

が43例(2.1%)、アレルギー症状が13例(0.6%)、神経症状が12例(0.6%)、その他が3例(0.1%)であった。また1日投与量別副作用発現例数は、100 mg 2回投与例では解析対象症例647例中19例(2.9%)、200 mg 2回投与例で1,179例中37例(3.1%)、300 mg 2回投与例で63例中2例(3.2%)であった。

臨床検査値異常の解析対象例数1,726例のうち臨床検査値異常変動症例は81例で、発現率は4.7%であった。臨床検査値異常変動の主なものは、GPT上昇が測定件数1,629件中34件(2.1%)、GOT上昇が測定件数1,629件中26件(1.6%)、好酸球増多が測定件数1,501件中21件(1.4%)であった。また、1日投与量別臨床検査値異常変動発現例数は、100 mg 2回投与例で24例(4.6%)、200 mg 2回投与例で47例(4.5%)、300 mg 2回投与例で7例(12.1%)であった。

まとめ

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

基礎的検討

1. NM 441はチアゼトキノリン骨格を有し、緑膿菌に対する抗菌力を増強した新規なプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である。

2. 活性本体 NM 394はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示した。特に緑膿菌などのグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、短時間殺菌力に優れていた。また、*in vitro* PAEは比較的長い値を示した。

3. NM 441は実験的マウス緑膿菌全身感染および局所感染モデルに対して優れた治療効果を示した。

一般臨床試験

1. 総症例2,092例中、有効性解析対象症例は1,822例で、全体の有効率は85.6%であった。領域別臨床効果(有効率)は、呼吸器感染症85.1%、感染症腸炎97.9%、尿路感染症82.6%、浅在性化膿性疾患94.0%、外科領域感染症86.3%、胆道感染症91.7%、婦人科領域感染症91.9%、耳鼻咽喉科領域感染症77.0%、眼科領域感染症88.9%、歯科・口腔外科領域感染症74.6%であった。

2. 分離菌の消長が確認された1,556株における分離菌の消失率は、グラム陽性菌では86.1%、グラム陰性菌では91.5%、嫌気性菌では97.5%で、全体では89.3%であった。

3. 緑膿菌の分離された83例における有効率は、緑膿菌単独感染で67.3%、緑膿菌を含む複数菌感染では53.6%であり、全体では62.7%であった。菌の消長が確認された76株における緑膿菌の消失率は60.5%と他のキノロン薬に比べ良好であった。

4. 副作用の解析対象症例2,024例のうち副作用発現症例は71例で、発現率は3.5%であった。その内訳は、消化器症状が43例(2.1%)、アレルギー症状が13例(0.6%)、神経症状が12例(0.6%)、その他が3例(0.1%)であり、重篤な副作用は認められなかった。

臨床検査値異常の解析対象例数1,726例のうち臨床検査値異常変動発現症例は81例で、発現率は4.7%であった。臨床検査値異常変動の主なものは、GPT上昇が34件(2.1%)、GOT上昇が26件(1.6%)、好酸球増多が21件(1.4%)であった。

臨床用量検討試験

1. 慢性気道感染症に対するNM 441の臨床至適用量は1回300 mg 1日2回投与と考えられた。

2. 複雑性尿路感染症に対するNM 441の臨床至適用量は1回200 mg 1日2回投与と考えられた。

比較試験

複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検比較試験では、UTI判定(準拠)における総合臨床効果はNM 441 400 mg/日投与群84.9%、OFLX 600 mg/日投与群82.1%の有効率であり、2群間に有意な差はみられなかった。また、副作用および臨床検査値異常変動の発現率においても2群間に有意な差はみられなかった。

以上のことよりNM 441は各種細菌感染症に対して優れた臨床効果を示し、緑膿菌に対しても臨床的有用性が期待される薬剤であると考えられた。

一般演題

001 ニューキノロン系薬剤の呼吸器感染菌に対する各種ブレイクポイント別による抗菌活性の比較検討

永沢善三・柿添郁子・草場耕二
田辺一郎・植田 寛・田島 裕
只野寿太郎

佐賀医科大学附属病院検査部

山田穂積

同 呼吸器科

感染症の治療に適切な抗菌薬の選択情報を提供するひとつに薬剤感受性試験があり、これには定性法と定量法の二法があります。この場合、問題となるのが感受性・耐性と判定する各種抗菌薬のBreak point値です。そこで、1991年4月から94年3月までの3年間に当院で喀痰および吸引痰より分離された呼吸器感染症の主要菌種についてOFLX, NFLX, LFLX, CPF, TFLXの5薬剤を対象に日本化療、英国化療、NCCLSの設定法別によるBreak point値で感受性に判定される率がどの程度解離するのかを検討しました。解析は日常検査で蓄積されたMIC値のデータを基に行いました。

感受性のBreak point値は各設定法ともに多少の差はあ

るものの1~2 µg/mlでありました。このBreak point値を用いて5薬剤に対する感受性率を比較した結果、CPFXでは*S. pneumoniae*と*P. aeruginosa*に対する感受性の判定率は日本化療が他の設定法より高く、NFLXでは逆に*P. aeruginosa*を含め他菌種においてもNCCLSが他の設定法より高い感受性率を示しました。なお、5薬剤ともに*S. aureus*と*P. aeruginosa*では20~30%程度の感受性率でありましたが、*P. aeruginosa*においては約1管差の違いで、感受性率は約2倍程度の差が認められました。また、*S. pneumoniae*に対する感受性率では、TFLXが極めて高く、次にOFLXとCPFXであり、NFLXとLFLXではほとんどがBreak point値および喀痰内移行濃度から判定しても細菌学的効果は期待できない成績が得られました。残り6菌種についての感受性率ではどの設定法でも約80%以上であり、本系薬剤の有効性が再認識されました。

002 *Mycoplasma pneumoniae* に対するニューキノロン系抗菌剤 OPC-17116 の *in vitro*, *in vivo* における効果 (臨床投与量を考慮して)

石田一雄¹⁾・賀来満夫^{1,2)}・河野 茂²⁾
古賀宏延²⁾・朝野和典²⁾・水兼隆介¹⁾
竹村 弘¹⁾・吉田良滋¹⁾・田中宏典¹⁾
原 耕平²⁾

¹⁾長崎大学医学部臨床検査医学

²⁾同 第二内科

目的:我々は、各種薬剤の抗マイコプラズマ作用を *in vitro*, *in vivo* にて評価し報告してきた。(Antimicrob. Agent Chemother Vol 38, No 4, 738-741, and 790-798 J. Antimicrob Chemother: in press)

今回は、OPC-17116の抗マイコプラズマ作用を、実際のヒト臨床投与量にて得られる血中濃度とほぼ等しくなるハムスター投与量を設定し治療実験を行なったので、*in vitro* における最小発育阻止濃度測定と共に報告する。

方法および結果:OPC-17116の最小発育阻止濃度は、微量液体希釈法を用い測定した。標準株3株を含む43株の*M. pneumoniae*に対するMIC₉₀は、OPC-17116 0.125 µg/ml, EM 0.016, SPFX 0.063, LVFX 0.5, OFLX 1, MINO 0.5であった。*in vivo* において、血中濃度より、ヒトにおけるOPC-17116の標準的投与量とされる100 mg~200 mgに相当すると考えられる投与量30 mg/kg・1日1回にて行なった治療実験の結果、OPC-17116は、同量のEMより治療効果が高く、SPFXとほぼ同等の効果を示した。

結論:今回行なったハムスターマイコプラズマ肺炎モデルを用いた治療実験で投与したOPC-17116 30 mg/kg・1日1回は、OPC-17116の標準的臨床投与量100 mg~200 mg・1日1回で得られる血中濃度とほぼ等しいと考えられた。治療実験上、30 mg/kg 1日1回の投与量にて、OPC-17116はマイコプラズマ肺炎に対して肺内菌量、肉眼的肺炎とも減少もしくは縮小させており、同量のEMよりその効果は大きく、実際のヒトにおける臨床投与量でも充分効果が期待できると思われた。

003 *Pseudomonas aeruginosa* に対するニューキノロン系抗菌薬の *in vitro* および *in vivo* における効果の比較検討

田場秀樹・當山真人・豊田和正
新里 敬・斎藤 厚
琉球大学医学部第一内科
仲宗根勇・草野展周・外間政哲
琉球大学医学部附属病院検査部

目的:*Pseudomonas aeruginosa* に対してニューキノロン系抗菌薬 (NQs) は優れた抗菌活性を示し、その良好な経口吸収性とも併せて治療薬剤としての重要性が増しつつある。今回我々は、新規NQであるNM 441 (活性本体; NM 394)を含めたNQsについて、*in vitro* および *in vivo* における*P. aeruginosa* に対する効果を比較検討したので報告する。

材料と方法:当院検査部にて1993年に分離された*P. aeruginosa* 100株についてOFLX, CPFX, TFLX, SPFX, LVFX, NM 394の最小発育阻止濃度 (MIC) を微量液体希釈法により測定した。また好中球数正常マウスおよび好中球数減少マウスを用いて緑膿菌肺炎モデルを作成し、各種NQs経口投与による治療効果を生存率にて比較した。

結果および総括:今回検討したNQsのうちNM 394, CPFXおよびTFLXのMIC₅₀が0.25 µg/mlと最も低値を示していた。またOFLX耐性株のうち、CPFXまたはNM 394に感受性を示す株が40~50%存在した。

マウス緑膿菌肺炎モデルにおける治療成績では各薬剤間に有意差は認められなかったが、*in vitro* において良好な抗菌活性を示したNM 441がOFLXに比較して治療して治療成績で勝る傾向が認められた。

P. aeruginosa には、NQ薬剤間において異なる感受性を示す株が存在しており、低いMIC値を示す薬剤を選択することによって良好な臨床効果が期待できると考えられた。

004 最近の産婦人科領域感染症の起炎菌に対するキノロン剤の感受性について

川添香子・三嶋廣繁
和泉孝治・玉舎輝彦
岐阜大学医学部産科婦人科
伊藤邦彦
岐阜市民病院産婦人科

目的:感染症の起炎菌と、起炎菌に対する各種抗菌剤の感受性を知ることはempiric therapyを施行するにあたり重要である。産婦人科領域感染症は、その起炎菌と成り得る細菌がかなり限られており、臨床分離株に対する薬剤感受性を調べることは意義深い。一方、当科でもキノロン剤が使用される頻度が高いため、産婦人科領域における主要起炎菌のキノロン剤に対する感受性を調査した。

方法:1992年から1994年にかけて当科で感染症患者から分離された菌のうち、7菌種140株を選び、norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, tosufloxacinに対する感受性を寒天平板希釈法で測定した。

結果: MSSA に対する MIC₉₀ は TFLX 0.2, OFLX, CPFX 0.78, NFLX 3.13, MRSA に対する MIC₉₀ は TFLX 25, 他は 50, *S. agalactiae* に対する MIC₉₀ は TFLX 0.39, OFLX, CPFX 1.56, NFLX 6.25, *E. coli* に対する MIC₉₀ は TFLX, CPFX 0.05, OFLX, NFLX 0.2, *P. magnus* に対する MIC₉₀ はいずれも 1.56 µg/ml 以下, *B. fragilis* に対する MIC₉₀ は TFLX 0.39, OFLX 1.56, CPFX 6.25, NFLX 50, *P. bivia* に対する MIC₉₀ は NFLX 6.25 で, 他は 1.56 µg/ml 以下であった。

考察: norfloxacin は今回検討したすべての菌に対して感受性は悪く, また, ciprofloxacin は *B. fragilis* に対し感受性が悪いため, 産婦人科領域感染症には使用しにくいと考えられた。

005 新規ニューキノロン薬のクラミジアに対する *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌活性の検討

窪田好史・二木芳人・岸本寿男

宮下修行・木村雅司・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

中田 勝久

大日本製薬生物科学研究部

目的: 新規ニューキノロン薬の各種クラミジアに対する *in vitro* 抗菌活性を比較検討した。又, 優れた抗クラミジア活性を有する SPFX の *in vivo* 治療効果についても併せて検討した。

対象, 方法: 標準菌株 *C. trachomatis* (D/UW-3/Cx), *C. psittaci* (Budgerigar), *C. pneumoniae* (TW-183), に対する各種ニューキノロン薬 (SPFX, TFLX, OFLX, CPFX, DU-6859 a, AM-1155) 並びに MINO, CAM の MIC を日本化学療法学会標準法に従って測定した。5 週齢の MCH-ICR 雌性マウスを用い, *C. psittaci* (MP) を 10⁵ IFU 点鼻接種し肺炎を惹起させた。接種 24 時間後より SPFX を 1.25, 2.5 及び 5 mg/kg/dose で 1 日, 2 回, 7 日間投与して各々の治療効果を検討した。対照として TFLX, OFLX, CPFX, MINO, CAM 及び DU-6859 a, AM-1155, による治療効果を併せて検討した。

結果: 新しいニューキノロン系の SPFX, DU-6859 a, AM-1155, の各種クラミジアに対する MIC はいずれも 0.063 µg/ml と優れ, 既存の OFLX (0.5 µg/ml), CPFX (0.5~1.0 µg/ml) などに較べ明らかに優るものであった。

感染治療実験では SPFX 治療群は 1.25 及び 2.5 mg/kg/dose 1 日, 2 回, 7 日間投与で 3 週目の生存率が各々 75%, 100% を示し, MINO と同等の治療効果であり, 現在開発中のニューキノロン薬含め, 最も生存率が高かった。以上の結果, SPFX は臨床的にもクラミジア呼吸器感染に対して十分有用性が期待できると考えられた。

006 新経口セフェム剤 CDTR-PI の肺炎球菌に対する MIC およびヒト血中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌力の検討

高山吉弘・蘇武建一・大樽直子

原 哲郎・益吉眞次・吉田 隆

明治製菓(株)薬品総合研究所

目的: 肺炎球菌は一般にペニシリンに高い感受性を示すが, 近年, 本邦においてもペニシリン低感受性菌の増加が臨床問題となってきている。今回, 肺炎球菌に対する CDTR の感受性および殺菌力を測定しその有効性を検討した。

方法: 肺炎球菌は臨床材料由来の 158 株を用いた。CDTR, CFTM, CFDN, CPDX, CCL, PCG および OFLX の MIC は化学療法学会標準法に従い測定した。また, 一部の菌株についてはヒト血中濃度に simulate (stepwise) したモデルを用いて各薬剤の殺菌力を比較検討した。

結果および考察: ペニシリン感受性肺炎球菌 (PCG の MIC が < 0.10 µg/ml) およびペニシリン低感受性菌 (PCG の MIC が ≥ 0.10 µg/ml) に対する各薬剤の MIC₉₀ は, それぞれ PCG; 0.025, 0.39 µg/ml, CDTR; 0.05, 0.20 µg/ml, CFTM; 0.05, 0.39 µg/ml, CFDN; 0.20, 3.13 µg/ml, CPDX; 0.10, 0.78 µg/ml, CCL; 0.39, 12.5 µg/ml, OFLX; 1.56, 1.56 µg/ml であり, ペニシリン低感受性菌に対する抗菌力は CDTR が最も優れていた。また, ヒト血中濃度 simulate 下での殺菌作用を検討したところ, ペニシリン感受性菌に対し CDTR は添加時に比べ, 他の経口抗菌薬と同様に, 3 log 以上の強い殺菌力を示した。また, ペニシリン低感受性菌に対しても CDTR は約 2.5 log の強い殺菌力を示したのに対し, 他の経口抗菌薬は弱い殺菌力しか認められなかった。今回の検討では, 肺炎球菌に対し CDTR が最も高い感受性を示し, 短時間殺菌力, Breakpoint MIC 等を考慮すると臨床における有効性が期待できる薬剤であると考えられた。

007 β-ラクタム系薬剤を中心とした緑膿菌に対する抗菌活性の比較検討

柿添郁子・草場耕二・田辺一郎

永沢善三・植田 寛・田島 裕

只野寿太郎

佐賀医科大学附属病院検査部

山田穂積

同 呼吸器科

小橋 修

同 微生物

私共は β-ラクタム系薬剤を中心に本菌に対する抗菌活性を, 材料別, 血清型別, 及び MRSA との同時検出株と非検出株とに分け比較し, さらに新しい試みとして私共が考案した「薬効比スコア」を用いた 2 薬剤間の効力の優劣についても検討を行った。

使用菌株は, 1994 年 1 月から 6 月までに当院で各種臨床材料より分離された緑膿菌の重複分離株を除外した 150 株である。検討薬剤は, PIPC, CFS, CAZ, CPR, CFCL, AZT, IPM, PAPM の 8 薬剤である。薬剤感受性試験は, MIC 2000 Plus system による微量液体希釈法で測定を実施し, 基礎培地には, Ca²⁺, Mg²⁺ 加 Mueller-Hinton broth (Difco) を用いた。

材料別による抗菌力の比較を気道, 尿路, 消化器・穿刺液, 膿・分泌物・組織, 血液由来の 5 区分について検討した結果, CFCL ではすべての材料由来株において優れた抗菌力が認められた。また, 材料別との関連性では, 消化器・穿刺

液と膿・分泌物・組織由来株はセフェム系薬剤に感受性、カルバペネム系薬剤に耐性の傾向が認められたが、尿由来株では、逆の傾向が示唆された。血清型別と MIC 値の比較では、A 群は耐性、E 群と G 群は中等度耐性、B 群と I 群は他の群に較べて感受性が認められた。MRSA との同時検出株と非検出株を比較した結果では、同時検出株の方が薬剤耐性傾向は高かった。薬効比スコアを用いた 150 株の結果では、CFCL の優れた抗菌活性が示唆された。今回の検討結果より、CFCL は材料由来および血清型別に関係なく、緑膿菌に安定した抗菌活性が認められた。

008 臨床分離緑膿菌に対する各種薬剤感受性

—cefclidin を中心とする比較検討—

水野秀一・松野容子

山口大学医学部附属病院検査部

目的: β -lactam 剤として比較的新しい cefclidin を中心に、各種薬剤の緑膿菌分離株に対する MIC を測定し、抗菌力の比較を行うと同時に、血清型分布を多剤耐性度から検討した。

材料および方法: 1994 年 1 月より 8 月までの 8 ヶ月間に当施設において各種臨床材料より分離された緑膿菌 125 株を対象とした (ただし、血液由来株は 1993 年を含む)。抗菌剤は PIPC, CAZ, CFS, CFCL, CPR, AZT, SBT/CPZ, IPM, GM, TOB, AMK の 11 剤を用いた。MIC 測定は日本化学療法学会標準法 (微量液体希釈法, 接種菌量 5×10^5 CFU/ml) に従った。

結果・考察: β -lactam 剤における MIC₅₀ では CFCL (2 μ g/ml) < PIPC, CAZ, CFS, IPM (4 μ g/ml) < CPR, AZT (8 μ g/ml) < SBT/CPZ (16 μ g/ml), MIC₉₀ では CFCL (8 μ g/ml) < CAZ, CFS, AZT, IPM (32 μ g/ml) < CPR (> 32 μ g/ml), PIPC (64 μ g/ml), SBT/CPZ (> 64 μ g/ml) と CFCL が最も低い MIC を示した。アミノ配糖剤の比較では、MIC₅₀ は TOB (2 μ g/ml) < GM (4 μ g/ml) < AMK (8 μ g/ml) と TOB が優れ、MIC₉₀ では GM (16 μ g/ml) < TOB, AMK (32 μ g/ml) と GM が TOB, AMK よりも 1 管低い成績であった。特に血液由来株 (13 株) では、 β -actam 剤中 CFCL のみがすべて MIC \leq 8 μ g/ml で有効性を示した。血清型 (対象 85 株) をみると、分離緑膿菌全体では C 型が 31.7% と最も多く、型別不能が 28.2%, I 型 11.7%, E 型 8.2%, G 型 5.8% で、以下 B, D, F, M, A, H の順であった。一方、7 薬剤以上同時耐性菌 13 株では、型別不能株 (5 株) が比較的多く、次いで C 型 (2 株) であった。MIC \geq 32 μ g/ml の CFCL の耐性菌は 125 株中 3 株で、いずれも 9 剤以上同時耐性を示し、血清型はそれぞれ E, M, 型別不能の各 1 株ずつであった。CFCL は、ごく一部の多剤耐性株を除き、検討した β -lactam 剤中 *in vitro* で最も優れた抗菌力を示し、今後臨床での有効な使用が期待される。

009 小児科領域における Cefpodoxime proxetil ドライシロップの臨床的検討

沖眞一郎・丸岡隆之・長井健祐

山田秀二・山田 孝・津村直幹
吉永陽一郎・織田慶子・阪田保隆
富永 薫・本廣 孝

久留米大学医学部小児科学教室

Cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) はグラム陽性・陰性菌と幅広い抗菌スペクトルを有し、本邦では小児用製剤として、5% (力価) ドライシロップが製品化されている。そこで、1992 年 11 月から 1993 年 9 月の 11 カ月間に当科および関連施設小児科外来を受診した 2 生月から 15 才 7 カ月の種々の感染症児 321 例に対し臨床効果、細菌学的効果および副作用と臨床検査値への影響を検討した。対象は 321 例 (男児 161 例, 女子 160 例) で、疾患では咽頭炎, 扁桃炎, 猩紅熱, 膿痂疹が多く、気管支炎と肺炎は 34 例, 尿路感染症は 26 例で、ほとんどが軽症であった。

起炎菌判明例での臨床効果では、有効以上の有効率は 95.3% で、起炎菌不明例を含めた全体の疾患別臨床効果では、呼吸器感染症 154 例, 猩紅熱 62 例, 急性化膿性中耳炎 13 例, 尿路感染症 26 例, 皮膚・軟部組織感染症 66 例での有効以上の有効率は各々 93.5, 100, 61.5, 100, 93.9% で、全体では 94.1% を示した。細菌学的効果では *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* は各々, 40/44, 93/97, 13/14, 17/18 株が消失し、尿路感染症より分離の *E. coli* 16 株は全て消失した。グラム陽性菌 161 株, 陰性菌 35 株の消失率は各々 93.2%, 94.3% で、全体では 93.4% であった。副作用は、発疹, 下痢が 1 例のみで、臨床検査値異常では好酸球増多が 91 例中 6 例 (6.6%) に見られた。

本薬剤は臨床効果, 細菌学的効果ともに良好で、重篤な副反応もみられず、小児の細菌感染症に対し有効な薬剤と考えられる。

010 付着した細菌に対する E-1077 の抗菌作用

三宅洋一郎

徳島大学歯学部口腔細菌学

藤原政治・碓井 亞

広島大学医学部泌尿器科学

目的: バイオフィーム細菌など固相に付着した細菌は浮遊細菌に比べ抗菌薬により抵抗性となり、殺菌されにくくなる。したがって抗菌薬の評価を行う場合、従来の浮遊した細菌に対する抗菌力のみならず、付着した細菌に対する抗菌力を測定する必要がある。そこで、新しく開発されたセフェムである E-1077 の付着した細菌に対する抗菌力の測定を行った。

材料および方法: 菌は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* の臨床分離株を用いた。薬剤は E-1077 のほか対照として CFCL, CAZ, CPR および PIPC を用いた。付着した細菌に対する抗菌力の測定は、組織培養用 96 ウェルプレートに菌を付着させ行った。付着した細菌に対する最小発育阻止濃度を MIC^{AD}, 最小殺菌濃度を MBC^{AD} とした。

結果および考察: MBC^{AD}₉₀ (90% の株を殺菌する濃度) は *S. aureus* に対しては E-1077, 1,024 μ g/ml; CFCL, \geq 4,096 μ g/ml; CAZ, \geq 4,096 μ g/ml; CPR, 2,048 μ g/ml, *S. epidermidis* に対しては E-1077, 128 μ g/ml; CFCL, 512 μ g/ml;

CAZ, 1,024 $\mu\text{g/ml}$; CPR, 128 $\mu\text{g/ml}$, *E. faecalis* に対しては E-1077, 128 $\mu\text{g/ml}$; CFCL, $\geq 4,096 \mu\text{g/ml}$; CAZ, $\geq 4,096 \mu\text{g/ml}$; CPR, 1,024 $\mu\text{g/ml}$; PIPC, 512 $\mu\text{g/ml}$ *P. aeruginosa* に対しては E-1077, 10,242 $\mu\text{g/ml}$; CFCL, 512 $\mu\text{g/ml}$; CAZ, 1,024 $\mu\text{g/ml}$; CPR, $\geq 2,048 \mu\text{g/ml}$, *E. coli* に対しては E-1077, 2 $\mu\text{g/ml}$; CFCL, 16 $\mu\text{g/ml}$; CAZ, 16 $\mu\text{g/ml}$; CPR, 4 $\mu\text{g/ml}$ であった。 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* に対して E-1077 は MIC^{AD}₉₀, MIC^{AD}₉₀ ともに最も低い値を示した。 *E. faecalis* に対して E-1077 は MIC^{AD}₉₀ において PIPC より劣っていたが, MIC^{AD}₉₀ は PIPC より優れていた。

結論: 以上の結果より, 新しいセフェムである E-1077 は付着した細菌に対して従来のセフェムよりも優れた抗菌力を有する薬剤であることが明らかとなった。

011 婦人科領域感染症に対するパニペナムおよび G-CSF の治療効果に関する基礎的検討

和泉孝治・三嶋廣繁・川添香子

玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科

伊藤邦彦

岐阜市民病院産婦人科

目的: 子宮留膿症の頻度は低いが, 婦人科領域感染症において重要な位置を占めている。また, 最近, カルバペネム系抗菌薬の一つであるパニペナム (PAPM) の臨床使用が可能になった。そこで, 我々は, マウス子宮留膿症モデルを作成し, PAPM による治療効果の検討を行った。同時に, 感染症治療における G-CSF の効果について検討した。

方法: 9 週齢の ICR マウスにおいて経腹的手術により子宮頸部を結紮し, 子宮留膿症患者由来の *E. coli*, *B. fragilis* を同時に子宮内に接種し子宮留膿症を惹起させた。治療実験としては PAPM を 20 mg/kg, 1 日 2 回投与した。同時に, 感染急性期における G-CSF の効果を検討した。治療効果は, 子宮内貯留した膿中の生菌数により判定した。

