

おらず、実際にチェックされた症例は、たまたま担当医が気づいたため記載されたが、それ以上の検討が成されなかったこと、②市販後これらの薬剤が、食事摂取困難な高齢者など、この副作用のハイリスクグループに多用されたこと、③米国では本邦より高用量で使用されたことなどがあげられる。

2. フルオロキノロンの希な副作用

フルオロキノロンの希な副作用として、痙攣、軟骨障害、低血糖、横紋筋融解症、アキレス腱炎などが指摘されている。最近5年間に開発されたフルオロキノロン5剤の8706症例における検討では、3.3%の症例で副作用が報告されているが、これらの希なものは記載されおらず、血糖やCPKについても記載がない。運動器系副作用として、腰痛、肩の痛みなどが3例あるが、詳細は不明である。

消炎鎮痛剤の併用に伴う痙攣については厳重なチェックが行われてきた。軟骨障害は前臨床試験で発育期の動物に指摘され、開発段階でも慎重な対応がとられてきた。また、光毒性、テオフィリンや制酸剤との併用効果についても多くの検討が行われてきた。しかし低血糖、横紋筋融解症、アキレス腱炎などの低頻度のものについては、開発段階では検出できず、その対応が始まったところである。

3. 科別副作用検出頻度の差について

最近検討された注射剤6剤、経口キノロン5剤について、臨床科別副作用検出頻度を検討した。注射剤では、内科では5.33%であるのに較べて、外科系では1.22~3.09% (平均1.54%)と明らかに低値である。しかし、経口剤では、内科3.92%、外科系2.14~3.71% (平均3.1%)とその差はわずかなものとなる。すなわち、注射剤における科別副作用検出頻度の差は、治験担当医ごとの検出精度の差ではなく、科ごとに選択する症例の差によると思われる。解析対象の年齢ごとの副作用頻度を比較しても、高齢者で副作用頻度が高い事実はなく、年齢に無関係な症例ごとの基礎病態、投薬期間などによると考えられる。

4. 臨床開発における副作用検討上の問題点

新薬の臨床治験をスムーズに進める立場と、市販後の安全性を確保するために厳重にチェックする立場とは相反する立場にある。スムーズに臨床開発を進めるためには、適応症例を選択して高い有効率を求める一方、安全性を強調しようと言う立場から、副作用リスクの少ない症例を選択することになる。臨床開発を推進する上で必然的なことと思われる。しかし、市販後には、重症患者、副作用リスクの高い症例にも使用されるわけであり、臨床開発の最終段階でこれらの患者にも使用し、市販後に出現しうる副作用をチェックし、このようなハイリスク患者に対する適正な使用方法を明らかにする必要がある。

以上に述べたことから、新薬の安全性評価のために必要なことをまとめると、①3相の一般試験に、基礎疾患例、併用薬例を一定数組み込み、市販後の安全性の予測を行う必要がある。②3相までの症例数を少々増やしても、極めて希な副作用の検出は矢張り困難と思われ、これを補うための、特殊対象に的を絞った4相試験の充実が必要である。③未知の副作用検出のためには、深い臨床的洞察が求められるが、観察精度向上のために治験担当医の技量の研鑽が求められる。因果関係の疑わしい事例についても早期から症例を集積して検討していく必要がある。④副作用リスク、すなわち基礎疾患の重症度の客観的評価基準を作成し、検討症例中に占める重症例の割合を記載し、承認時の副作用頻度評価の参考にする必要がある。このことにより、副作用リスクの高い症例を検討対象から排除して、「安全性較べ」に陥り、副作用を見落とす弊害を避けることができよう。

開発段階での副作用の評価には、従来種々検討が重ねられ、化学療法学会の副作用評価の標準化や、新薬臨床評価ガイドラインの設定、現在進行中の臨床開発での種々の工夫に取り入れられつつある。「花嫁花婿にケチをつけたくない」という判断が入りがちであるが、臨床治験に対する患者や社会の理解と協力を得るためにも、安全性評価方法を質的に更に向上させていくことが必要である。

一般演題

001 キノロン耐性黄色ブドウ球菌の耐性機作

村谷哲郎・福田淑子・高畑正裕
渡辺泰雄・成田弘和

富山化学工業㈱総合研究所

目的: キノロン耐性黄色ブドウ球菌の耐性機作を解析するため、キノロン感受性株からキノロン剤により自然耐性菌を選択し、得られた耐性株のDNA gyrase, topoisomerase IV (topoIV) およびキノロン剤の菌体内蓄積量の変化について検討を行ったので報告する。

方法: Pazufloxacin (PZFX), OFLX, NFLX, CPFY を用い、黄色ブドウ球菌に対する自然耐性菌選択頻度を平板塗末法により検討した。得られた耐性株のDNA gyrase (*gyrA*, *gyrB*) topoIV (*griA*, *griB*) 遺伝子をPCR法を用いて増幅し、RFLP法ならびに塩基配列の決定により変異の有無を検討した。さらに薬剤感受性に及ぼすreserpineの影響および菌体内蓄積量の測定を行った。

結果: キノロン感受性株に対するキノロン剤2MIC作用時の自然耐性菌選択頻度は、PZFXでは 1.6×10^{-8} 以下であったが、その他の薬剤では $10^{-6} \sim 10^{-7}$ であった。得られた耐性株に対するPZFX, OFLX, NFLX, CPFYのMICは親株と比較してそれぞれ2.2~4.4~16.4~8倍上昇していた。いずれの株も*gyrA*, *gyrB*, *griB*に変異は認められなかったが、*griA*は1塩基置換によりSer 80 → Tyr, Ser 80 → Phe, Glu 84 → Lysに変異している株が認められた。Reserpineの影響および菌体内蓄積量は、親株との間に差異は認められなかった。

結論: 黄色ブドウ球菌のキノロン剤による自然耐性菌選択

頻度および得られた耐性株に対する MIC の上昇率にはキノロン剤間で差異が認められた。その耐性機序は DNA gyrase および菌体内蓄積量の変化ではなく、topoIV の変異によるものが主であった。

002 黄色ブドウ球菌における *gyrA* 遺伝子および *griA* 遺伝子変異株の分布

高橋 洋¹⁾・庄司 聡¹⁾・菊地宏明¹⁾
渡辺 彰¹⁾・本田芳宏²⁾・徳江 豊³⁾
貫和敏博¹⁾

¹⁾ 東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科

²⁾ 仙台厚生病院

³⁾ 国立がんセンター中央病院臨床検査部

目的、方法: 黄色ブドウ球菌における *gyrA*, *griA*, *gyrB*, *griB* 遺伝子の点変異とニューキノロン薬耐性との関連を、臨床分離株 110 株を用いて検討した。各遺伝子の一部分を PCR で増幅し、制限酵素 *Hinf* I で処理することによって、*gyrA*Ser-84, *griA*Ser-80, *gyrB*Asp-437, *griB*Asp-432, の各変異の有無を検索した。一部の PCR 産物では、変異点近傍の部分塩基配列を決定し、変異のタイプを確認した。

結果、結論: *gyrA*Ser-84 変異株の分布と比較すると、*griA*Ser-80 変異はより耐性度の低い領域まで広がっていたが、変異株と非変異株の境界はより不明瞭であった。SPFX や TFLX では、*griA*Ser-80 変異があっても耐性化していない菌株も認められた。また *gyrA* にも *griA* にも変異を持たないような高度耐性株は検出されなかった。塩基配列解析の結果、*gyrA* では 3 タイプ、*griA* では 5 タイプの単独あるいは 2 重変異株が認められたが、*gyrA* では 2 重変異株は全てキノロン薬高度耐性株であったのに対して、*griA* ではかなり耐性度の低い 2 重変異株も検出された。一方、*gyrB*Asp-437 変異株は今回の菌株中では 1 株も検出されず、また *griB*Asp-432 変異株は 110 株中で 1 株のみ検出された。

003 臨床分離 MRSA における arbekacin (ABK) 耐性機序の検討 (第 2 報)

藤村 茂・渡辺 彰・高橋 洋
庄司 聡・貫和敏博

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

三上 健・鈴木益子

東北薬大微生物

目的: 先に我々は東北地方から臨床分離された ABK 耐性 MRSA の耐性機序が acetyl 化単独によるものが存在する事を報告した (第 43 回本学会総会)。今回は、修飾部位と酵素の検討を行った。

方法: 菌株は臨床分離された MRSA の中から ABK に耐性を示した株 (> 6.25 $\mu\text{g/ml}$) 5 株と対照として ABK 感受性株 (0.78 $\mu\text{g/ml}$) 1 株を用いた。acetylation の作用部位の検討は、普通ブイオン培地中において前記 6 株を各々 1/2 MIC で 37°C 24 h 培養後、マイクロフィルター濾過した濾液を減圧留去し、得られた粗画分を薄層クロマトグラフィーで精製し、単一物質として NMR で測定した。また、修飾酵素の検討は、菌体より粗酵素液を調製し FPLC で酵素を分画し、Bio assay で活性を確認した。

結果: NMR による分子構造解析の結果から、acetylation の作用部位は、これまで 6'-N-アセチル化と 2"-リン酸化の同時修飾が確認されていたが、今回の使用菌株による修飾部位は、AHB 基のアセチル化単独によるものと考えられた。

また、活性が確認された酵素の分子量は、28 KDa であった。

結論: 従来から報告されている ABK 耐性機序は Bifunctional enzyme による修飾であるが、それと異なる AHB 基のアセチル化単独による修飾の菌株を確認し、その修飾酵素の分子量は、Bifunctional enzyme (MW=56KDa) の半分であった。

004 T-3761 (pazufloxacin) 作用時の *S. aureus* の耐性化について

満山順一¹⁾・山田 尚¹⁾・前花淳子¹⁾
福田淑子¹⁾・黒瀬朱美子¹⁾・西岡正秀¹⁾
高畑正裕¹⁾・渡辺泰雄¹⁾・成田弘和¹⁾
山口恵三²⁾

¹⁾ 富山化学工業(株)総合研究所

²⁾ 東邦大学医学部微生物学教室

目的: 第 43 回本学会総会において *S. aureus* に T-3761 (pazufloxacin), CPFX の 1 MIC を作用させた結果、T-3761 再増殖菌中に親株と形態及び感受性が同じコロニーと、発育が遅く感受性が 1/2 に低下した微小コロニーが、また CPFX 再増殖菌は親株と形態が同じで T-3761 に対し 1/2, CPFX に対し 1/8 に感受性が低下したコロニーが出現することを報告した。今回、我々は T-3761, CPFX 作用時より得られた再増殖菌にさらに両剤を作用させ再増殖してきたコロニーの感受性変化について検討した。

方法: *S. aureus* SA 113 に 1 MIC の T-3761 を作用して得られた再増殖菌である SGC の TR-24 株及び CPFX を作用して得られた CR-3 株を用いた。再増殖コロニーの取得は前回の方法に従って行った。MIC の測定は微量液体希釈法により行った。

結果及び考察: CR-3 株に T-3761 の 1 MIC を作用して得られた再増殖コロニーの T-3761 に対する感受性は 1/2~1/4 に低下したが、1/4,4 MIC の場合では感受性に変化は見られなかった。また、CR-3 株に CPFX の 4 MIC を作用して得られた再増殖コロニーの CPFX に対する感受性に変化は見られなかったが、1/4,1 MIC の場合ではその感受性は 1/2~1/8 に低下した。一方、TR-24 株に T-3761 あるいは CPFX の 1/4,1,4 MIC を作用して得られた再増殖コロニーの両剤に対する感受性の低下はほとんど見られなかった。

以上、*S. aureus* は CPFX 存在下で 2 回再増殖することにより高度耐性化するが、T-3761 存在下で再増殖を繰り返しても耐性化の程度は低いものであり、T-3761 と CPFX との耐性化には差があることが示唆された。

005 コアグラーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) の *mecA* 遺伝子の検討

鈴木正人¹⁾・安達房代¹⁾・後藤 元²⁾
井口万里²⁾・湯浅和美²⁾・島田 馨³⁾

¹⁾ 東京大学医科学研究所附属病院細菌検査室

²⁾ 都立駒込病院呼吸器内科

³⁾ 東京専売病院

目的: 表皮ブドウ球菌に代表されるコアグラーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) は、日和見感染症の起因菌のひとつとして注目されている。その薬剤耐性機序として *mecA* 遺伝子の存在が報告されているが、詳細については未だ明らかでない部分も多い。このため当院で分離された CNS について *mecA* 遺伝子の有無について検討した。

材料及び方法: 1991 年 3 月から 1994 年 5 月までに当院入

院治療中の血液疾患患者の各種臨床材料から分離した CNS 50 株, 非血液疾患患者から分離した CNS 51 株。mec A 遺伝子の同定はワクナガのメチシリン耐性遺伝子同定用試薬を使用し実施した。MIC 測定は, 日本化学療法標準法で実施した。

結果, 考察: 血液疾患患者由来の 51 株については, 全て mec A 遺伝子陽性であった。CNS の同定結果は, *S. epidermidis* 43 株, *S. capitis* 3 株, *S. haemolyticus* 2 株, *S. simulans* 1 株, *S. scuri* 1 株, *S. warneri* 1 株であった。非血液疾患患者由来の 50 株については 48 株が mec A 遺伝子陽性, 2 株が mec A 遺伝子陰性であった。CNS の同定結果は, *S. epidermidis* 28 株, *S. simulans* 10 株, *S. capitis* 5 株, *S. haemolyticus* 4 株, *S. hominis* 1 株, *S. scuri* 1 株, 同定不能 1 株であった。mec A 遺伝子陽性の中にはメチシリン感受性株もあり, またセフェム系抗生剤の感受性とも必ずしも一致しなかった。

006 Class A, Class B 変異以外の PBP2B 遺伝子変異を有する PRSP の PBP の親和性と MIC との関係

旭 泰子・生方公子・紺野昌俊
帝京大学医学部臨床病理

目的: PRSP の耐性には, PBP2B をコードする *pbp2b* 遺伝子変異が重要である。日本では *pbp2b* の Class B 変異株の PRSP が大多数を占める。その他に Tandem repeat (TR) の塩基配列の挿入がみられる株 (Class C) も見いだされている。また, MIC が 0.125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の株には, Class A, -B, -C に属さないが, トランスペプチダーゼ領域の保存性アミノ酸部分に変異を有する株 (Class D), さらにマイナーな箇所の変異株 (Class E) も見いだされている。これらの株について, PBP の親和性と MIC との関係を解析した。

