

また経過中に有意の細菌が分離される場合も多いため、細菌検索も充分に行なう必要があると考えられた。

4. 精巣上体炎について

川原和也

鹿児島大学泌尿器科

精巣上体炎は局所の疼痛、腫脹ならびに発熱により容易に診断される。しかし、検尿、尿培養、血液検査などの他覚所見は普遍性を見ないのが一般的であり化学療法を施行する際にいわゆる Empiric therapy に頼らざるを得ないのが現状である。

当教室関連の泌尿器科医 43 名に行ったアンケートでは、診断上最も信頼する基準は局所所見、発熱、CRP あるいは WBC の上昇の 3 徴候で 19 名 (44.1%) であった。治療判定も同項目の改善ならびに正常化が最も多く 19 名 (44.1%) で、次いで局所の改善、下熱 10 名 (23.4%) であった。

精巣上体炎の成立の経路として管内性上行性感染、血行性、リンパ行性が考えられている。また、起炎菌として①一般化膿細菌、②性行為感染症による *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* など、③外傷ならびに *H. influenzae*, *N. meningitis* などによる全身感染症の波及によるものと分類されている。当教室ならびに関連施設において 1993 年から 1994 年の 2 年間に集計された精巣上体炎 88 例では起炎菌の判明しているものが 20 例 (22.7%) であった。先述の起炎菌の分類に従うと① *S. aureus* 3 例, *E. faecalis* 1 例, *E. coli* 5 例, *M. morgani* 1 例, *P. aeruginosa* 3 例であり、② *N. gonorrhoeae* 2 例, *C. trachomatis* 2 例, ③ *M. tuberculosis* 2 例, *B. fragilis* 1 例であった。局所の疼痛、腫脹を訴えた患者はそれぞれ、84 例 (95.4%), 87 例 (98.9%) であった。38℃ 以上の高熱を呈した患者は 51 例 (28.0%) で、CRP の上昇した例は 95.1% (78/82)、白血球が 8,000/mm³ 以上に増加した例は 19.7% (15/76) であった。膿尿は 76.1% (67/88) に認められた。抗菌剤投与後 10~14 日でほぼ全例に CRP の陰性化と白血球の正常化が認められたが、精巣上体の硬結ならびに腫脹は約 50% の症例で残存した。

演者らは経精管的に菌液を注入することにより家兎実験的精巣上体炎モデルの作成を行ってきた。動物モデルにおける精巣上体炎の成立と治療について検討し、その成績も併せて報告した。

一般演題

001 呼吸器材料からの主要細菌の分離頻度と薬剤感受性成績

宮城 啓・當山真人・金森修三
田場秀樹・豊田和正・草野展周
齋藤 厚

琉球大学医学部第一内科

仲宗根勇・平良真幸・外間政哲

同 検査部

目的：感染症の化学療法を施行する上で、各種細菌の分離頻度および薬剤感受性の把握は重要である。そこで今回、過去 5 年間の呼吸器材料における主要細菌の分離頻度とその薬剤感受性について検討した。

方法：1990 年 1 月から 1994 年 12 月までに当院にて呼吸器材料から分離された主要 6 菌種の分離頻度および薬剤感受性を年度別に比較検討した。薬剤感受性試験は微量液体希釈法により行った。薬剤は ABPC, PIPC, IPM, CEZ, CTM, GM, MINO, OFLX, PCG, MCIPC, EM, CLDM, CZX, CPZ, CAZ, AZT の 16 薬剤を使用した。

結果：過去 5 年間の主要 6 菌種の分離頻度は *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* の順であったが、*S. aureus* *K. pneumoniae* は減少傾向が認められた。1990 年と比較して 1994 年の薬剤感受性成績では、*P. aeruginosa* は耐性株が多く認められたが、OFLX, IPM, CAZ, GM は比較的感受性を保っていた。*S. aureus* では MRSA が 1993 年以降 70% 以上を占め、全体として多くの薬剤に高度耐性株の増加が見られた。*M. catarrhalis*, *H. influenzae* においては特に大きな変化はなく、また、*K. pneumoniae* においても OFLX の耐性化がみられた以外は大きな変化は認められなかった。*S. pneumoniae* では、PCG 耐性株 (PRSP) が徐々に増加し 1994 年には 57% に達していた。また PRSP は、その他の薬剤 (EM, CLDM 等) に対しても耐性化が認められた。

002 過去 12 年間に分離されたインフルエンザ菌の各種薬剤に対する感受性の変化

ディリオ・ヌネツ・渡辺貴和雄

力富直人・永武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：呼吸器感染症の主たる起炎菌であるインフルエンザ菌について長期にわたる耐性の動向をみるため、成人呼吸器感染症患者より分離された過去 12 年間のインフルエンザ菌 (non-typeb) の各種薬剤への感受性成績を比較した。

方法：教室に保存されていた 1984 年~1987 年分離 (前期) のインフルエンザ菌 52 株と 1992 年~1995 年分離 (後期) のインフルエンザ菌 50 株について、化学療法学会標準法にもとずき 13 薬剤の感受性を寒天平板希釈法にて測定した。またセフィナーゼ試験により β -ラクタマーゼ産生の有無をみた。

成績： β -ラクタマーゼ産生率は前期 10% 後期 24% で増大傾向がみられた。それぞれの薬剤について (前期/後期)

にわけて比較すると MIC₉₀ (μg/ml) では, PCG (0.2/0.39) ABPC (0.10/0.20), SBTPC (0.1/0.2), CXM (0.1/0.1), CMX (0.006/0.006), CTRX (0.006/0.006), CP (0.2/0.2), OFLX (0.006/0.006), LVFX (0.006/0.006), IPM (0.78/1.56), BIPM (0.2/0.2), MEPM (0.025/0.025), PAPM (0.025/0.025) であった。

MIC₉₀ (μg/ml) を (前期/後期) で較べると PCG (0.39/12.5), ABPC (0.2/3.13), SBTPC (0.2/0.78), CXM (0.39/0.78), CMX (0.006/0.025), CTRX (0.006/0.025), CP (0.39/0.20), OFLX (0.013/0.006), LVFX (0.013/0.025), IPM (1.56/3.13), BIPM (0.39/0.39) MEPM (0.025/0.05), PAPM (0.025/0.025) であった。後期において β-ラクタマーゼ産生菌によるペニシリンへの耐性増加と, 非β-ラクタマーゼ産生菌が関与するセファロスポリンやカルバペネムへの耐性度の軽度増加がみられた。

考察: 今後 β-ラクタマーゼによるペニシリン耐性のみならず, それ以外の機序によるセファロスポリンやカルバペネムへの耐性菌の動向には注意が必要である。

003 AM-1155 に対する *Chlamydia pneumoniae* の感受性ならびに形態学的変化の検討

宮下修行・窪田好史・小橋吉博
岸本寿男・中島正光・二木芳人
松島敏春

川崎医科大学呼吸器内科

松本 明

同 微生物学教室

副島林造

川崎医療福祉大学医療福祉学科

目的: *Chlamydia pneumoniae* はヒト呼吸器感染症の主要起炎菌で, 市中肺炎の約 10% を占めているとされている。従来, その分離は困難とされていたが, より適正な培養細菌の確立や技術の向上から分離率は上昇し, 現在我々は 19 の臨床分離株を保有している。今回我々は, ニューキノロン系抗菌薬である AM-1155 に対する *C. pneumoniae* 臨床分離株の感受性ならびに形態学的変化を検討した。

材料と方法:

① MIC の測定: 日本化学療法学会標準法に基づいて AM-1155, シプロキサシン (CPFX), オフロキサシン (OFLX), レボフロキサシン (LVFX), トスフロキサシン (TFLX), スパルフロキサシン (SPFX) に対する MIC を測定した。*C. pneumoniae* 株として標準株には TW-183, AR-39, AR-388, Kajaani-6, IOL-207 の 5 株を, 臨床分離株には当院分離 KKpn-1 ~ KKpn-18 ならびに広島での分離株 YK-41 の計 19 株を使用した。

② 形態学的変化の観察: HeLa 229 細胞に KKpn-15 ならびに TW-183 株を感染させ, 2 MIC の AM-1155 ならびに OFLX 存在下で培養。感染後 12, 24, 36, 48, 60, 72 時間後の形態学的変化を電子顕微鏡で観察した。

結果及び考察: 分離株に対する AM-1155 の MIC は,

0.063~0.125 μg/ml であり, CPFX, OFLX, LVFX, TFLX より優れ, SPFX と同等であった。一方 AM-1155 存在下での電子顕微鏡学的観察では, 非感染性網様体 (RB) の膨化, 変形が著明であり, さらに細かい RB の破片も散在していた。感染 72 時間後まで感染性の基本小体 (EB) の出現はなく, RB から EB への変換が全く阻害されていた。さらに AM-1155 下培養 72 時間後のクラミジア菌体に感染性が消失していることも併せて確認した。

004 各科領域臨床分離菌に対する抗菌力の比較— IPM, PAPM, MEPM, BIPM を中心に—

猪狩 淳・井上松久・西野武志, 他
抗菌薬サーベイランス研究会 (1 年次報告)

目的: 細菌感染症の主要起炎菌に対するカルバペネム系抗生物質を中心に, その抗菌力を検討した。

方法: 平成 6 年 10 月~12 月の 3 カ月間に全国の 20 施設より臨床分離株 (MSSA, MRSA, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *B. fragilis* グループの 11 菌種) 1,344 株を収集し, 微量液体希釈法により, カルバペネム系抗生物質を中心とした抗菌薬の MIC を測定した。

結果: MIC₉₀ 値により各カルバペネム系抗生物質の抗菌力を比較すると, 差が認められた菌種は *E. faecalis*, *H. influenzae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の 4 菌種で, MIC₉₀ 値は, IPM, PAPM, MEPM, BIPM 各々, *E. faecalis* では 2, 4, 8, 8 μg/ml, *H. influenzae* では 16, 8, 0.12, 4 μg/ml, *S. marcescens* では 4, 16, 4, 8 μg/ml, *P. aeruginosa* では 32, 64, 8, 16 μg/ml であった。

他の菌種については, MRSA には VCM, MSSA, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, に対し, 各カルバペネム系抗生物質の抗菌力がすぐれていた。

結論: IPM は臨床分離株に対し, 新カルバペネム系抗生物質と遜色のない MIC 値を示し, 臨床応用 10 年を経ても, 耐性化が進んでいないことが確認された。

005 当科入院患者由来菌株の薬剤感受性の推移

内田勇二郎・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

第 41 回本学会において, ここ数年間に入院患者由来菌株のニューキノロン耐性株が急速に増加していることを報告しました。今回は '89~'94 年の 6 年間に分離された九州大学第一内科入院患者の各種検体からの菌株について, 3 濃度ディスク法によって薬剤感受性試験を施行した結果を集計し薬剤感受性分布の比較を行ったので報告する。解析対象は, 前期あるいは後期 3 年間で, 同一症例で同一検体, 同一菌は 1

株として算定し、前期と後期で比較検討した。

S. aureus では約 20% の株が MRSA で、MINO、AMK は比較的感受性はあったが、他の薬剤はほとんど耐性であった。MSSA では ABPC に 25% 前後に耐性株があったが、他の薬剤の多くは感性であった。一方、CNS では ABPC、CTX が 70% 強、MINO は 100% 感性であったが、OFLX は 61 から 36% へ感性が低下しており、AMK の 90% 強に対し GM は 25% 前後と低率であった。

E. faecalis では ABPC が 95% 強の感性で、CTX は 40% 前後、OFLX は 80 から 55% へ耐性化が進行していた。

E. coli、*K. pneumoniae*、*Enterobacter* sp. では、アミノグリコシド (AGs)、CTX、OFLX ではほぼ 100% 感性であった。

P. aeruginosa では、AMK がほぼ 100% 感性であったが、GM は 75% 前後、OFLX は 80 から 60% に感性が低下、CTX は 40% 前後、MINO は 20% に過ぎなかった。

以上、OFLX に対する感受性は低下傾向が認められた。

006 小児敗血症および分離 α -溶血レンサ球菌の薬剤感受性

山田 孝・松尾勇作・長井健祐
織田慶子・阪田保隆・加藤裕久

久留米大学医学部小児科

本廣 孝

ゆうかり学園

目的：最近 10 年間の当科における敗血症例を検討し、最近分離頻度が高い viridans streptococci (α -st) の薬剤感受性を行った。

方法： α -st の同定は血液寒天上で α 溶血を示すオプトヒン耐性のグラム陽性球菌で市販の Api 20 Strep (bioMerieux) を用いた。薬剤感受性は日本化学療法学会標準法に準じて 13 薬剤にて検討した。

結果：敗血症の起炎菌 (195 株) はグラム陽性菌 (113 株) が陰性菌 (74 株) より多く、 α -st は 35 株で、グラム陽性菌では Staphylococci の 53 株に次いで多かった。敗血症 161 例で基礎疾患を有するのは 147 例で、白血病・悪性腫瘍 84 例、新生児 14 例、先天性心疾患 13 例であった。 α -st 敗血症 (35 例) は最近 6 年間に増加し、その多くが *S. mitis*、*S. sanguis* で白血病・悪性腫瘍患児 (80%) より多く分離された。髄膜炎の合併が 3 例に認められたが、比較的良好であった。MIC₉₀ (μ g/ml) は PCG: 3.13, ABPC: 6.25, TAZ/PIPC: 6.25, FMOX: 12.5, CTX: 1.56, CAZ: 25, CPR: 12.5, CFLP: 1.56, IPM: 0.78, AMK: 25, VCM: 3.13, NFLX: 12.5, ST: 100 であった。

考察：当科における敗血症では、 α -st の分離頻度は高く、その多くは血液・腫瘍疾患患児より分離され、原因として抗腫瘍剤による口内炎および ST 合剤の予防投与などが考えられた。

007 尿中分離菌の年次的変遷と薬剤感受性について

中野雄造・樋口彰宏・今井敏夫
宮崎茂典・松井 隆・荒川創一
守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

目的：神戸大学医学部附属病院における 1990~94 年の泌尿器科外来、入院ならびに他科入院別の各菌種分離頻度、および 1992~94 年の薬剤感受性率について集計し、その推移を検討した。

対象と方法：対象は尿中より 10^4 cfu/ml 以上の菌数で分離された菌で、同一患者について同じ感染エピソードでの同菌種の重複は避けて集計した。

結果：1994 年度は、全体で 566 菌株が尿中から分離された。泌尿器科外来 (GPC 18%, GNR 80%) では *E. coli* が増加の傾向にあり、*P. aeruginosa*、*E. faecalis*、*S. epidermidis* は減少している。泌尿器科入院 (GPC 25%, GNR 68%) では *P. aeruginosa*、*S. marcescens* が増加し、*E. faecalis*、*S. aureus* および *S. epidermidis* が減少していた。他科入院 (GPC 31%, GNR 60%) では泌尿器科入院に比し、*E. coli*、*E. faecalis* が多く、*S. marcescens* が少ないという結果であった。薬剤感受性は 3 年間で大きな変化はなく、*E. faecalis* には PCG、IPM が、*S. marcescens* には GM が、*P. aeruginosa* には IPM と AMK が高い感受性率を示した。

考察：泌尿器科入院で分離率の上昇している *S. marcescens*、*P. aeruginosa* は、薬剤感受性率に変化を認めてはいないが、院内感染菌として留意すべきと思われる。*S. aureus* の分離率は年々低下を認め、MRSA の割合も下がってきており、院内感染対策の結果が徐々に現れてきていると考えられた。

008 尿中分離 *Enterococcus* 属の薬剤耐性

石川清仁¹⁾・安藤慎一²⁾・片山知美²⁾
早川 敏²⁾・堀場優樹²⁾・柳岡正範³⁾
鈴木恵三¹⁾・名出頼男²⁾

¹⁾ 平塚市民病院泌尿器科

²⁾ 藤田保健衛生大学泌尿器科

³⁾ 静岡赤十字病院

目的：近年、欧米では β -lactamase 産生腸球菌属あるいは VCM 耐性腸球菌属の報告が増えており、多剤耐性腸球菌属の院内感染が危惧されている。今回、1995 年の藤田保健衛生大学病院における本菌種の薬剤感受性につき検討し、薬剤耐性機序に関する若干の考察を加えたので報告する。

対象及び方法：対象は 1995 年に藤田保健衛生大学病院で検出された尿中分離 *E. faecalis* 65 株 *E. faecium* 7 株 *E. durans* 10 株 *E. avium* 9 株併せて 91 株とした。薬剤感受性の検討は、ABPC・IPM・GM・MINO・NFLX・SPFX・VCM の 7 剤の MIC を日本化学療法学会寒天平板希釈標準法にて測定した。また、 β -lactamase 産生能については Disk 法で、更に、mec A 遺伝子の存在につき、PCR 法で増幅後、電気泳動で 316 bp のフラグメントを確認し

た。

結果及び考察: *E. faecalis* に対する各薬剤の MIC₉₀ は, ABPC が 1.56 µg/ml, IPM 1.56 µg/ml, GM>100 µg/ml, MINO 12.5 µg/ml, NFLX 100 µg/ml, SPFX 25 µg/ml, VCM 1.56 µg/ml 以上であった。*E. faecium* に対しては >100, >100, 12.5, 12.5, >100, 12.5, 0.78 µg/ml。*E. durans* では 3.13, 3.13, >100, 6.25, >100, 100, 1.56 µg/ml。*E. avium* は, 50, 50, 12.5, 6.25, 12.5, 3.13, 0.78 µg/ml であった。β-lactamase 産生能は全例非産生株であった。また, メチシリン耐性遺伝子 *mec A* の存在を全株に認めた。薬剤感受性については, *Enterococcus* 属全菌種で New Quinolone 剤に対する耐性化の獲得傾向が認められた。欧米で散見される VCM 非感受性株は検出されなかった。DNA 上に *mec A* が存在し, m-RNA が発現されているにも関わらず耐性化発現が明らかではない原因を検討した。

009 男子尿道炎由来のキノロン耐性淋菌臨床分離株の各種抗菌剤に対する薬剤感受性の検討

安田 満・出口 隆・仲野正博
尾関茂彦・石原 哲・河田幸道

岐阜大学泌尿器科

斉藤 功

東京共済病院泌尿器科

福田秀行

杏林製薬中央研究所

目的: 淋菌は各種抗菌剤に対して良好な感受性を示していたが、近年 PPNG, テトラサイクリン耐性株, キノロン耐性株等, 各種抗菌剤に対して耐性を示す例が報告されており問題となりつつある。今回我々は淋菌臨床分離株の各種抗菌剤に対する薬剤感受性を測定し、キノロン耐性遺伝子の有無、薬剤間の交叉耐性の有無等について検討した。

方法: 男子尿道炎由来の淋菌臨床分離株 55 株を用い、薬剤感受性を NCCLS 法に準じ、1% IsoVitaleX を含んだ GCII 寒天培地による平板希釈法にて測定した。接種菌量は 10⁴ CFU にて測定した。検討薬剤は臨床において比較的良好に使用される 15 薬剤を用いた。

結果および考察: 1. 臨床分離淋菌 55 株において, NA の MIC 値によりキノロン感性菌と耐性菌の 2 群に区別した。2. PCG, TC, セフェム系薬剤ではキノロン耐性株は感受性に対し MIC 値が有意に高かった。3. すべてのキノロン耐性株で *GyrA* に変異を認めた。4. キノロン耐性株を *ParC* の変異の有無で 2 群に分けた。セフェム系薬剤では, *ParC* に変異を有する株は有さない株と比較して MIC 値は有意に高かった。5. 今回検討したキノロン耐性淋菌では, キノロンに対して高度の耐性を有している一方でセフェム系薬剤に対しても耐性を示していた。従ってキノロン系薬剤の禁用は, 今後, キノロン高度耐性株を増加させるばかりでなく, 他の薬剤, 特にセフェム系薬剤に対する交叉耐性を引き起こす可能性があると思われた。

010 産婦人科領域におけるセフペラゾンの再評価

—第 1 報 抗菌力—

山田新尚

岐阜県立岐阜病院産婦人科

三嶋廣繁・川添香子

和泉孝治・玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科

セフペラゾン (CBPZ) は, 日本では 1985 年に製造承認を受けたセファマイシン系の抗菌薬であるが, 抗菌スペクトラム, 殺菌力, β-ラクタマーゼに対する高い安定性のため, 現在でも産婦人科領域では使用頻度の高い薬剤である。そこで, 産婦人科領域におけるセファマイシン系の薬剤の再評価のひとつとして CBPZ を中心とした薬剤の抗菌力について検討した。

1993~1995 年に岐阜大および県立岐阜病院の産婦人科感染症患者由来の臨床分離菌株の PIPC, CEZ, CMZ, CBPZ, CPZ の 5 薬剤に対する MIC 値を, 本学会標準法に従い寒天平板希釈法で測定した。

臨床分離菌は, *S. aureus* (MSSA), *S. epidermidis* (MSSE), *S. agalactiae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. anaerobius*, *P. magnus*, *P. micros*, *B. fragilis*, *P. bivia*, *F. nucleatum* とした。

CBPZ の抗菌力は, MSSA, MSSE に対しては CMZ に比較すると劣っていたが, *S. agalactiae*, *E. coli* に対しては良好な感受性を保っていた。嫌気性菌では, *P. micros* を除く *Peptostreptococcus* spp. に対しては良好な感受性成績を示したが, *B. fragilis*, *P. bivia* に対する抗菌力は十分とは言えなかった。

第 3 世代セフェム剤の使用頻度が減少傾向にある最近 3 年間の CBPZ に対する薬剤感受性成績は大きく変動していなかった。しかしながら, 今回の結果を見ると, CBPZ の発売当時の MIC 値と比較すると 1~3 管程度上昇しており今後も検討していく必要がある。

011 じん肺患者における呼吸器病原菌の薬剤感受性の推移

光嶋博昭・吉田俊昭・持永俊一

長崎労災病院内科

渡辺貴和雄・永武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科

じん肺患者の喀痰由来の病原菌 3 菌種の各種抗菌剤に対する感受性に関して 1988~1989 年 (前期) と 1993~1994 年 (後期) の 5 年間の推移について検討したので報告する。

材料および方法: 外来通院のじん肺患者の喀痰より分離された起炎性明確な *S. pneumoniae* (前期 26 株, 後期 24 株), *H. influenzae* (28 株, 23 株), *M. catarrhalis* (24 株, 23 株) を対象とした。薬剤感受性は本学会標準法に準

じて 27 薬剤の MIC を測定した。尚, *S. pneumoniae* の耐性基準は β ラクタム剤では 0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ を軽度耐性, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ を耐性とし, CP 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を耐性とした。MINO 3.13 $\mu\text{g/ml}$ を EM と CLDM 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を耐性とした。

成績: (1) *S. pneumoniae*: 前後期の比較ではベニシリン剤, セフェム剤の MIC_{50, 90} の MIC 値の低下がみられ, 耐性率においてもこれらの薬剤の耐性化が認められた。キノロン剤の耐性化は明らかでなかったが MINO, CP は耐性化していた。また, PCG 耐性株は β ラクタム剤及び MINO, CP にも多剤耐性であった。

(2) *H. influenzae*, *M. catarrhalis*: 5 年間の比較では耐性化は明らかでなかった。

考察: じん肺患者におけ *S. pneumoniae* の耐性化が β ラクタム剤をはじめとする抗菌剤で進行しており, かつ多剤耐性であるため化学療法を行う上で治療薬剤の選択には充分注意が必要と考えられた。

012 結核菌臨床分離株における RFP 感受性と *rpoB* 遺伝子内の変異との関係

大野秀明・小川和彦・柳原克紀
山本善裕・福田美穂・宮本潤子
朝野和典・古賀宏延・田代隆良
河野 茂・原 耕平

長崎大学第二内科

黒板敏弘

(株)東洋紡ジーンアナリシス

結核菌臨床分離株における RFP 耐性の程度と RNA polymerase β subunit (*rpoB*) gene 内の特定の変異との相関の有無について検討した。

対象として結核菌臨床分離株 84 株を用いた。RFP 感受性試験は, Middlebrook 7 H 9 broth を用い, マイクロタイター法により行った。*rpoB* 遺伝子内の 69 bp の領域について, PCR direct sequence を用いて変異の有無を検出し, MIC と変異のみられた部位 (アミノ酸部位) との関係を検討した。

結核菌臨床分離株 84 株中, 30 株は MIC = 0.063 $\mu\text{g/ml}$, 15 株は 0.125 $\mu\text{g/ml}$ \leq MIC \leq 32 $\mu\text{g/ml}$, 39 株は MIC \geq 64 $\mu\text{g/ml}$ であった。*rpoB* 遺伝子内に point mutation などの変異が認められた株は計 49 株であった。変異部位と MIC との関係では, Ser-531 に変異が認められた 27 株と, Gln-513 にみられた 2 株の計 29 株はすべて MIC \geq 64 $\mu\text{g/ml}$ であり, 高度耐性を示した。また, His-526 に変異がみられた株では 11 株中 9 株, Asp-516 に変異がみられた株では 5 株中 2 株が高度耐性を示した。一方, Leu-533 に 2 株, Met-515 に 1 株変異が認められたが, これら 3 株は MIC \leq 1 $\mu\text{g/ml}$ であった。以上のように結核菌の RFP 耐性度には変異の起こった部位が関わっていることが推測された。

さらに, 臨床検体 15 例を用いた検討でも変異の有無と MIC 値及び臨床経過との間に良好な相関がみられ, RFP 耐性結核菌の迅速検出法として応用可能と思われた。

013 ACCUPROBE を用いた結核菌の薬剤感受性検査の検討

古賀宏延・宮本潤子・大野秀明
福田美穂・小川和彦・河野 茂
田代隆良・原 耕平

長崎大学第 2 内科

目的: 今年 6 月の本学会総会で, 結核菌群の菌体内リボソーム RNA を標的とした Gen-Probe hybridization system を用いた INH, RFP, CFPX に対する結核菌の迅速な薬剤感受性検査について報告した。今回は同様の感受性検査を EB と SM について検討し報告した。

方法: 材料として結核菌の臨床分離株を用い, Middlebrook 7 H 9 broth で 1 週間培養した後 McFarland 0.5 に調節した菌液の 10 倍希釈液を作成した。EB の最終濃度が 2.5 と 5.0 $\mu\text{g/ml}$, SM が 20 と 200 $\mu\text{g/ml}$ となるように薬液を混入し, 対照の薬液を含まない菌液とともに培養した。培養開始時, 3 および 5 日目に化学発光物質である acridinium ester (AE) で標識した DNA プロブを用いた hybridization protection assay (HPA) のプロトコールに従い, 各 50 μl の菌液を以下のように処理した。1) 溶菌チューブに菌液と溶菌試薬を入れ, 20 分間超音波処理し溶菌させた。2) 10 分間煮沸し結核菌を不活化した。3) DNA プロブがコーティングされているプロブチューブに 2) の溶液 100 μl を移し, 60°C で 15 分間培養した。4) 加水分解試薬を加えて 60°C で 5 分間培養し, 未反応の DNA プロブを失活させた。5) ルミノメーターで relative light unit (RLU) を測定した。

結論: 2 薬剤のいずれにおいても, 感受性菌では培養 3 日目から薬剤非添加群と添加群の間に RLU 値の有意差が認められたのに対し, 耐性菌では差がみられなかった。この方法は菌が分離されていることが前提であるが菌液を調整してから 3~5 日で判定が可能であること, AE-DNA プロブは非放射性で安全なことなどから, 結核菌の薬剤感受性検査として有用性が期待された。

014 当科における緑膿菌による院内感染の動向

赤木真治・横山 隆*・児玉 節
竹末芳生・村上義昭・新原主計
今村裕司・津村裕昭・立本直邦
佐々木茂・松浦雄一郎

広島大学第一外科, *同 総合診療部

目的: 緑膿菌は MRSA とともに高度耐性菌による術後感染症で臨床重要な細菌である。緑膿菌による術後感染の流行の推移, 病原性の比較, 抗生剤の選択について検討した。

方法: 1983 年から 1994 年の 12 年間に術後分離された緑膿菌 445 株を対象とし, 薬剤感受性の測定は, セフォペラゾン (CPZ), ゲンタマイシン (GM), イミペネム (IPM)

を用いた。CPZ に対する最小発育阻止濃度 (MIC) \geq 100 $\mu\text{g/ml}$ を高度耐性緑膿菌とした。血清型別分類は緑膿菌型別用免疫血清 (デンカ生研) を用いた。

結果・考察: 緑膿菌全体では分離されても常在細菌叢由来のことも多く、院内感染としての輪郭はとらえにくい。耐性緑膿菌に限ると I 群 \rightarrow E 群 \rightarrow F 群 \rightarrow B 群と推移していた。1986 年頃よりセフトジジム (CAZ) モノバクタムが使用され、1988 年にこれらに耐性の E 群が出現した。カルバペネム導入から 2 年後の 1989 年にカルバペネム中等度耐性の F 群が出現した。その後流行した B 群は、カルバペネム高度耐性で、且つアミノ配糖体にも高度耐性であった。これはこの頃 MRSA に対してアミノ配糖体のアルベカシ (ABK) が使用されるようになり、緑膿菌に対しても、耐性化に影響していると思われる。

結語: 緑膿菌の院内感染株の変化は抗生剤の使用と密接な関係が示唆された。

015 老人病棟における院内感染対策継続中の MRSA 非保菌者群の皮膚細菌叢

真崎宏則・吉嶺裕之・出川 聡
高橋秀彦・森本浩之輔・井口和幸
貝田繁雄・松本慶蔵

愛野記念病院内科

力富直人・田尾 操
渡辺貴和雄・永武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科

(宿主病態解析部門感染症予防治療研究分野)

当院内科老人病棟において 1991 年 10 月より院内感染防止対策を約 4 年間継続し MRSA 菌血症および MRSA 肺炎は激減していることをすでに報告したが、MRSA 保菌者の院内発生は月に数例みられ保菌者の院内発生機序の解明が待たれるところである。

