生菌数を測定した。2) 形態変化の観察: *P. aeruginosa* 43 に対して, SBT/CPZ と FOM を同時あるいは FOM 先行で併用し, 0, 1, 3 時間後の形態変化像を観察した。3) Cyclophosphamid 処理したマウスに MRSA 2205 と *P. aeruginosa* 43 を混合感染させ, 生存数による併用効果を検討した。

結果: 1) 殺菌作用: 併用により明らかな相乗効果が認められた。混合培養を単独培養と比較すると, MRSA において相乗効果の減弱, *P. aeruginosa* において増強を示した。2) 形態変化の観察: FOM を 1

時間作用させた後に除去し、SBT/CPZを作用させると、SBT/CPZ単独時にはみられなかった菌の伸長化が認められた。3) マウス感染モデルに対する治療効果: 単剤との比較において *in vitro* と同様に併用効果が認められた。

考察: 以上の結果より、MRSA と *P. aeruginosa* の複数菌感染に対する SBT/CPZ と FOM の優れた併用効果が認められた。

#### 008 MRSA, *P. aeruginosa* の複数菌感染症に対する FOM+SBT/CPZ 併用療法の基礎的・臨床的検討-II

—時間差攻撃療法と最強療法—

林 泉<sup>1)</sup>・桜井雅紀<sup>1)</sup>・一木昌郎<sup>1)</sup>  
塩谷譲司<sup>2)</sup>・吉田 隆<sup>3)</sup>・新井田昌志<sup>3)</sup>  
小川正俊<sup>4)</sup>・香本晃良<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>癌研究会附属病院内科

<sup>2)</sup>同 中央検査室

<sup>3)</sup>明治製菓薬品総合研究所

<sup>4)</sup>ファイザー製薬新薬開発センター

担癌患者を主とした重症感染症に FOM+SBT/CPZ の時間差攻撃療法を、MRSA を含む感染症には ABK または VCM を加える最強療法を行った。

方法:—FOM+SBT/CPZ 時間差攻撃法—

①FOM 2g+5% glucose 40 ml one shot i.v.

②60分後に SBT/CPZ 4g+5% glucose 250 ml  
60分 d.i.

—FOM+SBT/CPZ 最強療法—

③ABK を加える場合

①の後に ABK 100 mg+生食 100 ml 30分 d.i.

④VCM を加える場合

②の後に VCM 0.5~1g+生食 100 ml 60分 d.i.

\*②にステロイド少量 (ハイドロコチゾン 300 mg) 3日間加える。

\*ゴールは時間差攻撃療法 14日後、最強療法 7日後とする。1日2回行う。

細菌学的効果: 時間差攻撃療法 27例から 38株の pathogens が検出されたが、除菌率 84.2%、最強療法では MRSA13株の除菌率 54.8%、colonization と 冊したものも含めると 76.9%であった。

臨床効果: 時間差攻撃療法/最強療法で、著効 18/6、有効 8/4、やや有効 1/2、無効 0/1で、有効率 96.3%/76.9%、合計 90.0%であり、著効率が高い (60%) のが特徴であった。

熱型: 感染症の熱が治療初日から下熱し、ステロイドを止めると 37°C 台に戻るが、やがて平熱に戻るといふパターンをとる。

注意点: 腎機能と血糖値に注意する。尿量 2,000 ml/day 以上、BUN/Cr < 20 を保つよう、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup> をチェックする。

最強療法は短期決戦型の濃厚治療ゆえ、7日間で治療内容をチェックし、一部を終了とするようにする。

#### 009 MRSA による感染性腸炎の基礎的研究—ラット MRSA 感染モデルに対する、VCM, CZON の投与効果—

有馬陽一・草地信也・栗田 実  
川井邦彦・青柳 健・吉田祐一  
炭山嘉伸

東邦大学医学部外科学第三講座

宮崎修一・館田一博・山口恵三

同 微生物学教室

目的: 前回報告した実験動物感染モデルの作製に引き続き、今回我々は、腸管内に MRSA を保菌させたラットを用いて、抗菌薬投与による腸管内 MRSA 増殖とそれに伴う菌の血中・臓器への translocation、および本モデルにおけるバイコマイシン (VCM) セフゾナム (CZON) 投与効果について検討した。

方法: 実験動物は、350~450 g の Wistar 系雄ラット。使用菌株は当院の臨床分離株の *S. aureus* 328 GTS 株とした。カナマイシン 100 mg/kg、メトロニダゾール 20 mg/kg 4日間経口投与による腸管前処理の後、約 10<sup>9</sup> cfu/rat の MRSA を消化管内に接種し、約 1か月後に菌定着を確認した。この MRSA 保菌ラットに対し、LMOX 80 mg/kg の5日間経口投与、投与開始日および2日目に cyclophosphamide 200 mg/kg の皮下投与を施行し、糞便中 MRSA その他の菌数の経時的測定と、血液・肝臓・腎臓・脾臓中の MRSA 検索を行った。さらに、VCM 投与群・非投与群および CZON 併用群で、便中および血液・各臓器中の MRSA 生菌数を比較検討した。

結果および考察: MRSA 接種後約 1か月で、糞便中の MRSA 菌数は 10<sup>3</sup>~10<sup>4</sup> cfu/g でほぼ一定となり、腸管内への定着が確認された。この MRSA 保菌ラットに対する LMOX および cyclophosphamide 投与で、糞便中 MRSA 生菌数が漸増し、それに伴い血液・臓器中に MRSA が認められるようになった。この糞便中の MRSA 増加や血中・臓器への transloca-

tionの抑制には、早期のVCM経口投与、および便中菌数増加後においてはVCM経口・全身投与の併用またはVCM, CZON併用が有効であった。

以上本モデルは、MRSAの腸管内増殖およびtranslocationに関し基礎的検討を加えることが可能であった。

## 010 MRSA 腸炎に対する経口用塩酸バンコマイシンの臨床検討

小西敏郎<sup>1)</sup>・出月康夫<sup>1)</sup>・小林寛伊<sup>2)</sup>  
岩井重富<sup>3)</sup>・品川長夫<sup>4)</sup>・島田 馨<sup>5)</sup>  
山口恵三<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>東京大学医学部第2外科

<sup>2)</sup>東京大学医学部中央手術部

<sup>3)</sup>日本大学医学部第3外科

<sup>4)</sup>名古屋市立大学医学部第1外科

<sup>5)</sup>東京大学医科学研究所感染症研究部

<sup>6)</sup>東邦大学医学部微生物学

目的: MRSA 腸炎に対する経口用塩酸バンコマイシン (VCM) の有効性, 安全性の評価を目的として, 全国 27 施設の協力を得て一般臨床試験を実施した。

方法: 糞便または消化管内溶液から MRSA が分離され, かつ腸炎の症状の明確な成人の入院患者で本試験に参加の同意が得られたものを対象とした。VCM は用時溶解し, 原則として1回 0.5g, 1日4回, 5日間以上経口または経管投与した。

成績: 総投与例 41 例のうち, MRSA が分離されなかった 12 例と腸炎症状が明確でなかった 4 例, 合計 16 例を有効性評価から除外した。有効性の評価対象 25 例の内訳は男 19 例, 女 6 例で, 60 歳代, 70 歳代の上部または下部消化管の術後が多かった。VCM の平均1日投与量は約 1.8 g (0.5~4 g), 平均投与期間は約 8 日間 (2~19 日) であった。臨床効果は, 著効 19 例, 有効 6 例, 無効 0 例で有効率は 100% であり, 下痢, 発熱等の平均消失日数は 3~4 日であった。MRSA に対する細菌学的効果は, 消失 18 例, 減少 2 例, 不変・増多 0 例, 不明 5 例で菌消失率は 90.0% であった。集中測定した MRSA 14 株については, MIC 値は 0.39~1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 1 株を除いてエンテロトキシン型は A, C 混合または C 型, コアグララーゼ型は II 型, TSST-1 産生であった。安全性は全 41 例を対象としたが, 自覚的な副作用は 1 例もみられなかった。臨床検査値異常は好酸球増多 1 例, GOT, GPT 上昇 3 例, BUN, S-Cr 上昇 1 例, 合計 5 例

(12.8%) にみられた。

考察: MRSA 腸炎は消化管術後にみられ, 水様性下痢, 発熱, 腹部膨満などを初発症状とし, 脱水状態から MOF に至り, 重症化例も報告されている。

本剤はこの重篤な感染症に対して有効率 100%, 菌消失率 90.0% の満足すべき効果が得られ, 本疾患にきわめて有効な薬剤であることが確認された。

## 011 腎腫瘍術後早期に MRSA 感染症を生じた 1 症例の検討

鈴木恵三・堀場優樹・加藤 忠  
平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・柳岡正範

米津昌宏・安藤慎一

藤田保健衛生大学泌尿器科

木下英親

東海大学泌尿器科

目的: 腎腫瘍全摘出後 4 日目から MRSA による感染症を生じ, 治療に苦慮した症例について報告する。

対象と経過: 63 歳, 男性。左腎癌, 右肺転移性腫瘍を認める Stage D の症例である。平成 5 年 5 月 25 日左腎摘出術を施行した。病理所見は腎細胞癌で sarcoïd type, G3, INF $\gamma$ , pT3, S(-) であった。術後 4 日目から徐々に発熱をみ, 5 日目から 40°C に達する弛張性の高熱となった。同時に腹痛と激しい水様便がみられた。創部のドレインから排膿がみられ, また喀痰の排出もあった。細菌培養では, 膿, 喀痰, 便から MRSA が検出されたが, 尿, 血液からは検出されなかった。術後感染防止に CAZ 0.5g $\times$ 2, CZON 1g $\times$ 2 を併用していたが, 発熱と同時に IMP/CL を 0.5 $\times$ 2, VCM 0.5g $\times$ 2 の併用投与したが無効であった。次いで VCM 1.0g $\times$ 2 と NTL 75mg $\times$ 1 に変更したところ有効であった。その後 CMZ 2g $\times$ 2 と NTL 75mg $\times$ 1 を 11 日間投与した。平熱となった以後も排膿は 40 日間持続し, この間 MRSA が持続的に検出された。術後 43 日目に軽快退院した。本症例から分離された MRSA の薬剤感受性は VCM, NTL に 0.78 と 1.56  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であった。またコアグララーゼ型は II 型, TSST-1 陽性, titre 64 倍, エンテロトキシン陽性, B/C 型, titer 16/4 倍であった。遺伝子 mec A, few A ともに陽性であった。

考察: 泌尿器科領域ではこれまで尿路からしばしば MRSA が検出されてきたが, 直接重症な UIL に至っ

た例を経験していない。しかしこの1年間、癌に対して大手術を行った後にMRSA感染症を生じ治療に苦慮した例が6例あった。ここに示した症例はその1例であるが、持込感染でなく、術後4日目と早期に発祥しているのでICUでの感染が疑われた。

## 012 小児科領域におけるVCMの体内動態および臨床的検討

藤井良知<sup>1)</sup>・砂川慶介<sup>2)</sup>・横田隆夫<sup>2)</sup>  
 岩田 敏<sup>3)</sup>・豊永義清<sup>4)</sup>・中村弘典<sup>5)</sup>  
 秋田博伸<sup>6)</sup>・佐藤吉壮<sup>7)</sup>・目黒英典<sup>8)</sup>  
 岩井直一<sup>9)</sup>・中村はるひ<sup>9)</sup>・本廣 隆<sup>10)</sup>

阪田保隆<sup>10)</sup>・山田秀二<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup>母子化学療法研究所

<sup>2)</sup>国立東京第二病院

<sup>3)</sup>国立腫瘍病棟

<sup>4)</sup>山梨赤十字病院

<sup>5)</sup>国立相模原病院

<sup>6)</sup>大和市立病院

<sup>7)</sup>太田総合病院

<sup>8)</sup>帝京大学市原病院

<sup>9)</sup>名鉄病院

<sup>10)</sup>久留米大学病院

静注用塩酸バicomycin (VCM) は昨今問題になっている methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) による感染症に有用であり、本邦での使用も認めている。しかし、小児における体内動態および臨床的検討成績は少なく、今回小児での使用量および使用方法を改めて検討したので報告する。体内動態は本剤の投与が必要であり患者の親権者より了解の得られた9例で(検討回数13回)検討した。もっとも症例の多かった1歳から3歳の5例(検討回数8回)においては、10 mg~15 mg/kg 投与にて  $T_{1/2}$  は3.87 h であり、ついで8歳以上の3例では4.54 h であった。臨床的には21例の各感染症について検討した。ほとんどが重症の症例であり1日40 mg/kg までを3~4回の分割の60分以上の点滴静注投与を原則とした。疾患は化膿性髄膜炎、敗血症、肺炎、膿胸、SSSS、関節炎等であり臨床効果は85.7% (12/14) であった。細菌学的には16例よりMRSA:12株、MSSA:2株そして methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis*:1株が分離され消失率は80.0% (*S. epidermidis* 1株を含む)であった。臨床検査値異常として蛋白尿・血尿および好酸球の増多等、計3例が認めら

れたがいずれも本剤投与終了後正常に復帰していた。以上の検討成績より、小児科領域におけるVCMは、1日40 mg/kg までを3~4回分割、60分以上の点滴静注で十分な成績が得られるものと考えられた。

## 013 塩酸バンコマイシンの超音波ネブライザー吸入における体内動態と安全性

宍戸春美

国立療養所東京病院呼吸器科

鈴木 伸

城西クリニック

目的: 抗生剤の超音波ネブライザーによる吸入療法は、全身的投与の補助的療法ではあるが、難治性呼吸器感染症に対する化学療法のひとつとして、臨床上有用な手段である。今回我々は、MRSA に対して *in vitro* 抗菌力の高い塩酸バンコマイシン (VCM) を局所的化学療法として超音波ネブライザー吸入する際の体内動態、安全性を健康成人志願者について検討したので報告する。

対象ならびに方法: 健康成人男子志願者5名を任意の2群に分け、VCM 250 mg+塩酸プロカテロール吸入液 (PROC) 50  $\mu$ g と VCM 250 mg 単独の投与を crossover 法で超音波ネブライザー (OMRON NE-U11B) を用いて吸入させた。各試験前の wash out 期間は1週間とした。

