

第43回日本化学療法学会総会

会期：1995年6月1日，2日

会場：国立教育会館，ニッショーホール，全社協ホール

会長：松本文夫（神奈川県衛生看護専門学校付属病院）

一般演題

001 *Streptococcus milleri* 群および *Streptococcus pneumoniae* 感染症患者の背景因子の比較

矢野達俊・米山浩英・小橋吉博
木村 丹・田野吉彦・松島敏春
川崎医科大学附属川崎病院内科（Ⅱ）

目的：*S. milleri* 群は人の口腔など，主に全身の粘膜上に常在している菌で，最近膿胸や肺膿瘍の原因菌として注目され，一般的に高齢で基礎疾患を有する患者に感染を起こし易いとされている。そこで市中感染症の代表的な菌である *S. pneumoniae* 感染症患者との間の，背景因子を比較した。

方法：1985年4月以降当院内科に感染症で入院し，原因菌が *S. milleri* 群と判明した8例（M群）と，1990年10月以降の臨床試験において原因菌が *S. pneumoniae* と判明した17例（P群）の背景因子を retrospective に検討した。

結果：M群の疾患は膿胸および肺膿瘍4例，胸膜炎，脳膿瘍，気管切開部の膿瘍，肺気腫の2次感染がそれぞれ1例ずつ，P群は肺炎11例，慢性気管支炎5例，気管支拡張症が1例であった。平均年齢はM群62.0歳，P群66.9歳で，基礎疾患を有したものは前者が7例，後者が11例であった。喫煙歴があるのはM群で5例，平均B.I.は，1,160，P群では7例，917であり，大酒家は両群共に1例ずつあった。全身状態や免疫状態を表わす血液中Hb，A1b値が低値を示したのはそれぞれ，M群7/8，5/8例，P群9/17，4/17例で，ツ反陰性を示したのはM群5/6例，P群7/10例であった。感染場所はP群が全例市中感染なのに対して，M群では3例が院内感染であった。抗菌薬に対する反応は良く，両群とも全例軽快した。

考察：P群では主に肺炎を起こし全例市中感染だったのに対して，M群では膿瘍を形成し，3例院内感染があった。またM群に基礎疾患が有り，栄養状態も悪いという患者がより多く認められたが，予想した程明らかなものではなかった。

002 呼吸器 MRSA 感染症に対する arbekacin (ABK) の臨床効果に関する検討

宮井正博

岡山市立市民病院内科

目的：呼吸器 MRSA 感染症に対する ABK の有用性を検討する目的で，ABK 使用 MRSA 肺炎において，感受性，臨床効果，副作用，ABK 濃度の経時的変化などを検討した。

対象：平成6年7月から平成7年2月の間に喀痰検査で MRSA が検出され ABK が投与された肺炎10症例で，基礎

疾患は肺癌・肺気腫・脳血管障害・糖尿病各2例，間質性肺炎・気管支喘息各1例で，性別は男女各5例，年齢は59～94歳（中央値76歳）であった。

方法：ABK 1回75～100mgを1時間で点滴し（1日2回），ABK 投与開始前，投与終了直後，投与終了後1時間・2時間・4時間・6時間に ABK 濃度を測定した。ABK 濃度の測定は蛍光偏光イムノアッセイ（検出限界0.4 μg/ml）で行った。効果判定基準は1週間以内に治癒したものを著効。治癒に1週間以上要したものを有効。症状，検査所見の改善，細菌学効果のいずれか認められた場合をやや有効。効果がなかった場合を無効とした。

結果・結論：有効6例，やや有効1例，無効2例，判定できず1例と有効性が高かった。2例において BUN，Cr の上昇を認めた。最高血中濃度が7 μg/ml 以上を示したものに有効例が多く認められた。ABK の有効性を高めるには最高血中濃度が10 μg/ml 以上となることが期待されるが，そのためには投与方法・投与量の再検討が必要と考えられた。ABK の感受性は（+）1例，（++）1例，（+++）8例と高感受性であった。FOM と ABK の併用により MIC の低下が期待された1例では，実際に2剤を併用することによりより MRSA の消失を認めることができた。

003 高度咳嗽を呈した呼吸器感染症例に対する clarithromycin の臨床的検討

中浜 力・稲垣千果夫・武田純爾
平塚正弘・本田武司・岸本寿男
副島林造

大阪感染症研究会

目的：3～5日間の高度乾性咳嗽を呈した呼吸器感染症例における *M. pneumoniae* ならびに *C. pneumoniae* 感染の疫学調査と，それら症例に対する clarithromycin (CAM) の有用性について以下の検討を行った。

方法：平成6年9月から平成7年1月の期間に，大阪府下の一次医療機関28施設を受診し，上記の症状を認めた93症例を対象とした。内訳は男性42例，女性51例で年齢は9才より81才に渡り平均44.7才であった。また初診時の平均体温は36.7度で，最高値も37.8℃と高熱例は認めなかった。診断は全例初診時に IDEIA chlamydia による咽頭の chlamydia 抗原の検索を行い，次にペア血清の得られた64例について *M. pneumoniae* CF と *C. pneumoniae* micro-IF (IgM, G) の各抗体価を測定した。CAM は200 mg × 2/日を7日間以上投与し，その臨床経過ならびに臨床効果，有用性を評価した。

結果：IDEIA chlamydia による検索では陽性例はなかったが，抗体価測定で確実に陽性と診断された症例は，*M. pneu-*

moniae 感染が9例 (14%), *C. pneumoniae* 感染が5例 (8%) 認められた。対象症例に対するCAMの評価は、臨床効果が「有効」以上が85.4%で、有用性では「有用」以上が86.5%であった。また、*M. pneumoniae* と *C. pneumoniae* 感染の症例では、臨床効果が79%, 有用性は85.7%に認められ、これらの疾患については特に優れた治療成績が示された。

考察: 以上の結果より、高度乾性咳嗽を呈する呼吸器感染症例での *M. pneumoniae* や *C. pneumoniae* の頻度は高く、また第一選択剤としてのCAMの高い有用性が認められた。

004 肺 MAC 症に対する4者併用化療の試み

小田切繁樹・鈴木国雄・高橋 宏
高橋健一・吉池保博・小倉高志
平居義裕・石丸百合子

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

肺 MAC 症は極めて難治な感染症であり、現在これに対し十分に有効な化学療法はない。そこで、我々は、米国で AIDS 患者に合併する肺 MAC 症に最強療法として行われている CAM+RFP+EB なる3者併用療法に着目し、これに更に CFX を加えた4者併用療法はより効果的であると考え、最近2年間 (93年2月~94年1月) に当科に入院した肺 MAC 症患者24名に CFX 0.6 g 分3+CAM 0.4 g 分2+RFP 0.45 g 分1+EB 0.75~1.0 分2を原則として6ヶ月以上にわたり試用した。本症例群の背景については、年齢は48~79才 (平均62.8才)、男女比は10/14、Tbc 既往は12例で、基礎疾患はこれに慢性気道感染3例を加えた15例に認め、Tbc 学会病型分類に準じた病型はII型 (含、拡張性空洞) が19例を占め、抗結核性の先行化療は喀痰塗抹陽性時点で20例に行われた。本化療の実施期間は9 (副作用などのため中途中止)~72週、平均35週であった。24例の臨床効果は、有効11例、やや有効5例、無効8例で有効率は45.8%であった。細菌学的には、患者19名から分離した33株の菌名は *M. avium* 11名、*M. intracellulare* 7名、MAC 1名で、これら33株に対する4剤のMICは CFX 0.78~25, CAM 1.56~25, RFP 1.56~>100, EB 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ であった。本化療の細菌学的効果については、本化療終了時は消失11株、存続13株で消失率45.8%であったが、その後のフォローで再排菌 (化療中止1~11ヶ月後) が4例にみられ、消失率は29.1%と低下した。斯様に、本症における菌消失率は、観察期間の長期化に伴って低下するので、どこまで観察すれば正確な治療評価が可能となくかが問題となる。副作用では視力障害が問題となったが、これはEBに困るもので、結核化療の場合と同様である。臨検値異常では特に問題となるものはなかった。

以上、本化療成績は、決して十分ではないが、疾患の難治性を考慮すれば、現時点では使いうる化療であろう。

終りに、本分離菌株の同定とMIC測定をして下さった結核、阿部千代治博士に深謝する。

005 HIV 感染者でのペンタミジン吸入療法時の呼吸機能

中西 満・森 啓・山中貴世
前田光一・三笠桂一・澤木政好
吉岡 章・藤村吉博・成田亘啓

奈良県立医科大学第2内科, 小児科*, 輸血部**

目的: カリニ肺炎は HIV 感染者での最も重要な日和見感染症の一つである。ペンタミジン吸入療法は全身的副作用が少なく、カリニ肺炎の治療・予防に有用な治療法であるが、呼吸機能に与える影響についての報告は少ないので、若干の検討を行った。

対象・方法: 対象は確認法で HIV 感染を証明した症例10例 (全例血友病, 年齢18~46歳, CDC 病型分類はII群6例, IV群4例) であった。ペンタミジン吸入の目的は1例がカリニ肺炎治療, 9例がカリニ肺炎予防であった。

ペンタミジン吸入は超音波ネブライザーで塩酸プロカテロール吸入後、蒸留水10mlで溶解したイセチオン酸ペンタミジン300mgを15~30分間で吸入させた。吸入前後にスパイロメーターで肺活量, 1秒量, $\dot{V}_{\text{E}}/\text{Ht}$, 吸入中パルスオキシメーターで酸素飽和度, 脈拍数を測定した。

成績: 吸入療法前後の肺活量, 1秒量, $\dot{V}_{\text{E}}/\text{Ht}$ は統計学的に有意な変化を認めなかった。吸入療法中の酸素飽和度, 脈拍数にも有意な変化はなかったが、酸素飽和度が一時的に低下 (96%→94%) した症例が存在した。ペンタミジン吸入による副作用は苦みによる不快感7例, 軽度な咳嗽4例などであり、重篤なものは認めなかった。

考察: Smith らはペンタミジン吸入療法により最大呼気速度が75%低下することを確認し、サルブタモールの前投与で最大呼気速度の低下を予防できると報告した。我々も気管支拡張薬を前処理した後にペンタミジン吸入療法を施行した場合に呼吸機能への影響も少なく、安全に治療を行うことができることを証明できた。しかし吸入中に酸素飽和度が一時的に低下する症例があることから、ペンタミジン吸入療法中には酸素飽和度をモニタリングしながら施行することが望ましいと考える。

006 Compromised host におけるサイトメガロウイルス感染症の発症予知と治療

時松一成・山上由理子・河野 宏
長岡博志・永井寛之・橋本敦郎
後藤陽一郎・那須 勝

大分医科大学第2内科

菊池 博

大分医科大学輸血部

田代隆良

長崎大学医療技術短期大学部

目的: 日和見感染症としてのサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の多くは、潜伏感染しているウイルスが再活性化し発症するものと考えられている。ガンシクロビルはCMVに対する有効な化学療法剤であるが、早期診断によって病初期から治療が開始されなければ、CMV肺炎は致死性の感染症となる。我々は、PCR法を用いた血清中のCMV-DNAの検出はCMV感染症の早期診断に有用であることを報告してき

た。今回、本法を用いた CMV 感染症モニタリングによるガンシクロビル投与の有用性を検討したので報告する。

方法: 血清 PCR 陽性の 9 例 (成人 T 細胞白血病 5 例, ステロイドパルス療法後 2 例, 骨髄移植後 1 例, AIDS 1 例) を対象とした。全例とも血清 PCR 陽性時期よりガンシクロビル (10 mg/kg/day) を 2 週間初期投与を行い, 血清中の CMV-DNA の推移と CMV 感染症の臨床像を検討した。

結果: ガンシクロビル投与開始時期には 9 例全例に発熱を, 7 例に肺炎像もしくは低酸素血症を, 1 例に網膜炎を認めた。9 例中 7 例はガンシクロビル投与開始後 5 日~14 日で血清 PCR は陰性化, 臨床症状も改善したためガンシクロビルの投与を中止した。1 例は PCR 陽性が持続したため, ガンシクロビルによる維持療法を続けたが, 原疾患の悪化で死亡, 剖検での病理学的検査では CMV 感染症は認められなかった。残り 1 例は副作用のためガンシクロビル投与を中止, その後 CMV 肺炎で死亡した。

考察: 血清 PCR 法を用いた CMV 感染症のモニタリングによるガンシクロビルの投与は, 易感染性宿主における CMV 感染症に対し良好な結果を得た。初期投与 2 週間後も血清 PCR 陽性が維持する症例は, 血清 PCR の陰性化を指標として, ガンシクロビルによる維持療法を持続することが望ましいと考えられた。

007 超未熟児の敗血症に対する Imipenem/cilastatin sodium の有用性の検討

坂田 宏・石岡 透・丸山静男

旭川厚生病院小児科

目的: 出生体重 1,000 g 未満のいわゆる超未熟児は成熟児と比べて感染抵抗力がなく, 腎臓や肝臓の機能も未熟な状態にある。また, 敗血症の原因菌も成熟児とは異なって, ブドウ糖非発酵菌やブドウ球菌属が多い。したがって抗生剤の選択も成熟児とは異なる。私たちの施設では超未熟児で敗血症が疑われた際に Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を使用しているのでその成績を報告した。

対象および方法: 対象は 1993 年と 1994 年に当院 NICU に入院した超未熟児のうち, 血液から原因菌が分離された 10 名である。対象患児の在胎週数は 24 週から 30 週, 出生体重は 593 g から 946 g, IPM/CS 投与開始日齢 5 から 30, 投与開始時体重 482g から 780g であった。原因菌は *Acinetobacter calcoaceticus* が 4 例, *Enterobacter cloacae* が 1 例, *Klebsiella pneumoniae* が 1 例, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が 3 例, MRSA と *K. pneumoniae* の混合感染が 1 例であった。IPM/CS の投与量は 1 回 20 mg/kg で, 12 時間毎に点滴静注した。

成績: グラム陰性桿菌が単独で検出された 6 例は 1 週間以内に症状, 検査所見の改善を認めた。MRSA の 3 例は症状および検査成績の改善を認めず, vancomycin (VCM) への変更を要した。MRSA と *K. pneumoniae* の混合感染例では, 3 日後の血液培養で MRSA のみ分離され, VCM に変更したが全身状態が不良で死亡した。副作用と思われる症状, 検査値の異常は全例に認めなかった。

結論: IPM/CS は超未熟児でも安全に投与でき, グラム陰性桿菌による敗血症には有効性も高かった。しかし, MRSA

には効果がなかった。したがって本剤は超未熟児の敗血症の第一選択として有用ではあるが, MRSA の分離率が高い施設では VCM との併用を考慮する必要があると考えられた。

008 PCG 低感受性肺球菌による小児急性中耳炎に対する cefditoren pivoxil (CDTR-PI) の有用性について

杉田 麟也

杉田耳鼻咽喉科

出口 浩一

東京総合臨床検査センター 研究部

目的: PC 低感受性肺炎球菌感染症に外来で CDTR を投与しその有用性を検討した。耳鼻科市中診療所 12 ケ所を受診した 7 歳以下の新鮮な急性中耳炎患者である。

方法: 初診時に中耳炎分泌物と上咽頭ぬぐい液の細菌を検討し, CDTR 9 mg/kg/day を投与した。3 日以内に耳漏停止を著効, 5 日以内を有効とした。また, CDTR 3 mg/kg/1 回内服時の耳漏内濃度を paperdisc を使用し Bioassay 法で測定した。

結果: ① H 6 年 10 月から H 7 年 3 月末までの期間で中耳と上咽頭の細菌検査を実施しえたものは 210 例 (鼓膜切開 117 例, 自然穿孔 93 例) であった。主な検出菌は PCG sensitive *S. pneumoniae* 27.0%, PCG insensitive *S. pneumoniae* 15.3% で *S. pneumoniae* は 42.3% を占め, フルで *H. influenzae* 38.8% であった。② PISP は *S. pneumoniae* の 36.1% を占め増加していた。③ Biotype III には PISP は存在しなかった。④ CDTR の耳漏濃度は 0.39 ~ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で *S. pneumoniae* MIC₉₀ をこえた。

⑤臨床効果で有効率 89.2%, 細菌学的有効率 92.2%, 安全性 89.9%, 有用性 89.2% であった。⑥個々の細菌学的効果は PSSP 85.4%, PISP 79.3%, *H. influenzae* 94.9%, *S. pyogenes* 90%, *M. catarrhalis* 100% であった。

考察: ABPC にかかる PASP 中耳炎に有効な抗生物質を検討した。CDTR は試験管内抗菌力, 臨床効果, 耳漏濃度などから ABPC と同様に小児急性中耳炎に有用な抗生物質と考えられた。2 歳未満の younger child は内服しにくい例がみられた。

009 *Salmonella* spp. に対する薬剤感受性と小児急性腸炎におけるノルフロキサシンの臨床的, 細菌学的効果

阪田保隆・升永憲治・大津 寧

神菌慎太郎・松尾勇作・長井健祐

山田秀二・吉永陽一郎・沖眞一郎

山田 孝・織田慶子・荒巻雅史

富永 薫・加藤裕久・本廣 孝*

久留米大学医学部小児科, ゆうかり学園*

目的: (1) 最近 5 年間に当科, 関連施設での小児下痢症より分離した *Salmonella* spp. 94 株 (non-typhi) とパキスタン小児病院にて分離した *Salmonella* spp. 36 株の薬剤感受性

の検討。(2) 小児科領域にて投与可能なフルオロキノロン剤であるノルフロキサシン (NFLX) の急性腸炎における臨床的、細菌学的効果の検討。

方法: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定は日本化学療法学会標準法に従い、検討した抗菌剤は 14 剤 (ABPC, CTX, CTRX, PAMP, AZT, EM, AZM, CP, FOM, NFLX, LFLX, TFLX, SPFX, LVFX)。NFLX 投与対象は、錠剤 (50 mg, 100 mg 錠) 服用可能な 5 歳以上の小児を中心に、4 歳 5 カ月~13 歳 3 カ月の 51 例 (男児 35 例, 女児 16 例) で、サルモネラ胃腸炎 28 例, カンピロバクター腸炎 4 例, その他の急性腸炎 19 例。

結果: (1) 小児下痢症より分離の *Salmonella* spp. 94 株の ABPC あるいは CP 耐性は各々 12 株 (12.8%), 7 株 (7.4%) で, CTX, CTRX, PAMP, AZT の MIC は 0.025~0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示し, MIC₉₀ はともに 0.1 $\mu\text{g/ml}$, AZM, FOM の MIC は各々 3.13~25 $\mu\text{g/ml}$, 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。NFLX, LFLX, TFLX, SPFX, LVFX の MIC₉₀ は各々 0.1, 0.2, 0.05, 0.05, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。ABPC 耐性 (MIC: 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上) のパキスタン分離 10 株では, PAMP, FOM, フルオロキノロン剤は全株感性で, パキスタン小児の血液由来 26 株では, NFLX は全株感性であった。(2) 小児 49 例 (保菌者 2 例を除く) における NFLX の臨床効果では, サルモネラ胃腸炎 21/26 例, カンピロバクター腸炎 3/4 例, その他の急性腸炎 18/19 例が有効以上を示した。また, 細菌学的効果では, *Salmonella* spp. 19/24 株, *Campylobacter* spp. 4/4 株が消失し, *Salmonella* spp. 5/24 株が治療後に再排した。全例において NFLX の副反応は認められなかった。

010 ロキタマイシンドライシロップの服用性

—アンケート調査を中心にして—

岩井直一・中村はるひ

名鉄病院小児科

目的: いかに優れた薬剤であっても, 服用されない限り, その効果を期待することはできない。服薬拒否, 困難の多い小児では「患児に服みやすい」「保護者に服ませやすい」ということが, 薬剤選択の大きな条件となっている。今回我々は, マクロライド抗生剤であるロキタマイシンの新しい小児用製剤としてリカマイシンドライシロップ[®]200 (200 mg 製剤) を開発されたことから, 本製剤と従来よりのリカマイシンドライシロップ[®] (100 mg 製剤) の服用性をアンケート調査によって検討したので, その効果を報告する。

方法と対象: 1994 年 5~6 月に 100 mg 製剤, 同年 7~8 月に 200 mg 製剤の服用性について, 全国規模でのアンケート調査を実施し, それぞれ 1,234 名, 1,178 名からえられた回答から両製剤の服用性, 問題点等について解析を行った。

結果: 両製剤の服薬拒否は 100 mg 製剤では 10.7%, 200 mg 製剤では 5.3% で, 後者の方が明らかに服用性が高かった。又, 服薬拒否理由としては, 懸濁性, ざらつき, においては両製剤に大きい差はなかったが, 味, 量については 200 mg 製剤の方が明らかに少なかった。年齢別にみた服用性は, 他の薬剤と同様, 低年齢層ほど低く, また, 普段の服薬性との関係については, 当然のことながら普段の服薬性が良好な

ほど, 服用性が高かった。尚, 年齢, 普段の服薬性いずれの層別においても 200 mg 製剤の方が服用性が高かった。更に服薬方法との関係ではジュース, スポーツドリンク, ヨーグルトを用いた場合, 服用性が劣り, 水・お茶, ミルク・牛乳・アイスクリームを用いた場合に服用性が高い傾向があった。そこで, これらを用いた服薬指導が可能かをみるため, これらの吸収に及ぼす影響を検討した。成人では牛乳, アイスクリームを用い, 小児では牛乳を用い水での服用時と比較した結果, 服薬方法による吸収の差は見られず, 牛乳・アイスクリームでの服用は服用性及び吸収に問題のない, 服薬指導として適した方法と思われた。

011 眼科領域におけるカルバベネム系薬の Pharmacokinetic parameter と臨床効果

宮尾益也¹⁾・阿部達也¹⁾・笹川智幸¹⁾

本山まり子¹⁾・大石正夫²⁾

新潟大学眼科¹⁾, 信楽園病院眼科²⁾

目的: ブドウ球菌および緑膿菌に強い抗菌力を有する注射用抗生剤であるカルバベネム系薬の眼内動態に関する Pharmacokinetic parameter を測定して, 臨床効果との関連性を検討した。

方法: 1. カルバベネム系薬剤を白色成熟家兎に 50 mg/kg one shot 静注し, 経時的に前房水および血液を採取して移行濃度を測定した。2. 薬剤は Imipenem (IPM), Panipenem (PAPM), Meropenem (MEPM), Biapenem (BIPM) の 4 剤である。3. この成績から Pharmacokinetic parameter を求め, 眼感染症に対する臨床効果との相関を検討した。

結果: 1. 前房水中濃度の C_{max} は, 高濃度側から MEPM (12.3 $\mu\text{g/ml}$) > BIPM (9.18 $\mu\text{g/ml}$) > IPM (8.2 $\mu\text{g/ml}$) > PAPM (6.61 $\mu\text{g/ml}$), AUC は BIPM (17.6 $\mu\text{g/ml}$) > MEPM (9.37 $\mu\text{g/ml}$) > PAPM (6.41 $\mu\text{g/ml}$) > IPM (2.47 $\mu\text{g/ml}$) であった。

血清中濃度では C_{max} は PAPM (267.9 $\mu\text{g/ml}$) > IPM (209.3 $\mu\text{g/ml}$) > MEPM (162.4 $\mu\text{g/ml}$) > BIPM (151.0 $\mu\text{g/ml}$), AUC は PAPM (186.5 $\mu\text{g/ml}$) > BIPM (130.0 $\mu\text{g/ml}$) > IPM (63.0 $\mu\text{g/ml}$) > MEPM (49.6 $\mu\text{g/ml}$) であった。房血比は高濃度側から MEPM (7.57%) > BIPM (6.08%) > IPM (3.92%) > PAPM (2.47%) であった。2. 臨床効果は有効率の高い方から MEPM (90.0%) > BIPM (83.3%) > PAPM (82.4%) > IPM (70.0%) であった。

以上の結果から眼感染症の臨床効果は, 前房水中濃度の C_{max}, AUC の大きさと相関する傾向がうかがわれた。

012 激症型 A 群レンサ球菌感染症による壊死性筋膜炎の 1 例

柴枝裕文

岐阜赤十字病院整形外科

加藤直樹・加藤はる・渡辺邦友

岐阜大学嫌気性菌実験施設

症例: 55歳, 男性。主訴: 左下肢の進行性の疼痛, 発赤, 腫脹。現病歴: 1994年12月4日建設現場にて左膝内側部に打撲擦過傷を受けた。12月10日左膝打撲部から下腿にかけて疼痛, 発赤, 腫脹が出現した。近医にて蜂巣炎の診断のもとに抗菌薬 CPIZ の点滴を受けたが症状は憎悪したため12月16日当院へ紹介入院となった。入院時現症: 発熱 38.5度。左膝内側擦過傷部を中心に左下腿全体に, 落屑を伴う発赤, 腫脹, 圧痛が著明で, 瀰漫性に水泡形成を認めた。臨床検査所見では白血球数は 20,900。低タンパク血症, 肝腎機能障害を認めた。治療経過: 左下肢壊死性筋膜炎の診断のもとに入院同日, 左膝内側部の皮膚筋膜切開とドレナージを施行。術創は開放性とした。手術時所見は皮膚皮下組織に高度の浮腫を認め, 筋膜上に広範囲に広がる壊死巣と膿貯留を認めた。述後より PIPC 1回 3g, 1日2回投与を開始した。しかし左大腿外側においては入院後3日にて急速な炎症の拡大が認められたため, 12月22日大腿外側, 膝内外側, 下腿内外側と計5カ所の皮膚筋膜切開を追加した。その後, 臨床所見および肝腎機能ともに改善したため, PIPCは6週間で中止した。細菌学的検査所見。手術時搔爬組織を好気および嫌気培養したところ *Streptococcus pyogenes* を単独で検出した。しかし PIPC 投与後には菌の検出はなかった。なお分離菌は PIPC に対し良好な感受性を示した。

考察: Necrotizing fasciitis の治療は早期診断がまず第一であり, 適切な抗菌薬投与を組み合わせた積極的な手術操作が極めて重要である。今回の症例が良好な経過をたどった理由は劇症型 A 群レンサ球菌感染症の迅速な診断に引き続き, 1) 肝腎機能障害が比較的軽症で, 局所の血液循環が保たれている感染早期に, 高濃度の PIPC 投与を行い除菌し得たこと, 2) 積極的に行った皮膚筋膜切開が有効であったことが考えられた。

013 院内感染防止のための抗菌薬療法 — 一周術期の抗菌薬の選択 —

草地信也・炭山嘉伸・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

はじめに: MRSA 感染を契機に院内感染対策が注目され, 盛んに行われている。しかし, わが国の病院環境ではその完全な実施は物理的に困難で, 院内感染の予防には, まず, 院内感染源を減少させることが必要となる。今回, 院内感染の原因菌として, MRSA と高度耐性 *Pseudomonas aeruginosa* (以下 *P. aeruginosa*) に注目し, その出現を予防する目的で周術期の抗菌薬のガイドラインを定め, 良好な結果を得たので報告する。

対象・方法: 教室における 1987年9月から1994年8月までの消化器手術 1,840例を対象として, 1990年3月のガイドライン設定前後で術後感染発症率, MRSA 分離率, *P. aeruginosa* 分離率, *P. aeruginosa* に対する各種薬剤の MIC の変化について検討した。抗菌薬のガイドラインは, 1. 手術対象臓器の常在菌の 1~2 菌種を目的として, 2. 術中から 3~4 日間投与, 3. 手術侵襲の大小や年齢を理由に抗菌薬を変えない, ことを原則とした。具体的には, 食堂,

胃, 胆石手術では, CEZ, 大腸, 肝・脾手術では CTM を選択した。

結果: ガイドライン設定前後で術後感染発症率に差はなく, MRSA 分離率 (対手術症例数, 以下同) は設定前 4.1% (34/833), *P. aeruginosa* 分離率は 4.7% (39/833) であった。設定後では, MRSA 分離率は 0.06% (7/1007), *P. aeruginosa* 分離率は 6.1% (61/1007) であった。*P. aeruginosa* に対する各種抗菌薬の MIC の変化を, 12.5 μg/ml 以上を耐性として, 耐性株の割合を設定前後で比較すると, TIPC: 55.9%: 17.1%, PIPC: 47.1%: 9.8%, CFS: 41.2%: 12.2%, CPZ: 50.0%: 7.3% と設定後では耐性株が有意に減少していた。

まとめ: MRSA と高度耐性 *P. aeruginosa* による院内感染の防止を目的として周術期の抗菌薬のガイドラインを設定した。設定後では, MRSA が有意に減少したが, *P. aeruginosa* の分離率は増加した。しかし, 設定後に分離された *P. aeruginosa* では耐性株が有意に減少していた。

014 術後腹腔内感染の検討

森本 健¹⁾・木下博明¹⁾・酒井克治²⁾
藤本幹夫³⁾・上田隆美⁴⁾・中谷守一⁵⁾

¹⁾ 大阪市立大学第2外科, ²⁾ 田辺中央病院,
³⁾ 藤井寺市民病院, ⁴⁾ 水野病院, ⁵⁾ 北市民病院外科

術後腹腔内感染は感染宿主の生命予後につながる重大事態であること, 新規抗菌薬の臨床試験では 10 から 20% の頻度で対象となっている。術後細菌性腹膜炎と扱われているが, 実際的でない。これを一つの疾患扱いすることの妥当性の検討が要望される。

方法: 術後腹腔内感染を「腹腔内臓器切開・切除・吻合後に生じる細菌感染を示唆する何らかの腹部症状を有する病態」と広く定義し, 我々が参加した過去 6 抗菌薬の臨床試験での本症で扱った治療開始時分離菌について検討した。

結果: 対象は 62 例で胃腸 27, 大腸 11, 脾十二指腸疾患 7, 肝癌 7 例などに対する手術の後の腹腔内感染で, 男性が女性の約 2 倍, 平均年齢は女 65 歳, 男 57 歳であった。軽症例は 10% 以下で, 重症例は男性でやや多かった。グラム陽性菌 46 株, 陰性菌 50 株とほぼ同数に分離され, *E. faecalis* 21 株, *P. aeruginosa* 11 株, *S. aureus* 8 株の順に多く, グラム陰性菌ほど複数菌感染し, *S. aureus* では単数分離される傾向であった。重症化関与は *E. faecalis* 10 株, *P. aeruginosa* 6 株, 逆に *S. aureus* では 8 株中 7 株が軽症ないし中等症であった。特定の 2 菌種の同時分離 52 通りのうち 7 組は偶然以上の発現をみるものの *S. aureus* では逆に有意に単独感染することが確認された。分離頻度の高かった *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* に対する特定の同時分離菌が重症化関与しなかった。

結語: 重症化は分離菌の如何にかかわらず発生し, empirical な治療では *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* を念頭に開始すべきである。

015 残胃の潰瘍における *Helicobacter pylori* の除菌と治療効果

岡部紀正¹⁾・飯野年男¹⁾・保谷芳行¹⁾
 山下晃徳¹⁾・申田則章¹⁾・桜井 馨²⁾
 松本文夫²⁾・豊田 茂³⁾・高橋孝行⁴⁾
 国分勝弥⁴⁾・辻原佳人
 神奈川県衛生看護専門学校附属病院外科¹⁾、
 内科²⁾、小児科³⁾、検査科⁴⁾

目的: 胃・十二指腸潰瘍は、かつては、外科的治療が積極的に選択されることが多い時代があった。

ここでは、胃・十二指腸潰瘍をはじめ、胃癌などによって胃部分切除がおこなわれた残胃において *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の感染率を調査するとともに、残胃の潰瘍の治療について考察したので報告する。

結果: 最近の3年間に、残胃について内視鏡検査が行なわれたのは77例であった。全例に *H. pylori* 検出検査が、生検材料の鏡検法、ウレアーゼ反応、培養法によって確認されている。

胃切除がおこなわれた原疾患は胃痛20例、胃・十二指腸潰瘍11例であった。診療録から調査したが、記載のない例では、ほとんどが潰瘍症ではないかと考えられた。内視鏡による診断は、残胃炎14例(18.2%)、残胃の潰瘍(吻合部潰瘍)10例(12.9%)、残胃の癌8例(10.4%)の順であった。

残胃症例77例中 *H. pylori* が検出されたのは、66例(85.7%)であった。この感染率は同時期に行なわれている胃潰瘍67.5%、AGML64.2%に比較して高率であることが理解された。

H. pylori の除菌効果を考慮して、吻合部潰瘍10例にプロトンポンプインヒビター(PPI)と抗菌剤の併用療法を行なった。およそ1ヶ月後の内視鏡検査時で *H. pylori* が陽性であったのは1例で、9例には除菌効果が確認されている。

残胃には *H. pylori* が高率に感染していることがわかった。残胃の潰瘍の治療にはPPIプラス抗菌剤が有効で、潰瘍症の *H. pylori* が感染には除菌が必要であることが理解された。

016 黄色ブドウ球菌の cefcapene 耐性化とペニシリン結合蛋白質4の増量

土肥正善・永田 弘・村上和久
 塩野義製薬創薬第一研究所

目的: Cefcapene (CFPN) は塩野義製薬で開発されたエステル型経口セフェムの活性体である。この薬剤に対する *S. aureus* の試験管内耐性獲得試験を行い、耐性株を得た。その耐性機序を検討する目的で、耐性株のペニシリン結合蛋白質(PBP)の産生量と耐性との関係を調べたので報告する。

材料と方法: 標準株である *S. aureus* FDA 209 P JC-1 を用いた。菌の膜画分は、表層をリゾスタフィンで消化し超音波破碎した後、超遠心して集めた。膜画分と [¹⁴C] ペニシリンGを30℃で10分間反応させ、膜蛋白をSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分離した。フルオログラフィー

でPBPを検出した。

結果と考察: 2倍系列希釈したCFPNまたはCeftoram (CFTM)を含むMueller-Hinton broth (Difco, 10 ml)に親株の *S. aureus* FDA 209 P JC-1の菌液(10 μl)を接種し、37℃で16~18時間培養した。肉眼で増殖の確認できる菌液のうち最高濃度の薬剤を含む菌液より同様の継代培養を繰り返した。CFPNまたはCFTM含有培地で5, 10, 14代継代培養して分離した耐性獲得株をそれぞれ1P, 2P, 3Pまたは1T, 2T, 3Tと名付けた。選択薬剤の親株と耐性獲得株に対するMICは、3Pの場合0.78から>200 μg/mlに、3Tの場合3.1から>200 μg/mlに上昇した。この耐性は非常に不安定で、菌を薬剤不含培地で更に5代継代培養すると感性化した。各耐性獲得株のPBPを調べると耐性が上昇するに従いPBP4の産生量が十数倍まで増加した。PBP4に親和性の高いFlomoxefやCefmetazoleの3Pと3Tに対するMICが2管しか上昇しなかったこともPBP4の増量が耐性と関係していることを裏づけた。5代継代して感性化した株ではPBP4の産生量が低下した株と更に増加した株とがあった。PBP4以外に62 kDaの膜蛋白が3Pや3Tで増量し、感性化した株で減量していた。これらの結果は3Pや3T株の耐性にはPBP4以外の因子も関与することを示唆した。

会員外共同研究者: 塩野義製薬創薬第一研究所 西川 徹、小松良英。

017 当院耳鼻咽喉科 MRSA の検討

—特にCP耐性株について—

鈴木立俊¹⁾・島内千恵子²⁾・井上松久²⁾

北里大学耳鼻咽喉科¹⁾ 医・微生物学²⁾

目的: 北里大学病院耳鼻咽喉科入院患者から検出されたMRSAに関して検討したところ、薬剤耐性菌の分離率はSM 1.7%、EM 98.3%、MINO 91.4%、GM 82.8%、CP 62.1%、OFLX 3.4%であった。特にCP耐性を保有するMRSAは全国調査(6.4%)に比べその頻度が高かったため、この点について検討した。

対象・方法: 耳鼻咽喉科入院患者、及び耳鼻咽喉科医療スタッフの主に鼻前庭部より採取した鼻汁より検出されたMRSAのうち、制限酵素 *Sma*Iにて処理したDNAのバースフィールド電気泳動パターンの異なるCP耐性株5株を対象として用いた。アルカリ簡便法にてCP耐性プラスミドを確認し、*S. aureus* 標準株 RN 4220に各プラスミドを形質導入し、その安定性、不和合性等について検討した。

結果、考察: 耳鼻科CP耐性MRSA 5株は3.7 kbのCP耐性プラスミドを持ち、このプラスミドはEtBr存在下42℃で培養した後でも安定であった。さらにRN 4220へこのプラスミドを形質導入、形質転換した株においても同様の結果が得られた。すなわち今回検出したCP耐性プラスミドは、既知のCP耐性プラスミド pMS 6とはDNAサイズ(4.5 kb)の点で異なっていた。またpMS 6と同一の不和合性群に属するpMS 16と不和合性であったことから、耳鼻科CP耐性プラスミドはInc 4に属することが判った。これらのCP耐性プラスミドを耳鼻科CP感受性MRSA株、RN 4220株、MS15009株にそれぞれ導入し、42℃ EtBr処理

による安定性を調べた結果、耳鼻科 CP 耐性プラスミドはいずれの宿主でも安定であったが、pMS 6 は MS15009 においてのみ 33 % の頻度で耐性脱落を認めた。この耳鼻科 CP 耐性プラスミドの安定性が、当科における MRSA 株に CP 耐性菌が多い理由の 1 つと考えられた。

018 黄色ブドウ球菌の段階的キノロン耐性機構

仁賀俊幸・伊藤秀明・吉田博明
服部宏昭・中村信一

大日本製薬生物科学研究所

目的: 黄色ブドウ球菌の段階的キノロン耐性化機構を解明するために、CPFX→CPFX→OA の三段階選択によりキノロン耐性株を得、各段階の耐性株を解析した結果、一及び二段階変異株では CPFX の菌体内蓄積量の低下が、三段階変異株ではさらに DNA gyrase の変化がみられたことを、昨年の本学会総会において報告した。しかし、一及び二段階変異株の耐性化の詳細については不明であるので、これらの段階的耐性化機構を明らかにする目的で、*norA* プロモーター部位及び Topo IV 遺伝子について調べた。

方法: *S. aureus* RN 4220 (wild type) より得た、各段階の耐性株の *norA* プロモーター部位及び Topo IV 遺伝子の DNA gyrase キノロン耐性決定領域に相当する部位を PCR により増幅し、塩基配列を決定した。

結果及び考察: 一段階変異株では、*norA* プロモーター部位及び Topo IV 遺伝子のいずれにも変異はみられなかった。しかし、CPFX の菌体内蓄積量の低下がみられていることより、NorA 以外の新しいキノロン排出ポンプの存在の可能性が考えられた。一方、二段階変異株では、*norA* プロモーター-10 領域の下流で五塩基の置換と一塩基の欠失が起こっており、この変化により NorA タンパクの過剰生産が起こり、薬剤の菌体外排出が促進されて CPFX 等の親水性キノロンに一段階変異株よりもさらに耐性化した可能性が示唆された。また、Topo IV の A サブユニットにも Ser-80 (TCC) → Phe (TTC) 変異が認められ、この変異も耐性化の一因であることが示唆された。しかしながら二段階変異株は、SPFX, OA にはほとんど耐性化していないことから、NorA 及び Topo IV 変異は、これらキノロンに対する耐性度への関与は低いものと考えられ、この後さらに DNA gyrase の変化が起こることにより高度耐性化すると思われた。すなわち、黄色ブドウ球菌にはキノロン耐性機構が複数存在しており、個々のキノロンによって、それらが組み合わさり、高度耐性化するものと推定される。