結果: 接種した菌数は *E. coli*: 1.9×10^6 cfu/ml (9.5×10^4 /mouse), *B. fragilis*: 2.1×10^6 cfu/ml (1.1×10^5 /mouse) であったが, 治療効果なく死亡したマウスでは子宮に貯留した膿中に *E. coli* が 10^9 cfu/ml, *B. fragilis* が 10^{10} cfu/ml 認められた。治療終了後, 生存していたマウスでは膿中の生菌数はそれぞれ 10^5 cfu/ml 以下であった。G-CSF を PAPM に併用した場合, 生存率は有意に上昇し, 治療後の生菌数は有意に減少していた。

結論: 今回の実験結果は, PAPM が子宮留膿症の治療に有用な薬剤になる可能性を示唆していた。また, 感染急性期の抗菌薬と G-CSF の併用は, 今回の検討から難治性と考えられる場合は考慮に値すると考えられた。

012 緑膿菌 biofilm の好中球貪食, 殺菌作用に及ぼす影響

竹岡香織・一宮朋来・河野 宏

山崎 透・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: 非ムコイド型緑膿菌を用いて biofilm 菌及び浮遊菌の好中球貪食, 殺菌能に及ぼす影響の比較検討を行った。

材料と方法: 菌株は非ムコイド型緑膿菌 PAO 2001-2 を使用した。緑膿菌をシリコン片上に付着させ, modified AP-medium (mAP) 中で 1 週間培養後, 超音波振盪を加えシリコン片より剝離したものを biofilm 菌とし (菌液 A), 1/4 MIC エリスロマイシン (EM) を加えた mAP 中のシリコン片より分離した biofilm 菌を菌液 B, mAP 中の浮遊菌を PBS で洗浄し得られたものを菌液 C とした。菌液 A, B, C に対する好中球貪食, 殺菌能を比較した。

Flow cytometry にて好中球貪食能を測定, 解析は FACScan で行った。ルミノール依存性好中球ケミルミネッセンス法にて好中球貪食, 殺菌能を測定した (ペルトールド LB 953 使用)。

結果: Flow cytometry による好中球貪食能, ケミルミネッセンス法による好中球貪食, 殺菌能はいずれも biofilm 菌が浮遊菌に比べ有意に抑制されていた ($p < 0.01$)。1/4 MIC の EM を加えた mAP 中で作成した biofilm 菌は EM 無添加の mAP 中で作成した biofilm 菌より好中球貪食, 殺菌能が有意に亢進していた ($p < 0.05$)。Biofilm を持つ緑膿菌は好中球の貪食, 殺菌能を抑制すること及び subMIC の EM 存在下ではより貪食, 殺菌され易くなることが示唆された。

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

柳原克紀・沢井豊光・山本善裕

大野秀明・小川和彦・朝野和典

門田淳一・賀来満夫・古賀宏延

河野 茂・原 耕平

長崎大学第二内科

目的: 我々は本年の本学会総会において, 新しく開発したマウス intubation モデルが緑膿菌による慢性気道感染症モデルとして有用であることを報告した。今回, この intubation モデルを用いて, 慢性緑膿菌気道感染症に対するマクロライド剤の有効性について, その作用機序を解析することを目的とした。

材料および方法: ddY 系, SPF, 雄, 7 週令マウスを十分に麻醉し, 予め臨床分離ムコイド型緑膿菌を precoat しておいたチューブを経口的に挿管し, 気管内に留置した。これにより緑膿菌による慢性気道感染症モデルを作成した。このモデルに対し, 各種抗生物質を投与し, 経時的に屠殺し細菌学的, 病理組織学的に検討した。また肺に浸潤しているリンパ球に関しては, FACScan を用いて Tcell のサブセットを解析した。

結果: 14 員環マクロライドである Clarithromycin (CAM) による治療群は対照群と比較し, 分離菌数は有意に低下し, 組織学的にも気管支周囲への単核細胞の浸潤が抑制された。分離菌数の有意の減少が認められない投与量でもこのような単核細胞の浸潤の抑制が確認された。また 16 員環マクロライド剤による治療実験では, 細菌学的にも組織学的にも効果は認められなかった。これらのことより, 14 員環マクロ

イド剤の特異的有用性が *in vivo* 実験モデルにおいても確認され、この作用機序として、すでに報告されている biofilm の破壊や産生抑制による細菌学的効果のみならず生体の免疫系に対する作用も示唆された。

014 耳鼻咽喉科疾患における細菌 Biofilm の考察

小関晶嗣・笠島哲也

厚生連加茂病院

宮本直哉・鈴木賢二・馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

今日臨床の場において、しばしば抗生剤治療が十分な効果を発揮しない症例を経験する。これらの感染には、生体内に留置された医療材料や生体粘膜等の表面に病原性細菌によって形成された Biofilm が関与しているのではないかという報告がある。

耳鼻咽喉科領域でも滲出性中耳炎の治療のために鼓膜換気チューブを留置した症例の感染の反復遷延化、慢性副鼻腔炎、抗生剤治療が十分な効果を発揮し得ず感染が反復する習慣性扁桃炎が問題になる。また最近、慢性炎症性疾患においてマクロライド系抗生物質の投与が効果があるという報告もされている。これらのことを考慮し耳鼻咽喉科領域の慢性炎症性疾患について基礎的実験を混じえて考察する。

015 白血病に対する化学療法と骨髄移植療法の治療成績の比較

手島博文・川上 学・葛目哲也

松本哲宜・坪井昭博・岡島 裕

烏野隆博・平岡・諦・中村博行

正岡 徹

大阪府立成人病センター第5内科

目的: 急性白血病・慢性骨髄性白血病の治療成績と5年生存例の QOL を、骨髄移植と化学療法の治療別に比較検討した。

対象: 1965年から1994年4月までに当院で治療した急性白血病604例(骨髄移植90例, 化学療法514例), 慢性骨髄性白血病388例(骨髄移植45例, 化学療法343例)を調査対象とした。

結果: 急性白血病で骨髄移植の適応となる45歳以下・寛解到達例の5年生存率は、骨髄移植52%, 化学療法17%で骨髄移植で高かった ($p < 0.0001$)。5年生存例は骨髄移植23例, 化学療法50例で、そのうち2例(9%)と17例(34%)がその後死亡した。骨髄移植の1例, 化学療法の13例が再発死であった。生存例の Karnofsky score は両群とも80%以上で良好であるが、化学療法では47%に治療関連合併症(肝疾患, 糖尿病, 循環器疾患)がみられ、骨髄移植の29%(肝疾患, GVHD)と比べ高かった。慢性骨髄性白血病(45歳以下)の5年生存率は、骨髄移植60%, 化学療法15%で骨髄移植で高かった ($p < 0.0001$)。5年生存例は骨髄移植18例, 化学療法48例で、骨髄移植にその後死亡した症例はないが化学療法では36例(75%)が死亡した。35例が急性転化死であった。Karnofsky score は両群70%以上と良好で

あった。治療関連合併症は骨髄移植の11%(GVHD), 化学療法の27%(肝疾患, 糖尿病)にみられた。

考察: 骨髄移植療法は化学療法より予後良好なことが確認された。化学療法では発病から5年が経過しても再発の危険性があり、治療に関連した合併症の頻度も高かった。

016 急性骨髄性白血病における多剤耐性の発現と治療成績に及ぼす影響について

宮崎 仁・井野晶夫

磯貝充輝・平野正美

藤田保健衛生大学内科(血液・化学療法科)

目的: 腫瘍細胞の抗がん剤に対する薬剤耐性は、急性白血病の治療成績の改善に大きな障害となっている。われわれは成人急性骨髄性白血病(AML)患者の初診時細胞について多剤耐性(multidrug resistance; MDR)に関連するP-glycoprotein(P-gp)の検索を行い、内因性MDRの発現頻度と、その治療成績に及ぼす影響を検討した。

対象・方法: 当科で寛解導入療法を施行した前治療歴のない *de novo* AML患者52例を対象とした。診断時の白血病細胞をP-gpに対するモノクローナル抗体MRK-16(東大鶴尾隆先生より供与)と反応させフローサイトメトリー(FCM)を行い、陽性細胞5%以上をP-gp陽性と判定した。同じ検体に蛍光色素rhodamine 123(Rh 123)50 ng/mlを加え1時間培養しMDR拮抗剤サイクロスポリンA2 μM 添加による細胞内Rh 123蓄積量の増加率(Rh 123-NC)をFCMにて測定し、MDR Phenotypeのfunctional assayを行った。一部の症例では同様の方法で細胞内ダウノマイシン蓄積量の増加率(DNR-NC)も検討した。

結果: MRK-16陽性を示したのは52例中14例(27%)であった。またMRK-16によるP-gpの検出法とRh 123によるfunctional assayの間には有意な相関が認められた ($p < 0.01$)。P-gpの発現の有無とAMLの寛解率, 再発率, 5年無再発生存率(DFS)をみると、P-gp陰性群では各々79%, 40%, 54%であるのに対して、P-gp陽性群では各々93%, 69%, 23%であった。P-gpの発現の有無とこれらの治療成績との間には統計学的有意差は認められなかった。

結語: 診断時の白血病細胞がP-gp陽性を示した群では、統計学的有意差はないものの、再発率が高く、DFSが低い傾向が認められ、内因性MDRの発現はAMLの治療を阻害する因子となっている可能性が示唆された。

017 非ホジキンリンパ腫に対するG-CSF併用隔週CHOP療法の有用性の検討

鏡味良豊・小椋美知則・鈴木律朗

坪井一哉・有吉 寛

愛知県がんセンター血液化学療法科

目的: 中高度悪性群の非ホジキンリンパ腫に対する化学療法としては、近年、多くの非交叉耐性抗腫瘍剤を組み合わせた多剤併用化学療法が主流であるが、これらの治療法における多施設共同研究の結果では、伝統的CHOP療法と比較し、寛解率, 生存期間の優位性を示した報告はなく、初回治療としてのCHOP療法の有用性が再認識されつつある。一方、

近年開発されたC-CSFは、化学療法の副作用としての好中球減少期間の短縮をもたらし、化学療法におけるdose-intensityの向上に寄与している。そこで我々は、G-CSFを併用して投与間隔を短縮することにより、CHOP療法のdose-intensityを向上させ、最終目的として、寛解率の上昇、生存期間の延長に寄与できるかどうかを検討している。

方法: 中高度悪性群の非ホジキンリンパ腫に対し cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² を各 day 1 に prednisolone 50 mg/m² を day 1-5 に投与し, day 3-14 に G-CSF 2 mg/kg を皮下注した。これを2週間ごとに6コース以上施行した。

結果: 症例は、男性14、女性5例、年齢の中央値が55歳、病期はII期7、III期7、IV期5例であった。PDの1例、PRの1例、全身倦怠感による中止の3例を除き14例で6コース以上の投与が可能であり、4例に投与間隔の延長が認められた。全体でCR率は、79%、奏功率は、95%であり、CRまでのサイクル数は平均3.3回であった。classical CHOP療法と比較して、Dose intensityの平均が1.20であった。主な副作用は骨髄抑制で、Grade 3-4の白血球減少が最大50%程度認められたが、血小板減少、貧血の頻度は低かった。

結論: 現在寛解期間の中央値は17カ月であり今後の経過観察が必要であるが、現在までのところ、G-CSF併用隔週CHOP療法は、feasibilityにおいては、問題ないと思われ、寛解率等から、その有用性が期待される。

018 消化器癌におけるSDI法からみたMTX-5FU併用療法の臨床効果予測

中森幹人・谷村 弘・山上裕機
谷 眞至・堀田 司・永井祐吾
石本喜和男

和歌山県立医科大学消化器外科

われわれは、succinate dehydrogenase inhibition (SDI)法を用いた抗癌剤の結果に基づいて、個々の癌患者に適した抗癌剤のみを用いる選択的癌化学療法を行い、成績の向上に努めてきた。今回、SDI法によるMTX+5FU療法の臨床効果の予測が出来るか否かについて検討した。

方法: 胃癌16例、大腸癌4例、胆嚢癌2例、膵癌2例、計24例の消化器癌から純化した腫瘍細胞を*in vitro*でC_{max}の10倍量のMTX, 5FUまたはMTX+5FUで4日間混合培養し、MTT添加後、形成されたformazanをDMSOで抽出し、570 nmの吸光度から抑制率を求めた。

成績: 胃癌では5FU単独は58.1%、MTX+5FUは63.8%であった。5FUのSD活性抑制率70%未満では5FU単独で31.6%、MTX+5FUで47.0%と増強効果を認めた(p<0.05)。しかし、70%以上のSD活性抑制率では5FU単独で83.7%、MTX+5FUで81.1%と差はなかった。大腸癌では5FU単独で62.2%、MTX+5FUで58.4%と差がなく、胆嚢癌でも差はなかった。しかし、膵癌2例では5FU単独がそれぞれ11.7%、60.6%であるのに対し、MTX+5FUが40.6%、80.6%と著しく増強した。各症例で、5FU単独が70%未満であるにもかかわらず、MTX+5FUで70%以上にSD活性抑制率が増加したものを臨床効果が

期待できるとして、個々にみても、胃癌で3例、大腸癌3例、その他1例であった。

結論: 胃癌では5FUの感受性が70%未満の症例ではMTXを併用することで感受性が増強し、また膵癌でもMTXを併用することで5FUの感受性が増強した。このことから、SDI法によりMTX+5FU療法の有効症例の予測が可能であることがわかった。

019 肝切除直後の5FU経門脈性投与が肝再生に与える影響に関する実験的検討

長谷川潔・小森義之
杉岡 篤・蓮見昭武

藤田保健衛生大学消化器外科

目的: 肝腫瘍に対する肝切除直後の抗癌剤投与は、残肝での癌再発に対する抗腫瘍効果を期待し得る反面、残肝の再生に対して抑制的に作用している可能性も考慮される。そこで70%肝切除直後における5FUの経門脈性投与の残肝再生に及ぼす影響について、ラットを用いて実験的に検討した。

方法: 8週齢のWistar系ラットを用い、Higgins and Anderson法により肝70%切除を行い、肝切除直後に経脾的に薬剤を門脈内one shot投与した。投与薬剤の種類・量の異なる対照群(生理的食塩水投与:n=18)、A群(5FU 20 mg/kg投与:n=18)、B群(5FU 50 mg/kg投与:n=20)の3群を設定した。肝切除後6、12、24、48時間後に再開腹し、末梢血、生化学検査、残肝の組織学的検討(HE染色およびPCNA染色)、肝再生率(残肝重量/切除肝重量)の各項目につき検討した。

成績: 1. 末梢血では5FU投与のA・B両群で白血球数、血小板数の減少を認め、全身的影響が推察された。2. 生化学検査では各群ともに明らかな肝機能障害を認めなかった。3. 残肝の組織学的検討では、A・B両群で細胞分裂、PCNA陽性細胞の減少を認めた。4. B群の48時間後の肝再生率は対照群に比し有意に低率であった。

考按・結語: 以上より、ラットの70%肝切除直後の5FUの経門脈性投与は、骨髄抑制などの全身的影響とともに、残肝の再生に対して5FUの量依存的に、抑制もしくは遅延的に作用していることが推察された。

020 腹膜播種移転に対する開腹持続温熱化学療法法の検討

谷口正美・落合正宏・船曳孝彦
藤田保健衛生大学

目的: 腹膜播種性転移症例に対して、開腹持続温熱化学療法を行い、血液への薬剤の移行、臨床効果、副作用に関して検討した。

対象: 術中所見でP(+)であった、腺癌9症例(胃癌5例、大腸癌2例、卵巣癌2例)と腹水穿刺細胞診陽性胃癌1例を対象とした。また例には2回の開腹を行い、計11回の温熱化学療法を施行した。

方法: 全身麻酔下に開腹を行い、腹壁を4本の吊上げ鉤を用いて挙上することにより、腹腔内を温生食2,500~3,000 mlで満した。続いて回路内に薬剤を混入し、灌流ポンプ、

恒温槽を用いて、腹腔内温度を43°Cに保ち、60分間の持続温熱灌流を行った。灌流液には、5例に200~300 mgのCDDP、3例に20~30 mgのMMC、2例に150 mg、600 mgのCBDCAを混入した。CDDP投与5例、CBDCA投与2例、MMC投与2例の血中濃度の測定と、CDDP、CBDCA、投与各1例、MMC投与2例の灌流液中濃度を測定した。

結果: i) 血中のPlatina濃度は、灌流開始後徐々に上昇し30~60分でPeakに達し、以後漸減した。血中MMC濃度は、灌流開始後10分でPeakに達し以後漸減した。ii) 非切除例で術前に腫瘍マーカーの高値を認めた3例では、本療法後低値となった。iii) 術中所見P₂以上の症例を本療法施行群、非施行2群に分けて生存率を検討した。全例に何らかの全身化学療法が行われおり、併用療法は一定ではなかったが、持続温熱化学療法施行例において、有意に生存期間の延長を認めた。iv) 副作用は、白血球、血小板の術侵襲によると思われる一過性の上昇を全例に認めたが、低下例は認めなかった。CDDP、CBDCA投与例各1例に重篤な腎機能障害を認めた。また2例に一過性の左胸水貯留を認めた。

まとめ: 腹膜播種性転移に対する開腹持続温熱化学療法は有意に生存期間の延長が得られ、有効な治療法と考えた。

021 表在性膀胱癌に対する Pirarubicin (THP) 膀胱腔内注入療法

—THP 20 mg, 5 分間注入の検討—

津島知晴・大森弘之
THP 注入療法研究会
岡山大学泌尿器科

目的: THP は他のアンスラサイクリン系抗癌剤と比較して、細胞内への取り込みが速やかである。この特性を活かして、膀胱内保持時間を5分間に短縮した注入療法の効果および副作用を検討した。

対象と方法: 対象はTa, T1かつG1, G2の表在性膀胱癌症例で、多発腫瘍を有する症例である。THPは20 mgを蒸留水5 mlにて溶解し生理食塩水35 mlを加え、全量を40 mlとした。注入方法は膀胱にネラトンカテーテルを挿入し薬剤を注入した後に、5分間カテーテルを閉鎖し薬剤を膀胱内に保持した。その後カテーテルを開放し膀胱内容を排出した。薬剤は3日間連日で注入し、4日間休薬する。これを1コースとして、2週連続で2コース施行し、合計6回の注入とした。効果判定は薬剤の最終注入2週間後に、膀胱癌取扱い規約の判定基準に従って行った。

結果: 1993年5月より1994年3月までに、17例が登録され、全例が適格かつ完全例であった。初発は4例、再発は13例、腫瘍数は2~4個が10例、5個以上が7例、腫瘍の最大径は1 cm以下が13例、1~3 cmが4例、悪性度はG1が5例、G2が12例、浸潤度はTaが15例、T1が2例であった。臨床効果はPR 7例、NC 9例、PD 1例であり、奏効率は41.2%であった。副作用は3例(17.6%)に認められた。全身的副作用として白血球減少、GOT上昇、GPT上昇が1例に認められたが、いずれもgrade 1であった。局所的副作用としては、排尿痛が3例、尿道痛が1例に認められたが、中等度以下であった。また、副作用のため注入を

中止した症例は無かった。

結論: THP 20 mgの5分間注入療法は有効であり、副作用の頻度は低く、程度も軽度であった。

022 局所浸潤性膀胱癌に対する術前補助化学療法の検討

大園誠一郎・高島健次・百瀬 均
平尾佳彦・岡島英五郎
奈良県立医科大学泌尿器科

目的: 72-3の局所浸潤性膀胱癌症例を対象に術前化学療法と放射線療法を実施するneoadjuvant chemoradiotherapyの有用性を①近接効果②膀胱温存手術の可能性③長期予後の3点からrandomized studyにて検討した。

対象と方法: 本研究は、電話登録法によるrandomizationにてneoadjuvant療法施行群と非施行群の2群に割付け登録した。Neoadjuvant療法の内容はCPM 500 mg/m² (day 1), DXR 50 mg/m² (or THP 40 mg/m²) (day 1), CDDP 30~70 mg/m² (day 2)によるCAP療法とUFT (tegafur) 400 mg/dayを投与する化学療法ならびに14~20 Gy/7~10 daysの放射線療法である。一方、neoadjuvant療法非施行群にはUFT投与のみを行った。症例登録期間は、1986年1月から1992年12月までの7年間とした。登録症例数は79例であったが、うち12例が脱落または除外症例のため、完全例はneoadjuvant療法施行群が35例、非施行群が32例であった。

結果: Neoadjuvant療法施行群の近接効果は、抗腫瘍効果において評価可能であった31例中17例(55%)にCRまたはPRが得られ、downstagingが31例中23例(74%)にみられた。手術方法については、neoadjuvant療法施行群で膀胱部分切除術にて5例、TURにて4例の計9例(26%)が膀胱温存可能であり、非施行群の3例(9%)に比してP<0.1の差がみられた。長期予後については、5年生存率が施行群で94%、非施行群で72%と両群間に有意差(p<0.025)がみられた。Neoadjuvant療法による副作用はすべて一過性であり重篤なものはなかった。

結論: 局所浸潤性(T2-3)膀胱癌に対するneoadjuvant chemoradiotherapyの有用性がrandomized studyにて確認された。

023 M-VAC療法後、劇症肝炎を合併した腎盂腫瘍の一例

桜井孝彦・宮川真三郎
松井基治・浅野晴好
愛知県済生会病院泌尿器科

尿路移行上皮癌に対するM-VAC療法は現時点では最も有効な化学療法のレジメンとして広く行われている。しかし本療法の副作用として骨髄抑制、腎機能障害、消化器症状などが起こりうることも知られている。今回われわれは、左腎盂腫瘍の症例に対し術後、補助療法としてM-VAC療法を1クール施行し、その後、劇症肝炎を来した症例を経験したので報告する。

患者は52歳男性。右背部痛を主訴に当科受診。IVPにて

右尿管結石、及び左腎杯不整像を認めた。RP, CT にて左腎盂腫瘍と診断し、左腎尿管全摘・膀胱部分切除術を施行した。病理結果は、T. C. C. G2 papillary type pR0 pL0 pV0 pT1a INF α であった。

術後補助療法としてM-VAC療法を70%換算にて1クール施行した。施行後退院となるも、退院翌日より嘔気、全身倦怠感が出現し再入院となる。入院時検査にてGOT 2,600 IU/L, GPT 2,330 IU/Lと異常高値を示した。劇症肝炎と診断し治療開始するも永眠される。

本症例は入院時検査にてHBs抗原陽性、HBs抗体陰性、GOT 17 IU/L, GPT 21 IU/Lの状態であったが、M-VAC療法による免疫抑制の結果、劇症肝炎を招いたものと考えられた。

024 性腺外胚細胞腫の臨床的検討

細木 茂・古武敏彦

大阪府立成人病センター泌尿器科

性腺外胚細胞腫 (EGGCT) はまれな疾患で、縦隔や後腹膜腔に発生するために発症および診断が遅れる場合が多く、化学療法や外科的切除で完全治癒を得ることが困難な、難治性疾患である。EGGCT に対する今後の治療指針を得るために、治療成績を臨床的に検討した。

対象: 1982年から1994年までの期間に、経験したEGGCTは10例で、全例男性。発症年齢は18歳から44歳で平均は27.2歳。部位は縦隔原発が6例、後腹膜腔原発が4例。組織型は胎児性癌が5例、悪性奇形腫が2例、卵黄嚢腫瘍が1例、絨毛癌が1例、精上皮腫が1例で、治療開始時の平均腫瘍径は11.8 cmであった。腫瘍の組織型から進行性精巣腫瘍の化学療法に準じた化学療法 (CDDP+VBL+BLM, BLM+etoposide+CDDP) を施行した。

治療成績: 縦隔腫瘍切除を4例、後腹膜腫瘍切除を3例に行ったが、10例中3例は手術不能であった。残存腫瘍の摘出を受けた7例中6例 (86%) にcancer cellの残存がみられた。手術可能症例の中で、2年以上の長期生存例は4例であった。腫瘍マーカーの低下が不十分な症例は手術後短期間の局所再発や脳転移により死亡している。

まとめ: 1) EGGCTの治療方針は、進行性精巣腫瘍の治療に準じた化学療法を外科療法に先行して行い、腫瘍マーカーの陰性化の後に残存腫瘍の摘除を行う。2) 腫瘍マーカーの上昇がないものも、4クール以上の化学療法を施行した後、残存腫瘍の摘除を行う。3) 残存腫瘍にcancer cellが高率にみられるので、治癒率の向上には、初期化学療法および術後の補助療法の開発が今後の重要課題である。

025 BRM (Sizofiran) の局所治療における抗腫瘍効果発現と免疫担当細胞浸潤の変動

荻野博司・廣田 稷・河上征治

藤田保健衛生大学産婦人科

目的: Sizofiran (SPG) の反復腫瘍内投与により顕著な腫瘍縮小を認めた進行性腫瘍症例を経験したので、治療経過にともなう腫瘍局所への免疫担当細胞浸潤の変動を解析し、SPG腫瘍内投与の意義を考察した。

方法: 94歳の腫瘍II期 (FIGO分類) 症例に、腫瘍内投与を主軸とした局所治療を行った。SPG投与は20 mg/body/q1W (生食10 mlに溶解) より開始、副作用のないのを確認し40 mg/body/q1Wに増量 (投与濃度は2 mg/ml) した。同時にBleomycin軟膏 (0.25%BLM軟膏 \times 5 g/q1W) の病巣への塗布も行った。腫瘍局所における免疫担当細胞の浸潤程度は、治療開始5, 10, 27, 34週の各時点でSPG局注部位より組織を採取し、Leu 2a (CD8), Leu 3a (CD4), Leu 4 (CD3) およびS-100蛋白につき免疫組織学的に検討を加えた。