方法: PBP を解析した PRSP は, Class C: 13 株, Class D 変異: 10 株, Class E 変異: 7 株の計 30 株である。各 PBP に対する β -ラクタム系薬の親和性は, 菌体から抽出した膜画分と 3 H-PCG とを反応させ, フルオログラフィーを行って検討した。

結果と考察: Class C 株は PCG に対する MIC が 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ をピークとする正規分布を示し, すべての株で PBP2B に対する 3 H-PCG の親和性は明らかに低下していた。Class D 変異株は主に MIC が 0.125~0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, PBP2B に対する親和性は明らかに低下していた。加えて, PBP1A, PBP2A の親和性の低下を伴い 0.5~1.0 の耐性度を示す株もみられた。Class E 変異株では PBP2B の親和性に明らかな低下はみられなかった。これらのことから, TR の挿入および保存アミノ酸配列部分の変異は PBP2B の薬剤結合ポケットの三次構造を変化させ, その結果として親和性が低下していると推察した。また, 重要な保存性アミノ酸部分の変異が多くなるほど, PCG に対する MIC 値は高い傾向が認められた。

007 Lipopolysaccharide の chain size の異なる *Pseudomonas aeruginosa* 臨床分離株の抗菌薬耐性パターンについて

長谷川美幸¹⁾・雑賀 威¹⁾
小林寅詰¹⁾・西田 実²⁾

¹⁾ 三菱化学ビーシーエル・化学療法研究室

²⁾ 東邦大学医療短期大学

われわれは, さきに臨床分離 *Pseudomonas aeruginosa* の

多数株の LPS の chain size を分析して, その結果から長鎖株, 短鎖および LPS 欠損株の 3 群に分類し, それらの分布は菌を分離した臨床材料により異なることを報告した。またこれらの菌株の LPS の chain size は, 菌株の GM 感受性, 血清感受性, 血清型と相関性があり, 特に LPS 欠損株では GM 耐性が多いことを報告した。

今回はこれら 3 群から各数株を試験菌株とし, 各種の抗菌薬に対する耐性パターンを求め 7 タイプに分類した。また各グループの薬剤耐性と LPS 構成, 外膜蛋白 (OMP_s) などの関係を検討した。臨床分離株の薬剤耐性は多くの要因が関与するので, 一元的には説明できないが, 長鎖株 7 株のうち 4 株は PIPC, CAZ, NFLX に耐性 (Aタイプ) であった。また LPS 欠損株 9 株のうち 7 株は GM または PL-B のみに耐性 (Dタイプ, Gタイプ) で, このグループの菌株の薬剤耐性は LPS 欠損のため 2 価カチオン性抗菌薬の膜透過性の低下によるものと説明できる。さらに短鎖 LPS 株は, 長鎖株と欠損株の中間に位置して種々の耐性パターンを示す菌株が混在する傾向が見られた。異なる耐性パターンを示す各グループの試験菌の OMP_s を検索し, 薬剤耐性ととの相関を検討したが, 菌株の porin 構成のみで分離菌の耐性を十分に説明することは不可能であった。一方, 大部分の試験菌株は中等度または高度 NFLX 耐性で, 既知の *gyrA* の変異および透過能の低下した変異をともなった菌株が含まれるものと考えられる。また試験菌株のうち, GM の高度耐性を示す菌株は LPS 欠損株または短鎖 LPS 株のみに認められた。

008 Sub-MIC 条件下で選択したセフェム剤耐性緑膿菌の酵素学的解析

黒須いくみ¹⁾・佐竹幸子²⁾

¹⁾ 日本大学医学部第 1 内科

²⁾ 群馬大学医療技術短期大学部

目的: Ceftazidime (CAZ) 感受性緑膿菌をセフェム剤の Sub-MIC で選択して得られた突然変異耐性菌の選択頻度について本学会総会で発表した。今回はそれらの耐性菌の β -ラクタマーゼ活性を測定し, 酵素学的な面からこれらの耐性菌の解析を行う。

方法: CAZ 感受性緑膿菌 17 株に対して, CAZ, cefotaxim (CTX), cefpirome (CPR), cefepime (CFPM), ceftazidime (CZOP) の Sub-MIC で連続 14 日間培養して得られた耐性菌を用いた。 β -ラクタマーゼ活性は Cephalothin を基質として紫外分光光度法で, 非誘導時と, MIC の 1/2 濃度で 2 時間誘導後に測定した。

結果: CAZ, CZOP 耐性菌は非誘導時に高い酵素活性を示し, 誘導後に著しい活性値の上昇は認められなかった。CPR 耐性菌は, 非誘導時に中等度の活性を示し, 誘導によってさらに高い活性が観察された。CFPM 耐性菌は非誘導時に中等度の酵素活性を示し, 誘導後に著しい活性の上昇はなかった。CTX 耐性菌は, 非誘導時に高い酵素活性を示す菌株と中等度の活性を示す菌株が混在していた。

考察: CAZ, CZOP は β -ラクタマーゼ高度構成型の耐性菌を選択しやすく, 他の薬剤に対して交差耐性を示し, 一方 CPR, CFPM は中等度構成型の耐性菌を選択しやすく, 誘導能の低い薬剤に対して交差耐性を示さないと考えられる。

009 Carbapenemase 産生遺伝子の検出について

久我明男¹⁾・野々山勝人¹⁾・島内千恵子¹⁾

岡本一¹⁾・出口浩一²⁾・伊予部志津子³⁾
井上松久¹⁾

¹⁾北里大医微生物

²⁾東京都総合臨床検査センター

³⁾群馬大医薬耐

慢性尿路感染患者由来の *Serratia marcescens* から carbapenem 薬耐性菌が検出される頻度は、他の菌種に比べて高い傾向にある。この carbapenem 薬耐性の一部は、penicillin 系、cephalosporin 系及び carbapenem 系薬いずれの β -lactam 薬を良好な基質とする class B 型 β -lactamase による耐性発現によるものが明らかになってきた。そこで今回はこれら carbapenem 薬耐性が class B 型 β -lactamase 産生遺伝子支配によるものか否かを、PCR 法によって特異的に確認できるかを検討した。

4 株の carbapenem 薬耐性 *S. marcescens* 由来の粗酵素はいずれも carbapenem 薬を加水分解した。次に、4 株の carbapenem 薬耐性遺伝子を制限酵素 *Bam*H I によって cloning した結果、その DNA の大きさは約 1.5 Kb であった。先に報告した pMS 354 の carbapenemase 産生遺伝子の DNA 塩基配列をもとに 2 々の primer を設定し PCR 法によって DNA の増幅を検討した結果、pMS 354 に特異的な 453 bp の DNA が増幅された。さらに pMS 354 を *Eco*R I-*Pst* I で cloning した pMS 361 も同様に増幅された。今回検出した *S. marcescens* の carbapenemase 産生菌とその clone 株から 453 bp の DNA が増幅され、いずれも pMS 354 と高い相同性が認められ、PCR 法によって carbapenem 薬耐性遺伝子が容易に同定される可能性が示された。

010 黄色ブドウ球菌のコアグラーゼ型別不能株の PCR 法による型別化

久我明男¹⁾・野々山勝人¹⁾
中島良徳²⁾・井上松久¹⁾

¹⁾北里大学医学部微生物

²⁾北海道薬科大学微生物

黄色ブドウ球菌のコアグラーゼ型別は疫学調査マーカーの 1 つとして重要であり、抗体の中和反応を用いた抗血清法により 8 種類に分類される。しかし、その手技や判定が繁雑であり、またコアグラーゼの産生量が少なく判定不能な株も認められる。そこで我々は、PCR 法を用いたコアグラーゼ型別について検討してきた。

この方法を用いて 200 株について検討したところ、全ての株で型別が可能であった。しかし、それらの中に典型的な泳動パターンとは異なる株が II, V, VII 型に分類される株に認められ、そのような株は II 型では 69 株中 16 株、V 型では 12 株中 5 株、VII 型では 42 株中 6 株であった。

また、抗血清法でコアグラーゼ型別できなかった 41 株について、前培養の段階でウサギ血漿を添加しコアグラーゼの産生を誘導する方法で 41 株中 27 株が型別可能であった。PCR 法を用いたコアグラーゼ型別法では 41 株全てで型別が可能であった。しかし、PCR 法でのみ型別可能な 14 株は全て II 型で、更にその内 12 株は典型的な泳動パターンとは異なる II b 型であった。

このことから抗血清法による型別不能な株と PCR 法による典型的な泳動パターンとは異なる株の間に何らかの関係があると考えられた。

現在、典型的な泳動パターンを示す株とそれとは異なる株について免疫学的な詳細な検討および遺伝子の解析等を行っている。

013 菌血症の迅速診断における血中エンドトキシン測定法の検討

中埜茂子・田沢節子・中村良子*

昭和大学藤が丘病院中央臨床検査部

*同 臨床病理科

目的: 当院において、エンドトキシン測定は検査の簡便化のため合成基質法から比濁時間法に切り替えた。その後の成績を血液培養結果とともにまとめたので報告する。

対象: 平成 6 年 6 月から平成 7 年 9 月までの 1 年間に血液培養とエンドトキシン測定が同時に依頼された 660 例の患者血漿。

方法: エンドトキシンテスト・ワコー (和光純薬) を用い、トキシノメーター MT-251 により血中エンドトキシン濃度を測定した。判定基準は、HS 10 pg/ml, ES 5 pg/ml 以上を陽性とした。血液培養は、平成 7 年 3 月までカルチャーボトル、BCB スライド (BBL) で行い、平成 7 年 4 月以降は BacT/Alert (オルガノテクニカ社) で行った。

成績: グラム陰性杆菌が分離された 36 例中 HS (+), ES (+): 7 例, HS (+), ES (-): 5 例, HS (-), ES (-): 24 例であった。酵母状真菌が分離された 28 例中 HS (+), ES (+): 3 例, HS (+), ES (-): 18 例, HS (-), ES (-): 7 例であった。また、エンドトキシン成績と血液培養成績とを比較すると、感度はグラム陰性杆菌 33.3%, 酵母状真菌 75.0% で、特異度はいずれも 73.0% であった。

結論: 血中エンドトキシンの測定はグラム陰性杆菌や真菌による菌血症あるいは敗血症の早期診断、それに対する治療効果ならびに予後の判定に役立つことはすでに報告されている。また、偽陽性及び偽陰性の判断は慎重に行ったうえ検査値を治療に反映することが望ましい。検査の迅速性が求められている現在、血液培養の結果による診断には時間を要するためエンドトキシンの測定はこれからも重要視されると考えられる。

016 抗菌剤の生体防御機能におよぼす影響 (第四報)

桜井 磐・石田裕一郎・吉田正樹
宇都宮正範・濱口明彦・大坪寛子
井上眞夫・松本文夫・高橋孝行*
国分勝弥*・辻原佳人*

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

*同 検査科

目的: 糖尿病患者を対象に各種抗菌剤の Sub-MIC 濃度の臨床的意義を知るために、ペニシリン、セフェム、カルバペネム、アミノグリコシド及びニューキノロン剤についてヒト多核白血球 (PMNs) の貪食、殺菌能におよぼす影響について報告した。

対象および方法: 糖尿病患者 22 例を腎機能別にクレアチニンクリアランス (Ccr) 値により I 群 Ccr 値 90 ml/min 以上、II 群 Ccr 60 ml/min 以上、90 ml/min 未満、III 群 Ccr 30 ml/min 以上、60 ml/min 未満、IV 群 Ccr 10 ml/min 以上、30 ml/min 未満、V 群 Ccr 10 ml/min 未満、VI 群 HD、CAPD の透析例に分類した。対照群は健康成人 7 例とした。方法は健康成人及び糖尿病患者の白血球機能を Automatic Luminescence Analyzer を用いて比較検討した。刺激剤として FMLP を用い、使用菌株は尿路感染症患者から分離した *E. coli* を使用した。検討薬剤は ABPC, CEZ, CMZ, IPM,

GM, OFLX 計 6 薬剤を用いた。PMNs の調整は Ficoll-Conray 重層法に準じて行った。測定は PMNs 浮遊液を用い、1/4 MIC 濃度の抗菌剤で処理した *E. coli* 菌浮遊液を加え、ピーク値を求めた。

結果および考察: I 群において IPM, GM, OFLX 処理で白血球機能は低下していた。II 群で ABPC, CEZ 処理で低下していた。透析群で ABPC, CMZ, IPM 処理で亢進していた。CEZ 処理により蛋白尿を認める群は認めない群より亢進していた。以上より抗菌剤の sub-MIC 濃度下において白血球機能の変動が起こりうる事が示唆され、抗菌剤使用にあたっては腎機能を考慮にいたった適正な配薬をすべきであると考えられた。

019 抗生物質の菌—血小板反応に及ぼす影響 第 3 報: 黄色ブドウ球菌による血小板凝集 反応に及ぼすアジスロマイシンの影響

碓井之雄・一幡良利
大友俊允・嶋田甚五郎
聖マリアンナ医大微生物

血小板は細菌と反応して血小板凝集反応を引き起こし、感染性心内膜炎や血管内凝固症候群の発症に関わることから、様々な菌種について血小板との相互作用の検討が進められている。我々は細菌—血小板反応系の基礎的検討を行いながら、同時にその系に及ぼす様々な抗生剤の影響についても検討を行ってきた。今回、組織内移行に優れた新マクロライド系抗生剤であるアジスロマイシン (AZM) を用いて、AZM の血小板への取り込みや、多血小板血漿 (PRP)、あるいは血小板殺菌性物質 (PMP) 画分と AZM の殺菌作用の協同作用について検討を行った。菌は本大学中央検査室で分離された臨床株 *S. aureus* SMU-92-1 を用いた。クエン酸加ウサギ PRP における ^{14}C -AZM の血小板への取り込みは、time-dependent および temperature-dependent であった。PRP に AZM を添加したときの殺菌作用の検討では、1/4 MIC 濃度 (0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) の AZM 存在により、2 時間後および 4 時間後の菌数は、乏血小板血漿 (PPP)、洗浄血小板 (WP)、HEPES buffer に AZM を添加したときに比べ著しい減少を示した。また、PMP 画分に AZM を添加したところ、4 時間後までは AZM が PMP の殺菌作用を阻害する傾向がみられたが、6 時間から 24 時間にかけて菌数が激減した。以上の結果から、AZM は血液中で血小板に取り込まれ、血小板と協同して細菌を殺菌する可能性が示唆された。

