

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)

一般演題ポスター

P 01 琉球大学附属病因において1990年以降分離されたMRSAについて

當山真人・豊田和正・新里 敬
草野展周・川上和義・普久原浩
斎藤 厚

琉球大学医学部第一内科

仲宗根 勇・平良真幸・外間政哲
同 検査部

目的:1986年から1989年にかけて当院で分離されたMRSAは、ほとんどが内科および外科病棟からであった。コアグラゼ型は80%以上がII型で、薬剤感受性では高度耐性株の分離が増加している状況にあった。今回、1990年以降のMRSAの分離状況とコアグラゼ型および薬剤感受性について検討した。

材料と方法:1990年~1993年に各種臨床材料から分離されたMRSA(DMPPC: $\geq 16 \mu\text{g/ml}$)を対象とした。原則として、1患者1株とし、MICが異なれば別株として取り扱った。コアグラゼ型別は、黄色ブドウ球菌コアグラゼ型別用免疫血清(デンカ生研)を使用した。薬剤感受性試験はMIC-2000を用いた微量液体希釈法により行った。薬剤はMINO, AMK, ABK, VCM, RFP, OFLX, EM, CLDM, IPM, GM, TOB, CEZ, CZXの13薬剤を使用した。

結果・考察:1990年よりMRSAの分離は、内科では減少傾向、外科ではほぼ横ばいの状況であったが、その他の科、特に小児科に増加傾向が認められた。コアグラゼ型は、依然としてII型が半数以上を占めていたが、1990年と比較して1993年では、I型やIII型が増加していた。薬剤感受性では、II型の多剤耐性、高度耐性傾向が認められた。I型は、セフェム系とアミノグリコシド系以外は感受性を示し、III型は、II型と比較して感受性の薬剤が多いものの、耐性化傾向が認められた。病棟別では、内科、外科病棟にコアグラゼII型が多いものの、小児科や皮膚科の病棟を中心に、コアグラゼI型およびIII型の増加が認められた。MRSAの定期的な調査が重要で、あると思われた。

P 02 MRSA院内感染に関する広域的な検討

竹末芳生・横山 隆¹⁾・児玉 節
山東敬弘・水流重樹・板羽秀之²⁾
松浦雄一郎

広島大学第一外科, 同 総合診療部¹⁾, 同 中央検査部²⁾

目的:MRSAに対する疫学的調査は、各施設個々に行われており、その結果が施設特有のものか、また一定の地域で類似した特徴を有するかは不明である。そこで広い見地からMRSAの性格を知る目的で広島県を4地区に分け検討した。

方法:東地区A, B, 西A, B, C, 南A, 北A, B計8施設の93年2月~3月における入院患者、並びに外来患者分離MRSA(含む開業医)につき検討した。

結果:黄色ブドウ球菌中のMRSA分離頻度は病院は平均50.7%、外来患者では13.5%であった。病院分離MRSAのエンテロトキシン(ET)型はAC型36.8%、B型22.7%、C型17.8%、AB型8.5%(以上コアグラゼII型)、A型4.0%(IV型)、非産生型10.1%であり、特にAC型でMRSA腸炎が高率であった。外来患者由来株はA型が28.9%と高率で、AC型は6.7%と低率であった。地域別特徴は東地区にのみAB型が高率で、他ではAC, C, B型が主な流行株であった。各ET型別の特徴はAC型がminocycline(MINO)耐性、A型がofloxacin(OFLX), imipenem(IPM)感受性を示し、toxic shock syndrome toxin-1(TSST-1)産生性ではAC, C型は全株陽性、AB, B, A型は全株陰性であった。地域別では、東地区は、TSST-1産生株20.8%と他の64.8%と比べ低率であった。MINOのMIC60値は各施設とも12.5~25.0 $\mu\text{g/ml}$ と耐性化が認められたが、外来患者と東地区からのMRSAに対しては0.2 $\mu\text{g/ml}$ と低値であり、外来患者分離株はIPM, OFLXにおいても良好な値を示した。各ET型別のMINOのMIC₉₀値はAC型は全病院25.0 $\mu\text{g/ml}$ 、C型、B型は0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、AB型0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、A型0.4 $\mu\text{g/ml}$ と異施設間でもET型によりほぼ一定の抗生剤感受性がえられた。

結語:各施設におけるMRSAの抗生剤感受性、腸炎発症、毒素産生性は分離されるET型の内訳により規定され、MRSAの施設間における性格の差は同一のET型株の変化よりむしろ、流行株のET型が異なる事が原因と推察された。

P 03 名古屋市厚生院における 1993 年の臨床分離菌の検討

山本俊信・山腰雅宏・松浦 徹*
鈴木幹三・山本俊幸

名古屋市厚生院 内科

*現 愛知県立尾張病院 内科

有我憲仁

名古屋市厚生院検査科

目的: 近年メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (以下 MRSA) が増加し院内感染が大きな問題になっている。今回私共は当院付属病院 (以下病院棟) と附属施設 (以下施設棟) での各臨床分離菌の検出頻度を比較検討した。

対象および方法: 1993 年 1 月より 12 月までの 1 年間に当院細菌検査室に提出されたすべての臨床材料より分離された細菌を対象に, 1) 病院棟 (244 床) 施設棟 (老人ホーム 810 床, 救護施設 80 床) 別, 2) 分離部位 (喀痰, 尿) 別, 3) 喀痰は半定量培養別, 尿は定量培養別に比較検討した。延べ検査件数は 1,388 回 (病院棟 1,100 回/施設棟 288 回, 喀痰 686 回, 尿 482 回, その他 220 回) 総分離株数は 2,512 株であった。

結果: 検査件数に対する分離株数 (病院棟/施設棟) と頻度は *P. aeruginosa* 330 株 (295/35) 23.8%, *S. aureus* 285 株 (219/66) 20.5%, MRSA 148 株 (139/9) 10.7%, MSSA 125 株 (75/50) 9%, *E. coli* 177 株 (148/29) 12.8%, *K. pneumoniae* 134 株 (114/20) 9.7%, *S. marcescens* 64 株 (61/3) 4.6%, であった。*P. aeruginosa*, MRSA, *S. marcescens* は病院棟で検出頻度が高かった。喀痰検査で *P. aeruginosa*, MRSA が多く分離され, MRSA は菌量が少ない傾向にあった。尿検査では *E. coli*, *Enterococcus* sp., *P. aeruginosa* の順で検出され, 菌量は *E. coli* が 10^4 /ml 以上の頻度が高かった。

考案: 今回の臨床分離菌の検討では *P. aeruginosa*, MRSA, *S. marcescens* 等の院内感染の原因となりうる菌は病院棟において検出頻度が高かった。*P. aeruginosa*, MRSA の分離される症例は寝たきりの症例や抗菌剤の使用例に多く認められたが, それらの起炎性について充分考慮する必要があると思われる。

P 04 当院における臨床分離 MRSA の性質の年次変化について (第 2 報)

塩谷讓司¹⁾・林 泉²⁾,

桜井雅紀²⁾・一木昌郎²⁾

癌研究会附属病院細菌室¹⁾, 同 内科²⁾

目的: 先の本学会で, 臨床分離 MRSA の薬剤感受性の推移やその他の性質について述べた。今回, 1990 年

から 4 年間の株の諸性質について年次変化を見たので報告する。

方法: ある一定期間に分離された MRSA 1990 年 75 株, 1991 年 100 株, 1992 年 100 株, 1993 年 98 株についての各種薬剤感受性, コアグラマーゼ型, エンテロトキシン型, β -ラクタマーゼ産生能の変化を調べた。また, 1993 年の株における TSST-1 産生能も検討した。

結果: ABK の MIC は $0.1 \mu\text{g/ml}$ から $25 \mu\text{g/ml}$ にあり $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下が 96%, VCM はすべて $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下が 96%, VCM はすべて $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下で, 耐性化は見られていない。MINO, OFLX は耐性株が減少傾向にあったが, 1993 年には急激に耐性株が増加した。NTL は $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあったピークが $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下に変化した。その他 FOM, FMOX, IPM/CS のピーク値は, それぞれ $>800 \mu\text{g/ml}$, $100 \mu\text{g/ml}$, $50 \mu\text{g/ml}$ でほとんど感受性株が見られず不変であった。コアグラマーゼ型は II 型が増加し, エンテロトキシン型は C 型が 63% \rightarrow 65% \rightarrow 41% \rightarrow 85%へ, A 型が 25% \rightarrow 25% \rightarrow 46% \rightarrow 9%へとそれぞれ増減した。 β -ラクタマーゼ産生能は非産生株が 15%~33%あった。TSST-1 は 69%の株に産生が見られ, 特にエンテロトキシン C 型はすべて産生しており, TSST-1 の高度産生株は 28%であった。

