

高齢者市中肺炎に対する ceftriaxone (CTRX) 1g1回/日投与の検討 (2g1回/日投与と比較して)

千葉CTRX研究会：○菊池典雄 (千葉市立海浜病院内科)、栗山喬之 (千葉大学医学部肺癌研究施設内科) ら

【目的】50歳以上の中等症を中心とする高齢者市中肺炎に対する CTRX1g1回/日の有用性を検討することを目的とした。

【方法】1994年10月より現在までに、千葉大学呼吸器科関連12施設において50歳以上85歳未満の中等症の市中肺炎を対象として、CTRX1g1回/日投与群 (A) および2g1回/日投与群 (B) に分け、比較試験を行った。投与法の選択は各施設において封筒法により、無作為割り付けにて行った。

【結果】1) 登録54例中45例 (A: 23例、B: 22例) が評価可能であった。2) Aは平均年齢72歳、起炎菌判明は2例: S. pneumoniae 1, H. influenzae 1, 投与日数は3~15日、平均8.6日であった。3) Bは平均年齢69歳、起炎菌判明は5例 (S. pneumoniae 2, K. pneumoniae 2, H. influenzae 1, 投与日数は4~15日、平均9.2日であった。4) 有効率はA法91.3%、B法90.9%で差はなく、ともに高率であった。5) 臨床効果不良例は両法とも2例づつであり、起炎菌判明例ではH. influenzaeの1例 (B法) であった。6) 副作用はA法1例、B法4例に認められた。

【結論と考察】中等症の高齢者市中肺炎に対する CTRX1g1回/日投与は有効性が高く、経済性・患者のQOLを考慮した評価されるべき治療法と考えられる。

高齢者呼吸器感染症に対す Panipenem/Betamiron の臨床的検討

栃木県高齢者呼吸器感染症研究会

○渋谷泰寛、北村 諭、中本隆明、本島新司、谷田貝茂雄、福島康次、谷 源一

【目的】高齢者 (65歳以上) の呼吸器感染症に対する Panipenem/Betamiron (PAPM/BP) の有効性と安全性を検討し、投与前後での各種サイトカイン値の変動を検討した。

【方法・対象】対象は1995年3月から12月迄の間に本研究会に登録された46症例。患者の臨床背景、PAPM/BPの効果、安全性、細菌学的検索、投与前後での血清TNF- α 、IL-6、IL-8値を検討した。

【結果】13例について臨床的検討を行った。患者の年齢は70-94歳で平均77.3歳、男性9例・女性4例であった。12例に基礎疾患があった。感染症は10例が肺炎、2例が慢性呼吸器疾患の二次感染、1例が慢性気管支炎であった。臨床効果は著効が2例、有効が8例、やや有効が2例で、有効率は76.9%であった。細菌学効果は9例中2例が菌陰性化、4例が菌交代、3例が不明であった。臨床検査値異常としては1例に白血球数減少が認められた。副作用としては1例に痙攣・意識消失を認めたが、薬剤との因果関係は不明であった。PAPM/BP投与の前後で、TNF- α 値は0.33 \pm 1.4 (pg/ml) から0.32 \pm 1.4 (pg/ml)へ、IL-6値は83.7 \pm 180.0 (pg/ml) から10.4 \pm 13.3 (pg/ml)へ (p<0.05)、IL-8値は16.1 \pm 18.6 (pg/ml) から9.2 \pm 10.9 (pg/ml)へと変化した。

【考察】PAPM/BPは高齢者呼吸器感染症に対しても比較的 safely に使用でき、基礎疾患を有する患者に対しても効果も十分であると考えられた。IL-6値の有意な減少は全身性炎症反応症候群 (SIRS) の改善による変化と考えられた。

老人病棟における院内感染対策継続中の院内肺炎の減少と起炎菌の変貌

愛野記念病院内科○出川 聡、真崎宏則、吉嶺裕之、高橋秀彦、森本浩之輔、赤堀英明、池田秀樹、坂本 翊、井口和幸、貝田繁雄、松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

力富直人、田尾 操、渡辺貴和雄、永武 毅

私どもは、1991年10月より当院内科老人病棟にMRSA患者専用室を設置し、手指消毒の徹底に加え、1)褥瘡対策、2)下気道感染防止対策、3)環境菌対策を重点項目とした総合的院内感染防止対策を継続することによりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)院内肺炎が著明に減少しただけでなく、院内肺炎総エピソード数が対策後1年で対策前の1/2以下に減少し(真崎他:感染症学雑誌69(4)、1995)、対策後2年で約1/5に減少したこと(吉嶺他、感染症学会総会、1994)を既に報告した。

【目的】内科老人病棟における院内感染対策継続中のその後の院内肺炎の頻度と起炎菌を調査することにより、現在実施している対策の成果と問題点を明らかにする。

【対象および方法】1991年10月より開始した院内感染対策後のMRSA呼吸器感染症の発生状況を評価するため1991年1月から1995年3月までに当科に入院した呼吸器感染患者を対象とし、喀痰グラム染色と定量培養および化学療法による菌の消長により起炎菌を決定した。臨床的解析は、1991年1月から1991年12月までを対策前、1992年4月から1993年3月までを対策後1年、1993年4月から1994年3月までを対策後2年、1994年4月から1995年3月までを対策後3年として院内肺炎エピソード数、起炎菌内訳、患者背景因子等について感染エピソードで行った。

【成績】院内肺炎の主要起炎菌はMRSAと緑膿菌であったが、院内感染対策の継続により院内肺炎は対策前の87エピソードから対策後1年で39エピソード(44.8%)、対策後2年で17エピソード(19.5%)に減少し、MRSA院内肺炎(混合感染含む)は、対策前の47エピソードから対策後1年で13エピソード(27.6%)、対策後2年で5エピソード(10.6%)に減少していた。対策後3年の成績を加え報告する。

【考察】院内肺炎エピソード数は、対策継続により明らかに減少しており、起炎菌内訳では、MRSAのみならず緑膿菌のエピソード数が減少していた。現在の対策を日々徹底して継続することによりMRSA肺炎のみならず院内肺炎の発症が減少した状態を維持できると考えられた。

ペニシリン耐性肺炎球菌の検出と使用化療剤との関係

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科
○高橋健一、平居義裕、綿貫祐司、小倉高志、吉池保博、高橋宏、鈴木周雄、小田切繁樹
同検査科 戸田理恵子、小熊暁子、富岡敏昭

【目的】近年注目を集めているペニシリン耐性肺炎球菌(以下、PRSP)の耐性機序はペニシリン結合蛋白(以下、PBP)の変異による β -ラクタム剤との親和性の低下によると説明され、更に、このPBPの変異は抗菌剤の無用あるいは不適切な使用をもたらしたものと推測されている。しかし、具体的な抗菌剤の種類・用量・使用期間等については不明のため、これらを推定すべく、retrospectiveに検討した。【対象・方法】最近20ヶ月間(94年5月から95年12月まで)に当科の呼吸器疾患患者の喀痰より肺炎球菌(以下、SP)を複数回検出し、かつ、この1回以上がPRSP(KB法でMPIPCに対する阻止円19mm以下)であった15症例を対象とし、これら症例に使用した抗菌剤の種類・投与量・投与期間等を検討した。15例の内訳は、PSSP(KB法で同じく20mm以上)とPRSPを不規則に検出したA群6例、PSSP検出後にPRSPを検出したB群6例、PRSP検出後にPSSPを検出したC群3例の計15例で、疾患内訳は慢性気管支炎7例(A:1,B:4,C:2)、気管支拡張症2例(B)、DPB1例(A)、慢性肺気腫4例(A:3,C:1)、肺Tbc(V型)1例(A)であった。【結果】延べ32回の化療と延べ9回のマクロライド(以下、ML)連投が行われ、前者(開発治験薬を除く)ではニューキノロン(LVFX0.3g・分3、CPF0.4-0.8g・分2、FLRX0.2-0.3g・分1等)、 β -ラクタム剤(CAZ4g・分2、CPDX-PRO.4g・分2、CDTR-P10.3g・分3、MEPM2g・分2等)、ST4T・分2等が、後者ではEMO.4g・分2、CAMO.2g・分1-0.4g・分2が使用されていた。SPの動態は、1)化療開始時にSPを検出したのは17回で、このうち終了時にも認めたのは2回のみ、2)この2回とも前後はPSSPで、1回は途中PRSP、他の1回はSP陰性、3)化療終了時にPRSPを検出したのは1回のみ(開始時は陰性)、4)ML連投中にPSSPとPRSPをこの順で検出したのは3回で、うち2回はこの間に他の抗菌薬使用が無かった。【結論】通常の化学療法でPRSPを明確に誘導したといえる症例は無いが、ML連投は感染発症回数の減少には有用しても、PRSPを誘導する可能性がある。

呼吸器・尿路複合感染症に対するレボフロキサシン (LVFX) の臨床的検討

浜松医科大学第二内科

○戸館亮人, 佐藤篤彦, 妹川史朗, 金井美穂,
井手協太郎, 内山 啓, 佐藤潤, 早川啓史,
千田金吾

【目的】老人性痴呆症などに随伴する高齢者感染症(呼吸器・尿路複合感染症)に対するLVFXの臨床的有用性を検討した。

【対象・方法】呼吸器・尿路複合感染症を呈した8例(男6・女2), 平均年齢78.25歳であった。投与量は300~600mg/日(分2~3)で, 投与期間は4~15日であった。7例に合併症を認め, Performance statusは4例で3以上であった。

【結果】呼吸器感染症は肺炎4例, 気管支炎2例, 気管支拡張症(BE)急性増悪1例, 慢性閉塞性肺疾患(COPD)急性増悪1例で, 尿路感染症は急性単純性膀胱炎6例, 慢性複雑性膀胱炎2例であった。自覚症状は発熱4例, 食欲低下2例, 咳嗽7例, 喀痰8例, 頻尿3例であった。副作用は認められなかった。

内服投与前後の検査所見を示す。

項目	WBC (/mm ³)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	TP (g/dl)
内服前	6400	62	4.95	6.40
内服後	6837	67	2.85	6.73

呼吸器症状は改善5, 不変2, 悪化1例であったが, 尿中WBCは消失3, 減少5例と全例効果を認めた。CRPは改善6, 悪化2例であり, 臨床効果は改善の有効5例, 不変・悪化の無効3例であった。

【考察】7例に合併症を認め, 4例で寝たきりに近い状態であり, また無効3例の中には呼吸器系の基礎疾患を有した2例が含まれており, 以前にも感染増悪を繰り返していた。高齢者では自覚症状に乏しいこともあり, 基礎疾患, 特に呼吸器系基礎疾患保有例, バルーン留置例では呼吸器・尿路複合感染を念頭に置いて診療することが必要と考えられた。

Eikenella corrodens が検出された呼吸器感染症の3例

東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科

○高橋 洋, 庄司 聡, 菊地宏明, 藤村 茂,
菊地 暢, 渡辺 彰, 貫和敏博

経皮肺穿刺あるいは胸水穿刺にて*Eikenella corrodens* (以下*E.corrodens*)が検出された呼吸器感染症の3症例を経験したため報告する。

【症例1】49歳男性 主訴; 咳嗽, 発熱, 前胸部痛
基礎疾患; アルコール多飲, 慢性副鼻腔炎
入院時右前胸部胸膜下に多房性腫瘍様病変を認めた。経皮肺穿刺にて極めて悪臭の強い膿汁が採取され, *E.corrodens* が検出された。CTX, CLDM投与にて順当に病変は縮小した。

【症例2】64歳男性 主訴; 胸部異常陰影
基礎疾患; 慢性肺気腫
左肺尖部にやや壁の不整な空洞様陰影を認め, はじめに気管支鏡検査を2回施行した。続いて経皮肺穿刺を施行したところ, 穿刺液より*E.corrodens* が検出された。CPF服用にて病状は改善した。

【症例3】53歳男性 主訴; 発熱, 左胸部痛
基礎疾患; 気管支拡張症
左肺炎, 胸膜炎として入院, 胸水穿刺にて淡黄色の混濁した胸水が採取され, 培養にて*E.corrodens* が検出された。IPM等の投与にて徐々に病態は改善した。

(考察) *E.corrodens* はヒトの口腔常在菌であるが, 種々の重篤な深部感染症を引き起こしうる潜在的病原性菌であることが近年明らかになってきている。我々が検索し得た限りでは, 本菌による呼吸器感染症の報告例は現在まで本邦では10例未満にすぎないが, この菌は増殖が遅く, ルーチンの喀痰培養などではなかなか検出され難いため, 実際の頻度よりは過小評価されている可能性も考えられる。また, CLDMに耐性, アミノグリコシドやマクロライド, セフェム剤の一部にも低感受性, という特殊な抗菌剤感受性パターンを示すため, 治療上も注意が必要と考えられる。

Branhamella catarrhalisの人氣道上皮細胞付着に及ぼす去痰薬の効果について

長崎大学熱帯医学研究所内科

○鄭燦紅、廣瀬英彦、力富直人、永武毅

【目的】Branhamella catarrhalis (B.catarrhalis)の人氣道粘膜におけるcolonization(定着)は下氣道感染症のrisk factorであり、粘膜への定着以前に細菌は上皮細胞表面への付着が必要である。去痰薬は喀痰の排出を促進して氣道を清浄化する薬理作用をもつが、今回は細菌の上皮細胞付着に及ぼす影響を検討した。

【方法】慢性肺疾患を有する患者及び健常成人の咽頭を擦過して得られた扁平上皮細胞を遠心洗浄(x80g)して 5×10^4 /mlの浮遊液を作成した。これにB.catarrhalisの菌液(0.1 OD) 1×10^8 /mlを同量加えて30分incubationした後、遠心洗浄を4回行ない非付着菌を除いたあとグラム染色してグラム陰性球菌を数えた。50個の上皮細胞に付着した総菌数から菌液を混合しないコントロールを差し引き平均して付着率とした。上皮細胞に様々な濃度のacetylcysteine又はS-carboxymethylcysteine (SCMC)を加え30分、37°Cでincubationした後遠心洗浄して上皮細胞浮遊液とし、B.catarrhalisと混合して付着率の変化をみた。

【結果】acetylcysteineは濃度依存的にB.catarrhalis(線毛保有株、線毛非保有株)の正常人や患者上皮細胞への付着率を45-67%減少させた。SCMCも濃度依存的にB.catarrhalis(線毛保有株、線毛非保有株とも)の正常人や患者上皮細胞への付着率を38%-56%減少させた。

【考察】去痰薬は喀痰排出によって氣道の清浄化作用を有するのみならず、呼吸器病原菌の人氣道上皮細胞への付着を抑制することにより人氣道でのB.catarrhalisの定着及び下氣道への侵入を防止する可能性が示唆された。今後付着抑制のメカニズムの解明が課題である。