020 TFLX の体内動態に及ぼす金属イオン製剤の影響

柴 孝也・坂本光男・進藤奈邦子
前沢浩美・酒井 紀
東京慈恵会医科大学第 2 内科

目的: ニューキノロン薬は金属イオンを含有する製剤と併用することで体内動態に影響を受けることが報告されている。今回、トシル酸トスフロキサシン (TFLX) について日常使用されている金属イオン製剤との併用による薬物動態および TFLX が鉄製剤の吸収に及ぼす影響について検討したので報告する。

方法: 健康成人男子 12 名を 1 群 2 名の 3 群にラテン方格法で割り付けクロスオーバー法で、① TFLX 150 mg 錠 (トスフロキサシンとして 102 mg) 1 錠とクエン酸第一鉄 (Fe として 100 mg) をそれぞれ単独あるいは同時投与、②沈降炭

酸カルシウム (Ca) 1 g, 酸化マグネシウム (Mg) 1 g を同時投与で検討した。

成績: 薬動学的パラメータの成績を表に示す。各群とも TFLX のバイオアベイラビリティは低下したが、Fe 濃度は変化なかった。

表 薬動学的パラメーター

	Group	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC ₀₋₈ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	尿中排泄量 (mg)
TFLX 濃度	TFLX	0.36	2.37	29.78
	TFLX+Fe	0.25**	1.99**	20.13
Fe 濃度	Fe	1.55	21.19	
	Fe+TFLX	1.68	23.48	
TFLX 濃度	TFLX	0.42	2.78	33.58
	TFLX+Ca	0.22**	1.60***	21.25
	TFLX+Mg	0.16***	1.27***	17.19

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$

考察: TFLX は Al 含有する製剤との併用で TFLX のバイオアベイラビリティを低下することはすでに報告しているが、今回、Fe, Ca, Mg を含有する製剤との併用においても TFLX のバイオアベイラビリティを低下させることが明らかとなった。しかし、Fe の濃度は Fe 単独および Fe + TFLX において有意差は認められなかった。今回の検討からニューキノロン薬が Fe 製剤の吸収に及ぼす影響は少ないものと考えられた。

021 Levofloxacin の体内動態に及ぼす胃粘膜保護剤の影響

柴 孝也¹⁾・坂本光男¹⁾・進藤奈邦子¹⁾
前沢浩美²⁾・酒井 紀¹⁾・斉藤 篤²⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学 第二内科

²⁾ 東京慈恵会医科大学付属胃腸病院

目的: ニューキノロン薬は、胃粘膜保護剤、特に金属を含む制酸剤と併用されることも多く、その際にしばしばニューキノロン薬の吸収並びに尿中排泄などの体内動態に影響を及ぼすことが知られている。今回、我々は Levofloxacin (以下 LVFX) と日常ひろく使用されている 4 種類の胃粘膜保護剤をそれぞれ併用使用し、LVFX の体内動態 (吸収・排泄) に及ぼす影響を検討した。

対象と方法: 4 人の健康男子に LVFX 100 mg を単独投与、及び各胃粘膜保護剤との併用投与の群に分けクロスオーバー法にて、それぞれの血中濃度、尿中排泄の薬動学的検討 (Cmax, Tmax, T_{1/2}, AUC) を行った。

その際、同時に唾液中濃度を測定し、血中濃度との相関についても検討した。

結果: 金属特にアルミニウム、マグネシウムを含む胃粘膜保護剤は LVFX の血中濃度、唾液中濃度の薬動学パラメーター (Cmax, Tmax, T_{1/2}, AUC) 並びに尿中排泄に影響を及ぼした。

しかし、金属を含まない塩酸セトラキサートとの併用はこれらの影響はなかった。血中濃度と唾液中濃度は一定の相関を認められた。

結論: LVFX と金属を含む胃粘膜保護剤の併用投与は LVFX の吸収・排泄に影響を及ぼし LVFX の期待薬効を損ねる可能性が考えられ、これらの薬剤との併用については十分注意する必要があると考える。

022 Fleroxacin のウサギ口腔組織への移行に関する研究—制酸剤 (S・M[®]) の影響—

吉田 誠・佐藤田鶴子・岩重洋介
阿部 葵・北原和樹

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座

緒言: ニューキノロン系抗菌薬は制酸剤などに含まれている金属カチオンとの相互作用で、その吸収が低下することが報告されている。今回我々は調剤用胃腸薬 S・M 散[®]を用い、ウサギにおける FLRX の吸収に及ぼす影響を検討した。

方法: NZW 種ウサギ雄 (2.5~3.0 kg) を用い、空腹時に FLRX (20 mg/kg) および S・M 散[®] (26 mg/kg) を強制的に胃内に投与した。投与後 6 時間までの各ポイントごとに採血、組織採取を行い、その遠心上清を測定試料とした。濃度測定は *Escherichia coli* NIHJ JC-2 を検定菌とした薄層平板ディスク法にて行い、測定結果から薬動学的解析を行なった。

結果: 血清における T_{max} は 1.67 h, C_{max} は 2.96 $\mu\text{g/ml}$, AUC は 12.93 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり、組織における T_{max} は 1.67~2.67 h, C_{max} は 1.18~4.70 $\mu\text{g/g}$, AUC は 5.55~21.92 $\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ で、FLRX 単独投与時と同様、腺組織、口腔軟組織、骨組織の順に良好な移行を示した。また、単独投与時と比較し、 T_{max} の延長傾向、 C_{max} ではほぼ 10% の低下、AUC の低下傾向が認められた。

考察: 一般的にニューキノロン系抗菌薬と制酸剤の併用により T_{max} は延長し、 C_{max} は低下するといわれている。これは胃腸管からの吸収に影響をおよぼすためであり、薬物分子への制酸剤の吸着、キレーションによる溶解性又は不溶性複合体の形成などが考えられている。S・M 散[®]にはメタケイ酸アルミン酸マグネシウムが約 30% 含有されており、FLRX とのキレート結合に関与しうることが考えられ、本実験において若干の影響を及ぼしたものと考えられた。

023 肝機能障害患者における VCM の体内動態の検討

原田晴久¹⁾・宮川眞一¹⁾・林 賢¹⁾
中田岳成¹⁾・三田篤義¹⁾・川崎誠治¹⁾
勝山善彦²⁾・全田 浩²⁾

¹⁾ 信州大学医学部第一外科

²⁾ 同 附属病院薬剤部

目的: 塩酸バンコマイシン (VCM) が必要な患者は重篤な基礎疾患や合併症を有する重症感染症であり、肝機能障害を伴うことが多い。VCM の排泄は主に腎からであるが、肝機能障害の程度がどの程度 VCM の排泄に影響を与えるか不明であり、今回肝機能障害患者における VCM 点滴静注時の体内動態を検討したので報告する。

方法: 1993 年 4 月から 1995 年 3 月までに当科受診の肝硬変、閉塞性黄疸など 8 名の患者を対象とし、VCM 1 回 0.5 g を 60 分間点滴静注し、血中濃度は点滴開始前、終了時、開始後 2, 3, 5, 7, 12, 24, 48 時間後に、血清蛋白結合率は開始後 2 時間後に、尿中濃度は 12 時間毎に蓄尿して測定した。また胆汁採取可能な患者では胆汁中濃度を測定した。測定は蛍光偏光免疫測定法 (FPMA 法) あるいは HPLC 法により当院薬剤部において実施した。

結果: 対象患者 (男性 5 名, 女性 3 名) の年齢は平均 67.7 歳 (62~73 歳) で、VCM 投与前の総ビリルビン値、GOT、GPT の平均はそれぞれ 1.63 mg/dl, 46.2 U/l, 42.7 U/l で軽度の肝機能障害例であった。血中濃度は点滴終了時に最高濃度を示し、腎機能正常者では $t_{1/2}$ が約 6 時間と健常な高齢者と同様の体内動態であった。腎機能の低下により $t_{1/2}$ の延長、AUC の増大が認められ、肝機能は排泄にほとんど影響せず、

腎機能が排泄を左右すると考えられた。

結論: 軽度の肝機能障害患者における体内動態を検討した。VCM の体内動態は肝機能障害の程度より腎機能障害の程度や年齢の影響を受けることを確認した。今後さらに中~高度肝機能障害患者における VCM の体内動態の検討が必要と考える。

024 新経口用セフェム系抗生物質 S-1090 のウサギ口腔組織移行に関する研究

星野公子・山口昌彦・大村真基
宮坂孝弘・佐藤田鶴子

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座

目的: S-1090 は、塩野義製薬研究所で新たに合成された非エステル型の経口セフェム系抗生物質である。今回我々は、本剤をウサギに投与し、その血清および口腔組織移行を測定し、検討をおこなった。

方法: New Zealand white 種ウサギ雄性 (体重 2.5~3.0 kg) を用い、S-1090 5 mg/kg (溶解液 0.5% カルボキシメチルセルロース) をアトム多用途チューブ (7 Fr) を用いて強制的に胃内に投与した。血液試料は投与後 720 分までの計 9 ポイントで耳静脈より採取した。また、組織は投与後 720 分までの計 7 ポイントで屠殺し、舌、歯肉、顎下リンパ節、耳下腺、顎下腺、下顎骨、および上顎骨を採取した。濃度測定は、*Providencia stuartii* IFO 12930 を検定菌としたペーパーディスク法による bioassay にておこない、その結果から薬動学的に検討した。

結果: 血清では、 C_{max} 12.16 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ 3.29 hr, AUC 65.28 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。各組織では、 C_{max} 1.55~3.27 $\mu\text{g/g}$, $T_{1/2}$ 4.54~9.86 h, AUC 12.50~32.00 $\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ であった。また、 C_{max} の対血清比は 12.75~26.89, AUC の対血清比は 19.15~49.02 であった。

結論: 本剤は各組織に対して、極めて高い移行を示した。

025 新生児における抗菌剤の遊離ビリルビン濃度に与える影響 (第 2 報: ABPC+CTX 併用療法)

佐藤吉壮¹⁾・磯畑栄一²⁾・岩田 敏³⁾
秋田博伸⁴⁾・砂川慶介⁵⁾

¹⁾ 富士重工業健保組合総合太田病院小児科

²⁾ 都立清瀬小児病院

³⁾ 国立霞ヶ浦病院小児科

⁴⁾ 聖マリアンナ医科大学小児科

⁵⁾ 国立東京第二病院小児科

我々は、新生児において CTX 及び ABPC が遊離ビリルビン濃度 (UB) に与える影響について前回報告した。今回、CTX と ABPC 併用療法が、この UB 濃度に与える影響について検討を行なったので報告する。

ABPC・CTX 併用群における投与中及び投与後の UB/TB では、成熟児、低出生体重児ともに 1% 以下の危険率で有意に両剤投与中の UB/TB は高値を示した。各薬剤投与中の UB/TB 値を比較すると 3 群間では、成熟児においては ABPC 群が一番高値を示し、続いて併用群、CTX 群の順となり、低出生体重児においては ABPC 群が一番高値を示し、続いて CTX 群、併用群がほぼ同じ値を示した。ABPC・CTX 併用群では、成熟児においてはすべての日齢において対照群との間に有意差は認められなかった。低出生体重児においては有意差を持って高値を示す日齢も見られるが、CTX 群同様

に ABPC 群と比較して低値を示す傾向を認めていた。アルブミン値と UB/TB の間には、コントロール群、ABPC、CTX 群及び併用群すべてにおいて有意な相関関係は認められなかった。この理由は薬剤の蛋白結合率、アルブミン濃度では解明できず、薬剤特に ABPC のアルブミンに対する binding site の検討、さらに新生児のアルブミン自体の特性についても検討する必要があると考えられる。

026 新生児における抗菌薬のビリルビン濃度に与える影響 (第 3 報: 抗菌薬の蛋白結合率に関する検討)

磯畑栄一¹⁾・佐藤吉壮²⁾・岩田 敏³⁾
秋田博伸⁴⁾・砂川慶介⁵⁾

- ¹⁾ 東京都立清瀬小児病院未熟児新生児科
- ²⁾ 富士重工業健康組合総合太田病院小児科
- ³⁾ 国立霞ヶ浦病院小児科
- ⁴⁾ 聖マリアンナ医科大学小児科
- ⁵⁾ 国立東京第二病院小児科

目的: 我共は一昨年の本学会総会で各種抗菌薬の蛋白結合率を新生児期と乳児期で比較検討し、flomoxef と cefotaxime (CTX) では乳児期より新生児期の方が蛋白結合率が低い事を発表した。今回は症例数を増やしさらに CTX, ampicillin (ABPC) の併用時での蛋白結合率も検討した。

対象: 平成 3 年 1 月から平成 7 年 7 月までに富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科及び NICU に入院した乳幼児及び新生児で、細菌感染症およびその疑いで CTX, ABPC の単独投与もしくは CTX と ABPC の併用療法を受けた新生児 83 例、乳幼児 38 例である。

