

## 第42回日本化学療法学会総会

会期: 平成6年6月10日~11日

会場: 福岡電気ホール, 福岡電気ビル, オテルニューオータニ博多

会長: 熊澤浄一 (九州大学医学部泌尿器科)

## 一般演題

## 001 抗菌薬の好中球粘着能におよぼす影響と刺激因子

杉田久美子・西村忠史

大阪医科大学小児科

目的: 化学療法と生体防御能との協力作用は感染症治療において重要である。我々は好中球機能の第一段階である粘着能に着目し抗菌薬がどのような影響を与えるのか検討したので報告する。

方法ならびに結果: 八鍬らの方法に準じ96穴マイクロプレートを用いて粘着能を測定した。すなわち、 $5 \times 10^6$ /mlの好中球浮遊液90  $\mu$ l 抗菌薬10  $\mu$ l, FMLP ( $1 \times 10^6$ M), またはPMA ( $1 \times 10^7$ g/ml) 100  $\mu$ lを加え60分inwbateし、その後固定、染色し、595 nmの吸光度を測定した。コントロールとの比をAdherence Indexとした。

FMLP刺激では100  $\mu$ g/mlのCPIZ, 1.56~12.5  $\mu$ g/mlのRKM, 25  $\mu$ g/mlのCAMにおいてAdherence Indexの有意な増加を、50  $\mu$ g/mlのDOXYで有意な低下を認めた。PMA刺激ではFMLP刺激に比較し、MINO, DOXYにおいてAdherence Indexは低値で、1~56, 6.25  $\mu$ g/mlのMINO, 3.15  $\mu$ g/mlのDOXYでは有意な低下がみられた。またNFLX, CPFYではPMA刺激でAdherence Indexは増加し、FMLPと比較し、12.5  $\mu$ g/mlのNFLX, 25  $\mu$ g/mlのCPFYで有意な増加がみられた。今回、血液悪性腫瘍患者好中球の粘着能と、抗菌薬による影響について検討したが、粘着能は健常人と比較しやや低下していたが有意なものではなかった。抗菌薬による影響についても健常人との間に差はなかった。

考察: MINO, DOXY, NFLX, CPFYでは刺激因子により、粘着能への影響が異なった。これらの薬剤は、PMA刺激により影響が強くみられたことから、ホスホリパーゼCやそれ以後の経路に対し、影響を与えている可能性があると思われた。また、粘着蛋白の発現が抗菌薬により影響を受ける可能性も示唆され、この点については、今後検討を加えていく予定である。

## 002 抗菌薬の生体防御機能に及ぼす影響 (第三報)

進藤奈邦子<sup>1)</sup>・桜井 馨<sup>1)</sup>・石田裕一郎<sup>1)</sup>

今井健郎<sup>1)</sup>・松本文夫<sup>1)</sup>・高橋孝行<sup>2)</sup>

岡部紀正<sup>3)</sup>

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科<sup>1)</sup>, 検査科<sup>2)</sup>, 外科<sup>3)</sup>

目的: 健常人, 高齢者, 腎不全および糖尿病患者における各種抗菌薬のSub-MIC濃度の意義を知るために、臨床的に使用頻度の高いペニシリン, セフェム, カルバペネム, アミノグリコシド, マクロライド, テトラサイクリン, ポリペプチド, およびニューキノロン剤についてヒト多核白血球 (PMN) の貪食能, 殺菌能のおよぼす影響について検討する。

対象および方法: 対象は健常成人, 高齢者, 腎不全患者, 糖尿病患者各3例でそれぞれの好中球機能をLumiphotometer TD-4000を用いて比較検討した。菌株は当院の尿路感染症患者から分離した*E. coli*および呼吸器感染症患者から分離した喀痰由来メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を使用した。検討薬剤はABPC, DMMP, CEZ, CTM, CMZ, IPM, GM, ABK, EM, MINO, TEIC, OFLXの計12薬剤で、MICの測定は日本化学療法学会標準法に準じて行った。PMNの調整はFicoll-Conray重層法を用い、PMN浮遊液に1/4 MIC濃度の抗菌薬で処理した*E. coli*またはMRSA菌浮遊液を加えchemiluminescenceピーク値を求めた。

結果および考察: 1) MRSAに対する好中球機能は、健常成人, 糖尿病患者, 高齢者, 腎不全患者の順に低下していた。2) 抗菌薬の1/4 Sub-MIC濃度で処理したMRSA刺激によって好中球機能はおおむね低下するが、GMやTEICでSub-MIC処理すると健常人の好中球機能が活性化されることがわかった。同様に処理しても高齢者, 腎不全患者, 糖尿病患者では健常人と同じ効果がみられず、むしろcontrol群より低下を示す結果となった。3) *E. coli*の1/4 Sub-MIC濃度抗菌薬処理では、唯一OFLXのSub-MIC処理のみがcontrol群より良い好中球機能を呈した。糖尿病患者では同じ処理により他の抗菌薬に比べやや好中球機能は亢進傾向にあったが、control群を超えることはなかった。4) 以上の結果より、抗菌薬のSub-MIC効果は薬剤により、また

Host側の条件により異なることがわかった。抗菌薬の選択使用はHost Conditionによって決定されるべきであり、さらに厳密に感受性を調査した上で適切な使用量を吟味する必要があることが示唆された。

### 003 Compromised hostにおける好中球機能におよぼすCefodizimeの影響

川添香子・和泉孝治・三鴨廣繁  
伊藤邦彦・早崎源基\*・玉舎輝彦  
岐阜大学医学部産科婦人科  
岐阜市民病院産婦人科\*

目的: 感染症治療においては、病原微生物に対する抗菌剤の抗菌活性と同時に生体自身の感染防御能も重要で、抗菌剤と感染防御能も相互に影響し合う。Compromised hostにおける好中球機能におよぼすCefodizime (CDZM)の影響についてラット子宮留膿症モデルおよび実際の臨床例で検討した。

方法: 好中球減少Wistar系雌ラットの子宮頸部を結紮し、子宮内に*Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*を混合接種し感染を惹起させた。術後、24時間後からCDZMおよびCefotaxime (CTX)を20 mg/kg, 3日間静注投与し、子宮体部貯溜液中の生菌数について検討した。また、Compromised hostで感染症を併発したと考えられた症例で併用薬を投与しないでCDZMまたはCTXを投与し、抗菌剤投与前後の好中球の貪食能、殺菌能を検討した。

結果: 実験動物モデルにおける検討では、CDZM処理群では、未処理対照群やCTX処理群に比して、子宮内生菌数は明らかに減少していた。また、臨床例でも、CDZM投与群では、CTX投与群に比して、好中球機能は改善傾向にあるものが多かった。

考察: CDZMは、Compromised hostにおいてもBRM (Biological Response Modifier)としての免疫賦活作用を発揮することが示唆された。

### 004 Postantibiotic effect (PAE)下にある黄色ブドウ球菌に対する好中球機能の検討

下野信行  
JR九州病院内科  
武田大輔・三角博康・久保井礼  
岡田 薫・澤江義郎  
九州大学第一内科

目的: われわれはこれまでPostantibiotic effect (PAE)下にある黄色ブドウ球菌に対する好中球の殺菌能は増強

していることを報告してきた。そこで今回、殺菌能の測定を行うと同時に、貪食能、スーパーオキシド産出能、およびその形態変化に関して、検討したので報告する。

方法: 8 MICのMioicamycin (MOM)を*S. aureus* 209 Pに2時間作用させた場合のPAEは比較的長く、3.9時間であった。そこで対数増殖期にある*S. aureus* 209 Pに8 MICのMOMを2時間作用させ、洗浄して薬剤を除去した。その後、0時間、2時間、4時間、6時間、8時間と培養した細菌を取り出し、菌量を吸光度計で調整した。一方、別にヘパリン化採血した血液から好中球を分離し、貪食能は好中球とそれぞれの細菌の比率を1:10とし、5分、10分と培養し、貪食されている菌を鏡検下で数えた。殺菌能は、好中球と細菌の比率を1:1とし、コロニー・カウント法で測定、スーパーオキシド産出能はcytochrome c還元能で測定した。同時にPAE下の黄色ブドウ球菌を急速凍結置換法による固定後、電子顕微鏡でその形態を観察した。

結果および考察: PAE期にある黄色ブドウ球菌の刺激による好中球のスーパーオキシド産出能はコントロールの菌による刺激に比較して、18.5~55.6%に低下していた。またそれらの菌に対する好中球の貪食能もコントロールに比較し、15.0~25.9%に低下していた。このことは電子顕微鏡で観察した際にPAE期にある黄色ブドウ球菌の細胞壁および中隔が肥厚し、菌の表面が不整になっていたことと関係しているのではないかと考えられた。一方、これらPAE期にある黄色ブドウ球菌に対する好中球の殺菌能は増強しており、N/N<sub>0</sub> (2h) (N:各時間の生菌数, N<sub>0</sub>:開始時間の生菌数)はコントロールが0.18であるのに対して0.07であった。

### 005 ニューキノロン系抗菌剤フレロキサシンの細胞内移行性及び細胞内殺菌力に関する検討

山本隆雄・草嶋久生  
安江徳太郎・保坂雅喜  
杏林製薬株式会社中央研究所

目的: 抗菌剤の食細胞内移行性および殺菌作用は細胞内増殖菌に対する有効性を推測する指標の一つと考えられる。

今回、我々はマウスマクロファージ様細胞株を用いてフレロキサシンの細胞内への移行性、及びヒト血中レベルに相当する薬剤濃度範囲での細胞内殺菌効果を検討したので報告する。

方法: 薬剤の細胞内取り込み; マウスマクロファージ様細胞株J-774.1細胞を10%FCS加RPMI 1640を用い

て薬剤存在下で培養後、細胞外の薬剤を洗浄除去して細胞を回収した。凍結融解を繰り返して細胞を破碎した後、フィルターでろ過して細胞破片を除き、細胞内液を調製した。サンプル中の薬剤濃度は HPLC 法により定量した。細胞内移行率は細胞外薬剤濃度に対する細胞内薬剤濃度の比 C/E ratio として表した。細胞内細菌; オプソニン化した *S. aureus* 菌体を貪食させた細胞を、薬剤存在下で一定時間培養した。細胞外の薬剤を洗浄除去した後、低張処理をして細胞を破碎し、細胞内の生菌数を測定した。

結果: フレロキサシンは、他のキノロン剤と同様速やかに細胞内に移行し、薬剤作用 5 分後には細胞内薬剤濃度は定常状態に達した。細胞内移行率は  $5.7 \pm 0.9$  であった。*S. aureus* に対する細胞内殺菌作用では用量依存性がみられ、フレロキサシン 0.25, 1 及び 4  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間処理により、それぞれ薬剤非処理細胞内生菌数の 16, 61, 及び 84% が殺菌された。また、この殺菌作用は薬剤処理時間にも比例していた。

考察: フレロキサシンは、生体内では細胞と接触する薬剤の濃度推移が、抗菌力と同様、細胞内殺菌作用に影響する一つの要因と考えられた。ニューキノロン系抗菌剤は臨床において  $\beta$ -ラクタム剤やアミノ配糖体と同等以上の細胞内殺菌力を示すことが示唆された。

#### 006 マクロライド系、ニューキノロン系抗菌剤のヒト好中球内移行の検討

普天間光彦・比嘉 太・我謝道弘  
 稲留 潤・小出道夫・普久原浩  
 川上和義・草野展周・斎藤 厚  
 琉球大学医学部第一内科

目的: マクロライド系薬、ニューキノロン系薬は細胞内移行がすぐれており、細胞内寄生菌に対して有効であることは臨床的にも認められている。今回我々は EM, OFLX および新しく開発された薬剤 (AZM, YM 17 K, DU 6859 a, T-3761) の細胞内移行および細胞内抗菌活性を検討した。

方法: ヒト末梢血より分離した好中球と  $^{14}\text{C}$  で標識された薬剤 (最終濃度 5  $\mu\text{g/ml}$ ) を混和し、5%  $\text{CO}_2$  37°C の条件下で培養した。培養液を経時的 (15, 30, 60, 120 分) に採取してシリコンオイルに重層し、高速遠心にて上清と細胞を分離後、沈渣をギ酸にて溶解して細胞内溶液とした。細胞内と外液の RI 活性を測定してその比を算出した。また、非標識薬剤をそれぞれ等量、10 倍量加えて同様に測定した。細胞内抗菌活性は、モルモットの肺マクロファージに *L. pneumophila* (80-045) 臨床分離株を取り込ませた後、各種抗菌剤を加え

て経時的 (12, 24, 48, 72 h) に測定した。

結果および考察: マクロライド系薬剤の好中球への細胞内移行は経時的に上昇し、120 分後では EM 22.2 倍, AZM 27.3 倍, YM 17 K 26.2 倍であった。ニューキノロン系薬剤の細胞内移行は 60 分後で OFLX 4.8 倍, LVFX 5.6 倍, T-3761 3.0 倍, DU 6859 a 8.8 倍であった。細胞内抗菌活性の検討ではいずれの抗菌薬も良好な結果を示した。EM および OFLX の細胞内移行に他薬剤の与える影響の検討では、OFLX において DU 6859 a および EM を 10 倍量加えても細胞内移行に変化は見られなかった。EM は 10 倍量の AZM により細胞内移行が抑制され、両薬剤は競合することが示唆された。また、OFLX を 10 倍量加えても EM の細胞内移行に影響を与えることはなく、異なった輸送経路が示唆された。

#### 007 ニューキノロン薬の好中球機能に対する影響

吉川晃司・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: ニューキノロン薬 (NQ) が各種好中球機能に与える影響を、NQ 濃度、好中球との培養時間を変えて検討した。

方法: 1. 好中球の調製: 健康成人の末梢血より好中球を分離し、10% FBS 加 RPMI 1640 溶液に浮遊した。2. NQ の調製: NQ (Ofloxacin: OFLX, Levofloxacin: LVFX, Sparfloxacin: SPFX, NM 441) を溶解し、最終濃度で 0.625, 2.5, 10  $\mu\text{g/ml}$  になるように調製した。3. NQ と好中球の培養時間: 好中球の浮遊した 10% FBS 加 RPMI 1640 溶液に各濃度の NQ を入れ、温浴下で 0, 10, 20, 30 分間培養した。4. 好中球殺菌能 (Chemiluminescence: CL) の測定: 各種 NQ と前培養した好中球  $1 \times 10^6$  個を蛍光剤 luminol 33  $\mu\text{g}$  存在下で、Phorbol Myristate Acetate (PMA) 100ng を刺激剤として各々 30 分間 CL を Lumi-counter 1000<sup>®</sup> にて測定し、Peak 値 (relative light unit: R.L.U.) を CL 値とした。5. 好中球遊走能 (modified Boyden chamber 法): Chemotaxis chamber (pore size: 5  $\mu\text{m}$ ) を用いた。下層に走化性因子 FMLP  $10^{-6}\text{M}$ , 上層に各種 NQ と前培養した好中球を  $2.5 \times 10^5$  個入れ、37°C 5%  $\text{CO}_2$  下にて 60 分間培養。フィルターを Diff-Quik 染色液にて固定した後、 $\times 1,000$  の倍率にて 3 視野の好中球数をカウントし、chemotaxis 値とした。コントロール (非薬剤下) との比較 (%CL 値, %chemotaxis 値) を検討した。

結果: 1. 好中球との前培養を30分間にすることにより、低いNQ濃度(0.625, 2.5  $\mu\text{g/ml}$ )においても、好中球%CL値, %chemotaxis値の上昇が認められた。2. NQ 10  $\mu\text{g/ml}$ では、好中球との培養時間10分間の系に比して、培養時間10, 20, 30分間の系において%CL値, %chemotaxis値の亢進が見られた。3. 培養時間30分間の系で各NQ間の比較をした所、好中球殺菌能において、OFLX, SPFX, NM 441が、より低濃度から%CL値の有意な上昇が見られた。一方、好中球遊走能においては、LVFX, SPFXが、より低濃度から%chemotaxis値の有意な上昇が見られた。

結語: ニューキノロン薬の濃度, 好中球との培養時間を増やすことにより、好中球殺菌能, 好中球遊走能上昇が認められた。

### 008 高濃度グルコースによる多核白血球殺菌能抑制に対するニューキノロン剤の改善効果について

平井裕一・辻野守泰・阿部留美子  
中畑 久・熊坂義裕・武部和夫  
弘前大学第三内科

工藤 肇  
弘前大学臨床検査医学

目的: 糖尿病患者の易感染性の機序として、多核白血球(PMN)の機能低下が重視される。その原因の一つに、高血糖状態すなわちグルコースそのものによるPMNの機能抑制が想定されている。これまで我々は糖尿病患者PMNとニューキノロン剤の協力的殺菌について報告してきたが、今回は高濃度グルコースによるPMN殺菌能の抑制と、それに対するsub-MICのニューキノロン剤の協力的殺菌による改善効果について検討した。

方法: 薬剤はFleroxacin (FLRX) とOfloxacin (OFLX)を用いた。被検菌は血清に殺菌されない臨床分離株, *E. coli* No.59株(約 $4 \times 10^7$ CFU/ml)を用いた(FLRX, OFLX共寒天平板法MICは0.0125  $\mu\text{g/ml}$ )。PMNは健康人より採取し比重遠心により $5 \times 10^6$ /mlに調製した。PMN液0.5 ml, 菌液0.1 ml, オブソニンとして正常人プール血清0.1 ml, 薬剤1/8, 1/4及び1/2 MIC相当量, さらにグルコースを500, 1,000, 2,000 mg/dl相当に添加し, 全量を0.1 mlとした。溶媒はHBSS(グルコース濃度100 mg/dl)を用いた。この混合液を37°Cで回転培養し, 60, 120分後の残存生菌数をコロニー法で算定した。

結果: sub-MICの薬剤単独では, FLRX, OFLXとも殺菌活性は示さなかった。PMN単独では60分後約

-2 log, 120分後約-3 logの生菌数減少が認められた。これにsub-MICの薬剤を添加した場合はFLRX, OFLXとも1/4MIC以上で協力的殺菌が認められた(1/2 MICで約-1 log)。グルコース1,000 mg/dl添加では60分後非添加時の $2.08 \pm 0.75$ 倍, 120分後 $2.81 \pm 1.26$ 倍(mean  $\pm$  SD, N=5以下同)に生菌数が増加した。これに対し薬剤1/2 MICを加えたところ, グルコース1,000 mg/dl添加群でも, FLRX 1/2 MICの共存で生菌数増加は60分後 $1.21 \pm 0.23$ 倍, 120分後 $1.18 \pm 0.21$ 倍に留まった。(共に $p < 0.05$  vs. グルコース単独添加群)。OFLX添加群では生菌数の減少は認められなかった。

考察: 以上より, FLRXは高血糖下のPMN殺菌能抑制状態でもPMNとの協力が期待されることが示唆された。

### 009 抗生剤の培養ヒトリンパ球抗体産出能に及ぼす影響(第1報)

— $\beta$ ラクタム系抗生剤—

森 健次・近藤恵美子・冨田康裕  
松本浩一・岡野善郎・橋本 強  
久留米大学病院薬剤部

大泉耕太郎  
同 第一内科

目的: 細菌細胞壁の合成疎害を抗菌作用機序とする $\beta$ -lactam系抗生剤のヒト免疫機構に及ぼす影響を調べるため、臨床使用濃度を考慮してcephemsとPCsをヒトリンパ球浮遊液に添加・培養し、培養液上清中に産生されたIgGの量の変動を定量した。

方法: 健康成人の末梢血より比重遠沈法でリンパ球を採取し、洗浄後、抗生剤を含まない10%FCS加RPMI 1640培地で細胞数 $10^6$ /mlのリンパ球浮遊液を調製した。この浮遊液900  $\mu\text{l}$ に最終濃度が12.5~400  $\mu\text{g/ml}$ となるよう培地で調製した抗生剤を100  $\mu\text{l}$ , およびPWM 1%を添加し、炭酸ガス濃度5%, 温度37°Cで7日間培養した。培養終了後、上清中に産生されたIgGの濃度をLaser-Nephelometryで定量した。

結果: cepheims添加時のヒトリンパ球IgG産生量には、抗生剤濃度12.5  $\mu\text{g/ml}$ でcontrolの平均83%, 25  $\mu\text{g/ml}$ で73%, 50  $\mu\text{g/ml}$ で61%, 100  $\mu\text{g/ml}$ で50%, 200  $\mu\text{g/ml}$ で42%, 400  $\mu\text{g/ml}$ で32%と濃度依存性の抑制作用が認められた。これに対し、PCs添加時は全ての抗生剤濃度において、controlの95%以上でcephemsのような抑制作用は認められなかった。

考察:  $\beta$ -lactam系抗生剤は、細菌固有の細胞壁の合

成阻害を抗菌作用機序とするため選択毒性が高く、安全な抗生剤として臨床で繁用されている。しかし、今回検討した全ての cephems に濃度依存性の IgG 産生抑制作用が認められたことから、感染防御能の低下した患者への cephems の適用には十分な注意が必要と考えられる。また、cephems と同様に  $\beta$ -lactam 系抗生剤に分類される PCs にはヒトリンパ球 IgG 産生能への抑制作用は認められず、cephems と PCs のヒトリンパ球への作用には差があり、臨床における抗生剤の有効性を評価する上では、抗体産生を始めとする宿主の免疫機構への作用について詳細な検討を加える必要があると思われる。

#### 010 Fosfomycin のヒト T リンパ球に対する immunomodulatory effect

森川景子・大迫文麿・森川 茂\*  
島根医科大学第一内科, 第一病理\*

目的: Fosfomycin (FOM) はその構造式, 作用機序等の特性において従来の抗生物質と全く類似性を有しない抗生物質であるが, 本剤が重症喘息患者に steroid 投与量の節減効果をもたらすことが報告されている。この作用機序は不明であるが, FOM が宿主免疫機序に何らかの関与をしている可能性が考えられる。既に, ヒト B リンパ球に対する FOM の免疫修飾作用を *in vitro* で検討し報告したが, 今回ヒト T リンパ球に対する効果を調べた。

方法: ヒト末梢血より単核球を採取し, T, B リンパ球は E ロゼット法にて分離した。T リンパ球の増殖能は 3 日間 polyclonal T cell mitogen で刺激した単核球の DNA 合成能を <sup>3</sup>H-TdR の取り込みにより判定した。IL-2 の産性能は CTLL cell line を用いた biological assay で測定した。IL-2 receptor 発現は flow cytometry で調べた。混合リンパ球培養 (MLR) は E+cell をマイトマイシン処理 E-cell と 6 日間培養し <sup>3</sup>H-TdR の取り込みで判定した。

結果: FOM は *in vitro* でヒト T リンパ球の PHA, Con A による刺激を濃度依存的 (1.6~200  $\mu$ g/ml) に抑制した。この抑制効果は 3 日間の共存で最大で有り, time-dependently に減少した。興味あることに殺菌効果を示さない FOM の光学異性体もこの抑制効果を有していた。FOM の共存において FK 506, Cs-A 等の免疫抑制剤による T cell の増殖抑制作用は増強した。FOM は T cell の IL-2 の産性能を濃度依存的に抑制したが, その IL-2 receptor の発現には影響を与えなかった。FOM は allograft rejection の指標とされる MLR も強く抑制した。

考察: 以上の結果より, FOM はヒト T 細胞に直接作

用することにより T cell による IL-2 産性を阻止し, 更には MLR の抑制によって免疫抑制効果をもたらすことが示唆された。この効果は臨床的にも到達可能な血中濃度によってもたらされうる。また FOM のこれらの作用は steroid による免疫抑制作用と類似している。従って臨床的に見られた FOM の steroid saving effect を説明できると考えられる。更に *in vitro* での既存の免疫抑制剤と FOM の共存の結果は, これらの併用が免疫抑制効果を臨床的にも高める可能性を示唆している。

#### 011 血小板の殺菌作用に関する検討

碓井之雄・大島赴夫・一幡良利  
大友俊允・嶋田甚五郎  
聖マリアンナ医大・微生物

目的: 血小板は様々な物質と反応して粘着, 凝集, 放出反応等を引き起こし, 血液凝固に重要な役割を担っている血液細胞の 1 つである。一方, 血小板は種々の微生物と反応して同様に凝集, 放出反応を引き起こし, 感染性心内膜炎, 播種性血管内凝固症候群の誘因となることが知られている。しかしながら, 血小板が細菌の病原性の発現を促進する現象面とは逆に, 血小板がトロンビン凝集時に殺菌性物質 ( $\beta$ -lysin) を放出することにより, 感染防御の役割の一端を担っていることも報告されている。そこで我々は, 細菌-血小板凝集反応系を用いたときに, 血小板の殺菌作用が発現するか否かを検討した。

方法: 細菌は本大学中央検査室で分離された臨床株 *S. aureus* SMU-92-1 を用いた。血小板はウサギよりクエン酸加多血小板血漿 (PRP) を調製し, それより遠心操作により乏血小板血漿 (PPP), 並びに洗浄血小板 (WP) を調製した。PRP, PPP, WP, 対照として HEPES Buffer に一定濃度の菌液を添加し, 経時的に菌数変化を平板培養法にて計測した。

結果: HEPES Buffer 中の菌数変化は菌液添加時に  $2.4 \times 10^3$  cfu/ml に対して, 2 時間後に  $2.6 \times 10^3$  cfu/ml, 4 時間後に  $4.0 \times 10^3$  cfu/ml, 6 時間後には  $4.5 \times 10^3$  cfu/ml であった。一方, PRP においては, 2 時間後に添加時の約 1/4 の 670 cfu/ml に減少し, 4 時間後には  $2.2 \times 10^3$  cfu/ml, 6 時間後には  $2.7 \times 10^3$  cfu/ml と弱いながら増加傾向であった。PPP においては, 2 時間後に添加時の 1.5 倍の  $3.7 \times 10^3$  cfu/ml に増加し, 6 時間後には添加時の 20 倍に増加した。WP では, 2 時間後に添加時の 5 倍になり, 6 時間後には 70 倍に増加した。他の菌株においても同様の結果が得られた。

考察: 細菌-PRP 混合液中での菌数が他の混合液中の菌数よりも, 明らかに少なかったことから, 細菌-血小板凝集反応時に血小板より殺菌性物質が放出され, その

結果、菌数の減少をみたものと推察される。

## 012 マウス MRSA 感染症: ビルレンスと好中球機能低下の関係

笹原武志・甘利貞衛  
長曾部紀子・井上松久  
北里大学医学部微生物学

我々はマウスに対して種々の病原性を示す MRSA を感染させたマウスの好中球を用いて、好中球の機能と病原性との関係および IPM の好中球を介した殺菌効果について検討を行った。

材料と方法: 1. ddy 系マウス雄 (4 週令) を使用した。2. 中等度耐性 MRSA の 3 種類の菌株 (KU 14, KU 16, KU 24) そして RN 4220 を使用し、ミュラーヒントン寒天平板にて一晚培養後、その一定量を尾静脈内に接種した。3. 好中球は Percoll を用いた遠心比重法により血液から回収した。4. 貪食能は同系マウス新鮮血清でオプソニン化したラテックス粒子および菌の細胞内取り込みで判定した。5. 殺菌能は取り込まれたオプソニン化菌の経時的な細胞内生菌数で判定した。6. その他の機能検査としてケモタキシス、ナイロンウールへの付着性、ケミルミネッセンス、CD 11 b (CR 3) 発現量などの測定も行った。

結果および考察: 1. 好中球数の変化; 末梢血中の好中球は菌株の種類に関係なく感染 3 日目以降急激に増加した。しかし、KU 16 感染群は感染 5 日より死亡し始めた。この事から、KU 16 感染によって好中球機能が何らかの障害を受けている事が考えられた。2. 貪食能と殺菌能; ラテックス粒子と菌に対する貪食能の低下が感染 3 日以後認められ、その程度は KU 16, KU 24, KU 14 の順であった。殺菌能も同様に低下した。この事から、好中球機能の障害が菌の病原性と相関することが示唆された。3. ケモタキシスと付着性; 何れも正常対照群と同じであった。4. 次に、好中球の貪食能と殺菌能の低下の原因について検討した。ケミルミネッセンス: KU 16 感染群は KU 14 や KU 24 感染群に比べて正常対照群とほぼ同じ値を示した。CD 11 b 発現量; KU 16 感染群のみ低下が認められた。以上の結果より  $O_2^-$  以外の抗菌性物質の産生能の低下と CR 3 発現量の抑制がその原因と考えられた。5. KU 16 感染 4 日目の殺菌能が低下している好中球でも 1/5~10 MIC の IPM で処理した菌に対して殺菌作用を示した。

## 013 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性度及び自己溶菌速度に影響する遺伝子の解析

巻 秀樹・村上和久  
塩野義製薬研究所

目的: 高度メチシリン耐性株への Tn 918 挿入により、耐性度が低下し、自己溶菌速度が増大した変異株 *S. aureus* SRM 563 を用いて、メチシリン耐性に影響する遺伝子の解析を行った。

方法: 塩基配列はチェーンターミネーター法を用いたダイレクトシーケンシングにより決定した。溶菌酵素感受性は、対数増殖中期の菌を熱処理し、溶菌酵素添加後の  $OD_{678}$  経時変化が調べた。

結果: 本遺伝子へ Tn 918 の挿入された *S. aureus* SRM 563 株は lysostaphin (ペプチドグリカンの架橋を切断) に対する感受性が低下したが、muramidase (ペプチドグリカンの糖鎖を切断) に対する感受性に変化はみられなかった。本遺伝子は、膜蛋白質と推定されるものをコードしているが、その転写物の量、大きさとも、株間で同程度であった。さらに、調べた全ての *S. aureus* 株が、本遺伝子を持っていることを考え合わせると、全ての株がその蛋白質を産出しているものと思われる。他の MRSA でも、C 末端 67 アミノ酸残基をコードする領域の塩基配列を決定したところ、2 通りの塩基配列が認められた。両者の相違は特に 3' 末満に集中しており、3' 末満では、8 個のコドンのうち 7 個が互いに異なっていた。ところが、アミノ酸レベルでは、C 末端だけが互いに異なり、そのアミノ酸残基はアスパラギン酸、又はグルタミン酸であった。次に、両者の置換を行ったが、メチシリン耐性度に変化はみられなかった。

考察: 本遺伝子は塩基置換があるにもかかわらず、アミノ酸レベルでの保存性の高いこと、全ての株に遺伝子が存在すること、及び、変異株の溶菌酵素に対する感受性が変化したこと等から、本遺伝子のコードする蛋白質はペプチドグリカンの生合成に重要な役割を果たすことが示唆された。

## 014 プロトタイプ MRSA における PBP 2' と $\beta$ -ラクタマーゼ産生の制御

野路弓子・小此木研二

武田薬品・創薬第三研究所

館田映子・平松啓一

順天堂大学・医学部・細菌学教室

目的: MRSA の PBP 2' と  $\beta$ -ラクタマーゼの産生をそれぞれ制御する *mecI* および *blaI* の塩基配列は相同性が高い。我々は先に *mecA* の上流に完全な形の制御遺伝子 *mecI* および *mecR1* を有するプロトタイプ MRSA N 315 株では  $\beta$ -ラクタム薬によって PBP 2' と  $\beta$ -ラクタマーゼが同様に誘導産生されることを報告した。今回、N 315 から *mecI* 変異株を取得して、PBP 2' と  $\beta$ -ラクタマーゼの産生性を調べた。

方法: *S. aureus* N 315, *mecI* 変異株 N 315-LR およびこれらの  $\beta$ -ラクタマーゼプラスミド脱落株 N 315 P および N 315-LRP を用いた。PBP は膜画分を SDS-電気泳動後クマシー染色して定量した。 $\beta$ -ラクタマーゼ活性はマイクロヨウ素法で測定した。

結果: 1  $\mu$ g/ml の cefoxitin で 1 h 誘導すると、N 315 は少量の PBP 2' と  $\beta$ -ラクタマーゼを産生し、N 315 P も同程度の PBP 2' を産生した。一方、N 315-LR は同一条件下で 7 倍の PBP 2' と 20 倍の  $\beta$ -ラクタマーゼを誘導産生した。N 315-LRP は構成的に大量の PBP 2' を産生した。

考察: *blaI* が存在すると考えられる  $\beta$ -ラクタマーゼプラスミドを除去しただけでは PBP 2' の産生性は変化しなかった (N 315 P) が、*blaI* 保有株で *mecI* が変異すると PBP 2' と  $\beta$ -ラクタマーゼの誘導産生が同時に上昇し (N 315-LR)、この株から *blaI* を除くと PBP 2' の産生が構成型になった (N 315-LRP)。これらのことは、*mecI* と *blaI* は PBP 2' と  $\beta$ -ラクタマーゼ両方の産生を制御しているが、*mecI* の方が *blaI* より強く産生を抑制していることを示唆する。

## 015 MRSA, MSSA, CNS における PBP 2', *mecA*, *femA* の検出

今福裕司・吉田 浩

福島県立医科大学検査部

斉藤充弘・飯沼一茂

ダイナボット中央研究所

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  $\beta$ -lactam 剤との親和性が低い PBP 2' が知られ、耐性菌の診断に臨床応用されつつある。さらに CNS においても多剤耐性株が同様に *mecA* 遺伝子を持つことが報告されている。今回、我々は MRSA, MSSA, CNS について PCR 法による *mecA* の結果と IRMA 法による PBP 2' の結果を比較検討し、さらに *S. aureus* と CNS の鑑別に有用とされる *femA* と *mecA* の PCR による同時検出の結果を、様々な菌種における *mecA* の出現頻度と併せて報告する。

方法: 当院臨床分離株を用い、PCR により *mecA* 遺伝子内の 533 bp の部分および *femA* 遺伝子内の 301 bp の部分を 30 cycle で増幅して電気泳動後のゲル上のバンドで肉眼的に確認した。PBP 2' は、PBP 2' のアミノ酸配列から決定された合成ペプチドに対する 2 種の単クローン抗体を固相化抗体、及び I<sup>125</sup> 標識抗体として使用した IRMA 法にて測定した。MRSA の判定には MRSA スクリーニング培地を使用し、薬剤感受性検査は COBAS-BACT 及び Sensi-Disk (BBL) を用いた。

結果: *mecA* 遺伝子陽性率については、MRSA 90/95 (95%)、MSSA 1/66 (2%)、MRSE 36/37 (97%) であった。他の CNS の中には MIPIC 感受性で *mecA* を持つ 2 株もあった。溶連菌、腸球菌を含むその他の 40 株では *mecA* 陽性株はなかった。MRSA 20 株、MSSA 20 株、CNS 18 株についての PBP 2', *mecA* の検討の結果、PBP 2' と *mecA* の結果は全例で一致しており MIPIC 耐性の全ての株に検出された。*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: *S. aureus* の多剤耐性の診断において、PBP 2' の検出は *mecA* の検出と同等の意味を有することが確認された。また *mecA* と *femA* の検出は MRSA と MRSE を正確に鑑別できることが明らかとなった。

## 016 MRSA *mecA* gene の制御遺伝子 (*mecR1*, *mecI*) の検索

山東敬弘・檜山英三・竹末芳生

横山 隆・松浦雄一郎・板羽秀之\*

広島大学第一外科、同 中央検査部\*

目的: MRSA の *mecR1*, *mecI* gene について、臨床分離株における分布状況を明らかにするために、種々の coagulase 型、enterotoxin 型の臨床分離 MRSA について検索を行った。

方法: 対象株は広島大学中央検査部及び県内他院より収集した MRSA 53 株で、その内訳は coagulase II 型 enterotoxin B 型株 10 株、II 型 CT (T: TSST-1) 型株

10株, II型ACT型株10株, II型AB型株10株, IV型A型株10株, III型no toxin型株3株である。PCRによる *mecA*, 5'側 *mecR1*, 3'側 *mecR1*, *mecI* の検索と抗生剤のMICを測定した。また *mecR1* の部を種々の制限酵素で切断し5'側 *mecR1* のPCR産物をプローブとしてSouthern blot hybridizationを行った。現在, 種々の株の *mecI* のシーケンス検索を行っている。

結果: *mecR1*, *mecI* のPCRでの有無のパターンはMRSA株のcoagulase型, enterotoxin型のタイプで一定の傾向が見られた。IIB型, IIAB型, III no toxin型株は5'側 *mecR1*, 3'側 *mecR1*, *mecI* がそれぞれ+-+で, IICT型, IIACT型は++であり, IVA型では+-+と感受性がMSSAで++の2種類の型が存在した。抗生剤耐性度の差と *mecR1*, *mecI* の有無のパターンとは関連がなかった。Southern blot法では, ++の型と比べて+-+の型は *mecR1* のほぼ同じ部から遺伝子配列が変化していることが推測された。 *mecI* のシーケンスではMRSAの++の型では *mecI* のpoint mutationのある株が確認されつつある。

考察: *mecA* の制御遺伝子のパターンには数種類ありcoagulase型, enterotoxin型のタイプで一定の傾向があった。 *mecI* の脱落やpoint mutationだけで感受性の差を説明することは不可能であった。

#### 017 *mecA* の遺伝子を持つメチシリン感受性MRSAのPBP 2'の産生

近藤典子<sup>1)</sup>・斉藤充弘<sup>2)</sup>・飯沼一茂<sup>2)</sup>

菅野治重<sup>3)</sup>・平松啓一<sup>1)</sup>

順天堂大・医・細菌学<sup>1)</sup>

ダイナボット(株)総合研究所<sup>2)</sup>

千葉大学病院検査部<sup>3)</sup>

目的: 我々は, *mecA* 遺伝子を持ちながらメチシリンに感受性で, セフォキシチンに耐性を示すMRSAをプロトタイプMRSAと呼んでいる。最近の研究では, コアグララーゼ非産生ブドウ球菌属(CNS)にも同様なプロトタイプが存在していることが分かってきた。今回, 我々はPBP 2'に対する特異的抗体を用いて, MRSAおよびCNSについて, プロトタイプ株と, メチシリンに耐性を示す臨床分離株でのPBP 2'の産生について比較, 検討したので報告する。

方法: 1. *mecA* 遺伝子を持つ黄色ブドウ球菌とCNS計30株の, メチシリン, セフォキシチン, オキサシリン, セフトゾキシムに対するMICを測定した。

2. プロトタイプMRSA, プロトタイプMR-CNSの, メチシリン, セフォキシチン, オキサシリン, セフ

チゾキシム1  $\mu\text{g/ml}$  存在下で3時間誘導後と, 薬剤の非存在下におけるPBP 2'の産生量とを, 抗PBP 2'特異抗体を用いて測定した。

結果および考察: メチシリン耐性株においては, その耐性度とPBP 2'の産生量の間にははっきりした相関は見られなかったが, プロトタイプ株は一樣にPBP 2'の産生量が低かった。

#### 018 特異的耐性パターンを示すMRSA耐性変異株の分離及びその耐性メカニズムの検討

館田映子<sup>1)</sup>・押田忠弘<sup>2)</sup>・平松啓一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>順天堂大・医・細菌

<sup>2)</sup>田辺製薬(株)・生物研究所

目的: 黄色ブドウ球菌の $\beta$ -ラクタム剤耐性化には, *mecA* 遺伝子の発現が不可欠な因子である。プロトタイプMRSAであるN 315から得られたメチシリン耐性変異株では, 調べた限りすべての株で *mecI* 遺伝子の変異, 欠失, あるいは *mecA* 遺伝のoperator領域に変異が導入され, *mecA* が発現されている。ところがN 315から分離された耐性株の中に, 他の耐性株と異なる特異的耐性パターンを示す株が得られた。この変異株は *mecI* 及びoperator領域に変異が導入されていないにもかかわらずイミペネムや他の $\beta$ -ラクタムに耐性を示し, メチシリンに対しては低濃度では増殖せず高濃度存在下で増殖する(Eagle効果)という特異的な耐性パターンを示す。この変異株の耐性化メカニズムを検討する目的で以下の実験を行った。

方法: 1. N 315及びその耐性変異株N 315-h 4をメチシリン各種濃度で誘導した時の *mecA* の転写活性をDNA-RNA dot-blot hybridizationにより検討した。

2. 黄色ブドウ球菌のAutolysine (amidase, glucosamidase) をコードする遺伝子は, 押田らによりクローン化された。これをプローブに用いて (pAT 40), N 315及びN 315-h 4におけるAutolysineの発現を, mRNAレベルでの転写活性を比較することにより検討した。

結果及び考察: N 315-h 4における *mecA* の転写活性は, *mec* regulator 遺伝子に変異がないことから推測されるように, 親株であるN 315のそれと変化が見られなかった。すなわちメチシリン, 0, 1, 10  $\mu\text{g/ml}$  で誘導した時は *mecA* の発現はほとんど見られず, 100  $\mu\text{g/ml}$  で誘導した時に30分以後に転写活性が誘導されていることが認められた。一方, Autolysineの転写活性は, N 315-h 4ではN 315のそれよりも約9倍以上強く, しかも構成的に発現されていることがわかった。Autolysineの転写活性の増強が, この変異株の耐性化にどのように影響しているのか, 現在検討中である。

019 N315株に於ける *mec* 領域 DNA の同定

伊藤輝代・浅田和美  
小曾根恵美子・平松啓一  
順天堂大・医・細菌

目的: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に於いて、メチシリン耐性遺伝子の周辺の領域は、本来のブドウ球菌染色体 DNA には存在しない外来性のものとされている。我々は外来遺伝子の由来及び染色体領域への挿入方法を明らかにすることを目的としてプロトタイプ MRSA, N 315 株に於ける外来遺伝子領域 (*mec* 領域 DNA) の同定を行った。

方法: 1. N 315 株染色体 DNA より各種プローブを用いて *mec* 領域 DNA をクローニングした。

2. クローニングした DNA 断片よりプローブを作成し、ドットプロット法にて MRSA 及びメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) との反応性を検討した。

結果及び考察: 1. N 315 株染色体 DNA より目的とする領域を含むプラスミド (pSJ 1~8) をクローニングした。これらのプラスミドの制限酵素地図及びサザン解析より N 315 株染色体 DNA の制限酵素地図を作成した。

2. クローニングした DNA 断片をプローブとして用いてドットプロット法を行い N 315 株の場合には *mecA* 上流約 39~40 kb はすくなくとも MSSA には存在しない外来領域であることを確認した。

3. これまでに同定した *mec* 領域 DNA (39~40 kb) の先約 3 kb DNA 断片には、既に MSSA と反応する領域が含まれていた。今後、N 315 株に於ける *mec* 領域 DNA とブドウ球菌の染色体 DNA との境界領域の構造を明らかにすると共に、すべての MRSA 株の染色体上の同じ位置に挿入されているかを検討して行きたい。

020 *mec* 領域 DNA の構成とその塩基配列の決定

浅田和美・伊藤輝代  
館田映子・平松啓一  
順天堂大・医・細菌

目的: 我々は MRSA に於ける外来遺伝子の由来及び染色体領域への挿入方法を明らかにすることを目的としてプロトタイプ MRSA, N 315 株に於ける外来遺伝子領域 (*mec* 領域 DNA) をクローニングし、順次塩基配列の決定を行った。

方法: 1. N 315 株染色体 DNA より各種プローブを用いて *mec* 領域 DNA をクローニングしさらに pUC 118 及び pUC 119 にサブクローニングした。これらのプラ

ズミドを用いて deletion plasmid を調製したのち、一本鎖 DNA を調製して、塩基配列の決定に用いた。

2. 塩基配列の決定には ABI 社のオートシーケンサーを使用した。主要な部分の塩基配列は染色体 DNA より直接 PCR 法にて増幅したものをを用いて確認した。

結果及び考察: 1. *mecA* 上流には、*mecA* の調節遺伝子 *mecRI* (co-inducer), *mecI* (repressor) が存在することは、これまでの学会において既に発表したが、そのさらに上流に存在する ORF は *S. xylosus* の xylose repressor 遺伝子と高いホモロジーを示した。

2. 約 6 kb 上流には Em, Sp 耐性を担うトランスポゾン Tn 554 が存在した。

3. これまでに決定した塩基配列の中には、GC 含量の異なるもの、グラム陰性菌と高いホモロジーを示すものも見られるなど *mec* 領域 DNA は、多様な遺伝子の集合であることが示唆されている。

4. これまで世界各地で分離された MRSA 株に於ける *mec* 領域 DNA を N 315 株と比較しつつ検討してきたが、今後、*mecI* を中心とした欠落部位の決定を行うなど、その構成を遺伝子のレベルで検討して行きたい。

## 021 MRSA の消毒剤耐性遺伝子の由来

笹津備規・河野 恵  
東京薬科大学・第二微生物学教室

目的: 我々は黄色ブドウ球菌の消毒剤耐性機構について検討を進めてきた。その結果、消毒剤低度耐性 MRSA より消毒剤耐性遺伝子 *ebr* を分離し、その全塩基配列を報告した。さらに、消毒剤高度耐性遺伝子の塩基配列も報告している。今回はこのような消毒剤耐性遺伝子の由来について検討した。

実験方法: 実験には消毒剤高度耐性株 N 20, 消毒剤低度耐性株 L 20 A, 消毒剤感受性株 RN 2677 株, 新鮮臨床分離株として消毒剤感受性株 4 株, 耐性株 4 株を用いた。消毒剤耐性遺伝子の検索はポリメレース・チェーン・リアクション (PCR) 法により行った。PCR 法に用いたプライマーは本研究室で分離した *ebr* 遺伝子検出用と、オーストラリアのスカーリらのグループにより報告された *qacA* 遺伝子検出用の 2 種類を合成した。

結果: PCR 法により、*ebr* 遺伝子、*qacA* 遺伝子を増幅し、検出を試みた結果、実験に使用した全ての菌株から *ebr* 遺伝子、および *qacA* 遺伝子によるものと思われる増幅バンドが検出された。さらに、この増幅された DNA バンドの塩基配列を調べた結果、消毒剤高度耐性株から検出された DNA バンドの塩基配列は *ebr* 遺伝子、および *qacA* 遺伝子の塩基配列と一致していた。感受性株から検出された *ebr* 遺伝子によると思われる

DNA バンドの塩基配列は *ebr* 遺伝子の塩基配列と一致していた。

考察: これまで消毒剤耐性を示す *ebr* 遺伝子, *qacA* 遺伝子は, 特定の菌株に存在する遺伝子であると報告されてきた。しかし, 本研究結果より, 消毒剤感受性株を含む全ての黄色ブドウ球菌に消毒剤耐性遺伝子が存在するものと推察される。消毒剤耐性株は, 消毒剤に耐性を獲得するため, 消毒剤耐性遺伝子をプラスミド上に転移したり, あるいは染色体上でコピー数を増幅し, 消毒剤耐性を示す菌株になったと思われる。

非会員共同研究者: 白井裕二, 清水慶一, 野口雅久

## 022 薬剤濃度シミュレーションシステムを用いた MRSA と緑膿菌との混合培養での薬剤の殺菌効果 (3)

辻 明良<sup>1)</sup>・菅野利恵<sup>1)</sup>・山口恵三<sup>1)</sup>  
五島磋智子<sup>2)</sup>・高田利彦<sup>3)</sup>・吉田 隆<sup>3)</sup>  
東邦大学医学部微生物学教室<sup>1)</sup>  
医療短期大学<sup>2)</sup>  
明治製菓薬品総合研究所<sup>3)</sup>

目的: MRSA 感染は compromised host に, 複数菌感染として発症することが多く, とくに緑膿菌との混合感染例が多い。MRSA と少量の緑膿菌との混合感染を想定し, 前回, 白血球減少マウスを用いた混合感染とマウス血中濃度推移シミュレーションシステムを用いた混合培養での薬剤の殺菌効果について報告した。今回, ヒト血中濃度推移を用いた濃度シミュレーションシステムで, MRSA と緑膿菌との混合培養での薬剤の殺菌効果を検討した。

方法: 濃度シミュレーションシステムでの検討は, Mueller-Hinton broth を用い, ボトル内に *S. aureus* No. 235 (MRSA, 約  $10^5$ cfu/ml) および *P. aeruginosa* E 7 (約  $10^3$ cfu/ml) を混合接種し, 薬剤を添加した。使用した薬剤は Arbekacin (ABK), Vancomycin (VCM), Imipenem (IPM) である。薬剤の濃度推移はヒト血中濃度 (ABK: 100 mg, VCM: 1 g, IPM: 500 mg) を使用し, その濃度変化はコンピューター [PC-9801 (NEC)] により制御し, 経時的にそれぞれの生菌数を測定した。

結果: ヒト濃度シミュレーションシステムにおける ABK の殺菌効果は MRSA と緑膿菌の両菌に作用し, MRSA に対しては徐々に, 緑膿菌では著明な生菌数の減少がみられ, また両菌に対する増殖抑制効果も認められた。VCM は MRSA に作用するものの, 緑膿菌に対しては認められず, 作用 4 時間目で緑膿菌による菌交代が認められた。また, IPM は両菌に作用するものの,

薬剤濃度がなくなるとともに再増殖した。MRSA に対する薬剤の最大殺菌減少度の強さは ABK が強く, 次の IPM, VCM の順で, 回復所要時間 (接種時の菌数に回復する時間) の長さは ABK, VCM, IPM の順であった。緑膿菌に対しては最大殺菌減少度は, ABK, IPM で強く, 回復所要時間の長さは ABK, IPM の順であった。VCM と IPM との併用での効果についても報告する予定である。

## 023 MRSA に対する imipenem と Vancomycin あるいは Arbekacin の併用効果の比較検討

小林芳夫・内田 博  
慶應義塾大学中央臨床検査部

木崎昌弘  
同 内科

MRSA 感染症が臨床上その難治性の故に問題視されて既に久しい。本菌感染症の治療薬剤として開発され広く使用されている VCM は IPM との間に MRSA に対して併用効果があると報告されている。この報告を基に以下の 2 点を目的として検討した。すなわち新しく開発された IPM と同系統の薬剤 PAMP においても VCM との間に同様の併用効果が認められるか否かまた MRSA 感染症用のアミノ配糖体系抗生剤である ABK と IPM あるいは PAMP においても同様の効果が認められるか否かを検討した。使用菌株としては慶應義塾大学中央臨床検査部微生物において血液培養検体より分離した *S. aureus* のうちすでに報告した PCR 法により *mecA* 遺伝子を有することが確認されている 56 株を使用し最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法は日本化学療法学会標準法に従い平板倍数希釈法で行った。ただし薬剤濃度の希釈系列は  $128 \mu\text{g/ml}$  を最高濃度とする倍数希釈法で行った。また併用効果の測定は checkerboard 法で行った。

*mecA* 遺伝子を有する 56 株の *S. aureus* に対する IPM および PAMP の MIC は 2 峰性に分布がみられ  $0.5 \mu\text{g/ml}$  から  $1 \mu\text{g/ml}$  に 15 株分布し, 残る 41 株は IPM では  $8 \mu\text{g/ml}$  から  $128 \mu\text{g/ml}$  に PAMP では  $4 \mu\text{g/ml}$  から  $128 \mu\text{g/ml}$  に分布していた。VCM の MIC は  $1 \mu\text{g/ml}$  から  $4 \mu\text{g/ml}$  に分布していたが MIC<sub>90</sub> は  $2 \mu\text{g/ml}$  であった。これらの株のうち IPM および PAMP の MIC が  $8 \mu\text{g/ml}$  以上である *S. aureus* 27 株に対し IPM と VCM では相乗作用を 18 株に, 超相加作用を 7 株に認めた。また IPM と PAMP では 19 株に相乗効果を 7 株に超相加作用を認めた。しかし ABK との併用では IPM では超相加作用を 10 株に相加作用を 3 株に認める

に留まり、PAPM との併用でも相乗作用は1株に超相  
加および相加作用を各々5株および2株認めるに留ま  
った。結論としてカルバペネム系とVCMは*S. aureus*  
に対して併用効果が認められ易い性質を有しカルバペ  
ネム耐性*S. aureus*感染症でのこれら薬剤の併用療法が期待  
できるものと思われる。

#### 024 熊本県におけるMRSA感染症に対する ABKとFOMとの併用による臨床的検討

岳中耐夫・志摩 清・絹脇悦生  
江頭洋祐・福田安嗣  
熊本県MRSA感染症研究会

目的: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*  
(MRSA) 感染症の治療に際し、Arbekacin (ABK) と  
MRSA 耐性機構に対して抑制作用を有する Fosfomycin  
(FOM) を併用することによる臨床効果と安全性、  
ABK~FOM 併用療法の有用性を検討し、更に病巣部  
位、基礎疾患および重症度、MRSA 単独および複数菌  
感染、MRSA の悪性度等について臨床的検討を行った。

方法: 熊本県下の13施設から集められた40症例中、  
MRSA 深部感染症に該当する呼吸器感染の26例を主と  
した36症例を対象とした。感受性ディスク法で測定し、  
MRSA の悪性度判定にはCMZ, CTM, CZON,  
FMOX, IPM・ABK・MINO・OFLX・FOM, VCM  
のディスクを用いた。

結果: MRSA 感染症に対する ABK~FOM 併用療法  
の臨床効果は主治医判定で57.6%が著効および有効と  
判定された。細菌学的判定では菌消失率41.2%減少ま  
で含めると64.7%であった。安全性では自他覚的な副  
作用は認められなかった。尚、6例(16.7%)に臨床検  
査値異常が認められたが、特に問題となるものはなかつ  
た総合的有用性は極めて有用および有用と判定されたも  
のは51.4%、やや有用も含めると71.4%であった。臨  
床効果寄与率が高かったのはMRSA 悪性度で、良性  
MRSA の有効率が81.3%であったのに対し悪性MRSA  
では35.3%であった。尚、このMRSA 悪性度は施設に  
よって偏りがあり、これが施設の臨床成績の良否を左右  
する一因ともなっていた。ABK, FOM 単独および  
ABK~FOM 併用でのMRSA に対する *in vitro* の感受  
性の強弱は臨床効果の良否と一致の傾向を認めたが、必  
ずしもパラレルではなく疾患背景因子の要因が大きいも  
のと考えられた。患者を巡る諸要素が複雑に交錯してい  
ることが解析された。

#### 025 呼吸器疾患患者におけるMRSA検出(喀 痰)時の化療対応

小田切繁樹・鈴木周雄・高橋 宏  
高橋健一・吉池保博・小倉高志  
平居義裕・北村秀和・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

MRSA は喀痰から高頻度に検出され、この検出を以  
て本菌に対する無用な化学療法が時として行われてい  
る。我々は、喀痰より本菌を検出した症例に対しては、  
患者背景、感染の有無、本検出菌の量・動態と病態の対  
比より化学療法の要否を決定している。以下に、具体的  
に示す。

まずは、感染の有無が問題である。(I) 感染病態で  
なければ、基本的には化学療法の対象外であるが、  
compromised host で本菌を頻回に中等量以上検出すれ  
ば前感染病態と考えて对本菌予防的化療に入る。この際  
は、一回常用量の once a day 投与でよい。(II) 感染  
が存在する場合には、(A) これがRTI でなければ、  
RTI としての本菌化療は勿論不用である。(B) RTI で  
あれば、菌の量・動態と病態の対比による両者の相関性  
が最重要となり、①相関性が無ければ、本菌は対象とし  
ない化療から入って経過を観察する。②相関がある場合  
には、对本菌化療から入り、その後の経過の中で必要に  
より軌道修正を行う。③病態が重篤のため相関を検討す  
る時間的余裕がない場合には、对本菌化療に入らざるを  
えず、その後は経過の中で軌道修正を行う。④緑膿菌と  
の複数菌検出例の場合には、起炎性は緑膿菌が担ってい  
るので、対緑膿菌化療から入る。

以上、要するに、本菌検出時の化療の要否は、まずは  
感染の有無に目を向け、これあらば本菌の量・動態と病  
態の相関を見極めてから化療に入るのが基本的姿勢であ  
る。かかる検討ができない場合には、本菌の起炎性が否  
定できねば、この化療に入らざるをえず、その後の経過  
の中で軌道修正を行うことになる。

#### 026 当院で分離したMRSAの1992年と1993 年の疫学的変貌

石川清仁<sup>1)</sup>・鈴木恵三<sup>1)</sup>・堀場優樹<sup>1)</sup>  
加藤 忍<sup>1)</sup>・伊従 茂<sup>2)</sup>・四元砂金<sup>3)</sup>  
安藤慎一<sup>4)</sup>・名出頼男<sup>4)</sup>

平塚市民病院泌尿器科<sup>1)</sup>、同 内科<sup>2)</sup>、同 検査科<sup>3)</sup>  
藤田学園保健衛生大学泌尿器科<sup>4)</sup>

目的: 1992年と1993年に平塚市民病院の入院患者の

うち起炎菌と思われる MRSA を 30 株ずつ選択して、抗菌剤 10 剤の MIC を測定した。更に疫学的に血清型、toxin の型別と産生能 plasmid DNA profile を調べ、院内感染についても検討した。

対象と方法: 被検体は各科領域で入院中に分離された株を用いた。MIC を測定した薬剤は MIPIC, CMZ, CAZ, IPM, ABK, NTL, GM, MINO, VCM, OFLX, の 10 剤である。Toxin は TSST-1, enterotoxin 産生能と type を測定した。*mecA*, *femA* は PCR により、DNA profile は Birnhoim and Poly の変法によった。

成績: ①MIC: 主な MIC 50 は, CMZ 12.5~50, IPM 6.25~100, ABK 0.78~0.78, NTL 0.39~1.56, GM 0.39~50, MINO 0.2~6.15, VCM 0.78~1.56, ②coagulase type: II 型 26, 分類不能 4 ('92), II 型 30 ('93), ③TSST-1: 産生株 24, 非産生株 6 ('92), 産生株 30 ('93), enterotoxin: C 型 17, 非産生 13 ('92), C 型 14, B/C 型 12, 非産生 6 ('93), ④DNA profile: Type A 8, B 6, C 4, 分類不能 10 ('92), type A 9, B 2, C 1, D 2, E 8, F 2, G 2, H 2, 分類不能 2 ('93) であった。*mecA*, *femA* は共に全例陽性であった。⑤同一株の検出された場所時間の相互関係は殆ど認められなかった。

考察: 僅か 1 年の間に感受性, toxin 産生能や type, DNA profile の著明な変化が見られた。抗菌活性では MINO, GM に殆ど耐性になり ABK, NTL, VCM 等も若干 MIC が上がり, IPM, CMZ には全て耐性を示した。この変化を見ると MRSA に対抗すべき抗菌剤には改めて慎重な配慮が必要であることを示唆するものであり, 更にその発生には院内感染より院内汚染が疑われたことより, 予防については再検討する必要があると思われた。

## 027 呼吸器感染症における肺炎球菌の薬剤感受性

—その年次的推移—

渡辺貴和雄・大森明美・田尾 操  
宇都宮嘉明・力富直人・永武 毅  
松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的: 呼吸器感染症における肺炎球菌の起炎菌分離率は 1972 年から 1992 年の今日に到るまで常に 10~20% 前後と高頻度で, 本菌感染症の重要性は不変である。一方本菌の  $\beta$ -ラクタム剤に対する耐性菌及びその他の薬剤に対する多剤耐性化が問題となり, 化学療法の困難を指摘する報告も少なくない。今回我々は 1977 年より 1993 年までの本菌の各種薬剤に対する感受性試験を行

い, 耐性菌の年次的推移を検討し著しい変化を見いだしたので報告する。

材料及び方法: 菌株は全て呼吸器感染症の起炎菌として明らかなるものを対象とした。抗生剤感受性は本学会標準法に準拠した寒天平板希釈法による MIC で行った。感受性成績は, 各年度毎に検討した結果を後日集計し, 第 1 期 (1977 年以前), 第 2 期 (1980~1982), 第 3 期 (1983~1985), 第 4 期 (1986~1988), 第 5 期 (1989~1991), 第 6 期 (1992~1993) に分けて各時期における耐性菌の頻度を検討した。耐性菌の判定は ABPC を中心に  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  (感受性菌),  $0.2 \mu\text{g/ml} \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  (軽度耐性菌),  $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$  (耐性菌) と便宜的に分類し, 他の  $\beta$ ラクタム剤についても同様に評価した。

成績と考察: 以下に軽度耐性菌, 耐性菌の順に % を示す。ABPC 第 1 期 (0%, 0%), 第 2 期 (1.7, 0), 第 3 期 (2.8, 0), 第 4 期 (7.1, 1.1), 第 5 期 (9.6, 2), 第 6 期 (12, 4) で軽度耐性菌と共に耐性菌の増加傾向がみられた。CEZ 第 1 期 (11%, 0%), 第 2 期 (9.8, 0), 第 3 期 (44.2, 5), 第 4 期 (40, 3.7), 第 5 期 (26.7, 7.1), 第 6 期 (34, 16), CTM 第 2 期 (30%, 0%), 第 3 期 (49, 0), 第 4 期 (70.8, 3.6), 第 5 期 (51.3, 6.4), 第 6 期 (60, 16), CMX 第 3 期 (0%, 0%), 第 4 期 (6.0, 1.0), 第 5 期 (34.4, 2.3), 第 6 期 (30, 0) で代表的なセフェム剤 3 剤においても著明に耐性菌の増加が認められた。その他 EM, MINO, OFLX などの薬剤に対しても顕著な耐性化が進行しており, 充分注意が必要と思われた。

## 028 CRP 陽性患者における肺炎球菌の各種抗生剤に対する薬剤感受性

森川嘉郎・吉岡靖史

淀川キリスト教病院小児科

横田好子

藤沢薬品工業開発研究所

目的: 近年, ペニシリン耐性肺炎球菌の検出頻度が多くなっている。そこで我々は CRP 陽性患者から分離された肺炎球菌について各種抗生剤に対する薬剤感受性を測定したので報告する。

方法: 1992 年 6 月から 1993 年 7 月までの 13 か月間に分離された肺炎球菌 (81 株) を対象とした。この内, 65 株は CRP が,  $2.0 \text{ mg/ml}$  以上あるいは 2+ 以上の陽性患者から, 残りの 16 株は CRP 陰性の患者から分離された。

MIC 測定条件は前培養は 5% 馬血液加寒天培地,  $37^\circ\text{C}$ , 10%  $\text{CO}_2$ 。測定培地は Mueller Hinton broth を基礎培地とし,  $\text{CaCl}_2$   $50 \text{ mg/l}$ ,  $\text{MgCl}_2$   $17 \text{ mg/l}$ , 馬溶

血液を2%に添加し、MIC 2000の接種器を用い、 $5 \times 10^4$  cfu/well 接種した。

供試抗生剤はPenicillin G(PCG), Ampicillin(ABPC), Oxacillin(MPIPc), Cefotaxime(CTX), Minocycline(MINO), Erythromycin(EM), Vancomycin(VCM)の7剤である。各抗生剤のMICがPCG:  $1.56 \mu\text{g/ml}$ , ABPC:  $0.78 \mu\text{g/ml}$ , MPIPc:  $1.56 \mu\text{g/ml}$ , CTX:  $0.78 \mu\text{g/ml}$ , MINO:  $3.13 \mu\text{g/ml}$ , EM:  $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性菌とした。

結果および考察: CRP陽性と陰性患者における耐性菌の占める率は各々PCG: 15%, 6%; ABPC: 23%, 6%; MPIPc: 52%, 50%; CTX: 23%, 18%; MINO: 72%, 63%; EM: 49%, 50%で、CRP陽性患者においてPCG, ABPC耐性菌が多く分離される傾向がみられた。VCMに対しては全株とも $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下で耐性菌はみられなかった。

呼吸器感染症では本菌が治療に抵抗することはなかった。化膿性髄膜炎では耐性菌は分離されなかったが、今後は分離される率が高くなり、抗生剤の選択に苦慮することが予想される。そのためカルバペネムなどの髄膜炎治療に用いられる他系統の抗生剤の感受性試験が必要と思われた。