マクロライド低用量長期連投下の緑膿菌持続氣道感染症に対するステロイド低用量追加連投の有用性の検討

神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科

○鈴木周雄 小田切繁樹

【目的】緑膿菌持続氣道感染症に於いて免疫複合体の形成とその沈着は組織障害をきたし、病態の悪化に大きな関わりを持つと考えられる。現在、DPBを中心とする緑膿菌に因る慢性氣道感染症に対しマクロライド(以下、ML)低用量長期連投療法の有用性が確立しつつあり、その機序の解明は未だ十分ではないが、この一つに免疫複合体であるアルギネート抗体のGMD酵素を介しての用量依存性の産生抑制が指摘されている。ML低用量連投下の緑膿菌持続氣道感染症に対するステロイドの追加投与は、この免疫複合体形成に対して更に抑止的に働くので病態の改善が期待できる。

固より、本持続感染は極めて難治であり、ML低用量連投下にニューキノロン(以下、NQ)を加えても緑膿菌持続感染病態を脱し得ないケースもある。そこで、これらの症例に対し、低用量ステロイドの長期連投を追加し、その有用性の有無を検討した

【方法】ML, ML+NQの連投にても緑膿菌持続感染病態を脱し得ないDPB4症例(♂3, ♀1)と氣管支拡張症3症例(♂1, ♀2)の計7例に対し、プレドニソロン5mg/日(4例)もしくはメチルプレドニソロン4mg/日(3例)の追加連続投与を行った。

【結果】全例で喀痰量は明確に減少した。細菌学的には緑膿菌はDPB、氣管支拡張症各1例で消失し、5例で減少した。

【結論】ML連投、ML+NQの連投にても持続感染病態を脱し得ない緑膿菌性慢性氣道感染症に対して、ステロイド低量の追加連投が有用である可能性が示唆された。

肺癌合併呼吸器感染症に対するSBT/CPZ 単独とSBT/CPZ, CLDM 併用の比較試験の検討

○橋爪一光¹⁾, 滝沢茂夫²⁾, 立花昭生³⁾, 柳瀬賢次⁴⁾, 大鹿裕幸⁵⁾, 桂 秀樹⁶⁾

西部浜松医療センター¹⁾, 聖隷健診センター²⁾, 焼津市立総合病院³⁾, 聖隷三方原病院⁴⁾, 遠州総合病院⁵⁾, 聖隷浜松病院⁶⁾

【目的】肺癌合併呼吸器感染症に対するSBT/CPZ 単独とSBT/CPZ, CLDM 併用の意義を検討する。

【方法】肺癌臨床病期Ⅲ, Ⅳ期の手術不能例を対象とし, 発熱, 咳嗽, 喀痰, CRPの上昇のみられたものを肺癌合併呼吸器感染症とし, 封筒法による無作為割り付けにより選択した。臨床効果の判定は主治医及び代表者にて検討し, 両者の意見を統一した。

【結果】単独群22例, 併用群23例について検討した。両群において平均年齢, 臨床病期, 組織型, 感染症発症時期に差はなかった。臨床効果は判定不能を除いた単独群14例, 併用群15例で行なった。重症度別では併用群に中等症以上が多い傾向が見られた。(P<0.1) 有効率は単独群50%, 併用群66.7%であったが有意差はなかった。副作用は併用群にのみ26.1%見られた。

【結論】臨床病期Ⅲ, Ⅳ期の手術不能例の呼吸器感染症治療では中等症以上の症例ではSBT/CPZ とCLDMの併用は有効である事が推定された。(P<0.1) しかし副作用に注意すべきである。

慢性気道感染症急性増悪に対する抗菌治療効果に及ぼす肺機能の影響

神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科

○綿貫祐司, 鈴木周雄, 高橋宏, 高橋健一, 吉池保博, 小倉高志, 平居義裕, 石丸百合子, 井上聡, 小田切繁樹

【目的】慢性気道感染症は気道の解剖学的変化を基盤として感染が持続的に反復して器質的变化が進展する為, 抗菌治療効果が十分得られ難い。従って, RTIにおける抗菌治療の観点から, 感染症の重症度判定には, 感染自体の重症度と共に, 気道既存構造の器質的变化の程度を考慮する必要がある。気道既存構造の器質的变化の指標として, 肺活量・1秒率・1秒量/予測肺活量(指数)・PaO₂を用い, これらが気道感染に対する抗菌剤の効果に及ぼす影響を検討した。

【対象・方法】最近2年間(94.1-95.12)に本感染症の急性増悪にて当科を受診した患者群を対象とし, 体温, 喀痰(量・性状), 白血球数, CRPなどの程度を点数化して, 感染自体の重症度及び治療効果と, 肺機能との関係を調べた。治療効果は起炎菌に大きく影響されるため, 起炎菌別に, 緑膿菌の症例群(A群), 緑膿菌以外の症例群(B群), 不明の症例群(C群)に分けて検討を行った。

【結果】症例数は67例で, 疾患の内訳は気管支拡張症24例, 慢性気管支炎17例, DPB7例, 肺気腫+感染9例, 肺結核症(V型)+感染8例, 気管支喘息+感染2例で, 群別症例数はA群22例, B群32例, C群13例であった。起炎菌は54例で特定され, その内訳はPs. aer. 22, H. inf. 10, Str. pn. 9, B. cat. 4, MSSA 3 等であった。感染症の重症度(点数)は, A群6.5±2.0, B群7.6±1.6, C群5.9±1.9で, 肺機能も各群で有意な差は認めなかった。群別の治療奏効率(有効以上)は, A群10/22, B群24/32, C群6/13であった。治療効果と肺機能との関係は, 各群で肺活量, 1秒率, PaO₂との関係は認められなかったが, 指数との関係では, これが40%未満, 40-69%, 70%以上の症例の3群の治療奏効率は, A群で3/6, 6/13, 1/3, B群で6/11, 13/16, 5/5, C群で3/5, 4/5, 1/3と, B群では指数が治療効果に影響していた。

【結論】起炎菌が緑膿菌以外の慢性気道感染症急性増悪症例の治療効果は指数に影響され, 特に低肺機能症例で治療効果が不十分な割合が高かった。

HSV-1 antisense oligonucleotide analogのHSV-2に対する*in vitro*抗ウイルス活性。 - 第3報 -
 聖マリ医大・難病治療研究センター¹⁾
 科研製薬(株)²⁾

○岩谷 若夫^{1),2)}, 東海林 洋子¹⁾, 田村 信也^{1),2)},
 乗松 美貴¹⁾, 嶋田 甚五郎¹⁾, 水島 裕¹⁾

【目的】我々は、第42回および43回同学会東日本支部総会で単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)の早期発現遺伝子(IE pre-mRNA 4/5)に対するホスホロチオエート型 antisense oligoDNA (PS-ODN)がHSV-1に対して配列特異的に強力な抗ウイルス効果を示すことを報告し、その活性特性から抗ヘルペス剤としての可能性を示唆してきた。本研究ではこのHSV-1 antisense PS-ODNを用いて同科のHSV-2に対する抗ウイルス効果を検討した。また同時にHSV-2のIE pre-mRNA 4/5に対するantisense PS-ODNを作成し、HSV-1および2の両型に対する抗ウイルス活性をHSV-1 antisense ODNとHSV-2 antisense ODN間で比較した。

【方法】PS-oligoDNAをDNA全自動合成装置にて合成し、HPLCで分離精製してassayに供試した。被検ウイルスとしてHSV-1(深山株)およびHSV-2(UW-268株)を用いた。ウイルス接種と同時に種々の化合物濃度をVero細胞(アフリカミドリサル腎細胞)に作用させ、感染72時間後にウイルスの引き起こす細胞変性作用(cytopathic effect, CPE)を100%抑制する最少化合物濃度(MIC)を測定して抗ウイルス効果を評価した。

【結果および考察】HSV-1 antisense ODNは、HSV-1およびHSV-2のいずれの型に対してHSV-2 antisense ODNよりも強い抗ウイルス活性を示し、むしろHSV-1よりもHSV-2に対して2-4倍高い感受性を示した。一方 HSV-2 antisense ODNはHSV-1よりもHSV-2に対して高い感受性を示し、HSV-2とHSV-1に対する抗ウイルス活性に4倍以上の差がみられた。以上の結果からHSV-1のIE pre-mRNAを標的とするantisense PS-ODNはHSV-1のみならずHSV-2に対しても有効であることが示された。またこのことから本antisense ODNの示す抗ウイルス効果の発現にはantisense作用以外に他の作用機序が関与している可能性が示唆された。

ウガンダにおけるHIV感染と市中細菌性肺炎；その起炎菌分布と薬剤感受性
 長崎大学熱帯医学研究所内科1
 愛野記念病院 2

○大石和徳1、天野秀明1、渡辺貴和雄1、
 力富直人1、永武 毅1、松本慶蔵2

【目的】東アフリカのウガンダ共和国はHIV-1の優渥地であるが、これまでに当地での細菌性肺炎に関する臨床的研究はほとんどない。今回は当地における細菌性肺炎をHIV感染との関連で明らかにし、その起炎菌分布と薬剤感受性について調査した。

【対象と方法】1995年7-12月にかけてマケレレ大学付属病院に入院した細菌性肺炎を疑う68症例を解析した。臨床症状、胸部X線、血清HIV抗体について検討し、起炎菌については治療前の膿性喀痰のグラム染色と家兎血液寒天培地を用いた喀痰定量培養法により決定した。分離菌のインフルエンザ菌(*H. inf*)12株と肺炎球菌(*S. pn*)8株についてMICを測定した。

【結果】臨床細菌学的に明らかな細菌性肺炎は45症例であり、このうちのHIV抗体陽性者は34例(75.6%)と高率であった。起炎菌の決定された31例(68.9%)の内訳では、*H. inf*が13例と最も多く、次いで肺炎球菌5例およびモラキセラ・カタラーリス(*M. cata*)3例で、複数菌感染は9例であった。HIV感染の有無で、その起炎菌分布に大きな差はなかった。分離した*H. inf*のMIC($\mu\text{g/ml}$)は ABPC;0.2-6.25 (MIC₅₀; 0.2), CMX;<0.003-0.006 (MIC₅₀;0.006)であり、*S. pn*では ABPC; <0.03-0.2 (MIC₅₀; 0.1), CMX;0.013-1.56 (MIC₅₀; 0.1)であった。

【考案】ウガンダにおいては市中細菌性肺炎の発症にHIV感染が大きく影響していた。起炎菌では*H. inf*が最も多く、続いて*S. pn*、*M. cata*の順であった。分離された*H. inf*ではペニシリン耐性がすすんでおり、*S. pn*の多くに β ラクタム耐性が認められた。(共同研究者：熱研・グレンダ・マルチネス、ボラン・サー、マケレレ大学医学部 R.Mugerwa, M.D.)

Mycobacterium avium complex症
の臨床経過と各種抗菌薬のMICの検討
国立療養所東京病院 呼吸器科

○田上祥子、穴戸春美、倉島篤行、永井英明

【目的】Mycobacterium avium complex症（以下MAC症）は初回治療の場合、抗結核薬3剤以上の併用療法が推奨されてきたが、結核に対する治療効果に比較するとその効果ははるかに劣る。最近、抗結核薬以外の薬剤の併用を有効とする報告もあり、今回、当院のMAC症の臨床経過に各種抗菌薬のMIC測定成績の結果を合わせて検討をおこなった。

【対象と方法】1993年から分離株MIC測定をおこなっている当院のMAC症で、最低6か月以上は経過の追えた症例。治療効果の判定は、塗抹、培養結果を中心におこなった。MIC測定をおこなったのは、各種ニューキノロン剤、CAM、MINO等。

【結果と考察】症例は、M. avium 30例、M. intracellulare 10例、M. avium 30例のうち、無治療2例、抗結核薬のみ4例、CAM使用例（以下C）18例、OFLX使用例（以下O）12例、C+Oの併用3例、他剤4例、M. intracellulare 10例のうち、無治療1例、抗結核薬のみ3例、C4例、O1例、C+O3例、他剤4例。抗結核薬以外の抗菌薬の使用状況は、上記のようにCAM、OFLXが多く、OFLXに比較してCAMの方が臨床有効性が高いと考えられた。MICをみると、使用頻度が高い割にはニューキノロン剤のなかではOFLXは有効性が低い。副作用の問題はあるが、MIC上はSPFXの成績は非常に良かった。MICから見たニューキノロン剤のin vitro抗菌力はSPFX>CPFX>LFLX>OFLX>TFLXであった。今回は、最低6か月間の経過で評価をおこなったが、長い経過でみると再度排菌を繰り返すものが多かった。今後さらに、薬剤耐性や薬剤用量の面でも検討を加えていく必要があると思われる。

PCR-direct sequence法による臨床検体からの
RFP耐性結核菌の直接検出法に関する検討
長崎大学第二内科

○大野秀明、柳原克紀、宮本潤子、平瀧洋一、
朝野和典、古賀宏延、田代隆良、河野 茂
(株) 東洋紡ジーンアナリシス 黒板敏弘

【目的】結核菌のRFP耐性化機序として、*rpoB*遺伝子内の変異が大きく関わっている。われわれは、昨年の本学会西日本地方会において、*rpoB*遺伝子内変異の部位とRFP感受性の程度との間に関係があり、変異がみられてもRFP感受性を示す株があることを報告した。今回、以上の基礎的検討をふまえ、PCR-direct sequence法により各種臨床検体からRFP耐性結核菌の直接検出が可能かどうかを検討した。

【方法】基礎的検討として、結核菌臨床分離株104株を対象とした。RFPのMIC測定はMiddlebrook 7H9 brothを用いbroth microdilution法で行い、*rpoB*遺伝子内変異はPCR-direct sequence法を用い、MICと変異部位とを比較検討した。また、臨床的応用として結核菌群同定用のPCRが陽性で、肺結核症ならびに結核性リンパ節炎と診断された患者より得られた喀痰、BALF、胃液およびリンパ節組織20検体を用いた。これら検体より抽出されたDNAを用い、*rpoB*遺伝子内変異の検出を行い、上記検討より得られた結果からおおよそのMIC値を推定し、実際の培養菌のMIC値もしくは臨床経過と比較検討した。

【結果】*rpoB*遺伝子内変異部位とRFPのMICとの関係では、codon 531, codon 513に変異があるとRFP高度耐性となる傾向がみられ、codon 533の変異では、軽度耐性となる傾向がみられた。またcodon 526, 516に変異があると中等度もしくは高度耐性となることが判明した。さらに、臨床検体への応用でも直接*rpoB*遺伝子内の変異が確認でき、推測されたMIC値と実際の菌のMIC値との良好な相関が認められた。

【結論】われわれの方法は、将来的なRFP耐性結核菌の迅速検出法として有用と思われる。

Accuprobe を用いた結核菌の薬剤感受性検査の
検討

長崎大学医学部第二内科

○宮本潤子、古賀宏延、大野秀明、福田美穂、
小川和彦、朝野和典、田代隆良、河野 茂

【目的】昨年の本学会総会にて、結核菌群の菌体内リボゾーム RNA を標的とした hybridization protection assay (HPA) を用いた INH, RFP 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。今回は同様の方法で、判定をより早期に行い、SM および EB についても検討したので報告する。