成績: CTX の蛋白結合率は乳幼児で 62.4%~90.5% に分布し、平均 72.1% で成人領域の報告とはほぼ同様の成績であった。新生児では 8.3%~71.3% に分布し、平均 26.7% で乳幼児の成績と比較して危険率 1% で有意に低値だった。ABPC の蛋白結合率は乳幼児では 10.9%~53.8% に分布し、平均 27.9% で成人領域での報告とはほぼ同様の成績だった。新生児では 8.3%~71.3% に分布し、平均 26.7% で乳幼児の成績と比較して平均ではやや低下したが、統計学的には有意差を認めなかった。ABPC+CTX の併用療法を行った新生児で CTX の蛋白結合率は 4.3%~45.4% に分布し、平均 31.1% だった。CTX 単独投与と比較すると蛋白結合率はやや増加する傾向を認めたが、統計学的には有意差を認めなかった。ABPC+CTX の併用療法を行なった新生児で、ABPC の蛋白結合率は 19.9%~47.9% に分布し、平均 33.7% だった。ABPC 単独投与群と比較して、蛋白結合率は増加する傾向を認め、5% の危険率で統計学的に有意差を認めた。NICU に入院した新生児の体重別の血清アルブミン濃度は出生体重が小さくなるほど低値となり、出生体重 2,500 g 以上の群で 3.90 ± 0.38 g/dl, 1,500~2,500 g の群で 3.66 ± 0.36 g/dl, 1,500 g 未満の群で 3.22 ± 0.49 g/dl で、3 群間で危険率 1% で統計学的に有意差を認めた。小児科に入院した症例の年齢別の血清アルブミン値は 1 ヶ月~3 才, 3~6 才, 6~12 才, 12 才以上の 4 群間では有意差を認めなかったが、各群とも新生児とは有意差を認めた。血清アルブミン値と蛋白結合率との相関は、今回検討した症例数が少ないため、今後さらに症例数を増やして検討する必要があるが、今回の成績では蛋白結合率とアルブミンレベルとの間に有意な相関は認めなかった。

考察: 今回の成績で CTX の蛋白結合率は乳幼児より新生児の方が低値だが、ABPC の蛋白結合率は乳幼児と新生児で有

意差を認めなかった。また ABPC+CTX 併用投与の場合、CTX の蛋白結合率は単独投与と比べて有意な変化は認められず、ABPC の蛋白結合率は単独投与時より有意に増加した。新生児特に低出生体重児で、ABPC 投与により遊離ビリルビン濃度が総ビリルビン濃度に比較して有意に増加する傾向が認められる (共同演者が第 2 報で発表) が、その理由のひとつとして薬剤がビリルビンを displace することが考えられる。本来併用投与では各薬剤が蛋白と結合するのに競合し、それぞれを displace して蛋白結合率が低下すると考えられるが、ABPC の蛋白結合率の成績は全く反対となった。その理由は現時点では不明であるが、今後薬剤特に ABPC のアルブミンに対する binding site の検討や新生児のアルブミン自体の特性についての検討をさらに進めて行く必要があり、薬剤投与と蛋白結合率測定の時間的関係、併用投与での両薬剤の投与間隔なども検討していく予定である。

027 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗菌薬の抗菌力

池本秀雄

RTI 分離菌調査研究会共同研究世話人
順天堂大学医学部

1981 年以来全国の 23 施設が共同で下気道感染症の起炎菌と思しい細菌を分離し、その抗菌薬感受性、患者背景と分離菌の関連等を調査してきた。

1983~94 年の 12 年間の症例は 5,907 例、60 歳以上が約 60%。抗菌薬投与前分離菌は肺炎と慢性気管支炎では肺炎球菌、インフルエンザ菌が最多。気管支拡張症ではインフルエンザ菌、緑膿菌の順。抗菌薬投与後分離菌は緑膿菌の比率が増大。

1994 年度は MRSA は殆どが院内分離 (特に compromised host)、インフルエンザ菌は外来分離が多く、緑膿菌は院内分離がやや多かった。

PCG 耐性肺炎球菌は R (MIC ≥ 2 μg/ml) と I (MIC 0.125~1 μg/ml) が共に漸増し、94 年には R が初めて 10% を越えた。また EM 耐性肺炎球菌の分離率も漸増し、94 年は R (MIC ≥ 4 μg/ml) が 49%、I (MIC 1~2 μg/ml) が 4% で、R と I の合計は約 53%。

MRSA の黄色ブドウ菌に占める比率は 92 年迄は漸増したが、その後はやや減少傾向にあり、94 年は約 51%。MIC₉₀ は VCM, ABK が共に 1 μg/ml と良好。MINO は 16 μg/ml, OFLX は 128 μg/ml。

1994 年度の緑膿菌の薬剤感受性を MIC₅₀, MIC₉₀ でみると、IPM に次いで CAZ, CFS, CZOP, AMK, CRMN, OFLX 等に比較的感性であったが、PIPC には低感受性。

インフルエンザ菌の ABPC 感受性は 89 年と 94 年との比較では略同等。94 年は R (MIC ≥ 4 μg/ml) が 15%、I (MIC 2 μg/ml) が 4% で、R と I の合計は約 20%。

今後も経年的に調査してデータを集積し、かつ分析する予定である。

029 臨床分離 *Enterococcus faecium* に対する FOM と IPM および FOM と ABPC の併用効果

山本秀子¹⁾・一山 智¹⁾・太田美智男²⁾

¹⁾ 名古屋大学医学部附属病院検査部

²⁾ 同 細菌学教室

目的: *Enterococcus faecium* は多くの薬剤に耐性で、その

感染症は難治性である。有効治療薬の単独、あるいは併用療法を知る目的で臨床分離株を用い各種抗菌薬の MIC 値、および併用効果について調べた。また *E. faecium* が分離された患者の臨床像についても検討した。

方法: MIC 値は微量液体希釈法で測定した。併用効果は寒天平板希釈法で発育阻止濃度を検討し、チェッカーボード法で FIC index を求めた。

結果: 1993 年 7 月から 1994 年 6 月の間に名大病院検査部で分離した *E. faecium* 42 株について調べた。検出材料は便 22, 血液 6, 尿 4, 膿 3, カテーテル 2, 他 5 であった。患者の年齢は各層に分布しており偏りは見られなかった。基礎疾患は悪性腫瘍が過半数を占めた。手術例は固形癌、心疾患の各 6 例、先天性疾患、消化器疾患の各 2 例を含む 20 例で、術後感染が過半数を占めた。患者の予後は原病死を含む死亡が 18 例 (42.8%) であった。抗菌薬の感受性は、ほとんどの株が β -ラクタム系、アミノ配糖体と FOM に耐性を示した。一方 TEIC と VCM に耐性を示す株はなかった。 β -ラクタマーゼ産生性は全株陰性であった。FOM と IPM および FOM と ABPC の併用効果を最小平均 FIC index で見ると 0.5 以下の相乗効果の認められる株が FOM と IPM で 30 (71%), FOM と ABPC で 31 株 (74%) で認められた。

030 *Yersinia pestis* の抗菌薬感受性

辻 明良¹⁾・村井貞子¹⁾・五島瑳智子¹⁾
塚野尋子²⁾・渡辺治雄²⁾

¹⁾ 東邦大学医療短期大学

²⁾ 国立予防衛生研究所細菌部

目的: 1994 年 8 月インドにおけるペストの流行の報道は全世界にパニックを引き起こした。日本では 1926 年に横浜でペスト患者が発見されたのを最後に現在までペストの発生はない。これまで多くの抗菌薬が開発されてきているが、新しい抗菌薬に対するペスト菌の感受性についての報告は少ない。今回、23 薬剤についてその抗菌力を検討した。

方法: 国立予防衛生研究所に保存されている 22 株を用いた。抗菌薬は、 β -ラクタム系 11 剤、アミノグリコシド系 3 剤、マクロライド系 2 剤、テトラサイクリン系 2 剤、ニューキノロン系 3 剤、その他 2 剤である。感受性の測定は微量液体希釈法による MIC を求めた。

成績: 最も感受性を示したのが、ニューキノロン系の ofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin で、その MIC₉₀ は $\leq 0.125 \mu\text{g/ml}$ を示した。 β -ラクタム系の中では、cefdinir, cefotaxime が最も強く、MIC₉₀ は $0.25 \mu\text{g/ml}$ を示し、次いで imipenem, panipenem, latamoxef, ampicillin, amoxicillin で、MIC₉₀ は $0.5 \mu\text{g/ml}$ であった。Tetracycline, doxycycline の MIC₉₀ は $1\sim 2 \mu\text{g/ml}$ で、erythromycin, clarithromycin では最も感受性が低く、その MIC₉₀ は $128 \mu\text{g/ml}$ であった。

031 ペニシリン耐性肺炎球菌に対する β -ラクタム系薬剤の殺菌効果と形態変化の観察

村木智子・五十嵐厚美・旭 泰子
生方公子・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

目的: PRSP に対する種々の β -ラクタム系薬の MIC は PCG のそれとほぼ相関するが、中には MIC₉₀ が $0.5\sim 1.0 \mu\text{g/ml}$ の薬剤もある。感受性の優れたこれらの β -ラクタム系薬は、PRSP による感染症の治療に用いられると考えられることから、その経時的殺菌効果ならびに形態変化を観察し

た。

方法: 対象とした肺炎球菌は PRSP が 3 株、PSSP が 1 株である。殺菌効果はミューラーヒントン (MH) プロスに綿羊脱繊維血液を加えて測定した。被験薬は、ABPC, CTX, PAMP, CDTR, FRPM の 5 薬剤で、菌数は薬剤添加後 2 時間毎に測定した。形態変化は走査型電子顕微鏡にて観察した。

結果: PRSP に対する ABPC の作用は、MIC $\sim 2 \times$ MIC ($2.0\sim 8.0 \mu\text{g/ml}$) でも、PSSP と比べ静菌的であった。MIC が最も優れていた PAMP では、MIC ($0.063\sim 0.125 \mu\text{g/ml}$) 以上の濃度で殺菌的であったが、菌株によってはばらつきが認められた。一方、経口薬の CDTR と FRPM では、MIC ($0.25\sim 0.5 \mu\text{g/ml}$) 以上で殺菌的であったが、菌株によってやはりやや異なった殺菌曲線が示された。ペニシリンやセフェム系薬剤を作用させた際の形態変化は、MIC 付近から高い濃度域で菌の伸長化と溶菌が観察されたが、カルバペネム系薬剤やベネム系薬剤では球状からの溶菌が認められた。薬剤の相違による殺菌作用と形態変化は、薬剤と親和性の高い PBP の相違を反映していると考えられた。

032 Clindamycin の肺炎球菌および緑膿菌の菌体外酵素産生に及ぼす影響

賀来満夫¹⁾・石田一雄²⁾・吉田良滋³⁾
平瀧洋一³⁾・嶋田甚五郎¹⁾

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学微生物学教室

²⁾ 同 難病治療研究センター内科

³⁾ 長崎大学医学部臨床検査医学

目的: Clindamycin の肺炎球菌および緑膿菌の菌体外酵素産生に及ぼす影響について検討した。

材料および方法: 供試菌株は臨床分離肺炎球菌 4 株 (N 6100, N 6145, N 6312, N 6435), 緑膿菌 1 株 (B 16) を用いた。肺炎球菌では、病原因子と考えられている pneumolysin および neuraminidase の産生性を、また緑膿菌では、total protease の産生性を抗菌薬無添加時を対照として、Clindamycin の各 sub-MIC 濃度 (1/64, 1/32, 1/16, 1/8 MIC) 添加時における産生性と比較検討した。

結果: 緑膿菌 B 16 株では、対照と比較して、Clindamycin の sub-MIC いずれの濃度においても total protease 産生抑制効果は認められなかった。肺炎球菌においては、neuraminidase 産生抑制効果は 4 株すべてで認められなかったものの、pneumolysin の検討では 4 菌株とも産生抑制効果が認められ、特に、N 6100, N 6435 株では Clindamycin 1/8 MIC 濃度添加で、それぞれ対照の 2% および 1% に pneumolysin 産生が抑制されていた。

033 新規経口セフェム薬 S-1090 の *in vitro* 殺菌作用

宗景 正¹⁾・西村欣也¹⁾
吉田 勇¹⁾・佐々木繁²⁾

¹⁾ 塩野義製薬(株)創業第一研究所

²⁾ 同 医薬開発部

目的: S-1090 はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと良好な経口吸収性を有するセフェム薬である。今回我々は呼吸器感染症の原因菌となる可能性の高い菌を中心に 5 菌種に対する S-1090 の *in vitro* 殺菌作用を auto-simulation 装置を使用し検討した。その際、本薬の蛋白結合率 (ヒト血清: 96.6%) の殺菌作用への影響を調べるためにヒト血清アルブミン (HSA) 共存下での検討も併せて

行った。

方法: *E. coli*, と *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* の標準株または S-1090 の最頻 MIC 値, あるいはそれに近い値を示す臨床分離株を使用した。殺菌作用時の培地にはそれぞれの菌の増殖培地と増殖培地に 4.5% HSA を添加したものをを使用した。殺菌作用は対数増殖期の菌 ($10^6 \sim 10^8$ CFU/ml) に S-1090 を 100 mg 2 回/日, あるいは 200 mg 2 回/日投与時のヒト血中濃度にシミュレートさせながら作用し検討した。

結果: S-1090 は HSA 非共存下において *E. coli* には短時間で強い殺菌作用を示し, また *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* に対してもそれぞれ強い殺菌作用を示した。また, 4.5% HSA 共存下では S-1090 の殺菌作用はわずかに減弱されたが, いずれの菌に対しても強い殺菌作用, または増殖抑制作用を示した。

結論: 以上の結果は S-1090 の強い殺菌力と良好な体内動態すなわち高い血中濃度と長い半減期に因るものであり, この薬剤の臨床における有効性が示唆された。

034 3 チャンネル型薬剤濃度シミュレーションシステムの開発

宮良孝子・田端麻紀子
吉田 隆・児玉佳男
明治製薬㈱薬品総合研究所

目的: 薬剤濃度シミュレーションシステムは, 生体内に投与された薬物濃度変化を *in vitro* において再現し, そこでの生菌数変化を測定することにより, より臨床に近い条件における抗菌効果を評価するための装置である。今回, 多チャンネルの導入により効率化を図るとともに, 操作性を改善した新たな装置を開発した。

結果: 開発した装置は希釈型であるが, 主な特徴はつぎのような点にある。

1) 独立の測定条件下で, 3 系統の測定を同時に実行可能にした (3 チャンネル型)。

2) 1 コンパートメントおよび 2 コンパートメントモデルで与えられる単剤および 2 剤併用における任意の投与形態に適応できた。

3) 実験データから薬動力学パラメータが得難いような場合に適合させるため, スプライン関数を用いた曲線補間により濃度曲線の直接入力可能とした。

4) プログラムは Visual Basic (v. 3.1) で開発し, 操作環境を Windows に対応させてパラメータ入力を容易にし, 計算曲線の確認をグラフィックスで行うなど操作性を向上させることができた。