成績: 腔腔の大部分を占有していた腫瘍は治療開始7週目頃より縮小傾向を示し、27週目には腔入口付近の腫瘍は肉眼的に消失した。また、腫瘍の縮小にともない、腫瘍局所の免疫担当細胞浸潤に興味ある変動が認められた。すなわち、組織学的には治療初期に軽度であったLeu 4 (CD3) 陽性細胞の浸潤程度は経過とともに顕著に増強した。その亜群においてはLeu 3a (CD4) 陽性細胞がLeu 2a (CD8) 陽性細胞に比し有意であり、特にLeu 3a陽性細胞は、癌病巣を取り囲む様に高度に浸潤集積し、一部癌病巣内への侵入も観察された。

結論: SPGの腫瘍内投与により局所には細胞性免疫の主体を担うLeu 4 (CD3) 陽性細胞が高度に浸潤し、その浸潤程度と抗腫瘍効果発現には一定の傾向が見られた。SPG腫瘍内投与は局所免疫能強化および抗腫瘍効果発現の上で有用な投与方法 (経路) の一つであり、その局所免疫療法としての臨床的意義は大きいものと考えられた。

026 化学療法により骨変化のみられた、乳癌骨転移症例

高橋育太郎・鷲見大輔・関 恒夫

藤田保健衛生大学坂元種病院整形外科

目的: 手術療法が不可能な末期乳癌患者に、我々の行っている骨軟部悪性腫瘍のregimenであるMOPEC療法で治療を行った。

結果: 症例は44歳女性、昭和54年、大学病院にて左乳癌の定型的切除術を受けた。平成3年7月、腰下肢痛、歩行困難で入院した。入院時、右縦隔の大きな腫瘍の他に、両肺野に転移巣がみられ、第3腰椎椎弓は消失していた。MRI, CTにて硬膜管は腫瘍により圧迫、消失していた。骨シンチにて腰椎の他に頭蓋骨、肋骨に転移が認められた。生検ではadenocarcinomaで乳癌の転移と診断された。手術の適応はなく、MOPEC療法が施行された。1クール終了時より痛みは消失し、X線上周辺硬化像と共に徐々に第3腰椎の形態が確認できるようになった。肺の転移巣も小さなものは消失した。MOPEC療法5クールで右縦隔の腫瘍は縮小したが消失しなかった。肺野の手術適応はなかったため70 Gyの放射線療法を行い、平成4年7月に退院した。平成5年8月、左臀部から膝にかけての激痛のため緊急入院となったが、化学療法は希望されず疼痛対策を行った。平成6年2月、呼吸困難のため死亡した。

まとめ: 我々は乳癌の骨転移には従来アドリアマイシン、マイトマイシン、シスプラチンを中心に治療を行ってきたが、これらの薬剤が極量に達した症例にエトポシドを使用

し、奏功を示した症例を以前に報告した。今回我々は、エトポシドを組み込んだ MOPEC 療法が、乳癌の骨転移に有効で、骨変化と腫瘍の縮小を認めた一例を報告した。本症例では、肺野の腫瘍を手術的に摘出できれば、更に延命が期待でき、少量の化学療法で維持できたのではないかと考えている。

027 口腔扁平上皮癌に対する動注化学放治療法

—原発巣非切除症例の長期予後—

日比五郎・奥井寛三・佐藤公治
辻川孝昭・岡 達

藤田保健衛生大学医学部歯科口腔外科

人とのコミュニケーション機能が集中する顎顔面にあって、悪性腫瘍の非切除制御は重要な課題であり続ける。口腔扁平上皮癌の原発巣非切除制御を目標とするわれわれの治療成績につき、概要を述べる。

対象・方法: 1981年7月から1992年10月までの藤田保健衛生大学歯科口腔外科における口腔扁平上皮癌根治療法施行例は、2次症例14例を含め Stage I~IVの順に15, 19, 9, 26例、計69例で、このうち64例(92.8%)に対し動注化学放治療法を適用した。早・中期例には Peplomycin 持続動注下 Linac X線同時照射(P-X)を、進展例には Cisplatin を含む多剤動注下 Linac X線同時照射(PUMP'-X)を主として適用した。また、これらの動注化学放治療法が不応、もしくは効果不定であるとき、手術に移行し、1次治療を完了した。

結果: 全69症例中51例(73.9%)、動注化学放治療法施行例にあっては64例中50例(78.1%)が原発巣非切除裡に、55例(79.7%)が頸部非廓清裡に1次治療を完了した。CR率は全症例で84%、手術移行群(18例)89%、原発巣非切除群(51例)82%であった。これらCRに導入された症例のKaplan-Meier 5年累積生存率(5生率)は、全症例81%、手術移行群80%、原発巣非切除群81%であって、動注化学放治療法によって得られたCRは長期間に亘って一定の信頼性を有した。12~139か月、平均50.3か月の観察期間における5生率は全症例67%、手術移行群71%、原発巣非切除群66%で、手術の有無による遠隔成績に統計学的有意差はなかった。また、調査期間内に遠隔転移が確定した症例を経験しなかったことは、本治療法の有用性の一面を物語るものと思われる。

028 実験的 *Burkholderia pseudomallei* 肺炎マウスに対する各種抗生剤療法の検討

普久原浩・斎藤 厚
琉球大学医学部第一内科
仲宗根勇・草野展周

琉球大学医学部附属病院中央検査部

目的: *B. pseudomallei* 感染症は Melioidosis と呼ばれる熱帯地方の風土病であったが、近年の感染多発地域への旅行の増加や企業進出の増加及び土壌汚染の拡大等より日本を含む他の地域の人々が本菌に接触する機会が増加している。今回、

我々は本菌に対する各種抗生剤の抗菌力を測定し、マウス肺炎モデルを用いて抗菌力の比較的強い5種類の抗生剤の治療効果を検討したので報告する。

方法: 各種抗生剤の本菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)とIPMとLVFXのマクロファージ細胞内殺菌力を測定した。感染モデルは、マウスに本菌SP-247株 3.2×10^8 cfu/mouseを経気管的接種で感染させ、IPM/CS 100 mg/kg, CAZ 200 mg/kg, PIPC 200 mg/kg, LVFX 10 mg/kg, MINO 10 mg/kg および control (各10匹)を1日分2で12時間後治療開始群と24時間後開始群(IPM/CS, CAZ, PIPCは12時間群の倍量投与)でそれぞれ生存率を検討した。

結果: MIC₅₀はIPM 0.125 µg/ml, PIPC, CAZ, CZX, MINOが1 µg/ml, LVFXは2 µg/mlを有し、ABPC, CEZ, CTM, GM, CLDM, EMは感受性を示さなかった。LVFXは4 MICでマクロファージ細胞内で本菌に強い殺菌力を示したが、IPMは殺菌力を認めなかった。治療実験では、12時間後投与群ではLVFX>MINO>CAZ>IPM/CS>PIPC, 24時間後投与群ではLVFX>CAZ>IPM/CS>PIPC>MINOの順に高い生存率を示した。

考察: 抗菌力の優れたIPM/CSよりLVFXが*in vivo*で高い生存率を示した原因の一つに本菌が細胞内増殖菌でもあり、LVFXの細胞内移行濃度が高く強い細胞内殺菌力を示すためと考えられる。LVFXは、本感染症の第一選択薬剤として考慮すべきことが示唆された。

029 緑膿菌腎盂炎腎炎マウスにおけるCIPC, CBPCと、ニューキノロン剤との併用効果について

竹中 皇・藤田竜二・渡辺豊彦
門田晃一・櫻本耕司・小野憲昭
那須良次・津川昌也・公文裕巳
大森弘之

岡山大学泌尿器科
下平博士

ファイザー製薬新薬開発センター細菌研究室

目的: *P. aeruginosa* 腎盂腎炎マウスにおけるCIPC, CBPCと、SPFX, CPFYとの併用効果を検討した。

方法: CIPC, CBPC, SPFX, CPFYを用い、適当な濃度に精製水に溶解して(CBPCは生理食塩水)用いた。

感染前日より給水制限を行った5週齢のICR系雌マウスに、BHI brothにて培養した*P. aeruginosa* ATCC 27853株を経尿道的に50 µl ($2.7 \sim 3.5 \times 10^4$ cfu/mouse)膀胱内に注入し、外尿道口を4時間クランプして急性腎盂腎炎モデルを作成した。なお、各投与群は、1) control群, 2) CIPC 100 mg/kg経口投与群, 3) SPFXもしくはCPFY 50 mg/kg経口投与群, 4) CBPC 100 mg/kg皮下投与+SPFXもしくはCPFY 50 mg/kg経口投与群、の4群に分類した。

薬剤の投与は、菌液注入後外尿道口を4時間クランプした後に開始し、各薬剤は感染当日は1回翌日より1もしくは2回、3日間投与した。最終投与24時間後にマウスと屠殺して腎を摘出し重量を測定、菌数を測定した。

結果: 腎盂腎炎マウスにおいて、CBPCとSPFX, CPFYとの併用群では、各薬剤の単独投与群に比べて腎内生菌数は

著明に減少していた。combination MICにおいては、各薬剤単独時に比べて、併用時には各薬剤のMICは低下していた。

考察: 緑膿菌感染症に対する新しいアプローチとしてのCIPCとニューキノロン剤との併用療法は、各薬剤単独に比べて有用である可能性が示唆された。

030 マウス肺炎球菌モデルの治療実験

玉田貞雄・中林美枝子・橋口浩二

中島正明・二本芳人・副島林造

川崎医科大学呼吸内科

目的: 肺炎球菌は、市中肺炎の重要な起因菌の一つで、近年ペニシリン低感受性あるいは耐性株の急増も注目されており、それらに対する適正化学療法を評価する事は、重要と考えられた。この目的でマウス肺炎モデルを作成し検討を行った。

方法: *S. pneumoniae* J4株及び、本菌を低濃度PC-G添加培養で50継代し、ペニシリンに対する耐性を誘導し、パカンピシリン(BAPC)に対するMICが、0.016から1.0 µg/mlに上昇したJ4-50株をICRマウスに経鼻感染し、実験的肺炎球菌肺炎を作成した。BAPCの1, 3, 5 mg/kg一日2回経口投与による5日間の治療計画で、治療開始時間を、12, 24, 36時間と変化させた場合での各々の治療効果の差を検討した。さらにニューキノロン薬のspafloxacin(SPFX)及びAM-1155を用い、J4-50株感染でBAPCとの比較治療実験を行なった。

結果・考察: BAPCの治療実験では感染36時間治療開始、3 mg/kg投与群が最も感染株の感受性による生存の相違を示した。また感染後36時間治療開始群でも5 mg/kg投与では、両群とも87.5%の生存率を認め、低感受性株に対しても比較的高用量のペニシリン投与で治療効果が期待できると考えられた。BAPC 5 mg/kgとSPFX, AM-1155 20 mg/kgは、J4-50感染系でほぼ同等の治療成績を示したが、ニューキノロン薬の有用性を示唆するに止まった。今後、より高度ペニシリン耐性肺炎球菌による治療検討が必要と考えられた。

031 レボフロキサシンによるマウス緑膿菌内因性敗血症の予防効果

水兼隆介¹⁾・賀来満夫¹⁾・朝野和典²⁾

平泻洋一³⁾・石田一雄¹⁾・竹村 弘¹⁾

田中宏典¹⁾・吉田良滋¹⁾・古賀宏延²⁾

河野 茂²⁾・山口惠三³⁾・原 耕平²⁾

¹⁾長崎大学検査部

²⁾同 第2内科

³⁾東邦大学微生物

目的: 免疫抑制患者に発症する敗血症の中には、明らかな先行感染を有さず、腸管などに定着しているPotential pathogenを起炎微生物とする内因性感染が多い。

これらの内因性敗血症にニューキノロン系抗菌剤の予防投与が臨床的に有効であるという報告がなされている。我々は抗菌薬などの治療実験を行う上で再現性に優れ、しかも、臨

床の病態に非常に近い緑膿菌内因性敗血症マウスモデルの作成を行ってきた。そこでこのモデルを応用し、近年、登場した有効性、安全性に優れたニューキノロン系抗菌剤レボフロキサシンの緑膿菌内因性敗血症に対する予防効果を検討した。

方法: 供試した菌株は血液由来の臨床分離株B16株を使用した。体重20から25gの雄ddYマウスに200 mg/kgのアンピシリンを実験開始第1日から第4日まで連日腹腔内投与し、腸内細菌叢を攪乱しながら、0.45%生食水に懸濁した緑膿菌を4日間自由飲水させた。その後、第5日、第7日と第9日に200 mg/kgのサイクロフォスファミドを腹腔内投与することにより内因性敗血症モデルを作成した。抗菌薬はレボフロキサシンとシプロフロキサシンを用い、5 mg/kgから40 mg/kgの各濃度で、各投与期間を設定して経口投与した。

結果・考察: 1. レボフロキサシンは20~40 mg/kgの用量で、マウスにおける緑膿菌内因性敗血症に十分な予防効果を発揮した。2. サイクロフォスファミド投与後から12日間の抗菌薬投与を行うことで内因性敗血症の発症予防に有効であった。3. 吸収性、移行性においてはレボフロキサシンがより優れていた。以上より、ニューキノロン系抗菌薬の投与は緑膿菌内因性敗血症の予防に効果があり、中でも、抗菌力、体内移行に優れたレボフロキサシンが有効であることが示唆された。

032 Grepafloxacinのサルにおける52週間反復経口投与による眼毒性試験

森田晴夫・小泉治子

榊前臨床医学研究所毒性部門

橋本一也

大塚製薬(株)徳島研究所

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

目的: ニューキノロン系抗菌薬はクロロキシンと基本構造が類似していること、およびメラニン色素との親和性が高いことが知られている。今回ニューキノロン系の抗菌薬であるgrepafloxacinについて、長期投与した際の眼毒性の有無を検索した。

方法: オスのカニクイザル15頭を用い、1群5頭からなる対照群、grepafloxacin 10および20 mg/kg/day投与群の3群に分け、溶媒のみまたは被験薬を1日1回、52週間反復経口投与した。実験期間中に眼科学的検査として、無赤色光を含む眼底検査、蛍光眼底検査、細隙灯検査、網膜電図検査、スペキュラーマイクロスコープによる角膜内皮細胞の観察、対光反射の観察およびフルオレセイン色素による角膜の観察を定期的実施した。また、実験期間中に4回、経時的に採血し、HPLC法で血中の薬物濃度を測定した。実験期間終了後に動物を全身麻酔下で放血致死させ、眼球(視神経を含む)、眼瞼および涙腺を採取した。常法により組織標本を作製し、HE染色を行い鏡検した。また、角膜、網膜および毛様体について、常法により透過電子顕微鏡で観察した。

結果: 眼科学的な諸検査、病理組織学的検査ならびに電子顕微鏡による観察では、いずれの動物においても薬物投与と

関連した変化はみられなかった。また、4回測定した最高血漿中未変化体濃度は、10および20 mg/kg 群それぞれ1.2~1.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2.4~3.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

結論: 今回の実験条件では、grepafloxacin に眼毒性は認められなかった。

033 Grepafloxacin の *in vitro* サイトカイン産生遊離におよぼす影響

小野幸久¹⁾・小野賢司¹⁾・大森和則²⁾

大塚製薬株式会社¹⁾細胞工学研究所, ²⁾微生物研究所

目的: グラム陰性菌の細胞壁毒素エンドトキシンがサイトカイン産生遊離刺激物質のひとつであると判明し、細菌感染とサイトカインの関係が注目されるようになってきた。中でも特に IL-1 や TNF α に代表される炎症性サイトカインは感染に伴う種々の炎症症状に関与しているといわれている。そこで今回、ヒト末梢血を用いて炎症性サイトカイン産生遊離機能におよぼす Grepafloxacin (GPFX) の影響を検討した。

方法: 10%健康成人末梢血に GPFX (1~30 $\mu\text{g/ml}$) を共存させ、サイトカイン産生刺激剤として lipo-polysaccharide (LPS) 1 $\mu\text{g/ml}$ を加え、37°C で一定時間培養した後、上清のサイトカイン (IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-6 および IL-8) を ELISA 法を用いて測定した。また、健康成人より採取分離した末梢単核球 (1.7 $\times 10^6$ /ml) に GPFX (10 または 30 $\mu\text{g/ml}$) を共存させ、LPS 刺激4時間後のサイトカイン (IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-6 および IL-8) mRNA の発現量をノーザンブロット法で検出した。

結果: GPFX (1~30 $\mu\text{g/ml}$) はヒト末梢血細胞からの炎症性サイトカイン (IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-6 および IL-8) の遊離を抑制した。また末梢単核球からの IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-6 および IL-8 mRNA の発現を抑制した。

考察: GPFX は 1~30 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で炎症性サイトカインの遊離抑制作用を示した。GPFX をヒトに 300 mg 経口投与した時の血漿中濃度は約 1 $\mu\text{g/ml}$ であり、また組織移行性が良好なので、抗菌作用に加えて、炎症性サイトカインの遊離抑制作用による病態改善効果の可能性が示唆された。

034 抗菌薬作用時の細菌のエンドトキシン遊離に関する研究

一薬剤濃度別作用時および血中薬剤濃度シミュレーターを用いた検討一

松井 隆・田中一志・今井敏夫

宮崎茂典・荒川創一・守殿貞夫

神戸大学泌尿器科

大屋 哲・宇津井幸夫

三共微生物研究所

目的: 今回我々は抗菌剤の直接作用時の各 MIC 濃度および、血中薬剤濃度シミュレーターにおけるエンドトキシン遊離に関する検討を行った。

方法: 実験 1 使用菌株緑膿菌標準株 PAO-1, 臨床分離株 P-1594, P-2287, P-1872, P-8520, P-8578, 使用薬剤

IPM, PAPM, MEPM, BIPM, BO-2727, CAZ. PAO-1 は 1/4, 1/2, 1, 2, 8 MIC の薬剤濃度下で、P-1594, P-2287 は 1MIC でそれぞれ 1, 3, 6 時間、その他は 1 MIC で 6 時間作用させ、エンドトキシン濃度を測定し、同時に細菌の形態的变化を走査電顕を用いて観察した。

実験 2 PAO-1, P-1594, P-2287 について、血中薬剤濃度シミュレーターを用いて薬剤投与 1, 2, 3, 4, 6, 8 時間後の生菌数とエンドトキシン濃度を測定した。

結果と考察: 実験 1 PAO-1 では、MIC 以上で MEPM, BO-2727, CAZ のエンドトキシン濃度がコントロールより上昇していた。MIC 未満では CAZ が高値を示した。また薬剤濃度が高くなるにつれエンドトキシン濃度は高値を示していた。1 MIC 濃度のみで検討した臨床分離株も同様の傾向であった。エンドトキシンが高値を示すものは菌体が伸長する傾向が強く、表面積の増加がエンドトキシン濃度に関与していると考えられた。

実験 2 では、MEPM, BO-2727, CAZ では薬剤投与直後でエンドトキシン濃度が投与前値を上回る傾向であった。このようなエンドトキシン濃度の上昇が薬剤投与直後のショックや発熱の一因となる可能性が考えられた。

035 剖検時肺穿刺培養分離菌についての検討

山崎 透・竹岡香織・一宮朋来

時松一成・仲間 薫・山上由里子

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: 当科では末期肺炎の起炎菌検出の目的で死亡時に肺穿刺培養を施行している。今回、我々は 1983 年~93 年の 11 年間に分離された菌について臨床的背景・薬剤感受性を含めて検討したので報告した。

対象: 1983 年~93 年の間に当科にて死亡した 323 例 (男 205 例, 女 118 例) に死亡直後または剖検時に経皮的肺穿刺培養および心血培養を施行し検討した。

結果および考察: 323 例中 164 例から 311 株が分離された。グラム陽性球菌 122 株 (39%), グラム陰性桿菌 122 株 (39%), 真菌 46 株 (15%) であり, *Enterococcus* 属 (47 株), *P. aeruginosa* (43 株), *Candida* 属 (31 株), *E. cloacae* (19 株), *S. aureus* (15 株) などが多く分離された。黄色ブドウ球菌, 腸球菌, 緑膿菌, カンジダ分離症例の臨床的背景を検討した。基礎疾患は血液悪性疾患, 固形癌が大部分を占め, 抗癌剤・ステロイド剤使用が約 2/3, 人工呼吸器管理が 20%, IVH・尿道留置カテが約 6 割の症例に施行されていた。抗菌薬はセフェム剤が約 2/3 の症例, その他の薬剤が 10~20% の症例で用いられ, 約 6 割の例で β -ラクタム剤とその他の薬剤が 2 剤併用で用いられていた。薬剤感受性成績では *E. faecalis* で ABPC, IPM 耐性株 (15~19%) が他の臨床材料からよりも多く分離された。*P. aeruginosa* では喀痰分離菌よりも MIC₅₀ 値が PIPC, CAZ, CPZ で 1 管高く, CAZ, CPZ で約 10% 耐性菌が多く認められた。分離菌に感受性のある薬剤が投与された症例も多く認められたが, これらの例では宿主要因の関与が示唆された。今後とも末期肺炎・感染症の起炎菌の動向を注目する必要があると思われる。

た。

036 試験抗菌薬投与症例の臨床症状、検査所見に関する検討

米山浩英・小橋吉博・木村 丹
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:平成2年10月に Good clinical practice が導入されて以降、多数の症例に対して試験抗菌薬投与がなされてきた。しかし、それらの症例で臨床評価をするに足る炎症所見を有しない症例も少なくないという意見もある。そこで、私共は当院で過去3年半に試験抗菌薬が投与されていた症例を臨床効果判定に十分適した症例であったかどうかを retrospective に再評価することとした。

対象と方法:過去3年半の間に当科では、細菌性肺炎133例、非定型肺炎29例、慢性気道感染症54例に各種試験抗菌薬が投与されていた。個々の症例に関し、細菌性肺炎では、発熱、白血球数、CRP、胸部X線所見の4項目、慢性気道感染症では発熱、膿性痰、白血球数、CRPの4項目をどの程度満足していたかを評価した。

結果:細菌性肺炎では、4項目すべてを満足していた症例は129例中104例(81%)、3項目を満足していた症例は23例(18%)で合わせて99%、慢性気道感染症では、4項目すべてを満足していた症例が54例中32例(59%)、3項目を満足していた症例が20例(37%)であわせて96%と両者で大方の症例が臨床効果判定の対象に適しているものと考えられた。両者の差は慢性気道感染症で白血球数正常の症例が多くみられたためであった。尚、除外症例は薬剤性肺臓炎2例、肺結核1例、Wegener肉芽腫1例の計4例であった。

考察:私共の施設で試験抗菌薬を使用した症例の臨床所見を retrospective に検討した結果、細菌性肺炎、慢性気道感染症症例ともおおむね適切な臨床症状、炎症所見を有していた。

037 肺癌症例に対する呼吸器感染症についての臨床的検討

出川 聡
島根県立中央病院呼吸器科
力富直人・永武 毅
長崎大学熱研内科

肺癌患者に続発する呼吸器感染症は難治性感染となり易く、その動向を知ることは臨床的に重要と考えられる。

対象と方法:昭和63年1月より平成5年12月までに当院呼吸器科及び放射線科へ、肺癌及び転移性肺癌の診断にて入院したのべ278症例について、呼吸器感染症と喀痰、咽頭からの分離菌について調べ、さらに死亡率や末梢血との関係について検討した。

結果:呼吸器感染症による死亡率は23.7%で、死亡者の中での呼吸器感染症死は57.9%を占めた。分離菌としては *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* sp., *Enterobacter* sp., *Acinetobacter* sp. が多く、MRSA については *S. aureus* 中約40%を占めた。末梢血においてはリンパ球数が少ない

ほど感染症の頻度が多かった。白血球や好中球が減少した骨髓抑制時は約47.2%に呼吸器感染症を生じた。

考察:肺癌患者の呼吸器感染症の分離菌としては *S. aureus* が多く、なかでも MRSA は徐々に増加しており、注意が必要と考えられた。またリンパ球の減少は感染の誘発の危険度を表わしていると思われる。

038 高齢者肺化膿症の臨床的検討

山腰雅宏・鈴木幹三
山本俊信・山本俊幸
名古屋市厚生院内科

目的:高齢者の肺炎は遷延・難治化することがあり、特に肺化膿症に進展した場合には予後不良である。今回私どもは、当院において最近経験した高齢者肺化膿症について検討を行った。

対象および方法:1993年1月から1994年9月までに、当院で経験した65歳以上の高齢者肺化膿症の5例(男性4例、女性1例)を対象に臨床的検討をおこなった。

結果:年齢は65~93歳(平均78.6歳)で、全例に基礎疾患を認め、脳血管障害後遺症3例、糖尿病、変形性脊椎症が各1例であった。発症要因と考えられるものは4例に認め、誤嚥2例、糖尿病性昏睡1例、インフルエンザA感染症1例であった。4例に先行感染を認め、2~15日(平均8.8日)で肺化膿症に進展した。臨床症状は全例に発熱を認め、ついで喀痰、咳嗽の順で、悪臭は1例にみられた。胸部X線での病変部位は両側性1例、片側性4例(右3例、左1例)であり、喀痰検出菌は *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* 等を認めたが、嫌気性菌は分離されなかった。検出菌量、薬剤感受性および経過を考慮すると、*S. aureus*, *P. aeruginosa* の関与が推定された。治療はβ-ラクタム薬、AGs, TCs, MLs, Quinolones などの抗菌薬を単独または併用で使用した。治療期間は1~130日で、転帰は4例で治療により軽快し、1例は死亡した。CRP陰性化までの期間は死亡例を除く4例で平均50日であった。

考察:当院における肺化膿症は、基礎疾患に脳血管障害後遺症があり、誤嚥性肺炎に続発する場合が多い。原因菌としては *S. aureus*, *P. aeruginosa* の関与が推定された。