成績: VCM 単独吸入投与群の投与12時間後までの尿中排泄は9.9 mg (4.0%)、VCM+PROC 併用吸入投与群の投与12時間後までの尿中排泄は12.8 mg (5.1%) であった。両群での投与0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間後の血中濃度はすべて最小測定可能濃度未満 (<0.6  $\mu$ g/ml) であった。両群における血漿ヒスタミン濃度の測定では異常所見は認められなかった。

考察ならびに結論: VCM の超音波ネブライザー吸入は、安全に投与可能であり、その際 PROC の併用は VCM の有用性を増すと考えられた。VCM の超音波吸入療法は、難治性の MRSA 呼吸器感染症患者、MRSA の colonization 患者に対して有用な治療法のひとつとなり得る。

## 014 Vancomycin 誘発性腎毒性に対する piperacillin の軽減作用

永井章夫・長沢峰子・河村泰仁  
児玉卓也・山田 尚・南新三郎  
渡辺泰雄・成田弘和  
富山化学工業株式会社総合研究所

萩 三男

東京女子医科大学臨床中央検査部

清水喜八郎

北里研究所

目的: ピペラシリン (PIPC) はセファロリジン, ゲンタマイシン, シスプラチン誘発性の腎毒性に対して軽減作用を有することが知られている。今回, バンコマイシン (VCM) 誘発性の腎毒性に対する PIPC の軽減作用についてウサギを用い検討を行った。

方法: ウサギに VCM 300 mg/kg を単回静脈内投与して腎毒性を誘発させた。PIPC は VCM との臨床用量比を考慮して 600, 300 mg/kg, さらに低用量の 80 mg/kg を静脈内に併用投与した。投与前, 投与 24 時間後の BUN, 血中クレアチニン, 尿中 NAG, リン脂質, 蛋白量等を測定するとともに腎の病理組織像を調べた。また PIPC 併用時の VCM の血中, 腎内濃度も測定した。

結果: VCM 300 mg/kg 単独投与群では投与 24 時間後に BUN, 血中クレアチニンの上昇, 腎重量の増加がみられた。組織学的には軽度な尿細管上皮の壊死, 脱落とともに尿細管腔の拡張と硝子様円柱の形成が高度に観察された。電顕的観察でも近位尿細管上皮に変性像が観察された。一方, PIPC 併用投与群ではいずれの投与量群ともこれらの変化は明らかに軽減した。尿検査ではリン脂質に軽減傾向がみられた。PIPC 併用時の VCM の血中濃度は VCM 単独群に比べ低く推移し, 24 時間後の腎内濃度は VCM 単独群より低値を示した。

結論: VCM の高投与量で惹起したウサギの腎毒性に対して PIPC は軽減作用を示した。

## 015 Arbekacin (ABK) 存在下での MRSA の再増殖の検討

—再増殖菌に対する好中球, 他抗菌薬の殺菌効果—

青木泰子

筑波大学臨床医学系内科

辻 明良

東邦大学医学部微生物学教室

目的: 第 37, 38 回本学会において, MRSA が MIC 以上の ABK 存在下で再増殖し, 再増殖菌は親株とやや異なる性質を示すことを報告した。再増殖の臨床効果への影響を検討するため, ヒト好中球, 血清, および, 他抗菌薬の殺菌効果について親株と比較した。

方法: 敗血症由来 MRSA を 2 MIC の ABK 存在下で 24 時間培養した菌液から純培養により目的の小コロニーを得た。この小コロニーに対する好中球 (健康人末梢血より Ficoll で分離) の貪食殺菌, ルミノール存在下での化学発光, 90% ヒト血清による殺菌効果を親株と比較した。さらに, ABK, GM, TOB, VCM, および FOM の殺菌曲線を親株と比較した。

結果: 菌液 ( $10^6$  CFU/ml) を好中球 ( $10^5$ /ml) と 2 時間培養後の貪食殺菌率は親株 97~98% に対し, 小コロニーは 99.9% 以上であった。好中球化学発光ビーク値も, 小コロニーは親株の 3~8 倍高値を示した。血清では親株, 小コロニーともほとんど殺菌されなかった。検討したすべての薬剤で, 小コロニーは親株よりも殺菌されにくく, ABK, VCM の殺菌効果は親株に比べて不良となるが, 高度耐性とはならなかった。TOB 耐性株では ABK や GM の殺菌効果にも著しい差が認められた。FMOX の殺菌効果は菌株によって若干の差異が認められた。

考察: 再増殖コロニーは好中球に貪食されやすいが, 抗菌薬の殺菌効果は受けにくいことが示された。好中球減少宿主, 好中球貪食作用が発揮されにくい感染巣では再増殖が ABK の臨床効果に影響を与える可能性が示唆される。

## 016 肺炎・敗血症を中心とする MRSA 感染症に対する ABK 有用性の検討

小田切繁樹・松本文夫・伊藤 章  
 福島修司・児玉文夫・松岡康夫  
 染谷一彦・中村俊夫・河村信夫  
 鈴木恵三・相馬一亥・清水充世  
 神奈川地区 MRSA フォーラム

MRSA 感染症の中心を占める肺炎・敗血症を主対象に ABK を主軸とする化学療法の有用性を検討とした。方法は、神奈川県内 14 施設が合同して、原則として①セフェム薬の 3 日間使用で改善されなければ ABK を追加使用、②最初からセフェム薬と ABK を併用使用する、のいずれかを選択し、各施設で本化療を行い有用性を評価した。総症例数は 23 例で、疾患内訳は肺炎 12 例、敗血症 5 例、その他 6 例（肺化膿症 1、慢性気管支炎 2、気管支拡張症・腎盂腎炎・限局性腹膜炎各 1）であった。患者背景では、平均年齢 67 歳、基礎疾患は脳血管障害・悪性腫瘍が多く、免疫学的（ツ反、免疫 gl、補体）に 50%（7/14）に異常を認めた。化学療法では、先行化療は CEP・IPM・MINO・FOM などの単独・併用で、本 ABK は 1 日量 50~400 mg・分 1~2（200 mg・分 2 最多）を 5~24 日〔5~14 日が 20 例（87.0%）と大部分〕使用され、13 例に他剤（CEP、IPM 主用）が併用された。臨床効果は有効 12 例、やや有効 4 例、無効 4 例、不明 3 例で有効率は 60.0%であった。MRSA の細菌学的効果は消失 6 例、減少 4 例、不変 5 例、不明 8 例で消失率は 40.0%で、ABK の MIC（対 MRSA 8 種）は 0.13~0.5  $\mu$ /ml であった。副作用は 3 例（乏尿 2 例、薬疹 1）に、臨床検査値異常は 7 例（BUN、Cr、尿沈渣 R、GOT、GPT、Alp、末血 E<sub>o</sub>の上昇）に発現し、腎不全 1 例が問題となった。

以上より、本化療の有用性は 60.0%であった。

以上、症例背景の重篤性を考慮すれば、アルベカシンを主軸とする本化学療法は、MRSA による肺炎・敗血症などに対しても十分使いうる化学療法の 1 つと考える。

## 020 前立腺肥大症術後菌血症の検討

徳永周二<sup>1)</sup>・大川光史<sup>1)</sup>・島村正喜<sup>2)</sup>

中嶋孝夫<sup>2)</sup>・折戸松男<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学医学部泌尿器科

<sup>2)</sup>石川県立中央病院泌尿器科

<sup>3)</sup>鳴和総合病院泌尿器科

目的: 尿、前立腺組織および前立腺床の細菌学的検索を行い、前立腺肥大症 (BPH) 手術時に血中に侵入する細菌の focus と術後細菌尿からみた抗菌剤の予防投与期間について検討した。

対象および方法: 対象は BPH 手術患者 90 人 [経尿道的手術 (TURP) 44 人、開放手術 (open) 46 人] であった。全例に抗菌剤を術前 1 時間、術後 3 時間、翌日より 1 日 2 回 (1~7 日間)、点滴静注した。細菌学的検索は、術前後の尿、術中・術直後の血液、手術で得られた前立腺組織および open 患者では前立腺床内液の培養を施行した。

結果: 術前尿では 41 人 (46%) から 62 株、血液では 26 人 (29%) から 26 株、術後尿では 25 人 (28%) から 31 株が分離された。前立腺組織では 28 人 (39%) から 33 株、前立腺床では 28 人 (61%) から 35 株が分離された。菌血症が認められたのは 26 人で、5 人は敗血症と診断された。菌血症の発生頻度には、術式による差は認められなかったが、術前細菌尿 ( $p < 0.01$ )、前立腺組織 ( $p < 0.05$ ) や前立腺床 ( $p < 0.01$ ) の培養が陽性であった患者では有意に高かった。血液からの分離菌 26 株中 21 株が術前尿中分離菌種と、14 株が前立腺組織からの分離菌種と一致していた。また、open 患者血中から分離された 16 株中 12 株が前立腺床からの分離菌種と一致していた。術後の細菌尿と化学療法期間との関係を術前細菌尿を有さなかった 49 人について検討した。投与期間が 1~3 日であった 27 人中 6 人 (22%)、4~7 日間であった 22 人中 5 人 (23%) に術前細菌尿が認められ、両者間には有意差は認められなかった。

考察: BPH 術後菌血症は術前に尿路や前立腺内に存在した細菌により生じることが強く疑われ、術前からの十分な抗菌化学療法の必要性が示唆された。また、術後の抗菌剤予防投与は、その期間による細菌尿の出現率に差がないことから、長期間にわたる抗菌剤の投与はあまり有用でないことが示唆された。

## 028 歯性感染症由来と思われた重症感染症の2例

内藤博之・椎木一雄・菅野和幸  
坂本春生・富沢真澄<sup>1)</sup>

いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科

<sup>1)</sup>同 中央検査部

口腔領域の感染症は時に重篤な感染症の感染源になりうる。今回我々は日常遭遇する歯牙齦蝕症や歯槽膿漏症などといった歯性感染症に由来すると思われる感染性心内膜炎(以下IE)の1例と、側頭部硬膜下膿瘍の1例を経験したので報告した。

症例1 患者:58歳 女性

初診:1989年10月9日

主訴:発熱

既往歴:特記事項なし

経過:2か月間にわたり間欠性に微熱が継続していたが、38°C台の発熱があり当院受診。不明熱にて経過観察していた。10月24日心雑音を認め、IE疑いにて内科入院となった。入院後、血液培養にて $\alpha$ -*Streptococcus*が検出されたため、10月30日よりペニシリンG 3000万単位/日を開始した。口腔内所見で上顎臼歯に歯周炎を認め、12月8日感染源と思われた同部の抜歯を行い、IEとの因果関係検索のため抜歯直後に血液培養および抜歯創からの菌検索を行った。血液培養陰性だったが、抜歯創から*S. sanguis*, *S. epidermidis*, *K. pneumonia*が検出された。

症例2 患者:60歳 女性

初診:1991年10月8日

主訴:左頬部腫脹

既往歴:中等度の精神発達遅滞

経過:1991年9月より左上顎臼歯の疼痛、腫脹を自覚、10月8日腫脹軽減せず当科を受診した。体温38°C、口腔内所見は上顎歯牙の多数歯う蝕と辺縁性歯周炎を認め、即日入院した。入院当夜より意識混濁に陥り、頭部CTにて左側頭部硬膜下にlow density areaを認め、左側頭部硬膜下膿瘍の診断にて穿頭ドレナージを施行した。膿瘍より*S. intermedius*および*S. cremoris*が検出された。検出菌の薬剤感受性検査およびMIC測定にもとづきPIPAC, ABPC, CLDMの投与を行った。術後経過良好にて退院となった。

## 048 ペニシリンに耐性を示す肺炎球菌に関する基礎的検討

生方公子・杉浦 睦・西部浪江  
新保博美・川上小夜子・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

同 付属病院中央検査部細菌検査室

1992年から1993年にかけて臨床検査材料から分離された76株の肺炎球菌について薬剤感受性を測定すると同時に、その中のペニシリンに耐性を示す菌のペニシリン結合蛋白について解析を行った。

NCCLSのリコメンデーションに従い、ペニシリンGに対して0.1 $\mu$ g/ml以上のMICを示す菌を耐性菌とみなすと、臨床分離株の51.3%が耐性菌であった。しかしながら、感性菌と耐性菌は明瞭な2峰性の分布とならず、その判別がきわめて困難であった。その理由としては、本菌におけるペニシリン耐性が、菌が本来有しているPBPが変異したものであることに由来していると考えられた。

無作為に抽出した35株のPBPについて解析を行うと、PBPの変化がいくつかのグループに分類された。ペニシリンに対して1 $\mu$ g/ml以上のMICを示す明らかな耐性菌では、PBP 2bの親和性が低下しているか、あるいは分子量が異なった蛋白として検出される株と、PBP 2xのバンドの検出される株とが認められた。ペニシリンに対して0.13 $\mu$ g/ml前後の軽度の耐性を示した肺炎球菌では、PBP 2bの変化は認められず、PBP 1aあるいは1b, PBP 3等に変化を生じていると推察された。

以上のことから、PBP 2bあるいは2xの変異を検索することによって、ペニシリンに明らかな耐性菌の判別は可能になると考える。

049 *Candida albicans* に対する好中球活性酸素産生能の fluconazole による増強作用

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

東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的: Fluconazole (FLCZ) の生体内効果を明らかにする目的で、FLCZの好中球殺菌能におよぼす影響

について、*Candida albicans* 刺激による好中球の活性酸素産生能を指標として検討した。

材料と方法: 健康成人1名より得たヘパリン加末梢血より Mono-Poly Resolving Medium® を用いて好中球を分離し、 $10^6$  cells/ml の好中球の活性酸素産生能を以下の条件で Multi-Biolumat LB 9505 C system (Berthold 社) を用いた luminol (33 ug/ml 存在下) 依存化学発光法により測定した。(1) FLCZ 自体の好中球活性酸素産生誘導能の検討: 好中球に 0.1 ug/ml, 1.0 ug/ml の FLCZ を添加し、好中球の活性酸素産生の有無を観察した。(2) FLCZ の *C. albicans* 刺激による好中球活性酸素産生能への影響: 好中球を 0.1 ug/ml, 1.0 ug/ml の FLCZ および 10% 血漿 (3.6 CH<sub>50</sub> u/ml) 存在下で  $10^6$  cells の *C. albicans* TIMM 2140 により刺激したときの活性酸素産生能を FLCZ 非存在下でのそれらと比較した。