## 029 呼吸器感染症患者より分離した肺炎球菌の薬剤感受性の検討

山崎整児・杉本勇二・阪田拓哉  
千酌浩樹・小西龍也・寺本英己  
松本行雄・佐々木孝夫

鳥取大学医学部第三内科

目的: 肺炎球菌は呼吸器感染症の主要起炎菌の一つであり、近年ペニシリンを含む $\beta$ -ラクタム剤に対する感受性の低下が指摘され、ペニシリン耐性肺炎球菌の増加が問題となっている。今回当科における成人呼吸器感染症患者より分離した肺炎球菌の薬剤感受性を検討した。

対象と方法: 薬剤感受性の測定は1986年1月から1994年5月の間に、当科において喀痰定量培養にて呼吸器感染症患者の喀痰から $1 \times 10^7$  cfu/ml以上検出され、 $-20^\circ\text{C}$ で保存可能であった肺炎球菌130感染エピソード130株を対象とした。MICの測定は化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法を用いた $1 \times 10^6$ 接種にて測定した。薬剤はPCG, ABPC, CTM, CZX, IPM, EM, MINO, OFLXの計8剤を使用した。PCGのMIC  $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以上をペニシリン耐性とした。

結果: PCGに対してMIC  $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は検出されなかったが、 $0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の中程度耐性は1986年から1989年までは0~12.5%, 1990年25%,

1991年44.4%, 1992年60%, 1993年44%, 1994年50%と急増し計28株であった。そのうちMIC  $0.78 \mu\text{g/ml}$ が13株、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ が4株であった。ABPC, CTM, CZX, IPMに対しても同様に耐性化がみられた。EMに対する耐性株(MIC  $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以上)は1992年より増加がみられた。OFLXは1993年にMIC  $50 \mu\text{g/ml}$ の株が1株検出された。

考察: PCGに対する高度耐性株は当科においてはこれまで検出されていないペニシリンを含み他の薬剤にも耐性化が進んでおり、薬剤感受性に注意が必要と考えられた。

## 030 肺炎球菌に対するカルバペネム系抗生剤の感受性の検討

春田恒和

神戸市立中央市民病院小児科

森川嘉郎

淀川キリスト教病院

小林 裕

神戸市立看護短期大学

目的: 近年、ペニシリン低感受性あるいは耐性肺炎球菌による髄膜炎が増加しつつある。我々は第39回本学会においてpanipenem/betamipron (PAPM/BP)がペニシリン耐性肺炎球菌髄膜炎例に有効であったことを報告した。今回、他のカルバペネム系抗生剤とともに肺炎球菌に対する感受性を検討したので報告する。

方法: 対象菌株は1992年6月から1993年7月までの13カ月間に淀川キリスト教病院において分離された90株である。なおこの内19株(21%)はpenicillin Gが $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。供試抗生剤はPAPM, meropenem (MEPM), L-627, imipenem (IPM)の4剤である。測定方法は化療標準法に準じ、5%馬血液加Mueller Hinton寒天培地を用いた。

結果及び考察: PAPMのMICは $0.006 \mu\text{g/ml}$ 以下から $0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC<sub>50</sub>は0.0125, MIC<sub>90</sub>は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。MEPMは同様に $0.006$ 以下から $0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC<sub>50</sub>が0.05, MIC<sub>90</sub>が $0.39 \mu\text{g/ml}$ であったL-627は $0.006$ 以下から $0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC<sub>50</sub>が0.05, MIC<sub>90</sub>が $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。IPMのMIC<sub>90</sub>は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。

カルバペネム系抗生剤はペニシリン耐性肺炎球菌にも優れた抗菌力を示した。なかでもPAPMが他の3剤より2管ほど優れていた。わずかな差ではあるが肺炎球菌性髄膜炎に対しては髄液中移行も優れていることからPAPMが有用であると考えられた。

## 031 当院開設以来の肺炎球菌のペニシリン感受性の経年的変化

中村 明<sup>1)</sup>・川上 浩<sup>2)</sup>千葉県こども病院感染症科<sup>1)</sup>, 同 検査科<sup>2)</sup>

目的: 肺炎球菌のペニシリン低感受性と, これによる化膿性髄膜炎など重症例の報告が増加しつつある。当院の1988.10開設以来の肺炎球菌の抗生剤感受性の経年的検討を通じて, 肺炎球菌感染症の今後の化学療法のあり方を考察する。

方法: 1988年10月~1993年の計5年間, 計802株の臨床分離株が対象で, その99%は呼吸器系感染症由来株であり, それ以外は7株のみであった。原則として1エピソード1株として集計した。MICはMIC-2000システムに準じた微量液体希釈法で測定した。PcG-MIC  $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$  をPc感受性, 0.13-1をPc低感受性,  $\geq 2$  をPc耐性とし, PcG-MIC  $\geq 0.13$  をPISP (Penicillin Insensitive *S. pneumoniae*) と総称した。1988年は3カ月のみで株数も少ないため1989年株として一括した。

結果・考察: PISPの分離率は, 1989年45% (24/53), 1990年24% (24/100), 1991年29% (58/200), 1992年36% (84/232), 1993年56% (121/217) であり, 株数の少なかった1989年を除くと確実に増加傾向を示した。さらにPISPでのセフェム系のPeak-MICも1993年株では, CCL  $\geq 16$ , CFX  $\geq 4$ , CZX 0.5と特に経口セフェムでは明らかに高度耐性化していた。PISPはカルバペネム系に対しても感受性低下傾向を示し, Pc感性菌では全株IPM-MIC  $\leq 0.015$  を示したが, PISPでは最高0.5に達した。また, EMやCLDMなど $\beta$ -ラクタム系以外の抗生剤感受性も低下傾向にあった。本年1月までに経験した重症PISP感染症は6例(化膿性髄膜炎2例, 菌血症を伴う肺炎, 股関節炎, 原発性腹膜炎, 敗血症各1例)でうち1例は死亡している。肺炎と敗血症例ではそれぞれTIPC/CVA, CTXへの反応が明らかに悪くIPM/CSにて完治した。

結論: 今後は髄膜炎をはじめとする重症肺炎球菌感染症に対する化学療法の再検討が必要と思われた。

## 032 本邦におけるペニシリン耐性肺炎球菌の検出状況

—全国各地で分離された菌株の解析—

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

北里研究所

生方公子・杉浦 睦

帝京大・医・臨床病理

吉田 繁・佐藤 清

清水義徳・秋沢宏次

北大・医・付属病院検査部

上原信之

札幌医大・付属病院検査部

高橋俊司

札幌市立病院検査部

藤田晃三

旭川医大・小児科

斉藤芳彦

弘前大・医・付属病院検査部

高橋長一郎

山形大・医・付属病院検査部

岩田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

能登谷隆・富谷千恵子

同 検査科

佐藤吉壮・川島儀平

総合太田病院小児科

長谷川裕美・鈴木葉子

東京女子医大第二病院・三郷健和病院小児科

目黒英典

帝京大・付属市原病院小児科

丸山英行

同 検査部

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

小坂 諭・佐藤紀之

同 臨床検査科

小林芳夫・内田 博  
慶應大付属病院・中央臨床検査部

菊池 賢  
東京女子医大・付属病院中央検査部

稲松孝思・畠山 勤  
東京都老人医療センター

奥住捷子  
東大・医・付属病院中央検査部

小栗豊子  
順天堂大・医・付属病院中央検査部

西部波江・田中孝志・川上小夜子  
帝京大学・医・検査部

田島 剛  
帝京大・医・小児科

和田光一  
新潟大・医・第2内科

高野 操・尾崎京子  
同 検査部

大門良男  
富山医科薬科大・付属病院検査部

西山泰暢  
名城病院検査部

立脇憲一  
滋賀医大・医・付属病院検査部

浅利誠志・田原和子  
阪大・医・付属病院中央検査部

森川嘉郎  
淀川キリスト教病院小児科

三木寛二  
神戸市立中央市民病院臨床病理科

村瀬 稔・貫名正文  
神戸市環境保健研究所

板羽秀之  
広大・医・付属病院中央検査部

佐々木恵美  
広島市民病院検査部

藤上良寛  
県立広島病院検査部

永富睦美  
広島市立安佐市民病院検査部

大成 滋  
済生会広島病院小児科

櫻山誠也  
同 検査部

黒川幸徳  
川崎医大・付属病院中央検査部

国広 誠子  
山口県立中央病院検査部

根ヶ山清  
香川医大・医・付属病院検査部

村瀬光春・宮本仁志  
愛媛大・医・付属病院中央検査部

竹森紘一  
九大・医・付属病院病院検査部

本廣 孝・阪田保隆・津村直幹  
山田 孝・山田秀二  
久留米大・医・小児科

菅原和行  
長崎大・医・付属病院検査部

全国的な規模でペニシリン耐性肺炎球菌の検出状況を把握するために、計36施設の参加で「ペニシリン耐性肺炎球菌研究会」を発足させた。全国を10のブロックに分け、各ブロックから複数の施設に参加していただいた。収集菌株は各施設で1993年以降に分離された株とし、1患者1菌株とした。6ヶ月間に1,127株が収集されたが、その内訳は入院由来54.1%、外来由来45.9%の比率であった。本菌が分離された患者は、1~12歳までが約半数で、残りは60歳以上の高齢者に集中していた。検査材料別では、喀痰由来が多くを、次いで咽頭ぬぐい液、鼻汁の順であったが、血液由来19株、髄液由来11株、胸水由来2株が含まれていた。これらの株は、14薬剤に対する感受性を寒天平板希釈法によって測定した。PCGに対する感受性は2峰性分布を示し、NCCLSのリコメンデーションに従って0.1 µg/mlで耐性・感性を分けると、耐性率は41.8%となった。比較的クリアな2峰性を示したのは、CZXであったが、この薬剤の場合にはペニシリン軽度耐性菌は感性菌の中に混ざってしまうということがあった。カルバペネム系薬のPAPMでは0.25 µg/ml以下、イミペネムでも2 µg/ml以下ですべての菌の発育を阻止し、相対的に優れた成績であった。しかし、これらでも2峰性の分布に近く、ペニシリン耐性菌では、感性菌とは異なったMIC値であった。

PCGに対して0.125 µg/ml以上の耐性菌、それ以下

の感性菌とに分け薬剤耐性パターンを調べると、耐性菌では、73.5%がEMやMINOにも同時に耐性であった。感性菌では42.2%がEMとMINOに同時に耐性であり、対象とした薬剤すべてに感性であった株は、全体の2割にしか過ぎなかった。

地域別の成績では、感性菌は中国と四国地区でやや少なかったが、全国的には20%前後であった。ペニシリン耐性菌は北陸では低く、関東地区と近畿、中国、四国、九州の西日本で高かった。

### 033 検査業務での薬剤感受性測定法によるペニシリン耐性肺炎球菌の識別について

紺野昌俊

ペニシリン耐性肺炎球菌研究会

西山泰暢<sup>1)</sup>・奥住捷子<sup>2)</sup>

宮本仁志<sup>3)</sup>・村瀬光春<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>名城病院・検査室

<sup>2)</sup>東大・医・中央検査部

<sup>3)</sup>愛媛大・医・中央検査部

ペニシリン耐性の肺炎球菌 (PRSP) の増加に伴い、検査室でこれらの菌の感受性を正確に判定する必要が生じてきた。このことから、本研究会に参加した施設で実施された感受性測定成績と、事務局で実施した寒天平板希釈法とを比較検討し、その上で菌の接種方法等を改良し、再現性のよい測定法を検討した。MIPIC ディスクを用いたKB法は10施設で行われていた。NCCLSの勧告に従って、寒天平板希釈法でMIPICに1.0 µg/ml以上のMICを示す菌をPRSPとみなすと、各施設平均の一致率は84.3%であった。しかしながら、各施設間でばらつきがみられた。KB法でさらに精度の高い成績を得るには、血液寒天培地で18時間培養した菌をマックファーランド1.0とし、調整時にBHIプロスを用いることが必要である。この改良により、KB法と寒天平板法の一一致率はペニシリン系薬で9割、その他の薬剤ではさらに正確に判定できるという結果であった。セフェム系薬を使用する際には、MIPICディスクを基本とし、その他にセフェム系薬のディスクをおくべきで、結果はMIPICの成績を加味して報告すべきであると思われる。

参加施設の中で微量液体希釈法を実施していたのは6施設であった。一致率は病院間での差が大きかった。検討の結果、微量液体希釈法ではミューラーヒントンプロスに馬の溶血血液とNADを加え、接種菌は血液寒天培地で18時間培養後、Todd Hewittプロスへ植え継ぎ、綿羊脱線維血液を加えてさらに6時間培養したものが最良であった。この結果、寒天平板法と微量液体希釈法の

相関係数は0.9156と極めて高いものとなった。ただし、マクロライド系薬ではバラツキが大きかった。ちなみに、シェドラーを基礎培地とすると、マクロライド薬は一致率が高くなるが、ペニシリン系薬では一致率が低くなった。

### 034 PCR法による肺炎球菌のAutolysin遺伝子(lyt)とPBP-2B遺伝子(penA)の同時検出について

紺野昌俊

ペニシリン耐性肺炎球菌研究会 (参加40施設, 75名) 代表

杉浦 睦<sup>1)</sup>・生方公子<sup>1)</sup>・田島 剛<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>帝京大・医・臨床病理

<sup>2)</sup>帝京大・医・小児科

Dowson等によって報告された肺炎球菌のPBP-2B遺伝子の解析に基づき、数種のprimerを設計して、PCR法によりペニシリン耐性菌 (PRSP) と感性菌とを識別することを検討した。また、緑色レンサ球菌との鑑別も行うために、肺炎球菌のAutolysin遺伝子の検索も併せて行った。PRSPを識別するために用いたprimerは、①感性菌のPBP-2B遺伝子を増幅できるもの、②PRSPのClass A変異を増幅できるもの、③PRSPのClass B変異を増幅できるもの、の3種類である。

収集菌株の988株についてPCRをおこなったが、PCRの成績と寒天平板希釈法によるMIPICの感受性成績との関係を見ると、MIPICに明らかな耐性菌では、Class B変異の耐性菌が圧倒的に多く、Class A耐性菌はわずか7株であった。感性菌を検出するprimerで陽性と判定された株では、MIPICに対するMICとPCRの結果とがおおむね一致していると判断された株は81.1%であった。しかしながら、残りの不一致株は、3つのグループに分けられた。①MIPICの4 µg/ml以上のMICで、PCRの成績と明らかに不一致の株、②PCGにはやや感性であるがMIPICには4 µg/ml以上の耐性を示す株、③PCGには0.125から0.25 µg/mlのMICを示し、MIPICには1.0から2.0 µg/mlのMICで、PCGに軽度耐性と判定される株である。

これらの不一致株について塩基配列を検討しているが、明らかな不一致株では今までに報告のない遺伝子変異が見いだされている。

PCGとセフェム系薬の関係では、MICとPCRとが明らかに不一致株の他に、PCGに感性であるが、CZXには明らかな耐性という株がかなり認められた。PBP-2B以外のPBP変異による耐性である可能性が示唆された。

035 肺炎球菌における $\beta$ -ラクタム剤の構造特異的低感受性化に関する検討

北山理恵子・南新三郎・堀井妙子  
前花淳子・山田 尚・保田 隆  
渡辺泰雄・成田弘和  
富山化学工業株式会社総合研究所

目的:我々は、臨床分離肺炎球菌の経口抗菌剤に対する感受性を検討し、PCG感受性株(PSSP)の中に7位側鎖にメトキシミノ基またはそれに類似した置換基を持つセフェム剤(オキシミノグループ)にのみ感受性の低下した株を見いだした。今回この低感受性化のメカニズムの解明の一環として、オキシミノグループの作用により感受性株から実験的な低感受性株を分離し、その解析を試みた。

材料および方法:薬剤含有プレート上に生育したコロニー、およびsubMICの薬剤含有BHIB中で12代まで継代した株のMICを測定し、親株より2管以上上昇したものを実験的低感受性株とした。MICは5%脱繊維綿羊血液加BHIAを用いた寒天平板希釈法で測定した。PBPsとの親和性はスプラットの方法に準じた競合実験で行った。

結果および考察:今回新たに臨床分離肺炎球菌の注射用 $\beta$ -ラクタム剤に対する感受性を測定したところ、CTX等のオキシミノグループに特異的な低感受性化が認められたが、PIPC、CMD等に対する感受性にはほとんど変化が見られなかった。

オキシミノグループのCFTM、CFIX等を含有するプレート上(頻度 $10^{-8}$ ~ $10^{-7}$ )や、subMICのCFTM、CFIX含有BHIB中で6代以上継代することによって実験的低感受性株が得られた。この実験株に対するオキシミノグループのMICは最高4管まで上昇したが、CCL、CTM、PCGでは最高で1管の上昇に留まっており、臨床分離低感受性株のMICパターンと類似していた。今回実験株のPBPsプロファイルとPBPs親和性には親株との明確な差は認められなかったが、今後更に詳細な検討を行う予定である。

## 036 高齢者呼吸器感染症におけるペニシリン耐性肺炎球菌の意義

高平健一郎・片岡英樹・増田義重  
深山牧子・島山 勤\*・石濱裕美子\*  
稲松孝思  
東京都老人医療センター感染症科

目的:ペニシリン耐性肺炎球菌(PISP)検出率の増加が指摘されているが、高齢者における本菌の臨床的意義を明らかにする目的で、検討を行った。

対象・方法:88~93年に気道分泌物から、肺炎球菌が検出された例について、分離株のMICを測定し、PCGに対して $0.1\mu\text{g/ml}$ 以上の株が検出された16例(PISP群)と、 $0.1\mu\text{g/ml}$ 未満の株が検出された29例(PSSP群)について、臨床像、治療成績等につき比較検討した。

結果:PISP群は、64~87歳、平均78.3歳の男性8例、女性8例であり、PSSP群は、64~88歳、平均75.9歳の男性22例、女性7例であった。また、PISP群は、入院例が56%を占めていたのに対し、PSSPは、外来79%で多くは、外来例であった。病型は、PISP群では、肺炎2例、気管支炎13例、PSSP群では、肺炎11例、気管支炎13例であり、PISP群で気管支炎例が多かった。敗血症を合併した3例は、いずれもPSSP群であった。基礎疾患で、慢性呼吸器疾患例はPISP群で44%、PSSP群で28%と、PISPで多かったが、有意差は見られなかった。本菌検出前、5年間の抗菌薬投与歴でも、PISP群とPSSP群では、差は無かった。治療成績は、PISP群の軽快例が9/9で、PSSP群の軽快例が17/20と両群ともに高い治療成績を示した。死亡例は、すべて悪性腫瘍例であり、感染死は、敗血症を合併したPSSP1例のみであった。

考察:PISP、PSSPに基礎疾患、抗菌剤の投与、および予後で差は見られなかったが、PISP検出例は、気管支炎が多く、肺炎に至る例は少なかった。また、敗血症合併例は、いずれもPSSP例であった。呼吸器感染症に限れば、PSSPの方が、症状は重く、ペニシリン耐性といえど治療失敗例はほとんど無い。しかし、PISPによる治療抵抗性の髄膜炎の報告も見られており、今後とも、慎重な対応が必要と思われる。

### 037 全国一次医療機関および大学病院におけるペニシリン耐性肺炎球菌の検出状況と各種抗菌薬感受性

中塩哲士<sup>1)</sup>・岩沢博子<sup>1)</sup>・金光敬二<sup>1)</sup>

福村 正<sup>1)</sup>・宮本豊一<sup>2)</sup>・原沢 功<sup>2)</sup>

嶋田甚五郎<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター

<sup>2)</sup>同 臨床検査部

近年ペニシリン耐性肺炎球菌 (Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP) の分離が増加し、本菌による肺炎、髄膜炎も報告されている。PRSP はペニシリン G のみならず各種のβ-ラクタム薬にも耐性あるいは低感受性である。今回、個人開業医院を中心とする全国の一次医療機関 1,165 施設および当大学病院を受診した呼吸器感染症患者の喀痰、咽頭拭い液からの PRSP の検出状況および各種抗菌薬に対する感受性を検討した。

材料と方法: 1992 年 11 月 1 日から 12 月 11 日, 1993 年 2 月 15 日から 3 月 14 日に個人開業医院 1,165 施設を受診した呼吸器感染症患者 13,225 例, および 1993 年度に当大学病院で分離された肺炎球菌を用いた。喀痰あるいは咽頭拭い液を採取した後郵送して、治療標準法 (微量液体標準法) により 1 ケ所で感受性結果を実施した。

結果および考察: 一次医療機関においては肺炎球菌のうち ABPC 低感受性株 ( $\geq 0.1 \mu\text{g/ml}$ ) の分離頻度は 26% (37/143) にのぼり、大学病院でも MIPIC ( $\geq 0.3 \mu\text{g/ml}$ ) 低感受性株は半数以上を占めた。これらの低感受性株は検討したβ-ラクタム薬 (CEZ, CTM, CTX, CCL) および MINO, OFLX, EM, CLDM にも低感受性-耐性を示した。このことから、本菌による感染症治療においては PRSP を迅速かつ確実に検出することが日常細菌検査において重要と考えられる。

### 038 ペニシリン感受性および耐性肺炎球菌の各種抗菌薬に対する感受性について

吉田良滋<sup>1)</sup>・田中宏典<sup>1)</sup>・竹村 弘<sup>1)</sup>

水兼隆介<sup>1)</sup>・石田一雄<sup>1)</sup>・賀来満夫<sup>1)</sup>

菅原和行<sup>1)</sup>・臼井敏明<sup>1)</sup>・朝野和典<sup>2)</sup>

古賀宏延<sup>2)</sup>・河野 茂<sup>2)</sup>・原 耕平<sup>2)</sup>

長崎大学医学部臨床検査医学教室<sup>1)</sup>, 同 第二内科<sup>2)</sup>

目的: 近年、多くの施設でペニシリン耐性肺炎球菌の分離頻度の増加が報告されてきており、その耐性化の現状を把握することは临床上極めて重要な意義を持つもの

と思われる。今回我々は当検査部にて分離されたペニシリン感受性及び耐性肺炎球菌の各種抗菌薬に対する感受性の検討を行ったので報告する。

方法: 供試菌株としては喀痰より分離されたペニシリン感受性肺炎球菌 30 株, ペニシリン耐性菌 27 株を用い、対象薬剤は PCG, ABPC, PIPC, CCL, CFTM, CPDX, CZX, CPR, IPM/CS, EM, JM, CAM, RXM, NFLX, OFLX, TFLX, CPFx, SPFx, Du-6859 a の計 19 薬剤を用いた。薬剤感受性試験は化学療法学会標準法に基づき、MIC 2000 システムを用いた微量液体希釈法にて行った。

結果及び考察: 各種抗菌薬のペニシリン感受性株及び耐性株に対するそれぞれの MIC<sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ ) は、PCG:  $\leq 0.03$ , 2, ABPC: 0.06, 2, PIPC:  $\leq 0.03$ , 2, CCL: 0.5, >64, CFTM:  $\leq 0.03$ , 1, CPDX: 0.06, 2, CZX: 0.25, 16, CPR: 0.06, 0.5, IPM/CS:  $\leq 0.03$ , 0.5, EM: >64, 4, JM: 16, 4, CAM: >64, 4, RXM: >64, 16, NFLX: 8, 8, OFLX: 16, 2, TFLX: 0.12, 1, CPFx: 1, 1, SPFx: 0.25, 0.25, Du-6859 a: 0.06,  $\leq 0.03$ , であった。ペニシリン耐性株では感受性株に比べ多くの抗菌薬に対する感受性の低下が認められたが、CPR, IPM/CS, SPFx, Du-6859 a, では MIC<sub>90</sub> はほぼ同等で優れた抗菌活性が認められた。

### 039 Penicillin 耐性肺炎球菌に対する各種薬剤の感受性分布

石井孝弘<sup>1)</sup>・折笠義則<sup>1)</sup>・吉田 隆<sup>1)</sup>

菊地 賢<sup>2)</sup>・戸塚恭一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>明治製菓薬品総合研究所

<sup>2)</sup>東京女子医科大学内科

目的: 近年、Penicillin 耐性肺炎球菌が注目され、各施設においてその分離率は急速に増加傾向にある。そこで、日常診療でよく用いられる抗菌剤の Penicillin 耐性肺炎球菌に対する薬剤感受性を検討したので報告する。

材料と方法: 1992 年 12 月~1994 年に東京女子医大にて分離された肺炎球菌のうちクロキサシリンの感受性が  $\mu$  以下を示した 105 株を用いた。肺炎球菌は羊血液寒天平板上で  $\alpha$  溶血を示すグラム陽性球菌でオプトヒン感受性、胆汁溶解試験陽性のものとし、性状の疑わしい株については rapid ID 32 Strep, DNA-DNA hybridization を行った。MIC の測定は NCCLS 法に基づいた微量液体希釈法を用い、接種菌量を  $10^6$  CFU/ml とした。薬剤は PCG, ABPC, CEZ, CTM, CMZ, CAZ, CTX, CTRX, CFPm, IPM/CS, CCL, CPDX, CFDN, CDTR, CFTM, EM, CAM, MINO, GM, OFLX, TFLX, VCM, FOM の 23 種とした。

結果, 考察: Penicillin 耐性肺炎球菌に対し各種薬剤の感受性を検討したところ, 下記の結果を得た。

1. クロキサシリンの感受性が $\beta$ 以下を示した肺炎球菌の105株の材料別分離頻度を検討したところ, 喀痰, 咽頭, 耳漏・鼻汁・鼻漏からの分離が多かった。

2. 耐性肺炎球菌に対する各種薬剤の抗菌力を検討したところ, 注射用ペニシリン系, セフェム系, イミペネムではIPM/CS, CTX, CTRX およびCFPM が良く, 経口セフェム系ではCDTR, CFTM が良い効果を示した。また, CCL に対し多くの株が耐性を示した。その他の薬剤ではTFLX, VCM が良い効果を示した。

3. 耐性肺炎球菌に対しCDTRと他の経口セフェム系との相関性と抗菌力について検討したところ, CDTR は他剤と相関が認められ, 他経口セフェム系より優れた抗菌力を示した。

以上のことから, 耐性肺炎球菌を疑った場合には薬剤感受性や体内動態を考慮した薬剤の選択が必要であると思われた。

#### 040 ペニシリン耐性肺炎球菌の薬剤感受性

中野忠雄・立川良昭・阿南友子  
宮子 博・菅原弘一・後藤陽一郎  
伊東盛夫

大分医科大学附属病院検査部

一宮朋来・平井一弘・山崎 透  
永井寛之・田代隆良・那須 勝  
大分医科大学第二内科

目的: 肺炎球菌は一般にペニシリン剤に高い感受性を示しているが,  $\beta$ -lactam 剤耐性肺炎球菌は1967年にHansmanらの発見以来注目され, 本邦でも最近各施設から報告されている。第39回本学会で私達は, ペニシリン耐性肺炎球菌の分離状況, 薬剤耐性について報告した。今回, その後の3年間における検討を行ったので報告する。

対象・方法: 1991年1月から1993年12月までの3年間に各種臨床材料より分離された *S. pneumoniae* の分離率の推移をみた。さらに重複分離例は除外して肺炎球菌に対するMIC値を測定し, アンピシリン (ABPC) に  $0.25 \mu\text{g/ml}$  以上の値を示す株を比較検討した。薬剤感受性試験はMIC 2000 システムにて測定した。検討した抗菌剤はABPC, CVA/AMPC, CCL, CPDX-PR, CTM, CZX, CMNX, MINO, EM, CLDM, OFLX の計11薬剤である。

結果: 肺炎球菌は, おもに咽頭粘液, 喀痰, 扁桃, 耳漏, 結膜嚢などより分離されていた。喀痰での分離率は, 1991年~1993年, 各々6.4%, 3.4%, 3.8%で, 外

来からは10.9%, 10.5%, 10.1%であった。また, ABPCに高度耐性株 (MIC値  $4.0 \mu\text{g/ml}$  以上) は1993年度に入院患者の気管内採痰からの1株のみであった。中等度耐性 ( $0.25\sim 2$ ) 株の検出率は総計 (入院+外来) では9.0%, 17.1%, 14.0%であるが, 入院由来株では3.4%, 42.9%, 26.1%と外来由来株からの検出頻度がより有意に高かった。またこれらの菌株は他剤にも耐性を示すために抗菌薬治療には必ず感受性検査を行う必要がある。

総括: ペニシリン剤に高度耐性の肺炎球菌は, 当院では臨床材料より1株しか分離されていなかった。しかし低感受性株まで含めると14.1%ほどにみられ, 前回7.5% (PCG;  $0.125 \mu\text{g/ml}$  以上) より増加していた。

今後も本菌の耐性化動向に注視すべきと思われた。

#### 041 小児科領域におけるL-627の総合評価

##### L-627 小児科領域感染症研究会

藤井良知<sup>1)</sup>・藤田晃三<sup>2)</sup>・丸山静男<sup>3)</sup>  
印鑰史衛<sup>4)</sup>・千葉峻三<sup>5)</sup>・我妻義則<sup>6)</sup>  
横山 雄<sup>7)</sup>・飛鳥徳久<sup>8)</sup>・対馬徳武<sup>9)</sup>  
渡辺 章<sup>10)</sup>・阿部敏明<sup>11)</sup>・寺嶋 周<sup>12)</sup>  
新美仁男<sup>13)</sup>・中村 明<sup>14)</sup>・黒崎知道<sup>15)</sup>  
渡辺言夫<sup>16)</sup>・豊永義清<sup>17)</sup>・中村弘典<sup>18)</sup>  
千葉博胤<sup>19)</sup>・砂川慶介<sup>20)</sup>・佐藤吉壮<sup>21)</sup>  
岩田 敏<sup>22)</sup>・秋田博伸<sup>23)</sup>・武内可尚<sup>24)</sup>  
楠本 裕<sup>25)</sup>・岩井直一<sup>26)</sup>・種田陽一<sup>27)</sup>  
久野邦義<sup>28)</sup>・西村忠史<sup>29)</sup>・高木道生<sup>30)</sup>  
青木繁幸<sup>31)</sup>・西尾利一<sup>32)</sup>・本廣 孝<sup>33)</sup>  
林 真夫<sup>34)</sup>・森田 潤<sup>35)</sup>・安岡 盟<sup>36)</sup>  
西山 亨<sup>37)</sup>・今井昌一<sup>38)</sup>・小野栄一郎<sup>39)</sup>  
久保田薫<sup>40)</sup>・川上 晃<sup>41)</sup>・富永 薫<sup>42)</sup>  
佐々木宏和<sup>43)</sup>・藤本 保<sup>44)</sup>

母子化学療法研究所<sup>1)</sup>, 旭川医科大学<sup>2)</sup>, 旭川厚生病院<sup>3)</sup>, 富良野協会病院<sup>4)</sup>, 札幌医科大学医学部<sup>5)</sup>・市立札幌病院<sup>6)</sup>, 弘前大学医学部<sup>7)</sup>, 弘前市立病院<sup>8)</sup>, 青森市民病院<sup>9)</sup>, 青森県立中央病院<sup>10)</sup>, 帝京大学医学部<sup>11)</sup>, 帝京大学市原病院<sup>12)</sup>, 千葉大学医学部<sup>13)</sup>, 千葉県こども病院<sup>14)</sup>, 千葉市立海浜病院<sup>15)</sup>, 杏林大学医学部<sup>16)</sup>, 山梨赤十字病院<sup>17)</sup>, 国立相模原病院<sup>18)</sup>, 富士市立中央病院<sup>19)</sup>, 国立東京第二病院<sup>20)</sup>, 総合太田病院<sup>21)</sup>, 国立霞ヶ浦病院<sup>22)</sup>, 大和市立病院<sup>23)</sup>, 川崎市立川崎病院<sup>24)</sup>, 埼玉中央病院<sup>25)</sup>, 名鉄病院<sup>26)</sup>, 知多市民病院<sup>27)</sup>, 愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院<sup>28)</sup>, 大阪医科大学<sup>29)</sup>, 舞鶴共済病院<sup>30)</sup>, 北摂病院<sup>31)</sup>, 神戸市立中央市民病院<sup>32)</sup>, 久留米大学医学部<sup>33)</sup>, 国立久留米病院<sup>34)</sup>, 飯塚病院<sup>35)</sup>, 甘木朝倉医師会病院<sup>36)</sup>, 大牟田市立病院<sup>37)</sup>, 新日鉄八幡病院<sup>38)</sup>, 聖マリア病院<sup>39)</sup>, 筑後市立病院<sup>40)</sup>, 八女公立病院<sup>41)</sup>, 国立療養所東佐賀病院<sup>42)</sup>, 社会保険田川病院<sup>43)</sup>, 藤本小児病院<sup>44)</sup>

目的: カルバペネム系抗生剤 L-627 の小児科領域における体内動態および臨床的有用性を検討した。

方法: 1992年4月から1993年10月までの19カ月に亘り全国43施設を受診し、本剤投与の適応と考えられた小児細菌感染症のうち親権者など法定代理人の同意が得られた330例を対象として血中濃度、尿中排泄、髄液中濃度、臨床効果および安全性を検討した。

結果: 1. 吸収排泄試験成績; 6 mg/kg および 12 mg/kg 投与時の  $C_{max}$  は  $25.1 \pm 10.2 \sim 39.2 \pm 13.8 \mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}$  は  $0.85 \pm 0.18 \sim 0.92 \pm 0.23$  時間ならびに AUC ( $0 \sim \infty$ ) は  $24.0 \pm 8.92 \sim 42.0 \pm 15.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  で用量依存性が認められた。乳児 (1歳未満) では5例についての検討であったが、それ以上の小児との間に大きな差は認められなかった。尿中濃度は0~2時間で最大濃度を示し、投与後6時間までの累積尿中排泄率はそれぞれ  $66.0 \pm 9.08\%$ ,  $62.3 \pm 15.6\%$  であった。化膿性髄膜炎9例に対し、1回投与量20~40 mg/kg を投与した場合、病日3日以内では静注後30~240分で  $0.76 \sim 8.54 \mu\text{g/ml}$  の髄液中濃度を示した。

2. 臨床試験成績; 有効性は解析対症例297例について検討した。臨床効果は有効以上が94.3%であり、1日投与量として  $18.0 \sim 24.0 \text{ mg/kg}$  を3分割したものが最も多く98.0%の高い有効率であった。細菌学的効果は94.0%の菌消失率であった。3日以上先行投与された他抗菌剤無効例であった100例における有効率は93.0%と高く、菌消失率は95.2%であった。安全性の検討は副作用316例、臨床検査313例で行った。副作用は10例 (3.2%) 11件に認められたが大部分は一過性の発疹、下痢であった。臨床検査値異常は46例 (14.7%) に認められ、血小板増多、好中球増多、トランスアミナーゼ上昇が主であった。

結論: L-627 は inhibitor を要せず化膿性髄膜炎にも使用できる安全な monotherapy 目的の小児用抗菌薬の一つになることと考えられた。

## 042 Biapenem の腸内細菌叢に及ぼす影響

### —4菌種定着マウスにおける検討—

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

慶應義塾大学小児科

岩田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

砂川慶介

国立東京第二病院

小林寅詔

三菱油化ビーシーエル

新しい注射用カルバペネム系抗生剤である Biapenem について4菌種定着マウスの腸内細菌叢におよぼす影響を検討した。

対象および方法: 4~6週齢の雄のICR系無菌マウスの腸管に *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium breve* を定着させ4菌種定着マウスを作成し、Biapenem 40 mg/kg を1日1回、連続5日間筋肉内投与し、連日糞便中の生菌数の測定した。さらに本剤最終投与後4時間後にマウスを屠殺して、消化管各部 (胃、小腸上部、小腸中部、小腸下部、大腸) の内容物中の生菌数を測定した。糞便および消化管内容物中の  $\beta$ -ラクタマーゼ活性、薬剤濃度および各菌種に対する Biapenem の最小発育阻止濃度 (MIC) も同時に測定した。

成績および考察: Biapenem 投与中の糞便中の菌数は、*E. coli* で軽度の減少が認められた以外は、いずれの菌種においても大きな変動は認められなかった。また、5日間投与後の消化管各部の各菌種の菌数は *E. coli* が小腸および大腸で、*E. faecalis* と *B. fragilis* は小腸でそれぞれコントロールに比較し若干菌数の少ない傾向が認められた。今回使用した各菌種に対する Biapenem の MIC は、*E. coli*  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ , *E. faecalis*  $3.13 \mu\text{g/ml}$ , *B. fragilis*  $0.39 \mu\text{g/ml}$ , *B. breve*  $0.10 \mu\text{g/ml}$  で、本剤投与中に耐性化する傾向は認められなかった。糞便および各消化管内容物中の  $\beta$ -ラクタマーゼ活性は全検体で陽性を示した。

以上の成績から Biapenem の4菌種定着マウスの腸内細菌叢におよぼす影響は、極めて少ないと考えられた。

## 043 Biapenem (L-627) の腸内細菌叢に及ぼす影響

—小児臨床例における検討—

岩田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

磯畑栄一・金 慶彰・横田隆夫

楠本 裕・佐藤吉壮・秋田博伸

慶應義塾大学小児科

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

新しい注射用カルバペネム系抗生物質である Biapenem (L-627) について、小児臨床例の腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。

対象および方法: 対象は国立霞ヶ浦病院小児科に感染症で入院した小児5例(男児3例, 女児2例, 年齢1ヵ月~7歳7ヵ月, 体重4.62~21.8 kg)で, これらの小児に対して, L-627 1回6.0~11.7 mg/kg を1日3回, 7~11日間静脈内投与し, 投与前, 中, 後の糞便を採取して, 糞便1g中に含まれる各種細菌の同定及び菌数測定を行った。同時に糞便中のL-627濃度,  $\beta$ -ラクタマーゼ活性, *Clostridium difficile* D-1抗原の測定も行った。

成績および考察: L-627投与中の糞便中細菌叢の変動は症例により若干のばらつきはみられたが, 好気性菌のうちEnterobacteriaceaeは全症例で投与中に減少する傾向が認められた。しかしEnterococcusについては大きな変動は認められず, その結果好気性菌総数は各症例とも大きな変動は認められなかった。嫌気性菌では, 乳児例で優勢菌種である*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium*が著明に減少する場合が認められたが, 嫌気性菌総数に大きな変動が認められたのは, 1例のみであった。4例で投与中の糞便から0.24~2.22  $\mu$ g/gのL-627が検出された。C. difficileの検出された症例はなく, C. difficile D-1抗原は2例で検出されたが, その消長と便性に関連性はなかった。以上の成績から, L-627は小児の腸内細菌叢に及ぼす影響が少ない薬剤と考えられる。

044 小児由来肺炎球菌に対する $\beta$ -Lactams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

近年の我が国においては, ペニシリン低感受性または耐性の肺炎球菌が増加しており, それらの多くは多剤耐性を示す場合も多い。そこで我々は, 1993年1月以降に検出した小児由来肺炎球菌を対象に, 現状で上市されている主な $\beta$ -Lactamsの抗菌活性を検討した。

検討方法: 1993年1月以降に, 当所で検出した小児化膿性髄膜炎, 及び小児気道系感染症由来の*Streptococcus pneumoniae* 100株, 内訳はPSSP 50株<sup>\*1</sup>, PISPまたはPRSP 50株<sup>\*2,3</sup>。上記100株に対する抗菌活性は,  $\beta$ -LactamsとしてはPCG, ABPC, CTX, IPM, PAPMを選び, 対照にVCMとEMを加えた7薬剤を試験薬剤とし, 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。なお, 供試したPSSP 50株の内訳は髄液由来16株, その他の由来34株, PISP及びPRSP 50株は髄液由来5株, その他の由来45株である。

結果: PSSPに対する7薬剤のMIC<sub>50</sub>・MIC<sub>90</sub>はPCG, ABPC, CTX, IPM, PAPMが各々 $\leq 0.025$   $\mu$ g/ml・ $\leq 0.025$   $\mu$ g/ml, VCM 0.2  $\mu$ g/ml・0.39  $\mu$ g/ml, EM 3.13  $\mu$ g/ml・ $>100$   $\mu$ g/ml, PISP+PRSPに対する7薬剤のMIC<sub>50</sub>・MIC<sub>90</sub>はPCGとABPCが共に0.2  $\mu$ g/ml・1.56  $\mu$ g/ml, CTX 0.05  $\mu$ g/ml・0.78  $\mu$ g/ml, IPM $\leq 0.025$   $\mu$ g/ml・0.2  $\mu$ g/ml, PAPM $\leq 0.025$   $\mu$ g/ml・0.1  $\mu$ g/ml, VCM 0.39  $\mu$ g/ml・0.78  $\mu$ g/ml, EM 6.25  $\mu$ g/ml・ $>100$   $\mu$ g/mlであり, PSSPとPISP+PRSPのいずれにおいてもEM耐性株の割合が高く, PISP+PRSPに対する $\beta$ -LactamsのMICは, PSSPのそれに比較していずれの薬剤も高い方に分布していたが, Carbapenems 2薬剤のMIC<sub>50</sub>・MIC<sub>90</sub>が最も低い値であり, VCMにおいてはPCGに対する感受性の有無によるMIC分布の大きな変動が認められなかった。

考察: 小児由来*S. pneumoniae*はPCGに対する感受性の有無にかかわらず, EM耐性株が高い割合であり, PISP及びPRSPに対する $\beta$ -LactamsのMICは試験薬剤のいずれもがPSSPのそれに比較して高い方に分布していたが, VCMには大きな変動が認められなかった。しかし, そこにおける $\beta$ -LactamsのMIC値には差があり, Carbapenemsは低い方に, PCG, ABPC, CTXは高い方に分布することが示唆された。これによ

り、化膿性髄膜炎に対する投与薬剤の選択には慎重であるべきと考えられた。

\*<sup>1</sup>PCG-susceptible *S. pneumoniae* (PCGのMIC値  $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ )

\*<sup>2</sup>PCG-insensitive *S. pneumoniae* (PCGのMIC値  $0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ )

\*<sup>3</sup>PCG-resistant *S. pneumoniae* (PCGのMIC値  $\geq 1.56 \mu\text{g/ml}$ )

#### 045 SY-5555の腸内細菌叢に及ぼす影響

—4菌種定着マウスにおける検討—

金 慶彰・山本敬一・磯畑栄一  
横田隆夫・楠本 裕・佐藤吉壮  
秋田博伸・南里清一郎・老川忠雄  
慶応義塾大学小児科

岩田 敏  
国立霞ヶ浦病院小児科

砂川慶介  
国立東京第二病院小児科

小林寅詰  
三菱油化ビーシーエル

新しい経口用ペネム系抗生物質であるSY-5555 dry syrupについて4菌種定着マウスの腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。

対象および方法: 4~6週齢の雄のICR系無菌マウスを用いて*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium breve*を経口投与し腸管内に定着させた4菌種定着マウスを作製し、SY-5555 30 mg/kgを1日1回、5日間連続経口投与し、連日糞便中の生菌数及びSY-5555の濃度を測定した。また本剤最終投与後4時間にマウスを屠殺して、消化管各部(胃、小腸上部、小腸中部、小腸下部、大腸)の内容物の生菌数およびSY-5555の濃度を測定した。糞便中および消化管内容物中の $\beta$ -ラクタマーゼ活性も同時に測定した。

成績および考察: SY-5555 dry syrup投与中の糞便中の生菌数はいずれの菌種についても投与期間中に大きな変動は認められなかった。また5日間投与後の消化管各部の生菌数は、コントロールとほぼ同様の値を示した。糞便中のSY-5555の濃度は、5日間連続投与中は、5日目1例のみ $0.30 \mu\text{g/g}$ で他は検出限界以下であった。 $\beta$ -ラクタマーゼ活性はいずれの検体も陽性を示した。

これらの結果は本剤の4菌種定着マウス腸内細菌叢への影響が少ないことを示すが、小児臨床例の場合とは異

なる成績であった。この点に関してはSY-5555に対するマウス腸管内のDHP-I活性がヒトのDHP-I活性よりも高く、そのためにマウス腸管内ではSY-5555がかなり急速に不活化された可能性などが考えられる。

#### 046 SY5555 dry syrupの腸内細菌叢に及ぼす影響

—小児科臨床例における検討—

岩田 敏<sup>1)</sup>・山本敬一・磯畑栄一  
金 慶彰・横田隆夫・楠本 裕  
佐藤吉壮・秋田博伸・南里清一郎  
老川忠雄<sup>2)</sup>・砂川慶介<sup>3)</sup>  
国立霞ヶ浦病院小児科<sup>1)</sup>  
慶応義塾大学小児科<sup>2)</sup>  
国立東京第二病院小児科<sup>3)</sup>

新規経口用ペネム系抗生物質SY 5555 dry syrupについて小児臨床例の腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。

対象および方法: 対象は細菌感染症の小児5例(男児2例, 女児3例, 年齢0歳1カ月~6歳10カ月, 体重4.9~16.0 kg)である。これらの小児に対し、SY 5555 dry syrup 1回6.3~10.4 mg/kgを1日3回、10~15日間経口投与し、投与前、中、後の糞便を採取して糞便1g中に含まれる各種細菌の分離同定および菌数計算を行った。同時に糞便中の薬剤濃度、 $\beta$ -lactamase活性、および*Clostridium difficile* D-1抗原の測定も行った。

結果および考察: 好気性菌では*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus avium*, *Escherichia coli*をはじめとするEnterobacteriaceae, 嫌気性菌では*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*などの主要菌種が、SY 5555投与中に著明に減少する場合が多く、5例中2例で嫌気性菌総数の著明な減少が認められ、便性に変化(軟便)が認められた。他にも好気性菌総数および嫌気性菌総数の両者、あるいは嫌気性菌総数が投与中軽度減少する症例がそれぞれ1例ずつ認められた。ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌は1例で、真菌は2例で本剤投与中にそれぞれ増加し優勢菌種となった。こうした腸内細菌叢の変動は本剤の投与中止後は速やかに回復する傾向が認められた。SY 5555 dry syrup投与中の糞便中SY 5555は3例から検出され、その濃度は $0.10 \sim 5.4 \mu\text{g/g}$ であった。糞便中 $\beta$ -lactamase活性は4例で陽性を示した。

以上の成績からSY 5555 dry syrupの腸内細菌叢に及ぼす影響は、嫌気性菌に対する影響という点で、新しい経口用セフェム系抗生物質に比しやや大きいと考えられ、長期間投与を続けるような場合には下痢や菌交代の

発現に注意する必要がある。

#### 047 極小未熟児のMRSA感染症に対する vancomycinの臨床効果

坂田 宏・石岡 透・丸山静男  
旭川厚生病院小児科

はじめに: 最近, 未熟児・新生児領域でもMRSA感染症が発生している。特に出生体重1,500g未満の極小未熟児での感染症は治療の遅れが生命の問題だけでなく重大な後遺症を残しかねないので, MRSAに対してより安全で確実な治療法が求められている。私たちはMRSA感染症をきたした極小未熟児にvancomycin (VCM) の単剤治療を行い, 臨床効果および安全性を検討したので報告する。

対象および方法: 対象は1993年1月から12月までに当院NICUに入院した極小未熟児で臍または血液培養からMRSAが検出され, VCMを投与した7名である。7名の平均在胎週数 $26.2 \pm 1.4$ 週(24~27週), 出生体重 $884 \pm 201$ g(597~1,234g)であった。VCM投与量は $10.1 \pm 0.7$ mg/kg/dose(9.3~11.2mg/kg/dose)を1日2回, 30分かけて静注した。投与日数は $6.9 \pm 2.1$ 日(5~10日)であった。

成績: 対象とした7名の疾患は敗血症4例, 皮下膿瘍3例であった。MRSA感染症は生後 $37.3 \pm 11.3$ 日目(20~51日目)に発症し, VCM開始時の体重は $918 \pm 314$ g(540~1,521g)であった。7例とも投与開始後, 3日以内に主要症状および検査成績の改善を認め, 有効以上の成績であった。副作用と思われる症状や検査値の異常は認めなかった。

考案: VCMはMRSA感染症に有効な数少ない薬物である。しかし, 安全性の面から使用をためらう意見もみられる。私たちは出生体重1,500g未満, 投与時も540~1,521gの児に投与して, 十分な効果と安全性が確認した。極小未熟児は成人とは薬物代謝が大きく異なるのでMRSA感染症でcriticalな例では抗生剤の併用療法より, 積極的にVCMを使用すべきと思われる。

結語: 7名の極小未熟児のMRSA感染症にVCMを投与し, 全例有効以上の成績で, 副作用は認めなかった。

#### 048 *Chlamydia trachomatis* 母児感染防止のためのスクリーニングについて

岩破一博・戸崎 守・保田仁介  
山元貴雄・岡田弘二  
京都府立医科大学産婦人科学教室

目的: クラミジア(以下CT)感染症は特殊な集団のみならず一般家庭内にも侵入し産科領域では感染妊婦より出生した新生児の感染(新生児肺炎, 封入体結膜炎, 咽頭炎)が問題となる。このようなCTの母児感染を防止するため妊婦でのCT感染症のスクリーニングを1986年より開始しているのでその結果について報告する。

方法: 1986年12月~1993年12月の7年間の福知山病院, 山城病院, 京都市内開業医の妊婦10,405例を対象に妊娠7~9週及び妊娠30~32週に抗原検査によるスクリーニングを行った。陽性妊婦に対してCT抗体価の測定, マクロライド系の治療と同時にパートナーの治療を行った。治療後に再度抗原検査と抗体価を測定し治療効果の判定を行った。陽性妊婦から出生した新生児の眼瞼結膜, 咽頭の抗原検査を行い, 小児科による経過観察でCTの垂直感染の有無を検討した。

結果: CT陽性妊婦は10,405例中325例で陽性率は3.1%であった。地域的には福知山病院は4.6%(111/2,415)で山城病院の2.2%(59/2,691), 市内開業医の2.9%(155/5,299)に比べ陽性率は高かった。年次推移は91年まで減少, 92年に一時増加, 93年には減少した。陽性妊婦325例でのマクロライド系の薬剤の有効率はASPM: 97.1%(100/103), EM: 97.1%(68/70), CAM: 99.3%(151/152)で, 無効の6例にはEMの再投与で全例抗原は陰性化した。またそれらの妊婦より出生した新生児はCT抗原は陰性で小児科での経過観察したがCT感染はなかった。

考察: 今回の検討からCTの母児感染の対策は, 妊娠初期および妊娠30~32週にCT抗原のスクリーニングを行い, 陽性妊婦に対しては, 分娩までに治療を終えることと同時にパートナーの治療を行うことにより母児感染予防が可能であった。また何らかの事情で治療できなかった場合には, 母児感染の起こり得ることを妊婦に説明することや母子健康手帳, 紹介状などに記載し, 新生児時期の異常に対処できるようにしておく必要が示唆された。

049 産婦人科領域感染症に対する新規注射用カルバペネム系抗生物質 L-627 の基礎的・臨床的検討

松田静治・清水哲也・岡田弘二

平林光司, 他 98 名

L-627 産婦人科研究会

L-627 を産婦人科領域感染症に使用し, 本剤の女性性器組織及び臨床の有用性と安全性について全国 16 施設とその関連施設による協同研究を行った。

基礎的検討として, L-627, 300 mg を点滴静脈内投与 (60 分) を行った際の肘静脈血と子宮動脈血中の血漿中濃度は, ほぼ一致しており, 子宮動脈血中で最高 26.2  $\mu\text{g/ml}$  が点滴終了 18 分後に得られた。女性性器組織内濃度は最高 2.39~9.60  $\mu\text{g/ml}$  が検出され, 4 時間 35 分後でも子宮頸部, 子宮腔部および卵巣組織で 0.20  $\mu\text{g/g}$  が認められた。一方, 骨盤死腔液中への移行性は点滴終了後 30 分にて最高値を示し, その値は  $7.9 \pm 0.2$   $\mu\text{g/ml}$  であった。

臨床的検討として, 平成 3 年 6 月から平成 5 年 12 月までの期間に, 受診した 166 例の患者に対し, 本剤 150~600 mg を 1 日 2~3 回 30~60 分点滴静注にて 3~13 日間投与した。感染症状不明確等の理由にて除外した 22 例を除く 144 例の疾患別臨床効果は, 子宮内感染 98.1% (53/54), 子宮付属器炎 91.7% (33/36), 子宮旁結合織炎 82.4% (14/17), 骨盤腹膜炎 92.6% (25/27), バルトリン腺炎 100% (6/6), およびその他の感染症 75.0% (3/4) の有効率で, 全体の臨床効果は, 著効 25 例, 有効 109 例, 無効 10 例で有効率 93.1% (134/144) であった。分離菌別臨床効果は, 単独菌感染症 95.6% (43/45), 複数菌感染症 97.1% (34/35) で, 全体の有効率は 96.3% (77/80) であった。副作用は, 164 例中 2 例 (発現率 1.2%) に認められ, 中等度の発疹が 1 例, 軽度の口唇のしびれを伴う嘔気が 1 例であったが, 両症例とも投与を中止した後, 速やかに症状は消失した。臨床検査値異常は, 検査が行われた 166 例中 3 例 (発現率 1.9%) に認められ, 好酸球増多が 1 例, GOT, GPT および  $\gamma$ -GTP の上昇が 1 例, GPT およびアルカリホスファターゼの上昇が 1 例であった。以上の成績より, 産婦人科領域の感染症に対して本剤は有用性の高い薬剤であると考えられた。

050 産婦人科領域感染症における IL-6 の変動と IPM/CS の投与成績

千村哲朗・小田隆晴・斎藤憲康

山形大学医学部産婦人科

目的: 産婦人科領域感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (IPM/CS) は, 広域スペクトルと優れた抗菌活性により高い評価を報告してきたが, 本剤の 3 年間の投与成績と感染症マーカーとしての IL-6 の変動を他マーカーとの関係で検討した。

方法: 平成 2 年 6 月より平成 5 年 9 月までの間に, 山形県内産婦人科 16 施設に入院した症例中より産婦人科領域感染症 (n=94) を対象とした。IPM/CS 0.5 g $\times$ 2/日の点滴静注を原則とし, 投与期間は原則として 3 日間以上, 14 日間以内とし, 主治医の判断で適宜投与期間を定めた。他の抗菌剤との併用は避けた。

IL-6 の測定は ELISA 法 (SRL) により, 主要感染症 (n=12) の血清中の推移を検討した。

成績: 感染症 (n=94) に対する疾患別の臨床効果では, 子宮内感染 36/37 (97.3%), 子宮付属器炎 6/6 (100%), 骨盤内感染 14/15 (93.3%), 外性器感染 6/6 (100%) で有効率は 62/64 (96.9%) であった。その他感染症 30/30 (100%) で, 全体としての有効率は 92/94 (97.9%) であった。分離菌別臨床効果は 36/37 (97.3%) であった。総投与症例での自他覚的副作用は, 下痢 (n=1) のみで臨床検査値異常は GOT, GPT 上昇が 1 例に認められた。

IL-6 の変動では投与前値での Elastase ( $r=0.355$ ), CRP ( $r=0.946$ ) の各相関を示し, CRP と Elastase 間 ( $r=0.579$ ) を示した。絨毛羊膜炎 (n=5) の IL-6 変動は, CRP の変動と高い相関傾向がみられる。

結論: 以上の結果から IPM/CS は産婦人科領域の各種感染症に対し, 高い有効率と安全性が示唆された。また IL-6 の変動は産婦人科領域感染症における感染マーカーとしての意義が示唆された。

051 切迫早産妊婦チツ内細菌に対する PAMP/BP, PIPC, CEZ, CTM, CTX, IPM の感受性について

中谷剛彬

名古屋市立緑市民病院産婦人科

八神喜昭

名古屋市立大学産科婦人科

目的: 周産期感染症の治療において, チツ内細菌の動

態と検出菌に対する各種抗生剤の感受性を検討する事は重要である。周産期感染症における適切な抗生剤の選択より7種の抗生剤について検討した。

方法: 昭和63年11月より平成4年11月の期間に切迫早産にて、入院治療となった妊婦について7日間のFOM-CMZ治療をおこなった。入院FOM-CMZ治療前後におけるチツ内細菌を培養、同定し、検出菌に対してPAPM/BP, PIPC, CEZ, CTM, CTX, IPM各抗生剤のMICを測定した。

結果: 各種抗生剤のMIC<sub>90</sub>は, *S. epidermidis* (PIPC; CEZ; CTM; CMZ; CTX; IPM; PAPM/BP: 3.13, 1.56, 0.78, 3.13, 3.13, 0.78, 0.2 µg/ml), *S. aureus* (6.25, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 0.05, 0.05 µg/ml), *S. hominis* (1.56, 0.39, 0.39, 1.56, 1.56, 0.05, 0.05 µg/ml), *E. faecalis* (6.25, 50, 100, 100, 100, 3.13, 3.13 µg/ml), *E. faecium* (12.5, 100, 100, 100, 100, 6.25, 3.13 µg/ml), *S. agalactiae* (0.39, 0.2, 0.39, 1.56, 0.05, 0.05, 0.05 µg/ml), *Peptostreptococcus* sp. (12.5, 6.25, 25, 12.5, 6.25, 1.56, 0.78 µg/ml), *Eubacterium* sp. (0.78, 3.13, 0.78, 0.25, 1.56, 0.2, 0.1 µg/ml), *Bacillus* sp. (0.78, 25, 100, 12.5, 50, 1.56, 0.78 µg/ml), *E. coli* (25, 1.56, 0.2, 1.56, 0.05, 0.39, 0.2 µg/ml), *P. mirabilis* (0.2, 3.13, 0.2, 0.78, 0.05, 0.39, 0.39 µg/ml), *K. pneumoniae* (6.25, 1.56, 0.2, 0.78, 0.39, 0.39 µg/ml), *E. aerogenes* (12.5, 100, 100, 12.5, 0.39, 0.2 µg/ml)であった。

考察: PIPCにては*S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *E. aerogenes*にCEZ, CTM, CMZ, CTXでは*E. faecalis*, *E. faecium*, *Bacillus* sp. *E. aerogenes*に有効な感受性を認めず、しかしPAPM/BP, IPMにては今回の検出菌に全て有効なMICを示し、周産期感染症における起炎菌による抗生剤の選択の重要性とPAPM/BP及びIPMの優れた有用性が認められた。

## 052 婦人科悪性腫瘍に合併した尿路感染症の検討

宇津野栄・久保田武美

平山博章・岩佐 剛

順天堂大浦安病院産婦人科

目的: 婦人科悪性腫瘍患者においては術後膀胱麻痺例や留置カテーテルを長期にわたって挿入する例が多く、尿路感染症を併発するリスクが高い。今回の研究では、同一例の長期経過における尿中検出菌、炎症の程度、薬剤感受性などの変化を観察するとともに治療の要否を考察することを目的とした。

方法: 過去2年間に当科において治療を行なった悪性腫瘍患者のうち複数回の長期検索が可能であった12症例を対象とした。これらの例に関して尿中に出現する菌および菌量の変遷、炎症の程度の推移、薬剤感受性などを解析した。なお、対象例はいずれも1カ月以上の長期臥床例である。

成績: 対象例12例中の10例はいずれかの時期に膿尿、菌数 $\geq 10^4$ CFU/mlを示しており、臨床的にも尿路感染症の診断が下された。また、2~3種の複数菌が検出される例が多く、数週間にわたり同一菌が持続的に検出される例が多いという特徴がみられた。起炎菌の分離頻度(初回陽性時検出株19株について検討、菌数 $\geq 10^4$ CFU/ml)をみると、最も高頻度にみられた菌種は*E. faecalis* (26.3%)であり*E. coli*, *Streptococcus* (いずれも14.3%)がこれに次いでいた。群別にみるとグラム陽性菌、グラム陰性桿菌いずれも47.4%であり、残り真菌であった。抗菌剤の投与が必要であった例は菌陽性例の一部に限られ、オフロキサシン、トシルサン酸スルタミシリンが投与され一時的に有効であった。*E. coli*の薬剤感受性検査成績に関して、悪性腫瘍例からの分離株と急性膀胱炎例からの分離株との2群間で比較した結果、著明な差は認められなかった。

考察: 婦人科悪性腫瘍の長期臥床例では尿路感染症を併発する例が多く、各症例に応じた対策が必要である。

## 053 臨床分離株からクローン化したグリコーゲン、陰性*C. trachomatis*変異株の性状と薬剤感受性

宮下修行・松本 明

川崎医大微生物

*C. trachomatis*は封入体内にグリコーゲンを蓄積する。我々は従来困難とされていた*C. trachomatis*(以下Ct)のブラック形成法を確立した。これによって単独ブラックから株のクローン化が可能となった。今回、この方法で得たグリコーゲン蓄積陰性変異株の性状と薬剤感受性を検討した。

材料と方法: 当大学附属病院産婦人科を受診した子宮頸管炎患者(抗Ct L<sub>2</sub> IgG 1:32, IgM 1:4以下, IgA 1:4以下)から分離した1943株と、これからブラック法にてクローン化した変異株1943-1株を対象に光顕、電顕の形態観察及び日本化学療法学会標準法に基づいてMINO, CAM, OFLXに対するMICを測定した。

結果と考察: 1943-1株封入体は感染1日後から特徴ある標的様形態を呈した。経時的電顕観察によって封入体内の特定のRBが巨大化し、崩壊して封入体中央部に菌体のない標的様形態となることが判明したが、崩壊に至

るまで MicroTrak 陽性、ヨード染色陰性であった。EB や多くの RB 形態はグリコーゲン陽性株と差はなかった。変異株に対する MINO, CAM, OFLX の MIC はそれぞれ 0.016, 0.016, 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、対照とした D 株 (MINO 0.031, CAM 0.031, OFLX 1.0), 1943 株 (MINO 0.031, CAM 0.031, OFLX 0.5) との間に有意な差はなかった。なお 1943-1 株は 10 代以上経代したがグリコーゲン蓄積は認められていない。これらの結果は次のようにまとめられる。① *C. trachomatis* 増殖にはグリコーゲンの蓄積は必須でない。② 封入体の標的様形態とグリコーゲン蓄積の欠落は相関する。③ 患者は性状の異なる *C. trachomatis* 株の混合感染であったが、変異株 1943-1 の薬剤感受性は標準株と差はなく、この変異株が薬剤耐性と直接関連しない。

#### 054 *Chlamydia trachomatis* 感染症に対する minocycline (注射剤) の短期日での投与効果について

本村龍太郎・藤田 晃<sup>1)</sup>  
行徳 豊・森山伸吾<sup>2)</sup>  
長崎市もとむら産婦人科医院  
日赤長崎原爆病院産婦人科<sup>1)</sup>  
国立長崎中央病院産婦人科<sup>2)</sup>

目的: *Chlamydia trachomatis* (クラミジア) 感染症に対する minocycline (MINO) の短期日での投与効果について、検討した。

方法: 1. 臨床分離のクラミジア (n=13) に対する MIC は、日本化学療法学会標準法に従って測定した。2. 術前に、MINO 100 mg をブドウ糖液 (5%, 20 ml) に溶解し、3~4 分で静脈内投与をした (n=13)。3. 摘出した性器組織内の濃度は、bioassay 法 (検定菌: *B. subtilis* ATCC 6633, disc 法) で測定した。また、薬剤の濃度動態は one compartment model で解析した。4. クラミジアの検索は、Micro Trak 法に IDEIA 法あるいは DNA プローブ法 (中外) を併用した。5. クラミジアが検出された 13 例 (子宮頸管炎 10 例、骨盤内感染症 3 例) に、MINO 100 mg をブドウ糖液 (5%, 500 ml) に溶解し、2 時間以内に点滴静脈内投与を終了した。投与期間は 3 日間とした。