培養槽中の薬剤濃度推移を測定したところ, 計算値に対する実測値の平均誤差が 3.3% と良好な結果を得た。

035 同一感受性細菌別の抗菌薬作用効果の比較—尿中抗菌薬濃度自動シミュレーターを用いた *in vitro* での検討—

高橋 聡¹⁾・佐野正人¹⁾・広瀬崇興¹⁾
塚本泰司¹⁾・西村昌宏²⁾

¹⁾ 札幌医科大学医学部泌尿器科

²⁾ 坂泌尿器科病院

目的: 尿路感染症治療では尿路移行性の抗菌薬を用いるために尿中濃度は高濃度となり, empiric therapy の時に, 結果として低感受性株に対しても除菌される場合がある。また,

実際には膀胱内尿中抗菌薬濃度は経時的に変化するために, より生体内に近い環境下で細菌に抗菌薬を作用させ菌数の変動をみるべきと考えられる。そこで我々が報告している札幌医大式抗菌薬濃度自動シミュレーターを用いて低感受性株の菌数曲線を菌種別に検討した。

材料と方法: 使用した抗菌薬は Levofloxacin (LVFX) で, その MIC が 16, 32 $\mu\text{g/ml}$ の当科臨床尿分離 MRSA, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* を実験に用いた。方法は, 札幌医大式中等度複雑性膀胱炎モデルを用いて LVFX を 1 日 300 mg 分 3, 3 日間投与にシミュレーションさせた抗菌薬濃度を初期菌数 10^6 CFU/ml の各種細菌に作用させた。

結果と考察: MIC 16 $\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa* では 16 時間ほどで完全除菌されたが, 同じ MIC の *E. faecalis*, MRSA では完全除菌までにそれぞれ 40, 50 時間を要した。MIC 32 $\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa* では 30 時間後より増菌し 72 時間目には 10^4 CFU/ml 程度であった。実験後の MIC は 64 $\mu\text{g/ml}$ で血清型は A 型のままであった。*E. faecalis* と MRSA では菌数が少ないまま経過し 72 時間後にも除菌はされなかった。したがって, 低感受性株に対する尿路抗菌薬化学療法においては菌種によって除菌曲線が異なっていることが考えられた。

036 感染性心内膜炎の予防としての抗菌薬投与の適正化に関する検討—唾液中の耐性菌の動向—

内藤博之¹⁾・椎木一雄¹⁾
野原 通¹⁾・坂本春生²⁾

¹⁾ いわき市立総合磐城共立病院口腔外科

²⁾ 東海大学医学部口腔外科

目的: 感染性心内膜炎 (IE) は, 発現頻度はまれではあるが, 化学療法の進歩した現在でも致死的な疾患である。以前から抜歯によって生じる一過性の菌血症が IE の誘因になることが指摘され, 抜歯の前には IE を予防するために抗菌薬の投与が勧められている。これらの研究は主に米国, 英国が中心となって抗菌薬使用のガイドラインが定められている。レジメはアモキシシリン 3 g を手術 1 時間前に経口投与するのが基本で, とくに耐性菌の発現を極力抑えるために, 投与は処置の直前からとし, 長期間の投与を避けることが強調されている。私たちは IE の予防としての抗菌薬投与の適正化に関する検討として, 抗菌薬投与時の唾液中の耐性菌の動向を検討した。

対象および方法: 5 名の健康成人にアモキシシリンおよびバカンピシリンをそれぞれ 1 g 単回投与, ならびに 1 回 500 mg を朝夕 2 回, 5 日間連続投与し, 薬剤の血中動態および唾液中のペニシリン耐性口腔レンサ球菌の動向をクロスオーバーで測定した。

結果: 単回投与群, 連続投与群の服用前後の検出菌量には変動がなかったが, 単回投与群ではアモキシシリン投与例で MIC 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上のアモキシシリン耐性口腔レンサ球菌が 2 例に認められた。連続投与群ではアモキシシリン投与例に 2 例, バカンピシリン投与例に 2 例, 耐性菌が認められた。この現象からは, 投与抗菌薬により耐性菌の選択, あるいは誘導が起こった可能性が示唆された。

037 Cefluprenam の腸内細菌叢に及ぼす影響 (4 菌種定着マウスにおける検討)

岩田 敏¹⁾・金 慶彰²⁾・磯畑栄一²⁾
横田隆夫²⁾・楠本 裕²⁾・佐藤吉壮²⁾

秋田博伸¹⁾・老川忠雄²⁾・砂川慶介³⁾
小林寅祐⁴⁾

- ¹⁾ 国立霞ヶ浦病院小児科
²⁾ 慶応義塾大学小児科
³⁾ 国立東京第二病院小児科
⁴⁾ 三菱化学ビーシーエル

新しい注射用セフェム系抗生物質である cefluprenam (CFLP, E 1077) について 4 菌種定着マウスの腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。

対象および方法: 4~6 週齢の雄の ICR 系無菌マウスを用いて *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium breve* を経口投与し腸管内に定着させた 4 菌種定着マウスを作成し, CFLP100 mg/kg を 1 日 1 回, 連続 5 日間筋肉内投与し, 連日糞便中の生菌数を測定した。また本剤最終投与後 4 時間目にマウスを屠殺して, 消化管各部の内容物中の生菌数を測定した。糞便および消化管内容物中の β -ラクタマーゼ活性, CFLP 濃度及び分離菌株の薬剤感受性も同時に測定した。

成績および考察: CFLP 投与中の糞便及び大腸内容物中の菌数は, *E. coli* がわずかに減少する傾向はみられたが, 他の菌種については大きな変動は認められなかった。また 5 日間投与後の消化管各部の菌数は, コントロールに比較し, 4 菌種ともに小腸で少ない傾向が認められたが, 大腸では差がなかった。糞便及び大腸内容物中の β -ラクタマーゼ活性はいずれの検体も陽性で, CFLP 濃度は検出限界以下であった。4 菌種に対する CFLP の MIC は, *E. coli* ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$, *E. faecalis* 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *B. fragilis* 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *B. breve* 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で, CFLP の投与により耐性化する傾向は認められなかった。

以上の成績から CFLP の 4 菌種定着マウスの腸内細菌叢に及ぼす影響は極めて少ないものと考えられる。

043 HSV-I 遺伝子を標的としたアンチセンスオリゴヌクレオチドアナログの抗ウイルス活性—第 2 報—

岩谷若夫^{1), 2)}・東海林洋子¹⁾・田村信也^{1), 2)}
乗松美貴¹⁾・荒木尚美¹⁾・嶋田甚五郎¹⁾
水島 裕¹⁾

- ¹⁾ 聖マリ医大難病治療研究センター
²⁾ 科研製薬(株)

目的: 我々は, 前合同学会において単純ヘルペスウイルス I 型 (HSV-I) の早期発現遺伝子に対するアンチセンスホスホロチオエート型オリゴ DNA (AS PS-oligoDNA) が抗ヘルペス剤アシクロビル (ACV) よりも優れた *in vitro* 感染防御効果を有することを報告した。今回, 感染治療の観点からウイルス感染細胞モデル系での本 AS PS-oligoDNA の抗ウイルス効果を試験した。

方法: DNA 全自動合成装置にて AS PS-oligoDNA を合成し, HPLC で分離精製したものを供試した。被検ウイルスとして HSV-I 深山株を, 宿主細胞として Vero 細胞および SIRC (ウサギ角膜上皮細胞) を用いた。ウイルス感染細胞はウイルスを接種して 90 分間インキュベーション後の細胞とした。

この培養液中に種々の濃度の AS PS-oligoDNA を作用させ, 経時的にウイルスの CPE (細胞変性作用) の進行程度と薬剤投与 72 時間後におけるウイルス量 (PFU) を測定した。

結果および考察: 薬剤非投与群では培養 72 時間で全細胞に

ウイルスの CPE が観察された。一方, 薬剤投与群においては薬剤濃度に依存して CPE は抑制され, またウイルス増殖量も薬剤非投与群と比較して減少した。以上, AS PS-oligoDNA が感染細胞モデル系で示した CPE 抑制効果およびウイルス増殖抑制効果から, ウイルス感染症に対する治療効果が期待され, 新規抗ヘルペス剤としての可能性が示唆された。

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

三嶋廣繁¹⁾・和泉孝治¹⁾・川添香子¹⁾
八谷 滋²⁾・佐藤 勝²⁾・宗像敬一²⁾
玉舎輝彦¹⁾

- ¹⁾ 岐阜大学医学部産科婦人科
²⁾ エーザイ東京研究所

目的: *E. faecalis* は複数菌感染症において重要な役割を果たしている。我々は, *E. faecalis* の臨床分離株に対する抗菌力および *E. faecalis* による複数菌感染に対する cefluprenam (CFLP) の効果を検討した。

方法: 1992 年 1 月から 1994 年 6 月の間に分離された *E. faecalis* 30 菌株に対する MIC 値を化療標準法により測定した。また, ラット子宮溜膿症モデルを用いて, *E. faecalis* と *B. fragilis*, *E. faecalis* と *P. bivia* による複数菌感染を惹起させた後, CFLP 80 mg/kg, 1 日 2 回または CFLP 40 mg/kg, 1 日 4 回, 5 日間, 経静脈投与した。治療効果の判定には, 子宮病理組織像, 子宮腔内の生菌数を用いた。さらに, CFLP 20 mg/kg 静脈投与時のラット性器組織移行についても検討した。

結果: CFLP は MIC₅₀: 1.56 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀: 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と既存のセフェム剤のなかでは *E. faecalis* に対して最も良好な抗菌力を示した。また, いずれの複数菌感染においても, CFLP 80 mg/kg, 1 日 2 回投与群より CFLP 40 mg/kg, 1 日 4 回投与群の方が有意に良好な治療効果は得られた。ラット性器組織移行においては, CFLP は良好な組織移行性を示した。

結論: CFLP はセフェム剤であるが *E. faecalis* による感染症に対して有効な薬剤となりうることを示唆された。また, *E. faecalis* による複数菌感染に対して CFLP を投与する場合には, 投与回数増加を考慮する必要があると考えられた。

048 ペニシリン耐性肺炎球菌性肺炎モデルにおける各種抗菌薬の治療効果—ペニシリン G とゲンタマイシンの併用効果を中心に—

舘田一博・松本哲哉・古谷信彦
石井良和・大野 章・金子康子
宮崎修一・山口恵三

東邦大学医学部微生物学教室

目的: 近年, ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の分類頻度が増加し, 臨床において本菌感染症の治療が問題となっている。我々は, CBA/J マウスを用いることにより PRSP マウス肺炎モデルが成立することを見いだし, 本モデルを用いてイミペネム, バンコマイシン及びペニシリン G 大量投与の有効性について報告した (第 43 回本学会総会)。今回, PRSP 感染症の治療法の確立を目的に, ペニシリンとアミノグリコシド系抗菌薬の併用効果を検討し若干の知見が得られたので

報告する。

方法: マウスは CBA/J マウス (雄, 5 週令; 日本チャールズリバー) を用いた。PRSP として TUH 741 株 (ペニシリン G: MIC 1 $\mu\text{g/ml}$) を用い, 本菌を生理食塩液に浮遊した後, 10⁸CFU/mouse を経鼻的にマウスに接種した。抗菌薬の投与は, PRSP 感染 48 時間後から行った。また, 試験管内短時間殺菌に及ぼすアミノグリコシド系抗菌薬併用の影響についても検討した。

結果及び考察: ペニシリン G に 1/10MIC のゲンタマイシンを添加することにより著明な *in vitro* 殺菌効果の増強が認められた。またマウス肺炎モデルにおいても, ゲンタマイシンを併用投与することによりペニシリン G 単独に比べ有意な肺内菌数の減少が見られた。ペニシリンとアミノグリコシド系抗菌薬の併用については, 口腔内 *Streptococcus* 属による感染性心内膜炎における有効性が確立している。今回の実験から, PRSP 感染症の治療法の 1 つとしても本療法の有効性が示唆された。

049 ミノサイクリンの *Mycoplasma pneumoniae* に対する *in vitro*, *in vivo* における効果

石田一雄・賀来満夫・嶋田甚五郎
市川陽一・水島 裕

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

目的: *Mycoplasma pneumoniae* は, 異型肺炎の主な起炎菌であり, その治療には, 従来よりエリスロマイシンやミノサイクリンが有効とされている。特にミノサイクリンは, 最小発育阻止濃度はマクロライド薬に及ばないものの, 臨床的にはマイコプラズマ肺炎に非常に有効であり, 肺炎の縮小効果がマクロライド薬より優れているとの報告もある。

今回我々は, ゴールデンハムスターに, 経気管支的に *M. pneumoniae* を感染させ右下葉に限局する肺炎モデルを作成し, 従来よりの評価基準である肺内菌量に加え, 肉眼的に肺炎の改善度を評価した結果, ミノサイクリンにおいて興味ある知見を得たので報告する。

方法: 各種抗菌薬 (ミノサイクリン, エリスロマイシン, オフロキサシン) の最小発育阻止濃度は, 微量液体希釈法を用い測定した。

In vivo における効果を検討するため, 6 週令のゴールデンハムスターに, 経気管支的に *M. pneumoniae* を感染させ右下肺に限局する肺炎モデルを作成した後, 経口的にミノサイクリン, 対照としてエリスロマイシン, オフロキサシンを感染 5 日目より 3 日間, 15 mg/kg 1 日 2 回投与した後, 肺内菌量を測定し, 同時に肉眼的な肺炎の広がりを観察し治療効果を判定した。

結果及び総括: 臨床分類株および標準株, 計 43 株に対するミノサイクリンの 90% 最小発育阻止濃度は, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。これに対し, 比較に用いたエリスロマイシンは 0.016, オフロキサシンは 1 であった。感染治療実験においてミノサイクリン治療群は, 菌量減少効果に比較し肺炎の縮小効果が他の 2 剤に比較して著明であり, 殺マイコプラズマ効果以外に何らかの肺炎形成過程阻害作用を有している可能性が示唆された。