【方法】材料として結核菌の臨床分離株を用い、Middlebrook 7H9 broth で 1 週間培養した後、McFarland 0.5 に調整した菌液の 10 倍希釈液を作成した。INH の最終濃度が 0.1 と 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 、RFP が 1 と 10 $\mu\text{g/ml}$ 、SM が 20 と 200 $\mu\text{g/ml}$ 、および EB が 2.5 と 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 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。day 0, 1 および 3 に、化学発光物質である acridinium-ester (AE) で標識した DNA プローブを用いた 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) ビーズが入った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) 95 \pm 5°C で、10 分間煮沸し結核菌を不活化した。3) DNA probe がコーティングしてあるプローブチューブに、2) の溶液 100- μl を移し、60°C で 15 分間培養した。4) 加水分解酵素を加えて 60°C で 5 分間培養し、未反応の DNA probe を失活させた。5) ルミノメーターで relative light unit (RLU) を測定した。

【結果】感受性菌では、INH, RFP および SM については培養 1 日目から、EB については 3 日目から薬剤無添加群と添加群の間に RLU 値の有意な差が認められたのに対し、耐性菌では全く差はみられなかった。

【結論】この方法は、菌が分離されていることが前提であるが、菌液を調製してから 1~3 日で判定が可能であること、AE-DNA プローブは非放射性で安全なことなどから、結核菌の迅速な薬剤感受性検査として有用性が期待された。

MRSA 臨床分離株の各種抗菌剤に対する感受性の変遷について

日本大学医学部第三外科学教室

○加澤玉恵、古畑 久、国松正彦、
福地久和、加藤高明、新井尚之、
大塚一秀、襄 正徳、中川良英、
佐藤 毅、岩井重富

【目的】多剤耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染症は、複数の細菌との混合感染であることが多く、治療薬剤の選択が重要である。有効な薬剤を選択し、かつ MRSA の各種抗菌剤に対する薬剤感受性の現状を把握するために、薬剤感受性の変遷について検討した。

【方法】平成 4 年から平成 7 年 9 月までに、日本大学医学部附属板橋病院第 3 外科において臨床分離された MRSA 株のうち、症例が重複しないよう選択した、平成 4、5、6 年の各々 27 株、平成 7 年の 25 株を対象とし、日本化学療法学会標準法に準じて、以下の 9 剤について MIC を測定した。PIPC、CAZ、CMZ、FMOX、IPM、ABK、MINO、DOXY、VCM

【結果】VCM の MIC は全株 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で良好な MIC 値を得たが、他の薬剤では抗菌力の低下が認められた。ABK、IPM も比較的良好な MIC 値を得ているが、一部に耐性株が出現している。全般的に、平成 7 年株の感受性はやや上昇していた。

【考察】MRSA の各種抗菌剤に対する感受性は徐々に低下しているが、下部消化管手術への術前抗菌剤投与の中止など、抗菌剤の使用状況によって影響されると考えられる。MIC の推移を通して薬剤感受性の現状を把握することは、治療抗菌剤の選択上も重要であり、今後も調査し検討を重ねる必要があると思われる。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の高度耐性化に関するβ-ラクタム系薬の再評価

順天堂大学医学部細菌学

○浅田和美、稲葉陽子、平松啓一

目的：院内感染菌として問題になっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は、黄色ブドウ球菌に抗菌力の強いβ-ラクタム系薬で選択すると高度耐性化する。我々は中等度耐性MRSA株に対する抗菌力、高度耐性株の出現頻度、高度耐性化に伴う抗菌力の減少を種々のβ-ラクタム剤で検討し、MRSAの蔓延を最小限に抑えるという観点からβ-ラクタム系薬の再評価を行った。

方法：中等度耐性MRSAであるN315LR5株およびLR5株から得た各種β-ラクタム剤耐性株、LR5株からペニシリン-ゼプラスミドを除いたN315LR5-P1株およびその各種β-ラクタム剤耐性株を用いた。1.population解析：各菌株を液体培養し、種々の濃度のβ-ラクタム剤含有平板に塗布、37℃二晩培養後、発育したコロニーをもとにグラフを作成し、耐性のパターンを調べた。2.gradient gel：薬剤の濃度勾配をつけた平板（gradient gel）を作成し、親株・耐性株を塗布し、37℃二晩培養して耐性度上昇を比較した。3.PBP解析：N315LR5-P1株を用いて、β-ラクタム系薬のPBP2'に対する結合親和性（IC₅₀値）を調べた。

結果および考察：population解析により分類された中等度MRSAに最も抗菌力の強いグループの薬剤CMZ、FMOX、IPM、SBT/ABPCのうち、SBT/ABPCは薬剤の選択により高度耐性化をおこしにくいことが示された。一方、CMZ、FMOX、IPMでは2~8 μg/mlの薬剤濃度で高度耐性株が選択された。さらに高度耐性化した株に対しても、SBT/ABPCは他剤と異なり、親株と同様の濃度で増殖を抑制した。ABPC、PCGのPBP2'に対するIC₅₀値は現在使用されている薬剤中最小の値を示しており、抗菌力の強さと相関すると考えられた。

口腔分離 *S. mitis* group の各種抗菌薬に対する感受性

徳島大学歯学部口腔細菌学講座

○小野恒子、弘田克彦、根本謙、三宅洋一郎

【目的】近年、*Streptococcus pneumoniae* をはじめとして各種連鎖球菌の耐性菌の増加が問題となっている。そこで、我々は口腔分離連鎖球菌の各種抗菌薬に対する感受性について検討を行ったので報告する。

【材料と方法】菌株として口腔分離 *S. mitis* group 19 株を使用した。抗菌薬として、EM, RKM, CAM, RXM, AZM, PC-G, CCL, CDTR, CFDN および OFLX を使用し MIC および MBC をマイクロプレート法で測定した。

【結果と考察】 *S. mitis* group 19 株に対する各薬剤の MIC は PC-G <0.002 ~ 0.063 μg/ml, CCL 1.000~0.063 μg/ml, CDTR 0.004 ~ 0.031 μg/ml, CFDN 0.008 ~ 0.125 μg/ml であった。OFLX の MIC は 0.250 ~1 μg/ml であった。またマクロライド系薬の MIC は供試菌 18 株が EM 0.016 ~ 0.125 μg/ml, RKM 0.016 ~ 0.250 μg/ml, CAM 0.008 ~ 0.031 μg/ml であり、残り 1 株については EM, CAM, AZM および RXM に対し 2,048 μg/ml 以上の MIC を示し、高度耐性菌であった。しかしこの菌株は 16 員環のマクロライド薬 RKM には比較的感受性であり、MIC は 4 μg/ml であった。

（会員外共同研究者：菅原久留美）

主要感染起因菌のセフェム薬に対する薬剤感受性について

(株) ビー・エム・エル

○星野 和夫 井田 博久 日吉 末広
瀬戸 勇

〔目的〕抗菌剤の市販後における薬剤感受性の変動については、感染症に対する治療の指標として重要な意義をもっている。我々は、関東地区を中心に臨床分離菌の分離頻度と経口セフェム薬に対する感受性変動を検討した。

〔材料と方法〕1995年1月から12月に関東地区を中心に臨床材料から分離された菌種、菌株を対象とした。CFDN, CFIX, CPDX, CFTM, CCL, およびAMPCを対象薬剤とし、MICは化学療法標準法に従い、マイクロブイオン法で測定した。

〔結果〕1995年度に呼吸器系および尿路系材料より分離された主要菌は、*S. aureus*15.6% *P. aeruginosa* 12.1% *E. coli*8.6% *E. faecalis*7.0% *K. pneumoniae*5.0%であった。一方、現在問題となっている*S. pneumoniae*は、140株中PCGに2 μ g/ml以上の耐性株は7.9%、比較的耐性(1~0.125 μ g/ml)は43.6%、感受性株は48.6%となり、比較的耐性株をいれると耐性頻度は51.4%となりかなり高い。上記薬剤に対する*S. pneumoniae*の感受性分布は耐性株の増加に応じて耐性側にシフトする傾向が見られた。一方、一方、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*等の主要菌の上記薬剤に対する感受性は上市当時と比較して著しい変化は認められなかった。他の菌種菌株についても薬剤感受性測定を行ったので、あわせて報告する。

〔考察〕平成4年より厚生省は感染症起因菌の分離頻度と薬剤感受性調査を全国規模で実施している。調査地域はある程度限定し、追跡調査することが意義のあることと考え、今後も継続の予定である。

経口抗菌薬の菌体ATP量測定によるPAEの評価

藤沢薬品工業株式会社開発第一研究所

○横田好子, 池田文昭, 池本晶子, 寺谷紀子,
下村恭一

〔目的〕PAEは一般に生菌数の測定により算出されているが、 β -lactam薬等の細胞の伸長化やスフェロプラストを誘導する薬剤ではPAEを低く評価している可能性が指摘されている。そこで我々は各種抗菌薬について菌体ATP量の測定によるPAEを算出し、生菌数測定の場合と比較検討した。また、PAEと形態変化との関連性についても考察した。

〔方法〕*S. aureus* 209Pおよび*K. pneumoniae* NCTC418の約 10^7 CFU/mlの菌液にCFDN, CDTR, LVFXおよびCAMを37 $^{\circ}$ C, 2時間作用後、新鮮培地で1000倍希釈して培養し、経時的に生菌数およびATP量を測定した。ATP量は0.02% Apyraseで37 $^{\circ}$ C, 10分処理して外液中ATPを分解した後、1% TCAで抽出し、Bioluminescence法で測定した。PAEは、常法により算出した。薬剤作用後の形態変化は微分干渉顕微鏡で観察した。

〔結果〕*S. aureus*にCFDNの1, 4, 16および64MICを作用した後の生菌数測定法のPAEは各々1.8, 3.4, 4.6および7.0h, ATP量測定法のPAEは各々2.0, 3.3, 4.2および8.2hとほぼ同等の成績が得られた。CDTR, LVFXおよびCAMのPAEも両測定法で近似していた。一方、*K. pneumoniae*に対してはCFDNは生菌数測定法ではPAEが認められず、むしろ薬剤無処理の場合よりも増殖が速かった。しかし、ATP測定法のPAEは1~16MICで0.5~0.8h, 64MICで3.6hと生菌数測定とは矛盾する成績であった。*K. pneumoniae*はCFDNの1~16MICの作用で著しい伸長化、64MICではスフェロプラストが多く観察され、両測定法の不一致の原因と考えられた。CDTRおよびLVFXはCFDNと同様の傾向を示したが、CAMのPAEは両測定法で大差なかった。

〔結論〕生菌数測定によるPAEは菌体の伸長化やスフェロプラスト形成等形態変化によって大きく影響される。このような場合に菌体biomassを反映するATP量の測定はPAEの評価に有用であると考えられた。

菌体内ATP測定による抗菌薬感受性検査

東京慈恵会医科大学内科学講座第2

○吉田正樹、猿田克年、中澤 靖、坂本光男、進藤奈邦子、前澤浩美、吉川晃司、柴 孝也、酒井 紀

【目的】抗菌薬感受性試験には、寒天平板希釈法と液体培地希釈法があり、最小発育阻止濃度(MIC)測定が行われている。今回、微量液体希釈法と菌体内ATP測定による抗菌薬感受性検査を比較検討を試みた。

【方法】微量液体希釈法は、日本化学療法学会標準法に従って行った。菌体内ATP測定による薬剤感受性検査は、微量液体希釈法と同様にmicroplateを用いて菌を接種し、4時間、6時間培養後に、培養液50 μ lを採取し検体とした。検体にATP抽出液50 μ l、HEPES緩衝液50 μ lを加え、ルシフェリン・ルシフェラーゼ50 μ lを加えルミカウンター1000にて化学発光を測定しATPを測定した。ATP値により菌の発育の有無を判定した。微量液体希釈法の結果と菌体内ATP測定による薬剤感受性検査の結果を比較検討した。菌は、*Staphylococcus aureus*を用いて、薬剤はampicillin(ABPC)、piperacillin(PIPC)、cefazolin(CEZ)、vancomycin(VCM)を使用した。

【結果】菌の増殖がみられたものでは、化学発光値が高く、ATPが高値であった。微量液体希釈法の結果と菌体内ATP測定による薬剤感受性検査の結果は、一致もしくは1～2管の差を生じた。

【結論】菌体内ATP測定による薬剤感受性検査は短時間内に結果が得られ、微量液体希釈法によるMIC測定とよく相関するものと思われる。

嫌気性無芽胞グラム陽性桿菌の感染症と感受性について

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

○田中香お里、加藤直樹、渡辺邦友

口腔内には多くの嫌気性菌が常在し、時に内因性の感染症を引き起こす。嫌気性の無芽胞グラム陽性桿菌もそのひとつであるが、キットを用いた簡易同定が困難なものが多く、*Propionibacterium acnes*など一部の菌種以外は日常の細菌検査で確定同定されることは少ない。とくに*Actinomyces* spp., *Propionibacterium propionicus*といったいわゆる放線菌は、発育が遅く細菌検査で捕まりにくい反面、特徴的な病理所見から容易に診断が確定し、外科的治療が施されるため、診断確定後に原因菌種の分離同定が試みられることは少ない。従って、感染症における菌種レベルでの起因菌の実状が把握されているとはいいがたく、自然と起因菌たる菌種への関心も低い。また、発育の遅さと、感染症の起因菌としての地位の不確定さからか感受性もほとんど検討されていない。演者らは近年*P. propionicus*による涙小管炎2例と*Actinomyces* sp.による中耳炎1例の細菌同定を行う機会を得た。これらの薬剤感受性を検討したところ興味ある知見を得たので、症例をまじえて感受性の結果を報告する。

涙小管炎の2例は、55才と86歳の男性で、何れも眼脂と結膜の充血があり、それぞれ結膜炎、眼瞼縁炎として抗菌薬の点眼治療を受け一時的に軽快したが回復しなかった。発症より約8カ月後、症状の増悪が見られ、この時点で涙小管炎と診断され掻爬術施行後、治癒及び軽快した。何れの症例でも病巣より摘出された小塊の細菌学的検査で*P. propionicus*が検出された。これら2株の薬剤感受性を調べたところ、いずれもオフロキサシンに低感受性であった。

近年キノロン系の薬剤は多用されていることから、期せずして本菌種を選択的に病巣に残存させる可能性も考えられる。今後の化学療法をより適切に行うためには、*P. propionicus*の様な近年用いられている薬剤に対する感受性が未知の、しかも病巣に存在するにも関わらずその実体がほとんど把握されていない菌種にも積極的に眼を向ける必要があると考えられる。

Helicobacter pylori の薬剤感受性測定に及ぼす CO₂培養の影響と半流動培地を用いた新 MIC 測定法の有用性

三菱化学ピーシーエル・化学療法研究室¹⁾
大分医科大学第2内科²⁾

順天堂大学医学部臨床病理学教室³⁾

○小林寅詰¹⁾, 戸田陽代¹⁾, 長谷川美幸¹⁾, 村岡宏江¹⁾,
藤岡利生²⁾, 那須 勝²⁾, 西園寺 克³⁾, 猪狩 淳³⁾

Helicobacter pylori の薬剤感受性は一般に臨床細菌検査室で汎用されているディスク感受性法や MIC によって測定されている。しかしディスク感受性は長時間培養と薬剤の拡散の問題等によって正しい値が得られない。また MIC 測定も長時間炭酸ガス培養を要する事から、培地 pH が低下し、一部の薬剤では MIC 値が高くなる(低感受性化)事がある。特に 14 員環のマクロライド系薬の代表である erythromycin(EM)に対する影響は大きい。今回我々はこれらの問題を解決し、かつ簡便に MIC 測定が可能な方法を考案し、検討した。