結論: MRSA に有効な ABK, VCM の耐性化は全く進んでいなかった。コアグラマーゼ, エンテロトキシン型は, II-C 型が大勢を占めつつあり, II-C 型に TSST-1 の高度産生株が多い。

P 05 臨床分離 MRSA の疫学的検討 (第 12 報)

豊永義清

山梨赤十字病院小児科

堀 誠

東京慈恵会医科大学小児科

黒坂公生・龍野国弘・大眉寿々子
東京慈恵会医科大学青戸病院臨床検査医学

保科定頼

東京慈恵会医科大学臨床検査医学

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究室

中原正城

細菌学技術研究部

目的: 医療側の種々な対策にもかかわらず MRSA は依然として高い検出率を示している。小児科領域でも, 基礎疾患をもつ児, 新生児, 未熟児での本菌の検出には充分な注意が必要なのである。我々は 1981 年より, 継続して検討しているが, 1993 年度 (第 12 次) の株について各抗生剤の MIC, ファージ, コアグラマーゼ, エン

テロトキシンの各型別について検討したので報告した。

方法: 関連9施設にて検出された黄色ブ菌を用い、全株につき、Disk感受性より、CEZ低感受性株を選択し、それらの株について化療標準法を用いて、MICを測定した。

薬剤: DMPPC, ABPC, CEZ, CMZ, IPM, GM, NTL, MINO, CLDM, OFLX, FOM, VCM, ABK. ファージは、インターナショナルセットによる従来の方法にCNSの型別に使用するファージを加え、1RTDの力価に調整し、検索を行った。コアグラゼ、エンテロトキシンの型別な、各検出キット(デンカ生研)を使用し測定した。

結果: 今回の検出率は、3,370株中994株(29.5%)で、前年度の28.4%より若干の増加をみた。各薬剤のMIC₉₀はβ-ラクタム剤は全て $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であり、MINO, NTL, VCM, ABKは各々、25, 6.25, 1.56, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ でありMINO, NTLは昨年より一管の上昇を認めた。又、MINOは二峰性分布が著明となった。更に、この2剤及びGMには施設間の差が認められた。ファージ型別は、著変なく、I, III, I, III, CNS群、各々2.4, 29.3, 8.3, 48.2%であった。コアグラゼ型別ではII型が85.4%を占めエンテロトキシン型別では、C, A, A+C, Bの順に、73.4, 13.2, 8.1, 5.0%であり、今回はA+C型の増加を認めた。

考察: VCM, ABK, NTLを初期選択薬剤と考えた。型別の3種とGM感受性の組み合わせにて、検出株は23パターンに分類され、流行株の検索に利用が可能と考えられた。

P 06 当科におけるMRSAの臨床的検討

西川宏志・谷村正信・安田雅春
片岡真一・藤田幸利
高知医科大学泌尿器科

目的: 近年メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症が各領域で問題になっている。われわれは当科におけるMRSAの分離状況及び薬剤感受性について検討したので報告する。

材料と方法: 1981年10月より1993年12月末までに当科外来及び入院患者より分離された全菌株を対象とし、薬剤感受性は昭和1濃度ディスクを用い、(2+)以上を感受性有りとした。MRSAの判定はMIPICに対するディスク感受性を用いた。

結果と考察: MRSA分離状況は1985年に初めて1株(全分離株中0.33%)尿より分離され、以後1986年4株(1.47%), 1988年4株(0.83%), 1989年3株(0.80%), 1990年6株(1.74%), 1991年24株(5.83%), 1992年24株(7.21%), 1993年42株(12.5%)と1991年より急増している。また分離されたのは尿と膿が中心であっ

たが、1991年より、喀痰、便、血液等へ広がってきている。1991年~1993年の主な薬剤感受性の推移は、AMK(41.7→10.0%→測定せず)、GM(12.5→37.5→80.1%)、MINO(70.8→58.3→88.1%)、ST(45.8→58.3→100%)、FOM(0→33.3→7.1%)、OFLX(0→16.7→2.4%)とMINO, STで比較的感受性が保たれている。1993年中に見られた手術後MRSA創感染症5例よりの菌株についてもほぼ同様の結果が得られた。1993年12月に施行した病棟環境分離菌では各洗い場、便所、回診車よりMRSAが検出され、菌暴露の多い場所でのより頻回の消毒が予防投与としての抗菌剤の選択と共に重要であることが再確認された。

P 07 九大第一内科入院患者のMRSAの分離状況と感染症、およびヒト好中球によるin vitro殺菌能の検討

岡田 薫・武田大輔・下野信行
久保井礼・江口克彦・三角博康
富士和美・澤江義郎

九州大学医学部第一内科

九大病院第一内科には血液疾患、膠原病、固型癌など、いわゆる易感染性患者が多数入院しており、1988年1月から1993年12月までの間に35症例からMRSAが分離された。3濃度ディスク法でみた主な抗生物質の感受性頻度は、ABPC(17.9%)、CEZ(17.9%)、CMZ(52.6%)、CZX(0.0%)、IPM/CS(51.3%)、GM(12.8%)、ABK(88.5%)、MINO(71.8%)、CLDM(52.6%)、OFLX(10.8%)、FOM(37.5%)、VCM(100%)であり、ニューキノロン系薬の耐性傾向が強くみられた。コアグラゼ型別では、II型とVII型が多くみられた。基礎疾患の内訳は、悪性造血器疾患が19例、膠原病9例、固型癌3例などであり、35例中、感染が明確であった症例は、皮膚または肛門周囲膿瘍3例、化膿性鼻・咽頭炎1例、MRSA腸炎1例、敗血症2例の計7例(20%)であった。皮膚・肛門周囲膿瘍以外の4症例はいずれも重症例で、すべて化学療法後の無顆粒球状態で発症していることから、本菌の日和見の性格とともに、MRSA感染の発症因子として好中球の数的、機能的重要性が改めて確認された。そこで、臨床分離のMRSAと標準菌株*S. aureus* 209Pを用いたヒト好中球による殺菌能について検討したので報告する。

P 08 茨城県におけるMRSA感染症に対する併用療法についての検討

大塚盛男・岩田 敏・吉澤靖之
澤畑辰男・石田 裕・色川正貴
後藤 厚・篠原陽子・戸川真一

門馬勇次・中井利昭・長谷川鎮雄

茨城感染症研究会

目的: 茨城県における MRSA 感染症の発症状況, 菌の薬剤感受性, fosfomycin (FOM) や arbekacin (ABK) と β -ラクタム剤の併用療法の臨床効果を明らかにするため多施設間共同研究を行った。

方法: MRSA に対する cefmetazole (CMZ) や flomoxef (FMOX) 単独あるいは FOM 併用時および ABK の MIC を測定した。また, MRSA 感染症 54 例を対象に, FOM 投与後に CMZ や FMOX を投与する時間差併用療法あるいはこの治療法や他の治療に無効な例に ABK と ceftazidime (CAZ) や piperacillin (PIPC) との同時併用療法を行ない臨床効果を検討した。

結果: 対象は平均 67.2 歳で, 94.4% が基礎疾患を有し, 呼吸器感染症が 81.5% を占め, 92.6% が中等症以上であった。MRSA を含めた複数菌分離例は 31 例で, 相手菌は緑膿菌が最も高頻度であった。MRSA 25 株の CMZ や FMOX 単独での MIC₅₀ はともに 50 μ g/ml で, FOM との併用で 1~2 管ほど改善した。ABK の MIC₅₀ は 1.56 μ g/ml であった。22 例は FOM+CMZ で, 25 例は FOM+FMOX で治療し, 有効率はそれぞれ 63.6%, 64%, 細菌学的効果は 42.9%, 56.5% で, 両治療間に差はなく, 全体で有効率 63.8% 細菌学的効果 50% であった。ABK+CAZ, ABK+PIPC の治療例は 9 例, 6 例で, 有効率はともに 66.7%, 細菌学的効果は 4.4%, 50% で, 両差はなかった。自他覚的な副作用はなく, 検査値異常は時間差併用群に 2 例軽度の肝機能障害がみられ, ABK との併用群にはなかった。