結果: 1. MINO の MIC<sub>90</sub> は 0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。2. 性器組織内の最高濃度は 42 分 (子宮頸部) ~1 時間 48 分後 (子宮体部) にみられた。最高濃度値は子宮体部 (3.6), 卵管 (3.4) および子宮頸部 (2.5  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) の順であった。AUC は性器下部 (頸部) が上部 (体部, 卵管) より、約 3  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$  高かった。3 投与有効率は、子宮頸管炎では 100% (10 例中 10 例) および骨盤内感

染症では 100% (3 例中 3 例) であった。

考察: クラミジア感染症に対して、MINO (100 mg, 点滴静脈内) の短期日 (3 日間) の投与で、有用性が示された。

#### 055 産婦人科感染症に対するトスフロキサシンの有用性に関する臨床的検討

中部 健・大橋正宏・係條説彦  
内田 聡・岡本俊充・野口昌良  
中西正美  
愛知医科大学産婦人科学教室

目的: 産婦人科領域の感染症は、外性器周辺に膿瘍を形成するものから、内性器である膣、子宮頸管、子宮内膜、卵管の炎症にとどまらず、腹腔内深くに感染が波及するものまで極めて多岐にわたっている。そのため、起炎菌も大腸菌、ブドウ球菌、淋菌、クラミジアまで多種にのぼり、それぞれ抗菌剤に対する感受性も異なる。このような背景を考慮しつつ、広い抗菌スペクトルを有するトスフロキサシンを産婦人科感染症患者に投与し、その臨床効果を検討した。

方法: 愛知医科大学産婦人科外来を訪れた感染症患者 57 例を対象とした。その内訳は、「子宮頸管炎 10 例、子宮付属器炎 21 例、両疾患合併例 2 例、骨盤内腹膜炎 15 例、膀胱炎 2 例、バルトリン氏腺膿瘍 1 例、外陰膿瘍 2 例、子宮内膜炎 3 例、乳腺炎 1 例」であった。トスキサシン® 150 mg を 1 日 3 回食後に 7 日間投与し、臨床効果の判定は、それぞれの疾患の主訴である下腹痛、排尿痛、局所痛、帯下感、及び発熱の消失をもって、有効と判定した。

結果: 以上の結果、無効例を子宮付属器炎 2 例に認めしたが、その他はすべて良好な臨床所見の改善をみた。また、生化学的、臨床的な副作用の発現は全くみられなかった。

考察: クラミジア・トラコマティスを含む各種細菌に優れた抗菌作用を有するとされるニューキノロン製剤、トスフロキサシンを婦人科領域の感染症患者に投与し、良好な治療結果を得て、産婦人科領域の感染症に本剤が極めて有効であることが確認出来た。

#### 056 最近 3 年間の血液培養分離菌の検討

渡辺正治・久保勢津子・菅野治重  
千葉大学医学部附属病院検査部

目的・方法: 血液から分離される菌は、感染症の起炎菌の確率が高く、その動向は病院内の感染症を把握するうえで重要である。しかし、分離された菌が臨床的意義

の不明な例もあり、各菌種の病原性について再検討が必要となっている。そこで、我々は、1991年から93年の3年間に当院で分離された血液分離菌と分離患者の予後について検討した。

結果: 血液培養陽性例は、3年間で482例(515株)であった。分離率は、*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*の順に多かった。追跡調査が可能であった448例中、血液培養施行後14日以内に死亡した症例は47例であった。単独菌分離例では死亡率は9.5%(40例/421例)であり、死亡例の分離菌種の内訳は、*S. aureus* 8例(MRSA 3株, MSSA 5株), *P. aeruginosa* 7株, *S. epidermidis* 6例, *Escherichia coli* 3株, *Klebsiella pneumoniae* 3株, *Streptococcus pneumoniae* 2株などであった。基礎疾患の内訳は、血液疾患が15例、次いで肝・胆・膵疾患が10例であった。血液培養施行時から3日以内の死亡例は *P. aeruginosa* 7株, *E. coli* 3株, *K. pneumoniae* 3株, *S. pneumoniae* 2株等であった。一方、複数菌分離例では死亡率は25.9%(7例/27例)で単独菌分離例と比べ予後は悪かった。しかし分離菌種の組み合わせには特徴は見られなかった。

考察: 血液分離菌の上位菌種が、死亡例でも上位菌種を占めたが、*S. epidermidis* は分離率に比べ死亡例が少なかった。複数菌分離例は死亡率が高く、菌種の組み合わせより、複数菌が分離されたこと自体が重要であり、特に患者の基礎疾患が重篤な場合注意が必要である。単独菌分離例では、死亡例の内 *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* は全て3日以内に死亡していた。その検出には現在の血液培養方法での限界が感じられ、さらに迅速な菌血症の診断法が必要と思われた。

## 057 造血器疾患に合併する敗血症の検討

影山慎一・片山直之・西川政勝

小林 透・白川 茂

三重大学第二内科

南 信行

同 輸血部

出口克巳

同 医療短期大学部

吉村 平

同 検査医学

はじめに: 造血器疾患に合併する感染症においては起炎菌の判明率が低率である。そのため敗血症症例の臨床病態を蓄積解析することはこれらの感染症対策に重要な

意味を有するものと考えられる。我々は過去3年間の起炎菌の判明した敗血症症例の検討を行った。

対象: 当科における造血器疾患患者44例に発症した54回の敗血症を対象とした。男性: 女性=23: 21で、年齢は16才から77才(平均52.6才)であった。基礎疾患は急性白血病34例(AML 26例, ALL 8例), 悪性リンパ腫9例, 骨髄異形成症候群4例, 多発性骨髄腫3例, その他の疾患3例であった。

結果: ①血液分離菌の内訳。グラム陽性菌が28例であり、そのなかで表皮ブ菌10例, 黄色ブ菌8例(うちMRSA 5例), CNS 2例, その他の連鎖球菌5例, 同定不能菌が3例であった。グラム陰性菌は21例で、緑膿菌8例, *P. cepacia* 4例, *A. calcoaceticus* 2例, 大腸菌2例, 肺炎桿菌1例, その他 *Pseudomonas* 属が4例であった。真菌検出例は、*Candida* 属3例, *Tricosporon* 属1例であった。その他にCNSと *Candida* 属の同時分離例が1例みられた。②敗血症の予後・死亡例が9例(緑膿菌4/8例, MRSA 3/5例, 表皮ブ菌1/10例, *P. cepacia* 1/4例)であった。

考案: 本検討ではグラム陽性菌が陰性菌を上回り、1割に真菌を分離した。表皮ブ菌, 黄色ブ菌, 緑膿菌の頻度が高く、またMRSAと緑膿菌の予後が不良であった。この結果をふまえて抗菌療法を選択することが重要と考えられた。

## 058 血液疾患に合併した感染症に対するAZTとAMKの無作為割付群間比較試験

新潟血液感染症研究グループ

森山美昭・柴田 昭

新潟大学医学部第一内科

目的: 主としてグラム陰性菌に強い抗菌力を示すmonobactam系抗生物質であるaztreonam(AZT)はアミノグリコシド系(AGs)に代わるものとして注目されているが、未だ両者の比較試験は行われていない。今回私共は、血液疾患に合併した感染症に対し、AZTとamikacin(AMK)の無作為割付群間比較試験を多施設で行い、その有効性と安全性を検討した。

方法: 1991年3月~1992年4月、各施設に入院した血液疾患患者のうち、感染症を合併した46例(急性白血病: 28例, 悪性リンパ腫: 11例, 慢性白血病: 2例, 骨髄腫: 5例)を対象とした。群分けは1群: AZT+PIPC, 2群: AMK+PIPCとし、割付は封筒法によった。各群の投与量は、AZT: 1回2gを1日2回, AMK: 1回200mgを1日2回, PIPC: 1回3gを1日2回点滴静注した。投与期間は5日以上とした(サイトカインの併用なし)。両群間の臨床効果は高久らの判定基準に従った。

さらに細菌学的効果および副作用などについても評価した。

結果: AZT 群 21 例, AMK 群 25 例で, 患者背景には有意の差はなかった。臨床効果 (著効+有効) は AZT 群 (22 回) では敗血症 (疑いを含む): 66.7%, 肺炎: 40%, その他: 100% で, 平均: 61.9%, AMK 群 (27 回) では敗血症: 50%, 肺炎: 28.6%, その他: 50% で, 平均: 44% であった。AZT 群の有効率が高いが, 有意差はなかった。また, 細菌学的効果および好中球数別臨床効果においても両群に有意の差は認めなかった。副作用は, AZT 群で搔痒感 1 例 (4.8%), AMK 群で皮疹および BUN 上昇 (4%) が認められた。

考察: 血液疾患に合併した感染症に対し, AZT と AMK の有用性について, 無作為割付群感比較試験を行った。症例が少なく, 両群に有意の差を認めなかったが, 少なくとも同等と考えられ, AZT は AGs に代えて投与を試みてよい抗生物質であると結論される。

#### 059 造血器腫瘍に続発する細菌感染症に対する IPM/CS と G-CSF 併用療法の有効性の検討

沢田博義<sup>1)</sup>・笹田昌孝<sup>1)</sup>・田嶋政郎<sup>1)</sup>  
山本孝吉<sup>1)</sup>・安田典正<sup>2)</sup>・大森聖一<sup>2)</sup>  
湯本義一<sup>3,6)</sup>・石橋孝文<sup>3)</sup>・岡田 弘<sup>4)</sup>  
鈴木孝世<sup>5)</sup>・奥田哲也<sup>6)</sup>・大熊 稔<sup>1)</sup>  
京都大学第一内科<sup>1)</sup>  
京都市立病院<sup>2)</sup>  
楽和会音羽病院<sup>3)</sup>  
国立京都病院<sup>4)</sup>  
滋賀県立成人病センター<sup>5)</sup>  
市立長浜病院<sup>6)</sup>

造血器腫瘍患者の経過中, 顆粒球実数が 500/ $\mu$ l 未満になった時期に感染症を合併した際, IPM/CS (1~3g/day) と G-CSF 併用療法 (120~200  $\mu$ g/day, d.i. or s.c.) をおこない, その有用性を 37 例の症例で検討した。37 例中 2 例のカテーテル熱, 3 例の顆粒球数 500 以上を認めた 5 例を除く 32 例を解析した。症例は男 24 例, 女 8 例, 平均年齢 52 才, 薬剤の使用期間は平均 10.9 日, 平均投与量は IPM/CS 15.8 g, G-CSF 3.9 mg であった。32 例中著効 8 例, 有効 14 例, 有効率は 68.8% であった。感染症別有効率は敗血症 100% (6/6), 敗血症疑い 68.6% (11/16), 呼吸器感染症 44.4% (4/9), その他 1 例は有効と判定された。基礎疾患別有効率は ANLL 75% (9/12), ALL 55.5% (5/9), CML 0% (0/1), MDS 100% (2/2), ML 71.4% (5/7), AA 100% (1/1) であった。投与方法別有効率は G-CSF 先

行投与群 71.4% (5/7), 同時投与群 66.7% (14/21), IPM/CS 先行投与群 75.0% (3/4) であり 3 群間に有意差はなかった。IPM/CS 以外の抗生物質の併用投与例 13 例の有効率は 61.5% (8/13) で, IPM/CS 単独投与群の有効率 73.7% (14/19) で両者と有意差は認めなかった。今回のトライアルには 9 例の敗血症が含まれていた (3 例は除外症例) が 7 例が有効以上の臨床効果を示した。投与前後の顆粒球実数別臨床効果で両者共 100/ $\mu$ l 以下の群でも 63.6% (7/11) の有効率が得られた。投与前後の顆粒球数の変動を比較すると有効群では顆粒球の有意の増加が認められたが無効群では投与前後で有意差を認めなかった。起炎菌としてグラム陽性菌 11 株, グラム陰性菌 6 株が検出され, これらの全症例で菌消失が得られたが, 3 例では菌交代が生じた。副作用として軽度の不安感が 1 例に認められた。また一過性の肝機能異常が 5 例 (13.5%) に認められた。上記の結果は IPM/CS などのカルバペネム系抗生剤がエンドトキシン遊離能が低いとする我々の結果と合わせて IPM/CS と G-CSF の併用療法が造血器腫瘍に続発する感染症, 特に敗血症に有用性が高いことを示している。

#### 060 血液疾患に伴う好中球減少性感染症に対する SBT/CPZ+PIPC+G-CSF 併用療法の多施設における検討

矢口 誠・外山圭助<sup>1)</sup>・池田康夫<sup>2)</sup>  
青木 功<sup>3)</sup>・鶴岡延喜<sup>4)</sup>・白井達男<sup>5)</sup>  
青木延雄<sup>6)</sup>・伊沢 清<sup>7)</sup>・新保卓郎<sup>8)</sup>  
菊池正夫<sup>9)</sup>

東医大 1 内<sup>1)</sup>, 慶大内科<sup>2)</sup>, 杏林大 2 内<sup>3)</sup>  
昭和大血内<sup>4)</sup>, 東邦大<sup>5)</sup>, 東医歯大 1 内<sup>6)</sup>  
厚生中央内科<sup>7)</sup>, 国立東二内科<sup>8)</sup>, 立川共済内科<sup>9)</sup>

目的: 血液疾患に伴う好中球減少性感染症に対するスルバクタム/セフォペラゾン (SBT/CPZ)+ピペラシリン (PIPC) と G-CSF の併用療法の有用性を G-CSF 非併用群と比較検討した。

方法: 急性白血病, 悪性リンパ腫などの血液疾患の経過中に観られた好中球減少 (1,000/ $\mu$ l 以下) に伴い出現した重症感染症 25 例 (敗血症 2, 敗血症疑い 17, その他 6) を対象に SBT/CPZ+PIPC+G-CSF の併用療法を行い, 以前発表した (J.J.A 45 (8): 1003, 1992) SBT/CPZ+PIPC 療法の症例の内今回の基準を満たす症例 (31 例) に, 今回集まった症例 (8 例) を加えコントロール群とし比較検討した。1 日投与量は SBT/CPZ 2~8 g, PIPC 2~8 g および G-CSF 75~300  $\mu$ g/body であった。

結果および考察: SBT/CPZ+PIPC と G-CSF の併用

療法 25 例中抗生物質と G-CSF 同時投与 13 例, G-CSF 先行投与 (8 日未満) 12 例であり各々有効以上の有効率は 92.3% と 75.0% であり total でも 84.0% (21/25) であった。コントロール群の有効率 69.2% (27/39) と比較し高い有効率を示した。

SBT/CPZ+PIPC の有効率 69.2% が他の抗生物質療法に比べ低いものでなく, G-CSF との併用により有効率がそれ以上になったことは血液疾患に伴う好中球減少性感染症に対し本併用療法は有用であると考えられる。今後もさらに症例を増やしさらに検討が必要と考えられる。

## 061 アドリアマイシン心毒性軽減における時間薬理学的研究

—ワトリ胚心電図を用いた検討—

杉山 隆・久保田信雄・宮崎博之  
齊藤嘉鶴・島田英世

北里大学薬学部臨床薬理学教室

吉山友二・西川佐枝・朝長文弥  
北里大学薬学部病院薬局学教室

大戸茂弘

九州大学薬学部薬物動態学教室

目的: 癌に対する化学療法に際しては, 抗癌作用を十分に発揮させつつ, その有する生体への種々の有害作用発現をできるだけ少なく, また軽度に抑える必要がある。近年実験動物を対象とした研究より, 多くの薬物についてその効果や毒性に日リズムが認められ, 薬剤投与のタイミングの重要性が認識されるようになってきた。今回目的は, 代替実験動物一つであるニワトリ胚における抗癌剤アドリアマイシン心毒性の時間薬理学を光条件の影響より検討することにある。

方法: 白色レグホン種の受精卵を, 常明または常暗状態で 16 日目まで孵卵し, アドリアマイシン量 125, 250, 500, 1,000  $\mu\text{g}/\text{egg}$  を投与し, 心電図を測定した。

結果: 常暗状態での孵卵および測定において, アドリアマイシン投与後の心拍数は用量依存的減少傾向にあった。一方, 常明状態では高用量群を除きアドリアマイシン投与の心拍数に減少傾向は認められなかった。

考察: ニワトリ胚を実験動物代替法に用いることの有用性が報告されている。しかしながら, 孵卵および測定時の光条件は薬物の作用に影響しないとの未検証の前提の上に成り立っており, 常暗で孵卵して常明で測定することが常法である。今回, ニワトリ胚のアドリアマイシン投与後の心拍数は光条件により変動する所見が明らかとなり, ニワトリ胚を薬物効果評価の実験動物代替法と

して検討する際, 光条件を考慮することの重要性が示唆された。また, 実験動物の時間薬理学的研究において光条件は最も重要な要因の一つであり, ニワトリ胚のアドリアマイシンに対する作用も光条件の操作により変化させることから, 時間薬理学的な研究に代替動物を応用する可能性が併せて考えられる。

文 献

Yoshiyama Y, et al: Antimicrob. Agents Chemother. 37: 2042~2043, 1993.

## 062 各種経口フルオロピリミジン系抗癌剤による核酸代謝と細胞周期への影響

大久保俊樹・櫻井 実  
三重大学小児科

方法: 等モルの 5-FU, UFT (FT として), HCFU, 5'-DFUR の 4 剤をそれぞれ L 1210 担癌 BDF 1 マウスに経口投与し, 抗腫瘍効果, Thymidylate synthetase 活性, リボ及びデオキシリボヌクレオチドプール, 細胞周期の変動を検討した。抗腫瘍効果は各薬剤を 1 日 2 回 7 日間経口投与し, マウスの生存期間より判定した。Thymidylate synthetase (TS) 活性は (3 H) dUrd の酸不溶性分画への取り込みを指標とし, リボ及びデオキシリボヌクレオチドプールは HPLC 法で測定した。細胞周期の変動は FACS を用いて検討した。

結果: 各薬剤の抗腫瘍効果は dTTP プール減少の強さと持続時間に良く相関し, UFT, 5-FU, HCFU, 5'-DFUR の順に抗腫瘍効果が強かった。

dTTP プールは 5-FU 投与後 1~6 時間ではコントロールの約 50% に減少したが, 12 時間後では逆に 150% にリバウンドを認めた。一方 UFT では投与後 12 時間以上コントロールの 30~50% に減少が持続した。HCFU, 5'-DFUR では dTTP 減少は軽度であった。

TS 活性は概ね dTTP プールの変化と相関したが, リバウンドは無く, HCFU では TS 活性の低下に比し dTTP プールの減少が弱かった。

細胞周期の上では 5-FU, UFT は同程度の G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> 期の減少と S 期の上昇を認めたが, S 期上昇のピークが 5-FU では薬剤投与後 12 時間であるのに対し, UFT では 24 時間であった。HCFU ではピークは 6 時間後であり, 5'-DFUR では細胞周期への影響はほとんど無かった。

## 063 エリスロマイシン (EM) の作用機序

—抗腫瘍活性に対する検討—

濱田 薫<sup>1)</sup>・喜多英二<sup>2)</sup>・国松幹和<sup>1)</sup>三笠桂一<sup>1)</sup>・古西 満<sup>1)</sup>・竹内章治<sup>1)</sup>前田光一<sup>1)</sup>・澤木政好<sup>1)</sup>・成田亘啓<sup>1)</sup>樫葉周三<sup>2)</sup>奈良県立医科大学第二内科<sup>1)</sup>, 同 細菌学<sup>2)</sup>

目的: DPB をはじめとする慢性下気道感染症患者に対して用いられるマクロライド剤には抗菌作用以外の作用が認められ, 我々もその機序について報告してきた。今回エリスロマイシン (EM) の抗腫瘍活性について検討した。

対象・方法: (1) ddy 雌マウスに対し Ehrlich ascite carcinoma (EAC) 細胞を皮下注射し, 腫瘍形成後から EM (0~50 mg/kg/day) を経口投与, 生存率, 生存日数および腫瘍容積の変化を検討した。(2) CDF<sub>1</sub> マウスに対し P 388 leukemic cell を腹腔内投与後 EM (0~50 mg/kg/day) を経口投与し, 生存率, 生存日数および腹腔内腫瘍細胞数を検討した。(3) EAC 細胞接種 ddy マウスの腹腔細胞を用い, EAC 細胞に対する細胞傷害性を検討した。(4) EAC 細胞接種マウスにウサギ抗マウス TNF- $\alpha$ , ハムスター抗マウス IFN- $\gamma$  およびラット抗マウス IL-4 を腫瘍接種の 7, 14 日後に腹腔内投与し, EM の抗腫瘍活性に対する影響を検討した。

結果: EM (5 および 10 mg/kg/day) 投与で ddy, CDF<sub>1</sub> 両マウス系統に接種した EAC 細胞あるいは P 388 細胞に対して 30 日後の平均生存率, 平均生存日数の有意な増加とそれぞれ 17 日後の腫瘍容積, 5 日後の腫瘍細胞数の有意な減少を認めた。また EM 5 mg/kg 投与群での腹腔内細胞の EAC 細胞に対する細胞傷害性を検討したところ, EM 投与後 28 日目に採取した腹腔内細胞で EAC 細胞に対する有意な細胞傷害性を認めた。さらに *in vivo* における TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  および IL-4 に対するモノクローナル抗体の EM の抗腫瘍活性に対する影響を検討したところ IL-4 のみがその抑制作用を呈した。

考察: EM は抗腫瘍作用を有することが示唆され, またそれは腫瘍接種マウスのマクロファージの作用および IL-4 と関連しているものと考えられた。

## 064 植物由来の新抗癌剤 Paclitaxel と Docetaxel の実験動物における薬物動態

藤田 浩・岡本公彰・高尾亜由子

鶴見大学歯学部細菌学教室

目的: Paclitaxel (Taxol) と Docetaxel (Taxotere) はそれぞれ, イチイの樹皮及び針葉から抽出された抗癌剤で, 微小管の過形成を来し, M 期で細胞分裂を阻止する細胞分裂毒である。臨床的に卵巣癌, 非小細胞肺癌, 乳癌などに高い奏効率を示している。

私共は, ウサギと担癌マウスを用いて, 両剤の薬物動態について, HPLC 法にて検討した。

結果: ウサギに Paclitaxel 及び Docetaxel を 1 時間点滴静注後, 血漿中濃度は二相性に減衰し,  $T_{1/2\alpha}$ ,  $\beta$  はそれぞれ, 0.36 h, 6.30 h 及び 0.08 h, 1.99 h で, Paclitaxel の方が長く, AUC も大きい。両剤とも,  $K_{12} > K_{21}$ ,  $V_1 < V_2$  の値を示し, 組織への易移行性が示された。マウスも同様の傾向がみられた。

Sarcoma 180 及び M-109 肺癌担癌マウスで, Paclitaxel の組織内濃度は, 肝に特に強い親和性を示し, AUC の値も極めて大きい。Docetaxel は本傾向はみられなかった。両剤とも, 腎, 胸腺, 脾, 膵, 消化管, 肺, 心に比較的高濃度分布した。腫瘍, 胸腺, 睾丸, 卵巣, 子宮の  $T_{1/2}$  が長く, とくに腫瘍は両剤とも投与初期の濃度は低いが, 減衰が正常組織に比し緩やかで, 24 時間値は最高値を示した。両剤とも胆汁に極めて高値に検出された。

考察: Paclitaxel と Docetaxel の薬物動態を比較検討した。共通点として, 血中より組織への易移行性, 腫瘍への長時間分布, 胆汁への高濃度排泄などがみられた。相違点として, 水溶性 (Paclitaxel は難水溶で, 溶解にクレモフォア・エタノールを要する), 血中濃度の分布時間 (Paclitaxel が長い), 肝への親和性 (Paclitaxel が極めて強い) などで差がみられた。両剤の薬物動態の特徴を考慮し, 合理的な投与法の設定が望まれる。

## 065 進行前立腺癌に対する CDDP, IFM 併用療法

牧 佳男・津島知靖・那須保友  
高松正武・井上高明・大森弘之  
岡山大学泌尿器科

棚橋豊子・難波克一  
岡山市立市民病院泌尿器科

大橋輝久・近藤捷嘉  
岡山赤十字病院泌尿器科

雑賀隆史  
香川県立中央病院泌尿器科

目的: Stage D<sub>2</sub>, 低分化型の進行前立腺癌症例の予後は不良である。当科では従来より, このような症例に対しては積極的に化学療法を施行し, 良好な治療成績を報告してきたが, さらに強力かつ有効な regimen の開発が必要である。今回, 初発および再燃進行前立腺癌に対して cis-platinum (CDDP), ifosfamide (IFM) 併用化学療法を施行し, その有用性について検討した。

対象および方法: Stage C, D の前立腺癌を対象とした。CDDP 70 mg/m<sup>2</sup> (Day 1), IFO 1.2 g/m<sup>2</sup> (Day 1~5) の点滴静注を 1 コースとし, 4 週毎の投与とした。

結果: 登録症例は 17 例, 年齢 40~75 歳, 中央値 62 歳, PS は 0~4, 中央値 1, 初発 9 例, 再燃 8 例で, 組織学的悪性度は高分化型 2 例, 中分化型 4 例, 高分化型 11 例, 病期は C 1 例, D16 例であった。対象病変は原発巣 14 例, 骨 14 例, マーカー 14 例, リンパ節 9 例, 肝 1 例, 肺 1 例であった。17 例中 5 例に LH-RH agonist, DES-P, CMA 併用による内分泌化学療法が施行され, 11 例に IP 療法が行われた。近接治療効果は, 日本泌尿器科学会治療効果判定基準によると IP 療法単独では PR 3 例 (27%), NC (stable) 5 例 (46%), PD 3 例 (27%) であり, stable を含めると 73% の奏効率で, 奏効期間は 4~20 か月 (中央値 6 か月) であった。内分泌療法を併用した 5 例では近接治療効果は PR 3 例 (60%), NC 2 例 (40%) で NC 以上の治療効果は 100% で奏効期間 2~18 か月 (中央値 6 か月) だった。副作用は軽度の食思不振, 倦怠感, 悪心および骨髄抑制が主なものであり, いずれも対症的にコントロール可能で, 重篤なものはなかった。

結語: CDDP, IFM 併用療法の効果は従来の regimen を大きく凌駕するものではなかったが, 内分泌療法との併用で良好な成績が得られ, 進行前立腺癌の治療に有効な regimen であると考えられた。

## 066 胃癌に対する neoadjuvant chemotherapy

—薬剤選択とその臨床効果—

堀田 司・谷村 弘・山上裕機  
岩橋 誠・永井祐吾・村上浩一  
馬庭芳朗・正木和人・谷 眞至  
野口浩平・山本 基・溝端静馬  
寺澤 宏・長嶋二郎・菅野まりこ  
和歌山県立医科大学消化器外科

根治手術困難と判断された進行胃癌に対し neoadjuvant chemotherapy を行う際に使用する薬剤として, 有効性の確実な薬剤を選択しなければならない。術前に抗癌剤感受性試験が可能な生検組織が得られる症例ではその結果に従った抗癌化学療法を行う。しかし生検できない症例では薬剤の選択が empiric になる。今回, 薬剤選択に関し抗癌剤感受性試験よりみた CDDP と 5 FU 併用の有用性を検討した。

胃癌 51 例に SDI 法による抗癌剤感受性試験を行った結果, SD 活性抑制率は CDDP 66±28%, ADM 55±30%, MMC 63±26%, 5 FU 49±26%, MTX+5 FU 69±23%, CDDP+5 FU 84±10% であり, CDDP+5 FU が最も優れており, とくに ADM, MMC, 5 FU よりも感受性が有意に高いことがわかった。また組織学的には, 未分化型が CDDP 78%, 5 FU 62%, CDDP+5 FU 88% と非常に高い抑制率を示した。したがって neoadjuvant chemotherapy として CDDP+5 FU の組み合わせが未分化癌にて有用性を期待できることがわかった。

この基礎的検討から, 術前に抗癌剤感受性試験が施行できず, かつそのままでは根治手術が困難と考えられた進行胃癌 8 例に対して, CDDP と 5 FU 併用の neoadjuvant chemotherapy を行った結果, 原発巣の縮小を 4 例に, 転移リンパ節の消失あるいは縮小を 5 例に認め, 8 例中 5 例に根治手術が可能となった。副作用は Gradel の悪心 4 例のみであった。また 8 例中, 術中摘出した癌組織から再び SDI 法による抗癌剤感受性試験を施行できた症例は 4 例あり, そのうち 1 例はすでに CDDP と 5 FU に耐性を生じており, 次の投与の有効性が疑問視された。

以上より, 進行胃癌に対する neoadjuvant chemotherapy として使用する薬剤は現在までのところ CDDP と 5 FU の併用が進められる。

067 胃癌腹水に CDDP+Dopaminum+Furose-  
mide 併用腹腔内投与効果の検討

韓 少良・催 向東

中国遼寧省立腫瘍病院第三外科

栗原 稔

昭和大学附属病院消化器科

目的: 胃癌腹水 (腹膜播種性転移による癌性腹膜炎) は癌の末期的病態で、栄養状態を含めて全身状態が不良で治療に苦慮することが多い。腹腔内に抗癌薬を注入することは化学療法効果の増強と副作用の軽減の目的を同時に解決できると考える。又腎毒性予防と血圧維持を目指して我々は CDDP+Dopaminum+Furosemide 併用腹腔内化学療法を臨床的に試みた。

対象と方法: 対象は 1985 年 3 月から 1993 年 1 月にかけて当施設で腹水を主訴として来診し、かつ病理学的に診断された胃癌 42 例 (術後再発 18 例, 手術不能進行癌 24 例) で、年齢は 36~70 才 (平均 57.1 才); 追跡期間は 50~530 日間 (平均 298.3 日間) であった。投与方法は患者を片側に側臥させ、200 ml 腹水を採取し (20 ml を無菌チューブに取り、癌細胞診に使用)、生理食塩水に溶解した CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>+Dopaminum 50 mg/m<sup>2</sup>+Furosemide 60 mg/m<sup>2</sup> の混合液を腹腔内に注射散布した。通常 1 週間 1 回投与で、4~6 回投与できた。8 回投与しても無効果の場合は以降投与を中止した。効果判定は胃癌取扱規約の効果判定基準に従い、副作用の評価には固型がん化学療法直接判定基準を用いた。

結果: (1) 著効は 22 例 (52.4%) であり、有効は 14 例 (33.3%)、無効は 6 例 (14.3%); (2) 著効、有効、無効症例の平均生存期間はそれぞれ 343.1 (253~521) 日間、141.3 (78~254) 日間、47.1 (27~81) 日間; (3) 腹水消失後患者及び家族の informed consent を得た著効の 10 例に試験開腹を行い、8 例は非治癒切除術、2 例は試験開腹であった。非治癒切除 8 例は平均で 401 (384~521) 日間に生存した; (4) 副作用は主に悪心、嘔吐 74.1% (30/42)、白血球減少 35.7% (15/42)、脱毛 50% (21/42)、血小板減少 11.9% (5/42) などで、すべて Grade 1.2 で、投薬中止後回復した。

考察: 我々は CDDP+Dopaminum+Furosemide 腹腔内併用投与で、胃癌の大量の腹水をコントロールし、比較的に良好な成績を得た。

## 068 大腸癌に対する SDI 法を用いた抗癌剤感受性とその臨床的有用性

野口浩平・谷村 弘・山上裕機

岩橋 誠・堀田 司・石本喜和男

村上浩一・溝端静男・寺澤 宏

和歌山県立医科大学消化器外科

結腸癌 52 例、直腸癌 22 例を対象とし、純化腫瘍細胞を用いた SDI 法により新鮮分離大腸癌の各種抗癌剤に対する感受性を検討し、その結果に基づいた抗癌化学療法を 14 例の大腸癌症例に施行した。組織型分類では高分化型腺癌 44 例、中分化型腺癌 19 例、低分化型腺癌 6 例、粘液癌 5 例であった。感受性試験の材料は、原発巣より 53 例、リンパ節より 9 例、肝転移巣より 7 例、癌性胸・腹水 5 例から得た。感受性試験の方法は、腫瘍細胞を 3 回の不連続密度勾配法で、純度 90% 以上とし、各種抗癌剤と 72 時間混合培養した後に 4 時間の MTT assay を施行し、SD 活性抑制率から、各種抗癌剤に対する感受性を求めた。

その結果、各種抗癌剤の抑制率は CDDP は平均 67%、MMC 61%、ADM 60%、VP-16 39%、5FU 58% であり、CDDP の感受性は比較的高かったが、VP-16 は感受性がなかった。直腸癌と結腸癌では、各薬剤に対する感受性に差を認めなかった。組織型別に検討した結果では、各組織型で CDDP が最も高感受性を示した。個々の症例では、CDDP は安定して高感受性を示したが、ADM は 0~100% と症例によりばらつきが大きかった。また、MMC、ADM、5FU について、抗癌剤の前治療の有無による感受性の違いを検討した結果、無治療では MMC 65%、ADM 56%、5FU 59% であったが、前治療のある症例ではそれぞれ 47%、57%、51% となり、MMC、5FU では抗癌剤の前治療により薬剤に対する感受性が低下することが明らかになった。この感受性試験の結果に基づいた抗癌化学療法を施行した 14 例中、CR 1 例、PR 4 例で、奏効率 36% にすぎなかったが、感受性 70% 以上を示す症例では、奏効率 63% と極めて良好な成績を得た。また、化学療法有効例は無効例と比較して有意に予後が改善した。

079 手術不能骨盤内悪性腫瘍に対する温熱化学  
骨盤内分離灌流療法

堀 孝吏・徳原 真・平田 泰  
菊一雅弘・坂本昌義・久保琢自  
丸山雄二

三井記念病院外科

目的: 広範な他臓器浸潤を伴う原発骨盤内悪性腫瘍や、再発骨盤内悪性腫瘍に対して、有効な治療は未だ確立されておらず、治療に苦慮することが多い。我々は、体外循環技術を応用し、骨盤内の温熱化学分離灌流療法を施行している。本治療は、痛みで代表される症状の緩和のみならず、術前補助療法としても有用性が示唆されるため報告する。

方法: 大腿動脈、大伏在静脈より 22 Fr, 14 Fr の閉塞用バルーンを透視下に腎動静脈分岐下方に留置、両下肢は大腿用の駆血帯で遮断、骨盤内循環を全身循環より分離する。熱交換器と持続注入回路を持つ灌流回路に接続し、血流を 250 ml/min に、脱血温を 40~41°C に維持し抗癌剤を投与しながら 1 時間灌流する。

結果: 現在までに結腸及び直腸癌 4 症例に対し 5 回施行した。直腸癌及び S 状結腸癌再発の 2 症例で痛みが消失した。他臓器浸潤 S 状結腸癌 1 症例は本療法後切除を施行、主病巣と転移リンパ節の壊死を確認した。結腸癌ダグラス窩転移の 1 例は腸管のバイパスと人工肛門造設を同時に施行し、症状の改善を得た。いずれの症例も重篤な合併症なく、安全に施行できた。

考察: 切除不能の骨盤内悪性腫瘍は治療が困難だけでなく、痛み、悪臭を伴う排泄物、イレウス等患者の苦痛も大きい。これに対し、手術、放射線、抗癌剤による治療が行われているが、満足いく効果が得られていないのが現状である。本療法は、骨盤内の分離灌流により局所の抗癌剤濃度を高めるのみならず、抗癌剤増感のための高温と低酸素状態を容易にかつ確実に得ることが出来る。

結論: 本療法は、症状の軽減といった姑息的な治療としてばかりではなく、術前補助療法としての有用性が示唆され、ここでは本療法後に切除を施行した症例を中心に報告する。

## 070 5-FU の投与スケジュールによる抗腫瘍効果の比較

—ヌードマウス移植人癌を用いて—

花谷勇治・小平 進・浅越辰男  
三吉 博・蓮見直彦・長岡信彦

帝京大学第一外科

目的: 抗癌化学療法の成績をさらに高めるためには、新規薬剤の開発が必須であるが、現存する薬剤の投与方法も工夫改善して、最大の抗腫瘍効果をめざすことも重要と思われる。5-fluorouracil (5-FU) は多剤併用療法および biochemical modulation の key drug として繁用されているが、その至適投与方法については論議が続いている。我々はヌードマウス移植ヒト胃癌株を用い、5-FU の少量分割投与と大量間歇投与の成績を比較したので報告する。

対象と方法: 腫瘍は名古屋大学第一外科で樹立された胃の低分化型線癌株 (SC-1-NU) を、動物は 20~25 g の BALB/c ヌードマウスを用いた。5-FU は 5, 10, 20 mg/kg を毎日 1 回、60 日間投与したほかに、20 mg/kg を隔日に 30 回、30 mg/kg を 3 日毎に 20 回、40 mg/kg を 4 日毎に 15 回および 50 mg/kg を 5 日毎に 12 回腹腔内投与した。治療開始後、対照群と治療各群について相対平均腫瘍重量比 (RW) を算出し比較検討した。

成績: RW における T/C 比の最小値は 5 mg/kg 連日投与群 56.4%, 10 mg/kg 連日投与群 28.7%, 20 mg/kg 連日投与群 3.7%, 20 mg/kg 隔日投与群 17.2%, 30 mg/kg 3 日毎投与群 17.8%, 40 mg/kg 4 日毎投与群 14.3%, 50 mg/kg 5 日毎投与群 19.9% であった。増殖曲線の比較では、10 mg/kg 連日投与群の RW 値に比べ、40 mg/kg 4 日毎投与群のそれは治療開始後 27 日目以降、50 mg/kg 5 日毎投与群のそれは治療開始後 58 日目以降実験終了時まで有意に低値を示した。

考察: 5-FU の大量間歇投与は少量分割投与に比べ、より強い抗腫瘍効果が得られる可能性が示唆された。今後はその機序を追求するとともに、他の腫瘍株についても同様な結果が得られるか否かを検討する予定である。

### 071 *Candida albicans* の発育形態と virulence の関係について

俵 修一・牧 克之・松本 哲

松本 佳巳・上村利明\*

藤沢薬品, 新薬研究所・化療, 大阪品質管理部\*

目的: *C. albicans* は発育環境の違いにより, 酵母型 (Y 型) と菌糸型 (M 型) の二形性を示すことが知られている。そこで, マウスを用いて, 生体内での形態, 形態と virulence 及び病原因子との関係を明らかにするため, 以下の検討を行った。

方法: *C. albicans* TIMM 1623 より slide culture 法により Y 型及び M 型 variant を分離し, 静脈内接種後 virulence 及び腎内での形態を調べた。病原因子として, 好中球 chemotaxis に及ぼす影響を Boyden chamber 法により, proteinase 活性をウシヘモグロビンを基質として測定した。さらに, 腹腔浸出細胞による貪食殺菌, 口腔粘膜細胞付着性についても検討した。

結果と考察: Y 型及び M 型各 3 株の virulence を調べた結果, M 型では約  $10^7$ /mouse で全例死亡したが, Y 型では 5~10 倍の菌量が必要であり, M 型の方が強毒であった。両株共に, 腎内においても *in vitro* での形態と同様の発育形態を示し, M 型では菌糸塊の周囲に強い炎症反応が認められたが, Y 型ではほとんど認められなかった。そこで, 培養上清の好中球 chemotaxis に及ぼす影響を調べた結果, M 型の方が明らかに活性が強かった。菌体外分泌型 proteinase の活性はむしろ Y 型の方が高く, 本菌株では病原性には関与していないと考えられた。菌糸誘導後のマウス腹腔浸出細胞による貪食殺菌に対しては, M 型よりも Y 型の方が貪食殺菌されやすい傾向にあった。ヒト口腔粘膜細胞への付着性は, M 型の方が約 2 倍高かった。

以上の成績より, 本菌株では M 型の方が Y 型より強毒であり, 細胞付着能, 炎症惹起能, 貪食殺菌抵抗性等がその要因であり, 分泌型酸性 proteinase は病原性には関与していないものと考えられた。

### 072 実験的ラット肺アスペルギルス症モデルにおける (1→3)- $\beta$ -D-glucan (G test) の有用性の基礎的検討

橋口浩二・玉田貞雄・吉田耕一郎

中島正光・中林美枝子・二木芳人

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

目的: 真菌細胞壁構成成分の一つである (1→3)- $\beta$ -D-glucan (以下  $\beta$ -glucan) は, 真菌感染時に血中に出現し, 菌体破壊により血中濃度が増加するとされているが今回我々は実験的ラット肺アスペルギルス症モデルにおける  $\beta$ -glucan 値の経時的変化を検討することにより, その有用性の基礎的検討を行った。

方法: 急性および再燃性ラット肺アスペルギルス症モデルを用い, 経時的に血清検体を採取し  $\beta$ -glucan 値を測定した。活性値の測定は測定キットであるグルスペシーおよびインキュベーター内蔵マイクロプレートリーダーであるウェルリーダー SK 601 (生化学工業社製) を使用した。また, 同時に肺内生真菌数の定量培養および PASTOREX<sup>®</sup> *Aspergillus* での抗原検索も併せて行い両者を比較検討した。

結果: 急性感染モデルでは感染 24 時間後より  $\beta$ -glucan 値の増加が認められ経時的に肺内菌数の増加に比例してその値は漸増していた。また,  $\beta$ -glucan 値の増加例でも PASTOREX<sup>®</sup> *Aspergillus* 陰性のもも認められた。治療群の検討では  $\beta$ -glucan 値と組織病変の程度に相関が認められた。特にミクロ所見において侵襲性病変を呈していたものは  $\beta$ -glucan 値が高値であった。再燃モデル群において  $\beta$ -glucan 値は再燃時低値であったが, 白血球減少による再燃に伴う肺内菌数の増加に比例して  $\beta$ -glucan 値は漸増した。 $\beta$ -glucan 値の増加例でも PASTOREX<sup>®</sup> *Aspergillus* 陰性例は殆ど認められなかった。

考察:  $\beta$ -glucan 値は肺内真菌数に比例し, その病勢を反映する指標として有用と考えられた。

### 073 外科領域における深在性真菌感染症の検討

花谷勇治・浅越辰男・三吉 博

蓮見直彦・長岡信彦・小平 進

帝京大学医学部第一外科

近年, 外科領域でも深在性真菌感染症が増加してきており, 注目されている。我々は末期癌などで全身状態が不良な患者にみられるいわゆる終末期感染ではなく, 術

後感染症における真菌の検出状況を調査し、その臨床的意義と対策について検討したので報告する。

成績: ①1987年から1992年までの6年間に当科で経験した術後感染症330例中68例(20.6%), 472件中80件(16.9%)から真菌が検出された。②真菌検出率は1983年より有意に増加しており( $p < 0.001$ ), グラム陰性桿菌検出率との間に有意の負の相関関係を認めた( $r = -0.720, p < 0.01$ )。③真菌が検出された術後感染症例の死亡率は22.1%(15/68)で、真菌非検出例(12.2%)に比べ有意に高率であった( $p < 0.05$ )。④年齢、基礎疾患の良悪、併存症の有無と真菌検出率との間に有意の関係は認められなかった。⑤感染症別の真菌検出率は、創感染5.56%(8/144), カテーテル菌血症30.2%(38/126), 腹腔内感染17.2%(11/64), 呼吸器感染10.2%(5/49), 尿路感染31.8%(14/44), 腸炎・胆管炎8.89%(4/45)であり、カテーテル菌血症( $p < 0.001$ )および尿路感染( $p < 0.01$ )から有意に高率に真菌が検出された。⑥カテーテル菌血症からの検出菌110株中、真菌は52株(47.3%)と最も高率であり、しかも、ショック、急性腎不全、続発性肺炎などの合併症が高率に(31.0%)発生した。⑦上部消化管穿孔例の開腹時腹水培養では真菌が39.1%(34/87)と最も高率に検出された。⑧従来の化学療法が無効で、抗真菌薬が奏効した上部消化管術後の腹腔内膿瘍を3例経験した。

考察および結論: ①外科領域における深在性真菌症の増加には、広域スペクトラム抗菌薬および中心静脈カテーテルの繁用が関与していると考えられた。②カテーテル菌血症における真菌の病原性については再認識する必要がある。③上部消化管病変に関連する腹腔内感染では、真菌の関与を念頭におくべきである。

#### 074 $\beta$ -D-グルカンと深在性カンジダ症

瀬賀弘行・石塚 修・塚田弘樹  
鈴木紀夫・和田光一・荒川正昭

新潟大学医学部第二内科

北川剛史・土屋純子

マルハ(株)中央研究所

本間玲子

国立予防衛生研究所・細菌・血液製剤部

目的: 近年、深在性真菌症の血清学的補助診断法として、真菌細胞壁の共通成分である(1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-グルカンの測定が試みられている。広く普及しているのは、生化学工業が開発した検査キットのトキシカラーとエンドスペーシーの差をとって真菌指数と名付け、これを $\beta$ -D-グルカン値とみなす方法である。最近、同社は $\beta$ -D-

グルカンを直接測定する方法(グルスベシー)を開発した。私達は独自に、カプトガニ血液凝固系のうち、G因子系のみを含んだリムルステスト(BGスター)を作成して、肺カンジダ症と細菌性肺炎の患者血清中の $\beta$ -D-グルカンを測定し、前2者と比較した。

方法: 1) 肺カンジダ症10症例, 2) 細菌性肺炎8症例, 3) 健常者10症例について、G因子系のみを含んだリムルステスト(BGスター)で、 $\beta$ -D-グルカンを測定した。血清の前処理は、バッファー希釈加熱法で行った。標準 $\beta$ -D-グルカンとして、カードラン(和光純薬)を使用した。同時に、同じ血清について、グルスベシーおよび真菌指数による $\beta$ -D-グルカンの測定をおこなった。健常者血清のそれぞれのテストによる $\beta$ -D-グルカンの平均値+2 $\times$ 標準偏差を、対応するテストのカットオフ値とした。

結果: 肺カンジダ症に対するBGスターの感受性は100%, 特異性は75%であった。一方、肺カンジダ症に対するグルスベシーの感受性は80%, 特異性は63%, 真菌指数の感受性は30%, 特異性は63%であった。

考察: 本テスト(BGスター)は肺カンジダ症の補助診断法として、グルスベシーとほぼ同等の感受性、特異性を有すると考えた。

#### 075 造血器疾患に発症する深在性真菌感染症における経時的血中 *Candida* 抗原価(CAND-TEC) 測定の意義

岩崎博道・上田孝典・中山 俊

浦崎芳正・河合泰一・稲井邦博

今村 信・福島俊洋・真鍋由以子

中村 徹

福井医科大学第一内科

目的: 近年、造血器腫瘍に対する化学療法は治癒を目標とするdose intensity escalationが行われる一方で、患者は白血球数が著しく減少し、いわゆるcompromised hostとなり日和見感染を合併して重症・難治化することも多い。今回はその中でも増加傾向にある深在性*Candida*感染症に注目し、経時的に血中*Candida*抗原価を測定することによる早期診断および早期治療への応用の可能性について検討した。

方法: 白血病13例(68%)を含む19例の造血器疾患患者の22エピソードを対象とした。抗生剤投与により解熱効果を得られなかった発熱患者で血中*Candida*抗原価を経時的にCAND-TEC(Ramco)を用いて測定し、titerの上昇が認められた症例にアゾール系抗真菌剤(MCZ 400~1,200 mg/day)を投与した後、治療効果およびCAND-TEC titerの変動を検討した。

結果: MCZ 投与後1週間以内に臨床所見の改善が認められたものを有効とした場合, 判定不能2エピソードを除き, 有効率は75% (15/20) であった。効果判定時までの経過において CAND-TEC titer を追跡し得た症例では92% (12/13) において前値あるいはそれ以下の値に復していた。Candida血症の1例では CAND-TEC titer の前値が1:1より1:4に上昇した時点で治療が開始されたが, 十分な治療効果を得ることができず titer はさらに1:8まで上昇した。

考察: 造血器疾患に合併する深在性真菌感染症の診断は困難であるが, 種々の血清学的診断法が考案され, 最近では比較的容易になりつつある。しかし抗真菌化学療法開始の timing は今なお臨床的経験によるところが大きい。今回の検討では比較的簡便に行い得る CAND-TEC を経時的に測定し, その titer の上昇を指標にして抗真菌剤の投与を行い従来の empiric therapy より高い有効率を得た。CAND-TEC titer が1:2までの比較的低い値ではあっても前値より明らかに上昇が確認された場合, 抗生剤不応性の発熱に対し早期に抗真菌剤が投与されるべきであると考えられた。

#### 076 深在性真菌症の血清学的診断法と FLCZ の臨床効果

稲田直行・桐田孝史・松本匡浩  
川瀬敦之・瀬下明良・馬淵原吾  
亀岡信悟・浜野恭一  
東京女子医科大学第2外科

目的: 深在性真菌症の診断に血清学的診断法が注目され検討されている。今回, CAND-TEC,  $\beta$ -D-グルカンによる当科の診断基準を設け, この基準値により深在性真菌症の診断および FLCZ の治療効果について検討した。

対象と方法: 対象は1991年10月から1993年9月まで当科において消化器手術を施行, または術後再入院した原因不明の熱発患者69人を, A; 発熱などの臨床症状を有し真菌培養陽性の確診例18例, B; 真菌培養は陰性であるが5日間以上の抗生剤の投与でも解熱傾向を示さず強く深在性真菌症を疑う疑診例20例, C; 発熱を有し抗生剤に反応した非深在性真菌症例31例に分類した。A, B, C, を CAND-TEC  $\geq 2+$ ,  $\geq 4+$ , の群と  $\beta$ -D-グルカン  $\geq 10$ ,  $\geq 15$ ,  $\geq 20$ ,  $\geq 30$  pg/ml の群に分類し, 各々の組み合わせからその感度, 特異度, 正診率を比較検討し当科の診断基準値を設定した。

結果: CAND-TEC  $2+$ 以上かつ  $\beta$ -D-グルカン 10 pg/ml 以上では, 感度78%, 特異度100%, 正診率92%で最も成績が良く診断基準値とした。この基準値により深

在性真菌症と診断し FLCZ を投与した29症例の効果を見ると, 解熱と全身状態の改善のみみられた有効例は19例(66%)で, 無効例は10例(34%)であった。菌学的効果は9例(64%)に認めた。有効例の16例では治療にて CAND-TEC,  $\beta$ -D-グルカン両者の下降が見られ, 無効例の5例においてその両者とも下降が見られず, CAND-TEC,  $\beta$ -D-グルカンの推移はほぼ治療効果, 病態を反映していると思われた。また無効例をみると, 基礎疾患として悪性疾患が大部分を占め, 癌末期, 栄養状態不良, 免疫能低下症例であり, このような症例では FLCZ の無効が示唆された。

結論: 深在性真菌症の血清学的診断基準値を, CAND-TEC  $2+$ 以上かつ  $\beta$ -D-グルカン 10 pg/ml 以上とした。FLCZ の有効率は66%で, CAND-TEC,  $\beta$ -D-グルカンの推移はほぼ治療効果, 病態を反映していると思われた。FLCZ 無効例は癌末期や栄養状態不良, 免疫能低下症例であった。

#### 077 造血器悪性腫瘍に合併した深在性真菌症診断における (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-Glucan の有用性

—Fluconazole の治療効果の検討—

新津 望・梅田正法  
東邦大学第一内科

目的: 造血器悪性腫瘍に合併した深在性真菌症は, 強力な化学療法後の白血球減少時に発症することが多く, 特に広域抗生物質を多用した後に起こることが多い。そのため真菌症の早期診断, 早期治療は予後を左右する。今回われわれは, 真菌の菌体成分である (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-Glucan を測定し, 真菌感染症診断における有用性を検討した。また fluconazole (FLCZ) の有効性についても併せて検討した。

対象・方法: 対象は造血器悪性腫瘍69例で, 真菌症と診断された症例は10例で, うち肺アスペルギルス症1例, *Candida albicans* 敗血症2例, 肺炎7例であり, 真菌感染症が疑われた症例は33例であった。 $\beta$ -D-Glucan は Toxicolor と Endospecy の差とし, 10 pg/ml 以上を陽性とした。

結果:  $\beta$ -D-Glucan の陽性率は69例中21例(30.4%)で, 真菌症確診群80%, 真菌症が強く疑われた群36.4%, 非真菌群3.8%と各群間で有意差を認め,  $\beta$ -D-Glucan は深在性真菌症の診断に有用であると思われた。また, 疾患別では急性骨髄性白血病(AML), 悪性リンパ腫(ML)症例に陽性例が多く, AML では顆粒球減少時に出現し, ML では白血球数とは関係なく抗生物質を使用中の症例に多かった。FLCZ は43例に投与し, 全体の有効例は28例(65.1%)で, G-CSF 併

用群 18 例中 11 例 (61.1%)、非併用群 25 例中 17 例 (68%) と有意差は認めなかった。また、 $\beta$ -D-Glucan 陽性例 21 例中 14 例 (66.7%)、陰性例 22 例中 14 例 (63.6%) で、陽性例陰性例共に FLCZ が有効であった。

結語:  $\beta$ -D-Glucan は深在性真菌症の診断に有用であるが、一部の症例特に病変が局在している例では陽性率が低いと考えられ、このような症例では種々の検査の組合せにより診断することが大切であると思われた。また、FLCZ は造血器悪性腫瘍の真菌症の治療に有効であると考えられた。

#### 078 human M-CSF による真菌感染症への応用の可能性

藤田英之・増田博俊・中江 孝  
矢田考治・中島常隆・渡辺正弘  
横山和正

(株)ミドリ十字中央研究所

易感染患者が増加している近年において食細胞機能を活性化することは感染防御で有効と考えられる。今回、我々は hM-CSF の全身性カンジダ症および全身性アスペルギルス症に対する感染防御効果を調べ、またその作用機序として網内系細胞の活性化作用、貪食殺菌能の亢進作用および活性酸素産生能の亢進作用を調べ、真菌感染症への適用の可能性について検討した。

方法: 感染防御効果は hM-CSF と FLCZ または AMPH を投与した SPF マウス (C3 H/HeN, 7 週令, 雄) での全身性カンジダ症または全身性アスペルギルス症、および SPF マウスに Cyclophosphamide を投与して作製した易感染モデルでの全身性カンジダ症で調べた。網内系 (RES) の亢進作用は F4/80 陽性細胞率と類洞壁細胞率から調べた。貪食殺菌能は hM-CSF と培養した腹腔マクロファージ (M $\phi$ ) を用いて調べ、活性酸素産生能は hM-CSF を投与した M $\phi$  の NBT 還元能およびシトクローム C を用いた活性酸素遊離能により調べた。

結果: 正常および易感染モデルでの全身性カンジダ症では hM-CSF 単独で弱いながら感染防御効果は認められたが、FLCZ との併用により感染防御効果は亢進した。正常モデルでの全身性アスペルギルス症では hM-CSF の感染防御効果は認められ、AMPH との併用により効果は増強された。hM-CSF は用量依存的に RES を亢進させ活性化抗原である F4/80 発現の亢進が観察された。また、M $\phi$  の貪食殺菌能は hM-CSF と培養することにより有意に亢進し IFN- $\gamma$  との併用によりさらに亢進した。M $\phi$  の NBT 還元能および活性酸素遊離能は

hM-CSF の投与により有意に亢進した。

考察: hM-CSF はマウスの M $\phi$  系細胞を活性化し、低濃度の抗真菌剤との併用により真菌感染防御作用があることが示唆された。

#### 079 血液疾患に伴う深在性真菌症に対するミコナゾールと CSF 製剤の併用効果に関する検討

ミコナゾール研究会

浦部晶夫  
関東通信病院

溝口秀昭  
東京女子医大

浅野茂隆  
東大医科研

高久忠麿  
国立国際医療センター

鶴岡延薫  
昭和大学

小林正之  
慈恵医大

平嶋邦猛  
埼玉医大

吉田 稔・三浦恭定  
自治医大

目的: 血液疾患に伴う深在性真菌症の治療において、ミコナゾール (MCZ) と CSF 製剤との併用による臨床的效果について検討した。

方法: 1992 年 2 月から 1993 年 12 月までに試験参加施設に入院した血液疾患患者で深在性真菌症が疑われた発熱症例を対象とした。対象症例を、I 群: (MCZ+G-CSF) 同時投与開始群、II 群: CSF 投与中に発熱を生じたため、MCZ を後から併用した群、III 群: MCZ 投与 (CSF なし) 群に分け、比較検討した。

結果: 111 例が登録され、脱落・不適格例を除く 99 例が解析対象となった。主に解熱効果から判定した有効率は、I 群 61.1%、II 群 45.7%、III 群 39.3% であり、I 群において最も有効率が高かった。また、投与前後の好中球数別に判定した臨床効果では、特に I 群と II 群において、投与後好中球数 500/ $\mu$ l 未満の症例に比し、投与前 500/ $\mu$ l 未満であっても投与後に 500/ $\mu$ l 以上に増加した症例において有効率が高かった。

考察: MCZ 単独投与に比し、G-CSF を併用した I 群

において有効率が最も高かったこと、投与後好中球数の増加例で有効率が高かったこと、ならびにII群の様にCSF製剤使用中に生じた発熱に対してもMCZの併用により優れた有効率が得られたことから、MCZとCSF製剤を併用することは深在性真菌症の治療上意義あるものと考えられた。

#### 080 剖検より検討した真菌血症と深在性真菌症の相違

和田光一・瀬賀弘行・石塚 修  
吉川博子・塚田弘樹・荒川正昭  
新潟大学医学部第二内科

目的、方法: 1976年より1993年までの18年間で、当科で扱ったのべ菌血症253例のうち、発症後30日以内に死亡し、剖検した63例を解析し、真菌血症と深在性真菌症の相違について検討した。対象は、男子39例、女子24例、計63例で、年齢は17~81才、平均53.8才であった。基礎疾患は、血液疾患31例(うち白血病20例)、悪性腫瘍9例、膠原病10例、腎不全5例、肝不全4例、呼吸器疾患2例、アミロイドーシス1例で、基礎疾患を認めない症例は1例のみであった。対象例の血液より真菌が分離されたのは11例であった。

結果: 対象例のうち27例で真菌臓器感染を認め、白血球数減少例の65%で深在性真菌症を合併していた。真菌感染の内訳は、酵母様真菌17例、アスペルギルス13例、ムーコル1例であった。臓器別では、酵母様真菌は、肺13例、肝6例、腎6例、アスペルギルスは肺12例、肝5例、腎3例で認められた。

菌血症症例のうち、血液培養より真菌を検出した症例は31例で、死亡例は15例、対象剖検例は、11例であった。このうち、カンジダによる真菌血症は6例であった。カンジダ真菌血症の剖検所見は、臓器感染を認めない例2例、細菌の臓器感染を認める症例3例で、真菌による臓器感染は認められなかった。

一方、*Trichosporon beigelii*による菌血症、剖検例は5例で、4例で肺、腎、脾、膵など多臓器に酵母様真菌による感染が認められた。このうち1例で培養がなされたが、肺、肝、腎、脾より*T. beigelii*が検出された。

考察: 多くのカンジダ感染症においては、真菌血症と深在性真菌症とは感染経路が異なり、真菌血症と深在性真菌症は関連しにくいと考えられる。トリコスポロン感染症では、真菌血症と深在性真菌症とは密接な関連があることが示唆された。

#### 081 肺クリプトコックス症に対しFLCZを投与中にクリプトコックス髄膜炎、難治性口腔カンジダ症を生じたAIDSの1例

安岡 彰<sup>1)</sup>・立川夏夫<sup>1)</sup>・後藤美江子<sup>1)</sup>  
岡 慎一<sup>1)</sup>・川崎賢二<sup>2)</sup>・木村 哲<sup>1)</sup>  
島田 馨<sup>1)</sup>  
東京大学医科学研究所感染症研究部<sup>1)</sup>  
ファイザー製薬<sup>2)</sup>

目的: AIDS患者は繰り返す真菌感染に対し、経口のアゾール系を中心とした抗真菌剤を頻回に投与されるため、真菌の耐性化が懸念される。われわれは、fluconazoleを長期投与していたAIDS患者に、アゾールに耐性の*C. albicans*による口腔カンジダ症、*C. neoformans*による髄膜炎を生じた1例を経験した。

症例: 患者は21歳男性。基礎疾患は血友病Aで血液製剤によりHIVに感染。'90年9月食道カンジダ症によりAIDS発症した。この頃より口腔カンジダ症を繰り返すため、FLCZ 100 mgを数日間服用することにより改善を見ていた。'93年3月胸部に空洞を伴った結節影を認め、経皮肺生検により*C. neoformans*が検出された。FLCZ 400 mgの投与により陰影の改善を見た。6月にはFLCZ投与中にも関わらず口腔カンジダ症がみられた。12月には発熱、頭痛、嘔気が出現し、髄液から*C. neoformans*が検出され、AMPHの経静脈投与により軽快した。'93年6月の*C. albicans*に対するSAMMF半流動培地を用いたFLCZのMICは25 µg/ml (TIMM 167株: 0.39 µg/ml)と耐性化していた。この株はMCZ 1.56 µg/ml (TIMM 167: 0.0125 µg/ml)、ICZ 0.39 µg/ml (TIMM 167: 0.006 µg/ml)と他のアゾールに対しても感受性が低下していた。また、'93年3月の肺由来の*C. neoformans*に対するFLCZのMICは6.25 µg/mlであり、12月の髄液由来の株は25 µg/mlであった。

考察: AIDSのように、長期にわたり繰り返し抗真菌剤が投与される場合には、耐性真菌の出現や、治療中の増悪が起こりえることに注意が必要であり、今後薬剤の投与方法や投与量の検討が必要であると思われた。

082 Fluconazole (FLCZ) 耐性 *Candida* 感染症の2例

我謝道弘・比嘉 太・古波蔵紀子  
健山正男・大湾勤子・稻留 潤  
普久原浩・斎藤 厚

琉球大学医学部第一内科

草野展周

琉球大学医学部付属病院中央検査部

光武耕太郎・野田哲寛

長崎大学医学部第二内科

近年増加している真菌感染の治療薬として FLCZ は有用性の高さから比較的軽症の症例も含め多数の臨床症例で使用されているが本剤耐性の *Candida* 感染症の報告も増加している。

FLCZ 耐性 *Candida* による感染症を2例経験したので報告した。

症例1: 80才男性, 重症肺炎にて近医より紹介入院となった。抗菌剤の併用療法を行い一時的に軽快したが, 喀痰および血培より *Candida* が検出され, FLCZ の点滴静注, さらに5-FC も併用投与したが菌血症が続いたため AMPH の点滴静注を施行したところ軽快した。

本症例の分離菌の最終同定は *C. tropicalis* で CTT センシチェック法による FLCZ の MIC は 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と比較的耐性であった。

症例2: 34歳男性, CDC による AIDS 新分類にて C3 の当院他科通院治療中の患者で, 口腔内 *Candida* 症に対し FLCZ の経口投与を受けたが症状改善せず, 食道 *Candida* 症も出現したため精査加療目的で当科へ紹介入院となった。入院時口腔および咽頭に *Candida* による厚い白苔を認めた。AMPH の経口投与を行ったが, 改善認めず, 5-FC 併用で症状改善したが一時的で, ICZ は皮疹の副作用のため使用出来ず, MCZ の点滴静注に変更したところ症状改善認めしたが, 完治せず AMPH の静脈内投与にて舌苔の消失を認めた。この菌株は *C. albicans* で MIC は FLCZ: 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , ICZ: 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , MCZ: 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , AMPH: 1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

今後, 耐性 *Candida* による感染症が増加する可能性があるため, 感受性測定に基づいた抗菌真剤の選択の必要があるものと思われる。

083 ATP 法によるフルコナゾールの *in vitro* 抗皮膚糸状菌活性

吉田辰巳・内田勝久・山口英世  
帝京大学医真菌研究センター

エネルギー代謝反応での中心的物質である ATP の菌体含量を指標とする新しい抗真菌活性測定法 (ATP 法) を考案しての, その概要と信頼性について, さらには本法による fluconazole (FLCZ) の抗皮膚糸状菌活性について報告する。