H.pylori の発育に血清および微好気性培養を要する事から Mueller Hinton broth(Difco)に 0.2% agar (同)を加えた半流動培地を測定培地とした。培養は好気培養を 48~72 時間行い培地中層での本菌の発育により判定した。試験菌株として臨床分離 *H.pylori* 10 株、ATCC 標準株 3 株また精度管理用として NCCLS 指定株である *Staphylococcus aureus* ATCC29213 および *Escherichia coli* ATCC25922 を用いた。試験抗菌薬は amoxicillin(AMPC), clarithromycin(CAM), azithromycin(AZM)および ciprofloxacin(CPFX)の 4 薬剤である。

その結果、従来の寒天平板法は CO₂培養により EM, AZM の MIC 値が *H.pylori* および精度管理株ともに高くなる傾向が認められた。一方、半流動培地では寒天平板法より低い値となり、精度管理株も NCCLS の基準値を満たしていた。

以上の結果から *H.pylori* の薬剤感受性測定は pH の影響を受けない本法が有用であると考えられた。

臨床分離 *Helicobacter pylori* の各種抗菌薬感受性と耐性化に関する検討

三菱化学ピーシーエル・化学療法研究室¹⁾
大分医科大学第2内科²⁾

○長谷川美幸¹⁾, 小林寅詰¹⁾, 戸田陽代¹⁾, 村岡宏江¹⁾,
佐藤弓枝¹⁾, 内野卯津樹¹⁾, 金山明子¹⁾, 手塚孝一¹⁾,
藤岡利生²⁾, 那須 勝²⁾

1982年 Warren と Marshall らの報告以来、胃潰瘍やその他の消化器疾患と *Helicobacter pylori* との関連性について多くの検討がなされている。また *H.pylori* の除菌が潰瘍再発防止に有用であると言われ、1994年には NIH が *H.pylori* 感染潰瘍患者に対し抗菌薬治療による除菌の必要性を示した。わが国においても消化器病学会を中心とし抗菌薬化学療法を用いた本菌の除菌治療に関する検討が進行中である。除菌に用いられる抗菌薬は主にペニシリン系の amoxicillin(AMPC)やマクロライド系の clarithromycin(CAM)である。近年、本菌も例外なく、他の細菌同様、両薬に対する耐性化が報告され、今後の治療方針に大きな影響を与えている。

今回我々は1995年6月以後に主に胃潰瘍患者胃粘膜より分離した *H.pylori* 56 株に対してマクロライド系抗菌薬として erythromycin(EM), CAM, roxithromycin(RXM), azithromycin(AZM)および rokitamycin(RKM)の 5 薬剤、ペニシリン系抗菌薬の AMPC および clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC)、ペネム系の fropenem (FRPM)およびニューキノロン薬として levofloxacin(LVFX)。以上 9 種類の経口薬の MIC を測定した。

その結果 FRPM の MIC₅₀ 90 はともに ≤0.025 μg/ml と最も低く、次いで AMPC, CAM であった。また除菌治療中、後に分離された *H.pylori* にマクロライド薬に耐性を示す株が多く存在した。さらにマクロライド系抗菌薬に対する耐性化について検討した結果、一部の株に耐性化誘導を認めた。

ヒト由来 *Helicobacter pylori* に対する *in vitro* における薬剤感受性について

日本大学第三外科¹⁾、Biomedical Laboratory²⁾
○中山一誠¹⁾、山地恵美子¹⁾、日吉末吉²⁾、
長谷川正勝²⁾、由川英二²⁾、岩井有紀²⁾

【目的】*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) と消化性潰瘍との関連が次第に明らかになり、除菌効果を得るためには数種の薬剤を組み合わせることにより治療が行われているのが欧米における傾向である。しかし、再発率も少なくなく薬剤選択のための感受性試験、特にMIC値が重要視されているのが現状である。今回我々は胃生検より分離された*H. pylori*のMIC値測定を行い、本菌の感受性成績について検討したので報告する。

【方法】抗菌薬はAmoxicilin (AMPC)、Clarithromycin (CAM)、Metronidazole (MNZ)、Tinidazole (TNZ) を使用し、寒天平板希釈法によりBrucella Agar 10%馬血液寒天培地 (BBL) を使用し日本化学療法学会標準法に従いMIC値を測定した。判定は35℃、CO₂10%、72時間培養後に行った。

【結果及び考察】*H. pylori* 160株に対する各種抗菌薬のMIC分布に関し、AMPCのMIC Rangeは $\leq 0.013 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ でありMIC₅₀ ≤ 0.013 、MIC₉₀ 0.025であった。CAMのMIC Rangeは $\leq 0.013 \sim > 50 \mu\text{g/ml}$ でありMIC₅₀ 0.025、MIC₉₀ 0.05を示した。一方、MNZのMIC Rangeは $0.05 \sim > 50 \mu\text{g/ml}$ でありMIC₅₀ 1.56、MIC₉₀ 3.13を示し、TNZのMIC Rangeは $0.05 \sim > 50 \mu\text{g/ml}$ でありMIC₅₀ 0.39、MIC₉₀ 1.56であった。AMPCでは0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は認められず、一方CAMでは7%の耐性株が認められた。MNZ、TNZではAMPC及びCAMに比較して4~6段階劣る成績であった。今後併用効果によるFIC indexを検討する予定である。

Helicobacter pylori に対するアモキシシリンの短時間殺菌効果の検討

東邦大学医学部第三内科¹⁾
東邦大学医学部微生物学教室²⁾

○入江康裕¹⁾、館田一博²⁾、松本哲哉²⁾、古谷信彦²⁾、
石井良和²⁾、金子康子²⁾、大野章²⁾、宮崎修一²⁾、
山口恵三²⁾、

【目的】*H. pylori* は胃炎、胃・十二指腸潰瘍の発症、増悪、再発に関わる細菌として近年注目されている。本菌に対する抗菌薬療法に関しては、アモキシシリン (AMPC) やクラリスロマイシン (CAM) を基本とする抗菌薬療法が提唱されているものの、現状ではその除菌・治療効果は十分満足できるものとは言いがたい。今回我々は、*H. pylori* 感染症に対する効果的な抗菌薬療法の確立を目的に、AMPCの本菌に対する短時間殺菌効果について検討を加えた。

【方法】使用菌株としては、山口大学医学部第一内科から分与された*H. pylori* CPY2052株、および東邦大学医学部大森病院で分離された24株を用いた。抗菌薬感受性試験は血液寒天培地を用いた寒天平板希釈法により、微好気下条件で5日間培養により行った。抗菌薬の殺菌効果は、液体培地に浮遊した菌液に1、4、16、64MICの抗菌薬を添加した後、経時的に生菌数を測定することにより行った。

【結果および考察】*H. pylori* に対するCAMおよびAMPCの抗菌活性は良好で、MIC₅₀はそれぞれ0.063、0.125 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPY2052株を用いてAMPCによる殺菌効果を検討したところ、64MICという高濃度においても6時間までは約1オーダーの菌数の低下がみられたのみであった。次に臨床分離7株を用いてAMPCの短時間殺菌効果(3時間培養)を検討したところ、1MICから64MICまで濃度依存性は認められず、菌数の減少もほとんど見られなかった。これらの結果は、AMPCの増量だけでは投与量に応じた治療効果が得られない可能性を示しているものと思われた。その他の抗菌薬の結果についても併せて報告する予定である。

胃炎・胃潰瘍治療薬エカベトナトリウムの
*Helicobacter pylori*耐性菌に対する殺菌作用

田辺製薬(株)医薬開発研究所¹⁾, (株)マルゴ
検査センター²⁾

○芝田和夫¹⁾、春日 修²⁾、松下忠弘¹⁾

〔目的〕*Helicobacter pylori*のclarithromycin (CAM) またはmetronidazole (MTZ) 耐性菌の増加が臨床問題となつてきており、除菌率の低下および潰瘍の再発率の上昇が懸念される。そこで、胃炎・胃潰瘍治療薬エカベトナトリウム (ESと略す) の*H. pylori* CAMまたはMTZ耐性菌に対する殺菌作用を検討した。

〔方法〕信州大学医学部付属病院で分離された慢性胃炎由来CAMのみ耐性 (MIC; 50 μ g/ml) のSH-88株および胃・十二指腸潰瘍由来MTZのみ耐性 (MIC; 50 μ g/ml) のSH-139株を使用した。MICは10%馬血清および2% IsoVitaleX添加Brucella寒天培地を用い微好気培養して測定した。殺菌作用は尿素添加pH3および尿素非添加pH4~5の緩衝液を用い経時的に生菌数を測定して検討した。

〔結果〕両耐性株に対するESのMICは $>1600 \mu$ g/mlであった。pH3の緩衝液では*H. pylori*は生存不能だが、尿素を添加するとアンモニア産生により生存可能となった。この尿素添加緩衝液中でESを菌体に作用させた結果、いずれの耐性株に対しても、ESは濃度に依存した殺菌作用を示した。ESはpH4と5の緩衝液においても0.25~4mg/mlの範囲で濃度に依存した殺菌作用を示した。

〔考察〕ESの*H. pylori*に対する酸性緩衝液中での殺菌作用は本菌の抗菌剤に対する感受性に影響されないことから、耐性菌の除菌にも有効な薬剤であると思われる。

なお、本発表は、信州大学医学部付属病院中央検査室川上由行技師長ならびに同第二内科後藤 暁医師との共同研究である。

千葉大学病院における抗菌剤耐性菌の検出状況

¹⁾ 千葉大学医学部臨床検査医学講座

²⁾ 千葉大学医学部附属病院検査部

○菅野治重¹⁾、渡辺正治²⁾、

〔目的〕MRSA対策の一環として当院ではいわゆる第三世代セフェム剤の使用量が以前の約1/3に減少し、これに代わって第一世代セフェム剤の使用量が微増している。このような抗菌剤の使用動向を背景に、臨床分離菌の抗菌剤耐性株の現状について検討した。

〔方法と材料〕1994年度に当検査部で各種臨床材料より分離され、薬剤感受性検査を施行した株を対象に、菌種別に耐性株の検出状況を検討した。薬剤感受性検査は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、嫌気性菌にはMIC-2000 system (Dynatec, 栄研化学) を、その他の菌種にはWark-Away (デイド) によりMICを測定した。耐性の判定は主にNCCLSのガイドラインに従った。

〔成績〕ここでは入院患者分離株の成績を示す。CAZとIPMに対する耐性株 (MIC: CAZ: $\geq 32 \mu$ g/ml, IPM: $\geq 16 \mu$ g/ml) は腸内細菌科の菌種では各々、*E. coli* (141例) 1%, 0%, *K. pneumoniae* (105) 2%, 1%, *E. cloacae* (98) 40%, 0%, *S. marcescens* (86) 21%, 10%, *C. freundii* (40) 50%, 0%, *P. aeruginosa* (446) 12%, 15%, であった。グラム陽性球菌では、MRSA (219) は*S. aureus* (310) の70.6%を占め、MINO耐性株 (MIC: $\geq 8 \mu$ g/ml) は44%、GM耐性株 (MIC: 8 μ g/ml) は47%であった。腸球菌のABPC耐性株 (MIC: $\geq 16 \mu$ g/ml) は、*E. faecalis* (211) 0%, *E. faecium* (72) 82%, *E. avium* (24) 71%であった。*S. pneumoniae* (18) のPCG耐性株 (MIC: $\geq 0.1 \mu$ g/ml) は50%であった。なおこれらの菌種にはVCM耐性株 (MIC: $\geq 32 \mu$ g/ml) は検出されなかった。

〔考察〕分離数と抗菌剤耐性株の検出頻度から、今後その動向に厳重な監視が必要な菌種は*P. aeruginosa*と*S. marcescens*と思われた。

消化器外科領域における検出菌の推移と問題点

日本大学医学部第三外科

●古畑 久, 加瀬玉恵, 園松正彦, 福地久和, 加藤高明, 大塚一秀, 村中 博, 裴 正徳, 中川良英, 牛尾真由美, 伊藤裕美子, 潮 るな, 佐藤 毅, 岩井重富

【目的】消化器外科領域における細菌検出状況の分析と、薬剤感受性の結果から今後の感染対策について検討を加えた。

【方法】1977年から1994年までの18年間における日本大学板橋病院外科臨床分離菌の検出状況を膿と胆汁で検討した。次いで主要臨床分離菌に対する各種抗菌剤のMICを測定し、有効な抗菌剤の使用を検討した。

【結果と考察】1；最近数年間の外科病棟における膿からの検出菌を検討するとコアグラールゼ陽性ブドウ球菌（内70～80％はMRSA）、嫌気性グラム陰性桿菌およびP.aeruginosaが上位を占めている。これら3菌種とも単独で検出されることは稀でほとんどが複数菌混合感染である。2；胆汁からの検出率上位3菌種はMRSA, E.faecalisおよびP.aeruginosaであった。嫌気性グラム陰性桿菌の検出率はここ数年間5％から10％とあまり高い検出率ではないが、嫌気性菌が検出される症例は非常に重篤な症例が多い。3；膿検体におけるMRSAとP.aeruginosaとの混合感染率は18.0％にみられ、同様にMRSAと嫌気性グラム陰性桿菌との混合感染率は16.7％であった。4；主要臨床分離菌に対する各種抗菌剤のMICを検討すると、膿および胆汁での検出率上位を占めるMRSA, B.fragilis, P.aeruginosa およびE.faecalisは薬剤耐性が多く、抗菌剤の選択には注意を要する。5；嫌気性グラム陰性桿菌の約半数がβ-lactamaseを産生しており、病巣内で抗菌剤を不活性化する可能性も考慮しなければならない。6；以上の結果より、これら上位検出菌種を含めた混合感染の可能性を念頭にいた抗菌剤の使用を考慮する必要がある。MRSAとB.fragilisを主とした嫌気性グラム陰性桿菌との混合感染ではVCMあるいはABKとセフェマイシン、カルバペネムなどとの併用を、MRSAとP.aeruginosaとの混合感染ではVCMまたはABKとカルバペネム、AZTなどとの併用を考慮する。

当院における臨床分離株に対するセフェム系抗生物質抗菌力の世代間での比較

¹ 東京大学医科学研究所附属病院細菌検査室,

² 都立駒込病院呼吸器内科, ³ 東京専売病院

○鈴木正人¹, 安達房代¹, 源 不二彦¹,

後藤 元², 島田 馨³

【目的】セフェム系抗生物質は、抗菌力、抗菌スペクトルの改善を目指し、第1世代から第4世代へとその開発は進展してきた。しかしこの進展についても、ブドウ球菌に対する抗菌力の低下、あるいは緑膿菌に対する抗菌力の不足等幾つかの問題が存在することが指摘されている。そこで当院における臨床分離株を対象として、同一菌株に対するセフェム系抗生物質の抗菌力の比較を4つの世代間で行い、この間の事情を検討した。