考察: MRSA は cephem 系薬剤に耐性化がみられ, ABK には感受性を示した。MRSA 感染症の治療では FOM と cephem 系薬剤の時間差併用療法にも有効性は認められたが, 多剤耐性菌の場合には ABK と β -ラクタム剤の併用療法の方が有用であると考えられた。

P 09 MRSA に対する ABK と FOM の併用効果に関する基礎的検討

閑野麻紀子・渡辺忠洋・蘇武建一

高瀬幸男・吉田 隆

明治製菓(株)薬品総合研究所

目的: MRSA に対する ABK と FOM の併用効果について *in vitro* での殺菌作用, PAE, および透過電子顕微鏡像による形態変化により検討を行った。

方法: 臨床分離株である MRSA 1,936 株を用い 1) ABK と FOM を同時併用した場合の殺菌作用, 2) 1 時間併用した場合の PAE, 3) FOM または ABK を 1 および 2 時間作用し, 濾過洗浄した後の ABK または FOM の殺菌作用, 4) 1) および 3) の場合での透過電子顕微鏡像による菌の形態変化について検討した。薬剤濃度は ABK

は 0.78 および 1.56 μ g/ml, FOM は 50 μ g/ml とした。

結果: 1) ABK と FOM を同時併用した場合, 2 時間後では ABK 単独に比べ殺菌力の増強はみられなかった。2) 1 時間併用した場合の PAE は ABK 0.78 μ g/ml で 4.0 h, 1.56 μ g/ml で 5.0 h と ABK 単独に比べ, 1 および 2 時間の PAE の延長がみられた。3) FOM を作用し除去した後に ABK を作用させた場合, 2 時間後で ABK 単独作用に比べ ABK 0.78 μ g/ml で約 1.0 log₁₀CFU/ml, 1.56 μ g/ml で約 1.5 log₁₀CFU/ml の菌数減少がみられたが, 逆に ABK を作用し除去した後に FOM を作用させた場合では菌数の減少はみられなかった。4) ABK を作用した菌では細胞壁や隔壁に肥厚がみられ, FOM を作用させた場合では異常な位置での隔壁形成がみられた。ABK を作用し除去した後, FOM を作用させた場合 ABK 単独作用とほぼ同様な像がみられ, FOM を作用し除去した後, ABK を作用させると細胞壁や隔壁の肥厚と共に異常な位置での隔壁形成がみられた。

考察: MRSA に対し *in vitro* において ABK と FOM を併用すると再増殖抑制や PAE の延長が見られ, FOM を先に作用させることにより ABK の短時間殺菌力が増強した。電子顕微鏡像によっても ABK と FOM の併用効果を裏付ける結果を示した。今後はこれら併用効果のメカニズムの解析が必要になると考える。

P 10 MRSA 感染症に対する Arbekacin の臨床効果

篠原正英・齋藤 玲

北海道空知地区 MRSA フォーラム研究会

(代表 南原須浩一, 他 12 名)

目的: MRSA 感染症に対する arbekacin (ABK) の臨床効果と, 各種臨床材料より得られた MRSA について検討した。

方法: 1992 年 4 月より 1993 年 9 月の間に, 研究会に所属する 7 病院 14 診療科に入院した MRSA 感染症 23 症例について検討した。感染症は肺炎 13 例, 敗血症 1 例, 敗血症+肺炎 1 例, その他 8 例であった。男 14 例, 女 9 例で, 年齢は 18~91 歳で, 平均 66.9 歳であった。いずれの症例も, 悪性腫瘍, 脳障害などの基礎疾患を有していた。ABK は, 1 日 75~100 mg \times 2 回投与で行った。症例により他の抗生剤併用のものもあった。臨床効果, 細菌学的効果のみた。参加施設における各種臨床材料より得られた MRSA 123 株について, 薬剤感受性試験, コアグラマーゼ型別, β -ラクタマーゼ産生性を検討した。

結果: 検討症例 23 例の臨床効果は著効 8 例, 有効 10 例, やや有効 1 例, 無効 1 例, 判定不能 3 例で, 有効率は 90% であった。細菌学的効果は, MRSA 消失 16 例, 減少 3 例, 菌交代 2 例, 不変 1 例, 不明 1 例で, 菌消失率は 81.8% であった。副作用はなく, S-GPT 上昇が 1

例あった。

分離された MRSA 123 株のコアグラマーゼ型別は、II 型 56 株、IV 型 12 株、VII 型 13 株、不能 40 株、その他 2 株であった。 β -ラクタマーゼ産生株は 84 株 (68.3%) であった。ABK の MIC は 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 43 株、1 $\mu\text{g/ml}$ 37 株ですべて 4 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。

ABK は MRSA に良い抗菌力を示し、臨床的にも有効な成績を得た。

P 11 大腸外科手術後の MRSA 感染予防を目的とした抗菌薬選択に関する検討

青柳 健・草地信也・栗田 実
川井邦彦・有馬陽一・吉田祐一
炭山嘉伸

東邦大学医学部外科学第三講座

宮崎修一・山口恵三

同 微生物学教室

我々の教室では、ラットを用い MRSA の腸管内での増殖モデル作製を試みてきた。MRSA が腸管内で異常増殖する際、好気性グラム陽性球菌群とグラム陰性桿菌群の変動を便を用いて検討し、少なくともグラム陰性桿菌群の減少に伴い MRSA が増殖する結果を得ている。この様な成績を基に、今回は嫌気性菌を含めた腸管内常在菌の主要菌種の変動を中心に MRSA の腸管内での異常増殖との関係を知ることを目的として基礎的検討を行った。

方法: MRSA 保菌ラットに抗菌薬を投与し、薬剤投与前・投与後 2・4・6・8 日目に糞便を採取し、MRSA、Enterococcus 属などグラム陽性球菌群及び大腸菌などグラム陰性桿菌群とバクテロイデス属など嫌気性菌菌数の変動を調べた。第 1 群は KM と MTN の併用投与群、第 2 群は LMOX 投与群、第 3 群は CTM 投与群および第 4 群は MTN 投与群とし、これら 4 群 (n=5) について比較検討を行った。

結果: 第 1 群での便中菌数変動を見ると、2 日目に Enterococcus 属・大腸菌を含む好気性菌、Bacteroides を含む嫌気性菌が共に減少しており、それに伴い MRSA の増加が認められた。第 2 群では、2 日目に大腸菌とバクテロイデス属が検出限界以下にまで急減し、総嫌気性菌数も 10^6 CFU/g にまで減少した。一方 MRSA と Enterococcus 属は、2 日目に急増し、それに伴い総好気性菌数も増加した。第 3 群では、大腸菌が 2 日目に 1/100 にまで急激に減少し、以後 8 日目まで漸増した。MRSA を含めたその他の菌数に変動は認められなかった。第 4 群では、4 日目までバクテロイデス属、総嫌気性菌数が減少したが、MRSA を含めた好気性菌に菌数の変動は認められなかった。

考察: 本実験成績から、Bacteroides 属と大腸菌の減

少がおこると MRSA が増殖しやすくなることが示された。

P 12 鼻腔内 MRSA の各種抗菌薬に対する感受性の検討

石川 周

名古屋市立緑市民病院外科

品川長夫・水野 章

真下啓二・久田正純

名古屋市立大学第一外科

竹谷英子

同 看護短期大学

目的: 医療従事者鼻腔内保菌 MRSA は、時に院内感染の汚染源となる場合もあり、その対策が重要となる。今回、医療従事者鼻腔より検出した MRSA の各種抗菌薬に対する感受性とその対策について検討した。

方法: 1993 年 2 月~4 月において名古屋市立大学病院勤務の 904 名 (医師 328 名、看護婦 560 名、他 16 名) を調査し、51 名より MRSA を検出した。これらの内、40 株について各種抗菌薬に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を微量液体希釈法、 10^5 CFU/ml 接種にて測定した。内、29 株についてコアグラマーゼ型なども検討した。又、鼻腔内 MRSA 除菌用のムピロシンと VCM について、MRSA に対する殺菌効果、試験管内耐性獲得試験についても検討した。