019 尿路由来 Coagulase-Negative *Staphylococcus* (CNS) に対するキノロン薬の抗菌活性と *gyrA* 遺伝子の解析

小野寺昭一・鈴木博雄・清田 浩
後藤博一・川原 元・五十嵐宏
遠藤勝久・斑目 旬・大石幸彦
東京慈恵会医科大学泌尿器科

高畑正裕・米沢 実

富山化学工業㈱総合研究所

目的: 尿路由来の CNS を対象としてキノロン薬の抗菌活性の測定を行い、耐性菌については耐性要因の検討を行った。

対象と方法: 対象とした CNS は、1991 年 2 月から 1993 年 12 月までの間に、慈恵医大青戸病院泌尿器科患者の尿より分離された 74 株である。これら CNS のニューキノロン薬に対する感受性を日本化学療法学会標準法に従って測定し、*mecA* 遺伝子の有無については PCR 法にて検討した。また、Fisher らの *S. aureus gyrA* 遺伝子の配列からプライマーを設定し、*gyrA* 遺伝子の塩基配列がこれまで明らかになっていない *S. haemolyticus* については、その一部を PCR 法にて決定した。

結果: 対象となった 74 株のうち、*mecA* 遺伝子の保有率は、CNS 全体で 39.1 % で、このうち *S. haemolyticus* (59.3 %), *S. epidermidis* (47.0 %) など高い傾向がみられた。一方、*S. saprophyticus*, *S. warneri*, *S. caprae* などは *mecA* 遺伝子を保有していなかった。キノロン薬に対する感受性では *S. haemolyticus* で耐性化 (OFLX MIC \geq 6.25 μ g/ml が 55.6 %) の傾向が認められ、これらの株の 86.7 % が *mecA* 遺伝子を保有していた。キノロン耐性の *gyrA* 遺伝子の検討では、*S. haemolyticus* で、Ser-84 (TCA) → Leu (TTA) 変異を有していた。

以上より、*S. haemolyticus* の耐性化の動向には、今後十分な注意が必要と思われた。

020 尿路由来 Coagulase-Negative-Staphylococcus (CNS) の基礎的、臨床的検討

五十嵐宏・小野寺昭一・鈴木博雄
清田 浩・後藤博一・川原 元
遠藤勝久・斑目 旬・大石幸彦

東京慈恵会医科大学泌尿器科

高畑正裕・米沢 実

富山化学工業㈱総合研究所

目的: 近年、尿路より分離される Coagulase-Negative-Staphylococcus (以下 CNS と略す) の頻度は増加しているが、尿路器感染症における臨床的意義や病原性についての報告は少ない。今回われわれは、尿由来の CNS について臨床的背景および、*mecA* 遺伝子の獲得について検討した。

対象: 1991 年 2 月から 1993 年 12 月までの間に、慈恵医大泌尿器科患者の尿より分離された CNS 74 株の症例を対象とした。

結果: DNS 74 株の菌種別構成は、*S. haemolyticus* 27 株、*S. epidermidis* 17 株、*S. saprophyticus* 15 株、*S. warneri* 6 株の順で、疾患別には、急性単純性膀胱炎 26 株、複雑性膀胱炎 16 株、経尿道的手術後 14 株、無症候性細菌尿 9 株であった。菌種別構成は、急性単純性膀胱炎では、*S. saprophyticus*, *S. warneri* の順に分離頻度が高く、他の 3 グループでは *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* の 2 菌種で、80 % 以上の分離頻度であった。単独菌で 10⁵/ml 以上の菌数を有し、1 視野 10 個以上の膿尿を満たす症例は、*S.*

saprophyticus 13 株, *S. warneri* 5 株その他 5 株であり, *S. saprophyticus* と *S. warneri* では病原性が明らかなものが多かった。*mecA* 遺伝子は, 74 株中 27 株が保有し, 急性単純性膀胱炎では 11.5%, 複雑性膀胱炎では 50%, 経尿道的手術では 78.5%, 無症候性細菌尿には存在しなかった。さらに, 27 株中直前に抗菌剤を使用しなかったのは 4 株のみであった。以上のことから, CNS は薬剤の投与により容易に *mecA* 遺伝子を獲得することが示唆された。

021 コアグララーゼ陰性ブドウ球菌の薬剤感受性成績および *mecA* 遺伝子の有無とその解析

茂箆邦彦・清水 馨・立脇憲一

滋賀医科大学医学部付属病院検査部

山中喜代治

国家公務員等共済組合連合会大手前病院中央検査部

目的: コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (以下 CNS) は, 各種の臨床材料から高頻度に分離され, 本菌による感染症も多数報告されている。今回, 我々は関西ブドウ球菌感染症研究会所属の 23 施設から分離された CNS に対する薬剤感受性および *mecA* 遺伝子 (以下 *mecA*) の有無について検討したので報告する。

方法: 1993 年 8 月から 1994 年 7 月までに分離された CNS 418 株を対象とした。薬剤感受性の測定は化学療法学会標準法 (微量液体希釈法) に準じて実施し, 抗菌剤は ABPC, MIPIC, CEZ, CMZ, GM, TOB, MINO, LVFX, NFLX, EM, RXM, CLDM, FOM, IPM, ABK, VCM の計 16 薬剤を用いた。*mecA* の有無は *mecA* テスト「ワクナガ」を用いて測定した。

結果: *mecA* は, 418 株中 317 株 (75.8%) が陽性, 101 株 (24.2%) が陰性であった。薬剤感受性成績の MIC₅₀, MIC₉₀ は, *mecA* 陽性 317 株では, ABPC: 8, 16, MIPIC: 4, 64, CEZ: 4, 16, CMZ: 8, 32, GM: 16, 64, TOB: 32, 64, MINO: 0.25, 0.5, LVFX: 2, 8, NFLX: 16, 128, EM: 16, ≥512, RXM: 32, ≥512, CLDM: 0.25, ≥512, IPM: 1, 32, ABK: 0.5, 1, FOM: ≥512, ≥512, VCM: 1, 2 μg/ml であった。*mecA* 陰性 107 株の MIC₅₀, MIC₉₀ は, ABPC: 0.25, 1, MIPIC: 0.25, 1, CEZ: 0.5, 1, CMZ: 4, 8, GM: ≤0.125, 8, TOB: ≤0.125, 8, MINO: 0.125, 0.25, LVFX: 0.5, 0.5, NFLX: 1, 4, EM: 0.5, 1, RXM: 1, 2, CLDM: ≤0.125, ≤0.125, IPM: ≤0.125, ≤0.125, ABK: ≤0.125, 0.5, FOM: 32, ≥512, VCM: 1, 2 μg/ml であった。化学療法学会の MRSA 判定基準 (2% NaCl 加, MIPIC ≥ 4 μg/ml) を用いて CNS を分類すると, *mecA* 陽性の MRS が 218 株, *mecA* 陰性の MRS が 12 株, *mecA* 陽性の MSS が 99 株, *mecA* 陰性の MSS が 89 株となった。

022 CNS における *mecA* と *femA* の検出

今福裕司・吉田 浩

福島県立医科大学臨床検査医学

目的: MRSA の耐性遺伝子としての *mecA* 遺伝子の存在とその産物として β-lactam 剤に低親和性を示す PBP 2' が知

られ, *mecA* の検出は MRSA の診断の一助として臨床応用されている。さらに CNS 多剤耐性株が同様に *mecA* 遺伝子を持つことが知られている。今回, 我々は CNS を中心として PCR 法にて *mecA* を検出し, 加えて *femA* と PBP 2' の検出を行った。さらに種々の菌種における *mecA* の出現頻度と併せて報告する。

方法: 菌株は当院臨床分離株を用いた。*mecA* および *femA* は特異的 primer を用いた PCR 法にて検出した。PBP 2' はダイナボット社に依頼して IRMA 系で測定した。CNS の同定については Api-staph (BIO-MERIEU) を使用し, 薬剤感受性検査は Microdilution 法および MicroScan WalkAway 96 (Baxter) を用いた。

結果: CNS での *mecA* 遺伝子陽性率については, *S. epidermidis* では 36/38 であった。*S. haemolyticus* では MIPIC 感受性に関わらず *mecA* 陽性株が見られた (7/8)。*S. simulans* では 1/3, *S. hominis* では 1/1 が陽性であった。黄色ブドウ球菌では MRSA 100%, MSSA 0% 陽性であった。PBP 2' は *mecA* 陽性 MRSA と MRSE 全例に検出された。*femA* については *S. aureus* の中では MSSA 1 株が陰性であった以外は陽性であった。CNS では *S. simulans* の 2 株が陽性であったが他は陰性であった。

結論: 多剤耐性菌に関する問題のなかで CNS の位置は次第に重要なものとなりつつある。CNS 耐性診断においても *mecA* の検出は有用と考えられる。また *femA* の検出は MRSA と MRSE を鑑別するのに有用である。CNS における *femA* の検出について更なる検討が必要である。

023 Sulbactam/Cefoperazone (S/C) 合剤に高度耐性を示す *Klebsiella* 属細菌の出現

黒川博史・村田秀克

樋渡恒憲・鈴木和夫

保健科学研究所第一検査部

荒川宜親・太田美智男

名古屋大学医学部細菌学講座

目的: 近年, 種々の β-lactamase 産生菌に対し β-lactamase 阻害剤との合剤が利用されるようになり感染症のコントロールに効果を上げている。しかし, 当施設において, 1994 年秋以降, S/C に高度耐性を示す *Klebsiella oxytoca* 及び *Klebsiella pneumoniae* が分離されたため, これらの株の分離状況, 地域性, 及び薬剤感受性について検討したので報告する。

方法: 当施設が扱う臨床分離株の中から, S/C に対し耐性を示す *K. oxytoca* 及び *K. pneumoniae* を対象とし, 日本化学療法学会標準法に基づき微量液体希釈法で, S/C, Aztreonam (AZT), Ceftazidime (CAZ), Cefpirome (CPR), Latamoxef (LMOX), Cefminox (CMNX), Ceftizoxime (CZX) の MIC 値を測定した。また, これらの菌の検出状況等について検討した。

結果と考察: 分離された菌株を S/C の耐性度に関して分類すると MIC 値が 100 μg/ml 程度の株から 1,000 μg/ml に達する株まで様々であった。また, AZT に対する耐性に着目して分類すると MIC 値が 0.4 μg/ml 程度のグループと

100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示すグループに分類することができた。この現象は異なるタイプの β -lactamase の産生によるものか、あるいは複数の β -lactamase を同時に産生することを反映したものを今後、酵素学的な解析により明らかにする予定である。

これらの菌株を分離した医療施設は、広範囲な地域に分布していた。この事実はこの種の耐性菌が複数の地域で同時多発的に出現しつつあるのか、或いは、一種類の耐性菌が異なる医療施設間に急速に伝播しつつあるのかを遺伝学的に解明する必要性を提起している。

K. oxytoca には Cefoperazone などの広域 Cephem 剤に耐性を示すものが知られている (Arakawa et al. AAC 33: 63~70, 1989) が、今回分離された株の産生する β -lactamase がそれらの変異型である可能性も示唆され遺伝学的な解析が求められている。

024 *Haemophilus influenzae* に対する CDTR の抗菌作用に関する検討

清水正樹・高田利彦

益吉眞次・吉田 隆

明治製薬薬品総合研究所

目的: CDTR-PI は経口投与後、腸管壁のエステラーゼにより加水分解され CDTR として抗菌力を発揮する。今回我々は CDTR の臨床分離 *H. influenzae* (90~93 年) に対する抗菌作用と、その作用メカニズムについて対照薬と比較検討したので報告する。

方法: 臨床分離 *H. influenzae* 46 株に対する MIC は、治療標準法の寒天平板希釈法で実施した。得られた MIC₉₀ 値をもとに被験菌株を選択し、薬剤濃度をヒト血中および扁桃組織内濃度にシミュレートした場合の殺菌作用およびそのときの形態変化を走査型電子顕微鏡により観察し、PBP_s に対する親和性との関連性を検討した。さらに *H. influenzae* 由来 β -lactamase に対する安定性も検討した。

結果と考察: 累積感受性分布において CDTR の MIC₉₀ 値は CFTM と同等の 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であり、その他の経口セフェム剤より抗菌力が優れていた。CDTR, CFDN および CCL の各々の薬剤濃度をヒト血中濃度にシミュレートした場合、薬剤作用 6 時間目の生菌数は、CDTR, CFDN および CCL それぞれ 3 log, 1 log および 1 log 減少した。この条件下で CDTR 作用 4 時間目の細胞形態は、CFDN, CCL と同様にフィラメント、バルジの形成および溶菌像が認められた。ヒト扁桃組織内濃度にシミュレートしたときの生菌数は、6 時間目までに 2 log 減少した。CDTR は *H. influenzae* の PBP_s に対して、PBP 4>5>2 の順に高い親和性を示した。また、CDTR は *H. influenzae* 由来 β -lactamase に対して非常に安定であった。

以上の結果から CDTR の *H. influenzae* に対する強い抗菌作用は、高い β -lactamase 安定性と低濃度での PBP_s への高い親和性に起因していることが示唆された。さらに血中および組織内濃度にシミュレートした場合にも CDTR は強い殺菌作用を示すことから、これが CDTR-PI の良好な治験成績を裏付ける要因と考えられる。

025 *H. influenzae* に対する Carbapenems の抗菌力と PBP_s に対する親和性

出口浩一・横田のぞみ・古口昌美

鈴木由美子・鈴木香苗・深山成美

石原理加・小田清次

東京総合臨床検査センター研究部

金澤勝則・納田浩司

住友製薬総合研究所

1993 年に当所において検出した髄液および血液由来の IPM 低感受性または耐性の 2 株と、 β -lactams 感性の ATCC 標準 2 株の MIC を測定すると共に、ATCC 9334 と臨床分離の IPM 耐性株 (SP-11590, IPM の MIC 値 12.5 $\mu\text{g/ml}$) を用いて PBP_s に対する親和性を検討した。PBP_s の親和性は S. D. Makover の方法に従い、放射活性の測定と解析は BAS-2000 を用いた。

ATCC 9334 を前者、SP-11590 を後者とした MIC は、MEPM 0.05 $\mu\text{g/ml}$ ・0.39 $\mu\text{g/ml}$, IPM 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ・12.5 $\mu\text{g/ml}$, PAMP 0.39 $\mu\text{g/ml}$ ・6.25 $\mu\text{g/ml}$, BIPM 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ・12.5 $\mu\text{g/ml}$, CTX 0.025 $\mu\text{g/ml}$ ・0.1 $\mu\text{g/ml}$, CAZ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ・0.2 $\mu\text{g/ml}$, ABPC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ ・1.56 $\mu\text{g/ml}$, PCG 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ・3.13 $\mu\text{g/ml}$, AZT 0.1 $\mu\text{g/ml}$ ・0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、CAZ を除くいずれの薬剤の MIC は後者の方が高かったが、中でも IPM, PAMP, BIPM, ABPC, PCG の値が高かった。なお、SP-11590 からは β -ラクタマーゼは検出されなかった。

上記 2 株の PBP-profile は極めて類似した [¹⁴C]-PCG に対する結合パターンが得られ、PBP-1 から 7 と定義できた。そして、ATCC 9334 に対するカルバペネム 4 剤の親和性は、PBP-1 および 7 には IPM と PAMP が高いものの、MEPM と BIPM のそれは比較的 low、PBP-4 と 5 においては、MEPM は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ の作用濃度でほぼ完全に [¹⁴C]-PCG の結合と阻害しているのに対して、他の 3 剤においては MEPM の 10 倍としての 1 $\mu\text{g/ml}$ の作用濃度を必要としており、IPM 耐性の SP-11590 においてもほぼ同様の結果であった。

一方、上記 2 株、中でも SP-11590 を用いた各薬剤の MIC₉₀ においては、PBP-4 および 5 に対する親和性と MIC の相関が高く、これら二つの PBP_s に対する親和性は IPM, PAMP, BIPM, ABPC は低く、MEPM, CTX, AZT は高かった。

以上により、臨床分離 IPM 耐性 *H. influenzae* の耐性機構は、PBP-4 及び 5 に対する低親和性の関与と、IPM 耐性には PAMP, BIPM との高い交差耐性が、さらに、ABPC に交差耐性が生じ得ることが示唆された。

026 菌性感染症から分離したグラム陰性桿菌の β -lactam 剤耐性因子の伝達

木下 智¹⁾・尾上孝利²⁾・大宮真紀³⁾

杉原圭子³⁾・松本和浩¹⁾・栗林信仁¹⁾

村田雄一¹⁾・石川英雄¹⁾・佐川寛典²⁾

白数力也¹⁾

大阪歯科大学口腔外科学第1講座¹⁾, 細菌学講座¹⁾,
臨床歯科学研究所²⁾

菌性感染症における β -lactam 剤耐性機構および β -lactam 剤耐性菌の成り立ちを解明する目的で膿瘍内容物より分離した偏性嫌気性グラム陰性桿菌を用いて β -lactam 剤耐性因子の伝達について検討した。

ドナーとして、菌性感染症から分離した *Prevotella intermedia* No. T 5001 (β -lactamase⁺, ABPCr, CCLr) を、レシピエントとして別の症例から分離した *Prevotella oris* No. K 8085 (β -lactamase⁻, ABPC⁺, CCL⁺) を使用し、メンブランフィルター法にて伝達性試験を行った。CCL 選択平板にてトランスコンジュガントを分離したところ分離頻度は 7.9×10^{-5} であり、そのうち5株を選択し実験に供した。

供試菌に対する各薬剤の MIC を微量液体希釈法で、 β -lactamase 産生性および活性をニトロセフィン法と UV 法で、プラスミドの有無をアルカリ法でそれぞれ調べた。

供試菌に対する ABPC, CCL の MIC はドナーではともに 128 μ g/ml, レシピエントでは ≤ 0.25 と 32 μ g/ml, トランスコンジュガントではそれぞれ > 256 μ g/ml であった。 β -lactamase 産生性はドナーとトランスコンジュガントで陽性であった。基質 ABPC と CCL に対する β -lactamase 活性はドナーで 15.5 と 160.7 mU/mg, トランスコンジュガントで 23.7~70.6 および 456.8~550.2 であった。また、プラスミドは供試菌株すべてで検出されなかった。

以上の事実は、菌性感染症において偏性嫌気性グラム陰性桿菌間で非プラスミド性 β -lactam 剤耐性因子が伝達される可能性を示唆している。よって菌性感染症の病巣内でも細菌間で β -lactam 剤耐性因子の伝達が生じ、ついで、投与薬剤によって耐性菌の選択と細菌の耐性化が進行し、膿瘍の進展に至った可能性が推定される。

027 Sub-MIC 条件下の新規セフェム剤による耐性緑膿菌選択頻度

佐竹幸子

群馬大学医療技術短期大学部

目的: 緑膿菌に有効な第3世代セフェム剤の中で ceftazidime (CAZ) が広く使用されている。しかし、CAZ を長期間使用すると突然変異による耐性菌が出現することが知られている。そこで、CAZ を含めた5種類のセフェム剤を用いて耐性株選択頻度を求めることを目的に体実験を実施した。

方法: CAZ 感受性菌 17 株について、CAZ, cefepime (CFPM), cefpirome (CPR), cefotaxime (CTX), cefclidin (CFCL) の最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) を日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法で測定し、MIC の 2 分の 1 の濃度の平板培地に発育した菌を用いて MIC を繰り返し測定した。この操作を 14 日間連続して実施した。

結果: CTX, CPR, CAZ, CFPM, CFCL で 14 日後に耐性 (MIC が CTX では 100 μ g/ml 以上, その他の薬剤では

25 μ g/ml 以上を耐性とした。) となった株はそれぞれ 15 株, 9 株, 7 株, 1 株, 0 株であり, 14 日後に MIC が親株の 4 倍以上大きくなった株はそれぞれ 14 株, 10 株, 10 株, 8 株, 5 株であった。CAZ 耐性株は CTX, CPR および CFPM に約 100% 交差耐性を示した。CPR 耐性株は CTX にのみ約 100% 交差耐性を示した。CTX 耐性株は CPR にのみ約 100%, CAZ および CFPM に約 30% の交差耐性を示した。CFPM 耐性株 1 株は CPR にのみ耐性を示した。

考察: 使用するセフェム剤の種類によって耐性菌選択頻度の差が生じるのは、 β -lactamase に対する薬剤の安定性, 薬剤の β -lactamase 誘導能, 薬剤の細菌外膜透過性, 薬剤のペニシリン結合蛋白に対する結合親和性などの相違によるものと考えられる。

028 各種臨床材料別 *Pseudomonas aeruginosa* の lipopolysaccharide (LPS) 性状と Gentamicin 感受性について長谷川美幸¹⁾・松本 威¹⁾小林寅詰¹⁾・西田 実²⁾¹⁾三菱化学ピーシーエル化学療法研究室²⁾東邦大学医療短期大学

Gentamicin 等の polycationic antibiotics の *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌作用の発現は、まず self promoted uptake pathway における薬剤の取り込みにおいて、その陽性荷電部位と菌の LPS の負に荷電した部位との静電的結合が生じ、次に energy dependent transport による菌体内移行が起こることが知られている。われわれは臨床分離 *P. aeruginosa* に対するアミノ配糖体薬の抗菌作用の発現と LPS の関与を知ることを目的として各種の検討を行った。

各科領域より入手した臨床材料 (血液, 尿, 膿, 喀痰, 便) より分離した *P. aeruginosa* 10~13 株より LPS を抽出し SDS-PAGE および銀染色法で LPS を調査した。臨床分離 *P. aeruginosa* では分離材料によって菌の LPS 構成が相当に相違することが認められた。血液由来の 13 株のうち 12 株 (92%) は長鎖型 LPS より構成され、欠損株は今回の検討では全く存在しなかった。これに対し喀痰由来の 12 株では欠損株が 5 株 (42%) と高率に認められ、短鎖株 4 株 (33%) とあわせて 75% を占めていた。その他の材料由来株では 1~2 株の欠損株が見られ、長鎖または短鎖型 LPS 株が混在していた。

Gentamicin に対する感受性では LPS 欠損株では耐性株が多く存在し、長鎖の LPS を有する株は感受性傾向にあった。このことから臨床分離 *P. aeruginosa* の Gentamicin 感受性と菌の LPS 構成との間には関連があることが確認された。

25% ヒト血清の殺菌作用に対する感受性では長鎖 LPS 保有株の平均残存率はいずれの由来材料においても 95% 以上であった。一方、短鎖 LPS 保有株では平均残存率は 0.25% から最高で 6.14% と長鎖 LPS 保有株に比較して血清により殺菌を受けやすく、さらに LPS 欠損株は、0.1% 以下で殺菌作用を強く受けた。

Gentamicin 4 MIC 含有 MHB にて 35℃, 2 時間培養後,

生菌数を計測し、Gentamicin 殺菌作用を検討した。長鎖 LPS 保有株は、Gentamicin の存在下で殺菌されにくく短鎖 LPS 株と LPS 欠損株に強い殺菌作用を認めた。

P. aeruginosa LPS 性状は材料、由来により大きく異なり、血清感受性およびアミノ配糖体感受性に重要であることが示唆された。

029 Fluoroquinolone 系抗菌薬処理によって生成した耐性 *Pseudomonas aeruginosa* に関する検討

小林寅詔¹⁾・松本 威¹⁾・長谷川美幸¹⁾
名波靖子²⁾・島津光伸²⁾・西田 実^{1) 3)}

¹⁾ 三菱化学ビーシーエル・化学療法研究所

²⁾ 同 遺伝子解析部

³⁾ 東邦大学医療短期大学

われわれは一部の臨床分離 *Pseudomonas aeruginosa* が各種の抗緑膿菌薬との *in vitro* および *in vivo* における接触により表層の性状および薬剤感受性等が親株とは異なる variant を生成することを報告した。

今回は Fluoroquinolone 系抗菌薬の処理による変異株について検討し、興味ある知見を得たので報告する。

臨床分離 *P. aeruginosa* 162 株を norfloxacin (NFLX) で処理し、8 倍以上 MIC が上昇した株は 9 株 (16 倍以上耐性化した株は 6 株) 認められた。これらの耐性化変異株のほとんどは色素産生性やコロニーサイズなど形態変化を伴った。

MIC が 16 倍以上上昇した 6 株の NFLX 取り込み能を測定した結果、2 株は親株と差異が見られた。特に 1 株は親株に比べ約 3 倍取り込み能が低下し、外膜蛋白にも若干の変化が認められた。

一方 Fluoroquinolone 薬に対する耐性機構の一つとして DNA gyrase の変異が知られている。そこで gyrase A の hot spot 領域を PCR-SSCP 法によりスクリーニングし、変異が疑われる株について塩基配列を決定した。その結果コドン 83 の塩基配列 ACC から ATC への変異を認めこれによりスレオニンからイソロイシンに変化していることが明らかになった。

以上のことから臨床分離 *P. aeruginosa* を Fluoroquinolone によって *in vitro* 処理し、生じた *P. aeruginosa* 耐性株は、単一の耐性機序によるものではなく、取り込み能や gyr A 等の遺伝子レベルまで変化が及ぶことを確認した。

030 CFPM の IPM/CS 耐性緑膿菌に対する有効性

蔵園瑞代・川畑敏枝・村瀬えるみ
新井田昌志・吉田 隆

明治製薬(株)薬品総合研究所

賀来満夫

長崎大学医学部検査部

目的: 緑膿菌は多くの抗菌物質に対して自然及び獲得耐性を示すことが知られている。従来強い抗菌力を持つ IPM/CS も例外でなく、外膜蛋白 D₂ 欠損及び carbapenemase によ

る耐性緑膿菌が報告されている。今回我々は IPM/CS 耐性緑膿菌に対して、抗緑膿菌活性の強い β -lactam 剤である Cefepime (CFPM), Cefpirome (CPR), Ceftazidime (CAZ) の有効性を *in vitro* で比較検討したので報告する。

方法: 各種臨床材料から分離された緑膿菌 50 株の MIC を微量液体希釈法により測定した。NCCLS の基準に従い IPM/CS の MIC が $>16 \mu\text{g/ml}$ のものを耐性株とし、実験に用いた。IPM/CS 耐性株の外膜蛋白の変化を SDS-polyacrylamide gel による電気泳動で確認した。 β -lactamase 誘導能と結合親和性は、CET を用いて UV 法で測定した。

結果: 臨床材料から分離された緑膿菌 50 株の MIC₉₀ は CFPM $16 \mu\text{g/ml}$, CPR $64 \mu\text{g/ml}$, CAZ $32 \mu\text{g/ml}$, IPM/CS $32 \mu\text{g/ml}$ であり、50 株中 14 株が IPM/CS に耐性を示した。

外膜蛋白 D₂ の欠損が確認された 2 株に対する CFPM, CPR, CAZ の殺菌作用を比較したところ、MIC 濃度及び sub MIC 濃度で CFPM は最も強い殺菌力を示した。

PRC 318 株において、CPR が中等度の β -lactamase 誘導能を示したのに対し、CFPM と CAZ はほとんど誘導能を示さなかった。また、Ki 値は CFPM $139 \mu\text{M}$, CPR $58 \mu\text{M}$, CAZ $13 \mu\text{M}$ で、CFPM は β -lactamase に対する結合親和性が最も低いことが確認された。

以上の結果より、*in vitro* において CFPM は CPR, CAZ に比較し、IPM/CS 耐性緑膿菌に対して有効であると考えられた。

031 MRSA マウス血行性肺感染モデルを用いてのマクロライド薬の効果の検討

澤井豊光・柳原克紀・掛屋 弘
福田美徳・朝野和典・賀来満夫
古賀宏延・河野 茂・原 耕平

長崎大学医学部付属病院第二内科

目的: 細菌感染症の治療において、起炎菌に対し抗菌活性の優れた抗菌薬を選択することは重要である。一方、緑膿菌や MRSA などの多剤耐性菌に対しては、感染症の発症や進展に関与する菌側の病原因子を抑制することもまた有効である。近年、緑膿菌などに対し、sub-MIC で種々の酵素産生を抑制すると報告されているマクロライド薬の MRSA に対する効果について、マウス血行性肺感染モデルを用い、*in vitro* および *in vivo* で検討したので報告する。

方法: 細菌の病原因子としてコアグララーゼについて、clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM) の *in vitro* での産生抑制効果を 2 倍希釈法を用いて検討した。また、ddY 系、6 週齢、雄、SPF マウスの尾静脈より agar beads に封入した臨床分離 MRSA 株を接種し、CAM, AZM を 7 日間投与後に細菌学的検討を行った。

結果および考察: CAM, AZM 投与群はコントロール群と比較し、*in vitro* においてコアグララーゼ力価が減少し、*in vivo* において肺内菌数の減少が用量依存性に認められた。

これまでの私達の検討から、MRSA 肺内菌数とコアグララーゼ力価との間に正の相関関係が認められており、コアグラ

一ゼが重要な病原因子の一つであると考えている。今回の実験結果から、菌にほとんど抗菌活性を有さないマクロライド薬がコアグラゼ産生を抑制することにより、*in vivo*において細菌学的効果を示したものと考えられた。今後、多剤耐性菌による感染症の治療において、抗菌活性の優れた抗菌薬とともに菌側の病原因子を抑制する抗菌薬を併用することは、有効な併用療法の一つであろう。

032 マウスにおける実験的 MRSA 肺炎モデルの検討

高瀬幸男¹⁾・高田利彦¹⁾

吉田 隆¹⁾・小泉治子²⁾

¹⁾ 明治製菓(株)薬品総合研究所

²⁾ (株)前臨床医学研究所

目的: 我々は、ブドウ球菌による呼吸器感染症に有効な物質を評価できる感染モデルの確立を目的にマウスにおける実験的 MRSA 肺炎モデルの検討をしたのでその成績を報告する。

方法: ICR 系マウス、雄性 4 週令を用いて、MRSA1371 を経鼻感染する前に① cyclophosphamide (CY) 200 mg/kg を腹腔内投与する、② 麻酔下でホルマリン液を経鼻投与する、③ ムチン溶液を腹腔内投与する条件を組み合わせ、致死効果が高く肺内生菌数が高値を示すモデルを検討した。CY 投与+2%ホルマリン処理+5%ムチン投与のマウスに MRSA 1371 および MRSA 3603 を感染後、肺内生菌数、肺病理組織、肺膿瘍形成を観察した。また、CY 投与+2%ホルマリン処理したマウスにおける arbekacin (ABK) の感染防御効果も検討した。

結果: MRSA 1371 を正常マウスおよび CY 投与による白血球減少マウスに経鼻感染しても死亡例は認められず、CY 投与マウスにホルマリン処理およびムチン投与の条件を加えることにより死亡例と肺内生菌数の増加がみられた。MRSA 1371 および MRSA 3603 を感染させたマウスにおいては、感染初期から肺炎像が観察され、感染 3 日目より肺膿瘍の形成が認められた。肺内生菌数は感染 3 日目まで 10^7 CFU/肺を推移したが、その後は減少する傾向にあった。ABK の皮下投与による感染防御実験において ABK は優れた防御効果を示した。

結語: 以上の結果から本モデルは、MRSA 呼吸器感染症の治療法を検討するための動物モデルの一つと考えられる。

033 *Streptococcus pneumoniae* 鼻腔定着マウスへのホルマリン気管内接種による下部気道感染の誘発

飯沢祐史・北本直美

広江克彦・中尾雅文

武田薬品創薬第三研究所

目的: 上部気道付着菌が下部気道感染を惹起すると考えられているが、その過程については明らかにされていない。先に我々は *Streptococcus pneumoniae* がマウスの鼻腔にのみ定着したモデルを作製した。今回、その鼻腔定着マウスの気

管内にホルマリンを注入し、気道上皮細胞を障害することにより下部気道感染が発症するか否かを調べた。

方法: *S. pneumoniae* NNP-4 を CBA/J マウスに約 10^6 CFU/肺となるように噴霧し、その 1 時間後に ampicillin の 200 mg/kg を皮下投与して鼻腔定着モデルを作製した。鼻腔定着菌に対するマウス血清中の抗体価推移を ELISA 法で調べると共に、ネブプター麻酔下の鼻腔定着マウスの気管内に 2%ホルマリン液 20 μ l を注入し、その後の肺および鼻腔内菌数推移を調べた。またホルマリン処理後に cefozopran (CZOP) を投与し、肺内菌数に及ぼす効果を調べた。

結果: *S. pneumoniae* NNP-4 鼻腔定着マウスの血清中には感染 1 週間後から定着菌に対する IgG 抗体が産生された。この抗体産生前と後にホルマリンを気管内接種したところ、抗体産生前において高率に肺から *S. pneumoniae* が回収された。抗体産生前に生理食塩水を気管内注入すると、一部のマウスの肺に鼻腔定着菌が出現したが、ホルマリン処理に比べて頻度は低かった。ホルマリン処理後の肺内菌数推移を調べると、ホルマリン注入直後に若干の菌が肺に出現し、1 日後に 10^6 CFU に増加した後、3 日後には 10^4 CFU に達した。感染 3 日後にホルマリン処理を行い、その 2 日および 3 日後に CZOP を投与し、4 日後に肺内生菌数を調べたところ、投与量に依存した治療結果がみられ、10 mg/kg 以上の投与で肺からの完全な除菌が認められた。さらに 100 mg/kg 投与では鼻腔内菌数も 1 オーダー低下した。

考察: *S. pneumoniae* が上部気道に付着すると、付着菌に対する全身性の免疫が成立するが、免疫成立前に気道障害が生じると下部気道感染が発症することが実験的に示された。本モデルでの気道障害により誘発された下部気道感染症は薬効評価系として有用と思われる。

034 ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* 肺炎に対する PCG, CTX および IPM/CS の治療効果

宮崎裕康・高島勝典・豊澤逸生

松本哲哉・館田一博・宮崎修一

山口恵三

東邦大学医学部微生物学教室

近年、ペニシリン低感受性 *S. pneumoniae* (PRSP) の分離頻度の増加にともなって、PRSP による感染症に対して β -lactam 剤の治療効果の低下や無効例も報告されている。しかし、PRSP の MIC は比較的小さい値であり、 β -lactam 剤の体内動態を考慮すると無効であるとも言い難い。そこで、PRSP に対して PCG は無効か、また PCG, CTX および IPM/CS の治療効果について、高島のマウス肺炎モデルを用いて薬剤の体内動態、使用菌株の耐性度 (MIC) の観点から検討を加えた。

肺炎モデルは CBA/J マウスに PSSP (MIC: 0.015 μ g/ml) 及び PRSP (MIC: 1 および 2 μ g/ml) の 3 株を点鼻接種し作製した。これら 3 種の肺炎モデルに PCG 2.5, 10 及び 40 mg/kg を 1.5 時間間隔で 8 回皮下投与し、肺内菌数の減少を観察した。PRSP 株による肺炎モデルに PCG 40 及び 160

mg/kg, CTX, IPM/CS 及び VCM 40 mg/kg を 1.5 時間間隔で 6 回皮下投与し, 肺内菌数の減少及び生存率を観察した。また感染肺組織中の薬剤の濃度推移を測定した。

PRSP による肺炎モデルに対して, PCG は大量投与により肺内菌数を用量依存的に減少させ, 生存率を改善した。PRSP による肺炎モデルに対する治療効果は薬剤の MIC と平行した。今回の検討から, PCG, CTX 及び IPM/CS の PRSP によるマウス肺炎モデルに対する治療効果は, 薬剤の肺組織内濃度が耐性度 (MIC) を上回る持続的な増量投与により改善されると考えられた。

035 *In vivo* モデルを用いた緑膿菌慢性気道感染症に対するマクロライド薬の作用機序の解析

柳原克紀・沢井豊光・山本善裕
大野秀明・小川和彦・朝野和典
門田淳一・賀来満夫・古賀宏延
河野 茂・原 耕平

長崎大学第二内科

目的: 我々は, マウス intubation モデルが緑膿菌による慢性気道感染症モデルとして有用であることを報告してきた。今回はこのモデルを用いて, 慢性気道感染症に対する 14 員環マクロライド薬の有効性について, その作用機序を解析することを目的とした。

材料および方法: 10^8 cfu/ml に希釈した菌液に, 3 mm に切断したプラスチックチューブを 72 時間浸すことにより, 菌の付着を行ない, precoat チューブを作製する。マウスを十分に麻酔し, チューブを経口的に挿管し, 気管内に留置することにより菌の接種を行なった。これにより緑膿菌による慢性気道感染症モデルを作成した。このモデルを用いマクロライド薬の効果を検討した。

結果: 14 員環マクロライド薬である Clarithromycin (CAM) による治療群は容量依存性に分離菌数の減少が認められ, これは biofilm の破壊により, 菌のクリアランスが促進されたためと考えられた。また CAM は分離菌数の有意の減少が認められない投与量でも単核細胞の浸潤の抑制が確認され, 低下していた肺内リンパ球の CD 4/CD 8 比も回復傾向が認められた。また同量の CAM 投与群において, 肺内の TNF- α は control 群と比較し有意に低値であった。このように 14 員環マクロライド薬の有効性が *in vivo* 実験モデルにおいても確認され, この作用機序として, biofilm の破壊や産生抑制による細菌学的効果のみならず生体の免疫系に対する作用も示唆された。

036 モルモットを用いた *H. influenzae* 呼吸器感染モデルにおけるメロペネムの感染治療効果

金澤勝則・納田浩司

住友製薬株式会社総合研究所

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

目的: *H. influenzae* は呼吸器感染症の起炎菌として最も

重要な菌種の一つであり, 本菌感染症の治療には主にペニシリン系あるいはセフェム系の抗菌剤が用いられている。しかしながら, 本菌のペニシリン耐性化や, 抗菌剤投与後の緑膿菌など他菌種への菌交代の問題から, 状況に応じ, より適切な抗菌剤の選択が必要と考えられる。

カルバペネム系抗菌剤は, 緑膿菌を含む呼吸器感染の主要起炎菌を広くカバーするスペクトラムを有し, 中でもメロペネム (MEPM) は *H. influenzae* に対して, 他のカルバペネムを大きく上回る抗菌活性を有することが知られている。そこで我々はモルモットを用いた *H. influenzae* 呼吸器感染モデルを作製し, MEPM の *in vivo* 治療効果の検討を行った。

方法: ヒトにおけるカルバペネムの体内動態の差異を反映した動物としてモルモットを用い, CY 処理後, 要求栄養と寒天を添加した半流動状態の菌液で経気道的に感染させ, 感染 0, 4 および 8 時間後の計 3 回被検薬剤を筋肉内に投与した。感染後 16 時間で肺を採取し, そのホモジネート中の生菌数を測定した。

結果および考察: β -lactamase 非産生の IPM 耐性臨床分離株を用いた検討の結果, MEPM は投与量, 投与回数に依存した治療効果を示し, *in vitro* の抗菌力を反映して, IPM/CS, PAMP/BP, BIPM および ABPC を有意に上回り, CTX と同等の優れた *in vivo* 治療効果を示した。

以上の結果から, MEPM は, IPM 耐性 *H. influenzae* に対しても, 第三世代セフェムと同等の優れた臨床効果を期待でき, カルバペネムの特徴である優れた抗緑膿菌活性も含め, 幅広い抗菌スペクトラムを有する薬剤として, 今後の呼吸器感染領域における有用性が期待される。

(会員外共同実験者: 浦崎幸吉, 平井康子, 宮口幹子)