【材料及び方法】1991年3月から1994年5月までに当院入院治療中の血液疾患患者および非血液疾患患者の各種臨床材料から分離したS.aureus(MSSA)76株, CNS(コアグラールゼ陰性ブドウ球菌)102株, P.aeruginosa 99株, Klebsiella spp.47株, Enterobacter spp.45株を対象とした。MIC測定は日本化学療法学会標準法の微量液体希釈法で実施した。測定薬剤は、第1世代 CEZ, CET, CER, CEPR, 第2世代 CTM, CMZ, CFX, CMD, 第3世代 CAZ, CZX, CPZ, CFCL, 第4世代 E1077, CZOPの14薬剤である。

【結果、考察】以上の菌株中血液疾患由来S.aureus(MSSA)のMIC₉₀は、CEZ 0.5 μg/ml, CFX 4 μg/ml, CAZ 16 μg/ml, CZOP 2 μg/mlであり、CNSのMIC₉₀は、CEZ 4 μg/ml, CFX 64 μg/ml, CAZ 32 μg/ml, CZOP 8 μg/mlであった。第1世代と第2世代に比べて第3世代の抗菌力の低下と第4世代での改善がみられた。P.aeruginosaのMIC₉₀はCFCL 4 μg/ml, CAZ 8 μg/ml, CPZ 32 μg/ml, CZOP 16 μg/ml, E1077 32 μg/mlで他の薬剤は128 μg/mlであり、第3から第4世代にかけて抗菌力の改善はみられたが、未だ十分なものではなかった。Enterobacter spp.のMIC₉₀は、CFCL 1 μg/ml, CPZ 64 μg/ml, E1077 1 μg/ml, CZOP 4 μg/mlで他の薬剤は128 μg/mlであり第4世代の抗菌力が高かった。Klebsiella spp.のMIC₉₀は、CET 8 μg/ml, CMZ 2 μg/ml, CZX 0.06 μg/ml, CZOP 0.25 μg/mlであり第1世代からの改善がみられた。非血液疾患由来株も同様な傾向を示したが、CNSにおいて耐性株が多くみられた。

経口用と注射用セフェム剤の目的菌別および目的科別による新分類表

岩手県立北陽病院薬剤科

○石橋貞良

【目的】各セフェム系薬剤は経口用と注射用を併せると平成7年末で薬価基準に収載されているのは40種に達しているが 使用者側の効能効果に対する疑問の声もあるので再検討して観た。【方法】平成7年末保険薬価基準に収載されている40種の薬剤を各々開発販売している各製薬会社に依頼し 各薬剤が新薬として厚生省に申請した際の症例を提出してもらい 第42回で演者が発表した基準に 除菌調査が現在のように細部にまで行われなかった薬剤に準用し 経口用は4群に 注射用は5群に分類作成した。【結果】経口用：従来呼吸器系インフルエンザ菌に効果があるといわれて来たCFDNは基準に達せず 又 L-CCLはCCLに比し著しく効果が劣っていた 注射用：従来緑膿菌に有効として使用して来たSBT/CPZ, CBPZ, CPRと新たに薬価収載されたCFPMは基準に達していない事が判明した。【考察】経口用：CCLに比しL-CCLの効果が著しく悪かったのはセフェム系抗生剤のウィークポイントの一つ（有効MICより高い血中濃度が2時間以上持続し次のそれまでの時間が6時間以内）が欠けた為と考えられる。注射用：特に緑膿菌において従来効果があると云われて来たSBT/CPZ, CBPZ, CPRや さらには 最近薬価収載されて間もないCFPMも基準に達しなかった。それに比し同菌の適応の通っていないCZXは小児科・胆・肝系（腸管系含む）で有効率・除菌率共に80%以上の結果があった事から この薬剤に限らず 各薬剤を多方面から再解析する必要が示唆された。また バイオフィームを形成し治療効果を低くしている同菌は特に呼吸器系で単剤で基準をみたす薬剤は見付けられなかった事から 早急の開発が待たれる。そして それまでのあいだに今以上の優れた併用療法がまたれると同時に各薬剤の さらなる適正使用により今後MRSA菌のような菌の出現のないように努力していきたい。

酸素電極を用いた細菌の薬剤感受性検査法の開発（第二報）

東京慈恵会医科大学臨床検査医学教室

○奥村千晶, 河野緑, 保科定頼, 町田勝彦

【目的】 溶液中の酸素濃度を測定する電極（酸素電極）を用いて細菌の酸素消費速度を測定し、1時間で薬剤感受性を測定できる検査法の開発を試みた。

【原理】 好気性菌・通性嫌気性菌は、酸素存在下で酸素を消費してATPを生成する。抗生物質の有無による細菌の酸素消費速度を比較し、抗生物質が細菌の代謝に与える影響から薬剤感受性を測定する。

【方法】 以前の成績から、基準株での従来法との相関が得られている。そこで、今回は感受性及び耐性のE.coli, S.aureus, S.pneumoniaeの臨床株について実験を行った。抗生物質は、慈恵医大中央検査部で用いられているものを使用し、4倍希釈した。35℃保温の密閉容器に2mlの菌液（+抗生物質）を入れ、測定開始後50分から60分間の10分間の電流値変化速度を酸素消費速度とした。抗生物質の濃度を変えて測定を行い、酸素消費速度が50%抑制された濃度をIC50とし、これをMICと比較した。

【結果】 E.coliに対するABPC薬剤感受性をIC50で判定した場合、感受性6株についてIC50で感受性と判定されたものが6株、耐性4株中で耐性と判定されたものが4株であった。CEZでは、感受性8株中IC50で感受性と判定されたものが8株、耐性2株中で耐性と判定されたものが2株であった。

【結論】 従来法によるMICと本法での呼吸阻害濃度との間には、ある一定の相関がみられ、感受性・耐性を区別することができた。すなわち、本法により1時間での薬剤感受性測定が可能であると思われた。

今後、臨床菌株を用いて試験を重ね、細菌の代謝から薬剤感受性を測定することの臨床的意義を明確にし、従来法と乖離した薬剤が存在するので検討を行う予定である。

PCR反応に及ぼすdetergentの影響

福島県立医科大学臨床検査医学

○今福裕司、吉田 浩

【目的】PCR(polymerase chain reaction)法によるMRSAの *mecA*遺伝子検出系を例にとり、菌の細胞壁を溶解し、そのDNA抽出に用いられる陰イオン性界面活性剤であるSDS(sodium dodecyl sulphate)、およびその他数種の界面活性剤および検体採取の過程で混入する可能性のあるheparin、抗凝固剤などのPCR反応に及ぼす影響について検討したのでその成績を報告する。

【方法】日常検査にてMRSAと判定された菌株よりac hromosome peptidaseおよびSDSを用いてDNAを抽出後遠心し、この上清をDNAサンプルとした。反応buffer、MgCl₂、dNTP、プライマー、taq-polymeraseおよびDNAサンプルからなるreaction mixtureを作成しthermal cyclerを用いてPCR反応を行った。これにSDSをはじめとする種々の濃度の界面活性剤を添加し93℃1分、55℃1分、72℃2分で30サイクルの反応を行わせた。反応産物は2% agarose gel電気泳動し、ethidium bromide染色後、UV照射にてバンドを確認した。界面活性剤はcholic acid(CA)、octylglucoside(OG)、dodecylmaltoside(DM)、dodecyltrimethylammonium bromide(DTAB)、TritonX100(TX100)、CHAPS、MEGA8、thesit等を用いた。

【結果と考察】SDS添加群では終濃度0.001%と極めて低濃度にもバンドの消失が確認され、その抑制効果がみられた。またPCR産物に対し1%の種々界面活性剤、CA、OG、DM、DTAB、TX100、CHAPS、MEGA8、thesit等を添加し電気泳動したところ、DTAB添加例では色素およびPCR産物の易動度の変化がみられたが他では明らかでなかった。今後日常検査にて増加するPCR反応を利用した検査において、contaminationによる偽陽性反応は細心の注意がなされるが、このようなDNA抽出過程への界面活性剤や抗凝固剤の影響による偽陰性反応にも注意が必要と考えられた。

尿中細菌検索用Dip-slideに関する検討

第2報. 接種尿量の違いにより生じる問題点

東京総合臨床検査センター研究部

○鈴木由美子、古口昌美、田中節子、石原理加、深山成美、小田清次、出口浩一

【目的】我々は既報において、dip-slideにより得られる定量培養結果には、抗生物質が尿中に存在するとそこで使用するdip-slideの種類によっては「偽陰性」が生じ得ることを指摘したが¹⁾、ヒト尿を使用し、多数菌種と多数薬剤を用いて上記の問題点を追試した。

【方法】使用したdip-slideはウリカルトE[®](第一化学)とダイアスライド[®](日水)。18菌種のヒト尿を用いた10⁶cfu/ml及び10⁴cfu/mlの菌液を作製し、それらにABPC、CCL、CTM、CEMT、CDTR、RIPM、CPFX、LVFXの各々50μg/ml、5μg/mlを添加し、0℃にて2時間放置後に、2つのdip-slideに接種し、37℃一夜培養後に各々の菌数を比較した。

【結果】8薬剤を添加した10⁶及び10⁴cfu/mlを接種した18菌種いずれの結果においても、ダイアスライドの発育性がウリカルトEに勝っていたが、中でもβ-ラクタム系の6薬剤の結果は、50μg/ml、5μg/mlの各々がP<0.01の有意差をもってダイアスライドの発育性が勝っていた。

【考察】抗菌性物質の存在下においては、dip-slide 2法の発育性に大きな差が生じ得ることが示唆された。これらの主な要因は接種する尿量の違い、すなわちウリカルトE 100に対してダイアスライド 1の接種量の差がそこに反映するためと考えられる。これにより、「薬効評価」等にdip-slideを用いる場合には、上記を考慮することも大切であると考えられた。

【文献】1)出口浩一、他：尿中細菌検索用Dip-slideに関する検討。第1報. 抗菌性物質の存在により生じる偽陰性の問題点。

Jap.J.Antibiotics48(1995)

尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント
—経験的ブレイクポイントの設定について—

日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会

委員長

神戸大学泌尿器科 守殿貞夫

委員

岐阜大学泌尿器科 河田幸道

札幌医科大学泌尿器科 広瀬崇興

九州大学泌尿器科 松本哲朗

岡山大学泌尿器科 公文裕巳

津川昌也

杏林製薬(株) 製品企画部 平井敬二

塩野義製薬(株) 医薬研究開発本部 吉田 正

東邦大学微生物学 山口恵三

岐阜大学嫌気性菌 渡辺邦友

担当理事

岐阜医療技術短期大学 上野一恵

Advisor

琉球大学第一内科 斉藤 厚

解析担当

塩野義製薬解析センター 寺西孝司

委員会事務取り扱い

神戸大学泌尿器科 ○松井 隆

荒川創一

【目的】 尿路感染症に対する抗菌薬のブレイクポイントを設定するにあたり、まず抗菌薬のブレイクポイントを過去の臨床試験成績から設定し(これを経験的ブレイクポイントと呼ぶ)、この経験的ブレイクポイントを基に当該抗菌薬の体内動態指標等からブレイクポイント計算式の設定を試みることにした。今回は経験的ブレイクポイントを設定するに至った過程ならびに経験的ブレイクポイントの問題点について報告する。

【方法】 各種薬剤の第Ⅲ相臨床比較試験の成績(過去10年間に日本化学療法学会誌に掲載された48剤、9150例)を解析対象とした。これらの臨床成績(薬剤の投与前MICと臨床効果)に対して、受信者操作特性(ROC)分析法を中心に、分割表のカイニ乗検定法などの方法で各薬剤の経験的ブレイクポイントを設定した。

【結果】 ROC分析法に基づく方法と分割表のカイニ乗検定法では、設定した経験的ブレイクポイントは方法間で異なり、しかも試験対象の特性(投与前分離菌種や投与前MICの分布など)に大きく左右され、臨床成績と整合しない場合の多いことが判明した。このため、信頼できる試験成績をROC分析成績を参考に選定した上で、菌消失率が80%以上を期待できるMICを経験的ブレイクポイントとする方法を採用した。その結果、複雑性膀胱炎における各薬剤の経験的ブレイクポイントは、経口セフェムでは0.78~100 μ g/ml、キノロンでは1.56~25 μ g/ml、注射用セフェムでは1.56~100 μ g/ml、注射用ペニシリンでは6.25~50 μ g/ml、カルバペネムでは25~100 μ g/mlの範囲内であった。

【考察】 設定された各抗菌薬の経験的ブレイクポイントは、全体的には、臨床的にはほぼ妥当であると考えられた。しかし、評価対象例数が少なかったり、投与前MICの分布が偏っていた薬剤では、経験的ブレイクポイントが臨床の実際と乖離し、若干の問題点が残された。

急性単純性膀胱炎の長期治療成績 —UTI薬効評価基準とIDSA基準との比較検討

東京共済病院泌尿器科

○吉田雅彦、廣瀬友信、新妻雅治、斎藤 功

日赤医療センター泌尿器科 小島弘敬

同愛記念病院泌尿器科 河村 毅

関東労災病院泌尿器科 石田仁男

横浜市民病院泌尿器科

川崎千尋、森山正敏、福島修司

【目的】我々は昨年の本学会において、急性単純性膀胱炎に対する levofloxacin (LVFX) の臨床的効果とその再発に関する検討を報告した。今回、さらに症例数を増やし、UTI薬効評価基準とIDSA(The Infectious Diseases Society of America) guideline に関しても比較検討したので報告する。

【方法】1994年9月より95年3月までに各施設で、膿尿5コ/hpf以上、細菌尿 10^3 CFU/ml以上の急性単純性膀胱炎と診断された症例に、LVFXを100または200mgを3-5日間投与し、投薬終了直後・投薬終了1週間および1ヵ月後の臨床効果をUTI薬効評価基準およびIDSA guidelineに基づき比較検討した。

【結果】投薬終了直後は著効107例(71.8%)、有効41例(27.5%)、無効1例(0.7%)で、1日投与量または投与日数による有意な差は認められなかった。投薬終了1週間および4週後の microbiological / clinical eradication rateは93.9%/88.1%、92.9%/88.5%で、統計学的な有意差は認められなかったが投与日数が長い方が治癒率が高い傾向が認められた。また、著効群と有効群を比較してもその後の治癒率には有意な差は認められなかった。なお、両基準による判定に差は認められなかった。再発は投薬終了1週間までに5例(6.1%)、4週間までにさらに4例(7.1%)に認められた。

カテーテル留置による尿路感染症の臨床的・基礎的検討

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科

○堀場優樹、安藤慎一、片山知美、白木良一、
星長清隆、名出頼男

【目的】尿管ステントカテーテル留置法は、泌尿器科領域に於ける尿管結石症に対する内視鏡手術後や、腫瘍浸潤による閉塞性病変に伴う腎機能低下患者に対し、非侵襲的な治療としてその使用頻度は年々増加している。しかしながら、カテーテル留置による尿路感染は少なく無く、その予防法としての抗菌剤使用は明確な見解を見ていない。今回我々は、ステントカテーテル留置症例を中心とした検討で、カテーテル留置により惹起された尿路感染等の集計を行い、同時に、in vitroでのいわゆるバイオフィーム感染に対する抗菌剤使用の検討を行ったので報告する。