結果: 29 株の MRSA のコアグラマーゼ型は II 型 22 株 (76%) が最も多く、中でもエンテロトキシン C 型、TSST-1 (+) が 11 株と最も多く、この傾向は臨床材料分離 MRSA と同様であった。鼻腔内除菌用のムピロシンでは、 $\leq 0.02\sim 0.4$ $\mu\text{g/ml}$ (以下単位省略)、VCM では 0.4~1.6、ABK では $\leq 0.02\sim 3.2$ に全株分布していた。MINO では 6.3 と 12.5 に計 3 株がみられた他は 0.8 以下の成績であった。IPM では 0.4~100 に分布しピークは 50 と耐性株が多く、又、OFLX でも 12.5~25 の高い MIC を 6 株に認めた。GM では 12.5 以上の株が 14 株 (35%)、TOB では 28 株 (70%) を占めていた。鼻腔内 MRSA 除菌用のムピロシンは静菌的作用を示したが、臨床的に 93.3% の良好な除菌効果を示した。しかし、優れた抗 MRSA 剤の多用は新たな耐性菌の増加を危惧させるが、試験管内でムピロシンは 2 管の上昇を認めたが、VCM では変化を認めなかった。

考察: 職員鼻腔内汚染 MRSA は臨床材料分離の MRSA と類似し、ムピロシン、VCM、ABK に優れた感受性を示した。鼻腔内 MRSA は院内感染の汚染源や媒介となるため、医療従事者は必要に応じた除菌対策やマスク着用による院内感染防止対策を心掛けることが重要と考えられた。

P 13 ポピドンヨードの MRSA に対する局所除菌効果

青木泰子

筑波大学臨床医学系内科

目的と方法: MRSA 感染例の増加に伴い, colonization や創の持続感染に対する対処が求められる場合がある。局所投与では高濃度が得られる半面, 菌量が様々で, 血液等の蛋白成分が混入するなど全身投与とは異なった条件下での評価が必要である。MRSA 感染局所に対する殺菌力を抗菌薬 (VCM, ABK, GM, OFLX) と消毒薬 PVP-I について比較するため, 菌量の多寡や培地の変化の影響について検討した。臨床分離 MRSA を用い, 10% カジトンプロス (11 中にカジトン 1g, 食塩 0.5g, イースト 0.3g), および MHB を基礎培地として, 羊血液を 10~50% 添加時の変化を比較した。

結果: PVP-I は 1 mg/ml 以上で極めて短時間に優れた殺菌効果を示し, PVP-I 使用中の創面からの検出株を含めて耐性は認められなかった。また, 接種菌量増加の影響を全く受けなかったが, 血球添加の影響を強く受け, 5 mg/ml 以下では 10%, 10 mg/ml でも 50% 血球添加で殺菌効果は失われた。1 mg/ml では MHB 中で殺菌力を示さなかった。これに対し, VCM, ABK の殺菌効果は血球混入等の影響を受けなかったが, 接種菌量増加時に効果が劣り, とくに VCM で影響が著しかった。VCM は殺菌力の発現に長時間を要し, 高濃度でも殺菌効果の増強は得られなかった。高濃度 OFLX, GM はこれらの薬剤に耐性の MRSA に対してもある程度の殺菌効果を示したが, 接種菌量が多い場合の殺菌効果は不十分であった。

考察: 抗菌薬と消毒薬では殺菌効果の特性が大きく異なり, MRSA 保菌者の除菌, 感染創に対する局所投与には, これらの特性に応じた使い分けが必要と考えられた。

P 14 強酸性水の殺菌効果の臨床的検討

久保周太・松本哲朗・佐久本操
田中正利・水之江義充・持田 蔵
熊澤浄一

九州大学泌尿器科

目的: 水道水に食塩を加え電気分解することによって強酸性水は生成される。この強酸性水は種々の細菌に対し殺菌的に作用することが知られている。今回, 強酸性水の殺菌力の効果実験と臨床使用例を報告する。

材料および方法: 強酸性水は, 九州松下電器製生成器を用いて作り, pH 2.7 以下, 酸化還元電位 1,181 mV, 残留塩素濃度 18 ppm で使用した。使用細菌は, *E. coli*,

S. marcescens, *P. aeruginosa*, MSSA, MRSA, *E. faecalis*, *B. subtilis* を用いた。強酸性水原水, 強酸性水希釈液, アルブミン加強酸性水に 30 秒間接触させ, 普通寒天培地で 37°C 48 時間培養し菌の発育を測定した。

結果: ① *B. subtilis* 以外の 6 菌種は, 30 秒間の強酸性水との接触で完全に殺菌されたが, *B. subtilis* はコントロール (DDW と接触で 1×10^6 /ml 発育) の約 2% の発育をみた。② 5 倍希釈強酸性水は, *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* を 30 秒間の接触で完全に殺菌した。③ アルブミン加強酸性水では, 2% 濃度, 5% 濃度共にその殺菌力は消失した。④ 0.1% 濃度アルブミン加強酸性水では, 残留塩素濃度は, ほぼ 0 になった。

臨床使用例: イリジンアレルギー患者の MRSA 陰部潰瘍感染に対し, 強酸性水を使用した。強酸性水に浸した綿球で感染面の分泌物等を除去後に強酸性水で洗浄することにより効果を得た。副作用はなかった。又, アレルギー反応はなかった。

考察: 強酸性水そのものは殺菌力は強いが, アルブミン添加により残留塩素が消失することにより殺菌力が消失する。そのため臨床使用にあたっては, 使用部位の残留蛋白質等を除去することが必要である。強酸性水は, アレルギー反応が少なく, 残留毒性が低く running cost も安価なため, その他の臨床応用も可能と思われる。

P 15 MRSA 感染症に対する注射用バンコマイシンの臨床研究 (第 2 報)

その 1. 患者背景, 用法・用量, 臨床成績

島田 馨¹⁾・小林寛伊²⁾・砂川慶介³⁾
稲松孝思⁴⁾・山口恵三⁵⁾

¹⁾ 東京大学医科学研究所感染症研究部

²⁾ 東京大学医学部附属病院感染制御部

³⁾ 国立東京第二病院小児科

⁴⁾ 東京都老人医療センター感染症科

⁵⁾ 東邦大学微生物学

目的: 注射用バンコマイシン (VCM) は MRSA 感染症に対する第一選択薬として定着しつつある。前回報告した市販後 1 年間の臨床成績 (第 41 回総会・東京) に続き, 市販後第 2 年次の集計結果を細菌学的検討, 体内動態, 小児, 高齢者の肺炎, 副作用の各項目に分けて詳細に報告する。

方法: 1992 年 11 月から 1993 年 10 月の間に全国 241 施設から 416 例が収集された。このうち小児 19 例, 成人 383 例, 合計 402 例を有効性評価対象とした。有効性, 安全性の評価は主治医判定で行った。小児については砂川が報告するので, ここでは主に成人 383 例について解析した。

成績: 成人の内訳は男 250 例, 女 133 例で, 65 歳以上

の高齢者が64.7%を占め、癌、脳梗塞、心疾患など何らかの合併症を有する患者が92.8%、感染症では、肺炎が68.9%と多かった。使用量は1日2g・49.3%、1g・40.2%が多く、点滴時間は60~120分が88.3%であった。改善度は全体で77.5%であり、併用薬の有無による差はみられなかったが、先行薬無効例はやや低かった。

考察: 前回の報告では、本剤の使用上の留意点として i. 治療開始の時期を逸しないこと, ii. 点滴は60分以上かけること, iii. 高齢者に1日2gは過量であること, iv. 腎機能検査, 血中濃度モニタリングを励行すること, v. 長期間投与は避けることをあげた。今回の成績では前回に比較して1日量は2gから1gへ、使用期間は短くなる傾向がうかがえた。今後も適量、短期間の使用を心懸けると共に血中濃度モニタリングをさらに励行する必要がある。

P 16 MRSA 感染症に対する注射用バンコマイシンの臨床研究 (第2報)

その6. 体内動態

尾熊隆嘉¹⁾・島田 馨²⁾・小林寛伊³⁾
砂川慶介⁴⁾・稲松孝思⁵⁾・山口恵三⁶⁾

¹⁾塩野義製薬株式会社新薬研究所

²⁾東京大学医科学研究所感染症研究部

³⁾東京大学医学部附属病院感染制御部

⁴⁾国立東京第二病院小児科

⁵⁾東京都老人医療センター感染症科

⁶⁾東邦大学微生物学

目的: 注射用バンコマイシン (VCM) はMRSAに優れた抗菌力を示すが、腎障害などの副作用も知られており、その使用に際しては慎重な扱いが要求される。本研究においてはVCMの使用成績調査において得られた血中濃度モニタリングデータを用いて患者におけるVCMの体内動態を検討し、最適な投与方法の確立に資する事を目的とした。