結果: FLCZ 自体に好中球の活性酸素産生誘導能は認められなかった。一方、*C. albicans* 刺激による好中球の活性酸素産生能は FLCZ 存在下で非存在下に比べ 20~30% の有意な増強を認めた。

結論: *C. albicans* 感染症に対し FLCZ を投与する際には、FLCZ が *C. albicans* を殺菌するのみならず、FLCZ の存在により好中球が *C. albicans* を貪食、殺菌しやすくなると考えられ、FLCZ に優れた生体内効果があることが示唆された。

#### 051 抗マラリア剤の単球活性酸素生成能 (CL) におよぼす影響

宮下 琢・斧 康雄・杉山 肇  
徳村保昌・大谷津功・青木ますみ  
西谷 肇・国井乙彦  
帝京大学第二内科

目的: 我々は第 41 回日本感染症学会東日本地方会総会で、メフロキン耐性マラリアの 1 例において、単球活性酸素生成能が低下していたことを報告した。その原因検索として、今回、単球活性酸素生成能におよぼす抗マラリア剤の影響を検討した。

方法: 健康成人の末梢血より単核球層を分離し、単球として  $1 \times 10^6$  /ml に調整した。この単球浮遊液 1 ml に、各種濃度の抗マラリア剤を付加して、一定時間 37°C で incubate した。luminol 20  $\mu$ l あるいは lusigenin 10  $\mu$ l を加えてさらに 10 分間 incubate したあと、zymosan 500  $\mu$ g または PMA 0.5  $\mu$ g を刺激物として、20 分間の CL 値を測定した。抗マラリア

剤は、リン酸クロロキシンと塩酸メフロキシンを使用した。

結果: (1) luminol 依存性 CL; zymosan 刺激下では、両剤共に Integral CL 値を 1.1~1.5 倍に増強させた。PMA 刺激下では、クロロキシンは 60 分間の incubation でも増強は見られなかったが、メフロキシンは 1.2~1.4 倍に増強した。(2) lusigenin 依存性 CL; クロロキシンでは、どちらの刺激においてもほとんど影響が見られなかったが、メフロキシンでは、刺激後 60 分間の incubation で、Integral 値が 0.5~0.6 倍に低下した。

考察: クロロキシンおよびメフロキシンは、*in vitro* で単球活性酸素生成能に様々な影響をおよぼすことがわかった。メフロキシンの単球 CL に対する影響は、luminol で増強し lusigenin で減弱することから、両剤がミエロパーオキシダーゼ系の反応を活性化している可能性が示唆された。

#### 052 Cefodizime と azithromycin のヒト好中球機能におよぼす影響について

大崎恵美・安生紗枝子  
石橋芳雄・新井俊彦  
東邦大学医学部付属大森病院薬剤部  
明治薬科大学微生物学教室

目的: 最近開発された抗生剤 cefodizime (CDZM) は好中球の抗菌活性を高める薬剤として、また、azithromycin (AZM) は好中球内のリソゾームに高濃度に集まり、食胞内で殺菌効果を現わす薬剤として注目される。そこでこれら 2 つの薬剤の好中球機能におよぼす影響について検討した。

材料と方法: 好中球は健康人静脈血から分離精製し、 $1 \times 10^6$  cells/ml に調整した。この細胞の走化能 (Boyden チャンバー)、貪食能 (Phagocytic Index)、過酸化水素産生能 (Pick & Mizel の半自動定量法) および脱顆粒能 ( $\beta$ -glucuronidase 活性, Lysozyme 活性) を薬剤の常用血中濃度およびその 10 倍および 100 倍または 1,000 倍濃度存在下で測定した。また、これら薬剤の好中球に対する直接細胞傷害性 (LDH release 量) も調べた。

結果: 調べた好中球機能のうち、CDZM は常用血中濃度で過酸化水素産生能を有意に促進した。一方、AZM は常用血中濃度の 10 倍量まではいずれの機能にもまったく影響をおよぼさなかったが、その 100 倍量で脱顆粒を起こした。薬剤の直接細胞傷害性は

AZMの100倍量で見られた。

考察: CDZMは細菌感染によって誘導された過酸化水素産生を高めることによって好中球の殺菌活性を高めていることがわかった。この過酸化水素産生はFMLP刺激においてのみ見られることからカルモジュリン系を介することが示唆された。一方、AZMは顆粒内容の放出により高い殺菌効果が期待されるが、高濃度では毒性が見られた。しかし、常用濃度では毒性は見られず、大量投与を控えれば相対的には安全性に問題はない薬剤と考えられる。

#### 064 Cefpodoxime proxetil ドライシロップ 1日2分服投与と3分服投与の比較

藤田晃三・吉河道人・室野晃一  
旭川医科大学小児科

目的: Cefpodoxime (CPD) proxetil は経口セファロsporin 抗生剤で、CPDは細菌の産生する $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性が高く、優れた抗菌力を有する。そのドライシロップ経口投与の薬物動態成績から1日3分服投与が一般に薦められているが、我々は2分服投与と3分服投与の小児科感染症に対する有効性と安全性を比較検討した。

対象と方法: 患者は旭川医科大学およびその関連病院小児科を受診した軽傷ないし中等症の小児感染症患者で、本剤1日9mg/kg、2分服と3分服投与を交互に行った。臨床効果は臨床症状と検査成績、細菌分離状況から判定した。細菌検査は各病院の細菌検査室で行い、A群溶連菌検出は培養か迅速診断法によった。

結果: 本剤投与を開始した患者は198例であったが、2例は服薬を拒否し除外された。188例は本剤を問題なく内服し、8例は味などを嫌ったが継続でき、2分服97例、3分服101例に群別できた。3分服群に男児例が多かった以外は、患者の年齢・体重、外来・入院の別、感染症の重症度、感染症の種類と例数、感染症別薬剤投与期間などに差がなかった。感染症の内訳は咽頭・扁桃炎・気管支炎、中耳炎、尿路感染症などで、116例(59%)はA群溶連菌咽頭・扁桃炎(猩紅熱44例を含む)であった。2分服群と3分服群の有効率はともに98%で、除菌率は99%と97%であり、A群溶連菌感染症に限るとそれぞれ有効率は98%と100%、除菌率は100%と98%で、両群に差を認めなかった。副作用は3分服群の2例に軽度下痢を認め、検査した17例中(2分服8例中)1例に好中球増多を認めた。

結論: CPD proxetil ドライシロップ1日9mg/kgの2分服投与は、3分服投与と同様に有用である。

#### 065 造血器疾患に合併した重症感染症に対する cefodizime (CDZM) および gentamicin (GM) 併用療法の有効性と安全性の検討

東海造血器疾患感染症研究会

山田博豊<sup>1)</sup>・竹山英夫<sup>1)</sup>・森島泰雄<sup>2)</sup>  
大野龍三<sup>3)</sup>・御供泰治<sup>4)</sup>・平野正美<sup>5)</sup>  
小栗 隆<sup>6)</sup>・白川 茂<sup>7)</sup>・田中正士<sup>8)</sup>  
内藤和行<sup>9)</sup>・田中正夫<sup>10)</sup>・平林憲之<sup>11)</sup>  
小原寛治<sup>12)</sup>・内海 真<sup>13)</sup>・小林政英<sup>14)</sup>  
斉藤英彦<sup>15)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋掖済会病院内科

<sup>2)</sup>名鉄病院

<sup>3)</sup>名古屋大学医学部分院内科

<sup>4)</sup>名古屋市立大学医学部第二内科

<sup>5)</sup>藤田保健衛生大学医学部内科

<sup>6)</sup>愛知医科大学医学部第二内科

<sup>7)</sup>三重大学医学部第二内科

<sup>8)</sup>浜松医科大学医学部第三内科

<sup>9)</sup>小牧市民病院内科

<sup>10)</sup>国立名古屋病院内科

<sup>11)</sup>名古屋第二赤十字病院第五内科

<sup>12)</sup>安城更生病院内科

<sup>13)</sup>岐阜県立多治見病院血液内科

<sup>14)</sup>県西部浜松医療センター血液内科

<sup>15)</sup>名古屋大学医学部第一内科

目的: 血液疾患に合併した重症感染症151例に対して cefodizime (CDZM) および gentamicin (GM) 併用投与における有効性および安全性について検討を行ったのでその成績を報告する。

方法: 基礎疾患は白血病に悪性リンパ腫や多発性骨髄腫などの悪性血液腫瘍疾患が全体の96.4%を占めた。基礎疾患の投与病期については、初回寛解導入期が41例と最も多く、寛解期39例、再寛解導入期26例であった。感染症の内訳は敗血症疑いが83例と最も多く、不明熱13例、肺炎12例、敗血症10例等であった。抗生物質の投与量はCDZM 3~6g/day、GM 80~160mg/dayとした。

結果および考察: 臨床効果は、CDZM+GM併用にて55.4%の有効率であった。感染症別有効率では、敗血症30%、敗血症疑いは58.3%、呼吸器感染症

63.2%であった。G(+)菌の有効率は43.5%，G(-)菌に対しては71.4%であった。CDZM+GM投与前の好中球数が100/ $\mu$ l未満，100~499/ $\mu$ lでも各々54.0%，50.0%と高い有効率を示した。

以上からCDZM+GM併用療法は，好中球数が500/ $\mu$ l以下の重症例でも安定した高い有効率が得られ，血液疾患に合併した感染症に対して有効な方法の1つと考えられた。

## 066 セファクロル安全性調査

(全国規模における Prospective survey)

島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

鈴木修二

東京大学医学部治療内科

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

伊藤昌男

塩野義製薬株式会社製品部

目的:セファクロル(CCL)の安全性についてアナフィラキシー・ショック，発疹等の過敏症状，その他重篤な副作用の発現状況を正確に把握する目的で統計学的に算出した必要調査症例数106,477例を目標に，各施設であらかじめ設定した期間内(1か月以上)にCCL投与が必要と考えられた全症例を対象にProspective surveyを実施した。

方法: 医院から大規模の総合病院までの904施設より108,549例を収集し，十分な問診の結果，CCLが投与された108,276例(うち小児54,472例)について安全性を中心に調査表の記載を依頼した。

結果: 副作用出現率は，全体で0.21%(228例/108,276例)であり，種類別には，アナフィラキシー・ショック0.001%(1件)発疹などの過敏症状が0.103%(112件)，消化器症状が0.095%(103件)，肝機能異常が0.007%(8件)，その他0.011%(12件)であった。副作用症状の程度は，ほとんどが軽症または中等症であり，重篤な副作用はアナフィラキシー・ショック以外認められなかった。副作用は発現後3日までに53.8%が回復し，10.6%が軽快した。患者因子別の副作用発現率は，小児より成人で，男性より女性(特に30歳代)に高かった。また，基礎疾患・合併症「あり」の症例は，「なし」の症例より約2倍高く，本人にアレルギーまたは薬物アレルギー既往歴

「あり」の症例では「なし」の症例よりそれぞれ2.7倍，6.5倍高かった。CCLの剤形別，1日投与量別，投与日数別の副作用発現率はそれぞれの層において同程度であったが，併用薬「あり」の症例は「なし」の症例より約2倍高かった。

まとめ: 問診の重要性を改めて認識すると共にCCLは安全性が高い薬剤と考えられた。

## 067 抗菌薬による痙攣誘発作用に関する研究

-H<sub>2</sub>ブロッカーとの薬物相互作用を中心として-

堀 誠治・金光敬二

中塩哲士・嶋田甚五郎

聖マリアンナ医科大学，難病治療研究センター

目的: キノロン系抗菌薬が痙攣誘発作用を有することはよく知られている。また，H<sub>2</sub>ブロッカーは，消化性潰瘍の予防・治療に用いられており，抗菌薬との併用もしばしば見られている。一方，H<sub>2</sub>ブロッカーによる痙攣誘発の報告もあり，H<sub>2</sub>ブロッカーの痙攣誘発機序および抗菌薬との併用時に痙攣誘発作用の増強があるか否かが問題である。この点を明らかにするために，中枢神経系において抑制性伝達物質と考えられている $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)の受容体結合におよぼすH<sub>2</sub>ブロッカーの影響およびキノロン系抗菌薬との薬物相互作用を検討した。

方法: [<sup>3</sup>H] muscimol (3 mM) のマウス脳シナプス膜への特異的結合量を過剰法により測定し，GABA受容体結合とした。

結果および考察: cimetidine, ranitidine, famotidineは濃度依存的にGABA受容体結合を阻害し，それらのIC<sub>50</sub>値はそれぞれ1.7, 2.6, 0.06 mMであった。また，H<sub>2</sub>ブロッカーの共存下では，エノキサシンのGABA受容体阻害効果は，添加したH<sub>2</sub>ブロッカー自身の有する阻害作用の強さに応じて増強され，GABA受容体阻害効果における両系薬の薬物相互作用は相加的であった。以上の結果より，H<sub>2</sub>ブロッカーとキノロン系抗菌薬との併用時には両者の薬物相互作用により低濃度の薬物でも痙攣が誘発されやすくなる可能性が示唆された。特に，両系薬の主な排泄臓器である腎に障害を有する患者に対する投与に際しては，注意を要すると考えられた。

## 070 慢性気道感染症に対する clarithromycin の臨床的検討

谷本普一・田辺 修・小松崎克己  
岡野 弘・高木 寛・折津 愈  
中田紘一郎・工藤宏一郎・石原照夫  
長野 博  
東京慢性気道感染症研究会

目的: 今や慢性気道感染症に対する Macrolides の有効性は確立した感があるが、その一方で本質的な作用機序の解明、ならびに個々の疾患、病態に応じた治療ガイドラインの確立など残された課題は多い。こうした問題点を解決するための一環として、clarithromycin (CAM) 投与による臨床的検討から解明を試みた。