ATP 法での接種菌量, 使用培地, 培養時間および MIC end point の判定基準等の検討には, 代表的な病原性酵母として *Candida albicans* を, また皮膚糸状菌として *Trichophyton* 属および *Microsporum* 属菌種を試験菌に用いた。*C. albicans* については, ATP 量と生菌数との関連性, ATP 法に基づく発育阻止効果と生菌数や濁度に基づく発育阻止効果との相関性, および簡易 MIC 法や NCCLS 提案の液体希釈法との比較検討を行った。皮膚糸状菌については, ATP 量と分生子数との関連性, ATP 法に基づく発育阻止効果とタンパク定量法に基づく発育阻止効果との相関性の比較検討を行った。

ATP 法により測定した FLCZ の 50% 阻害濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) の測定値は, Liquid High Resolution medium を用いた場合に, *C. albicans* に対する簡易 MIC 法や NCCLS 提案液体希釈法での MIC 値とよく一致した。一方, 皮膚糸状菌に対しては, タンパク定量法での 50% 阻害濃度の測定値とよく一致した。

各種皮膚糸状菌試験菌株に対する FLCZ の  $\text{IC}_{50}$  の幾何平均値は, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. violaceum*, *M. canis*, *M. gypseum* および *Epidermophyton floccosum* に対して, それぞれ 1.98, 1.25, 14.1, 5, 14.1 および 1.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

菌体 ATP 量を指標とすることで, 従来法では困難とされた皮膚糸状菌に対する FLCZ の抗真菌活性を定量的に, しかも簡便かつ迅速に測定することが可能となった。

084 当院で分離された緑膿菌に対する  $\beta$ -lactam 系抗緑膿菌剤の感受性と疫学的解析

中埜茂子・福田さえ子・田沢節子  
昭和大学藤が丘病院中央臨床検査部

丸茂健治・中村良子  
同 臨床病理科

院内感染の起因为菌である緑膿菌に対する各種  $\beta$ -lactam 系抗緑膿菌剤の MIC を測定し、その結果を疫学的に解析したので報告する。

材料及び方法: 本院で分離された緑膿菌 194 株 (1992.4. ~1993.11.) を用いた。血清型別はメイアッセイ緑膿菌 (明治製菓) を用いた。MIC 測定は日本化学療法学会標準法 (寒天平板希釈法) に従い、以下の薬剤を用いた (CFLD, CAZ, AZT, CTX, LMOX, CPZ, CFS, IPM, PAMP, MEPM, L-627, PIPC, TIPC)。

成績: 検体別分離率は、呼吸器系 30% (59/194), 泌尿器系 28% (55/194), 濃 20% (38/194) の順であった。血清型別の分離頻度は E 型 29%, G 型 18%, A 型 11%, F, B, H, I, M, D, C, N, K, J 型が 10% 以下であった。各薬剤の MIC 測定結果は、carbapenem 系薬剤の中では殆ど差がなく、MEPM では MIC<sub>50</sub> 0.39  $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub> 3.13  $\mu$ g/ml, cephem 系薬剤では CFLD が MIC<sub>50</sub> 0.39  $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub> 25  $\mu$ g/ml, CAZ が MIC<sub>50</sub> 1.56  $\mu$ g/ml MIC<sub>90</sub> 12.5  $\mu$ g/ml の順で他に検討した薬剤より抗菌力が強かった。また耐性限界値を 12.5  $\mu$ g/ml とすると、carbapenem 系耐性株は 10 株 (5%) で、これは例数は少ないものの呼吸器系由来のものが多く (6 株)、尿由来のものは少なかった (1 株)、一方、CFLD 耐性株は 30 株 (16%) で、中でも尿由来のものが最も多く (18 株)、呼吸器系由来のものは少なかった (5 株)。従って、両薬剤間の交差耐性率は低かった (5%)。また CFLD 耐性株では E 型 (70%), carbapenem 系耐性株では A 型 (40%) が最も多かった。血清型の分離頻度が 2 番目に高い G 型では、CFLD 耐性のものは全く分離されず、carbapenem 系耐性のものが 1 株分離された。

まとめ: 最近開発された carbapenem 剤や、cephem 剤である CFLD は従来の抗緑膿菌剤よりも耐性菌が少なかった。これらの耐性菌は E 型や A 型の血清型に多く、検体別でも差が認められた。今後、これらの解析結果を臨床側への情報源として活用したい。

085 *Pseudomonas aeruginosa* の分離状況と薬剤感受性

梶村克成<sup>1)</sup>・橋本好司<sup>1)</sup>

近藤重信<sup>1)</sup>・高山 哲<sup>2)</sup>

久留米大学病院中央臨床検査部<sup>1)</sup>, 同 薬剤部<sup>2)</sup>

矢野秀樹・徳永尚登

市川洋一郎・大泉耕太郎

久留米大学医学部第一内科

目的: Compromised host の増加により緑膿菌は抗菌剤の発達にもかかわらず opportunistic pathogen として致死的な重症感染症、難治性感染症の起炎菌の中の重要な位置を占めるようになった。また、MRSA とともに検出されることも多く、適切な抗菌剤の選択は当感染症治療上重要と考え薬剤感受性検査を行い検体別に比較検討した。

方法: 1993 年 9 月~10 月の 2 ヶ月間に分離同定された *P. aeruginosa* 249 株を対象とした。薬剤感受性検査は当学会標準法に基づく寒天平板希釈法により cefclidlin (CFCL) をはじめに 16 剤の MIC を測定した。

結果: 1) 検体別分離頻度は呼吸器系検体 135 株 (55%), 便 13 株 (5%), 尿 31 株 (12%), 血液および穿刺液 5 株 (2%), 膿 22 株 (9%), その他 43 株 (17%) であった。

2) 緑膿菌単独検出例は 107 例 (43%), 緑膿菌と MRSA の同時検出例は 33 例 (13%) であった。

3) 血清群で見ると E, B, G, I, A, F 群の順で分離され、これらで 85% を占めた。

4) 各薬剤の MIC<sub>90</sub> は CFCL, TOB, LVFX が 3.13  $\mu$ g/ml, DKB, OFLX, が 6.25  $\mu$ g/ml, GM, IPM が 12.5  $\mu$ g/ml, PIPC, CFS, CAZ, CPR, AZT, CRMN, SBT/CPZ, AMK, ABK, NTL は 25~100  $\mu$ g/ml であった。

5) 検体別薬剤感受性は、 $\beta$ -ラクタム系では検体間の差は見られなかったがアミノグルコシド系およびニューキノロン系薬剤において尿由来株において耐性傾向にあった。

6) 血清群で見るとペニシリン系、セフェム系、ニューキノロン系では A 群、モノバクタム系では F 群、アミノグルコシド系では I, E 群に耐性傾向がみられた。

考察: CFCL, TOB, LVFX は MIC<sub>90</sub> において 3.13  $\mu$ g/ml と良好な感受性を示し緑膿菌感染症に対し十分抗菌力の期待できる薬剤であるが、検体および血清群により薬剤感受性が異なり今後とも追跡調査する必要があると考える。

086 臨床分離 *P. aeruginosa* の薬剤感受性の推移

山崎 透・生田真澄・時松一成  
一宮朋来・平井一弘・河野 宏  
長岡博志・永井寛之・田代隆良  
那須 勝

大分医科大学第二内科

後藤陽一郎・立川良昭・阿南友子  
中野忠男・菅原弘一・伊東盛夫  
同 大附属病院検査部

目的: 緑膿菌は難治性感染症の原因菌の1つであり、抗緑膿菌薬剤の繁用につれ耐性菌の増加が問題となっている。今回、我々は臨床分離緑膿菌の薬剤感受性の推移を検討し報告した。

方法: 1986~93年に喀痰・尿など臨床材料より分離された緑膿菌について、CA, IPM, OFLXに対する薬剤感受性を本学会規定の方法(寒天平板希釈法, 接種菌量 $10^6$ /ml)によりMIC値を測定し、比較検討した。

結果・考察: 喀痰由来株では、CAZ, IPMともにMIC<sub>50</sub>は1.56~3.13 µg/mlで変化はなく、MIC<sub>80</sub>, MIC<sub>90</sub>は1990~92年で若干低下したが、1993年では再びCAZ, IPMのMIC<sub>80</sub>/MIC<sub>90</sub>は各々25/25, 12.5/25 µg/mlであった。OFLXでは1987~90年までMIC<sub>50</sub>/MIC<sub>80</sub>/MIC<sub>90</sub>は1.56/3.13/6.25 µg/mlであったが1992~93年では1.56/6.25/12.5であった。尿由来株では、CAZ, IPMともに耐性化傾向は明らかではなかった。OFLXでは1986~90までに年毎にMIC値の上昇がみられ、1993年ではMIC<sub>50</sub>/MIC<sub>80</sub>/MIC<sub>90</sub>は3.13/50/100 µg/mlであった。耐性菌比率(CAZ, IPM $\geq$ 12.5, OFLX $\geq$ 6.25 µg/ml)の推移ではCAZで1987~89年20.8~29.8%, 90~92年は11.4~11.6%, 93年は23.2%であった。IPMは87~89年12.5~26.6%, 90~92年10~17.4%, 93年24.2%であった。OFLXでは90~92年に若干の減少を認めたが、1988年以降増加はなく30%前後で推移していた。IPM耐性株では1988~89年60~74.3%がCAZ耐性であったが、1992~93年では約1/3がCAZ耐性、約2/3が感受性であった。抗緑膿菌活性をもつ薬剤が多く市販又は市販予定であり、今後とも薬剤感受性の推移に対する注意と、適切な抗菌薬使用が必要であると思われた。

## 087 臨床分離の緑膿菌の薬剤感受性パターンと血清型

福地邦彦・高木 康・五味邦英

昭和大学臨床病理

和久田梨香

同 臨床検査部

最近、緑膿菌は黄色ぶどう球菌とともに治療に抵抗性の抗菌剤耐性化が顕著となってきている。臨床分離緑膿菌の抗緑膿菌抗菌剤に対する*in vitro*感受性パターンと、血清型を解析した。

対象・方法: 昭和大学病院において1993年9月~12月に分離された緑膿菌140株(入院104株, 外来36株)を対象とした。使用薬剤は最近開発されたセフェム剤cefclidin (CFCL), およびIPM, CAZ, CPZ, CPR, AMK, AZT, MINO, OFLX, CBPC, PIPCの12剤を用いた。抗菌剤感受性テストはMIC 2000 (Dynatech)を使用し、Meuller Hinton brothを用いた微量液体希釈法で行った。break pointはNCCLSの基準に依った。血清型判定は緑膿菌群別用血清(デンカ生研)用いて行った。

結果: 1. MIC; 平均MICが低かったのは、IPM 1.63 µg/ml, 次いでCFCL 1.75 µg/mlであった。他のセフェム系薬剤は6から11 µg/mlを示した。それぞれの薬剤に対する耐性菌の比率は、CFCL 9.8%, IPM 7.1%, CFS 10.6%, CAZ 11.4%, CPZ 15.6%, AZT 16.3%, AMK 17.8%, MINO 90.6%, OFLX 34.4%, CPR 23.4%, CBPC 40.4%, PIPC 13.7%であり、MINO, CBPC, OFLXに対する耐性化が目立っていた。また、耐性獲得の早い薬剤はMINO, CBPC, OFLXであった。

2. 多剤耐性菌; 被検菌のうち、12剤中8剤以上に耐性を示した多剤耐性菌は16株存在し、13株(81%)が入院患者由来であった。検出部位は尿が最も多く、膿からは検出されなかった。有効性を残した薬剤は、AMK, IPM, CFCL, CFSであった。

3. 血清型; 7剤以下に耐性の株(124株)ではG型29株; B型24株; E型20株であったが、多剤耐性株では全例E型を示した。

結論: IPMおよびCFCLは低濃度から有効性を示し、また耐性化も進んでいなかった。多剤耐性株にE型が多かったことは、血清型と耐性獲得しやすさに関連があることを示す。尿中から多剤耐性株が多く検出されたことは尿路系での抗菌剤の高濃度環境が影響している可能性を示唆する。

088 久留米大学病院における *P. aeruginosa* の臨床像と MIC の検討

矢野秀樹<sup>1)</sup>・市川洋一郎<sup>1)</sup>・徳永尚登<sup>1)</sup>  
松尾和彦<sup>1)</sup>・大泉耕太郎<sup>1)</sup>・梶村克成<sup>2)</sup>  
橋本好司<sup>2)</sup>・高山 哲<sup>3)</sup>

久留米大学第一内科<sup>1)</sup>

久留米大学病院中央臨床検査部<sup>2)</sup>, 同 薬剤部<sup>3)</sup>

目的: 最近, 抗生物質の開発により感染症の治療は飛躍的に進歩した。しかし, *P. aeruginosa* に関しては高度耐性株の増加がみられ, 使用薬剤の選択にあつては症例ごとに分離された薬剤感受性試験が重要になっている。今回我々は各治療部門から分離された *P. aeruginosa* に対する各種抗生剤の最小発育阻止濃度 (MIC) 及び血清型を検討したので報告する。

対象および方法: 平成5年9月, 10月の2ヶ月間に久留米大学病院(外来, 第一内科病棟, 救命救急センター)患者41例の喀痰から分離培養された *P. aeruginosa* の臨床株(43株)について各種薬剤に対するMIC及び血清型を測定した。使用した薬剤はPIPC, CAZ, CFCL, IPM, GM, OFLXの計6種類である。

結果: MIC 80%はCFCL, IPM, OFLX, CAZ, GM, PIPCの順で低く, それぞれ1.56, 3.13, 3.13, 12.5, 12.5, 50 µg/mlであった。*P. aeruginosa* に対して最も低いMICを示したCFCLで病棟別に耐性株の分離頻度を見ると, 第一内科が最も多く, ついで救命救急センター, 外来の順であった。

考察: 他部門に比較して, 第一内科病棟では耐性株の発生頻度が高かった。当病棟入院患者は悪性疾患, 白血球減少症, 低タンパク血症など宿主側の抵抗力低下を認める症例が多い。したがって難治性重症感染症を呈する頻度が他の病棟より高く, 長期の抗生剤投与例の多いことがその原因の一つと考えられる。よって緑膿菌感染症に対する抗生剤の選択に際し, より一層の注意が必要であると考えられた。血清型分類では, 救命センターでE型が多く, 内科病棟ではG型が多い傾向にあった。今回の検討ではCFCLが *P. aeruginosa* に対して最も強い抗菌力をしめし, 緑膿菌感染症の治療薬として有用であることが示唆された。

## 089 外科病巣由来緑膿菌の血清型別, 薬剤感受性及び交叉耐性について

中山一誠<sup>1)</sup>・山地恵美子・平田浩子  
川口 広<sup>2)</sup>・秋枝洋三<sup>3)</sup>・渡辺哲弥<sup>4)</sup>  
糸川冠治<sup>5)</sup>

日本大学医学部第三外科<sup>1)</sup>

日本大学医学部健診センター細菌研究室<sup>2)</sup>

秋枝病院外科<sup>3)</sup>

高島平中央病院外科<sup>4)</sup>

横浜いずみ台病院外科<sup>5)</sup>

外科感染症における緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)の分離頻度は増加傾向にあり, しかも依然として院内感染の重要な菌種である。

最近3年間に分離した病巣由来緑膿菌54株について検討した。緑膿菌の血清型別は, 緑膿菌群別用モノクローナル抗体メイヤッセイ緑膿菌(明治製菓)kit及び緑膿菌型別用免疫血清(デンカ生研)の2つのkitにより比較検討した。感受性試験は日本化学療法学会標準法により寒天平板希釈法により施行した。接種菌量は全て10<sup>6</sup> CFU/mlを用いた。

緑膿菌54株の由来は, 尿16株, 喀痰15株, 膿汁14株, 胆汁5株, 分泌物2株, 腹水, 糞便各1株である。

緑膿菌54株の血清型別はA型14株, G型9株, I型7株, F型4株, H型3株の順である。免疫血清法とモノクローナル抗体法では一致した成績を示した。感受性成績ではCefclidinが最も優れ, 次いでBiapenem, Meropenem, Imipenemの順であった。MIC 12.5 µg/ml以上の菌株はCeftazidime 6株, Cefzopran 3株に認められた。上述6株の菌株の血清型別はA型2株, G型, H型, I型各1株及び型別不能1株である。

## 090 外科領域における緑膿菌の検出状況

岩井重富・国松正彦・古畑 久  
加藤高明・大塚一秀・新井尚之  
斐 正徳・中川良英・村中 博  
加澤玉恵・張 遠春・福地久和  
佐藤 毅・田中 隆

日本大学医学部第三外科

目的: 過去10年間(1983~1992年)における外科領域の臨床各種検体からの菌の検出状況を検討した。

対象: 日本大学附属板橋病院第三外科病棟からの検出菌を対象とした。検体は膿, 喀痰, 胆汁, 尿, 液, IVH先端部, ドレーンおよび便である。

結果: 総検体数 4,144 検体中の 952 検体 (22.3%) に *P. aeruginosa* が検出されている。膿からは 1,147 検体中の 184 検体 (16.0%) に、喀痰からは 623 検体中の 192 検体 (30.8%) に、胆汁 590 検体中の 156 検体 (26.4%) に、尿 365 検体中の 56 検体 (15.3%) に、血液 178 検体中の 10 検体 (5.6%) に、IVH 検体 156 検体中の 8 検体 (5.1%) に、ドレーン 837 検体中の 213 検体 (25.4%) に、便 248 検体中の 106 検体 (42.7%) に検出されている。便から最も高頻度に検出されているがこれは MRSA 腸炎患者で治癒過程での検体から検出されたものが多い。他の検体では喀痰からの検出率が最も高く、次いで、胆汁、ドレーン、尿の順位である。血液、IVH からの検出率は低い。喀痰からの検出率は 1988 年から急速に増加している。これは多剤耐性 MRSA 感染症が急増した時期と一致しており、MRSA 感染患者の検体から多く検出されている。膿、胆汁、尿検体からの検出率にはあまり大きな変動は認められない。*P. aeruginosa* 検出時、複数菌感染である場合が非常に多いが、感染症の種類、複合感染での他菌と関連性などについても報告する。

## 091 臨床由来緑膿菌の各種抗菌薬に対する感受性調査

臨床分離菌サーベイランス研究会

山口恵三

東邦大学医学部微生物学教室

広瀬崇興・渡辺 彰・和田光一  
青木泰子・猪狩 淳・岡田 淳  
菅野治重・小林芳夫・戸塚恭一  
一山 智・相原雅典・山中喜代治  
二木芳人・賀来満夫・山根誠久  
草野展周・佐藤 勝

目的・緑膿菌は院内感染の主要細菌として依然として重要な位置を占めている。本菌種は臨床の場で使用される抗菌薬の影響を受け易く、それらの薬剤に対して容易に高度の耐性化を示すことで知られている。

私たちは、実際の臨床の場において適切な抗菌薬を選択するための情報源として、地域の異なる 17 研究施設の協力のもとに緑膿菌の収集を行い、これらの薬剤感受性の経時的推移の検討を 1992 年より開始した。

今回は、第 1 回目のサーベイランス成績を報告する。

方法: 各参加施設の各種感染症患者から分離された緑膿菌で、且つ患者背景、由来検体が明らかな株 (1992 年 9 月から 1993 年 2 月までの間に分離されたもの) を収集し、それらについての薬剤感受性を測定した。試験

法は日本化学療法学会標準法の一つである微量液体希釈法を採用し、東邦大学微生物学教室およびエーザイ研究所において、同時に調整した薬剤含有プレートを用いて行った。

試験薬剤は、PIPC, CAZ, CFS, CFCL, SBT/CPZ, AZT, IPM, AMK, TOB, GM, OFLX, CFX の 12 剤を用い、これらの薬剤の緑膿菌に対する MIC を測定した。

結果: 収集された約 2 千株の緑膿菌のうち、40% が呼吸器、20% が尿路に由来していた。

MCCLS のブレイクポイントを参考に算出した各種試験薬剤の耐性率は、PIPC; 19%, CAZ; 16%, CFS; 18%, CFCL; 3%, SBT/CPZ; 6%, AZT; 20%, IPM; 17%, AMK; 8%, TOB; 15%, GM; 39%, OFLX; 34%, CFX; 19% であった。呼吸器由来株と尿路由来株における耐性菌の比較では、被検薬剤の殆どにおいて後者に耐性株の頻度が高く認められたのに対して、IPM のみはその逆の成績を示した。全体的な成績を総括すると、CFCL に対する耐性株の頻度が最も低かったが、本剤は CAZ との交差耐性が部分的にはあるが観察されており、上市されてからの耐性菌の出現には注意を払う必要がある。

## 092 慢性気道感染症患者由来の緑膿菌にたいする AZT との併用効果

山本健市・高木健三・鈴木隆二郎

名古屋大学第二内科

緑膿菌は薬剤高度耐性株が多く抗生剤の選択は難しい。また緑膿菌による気道感染症は慢性・持続的かつ難治であり、臨床的に複数の抗生剤を併用することを考慮しなければならないこともまれではない。今回は、抗緑膿菌作用をもつ抗生剤の aztreonam (AZT) を中心にして、ceftazidime (CAZ), isepamicin (ISP), imipenem (IPM), cefclidin (CFCL) との併用効果を *in vivo* で検討した。

緑膿菌は慢性・持続的に喀痰中より検出される慢性気道感染症患者から分離された 25 菌株を用いた。抗菌活性は日本化学療法学会標準法に準じ、チェッカーボード法により FIC index を計算した。

慢性気道感染症患者から得られた 25 菌株にたいする AZT, CAZ, ISP, IPM, CFCL の単独の MIC は  $10^8$  pfu/ml の菌量を用い、それぞれ 23.66  $\mu$ g/ml, 8.80  $\mu$ g/ml, 20.45  $\mu$ g/ml, 6.04  $\mu$ g/ml, 3.05  $\mu$ g/ml であった。AZT と ISP は耐性化がかなり進んでいると考えられた。AZT を中心にした FIC index は平均で CAZ 0.7168, ISP 0.6225, IPM 1.3035, CFCL 0.7318 であ

った。相乗効果のみられた率は、CAZ 5/25, ISP 14/25, IPM 5/25, CFCL 7/25 と ISP が高かった。一方、拮抗効果は CAZ, ISP, CFCL との併用ではみられなかったが、IPM との併用では 3/25 にみられた。FICindex からみて AZT と CAZ, ISP, CFCL との併用は相加効果を示し、AZT と IPM の併用は不関であり、菌によっては拮抗作用を示したのもあった。

以上より、CAZ, IPM, CFCL は単剤による効果が十分に期待できるが、AZT と ISP は単剤による効果はあまり期待できないと考えられた。また、AZT と CAZ, ISP, CFCL は併用効果が期待できるが、AZT と IPM は併用効果は一概にはいえず、併用は避けた方がよいと考えられた。その原因として、IPM により誘導される  $\beta$ ラクタマーゼで AZT が分解されることが考えられた。

### 093 *Xanthomonas maltophilia* の分離頻度と薬剤感受性について

竹村 弘<sup>1)</sup>・田中宏典<sup>1)</sup>・吉田良滋<sup>1)</sup>  
石田一雄<sup>1)</sup>・水兼隆介<sup>1)</sup>・賀来満夫<sup>1)</sup>  
白井敏明<sup>1)</sup>・朝野和典<sup>2)</sup>・古賀宏延<sup>2)</sup>  
河野 茂<sup>2)</sup>・原 耕平<sup>2)</sup>

長崎大学医学部臨床検査医学教室<sup>1)</sup>, 同 第二内科<sup>2)</sup>

石井良和・山口恵三  
東邦大学医学部微生物学教室

目的: 優れた抗菌薬の登場にもかかわらず、耐性菌の分離頻度は確実に増加してきている。*Xanthomonas maltophilia* は種々の抗菌薬に対して耐性を示し、いわゆる immunocompromised host に起こる日和見感染症の起炎菌として、その分離頻度の増加が最近注目されている。今回我々は、長崎大学附属病院における *X. maltophilia* の分離頻度と、薬剤感受性について検討するとともに、その  $\beta$ -lactamase の基質特異性について検討したので報告する。

方法: 喀痰 (1984~1991 年) および剖検心血 (1972~1990 年) 由来の *X. maltophilia* の分離頻度の推移を検討した。MIC の測定はマイクロブイヨン希釈法を用いた。また PCG (100  $\mu$ g/ml) で誘導後、*X. maltophilia* より抽出、精製した  $\beta$ -lactamase の基質特異性を、CER の加水分解速度に対する相対加水分解速度として各種  $\beta$ -lactam 剤に関して検討した。

結果: 検体別には喀痰由来が 60.5% と最も多く、喀痰における分離頻度は、1984 年では 0.9% であったのに対し 1991 年では 3.5% と約 4 倍に増加していた。また剖検心血からの分離頻度は 1982 年より増加が認められ、その傾向は 1988 年以降特に顕著であった。 $\beta$ -lactamase

の基質特異性については、CER を 100 として PCG, ABPC, IPM がそれぞれ 1785, 980, 560 と高い相対加水分解速度を示した。MIC については、カルバペネム系を含む  $\beta$ -lactam 剤およびマクロライド系についてはほとんどの菌株で 64  $\mu$ g/ml 以上を示したが、ニューキノロン系では、0.5~16  $\mu$ g/ml と比較的低い値を示した。

### 094 緑膿菌に対する薬剤感受性と各種薬剤の併用効果の検討

中浜 力・浅利誠志・島岡正幸  
田中美智男・中島善洋・松岡喜美子  
増池 昇・山 博・山中喜代治  
吉永哲男・本田武司

大阪耐性菌研究会

目的: 最近の緑膿菌の薬剤感受性の動向を確認すると共に、耐性菌に対する各種の併用効果を検討した。

方法: 基幹 9 病院にて、平成 3 年 9 月、10 月に分離した緑膿菌 324 株 (重複を除く) を対象とした。MIC と併用効果の判定は MIC 2000 を用いた。①MIC 測定; CFX, SPFX, FLRX, LVFX, PIPC, CAZ, CSF, SBT/CPZ, AZT, IPM, AMK を測定した。② $\beta$ -lactam 剤+CFX;  $\beta$ -lactam 剤耐性 (各々 8  $\mu$ g/ml  $\leq$ ) でかつ CFX 耐性 (4  $\mu$ g/ml  $\leq$ ) の株を対象として、PIPC, CAZ, CSF, SBT/CPZ, AZT の各薬剤に CFX を 3 濃度 (0.5, 1, 2  $\mu$ g/ml) で添加した場合の MIC 変化を検討した。③CFX+MLs; 57 株を対象として CFX に RXM (1, 5, 10  $\mu$ g/ml), CAM 1  $\mu$ g/ml, EM 1  $\mu$ g/ml, CLDM 20  $\mu$ g/ml を各々添加して検討した。④CFX+FOM; 62 株を対象として、CFX に FOM 10  $\mu$ g/ml を添加して検討した。

結果・考察: ①MIC<sub>50,80</sub> の評価では CFX が最も感受性が高く、次いで SPFX, LVFX, IPM さらに FLRX, AMK, CAZ, そして CSF, PIPC, SBT/CPZ, AZT の順であった。IPM 16  $\mu$ g/ml 以上の株は 7.1% 認められた。②各種耐性株に対して CFX の併用効果は認められなかった。③*in vitro* では CFX と MLs の併用効果は認められなかった。④しかし FOM の添加では CFX の MIC は 73% で 1 管以上、44% で 2 管以上減少し、併用効果が認められた。また、IPM 耐性株においても各々 75%, 31% の MIC 減少が認められた。

以上、MIC では CFX が最も優れ、併用では CFX+FOM で効果が認められた。今後カルバペネム系+CFX 等さらに検討する予定である。

## 095 大阪府下の9病院における緑膿菌の分離状況と薬剤感受性の比較検討

中浜 力・浅利誠志・島岡正幸  
 田中美智男・中島善洋・松岡喜美子  
 増池 昇・山 博・山中喜代治  
 吉永哲男・本田武司  
 大阪耐性菌研究会

目的: 最近の緑膿菌の分離状況と薬剤感受性を、各種の因子について比較検討した。

方法: 基幹9病院にて、平成3年9月、10月に分離した緑膿菌324株(重複を除く)を対象とした。MICはCPFX, SPFX, FLRX, LVFX, PIPC, CAZ, CFS, SBT/CPZ, AZT, IPM, AMKの11薬剤についてMIC 2000にて測定した。①分離状況; 年齢, 診療科, 入院・外来, 分離検体について解析した。②薬剤感受性; 324株に対する各薬剤のMIC<sub>80</sub>値を基準として, 上記の各因子と施設別の比較を行った。

結果・考察: ①年齢では65歳以上が46%と高齢者が半数を占めていた。診療科では内科30%, 外科22%, 泌尿器科9%が上位であった。84%の株が入院由来で, 検体では喀痰35%, 尿24%, 膿18%の頻度が高かった。②65歳以上ではNQ剤に耐性を示した。診療科では泌尿器科と整形外科が著明に耐性が高く, 一方小児科, 耳鼻科, 皮膚科は感受性傾向を示した。入院に比して外来株は静注剤で良好であるが, NQ剤には耐性が高かった。検体では尿由来株の耐性が高度であり, 血液由来株の感受性は比較的保たれていた。施設間の比較では3病院(一般病院)で耐性が高く, 1病院(癌専門)が静注剤のみに耐性が強かった。他の公立, 大学病院では比較的感受性は良好であり, 病院間の性格により感受性の差が認められた。

以上より緑膿菌の感受性には各種のカテゴリーにより差異があるが, そこで頻用される薬剤の種類や使用量の影響も予想以上に反映されている可能性が示唆された。

## 096 IPM・CAZ耐性緑膿菌の臨床的検討

大阪耐性菌研究会

石田 博・黒川幸徳  
 川崎医科大学中央検査部  
 伊藤英司  
 愛媛労災病院検査部  
 中浜 力・本田武司  
 大阪大学微生物研究所

1989~1992年の川崎医大付属病院入院患者から, IPM・CAZ耐性緑膿菌が分離された患者22例(R群)と感受性菌を長期間にわたって分離した患者41例(S群)を選択し, その基礎疾患と予後, 緑膿菌分離時の検査値, 他の7抗菌剤に対する感受性ならびに耐性菌出現様式と投与抗菌剤をretrospectiveに検討し, 以下の結果を得た。

1. R群の分離検体は喀痰7, 尿6, ガーゼ3, その他6と特徴は認められなかった。

2. R群は悪性腫瘍, 心血管系術後や多発外傷などS群に比較して重症疾患が多く, 緑膿菌分離時の検査値も有意に悪化していた。予後は, 死亡率がS群の31%に比してR群は59%と有意に高く, その中で感染死の占める割合も高い傾向を認めた。

3. 他剤(PIPC, SBT/CPZ, CFS, FOM, GM, AMK, OFLX)の感受性は, S群では比較的良好であるに対しR群は多剤耐性を示す割合が高かった。

4. R群で検討不能な1例を除く21例中, 9例は初回分離時から耐性株であり, その内6例では各々分離時に周囲に類似耐性パターンの緑膿菌患者が存在していたことから, 院内感染の可能性が示唆された(院内感染型)。残り12例は, 当所感受性であったが経過中に耐性株を分離した(経過中出現型)。

5. 経過中出現型の患者に耐性菌分離前に投与された薬剤は, IPMが83%, CAZが25%で, S群の各々35%, 28%と比較して, 前者にIPMが有意に多く投与されていた。しかし, IPM投与の耐性化関与については, より詳細な検討が必要と思われた。

097 ニューキノロン剤とカルバペネム剤耐性 *P. aeruginosa* に関する検討

宮崎修一・満山順一・石井良和  
 大野 章・山口恵三  
 東邦大学医学部微生物学教室

抗緑膿菌薬の中で, 現在ニューキノロン剤とカルバペ

ネム剤の使用頻度が増し、これに伴いこれら薬剤に耐性を示す菌も増加している。この耐性獲得は、本菌が subMIC 濃度下に曝されている間に生じている可能性がある。今回、この点について検討したので報告する。

使用菌株は *P. aeruginosa* PAO 1 株、薬剤は OFLX, CFX, T-3761, GM, CAZ, IPM, MEPM を用いた。MIC 測定は微量液体希釈法により測定した。1/4 MIC の薬剤含有 Mueller Hinton broth 中に約  $10^6$  cells/ml になるように一夜培養菌液を接種し、24 時間培養後、この菌液を 4 MIC 含有平板で 37°C, 48 時間培養により出現したコロニーについて MIC を測定した。MIC が 4 倍以上上昇したコロニーについて、ザルコシル可溶性画分を内膜蛋白、不溶画分を外膜蛋白として SDS-PAGE を行った。薬剤の取込み実験は、Yoshida らの方法を一部変更して用いた。

OFLX および CFX 含有培地から得られた耐性コロニーは、それぞれ CFX および OFLX にも耐性であり、交差耐性を示した。一方、T-3761 耐性コロニーは、CFX, OFLX と共に MEPM にも耐性化していた。また、MEPM 耐性コロニーは、IPM, MEPM と共に T-3761 にも耐性化していた。T-3761 と MEPM とに間に交差耐性が認められたことより、両薬剤間に共通の透過経路を有する可能性が示唆された。この交差耐性について検討を加えた。外膜蛋白プロファイルの結果から、CFX 耐性コロニーでは 50 K の蛋白の増加が確認された。現在まで T-3761 耐性および MEPM 耐性コロニーでは、親株と明らかに異なる蛋白の出現や増加は確できていないが、さらに検討を行う予定である。しかし、T-3761 の取込み実験結果から、T-3761, MEPM 耐性コロニーは親株に比べ、本剤の取り込み量が少ないことが解った。以上の成績から、T-3761 耐性コロニーは従来報告されている nalB タイプの耐性獲得に類似していると推定している。

## 098 MRSA と緑膿菌の混合感染に対する ABK と CAZ の併用効果

高山吉弘・蘇武健一・大橋直子  
益吉眞次・吉田 隆・天野昭一  
明治製菓薬品総合研究所

目的: MRSA は多剤耐性で院内感染の重大な起因菌として注目されているが、臨床材料の同時分離菌として緑膿菌が高率に検出されるという報告が数多くみられ、治療上問題となっている。そこで、現在最も注目されている感染症の一つである MRSA と緑膿菌との混合感染を想定し、これに対する ABK+CAZ および VCM+CAZ の併用効果について *in vitro*, *in vivo* の系で検討

した。

方法: *In vitro* 殺菌力試験については、Mueller Hinton Broth (BBL) を用いた振盪培養法により経時的に生菌数を計測し、さらに薬剤作用後の形態を透過型電子顕微鏡により観察した。また、生体内殺菌効果は、マウス腹腔内に混合菌液 (ムチン 2.5% 含有) を接種し、1 時間後に薬剤を 1 回皮下投与後、経時的に腹腔内の生菌数を測定し検討した。

結果: ① ABK の MRSA に対する殺菌作用は、緑膿菌を混合することにより MRSA 単菌培養に比し、減弱する傾向にあったが、緑膿菌の接種菌量を減らした場合には MRSA 単菌培養と同程度の殺菌作用を示した。ABK の緑膿菌に対する殺菌作用も同様の傾向を示し、また CAZ との併用は MRSA, 緑膿菌に優れた殺菌増強効果が見られた。一方、VCM の混合培養系における MRSA に対する殺菌作用は緑膿菌の接種菌量に影響されなかったが、単菌の場合と同等の弱い短時間殺菌力しか示さなかった。② 混合培養系における ABK+CAZ の併用時の殺菌効果は同時併用が ABK 先行添加、CAZ 先行添加より優れていた。一方、VCM+CAZ の混合培養系における併用効果は MRSA, 緑膿菌にそれぞれの薬剤単独の場合と同等であった。③ 電子顕微鏡による観察では ABK+CAZ との併用で MRSA に対し細胞壁と隔壁の肥厚、緑膿菌では細胞質と細胞膜の剝離が観察された。④ マウス生体内においても ABK+CAZ との同時投与は ABK 単剤に比べ強い生菌数の減少と長い増殖抑制効果を示し、優れた併用殺菌効果が認められた。以上の結果より ABK と CAZ の併用療法は、緑膿菌が検出される MRSA 感染症に有用と考えられる。

## 099 低用量 isepamicin における腎毒性発現に及ぼす投与時刻の影響

吉山友二・小林輝明・朝長文弥  
北里大学薬学部病院薬局学教室  
大戸茂弘  
九州大学薬学部薬物動態学教室  
中野重行  
大分医科大学臨床薬理学教室

Beauchamp D and Bergeron M G  
Laval Univ.

目的: 新規アミノグリコシド系抗生物質である isepamicin (ISP) の腎毒性は、投与のタイミングにより軽減し得ることを報告してきた。近年、腎毒性評価方法の精度の向上に伴い、低用量での早期、軽微腎傷害の確認が可能となった。今回、低用量 ISP での時間腎毒性をラ

ットで検討し、1日1回投与方法と1日2回投与方法との比較も併せて試みた。

方法: 明暗周期条件下にて飼育した雄性ラットを用いた。低用量ISP 80 mg/kg, i.p. を0800, 1400, 2000, 0200のいずれかの一時点に10日間反復投与し、血液生化学検査、精製DNAによる $[^3\text{H}]$ -Thymidine取り込み試験等より腎毒性を評価した。また、腎皮質内へのISP蓄積を併せて測定した。

結果: 低用量ISPのラットにおける腎毒性は明期に強く暗期には低いという、個体の有する生体リズムのどの時点で投与するかにより著しい差異を認めた。腎臓内ISP濃度は明期に暗期より有意に高いことを認めた。また、暗期に1日1回投与では、1日2回投与に比べ腎毒性が有意に軽減した。

考察: 低用量ISPの腎毒性も個体の有する生体リズムにより影響を受けることが明らかとなった。感染症への抗生物質療法に際しては、抗菌作用を十分に発揮させつつ、有害作用である腎毒性の発現をできるだけ少なく抑える工夫の一つとして、薬物投与のタイミングを考慮することの有用性が示唆される。また、ラットでの低用量ISP腎毒性発現に投与方法による差異が認められ、活動期である暗期にISPを1日1回投与すると、従来の1日2回投与方法に比し、腎皮質へ蓄積が少なく、腎毒性が有意に軽減された。今後、腎毒性を最小限にする投与のタイミングを考慮した上で1日の投与回数を検討することが投与計画をより科学的にするのに貢献すると考えられる。

## 文 献

Yoshiyama Y, et al: Antimicrob. Agents Chemother. 37: 2042~2043, 1993

## 100 薬剤アレルギーにおける患者血清の意義

八木元広・宇野勝次

水原郷病院薬剤科

鈴木康稔・関根 理

同 内科

目的: 薬剤過敏症疑診患者に対して、患者の自己血清添加群と無添加群の二つの系で白血球遊走阻止試験(LMIT)による原因薬剤の検出同定を試み、薬剤アレルギーにおける患者血清の意義を検討した。

材料および方法: 対象患者は126例で、被疑薬剤は331剤であった。LMITはagarose平板法の間接法を用い、抗原を被疑薬剤のみと被疑薬剤に患者血清を加えた二つの系を用いた。判定は、正常範囲(NR)を正常人顆粒球の遊走指数(MI)の平均値 $\pm 2$ SDとし、患者のMI値がNRより高値を白血球遊走促進因子(LMAF)、

NRより低値を同阻止因子(LMIF)の検出とした。

結果: LMITの全体の陽性率は、84.9%で、患者血清添加(D+S)群では61.9%、患者血清無添加(D)群では44.4%を示し、D+S群が有意( $p < 0.005$ )に高い陽性率を示した。過敏症状では、皮膚症状の陽性率は84.0%で、D+S群が65.2%、D群が41.6%を示し、D+S群が有意( $p < 0.005$ )に高い陽性率を示した。肝障害は、89.3%で、D+S群が64.3%、D群が53.6%を示し、両群に有意差を認めなかった。発熱は、92.9%で、D+S群が71.4%、D群が42.9%を示した。また、皮膚症状および発熱では、D+S群がLMAFを有意( $p < 0.05$ )に高く検出した。被疑薬剤では、抗生物質製剤の陽性率は、D+S群が43.9%、D群が27.2%で、D+S群が有意( $p < 0.01$ )に高い陽性率を示し、D+S群ではLMAFの検出が高かった。循環器官用剤では、D+S群が32.3%、D群が16.9%を示し、D+S群が有意( $p < 0.05$ )に高い陽性率を示し、LMIFの検出が高かった。

考察: LMITでは、患者血清が陽性を上げ、更に血清添加・無添加の二つの系で行うと一層有効性が増すと考えられる。患者血清が薬剤アレルギーで担体、リンホカイン産出促進因子、あるいは抗原抗体複合体の形成に関与している事が示唆され、今後更に検討する必要があると考える。

## 101 ウサギを用いた各種消毒剤の皮膚刺激性に関する検討

辻 明良<sup>1)</sup>・五島瑳智子<sup>2)</sup>・三野宮文子<sup>3)</sup>

八代純子<sup>4)</sup>・中島祥吉<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>東邦大学医学部微生物学教室, <sup>2)</sup>医療短大

<sup>3)</sup>明治製菓(株)薬品総合研究所, <sup>4)</sup>薬品開発企画部

目的: 消毒剤のヒト手指に対する刺激に関する報告は比較的多くみられるが、成績が一定しない。また、実験条件を均一に行える動物を用いて、同時実験で比較した皮膚刺激性試験に関する報告は少ない。我々は、各種消毒剤の安全性を明らかにするため、ウサギを用いた皮膚刺激性試験を行った。

方法: ①皮膚一次刺激性試験; 10%ポビドンヨード(PVP-I)液, 0.2%塩化ベンザルコニウム(BAC)液, 0.2%塩酸アルキルジアミノエチルグリシン(AEG)液, 0.5%グルコン酸クロルヘキシジン(CHG)液, 0.2%塩化ベンゼトニウム(BEC)液のそれぞれ0.5mlを、除毛したウサギ背部皮膚にリント布(2.5×2.5cm)にて貼付した。24時間後、残存薬剤を除き、1, 24時間及び2週間後までの毎日、Draizeの基準に従い評点を算出した。②皮膚累積刺激性試験; 前述の各試料

0.05 ml を除毛したウサギ背部皮膚に1時間おきに1日5回, 7日間連続塗布した。塗布日の最終塗布1時間後に残存薬剤を除き Draize の基準に従い評点を算出した。また, 試料塗布終了2週間後まで毎日観察・評価を続けた。

結果: 一次刺激性・累積刺激性とも, 刺激の強さは BAC > AEG, CHG, BEC > PVP-I の順であった。

考察: 総合的判断から, 本法における刺激性は BAC が特に強く, 次いで AEG, CHG, BEC では同程度の刺激性を示し, PVP-I による刺激性は最も弱かった。なおアルコール入り速乾性手指消毒剤の刺激性についても述べる予定である。

## 102 試験抗菌薬による肝障害の経時的変化に関する臨床的検討

小橋吉博・木村 丹・安達倫文  
小宮武文・富澤貞夫・寒川昌信  
田辺 潤・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: 日本化学療法学会の副作用判定基準委員会では, 試験抗菌薬の臨床検査値異常として肝障害の指標となるトランスアミナーゼは正常上限値の120%以上を原則として異常変動として採用している。今回私共は, 試験抗菌薬投与中にトランスアミナーゼの異常変動を認めた症例を集め, その値の推移をみて投与中止とする数値を決めえるかを検討した。

方法: 平成2年10月以降, 過去3年間に当科で使用された試験抗菌薬は23剤, 対象症例は203例。これらの中で試験抗菌薬と関係あるかもしれない以上の判定がえられ, 正常上限値120%以上のトランスアミナーゼ異常変動を示した症例のGPT, GOTの投与前, 3日後, 7日後, 投与終了時または中止時, 追跡調査時で経時的変化を調査した。

結果: 対象患者は, 男性101例, 女性102例の計203例, 平均年齢は58.0歳であった。GPT上昇は19例(9.4%)あり, 投与継続にもかかわらず低下していく症例が9例, 投与終了時まで上昇し中止後低下していく症例が9例, 残りの1例は投与終了1週間まで上昇が持続してみられた。一方, GOT上昇は15例(7.4%)あり, 投与継続にもかかわらず低下していく症例が5例, 投与終了時まで上昇し中止後低下していく症例が8例, 残りの2例は投与終了1週間まで上昇が持続していた。トランスアミナーゼの異常変動を示したどの症例も軽度の上昇であり, 中止していた症例は1例もみられなかった。

考察: 試験抗菌薬投与中のトランスアミナーゼの経時

的变化では, 投与継続にもかかわらず低下していく症例, 投与終了時まで上昇し中止後に低下していく症例, 投与終了後もなお持続して上昇する症例など種々であり, 数値の高低によらなかった。従って異常変動の範囲をどこまでとしたら, 投与中にもかかわらず正常化するのを見出すことは困難であった。

## 103 試験薬投与における臨床検査値異常変動に関する検討

—血小板増加は異常とすべきか—

木村 丹・小橋吉博・米山浩英  
矢野達俊・寒川昌信・田辺 潤  
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: 日本化学療法学会の副作用判定基準検討委員会では, 血小板については10万/ $\mu$ l未滿を異常としている。しかし, 試験抗菌薬の臨床検査値異常変動の報告では, 時に血小板の増加が取り上げられていることがある。私たちは, 血小板の増加を薬剤による異常変動とすべきか否かについて検討した。

対象ならびに方法: 対象は, 平成2年10月から5年9月までの3年間に当科でGCP(good clinical practice)に基づいて試験抗菌薬による治療を行った203症例。使用した抗菌薬は7系統23種類で, 投与中にすべての症例で3~5回の臨床検査値の測定がなされた。血小板増加の基準は, 1. 試験薬投与中・投与終了時の値がすべて投与前値を上回った176例(87%), 2. 投与中または投与終了時に投与前値の20%異常の増加124例(61%), 3. 正常上限値の120%以上への増加36例(18%)の3つの基準を設けた。

結果および考察: 全症例の臨床効果(判定不能症例を除く)は, 有効以上84.6%(170/201), やや有効以下15.4%(31/201)であった。一方, 基準1ではそれぞれ88.5%(154/174), 11.5%(20/174), 基準2では90.2%(111/123), 9.8%(12/123), 基準3では97.2%(35/36), 2.8%(1/36)であった。即ち, 基準1から3へと血小板値の上昇の程度が強くなるほど, 臨床効果が有効以上の症例の割合が高くなっていた。次に201例を有効以上とやや有効以下に分け, それぞれにおいて基準1, 2, 3の症例が占める割合を検討したところ, 血小板が高値を示した症例は臨床効果が有効以上であった症例が多かった。また基準2のうちGOT・GPTが異常変動を示した18例において, 血小板値の異常変動の程度とGOT・GPTの異常変動の程度との間に相関はなかった。以上の結果から, 抗菌薬投与中の血小板増加は, 薬剤による異常変動というよりも, 感染症の治癒過程の生

理的変動と考えられる。

#### 104 ニューキノロン系抗菌剤における8位メトキシ基導入による光アレルギー反応誘導能の消失

丸谷 清・永牟田雅弘  
田中公一・松原秀三  
中外製薬(株)安全性研究所

横田 健  
順天堂医療短期大学

松本文夫  
神奈川県衛生看護専門学校附属病院

ある種のニューキノロン系抗菌剤 (NQ 剤) を投与されている患者で、低頻度ながらも光線過敏症が発現することはよく知られている。これまで、我々はキノリン環8位へのメトキシ基の導入がマウスに対するNQ剤の光毒性反応を減弱させ得ることを報告してきた。今回、さらにモルモットを用いて、NQ剤による光誘発性アレルギー反応に及ぼす8位メトキシ基導入の効果を検討した。

方法: キノリン環8位にメトキシ基を導入した新規NQ剤Q-35およびその8位のみフッ素に置換した8-F体を、Hartley系の雌モルモットに経口投与(100あるいは10 mg/kg, 溶媒: 注射用蒸留水)もしくは塗布(1 mg/site, 溶媒: 白色ワセリン)し、その直後に20 J/cm<sup>2</sup>の長波長紫外線(UVA)を照射する処置を、5ないし10日間繰り返して光感作した。最終感作から約2週間後に、Q-35(8-OCH<sub>3</sub>)あるいは8-F体を誘発抗原として経口投与(100あるいは1 mg/kg)もしくは皮内投与(10あるいは1 μg/site, 溶媒: 生理食塩液)し、その直後に20 J/cm<sup>2</sup>のUVAを照射して光アレルギー反応を惹起し、誘発部位に生じた皮膚反応を経時的に観察した。

結果: Q-35(8-OCH<sub>3</sub>)で光感作したモルモットでは、経口および皮内投与により光アレルギー反応を惹起しても陽性反応はまったく認められなかった。ところが、8-F体を経口投与して光感作した動物では、経口投与による光アレルギー反応惹起で5例中2例の照射部位の皮膚に発赤反応が継続して観察された。また、経皮的に光感作したモルモットにも、経口および皮内の両経路による惹起でいずれも5例中3例に同様の皮膚反応が認められた。

以上の結果から、NQ剤のキノリン環8位へのメトキシ基の導入が、その光毒性反応のみならず光アレルギー反応の誘発能をも減弱あるいは消失させ得る可能性が

示唆された。

#### 105 モルモットを用いたニューキノロン系抗菌薬の光毒性試験

堀尾 武<sup>1)</sup>・鎌田紘八<sup>2)</sup>・小川明彦<sup>2)</sup>  
井上龍巳<sup>2)</sup>・石原美加子<sup>2)</sup>  
関西医科大学皮膚科<sup>1)</sup>  
日本生物化学センター<sup>2)</sup>

目的: ニューキノロン系抗菌薬による光線過敏症の発生機序については光アレルギー反応もしくは光毒性反応を示唆する所見があるが、一定の見解は得られていない。今回我々は、新しい上市されたニューキノロン薬を含む3種の市販薬剤について、モルモットを用いた光毒性発現反応を検討した。

方法: 各群5匹にCPFX, FLRX, SPFXおよび陰性対照として0.5%CMC, 陽性対照としてLFLXの各薬剤を単回経口投与し、30分後に剃毛した背部皮膚へ照射量30 J/cm<sup>2</sup>のUVAを照射し、光毒性反応に伴う紅斑および浮腫の発現を1, 3, 24, 48, 72時間目に観察した。薬物投与量は、CPFXは50 mg/kgを最高に、SPFXおよびFLRXは2 mg/kgに最高にそれぞれ公比2の4段階を設定し、陽性対照のLFLXについては30, 6, 1.2 mg/kgを投与した。

結果: 各投与群すべてに、紅斑が生じたが、CPFXは50 mg/kgで72時間, 25, 12.5, 6.25 mg/kgで24時間にはそれぞれ消失した。FLRXは2, 1 mg/kgで72時間, 0.5 mg/kgで48時間, 0.25 mg/kgで24時間でそれぞれ消失した。SPFXは2 mg/kgで48時間, 1, 0.5, 0.25 mg/kgで24時間にはそれぞれ消失した。陰性対照である0.5%CMCでは照射終了3時間までに紅斑が認められたが、24時間には消失した。以上3試験薬剤における各投与量では浮腫は認められなかった。陽性対照のLFLXでは30 mg/kgの24時間で紅斑および浮腫がみられ、72時間においても同様な反応であった。6, 1.2 mg/kgでは浮腫は認められなかったが、72時間においても紅斑が認められた。

考察: 陰性対照の0.5% CMCで照射終了3時間目に紅斑がみられ24時間には消失していることから、試験薬剤の光毒性発現の最大無影響量を24時間値で求めると、モルモットへの光毒性発現の強さは、FLRX > SPFX >> CPFXの順と推察される。

## 106 モルモットリンパ球に及ぼすキノロン剤の光毒性

清水忠順・今川隆之  
岩本義久・柳原保武  
静岡県立大学薬学部微生物

北川俊郎  
共立菊川病院薬剤部

宇野勝次  
水原郷病院薬剤部

目的: ニューキノロン剤は副作用として、光線過敏症などの原因となる光毒性が報告されている。しかし、光照射されたこれらの薬剤が与えるリンパ球への影響は明らかではない。今回、我々は長波長紫外線 (UVA) 照射下におけるピリドンカルボン酸系薬剤の光毒性を Con A 刺激正常モルモット脾細胞の  $^3\text{H}$ -チミジンの取り込み減少を指標として調べた。また、UVA 照射後の各種薬剤の吸収曲線を測定し、光毒性との関連性を検討した。

材料と方法: 無感作正常モルモットから脾臓を摘出し調製したリンパ球を、試験薬剤とともに 96 穴マイクロプレートに分注した。20 W のブラックライトランプでの UVA 照射プレートと非照射プレートに、それぞれ Con A (5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を加え 48 h 培養した。その後  $^3\text{H}$ -チミジンを加え 16 h 後、細胞を口紙上に集め、UVA 照射群と UVA 非照射群の細胞の放射能取り込み量を測定し、各薬剤の光毒性を比較した。各種薬剤水溶液の 250~400 nm における吸収曲線を UVA 照射の前後で測定し、その変化を調べた。

結果と考察: ピリドンカルボン酸系薬剤 10 種類について光毒性を検討した。Con A 刺激正常モルモットの脾細胞に対して薬剤濃度が 2.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  では、ロメフロキサシン (LFLX) 以外は、UVA 照射による光毒性をほとんど示さなかった。しかし、20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の薬剤濃度では UVA 照射すると、LFLX > フレロキサシン > エノキサシン > シプロフロキサシンの順で光毒性が見られ、ノルフロキサシン、オフロキサシン、ピロミド酸、ピペミド酸、レボフロキサシンの光毒性は弱いものであった。この濃度のトスフロキサシンは UVA 非照射でも、強い毒性を示した。また、各薬剤は 261 nm と 325~335 nm 付近に吸収ピークが認められたが、UVA 照射すると薬剤によってはピークの移動、波高の減少が見られ、この変化の大小と光毒性の強弱はほぼ相関した。以上の結果、ニューキノロン剤は光照射により免疫系細胞に対する毒性を増強することが示された。

## 107 抗菌薬の光毒性に関する基礎的検討

公文裕巳・大森弘之  
岡山大学泌尿器科

山田雅夫・村木優子・新居志郎  
岡山大学ウイルス学

目的: 各種抗菌薬の光毒性を培養細胞のニュートラルレッド取り込みを指標として *in vitro* で評価する方法について検討を加えた。

材料と方法: 基本的には、Lasarow R M らの方法に準じた。培養細胞は Vero 細胞と Hel 細胞 (ヒト胎児肺由来線芽細胞) を用い、種々の濃度の抗菌薬で 30 分処理後、UVA (365 nm, 3 mW/cm<sup>2</sup>) を 40 分照射、その後 0.005% ニュートラルレッド含有培養液で 3 時間培養した。取り込まれた色素を抽出し、550 nm での吸光度を測定して、色素の取り込み減少率で評価した。なお、抗菌薬はテトラサイクリン系薬剤 2 剤、キノロン系薬剤 10 剤を用いた。

結果と考察: 細胞毒性を生じないレベルでの低濃度の抗菌薬処理後、単独では細胞毒性を生じない程度の UV 照射で明らかな細胞毒性が照射時間に依存して認められ、抗菌薬の光毒性を試験官内で再現可能であった。テトラサイクリン系薬剤では、doxycycline (DOXY) の光毒性は minocycline (MINO) に比較して明らかに強かった。キノロン系薬剤に関しては、培養細胞と薬剤の組み合わせにより程度の差を認めるもの、その多くは光毒性を有していた。測定感度をさらに高めるために、より感受性の高い培養細胞系の選択および UV 照射法の改良などが必要かもしれないが、本測定法は光毒性の簡便な評価法として有用であり、特に、新規の薬剤のスクリーニング検査のひとつとして用いられるべきであろう。なお、臨床的副作用としての光線過敏症の発現の頻度と強弱には皮膚組織内濃度および光アレルギーの要素も関与するものと思われる。

## 108 ニューキノロン系抗菌剤投与時のイヌにおける血漿中ヒスタミン濃度の推移

春日芳朋・難波英太郎・岩田真理子  
三沢かおる・中村裕之・倉田昌明  
大滝 清・春田耕一・田村博志  
武田敬介\*

中外製薬(株)安全性研究所, 同 製薬第四研究所\*

イヌは、一般的にニューキノロン系抗菌剤 (NQ 剤) の毒性に対する感受性が高いことが知られている。現在

開発中の、NQ 剤である 8-メトキシキノロン薬 Q-35 のビーグル犬を用いた毒性試験の高用量群において、浮腫および発赤などの臨床症状が出現した。これらの臨床症状の出現には、Histamine (HA) の関与が疑われている。今回、Q-35 もしくは既に市販されているオフロキサシン (OFLX) をビーグル犬に投与し、浮腫および発赤の出現と血漿中 Histamine (HA) 濃度の関連を検討した。

方法: 6 箇月齢のビーグル犬に Q-35 もしくは OFLX を 400 mg/kg 単回経口投与し、投与 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4 時間後に発赤および浮腫の出現を記録した。また同時に採血を実施し、血漿中の HA および投与薬物の濃度を、HPLC を用いて測定した。得られた HA および各薬物濃度から、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ )、最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) および血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) などの各種薬物速度論的パラメータを算出した。

結果: Q-35 を投与したビーグル犬では、4 例中 2 例の個体に浮腫もしくは発赤が出現した。また OFLX では、4 例全例に浮腫および発赤が出現した。血漿中 HA 濃度は、症状の出現と同時期に上昇し、投与後 4 時間以内に投与前のレベルに戻った。血漿中 HA 濃度は、Q-35 に比較して OFLX 投与時が高かった。血漿中 HA の  $C_{max}$  と血漿中薬物濃度の見掛けの上昇率 ( $C_{max}/T_{max}$ ) との間に正の相関が認められた。

以上の結果から、浮腫および発赤の出現には、HA の関与が強く示唆された。また血漿中 HA の上昇には、血漿中薬物濃度の上昇も関連していることが示唆された。

## 109 Ciprofloxacin による肥満細胞からのヒスタミン遊離に関する検討

中川武正・堀 誠治・嶋田甚五郎

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

目的: ニューキノロン系薬剤による過敏症状が報告されている。その機序を探る目的にて、Ciprofloxacin (CPFX) のラット及びヒト肥満細胞からのヒスタミン遊離能を検討した。

方法: ラット肥満細胞は腹腔より採取した。ヒト肥満細胞は切除 foreskin を collagenase 1 mg/ml, hyaluronidase 0.5 mg/ml, DNAase 10  $\mu$ g/ml 存在下に 37°C, 1 時間の処理を 2 回行い、100  $\mu$ m Nitex cloth で濾過後、細胞浮遊液とした。CPFX は Pipes ACM にて希釈系列 0.2, 2, 20, 200, 1,000  $\mu$ g/ml を作製し、pH を測定した。20  $\mu$ g/ml 以下では pH7.41~7.44, 200  $\mu$ g/ml では 7.33~7.34, 1,000  $\mu$ g/ml では 6.84~6.86 であり、

後 2 者については sodium bicarbonate にて pH 補正を行い各々 7.37~7.38, 6.95~6.96 とした。ヒスタミン遊離の実験は肥満細胞を CPFX 希釈液で 37°C, 30 分反応させ、最後に遠心分離した上清を採取し、上清中及び全細胞中のヒスタミン量を PIA にて測定した。なお、positive control として ionophore A 23187 0.5  $\mu$ g/ml を用いた。

結果: CPFX は 20  $\mu$ g/ml 以下の濃度ではラット腹腔肥満細胞、ヒト皮膚肥満細胞からのヒスタミン遊離を惹起しなかった。ラット肥満細胞では CPFX, 200  $\mu$ g/ml にて 35.4 $\pm$ 10.8% (pH 補正後 29.6 $\pm$ 9.3%), 1,000  $\mu$ g/ml では 90.3 $\pm$ 10.1% (pH 補正後 81.9 $\pm$ 1.9%) の遊離を認めた。ヒト肥満細胞での最大遊離率は 1,000  $\mu$ g/ml にて非補正群 8.0 $\pm$ 6.6%, 補正群 15.6 $\pm$ 8.3% であった。

結論: CPFX は 20  $\mu$ g/ml 以下の濃度ではラット及びヒト肥満細胞からの薬物自身によるヒスタミン遊離を惹起しなかった。

共同研究者: 東京大学物療内科: 高石敏昭, 森田 寛

## 110 成人 *Mycoplasma pneumoniae* 肺炎に対する MINO 点滴静注法による除菌効果の検討

泉川欣一・橋本敦郎

医療法人栄和会泉川病院

*Mycoplasma pneumoniae* (= *M. pn.*) 感染症に対する化学療法は Macroride 系抗生剤, Tetracycline 系抗生剤が最も有効であり、次いで new-quinolone 系抗生剤が比較的有効な薬剤として用いられている。しかしながら有効な抗生剤の投与にも拘らず気道上の *M. pn.* は長期にわたり増殖を繰り返す、臨床的にも頑固な咳嗽が続き症状の遷延化がみられることが多く周囲の人への感染源となることが強く示唆される。このようなことより、私達は *M. pn.* の除菌を目的として、従来より各種抗生剤の中で除菌効果が高いと考えられてきた MINO の点滴静注による効果を検討した。

目的・方法: 本院にて経験した成人 *M. pn.* 17 例に対して MINO 100 mg を 1 日 2 回点滴投与し、原則的に治療期間中に連日咽頭分離を行うとともに、発熱、咳嗽、胸部 X 線上の陰影の改善などによる臨床効果を検討した。また一部の症例において気管支ファイバー下に観察し、ブラッシング、肺洗液にて *M. pn.* の分離を行い除菌効果を検討した。

結果: 17 例中 13 例にて咽頭分離による *M. pn.* の分離状況を検討し治療 3 日目に菌陰性化を 4 例、4 日目に 5 例、5 日目に 2 例、6 日以上が 1 例にみとめ、判定不

能1例であったが、治療5日以内に11例(84.6%)において菌性を認めた。気管支ファイバー下の分離状況は咽頭分離と一致した。臨床効果では解熱日数平均2.5日、咳嗽改善日数8.5日、陰影90%改善日数7.2日であった。

考察:成人 *M. pn.* 肺炎における MINO 点滴静注は臨床的および細菌学的に有効であり、とくに除菌効果は、他の Macroride 系抗生剤に比較してかなり優れていると思われた。また、MINO による化学療法は概ね7日以内に十分な効果が得られると思われた。

### 111 当院呼吸器科における高齢者市中肺炎症例の検討

吉本鉄介・中西和夫・稲塚信郎  
社会保険中京病院呼吸器科

目的: 高齢者市中肺炎における予後を入院時の臨床情報から推定し、重症症例に対する化学療法を RETROSPECTIVE に検討する。

対照と方法: 対象は当院呼吸器科にて過去6年間に経験された年齢65歳以上の市中肺炎症例である(ただし明らかな誤嚥性肺炎症例は含まない)。これら市中肺炎のうち初回入院でありかつ1993年4月の時点で転帰の決定した症例より他病因死を除いた171症例を選択した。この171症例を生存群(退院して外来通院可能となった153例)と死亡群(入院中死亡した18例)の2群に分けて入院後24時間以内に得られる臨床情報を中心に重回帰分析を行った。また重症例の評価により第1選択の抗生剤および有効であった抗生剤を比較検討した。