対象・方法: 本調査において得られた110名の患者からの血中濃度 (234点)、及び6名の健常成人での反復投与試験における血中濃度 (132点) を用い体内動態解析を行った。速度論モデルとしてはtwo compartment modelを用い、拡張最小二乗法プログラムNONMEMにより母集団パラメータを推定した。この際、誤差モデルとしては相対誤差モデルを仮定した。また、VCMの体内動態に影響を及ぼす要因としてはクレアチニンクリアランス (CLcr)、体重、年齢を考慮した。

結果: VCMの体内動態に影響する要因としてCLcr及び体重を考慮する必要が示され、分布容積は体重に、腎機能障害患者においては消失速度定数がCLcrに比例することが示唆された。消失半減期は健常成人で約5時

間、腎機能正常な患者では10時間と長く、さらに腎機能の低下に応じて延長されることが示された。

考察: VCMの体内動態、特に消失は腎機能に依存することが示され、個々の患者のCLcrに応じた投与量、投与間隔を設定する必要がある。さらに、モニタリング、母集団パラメータを利用した患者ごとの投与法の最適化が推進されることが望ましい。

P 17 The efficacy of vancomycin in the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection

Allan Weinstein, M. D.

Lilly Research Laboratories

Introduction

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections have become increasingly prevalent in many parts of the world. In addition to being resistant to methicillin, these pathogens are usually resistant in other β -lactam agents, and often resistant to aminoglycosides, macrolides, tetracyclines, and quinolones. Although vancomycin has been approved for treatment of MRSA infections in Japan since November 1991, it has been available in the United States and Europe for at least 35 years. The extensive experience with vancomycin outside Japan may provide information relevant to the care of Japanese patients.

Purpose

The purpose of this poster is to briefly review the clinical efficacy of vancomycin in the treatment of serious MRSA infections.

Methods

A Medline literature search of all articles published between 1980 and 1994 was conducted to identify articles providing sufficient information to estimate the efficacy of vancomycin in various serious MRSA infections.

Results

Combining the results from the various studies, MRSA endocarditis was cured in 43 (82%) of 52 vancomycin recipients. Approximately 77.8% of patients with MRSA bacteremia experienced favorable responses. Favorable responses were noted in 22 (81.5%) of 27 patients with MRSA bone and joint infection. Similar favorable responses were noted among patients with other serious MRSA infections.

Discussion and Conclusion

These data suggest that vancomycin is effective in the treatment of serious MRSA infections. Several other antimicrobial agents including arbekacin, minocycline, fosfomycin, fusidic acid teicoplanin, and experimental treatments have been proposed as alternatives to vancomycin; however, resistance to each of these agents has been described. Despite years of use, no *in vitro* resistance to vancomycin has been noted among any clinical MRSA isolate. Therefore, vancomycin should continue to be an important agent in the treatment of serious MRSA infection.

P 18 vancomycin (VCM) 持続投与における血中濃度の推移と, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対する有用性の検討

加藤研一・上殿泰成・松尾信昭
松原峰生・武山直志・田中孝也

関西医科大学救命救急センター

MRSA に対する VCM の抗菌作用は, 血中濃度より接触時間に依存するとの報告に基づき, 最も接触時間の長い持続投与法の有用性について検討を行った。

対象および方法: MRSA 感染症 7 例, ampicillin 耐性腸球菌感染症 3 例の計 10 例に対し VCM の持続投与をシリンジポンプにより行った。腎機能正常 (Ccr: 133~77 ml/min) 3 例および軽度腎障害例 (Ccr: 56~46ml/min) 4 例は, 2g/日から開始し, 高度腎障害例 (Ccr: 15.8~1.3 ml/min, 血液透析症例を含む) 3 例では 1g/日から開始した。VCM の血中濃度を 4, 8, 12, 24 時間後および数日間隔で測定し, 濃度 10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を目標に投与量を適宜増減した。臨床効果の比較は 17 例の通常の VCM 投与症例との間で行った。

結果: ①の血中濃度: 持続投与の腎機能正常例では開始後 24 時間で 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後で一定となり, 軽度および高度腎障害例では 24 時間以降もさらに上昇傾向を認められたが, 1.5~0.5g/日および 0.5~0g/日への減量により血中濃度の維持は容易であった。②効果: 臨床的効果は通常の投与方法と同様に高い有効性が認められた。また持続投与では喀痰での菌消失率が高く, CRP の減少率もより早期であった。③副作用: 持続投与における腎機能の悪化は認められなかった

考察: VCM の持続投与方法では, 腎機能正常例では 24 時間後の一回, 腎機能障害例でも 24 時間後および数日間隔の血中濃度の測定により血中濃度を容易に管理しうると考えられた。また VCM 持続投与は従来法に比べ, 効果の発現が早く, 呼吸器感染に有効であり, 強力ですばやく殺菌効果が必要な compromised host の MRSA

感染症に特に有用であると考えられた。

P 19 低アミノ酸培地におけるメロペネムの抗緑膿菌活性増強

住田能弘・深澤万左友

住友製薬株式会社総合研究所

目的: 最小培地における meropenem の抗緑膿菌活性を他カルバペネムのそれと比較した。また, カルバペネムの抗緑膿菌活性プロファイルを *oprD2* および *nalB* 変異株を用い, 1 β -methyl 基および 2 位側鎖の塩基性に着目して構造活性相関の側面から解析した。

方法: 抗緑膿菌活性は meropenem (MEPM), imipenem (IPM), panipenem (PAPM) および L-627 (biapenem, BIPM) の 4 カルバペネムおよびその誘導体について検討した。緑膿菌はカルバペネム感受性臨床分離株 25 株, PAO 1, PAO 2152 および臨床分離株 TL 2666 を使用した。*oprD2* および *nalB* 変異株は PAO 2152 および TL 2666 それぞれの株から MEPM で選択することによって得た。感受性試験は Mueller-Hinton Medium および M 9 最少培地を用い, 日本化学療法学会の感受性測定法に準じて最小発育阻止濃度を測定した。

結果および考察: (1)M 9 培地における各種カルバペネムの緑膿菌活性は MHM 培地でのそれと比べて著しく増強されたが, その程度は MEPM \geq PAPM $>$ IPM = BIPM の順であった。また, その増強は塩基性アミノ酸アルギニン, リジンおよびヒスチジン添加濃度依存的に抑制された。抑制の強さは 3 アミノ酸間に大きな差は認められなかった。(2)全てのカルバペネムの抗緑膿菌活性は *oprD2* 変異の影響を受けたが, MEPM は *nalB* の影響をも受けた。一方, 1 β -methyl 基を導入した IPM および PAPM の活性は *oprD2* のみならず *nalB* 変異の影響も受けた。さらに, 2 位側鎖内に塩基性基を有さないカルバペネムは *oprD2* の影響を受けず *nalB* の影響だけを受けた。

oprD2 および *nalB* は緑膿菌の外膜透過性に関与する遺伝子であることから, カルバペネム化合物の緑膿菌外膜透過性プロファイルには, カルバペネム骨核上の 1 β -methyl 基と 2 位側鎖内の塩基性が関与している可能性が示唆された。

P 20 実験的糖尿病モルモットの緑膿菌呼吸器感染に体するメロペネムの感染治療効果

金澤勝則・深澤万左友

住友製薬株式会社総合研究所

目的: 糖尿病患者に種々の感染症が合併し易いことは良く知られており特に肺, 皮膚あるいは尿路感染症などで重篤化することがある。緑膿菌は臨床上重要な日和見

感染菌の一つであり、糖尿病に合併した感染症においてもしばしば起炎菌として分離されている。そこで我々は糖尿病モルモットの緑膿菌呼吸器感染モデルを作製し、メロペネム (MEPM) の感染治療効果の検討を行った。

方法: 糖尿病モルモットは感染 48 時間前にストレプトゾトシン (STZ) を腹腔内投与することにより作製した。薬剤は気道感染後 0, 4 および 8 時間の計 3 回, 各々 5 mg/kg を筋肉内に投与した。感染後 9 時間で肺を採取し、そのホモジネート中の生菌数を測定した。好中球遊走能は Boyden 法, 貪食能・殺菌能は Quie の方法に準じて測定した。