037 OBC 法による *H. influenzae* 呼吸器感染マウスでの抗菌薬の治療効果

—経口 beta-lactam 剤—

宮崎修一・辻 雅克・松本哲哉

金子康子・山口恵三

東邦大学医学部微生物学教室

目的: *Haemophilus influenzae* に対する抗菌薬の *in vivo* 評価は, 従来大量菌接種による経気管感染, 腹腔内感染などのモデルで感染後数時間以内に抗菌薬の投与が実施されている。私共は, 第 69 回日本感染症学会総会において少量菌を経鼻接種することにより 7 日間以上感染が持続するモデルを報告した。今回本モデルを用いて経口 beta-lactam 剤の *in vivo* 評価を検討したので, その成績を報告した。

材料と方法: 動物は 4 週齢の ICR 系マウス, 菌株は *H. influenzae* TUM 8 を用いた。単層培養細胞に対数増殖期 (3 時間培養) の菌を加え, 37°C, 1 時間振とうし, 菌を細胞に付着させた。この細胞付着菌 (organisms bound to cells: OBC) 50 μ L (1×10^8 cfu/mouse) を経鼻接種し, 2 日後より抗菌薬を経口投与し, 最終投与 20 時間後に肺と気管を摘出し, 残存生菌数を測定した。

結果および考察: 使用菌株に対する amoxicillin, cefpodoxime, cefdinir の MIC は, それぞれ 0.25, 0.063 および

0.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。20 mg/kg または 4 mg/kg 1日2回3日間投与した結果、cefpodoxime-proxetil 投与群が最も優れた治療効果を示した。同じMICを示した amoxicillin と cefdinir を比較すると、amoxicillin 投与群の方が優れた治療効果を示した。これらの結果は、MIC以上のAUCが治療効果に大きく影響していることを示唆するものであり、従来のモデルによる成績と比較し、より詳細な解析が可能になったものと考えられる。

038 マウスカリニ肺炎モデルの作成とダブソンの治療効果

伊志嶺朝彦・仲本 敦

川上和義・斎藤 厚

琉球大学第一内科

草野展周

同 検査部

上田 泰

東京慈恵会医科大学名誉教授

目的: カリニ肺炎マウスモデルの作成とダブソン (diaminodiphenylsulfone, DDS) の単独およびST合剤 (sulfamethoxazole/trimethoprim との併用治療効果を検討したので報告する。

方法: 6週齢雄のBalb/c SPFマウスに1週間デキサメサゾン (6 mg/1,000 ml) を自由飲水させて免疫抑制し、マウス由来のカリニシストを 1.2×10^8 シスト/マウスとなるよう経気管接種した。接種後は同様の免疫抑制療法を続け、7週始めから8週終わりまで以下のレジメンで治療を行い治療終了直後の肺内カリニシスト数と肺組織標本と検討し治療効果を評価した。①対照群 (蒸留水投与)、②ダブソン 10 mg/kg/day 投与群、③ダブソン 100 mg/kg/day 投与、④ST50/10mg/kg/day 投与群、⑤②+④併用群、⑥ST 200/40 mg/kg/day 投与群。

結果: カリニ肺炎モデルの評価のため接種後3, 6, 8, 10週目に肺内シスト数計測した結果、経時的に増加が認められた。各治療群の検討では、ダブソン単独で有意な治療効果が認められた。また、その効果は用量依存的に増強する傾向が見られた。しかし、ヒト常用量の100倍投与群では副作用のため2/3が死亡した。今回の検討ではST合剤との併用治療効果は認められなかった。今回作成したマウスカリニ肺炎モデルは薬剤の治療効果検討に有用であった。

考察: ダブソンはST合剤には及ばないものの、2週間の投与でカリニを1/100に減少させる有意な治療効果が認められた。よって、ST合剤使用により副作用が出現した症例等には臨床的にも使用しうる可能性のある薬剤と考えられた。

039 マウスカリニ肺炎モデルの作成と diaminodiphenylsulfone (DDS ; ダブソン[®]) の治療効果

伊志嶺朝彦・仲本 敦

川上和義・斎藤 厚

琉球大学第一内科

草野展周

同 検査部

上田 泰

東京慈恵会医科大学名誉教授

目的: カリニ肺炎マウスモデルの作成と DDS (ダブソン[®]) の単独およびST合剤 (sulfamethoxazole/trimethoprim との併用治療効果を検討したので報告する。

方法: 6週齢雄のBalb/c SPFマウスに1週間デキサメサゾン (6 mg/1,000 ml) を自由飲水させて免疫抑制し、マウス由来のカリニシストを 1.2×10^8 シスト/マウスとなるよう経気管接種した。接種後は同様の免疫抑制療法を続け、7週始めから8週終わりまで以下のレジメンで治療を行い治療終了直後の肺内カリニシスト数と肺組織標本と検討し治療効果を評価した。①対照群 (蒸留水投与)、②DDS 10 mg/kg/day 投与群、③DDS 100 mg/kg/day 投与、④ST 50/10 mg/kg/day 投与群、⑤②+④併用群、⑥ST 200/40 mg/kg/day 投与群。

結果: カリニ肺炎モデルの評価のため接種後3, 6, 8, 10週目に肺内シスト数計測した結果、経時的に増加が認められた。各治療群の検討では、DDS単独で有意な治療効果が認められた。また、その効果は用量依存的に増強する傾向が見られた。しかし、ヒト常用量の100倍投与群では副作用のため2/3が死亡した。今回の検討ではST合剤との併用治療効果は認められなかった。今回作成したマウスカリニ肺炎モデルは薬剤の治療効果検討に有用であった。

考察: DDSはST合剤には及ばないものの、2週間の投与でカリニを1/100に減少させる有意な治療効果が認められた。よって、ST合剤使用により副作用が出現した症例等には臨床的にも使用しうる可能性のある薬剤と考えられた。

040 ラット肺アスペルギルス症モデルを用いたイトラコナゾール予防内服投与の評価

大坪孝和・川村純生・山本善裕

掛屋 弘・朝野和典・賀来満夫

古賀宏延・河野 茂・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

免疫低下状態の患者における肺アスペルギルス症 (以下肺ア症) の発症予防を目的とした、トリアゾール系抗真菌剤イトラコナゾール (ITCZ) の予防内服投与の評価を、ラット侵襲性肺ア症モデルを用いて行った。ラットを低蛋白食下に飼育し、感染7日前よりステロイド投与にて免疫抑制をかけた後に、経気管的に臨床分離株である *Aspergillus fumigatus* MF-13 の分生子を感染させ、侵襲性肺ア症モデルを作製した。このモデルに対して、①感染7日前より感染後7日後まで対照液 (ITCZ を含まない) のみを投与するコントロール群、②感染前日まで対照液を投与した後感染日より ITCZ 溶液を投与する感染後投与群、③感染7日前より感染後7日目まで ITCZ 溶液を投与した予防投与群 (各1日1回投与で $n=5$) の3群で生存率を比較検討した。感染後投与群では 80 mg/kg/日の投与量において、コントロール

より生存期間は延長したが、最終観察時の生存率は20%であった。予防投与群では40 mg/kg/日の投与量で、最終観察時の生存率が60%と感染後投与群より生存率が良い傾向が認められた。40 mg/kg/日連投では血中、肺組織中ともにITCZの蓄積傾向は認められなかった。感染1日及び5日後の肺内 *A. fumigatus* 生菌量は、40 mg/kg/日予防投与群では、同一投与量の感染後投与群よりも有意に少なかった。感染5日目の肺組織において、40 mg/kg/日予防投与群では同一投与量の感染後投与群に比べ炎症所見や菌糸の増生所見が軽微であった。以上の結果より、肺炎に対するITCZ予防投与の有効性が示唆された。

041 Efficacy of Amphotericin B, Triazoles, and Combinations of Both against Disseminated *Trichosporonosis* in a Mouse Model

Kamberi P, Takeoka K, Tokimatsu I, Ichimiya T, Yamasaki T, Nagai H, Hashimoto A, Goto Y, Tashiro T* and Nasu M
Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
* College of Teaching and Medical Technology, Nagasaki University

Objective: To evaluate the activities of various antifungal agents and the role of combination therapy in the treatment of systemic *trichosporonosis* in mice.

Methods: Cyclophosphamide plus prednisolone-immunosuppressed ICR mice were challenged with a lethal inoculum of *T. beigeli* SS-239 (6×10^6 CFU/mouse) and were assigned to different treatment groups. AMPH-B (0.5, 1 and 3 mg/kg/day) was given intraperitoneally once daily. MCZ (25 and 50 mg/kg/day) and FLCZ (10 and 50 mg/kg/day) were administered intraperitoneally twice daily. ITCZ (25 and 50 mg/kg/day) was given orally twice daily. We also compared the activities of AMPH-B (1) plus FLCZ (10) and AMPH-B (1) plus ITCZ (25) with that of each agent alone.

Results: FLCZ and ITCZ significantly prolonged the mean survival time and reduced the kidney burden of infected mice. However, the former at 50 mg dose was superior to all tested drugs. AMPH-B achieved various responses, being comparable with FLCZ only at dose 3 mg/kg/d. MCZ, which had the highest activity *in vitro* with MIC and MFC of 0.2 and 0.78 mg/l, respectively, showed resistance *in vivo*. Although a slight improvement in the mean survival rate and reduction in the kidney burden was achieved by the combination of AMPH-B plus FLCZ versus each drug alone, the differences between combinations and single agents were not significant.

Conclusion: AMPH-B in high doses and triazoles were efficacious against *trichosporonosis* in mice, and FLCZ seems to be superior to AMPH-B and other azoles under

experimental conditions used. Both combinations used were indifferent (neither additive nor antagonistic).

042 臨床分離 *Chlamydia pneumoniae* に対する各種ニューキノロン薬の *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌活性の検討

窪田好史・二木芳人・岸本寿男
宮下修行・中島正光
川崎医科大学呼吸器内科
副島林造
川崎医療福祉大学医療福祉学科
中田勝久

大日本製薬生物科学研究所

目的: 臨床分離 *Chlamydia pneumoniae* に対する各種ニューキノロン薬の *in vitro* 抗菌活性と *in vivo* 治療効果について併せて検討した。

対象, 方法: *in vitro*: 臨床分離 *C. pneumoniae* (6株) に対する各種ニューキノロン薬 (SPFX, TFLX, LVFX, GPFX, DU-6859 a, AM-1155) 並びに AZM, CAM, MINO の MIC を日本化学療法学会標準法に従って測定した。

***in vivo*:** 5週齢の MCH-ICR 雌性白血球減少マウス (サイクロフォスファミド 300mg/kg i.p. 感染3日前投与) を用い、*C. pneumoniae* (KKpn-2株) を 10^6 IFU 点鼻接種し肺炎を惹起させた。接種24時間後より各薬剤を1日、2回、7日間経口投与して21日目までマウスの生死を観察しマウスの生存数から Probit 法により ED₅₀ 値を算出し治療効果を判定した。

結果, 考察: *C. pneumoniae* 6株に対する MIC レンジは 0.031~0.063 µg/ml で SPFX, DU-6859 a が最も優れていた。

感染治療実験では SPFX 治療群は ED₅₀ 値は 1.11 mg/kg で MINO と同等の治療効果であり、他のニューキノロン薬に比して優れた効果を示した。

以上の結果、SPFX はヒトの *C. pneumoniae* 呼吸器感染に対し、有用性の高い薬剤になる可能性が示唆された。

043 *Mycoplasma pneumoniae* に対するニューマクロライド系抗菌薬ロキシシロマイシンの *in vitro*, *in vivo* における効果

石田一雄・水兼隆介・朝野和典
古賀宏延・河野茂・原耕平
長崎大学医学部第二内科
竹村弘・田中宏典
吉田良滋・賀来満夫
長崎大学医学部臨床検査医学

目的: *Mycoplasma pneumoniae* は、異型肺炎の主な起炎菌であり、その治療には、従来よりエリスロマイシンやミノサイクリンが有効とされているが、近年開発されたニューマクロライド系抗菌薬は抗菌スペクトラムや体内移行が改善さ

れておりマイコプラズマ肺炎に対する効果も増強しているといわれている。

我々は、*M. pneumoniae* に対する各種抗菌薬の *in vitro* 及び *in vivo* における効果を検討し報告してきたが (Journal of Antimicrobial Chemotherapy Vol. 34 p875~883. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol.39 p790~798, p738~741.), 今回は、ニューマクロライド系抗菌薬ロキシスロマイシンの *in vitro* 及び *in vivo* における効果を検討したので報告する。

方法: ロキシスロマイシンの最小発育阻止濃度は、微量液体希釈法を用い測定した。*in vivo* における効果を検討するため、6週令のゴールデンハムスターに、経気管支的に *M. pneumoniae* を感染させ右下肺に限局する肺炎モデルを作成した後、経口的にロキシスロマイシン、対照としてエリスロマイシン、オフロキサシンを感染5日目より5日間、15 mg/kg 1日2回投与した後、肺内菌量を測定し、同時に肉眼的な肺炎の広がりを観察し治療効果を判定した。

結果及び総括: 臨床分離株および標準株、計43株に対するロキシスロマイシンの90%最小発育阻止濃度は、0.031 µg/mlであった。これに対し、比較に用いたエリスロマイシンは0.016、オフロキサシンは1であった。また、*in vivo* において、ロキシスロマイシンはエリスロマイシン、オフロキサシンより肺内菌量、肉眼的肺病変とも軽減しており治療効果がより高いものと考えられた。

044 製造会社別感受性測定用培地間の ST 合剤系抗菌薬の MIC に及ぼす影響

石塚誠治・石井良和・大野 章
金子泰子・宮崎修一・山口恵三

東邦大学医学部微生物学教室

目的: ST 合剤系抗菌薬の *in vitro* 抗菌力測定に際して、わが国では7.5%の馬溶血液添加したミュラーヒントン寒天培地 (栄研製またはNissan製, MHA) を用いると定められている。馬溶血液の添加は培地中に含まれる ST 合剤拮抗物質の中和を目的としたものであるが、その後拮抗物質の主体はチミジンやチミンであることが明らかになり NCCLS では、原則として馬溶血液等を添加しないで、培地中のチミジン量が少ない培地の使用と、さらに *E. faecalis* ATCC 29212 を指標菌とした培地の品質管理の方法を推奨している。今回我々は ST 合剤系の抗菌薬の MIC を測定する機会を得たので、市販されている4社の MHA 又はその変法の培地を用い、馬溶血液等添加物の必要性について検討し、ST 合剤系の抗菌薬の MIC 測定に際して注意すべき幾つかの知見を得たので報告する。

方法: 培地はわが国で市販されている A, B (米国製), C, D (日本製), 4種を用いた。馬溶血液、血液またはチミジンホスホリラーゼを種々の濃度添加し、ST 合剤と SK-306 の抗菌力に及ぼす培地および添加物の影響を MIC の変動で検討した。また、*E. coli* のマウス尿路感染モデルによる *in vivo* での抗菌力評価、マウス、ヒトの血中チミジン量の測定も行った。

結果及び考察: A, B の培地では *E. faecalis* ATCC 29212

においては添加物の必要性を認めなかったが、*E. coli* ATCC 25922 においては馬溶血液1~3%の添加の必要性を認めた。C, D の培地では *E. faecalis* 以外は馬溶血液1~7.5%の添加で MIC の改善がみられたが、D の培地は *E. faecalis* においては7.5%の添加でも MIC は >128 µg/ml であった。マウス尿路感染モデルでは、*in vitro* での MIC を反映した結果は得られなかった。この理由としてマウス血中に存在するチミジンの影響が考えられる。ST 合剤系の抗菌薬は、*in vitro* においては A, B の培地に馬溶血液を1~3%添加した系が最適と考えられる。しかし、*in vivo* におけるマウスを用いた感染モデルでの評価は不適切と考えられ、小動物を用いた臨床効果の判定には慎重な配慮が必要と考えられる。

045 ウマ血清におけるカルバペネム系抗生物質の抗緑膿菌活性

田辺一郎・草場耕二・永沢善三
田島 裕・只野寿太郎

佐賀医科大学附属病院検査部

抗生剤の抗菌力の測定に際して、ミュラーヒントン培地 (MH) 中の塩基性アミノ酸が、カルバペネム系抗生剤の抗緑膿菌活性に負誤差を及ぼす事が知られており、*in vitro* での成績を *in vivo* にそのまま当てはめられない恐れがある。そこで、生体内の条件により近いと考えられるウマ血清 (HS) を用い、同活性への影響を検討した。

対象菌株は *P. aeruginosa* の臨床分離株131株、検討を行った薬剤は imipenem/cilastatin, panipenem/betamipron, meropenem 及び ceftazidime の4薬剤。抗菌力の測定は薬剤濃度を32から0.25 µg/ml の8段階の倍々希釈系列とし、培地として MH と補体非働化 HS を用いた。その他は日本化学療法学会標準法の微量液体希釈法に準じ、35℃にて18時間培養後発育の有無を肉眼で判定した。

その結果、カルバペネム系の場合2~5管低濃度側に MIC 値が移動した。そのなかで最も影響の大きい panipenem/betamipron は、培地中の塩基性アミノ酸が薬剤の外膜透過と競合し耐性側に判定されるといわれており、血清中で判定した MIC 値の方がより現実に近い判断材料たりえると考えられる。抗生物質が実際に各組織へ移行する濃度を考えると、この「3~5管差」という差は臨床家に誤った判断をさせるに十分なものであり、MIC 値の測定は現行の様式から、将来的にはより生体に近い成分の培地や培養条件に近づけていくことが必要ではないかと思われる。またヒト血清で補体を非働化しないとそれ自体では菌の発育には抑制的に作用し、血清の持つ固有の抗菌作用が再認識された。

046 ACCUPROBE を用いた結核菌の薬剤感受性検査の検討

宮本潤子・古賀宏延・大野秀明
福田美穂・小川和彦・朝野和典
河野 茂・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的: 結核菌群の菌体内リボゾーム RNA を標的とした Gen-Probe hybridization system を用いて、結核菌の迅速な薬剤感受性検査が可能かどうかを検討した。

方法: 材料として結核菌の臨床分離株を用い、Middlebrook 7 H 9 broth で1週間培養した後、McFarland 0.5 に調整した菌液の10倍希釈液を作成した。INHの最終濃度が0.1と1.0 µg/ml, RFPが10と50 µg/ml, およびCPFXが1.0と5.0 µg/mlとなるように薬液を混入し、対照の薬液を含まない菌液とともに培養した。培養開始時、3日目および5日目に、化学発光物質である acridinium-ester (AE) で標識した DNA プローブを用いた hybridization protection assay (HPA) のプロトコールに従い、各50 µlの菌液を処理し、ルミノメーターで relative light unit (RLU) を測定した。培養開始時の RLU に対する測定日の RLU を RLU ratio として、薬剤非添加群と添加群の経時的变化を比較した。

結果: 3薬剤のいずれにおいても、感受性菌では培養3日目から薬剤非添加群と添加群の間に RLU ratio の有意な差が認められたのに対し、耐性菌では差はみられなかった。

結論: 現在行われている結核菌の薬剤感受性検査は2~4週を要するが、この方法では3~5日で判定が可能であること、AE-DNA プローブは非放射性で安全なことなどから、結核菌の迅速な薬剤感受性検査として有用性が期待された。

047 抗生剤使用量と分離菌頻度について

和田光一・荒川正昭
新潟大学医学部第二内科
尾崎京子
新潟大学検査部

抗生剤の適用使用は、極めて重要な問題である。しかし、一部では、新しい抗生剤の使用が MRSA 感染症を増加させたというような指摘がなされていた。今回、私達は、1993年、1994年の2期にわけて、各病棟における抗生剤の使用頻度と新たに入院中検出された MRSA、緑膿菌、*C. difficile* 分離症例の頻度につき、検討したので報告する。

注射用抗生剤の使用量を、1993年と1994年で比較すると、全体的に明らかに減少している。β-ラクタマーゼ安定性のセフェム剤は半減し、CEZ、CTMは23%減少、ペニシリンは65%減少、アミノ配糖体薬も微減している。カルバペネム系抗生剤のみは、微増している。一般に外科系では、CEZ、CTMの使用量が多く、内科系ではカルバペネム系抗生剤の使用頻度が高い。

抗生剤の病棟別、時期別の使用量と MRSA 分離症例を検討すると、カルバペネム系抗生剤の使用量と分離率は全く関連が認められなかった。むしろ、CEZ、CTMの使用量が多い病棟で、分離率が高かった。MRSAは、抗生剤の使用種類により増加するのではなく、明らかに直接的な院内感染で増加すると考えられる。緑膿菌は、CEZ、CTMの使用量の多い病棟で出現頻度が高く、菌交代の影響も考えられた。

結局、外因性の感染は、院内感染の影響が最も大きく、一部内因性の感染は抗生剤による菌交代の影響も見られるものと考えられる。

048 新鮮臨床分離株に対する Cefepime の抗菌活性

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

Cefepime (CFPM) はいわゆる第4世代注射用 CEPs であるが、我が国における臨床分離株に対する CFPM の抗菌活性に関する検討は、主として1980年代の後半に行われていることから、1994年に検出した臨床分離株を対象にして、CFPM の抗菌活性を改めて検討した。

検討方法: (1) 供試臨床分離株; 1994年3月~9月に、当所にて検出した以下の菌種を無作為に抽出して供試した。Staphylococcus spp. 10菌種、125株、Streptococcus spp. 6菌種、80株、Enterococcus spp. 3菌種、25株、Enterobacteriaceae 13菌種、350株、(G) NF-GNR 5菌種、100株、*M. (B.) catarrhalis* 25株、*H. influenzae* 50株、*Peptostreptococcus* spp. 5菌種、25株、*B. fragilis* group 4菌種、25株、*Prevotella* spp. 4菌種、25株、計830株。(2) 抗菌活性; CFPM の抗菌活性は CPR, CAZ, CTX, PIPC (一部の菌種には PCG, DMPPC, IPM, CPFX を追加) を対照薬剤として好気性菌は 10^8 cfu/ml、嫌気性菌は 10^6 cfu/ml、接種の寒天平板希釈法にて MIC を測定した。

結果: CFPM の MIC₉₀ は、MSSA には CAZ と CTX に勝り、*S. pneumoniae* には CAZ と PIPC に勝っていたが、MRSA および *Enterococcus* spp. には劣っていた。Enterobacteriaceae の CEPs 耐性株に対する CFPM の MIC はいずれの薬剤よりも低い方に分布していたが、(G) NF-GNR には CAZ と同等、*B. fragilis* group、*Prevotella* spp. には CPR と同様などの結果であった。

考察: CFPM は *Staphylococcus* spp. と *P. aeruginosa* に対する抗菌スペクトルを拡大したが、上記2菌種に対する今回の結果は既報とほぼ同様であった。しかし、*E. coli*、*C. freundii*、*Enterobacter* spp. などのいわゆる第3世代 CEPs 耐性株に対する CFPM の抗菌活性は強く、これらは上記に該当する菌種が産生する β-ラクタマーゼに対する安定性と共に、β-ラクタマーゼに対する結合親和性が低いことに起因するものと考えられる。

049 1994年分離臨床分離株における各種抗菌薬に対する感受性分布

木村美司・長野馨・地主豊
東山伊佐夫・佐々木繁

塩野義製薬(株)創業第一研究所

目的: 新規抗菌薬の開発または既発売抗菌薬についての最新の評価に必要な、新鮮分離株に対する各種抗菌薬の感受性分布についての調査を定期的に行っているが、今回1994年分離株を用い検討した。

方法: 主に1994年に、全国(16施設)で分離された種々の菌株を収集した。その一部の9菌種447株の各種抗菌薬(34剤)に対する MIC を寒天平板希釈法で測定し抗菌力の比較等の検討を行った。

結果: *S. aureus* の中でメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) の占める割合は 54.3% に達し、その大半が高度耐性株であった。これら MRSA に対し VCM, ABK は強い抗菌力 (MIC₉₀ 0.78 $\mu\text{g/ml}$) を示した。*E. faecalis* に対して ABPC (MIC₉₀ 3.13 $\mu\text{g/ml}$) および VCM (MIC₉₀ 1.56 $\mu\text{g/ml}$) は強い抗菌力を示し、両剤とも耐性株は認められなかった。*E. faecium* に対して大半の薬剤は抗菌力が弱かったが VCM は MIC₉₀ が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示し耐性株も認められなかった。*E. coli* および *K. pneumoniae* に対しセフェム薬、カルバペネム薬、キノロン薬は全般的に強い抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対しては MEPM が最も強い抗菌力 (MIC₉₀ 6.25 $\mu\text{g/ml}$) を示し CPF, TOB がこれに次ぐ抗菌力を示した。*P. aeruginosa* における CAZ 耐性株, IPM 耐性株, キノロン耐性株はそれぞれ 20.3%, 24.1%, 13.9~26.6% 含まれていた。また、現在測定中の *S. pneumoniae*, *H. influenzae* 等についての測定成績および前回実施 (1992 年分離株使用) 成績との比較結果についても報告した。

050 呼吸器感染症臨床分離菌感受性全国サーベイランス (第 2 報)

—一次医療機関と高次医療機関の比較—

嶋田甚五郎・中塩哲士
岩澤博子・金光敬二

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

目的: 一次医療機関と高次医療機関における呼吸器感染症の病原菌分離状況と、各種経口抗菌薬に対する感受性の検討および感受性の年次推移を検討した。

材料と方法: 1994 年 2 月 1 日から 2 月 28 日に、全国 193 施設の個人開業医を中心とする一次医療施設を受診した呼吸器感染を主訴とする症例 1,801 例、および全国 82 施設の高次医療施設を受診した同様の症例 500 例を対象とした。各症例の初診時に、喀痰あるいは咽頭ぬぐい液を採取した後、直ちに検査機関へ郵送し、分離・同定および感受性検査を施行した。感受性検査は日本化学療法学会標準法 (微量液体希釈法) により、呼吸器細菌感染症に日常汎用されている CPEX, OFLX, CCL, CPDX, ABPC, MPIPC ならびに RXM の各分離菌に対する MIC を測定した。また、感受性の年次推移は 1992 年および 1993 年に我々が実施した同様の調査結果と比較した。

結果および考察: 1) 期間中に一次医療機関および高次医療機関から 1,921 株が集められた。グラム陽性球菌が 758 株 (39.5%), グラム陰性菌が 1,163 株 (60.5%) であった。2) MRSA (MIC of MPIPC $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$) の分離頻度は一次医療機関で 1.69% (6/355) であったのに対し、高次医療機関では 11.0% (8/73) と約 6 倍の分離率であった。3) ペニシリン低感受性肺炎球菌 (ABPC $\geq 0.1 \mu\text{g/ml}$) の分離率は 28.6% (6/21) であった。これは 1993 年の 25.0% (21/84), 1992 年の 27.1% (16/59) と比べ有意差はなかった。また、一次医療機関と二次医療機関における分離率にも差がなかった。4) ペニシリン耐性インフルエンザ菌 (MIC of ABPC $\geq 1.56 \mu\text{g/ml}$) の分離頻度は 1992 年、

1993 年は各々 8.9% (5/56), 7.6% (14/184) であったのに対し、1994 年は 21.3% (26/122) と増加の傾向がみられた。5) 全分離菌の MIC₉₀ が、呼吸器感染症における breakpoint MIC 以下を示した抗菌薬は CPF のみであった。

051 血液および髄液由来臨床分離株に Carbapenems の抗菌活性

出口浩一・横田のぞみ・古口昌美
鈴木由美子・田中節子・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

敗血症および細菌性髄膜炎は重症・難治性であり、起炎菌不明のまま治療を開始せねばならない場合が多い。Carbapenems はそのスペクトルにより Empiric therapy として使用される機会が多いと考えられる。そこで我々は近年に血液および髄液より検出した臨床分離株を対象にして、Carbapenems を中心に抗菌活性の検討を行った。

供試臨床分離株: 1993 年 1 月より 1994 年 12 月に、当所で血液および髄液より分離・同定した *S. pneumoniae* 20 株, *S. agalactiae* 8 株, *L. monocytogenes* 12 株, *E. coli* 13 株, および *H. influenzae* 17 株, 計 70 株。

試験薬剤と抗菌活性の測定法: Carbapenems は IPM, PAMP, MEPM の 3 薬剤とし、対照に ABPC, CTX を加えた。試験薬剤の抗菌活性は、本学会最小発育阻止濃度測定標準法に従い、寒天平板希釈法にて MIC を測定した。

結果: Carbapenems 3 薬剤の MIC は、多くの菌種に対しては比較的低い方に分布していた。しかし、MIC₉₀ の比較では *E. coli* および *H. influenzae* には IPM と PAMP に対して MEPM の値の方が低く、2 管差 (4 倍) 以上の差が認められた。なお、*S. pneumoniae* には PISP または PRSP が計 6 株 (30.0%) に、*E. coli* には ABPC の MIC 値 $> 100 \mu\text{g/ml}$ の株が 61.5%, CTX の MIC 値 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の株が各々 1 株存在しており、*L. monocytogenes* に対する CTX の MIC は 25~ $>100 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。そして、*H. influenzae* には IPM の MIC 値 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$, および PAMP の MIC 値 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示す株が 3 株に存在したが、上記 3 株に対する MEPM の MIC は 0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

考察: 供試株に対する Carbapenems 3 薬剤の MIC は、多くの菌種にはほぼ同様の良好な分布を示したが、MIC₉₀ の比較では、*E. coli* および *H. influenzae* においては 2 管以上の差が認められるので、これらの菌種が問題となり得る敗血症および髄膜炎 Carbapenems を Empiric therapy として使用する際には、上記のような Carbapenems が示す抗菌活性の違いを考慮に入れた選択が大切と考えられる。

052 バングラデシュ小児肺炎および髄膜炎由来臨床分離菌の各抗菌剤感受性の比較検討

堀 彰宏・宇都宮嘉明
カムルディン・アハメド・渡辺貴和雄

田尾操・力富直人・永武毅・松本慶蔵¹⁾

長崎大学熱帯医学研究所臨床部門

¹⁾ 現: 愛野記念病院

Samir K. Saha Ruhul Amin

Dhaka Shishu Hospital, Dhaka, Bangladesh

目的: 我々とバングラデシュ, ダッカ小児病院との共同研究の結果, 小児肺炎の治療成績は良好であったが髄膜炎の死亡率は約 35% と高率であった。今回, 治療への寄与を目的に小児肺炎と髄膜炎からの臨床分離菌を用い各種抗菌剤の薬剤感受性試験を行った。

方法: 対象は 1993 年 5 月から 1995 年 1 月にダッカ小児病院に入院した肺炎 157 例の下咽頭又は鼻咽腔ぬぐい液から分離された菌, および髄膜炎 164 例の髄液または血液から分離された菌で日本に持ち帰った菌株とした。PCG, CTRX, CP, GM などに対する MIC を測定した。

結果: PCG, CTRX, CP, GM の MIC₉₀ (μg/ml) は肺炎由来 *H. influenzae* 17 株では 3.13, ≤0.003, 6.25, 1.56, *S. pneumoniae* 11 株は 0.025, 0.025, 3.13, 12.5, *M. catarrhalis* 13 株は 12.5, 3.13, 50, 0.78, *S. aureus* 14 株は 50, 50, 100, 12.5 であった。髄膜炎由来 *H. influenzae* 40 株は 12.5, 0.013, 12.5, 6.25 であった。PCG は髄膜炎由来 *S. pneumoniae* 5 株, *N. meningitidis* 4 株では比較的良好的成績を示した。髄膜炎由来の *E. coli* や *K. pneumoniae*, *Salmonella* は CTRX は比較的良好的成績を示したが CP の抗菌力は不良であった。

考案: 現地における肺炎の治療は PCG が中心で重症例には GM の併用が行われており全例治癒した。髄膜炎の治療はペニシリンと CP の併用が中心でその救命率は 64% であった。髄膜炎では抗菌力, cost benefit を考慮した有効な治療法に早急に変更すべきである。

053 カルバペネム系抗生物質に対する内科領域分離菌および他剤無効症例分離菌の薬剤感受性

田中宏典・竹村 弘・吉田良滋
水兼隆介・石田一雄・賀来満夫
伊折文秋

長崎大学医学部臨床検査医学教室

朝野和典・古賀宏延

河野 茂・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的及び方法: カルバペネム系抗生物質は Empiric therapy として重症・難治性の感染症や他剤無効例に使用される頻度が高いので, 最新の臨床分離株や他剤無効症例より分離された菌株に対する感受性を常に確認しておくことは極めて重要である。1993 年 1 月より 12 月まで長崎大学医学部附属病院検査部で分離された内科領域の 18 菌種及び当部にて保存している各種臨床比較試験にて投与薬剤無効例より分離された残存菌, 交代菌について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, カルバペネム系薬剤 (IPM, PAMP, MEPM, BAPM) を中心に他系統の薬剤 (CPR, PIPC, OFLX) と比較した。

結果: 1993 年度分離のグラム陽性菌に対してカルバペネム

4 薬剤は良好な感受性を示した。グラム陰性菌に対しては *X. maltophilia* を除きカルバペネム 4 薬剤は良好な感受性を示した。緑膿菌に対しては MEPM が最も優れた抗菌力を示し感受性相関図からみると, MEPM = BAPM = IPM > PAMP であった。*H. influenzae* に対しては異なった感受性を示し MEPM が最も優れた抗菌力を示した。感受性相関図からみると, MEPM > IPM, MEPM > PAMP, MEPM > BAPM, であった。MIC 1 μg/ml 以上の株は, 31 株中 IPM で 5 株, PAMP で 3 株, BAPM で 9 株であった。MEPM は全株 0.25 μg/ml 以下であった。

結論: カルバペネム 4 薬剤は *X. maltophilia* を除きほぼ良好な感受性を示したが, MIC₉₀ の比較では菌種によっては 2 倍以上の差がある菌種がある。この様な菌種が起炎菌の可能性が高い疾患に対しては, カルバペネム系薬剤でも充分に選択する必要があると思われた。

054 消化器外科領域における術後感染症の分離菌とその薬剤感受性

品川長夫・水野 章・真下啓二
真辺忠夫・石川 周・由良二郎
平田公一・石引久弥・相川直樹
田中 隆・岩井重富・木下博明
森本 健・酒井克治・谷村 弘
折田薫三・小長英二・横山 隆
児玉 節・竹末芳生・池田靖洋
山本 博・出口浩一

外科感染症分離菌研究会

目的: 医療技術, 術前・術後管理の向上により, 感染に対して抵抗の減弱した症例にも大きな手術が可能となり救命例が多くなっている。しかし, そこには積極的な感染防止策が取られており, 有効な抗菌化学療法が効果的に施行されていることも見逃せない。消化器外科領域における原因菌の多くは腸内細菌由来であるが, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) など院内環境由来のものもある。理論的な抗菌化学療法を施行するには感染症分離菌の現況ならびに薬剤感受性を把握する必要がある。

対象と方法: 1982 年 6 月より全国 9 大学病院およびその関連施設において, 消化器外科領域の術後感染病巣より分離された細菌を対象とし, 年次的な分離菌の変遷, 薬剤感受性および患者側の背景因子について検討した。

成績: 術後感染症分離菌については大きな変遷がみられている。*Staphylococcus* spp. の分離頻度は 1985 年度より年々増加の傾向を示してきたが, MRSA の分離頻度が高くなったのは 1987 年以降であった。しかし, 最近の 2 年間のブドウ球菌の分離率は低下し, *Enterococcus* spp. について 2 番目の分離率となった。*Pseudomonas* spp. は 10~20% の分離頻度でほぼ横這いの状態であった。*E. coli* と *Klebsiella* spp. に対しては第 1, 2 世代 CEPs も良好な抗菌力を示した。しかし, *Enterobacter* spp. を始めとするその他の GNR に対しては無効の場合が多い。これらに対しては第 3 世代 CEPs やカルバペネム系の抗菌力が優れていた。*S. aureus* の半数は MRSA であり, これには VCM と

ABKが優れていた。*Enterococcus* spp.にはABPC, IPM, VCMが、緑膿菌にはIPM, OFLX, CZOP, CAZ, CRMNなどが優れていた。

結語: 術後感染症に対しては, MRSA, 緑膿菌, *Enterococcus* spp., *B. fragilis* groupおよび*E. coli*と*Klebsiella* spp.を除く好気性GNRとを区別した上で, 使用するべき抗菌薬を選択しなければならない。

055 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第6報)

谷村正信・片岡真一・辛島 尚
西川宏志・安田雅春・藤田幸利

高知医科大学泌尿器科

目的: 1991年1月より1994年12月までの当科外来及び入院患者由来尿路感染分離菌の検出頻度並びに薬剤感受性について集計し, 1981年10月より1990年12月までの成績と比較検討したので報告した。

方法: 対象は尿細菌培養で菌数 10^4 CFU/ml以上とし, 薬剤感受性は昭和1濃度ディスクを用い, 2°, 3°のものを感受性株とした。

結果と考察: 外来では'91は167株 (GNB 63.5%, GPC 35.3%), '92は131株 (GNB 58.0%, GPC 39.7%), '93は119株 (GNB 63.9%, GPC 36.1%), '94は143株 (GNB 60.8%, GPC 37.1%) が分離された。入院では'91は118株 (GNB 62.7%, GPC 35.6%), '92は92株 (GNB 56.5%, GPC 40.2%), '93は72株 (GNB 59.7%, GPC 37.5%), '94は112株 (GNB 54.5%, GPC 45.5%) が分離された。分離株数は, 外来で増加, 入院で減少傾向にあったが, 分離菌の割合は前回の報告とほぼ同様であった。菌種別では外来では*E. coli*が最も多く分離され各々19.2→20.6%→21.0%→21.0%と推移したが, 以前の報告(30~40%)に比べ減少していた。入院では*S. marcescens*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*が各年の1位を占め, それぞれ年別に*S. marcescens*は13.6%→18.5%→18.1%→13.4%, *S. epidermidis*は8.5%→16.3%→15.3%→24.1%, *E. faecalis*は6.8%→8.7%→12.5%→12.5%と推移した。以前の報告で10~15%と上位を占めた*P. aeruginosa*は6.8%→7.6%→2.8%→4.5%と減少し, 再び*E. faecalis*が増加する傾向にあった。薬剤感受性に関しては前回とほぼ同様で顕著な変化は認めなかった。これらの分離菌の変化等に対し, 当科における薬剤使用量, 基礎疾患等について検討を加えた結果, 基礎疾患の推移の中で, 結石患者の減少と悪性腫瘍患者の増加が分離菌の頻度に影響を与えている可能性があった。

056 過去11年間における尿路感染症分離菌とβ-lactamase産生能の年次変遷

門田見一・藤田竜二・渡辺豊彦
竹中 皇・桜本耕司・小野憲昭
那須良次・津川昌也・公文裕巳
大森弘之

岡山大学泌尿器科

目的及び方法: 1984年から1994年の11年間に当科で分離同定された尿路感染症(UTI)分離菌を集計し, その分離頻度, 薬剤感受性, ならびにβ-lactamase産生能を検討した。対象は尿培養で 10^4 CFU/ml以上, 1患者1感染を原則とした。β-lactamase産生能の判定はdisc法を用いて行なった。なお, 薬剤感受性試験は1992年5月までは1濃度disc法を用い, 1992年6月以降はMIC 2000を用いた微量液体希釈法で行なった。

結果: ①分離頻度: 入院患者の複雑性UTIでは, グラム陽性菌が増加傾向にあり, 特に*Staphylococcus*属の明らかな増加傾向を認めた。また分離菌種の多様化傾向がより顕著となっていた。単純性UTIでは, *E. coli*の減少傾向が認められた。