039 呼吸器感染症における cefotiam 点滴静注(単回投与)後、cefotiam-hexetil 経口投与治療と経口投与単独治療との臨床効果の比較検討

松島敏春
川崎医科大学附属川崎病院内科
菅野治重
千葉大学医学部臨床検査医学
柴 孝也
東京慈恵会医科大学第二内科
山口恵三
東邦大学医学部微生物学

那須 勝
大分医科大学第二内科
河野 茂
長崎大学医学部第二内科
山田穂積
佐賀医科大学内科
斉藤 厚
琉球大学医学部第一内科

目的: 主に急性呼吸器感染症を対象に, cefotiam (CTM) 点滴静注 (単回投与) 後, cefotiam-hexetil (CTM-HE) 投与群 (A 群) と, CTM-HE 単回投与群 (B 群) による有効性, 有用性について比較検討を実施した。

対象: 主に外来治療が可能な軽症から中等症の慢性気管支炎の急性増悪を含む気管支炎, 肺炎, 慢性呼吸器疾患の二次感染を対象とした。

方法: A 群は初診時 CTM 静注用 1g を点滴静注の単回投与し, 以後 CTM-HE 1日 600mg を 5~7日間投与し, B 群は初診時より CTM-HE を 1日 600mg を 5~7日間投与した。なお, 各群の選択は封筒法による無作為割り付けを実施した。また, 症状日記を作成し患者に体温, 咳嗽等の自覚症状を毎日記録するよう指導した。

結果: 総投与症例は 72 例 (A 群 34 例, B 群 38 例) で, 承認外で耐性菌と考えられる *P. aeruginosa* による感染症例を除く A 群 29 例, B 群 35 例を対象とし解析を行った。患者背景は両群間に有意の偏りは認められなかったが, 白血球数において A 群で高値を示した。有効性, 有用性は判定不能例を除く A 群 29 例, B 群 35 例で解析を行った。臨床効果で著効率は A 群 24.1% (7/29), B 群 2.9% (1/35) であり, 有効率 (著効+有効) では A 群 86.3% (25/29) B 群 65.7% (23/35) であった。安全性を含めた有用性で極めて有用では A 群 20.7% (6/29), B 群 2.9% (1/35) であり, 有用率 (極めて有用+有用) では A 群 86.3% (7/29) B 群 65.7% であった。細菌学的効果は, A 群 88.2% (15/17) B 群 69.2% (9/13) の菌消失率であった。体温が 37°C 以上の症例 A 群 14 例, B 群 15 例について平熱 (37°C 未満) にいたる推移は, A 群は治療開始 4 日後で 100% 平熱まで改善, 同様に B 群は 80% (12/15) が改善された。特記すべき副作用はみられなかった。

結語: 臨床効果 (著効率と有効率), また安全性を含めた有用性 (有用率) において, A 群が統計学的有意の差をもって優れていることが確認された。発熱, 咳嗽等の自覚症状, また白血球数, CRP の改善効果は両群に有意差は認められなかったが, A 群で治療早期に改善される傾向であった。

以上の結果より主に外来治療が可能な軽症から中等症の慢性気管支炎の急性増悪を含む気管支炎, 肺炎, 慢性呼吸器疾患の二次感染においては, 早い時期での治療効果等 cost benefit を考慮すると, CTM-HE の経口投与に初診時に CTM の点滴静注の単回投与を実施することは臨床上有用な治療方法と考えられた。

040 高齢者における呼吸器感染症に対する sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) の臨床的検討

高木宏治・梅野守男・田中 実
原島伸一・武田誉久
早良病院内科
岡田 薫・澤江義郎
九州大学医学部第一内科

高齢者に発症した呼吸器感染症における, SBT/CPZ の有効性および安全性について検討した。

対象は平成 5 年 5 月から 6 年 4 月までの 1 年間に, 早良病院内科に入院した 65 歳以上の高齢者の呼吸器感染症 20 例 (肺炎 7 例, 急性気管支炎 7 例, 慢性気管支炎の急性増悪 5 例, 肺気腫の感染 1 例) で, 男性 9 例と女性 11 例, 年齢は 65 歳から 84 歳 (平均 73.2 歳) であり, 20 例中 18 例が市中感染であった。糖尿病, 慢性関節リウマチ, 脳梗塞, 肺癌などの基礎疾患が 13 例に認められた。SBT/CPZ の投与方法は 2.0~4.0g を 1 日 2 回, 4~14 日間点滴静注した。

臨床効果は著効 3 例, 有効 13 例, やや有効 2 例, 判定不能 2 例で, 有効率 88.9% であった。細菌学的効果は起炎菌が判明した 10 例では消失 6 例, 減少 2 例, 不変 2 例で, 除菌率 60% であった。不変の 2 例は MRSA と緑膿菌で, この緑膿菌の SBT/CPZ の薬剤感受性は良好であったため, Biofilm disease が慢性気管支炎に関与しているものと思われた。副作用は何ら認められず, 臨床検査値異常として GOT, GPT 上昇 2 例と, 白血球数と赤血球数の軽度減少 1 例が認められたが, 特に処置なくして正常化した。

以上, 65 歳以上の高齢者における呼吸器感染症に対する SBT/CPZ の有効率は 88.9% で, 重篤な副作用も認めず, 有用な薬剤であると結論できた。

041 呼吸器感染症に対する roxithromycin (RXM) の臨床効果に関する検討

宮井正博

岡山市立市民病院内科

目的: 呼吸器感染症に対する roxithromycin (RXM) の有用性を検討する目的で, RXM 投与症例に関し, RXM の臨床効果, 副作用, 起炎菌などにつき検討した。

対象症例: '91 年 1 月から '93 年 12 月までに RXM を使用した各種呼吸器感染症例 101 症例 133 回の感染機会を, 基礎疾患は, 慢性気管支炎 26 例 (45 回), 急性気管支炎 26 例 (29 回), 肺炎 20 例 (21 回), 気管支喘息 7 例 (8 回), 肺癌 6 例 (7 回), 肺気腫・間質性肺炎各 4 例 (6 回), その他 3 例 (6 回) であった。性別は男性 43 例, 女性 58 例, 年齢は 16 歳から 86 歳 (中央値 60 歳) であった。

方法: RXM 1 日 300mg (分 2) 投与を主体とし, 慢性症例には 150mg 1 回投与も行った。

結果: 著効 7 例, 有効 51 例, やや有効 56 例, 無効 15 例, 再燃例であり, やや有効以上の有効率は 86% であった。副作用は 7 例で, 肝傷害 (GOT, GPT, ALP の上昇) 6 例, 好酸球増加 1 例を認めたが, いずれも軽度で一過性であった。

起炎菌の検討では検体得られず 40 例, 常在菌のみのもの 30 例で起炎菌の検出率は 47% であった。複数菌感染の分を併せるとヘモフィルス属 21 例, 緑膿菌 11 例, プ菌 (MSSA), 肺炎桿菌, 大腸菌, 腸球菌各 6 例であり, プ菌も MSSA,

MRSA 併せると9例であった。

結論: RXM は急性感染症に対して有効率が高く、マイコプラズマ・クラミジアにも有効で呼吸器感染症の第1選択剤として適している。また慢性感染症に対しては喀痰が減少したり、呼吸困難が改善する症例も多数認められ、長期に服用しても副作用が少なく、基礎的薬剤として使用するのに適しているものと考えられた。

042 ニューキノロン系薬剤の尿路感染症におけるMICブレイクポイント設定の試み

石原 哲・安田 満・浅野 学

多田晃司・林 秀治・斉藤昭弘

坂 義人・河田幸道

岐阜大学泌尿器科

目的: ニューキノロン系薬剤の尿路感染症でのブレイクポイントを設定する方法を検討し、問題点や尿路感染症での特徴を見いだすことを目的とした。

方法: 最近実施された4種類のニューキノロン系薬剤(7薬剤)の二重盲検試験のデータをもとに、分離菌のMICと細菌学的効果から、ブレイクポイントの設定を試みた。設定方法として、①個々のMIC毎に菌消失率を求め、これが急激に低下する濃度、②低いMICから累積した菌消失率がある割合以上(例えば90%以上)期待できる最も高い濃度、③あるMICで上下2群に分けた場合、菌消失・存続の正診率が最も高くなる濃度、④同じく2群に分けた場合、推計学的検討で有意な差となる濃度、⑤一定濃度以上のMICの菌の消失率とそれ以下の菌の消失率が最も開く濃度、などを検討した。

結果: 菌消失率が高いため、どの方法でもブレイクポイントの設定は困難であった。上記①では多数の存続症例の集積が必要であること、②ではわずかの菌消失率の差がブレイクポイントに大きく影響する欠点があること、③、④では、ブレイクポイントをしぼりきれないこと、⑤が臨床的には分かりやすいが、補正が必要であること、などが判明した。

043 尿路感染分離菌の年次変遷(第17報)

佐久本操・松本哲朗・久保周太

持田 蔵・水之江義充・熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科

抗菌剤のめざましい開発、治療法の進歩に伴い、尿路感染起炎菌にも変化がみられ、泌尿器科領域でも、抗菌剤耐性菌の出現は、問題となっている。我々は、尿路感染分離菌の年次変遷と各種薬剤に対する感受性の変化について、1959年によ本学会で報告してきた。今回は、第17報として、1993年1月から1994年9月までの外来ならびに入院患者由来分離菌について、その頻度と薬剤感受性を集計し、前回までの成績と比較検討した。検討対象は、尿中細菌培養で 10^4 CFU/ml以上とし、一患者一感染エピソードを原則とした。

外来由来株数は、208症例282株であり、グラム陽性菌105株(37.2%)、グラム陰性菌162株(57.4%)であった。*E. coli* 23.7%で最も多く、以下 *Enterococcus* 属 16.3%、*P. aeruginosa* 12.4%の頻度であった。前回と順位は変わら

ないが *P. aeruginosa* の増加、又グラム陽性菌の増加傾向が認められた。入院由来株数では、78症例120株であり、グラム陽性菌36株(30%)、グラム陰性菌74株(61.7%)であった。*P. aeruginosa* 26.6%、次いで *Enterococcus* 属 18.3%の順で、前回と頻度で *P. aeruginosa* の増加が認められた。グラム陽性菌の入院分離菌中の割合は、前回とほぼ同じで、1990年までの増加傾向は鈍化しつつあるようであった。MRSAは、外来由来 *S. aureus* 20株中8株、入院由来では6株中4株に認められ、対策を講じているものの、前回と出現株数は、前回とほとんど変わっていない。各種抗菌剤に対する感受性の年次変遷では *P. aeruginosa* と MRSA に対する MINO の感受性の回復が特徴的であった。

044 尿路感染症分離株の臨床的検討(第9報)

浜砂良一・長田幸夫

宮崎医科大学泌尿器科

大瀧幸哉・島田雅巳

同 中央検査部

目的: 近年の化学療法剤の開発や、治療法の進歩などに伴い、泌尿器科領域での病原菌の種類や薬剤感受性に变化がみられる。我々はすでに1978年~1991年の当科における尿路感染症の起炎菌の分離頻度とその薬剤感受性について報告した。今回は、第9報として1992年~1993年の外来および入院患者の尿路分離菌について集計し、前回と比較検討した。

方法: 1992年1月~1993年12月までの泌尿器科外来および入院患者由来菌を、1患者、1感染を原則に、菌種別分離頻度を算出し、前回と比較した。主要分離菌については薬剤感受性も検討した。

結果: 外来患者75名より108株を分離した。*E. coli* (17.6%) が最も多く分離され、以下 *S. aureus* (9.3%)、*E. faecalis* (9.3%)、*S. marcescens* (8.3%) であった。*Staphylococcus* 属 (*S. aureus*, CNS) は19.4%分離された。入院患者69名より116株を分離した。*P. aeruginosa* (16.4%) が最も多く分離され、以下 *E. coli* (8.6%)、*E. faecalis* (5.2%)、*S. marcescens* (5.2%)、*K. pneumoniae* (5.2%) であった。外来由来 *E. coli* はセフェム系、アミノ配糖体、ニューキノロンに100%、PIPCに89.5%の高度感受性を示した。外来、入院由来の *Staphylococcus* 属はCNSが57.1%、*S. aureus* が43.9%であり、うちMRSAは68.4%を占めた。MRSAはVCM、NTL、ABKに100%、MINOに92.3%の感受性を示し、MRSAによる尿路感染症にはMINOの内服が効果的であった。

考察: 前回に比し、外来、入院とも *Staphylococcus* 属の増加が著明であった。入院では、*E. faecalis*、*S. marcescens* が減少し、*P. aeruginosa* が増加した。

045 尿中白血球計数方法に関する検討 —第3報—

斉藤昭弘・安田 満・多田晃司

石原 哲・林 秀治・出口 隆

栗山 学・坂 義人・河田幸道

岐阜大学泌尿器科

目的: 前回われわれは尿路感染症の診断, 治療における膿尿の測定法として, 計算盤で指摘される手技の煩雑さ, 経済性を改良しようとしたディスポーザブル計算盤として KOVA スライド 10 グリッドを用いた原尿定量法 (以下 K 法と略す) の可能性を, 尿沈渣鏡検法 (以下 S 法と略す) と比較し, 報告した。今回正常尿および臨床より得られた尿を K 法と S 法にて測定し, 尿路感染症の診断における有用性を検討した。

方法: コントロールとして, 健康人より提供された中間尿のうち尿中細菌数が 10^4 cfu/ml 未満を示した 302 検体 (男性 238; 女性 64) を用いた。また臨床検体として, 抗菌剤を使用していないカテーテル非留置患者より得られた尿検体を用いた。男性は中間尿 130 検体, 女性は導尿による膀胱尿 38 検体, 計 168 検体を用い, 同時に血液寒天培地を使用した平板塗布法で尿中細菌数を測定した。測定方法は, S 法については UTI 薬効評価基準標準法に拠った。K 法はよく攪拌した原尿を用い, 大区画 0.9 mm^3 中の白血球数を計測し 1 mm^3 あたりの白血球数を算定した。また尿中より分離された細菌については, 当教室で施行している簡易法で同定した。

結果: 健康人尿中の白血球数は, S 法では男性は全例, 女性は 98.4% が 5 コ/HPF 未満だった。また K 法では男性は 99.2% が, 女性は 96.9% が 10 コ/ mm^3 未満であった。 10^5 cfu/ml 以上を示した細菌尿における膿尿の一致率は, S 法 (5 コ/HPF \leq) が 69.0%, K 法 (10 コ/ $\text{mm}^3 \leq$) では, 90.5% であった。一方, コントロール尿の膿尿陽性率は, S 法が 0.3%, K 法では 1.3% であり, 10 コ/ mm^3 を境界値とした K 法が S 法より有用であり, また臨床応用可能な計測法と思われた。

046 高齢者における尿路感染症の臨床的検討 (第 2 報)

谷村正信・片岡真一・安田雅春
西川宏志・辛島 尚・藤田幸利
高知医科大学泌尿器科

目的: 高齢化社会を迎え, 尿路感染症 (UTI) の年齢構成も徐々に高齢へと進みつつある。われわれは既に 1986 年からの 4 年間の高齢者の UTI について報告した。今回はその後の 4 年間について検討したので報告する。

対象と方法: 1990 年より 1993 年までに外来及び入院で, UTI と診断され, 尿培養で 10^4 CFU/ml 以上を有する患者を対象とし, 分離菌の薬剤感受性は昭和 1 濃度ディスクを用い, (2+) 以上を感受性有りとした。

結果と考察: 年齢別の分離菌の占める割合は, 外来では 50 歳台グラム陰性桿菌 (GNB) 60%, グラム陽性球菌 (GPC) 36%, 60 歳台 GNB 53%, GPC 46%, 70 歳台 GNB 59%, GPC 40%, 80 歳以上 GNB 72%, GPC 28% であった。分離菌別では *E. coli* が, 各年台で最も多く分離され, 前回と同様であった。入院では 50 歳台 GNB 77%, GPC 23%, 60 歳台 GNB 58%, GPC 40%, 70 歳台 GNB 61%, GPC 38%, 80 歳以上 GNB 60%, GPC 38% であった。分離菌別では *S. marcescens* が 50 歳~70 歳台で最も多く分離された。前回各年台で最も多く分離された *P. aeruginosa* は 80 歳以

上で最も多く分離され, 今回は *S. marcescens* の増加が目立っていた。前回みられた外来における *E. coli* の OFLX に対する感受性の加齢による低下傾向及び入院における *P. aeruginosa* の OFLX に対する耐性の加齢による減少傾向は, 今回は認められなかった。

泌尿器科病棟, 外来での化学療法剤の使用は年々減少傾向に有る。基礎疾患の変化は認められず, 化学療法剤の使用量が, 分離菌の変動に影響を与えた可能性がある。

結論: 高齢者の UTI に対しては, 加齢に伴う起炎菌の変化等の病態の変化を念頭において化学療法を行うべきである。

047 緑膿菌性尿路感染症に対する sparfloxacin (SPFX) と carindacillin (CIPC) の併用療法に関する検討

渡辺豊彦・竹中 皇・門田晃一
櫻本耕司・小野憲昭・那須良次
津川昌也・公文裕巳・大森弘之
岡山大学泌尿器科

目的: 緑膿菌腎盂腎炎マウスによる基礎的検討ならびに *in vitro* の実験より, CIPC はニューキノロン薬との併用により緑膿菌性尿路感染症に対し, 相乗ないし相加効果を示すことから, 今回我々は緑膿菌を中心とした複雑性尿路感染症に対する CIPC と SPFX の併用療法について検討を行った。

対象および方法: ①抗菌力: 1983 年~1991 年の間に分離された尿路感染症由来緑膿菌 235 株に対する CBPC, NFLX, OFLX, SPFX の MIC を測定し, 年次的に比較検討した。②臨床効果: 緑膿菌を中心とした複雑性尿路感染症に対し, 単独群 (SPFX 200 mg, 1 日 1 回), 併用群 (SPFX 200 mg, 1 日 1 回および CIPC 500 mg, 1 日 3 回) の 2 群にわけ, それぞれ 7 日間経口投与し, 主治医判定ならびに UTI 薬効評価基準に基づく判定 (UTI 判定) を行った。

結果および考察: ①抗菌力: CBPC の尿路感染症由来緑膿菌 235 株に対する MIC₇₀ は 400 $\mu\text{g/ml}$ と, NFLX, OFLX の 100 $\mu\text{g/ml}$ に比し高値を示したが, 年次的に MIC の推移をみると, ニューキノロン薬では急速な耐性化傾向がみられたが, CBPC では耐性化傾向は認めなかった。②臨床効果: 解析対象例は単独群 21 例, 併用群 21 例, 計 42 例であり, UTI 判定によると, 単独群では著効 2 例, 有効 5 例, 有効率 33.3%, 併用群では著効 3 例, 有効 7 例で, 有効率 47.6% と併用群において優れていた。緑膿菌性尿路感染症に限定し比較すると, 有効率はそれぞれ 30.8%, 41.7% と併用群において優れた成績であり, CIPC と SPFX の併用の有用性が示唆された。

048 SK-306 による慢性細菌性前立腺炎の治療

鈴木恵三・堀場優樹
石川清仁・加藤 忍
平塚市民病院泌尿器科

目的: スルファジン (SDZ) トテロキソプリム (TXP) の合剤である SK-306 を慢性細菌性前立腺炎の治療に用いその有用性を検討した。

方法と成績: 前立腺液中の細菌定量は, シードスワブ法で

行った。SK-306 は一日二錠（分二投与）を二週間行った。有効性パラメーターは前立腺液中の細菌数及び白血球数の変化、前立腺触診所見、自覚症状とした。

成績: 主治医判定を行った症例は除外脱落を除くと 20 例で、著効 1, 有効 13, やや有効 2, 無効 4 で有効率は 70% であった。UTI 薬効評価基準では 15 例が評価可能で、有効率は 10/15 63.3% であった。安全性に関する検査では、本剤投与によると思われる異常変動は認めなかった。又自覚的副作用も全例に認めなかった。

まとめ: 投与量が少ないためか若干切れ味が満足し得ない例が見られる。しかし少なくともセフェム系よりは優れ、安全性から見て相応の評価を与えて良い薬剤と思われる。今後投与量を一日 4 錠とすることも含め検討の余地がある。

049 SK-306 の前立腺移行と抗菌活性についての検討

鈴木恵三・堀場優樹

石川清仁・加藤 忍

平塚市民病院泌尿器科

安藤慎一・名出頼男

藤田保健衛生大学泌尿器科

目的: SK-306 は、一錠中にスルファジン (SDZ) とテロキソプリム (TXP) をそれぞれ 250 mg と 150 mg を含む合剤である。本剤の人の前立腺液 (PF) への移行と、慢性前立腺炎患者の PF から分離した細菌のこの薬剤に対する感受性を測定し、両者の比較から PF 中の抗菌活性を勘案した。

方法: PF は前報に記載した方法で採取し、薬剤濃度は佐藤製薬研究所に依頼し HPL 法により測定した。濃度測定を行った対象は 10 検体で、他に患者血清 5 検体についても薬剤濃度を測定した。検体採取はいずれも薬剤服用後一時間で行った。

成績: TXP は PF 5 検体のみで薬剤濃度が検出可能で、0.22~0.78 mcg/ml であったが、他の 5 検体の濃度は検出限界以下であった。SDZ は一検体のみで 3.13 mcg/ml が検出されたが、他の検体からは検出されなかった。検体の pH は 6.08~7.70 であった。TXP が検出された 5 例で血清中濃度を測定した。TXP は 0.36~1.35 mcg/ml, SDZ (4 例で測定可能, 1 例では限界濃度以下) は 1.38~6.77 mcg/ml であった。前立腺液より分離される細菌は *E. coli*, CNS, alpha-streptococcus など、これら菌種の臨床分離後保存中の 88 株に対する MIC は TXP が 0.1~0.78 mcg/ml, SDZ が 3.12~25 mcg/ml に分布するが、血中、尿中及び組織内の薬剤濃度比によって、協同作用が種々の程度に発現するという様に考えられている。前立腺組織内には、元来サルファ剤は移行が低く、TMP, TXP は ion-trapping mechanism により、血中濃度に比較して高い濃度の分布することが知られている。従って前立腺内では、後者の抗菌作用が主力を占め、少量のサルファ剤がいくらかの協力作用を示していると考えられる。この点については、投与量を二倍にすることも含め更に詳しく検討する必要がある。

050 PCR 法による *Chlamydia trachomatis* 抗原の検出

藤原道久・島田佳子・河本義之

川崎医科大学附属川崎病院産婦人科

目的: *Chlamydia trachomatis* (以下 CT) 抗原の検索に PCR 法を用い、クリアビュー・クラミジア® (以下クリアビュー) 法との比較検討を行った。両法の不一致症例においては血清 CT 抗体を測定して検討した。

方法: 平成 5 年 9 月から平成 6 年 8 月までの 1 年間に当科を受診した患者で、CT 感染が疑われた未治療の患者 203 例および CT 抗原陽性例の治療後の患者 37 例の計 240 例を対象とした。子宮頸管内の擦過スワブを検体とし、Mahony が作成した CT plasmid のプライマーを用いた PCR 法と Immunochromatography を原理としたクリアビュー法の同時検索を行った。両法の不一致症例においては、セロ・イバライザ・クラミジア IgG・IgA® を用いて血清抗体の有無を検討した。

成績: 1) 未治療患者における PCR 法とクリアビュー法との陽性一致率は 46.3% (31/67), 陰性一致率 100% (136/136) であり、全体一致率は 82.3% (167/203) であった。2) 両法による不一致症例は 36 例に認められ、いずれも PCR 法のみ陽性であった。それらのうち 29 例において血清 CT 抗体の検索ができたが、IgG および IgA とともに陰性は 3 例であった。3) PCR 法もしくはクリアビュー法による CT 抗原の陽性症例で、治療前後に CT 抗原の検索が可能であった症例は 37 例であった。治療直後の検索では 5 例が PCR 法のみ陽性であったが、治療後 2 週間後の検索ではいずれも陰性となった。

考察: 今回の検討により、PCR 法は高感度かつ特異性の高い検査法であることが確認できた。抗菌剤投与により CT が死滅しても、その DNA が存在する限り PCR 法では陽性となる可能性があり、CT 治療後における効果判定の時期には留意する必要があると思われた。

051 男子尿道炎からの PCR による *Ureaplasma urealyticum* の検出

多田晃司¹⁾・出口 隆¹⁾・米田尚生¹⁾

岩田英樹¹⁾・安田 満¹⁾・前田真一¹⁾

坂 義人¹⁾・斉藤 功²⁾・加藤直樹³⁾

河田幸道¹⁾

¹⁾岐阜大学泌尿器科

²⁾東京共済病院泌尿器科

³⁾岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

目的: 男子尿道炎における *U. urealyticum* の検出を PCR で試みた。

方法: 最初に成人男子の尿道スワブ検体から培養法にて *U. urealyticum* を分離し、同じ検体より PCR をおこない、臨床検体での陽性一致率と陰性一致率を検討した。培養は検体を T-broth 液体培地で color changing unit として分離増殖してから A7 固形培地にて *U. urealyticum* の特徴的な colony を観察しておこなった。PCR 法は *U. urealyticum* の 16 S

ribosomal RNA 遺伝子の一部の塩基配列に相補的な oligonucleotide を伸長用プライマーに用い、熱変性 95°C 1 分、アニーリング 52°C 50 秒、伸長 72°C 50 秒で 35 サイクル反応させた。PCR 産物をアガロースゲル電気泳動し、目的とする 397 bp の増幅を確認した。スワブ検体からの検出での培養法と PCR 法の陽性一致率と陰性一致率を検討後、男子尿道炎患者 195 例のスワブ検体より同様に PCR をおこない *U. urealyticum* を検出した。

結果: 培養法によって *U. urealyticum* が分離された成人男子 24 例からは 23 例 (95.8%) が PCR 法によって検出され、培養法で *U. urealyticum* が分離されなかった 24 例では全例 (100%) が PCR で検出されなかった。男子尿道炎のスワブ検体からは、PCR によって、淋菌性尿道炎 29 例中 1 例 (3.4%)、非淋菌性尿道炎 166 例中 23 例 (13.9%) で *U. urealyticum* が検出された。