結果および考察: STZ 400 mg/kg を腹腔内投与することによりインシュリン依存型糖尿病モデルを作製できた。感染後 9 時間での肺内菌数を control 群と比較した結果, STZ 投与群の肺内菌数は control 群に比べ有意に高く ($P < 0.05$), 本系によって易感染性が惹起されていることが示唆された。また好中球機能を測定した結果, STZ 投与群の好中球は control 群に比べて遊走能, 貪食能および殺菌能が有意に低く, 本系で観察された易感染性にこれら好中球機能の低下が寄与していることが示唆された。本系における MEPM の感染治療効果を検討した結果, MEPM の感染治療効果はイミペネム/シラスタチン (IPM/CS) とほぼ同等あるいは若干上回っておりセフトジジム (CAZ) に比べると肺内菌数が約 1/9 と有意に優れたものであった ($P < 0.01$)。

以上の結果から MEPM は糖尿病に伴う易感染状態モルモットの緑膿菌呼吸器感染に対して優れた治療効果を有することが示唆され, この結果は本剤の糖尿病合併感染症に対する有用性を示すものと考えられた。

(会員外共同実験者: 富尾貞治, 宮口幹子, 塩野裕子)

P 21 緑膿菌による慢性呼吸器感染モデルに対するメロペネムの治療効果

納田浩司・深澤万左友
住友製薬株式会社総合研究所

目的: カルバペネム系抗生物質 meropenem (MEPM) の緑膿菌による慢性呼吸器感染症に対する治療効果を, モルモットのアガービーズ呼吸器感染モデルを用いて検討した。

方法: Cash らの方法に基づき *P. aeruginosa* Ym 株 (浜松医科大学第 2 内科 佐藤篤彦先生より分与) を混入させたアガービーズを 3~4 週齢のモルモット気管内に注入して感染モデルを作成した。感染 22 日後より MEPM, imipenem/cilastatin (IPM/CS), ceftazidime (CAZ), tobramycin (TOB) を筋肉内に 4 時間毎 6 回投与し, 肺内菌数を測定することにより効果を比較した。また, erythromycin (EM) を感染後 19 日目から 1 日 2 回 3 日間筋肉内投与し, 肺内菌数と共に好中球浸潤のマー

カーとして myeloperoxidase (MPO) 活性を測定して検討を加えた。さらに, 21 日目より MEPM を 4 時間毎 6 回併用投与した場合の治療効果についても検討した。

結果: (1)アガービーズで感染させたモルモットの肺内には 4 週間にわたって $10^6 \sim 10^8$ CFU/lung の菌数が持続して検出され, 慢性感染モデルが作製し得た。(2)MEPM, IPM/CS, TOB ではそれぞれ 40 mg/kg でコントロール群に比較して有意に肺内菌数が減少したが, CAZ では有意な減少が認められなかった。(3)EM を 1~100 mg/kg 投与した場合, 投与量依存的に MPO 活性を減少させたが, 肺内菌数には殆ど変化がなかった。(4)一方, EM 100 mg/kg と MEPM 40 mg/kg の併用ではそれぞれの単独投与に比べて有意な肺内生菌数の減少を認めた。

考察: 以上の結果より, MEPM は慢性呼吸器感染モデルにおいて良好な治療効果を示し, また, びまん性汎細気管支炎等に有効とされる EM の効果を増強しうるものと考えられ, 本剤の慢性呼吸器感染領域での有用性が期待された。(会員外共同実験者: 富尾貞治)

P 22 カルバペネム系抗生物質における中枢性副作用の研究

—マウス脳室内投与での痙攣誘発に関する構造活性相関—

深澤万左友・住田能弘・砂川 洵
住友製薬株式会社総合研究所

目的: β -ラクタム系抗生物質は中枢性副作用として痙攣を誘発する可能性があることは良く知られている。カルバペネム系 β -ラクタム剤であるイミペネム (IPM) についても, その痙攣誘発作用が臨床において報告されている。我々はマウス脳室内投与法を用いて, 同じカルバペネム系抗生物質間においても薬剤によって痙攣誘発作用に顕著な差が認められることを報告した¹⁾。今回, この痙攣誘発作用に関し構造活性相関を検討したので報告する。

方法: 痙攣誘発は生理食塩水に溶解した薬剤 20 μ l をマウス脳室内に投与することによって検討し, GABA 受容体結合は 3 H-mucimol を用いた receptor binding assay により測定した。

結果および考察: 間代性痙攣および強直性痙攣誘発の ED₅₀ (μ g/head) は IPM で 11.3 および 16.6, パニペネム (PAPM) では 28.7 および 40.8 であったのに対し, メロペネム (MEPM) では 300 μ g/head の投与でも痙攣誘発は認められなかった。また, MEPM より 1 β -メチル基を除いたデスメチル体および β -ラクタム環の開裂した代謝体にも MEPM と同様痙攣誘発作用は認められなかった。この結果からカルバペネムの 2 位側鎖の構造が痙攣誘発と強い関係を有することが示唆されたため,

2位側鎖を含むカルバペネムの部分構造について検討を行い、カルバペネム骨格そのものが痙攣誘発に直接関係しているのではなく、2位側鎖の塩基性が重要であるとの結論を得た。また、GABA 受容体へ強い親和性を有するものは、概ね強い痙攣誘発作用を示したが例外も存在し、痙攣誘発作用は必ずしも GABA 受容体への親和性の強さのみでは説明できず、他の要因も存在することが示唆された。

³¹I ICAAC (1991) Abs No. 167

(会員外共同実験者: 松村春記)

P 23 E 1077 のブドウ球菌に対する抗菌作用

渡辺直彰・勝 謙政

エーザイ株式会社筑波研究所

目的: 新規注射用セフェム剤 E 1077 は広範囲抗菌スペクトラムを示し、特にグラム陽性菌に対する活性が上昇した。そこで抗ブドウ球菌活性における E 1077 の置換基効果を検討し、加えてブドウ球菌に対する E 1077 の殺菌作用の機序についても解析を加えた。

方法: 薬剤の PBP₃ に対する親和性は、Spratt らの方法に準じて検討した。薬剤処理したブドウ球菌のペプチドグリカン (PG) を精製し、溶菌酵素 (lysozyme, lyso-staphin, autolysins) に対する感受性を検討した。

結果: E1077 の高い抗ブドウ球菌活性はセフェム骨格 3 位の propenylammonium 基および 7 位側鎖中の fluoromethoxyimino 基の導入によりもたらされた。前者の置換基による活性の上昇のほうが顕著であったが、この活性上昇はブドウ球菌の必須 PBP₃ の一つと考えられている PBP 3、次いで PBP 4 に対するこれら置換基による親和性の上昇によりもたらされたものと考えられた。また、E 1077 の抗ブドウ球菌活性は cefpirome (CPR) の 2 培であったが、MIC 以上の濃度において E 1077 は CPR より高い殺菌作用が認められた。PBP 4 に対し親和性の低い CPR は 1 MIC において 4 時間では、ほとんど殺菌作用を示さなかったが、PBP 4 の特異的阻害剤である cefoxitin (0.05 μg/ml) の添加により CPR の殺菌作用は E 1077 と同程度まで上昇した。E 1077 の sub-MIC 下で培養したブドウ球菌から取得した PG は、薬剤未添加および CPR 存在下で培養したブドウ球菌から取得した PG より溶菌酵素に対する感受性が上昇していた。

これらの結果から、二つの特徴的な官能基の導入による E 1077 の PBP 3 および PBP 4 に対する阻害活性の上昇は、抗ブドウ球菌活性を高めるとともに、PG の架橋度を低下させ、その結果高い殺菌作用をもたらしたものと考えられた。

P 24 E 1077 のコンプロマイズドマウスにおける実験的呼吸器感染症に対する効果

豊沢逸生・渡辺直彰・畑 桂

大場史記・森山めぐみ・上野純子

中村まゆみ・勝 謙政

エーザイ株式会社筑波研究所

目的: 近年、緑膿菌を含む複数菌による難治性呼吸器感染症が問題となってきている。今回、我々はマウスにおいて、緑膿菌とブドウ球菌による呼吸器感染モデルを作製し、ヒトの薬剤血中濃度をシミュレートさせた投与方法により、E 1077, CPR および IPM/CS の治療効果を検討した。