②薬剤感受性ならびにβ-lactamase産生能: 尿路感染症分離菌のβ-lactamase産生率は66%であった。菌種別にみるとグラム陰性菌では, *E. coli*, *Citrobacter*属, *Enterobacter*属, *Serratia*属が90%前後の高いβ-lactamase産生率を示しており, グラム陽性菌では, *S. aureus*が約50%の産生率を示し, また*E. faecalis*のβ-lactamase産生株は, 1株も認められなかった。*E. faecalis*を除くグラム陽性菌のペニシリンG disc陽性率は年々上昇傾向にあり, それに伴いPIPCの感受性率も下降していた。なお1994年はPIPCの感受性率の上昇を認めた。グラム陰性菌はセファゾリン disc陽性率とCEZの感受性に相関が認められた。*P. aeruginosa*に対するニューキノロン剤の感受性は年々低下傾向にあったが, 1992年には上昇に転じ感受性の回復傾向を認めた。

057 尿路感染症分離菌に対する抗菌薬の抗菌力比較

熊本悦明・広瀬崇興

札幌医大

茂田士郎・白岩康夫・石橋 啓

吉田 浩・今福裕司

福島医大

引地功侃

公立刈田綜合病院

田崎 寛・入 久巳

内田 博・小林芳夫

慶應大

北川龍一・藤目 真・藤田和彦

猪狩 淳・小栗豊子

順天堂大

松田静治

江東病院

山口恵三・松本哲哉・櫻谷総子

東邦大

米津精文・山中吉隆

関西医大

高羽 津・辻村 晃・田中美智男

国立大阪病院

賀来満夫・伊折文秋・餅田親子

長崎大

我々は1979年以来全国の施設と共同で尿路感染症分離菌を収集し、それらの各種抗菌薬に対する感受性、患者背景を経年的に調査してきた。

今回も1994年7月から12月までの間に尿路感染症と診断された患者から631株が収集されG(-)菌461株(73.1%) G(+)菌170株(26.9%)であった。内訳は、G(-)菌では*Escherichia coli*は197株(31.2%)で最も多く、次いで*Pseudomonas spp.*が103株(16.3%)であった、又G(+)菌では、*Enterococcus spp.*は70株(11.1%)と最も多く、次いで*S. aureus*が55株(8.7%)であった。これは93年度とはほぼ同様な傾向を示した。

本年度も、それらの患者背景および、各種抗菌薬に対する感受性について調査した。

患者背景については尿路感染症を単純性尿路感染症、カテーテル非留置複雑性尿路感染症、カテーテル留置複雑性尿路感染症の三群に区分して、分離菌種と性別、年齢との関係などについて検討した。感受性測定薬剤はPCs 4種、CEPs 15種、AGs 4種、NQ 2種他で、菌種に応じ薬剤を選択した。MICは日本化学療法学会標準法(微量液体希釈法)により順天堂大学中央検査部において一括して測定した。また感受性の経年的な推移についても検討を加えた。

058 大腸菌接触溶血素遺伝子のクローニングと解析

水之江義充・松本哲朗・佐久本操

久保周太・持田 蔵・熊澤淨一

九州大学医学部泌尿器科

目的: 大腸菌の溶血素は、尿路感染症などにおける重要な病原因子の1つである。この溶血素をコードしている遺伝子は非病原性大腸菌K 12株では欠落している事が知られている。我々は、histone-like proteinの1つであるHNS proteinを欠くK 12株が血液寒天培地上で溶血反応を示す事を発見した。しかしこの株の培養液は、溶血能を示さなかった。そこでこの菌の培養液の沈渣を用いcontact hemolytic assayを行い、このHNS欠失株がcontact hemolytic activityを示す事を証明した。HNS proteinは、いくつかの遺伝子の発現を抑制している。そこでwild typeでは抑制されている未知の接触溶血素遺伝子がHNS欠失株で発現したと考えられた。この溶血素の性質と遺伝子の発現調節機構を解明する為に、この遺伝子のクローニングを行った。

方法: K 12株の染色体DNAのプラスミド・ライブラリーを非溶血株に導入し、血液寒天培地上でスクリーニングする事により、溶血性を示すクローンを得た。

結果: 接触溶血素は1.6 kbの染色体DNA断片にコードされている事が判明した。この溶血素遺伝子の断片をプローブとして用いノーザンブロットングを行った結果、この遺伝子の発現はHNS欠失株では認められるがwild typeでは完全に抑制されていた。またこの溶血素はHela cellに対し強い毒性を示した。

考案: この接触溶血素は、新しいtypeのhemolysin/cytotoxin

であり、その発現が厳密にHNS proteinにより調節されておりHNS proteinによる遺伝子発現調節機構の解明において役立つであろう。またこの毒素の病原性への関与の解明も興味深いと思われる。

059 ニューキノロン薬の細菌増殖に関する検討

吉川晃司・相楽裕子

横浜市立市民病院感染症部

猿田克年・進藤奈邦子・坂本光男

中澤 靖・前澤浩美・吉田正樹

柴 孝也・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科

目的: 培地に血清を添加することにより、sub MIC濃度の抗菌薬の細菌増殖に対する影響がどのように変化するか、各種ニューキノロン薬(NQ薬)を用いて比較検討した。

方法: 1. 各種NQ薬(OFLX, CPF, TFLX, SPFX, PZFX, NM 441, Du 6859 a)のMICを日本化学療法学会標準法(微量液体希釈法)に基づき測定。2. 10^6 cfu/mlに調整した各菌液(標準株: *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* 209 P, *P. aeruginosa* IID1117, 臨床分離株: MRSA no.1765, *P. aeruginosa* no.1697), 各種NQ薬(2 MIC, 1 MIC, 1/2 MIC, 1/4 MIC, 1/8 MIC), 健常成人から分離した血清(最終濃度で50%), ミューラーヒントン培地を96穴マイクロプレートに入れ37℃, 24時間静置培養。経時的に生菌数を測定し増殖曲線を作成した。培養前と24時間後の生菌数の差をNQ薬, 血清の有無によって比較検討した。

結果 1. *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* IID 1117は、血清添加により、菌の増殖が抑制されたが、*S. aureus* 209 P, MRSA 1765, *P. aeruginosa* 1697は、血清添加の有無に、菌の増殖は影響されなかった。2. *E. coli* ATCC 25922では、OFLX, CPF, PZFX, NM 441, Du 6859 aにおいて、*S. aureus* 209 Pでは、SPFX, PZFX, Du 6859 aにおいて、*P. aeruginosa* IID 1117では、CPFにおいて、MRSA 1765では、CPF, TFLX, SPFX, PZFX, NM 441, Du 6859 aにおいて、*P. aeruginosa* 1697では、全てのNQ薬において、血清未添加群に比してsub MIC濃度のNQ薬を添加することにより、血清による菌の発育抑制効果が増強された。

結論: 培地に血清を添加することにより、sub MIC濃度のニューキノロン薬の細菌発育抑制が、強められる傾向がみられた。

060 *H. influenzae* のHEp-2に対する付着性と付着菌に対するcefixime(CFIX)の殺菌作用

池本晶子・寺谷紀子・池田文昭

横田好子・下村恭一

藤沢薬品工業株式会社開発第一研究所

目的: *H. influenzae*の咽頭癌由来上皮細胞株(HEp-2)に対する付着性およびHEp-2付着菌に対する経口セフェム薬の殺菌作用を検討し、本菌感染症が難治化する可能性につ

いて基礎的な立場から考察した。

方法: 培養細胞への付着性は、単層培養した HEp-2 に一定菌量の *H. influenzae* (5% FBS 加 MEM に懸濁) を添加し 5% CO₂, 37℃ で 2 時間静置後、PBS で洗浄し、菌付着細胞をかき取り細胞破碎して生菌数を測定し、接種菌量に対する付着率を求めた。*H. influenzae* の HEp-2 の細胞内への侵入性は同様に付着させた細胞に GM 100 μg/ml を 2 時間作用して付着菌を殺菌した後、細胞破碎して生菌数を測定して求めた。HEp-2 付着菌に対する CFIX, CPDX および CDTR の MIC, MBC および殺菌曲線は浮遊菌液を対照に比較検討した。

結果: HEp-2 に対する *H. influenzae* の付着率は nontype (9 株) が 12~100% と、type b (6 株) が 0.5~3.3% であったのに対し有意に高い傾向を示し、さらに nontype は 9 株中 8 株において細胞内への侵入性が認められた。HEp-2 付着菌に対する CFIX, CPDX および CDTR の MIC は浮遊菌の場合と差は認められなかったが、MBC は 3 薬剤共に浮遊菌に対するよりも著しく高く、MBC/MIC ratio は CFIX: 194, CPDX: 223 および CDTR: 1565 であった。またこれらの薬剤の HEp-2 付着菌に対する殺菌作用は作用 6 時間目までは浮遊菌に対する効果と同等であったが、それ以後の作用では細胞内に侵入した菌が殺菌されにくいために著しく低下した。

考察: 最近開発された経口セフェム薬は *H. influenzae* に対する強い抗菌力を反映して優れた臨床効果を示すが、稀に見られる難治あるいは再発症例においては、上皮細胞への付着・侵入が関与している可能性が示唆された。

[共同研究者] 穴井美佐子 (藤沢薬品 (株) 開発第一研究所)

061 PCR 法による臨床検査材料からの肺炎球菌の迅速診断

五十嵐厚美¹⁾・村木智子¹⁾・生方公子¹⁾
中野浩美²⁾・山根明男²⁾・斎藤洪太³⁾
紺野昌俊¹⁾

¹⁾ 帝京大・医・臨床病理

²⁾ 湧永製薬 (株) バイオ研究所

³⁾ さいとう小児科

肺炎球菌の検出率は施設間で必ずしも一定していない。このようなことから、検査材料中に存在する肺炎球菌の有無を PCR 法によってどの程度検出できるかということを検討した。検査材料は小児の急性気道感染症例の咽頭拭い液で、開業医から帝京大学医学部臨床病理へ郵送してもらい培養と PCR を行った。培養と PCR を同時に実施した検体は 288 例である。PCR による肺炎球菌の検索には、自己融解酵素遺伝子 (lytA) の一部 (273 bp) を増幅できるように設計したプライマーを用い、増幅された DNA は電気泳動にて解析した。

培養で肺炎球菌が分離出来たのは 59 検体 (20.5%) であったのに対し、PCR では 118 例 (41.0%) が陽性であった。菌量と PCR の成績とをみると、菌量が多いほど PCR 陽性例は多かったが、両者に明瞭な相関は認められなかった。偽陽性例はなかった。

検査材料から直接 PCR を行い、肺炎球菌の有無を確認する方法は、抗菌薬の効果判定の上で菌の消長がよく判り極めて有用であると考えられる。将来的には肺炎球菌の検出と併せて PRSP と PSSP の鑑別が出来る方法を確立したい。

062 PCR 法によるパラフィン包埋胃組織からの *Helicobacter pylori* 検出の試み

中川良英・岩井重富・国松正彦
佐藤 毅・古畑 久・大塚一秀
新井尚之・栗 正徳・加澤玉恵
田中 隆

日本大学医学部第三外科

目的: ヒトの胃粘膜にキャンピロバクターに類似した細菌が感染していることが発表されてから十余りが経過し、現在では、この *Helicobacter pylori* (以下 HP) と命名された細菌が胃疾患と深い関わりを持っていることが証明されつつある。今回我々は、この関係をさらに確認するために、過去に手術により切除され、パラフィン包埋された胃組織を Polymerase chain reaction (以下 PCR) 法を用いて分析し、HP を検出する試みを行ったので、その結果を報告する。

方法: 1989 年~1993 年の 5 年間に日本大学医学部附属板橋病院において、外科的に切除された、胃、十二指腸潰瘍症例について、そのパラフィン包埋ブロックより薄切した検体を、脱パラフィンして、PCR 法により HP の検出を行った。

結果: 44 症例の胃、十二指腸潰瘍のうち、HP 陽性症例は 11 症例で、その内分けは、胃潰瘍出血 6 症例、十二指腸潰瘍出血 2 症例、十二指腸潰瘍穿孔 3 症例であった。検体の採取部位では、6 症例が潰瘍部を含むブロックであったが、他の 5 症例は、口側断端、肛門側断端、幽門部と様々であった。

考察: 今回の PCR 法によるパラフィン包埋ブロックからの、HP 検出では、胃、十二指腸潰瘍症例の 25% のみが陽性となり、予想より低値であった。この原因としては、①手技的な問題による偽陰性、②パラフィン包埋による保存のための DNA の変性、③急激に進行し、穿孔したり、出血を来すような病態では、HP との関連が少ない、などが考えられ、今後の検討が必要と思われる。

063 ¹²⁵I-Penicillin V と BAS 2000 を用いたペニシリン結合蛋白の簡易迅速検出法

松本佳巳・石黒香里
藤沢薬品新薬研究所

β-lactam 系抗菌剤の作用点であるペニシリン結合蛋白 (PBPs) の検出は、従来 ¹⁴C-PCG や ³H-PCG を用いたフルオログラフィにより行われているが、操作が煩雑な上に、結果の判定に時間がかかることから PBPs 結合親和性の測定はその重要性の割にあまり実施されていないのが現状である。¹²⁵I-Penicillin-V (¹²⁵I-PCV) と BAS 2000 を用いることにより簡単にかつ迅速に測定できる方法を検討し、¹⁴C-PCG による結合と比較したので報告する。

方法: ¹²⁵I-PCV は吉沢幸夫先生 (慈恵医大・アイソトープ

センター)より分与を受けた。当研究所保存の臨床分離株, MRSA, *S. pneumoniae*, PC-*S. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*を用いた。膜画分として超音波破碎した cell lysate を 7,000 rpm, 10 min 遠心した上清をそのまま, あるいはさらに 38,000 rpm, 1h 超遠心した沈渣の懸濁液を用いた。PBP_sの検出は¹⁴C-PCG または¹²⁵I-PCVを用い 96 ウェルマイクロプレート中で反応させ Sarkocil 添加後ミニゲルをもちいて SDS-PAGE にかけて。電気泳動後のゲルは固定して直ちに乾燥し, IP を用いたラジオリミノグラフィにより検出し, BAS 2000 (富士フィルム)で解析した。

結果及び考察: ¹²⁵I-PCV を用いてラベルした PBP_s の電気泳動像は BAS 2000 システムを用いることにより数時間〜一日後には識別できた。すなわち BAS 2000 を用いることにより約 7 倍, ¹²⁵I-PCV に変えることにより約 7 倍, 合わせて約 50 倍露光時間の短縮が可能であった。膜の調整, 反応ステップの簡易化と組み合わせることによりさらに短期間で結果を得ることができた。また, ¹²⁵I-PCV を用いて得られたパターンは¹⁴C-PCG を用いて得られたパターンと類似しており, それぞれから計算した IC₅₀ 値に大きな違いはなく, ¹⁴C-PCG に代えて¹²⁵I-PCV を用いても問題ないと考えられた。

064 ホローファイバーモジュールを用いた薬剤濃度シミュレーションシステムの開発

閑野麻紀子・児玉佳男・吉田 隆

明治製薬 (株) 薬品総合研究所

有徳保秀・田中秀夫

筑波大学応用生物化学系

目的: 薬剤の体内動態を考慮に入れた *in vitro* における抗菌薬の評価に用いられている薬剤濃度シミュレーションシステムは, 薬剤を希釈する際に菌液を排出している。我々は, 混合培養解析装置として開発されたホローファイバーモジュールを用いることによって, 菌液を排出しない新しいタイプのシステムを試作し検討を行った。

方法: 2 束のホローファイバーを納めたモジュールに, 薬剤をシミュレートする薬剤槽と, 菌の培養を行う培養槽をそれぞれ接続し, 培地の排出は薬剤槽より行った。Fosfomycin 1 g l 時間点滴静注時のヒト血中濃度推移にシミュレートしたときの培養槽内薬剤濃度は, 薬剤の代わりにアセトンを用いて吸光度を測定し, 濃度を算出して計算値と比較した。菌の増殖に対する影響は, *E. coli* NIHJ JC-2 株を用い, ホローファイバーモジュールを使用した場合と使用しない場合において, 培地を流した条件での菌数を測定し検討した。また, 培地を添加しない条件の菌数も合わせて測定した。

結果: 培養槽内の薬剤濃度は, 薬剤槽から培養槽への薬剤の移行時間と考えられる約 10 分の遅れをもって, 計算値とほぼ同様な推移がみられた。*E. coli* の増殖は, 培地を添加しない場合と比較し, シミュレーションシステムを使用した場合に若干の遅れがみられ, ホローファイバーモジュールを用いたシステムでも同様な傾向が認められた。

考察: ホローファイバーモジュールを用いた薬剤濃度シミュレーションシステムは, ファイバーを介した薬剤の移動に

時間を要すること, また, ファイバー内に菌液を循環させることにより, 菌の増殖に若干の影響がみられるものの, 培養菌を排出しないという特徴を持った新しいシステムとして活用できると考えられた。今後は, 混合培養できる新しいシミュレーションシステムとして応用し, 検討を行う予定である。

065 ミクロ液体希釈法による抗真菌剤感受性試験の標準化の試み

須藤貴子・横村浩一

内田勝久・山口英世

帝京大学医真菌研究センター

目的: 病原酵母に対する抗真菌剤感受性試験法に関しては, 近年 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA) から提案されたマクロ液体希釈法が, 最も信頼できる測定法とみなされている。しかし, マクロ液体希釈法は測定操作が煩雑な上, 終末点判定基準があいまいなことが, 最大の難点となっている。そこで, NCCLS 法を改良し, 客観的な終末点判定基準と試験の簡便化・自動化が可能なミクロ液体希釈法を確立するための検討を行った。

方法: 試験薬としては, NCCLS 提案に含まれている amphotericin B (AMPH), flucytosine (5-FC), fluconazole (FLCZ) などのほかにわが国で現在臨床的に使用されている itraconazole (ITZ) および miconazole (MCZ) を追加して用いた。試験濃度範囲を AMPH: 0.03~16 µg/ml, 5-FC, FLCZ: 0.12~64 µg/ml, ITZ: 0.016~8 µg/ml, MCZ: 0.06~32 µg/ml に設定した。試験倍地は RPMI 1640 (PH 7.0) を用い, 96 穴マイクロプレートに分注した。最小発育阻止濃度 (MIC) の判定は, 各菌株の発育コントロールの濁度が 0.2 (630 nm) に達した時点でを行い, 80% 発育阻止濃度 (IC₈₀) を終末点としてマイクロプレートリーダーにより測定した。

結果: 本法による NCCLS 品質管理 (QC) 株に対する各薬剤の MIC 値は, ほとんど上下 1 管以内の範囲に収まり, 良好な再現性が得られた。更に, 保存株・臨床分離株に対しても適用可能であり, また本法で設定した各薬剤の濃度は, MIC 値測定に適当な範囲であると考えた。

考察: 本法は, 現段階における抗真菌剤感受性試験法の最良の候補と考えられる。今後, より多くの臨床分離株について検討を行い, 多施設試験による一致率の確認を行う予定である。

066 フルコナゾールの抗白癬作用 (第 2 報)

内田勝久・吉田辰巳・祖父江聡*

伊藤桂子*・関口金男*・榎垣一憲*

小川正俊・山口英世

帝京大学医真菌研究センター

*ファイザー製薬 (株)

フルコナゾール (FLCZ) は, 深在性真菌症治療薬として 1989 年にわが国で上市され広く臨床使用されているトリアゾール系薬剤である。第 42 回本学会総会において我々は,

本剤の *in vitro* 抗皮膚糸状菌活性について報告した。今回は FLCZ の臨床新鮮分離株に対する抗菌活性とモルモットの足白癬モデルにおける治療効果の検討ならびに皮膚角質層および爪の薬剤濃度の測定を行った。

ATP 法により測定した各種皮膚糸状菌の保存株に対する FLCZ の平均 MIC 値は *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *M. canis* および *E. floccosum* に対してそれぞれ 1.6, 1.3, 4 および 2 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方 FLCZ 治療前の白癬患者分離株では, *T. mentagrophytes* (8 株) 1~4, *T. rubrum* (11 株) 0.25~2.0, *M. gypseum* (1 株) 16 および *E. floccosum* (1 株) 1 $\mu\text{g/ml}$ であり, 保存株に比べて大差はなく, また起因菌の薬剤感受性と臨床試験の真菌学的治療効果の間に明らかな相関性は見られなかった。

モルモットの足底部に *T. mentagrophytes* を接種して作製した足白癬モデルにおいては, 感染 3 週で病変が足底部全域に拡大し, 12 週に至ると爪へ波及する。その後自然治癒することなく慢性感染が持続し, ヒトの白癬に類似した病態を示す。このモデルを用いて FLCZ の有効性を対照薬 griseofulvin (GRF) と比較検討した。治療は 1 日 1 回 4 週間連続投与し, 薬剤投与後の足底部の培養試験を行った結果, FLCZ 16 および 64 mg/kg 投与群は GRF 100 mg/kg 投与群より同等以上の低い陽性率を示した。

FLCZ 16 mg/kg 投与 24 時間後の血漿, 足底皮膚角質層および爪について薬剤濃度を HPLC-UV 法により測定した結果, 2 週または 4 週連続投与の場合の角質層は単回投与に比べ約 3 倍の平均 37.32 $\mu\text{g/g}$ を示し, 爪では単回投与の約 5 倍の 25.16 $\mu\text{g/g}$ であった。しかし血中濃度には連続投与による影響は見られず, 本剤の皮膚角質層および爪において特異的に高い貯留性が明らかとなった。以上の前臨床評価試験成績から, 白癬に対する FLCZ 経口療法の臨床的有用性が期待される。

067 造血器悪性腫瘍患者における真菌血症の検討 —G-CSF の有用性について—

新津 望・梅田正法

東邦大学第一内科

目的: われわれは造血器悪性腫瘍患者に対し, 血清 (1→3)- β -D-グルカン値を測定し, 真菌血症の早期診断に有用であるかどうかを検討した。また, fluconazole (FLCZ) 及び granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) の真菌血症に対する有用性についても併せて検討した。

方法: 血清 (1→3)- β -D-グルカン値は toxicolor 値と endospey 値の差とし, 20 pg/ml 以上を陽性とした。血液培養は, 原則として動脈血および静脈血を無菌的に穿刺し, 3 日以上連続して行った。治療は原則として FLCZ を 200~400 mg/日点滴投与し, 顆粒球数 1,000/ μl 以下となった症例では G-CSF 2 $\mu\text{g/kg/日}$ を併用投与し, 白血球数 10,000/ μl となるまで使用した。

結果: (1→3)- β -D-グルカン値陽性の症例は 126 例中 34 例 (27.0%) で, AML 9 例 (23.7%), ALL 2 例 (20%), ML 21 例 (34.4%), MDS 2 例 (20%) が陽性であった。そのうち臨床的に真菌症が疑われたものは 11 例 (8.8%) で, それらは β -D-グルカン値 60 pg/ml 以上であった。真

菌血症発症時の顆粒球数およびリンパ球数を検討したが, 顆粒球数は AML では $109.8 \pm 52.4/\mu\text{l}$ (平均 \pm SD), ML は $216.5 \pm 166.5/\mu\text{l}$ と低値の症例が多く, リンパ球数は AML では $870.2 \pm 1124.0/\mu\text{l}$ と正常, ML は $261 \pm 371.8/\mu\text{l}$ と低下していた。治療は, FLCZ 200~400 mg/日を全例に投与し 9 例は軽快としたが, 他の 2 例は amphotericin B の併用を必要とし, 1 例は死亡した。また, G-CSF は 7 例に投与し, 5 例は顆粒球数増加とともに軽快した。

結語: 1) 造血器悪性腫瘍の真菌血症は重篤となることが多く, また血液培養からの検出率は余り高くなく, 診断に難渋することが多い。よって, β -D-グルカンを測定することにより, 早期に真菌血症の診断ができる可能性が示唆された。2) 造血器悪性腫瘍患者は, 顆粒球数減少時に真菌血症を発症することが多く, 特に ML では G-CSF の併用が真菌血症に対して有効であると思われた。

068 剖検例からみた深在性真菌症に対する抗真菌剤治療の検討

橋本敦郎・時松一成・仲間 薫
山上由理子・河野 宏・山崎 透
長岡博志・永井寛之・後藤陽一郎
那須 勝

大分医科大学第二内科

我々は確定診断が得られた深在性真菌症の治療状況を検討するために当科での病理剖検例 235 例のうち深在性真菌症と診断された 82 例について検討した。当科における深在性真菌症は剖検例における比率として減少傾向にあり, 特にフルコナゾール発売以降においてカンジダ症は明らかに減少している。しかし, アスペルギルス症はミコナゾールやフルコナゾールの発売に関係なく増加している。剖検でアスペルギルス症と診断された 37 例では, 基礎疾患の 6 割は造血器腫瘍であり, 約半数で白血球数が 2,000 以下の既往があった。また, 95% でステロイド剤が長期投与されていた。抗真菌剤が投与されていなかった 13 例中 10 例は非造血器腫瘍であり, アスペルギルス症の生前診断が困難であること, 固形腫瘍などの非血液疾患における強力な化学療法時や末期状態における真菌症に対する対策の必要性を強く示唆していた。剖検でカンジダ症と診断された 47 例においてもアスペルギルス症と同様であった。なお, アンホテリシンの内服にもかかわらず消化管カンジダ症が 25 例中 16 例で認められ, カンジダグラブプラタヤクルゼイの増加が示唆された。トリコスポロン症でもアンホテリシンやフルシトシンの予防内服が無効であり, 抗真菌剤の予防投与の検討が必要と思われた。

今後, G-CSF 製剤や新しい抗真菌剤を含めた深在性真菌症の治療について検討すべきであろう。

069 菌性感染症より波及した頸部壊死性筋膜炎の 1 例

内藤博之・坂本春生
椎木一雄・富澤真澄*

いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科, *同 中央検査部

今回われわれは菌性感染症から頬部、顎部蜂窩織炎および側咽頭隙膿瘍を併発し壊死性筋膜炎を呈した症例を経験したので報告する。

症例: 69歳, 男性。既往歴: 脊髄瘍, 腰部脊椎管狭窄症, 胃潰瘍。家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 1995年1月21日より左下顎臼歯の歯肉痛を自覚。嚥下困難出現し某歯科医院, 内科医院を受診していたが, 1月23日より開口不全, 頬部腫脹出現し呼吸困難となり1月25日救急車にて当院救急センターを受診した。

初診時所見: 血圧124/60mmHg, 脈拍102/分, 呼吸数25~30/分, 体温37.5℃, 意識混濁, 左顔面, 顎部の著しい腫脹を認めた。

臨床検査所見: 白血球数9,700/mm³, 赤血球数365×10⁶/mm³, Hb12.1 g/dl Ht 37%血小板数8.5×10⁴/mm³, CRP 22.64 mg/dl, 動脈血ガス測定 pH 7.411, PO₂ 67.2, PCO₂ 32.7, HCO₃ 20.7, BE-3.2。

CT所見: 左側頭窩, 翼突下顎隙および側咽頭隙の腫脹による中咽頭の狭窄を認めた。

経過: 気管切開および扁桃周囲, 顎下隙, 翼突下顎隙, 側咽頭隙の切開排膿術を施行した。特に顎部, 側咽頭隙, 顎下隙から腐敗臭の強い膿の流出と, 皮下組織と筋膜の広範に融解壊死を認めた。化学療法は嫌気性菌感染症を考慮し, ABPC 4 g/日, CLDM 1.2 g/日を10日間, γグロブリン 2.5g/日を5日間投与した。その後PAPM/BP 1 g/日に変更した。血小板減少に対してFOY投与と濃厚血小板輸血を施行した。全身状態の改善を待って2月14日壊死組織のデブリードメントを施行した。顎部皮膚欠損が残存したが二次再建術を予定して4月8日退院した。

検出菌は *Lactobacillus* sp., *Bifidobacterium* sp., *S. intermedius*, *Prevotella buccae* であった。

考察: 壊死性筋膜炎の報告の多くは発症から短期間に憎悪しているので感染初期の診断と初期治療が重要である。

070 下顎骨髄炎の治療の現況と細菌学的検討

金子明寛¹⁾・坂本春生¹⁾・太田嘉英¹⁾
山崎純子¹⁾・佐々木次郎¹⁾・戸田陽代²⁾
小林寅詰²⁾

¹⁾ 東海大学医学部口腔外科

²⁾ 三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

目的: 下顎骨髄炎は内服抗菌剤治療で軽快するものもあるが, 下顎骨半側切除を必要とするものもある。昨年, 当科を受診した骨髄炎症例について経過および細菌学的検討を行ったので報告する。

対象および経過: 1994年に骨髄炎にて治療を行った患者は男性6例, 女性8例であった。

内服抗菌剤による治療は主に lenampicilin (LAPC) 750 mg~1,500 mg/day, levofloxacin (LVFX) 600 mg, levofloxacin (LVFX) 300 mg + clarithromycin (CAM) 400~600mg などを用いた。注射抗菌剤による治療は, ampicillin (ABPC) 4 g/day または, ABPC 4 g/day + gentamicin (GM) 80 mg を用いた。これらの抗菌化学療法の後下顎皮質骨除去を行ったのは4例, 下顎骨半側切除を行ったのは1例であった。

結論: 下顎骨髄炎の病期が初期であれば内服抗菌剤が奏効し再燃を起こさない例もみられたが, 再燃例では抗菌剤を継続していても1カ月程度で憎悪し, 抗菌剤の変更後も一時消退するのみで, 再燃してくる症例がみられた。骨髄炎症例では閉塞膿瘍を形成することが少なく, 菌の検出が困難である。菌の同定が可能であった症例については細菌学的検討を加えて報告する。

071 定量的血液培養法を用いた抜歯後菌血症の解析

— Ampicillin 点滴静注時の菌血症の発現頻度 —

坂本春生¹⁾・内藤博之¹⁾

椎木一雄¹⁾・富沢真澄²⁾

磐城共立病院歯科口腔外科¹⁾, 臨床検査²⁾

抜歯により生ずる一過性の菌血症が感染性心内膜炎 (IE) の誘因になるため, 先天性心疾患, 人工弁置換術後の患者には抗生剤の予防投与がAHA, 欧州の working party から勧告されている。今回は, 日本で用いられている予防投与のレジメの効果について検討した。特に ampicillin 点滴静注時を加えて報告した。

磐城共立病院歯科口腔外科受診の60名の要抜歯患者を対象とした。コントロール群として予防投与を行わずに抜歯した群20名, Bacampicillin 500 mg を術前1時間に経口投与した群20名, ampicillin 1 g を生食100 ml に溶解して30分かけて点滴静注後, 抜歯をした群20名に分けた。

血液は vacutainer tube に8.3 ml 採取し, Lysis Filtration 法にて培養した。直径47 mm, 0.45 μm 孔径の membrane filter を用いて真空吸引した。filter 上に発育したコロニー数をカウントして定量値とした。

コントロール群の菌検出率は全体で75%, BAPC 群で70%, ABPC DIV 群では70%と差がなかった。IE と関わる口腔レンサ球菌の検出率は, コントロール群60%, BAPC 群50%, ABPC 群50%であった。コロニー数は, コントロール群8.0 cfu/filter, BAPC 群4.90 cfu/filter, ABPC 群3.83 cfu/filter であった。口腔レンサ球菌中, 3群を通じて最も良く検出されたのは, *S. constellatus* であった。その他, *S. sanguis*, *S. intermedius* が検出された。

口腔レンサ球菌のMICは, ABPC に対して0.1~0.78 μg/ml でMIC₉₀は0.2 μg/ml であった。BAPC, ABPC の血清中濃度はBAPCでは平均3.3 μg/ml, ABPCでは平均34.5 μg/ml であった。MBCの測定では, いわゆるトレラント株はなかった。

以上の結果から, 抗生剤の予防投与によって菌血症の発現率は影響を受けず, 抜歯時に血液中に流入した菌は, 標的部位に付着することが可能であると考えられた。抗生剤の作用点は, 付着抑制あるいは付着した菌の増殖抑制に求められる可能性が示唆された。

072 panipenem/betamipron のウサギ組織移行に関する研究

足立雅利・宮坂孝弘・柳井智恵

前川登志江・佐藤田鶴子

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座

目的: panipenem/betamipron (PAPM/BP) は carbapenem 系抗菌剤である panipenem とアニオン輸送系の阻害剤 betamipron の 1:1 の配合剤である。今回我々は、本剤の口腔外科領域での有用性を、ウサギにおける血清、および組織移行を測定することにより実験的に検討した。

実験方法: NewZealandWhite 種ウサギ雄 (体重 2.5~3.0 kg) を用い、PAPM/BP 20 mg/20 mg/kg を右側の耳静脈より 30 分間で点滴静注を行った。血液試料は点滴静注の開始後 120 分までの計 8 ポイントで左側の耳静脈より採取した。また各組織は、点滴静注開始後 120 分までの計 6 ポイントで屠殺後、上顎骨、下顎骨、腸骨、および気管を採取した。濃度測定は *Bacillus subtilis* を検定菌としたペーパーディスク法による bioassay で測定し、その実測値を薬動力学的に検討した。

結果: 血清では C_{max} 50.33 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ 0.85 h, AUC 60.46 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。各組織では C_{max} は 21.80~2.00 $\mu\text{g/g}$, AUC は 40.25~4.32 $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ であった。また C_{max} の対血清比は上顎骨 0.05, 下顎骨 0.06, 腸骨 0.04, 気管 0.43 であった。AUC の対血清比は上顎骨 0.07, 下顎骨 0.08, 腸骨 0.06, 気管 0.67 であった。

考察: 本剤の硬組織への移行は比較的低い傾向にあった。

073 遺伝的高ビリルビン血症ラット EHBR を用いた β -ラクタム抗生物質の肝腎排泄経路決定因子の解析

玉井郁巳・崔 吉道・辻 彰

金沢大学薬学部

杉山雄一

東京大学薬学部

目的: 効果的な化学療法を行うためには、原因菌に対する抗菌力のみならず、感染部位への移行など薬剤の体内動態も重要な因子となる。 β -ラクタム抗生物質には多くの誘導体があるが、体内動態の一因子である体外への排泄については、誘導体により尿中排泄型あるいは胆汁中排泄型に分けられる。しかし、現在まで両排泄経路の決定因子は明らかではない。我々は、薬物の各臓器細胞膜透過過程が排泄経路影響因子として重要であると考え、 β -ラクタム抗生物質の肝および腎における細胞膜透過機構を解析してきた。その結果、単離細胞膜小胞を用いた輸送実験から、胆管腔側膜透過に働く有機アニオン輸送担体に対する各誘導体間での親和性の違いが、胆汁中排泄への影響因子の一つであることを示唆した。本研究では、遺伝的に胆管腔側の ATP 依存的有機アニオン輸送担体を欠損している EHBR を用いて、 β -ラクタム抗生物質の肝腎排泄経路決定因子を解析することを目的とした。

結果・考察: 胆汁排泄型誘導体セフォバゾン (CPZ) の全身クリアランスは、正常ラット (SDR) に比べ EHBR で顕著に減少した。EHBR では腎固有クリアランスや蛋白結合に変化がなく、肝固有クリアランスが著しく減少したことから、全身クリアランス変化の原因は肝固有クリアランスの低下であると考えられた。両ラットから得た遊離肝細胞を用

いた CPZ の膜輸送実験の結果、細胞内への取込み過程に差はないが、細胞内からの排泄が EHBR で有意に減少した。また、SDR から得た細胞からの排出は、EHBR において欠損した輸送系の基質である BSP によって阻害されるなど、この欠損する輸送系を介した CPZ の肝細胞外への排出機構が示された。このような結果は腎排泄型誘導体であるセファレキシンでは観測されなかった。以上の結果より、EHBR において欠損した ATP 依存的有機アニオン輸送系は、 β -ラクタム抗生物質の胆汁中排泄影響因子として重要な役割を果たしているものと考えられた。

074 病態ラットにおける抗菌薬の体内動態

石澤 肇・吉田久美

第一製薬 (株) 探索第一研究所

目的: 実験動物を用いて薬剤の体内動態を明らかにすることは、臨床での薬剤推移を予測するために重要である。今回は、病態時の抗菌薬の体内動態を予測するために、吸収または排泄機能を低下させたラットにおける体内動態を検討した。

方法: 抗菌剤の吸収に及ぼす麻酔および投与液量の影響; エーテル吸入麻酔ラットに、セファレキシン (CEX) または DU-6859 a (キノロン薬) を 20 mg/kg の用量で経口投与し、15, 30 および 60 分後の血清中濃度をバイオアッセイ法により定量した。抗痛剤投与ラットにおける抗菌剤の体内動態; ラットにエトポシド (VP-16, 40 mg/kg, i.v.) を投与し、腸管障害モデルを作製し、このラットにおけるレボフロキサシン (LVFX, 20 mg/kg, p.o.) の投与後 30 分の血清中濃度を測定した。

腎障害ラットにおける抗菌剤の体内動態; ラットにセファロリジン (CER, 1g/kg, i.v.) およびフロセミド (100 mg/kg, s.c.) を投与し、腎障害モデルを作製した。このラットにおける LVFX (20 mg/kg, p.o.) の血清および尿中濃度推移を測定した。

結果および考察: 抗菌剤の吸収に及ぼす麻酔の影響; 麻酔群の血清中 CEX 濃度推移は、無麻酔群に比べて低い傾向にあった。抗痛剤投与ラット; VP-16 を投与したラットでは、腸管絨毛の萎縮が認められ、3日後に投与したラット血清中には LVFX が検出されなかったが、VP-16 投与 5 日後のラットに投与した場合の LVFX 濃度は無処置群に近い値となった。腎障害ラット; 腎障害モデルでは、著しい尿細管上皮細胞の壊死が認められ、LVFX の血清中濃度推移は、投与 2 時間目以降、正常群に比較して有意に高い値を示した。また、尿中回収率は正常群に対し、腎障害群で低下しており、腎障害により LVFX の排泄が阻害されていることが確認された。

まとめ: 抗菌薬の体内動態に及ぼす麻酔の影響ならびに腸管障害、腎障害モデルラットにおける抗菌薬の体内動態を明らかにした。

(共同研究者) 青木浩之、是水 博、赤羽浩一 (第一製薬 (株) 探索第一研究所)

075 ラット軽度腎不全実験モデルにおける、各種薬剤の体内動態について

原島康壽・在原和夫・稲土博右
田中元章・河村信夫

東海大学医学部泌尿器科

腎不全時の薬物の体内動態については、主としてヒトについて、しかも腎不全で透析を受けているような患者について検討されるのが普通である。適当な動物実験モデルがないためと考えられるが、透析中の患者などの動態は、かなり通常の腎不全と異なっている筈である。高年者や軽度の腎不全のときの抗菌薬体内動態を知る目的で、我々は各種の腎不全動物モデルの作り方を検討したが、いずれも腎不全の程度がそろわず、かつ死亡する動物が多いなどの理由で、従来報告されている作成法には多くの欠点が認められた。今回、柳沢らの方法に準じてアデニンをラット食餌に添加することにより、血清クレアチニン値 1.9~2.1 にそろった腎不全を作ることができるようになった。この作成法についてはすでに日本腎臓学会で発表した。今回はそのモデルを使って抗菌薬の体内濃度の検討を行った。使用した薬剤は CMD, CMZ, T-3761 の 3 種であり、前 2 者は腹腔内、T-3761 は経口投与したが、いずれの場合にも排泄の遅延が認められた。