方法: 慢性気道感染症患者 39 例: DPB 5 例, 副鼻腔気管支症候群 (SBS) 21 例, 気管支拡張症 (BE) 10 例, 慢性気管支炎 (CB) 3 例を対象とした。性別は男性 19 例, 女性 20 例, 年齢は 35~89 歳 (平均 61.4 歳)。CAM の投与量は 200~400 mg/日, 投与期間は 3~36 週 (平均 13.7 週)。

結果: 疾患別の有効率は DPB 80.0%, SBS 90.5%, BE 90.0%, CB 66.7% で, 発症機序に関係なくすべての疾患に有効であった。さらに, 起炎菌の有無, CRP の高低により, I: 起炎菌 (+), CRP  $1.0 \leq$  (10 例), II: 起炎菌 (+), CRP  $1.0 >$  (7 例), III: 起炎菌 (-), CRP  $1.0 \leq$  (6 例), IV: 起炎菌 (-), CRP  $1.0 >$  (16 例) の 4 type に分類した解析でも, 有効率はそれぞれ 80.0%, 71.4%, 100%, 93.3% で, すべてのタイプに有効であった。CAM 投与後にもっとも顕著であった臨床症状は喀痰量の減少 (全体:  $46 \pm 10 \rightarrow 9 \pm 2$  ml, 初期量 50 ml 以上:  $97 \pm 17 \rightarrow 14 \pm 4$  ml) で, すべての疾患, type で共通していた。喀痰量の減少と並行して PaO<sub>2</sub> の改善 ( $71.6 \pm 2.2 \rightarrow 80.0 \pm 3.4$  Torr) が認められた他, CRP, ESR, WBC, VC, %VC, FEV<sub>1.0</sub> などほとんどの検査所見が改善した。

結論: 慢性気道感染症に対する CAM の作用機序は, 主に抗菌力以外の作用によるもので, 慢性気道炎症の抑制, 特に気道粘液分泌抑制作用が重要と考えられた。

## 072 市中肺炎に対する ceftriaxone (CTRX) 1 日 2 g 1 回投与の臨床効果 (2 回分割投与と比較して)

千葉 CTRX 研究会 (幹事)  
菊池典雄<sup>1)</sup>・山岸文雄<sup>2)</sup>  
山口哲生<sup>3)</sup>・栗山喬之<sup>4)</sup>  
<sup>1)</sup>千葉市立海浜病院内科  
<sup>2)</sup>国立療養所千葉東病院内科  
<sup>3)</sup>JR 東京総合病院呼吸器内科  
<sup>4)</sup>千葉大学医学部肺癌研究施設内科

目的: 市中肺炎に対する CTRX 1 日 1 回投与の有用性を検討することを目的とした。

方法: 1991 年 6 月より 1992 年 12 月までに, 千葉大学呼吸器科および関連施設において, おもに中等症の市中肺炎を対象として CTRX 1 日量 2 g を 1 回投与群 (A) および 2 回分割投与群 (B) に分け, 比較試験を行った。投与法の割り付けは, 各施設において封筒法によった。

結果: 1) 登録症例 87 例中 72 例 (A: 39, B: 33) が評価可能であった。2) A は平均年齢 55 歳, 軽症 6・中等症 31・重症 2, 起炎菌は *H. inf.*: 13, *S. pneumo.*: 7, *B. catarr.*: 1, *S. aureus* 1, *K. pneumo.*: 1 であり, 有効率は 87.2% であった。3) B は平均年齢 61 歳, 軽症 5・中等症 23・重症・2, 起炎菌は *H. inf.*: 3, *S. pneumo.*: 8, *S. aureus* 2, *B. catarr.*: 1 であり, 有効率は 84.8% であった。4) 60 歳以上では A は 17 例, 平均年齢 72 歳, 有効率 82.4%, B は 20 例, 平均年齢 73 歳, 有効率 80.0% であった。5) 除菌率はすべての菌種が 100% であったが, *H. inf.* 1 例 (A), *S. pneumo.* 4 例 (A: 1, B: 3), *B. catarr.* 1 例の臨床効果が不良であった。6) 臨床効果不良例は, A, B ともに, おもに高齢者, 高度の慢性呼吸不全患者, 胸膜炎合併例であった。

結論: 市中肺炎に対する CTRX 2 g 1 回投与は 1 g 2 回投与と同等の優れた臨床効果を示した。

## 080 消毒剤耐性 MRSA を用いた消毒剤の評価

笹津備規・河野 恵  
東京薬科大学・第二微生物学教室

目的: 我々は黄色ブドウ球菌の消毒剤耐性機構につ

いて検討を進めてきた。その結果、消毒剤低度耐性 MRSA より消毒剤耐性遺伝子 *abr* を分離し、その塩基配列を報告した。さらに、消毒剤高度耐性遺伝子の塩基配列も報告している。今回はこのような遺伝的背景が明らかな消毒剤耐性菌を用い、消毒剤の作用時間と濃度の関係、および実際に使用した際の効果についても検討した。

実験方法: 実験には消毒剤高度耐性株 N 20, 消毒剤低度耐性株 L 20 A, 消毒剤感受性株 RN 2677 株を用いた。消毒剤の評価法としては被検消毒剤の滅菌水による 2 倍希釈系列を作成し、被検菌液を接種した。接種 1.5, 3.0, 4.5, 6.0, 7.5 分後に、中和剤含有の新鮮な培地に接種し、菌の生存の判定した。手指における消毒剤の有効性の判定法としては被検菌液を掌に塗抹し、消毒前・消毒後の掌をマンニット食塩寒天平板培地に押しつけ培養後の生存を調べた。また、消毒 30 分後の掌に菌を塗抹し、その後の菌の生存を同様の方法で検討した。

結果: ポピドンヨードにより、感受性株は 0.1% で 1.5 分以内に殺菌されたが、高度耐性株では 0.8% で 4.5 分を要した。このように、消毒剤耐性はポピドンヨードに対しても交差耐性を示した。掌に菌を塗抹し、ウエルパスで消毒した結果、高度耐性株も添付文書の通り 15 秒以内に死滅した。83% エタノールだけでも同様の結果が得られた。10% イソジンはウエルパスと同様に、高度耐性株を 15 秒以内に死滅させたが、7.5% イソジンは感受性株を殺菌することはできたが、耐性株を殺菌することはできなかった。(非会員共同研究者: 白井裕二, 清水慶一, 野口雅久)

## 092 胃癌術後腹腔内膿瘍に対する CZON の効果

草地信也・炭山嘉伸・長尾二郎  
栗田 実・川井邦彦・有馬陽一  
青柳 健・吉田祐一  
東邦大学外科学第三講座

目的: 消化器外科領域の MRSA 感染は胃癌術後に多い傾向であったが、院内感染対策と第 1 世代セフェム剤の予防投与で術後早期の MRSA 感染は有意に減少した。しかし術後感染発症例ではグラム陰性桿菌が分離される頻度が増加し、その治療にいわゆる第 3 世代セフェム剤を投与した症例では MRSA 感染が問題となっている。そこで、胃癌腹腔内感染症例に CZON を投与し、有効性と MRSA 感染の予防効果を

得たので報告する。

対象と方法: 1989 年 2 月から 1993 年 3 月までの教室胃癌切除例のうち術後腹腔内膿瘍症例を対象として、その原因、術後感染予防の抗菌剤、CZON 投与前後の分離菌、治療効果を検討した。

結果: 対象期間の胃癌切除 239 例のうち術後腹腔内膿瘍は 21 例、8.8% にみられ、その原因は、縫合不全 16 例、脾臓液 4 例、血腫の感染 1 例であった。CZON 投与までの抗菌剤は CEZ 9 例、CEZ→CTM 7 例、CEZ→CPM 5 例であった。CZON 投与前の分離菌は 30 株で、*Klebsiella* spp. と *P. aeruginosa* がともに 6 株 (20%), *E. coli* 5 株 (16.6%), *S. epidermidis* 4 株 (13.3%) などであった。CZON の効果は、著効 11 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 4 例で、有効率は 71.4% (11+4/21) であった。CZON 投与後には 12 株が分離され、*P. aeruginosa*, *B. fragilis* がそれぞれ 3 株、*Enterococcus*, *Candida* 2 株などが分離されたが、MRSA は分離されなかった。しかし、やや有効の 2 例と無効の 4 例はさらに他の抗菌剤の投与を要し、*B. fragilis* 2 株、*Enterococcus*, *Serratia*, *Citrobacter* それぞれ 1 株が分離された。うち *B. fragilis* が分離された 2 例では、CZON 投与後に CLDM/PIPC が投与され、最終的には MRSA が分離された。

結論: CZON は胃癌術後の腹腔内膿瘍の治療薬として有効であり、また、MRSA 感染の予防効果も認められた。

## 093 消化器領域の深在性真菌症に対するフルコナゾール投与の有用性

桐田孝史・稲田直行・宮下美奈  
瀬下明良・浜野恭一  
東京女子医科大学第二外科

方法: 消化器領域の深在性真菌症に対し、フルコナゾール (FLCZ, ジフルカン®) 200~400 mg/day を投与し、その効果および副作用について臨床的、細菌学的、血清学的 (CAND-TEC および  $\beta$ -D-グルカン) に検討した。

結果: 対象となった 25 例の内訳は悪性腫瘍 21 例 (末期癌 10 例)、良性疾患 4 例であり、FLCZ の投与期間は 4~152 日 (平均 27.5 日)、総投与量 0.8~31.6 g (平均 6.9 g) であった。臨床的に FLCZ の効果判定が可能であった症例は 23 例でその内 16 例 (70%) が有効で、7 例 (30%) が無効であり、無効

例のうち5例が癌末期の症例であった。FLCZの効果を経菌学的にみると、11例より真菌が検出され、陰性化した8例はすべて有効であった。投与前後のCAND-TECおよび $\beta$ -D-グルカンの変動をみると、有効例16例では12例で両者ともに低下したが、残りの4例は一方のみの低下であった。無効例7例では両者ともに低下した症例はみられなかった。FLCZの投与に起因する副作用はみられなかった。

考察: 深在性真菌症に対するフルコナゾールの投与は有効であり、その効果判定を行う場合、CAND-TECおよび $\beta$ -D-グルカンによる血清学的検査は有用である。

#### 094 正常褥婦の子宮内から検出される細菌

—Cefpodoxime Proxetil (CPDX/PR) 投与時—

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

目的: 産褥感染症の起炎菌の参考とするため、正常褥婦の子宮内から検出される細菌の推移を検討した。あわせて、CPDX/PRが産褥子宮内細胞叢におよぼす影響を検討した。

方法: 当科で正常妊娠経過をたどり、正常分娩を終えた症例のうち、産褥期間中も感染徴候を認めなかった症例を対象として、産褥1日目と5日目に子宮内腔から吸引により、内容液を採取し、細菌学的検査を実施した。

成績: 子宮収縮剤のみの投与の場合、産褥1日目に平均2.3株、産褥5日目に平均3.4株の細菌が検出された。一方、CPDX/PR投与では産褥1日目で平均1.5株、産褥5日目で平均1.2株の細菌が検出された。好気性菌と嫌気性菌の割合は子宮収縮剤のみの場合、産褥1日目、5日目共に7:3であるのに対し、CPDX/PR投与では産褥1日目は7:3であったが5日目は6:4であった。

考察: 感染徴候のない正常分娩においても産褥1日目からかなりの細菌が検出されることが確認された。CPDX/PRは産褥感染症の起炎菌である頻度が高い強毒の好気性グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対し十分な細菌学的効果を有し、産褥感染症の発症予防に効果があると考えられた。一方、不幸にしてCPDX/PR投与中に産褥感染症の発症を見た場合、嫌気性菌、好気性グラム陽性球菌(特に*E. faecalis*)を念頭においた治療をする必要性が示唆された。

#### 095 産婦人科領域感染症に対する lomefloxacin (LFLX) の臨床効果

千村哲朗・高橋克幸  
矢嶋 聰・松田静治  
東北産婦人科感染症研究会

目的: 産婦人科領域の感染症に対する経口抗菌剤の投与は、起炎菌の変遷に伴って嫌気性菌を含むグラム陽性・陰性菌に対し広域の抗菌スペクトルを有し、各性器組織内移行の優れ、高い臨床効果が期待される抗菌剤が望まれる。Lomefloxacin (LFLX) は近年開発された new quinolon 系抗菌剤の1つであるが、本剤の用量別臨床効果の比較検討を目的とした。

方法: 子宮内感染・子宮付属器炎182例を対象とし、封筒法により2群(400mg投与群, 600mg投与群)に無作為に割付けた。投与期間は7日間を原則とし、臨床症状および細菌学的検査・臨床検査を投与前後で検討した。臨床効果判定は、産婦人科領域感染症に対する薬効判定基準によった。

成績: 評価対象例は140例(400mg投与群, N=67, 600mg投与群 N=73)で子宮内感染(N=66)、子宮付属器炎(N=71)、その他(N=3)である。疾患別有効率では子宮内感染66.7%、付属器炎67.6%、その他100%で全体としては67.9%であった。主治医判定では82.1%であった。投与量別有効率では有意差は認められなかった。菌消失率は80.4%であった。副作用は4/181(2.2%)で消化器系および発疹、臨床検査値異常は1/181(0.6%)であった。

考察: 薬効判定基準と主治医判定での有効率の差が認められ、また本剤の薬効動態からみて400mg/日投与でも十分な臨床効果が得られ、産婦人科領域感染症に対するLFLXの有用性が示唆された。

#### 096 クラミジア頸管炎に対するオフロキサシンの効果

山田新尚<sup>2)</sup>・三嶋廣繁<sup>1)</sup>・和泉孝治<sup>1)</sup>  
伊藤邦彦<sup>1)</sup>・早崎源基<sup>3)</sup>・玉舎輝彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>岐阜大学医学部産科婦人科学教室

<sup>2)</sup>県立岐阜病院産婦人科

<sup>3)</sup>岐阜市民病院産婦人科

目的: 帯下を訴え受診した患者のうち*C. trachomatis*が関与している症例の頻度および*C. trachomatis*

感染に対する ofloxacin (OFLX) の有効性, 安全性を検討した。

方法: 帯下を主訴として来院した患者 665 例を対象とし, DNA プローブ法にて頸管分泌物の *C. trachomatis* を確認した。陽性が判明した症例には OFLX を原則として 1 日 600 mg を 14 日間ずつ投与し投与後再度同様に *C. trachomatis* の確認を行った。