052 広範な消化管真菌感染がみられた輸血後 GVHD の 1 例

千葉琢哉・森田 高・古屋 徹
金子昌司・石井泰憲

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

臨床経過: 患者は 76 歳、男性。1993 年 9 月 10 日、会陰部不快感のため受診。前立腺癌 stage B2 と診断し、1994 年 2 月 21 日、前立腺全摘術を施行。術中に採血後 3 日目の日赤新鮮血を 600 ml 輸血した。経過は順調であったが、術後 5 日目に突然 38°C 台の発熱を生じた。16 日目に急激な白血球減少がみられ、18 日目は黄疸と紅斑が出現、以後無顆粒球状態が続いた。臨床経過と皮膚生検から GVHD を疑い、DNA フィンガープリントにより輸血後 GVHD と診断した。ステロイドパルス療法等を施行したが、26 日目に死亡した。術後 9 日目に軽度の下痢があり、便培養でカンジダが検出されたため、12 日目よりジフルカンを使用し、ファンギソンの吸入と含漱を施行していた。経過中の血液培養は全て陰性であった。病理解剖では舌根部～回腸に真菌による出血性偽膜性壊死性炎が認められた。真菌は血管に浸食し、Y 字状に分岐する菌糸の形態よりアスペルギルスと診断した。肺胞・肺血管内にもアスペルギルスが見られた。

考察: 本例では消化器症状は軽度の下痢のみで、腸管 GVHD の組織所見は目立たず、腸病変は免疫不全によるアスペルギルス感染が主体であった。血液培養では分離されなかったが、血管浸食像より末期にはアスペルギルスによる敗血症が生じていたと思われる。調べた本邦報告の輸血後 GVHD 34 例のうち、敗血症は 15 例 (細菌 6, カンジダ 4, 記載なし 5) に認められた。腸管のカンジダ感染は 11 例に認められたが、肺または腸管のアスペルギルス感染が証明されたのは本例のみで、抗生剤使用後のカンジダ感染により死亡するケースが多いのではないかと考えられた。

053 持続性ニューキノロン抗菌剤による光線過敏症の臨床的検討

田中 信
静岡赤十字病院皮膚科

キノロン剤にはシノリン系にシノバクト (CINX)、ナフチリジン系にウインタマイロン (NA)、パナシッド (PA)、ドルコール (PPA)、フルマーク (ENX)、トスキサシン・オゼックス (TFLX)、キノロン系にバクシダール (NFLX)、タリビッド (OFLX)、シプロキサ (CPFX)、ロメバクト・パレオン (LFLX)、クラビッド (LVFX) と 1 日 1 回内服の持続性ニューキノロンのスパラ (SPFX)、メガロシン (FLRX) があり PA, PPA を除いた薬剤が光線過敏症 (Ph) を発生させることは周知である。

薬剤による Ph は薬疹の 7% (1980~84 年), 16% (85~89), 16% (90~92) と増加しておりバクソ・フェルデン、グリセオフルビン、ENX, アロフト、LFLX による Ph が目立つ (福田英三, 薬疹情報 5)。当科では 94 年 1~9 月に 33 例の Ph を経験し FLRX 13 例, SPFX 12 例, ユリノーム 2 例, NFLX, LFLX, ダイム, グリセオフルビン, セバミット R, セタプリル各 1 例で FLRX と SPFX で 76% を占めた。

FLRX, SPFX による Ph の臨床型は全例露光部に潮紅と浮腫を認める日焼け型であった。発生までの内服量は FLRX 平均 18.3 g (9.8~30.6) SPFX 8.4 g (0.4~25.2), 内服期間は FLRX 100 mg/日/朝 131 日 (117~140 日 4 例) 200 mg/日/朝夕 90 日 (80, 100 日), SPFX 100 mg/日/夕 127 日 (45~252 日 5 例) 200 mg/日/夕 33 日 (2~81 日 5 例) 200 mg/日/朝夕 9 日 (1 例) 600 mg/日/朝昼夕 2 日 (1 例) であった。

両者とも 100 mg/日内服が発生頻度は低く、発生までの期間は長いことから内服に際しては遮光を行い 100 mg/日/夕を 4 ヶ月以内にとどめる必要がある。なお浅在性化膿性疾患、単純性尿路感染症に対する 100 mg/日と 200 mg/日の有効性に差はないとされている。

054 Itraconazole による低 K 血症の 1 例

山本俊信・鈴木幹三
山腰雅宏・山本俊幸
名古屋市厚生院内科

Itraconazole (ITCZ) は従来の抗真菌薬が活性を示しにくかったアスペルギルス属に対して、最も強力な抗真菌活性を示すトリアゾール系の経口抗真菌薬として注目されている。特に肺アスペルギローマに対しても有効な症例の報告も見られ、今後深在性真菌症の治療に使用される頻度の高くなる薬剤と思われる。今回私どもは ITCZ 内服中低 K 血症を起こした肺アスペルギローマの 1 例を経験したので報告する。

症例は 68 歳、女性。平成 6 年 2 月 18 日より血痰、微熱が出現したため当院へ入院。下気道感染症と診断し経口抗菌薬の投与をおこなったが自覚症状は改善しなかった。胸部 X 線写真で右上肺野に菌球を認めたこと、入院時の喀痰より *Aspergillus* sp. を分離したこと、アスペルギルス抗体が陽性であることより肺アスペルギローマによる感染症状と考えた。

3 月 14 日より ITCZ 100 mg を 1 日 1 回内服投与を開始した。ITCZ 投与で自覚症状は改善傾向を示したが、5 月 9 日には血清 K 値は 2.33 mEq/l まで低下した。本剤による副

作用の可能性が否定できないため、5月10日よりITCZの内服を中止した。その後血清K値は無治療で上昇し6月9日には3.57 mEq/lと正常化した。またITCZに対するリンパ球幼弱化試験は陰性であった。以上の経過よりITCZによる低K血症と診断した。

池本らの深在性真菌症133例に対するITCZの臨床試験では低K血症の報告は認めなかったが、欧米ではTuckerらは189例中11例(6%)に低K血症を認めたと報告している。低K血症の発生機序は不明だが、ITCZは今後真菌感染症の増加にともない使用頻度が増加すると思われ、特に肺アスペルギローマ等の長期投与例では、血清電解質にも十分に注意をする必要があると思われた。

055 MRSA に対する netilmicin と minocycline の併用療法

—マウス感染モデルでの評価—

後藤陽一郎・児玉雅昭*・仲間 薫*
河野 宏*・山崎 透*・宮崎吉孝*
長岡博志*・永井寛之*・那須 勝*
大分医大附属病院検査部 同 第2内科*

目的: 私達は第41回本学会総会にて netilmicin (NTL) は MRSA に対して単独では十分ではないが minocycline (MINO) との時間差併用療法を施行することによって優れた効果が期待されることを *in vitro* auto-simulation system を用いて確認した。今回は、マウス感染モデルを用いて *in vivo* 実験を検討したので報告した。

方法: 使用菌株: MRSA 91,026 株 (NTL MIC; 6.25 μ g/ml, MINO MIC; 12.5 μ g/ml, FIC index; 0.25), マウス: ICR♂ 8~10 weeks, 投与群 A 群: コントロール群, B 群: NTL+MINO, C 群: NTL→MINO, D 群: MINO→NTL, E 群: NTL 単独, F 群: MINO 単独, ①肺感染モデル作成法: Cash H A らの方法に基づく寒天ピース法によってマウス気管内直接注入法, それぞれの投与群の肺ホモジネイト菌液を, スパイラル・システム (グンゼ KK) を用いて定量培養し評価した。②全身感染モデル: cyclophosphamide にて免疫抑制マウスを作成し, 菌液を腹腔内接種しそれぞれの投与群で, 7日間観察し生存率の差で評価した。

結果: ①肺感染: Log 菌量/肺 (平均 \pm SE), A 群: 5.73 \pm 0.09, B 群: 4.51 \pm 0.17, C 群: 3.75 \pm 0.14, D 群: 4.12 \pm 0.09, E 群: 4.50 \pm 0.12, F 群: 5.78 \pm 0.17 の結果で C 群が他の群より有意に低値であった。②全身感染モデル: C 群は7日以上生存率は10/12 (83.3%) で, 最も優れた生存率を示した。

結論: マウス感染モデルを用いた *in vivo* 実験においても MRSA 感染症の治療に NTL 先行 MINO の時間差併用療法の有用性が示唆された。臨床的にも優れた効果が期待されるものと思われる。

056 MRSA のマウス腸管内定着モデルの作製および盲腸内定着 MRSA に対する ceftiozan の除菌効果

加藤直子・小此木研二

武田薬品創薬第三研究所

目的: 消化管手術の後等に好発する MRSA 腸炎は, MRSA 感染症の中でも最も重篤な感染症のひとつである。本症は消化管内に定着した MRSA によって惹起されると考えられているが, その発症機序に関する基礎的報告は少ない。そこで, マウスを用い, MRSA 腸炎の前段階と言える MRSA 腸管内定着モデルの作製を試みた。

方法: 5週齢の ICR マウスに 10^7 CFU の MRSA N133 を経口接種または点鼻接種した。接種前の処置として接種3日前に 200 mg/kg の cyclophosphamide (CY) を腹腔内投与した。腸管内の接種菌の菌数は盲腸ホモジネイトまたは糞懸濁液を希釈し, 抗生物質を添加したマンニット食塩培地に塗布して定量的に検出した。なお, 糞からの2次感染を防ぐためにマウスは金網床のケージで飼育した。

結果および考察: 無処置マウスに MRSA N133 を点鼻接種すると, 経口接種した時より多くの接種菌が盲腸から検出された。点鼻接種5ないし7日後に一部のマウスでは盲腸から MRSA が消失したが, CY を前投与したマウスでは全例の盲腸および糞から接種菌が検出された。また, CY 投与マウスの糞からは70日以上 10^4 ~ 10^6 CFU/g 糞の MRSA が持続的に検出され, MRSA の腸管内への定着が確認された。本 MRSA 定着モデルを用いて抗生物質の影響を調べたところ, 20 mg/kg, 1日2回3日間投与の cefozopran で盲腸内の MRSA 数が有意に減少したが, ampicillin にはそのような作用は認められなかった。

以上の結果から本 MRSA 定着モデルは, MRSA 腸炎発症機序の解析ならびに抗生物質の影響を検討する上で有用な系であると考えられる。

057 MRSA に対する パニペネム と バンコマイシンの併用効果

福岡 隆・土門春樹・角田正代

石井千加・宇津井幸男・安田 紘

三共株式会社第二生物研究所

高度 MRSA に対する抗菌力の増強と MRSA 感染症で共存する緑膿菌への抗菌活性の拡大のため, パニペネム (PAPM) とバンコマイシン (VCM) の併用について検討した。臨床分離 MRSA 40 株 (DMPPC: MIC \geq 800 μ g/ml) に対する checkerboard titration を寒天平板希釈法で行った。VCM と PAPM の併用は minimal FIC index 0.14~0.63 (平均 0.32) を示し, 83% の株で相乗作用が認められた。MRSA の増殖曲線に対する VCM (1/4 MIC) と PAPM (1/4 MIC) の時間差併用について検討した。PAPM 先行あるいは VCM と同時作用の方が VCM 先行作用時よりも優れた殺菌効果が得られた。MRSA の PBP₂ に対する VCM の影響について検討した。MRSA に 1/32 から 1/2 MIC 濃度の VCM を4時間作用させ, 菌の膜画分に対する 14 C-PCG の結合量を求めた。各 PBP とも VCM 作用濃度依存的に 14 C-PCG の結合量が減少した。混合培養した MRSA と緑膿菌に対する VCM (1MIC) 単独の殺菌効果を, VCM (1/4 MIC) と PAPM (1/4 MIC) の併用時と比較した。単独では弱かった MRSA に対する VCM の殺菌効果が PAPM と

の併用により増強された。緑膿菌に対してはVCM単独でほとんど抗菌力を示さなかったが、併用時にはPAPMの優れた抗緑膿菌活性により強い殺菌効果が認められた。MRSAと緑膿菌による熱傷混合感染に対するVCMとPAPMの併用効果について検討した。両剤を併用することによりFED indexが0.34未満と優れた併用治療効果を示した。以上のことから、VCMとPAPMの併用は、MRSAに対する抗菌力の増強と共存する緑膿菌への抗菌力の拡大の点から、有用性が高いと考えられた。

058 MRSAの疫学的検討

山東敬弘・横山 隆*・竹未芳生
児玉 節・松浦雄一郎

広島大学第一外科,*同 総合診療部

目的:メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の流行はここ1,2年落ちつきつつあり、MRSA腸炎などのtoxicな病態を示す例が減少している。これらの点についての考察を行うため疫学的検討を行った。

方法:1983年から1994年4月までに当科病棟で分離されたMRSAについて、コアグラゼ型、エンテロトキシン産生性、TSST-1産生性(デンカ生研キット)を測定し、各種抗生剤のMICを測定した。

結果:1990年から全黄色ブドウ球菌中のMRSAの占める割合は80%程度と変化ないが全体の分離数は減少した。コアグラゼ型、エンテロトキシン型を合わせた分類では、流行に変遷が認められ、初期はIV型A型、次いでII型B型、II型C型、II型AC型と移行し、1993年よりVII型トキシン非産生株が増加しつつある。TSST-1はII型C型、II型AC型が産生し、これらの型のMRSAでMRSA腸炎が起こっている。抗生剤感受性は、流行が後になった株ほど、各種抗生剤の耐性度が高くなっているが、II型B型、II型C型はMINO、ABK感受性で、II型AC型はMINO耐性、ABK感受性であった。最近やや増加したVII型はMINO耐性、ABK中等度耐性で、この型の流行にABKの頻用が関与している事が推測された。また、II型AC型、VII型はCLDMに対して感受性であった。VII型はエンテロトキシン、TSST-1非産生で、MRSA腸炎を起こした例がなく、toxicな病態を呈さないVII型株の流行も、腸炎減少の一因と考えられた。

059 老人病棟入院患者における胃液および腸管内細菌叢

—上気道MRSA定着の有無による比較検討—

真崎宏則・吉嶺裕之・高橋秀彦
宮田佳奈・中西俊裕・井口和幸
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

当院では1991年10月より院内感染対策を徹底して継続することによりMRSA及び緑膿菌による院内肺炎、菌血症は

激減している。しかしながらMRSA定着患者の問題は未だ解決されていない。

目的:老人病棟入院患者における胃及び腸管内細菌叢にMRSAがどの程度存在しているかを明らかにする。

対象および方法:当院内科老人病棟(190床)入院患者において1993年12月から1994年6月までに上気道MRSA定着患者10名(男性4名、女性6名、平均年齢80.4歳)、MRSA非定着患者8名(男性3名、女性5名、平均年齢73.5歳)を対象とし、鼻腔培養、咽頭培養、胃液及び便定量培養を化学療法が行われていない時期を選んで実施した。なお培養成績については、胃液pH、H2拮抗剤等とMRSAの腸管定着との関連性を検討した。

成績:胃液および腸管内細菌叢培養は、MRSA定着群で計14回、非定着群で計10回施行され、便培養でプロテウス、緑膿菌、大腸菌等のグラム陰性桿菌が主に検出された。MRSAはMRSA定着群の胃液で1例に検出されたものの、MRSA定着群の便及び非定着群の胃液、便からは1例も検出されなかった。なお胃液pHはMRSA定着群で平均5.4、MRSA非定着群で平均4.3であった。

結論:老人病棟患者で胃液中のMRSA検出率は低く、患者由来の便を介したMRSA院内伝播の可能性は低いものと推察された。しかしながら便中の緑膿菌、プロテウス等のグラム陰性桿菌の存在は褥瘡、尿路および肺等に感染を起こす危険因子と考えられた。

060 臨床分離MRSAの分離頻度と薬剤感受性変動

栗田 泉・後藤美奈子・鈴木恵理子
山本富士郎・杉山基明

市立島田市民病院臨床検査科

目的:我々は院内感染対策の一貫として1991~1993年に臨床分離された*S. aureus*中のMRSA分離頻度を内科系、外科系別の外来、入院分離株に区分集計し更に薬剤感受性パターンより変動を検討した。

対象及び方法:1991~1993年に分離された*S. aureus*中のMRSA分離率を内科系外来、外科系外来、内科系入院、外科系入院分離株別に検討した。K-Bセンシディスク法にてMRSAと判定され感受性変化の目立つGMとMINOの感受性パターンをA:GM-S/MINO-S、B:GM-S/MINO-R、C:GM-R/MINO-S、D:GM-R/MINO-Rの4タイプに分類し各々年次変動を検討した。

結果及び考察:外科系入院分離株で1992年46.9%、1993年63.5%と増加しており又内科系外来分離株で1991年4.0%、1992年15.0%、1993年21.6%と増加しており市中、院内に蔓延してきたことが確認された。外科系外来分離株でAタイプ100%、1992年Dタイプ41.7%、1993年Aタイプ54.5%、Dタイプ9.1%であり1992年にGM、MINOの投与が多く行われていたことが示唆され外科系入院分離株ではCタイプが1991年58.6%、1992年30.9%、1993年4.4%と減少していた。Aタイプが1991年11.8%、1992年25.5%、1993年81.0%と増加傾向を示し蔓延していたことが疑われた。外来患者由来株で1992年以降の分離株が入院患者分離株の薬剤パターンと類似してきた。入院患者由来株では4タ

イブ各種で散在していた。1993年の外科系入院でのAタイプの顕著な増加からGM, MINOの使用量減少が推察された。院内感染防止上検査室の役割として以上のような基礎的疫学検索を行うことによりどの領域でどのタイプの株が蔓延しているのか把握する事が可能であった。

061 抗菌薬の好中球粘着能ならびに粘着因子におよぼす影響 (第2報)

杉田久美子・西村忠史

大阪医科大学小児科

化学療法と好中球の協力作用は感染症治療において重要である。そこで好中球機能の第1段階である粘着能に着目し、抗菌薬による影響を検討したので報告する。方法は八畝らの方法に準じ96穴プレートを用い、好中球浮遊液中に抗菌薬ならびに刺激剤であるFMLPまたはPMAを加え反応させ吸光度を測定した。また好中球粘着因子であるLFA-1, Mac-1の量的発現への抗菌薬による影響をフローサイトメーターを用いて測定した。抗菌薬を作用させていないコントロール値に対する比をIndexとし評価した。粘着能ではFMLP刺激において、100 µg/mlのCPIZでIndexは1.13と増加し、1.56~12.5 µg/mlのRKM, 3.13, 25 µg/mlのCAMでも有意な増加を認めた。また50 µg/mlのDOXY, NFLX, CPFXではIndexは0.29, 0.38, 0.53と低下していた。PMA刺激においてはFMLP刺激と比較し、MINO, DOXYで低値を、NFLX, CPFXで高値を示した。FMLP, PMAは作用機序が異なることから、MINO, DOXYとNFLX, CPFXでは好中球への作用部位が異なるものと考えられた。LFA-1, Mac-1への抗菌薬の影響は400 µg/mlのABPC, 12.5 µg/mlのMINO, 3.13 µg/mlのDOXYでLFA-1の有意な増加が見られ、Mac-1では50 µg/mlのDOXYで有意ではなかったが0.71とIndexの低下を認めた。粘着能と粘着因子の量的発現は必ずしも相関せず、抗菌薬の好中球粘着能への影響には粘着因子の量的変化だけでなく、質的变化やその他の因子が関与しておりもっとと生体に近い方法を用いてその影響を検討する必要があると思われた。

062 ニューキノロン剤の白血球機能に及ぼす影響の検討

久保周太・松本哲朗・佐久本操

水之江義充・熊澤淨一

九州大学泌尿器科

目的: 感染症治療において、宿主側要因の白血球は重要な役割を担っている。我々は今までにニューキノロン剤のオフロキサシン (LFLX) やフレロキサシン (FLRX) が白血球 Chemiluminescence (CL) 反応を増強させることを発表してきた。今回は、白血球 CL 反応の増強が、白血球の貪食殺菌能の増大につながるかを検討するために、OFLX の光学異性体で非活性の DR 3354 の、白血球機能に与える影響を検討した。

材料と方法: 白血球は成人末梢血液より分離したものを使用した。細菌は *E. coli* と *P. aeruginosa* を使用した。実験は2種類行った。a. 各種ニューキノロン剤を用いて、白血

球 CL 反応を測定した。b. DR 3354 を用いた実験は、①細菌のみ②細菌+白血球③細菌+白血球+DR 3354 の3組を37°Cで培養し、その一部を希釈し、普通寒天培地で37°C48時間培養し菌の発育を測定し、白血球の殺菌能を検討した。

結果: a. OFLX, FLRX は白血球 CL 反応を増強させたが、それ以外のニューキノロン剤は白血球 CL 反応を抑制した。b. *E. coli* と *P. aeruginosa* 共に白血球を加えることにより発育菌数は減少した。DR 3354 を加えると、さらに発育菌数は減少した。

考察: OFLX の光学異性体で非活性の DR 3354 は、白血球 CL 反応を増強させたことにより、白血球の殺菌能を増強したものと思われた。

063 マクロファージの各種病原体に対する殺菌能に与える IFN-γ の効果

普天間光彦・伊志嶺朝彦・照屋勝治

富山雅樹・小出道夫・普久原浩

川上和義・草野展周・斎藤 厚

琉球大学第一内科

目的: 近年 compromised host の感染症に対する免疫賦活療法の研究が盛んに行われている。今回我々はマクロファージの殺菌能に対する IFN-γ 投与の影響を *in vitro* および *in vivo* にて検討したので報告する。

方法: Thioglycollate 刺激後回収したマウス腹腔内マクロファージ (pMφ) を用いて、*L. pneumophila* (80-045), *C. neoformans* (YC-11), *P. carinii* に対する抗菌作用の recombinant murine IFN-γ 刺激による増強作用を検討した。また、Nitric oxide (NO) の合成阻害薬である L-NA を加えることにより NO の役割を検討した。*M. tuberculosis* に対する実験は、癌患者の肺組織より得られた Mφ を recombinant human IFN-γ およびマクロファージの活性化因子の一つである vitaminD₃ を添加して検討した。*in vivo* における検討は SPF CDF1 マウスを用いた肺クリプトコッカス症モデルとステロイドを1週間投与したラットにおけるカリニ肺炎モデルを用いて検討した。

結果および考察: マウス pMφ は IFN-γ の刺激により *L. pneumophila*, *C. neoformans*, *P. carinii* に対する殺菌能の増強が認められた。また、その作用は L-NA により阻害される菌種 (*C. neoformans*, *P. carinii*) と影響を受けない菌 (*L. pneumophila*) があり、菌種により作用因子が異なることが示唆された。ヒト Mφ においては IFN-γ と vitamin D₃ の併用により *M. tuberculosis* に対する殺菌作用が増強した。マウス肺クリプトコッカス症に対する IFN-γ の投与は有意な肺内生菌数の減少と延命効果が認められた。ラットカリニ肺炎モデルにおける IFN-γ の投与は有意なシスト数の減少を認め、さらに ST 合剤との併用効果が認められた。今回の検討にて IFN-γ の有用性が示唆され、今後の臨床的応用が期待される。

064 尿路感染症由来の *K. pneumoniae* のキノロン耐性

名出頼男・安藤慎一
片山知美・柳岡正範
藤田保健衛生大泌尿器科
庄内真弓・吉田博明
大日本製薬生物科学研究所

目的: 近年ニューキノロン薬の使用頻度増加が警告されているが、これによる耐性菌の選択増加に就いては充分の検討が為されているとはいえない。この薬剤の濫用による MRSA の出現、緑膿菌の耐性菌増加に就いての報告はみられるが、尿路病原菌である *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* 等に就いての疫学的検討報告は少ない。特に尿路感染症により分離された *K. pneumoniae* では、大腸菌に比して quinolone 耐性株が多い印象があり、今回の報告ではこの菌種に限っての検討を報告する。

材料, 方法と結果: 最近我々は、一症例から wild type と quinolone-resistant mutant が相次いで尿路から分離された例を経験した。そこで、その耐性機序を検索すると共に、他の臨床分離株を集め感受性分布も検討した(耐性機序の検討は次の演題に譲る)。先ず最近尿路から分離された *K. pneumoniae* 40 株の MIC は、0.05 µg/ml 以下 18 株、0.1 µg/ml が 15 株、0.2 µg/ml, 0.39 µg/ml, 6.25 µg/ml がそれぞれ 1 株、100 µg/ml 以上が 4 株であった。先に述べた一例からは、中等度耐性株と、高度耐性株が相次いで分離され、二度の episode ではキノロン薬投与に対する反応が異なった。この二株は生物学的特性とカプセル型が一致し wild type と mutant の関係にあると考えられた。この段階で起きた耐性機序を検討したところ gyrase A 変異は二株とも同じ部分にあり(アミノ酸配列 83 がセリンよりフェニールアラニンに置換) 予想された *gyrA* 変異ではなく、それ以外の部位の mutant (コロニーの矮小化が見られた事から透過性変化をもたらした mutation が起きたとする事が考え易い) である可能性が高いと考えられた。

考察: *K. pneumoniae* では各段階の耐性菌が腸管内でキノロン薬により選択される可能性が少なくない事を示唆する結果であった。

065 *Klebsiella pneumoniae* での *gyrA* 遺伝子上のキノロン耐性変異

安藤慎一・片山知美・柳岡正範
名出頼男・庄内真弓¹⁾・吉田博明¹⁾
藤田保健衛生大学医学部泌尿器科
¹⁾大日本製薬生物科学研究所

キノロン耐性 *K. pneumoniae* が少数ではあるが見い出されるようになってきている。しかし、その耐性機構についての報告はなく、キノロン感受性 *K. pneumoniae* DNA gyrase 遺伝子の塩基配列についても Dimri と Das による *gyrA* の報告があるのみである。我々は、形質転換によりキノロン耐性 *K. pneumoniae* の中には *gyrA* 変異によってキノロン耐性となる事を推測し、今回 *K. pneumoniae* のキノロン耐性機構を明らかにする事を目的として、*gyrA* 上のキノロン耐性決定領域の塩基配列を PCR を用いて決定したので報告した。キノロン感受性株として PCI 602 及び臨床分離 M, O, P, S, 耐性株として臨床分離 A, D2, N, R, TU 32 を用