結果: 両群間で多くの因子で有意差を認めたが STEPWISE 法による解析にて呼吸数、抗生剤投与の遅延日数、意識レベルが予後因子として重要である事が判明し、この3因子による予後判定モデル式として  $D = -9.147 + 0.2519 \times (\text{呼吸数/分}) + 0.3779 \times (\text{発症より抗生剤投与までの日数}) - 4.9926 \times (\text{意識レベル})$  を得た。ここで意識レベルは ALERT=1, NOT ALERT=0 のダミー変数である。次にこのモデル式を用いて生存群を死亡リスクのある症例39例 ( $D \geq -4$ ) と無い症例 ( $D < -4$ ) 114例とに分けた所、リスクのある症例群では第1選択抗生剤が無効であり最終的には imipenem/cilastatin (IPM/CS) が有効であった症例が有意に多く、また第1選択の第3世代セフェムが有効であった症例が少ない傾向もみられた(カイ2乗検定)。死亡群の第1選択抗生剤は IPM/CS 2例(11.1%)、第3世代セフェム8例(44.4%)であった。

考察: 重症の高齢者市中肺炎の化学療法において IPM/CS を第1選択とする事は患者の予後を改善する

可能性があると考えられた。

### 112 細菌性肺炎に対する L-627 と imipenem/cilastatin-Na の臨床的有用性に関する比較試験

L-627 内科領域研究会研究代表者

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

目的: 新しいカルバペネム系注射用抗生物質 L-627 の細菌性肺炎に対する有効性、安全性、有用性を検討する目的で、imipenem/cilastatin-Na (IPM/CS) を対照とした比較試験を実施した。

対照と方法: 感染症状の明確な細菌性肺炎および肺化膿症を対象とした。L-627 は1回300mgを、IPM/CS は1回500mg/500mgを1日2回点滴静注し、14日間投与を原則とした。

結果: 総投与症例183例中(L-627群96例、IPM/CS群87例)、解析対象例は臨床効果146例(L-627群77例、IPM/CS群69例)、副作用172例(L-627群89例、IPM/CS群83例)、臨床検査値166例(L-627群88例、IPM/CS群78例)、有用性147例(L-627群77例、IPM/CS群70例)であった。投与前の患者背景は年齢以外に偏りは認めなかった。

臨床効果(有効率)はL-627群94.8%(73/77)、IPM/CS群92.8%(64/69)であった。有効率の差の90%信頼区間は-5.9~10.0%で同等の成績であった。年齢の偏りを補正した有効率はL-627群94.1%、IPM/CS群92.3%であり、年齢の偏りによる有効率への影響は認めなかった。

細菌学的効果(菌消失率)はL-627群90.9%(20/22)、IPM/CS群93.9%(31/33)であった。

副作用発現率はL-627群3.4%(3/89)、IPM/CS群3.6%(3/83)であり、臨床検査値異常発現率はL-627群29.5%(26/88)、IPM/CS群25.6%(20/78)であった。

有用性(有用率)はL-627群94.8%(73/77)、IPM/CS群88.6%(62/70)で、有用率の差の90%信頼区間は-2.6~15.1%で同等の成績であった。

結論: L-627 は IPM/CS と有意差のない同等の臨床成績が得られ、L-627 は細菌性肺炎に対して臨床的有用性の高い薬剤であることが示唆された。

### 113 慢性気道感染症に対する L-627 と imipenem/cilastatin-Na の臨床的有用性に関する比較試験

L-627 内科領域研究会研究代表者

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

目的: 新しいカルバペネム系注射用抗生物質 L-627 の慢性気道感染症に対する有効性, 安全性, 有用性を検討する目的で, imipenem/cilastatin-Na (IPM/CS) を対照とした比較試験を実施した。

対照と方法: 感染症状の明確な慢性気管支炎, 気管支拡張症 (感染時) および肺気腫や肺線維症などの慢性呼吸器疾患の二次感染を対象とした。L-627 は 1 回 300 mg を, IPM/CS は 1 回 500 mg/500 mg を 1 日 2 回点滴静注し, 14 日間投与を原則とした。

結果: 総投与症例 203 例中 (L-627 群 101 例, IPM/CS 群 102 例), 解析対象例は臨床効果 185 例 (L-627 群 93 例, IPM/CS 群 92 例), 副作用 193 例 (L-627 群 95 例, IPM/CS 群 98 例), 臨床検査値 181 例 (L-627 群 91 例, IPM/CS 群 90 例), 有用性 186 例 (L-627 群 93 例, IPM/CS 群 93 例) であった。投与前の患者背景に偏りは認めなかった。

臨床効果 (有効率) は L-627 群 90.3% (84/93), IPM/CS 群 83.7% (77/92) であった。有効率の差の 90%信頼区間は -1.5~14.7% で同等の成績であった。

細菌学的効果 (菌消失率) は L-627 群 70.9% (39/55), IPM/CS 群 66.7% (34/51) であった。

副作用発現率は L-627 群 2.1% (2/95), IPM/CS 群 4.1% (4/98) であり, 臨床検査値異常発現率は L-627 群 20.9% (19/91), IPM/CS 群 21.1% (19/90) であった。

有用性 (有用率) は L-627 群 90.3% (84/93), IPM/CS 群 81.7% (76/93) で, 有用率の差の 90%信頼区間は 0.3~16.9% で L-627 は IPM/CS に比較し同等以上の成績であった。

結論: L-627 は IPM/CS と有意差のない同等の臨床成績が得られ, L-627 は慢性気道感染症に対して臨床的有用性の高い薬剤であることが示唆された。

### 114 呼吸器感染症治療における起炎菌判明例と不明例の転帰

沖本二郎・守屋 修

二木芳人・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

目的: 呼吸器感染症治療において, 起炎菌判明例と不明例が転帰が異なるか否かを検討した。

対象および方法:

#### 1. 対象

川崎医科大学呼吸器内科にて治療を行った呼吸器感染症 218 例 (肺炎 63 例, 慢性気道感染症 155 例) を対象にした。全例, 抗生剤の臨床治験における第 II 相試験の対象症例である。

#### 2. 方法

使用薬剤は, T-3262, CS-807 等臨床治験薬 19 剤である。抗生剤投与前に喀痰培養を行い, 起炎菌判明例と不明例の 2 群に分類し, 臨床効果を比較検討した。

結果および考察:

#### 1. 起炎菌判明率

肺炎症例の起炎菌判明率は 59.0%, 慢性気道感染症症例は 65.1% であり, 両者の合計では 63.4% であった。

#### 2. 有効率

起炎菌判明例と不明例の有効率は, 肺炎では 75.0% と 84.0%, 慢性気道感染症では 76.7% と 73.6%, 両者の合計では 76.3% と 76.9% と両群間に有意差を認めなかった。

以上より, 呼吸器感染症の治療において, 起炎菌不明例であっても, 起炎菌判明例と同等の治療効果が得られることが示唆された。

この結果は近年の広域抗生物質の優秀性を示すと同時に, 抗菌薬の選択の在り方や, 抗菌薬臨床評価法の再検討を行う上でも興味深い事実と考え報告する。

### 115 気道感染症を対象とした CPDX-PR の 1 日 1 回と 2 回分割投与方法の有用性の比較

澤江義郎\*・二宮 清・隅田郁男

井上孝利・岡田 薫・熊谷幸雄

石丸敏之・高木宏治・下野信行

三角博康・江口克彦・久保井礼

九州バナナ研究会, 九大医療技術短大部\*

急性・慢性気道感染症を対象とした Cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) の 200 mg を 1 日 1 回食後投与したときと 1 日 2 回朝夕食後に分割投与したときの有用

性について、封筒法による比較検討を行った。

対象は九州大学第1内科及び関連病院を受診した肺炎、急性気管支炎、慢性気道感染症及び急性上気道炎患者で、封筒法により指示された方法によって、CPDX-PR 200 mgを1日1回(A群)または1日朝夕の2回分割(B群)で投与された。

A群の症例は肺炎7例、急性気管支炎25例、慢性気道感染症1例、急性上気道感染症7例の計40例で、B群はそれぞれ6例、21例、6例、7例の計40例であり、両群に差がなかった。

臨床効果はA群88.0%、B群82.5%で、両群間に有意差はなかった。しかし、副作用はA群の3例、7.5%に認められた。

細菌学的効果はA群で検出された *S. pneumoniae* 5株、*S. aureus* 3株はすべて消失したが、*H. influenzae* 4株は50%の消失率であった。B群では *S. pneumoniae* 2株はすべて消失したが、*H. influenzae* 5株の消失率は80%で、*S. aureus* 1株は残存した。全体での菌消失率はA群78%、B群73%で、両群間に差がなかった。

#### 116 慢性気道感染症反復増悪例に対する CPFIX と EM の併用利用法比較試験

渡辺 彰・大泉耕太郎・市川洋一郎  
中井祐之・本宮雅吉・今野 淳  
CPFIX・EM 併用療法研究会

目的と方法: 慢性気道感染症患者の長期予後の改善のためには急性増悪そのものの適確な治療と共に、感染の反復を抑制することが重要である。今回、慢性気道感染症反復例を対象に無作為割り付けで CPFIX 200 mg/日投与(A群)、EM 200 mg/日投与(B群)、その併用投与(C群)を6カ月間行い、有効性を比較した。気管支拡張症19例(A群/B群/C群=6/7/6)、慢性気管支炎15例(2/6/7)、肺炎腫8例(3/2/3)、DPB 6例(2/2/2)、肺線維症1例(1/0/0)、陳旧性結核1例(1/0/0)の計50例で効果を判定し、臨床効果判定から除外した例を含む58例で安全性を判定した。

成績: 試験開始前後の急性増悪回数(1例毎6カ月当たり補正值)はA群1.73回→0.71回、B群2.35回→1.71回、C群2.47回→1.38回に減少し、重症度を加味した解析ではB、C群の減少が有意であった。試験開始後の急性増悪(A群11回、B群32回、C群25回)時にB群では有意病原性菌が多く分離され、A、C群では緑膿菌以外の分離は少なかった。緑膿菌が持続検出されていた10例中A群の1例で CPFIX の MIC が 0.05→3.13 µg/ml に上昇したが、急性増悪が著減した有効例である。A、C群の各1例で食欲不振、C群1例で発

疹・筋肉痛、C群1例で GOT・GPT が上昇したが中止後改善した。主治医判定の有用率はA群66.7%、B群64.7%に対しC群が88.9%と高かった。

考察: 反復する慢性気道感染症の外来長期管理における CPFIX と EM の長期併用療法は各々の長期単独投与よりも有用と思われた。

#### 117 外来呼吸器感染症に対するニューキノロン薬とニューマクロライド薬の併用療法

小田切繁樹・鈴木周雄・高橋 宏  
高橋健一・吉池保博・小倉高志  
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

91年2月～94年5月の40ヶ月間に当科外来を受診した呼吸器感染症患者群の中で要入院病態や単剤加療では不安のある症例に対して両薬を併用した。

症例数は31例で、疾患の内訳は慢性気道感染28例(気管支拡張症15例、慢性気管支炎8例、DPB 1例、肺Tbc(V)+感染2例、喘息+感染2例)と肺炎実感染3例(肺炎2例、肺化膿症1例)であった。

本併用化療の臨床効果は著効率22.6%、有効率90.3%と極めて良好であった。原因菌は16例より26株を特定した。菌種別には、球菌では *S. pneumoniae*・*S. aureus* 各3株、*B. catarrhalis* 1株、非発酵菌を除く桿菌では *H. influenzae* 6株、*H. parainfluenzae*・*K. oxytoca*・*E. coli* 各1株、非発酵菌では *P. aeruginosa* 9株、*X. maltophilia* 1株であった。これら原因菌に対する本併用化療の菌消失率は球菌では6/7、非発酵菌を除く桿菌では8/9と極めて良好であったが、非発酵菌では2/10にとどまった。26株全体では消失率は57.7%であった。

副作用は薬疹を1例に、臨床検査値異常は末血好酸球増加を1例に夫々認めたが、本化療を中止したものはなく、臨床的に問題となるものはなかった。

以上、本併用化療は、要入院病態や単剤化療では不安のある外来呼吸器感染症例に対して極めて有用であり、更に本療法は、①抗菌スペクトルの面では日常呼吸器感染症の原因微生物の殆ど全てをカバーし、②抗菌力の面でも相加～相乗効果がえられ、③抜群の体内動態を具備する、等より、外来呼吸器感染症に対しては切り札の治療である。

## 118 ニューキノロン剤の予防投与

一木昌郎\*・林 泉\*

桜井雅紀\*・塩谷譲司\*\*

癌研究会附属病院内科\*, 同 中央検査部\*\*

目的: ニューキノロン剤の予防投与が有用であるかについて検討した。

対象と方法: 肺癌患者を対象とし, 初診から入院までの期間 NFLX を投与するパイロットスタディを行い, そのうち①予防投与群 45 例, ②コントロール群 31 例, ③治療群 11 例, 合計 87 例に本試験を行った。患者割付けは①, ②を封筒法にて行った。

結果と考察: 肺癌を疑われた 140 例中, 非癌 49 例を含む 53 例を除外した。入院までの期間は  $25.1 \pm 20.9$  日で, その期間に気管支鏡などの確定診断を行った。cell type は Ad 49, Sq 17, La 6, Sm 10, その他 5, stage は I 11, II 6, IIIa 14, IIIb 12, IV 20, SmLD 6, SmED 4, 不明 14 であった。NFLX 総投与量は予防投与群  $13.2 \pm 7.3$  g, 治療投与時  $15.6 \pm 6.6$  g であった。コントロール 31 例中 13 例 (感染発生率 41.9%) が感染症を併発, 予防投与 45 例の感染 0 例 (予防効果 100%), 治療投与 11 例 (外来初診時の感染症保有率 12.6%) の有効率 90.9% であった。NFLX 投与 56 例中 1 例に胃腸障害が, 3 例に GOT・GPT 上昇が見られた。以上より, 肺癌患者が外来受診した際, NFLX の予防投与を開始したのち気管支鏡などの検査を行い入院を待つという予防投与は有用である。その意味は①気道を浄化して気管支鏡による押し込み感染を予防する。②癌による局所の易感染性に対処する。③担癌患者の易感染性に対処する。④在宅投与である。⑤その他。

## 119 在宅酸素療法施行中の感染増悪に対する TFLX の臨床効果

滝沢茂夫・中村美加栄・柳瀬賢次

伊藤邦彦・田上祥子

聖隷三方原病院呼吸器科

目的: 既存の肺構造が高度に破壊され, 呼吸下全に陥った患者に対しては在宅酸素療法 (以下 HOT) が施行されている。HOT 患者における感染増悪に対し TFLX の臨床的効果を検討する。

対象, 方法: 1993 年 4 月より 1994 年 1 月まで当科通院中の HOT 患者で感染増悪をきたし, TFLX 300 mg 分 3 の投与を行なった 16 例。16 例の背景は年齢 58 才 ~ 79 才平均 69 才, 男性 7 名, 女性 9 例。感染増悪自体

の重症度は軽症が中心であった。

結果: 臨床効果は 16 例中 13 例が有効以上でそのまま外来にて HOT を続行, 3 例は入院治療となった。副作用は 4 例に食欲不振, 1 例に軟便が出現したが, いずれも軽度であった。細菌学的効果は 9 例に有意菌が分離され 8 例が除菌された。

考察: 以上の結果より HOT 施行中の患者における感染増悪に対し TFLX 300 mg 分の 3 の投与は確実な効果が期待でき, 安全に治療が外来で行なう事ができる。又外来での起炎菌検索が十分行なえない状況下での empiric therapy としての TFLX は有用である。

## 120 吸入液の細菌汚染

尾家重治・神谷 晃

山口大学医学部附属病院薬剤部

目的: 吸入液は, 点眼剤と同様に無菌的なものが投与されなければならない。しかし, わが国では, 吸入液の微生物汚染防止に十分な注意が払われていないのが現状であろう。そこで, 典型的な吸入液の高濃度細菌汚染例を 2 つ紹介して, 吸入液の取り扱いに注意を喚起したい。

方法: ①調べた吸入液: 1 例目—数名の患者が 1 週間にわたって共用していた抗生剤含有の副腎皮質ステロイド剤 (院内製剤)。2 例目—1 名の患者が 1 ケ月にわたって分割使用していた 5 種の吸入液。

②汚染菌の定量と同定: 汚染菌の定量は 10 倍段階希釈法などにより, また同定はアピ 20 NE などにより行った。

結果: 1 例目のアミカシン・ベタメタゾン吸入液およびジベカシン・ベタメタゾン吸入液では, 6 検体中 5 検体が  $10^6$  個/ml レベルの *Pseudomonas cepacia* などで汚染を受けていた。一方, 2 例目では, アレベール<sup>®</sup>液が  $10^6$  個/ml の *Serratia marcescens* で, また“滅菌”生理食塩水および“滅菌”精製水が  $10^2 \sim 10^5$  個/ml レベルの *P. pickettii* などで汚染を受けていた。しかし, 保存剤を含有しているピソルボン<sup>®</sup>液やベネトリン<sup>®</sup>液では汚染はみられなかった。

結論: 保存剤非含有の吸入液であるアミカシン・ベタメタゾン液やアレベール<sup>®</sup>液などは, 冷所保管を徹底し, 使用開始後 7~14 日間以内に廃棄すべきである。また, 滅菌生理食塩水や滅菌精製水は, 小用量のものを用い, 開封後 24 時間以内に廃棄するのが望ましい。

## 121 肺 *M. avium* complex (MAC) 感染症に対する clarithromycin (CAM) の臨床効果

河原 伸・多田敦彦・高橋 清  
木畑正義・西井研治\*・守谷欣明\*

国立療養所南岡山病院内科  
結核予防会岡山県支部\*

目的: 近年, AIDS 患者の増加に伴い, その opportunistic infection として抗酸菌感染症が注目されている。特に, MAC 感染症については未だ確実に有効な治療法が確立されておらず, MAC 感染症が全身感染症の様相を呈することもあり, その治療は困難をきわめ予後不良である。このような現状において, CAM は *in vitro*, *in vivo* において MAC に対して優れた抗菌活性を有することが知られており, AIDS に合併した播種性 MAC 感染症においても臨床的に有効であったことが相次いで報告されている。そこで, 今回われわれは肺 MAC 感染症に対する CAM の臨床効果について検討した。

方法: 既治療あるいは未治療の肺 MAC 感染症 27 例 (男性 13 例, 女性 14 例, 平均年齢 67 歳) を対象に CAM 400~600 mg/日, 分 1~2 を 6 ヶ月以上継続投与した。

成績: 臨床効果が評価可能な症例 15 例中 2 例 (13.3%) に菌の陰性化が, 1 例 (6.7%) に明らかな菌の減少が認められた。胸部レ線では 2 例 (13.3%) に明らかな改善が認められた。副作用としては CAM 投与症例 27 例中 4 例 (14.8%) に軽微な消化器症状が認められたのみで, 臨床検査値異常は認められなかった。

考察: CAM は肺 MAC 感染症に対しても臨床的に有効な薬剤であると考えられるが, 単剤では必ずから限界があり, 投与量, 投与方法, 併用薬剤などについて更なる検討が必要であるものと思われた。

## 122 臨床分離非定型抗酸菌に対する各種抗菌薬の *in vitro* 抗菌力

宍戸春美・倉島篤行・永井英明  
国立療養所東京病院呼吸器内科

目的: *M. avium* complex (MAC) を始めとする非定型抗酸菌 (AM) は, 結核菌に比較し, 抗結核剤を含めた各種抗菌薬に感受性が低くかつ耐性株も多いことから, AM 症は臨床的に難治性である。私共は MAC 症に対して 4 剤以上の抗菌薬の併用投与が臨床的に効果があると報告した (結核 60: 585, 1987)。近年, ニューキ

ロン剤 (NQs) や 14, 15 員環の新マクロライド剤の本症に対する有用性が注目されてきた。今回私共は各種抗菌薬の AM に対する *in vitro* 抗菌力を測定し, 臨床応用の可能性を検討したので報告する。

対象と方法: 1992 年 4 月~1994 年 1 月の期間に国立療養所東京病院を受診 (外来/入院) した患者の喀痰より臨床分離した菌株を供試菌株とした。患者 1 人につき 1 菌株を選択し, *M. avium* 50 株, *M. intracellulare* 6 株, *M. kansasii* 11 株, *M. fortuitum* 5 株, *M. chelonae* subsp. *chelonae*, *abscessus* 5 株, *M. gordonae* 4 株, *M. szulgai* 2 株, *M. nonchromogenicum* 1 株, *M. xenopi* 1 株, 計 85 株の MIC をキルヒナー半流動寒天培地を用いて測定した。

結果: *M. avium* に対しては, DU-6859 a と AM-1155 が SPFX と同様の比較的高い *in vitro* 抗菌力を示し, CAM と MINO の抗菌力も優れていた。*M. intracellulare* に対する抗菌力は, CAM が最も優れ, NQs の抗菌力は, 全般的に, *M. avium* の場合よりも, 低い傾向を示した。*M. kansasii* に対しては, CAM, DU-6859 a, Q-35, SPFX, AM-1155, および LVFX が RFP と同程度の *in vitro* 抗菌力であった。*M. fortuitum* に対しては, AM-1155, SPFX, DU-6859 a 等の NQs, *M. chelonae chelonae* および *M. chelonae abscessus* に対しては, DU-6859 a と CAM, *M. gordonae* に対しては, Q-35, SPFX, LVFX 等の NQs および CAM の *in vitro* 抗菌力が優れていた。

考察: 今後の AM 症の治療において, 従来用いられてきた抗結核剤や一部の NQs に加えて, 今回得られた成績に基づき, *in vitro* 抗菌力の高い抗菌薬の併用によって臨床的有用性が高まることが期待される。

## 123 全国規模における MRSA アンケート調査

### MRSA フォーラム

林 泉<sup>1)</sup>, 井上松久<sup>2)</sup>・橋本 一<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>世話人: 癌研究会附属病院内科

<sup>2)</sup>世話人: 北里大学医学部微生物学教室

<sup>3)</sup>代表世話人: 北里研究所生物機能研究所

目的: 我国の MRSA の①実態, ②意識に関する調査を全国規模で行い, 今後の対策の資にする。

方法: ①; 1991 年 10 月結成された「MRSA フォーラム」を通し専門家に 2 年間に 2 度, ②; その専門家と一般臨床医を対象に 1993 年 9 月に, それぞれアンケートによる調査を行った。

結果: ①; 前期/後期: 16/18 施設を対象とした。総分離菌数 51,713/50,842 株中 *S. aureus* は 14% から 15% に, MRSA は 33% から 40% に増加, 入院患者の MRSA は

46.3%/52.2%, が複数菌感染の姿で出現し, その相手菌は *P. aeruginosa* が最も多く, 後期に *E. coli*, *S. marcescens* がやや増えた。ABK, VCM の耐性化はなく, ニューキノロン剤と MINO は 10% 耐性化が進んだ。MRSA 分離部位は痰・膿・尿・便の順, コアグララーゼ型は II 型 (78.4%/86.6%) に, エンテロトキシンは C 型 (63.5%/71.3%) に集中傾向を示した。②; 専門家/一般臨床医: 41/323 名を対象とした。MRSA は弱体化したと答えたもの 17.5%/10.6%, colonization が増えた 52.5%/19.6%, MRSA の分離頻度は専門家の 36.6% は減少すると答え, 一般臨床医の 49.7% は増加すると答えた。colonization への治療は専門家はしない傾向, 一般臨床医はする傾向, colonization のまま退院させるは 87.2%/62.6%, 第 III 世代セフェム剤の期限は意味がある 63.4%/64.6%, どちらも言えない 29.3%/29.8%, 約 30% は決めかねていた。ABK の耐性化なし 64.9%/67.1%, 1~2 管進んだ 32.4%/31.8%, MRSA に ABK が有効 97.5%/97.8%, 今後 MRSA は現在程度が続く 75.6%/68.4%, 問題が大きくなる 2.4%/17.2%。

考察: MRSA はやや増加し, 耐性化が進み, 複数菌感染の姿を呈して来たが, 感染症は減少傾向にある。ABK の耐性化は無く, 約 98% は有効との見方がなされた。

## 124 全国規模における MRSA 感染症の実態と ABK の有用性

### MRSA フォーラム

林 泉<sup>1)</sup>・井上松久<sup>2)</sup>・橋本 一<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>世話人: 癌研究会附属病院内科

<sup>2)</sup>世話人: 北里大学医学部微生物学教室

<sup>3)</sup>代表世話人: 北里研究所生物機能研究所

MRSA フォーラムの臨床検討には全国 18 グループ, 115 施設が参加し, MRSA 感染症の実態と ABK (arbecacin) の有効性・有用性について検討した。

対象: MRSA が明らかに関係した感染症患者

方法: 起炎菌, 症状を考慮し ABK 単独または ABK と他剤の併用投与を行い, 主治医および各グループで効果判定を行い, 世話人が最終評価を行った。

結果: 1991 年 10 月から 1993 年 9 月までの 2 年間に 382 例が集積され, そのうち 34 例が drop out となった。ABK 単独投与/併用投与は 74/274, 合併症あり 70/264, 感染症重症度の軽症 24/28, 中等症 36/158, 重症 14/88, 基礎疾患のうち悪性新生物 28/62, 循環器疾患 15/94, 感染症のうち肺炎 38/175, 敗血症 6/35, 病型は急性 48/139, 慢性の急性増悪 16/51, 前投薬あり

54/208, MRSA 単独菌感染症 41/159, 複数菌感染症 33/115, 以上の患者背景に対し ABK を投与した。投与量は 1 回 100 mg 58/240, 投与期間は 8~14 日間 44/149 が最も多かった。最近学的効果・MRSA 除菌率 53.6%/56.4%, 細菌学的臨床効果: MRSA 単独菌感染症 75.6%/67.9%, 複数菌感染症 63.6%/71.3%, 臨床効果: 70.3%/69.3%, 前投薬投与期間 3 日以内に ABK 投与を開始したものの有効率 90.0%/80.8%, 投与時間による有効率 30 分 78.6%/71.4%, 60 分 63.2%/66.4%, 以上の結果から ABK の投与方法は①できるだけ早期に, ②1 回 100 mg 1 日 2 回, ③30 分間点滴静注, ④14 日間が良い。副作用: 発現率 4.76%/5.70% と高くはない。主な副作用は腎機能障害 2/11 であり, 重篤なものはない。臨床検査値異常は 382 例中 59 例 (15.4%) に見られた。S-Cr, BUN, S-GOT, S-GPT の上昇が主なものであった。

まとめ: ABK は MRSA 単独菌感染, MRSA と他菌種との複数菌感染症に有効であり, 難治感染症には他剤との併用療法が有効である。

## 125 A 老人病院における院内感染対策継続中の黄色ブドウ球菌のコアグララーゼ型

一咯痰由来黄色ブドウ球菌のコアグララーゼ型別推移一

真崎宏則・吉嶺裕之・鬼塚正三郎

壽賀晶子・土橋佳子・井口和幸<sup>1)</sup>

貝田繁雄・松本慶蔵

医療法人伴師会愛野記念病院内科

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, <sup>1)</sup>同 細菌検査室

目的: 当院では 1991 年 10 月より本格的に開始した院内感染対策により院内感染主要起炎菌である黄色ブドウ球菌の感染頻度は著明に減少している。今回感染対策継続中に分離された黄色ブドウ球菌のコアグララーゼ型別を調査し, 感染対策のコアグララーゼ型別に及ぼす影響について検討した。

材料, 方法: 1992 年 3 月から 1993 年 3 月までに当院細菌検査室にて分離された黄色ブドウ球菌 314 株 (鼻腔 86 株, 咽頭 60 株, 咯痰 45 株, 尿 40 株, 褥瘡 65 株, 血液 18 株) についてデンカ生研のコアグララーゼ型血清によってコアグララーゼ型別を判定し, 院内感染対策開始 7 年前の 1983 年 1 月から 1985 年 3 月までの咯痰由来黄色ブドウ球菌 34 株および院内感染対策直前の 1991 年 1 月から 1991 年 12 月までの黄色ブドウ球菌 103 株のコアグララーゼ型別との比較検討を行った。

成績: 1983 年 1 月から 1985 年 3 月までは II 型優位で

あったが、1987年以降はVII型優位となった。しかしながら1991年には再びII型が優位となり、今回対策継続中もII型が優位であった。またミノサイクリンに対する感受性菌の出現が認められた。

考察: 院内感染対策の一つであるミノサイクリンの使用制限開始後約5年でコアグラーゼ型別の7型優位から2型優位への復帰および感受性菌の出現が見られたことは、きわめて興味深い新知見と思われた。

## 126 A 老人病院における院内感染対策継続中の黄色ブドウ球菌のMIC

—喀痰由来黄色ブドウ球菌のMIC推移—

吉嶺裕之・真崎宏則・鬼塚正三郎  
壽賀晶子・井口和幸<sup>1)</sup>・貝田繁雄  
松本慶蔵

愛野記念病院内科

力富直人・渡辺貴和雄・永武 毅  
長崎大学熱帯医学研究所内科,<sup>1)</sup>同 細菌検査室

当院では1991年10月より本格的に開始した院内感染対策により黄色ブドウ球菌の感染頻度は著明に減少している。今回感染対策継続中に分離された黄色ブドウ球菌の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、院内感染対策のMICに及ぼす影響について比較検討した。

方法: 1992年3月から1993年3月までに当院細菌検査室にて分離された黄色ブドウ球菌274株(鼻腔86株, 咽頭60株, 喀痰45株, 褥瘡65株, 血液18株)を用いて日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法によりMICを測定した。また、院内感染対策開始7年前の喀痰由来の黄色ブドウ球菌34株および院内感染対策直前の黄色ブドウ球菌103株のMICとの比較検討を行った。

結果: 1. 院内感染対策継続中の喀痰由来黄色ブドウ球菌におけるMRSAの割合は99%より93%へ減少した。2. RFP, VCM, ABK, ST合剤は黄色ブドウ球菌に対して十分な抗菌力を有していた。3. MINOに対しては本剤使用制限後約5年経過後より0.2 μg/mlをピークとした感受性株が出現してきた。4. 喀痰, 鼻腔, 咽頭, 血液, 及び褥瘡の各検体別のMIC成績には類似性があり同一菌による院内感染の可能性が示唆された。

考察: 院内感染対策として行ったミノサイクリンの使用制限により黄色ブドウ球菌のミノサイクリンに対する感受性が復帰することが確認された。

## 127 臨床分離 MRSA で見られた arbekacin 耐性のメカニズム

—アセチル化 ABK について—

藤村 茂・斎藤邦人  
東北労災病院薬剤部

渡辺 彰・高橋 洋  
庄司 聡・菊地宏明

東北大学加齢医学研究所内科

目的: MRSA 感染症治療薬剤として実用化された vancomycin と arbekacin (ABK) の内, ABK 耐性 MRSA の報告が最近少数見られる。その機序に関してリン酸化酵素保有株の報告があるが、我々はアセチル化の機序を有する ABK 耐性 MRSA を確認したので報告する。

方法: 整形外科術後の術創 MRSA 感染に ABK を長期 (60 日) 投与例から分離された耐性 MRSA 1 株 (MIC が 12.5 μg/ml) 及び同室の ABK 未使用患者分離株から *in vitro* で高度耐性を獲得させた 1 株 (>100 μg/ml) を用い、ABK 耐性の機序を検討した。標準の ABK を含む nutrient broth で上記の耐性株を 34°C で一夜培養し、0.22 μm のフィルターで濾過した残液を evaporation して白色の ABK 結晶を得た。この結晶の FT-IR による赤外吸収スペクトル分析、NMR による <sup>1</sup>H と <sup>13</sup>C の立体配置解析及び GC-MS による分子量測定を行って ABK 代謝物の構造を解析した。

成績: 赤外吸収スペクトルの分析では 1,600~1,700 cm<sup>-1</sup> 付近でカルボニルの吸収が増加しており、アセチル基の存在が推測された。<sup>1</sup>H-NMR による立体配置の解析で代謝物の 2 ppm 付近にシグナルが確認され、アセチル基の存在が推測された。分子量解析では分子量 552 の標準 ABK の存在と共に分子量 594 の代謝物の存在が確認された。

考察: アセチル基の分子量は 43 であり、標準の ABK の分子量 552 から H の分の 1 を抜いて 43 を加えると 594 に一致しており、代謝された ABK はアセチル化されたものであることが示唆された。今後アセチル化の部位の検討と共に、他施設分離の ABK 耐性 MRSA で同様の検討を行って、さらに他の耐性機序についても検討する予定である。

## 128 MRSA 肺炎に対する vancomycin による 気管支肺胞洗浄法の有用性

新津 望・梅田正法  
東邦大学第一内科

目的: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 肺炎は多剤抗生物質に耐性であり、治療に難渋することが多い。また、全身状態不良の症例に発症することが多く、肝・腎機能障害などの合併症があり、vancomycin (VCM) の全身投与がままならない症例がある。今回、MRSA 肺炎患者に対し、VCM による気管支肺胞洗浄を行い、その有用性を検討した。

対象および方法: 対象は MRSA 肺炎を併発した造血器悪性腫瘍患者 4 例で、全身投与が不可能な症例とし全例人工呼吸器装着となった症例である。方法は VCM 0.5 ないし 1.0 g を生食 100 cc に溶解し、気管支鏡下に当該区域支あるいは亜区域支に楔入し 20 cc ずつ 5 回洗浄した。同時に血中濃度の測定を行った。

結果: 4 例中 3 例が有効であり、洗浄回数は 7~14 回であった。2 例は人工呼吸器から離脱でき抗癌剤投与が継続できた。血中濃度は投与 1, 6, 12 時間後に測定するもすべて最小測定可能濃度未満であった。また、気管支粘膜障害、肝・腎機能障害などの副作用は認められなかった。悪性リンパ腫の治療中顆粒球が減少した 1 例に granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) を併用したが、その症例では顆粒球数増加と共に MRSA 肺炎はすみやかに軽快した。

結語: VCM による気管支肺胞洗浄は MRSA 肺炎に有用な治療方法と思われ、特に全身投与が行いにくい症例でも安全に行なえると考えられた。また、G-CSF の併用についても今後検討していく予定である。

## 129 MRSA 単独およびその複数菌感染症に対する IPM/CS と VCM の併用効果

—泌尿器科入院患者における検討—

今井敏夫・田中一志・長久裕史  
宮崎茂典・松井 隆・荒川創一  
守殿貞夫  
神戸大学泌尿器科および関係研究施設

目的: 泌尿器科入院患者で MRSA 単独およびその複数菌感染を認めた症例に対する Imipenem/Cilastatin (IPM/CS) と Vancomycin (VCM) との併用効果を基礎的、臨床的に検討した。

方法: (1) VCM 誘発性の腎毒性に対する IPM/CS の軽減作用についてウサギを用いた実験にて検討した。(2)

泌尿器科入院患者で、MRSA 単独およびその複数菌感染症 15 例を対象として、IPM/CS 1g/day, VCM 1g/day (分 2) を同時併用投与した。IPM/CS は 30 分以上、VCM は 60 分以上かけて点滴静注した。(3) 臨床例より分離同定された MRSA に対する IPM/CS+VCM の *in vitro* 併用効果を、FIC index にて検討した。

結果: (1) VCM 単独投与群と比較して、IPM/CS 併用投与群の尿管管壊死スコアは低値を示し、VCM 誘発性の腎毒性は軽減された。(2) 15 例中 MRSA 単独感染が 10 例、MRSA と他菌の複数菌感染が 5 例であった。MRSA の MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) は、IPM; 25~100, VCM; 1.56 であった。臨床効果は著効 2 例、有効 10 例、やや有効 2 例、無効 1 例で有効率は 80% であった。MRSA の細菌学的効果は消失 5 例、減少 5 例、不変 3 例、菌交代 2 例で消失率は 46.7% であった。副作用は発疹が 1 例にみられ、臨検値異常は肝機能障害が 1 例にみられたが、いずれも一過性であった。(3) 両剤の MRSA に対する FIC index は平均  $0.398 \pm 0.147$  であり、20 株中 15 株で相乗効果、5 株で相加効果を示し、拮抗作用は認められなかった。

考察: 泌尿器科領域の MRSA 単独およびその複数菌感染症に対する本併用療法は、MRSA ならびに他菌の十分な抑制をもたらし、菌交代を防止する上でも有用であり、VCM による腎毒性をも軽減できる有用な併用療法であると考えられた。

## 130 ヒノキチオールのプロウ球菌属に対する抗菌作用について

中井賀子・有馬八重野・大津吉朗  
大塚製薬(株)大津研究所  
大槻雅子・西野武志  
京都薬科大学微生物学教室

目的: ヒノキチオールは、薬理作用として、主に抗菌作用、育毛作用が知られている。用途として、外用医薬品、口腔製剤、化粧品、食物の保存料などが挙げられ、広い分野で利用されている安全性の優れた化合物である。我々は、MRSA などの院内感染の予防の為にも種々の用途があるものと考え、ヒノキチオールのプロウ球菌属に対する抗菌作用について検討したところ、興味ある結果が得られたので報告する。

方法: 教室保存の標準株、及び MRSA, MRSE を含む臨床株に対する MIC 測定、殺菌曲線、ディスク法、金属イオンの影響について検討した。さらに、亜鉛化合物との併用作用は、ディスク法、checkerboard 法、殺菌曲線について検討した。また、常法により透過型電子顕微鏡による形態観察も行った。

結果: 標準株に対するヒノキチオールのMICを測定したところ、いずれの菌株に対しても25~400 $\mu$ g/mlの濃度で発育を阻止した。またブドウ球菌属では低濃度で菌の発育が一旦阻止され、高濃度で菌が再び増殖する、反転現象を認めた。このブドウ球菌属における反転現象は、MRSAを含む臨床株のMIC、殺菌曲線、及びディスク法でも認められた。さらに、ヒノキチオールは亜鉛化合物と併用すると、ディスク法、checkerboard法より反転の抑制、殺菌曲線より協力作用を認めた。協力作用時の形態を透過型電子顕微鏡により観察したところ、ヒノキチオール単独作用時には細胞壁の肥厚像が、また塩化亜鉛との併用時には周辺細胞壁及び隔壁形成部位からの溶菌像が観察された。

考察: ヒノキチオールは亜鉛化合物と併用することで、より有用な抗菌作用を示す。またその作用機作については不明であるが、亜鉛化合物の細胞壁に対する影響が大きく関与すると思われる。

### 131 *Streptococcus milleri* groupの薬剤感受性について

豊田和正・田場秀樹・當山真人  
新里 敬・川上和義・斎藤 厚  
琉球大学第一内科

仲宗根勇・平良真幸  
草野展周・外間政哲  
同 検査部

目的: *S. milleri* group (SMG) は化膿性疾患をはじめとする種々の感染症、特に呼吸器感染症の起炎菌として近年注目されつつある。SMGは微好気性菌に属し発育は遅く、2%馬溶血液含有 Mueller-Hinton brothを感受性用培地に使用した場合、判定が困難なことが多い。今回、我々はSMGの薬剤感受性について0.5% Yeast extract (YE) 添加し検討したので報告する。

材料と方法: 1990年から1993年までに琉球大学検査部で分離されたSMG菌株412株: *S. anginosus* 150株(36.4%), *S. constellatus* 77株(18.7%), *S. intermedius* 185株(44.9%)を対象とした。薬剤感受性試験はMIC-2000システムを用いた微量液体希釈法で行い、対象薬剤はPCG, ABPC, IPM/CS, CEZ, CCL, CTM, MINO, EM, CAM, CLDM, OFLX, TFLXの12薬剤にて実施した。培地は2%馬溶血液含有 Mueller-Hinton brothを用い、YEを0.5%添加し施行した。

結果および考察: PCG, ABPC, IPM/CS, CEZにはほとんどの株が感性を示したが、CCL, CTMは比較的低感受性であった。MINOには耐性株が多く認められ、約10%が高度耐性であった。EM, CAMでは約10%の

耐性を示したが、CLDMの感受性は優れていた。OFLXは比較的低感受性であったがTFLXは良好であった。

### 132 レンサ球菌を中心としたグラム陽性球菌のカルバペネム系薬剤に対する感受性について

村井貞子  
東邦大学医療短期大学

病原性の再燃で問題が多いレンサ球菌とその近縁の菌種のMICを、カルバペネム系薬剤4剤を中心に測定した。菌株は *Streptococcus* group A, B, G群, D群のうち *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*, 肺炎球菌,  $\alpha$ レンサ球菌を用い、薬剤は, IPM, PAMP, MEPM, BIPMの他にPCG, ABPC, CAZ, GM, TCを加えた。測定は化学療法学会法に準じ、寒天平板希釈法を用いた。

結果は以下の通りである。

1) MIC<sub>50</sub>でみるとA, B, G, D群レンサ球菌, 肺炎球菌,  $\alpha$ レンサ球菌に対してカルバペネム系4剤はPCGと同様或いはそれ以上の抗菌作用を示し, CAZに比較し, 高い抗菌効果を示した。

2) 菌種別にみると, A, G群レンサ球菌に対して, カルバペネム系4剤, ペニシリン系共にMICは低く(0.004~0.016)にあり, D群レンサ球菌ではMICが高く(0.25~32 $\mu$ g), 対象数は少ないが $\alpha$ レンサ球菌では, この中間に存在した。

3) カルバペネム系4剤のMIC Rangeを比較するとほぼ同様の傾向を示していたが, 肺炎球菌, B群レンサ球菌ではRangeの広いものがあつた。

4) A群レンサ球菌103株(重症感染株28株, 上気道感染株75株)ではMICの低い薬剤から, カルバペネム4剤, PCG, ABPC, CAZ, TC, GMであつた。

5) 重症感染株と上気道感染株の間に感受性差は見られなかった。TC, GMで見られた分布の差は構成する菌型差を反応したものと考えられた。

### 133 バイオフィーム形成による再発性 MRSA 腹膜炎が認められた CAPD 患者の 1 例

吉田雅彦・長瀬 泰  
佐藤俊和・村山猛男  
都立豊島泌尿器科

岸 洋一

国立国際医療センター泌尿器科

CAPD(continuous ambulatory peritoneal dialysis)における臨床上的最も大きな問題点は、腹膜炎である。CAPD 導入後 1 年間に 5 回の MRSA 腹膜炎を再発し、抜去した PD カテーテルを走査型電顕で精査した結果、バイオフィームの形成が観察された、腎不全患者の 1 例を報告する。また、同時期に同じ病棟から検出された、MRSA の薬剤感受性の結果も合わせて報告する。

症例: 患者は 41 才女性。昭和 59 年より IgA 腎症と診断されていた。腎不全の増悪を認め、拡張型心筋症の合併のため negative-selection により、平成 4 年 12 月から CAPD に導入された。その後 1 年間に 5 回の MRSA 腹膜炎を発症し、その度に VCM の腹腔内投与で軽快していたが、次第に透析効率の低下を認めた。平成 5 年 12 月 PD カテ抜去術、橈骨動脈ジャンピンググラフト作成術を施行した。経過は順調で、腹膜炎の再発や拡張型心筋症の増悪は認められない。

抜去した PD カテーテルを走査型電顕で精査した結果、バイオフィームの形成が観察され、再発性腹膜炎の原因であると考えられた。また、病棟の MRSA 検出患者数とその薬剤感受性の推移より、院内感染であることが強く示唆され、より厳重に院内感染防止手順を施行し、現在新たな MRSA の発生を抑えることができた。

### 134 肺炎球菌の $\beta$ -ラクタム剤感受性と PBP 2 B および 2 X 遺伝子の変化

小栗豊子・三澤成毅・猪狩 淳<sup>1)</sup>

伊藤輝代<sup>2)</sup>・平松啓一<sup>2)</sup>

順天堂大学病院臨床検査部

同 医学部臨床病理学<sup>1)</sup>、同 細菌学<sup>2)</sup>

近年、ペニシリン耐性肺炎球菌の増加が注目されている。私どもは、臨床材料から分離した肺炎球菌の  $\beta$ -ラクタム剤感受性と PBP 2 B および 2 X 遺伝子の変化について検討した。

材料および方法: 使用菌株は 1992 年より 1993 年に分離した肺炎球菌 26 株を用いた。これらの菌株の MIC

range は PCG: 0.016~2.0  $\mu\text{g/ml}$ , CCL: 0.25~ $\geq 28$   $\mu\text{g/ml}$  である。Laible (1991), Dowson (1993) らの文献をもとに、PBP 2 B および 2 X のプライマーを作製し、これと臨床分離株の染色体 DNA を用いて PCR 法により、PBP 2 B および 2 X の遺伝子を合成した。さらにこれを制限酵素 (*Hinf* I) で切断し、アガロースゲルおよびポリアクリルアミドゲルを用いた電気泳動により、PCR 産物の同定を行った。

成績: PBP 2 X の PCR 産物を *Hinf* I にて切断したパターンは 9 種類に識別され、PCG および CCL の MIC 値との間に強い相関関係が認められた。PBP 2 B の PCR 産物を *Hinf* I にて切断した切断パターンは 3 種類のパターンに識別され、パターン 1, 2 には PCG の MIC が  $\geq 0.5$   $\mu\text{g/ml}$ , CCL の MIC  $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  の株が含まれたが、パターン 3 には PCG の MIC が  $\leq 0.25$   $\mu\text{g/ml}$ , CCL の MIC が  $\leq 64$   $\mu\text{g/ml}$  と、小さい MIC を示した株すべてと大きい MIC を示した株の 1 部の株が含まれた。菌の血清型と PBP 2 B および 2 X 産物の切断パターンとの対比では 23 群の 3 株 (PCG MIC:  $\geq 0.5$   $\mu\text{g/ml}$ , CCL MIC:  $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$ ) が単一のパターンに属していた。

結論: 肺炎球菌の  $\beta$ -ラクタム剤耐性には PBP 2 B および PBP 2 X 遺伝子の両者あるいは 2 X のみが増加することにより耐性化することが裏付けられた。今後さらに菌株数を増やして検討してゆく予定である。

### 135 日本で分離された耐性型 PBP-2 B 遺伝子を有するペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の解析

清水博之・田中二郎・斉藤早紀子

原 哲郎・荒明美奈子・田村 淳

河原條勝己

明治製薬薬品総合研究所

目的: 我々は、最近日本で分離されている PRSP の多くが欧米型と類似した PRSP 特異的塩基配列である PBP-2 B 耐性ブロックを有する事を PCR 法により明らかにした (第 42 回感染症学会東日本総会)。ここでは、耐性ブロックを有する PRSP の性状 (薬剤感受性・血清型) を PSSP と比較することにより、日本の PRSP の特徴の解析を試みた。

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。PBP-2B 遺伝子の PCR 法による genotyping は、耐性型および感受性型特異的プライマーを用いておこなった。肺炎球菌の荚膜血清型は、Statens Seruminstitut 社の型別血清 (23 型, 19 型, 14 型, 9 型, 6 型) を用い同定した。薬剤感受性

の測定は常法に従った。

結果および考察: 欧米等で分離されている PRSP は、PBP-2 B 遺伝子中に耐性菌特有の塩基配列である耐性ブロックを有する事により PBP-2 B のペニシリン結合親和性が低下し耐性化している。日本で分離される PRSP の多くも、class B type の耐性ブロックを PBP-2 B 遺伝子中に有していた。class B type の耐性ブロックの存在は PCG 感受性には強い相関が認められた。EM および TC 感受性と耐性ブロックの有無に直接的な相関性は認められなかったが、PRSP の多くは両薬剤に対しても耐性であった。耐性ブロックを有する PRSP の血清型は 19 型および 23 型に集中し、PSSP と比較すると特定の血清型に偏る傾向が認められた。PBP-2 B 遺伝子および血清型の解析により、欧米で報告されている PRSP と日本の PRSP との関連が示唆された。

### 136 Penicillin 耐性肺炎球菌に対する penicillin G と fosfomycin の併用効果

菊池 賢<sup>1)</sup>・戸塚恭一<sup>1)</sup>・折笠義則<sup>2)</sup>  
石井孝弘<sup>2)</sup>・吉田 隆<sup>2)</sup>・清水喜八郎<sup>3)</sup>  
東京女子医科大学内科<sup>1)</sup>  
明治製菓薬品総合研究所<sup>2)</sup>  
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター<sup>3)</sup>

Penicillin 耐性肺炎球菌に対する治療方法で、感受性菌に対する有効性と同等の治療方法はまだ開発されていない。そこで benzylpenicillin (PCG) と fosfomycin (FOM) の併用療法の有効性につき検討した。

1992 年 12 月より 1994 年 2 月までに当院にて分離された肺炎球菌のうち、PCG の MIC が 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上を示した 51 株を用いた。MIC/MBC は broth microdilution 法によった。FOM と PCG との併用効果は checker board 法による FIC index および殺菌曲線から求めた。また、TW-1303 株膜画分の penicillin binding protein (PBP) への FOM と PCG の結合親和性、FOM と PCG が TW-1303 株生菌細胞の PBP へ及ぼす影響を測定した。

51 株の PCG の MIC は 0.5~2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で tolerance 株は認められず、MIC<sub>90</sub> は 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。FOM の MIC は 16~64  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で MIC<sub>90</sub> は 32  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。FIC index は 0.38~2.0 で、0.5  $\geq$  の相乗作用が 9 株、0.5~1.0 の部分相乗作用が 40 株、1.0 の相加作用が 1 株、1.0~2.0 の不関が 1 株、平均 0.66 で、49 株 (96.0%) に何らかの相乗作用を認めた。FIC index 0.38 を示した TW-1303 については殺菌曲線でも相乗効果を認めた。FOM は単独では膜分画への結合親和

性、生菌細胞の PBP への影響を示さなかった。一方、生菌細胞に対する FOM と PCG の併用では PBP 2 B が PCG 単独に比べやや低下していた。以上のことから penicillin 耐性肺炎球菌に対する FOM と PCG の併用はその有効性が期待できる組み合わせと考えられた。

### 137 主要臨床分離株の抗菌薬感受性

猪狩 淳

イミベネム薬剤感受性研究会代表  
順天堂大・臨床病理

全国各地の臨床検査部の協力を得て、臨床材料から分離された菌株の抗菌薬に対する感受性を検討した。

1992 年 9 月~12 月に分離された、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* group について検討した。感受性測定は NCCLS にもとづく K-B ディスク拡散法。なお、被験抗菌薬は菌種によって異なる。

結果: 抗菌薬に対し 90% 以上の菌性が「S」(感性)を示した菌株と抗菌薬との関係は以下のごとくである。

*S. aureus*; ABK, NTL, CP, MINO に対し 75%, IPM に対し 56% の株が感性。

*S. pneumoniae*; PIPC, CEZ, CTM, CMZ, IPM, FMOX. PCG には 76%, ABPC には 79% の株が感性を示した。

*E. faecalis*; ABPC, IPM. PIPC には 85%, PCG には 78%, VCM には 65% の株が感性であった。

*H. influenzae*; PIPC, CTM, CMZ, CTX, IPM, AZT, LMOX, OFLX. ABPC には 79%, CEZ には 62% の株が感性。

*P. aeruginosa*; 90% 以上の感性率を示した抗菌薬はなかった。CAZ, IPM, AMK には 80% 台、PIPC, CFS には 70% 台の株が感性を示した。

*B. fragilis* group; IPM のみ。MINO, FMOX には 80% 台、CMZ には 66%, CLDM には 55% の株が感性であった。

次に、1988 年~1992 年の 5 年間の感性率の推移を *S. aureus* と *S. pneumoniae* についてしらべた。

*S. aureus*; MPIP, CEZ, CMZ, IPM は年次的に感性率の低下傾向を認めた。EM に対しては明らかに低下し、MINO, AMK では低下傾向を示した。

*S. pneumoniae*; PCG, ABPC, EM, CLDM では低下、CEZ, CMZ, IPM, GM では大きな変化はなく、MINO には感性率の増加であった。

## 138 主要臨床分離株の抗菌薬感受性

—全国46施設のサーベイ結果から—

猪狩 淳

臨床分離菌株感受性研究会代表  
順天堂大・臨床病理

全国各地の病院から臨床分離株を収集し、全国レベルでの常用抗菌薬に対する感受性の現状を調査した。

1990年10月から1993年7月までに、全国の46医療機関(総合病院)で、臨床材料から分離された菌株の抗菌薬感受性を寒天平板希釈法(Mueller-Hinton agar)により(MIC)測定した。接種菌量は $10^6$ cfu/ml。

対象菌種はMSSA(1,706株)、MRSA(966株)、*E. coli*(2,442株)、*K. pneumoniae*(1,877株)、*E. cloacae*(524株)、*C. freundii*(496株)、*P. mirabilis*(885株)、*P. aeruginosa*(1,276株)。

被験抗菌薬はABPC, PIPC, MCIPC, CEZ, CMZ, CTM, CCL, CPDX, FMOX, IPM, GM, NTLの12剤。

結果:各菌種に対する各抗菌薬のMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>値から、被験抗菌薬の抗菌力をみると、次のごとくなる。

MRSA; IPM; MCIPC, CEZ, FMOX, NTLの抗菌力が強い。

MRSA; 被験抗菌薬の中ではNTLのみ抗菌力が強い。

*E. coli*; FMOX, IPM, CTM, CPDX, CMZ, GM, NTLの抗菌力が強い。

*K. pneumoniae*; FMOX, IPM, CPDX, CTM, GM, NTL, CCLの抗菌力が強い。

*E. cloacae*; IPM, GM, NTLの抗菌力が強い。

*C. freundii*; IPM, NTL, GMの抗菌力が強い。

*P. mirabilis*; CPDX, FMOX, CTM, PIPCの抗菌力が強く、次いでGM, NTL, ABPC, CCL, CMZ, IPM。

*P. aeruginosa*; IPM, GMの抗菌力が強い。

## 139 全国21施設から分離された10菌種の薬剤感受性(1)

—感受性年次推移について—

三浦雅彦・小笠原晃

横田栄作・小西孝勇

スミスクライン・ピーチャム製薬株式会社

目的:1987年4月~1992年3月に分離された10菌種21,324株の薬剤感受性を測定し、年次推移を検討した。

方法:感受性試験は、寒天平板希釈法にて実施。薬剤は、AMPC/CVA, AMPC, TIPC/CVA, TIPC, PIPC, CPZ/SBT, CPZ, CAZ, CCL, OFLX, DMPPC, MFIPC, AMK, Mupirocinを使用した。菌株は、*S. aureus*(2,508株)、*S. epidermidis*(2,246株)、*E. faecalis*(2,227株)、*E. coli*(2,481株)、*K. pneumoniae*(2,439株)、*P. mirabilis*(2,078株)、*P. vulgaris*(1,314株)、*P. aeruginosa*(2,483株)、*H. influenzae*(2,069株)、*B. catarrhalis*(1,479株)を用いた。

結果:*S. aureus*; MRSAが若干増加し、 $\beta$ -lactam剤のMIC値が上昇傾向。OFLXのMIC<sub>90</sub>値が年次的に上昇。*S. epidermidis*; MRSAがやや減少し、 $\beta$ -lactam剤のMIC値が下降傾向。OFLXのMIC<sub>90</sub>値が、*S. aureus*同様、年次的に上昇。*E. faecalis*;  $\beta$ -lactam剤のMIC値が89年夏から89年冬にかけ1管程度の上昇、その後下降傾向。OFLXでは耐性化傾向。*E. coli*; AMPC, TIPC, PIPCに対するMIC値の下降傾向。CAZ, CCLのMIC値が上昇傾向。*K. pneumoniae*; PIPCで僅かにMICの上昇傾向。*P. aeruginosa*;  $\beta$ -lactam剤及びOFLXがMIC<sub>90</sub>, MIC<sub>50</sub>ともに上昇傾向。*H. influenzae*;  $\beta$ -lactamaseに加水分解されやすいAMPC, TIPC, PIPCに対するMIC値の上昇傾向は見られなかった。*B. catarrhalis*; AMPC/CVA, CCLなど $\beta$ -lactam剤のMIC値が下降傾向。結果をまとめると、1.  $\beta$ -lactam剤に対しては*S. aureus*, *P. aeruginosa*で耐性菌が増加していたのに対し、*S. epidermidis*では減少傾向を示した。2. OFLXに対しては*S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*で耐性菌の増加傾向を示した。3.  $\beta$ -lactam剤及びOFLXに対する腸内細菌の感受性には大きな変化は認められなかった。

## 140 全国21施設から分離された10菌種の薬剤感受性(2)

—入院・外来、 $\beta$ -lactamase産生、病院の規模・地域、臨床材料、季節による感受性の相違について—

小笠原晃・三浦雅彦

横田栄作・小西孝勇

スミスクライン・ピーチャム製薬株式会社

前演題にて報告した感受性結果をもとに、入院・外来、 $\beta$ -lactamase産生、病院の規模・地域、臨床材料、季節による感受性の相違について検討し、以下の結果が得られた。

(1)  $\beta$ -lactamase産生別に感受性を比較すると、*S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*では $\beta$ -lactamase陽性菌のMICが高かったのに

対し, *S. aureus* では  $\beta$ -lactamase 陰性菌の MIC が高かった。これらは,  $\beta$ -lactam 剤と OFLX の両者とも同様のパターンをとった。

(2) 試験した全ての菌種において, 入院患者由来株の MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> が外来患者由来株のそれらに比べ高かった。特に *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. vulgaris* において,  $\beta$ -lactam 剤, OFLX とともにその差が大きかった。また, *P. aeruginosa*, *E. coli* では特に  $\beta$ -lactam 剤で, *E. faecalis*, *P. mirabilis* では特に OFLX で差が認められた。

(3) 季節別に感受性を比較したところ夏期 (4~9月) と冬季 (10~3月) で大きな差は認められなかった。

(4) 臨床上特に問題となる *S. aureus*, *P. aeruginosa* について由来別に感受性を比較すると, 両菌種は入院患者由来株, 尿由来株, 総合病院, 関東地域において MIC が高く, 上気道由来, 検査センター, 九州地域において MIC が低い傾向がみられた。

(5) *S. epidermidis*, *P. vulgaris* について由来別に感受性を比較すると, 入院患者由来, 尿由来, 大学病院, 九州地域において MIC が高く, 新潟地域において MIC が低い傾向がみられた。

#### 141 高齢者尿路感染症の起炎菌と経口抗菌剤に対する感受性についての全国調査

熊澤浄一・松本哲朗  
九州大学医学部泌尿器科

1993年8月1日から9月30日に全国190施設の個人開業医院(20床未満)および73施設の病院(20床以上)において, 主治医によりUTIと診断された高齢者を中心とした2,034例を対象として, その起炎菌と薬剤感受性およびそれらと患者背景との関係について調査した。

ウリカルト菌数が $10^4$ /ml以上を細菌尿と判定すると, 2,034例中1,466例より細菌尿が認められ, 1,932株が分離された。全体では大腸菌が30.8%と最も高頻度であったが, 高齢化に伴い大腸菌の分離率は低下し, 代わって大腸菌以外のGNRの分離率が高くなり, 特に緑膿菌を含めたGNF-GNRでその傾向が顕著であった。単純性UTIでの大腸菌の分離頻度は46.5%であり若年患者における従来の報告に比べ低率で, 複雑性UTIに近い分離菌構成であった。一方, 複雑性UTIやカテーテル留置例では様々な菌種が一応に分離され, 従来の報告と同様であった。また, 開業医院と病院での分離菌構成に差はなかった。分離菌中1,783株に対する経口抗菌剤のMICを微量液体希釈法(化療学会標準法)により測定した結果, CPF, OFLX, NFLX, CPDX,

CCLの順に良好な感受性を示し, セフェムに比べニューキノロンの抗菌力が優れていた。検討した5薬剤とも由来患者の年齢が高くなるほど感受性は低下した。また, 複雑性およびカテーテル留置患者由来株は耐性化が顕著であった。 $\beta$ -ラクタム前投与例由来株は, ニューキノロンに対しては60~70%が感受性であったがセフェムにはほとんど耐性であった。一方, キノロン前投与例由来株は, ニューキノロンおよびセフェムに対してほとんど耐性であった。

以上より, 高齢者UTIの難治化要因のひとつとして起炎菌の構成や薬剤感受性の低下といった菌側因子が大きく関与していることが確認された。また, 高齢者UTIに対する選択薬として, 抗菌力の面からはセフェムよりニューキノロンが適していると考えられる。

#### 142 当科における尿中分離菌に対する各種抗菌薬の感受性の変動とその原因の検討

—過去14年間の分析—

小六幹夫・広瀬崇興・清水俊明  
横尾彰文・熊本悦明  
札幌医科大学医学部泌尿器科

目的: 尿路感染症(UTI)の抗菌化学療法は多くの場合起炎菌が不明の状態を開始しなければならない。この場合たえず起炎菌分布を把握しながら, またそれらに対する感受性を基に適切な抗菌薬を投与する必要がある。そのため今回過去14年間の尿中分離菌の起炎菌分布の変動とそれらに対する各種抗菌薬感受性の変動を検討し, それらの変動の原因となる因子について分析したので報告する。

方法, 成績, 考察: UTI分離菌分布の外来における年次変遷の検討では, 1977年に約10%であったGPCが最近では約20%と漸増していた。この原因として, 外来において1970年代には約40%であった複雑性UTIが最近では60%を越えていることが一因と推察された。入院での起炎菌分布についても外来と同様に1970年代には10~20%であった。GPCがここ数年では50~60%にも激増していることが特徴的であった。この原因として, 入院においては複雑性UTI症例が大半であることは以前より変化がないことを考えた場合, 第3世代セフェム系抗菌薬の使用頻度増加が一因であると推察された。

各菌種の抗菌薬感受性の変動を検討したが,  $\beta$ -ラクタム薬のPIP, CSに対しては主要なUTI起炎菌(*E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*)の感受性の変化は認めなかったが, ニューキノロン薬で検討したNFLXに対しては明らかに耐性化が進行していると考

えられた。しかしこの耐性化が起炎菌分布に大きく影響しているとは考えられなかった。なお MRSA の増加に関しては、MRSA が交差感染しやすい事から交差感染自体が起炎菌分布に影響していることも考えられた。

### 143 Cefodizime (CDZM) の気管支肺胞系移行性に関する検討

宮井正博

岡山市立市民病院内科

目的: 1) 気管支肺胞洗浄法 (BAL) を用いて cefodizime (CDZM) の気管支肺胞系移行性を検討した。2) 対象症例を 2 群に分け CDZM の投与量と CDZM 濃度の相関性を検討した。3) 基礎疾患と CDZM 濃度の関係を検討した。4) CDZM の移行性を既に報告した cefmenoxime (CMX), Aspoxicillin (ASPC), aztreonam (AZT), astromicin (ASTM), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) などの成績と比較した。

対象症例: 各種呼吸器疾患を有する 18 症例において 20 回の BAL を行った。対象症例を CDZM 1g を静注するグループ I と 2g を静注するグループ II の 2 群に分けた。基礎疾患は慢性気管支炎 6 例、肺結核・肺癌各 4 例、気管支喘息 (1 例は PIE 症候群)・間質性肺炎各 2 例であった。年齢は 23 歳から 74 歳 (中央値 59.5 歳)、性別は男性 12 例、女性 6 例であった。

方法: CDZM を投与後、前処置し CDZM 投与 1 時間後に 1 回生理食塩水 50 ml で、2 回 BAL を行った。BAL は中葉又は舌区で行い、BAL 実施中抹消血より採血し、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 及び血清中の CDZM 濃度、総蛋白濃度・蛋白分画などを測定した。CDZM 濃度の測定は bioassay で行った。