076 胸膜炎・非胸膜炎家兎における T-3762 の胸水中移行に関する検討

木村 丹・中村淳一・矢野達俊
小橋吉博・米山浩英・田野吉彦
松島敏春

川崎医科大学附属川崎病院内科 (II)

目的: 一般に組織移行が良好といわれている new quinolone 薬のうち、現在開発中の注射用 new quinolone T-3762 を用いて、家兎胸水中への薬剤移行性を検討した。

対象および方法: 使用家兎は、体重 2.5 kg 前後 (2.2~2.7 kg) の雄性。対象は、胸膜炎群、非胸膜炎群ともに 5 羽。胸膜炎群では、実験に供する 2 日前、人工気胸作製後に生食水 0.5 ml + テレピン油 0.5 ml を胸腔内に注入し、滲出した胸水を採取した。非胸膜炎群では、実験当日に人工気胸作製後、1ml/kg の生食水を胸腔内に注入した。両群ともに 20 mg/kg の T-3762 原末を 2 ml の生食水に溶解し、約 1 分間かけて静注、その後経時的に胸水 10 回、血液 12 回を採取。3,000 回転/分で遠心分離後、胸水上清および血清を -20℃ で凍結し、後に HPLC 法で薬剤濃度を測定。両群における胸水および血清中濃度の平均値から C_{max} P/S および AUC P/S 比を算出した。なお、T-3762 の分子量は 414.1、蛋白結合率は 21.3 % である。

結果および考察: 胸膜炎群における胸水中 T-3762 濃度の平均値の peak は、薬剤投与から 1.5 時間後で 3.29 $\mu\text{g/ml}$ 、血清中濃度は投与 5 分後が peak で 23.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、非胸膜炎群では胸水濃度の peak は 2.5 時間後で 1.12 $\mu\text{g/ml}$ 、血清中濃度は 5 分で 21.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。以上から算出した胸膜炎群の C_{max} P/S 比は 14.0 %、AUC P/S 比は 79.9 %、非胸膜炎群の C_{max} P/S は 5.2 %、AUC P/S 比は

35.8 % であった。T-3762 の胸水中移行は、 C_{max} 、AUC ともに P/S 比は想定したよりも低い値であったが、胸膜炎群で高い値であり、炎症部位では良好な組織移行をすることが示唆された。

077 漢方製剤がニューキノロン剤の吸収におよぼす影響

山木健市・高木健三・田中稔彦
名古屋大学第二内科
鈴木隆二郎

名古屋大学検査部

目的: ニューキノロンは、アルミニウムやマグネシウムを含む制酸剤と同時に服用すると吸収が抑制されることがわかっている。また、食事と同時に服用するときも吸収が抑制され、最高血中濃度に達するまでの時間 (T_{max}) が延長し、最高血中濃度 (C_{max}) も低下することが知られている。生薬製剤である漢方薬は成分中にアルミニウム、マグネシウムやカリウムなどの金属塩を有し、生薬成分も有している。今回、ニューキノロン剤の吸収・排泄におよぼす漢方エキス剤の効果を検討したので報告する。

方法: 健康成人にボランティアに協力を依頼し十分な同意を得た後に、漢方薬と同時にニューキノロン剤を服用し、服用前、服用 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 時間後に採血をし、ニューキノロン剤の血中濃度推移を調べた。クロスオーバー法にて ofloxacin と小柴胡湯、六君子湯、柴苓湯をそれぞれ併用し、また同様に levofloxacin と補中益気湯、六君子湯、十全大補湯をそれぞれ併用した。

結果: ofloxacin と小柴胡湯、六君子湯、柴苓湯: ofloxacin の T_{max} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ はコントロールで 2.43 $\mu\text{g/ml}$ 、1.07 h、2.45 h であった。小柴胡湯との併用で 2.30 $\mu\text{g/ml}$ 、1.36 h、2.94 h、六君子湯との併用で 2.21 $\mu\text{g/ml}$ 、1.36 h、2.50 h、柴苓湯との併用で 2.11 $\mu\text{g/ml}$ 、1.36 h、2.66 h であった。

levofloxacin と補中益気湯、六君子湯、十全大補湯: levofloxacin の T_{max} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ はコントロールで 2.76 $\mu\text{g/ml}$ 、0.81 h、7.74 h であった。補中益気湯との併用で 2.39 $\mu\text{g/ml}$ 、1.33 h、7.80 h、六君子湯との併用で 2.54 $\mu\text{g/ml}$ 、1.33 h、7.79 h、十全大補湯との併用で 2.74 $\mu\text{g/ml}$ 、1.13 h、7.93 h であった。ともに統計学的に有意差はみられなかった。

結論: 漢方薬との併用は、ニューキノロン剤の吸収排泄に影響はほとんど無いと考えられた。

078 胃切除後患者における経口セフェム剤の体内動態 (第 2 報)

藤本幹夫・大野耕一・井上 直
伊東 了・塚本泰彦

市立藤井寺市民病院外科

経口セフェム剤の中でも、特にプロドラッグの型態をとる薬剤は胃酸の有無によって、その体内動態に大きな変化を与えることが報告されている。我々は先に S-1108 の胃切除患者における体内動態の変化について第 40 回当学会において報告したが、今回、セフトゾキシムのプロドラッグである

AS-924を試用する機会を得たので、胃切除患者11例における体内動態について報告した。

対象患者は当院外科で胃癌のため胃全摘術を受けた5例、胃重全摘術を受けた6例（ビルロートI法、以下B-I法3例、B-II法3例）とした。

濃度測定用の検体採取は手術侵襲のとれた術後3～4週目に行った。すなわち、食後1時間目にAS-924 200 mgを内服させ、採血、採尿した。採血は内服前、1, 2, 4, 6, 8時間後に行い、尿は0～2, 2～4, 4～6, 6～8と2時間毎に蓄尿し、尿量測定後1部採取した。濃度測定はHPLC法にて行った。

その結果、胃全摘6例のうちB-I法3例の平均血中濃度は4時間後に2.70 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、B-II法の3例では2時間後に2.49 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示した。胃全摘5例では1時間後に3.72 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値がえられ、重全摘群よりも高い濃度で、しかも早期にピークに達した。ちなみに、健常成人では2時間後に2.74 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値が得られており、胃酸の影響はないか、むしろ無酸の方が吸収が促進されるような結果であった。

尿中には8時間までに36～38%が排泄された。尿中排泄率の術式による差、正常人との差は認められなかった。

079 腹膜透析患者における Panipenem の体内動態の検討

長井健祐・松尾勇作・山田秀二
山田 孝・織田慶子・阪田保隆
富永 薫・加藤裕久¹⁾・本廣 孝²⁾

¹⁾ 久留米大学医学部小児科

²⁾ 第2ゆうかり学園

目的: 腹膜透析 (PD) 患者における Panipenem (PAPM) の体内動態 (血中濃度, 腹膜透析液中の移行率) を検討した。

方法: 1994年1月より1995年2月までに当科入院し、Panipenem/Betamipron (PAPM/BP) の投与を行った2名の腹膜透析患者についてPAPMの血中濃度および透析液中濃度を測定した。対象は、小児期より当科で経過を観察している15才と20才の女性で、疾患は *Pseudomonas aeruginosa* による多発性皮膚潰瘍 (壊疽性膿皮症) と *Staphylococcus aureus* によるカテーテル出口部感染・腹膜炎であった。測定方法は、それぞれ Bioassay 法, HPLC 法で行なった。

結果: 2名とも投与量は、PAPM/BPとして250 mg (15才; 10 mg/kg, 20才6.8 mg/kg) 1日2回30分間で、12時間毎に静脈内投与した。15才の女性例 (皮膚潰瘍) では、投与終了直後のPAPMの血中濃度は38.2 $\mu\text{g/ml}$ で経時的に漸減し、初回透析時 (3時間貯留) の透析液中濃度は8.5 $\mu\text{g/ml}$ (移行率2.7%) であった。翌日、3回目の投与直前の血中濃度は、1.5 $\mu\text{g/ml}$ であり蓄積性は認めなかった。20才女性例 (腹膜炎) では、投与直後21.1 $\mu\text{g/ml}$ で、初回透析時 (3時間30分貯留) の透析液中濃度は7.5 $\mu\text{g/ml}$ (移行率4.4%) であった。2例とも、臨床経過は良好でPAPM/BPによる明らかな副作用は認めなかった。

考察: PD患者では、細菌感染症に対し、抗生物質の全身投与が必要になることが多い。耐性菌を考慮して、Carbapenem系剤も検討されるが、PAPM/BPに関しては現時点ではPD患者に対する投与量設定がなされていない。腎機能正常者と比較すると、2例とも投与量に対して血中濃度は高値であり、残腎機能、腹膜機能 (腹膜炎の有無等) の個体差による影響が考えられた。個々の病態に合わせた投与量の設定が望まれる。

080 クラリスロマイシン (クラリス®) の口腔内組織への移行性について

白木 豊・豊田哲郎

愛知県済生会病院 歯科・口腔外科
河合 幹

愛知学院大学歯学部口腔外科学第二講座

目的: クラリスロマイシンは、エリスロマイシンより合成されたマクロライド系抗生剤で、口腔外科領域の感染症に対し臨床的有効性が高いとされる。今回、我々はクラリスロマイシンの口腔各組織への移行を測定したので報告した。

方法: 対象は、愛知県済生会病院で手術を受け本研究に同意を得ることができた既往のない男女51名で、クラリスロマイシン200 mgを組織摘出前約3時間以内服させた群 (3時間群) と約6時間以内服させた群 (6時間群) に分けた。対象組織は、各々の群の血清・唾液・歯肉・顎骨・嚢胞・口唇組織・上顎洞粘膜・鼻腔粘膜とした。組織内濃度の測定は、Bioassay法にておこなった。検定菌としては、*M. luteus* ATCC 9341を使用した。また、得られたデータはU検定にて解析した。

結果:

1. 3時間群の血清移行濃度の平均値は、6時間群に比し高値を示したが有意差は認められなかった。
2. 唾液移行濃度は、2群とも血清に対し有意に低値を示した。
3. 3時間群の上下歯肉移行濃度は、各々血清濃度に対し高値を示したが有意な差は認めなかった。
4. 3時間群の上下歯肉移行濃度は、6時間群に比し各々高値を示したが両群の有意差は認められなかった。
5. 6時間群の上下顎骨に対する移行は低値を示したが、顎骨内嚢胞は各々有意に高い移行性を示した。
6. 6時間群における口唇組織・上顎洞粘膜・鼻腔粘膜への移行濃度は血清濃度とほぼ同等であった。

考察: 血清移行濃度の3時間群と6時間群では、有意差を認めなかった。これは、本剤の内服時 mean T_{max} が2.5 hという報告からして、血清濃度が低下しつつある phaseでの検体採取によるものと考えられた。顎骨への移行が少ないのは、検体が血流の乏しい皮質骨であることが原因と考えられたが、顎骨内病変の嚢胞に対する移行が高値を示したことは興味深い。3時間群での歯肉、6時間群での口唇、上顎洞粘膜、鼻腔粘膜に血清値と同等もしくはそれ以上の移行濃度が認められた。このことは、口腔外科領域の感染症、特に軟組織の感染症に関しては有利と考えられた。

081 T-3761の眼内動態とメラニン親和性

早川大善・中福恭子・高野容子

中島良文・成田弘和

富山化学工業(株)総合研究所

大石正夫

信楽園病院眼科

目的: キノロン剤はメラニン含有組織へ高濃度に移行し、長時間にわたって滞留することが知られており、その開発に際しては、メラニンとの親和性を考慮した眼組織での動態を明らかにすることが重要と思われる。今回、新規キノロン剤 T-3761 について、眼内動態およびメラニンとの親和性を各種キノロン剤と比較検討した。

方法: 1) T-3761 および OFLX を有色ウサギに経口投与後の組織内濃度を HPLC で測定した。2) 有色ウサギから抽出した虹彩・毛様体を各薬剤とインキュベーションし、組織内濃度を測定した。また、薬剤を取り込ませた虹彩・毛様体を緩衝液中でインキュベーションし、放出される薬剤を測定した。

結果および考察: 有色ウサギに T-3761 を経口投与後の眼組織内濃度は、OFLX より低く、特にメラニン含有組織内濃度は、1/22~1/87 であった。抽出した虹彩・毛様体への T-3761 の取り込み量は OFLX より少なく、また取り込まれた後の組織からの放出も速やかであった。以上、T-3761 はメラニンとの親和性が低く、また、組織への取り込みも少ないことから、本剤を経口投与後のメラニン含有組織内濃度は、OFLX より低値を示したものと考えられる。

082 高齢者の薬剤アレルギーの検討

宇野勝次¹⁾・八木元広¹⁾鈴木康稔²⁾・関根 理²⁾水原郷病院薬剤科¹⁾、内科²⁾

目的: 薬剤過敏症疑診断者を対象に白血球遊走阻止試験(LMIT)による原因薬剤の検出同定を行い、加齢と薬剤アレルギーの関係を検討することにより、高齢者の薬剤アレルギーについて知見を得たので報告する。

方法: 薬剤過敏症疑患者 210 例を対象とし、被疑薬剤 708 剤について LMIT を施行した。LMIT の方法は、Agarose 平板法の間接法を用いた。検討項目は、加齢と LMIT 陽性率、過敏症患者、過敏症状、起因薬剤、及び潜伏期間である。

結果: LMIT の陽性率は、10 歳未満が最も高く、加齢に伴って下降するが、50 代で上昇し、60 代でピークに達し、再度下降する二相性を示した。これは、当院の患者 1,143 例の年齢別血中リンパ球数と相関性 ($r=0.703$, $P<0.05$) を示した。LMIT 陽性患者(過敏症患者)の頻度は 10 代が最低で、加齢に伴って上昇し、70 代が最高であった。これは、当院の患者 10,571 例の年齢別投薬患者数と相関性 ($r=0.790$, $P<0.02$) を示した。過敏症状では、特に年齢別有意差を認めなかった。LMIT 陽性薬剤(起因薬剤)は、抗生物質製剤が最も多く、次に中枢神経用薬、循環器官用薬が続いた。65 歳以上の高齢者では、循環器官用薬の頻度が高かった。

LMIT 陽性薬剤検出の薬疹患者 80 例の潜伏期間は、加齢に伴って長くなる傾向を示し、高齢者では若年者に比べ有意 ($P<0.01$) に長い傾向を示した。

考察: 高齢者の薬剤アレルギーでは、LMIT の陽性率も過敏症患者の頻度も高く、起因薬剤として循環器官用薬の頻度が高い。更に、過敏症発現までの潜伏期間が長いと考えられる。これは、加齢に伴うリンパ球数、リンパ球活性作用、服用患者数ならびに服用薬剤の変化によるものと思われる。

083 新生児における抗菌剤の遊離ビリルビン濃度と与える影響

佐藤吉社

富士重工業健保組合総合太田病院小児科

磯畑栄一

浦和市立病院小児科

岩田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

秋田博伸

聖マリアンナ医科大学小児科

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

近年新生児領域においては、核黄疸発生を予防するため総ビリルビン濃度(TB)のみならず、遊離ビリルビン濃度(UB)の測定がなされるようになってきている。今回、抗菌剤がこの UB 濃度と与える影響について検討を行なった。対象は平成 3 年 1 月から平成 7 年 4 月までの 4 年 4 カ月間に総合太田病院産科で出生した児及び NICU に入院した新生児で、cefotaxime (CTX) あるいは ampicillin (ABPC) の投与を行なった成熟児 51 例及び低出生体重児 42 例である。

ABPC 投与群における ABPC 投与中及び投与終了後の UB/TB では、成熟児では ABPC 投与中の UB/TB は投与後に比較し 1% 以下の危険率で有意に高値を示した。低出生体重児における ABPC 投与中の UB/TB は、投与後に比較し 1% 以下の危険率で有意に高値を示した。

CTX 投与群における CTX 投与中及び投与終了後の UB/TB では、成熟児では CTX 投与中の UB/TB は、投与後と有意差を認めなかった。低出生体重児における CTX 投与中の UB/TB は、投与後に比較し 1% 以下の危険率で有意に高値を示した。

成熟児においては ABPC 投与群において、また低出生体重児においては ABPC 投与群、CTX 投与群ともにコントロール群に比べ有意に UB/TB 値が高値を示すことが判明した。ABPC 投与群とコントロール群の検討において成熟児では日齢 6 以降は有意差が認められず、さらに日齢 8 以降ではほぼ同等の UB/TB 値となること、CTX 投与群とコントロール群の検討において成熟児では、各日齢において有意差がないことから、成熟児において抗菌剤が UB 値と与えられる影響はほぼ生後 1 週間までと考えられる。低出生体重児においては、生後 1 週間をこえても抗菌剤が UB 値と与える影響は残存しており、出生体重が小さいほどこの傾向は強いと考えられた。

084 化学療法剤による血清中胆汁酸の動態

— Cefpirome の投与時の影響 —

中山一誠・秋枝洋三

山地恵美子¹⁾・中谷林太郎²⁾¹⁾ 日本大学医学部第三外科²⁾ 前: 東京医科歯科大学医学部微生物

臨床的に有用な注射用セフェム系薬剤 Cefpirome 投与時のヒト血清中胆汁酸濃度に対する影響について検討した。

Cefpirome 1.0 g を正常人に 6 例に 250 ml の生理的食塩水に溶解し、1 時間かけて点滴静注を朝夕 2 回、4.5 日間、総計 9 回行った。

血清中胆汁酸濃度は GC 及び HPLC により Cefpirome の投与前と、投与終了後に胆汁酸濃度を測定した。

点滴静注終了時の Cefpirome の血漿中濃度は第 1 回投与後では 58.4 $\mu\text{g/ml}$ 、最終投与後では 63.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

第 1 回投与後 12 時間の各被験者での血漿中濃度は 0.32 ~ 0.84 $\mu\text{g/ml}$ (平均 0.67 $\mu\text{g/ml}$) で、第 2 回から最終投与後は 0.37 ~ 0.94 $\mu\text{g/ml}$ でほぼ一定であり、蓄積は認められなかった。血清中胆汁酸に関しては、特に Deoxycholic acid (DC) および Lithocholic acid (LC) は Cefpirome 投与後に低下し、一方遊離胆汁酸 Glycinocholic acid (GC)、Glycinochenodeoxycholic acid (GCDC) および Tauroursodeoxycholic acid (TUDC) は増加傾向を示した。

腸内細菌叢の変動は、投薬期間中に Eubacteria, Bifidobacteria, Peptostreptococci は低下し、逆に Staphylococci, Yeast は上昇した。これは各被験者の菌数の増減と一致した。また、Clostridia (+), Veillonella も低下した。さらに Enterobacteriaceae についてみると、菌数が激減したにも関わらず、検出率の低下は投薬終了後に若干みられたに過ぎなかった。

Cefpirome の 5 日間以内の連続投与においては、ヒト胆汁酸代謝および腸内細菌叢に対する影響は少ないものと考えられた。

085 トシル酸トスフロキサシンによる光線過敏性反応の臨床的検討

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

高橋 久

帝京大学医学部皮膚科

目的: トシル酸トスフロキサシン (TFLX) の安全性特に光線過敏性反応の発現頻度ならびに発現に及ぼす要因を検討した。

方法: 1992 年 8 月から 1994 年 3 月まで四季に偏りがないよう全国 304 施設から 2,552 例の TFLX 投与症例を収集した。再来院なしの 9 例を除いた 2,543 例で有効性ならびに安全性を検討した。光線過敏性反応が発現し、かつ、同意が得られた患者には皮膚科専門医による MED 試験、内服照射試験、パッチテスト、光パッチテストの確認調査を実施した。

結果: 有効性は感染予防投与 85 例をはじめとする 96 例を

除外した 2,447 例で検討した。主治医による臨床効果判定は呼吸器感染症で 81.5% (862/812) の有効率であり、浅在性化膿性疾患 86.0% (806/705)、泌尿器科領域感染症 88.0% (529/601)、全体では 84.2% であった。

随伴症状は 21 例 (0.83%) に発現し、消化器症状が 8 例 (0.31%)、アレルギー症状が 5 例 (0.20%) で、光線過敏性反応は 3 例 (0.12%) であった。

光線過敏性反応の発現した 3 例のうち 2 例に確認試験を実施した。MED 試験、光パッチテストでは 2 例とも陰性であった。内服照射試験では 1 例は陰性、エノキサシンで光線過敏性反応発現の既往のある 1 例では陽性であった。

自発報告の 8 例を追加した 11 例の光線過敏性反応発現症例について、年齢、投与日数について検討した。LFLX が 60 歳以上で、30 日以上と長期投与例に高率に発現しているのに対し、TFLX は低率ではあるが、7 日以内に発現する症例が多く、年齢との相関も明らかではなかった。

086 キノロン剤の血糖値に及ぼす影響

桜井 磐¹⁾・松本文夫¹⁾・石井裕一郎¹⁾吉田正樹¹⁾・宇都宮正範¹⁾・浜口明彦¹⁾高橋孝行²⁾・森田雅之²⁾¹⁾ 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科、²⁾ 同 検査科、³⁾ 同 薬剤科

目的: 我々は一昨年の化学療法学会総会において、健常成人、高齢者、糖尿病患者、慢性腎不全患者などにキノロン剤の対象に Enoxacin (ENX) を選び、その血糖値に及ぼす影響をみたところ、ENX 使用後、慢性腎不全患者で 75 g ブドウ糖負荷試験 (OGTT) の 30 分値においてインスリン値の低下傾向を認めた。そこで今回、慢性腎不全患者を対象に ENX 使用による OGTT 時のインスリン反応に及ぼす影響を中心に検討してみた。

方法: 非糖尿病性慢性腎不全患者 5 例 (24~87 歳、男性 4、女性 1 例、血清クレアチニン値 2.4~11.3 mg/dl) を対象に ENX 1 日 600 mg を分 3、3~5 日間経口使用し、ENX 使用前後に OGTT を施行し、血糖値、血中インスリン値、C-ペプチド値、グルカゴン値、成長ホルモン値、コルチゾール値を測定し、その推移を検討した。尚、使用後に ENX 濃度を測定した。

結果及び考察: 各パラメーターの OGTT 時の ENX 使用による影響の推移を比較検討してみると血糖、グルカゴン、成長ホルモン、コルチゾール値は有意な変化はみられなかった。一方、インスリン値は慢性腎不全 5 例の平均値で、空腹時において ENX 使用前の 6.54 ± 1.40 から $9.62 \pm 2.34 \mu\text{U/ml}$ と上昇傾向を認めた。また、空腹時インスリン値を ENX 使用前後共 100% に換算してインスリン反応の推移をみると、30 分と 60 分値において、それぞれ $1,186 \pm 248$ から $558 \pm 128\%$ 、 $1,033 \pm 180$ から $687 \pm 126\%$ と有意に低下していた。なお、使用後の ENX 濃度は 2.21 から 5.88 $\mu\text{g/ml}$ を示した。以上の結果より、空腹時のインスリン基礎分泌は ENX 使用後亢進傾向を示し、一方、OGTT 時の 30 分から 60 分までのインスリン初期反応は ENX 使用後有意に低下しており、末梢組織でのインスリン感受性の亢進が考えられた。従って ENX 濃度が更に上昇したような場合には低

血糖の発現が起こりうることを示唆された。

087 Carbapenem 薬の痙攣誘発作用に関する研究

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
*現東京慈恵会医科大学第1薬理学教室

Carbapenem 薬が潜在的に痙攣誘発作用を有することはよく知られている。最初に臨床応用された carbapenem 薬である imipenem 投与の関連する痙攣誘発の報告が認められる。そこで、我々は、carbapenem 薬ならびに cephem 薬の痙攣誘発作用を mouse を用いて検討するとともに、中枢神経系において抑制性伝達物質と考えられている γ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体結合に及ぼす影響を検討した。

1) carbapenem 薬, cephem 薬を mouse 脳室内に投与し、痙攣誘発の有無を検討した。2) Mouse 脳より調製したシナプス膜における [3 H] muscimol の特異的結合量を求め、GABA 受容体結合とした。

Imipenem, panipenem, cefazolin, cephaloridine, latamoxef の脳室内投与により mouse に投与量依存的に痙攣を誘発することができ、その痙攣誘発作用の強さは、cefazolin > imipenem > panipenem > cephaloridine > latamoxef の順であった。しかし、biapenem, meropenem では痙攣誘発作用は弱かった。また、これらの薬物は濃度依存的に GABA 受容体結合を阻害し、その強さは imipenem = panipenem = cefazolin > cephaloridine > latamoxef > biapenem > meropenem の順であった。また、meropenem の β -lactam 環開裂体においても GABA 受容体結合におよぼす阻害効果は meropenem 本体と変わらなかった。

以上の成績より、carbapenem 薬は GABA 受容体結合を阻害することにより痙攣を誘発する可能性が示された。さらに、この痙攣誘発作用は β -lactam 環に特有ではなく、側鎖との関連のあることも示唆された。

088 カルバペネム系薬剤に見られた drug fever の 3 例

石川 周

名古屋市立緑市民病院外科

品川長夫・水野 章・真下啓二

名古屋市立大学第一外科

術後感染症治療としての抗菌剤投与は、術後感染が疑われる時点より開始され、発熱がその効果の指標となることが多い。今回、強い抗菌力と広い抗菌スペクトラムより、術後感染症に選択される機会の多いカルバペネム系薬剤に見られた drug fever の 3 例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症例 1: 27 歳女; 急性虫垂炎にて虫垂切除術施行と共に術後 CMZ を投与したが、37℃ 台の発熱が持続するため、術後腹腔内感染を疑って PAPM/BP に変更投与した。薬剤変更後も 38℃ 台の発熱が持続したものの、発熱の割に腹部所見などに感染症状が乏しいため、薬剤投与を中止したところ 2 日後には平熱となった。

症例 2: 50 歳男; 左肺腫瘍にて左上葉切除術施行し、術後感染予防として CFX を投与した。第 3 病日に胸腔ドレーンを抜去したところ 38℃ の発熱が出現したため、術後胸腔内感染として IPM/CS に変更した。変更後白血球増多も改善してきたが、薬剤変更 8 日後より 38℃ の発熱出現した。他の感染症状が見られないため、薬剤投与を中止したところ翌日には平熱となった。

症例 3: 57 歳女; イレウスを合併した結腸癌に対して結腸切除術を施行し、術中の術野汚染が見られたため術後感染予防として FMOX を投与した。しかし、第 4 病日に腹腔内ドレーンより緑膿菌を検出したため、腹腔内感染を疑って IPM/CS に変更した。変更後も微熱が続き投与 5 日目より 38℃ 以上の発熱が出現した。しかし、腹部所見など感染症状に乏しいため、薬剤投与を中止したところ 3 日後には平熱となった。

考察: drug fever はセフェム系, カルバペネム系などに稀に見られるが、術後感染の治療は確定診断前に薬剤が投与されるため、発熱が感染によるものか否かの判断は必ずしも容易ではない。従って、発熱以外の感染症状の乏しい症例に於いては、drug fever も考慮して、一旦、抗菌剤を中止して見ることも必要ととえられる。

089 急性単純性膀胱炎の再発に関する臨床的検討

吉田雅彦・廣瀬友信・斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

小山康弘・高井計弘・小島弘敬

日赤医療センター泌尿器科

河村 毅

同愛記念病院泌尿器科

有賀誠司・小松秀樹・石田仁男

関東労災病院泌尿器科

川崎千尋・森山正敏・福島修司

横浜市民病院泌尿器科

目的: 急性単純性膀胱炎は化学療法剤に良く反応するが、再発も稀ではない。今回我々は、急性単純性膀胱炎に対する levofloxacin (LVFX) の臨床的有用性を検討すると共に、投与終了 1 カ月以上の経過観察を行い再発に関しても検討したので報告する。

方法: 1994 年 9 月より 95 年 3 月までに各施設で急性単純性膀胱炎と診断され、膿尿 10 コ/hpf 以上、細菌尿 10^8 CFU/ml 以上の基準を満たした 136 例を対象とした。LVFX の投与量は 2 段階に設定し 100 または 200 mg を 3~5 日間投与し、投与終了直後の臨床効果と投与終了 1 週間および 1 カ月後の再発判定を UTI 薬効評価および再発判定基準に準じて検討した。

結果: 起炎菌は *Escherichia coli* が圧倒的に多く 95 株 (73.7%) を占め、*Proteus mirabilis*, *Staphylococcus* sp, *E. faecalis*, *K. pneumoniae* などが多く分離された。投与終了直後の臨床効果は著効 95 例 (74.8%), 有効 22 例, 無効 1 例で、著効率は 200 mg 投与群で 73.4% (64 例中 47 例), 100 mg 投与群で 76.2% (63 例中 48 例) と LVFX の一日投与量による有意差は認められなかった。著効および有効

126例中82例(65.1%)で投与終了1カ月後まで経過観察し得たが、投与終了1週後に再発判定が可能であった74例中4例(5.4%)で再発し、1カ月後では52例中4例(7.7%)で再発した。LVFXの投与量および治療直後のUTI総合臨床効果判定による再発率への影響は認められなかった。再発した計8例中4例では投与前と異なる菌種が、残りの4例では同一の菌種が分離されたが、その途中経過を検討すると全例とも治療直後や1週後には膿尿は正常化し細菌尿は陰性化していたので、再感染が強く示唆された。

090 *Enterococcus faecalis* が関与していると思われる腎盂腎炎の臨床的検討

石川清仁・堀場優樹・鈴木恵三

平塚市民病院泌尿器科

目的: *Enterococcus faecalis* が起炎菌と思われる慢性腎盂腎炎患者の長期外来経過観察を通じて、その病態の特徴及び治療法について検討する。

方法: 平塚市民病院泌尿器科で最近20年間に外来受診患者を対象にした。尿路系に閉塞性病変を合併しない慢性腎盂腎炎患者のうち、*E. faecalis* が起炎菌として分離された症例は13例であり、その臨床像の特徴につき検討した。

結果: 性別は全例女性。初診時平均年齢は、32.8(14~55)歳。平均経過観察期間は6.8年。VUR合併症例は4例であった。臨床症状の特徴は、①持続性の微熱と稀に発現する急性憎悪症状、②頑固な背部痛と下腹部不快感、③分離菌数は $10^3 \sim 10^4$ /mlで時に複数菌感染のこともある、④治療には感受性のある抗菌剤を投与しても約半数に効果を認めず、長期間を要し、更に完全治癒は非常に困難である。

考察: 近年セフェム系抗菌剤の繁用にとともに、耐性を示す*Enterococcus*属の尿中分離頻度が増加し、その臨床報告も散見される様になった。諸家の報告をまとめると*E. faecalis*の尿路への定着性、病原性は低く、単独感染では重症感染例が少ないこともあり、急性症状を呈する症例以外には積極的な化学療法の必要はなく、宿主の基礎疾患に対する確な対応が重要であるとしている。しかしながら我々の13症例を検討すると、*E. faecalis*の腎盂粘膜への定着性は決して低いとは言えず、急性憎悪を繰り返すことより病原性も低いとは考えにくい。治療法については単独感染と複数菌感染で多少異なるようであるが、有用な抗菌剤の選択が難しく、かつ長期にわたる治療と耐性菌の出現を考慮する等、検討すべき課題が多い。

091 複雑性尿路感染症に対するLVFXとSerrapeptaseの併用効果の検討

川原元司・北川敏博・江田晋一

落司孝一・川原和也・松下真治

西田盛男・中目康彦・山内大司

水間良裕・後藤俊弘・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科および関連施設

目的: 尿路のバイオフィルム菌に対する有効な化学療法を模索する目的で複雑性尿路感染症患者を対象に Levofloxa-

cin (LVFX) と Serrapeptase (SP) の併用効果を検討した。

対象と方法: 規定の患者条件を満たす複雑性尿路感染症・外来患者49名を無作為に3群に分け、2週間の化学療法を施行した。薬剤の1日投与量はA群: LVFX 300 mg, B群: LVFX 300 mg+SP 30 mg, C群: LVFX 600 mg+SP 30 mgとし、分3経口投与した。臨床効果判定はUTI薬効評価基準に従い、投薬終了時に著効、有効、無効に判定した。投薬終了1~2週目の尿中細菌の成績から再発(再感染)・再燃の判定を行った。

成績: 化学療法終了時の各群の有効率はA群55.6%, B群46.7%, C群61.5%であった。患者背景および分離菌の薬剤感受性および有効率には群間で有意差を認めなかった。薬剤投与前に分離された菌株の除菌率はA群64.3%, B群66.7%, C群64.7%であった。緑膿菌は17株中、6株(35.3%)除菌された。再燃はA群2例、C群3例の計5例(20%)に認められ、分離菌は*E. faecalis* 1株、緑膿菌4株であった。分離された89株に対するLVFX, NFLX, OFLXおよびCPFX単独とSP 0.05, 0.10, 1.0, 10 μ g/ml併用時のMIC値から併用による抗菌活性の増強は確認されなかった。

結語: 基礎的検討成績ではバイオフィルム緑膿菌に対してLVFXとSPの併用効果を認める報告があるが、今回の臨床的検討からは併用効果を支持できる成績は得られなかった。

092 腸管利用尿路変更術における術後感染予防の臨床的検討

持田 蔵・久保周太・佐久本操

水之江義充・松本哲朗・熊澤淨一

九州大学泌尿器科

目的: 膀胱全摘術施行時に行われる腸管利用尿路変更術は、術後にwound infectionやintrapelvic abscessを起す問題となることがある。そこで今回我々は、術前に抗生剤経口予防投与を行い、術後の感染をいかに減少できるか検討した。

方法: 1983年から1994年までの間に膀胱全摘術および尿路変更術を受けた55例を対象とした。術前に投与する抗生剤にて、年代順にkanamycin (KM) 投与群, tobramycin及びvancomycin (TOB-VCM) 投与群, tobramycin及びmetronidazole (TOB-MTN) 投与群, tobramycin (TOB) 投与群の4群に分けて検討した。術後はセフェム抗生剤および広域ペニシリンを投与した。また、術前抗生剤経口予防投与の前後に便中細菌の検索も加えて行った。

結果: 術後感染が全症例の40%に認められた。内訳はwound infectionが86%, intrapelvic abscessが14%であった。術前投与抗生剤別では、割合においてTOB-MTN群が最も術後感染の頻度が高く、TOB群が最も低かった。intrapelvic abscessが認められたのはKM群のみであった。検出菌は好気性菌22株、嫌気性菌12株、真菌1株、合計35株であった。好気性菌では、*E. faecalis* 9株が最も多く、嫌気性菌では*Bacteroides* sp.が7株と最も多かった。嫌気性菌はほとんどがKM群より検出された。術前抗

生剤経口予防投与にて便中の細菌は有意に減少した。

考察: 膀胱全摘術に伴う尿路変更術における術後感染予防においては、腸内細菌の減少は重要であり、今回、我々の行った術前生剤経口予防投与にて、腸内細菌は十分に減少し、術後感染予防に有効であった。

嫌気性菌の感染予防のために vancomycin 及び metronidazole を投与したが、tobramycin 単独投与群に比し、良好な成績は得られず、tobramycin 単独投与にても十分に有効であった。

093 Random systematic biopsy 法による経直腸的前立腺生検時のニューキノロン剤による予防的抗菌化学療法の検討

徳永周二・池田大助・松下友彦

瀬戸 親・押野谷幸之輔・布施春樹

大川光央

金沢大学医学部泌尿器科学教室

目的: 経直腸的な Random systematic ultrasound guided biopsy では、前立腺内への腸内細菌の混入が感染合併症の原因となっている。従って、その予防には、生検時に薬剤の前立腺組織内濃度を高めておくことが重要である。今回、ニューキノロン剤の投与方法について検討した。

対象および方法: 対象は、検査前に尿路性器感染症を有さず、本生検法が施行された 44 例であった。薬剤の投与方法により下記の 4 群に分け、血尿や発熱などの自覚症状とともに生検 3 時間後の血液培養および 2 週間後の VB₂ と VB₃ の尿培養を行い、比較検討した。4 群は、ニューキノロン剤を検査後のみ 3 日間投与された NQ 1 群 (12 例)、検査 3 日前から検査 3 日後まで投与された NQ 2 群 (9 例)、検査 3 時間前から検査後 3 日間投与された NQ 3 群 (10 例) および検査 3 時間前のみ投与された NQ 4 群 (13 例) であった。

結果: 不明熱が NQ 1 および NQ 2 群で各々 2 および 1 例に認められた。菌血症は NQ 3 群の 1 例に、VB₂ 細菌陽性は NQ 2 群の 1 例に、VB₃ では NQ 1 および NQ 4 群のそれぞれ 2 および 1 例に認められた。不明熱を含めた感染合併症の出現率は、NQ 1, 2, 3 および 4 群で各々 33.3, 11.1, 20.0 および 7.7% であった。検査前から投与された NQ 2, 3, 4 群における出現率は、検査後のみに投与された NQ 1 群に比し低い傾向 ($p=0.08$) が認められ、NQ 2, 3, 4 群の 3 群間には有意差はみられなかった。

考察: 検査前からニューキノロン剤が投与された各群間に感染合併症の出現率に有意差は認められなかったことから、検査前単回投与でも、感染合併症の予防は可能であることが示唆された。

094 ニューキノロン系抗菌剤の複雑性尿路感染症と慢性前立腺炎に対する break point の比較

鈴木恵三・堀場優樹

石川清仁・比嘉 功

平塚市民病院泌尿器科

目的: 複雑性尿路感染症 (C-UTI) と慢性細菌性前立腺炎 (CBP) に対する break point を levofloxacin (LVFX), NM 441 (NM), Sparfloxacin (SPFX) と temafloxacin (TMFX) の 4 剤について比較検討した。

方法: 被検薬 4 剤について、CBP と C-UTI から分離した細菌に対する MIC と除菌率についてみた。C-UTI は LVFX は河田等の報告を、NM は新薬シンボジウムの成績から引用した。その他の例は C-UTI, CBP いずれもわれわれの成績をもとに検討した。

成績: CBP に対する break point を LVFX と NM とを比較した結果、グラム陽性球菌 (GPC) に対して LVFX は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対して NM は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。グラム陰性桿菌 (GNR) では比較はできなかった。(C-UTI では GPC に対して LVFX が 12.5 $\mu\text{g/ml}$, NM が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と同等であった。C-UTI では LVFX が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に対して NM 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と前者が 3 管高かった。両剤の前立腺液 (PF) への移行濃度は 200 mg 投与後 1~2 時間でそれぞれ、1.02 \pm 0.46 $\mu\text{g/ml}$, NM が 0.40 \pm 0.30 $\mu\text{g/ml}$ であった。SPFX, TMFX は、GPC と GNR を合した成績をみた。SPFX の CBP に対する break point は 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$, TMFX は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で TMFX の方が高かった。一方 C-UTI には SPFX が 0.2 $\mu\text{g/ml}$, TMFX が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で両剤に差があり、いずれも break point が CBP の方が C-UTI に比べて高かった。

まとめ: これらの結果をまとめると、① CBP の break point が C-UTI のそれより低い薬剤は、LVFX と NM であった。② CBP の break point が C-UTI のそれより高い薬剤は SPFX と TMFX であった。③ CBP, C-UTI では GPC を GNR で break point が異なる薬剤がある、④ CBP では PF への移行濃度のおよそ 5~10 倍が break point と思われる。⑤ C-UTI に対する break point は尿中排泄率が低い薬剤の方が高い傾向がみられた。