方法: 5-FU (200 mg/kg) 投与により、白血球減少状態とした ICR 雄マウスに *P. aeruginosa* E 03535 株 (IPM 耐性) および *S. aureus* E 31290 株を経鼻感染した。薬剤は感染 1 時間後から、ヒトに 1 g (IPM/CS は 0.5 g) 投与した時の薬剤血中濃度をシミュレートさせた dose とスケジュールにそって頻回投与した。薬剤投与から 4, 8, 12 時間後に肺を摘出して、それぞれの菌の肺内菌数を測定した。

結果: ① *P. aeruginosa*: 薬剤投与開始時の肺内菌数は $10^{4.5}$ CFU/lung のであった。対照群では 12 時間後に、菌数は約 100 倍に増加した。薬剤投与群では、いずれも投与開始から 4 時間後に肺内の菌数は対照群と比べて有意に減少した ($P < 0.01$) が、IPM/CS 投与群では 4 時間以降、CPR 投与群は 8 時間以降菌の再増殖が認められた。一方、E 1077 投与群では 12 時間後には対照群の $1/10^5$ まで減少し、IPM/CS および CPR と比較して有意に低い肺内菌数を示した。② *S. aureus*: 薬剤投与開始時には $10^{7.0}$ CFU/lung の肺内菌数で、その後も同様な菌数推移を示した。全ての薬剤投与群で 4 時間後から肺内菌数は減少傾向を示し、8 時間後では対照群と比較して有意に低い肺内菌数を示した。12 時間後も薬剤群の菌量は減少傾向にあり、E 1077 群が最も低菌量を示した ($P < 0.01$)。

以上のように E 1077 は緑膿菌とブドウ球菌による混合呼吸器感染症においてすぐれた治療効果が認められた。

P 25 E1077 のマウス実験的尿路感染症における防御効果について

畑 桂・豊沢逸生

森山めぐみ・勝 謙政

エーザイ株式会社筑波研究所

目的: E 1077 は *E. faecalis* を含むグラム陽性菌から *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで幅広く強い抗菌

力を有する新規セフェム剤である。今回、複雑性尿路感染症において高率に分離される *E. faecalis* 及び *P. aeruginosa* によるマウス尿路感染症に対して、E 1077 及び他の β -ラクタム剤の防御効果を検討した。

方法: ICR 系マウスを用いて *E. faecalis* E 22298 株及び *P. aeruginosa* E 03240 株を単独あるいは混合して経尿道的に膀胱内に接種し、尿路感染を惹起した。薬剤は感染後 4 及び 8 時間目に 40 mg/kg を皮下投与し、24 時間後、左右の腎臓を摘出した。感染防御効果は腎内生菌数を測定し評価した。

結果: *E. faecalis* 及び *P. aeruginosa* の単独菌感染時に、E 1077, CPR, IPM/CS は薬剤非投与群に比べ有意に腎内生菌数を減少させた ($P < 0.01$)。検討薬剤中では、E 1077 の効果が最も高く、感染 24 時間後の両菌株の腎内生菌数は非投与群の $1/10^3 \sim 1/10^5$ であった。

混合感染の場合、E 1077 の *E. faecalis* に対する防御効果は CPR と同様で、IPM/CS 及び CAZ より有意に優れていた ($P < 0.01$)。 *P. aeruginosa* に対しても E 1077 の防御効果が最も高く、CPR, CAZ, IPM/CS はいずれも同様の効果を示した。これらの結果は、それぞれの菌株の単独菌感染に対する各薬剤の防御効果とほぼ相関していた。E 1077, CPR, CAZ はマウスにおいて同様の組織移行性を有しており、これらの薬剤間で認められた両菌株の尿路感染症に対する防御効果の差は *in vitro* 抗菌力を反映した結果と考えられる。

E 1077 は *E. faecalis* と *P. aeruginosa* によるマウス尿路混合感染モデルにおいて高い防御効果を示したことから、臨床でも尿路感染症、特に複数菌による複雑性尿路感染症に対して良好な治療効果が期待できる。

P 26 MRSA, *E. faecalis* および *P. aeruginosa* に対する E 1077 と fosfomycin (FOM) の併用効果

豊沢逸生¹⁾・上野純子¹⁾・勝 謙政¹⁾
後藤美江子²⁾・岡 慎一²⁾・木村 哲²⁾
島田 馨²⁾

エーザイ株式会社筑波研究所¹⁾
東大医科研感染症研究所²⁾

近年、臨床材料から高頻度に分離される MRSA, *E. faecalis* および緑膿菌に対して、E 1077 と FOM を併用することにより *in vitro* および *in vivo* において顕著な抗菌力の増強が認められたので、その成績を報告する。

方法: ① *in vitro* 抗菌作用: 新鮮臨床分離株に対する併用効果はチェッカーボード法を用いて検討し、両薬剤による形態変化も観察した。② *in vivo* 抗菌作用: マウスの全身感染モデルを用いて、E 1077 と FOM を単独あるいは両剤併用時の ED₅₀ 値を求め、fractional effective dose (FED) index を算出した。さらにマウス上行性

尿路感染モデルを用い、両薬剤の単独あるいは併用時の治療効果を検討した。なお、併用効果は腎内生菌数で評価した。

結果: ① *in vitro* 抗菌作用: E 1077 と FOM の併用により、3 菌種いずれにおいても明らかな相乗効果が認められた (全菌株の 66% の株で相乗効果あり)。3 菌種に対する Mean FIC index は 0.36~0.63 を示した。併用時の形態変化として著明な膨化、溶菌あるいはバルジ形成が認められた。② *in vivo* 抗菌作用: *S. aureus* E 31404 株 (MRSA) および *P. aeruginosa* E 03888 株によるマウス全身感染に対して、両薬剤 1:1 の配合比における FED index は 0.25 および 0.33 を示し、強い相乗効果が認められた。マウス尿路感染モデルにおいても 3 菌種に対し、*in vitro* と同様に併用効果が認められた。

以上のように、E 1077 は MRSA, *E. faecalis* および緑膿菌に対して FOM と併用することにより、抗菌力の増強が認められた。

P 27 “E Test” を用いた薬剤感受性試験に関する検討

内野卯津樹*・村岡宏江*・手塚孝一*
小林寅吉*・金子明寛・佐々木次郎
三菱油化ビーシーエル化学療法研究室*
東海大学医学部口腔外科

わが国における細菌に対する薬剤感受性試験は中央検査室レベルで主として実施しているディスク感受性試験や本学会で定める MIC (寒天平板法・微量液体希釈法) が一般に用いられている。MIC 法の利点は薬剤感受性値が超微量から高濃度まで数値化されるため、臨床の場に詳細なデータを提供できる。しかし操作が繁雑でコストも高いことから一般の中規模な病院では普及されていないのが現状である。この様な問題をふまえて簡便化された方法として AB BIODISK 社 (SWEDEN) から E Test が発売され欧米諸国で応用されている。

E Test は抗菌剤を濃度勾配に含む細長のストリップで、MIC と同様の詳細なメモリがありディスク感受性の要領で MIC が測定できるものである。

今回私たちは E Test を輸入し化療標準法の寒天平板希釈法と比較した。試験菌は臨床材料より高頻度に分離される *Staphylococcus*, 腸内細菌を中心に、薬剤は β -lactam 剤, アミノ配糖体剤, ニューキノロン剤等を用いた。

その結果一部の菌種・薬剤によって E Test の値が高くなる傾向が見られたが、全般的には一致した。またコスト面については少数株の測定では E Test は寒天平板法の 1/2 以下のコストで測定する事ができた。

さらに E Test の再現性について日内・日差間における変動を熟練者と初心者でそれぞれ検討したところ、両

者共日内・日差間の変動はほとんど認められなかった。

この様に MIC が簡便に測定可能であれば臨床における治療に役立つと考えられた。

P 28 小児科領域より分離した *S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対する “E test” による薬剤感受性試験

長谷川美幸・佐藤弓枝・小林寅詰
三菱油化ビーシーエル化学療法研究室

金子明寛・佐々木次郎
東海大学医学部口腔外科

岩田 敏

国立霞が浦病院小児科

小児科領域において *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の分離頻度は高く、主に呼吸器感染症患者から分離される。また、両菌は髄膜炎を引き起こす重篤な感染症の起炎菌でもある。これらの菌種による髄膜炎の治療には初期から適切な抗菌薬による処置が必要となる。さらに *S. pneumoniae* は近年 PRSP (Penicillin Resistant *S. pneumoniae*) の増加が報告されている。この様な場合一刻も早い詳細な感受性結果が必要となる。