【対象および方法】尿路結石症患者(18例)、腫瘍浸潤による閉塞病変を有する患者(10例)に対する術後のステントカテーテル留置例の28症例を対象とし、留置中の抗菌剤使用の有無、尿路感染の有無および留置期間等を検索集計した。in vitroの検討では、*P.aeruginosa* が産生する glycolyx に対して sub-MIC の PL-B、CAM を人工尿中で接触させ glycolyx 中の糖およびタンパク質量の変動を検討した。

【結果】対象とした28症例中、感染予防目的で抗菌剤を使用したのは5例(17.9%)であり全例キノロン剤単独使用であった。尿路感染の有無では、ステントカテーテルおよび尿より細菌が分離されたものが8例(28.6%)、いずれからも分離されなかったものが20例(71.4%)であった。ステントカテーテル留置期間は6~152日間であり平均留置期間は64日間であった。

in vitroでの検討で、人工尿中にて *P.aeruginosa* の gly-cocalyx を形成し、PL-B、CAM を各々接触させた場合、両者での glycolyx 中の糖およびタンパク質量の減少が認められた。

【考察】臨床的検討からは、カテーテル留置感染8例のうち抗菌剤投与症例は1例(12.5%)、非感染20例では4例(20.0%)であった事より、今回対象としたステントカテーテル留置症例では、抗菌剤投与の必要性は見出せなかった。基礎的検討からは、検討した抗菌剤が尿路カテーテル留置に伴う感染に使用でき得る可能性がある事が示唆された。

入院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 —

広島大学泌尿器科

○田中 学、繁田正信、碓井 亞

広島大学医学部附属病院泌尿器科における8年間(1987年1月～1994年12月)の入院患者からの尿路感染症分離菌について臨床的検討を行った。

1) 403症例から522株が分離され、男女比は3.3:1、年齢は1～94歳、平均62.8歳であった。

2) 単純性感染症は12例(3.0%)、複雑性感染症は391例(97.0%)であった。後者のうちカテーテル留置例は145例(37.1%)、複数菌感染は99例(25.3%)であった。カテーテル留置例に複数菌感染が多い傾向を認めた。

3) 複雑性感染症の基礎疾患は前立腺肥大症が55例(14.8%)と最も多く、ついで尿路結石症53例(13.6%)、膀胱腫瘍48例(12.3%)、前立腺腫瘍40例(10.2%)の順であった。

4) 分離菌522株のうちグラム陽性球菌は252株(48.3%)、グラム陰性桿菌は269株(51.5%)、グラム陽性桿菌が1株(0.2%)であった。年次別にみるとグラム陽性球菌の頻度は増加傾向を示した。

5) 菌種別では*E.faecalis*が90株(17.2%)と最多で、ついで*S.epidermidis*83株(15.9%)、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌76株(14.6%)、*P.aeruginosa*43株(8.2%)、*Proteus group*39株(7.5%)の順であった。

6) 8年間を2年毎の4期に分けて分離菌の推移をみると、*E.faecalis*と*P.aeruginosa*が増加傾向、*E.coli*が減少傾向を示した。

7) 主な菌種について各種薬剤に対する感受性の変遷を検討した。*E.faecalis*はCEZ、OFLX、FOMに対して、*P.aeruginosa*はIPMに対して感受性の低下傾向を認めた。

尿中分離 *S.marcescens* の臨床的検討

高知医科大学泌尿器科

○片岡真一、安田雅春、杉田 治、谷村正信

【目的】*Serratia marcescens* は日和見感染の病原菌の1つで、院内感染を起こす事が知られている。今回我々は当院開院以来の尿中分離*S.marcescens*について臨床的に検討したので報告する。

【方法】1981年10月から1995年10月末までに当科外来および入院患者より分離され、尿定量培養にて 10^4 /ml以上認めた*S.marcescens*全株を対象とし、薬剤感受性は昭和1濃度ディスクを用い(2+)以上を感受性ありとした。

【結果と考察】外来患者からの分離頻度は'81～'82に12株(外来分離株中8.9%)分離されたのち10%前後分離されていたが、'85以降激減し1.0～5.8%で推移している。入院患者からの分離頻度は'81～'82に28株(19.7%)分離されたのち'83の29.5%をピークに激減し'88には8.4%まで低下した。その後再び'92には18.5%まで増加したが、'95は再び8.1%まで減少している。薬剤感受性では、ペニシリン系、セファロスポリン系の感受性は不良で、特にLMOX、CAZでは薬剤採用時は感受性のあったものが、使用とともに急速に感受性の低下を来しているのが特徴的であった。アミノグリコシド系とST合剤は比較的感受性が保たれており、唯一カルバペネム系のIPMのみが、100%の感受性を有していた。感染形態としては、泌尿器科術後特に前立腺肥大症の術後カテーテル留置中に感染を来しているものが多く認められ、院内感染が示唆されたが、現在減少傾向にあり、化学療法剤の使用量、環境分離菌の変遷等を合せ検討を加える予定である。

複雑性尿路感染症に対する tosufloxacin 1日1回投与療法の検討

東京慈恵会医科大学泌尿器科

○後藤博一、小野寺昭一、清田 浩、
岸本幸一、五十嵐 宏、川原 元、遠藤勝久、
細部高英、斑目 旬、古田 希、大西哲郎、
山崎春城、大石幸彦

大森赤十字病院泌尿器科

仲田浄治郎

校正病院泌尿器科

鈴木博雄

町田市民病院泌尿器科

近藤直弥

J R 東京総合病院泌尿器科

吉田正林

【目的】 複雑性尿路感染症に対する tosufloxacin (TFLX) 1日1回投与療法の有用性を検討する目的で、その有効率と再発率を TFLX 1日3回投与療法のそれらと比較した。

【対象と方法】 尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症でカテーテル非留置症例53例を対象とした。これらを TFLX 300mg 1日1回投与群 (A群:23例) と TFLX 150mg 1日3回投与群 (B群:30例) の2群に分け両群の有効率と再発率を比較検討した。有効率は UTI 薬効評価基準 (第3版) に準じて薬剤投与後7日目に判定し、再発率は休薬後14日目に検討した。

【結果】 UTI 薬効評価基準を満たした症例はA群 22例、B群 25例であった。有効率はA群 77.3% (17/22)、B群 84.0% (21/25)、再発率はA群 25% (2/8)、B群 0% (0/9) でいずれもややB群の方が優れていたが、両群に有意差はなかった。また両群とも副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

【考察】 以上の結果より、TFLX 300mg 1日1回投与療法は複雑性尿路感染症に対し1日3回投与療法と同様に有効であり、cost effectiveness の点からも有用であると考えられた。

アミノ配糖体の投与法に関する検討 —ISPによる初日強化療法の有用性—

神戸大学¹、国立神戸²、明石市民³、高砂市民⁴、
社会保険神戸中央⁵、市立加西⁶、市立西脇⁷
各泌尿器科、神戸大学保健学科⁸

○荒川創一¹、中野雄造¹、樋口彰宏¹、宮崎茂典¹、
松井 隆¹、守殿貞夫¹、梅津敬一²、大部 亨³、
永田 均⁴、伊藤 登⁵、泉 武寛⁶、片岡頌雄⁷、
片岡陳正⁸

(目的) 複雑性腎盂腎炎に対する経口抗菌薬療法における ISP (isepamicin) の初日強化療法の有用性。

(対象と方法) 37℃以上の発熱を伴う複雑性腎盂腎炎11例を対象とした。3例では、CFIX (cefixime) 100mg を1日2回またはCFDN (cefdinir) 100mg を1日3回経口投与した (CEPs療法群)。8例では初日強化療法として治療開始日のみISP 400mg を1回筋注し、以後同日からCFIX 100mg を1日2~3回またはCFDN 100mg を1日3回経口投与した (ISP+CEPs群)。臨床効果は、UTI薬効評価基準による判定ならびに担当医判定の両者を行った。

(結果) UTI基準での評価例は、CEPs群3例、ISP+CEPs群7例であった。その効果は、膿尿に対しては、CEPs群では3例とも不変、ISP+CEPs群で正常化5例、改善1例、不変1例であり、細菌尿に対しては、CEPs群で菌交代2例、不変1例、ISP+CEPs群で陰性化5例、減少1例、不変1例であった。総合臨床効果は、CEPs群で無効3例、ISP+CEPs群で著効4例、有効2例、無効1例であった。担当医判定による臨床効果は、CEPs群3例中有効1例、やや有効1例、無効1例、ISP+CEPs群8例中著効5例、有効2例、やや有効1例であった。発熱については、CEPs群の1例で解熱せず治療を変更したが、他の症例はすべて解熱が得られた。安全性については、ISP+CEPs群の1例で消化器症状をみたが、特別の問題は認めなかった。(考察) ISPによる初日強化療法は、発熱など全身症状をもつ複雑性尿路感染症の外来治療に有用と考えられた。基礎的にin vitro実験系でのISPと経口セフェム薬の協力作用についても報告する予定である。

ニューキノロン剤に耐性でSK306に感受性を示した細菌による慢性前立腺炎の臨床成績
平塚市民病院 泌尿器科

○鈴木恵三、比嘉 功、石川清仁

藤田保健衛生大学 泌尿器科

堀場優樹、加藤 忍、星長清隆、安藤慎一、名出頼男

【目的】SK306(SK)はsulfadiazine(SDZ)とtetroxoprim(TXP)を2.5:1に配合した合成抗菌剤である。

本剤を1日2錠(700mg分2)で、2週間投与した成績については、既に発表した(第42回日本化学療法学会 西日本支部総会、1994)。今回はここで発表した症例のうち、2例でニューキノロン剤(NQ)に耐性で、SKに感受性を示した例を経験した。この2例から分離した細菌のNQとSKに対するMICと臨床成績について報告する。

【材料と方法】SK第Ⅲ相オープン臨床試験では、29例のEPSから $\geq 10^7$ /ml分離され、感受性を測定した菌株数は87株であった。

これらの株について、NQでは、NFLX、SPFX、LVFXの3剤、SKは尿中濃度1.5:1のSDZ、TXPの配合比でMICを測定した。全被験株中 3株がNQ耐性、SK感受性を示したので、更に、これらの株についてNQ 7剤を含む22の抗菌剤に対するMICを測定した。臨床的には、これらの菌に対する細菌学的効果をみた。

【成績】症例(1)から分離されたのは2菌種であった。S. haemolyticus, mecA(-)とS. haemolyticus, mecA(+)-MRCNS-でMIC(μ g/ml)はSKにそれぞれ3.13、3.13であった。これに対してNFLXには50、200であった。

症例(2)からはE. faecalisでMICはSKに0.78に対してNFLXに6.25であった。

SKによる治療成績は、症例(1)では2菌種のうちMRCNSは消失、他の菌株は存続した。症例(2)ではMICがSKに0.78、NFLXに6.25で細菌学的反応は 10^7 /ml \rightarrow 10^4 /mlに減少した。

【まとめ】慢性細菌性前立腺炎は、治療でNQが第一選択として用いられる例が多いが、最近NQに耐性を示す株の増加と共に、交叉耐性を持たないSKに有用な症例が見られた。

クラミジア感染症を併発した女子下部単純性尿路感染症の化学療法

平塚市民病院泌尿器科

○鈴木恵三、比嘉功、石川清仁

【目的】女子の単純性下部尿路感染症(急性単純性膀胱炎-AUC-と尿道症候群-US-)と診断した患者のうち、クラミジア・トラコマーティス(CT)の感染を併発している例が増加しつつある。最近の6ヶ月間の疫学的調査と共に化学療法剤の選択について、改めて検討を行った。【対象と方法】1995年8月から1996年1月までの6ヶ月間に当院を受診し、上記の診断を行った30例の女性を対象とした。尿定量培養、尿中白血球、臨床症状などの一般的な検査の他に、PCR法により尿中のCT抗原、血清のCT抗体を測定した。治療薬剤については、CTに感受性を示す抗菌剤と、CTに感受性を示さない薬剤とで効果を比較した。【成績】これまでの中間成績では、PCR抗原陽性率は15例中2例(13.3%)、IgG抗体陽性率は15例中3例(20%)であった。抗菌剤は主としてニューキノロン剤(NQ)を用いたが、CTに感受性を示す薬剤では1週間後に、検査所見と臨床症状とも正常化した。これに対して、抗菌活性が劣るものでは、検査所見は正常化するものの、排尿痛、下腹部痛などの症状が残存する傾向をみた。【まとめ】AUCやUSを生ずる要因の1つとして性行為があげられる。STDのうち特にCTによる感染症が増加しつつあるのは周知のごとくで、このうち症状が顕在化しないものの比率がかなりみられる。AUCやUSは症状を伴うUTIとして臨床的に扱われ、今日では経口セフェム剤か経口NQ剤が、特にCTの併発を考慮せずに投与されている。臨床家を受診することの無い、不顕性のCT感染は、このような時に検査が有用である。またCTによると思われるUSなどはUTIとして扱うより、婦人科、泌尿器科にまたがった、尿道、腔、頸管などの感染として扱い、これに有用な抗菌剤を投与する必要がある。

各種抗菌剤による男子尿道炎と女子頸管炎との
クラミジア陰性化率の比較

日赤医療センター 泌尿器科

○小島弘敬、高井智弘

【目的】クラミジア生殖器感染症(CTGI)は現在、開発途上で最多症例数のSTDである。日本では妊婦のクラミジア(CT)抗体陽性率は30~40%、CT抗原陽性率は3~9%との報告が多い。日赤医療センターの若年健診受診者のCT抗体陽性率は男子32.7%、女子39.2%であり、抗原陽性率は男子2.8%と推定されている。抗体陽性率には男女間で大差はない。男子、女子ともに“抗体陽性-抗原陰性症例”が多い。抗体と抗原との不一致は、治療後の抗体陽性と思われるが、自然治癒がないこと、サーベイランスの報告症例数、CTGIとしての治療症例数がとくに女子で少ないことから疑問が残る。日本では抗菌剤の消費量が多い。CTGIでは、テトラサイクリンなど“CTを100%の症例で陰性化させる抗菌剤”以外の抗菌剤によっても、100%の症例ではないがCT陰性化が起こりうる。使用機会の多い抗菌剤についてCTGIのCT陰性化率を検討した。【方法、対象】クラミジアザイムによりCTを検出したCTGI症例を対象とした。抗菌剤投与期間は7~14日間とした。【結果、考察】7~14日間の服薬後のCT陰性化率は男子尿道炎、女子頸管炎の各々について、ケフラール60.0%、100%。セフスピン28.6%、42.9%。パナン8.3%、28.6%。セドラール83.3%、66.7%。ユナシン87.5%、91.7%。ペントレックス78.0%、92.3%。 Penisilin 22.2%、66.7%。シノミン87.5%、100%。ウロサイダル77.8%、100%。シプロキササン63.6%、55.6%。ロメバクト39.0%、61.5%であった。女子の検討症例数の少ないセドラールとシプロキササンとを除いて、すべての抗菌剤で女子頸管炎の陰性化率が男子尿道炎のそれを上まわっていた。CTGIは女子で症状を欠き、治療機会が得にくい。実際女子CTGIの治療症例数が少ないが、女子でも“抗体陽性-抗原陰性症例”が多い。その理由のひとつとして抗菌剤によるCT陰性化率がCT頸管炎でCT尿道炎に比して高いことを挙げうると考えられた。