今回院内感染対策継続中に MRSA 患者専用室内でポビドンヨード処理等により MRSA が定着部位より消失し MRSA 保菌者群から非保菌者群に転じた老人病棟入院患者の皮膚における MRSA の検出頻度を調査することにより、MRSA 保菌者の院内発生を減少させるために患者皮膚対策の見直しが必要か否かを検討した。1994 年 4 月から 1995 年 10 月までに当院老人病棟入院中の MRSA 保菌者群から非保菌者群に転じた患者において、一患者につき頭髪部、右前腕部、右単径部の三箇所皮膚細菌叢培養を長崎大学熱帯医学研究所内科と共同研究で実施した。1994 年 4 月以降、男性 12 例 14 回、女性 19 例 22 回の皮膚培養成績がえられ、黄色ブドウ球菌は上記 3 カ所の計 102 回の培養で 3 株 (4%) 検出されたが、すべて MSSA であり MRSA は 1 株も検出されなかった (0%)。

結論: MRSA が非保菌者群患者の皮膚に常在し病室内環境を汚染する可能性はかなり低いものと推察され、MRSA 皮膚対策は現在の皮膚清拭と会陰部のオムツ交換時の処置でよいと考えられた。なお、グラム陰性桿菌については便由来と考えられる細菌が頭髪部、右前腕、右単径部より検出され

患者周囲の汚染が示唆された。

016 名古屋市厚生院における抗菌薬使用量の推移

鈴木幹三・山本俊信・山腰雅宏

山本俊幸・品川長夫・奥田哲也**

名古屋市厚生院内科、*同 外科、**同 薬剤科

松浦 徹

愛知県立尾張病院内科

目的: 抗菌薬の開発により多くの優れた抗菌薬が臨床に導入され感染症治療に貢献している。当院における過去 14 年間の抗菌薬使用の実態および推移について検討した。

方法: 1984~1994 年の 11 年間における抗菌薬年間使用金額の全医薬品に占める割合 (A)、注射用抗菌薬の注射薬に占める割合 (B) について検討した。抗菌薬の種類別では、1981~1984 年は注射薬について、1984~1993 年は注射薬と経口薬を合わせた年間使用量をみた。また最近 4 年間について注射・経口薬別の各薬剤の使用量を検討した。

結果: A, B ともに 1984~1986 年に著減し、1994 年には A 9, 3%, B 19, 9% まで減少した。1981~1984 年に CEPs II, CEPs III, PCs の使用量は著増し、CEPs I は減少した。1984~1986 年に各薬剤ともに使用量は減少し、最近では CEPs II の使用量が最も多く、CEPs III は減少し、MLs とキノロン系が増加している。カルバペネム、モノバクタム系、TCs の使用量は少なく、著変はみられていない。注射薬では CTM, CMZ, PIPC, FMOX, 経口薬では OFLX, EM, CCL の順に使用量が多い。

考察: CEPs III の採用に伴い一時期その使用量は著増したが、この間に CTM, CTRX, OFLX などの高齢者における体内動態について検討し、適正抗菌薬療法に努めた結果、現在では肺炎、腎盂腎炎などに CEPs II やキノロン系が主に使用されるようになった。最近 FMOX の使用量が増加したが、術後予防投薬に偏って使用されており、診療科別における抗菌薬の使用の動向にも注意して行く必要がある。

017 顆粒球減少時の発熱に対する免疫グロブリン製剤投与時期に関する検討

古西 満・森 啓・寺本正治

坂本正洋・辻本正之・山中貴世

前田光一・濱田 薫・三笠桂一

西川 潔・澤木政好・成田巨啓

目的: 血液悪性疾患の抗癌化学療法後に生じる顆粒球減少時の発熱は頻度の高い合併症であり、治療に難渋することも多い。免疫グロブリン製剤はオプソニン効果などの有用な作用を有しているが、効果的な投与方法に関する検討は少なく、我々は顆粒球減少時の発熱に対して免疫グロブリン製剤の投与時期を 2 群に分け、その有用性の比較を行った。

対象・方法: 対象は血液悪性疾患の抗癌化学療法後顆粒球減少 (500/ μl 以下) 時に 38°C 以上の発熱を認め、臨床的

に敗血症が疑われた症例を抗菌薬 (PIPC+ISP) と同時に免疫グロブリン製剤 (ポリグロビン N^o) を投与する群 (同時群) と抗菌薬投与後 4 日目から免疫グロブリン製剤を投与する群 (非同時群) とに封筒法で分け、その臨床経過を比較検討した。

成績: ①同時群は 10 例 (男性 9 例・女性 1 例, 平均年齢 37.5±18.0 歳), 非同時群は 11 例 (男性 8 例・女性 3 例, 平均年齢 38.3±12.6 歳) であり, 両群間に基礎疾患の内訳, 感染症発症時の白血球数・顆粒球数・CRP・CSF 製剤の使用に有意差はなかった。

②抗菌薬投与日から解熱までの日数は同時群 3.8±1.4 日, 非同時群 7.6±2.8 日, 抗菌薬投与日から CRP 陰性化までの日数は同時群 8.8±3.0 日, 非同時群 13.6±3.5 日, 抗菌薬投与日数は同時群 7.7±2.2 日, 非同時群 12.3±3.0 日であった。全て同時群が非同時群に比べ有意に短期間であった ($p<0.01$)。

③両群とも重篤な副作用は認めなかった。

結論: 血液悪性疾患の顆粒球減少時の感染症治療では免疫グロブリン製剤を早期に投与することが有用である可能性が示唆された。

018 外来患者における尿路感染症分離菌の検討

— 1987 年～1994 年の臨床統計 —

田中 学・繁田正信・碓井 亞
広島大学泌尿器科

広島大学医学部附属病院泌尿器科外来における 8 年間 (1987 年 1 月～1994 年 12 月) の尿路感染症分離菌について集計し, 臨床的検討を行った。

1) 660 症例から 742 株が分離され, 男女比は 1:1.3, 年齢は 0～95 歳, 平均 56.6 歳であった。

2) 単純性感染症は 230 例 (34.8%), 複雑性感染症は 430 例 (65.2%) であった。後者のうちカテーテル留置例は 53 例 (12.3%) であり, 複数菌感染は 63 例 (14.7%) であった。カテーテル留置例の過半数の 27 例が複数菌感染であった。

3) 複雑性感染症の基礎疾患は神経因性膀胱が 166 例 (38.5%) と最も多く, ついで前立腺肥大症 71 例 (16.5%), 尿路結石 63 例 (14.7%) の順であった。

4) 分離菌 742 株のうちグラム陽性球菌は 202 株 (27.2%), グラム陰性桿菌は 540 株 (72.8%) であった。年次別にみるとグラム陽性球菌の頻度は 1991 年まで増加し, 以後は減少傾向を示した。

5) 菌種別では *E. coli* が 278 株 (37.5%) と最多で, ついで *E. faecalis* 86 株 (11.6%), *Proteus group* 67 株 (9.0%), *Klebsiella spp.* 55 株 (7.4%) の順であった。*E. coli* は単純性感染症の 69.2% と多数を占めたのに対して, 複雑性感染症では 22.6% の分離頻度であった。

6) 8 年間で 4 期に分けて分離頻度の推移をみると *E. coli* は減少傾向, *E. faecalis* は増加傾向を示した。

7) 薬剤感受性の検討では, *P. aeruginosa* は IPM, GM, AMK, FOM に高度感受性を示し, *S. epidermidis*

は ABPC, PIPC に耐性化傾向を認めた。

019 尿中分離表皮ブドウ球菌の臨床的検討

安田雅春・杉田 治・飯山達雄
辛島 尚・西川宏志・片岡真一
谷村正信

高知医科大学泌尿器科

目的: 近年尿中分離のグラム陽性球菌の頻度が増加傾向にある。われわれは既に本学会で *E. faecalis* について検討を加えてきた。

今回は *S. epidermidis* 特にメチシリン耐性 *S. epidermidis* (MRSA) について検討をしたので報告する。

材料と方法: 1981 年 10 月より 1994 年 12 月末までに当科外来および入院の尿路感染症患者の尿中より分離された *S. epidermidis* を対象とした。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。MRSE の判定は MPIPC に対するディスク感受性を用いた。

結果と考察: *S. epidermidis* の分離頻度は外来では全分離株の各年の 3.4%～16.7% を, 入院では 7.8%～24.1% と各年の 1～2 位を占めていた。このうち外来入院合せた MRSE の分離頻度は '81～'82 7 株 (*S. epidermidis* 中 25%) → '83.4 株 (16.7%) → '84 5 株 (14.3%) → '85 5 株 (62.5%) → '86 7 株 (36.8%) → '87 5 株 (14.7%) → '88 9 株 (19.6%) → '89 16 株 (57.1%) → '90 14 株 (33.3%) → '91 10 株 (32.3%) → '92 12 株 (37.5%) → '93 12 株 (48.0%) → '94 16 株 (33.3%) と '89 以降絶対数, 割合ともに増加傾向にある。薬剤感受性では MINO の感受性が最も優れており, CVA/AMPC, CLDM, CEZ, FMOX, IPM, EM でも感受性は保たれていたが, PIPC, FOM, GM, OFLX では耐性化を示した。この傾向は MRSE において顕著で, PIPC, FOM, OFLX はほぼ耐性であり, '89 以降の *S. epidermidis* の薬剤感受性の推移は MRSE の動向を反映していると考えられた。MRSE の分離状況, 薬剤感受性については担癌患者の増加等の基礎疾患, 前加療が影響を及ぼしていると考えられた。

020 複雑性尿路感染症における *E. faecalis* の病原的意義

— 過去 24 年間の臨床統計に基づく解析 —

門田晃一・藤田竜二・橋本英昭
桜本耕二・小野憲昭・那須良次
津川昌也・公文裕巳・大森弘之

目的: 過去 24 年間において *E. faecalis* が分離された複雑性尿路感染症について検討し, *E. faecalis* の尿路感染症における病原的意義について考察を加えた。

対象及び方法: 1971 年から 1994 年の 24 年間において *E. faecalis* が分離された複雑性尿路感染症を対象とした。なお, 1971～1984 年を前期, 1985～1994 年を後期とし比較検討した。

結果： *E. faecalis* が複雑性尿路感染症分離菌に占める割合は 71～80 年では 6.9%，81～90 年では 12.2%，91～94 年では 13.6% と増加傾向にあった。疾患の内訳は複雑性腎盂腎炎 231 例，複雑性膀胱炎 428 例で，カテーテル留置症例は全体の 33% で前期と後期で大きな差はなかった。複数菌感染は全体の 53.1% を占め，同時分離菌種は *P. aeruginosa* が 23.2% と最も多かった。分離直前の使用化学療法剤では，1985 年以降過半数の症例で New quinolone 剤が使用されていた。New Quinolone 剤に対する感受性を 1985 年以降 NFLX と OFLX で検討したが，明らかな耐性化傾向を認めた。有熱性 UTI 症例発現率は単独菌感染では前期 1.4%，後期 11.9%，複数菌感染では前期 5.7%，後期 21.0% といずれも増加していた。以上のことより，*E. faecalis* 分離症例の増加は単に化学療法の菌交代によるものだけとは考えにくく，有熱性 UTI 症例発現率が増加していることより *E. faecalis* の定着性，病原性が高まっていることが示唆される。また，New Quinolone 剤に対する耐性化傾向も認められることから，本菌の動向には今後とも注意が必要である。

021 細菌尿判定のための尿中多核白血球の意義

仲宗根勇・中村 広・平良真幸
草野展周・外間哲智

琉球大学医学部付属病院検査部
金森修三・宮城 啓・田場秀樹
當山真人・豊田和正・斎藤 厚
同 第一内科

目的：臨床細菌検査における検査材料の品質管理は重要である。尿路感染症においては一般的に検出菌は 10^6 CFU/ml 以上を有意な細菌尿としているが，材料の不適切な採取法および保存法によって材料中の菌数は変動すると思われる。今回，我々は尿材料のグラム染色における多核白血球の量と分離菌種，菌量の変動を集計し，若干の知見を得たので報告する。

材料および方法：材料は肉眼的観察を行い，その後 $10\mu\text{l}$ をグラム染色して多核白血球 (PMN) と細菌を観察した。培養はスパイラルを用いて定量培養を行った。使用培地は基本的にグラム陰性菌は CLED 培地，陽性菌には血液寒天を使用し，両菌種の混合材料には血液寒天，PEA 寒天，BTB 寒天培地の 3 分画培地を使用した。

結果および考察：白血球量を指標として *E. coli* および *P. aeruginosa* の菌量では白血球が 1+ 以上認められる材料では 80% 以上が 10^6 を示した。*S. aureus* は白血球 2+ 以上では他のグラム陰性菌と同様な成績であったが，白血球の認められない材料では 10^6 以上分離されたのは陰性菌に比べ少ない傾向を示した。*Candida* spp. はグラム陰性菌や陽性菌とは異なり，白血球量と分離菌量とは一定の傾向は認められなかった。単独分離された菌種を対象に白血球の有無による分離菌量では分離菌種，白血球の認められる材料では分離菌量も増加する傾向を示し，単独分離菌種では複数分離菌

種に比べ白血球を認めない材料では 10^6 以上分離される割合も少ない結果であった。複数菌で分離される *Candida* spp. を除き，多くの菌種で白血球量の増加と共に分離菌量も増加傾向を示したが，認めない材料でも 40～60% に 10^6 以上分離される菌種もみられた。これらの事から一部の材料においては採取および保存が適切に行われていなかった可能性が考えられた。

022 高齢者，特に寝たきり老人，痴呆老人の尿路感染症に対する levofloxacin の効果

濱砂良一・山下康洋・長田幸夫

宮崎医科大学泌尿器科
村岡敬介
市民の森病院泌尿器科
池井義彦
池井病院泌尿器科

目的：高齢者，特に寝たきり老人，痴呆老人などの尿路感染症 (UTI) は難治性であるが，症状を欠き，治療すべきかどうか迷うことが多い。我々は，これらの患者の UTI に対して levofloxacin (LVFX) を投与し，その効果を検討した。

方法：市民の森病院，池井病院に入院する寝たきり老人，痴呆老人で UTI を有する患者 (カテーテル非留置例) を対象とした。LVFX 300 mg/day または 100 mg/day を 7 日間経口投与し，膿尿，細菌尿に対する効果を検討した。また，投与前後に採血を行い，検査値の変動を観察した。

結果：18 例中検尿などの不確実な 2 症例を除き，16 例を検討対象とした。膿尿は改善以上 11 例 (68.8%)，細菌尿は陰性化 5 例 (31.3%)，減少 1 例 (6.3%)，菌交代 5 例 (31.3%)，総合臨床効果は有効以上 10 例 (62.5%) であった。投与量で比較すると，300 mg/day 投与群で有効以上が 75.0% であり，100 mg/day 投与群 (50.0%) より高かった。100 mg/day 投与群では，投与後に MRSA や *Corynebacterium* など MIC の高い菌種が出現する傾向があった。ADL で比較すると，ADL の高い群で 7 例中 6 例が有効以上であり，ADL の低い群に比して LVFX の効果は良かった。膿尿の改善したほぼ全例で，約 1 カ月以内に膿尿の出現を認めた。痴呆などにより副作用の発現は不明であるが，検査値で 1 例 (5.9%) に Na, Cl の低下を認めた。

考察：高齢者の尿路感染症に対する抗菌剤の使用は，常用量を短期間に使用するべきで，症状のある時のみに限定すべきであると考えた。

023 男子尿道炎由来のキノロン耐性淋菌臨床分離株における topoisomerase IV *parC* 遺伝子の変異の検討

出口 隆・安田 満・仲野正博
石原 哲・尾関茂彦・河田幸道
岐阜大学泌尿器科

江崎孝行

同 微生物

齋藤 功

東京共済病院泌尿器科

目的：本年の本学会総会においてキノロン耐性淋菌における DNA gyrase *gyrA* 遺伝子の変異について報告した。今回はキノロン剤のもう一つの target enzyme と考えられる topoisomerase IV *parC* 遺伝子の変異について検討を行った。

材料および方法：前回の検討に使用した男子尿道炎由来の淋菌臨床分離株 55 株を対象とした。*parC* 遺伝子における変異の解析のために、*gyrA* 遺伝子のいわゆるキノロン耐性決定領域に類似する領域を含む *parC* 遺伝子の一部を polymerase chain reaction (PCR) 法にて増幅し、PCR 産物の塩基配列を決定した。

結果：検討した 55 株中、*gyrA* 遺伝子の変異を有するキノロン耐性淋菌の 6 株に Asp-86 → Asn, 2 株に Ser-87 → Ile, 2 株に Ser-91 → Pro, 1 株に Glu-91 → Gly の *parC* 遺伝子の変異を認めた。残りの *gyrA* 遺伝子の変異を有するキノロン耐性の 20 株および *gyrA* 遺伝子の変異を有さないキノロン感受性の 24 株にはアミノ酸の置換を伴う *parC* 遺伝子の変異は認めなかった。*gyrA* 遺伝子のみならず *parC* 遺伝子にも変異を有する株は *gyrA* 遺伝子の変異を有するものに比較して、ニューキノロン剤に対してより耐性であった。

考察：以上より、キノロン耐性淋菌において、*parC* 遺伝子の変異は *gyrA* 遺伝子の変異に伴い、ニューキノロン剤に対するより高度の耐性化に関与する事が示唆された。

024 慢性前立腺炎症例における精液中サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α) とスバルフロキサシン SPRF 治療での変動について

安本亮二

大阪市立十三市民泌尿器科

17 例の慢性非細菌性前立腺炎症例 (慢性前立腺炎) に SPRF での治療を行った。同時に 10 例の精液中のサイトカインを測定した健常男子 11 例と比較した。健常男子では 1 例に TNF- α を検出したが、他のサイトカインは全く検出されなかった。慢性前立腺炎では全例サイトカインが検出され、特に IL-6 や TNF- α 値の検出頻度は 10 例中 6 例 (60%) と有意に高かった。その精液中 IL-1 β , IL-6, TNF- α 値は 28 pg/ml (27~29), 110 pg/ml (25~476), 25 pg/ml (6~113) であった。これらサイトカイン値は SPRF 治療にて症状改善とともに正常化を示した。総合治療評価は 17 例中 13 例 (76%) にやや有効以上であった。以上よりサイトカインは前立腺炎の病因になんらかの関与を示し、また優れた指標のひとつになるものと思われた。

025 慢性前立腺炎に対する化学療法のエンドポイントの検討

鈴木恵三¹⁾・比嘉 功¹⁾・石川清仁¹⁾名出頼男²⁾・星長清仁²⁾・堀場優樹²⁾加藤 忍²⁾・安藤慎一²⁾¹⁾平塚市民病院泌尿器科²⁾藤田保健衛生大学泌尿器科

目的：慢性前立腺炎のうち細菌性として治療を行っている症例に対して、化学療法のエンドポイントについて検討した。

対象と方法：最近開発された経口のニューキノロン剤のうち NM 441 (NM), AM 1155 (AM) の両剤を中心に、治療終了時の効果、再発の検討などから、エンドポイントを模索した。

成績：NM は、抗菌活性は AM と大きな差はないが、前立腺組織 (PT), 前立腺液 (PF) は AM より低い。臨床的効果では、有効率が NM が 17 例中 13 例, 76.4%, AM が 9 例中 9 例, 100% であった (1 日 400 mg, 14 日間投与)。しかし AM で有効と判定した症例でも、追跡の成績では、治療終了後 1 ヶ月の間に交代菌の出現や、治療前と同一の菌種が検出されたものが 5 例あった。NM では、治療終了時に有効と判定した 13 例のうち 7 例, 53.8% に菌交代を認めた。また除菌された例でも AM と同様に、再発、菌交代がみられる例があった。またいずれの症例でも前立腺圧出液 (EPS) 中の白血球に対する効果は低かった。

考察：本邦においては、UTI 薬効評価基準が抗菌剤として有効であるかどうかの尺度に用いられている。しかし慢性細菌性前立腺炎は難治でありこれまでの多くの臨床報告の中には、数カ月から数年に及ぶ治療がみられる。今回の 2 剤の成績からみると、本疾患は当然ながら抗菌活性、体内動態に相応した治療成績を認めた。しかし 2 週の判定では、あくまで以後の有効性を見極める指針である。これまでの成績をみると、少なくとも 2 週間以上の有効な化学療法が必要で、4~8 週間程度まで治療を行い、再発、菌交代などをみる必要があろう。しかし菌交代の多くは、GPC であり症状が軽いか、消失する例が多い。症状だけをみればこれがエンドポイントであってもよいのかもしれない。

026 細菌性膣症の現状と metronidazole (MTN) による治療効果

川添香子・和泉孝治

三嶋廣繁・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：Candida, Trichomonas などの特定の微生物が検出されない膣炎は、古くから非特異性膣炎などと呼ばれていたが、近年、細菌性膣症 (Bacterial vaginosis, 以下 BV) と

いう概念でとらえられるようになってきた。我々は、BVの臨床症状および細菌学的検討を行い、併せて、metronidazole (以下MTN) による治療効果を検討した。

方法：WHOのBV診断基準を満たした患者100名の臨床症状を岐大式 scoring system を用いて検討すると同時に、膈分泌物の細菌学的検討を実施した。MTNによる治療では、50例に250 mg/日×7日間膈内投与を、他の50例に500 mg/分2×7日間経口投与を行い、2法を比較検討した。

成績：BV100例中、膈分泌物の主観的異常、客観的異常、悪臭は100%に、pH異常は83%に、アミンテスト異常は83%に認められ、Clue cellの割合が全細胞中の20%以上を示したのは82%であった。細菌学的検討では好気性菌184株(57.5%)、嫌気性菌136株(42.5%)が検出された。好気性菌では、*S. agalactiae*, *E. coli*, *G. vaginalis*などが、嫌気性菌では *Peptostreptococcus* spp., *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp. などが主な検出菌であった。治療効果は、岐大式 scoring system を用いた検討では、何れも同等の優れた結果が得られた。

結論：細菌学的検討から、BVは好気性菌と嫌気性菌の両方が異常増殖したときに症状が出現する病態と考えられ、BVの治療に際しては、嫌気性菌をターゲットにするべきであると考えられた。

027 妊娠膈内及び頸管内の病原細菌(主としてGBS)、クラミジアの検査と治療の有用性について

東出香二・三澤俊哉
知多市民病院産婦人科

目的：Group B Streptococci (GBS)は無症候性妊婦の膈内から検出され、子宮内胎児感染や新生児髄膜炎を引き起こすことがある。又、*Chlamydia trachomatis* (クラミジア)は、新生児の眼疾患をきたすことがある。これらを妊婦後期に検出して治療を行い若干の知見を得たので報告する。

対象と方法：当科で分娩した妊婦438人を対象とし、妊婦29~31週に膈・頸管内細菌を同定した。GBSにはラテックス凝集法(セロアイデンストレプトキット“栄研”)、クラミジアにはEIA法(クラミジアザイム法)を用いた。治療はGBS陽性例には、CFTM-PIを主として用い、クラミジア陽性例には、テトラサイクリン系、マクロライド系抗生物質を使用した。

結果：GBS陽性は34例、クラミジア陽性は11例であった。病原細菌、クラミジア等の混合感染は37例にみられた。治療はGBS陽性34例中25例がCFTM-PI 300~600 mg/dayにて陰転率が87%であった。またBAPC750 mg/dayにて4例全例が陰性化し、全体として87.9%がGBSに有効であった。クラミジア陽性例はEM 800 mg/day (3例)、CAM 400 mg/day (4例)、MINO 100 mg/day (4例)にて陰性化した。

結論：切迫早産は全体で13.7%、混合感染例では13.5%、前期破水は全体で6.6%、混合感染で8.1%と差は認めなかった。この結果、病原細菌、クラミジアが検出された例に特に切迫早産や前期破水が多いとは言えず、妊婦膈及び頸管の

細菌、クラミジアの治療は必要と考えられた。

028 ラット子宮内感染モデルの作製とcefluprenam (CFLP)による治療効果

三嶋廣繁・川添香子
和泉孝治・玉舎輝彦
岐阜大学医学部産科婦人科
佐藤 勝・八谷 滋・宗像敬一
エーザイ東京研究所

目的：産婦人科領域細菌感染症の中で子宮内感染症の占める割合は大きく、多くは好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染である。今回、新しいラット子宮内感染モデルを作製し、複数菌感染に対しcefluprenam (CFLP)による治療効果を検討した。

方法：SD系、雌ラットを用い、経腹の手術により子宮体内に異物(子宮内避妊器具の一部)挿入し、同時に*E. coli* (MIC:CFLP, CAZ, CTX; 0.05 µg/ml, 1.56, 1.56)と*P. bivia* (3.13, 1.56, 1.56)を接種し感染を惹起した。術後、24時間後から薬剤を20 mg/kg, 3日間静注投与し、子宮体部、付属器、体部洗浄液中の生菌数について検討した。また、CFLPの雌ラットにおける非感染及び感染時の性器組織移行についても検討した。

結果：*E. coli*と*P. bivia*による複数菌感染に対し、CFLPは、その抗菌力を反映して性器組織における*E. coli*と*P. bivia*の菌数を減少させ、その効果はCAZ及びCTXより優れた結果を示した。また、CFLPは優れた性器組織移行性を示し、感染時及び非感染時において差は見られなかった。

考察：新たに作成したラット子宮内感染モデルは、産婦人科領域感染症の治療効果を検討する上で有用なモデルであると考えられる。また、ラット動物実験および薬剤の組織移行性の検討の結果から、CFLPは、好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染による子宮内感染に対して有意義な抗菌薬であることが期待される。

029 小児肺炎球菌性上気道感染症に対する経口抗菌薬の検討

豊永義清・石原俊秀
山梨赤十字病院小児科
出口浩一
東京総合臨床検査センター研究部

目的：多剤耐性肺炎球菌の増加に伴い、小児科医の外来診療時での経口抗菌薬の選択は困難になりつつある。今回、43回化療総会のシンポジウム(Ⅱ)において、豊永が口演した成績を追試し、検討例を増して解析したので報告した。

方法：細菌性上気道感染症と判断した372例、全例より上咽頭の培養を行い、有意菌の検出を行った。肺炎球菌については、化療標準法にて、ABDC, SBTDC, DCG, CCL, CDTR, CFDN, RKM, EMの薬剤感受性を検討した。臨

床的には無作為に、CTDR, CFDN, RKM を投与し、感受性、耐性株検出症例毎に、菌の消長ならびに臨床効果を評価した。

結果：372 例中、318 例 (85.5 %) より、何らかの有意菌が検出され、166 例から肺炎球菌が単独あるいは複数菌の一株として検出された。166 例、173 株からの耐性株の出現率は 67 株、38.7 % であり、1.56 mg/ml 以上の DRSD の検出は 6 株にすぎなかった。DI (R) SP に対する各薬剤の MIC₉₀ は、CDTR, ABDC, RKM が 0.39, SBTPC 0.78, CFDN 3.13, EM 10.5, CCL 25 μg/ml であり、CDTR, RKM が優れていた。

臨床的・細菌学的効果は P (I) RSP 検出例に対しては、3 剤間に臨床的効果の有意差は認めず、71.4~90.0 % であったが、細菌学的効果において、RKM, CDTR が、65.0, 57.1 % であるのに比し、CFDN は、0.2 μg/ml 以上の MIC を示す株の症例では、14 例中 2 例の消失を認めたのみであった。

考察：当科の検出率は低いものの、今後の増加傾向に注意し、経時的な検討を行い、安易に CFDs の選択を行うと、菌の消失を認めず、他疾患に移行する場合を注意すべきである。

030 未熟児・新生児に対する Cefozopran の基礎的・臨床的検討

— Cefozopran 周産期感染症研究会：
会長 藤井良知—

藤井良知¹⁾・奥野晃正²⁾・角谷不二雄²⁾
丸山静男³⁾・坂田 宏³⁾・印鑰史衛⁵⁾
阿部敏明⁵⁾・柱新太郎⁵⁾・中里 豊⁵⁾
杉浦正俊⁵⁾・田島 剛⁶⁾・長井志津佳⁷⁾
舟本規昭⁷⁾・杉森澄子⁸⁾・西村修一⁸⁾
吉村公一⁹⁾・近藤康夫⁹⁾・寺嶋 周¹⁰⁾
目黒英典¹⁰⁾・竹内 豊¹¹⁾・寒竹正人¹¹⁾
砂川慶介¹²⁾・岩田 敏¹³⁾・秋田博伸¹⁴⁾
横田隆夫¹⁵⁾・佐藤吉壮¹⁶⁾・楠本 裕¹⁷⁾
豊永義晴¹⁸⁾・中村弘典¹⁹⁾・新納憲司²⁰⁾
岩井直一²¹⁾・中村はるひ²¹⁾・櫻井 實²²⁾
伊藤正寛²²⁾・西原秀宏²²⁾・西村忠史²³⁾
小林 裕²⁴⁾・春田恒和²⁵⁾・大倉完悦²⁵⁾
本廣 孝²⁶⁾・阪田保隆²⁷⁾・長井健祐²⁷⁾
森田 潤²⁷⁾・高岸智也²⁷⁾・松尾勇作²⁷⁾
豊田 温²⁷⁾・藤本 保²⁷⁾・橋本武夫²⁸⁾
吉永陽一郎²⁸⁾・辻 芳郎²⁹⁾・福田雅文²⁹⁾
富増邦夫³⁰⁾・吉永宗義³¹⁾・高柳俊光³¹⁾
中下誠郎³²⁾・楠本 隆³²⁾・田中博弥³³⁾
林 克敏³⁴⁾・宮野 武³⁵⁾・大谷俊樹³⁵⁾
細田弥太郎³⁵⁾・真辺忠夫³⁶⁾・清水保延³⁶⁾
音部好宏³⁶⁾・橋本 俊³⁶⁾

1) 母子化学療法研究所, 2) 旭川医科大学小児科

3) 旭川厚生病院小児科, 4) 富良野病院小児科

- 5) 帝京大学小児科, 6) 博慈会病院小児科
7) 西新井病院小児科, 8) 国立習志野病院小児科
9) 東京厚生年金病院小児科, 10) 帝京大学市原病院小児科
11) 松戸市立病院新生児科, 12) 国立東京第二病院小児科
13) 国立霞ヶ浦病院小児科, 14) 聖マリアンナ医科大学小児科
15) 大和市立病院小児科, 16) 総合太田病院小児科
17) 埼玉中央病院小児科, 18) 山梨赤十字病院小児科
19) 国立相模原病院小児科, 20) 大田東総合病院小児科
21) 名鉄病院小児科, 22) 三重大学小児科
23) 大阪医科大学小児科, 24) 神戸市立看護短期大学
25) 神戸市立中央市民病院小児科, 26) ゆうかり学園
27) 久留米大学小児科, 28) 聖マリア病院新生児科
29) 長崎大学小児科, 30) 長崎市立市民病院小児科
31) 国立長崎中央病院小児科, 32) 佐世保市立総合病院小児科
33) 佐世保共済病院小児科, 34) 諫早総合病院小児科
35) 順天堂大学小児外科, 36) 名古屋市立大学第一外科