結果: 665 例中 *C. trachomatis* 陽性であった症例は 68 例 (10.2%) であった。68 例のうち, 結果判明時にも来院して投薬を行ったのは 56 例 (平均年齢 29.6 歳) であった。このうち, 14 日目以降も来院し, 効果の判定が可能であったのは 49 例であった。14 日間投与で *C. trachomatis* が消失した症例は 45 例 (91.8%) で, 帯下が消失した症例は 42 例 (85.7%) であり, その後も OFLX を追加し *C. trachomatis* の消失が確認できたのは 49 例中 48 例 (98.0%), 帯下の消失が確認できたのは 49 例中 45 例 (91.8%) であった。効果を判定しえた症例ではいずれも副作用は認めなかった。

考察: 今回の検討では OFLX 600 mg 14 日間投与で *C. trachomatis* は 91.8% で消失し, 帯下は 85.7% で消失しており, クラミジア頸管炎に対して OFLX は有効性, 安全性が高い薬剤と思われた。

#### 099 *P. aeruginosa* に対するニューキノロン剤とカルバペネム剤の交差耐性

宮崎修一・大野 章  
石井良和・山口恵三  
東邦大学医学部微生物学教室

目的: ニューキノロン系薬剤, カルバペネム系薬剤は緑膿菌に対し強い *in vitro* 抗菌力を示すことから, 臨床での使用頻度が増加している。最近のニューキノロン系薬剤の特徴の 1 つとして, 半減期が長いことがあげられる。そこで, sub MIC 濃度下に長時間さらされることにより緑膿菌が耐性を獲得する可能性について, *in vitro* で検討したので, その成績を報告する。

材料と方法: 菌株は *P. aeruginosa* PAO 1 株, 薬剤は OFLX, CPF, T-3761, GM, CAZ, IPM, MEPM を用いた。MIC 測定は微量液体希釈法により測定した。1/4 MIC の薬剤含有 Mueller Hinton broth 中に約  $10^5$  cells/ml になるように一夜培養菌液を接種し, 24 時間後に 4MIC の薬剤含有 Mueller Hinton 平板上で 37°C, 48 時間培養により出現した

コロニーについて MIC を測定した。MIC が 4 倍以上大きくなったコロニーを耐性と判定した。

結果および考察: 1/4 MIC 添加培地中での耐性コロニーの出現頻度は CPF:  $2.2 \times 10^{-1}$  OFLX と T-3761:  $4.4 \times 10^{-6}$ , MEPM:  $5.5 \times 10^{-7}$  および IPM:  $6.3 \times 10^{-8}$  であった。次に得られた耐性コロニーに対する他剤の MIC を測定したところ, OFLX 添加培地から得られたコロニーは CPF に対しても耐性を示し, CPF 耐性コロニーは OFLX に対しても耐性であり, これら 2 剤間には交差耐性がみられた。T-3761 耐性コロニーは OFLX, CPF および MEPM に対しても耐性であり, OFLX や CPF 耐性コロニーとは異なったパターンを示した。IPM 耐性コロニーは MEPM にも耐性となっていた。一方 MEPM 耐性コロニーは IPM だけでなく T-3761 にも耐性となっていた。このように同じ系統の薬剤間において交差耐性を示すばかりでなく, T-3761 耐性コロニーは MEPM, また MEPM 耐性コロニーは T-3761 に対しても耐性であったことは, これら 2 剤は共通の薬剤透過経路の存在を示唆している。現在親株と耐性獲得コロニーを用いて解析を進めている。

#### 104 北大病院における緑膿菌の分離状況と薬剤感受性について

佐藤 清  
北大病院検査部  
齋藤 玲  
北大医療技術短期大学部

目的: 北大病院において各種臨床材料より分離された緑膿菌について, 免疫血清型 (メリアッセイ・明治製薬) の群別を行った。これらの株を用いて各種抗菌剤の感受性 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

成績: 1990, 91, 92 年における材料に対する分離株は 864 株 (5.8%), 1,031 株 (6.1%), 1,021 株 (5.0%) であった。材料別頻度は年度を通じて喀痰 (20~34%), 膿 (22~27%), 尿 (10~14%) などがもっとも多く, 胆汁 (5~7%), 耳漏, カテ先などであった。血清型別の分布では, 90 年で B (24%), A (23%), E (19%), 91 年 G (33%), E (18%), A (12%), 92 年 G (28%), E (19%), A (18%) で, 90 年では B・A 型が多く, 91~92 年では G 型が顕著に増加し, E 型は年度を通じて 20% 以内であった。感受性の成績を MIC<sub>50</sub> 値で示すと GM, TOB, AZT の 3

剤はそれぞれ6.25  $\mu\text{g/ml}$ であり、HBK, CAZ, IPM 3剤は3.13  $\mu\text{g/ml}$ , NFLX, OFLXはいずれも1.56  $\mu\text{g/ml}$ であったがCPFXは0.39  $\mu\text{g/ml}$ と他剤にくらべて1~2管程度良い成績であった。

結語:

- ① 北大病院では1990~92年度の緑膿菌の分離率は5~6%であった。
- ② 免疫血清型別ではA, B, E, G群が多かったが91, 92年度ではG型がもっとも多かった。
- ③ 感受性のMIC<sub>50</sub>ではGM, TOB, HBK, CAZ, IPM, NFLX, OFLX, CPFX共に0.39~6.25  $\mu\text{g/ml}$ の成績であった。

### 105 口腔領域におけるセフェム系抗菌剤の基礎的・臨床的検討

—S-1108, CPDX-PR, CFDN および CCL—

石垣佳希・佐藤田鶴子・吉田 誠  
高田千穂・内川裕之・阿部 葵  
日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座

経口セフェム系抗菌剤であるS-1108, CPDX-PR, CFDN および CCL の口腔領域における有用性を検討した。

方法: 1. 基礎的検討: S-1108, CPDX-PR, CFDN, CCL を New Zealand White 種ウサギ雄(体重2.5~3.0 kg)に20 mg/kg 経口投与後, 血液ならびに口腔組織(歯肉, 下顎骨, 上顎骨)を採取し, バイオアッセイにより濃度測定を行い, 結果から薬動力学的解析を行った。

2. 臨床的検討: 当科を受診した口腔外科領域感染症に対してS-1108 225 or 300 mg/day (18例), CPDX-PR 200 mg/day (13例), CFDN 300 mg/day (12例), CCL 750 mg/day (20例)を経口投与した。

結果: 1. 基礎的検討: S-1108, CPDX-PR, CFDN, CCL のC<sub>max</sub>はそれぞれ血清で2.75, 13.33, 4.84, 16.78  $\mu\text{g/ml}$ であった。

また, 組織においては新セフェム3剤とも良好な移行を示し, 対血清比についてはCCLに比べて高い値を示した。

2. 臨床的検討: 主治医による臨床効果判定の結果, 各抗菌剤の有効率はS-1108 100%, CPDX-PR 85%, CFDN 92%, CCL 70%であった。また, 副作用についてはCCL投与で1例見られたが, 重篤なものではなかった。

結論: 基礎的・臨床的検討の結果から新セフェム3

剤は現在我が国で常用されているCCLと比較して優れており, 口腔領域感染症に対して有用であることが示唆された。

### 106 OFLX の口腔領域における基礎的・臨床的検討 (第2報)

室木俊美

公立能登総合病院歯科口腔外科

青木康正・熊谷茂宏

中川清昌・山本悦秀

金沢大学医学部歯科口腔外科学講座

口腔領域における抗菌剤の組織移行性は, 血清濃度に比較して低く, 顎骨病変などの骨中心性疾患は, 移行濃度が上がらないことより治療に苦慮することも少なくない。また, 最近, 重症感染症や難治性疾患は減少しているものの時代の推移と共に複雑性を帯びてきているのが現状に思われる。

ニューキノロン剤は, 経口薬であるにもかかわらず, 中等度以上の感染症に対しても有効とされ, 組織移行性も血清と同値か上回る臓器もある。

我々は, 第39回日本化学療法学会・東日本支部総会において, LFLX, TFLXの他の2剤とOFLXを比較検討し第一報として報告した。今回, 第二報として50名を対象に前回の基礎的検討に加え, 臨床効果を追加し発表した。投与法は1日600 mgを3~8日間連続服用させ, 主治医判定, 有用率, 点数判定による有効率, 細菌学的効果を調べた。対象は歯周組織炎12例, 蜂窩織炎6例, 上顎嚢胞1例, 下顎嚢胞1例の20例である。病態期は急性期が2例慢性期が6例, 慢性の急性増悪期が12例で, 投与後最低3日間と5日間判定とした。

結果は, 主治医判定で95%の有効率, 有用率は85%で, 細菌学的効果では2例に菌消失が認められた。また, 点数判定による有効率は各臨床症状を14段階に分類し点数により総合的に算定して0.5%以下を有効とした。3日目判定で0.3以下が9例, 0.5以下が1例で調査可能であった13例で検討すると76.9%, 5日目は5例で80%であった。

一方, OFLXの歯肉内濃度(100 mg: 3時間後)は0.74±0.4  $\mu\text{g/g}$ , 血清中濃度(同)は, 0.90±0.5  $\mu\text{g/ml}$ で有意差はなかった。また, 臨床分離菌23株におけるMIC値は0.025~3.13  $\mu\text{g/ml}$ で *Streptococcus* と *Porphyromonas* に高度感受性であった。

以上の結果より OFLX は口腔領域の各種疾患に対

し有用な薬効であることが示唆された。

## 107 Flomoxef の顎骨への移行濃度に関する臨床的検討

井川浩晴・大浦武彦・杉原平樹

吉田哲憲・川嶋邦裕

北海道大学形成外科

目的: 顎顔面外科手術における術後感染予防に益するため、顎骨への flomoxef (略号: FMOX) の移行濃度を臨床的に検討した。

対象と方法: 当科にて顎顔面外科手術を施行した 21 症例に、術中、20 ml 生理食塩水に溶解した FMOX 2g を 3 分間かけて one shot で静脈内投与し、投与 1, 3, 6 時間後の FMOX の血清中濃度と顎骨組織内濃度測定を、*E. coli* 7437 を検定菌とする帯培養法で行った。

結果: 1. 血清中濃度: FMOX 静注後 1, 3, 6 時間でそれぞれ、平均 53.4, 16.1, 2.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。

2. 上顎骨内濃度: FMOX 静注後 1, 3, 6 時間でそれぞれ、平均 17.6, 7.8, 1.0  $\mu\text{g/g}$  であった。

対血清比として見ると、FMOX 静注後 1, 3, 6 時間でそれぞれ、平均 33.0, 48.2, 36.8% であった。

3. 下顎骨内濃度: FMOX 静注後 1, 3, 6 時間でそれぞれ、平均 16.4, 4.2, 0.9  $\mu\text{g/g}$  であった。

対血清比として見ると、FMOX 静注後 1, 3, 6 時間でそれぞれ、平均 30.7, 26.2, 35.7% であった。

結論: FMOX の各種臨床分離株に対する MIC<sub>90</sub> 値との比較から、FMOX は、1 回量 2g の one shot 静注により、上顎骨および下顎骨へ十分な抗菌効果を期待できる濃度で移行することが認められた。

## 108 婦人性器組織におけるフルコナゾールの薬動力学

三嶋廣繁・和泉孝治・伊藤邦彦

山田新尚<sup>1)</sup>・早崎源基<sup>2)</sup>・玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科

<sup>1)</sup>岐阜県立岐阜病院

<sup>2)</sup>岐阜市民病院

目的: フルコナゾール (FLCZ) は、しばしば使用される抗真菌剤であるが、婦人性器組織における薬動力学の報告はない。そこで、FLCZ の婦人性器組織内濃度および骨盤死腔滲出液中濃度を測定した。

方法: 子宮筋腫・子宮頸癌で、当科に入院し、手術予定となった患者のうち、今回の検討に参加の同意が得られた 55 例を対象とした。婦人性器組織内移行に関する検討では、術前に FLCZ 200 mg を 1 時間かけて正確に点滴静注しておき、手術時、子宮動脈結紮時に、子宮動脈血と肘静脈血を採取した。また、摘出標本から、性器組織を約 1g ずつ採取し、HPLC 法で組織内濃度を測定した。骨盤死腔滲出液中移行に関する検討では、広汎子宮全摘出術およびリンパ節郭清術施行後の患者に、術中、骨盤死腔を閉鎖腔とし、カテーテルを腹膜外から骨盤死腔に挿入しておき、術直後から FLCZ 200 mg 1 時間かけて正確に点滴静注した。点滴開始後、経時的に肘静脈血と骨盤死腔滲出液を採取し、HPLC 法で薬剤濃度を測定した。解析は、各組織または骨盤死腔を微小コンパートメントとする 2 コンパートメント・モデルで行い、シミュレーションカーブを描いた。

結果および考察: 婦人性器組織および骨盤死腔滲出液への移行は、血清中濃度に比してきわめて良好であった。この結果から、産婦人科領域における真菌症に対して FLCZ は有効な薬剤であろうと考えられた。

## 109 Cefozopran の腸内細菌叢におよぼす影響 (4 菌種感染マウスにおける検討)

金 慶彰・磯畑栄一・横田隆夫

楠本 裕・佐藤吉壮・秋田博伸

老川忠雄

慶応義塾大学小児科

岩田 敏

国立麗ケ浦病院小児科

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

小林寅詰

三菱油化ビーシーエル

新しい注射用セフェム系抗生物質である cefozopran (CZOP) について 4 菌種感染マウスの腸内細菌叢におよぼす影響を検討した。

対象および方法: 4~6 週齢の雄の ICR 系無菌マウスを用いて *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium breve* を経口投与し腸管内に定着させた 4 菌種感染マウスを作製し、CZOP 100 mg/kg を 1 日 1 回、5 日間連続筋肉内投与し、連日糞便中の生菌数および CZOP の濃度を測定