結果・結論: CDZM 濃度はグループ I では血清で  $120.6 \pm 29.2 \mu\text{g/ml}$ 、BALF では  $0.23 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$ 、一方グループ II では血清で  $189.6 \pm 32.3 \mu\text{g/ml}$ 、BALF で  $0.24 \pm 0.31 \mu\text{g/ml}$  であり、投与量に比例した CDZM 濃度の上昇は認められなかった。OFLX, ASTM, CMX には及ばなかったが、CZON, CPFX などよりは良好で、BALF 移行性は中等度と考えられた。しかし CDZM の血清濃度が現在まで検討した 10 薬剤の中では最高であり、CDZM の特性をいかした使用法に留意すれば有用である事が示唆された。基礎疾患と CDZM 濃度関係では、疾患群の間に大きな差はないものと考えられた。

### 144 老年者における経口用セフェム系抗生剤の蛋白結合に関する研究

本橋 茂・黒山政一・村瀬勢津子

小林輝明・朝長文弥

北里大学病院薬剤部

目的: 薬物の血漿蛋白との結合性を検討することは、適切な薬物療法を実施する上で重要な課題となっている。しかしながら、経口用セフェム系抗生剤の老年者における蛋白結合率に関する検討は殆どない。そこで、健常若年者および健常老年者を対象として、蛋白結合率の比較的高い cefdinir (CFDN), ceftibuten (CETB), ceftoram (CFTM) の蛋白結合性を検討し、その変動の要因について考察した。

方法: 健常若年者 (平均 28.6 歳) および健常老年者 (平均 69.7 歳) 各 6 名の血清を対象とし、分画分子量 12,000~14,000 の透析用セルロース膜を用い平衡透析法により蛋白結合率を検討した。膜を境に片方の室にセフェム系抗生剤を一定の濃度 (すなわち、CFDN では  $1 \mu\text{g/ml}$ 、CETB では  $4 \mu\text{g/ml}$ 、CFTM では  $2 \mu\text{g/ml}$  とした) で含む血清を、他方の室に 0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.4) をそれぞれ 0.5 ml ずつ入れ、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$  の恒温槽で約 8 時間振とうした。そして、血清側の薬物濃度 (結合型薬物濃度 + 遊離型薬物濃度) および緩衝液側の薬物濃度 (遊離型薬物濃度) を、バイオアッセイ法で測定し、蛋白結合率を算出した。

結果、考察: 健常若年者および健常老年者血清における CFDN の蛋白結合率は、それぞれ 88.5%、83.9% であった。CETB の蛋白結合率は、それぞれ 67.3%、64.3% であった。CFTM の蛋白結合率は、それぞれ 85.0%、81.2% であった。健常老年者における蛋白結合率は健常若年者と比較して有意に低下していた。その要因として、血清アルブミン値の低下、遊離脂肪酸分画の変動などが考えられた。老年者への経口用セフェム系抗生剤の投与に際しては、このような蛋白結合率の低下に起因する薬理効果の増強、副作用発現の可能性にも注意する必要がある。

## 145 マウス肺炎に対するリポソームの炎症部位への集積効果

宮崎義継・光武耕太郎・宮崎治子  
大野秀明・小川一彦・柳原克紀  
山本善裕・大坪孝和・橋本敦郎  
朝野和典・賀来満夫・古賀宏延  
河野 茂・原 耕平

長崎大学第二内科

丸山一雄

帝京大学薬学部

目的: 免疫不全宿主に発症する重篤な呼吸器感染症の治療に際しては、薬剤の副作用軽減と効率の良い薬物送達が必要である。Drug carrierとしてのリポソームは、封入する薬剤の副作用を軽減することが知られているが、これに polyethylene glycol (PEG) を付加されたリポソームは長時間血中に残存し、炎症部位への集積が期待されるため、肺炎モデルを用いて肺に対する集積効果を検討した。

方法: PEG 2000 を含有するリポソーム(以下 PEGL)と、含有しないリポソーム(以下 BAREL)を RI 標識し、マウスクレブシエラ肺炎モデルに各リポソームを投与した。経時的に採血した後、肺、肝、脾、腎、心臓を摘出し、それぞれの RI 活性を測定した。また、各リポソームにストレプトマイシン(以下 SM)を封入し bioassay 法により肺における SM 活性を測定した。

結果: リポソーム投与 24 時間後の比較で、肺炎群の血中残存率は PEGL 20.2%, BAREL 6.8%, 肝では PEGL 18.8%, BAREL 39.4%, 肺では PEGL 5.0%, BAREL 3.6% であり、正常群は、血中 PEGL 20.3%, BAREL 2.7%, 肝 PEGL 14.1%, BAREL 32.3%, 肺 PEGL 1.8%, BAREL 1.0% であった。肺における SM 活性に関し、PEGL 投与群では、肺炎の存在する肺で正常肺より高い傾向が認められた。

総括: 肺感染症モデルにおける PEGL と BAREL の体内動態の比較により、PEGL は肝臓や脾臓への集積が少なく、長時間血液中に残存し、感染巣である肺へも高率に移行する傾向が確認された。さらに、PEGL の肺への移行は、感染のみられない正常肺より肺炎を発症している場合が高率であった。したがって、PEGL は肺炎局所に対する、効果的な drug carrier となる可能性が示唆された。

## 146 Fleroxacin のウサギ口腔組織移行に関する研究

阿部 葵・佐藤田鶴子・吉田 誠  
石垣佳希・宮坂孝弘

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第 I 講座

目的: Fleroxacin (FLRX) は norfloxacin を基に化学修飾されて開発されたニューキノロン系の合成抗菌剤である。

今回 FLRX の口腔領域の組織移行についてウサギを用いて検討した。

方法: 予備飼育を行った New Zealand White 種ウサギ雄 (2.5~3.0 kg) に FLRX 20 mg/kg を経口投与し、投与後 6 時間まで血液については耳静脈より採血し、組織についてはペントバルビタールナトリウムにて屠殺後、舌、歯肉、顎、下リンパ節、耳下腺、顎下腺、上顎骨、下顎骨を採取し、試料とした。

濃度測定は *Escherichia coli* NIHJ JC-2 を検定菌としたペーパーディスク法にて行い、測定結果にて薬動力学的解析を行った。

結果: 血清の  $T_{max}$  1.21 h,  $C_{max}$  2.94  $\mu\text{g/ml}$ , AUC 21.88  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  であった。各組織の  $C_{max}$  の対血清比は舌 1.24, 歯肉 1.25, 顎下リンパ節 1.54, 耳下腺 1.39, 顎下腺 1.92, 上顎骨 0.46, 下顎骨 0.43 であった。AUC の対血清比は舌 0.75, 歯肉 0.62, 顎下リンパ節 1.36, 耳下腺 0.77, 顎下腺 0.83, 上顎骨 0.38, 下顎骨 0.53 であった。

結論: 各組織の  $C_{max}$  対血清比は 0.43~1.92 で、特に腺組織では 1.00 以上と高い値を示した。また、血清ならびに各組織ともピーク濃度以降は緩やかに減少し、長時間の持続性が認められた。

## 147 Fropenem の女性性器組織への移行性

松田静治

江東病院産婦人科

長 南薫

昭和大学藤が丘病院産婦人科

玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科学教室

相良祐輔

高知医科大学産科婦人科学教室

目的: 新規経口用ペネム系抗菌薬である Fropenem (FRPM) の女性性器組織への移行性およびその測定法

について検討した。

方法: 本剤 100 mg, 200 mg または 300 mg を腹式子宮全摘手術施行患者 91 症例に経口投与し, 肘静脈血, 子宮動脈血ならびに女性性器組織を採取し, 濃度を微生物学的測定法 (bioassay) により測定した。組織内濃度については, 組織ホモゲネート上清より直接濃度を bioassay により測定する方法 (直接法), または上清中の蛋白を除いてから bioassay により測定する方法 (抽出法) により測定を行った。

結果および考察: Fropenem は約 90% と高い蛋白結合率を示すために, 直接法では阻止円径が組織ホモゲネート上清の蛋白の影響を受け, 実際よりも低い値に測定されてしまい, これは抽出法を採用することにより回避できることがわかった。

肘静脈血および子宮動脈血清中濃度はほぼ同様に推移し, 200 mg 投与後の最高濃度は投与 60~120 分後に得られ, その間に採取された検体の平均濃度は 1.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。同量投与後の性器組織内濃度 (抽出法) は投与後 60~120 分後に最高濃度を示し, 組織への移行は速やかであった。このときの平均組織内濃度は子宮腔部 0.43  $\mu\text{g/g}$ , 卵管 0.35  $\mu\text{g/g}$ , 子宮頸部 33  $\mu\text{g/g}$ , 子宮体部筋層 0.26  $\mu\text{g/g}$ , 子宮内膜 0.24  $\mu\text{g/g}$  および卵巣 0.21  $\mu\text{g/g}$  で, 移行率は 20.9%~44.8% である。また, それぞれ抽出法による測定成績は直接法の 1.5~1.9 倍高い値を示した。以上より FRPM は女性性器組織に良好な移行性を有すると考えられる。

#### 148 新キノロン薬 (NQ) の血中・喀痰中における薬動学的検討

中谷龍王・坪井永保・成井浩司  
中森祥隆・中田紘一郎  
虎の門病院呼吸器科

目的: 慢性気道感染症の治療においては, 炎症局所での抗菌薬の濃度と起炎菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) との関係が治療の成否に大きく関わっている。喀痰中の薬剤濃度は炎症局所のそれを反映していると考えられる。NQ について喀痰中の濃度を経時的に測定し, その薬動学的検討を行なった。薬剤濃度は HPLC により測定した。

成績: 気道感染症患者に各種新キノロン薬 300 mg 投与時の血清 (上段), 喀痰中 (下段) における薬動学的パラメータの平均値を以下に示す。

薬剤	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{1/2}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
OFLX	1.3	5.80	4.7	48.7
	2.3	5.44	4.2	48.6
FLRX	3.2	5.79	6.9	80.5
	3.8	6.15	5.3	77.9
SPFX	5.1	2.05	10.0	36.8
	5.2	3.41	8.8	50.9
TMFX	4.5	3.01	4.0	33.5
	5.7	3.41	3.9	39.7
GPFX	3.0	1.18	10.1	14.5
	4.0	2.31	16.9	30.8

考察: 新キノロン薬の薬動学的パラメータを血清と喀痰とで比較すると, OFLX, FLRX, TMFX ではそれぞれ血清中と喀痰中でほぼ等しかった。SPFX, GPFX の血清中  $C_{\max}$  は他剤より低かったが, 喀痰中では血清のほぼ 2 倍の値をとっていた。

結論: 新キノロン薬は喀痰中に血清とほぼ同等ないしそれ以上の濃度で移行していた。

#### 149 クラリスロマイシンの体内動態に及ぼす天然ケイ酸アルミニウム併用の影響

高橋賢成・黒山政一・村瀬勢津子  
小林輝明・朝長文弥  
北里大学病院薬剤部

吉山友二  
北里大学薬学部

目的: 新規マクロライド系抗生物質であるクラリスロマイシン (CAM) は, 小児科領域における感染症治療に有用である。胃腸症状を伴う呼吸器感染症患児においては制酸剤の天然ケイ酸アルミニウム等が併用される症例もある。今回検討の目的は, 健康人を対象として, CAM 吸収に及ぼす天然ケイ酸アルミニウム併用の影響を明らかにすることにある。

方法: 健康成人男子 6 名 (27 $\pm$ 3 歳, 70.2 $\pm$ 16.7 kg) を被験者とし, CAM 錠 200 mg 単独あるいは天然ケイ酸アルミニウム 2 g との併用投与とした。CAM 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 8 時間に採血し, 血中 CAM 濃度を HPLC 法にて測定した。CAM 単独投与時及び天然ケイ酸アルミニウム併用時の体内動態パラメータを算出し比較検討した。さらに, 天然ケイ酸アルミニウムとの配合変化試験を実施した。

結果: CAM 錠単独投与時の吸収は良好であった。しかしながら, 天然ケイ酸アルミニウム併用により,  $C_{\max}$  (単独投与; 695 ng/ml, 併用投与; 332 ng/ml) は有意に低く ( $p < 0.05$ ), AUC も有意に小さいことが認められ

た。配合変化の試験では、天然ケイ酸アルミニウムの吸着に基づくと考えられる CAM 残存力価の著しい低下が認められた。

考察: マクロライド系抗生物質の CAM と制酸剤の天然ケイ酸アルミニウムを併用すると、CAM の吸収は低下した。CAM が制酸剤中に吸着し、配合変化をきたすことが吸収低下の一因とも考えられる。なお、配合が予想される多くの薬品ではこれまでに配合変化が認められていないことから、CAM の吸収に影響を及ぼさない至適薬剤を選択することを指摘したい。

## 150 回腸灌流モデルを用いたヒト回腸 DHP-1 に対するカルバペネムの分解の可能性

村上浩一・谷村 弘・石本喜和男  
馬庭芳朗・内山和久・落合 実  
和歌山県立医科大学消化器外科

目的: Dehydropeptidase-1 (DHP-1) は、 $\beta$ ラクタム系抗菌薬であるカルバペネムを不活化する酵素で、ヒトでは腎に活性が高いことが知られている。我々は第 41 回本学会にて回腸では腎以上に DHP-1 活性が高いことを報告した。今回、ヒト回腸灌流モデルを用いてカルバペネムの回腸 DHP-1 に対する分解の可能性を検討した。

方法: 右側結腸癌などで右半結腸切除術または回盲部切除術時に得られた 4 例のヒト回腸末端部 10cm を用いて回腸灌流モデルを作成し、①3 例の回腸に対しては、動脈より 4 種類のカルバペネム系抗菌薬 (IPM, L-627, MEPM, PAPM) を灌流し、静脈に戻ってくる液の各薬剤濃度を HPLC 法にて測定し、薬剤の残存率および消失率を測定した。②1 例の回腸に対しては腸管灌流も同時に施行し IPM および L-627 の腸管内への移行を検討した。③灌流回腸の viability を確認するために、灌流前後の回腸粘膜の ATP, TAN 量の測定、光顕および走査電顕による形態学的変化についても検討した。

結果: ①回腸 DHP-1 に対するカルバペネムの消失率は灌流後 3 分および 5 分で IPM は PAPM, MEPM に比して有意に消失した ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )。②30 分灌流期間中の薬剤の腸管内への移行は灌流 15 分まで認められたが、その量は灌流液薬剤濃度の 1/100 以下であり影響がないと考えられた。③灌流前後の腸管粘膜組織 ATP 量は 58.5 から 51.0  $\mu\text{g}/\text{dry weight}$ , TAN 量は 106.6 から 122.0  $\mu\text{g}/\text{dry weight}$  とよく保持されていた。灌流後の光顕像でも粘膜下に軽度の浮腫を認めたが、絨毛上皮はよく保たれており、走査電子顕微鏡像でも微絨毛は比較的よく保たれていた。

結語: カルバペネム系抗菌薬は、ヒトでは腎以外の DHP-1 でも化学構造の差によっては分解・不活化される可能性があることが示唆された。

## 151 CPM の Rat 胆汁排泄に及ぼすエタクリン酸, BSP の影響

西谷 肇・宮司厚子・杉山 肇  
徳村保昌・山口守道・大谷津功  
宮下 琢・青木ますみ・芳賀敏昭  
斧 康雄・国井乙彦  
帝京大学第 2 内科

目的: 我々は肝 glutathione S-transferase (GST) が肝細胞質内での  $\beta$ -ラクタム剤の binding protein としての役割を持つことを明らかにしてきたが、今回、GST に共有的に結合するエタクリン酸 (EA) と、anion である BSP を rat に併用投与し CPM の胆汁移行に及ぼす影響について検討した。

方法: 雄 SDrat を用い CPM 20 mg/kg を頸静脈から投与しその 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 分後に胆汁を採取し HPLC を用い CPM の量を測定した。BSP (35mg/kg), CPM を併用投与しその 90 分後に EA (10 mg/kg) を投与した。

成績: 胆汁中の CPM 排泄量は BSP, CPM 併用投与後に EA を投与した群では非投与群に比べ 120 分後の CPM 胆汁排泄が明らかに増加した。

考察: BSP を併用投与した場合でも EA による CPM 胆汁排泄増加がみられたことは organic anion である BSP 存在下でも肝細胞質内で GST は CPM の結合タンパクとしての役割を果していることを推測させる。

## 152 消化器外科における抗菌薬の現状

—全国アンケート調査から—

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

東邦大学外科学第三講座

はじめに: MRSA 感染を契機に抗菌薬の使用法の再検討がなされている。そこで、第 43 回日本消化器外科学会シンポジウム「消化器外科手術における抗生剤の使用法をめぐって」に先だつ全国アンケート調査について報告する。

方法: 日本外科学会認定 1,126 施設のうち消化器外科のスタッフを有する 935 診療部に対し、1992 年 10 月から 1993 年 9 月までの術後感染発症率、MRSA 感染発症

率、手術臓器別抗菌薬の使用状況をアンケート調査した。

結果: 回答率は33.0% (309/935) であった。術後感染発症率は平均16.7%, MRSA 感染は平均4.1%で、術後感染のうち24.6% (4.1/16.7) がMRSA 感染であった。MRSA 感染発症率の推移について、「最近減少している」とする回答は67.8%, 「あまり変化していない」が30.6%であった。また、抗菌薬の使用法の変化では、複数回答形式で73.9%が「いわゆる第3世代セフェム剤の使用頻度が減少した」としており、48.2%が「全体的に抗菌薬の投与期間が短縮した」と回答していた。術後感染予防の抗菌薬を18.3%の施設で定めていたが、80.0%は担当医の判断で選択されていた。手術臓器別に抗菌薬の選択をみると、食道癌手術では第1・第2世代セフェム剤またはペニシリン剤を5日以内使用する施設が24.2%である一方で、IPM/CSまたはFMOXを10日以上使用するとする施設も17.8%みられた。胃癌術後の抗菌薬では、第1・第2世代セフェム剤、ペニシリン剤を中心としている施設が55.8%にみられ、投与期間も5日以内が56.9%であった。大腸癌手術では、術前にantibacterial colonpreparationが76.5%に行われている一方で、MRSA 感染の発症を危惧して、取りやめた施設が10.3%にみられた。その他の意見では、予防的抗菌薬のガイドラインを求める意見が54件中23件と最も多かった。

結論: 術後感染予防の抗菌薬の使用法は、施設の取り組み方によって大きな開きがあり、今後本学会などで検討されるべきことと考えられた。

### 153 術後胃内細菌叢とpHとの関連性について

大塚一秀・加藤高明・佐藤 毅  
国松正彦・新井尚之・張 遠春  
襄 正徳・伊藤裕美子・梶真由美  
岩井重富・田中 隆

日本大学医学部第3外科

目的: 手術時での胃内細菌叢を検索し、胃液pHとの関連性を調べてみた。

対象と方法: 胃癌26例、胃粘膜下腫瘍1例、食道癌1例、膵臓癌1例、Vater 乳頭部癌1例、胆管癌1例、慢性胆管炎1例の32例の患者について胃管から術前および術後1日目、3日目の胃内容物(胃全摘術後は腸液)を採取し、pH測定と胃内細菌の同定・菌数の算定を行った。

結果: 術前後を問わず菌数の対数とpHとは正の相関関係にあり、pH2未満では菌の検出されない症例は9例中6例あった。術前(n=30)では、pH4未満(n=

12)において菌数は $10^6/g$ 以下であり5例で菌が検出されなかった。グラム陰性桿菌は検出されなかった。pH4以上(n=18)では*Enterococcus spp.*が17例(94.4%)に検出され菌数は $10^7/g$ 前後であった。黄色ブドウ球菌は5例に検出されたが $10^4/g$ 以下であった。術後1日目(n=29)ではpH4未満(n=5)において黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌ともに検出されず、pH4以上(n=24)では菌数は前者にくらべ10~100倍となり、菌種も増加した。グラム陰性桿菌15例、黄色ブドウ球菌は6例に検出された。術後3日目でpH4以上(n=12)では、MRSAが3例に検出され菌数は $10^6/g$ 以上であり、その内1例が臨床的にMRSA 腸炎を発症した。胃全摘術後は胃部分切除術後のpHの平均を比較すると術後1日目で1ポイント、術後3日目で2.7ポイント高く、菌数はそれぞれ10倍以上、100倍以上のひらきがある。

結語: 胃液の酸は生体内において細菌叢を抑制した。特に黄色ブドウ球菌やグラム陰性桿菌の抑制は顕著であった。

### 154 胃・十二指腸穿孔に対する抗菌剤の選択

保里恵一・伊藤昭敏  
掛川市立総合病院外科

目的: 胃・十二指腸穿孔における抗菌剤投与の効果およびその有用性につき、臨床経過より検討した。

方法および対象: 1984年1月から1993年12月までの過去10年間における当科の胃・十二指腸穿孔56例を対象とした。症例は、腹腔内感染症重症度評価システムによるショックスコアにて術前および術後5日目に評価し、臨床経過を併せ抗菌剤の有効性を比較検討した。

結果: 胃・十二指腸穿孔56例の内訳は、男性47名、女性9名であり、平均年齢は $57.3 \pm 17.6$ 歳であった。原疾患は、良性疾患が52例(92.9%)であり、十二指腸潰瘍41例(73.2%)、胃潰瘍7例(12.5%)、外傷性4例(7.1%)、悪性疾患は胃癌4例(7.1%)であった。穿孔部位は、十二指腸球部および1st. が42例と最も多く認められ、次いで胃中部5例、胃下部4例、胃上部2例、十二指腸3rd.2例、十二指腸2nd.1例であった。術中腹水の細菌陽性率は37.2%であり、グラム陽性菌10株、グラム陰性桿菌4株、真菌4株が検出された。腹膜炎治療開始時には、ペニシリン系、セフェム系、アミノグリコシド系など合計16種類の抗菌剤が単剤(41例)あるいは2剤併用(15例)して投与された。

主要抗菌剤のPIPC, CTM, CMZ, CBPZ, CZON, IPM/CSが投与された症例の臨床経過に明らかな差異は認められなかった。術後合併症は21例(37.5%)にみられた。感染性合併症は8例(14.3%)にみられ、創

感染5例、腹腔内感染1例などであり、非感染性合併症は15例(26.8%)にみられ、肝機能障害9例、MOF6例、DIC1例であった。

一方、腹腔内感染症重症度評価システムによるショックスコアには基礎疾患が最も大きく寄与しており、投与された抗菌剤の種類によるスコアの改善度に差はみられなかった。抗菌剤投与前スコアが20以上の症例では死亡率が46.2%と高率であった。死亡6例は高齢者が多く、全例MOFを合併していた。

結語: 胃・十二指腸穿孔例に対する抗菌剤は、特殊な症例を除いて、いわゆる第2世代セフェム剤までの薬剤で十分であると考えられた。

### 155 消化管穿孔における Empiric therapy

谷口勝俊・谷村 弘

和歌山県立医科大学消化器外科

最近5年間に手術した消化管穿孔28例(胃・十二指腸穿孔13例、小腸穿孔4例、大腸穿孔11例)について、術中の検出菌と感受性検査結果、初回に使用した抗菌薬から empiric therapy を再評価した。胃・十二指腸穿孔は潰瘍や外傷に、小腸穿孔は外傷に、大腸穿孔は結腸癌や便秘によるものであった。術中腹水からの検出菌は胃・十二指腸穿孔では陰性が4例で、残り9例から、*Candida albicans* 5株、*Candida glabrata* 3株、*Candida tropicalis* 1株などで、小腸穿孔では *Enterobacter cloaca* 2株、*Klebsiella pneumoniae* 2株、*Klebsiella oxytoca* 1株などで、大腸穿孔では *Escherichia coli* 5株、*Enterococcus faecalis* 4株、*C. glabrata* 4株、*Staphylococcus aureus* 2株、*E. cloaca* 2株などであった。初回から第3, 4世代セフェム剤 (CMZ, CMX, CZX, LMOX, FOMX) や IPM/CS などの抗菌薬を全般的に投与していた。術中腹水検出菌の感受性試験が明らかな15例のうち、10例に初回使用した抗菌薬に対して耐性を認めた。胃・十二指腸穿孔で1例(肝不全)と大腸穿孔で4例(呼吸不全, DIC)が死亡したが、検出菌の種類、使用した抗菌薬との関係はなかった。しかし、2剤併用例や重症例では後に MRSA が4例に検出し、真菌性眼内炎が1例に発生した。

以上の結果から、胃・十二指腸穿孔では30%に菌が検出されず、むしろ、*Candida* に対する *Fluconazole* などの併用を考慮すべきである。また、大腸穿孔は予後が悪いので、積極的に強力な抗菌薬を投与し、MRSA が疑われる場合は VCM による empiric therapy を早期に行うべきである。

### 156 食道癌の術後感染症とその対策

永井祐吾・谷村 弘・石本喜和男

村上浩一・馬庭芳朗・瀧藤克也

岩橋 誠・笠野泰生

和歌山県立医科大学消化器外科

1987年8月より1993年12月までに施行した食道癌根治手術63例(胸部食道癌61例、頸部食道癌2例)について術後感染症の発生とその対策を検討した。胸部食道癌52例には胸骨後食道胃管頸部吻合(3例は食道結腸吻合)を先行させ縦隔内郭清を行う術式を、早期食道癌3例には食道抜去手術を施行した。胸腹部食道癌6例には下部食道噴門側胃切を行い後縦隔内で器械吻合を行った。頸部食道癌2例は遊離空腸移植を行った。

術後感染は20例、31.7%に発生した。呼吸器合併症は10例(15.9%)に発生し、そのうち真菌感染症は4例であったが、縦隔炎・敗血症を併発した1例を除き重症例はなかった。創感染は9例、14.3%でそのうち5例が真菌感染症であった。縫合不全は6例(9.5%)あり、5例に MRSA を検出し、またそのうち2例が MRSA 腸炎を合併した。縫合不全と MRSA 腸炎に対しては、術中に上腹部腹壁より挿入しておいた胃瘻および小腸瘻カテーテルよりの減圧とバンコマイシン (VCM) の注入が有効であった。

食道癌の術後感染症として真菌感染症に注意をはらうべきである。術後頸部吻合部の縫合不全は MRSA 感染が大きく関与しており、局所のドレナージとともに胃瘻・小腸瘻カテーテルからの減圧と VCM の直接投与が有用である。

### 157 腹腔内感染症の重症度評価について

L-627 重症度評価委員会

品川長夫

名古屋市立大学医学部第一外科

岩井重富

日本大学医学部第三外科

横山 隆

広島大学医学部総合診療部

(研究参加施設 37 施設)

目的: 新しい試みとして腹腔内感染症を対象として新規開発のカルバペネム系抗生物質 L-627 について重症度および臨床効果を客観的に評価し検討した。

対象と方法: 腹腔内感染症63例に対して L-627 300

mg~600 mg を 30~60 分で点滴静注し、検討した。評価項目は、生理学的項目 (6 項目)、生化学的項目 (9 項目)、腹部所見 (3 項目)、年齢、基礎疾患、手術、Glasgow Coma Score (GCS) の合計 22 項目をスコア化し、重症度評価には 22 項目のトータルスコアを用い、L-627 の臨床効果には生理学的項目、生化学的項目および腹部所見の計 18 項目を用いて検討した。

結果: 本システムによる重症度判定と主治医による判定との相関係数は 0.464 であった。重症度スコアに対する寄与率は、24 項目の観察項目のうち、腹痛、細菌培養、基礎疾患など 9 項目において高く、多重決定係数は 0.96 であり、これら 9 つの観察項目で主治医判定重症度はよく説明できることが示された。数量化 I 類による、主治医重症度判定と各観察項目の重み付けを加味した重症度の予測値との間には、0.96 と高い相関が認められた。

スコアの低下率と主治医による臨床効果との相関係数は 0.500 であった。判定日別にスコアの低下率をみると、臨床効果が上がるに従いスコアの低下率が高くなることが認められた。18 項目の観察項目のうち、腹痛、細菌培養、筋性防禦、白血球、体温、CRP など 8 項目が治療の前後で有意の変動を示した。数量化 I 類による、主治医判定臨床効果と各観察項目の重み付けを加味した臨床効果の予測値との間には、0.86 と高い相関が認められた。

結語と考察: 以上の結果より、本システムは、各観察項目の重み付けを明確にすることによって、腹腔内感染症の重症度と抗菌薬の臨床効果に対する客観的評価として、今後さらに有用な手段となることが示唆された。

## 158 外科感染症における複数菌感染の実態

品川長夫・水野 章・真下啓二  
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・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。特に消化器外科領域では単独菌による感染は少なく、複数菌感染に注意しなければならないが、ここでは外科感染症における複

数菌感染の実態を調査した。

対象と方法: 1982 年 7 月より全国 9 大学病院およびその関連施設において外科感染症より細菌の分離同定を施行してきたが、このうち 1982~1987 年を前期、1988~1993 年を後期として複数菌分離の状況を調査した。

成績: 前期において黄色ブドウ球菌は、91 例より分離されているがそのうち 72 例 (79%) は単独感染であった。残る 19 例 (21%) では、*P. aeruginosa* を始めとするグラム陰性桿菌との混合感染が 17/24 株を占めた。後期においては 225 例より分離されたが、そのうち 142 例 (63%) は単独感染であった。混合感染の 83 例 (37%) より 115 株の細菌が分離されたが、*P. aeruginosa* の頻度が最も高く、次いで *E. faecalis*, CNS, *E. cloacae* などであった。後期において黄色ブドウ球菌の混合感染が増加しているがその多くは、*P. aeruginosa* を中心とするグラム陰性桿菌との混合感染であった。後期における黄色ブドウ球菌一次感染の混合感染例は 22 例 (40%)、術後感染は 61 例 (37%) であり差はみられなかった。後期における他の細菌の混合感染は *E. faecalis* で 72 例 (84%)、*P. aeruginosa* で 46 株 (56%)、*E. coli* で 46 株 (85%)、*K. pneumoniae* で 34 株 (89%)、*B. fragilis* 16 株 (73%) などであった。

結語: 術後感染症の治療は手術成績と直結するものである。複数菌感染が多いことより抗菌剤の選択には充分注意しなければならない。

## 159 外科領域における嫌気性菌感染症の現状

加澤玉恵・岩井重富・張 遠春  
中川良英・斐 正徳・新井尚之  
大塚一秀・加藤高明・田中日出和  
福地久和・国松正彦・田中 隆  
日本大学医学部第三外科

目的: 消化器外科領域の術後感染症において、下部腸管内に菌量の多い嫌気性グラム陰性桿菌は、極めて重要な位置を占めている。特に術後感染症では、好気性グラム陰性桿菌などとの混合感染が、非常に多く認められている。この分離状況について報告し、検討を加える。

方法: 日本大学附属板橋病院において検出された嫌気性菌、特に、*B. fragilis* group の分離状況について、検討を加える。

結果: 1993 年 1 月から 12 月までの 1 年間の、本学板橋病院における、嫌気性菌の分離状況は、分離検体総数 744 検体、分離株総数 1,310 株であった。嫌気性グラム陰性桿菌は 728 株 (55.6%) 分離されており、そのうち *B. fragilis* group は 30.1% で、嫌気性菌総分離株数の 17% を占めていた。

考察: 嫌気性グラム陰性桿菌は、腹部外科病棟の入院

患の膿汁からの検出菌として、1990年、1991年を除いて第一位を占めている。特に、*B. fragilis* groupが最も高い検出率を示し、次に*B. thetaiotaomicron*, *B. distasonis*と続いている。また、嫌気性菌が検出された検体は、その約90%が複数菌が検出されている混合感染例であるが、嫌気性菌の52.6%が $\beta$ -lactamase産生菌である。このため、混合感染症例に対する使用抗生剤の選択に注意が必要であると考えられる。

## 160 術後感染症を発生した患者の好中球機能とOK-432

有井一雄・谷村 弘・山上裕機  
岩橋 誠・谷 眞至・角田卓也  
野口浩平・溝端静馬・玉井美妃子  
堀田 司・寺澤 宏

和歌山県立医科大学消化器外科

末梢血好中球の貪食能とスーパーオキシド産生能(SOG)をflow cytometry法で測定して比較検討するとともに、*in vitro*にてOK-432による好中球機能の増強効果について検討した。

対象:胃癌28例,大腸癌27例,食道癌10例,肺癌8例,肝癌7例の消化器癌80例と胆嚢結石症30例などの良性疾患53例。

結果:1)術前の好中球貪食能は、各消化器癌と良性疾患で差はなかった。2)術前の好中球SOGは、無刺激では各消化器癌と良性疾患で差はなかったが、PMA刺激時では、各消化器癌で低下していた。3)術前の好中球機能を胃癌の進行度別に比較すると、貪食能は差がなかった。PMA刺激時のSOGは、進行癌になるにつれて低下し、stage IVではstage Iに比較して有意に低下していた( $p < 0.05$ )。4)同じ消化器癌患者でも術後感染症の発症の有無で、術前の好中球機能を比較すると、貪食能は両者で差はなかったが、PMA刺激時のSOGは術後感染症を発生した症例では経過良好例に比較して有意に低下していた( $p < 0.05$ )。5)食道癌5例について、好中球機能の術後変動をみてみると、貪食能は術後早期に亢進し、漸減して2週後に最低となり、3週後に術前値に戻った。好中球SOGは、無刺激では変動しなかったが、PMA刺激時では術後早期に低下し、3日後に最低となり、漸増して2週後に術前値に戻った。6)健常人の末梢血好中球を*in vitro*で前刺激すると、SOGが時間依存性、濃度依存性に増強した。進行癌患者でも同様の傾向であったが、増強作用は健常人より減弱していた。

結語:1.好中球機能のうち貪食能は消化器癌患者と良性疾患で差はなかったが、SOGは消化器癌患者で低

下していた。特に進行癌では有意に低下していた。2.術後に感染症を発生した消化器癌患者では、発症しなかったものより術前からSOGが有意に低下していた。すなわち、好中球機能が抑制されている消化器癌患者では、術後感染症を発生する危険性が高く、これに対する宿主側対策として、術前よりのOK-432による好中球SOGの賦活が有用であると思われる。

## 161 サイトカインの変動からみた肝切術後投与抗生剤の選択

金沢景繁・木下博明・広橋一裕  
久保正二・田中 宏・塚本忠司  
竹村茂一

大阪市立大学医学部第2外科

目的:感染症の治療に用いる抗生物質が菌細胞融解を引き起こし、そのendotoxin放出によりmediatorを介して症状を悪化させることが知られている。したがって、術後に使用される種々の抗生剤が菌細胞融解にともなうcytokine誘導を惹起する可能性があり、それをふまえた抗生剤の選択も考慮する必要がある。

対象と方法:肝癌部分切除施行例のうち術後合併症のみられなかった12例を、Flomoxef使用6例(FMOX群;2g×2/日×3日間)、Imipenem/Cilastatin使用6例(IPM/CS群;0.5g×2/日×3日間)に分類した。測定項目は血清Interleukin 6(IL-6)、顆粒球エラスターゼ、Pancreatic secretory trypsin inhibitor(PSTI)、CRP、フィブリノーゲンとし、手術前、術直後および術1,3,5,7日後に測定した。

結果:両群の術前肝機能検査値、手術時間および術中出血量などに差はみられなかったが、IPM/CS群は術直後から7日後までのIL-6、各種急性相反応物質ともFMOX群に比し低値であった。

考察と結論:IPM/CSは*in vitro*の系において細菌から遊離されるエンドトキシン量や、エンドトキシンによるリンパ球やマクロファージなどからのTNF- $\alpha$ 産生を抑制することが知られている。今回検討した肝癌部分切除症例においても、IPM/CSは外科手術後のcytokine誘導をFMOXより低く抑えた。以上より抗生剤のcytokine産生におよぼす影響も、術後の抗生剤選択の一指標になる可能性が示唆された。

## 162 大腸癌術前の antibacterial preparation の是非

石本喜和男・谷村 弘・村上浩一  
内山和久・山出尚久・坂田好史  
中森幹人

和歌山県立医科大学消化器外科

大腸癌の手術前には、従来から腸内細菌叢の抑制を目的として経口抗菌薬の投与が行われてきたが、一方では菌交代現象や耐性菌の出現によりかえって術後感染を惹起する可能性もある。今回は、術前抗菌薬投与の是非に関して、最近5年間の大腸癌手術221例のうち術後縫合不全を起した7例を除いて214例を対象とし、(A群)術前に抗菌薬を投与した群(31例)と(B群)投与しなかった群(183例)の2群間で、術後感染の頻度、種類、検出菌を比較検討した。抗菌薬の投与期間は3日間、その種類はKM 17例、OFLX 7例、TFLX 7例であった。術後感染は術野感染(創感染と腹腔内感染)と創外感染(腸炎、肺合併症、尿路感染、カテーテル感染と敗血症)に分けて検討した。

結果: 術野感染はA群の3.2%に対して、B群では9.8%に発生した。創外感染はA群で29.0%発生したが、B群では8.2%と有意に低率( $P < 0.01$ )となり、全体でもA群で29.0%、B群で14.2%とむしろ低率となった( $P < 0.1$ )。術後の検出菌は、グラム陰性桿菌はA群では全く検出されず、逆にB群で6.6%検出され、術前抗菌薬投与の効果と考えられたが、グラム陽性球菌はA群では22.6%と、B群の9.8%と比べ高率( $P < 0.1$ )で、とくにMRSAは術前に抗菌薬を投与したA群の方がB群より3倍多く検出された。

結語: 大腸癌術前の抗菌薬投与は術野感染を予防できた反面、創外感染の頻度が増加したことから、術後感染症全体の減少には至らず、慎重にすべきである。

## 163 胆道感染症よりの分離菌とその薬剤感受性について

水野 章・品川長夫・真下啓二  
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・山本 博・出口浩一

外科感染症分離菌研究会

1982年7月より1993年6月まで全国9大学病院およ

びその関連施設において、胆道感染症病巣より細菌を分離、同定して起炎菌の種類とその薬剤感受性の調査を続けてきた。ここでは一次性胆道感染症後期から分離された245株と、術後胆道感染症から分離された114株を対象に調査検討をした。

成績: 一次感染症では、*E. coli* および *Klebsiella* spp. の分離頻度が最も高く44株(18%)であり、次いで *Enterococcus* spp. 32株(13%)、*Enterobacter* spp. 24株(10.0%) *Pseudomonas* spp. 19株(8%) などであった。術後感染症をみると *Enterococcus* group は22%と最も分離頻度が高く、次いで、*E. coli*, *Klebsiella* spp.(共に12%)、*Pseudomonas* spp.(11%)、*Staphylococcus* spp.(10%)であった。一次性胆道感染症の分離菌を1982年度から1987年度を前期、1988年度から1992年度を後期として年度別にみると、*E. coli* が減少し、*Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp. が増加する傾向であった。感染に対する抵抗力減弱要因を有する症例においては全期間を通してみると *Pseudomonas* spp. の分離率が極めて高かった。一方、術後の胆道感染症よりは、*E. faecalis* の分離が最も多く16株(14.0%)であり、次いで *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp. などであった。特に、compromised host の方が圧倒的に多いのは *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp. であった。一次性胆道感染分離 *E. coli*, *Klebsiella* spp., *B. fragilis* の薬剤感受性を MIC<sub>50</sub> 値でみると極めて良好な感受性を示していた。これらの薬剤は術後分離においても同様な感受性を示し、感受性の低下は顕著ではなかった。しかし、*Pseudomonas* spp. や MRSA, その他の弱毒グラム陰性桿菌には耐性株が多かった。

## 164 肝胆道外科における腸球菌感染症の検討

久保正二・木下博明・広橋一裕  
田中 宏・塚本忠司・金沢景繁  
大阪市立大学第2外科

目的: 過去約3年間に肝胆道手術例から分離された腸球菌および腸球菌感染症(本症)について検討した。

対象と方法: 肝胆道手術251例から分離された腸球菌は *E. faecalis* 58株, *E. faecium* 10株, *E. avium* 4株であった。それら72株の各種抗生剤に対するMICを測定した。また腸球菌が分離された腹腔内感染8例、創感染8例(1例はその両者)の臨床像を検討した。

結果: *E. faecalis* に対する各種抗生剤のMICをみると、FMOX, LMOX, CEZ, CMZ に対してはほとんどが12.5 μg/ml以上であり、TOB, MINO に対しては低濃度から高濃度まで分布していた。PIPC, IPM/

CSに対してそれぞれ6.25  $\mu\text{g/ml}$ , 3.13  $\mu\text{g/ml}$ 以下のものが多かったが, 1993年にはMIC<sub>100</sub>を示す株がみられた。VCMのMICはすべて3.13  $\mu\text{g/ml}$ 以下で, 耐性菌はみられなかった。本症の発症率を基礎疾患別にみると, 肝癌8%, 胆管癌22%, 胆嚢癌11%, 膵癌20%, 総胆管結石症12%であった。16例中12例は複数菌感染であり, その際グラム陰性桿菌が最も多かったが, グラム陽性球菌や嫌気性菌も認められた。*E. faecalis*が検出された時期は術中術後に広く分布していた。術中からのドレーンによる排膿, 膿瘍ドレナージ, 創開放などとともに, カルバペネム系, ニューキノロン系, ペニシリン系抗生剤の投与により全例治癒した。

結論: 腸球菌には多剤耐性菌が多く, 術中術後の汚染に起因すると考えられ, 肝胆道手術後感染症になんらかの病原性を有し, その対策に注意が必要である。

### 165 PTCD チューブ長期留置例の検討

—胆汁中細菌の推移および感受性—

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

1986年1月から1994年4月までに36例のPTCDチューブ長期留置例を経験したので, 胆汁中細菌の変化や感受性, 胆管炎の治療成績等について報告する。

症例の内訳は胆管癌21例, 胆嚢癌4例, 膵頭部癌5例, 十二指腸乳頭部癌2例, 十二指腸癌2例, 胃癌再発1例, 結腸癌再発1例で, 男性20例, 女性16例, 年齢は33~83才, 平均64.9才であった。チューブ留置期間平均6.9カ月, 感染エピソード平均3.8回であった。

PTCD直後に有菌胆汁が得られたのは7例に過ぎない。しかし, PTCD後2~3カ月で有菌胆汁となる。予後不良例や死亡直前例からは複数菌が検出されやすい。胆汁中から *Enterococcus*, *Klebsiella*, 緑膿菌, *Citrobacte*, ブドウ糖非酸酵菌が分離され易い。しかも, 緑膿菌が初回から分離された症例では末期まで残存することが多い。

これら分離菌に対する薬剤感受性はOFLX, IPM/CSが優れていた。

PTCDチューブ留置例に延べ88回の胆管炎が認められ, これに対する治療成績では薬剤感受性と同様, ニューキノロン剤, カルバペネム剤が優れていた。ニューキノロン剤は経口投与でも十分効果が期待されるので, 通院中の症例における予防的投与にも適している。PTCDチューブ留置例では胆管炎は必発で, それを如何にコントロールするかによって予後が大きく左右されることはいうまでもない。ニューキノロン剤の登場によって感染

のコントロールのみならず患者のQOLの改善も期待される。

### 166 胆道感染症における $\beta$ -lactam剤とclindamycinの併用効果

柏木秀夫・谷村 弘・石川 周

永川宅和・安田秀喜・納賀克彦

清水武昭

外科感染症 $\beta$ -lactamase研究会

胆道感染症では胆汁中にグラム陰性桿菌の検出頻度が高く, そのほとんどが $\beta$ -lactamase産生能を有している。Clindamycin (CLDM) は *in vitro* で *Enterobacter cloacae* などに対して $\beta$ -lactamase産生抑制作用が認められている。今回, 胆道感染症の治療において $\beta$ -lactam剤とCLDMの併用時の臨床効果と治療中の胆汁中 $\beta$ -lactamaseとの相関について検討した。

方法: 胆嚢炎または胆管炎で胆道ドレナージを施行中の経時的に胆汁採取が可能な症例28例を対象とした。 $\beta$ -lactam剤はceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), cefotetan (CTT)のうちいずれかを選択し, 通常投与量を1日2回に分けて点滴静注した。CLDMは1回1,200 mgを1日2回同時点滴静注した。 $\beta$ -lactam剤単独(単独群)かCLDM併用(併用群)かは封筒割付法で決定し, それぞれ5日間連続投与を行い, 臨床効果を判定した。投与前, 1, 3, 5日目に胆汁中細菌検査とHPLCで $\beta$ -lactamase活性を測定した。

結果: 臨床効果は, 判定不能の4例を除いた24例で評価した。単独群13例では著効1例, 有効7例で有効率61.5%に対し, 併用群11例では著効3例, 有効7例で有効率90.9%と併用群が良好であった。安全性を加味した有用性は併用群で極めて有用が4例あり, しかも有用でないのは1例もなかった。胆汁中 $\beta$ -lactamase活性については, 併用群においてほとんどの症例で低下傾向にあったが, CLDM 1日1,200 mg併用例ではかえって上昇した。

以上より, 胆道感染症において $\beta$ -lactam剤とCLDMの併用は臨床的に有用であり, 胆汁中におけるCLDMの $\beta$ -lactamase産生抑制作用がその一助となっていると考える。

## 167 Ceftriaxone sodium の胆嚢組織内濃度の病理学的所見との関連について

神田和亮・宮田昭海・天野 実

長崎市立市民病院外科

重松和人

長崎大学第二病理

目的: セフェム系抗生物質である Ceftriaxone sodium (略号 CTRX) の胆嚢組織内への移行に関して, 病理組織学的に影響を与えられ考えられる因子について検討を行なったので報告する。

方法: 当院において 1992 年 11 月より 1993 年 9 月までに胆嚢摘出術を施行した症例のうち, 評価可能症例 36 例を対象とした。投与法は手術開始 1.5 時間前に CTRX 2 g を生理食塩水 100 ml に溶解し, 30 分かけて点滴静注した。摘出した胆嚢組織は, 直ちに  $-40^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存した。組織内濃度は, 頸部, 体部, 底部とも bioassay 法で測定を行なった。各組織の病理組織学的所見との関連性については, 10 項目の説明変数を用い, 重回帰分析により濃度との関連性について検討した。また, それぞれの因子における平均値も同時に算出した。

結果: 重回帰分析から, 組織への移行性に影響を与える因子を検討したところ, 頸部では, 炎症の深達度, びらんの有無, 壁の肥厚の程度が考えられた。底部では, 急性像, びらんの有無, 壁の肥厚の程度が考えられた。体部の重回帰モデルのあてはまりは不十分であった。各組織での平均値は, 頸部, 体部, 底部ともそれぞれ  $279.6 \mu\text{g/g}$ ,  $239.1 \mu\text{g/g}$ ,  $265.8 \mu\text{g/g}$  と片寄りなく高い濃度が認められた。

考察: 病理組織学的所見との関連では, 急性像, びらんがなく, 壁の肥厚が少ない症例がより高い組織移行を示したが, その他の症例も良好な組織移行が認められた。今回の検討結果から, CTRX は, 重症の胆嚢炎のみならず, 比較的炎症が程度の弱い症例が多い腹腔鏡下胆嚢摘出術などの感染予防に対しても, 十分な効果が期待できると思われる。

## 168 カルバペネム系抗生物質に対する前投薬無効例より分離された菌株の薬剤感受性

松本哲朗・熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科

永山在明・野村秀一

福岡大学医学部微生物学教室

目的: カルバペネム系抗生物質は重症・難治性の感染

症や他剤無効症例に使用される頻度が高いので, 他剤無効症例より分離された菌株に対する感受性を確認することは極めて重要である。そこで, UTI 薬効評価基準で残存菌・交代菌と判定された菌株に対する薬剤感受性を検討した。

方法: 1990 年 1 月より 1993 年 6 月までに九州大学医学部泌尿器科および関連施設で静注用セフェム系抗生物質および経口キノロン剤投与後 UTI 薬効評価基準で残存菌・交代菌と判定された菌株について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定菌株は分離される頻度の高い Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 30 株, *Staphylococcus epidermidis* 21 株, *Enterococcus faecalis* 30 株, *Pseudomonas aeruginosa* 30 株, *Xantomonas maltophilia* 30 株であった。薬剤は Imipenem (IPM), Panipenem (PAPM), Meropenem (MEPM), Biapenem (BAPM), Ceftazidime (CAZ), Flomoxef (FMOX), Vancomycin (VCM), Ofloxacin (OFLX), Aztreonam (AZT) について測定した。

結果: カルバペネム系 4 薬剤の感受性は MRSA, *X. maltophilia* を除き MIC<sub>60</sub> までは同様の良好な感受性を示した。MRSA, *S. epidermidis* に対しては VCM が良好な感受性を示した。*X. maltophilia* には OFLX のみ感受性を示した。

結論: カルバペネム 4 薬剤ほぼ同様の良好な感受性を示し明らかな相違は示さなかった。MRSA *X. maltophilia* には感受性が不十分であり, この様な菌株に対しては注意が必要である。

## 169 1993 年以降の新鮮尿路感染症分離菌の 4 剤—MEPM, IPM, CAZ, CPMX—に対する薬剤感受性

川原和也・川原元司・牧之瀬信一

中目康彦・西田盛男・江田晋一

北川敏博・後藤俊弘・大井好忠

鹿児島大学泌尿器科

目的: 近年注射用のカルバペネム系薬剤が相次いで開発された。そこで 1993 年以降の新鮮尿路感染症分離菌に対する薬剤感受性を, MEPM, IPM を中心として測定し合わせて交叉耐性を検討した。

方法: 1993 年以降の尿路感染症起炎菌として分離された *S. aureus* 25 株, *E. faecalis* 31 株, *E. coli* 26 株, *Enterobacter* spp. 23 株, *S. marcescens* 22 株, *P. aeruginosa* 27 株を対象とした。検討薬剤は MEPM, IPM, CAZ, CPMX の 4 剤で, 最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じ寒天平板法で測定した。接種菌量は  $10^6 \text{cfu/ml}$  とした。

結果: *S. aureus*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の菌株に対して 4 剤中 MEPM が最も強い試験管内抗菌力を示した。次いで IPM, CPF, CAZ の順であった。*E. faecalis* は IPM に最も高い感受性を示し、次いで MEPM, CPF と続いた。*E. faecalis* は CAZ に対して感受性を示さなかった。緑膿菌に対しては MEPM, IPM, CPF, CAZ の順に優れ抗菌力を示した。感受性相関表において MEPM と IPM の 2 剤は相関、交叉耐性を認めたが、低値の MIC の範囲で IPM が MEPM に劣った。

考察: 新鮮尿路感染症分離菌に対する 4 剤の抗菌力の検討は、今後臨床投与の際の指針となり得ると考えられた。

### 170 イミペネム耐性 *Serratia marcescens* が産生する巨大プラスミド性のカルバペネメース

荒川宜親・伊藤秀郎・大須賀伸二  
山下典子・加藤延夫・太田美智男  
名古屋大学医学部細菌学

目的: カルバペネム系抗生剤の一つであるイミペネムはグラム陰性桿菌の産生するクラス A およびクラス C の  $\beta$ -ラクタマーゼに対し極めて安定なためこれらの細菌が引き起こす感染症の治療に広く用いられている。しかし、近年、イミペネムに対しても耐性を示すグラム陰性桿菌の増加が問題になりつつある。今回、愛知県下の総合病院においてイミペネムを含む広域  $\beta$ -ラクタム剤に高度耐性を示す *S. marcescens* が分離されたため、その産生する  $\beta$ -ラクタマーゼについて解析を行なった。

方法: 臨床分離されたイミペネム高度耐性の *S. marcescens* AK 9373 株から *E. coli* CSH 2 株にその耐性が伝達されるか接合実験を実施した。また、AK 9373 株の DNA を抽出し pMK16 を用いてクローニングし *E. coli* HB 101 を形質転換した。得られた、イミペネム耐性の形質転換体から酵素を粗製精し Hg イオンの影響等を測定した。一方、既に当研究室においてクローニングと塩基配列が決定されているメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ (カルバペネメース) IMP-1 の遺伝子をプローブとしてコロニーハイブリダイゼーションを実施した。さらに、形質転換体が保有する組み換えプラスミド pSMAK 731 の制限酵素地図の作成と塩基配列の決定を目的としたサブクローニングを実施中である。

結果および考察: 親株 AK9373 株に対するイミペネムの MIC 値は 32  $\mu\text{g/ml}$  であった。接合により親株のイミペネム耐性は、*E. coli* CSH 2 株に伝達され 1 つの巨大プラスミドの伝達が観察された。イミペネム耐性に関

与する遺伝子は、約 9-kb の *Bam*HI 断片を保有するプラスミド pSMAK 731 としてクローニングされた。形質転換体 *E. coli* HB 101 (pSMAK 731) に対するイミペネムの MIC 値は *E. coli* HB 101 のそれと比べて 16 倍上昇した。*E. coli* HB 101 (pSMAK 731) より粗製精された酵素は Hg イオンによって阻害された。ハイブリダイゼーションの結果から、この  $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子と IMP-1 の遺伝子とのホモロジーは 60% 前後かそれ以下である事が推測された。以上の結果から、今回、クローニングに成功した  $\beta$ -ラクタマーゼは IMP-1 と異なる新しいカルバペネメースである事が示唆される。今後、このプラスミド性の耐性遺伝子が他の腸内細菌科の細菌へ伝播することによるカルバペネム耐性株の増加が危惧される。

#### 参考文献

Osano E. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 38(1) in press., 1994 (非会員協力者: 村上美保)

### 171 臨床分離の *Serratia marcescens* のカルバペネム耐性の傾向

伊藤秀郎・荒川宜親  
加藤延夫・太田美智男  
名古屋大学・細菌学

近年、広域抗菌スペクトルを有する様々な  $\beta$ -ラクタム剤が開発され、臨床的に多用されることにより細菌感染症の治療は飛躍的に進歩した。一方、これらの抗菌剤を多用する大規模医療施設においては、高度耐性菌の出現が大きな問題となっている。

1. 愛知県下主要 7 病院からの臨床分離の *S. marcescens* 105 株についてカルバペネム系剤をはじめ 14 種の  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の MIC を調べた結果、カルバペネム系剤に感受性を示すものが 96 株、中等度耐性が 6 株、高度耐性が 3 株あった。中等度ならびに高度耐性を示す 9 株は他の  $\beta$ -ラクタム系剤にも高度耐性を示した。

2. *S. marcescens* TN 9106 由来のメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子をプローブにして全菌株を対象にザンハイブリダイゼーションを行ったところ (1) MIC で中等度ならびに高度耐性を示す 9 株中 4 株にハイブリダイズした。(2) また、接合伝達の結果からも菌株 No.73 はプラスミド上に、No.74, No.85, No.91 の 3 株は染色体上にそれぞれメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子をもつことが明らかになった。(3) 臨床分離 105 株の約 4% にメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子を持つことが示唆された。

3. カルバペネム系剤の MIC に違いがある、染色体性の No.85 と No.74 - No.91 間の差異を知るために外膜タンパクの SDS-PAGE と NFLX, CP の MIC を調

べた。(1) 通常の方法での観察では外膜タンパクの泳動パターンに差は認められなかった。(2) NFLX, CP の MIC にも有意の差は認められなかった。

以上の結果からこれらの差異は「外膜透過性ではなく、遺伝子の発現に問題があるのではないかと推論している。現在、これらを精査している。

## 172 Carbapenem 系抗菌薬の抗菌力の比較検討

藤田次郎<sup>1)</sup>・根ヶ山清<sup>2)</sup>・高原二郎<sup>1)</sup>

香川医科大学第一内科<sup>1)</sup>, 同 検査部<sup>2)</sup>

目的: Carbapenem 系抗菌薬の抗菌力の比較検討を臨床分離株を用いて実施することを目的とした。

方法: 使用した薬剤は imipenem (IPM), penipenem (PAPM), menopenem (MEPM), および tosufloxacin (TFLX) である。使用した菌株は香川医科大学にて 1993 年 7 月より 9 月の期間に分離された臨床分離株である。対象とした菌株は緑膿菌 88 株, 黄色ブドウ球菌 48 株, および腸球菌 37 株である。なお 1 患者について 1 株とした。MIC の測定は MIC 2000 system を用いた。

結果: IPM, PAPM, MEPM, および TFLX の MIC<sub>50</sub> は緑膿菌ではそれぞれ 8, 16, 1, 1 (μg/ml), 黄色ブドウ球菌では 0.03, 0.06, 0.25, 0.06 (μg/ml), および腸球菌では 1, 1, 8, 1 (μg/ml) であった。IPM, PAPM, MEPM, および TFLX の MIC<sub>90</sub> は緑膿菌ではそれぞれ 32, 64, 16, 4 (μg/ml), 黄色ブドウ球菌では 0.03, 0.06, 0.25, 0.25 (μg/ml), および腸球菌では 4, 4, 32, 32 (μg/ml) であった。Carbapenem 系抗菌薬の抗菌力の比較では緑膿菌に対しては MEPM > IPM > PAPM の順に抗菌力が強かった。一方黄色ブドウ球菌および腸球菌に対しては, IPM > PAPM > MEPM の順に抗菌力が強かった。また個々の臨床分離株について IPM を基準として MIC (IPM)/MIC (PAPM), または MIC (IPM)/MIC (MEPM) を指標に抗菌力を比較したところ, Carbapenem 系抗菌薬相互間では cross resistance が存在すると考えられた。一方 MIC (IPM)/MIC (TFLX) を指標に IPM と TFLX との抗菌力を比較したところ, Carbapenem 系抗菌薬と TFLX とは一部 non-cross resistance の存在することが明らかとなった。

考案: MEPM は緑膿菌に対してはきわめて低い MIC を示した。一方グラム陽性菌に対しては IPM が最も低い MIC を示し, Carbapenem 系抗菌薬はその抗菌力に基づき, 起炎菌に応じた使い分けが必要と考えられた。

## 173 Carbapenem 系抗生物質に対する 1993 年度臨床分離株の薬剤感受性

山田 孝・丸岡孝之・長井健祐  
山田秀二・津村直幹・吉永陽一郎  
沖眞一郎・佐々木宏和・阪田保隆  
富永 薫・本廣 孝・加藤裕久  
久留米大学医学部小児科

目的: カルバペネム系抗生物質 (以下 CBPs) の小児科領域の最近の分離株に対する抗菌力を検討した。

方法: 1993 年 1~12 月に久留米大学小児科及び関連施設における患児より分離した菌株の MIC (接種菌量 10<sup>6</sup>/ml) を測定した。対象菌株は計 15 菌種 422 株である。薬剤は IPM・PAPM・MEPM を中心に PCG・DMPPC・ABPC・CTM・CPZ・CTX・CAZ・CFS・FMOX・AZT・TOB・AMK・ABK・MINO・VCM・NFLX を菌種にあわせ測定した。

結果: MSSA (35 株), *S. pyogenes* (29 株), *S. agalactiae* (1983 年からの保存株 15 株), *L. monocytogenes* (1987 年からの保存株 16 株) では CBPs 3 薬剤の抗菌力はほぼ同等で他系薬剤より良好な抗菌力を示した。*S. pneumoniae* (30 株) ではペニシリン耐性肺炎球菌が 50% を占めていたが CBPs 系は全ての株を 0.39~0.78 μg/ml で抑制し良好であった。MRSA (26 株) では不十分で MIC<sub>90</sub> では VCM の 1.56 μg/ml に比し IPM 50 μg/ml, PAPM 50 μg/ml, MEPM 25 μg/ml であった。*E. faecalis* (30 株) では MIC<sub>90</sub> は ABPC が 6.25 μg/ml, CBPs は 6.25~12.5 μg/ml であった。グラム陰性菌の *E. coli* (45 株), *K. pneumoniae* (28 株), *K. oxytoca* (14 株), *C. freundii* (16 株), *M. catarrhalis* (35 株) では CBPs 3 薬剤の抗菌力は他系統の薬剤より良好な抗菌力を示し, MIC<sub>90</sub> において MEPM は IPM・PAPM より優れた抗菌力を示した。*E. cloacae* (13 株), *S. marcescens* (12 株) でも同様の傾向を認めた。*H. influenzae* (50 株) で全ての株を抑制したのは CTX が 0.1 μg/ml, MEPM と CAZ が 0.39 μg/ml, IPM 25 μg/ml, PAPM 12.5 μg/ml であった。*P. aeruginosa* (45 株) では TOB, NFLX に次いで CBPs が良く MIC<sub>90</sub> は IPM 12.5 μg/ml, PAPM 25 μg/ml, MEPM 6.25 μg/ml であり CAZ は 25 μg/ml であった。

結論: CBPs 3 薬剤は MRSA・*E. faecalis* を除きグラム陽性菌, グラム陰性菌ともに良好な抗菌力を示し, グラム陰性菌では MEPM が優れた抗菌力を示した。

## 174 カルバペネム系4薬剤 (IPM, PAMP, MEPM, L-627) に対する呼吸器分離株の感受性推移

—開発時分離株と1993年分離株との比較—

菊地宏明・渡辺 彰・庄司 聡  
高橋 洋・本田芳宏・貴和敏博  
東北大学加齢医学研究所内科

目的と方法: IPMの臨床導入から7年が経過し, MRSAのIPM耐性化傾向も報告されている。重症感染症への使用が多いカルバペネム系薬剤はIPM以降もPAMP, MEPM, L-627が続いて実用化されつつあるので, 治験開発時(前期)と1993年(後期)の呼吸器分離株に対する抗菌力を化療標準微量液体希釈法で測定, 比較した。前期としてIPMとPAMPが1988年, MEPMは90年, L-627は92年の各分離株を用いた。対象はMSSA, MRSA, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* (93年のみ)の各々14~20株, 計329株である。

成績: MRSAの耐性化が見られた。MRSAでは1990年以前のIPMとPAMPのMIC<sub>90</sub>が25と12.5 µg/mlであり, 1993年分離株では4剤共に64 µg/mlであった。他の菌種でのMIC<sub>90</sub>は4剤共に, MSSA ≤ 0.06~0.12 µg/ml, *E. coli* ≤ 0.06~0.5 µg/ml, *K. pneumoniae* ≤ 0.06~1 µg/ml, *E. cloacae* 0.12~2 µg/ml, *S. marcescens* 1~4 µg/ml, *P. aeruginosa* 4~16 µg/ml, *H. influenzae* 0.12~2 µg/ml, *M. catarrhalis* ≤ 0.06~0.12 µg/mlに分布し, 開発時と1993年の間で大きな変化はなかった。4剤の比較では, グラム陽性菌にはIPMとPAMPの, 腸内細菌にはMEPMとL-627の, 緑膿菌にはL-627とMEPMの, *H. influenzae*と*M. catarrhalis*にはMEPMとPAMPの抗菌力が若干優れ, 特にMEPMが安定して強かった。

考察: カルバペネム系薬剤に対する呼吸器分離細菌の耐性化はMRSA以外では認められず, 重症感染症に対する有用性を保っていることが示唆された。

## 175 新鮮臨床分離株に対するCarbapenemsの抗菌活性 その1

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

CarbapenemsはIPM/CSが約7年前に, PAMP/BTが昨年末に上市され, MEPMが近々に登場することが予定されている。Carbapenemsは重症・難治性の感染症や他剤無効例にEmpiric therapyとして使用される機会が多いことも考えられる。そこで我々は, 近年に検出した新鮮臨床分離株を対象に, Carbapenemsの抗菌活性を検討した。

### I. 検討方法

#### 1. 供試臨床分離株

1993年1月~12月に, 当所で分離・同定した好気性菌38菌種1,180株, 嫌気性菌9菌種50株, 合計47菌種1,230株。

#### 2. 試験薬剤と抗菌活性の測定法

CarbapenemsはIPM, PAMP, MEPMの3薬剤とし, 対照としてPCs, CEPsなどを加えた。そして, 上記1.に示した1,230株に対する試験薬剤の抗菌活性は, 本学会最小発育阻止濃度測定法標準法及び嫌気性菌の最小発育阻止濃度測定法に従い, 寒天平板希釈法にてMICを測定した。

### II. 結果

Carbapenems 3薬剤に共通な耐性株は*Staphylococcus* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*に認められたが, 他の菌種に対する3薬剤のMICは対照薬剤に比較して低い方に分布していた。