050 *Helicobacter pylori* のバイオタイプの比較と薬剤感受性

笹津備規¹⁾・藤井友紀子¹⁾・山田美和子²⁾
松本有右¹⁾³⁾・内田 寛³⁾・河合 隆⁴⁾

西里吉則⁴⁾・濱島 肇¹⁾・新井武利¹⁾

¹⁾ 昭和薬科大学微生物学研究室

²⁾ 東京薬科大学第一生化学

³⁾ 八王子薬剤センター薬局

⁴⁾ 東京医科大学八王子医療センター消化器内科

目的: *Helicobacter pylori* は胃・十二指腸疾患の患者はもちろんのこと, 健康人にも広く分布している。本菌は本症の二次的な増悪因子である可能性も考えられ, 菌株により病原性に差があることも考えられる。今回, 我々は患者より胃粘膜を採取し, *H. pylori* の分離培養, バイオタイプの検討, および薬剤感受性の測定等の基礎的な検討を行ったので報告する。

方法: 検体は Skirrow 培地に接種し, 微好気性培養装置にて培養した。分離菌株は API CAMPY を用い *H. pylori* であることを確認した。また, 各菌株のバイオタイプについても API ZYM を用い, Kung, あるいは Owen の方法により検討した。薬剤感受性の測定は Mueller Hinton Agar に馬脱鐵血を 5% 加えて培養し, 48 時間後に最小発育阻止濃度を測定した。

結果並びに考察: 平成 6 年 9 月から平成 7 年 5 月までの 171 症例から分離された検体の培養を行った。検出された *H. pylori* のバイオタイプは Kung の分類による II 型が 54% であった。Owen の分類では適合する菌株が少なく, I 型および II 型の変型と思われる型が 86.5% と高い頻度で検出された。*H. pylori* に対し, ペニシリン, マクロライド, およびニューキノロン系の薬剤に対する感受性が全体に高かった。しかし, これらの薬剤に対する耐性株も検出された。

051 *Helicobacter pylori* より分離された薬剤耐性プラスミドについて

藤井友紀子¹⁾・山田美和子²⁾・松本有右¹⁾³⁾

内田 寛³⁾・河合 隆⁴⁾・西里吉則⁴⁾

濱島 肇¹⁾・笹津備規¹⁾・新井武利¹⁾

¹⁾ 昭和薬科大学微生物学研究室

²⁾ 東京薬科大学第一生化学

³⁾ 八王子薬剤センター薬局

⁴⁾ 東京医科大学八王子医療センター消化器内科

目的: *Helicobacter pylori* のプラスミドについては 2Kb 位の小さなものから, 150Kb 位の大きなものまで各種存在していると報告されている。プラスミドを所有している菌株についても 30%~50% と論文によって異なっている。また, その機能については, すべてクリプティックであると報告されている。今回, 我々は *H. pylori* のプラスミドの検索を行い, 薬剤耐性との関連について検討したので報告する。

実験方法: 菌の培養はブルセラブロスに 5% 牛胎児血清を加え, 微好気条件下 (5% O₂, 10% CO₂, 85% N₂) で振盪培養した。プラスミドの抽出は通常のアルカリ法により行った。形質転換実験は, 受容菌株として大腸菌 JM109 を用い, エレクトロポレーション法により行った。

結果並びに考察: *H. pylori* のプラスミドの検索結果, 数 Kb から数十 Kb までのいろいろな大きさのプラスミドが検出された。薬剤耐性株としては, ペニシリン系薬剤, セフェム系薬剤, マクロライド, ニューキノロンに耐性を示す菌株が存在した。この内, セフェム系薬剤に耐性を示す菌株から分離されたプラスミドを大腸菌に形質転換した結果, 耐性を発現し β -ラクタマーゼが検出された。*H. pylori* のプラスミドの機能に関する最初の報告である。

061 マクロライド長期連投の奏功しない高度進展 DPB に対するステロイド低量追加・長期連投の試み

鈴木周雄・小田切繁樹

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

目的: 高度に進展した DPB に対し、かつてステロイド投与は確立された治療法であり、予後改善についてそれなりの評価がされてきた。最近、マクロライド (以下 ML) 長期連投療法がほぼ確率化に至って以来、DPB 患者の管理は飛躍的に向上はしたが、本症の高度進展例に於いては依然として ML 長期連投療法が無効～効果不十分な症例も決して少なくはない。DPB の終末期の病像形成に免疫複合体等の免疫学的機序が大きな役割を担っていることにも鑑み、かかる症例に対しては、本療法に加え、ステロイドの少量投与が病態改善に寄与する可能性を期待して、これを試用した。

方法: ML 長期連投にても喀痰の性状・量に十分な改善の見られぬ本症 3 症例 (緑膿菌持続感染例) に対して、PSL 5 mg・1 名、methyl-PSL 4 mg・2 名の投与を行い、喀痰の性状・量及び検出緑膿菌をステロイド投与前と比較した。

結果: 全例で明確な喀痰の改善 (性状・量) を認め、緑膿菌は明確な減少～消失を認めた。

結論: ML 長期連投の奏功しない高度進展 DPB に対しては、この連投下にステロイドの低量追加連投が有用と思われる。

062 バイオフィーム形成菌に対する消毒薬の殺菌効果

辻 明良・山崎智子・五島瑳智子

東邦大学医療短期大学

目的: 院内感染対策としての消毒薬の使用は、感染原因微生物の伝播の遮断に重要な一方法である。そのため手指の消毒、使用器具の消毒、環境の消毒などに使用されている。しかし、消毒薬の適切な選択と使用については十分考慮されていないことが多く、消毒薬の殺菌効果の基礎評価についても、その多くの検討は浮遊した菌についての検討で、バイオフィームを形成した菌についての検討は少ない。今回、バイオフィーム形成菌に対する消毒薬の殺菌効果について検討した。

方法: 消毒薬はグルコン酸クロルヘキシジン (CHD)、塩化ベンゼトニウム (BZT)、グルタルアルデヒド (GA) を用いた。使用菌は緑膿菌と黄色ブドウ球菌で、Mueller-Hinton broth に約 10^8 cfu/ml 接種した後、ポリ塩化ビニル製カテーテルチューブ (径 5 mm) を約 10 mm に切った小片を加え、35℃ 7 日間培養した。バイオフィーム形成チューブを消毒薬 (常用使用濃度) 内に入れ、15 分、30 分、60 分、180 分間作用させた。殺菌効果の測定は各作用時間後のチューブを SCDLP 培地に入れ、菌の発育の有無を検討した。

結果: バイオフィーム形成緑膿菌に対する殺菌効果は、GA では 15 分以内～30 分間の作用で殺菌されたが、CHD、BZT では作用が弱く、ともに 60 分～180 分以上の作用時間が必要であった。また、黄色ブドウ球菌に対する作用は、各消毒薬とも 15 分以内～30 分間の作用で殺菌効果が認められた。

065 呼吸器感染症および菌血症における病原菌と抗生物質使用量との相関についての解析

池田 徹・野口行雄

埼玉県立がんセンター呼吸器科

目的および方法: 昭和 58 年度から平成 6 年度までの抗生物質使用量と呼吸器感染症および菌血症における病原菌との相関について解析した。

結果および成績: 昭和 58 年度以降の外来症例呼吸器感染症病原菌の年次推移の特徴は、インフルエンザ菌の漸減と緑膿菌の漸増であった。同期間の経口抗生物質使用量の年次推移の特徴は、ペニシリン漸減、ニューキノロン漸増で、ペニシリンの減をニューキノロンが補完した。この補完が病原菌増減の原因の一つと考えられた。

開院 (昭和 50 年) 以来の血液培養分離菌の年次推移はグラム陰性桿菌の分布の経時的な減少とグラム陽性球菌の分布の経時的増加で、最近では再びグラム陰性桿菌の分布の増加傾向を認めている。rhG-CFS が平成 3 年度から臨床に供されたが、菌血症の症例数減少をもたらさなかった。昭和 58 年度以降の注射用抗生物質使用量の年次推移の特徴は、第三世代セフェム剤使用量の割合が昭和 62 年度をピークとして漸増し、その後漸減して、その減を主としてペニシリンと従として第一世代セフェムが補完した。グラム陰性桿菌の分布の推移と平行していると考えられた。他系セフェム、アミノ配糖体は略不同であった。

なお、MRSA 分離症例数の推移は注射用第三世代セフェム剤使用量の推移とは無関係であった。MRSA 分離症例数減少の要因の一つは手指消毒器導入であった。

結論: 病原菌の分布と抗生物質との関連が示唆された。MRSA は関連がなかった。

066 呼吸器感染症の治療期間の検討

和田光一・伊藤和彦・土屋俊晶

国療西新潟中央病院内科

呼吸器感染症の治療期間は、個々の症例の基礎疾患、重症度によりかなり異なる。しかし、疾患による平均的な治療期間を算出することも重要である。

今回、私達は、1993、1994 年度の症例を中心に無作為抽出法により、85 例の呼吸器感染症の注射用抗菌薬の治療期間を検討した。対象例は、肺炎 21 例、感染を伴った閉塞性肺疾患 32 例、肺結核・陳旧性肺結核 18 例、間質性肺炎 7 例、肺癌 3 例、肺膿瘍・胸膜炎 4 例であった。使用抗菌薬は、IPM/CS42 例、SBT/CPZ 12 例、CAZ 10 例、FMOX 8 例、CZX 5 例、その他セフェム薬 8 例であった。

基礎疾患の重症度と感染症の重症度では、基礎疾患が重症の方が治療期間は長かった。肺炎、慢性気道感染症、感染を伴った肺気腫、肺結核、間質性肺炎の治療日数は、それぞれ 12.7 ± 3.8 、 11.4 ± 5.3 、 12.2 ± 8.6 、 16.4 ± 6.3 、 22.6 ± 6.2 日で、全体の平均治療日数は 14.7 ± 6.8 日であった。間質性肺炎、肺膿瘍、膿胸の症例は大多数が 15 日以上であった。全体では、35 例 (41.2%) が 15 日以上の治療日数を必要とした。

基礎疾患が中等症以下の肺炎などでは、14 日以内の治療も可能であるが、基礎疾患が重症な症例、膿瘍、胸膜炎では、15 日以上の抗菌薬治療も必要である。

072 慢性前立腺炎に対する AM 1155 の臨床成績

鈴木恵三¹⁾・比嘉 功¹⁾・石川清仁¹⁾
名出頼男²⁾・星長清隆²⁾・堀場優樹²⁾

¹⁾ 平塚市民病院泌尿器科

〃 藤田保健衛生大泌尿器科

目的: 慢性前立腺炎(細菌性9例, 非細菌性2例) 11例に対して, 近年開発されたニューキノロン系抗菌剤 AM 1155 を治療に用いて, 有効性, 有用性について評価した。

対象と方法: 26~69歳までの男性で, 外来で慢性前立腺炎と診断した症例に, AM 1155 を1日400mg(朝夕, 分2)を2週間投与した。臨床効果のパラメーターとしては, 前立腺圧出液(EPS)中の細菌の定量培養をもっとも重視した。この他にEPS中の白血球, 前立腺触診所見, 自覚症状などを観察した。効果判定は, NTI薬効評価基準と主治医の判定の両方によった。

成績: 細菌性10例(1例再発例を含む)からシードスワブ法による定量培養で, $\geq 10^4$ /ml 検出された細菌は, グラム陽性球菌(GPC)5菌種, グラム陰性桿菌(GNR)3菌種計19株であった。除菌効果はGPC, GNRいずれも全てが除菌された(19/19, 100%)。また特長的なこととして全例において2週間の治療で菌交代を認めなかった。分離された主な菌種のMIC($\mu\text{g/ml}$)は, *E. coli* (n=4)が0.025, *E. faecalis* (n=5)に0.39~0.78であった。対照としたofloxacinと比べて1~2管使った抗菌活性を示した。2~4週後の治療後の追跡では, 3例に同一菌種, 3例に他菌種の検出が認められ, 一部の症例で再発が疑われた。再発を認めなかった例は3例であった。安全性では, 臨床検査値の変動は1例もなかった。自覚症状で1例消化器症状がみられた。

まとめ: 本剤は抗菌活性では既存の同系剤のうちもっとも強いもので, NTI判定, 主治医判定いずれにも100%の有効率を示した。しかし, 治療終了後の追跡では6/9に, 菌が検出され, 有効性が認められても, 実際の治療には, 更に長期間投与を必要性があるものと思われた。安全性について他の類縁剤と比べて特筆すべきことはなかった。

073 Fleroxacin の膀胱組織内濃度と尿路感染症における治療効果に関する検討

後藤博一・小野寺昭一・清田 浩
岸本幸一・川原 元・五十嵐宏
遠藤勝久・細部高英・斑目 旬
大石幸彦
東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的: 尿路感染症における抗菌薬の治療効果予測のための組織内濃度測定を試みとして, fleroxacin の膀胱組織内移行について検討した。

方法: 対象は, 腎機能正常で膀胱腫瘍または前立腺肥大症を有し, 経尿道的手術の適応となった患者10例(男子8例, 女子2例)で, 平均年齢59.7歳であった。対象薬剤は, 経口ニューキノロン剤のfleroxacin (FLRX)で, 薬剤の投与は手術開始予定時間の2時間前に200mgを単回経口投与した。膀胱組織の採取は, 手術開始時と終了時に腫瘍以外の膀胱正常組織から切除し, FLRXの濃度を測定した。同時に術前・術後の血清および膀胱尿も採取し, FLRXの濃度を測定した。薬剤の濃度測定は, HPLC法にて行った。また, 複雑性尿路感染症患者から分離された起炎菌に対するFLRXのMICを治療標準法に準じて測定し, 細菌学的効果よりbreak pointを求めた。

結果: 起炎菌に対するFLRXのMICを測定しその細菌学的効果を検討した結果, break pointは3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ のレンジ内にあると思われた。膀胱組織内濃度は0.7~3.1 $\mu\text{g/g}$ (平均1.84 $\mu\text{g/g}$)であり, break pointレンジに近似した値

であった。また血清中濃度も0.7~4.08 $\mu\text{g/ml}$ (平均2.15 $\mu\text{g/ml}$)で, 膀胱組織内濃度とはほぼ同様であった。一方, 尿中濃度は5.6~139 $\mu\text{g/ml}$ (平均46.6 $\mu\text{g/ml}$)で, break pointレンジよりも高い値を示すものがほとんどであった。