目的：Cefozopran (CZOP) はすでに小児科領域における有効性・安全性の評価を終了している。今回、未熟児・新生児に対する本剤の評価を、全国 16 施設とその関連施設の共同研究として実施した。

方法：未熟児、新生児 (日齢 0~28) における各種感染症に対し、本剤 1 回 10, 20, 40 mg/kg, 1 日 2~4 回静注又は 30 分点滴静注し、有効性と安全性について検討した。また治療と平行して血中濃度及び尿中回収率を検討した。

結果：未熟児、新生児 (日齢 2~21) に CZOP 10, 20, 40 mg/kg を静注した時の投与後 30 分の血中濃度は、それぞれ 26.4, 36.4, 73.8 μg/ml, 血中半減期はそれぞれ 2.0, 3.6, 2.7 時間であった。20 mg/kg を静注した時の日齢別の血中半減期は 0, 1, 2~7, 8 日以上でそれぞれ 8.6, 3.2, 3.6, 3.8 時間と、0 生日児では血中半減期の延長が認められた。30 分点滴静注時でも同様の傾向が認められた。尿中排泄率 (0~6 時間) は 29.6~69.7 % であった。総投与症例 106 例中臨床評価可能例は 83 例で、疾患別臨床効果 (有効率) は敗血症 (疑いを含む) 96.0 % (24/25), 肺炎 88.9 % (24/27), 尿路感染症 87.5 % (7/8), 全体では 91.6 % (76/83) であった。細菌学的効果 (菌消失率) はグラム陽性菌 93.8 % (15/16), グラム陰性菌 91.7 % (11/12), 全体では 92.9 % (26/28) であった。副作用は 106 例中下痢が 1 例 (0.9 %), 臨床検査値異常は 8 例 (7.5 %) に認められ、主に好酸球数増多, γ-GTP 上昇などであったが、いずれも一過性で特別のものはなかった。

以上の成績より、本剤は小児科領域と同様に未熟児・新生児に対しても有効かつ安全性の高い薬剤と考えられた。なお、本剤は標準量として 1 回 20 mg/kg を 1 日 2~4 回、重症感染症には 1 回 40 mg/kg まで増量して投与できるが、0 生日の未熟児・新生児には投与回数を減ずる。

031 新生児における上気道常在菌叢の検索

田中悦夫

犬山中央病院

田中伊佐武

厚生連海南病院

鈴木賢二・馬場駿吉

名市大

近藤東臣

星ヶ丘マタニティ病院

上気道における常在細菌叢の検索は、鼻腔、咽頭、扁桃などで十分な検討がなされているが、咽頭の細菌学的検索の報告は少ない。そこで我々は新生児の上気道常在細菌叢の確立について、喉頭を中心として検討を行った。

対象：平成7年2月20日から3月26日の間に出生した男児25例、女児32例の計57例の新生児を対象とした。出生直後から3時間目、6、9、12、24時間目、生後3日目および生後5日目に細菌検査をおこなった。検体採取は滅菌シードスワブを用い鼻腔、口蓋扁桃、咽頭後壁、喉頭蓋喉頭面より擦過採取した。喉頭は喉頭鏡にて展開し直視下に採取した。

結果：出生直後はいずれの部位からも細菌は検出されなかったが、生後3時間目に扁桃より、生後6時間目に鼻腔、咽頭、喉頭よりそれぞれ細菌が検出された。新生児喉頭より検出された菌種は扁桃とほぼ同様の傾向を示し、いずれも *a-Streptococcus* がもっとも多く検出された。ついで、*Lactococcus*、*Micrococcus* が多く検出された。他に *Staphylococcus epidermidis*、*Neisseria* sp.、*γ-Streptococcus* が少数検出された。

結論：口腔内の常在菌叢は *a-Streptococcus* が大多数を占め、他に *Neisseria* sp.、*γ-Streptococcus*、*Micrococcus*、*Staphylococcus epidermidis* などが知られているが、この *a-Streptococcus* 優位の細菌叢が生後速やかに形成されることが、喉頭においても確認された。

032 無症候性の小児の糞便から分離された *Clostridium difficile* について

加藤はる・加藤直樹・渡辺邦友

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

Clostridium difficile は、腸管毒素である toxin A と細胞毒素である toxin B を産生し、特に toxin A がその病原性に大きな役割を果たしていると考えられている。毒素産生性の検討は toxin A と toxin B が常に同時に産生されているという前提のもとに、細胞培養法による toxin B の検出が gold standard として行われている。一方、小児においては糞便から毒素産生性の *C. difficile* が分離されても無症候であることが多いことが知られている。無症候の小児の糞便から分離された *C. difficile* 61株について toxin A gene を PCR にて検討したところ、61株中45株は PCR 陰性で毒

素非産生性であった。PCR で toxin A gene 陽性であった16株において PCR を用いて toxin B gene の検出を行ったところ、16株すべてに toxin B gene が認められ、細胞培養法によっても細胞毒性が認められた。この16株において ELISA 法 (バイダスアッセイキット CDA) によって toxin A 産生性について検討したところ、7株においては toxin A が検出されたが、残りの9株においては検出されなかった。Toxin A gene の3'末端部分を増幅する PCR を行ったところ、ELISA により toxin A が検出されなかった9株は toxin A 陽性の7株とは異なるサイズの増幅産物が得られ、toxin A gene の3'末端部分が異なっていることが示唆された。同じ16株を immunoblotting によってタイピングを行ったところ、toxin A が検出された7株は血清型 C あるいは H にタイプされたが、toxin A が検出されなかった9株はタイプ不能であった1株を除いて、血清型 F あるいは X にタイプされ、特定の血清型との関連が示唆された。小児において、糞便から毒素産生性の *C. difficile* が分離されても無症候であることの理由のひとつにこのような toxin A 陰性 toxin B 陽性の菌株の関与が考えられた。

033 Panipenem/Betamipron 投与後にバルプロ酸血中濃度の低下を認めた3小児例

長井健祐・松尾勇作・山田 孝

織田慶子・阪田保隆・加藤裕久

久留米大学医学部小児科

本廣 孝

ゆうかり学園

Carbapenem 系抗生物質は、広域な抗菌力を有するために、小児科領域では特に重症感染症において使用頻度が増加の傾向にある。Panipenem/Betamipron (PAPM/BP) は、Imipenem より痙攣誘発作用が少なく、中枢神経疾患を有する患者にも適応を十分検討した上で投与されることがある。最近、PAPM/BP 投与中に、バルプロ酸ナトリウム (VPA) の血中濃度の低下を認め、痙攣発作が増加した例を3例経験し、PAPM/BP と VPA との薬物相互作用が考えられたので報告する。

症例：3例とも、てんかんのため、VPA と他の抗痙攣薬を投与されていた。2例が膿胸、1例が反復性肺炎で、初期選択抗生剤投与中に、症状の増悪を認めたため PAPM/BP に変更した。PAPM/BP 開始後に、3例とも痙攣発作が出現し、いずれも VPA の血中濃度の低下を認めた。他の併用抗痙攣薬の血中濃度の変動は認めなかった。2例において、PAPM/BP 投与中止後、VPA の血中濃度は治療有効域まで増加した (1例は他剤に変更したため VPA を中止)。

考察：カルバマゼピン (CBZ) は、VPA の血中濃度を低下させることが知られており、2例で併用されていたため CBZ との相互作用も否定できないが、VPA 血中濃度低下は PAPM/BP の投与開始と関連性がみられたので、PAPM/BP と VPA との何らかの薬物相互作用の可能性が示唆された。本剤の他剤との薬物相互作用は、現時点での報告はみられていない。相互作用の機序は明かでないが、VPA 投与中の患

者に PAMP/BP を使用する際は、VPA 血中濃度のモニタリングと痙攣発作への慎重な対応が望まれる。

034 未熟児の γ -GTP 値

大倉完悦・春田恒和
西尾利一・小林 裕*

神戸市立中央市民病院小児科
*神戸市立看護短期大学

目的：新生児の γ -GTP の正常値は成人より高く、50～150 I. U. とされるが、早産低出生体重児ではさらに高値例がある。重症未熟児は静注抗生剤を投与される場合が多いので、薬剤の副作用の見地から、妊娠後 42 週までの各週における γ -GTP 値を検討した。

対象と方法：明らかな感染症がない 1,500 g 未満の人工換気症例 25 例を対象とした。259 ポイントの γ -GTP 値と週数、出生時状態、無呼吸、投与薬剤および LAP, Bil., ALP, CRP との関連性を解析した。

結果：(1) 週数による変化；妊娠後 25 週から 42 週までの各週の平均 \pm SD 値は、61 \pm 9, 46 \pm 4, 84 \pm 37, 83 \pm 36, 150 \pm 133, 116 \pm 74, 111 \pm 59, 120 \pm 69, 144 \pm 101, 156 \pm 107, 147 \pm 100, 151 \pm 78, 135 \pm 91, 167 \pm 115, 161 \pm 128, 199 \pm 139, 152 \pm 119, 127 \pm 110 I. U. 37°C で、33～41 週で高値を認めた。(2) 出生時の値；仮死状態を示す AP スコアとは相関しなかったが、多胎例では第 3, 4 子が高値であった。(3) 無呼吸との関連性；無呼吸発作 (+) 98 ポイントの平均値 198 \pm 102 は (-) 158 ポイントの 95 \pm 68 より有意に高かった ($p < 0.0001$)。 (4) 投与薬剤との関係；静注抗生剤の有無では有意差がなく、フロセミドで有意に上昇した。200 I. U. 以上が 1 ポイントでも観察された 22 例ではキサンチン経口剤、フロセミド、EM の順に使用頻度が高かった。(5) 他の検査値との関連性；LAP は相関したが、Bil., ALP, CRP とは関連性がなかった。

考察：無呼吸がない場合、未熟児の正常値 (平均 \pm SD) は 27～163 I. U. となり、従来の新生児の正常値と類似した。無呼吸がみられる妊娠後 33～36 週の値は別途考える必要がある。キサンチン系薬剤の影響も無視できない。出生時仮死と相関せず、急性の低酸素症との関連性は否定的である。静注抗生剤で上昇する可能性は少ない。1 施設の成績では治療法による影響も考えられるから、複数施設での集積が必要と思われ、現在検討中である。

035 Rokitamycin (RKM) の殺菌効果と PAE に関する検討

宮本潤子・古賀宏延・平潟洋一
河野 茂・田代隆良・原 耕平

長崎大学第 2 内科
青木明子・西嶋敏夫
旭化成工業株式会社

目的：近年開発された各種ニューマクロライド薬は、グラ

ム陽性菌に対する強い抗菌活性とともに、長い PAE を有することが知られている。今回私たちは RKM, CAM, EM, および対照薬としてのセフェム系の CDTR の 4 薬剤を用いて PRSP を含むグラム陽性菌に対する殺菌曲線と PAE の検討を行い報告した。

方法：1) 使用菌株；以下の 5 菌株を用いた。*S. aureus* (MSSA, J13), *S. pyogenes* (感受性菌, J17), ペニシリン感受性が異なる *S. pneumoniae* (PSSP: NAS 213, PISP: NAS 211, PRSP: NAS 208)。2) 使用抗菌薬；マクロライド薬の RKM, CAM, EM と、セフェム薬の CDTR の計 4 薬剤を用いた。3) *in vitro* の killing curve；上記 5 菌株に対し 2, 5, 10 MIC の濃度の各薬剤を作用させ、経時的に菌数を測定した。4) *in vitro* の PAE；同様に 5 菌株に対し、2, 5 MIC の濃度の各薬剤を 2 時間作用させ、その後薬剤を除去した後の PAE を測定した。

結果および考察：1) killing curve；RKM の各種グラム陽性菌に対する抗菌活性は良好で今回用いた PRSP に対しても良好な MIC を示した。また RKM がグラム陽性球菌の増殖曲線に及ぼす影響は他のマクロライド薬と比較して殺菌的であった。2) PAE；*S. aureus* に対しては EM が 3～5 時間で最も長く、*S. pyogenes* に対しては RKM が最も長かった。*S. pneumoniae* に対しては RKM, CAM, EM とも 2～6 時間で差はみられなかった。RKM の抗菌作用は殺菌的であり、他のマクロライド薬とほぼ同等の PAE を有し、さらに PRSP に対しても殺菌効果が認められたことより、RKM は臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

036 ホスホマイシン鏡像体が *Streptococcus pyogenes* の sialy-Lewis^x 様構造発現に及ぼす影響

弘田克彦・根本 謙

小野恒子・三宅洋一郎

徳島大学・歯学部・口腔細菌学講座

目的：癌細胞の転移浸潤、白血球の血管外遊走において糖鎖が重要な役割を果たしている。我々は炎症時に血管内皮細胞や血小板上に見られるセレクチンのリガンドである sialyl Lewis^x (sLe^x) の類似構造が *Streptococcus pyogenes* 表面に発現し、炎症時にセレクチンを介して付着する可能性を示した。また sub-MIC 濃度のホスホマイシン (FOM) は、*S. pyogenes* の sLe^x 類似構造の発現抑制効果を有することも示した。本研究では、抗菌作用を有しない FOM 鏡像体にも同様の効果が認められるか否かを、蛍光抗体法により検討した。

材料と方法：*In vitro* において既報に従い *S. pyogenes* 19,615 株が形成した biofilm に、sub-MIC 濃度の FOM 鏡像体と対象の FOM 及び BHI をそれぞれ添加し 37°C にて 1 時間培養した。各 biofilm を洗浄後、一次抗体には sLc^x と特異的に反応する mAbSNH-3 (IgM class)、二次抗体は FITC-labeled goat-anti-mouse IgM (μ chain) を使用し間接蛍光抗体法を実施した。sLc^x 発現強度は ACAS 570 レーザーサイトメーター (Meridian) を使用し 488 nm の波

長にて測定した。また FOM 鏡像体添加後の菌体表層変化は走査型電子顕微鏡にて観察した。

結果及び考察：Sub-MIC 濃度の FOM 鏡像体の添加により、*S. pyogenes* 19,615 株が形成した biofilm 表層に発現する sLe^x 様構造の発現強度が、FOM 添加時と同様に減弱することを確認した。また形態的变化として、glycocalyx 様構造物は減少していた。FOM は抗菌作用以外に抗炎症作用など多彩な活性を有する抗生物質であるが、抗菌作用を有しない鏡像体にも *S. pyogenes* のセレクチンを介する付着や血管外遊走に影響を与える可能性があることが示唆された。

037 臨床分離 *Helicobacter pylori* に対するランソプラゾールの殺菌力と pH の影響

西園寺克・猪狩 淳

順天堂大学臨床病理

戸田陽代・長谷川美幸・小林寅詔

三菱化学ビーシーエル・化学療法研究室

目的：好気培養下で pH の変動が少なく、*H. pylori* に対する薬剤の殺菌力測定が可能な培地を検討し、ランソプラゾールの非活性体・活性体の *H. pylori* に対する MIC 及び殺菌力に及ぼす培地の pH の影響を検討した。

方法：臨床分離菌株 7 株を試験菌とした。

チオグリコレートに 10% 馬血清・0.2% 寒天を添加した半流動培地を用いた。

培地の pH を pH 6, 7, 8 としたときの MIC を 35°C, 3 日間、好気培養を行い測定した。

殺菌曲線を求めるために、薬剤を含まない培地を対照として pH 6, 7, 8 の培地を用いて、ランソプラゾール非活性体または活性体を 1 µg/ml (血中 peak 濃度相当) を含む培地の 0, 3, 8, 24, 48, 72 時間の生菌数を平板コンラージ法で求めた。

結果：(1) MIC ; 非活性体・活性体ともに pH 8 の MIC が小さい傾向にあった。

(2) 殺菌曲線 ; pH 6 では、非活性体・活性体ともに殺菌曲線が得られたが両者の差は認められなかった。pH 7 では対照との差は認められなかった。pH 8 では、明らかな殺菌曲線が得られ、活性体の方が殺菌力が強い傾向が認められた。

結語：ランソプラゾールの非活性体・活性体の *H. pylori* に対する MIC は半流動培地の pH の影響を受けた。殺菌曲線は pH 8 の培地で殺菌的となった。

038 カルバペネム系抗生物質の血清における抗緑膿菌活性

— pH の影響 —

納田浩司・金澤勝則

住友製薬株式会社・総合研究所

目的：カルバペネム系抗生物質の MIC 測定に際し、ミュラー-ヒントン培地 (MHB) に含まれる過剰の塩基性アミノ酸

により D₂ 透過孔を介した膜透過が競合を受け、感受性が低くなるため、血清等の生体試料や低アミノ酸培地を用いた測定がより生体を反映すると報告されている。我々は血清を用いた感受性測定を検討するうち、通常の air 培養では血清の pH がアルカリ側に大きく傾くことを見出し、抗菌力測定に影響を与えることが判明したので報告する。

方法：菌株 ; *P. aeruginosa* PAO-1, T, および臨床分離株 2 株。血清 ; ヒト血清, ウマ血清, モルモット血清を 56°C, 45 分間非働化して使用した。使用薬剤 ; imipenem, panipenem, meropenem (MEPM), ceftazidime。pH 測定 ; 微量 pH メーター (新電元社)。薬剤感受性 ; 血清および MHB を用い、微量液体希釈法で行った。接種菌量 ; 約 10⁸ cfu/ml。

結果および考察 : (1) pH の変動 ; 非働化した各血清の pH は約 8 であったが、通常の air 培養では培養開始後 pH がアルカリ側にシフトし、2 時間目には既に 8.8 以上となり最終 9.5 (24 時間後) まで達した。これは緑膿菌の接種の有無に関わらず観察された。一方、CO₂ 培養下では 1 時間目には pH 7.6 と生理的 pH に復帰し、pH 7.4 付近で一定した。MHB では air 培養でもほぼ pH 7.5 付近を保っていた。従って、血清の場合は CO₂ 培養の方が生体を反映すると考えられる。(2) 薬剤感受性に対する影響 ; いずれの菌株についても生育性は 5% CO₂ 培養下の方が air 培養に比べて良好となった。各薬剤の感受性は MEPM のみが CO₂ 培養で 2 管以上 air 培養に比べて感受性が向上したが、他の薬剤では同じかむしろ CO₂ 培養で感受性が悪くなる傾向を示した。これは pH 変動によるものと考えられ、特に MEPM が影響を受けたのは、他のカルバペネム剤と異なり 2 位側鎖の pKa が 7.4 と中性付近にあり、塩基性が低いという物理化学的性状の違いに基づくものと考えられた。

039 緑膿菌線毛 (pili) 発現抑制におけるマクロライド薬とゲンタマイシン (GM) ・ミノサイクリン (MINO) の比較

平井一弘・山崎 透・永井寛之

橋本敦郎・後藤陽一郎・那須 勝

大分医科大学第二内科

目的：緑膿菌慢性下気道感染症において、エリスロマイシンの少量長期投与療法の有用性が 1984 年に報告されたが、その作用機序については十分には明らかにされたとはいえない。我々は緑膿菌の付着因子のひとつとされる pili に的を絞り、pili 抑制についていくつかの報告をしてきた。今回、異なる機序を持つアミノ配糖体系の GM, テトラサイクリン剤である MINO についても検討し、また、15 員環のアジスロマイシン (AZM) も加えて、緑膿菌の外部蛋白を抽出し、薬剤間の効果を比較し、若干の考察を加え発表した。

方法：段階希釈した薬剤存在下で緑膿菌 PAO 2001 株を液体培地にて培養し、ウエスタンブロット法にて、膜表面と細胞全体のそれぞれ pili 蛋白を分けて測定した。さらに、構造遺伝子 PilA gene に対するノーザンブロット法にて、pilin の mRNA の転写活性を定性的に観察した。

結果：考察：すべての薬剤で膜に表現されている Pili 蛋白は濃度依存的に抑制が認められた。また、GM, MINO では全細菌の蛋白の合成阻害が起こり、構造遺伝子 PiliA gene の転写活性の抑制は MINO のみで観察された。

AZM は EM より強く、CAM よりやや強く Pili 発現を抑制した。マクロライド剤間では抑制機序はほぼ同様と考えられるが、抑制が進むとやや分子量の大きい蛋白質の増加が認められ、膜表面への発現（分泌）が関与する可能性を示唆した。

040 *Pseudomonas aeruginosa* の Alginate 産生に及ぼすサリチル酸の影響

饒 憲^{1,3)}・田場秀樹¹⁾・當山真人¹⁾
 金森修三¹⁾・宮城 啓¹⁾・斎藤 厚¹⁾
 中村 広²⁾・仲宗根勇²⁾・平良真幸²⁾
 草野展周²⁾・外間政哲²⁾・唐 英春³⁾

¹⁾ 琉球大学医学部第一内科

²⁾ 琉球大学附属病院検査部

³⁾ 中山医科大学（中国）

目的：慢性感染症の難治化要因の一つとして、細菌による Biofilm の形成が注目されている。今回我々は緑膿菌 Biofilm の Glycocalyx の主成分とされる Alginate に対する Sodium Salicylate の抑制作用を検討したので報告する。

方法：薬剤は erythromycin (EM) と Sodium Salicylate を使用した。Mucoid 型緑膿菌 M 310 株をこれらの薬剤を含む寒天培地で 37℃ 24 時間培養した後、生理食塩水で菌液を調整し、濾過滅菌した。この濾液と 10% 硫酸銅を混和静置（1 時間、室温）して、遠心後その沈殿物をアンモニア水で溶解し、Naphthoresorcinol を加えて 40 分間沸浴した。その後、呈色物を Butyl Acetate で抽出して有機層のみ取り出し、20% NaCl で洗浄した後、HPLC にて Alginate 呈色物の分離定量をした。

結果・結論：Alginate の産生は EM 64 µg/ml および 16 µg/ml では 90% 以上、4 µg/ml では約 60% 抑制された。Sodium Salicylate は 25 µg/ml で最も強い抑制作用が認められ、約 70% であった。10 µg/ml 以下では濃度が低くなるにつれ抑制率も低下した。一方、50 µg/ml 以上においても濃度が高くなるほど抑制率は低下し、200 µg/ml では抑制できなかつた。EM と Sodium Salicylate では相乗効果が認められたが、その抑制率は不十分であった。

041 Levofloxacin (LVFX) の投与方法に関する検討

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

目的：近年コンプライアンスを高める投与方法は関心が高い

ところであり、臨床での有効性と、安全性が確認されれば 1 日 1 回投与は、有用な投与方法と言える。今回新キノロン剤の中でも、その抗菌力、薬動力学的見地から 1 日 1 回投与でも十分な効果が期待できる Levofloxacin (LVFX) を選び、従来の 1 日 3 回投与方法と比較した。

方法：当科で考案した、ラット子宮留膿症モデルを用いて、LVFX 20 mg/kg を 1 日 3 回経口投与する群、LVFX 60 mg/kg、を 1 日 1 回経口投与する群、Ofloxacin (OFLX) 20 mg/kg、を 1 日 3 回経口投与する群、未治療群、の 4 群で治療効果を比較した。また、臨床検討として、当院外来患者のうち、同意の得られた 20 人（子宮内感染 10 例、付属器炎 6 例、バルトリン腺炎 2 例、子宮頸管炎 2 例）に対し、LVFX 300 mg、1 日 1 回、7 日間投与方法を試みた。

結果：ラット子宮留膿症モデルでは今回 *E. coli*, *B. fragilis* の複数菌感染を作成した。LVFX, OFLX による治療の結果、未治療群とそれぞれの治療群とのあいだに生菌数の点で、それぞれ有意差が認められた。しかし、LVFX 3 回分割投与方法と、1 回投与との間に *E. coli*, *B. fragilis* とも有意差は認められず、同等の効果であった。臨床検討での有効性は子宮内感染で 10 例中 9 例、その他が 10 例中 8 例、が有効であった。また、今回の症例で副作用、臨床検査値異常は 1 例も認められなかった。

結論：LVFX 300 mg、1 日 1 回投与方法は臨床効果の点で、今後考慮できる可能性が示唆された。

042 抗生剤含有エアロゾルのネブライザーによる副鼻腔への移行に関する検討

鈴木賢二・馬場駿吉
 名古屋市立大学耳鼻咽喉科

副鼻腔炎に対する保存的抗菌化学療法の一つであるネブライザー療法は、その簡便さと安全性から日常診療にて広く活用されている。今回、超音波型およびジェット型ネブライザーを用いてエアロゾルの鼻腔・副鼻腔への移行につき検討し報告した。

すなわち術前同意を得た上顎洞根本術施行の患者において超音波型およびジェット型ネブライザーを用いて、3% fosfomycin (FOM) 4 ml の術中噴霧を行った。ネブライザー終了後直ちに設置したペーパーディスクをとりだし、上顎洞内貯留液を新しいペーパーディスクにて採取し、血清・鼻腔粘膜および上顎洞粘膜組織も採取した。これらの検体中の FOM 濃度は、検定菌に *Proteus sp.* MB 383 を用いたバイオアッセイ法にて求めた。上顎洞粘膜表面には、部位により多少の違いはあるが FOM は平均 58.5~64.5 µg と高濃度に移行していることが確認され、上顎洞粘膜内には移行は 23.6 µg とやや少ないことが判明した。一方鼻腔中鼻道では粘膜表面・粘膜内共に 108.6 µg および 58.5 µg と高濃度に移行していた。また、血清中への移行は大半が検出限界以下であった。また超音波型ネブライザーではジェット型ネブライザーに比べ上顎洞への薬剤移行がさらに良好であることが確認された。超音波型ネブライザーによる抗菌剤の噴霧は中鼻道、上顎洞自然口の病態改善に有用であり、鼻腔内の病態

が改善すれば上顎洞内への十分な薬剤の移行が期待でき、極めて安全で有用な治療法であると言える。

043 Cefditoren pivoxil 小児用顆粒の服用性 —アンケート調査を中心にして—

中村はるひ・岩井直一
名鉄病院小児科

目的：いかに優れた薬剤であっても、服用されない限り、その効果を期待することはできない。服薬拒否、困難の多い小児では「患児にのみやすい」、「保護者にとってのませやすい」ということが薬剤選択の大きな条件となっている。今回我々は、味と懸濁性に若干の問題を残している CDTR-PI 小児用顆粒の服用性について若干の検討を行ったので、その成績について報告する。

対象と方法：1994年11月～1995年2月の間に、関連15施設を受診した0才3カ月～13才2カ月までの小児509名を対象にしてアンケート調査を実施し、本薬剤の服用性、問題点について検討するとともに、本薬剤の服用性がアイスクリーム、ヨーグルト等によって改善すると予想されたことから、これらによる改善度についても検討を行った。尚、対象患児の年齢分布は0才児40名、1～3才児285名、4～6才児141名、7才以上43名であった。

結果：本薬剤の服用性は、「喜んでのんだ」が46名(9.0%)、「問題なくのんだ」が230名(45.2%)、「いやがったが全部のんだ」が164名(32.2%)で、「いやがったため全部のめなかった」は56名(11.0%)、「全くのめないか、毎回もどしてしまった」は13名(2.6%)であった。又、服薬拒否、困難を示した者が訴えた理由は、苦みを中心とする味の訴えが124名(35.7%)と最も多く、次いでざらつき86名(24.8%)、溶けにくい95名(27.4%)であった。

更に、アイスクリーム、ヨーグルト、牛乳、ジュースを用いた場合の服用性の改善度については、服薬拒否を示した者では、それぞれ66.7%、62.5%、50.0%、46.7%、又、服薬困難を訴えた者では、57.1%、65.0%、25.0%、17.7%であった。

尚、成人2名を対象にして、アイスクリーム、ヨーグルト、牛乳、ジュースを用いて服用した場合の薬物動態は、水との間に大きい差は認められなかった。

結論：以上の結果より、本薬剤は他のエステル型経口β-ラクタム剤に比し、若干服薬拒否、困難が多く、したがって、今後更なる製剤の改善が望まれるとともに、現段階では処方の際の服薬指導の徹底が必要と思われた。

044 アスペルギルスの人工的菌球に対する抗真菌薬の投与方法に関する研究

中村淳一¹⁾・矢野達俊¹⁾・米山浩英¹⁾
沖本二郎¹⁾・副島林造¹⁾・松島敏春²⁾

¹⁾ 川崎医科大学附属川崎病院内科

²⁾ 川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科

目的：Aspergillus (A.) には有効な抗真菌薬が少ない。AMPH-B は抗菌力が強いものの副作用も強いので、他剤との併用などにより使用量を減ずる必要がある。今回 A. の人工的菌球を用いて抗真菌薬の併用方法、投与方法等を *in vitro* で検討した。

方法：A. 分生子を振盪培養し作製した人工的菌球の入った Sabouraud 液体培地内に次の組合せで抗真菌薬を入れ振盪培養を行い、菌球の発育状況や病理所見から抗真菌薬の併用効果を判定した。AMPH-B と 5-FC の併用；① AMPH-B 単独、② 5-FC 単独、③ AMPH-B 投与後に 5-FC 投与、④ 5-FC 投与後に AMPH-B 投与、⑤ 両剤同時投与、⑥ Control。AMPH-B と FLCZ の併用；⑦ AMPH-B 単独、⑧ FLCZ 単独、⑨ 両剤同時投与、⑩ Control。

結果：AMPH-B と 5-FC の併用；菌球の平均直径 (mm) は① 9.5、② 11.1、③ 9.9、④ 10.3、⑤ 9.7、⑥ 11.4、菌糸の平均直径 (mm) は① 16.1、② 26.7、③ 16.9、④ 16.6、⑤ 14.8、⑥ 33.4 でした。AMPH-B と FLCZ の併用；菌球の平均直径 (mm) は⑦ 7.7、⑧ 9.4、⑨ 7.3、⑩ 10.2、菌糸の平均直径 (mm) は⑦ 18.7、⑧ 32.8、⑨ 20.1、⑩ 33.6 でした。

結論：AMPH-B 単独投与と3種類の AMPH-B と 5-FC の併用の効果の比較では、差が認められなかった。AMPH-B と 5-FC、Control の間では認められた。AMPH-B、FLCZ の単独投与の比較では AMPH-B 単独投与が有意に発育を抑制し、AMPH-B 単独投与と AMPH-B、FLCZ 同時投与の比較では差は認められなかった。