いた。*K. pneumoniae gyrA* 上のキノロン耐性決定領域に相当する部分を挟むプライマー KGA-1 と KGA-2 を用いて PCR 条件を 94°C 30 sec, 55°C 30 sec, 72°C 120 sec 30 cycle とし 329 bp の断片を得た。その PCR 断片を pT7 Blue (R) Tvector にクローニングし塩基配列を検索した。由来の異なるキノロン感受性株 5 株共に同じ配列であり、Dimri と Das により報告されたものと比較すると、塩基レベルで 91%、アミノ酸レベルで 96% のホモロジーであった。一方、キノロン耐性株では A, D2, N の 3 株で Ser-83 (TCC) → Phe (TTC) 変異を有し、R, TU 32 の 2 株では Asp-87 (GAC) → Gly (GGC) の変異であった。これら変異部位は *E. coli* や *S. aureus* でも確認されており、*K. pneumoniae* でも同様に DNA gyrase 遺伝子の変異により、キノロン剤に対して耐性化するものと考察した。

066 キノロン耐性表皮ブドウ球菌における *gyrA* 遺伝子の点変異の検出

河村光章・浅井健太郎
飯田真紀・西野武志
京都薬科大学微生物学教室

目的: 表皮ブドウ球菌におけるキノロン薬耐性と *gyrA* 遺伝子の点変異との関連を明らかにする目的で SSCP (一本鎖 DNA 高次構造多型) 解析法を用いて *gyrA* 遺伝子のキノロン耐性決定部位の変異のパターンを分類し、更にダイレクトシーケンスによって変異部位の解析を行った。

方法: 標準株 1 株を含む 75 株の臨床分離表皮ブドウ球菌及び 26 株のキノロン耐性変異株の *gyrA* 遺伝子の一部を PCR により増幅した。これを 94°C に熱変性し 15% ポリアクリルアミド電気泳動後銀染色にてバンドを検出し分類した。更にそれぞれのパターンにつき 1 株を用いて PCR を行い一本鎖 DNA を作成後ダイレクトシーケンスにより SSCP 解析法を用いた部分の塩基配列の解析を行った。

結果: SSCP 解析法により A~F までの 6 パターンが確認された。全 101 株の内訳は、A 33 株、B 12 株、C 26 株、D 4 株、E 1 株、F 25 株であった。またそれぞれの変異部位は、A: 標準株と同配列 B: Ser 84 → Tyr C: Ser 84 → Phe D: Pro 63 → Pro E: Ser 84 → Ile F: Gly 82 → Cys, Ser 84 → Phe であった。このうち D はアミノ酸は変化せず塩基配列のみ変化する silent mutation であり、F は二重点変異であった。

考察: SSCP 解析法及びダイレクトシーケンスにより、黄色ブドウ球菌同様表皮ブドウ球菌でも今まで報告されていた Ser 84 → Phe 以外にも数種類の点変異が見られた。また同様の手法を用いて *gyrB* 遺伝子についても検討中である。

067 MRSA における Capillary PCR-SSCP 法による mec I gene の point mutation 検出

中原 伸・本田順一・古城裕美
原田千寿・有川圭介・大窪恭光
矢野秀樹・白石恒明・時澤史郎
力丸 徹・大泉耕太郎
久留米大学第一内科

目的: MRSA は PBP2' により薬剤耐性を獲得しており、

その構造遺伝子である *mec A* gene に対する抑制遺伝子として *mec I* gene が存在する。MRSA の中には *mec I* gene を保有しているにもかかわらず PBP2' が発現している株が存在しており、その機序として平松らは *mec I* gene の point mutation を報告している。また SSCP 法は DNA 上の微細な構造異常をより迅速、簡便かつ効率よく検出することのできる新しい塩基置換検出法である。今回我々は SSCP 法を用いて *mec I* gene の point mutation を検出し、興味深い結果が得られたので報告する。

方法: 久留米大学第一内科病棟より分離された *mec I* gene を持つ MRSA 臨床株を用いた。Capillary PCR 法で増幅した後、SSCP 法を施行し、銀染色にて検出した。また増幅した PCR 産物をクローニングした後、オートシーケンサーにて塩基配列を決定した。

結果: *mec I* gene を持つ MRSA 臨床株に 3 種類の point mutation を認めた。これらは SSCP 法により 3 種類のパターンに分類された。銀染色を用いた SSCP 法は DNA 抽出後 3 時間で同定できた。

考察: *mec I* gene を持つ MRSA 臨床株は point mutation を認め、そのため *mec A* gene に対する抑制作用が働いていないことが考えられた。また Capillary PCR-SSCP 法は非常に迅速、簡便、かつ有用性の高い検出法と考えられた。

068 緑膿菌の多剤耐性臨床分離株における OprD および OprM の検出と耐性とに関することについて

後藤直正・北村のみこ・敦見英樹

伊藤修子・山田博司・西野武志

京都薬科大学微生物学教室

自然耐性菌である緑膿菌の多剤耐性獲得は、临床上重要な問題である。本菌における外膜の関与する耐性機構としては、ポーリン蛋白質 OprD の欠損によるカルバペネムに対する耐性が良く知られているが、キノロン剤、カルバペネム剤を除く β -ラクタム剤に対する耐性は、OprD を含め外膜蛋白質の欠損では説明することができない。私共は、既に OprM の過剰産生が、多剤耐性を付与することを、その欠損株を用いて明らかにした (FEMS Microbiol. Lett. 122: 267-274, 1994)。今回、1993 年に臨床各科から分離された緑膿菌で OprD と OprM を検出することにより、それらの外膜蛋白質の薬剤耐性への関与を調べた。プローブとして、精製したそれぞれの蛋白質で免疫したマウスから得た特異抗血清を用い、超音波処理により得られた全膜画分中の OprD と OprM を、ウエスタンブロット法により検出した。impenem などのカルバペネム剤に耐性を示す株では、OprD に相当するシグナルが観察されなかった。また、カルバペネム剤を除く β -ラクタム剤およびキノロン剤に対する感受性と OprM の産生との相関について次の結果が得られた。これらの薬物に対して耐性を示す株では、OprM の過剰産生が観察された。さらに、耐性度の極めて高い株のいくつかでは、OprM シグナルに加えて複数のシグナルが観察された。また、高度耐性株では *gyrA* 変異も検出された。これらの結果は、緑膿菌の多剤耐性は OprM の過剰発現と DNA gyrase の変異により起こっていることを示唆した。

069 血液培養における抗菌剤吸着物質レズンの基礎的検討

早川 敏¹⁾・伊藤保博²⁾

安藤慎一¹⁾・名出頼男¹⁾

¹⁾藤田保健衛生大学医学部泌尿器科

²⁾藤田保健衛生大学病院臨床検査研究部

敗血症は、重篤な経過を経る事が多く、血液培養からその原因菌を迅速に検出する事は、適確な抗菌剤を選択する上で最も重要な要素である。そこで、全自動血液培養装置 BACTEC 9240 と血液培養液中の抗菌剤の中和を行うレズンを含む PLUS ボトル (96 F) を用い、レズン不含ボトル (90 F) と比較する形で、抗菌剤吸着による効果について、基礎的な検討を行った。

方法: 供試菌株には、*S. aureus* CSJ 1923, *E. coli* CSJ 1922, *P. aeruginosa* CSJ 1853 を用いた。対象薬剤は、ABPC, PIPC, CEZ, CPZ, CAZ, LMOX, AZT, IPM, GM, MINO, LVFX, ST の 12 種類を用いた。ボトル中の薬剤濃度は、最高血中濃度 (C_{max}) 時の血液 5 ml を使用した時と同じ濃度となるように調整した。

結果及び考察: *S. aureus* は、10.47 h (90 F)/11.16 h (96 F) (control), 31.92/23.44 (ABPC), Not Detected/36.00 (CEZ), 61.05/12.70 (CAZ), 56.03/56.18 (IPM), 32.24/10.75 (LVFX) であった。*E. coli* では、7.65/7.99 (control), N. D./7.82 (PIPC), N. D./7.82 (CEZ) であった。同様に *P. aeruginosa* では、10.91/13.67 (control), 24.52/14.52 (PIPC), N. D./13.47 (CPZ), N. D./19.01 (CAZ), 42.13/69.21 (AZT), 22.36/15.04 (LVFX) であった。各菌株とも、抗菌剤存在下での菌検出時間は、IPM, AZT 以外で、90 F よりも 96 F で早期に菌検出が認められた。特に、ペニシリン系及びセフェム系抗菌薬でのレズン効果が著効であった。このことより、加療前・加療後もしくは加療中での血液培養検査は、レズン効果を用いる事により、従来法に比し血液中の菌の存在を早期に判定することが可能であり、特に加療中でのモニタリングとして有用な情報が臨床へ提供できるものと示唆された。

070 血液疾患に併発した感染症における Fosfomycin (FOM)・Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) 併用療法

津田昌一郎・三澤信一・堀池重夫

有山由布子・植田 豊・兼子裕人

中尾 誠・横田昇平・中井浩之

谷脇雅史・加嶋 敬・高島輝行

田中新司・中川 均・藤井 浩

今西 仁・中井哲郎・大川原康夫

京都府立医科大学第三内科および関連 5 施設

目的: 白血病で代表される血液疾患の経過中に併発した感染症に、Fosfomycin (FOM)・Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) 併用療法を施行しその有効性と安全性を検討した。FOM は SBT/CPZ の効果の増強を期待して併用し

た。

対象・方法:平成5年5月より平成6年5月までに本学および関連5施設に入院した血液疾患患者に併発した感染症を対象とした。原則として、FOMは1日4gを、SBT/CPZはCPZとして1日4gを2回に分けて点滴静注した。FOMの投与はSBT/CPZに先行させた。投与期間は4日以上とした。効果判定は津田らの基準(JJA, Vol. 39, pp 2651~2660, 1986)でおこなった。

結果:78例にFOM・SBT/CPZ併用療法が施行されたが、うち72例が評価対象(除外5例,脱落1例)となった。それらの基礎疾患内訳は急性白血病43例,悪性リンパ腫22例,骨髄腫3例,再不貧1例,MDS1例,組織球症2例であった。併発した主な感染症は敗血症と敗血症疑でそれぞれ21例と47例であった。敗血症で66.7%,敗血症疑では74.5%の有効率,全体で72.2%に有効性を認めた。細菌学的に13菌種,21株(グラム陽性菌7株,グラム陰性菌6株)が分離された。もっとも多く分離された5株の*S. epidermidis*で80%の除菌効果が認められた。臨床検査値異常として,GOTとGPTの軽度の異常が2.7%(2/73)にみられた。

結論:1)FOM・SBT/CPZ併用療法は,敗血症で66.7%,敗血症疑では74.5%の有効性が認められたことより,血液疾患に併発した重症感染症において非常に信頼性の高い化学療法といえる。

071 重症感染症に対する biapenem 治療の有用性の検討

那須 勝・原 耕平・朝長万佐男
澤江義郎・大泉耕太郎・石橋凡雄
斎藤 厚

biapenem 重症感染症研究会

目的:血液疾患や悪性腫瘍を基礎にもつ重症感染症及び難治性の慢性下気道感染症を対象に,新規カルバペネム系抗生物質 biapenem の臨床的検討を試みた。

方法:12施設における重症感染症22例に対して biapenem 1回300mg~600mgを1日2~3回投与した。

疾患の内訳は,白血病などの血液疾患に合併した敗血症(疑いをふくむ)9例,肺炎7例,緑膿菌によるDPB2例,膿胸,慢性気管支炎,気管支拡張症+感染及び肺結核各1例で,投与期間不足の2例,併用薬違反の2例及び対象外疾患(肺結核)1例を除く17例を臨床効果の評価対象症例とした。

成績:臨床効果は,著効4例,有効8例,やや有効1例,無効4例で,有効率は70.6%(12/17)であった。基礎疾患の種類別有効率は,白血病など血液疾患では57.1%(4/7),肺癌など呼吸器疾患で75.0%(3/4)で,その他の2例はいずれも有効以上であった。起炎菌は*P. aeruginosa* 3株,*K. pneumoniae* 及び *H. parainfluenzae* が各1株検出され,細菌学的効果は消失3例,不変2例であった。本剤による副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動は4例に認められたが,いずれも投与継続可能な軽度のものであった。

結論:以上の成績から,biapenemは白血病などの血液疾患に合併した重症感染症や肺癌,慢性呼吸器疾患などを基礎

に持つ難治性の呼吸器感染症に対して有用な薬剤であることが示唆された。

072 重篤な麻疹合併症より生還した2症例

鈴木研史・須賀定雄・浅野喜造

藤田保健衛生大学小児科

麻疹は合併症が多く死亡例をみることもあり重篤な小児疾患といえる。今回我々は本症経過中に脳炎合併例1例,横紋筋融解症による急性腎不全1例を経験したので報告する。

症例1:11歳女児。H6年3月15日より発熱,16日発疹出現,17日麻疹と診断。19日突然全身性痙攣,眼球上転,昏迷状態となり当院入院。来院時,体温37.0°C,全身に麻疹後色素沈着存在。意識状態はGrade 200。検査所見は,WBC 13,500/mm³,CRP 0.3mg/dl,髄液細胞数395/3(多核94%),蛋白142mg/dl,糖56mg/dlであった。また頭部CT所見は正常であったが脳波では高振幅徐波が認められた。以上の臨床検査成績より麻疹脳炎と診断,γグロブリン,広域抗生剤,脳圧降下剤,ステロイド,抗痙攣剤による治療を開始。入院8日頃より意識レベルは改善傾向を示したが,10日目の頭部CTでは右側頭葉,後頭葉,頭頂葉に低吸収域が明瞭に認められた。15日頃には発語,運動機能も徐々に回復,入院66日後退院。

症例2:10歳男児。脳性麻痺のため当院通院中。H6年6月22日より発熱,24日発疹出現,27日麻疹と診断。以後高熱持続,全身筋緊張亢進,経口摂取不良のため27日入院。入院時,体温40.7°C,意識清明,全身に麻疹後色素沈着,口唇・四肢末梢にチアノーゼ存在。検査所見は,WBC 17,300/mm³,CRP 5.2mg/dl,GOT 2,849mU/ml,GPT 838mU/ml,LDH 4,752mU/ml,CPK 21,879mU/ml,BUN 94mg/dl,Cr 4.5mg/dl,K 6.9mEq/l,蛋白尿,円柱,尿潜血反応も陽性であった。入院後,腎機能が増悪したため4日目より腹膜透析を開始した。経過中,医原性気胸,浮腫,高血圧等みられたが腎機能は徐々に正常化し,24日目に腹膜透析を中止した。入院40日後,血液,尿検査所見も安定し,退院。

今回我々が経験した2症例はいずれも麻疹ワクチンの接種はなされておらず,今後もワクチン接種率向上の努力とともに本症に対する抗ウイルス剤の開発が望まれる。

073 鼻性小脳膿瘍症例

三輪正人・高須昭彦・岩田重信

藤田保健衛生大学耳鼻咽喉科

真柴晃一・吉田俊治・鳥飼勝隆

藤田保健衛生大学感染症リウマチ内科

髄膜刺激症状を機に診断された上顎洞篩骨洞蝶形骨洞炎に合併した小脳膿瘍の症例を経験したので報告する。症例は,13歳男性で5月初旬,37度台の発熱を伴う右副鼻腔炎様の症状あったが放置していた。6月初旬から後頭部および右眼痛出現し38度台の発熱が続くようになった。近医にて抗生剤の内服治療受けるも6月12日頃から激しい頭痛,嘔吐出現したため本学内科にてCT施行したところ右上顎洞にhigh density areaが認められたため鼻性髄膜炎を疑われて

当科紹介され1994年6月15日緊急入院となった。

入院時所見として体温38度6分、やや意識混濁を認めた。項部硬直あり、ケルニツヒ徴候陽性、左側方視にて複視あり、また、左向きに頻度の多い両側注視方向性眼振が認められた。髄液検査所見として性状やや混濁、細胞数1,728/3で多核球優位、糖49 mg/dl、蛋白118 mg/dlであった。入院3日後のCT検査では内科での所見と同様に右上顎洞篩骨洞蝶形骨洞に高吸収域を認めたが、眼窩内及び脳実質には異常は認めなかった。入院13日後にMRIを施行したところ、左小脳半球にring enhancementが認められ小脳膿瘍と診断された。入院後よりセファゾリン、クリンダマイシン、イミペネム シラスタチンの点滴を開始し、全身的に強力な化学療法を行うとともに副鼻腔炎に対する局所療法として上顎洞洗浄を行った。上顎洞膿よりはprevotella intermedia, fusobacterium nucleatum, peptostreptococcus等の嫌気性菌が検出された。しかし、髄液及び血液培養では細菌は同定されなかった。治療開始1週後より項部硬直が消失し解熱傾向や髄液細胞数の減少がみられ全身状態も改善してきた。入院約30日後には頭痛及び眼痛軽快し、髄液所見はほぼ正常となったため抗生剤の点滴は中止しシプロフロキサシン内服のみとした。7月29日MRIを施行したが異常を認めなかった。その後退院となり、以後経過良好である。

あわせて、鼻性頭蓋内合併症の成因について若干の文献的考察をおこなった。

074 人工膝関節置換術後の感染に対する治療法

清水端松幸・中川研二・安藤謙一
宮下直之・大橋 洋

藤田保健衛生大学整形外科

人工膝関節置換術(TKA)の症例数の増加とともに合併症としての術後感染もふえ、その治療法の確立が急務となった。今回自験例を分析し術後感染の対策について検討したので報告する。

症例は感染TKA 10例10関節で、初回手術時年齢は41歳から76歳、平均57.0歳である。原疾患、感染までの期間、ステロイド有無、起炎菌、感染発症より持続洗浄までの期間、治療成績、再建法およびその対策について検討した。原疾患は慢性関節リウマチ(RA)7例、変形性膝関節症(OA)3例であった。初回手術より感染までの期間は39日より4年5ヶ月、平均2年1ヶ月で、4ヶ月未満が2例ある。ステロイドはRA7例中6例が服用していた。起炎菌は*Staphylococcus aureus*が5例と最多で、その内1例はMRSAであった。感染発症より、病巣搔爬、持続洗浄までの期間は、1回の持続洗浄で治癒した4例では平均4.5日、再度持続洗浄を必要とした3例では平均8.3日であった。治療成績、感染病巣の搔爬と持続洗浄で感染が治癒したものがOA3例、RA2例の計5例である。3回の病巣搔爬と持続洗浄で治癒しなかったRAの2例は人工関節を抜去し、1例は再置換、1例は関節固定を行った。感染時既に緩みのみられた2例では、直ちに人工関節抜去、持続洗浄を行い、その後1例は再置換、1例は全身状態不良のため抜去のみである。

TKA後の感染に対する対策は、まず感染の予防としてステロイドの減量、手術時の感染予防の徹底、また遅発性感染

の早期発見と早期治療のためには患者教育が大切である。感染が発症した場合には、すぐに処置ができるシステムの整備が望まれる。

075 腹式帝王切開に対するCeftazidimeの感染予防効果並びに組織移行の検討

古谷公一・森 颯

愛媛県立中央病院周産期センター産科

目的:産婦人科(周産期)領域における抗生物質の使用に関しては、羊水および胎児への移行性並びに母児に対する安全性について考慮する必要がある。今回我々は周産期妊婦にCeftazidime(CAZ)を投与し、本剤の術後感染予防効果及び臍帯血・羊水中濃度について検討を加えたので報告する。

方法:1. 術後感染予防効果

対象は帝王切開術を施行した30例。CAZは児娩出直後2g、以後8時間毎1g投与し総投与量12gとした。術後感染予防効果は熱型、白血球数、Fever Index(F.I)及びFebrile Morbidity(F.M)を指標とした。

2. 組織移行濃度

分娩時に抗生物質の投与が必要と判断した症例21例を対象とした。分娩前にCAZ2gを点滴静注、分娩時に臍帯血及び羊水を採取し移行濃度を測定した。

成績:1. 術後感染予防効果

F.Iは術後2日目より下降し1 degree hour以下と極めて低値を示した。術後6日目まで、術後24時間の吸収熱を除外した5日間の総和は3.19±3.91 degree hoursであった。F.Mは0%であった。

2. 組織移行濃度

CAZの臍帯血への移行は速やかであり、2g投与終了時には既に臍帯血清中濃度は25 µg/mlとなり以後90分までほぼ同じ濃度を維持した。羊水中濃度は投与後30分では2 µg/mlと低値であるが90分後10 µg/mlと漸増した。

結論:最高体温の平均値の経日的変化、F.Iよりみて十分な術後感染予防効果が認められた。投与後90分後における臍帯血及び羊水中濃度は高く、これらのことよりCAZは周産期妊婦の感染症及び術後感染予防に有効かつ安全性の高い薬剤と考えられた。

076 Random systematic biopsy法による前立腺生検後の感染合併症に対する予防的抗菌化学療法の検討

徳永周二・池田大助・松下友彦
瀬戸 親・大川光央

金沢大学医学部泌尿器科学教室

尿路性器感染症を有さず、前立腺癌が疑われ、random systematic biopsyが施行された38例を対象とした。38例を、検査後のみ投与されたA群(16例)、検査前後に投与されたB群(22例)、また主にセフェム剤が投与されたCE群(19例)、ニューキノロン剤が投与されたNQ群(19例)に分け、生検針先端、前立腺組織、3時間後の血液、尿(VB₂)および2週間後の尿(VB_{2,3})の細菌培養陽性率を比較した。検査3時間後の血液、VB₂からそれぞれ3,4株、2週間後

のVB₂, VB₃から1, 4株の12株が分離され, 10株では生検針先端からの分離菌と一致していた。血液培養陽性はいずれもA群またはCE群で, その他の検体においてもA群またはCE群で高い分離率であった。感染合併症は, 発熱, 菌血症各2例, 敗血症, 膀胱炎各1例, 前立腺炎4例の合計10例(26.3%)に認められ, 出現率はA, B, CEおよびNQ群でそれぞれ43.8(7/16), 13.6(3/22), 42.1(8/19)および10.5(2/19)%であった。

これらの結果より, 検査前からのニューキノロン剤の投与が有用と考えられた。現在, ニューキノロン剤の検査3時間前からの3日間投与と3時間前の単回投与で検討中(各5例)であるが, 検査後の細菌培養はいずれも陰性である。経直腸の前立腺生検後の感染症は生検針に付着する細菌の混入により発生するものであり, 検査時に有効な前立腺組織内濃度を確保できるニューキノロン剤の検査前の投与が検査後の感染合併症の予防には有用であると考えられた。

077 高齢者の免疫能と術後感染の検討

新原主計・横山 隆・児玉 節
竹末芳生・村上義昭・今村祐司
山東敬弘・宮本勝也・水流重樹
立本直邦・佐々木茂・松浦雄一郎
広島大学第一外科総合診療部

目的: 近年, 手術手技および周術期管理の向上に伴い, 高齢者に対する手術が増加している。高齢者は免疫能が低下しているとされ術後感染の頻度は多いとされている。そこで今回, 高齢者の免疫能と術後感染の実態を検討したので報告する。

方法: 広島大学第一外科において過去10年間に経験した80歳以上の消化器外科手術症例65例を対象とした。対照は同期間に経験した79歳以下の症例である。周術期の免疫能として白血球数, ルミノール依存性化学発光法によるchemiluminescence activity (CL activity), 同peak値 (CL peak), 顆粒球エラストラーゼ (PMNE), α_1 -antitrypsin (α_1 -AT), α_2 -macroglobulin (α_2 -MG), fibronectin, C_{3c}, CRPを術前, 術直後, 術後1, 3, 5日に測定し比較検討した。術後感染に関しては, その発症率, それに基づく多臓器不全発症率, 術後感染起炎菌について検討を行った。

結果: 白血球数, CL activity, CL peak, PMNE α_1 -AT, α_2 -MG, CRPは, 高齢者においても対照群とほぼ同様な術後の変化を認めた。fibronectin, C_{3c}は高齢者では術後3, 5日目に対照群より低値を示した。術後感染率は, 高齢者で65例中10例, 15%であり, 全症例の14%とほぼ同率であった。しかし術後感染に起因する多臓器不全に陥った症例は65例中2例3.1%と全症例の1%以下より高率であった。疾患別の術後感染率では, 高齢者においては結腸, 直腸腫瘍と胆石症の術後感染率が高率であった。術後分離菌の検討ではMRSAが分離菌の33.3%に分離された。

考察: 高齢者において, 白血球機能は若年者と差異を認めなかったが血中オプソニン値は術後低値を示した。術後感染発症率も差異はないもののそれに起因する多臓器不全発症率は高齢者が高く, MRSAが起炎菌として多くみられた。以上のことから高齢者は, 術後感染率が若年者より高くないが,

一旦発症すると重篤化する危険性があると考えられた。

078 分離菌から見た術後腹腔内感染

森本 健・中谷守一
大阪市立大学第2内科
酒井克治
田辺中央病院
藤本幹夫
藤井寺市民病院
上田隆美
服部中央病院

術後腹腔内感染は術後感染の中でも比較的大きな比重を占め, 治療の成否は感染宿主の生命予後につながる重大事態であること, 静注用の新規抗菌薬の臨床試験では10から20%の高い頻度で対象となっていることから, これを一つの疾患扱いすることの妥当性の検討が要望される。術後腹腔内感染を「腹腔内臓器切開・切除・吻合後に生じる細菌感染を示唆する何らかの腹部症状を有する病態」と広く定義し, 抗菌剤治療の標的である治療開始時分離菌について検討した。

結果: 対象は62例で胃癌27, 大腸癌11, 膵十二指腸疾患7, 肝癌7例などに対する手術の後の腹腔内感染で, 男性が女性の約2倍, 平均年齢は女65歳, 男57歳であった。軽症例は10%以下で, 重症例は男性でやや多かった。グラム陽性菌46株, 陰性菌50株とほぼ同数に分離され, *E. faecalis* 21株, *P. aeruginosa* 11株, *S. aureus* 8株の順に多く, グラム陰性菌ほど複数菌感染し, *S. aureus*では単数分離される傾向であった。重症化関与は*E. faecalis* 10株, *P. aeruginosa* 6株, 逆に*S. aureus*では8株中7株が軽症ないし中等症であった。特定の2菌種の同時分離52通りのうち7組は偶然以上の発現をみるものの*S. aureus*では逆に有意に単独感染することが確認された。分離頻度の高かった*E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*に対する特定の同時分離菌が重症化関与しなかった。