した。また本剤最終投与後4時間にマウスを屠殺して、消化管各部(胃, 小腸上部, 小腸中部, 小腸下部, 大腸)の内容物の生菌数およびCZOPの濃度を測定した。糞便中および消化管内容物中の $\beta$ -ラクタマーゼ活性も同時に測定した。

成績および考察: CZOP投与中の糞便中の菌数は *E. coli* のみ軽度減少をみとめたが, その他の菌種は大きな変動はみとめられなかった。また5日間投与後の消化管各部の菌数は, コントロールに比較し, 4菌種とも小腸上部, 中部で増加する傾向がみられたが, 大腸ではいずれもコントロールと差がなかった。糞便中のCZOPの濃度は, 5日間連続投与中はすべて検出限界以下であった。腸管各部のCZOPの濃度は, 小腸上部, 中部, 下部で平均で10  $\mu\text{g/g}$  以上検出されたが, 大腸では検出限界以下であった。 $\beta$ -ラクタマーゼ活性はいずれの検体も陽性を示した。

以上の成績から本剤の4菌種感染マウスの腸内細菌叢におよぼす影響は, 新しい注射用セフェム系抗生物質の中ではきわめて少ないものと考えられる。

## 110 Cefozopran の腸内細菌叢におよぼす影響

—小児臨床例における検討—

楠本 裕

社会保険埼玉中央病院小児科

磯畑栄一・金 慶彰・横田隆夫

佐藤吉壮・秋田博伸

慶應義塾大学小児科

岩田 敏・川原和彦

国立霞ヶ浦病院小児科

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

新しい注射用セフェム系抗生物質である cefozopran (CZOP) について, 小児臨床例の腸内細菌叢におよぼす影響を検討した。

対象および方法: 対象は国立霞ヶ浦病院小児科に感染症で入院した小児6例(男児6例, 年齢1か月~3歳2か月, 体重5.6~19.0 kg)で, これらの小児に対して, CZOP 1回19.8~52.6 mg/kg を1日3~4回, 5~11日間静脈内投与し, 投与前, 中, 後の糞便を採取して, 糞便1g中に含まれる各種細菌の同定および菌数測定を行った。同時に糞便中のCZOP濃度,  $\beta$ -ラクタマーゼ活性, *Clostridium difficile* D-1抗原

の測定も行った。

成績および考察: CZOP投与中の糞便中細菌叢の変動は症例により若干のばらつきはみられたが, 好気性菌のうち *Enterobacteriaceae* は6例中5例で投与中に減少する傾向が認められた。しかし *Enterococcus* については大きな変動は認められず, その結果好気性菌総数は各症例とも大きな変動は認められなかった。嫌気性菌でも優勢菌種である *Bifidobacterium* と *Bacteroides* に大きな変動は認められず, 嫌気性菌総数はいずれの症例においても大きな変動は認められなかった。4例で投与中の糞便から1.4~29.6  $\mu\text{g/g}$  のCZOPが検出された。*C. difficile* および *C. difficile* D-1抗原はそれぞれ2例および6例で検出されたが, その消長と便性には関連性はなかった。以上の成績から, CZOPは小児の腸内細菌叢におよぼす影響が少ない薬剤と考えられる。

## 111 抗菌剤の蛋白結合率に関する検討(第2報)

磯畑栄一

浦和市立病院小児科

佐藤吉壮

富士重工業健保組合総合太田病院小児科

金 慶彰・横田隆夫・楠本 裕

岩田 敏・秋田博伸・老川忠雄

慶應義塾大学医学部小児科

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

目的: 我々は昨年の本学会総会において, flomoxef (FMOX), cefotaxime (CTX) の蛋白結合率が, 成人に比べ新生児で低いことを発表した。また, 乳児期以降では各種抗菌剤の蛋白結合率は成人の成績とほぼ同様で, 抗菌剤毎にそれぞれ異なり, 大きく差があることも発表した。今回我々は抗菌剤の蛋白結合率を, 新生児期と乳児期で症例数を増やし, 比較検討した。

対象および方法: 対象は1990年1月から1993年3月までの間に浦和市立病院小児科および富士重工業健保組合総合太田病院小児科に入院した新生児および幼児で, それぞれ細菌感染症およびその疑いで抗菌剤の投与を受けた146例である。検討した抗菌剤は乳児期以降でFMOX 50例, cefotaxime (CTX) 19例, ceftizoxime (CZX) 16例, およびampicillin (ABPC) 19例で計104例, 新生児期でFMOX 17

例, CTX 25 例の計 42 例である。測定方法は限外濾過法を用い, 総濃度と遊離型の薬剤濃度を測定し, 蛋白結合率を算出した。

成績: 乳児期以降の蛋白結合率はそれぞれ CTX は 62.4~90.5%, CZX は 12.9~52.2%, FMOX は 15.4~61.7%, ABPC は 10.9~53.8% に分布しており, ほぼ成人領域の報告と同様の成績であった。新生児期の蛋白結合率はそれぞれ CTX は 0.6~71.3%, FMOX は 7.5~29.6% に分布しており, 成人領域と比較して低値で, 1% の危険率で有意差を認めた。各蛋白結合率と血清総蛋白濃度や血清アルブミン濃度に有意な相関は認めなかった。また新生児期で総ビリルビン値との間にも有意な相関を認めなかった。乳児期と新生児期で血清アルブミン濃度には差を認めないにもかかわらず, FMOX, CTX の蛋白結合率に有意差を認めたことから, ビリルビン等のディスプレサーの存在やアルブミンとの結合の違いなどが関係していると考えられ, 新生児期では抗菌剤の投与量や投与間隔に十分な注意が必要と思われる。

## 112 ヒト血中濃度動態下における抗菌薬の殺菌作用評価のための auto-simulation 装置についての検討

西村欣也<sup>1)</sup>・吉田 勇<sup>1)</sup>・宗景 正<sup>1)</sup>  
佐々木繁<sup>1)</sup>・今村信彦<sup>1)</sup>・伊藤昌男<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>塩野義製薬株式会社研究所

<sup>2)</sup>同 製品部

目的: 抗菌薬の *in vitro* における殺菌効果をより生体内に近い条件下で調べることが目的として, 我々はマイクロコンピューター制御により自動的にヒト血中濃度推移をシミュレートしながら殺菌効果を調べることができる装置“Auto-simulator Shionogi (dilution type)” (AS 装置) を初めて考案作製した。AS 装置を使いこれまでに種々の抗菌薬の殺菌作用について検討してきた。実験を進める中で本装置使用に伴う問題点のあることがわかり, その解決策等について検討した。

方法: 種々の薬剤の血中濃度動態パラメーター値をもとに本装置を用い, 各菌株にオートシミュレーション作用を行いながら time-kill curve を調べた。問題点が認められた場合には解決策を検討し, 対策前後の成績の比較も行った。

結果: 1) 従来の AS 装置では装置一部に菌が局在したり, 2) 培養槽液面上部の内壁部に菌が付着したり,

3) 培養中にバイオフィーム様の菌の塊を生成することなどによって, 見かけ上の“再増殖”が見られる場合があった。1), 2) に対しては解決方法を見出し, 3) に対してはバイオフィームを生成しない菌株に代えて実験せざるを得なかった。

考察: AS 装置使用時に前述のような種々の原因によって time-kill curve に artifact が生じることがあるので得られた成績を解釈する際には, このような点についても考慮すべきと考えられる。

## 113 抗菌薬全身投与による細菌汚染 III 度熱傷創への感染抑制効果と汚染創・投与時期による移行性の検討

田熊清継・相川直樹・篠澤洋太郎  
堀 進悟・佐々木淳一  
慶應義塾大学医学部救急部

目的: 経静脈的投与した抗菌薬の複数菌汚染を受けた III 度熱傷創に対する感染抑制効果と感染創および投与時期による移行性の変化について検討した。

方法: <実験 1> 熱湯法によりラット背部に III 度熱傷を作成, *S. aureus* (E 310221)  $10^2$  cfu/cm<sup>2</sup> と *P. aeruginosa* (NCTC 10490)  $10^4$  cfu/cm<sup>2</sup> を創面に塗布した。1 時間後からセフェム系薬 E 1077 を 5 日間静脈内投与し治療群とし, 受傷 7 日目の治療群, 無治療対照群の感染の有無について検討した。

<実験 2> ラット背部に III 度熱傷を作成, 受傷 1 時間および 1 日, 5 日後に E 1077 を経静脈内投与した。また, 受傷直後に *S. aureus*  $10^2$  cfu/cm<sup>2</sup> と *P. aeruginosa*  $10^4$  cfu/cm<sup>2</sup> を塗布したラットを作成し 1 日, 5 日後に E 1077 を投与, それぞれ一定時間毎に組織を採取, 薬剤濃度を測定した。

結果: <実験 1> ①肉眼所見, 無治療対照群で全部位感染所見 (+) であったが, 治療群では感染所見 (-) であった。②組織所見: 対照群において全部位焼痂下には好中球浸潤 (+), 治療群では好中球浸潤 (-) であった。③生菌数は, 対照群では 2 種の菌はともに全部位 (10/10)  $10^4$  cfu/g 以上検出されたが, 治療群では 1 部位 (1/10) (*P. aeruginosa*  $10^4$  cfu/g) を除き菌検出を認めなかった。

<実験 2> ①組織内薬剤濃度はいずれも薬剤投与 6 時間迄高濃度を維持した。②組織内薬剤濃度の最高値は平均 38.3 μg/g (受傷 5 日後投与無菌創) であった。③薬剤の投与時期が遅いものほど, 組織内濃度のピークは高いが, 早期に低下した。④汚染創では非汚

染劑と比較し全経過中組織内濃度は低下した。

115 アルトレタミン（ヘキサメチルメラミン）の抗腫瘍性と作用機作  
—基礎的検討—

久保田哲朗<sup>1)</sup>・谷野裕一<sup>2)</sup>・才川義朗<sup>1)</sup>  
渡邊昌彦<sup>1)</sup>・北島政樹<sup>1)</sup>・中野尚子<sup>3)</sup>

池田善明<sup>3)</sup>・石引久弥<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>慶応義塾大学医学部外科

<sup>2)</sup>和歌山県立医科大学胸部外科

<sup>3)</sup>腫紡ガン研究所

<sup>4)</sup>国立埼玉病院

目的: アルトレタミン（ヘキサメチルメラミン: HMM）は開発後 25 年に達する抗癌剤であるが、本邦における臨床応用は、ようやく端緒についたところである。本剤の抗腫瘍性と作用機作をヒト癌培養細胞株、ヌードマウス可移植性ヒト癌株を用いて検討した。

方法: *In vitro* の抗腫瘍活性は MTT アッセイを用いて判定し、*in vivo* の効果は HMM の最大耐容量である 75 mg/kg の連日 3 週間経口投与により検討した。

結果と考察: HMM の *in vitro* における抗腫瘍性は低かったが、活性代謝産物であるハイドロキシメチルペンタメチルメラミン（HMPMM）は *in vitro* において抗腫瘍性を発現し、HMM をラット肝 S9 分画と接触させることにより HMPMM の産生が認められた。*In vivo* では HMM とその安定な N-脱メチル化合物はヒト乳癌株 MX-1 に対して高い抗腫瘍性を示した。HMM の最大耐容量では 3/5 の乳癌株、2/2 の胃癌株、4/4 の大腸癌株、2/3 の肺癌株に対して有効性が示された。HMM は生体内で不安定なハイドロキシメチルメチル化合物を順次産生し、各段階における不安定な化合物が抗腫瘍活性を発揮するものと推定された。本剤は既存の抗癌剤と交差耐性を示さず、経口投与で高い抗腫瘍性を示し、本邦でも臨床応用に値する薬剤と考えられる。

116 化学療法と放射線治療が有効であった食道癌の 1 例

牛島康栄・高島純哉・神野浩光  
原 彰男・朝戸 裕・石引久弥

国立埼玉病院外科

進行食道癌（非手術例、手術拒否例）の化学療法に Cisplatin (CDDP) 主体のプロトコールを試みているが、今度、放射線照射を併用した化学療法が有効であった症例を経験したので報告する。症例は、61 歳、男性で、Im 螺旋型（9 cm）の食道癌と胃前庭部の胃癌および両肺野の腫瘍陰影が認められ、重複癌およびその転移と診断された。進行食道癌のため手術適応なしと判定され、化学療法に放射線照射を併用した。治療方針は放射線療法および CDDP 中心の化学療法とし、対外照射（50 Gy）を先行させた。化学療法のレジメは初回クールが CDDP 100 mg/body、MMC 8 mg/body の点滴静注を 2 回、第 2 クールは、CDDP 100 mg、5-FU 500 mg 5 回投与を 2 回、第 3 クールは CDDP 100 mg、5-FU 500 mg 5 回および CDDP 75 mg 5-FU 500 mg 5 回、第 4 クールは第 2 クールと同一で現在進行中である。治療効果では、体外照射は原発食道癌病巣に対して CR を示し、照射終了時では、透視上、壁不整、狭窄など認めず通過状態は良好であった。1 年 4 か月後の現在、再燃を認めるも嚥下障害なく、良好な食事摂取状態である。化学療法では、肺転移に対して胸部レ線上腫瘍陰影の縮小、消失を認めた。またリンパ節転移による反回神経麻痺（嗝声）にも有効であった。しかし、これらの有効持続期間は、2~3 か月であり、効果持続のため現在まで 4 クールの化学療法が必要であった。化学療法剤の効果の判定は、腫瘍に対する縮小効果と持続期間をもとに判断されるが、本症例では薬剤投与量、投与間隔などに今後の検討課題が残されている。

## 117 眼科領域における Cefdinir の基礎的、臨床的検討

大石正夫・宮尾益也・阿部達也  
藤井 育・関 伶子・今井 晃  
園田日出男・小林 司  
新潟大学眼科, 他関連施設

経口用セフェム剤, Cefdinir (CFDN) の眼科領域における有用性を検討するために, 基礎的実験と臨床的評価を行った。

方法: 1) 白色成熟家兎に本剤 50 mg/kg を 1 回経口投与して, 経時的に前房水, 血液を採取して移行濃度を測定した。濃度測定は *Providencia stuartii* ATCC 43664 を検定菌とする寒天平板希釈法 (Disc 法) により行った。