045 高齢者におけるニューキノロン剤 pazufloxacin の体内動態の検討

田中稔彦¹⁾・山木健市¹⁾・高木健三¹⁾
加藤聡之¹⁾・伊藤康¹⁾・長谷川高明²⁾
青木秀³⁾・飯沼雅朗³⁾

¹⁾ 名古屋大学医学部第二内科

²⁾ 同 附属病院薬剤部

³⁾ 蒲郡深志病院

目的：種々の基礎疾患を有する高齢者はグラム陰性菌による感染症に罹患することが多く、ニューキノロン剤を投与される可能性も高い。ニューキノロン剤はほとんどが尿中から速やかに排泄されるため、腎機能の低下した高齢者に投与する際には、使用量・使用間隔に配慮が必要になる可能性がある。したがって、高齢者におけるニューキノロン剤の体内動態の検討を行った。

方法：65歳以上で、重篤な基礎疾患・合併症を有しない高齢者対象とした。試験に先立ち十分に説明し、試験に参加することの意思を確認の後、文書で同意を得た。空腹時に pazufloxacin (富山化学) を 200 mg 内服した。投与後 0.5, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24 時間後に採血を行った。薬剤濃度は HPLC 法で行った。

結果：対象となったのは、男性2名、女性6名。年齢は71歳から86歳(平均78.3歳)。薬物動態学的パラメータの平均値は C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、AUC はそれぞれ 3.85 $\mu\text{g/ml}$ 、

3.1時間, 3.16時間, 27.97 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であったが, クレアチニン・クリアランスの低下の著しい1名を除いた平均は, C_{max} 3.57 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 3.3時間, $t_{1/2}$ 2.40時間であった。

結論: pazufloxacin の高齢者における体内動態は, 成人健常者における体内動態とほぼ同じであり, 成人と同様の投与が可能と考えられた。ただし, 血清クレアチニン値がほぼ正常値に近くともクレアチニンクリアランスの低下のため半減期の延長している者があり, 投与期間には注意が必要である。

046 CAPD 施行中の慢性腎不全患者における cefpirome (CPR) の体内動態

長谷川廣文・大野卓志・坂口美佳
岩本一郎・田中久夫・今田聡雄
堀内 篤

近畿大学医学部第三内科学教室

目的: 慢性腎不全のための continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) 療法を施行中の腎不全患者における cefpirome (CPR) の体内動態について検討した。

方法: 対象は CAPD 施行中の慢性腎不全患者 6 例で, CPR の投与方法は静脈内投与 (IV 群) と腹腔内投与 (IP 群) の 2 方法で行った。IV 群は CPR 1g を 10 分で静注し, IP 群は透析液 (1.5% glucose, 1.5 L) 中に 1g を混注後腹腔内に投与した。それぞれ経時的に血液と透析液を採取し, HPLC 法で測定した。

結果: IV 群での投与 5 分後の CPR の血清濃度は 68.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 6 時間後の血清濃度は 43.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また 6 時間後の透析液濃度は 25.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。 $T_{1/2\beta}$ は 15.7 時間で, AUC は 1,299.0 $\text{mg} \cdot \text{h}/\text{l}$, CL_{dial} は 2.83 ml/min , CL_{total} 13.0 ml/min であった。IP 群では投与 6 時間後の透析液濃度は 147.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, この時の血清濃度は 28.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

考察: CAPD 施行中の慢性腎不全患者において CPR を静注した時の半減期は 15.7 時間であり, 腎機能正常者の半減期 (1.57) に比べて約 10 倍と著明に延長していた。これは他の cephem 系抗生物質と比較して, cefotaxime (1.6), cephalothin (2.1), cefotiam (5.1), cefamandole (5.8), ceftizoxime (10.2) より長く, latamoxef (16.5) と同等であった。1g 静注時の 6 時間後の透析液濃度は 25.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, また 1g 腹腔内投与時の 6 時間後の血清濃度は 28.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, CPR の腹膜通過性は良好であった。以上から, CAPD 患者に CPR を投与する場合には, 静脈内投与では $0.5 \sim 1.0 \text{g} \times 1/\text{day}$ で, 腹腔内投与では $0.5 \text{g}/\text{l bag} \times 2/\text{day}$ が適当と考えられた。

047 penipenem/betamipron の腹水移行に関する研究

長谷川正光¹⁾・真下啓二¹⁾・真辺忠夫¹⁾
品川長夫²⁾・石川 周³⁾・水野裕支³⁾

譜久原朝勝⁴⁾・岩井昭彦⁵⁾・水野 章⁶⁾
谷口正哲⁷⁾

¹⁾ 名古屋市立大学第一外科

²⁾ 名古屋市厚生院

³⁾ 名古屋市立緑市民病院外科

⁴⁾ 足助病院外科

⁵⁾ 塩野厚生病院外科

⁶⁾ 知多厚生病院外科

⁷⁾ 泰玄会病院外科

目的: PAPM/BM について, 腹水中移行を臨床的に検討したので報告する。

方法: 皮内反応陰性で, 同意の得られた 13 例の消化器定期手術症例において, 術中より PAPM/BP (PAPM として 500 mg) を 30 分かけて点滴静注し, 経時的に腹水ならびに末梢血を採取した。術後は本剤 500 mg を 1 日 3 回点滴静注し, 腹腔内ドレーンより腹水を採取した。検体は速やかに 1 MMOPS を等量加えて希釈後凍結保存した。濃度測定はそれぞれ HPLC 法にて行った。

結果: PAPM の術中濃度推移は, 血中で C_{max} 22.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 31 分, $T_{1/2}$ 1.27 時間, AUC 29.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ($n=13$)。一方, 腹水中では C_{max} 20.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 64 分, $T_{1/2}$ 0.92 時間, AUC 47.4 gh/ml ($n=11$) であった。次に経日的に腹水採取のできた症例において本剤投与開始 90 分後 PAPM の濃度変化は, 術後第 1, 2, 3, 4 日目にそれぞれ 10.1, 12.5, 13.2, 13.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と若干の増加傾向を認めた ($n=8$)。又, 術後 5 日目に経時的に腹水採取可能であった 1 例においては PAPM の C_{max} 21.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 95 分, $T_{1/2}$ 1.27 時間, AUC 60.4 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 。一方, BP では C_{max} 12.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 35 分, $T_{1/2}$ 0.99 時間, AUC 26.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった。

考察: PAPM は術中・術後の腹水中へ良好な移行を示し, 消化器外科腹腔内感染症の予防または治療に極めて有用性が期待される薬剤であると推察された。

048 長時間手術における SBT/CPZ の血中ならびに組織内濃度の検討

森部一穂・鈴木賢二・馬場駿吉
名古屋市立大学耳鼻咽喉科

目的: 頭頸部腫瘍の手術治療においては手術時間の延長により, 患者の抵抗力が低下している。スルバクタム, セフォペラゾン (以下 SBT/CPZ) を投与し, その血中ならびに組織内濃度を測定することで有用性を検討した。

方法: 手術開始時に SBT/CPZ 2g を生理食塩水 100 ml に溶解し, 30 分で点滴静注した。その後経時的に血中ならびに組織内濃度を測定した。

結果: CPZ の血清濃度は健常人に比べ維持される傾向にあり, SBT も同様の結果を示した。また全経過において術後の初期感染の原因であるグラム陽性菌の MIC 値を十分上回る結果であった。

組織内濃度は CPZ がほぼ一定の値を示したのに対し,

SBTは大半がNDであった。これはSBTの分布容積が小さいことが一因ではないかと考えられた。

考察：一般的に薬剤の血中半減期には薬剤の分布容積、血漿蛋白結合率、腎/肝からの排泄率、体内の代謝が関係すると言われているが、SBTとCPZを比較すると蛋白結合率、尿中排泄率が異なるにもかかわらず、手術による影響はともに血清濃度を維持する傾向にあった。麻酔は全例セボフルレンを使用しており、全身麻酔による代謝の速度、排泄率に変化をきたすことに原因があるのではないかと考えられる。今後異なる薬剤において同様のトライアルを行い、比較・検討していく予定である。

049 キノロン系抗菌薬の閉塞性黄疸時における胆汁中移行の問題点

岩倉伸次・谷村 弘

村上浩一・落合 実

和歌山県立医科大学第2外科

胆道感染症の多くは黄疸を合併し肝機能が低下しているため、肝臓で代謝される抗菌薬の胆汁中移行は、肝機能正常者における検討資料を参考にはできない。

われわれは、ラットを用いて閉塞性黄疸時におけるキノロン系抗菌薬(SPFX, PZFX)の胆汁中移行について、各時間帯の胆汁中濃度、未変化体とグルクロン酸抱合体の比率、および尿中排泄を比較検討し、キノロン系抗菌薬の特性と胆汁中移行との関係を明らかにした。

方法：体重250~350gのWistar系雄性ラットを対照として、総胆管を3日間結紮して閉塞性黄疸を作製した。総胆管にポリエチレンチューブを挿入したラットに、経口ゾンデでSPFXまたはPZFXを20mg/kg胃内に強制投与した。胆汁は30分ごとに計8回、尿は4時間の蓄尿から1ml採取し、未変化体とグルクロン酸抱合体をHPLC法で測定した。

結果：正常ラットの未変化体の C_{max} は、SPFXで $31.8 \pm 5.8 \mu\text{g/ml}$ 、PZFXで $16.2 \pm 4.6 \mu\text{g/ml}$ 、グルクロン酸抱合体は、SPFXで $40.5 \pm 10.3 \mu\text{g/ml}$ 、PZFXで $89.5 \pm 12.7 \mu\text{g/ml}$ であったが、閉塞性黄疸ではいずれも著しく低下した。AUCも C_{max} と同様の傾向であった。すなわち、1)閉塞性黄疸時には、未変化体の胆汁中移行の比率はPZFX>SPFXの順に高く維持された。2)グルクロン酸抱合体の比率(Glucuronide/Free比)は閉塞性黄疸では、いずれも低下した。3)正常ラットでは、尿中濃度はSPFXで $4.3 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ 、PZFXで $268.9 \pm 126.1 \mu\text{g/ml}$ であったが、閉塞性黄疸ではいずれも増加し、その増加率はSPFXで最も顕著で、その血清蛋白結合率との関与が考えられた。

050 注射用ニューキノロン系抗菌薬 T-3762 のテオフィリン血中濃度に及ぼす影響

佐々木隆・河端 聡・小橋吉博

岸本寿男・宮下修行・中島正光

二木芳人・松島敏春

川崎医科大学呼吸器内科

目的：一部のニューキノロン系抗菌薬(以下NQ薬)が、キサンチン製剤であるテオフィリン(以下TP)と併用された場合に、TPの肝での代謝を阻害して、その血中濃度を副作用域まで高める可能性が知られている。近年、ciprofloxacinや今回検討したT-3762など、NQ薬の注射用製剤の開発がすすんでいるが、経口の場合と異なる体内動態を持つこれらの注射薬が、TP代謝に及ぼす影響を知ること重要と考え、以下のボランティア検討を行った。

方法：健康成人男子ボランティア7名を対象に、あらかじめ徐放性TP製剤1日200mgを4日間服用させ、4日目のTP血中濃度をコントロールとした。5日目から5日間、T-3762を1回500mg、1日2回点滴を併用投与して、併用3、5日目に採血し、TP血中濃度をコントロールと比較した。

結果：併用3日目のTP血中濃度はコントロールに比し C_{max} で18%、AUCで15%、また、併用5日目では各々29%、32%の有意の上昇を認めた。Total body clearanceは、併用5日目で26%のやはり有意の低下を示した。副作用は全例で認めなかった。

考察：以前に検討したT-3762の経口剤型であるT-3761のTPとの併用成績では、T-3761は全くTP血中濃度に影響を及ぼさなかった。今回のT-3762での実験成績は、投与量がやや多いものの、NQ薬の体内動態の違いとTP代謝に及ぼす影響の差を示唆するものと考えている。

051 カルバペネム系抗生物質の腎毒性に関する構造活性相関研究

納田浩司・砂川 洵

住友製薬株式会社・総合研究所

目的：カルバペネム系抗生物質であるイミベネム(IPM)やパニベネムは、単独では腎毒性を発現することが報告されている。一方、メロベネム(MEPM)は単剤でもその腎毒性は非常に弱く、薬剤間で大きく異なる。我々は β -ラクタム剤の腎毒性に感受性の高いウサギを用い、特にカルバペネム剤の2位側鎖の塩基性に着目した構造相関研究を行ったので報告する。

方法：New Zealand white系ウサギ2.0~2.5kgに検討化合物を300mg/kg(IPMについては150mg/kg)の投与量で静脈内投与し、血液生化学的パラメータを自動測定装置を用いて測定した。また、腎臓の病理組織学的検査を行い、腎障害の有無を検討した。

結果および考察：IPMを150mg/kg静脈内投与すると尿素窒素、クレアチニン等の腎機能検査値に有意な変動が認められたMEPMでは300mg/kgでも変動しなかった。1 β 位にメチル基のないデスマチルメロベネムでも変動は認められなかった。一方、メロベネムの2位ピロリジニル基の塩基性は隣接するアミノカルボニル基により低下しているが、この部分にメチレン基を挿入し塩基性を高めた化合物では、有意な腎毒性が観察された。さらに、イミベネムの塩基性ホルムイミドイル基をアセチル基で置き換えたN-アセチルチエ

ナマイシンでは腎毒性が消失した。病理組織学的検査により腎機能異常の認められた個体ではいずれも近位尿管上皮細胞の壊死を伴う組織変化が認められた。

以上の結果より、カルバペネム系抗生物質の腎毒性発現には1βメチル基の有無は関与せず、2位側鎖の塩基性が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

(会員外共同実験者：松村春記，住田能弘)

052 β-ラクタム系抗生物質の中樞性副作用の構造活性相関研究

—マウス脳室内投与による検討—

納田浩司・砂川 洵

住友製薬株式会社・総合研究所

目的：β-ラクタム系抗生物質は中樞性副作用として痙攣を誘発する可能性があることは良く知られている。我々は、カルバペネム剤の痙攣誘発作用に関する構造活性相関を展開し、2位側鎖を含む部分構造とその塩基性が痙攣誘発に重要であり、カバペネム母核そのものではないことを明らかにした¹⁾。今回、ペニシリン系、セフェム系の痙攣誘発作用における構造特性をカルバペネム系のそれと比較し、興味ある知見を得たので報告する。

方法：生理食塩水に溶解した薬剤 20 μl をマウス脳室内に投与後、60 分以上にわたって、痙攣誘発、死亡の有無を観察した。penicillin G (PCG), cefazolin (CEZ), imipenem (IPM) をそれぞれ痙攣誘発のモデル薬剤として使用し、β-ラクタム環の加水分解は PCG と IPM には *B. cereus* 由来の penicillinase を、CEZ には *E. cloacae* 由来の cephalosporinase を用いた。

結果および考察：PCG, CEZ の間代性痙攣誘発の ED₅₀ (μg/head) はそれぞれ 25, 17 であり、IPM に匹敵する強い痙攣誘発を認めた。PCG と CEZ のそれぞれ 100 μg/head 投与では全例が強直性痙攣を経て死亡するが、β-ラクタム環をそれぞれ β-lactamase によって加水分解すると、100 μg/head に相当する投与量を投与しても全く痙攣の誘発は観察されなかった。従って、ペニシリン系、セフェム系による痙攣誘発には β-ラクタム環構造が必須であることが明らかとなった。一方、カルバペネム系の場合は IPM について β-lactamase による加水分解の影響が殆どみられず、他の β-ラクタム環が開裂した化合物や、β-ラクタム環のない2位側鎖を含むカルバペネムの部分構造でも、親化合物とはほぼ同じ痙攣誘発作用を示すことから、同じ β-ラクタム剤でも、β-ラクタム環構造の必要性においてカルバペネム系は全く異なることが判明した。

1) J. Antibiot., 48 : 408~416, 1995

(会員外共同実験者：松村春記)

053 当院における MRSA 便培養陽性 36 例の検討

蔵元いづみ¹⁾・中川義久¹⁾・山田洋子²⁾

宮本典昭²⁾・坂田哲宣¹⁾

¹⁾ 荒尾市民病院内科

²⁾ 同 臨床検査科

1994 年 1 月から同年 12 月までに当院で入院加療を行った症例のうち、便培養で MRSA が検出された 36 例について、臨床的・細菌学的検討を行った。症状を認めなかった症例が 36 例中 8 例あり、これらを MRSA の colonization とした。症状を認めた残る 28 例のうち、発熱を認めず下痢のみを認めた 12 例を MRSA 下痢症、下痢と発熱を認めた 16 例を MRSA 腸炎と分類した。基礎疾患としては、脳血管障害・慢性下気道感染症が多くを占め、消化管手術後の症例は 4 例のみであった。発症時の投与抗生剤は第三世代セフェムが最も多かった。検査成績では、血清 cholinesterase (ChE) および Albumine (Alb) は MRSA 腸炎で低い傾向があった。喀痰培養で MRSA が検出された例が全体の 61 % に認められた。H₂-ブロッカー投与例が 36 例中 20 例 (56 %) に認められ、経鼻胃管は約半数に挿入されていた。以上より、気道に増殖した MRSA が経鼻胃管により腸管内に侵入し、H₂-ブロッカー投与で低酸状態より免れ、抗生剤投与により嫌気性菌叢が乱れた腸管内で増殖するという機序が考えられた。症状を認めた例に対する治療としては vancomycin (VCM) の経口投与が最も多く、原疾患で死亡した 1 例を除く全例で、治療の有無に関わらず症状は軽快していた。薬剤感受性は、VCM, arbekacin, (ABK), tosufloxacin (TFLX) は全株で感受性であり、clindamycin (CLDM) は全株で耐性であった。

054 喀痰中 MRSA 保菌者の臨床的検討

渡辺 浩・吉嶺裕之・田中宏史

国立療養所川棚病院呼吸器科

末永宜弘

同 細菌室

渡辺貴和雄・力富直人・永武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：近年当院では MRSA 感染症自体は増加していないものの、臨床材料より分離される MRSA の数は増えてきている。そこで喀痰中 MRSA 保菌者についての臨床的検討を行なったので報告する。

対象と方法：1989 年 1 月より 1994 年 12 月の 6 年間に当院で治療を行なった患者 (外来を含む) のうち、喀痰培養で 3 回以上連続して MRSA が分離され、感染症状を伴わなかった 25 症例 (男性 17 例、女性 8 例、平均年齢 79.4 歳) を対象とし、基礎疾患、体内異物の状況、予後および MRSA のコアグラゼ型、各種抗生剤に対する MIC について検討した。

結果：基礎疾患では、慢性気管支炎が 16 例と最も多く、次いで脳血管障害 15 例、褥瘡 8 例、悪性腫瘍 4 例の順であった。また 25 症例中 19 例に体内異物が存在し、尿道カテーテル 15 例、鼻腔チューブ 8 例、酸素吸入 6 例、IVH 3 例、気管切開 1 例の順であった。現在までに 15 例 (60 %) が死亡しているが、14 例は MRSA が分離される様になって 1

津川昌也・公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科

年以内に亡くなっており、その死因のほとんどは基礎疾患の増悪による呼吸不全であった。10例(40%)は生存中であるが、6例は退院しており、2例は外来患者で長期入院中なのは2例のみである。MRSAに対するMIC₉₀はVCMで0.78 µg/ml, ABKで3.13 µg/ml, MINOで6.25 µg/mlであり、また40株中31株(77.5%)がコアグラゼII型であった。

まとめ：略痰中MRSA保菌者は慢性気管支炎などの基礎疾患を持っており、その多くに体内異物が存在した。半数以上は1年以内に基礎疾患の増悪で死亡したが、全身状態を改善させ退院した症例は長期生存している。

055 MRSAの高度耐性化とMRSAに対するceftazidimeの抗菌作用

野路弓子・小此木研二

武田薬品・創薬第三研究所

平松啓一

順天堂大学医学部細菌学教室

目的：Ceftazidime (CZOP)のMRSAに対する抗菌作用発現における特徴を明らかにするために、耐性発現が抑制されているpreMRSAおよびその耐性変異株を用いて耐性株出現頻度、殺菌作用およびペニシリン結合蛋白質(PBP)への親和性について対照薬剤と比較した。

方法：S. aureus N 315およびそのmecl変異による耐性株を用いた。菌の培養はTSBまたはTSAで行った。PBPに対する親和性は膜画分を用いてSDS-電気泳動およびfluorographyにより調べた。

結果：β-ラクタム抗生物質に比較的高い感受性を示すpreMRSA N 315を薬剤含有培地に接種するとIPMの場合は512 MIC (12.5 µg/ml), CPRおよびCFPMの場合は16 MIC (それぞれ25, 50 µg/ml)まで含有する培地にコロニーが10⁻⁷の頻度で出現したが、CZOPを8 MIC (12.5 µg/ml)含有する培地にはコロニーは生育しなかった。N 315からメチシリン耐性株として得られ、meclの変異以外にも耐性因子を有すると考えられる高度耐性変異株はCZOPに対してN 315と同程度の感受性を示したが、CPR, CFPMおよびIPMに対しては16~256倍耐性であった。CZOPはPBP 2'に対してCFPMおよびIPMより6倍高く、CPRと同程度の親和性を示した。また高度耐性株に対してCZOPはPBP 2'を阻害する濃度より低い濃度で静菌作用を、PBP 2'を阻害する濃度以上で殺菌作用を示した。

結論：PreMRSAはmeclの変異にmecl以外の因子が加わることによって高度耐性化するが、CZOPの耐性化にはさらに未知の因子の関与が必要であると考えられた。

056 尿路におけるmecA遺伝子保有コアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS)の検討

那須良次・藤田竜二・橋本英昭

門田晃一・櫻本耕司・小野憲昭

目的：コアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS)の尿路病原性は強くないが、mecA遺伝子を獲得することで容易に多剤耐性化する。尿路感染症(UTI)におけるmecA遺伝子保有CNSの現状の解析を目的に尿路由来CNSのmecA遺伝子の有無とその臨床的背景を経年的に検討した。

対象と方法：1981年以降の尿由来CNSのうち教室保存株74株を対象としmecA遺伝子の有無を検討した。なお、CNSの同定はVitec自動細菌装置を、mecA遺伝子の検出はmecAテスト「ワクナガ」(湧永)を用いた。

結果：mecA遺伝子は74株中36株で検出され、保有率は48.6%であった。菌種別には、S. haemolyticusでは21株中14株(66.7%)と高率であったが、S. saprophyticusでは23.1%(3/13)と低率であった。S. epidermidisの保有率は48%(12/25)であったが、近年、増加傾向が認められた。単純性膀胱炎由来株11株(S. saprophyticus 6株, S. epidermidis 2株, S. hominis, 分類不能のCNS各1株)ではmecA遺伝子は検出されなかったが、慢性UTI由来株では63株中36株(57.1%)で検出された。年次の検討では近年mecA遺伝子保有株の増加傾向を認めた。mecA遺伝子保有株は各種薬剤に低感受性を示す傾向があり、CNSの薬剤感受性の低下傾向とmecA遺伝子保有株の増加に関連が示唆された。

結論：菌種によってmecA遺伝子の保有率に差を認めた。mecA遺伝子保有CNSは1990年を境に増加傾向にあり、現在では慢性UTI由来CNSの約半数以上がmecA遺伝子保有株であった。今のところ臨床に問題となった症例は認めていないが、mecA遺伝子保有株は薬剤抵抗性である場合が多く今後も注意が必要である。

057 MRSAをβ-ラクタム剤に感受性化させる因子のメチシリン耐性CNSに対する作用について

田島 裕・永沢善三・田辺一郎

草場耕二・只野寿太郎

佐賀医科大学附属病院検査部

タングステン酸とリン酸の混合物を長期間放置したところ、MRSAをβ-ラクタム剤に感受性化させる因子(因子T)が生じているのが発見された。この因子Tの作用は、比較的MRSAの特異的で、他の種類の菌には殆んど効果はみられない。因子Tは一種のポリアニオンの性質を示し、核酸のアナログのように作用して、細胞内での核酸を基質にする酵素を非特異的に阻害するのではないかと推定されており、PBP 2'の活性を直接阻害するのではなく、その発現量を抑えることによると思われる。但し、MRSAと同様の耐性機序を示すと目されるCNS(コアグラゼ陰性ブドウ球菌)では、若干の例外を除き因子Tの効果は現われにくい。現在のところ本態は全く不明であるが、これらの菌種では、MRSAにはみられないような何らかの耐性機序が示唆され

た。また、ペニシリン耐性の肺炎球菌でも、因子Tの効果はみられなかった。

058 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の Triton X-100 に対する感受性を高める変異株の分離

小松澤均・菅井基行
太田耕司・杉中秀壽
広島大・歯・口腔細菌

非イオン性の界面活性剤である Triton X-100 がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌のβ-ラクタム剤に対する耐性を減少させることを報告している¹⁾。しかし、その減少の程度は菌株によって様々である。今回、Triton X-100 (TRX) によるβ-ラクタム剤耐性減少の比較的小さい株を用いて、その感受性を高めるトランスポゾン挿入変異株を分離し、その性状について検討した。

臨床分離 MRSA 株の KSA 8 に温度感受性プラスミド pl 258 ts を導入した。pl 258 ts はトランスポゾン (Tn 551) を有し、Tn 551 領域にエリスロマイシン耐性、Tn 551 領域以外にカドミウム耐性の遺伝子をコードしている。導入した株より Tn 551 挿入変異株を 3,000 株分離し、親株では増殖可能な濃度の TRX 及びオキサシリン添加寒天培地に変異株をまき、増殖しない株を分離した。得られた変異株のオキサシリンの MIC 測定及び population analysis を行った。

3,000 株の Tn 551 挿入変異株より TRX 感受性株 KSA 8-TS 4 の 1 株を分離した。KSA 8-TS 4 のオキサシリンの MIC は TRX 存在下のみならず、非存在下でも親株より減少した。population analysis の結果より、KSA 8-TS 4 株は TRX 非存在下における耐性パターンが親株が homogeneous な耐性であったのに比し heterogeneous に変化した。以上より、分離した株の Tn の挿入部位は TRX に対する感受性に影響を及ぼす因子のみならず homogeneous な耐性発現にも関連していることが明らかになった。

1) J. Antimicrob. Chemother. 34: 885~897, 1994

059 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の抗生剤耐性に及ぼすトリアジン系色素の影響

白井千春¹⁾・菅井基行²⁾・小松澤均²⁾
押田忠弘³⁾・杉中秀壽²⁾

¹⁾ 広島大・医・二内科

²⁾ 広島大・歯・口腔細菌

³⁾ 田辺製薬・薬理研

目的：トリアジン系色素 Cibacron Blue F 3 G-A (CB) と MIPIC を併用することにより MRSA の MIC を低下させる事は細菌学会で報告した。

今回 MRSA 及び MSSA に対して、CB と似た構造を持つトリアジン系色素と MIPIC の併用効果、CB と MIPIC 以外の抗菌剤と併用した際の MIC に与える影響を検討した。

方法：菌株は、臨床分離の MRSA 及び MSSA を用いた。色素は CB, Cibacron Blue 3 G-A, Reactive Yellow 2, Basillen Blue E-3 G, Reactive Blue 4, Reactive Blue 5, Reactive Red 2, Reactive Red 4 を使用した。抗生剤は FOM, CS, VCM, BC, CP, PCG, DMPPC, MIPIC, CEZ, CCL を使用した。

MIC 測定は日本化学療法学会標準法に従った。MBC 測定はその菌液を寒天培地に接種し 24 時間後 99.5 % 以上の殺菌を示す値を採用した。

結果と考察：CB と種々の抗菌剤を併用することによる MRSA に対する MIC は、PCG, DMPPC, MIPIC, CEZ, CCL で、著明に低下した。MRSA に種々の色素と MIPIC を併用すると Reactive Red 4, Basillen Blue E-3 G で、菌株により弱い併用効果を認め、CB, Cibacron Blue 3 G-A では強い併用効果を認めた。

MSSA では、いずれの抗生剤・色素でも併用効果は認められなかった。

CB はβ-ラクタム剤と併用すると MRSA の MIC を低下させ、その効果は MRSA に特異的であると考えられた。このメカニズムに関しては詳細は不明であるが、CB 類似のトリアジン系色素は程度の差こそあれ、菌の分離を抑制し、クラスターを形成することから、CB のクラスターに隣接する溶菌酵素に対する作用とは異なるのではないかと考えられた。

060 SDS-PAGE を用いた黄色ブドウ球菌の溶菌酵素感受性試験

太田耕司・小松澤均
菅井基行・杉中秀壽
広島大・歯・口腔細菌

菌体を封入したポリアクリルアミドゲルを用いた SDS-PAGE による溶菌酵素活性の検出方法は非常に感度が高く、微量の酵素や活性の弱い酵素も検出できる。今回この方法を用いて種々の溶菌酵素に対する黄色ブドウ球菌の感受性について検討した。

ゲルに封入する菌体には *Staphylococcus aureus* FDA 209 P 株の生菌を凍結乾燥した菌 (生菌)、加熱死菌、4 % SDS 存在下加熱死菌 (SDS 加熱死菌) および SDS 加熱死菌を 10 % TCA で処理した菌 (TCA 処理菌) を用いた。溶菌酵素には lysostaphin, lysozyme, 黄色ブドウ球菌より精製した分子量 62 kDa の L-alanine amidase (AM) および 51 kDa の N-acetylglucosaminidase (GL) を用いた。二倍系列希釈した各酵素溶液をウェルに添加し SDS-PAGE 後、ゲルを水洗し、0.1 M リン酸緩衝液で 37 度で 10 時間インキュベートし、溶菌バンドとして検出できる最小の溶菌酵素量を Minimal bacteriolytic enzyme dose (MBD) とした。加熱死菌および SDS 処理菌の MBD 値はともに lysostaphin で 2.5 ng, lysozyme 及び AM ではともに 20 ng, GL で 80 ng であった。生菌では加熱死菌に比べ lysostaphin および AM の MBD 値が減少した。TCA 処理菌では GL 以外の 3 酵素において加熱死菌より MBD 値は減

少したが、GL では変わらなかった。また、培地中にメチシリンを添加することによりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌である COL の 4 酵素に対する感受性は添加濃度に比例して増大傾向を示した。以上より、SDS-PAGE を用いた溶菌酵素の感受性試験は溶菌活性の弱い酵素も使用でき、また使用する酵素量も少なく、この方法の有用性が認められた。