095 慢性前立腺炎に対する NM 441 の基礎的、臨床的検討

鈴木恵三・堀場優樹

石川清仁・比嘉 功

平塚市民病院泌尿器科

名出瀬勇・星長清仁

柳岡正範・堀場優樹

藤田保健衛生大学泌尿器科

置塩則彦・日比秀夫

静岡赤十字病院泌尿器科

浅野晴好

愛知県済生会病院泌尿器科

目的: 新しい経口ニューキノロン剤 NM 441 (NM) のヒト前立腺組織 (PT) への濃度移行、ヒト前立腺液 (PF) への濃度移行を測定した。臨床的には慢性前立腺炎 (CP) と診断して、本剤による治療を行った症例のうち慢性細菌性前立腺炎 (CBP) と診断した症例に対する有効性と安全性についての検討を行った。

方法: 1) PT への濃度。NM を 200 mg, 前立切除症例に

内服させ、1.5~24時間後に前立腺組織を切除して、移行濃度を測定した。2) PFへの濃度NMを200mgを慢性前立腺炎の患者に内服させ、1~4時間後に前立腺マッサージを行いPFを採取し濃度を測定した。NMの濃度はいずれもHPLCにより測定した。3) 臨床、22例投与し、治療を行った症例のうち17例をUTI薬効評価基準で効果を判定した。

成績: PTへの移行濃度は4時間後で 1.29 ± 0.76 ($\mu\text{g/g}$, $n=7$)で血清での比は 4.07 ± 3.01 であった。PFへの移行濃度は4時間後で 0.14 ± 0.11 ($\mu\text{g/ml}$ $n=2$)で、血清との比は 0.88 ± 1.05 であった。臨床成績は、NMを1日200mg、朝、夕の2回、400mgを投与して、14日後に臨床成績をみた。17例評価した成績は着効3例、有効10例、無効4例で、総合有効率は76.5%であった。臨床分離株に対する除菌効果は、GPC 20株に対して18株90%の除菌率で、GNR 7株は全株、100%の除菌率であった。Break pointは $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。副作用は2例に軽度の消化器障害がみられたが一過性で、治療終了後に自然に軽快した。臨検値の変動では1例に好酸球の増加がみられた。

まとめ: NMの類縁剤におけるCBPに対する位置づけは概括的に「マイルド」なものとして評価できる。つまり効き方はシャープではないが、ソフトに徐々に効果がみられる抗菌剤である。

096 アジスロマイシンによるクラミジア尿道炎、頸管炎の単回投与療法

小島弘敬・高井計弘

日本赤十字医療センター泌尿器科

目的: クラミジア尿道炎、クラミジア頸管炎について、血中半減期が極めて長いマクロライド系薬剤であるアジスロマイシンによる単回投与療法が成立する可能性を検討する。

対象・方法: 1992年3月から1993年5月の期間に日本赤十字医療センターを受診し、尿道または頸管スワブからクラミジアザイムによりクラミジアが検出された15症例のクラミジア尿道炎、10症例のクラミジア頸管炎症例を対象とした。アジスロマイシンの単回投与は、クラミジア尿道炎では1,000mg 10症例、500mg 5症例。クラミジア頸管炎では1,000mg 2症例、500mg 8症例であった。

結果: 尿道炎、頸管炎ともに、アジスロマイシン500mgまたは1,000mgの単回投与後7日~30日目にクラミジアの再検出を実施した。全症例クラミジア検出陰性であり、投与後3週間以上経過後に検出をくり返した尿道炎5症例、頸管炎9症例のいずれについても陽性所見の得られたものはなかった。

考察: クラミジア生殖器感染症は症状が自覚されにくく、有効薬剤はあるが服薬遵守が行なわれにくく現在本邦で最多症例のSTDである。クラミジアのライフサイクルは48~72時間で、これまで知られる単回投与療法はtime above MICが5~6日ポリサイダル800mgのみである。アジスロマイシンはクラミジアのMICが0.025~0.11とされ500mg単回投与で3~4日のtime above MICが得られる。今回の対象が例外なくクラミジア陰性化したことからアジスロ

マイシンによる単回投与療法の成立が期待される。

097 性器クラミジア感染症における他の部位(尿道、直腸、咽頭、眼結膜)からのクラミジア検出の意義と治療について

本村龍太郎

長崎市もとむら産婦人科医院

目的: 性器 *Chlamydia trachomatis* (クラミジア) 感染症の内性器以外の他の部位におけるクラミジア検出の意義とその治療効果について検討した。

方法: 1. クラミジア抗原の検出はMicro Trak法(子宮頸管)、IDEIAクラミジア法(子宮頸管)、DNAプローブ法(子宮頸管、尿道、直腸、咽頭、眼結膜)およびAMPLICOR法(子宮頸管、尿道、直腸、咽頭、眼結膜)で行なった。2. 性器クラミジア感染症は子宮頸管炎62例と骨盤内感染症(PID)20例(骨盤腹膜炎3例、付属器炎8例、子宮内膜炎9例)であった。3. 投与薬剤は[clarithromycin (CAM) 400mg/日、josamycin (JM) 1,200mg/日]5日間経口投与、あるいはminocycline (MINO) 100mg/日3日間静脈内点滴投与を、それぞれ1クールとした。

結果: 1. 子宮頸管(82例)と同時に他の部位よりクラミジアが検出された頻度は、尿道18.3%、直腸17.1%および尿道と直腸より同時検出31.7%であった。2. 疾患別(82例)にみた場合、PID(20例)は性器周辺クラミジア陽性例(14例)に70.0%(20例中14例)と多くみられた。3. 子宮卵管造影検査(33例)における卵管閉塞例(8例)は、性器周辺クラミジア陽性例(7例)に87.5%(8例中7例)と多くみられた。4. CAM 1~2クールあるいはJM 1~2クールあるいはMINO 1クルールの投与で、クラミジアは子宮頸管を含むすべての部位より、同時期に消失した。

考察: 性器クラミジア感染症のうち、内性器以外の他の部位よりクラミジアが検出される例では、炎症が進展していることが示唆された。また、適正な抗菌剤投与により子宮頸管よりクラミジアが消失する時は、同時期に他の部位からもクラミジアが消失することが示された。

098 性器感染症分離菌の変遷に関する考察

松田静治・安藤三郎

王 欣輝・川又千珠子

江東病院産婦人科

目的: 性器感染症として子宮内感染、PID、外性器感染症をとりあげる他、細菌性陰症を含む腔内材料について最近の分離菌の検出状況を検討した。

方法: 過去5年間における上記骨盤内感染症60例からの病巣分離菌、腔炎患者など48例を対象に培養(好気性、嫌気性)を行った。

成績: 子宮内感染(子宮内膜炎)、PIDにおける分離菌は10年前に比べ、嫌気性菌が減少する傾向にあるも、好気性グラム陽性球菌、好気性グラム陰性球菌、嫌気性菌(球菌、桿菌)の3菌種の割合に大きな差はみられず、2/3以上に複数菌が分離された。B群溶レン菌を含むレンサ球菌も比較

的よく分離される。嫌気性菌のうち吾領域に特有とされる *Prevotella bivia* の分離頻度は低い。子宮内材料からの成績はPIDの検出菌の現状を反映するものと考えられた。また外性器の感染病巣から時に *Haemophilus* が分離される症例がみられた。

細菌性陰症の場合は、*G. vaginalis* をはじめ往時の検索成績と同じく、多くの菌種が分離されるが、*Lactobacillus* の分離は極めて低い。しかし、*G. vaginalis* や *Mobiluncus* のような特定の菌を見出せないことも多いものであり、この点、細菌性陰症を陰炎としない理由の一端がうかがえた。

考察：性器感染症の治療、予防に用いられる抗菌剤と最近の分離菌からみた関連、問題点を整理し、あわせて局所投与（腔錠）の意義について考察した。

099 Cefpirome sulfate による腹式単純子宮全摘術後感染予防の検討

宇津野栄・久保田武美

順天堂大浦安病院産婦人科

目的：産婦人科手術の代表である腹式単純子宮全摘術後感染症としては、腹壁術創感染、骨盤内感染症、腔断端部感染、尿路感染症、まれに肺炎、敗血症などがある。それらに対しては一般に抗生剤による予防投与が行われている。今回新たに臨床使用可能となったセフェム系薬剤である Cefpirone sulfate (CPR) を腹式単純子宮全摘術を施行した 75 例に投与し、その有用性について検討した。

方法：対象例は 1994 年 1 月より 1994 年 8 月の期間に腹式単純子宮全摘術を施行した 75 例であり、疾患の内訳は子宮筋腫 66 例、子宮腺筋症 9 例である。CPR は手術終了直後より 1 回 1,000 mg、1 日 2 回、3 日間点滴静注にて投与した。CPR 予防投与の効果は、1) 感染率、2) Febrile Morbidity、3) 術後 7 日目以後 37.5℃ 以上の発熱で評価し、従来の予防投与抗生剤 (CEZ, PIPC, CMZ) での成績と比較した。また手術直前および、術後 3 日目の腔内細菌培養も施行し、それらの変化も比較検討した。

成績：CPR 予防投与群の術後感染率は 0% であり、Febrile Morbidity は 6.7% (5/75)、術後 7 日目以後の微熱持続例は 6.7% (5/75) であった。この成績は従来の投与薬群 (CEZ, PIPC, CMZ) での成績とほぼ同等であった。術後（予防投与後）腔内検出菌は *E. faecalis* 18 株、*B. thetaiotaomicron* 15 株、CNS 12 株などが中心で、婦人科術後感染症の起炎菌の代表である *B. fragilis* は 1 株も検出されなかった。また術前腔内に *E. faecalis* を認めた 10 例について術後の菌消失率をみると、本菌消失率は 60% (6/10) であり、これは従来の予防投与群 (CEZ, PIPC, CMZ) の成績に比べ高率であった。

結語：CPR は腹式単純子宮全摘術後の予防投与に有効であると考えられる。産科領域においては未経験であるが、本剤は他の婦人科術後感染症の予防投与にも利用できると考えられる。

100 産褥子宮における Flomoxef (FMOX) の細菌再増殖抑制作用について

和泉孝治・川添香子

三鴨廣繁・玉舎輝彦

岐阜大学産婦人科

目的：*In vivo* における細菌に対する抗菌薬の作用を検討することは特に人においては難しい。我々は産褥子宮を使用すれば、検体の採取も容易であると考え、今回は、産褥感染症の治療薬として使用されることの多い、FMOX を使用して検討した。

方法：当院で妊娠経過を観察し、分娩にいたった正常産婦のうち、本研究に同意の得られた 5 人を対象とした。産褥第 3 日に、FMOX 1 g を生食 100 ml に溶解し、1 時間で点滴静注し、0, 3, 6, 9, 12, 24 時間後に、滅菌 Nelaton カテーテルを使用して、子宮内より吸引によって検体を採取した。採取した検体は細菌の同定と共に、生菌数を測定した。

結果：5 人の検体から、それぞれ、*S. aureus* と *P. anaerobius*, *E. coli*, *S. agalactiae* と *P. micros*, *B. cepacia* と *B. fragilis*, *S. epidermidis* と *P. bivia* が検出された。それぞれの生菌数の変化から、FMOX 投与前の生菌数に戻るまでの時間、Effective regrowth time (ERT) を検討してみたところ、好気性グラム陽性球菌では 10.0 から 16.0 時間、好気性グラム陰性桿菌では 6.0 と 24.0 時間、嫌気性グラム陽性球菌では、それぞれ 12.0 時間、嫌気性グラム陰性桿菌では 7.0 と 12.0 時間であった。

考察：抗菌薬の各種細菌に対する ERT を測定することは、抗菌薬の投与方法を検討する上で重要な情報を与えてくれると考えられた。

101 子宮留膿症に対するロキシシロマイシン長期治療による効果

川添香子・三鴨廣繁

和泉孝治・玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科

目的：子宮留膿症は、子宮内膜または子宮筋層を主病変とする慢性炎症性疾患で、持続的子宮内感染がその主病変である。近年では、慢性下気道感染症にマクロライド剤の少量長期持続投与の有効性がほぼ確立されてきている。今回、産婦人科領域における慢性炎症性疾患である子宮留膿症に対して、マクロライド剤の長期持続投与の有効性について、臨床的に検討した。

方法：子宮留膿症患者 18 名に対し、ロキシシロマイシン (RXM) 150 mg を 1 日 1 回、2~6 月間経口投与し、その臨床効果とサイトカインに及ぼす影響を検討した。指標として子宮腔内洗浄液所見および子宮腔内洗浄液中の IL-8 を用いた。

結果：臨床症状の改善は 88.9% (16/18) に認められ、これらの症例では血中白血球数、赤沈値、CRP 値に改善が認められた。RXM による治療の結果、子宮腔内洗浄液中の好中球百分率は、57.36 ± 19.05% から 25.54 ± 16.56% へと有意に減少し、血中 IL-8 は、統計学的有意差を認めなかった。

が、子宮腔内洗浄液中の IL-8 は、 535.19 ± 248.66 pg/ml から 274.12 ± 183.39 pg/ml へと有意に減少した。また、子宮腔内洗浄液中の IL-8 と好中球百分率は、有意な正の相関を示した。

考察: RXM は炎症性サイトカインに作用している可能性が考えられ、子宮腔内好中球の持続的浸潤を抑制し、子宮内炎症を抑えることで、子宮留膿症に対して有効に作用しているものと考えられた。

102 クラミジア性 PID における慢性組織障害の指標としての抗 HSP-60 抗体の検討

保田仁介・上島典子・柏木宜人
藤原業一郎・岩破一博・山元貴雄
岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

松本 明

川崎医科大学微生物学教室

目的: *Chlamydia trachomatis* による PID はその慢性化による卵管などの組織障害から不妊症や子宮外妊娠をきたすが、PID 診断時の慢性障害を推察する指標は検討されていない。今回クラミジア性 PID 患者の血清中において組織障害と密接に関係した蛋白であるクラミジア HSP-60 (heat shock protein-60) 抗原に対する抗体の発現の有無が慢性 PID の指標とできるか検討した。

方法: クラミジアの検出および臨床症状、抗体検査からクラミジア性 PID と診断された患者 22 名を感染既往、臨床症状と抗体の変化から急性群と慢性群にわけ、それぞれの患者の抗クラミジア抗体の抗原特異性について検討した。また併せて卵管性不妊症患者 10 名についても検討した。

クラミジアの検出は PCR あるいは DNA-probe 法で、また抗クラミジア抗体測定は EIA 法で行った。

また抗体の抗原特異性は *C. trachomatis* L₂ 株の EB より調製、精製した抗原を SDS-PAGE, Western プロテイング法で解析した。

成績: クラミジア検出陽性の 22 名の PID 患者のうち 13 名は急性群、9 名は慢性群と分類された。

Western プロテイング法による検討では全例でクラミジアの major outer membrane protein (MOMP) にあたる 40 kD のバンドが確認された。一方慢性群の 9 名中 7 名、不妊症患者の全例では HSP-60 である 60 kD のバンドが存在したが、急性群ではこのバンドは 13 名中 1 名でしか確認されず、抗 HSP-60 抗体は慢性感染時に至って特異的に産生されていた。

結論: 炎症時の組織障害に係わる蛋白である HSP-60 に対する抗体は慢性 PID、不妊症で発現されており、強い障害の指標としてハイリクスの PID 患者の鑑別診断、管理に有用と考えられる。

103 バイオフィルム感染症としての緑膿菌性モルモット肺炎モデルに対する新規キノロン系抗菌剤 DU-6859 a の治療効果

石田佳久¹⁾・黒坂勇一¹⁾・大谷 剛¹⁾
佐藤謙一¹⁾・早川勇夫¹⁾・小林宏行²⁾

¹⁾ 第一製薬探索第一研究所

²⁾ 杏林大学医学部第一内科

目的: 新規キノロン系抗菌剤 DU-6859 a は緑膿菌を含むグラム陰性菌から陽性菌にわたる幅広い抗菌スペクトラムと強い殺菌力を有することが知られている。昨年度の本学会で、我々は免疫抑制モルモットに作出した緑膿菌性肺炎がバイオフィルム感染症の一形態を取ることを報告した。今回、本モデルに対する DU-6859 a 静脈内投与時の治療効果を検討し、同系および他系統注射剤のそれと比較したので報告する。

材料と方法: 動物; Hartley 系モルモット。雌、4 週齢を用いた。菌株; 緑膿菌 2,126 株 (臨床分離株) を用いた。感染モデルの作出; 免疫抑制を目的として、酢酸ヒドロコルチゾン 100 mg/kg の割合に感染 5 日前から 1 日 1 回連続 5 日間皮下投与した。 6.25×10^8 CFU/ml に調製した菌液を噴霧感染装置を用いてモルモットに噴霧接種した。薬剤; DU-6859 a (供試菌株に対する MIC: 0.19 μ g/ml), CFX (同: 0.39 μ g/ml), GM (同: 1.56 μ g/ml) および IPM/CS (同: 1.56 μ g/ml) を用いた。薬剤は感染 2 日後から 1 日 1 回連続 3 日間静脈内点滴投与し、最終投与翌日の肺内菌数を測定した。

成績および考察: 本モデルは感染後 2 週間にわたって約 10^7 CFU/g の接種菌が肺からのみ検出される持続型の感染である。本モデルに対して DU-6859 a は用量依存的な治療効果を示し、1 日量 8 mg/kg で肺内から菌をほぼ除菌した。一方、対照薬剤とした CFX, GM および IPM/CS では、用量依存的な治療効果は認められず、いずれの薬剤も最高用量とした 8 mg/kg/day でも肺内から接種菌をわずかに減少させるにとどまった。GM および IPM/CS の抗菌活性はバイオフィルム形成菌で低下することが知られている。本成績は、各薬剤のバイオフィルム形成菌に対する抗菌活性を良く反映したものと考えられ、DU-6859 a のバイオフィルム感染症治療における有用性を示唆するものと考えられた。

104 皮膚バイオフィルム感染症モデルの作成

秋山尚範・鳥越利加子・森下佳子
神崎寛子・荒田次郎

岡山大学医学部皮膚科

目的: 好中球減少状態では、黄色ブドウ球菌 (黄ブ菌) は異物表面、表皮内にバイオフィルムを形成して存在した。今回の研究は、黄ブ菌の真皮・皮下組織での存在形態を観察することが目的である。

材料および方法: Cyclophosphamide (3 mg/マウス) を菌接種の 2 日前に腹腔内投与した ddy 系雌マウスの剃毛した背部皮膚に切創を作成した。ヒトのせつ腫由来の黄ブ菌を切創部に単純塗布 (3.7×10^6 cfu/0.1 ml) し、1・3・6・12・24・36・48・60 時間後に生検し、HE・EM (ルーチンおよびルテニウムレッド染色) で観察した。

結果: 菌接種 1 時間後より菌の周囲に fibril 様構造 (glycocalyx 像) が見られ、菌は fibril 様構造で膠原線維と接着した。菌接種 3 時間後より菌は microcolony を形成し、模様

構造物 (biofilm 像) 内に存在した。菌接種 24 時間後より模様構造物の周囲に炎症細胞浸潤が見られるが、模様構造物内への侵入はごく少数のみである。菌接種 36 時間以後の HE 像で菌は菌塊を形成し、その周囲を取り囲む多核白血球を主体の炎症細胞浸潤像が見られた (bofryomycosis の像)。菌接種 60 時間後では、電顕的に模様構造物の周囲組織はほとんど壊死像を示した。

考察: 以上の所見よりこのモデルは皮膚におけるバイオフィーム感染症モデルと考えられた。黄ブ菌は好中球減少状態では、真皮・皮下組織中でバイオフィームを形成し存在することが考えられた。このモデルは難治性皮膚細菌感染症への抗菌薬治療モデルとなりうるものと思われた。

105 *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm に対するマクロライド剤作用の検討

榎野健司・小林宏行

杏林大学第一内科

目的: マクロライド剤の *P. aeruginosa* Biofilm に対する作用機序を知る目的で、Biofilm の主成分と考えられているアルギン酸に関して、マクロライド剤作用機序の検討を行ったので報告する。

方法: 使用薬剤は、14 員環の Erythromycin (EM), 15 員環の Azithromycin (AZM), 16 員環の Midecamycin (MDM) 及び MDM 誘導体であり同じ 16 員環の CP-4305 を用いた。Biofilm の作製は、mucoid 型 *P. aeruginosa* PT-1578 株を用いて生食寒天上で作製し走査型電子顕微鏡により観察した。菌対アルギン酸定量は、Bitter-Muir 法により行った。アルギン酸合成酵素 CMD 活性測定は、破碎菌体より得た抽出液を用いて UV 法により測定した。

結果及び考察: 今回実験に用いたマクロライド剤の内、マクロライド環より desosaminide あるいは mycaminose が露出している薬剤 (EM, AZM 等) において、① Biofilm 形成に対する抑制作用、② 菌体外アルギン酸産生量の抑制、③ アルギン酸合成酵素 GMD 活性の特異的阻害作用、などが観察された。更に、MDM より mycarose を除いた CP-4305 においても上記と同様の結果が得られた。一方、MDM にはこれら作用はみられなかった。以上の結果から、マクロライド剤の Biofilm 作用機序として、アルギン酸合成酵素 (GMD) 阻害作用にもとずくアルギン酸産生抑制が一つの要因であることが示唆された。また、その阻害活性部位に関しては、マクロライド環に結合した desosaminide あるいは mycaminose が腫瘍な役割を担っていることが構造活性状からも明らかにされた。

106 尿中抗菌薬濃度自動シミュレーターを用いての MRSA biofilm に対する CAM の抗 biofilm 作用の検討

佐野正人・西村昌宏

広瀬崇興・塚本泰司

札幌医科大学泌尿器科

大屋 哲

三共(株)生物研究所

目的: 我々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 simulation する尿中抗菌薬濃度自動シミュレーターを用いて緑膿菌 biofilm に対し、マクロライド系抗菌薬の clarithromycin (CAM) の抗 biofilm 作用により、緑膿菌 biofilm が消失することを報告してきた。今回、我々はこの装置を用いて MRSA biofilm に対しても、CAM が抗 biofilm 作用があるかどうかを検討した。

方法: ガラス玉数十個を入れた個室付き膀胱モデルに MRSA 菌液をいれ、ガラス玉表面に MRSA biofilm を形成させた。抗菌薬作用方法では、vancomycin (VCM, MIC: 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を単独で、1 日 500 mg 1 日 2 回 5 日間、CAM (MIC: 128 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上) を単独で 1 回 200 mg 1 日 3 回 5 日間、さらに別にそれらを併用で 5 日間投与した時の尿中濃度推移を作用させた。抗菌薬を 5 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。抗菌薬作用開始前と後 5 日目にガラス玉表面の走査電顕による観察を行った。

結果と考察: 抗菌薬投与前のガラス玉表面には、走査電顕により MRSA biofilm が形成されていた。VCM 単独作用時では VCM 作用開始後 48 時間目で膀胱モデル内 MRSA は、見かけ上除菌されたが、新しい培地に交換すると、24 時間以内に再増殖を認めた。ガラス玉表面には、MRSA biofilm を認めた。CAM 作用時では、除菌されなかったが、ガラス玉表面には glycocalyx が消失し単個菌となった MRSA を認めた。併用作用では、MRSA は 46 時間目で除菌され、新しい培地に交換後も再増殖を認めなかった。ガラス玉表面には細菌の付着は認めなかった。以上の検討により、MRSA biofilm に対しても、VCM と CAM の併用作用が有効であると考えられた。

107 ラット尿路感染症モデルにおける Levofloxacin の緑膿菌性 biofilm 形成阻害効果

那須良次・藤田竜二・渡辺豊彦

竹中 皇・門田晃一・櫻本耕司

小野憲昭・津川昌也・苦文裕巳

大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

ラット複雑性尿路感染症モデルを用いて Ofloxacin の活性光学異性体である Levofloxacin (LVFX) の緑膿菌性 biofilm 形成阻害効果を検討した。

材料と方法: SD 系雌ラット (5 週齢) を用いた。供試菌は Tryptosoy broth で一夜振盪培養した *P. aeruginosa* 2,126 株 (ムコイド型) である。ペントバルビタール麻酔下に経腹的に膀胱内にシリコンチューブ (4.3×3 mm) を挿入し、ラット膀胱異物モデルを作成した。7 日後に経尿道的に菌浮遊液 0.5 ml (3.1×10⁶ CFU/rat) を接種し、外尿道口を 4 時間クランプし、逆行性感染を惹起させた。治療群は、菌接種 2 日目、4 日目、6 日目、8 日目より LVFX 30 mg/kg を 1 日 2 回、5 日連続で経口投与し、投与終了の翌日シリコンチューブを摘出し、biofilm の状態を観察し非治

療群と比較検討した。

結果: 非治療群では菌接種2日目以降シリコンチューブの表面には *P. aeruginosa* による含む biofilm の形成が確認され、biofilm からは 10^6 CFU 以上の *P. aeruginosa* が検出された。経時的に biofilm は成長し、6日目にはほぼ biofilm が完成していることが確認された。菌接種2日目、4日目から治療を開始した群では、シリコンチューブ表面に結石様物質がごく僅か付着していたが、*P. aeruginosa* は確認されず、LVFX による biofilm の形成抑制が示された。しかし、6日目、8日目から治療を開始した群では biofilm の形成を認めた。Biofilm の培養では *P. aeruginosa* は検出されなかったが、 10^6 CFU 以上の *E. faecalis* が検出された。

108 Biofilm 形成緑膿菌の抗菌剤感受性 —増殖速度の影響—

繁田正信・碓井 亞

広島大学医学部泌尿器科学

小松澤均・菅井基行・杉中秀壽

広島大学歯学部口腔細菌学

目的: biofilm 形成菌の抗菌剤に対する低感受性は glycolyx による薬剤通過障害、増殖速度低下などが主な原因と考えられている。今回我々は biofilm 形成緑膿菌の増殖速度を調節し、抗菌剤感受性に及ぼす増殖速度の影響を検討したので報告する。

材料および方法: 菌は尿路感染症患者から分離された *Pseudomonas aeruginosa* 4,568 株から ethylmethane-sulfonate により得られた leucine 要求性突然変異株 HU 1 を用いた。前培養した HU 1 を 37℃ で 2 時間セルデスクに付着させた後、minimal medium + leucine 0.1 mg/l, 1 mg/l, 10 mg/l および 100 mg/l 内にセルデスクを移し 37℃ にて 7 日間培養した。抗菌剤は PIPC を 1 日目、3 日目または 5 日目より 2 日間連続投与し、biofilm 中の生菌数は 24 時間毎に CFU 法にて抗菌力を判定した。

結果: 開始時の付着菌数はセルデスク 1 枚当たり平均 5.8×10^6 ($n=15$) であった。control 群は leucine 濃度にはほぼ比例して増殖速度が増加した。PIPC 投与群 ($n=3$) では leucine 濃度の高い培地で培養した菌ほど薬剤感受性が高く、逆に leucine 濃度が低い培地ほど感受性が低下していた。すなわち、増殖速度の速い菌ほど PIPC に対する感受性が高かった。

結論: biofilm 形成緑膿菌の抗菌剤感受性に関して、増殖速度の遅延は大きな要因であることが示唆された。

109 人工尿中におけるバイオフィーム緑膿菌に対する抗菌剤の併用

西田盛男・後藤俊弘・中目康彦

山内大司・水間良裕・川原和也

川原元司・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

目的: 留置カテーテルを始め各種の医療用人工材料に付着しバイオフィームを形成した細菌は、宿主の感染防御機構や

抗菌化学療法に抵抗し、難治性感染症となることが知られている。今回、再現性が高く臨床例に類似した *in vitro* 感染モデルを使用し、人工尿中におけるバイオフィーム緑膿菌に対する各種薬剤併用の除菌効果について検討した。

材料と方法: 実験に用いた細菌は、尿路感染症患者由来の緑膿菌 No.02 で、非ムコイド株である。ミューラーヒントンプロース (MHB) で一夜培養した緑膿菌液でテフロンカテーテル内を 30 分満たした後、5% の MHB を含む 10% 人工尿 (希釈人工尿) を 25 ml/h で 48 時間灌流しバイオフィームを形成した。その後各種薬剤を含む希釈人工尿を 48 時間灌流した後、MHB 中でカテーテルを培養し生菌の有無により除菌効果を検討した。

結果: 今回の検討で併用効果が認められた組み合わせは CPFX+CAZ, CPFX+PAPM, PAPM+CAM であり、中でも CPFX と PAPM の組み合わせが最も優れていた。

CPFX+CAM, AMK+CPFX, AMK+EM の併用では単剤で認められた除菌効果が消失し、今後検討が必要と思われる。

EM や Serrapeptase と抗菌剤の併用は電顕上バイオフィームに対して有効に作用する場合があることが示唆されたが、除菌効果の改善は認められなかった。

110 マウスサイトメガロウイルス感染マウスにおける実験的尿路感染症

濱砂良一・村岡敬介・長田幸夫

宮崎医科大学泌尿器科

南嶋洋一

同 微生物

目的: マウスサイトメガロウイルス (MCMV) 感染マウスの膀胱内に細菌を接種し、ウイルス感染と細菌性の尿路感染症との関係を検討した。

方法: MCMV (致死または非致死量) を腹腔内に接種したマウスに、1 日後、細菌を経尿道的に膀胱に接種し、無処理マウスに細菌を接種した群 (コントロール) と尿中生菌数を経時的に比較した。マウスは 6 週齢の雌の ICR マウスを、ウイルスは Smith 株をマウス唾液液で継代培養した強毒 MCMV を、細菌は臨床分離株の *P. aeruginosa* および *E. coli* を用いた。

結果: 致死量の MCMV を腹腔内に接種すると、接種後 5~7 日でマウスは死亡した。*P. aeruginosa* (10^6 cfu) を経尿道的に接種すると、コントロール群は死亡しなかったが、致死量の MCMV を接種したマウスは 5 日までに全例死亡、非致死量の MCMV を接種したマウスでも 80% が死亡し、MCMV 接種群で死亡までの時間の短縮および死亡率の上昇を認めた。また、MCMV 接種群では細菌接種 5 日目以降で、尿中生菌数がコントロール群に比べて多く、排菌が長く持続した。

E. coli (10^7 cfu) を経尿道的に接種しても、細菌の接種の有無で MCMV 投与群の死亡率は変わらなかった。しかし、MCMV 接種群では、コントロール群に比べて尿中生菌数が多く、排菌が長く持続した。

考察: MCMV を接種したマウスでは、実験的な細菌性の

尿路感染症が像悪する現象を見いだした。致死量の MCMV をマウス腹腔に接種すると、好中球およびリンパ球減少を伴う白血球減少をきたす。ウイルスによる感染防御能の低下が、尿路感染症の増悪の一因であろうと考えた。

111 慢性前立腺炎と Fibronectin

宮崎茂典・田中一志・今井敏夫
松井 隆・岡田 弘・荒川創一
守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

目的: 細胞外マトリックスの構成成分である Fibronectin (FN) は細菌の付着に深く関わりを持つと言われている。今回、慢性前立腺炎患者の EPS 中 FN 量を測定するとともに、ラット前立腺炎モデルにおいて前立腺組織中 FN の経時的変化を検討した。

方法: 1. 臨床的検討; 慢性前立腺炎患者 11 例 (慢性細菌性 6 例, 慢性非細菌性 5 例) と健康成人 25 例の VB₁, EPS, VB₂ 中の FN 値を 2 種類のモノクローナル抗体を用いたワンステップ・サンドウィッチ EIA 法にて測定した。2. 基礎的検討 SD 系 8 週齢雄ラットを用い, *E. faecalis* の菌液 0.1 ml (10%/ml) を精管より末梢側に注入し, 前立腺炎モデルを作製した。感染前, 感染 1, 7, 14, 28 日後に前立腺を無菌的に摘出し, 組織学的変化をみるとともに, RNA を抽出し, RT-PCR 法にて FN の mRNA の発現を観察した。

結果: 1. 慢性細菌性前立腺炎患者における FN 値は VB₁ 中 65 ± 24 U/mg · Cr, EPS 中 $1,758 \pm 183$ U/mg, VB₂ 中 $1,039 \pm 364$ U/mg で, 非細菌性ではそれぞれ 79 ± 51 , 258 ± 95 , 205 ± 62 であり, 正常群では 82 ± 31 , 213 ± 72 , 189 ± 56 であった (mean ± S.D.)。2. ラット前立腺の免疫組織染色による検討では, 感染前には FN は腺腔の基底膜上および間質中に軽度認めるのみであるが, 感染 1 日目には間質や腺腔壁などに強陽性を示した。28 日目には慢性炎症像とともに間質や腺腔内などに FN の局在を認めた。3. RT-PCR 法において感染前の前立腺では plasma FN が優勢であるが, 感染 1 日目には cellular FN の増強を認めるようになった。その後は経時的に plasma FN は減少し, cellular FN が優勢となった。

考察: 1. EPS, VB₂ 中の FN 値は慢性細菌性前立腺炎において有意に高値で, その活動性の判定に有用と考えられた。2. ラット前立腺炎モデルにおける検討から, 炎症の慢性化には cellular FN が関与していることが示唆された。

112 T 細胞機能障害マウス実験的腎盂腎炎に対する AMK 治療時の局所免疫応答における IL-2 の影響

堀田 裕・横尾彰文
広瀬崇興・熊本悦明

札幌医科大学医学部泌尿器科学教室

目的: コンプロマイズドホストの感染症の治療に, 抗菌薬とサイトカインの併用が検討されており, サイトカイン併用

時の感染局所の免疫応答の変動を検討することは重要と思われる。そこで我々は, 腎盂腎炎を発症させた T 細胞障害マウスを用いて, AMK 治療時の IL-2 併用による影響を感染局所の免疫応答の点から検討した。

方法: サイクロスポリン 100 mg/kg を計 4 回投与して作製した T 細胞障害マウスに, 大腸菌性上行性腎盂腎炎を発症させ, IL-2 は感染直後より 1 日毎に, AMK は感染 6 時間後に 1 回投与した。正常マウス群と, さらに T 細胞障害マウスを (1) 無治療群 (2) IL-2 投与群 (3) AMK 投与群 (4) AMK, IL-2 併用群の 4 群に分類し, 感染後経時的に腎内細菌数と, 感染局所の免疫応答を検討した。

結果と考察: T 細胞障害無治療群は正常マウス群に比較し, ヘルパー T 細胞と B 細胞の浸潤は低下していた。AMK 単独群は無治療群と比較し, ヘルパー T 細胞と B 細胞の浸潤に変動は認めなかったが細菌数と好中球浸潤の減少を認めた。これに対し, IL-2 単独群と併用群では, 無治療群, AMK 単独群に比較し感染 3 日以降ヘルパー T 細胞と B 細胞の浸潤が増加し, IL-2 投与によるヘルパー T 細胞, B 細胞の活性化作用が認められた。さらに併用群は IL-2 単独群に比べ AMK による除菌のためか, 細菌数と局所への好中球浸潤が減少していた。したがって, T 細胞障害宿主の感染症に対する IL-2 の治療投与は, 有効であることが示唆された。

113 cefozopran の *E. faecalis* に対する抗菌力と子宮溜膿症モデルにおける治療効果

三嶋廣繁・川添香子

和泉孝治・玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科

伊藤邦彦

岐阜市民病院産婦人科

目的: *E. faecalis* は複数菌感染症において重要な役割を果たしている。我々は, *E. faecalis* の臨床分離株に対する抗菌力およびラット子宮溜膿症モデルにおける *E. faecalis* による複数菌感染に対する cefozopran (CZOP) の効果を検討した。

方法: 最近 2 年間に産婦人科感染症から分離された *E. faecalis* 30 菌株に対する MIC 値を化学標準法により測定した。また, ラット子宮溜膿症モデルを用いて, *E. faecalis* と *B. fragilis*, *E. faecalis* と *P. bivia* による複数菌感染を惹起させた後, CZOP 40 mg/kg, 1 日 2 回または 1 日 4 回, 5 日間, 経静脈投与した。治療効果の判定には, 子宮病理組織像, 子宮腔内の生菌数を用いた。さらに CZOP 20 mg/kg 静脈投与時のラット性器組織移行についても検討した。

成績: CZOP は MIC₅₀: 6.25 μg/ml, MIC₉₀: 50 μg/ml と既存のセフェム剤のなかでは *E. faecalis* に対して比較的良好な部類の抗菌力を示した。また, いずれの複数菌感染においても, CZOP 40 mg/kg, 1 日 2 回投与群では有意な治療効果は得られなかったが, CZOP 40 mg/kg, 1 日 4 回投与群では有意な治療効果が得られた。

結論: *E. faecalis* による複数菌感染に対して CZOP を投与する場合には, 投与量の増加, 投与回数増加を考慮する

必要があると考えられた。

114 MRSA のマウス腸管内定着モデルにおける cefozopran の定着阻止および除菌効果

加藤直子・小此木研二

武田薬品創業第三研究所

目的: 院内感染原因菌のひとつである MRSA は、入院患者の鼻腔や消化管内にしばしば定着しており、患者の抵抗力が低下した時には重篤な MRSA 感染症の起因菌となりうる。そこで我々は、鼻腔内接種による MRSA のマウス腸管内定着モデルを用いて、各種抗菌薬の MRSA 定着過程および定着後におよぼす影響について比較検討した。

方法: 5 週齢の ICR マウスに 200 mg/kg の cyclo-phosphamide を腹腔内投与した 3 日後に 10^7 CFU の MRSA N 133 を点鼻接種し、接種翌日から (腸管内定着過程)、または接種 7 日後から (定着後) 20 mg/kg の抗菌薬を各々 1 日 2 回 3 日間皮下投与した。投薬前後に盲腸内菌数と相関する糞中の菌数 (第 42 回化療西日本総会) を測定し、腸管内菌数レベルを推測した。糞中の菌数は、gentamicin 20 μ g/ml および kanamycin 20 μ g/ml を含有したマンニット食塩培地で定量的に検出した。なお、食糞を避けるためにマウスは床が金網のケージで飼育した。

結果および考察: MRSA の定着過程に cefozopran (CZOP) を投与すると、MRSA の腸管内定着が阻止され、定着後投与でも MRSA 数が有意に減少した。Imipenem, ceftazidime は、定着過程では阻止効果を示さず、定着後の MRSA に対して CZOP より弱い除菌作用を示したのみであった。Ampicillin, ceftizoxime, latamoxef は定着阻止作用も定着後の除菌作用も示さなかった。

以上の結果から、マウス腸管内定着モデルにおいて CZOP は MRSA 定着阻止効果および定着後除菌効果を持っていることが示唆された。

115 FOM+PAPM/BP 時間差攻撃療法と最強療法の基礎と臨床

林 泉¹⁾・桜井雅紀¹⁾

稲村延子²⁾・塩谷讓司²⁾・

¹⁾ 癌研究会附属病院内科, ²⁾ 同 中央検査部

目的: FOM と PAPM/BP の時間差攻撃療法の有用性について基礎的・臨床的に検討する。MRSA を含む感染症に ABK を加える検討を行う。

方法: [基礎] ① MRSA, *P. aeruginosa* に対する FIC index ② time killing curve: MRSA に対し sub MIC の FOM に 1 時間接触後に PAPM 1/2~1/8 MIC をチャレンジし、経時的に生菌数をしらべ log reduction で比較した。③ FOM 培地: FOM 50 μ g/ml 添加培地に *P. aeruginosa*, MRSA を培養し、1h 後に PAPM のディスクを乗せ、阻止円の大きさ、耐性菌の出現などを観察した。[臨床] 担癌患者 34 例の重症感染症 (肺炎 17 例など) に FOM 2 g one shot i.v. を行い、60 分後に PAPM/BP 500 mg を 1 日 2 回 60 分間 D.I. した。MASA を含む感染症には ABK 100 mg を