2) 臨床的には外眼部感染症の症例に本剤を 1 回 100 mg または 200 mg, 1 日 3 回内服させて, 臨床効果と安全性を検討した。

結果: 1) 家兎眼の前房水内へは, 投与 2 時間後に 1.39  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値がえられて, 6 時間後も 1.32  $\mu\text{g/ml}$  の移行濃度が認められた。血中濃度は 2 時間後に peak 値 10.1  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 6 時間後は 5.32  $\mu\text{g/ml}$  であった。房水血清比は, 房水内濃度の peak 時で 13.8% であった。one-compartment open model で解析した pharmacokinetic parameter では, 前房水内濃度の  $C_{\text{max}}$  1.46  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}}$  1.72 h,  $T_{1/2}$  5.05 h  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  12.43  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  であった。

2) 臨床成績: 症例は眼瞼炎 (1), 麦粒腫 (5), 瞼板腺炎 (2), 結膜炎 (6), 涙囊炎 (6), 角膜炎 (7), 角膜潰瘍 (9) の計 36 例であった。本剤を投与して, 著効 9 例, 有効 19 例, やや有効 6 例, 無効 2 例の結果がえられ, 有効率は 77.8% であった。細菌学的効果は *S. aureus*, *S. epidermidis*, CNS, *S. pyogenes*, 非発酵菌, *H. influenzae* などで 78.6% の菌消失率であった。副作用は 1 例も認められなかった。

考察: 以上の成績より, CFDN は眼内移行は良好であり, 眼科感染症に対して有用な経口剤の 1 つと考えられた。

## 118 歯性感染症に対するエステル型セフェム系抗菌薬の基礎的、臨床的評価

椎木一雄・坂本春生  
内藤博之・山根伸夫<sup>1)</sup>  
いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科  
<sup>1)</sup>足利赤十字病院歯科口腔外科

経口用エステル型セフェム系セフトラムピボキシル, セフロキシムアキセチル, セフポドキシムプロキセチル, セフジトレンピボキシルの歯性感染症に対する基礎的、臨床的検討を行った。

### 基礎的検討

歯性感染症患者からの臨床分離菌に対する抗菌力を検討した。MIC<sub>90</sub> で比較するとセフトラム, セフロキシムは 0.20  $\mu\text{g/ml}$ , セフポドキシム, セフジトレンは 0.39  $\mu\text{g/ml}$  で, アンピシリンより 1~2 管劣るが, セファクロルよりは 3 管~4 管優れていた。

健康成人 5 名に 500 kcal の朝食摂取 30 分後に各薬剤の常用量を経口投与し血中濃度の測定を行い, 測定値の薬動学的解析に, 細菌学的検討を加えて各薬剤の評価を試みた。MIC<sub>90</sub> に対するピーク濃度比ではセフロキシムアキセチルが高い retio を示したが, 血中濃度の低い例では他の 3 薬剤より低い値を示した。MIC<sub>90</sub> 以上を維持する時間および AUC 値の比較ではセフポドキシムプロキセチルが高い値を示した。

### 臨床的検討

対象は急性歯性感染症患者, 合計 137 名で, 投与量はセフトラムピボキシルおよびセフジトレンピボキシルは 1 回 200 mg を 1 日 3 回, セフロキシムアキセチルは 1 回 250 mg を 1 日 3 回, セフポドキシムプロキセチルは 1 回 100 mg を 1 日 2 回食後経口投与とした。臨床効果はセフトラムピボキシルは有効率 92.6%, セフロキシムアキセチルは有効率 85.7%, セフポドキシムプロキセチルは有効率 92.6%, セフジトレンピボキシルは有効率 87.5% と 4 薬剤とも満足すべき成績が得られた。

副作用はセフロキシムアキセチルに胃部不快感 1 例, 軟便 1 例が, セフポドキシムプロキセチルに下痢 1 例, セフジトレンピボキシルに薬疹が出現したが, いずれも軽症例であった。

## 120 緑膿菌由来伝達性セフェム耐性プラスミドの性状

井上松久・長曾部紀子・小田切繁樹

北里大医微生物, 神奈川循環器呼吸器病センター

CTXやCAZ等のセフェム剤が臨床応用されて約10年経過した。この間外国からはグラム陰性杆菌由来のclass A型 $\beta$ -ラクタマーゼであるTEM型変異によるCTXやCAZ耐性菌が報告されている。しかし、本邦からはかかる耐性菌の報告はなく、グラム陰性菌から分離されるセフェム剤耐性菌の多くはampD変異によるclass C型 $\beta$ -ラクタマーゼの量的変異による耐性化である。我々はさきに腸内細菌由来のclass C型 $\beta$ -ラクタマーゼを担うプラスミドを報告したが、今回は緑膿菌から典型的なclass C型 $\beta$ -ラクタマーゼを担う伝達性プラスミドを検出したので報告する。

材料と方法: 喀痰由来の緑膿菌15株を耐性検査した後、セフェム剤耐性菌についてはそれを供与菌、PAO1を受容菌としてプラスミドを検出した。また、CTX, CAZ, AZT, IPM, PAMP, NFLX, SA, TC, CP, SM, GM, AMK, RIF等についてその耐性型を調べた。

結果・考察: RIFは全株感受性であり、NFLXは2株耐性であり、その他の薬剤はいずれも50%以上耐性であった。セフェム剤耐性(25 $\mu$ g/ml)はCTX, CAZ, AZT耐性菌が4株分離され、IPM, PAMPは感受性であった。これを供与菌、PAO1を受容菌として調べたところ2株のCAZ, CTX, AZT等のセフェム剤耐性がフィルター法によって伝達した。さらにPAO1を供与菌とした2株のセフェム剤耐性は共に大腸菌にも $10^{-4}$ 頻度で再伝達された。伝達株の大腸菌でのセフェム剤はC(25), CTX(>200), AZT(6.25), CFX(>200), PIPC(12.5 $\mu$ g/ml)であった。プラスミド由来の酵素はいずれも構成型であり、その基質特異性はCETを基質とする典型的なclass C型 $\beta$ -ラクタマーゼであった。

## 121 Clindamycinのcephalosporinase活性抑制作用に関する基礎的検討

石井良和・大野 章・山口恵三

東邦大学(医)微生物

井上松久

北里大学(医)微生物

目的: Clindamycinに*Enterobacter cloacae*の産生するcephalosporinaseを抑制する作用があることはSandersらによって報告されている。しかし、そのメカニズムに関する報告は現在までなされていない。今回は、その活性抑制がどのような機構によって起こるのか知ることを目的に、*E. cloacae*のcephalosporinase脱抑制型変異株を用いて検討を行った。

方法: 供試菌株として臨床材料から分離されたcephalosporinaseの脱抑制型変異株、*E. cloacae* NUH10を用いた。この菌株からcephalosporinaseを精製して日本白色家兎で抗体を作成した。この抗体を用いて免疫組織学的検討、Western blotおよびpulse chase assayなどの方法によりcephalosporinaseのprecursorおよびmature formに関する検討を行った。

結果および考察: 免疫組織学的検討およびWestern blotの結果から、cephalosporinaseはcytoplasmic spaceおよびperiplasmic spaceに存在し、前者はprecursor form、後者はmature formであることが明らかとなった。さらに、clindamycinの添加によってmature formの量が明らかに減少することも判明し、この現象はpulse chase assayの結果から、cephalosporinaseの分泌の阻害によって生じることが明らかとなった。以上の結果から、clindamycinの有する*E. cloacae* NUH10に対するcephalosporinase活性抑制の原因は、産生抑制ではなく分泌の抑制であることが明らかとなった。

## 122 新規リファマイシン誘導体KRM化合物の一般細菌に対する*in vitro*および*in vivo*抗菌活性

藤井健志・辻 明良・宮崎修一

山口恵三・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物

目的: 新規リファマイシン誘導体であるKRM-1648

およびKRM-1657は結核菌や、*Mycobacterium avium* complex に対してリファンピシンの10倍以上強い抗菌力を示すことが知られているが、一般細菌に対する抗菌力はいまだ不明であった。そこで、今回KRM化合物の*in vitro*および*in vivo*抗菌力を測定したので報告する。

方法: *In vitro* 抗菌力は標準菌株29種、臨床分離株7種についてbroth microdilution法で測定し、rifampicin (RFP), rifabutin (RFB), ciprofloxacin (CPFX), および clarithromycin (CAM) と比較した。*In vivo* 抗菌力は、マウス全身感染モデルを用いて、MRSA および *S. aureus* Smith について評価した。

結果: KRM 化合物はグラム陽性菌に対してはきわめて強い抗菌力を示したが陰性菌に対しては弱くRFPと同様の作用スペクトルを示した。陽性菌に対する抗菌力はKRM-1657>KRM-1648≥RFP≥RFB>CAM≥CPFXの順であった。マウス全身感染モデルでは、Smith株およびMRSAに対してKRM化合物はRFPと同様に強い効果を示した(ED<sub>50</sub> for *S. aureus* Smith: KRM-1648; 0.06 mg/kg, KRM-1657; 0.06 mg/kg, RFP; 0.10 mg/kg, RFB; 0.63 mg/kg, ED<sub>50</sub> for MRSA: KRM-1648; 0.50 mg/kg, KRM-1657; 0.40 mg/kg, RFP; 0.32 mg/kg, RFB; 1.26 mg/kg)。

考察: 新規リファマイシン誘導体であるKRM化合物は、一般細菌に対してRFPと同様あるいはそれ以上の抗菌力を有することが明らかになった。

## 123 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗菌剤の抗菌力

池本秀雄

RTI感受性調査研究会共同研究世話人  
順天堂大学医学部

RTI患者の主に喀痰から菌量として $\#$  ( $\geq 10^{4-6}$ /ml)~ $\#\#$  ( $\geq 10^{7-8}$ /ml) が分離され、起炎菌性が疑われた細菌の種類、頻度、患者背景別パターンならびに抗菌剤のMICを1981年より調査してきた。今回は1992年度の成績と経年推移について検討した。

(1) 総分離菌株は690株(549症例)で、MIC測定(MIC2000)は671株である。G(+)菌37.5%、G(-)菌62.5%であり、昨年とほとんど変化は無かった。

昨年と同様G(+)菌では肺炎球菌、黄色ブドウ

G(-)菌では緑膿菌、インフルエンザ菌が多数を占めた。黄色ブドウ菌のうちMRSAは61.4%(昨年度58.3%)を占め、調査開始以来もっとも分離率が高かった。

(2) 感染防御能におよぼす因子・手術の有無による分離菌検出頻度は、「有り」の症例では黄色ブドウ菌(22.2%)、緑膿菌(21.3%)が多く、「無し」の症例では、インフルエンザ菌(28.3%)、肺炎球菌(27.0%)が昨年同様多く検出された。

(3) 検体採取時の抗菌剤の投与状況による分離菌の検出頻度は、抗菌剤投与前の症例より分離された起炎菌は、肺炎球菌(24.4%)、インフルエンザ菌(23.4%)が多く、投与後では黄色ブドウ菌特にMRSA(15.6%)、緑膿菌(29.9%)が多く検出された。

(4) 抗菌剤未使用症例、使用症例より分離された肺炎球菌の薬剤感受性MIC<sub>50</sub>を比較すると、 $\beta$ -ラクタム系抗菌剤の感受性は、抗菌剤使用症例分離株で2~8管低下した。特に、CCLの感受性低下(投与前1 $\mu$ g/ml→投与後 $\geq 256$   $\mu$ g/ml)が目立った。緑膿菌においても同様な傾向を示した。

(5) 黄色ブドウ菌のMIC<sub>50</sub>をみると、MSSA(39株)ではCLDM、MINOが昨年同様0.125  $\mu$ g/mlともっとも良く、CTM、SCE-2787では1  $\mu$ g/mlと昨年と同様良好な感受性を示した。MRSAではVCMが昨年同様1  $\mu$ g/mlともっとも良かった。

(6) 肺炎球菌(121株)のPCG感受性は、MIC 0.125~1  $\mu$ g/ml株9.1%、 $\geq 2$   $\mu$ g/ml株は5.0%と中等度、高度耐性株が増加傾向を示した。

(7) 緑膿菌に対するIPMのMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>を1987、1992年度で比較すると、MIC<sub>50</sub>ではそれぞれ0.78  $\mu$ g/ml、1  $\mu$ g/mlと変化は無いが、MIC<sub>90</sub>ではそれぞれ1.56  $\mu$ g/ml、16  $\mu$ g/mlと感受性の低下がみられた。

## 124 一次医療施設における呼吸器感染症からの菌分離状況と各種経口抗菌剤に対する感受性に関する全国調査

中塩哲士・岩澤博子

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: 一次医療施設における呼吸器感染症の病原細菌分離状況、および各種の経口抗菌剤に対する感受性を検討する。

材料と方法: 1992年11月1日から12月11日、および1993年2月15日から3月14日に、個人開業医

院を中心とする全国の1,165施設を受診した呼吸器感染症患者13,225例を対象とした。喀痰あるいは咽頭ぬぐい液を採取した後郵送し、同定および感受性検査は1か所で実施した。化療標準法(微量液体希釈法)により ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX), cefaclor (CCL), cefpodoxime (CPDX), および ampicillin (ABPC) に対する感受性を測定した。

#### 結果および考察:

- 1) 上部 RTI, 扁桃炎および下部 RTI で、それぞれ *S. aureus*, A 群  $\beta$ -溶連菌, および *P. aeruginosa* が高率に分離された。他の菌種は疾患別に分離率の差がなかった。
- 2) *S. aureus* に対する CPFX, OFLX の MIC は 0.2~0.78  $\mu\text{g/ml}$  と分布し, oxacillin に対する耐性株は 2.8% (19/684) に過ぎなかった。
- 3) A 群  $\beta$ -溶連菌, *S. pneumoniae* に対する ABPC, CPDX の MIC はほとんど 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布した。ABPC 耐性 ( $\geq 0.1 \mu\text{g/ml}$ ) *S. pneumoniae* の分離頻度は, 25.9% (37/143) にのぼった。
- 4) *M. catarrhalis* および *H. influenzae* に対する CPFX の MIC<sub>90%</sub> はそれぞれ 0.78, 0.05  $\mu\text{g/ml}$  で検討薬剤中もっとも優れていた。
- 5) 基礎疾患, 合併症の有無により分離菌種に大きな差はなかった。
- 6) 前投与と抗菌剤との関係では, A 群溶連菌が抗菌剤投与と群に比べて未投与群で高率であった。
- 7) 全国 8 ブロックに分けた地域別の分離菌頻度で大きな差はなかった。