061 動物モデルにおけるペニシリン耐性肺炎球菌性肺炎の治療実験

玉田貞雄・吉田耕一郎・中島正光
二木芳人・松島敏春

川崎医科大学呼吸内科

目的：マウス肺炎球菌性肺炎モデルを作製し、適正治療検討及びモデルの肺炎球菌性肺炎の病態検討を行なった。

方法：ペニシリンに対する MIC が、0.016 $\mu\text{g/ml}$ の PISP 株 (J4 株) と、2 $\mu\text{g/ml}$ の PRSP 株 (RSYT 045) を用い、雄性 CBA/J マウス 6～8 週齢 (体重 20～30 g) をクロロホルム吸入麻酔下に、 10^7 CFU/mouse で点鼻感染肺炎を作製し、各種抗生剤の治療効果を生存率及び ED₅₀ を用い評価した。

結果：PCG の J4 株感染群の ED₅₀ は、14,800 IU/kg で、RSYT 045 では、92,600 IU/kg であった。また RSYT 045 感染群での、セフェム系、カルバペネム系各薬剤の治療効果を、10 mg/kg 治療群の感染後 14 日での生存率と、ED₅₀ で比較すると、ampicillin (MIC 4.0 ng/ml) 0 %, 20 mg/kg 以上、cefazolin (MIC 4.0 ng/ml) 0 % 20 mg/kg 以上、ceftazidime (MIC 16.0 ng/ml), 0 %, 26.1(16.3～41.6) mg/kg, cefotaxime (MIC 1.0) 0 %, 15.2 mg/kg, ceftazidime (MIC 2.0 ng/kg) 40 %, 9.56 mg/kg, imipenem (MIC 0.25 ng/ml) 100 %, 2.28 mg/kg であった。感染群の血液培養では、PISP 感染群では、感染 24 時間より全例が陽性を示したが、PRSP 感染群では、感染後 5 日間 24 例中 3 例に陽性を認めるに止まった。

考察：本モデルは、PRSP 性肺炎の適正化学療法検討に有用な動物モデルであると考えられた。また血液培養の相違を検討する事は、肺炎球菌性肺炎の病態解明において興味深いと考えられた。

062 Levofloxacin のマウス *S. pneumoniae* 肺感染に対する治療効果及び体内動態

新井 進・坂本孝司・岩橋俊郎
田端 滋・北川 寛

ヘキストジャパン株式会社医薬研究開発本部開発研究所

G. SEIBERT

Hoechst AG General Pharma Research

目的：ニューキノロン系抗生剤 levofloxacin (LVFX), ofloxacin (OFLX) 及び ciprofloxacin (CPFX) を *S. pneumoniae* 肺感染マウスに経口投与し、肺内生菌数の推移

ならびに体内動態の検討を行うことにより各薬剤の治療効果を比較検討した。

方法：*S. pneumoniae* HL 438 (臨床分離株) を生理食塩液に懸濁調製したものを 4 週齢の ICR 雄性マウス (体重 15.9～21.7 g) にエーテル麻酔下で 50 μl 経鼻感染した。

LVFX (感染菌株に対する MIC: 1.56 $\mu\text{g/ml}$), CPFX (1.56 $\mu\text{g/ml}$), OFLX (3.13 $\mu\text{g/ml}$) は、それぞれ 80 mg/kg を感染 6 時間後に 1 回或いは感染 6 時間後と翌日の 2 回 (合計 3 回) 経口投与した。動物は経時的に解剖し、肺内生菌数を測定した。さらに血液、肺、肝臓、腎臓を採取し、*Escherichia coli* Kp を検定菌とした Bioassay 法にて薬剤濃度を測定した。

結果および考察：各薬剤投与後の肺内生菌数は、コントロール群と比べて減少し、殺菌効果が認められた。中でも LVFX は CPFX, OFLX と比べ肺内生菌数が減少し、最も優れた治療効果を示した。肺感染マウスに各薬剤を経口投与後の血漿および組織内薬剤濃度を比較検討した結果、LVFX と OFLX の C_{max}, AUC は、ほぼ同等であり、CPFX と比べて高い値を示した (C_{max} が血漿: 2.1 倍, 肺, 肝臓, 腎臓: 4.9～7.6 倍)。さらに、LVFX と OFLX は、CPFX に比して肺、肝臓および腎臓における組織/血漿中濃度比が高く、組織移行性に優れていた。

以上のことより今回のマウス肺感染モデルにおける 3 薬剤の治療効果の違いは LVFX と OFLX では、*in vitro* 抗菌力を直接反映しており、また、LVFX と CPFX では体内動態の差を反映し、*S. pneumoniae* 肺感染に対する LVFX の治療効果が他の 2 薬剤に比べて良好であるものと推察される。

063 *S. aureus* と *P. aeruginosa* の実験的混合肺感染に対する cefozopran の治療効果

高島勝典・飯沢祐史・中尾雅文

武田薬品創薬第三研究所

目的：免疫力の低下したいわゆる compromised host では複数菌感染症が多く発症し、中でも *S. aureus* と *P. aeruginosa* の混合感染例が多い。Cefozopran (CZOP) は *S. aureus* と *P. aeruginosa* の両方に良好な抗菌力を示すことから、臨床での両菌の混合感染に対する有効性が期待できる。今回私共は好中球減少マウスを用いて *S. aureus* と *P. aeruginosa* の混合肺感染モデルを作製し、CZOP の治療効果を検討した。

方法：感染 4 日前に cyclophosphamide 200 mg/kg を腹腔内投与した 5 週齢の CBA/J マウスに *S. aureus* TY 5312 と *P. aeruginosa* P9 を適当な割合で混合した感染菌液を点鼻接種し、肺炎を惹起した。菌接種 14 あるいは 20 時間後に CZOP を皮下投与し、肺内生菌数推移および走査型電子顕微鏡による形態変化観察をもとに CZOP の殺菌力を検討した。さらに、薬剤の投与を 30 分間隔で 4 回行う方式を 1 クールとして 1 日 2 クールの投薬を 2 日間行い、3 日後のマウス生残数をもとに治療効果を調べた。

結果：*S. aureus* TY 5312 と *P. aeruginosa* P9 の混合

肺感染に対して CZOP を投与すると、肺内生菌数はともに顕著に減少した。走査電顕像では *S. aureus* TY5312 の膨大化および *P. aeruginosa* P9 の伸長化が観察され、さらに両菌とも溶菌へ移行する像が観察された。このように CZOP は *S. aureus* と *P. aeruginosa* の混合肺感染において両菌に殺菌的に作用した。マウス生残率をもとに CZOP の治療効果を cefepime, cefpirome, ceftazidime を対照薬として調べると、50 % のマウスを生残させる投与量は対照薬の 15~22 mg/kg に比べて CZOP は 3 mg/kg と低く、CZOP の治療効果は対照薬よりも明らかに優れていた。

結論：以上の成績から、免疫力が低下した患者における *S. aureus* と *P. aeruginosa* の混合肺感染に対して CZOP がそのバランスのよい抗菌活性を反映して有効に働くことが示唆された。

064 顎顔面領域の感染症成立に関わる全身的要因

—1 報：白血球減少ラットカラゲニン
膿瘍モデルを用いて—

大塚芳基・吉位 尚・美田佳壽彦
吉岡 歩・千田由紀子・古土井春吾
中尾 薫・島田桂吉

神戸大学医学部口腔外科学講座

緒言：口腔感染症は、口腔常在菌による内因性感染症で、宿主の免疫能の低下が関わりと考えられているが、顎顔面領域の感染症発症と全身の抵抗力との関係についてあまり検討されてなく、感染成立の根拠に乏しいのが現状である。そこで、今回は免疫能低下の局所感染モデルとして白血球を減少させ、どのように感染成立に影響を与えるのか検討した。

対象および方法：使用動物はウイスター系ラット雄（体重約 150 g）で、まず頬部皮下に 2%カラゲニン生食水 0.5 ml を注入し、膿瘍形成 5 日目に Cyclophosphamide (100 mg/kg 静注、以下 CPA) を用いて白血球減少モデルを作成した。CPA 投与後 3 日目に頬部膿瘍内へ *S. Pyogenes* S8 10^6 cfu/ml を 0.1 ml 注入し、肉眼的、組織学的変化ならびに細菌の消長について対照群（正常白血球の膿瘍モデル）と比較した。

結果およびまとめ：CPA 投与後 3 日目の白血球数は、投与前の約 8 分の 1 まで低下したが、*S. Pyogenes* 接種後の膿瘍最大径は対照群より小さかった。しかし、腫脹のピークは白血球減少群の方が早くみられた。膿瘍内生菌数は、接種後 48 時間までは変化なく推移したが、対照群では 24 時間以降やや減少した。病理組織学的には、炎症細胞浸潤は対照群の方が顕著にみられ、白血球減少群の細胞浸潤は長時間持続したのに対し、対照群ではその程度は経時的に軽減した。

今回のカラゲニン頬部膿瘍を用いたモデルでは、白血球の減少と膿瘍内の生菌数に明確な関係がみられなかったことから、白血球数は一定以上あれば感染症の発症に必ずしも影響しないことが示唆された。

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

澤井豊光・柳原克紀・王家輝
掛屋 弘・福田美徳・平潟洋一
朝野和典・古賀宏延・田代隆良
河野 茂・原 耕平

長崎大学医学部付属病院第二内科

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

方法：細菌の病原因子としてコアグラゼについて、EM, CAM, AZM の *in vitro* での産生抑制効果を 2 倍希釈法を用いて検討した。また、ddY 系、6 週齢、雄、SPF マウスの尾静脈より agar beads に封入した MRSA を接種し、EM, CAM, AZM の *in vivo* における治療効果を検討した。

結果および考察：マクロライド薬は、*in vitro* においてコアグラゼ産生を抑制し、*in vivo* において CAM, AZM 投与マウスの肺内菌数の減少が認められた。

これまでの私達の検討から、MRSA 肺内菌数とコアグラゼ力価との間に正の相関関係が認められており、コアグラゼが肺内増殖にとって重要な病原因子の一つであると考えられている。今回の実験結果から、MRSA に対し抗菌活性を有さないマクロライド薬がコアグラゼ産生を抑制することにより、*in vivo* において細菌学的効果を示したものと考えられた。今後、多剤耐性菌による感染症の治療において、抗菌活性の優れた抗菌薬とともに菌側の病原因子を抑制する抗菌薬を併用することは、有効な併用療法の一つであろう。

066 気管内留置モデルを用いた慢性気道感染症の解析

—マクロライド薬のサイトカインに与える効果—

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・古賀宏延・河野 茂
原 耕平

長崎大学第二内科

田代隆良

同 医療技術短大

平潟洋一

同 中央検査部

目的：慢性気道感染症の組織所見として単核球の浸潤が気管支周囲に認められる。我々は組織学的に臨床に酷似した慢性気道感染症モデルである気管内留置モデルを開発し、種々

の検討を行ってきた。本年の本学会総会で、14 員環マクロライド薬が、細菌学的効果を与えない投与量でも、単核球の浸潤を抑制することを報告した。今回、マクロライド薬の作用機序をさらに解析するために、肺内におけるサイトカイン産生について検討した。

材料および方法：ddY 系、SPF マウスを用い、緑膿菌ムコイド株 NUS 10 を用いた。静脈留置用カテーテルを約 3 mm に切断し、緑膿菌浮遊生理食塩水中に浸し、チューブに菌を付着させた。このチューブをマウス気管内に挿入後留置することで慢性気道感染症モデルを作製した。その後、各種抗菌薬を投与し、肺内サイトカイン量を測定した。

結果および考察：クラリスロマイシンは肺内分離菌数に影響を与えない程度の投与量であっても、control 群と比較し、TNF- α の産生を有意に抑制した。また TNF- α の産生量は感染後 120 日目まで持続的に 1,000 pg/ml 以上の高値をとった。また他のサイトカイン (IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5) も高値を示し、サイトカインの発現が慢性気道感染症の病態に大きく関わっており、マクロライド薬はサイトカインを制御している可能性が示唆された。

067 マウス慢性緑膿菌性肺炎モデルにおける好中球エラスターゼの関与

渡辺裕二・波多野和男・岩井芳美
東 康之・若林亜紀子

藤沢薬品工業株式会社開発第一研究所化療

目的：緑膿菌は菌体外にアルジネートを産生することにより難治性のいわゆる biofilm disease を起こす。この状態では、集簇した好中球が菌を排除しにくいことに加え、組織損傷に働く各種プロテアーゼや活性酸素の放出により炎症が慢性化すると考えられている。我々は、この biofilm disease の成因解析を目的としてアルジネート高産生性の緑膿菌によるマウス慢性肺炎モデルを作成した。今回は、好中球エラスターゼに注目し、その特異的阻害剤である FX 706 を用いて、本モデルでの炎症の慢性化における好中球エラスターゼの関与について検討した。

方法：Cyclophosphamide (200 mg/kg, i. p., 感染 4 日前) を前投与したマウスに *P. aeruginosa* No. 1002 株を約 2×10^6 CFU/mouse 経鼻感染した。感染 6 日後より 4 日間毎日 FX 706 の 10 mg/ml を 20 分間、1 日 1~4 回噴霧吸入により治療を行った。

結果：感染 6 日後には、著明な好中球浸潤による肉芽腫の形成が認められ、その後この炎症は肺内菌数の持続とともに 3 週間維持された。BALF 中に好中球エラスターゼが確認され、1 日 2 回以上の FX 706 治療群では、治療開始 4 日目には明らかに病変が消退した。

以上の結果から、本モデルでの慢性化に好中球エラスターゼが関与することが推察され、また、biofilm disease の治療方法の一つとして好中球エラスターゼ阻害剤の可能性が示唆された。

会員外共同研究者：中井 徹

068 播種性ペニシリウム症マウスモデルの作成と Interleukin 12 の治療効果

久手堅憲史・川上和義・當山雅樹
草野展周・齊藤 厚

琉球大学第一内科

Prasit Tharvichitkul · Thira Sirisanthana
Chiang Mai University, Thailand

目的：*Penicillium marneffeii* は東南アジアにおいて HIV 患者に発症する播種性ペニシリウム症の起炎菌として注目されている。これまでに我々は *P. marneffeii* に対する感染防御に細胞性免疫が重要な役割を果たしていることを明らかにした。一方近年 IL-12 が細胞性免疫を介して各種感染において防御的な役割を果たしていることが明らかになっている。今回我々は、実験的播種性ペニシリウム症マウスモデルを用いて IL-12 の治療効果について検討した。

方法：BALB/c マウス (20~25 g, 雄) に対して *P. marneffeii* 臨床分離株 (H 1140) の分生子 2×10^3 cfu を経気道的に接種することにより播種性感染症モデルを作成した。このマウスに 0.1 μ g または 0.5 μ g/mouse の recombinant IL-12 (日本ロシュより供与) を感染直後から 7 日間連日腹腔内投与して肺内生菌数に及ぼす影響を調べた。

結果：感染後 7 日目の肺内生菌数 log CFU は無治療群で 4.42 ± 0.19 , IL-12 (0.1 μ g) 投与群で 3.96 ± 0.13 , IL-12 (0.5 μ g) 投与群では 3.78 ± 0.11 であった。また感染後 18 日目ではそれぞれ 5.15 ± 0.24 , 3.74 ± 0.3 , 3.80 ± 0.37 であった。IL-12 投与群は感染後 7 日目と 18 日目において対照群に比べ肺内生菌数が有意に低下していた。投与量による差は認めなかった。

考察：本モデルにおいては IL-12 は *P. marneffeii* 感染に対し肺内生菌数を低下させ防御的に働くことが明らかになった。今回の結果から播種性ペニシリウム症の難治例に対する IL-12 の治療応用の可能性が示唆された。

069 当院における非結核性膿胸 32 例の検討

中川義久・坂田哲宣
荒尾市民病院内科

目的：細菌性の膿胸は近年、抗生剤の発達とともに減少傾向にあると言われているが、一旦発症すると現在でも致死的な疾患である。

今回我々は過去 5 年間の当院で治療された非結核性の膿胸 32 例の臨床的、細菌学的検討を行った。

方法：1990 年 1 月より 1994 年 12 月までに当院で施行された胸水細菌培養検査 232 例中、36 例が細菌培養陽性であり、そのうち操作過程での細菌混入と考えられた 4 例を除外し 32 例で検討を行った。薬剤感受性はディスク拡散法で行った。

結果：外科的処置や胸腔ドレナージ中に発生したものを続発性膿胸とし 15 例であった。このような処置に関係なく発

症したものを原発性膿胸とし、17例全例に肺内病変を認めた。原発性膿胸を院外発症と院内発症に分け、院外発症の12例中、6例に嫌気性菌が関与していた。院内発症の原発性膿胸と続発性膿胸はグラム陰性桿菌や弱毒性の多剤耐性菌の関与が多かった。胸水所見では糖やLDHは混濁の程度により左右される傾向があり、ADAは高値を示すものが多かった。院外発症の12例は全例軽快したが、院内発症の5例中4例は死亡した。院外発症の起炎菌は抗菌剤に良好な感受性を示していた。

結論：院外で発症した膿胸は早期からの胸腔ドレナージで予後良好であるが、院内で発症した膿胸は予後不良であった。

070 Sparfloxacin 投与が有効であった肺結核症の一例

普天間光彦・仲本 敦・我謝道広
健山正男・川上和義・草野展周
斎藤 厚

琉球大学第一内科

ピリドンカルボン酸系抗菌薬である Sparfloxacin (SPFX) は *M. tuberculosis* に対して優れた抗菌力を示すことが *in vitro* の実験にて報告されてきた。本邦における臨床投与報告例は、我々が検索し得た範囲では一例のみである。今回我々は SPFX の投与が有効であった RFP 不完全耐性株による肺結核症を経験したので報告する。

症例は 56 歳男性、無職。基礎疾患としてアルコール依存症と栄養不良。平成 6 年 11 月頃より咳嗽・血痰出現し、平成 7 年 1 月近医受診。ガフキー 10 号にて肺結核と診断され 1 月 23 日より INH・SM・RFP 投与開始したが 1 月 28 日自主退院。2 月 13 日当科入院し、治療再開したが発熱、胸部レントゲン写真上改善認めず、また薬剤感受性の結果は RFP 不完全耐性 (5 µg/ml (++) 10 (+) 50 (-)) であった。4 月より INH・SM・EB・SPFX (200 mg) の 4 剤に変更し、10 日目頃より解熱傾向・全身状態の改善を認め SPFX の有効性が示された。また SPFX の MIC は 0.3 µg/ml であった。現在まで約 5 カ月間連日投与中であるが副作用の出現は認めていない。

本薬剤は、INH・RFP に対して耐性、または薬剤アレルギー等の理由により使用できない患者に対して有用な抗結核薬として期待される。今回我々は肺結核症に対する投与が臨床的に有効であった一例を示した。また、多剤耐性結核症への投与例も経験したので合わせて報告する。

071 九州大学第一内科における非定型抗酸菌症の検討

久保井礼¹⁾・武田大輔¹⁾・進 浩和¹⁾
内田勇二郎¹⁾・竹森紘一²⁾・岡田 薫¹⁾
澤江義郎

¹⁾九州大学第一内科

²⁾九州大学附属病院検査部

1988 年 1 月から 1994 年 12 月までの 7 年間の九州大学第一内科の外来および入院における非定型抗酸菌症の現況について検討した。

対象となった症例は 11 例で、10 例が肺感染、1 例が皮膚感染であった。性別は、男 3 例、女 8 例、平均年齢は 57 歳で、50 歳以上が 8 例、72.7% を占めた。基礎疾患を有する症例は 6 例で、糖尿病 2 例、膠原病 1 例、慢性気管支炎 1 例、高血圧、高脂血症 2 例となっていた。また 6 例に消化管の手術歴があった。検査所見では、白血球数や CRP の上昇がみられない例が多かったが、貧血を 64% に認めた。起炎菌は、*M. avium complex* 2 例、*M. marinum* 2 例、*M. szulgai* 1 例で、6 例は未同定であった。薬剤耐性検査では、一部の菌株で RFP、EB、TH、CS に感受性であったが、その他は耐性であった。治療は、抗結核薬やニューキノロン薬、ST 合剤などの多剤併用療法が行われ、9 例で排菌の消失、臨床症状の改善を認めたが、その後 3 例で再発した。1 例で診断・治療が遅れ、呼吸不全で死亡した。

今回の検討では、非定型抗酸菌症は高齢者に多く、半数の症例で基礎疾患や手術歴を認めた。薬剤耐性は多くの菌株で高度であったが、大部分の症例で多剤併用療法による改善が認められた。

072 過去 4 年間の当院における血液培養分離菌の現状について

岡田 淳・石川さより
関東通信病院臨床検査科

当科では 1992 年に自動血液培養装置 BacT/Alert を導入した (本邦 1 号機) が、今回は導入後現在までの分離状況と、一部の症例について示し、自動培養装置の有用性を強調した。血液培養依頼件数は 8,637 件 (総件数の 12%) で、培養陽性数は外来 6/87 (6.9%)、入院 783/8,637 (9.1%) であった。患者数は 465 名で同一患者から平均 1.7 回検出された。分離菌種の内訳をみると、*S. aureus*、*Enterococcus* 等がグラム陽性球菌が 50% 弱で、年々増加傾向にあった。グラム陰性桿菌 (*E. coli*、*K. pneumoniae* 等) が 30%、緑膿菌、アシネトバクター等の非発酵菌は 11% に検出されたが、これらの菌種については年次別に増減はみられなかった。また嫌気性菌は 4.7% で年々減少傾向にあった。一方真菌 (*Candida* 属などの酵母様真菌が大半) の検出率は 1992~1993 年では 12% であったが、1994 年以降は 5% 以下に減少した。MRSA および *S. pneumoniae* 検出例について菌検出までの日数は、それぞれ 3.3、4 日であり従来法よりかなり短縮されたが、MRSA 敗血症例の大半は高齢者で、悪性腫瘍等の基礎疾患を有する compromised host であり、予後は悪く菌検出以前に死亡した例も散見された。血液培養では適切な抗菌薬投与を行うために、より迅速な菌の検出と薬剤感受性試験の実施が切望されている。現在普及している BacT/Alert、BACTER のみでなく原理を異にする新しい装

置 (VITAL 等) も開発されたが、保険医療での制約があり、また cost performance の観点から自動血液培養装置の導入が諸外国に比し少なく、このことが血液培養件数、陽性率の低下の要因の一つであろう。細菌検査の自動化・システム化に先行して自動血液培養装置の導入を行うべきである。将来的には陽性所見のみでなく、グラム染色性、主要菌の同定および薬剤感受性試験も同時に行える機器の開発に期待したい。

073 尿路を原発感染巣と推定した高齢者敗血症の臨床的検討

山本俊信¹⁾・鈴木幹三¹⁾・山腰雅宏¹⁾

山本俊幸¹⁾・品川長夫²⁾

¹⁾名古屋市厚生院内科, ²⁾同 外科

目的: 高齢者の敗血症の中で尿路を原発感染巣と推定した症例 (以下尿路性敗血症) の臨床的特徴を明らかにする目的で検討を行った。

対象, 方法: 1985年1月から1995年10月までの10年10カ月間に、当院で経験した70歳以上の高齢者敗血症148例の中で尿路性敗血症29例 (男:女, 12例:17例, 平均年齢, 84.7±7.7歳) を対象とし、臨床的検討をおこなった。

結果: 1) 敗血症の推定原発感染巣の経年変化の検討では尿路性敗血症の占める頻度は近年減少傾向にあった。2) 高齢者尿路性敗血症患者の背景は全例が基礎疾患を有し、寝たきり72.4%, 中心静脈カテーテル留置17.2%に認めた。排尿管理の方法は尿路カテーテル留置41.4%, おむつ使用51.7%であった。3) 血液培養からの分離菌は, *E. coli* 58.6%, *S. aureus* 10.3%, *P. mirabilis* 6.9%などの順に認めた。4) 尿路性敗血症症例から分離された *E. coli* 17株の薬剤感受性検査の結果では、アミノ配糖体、セフェム系、新キノロン系に対しては比較的良好な感受性を示したが、ペニシリン系に対する感受性は低かった。5) 初回投与の抗菌薬は、セフェム系58.6%, 新キノロン系24.1%, ペニシリン系10.3%などの順に使用されており、有効率は51.7%であった。結果的には経口抗菌薬の内服で治療した症例も認めた。6) 合併症としてMOF 13.8%, DIC 6.9%を認めた。予後の検討では死亡例は2例 (6.9%) であった。

結論: 高齢者尿路性敗血症は尿路留置カテーテルやおむつ使用で排尿管理を行っている症例に多く認められた。死亡例は6.9%と少なかったがMOF, DICを合併する症例もみられ充分注意する必要があると思われた。

074 当院における最近4年間の *Streptococcus milleri* 分離状況

岳中耐夫・志摩 清

熊本市市民病院呼吸器科

目的: 最近4年間における *Streptococcus milleri* (以下 *S. milleri*) の熊本市市民病院における臨床分離株について、年次的検出推移、検体の種類、*S. milleri* グループ分類など

を検討した。

方法: 1991年2月より1995年7月までの4年6カ月間に各種臨床材料より分離培養し、前半は Api 20 ATERP キット、後半は Vitek GPI 同定システムを使用し、*S. milleri* を3グループに分類した。各々のグループにおける検出材料、性、年齢、同時分離菌などについて検討した。また胸水より検出された症例について詳細な検討を加えた。

結果: 検出分離株数は合計122株であった。年度別では1991年14株、1992年16株、1993年35株、1994年32株、1995年7月まで25株であり前半2年間よりも後半が増加していた。臨床材料は膿汁が過半数を占め、次いで気道分泌物 (喀痰含) や腔分泌物が多く認められた。しかし一方胸水や腹水及び血液などから少数ではあるが検出されており起炎菌と考えられた。男45株、女77株で女性に多かった。*S. milleri* のグループは Api STREP キットでは I, II, III タイプに分離され、Vitek GPI 同定システムの *S. constellatus* が I, *S. intermedius* が II, そして *S. anginosus* が III に対応するものとして検討した。その結果 *S. constellatus* 21株、*S. intermedius* 70株、*S. anginosus* 31株であった。同時に他の分離菌検出は54検体で認められ菌種は多様であった。胸水より4株分離したがいずれも菌種は *S. intermedius* であり起炎菌と考えられた。

考察: *S. milleri* は最近、病原性を有し特に膿瘍を形成する菌として注目されてきているが、今回の検討でも皮膚、切開部などの膿汁からの分離が多かった。当院では最近増加傾向にあり本菌感染症にあらためて注目する必要がある。

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

野口英子¹⁾・梶村克成¹⁾・橋本好司¹⁾

近藤重信¹⁾・高山 哲²⁾

¹⁾久留米大学病院中央臨床検査部, ²⁾同 薬剤部

矢野秀樹・市川洋一郎・大泉耕太郎

久留米大学医学部第一内科学教室

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

方法: 1994年9月~10月の2ヶ月間に分離同定された *P. aeruginosa* 290株を対象とした。被検薬剤は緑膿菌に適応がある22剤とし、本学会標準法に基づく寒天平板希釈法により MIC を測定した。血清群はデンカ生研の免疫血清を使用した。

結果: 1) 検体別分離頻度は咽頭70株 (24%), 喀痰93株 (32%), 便28株 (10%), 尿33株 (11%), 血液および穿刺液4株 (1%), 膿20株 (7%), その他42株 (15%) であった。

2) 血清群別では、E群79株 (27%), G群42株 (15%), I群40株 (14%), F群36株 (12%), B群33株 (11%), A群32株 (11%), 他の群17株 (6%), 不明

11株(4%)の順で分離された。

3) 各薬剤の MIC₉₀ は TOB, CPF, NM 394 が 3.13 μg/ml。MEPM, BO 2727, DKB, TFLX が 6.25 μg/ml。IPM, BIPM, GM, OFLX, LVFX が 12.5 μg/ml。CFS, CZOP, CFPM, AZT, CRMN, PAPM, AMK が 25 μg/ml。CPR, CAZ は 50 μg/ml。PIPC は >100 μg/ml であった。

4) 検別別薬剤感受性は、β-ラクタム系では検体間の差は見られなかったがアミノグリコシド系およびニューキノロン系薬剤は尿由来株において耐性傾向にあった。

5) 血清群別感受性は、他の群と比べすべての薬剤に対し B 群は良好な感受性を示し、A 群は薬剤耐性傾向が認められた。F 群はセフェム系とモノバクタム系に、E 群はニューキノロン系に対し耐性傾向が認められた。

考察：TOB, CPF, NM 394 は、MIC₉₀ において 3.13 μg/ml と良好な感受性を示し、緑膿菌に対し十分抗菌力の期待できる薬剤と考える。しかし血清群により薬剤感受性が大きく異なることもあり今後ともさらに追跡検査が必要と考える。

076 *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤感受性の年次推移とその比較検討

當山真人・金森修三・宮城 啓
田場秀樹・豊田和正・草野展周
齋藤 厚

琉球大学医学部第一内科
仲宗根勇・平良真幸・外間政哲
同 検査部

目的：*P. aeruginosa* は β-ラクタマーゼの産生や外膜の透過性の変化等により他の菌と比較して抗菌薬に耐性化しやすく、入院患者の呼吸器や泌尿器材料、膿等からの分離頻度が高い。そこで今回、過去 5 年間に於いて各種検体から分離された *P. aeruginosa* の主要抗菌剤に対する感受性の年次推移を薬剤及び由来別に比較検討した。

方法：1990 年 1 月から 1994 年 12 月までに当院検査部にて臨床材料より分離された *P. aeruginosa* (呼吸器材料由来 2,065 株、泌尿器由来 704 株、その他の材料由来 1,617 株) を対象とした。薬剤感受性試験は微量液体希釈法にて施行し、薬剤は PIPC, IPM, CPZ, CAZ, AZT, OFLX, GM, ISP の 8 薬剤を用いた。