結論: FLRXの膀胱組織内濃度は, 血清中濃度とはほぼ同様に推移し, break pointに近似した値であることから, 抗菌薬の治療効果予測のためには膀胱組織内濃度を知ることが重要と思われた。

074 尿路感染症由来大腸菌の薬剤感受性—中核病院と一般医療機関との比較—

高橋孝行・国分勝弥¹⁾・辻原佳人¹⁾
桜井 馨²⁾・石田裕一郎²⁾・吉田正樹²⁾
宇都宮正範²⁾・濱口明彦²⁾・大坪寛子²⁾
井上眞夫²⁾・松本文夫²⁾・近藤 泉²⁾
岡部紀正⁴⁾

¹⁾ 神奈川県衛生看護専門学校附属病院検査科

²⁾ 同 内科, ³⁾ 同 泌尿器科, ⁴⁾ 同 外科

目的: 地域医療における中核病院と一般医療機関での尿路感染症由来大腸菌の薬剤感受性の相違点を知る目的で諸検討を行ったので報告した。

材料および方法: 当院および一般医療機関において1994年7月から1995年6月までの1年間に分離された菌株のうち原因菌と判定された大腸菌それぞれ128株, 84株を対象とした。

ApiコードシステムおよびVITEX urineカードによって同定し, 薬剤感受性はABPC, PIPC, CEZ, CMZ, CAZ, GM, IPM, FOM, TELX, OFLX計10薬剤についてMICを測定した。なお感受性測定は化学療法学会標準法に準じた。

成績: 当院および一般医療機関での大腸菌のABPC, CEZ, GM, OFLXに対する耐性株($\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$)の検出頻度は当院分離株ではABPC 24.2%, CEZ 8.6%, GM 1.6%, OFLX 2.3%であったが, 一般医療機関ではABPC 27.4%, CEZ 6.0%, GM 1.2%であり, OFLX, TFLX耐性株は検出されなかった。

考察・結論: 尿路感染症由来大腸菌のABPC, CEZ, GM耐性株の検出頻度は中核病院と一般医療機関との間にはほとんど差が認められなかった。OFLX, TFLX耐性株については当院でのみ検出され, いずれも2.3%であった。この事実は, 抗菌剤療法無効症例から分離された多剤耐性菌株が含まれていることが, その一因と考えられた。また当然のことながら抗菌剤使用状況の相違なども考えられた。今後も耐性率の動向に注意を払う必要が示唆された。

077 病巣由来ペニシリン耐性肺炎球菌に対する経口セフェム剤の抗菌力および感受性について

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

¹⁾ 日本大学医学部第三外科学教室

²⁾ 日大健診センター細菌研究室

³⁾ 秋枝病院外科³⁾

⁴⁾ 高島平中央総合病院外科

⁵⁾ いずみ台病院外科

最近, ペニシリンG耐性*S. pneumoniae*の増加傾向の報告が相次ぎ問題となっている。そこで, ヒト病巣由来ペニシリンG耐性*S. pneumoniae*に対する経口セフェム系薬剤の

抗菌力および感受性について検討した。

材料及び方法: ヒト病巣由来ペニシリン G 耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) 27 株について検討した。薬剤感受性測定は、化学療法学会標準法による寒天平板希釈法により測定した。接種菌量はすべて 10^6 CFU/ml により施行した。使用薬剤は、Cefaclor (CCL), Cefuroxime acetyl (CXM-AX), Cefotiam hexetil (CTM-HE), Cefteteram pivoxil (CFTM-PI), Cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) 及び Cefdinir (CFDN) の 6 剤である。

結果: CFTM-PI が最も優れた感受性成績を示し MIC_{50} 0.2 μ g/ml, MIC_{90} 0.78 μ g/ml であり、ついで CPDX-PR の MIC_{50} 0.39 μ g/ml, MIC_{90} 1.56 μ g/ml であった。次いで CXM-AX, CFDN, CTM-HE, CCL の順であった。何れの薬剤も PRSP 感染症に対しては感受性試験の成績により使用可能であるが、今回検討した薬剤に関しては、CFTM-PI が優れた成績を示した。

079 口腔レンサ球菌に対する耐性誘導の検討

金子明寛¹⁾・森鼻健史¹⁾・山崎純子¹⁾
佐々木次郎¹⁾・村岡宏江²⁾・内野卯津樹²⁾
小林寅吉²⁾

¹⁾ 東海大学医学部口腔外科

²⁾ 三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

目的: 近年、肺炎球菌、口腔レンサ球菌などに対する β -ラクタム剤の耐性化が問題となっている。口腔レンサ球菌では、*Streptococcus sanguis* および *Streptococcus oralis* に耐性化の傾向が認められる。

口腔レンサ球菌を用いて、抗菌剤含有平板培地による耐性誘導の検討を行ったので報告する。

材料: 臨床分離、*S. sanguis*, *S. oralis* および *S. anginosus* 各 3 株を用い、試験薬剤として ampicillin, imipenem, cefteteram および ofloxacin を用いた。

方法: 各薬剤を 1/2~2 MIC 含有した培地に菌株を塗抹し、2 日間培養後、同じ薬剤濃度の培地へ、継代培養を行った。3 回継代した後、発育した菌を 2 倍高い濃度へ継代培養した。最終試験濃度は 256 MIC まで行った。

結果: 菌性感染症の第 1 選択剤である ampicillin および cefteteram では *S. sanguis*, *S. oralis* とともに耐性誘導をおこす株が認められた。cefteteram は ampicillin に比べ、耐性誘導をおこし易い結果であったが、ofloxacin の耐性誘導は、 β -ラクタム薬に比べ、より顕著であった。

080 産婦人科領域周産期における Cefozopran の基礎的、臨床的検討

Cefozopran 周産期感染症研究会

松田静治¹⁾・安藤三郎¹⁾・王 欣輝¹⁾
川又千珠子¹⁾・藤本征一郎²⁾・山田秀人²⁾
大中吉人²⁾・岩城雅範²⁾・花谷 馨²⁾
佐藤 力²⁾・山口正幸²⁾・千村哲朗³⁾
平山寿雄³⁾・桑原慶紀⁴⁾・三橋直樹⁴⁾
斉藤十一⁴⁾・金子隆弘⁴⁾・武田佳彦⁵⁾
中林正雄⁶⁾・野嶽幸正⁶⁾・八神喜昭⁷⁾
花田征治⁷⁾・中谷剛彬⁷⁾・玉舎輝彦⁷⁾
三嶋廣繁⁸⁾・伊藤俊哉⁸⁾・村田修吾⁸⁾
荒堀憲二⁸⁾・山田新尚⁸⁾・和泉孝治⁸⁾
熊田俊夫⁸⁾・近藤英明⁸⁾・伊藤邦彦⁸⁾

岡田弘二⁹⁾・保田仁介⁹⁾・荻田幸雄¹⁰⁾
今中基晴¹⁰⁾

¹⁾ 江東病院産婦人科

²⁾ 北海道大学産婦人科

³⁾ 山形大学産科婦人科

⁴⁾ 順天堂大学産婦人科

⁵⁾ 東京女子医科大学産婦人科

⁶⁾ 昭和大学藤が丘病院産婦人科

⁷⁾ 名古屋市立大学産婦人科

⁸⁾ 岐阜大学産科婦人科

⁹⁾ 京都府立医科大学産婦人科

¹⁰⁾ 大阪市立大学産科婦人科

目的: Cefozopran (CZOP) の産婦人科領域感染症に対する有用性は認められている。今回我々は、周産期感染症に対する CZOP の基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。

方法: 周産期における各種感染症に対し、本剤 1 回 0.5 g 又は 1.0 g (力価) を 1 日 2 回静注又は点滴静注し、有効性と安全性を検討した。

また、治療と平行して妊産婦における体内動態の検討を行った。

結果: CZOP 1.0 g 静注及び点滴静注時の妊産婦における母体血清中濃度の推移は健康成人のものと大差なく、胎盤への移行は投与後 4.5 時間以内に約 6.0~27.2 μ g/mg を示し、羊水及び臍帯血中濃度は投与後 2.5 時間以内にそれぞれ約 0.3~3.3, 9.0~21.7 μ g/ml に達した。

臨床的には、産褥子宮内感染、絨毛羊膜炎等 78 例 (有効性解析対象 54 例, 安全性解析対象 69 例) に使用し、83.3% (45/54) の有効率を得た。副作用は頭痛・悪心が 1 例 1.4% (1/69), 臨床検査値異常は GOT・GPT・LDH 異常が 1 例 1.4% (1/69) 認められた。

結論: CZOP は産婦人科領域周産期においても有用と考えられた。

081 消化器外科領域における分離菌の変遷について

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

日本大学医学部第 3 外科学教室

1977 年より 1994 年までの 18 年間の日本大学医学部板橋病院第三外科における入院症例の分離菌について、検討した。

膿汁検体から 18 年間で 2540 検体より好気性菌が 5114 株、嫌気性菌が 1680 株検出された。1977 年度では最多検出菌は *E. coli* で 46.5%, 次に *P. aeruginosa* が 27.2% であった。以下 *E. faecalis*, *anaeGNR*, *S. coag.* (+), *S. coag.* (-) と続いた。*E. coli* は 78 年に至ると 22.4% まで検出率が落ち込み、その後徐々に低下し、94 年度は 18.7% であった。*P. aeruginosa* は年により 10% から 30% の検出率であったが、91 年では 6.5% まで低下し、92 年より急上昇し 94 年には 40.0% の最多検出菌となっている。MRSA は 88 年より発生し、90 年には 33.5% まで上昇以後、25.0% 前後の検出率でほとんど変化は無い。MRSA の *S. coag.* (+) に占める割合は、急激な増加を示し、94 年には 80.9% と高値を呈している。*anaeGNR* は、81 年に 49.0% まで急激な上昇を認めたが、以後 20% から 40% の間を変動している。

略痰では、*S. coag.* (+) が 78 年から 84 年の間 10% 以

下で推移していたが 85 年より 50 % 以上の検出率となり、MRSA の占める割合は、80 % 前後を保っている。胆汁、糞便でも同様の傾向が認められた。いずれの検体でも MRSA は単独感染は少なく複数感染であり、*P. aeruginosa* をはじめとする糖非発酵菌がその相手菌である事が多かった。

088 ヒト口腔より分離した偏性嫌気性グラム陰性桿菌の薬剤感受性

佐野寿哉¹⁾・木下 智¹⁾・尾上孝利²⁾
大宮真紀³⁾・杉原圭子³⁾・松本和浩¹⁾
栗林信仁¹⁾・村田雄一¹⁾・石川英雄¹⁾
佐川寛典³⁾・白数力也¹⁾

¹⁾ 大阪歯科大学口腔外科学第 1 講座

²⁾ 同 細菌学講座

³⁾ 同 臨床歯科学研究所

目的: 菌性感染症は内因感染症であり、口腔常在菌叢の抗菌薬感受性を解明することは、本症発症時の empiric therapy の目安になると考えられる。本研究では本症で重要視される嫌気性グラム陰性桿菌 (AGNR) を口腔常在菌叢構成菌から分離し、歯科領域で頻繁に用いられる抗菌薬 (ABPC, CCL, CFTM, OFLX) に対する感受性と β -lactamase (β -lac) 産生性を調べた。

方法: 成人 50 名より口腔常在菌叢の 1 つである唾液を採取し、AGNR を分離し実験に供試した。同定は RapID ANAI を用い、 β -lac 産生性はニトロセフィン法で、また、供試菌に対する MIC は微量液体希釈法で測定した。

結果: AGNR は 41 名より 77 株が分離され、同定の結果 *Prevotella* 属 69 %, *Fusobacterium* 属 8 %, 未同定 21 % で、*Prevotella* 属では *P. melaninogenica* が 34 %, *P. intermedia* が 18 % 検出された。 β -lac 産生菌は 33 株みられた。供試菌株に対する ABPC, CCL, CFTM, OFLX の MIC は広範囲に分布し、MIC₅₀ はそれぞれ $\leq 0.13, 4, 1, 2 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ はそれぞれ 128, $> 128, 128, 32 \mu\text{g/ml}$ であった。耐性限界値はそれぞれ 16, 32, 16, 16 $\mu\text{g/ml}$ で、 β -lactam 薬では耐性菌の分布と β -lac 産生菌の分布がほぼ一致していた。しかし、CCL では耐性菌が他 3 薬よりも多くみられた。 β -lac 産生菌に対する OFLX の MIC は 0.5~8 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

考察: 以上の事実から、菌性感染症の empiric therapy に、ABPC, CFTM は使用でき、また、OFLX は β -lac 産生菌にも有効であるとみなされる。しかし、各抗菌薬とも常在菌叢中に耐性菌が検出されたため耐性菌の出現に注意しなければならないと考えられる。

092 院内感染症原因分離菌株に対する抗菌剤の検討

久保鈴子¹⁾・新井俊彦²⁾

¹⁾ 国立東京第二病院薬剤科

²⁾ 明治薬科大学微生物学教室

目的: 医薬品の適正使用が謳われている今日、抗菌剤の選択に際して独自の最新情報を提供するために当院での分離菌 9 菌種に対する MIC を測定した。さらに緑膿菌および黄色ブドウ球菌は型別を行い、院内における原因菌の流行状況を解析した。

方法: 被検菌株は昨年 11 月当院で外来および入院患者から分離された上位 9 菌種 (緑膿菌, 大腸菌, クレブジエラ, エ

ンテロバクター, セラチア, シトロバクター, プロテウス, 黄色ブドウ球菌, 腸球菌) である。黄色ブドウ球菌は MSSA と MRSA に分けて調べた。緑膿菌は血清型別し、ブドウ球菌はコアグラゼ型別した。MIC は本学会の標準法に従って平板希釈法による。菌株は本学会の Break point 計算法に従って感受性菌と耐性菌に分け、感受性率を求めた。

結果: 緑膿菌の血清型は気道感染菌とその他の菌で違わず E, G, B, A, F, I および M であった。MSSA も多様な型が分離されたが、MRSA はほとんど II 型であった。推薦可能な抗菌剤は緑膿菌には IPM と TOB が、大腸菌には LMOX と OFLX が、クレブジエラには CEZ, CMZ, OFLX が、エンテロバクターには IPM, OFLX が、セラチアには IPM が、シトロバクターには IPM と AMK が、プロテウスには ABPC, CEZ, OFLX が、MRSA には VCM と ABK が、MSSA には ABPC, CEZ, CAM, OFLX が、腸球菌には ABPC, IPM が第一次選択剤となる事が判った。