FOM のあとに 30 分 D.I. で加えた。はじめの 3 日間ハイドロコーチゾン 300 mg を加えた。

結果: [基礎] ① 20 株の MRSA に対し相乗効果 80.0%, 相加効果 20% を示し、同時に分離された *P. aeruginosa* 20 株では相乗効果 30.0%, 相加効果 70.0% を示した。② MRSA に対し 1/16 MIC の FOM を接触後 1/2 MIC の PAPM を加えた場合、6 時間後に菌量は 1/100 に減少した (log reduction 2)。③ MRSA, *P. aeruginosa* 共にすべて FOM 添加培地の阻止円が大きかった。24 時間後でも阻止円の中に新たなコロニーは出現しなかった。[臨床] 時間差攻撃療法の有効率 96.2% (着効率 50.8%) 最強療法 8 例の有効率 100% であった。両者合わせると有効率 33/34 = 97.1% である。MRSA に対する細菌学的効果は消失 2, 菌交代 1, colonization 化 5, 除菌率は 3/8 = 37.5% であった。本療法による副作用は認められなかった。臨値の異常変動が 10 例に見られた。GPT などの上昇 6, BUN 上昇 1, 血糖値上昇 1, BUN と血糖値上昇 1 であったが、いずれも軽度、一過性であり、治療中止例はなかった。

116 Roxithromycin (RXM) の臨床的至適投与方法に関する検討

古賀宏延・宮本潤子・平 和茂

朝野和典・賀来満夫・河野 茂

原 耕平

長崎大学医学部第二内科

目的: 抗菌薬の臨床における至適投与方法は、その体内動態や nontoxic effect (PAE) などを参考にして決定される。今回私達は RXM を含むマクロライド薬に関して、*in vitro* の PAE や *in vivo* における 1 日 1 回投与方法の有用性を検討し、臨床における投与方法の参考とした。

方法: 1) *in vitro* の PAE: *S. aureus* を用いて、EM, CAM, RXM, AZM, RKM, OFLX の MIC および PAE を測定した。また、5 MIC と 10 MIC を作用させた時の killing curve を各薬剤間で比較検討した。2) *in vivo* (マウス) での RXM の投与回数検討: DDI 計 SPF で、体重 20 g 前後の 6 週令の雄マウスを用いて、*S. aureus* の血行性肺感染モデルを作成し、RXM の 1 日 1 回投与群 (10 mg/kg と 20 mg/kg) と 2 分割投与群での肺内菌数の推移を比較検討した。

結果: 各薬剤の *S. aureus* に対する 2 MIC 作用時の PAE (時間) は、EM 2, CAM 3.9, RXM 1.4, AZM 1.7, RKM 2.5, OFLX 1.3 であった。また、*S. pyogenes* に対する PAE は、EM 1.8, CAM 2.6, RXM 2, AZM 0.6, RKM 3.3, OFLX 1.5 であった。一方、5 MIC と 10 MIC での killing curve の検討では、14 貝環および 15 貝環マクロライドは静菌的作用を示したが、RKM と OFLX は殺菌的作用を示した。また、マウスでの 1 日 1 回投与方法の検討では、1 回投与と 2 分割投与で有意差はみられなかった。

考察: 抗菌薬の投与方法を検討する際には、薬剤の体内動態、PAE、患者の compliance などを考慮して決定する必要がある。今回検討した RXM に関しては、1 日 1 回投与と 2 分割投与での有意差はみられなかったことから、今後臨床での同

様の検討が期待された。

117 感染症治療時における cefodizime (CDZM) の作用機序に関する検討

宮井正博

岡山市立市民病院内科

目的: 感染症治療時における cefodizime (CDZM) の作用機序を検討する目的で, CDZM 投与前後の白血球数・血液像, リンパ球サブセット, natural killer (NK) 活性, 好中球貪食能・殺菌能を測定した。

対象症例: 各種感染症を有する 63 症例。

方法: CDZM 投与前, 投与後 1 週間で, 白血球数・血液像, リンパ球サブセット (CD-3, 4, 8, 57, HLA-DR), NK 活性, 好中球貪食能・殺菌能を経時的に測定した。リンパ球サブセット, 好中球貪食能・殺菌能の測定はフロー・サイトメトリーで, NK 活性の測定は⁵¹Cr リリース・アッセイで行った。

結果: 結論: 1) 白血球数および好中球比率 (好中球数) は, 投与前には白血球数 $7,467 \pm 3,781/\mu\text{l}$, 桿状球 $5 \pm 3\%$ ($413 \pm 451/\text{ul}$), 分葉球 $63 \pm 16\%$ ($4,963 \pm 3,289/\text{ul}$) から投与後それぞれ, $6,525 \pm 2,963/\text{ul}$, $5 \pm 3\%$ ($359 \pm 553/\text{ul}$), $57 \pm 14\%$ ($3,848 \pm 2,295/\text{ul}$) へと減少した。これは感染症の改善に伴うものと考えられた。2) リンパ球は $21 \pm 13\%$ ($1,372 \pm 900/\text{ul}$) から $28 \pm 12\%$ ($1,661 \pm 836/\text{ul}$) へと増加した。リンパ球サブセット, NK 活性に関しては CD-4 陽性細胞, CD 4/8 比の増加を認め, CDZM によるリンパ球系, とくに effector cell の賦活作用を示唆するものと考えられた。3) 貪食能・殺菌能は投与前 $86.93 \pm 7.96\%$, $76.41 \pm 15.3\%$ から投与後それぞれ $87.26 \pm 7.12\%$, $76.55 \pm 12.43\%$ へと微増した。以上より CDZM は細菌に対する直接作用のみならず, リンパ球特に effector cell の賦活や好中球貪食能・殺菌能の増強を通じて作用するものと考えられた。

118 尿路感染症における尿中白血球化学発光

大岡均至・岡田 弘・今井敏夫
松井 隆・宮崎茂典・荒川創一
守殿貞夫

神戸大学泌尿器科

片岡陳正

神戸医療技術短期大学

目的: 尿路感染症における, 尿中白血球の感染治療への関与を検討するために, 尿路臨床分離株を白血球を反応させた際の菌種間の化学発光の比較, および pH・浸透圧の化学発光に与える影響につき考察した。

方法: PMN は, 同一健康ドナーの末梢血より分離し, $1 \times 10^6/\text{ml}$ に調整した。使用菌株は, 尿路感染症患者より分離された, *E. coli* 5 株, *P. aeruginosa* 2 株, *E. faecalis* 1 株の計 8 株で, 各々 $6.6 \times 10^6/\text{ml}$ に調整し HBSS に浮遊させ, 細菌と PMN を 10:1 となるように混和した。発光試薬としては, luminol を用いた。pH の影響は HBSS の pH を

$5 \cdot 7.3 \cdot 9$ の 3 点で検討し, 浸透圧の影響は HBSS 中の NaCl 濃度か Urea 濃度を変化させて検討した。Opsonization は同一ドナー凍結保存血清を用い, 1,251 Luminometer (BioOrbit 社製) で化学発光 (LDCL) 量を 200 分間観察した。

結果: 各菌種とも pH が高いほど, LDCL は亢進する傾向にあり, 特に腸球菌で顕著であった。各菌種とも浸透圧が上昇するほど, LDCL は抑制され, 腸球菌よりも緑膿菌, 大腸菌で著名であった。また, 高浸透圧による LDCL 抑制作用は, NaCl 濃度による影響が Urea 濃度による影響よりも強かった。

考察: 各菌種に対する顆粒球の殺菌能は, 種々の程度に pH, 浸透圧の影響を受ける事が示された。しかし, 殺菌能に影響を及ぼす他因子の影響も踏まえ, さらに菌種・菌株を増やし検討を進めていく必要がある, と思われた。

119 抗ウイルス薬のヒト食細胞機能に及ぼす影響

斧 康雄・青木ますみ・徳村保昌
大谷津功・杉山 肇・伊藤 匡
加藤淳子・西谷 肇・国井乙彦
宮下英夫・木村 哲

帝京大学第二内科, 社会保険中央総合病院内科

目的: 抗ウイルス薬のヒト食細胞機能に及ぼす影響に関してはまだ十分に検討されていない。

今回, 食細胞の活性酸素産生能に及ぼす抗ウイルス薬の影響を化学発光 (CL) 法を用いて検討した。

方法: 薬剤は, 抗 HIV 薬 3 剤 (AZT, ddI, ddC) と, aciclovir (ACV), ganciclovir (GCV) を用い, 食細胞は健康成人由来の, 好中球, 単球及び培養液 (MEM) で 10 倍希釈した全血を用いた。CL の測定は, 好中球 (5×10^6 cells), 単球 (1×10^6 cells) 及び全血に, 各種薬剤を 1, 10, 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度となるように添加し, ルミノール存在下に 10 分間, 37°C で保温後, zymosan, PMA, ルミスフェアーを刺激物として, 20 分間の CL を測定した。CL 活性の評価は, 20 分間の CL 積算値で示し, 薬剤添加群の CL 値を薬剤無添加群 (コントロール) の CL 値で割って, 百分率で評価した。

成績: 今回検討した薬剤は, 検討した 1~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度において, 食細胞の CL 反応に有意な影響を及ぼさなかった。また, ルミスフェアーを用いた食細胞内の活性酸素生成能にも影響は見られなかった。

これらの薬剤は, 食細胞機能の低下が報告されている AIDS 患者の zymosan 刺激時の全血 CL 活性にも影響を与えなかった。

考察: 上記の抗ウイルス薬使用中に, 好中球数の減少がみられ問題となることがあるが, 好中球や単球の殺菌能の指標となる活性酸素産生能には *in vitro* において toxic な作用を示さないことが明らかになった。さらに, *in vivo* における影響についても検討が必要と思われる。

120 各種抗生剤の肺炎球菌に対する抗菌力

小林芳夫・内田 博

慶應義塾大学・中央臨床検査部

目的: 最近多くの施設に於てペニシリン低感受性/耐性肺炎球菌の分離株数の増加が指摘されている。そこで慶應義塾大学病院の臨床分離肺炎球菌のうちペニシリン低感受性/耐性肺炎球菌の占める割合および分離菌に対する各種抗生剤の抗菌力を検討する事とした。

材料と方法: 分離頻度の検討には慶應義塾大学病院において1994年1年間に臨床材料より分離同定されKirby-Bauer法によりMIPICの薬剤感受性検査が施行されている肺炎球菌を対象とした。MICの測定は日本化学療法学会標準法による微量液体希釈法でおこなった。使用菌株は1994年臨床材料由来の54株を使用した。供試薬剤としてPCG, MIPIC, ABPC, CCL, CPDX, CFDN, CDTR, IPM, PAMP, VCM, FOM, TFLX等24薬剤を使用した。

成績: MIPICの薬剤感受性試験が施行されていた223株中MIPIC耐性株は82株であったがPCGに耐性と判定された株は僅か5株に過ぎなかった。MICではPCGは肺炎球菌54株に対して0.008から4 µg/mlまで幅広く分布して0.125から0.5 µg/mlに5株また1から4 µg/mlに16株が分布しこれら21株がペニシリン低感受性/耐性肺炎球菌と考えられた。これら肺炎球菌に対する各種薬剤のMICであるがIPMでは0.004から0.5 µg/mlにPAMPでは0.004から0.25 µg/ml, VCMでは0.063から0.5 µg/mlに分布していた。経口セファロsporin系抗生剤ではCCLのMICは0.25から128 µg/ml以上CPDXでは0.008から4 µg/ml, CFDNでは0.016から8 µg/ml, CFTMでは0.008から4 µg/ml, CDTRでは0.004から1 µg/mlでありCDTRが最も優れていた。PCGのMICが0.125から4 µg/mlである21株に対するCDTRのMICは0.032から1 µg/mlであった。

結論: 慶應義塾大学病院において1994年に分離した肺炎球菌223株中82株36.7%がペニシリン低感受性/耐性肺炎球菌と考えられた。これらの低感受性/耐性株に対してCDTRは比較的良好な抗菌力を示した。

121 肺炎球菌の薬剤感受性の現況

—熱研内科及び関連5施設の比較—

渡辺貴和雄・力富直人・永武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的: 近年, 世界的に耐性肺炎球菌の増加が問題となっている。本菌の耐性化の現況と施設間の差異を検討することは, 本菌感染症に対する適切な化学療法指針を提供する上で大きな意味がある。今回私共は, 当科を含む6施設で呼吸器感染症の病原性明確な肺炎球菌の各種薬剤に対する感受性を測定したので報告する。

材料及び方法: 1) 肺炎球菌の菌株は, 1993年1月~1994年12月までに呼吸器感染症の喀痰より分離された病原性明確な252株を対象とした。2) 参加施設は, 長崎大学熱研内科, 壱岐公立病院, 長崎労災病院, 国立療養所川棚病院,

杏林病院, 田川市立病院の6施設である。3) 本菌の薬剤感受性測定に際しては, 熱研内科にて一括して行ない, 測定法は, 本学会標準法に準じて5%馬血液加寒天平板希釈法で行なった。4) 各薬剤の耐性基準は, 便宜的にβ-ラクタム剤は, 0.2~1.56 µg/mlを軽度耐性菌, ≥3.13を耐性とし, CP ≥ 6.25 µg/ml, MINO ≥ 1.56及びEM ≥ 0.78 µg/mlを耐性とした。

成績及び考察: 6施設間での耐性菌の割合はABPCで60%~20%であり, その内軽度耐性菌, 耐性菌夫々は42%~20%, 22%~4%認められ, 施設間に大きなバラツキが見られた。CTMでは83%~30%でその内軽度が42%~6%, 耐性菌33%~6%と本剤に於いてもABPC同様大きなバラツキが見られ, CMX, IPMに於いても夫々軽度耐性菌は67%~21%, 40%~4%とβ-ラクタム剤に対し, 明らかな増加傾向の見られる施設が確認された。この背景については調査中である。又CPでは67%~26%, MINOで81%~54%, EMで60%~30%に見られ, この3剤に対する耐性菌は, この数年殆んど変化が無い。交差耐性の検討ではABPCを中心に見るとABPC+CTMが90%, ABPC+CP 37%, ABPC+MINO 83%, ABPC+EM 52%であった。本菌の耐性化には充分な鑑視が重要である。

122 肺炎球菌に対するβ-lactam剤を中心とした各種抗菌剤の感受性

塩谷諱司¹⁾・林 泉²⁾稲村延子¹⁾・桜井雅紀²⁾¹⁾ 癌研究会附属病院細菌室, ²⁾ 同 内科

目的: 本邦において1980年代後半よりペニシリン耐性肺炎球菌が報告されるようになり, MRSAのように院内感染としての問題はないものの, その増加が懸念される。今回, β-lactam剤を中心とした各種抗菌剤の感受性の検討を行ったので報告する。

方法: 1994年に当院および関連施設で検出された肺炎球菌24株を対象にした。使用薬剤はPCG, ABPC, CDTR-PI, CPDX-PR, CFTM-PI, CFDN, CCL, FOM, CAM, OFLXおよびMINOの計11薬剤である。薬剤感受性は本学会標準法(微量液体希釈法)により実施した。また, β-lactamase産生も検討した。

結果: PCGのMIC値は, 0.1 µg/ml未満の感受性株が13株(54.2%), 0.1~2.0 µg/mlの中等度耐性株が10株(41.6%), 2.0 µg/ml以上の耐性株が1株(4.2%)であった。また, この基準をそのまま他の薬剤に当てはめるとABPC: 50.0%, 45.8%, 4.2%, CDTR-PI: 54.2%, 45.8%, 0.0%, CPDX-PR: 29.2%, 70.8%, 0.0%, CFTM-PI: 50.0%, 50.0%, 0.0%, CFDN: 33.3%, 54.2%, 12.5%, CCL: 4.2%, 58.3%, 37.5%, FOM: 0.0%, 4.2%, 95.8%, CAM: 37.5%, 20.9%, 41.6%, OFLX: 4.2%, 87.5%, 8.3%, MINO: 4.2%, 20.9%, 75.0%であった。β-lactamase産生は1株もなかった。

結論: β-lactam剤に対して, 中等度耐性~耐性の肺炎球菌が多く見られた。マクロライド, キノロン, テトラサイク

リンの耐性株の頻度も高いと思われた。今後もβ-lactam 剤への耐性化が進むことが予想されるため注意が必要である。

123 全国各地から収集された肺炎球菌の疫学的解析 (第2報)

紺野昌俊

ペニシリン耐性肺炎球菌研究会代表

帝京大・医学部

清水喜八郎¹⁾・生方公子²⁾・村木智子²⁾
 五十嵐厚美²⁾・旭 泰子²⁾・吉田 繁³⁾
 清水義徳³⁾・秋沢宏次³⁾・上原信之⁴⁾
 高橋俊司⁵⁾・藤田晃三⁶⁾・斉藤芳彦⁷⁾
 高橋長一郎⁸⁾・岩田 敏⁹⁾・能登谷隆¹⁰⁾
 富谷千恵子¹⁰⁾・佐藤吉杜¹¹⁾・川島儀平¹¹⁾
 長谷川裕美¹²⁾・鈴木葉子¹²⁾・土田章江¹³⁾
 目黒英典¹⁴⁾・丸山英行¹⁵⁾・砂川慶介¹⁶⁾
 小坂 諭¹⁷⁾・佐藤紀之¹⁷⁾・小林芳夫¹⁸⁾
 内田 博¹⁸⁾・南 志保¹⁹⁾・稲松孝思²⁰⁾
 畠山 勤²⁰⁾・奥住捷子²¹⁾・小栗豊子²²⁾
 西部波江²³⁾・田中孝志²³⁾・川上小夜子²³⁾
 田島 剛²⁴⁾・和田光一²⁵⁾・高野 繰²⁶⁾
 尾崎京子²⁶⁾・大門良男²⁷⁾・牧野栄美子²⁸⁾
 西山泰暢²⁹⁾・犬塚和久³⁰⁾・浅利誠志³¹⁾
 田原和子³¹⁾・森川嘉郎³²⁾・板羽秀之³³⁾
 佐々木恵美³⁴⁾・藤上良寛³⁵⁾・永富陸美³⁶⁾
 大成 滋³⁷⁾・櫻山誠也³⁸⁾・黒川幸徳³⁹⁾
 国広誠子⁴⁰⁾・根ヶ山清⁴¹⁾・村瀬光春⁴²⁾
 宮本仁志⁴²⁾・竹森紘一⁴³⁾・本廣 孝⁴⁴⁾
 阪田保隆⁴⁴⁾・津村直幹⁴⁴⁾・山田 孝⁴⁴⁾
 山田秀二⁴⁴⁾

¹⁾北里研究所, ²⁾帝京大・医・臨床病理, ³⁾北大・医・付属病院検査部, ⁴⁾札幌医大・付属病院検査部, ⁵⁾札幌市立病院検査部, ⁶⁾旭川医大・小児科, ⁷⁾弘前大・医・付属病院検査部, ⁸⁾山形大・医・付属病院検査部, ⁹⁾国立霞ヶ浦病院小児科, ¹⁰⁾同 検査科, ¹¹⁾総合太田病院小児科, ¹²⁾東京女子医大第二病院・三郷健和病院小児科, ¹³⁾同 検査部, ¹⁴⁾帝京大・付属市原病院小児科, ¹⁵⁾同 検査部, ¹⁶⁾国立東京第二病院小児科, ¹⁷⁾同 臨床検査科, ¹⁸⁾慶應大付属病院・中央臨床検査部, ¹⁹⁾東京女子医大・付属病院中央検査部, ²⁰⁾東京都老人医療センター, ²¹⁾東大・医・付属病院中央検査部, ²²⁾順天堂大・医・付属病院中央検査部, ²³⁾帝京大学・医・検査部, ²⁴⁾博慈会小児科, ²⁵⁾新潟大・医・第2内科, ²⁶⁾同 検査部, ²⁷⁾富山医科薬科大・付属病院検査部, ²⁸⁾社会保険勝山病院検査部, ²⁹⁾名城病院検査部, ³⁰⁾愛知県更生病院・検査部, ³¹⁾阪大・医・付属病院中央検査部, ³²⁾淀川キリスト教病院小児科, ³³⁾広大・医・付属病院中央検査部, ³⁴⁾広島市民病院検査部, ³⁵⁾県立広島病院検査部, ³⁶⁾広島市立安佐市民病院検査部, ³⁷⁾済生会広島病院小児科 (なかふかわ小児科), ³⁸⁾同 検査部, ³⁹⁾川崎医大・付属病院中央検査部, ⁴⁰⁾山口県立中央病院検査部, ⁴¹⁾香川医大・医・付属病院検査部, ⁴²⁾愛媛大・医・付属病院中央検査部, ⁴³⁾九大・医・付属病院検査部, ⁴⁴⁾久留米大・医・小児科

発足2年目の「ペニシリン耐性肺炎球菌研究会」に参加各施設から送られてきた1,283株の肺炎球菌を対象とし、これらが分離された患者背景と分離菌の血清型別、ならびに各種抗菌薬に対する感受性の測定を行った。

PRSPの検出率は昨年とほぼ同率の40.3%であったが、0.25 μgにブレイクポイントがみられ始め、明瞭な2峰性になりつつあることが示された。検査材料別にPRSPの分離率をみた成績では、喀痰由来では少なく、咽頭や耳漏、および血液由来でその頻度が高かった。また、PRSPは小児で検出率が高く、成人で低率であった。

血清型別では感性菌は6型が多いものの、様々な型に分類されたのに対し、PISPでは、6, 19, 23型がほぼ同率、PRSPではさらに6型が少なく、19と23型に極端に片寄っていた。全国的に広まっているPRSPは19あるいは23型であると推測された。検出された菌の血清型と検査材料との関係を見ると、鼻腔や咽頭由来では6, 19, 23型が同率であったが、喀痰由来では6型が少なく3型が見られ、しかも型別不能株の比率が他の検査材料に比して多い傾向がみられた。血液、髄液、胸水由来58株では6型が圧倒的に多く、その他に14型や3型がみられ、すべて型別可能であった。耳漏では耐性菌が多いことから推測されるように、ほとんどが19型であった。

収集菌株の薬剤感受性成績では、注射用β-ラクタム系薬の中ではPAPMが最も優れ、90%以上の株が0.125 μgで発育が阻止されていた。経口β-ラクタム系薬ではCefditrenとFaropenem (SY 5555)が0.5 μgで90%以上の菌の発育を阻止し優れていた。しかしながら、MICはかなり幅広く分布していた。EM耐性菌の2/3はRKMに感性であった。ニューキノロン系薬は1峰性の分布ではあったが、耐性菌と思われる菌株が0.7%程存在していたことが注目される。

124 ペニシリン耐性肺炎球菌の各種薬に対する感受性成績

山崎 透・一宮朋来・竹岡香織
 宮崎吉孝・河野 宏・長岡博志
 永井寛之・橋本敦郎・後藤陽一郎
 那須 勝

大分医科大学第二内科
 立川良昭・中野忠男
 菅原弘一・伊東盛夫
 同 附属病院検査部

目的: 近年多くの施設からペニシリン耐性肺炎球菌の分離率の増加が指摘されている。今回私達は、最近の当院検査部から分離されたペニシリン耐性肺炎球菌の各種抗菌薬に対する感受性を検討し、報告した。

方法: 1992~94年までに当院検査部にて分離された肺炎球菌を微量液体希釈法により薬剤感受性を検討し、PCGに0.125 μg/ml以上かつABPCに0.25 μg/mlのMIC値を示すペニシリン耐性株48株について他剤に対する感受性を測定し比較した。

結果: ペニシリン耐性肺炎球菌は、1991年9.0%、92年17.1%、93年14%、94年24.6%と増加していたが、年

度ごとの耐性度の違いはみられなかった。各種抗菌薬の MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) は、PCG 0.5/2, ABPC 1/2, CCL > 4/> 4, CPDX 1/2, CFDN 1/2, CDTR 0.13/0.5, CFTM 0.5/1, CTM 1/4, CZX 0.25/4, EM 1/> 1, CAM 2/> 4, CLDM ≤ 0.13/> 16, OFLX 1/2, FOM > 4/> 4 であった。MIC 値 1 μg/ml 以上/2 μg/ml 以上の株は、CCL 94/71, CPDX 52/25, CFDN 60/40, CDTR 0/0, CFTM 25/0, CTM 63/35, CZX 23/21 % であり、EM 1 μg/ml 以上 54.2 %, 4 μg/ml 以上 25 %, CAM 1 μg/ml 以上 81.2 %, 2 μg/ml 以上 52.1 %, CLDM 1 μg/ml 以上 27.1 %, MINO 1 μg/ml 以上 89.1 %, OFLX 4 μg/ml 以上 4.2 % であった。入院・外来由来別では、感受性に差はみられなかった。菌株により薬剤感受性相関が異なる場合があった。

結語: ペニシリン耐性肺炎球菌の増加傾向がみられ、今後とも検出状況、耐性化の動向に注視する必要がある。本菌感染症の治療薬の選択には薬剤感受性検査が必須である。

125 当院におけるペニシリン低感受性肺炎球菌の検討

岳中耐夫・志摩 清・竹下善一*

熊本市市民病院呼吸器科, *同 中央検査部

目的: 近年、ペニシリン低感受性肺炎球菌は増加傾向にあり、臨床的に問題となってきている。今回熊本市市民病院における 1991 年から 1995 年 4 月までの変化を経時的に比較検討した。また、低感受性肺炎球菌による髄膜炎症例と肺炎より敗血症を併発した症例を経験したので報告する。

方法: 1991 年から 1995 年 4 月までに当院を受診した患者より分離された肺炎球菌の抗菌剤感受性を検討した。最小発育阻止濃度 (MIC) は NCCLS 法に準じて測定した。

結果: 1991 年より経時的に低感受性菌は増加していた。(9.2 % → 16.7 % → 22.4 % → 30.8 %) ABPC の MIC 0.25 ~ 0.5 μg/ml 程度の低感受性株の増加が著明であり 4 μg/ml 以上の高度耐性株は 2/282 であった。

1994 年 ~ 1995 年 4 月までに経験した 10 症例の検討を行ない、高齢者や基礎疾患を有する者が多かった。2 症例を提示した。

症例 1: 26 才, 男性, 髄膜炎。20 才より慢性腎不全にて透析中であつたが中耳炎を併発し、その後より意識障害を認め入院。髄液より ABPC 低感受性肺炎球菌を検出した。CTX 及び IPM/CS の併用療法で軽快した。

症例 2: 71 才, 男性, 肺炎 → 敗血症。入院より約 1 週間後に肺炎球菌を検出するも感受性不明のまま治療し、約 3 週後に血液培養より低感受性菌を検出した。治療の遅れもあり、低感受性株としての判定に対して十分な治療ができず反省された症例であった。

考察: ペニシリン低感受性肺炎球菌は増加傾向にあり当院でも 1991 年以来、経時的に増加し 1994 年は 30.8 % の高率であった。他の β-ラクタム剤の抗菌力低下も認められており、これら患者の治療には十分な注意を要するものと考えられる。

126 ペニシリン耐性肺炎球菌の PBP 2 X 遺伝子 (pbp X) の解析

田中二期・田村 淳・神谷早紀子
原 哲郎・荒明美奈子・河原條勝己
吉田 隆

明治製菓 (株) 薬品総合研究所

目的: 我々は、最近日本で分離されている PRSP の多くは PBP 2 B 遺伝子中に欧米型の耐性ブロック (class B タイプ) を有していることを transpeptidase domain 全域の塩基配列の解析から明かにした (第 23 回薬剤耐性菌シンポジウム, 1994 年)。

ここでは、PBP 2 B と並んで β-ラクタム系薬剤耐性に関与するとされている PBP 2 X 遺伝子 (pbp X) の構造を、当研究所で得られた試験管内耐性獲得株と臨床分離株について調べ、感受性株と比較する事によりその特徴を解析した。

材料および方法: PRSP, PSSP はおもに 1989 年以降に日本で分離された株を用いた。試験管内耐性獲得株は、CFIX の 24 代継代により MIC 値が 0.20 ~ 6.25 μg/ml に上昇した株 (IP 692 CFIX') を用いた。各菌株の pbp X は、Laible らの文献をもとにプライマーを作製し、PCR 法により増幅後、Dideoxy 法により塩基配列を決定した。

結果および考察: 試験管内耐性獲得株の pbp X 中には親株と比較し数ヶ所に点変異が認められ、これらによるアミノ酸の置換が PBP の結合親和性低下をもたらす原因であることが示唆された。また、本置換様式は Laible らが報告している CTX 試験管内耐性獲得株の 1 つと類似していることが明らかになり、セフェム系薬剤に対する親和性低下にとって重要であることが示唆された。一方、臨床分離株の pbp X の変異は、試験管内耐性獲得株の変異様式とは異なり、その遺伝子中に共通した幾つかの変異ブロックがモザイク状に存在していることが確認され、PBP 2 B の場合と同様に近縁の他の菌種からの遺伝子組み換え (interspecies recombination) が起きている可能性のあることが示唆された。さらに、この変異様式は分離株間で高い相同性が認められた事から、現在日本で分離される PRSP は共通の遺伝的背景を持った株が伝播し流行している可能性のあることが示唆された。この現象は欧州等で分離される PRSP の pbp X の変異がパリエーションに富んだものであるという報告と異なり、日本の PRSP の特徴であると考えられた。

127 ペニシリン耐性肺炎球菌の薬剤感受性および penicillin-binding proteins に関する検討

田場秀樹・當山真人・宮城 啓
豊田和正・新里 敬・斎藤 厚
琉球大学医学部第一内科
仲宗根勇・平良真幸
草野展周・外間政哲

琉球大学医学部附属病院検査部

目的: 近年、本邦においてもペニシリン耐性肺炎球菌の分離が増加しつつあり、耐性化の一要因として penicillin-binding proteins (PBPs) の変化が示唆されている。そこで、当院において分離されたペニシリン感受性株および耐性株について、薬剤感受性および PBPs に関する検討を行ったので報告する。

材料と方法: 1994年1月~12月に当院検査部にて分離された肺炎球菌(臨床分離株)を対象として、微量液体希釈法により薬剤感受性試験を行った。PCGに対する耐性度の判定はNCCLSの基準に従い、感受性株(PSSP)、中等度耐性株(PISP)、および高度耐性株(PRSP)に分類した。

またPBP遺伝子の変化を検出するために、PBP 2 Bおよび2 X遺伝子の変異領域を増幅することのできるプライマーを作成してPCRを施行し、得られた増幅産物をアガロースゲル電気泳動法により確認した。

結果: 1994年に分離された肺炎球菌79株のうち、45株(57%)がペニシリン耐性肺炎球菌と判定された。またPCR法によりPISP 10株、PRSP 7株、およびPSSP 30株のPBP遺伝子の変化を検討した結果、PISPの80%が変異PBP 2 X遺伝子陽性であり、PRSPでは全ての株で変異PBP 2 B遺伝子が認められていた。一方PSSPでも変異PBP 2 X遺伝子が陽性となる株が存在することが確認された。

考察: β -ラクタム系抗菌薬に対する耐性獲得にはPBPの変化が重要な役割を演じており、特に耐性化の初期段階ではPBP 2 X遺伝子の変化が関与している可能性が考えられた。

128 当院における臨床分離緑膿菌(尿路)の分離状況と薬剤感受性について

今井敏夫・田中一志・宮崎茂典
松井 隆・荒川創一・守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

目的: 1984年~1993年の尿中緑膿菌について、その分離率の年次的変遷を泌尿器科外来・入院患者別に比較検討した。また、当院および関係病院施設において、最近尿路より分離された緑膿菌について、ニューキノロン薬を中心にMICを測定し、薬剤感受性を検討した。

対象と方法: 1984年~1993年の10年間に当院泌尿器科外来・入院患者の尿検体より 10^4 CFU/ml以上分離された緑膿菌の分離率をそれぞれ比較検討した。また、当院および関係病院施設において、1992年から1994年の間に尿路より分離された緑膿菌107株について、各種ニューキノロン薬のMICを測定した。用いた薬剤はDU-6859 a, T-3761, AM-1155, SPFX, LVFX, FLRX, OFLXの7薬剤で、微量液体希釈法にてMIC分布を比較した。IPM, PIPC, CFSなど16種の薬剤についても同様な検討を行った。

結果: 泌尿器科外来患者における緑膿菌の分離率は、緩やかに上昇していたが、1988年の15.1%をピークに急激に低下し、1990年には1.4%まで低下した。しかし、その後再上昇している。泌尿器科入院患者についても同様な傾向であったが、上昇のピークが1990年度にずれ、分離頻度が若干高かった。これは、入院患者にはcompromised hostが多く、カテーテル留置症例が多いことなどによると思われる。緑膿菌の分離率が一時低下したのは、IPM, OFLXなどの優れた抗菌薬の開発によると思われるが、分離率の再上昇が認められていることは注意を要する。また、最近尿路より分離された緑膿菌に対するニューキノロン薬の薬剤感受性は、いずれの薬剤もOFLXと同程度あるいはそれ以上の成績を示した。

DU-6859 aは他剤よりも1管から2管優れた成績を示したが、DNA ジャイレース変異による耐性の交差が少ないからではないかと推察された。

129 緑膿菌臨床分離株の血清型とCFCL, MEPM, BIPMを含む薬剤感受性についての検討

水谷 哲・松尾清光*・藤川 潤*

北野病院内科、*同 臨床検査部

目的: 緑膿菌臨床分離株に於てcefclidin (CFCL), meropenem (MEPM), biapenem (BIPM)を含む6薬剤への薬剤感受性と血清型について検討した。

方法: 1993年2月より12月までに当院検査室で臨床材料から分離された119株を対象とした。薬剤感受性試験は日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法で行った。薬剤はCPFX, CAZ, CFCL, IPM, MEPM, BIPMの6薬剤を使用。血清型はO抗原に対するモノクローナル抗体(メイアッセイ緑膿菌)キットで測定した。

結果: 全119株の血清型はE型株が35%と最多で、次いでG型, NT型, I型, B型, A型が8~14%検出した。E型株は尿, 膿汁, 耳漏由来株に検出率が高かった。血清型別薬剤感受性は、E型株でCPFX, CAZ, CFCL, MEPMのMIC₉₀及びMIC₉₅はともに最大で低感受性を示しCFCLを除く5薬剤でMIC₉₀ \geq 12.5 μ g/mlと高く、E型株の多剤耐性傾向を認めた。CFCLはE型及び全株でMIC₉₀ = 3.13 μ g/mlと6薬剤中最小であった。carbapenem 3剤は、E型及び全株でMIC₉₀ = 12.5 μ g/mlと交叉耐性を示した。またどの血清型に於てもMIC₉₀はCFCL < CAZ, MEPM, BIPM \leq IPMであった。各薬剤のE型42株に対するMIC分布はCAZ, CFCLは一峰性に近く、CAZはMIC = 3.13 μ g/ml, CFCLはMIC = 1.56/3.13 μ g/mlを中心に分布したがCPFX, IPM, MEPM, BIPMでは1.56~6.25 μ g/mlを境にして二峰性に分布した。E型株に対する薬剤耐性率は、CPEX 71%, CAZ 2%, CFCL 0%, IPM 29%, MEPM 33%, BIPM 21%で、交叉耐性率では、CPFXとcarbapenem 3剤の交叉耐性はCPCX耐性の3割を、carbapenem耐性の8割を占め、carbapenem耐性であればCPFXとの交叉耐性の可能性が高く、CPFX耐性の場合には1/3がcarbapenemとの耐性を、2/3がCPFX単独の耐性を示した。carbapenem 3剤の交叉耐性率はcarbapenem単剤の耐性率にはほぼ等しくcarbapenem 3剤の交叉耐性を示唆した。

130 O抗原血清型Eの緑膿菌に対するnew quinolone剤のMIC分布

丸茂健治¹⁾・中村良子²⁾・中埜茂子³⁾

¹⁾ 昭和大学藤が丘病院臨床病理科

²⁾ 同 中央検査部細菌検査室

目的: 前回の抗緑膿菌 β -lactam剤の検討(第42回日化療総会, 福岡, 1994)で、緑膿菌のO抗原血清型Eは他の血清型よりも分離度が高く、CFCLやPIPCに耐性菌が多いことを報告した。今回、new quinolone剤の抗菌力に対し同

様の解析を行った。

材料及び方法: 検討した緑膿菌 (180 株) は本院で分離されたものである (1992.4~1993.11)。血清型別にはメイアッセイ緑膿菌 (明治製薬) を使用した。MIC 測定は日化療標準法 (寒天平板法) に準じて行った (接種菌量 10^8 CFU/ml)。なお, 使用した quinolone 剤は以下の如くである。NA, ENX, NFLX, OFLX, LVFX, LFLX, TFLX, CFX, FLRX, SPFX, T-3761, DU-6859 a。

結果及び考察: 被検菌 180 株に対する quinolone 剤の MIC 分布を調べたところ, ENX, NFLX, OFLX, LVFX, LFLX, TFLX, CFX, FLRX, SPFX 及び T-3761 の MIC₉₀ 及び MIC₅₀ はそれぞれ 0.39~1.56 μ g/ml 及び 50~>200 μ g/ml であった。治験薬である DU-6859 a の MIC₉₀ (0.20 μ g/ml) 及び MIC₅₀ (6.25 μ g/ml) は他の quinolone 剤よりも 1~6 管差低値を示した。この内, E 型株及び他型株に対する各 quinolone 剤の MIC を比較すると, E 型株ではかなりの耐性菌が存在した。DU-6859 a で MIC が 25 μ g/ml 以上の 14 株は, 他の quinolone 剤の MIC が全て 200 μ g/ml 以上の高度耐性を示したが, 他型株ではその傾向は全く認められなかった。このような高度耐性菌は, 膿 (3 株) 及び尿 (11 株) から分離され, 喀痰や咽頭などの呼吸器由来の検体からは全く分離されなかった。このことは, 先の β -lactam 剤の耐性と同様, 本施設における E 型株の分布は new quinolone 剤の高度耐性と強く関連していることを示唆していた。

131 *Burkholderia pseudomallei* 12 株の各種抗菌薬に対する感受性

宮城 啓・當山真人・田場秀樹
豊田和正・川上和義・普久原浩
斎藤 厚

琉球大学医学部第一内科

仲宗根勇・草野展周, 外間政哲

同 検査部

Prasit Tharavichitkul

Charlie Phornphutkul

チェンマイ大学医学部 (タイ)

目的: 近年, 海外渡航者数の増加に伴い輸入感染症の重要性が増してきており我が国においても 2 例の *Burkholderia pseudomallei* による輸入感染症の報告がある。メリオイドーシスの起因菌である本菌は運動性をもつグラム陰性桿菌で, 東南アジアを中心とする熱帯地域の環境に存在すると言われている。今回, 我々はタイで分離された本菌の各種抗菌薬に対する感受性を測定し, 検討を行ったので報告する。

材料及び方法: 供試菌株は, チェンマイ大学 (タイ) にて臨床材料より分離された 12 株を用いた。薬剤は, ABPC, CVA/AMPC, PIPC, IPM, MEPM, CEZ, CTM, CZX, CAZ, CPR, AZT, LVFX, CFX, TFLX, SPFX, Du 6859, RFP, MINO, CLDM, GM, CP, EM, AZM の 23 薬剤を使用した。最小発育阻止濃度 (MIC) は本学会標準法に従い, 最小殺菌濃度 (MBC) は微量液体法にて行った。本菌により産生された β -ラクタマーゼはアシドメトリ