結果・考察：1990 年以降呼吸器由来株は PIPC, CAZ, AZT, OFLX で耐性化傾向を示したが、IPM, GM, ISP で耐性株の減少を認めた。1994 年の薬剤感受性において呼吸器由来株は他の由来株と比較して IPM, CAZ, AZT で耐性株を多く認めた。泌尿器科由来株では GM, OFLX, ISP で MIC が 64 μg/ml を越す高度耐性株を多く認めた。各薬剤の MIC とその使用量の年次推移を比較すると、IPM や OFLX では使用量の減少とともに耐性株の減少が認められたが、CAZ, CPZ, AZT では使用量の減少に関わらず耐性化傾向を認めており、他の要因の関与も考えられた。1990 年以降 *P. aeruginosa* は PIPC や第三世代セフェム抗菌薬に対して耐性化傾向を示しており、今後もその動向には注意が必要

であると考えられた。

077 喀痰から分離された緑膿菌の薬剤感受性

藤上良寛

県立広島病院研究検査科
桑原正雄
同 第三内科

目的：県立広島病院において、喀痰から分離された緑膿菌の血清型別および主要抗緑膿菌剤に対する薬剤感受性を検討した。

対象および方法：1992 年 1 月から 1995 年 8 月までの間に喀痰から分離された緑膿菌 75 株を対象とし、血清型別 (メイアッセイ緑膿菌：明治製薬) および MIC (寒天平板希釈法：化療標準法) を検討した。使用抗菌剤は MEPM, BIPM, IPM, PIPC, CAZ, CZOP, AZT, TOB および AMK の 9 剤である。

結果：検討 75 株における血清型は G (17 株) > M (16 株) > A (12 株) > B (10 株) > E (6 株) の順で多かった。カルバペネム剤の抗菌力は、MEPM および BIPM の MIC₉₀ が共に 0.78 μg/ml、MIC₉₀ ではそれぞれ 3.13, 12.5 μg/ml と抗菌力に差を認めた。IPM の MIC₉₀ は 1.56, MIC₉₀ は 12.5 μg/ml と他の 2 剤より劣っていた。カルバペネム剤耐性株 (MIC ≥ 12.5 μg/ml) は IPM および BIPM でそれぞれ 9 株 12% にみられた。これら耐性株に対する MEPM, 他の β-ラクタム剤およびアミノグリコシド剤の抗菌力は良好であった。血清型別による検討では、E および M 型に低感受性株が多くみられた。多剤耐性株は M, B, E および G 型に多く、その分離時期、薬剤耐性パターンなどから病棟内感染を示唆する成績を得た。

まとめ：カルバペネム剤を含めた多剤耐性緑膿菌の増加傾向が認められた。耐性株による院内感染がみられ、今後の動向に注目するとともに、抗緑膿菌剤の選択においても注意が必要と思われた。

078 喀痰より分離された *P. aeruginosa* の各種ニューキノロン系薬剤に対する MIC の検討

矢野秀樹・川山智隆・白石恒明
市川洋一郎・大泉耕太郎

久留米大学第一内科
梶村克成・橋本好司・近藤重信
久留米大学病院中央臨床検査室

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

対象および方法：平成6年9月から10月に久留米大学病院（呼吸器センター外来，第一内科病棟，高度救命救急センター）患者49例の喀痰から分離培養された *P. aeruginosa* の臨床分離株（52株）について各種薬剤に対するMICを測定した。使用した薬剤はOFLX, LVFX, CPMX, TFLXに加え現在開発中のNM394の計5種類である。

結果：MIC90%はNM394, CPMX, TFLX, LVFX, OFLXの順で低く，それぞれ3.13, 3.13, 6.25, 12.5, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。*P. aeruginosa* に対して市販薬剤中最も低いMICを示したCPMXで病棟別に比較すると，3施設の中で救命センターで耐性株の増加を認めた。

考察：血清型ではE, F型が増加傾向にあった。E型の頻度の高かった救命センターで耐性株が多かったことから，E型の耐性株の増加が示唆された。現在緑膿菌感染症に対して用いる抗菌剤の種類はかなり限定されたものとなっているが，今回の検討ではCPMX, NM394が最も強い抗菌力を示し，緑膿菌感染症の治療薬として有用であることが示唆された。

079 尿路感染症により分離された緑膿菌のカルバペネム系抗菌剤感受性の検討

佐久本操・松本哲朗・水之江義充
持田 蔵・安部純史・熊澤浄一
九州大学泌尿器科

目的：カルバペネム系抗菌剤は，泌尿器科においても，その優れた抗菌力および臨床効果から重症感染症例に主に用いられている。我々は，難治性尿路感染分離緑膿菌の抗菌剤感受性を調べ，特にカルバペネム系抗菌剤に耐性を示す緑膿菌を分離し，その耐性メカニズムの一環として，カルバペネム系抗菌剤分解酵素に関しても検討した。

方法：1991年4月から1993年3月までの2年間に当科および関連施設にて，複雑性尿路感染症の診断で，セフェム系または，ニューキノロン系抗菌剤を行い無効であった尿路感染分離緑膿菌47株を得た。これらの菌に対し，IPM, PAPM, MEPM, BIPMのカルバペネム系抗菌剤およびCAZ, FMOX, OFLX, AZTのMICを調べた。特にカルバペネム系4剤に耐性を示した緑膿菌について，各カルバペネム系抗菌剤に対する加水分解能を測定した。

結果・考察：難治性尿路感染分離緑膿菌47株のカルバペネム系4剤に対するMIC₉₀ (MIC₉₀)は0.78~6.25 (12.5~25) $\mu\text{g/ml}$ で，他抗菌剤(CAZ, FMOX, OFLX, AZT)のMIC₉₀ (MIC₉₀)は12.5~400< (200~400<) $\mu\text{g/ml}$ であった。このうち，IPM, PAPM, MEPM, BIPMの4薬剤にMIC \geq 25 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を示した緑膿菌は2株であった。この2株で4カルバペネム系薬剤に対する加水分解能は，IPMに対して高く，他3薬剤はIPMに比べ14.1~63.9%の分解能であった。この2緑膿菌株のカルバペネム系抗菌剤耐性のメカニズムの一つとしてcarbapenemaseによることが推察された。またカルバペネム系抗菌剤を含む多剤耐性緑膿菌の難治性尿路感染緑膿菌における分離頻度は，2株/47株(4.2%)で高頻度ではないものの，今後その動向にも注意

を要すると思われた。

080 複雑性尿路感染症分離緑膿菌における抗菌剤感受性の経年変化についての検討

仲野正博・尾関茂彦・安田 満
石原 哲・出口 隆・篠田育男
小林 覚・前田真一・伊藤康久
藤広 茂・松田聖士・兼松 稔
酒井俊助・土井達朗・鄭 漢林
坂 義人・河田幸道
岐阜UTI研究会（代表：河田幸道）

対象：岐阜UTI研究会では，1988年より現在まで，直前に抗菌剤の投与されていないUTI薬効評価基準の条件に合致する複雑性尿路感染症患者から分離された細菌の抗菌剤感受性検査を続けている。このうちOFLXの緑膿菌に対するMICが上昇する傾向を認め，緑膿菌の抗菌剤感受性検査の経年変化について検討した。

結果：抗菌剤感受性検査の結果を1988~1989年，1990~1991年，1992~1993年の3期に分け，PIPC, CAZ, IPM, OFLXのMIC₅₀, MIC₉₀の変化を検討した。PIPCの各期におけるMIC₅₀は25 ($\mu\text{g/ml}$), 12.5, 12.5, CAZのMIC₅₀は3期とも6.25, IPMのMIC₅₀は3.13, 1.56, 1.56と，大きな変化はなかった。これに対しOFLXのMIC₅₀は，12.5, 25, 50と耐性化の傾向を示し，MIC₉₀は3期とも>100であった。OFLXのMIC分布は二峰性のピークが経年的にはっきりとみられるようになり，耐性菌の分離頻度が増加する傾向がみられた。また，ニューキノロン系薬剤発売前である1978年に複雑性尿路感染症患者から分離された緑膿菌に対するOFLXのMIC₅₀は3.13, MIC₉₀は50であり，1988年以降と比較して高感受性であった。また1978年のMIC分布は3.13にピークを持つ一峰性の分布を示した。

考察：OFLXのMIC₅₀の経年変化は他の薬剤と比較して耐性化の傾向がみられ，特に1978年分離株と比較すると顕著であった。ニューキノロン系薬剤の耐性菌発生を防ぐため，投与方法，期間，適応患者などについて再検討する必要があると思われた。ニューキノロン系薬剤に対する臨床的耐性獲得機構や，その臨床的意義について更に検討する必要があると思われた。

081 緑膿菌バイオフィルムの形成と薬剤感受性

中目康彦・西田盛男・後藤俊弘
山内大司・川原和也・川原元司
速見宏士・松下真治・牧之瀬信一
大井好忠

鹿児島大学泌尿器科

目的：今回，人工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に対する各種抗菌

薬の殺菌効果を検討した。

材料と方法：UTI患者分離緑膿菌 No. 02 株，内径 3 mm のテフロンチューブを用いた。5%濃度に MHB を加えた 10 倍希釈人工尿を灌流液として使用し，殺菌効果は PIPC, CAZ, PAMP, AMK, CFPX, LVFX の 6 薬剤で検討した。バイオフィルムの形成は MHB で一液培養した緑膿菌液でカテーテル内を満たし，30 分静置後，35 度に保温した灌流液を時間 25 ml で灌流させて作成し，48 時間後，バイオフィルムが形成されたカテーテル内に，各濃度の抗菌薬を含有した希釈人工尿を更に 48 時間灌流させた。

結果と考察：顕微鏡で，灌流 6 時間目，マイクロコロニーの形成と glycoalyx の産生が認められた。24 時間目には肉眼でもバイオフィルムの形成が観察され，臨床例と類似したバイオフィルムの形成が認められた。共焦点レーザー顕微鏡観察で 48 時間目に FITC-conA で染色したバイオフィルムは菌を網目状に取り囲む glycoalyx のみが観察され，FITC-conA とアクリジンオレンジの二重染色を行うと表層は glycoalyx に被われ，中間層では多数の細菌が観察された。バイオフィルムの厚さを観察すると 6 時間目から厚さが増し，36 時間目以降は平均 22 マイクロと定常状態になった。

緑膿菌バイオフィルムに対する殺菌効果の検討では，他剤に比べニューキノロン薬は優れた殺菌効果を示した。

082 Biofilm 形成緑膿菌の光菌剤感受性 —増殖速度の影響—

繁田正信・田中 学・碓井 亜
広島大学医学部泌尿器科学教室
小松澤均・須貝基行・杉中秀壽
広島大学歯学部口腔細菌学教室

目的：Biofilm 形成菌の抗菌剤に対する低感受性は biofilm 中の菌の増殖速度低下が主な原因と 1 つと考えられている。今回我々は biofilm 形成緑膿菌の増殖速度を調節し，抗菌剤感受性に及ぼす増殖速度の影響を検討したので報告する。

材料および方法：菌は *Pseudomonas aeruginosa* 4568 株より得られた leucine 要求性突然変異株 HU1 を用いた。前培養した HU1 を 37°C で 2 時間セルデスクに付着させた後，minimum medium + leucine 0.01, 0.1, 1, 10 および 100 mg/l 内にセルデスクを移し 37°C にて 7 日間培養した。抗菌剤は PIPC, IPM, OFLX を 1, 3, 5 日目より 24 時間添加，接触させ，biofilm 中の生菌数は 24 時間後に CFU 法にて抗菌力を判定した。

結果：Biofilm 中の菌数は leucine 濃度の増加と共に増殖速度が上昇した。PIPC, IPM 投与群は増殖速度が速いものほど抗菌力が強く，逆に増殖速度が遅いものほど抗菌力は低下した。一方，OFLX 投与群では増殖速度と関係なく優れた抗菌力を発揮した。

結論：Biofilm 形成緑膿菌の抗菌剤感受性に関して，増殖速度の遅延は大きな要因であるが，その影響は抗菌剤の種類によった。

083 嫌気性菌に対するニュー・キノロン系抗菌薬の *in vitro* 抗菌力

加藤直樹・加藤はる
田中香お里・渡辺邦友

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設
上野一恵
岐阜医療技術短期大学

ニュー・キノロンは従来注射剤しか抗菌力が及ばなかった細菌に対しても十分治療効果が期待できる経口剤として，大いに期待されている。今回，演者らは今までに開発が手がけられなかったニュー・キノロンに関し，今までに当施設で測定された MIC をもとに *Peptostreptococcus magnus* (38 株)，*Clostridium perfringens* (13 株)，*Bacteroides fragilis* (66 株) および *Porphyromonas gingivalis* (20 株) の 4 種類の嫌気性菌に対する抗菌力を比較検討し，その有用性を探ってみた。検討薬剤は NFLX, OFLX, CFPX, LVFX, TFLX, FLRX, SPFX, TMFX, Y 26611, LFLX, BLFX, GPFX, PZFX, NM 394, AM m1155, DU 6859 a および BAYy 3118 の 17 種類である。また，MIC は接種菌量を 10^8 CFU/ml とし，*Brucella* HK 血液寒天培地を用いた寒天平板希釈法で測定した。今までに 3 回以上測定機会があった薬剤に関し MIC₅₀ と MIC₉₀ 値を比較したところ，ほとんどが同じ値か 2 倍の差で，ニュー・キノロンは同時測定でなくとも MIC は大きくは変動しないと言う参考菌株を用いて得られた昨年の本学会の成績と同様な成績が臨床分離株でも証明された。*P. magnus* と *B. fragilis* では株数は多くはないが感受性の悪い株が存在した。ニュー・キノロンの多くは検討した嫌気性菌に対し比較的似通った MIC₅₀ と MIC₉₀ 値を示したが，NFLX, FLRX, LFLX は特に *B. fragilis* に抗菌力が弱かったが，DU-6859 a と BAYy 3118 では，*B. fragilis* も含め，嫌気性菌には臨床的にも有用と思われる強い抗菌力が認められた。

084 菌性感染症の閉塞膿瘍から分離された *Peptostreptococcus* の薬剤感受性

佐々木次郎¹⁾・道 健一¹⁾・椎木一雄¹⁾
河内四郎，他¹⁾・伊藤和慶²⁾

¹⁾ CS-807 E 研究会

²⁾ 科学技術研究所

目的：菌性感染症から分離される嫌気性菌のうち，*Peptostreptococcus* に対する経口セフェム系薬剤の感受性を検討した。

方法：1995 年 3 月～10 月に全国 13 施設の歯科・口腔外科を受信した菌性感染症患者の閉塞膿瘍から穿刺吸引により採取された材料より科学技術研究所にて分離・同定された *Peptostreptococcus* 6 菌種 52 株を対象とした。内訳は *P. micros* 22 株，*P. magnus* 15 株，*P. tetradius* 5 株，*P. anaerobius* 5 株，*P. asaccharolyticus* 4 株，*P. provotii* 1 株である。

試験薬剤は CPDX-PR (本体は cefpodoxime) と歯科・口腔外科領域で多用されている CFTM-PI (本体は ceftoram), CCL, AMPC の 4 剤とし, 最小発育阻止濃度 (MIC) は本学会標準法に従い寒天平板希釈法で測定した。

結果および結論: 本検討で分離・同定された *Peptostreptococcus* は菌性感染症の嫌気性菌のなかでも最も多く 38% を占めていた。CPDX の MIC₉₀ は 0.78 μg/ml であり CFTM, AMPC の 0.39 μg/ml に比し 1 管高かった。菌種別では, 最も多く分離された *P. micros* では AMPC の MIC が最も低かったが, CPDX と CFTM は同様の感受性分布を示した。*P. magnus* では MIC range がやや広がったが, 累積曲線では CFTM が最も良く, 次いで AMPC, CPDX の順であった。*Peptostreptococcus* 全株の累積曲線でも CPDX は CFTM, AMPC より 1~2 管劣っていたが CPDX の血中濃度は CFTM の 2 倍高くなることから, availability では CFTM と同等と考えられ, CPDX の MIC₉₀: 0.78 μg/ml は本剤の常用量投与でカバーできる濃度と考えられた。

085 尋常性痤瘡より分離した *Propionibacterium acnes* の薬剤感受性

—25 年間の薬剤感受性の変遷について—

黒川一郎¹⁾・西嶋攝子²⁾・河端繁勝³⁾

¹⁾ 兵庫県立塚口病院皮膚科

²⁾ 関西医科大学香里病院皮膚科

³⁾ 大塚製薬赤穂研究所

目的: 本邦においては尋常性痤瘡の治療は炎症の主要素の *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) の抗菌作用を目的として抗生物質の内服, 外用が主流となっている。今回, 痤瘡病巣より分離した *P. acnes* の臨床分離株の薬剤感受性を調べるとともに, 過去に行った薬剤感受性のデータと比較した。

材料と方法: 痤瘡病巣より, 面皰内容を取り出し, GAM 寒天培地で嫌気培養を行い, RapID ANA II によって, 49 株の *P. acnes* を同定し, 寒天希釈法によって日本化学療法学会標準法にしたがって MIC を測定した。使用された薬剤は NDFX, OFLX, EM, CLDM, TC, MINO, DOXY, ABPC, CEX, GM の 10 種類を用いた。

結果および結論: 概して 49 株の *P. acnes* は良好な薬剤感受性を示した。2 株について EM, CLDM に高度耐性を示し, 他の 1 株について TC, DOXY について耐性がみとめられた。25 年間の MIC 変遷では EM, CLDM について耐性化傾向がみられたが, 他の薬剤についてはみられなかった。MIC₉₀ に関しては 1985 年に ABPC, CEX, EM について耐性化傾向がみとめられた。

今後, 抗生物質の外用, 内服の治療の前後における *P. acnes* の耐性株の出現の有無についての長期にわたる研究が必要と考えられた。

086 上気道における常在菌叢の検討 —う歯, 喫煙の有無を考慮して—

田中伊佐武

厚生連海南病院耳鼻咽喉科

鈴木賢二・馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科学教室

田中悦夫

犬山中央病院耳鼻咽喉科

目的: 常在菌叢は宿主に対して二つの側面を持つと考えられている。一つは α-溶血連鎖球菌が有する外来病原菌に対する増殖抑制作用など生体防御的な側面であり, もう一つはステロイド, 化学療法の使用による日和見感染, β-ラクタマーゼ産生株による indirect pathogenecity など疾患発現的な側面である。これらは, いずれも宿主側の要因を元にして常在菌が時に宿主側に有利に働き, 時に病原性を発揮する。それ故, 上気道炎の成立機序をとらえる上で常在菌叢の動態を検討することは重要なことと考えられる。今回我々は喫煙, う歯の有無が上気道の常在菌叢にどのような影響を与えるかについて検討した。

方法: 耳鼻咽喉科領域に感染症を有しない全身麻酔手術施行の患者を対象として, 麻酔導入時, 挿管直前にスワブを用い鼻腔, 口蓋扁桃, 咽頭後壁, 咽頭の 4 カ所から無菌的に検体を採取し, 菌種の同定を行った。

結果: 喫煙群, う歯あり群は非喫煙群, う歯なし群に比べ一人当たりの検出株数が多い傾向が認められた。特に, う歯あり群では嫌気性菌の増加が目立った。喫煙群では喫煙により粘膜障害を起こす可能性が強く細菌の付着性を高めたと考えられる。また, 齲歯あり群では齲歯の影響により嫌気性菌が増加したと推定される。以上より, う歯の有無, 喫煙の有無は上気道の正常細菌叢の菌種構成に多少の影響を及ぼすと考えられた。

087 過去 3 年間における菌性感染症の臨床的観察

金城 孝・砂川 元

新崎 章・喜舎場学

琉球大学医学部歯科口腔外科学講座

目的: 菌性感染症は歯科口腔外科の日常臨床でしばしば遭遇する疾患である。当科でも外来新患で最も多い疾患である。今回, 当科の菌性感染症について, 検出された菌種や治療などを臨床的に検討したので報告した。

対象: 平成 4 年 4 月より平成 7 年 3 月までの過去 3 年間に, 菌性感染症と診断され, 且つ膿瘍の形成あるいは排膿が認められ細菌検査を行った 62 症例について検討した。

結果: 男性は 33 例, 女性は 29 例であり, 年代別では 20 歳代が 20 例と最も多く, 以下 40 歳代, 10 歳代であった。過半数の 33 症例は歯科開業医から紹介され, 直接受診した者は 15 例であった。62 症例の内訳は歯周組織炎 26 例, 智歯周囲炎 5 例, 顎炎 31 例であり, 抜歯後の感染症は 9 例

であり、すべて下顎智歯抜歯に難発したものであった。閉塞膿瘍は 62 症例中 41 例に認められた。細菌検査の結果、検出・同定された菌は 30 菌種 109 株で、最も多く認められたものは *S. sanguis* であり、以下 *S. mitis*, *S. intermedius*, *S. constellatus*, *S. anginosus* などのレンサ球菌であった。その他に *P. micros*, *P. aeruginosa*, *Neisseria* なども認められた。菌の検出・同定できなかったのは 9 例 9 検体で、その大部分が抗生物質の投与後に採取された膿であった。

処置しては抗生物質の投与とともに、閉塞膿瘍には切開排膿を行い、原因菌については根管治療を行っていた。保存不可能な菌については消炎後に抜歯していた。抗生物質の使用状況についてはセフェム系の抗生物質が 17 例に、ペニシリン系が 12 例に、マクロライド系が 9 例に、薬剤を 2 種類以上組み合わせ投与したものの 11 例であった。

088 当科における口腔感染症と検出菌の検討 —毛細管採取法の利用—

藤井信男・平良恵貴²⁾

¹⁾ 沖縄県立中部病院歯科口腔外科

²⁾ 沖縄県立宮古病院検査室

S55~H3年の過去12年間に沖縄県立中部病院歯科口腔外科を受診し、口腔内から検体採取を行った総計482例の菌性炎症の患者の臨床統計的観察について報告する。1) 検体培養陽性は404例(82.5%)で、検出菌の総数は1004菌株で、1検体当たり平均2.4菌株検出された。内訳は嫌GNR(28%)、嫌GPC(24%)、好GPC(24%)、嫌GPR(14%)、好GNR(5%)、好GPR(3%)の順に多く、嫌気性菌が全体で608株、好気性菌が396株と前者が全体のほぼ7割を占めていた。この傾向は経過グラフで年毎に増加傾向を示し、嫌気性菌が全体の7~8割に落ちつくものと予想された。2) 検出菌種別についてみると、好気性菌ではGPCの α Streptが最も多く153菌株、その他GPRのCorynebacterium, GNRのEikenellaも注目された。嫌気性菌ではGNRのBacteroides, Fusobacterium, Capnocytophageなど241菌株検出され、次いでGPCのPeptostreptococcus microsが100菌株、そしてStr intermedius, constellatus, morbillorumなども多く検出されていた。GPRではEubacterium lentum, Propionibacteriumが比較的多かった。3) 次に感染形態についてみると、好気性菌+嫌気性菌(34%)、嫌気性気+嫌気性菌(27%)、嫌気性菌単独(17%)、好気性菌単独(14%)、好気性菌+好気性菌(8%)の順に多く、全体の約8割の症例で嫌気性菌が検出されていた。この傾向も経年的に増加傾向を示していた。4) 抗生物質に対する薬剤感受性では、先ず1濃度ディスク法についてみると、ABPC, CEX, EMの3薬剤全体で3.6%に耐性が認められ、特にCEXでは6.4%(前期4.9%,後期7.1%)に見られた。次に代表的な5薬剤(PCG, ABPC, CEX, TC, EM)に対する各種菌種別MIC累積曲線について調べた結果、PCG>ABPC=EM>TC>CEXとCEXが一番低い値(MICが高い)を示した。ABPCとEMは1次選択剤として十分に効果的な薬剤であることが言えた。5) 各症例

の臨床データから、個々の因子の関係について統計学的検査を行った結果、全体で嫌気性菌が有意に多く検出されること、閉鎖膿瘍で嫌気性菌が有意に多いこと、が検定された。

089 閉鎖性膿瘍におけるOFLX耐性菌の分布

栗林信仁¹⁾・尾上孝利²⁾・木下智¹⁾
松本和浩¹⁾・大宮真紀³⁾・杉原圭子³⁾
村田雄一¹⁾・石川英雄¹⁾・佐川寛典²⁾
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

ニューキノロン薬の使用頻度が増すにつれて他科領域同様に、歯科領域でもニューキノロン薬耐性菌の分布状況を把握し、その耐性機序を解明する必要がある。本研究では、閉鎖性膿瘍におけるOFLX耐性菌の分布とニューキノロン薬感受性について検討した。

8症例の閉鎖性膿瘍内溶液から、CDC処方嫌気性菌用血液寒天培地を用いて総菌数、また、2 μ g/ml OFLX添加血液寒天培地を用いてOFLX耐性菌数を求めた。総菌数は $1.6 \times 10^7 \sim 4.0 \times 10^{10}$ 、OFLX耐性菌数は $1.0 \times 10^4 \sim 4.1 \times 10^9$ CFU/mlで、総菌数に占めるOFLX耐性菌の割合は0.01~10.25%であった。OFLX耐性菌は全症例から合計196株得られ、同定すると5症例で嫌気性菌、3症例で通性嫌気性菌がそれぞれ優位であった。嫌気性菌では黒色色素産生性グラム陰性桿菌の*Bacteroides vulgatus*と*B. ureolyticus*、通性嫌気性菌では*Streptococcus* sp.が多かった。OFLX耐性菌のMICを微量液体希釈法で測定した。供試菌株に対するOFLXのMICは、1症例を除き2 μ g/ml以上にほとんど分布していた。MIC₉₀は、LVFX 8, LFLX: 32, TFLX: 64, SPFX: 8 μ g/mlであった。症例別では、MIC₉₀が特に高い場合が2症例のみみられた。SPFXのMIC分布のピークは2 μ g/mlであるが、256 μ g/ml以上で発育する嫌気性グラム陰性桿菌が3症例から1株ずつ検出された。

以上の事実は、菌性感染症から中等度ないし高度なニューキノロン薬耐性菌が検出されることを示唆している。また、OFLX耐性菌は β -lactam薬耐性菌の菌種(黒色色素産生性嫌気性桿菌の*P. intermedia*等)とは異なっていた。

090 口腔内細菌に対する各種マクロライド系抗菌剤の抗菌力について

太田嘉英¹⁾・金子明寛¹⁾・森鼻健史¹⁾
山崎純子¹⁾・佐々木次郎¹⁾・加藤久視²⁾
村岡宏江³⁾・内野卯津樹³⁾・小林寅詰³⁾

¹⁾ 東海大学医学部口腔外科

²⁾ 日立製作所戸塚総合病院口腔外科

³⁾ 三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

目的: 軽症~中等症の菌性感染症にマクロライド系抗菌剤

が使用されることがある。今回、歯周病原菌と考えられている各菌種に対する 14, 15 および 16 員環マクロライド系抗菌剤の抗菌力を検討したので報告する。

方法：使用菌株は歯周病由来の臨床分離 *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophage* sp. および *Eikenella corrodens* 各 13 株を用いた。使用抗菌剤は、14 員環の clarithromycin (CAM) 15 員環の azithromycin (AZM) および 16 員環の rokitamycin (RKM) を用いて、MIC および MBC の検討を行った。

結果：各種マクロライドの MIC range 10⁶ (Fu/ml)

	CAM	AZM	RKM
<i>P. intermedia</i>	≤0.025~0.05	0.05~0.78	≤0.025~0.05
<i>P. gingivalis</i>	0.05~0.20	0.10~1.56	0.05~0.20
<i>F. nucleatum</i>	6.25~50	0.39~1.56	0.25~25
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0.10~1.56	0.20~0.78	≤0.025~6.25
<i>Capnocytophaga</i>	≤0.025~0.10	0.05~0.39	≤0.025~0.10
<i>E. corrodens</i>	0.78~12.5	≤0.025~1.56	0.78~12.5

MBC の検討では *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum* では CAM の MIC/MBC ratio は 1~8 であった。RKM の MIC/MBC ratio は *P. intermedia*, *P. gingivalis* では 1, *F. nucleatum* では 1~8 であった。

結論：14 と 16 員環マクロライドを比較すると、MIC では著しい差は認めなかった。MBC では、菌種によっては、16 員環マクロライドが、14 員環に比べ優れていた。

091 Levofloxacin (LVFX) の口腔外科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討

室木俊美

公立能登総合病院歯科口腔外科
栗山智有・中川清昌・山本悦秀
金沢大学医学部歯科口腔外科学講座

顎・口腔外科領域感染症は歯周組織炎を初めとし、骨、粘膜、頸部病変まで多岐にわたる。今回、われわれは、LVFX の口腔外科領域における有用性を知る目的で体内動態および臨床的有効性としては投与開始日の評点数が 15 点以上の中等度から重症例も含めて検討したので報告した。

基礎的検討は LVFX 100 mg を投与し、骨 (3 時間後) 13 例、口腔粘膜 (3 時間後) 16 例と血液 (0.5, 1, 2, 3 時間後) 16 例を対象に移行濃度を調べた。それぞれの平均値は 0.34 ± 0.1 , 0.79 ± 0.1 および 0.95 ± 0.1 , 1.29 ± 0.11 , 0.88 ± 0.1 , $0.63 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。閉塞膿瘍を有する患者 66 名より 58 名から菌分離を行ない、160 株が検出された。好気性菌 87 株 (54.4%), 嫌気性菌 73 株 (45.6%) が分離された。高頻度分菌は *Streptococcus* と *Peptostreptococcus* でそれぞれの MIC₉₀ 値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ および $0.38 \mu\text{g/ml}$ であり、160 株の MIC₉₀ 値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。この結果より one compartment model より薬動力学的パラメーターを求めた結果 AUC₀₋₂₄・Avo₀₋₂₄ は 0.53

$\mu\text{g/ml}$, C_{max}/MIC₉₀ = 1.52, effective time above MIC₉₀ は 2.09 h であった。以上より LVFX の粘膜内濃度は above MIC₉₀ の有効血中濃度を保っていたが、骨では約 1/2 で LVFX の増量が望まれる結果であった。

臨床的有用性は 50 名を対象に 1 回 100 mg, 1 日 300 mg を 3 日から 5 日投与し効果測定基準に基づき評点法で算出した。その結果、3 日目: 89.6%, 5 日目 93.2%, 有用性: 90%, 主治医判定 88%, 菌消失率は 78.0% であり、副作用は 1 例も認められなかった。以上より LVFX は口腔外科領域感染症に対し有用と認められた。