結語: 重症化は分離菌の如何にかかわらず発生し, empiricalな治療では*E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*を念頭に開始すべきである。*E. faecalis*, *P. aeruginosa*を標的とするには使用した抗菌薬のスペクトルが適切でなかった可能性もある。*S. aureus*を認めても他菌種をカバーするように薬剤を選択する必要がある。

079 結腸直腸癌術後腹腔および骨盤内膿瘍の検討

水野 章・真下啓二・久田正純
石川雅一・北野正義・竹山廣光
水野 勇・品川長夫・真辺忠夫
名古屋市立大学第1外科

目的: 結腸直腸癌手術後に経験した骨盤内膿瘍症例の背景因子, 膿瘍の起炎菌, 膿瘍形成の原因, 診断と治療法を検討した。

対象: 1994年1月より8月までに経験した結腸癌19例, 直腸癌12例, 卵巣癌直腸浸潤2例に対し, 18例に結腸切除術, 8例に前方切除術, 3例にマイルス手術, 4例にハルト

マン手術を施行し3例に骨盤内膿瘍, 1例に腹腔内膿瘍を経験した。

経過および成績: 症例1は74歳女性の直腸癌で低位前方切除術が施行された。第17病日より発熱および肛門部不快感が出現し, 吻合部より口側の仙骨前面に手拳大の膿瘍を認めたので局所麻酔下で会陰部から, 傍直腸的にドレナージし, 19日目に治癒した。症例2は60歳男性の直腸癌で低位前方切除術が施行された。翌日から下血, 発熱を呈した。吻合部の縫合不全と診断したので術中に挿入したドレンと経肛門的に直腸に挿入したバルンカテーテルの両方を持続吸引し, 13日目に治癒した。症例3は66歳の女性で結腸全摘術を施行した。第14病日から発熱し, 経肛門的に骨盤内膿瘍をドレナージしたところ速やかに感染症状は消失し, 術後4ヶ月後に治癒した。症例4は55歳男性の直腸癌で低位前方切除術が施行された。第12病日より発熱し, 腹腔内および骨盤腔内の膿瘍と診断された。起炎菌は, *E. coli*, *E. faecalis*, *Bacteroides* sp. でエコーガイド下にそれぞれ穿刺ドレナージをして治癒した。

結論: 術後腹腔・骨盤腔内膿瘍には超音波, CT, MRI 検査などを活用し, 膿瘍の部位を確定し, 十分なドレナージをするとともに起炎菌の同定を速やかに行ない, 有効な抗菌薬を投与することが患者に侵襲の少ない治療法といえる。

080 大腸癌術後感染の予防投与に関する研究

藤本幹夫・大野耕一・伊東 了

井上 直・塚本泰彦

市立藤井寺市民病院外科

前回, われわれが行って来た大腸癌の術前後における予防投与について, 薬剤別, 術式別に検討し, 低位前方切除術や直腸切断術に感染が多いことを報告した。

今回, 緑膿菌感染の背景因子を検討するとともに, 新しい予防投与のレジメを考察し検討したのであわせて報告する。

大腸癌術後に緑膿菌感染を生じた13例について非感染者と matched pair 法で検討したところ, 有意に低栄養患者に多いことが判明したが, 非緑膿菌感染者との間には差を認めず予防投与剤が原因と推測された。すなわち, 術前か術後のいずれかに緑膿菌に抗菌力を有する薬剤を投与すれば, 緑膿菌感染を減らせるのではないかと考えた。1992年までに病巣から分離された緑膿菌の感受性を調べたところ, CPZ, OFLX の感受性が良好で, しかも耐性化傾向も認められなかった。そこでこの両剤を選択して, 以下のレジメを考察した。第1群は従来と同様, 術前3日間 RKM 1,200 mg, ASTM 800 mg を内服させ, 術後は SBT/CPZ 1g 1日2回7日間投与した。第2群は術前3日間 OFLX 600g 内服させ, 術後は FMOX 1g 1日2回又は CMZ 2g 1日2回7日間投与した。1993年1月より1994年7月までに30例の大腸癌にいずれかの投与を行ったその結果, 直腸切断術後に2例の感染を認めたが, 緑膿菌は検出されなかった。

以上のことより, 緑膿菌感染を予防するには, 予防投与のいずれかの時期に, 緑膿菌に抗菌力を有する薬剤を投与する必要があると考えている。

081 *Enterococcus* 属の年次的推移とその検討

安藤浩二

成田記念病院

近年ペニシリンに対して耐性を示してきた *Enterococcus* 属の分離状況と *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) の薬剤感受性変化について検討した。

1984年から10年間に当院で分離した *Enterococcus* 属の分離推移は, 総検体数に対する分離頻度をみると1984年6.0%・1993年5.1%と一定した割合で分離され, また *E. faecium* では1989年をピークに増加してきたことがここ数年は1~2%と一定していた。どの材料をみても1988年から1989年をピークに増加傾向にあった。

E. faecium の薬剤感受性について当検査室で施行したディスク法の成績は, (1992年まで栄研の三濃度1992年の秋よりKBディスクを使用) ペニシリン系では1987年より耐性率が40%を示し1989年には80%となり1989年以降は75%前後と一般に変動を認められない。

セフェム系では1987年より50%を越えるようになり薬剤によっては100%耐性をしめすものもでてきた。

アミノグリコシド系では1988年より高い割合で耐性がみられ, とくに TOB で80%以上あった。

藤田保健衛生大学泌尿器科教室で1993年より当院から分離した *Enterococcus* 属23株を使用し ABPC・IPM・GM・OFLX の MIC 値を測定した。MIC 80 値を示します *E. faecalis* ABPC=3.13 IPM=3.13 GM=50 OFLX=6.25 *E. faecium* ABPC=50 IPM=50 GM=6.25 OFLX=12.5 *E. faecium* においては多くの抗菌薬に対して幅広い耐性を示す株が高頻度であった。元来 β -lactam 剤に低感受性であったが近年ではアミノグリコシド・キノロン系に耐性を示す株が当院でも確認された。

多くの薬剤に対して高度耐性を示す株が高頻度で見られることから, 薬剤感受性試験の成績を参考に適切な抗菌剤を選択することが大切であると思われる。

082 当センターにおける *Enterococcus* 属の薬剤感受性について

白石了三

社団法人半田市医師会健康管理センター

目的: 今回我々は, 地域医療の中核をなす医療施設から分離された *Enterococcus* 属の薬剤感受性の検討を行い, ペニシリン耐性株の検出頻度と他薬剤を含めた年次変動を検索し集計したので報告する。

対象及び方法: 平成3年4月より6年3月の間に当センターに出検された検体より分離同定された *E. faecalis*, *E. faecium* を対象とした。薬剤感受性検査は, 昭和一濃度ディスク法にて実施した。

結果: *E. faecalis* における分離率の年次的変化では平成3年8.1%, 4年6.7%, 5年6.8%であり, 年次変化は殆んど認められなかった。材料別分離頻度では尿が全検出菌数に対して *E. faecalis* が15.7%で最も高率だった。*E. faecalis* の薬剤感受性では ABPC, IPM, GM, MINO, FOM, OFLX の内では, ABPC, IPM, MINO, FOM の耐性株が少なかった。又一方 *E. faecium* では GM, MINO には比較的感受性だった。*E. faecalis* における年次的変化では ABPC にお

いては認められなかったが OFLX では少なからず感受性率が低くなってきた。*E. faecium* においては ABPC で判定 3+ の感受性が減少し、OFLX では感受性率が減少してきた。

まとめ: 今回の検討では、検討した 3 年間での大きな感受性変動は認められなかったが *E. faecalis*, *E. faecium* のペニシリン耐性株が少数ではあるが認められた。

083 グラム陽性球菌に対する Teicoplanin の抗菌力について

早川 敏¹⁾・安藤慎一²⁾・名出頼男²⁾

¹⁾藤田保健衛生大学病院臨床検査研究部

²⁾藤田保健衛生大学医学部泌尿器科

Teicoplanin は、新規ポリペプチド系抗生剤である。本剤は、細胞壁合成阻害を作用機序とし、感染症で問題となっている MRSA 等のグラム陽性球菌に優れた抗菌作用を示すとされる。今回我々は、本剤の抗菌力について他剤との比較検討を行った。

対象及び方法: 使用薬剤は、ABPC, CEZ, IPM, AMK, MINO, EM, LVFX, TEIC, VCM の 9 薬剤を用いた。対象菌株は、各種臨床材料より分離された、*Staphylococcus aureus* 161 株 (MRSA 106 株), coagulase-negative *Staphylococcus* 17 株, *Enterococcus* spp. 44 株の計 222 株である。抗菌力の測定は、MIC-2000 システムを用いて行った。

結果: MSSA に対する各種抗生剤の MIC₉₀ 値は、ABPC 4, CEZ 2, IPM 0.03>, AMK 4, MINO 0.05>, EM 0.50, LVFX 0.50>, TEIC 1>, VCM 1>µg/ml であった。同様に、MRSA では、ABPC 16<, CEZ 32<, IPM 16<, AMK 32, MINO 16, EM 16<, LVFX 16<, TEIC 1>. VCM 1>µg/ml であった。また、*E. faecium*, *E. avium* では、ABPC, IPM, MINO, LVFX に耐性を示す株が多いが、TEIC, VCM には、MIC₉₀ 値で、0.5>µg/ml を示した。

考察: MRSA, *E. faecium*, *E. avium* には、他剤に耐性を示す株が多く認められた。これらの菌株に対する TEIC の抗菌力は、今回比較した薬剤よりも強い抗菌力を示し、VCM と同等の抗菌活性であると示唆された。また、TEIC は VCM より副作用が少ないといわれており、今後、優れた臨床効果が期待される抗生剤であると思われた。

084 喀痰分離菌の変遷と抗菌薬感受性

中野忠男・立川良昭・阿南友子
菅原弘一・後藤陽一郎・伊東盛夫
山崎 透*・那須 勝*

大分医大附属病院検査部, *同 第 2 内科

目的: 喀痰からの分離菌がただちに呼吸器感染症の起炎菌とはならないが、喀出痰は最も簡単に採取できかつ繰り返し検査を施行できることから、呼吸器感染症を疑えば必ず提出される検体である。今回私達は、当院における喀痰分離菌の変遷とおもな起炎菌の抗菌薬感受性を検討したので報告した。

対象・方法: 1982 年 1 月から 1994 年 6 月までに当検査室に提出された喀痰からの各種検出菌の分離率を求め、その変

遷を検討した。

抗菌薬感受性の検討は、重複分離例は除外して、年度別に検討した。薬剤感受性試験は MIC 2000 システムにて化学療法学会規定の方法にて準拠して測定した。

成績: 1981 年 1 月から 1994 年 6 月までを便宜上 4 期に分けて推移をみた。*P. aeruginosa*, *Enterococcus* の分離率は高くなり、*Klebsiella* sp., *E. coli*, *H. influenzae* は減少傾向にあり、*S. aureus* はほぼ一定であった。

1991 年以降 *S. aureus* のうち MRSA は、70.3~78.7% を占める。ペニシリン耐性肺炎球菌は、1986 年までは検出されていなかったが、1990 年以降 10% 台の検出頻度であったが、1994 年度には 37% と著増していた。*H. influenzae* には CZX, OFLX が強く、*P. aeruginosa* には IPM が良好な抗菌力を示した。VCM 耐性の MRSA は検出されなかった。

結論: MRSA, ペニシリン耐性肺炎球菌の出現など喀痰分離菌の種類や耐性は変動していた。今後とも当院での変遷を注視して行くことは呼吸器感染症の治療、予防の面から重要なことであると考えられる。

085 小児上咽頭炎における起炎菌分離頻度と抗菌剤感受性

渡辺貴和雄¹⁾・藤原久郎²⁾・大石和徳¹⁾
宇都宮嘉明¹⁾・田尾 操¹⁾・大森明美¹⁾
力富直人¹⁾・永武 毅¹⁾

¹⁾長崎大学熱帯医学研究所内科

²⁾藤原耳鼻科クリニック

目的: 私共はこれまで第 41 回本学会総会及び第 41 回本学会西日本支部総会において、第一線の耳鼻科クリニックとの共同研究で、小児上咽頭炎の起炎菌に関する報告をして来た。今回はその続報として 10 歳未満の小児上咽頭炎の起炎菌分離頻度を 1993 年 5 月~1993 年 10 月までを前期、1993 年 11 月~1994 年 4 月までを後期とし、両期の比較検討を行った。又主要起炎菌の薬剤感受性成績を合わせて報告する。

材料及び方法: 上咽頭炎症状を呈する 10 歳以下の小児を対象に、従来通りの方法で特殊吸引器を用いて、上咽頭分泌物を採取し、定量培養法にて病原菌の検出を行ない、同検体の補助診断に用いた。又薬剤感受性試験は合計 26 薬剤について本学会標準法に準じた寒天平板希釈法 (MIC 法) にて行った。

成績: 1) 対象患者は 406 名で男性 233, 女性 173 名であり、年齢分布は 1 歳~7 歳までが中心で 88% であった。2) 起炎菌検出率は前期、後期共に 90% 以上であった。3) 分離菌種では前期、後期共にインフルエンザ菌、肺炎球菌、プランハメラ・カタラーリス及び黄色ブドウ菌の 4 菌種が 90% 以上を占めていた。3) 感受性成績は、インフルエンザ菌で β-ラクタメース産生耐性菌及び非産生耐性がそれぞれ 8.8%, 4.4% 認められた。肺炎球菌では、MAPC 耐性菌は軽度耐性菌を含めると 36% であった。プランハメラでは β-ラクタメース産生菌が 90% に認められると共に ≥100 µg/ml に分布する 3 株の高度耐性菌が認められた。黄色ブドウ菌で VCM に 25 µg/ml に分布する 1 株が認められ、本菌は MRSA であった。

清水喜八郎

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

原 耕平

長崎大学医学部内科学第二

086 琉球大学病院におけるペニシリン耐性肺炎球菌の分離状況と薬剤感受性について

當山真人・豊田和正・田場秀樹

新里 敬・斎藤 厚

琉球大学第一内科

仲宗根勇・草野展周・外間政哲

琉球大学検査部

目的: 近年, 全国的にペニシリン耐性肺炎球菌の増加傾向が指摘されているが, 当院においても1990年以降, その増加が著明である。そこで, 1989年以降の当院におけるその分離状況および薬剤感受性について検討した。

方法: 1989年7月より1994年6月までに当院検査部にて臨床材料から分離された肺炎球菌(372株)を対象とした。薬剤感受性試験は日本化学療法学会標準法にもとづいた微量液体希釈法にて行った。薬剤はPCG, ABPC, CEZ, CCL, CTM, IPM, GM, EM, CLDM, MINO, OFLXの11薬剤を使用した。ペニシリン耐性の判定はPCGのMICが0.12~1.0 µg/mlのものを中等度耐性, 2.0 µg/ml以上を高度耐性とした。

結果および考察: 呼吸器材料からの肺炎球菌の分離頻度は1989年は3.3%であったが, 徐々に増加し1993年で6.0%に達していた。分離された肺炎球菌に占めるペニシリン耐性株の割合は1989年と1990年が10%程度であったが, 1991年は21.7%, 1992年以降は約45%であり, 1991年以降の著明な増加が認められた。高度耐性株の年度別の頻度は3.0%, 5.8%, 9.0%, 6.9%, 8.3%と増加傾向を示していた。また, その殆どが内科および小児科の患者由来であった。高度耐性株は他のβ-ラクタム剤でも耐性を示し, 特に第一世代セフェムでは著明であった。MINOやEMについても20%程の耐性を認め, 感受性株の耐性が5%以下であるのに比べ著明に高くなっていた。ペニシリン耐性肺炎球菌の分離頻度の増加および高度耐性化や多剤耐性化の傾向が著明であり, 治療の際には十分な注意が必要であると考えられた。

087 *Bacteroides fragilis* groupの各種化学療法剤に対する感受性

一昭和61年12月から平成4年11月迄の
サーベイランスのまとめ一

田中香お里・加藤直樹

加藤はる・渡邊邦友

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

上野一恵

岐阜医療技術短期大学

五島瑳智子

東邦大学医療短期大学

島田 馨

社会保健中央総合病院

演者らは, 臨床細菌学的に重要な *Bacteroides fragilis* groupの各種化学療法剤に対する感受性の動向を監視する目的で, 昭和61年12月から平成4年11月に行われたサーベイランスで収集された臨床分離株について, その感受性分布を報告してきた。サーベイランスの終了にとまない, 今回, まとめとして, これまでの成績を菌種構成, 薬剤感受性分布の年次変化を中心に検討した。対象菌株は島田馨班長のもと, 研究班に参加した16施設から収集された新鮮分離株で, 当施設にてRapid ANAII systemを用い再同定されたものである。感受性は, 変法GAM寒天培地を用い, 10⁶ cfu/mlの接種菌量で寒天平板希釈法により測定した。使用薬剤は, ABPC, PIPC, CEZ, CPZ, CZX, CFX, CMZ, CTT, LMOX, CBPZ, IPM, CVA/AMPC, SBT/CPZのβ-ラクタム13剤とMINO, CLDM, OFLX, metronidazole (MNZ)の合計17薬剤であった。

成績: 菌種構成については, 収集された1,389株の *B. fragilis* groupのうち, *B. fragilis* が約65%を占めた。以下 *B. thetaiotaomicron* が約22%, *B. distasonis* が4.5%, *B. vulgatus* が2.8%であった。感受性については, 6年間を通じてMNZに対する耐性はどの菌種にも認められなかった。またIPMは安定して優れた抗菌力を保持していた。*B. fragilis*と *B. thetaiotaomicron*における薬剤耐性率の年次変化については, どの薬剤についても6年間で傾向が変化したといえるほどの変動は認められなかった。

088 外科感染症分離菌の変遷

品川長夫・真下啓二

水野 章・真辺忠夫

名古屋市立大学第一外科

平田公一・及川郁雄

札幌医科大学第一外科

石引久弥

国立埼玉病院外科

相川直樹

慶應義塾大学救急部

田中 隆・岩井重富

日本大学第三外科

石川 周

名古屋市緑市民病院外科

由良二郎

松波総合病院消化器病センター

木下博明・森本 健

大阪市立大学第二外科

藤本幹夫

藤井寺市民病院外科

酒井克治

田辺中央病院

谷村 弘

和歌山県立医科大学消化器外科

折田薫三・井上文之

岡山大学第一外科

淵本定義

中電病院外科

木村秀幸

岡山済生会病院外科

小長英二

国立岩国病院外科

松浦雄一郎・児玉 節

広島大学第一外科

横山 隆・檜山英三

同 総合診療部

池田靖洋・安波洋一・山本 博

福岡大学第1外科

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

目的と方法: 9大学病院およびその関連施設において、1982年7月よりの外科感染症分離菌と薬剤感受性について検討した。

結果: 術後感染症では、MRSAを中心とする *Staphylococcus* spp. の分離頻度は1984年度より年々増加の傾向を示したが、1991年度より減少傾向となった。最近の1年では、*B. fragilis* groupなどの嫌気性菌、*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., の分離頻度が高い。緑膿菌の増加傾向は認められない。術後感染症のうち腹膜炎では *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., 胆道感染では *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. の分離頻度が高かった。一次感染症では嫌気性菌、*E. coli*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. などの分離頻度が高かったが、大きな変動はない。一次感染症のうち腹膜炎では *E. coli*, *B. fragilis* group, 胆道感染では *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. の分離頻度が高かった。抗菌薬投与後では嫌気性菌と *E. coli* の分離率が低く、緑膿菌とMRSAの分離率が高かった。全体としてMRSAの分離率はほぼ横這い状態となった。VCM耐性株はみられなかったが、ABKにMICが3.13 µg/ml以上の株が数%認められた。

089 Compromised host より分離された緑膿菌に対する抗菌剤の感受性比較

進 浩和・武田大輔・久保井礼

三角博康・岡田 薫・澤江義郎

九州大学第一内科

九州大学第一内科で血液疾患、膠原病などの Compromised host の患者より1990年から1993年までに分離された緑膿菌88株に対する抗緑膿菌薬の感受性を調べた。

Compromised host, 主として血液疾患の患者から分離された緑膿菌は非ムコイド型が多く、ムコイド型は88株のうち1株のみであった。分離材料としては喀痰、咽頭から分離される頻度が高く、全体の約70%を占めていた。

抗緑膿菌薬剤は PIPC, CFS, CAZ, CPZ/SBT, CFCL,

IPM, AZT, GM, AMK, TOB の計10剤を使用、寒天平板法でMICをした。

MIC₅₀ ではCFCL, IPMが1.56 µg/ml, CAZは3.12 µg/ml だった。MIC₉₀ ではCFCLが3.12 µg/ml, CAZは12.5 µg/ml, IPMが25 µg/mlの成績を示した。MIC₅₀, MIC₉₀の結果ではCFCL, CAZ, IPMの感受性が優れていた。MIC 100 µg/ml以上の高度耐性菌はCFCLを除く9薬剤に認められた。IPM, CAZにおいても頻度は低いものの100 µg/mlを超える高度耐性菌が出現していた。CFCLに対する高度耐性菌は認められないものの、年次毎の感受性推移ではやや耐性化の傾向が認められた。

090 尿中における緑膿菌バイオフィルムの形成と薬剤感受性

西田盛男・後藤俊弘・中目康彦

山内大司・水間良裕・川原和也

川原元司・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

目的: 留置カテーテルをはじめ各種の医療用人工材料に付着した細菌はバイオフィルムを形成し、抗菌剤による治療や宿主の感染防御機構に抵抗性を示すため難治性感染症となることが少なくない。

今回、尿中における緑膿菌バイオフィルムの形成過程ならびに形成されたバイオフィルム緑膿菌に対する抗菌剤の殺菌効果を経時的に観察した。

材料と方法: 緑膿菌バイオフィルムの形成過程: MHBで一夜培養した緑膿菌の菌液でカテーテル内を満たし、30分後から一定の速度で灌流を開始、経時的にカテーテルを採取し、表面に形成されたバイオフィルムの形状を顕微鏡、電顕、レーザー顕微鏡を用いて観察した。バイオフィルム菌に対する各種抗菌剤の殺菌効果: バイオフィルムの形成されたカテーテル内を各種濃度の抗菌剤を含む人工尿で灌流し、菌数ならびに形態の変化を経時的に観察した。

結果: カテーテルに付着した緑膿菌は徐々に増殖しながらバイオフィルムを形成する。人工尿中に比べミューラーヒントンプロース中では菌の増殖は速いが、バイオフィルムの形成は人工尿中の方が顕著であった。シリコンに比べテフロンカテーテルで、初期のバイオフィルム形成が遅い傾向にあった。灌流速度の違いによるバイオフィルムの形成状況には明らかな違いは認められなかった。人工尿中で形成された緑膿菌バイオフィルムに対する抗菌剤の殺菌効果は現在検討中である。

091 抗酸菌に対するニューキノロン剤の感受性について

伊藤保博¹⁾・早川 敏²⁾

安藤慎一²⁾・名出頼男²⁾

¹⁾藤田保健衛生大学病院臨床検査研究部

²⁾同 医学部泌尿器科

目的: 近年、医療技術の向上に伴いHIV感染者を始めとする“Immunocompromised host”への続発性感染症が注目されている。今回我々は、ニューキノロン剤が、非定型抗酸菌

の治療に有効であるという報告に基づき当院にて分離された菌株(全42株)を用いてRFP, INH, SM及びニューキノロン剤(LVFX, FLRX, LFLX, SPFX)のMIC測定を行った。

方法: MIC測定は, Middle brook 7H11寒天を用いて寒天平板希釈法にておこなった。被験菌株を, 7H9液体培地にて増菌後, 比濁にてO. D. = 0.1 (1 µg/ml) に調整し, その100倍希釈液を接種した。各, 35°Cにて*M. tuberculosis*, *M. kansasii*は4週間, *M. avium* complexは2週間, *M. fortuitum*, *M. chelonae*等の迅速発育菌は1週間培養後肉眼判定により菌の発育が認められない最低濃度をMICとした。

結果および考察: *M. avium*, (12株)/のMIC 50/MIC₉₀はRFP (mg/ml) 25/100, INH 12.5/25, SM 3.13/100, LVFX 3.13/25, FLRX 12.5/50, LFLX 12.5/50, SPFX 1.56/6.25であった。同様に*M. intracellulare* (5株)ではRFP 1.56/6.25, INH 25/100, SM 6.25/12.5, LVFX 12.5/12.5, FLRX 25/50, LFLX 12.5/50, SPFX 1.56/3.13であった。*in vitro*に於いてSPFXが, かなり有効であると判断される。今後, 非定型抗酸菌に対するMIC測定法の確率, 臨床医と提携し有効な治療薬の検索に努めたい。

092 ACCUPROBEを用いた結核菌の迅速薬剤感受性検査

古賀宏延・宮本潤子・大野秀明
福田美穂・小川和彦・朝野和典
賀来満夫・河野茂・原耕平
長崎大学医学部第二内科

目的: 薬剤感受性検査に1~2カ月を要する結核菌に対して, 菌の生死による判定ではなく, 菌体内のribosomal RNAの定量による迅速な薬剤感受性検査が可能かどうかについて検討した。

方法: 臨床検体より分離された結核菌の中から, INHおよびRFPに対して感受性および耐性菌をそれぞれ4~5株用いた。Middlebrook 7H9 brothで1週間培養した後, McFarland No. 0.5に調整した菌液の10倍希釈液を作成した。薬剤無添加群と添加群(INHは0.1と1.0 µg/ml, RFPは10と50 µg/ml)において, それぞれ培養開始日, 3, 5, 7日目にacridinium-ester (AE) 標識DNAプローブを用いたhybridization protection assay (HPA)のプロトコールに従い, ribosomal RNAを定量した。