一方, Carbapenems 3薬剤間におけるMIC<sub>90</sub>の比較では, family Enterobacteriaceaeの大部分の菌種, *P. aeruginosa*, *Alcaligenes* spp., *Haemophilus influenzae*においては2管差(4倍)以上の差のある結果であり, MEPMのMICが最も低い方に分布していた。

### III. 考察

供試株に対するCarbapenems 3薬剤のMICはほぼ同様の分布を示したが, 一部の菌種に対する3薬剤のMIC<sub>90</sub>には2管差(4倍)以上の差が認められることから, これらの菌種が起炎菌となり得る感染症に対するEmpiric therapyでは, Carbapenems間の選択が検討課題と考えられる。

## 176 新鮮臨床分離株に対する Carbapenems の抗菌活性 その2

—*H. influenzae*, *P. aeruginosa* に対する MIC 分布—

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

我々は、本総会の別報において、近年に検出した臨床分離多数株に対する Carbapenems の抗菌活性に関する検討結果を報告したが、そこでは一部の菌種に対する Carbapenems 3薬剤の MIC 分布に差が認められた。本報では *Haemophilus influenzae* と *Pseudomonas aeruginosa* に対する IPM, PAPM, MEPM の MIC 分布を報告する。

### I. 検討方法

1993年1月～12月に当所で検出した *H. influenzae* 50株 ( $\beta$ -lactamase 産生 13株,  $\beta$ -lactamase 非産生 37株), *P. aeruginosa* 200株を供試した。Carbapenems は IPM, PAPM, MEPM の3薬剤とし、対照として PCs, CEPs などを加えた。そして、上記200株に対する抗菌活性は、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。

### II. 結果

*H. influenzae* に対する IPM, PAPM, MEPM の MIC<sub>90</sub> は 3.13  $\mu$ g/ml, 0.78  $\mu$ g/ml, 0.05  $\mu$ g/ml であるが、IPM の MIC 値 6.25～25  $\mu$ g/ml を示す IPM 低感受性または耐性株が3株存在した。この3株はいずれも  $\beta$ -lactamase 非産生株である。そして、この3株に対する PAPM の MIC 値は 3.13～12.5  $\mu$ g/ml に分布していたが、MEPM の MIC は3株のいずれも 0.1  $\mu$ g/ml だった。一方、*P. aeruginosa* に対する Carbapenems 3薬剤の MIC は異なる分布を示したが、3薬剤に共通な耐性株 (3薬剤各々の MIC 値  $\geq$  12.5  $\mu$ g/ml を示す株) が1割強に認められた。これにより、*P. aeruginosa* に対する IPM, PAPM, MEPM の MIC<sub>50</sub> は 0.39  $\mu$ g/ml, 6.25  $\mu$ g/ml, 0.1  $\mu$ g/ml, 同じく MIC<sub>90</sub> は 6.25  $\mu$ g/ml, 25  $\mu$ g/ml, 3.13  $\mu$ g/ml であり、MEPM が最も低い値を示した。

### III. 考察

*H. influenzae* には既に一部の Carbapenems には耐性が生じていること、更に *P. aeruginosa* の Carbapenems 耐性が増加していることが示唆された。*H. influenzae* は化膿性髄膜炎の起炎菌ともなり得るので、それらに対する Empiric therapy においては、上記に示した Carbapenems 間に生じる MIC 分布の差を考慮することが大

切である。

## 177 マクロライド系抗生物質による表皮ブドウ球菌の赤血球凝集素産生に及ぼす影響について

大島赴夫・碓井之雄・一幡良利  
大友俊允・嶋田甚五郎  
聖マリアンナ医科大学微生物学教室

近年、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌の宿主細胞定着因子の一つとして赤血球凝集素が重要な役割を担っていることが報告されている。また、表皮ブドウ球菌の医療材料への定着能と赤血球凝集素産生能との相関性についても論じられてきている。

今回、我々は、表皮ブドウ球菌の赤血球凝集素産生に着目し、マクロライド系抗生物質の赤血球凝集素産生能に及ぼす影響について検討を試みた。

使用した抗生物質は、マクロライド系薬剤8種を用いて行なった。使用菌株は、臨床材料より分離された表皮ブドウ球菌 (87株) 及び、SE-1048株を用い、細菌の培養はトリプトソイ液体培地で37°C, 20時間行なった。赤血球凝集反応は、ヒト (Type A, B, O), ヒツジ, ウサギ赤血球を用いて、マイクロタイタープレート中に行ない、室温で2時間放置後に判定した。細菌の slime 産生測定は、Tube 法, マイクロタイタープレート法にて行なった。また、同時に Adherence Value を常法に従って染色した後、ELISA Auto Reader (570 nm) で測定した。

臨床分離株87株中、赤血球凝集素産生株は46株 (53%) でいずれも非産生株に比べて高い adherence value を示した。赤血球に対する凝集活性はヒト赤血球に対して高く、ウシ赤血球では凝集活性は認められなかった。各抗生物質の段階希釈濃度において 1/2 MIC では有意に赤血球凝集素産生が抑制され、同時に adherence value も低下していた。一方、表層の hydrophobicity には有意な変化は認められなかった。

近年、表皮ブドウ球菌の Slime 産生と医療材料への定着との関連性が多く論じられているが、赤血球凝集素産生能も一つの病原因子と考えられる。従って、これらマクロライド系薬剤による赤血球凝集素産生抑制は、細菌感染の初期段階である宿主細胞定着にも有意な影響を与える事を示唆した。

## 178 マクロライド薬による緑膿菌線毛 (pili) 発現抑制

平井一弘・山崎 透・山上由理子  
藤井宏透・一宮朋来・時松一成  
河野 宏・永井寛之・後藤陽一郎  
田代隆良・那須 勝  
大分医科大学第2内科

目的: 緑膿菌性慢性気道感染症に対して Erythromycin (EM) の少量長期投与の有用性が示唆されている。しかし、その作用機序について全てが明らかにされているわけではない。我々は緑膿菌の付着因子のひとつとされる pili 的を絞り、緑膿菌性気道感染症の成立と難治化の抑制を明らかにするために、pili 産生・発現に対する抗菌薬の影響を調べ、この中でマクロライド薬、特に EM の sub-MIC 存在下における pili 発現が電子顕微鏡的に抑制されている事実をすでに報告した。今回は EM・Clarithromycin (CAM) の pili の緑膿菌膜の発現の抑制の作用機序について検討したので報告する。

方法: 段階希釈した EM および CAM 存在下で緑膿菌 PAO 2001 株 (pili+) を液体培地にて培養し、SDSpage にて泳動、pili 蛋白量を抗 pili ウサギ血清を用いてウエスタンブロット法にて、膜表面と細胞全体のそれぞれの pili 蛋白に分けて観察した。さらに pili 蛋白の合成の構造遺伝子が PilA gene に対する DNA probe を PCR 法にて合成し、pilA の mRNA 発現についてノーザンブロット法にて観察した。

結果・考察: 膜からでている pili 蛋白は薬剤濃度依存的に抑制を受け、菌全体の pili 蛋白も同様であった。このことから pili 蛋白の合成の阻害によって pili 発現が抑制されると考えられる。pilA の転写活性は EM では薬剤との関連は判全としなかったが、CAM では薬剤濃度依存の傾向がみられた。又他のアクセサリ gene の転写活性、蛋白合成等についても更に検討中である。

## 179 アジスロマイシンの各種細菌および *Legionella* に対する抗菌力

小出道夫・宮良高維・久手堅憲史  
普久原浩・草野展周・斎藤 厚  
琉球大学医学部第一内科

目的: 15 員環の azalide 系抗菌薬である Azithromycin (AZM) は、良好な細胞内移行度と長い半減期を有する。モルモットを用いた *Legionella* 実験肺炎に対する治療効果および体内動態は昨年の本学会西日本地方会に

おいて報告したので、今回は各種細菌および *Legionella* に対する抗菌力を検討した。

方法: 化学療法学会標準法に基づき、MIC 2000 システムを用いた微量液体希釈法で、各種細菌および *Legionella* 標準株および *Legionella* 臨床分離株に対する AZM の MIC 測定をおこない Roxithromycin (RXM), Clarithromycin (CAM), Erythromycin (EM) と比較した。細胞内増殖抑制試験は、モルモット肺胞マクロファージに *Legionella* を貪食させ RPMI-1640 培養液の上清中菌数を測定した。

結果および考察: *Legionella* 標準株 35 株に対する MIC<sub>50</sub> (μg/ml) は AZM: 0.125 EM: 0.5 CAM: 0.063 RXM: 0.125 *Legionella* 臨床分離株 23 株に対しては AZM: 0.063 EM: 0.125 CAM: 0.031 RXM: 0.063 であった。AZM の抗菌力は CAM よりやや劣ったが、RXM よりやや優れ、EM より優れていた。MSSA 21 菌株に対する MIC<sub>50</sub> (μg/ml) は AZM: 0.25 EM: 0.125 RXM: 0.25 CAM: 0.125 *S. milleri* group 23 菌株には AZM: 0.063 EM: 0.031 RXM: 0.016 CAM: 0.016, *M. catarrhalis* 19 菌株には AZM: 0.016 EM: 0.125 RXM: 0.063 CAM: 0.031 であり AZM あるいは他の 3 剤は良好な感受性を示した。また *H. influenzae*, *A. calcoaceticus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* に対しては AZM は他の 3 剤よりも MIC は低値であった。細胞内増殖抑制試験は、対照および EM 処理では上清中 *Legionella* 菌数は増殖したが、AZM 処理では長時間にわたり増殖を抑制し、これは高い細胞内移行度に起因すると思われる。

## 180 原発性肺癌に対する Clarithromycin (CAM) 長期投与の試み

—Biological response modifier としての CAM の可能性—

三笠桂<sup>1)</sup>・澤木政好<sup>1)</sup>・喜多英二<sup>2)</sup>  
浜田 薫<sup>1)</sup>・古西 満<sup>1)</sup>・前田光一<sup>1)</sup>  
寺本正治<sup>1)</sup>・竹内章治<sup>1)</sup>・福岡和也<sup>1)</sup>  
坂本正洋<sup>1)</sup>・辻本正之<sup>1)</sup>・森 啓<sup>1)</sup>  
国松幹和<sup>1)</sup>・樫葉周三<sup>2)</sup>・成田亘啓<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>奈良県立医科大学第二内科

<sup>2)</sup>同 細菌学教室

目的: 我々は慢性下気道感染症に対する Erythromycin (EM) 長期化学療法の有用性とその作用機序について検討してきた。その中で、EM・Clarithromycin (CAM) には Natural Killer 細胞活性や各種サイトカイン産生能を亢進させる Biological Response Modifier (BRM) としての作用があることを見出した。そこで、我々は

肺癌患者に CAM を長期投与しその生存期間に及ぼす影響を検討した。

対象と方法: 対象は当科に入院した手術不能と判断した原発性肺癌患者 50 例男性 43 例, 女性 7 例年齢 41~82 歳 (64.5±9.8)。方法は CDDP を中心とする化学療法に放射線治療を施行し, 退院後初回外来受診時に CAM 投与群 (400 mg/日) と非投与群を無作為に割り付け, 両群間の生存期間等につき検討した。生存率は Kaplan-Meier 法により, 2 群間の差の検定は, Generalized Wilcoxon 法, および Logrank 法を用いた。なお, 2 群間には年齢・性別・病期・組織型・前治療およびその奏効率に有意差は認めなかった。

結果: 小細胞癌では生存曲線に両群間に有意差はなかったが, 非小細胞癌では 50% 生存期間 (MST) が CAM 投与群 930 日, CAM 非投与群 299 日で CAM 投与群において有意に生存期間が延長した (P=0.003)。以上から CAM は肺癌患者の生存期間を延長させる BRM としての作用をもつ可能性が示唆された。

### 181 各種ニューキノロン剤に対する皮膚感染症由来黄色ブドウ球菌の感受性

池田政身・刈谷公美  
山本康生・小玉 肇  
高知医科大学皮膚科

目的: 皮膚感染症由来の黄色ブドウ球菌の各種ニューキノロン剤に対する感受性を検討する。

方法: 1991 年 1 月から 1993 年 12 月の間に当科外来にて皮膚細菌感染症から分離した黄色ブドウ球菌 148 株の各種ニューキノロン剤に対する MIC を化学療法学会標準法に準じて測定した。使用薬剤は NFLX, ENX, OFLX, CPF, LFLX, FLRX, SPFX, OPC 17116, NDFX (77 株)。

結果: MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub>, MIC<sub>90</sub> をそれぞれ各薬剤で見ると, NFLX: 1.56, 12.5, >100, ENX: 1.56, 12.5, >100, OFLX: 0.78, 3.13, 25, CPF: 0.78, 3.13, 100, LFLX: 1.56, 6.25, >100, FLRX: 0.78, 3.13, 50, SPFX: 0.2, 0.39, 6.25, OPC 17116: 0.2, 0.39, 25, NDFX: ≤0.05, 0.2, 0.78 (単位: μg/ml) と外用抗菌剤である NDFX が最も良く, 内服薬では SPFX, OPC 17116 次いで OFLX の順であった。疾患別で見ると顕著な違いが認められ, 深在性膿皮症の代表である癬, 癬腫症群では MIC 12.5 μg/ml 以上の耐性株が 28 株中各薬剤共 30~50% を占めていたのに対し, 浅在性膿皮症の代表である伝染性膿痂疹では 35 株中わずか 1 株であり, 二次感染群ではその中間であった。

考察: ここ 3 年間で耐性率の著明な増加は認められな

かったが, 高度耐性株が増加しており, 癬, 癬腫症群における耐性化がより進んでいるためと考えられた。

### 182 MRSA 感染により慢性膿皮症となった術後感染症例

神崎寛子・秋山尚範・阿部能子  
鳥越利加子・荒田次郎  
岡山大学皮膚科

症例: 28 歳, 女性。平成 5 年 9 月 1 日初診。

現病歴: 平成 5 年 5 月 18 日, 近医にて腋臭症に対し切除術 (両側) を受けた。6 月 8 日右腋窩に滲出液を認めため再受診し抗菌剤 (OFLX, FMOX, AMPC) を投与された。発赤・腫脹・排膿の再燃を繰り返すため, 細菌培養を施行したところ MRSA が検出された。VCM を投与されたが MRSA が陰性化しないため当科を紹介された。

経過: AMPC/CVA, FOM 併用投与したが MRSA が存続するため抗菌剤の投与を中止した。一時的には炎症所見が消失するが, 再度排膿が認められたため病変部の切除を目的に 10 月 1 日当科に入院した。入院中の細菌培養では両側腋窩より MRSA, *P. aeruginosa* あるいは両者が検出された。皮下瘻孔を含め両側有毛部を摘出し, 術創は開放創とした。走査電顕にて摘出瘻孔内腔に球菌と桿菌の混在する biofilm と思われる像を認めた。MRSA を除菌する目的にて術後 (11 月 12 日~11 月 16 日) VCM を投与したところ, 投与終了時には MRSA は検出されていないが, 6 日後には再び MRSA 陽性となった。

考察: 慢性膿皮症では瘻孔内に biofilm が形成されており, 抗菌剤が有効に作用しないために感染を繰り返す可能性が示唆された。biofilm 内の MRSA には VCM も有効とは言えず, biofilm 内の MRSA が新しい感染の focus となり得るものと考えた。

### 183 アトピー性皮膚炎合併の有無による伝染性膿痂疹の臨床的検討

秋山尚範・鳥越利加子・阿部能子  
下江敬生・神崎寛子・荒田次郎  
岡山大学皮膚科

目的: アトピー性皮膚炎 (AD) の湿疹病変部では *S. aureus* が高率に分離される。AD に発生した伝染性膿痂疹について検討するため以下の研究を行った。

方法: 伝染性膿痂疹 122 例の右鼻腔前庭 (鼻), 右外耳道入口部 (耳), 皮疹部を初診時, 可能な例は治療後に

ブドウ球菌培地に培養した。AD合併の有無により検討した。

結果・考察: 伝染性膿痂疹の皮疹部のコアグラゼ型(コ型)はAD(+)でV型9/33例(27%), I型9/33例(27%), AD(-)でV型38/89例(43%), I型19/89例(21%)でありAD(+), (-)ともV・I型が多い。ADの湿疹病変部のコ型はVII・III型が多いため、ADに発生した伝染性膿痂疹は湿疹病変部の *S. aureus* が原因ではなく、別に接種された伝染性膿痂疹を発生しうる *S. aureus* が原因と考えられる。伝染性膿痂疹の皮疹と鼻のコ型の一致率はAD(+)で17/33例(52%), AD(-)で30/89例(34%)であった。皮疹と耳の一致率はAD(+)で13/33例(39%), AD(-)で8/89例(9%)であった。伝染性膿痂疹におけるMRSAの分離率はAD(+), (-)とも低率である。治療5~7日目(治療終了時)に鼻・耳・皮疹部のいずれか一ヶ所以上に *S. aureus* が残存する割合はAD(+)で7/10例(70%), AD(-)で15/37例(41%)であった。しかし、治療終了時の菌残存率の多さから見れば再発例は少なかった。治療後外来症例でも皮疹部、鼻でMRSAに菌交代する症例が見られた。皮疹部の *S. aureus* が鼻へ波及し再感染源となりうる症例が存在する可能性が示唆された。

#### 184 アトピー性皮膚炎における *S. aureus* 存在意義および抗菌薬療法について

秋山尚範・鳥越利加子・阿部能子  
下江敬生・神崎寛子・荒田次郎  
岡山大学皮膚科

目的: アトピー性皮膚炎(AD)の湿疹病変部の *S. aureus* を定量的に検出し、その存在意義・抗菌薬療法について検討した。

方法: ADの入院患者の同一皮膚病変部を各種治療(抗菌薬内服, ステロイド内服・外用, 非ステロイド剤外用)の前後に scrub 法で培養した。皮膚病変部の重症度(Severity score)と *S. aureus* の菌数変動を検討した。

結果・考察: ADの湿疹病変における *S. aureus* 存在の意義は、*S. aureus* が  $10^7$  cfu/cm<sup>2</sup> < の菌数の症例が二次感染である。  $10^6 \sim 10^7$  cfu/cm<sup>2</sup> の菌数の症例では *S. aureus* の存在は感染症ではなく colonization であるが皮疹の増悪因子になっているものと考えられる。  $10^6$  cfu/cm<sup>2</sup> > の症例では *S. aureus* の存在が皮疹の増悪因子になっている可能性は少ない。ADに対する抗菌薬療法の絶対的適応は臨床的に膿または膿性浸出液を付し感染症の所見を認める症例すなわち湿疹病変部で *S.*

*aureus* を  $10^7$  cfu/cm<sup>2</sup> < 検出する症例に限られる。  $10^6 \sim 10^7$  cfu/cm<sup>2</sup> の菌数の症例は抗菌薬療法の絶対的適応ではない。しかし、これらの菌数の症例でも皮膚病変部が湿潤している場合は抗菌薬療法の適応となる。抗菌薬療法後、皮疹部は容易にMRSAなど投与抗菌薬に対する耐性菌に菌交代する。抗菌薬を投与する場合には耐性菌への菌交代現象に注意し必要最小限の投与期間にする必要がある。

#### 185 皮膚科領域における抗菌薬効果判定基準

荒田次郎  
岡山大学皮膚科

朝田康夫・石橋康正・川島 真  
高橋 久・富澤尊儀・中嶋 弘  
原田昭太郎・堀 嘉昭・渡辺晋一  
荒田次郎  
皮膚科領域臨床効果判定基準検討委員会

目的: 皮膚科領域の細菌感染症に対する抗菌薬の臨床効果の判定基準を作成する。

方法: 検討委員会を組織した。過去に検討された薬剤につき、治療中の評価対象となった症状の推移を検討し、薬剤の評価に適した症状、評価日を設定した。また、評価項目によっては評価方法を変えた。穿刺排膿、切開について評価に対する影響を検討し、その取り扱いを評価基準に取り入れた。疾患によっては発疹の新生を評価対象とした。疾患群別では、二次感染はその深さ、性状により細別して扱うこととした。

結果: 疾患群: 第I群「表在性皮膚感染症」(a)毛包・汗器官感染症: 急性表在性毛包炎, 化膿性汗孔周囲炎, (b)びまん性表在性感染症: 伝染性膿痂疹, 尋常性膿瘡, 浅在性二次感染(表在性II度及びそれより浅い熱傷の二次感染を含む); 第II群「深在性皮膚感染症」(a)毛包・汗器官・爪周囲感染症: せつ, せつ腫症, 癰, 尋常性毛瘡, 急性化膿性爪周囲炎, ひょう疽, (b)びまん性深在性感染症: リンパ管炎, 丹毒, 蜂窩織炎(蜂巣炎), ブドウ球菌性熱傷様症候群, 深在性二次感染(潰瘍の二次感染は除く); 第III群「慢性膿皮症」; 第IV群「潰瘍の二次感染」下腿潰瘍, 褥瘡, 深在性II度及びそれより深い熱傷の二次感染。全ての群で評価のための治療日数は7日とし、4日目と7日目を観察日とした。臨床効果は、著効(4日後に全項目消失, または4日後に60%以上の項目が2段階以上軽快し7日後にさらに軽快傾向がすすんだもの), 有効(7日後に60%以上の項目が2段階以上改善したもの), やや有効(7日後の改善傾向が前記に満たない場合), 無効(①7日後不変または増悪, ②発疹が新生, ③改善傾向がなく外科的処置のやむなきに至った

場合)と判定することとした。

考察:これにより従来よりも客観的に皮膚科領域の抗菌薬の評価が可能になった。

## 186 マウス intubation モデルを用いた緑膿菌慢性気道感染モデルの治療についての検討

朝野和典・柳原克紀・山本善裕  
大坪孝和・橋本敦郎・賀来満夫  
古賀宏延・河野 茂・原 耕平  
長崎大学医学部第2内科

目的:緑膿菌による慢性気道感染症は、今日 biofilm disease として捉えられている。気道に定着した緑膿菌はグライコカリックスを産生し、これと生体内物質が結合して biofilm を形成し、抗生物質や宿主感染防御機構から逃避すると考えられてる。

私たちは、緑膿菌慢性気道感染モデルを新たに考案し、*in vivo* における biofilm disease の解析を行ったので報告した。

材料と方法: ddY 系、雄、8 週令、SPF マウスを用い、菌株として喀痰より分離された臨床分離ムコイド型緑膿菌 NUS 10 株を用いた。

感染モデルの作成は、長さ 3 mm に切断したプラスチックチューブを、充分麻酔したマウスに、経口的に挿管し、このとき同時に菌液を接種する場合と、予めプラスチックチューブに菌を定着させておく場合との二つの方法で行った。

結果: 予め菌をチューブに付着させた場合の肺、BAL 液からの緑膿菌の分離菌数の推移は数週間にわたって、 $10^{4-6}$ CFU の菌が持続的に分離された。菌接種 30 日目の病理学的な検討では、拡張した気管支とその周囲への炎症細胞の浸潤、気管支上皮の肥厚も認められ慢性気管支炎の病理学的成立が確認された。

マクロライド系抗生物質を用いた治療実験では、biofilm 形成の初期および慢性期のいずれの段階でもエリスロマイシンの点鼻吸入が有効であった。クラリスロマイシンを用いた経口治療実験によっても用量依存性に菌数の低下が認められた。以上より本実験系が慢性気道感染症の病態解明に有用であることが示唆された。

## 187 *Streptococcus pneumoniae* によるマウス鼻腔内定着モデル

飯沢祐史・北本直美  
廣江克彦・中尾雅文  
武田薬品・創薬第三研究所

目的: *Streptococcus pneumoniae* 肺炎は上部気道付着菌が肺に下降して発症すると言われているが、その過程については不明な点が多い。今回我々は *S. pneumoniae* がマウス鼻腔内のみ定着したモデルを作製し、肺炎の自然発症の可能性を調べると共に、抗菌薬による鼻腔定着菌の除去法について検討した。

方法: *S. pneumoniae* NNP-4 を CBA/J マウスに約  $10^4$ CFU/肺となるように噴霧した。感染 1 時間後に抗生物質を投与し、4 週後までの肺、気管および鼻腔洗浄液中の生菌数推移を調べた。また感染 3 日以降に様々なスケジュールで cefozopran (CZOP) を投与し、鼻腔定着菌数に及ぼす影響を調べた。

結果: *S. pneumoniae* NNP-4 を噴霧すると、肺および気管内生菌数推移に無関係に鼻腔内で  $10^3 \sim 10^6$ CFU の菌が維持された。さらに感染 1 時間後に ampicillin の 200 mg/kg を皮下投与すると、翌日には肺および気管から感染菌が排除されたが、鼻腔内生菌数は影響を受けず、以後鼻腔にのみ菌が定着した状態が続いた。この鼻腔定着マウスを長期間観察すると、感染 3 週以降の一部のマウスで肺に感染菌が出現した。鼻腔定着マウスに CZOP を朝、夕それぞれ単回投与しても鼻腔内菌数は若干減少する程度であったが、頻回投与を行うと鼻腔から感染菌が排除された。

考察: マウスの鼻腔に定着した *S. pneumoniae* によって肺炎が自然発症する可能性が示された。また抗菌薬によって鼻腔定着菌を排除するには薬剤が体内で持続することが必要であることが示された。*S. pneumoniae* による鼻腔定着モデルは、鼻腔定着菌による肺炎発症機序の解析および鼻腔定着菌の除去法の検討に有用と思われる。

188 ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* によるマウス呼吸器感染に対する FK 037 の治療効果

—*In vivo* pharmacokinetic model を用いた臨床効果の推定—

波多野和男・若井芳美・渡辺裕二  
藤沢薬品開発第一研究所・化療

目的: 近年臨床におけるペニシリン耐性 *S. pneumoniae* の分離頻度は増加傾向にある。これらの菌に対してはペニシリン系の抗生物質はもちろん経口セファロスポリン剤に対しても耐性を示す。一方、現在開発中の FK 037 はペニシリン感性のみならずペニシリン耐性 *S. pneumoniae* に対しても優れた *in vitro* 抗菌力を示した。そこで、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* によるマウス呼吸器感染に対して、FK 037 をヒトに投与した時の血中濃度をマウスに再現した *in vivo* pharmacokinetic model を用いて、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* 呼吸器感染に対する FK 037 の臨床効果を予測した。

方法: ICR 系マウスにペニシリン感性 *S. pneumoniae* 13096 およびペニシリン耐性 *S. pneumoniae* 12012 を経鼻的に接種し呼吸器感染を惹起した。感染 16 時間後より FK 037 を *in vivo* pharmacokinetic model によってヒトの 1 日 1 回投与を再現し、肺内残存生菌数を測定して治療効果を検討した。

結果: FK 037 はペニシリン感性の 13096 株による呼吸器感染に対して 0.5 g ヒト相当量の治療で優れた治療効果を示し、治療開始時の肺内生菌数を  $\log 3.48$  減少 (99.9% 殺菌) させることができた。一方、ペニシリン耐性の 12012 株による呼吸器感染に対しても FK 037 は 0.5 g ヒト相当量の治療で優れた治療効果を示し、治療開始時の肺内生菌数を  $\log 2.15$  減少 (99.3% 殺菌) させることができた。これは imipenem の 0.5 g 相当量治療と同等の治療効果であった。従って、FK 037 はペニシリン感性 *S. pneumoniae* と同様、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* 感染に対しても臨床で優れた治療効果を発揮するものと期待される。

189 *Chlamydia pneumoniae* によるマウス呼吸器感染モデルの作成と Sparfloxacin の感染防御効果

中田勝久<sup>1)</sup>・岡崎欣正<sup>2)</sup>

服部宏昭<sup>1)</sup>・中村信一<sup>1)</sup>

大日本製薬 生物科学研<sup>1)</sup>, 同 開発研<sup>2)</sup>

目的: 呼吸器感染症由来の *C. pneumoniae* IOL 株による呼吸器感染モデルを白血球減少マウスで作成し、そのモデルを用いて SPFX を含む抗クラミジア剤の感染防御効果について検討した。

方法: 動物は 6 週齢、体重 21~23 g の MCH-ICR 雌マウスを用いた。白血球減少マウスは cyclophosphamide (CPA: 300 mg/kg, ip, 感染 3 日前) 処理により作成した。白血球減少および健常マウスに *C. pneumoniae* IOL 株をそれぞれ点鼻接種し、感染が成立するか否かを肺の病理所見と死亡率で調べた。感染防御実験は *C. pneumoniae* IOL 株を  $1 \times 10^5$  IFU/mouse ( $56 \times LD_{50}$ ) 白血球減少マウスに点鼻接種し、感染を惹起させ、薬剤は菌接種日より 1 日 2 回 3 日間、経口投与し、21 日目の生存マウス数により ED<sub>50</sub> を求め、薬効を判定した。

結果および考察: *C. pneumoniae* IOL 株を  $56 \times LD_{50}$  接種した白血球減少マウスは接種翌日より肺 consolidation が進展し、感染 4 日目より死亡例が認められ、13 日目には全例死亡した。健常マウスでは感染 2 日目より体重減少および一般症状の悪化が認められたが、死亡例は認められず、明らかな自然治癒傾向を示した。本株による感染防御実験では SPFX は 0.97 mg/kg (MIC: 0.031  $\mu$ g/ml) の ED<sub>50</sub> を示した。対照薬として用いた AM-1177, MINO, TFLX, OPC-17116, CAM および OFLX の ED<sub>50</sub> はそれぞれ 1.77 (MIC: 0.125  $\mu$ g/ml), 2.22 (0.031), 3.47 (0.125), 4.44 (0.063), 4.66 (0.031) および 16.6 mg/kg (0.5) であった。今回、作成した *C. pneumoniae* による呼吸器感染モデルは人のクラミジア性肺炎で見られるのと同様の病像を示し、薬効評価系として十分応用可能であると考えられた。従来からクラミジアの感染症の治療薬として TC 系や ML 系薬剤が主に用いられてきたが、ニューキノロン剤の中にも SPFX のように CAM や MINO を凌ぐものが見出されたことから、臨床での種々のクラミジア性呼吸器感染症の治療薬として SPFX は重要な位置を占める可能性が示唆された。

## 190 実験的カリニ肺炎に対する抗真菌剤ペナノマイシン (ME 1451) の効果

小室圭子<sup>1)</sup>・安岡 彰<sup>1)</sup>・清水博之<sup>1)</sup>  
北田一博<sup>2)</sup>・岡 慎一<sup>1)</sup>・柴原聖至<sup>3)</sup>  
竹内富雄<sup>4)</sup>・近藤信一<sup>4)</sup>・木村 哲<sup>1)</sup>  
島田 馨<sup>1)</sup>

東京大学医科学研究所感染症研究部<sup>1)</sup>  
同 癌体質学研究部<sup>2)</sup>  
明治製薬<sup>3)</sup>  
微生物科学研究所<sup>4)</sup>

目的: *P. carinii* 細胞壁の最外層は、真菌と同様mannanに富んでいる。真菌のmannanに結合して抗菌活性を発揮する新しい抗真菌剤ペナノマイシンA (BNM-A) の、*P. carinii* に対する活性の有無を、マウスを用いた感染実験により検討した。

方法: カリニ肺炎マウスはBALB/c-nu/nu Slc 雌のマウスを用い、既感染マウスと同居させることにより、経気道的に発症させた。同居開始17週後から薬剤の投与を開始した。各群10匹を用い、BNM-Aの10, 5, 2.5および1 mg/kgの4群と対照薬として、ST合剤の100/20 mg/kg, pentamidineの4 mg/kgとcontrolの7群を設定し、腹腔内投与を21日間施行した。投与前後の体重変化、生存率、肺切片での囊子数で効果を判定した。

結果および考察: 生存率ではBNM-Aおよび対照薬ともに80~100%でcontrol群に比較して、いずれの薬剤投与量においても延命傾向が認められた。体重変化では対照薬のPentamidineとBNM-Aの10および5 mg/kg投与群とは同様の体重推移を示し、体重の改善効果が認められた。囊子数はcontrol群の77.5個に対しBNM-Aの10 mg/kg投与群は12.2個、5 mg/kg投与群は31個、2.5 mg/kg投与群は50個、1 mg/kg投与群は54個、対照薬のST合剤投与群は8.6個、Pentamidine投与群は8.9個であった。BNM-Aの10および5 mg/kg投与群、ST合剤およびPentamidine投与群はcontrol群と比較して有意に囊子数を抑制した。抗真菌剤ペナノマイシンAの治療効果の認められたこの投与量は、他の動物(ラット、犬、サル)に対する安全性も確認されている。以上よりペナノマイシンAは、今後ヒトへの臨床応用が期待されるとともに、新しい機序の抗カリニ薬開発のリードコンパウンドとして注目される物質であると思われます。

191 抗菌薬誘発endotoxin (LPS) 血症の *in vivo* モデルにおける検討 (2)

宮良高維・伊志嶺朝彦  
普久原浩・斎藤 厚  
琉球大学医学部第一内科

目的: グラム陰性桿菌に対する抗菌薬治療に際して、PBP2に親和性が高いcarbapenem (cp) 系抗菌薬はPBP3により親和性の高い抗菌薬の様に、静菌濃度における菌体の伸長化を来さない。またこの際にLPSの遊離量が比較的少ないという *in vitro* での観察結果から、LPS放出量が少ない薬剤と結論づけられた報告がこれまでなされてきた。しかし、私達は *in vitro* の系においても条件によりcp系抗菌薬のLPS遊離量が高くなることを示し、さらにマウスの敗血症モデルで、IPMとCAZによる治療後早期にIPM治療群で高いLPS血症を呈することを示した。今回はこの抗菌薬治療に起因した高LPS血症の生体に与える影響を末血のTNF値の点からも検討した。

方法: (1) cyclophosphamide (CY) で好中球を減少させたマウスに緑膿菌(臨床分離株)を腹腔内に注射。(2) 1時間後に最終濃度が1/2 MICとなるように抗菌薬を腹腔内に注射、さらに3時間後に4 MICとなるようにそれぞれの抗菌薬を腹腔内に注射した。(3) 経時的に末血生菌数、LPS値、TNF値を測定した。

結果: CAZと比較してIPMでの治療後早期に末血のLPSが高値を示した。末血の生菌数はCAZが多い傾向があり、また末血のTNF値変化は、感染直後に軽度の上昇をみた後は末血の生菌数に平行した上昇を認めた。

考察: IPMは、CAZと比較してinoculum effectを受け難い特性を持つため、CAZと比較して治療後に殺菌が急速に殺菌が進行し、生体のLPSのscavenging speedを越えるLPS遊離速度の上昇が生じると考えられた。またLPS血症が既に存在する場合、その後の抗菌薬治療で生じた高LPS血症に対するTNFの反応性はその産生細胞の感受性低下により、低くなることが示唆された。

## 192 実験的腎盂腎炎における接着分子の関与の検討

横尾彰文・広瀬崇興  
松川雅則・熊本悦明  
札幌医科大学医学部泌尿器科

目的: 近年、感染局所の細胞浸潤を調節する機構とし

て、細胞間接着分子が注目されている。我々は昨年の本学会で腎盂腎炎局所における接着分子のうち免疫担当細胞と血管内皮細胞との強固な付着に關与するとされる Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) を検討し、感染早期における好中球およびマクロファージの浸潤は主に ICAM-1 により調節されていることを報告した。今回は ICAM-1 を介した血管内皮細胞との付着よりもさらに早期の段階である血管内皮細胞上での rolling に關与するとされる接着分子 Leukocyte adhesion molecule-1 (LAM-1) を検討したので報告する。

方法: ①急性炎症での LAM-1 と ICAM-1 の役割の検討として、マウスの腹腔内に casein を投与し、腹腔内に浸潤した好中球に対する抗 LAM-1 抗体と抗 ICAM-1 抗体の影響を検討した。各抗体は casein 投与 2 時間前に 2 mg/kg を投与し、4 および 24 時間後に腹腔内浸潤好中球数をカウントした。②腎盂腎炎局所における検討として、マウスに実験的上行性腎盂腎炎を発症させ、感染前、感染発症 1, 2, 4, 6, 12 時間後、1, 3, 7 日後に腎を摘出し、各免疫担当細胞の浸潤を観察した。LAM-1, ICAM-1 の作用を確認するために感染 2 時間前、感染 3 日後に抗 LAM-1 抗体、抗 ICAM-1 抗体を投与し、各々抗 LAM-1 群、抗 ICAM-1 群として、control 群と比較検討した。

結果と考察: ①casein 投与 4 時間後では抗 LAM-1 抗体、抗 ICAM-1 抗体投与により、腹腔内の好中球浸潤は共に有意に低下したが、24 時間後では抗 LAM-1 抗体投与でのみ浸潤の回復を認めた。従って、LAM-1 は感染 24 時間以内の好中球浸潤に關与すると予想された。②control 群に比し、抗 ICAM-1 群では感染 4~6 時間後より 3 日後までの好中球、マクロファージの浸潤が低下したが、抗 LAM-1 群では感染直後から感染 4~6 時間後までの浸潤は低下したが、以降の浸潤は回復し、LAM-1 は ICAM-1 よりも早期の細胞浸潤に關与していることが確認された。

### 193 マウス反復性慢性尿路感染症モデルにおける局所免疫応答の検討

松川雅則・熊本悦明・広瀬崇興  
札幌医科大学泌尿器科

目的: 今まで我々はマウス急性単純性尿路感染症モデルにおける免疫関連細胞の浸潤経過について報告してきた。しかし臨床的には尿路感染症は慢性化することもあり、慢性感染症局所の免疫応答の検討が必要と考えられる。そこで、慢性感染症モデルを作成し免疫関連細胞の浸潤経過を検討した。

方法: BALB/c 系雌マウス膀胱に  $5 \times 10^6$  CFU/ml に

調製した大腸菌 (O6) 菌液 0.25 ml を経尿道的に注入後、尿培養検査を施行し、陰性となったものには反復して菌液を膀胱内注入することにより慢性持続性尿路感染症モデルを作成した。注入前及び注入後、1, 3, 7, 14, 30, 300 日後に膀胱と腎を摘出した。摘出物の凍結切片を作成し、各種免疫関連細胞すなわち T 細胞 (CD3 陽性細胞, CD4 と CD8 サブセット,  $\gamma\delta$ T 細胞), B 細胞 (B220/Ly5 陽性細胞, IgA, M, G 陽性 B 細胞), マクロファージ (Mac-1 陽性細胞), 抗原提示細胞として Ia 抗原陽性細胞の免疫組織化学的染色を行い、浸潤経過を検討した。

結果と考察: 感染前の免疫関連細胞の分布; 膀胱では、CD3 陽性細胞, CD4 と CD8 サブセット,  $\gamma\delta$ T 細胞と IgA 陽性 B 細胞, マクロファージが分布し、腎では  $\gamma\delta$ T 細胞と IgA 陽性 B 細胞は認めなかったが、その他の細胞は認められた。感染後の免疫関連細胞の浸潤経過; 膀胱では、感染後早期より全ての免疫関連細胞が浸潤増加するが、感染が長期化するに従い、B 細胞以外の浸潤程度は徐々に低下した。腎では、腎瘢痕を中心に T 細胞, 抗原提示細胞が持続して浸潤していた。感染症が長期化した場合、管腔臓器である膀胱と、実質臓器である腎とでは、それぞれ免疫応答が異なることが考えられた。

### 194 精巣上体炎におけるサイトカインの発現

—ラット実験モデルを用いた感染局所での検討—

田中一志・藤澤正人・長久裕史  
今井敏夫・宮崎茂典・松井隆  
吉村光司・荒川創一・守殿貞夫  
神戸大学泌尿器科

目的: 炎症性サイトカインの生殖器官所感染における関与を検討する目的で、ラット精巣上体炎モデルを用い局所におけるサイトカインの発現について検討した。

方法: Wistar 系 8 週齢雄ラットを用い、大腸菌の菌液 0.1 ml ( $10^9$ /ml) を精管より逆行性に精巣上体に注入し精巣上体炎を作製した。感染前、感染 6, 12, 24, 48, 72 時間後に精巣上体を摘出し、RNA の抽出および組織学的変化の検索を行なった。抽出した RNA は、Northern blot analysis にて IL-6 の mRNA を測定し、PT-PCR 法にて IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  の mRNA の発現を測定した。

結果と考察: Northern blot analysis で IL-6 の mRNA は、感染前には認められなかったが、感染後 6 時間後をピークとして発現し、以後時間の経過と共に減少した。また RT-PCR により感染局所での IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  の発現が認められた。病理組織学的には、6 時

間後には、炎症細胞の浸出を認めなかったが、24時間後より軽度の炎症像が出現し、以後増強し、72時間後には精巣上体管内および上皮組織内に高度の炎症細胞の浸出を認めた。すなわち、1) ラット精巣上体炎モデルがヒトと同様の組織学的変化をきたし、2) 炎症細胞の浸潤より前にIL-6 mRNAの発現のピークをみとめ、精巣上体局所細胞でIL-6 mRNAが発現し、3) 精巣上体局所においてもサイトカインネットワークが関与し、4) サイトカイン産生細胞としては感染局所細胞が重要な役割を果たしていることが示された。

#### 195 ラット子宮内膜炎モデルにおけるCefclidinの治療効果

三嶋廣繁・川添香子・和泉孝治  
伊藤邦彦・八谷 滋・佐藤 勝  
玉舎輝彦  
岐阜大学医学部産科婦人科  
エーザイ東京研究所\*

目的: 産婦人科領域細菌感染症の中で子宮内膜炎の占める割合は大きい。また、実験的子宮内膜炎モデルを用いた抗菌剤の治療効果に関する検討はない。我々は、新たにラット子宮内膜炎モデルを作成し、Cefclidin (CFCL) による治療効果について検討した。

方法: S.D. 系雌ラットの子宮内に、経腹的手術により、異物(子宮内避妊器具の一部)を挿入し、同時に、*Escherichia coli* を接種し感染を惹起させた。術後、24時間後からCFCLおよびCefotaxime (CTX) を20 mg/kg、3日間静注投与し、子宮体部、付属器、子宮体部洗浄液中の生菌数について検討した。また、CFCLおよびCTXの雌ラット性器組織移行についても検討した。

結果: 抗菌剤による治療群では、無治療群に比してすべての組織で、生菌数が減少しており各抗菌剤の治療効果が反映されていた。治療効果では、CFCLは、CTXより優れた結果を示した。また、CFCLは、優れた性器組織移行性を示した。

考察: 新たに作成したラット子宮内膜炎モデルは、産婦人科領域感染症の治療効果を検討する上で有用なモデルであると考えられる。

また、ラット動物実験および薬剤の組織移行性の検討の結果から、CFCLは、子宮内膜炎に対して有意義な抗菌剤であることが期待される。

#### 196 L-627の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討

馬場駿吉  
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

市川銀一郎  
順天堂大学医学部耳鼻咽喉科

松永 亨  
大阪大学医学部耳鼻咽喉科

大山 勝  
鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科  
(研究参加施設 19 施設)

目的: 新規開発の注射用カルバペネム系抗生物質であるL-627を耳鼻咽喉科領域感染症に使用し基礎的・臨床的検討を行った。

方法: ①組織移行; 25例に対してL-627 300 mgまたは600 mgを30~60分で点滴静注し、52~140分後に中耳粘膜、上顎洞粘膜または口蓋扁桃の組織内濃度および血漿(血清)中濃度を測定し、組織移行性を検討した。②臨床的検討; 耳鼻咽喉科領域感染症患者134例に対して本剤150~600 mgを1日1~2回、30~60分かけて点滴静注した。

結果: ①組織移行; 本剤投与後約1時間および2時間の平均濃度は、中耳粘膜が1.05  $\mu\text{g/g}$  および0.57  $\mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜が1.57  $\mu\text{g/g}$  および0.51  $\mu\text{g/g}$ 、口蓋扁桃が1.29  $\mu\text{g/g}$  および0.29  $\mu\text{g/g}$  であった。②臨床的検討; 耳鼻咽喉科領域感染症患者134例のうち、不完全症例7例を除く127例について臨床効果が検討された。症例の内訳は中耳炎39例、副鼻腔炎23例、扁桃炎・扁桃周囲膿瘍53例、咽喉頭炎6例、その他6例であった。臨床効果は中耳炎69.2%、副鼻腔炎91.3%、扁桃炎・扁桃周囲膿瘍83.0%などであり、全体で81.9%であった。細菌学的効果はグラム陽性菌87.2%、グラム陰性菌91.3%、嫌気性菌83.3%、複数菌感染78.3%で、全体では85.7%であった。副作用は3例(2.3%)、臨床検査値異常は5例(4.7%)に認められた。

結論: 以上の結果より、L-627は耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

## 197 耳鼻咽喉科領域における Tazobactam/Piperacillin の薬効評価

全国 36 施設共同研究: 世話人

馬場駿吉<sup>1)</sup>・市川銀一郎<sup>2)</sup>・三宅浩郷<sup>3)</sup>  
松永 亨<sup>4)</sup>・原田康夫<sup>5)</sup>・茂木五郎<sup>6)</sup>  
大山 勝<sup>7)</sup>

名古屋市立大学医学部<sup>1)</sup>  
順天堂大学医学部<sup>2)</sup>  
東海大学医学部<sup>3)</sup>  
大阪大学医学部<sup>4)</sup>  
広島大学医学部<sup>5)</sup>  
大分医科大学<sup>6)</sup>  
鹿児島大学医学部<sup>7)</sup>

目的: 新規  $\beta$ -lactamase 阻害剤配合の注射用抗生物質である Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC) における耳鼻咽喉科領域での有効性, 安全性及び有用性を検討した。

方法: 対象疾患は中耳炎, 副鼻腔炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍) とし, 原則として投与量は 1 日 2.5~5.0 g を 2 回に分けて点滴静注又は静脈内投与し, 投与期間は 7 日間とした。

結果: 総症例 159 例について除外 20 例を除いた 139 例で臨床効果を判定した。有効率は, 中耳炎 75.0% (27/36), 副鼻腔炎 90.6% (29/32), 扁桃炎 90.9% (30/33), 扁桃周囲炎・扁桃周囲膿瘍 92.1% (35/38), 全体で 87.1% (121/139) であった。細菌学的効果は単独菌感染のグラム陽性菌で 95.2% (60/63), グラム陰性菌で 86.7% (13/15), 嫌気性菌で 100% (9/9), 複数菌感染で 94.4% (34/36) で全体で 94.3% (116/123) であった。 $\beta$ -lactamase 産生株の消失率は 91.2% (52/57) であった。検出菌株の MIC を対照薬と比較すると MIC<sub>90</sub> (10<sup>8</sup>CFU/ml) において  $\beta$ -lactamase 産生株で TAZ/PIPC 6.25  $\mu$ g/ml, PIPC 50  $\mu$ g/ml, CTM >100  $\mu$ g/ml, CAZ 12.5  $\mu$ g/ml, SBT/CPZ 6.25  $\mu$ g/ml であった。副作用は 7 例 (4.5%, 7/156) に認められたが重篤なものは認められなかった。臨床検査値異常は 13 例 (9.8%, 13/137) に認められ, 主なものは GOT, GPT の上昇であった。

結果: 以上の成績より本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられた。

198 菌性感染症から分離した *Prevotella intermedia* の  $\beta$ -lactam 剤感受性と  $\beta$ -lactamase 活性

木下 智・松本和浩・尾上孝利<sup>1)</sup>  
大宮真紀<sup>2)</sup>・杉原圭子<sup>2)</sup>・村田雄一  
佐川寛典<sup>1)</sup>・白数力也

大阪歯科大学口腔外科学第 1 講座  
同 細菌学講座<sup>1)</sup>  
同 臨床歯科学研究所<sup>2)</sup>

菌性感染症は口腔常在菌による内因感染症で, 一般に弱毒菌による感染であるとされている。同感染症からは種々の口腔常在菌が検出されるが, その中でも *Prevotella intermedia* (以下 *P. intermedia* と略す) は閉鎖性膿瘍や蜂窩織炎などからの分離頻度が高く, また,  $\beta$ -lactamase 産生菌も多い。これらの事実は, 本感染症の発症と進展に重要な役割を持っていることを示唆している。しかし, 本菌の  $\beta$ -lactam 剤耐性機構については十分に論じられていない。そこで本研究では閉鎖性膿瘍 3 症例より分離した *P. intermedia* を用いて  $\beta$ -lactamase 活性と最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を測定し  $\beta$ -lactam 剤耐性に果たす  $\beta$ -lactamase の役割を症例ごとに検討した。

根管起因の閉鎖性膿瘍を持つ患者の内容液より分離した細菌のうち生化学的性状と DNA-DNA ハイブリダイゼーション法の結果を用いて *P. intermedia* と同定した株を供試菌株 (症例 A: 52 株, B: 35 株, C: 82 株) として用いた。

$\beta$ -lactamase 産生性はニトロセフィン法で,  $\beta$ -lactamase 活性はマイクロロード法で, MIC は日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法でそれぞれ測定した。

*P. intermedia* の  $\beta$ -lactamase 活性は各症例により異なり, 基質 ABPC の分解活性よりも基質 CEZ の分解活性が高かった。基質 CEZ のみを分解する株および基質 ABPC と基質 CEZ をともに分解する株が多数をしめていた。

ABPC および CCL の MIC と  $\beta$ -lactamase 活性の関係を検討した結果, MIC が大きい株の多くは  $\beta$ -lactamase 活性も高かったことから,  $\beta$ -lactam 剤耐性機構にはこの酵素が深く関与しているものと考えられる。

## 199 Oral streptococci に対する $\beta$ -ラクタム剤とアミノ配糖体併用における基礎的・臨床的検討

金子明寛・森鼻健史  
山崎純子・佐々木次郎  
東海大学医学部口腔外科

小林寅吉

三菱油化ビーシーエル・化学療法室

目的: 下顎骨骨髓炎症例では oral streptococci でトレラント株も認められ治療に苦慮することがある。臨床的に下顎骨骨髓炎症例で, oral streptococci をターゲットとして  $\beta$ -ラクタム剤とアミノ配糖体併用療法を行い有用であった。殺菌力などの基礎的検討も行ったのであわせて報告する。

方法: [臨床的検討] 骨髄炎症例に対して ampicillin (ABPC) 4g/day, gentamicin (GM) 80 mg/day の併用療法を行った。[基礎的検討] 菌株は臨床由来 *S. sanguis* と *S. anginosus* を用い, 薬剤は, ampicillin (ABPC), imipenem (IPM), gentamicin (GM), amikacin (AMK) を用いて以下の検討を行った。

①抗菌剤含有条件での MIC の検討: ABPC および IPM 1/8 MIC を含む B.H.I broth を用いて, GM および AMK の MIC を測定した。②抗菌剤含有条件での殺菌力の検討: ABPC および IPM 1/8 MIC を含む B.H.I broth を用いて, GM および AMK を 4, 2, 1, 1/2, 1/4 MIC に調整し  $10^5$ CFU/ml となるように調整し経時的に生菌数の測定を行った。これらの実験系でアミノ配糖体処理した  $\beta$ -ラクタム剤を関与させた際の検討も行った。

結果: [臨床的検討] 症例数は少ないが ABPC を先行させ GM を併用時の化学療法は有用例があった。[基礎的検討] ABPC 処理後のアミノ配糖体の殺菌力の検討では, GM, AMK いずれの薬剤でも単剤と比較し殺菌力の増強が認められたが, アミノ配糖体処理後の  $\beta$ -ラクタム剤の検討では殺菌力においても併用効果は認められなかった。

## 200 歯科処置時に生じる一過性菌血症に関する研究

坂本春生・内藤博之

椎木一雄・富沢真澄\*

いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科  
同 臨床検査部\*

目的: 歯科口腔外科処置時に生ずる一過性の菌血症は, 心疾患, 心術後とくに人工弁置換後患者では AHA によって抗菌剤による予防投与の対照になっている。今回歯科処置時に生じる菌血症を Lysis-Filtration 法による定量的な培養により検討したので報告する。

方法: 抜歯後 1~5 分に肘静脈から静脈血 10 ml を採取し, Lysis-Filtration にて定量培養を行った。lysing agent としては TritonX 100 を用いた。filter を嫌気培養にて 14 日まで観察し, filter 上のコロニー数をカウントし定量値とした。同時に口腔内の歯肉ポケットの深さ, 歯垢, 歯石沈着度などについても検討した。

結果: 現在まで行った 21 例の抜歯症例のうち 14 例から菌が検出され, 菌血症の発現率は 67% であった。このうち 8 例から Oral streptococcus が検出された。その他 *S. epidermidis* が 3 例から, 非病原菌性 *Neisseria*, 嫌気性グラム陰性桿菌, *C. bif fermentus*, *Flavobacterium breve* が検出された。検出された各症例ごとのコロニー数は 0.1 cfu/ml から 6.5 cfu/ml で平均 0.6 cfu/ml であった。

一検体から複数の菌種が検出されたものは 4 例で *S. morbillorum* (2) + *S. constellatus* (1) + *S. sanguis* (1), *S. constellatus* (5) + *S. sanguis* (5), *S. morbillorum* (20) + *S. constellatus* (5) + *S. epidermidis* (40), *Neisseria* (1) +  $\alpha$ -streptococcus (1) であった。( ) 内はコロニー数)。

抜歯の部位, 口腔清掃状態などと検出率の関係は明らかでなかった。

考察: 歯科処置時に生ずる菌血症は Oral streptococcus によるものの頻度が高く, 4 例は poly-microbial であった。Oral streptococcus を対象とした予防投与の regimen が重要であると考えられる。

## 201 Aspoxicillin 及び他剤の postantibiotic sub-MIC effect

押田忠弘・芝田和夫・松下忠弘  
大橋元明・山口東太郎  
田辺製薬(株)薬理研究所

目的: 抗菌剤を単回投与した場合薬剤濃度は一般に感染菌の MIC 以上の濃度域から sub-MIC の濃度域に推移するので, postantibiotic effect (PAE) 期の菌に対する sub-MIC の抗菌剤の作用, すなわち postantibiotic sub-MIC effect (PASE) は菌の再増殖を規定する一つの因子であると考えられる。そこで *in vitro* において Aspoxicillin の *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* に対する PASE, さらに *S. aureus* に対する temafloxacin, ofloxacin, tetracycline, erythromycin の PASE を検討した。

方法: 薬剤未処理菌あるいは4倍又は2倍の MIC の薬剤で前処理した PAE 期の菌に 1/2~1/16 倍の sub-MIC の薬剤を作用させ経時的に生菌数の変化を調べた。PAE を誘導した薬剤と sub-MIC の薬剤は同じものを用いた。

結果: いずれの菌と薬剤の組み合わせでも, MIC 以上の薬剤で前処理された PAE 期の菌は未処理の対数増殖期の菌に比べ, sub-MIC の薬剤によって, より長い時間増殖抑制を受ける傾向が認められた。また Aspoxicillin と *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli* 及び temafloxacin と *S. aureus* の組み合わせでは, sub-MIC の薬剤を作用させた初期の 1~2 時間に PAE 期の菌に対する殺菌作用が観察された。この殺菌作用は増殖をより長く抑制する一因となっていた。PAE 期の菌は対数増殖期の菌に比べ, sub-MIC の薬剤に対し感受性が増していることが明らかとなった。

考察: PASE は菌の再増殖を抑制する一つの因子であると考えられ, 抗菌剤の治療効果や投与間隔を考える上で PAE と共に重要である可能性がある。

## 202 キノロン系薬剤の目的別分類

石橋貞良  
岩手県立大迫病院薬剤科

目的: セフェム系薬剤の乱用により, 治療上非常に困難な MRSA 菌が出現し, 社会的に問題となり, この結果, セフェム系薬剤使用が適正な方向に向いつつある。しかし, これに伴い, 広範囲抗菌スペクトルと強い抗菌

力を有するキノロン (特にニューキノロン) 系薬剤が, 内服用という特徴を有している為, 大学病院から開業医まで手軽に使用されるに至っているが, この薬剤も決して全ての菌種や疾患に有効とは言えない。そこで, 今回, 本年3月31日現在, 薬価基準に記載されているキノロン系薬剤の内からニューキノロン系を中心に, 臨床上, 菌消失率と有効 (著効+有効) 率から, 1~4 群に分類し, 適正な使用の一貫とした。

方法: 臨床上菌消失率と有効 (著効+有効) 率は, 各薬剤の日本化学療法学会誌特集号, 併用薬との注意事項と光線過敏症等の項は Antimicrobial and Chemotherapy Oct P 1704~1708, 上田 泰ほか: キノロン薬 (ライフサイエンス) 336~343, 第41回日本化学療法学会 (1993)・ポスター 32・33, 科別適応の項は各薬剤の添付文書から引用した。

結果: 治療上の確実性をより確かにするために 80% 以上有効 [臨床上の菌消失率と有効 (著効+有効) 率が, いずれもクリア] と 70% 台で有効 [臨床上の菌消失率と有効 (著効+有効) 率が, いずれもクリア] と言う厳しい基準に原因菌と診療科とをドッキングした。併せて, キノロン系薬剤投与時, 特に注意する点等も記載した。

考察: 従来, 期待感も含めて手軽に外来から入院診療まで使用していたキノロン系薬剤を, 厳しい基準で目的別に分類した事から, より高い治療効果が示唆される。また, 非ステロイド性抗炎症剤と併用により痙攣誘発の可能性のある薬剤と, 光線過敏症の可能性のある薬剤も記載した事から, 安全性も, より高まったが, 小児への投与等にも, 一層の配慮をしてほしい。

## 204 *In vitro* における緑膿菌バイオフィルムへの抗菌剤の効果について

原 哲郎・荒明美奈子  
飯田真依子・河原條勝己  
明治製薬(株)薬品総合研究所

目的: *In vitro* において *P. aeruginosa* のバイオフィルム形成及び形成されたバイオフィルムに対する各種抗菌剤の作用を検討した。

方法: バイオフィルムの作成は 5% のウサギ血漿を含む生理食塩水にテフロン片 (1 cm×1 cm) を入れ, *P. aeruginosa* の菌液を加え 1 週間放置し, テフロン片に形成させた。このテフロン片を取り出し, 超音波処理を施し, 生菌数を測定した。この系に培養開始時, あるいはバイオフィルム形成後に各種薬剤を添加し, バイオフィルム形成阻害能, 及びバイオフィルム破壊能を検討した。

結果: *P. aeruginosa* PRC 308 株では, FOM は 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で形成阻害作用を示した。CAM, EM の 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  では作用が認められず, 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で阻害作用が認められた。OL, MOM, PIPC には, 阻害作用は見られなかった。また, FOM は 0.01  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で破壊作用が認められた。CAM, EM では阻害作用と同様 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で破壊作用が認められた。

*P. aeruginosa* S 803 株では, FOM, CAM とも単剤で作用を示さなかったが, CPMX と併用することにより FOM では形成阻害及び破壊作用が, CAM では破壊作用のみが認められた。この併用効果はバイオフィーム菌に対する短時間殺菌でも認められた。また, 電子顕微鏡的にも観察された。

結論: FOM 及び OL を除く 14 員環マクロライドにはバイオフィーム形成阻害作用と破壊作用があることが観察された。

## 205 緑膿菌バイオフィーム形成に対する Azithromycin の影響

一宮朋来・山崎 透・時松一成  
カンベリペルパリム・竹岡香織  
山上由理子・河野 宏・長岡博志  
永井寛之・後藤陽一郎・田代隆良  
那須 勝

大分医科大学第二内科

目的: 慢性気道感染症の難治化の要因として, 近年細菌の形成するバイオフィームが注目されている。我々は, *in vitro* にて緑膿菌の産生するバイオフィーム成分を定量化し, その産生量に対する各種抗菌薬の sub-MIC 濃度での影響を検討し本学会で報告してきた。今回は, 15 員環マクロライドである Azithromycin が緑膿菌バイオフィーム産生抑制作用を示したのでここに報告する。

方法: 1. 緑膿菌ムコイド株について, アルギン酸の産生性の検討を行った。すなわち, 各種抗菌薬の sub-MIC を含む普通寒天培地にムコイド型緑膿菌を接種し, 24 時間培養後のコロニーよりアルギン酸を抽出し, 高速液体クロマトグラフにて定量した。2. 緑膿菌非ムコイド株については多糖類産生性の定量を行った。すなわち, 菌を付着させたシリコン片を, 各種濃度の抗菌薬を含んだ培地で 3 日間培養し, このシリコン片より多糖類を抽出し, トリプトファン法にて定量した。3. それぞれの試料より, 走査型電子顕微鏡試料を作製した。

結果: アルギン酸産生性, 菌体外多糖類産生性ともに sub-MIC の Azithromycin との接触によって抑制傾向

が認められ, 電子顕微鏡による観察においても, 定量実験と関連した抑制像が観察された。

結語: sub-MIC の Azithromycin により, 緑膿菌バイオフィーム形成抑制が認められた。

## 206 バイオフィーム形成緑膿菌に対するレボフロキサシンの殺菌力の検討

石田裕子・石田佳久・黒坂勇一  
田中真由美・大谷 剛・佐藤謙一  
早川勇夫

第一製薬・探索第一研究所

小林宏行

杏林大学・医学部・第一内科

目的: 細菌は物質表面に付着凝集後, バイオフィームを形成することによって生体の防御因子や抗菌剤の侵襲を防御し, 感染症を難治化する。今回我々は, *in vitro* において, バイオフィームを形成した緑膿菌に対する抗菌剤の影響を検討し, 若干の解析を加えたので報告する。

材料と方法: 供試菌株: 緑膿菌 2,126 株 (臨床分離株) 供試薬剤: レボフロキサシン (LVFX), シプロフロキサシン (CPFX), セフトジジム (CAZ), ゲンタマイシン (GM) およびクラリスロマイシン (CAM) バイオフィーム形成菌に対する薬剤作用の検討; トリプトソイブイオンで前培養した被験菌を集菌, 生理食塩水 (生食) で洗浄後, 約  $10^6$ CFU/ml に調製した。この菌液中に滅菌テフロン片を浸し,  $37^\circ\text{C}$ , 6 日間静置培養し, 片表面上にバイオフィームを形成させた。バイオフィーム形成菌に対する薬剤の殺菌力は, 上記のテフロン片を薬液中に浸し, 経時的にその生菌数を測定した。静止期の菌に対する薬剤作用の検討; 被験菌を振とう培養後, 集菌, PBS で洗浄し, 約  $10^6$ CFU/ml になるように PBS に懸濁した。この菌液を  $37^\circ\text{C}$ , 1 時間静置したものを静止期の菌として, 薬剤の影響を検討した。アルギン酸透過性; 1% の寒天を添加したリン酸バッファーに, 被験菌からエタノール抽出したアルギン酸を加え, フィルター上に重層し, これを透過する薬剤濃度をバイオアッセイ法により測定した。

成績および考察: バイオフィーム形成緑膿菌に対する 1MIC 濃度の各種抗菌剤の影響を検討した。LVFX は他剤と比較して強い殺菌作用を示し, 薬剤作用 24 時間後の生菌数はコントロールの約 1/1,000 に減少した。他剤では, 24 時間後に有意な生菌数の減少を示すものはなかった。一般に, バイオフィーム形成菌に対する抗菌活性低下の要因としては, バイオフィーム内での菌の増殖速度の遅延とバイオフィームによる薬剤透過阻止が挙

げられる。そこで、静止期の菌に対する各種抗菌剤の殺菌力を検討した。LVFX は濃度依存的に抗菌活性を示し、1 MIC 濃度で6時間目にコントロールの約 1/1,000 に生菌数を減少させた。CPFX および GM は、LVFX と比較すると殺菌力が弱く、CAZ ではほとんど殺菌作用は認められなかった。また、薬剤透過阻害の検討では、2%アルギン酸添加時の透過率は、CAZ が一番高く、次いで LVFX, CPFX の順で、GM ではほとんど透過は認められなかった。以上の結果から、LVFX は、バイオフィーム透過性に優れ、その上静止期の菌に対しても強い殺菌力を有することにより、バイオフィーム形成緑膿菌に対する抗菌活性が優れていると考えられた。