092 歯性感染症における細菌の β-lactam 薬耐性化に関する研究

木下 智

大阪歯科大学口腔外科学第 1 講座

内因感染症である歯性感染症における β-lactam 薬耐性菌出現機構を解明するため、口腔常在菌叢における耐性菌の状態と耐性因子の伝達について検討した。口腔常在菌叢の唾液より β-lactam 薬耐性菌を cefaclor (CCL) 32 μg/ml 添加選択培地にて検索したところ全被検者より本耐性菌が検出され、その割合は $4.9 \times 10^{-4} \sim 21\%$ であった。分離した嫌気性グラム陰性桿菌 91 株を同定した結果、*Prevotella melaninogenica*, *P. intermedia* などの黒色色素産生性グラム陰性桿菌が多数を占めていた。分離菌株のうち β-lactamase 産生性は 88 株 (96.7%) で認められた。嫌気性グラム陰性桿菌に対する MIC₉₀ は CCL で >256 μg/ml, ampicillin で 256 μg/ml と大きく、ついで、ceftizoxime, cefteteram が 128 μg/ml, cefazolin が 64 μg/ml, latamoxef が 16 μg/ml で、cefmetazole および imipenem がそれぞれ 2 および ≤ 0.25 μg/ml と小さかった。

歯性感染症由来の β-lactamase 産生・β-lactam 薬耐性 *P. intermedia* T 5001 を donor, β-lactamase 非産生・β-lactam 薬感受性の *Bacteroides capillosus* K 8085 を recipient として β-lactam 薬耐性因子の伝達を行ったところ、 7.9×10^{-5} の頻度で耐性菌が分離された。得られた transconjugants は β-lactamase を産生し、β-lactam 薬耐性を示した。Dono, recipient および transconjugants から plasmid はともに検出されなかった。

以上の事実は、歯性感染症における β-lactam 薬耐性菌の出現に、発症以前より口腔に常在する耐性菌の関与および耐性菌から耐性因子が伝達されることによる感受性菌の耐性化の関与を示唆している。この耐性因子は染色体上にあるものと考えられる。

093 重症口腔峰窩織炎に関する臨床的検討 —外科的療法を施行した症例について—

吉川朋宏¹⁾・吉位 尚²⁾・大塚芳基¹⁾
山崎恵子¹⁾・桑本聖子¹⁾・麻柄真也¹⁾
山崎隆廣¹⁾・竹野々巖¹⁾・梅田正博³⁾
中尾 薫¹⁾・島田桂吉¹⁾

- 1) 神戸大学医学部口腔外科学講座
 2) 兵庫県立淡路病院口腔外科
 3) 神鋼加古川病院歯科口腔外科

我々は、口腔に起因する蜂窩織炎のうち、切開ドレナージを施行した重症例について外科的療法の問題点を検討したので報告した。

対象は、平成4年4月から平成7年1月までの2年10カ月間に神戸大学口腔外科関連4施設に入院した97例のうち、外科的処置を施行した男性4例、女性4例の計8例である。年齢は20から82歳で、基礎疾患は1例に糖尿病があった。原因はいずれも下顎大臼歯部の菌性感染で、抜歯後の感染によるものが2例みられた。炎症の進展範囲は側頭部が1例、深頸部が7例、さらに縦隔波及例が3例であった。また、CTにて5例にガス像が確認された。外科的処置は、4例に気管切開、またドレナージを目的に頸部切開が7例、側頭部と縦隔洞切開が各1例に施行された。切開処置は、発症後1～10日目に行われ、7例が軽快退院した。死亡した1例は、切開までの期間が長い上に患者の拒否で十分な切開排膿と壊死組織の除去が行えなかったことが要因と考えられた。また、検出菌は、口腔連鎖球菌が7例と多く、嫌気性菌との混合感染は3例にみられた。感受性試験施行5例中4例は、使用抗菌剤に感受性を示したが、臨床効果は認めなかった。臨床的な重症度はCRP値と関連していたため、外科的処置の効果判定として重要と考えられた。

今回の検討から、深頸部蜂窩織炎は深部への波及が迅速で抗菌剤にも反応が悪いため当疾患の外科的療法は、より早期にドレナージと壊死組織の除去が十分行えるか否かが予後に強く関わっていると思われた。

094 皮膚科領域における臨床分離黄色ブドウ球菌の検討

神崎寛子・上枝万純・森下佳子
 秋山尚範・荒田次郎

岡山大学皮膚科

目的：皮膚病巣から分離される黄色ブドウ球菌の抗菌力とコアグララーゼ型の変化について検討する。

材料および方法：1993年10月から1995年6月の間に当科で分離培養した黄色ブドウ球菌について各種抗菌剤のMCおよびコアグララーゼ型を以前の報告と比較し、検討した。

結果：①皮膚科領域感染症より163株の黄色ブドウ球菌が分離された。疾患別では二次感染からの分離菌が最も多く76株あった。次いで、伝染性膿痂疹(27株)、癬(11株)、表在性毛包炎(9株)の順であった。MRSA(MPIPCのMIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$)は54株(33.3%)で以前の報告と比べほぼ同じであった。VCMに対する耐性は認められず、FAとIPMは耐性率が低かった。OFLX、TFLX、MINOの耐性菌は前回と比べ増加傾向はなかった。コアグララーゼ型はⅢ、Ⅱ、Ⅶ、Ⅰ、Ⅴが多く、Ⅳ型が明らかに減少し、Ⅷ型が増加してきている。②アトピー性皮膚炎の湿疹病変から分離した141株中、MRSAは37株(26.7%)で増加傾向は認めら

れていない。GMの耐性株(MIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$)は49.3%と若干増加傾向にある。コアグララーゼ型はⅢ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅴの順で多かった。

まとめ：抗菌力は前回の報告に比べ大きな変化はみられていない。コアグララーゼ型では前回と比べても明らかにⅣ型が減少してきており、皮膚科領域感染症病巣からの分離菌とアトピー性皮膚炎の湿疹病変からの分離菌の間に差が認められなくなっている。

095 伝染性膿痂疹から分離した黄色ブドウ球菌の薬剤感受性について(1994年7月～1995年7月)

西嶋囁子・中川光子

関西医科大学附属香里病院皮膚科

河端繁勝・藤田真麻

大塚製薬株式会社眼科・皮膚科製品事業部

目的：これまで伝染性膿痂疹(以下膿痂疹)から分離される黄色ブドウ球菌(以下黄色ブ菌)の薬剤感受性は、比較的良好に保たれていると報告されてきた。しかしながら近年、膿痂疹から分離される黄色ブ菌にも耐性菌が増加しているとの報告が散見される。今回我々の施設において、膿痂疹から分離された黄色ブ菌の薬剤感受性を測定する。

方法：1994年7月から1995年7月までの1年間に、関西医科大学附属香里病院皮膚科を受診した、膿痂疹患者から分離した黄色ブ菌に対する薬剤感受性を測定した。同じ時期に皮膚感染病巣から分離した黄色ブ菌の薬剤感受性も測定したので比較検討した。膿痂疹から分離された黄色ブ菌44株、その他の感染病巣から分離された黄色ブ菌133株、合計177株を対象とした。感受性測定に使用した薬剤は、以下の13薬剤である。ABPC、DMPPC、CCL、CPDX-PR、GM、EM、CLDM、MINO、VCM、FA、OFLX、TFLX、NDFX。

成績：MRSAの分離率は、膿痂疹では11.4%、その他の感染症では9.0%であった。GMに対する感受性株は、膿痂疹では25%であった。膿痂疹とその他の感染症を比較すると、膿痂疹では、ABPC、CCL、CPDX-PRに対する感受性がやや悪く、MINO、VCM、FA、OFLX、TFLX、NDFXに対する感受性は良好であった。EM、CLDMでは大きな相違は認められなかった。

結論：膿痂疹から分離された黄色ブ菌の薬剤感受性は、GMに感受性のある株は25%と少数であることが、特徴的であった。MRSAの分離率は11.4%であったが、高度耐性株は少なかった。

096 皮膚科領域感染症に対する azithromycin と cefaclor の臨床的有用性に関する比較試験

アジスロマイシン皮膚科領域研究会

荒田次郎

岡山大学皮膚科

石橋康正

東京通信病院皮膚科

堀 嘉昭

九州大学皮膚科

渡辺晋一

帝京大学皮膚科

島田 馨

東京専売病院

他 46 施設

目的：新規経口用マクロライド系抗生物質 azithromycin (AZM) の皮膚科領域感染症に対する有効性，安全性，有用性を検討するために，cefaclor (CCL) を対照役として二重盲検比較試験を多施設共同で行った。

対象と方法：対象疾患は第Ⅱa群（毛包・汗器官・爪囲感染症），第Ⅱb群（びまん性深在性感染症），第Ⅲ群（慢性膿皮症）とした。AZM は 500 mg（力価）を 1 日 1 回 3 日間，CCL は 250 mg（力価）を 1 日 3 回 7 日間投与とした。

結果：1. 総症例 221 例中，臨床効果の解析対象症例 172 例における有効率は AZM 群 90.6% (77/85)，CCL 群 80.5% (70/87) であった。両群間に有意差は認められなかったが，AZM の CCL に対する臨床的同等性は検証された ($\Delta = 10\%$ ， $p < 0.001$)。

2. 細菌学的効果における消失率は AZM 群 87.3% (48/55)，CCL 群 82.4% (42/51) であった（有意差なし）。

3. 副作用の発現率は AZM 群 10.6% (11/104)，CCL 群 10.2% (11/108) であった（有意差なし）。

4. 臨床検査値の異常変動の発現率は AZM 群 4.3% (4/93)，CCL 群 3.1% (3/96) であった（有意差なし）。

5. 概括安全度の解析対象症例 198 例における安全率は AZM 群 84.7% (83/98)，CCL 群 86.0% (86/100) であった（有意差なし）。

6. 有用性の解析対象例 181 例における有用率は AZM 群 81.1% (73/90)，CCL 群 73.6% (67/91) であった（有意差なし）。

結論：皮膚科領域感染症に対して AZM は CCL と同様に有用性の高い薬剤であると考えられた。

097 外科感染症分離菌の変遷

— 1994 年度の調査を中心にして —

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

外科感染症分離菌研究会

目的：消化器外科領域における感染症分離菌の多くは腸内

細菌由来であるが，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) など院内環境由来のものもある。理論的な抗菌化学療法を施行するには感染症分離菌の現況ならびに薬剤感受性の変遷などを把握している必要がある。

対象と方法：1982 年 6 月より全国 9 大学病院およびその関連施設において，主に消化器外科領域でみられた感染症病巣より分離された細菌について，年次的な分離菌の変遷，薬剤感受性の変遷および患者側の要因別にみた分離頻度の特徴などについて検討した。

成績：穿孔性腹膜炎などの一次感染症より分離される細菌としては，*E. coli* の分離頻度が最も高く，次いで *B. fragilis* group, *S. aureus*, *K. pneumoniae* などの順番であり，大きな年次的変遷はみられなかった。しかし，術後感染症分離菌については，MRSA を含む *S. aureus* の分離頻度は 1985 年度より年々増加の傾向を示し，1991 年度にはピークを示したが，1994 年度には *E. faecalis* に次いで *P. aeruginosa* と同率の第 2 番目の分離頻度となった。薬剤感受性の面では，1994 年度で IPM 耐性の *P. aeruginosa* がやや増加した。また，CEZ 耐性の *E. coli* が分離されるようになり，CEZ に対する MIC₉₀ は 1988, 1991, 1994 年度でそれぞれ 25, 50, 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。*S. aureus* の約半数は MRSA であったが，VCM 耐性株は見られなかった。

結語：一次感染症では，*E. coli*, *B. fragilis* group, *S. aureus* (MRSA を除く)，*K. pneumoniae* などを，術後感染症では，*E. faecalis*, MRSA, *P. aeruginosa* などの分離頻度の高い細菌を目標にして使用すべき抗菌薬を選択しなければならない。

098 胃癌術後腹膜炎の検討

藤本幹夫・大野耕一・井上 直

伊東 了・塚本泰彦

市立藤井寺市民病院外科

1986 年 1 月から本年 6 月末までに 264 例の胃癌手術（ただし，姑息手術は除外）を施行した。このうち，40 例になんらかの術後感染が認められ，なかでも術後腹膜炎が 24 例を占め，最も多かった。そこで，術後腹膜炎について以下の検討を加えた。

胃癌手術例全体を比較すると，腹膜炎発症例では年齢，出血量，手術時間，術前アルブミン量，小野寺の PNI において有意差が認められた。術式別に検討すると，亜全摘群 7 例の平均年齢が 66.1 歳，全摘群 17 例では 63.1 歳で有意差は認めなかった。両群とも男性が多いが，男女比には差を認めなかった。出血量，手術時間は全摘群で有意に多くなっていた。また，予防投与は生食水 100 ml に CMZ 2g 溶解して 30 分間で点滴する方法が全摘群に多いが，これは全摘群では手術に左記だって TPN を行っているためであろう。縫合不全を伴うもの，14 日以内に発症するものが大部分を占め，両群間に差を認めなかった。なお，腹膜炎のため死亡したものはない。

感染巣からの分離菌には，CNS, *E. faecalis*, *Enterobacter* などが認められたが，術式による差は認めなかった。予防投与には大部分 CMZ が用いられており，薬剤により差

は不明である。手術時期を 1986~1990 (前期) と 1991~1995 (後期) にわけると, *E. faecalis* は両期に渡って多いが, 前期では *S. epidermidis*, *Candida* が, 後期では *Enterovacter* の増加が認められた。MRSA は後期で全摘群の 1 例にのみ認められた。

術後腹膜炎は過大な手術侵襲と縫合不全に伴う腸内細菌の漏出が原因と考えられる。予防投与薬剤による効果は不明であるが, 少なくとも我々の方法では MRSA 感染症の予防効果はあるものと考えられる。

099 術後患者および敗血症患者の血中 M-CSF 値

今村祐司・横山 隆*・児玉 節
竹末芳生・檜山英三*・村上義昭
新原主計・津村裕昭・赤木真治
大津一弘・佐々木茂・松浦雄一郎
広島大学第 1 外科, *同 総合診療部

単球造血因子 M-CSF は現在ではその骨髄維持作用に加え, 単球の貪食および活性酸素生成を増強し, 破骨細胞や胎盤絨毛細胞の維持に関与することが報告され, 多機能性サイトカインと考えられている。今回, 生体侵襲時における内因性 M-CSF と末梢血の単球にみられる変化について検討を行った。

方法: 消化器外科術後患者 15 名, 敗血症患者 14 名において血清中の M-CSF 値 (ELISA 法), 末梢血単球の数の変化, 表面抗原 HLA-DR の発現の変化を測定した。

結果: 1) 手術侵襲時の M-CSF 値; 術前 $1,056 \pm 378$, 第 1 病日 $1,937 \pm 520$, 第 3 病日 $2,025 \pm 435$, 第 7 病日 $1,947 \pm 586$ U/ml と術後に上昇し, 末梢血単球数との間に有意な正の相関関係が認められた。また Major surgery (MS) 群で高値であった。2) 敗血症患者; 平均 $3,254 \pm 1,387$ U/ml で MS 群患者の最高値に比べ高値であった。3) 単球 HLA-DR 抗原; 陽性細胞は術前値 93 ± 7 , MS 群 (第 3 病日) 75 ± 16 , 敗血症 $41.4 \pm 19\%$ で M-CSF 高値, 単球増多につれて末梢血に HLA-DR 抗原を発現しない細胞群の増加が認められた。4) 単核球のサイトカイン産生; M-CSF 存在下 ($3 \sim 10 \times 10^3$ U/ml) では健常人で TNF 産生低下と IL-10 産生亢進を認めるが DR 陽性率が 25.2% に低下した敗血症患者では TNF 高値, IL-10 低値を示した。

まとめ: 外科手術や細菌感染に際し, M-CSF が産生され, 単球造血とサイトカイン産生の増強が誘導される。しかし, 敗血症患者では M-CSF 高値に対し HLA-DR 抗原 (-) 単球が増加し, 生体内のサイトカイン産生の調節に破綻が生じる可能性が示唆される。

100 頭頸部領域の非ホジキンリンパ腫に対する化学療法と G-CSF 併用効果に対する検討

柘植勇人¹⁾・鈴木賢二²⁾
森部一穂²⁾・馬場駿吉²⁾

¹⁾ 豊橋市民病院耳鼻咽喉科

²⁾ 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

頭頸部領域の非ホジキンリンパ腫の化学療法における骨髄抑制に対する G-CSF の有用性につき検討した。

対象および方法: 対象は 1991 年 10 月より 1994 年 3 月までに名古屋市立大学耳鼻咽喉科および関連施設において初回治療を行った頭頸部領域の非ホジキンリンパ腫のうちで化学療法 1 コースにて白血球 2,000 以下, もしくは好中球 1,000 以下に減少した症例 16 例。化学療法は, *P. irarubicin*, *Cyclophosphamide*, *Vincristine*, *Etoposide*, *Preclnisolone* の併用療法を施行, 1 コース目は白血球 2,000 以下, もしくは好中球 1,000 以下に減少した時点で G-CSF (Lenograssim) を 7 日間皮下投与, 2 コース目以降は化学療法終了後 48 時間より G-CSF を 14 日間皮下投与施行した。

結果: 白血球および好中球の最低値は, 2 コース目, 3 コース目において 1 コース目に比し有意の上昇を始めた。また白血球および好中球の化学治療開始から最低値までの日数, 白血球 2,000 以下, 好中球 1,000 以下の期間, 白血球 4,000 以上, 好中球 2,000 以上への回復期間は何れも, 2 コース目, 3 コース目において 1 コース目に比し有意の短縮を認めた。また他の血球成分への影響は認められず, G-CSF 投与に伴う重篤な副作用も出現しなかった。

今回の G-CSF 投与方法による, より安全な化学療法の施行, 治療期間の短縮の可能性が示されたと考えられる。

101 口腔癌の頸部リンパ節転移に対する induction chemotherapy の効果の検討

喜舎場学・砂川 元・新崎 章
津波古判・我那覇宗教
琉球大学医学部歯科口腔外科学講座

口腔癌の頸部リンパ節転移に対する induction chemotherapy の効果の可能性について検討し, 以下の結果を得たので報告した。

1. 過去の報告における頸部リンパ節転移陽性例の予後と比較する方法では, 当科における 5 年累積生存率 54.3% であり, 他報告の平均 52.6% を若干上回っていた。

2. 当科で行っている頸部リンパ節転移の診断基準を適用した場合, 転移陽性と判断した 6 例において, 病理学的転移は認めなかったが, 6 例の予後は経過良好であり下里分類による原発巣の組織学的化学療法効果は全例が有効以上であった。

3. 造影 CT の得られた 26 例においては, 化学療法前後の明らかな変化は見いだせなかった。

頸部リンパ節転移に対する化学療法効果の可能性と術前診断の正確さとの鑑別というのはきわめて困難な問題であるが, induction chemotherapy の効果の可能性も否定できないと考えられた。今後は症例を重ねるとともに echo を含めた画像評価を行い, さらに検討する予定である。

102 口腔扁平上皮癌に対する induction chemotherapy の効果に関する臨床病理学的検討

新崎 章・砂川 元

金城 隆・喜舎場学

琉球大学医学部歯科口腔外科学講座

目的：当科では昭和 60 年より、口腔扁平上皮癌症例に対し、根治性の向上と術後の顎口腔機能および顎顔面形態の障害を最小限にする目的で臨床病理学的悪性度（以下、悪性度）に基づいた体系的治療法を施行してきた。その結果、化学療法効果無効例の予後が不良であった。そこで今回、induction chemotherapy のレジメンの再検討をする目的で、これら induction chemotherapy 症例の化学療法効果についてレジメン別に臨床病理学的に検討した。

対象：昭和 60 年 4 月より平成 7 年 3 月までの過去 10 年間に当科にて induction chemotherapy を施行後に手術を行った 158 例である。部位別では舌が 54 例と最も多く、口底 41 例、下顎歯肉 31 例、口峽咽頭 14 例、頬粘膜 10 例、上顎歯肉 6 例、口蓋 2 例の順である。性別では男性 119 例、女性 39 例であり、男女比は 3.05 : 1 と男性に多く、年齢別では 60 代が 55 例と最多であり、50 代 47 例、70 以上 28 例、40 代 18 例と続いていた。

方法：対象症例 158 例を induction chemotherapy に用いた投与薬剤により BLM 群、BLM 以外の MTX や CDDP を用いた単剤群、BLM、MTX、CDDP、THP-ADM を組み合わせて用いた多剤併用群の 3 レジメンに分類し、各レジメン別の化学療法効果について臨床病理学的に検討した。

結果：レジメン別では BLM 群 73 例、単剤群 15 例、多剤併用群 70 例であり、低悪性の症例には BLM 群が、高悪性の症例には多剤併用群が多く用いられていた。組織学的効果では BLM 群が 68.5 % と最も高く、単剤群 46.7 %、多剤併用群 44.3 % の順であり、レジメン別の 5 年累積生存率でも、BLM 群が 81.6 %、単剤群 78.3 %、多剤併用群 64.8 % の順であったが、これらの結果は各レジメン群の対象症例の悪性度を反映した結果と推測された。

103 四国地区におけるペニシリン耐性肺炎球菌の検出状況と各種抗菌薬感受性の検討

根ヶ山清

香川医科大学附属病院検査部

(四国臨床衛生検査技師会微生物検査研究班)

目的：近年、ペニシリン耐性肺炎球菌は増加傾向にあり臨床的に問題となってきている。今回我々は、四国地区におけるペニシリン耐性肺炎球菌の現状を把握するため、臨床材料より分離された肺炎球菌の菌株を収集し各種抗菌剤に対する薬剤感受性及び血清型について検討を行ったので報告する。

材料および方法：1995 年 1～3 月までの 3 ケ月間に四国地区 38 施設で各種臨床材料より分離された肺炎球菌 221 株

を対象とした。薬剤感受性は本学会標準法に基づき、MIC 2000 システムを用いた微量液体希釈法により行った。供試薬剤は PCG, ABPC, CCL, CFDN, CPDX, CFTM, CDTR, EM, MINO, SPFX, PAMP の 11 薬剤を使用した。血清型別は Statens Seruminstitut (Denmark) の肺炎球菌型別用抗血清を用いた。尚、PCG の MIC 値が 0.13～1.0 $\mu\text{g/ml}$ を PISP, $\geq 2.0 \mu\text{g/ml}$ を PRSP と判定した。

結果：四国地区でのペニシリン耐性肺炎球菌の検出率は、PISP (23.5 %), PRSP (18.6 %) であり、これらをペニシリン耐性肺炎球菌とした場合、42.1 % であった。各種抗菌薬のペニシリン感受性株及び耐性株に対するそれぞれの MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) は、PCG : 0.06, 2, ABPC : 0.13, 4, CCL : 2, >32, CFDN : 0.5, 8, CPDX : 0.5, 4, CFTM : 0.25, 2, CDTR : 0.13, 1, EM : >32, >32, MINO : 16, 16, SPFX : 1, 0.5, PAMP : ≤ 0.015 , 0.13 であった。血清型別は、ペニシリン耐性肺炎球菌では、19 型 (41.9 %), 6 型 (28.0 %) 及び 23 型 (20.4 %) で 90 % 以上を占めていた。

考察：四国地区でのペニシリン耐性肺炎球菌の検出率は 42.1 % であった。また、ペニシリン耐性株では感受性株に比多く多くの抗菌薬に対する感受性の低下が認められたが、CDTR, SPFX, PAMP には優れた抗菌活性がみられた。

104 ペニシリン耐性肺炎球菌の検出状況とその感染症症例の検討

新里 敬¹⁾・田場秀樹¹⁾・當山真人¹⁾

宮城 啓¹⁾・豊田和正¹⁾・金森修三¹⁾

健山正男¹⁾・斎藤 厚¹⁾・仲宗根勇²⁾

草野展周²⁾・外間政哲²⁾

¹⁾ 琉球大学医学部第一内科

²⁾ 同 付属病院検査部

目的：ペニシリン耐性肺炎球菌について、当院での最近数年間の分離頻度と薬剤感受性成績およびその感染症症例について検討した。

対象と方法：1987 年～1994 年までに当院検査部で分離された肺炎球菌についてその頻度および薬剤感受性について検討した。PCG に対する MIC が $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ のものを感受性、0.12～1.0 $\mu\text{g/ml}$ のものを中等度耐性、 $\geq 2.0 \mu\text{g/ml}$ のものを高度耐性とした。最近 4 年間に経験した敗血症 2 例、肺炎 5 例、慢性気道感染症 2 例について臨床的検討を加えた。

結果・考察：肺炎球菌に占める耐性株の割合は 1987 年には 10 % 未満であったものが以後年々増加し、1994 年には 60 % 以上を占めるようになった。耐性株は他の抗菌薬（特に第一世代セフェム系薬、EM, MINO, CLDM）に対しても耐性傾向を示した。耐性肺炎球菌による感染症症例は市中感染が 5 例、院内発症が 4 例で、第三世代セフェム系、カルバペネム系、ニューキノロン系薬が使用され、いずれも感染症は軽快した。ペニシリン耐性肺炎球菌はこの数年間で急増しており、肺炎球菌感染症ではペニシリン耐性の可能性を考慮して治療を行う必要がある。

105 ペニシリン耐性肺炎球菌分離状況と同時分離菌の検討

中野忠男・山崎 透
菅原弘一・伊東盛夫
大分医科大学附属病院検査部
永井寛之・橋本敦郎
後藤陽一朗・那須 勝
大分医科大学第二内科

目的：当院検査部における PRSP の分離状況と同時に分離される菌についての検討した。

対象と方法：1991～1995年6月までに当院検査部において肺炎球菌の分離された症例を対象とした。薬剤感受性は、微量液体希釈法を用い、肺炎球菌のうち ABPC に対して MIC 値 $0.125 \mu\text{g/ml}$ 以下を感受性株 (PSSP), $0.25 \sim 2 \mu\text{g/ml}$ を低感受性株, $4 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性株とし、低感受性株と耐性株を合わせてペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) として検討した。

結果：① PRSP は、1991年 9.5%, 92年 7.9%, 93年 16.7%, 94年 21.5%, 95年 28.9% の割合で検出され、増加傾向がみられた。② PRSP 分離 138 例について、肺炎球菌以外の同時分離菌を検討した。MSSA 20 株 (14.5%), MRSA 6 株 (4.3%), *M. catarrhalis* 28 株 (20.3%), *H. influenzae* 50 株 (36.2%), *H. parainfluenzae* 23 株 (16.7%), *P. aeruginosa* 6 株 (4.3%) などが分離された。③ PRSP 分離例の分離菌種数は、PRSP 単独分離例は、15 例 10.9%, 2 菌種 18%, 3 菌種 26.8%, 4 菌種 26.1% であった。④ PRSP 分離例と PSSP 分離例で同時分離菌種・菌種数を比較検討した。喀痰では、同時分離菌種に大きな差はなく、肺炎球菌単独分離例が PSSP 分離例で若干高い割合であった。咽頭粘液では、PSSP 分離例で球菌の分離率が高い傾向であったが、分離菌種数に差はなかった。⑤ PRSP 同時分離 *H. influenzae* は、PSSP 同時分離例、*H. influenzae* 単独分離例に比して β -ラクタマーゼ産生株の割合が高かったが、MIC 値分布に差はみられなかった。

結語：当院でもペニシリン耐性肺炎球菌の増加傾向がみられ、今後とも検出状況、耐性化の動向に注視する必要があると考えられた。

106 各種傾向セフェム系抗菌薬の *Streptococcus pneumoniae* に対する薬剤感受性の比較

金森修三・當山真人・田場秀樹
宮城 啓・豊田和正・新里 敬
草野展周・斎藤 厚
琉球大学医学部第一内科
中村 広・仲宗根勇
平良真幸・外間政哲
同 検査部

目的：*S. pneumoniae* は中耳炎、肺炎、髄膜炎、敗血症等の起因菌として重要な菌である。近年全国的にペニシリンに対する耐性株の増加が指摘され始め、当院でも 1994 年には耐性が 60% を超えた。一般的に小児の中耳炎や気管支炎等では経口抗菌薬を使用することが多く、特に経口セフェム系抗菌薬の使用頻度が高い。*S. pneumoniae* は PCG に対する感受性の違いにより経口セフェム系薬剤の MIC に大きな差を生じる可能性がある。そこで今回当院で分離された *S. pneumoniae* を PCG に対する感受性の異なる 3 群に分け、それぞれの抗菌薬における MIC を比較検討した。

方法：1994年1月より1995年7月までに当院検査部にて分離同定された *S. pneumoniae* (120 株) の薬剤感受性試験を施行した。分離株は NCCLS の基準に従って PCG 感受性 ($\leq 0.063 \mu\text{g/ml}$: PSSP), 中等度耐性 ($0.125 \sim 1.0 \mu\text{g/ml}$: PISP), 高度耐性 ($\geq 2.0 \mu\text{g/ml}$: PRSP) の 3 群に分けた。菌株の内訳は PSSP 66 株 (55.0%), PISP 44 株 (36.7%), PRSP 10 株 (8.3%) であった。薬剤は CDTR, CFIX, CCL, CTM, CFDN, CFTM, CPDX の 7 薬剤を使用した。

結果および考察：MIC₉₀ でみると PSSP では CDTR, CFTM が $0.06 \mu\text{g/ml}$ 以下と最も低く、CFIX が $2.0 \mu\text{g/ml}$ で最も高値を示し、CCL が $1.0 \mu\text{g/ml}$ であった。PISP では CDTR が $0.5 \mu\text{g/ml}$ と最も低値であったのに対し、CFIX が $16 \mu\text{g/ml}$, CCL は $32 \mu\text{g/ml}$ より高値を示した。PRSP では CDTR が $1.0 \mu\text{g/ml}$ で最も低値を示し、CCL と CTM はともに $64 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。CFIX は $32 \mu\text{g/ml}$ であった。

今回の結果では PSSP, PISP, PRSP の全てにおいて CDTR は最も抗菌力が優れていた。一方、CFIX と CCL の MIC 8 以上の PSSP, PISP, PRSP の割合は CFIX ではそれぞれ 0%, 63.6%, 100% であり、CCL は 4.5%, 63.6%, 100% であった。この 2 剤の PRSP に対する効果は殆どないであろうと考えられた。