妊婦の頸管内クラミジア・トラコマティスの検出
方法の比較検討

国立山口病院産婦人科

○矢壁昭人、伊藤輝夫

【目的】妊婦の頸管内クラミジア・トラコマティス(以下 Ct)の検出方法として Immunochromatography 法(以下 IC)と polymerase chain reaction 法(以下 PCR)とを比較検討した。

【方法】平成7年7月から12月までの間に当院を受診した妊婦94名を対象に、抗 Ct IgA 抗体を測定した。カットオフインデックス(以下 COI)が0.9以上の症例において子宮頸管内 Ct 抗原を IC 法と PCR 法とで検索した。

【結果】抗 Ct IgA 抗体の COI が0.9以上の症例は94例中25例であった。(26.6%) そのうち3例が IC 法で抗原陽性と判定された。(12%) PCR 法では5例が抗原陽性であった。(20%) PCR 法での抗原陰性例のうち IC 法で陽性となる症例はなかったが、IC 法での抗原陰性例のうち PCR 法で陽性となる症例は2例あった。両者の陽性一致率は60%であった。IC 法での抗原陽性例の抗 Ct IgA 抗体の COI は0.98~2.65、PCR 法での抗原陽性例のそれは0.98~2.97であった。IC 法・PCR 法共に抗原陰性であった症例のそれは0.95~5.01であった。

【考察】① IC 法と PCR 法との陽性一致率は60%で、不一致例は PCR 法のみ陽性の2例であった。② 抗 Ct IgA 抗体の COI と抗原の有無には関係がないと考えられた。③ PCR 法での抗原陽性例でみた場合、当地域での妊婦の頸管内 Ct 保菌率は5.3%(5例/94例)であった。④ 抗原検索時に頸管内出血の可能性があることを妊婦が承諾するのであれば、妊婦の頸管内 Ct のスクリーニングには感度のよい PCR 法による抗原検索が医療上も経済的にも効率的であると考えられた。

簡便なクラミジア抗体検査試薬-Chlamydia RAPID Sero TestのPID治療への応用

京都府立医科大学産婦人科学教室

京都府立医科大学医療技術短期大学部[†]

○保田仁介、藤原葉一郎、東弥生、岩破一博、山元貴雄、本庄英雄、岡田弘二[‡]

【目的】クラミジア感染症はもっとも頻度の高い性感染症として特に女子で注目されている。なかでも子宮頸管炎とともに産婦人科では卵管炎などの骨盤内感染症(PID)が重要であるが、PIDは診断に当たって感染部位からのクラミジアの検出が困難であり、補助診断として血清学的診断が有用である。そして血清学的診断法としてこれまで間接酵素抗体法やEIA法が使用されているが、今回我々は血清の希釈や検査器機を必要としない簡便な試薬であるChlamydia IgG/IgA RAPID Sero Test[™]を使用する機会を得たのでそのPID治療への有用性について検討した。

【方法】Chlamydia RAPID Sero TestはCut-offを IgGで血清256倍希釈、IgAでは血清64倍希釈にそれぞれ設定した固相酵素抗体法で、約6分間の短時間操作で結果判定が可能とされている。今回当科保存のPID症例血清を用い血清診断について間接酵素抗体法であるイバザイムおよびEIA法であるセロイパライザとの比較検討を行った。

【結果】クラミジア検出陽性群でRAPID SEROTEST、イバザイム、セロイパライザのIgG、IgA両者陽性はそれぞれ78.8%、81.8%、86.4%であり、ともに陰性はそれぞれ12.1%、9.1%、9.1%であった。

一方クラミジア検出陰性群におけるIgA、IgGの両者陽性はそれぞれ34.0%、32.1%、32.1%、ともに陰性はそれぞれ54.4%、51.1%、60.0%であった。また RAPID SEROTESTとイバザイムおよびセロイパライザの判定結果の陽性一致率、陰性一致率は良好でいずれも90%以上であった。

【考察】クラミジア性PIDは若年婦人に多く、後遺症としての卵管不妊などがあり、特地的確な診断、治療を要する疾患である。その補助診断として臨床の場での迅速簡便な血清学的検査が求められるが、今回の検討からChlamydiaRAPID SEROTESTはそのような目的に有用な診断薬のひとつと考えられた。

妊娠中期の切迫流産におけるクラミジアに関する検討

長崎市 もとむら産婦人科医院

本村 龍太郎

【目的】妊娠中期(16~27週)の切迫流産例におけるChlamydia trachomatis(クラミジア)の関与について検討した。

【方法】1 子宮頸管のクラミジア検出はMicro Trak法、IDEIAクラミジア法、DNAプローブ法およびAMPLICOR法のうち、2法を併用した。2 血清中のprostaglandin(PG:E₂, E₂, F_{2α})はradioimmunoassay法で測定した。3 血清特異的(IgA, IgG, IgM)抗体価はセロイパライザ法で測定した。4 性器クラミジア感染の妊婦に対して、1日投与量(Josamycin: JM 1,200mgあるいはClarithromycin: CAM 400mg)、5日間投与を1クールとした。

【結果】1 切迫流産を起こし、クラミジアが検出された妊婦(A群 7例)におけるPG E₂値の上昇例は85%であった。2 切迫流産を起こし、クラミジアが検出されなかった妊婦(B群 14例)におけるPG E₂値の上昇例は21%であった。3 切迫流産を起こさなかったが、クラミジアが検出された妊婦(C群 8例)におけるPG E₂値の上昇例は25%であった。4 IgA抗体価の陽性例はA群で71%、B群で87%およびC群で21%であった。5 子宮頸管より同時に分離された微生物は、A、B、C群とも特定の菌種に集中する傾向はみられなかった。6 クラミジアの消失例は、JM(8例)では1クール 37%、2クール 62%、またCAM(4例)では1クール 25%、2クール 75%であった。

【結論】妊娠経過中、最も安定した妊娠中期で切迫流産を起こす性器クラミジア感染例では、PG E₂値の上昇例が多かった。治療によるクラミジアの消失にともない、切迫流産の症状は軽快し、PG E₂値も正常となった。したがって、性器クラミジア感染が本症の病因に関与している可能性が示唆された。

P. aeruginosaに対する β -lactam, アミノ配糖体の postantibiotic phaseにおける抗菌効果

○長谷川裕美¹⁾ 金井厚子²⁾ 乙黒一彦²⁾ 清水喜八郎²⁾
東京女子医科大学第二病院小児科¹⁾ 北里研究所²⁾

【目的】P. aeruginosaに対する β -lactam単独療法, β -lactam+アミノ配糖体併用療法の, より効果的な投与方法を検討する一手段として, 薬剤前作用によりpost antibiotic phase (PAE期)に誘導された菌に対する後続薬の抗菌効果をin vitroにて検討し, in vitro auto-simulation systemを用いた血中濃度動態での抗菌効果との関連性を検討した。

【材料】薬剤: IPM, CPR, ABK. 菌株: 臨床分離 P. aeruginosa K19株 (MIC: IPM 12.5, CPR 25, ABK 3.13 μ g/ml)。

【方法】(1) β -lactam作用後, 洗浄除去したPAE期の菌に, 同薬 sub-MICを作用し抗菌効果を検討した。

(2) β -lactam (洗浄) \rightarrow ABK, ABK (洗浄) \rightarrow β -lactamの投与順序時の後続薬の抗菌効果を検討した。

【結果】(1) IPM前作用(+)のIPM sub-MICの抗菌効果は, 前作用(-)時と比べ増殖抑制効果増強を示し, かつ殺菌効果を認めたが, CPRでは抗菌効果増強はあまり認められなかった。また, simulation system内では, IPM投与時に, 薬剤がMIC以下になった時点からも菌の増殖抑制が強く認められた。

(2) IPM (洗浄) \rightarrow ABKで, ABK above-MICの殺菌作用が减弱したが, CPR (洗浄) \rightarrow ABKでは减弱は認められなかった。また, simulation system内では, IPM+ABK時にIPM先行併用での効果が劣る結果となった。

【考案】P. aeruginosaに対して, PAE作用を有するカルバペネム薬は, PAE期での同薬sub-MICの抗菌効果増強が強く認められた。しかし, 後続薬がアミノ配糖体の場合, above-MICの抗菌効果が减弱した。これらより, P. aeruginosa感染に対する β -lactam治療においてはPAEの有無, PAE期の抗菌効果が, 投与間隔, 併用順序を考える上で重要な因子となる可能性が示唆された。

緑膿菌およびMRSAに対するmeropenemと各種抗菌剤との併用効果の基礎的検討

名古屋市立大学医学部第1内科 ○中村 教,
山田保夫, 児島康浩, 鳥居正芳, 武内俊彦
住友製薬総合研究所 納田浩司, 金澤勝則

【目的】緑膿菌(以下P菌)やMRSA(以下M菌)はしばしば難治性感染症を引き起こし, 治療に難渋することが少なくない。これらに対する治療指針の一助として, 新規カルバペネム系抗生剤 meropenem (MEPM)と各種抗菌剤の併用療法の有用性を検討する。

【対象と方法】臨床検体より分離されたP菌53株, M菌43株を使用し, MEPMとarbakacin (ABK), amikacin (AMK), netilmicin (NTL)のFIC indexをchecker board法を用いて測定した。M菌では, vancomycin (VCM)との併用効果についても検討した。

MIC測定は寒天平板希釈法を用い, 日本化学療法学会標準法に準じて行った。効果判定は, 相乗効果(以下Sy): FIC \leq 0.5, 相加効果(以下Ad): 0.5<FIC \leq 1.0, 不関(以下In): 1.0<FIC \leq 2.0, 拮抗効果: FIC >2.0とした。

【結果】1)P菌. MEPM/ABK: FIC index 0.16~1.06, 効果判定はSy29株(55%), Ad23株(43%), In1株(1%)であった。MEPM/AMK: FIC index 0.16~1.03, 効果判定はSy31株(58%), Ad21株(40%), In1株(1%)であった。MEPM/NTL: FIC index 0.31~1.13, 効果判定はSy10株(19%), Ad40株(75%), In3株(6%)であった。

2)M菌. MEPM/ABK: FIC index 0.13~1.06, 効果判定はSy3株(7%), Ad30株(70%), In10株(23%)であった。MEPM/AMK: FIC index 0.50~1.02, 効果判定はSy2株(5%), Ad34株(79%), In7株(16%)であった。MEPM/NTL: FIC index 0.25~1.03, 効果判定はSy4株(9%), Ad22株(51%), In17株(40%)であった。MEPM/VCM: FIC index 0.14~1.00, 効果判定はSy27株(63%), Ad16株(37%), In0株であった。

3)両菌種とも, いずれの抗菌剤の組み合わせにおいても拮抗効果は認めなかった。

【結論】P菌においてはMEPMとABK, AMKとの併用療法の有用性が, M菌においてはMEPMとVCMとの併用療法の有用性が示唆された。

MRSAに対するリゾチームの抗生剤の
抗菌力増強作用についての検討

新潟大学医学部第二内科

○西堀武明、藤島直人、石塚康夫、石塚
修、五十嵐謙一、荒川正昭

新潟大学医学部附属病院臨床検査部

尾崎京子

【目的】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下MRSA）は、多くの抗生剤に高いMICを示し、治療に苦慮することが多いとされている。一方私達は、subMICの濃度のβラクタム系抗生剤が、喀痰中の抗菌物質の一種であるリゾチームの抗菌力を増強させることを報告した。今回私達は、リゾチームの有無による各種βラクタム系抗生剤のMRSAへのMICの変化を検討した。

【方法】菌株として新潟大学医学部附属病院臨床検査部細菌検査室で臨床分離されたMRSAを用いた。抗生剤として、IPM、PAPM、MEPM、CZOP、CFPM、CTX、CEZ、CCLを用いた。MICは、日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法）によって求めた。また、卵白リゾチームを1mg/ml加えた場合にMICに変化が認められるか否かについて検討した。

【結果】MRSAへのMIC₈₀(μg/ml)は、カルバペネム系抗生剤のIPM、PAPM、MEPMでそれぞれ64、32、32であったが、リゾチームの添加により、それぞれ0.13、0.13、1に低下した。セフェム系抗生剤であるCZOP、CFPM、CTX、CEZ、CCLのMIC₈₀(μg/ml)はそれぞれ64、256、512以上、256、256であったが、リゾチーム添加によりそれぞれ8、64、32、32、64に低下していた。

【考察】リゾチーム添加によりMRSAに対するβラクタム系抗生剤のMICは著しく低下した。なかでもカルバペネム系抗生剤では、リゾチーム存在下でのMICの低下は著しく、非常に低値を示していた。リゾチームの存在する気道で、カルバペネム系抗生剤がMRSA感染症において有用である可能性が示唆された。

NalB型排出蛋白質をもつ緑膿菌に対する
FOMとβ-ラクタム剤の併用効果

明治製薬㈱薬品総合研究所

○川畑敏枝 蔵園瑞代 新井田昌志 吉田隆

京都薬科大学 微生物

後藤直正 西野武志

（目的）緑膿菌は様々な抗生物質に対して自然耐性を示し、かつ、耐性を獲得しやすい。緑膿菌の耐性の一因として、近年、薬剤を排出することによる耐性（Efflux）が知られており、MexA-MexB-OprM蛋白質（NalB型）による薬剤排出は、これまで報告されていないβ-ラクタム剤をも排出する機構を持っている。一方、FOMは緑膿菌に対してβ-ラクタム剤と併用効果を示す。今回我々は、このような排出蛋白質を持つ株に対して、FOMとβ-ラクタム剤の併用効果を検討した。

（材料および方法）緑膿菌PAO1株から、Masudaらの方法(AAC 36:1847-1851,1992)に従って、OFLXおよびCFS各1μg/mlずつ含む寒天平板培地から多剤耐性株を選択し、実験に使用した。薬剤感受性測定（MIC測定）は化学療法学会感受性測定法に準じて行った。外膜蛋白質OprMは、抗OprM単クローン抗体を用いたウエスタンブロット法により検出した。また、FOMとβ-ラクタム剤、TCおよびCPの併用効果は、殺菌作用を調べることにより検討した。

（結果および考察）分離した多剤耐性株に対するβ-ラクタム剤、CP、TCおよびOFLXのMICは、PAO1株と比較して2~8倍上昇していた。また、OprMの産生量の増加が観察された。これらの結果から分離した株がNalB型耐性株であることが確認された。この多剤耐性株を用いてFOMと他剤との併用効果を調べたところ、NalB型耐性変異により高発現するMexA-MexB-OprM排出システムの良好な基質であると報告されたTCおよびCPとFOMの間には併用効果は認められなかった。一方、FOMとβ-ラクタム剤の間には明らかな併用効果が観察された。これらの結果から、FOMは、NalB型の薬剤排出システムには影響を与えないが、NalB型多剤耐性株に対してもβ-ラクタム剤との併用効果を発揮することが認められた。