ー法とニトロセフィン法で確認した。

結果・結論: MIC は Du 6859 が最も優れておりついで IPM, MEPM, PIPC, MINO の順であった。MBC は MEPM, GM が MIC と同濃度で, CAZ, CVA/AMPC が 2 倍以内であり RFP, MINO, CP が 4 倍以上であった。 β -ラクタマーゼはアシドメトリ法では全株陰性であった。ニトロセフィン法では直接法および培養法においては陰性であったが, ABPC または CEZ の誘導後は全株陽性であった。以上のことより, 本菌による感染症においては Du 6859 を始めとするニューキノロン系および MEPM 等のカルバペネム系薬剤が臨床的效果を期待できると考えられた。

132 泌尿器科領域で検出された *Stenotrophomonas maltophilia* について

石原 哲・安田 満・浅野 学
尾関茂彦・林 秀治・出口 隆
栗山 学・坂 義人・河田幸道

岐阜大学泌尿器科

目的: *S. maltophilia* は以前は *Xanthomonas* 属に含まれていた菌で, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の一種であり, 院内感染の起炎菌の一つとして, またカルバペネム系薬剤を含む多くの薬剤に自然耐性であるため临床上重要である。今回, 当科において本菌が分離された症例について検討を行った。

対象: 1988 年から 1994 年の間に本菌が分離された 31 症例を対象として, 分離状況, 背景を検討し, 保存菌株に対しては本学会標準法により MIC を測定した。

結果: 本菌の分離頻度は 0.72% で, 経年的に変動が見られた。外来患者 10 名, 入院患者が 21 名で, 26 例が尿由来であり, 他に腹水, 膿, 痰から分離された。尿から分離された状況としては, かならずしも膿尿を伴わない症例が多く, 複数菌感染が大半で, 同時分離菌として, NF-GNR の頻度が高かった。尿から分離された 26 例全例に基礎疾患があり, 内訳は神経因性膀胱で自己導尿中の例が 5 例, 腎瘻設置症例が 5 例あり, この他には, 担瘤患者や腎移植後などの免疫不全状態での発症がやや多かった。また, 不明の 2 例を除く 24 例全例において本菌の検出前に抗菌剤が使用されていた。内訳はペニシリン系薬剤が 5 例, セフェム系が 7 例, キノロン系が 7 例であり, カルバペネム系薬剤は比較的少なく 3 例であった。なお, 本菌による顕性感染の症例はほとんどなく, 自然消失する例が多かった。分離菌株に対する三濃度ディスク法などによる感受性成績, および MIC 測定結果からはテトラサイクリン系薬剤, ST 合剤, ニューキノロン系薬剤に対する感性率が高く, 有効性が示唆された。

133 VCM 耐性を含めた *E. faecalis*, *E. faecium* に対する各種抗菌薬の抗菌力

野々山勝人¹⁾²⁾・岡本了²⁾・井上松久²⁾

¹⁾ 北里大学医学部小児科

²⁾ 北里大学医学部微生物

目的: *Enterococcus* 属は本来ヒトの腸内細菌層を構成する

菌であるが、菌交代症や compromised host に対する感染症として問題となってきた。近年諸外国でバンコマイシン耐性の *Enterococcus* 属が多く分離され問題となっている。

我々はこれらの菌株の細菌学的性状を把握するため、アメリカ由来のバンコマイシン耐性の *E. faecalis* と *E. faecium* の各種抗菌剤の感受性について検討した。

方法: 1994 年分離のアメリカ由来の VCM 耐性 *Enterococcus* 属 25 株 (*E. faecalis* 9 株, *E. faecium* 16 株) および 1990 年日本の臨床分離の VCM 感受性 *E. faecalis* 26 株を使用した。MIC は化学療法学会標準法に準じて、寒天平板希釈法で測定した。供試抗菌薬は ABPC, IPM, EM, MINO, OFLX, CP, VCM, TEIC の 8 薬剤。

結果・考察: VCM 耐性 *E. faecalis* の MIC range ($\mu\text{g/ml}$) ABPC: 0.39~0.78, IPM: 1.56~3.13, VCM: 25~200, TEIC: ≤ 0.2 ~6.25, EM: 0.78 ~>100, MINO: ≤ 0.2 ~6.25, OFLX: 25~100 であった。また VCM 耐性 *E. faecium* の MIC range ($\mu\text{g/ml}$) は ABPC: 6.25~>100, IPM: 3.13~>100, VCM: 12.5~800, TEIC: ≤ 0.2 ~100, EM: 1.56~>100, MINO: ≤ 0.2 ~6.25, OFLX: 3.13~100 であった。VCM 耐性 *E. faecalis* は ABPC, IPM, TEIC, MINO で VCM 耐性 *E. faecium* は MINO のみで良好な感受性を示した。将来日本でも VCM 耐性の *Enterococcus* 属が分離される可能性も否定できない。その際に抗菌力を示す薬剤が少ないことが問題となってくると考えられる。

134 ニューキノロン系抗菌剤に対する *Enterococcus faecalis* の耐性化傾向の検討

鈴木恵三・堀場優樹・石川清仁

平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・星長清隆

安藤慎一・柳岡正範

藤田保健大学泌尿器科

目的: 複雑性 UTI から分離し *E. faecalis* に対するニューキノロン系抗菌剤 (NQ) の感受性のトレンドを 1980 年代から 1995 年まで検討した。

方法: 被検薬剤は norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX) と balofloxacin (BFLX) の 5 剤である。感受性測定は日本化学療法学会標準法により行い、MIC₅₀, MIC₉₀, MIC₉₉ を比較した。

成績: NFLX の MIC₅₀ ($\mu\text{g/ml}$) は 80 年~93 年までは 3.13 であったが、95 年には 25 であった。MIC₉₀ は 3.13 から徐々に感受性が低下して 90 年には 100 となった。MIC₉₉ は 90 年以降 ≥ 100 で推移している。OFLX は 87 年から 95 年まで MIC に変化がなく、MIC₅₀ が 3.13, MIC₉₀ が 3.13~6.25, MIC₉₉ が ≥ 100 であった。CPFX は 87 年~93 年まで MIC₅₀ と MIC₉₀ に変化がなく、それぞれ 0.78~1.56 で推移してきたが 95 年になり 3.13, 12.5 に感受性が低下した。また MIC₉₀ は 93 年以降 50 であった。SPFX は MIC₅₀, MIC₉₀ は近似して、0.39~0.78 で推移しているが、95 年になり 1 管感受性が低下した。本剤は MIC₅₀, MIC₉₀ と MIC₉₉ に大きな開きがみられ、MIC₉₀ は 93 年以降 25 であった。全般的にみると 90 年以降、感受性の低下傾向がみられ、

もっとも大きな差があった薬剤は、NFLX であった。なお BFLX の 95 年における MIC₅₀ は 0.78, MIC₉₀ は 12.5 で被検剤の中では、SPFX と共にもっとも優れた感受性であった。Break point から *E. faecalis* に対する除菌率を予想した。NFLX と CPFX は 60% 程度であるが、OFLX, TSFX, SPFX などは 80~90% 程度の除菌率が期待できるものと思われた。

まとめ: NQ に対する *E. faecalis* に対する感受性は最近になるにつれて低下してきている。一般に交叉性があり、MIC₅₀, MIC₉₀ と MIC₉₉ に開きがあるので、感受性、耐性の 2 峰性が明らかである。

135 尿中分離 *Serratia marcescens* の薬剤感受性変遷

堀場優樹・安藤慎一・片山知美

早川 敏・石川清仁²⁾・白木良一

柳岡正範¹⁾・星長清隆・鈴木恵三²⁾

名出頼男

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科

¹⁾ 静岡赤十字病院泌尿器科

²⁾ 平塚市民病院泌尿器科

今回我々は、多剤耐性株が蔓延した 1984~1986 年と 1988 年から 1994 年の尿中分離 *Serratia marcescens* の感受性変遷を検討報告した。1988 年~1994 年の 7 年間に分離された 419 株を対象とし、NCCLS 判定基準法によって集計した薬剤感受性率の変化は、PIPC では 51.8%, CAZ では 51.4%, IPM では 46.3%, GM は 6.3%, OFLX は 40.8% の上昇が認められていた。しかし、93 年では OFLX を除いた各剤で感受性率の下降が認められ、これらの要因は MRSA 感染症蔓延時期の薬剤濫用使用の影響と推察された。しかし、94 年には何れの薬剤でも感受性率の上昇が認められていた。1984 年~1986 年 (前期) の 47 株及び 1994 年分離 (後期) 45 株の MIC 分布曲線で比較検討を行ったところ、PIPC では前期の MIC_{50, 90} が何れも >3,200 $\mu\text{g/ml}$, 後期では 6.25, 12.5 と中等度耐性が主体であった。CAZ では、前期の MIC₅₀ が 3,200 $\mu\text{g/ml}$ で、後期では 3.13 であり感受性株が多数を占めていたが高度耐性株が 12% 認められた。IPM では前期の MIC_{50, 90} が 400, >3,200 $\mu\text{g/ml}$, 後期では 3.13 と感受性側への変遷が認められた。GM は前期の MIC₅₀ が 100 $\mu\text{g/ml}$, 後期では、1.56 と感受性株が増加しているが中等度耐性株も多く認められた。MINO では前期の MIC₅₀ が 50, 80 が 200 $\mu\text{g/ml}$, 後期では 12.5, 25 と中等度耐性株が多かった。NFLX は前期の MIC_{50, 90} が 25, 50 $\mu\text{g/ml}$, 後期では 3.13, 25 で、約半数の株が耐性を獲得しており、今後の感受性動向に注意すべきと考察した。

136 臨床材料より分離された *Corynebacterium* 属の薬剤感受性について

仲宗根勇・平良真幸

草野展周・外間政哲

琉球大学検査部

當山真人・豊田和正・田場秀樹
宮城 啓・新里 敬・斎藤 厚

同 第一内科

目的: ヒトの各部位に常在している *Corynebacterium* 属は compromised host の起因菌として近年注目されつつある。今回我々は本菌群の分離状況および薬剤感受性について検討したので報告する。

材料と方法: 1990年から1995年までに当院にて分離された菌株179株(呼吸器由来77株, 鼻腔咽頭由来18株, 泌尿生殖器由来21株, 膿およびドレーン由来52株, 血液穿刺液由来11株)を対象とした。菌種の同定は API CORYNE (bio Meriuk VITEK) で行った。薬剤感受性試験は MIC 2000 システムを用いた微量液体希釈法で行い, 対象薬剤は PCG, IPM, CEZ, CTM, CZX, CPR, MINO, GM, EM, CLDM, LVFX, TFLX の12剤で実施した。使用培地は2%馬溶血液含有 Mueller-Hinton broth を用いた。

結果および考察: 分離頻度が高かったのは *C. striatum* 79株(44.1%), *C. group ANF* 30株(16.7%), *C. pseudodiphtheriticum* (13.9株)であり, 院内感染で問題となっている *C. jeikeium* は9株(5.0%)であった。*Corynebacterium* 属は単独分離例(15.0%)は少なく他の菌種との混合が多くみられたが, 呼吸器材料(12.8%)に好中球に貪食像を認めるものも有り起因性が疑われた。薬剤感受性では β -ラクタム系薬剤の IPM が感受性を示し, 90%の株が 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。CEZ, CPR および PCG は80%が1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり同様の MIC 分布を示した。CZX は他の薬剤に比べ8 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が20%みられた。他の薬剤では MINO が IPM と同様な成績を示し, EM, GM, CLDM の3剤は0.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株と16 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株の2峰性を示し, LVFX, TFLX は幅広い MIC 分布を示した。本菌群は従来分離されても常在菌または汚染菌として取り扱われるのが多かったが, 染色で貪食像を認める材料では, 耐性菌も考慮して検査する必要があると思われる。

137 EM 少量長期投与中のびまん性汎細気管支炎患者より持続分離された *Chlamydia pneumoniae* 症例

—分離株の薬剤感受性と生物学的性状の解析—

宮下修行・窪田好史・吉田耕一郎

岸本寿男・中島正光・沖本二郎

二木芳人・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

松本 明

川崎医科大学微生物学教室

Chlamydia pneumoniae はヒト呼吸器感染症の主要起炎菌で, 市中肺炎の約10%を占めているとされ, さらに COPD 患者の急性増悪因子としても注目されている。今回我々は, エリスロマイシン (EM) 少量長期投与中のびまん性汎細気管支炎患者から *C. pneumoniae* を分離することに成功した。さらにミノサイクリン (MINO), クラリスロマ

イシン (CAM), トスフロキサシン (TFLX), スパフロキサシン (SPFX) 投与後にも, 長期にわたり *C. pneumoniae* が繰り返し分離され, 本分離株の薬剤感受性および生物学的性状の解析を行った。

抗体価の測定には, *C. pneumoniae* KKpn-15 株を抗原とした micro-IF 法で, 抗原の分離には HEp-2 細胞を用いて行った。本患者から *C. pneumoniae* 計6株が分離され, 各々の株の電子顕微鏡的形態観察, 基本小体 (EB) の蛋白泳動パターン解析ならびに分離時採取した血清を使用して Immunoblotting を行った。また, 日本化学療法学会標準法に基づいて EM, MINO, CAM, TFLX, SPFX に対する MIC を測定した。

分離株の EB はいずれも円形であり, 対照とした TW-183 株の形態 (西洋梨状) とは異なるものの, 我々の既報の形態学的データと一致した。分離株に対する EM, MINO, CAM, TFLX, SPFX の MIC はそれぞれ 0.125, 0.016~0.031, 0.016~0.031, 0.063~0.125, 0.063~0.125 $\mu\text{g/ml}$ であり, 対照とした TW-183 株 (EM 0.25, MINO 0.031, CAM 0.016, TSFX 0.125, SPFX 0.063) との間に有意差はなかった。

C. pneumoniae の持続感染例は多数報告されているが, COPD 症例や EM 少量長期投与例における *C. pneumoniae* 分離例の報告はなく, 非常に興味のある症例と考えられた。

138 喀痰分離 *Moraxella catarrhalis* の過去10年間に於ける各種抗菌剤感受性の変化

Martinez F Glenda Carol

田尾 操・麻生憲史・渡辺貴和雄

力富直人・永武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的: *M. catarrhalis* (以下 MC と略) の, 過去10年間に於ける各種抗菌剤に対する薬剤感受性の変化から耐性化を調査し適切な化学療法について検討すること。

方法: 1984年~1985年(第I期)および1993年~1994年(第II期)の二期における喀痰からの臨床分離 MC 株(各51株, 53株)を対象とし β -ラクタマーゼ産成能および寒天平板希釈法により MIC を測定(薬剤; AMPC, CVA/AMPC, PIPC, CCL, CEZ, CTM, CMZ, CMX, IPM/CS, LMOX, CZON, EM, GM, MINO, TC, CP, OFLX, CPFEX)。

結果: 二期における MIC 値の変化について, β -ラクタム剤では AMPC, PIPC, CCL, CEZ, CTM で耐性化が進み, 中でも CCL, CEZ に対して MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ の高度耐性株も認められた。しかし CVA/AMPC に対して MIC₉₀ 値は 0.39 であり両期とも全株 0.39 以下で発育が阻止された。第三世代セフェム剤では第II期株の MIC₉₀ 値は, CMX: 0.78, CMZ; 1.56 に対し LMOX; 0.025, IPM; 0.1 であり, オキサセフェム, カルバペネムの抗菌力が優れていた。 β -ラクタム剤以外の EM, GM, MINO, TC, CP, OFLX, CPFEX については第II期における MIC₉₀ 値は順に 0.20, 0.20, 0.20, 0.78, 1.56, 0.10, 0.05 であり I 期, II 期での MIC_{50, 90} 値に変化はなかった。しかし MIC 値の最も高かつ

た株を比較するとこの二期間で軽度の耐性株（第二期；OFLX 1.56, CPMX 1.56）の出現を認めた。

まとめ・考察：過去 10 年間の経過において MC は β -ラクタマーゼ産成に基づく耐性を獲得したものの、 β -ラクタマーゼ阻害剤+ β -ラクタム剤は現在も抗菌力に優れている。またペニシリン耐性が進行する中、オキサセフェム、カルバペネムは極めて優れた抗 MC 活性を有している。 β -ラクタム剤以外ではニューキノロン剤が高い抗菌活性を示したが今後の耐性菌出現には注意が必要であると考えられた。

139 Stage D 前立腺癌に対する化学内分泌療法の検討

津島知靖・宮地禎幸・井上高明
野田雅俊・那須保友・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科

目的：進行前立腺癌に対しては、抗男性ホルモン療法が第 1 選択の治療法である。しかしながら、骨転移を有する stage D₂ 症例の予後は不良である。岡山大学泌尿器科では予後改善の目的で、化学療法を併用する化学内分泌療法を積極的に施行してきたので、治療成績を検討した。

方法：対象症例は 1980 年から 1994 年までの 15 年間に岡山大学泌尿器科にて化学内分泌療法を施行された stage D₂ 前立腺癌の 41 例である。年齢は 40 歳から 78 歳（中央値 69 歳）であり、病理組織学的分化度は、高分化 7 例、中分化 14 例、低分化 20 例であった。抗男性ホルモン療法としては、除精術が 20 例に施行され、LH-RH agonist が 5 例に、エストロゲン剤が 28 例に、アンチアンドロゲン剤が 5 例に投与されていた。化学療法としては VIP (VCR, IFM, PEP) 療法が 21 例に、IP (IFM, CDDP) 療法が 5 例に、その他が 15 例に施行されていた。

結果：化学内分泌療法の近接効果は、PR 21 例、NC 19 例、PD 1 例であり、PR 以上の奏効率は 51% であった。PR 症例の奏効期間は 5 ヶ月から 142 ヶ月、中央値は 34 ヶ月であった。また、全症例の 5 年生存率は 48%、50% 生存期間は 56 ヶ月であり、3 年非再燃率は 35%、5 年非再燃率は 25%、50% 値は 19 ヶ月であった。分化度別の 5 年生存率は高分化 86%、中分化 53%、低分化 20% であり、5 年非再燃率はそれぞれ 57%、33%、13% であった。

考察：今回検討した化学内分泌療法の治療成績は、従来の内分泌単独療法の治療成績と比較して良好とは言えない。これは、予後不良である低分化癌症例が約半数を占めていたことも治療成績に影響したと考えられる。しかし、低分化癌症例は内分泌単独療法では非再燃期間の中央値は 5 ヶ月と極めて予後不良であり、今回検討した化学内分泌療法では非再燃期間の中央値が 11 ヶ月と、非再燃期間の延長が認められた。比較試験にて検討中である。

140 投与スケジュールによる 5-FU の抗腫瘍効果—ヌードマウス移植ヒト消化器腺癌 3 株の検討—

花谷勇治・小平 進・浅越辰男
三吉 博・長岡信彦

帝京大学第一外科

我々は 5-FU に高感受性のヌードマウス移植ヒト胃癌株 (SC-1-NU) を用い、総投与量を同一にした場合には、5-FU の大量間歇投与は少量分割投与より優れた成績を示す可能性があることを報告した（第 42 回本学会総会）。今回は他の消化器腺癌 3 株について同様の実験を行い、投与スケジュールによって 5-FU の抗腫瘍効果に差がみられるか否かを検討した。

材料と方法：腫瘍は慶應義塾大学外科の久保田博士より分与された胃癌 1 株 (St-4) および結腸癌 2 株 (Co-3, Co-4) を用いた。5-FU は 10 および 20 mg/kg を 40 日間連日あるいは 40 mg/kg を 4 日毎に 10 回腹腔内投与することとし、ヌードマウス皮下に移植した腫瘍が 100~300 mg に達した時点より治療を開始した。

成績：5-FU 10 mg/kg を連日投与した場合の T/C 比の最小値は、St-4 では 93.0%、Co-3 では 73.6%、Co-4 では 96.7% であった (SC-1-NU では 28.7%)。また、5-FU 20 mg/kg を連日投与した場合の T/C 比の最小値は、St-4 では 67.5%、Co-3 では 40.3%、Co-4 では 98.7% であった (SC-1-NU では 3.7%)。一方、5-FU 40 mg/kg を 4 日毎に 10 回投与した場合の T/C 比の最小値は、St-4 では 88.5%、Co-3 では 69.1%、Co-4 では 103% であり (SC-1-NU では 14.3%)、10 mg/kg 連日投与群の成績と差を認めなかった。

まとめ：今回検討した消化器腺癌 3 株はいずれも 5-FU に対する感受性が低く、投与スケジュールによる成績の差は認められなかった。今後は 5-FU に感受性を示す腫瘍についての検討を追加するとともに、SC-1-NU とは異なった成績が得られた原因を追求する予定である。

141 メサイオニン分解酵素 ONCase の基礎的・臨床的検討

久保田哲朗¹⁾・星屋泰則¹⁾・稲田高男²⁾
渡邊昌彦¹⁾・北島政樹¹⁾
Robert M Hoffman³⁾

¹⁾ 慶應義塾大学医学部外科学教室

²⁾ 栃木県立がんセンター外科

³⁾ AntiCancer Inc.

目的：腫瘍細胞のメサイオニン (MET) 依存性を基礎的に検討し、MET 分解酵素 ONCase の基礎的・臨床的検討を行った。

方法：ヌードマウス可移植性癌株を対象として MET 欠乏食単独および 5-フルオロウラシル (5-FU) 併用による抗腫瘍効果を検討した。Pseudomonas putida より抽出した endotoxin-free の ONCase を用いて、ヌードマウスに移植した吉田肉腫、ヒト肺・大腸癌株の治療を行った。臨床的検討としては進行乳癌症例 2 例を対象として、それぞれ 5,000 U、10,000 U/body の ONCase を点滴静注し、血清中 ONCase および MET 濃度を測定し、本剤の毒性と薬物動態の解析を行った。

結果：4/10 のヌードマウス可移植性ヒト癌株の増殖は MET に依存しており、MET 欠乏食による抗腫瘍スペクトラムは既存の抗癌剤のスペクトラムとは異なっていた。

MET非依存性の胃癌株 SC-1-NUにおいては、MET欠乏による葉酸代謝の亢進が、5-FUによるチミジル酸合成阻害を促進し両者の併用効果が認められた。ONCaseはヌードマウス血清中のMET濃度を測定限界以下に低下させ、単独で吉田肉腫とヒト肺癌・大腸癌株の増殖を抑制した。臨床症例では血清中MET濃度はONCase点滴静注開始後30分より低下を開始し、点滴終了後4時間まで低値を持続した。血中MET最低値は投与前値に比して、それぞれ35%、19%であった。2症例ともに自覚症状の変化はみられず、肝・腎・心・肺・骨髄・神経毒性はWHO分類grade 0であった。

考察: MET依存性は癌種によらず広く分布しており、MET欠乏による抗腫瘍スペクトラムは既存の抗癌剤とは異なっていた。ONCaseの毒性は低く、血清中MET濃度を有効に低下させることから、本剤は従来の作用機作とは異なる新しい代謝拮抗剤として有用と考えられた。

142 血液疾患に伴う好中球減少患者の感染症に対する aztreonam (AZT), clindamycin (CLDM) 併用療法における G-CSF の効果

外山圭助・矢口 誠・溝口秀昭
浦部晶夫・池田康夫・青木 功
鶴岡延喜・鈴木憲史・高久史磨

関東 AZT, CLDM 研究会

目的: 顆粒球減少症に伴う重症感染症化学療法における recombinant human G-CSF (G-CSF) の併用効果に関しては、今なお明かでない。われわれは先に血液疾患にともなう感染症において、AZT, CLDM の併用療法を行いその成績を報告した (Jap J Antibiot 43: 1713, 1990)。今回この併用療法に G-CSF を併用して、化学療法におよぼす G-CSF の効果を検討した。

対象と方法: 対象は関東地区 27 施設に入院した、感染症 (敗血症, 敗血症疑い, 肺炎その他) を伴う好中球数 $1,500/\mu\text{l}$ 以下の血液疾患患者である。方法は AZT 1 回 2 g, CLDM 1 回 600 mg を、1 日に 2~3 回点滴静注し、同時に G-CSF (filgrastim または lenograstim) を健保適用どうり投与した。抗生物質や G-CSF の先行投与例は除外した。この成績を AZT, CLDM のみで治療された感染時、好中球数 $1,500/\mu\text{l}$ 未満の患者の成績を対照として、比較検討した。

結果: G-CSF 群の臨床効果は 33/49 (67.3%)、著効率 20/49 (40.8%)、G-CSF 非投与群ではそれぞれ 40/61 (65.6%)、19/61 (31.1%) であった。G-CSF 投与群では非投与群に比して顆粒球増加率は、治療 4 日目、7 日目において有意に高く、CRP の上昇は 4 日目にやや低い傾向にあった。また、好中球数が治療後に 20% 以上に増加した例の有効率は、両群において好中球数が増加しなかった例より高かった。しかし、群全体としてみると、平均体温の推移は G-CSF 投与群と非投与群の間でほとんど差がなかった。

結論: 以上のことから、好中球減少症患者の AZT, CLDM 併用 empiric 療法における G-CSF の効果は、1 回の感染症エピソードに限ると、必ずしも極めて効果的とはいえない。したがって、好中球減少症における empiric therapy の選択

が極めて重要と考えられた。

143 血液疾患合併好中球減少時における感染症に対する IPM/CS・CPFX 併用療法

津田昌一郎・三澤信一・堀池重夫
平川浩一・植田 豊・兼子裕人
中尾 誠・谷脇雅史・加嶋 敬
中井哲朗・大川原康夫・中川 均
藤井 浩・中井浩之

京都府立医科大学第三内科及び関連 4 施設

目的: 白血病を主とする compromised host では緑膿菌感染症はしばしば重症難治化し、早期対応を要する。一方、緑膿菌に対して CPFX との組み合わせで最も相乗効果が期待できるとの *in vitro* の報告がある。我々は既に second line として IPM/CS の高い有効性については報告しているが、本研究において first line の化学療法として IPM/CS・CPFX 併用療法の有効性及び安全性を検討した。

対象: 平成 6 年 4 月より平成 7 年 4 月までに本学および関連 4 施設に入院した血液疾患患者に併発した感染症を対象とした。好中球数 $500/\mu\text{l}$ 未満の患者に CPFX (600 mg/day) を予防投与し、なおかつ 38℃ 以上の発熱を認めた症例に IPM/CS (1 g×2 回/day) を点滴静注した。効果判定は主に熱型で行った (JJA, Vol 139, 2651, 1986)。

結果: IPM/CS・CPFX 併用療法を施行した 60 例の内、47 例を評価対象とした (13 例が除外)。基礎疾患の内訳は急性白血病 28 例、悪性リンパ腫 15 例で全体の臨床効果は 80.9% (38/47) であった。併発した感染症は敗血症 8 例、敗血症疑い 36 例、肛門周囲膿瘍、腎盂炎、歯肉炎がそれぞれ 1 例ずつで、それらの有効率は 62.5%、83.3%、100% ずつであった。副作用は、軽度の悪心嘔吐が 7 例にみられた。

結論: 前回、second line としての IPM/CS の有効率及び副作用発現率は各々 62.3%、25.0% であった (JJA, Vol 44, 886, 1991) が、本研究においては、より高い有効率と副作用発現率の低下が認められ、IPM/CS の本領域における感染症の first line としての有用性が示された。

144 造血器疾患患者の併発細菌感染症に対する Imipenem/cilastatin (IPM/CS) の単独と他剤併用との比較検討

澤江義郎

九州大学医療技術短期大学部

仁保喜之ほか

九州大学第一内科及び 6 関連施設

小鶴三男ほか

九州大学第三内科及び 5 関連施設

造血器疾患の治療中に併発してくる細菌感染症に対する第一選択治療薬としての Imipenem/Cilastatin (IPM/CS) の位置付けを検討してきたが、今回は IPM/CS 1 回 1 g, 1 日 2 回の単独治療群と、これに他抗菌薬を併用した併用治療群

の有用性の比較を封筒法により実施した。

九州大学第一内科、第三内科などの13施設において造血器疾患患者の治療中に併発した感染症109例のうち、プロトコル違反の14例を除外した95例（IPM/CS単独群47例、他剤併用群48例）について臨床効果の判定を行い、全例について副作用の有無を検討した。検討症例の年齢、性別構成、IPM/CSの投与期間、総投与量には両群間に差がなかった。造血器疾患の内訳は単独群がANLL19例、ALL5例、MDS4例、NHL6例、ATL2例、MM8例などで、併用群はANLL20例、ALL8例、MDS2例、NHL2例、ATL6例、MM6例などであり、造血器疾患の構成にも両群間に有意差がなかった。

感染症別の症例数及び有効率は単独群では敗血症8例、62.5%、敗血症疑19例、73.7%、肺炎8例、50%など全体として41例、68.3%で、併用群では敗血症6例、83.3%、敗血症疑21例、66.7%、肺炎8例、50%など全体として46例、67.4%であり、両群間に有意差が認められなかった。造血器疾患別、先行抗菌薬の有無によっても両群間に差がなかった。感染症の重症度別有効率をみると、単独群では中等症、併用群では軽症の有効率が良好であったが、両群間には有意差は認められなかった。併用群の中ではニューキノロン系薬、アミノ配糖体系薬の併用時の有効率が比較的良好であった。

起炎菌の分離された症例及び菌の推移の見れた症例が少なかったが、検出された17株のうち併用群のMRSAの2株が残存した。

副作用として単独群の3.8%、併用群の12.5%に嘔気、嘔吐などが認められた。臨床検査値異常出現頻度も3.8%、14.3%と併用群が高値であった。

145 造血器疾患に合併した重症感染症に対する抗生剤+filgrastim併用療法と抗生剤単独療法の有効性と安全性の比較検討

長谷川廣文・堀内 篤・永井清保
内野治人・正岡 徹・金丸昭久
澤田博義

Filgrastim 血液研究会

目的: 造血器疾患に合併した重症感染症に対して抗生剤+filgrastim併用療法（A群）または抗生剤単独療法（B群）を施行し、その臨床効果を比較検討した。

方法: 基礎疾患は急性白血病53例、その他の白血病8例、悪性リンパ腫17例、骨髄腫4例、その他2例の合計84例で、感染症の内訳は敗血症10例、敗血症疑い56例、肺炎7例、上気道感染症6例、その他5例であった。投与方法は3日間先行抗生剤を投与した後、無効と判定された症例について封筒法によりA群とB群の2群に割り付けた。

結果: 臨床効果はA群では80.0%、B群では59.0%の有効率であり、両群間で有意差を認めた（ $P=0.0356$ ）。感染症別有効率では、敗血症でA群85.7%、B群0.0%、敗血症疑いではそれぞれ80.6%、68.0%で、呼吸器感染症ではそれぞれ60.0%、50.0%であった。投与開始時平均好中球数はA群 $375.6/\mu\text{l}$ 、B群 $730.0/\mu\text{l}$ で両群に差を認めなかつ

たが、効果判定時平均好中球数はA群 $4,171.7/\mu\text{l}$ 、B群 $1,451.3/\mu\text{l}$ で有意差を認めた（ $p=0.012$ ）。また投与開始時好中球数 $500/\mu\text{l}$ 以上の症例の比率はA群20.0%、B群28.2%であったが、効果判定時ではそれぞれ66.7%、48.8%であり、A群で有意に増加していた。 $500/\mu\text{l}$ 以上の症例での臨床効果はA群90.0%、B群77.8%であったが、 $100/\mu\text{l}$ 以下の症例ではそれぞれ、37.5%、20.0%であった。検査値異常はA群で9例（19.1%）、B群で3例（7.0%）みられたが、いずれも軽微であった。

結論: 抗生剤+filgrastim併用療法は抗生剤単独療法に比較し有意に効果が得られたことから、この療法は造血器疾患に合併する感染症に対して有効な方法の一つと考えられた。

146 食道癌症例に対する術後補助PMF療法

大澤 浩・相羽恵介・伊藤良則
高橋俊二・入江哲也・三原大佳
加藤千明・堀越 昇

癌研究会附属病院化学療法科

松原敏樹・植田 守

高橋 孝・中島聰徳

同 外科

予後不良の進行食道癌術後補助化学療法としてCisplatin (CDDP)、5-fluorouracil (5FU)、Mitomycin-C (MMC)による3剤併用化学療法（以下PMF）を施行し、その有用性を検討した。術後補助化学療法が確立されていない食道癌に対して、今回PMF療法を試みたところDisease-free-interval: 15ヶ月、Over-all-survival: 20ヶ月という成績を得た。今後も、食道癌における、外科療法、化学療法、放射線療法等による集学的戦略において、術後補助化学療法としての本療法の有用性を更に検討していきたいと考えている。

147 肺非小細胞癌に対するCDDP+UFT併用療法のPILOT STUDY

竹中 圭・弦間昭彦・小久保豊
小野 靖・林原賢治・吉森浩三
日野光紀・吉村明修・渋谷昌彦
工藤翔二・仁井谷久暢

日本医科大学第四内科

目的: 現在、肺非小細胞癌における化学療法は広く施行されているが、その予後に対する効果はとて満足できる状態ではない。今回、我々はCDDPと5FUの相乗効果に立脚し、経口剤であるUFTを用いたCDDP+UFT併用療法を考案しその至適投与量と効果を検討した。

方法: UFTは600mg/bodyの2週間投与（day1~14）と固定し、CDDPはday4、8の2回分割投与とした。CDDPの用量はSTEP140mg/m、STEP250mg/m、STEP360mg/mと安全性を確認しながら増量した。

結果: 登録された症例はSTEP1が3例、STEP2が3例、STEP3が20例であった。STEP1、2ではgrade3の毒性はなく、STEP3において、白血球減少2例、クレアチニン

クレアランス低下2例, 食欲不振3例, 悪心嘔吐3例に grade 3以上の副作用を認めた。STEP 3で測定可能病変を有する症例17例中8例に効果を認め, 奏効率47.1% (95% CI; 23~71%)であった。

考察: この併用療法の recommended dose は CDDP 60 mg/mと考えられた。骨髄毒性が軽微で抗腫瘍効果も認められるため, 後期第Ⅱ相試験を行う意義があると考えられた。

148 薬剤耐性遺伝子 *mrp* の発現 (肺癌, 消化器癌)

岡三喜男・原 耕平

長崎大学第2内科

背景・目的: 癌化学療法において癌細胞の抗癌剤耐性は解決すべき重要な課題である。この耐性機構には, 自然耐性と獲得耐性が存在し, 前者は発生臓器の生物学的特性に依存する。これまで幾つかの耐性機構が報告されているが, 実際臨床に於ける役割は十分解明されていない。近年, 多剤耐性機構として *mrp*/MRP が注目されている。今回, 肺癌, 胃癌, 大腸癌の *mrp*/MRP の発現とその意義について検討した。

材料・方法: 肺癌, 胃癌, 大腸癌の培養株と外科的に切除された癌と正常組織を用いた。各種材料において *mrp*/MRP と *mdr1* の mRNA および MRP の発現を, RT-PCR, *in situ* hybridization と Western blotting (WB) で各々検出した。対照として我々が樹立した *mrp* 高発現の多剤耐性株を用いた。

さらに, 培養株については, *mrp*/MRP 発現と薬剤感受性の相関を MTT 法で検討した。

結果: 肺癌15株では, 全株に *mrp* が発現し, 4株に *mrp*, *mdr1* の共発現がみられた。正常肺では, *mrp* が *mdr1* に比して有意に高発現し, 癌組織でも同様の傾向を示した。胃癌7株では, 全株に *mrp* が発現し, *mdr1* の発現は認めなかった。癌組織でも *mrp* が有意に発現していた。大腸癌10株では, *mrp* と *mdr1* は低発現の傾向を示したが, 2株では *mdr1* の中等度発現がみられた。しかし, 癌組織では, 同程度の共発現であった。

WBでの MRP 検出には感度の面で限界があり, 小數例の組織でのみ検出され, 免疫染色の必要性がある。

いずれの培養株, 癌組織に於いても *mrp* の癌細胞における発現は不均一であり, 一部の株で薬剤感受性と *mrp* 発現に相関が認められた。

考察: *mrp* の発現には組織特異性があるが, 肺癌, 胃癌の薬剤耐性には *mdr1* より *mrp* の関与が示唆される。しかし, その癌細胞内発現は不均一で, トポイソメラーゼを含めたその他の耐性機構も考慮すべきである。

149 原発性肺癌患者の気道内 potential pathogen の保有率についての検討

平瀧洋一・北村 諭

自治医科大学呼吸器内科

林 和

同 附属病院臨床病理部

目的: 悪性疾患患者はしばしば自己の保有する potential

pathogen による内因性感染を発症し, 直接死因となることも多い。このような観点から血液疾患では患者の監視培養が有用とされているが, 肺癌患者ではそのような検討はまれである。そこで, 今回原発性肺癌患者と良性呼吸器疾患患者の気道の細菌叢を比較した。

方法: 1994年1~12月に入院した感染を伴わない原発性肺癌患者110名および良性呼吸器疾患患者75名を対象とした。入院後原則として3日間連続で喀出痰, 咽頭および鼻腔ぬぐい液を採取した。喀出痰は血液寒天培地, チョコレート寒天培地, DHL寒天培地で, その他は血液寒天培地で培養した。potential pathogenとして *S. aureus*, *S. pneumoniae*, enterococcus, *M. catarrhalis*, 全てのグラム陰性桿菌, yeast の分離頻度について検討した。

結果: 肺癌患者110名のうち potential pathogen を保有しない患者は23名(20.9%)のみであった。残り87名のうち20名は yeast のみを potential pathogen として保有していた。良性疾患患者75名のうち potential pathogen を保有しない患者は35名(46.7%)であり, 肺癌患者において有意に potential pathogen の保有率は高かった。肺癌患者から分離された主要な potential pathogen の内訳は *S. aureus* 31名, うち MRSA 17名, *S. pneumoniae* 7名, *H. influenzae* 14名, 腸内細菌31名, *P. aeruginosa* 3名, その他のブドウ糖非醗酵菌9名であった。良性疾患患者では *S. aureus* 15名, うち MRSA 5名, *S. pneumoniae* 3名, *H. influenzae* 4名, 腸内細菌7名, *P. aeruginosa* 4名, その他のブドウ糖非醗酵菌4名であった。いずれの群においても potential pathogen の検出率は喀出痰, 咽頭, 鼻腔の順に高かったが, MRSA のみに限った場合は鼻腔の培養で最も検出率は高かった。

考察: 肺癌患者は良性呼吸器疾患患者より有意に高率に potential pathogen を保有していた。化学療法中あるいは手術後の感染においてはこれらの potential pathogen を考慮した抗菌薬投与が必要と考えられた。

ポスターセッション

P-1 高度耐性 MRSA における自己溶解酵素の検討

館田映子・平松啓一

順天堂大, 医, 細菌

菅井基行・杉中秀壽

広大, 歯, 細菌

目的及び方法: 一般に増殖期の細菌に β -ラクタム剤を作用させると著明な溶菌が見られる。この溶菌は β -ラクタム剤の標的酵素である transpeptidase の阻害による細胞壁架橋形成阻害だけでなく, 自己溶解酵素が関与していると考えられている。我々は先にプロトタイプ MRSA N 315 株から, *mec* regulator 領域に全く変異の見られない, 特異的高度耐性株 N 315-h 4 株を分離し報告した。この株はメチシリンに対しては低濃度より高濃度で増殖する Eagle Type 耐性を示すが, IPM や他のセフェム剤に高度耐性を示す。この N 315-h 4 株の耐性メカニズムを検討する目的で, 培養菌体が