107 ペニシリン感受性肺炎球菌から耐性肺炎球菌に菌交代した 1 例

杉本勇二¹⁾・山崎整児¹⁾・小西龍也²⁾
堀 伸二¹⁾・松本行雄¹⁾・佐々木孝夫¹⁾
¹⁾ 鳥取大学第三内科
²⁾ 松江市立病院内科

目的：近年ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の分離頻度が増加し、呼吸器感染症でも経口 β -ラクタム剤のみでなく注射用セフェム剤に対し無効例がみられるようになった。今回セフェム剤投与中に肺炎球菌が一度消失し、再度肺炎球菌を検出した症例について基礎的検討を加え報告する。

対象：症例は 68 歳男性。約 30 年前より咳嗽、喀痰があり気管支拡張症の感染増悪にて繰り返し治療を受けており、平成 6 年 4 月 20 日より発熱、膿性痰、呼吸困難があり翌日入院となった。CAZ $1\text{g} \times 2/\text{日}$ 点滴静注開始し改善がみられていたが、6 日目から再燃し、PAPM/BP 変更にて軽快した。本症例の CAZ 投与前 (菌 1), 再燃時 (菌 2) の肺炎球菌 2 株と同時期の院内検出菌 (菌 3) 1 株の計 3 株を対

象とした。

方法：薬剤感受性は寒天平板法で MIC を測定した。PBP 2 B の変異の検討には PCR 法を用い、ClassA, ClassB と呼ばれる遺伝子の検出を試みた。また制限酵素 Apal を用いたパルスフィールド電気泳動 (PFGE) で菌株の比較を行った。

結果：PCG, CAZ, EM の MIC ($\mu\text{g/ml}$) は菌 1 はそれぞれ ≤ 0.013 , 0.1, 25, 菌 2 はそれぞれ 0.78, 3.13, 0.1, 菌 3 はそれぞれ 0.39, 6.25, 0.1 であった。PBP 2 B では菌 2, 菌 3 とともに ClassB の変異が認められた。PFGE では 3 株とも明らかに異なるパターンを示した。

まとめ：PSSP 無効例では PRSP への菌交代も考慮する必要がある。

108 肺炎球菌における β -ラクタム剤耐性に関する検討

北山理恵子・南新三郎・清山順一

山田 尚・堀井妙子・前花淳子

渡辺康雄・成田弘和

富山化学工業株式会社総合研究所

目的：我々は臨床分離のペニシリン感受性肺炎球菌の中にオキシミノセファロスポリンにのみ感受性の低下した株 (以下 ORSP と略す) を見いだした。今回、ORSP を含む肺炎球菌の β -ラクタム剤耐性機構を解明するために遺伝学的解析を行ったので、その成績を報告する。

材料および方法：Host として D-993 株 (PSSP), donor として PBP 2 B 耐性ブロックを有する D-1007 株 (PISP) を用いた。D-1007 株の PBP 2 B, 2 X および 1 A 部位を PCR で増幅した後、D-993 株に transformation を行った。選択培地として 2 MIC の CFIM, PCG または CTM 含有プレートを用い、プレート上に出現したコロニーのうち、MIC が 2 管以上上昇したものを transformants とした。

結果および考察：PBP 2 X, 2 B および 1 A 単独の導入を試みたが、今回 2 X についてのみ transformants が得られ、その MIC は ORSP のパターンを示した。この 2 X 導入株にさらに 2 B, 1 A または 2 B と 1 A を導入した。その結果、2 X, 2 B の導入および 2 X, 1 A の導入によって耐性レベルの異なる PISP が得られたが、いずれも donor のレベルまでは到達しなかった。しかし 2 X, 2 B, 1 A の導入によって donor の耐性レベルに達した。

以上、ORSP の出現には PBP 2 X の変異、また PISP の出現には PBP 2 X に加え 2 B, 1 A のどちらか、または 2 B と 1 A の両方の変異が関与していた。また PRSP の出現は 2 B 耐性ブロックの導入だけでは起こりにくく、さらに 2 X, 1 A または他の PBP が関与している可能性が考えられた。なお今回得られた transformants はキノロン剤やマクロライド剤等に対して交差耐性を示さなかった。

109 肺炎球菌の PBP 遺伝子の変化に及ぼす経口セフェム系抗菌薬の影響に関する検討

田場秀樹・新里 敬・當山真人

金森修三・宮城 啓・豊田和正

草野展周・斎藤 厚

琉球大学医学部第一内科

中村 広・仲宗根勇

平良真幸・外間政哲

琉球大学医学部附属病院検査部

目的：ペニシリン耐性肺炎球菌はペニシリン系抗菌薬のみならず、セフェム系抗菌薬 (CEPs) に対しても耐性を示すことが多い。また PCG 感受性株であっても CEPs に対して耐性を示す株のなかには、既に PBP 遺伝子の変化をきたしたものが存在しており、PCG に対する耐性獲得の過程における CEPs の関与が注目されている。今回、我々は *in vitro* における肺炎球菌の PBP 遺伝子の変化に及ぼす CEPs の影響について検討したので報告する。

材料と方法：当院検査部にて分離された肺炎球菌を対象として、微量液体希釈法により薬剤感受性試験を行った。ペニシリン感受性 (PCG $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$) と判定された株のうち、CCL および CFIX の MIC 値が各々 $0.5 \mu\text{g/ml}$, $8 \mu\text{g/ml}$ を示した株 (XU 84) を用いて、sub-MIC 濃度の CCL を添加した Brain-Heart Infusion Agar 上で継代培養し、経時的に PCG および各種 CEPs の MIC 値を測定した。さらに PCR 法による変異 PBP 2 b および 2 x 遺伝子の検索を行った。

結果および考察：CCL 含有培地上での XU 84 株の継代培養の結果、14 代継代の時点で CCL および CFIX の MIC 値は両者とも $32 \mu\text{g/ml}$ 以上を示したが、PCG の MIC 値に変化はみられなかった。また変異 PBP 遺伝子の検索の結果、検出されたのは継代前より認められていた変異 PBP 2 x 遺伝子のみで、PBP 2 b 遺伝子の変異は検出されなかった。PBP 遺伝子に関して、肺炎球菌の PCG 耐性獲得には PBP 2 b, 2 x 以外の PBP が関与している可能性も考慮し、今後 PBP 1 a の変異についても検索する予定である。また CCL 以外の CEPs についても検討し、報告する予定である。

110 キノロン耐性 *Klebsiella pneumoniae* の検討

— *gyrA* gene point mutation の検索 —

安藤慎一¹⁾・片山知美¹⁾・早川 敏¹⁾

堀場優樹¹⁾・名出頼男¹⁾・柳岡正範²⁾

吉田博明³⁾・庄内真弓³⁾

¹⁾ 藤田保健衛生大学医学部泌尿器科

²⁾ 静岡赤十字病院泌尿器科

³⁾ 大日本製薬生物科学研究所

1994 年尿中分離 *K. pneumoniae* 63 株中 NFLX-MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した株が 9 株 (14.3%) 認められ高度耐

性化している事が伺われた。今回は、1994年株を加えた71株を対象とし、PCR-SSCP法を用いて *gyrA* gene のキノロン耐性決定領域の解析を行った。PCR-SSCPによりIからVの5タイプが分類された。対象株はタイプIに55株、II 6株、III 1株、IV 1株、V 8株に分類され、各タイプの *gyrA* gene 変異はI:未変異、II:Ser-83 (TCC)→Phe (TTC)、III:Asp-87 (GAC)→Gly (GGC)、IV:Ser-83 (TCC)→Leu (TTG)+Asp-87 (GAC)→Asn (AAC)+Val-85 (GTA→GTC)、Tyr-86 (TAC→TAT)、Thr-88 (ACC→ACG)、V:Ser-83 (TCC)→Phe (TTC)+Asp-87 (GAC)→Asn (AAC)であった。*gyrA* gene 上の変異とキノロン薬感受性との関連性は、*GyrA* gene 上の二重変異がキノロン高度耐性化の一要因である事が考えられた。加えて同一患者から分離された感受性表現型が異なる2株(A, D2)のキノロン耐性メカニズムに就いて若干の追加検討を行った。2株の *gyrA* gene 上の変異は同様であり、43項目の生物学的性状も同様であった。A株を用いた耐性選択頻度は、NFLX濃度0.1から2.5 μg/mlでは 10^{-7} 、2.5から10.0 μg/mlでは 10^{-9} 低頻度ながら段階的に耐性選択をした株が得られた。D2株での *gyrB* gene 変異の検索では野性型大腸菌 *gyrB* gene によるキノロン感受性化に影響を与えなかった事より *gyrB* gene 上の変異は否定された。外膜孔形成蛋白質の検討で、大腸菌のOmpFあるいはOmpCに相当する蛋白質の違いが認められAおよびD2株のキノロン薬感受性表現型の差はporinの違いによる可能性があると考察した。

111 耐性緑膿菌感染症に対するDKBとFOMの併用効果

田中輝和¹⁾・田中恭子¹⁾・根ヶ山清²⁾
大西宏明¹⁾・窪田良次²⁾・高原二郎¹⁾

¹⁾香川医科大学第一内科、²⁾同 臨床検査科

化学療法剤の進歩と共に感染症の様相も変化し、特にcompromised hostにおける日和見感染、殊に緑膿菌感染症においては抗菌剤の汎用による多剤耐性緑膿菌の出現が問題になっている。今回、我々は香川医科大学附属病院において分離された耐性緑膿菌に対するdibekacin (DKB) fosfomycin (FOM)の併用項について基礎的、臨床的検討を行った。

緑膿菌50株に対する抗緑膿菌作用を有する各種薬剤のMIC₅₀はIPM/CS, CAZ, PIPC, SBT/CPZで8, 16, 32, 64 μg/ml, TOB, DKB, AMKで各々4, 4, 16 μg/mlと耐性を示した。FOM併用におけるDKBのMIC₅₀は2 μg/mlと低値を示した。

P. aerug. K1において両薬剤併用(各, 1/8~1/4 MIC)により著しい殺菌効果の増強が認められ、特にFOM先行処理による時間差併用でその効果は増大した。又、FOM(1 MIC)1時間処理後、薬剤除去すると、2時間後に急激に増殖するが、除去後DKB(1/2 MIC)を添加すると、約5時間増殖は阻止され、その後緩やかに増殖した。DKBのみ添加した系では約3時間後に増殖を開始し、FOM先行でDKBによる増殖抑制の延長が認められた。DKBのPAE時

間もFOMとの併用により延長された。Mφを用いた系でも両薬剤併用により、Mφ存在下に殺菌効果の増強が認められた。以上の結果より、FOMとDKBの併用効果は十分に期待できる。又、FOMには腎毒性や口内炎に対する軽減効果等の抗菌作用以外の効果もあり、両薬剤を含む併用療法を造血器悪性腫瘍患者に発症した重症感染症に対し施行し、*in vitro*におけると同様にその有効性が認められた。

112 緑膿菌臨床分離株での多剤耐性 *mexA-mexB-oprM* オペロンの検出

後藤直正・西野武志
京都薬大・微生物

目的:緑膿菌のキノロン耐性機構の研究からPAO株染色体上に *mexA*, *mexB* および *oprM* の遺伝子から構成されたMexオペロンが同定された。本オペロン産物である内膜蛋白質MexB, 外膜蛋白質OprMおよびそれらを繋ぐMexAは、共同作業により細胞内へ透過した薬物を排出し、多剤耐性化に貢献すると考えられている。今回、緑膿菌臨床分離株の多剤耐性化へのMexオペロンの関与を調べる目的で、臨床分離株でMexオペロン遺伝子を検出した。

方法:種々の感受性を示す臨床分離緑膿菌19株を実験に用いた。遺伝子の検出は、Mexオペロンの塩基配列から設計したprimerを用いたPCRおよびその産物をプローブに用いたSouthern hybridizationにより行った。また、抗OprMマウス抗血清を用いたWestern immunoblotにより各菌株からOprMを検出し、オペロンの発現の程度を調べた。

結果および考察:PCR実験によりMexオペロンの各遺伝子の検出を行ったところ、用いたすべての臨床分離株で、*oprM*の増幅が観察された。また、*mexA* および *mexB* の検出で増幅が観察されない株が2株見られたが、これらの株ではPAO株からのPCR産物とハイブリダイズする染色体断片が確認された。実験に用いた株には、キノロン高感受性株でOprMが検出されない株も含まれていたが、これらの株でさえMexオペロンの各遺伝子が保存されていたことは、これらの株での高感受性は遺伝子の欠損によるものではなく、発現の機構の変異にらることが考えられた。以上のように、高度耐性株のみならずOprMが検出されない高感受性株でもMexオペロンが存在したことは、本オペロンが種々の緑膿菌の菌株で保存され、この発現により緑膿菌が多剤耐性化することを示している。

(会員外共同研究者:目片智美, 辻元秀人)

113 マクロライド系抗生物質のサイトカイン産生に及ぼす影響

—IL-1β, IL-8, TNF-αを中心に—

有川圭介・本田順一・白石恒明
杉原栄一郎・桑元珠郁子・熊谷睦子
大泉耕太郎

久留米大学医学部第一内科

目的：近年マクロライド系抗生物質 (MLs) は抗菌薬としての特質のみならず、生体の免疫能に対する影響を有することが報告されている。今回我々は MLs のサイトカイン産生に及ぼす影響について検討した。

方法：健康人よりクエン酸採血し、その全血を培養系とした。培養系に 14 員環 MLS (EM), 15 員環 MLs (AZM), 16 員環 MLs (RKM, MDM) を 12% エタノールに溶解し、最終濃度 0.008, 0.04, 0.2, 1.0, 2.5 $\mu\text{g/ml}$ で加え、37 $^{\circ}\text{C}$ 、2 時間培養した。その後 LPS (0.4 $\mu\text{g/ml}$) を加え 37 $^{\circ}\text{C}$ 、3 時間培養後、RT-PCR 法を用いて IL-1 β , IL-8, TNF- α の mRNA の発現量を画像解析し、比較検討した。

結果と考察：全血法では 14 員環 MLs, 15 員環 MLs の 0.04~1.0 $\mu\text{g/ml}$ で IL-1 β , IL-8, TNF- α の mRNA の発現を有意に抑制した。16 員環 MLs では有意な抑制を認めなかった。

今回の我々の実験系の結果から、臨床的に到達可能な濃度でのマクロライド系抗生物質のサイトカイン産生に及ぼす影響は慢性下気道感染症に対する 14 員環 MLs, 15 員環 MLs の少量持続投与の有効性を説明する一因子となりうる可能性が示唆された。

現在、14 員環 MLs (EM), 15 員環 MLs (AZM), 16 員環 MLs (RKM, MDM) の多核白血球、血小板に対する作用を検討しており、その結果も併せて報告した。

114 マクロライド系抗生物質の末梢血活性酸素産生能に及ぼす影響

杉原栄一郎・本田順一・有川圭介
松本久美・白石恒明・力丸 徹
市川洋一郎・大泉耕太郎
久留米大学第一内科

目的：エリスロマイシン (EM) をはじめとするマクロライド系抗生物質は、びまん性汎細気管支炎の治療に非常に有効である。その作用機序の一つとして、好中球機能への影響が考えられている。今回我々は、*in vitro* で、14 員環のエリスロマイシン (EM), 15 員環のアジスロマイシン (AZM) 及び 16 員環のリカマイシン (RKM) が、0.05~20 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で末梢血活性酸素産生能 (N-SO) に及ぼす影響について検討した。

方法：活性酸素の測定は、2', 2'-dichlorofluorescein diacetate (DCFH-DA) を用いる DCFH-DA 法、及び cytochrome C 法で行った。

DCFH-DA 法は、全血 0.1 ml と DCFH-DA を反応させた後、フローサイトメトリーで好中球を gating し、活性酸素の指標である DCF の蛍光強度を検出した。また、Ficoll-hypaque 比重遠沈法にて好中球を分離し抗生物質と反応させ、cytochrome C の還元を 550 nm で測定した。

結果：0.1, 0.5, 10, 20 $\mu\text{g/ml}$ の EM, AZM は DCFH-DA 法、cytochrome C 法の両方で、N-SO を、control に比べ有意に低下させた。一方、RKM では一定の傾向をみなかった。

考察：EM 少量持続投与中における血中濃度は 0.5 $\mu\text{g/ml}$

と低濃度であり、0.5 $\mu\text{g/ml}$ 程度の EM でも N-SO を低下させた。AZM に関しても同様であった。EM, AZM は微量濃度で N-SO を低下させ、N-SO による細胞障害を抑制する作用があることが示唆された。

115 Clindamycin (CLDM) の TNF- α 産生抑制効果の検討

岸 建志・平井一弘・山崎 透
永井寛之・橋本敦郎・後藤陽一郎
那須 勝

大分医科大学第二内科

重症感染症時の Endotoxin shock は臨床患者の予後を左右する重要な因子であるが、セフェム系抗菌薬により Endotoxin 放出が助起されることが最近報告されている。

今回私達は、大腸菌 055 : B5 を用い ceftazidim (以下 CAZ) により大量に Endotoxin が遊離される現象を CLDM が抑制することが *in vitro* にて確かめられたので報告した。

Endotoxin 量を THP-1 細胞による TNF- α 産生濃度により比較したところ、CAZ 単独投与群では高濃度の TNF- α が遊離されたが、CLDM を CAZ 投与 1 時間前から作用させた群では有意に TNF- α の産生が抑制された。しかし、CAZ, CLDM 同時併用群ではその抑制効果は不明瞭であった。

また、走査型電子顕微鏡にて各抗菌薬を作用させた大腸菌の形態学的変化を観察したところ、CAZ 単独投与群では菌の伸長化が認められたが、CLDM 同時併用群・CLDM 前投与群では明らかに菌の伸長化の抑制が確認された。CAZ の菌伸長化の機序は penicillin-binding protein (PBP)-3 への強い結合親和性によるといわれているが、CLDM の抑制効果がどの段階で作用するかは不明であり、さらに検討中である。

116 AMPH-B によるマウスマクロファージの NO 産生増強作用

當山雅樹・普天間光彦
川上和義・斎藤 厚
琉球大学第一内科

目的：アンホテリシン B (AMPH-B) には抗真菌作用のみならず、マクロファージ (M ϕ) を活性化する作用もあることが報告されている。そこで、*in vitro* においてマウスの M ϕ を IFN- γ の影響下に培養し、この時産生される nitric oxide (NO) の産生量に与える AMPH-B の影響をみた。

方法：CDF1 マウスにチオグリコレートを腹腔内投与し、4 日後に腹腔滲出細胞を採取し、そのガラス付着細胞を用いた。M ϕ 1×10^6 cells/ml, IFN- γ (20 IU/ml), 様々な濃度の AMPH-B を加え 48 時間培養した後、培養上清中の NO 代謝産物である nitrite を Griess 法にて測定し NO 量を推定した。また、抗 TNF- α 抗体を加えその影響をみた。

結果：AMPH-B 単独では nitrite 濃度は検出限界以下であったが、IFN- γ 単独では 30 μM 検出され、さらに

AMPH-B と IFN- γ の併用することにより著明に産生が増強され、AMPH-B の濃度が 1 $\mu\text{g/ml}$ のとき最も産生された (60 μM)。抗 TNF α 抗体は濃度依存性に nitrite 濃度を抑制したが、AMPH-B 併用群の nitrite 濃度を完全に抑えることはできなかった。

考察：今回の結果から、IFN- γ 及び AMPH-B による NO 産生増強作用には少なくとも一部は TNF α を介したものであることがわかった。今後、他のサイトカインについても検討が必要と思われる。

117 緑膿菌に対する好中球貪食、殺菌能に関する検討

竹岡香織・岸 建志・平井一弘
山崎 透・後藤陽一郎・那須 勝
大分医科大学第2内科
一宮朋来
国立大病院

目的：緑膿菌の形態の相違 (ムコイド、非ムコイド、biofilm 菌、non-biofilm 菌) による好中球貪食、殺菌能をケミルミネッセンス反応を用いて観察し、また抗菌薬の影響を検討した。

材料と方法：菌株はムコイド型緑膿菌 OMU 91008, 非ムコイド型緑膿菌 PAO 2001.2 (pili 保有) 及び PAO 2001.1 (pili 非保有) を使用した。Modified APmedium (mAP) にてシリコン片とともに緑膿菌を培養し、その付着菌を biofilm 菌、浮遊菌を non-biofilm 菌とした。抗菌薬は 1/4 MIC の EM を使用し、好中球貪食、殺菌能はルミノール依存性好中球ケミルミネッセンス反応で測定した。

結果及び考察：1) pili 保有株は pili 非保有株に比べ好中球貪食、殺菌能が有意に亢進していた。2) ムコイド型緑膿菌は非ムコイド型緑膿菌に比べ好中球貪食、殺菌能が有意に低下していた。3) biofilm 菌はムコイド型、非ムコイド型緑膿菌ともに non-biofilm 菌に比べ貪食、殺菌され難く、形成時にエリスロマイシンを添加した biofilm 菌では好中球貪食、殺菌能が亢進した。エリスロマイシンがムコイド産生、biofilm 産生を抑制し、このために緑膿菌に対する好中球貪食、殺菌能を亢進させることが考えられた。

118 口腔レンサ球菌に対する抗菌薬存在下における好中球の貪食能の検討

山根伸夫, 他
足利赤十字病院, 他

今回我々は菌性感染症の起炎菌である口腔レンサ球菌に対し罹患者と健康人の好中球の貪食能を比較し、各種抗菌薬存在下での検討を併せて行った。

方法：検討した症例は 7 例であり、その起炎菌は *S. milleri* group (milleri) が 6 例、*S. mitis* group (mitis) が 1 例だった。

実験に用いた菌は各患者より分離された起炎菌を用い、そ

れらの各患者と健康人の好中球と血清を採取し、実験を行った。また抗菌薬存在下の影響を検討するために ABPC, TFLX, AZM の 3 剤を用いた。

各材料の調整は好中球は HGS 液で 10^7 cell/ μl にし、血清は HGS 液で 20% に、菌液は、HGS 液で 10^8 CFU/ μl に調整した。また抗菌薬は各薬剤の経口時の血中 C_{max} を考慮し、ABPC は 4.0, TFLX は 1.0, AZM は 0.56 $\mu\text{g/ml}$ に調整した。それらをそれぞれ 0.1, 0.4, 0.5 ml と 50 μl に混和したものを 2 本作製し、1 本は直ちに 800 rpm 10 分間冷却遠心後、上清を除去後、好中球をバーストさせ菌数をカウントし、また 35°C 4 時間放置したもう 1 本も同様に行い、比較した。

結果：milleri と mitis に対する貪食能は、milleri に対して高い貪食能を有していた。また各種抗菌薬存在下では重症例を除き、一般的に貪食能は増強された。milleri と mitis に対する貪食能の違いは症例も少なくははっきりしなかったが、菌体表面膜構造の違いなどが抗原性に関与している可能性もあり、今後検討したい。重症例群で他群より貪食能が亢進しているのはより強い生体防御反応が起こったためと考えた。しかし重症例では抗菌薬の存在が貪食能には必ずしも有利に働いているとは言えなかった。

119 肺クリプトコックス感染症における IL-12 の役割

當山雅樹・川上和義・謝 奇峰
Mahboob Hossain Qureshi・斎藤 厚
琉球大学第一内科

目的：クリプトコックスに対する感染防御には細胞性免疫が中心的な役割を果たしていると考えられている。近年、IL-12 が細胞性免疫に関与している Th1 細胞の分化誘導に不可欠であることが明らかになった。今回我々は、実験的肺クリプトコックス症モデルを用いて、IL-12 の役割について検討した。

方法：CD1 マウスに *C. neoformans* 臨床分離株 YC-11 (1×10^5 /mouse) を気管内接種することにより肺感染症モデルを作成した。このマウスに 0.1 $\mu\text{g/day}$ の IL-12 (日本ロシュより供与) を感染 3 日前 (前投与群)、感染直後 (早期投与群)、感染 1 週間後 (後期投与群) から 7 日間投与して生存率に及ぼす影響を調べた。さらに fluconazole を 5 ないし 10 mg/kg/day 併用投与し、その影響も調べた。

結果：IL-12 の感染前投与・早期投与群では有意な生存期間の延長を認めたが、後期投与群では延命効果は認められなかった。一方、後期投与群においても fluconazole 単独投与群に比し、IL-12 と fluconazole 併用群は生存期間を延長させる傾向が認められた。

考察：実験結果は IL-12 がクリプトコックス感染に対し防御的に働くことを明らかにした。また抗真菌剤との併用投与の有効性も示唆するものであった。

120 ヒトマクロファージの TNF α 産生に対する Defensin の影響について

竹村 弘¹⁾・田中宏典¹⁾・吉田良滋¹⁾
平瀧洋一¹⁾・朝野和則²⁾・古賀宏延²⁾
河野 茂²⁾・上平 憲¹⁾

¹⁾長崎大学医学部臨床検査医学教室, ²⁾同 第二内科

目的: Defensin は、ヒトや動物の好中球の一次顆粒に多く含まれる塩基性ペプチドで、抗菌活性をはじめとする様々な生理活性が報告されている。Defensin は、外膜表面の陰性に荷電した部位や LPS と結合し、外膜の透過性を亢進させることにより抗菌活性を示すと考えられている。一方、LPS は CD 14 を介してマクロファージ系の細胞に作用し、TNF α をはじめとする cytokine 産生を誘導することが知られている。

我々は Defensin が LPS と結合することに注目し、LPS 刺激によるマクロファージ系細胞の TNF α 産生に対する Defensin の影響を *in vitro* で検討した。

方法: ヒト単球由来の細胞株である THP-1 を 1.6×10^{-6} M の PMA にて 24 時間刺激して、マクロファージ様に分化させた後、LPS (*E. coli*; O 111: B4) およびヒトの Defensin を加え、さらに 6 時間培養後上清中の TNF α を測定した。TNF α の測定は市販のキットを使用したサンドイッチ ELISA 法で行い、MTT 法を使って細胞数を計測した。また、Defensin と同様に LPS と結合し抗菌活性を示す Polymyxin B についても検討した。

結果: Defensin は 10 μ g/ml より TNF α 産生を誘導した。この濃度では細胞数に変化はみられなかった。LPS との相互関係においては、Polymyxin B は明らかに LPS 刺激による TNF α 産生を抑えるのに対して、Defensin は明らかな抑制効果はみられず、むしろ増強する傾向がみられ、LPS と協調的に作用する可能性が示唆された。

121 腎症候性出血熱と類似症状を呈したアデノウイルス感染症の 1 例

宇佐美隆利・牛山知己
鈴木和雄・藤田公生
浜松医科大学泌尿器科

腎症候性出血熱は、高熱、出血傾向、腎障害を主徴とする急性感染症であり、げっ歯類によって媒介されるハンタウイルスがその原因である。今回、我々は腎症候性出血熱と類似症状を呈し、その原因がアデノウイルス 11 型と考えられた症例を経験した。症例は 22 歳女。1995 年 7 月 15 日突然、肉眼的血尿、頻尿が出現し 7 月 17 日当科初診。7 月 19 日、エコーで両側水腎症と腎機能障害を認めため入院した。既往歴・家族歴に特記事項はない。入院時現症では、一般状態は良好であり、表在リンパ節の腫脹もなかった。腹部所見では肝脾腫を認め、下腹部に圧痛と両側肋骨骨角部に叩打痛を認める以外異常はなかった。入院時検査成績では尿所見は

蛋白 (+++), RBC 無数, 尿培養は陰性, 血算で WBC 8,500/mm³ であり血液像では単球の増加を認めた。血液生化学では血清クレアチニン 1.99 mg/dl と高値であった。膀胱鏡所見では、粘膜は全体に発赤・浮腫を認め、両側尿管口よりの血尿を認めた。CT 所見では、両側腎は軽度腫大し、腎実質に扇状の低吸収領域が多発し、軽度の肝脾腫と胆嚢壁の肥厚、後腹膜リンパ節の腫大も認めた。入院後経過では、7 月 20 日より 39 度代の稽留熱を示し有熱期間は 14 日間、肉眼的血尿は 8 日間、腎機能障害は 7 日間、頭痛は 15 日間続いた。アデノウイルス抗体価は 4 倍より 8 月 14 日には 512 倍に上昇し、アデノウイルス 11 型は 8 月 2 日には 4,096 倍、ハンタウイルス抗体価は 16 倍から 64 倍の間を変動し有意な上昇は認められなかった。以上よりアデノウイルス 11 型による全身感染症と診断し、全身状態の改善を待ち 8 月 25 日退院した。免疫学的に異常のない健康成人に本症が発生したことは注目に値するものと考えられた。

122 顕花植物の葉に見られるウイルス増殖抑制作用の解析ならびに活性物質の同定とその応用的研究

藤田晴久・団 克明
藤田知信・瀬戸淑子

慶応大学薬化学研究所化学療法部門

目的: 現在、Human immunodeficiency virus に対する有効な感染阻止物質の研究は最も急を要するが、HIV 以外にも重要なウイルスは存在する。Herpes simplex virus (HSV) に対して acyclovir は評価の高い抗ヘルペスウイルス剤であるが、耐性ウイルスの出現が危惧されてきた。そこで、既知の抗ウイルス剤と異なる作用機序を示す物質を見つけるため天然物に着目し、今回は、まず高等植物(顕花植物)由来の物質(葉抽出物)の抗ウイルス活性を調べた。

方法: 対象としたウイルスは HSV の 1 型 (Hayashida, KOS 株), 2 型 (169, YS-4 C-1 株) で YS-4 C-1 は thymidine kinase less である。また、RNA ウイルスは Echo virus 9 型を用い、細胞は Vero 細胞を使用した。抗ウイルス活性はブラック数の抑制あるいは TCID₅₀ の差により調べた。

結果: 19 目 23 科 43 種類の顕花植物の葉抽出液の抗ウイルス作用は裸子植物門と被子植物門、双子葉植物綱において RNA ウイルスに対して阻止作用を示したものはナナ科、ツバキ科、DNA ウイルスに対して阻止作用を示したものはイチョウ科、マツ科、ニレ科、バラ科、キク科、ツツジ科、また、RNA、DNA 双方のウイルスに対して阻止作用を示したものはモクレン科、ザクロ科などが認められた。被子植物門単子葉植物綱にはウイルス抑制作用は見られなかった。

これら植物の中で食用に供されるキク科 1 品種の葉抽出物から活性物質の分離操作を試みた粗分画は acyclovir に耐性の HSV にも有意な抑制を示した。

考察: 有効成分を特定するための分画が、まだ十分進んでいないが、このものはウイルスの細胞への吸着以後、ウイルス増殖の段階で抑制作用を発現し、thymidine kinase less の HSV にも抑制作用を発現することに興味もたれる。