### 128 最近の *Enterococcus* 属の性状について

畠山靖子・渡辺正治

久保勢津子・菅野治重<sup>1)</sup>

千葉大学医学部付属病院検査部

千葉大学医学部臨床検査医学<sup>1)</sup>

目的: 1986年に千葉大付属病院の *Enterococcus* 属について疫学的研究を行い, 第33回本学会報告した。今回, 最近の分離株について同定と薬剤感受性を検討したので報告する。

材料と方法: 材料は1993年2月から8月までの7か月間に本院で優勢または純培養に分離された *Enterococcus* 属, 計118株を用いた。同定はバクスターのマイクロスキヤン, Walk awayで行い, MIC測定は微量液体希釈法(化学療法学会標準法)を用いた。基礎培地は5%馬溶血液添加  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  加 Mueller

Hinton Brothで, 添加物として NAD 15  $\mu\text{g/ml}$  酵母エキス 5  $\text{mg/ml}$  を加え, 接種菌量  $5 \times 10^8 \text{ cfu/ml}$  35°C, 18時間培養で行った。使用した抗菌剤は ABPC, PCG, IPM, MINO, OFLX, EM, VCM, CP, RFP, ST の計10薬剤で, ABPC に対する MIC が  $\geq 16 \mu\text{g/ml}$  の株を耐性とした。

結果と考察: 今回検討した *Enterococcus* 属118株の内訳は *E. faecalis* 76株 (64.5%) *E. faecium* 33株 (27.9%), *E. avium* 9株 (7.6%) だった。検体別では尿由来が62株 (52.6%), 膿由来が46株 (39.0%), 胆汁由来が5株 (4.2%), 生殖器由来が4株 (3.4%), 血液由来が1株 (0.8%) だった。

ABPC に対する耐性株は *E. faecium* 33株中23株 (69.7%), *E. avium* 9株中7株 (77.8%) で *E. faecalis* には認められなかった。1986年の分離株との比較で, *E. faecalis* の MIC には変化はみられなかったが, *E. faecium* は OFLX, EM, ST で, *E. avium* は MINO, OFLX で耐性化が認められた。*E. faecium* と *E. avium* の生物型と ABPC 耐性株の特異性はみられずいずれもパターンが分散した。

文献では *Enterococcus* 属の VCM 耐性株が報告されており, 最近の VCM 使用の増加に伴い, VCM に対する耐性化が懸念されたが, 今回検討した118株では VCM 耐性株は認められなかった。

### 129 オフロキシサン (OFLX) を含む液体培地中に培養した *E. coli* と *K. pneumoniae* 娘菌株の各種抗菌剤に対する耐性化

増田剛太<sup>1)</sup>・山口剛<sup>1)</sup>

古谷利通<sup>2)</sup>・外山圭助<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>都立駒込病院感染症科

<sup>2)</sup>東京医大第1内科

目的: 低濃度 OFLX 中に培養した *E. coli* と *K. pneumoniae* の娘菌株が OFLX だけでなく, PIPC, CTX, CP, MINO 等にも同時に耐性化することを第41回化療総会 (1993. 6月, 東京) で発表した。今回は, さまざまな濃度の OFLX 中に培養した菌株の耐性化とその保存安定性を検討する。

実験方法: OFLX 感受性菌株(親株)と 1/2 MBC, 4 MIC, または 1/4 MIC OFLX 濃度中に 37°C で1夜培養した娘株の MIC の比を求め, その比が  $\geq 4$  である場合を MIC 値上昇(耐性化)とした。これら娘菌株に対する他抗菌剤の MIC 変化をも同時に検討した。

実験成績: OFLX 作用後の *E. coli* 27 株での MIC は 16 倍まで上昇したが、その中央値で評価すると有意な上昇はなかった。これに対し *K. pneumoniae* は *E. coli* よりも耐性化の度合いが大きく、64 倍までの MIC 上昇 (CP に関しては、中央値評価でも 32 倍) と明らかな耐性化がみられた。これら耐性化した娘菌株を室温に 1 か月間保存しても、多くの場合にその高い MIC 値は保たれていた。

考察: 抗菌物質の作用によって、試験管内で多剤に同時に耐性化した GNB, 特に *K. pneumoniae* の耐性機序については未解明な点が多いが、理論的には外膜透過性の変化が主な原因であろうと考える。

### 130 グラム陰性桿菌に対する aztreonam (AZT) の MIC 値と filament 形成 (micro- と macrodilution method の比較)

古谷利通<sup>1)</sup>・増田剛太<sup>2)</sup>

外山圭助<sup>1)</sup>・山口 剛<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科大学第一内科

<sup>2)</sup>都立駒込病院感染症科

目的: AZT を、グラム陰性桿菌に液体培地内 (macrodilution method) で作用させると filament 形成が見られ、MIC 値の判定に影響をおよぼすということはずで報告した。今回は、一般的に用いられる microdilution method (micro 法) と macrodilution method (macro 法) の結果を比較した。

方法: 使用菌株は、駒込病院で分離された、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp. *S. marcescens*, *P. aeruginosa* である。MIC 値は液体培地法 (0.1 ml の micro 法と 1 ml の macro 法) と寒天平板法により求めた。MIC 値は macro 法では肉眼的に、micro 法では肉眼と吸光計の 2 つの方法で測定した。さらに、filament を電顕的に観察した。

結果: ① micro 法でも macro 法と同様に filament の形成が見られた。② 肉眼判定による MIC 値は、micro 法と macro 法で大差はなかった。③ micro 法で、吸光度により判定した MIC 値は、filament を除外して肉眼的に判定した MIC 値とほぼ同様の値であった。④ filament を電顕に観察したが、その基本構造は、親株のそれに相当するものであり、filament がグラム陰性桿菌の長大化したものであることが確認された。

結論: 液体培地法で、AZT をグラム陰性桿菌に作用させると、micro 法においても、macro 法の場合と

同様に、filament 形成が見られることが確認された。液体培地法で、AZT の MIC 値を判定する際には、micro 法、macro 法を問わず filament 形成による混濁の存在に留意する必要がある。

### 131 感受性ディスクを用いる薬剤不活性化測定法 "Cells Disc Assay" system により観察した各種細菌の薬剤不活性化パターン (統報)

金沢 裕

新津医療センター病院内科

関根 等

同 細菌室

倉又利夫

K. K ニチエー

目的: 被検菌の任意の薬剤に対する菌体外不活性化 (おもに  $\beta$ -lactamase) の簡易測定法としての "Cells-disc assay" (CDA 法) を用いて各種菌株の各種抗菌剤に対する不活性化を観察した。

実験材料および方法: 使用ディスク (昭和ディスク) 菌株: 1992 までの臨床分離株, 検定菌: *B. subtilis* ATCC 6633, 一部 *E. coli* NIHJ, *S. aureus* 209 P, CDA 法: 菌台ディスク 2 時間接触の条件

実験成績: 1) *S. aureus* 150 株は MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) PCG 0.195, ABPC 0.39 を境に不活化 (+), (-) に分布する傾向がみられたが、MRSA の一部に耐性株でも PCG, ABPC 非不活化株が存在した。PCG 不活化は nitrocefim,  $\beta$  チェック (PCG) にほぼ一致したが (±?) 株を本法で十分に分別しえた。*P. aeruginosa* 33 株を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 8 種計 46 株については一般に PCG, ABPC, CET を不活化する傾向がみられた一部 IPM 耐性株 (*P. aeruginosa*, *X. maltophilia*) は IPM を不活化した。

2) *Y. enterocolitica* 9 株 (+), *Y. pseudotuberculosis* 3 株 (-) であったが両菌株も IPM (-) であった。

3) *B. catarrhalis* 40 株は (+), (-) に分別する傾向がみられた。しかし ABPC 不活化値は *S. aureus* のそれに比し明らかに低力価であった。

4) *H. influenzae* 14 株中の ABPC (+) 10 株は IPM (-) であった。

5) PCG 低感受性 *S. pneumoniae* 5 株 PCG (-) ABPC (-) であった。

6) CP不活化(接触時間4時間)では *E. coli* 3/8 *C. tetani* 1/2 *C. perfringens* 1/2 *B. fragilis* 3/8 が(+)であった。

考察: 菌体外不活化能が半定量的にCDA法で簡易検査として測定された。菌体内不活化はMICの表現に含まれると考えられるのでMICに加えて菌体不活化のデータが判明すれば *in vivo* 効果推定に役立つとも考えられる。

1) Kanazawa et al: J.J. Antibiot. 39: 823, 1986

### 132 口腔感染症におけるブレイクポイントの検討

金子明寛<sup>1)</sup>・佐々木次郎<sup>1)</sup>・太田嘉英<sup>1)</sup>  
 椎木一雄<sup>2)</sup>・坂本春生<sup>2)</sup>・森鼻建史<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>東海大学医学部口腔外科

<sup>2)</sup>いわき市立磐城共立病院口腔外科

<sup>3)</sup>日立製作所戸塚病院口腔外科

目的: 口腔組織への薬剤の移行はアジスロマイシンなどを除くと一般に低く、多用される内服のセフェム系抗菌剤はMICは良いものの最高血中濃度が低いものが多い。そこで口腔感染症における各種薬剤の常用投与量における臨床的なブレイクポイントを日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会(1993年)の報告にもとづいて検討を行った。

方法: 委員会報告の呼吸器感染症における臨床的ブレイクポイントの計算方式 Breakpoint MIC=Cm (C<sub>max</sub>より規定される定数)×t(半減期より規定される定数)×Rtr(組織移行性より規定)×A(抗菌作用特性)をもとにペニシリン, セフェム, キノロン, マクロライド系抗菌剤について検討を行った。組織移行については、抜歯創濃度を参考とした。

結果: 呼吸器感染症における臨床的ブレイクポイントの計算方式にもとづくと経口セフェム系抗菌剤のブレイクポイントは0.5 µg/ml, アンピシリンは0.5 µg/ml, マクロライド系抗菌剤で1 µg/ml, キノロン系抗菌剤(オフロキサシン)は4 µg/mlであった。

結論: 口腔感染症のブレイクポイントをもとめ臨床効果と比較したところ, Oral Streptococciをターゲットにした際, アンピシリンで0.5 µg/mlの値では80%以上の臨床有効率がみられたが, マクロライド系抗菌剤の薬剤感受性は2峰性のため, ブレイクポイント以上のMICでも高い有効率を示したものもあった。また骨髓炎などの疾患では経口抗菌剤が適応となる軽症から中等症の口腔感染症とは異なるブレイクポ

イントが必要と考えられた。

### 133 マイクロプレート法を用いた抗酸菌に対するニューキノロン剤の抗菌活性測定法の検討

菅野谷幸恵<sup>1)</sup>・後藤美江子<sup>1)</sup>・松岡ひろ子<sup>1)</sup>

大久保華子<sup>2)</sup>・岡沢豊<sup>2)</sup>・立川夏夫<sup>1)</sup>

岡慎一<sup>1)</sup>・木村哲<sup>1)</sup>・島田馨<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東大医科研・感染症研究部

<sup>2)</sup>極東製薬工業㈱・研究開発部

抗酸菌が増加傾向にある昨今, 菌の検出同定には分子生物学的手法などが応用され, その迅速化が急速に進んでいるが, 薬剤感受性試験の結果を得るには未だ, 数週間を要している。我々は今回, ニューキノロン剤の抗菌活性を1%小川培地を基礎培地にしたマイクロプレート法にて, 還元剤である2, 3 diphenyl-5-thienyl-(2)-tetrazolium chloride(以下STC)を培地に加え, MICを求め, その有用性を検討した。

方法: 抗菌薬はOFLX, CPFX, TFLX, SPFXを用い, それぞれ0.06 µg/ml~32 µg/mlの2倍連続希釈系列薬剤濃度を含む1%小川培地を調製し, STCは50 µg/ml濃度に加え, 各ウエル0.2 mlずつ分注した。対象としてSTC不含培地も作製した。使用菌株は *M. tuberculosis* (MT) 19株, *M. avium* (MA) 20株, *M. intracellulare* (MI) 20株, *M. kansasii* (MK) 10株, *M. goodii* (MG) 10株の臨床分離株を用い, 各菌株の新鮮分離菌 Mac. No.1の10倍希釈菌液を各ウエル20 µlずつ接種, 37°C培養, 3~4日毎に判定した。

結果および考察: マイクロプレート法による抗酸菌の薬剤感受性試験は中試験管を用いた耐性検査培地に比べ, 接種菌量の少量化および安全性などの点で簡便なシステムであり, 実用化されているが, 我々はSTCを培地に50 µg/mlに加え, その有用性を確認し

MIC<sub>50</sub> of new quinolones against Mycobacteria

	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)							
	OFLX		CPFX		TFLX		SPFX	
	STC	STC	STC	STC	STC	STC	STC	
	+	-	+	-	+	-	+	-
MT	1.0	1.0	1.0	1.0	>32	>32	0.25	0.25
MA	1.0	1.0	1.0	1.0	16	8.0	0.5	0.25
MI	2.0	2.0	2.0	2.0	16	8.0	1.0	1.0
MK	0.5	0.5	0.5	0.25	4.0	2.0	0.25	0.125
MG	1.0	1.0	0.5	0.5	4.0	4.0	0.25	0.25

た。①STC還元によるコロニーの赤色発色で菌の発育の有無をより明瞭に早期に判別できる。②結核菌については13日目、*M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. gordonae*は8日目までに結果の判定が可能であった。③薬剤の感受性の結果がMICとして数値で表すことができる。④臨床分離株の成績を下記に示す。

STC (+)(-) 培地両者のMIC値は高い相関を示しているが、STC (-) 培地で1管低地を示すものもところどころ見られる。これはSTC (-) 培地において、終末点を判定するのに困難であることが起因していると考えられる。