結論: MRSA は II 型が流行していた。推薦可能な第一次選択剤を決めた。

093 臨床分離緑膿菌の疫学的、細菌学的検討

仙波哲雄¹⁾・室井ひとみ²⁾・富沢真澄³⁾

¹⁾ 財団法人竹田総合病院耳鼻咽喉科

²⁾ 同 看護部

³⁾ いわき市立総合磐城共立病院中央検査部

目的: 院内感染対策の指標とするため (財) 竹田総合病院の臨床材料より分離された緑膿菌について血清型別、薬剤感受性、色素産生性の検討を行い、疫学的検討を加えた。

方法: 平成 7 年 5 月より 9 月までの 5 か月間に検出された緑膿菌 102 株 (86 症別) を対象とした。血清型別はマイアッセイ緑膿菌 (明治製薬) にて検討した。薬剤感受性は化学療法学会標準法に準じ寒天平板希釈法にて行った。

結果: 血清型としては E > B > G > NT > C の順であった。NICV は全て C 型であり院内感染が示唆された。長期入院患者の多い病棟に E 型の多い傾向があった。色素産生性についてはフルオレッセン 38.2 %, ピオルビン 31.4 %, ピオシアニン 40.2 % であり病棟ごとに差が認められた。MIC₅₀ は LVFX, NFLX で 0.78, CAZ, CFS, IPM/CS, TOB で 1.56, CPZ, CZOP, AZT で 3.13, AMK 6.25, PIPC 12.5 ($\mu\text{g/ml}$), MIC₉₀ は CAZ, CFS, CZOP, IPM/CS, AZT で 12.5, CPZ, AMK で 50, その他は 100 もしくは 100 以上であった。TOB + PIPC 高度耐性株は E 型に多く脳外科, 神経内科病棟で多く検出され、TOB + PIPC + NFLX 耐性株は尿由来の検体に多く認められた。E 型は耐性化傾向が強く、G 型は TOB に対して感受性が低かった。C 型は比較的感受性を保っていた。

考察: 色素産生性、薬剤感受性では病棟、検体ごとに差がみられスクリーニング上有用であると考えられる。血清型別については時期により検出傾向にちがいが生じるため、継続的に検討をすすめる必要があると思われる。

096 過去 5 年間の臨床分離 MRSA の薬剤感受性

中栄正隆^{1) 2)}・菅原芳秋²⁾

¹⁾ 日本歯科大学新潟歯学部口腔微生物

²⁾ 同 中検

目的: 院内感染の指標として MRSA の分離率、薬剤感受性、マアグラゼ型別、MRSA フェージ型別などを行い、病棟間

で比較を試みた。

方法: 1990年~1994年の5年間に臨床より分離されたMRSA 143株(125検体)を対象とした。薬剤感受性は一濃度ディスク法と寒天平板希釈法でMICを求めた。

結果: 1) MRSAとの同時検出菌: MRSAのみ検出が55件(44%), *P. aeruginosa* 30件(24%), *Enterococcus* sp. 16件(12.8%), *C. albicans* 7件(5.6%), その他17件(13.6%)であった。2) 薬剤感受性: MIC₉₀はVCM 1.66 µg/ml, MINO 25 µg/ml, ABPC, IPM 50 µg/ml, TC, OFLX 100 µg/ml, DMPPC, PIPC, CEZ, CMZ, CZX, CPZ, EM, RKM, CLDM > 100 µg/mlであった。3) 他科と比較して耐性菌の多い薬剤は、医科ではIPM, GMで、歯科ではABPC, CP, OFLXであった。また歯科ではTC耐性, MINO耐性が多く(70%), 医科ではTC耐性, MINO耐性とほぼ同率に分離された。4) エアグラゼ型, β-ラクタマーゼ産生性: コアグラゼII型が82株(65.6%), IV型が37株(29.6%)とII型が多く分離された。'90~'92分離株ではII型, IV型がほぼ同数分離されているが、'93~'94分離株ではII型が85%と多く、経年的にIV型が減少し、II型が増加していた。β-ラクタマーゼ産生株は54株(43.2%)であった。5) コアグラゼIV型は全てIPM感受性菌であったが、II型は80%が耐性菌であった。6) MRSAファージ型別, 薬剤耐性型別, コアグラゼ型別からMRSA 125株は55型に分類できた。これらより特定のMRSA株による院内感染の実態が把握できた。

結論: VCMの感受性は良好で耐性菌は認められなかった。MRSAファージ型, 薬剤耐性型, コアグラゼ型からMRSA 125株が55型に分類され、同一菌株による院内感染と思われる状況が認められた。

099 千葉大学病院における血液由来酵母様真菌について

渡辺正治¹⁾・久保勢津子¹⁾・菅野治重²⁾

¹⁾ 千葉大学医学部附属病院検査部

²⁾ 同 臨床検査医学講座

目的: 深在性真菌症の動向を検討するため最近5年間の当院における血液分離酵母様真菌について、分離菌種、患者背景、各種抗真菌剤に対する感受性を調べた。

方法: 酵母様真菌の分離状況は、1990年から94年の5年間に血液より分離された酵母様真菌についてアピオキサノグラム(ピオメリュー)により同定を行った。抗真菌剤に対する感受性試験は、確立された標準法がないため、今回はNCCLS提案法と日本医真菌学会標準化案を参考に、MIC-2000による微量液体希釈法により行った。薬剤は、AMPH, FLCZ, 5-FC, MCZを用いた。測定用培地は、RPMI 1640(日水)を用い、接種菌量約 1×10^4 cfu/ml, 35°C 48時間後、AMPHは完全阻止の濃度を他薬剤は80%阻止の濃度をMICとした。比較検討用として、AMPHではM-3培地を、5-FCではB-YNB培地を使用した。

結果・考察: 酵母様真菌の血液培養陽性症例数は、5年間で54症例(55株)であったが、血液分離例の増加はみられなかった。分離菌種は、*Candida albicans*が最も多く18株次いで*C. glabrata*, *C. parapsilosis*各9株, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*各6株でこの5菌種で全体の約87%を占めた。また、*C. glabrata*は94年に5株分離され、その増加が目目された。患者背景では、悪性新生物の割合が約71%を占めた。侵入門戸は、カテーテルが最も多く約71%を占めた。予後としては、2週間以内に死亡した例は54例中3例に見

られたが、真菌血症によるものかはっきりしなかった。5-FC, MCZ, FLCZに対して、菌種によりMICが比較的高い株がみられ、菌種が多様化のため感受性試験の日常化が必要と思われた。AMPHでは、MICの高い株は見られなかったが、測定用培地のM-3とRPMI-1640でMICが大きく異なり、まだ検討が必要と思われた。

100 深在性カンジダ症における血清D-アラビニール測定の意義

阿部貴之¹⁾・徳永正俊²⁾・恩田 一²⁾

原島康壽²⁾・河村信夫²⁾

¹⁾ 国立療養所箱根病院泌尿器科

²⁾ 東海大学泌尿器科

D-arabinitol (D-ara)はカンジダ属の代謝産物で、深在性カンジダ症で上昇すると言われている。近年、広域かつ強力な抗菌剤、免疫抑制剤、また悪性腫瘍に対する強力な化学療法による免疫能低下のため真菌などの感染症、なかでもカンジダ症が増加傾向にある。このような患者においては、いかに早期に診断し適切な薬剤を必要最小限に投与するかが重要である。今回、深在性カンジダ症における血清D-arabinitol測定の診断的意義、有用性について、従来の方法であるカンジテックと比較検討した。方法は、体重約200gのウイスター系雄ラットに、経静脈性に腎臓感染性カンジダ株を接種しカンジダ腎症を作成、1: 経日的に屠殺して血清D-araとカンジテックを測定。2: カンジダ感染ラットに抗真菌剤を連日腹腔内投与して、同様に経日的に両者を測定。1, 2とも無菌的に腎実質、腎盂および膀胱尿を培養し、感染の有無を確認した。血清D-araの異常値は、無処置ラットのコントロール群との比較から2.0 µg/ml以上とした。結果は血清D-araはカンジダ感染2日目より上昇し、カンジテックよりも診断感度が高かった。また抗真菌剤投与したカンジダ感染ラットの血清D-araの値は低く、カンジダの体内での増殖が抑えられたためと考えられた。以上より、血清D-araは深在性カンジダ症の早期診断および、治療のモニタリングとして有用であることが示唆された。

103 未治療結核患者の薬剤感受性検査の推移について

中澤 靖・岡田和久

国立療養所東宇都宮病院内科

目的: 我々は昨年、89年から4年間の未治療患者より分離された結核菌の薬剤耐性頻度についての検討をしたところ、当院では他の報告に比して高い耐性率を呈していた。その理由の一つに検査法の技術的問題を指摘し、検査には発育旺盛菌を用いること、判定の時期を2週間に限定することとした。検査法の変更後、再度未治療結核患者の薬剤感受性成績について検討した。

方法: 94年1月~12月の1年間に新規入院した未治療結核患者52名を対象とし、結核菌の薬剤感受性を調べた。検査は間接法を用い、小川培地によるマイクロタイター法(極東製薬工業社)を使用した。耐性判定薬剤濃度はINHは0.1 µg/mlとし、RFP, SM, EBについては結核の医療基準に準拠した。

成績: 52例のうち、4例いずれかに完全耐性がありが4例(7.7%)INH耐性菌例は2例(3.8%), RFP耐性例は0, SM耐性は例3例(5.8%), EB耐性例は0であった。これ

は昨年報告の、NH32.9%, RFP7.4%, SM14.8%, EB57.7%に比していずれも低率であった。

結論: 昨年した、当院での薬剤感受性試験は高い耐性率を呈しており、種々検討したところ検査法に問題があると考えられた。今回の成績は療研の報告とほぼ同程度であり、検査の技術的問題が解決されことを裏付ける結果となった。今後 HIV 感染合併結核症の出現も考慮されるため、検査の制度管理の問題や各種薬剤の耐性頻度の把握は重要と考え報告する。

104 マクロライド系抗菌薬の間脳一下垂体—副腎皮質系に及ぼす影響

堀 誠治・佐藤淳子・
大野典也・川村将弘
東京慈恵会医科大学薬理学第1
*同 DNA 医学研究所

Macrolide 系抗菌薬 (MLs) が慢性呼吸器感染症の症状改善に効果のあることはよく知られており、その作用機序は微生物学的観点からまた生体防御機構の観点から検討されている。一方、MLs は種々の薬物の代謝酵素を阻害し、薬物の排泄を遅らせることが知られている。MLs の併用により投与された steroid 薬の排泄遅延の報告はあるが、MLs の間脳一下垂体—副腎皮質系に及ぼす影響は知られていない。我々は、mouse 血清 corticoid (Co) に及ぼす MLs の影響を検討した。

方法: Mouse (ddY, 5-6W, M) に saline, erythromycin (EM; 10 mg/kg, 100 mg/kg), josamycin (100 mg/kg) を腹腔内投与し、血清 Co を測定した。また、dexamethasone (DEX; 10 mg/kg) 投与 2 時間後に EM (100 mg/kg) を投与し、DEX の血清 Co 変動に及ぼす影響を検討した。

結果及び考察: EM (100 mg/kg) 投与後、血清 Co 値の上昇が認められ、その値は 1 時間後に最大となり、3 時間後には control 群と差がなくなった。MLs 投与後 1 時間における検討では、EM (10 mg/kg) 投与群では軽度の血清 Co の上昇がみられたが、EM (100 mg/kg) では、control の 5.1 倍に上昇した。この EM による血清 Co の上昇は、DEX 前処理

により消失した。JM (100 mg/kg) では、血清 Co は軽度上昇し、EM (10 mg/kg) とほぼ同等であり、EM より弱かった。以上の成績より、EM は間脳一下垂体系を介して Co 産生を促進する可能性が示された。また、この Co 産生亢進が慢性呼吸器感染症に対する EM の有効性の一つの機序となりうると考えられた。

107 5-FU 大量間歇投与の抗腫瘍効果と腫瘍内 F-RNA 値の関係

花谷勇治・小平 進・浅越辰男
三吉 博・長岡信彦
帝京大学第1外科

目的: 大量の 5-fluorouracil (5-FU) を短時間で投与した場合には、5-FU は主として腫瘍の RNA に作用するとされている。我々は 5-FU に対する感受性の異なるヌードマウス可移植性ヒト消化器癌 2 株に対し、5-FU を大量間歇投与し、腫瘍の RNA 中への 5-FU の取り込み (F-RNA) と抗腫瘍効果との関係を検討したので報告する。

方法: 動物は BALB/c ヌードマウスを、腫瘍はヌードマウス可移植性ヒト胃癌 1 株 (SC-1-NU) および結腸癌 1 株 (Co-4) を用いた。治療実験では 5-FU 40 mg/kg を 4 日毎に 8 回、腹腔内投与した。5-FU 40 mg/kg を単回投与後および治療実験中に経時的に腫瘍を摘出し、GC-MS により腫瘍内 F-RNA 量を測定した。

成績: 相対腫瘍重量における T/C 比の最小値は SC-1-NU では 14.3%, Co-4 では 103% であり、両腫瘍の 5-FU に対する感受性には明らかな差を認めた。5-FU 単回投与後 0.5, 1, 2, 4 日目の F-RNA 値は、SC-1-NU では 111, 84.0, 86.5, 31.1 ng/mg-RNA, Co-4 では 88.8, 169, 142, 57.5 ng/mg-RNA で、Co-4 の方がむしろ高値を示した。治療実験中の 8, 16, 24 日目の F-RNA 値は、SC-1-NU では 50.0, 58.9, 57.9 ng/mg-RNA, Co-4 では 32.9, 64.1, 56.1 ng/mg-RNA で、両者間に差を認めなかった。

考察: 腫瘍内 F-RNA が高値を示すにもかかわらず、抗腫瘍効果が不良な腫瘍株が存在したことから、5-FU が RNA に取り込まれた後の process をも追求する必要性が示唆された。