## 207 バイオフィー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レボフロキサシンの治療効果

石田佳久・黒坂勇一・石田裕子  
佐藤謙一・大谷 剛・早川勇夫  
第一製薬・探索第一研究所

小林宏行  
杏林大学・医学部・第一内科

緑膿菌による慢性呼吸器感染症の難治化要因の一つとして、バイオフィームの関与が注目されている。我々は緑膿菌性モルモット肺炎モデルの病態をバイオフィームとの関連から解析し、本モデルに対する各種抗菌剤の治療効果を検討した。

モルモットの緑膿菌感染症の特徴的な病変として、無構造の物質(シェル)に被覆されたほぼ球形の菌塊の形成とその周囲の肉芽腫性病変が報告されている。本モデルでは、感染2日後から肺にシェルに被覆された菌塊が形成された。細菌学的には感染後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った。シェルはPAS陽性であり、電顕的にもルテニウムレッドに染色されることから、その主な構成成分は糖であることが示され、シェルは菌の産生するグリコカリックスから成るバイオフィームの一形態と考えられた。

本モデルに対する各種抗菌剤の治療効果を検討した結果、キノロン剤 LVFX は優れた薬効を示したが、バイオフィーム形成菌に対して抗菌作用を示さない GM および CAZ では明瞭な効果が認められなかった。感染動物における肺内濃度(10 mg/kg 経口または皮下投与)は、CAZ, LVFX, GM の順に高く、治療実験時の肺内濃度はいずれの薬剤もそれぞれの MIC を越えていると考えられ、本モデルにおける治療効果には薬剤濃度以外の因子の関与が示唆された。以上の成績は、本モデル

がバイオフィーム感染症の病態解析ならびに抗菌剤の薬効評価に有用であり、さらに、LVFX のバイオフィー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。

## 208 Fluoroguinolone 系薬剤により生成した臨床分離緑膿菌の phenotypic variants について

一薬剤感受性および  $\beta$ -lactamase 活性の変化と  
OM permeability および PBP<sub>s</sub> 構成一

小林寅詔・長谷川美幸・西田 実  
三菱油化ビーシーエル・化学療法研究室

一部の *Pseudomonas aeruginosa* の臨床分離株は、各種の抗緑膿菌薬の作用により2次的に外層構成が変化し、その結果として serotype や薬剤感受性の変化した variant cells を生ずることを報告した。

今回は Fluoroguinolone 薬 (FQ, NFLX 使用) の作用について検討した。この薬剤の作用により生成された phenotypic variants の個々の性状は *P. aeruginosa* の試験菌により大きく異なった。すなわち variant により抗緑膿菌薬に対する感受性が original に比較し耐性化するものと感性化するものが認められた。

$\beta$ -lactam 薬に対する感受性が変化した variant については薬剤感受性値を反映して  $\beta$ -lactamase 活性が変化する株 (H 4, H 44, H 92) が存在した。NFLX の MIC 値に変化の認められた株を選定し、NFLX の取り込み能について検討したが、今回用いた4株では original と variant に取り込み能の大きな差はなく、また、外膜蛋白 (OMPs) においても4株中3株 (H 91, H 103, PA 144) は両者に OMPs の変化は認められなかった。しかし、1株 (H 92) は OMPs の profile の変化が見られた。また、リポ多糖 (LPS) は長鎖型から短鎖型または欠損、あるいはその逆の変化が生じ短鎖型は疎水度が高く長鎖型は親水度が高かった。

パルスフィールド電気泳動法による DNA 解析では GM, NFLX に対する薬剤感受性が大きく変化した H 92, PA 144 の variant は DNA 切断パターンも大きく異なっていた。さらに今回の PBP に関する検討では  $\beta$ -lactam 薬の感受性と PBP 結合親和性に相関する成績が得られた。従って臨床分離緑膿菌の中には FQ 処理によって薬剤感受性の変化した variant を生じ、これらは表層構造のみならず  $\beta$ -lactamase 活性や DNA レベルの変化が生ずる事が示唆された。

## 文 献

## 209 緑膿菌に対する OFLX の殺菌力に及ぼす FOM の影響

高瀬由美子・菅野利恵  
高田利彦・吉田 隆  
明治製菓薬品総合研究所

西野武志・大槻雅子  
京都薬科大学微生物学教室

目的: 前化学療法学会総会において FOM を処理した緑膿菌に対し、キノロン剤の殺菌力が増強されること及びこの効果が FOM の菌体表層疎水性に対する作用と関係があることを報告した。今回、この併用効果について、使用菌株を増やし検討すると同時に、併用効果の認められた株 (PRC-72) と認められなかった株 (PRC-82) に対する FOM の作用の違いを検討した。

実験材料及び実験方法: 使用菌株; 臨床由来緑膿菌 30 株, 使用薬剤; FOM, OFLX, NFLX, PIPC, CAZ, IPM/CS, GM 及び EM, 併用殺菌効果の検討; FOM を 2 時間作用後, 希釈法により FOM を除き, さらに OFLX を添加して経時的に生菌数を測定した。形態観察; 透過型電子顕微鏡 (TEM) による切片像を観察した。疎水度測定方法: 有機溶媒を使用した平井等<sup>1)</sup>の方法に準じて行った。LPS の検出; Proteinase K を用いた Hitchcock 等<sup>2)</sup>の方法に準じて行った。外膜蛋白の分離; 菌体の超音波破碎により得た膜画分の Sarkosyl 不溶性画分を外膜とした。

実験結果: 緑膿菌に対する FOM と OFLX の併用効果を FOM を前処理することによる殺菌作用を指標にして検討したところ, 次の結果を得た。①FOM と OFLX において, 30 株中 17 株 (56.7%) に強い併用殺菌効果が認められた。②TEM により併用効果を観察したところ, 各薬剤単独作用に比較し, 併用群においてより強い原形質分離および外膜の剝離が見られ, それに続くと思われる数多くの溶菌像が観察された。③PIPC, CAZ, IPM/CS, GM 及び EM の前処理では, OFLX, NFLX の殺菌力は増強されなかった。④PRC-72 株に対し, FOM は菌体表層をより疎水性に傾ける傾向にあった。⑤FOM の LPS 及び外膜蛋白に及ぼす影響を, PRC-72 株と PRC-82 株で比較検討したところ, LPS に及ぼす作用の違いは認められなかったが, 外膜蛋白 (40, 48, 53 Kd) に及ぼす作用の違いが認められた。

総括および考察: 以上の実験結果より, FOM と OFLX との間に強い併用殺菌効果が認められた。また, この併用殺菌効果の機序として, FOM の菌体表層疎水性及び外膜蛋白に対する作用が関与していると考えられた。

- 1) Hirai K, et al.: Antimicro. Agents Chemother. 30: 248~253, 1986  
2) Penny J H, Teresa M B: J. Bacteriology 154: 269~277, 1983

## 210 緑膿菌菌体外酵素の産生抑制効果における Azithromycin と他剤抗菌薬の比較検討

水兼隆介<sup>1)</sup>・石田一雄<sup>1)</sup>・竹村 弘<sup>1)</sup>  
田中宏典<sup>1)</sup>・吉田良滋<sup>1)</sup>・賀来満夫<sup>1)</sup>  
朝野和典<sup>2)</sup>・古賀宏延<sup>2)</sup>・石井良和<sup>3)</sup>  
古谷信彦<sup>3)4)</sup>・平冨洋一<sup>3)4)</sup>・河野 茂<sup>2)</sup>  
山口憲三<sup>3)</sup>・臼井敏明<sup>1)</sup>・原 耕平<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>長崎大学検査部

<sup>2)</sup>長崎大学第二内科

<sup>3)</sup>東邦大学微生物学

<sup>4)</sup>自治医科大学呼吸器内科

目的: 我々は, これまで緑膿菌内因性敗血症モデルにおいて, Erythromycin lactobionate (EML) の有効性を報告し, その作用機序の一つとして, EML が緑膿菌の病原因子である菌体外酵素の産生を抑制することを示唆してきた。近年, 従来の 14 員環 New Macrolide に加え, 15 員環の Azithromycin (AZM) が登場し, 注目されつつある。今回, この AZM による菌体外酵素の産生抑制効果を他剤 Macrolide および抗緑膿菌抗菌薬と比較検討するとともに, 本作用における経時的観察ならびに, 緑膿菌臨床分離株 20 株を用いての AZM と EM の比較検討を行ったので報告する。

方法: 供試した緑膿菌は菌体外酵素産生性の高い B 16 株, PA 103 株, 血液由来臨床分離株 20 株で, 薬剤は AZM, Erythromycin, Roxithromycin, Rokitamycin, Ofloxacin, Gentamicin, ceftazidime を使用した。最小発育阻止濃度以下の各濃度の抗菌薬存在下及び非存在下で, その上清中の Exotoxin A, Total protease, Elastase, Phospholipase C 及び総蛋白を定量した。また, 培養した菌を超音波破碎し, 菌体内の蛋白量あたりの Exotoxin A 量も測定した。

結果・考察: 1. Macrolide 系薬剤は発育菌量に影響を与えず, 用量依存的に, 緑膿菌菌体外酵素の産生を抑制した。2. 最小発育阻止濃度以下で, AZM は菌体外酵素の産生を他剤より強く抑制した。3. 菌体内でも酵素の減少がみられ, 菌体外への酵素の放出を阻害していたのではなく, 産生そのものを抑制していた。4. ほとんどの臨床分離株においても, 菌体外酵素の産生抑制能は AZM のほうが EM より優れていた。

Macrolide 系薬剤には緑膿菌の病原因子である菌体

外酵素の産生を抑制する作用があり、その中でも AZM は最も優れた効果を有する薬剤であった。

## 211 大腸菌由来トポイソメラーゼIVに対するキノロン剤の阻害作用の検討

星野一樹・北村昭浩  
佐藤謙一・早川勇夫  
第一製薬株式会社第一研究所

目的: 近年大腸菌よりトポイソメラーゼIV (トポIV) がクローニングされ、本酵素の生化学的な性状が明らかにされつつある。本酵素はII型のトポイソメラーゼであり、そのアミノ酸配列は同じII型のトポイソメラーゼであるDNAジャイレースと高い相同性があることが明らかとなっている。我々は、DNAジャイレース阻害剤であるキノロン剤が、トポIVに対しても阻害活性を有するか否かを検討するため、本酵素に対するキノロン剤の阻害作用測定系を作出し、阻害活性を検証したので報告する。

材料および方法: トポイソメラーゼIVのParCおよびParEサブユニットは、それぞれの蛋白を高度産生する株から、ハイドロキシアパタイトおよびQセファロースカラムクロマトグラフィーにより生成した。酵素活性の測定は、キネトプラストDNAを基質としたデカテネーションアッセイおよびpBR322プラスミドDNAを基質としたリラッキシングアッセイにより実施した。

結果および考察: 高度産生株を用いることにより、高純度のParCおよびParE蛋白を得ることに成功した。トポIVのデカテネーション活性は、一価のカチオンにより影響を受け、 $K^+$ 45 mM程度が至適濃度であり、 $Na^+$ では濃度依存的に阻害を受けることが明らかとなった。一方リラッキシング活性は、 $K^+$ および $Na^+$ ともに55 mM程度存在する条件が至適であった。以上のような至適条件下でキノロン剤による阻害活性を検討したところ、キノロン剤のDNAジャイレース阻害活性とほぼ相関した阻害が観察された。しかしながら、その濃度はDNAジャイレースのスーパーコイル活性を阻害するために必要な薬剤濃度より、2倍から10倍以上高いことが示された。また、より多くの酵素量を必要とするものの、リラッキシング活性の方がデカテネーション活性よりキノロン剤に対する感受性が高いことが明らかとなった。

以上の結果より、キノロン剤のトポIVに対する阻害活性はDNAジャイレースに対するそれよりも弱いものの、抗菌力に何らかの影響を与えうることが推察された。

会員外共同研究者: 東京大学医科学研究所生物物理化

学研究部 加藤潤一, 池田日出男

## 212 緑膿菌OprMの多剤耐性への関与について

後藤直正<sup>1)</sup>・伊藤修子<sup>1)</sup>・辻元秀人<sup>1)</sup>  
西野武志<sup>1)</sup>・山岸純一<sup>2)</sup>・小山田義博<sup>2)</sup>  
京都薬大・微生物<sup>1)</sup>  
大日本製薬・生物科学研<sup>2)</sup>

目的: 高度自然耐性菌である緑膿菌での、さらなる薬剤耐性の獲得は、临床上重要な問題である。キノロン耐性変異NalB, NfxBおよびNfxCは、その変異特有の膜蛋白質の過剰産生や新生を引き起こすが、それらの蛋白質と耐性との関係については、いずれも明らかではない。そこで、キノロン剤のみならず多くの抗菌剤に耐性をもたらすNalB変異株で、産生量が増加するOprM (49 kDa) と薬剤耐性との関係を、OprM欠損株を分離することにより調べた。

方法: PAO 6006 (*nalB*) 株のSarkosyl不溶性膜蛋白質から精製したOprMでマウスを免疫し、OprM検出のための抗血清を作成した。OprM欠損株の検索は、*E. coli* HB 101/pUW 964 (pRK 2013 *kan::Tn7 xyz::Tn5*) とPAO 4141 (KM高感受性株) との接合後、Tn5の染色体上への転移によるKM耐性株の膜蛋白質をSDS-PAGE後、nitrocellulose膜上に転写した。そして、OprM特異抗血清を用いたELISA法によりOprMの存在を調べた。

結果・考察: OprM特異抗血清を用いた緑膿菌の種々の菌株でOprMの検出を行ったところ、OprMは野生株でも発現し、NalB株で高発現していることが分かった。PAO 4141およびPAO 4141 NalB株からTn5挿入変異により分離したKM耐性株中、OprM欠損株は、それぞれ4株および1株得られた。種々の抗菌剤に対する感受性測定は、これらのOprM欠損株がキノロン類やβ-ラクタム類に高感受性化したことを示した。これらの結果は、OprMが緑膿菌の薬剤耐性獲得のみならず自然耐性にも大きく貢献していることを結論させた。

## 213 セフェム剤耐性 *S. marcescens* 由来伝達性β-lactamaseの性状

樺田千恵子・東谷房広  
兵頭昭夫・井上松久\*  
大鵬薬品化学療法剤研究所  
北里大学医学部微生物\*

現在、CTXやCAZ等のセフェム剤が広く臨床応用

されており、約10年以上の歳月が経過した。この間に欧米などではグラム陰性桿菌由来の classA 型に属する TEM 型変異による CTX や CAZ 耐性菌が報告されている。しかし、本邦からはこのような耐性菌の報告は少なく、グラム陰性菌から分離されるセフェム剤耐性菌の多くは CEPase の過剰産生による耐性化であることが多い。今回、我々は *S. marcescens* からペニシリン系薬剤のみならずセフェム剤も分解する  $\beta$ -lactamase を担う伝達性プラスミドを検出した。

材料と方法: *S. marcescens* 143 株について耐性検査した後、セフェム剤耐性菌についてはそれを供与菌、*E. coli* K-12 C 600 を受容菌として伝達試験を行った。さらに、この酵素の単離精製を試み、その生化学的性状について検討した。

結果・考察: 143 株中 2 株の CTX, CTRX, CAZ 等のセフェム剤耐性がプロス法によって大腸菌に  $10^{-5}$ ~ $10^{-6}$  の頻度で伝達された。伝達株の薬剤感受性は、CTX (100), CTRX (200), CET (1,600), CAZ (6.25), AZT (25), PIPC (800) であった。また、これらの薬剤と TAZ, CVA, SBT の併用で強い相乗効果が認められた。この酵素は ABPC, PIPC のみならず、CER, CET なども良好な基質とした。また、等電点および分子量はそれぞれ pI 8.2, M.W. 30,000 であった。以上のことから、この酵素が新たなタイプの  $\beta$ -lactamase である可能性が示唆された。

214 *S. marcescens* 由来  $\beta$ -lactamase FSM-1 の *P. aeruginosa* における発現及び組換え酵素産生 *P. aeruginosa* を用いて測定した FK 037 の外膜透過性

松本佳巳・石黒香里  
アン ハント・俵 修一  
藤沢薬品新薬研究所

目的: 先に、imipenem 耐性の *S. marcescens* No.7005 株の産生する  $\beta$ -lactamase (FSM-1) 遺伝子をクローニングし組換え酵素産生 *E. coli* を用いて測定した  $\beta$ -lactam 剤の外膜透過性を 1992 年本総会に於いて報告した。今回 FSM-1 を *P. aeruginosa* で発現させることができたので、FK 037 及びその他  $\beta$ -lactam 剤の *P. aeruginosa* 外膜透過性の測定を試みた。

材料及び方法: pACYC 184 に組換えた FSM-1 遺伝子を含むプラスミド pFIP 100 から ScaI fragment の self ligation により 4.7 Kb のプラスミドを作成し、この PvuII-EcoRI fragment (2 Kb) を broad host range の vector pJRD 215 の DraI-EcoRI site に組換えた。エレクトロポレーションによりまず *E. coli* DH 10 B を

transform し、抽出した plasmid DNA を用いて *P. aeruginosa* PAO 4263 ( $rec^{-}$ ,  $\beta$ -lactamase 非産生) を transform した。外膜透過性測定は Zimmermann らの方法に準じ、分光光度計及び HPLC を用いて測定した。

結果ならびに考察: FSM-1 遺伝子を組換えた pJRD 215 は *P. aeruginosa* 中では極めて不安定であったが、薬剤含有プレートで継代することにより安定に保持される transformant が 1 株得られた。FSM-1 は *P. aeruginosa* においても効率良く産生され *E. coli* 中で発現させた場合に比べると、2~3 倍低い程度の産生量であった。この株を用いて各種  $\beta$ -lactam 剤の外膜透過性を測定したところ、カルバペネム系化合物は本酵素に良く分解され透過性も優れることから、分光光度計による測定が可能であったが、セファロsporin 系化合物は測定できなかったため、intact cell による分解速度を HPLC を用いて測定した。*E. coli* での結果と同様 *P. aeruginosa* においても FK 037 は CAZ より外膜透過性が優れた。またイミベネムはセファロリジンより約 8 倍優れた透過性を示した。一般に、*P. aeruginosa* における透過性は *E. coli* の 1/10 以下であった。

215 PCR を用いた imipenem-cefoxitin 加水分解酵素遺伝子 (*cfi A* gene) の検出

山添喜久雄・加藤直樹・加藤はる  
田中香お里・渡辺邦友  
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設  
片桐義博  
岐阜大学医学部附属病院薬剤部

目的: *Bacteroides fragilis* の imipenem (IPM) 耐性化機構の一つとして metallo- $\beta$ -lactamase 産生が挙げられるが、本酵素をコードする遺伝子 (*cfiA* gene) の塩基配列が最近明らかにされた。そこで演者らは *B. fragilis* の臨床分離株を対象として、polymerase chain reaction (PCR) により *cfiA* gene の検出を試み、IPM の MIC および metallo- $\beta$ -lactamase 産生との関連性について検討した。

材料と方法: 菌株は当施設保有の *B. fragilis* 81 株を用いた。PCR のための 3 組のプライマーは *cfiA* gene の塩基配列から選んだ。菌の DNA 抽出は加熱法により行い、PCR は 95°C 20 秒、55°C 2 分を 35 回繰り返し行った。PCR 産物の特異性は特異プローブを用いた hybridization により検討した。MIC は寒天平板希釈法により測定し、metallo- $\beta$ -lactamase 活性の有無は分光光度法により求めた。

結果: IPM の MIC が 3.13  $\mu$ g/ml 以下の株では 73 株

中2株2.7%が *cfiA* gene 陽性であったが、これらに  $\beta$ -lactamase 活性は認められなかった。IPM の MIC が 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の3株では1株に *cfiA* gene および metallo- $\beta$ -lactamase 活性が認められた。IPM の MIC が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の5株ではすべてに *cfiA* gene および metallo- $\beta$ -lactamase 活性が認められた。

考案: MIC が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の IPM 高度耐性機構は *cfiA* gene の発現による metallo- $\beta$ -lactamase の産生によるが、MIC が 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の IPM 中等度耐性株の一部には metallo- $\beta$ -lactamase 産生以外の耐性機構が考えられた。*cfiA* gene をもつ IPM 感受性株は遺伝子発現抑制機構の存在や遺伝子の欠損、変異により遺伝子発現のないことが考えられた。

## 216 DNA ジャイレース遺伝子によるキノロン耐性黄色ブドウ球菌の形質転換法の確立とジャイレース遺伝子変異の検出

伊藤秀明・仁賀俊幸・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: 黄色ブドウ球菌のキノロン耐性機構の1つとして、PCR断片の解析から、大腸菌で報告されている *gyrA* 変異と同様の変異が黄色ブドウ球菌でも報告されている。しかし、相補試験等の機能面からの解析が行なわれていないため、これらの変異が耐性に関与しているか否かは明確ではない。今回、ジャイレース遺伝子の黄色ブドウ球菌中での形質転換系を確立し、相補試験を可能にすることを目的とした。

方法: *S. aureus* ATCC 12600 由来の *gyrB-gyrA* 遺伝子を *E. coli-S. aureus* シャトルベクター pAT 19 にのせ発現プラスミドを作製し、かつ、GyrA, GyrB, いずれかのみを発現するプラスミドも作製した。形質転換はエレクトロポレーション法により行なった。

結果及び考察: 種々の宿主とプラスミドをいろいろな組み合わせで形質転換したところ、その形質転換体出現頻度は  $0\sim 1\times 10^6/\mu\text{g}$  plasmid であり、黄色ブドウ球菌における形質転換効率は概して低く、宿主とプラスミドの組み合わせに依存していることが明らかとなった。*S. aureus* RN 4220 と pAT 19 の組み合わせの場合の形質転換体出現頻度は  $1\times 10^6/\mu\text{g}$  plasmid であり、ジャイレース遺伝子を含んだプラスミドを用いた場合でも  $1\times 10^4/\mu\text{g}$  plasmid であった。そこで、RN 4220 から1回目 CPF<sub>X</sub>, 2回目 CPF<sub>X</sub>, 3回目 OA を選択薬剤として3段階で SPFX にも耐性(あるいは高感受性)を示す35株を選択し、*gyrB-gyrA* 遺伝子で形質転換したところ、SPFX に感受性化(あるいは耐性化)したので、

大腸菌同様、黄色ブドウ球菌においても相補試験が可能であると考えられた。さらに、GyrA, GyrB, いずれかのみを発現する2種類のプラスミドで形質転換すると、35株中 *gyrA* 変異と考えられるものが25株、*gyrB* 変異と考えられるものが9株、*gyrA+gyrB* 二重変異と考えられるものが1株存在した。*gyrA* あるいは *gyrB* 変異と考えられる株の中から、それぞれ1株の塩基配列を決定し、ジャイレース遺伝子に変異があることを確認した。

## 217 黄色ブドウ球菌の段階的 SPFX 耐性獲得機構

仁賀俊幸・伊藤秀明・吉田博明  
大植富夫・服部宏昭・中村信一  
大日本製薬生物科学研究所

目的: *in vitro* で、黄色ブドウ球菌を SPFX 存在下で選択した場合、耐性菌の出現頻度が低いと報告されている。我々も、SPFX の選択では耐性菌を得ることができず、他のキノロンを用いた3段階選択でのみ SPFX 耐性菌を得ることが出来た。そこで、SPFX 耐性獲得機構の解明を目的として、各段階の変異株の透過性変異とジャイレース遺伝子変異について調べた。

方法: SPFX 耐性菌は、CPF<sub>X</sub>→CPF<sub>X</sub>→OA (各4 MIC 濃度) で、*S. aureus* RN 4220 より選択した。キノロンの菌体内取り込み量は、煮沸抽出後、*E. coli* Kp を用いたバイオアッセイにより測定した。形質転換はエレクトロポレーション法で行なった。

結果及び考察: CPF<sub>X</sub> 1段階選択株 (RCM 101) は、CPF<sub>X</sub> に RN 4220 より8倍、SPFX に2倍耐性化し、CPF<sub>X</sub> 2段階選択株 (RCM 101 D) は、CPF<sub>X</sub> に32倍、SPFX 4倍耐性化していた。そこで、RCM 101 と RCM 101 D の CPF<sub>X</sub> 菌体内取り込み量を測定すると、両株とも RN 4220 より有意に低下しており、CCCP の添加により RN 4220 と同程度まで復帰した。また、RCM 101 D のジャイレース遺伝子形質転換株は、キノロンに感受性化せず、ジャイレース変異による耐性化ではないことが示唆されたので、RCM 101 と RCM 101 D は、キノロン排出ポンプの亢進による耐性株と考えられた。RCM 101 D をさらに OA で選択した耐性菌(3段階耐性菌)のジャイレース遺伝子形質転換株は、SPFX に感受性化したので、ジャイレースにも変異がおこっていることが示唆された。以上の結果より、SPFX 耐性獲得機構として、まず、キノロン排出ポンプの亢進がおこり、この亢進ではキノロン選択圧に耐えられなくなると、さらにジャイレース変異株が選択され、SPFX 耐性株が出現すると考えた。

218  $\beta$ -ラクタム剤による GM 耐性の誘導について井田孝志<sup>1)</sup>・野々山勝人<sup>1)</sup>・岡本一<sup>2)</sup>佐藤智明<sup>3)</sup>・池田政勝<sup>3)</sup>・神谷 茂<sup>4)</sup>井上松久<sup>1)</sup>北里大学医学部微生物<sup>1)</sup>群馬大学医学部微生物<sup>2)</sup>東海大学医学部附属病院検査部<sup>3)</sup>杏林大学医学部微生物<sup>4)</sup>

目的: 東海大学病院において分離された GM 耐性 MRSA (TO-3) は、 $\beta$ -ラクタム剤によりアミノ配糖体耐性が誘導された。我々は、この誘導の機構を解明することを目的に遺伝解析を行なった。

方法: 耐性誘導はディスク法により、耐性遺伝子の検出は PCR 法により行なった。目的の遺伝子の解析は、RN 4220 に導入後、pUC 19 にクローニングして行なった。

結果: 耐性誘導は全ての  $\beta$ -ラクタム剤により発現し、AAC(6')+APH(2'') の基質となり得るアミノ配糖体において観察された。また、AAC(6')+APH(2'') の酵素活性は DMPPC 存在下で上昇した。この遺伝子の形質導入を試みたところ、 $6.4 \times 10^{-8}$  の頻度で伝達した。導入株には親株由来と思われる 31 kb のプラスミドが検出され、問題の遺伝子はこのプラスミド (pKU 111) 上にコードされているものと考えられた。親株、導入株共に PCase は陰性であったが、PCR 法では PCase 産生遺伝子の一部が検出された。そこで、PCase の遺伝子とアミノ配糖体修飾酵素の遺伝子 (*Tn* 4001) の位置関係を推定するため pKU 111 の *EcoR* I フラグメント (14.4kb) を pUC 19 にクローニングし、その制限酵素地図を作成した。その結果、*Tn* 4001 は PCase の構造遺伝子 (*blaZ*) の下流約 1 kb の部位に挿入されており、*blaZ* の下流および *Tn* 4001 の両端に位置するターミネーターと報告されている領域が欠損していることが明かとなった。

考察: プドウ球菌の PCase は  $\beta$ -ラクタム剤の存在により誘導産生されることが知られている。今回分離された MRSA の GM 耐性の誘導は、*Tn* 4001 が PCase の下流にターミネーターを欠くような形で挿入されていることにより発現するものと考えられる。

今回分離された耐性菌は、遺伝子の組換、変異により出現した新たな耐性菌と言える。耐性菌蔓延防止の観点から、このような耐性菌をいち早く発見できるような優れた洞察力が要求されよう。

219 PCR 法による *S. aureus* の *tet K*, *tet M* 遺伝子の検出とその比較検討野々山勝人<sup>1)2)</sup>・Warsa U C<sup>3)</sup>井田孝志<sup>1)</sup>・岡本一<sup>4)</sup>・井上松久<sup>1)</sup><sup>1)</sup>北里大学医学部微生物, <sup>2)</sup>同 小児科<sup>3)</sup>インドネシア大学医学部微生物<sup>4)</sup>群馬大学医学部微生物学

目的: *S. aureus* の TC 系薬剤の耐性遺伝子は、プラスミド支配の TC 耐性 (*tet K*) と染色体支配の TC, MINO 耐性 (*tet M*) が知られている。今回我々は、PCR 法を用いてそれぞれの遺伝子を検出し、これらの遺伝子の有無と TC, MINO の MIC との関係および各国の臨床分離菌について比較検討を行った。

方法: *tet K* および *tet M* 遺伝子の塩基配列より同時検出可能な primer を設計し、日本、インドネシア、中国、韓国、タイ、オランダ、ハンガリー、ブラジル、ウクライナの臨床分離 *S. aureus* 155 株について、MIC と遺伝子の有無の比較を行った。

結果: 検査株 155 株中 TC 耐性菌は 111 株 (71.6%)、TC 耐性菌の内 *tet K* 遺伝子を保有する株は 39 株 (35.1%)、*tet M* 遺伝子を保有するものは 102 株 (91.9%) でした。遺伝子学的にみた TC, MINO の break point はそれぞれ 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$ , 0.78  $\mu\text{g/ml}$  と考えられた。遺伝子の有無と MIC の相関を見ると、*tet K* と *tet M* を保有する株の TC の MIC は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布し、*tet M* を単独で保有する株の TC の MIC は 12.5~100  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、両遺伝子を保有する株の方が TC の MIC が高い傾向が認められた。また *tet K* を単独で保有する株の TC の MIC は 12.5~100  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。国別に TC 耐性菌の *tet K* または *tet M* 遺伝子を比較したところ、日本、韓国、ブラジルでは 90% 以上が *tet M* 遺伝子単独保有株で単独保有株で、中国、ハンガリーでは両者の遺伝子保有する株が多く認められた。

考察: 今回我々は TC 系薬剤の耐性遺伝子である *tet K*, *tet M* を PCR 法を用いて検出し、日本を含めた 9 カ国の臨床分離菌の遺伝子の有無を検討した。TC 耐性菌の *tet K* および *tet M* の保有状況は各国間に大きな違いがあり、今回 TC 系薬剤の使用状況は検討していないが、それら耐性菌の出現背景が大きく異なると考えられた。

## 220 Cefotaxime に対して高い MIC を示す大腸菌の生化学的および遺伝学的検討

石井良和・大野 章・山口恵三  
東邦大学医学部微生物学教室

石川光延・樫谷総子  
同 大森病院検査部

目的: 欧米では 1980 年代中頃からいわゆる extended broad-spectrum  $\beta$ -lactamase を産生する耐性菌が問題となっていた。しかし、本邦では Horii らの AmpC-type の  $\beta$ -lactamase を産生する *Klebsiella pneumoniae* に関する報告があるにすぎない。我々は、以前から欧米型の Bla-type の耐性株に注目していた。今回は、当大学医学部付属大森病院から分離された cefotaxime 耐性大腸菌の耐性機構に関して、生化学的および遺伝学的な検討を加えたのでその成績を報告する。

材料および方法: 供試菌株は、臨床材料から分離された、cefotaxime に 512  $\mu$ g/ml の MIC を示す *Escherichia coli* 12191 を用いた。Conjugation は、*E. coli* 12191 と *E. coli* ML 4903 (*rif*) をそれぞれ donor および recipient として用い、常法に従って行った。Plasmid の分離は、塩化セシウムによる密度勾配法で行った。不和合性は、15 種類の異なる Inc を保有する株を用いて、常法に従って行った。酵素の精製は、充填剤には CM Bio-Gel A, 吸着には 0.005 M phosphate buffer (pH 6.5)、溶出には 0.05 M phosphate buffer (pH 6.5) をそれぞれ用いて行った。酵素の精製度は、SDS-PAGE および IEF によって確認した。

結果および考察: *E. coli* ML 4903 は、約 60 kbp の plasmid (pMY 005) および薬剤耐性を *E. coli* 12191 から伝達され、その頻度は、 $10^{-4}$  であった。また、pMY 005 の不和合性は、IncM であった。さらに pMY 005 は、*HindIII*, *BamHI*, *SmaI* などの制限酵素では切断されなかった。Conjugation によって得られた transconjugant から、酵素を精製し、分子量および等電点を求めたところ、それぞれ約 30 Kdalton および pI 7.8 であった。これらの結果から、pMY 005 が code している  $\beta$ -lactamase は、欧米で分離されている SHV-type であろうと推察された。

## 221 最近の女子急性単純性膀胱炎について

石原 哲・上野一哉・多田晃司  
小出卓也・米田尚生・林 秀治  
伊藤康久・斉藤昭弘・出口 隆  
兼松 稔・栗山 学・坂 義人  
河田幸道

岐阜大学泌尿器科

他、岐阜 UTI 研究会 13 施設

目的: 岐阜大学および関連施設泌尿器科で 1988 年度と 1992 年度に女子急性単純性膀胱炎についての共同研究を実施した。症状、背景素因など、この結果の一部は第 82 回日本泌尿器科学会総会で報告したが、起炎菌、MIC の面からの検討を本学会で報告する。

方法: 新患者合計 1,236 名のうち、膿尿 10 個/hpf 以上かつ細菌尿  $10^4$  CFU/ml 以上の基準を満たす 794 例 (1988 年度 499 例, 1992 年度 295 例) を解析対象とした。また、1992 年度に集積した起炎菌 122 株を対象として、MIC を測定した。検討薬剤は、ABPC, SBTPC, CCL, CFIX, CFDN, CDTR, NA, NFLX, OFLX, SPFX, OPC-17116, DU-6859 で、本学会標準法に従い、接種菌量  $10^6$  CFU/ml で平板希釈法により行った。

結論: 1. 起炎菌は *E. coli* が圧倒的に多く、グラム陰性桿菌では *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* が続き、グラム陽性球菌では *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. faecalis* がやや多く分離された。この傾向は両年度間に大きな変化はなかった。2. 使用抗菌剤は、ニューキノロン系薬剤が 3 分の 2 を占めていたが、1988 年度に比し 1992 年度ではセフェム系経口剤の比率がやや増した。3. MIC の分布から判断すると、グラム陽性球菌にはセフェム系薬剤の一部に耐性菌が存在すること、ペニシリン系薬剤では  $\beta$ -lactamase 阻害剤を配合した薬剤が有用なこと、ニューキノロン系薬剤はどれも優れた抗菌力を示すことなどが読み取れたが、繁用薬剤はどれも高い有効性を示すと思われた。

## 222 女子急性単純性膀胱炎に関する臨床的研究

北川敏博<sup>1)</sup>・児玉光博<sup>2)</sup>・江田晋一<sup>3)</sup>  
 今村厚志<sup>4)</sup>・有馬純一郎<sup>4)</sup>・萱島恒善<sup>5)</sup>  
 小濱康彦<sup>6)</sup>・永山一浩<sup>7)</sup>・速見浩士<sup>7)</sup>  
 築瀬一郎<sup>8)</sup>・今園義治<sup>8)</sup>・原田尚毅<sup>9)</sup>  
 松下真治<sup>9)</sup>・内田洋介<sup>10)</sup>・益田正隆<sup>10)</sup>  
 落司孝一<sup>11)</sup>・常盤光弘<sup>11)</sup>・今村 章<sup>12)</sup>  
 福田聡一郎<sup>12)</sup>・川原元司<sup>13)</sup>・後藤俊弘<sup>13)</sup>  
 西田盛男<sup>13)</sup>・中目康彦<sup>13)</sup>・牧之瀬信一<sup>13)</sup>  
 川原和也<sup>13)</sup>・大井好忠<sup>13)</sup>

<sup>1)</sup>垂水市立医療センター垂水中央病院泌尿器科

<sup>2)</sup>球磨郡公立多良木病院泌尿器科

<sup>3)</sup>国立指宿病院泌尿器科

<sup>4)</sup>小林市立市民病院泌尿器科

<sup>5)</sup>佐賀県立病院好生館泌尿器科

<sup>6)</sup>おばま病院泌尿器科

<sup>7)</sup>串間市国民健康保険病院泌尿器科

<sup>8)</sup>国立都城病院泌尿器科

<sup>9)</sup>薩摩郡医師会立病院泌尿器科

<sup>10)</sup>曾於郡医師会立病院泌尿器科

<sup>11)</sup>肝属郡医師会立病院泌尿器科

<sup>12)</sup>出水郡医師会立阿久根市民病院泌尿器科

<sup>13)</sup>鹿児島大学医学部泌尿器科

目的: ①女子急性単純性膀胱炎 (AUC) の患者背景を分析し, 特に性的活動と AUC 発症の関連性を検討する。②抗菌薬投与方法別の臨床的有効性を検討する。③起炎菌の頻度および抗菌薬の抗菌力を検討する。

方法: ①1993年9月以降に受診した AUC 患者 115 例のうち膿尿 10 コ/hpf 以上, 細菌尿 10<sup>4</sup> cfu/ml 以上を満たした 99 例を対象とし, UTI の既往, 月経や出産状況, 性交渉の頻度, 膀胱炎発症前の最終性交渉などを調査した。②A 群: CFPX 200 mg 1 回のみ, B 群: CFPX 1 回 200 mg, 1 日 1 回 × 3 日間, C 群: CFPX 1 回 200 mg, 1 日 2 回 × 3 日間, D 群: CPDX-PR 1 回 200 mg, 1 日 1 回 × 3 日間の 4 群に分け臨床効果を検討した。③ウリカルトで菌を送付し, 同定と MIC の測定を行った。

結果: ①AUC 患者の年齢分布は 60 歳台が最多, 次いで 20 歳台, 50 歳台の順で, 約半数は閉経前で, 約半数に膀胱炎の既往があった。性交渉から膀胱炎発症までの期間は解答が得られた 63 例中 20 例で 3 日以内であった。②UTI 薬効評価基準による 3 日目判定は, A 群: 著効 11 例, 有効 4 例, B 群: 著効 19 例, 有効 7 例, C 群: 著効 14 例, 有効 9 例, 無効 1 例, D 群: 著効 12 例, 有効 8 例であった。③治療前分離菌 105 株中 *E. coli* が最

多で 73 株, 以下 *Staphylococcus* spp. 16 株, *E. cloacae* 4 株, *Proteus* spp. 3 株, *K. pneumoniae* 2 株などであった。これらに対する抗菌力は CFPX > OFLX > CPDX > CCL > ABPC の順であった。

## 223 MRSA 尿路感染症に対する間歇導尿と抗菌剤投与の有用性についての検討

柳岡正範・安藤慎一・片山知美  
 早川 敏・桜井孝彦・月脚靖彦  
 泉谷正伸・篠田正幸・星長清隆  
 名出頼男

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科

目的: 複雑性尿路感染症に於いて MRSA は難治性尿路感染症の原因菌の一つである。特に, 尿道カテーテルを留置している下部尿路感染の場合, *Pseudomonas aeruginosa* と同時に検出される事も多く, その治療に苦慮する事も少なくない。今回我々は, 下部尿路通過障害患者に対し出来得る限りカテーテル抜去を試み, 間歇導尿 (以下, CIC) への変更及び抗菌剤投与を追加する事により, MRSA の消失または減少が認められ, その有用性について検討したので報告する。

対象及び方法: 1993年1月からの1年間に当科受診した患者 (入院患者を含む) の尿中分離 MRSA が 10<sup>4</sup> CFU/ml 以上で, 尿路感染所見を伴う症例を対象とした。

結果及び考察: 尿中分離 MRSA が 10<sup>4</sup> CFU/ml 以上認められたのは 43 例であり, そのうち膿尿等の尿路感染所見を認めない colonization と思われたのが 14 例 (32.6%), 何らかの感染所見を認めたのが 29 例 (67.4%) であった。感染所見が認められた症例中, カテーテル留置症例が 18 例であり, そのうち 4 例がカテーテル抜去のみによって MRSA が消失した。また, 神経因性膀胱または前立腺肥大症併せて 7 例を CIC に変更とし, うち 4 例が sulfamethoxazole-trimethoprim を投与した群, 3 例が抗菌剤未投与群であり, これら 7 例全てで MRSA の消失が認められた。カテーテル留置 MRSA 尿路感染で, 間歇導尿への変更と抗菌剤使用により, MRSA を除菌する事が出来得た。

## 224 複雑性尿路感染症由来 *Enterococcus faecalis* の薬剤感受性

石原 哲・安田 満・多田晃司  
米田尚生・伊藤康久・斉藤昭弘  
出口 隆・兼松 稔・栗山 学  
坂 義人・河田幸道

岐阜大学泌尿器科

他, 岐阜 UTI 研究会 13 施設

目的: *Enterococcus faecalis* は病原性について未だ不明確な部分もあるが, 一般にセフェム系抗菌剤に対し耐性傾向が強いため, 細菌尿からの検出頻度が増加している。今回, 本菌に対する各種抗菌剤の抗菌力を検討したので報告する。

方法: 岐阜大学および関連施設泌尿器科で集積した複雑性尿路感染症由来株の中で, 1990 年から 1992 年に新規感染として分離された *E. faecalis* のうち 104 株を対象とした。薬剤感受性は本学会標準法に従い, 接種菌量  $10^6$  CFU/ml で平板希釈法により MIC を測定した。検討薬剤は, ABPC, PIPC, CMZ, CAZ, CPR, E 1077, IPM, PAMP, GM, VCM, OFLX, SPFX, DU-6859 である。

結果: ABPC, PIPC の MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> は順に 0.78/1.56, 3.13/12.5 μg/ml, CMZ, CAZ, CPR, E 1077 では同じく >100/>100, >100/>100, 12.5/25, 3.13/12.5 μg/ml で, セフェム系薬剤の中では CPR, E 1077 が優れていた。IPM, PAMP は 0.78/3.13, 0.78/1.56 μg/ml であり, 耐性株はほとんど見られなかった。OFLX, , SPFX, DU-6859 は 3.13/50, 0.78/25, 0.1/1.56 μg/ml であったが, 2 峰性の分布を示し, 耐性株が約 2 割存在して交差耐性が見られた。VCM は MIC の幅が検討薬剤中最も狭く, MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> は 1.56/3.13 μg/ml であった。

結論: *E. faecalis* に対してペニシリン系薬剤, カルバペネム系薬剤, 一部のセフェム系薬剤などが良好な抗菌力を示した。ニューキノロン系薬剤も有効であるが, 耐性株が存在した。また, 今回の検討では VCM 耐性株は存在しなかった。

## 225 前立腺部尿道ステント留置後の細菌尿の消長

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

慈恵医大泌尿器科

目的: 近年, 前立腺肥大症の手術不能例に対し, 前立腺部尿道に半恒久的に留置するステントが普及しつつある。この前立腺部尿道ステントは生体にとっては異物であるが, 尿路を生体外より開放しないため, 従来の尿道留置カテーテルに比べ尿路感染症の予防には有利であると予想される。今回, われわれは, 形状記憶合金製の前立腺部尿道ステントを使用する機会を得たので, これが尿路感染症の発症防止に寄与するか否かを明らかにする目的で, その際の細菌尿の消長を観察した。

対象と方法: 手術不能の合併症のある前立腺肥大症症例 15 例 (年齢 59~95 歳) を対象とした。これらのうち 13 例は尿閉に対し Foley のバルーンカテーテルを既に留置されており, また, 8 例にステント留置前に細菌尿が存在した。そして, Ti-Ni 形状記憶合金製の前立腺部尿道ステント留置前と留置後 1 週, 1 ヶ月および 3 ヶ月の尿の定量培養検査を行い, 細菌尿の有無と消長を観察した。なお, これらのうち 14 例に, ステント留置後 5~105 日間, TFLX, SPFX, CFIX あるいは IPM を投与した。

結果: ステント留置前に細菌尿の無かった 7 例中 2 例に留置後 1~4 週で細菌尿が認められた。これに対し, ステント留置前に既に細菌尿が存在した 8 例のうち, 細菌尿が消失したものは 1 例のみであった。

結論: 以上の結果より, 前立腺部尿道ステントによる下部尿路閉塞の解除のみでは既に成立している尿路感染症の除去は不可能であることが示唆された。しかし, ステント留置自体が易感染性の原因とはならないと考えられた。

## 226 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  
公立刈田総合病院

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・榎谷総子  
東邦大

大江 宏・前川幹雄  
竹内泰子・守山洋美  
京都第二赤十字病院

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・菅原和行・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1993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738株が収集された。内訳は、G(+)菌が約35%であり、*Enterococcus faecalis*、*Staphylococcus aureus*が多く、又G(-)菌は約65%であり、*Escherichia coli*、*Pseudomonas aeruginosa*が多く分離された。

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)により順天堂大学臨床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。

## 227 尿中分離コアグララーゼ陰性ブドウ球菌の薬剤耐性と *mec A* 遺伝子について

徳永周二・小中弘之・角野佳史

瀬戸 親・大川光央  
金沢大泌

西川忠之・小坂哲志

舞鶴共済病院泌

布施春樹  
芳珠記念病院泌

山岸高由  
金沢大医療短大部

奥山秀雄  
日本ロシュ

尿中分離コアグララーゼ陰性ブドウ球菌(CNS)73株について薬剤耐性率と *mec A* 遺伝子陽性率を検討し、以下の結果を得た。

1. *S. saprophyticus* (12株)は女性の急性単純性尿路感染症患者(膀胱炎11例、腎盂腎炎1例)から分離されていた。一方、*S. haemolyticus* (29株)、*S. epidermidis* (24株)、*S. simulans* (4株)、*S. hominis* (2株)および *S. warneri* (2株)は複雑性尿路性器感染症患者(膀胱炎54例、腎盂腎炎6例、前立腺炎1例)から分離されていた。

2. VCMに対する耐性菌は認められなかったが、その他の薬剤に耐性株が認められた。菌種別耐性率は、*S. saprophyticus*では低く、それ以外のCNSでは高率であった。

3. *mec A* テスト「ワクナガ」による *mec A* 遺伝子陽性率は、*S. saprophyticus*では8.3%、それ以外のCNSでは平均74.2%であった。

4. *mec A* 遺伝子は、MPIPC耐性株をMRCNSとすると40株中39株(97.5%)に認められ、MSCNS 33株中25株(75.8%)には認められなかった。

以上より、多剤耐性菌、特に *mec A* 遺伝子を保有するMRCNSが、複雑性尿路性器感染症患者で蔓延していることが確認された。

228 複雑性尿路感染症に対する ciprofloxacin 単独投与と, ciprofloxacin, clarithromycin 併用投与における治療効果の比較検討

西村昌宏・佐野正人  
広瀬崇興・熊本悦明  
札幌医科大学医学部泌尿器科

目的: 複雑性尿路感染症は抗菌薬治療に抵抗し再発をきたしやすい。この原因として、尿路粘膜や留置カテーテル表面の細菌 biofilm の形成が考えられている。最近マクロライド系抗菌薬の抗 biofilm 作用が報告されているため、尿中移行がよい clarithromycin (CAM) を用い複雑性尿路感染症治療に対する CAM 併用の有用性を検討した。

対象と方法: カテーテル非留置 (75 例) と留置 (74 例) の複雑性尿路感染症症例を対象とし, ciprofloxacin (CPFX) 400 mg または 600 mg/日 を 14 日間単独投与した群と, それに CAM をそれぞれ同量併用した群で治療効果を比較した。除菌は尿中細菌が陰性化した場合とし, UTI 評価と主治医判定による有効率も検討した。なお治療後にカテーテル表面の biofilm の性状を走査電顕で観察した。

結果と考察: 非留置例の除菌率は, 7 日目で CPFX 単独群: 23.7% (9/38), CAM 併用群: 65.2% (15/23) であり, 14 日目ではそれぞれ 27.5% (11/40), 57.1% (16/28) と併用群が有意に高かった。留置例でも 7 日目で, CPFX 単独群: 15.6% (5/32), 併用群: 22.6% (7/31) であり, 14 日目ではそれぞれ 8.6% (3/35) 29.4% (10/34) と併用群の除菌率が高かった。なお有効率も除菌率と同様に併用群の方が高く, UTI 評価と主治医判定に大差はなかった。さらに, CPFX の臨床効果が十分に期待される CPFX の MIC が 25  $\mu$ g/ml 以下であった場合で両群間の治療効果を比較した。非留置 53 例では単独群の治療効果が高まり, 併用群との差異が小さくなったが, 留置例 44 例では 14 日目において両群間の差が逆に広がり, 併用群の方が除菌率, 有効率が高かった。カテーテル先の観察では, 単独群 (24 例) で glycoalyx 消失例はなかったが, 600 mg/日併用群の 75.0% (12/16) に消失を認めた。以上より, 複雑性尿路感染症に対しては起炎菌に抗菌力を有する抗菌薬と CAM のような抗 biofilm 作用のある薬剤併用が治療効果を上げる可能性が考えられた。

229 尿路感染症に対する SK-306 の臨床的検討

高橋泰一・松本哲朗・熊澤浄一  
九州大学医学部

石井 龍・坂本公孝  
福岡大学病院

大藤哲郎・長田幸夫  
宮崎医科大学医学部

永山在明  
福岡大学医学部微生物学

松本文夫  
神奈川県衛生看護学校附属病院  
ほか関連 17 施設泌尿器科

目的: 西ドイツのホイマン社で新しく開発されたた SK-306 はサルファ剤スルファジアジン (SDZ) とピリミジン系抗菌剤テトロキソプリム (TXP) の配合剤である。今回, SK-306 の尿路感染症に対する有効性を評価する目的でオープン臨床試験を行った。

対象及び方法: 単純性及び複雑性尿路感染症 (腎盂腎炎, 膀胱炎) の患者を対象として, SK-306 を 1 回 1 錠 (SDZ 250 mg/TXP 100 mg) 1 日 2 回, 投薬し, UTI 薬効評価基準に準じて臨床効果を判定した。併せて主治医による判定も行った。

結果: 総症例 87 例中, UTI 基準による効果判定症例数は 60 例であった。総合臨床効果は単純性尿路感染症で 100% (11/11), 複雑性尿路感染症で 61.2% (30/49) であり, また, 主治医による判定はそれぞれ 91.7% (22/24), 55.2% (32/58), その他 100% (1/1) であった。

細菌消失率は単純性尿路感染症では 100% で投与後出現菌は認められなかった。複雑性尿路感染症ではグラム陽性菌 62.5%, グラム陰性菌 71.4% で, 主な消失率は *E. coli* 100%, *E. faecalis* 61.9%, *S. epidermidis* 及び *E. cloacae* がそれぞれ 50.0% であった。

副作用は 4.7%, 臨床検査値の異常変動は 17 件に認められたが, いずれも軽度であった。

これらの成績から SK-306 は尿路感染症に対し, 優れた有効性を示し, かつ安全性の高い抗菌剤であると考えられた。

## 230 複雑性尿路感染症に対するSK-306第II相試験

松本哲郎・熊澤浄一

九州大学医学部

横尾大輔・坂本公孝

福岡大学病院

大藤哲郎・長田幸夫

宮崎医科大学医学

永山在明

福岡大学医学部微生物学

中島光好

浜松医科大学薬理学

松本文夫

神奈川県衛生看護学校附属病院

ほか関連15施設泌尿器科

目的: スルファジアジン (SDZ) とテトロキンプリム (TXP) の抗菌性配合剤SK-306の複雑性尿路感染症に対する臨床用量を検討する目的で, ST合剤を対照として用量検討比較試験を行った。

対象及び方法: UTI薬効評価基準に該当の複雑性尿路感染症患者を対象として, SK-306 (SDZ/TXP) はL群 (125 mg/50 mg), H群 (250 mg/100 mg) 及びST合剤 (C群) を1日2回, 7日間投与後, UTI薬効評価基準に準じて判定し, 主治医判定も行った。

結果: 総投与症例101例中L群27例, H群30例, C群23例がUTI薬効評価基準に合致したが, H群のUTI群別G-4の投与前検出菌にMICの有意な偏りがあった。総合臨床効果はL群77.8%, H群60.0%, C群60.9%, 細菌消失率は75.7%, 76.1%, 74.3%で, 主治医判定は74.1%, 53.3%, 65.2%で, 3群間に有意差が認められなかった。MICの偏りを補正した場合の総合臨床効果はL群75.0%, H群81.8%, 細菌消失率は73.3%, 92.3%となり, いずれもH群が高く, 主治医判定は70.0%, 63.6%であった。

副作用はL群で27例中5例, H群で30例中1例, C群で23例中7例に認められ, 臨床検査値異常は各群に1例ずつ認められたが, いずれも3群間に有意差を認めず, 有用性についても有意差を認めなかった。

以上より, 複雑性尿路感染症に対する至適臨床用量は1日SDZ 500 mg/TXP 100 mgとした。

## 231 細菌性前立腺炎におけるELISA法を用いた血清, 前立腺分泌液中細菌特異抗体価の検討

轟 和宏・渡辺豊彦・桜本耕司

林 俊秀・小野憲昭・公文裕巳

大森弘之

岡山大学泌尿器科

目的: 細胞性前立腺炎患者の血清, 前立腺分泌液中細菌特異抗体価 (Antigen specific antibody; ASA) を2抗体間接ELISA法を用いて測定しその臨床的意義を検討した。

対象: EPSまたはVB3より細菌が培養同定された細菌性前立腺炎患者のうち1か月以上のfollow-upが可能であった急性細菌性前立腺炎患者6例, 慢性細菌性前立腺炎患者5例の計11例についてASAの推移を検討した。初発時の分離菌では*E. coli*が9例, *E. faecalis*が1例, MRSAが1例であった。

方法: 96穴ELISAプレートにホルマリン処理菌体を固相化し, 倍数希釈系列とした検体を注入し, 間接ELISA法を用いて吸光度を測定した。Titrationはde Savignyのtitration curveを作製し行った。初発時, *E. coli*が分離された患者においては測定の簡便化のために*E. coli* 予研株 (血清型0-14) を共通の抗原として用いた。*E. faecalis*とMRSAが分離された症例では患者由来の菌を抗原として用いてASAの測定を行った。

結果: ①*E. coli*が分離された9例においては全例でASAの上昇を認め, 治療にも関わらず*E. coli*の除菌されなかった1例で長期的なhigh titerの持続を認めた。再発をきたした1例においては*S. marcescens*が分離され, この時点で*E. coli*に対するASAは低値となっていたが, *S. marcescens*に対するASAの上昇を認めた。②初発時に*E. faecalis*が分離された患者において血清, EPS中のASAの上昇と治療効果による抗体価の低下を認めた。③MRSAが持続的に分離された患者においてEPS中ASAの上昇を認め, MRSAの病原性が示唆された。

232 慢性前立腺炎と *Staphylococcus*

鈴木恵三<sup>1)</sup>・堀場優樹<sup>1)</sup>・石川清仁<sup>1)</sup>  
加藤 忍<sup>1)</sup>・名出頼男<sup>2)</sup>・柳岡正範<sup>2)</sup>  
安藤慎一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>戸塚市民病院泌尿器科

<sup>2)</sup>藤田保衛大泌尿器科

目的: *Staphylococcus* spp. は慢性細菌性前立腺炎 (CBP) の起炎菌と推定されるグラム陽性球菌 (GPC) のうち 50~60% を占める。しかし CBP で GPC が起炎菌と明らかに認められているのは *E. faecalis* だけであると主張している者もあり、未だ統一の見解がないのも事実である。今回われわれは、前立腺圧出液 (EPS) の定量培養で *Staphylococcus* spp. が  $\geq 10^4$ /ml 認めた症例について、MRSA を含めて疫学的、臨床的の両面から検討を試みた。

対象と方法: EPS から分離した MRSA は、ほぼ同時期に分離した院内感染菌の MRSA と生物学的プロフィールを調べて比較検討した。この他に EPS からしばしば分離される MRCNS についても検討した。

成績: EPS から分離した MRSA 8 株、MRCNS 2 株に対する MIC<sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml) は、MIPIC 400, CMZ 25, CAZ 400, IPM 200, GM 12.5, NTL 1.56, ABK 0.78, MINO 25, VCM 0.78, OFLX 25 であった。MRCNS は OFLX には 0.39, 0.78  $\mu$ g/ml と感受性を示したものの他の薬剤には、MRSA と同様の感受性のパターンであった。CBP において *Staphylococcus* spp. が検出されるのは、1) 急性前立腺炎からの慢性への移行、2) 治療当初から、特に *E. faecalis* などとの他の GPC との複数菌として、3) 菌交代又は一旦治療の再排、などがあげられる。CBP に対する抗菌剤の治療は、高頻度にニューキノロンが用いられる。この薬剤は *Staphylococcus* spp. のうち *S. aureus*, *S. epidermidis* などには有効性が高いが、その他の CNS には除菌率が低い。また感受性を示した菌株が 1 週間程度のうちに耐性化してしまうことも問題である。この他、CBP から分離される菌は院外感染菌であるにも関わらず、院内感染菌と類似した生物学的プロフィールをもっていることも臨床家にとって留意すべき点と思われる。

## 233 淋菌のニューキノロン耐性化について

田中正利・松本哲朗・原岡正志  
久保周太・高橋康一・水之江義充  
熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科

小林寅吉

三菱油化ビーシーエル

目的: 我々は前回の第 41 回本総会で、最近我が国で分離された淋菌においては、ニューキノロン剤に対する耐性化が進行していること、また NFLX の淋菌菌体内取り込み実験より、薬剤の菌体内蓄積量の低下がその耐性機構の一つであることを報告した。今回さらに、淋菌の株数、およびニューキノロン剤の種類を増して、淋菌のニューキノロン耐性化について検討したので報告する。

材料・方法: 1992~93 年に関東、関西、九州地区の 17 施設の外来を受診した男性尿道炎患者から分離された淋菌 79 株 (新鮮分離株)、およびコントロールとしての当教室保存の淋菌 27 株 (保存株: 1981~84 年に福岡市で分離) に対する各種ニューキノロン剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。MIC の測定はアメリカ法 (NCCLS) に準じた寒天平板希釈法で行ない、接種菌量は  $10^8$  cfu/ml とした。また、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生試験はアシドメトリー法で行なった。使用薬剤は、既に市販されている NFLX, ENX, OFLX, CPF, TFLX, LFLX, FLRX, SPFX, LVFX の 9 種類、および現在開発中の OPC-17116, T-3761, DU-6859 a, AM-1155, Q-35 の 5 種類、合計 14 種類のニューキノロン剤を用いた。

結果・考察: NFLX, ENX, OFLX, CPF, TFLX, LFLX, FLRX, SPFX, LVFX, OPC-17116, および T-3761 の新鮮分離株に対する MIC<sub>50</sub> は保存株に対する値より 3~4 管高い値を示した。また、DU-6859 a, AM-1155, および Q-35 の新鮮分離株に対する MIC<sub>50</sub> は保存株に対する値より 1~2 管高い値を示した。以上のように、市販のニューキノロン剤に対する淋菌の強い耐性化が認められた。また、現在開発中のニューキノロン剤の一部に対しても強い耐性化が認められた。今後も、ニューキノロン剤に対する淋菌の感受性をモニタリングすることが重要であり、また淋菌感染症に対する本剤の使用には十分注意が必要であると考えられた。

## 234 健診受診者のクラミジア抗体、抗原陽性率

小島弘敬・加藤 温・小山康弘

日赤医療センター泌尿器科

目的: クラミジア感染症は現在、日本のSTDサーベイランス対象疾患のうち、もっとも症例数が多い感染症である。1984年以後エイズキャンペーンにより淋菌性尿道炎症例数は1/10以下に激減したが、クラミジア尿道炎症例数の減少の程度は少ない。クラミジア感染症の感染源は一般社会層に浸透していることがキャンペーンの有効性の少なさの原因として疑われる。一般妊婦の検診でのクラミジア保菌率は日本各地で約5%と報告されている。クラミジア検出に要する検体は罹患部上皮スワブであるため、尿道を罹患部とする男子、子宮頸管とする女子のいずれについても、妊婦を除いてはクラミジア検出による健康人のスクリーニングは困難である。EIAによる抗体検出では健康成人の20~30%が陽性の抗体価を示す。一般社会層におけるクラミジア抗体、抗原の陽性率を知る目的で以下の検討を行った。

方法: 1989年1月から90年8月までの日赤医療センターの健康診断の19才以上、39才以下の受診者から無作為抽出した男子495人(平均29.5才)、女子832人(平均26.1才)を対象とした。抗体検出はイパザイムにより、IgG 64 X以上でIgA 16 X以上を強陽性、IgG 64 X以上かIgA 16 X以上を陽性とした。陽性、強陽性の対象者のうち希望者にクラミジアザイムによる抗原検出を実施した。

結果: 男子495人中抗体陽性117(23.6%)、抗体強陽性45(9.1%)。抗体陽性の27人について抗原陽性3.7%。抗体強陽性の8人について抗原陽性25.0%。女子832人中抗体陽性207(24.9%)、抗体強陽性119(14.3%)。抗体陽性の27人について抗原陽性3.7%。抗体強陽性の26人について抗原陽性23.1%であった。一般人のクラミジア抗体陽性率は男子32.7%、女子39.2%で、女子にたかい。抗原陽性率は抗体陽性群で男子3.7%、女子3.7%。抗体強陽性群で男子25.0%、女子23.1%で、抗体強陽性群にたかい。一般人のクラミジア保菌率は男子3.15%、女子4.22%であった。

235 PCR法による男子非淋菌性尿道炎患者からの *Mycoplasma genitalium* の検出米田尚生<sup>1)</sup>・出口 隆<sup>2)</sup>・安田 満<sup>2)</sup>多田晃司<sup>2)</sup>・石原 哲<sup>2)</sup>・坂 義人<sup>2)</sup>河田幸道<sup>2)</sup>・江崎孝行<sup>3)</sup>・斉藤 功<sup>4)</sup>大雄会第一病院泌尿器科<sup>1)</sup>岐阜大学泌尿器科<sup>2)</sup>同 微生物<sup>3)</sup>東京共済病院泌尿器科<sup>4)</sup>

目的: 男子の尿道擦過物から polymerase chain reaction (PCR) 法による *Mycoplasma genitalium* DNA の検出を試みた。

方法: *M. genitalium* を含む *Mycoplasma* 属5菌種、尿道から分離される可能性のある淋菌、*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma, urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* などを被検菌とした。臨床的検討では29例の健常男子および114例の非淋菌性尿道炎患者から採取した尿道擦過物を対象とした。菌液と臨床検体から NP-40, Tween 20, proteinase K を用いて DNA を抽出した。PCR のプライマーは Jensen らが作成したプライマーと同様の *M. genitalium* の 140-KDa adhesion protein gene の一部の塩基配列に相補的な oligonucleotide を用いた。PCR の反応条件は変性 95°C, 60 秒, アニール 52°C, 50 秒, 伸長 72°C, 50 秒とし、温度サイクルを 35 回とした。PCR 後、電気泳動を行い、DNA 断片の増幅の有無を観察した。

結果: 本 PCR 法により *M. genitalium* から 282 bp の DNA 増幅を認めたが、他の菌種からの DNA の増幅は認めなかった。健常人の尿道擦過物 29 例からは *M. genitalium* DNA の増幅は 1 例も認められなかったが、非淋菌性尿道炎患者 114 例のうち 17 例 (14.9%) から *M. genitalium* DNA の増幅が認められ、*M. genitalium* の尿道炎の起炎菌としての可能性が示唆された。

考察: 本 PCR 法による *M. genitalium* の検出法は特異性が高く、また臨床検体からの検出も可能であった。*M. genitalium* の尿道炎の起炎菌としての可能性が示唆された。