これらの状況を想定し E test を用いた両菌に関する感受性試験を実施し、寒天平板法による MIC 成績と比較検討した。

試験菌株として *S. pneumoniae* 25 株 (PSSP, PRSP) と *H. influenzae* 25 株 (β -lactamase (+; -)) を用い、各種 β -lactam 剤を中心に、検討した。その結果 *S. pneumoniae* において、各薬剤ともに PRSP は PSSP に比べ、寒天平板法より耐性側にシフトする傾向が強かった。また、PSSP で β -lactam 剤の値が 1 管程度感性側になる例も見られた。

H. influenzae においては β -lactamase 産生株が前者と同様な傾向が認められたが *S. pneumoniae* 程ではなかった。*H. influenzae* については全般的に寒天平板法とよく一致した。

緊急を要する髄膜炎患者からの分離菌に対する治療薬の MIC 値が、迅速簡便に得られる方法は臨床において有用である。

P 29 歯科感染症から分離された Oral Streptococci と嫌気性菌の “E Test” を用いた薬剤感受性について

金子明寛・佐々木次郎
東海大学医学部口腔外科

内野卯津樹・村岡宏江・小林寅詰
三菱油化ビーシーエル化学療法研究室

目的: E Test はディスク感受性試験の要領で簡便に MIC を求める測定法で、概略については前者が報告した。

今回私たちは AB BIODISK 社より E Test を入手し主に閉塞膿瘍から分離された Oral Streptococci と嫌気性菌を用い化療標準法の寒天平板希釈法と比較検討したので報告する。

方法: 試験菌株として、*S. sanguis*, *S. mitis* 及び *S. milleri* group の 3 種と、高頻度に分離される嫌気性菌の *P. intermedia*, *P. micros* の 2 菌種をそれぞれ 10~15 株を用いた。薬剤は β -lactam 剤、5 剤、マクロライド、アザライド類 3 剤、ニューキノロン系薬剤 1 剤を用い、MIC は寒天平板法 E Test は能書に準じ行った。

結果および考察: *S. sanguis*, *S. mitis* ともに E Test は寒天平板希釈法に比べ β -lactam 剤や Erythromycin の値が 1 管程度耐性側にシフトした。逆に Azithromycin (AZM) では感性側にシフトした。*S. milleri* group の 3 菌種に対しても同様な傾向で Clindamycin は 1 管程度高値となった。特に本菌種に対する AZM の感性側へのシフトは顕著であった。

P 30 微量液体希釈法における感受性測定用培地 4 種の比較

松岡喜美子・永富由美子・今西啓子
松原正樹・中西 功・渡辺洋敏
大阪府立病院臨床検査科微生物

西村さとみ・向井明美
大阪府立公衆衛生専門学校

菅原和行
長崎大学医学部付属病院検査部

中浜 力
大阪大学微生物病研究所細菌血清学部門

菅野治重
千葉大学医学部付属病院臨床検査医学

微量液体希釈法で MIC 測定を行う場合、菌種毎に適切な液体培地を選ぶならば、同定が終了してから感受性試験を行うことになり、結果報告が遅れる。そこで、日常検査では効率よく MIC 測定ができる培地が望まれる。しかし現在推奨されている培地は菌種毎に適切な培地を選ばなくてはならず、また透明度に欠ける。そこで私達は菌種に共通して使用でき、透明度の高い培地を考察した。大阪府立病院考案培地 (以下、府立培地と略) と長崎大学考案培地 (以下、長崎培地と略)、日本化学療法学会推奨培地 (以下、化療培地と略)、米国臨床検査標準委員会推奨培地 (以下、NCCLS 培地と略) を比較検討し以下の結果を得た。

方法および判定法: 日本化学療法学会標準法に従った。測定時のバラツキを最少限にするため、薬剤はドライブプレート(栄研化学 K. K.) を用い、菌接種には、MIC 2000-DP 100[®] を用いた。

結果: 1. 薬剤感受性用標準菌株の MIC は、4 培地とも化療、NCCLS 標準値と 100% 一致した。2. 菌種別一致率は、府立培地と化療培地の比較で *B. catarrhalis* で 91.1%。NCCLS 培地でも *H. influenzae* で 91.1% であった。3. 薬剤別にみた化療培地、NCCLS 培地での一致率は各培地とも CEZ が *H. influenzae* で低く、65.5~82.5% であった。4. 菌の発育支持力は、4 培地のうち府立培地が最もよかった。5. エンドポイントの判定は、府立培地では他の 3 培地に較べて発育が明瞭で、tailing 現象も少なく容易であった。

以上の結果より、大阪府立病院考案培地は、菌種を選ぶ必要がなく、無色透明に近い。また tailing が少ないため、日常検査での使用が容易で、検査の効率化をはかるためには有用と思われた。

P 31 新しいタイプの検体輸送用スワブ“カルチュレット EZ”の細菌保持能力に関する検討

村岡宏江・内野卯津樹・手塚孝一
原田幸恵・大美賀薫・小林寅詰
三菱油化ビーシーエル化学療法研究室

今までに私達は各種の検体輸送用培地を用い、各種細菌の保持能力について検討してきた。今回用いたカルチュレット EZ は従来品と大きく異なり、綿棒部分が特殊なポリウレタン泡になっており、一般に用いられているキャリブプレアや保存液は含まれていない。従って採取したサンプルをそのままの状態に輸送できる特徴を持っている。一方サンプルが複数菌の場合、起炎菌の発育を抑制し、緑膿菌等が増菌する様な条件は望ましくない。これらの背景をもとに、ブドウ糖非発酵菌を中心に試験菌の増消について検討した。また、薬剤含有液中における菌の安定性について標準株を用いて検討した。

その結果、ブドウ糖非発酵菌を用いた検討では、5°C 保存で 96 時間後まで接種時の菌量をそのまま維持した。また室温においても 24 時間後までほぼ同程度に、96 時間後でも著しい増菌傾向は認められなかった。抗菌剤含有中における菌の安定性では、各菌種とも GM 添加で

菌の消失が見られたものの他の薬剤ではほぼ接種菌量を維持した。以上のことからカルチュレット EZ は検体中の菌量の著しい増減がなく安定に保たれる結果が得られた。

これらのことから、カルチュレット EZ は液体培地等が全く含まれないことから、正確な定量値が得られ、臨床材料の輸送に有用であると考えられた。

P32 尿中細菌検索用 dip-slide に関する検討

鈴木由美子・横田のぞみ・古口昌美
深山成美・石原理加・小田清次
出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

dip-slide は、UTI 薬効評価基準にも採用されているが、近年においては血中半減期の長い抗菌性物質が続々と開発されていることから、尿中には長時間に抗菌性物質が排泄される場合も多い。そこで我々は、複数の dip-slide を用いて尿に含まれる抗菌性物質の影響による「偽陰性」等を検討した。

検討方法: ウリカルト-E (第一化学)、ダイアスライド(日水)を使用し、(1)患者尿を対象とした常法の標準エーゼ法との比較、(2)保存株の菌液を用いた複数菌の発育性、(3)PIPC, CAZ, OFLX を用いた「薬剤含有尿モデル」を対象にした試験を行い、それらの結果を 2 項検定法により推計学的な検討を加えた。

結果: 患者尿を用いた標準エーゼ法、dip-slide 2 法による結果は 3 者間の相関が高く、更に保存株の菌液を用いた結果の dip-slide 2 法の相関も高かった。しかし、PIPC, CAZ を用いた「薬剤含有尿モデル」においては、ウリカルト-E とダイアスライド間には差があり、OFLX も含めた「薬剤含有尿モデル」の検定結果は $P < 0.01$ の有意差をもって、ウリカルト-E においては偽陰性率が有意に高く、ダイアスライドは偽陰性率が有意に低い結果であり、それらは β -ラクタマーゼによる影響、above the MIC, time above MIC, Post Antibiotic Effect (PAE) などを反映した結果が示唆された。

考察: 薬剤使用後に採取した尿の dip-slide による培養成績には、薬剤が含有している状態においては「偽陰性」が生じ得ることが示唆された。これらを少なくするためには、ダイアスライドが有用と考えられた。