結果: INHおよびRFP感受性菌では, いずれにおいても培養3日目より薬剤無添加群と添加群との間に有意なribosomal RNA量の差がみられた。この差はとくにRFP感受性菌で著明であった。これに対し, 耐性菌では薬剤無添加群と添加群との間にほとんど差はみられなかった。

総括: 結核菌の薬剤感受性検査に分子生物学の技法を応用することにより, 早くて3日目までに感受性および耐性の判定が可能となった。本法は非放射性で操作も簡便なことから, 今後は一般病院においても施行可能な結核菌の迅速感受性検査法になるものと期待される。

093 家兎 *S. aureus* 髄膜炎における E-1077 の髄液中移行について

春田恒和・大倉完悦
黒木茂一・西尾利一
神戸市立中央市民病院小児科
小林裕
神戸市立看護短期大学

目的: E-1077はcefotaxime, ceftriaxoneなどと同様化膿性髄膜炎主要4起炎菌に対する抗菌力が優れており, 有効である可能性がある。そこで本剤の髄液移行を家兎 *S. aureus* 髄膜炎を用いて検討したので報告する。

方法: 髄膜炎家兎は既報の通り, 日本白色家兎大槽内に *S. aureus* 209P株生食浮遊液を接種することにより作製した。24時間後E-1077を100 mg/kg 静注し90分まで15分毎, 180分まで30分毎に髄液, 血清を採取した。濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6,633株を検定菌とするBioassay法で, 標準曲線には1/15 MPBSによる2希釈系列を用いた。得られた濃度曲線から最高濃度比, AUC 髄液血液比百分率などのパラメーターを算出し, 髄液移行の指標とした。

結果: E-1077の各濃度は7羽の平均で血液, 髄液の順に15分262, 5.79, 30分191, 9.43, 45分157, 12.7, 60分121, 12.7, 75分94.6, 11.7, 90分71.6, 10.8, 120分48.15, 10.2, 150分29.9, 8.59, 180分21.9, 7.54 µg/mlであった。これらの濃度曲線から算出した各パラメーターは髄液中最高濃度12.7 µg/ml, 最高濃度髄液血清比4.83%, 2時間までの曲線下面積髄液血清比8.91%であった。また髄液中T_{1/2}は165分で血清との比は3.61であった。

考察: 本剤の髄液中移行の成績を従来から検討してきた他のβ-ラクタム剤を比較すると, 2時間までのAUC 髄液血清比百分率は本剤が8.91%, ceftriaxone 13.8%, cefotaxime 11.7%には及ばないが, cefpirome 8.12%, cefuzonam 7.09%よりは優れていた。最高濃度髄液血清比も本剤は4.83%で, cefotaxime 5.31%とほぼ同等であった。以上の成績から本剤は化膿性髄膜炎に有効であろうと考えられた。今後臨床での成績が待たれる。

094 FK 037 および L-627 (biapenem) の胸水中移行に関する検討

木村丹・松島敏春・田野吉彦
小橋吉博・中村淳一・矢野達俊
米山浩英
川崎医科大学附属川崎病院内科(II)

目的: 新しく開発されたセフェム系およびカルバペネム系注射用抗菌薬FK037およびL-627の胸水中移行について検討した。

対象: 対象患者は, 浸出性胸水貯留計8例で, FK 037 1.0 g, L-627 300 mgを各4例ずつに60分間かけて点滴静注。投与終了後, 経時的に胸水を計10回, 血液を計7回採取し, 各検体の薬剤濃度をBioassay法で測定した。FK 037の分子量は620.7, 蛋白結合率は8.8%, L-627はそれぞれ350.4, 7.6%である。なお, 本臨床試験を行なうにあたっては, す

すべての症例で患者および家族に充分説明のうえ、「文書」による同意を得て施行した。

結果: FK 037 の胸水中濃度のピークは 1.5 から 4 時間後にみられ、平均値のピークは $21.3 \pm 6.2 \mu\text{g/ml}$ 、一方血清中濃度のピークは 4 症例ともに点滴終了直後にみられ、平均 $55.8 \pm 21.1 \mu\text{g/ml}$ であった。L-627 の胸水中濃度のピークは 30 分から 1 時間後にみられ、平均値のピークは 30 分後で $8.0 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ 、血清中濃度のピークは 4 症例ともに点滴終了直後にみられ、平均 $18.7 \pm 3.3 \mu\text{g/ml}$ であった。以上の結果から算出した FK 037 の C_{max} 胸水/血清 (P/S) 比は 38.2%、AUC P/S 比は 99.5%、L-627 の C_{max} P/S 比は 47.8%、AUC P/S 比は 103% であった。

考察: 抗菌薬の組織移行 (胸水中移行) を規定する因子には、薬剤の分子量、蛋白結合率、宿主側の炎症の程度、透過膜の厚さなどがあげられている。本検討では、両薬剤ともに予測されたとおり、良好な胸水中移行の結果が示された。

095 Ceftibuten の肺および気管支組織内移行に関する検討

今泉宗久・渡辺英世

竹内誠次郎・杉山 敬

名古屋大学医学部胸部外科

目的: Ceftibuten の肺および気管支組織内濃度を測定し、呼吸器感染症に対する臨床的有用性の意義を検討する。

方法: 成人で肺癌を中心とする胸部疾患手術患者 20 例を対象にして、術前 Ceftibuten 200 mg 1 回経口投与し、約 2 時間後に麻酔導入し、薬剤投与後 2, 3, 5 および 7 時間と経時的に術中採血し、肺および気管支組織は摘出肺より採取し薬剤濃度測定に供した。濃度測定は *E. coli* 7,437 株を検定菌とする生物学的検定により実施した。

結果: (1) 血清中濃度: Ceftibuten 投与後 2, 3, 5 および 7 時間の血清中濃度は平均値でそれぞれ 8.47, 7.51, 5.10 および $2.97 \mu\text{g/ml}$ であった。(2) 肺組織内濃度: 肺の正常肺胞組織内濃度は薬剤投与後 3, 5 および 7 時間の平均値でそれぞれ 2.79, 2.65 および $1.94 \mu\text{g/g}$ であった。亜区域気管支および細気管支組織内濃度は 5 時間後に 1.69 および $1.75 \mu\text{g/g}$ であり、肺癌などの病巣肺組織内濃度は同じ 5 時間後に $1.41 \mu\text{g/g}$ であった。(3) 対血清比: 肺の正常肺胞組織内濃度の対血清比は 3, 5 および 7 時間で 27.2, 52.0 および 65.3% であり、亜区域気管支、細気管支および病巣肺組織内濃度のそれは 33.1, 34.3 および 27.6% であった。

結語: Ceftibuten 200 mg 1 回経口投与時の肺胞、亜区域気管支、細気管支および病巣肺組織内濃度は 5 時間後に $1.41 \sim 2.65 \mu\text{g/g}$ であり、呼吸器感染症でよく検出される *H. influenzae*, *K. pneumoniae* の MIC₅₀ である $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ を十分超えるものであって臨床的にも有用性が期待できる。

096 小児期における内服抗生物質についての薬動学的検討 (第 7 報)

—小児期における Sultamicillin 細粒の薬動学的検討—

中村はるひ・岩井直一

名鉄病院小児科

目的: 内服抗生物質の吸収、排泄については、食事の質や量、用量、剤型、各種病態、服用方法等による差異について検討されているが、ほとんどが成人領域におけるものであり、小児での検討は少ないようである。更に小児においては、成人領域での種々の要因に加えて、年齢による差異を考える必要があると思われる。そこで、我々は従来より小児における内服抗生物質の吸収、排泄についての検討を行うとともに、薬動学的解析を加えてきた。今回は、Sultamicillin 細粒について検討を行ったので、その成績を報告する。

方法: 本剤投与中の乳児から学童にわたる 34 例 (延べ 52 例) において、10 mg/kg あるいは 20 mg/kg を食前 30 分及び食後 30 分に服用後の Ampicillin (ABPC) 及び Sulbactam (SBT) の血清中濃度と尿中排泄を経時的に検討するとともに、one-compartment open model による薬動学的検討を行った。

結果: 1) 食事の影響をみた学童における 10 mg/kg 食前 30 分及び食後 30 分の検討では、食前投与において C_{max} は高かったが、AUC、尿中回収率には大きな差はみられなかった。2) 用量依存性をみた学童における 10 mg/kg 及び 20 mg/kg 食後 30 分服用後の検討では、両者の血清中濃度推移には明らかな Dose response が認められた。3) 年齢による差異をみた乳児、幼児、学童における 10 mg/kg 食後 30 分服用後の検討では、 C_{max} は乳児 < 幼児 < 学童、 T_{max} 及び $T_{1/2}$ は乳児 > 幼児 > 学童、AUC は三者ほぼ同様、尿中回収率は乳児 < 幼児 > 学童の傾向がみられた。また、ABPC 及び SBT ともにほぼ同様の傾向がみられた。

097 NM 441 のヒト胆汁中移行に及ぼす UDCA の影響

村上浩一・谷村 弘・石本喜和男

内山和久・岩倉伸次

和歌山県立医科大学消化器外科

新しいニューキノロン剤である NM 441 は、NM 394 を抗菌活性本体とするプロドラッグであり、広範囲の抗菌スペクトルを有している。今回、NM 441 のヒト胆汁および胆嚢組織内移行を検討するとともに ursodeoxycholic acid (UDCA) の影響について検討した。

方法: ①胆石症 12 例に対して、胆嚢摘出術の術前 3 日前より NM 441 200 mg、1 日 2 回経口投与し、血中・胆嚢胆汁・胆嚢組織の NM394 濃度を測定し、胆嚢胆汁では NM 394 のグルクロン酸抱合体も測定した。②T-tube 挿入 4 例、PTBD 4 例に対して NM 441 200 mg 単回経口投与後の胆汁中 NM 394 およびグルクロン酸抱合体の経時的胆汁中濃度を測定し、T-tube の 2 例では検査前に UDCA 150 mg を 4 または 10 日間投与し、血中・胆汁中・尿中 NM 394 濃度およびグルクロン酸抱合体濃度を HPLC にて測定した。

結果: ①血中濃度は、投与後 2~5 時間で $0.08 \sim 0.76 \mu\text{g/ml}$ であった。胆嚢組織内濃度は投与後 4~6 時間で最高 $3.36 \mu\text{g/ml}$ と血中濃度よりも高い濃度であった。胆嚢胆汁中濃度は投与後 4~6 時間で $0.05 \sim 42.2 \mu\text{g/ml}$ と良好な胆汁中移行を認めた。一方、胆汁中グルクロン酸抱合体濃度は、 $4.42 \pm 2.25 \mu\text{g/ml}$ と 1/4 の濃度であった。②胆管胆汁中の

NM394 およびグルクロン酸抱合体濃度は、単回投与2時間後にそれぞれ $9.34 \pm 5.57 \mu\text{g/ml}$, $2.84 \pm 1.86 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。③UDCA を4および10日間投与した症例では、最高濃度がそれぞれ 45.6 , $11.2 \mu\text{g/ml}$ と非投与例よりも良好な胆汁中移行を認めた。12時間のNM394 およびグルクロン酸抱合体の胆汁回収率はそれぞれ $0.05 \sim 0.16\%$, $0.01 \sim 0.14\%$ であり、NM394 の6時間の尿中回収率は $4.6 \sim 21.4\%$ であった。

098 ニューキノロン胆汁移行に及ぼす黄疸の影響

岩倉伸次・谷村 弘
村上浩一・嶋本哲也

和歌山県立医科大学消化器外科

ニューキノロンの胆汁移行は比較的良好であり、中等度の胆道感染症に対して経口投与でも臨床効果が得られている。しかし、その一部は肝でグルクロン酸抱合を受け、多くは抗菌力を失い、胆汁中および尿中に排泄されるので、閉塞性黄疸時には肝機能正常時と比べて低下する。今回、半減期が7時間と極めて長いSPFXとそれより短時間のT-3761およびその静注用T-3762を正常ラットと閉塞性黄疸ラットに単回経口投与し、胆汁移行および未変化体とグルクロン酸抱合体の比率を検討した。

方法: 8週齢のWistar系雄性ラットを3日間総胆管を結紮し閉塞性黄疸を作製した。抗菌薬をそれぞれ 20 mg/kg で各群、閉塞性黄疸ラット: J群 ($n=3$) および正常ラット: N群 ($n=3$) に経口投与し、エーテル麻酔下に再開腹し総胆管にポリエチレンチューブを挿入し、薬剤投与後1時間から30分ごとに4時間胆汁を採取した。薬剤濃度はHPLC法で測定し、グルクロン酸抱合体は β -Glucuronidase処理後、同様に測定した。

結果: ①閉塞性黄疸ラットの血清総ビリルビン値は $3.5 \pm 0.9 \text{ mg/dl}$ であった。②未変化体の C_{max} はSPFXではN群 $20 \mu\text{g/ml}$, J群 $5.7 \mu\text{g/ml}$, T-3761およびT-3762ではN群 $50 \mu\text{g/ml}$, J群 $25 \mu\text{g/ml}$ と著明な低下を認めた ($p < 0.05$)。③グルクロン酸抱合体の C_{max} はSPFXではN群 $7.3 \mu\text{g/ml}$, J群 $12.5 \mu\text{g/ml}$, T-3761およびT-3762ではN群 $10.5 \mu\text{g/ml}$, J群 $11.0 \mu\text{g/ml}$ と有意差は認めなかったが、その排泄が遅延した。

099 ウサギ感染モデルにおけるペネム系経口抗菌剤FC/TA-891の口腔組織移行に関する研究

宮坂孝弘・佐藤田鶴子・阿部 葵
吉田 誠・石垣佳希

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座

目的: FC/TA-891は新しく開発されたペネム系経口抗菌剤で、経口投与後、腸管より吸収され活性本体であるFCE 22101として抗菌力を示すプロドラッグである。本剤のウサギ口腔組織移行に関する研究は、既に報告済みであるが、今回、私たちは実験的ウサギ感染モデルを用いて口腔領域の組織移行を検討したので報告した。

方法: New Zealand White種ウサギ雄(体重 $2.5 \sim 3.0 \text{ kg}$)を用いて実験的に感染モデルを作製した。使用したウサギは菌接種後1週間予備飼育を行い、実験前日より禁食させたものとし、FC/TA-891 20 mg を経口投与した。投与後3時間まで、血液については耳静脈より採血し、組織については各ポイントで屠殺後、舌、歯肉、顎下リンパ節、顎下腺、耳下腺、上顎骨、下顎骨、膿汁を採取し試料とした。濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 12432を検定菌としたペーパーディスク法によるbioassayにて行い、測定結果を用いて薬動学的解析を行った。

結果: 血清では T_{max} 0.24 h , C_{max} $12.05 \mu\text{g/ml}$, AUC $14.03 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。組織では C_{max} は歯肉が $7.15 \mu\text{g/g}$ と最も高く、次いで舌 $4.66 \mu\text{g/g}$, 耳下腺 $3.43 \mu\text{g/g}$, 顎下腺 $3.28 \mu\text{g/g}$, 膿汁 $1.70 \mu\text{g/g}$, 上顎骨 $1.67 \mu\text{g/g}$, 下顎骨 $1.43 \mu\text{g/g}$, 顎下リンパ節 $0.74 \mu\text{g/g}$ の順であった。

結論: 血清および各組織において、 C_{max} が先に報告した健常ウサギ群よりも高い値を示し、かつ感染の主座である下顎骨や膿汁への移行も高いことより、本剤は口腔領域における感染症に有効であることが示唆された。

100 Grepafloxacinのサルにおける眼内動態

秋山 仁・小富正昭

大塚製薬株式会社徳島研究所

田野倉吉則・Thonoor C M

根本特殊化学㈱

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

目的: 大塚製薬㈱で開発中の新規ニューキノロン薬であるgrepafloxacinの ^{14}C -標識体(^{14}C -GPFX)をサルに単回あるいは反復経口投与し、放射能の眼内動態を検討することによりGPFXのメラニン親和性について検討したので報告する。

方法: 雄性カニクイザル12匹に ^{14}C -GPFXを 20 mg/kg の用量で単回あるいは1日1回14日間反復経口投与し、単回投与後24時間、反復投与後24時間、30日、13週、26週および52週(各時点2匹)に、各組織内放射能濃度を測定するとともに眼組織のオートラジオグラムを作製した。

結果および考察: 反復投与後24時間における各組織内濃度は、単回投与後24時間に比べ上昇が認められた。特にメラニン含有組織である虹彩、毛様体および脈絡膜における濃度は、それぞれ600, 833および $2,753 \mu\text{g/g}$ であり16~19倍の上昇が認められた。その後、メラニン含有組織以外の各組織内濃度はすみやかに減少し、反復投与後13週ではメラニン含有組織および一部の体組織を除く各組織内濃度は測定限界以下であった。しかしメラニン含有組織では反復投与後52週においても放射能の残留が認められ、虹彩、毛様体および脈絡膜内放射能濃度の半減期は、それぞれ111, 116および166日であった。眼組織におけるオートラジオグラムでの放射能の分布傾向は、眼組織内濃度での分布傾向とほぼ同様であった。以上の結果、GPFXは他のニューキノロン薬と同様にメラニン親和性を有し、メラニン含有組織に蓄積および残留することが明らかとなった。

101 薬剤感受性試験の精度管理に用いている *Bacteroides fragilis* 株の各種抗菌薬に対する感受性の変動

加藤直樹・加藤はる
田中香お里・渡辺邦友
岐阜大嫌気性菌実験施設
上野一恵
岐阜医療短大

目的: 近年, 各種試験の精度管理に関してその重要性が叫ばれている。今回, 当施設で1990年以降実施した薬剤感受性試験において精度管理用菌株として用いた *B. fragilis* 2株の各種抗菌薬に対するMICの変動をまとめた。

材料と方法: 使用菌株はβ-lactamase低度産生菌の *B. fragilis* ATCC 25285とGAI 5562で, 合計1,400回の測定結果を利用した。対象となった抗菌薬は45種類で, MICの測定は5%ヒツジ溶血血液添加ブルセラHK寒天培地(極東)を用いた寒天平板希釈法で行った。接種菌量は10⁸ CFU/mlとした。MIC判定は1名が行った。

結果と考案: 比較的検討数の多かった薬剤系の中ではセファマイシン系, ペプタイド系, キノロン系において約80%以上の測定でMIC値がまったく同じになった。MIC値の変動が2倍以内のものを許容測定誤差範囲とすると注射用セフェム系, ペネム系, マクロライド系などで一致率が90%を下回った。しかし, 4倍以内を許容誤差範囲とすると, GAI 5,562株に対するマクロライド系の成績を除きすべて90%を超える高い一致率を示した。現在, 当施設が用いている嫌気性菌のMIC測定法においては, 4倍以内のMIC値の変動を許容範囲内と考えれば, 再現性の高いMIC測定が行えるものと考えられた。

102 新たな診療支援システムの試み

田島 裕・永沢善三・田辺一郎
草場耕二・只野壽太郎
佐賀医科大学附属病院検査部

実際の感染症においては、「細菌」も「抗菌薬」も, 一定不変の「静的」なものではなく, 種々の要因の影響を受けながら, 時々刻々と変化していく「動的」なものである。従って, 限られた量の情報から全体像を把握して適確な判断を下すには, ある程度の知識と経験とを要する。ところが, 医学部の卒前教程では「薬物動態」や「エンピリックセラピー」については多くの時間が割かれているわけではなく, この分野の知識習得は, 卒後の研究医の時代に, 主として「個人の自己学習」に求められているのが現状である。しかし, この方面の専門家より, 随時指導や助言を得られるとは限らない。

そこで, こうした不都合を解決するべく, 当院では新たな試みとして, コンピューターの画面上で必要な知識を誰でもが随時利用できるようなシステムを考案した。これは, 今年の6月より実際に稼働しているもので, 「その菌がどのような性質でどのような病原性があるのか」, 及び「院内採用薬の中で最も有効なものはどれか」などの詳細な情報を見ること

ができる。同様の操作で薬剤に関する情報も利用でき, 「どの位の量をどのような経路で投与した場合に, どの臓器に大体どの位薬剤が移行するか」を知ることができる。

従来までの検査システムは検査の効率を追及することのみに終始していたの感があったが, 本システムはむしろ医師の「知的生産性」を向上させることをその第1目標としている。

103 慢性膿皮症よりの分離菌の検討

鳥越利加子・森下佳子・神崎寛子
秋山尚範・荒田次郎
岡山大学皮膚科

慢性膿皮症は, 膿腫病変が生じ, 膿腫が破れて炎症反応が惹起され, 細菌感染が加わり炎症排膿をくり返す。当科での慢性膿皮症よりの検出菌についてまとめ, 抗菌薬の選択について述べた。

方法: 1988年1月より1994年8月までの当科外来および入院患者の慢性膿皮症よりの検出菌を集計した。疾患は, 感染粉瘤, 化膿性汗腺炎, 集簇性座瘡, 臀部慢性膿皮症, その他である。1患者の同じ部位からの検体は最初の1つのみを集計した。

結果: 検出菌は, 感染粉瘤より53株, 化膿性汗腺炎より18株, 集簇性座瘡より8株, 臀部慢性膿皮症より3株, 肛門周囲膿瘍より3株, 膿瘍性穿掘性頭部毛包周囲炎より1株, pilonidal sinusより2株, 頭部乳頭状皮膚炎より1株, その他より6株で, 計95株であった。その内訳は, 感染粉瘤では, *S. aureus* 12, その他のブドウ球菌28, その他13。化膿性汗腺炎では, *S. aureus* 12, その他のブドウ球菌7, その他2。その他の慢性膿皮症では, *S. aureus* 7, その他のブドウ球菌8, その他9であった。全体95株中, *S. aureus* 29.5%, その他のブドウ球菌45.3%, その他25.3%であった。部位別では, 臀部肛門にグラム陰性桿菌の比率が多かった。*S. aureus*のコアグラージェ型は, すべての型がみられた。

まとめ: 慢性膿皮症よりの検出菌は, コアグラージェ陰性ブドウ球菌が最も多く, グラム陰性桿菌も比較的多くみられた。部位により検出菌に違いがみられた。治療薬の選択には, ①皮膚への移行濃度の高いものを選ぶ②部位により検出されやすい菌種を考慮して抗菌力の優れたものを選ぶ③抗菌力以外の作用も期待して選ぶことの3点があげられる。

104 酵母真菌を対象とした薬剤感受性試験: National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) M27-Pの複数施設による共同評価

竹下善一¹⁾・山根誠久²⁾・戸坂雅一³⁾
田添 仁⁴⁾・佐藤泰彦⁵⁾・永田邦明⁶⁾

¹⁾熊本市民病院中央検査部

²⁾熊本大学医学部臨床医学講座

³⁾熊本大学医学部附属病院中央検査部

⁴⁾八代総合病院検査部

⁵⁾熊本労災病院検査科

⁶⁾玉名中央病院中央検査部

目的および方法: 酵母真菌による深在性感染症は、免疫不全患者の増加を反映して年々増加傾向にあるが、いまだ抗真菌剤に対する標準化された薬剤感受性試験は確立されていない。今回我々は、1992年にNCCLSが提案したMIC測定法M 27-Pを熊本県下の複数施設で共同評価したので報告する。測定方法は、M 27-Pに記載された方法を正確に遵守した。

結果およびまとめ: 精度管理用菌株での再現性試験では4薬剤560回測定件数の内、426回(76.1%)がNCCLS M 27-Pに記載されたMIC許容範囲内であった。臨床分離株での検討では、amphotericin Bではほとんどの菌株が0.25~1.0 $\mu\text{g/ml}$ のMIC分布を示したが、それ以外の薬剤では幅広いMIC分布が観察された。

再現性、施設間差の検討で、特定の薬剤と菌種の組み合わせで正確度の劣るものもみられたが、全体で76.1%が許容範囲内にあり、今後MICと臨床反応との相関について検討する予定である。

105 医療用 Leech (ヒル) の常在菌について

野々村秀彦・糸数万正・松永隆信

岐阜大学整形外科

加藤直樹・渡辺邦友

岐阜大学嫌気性菌実験施設

目的: 手の外科や形成外科領域で切断肢再接着や各種皮弁術後、静脈性環流不全を来した際の治療法に医療用ヒルの

使用がある。本法はヒルの牙から分泌されるヘパリン様物質Hirdinにより咬傷部から24時間以上持続的に出血し、局所血流が改善する事を利用したものである。この際皮膚にはヒルによる咬傷が生じるため、医療用ヒルの常在菌による感染の可能性は全くは否定できないが、常在菌についてはまとまった報告がない。今回我々は安全性を知る目的で医療用ヒルの常在菌を分離・同定し、薬剤感受性を検討した。

方法: 医療用ヒル *Hirudo medicinalis* (河野製作所より購入) を実験に用いた。体表の常在菌は医療用ヒルを血液寒天培地上に30分間置かせ、ヒル全体の常在菌はヒルのホモジネートを各種培地で分離培養した。培地は血液寒天培地、Mueller-Hinton寒天培地、BTB培地、Brucella血液寒天培地を用い、好気培養、5%CO₂培養及び嫌気培養を行った。同定は原則としてAPIキットを用いた。薬剤感受性試験は微量液体希釈法で行った。

結果: 全てのヒルの体表及びホモジネートから *Aeromonas* spp. を、全てのヒルの体表から *Pseudomonas* spp. を含むNF-GNRを分離した。嫌気性菌は分離出来なかった。分離菌のMIC₉₀を基準に判断すると、ABK, DBK, GM, OFLX, MINOは非常に優れた抗菌力を示した。CAZ, SBT/CPZ, PIPC, PAMP, IPMは比較的優れた抗菌力を有していたが、CTM, ABPC, CMZ, EMOXはやや悪い成績だった。

結論: 保有する菌はいわゆる弱毒菌であるが、compromised hostに対する使用の際は感染の可能性もあり注意が必要であると思われる。