尿路分離緑膿菌に対する抗生物質の併用効果

鹿児島大学医学部泌尿器科

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

【目的】緑膿菌は尿路感染症の原因菌として重要な位置を占めており, 単剤でも有効な薬剤が開発される方で耐性菌の報告がなされている。尿路分離緑膿菌に対する各種抗菌薬の抗菌力と併用効果を *in vitro* で検討した。

【対象と方法】1991年から1995年に鹿児島大学泌尿器科における尿路感染症患者から分離された緑膿菌100株を対象とし, 日本化学療法学会標準法に準じ寒天平板希釈法(接種菌量 10^6 cfu/ml)により, 各種抗菌薬の抗菌力を検討した。またMIC値に偏りがない血清型別可能な27株を選び, 抗菌薬の併用効果をCheckerboard法を用いて検討し解析した。

【結果】緑膿菌100株に対する17種類の抗菌薬のMIC₉₀値は, IPM 6.25, PAPM 25, MEPM 12.5, BO-2727 3.13, CPMX 50, SPFX 200, LVFX 100, AM-1155 100, GM 12.5, AMK 12.5, PIPC 50, CFS 400, CPZ 100, CAZ 25, AZT 100, EM 800, FOM 1600 μ g/mlであった。併用効果はカルバペネム系薬とキノロン系薬を中心とし, 10種類の抗菌薬を用い, 20通りの組み合わせで検討した。IPM とCPMX, SPFX, LVFX, AMKの mean FIC index はそれぞれ0.7651, 0.7003, 0.8131, 0.7135であった。その他の抗菌薬の併用効果の検討成績も併せて報告する。

血液疾患患者血液分離菌に対する cefluprenamの効果

東京医大第一内科

○内田淑子, 外山圭助
エーザイ(株)
佐藤勝

【目的】血液疾患患者に合併する顆粒球減少時における細菌感染症の治療には未だ苦慮することがしばしばあり, これらの治療には適切なempiric therapyが重要であることが示されている。今回我々はsulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) および現在開発中の抗菌薬 cefluprenam (CFLP)の血液疾患患者由来臨床分離菌に対する単独および併用効果を検討したので報告する。【方法】細菌は当科入院中の血液疾患顆粒球減少患者血液より分離された *P.aeruginosa* (*P.a*)、*E.coli* (*E.c*)、*S.aureus* (*S.a*)、*S.epidermidis* (*S.e*)等を用いた。抗菌剤は上記2剤およびAZT、CLDMとの併用効果を *in vitro* で検討した。

【結果】CFLPの*P.a*、*E.c*、*S.a*、*S.e*に対するMICは3.13~1.56、0.05、0.4、25~12.5であり、グラム陰性菌に対する抗菌力はAZTより優れていた。SBT/ABPCのそれは>100、3.13~1.56、0.8、3.13であった。CLDMのグラム陽性菌に対する抗菌力はCFLP、SBT/ABPCより優れていた。薬剤の併用効果をCFLP+SBT/ABPC、CFLP+CLDM、SBT/ABPC+AZT、CLDM+AZTの間で観察したところ、*S.e*においてCFLPとSBT/ABPC、CFLPとCLDMの間で相乗作用を認めた。いずれの菌に対しても上記の併用で拮抗作用を示すものはなかった。

【考察】CFLPは各種細菌に対し優れた効果を示した。CFLPと上記薬剤の併用は広い抗菌スペクトルを有し、また一部の菌で併用効果も認めempiric therapyとして有用と考えられた。

アルベカシン (ABK)・アズトレオナム (AZT) 併用のMRSAに対する有効性
 日本大学医学部第三外科学教室

○加澤玉恵、古畑 久、国松正彦、
 福地久和、新井尚之、大塚一秀、
 襄 正徳、中川良英、岩井重富

【目的】多剤耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染症のうち、特に緑膿菌などのグラム陰性桿菌との混合感染には治療上難渋することが多い。両者に対して有効な薬剤併用を検討する目的で最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

【方法】平成6年から平成7年9月までに、日本大学医学部附属板橋病院第3外科において臨床分離されたMRSA株のうち、症例が重複しないよう選択した、平成6年の27株、平成7年の25株を対象とし、日本化学療法学会標準法に準じて、ABK、AZT、VCMの3剤について、各々単独とCMZ、FMOX、IPM/CSとの併用についてMICを測定した。

【結果】VCMの単独使用時のMICは全株で1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、ABKの単独時も比較的良好的なMIC値を得た。一方、AZT単独では抗菌力を示さなかった。最も良好なMIC値を示した併用は、VCMとIPM/CSであったが、ABKとAZTの併用はそれに比べてほぼ同程度の良好的なMIC値を示した。

【考察】VCMのMRSAに対するMIC値は依然として良好であり、有効な薬剤であることが確認された。また、MRSAに対して比較的良好的なMIC値を示し、かつスペクトラムの広範なABKと、グラム陰性菌に対して抗菌力の強いAZTの併用により、良好的なMIC値を得たことから緑膿菌などの混合感染症例に対して有効であると考え、臨床症例を加え提示する。

抗緑膿菌 β -lactam剤の緑膿菌に対するMIC の変化
 に示されたImipenem(IPM)やPanipenem(PAPM) による拮抗作用

北野病院内科 ○水谷 哲
 同 臨床検査部 松尾清光、藤川 潤

【目的】緑膿菌の80%でIPMがPiperacillin(PIPC)へのOne-Way antagonismを示したとするBertramらの報告以来、carbapenemによる拮抗が抗緑膿菌 β -lactamに対して報告され多くは β -lactamaseによるとされている。緑膿菌感染の治療には、このような拮抗作用を考慮した薬剤選択が必須であり、IPMやPAPMが、併用中あるいは後続治療の抗緑膿菌 β -lactam剤へ及ぼす拮抗作用をMICの変化から検討した。

【方法】緑膿菌臨床分離株10株に対してPIPC、Ceftazidime (CAZ)、Cefozopran (CZOP)、Cefepime (CFPM)のMICを日本化学療法学会標準法に準じ寒天平板希釈法により測定。IPM及びPAPMを各々0.1、0.2 $\mu\text{g/ml}$ 加えたMICが2管以上上昇したものを拮抗作用と判定した。

【結果】抗緑膿菌 β -lactam剤のMIC $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ の菌株に対してcarbapenem添加時のMICが2管以上上昇した株数の出現頻度を表に示す。

	MIC ≤ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の菌株数	拮抗作用出現頻度	
		0.1 $\mu\text{g/ml}$	0.2 $\mu\text{g/ml}$
P I P C	4	75% vs. 100%	100% vs. 100%
C A Z	6	33% vs. 50%	50% vs. 83%
C Z O P	6	0% vs. 17%	17% vs. 50%
C F P M	5	0% vs. 0%	0% vs. 0%

vs. = PAPM 添加時対 IPM 添加時

MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の菌株に対してはcarbapenemを添加してもMIC 2管以上上昇はみられなかった。MIC $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ の菌株では

- (1)PAPMの方がIPMより拮抗作用出現頻度は少なく、PAPMが拮抗を示す株ではIPMも拮抗を示した。
- (2)添加carbapenem 0.1より0.2 $\mu\text{g/ml}$ に於て拮抗の出現頻度やMIC上昇程度の増加がみられた。
- (3)抗緑膿菌 β -lactam剤での拮抗を受ける頻度は、PIPC > CAZ > CZOP > CFPMの順に高かった。

【結論】IPMもPAPMも、PIPCのみならず抗緑膿菌 β -lactam剤へも拮抗を示す為、緑膿菌治療に注意を要するが、PAPMの方がIPMより拮抗作用が軽く、また、CFPMやCZOPはPIPCやCAZより拮抗を受けにくい可能性がある。

当院における外科術後感染症の変遷

大阪北通信病院外科

○斎藤 徹

【目的】1989年～1993年に外科にて手術を施行した症例に術後感染症である肺炎、腹腔内感染、創感染の減少を目的に下記の方法を施行し、1984年～1988年の症例の術後感染症の種類と頻度と比較検討した。

【方法】①全身麻酔下手術全症例に手術翌日に胸部X線撮影を施行した。②胃癌手術全症例に高カロリー輸液を施行した。③穿孔性腹膜炎症例など汚染手術症例に術中手術創のポピドンヨード洗浄や、皮下組織内にドレーン挿入を試みた。

【結果】①術後感染症は全体として6.3%から5.4%に有意に減少した($P<0.05$)。②肺炎は減少し、限定された症例にのみ発生した。③高カロリー輸液の施行により腹腔内感染は減少したが、IVHカテーテル感染が増加した。④手術創のポピドンヨード洗浄や、皮下組織内のドレーン挿入は術後創感染予防に対して無効であった。

【結論】高カロリー輸液による栄養状態の改善により、縫合不全に基づく腹腔内感染は減少する。IVHカテーテル感染は挿入後21日以降に発生することが多く、早期の抜去により発生を予防できる。肺炎は無気肺の段階に気管支鏡下採痰を行うことにより減少する。創感染予防には腹壁を大量の生理食塩水にて洗浄するなどの工夫が必要である。

乳癌の術後感染予防における ofloxacin 投与の用量比較試験の中間成績

大阪市立大学医学部第2外科

○森本 健、木下博明

【目的】乳癌の術後感染予防を目的に ofloxacin を5日間使用する場合、1日投与量を200mg 1回あるいは600mgの3分割として効果の差を検討した。【方法】当科で standard radical mastectomy、modified radical mastectomy、同時腋窩郭清を伴う四半乳房切除を行い閉鎖吸引ドレーンを留置する乳癌根治術を受けた例を対象とし、ofloxacin を1日600mg 3分割し毎食後投与する群と、1日200mg を1回早朝に投与する群に分け、それぞれ術翌日より5日間続けた。術後2カ月間を観察し、創感染は明らかな発赤、疼痛、熱感を認めた場合とし、創の処置期間は術翌日から入浴が許可されるなど手術創が全域において表皮化するまでの期間とした。【結果】無作為割付を行って患者背景に差のないことが確認された。創感染の発生は200mg 1回群では6/56 (11%)、600mg 3分割群では11/59 (19%)、また術後要処置期間は200mg 1回群では 25.8 ± 19.2 日、600mg 3分割群では 22.2 ± 18.4 日でいずれにも統計学的な差を認めなかった。200mg 1回群で Staphylococcus epidermidis のドレーン分離頻度が高かったが、感染に結びつくことはなかった。重回帰分析を行うと創感染発生に対してはT4因子、体重、創哆開が、術後要処置期間に対してはT4因子、体重、創哆開が有意なレベルにあったが、1日投与量の影響は認められなかった。以上、乳癌術後の ofloxacin 投与は1日200mg 1回でよいと考えられた。

抗菌剤投与期間の経尿道的前立腺摘除術後の
細菌尿に及ぼす影響

岡山大学泌尿器科

○津川昌也, 藤田竜二, 橋本英昭, 門田晃一,
櫻本耕司, 小野憲昭, 那須良次, 公文裕巳,
大森弘之

【目的】一般に、経尿道的前立腺摘除術(TURP)後には数日間の注射用抗菌剤とそれに引き続く経口抗菌剤による術後感染予防が行われているが、最近、術後短期間の抗菌剤投与で充分であるとの報告も増えている。そこで、当教室ならびに関連施設でも TURP 術後感染予防のあり方と細菌尿の推移を検討した。

【方法】術前の膿尿、細菌尿の有無により I 群(尿中白血球 < 5/hpf かつ 尿中細菌 < 10⁴CFU/ml)と II 群(尿中白血球 ≥ 5/hpf あるいは 尿中細菌 ≥ 10⁴CFU/ml)に分けた。ついで、I、II 群で、それぞれ抗菌剤投与期間の異なる A、B 群を設けた。I A 群は CEZ の術当日のみの投与、I B 群は 3 日間投与とした。II A 群は CEZ、あるいは CTM などの第 II 世代 Cephem 薬の 2 日間投与、II B 群は 4 日間投与とした。指定抗菌剤終了後は原則として、抗菌剤を投与することなく、経過観察することとした。術後の検尿、尿培養は指定抗菌剤終了後、カテーテル抜去後、術後 2、4、8 週目に行った。

【結果および考察】術前に II A、B 群で細菌尿(尿中細菌 ≥ 10⁴CFU/ml)を認めた症例はそれぞれ 65.4、53.3%であった。カテーテル抜去後、術後 2、4、8 週目の細菌尿の陽性率は I A 群(n=59)で 40.4、38.6、27.0、25.0%、I B 群(n=61)で 35.4、37.1、28.1、12.9%であった。また、II A 群(n=26)ではそれぞれ 36.8、58.8、30.8、50.0%、II B 群(n=16)では 57.1、60.0、33.3、0%であった。細菌尿の陽性率は各群間に多少の差異は認められるが、概ね術後経時的に低下していた。また、I、II 群それぞれの群間の比較では細菌尿の陽性率に有意差は認められなかった。この他、膿尿、腎盂腎炎などの 38°C 以上の発熱を伴う有熱性感染症の発症頻度なども検討したが、I、II 群それぞれの群間の比較では特筆すべき差は認められなかった。したがって、TURP 後の術後感染には今回検討した短期間の抗菌剤投与で充分であろうと考えられる。

ペニシリン系抗菌薬 aspoxicillin
(ASPC) の位置付け

岐阜大学医学部産科婦人科

○三嶋廣繁、川添香子、和泉孝治、玉
舎輝彦

【目的】ペニシリン系抗菌薬は、感染症の原因菌の変化に伴って最近再度見直されるようになってきた。我々は、ASPC についてその位置付けを考慮すべく検討した。【方法】(1) 1993~1994 年度分離菌に対する ASPC の薬剤感受性を検討した。(2) ASPC を術後感染予防抗菌薬として用いた際の効果と感染予防効果が得られなかった症例の検討を行った。【成績】(1) *S. agalactiae*、*E. coli*、*Peptostreptococcus* spp. に対しては MIC50 はそれぞれ、0.10 μg/ml、1.56 μg/ml、1.56 μg/ml と良好な薬剤感受性を示した。*B. fragilis*、*P. bivia* に対しては MIC50 はそれぞれ、25 μg/ml、50 μg/ml と十分な感受性を示さなかった。最近検出率が増加している *P. aeruginosa* の MIC は 6.25 ~ >100 μg/ml と菌株による差が大きく、同じペニシリン系抗菌薬の piperacillin (PIPC) と比較すると劣っていた。(2) ASPC を術後感染予防抗菌薬として用いた際の効果は、96.5% (84/87) と良好であった。感染予防効果が得られなかった症例からは、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属が検出されており、抗菌力を反映した成績となった。【考察】ASPC は、*P. aeruginosa* を除いた好気性菌には比較的良好的な薬剤感受性を示したが、嫌気性菌、特に、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属には臨床的には単剤では無効となる症例が多いと考えられ、嫌気性菌との複数菌感染症例では、他剤の併用あるいは他剤への変更が必要となると考えられる。

アトピー性皮膚炎と黄色ブドウ球菌の関連－抗菌薬療法後の皮疹の軽減と菌量減少の比較

岡山大学皮膚科

○秋山尚範, 上枝万純, 森下佳子, 神崎寛子,
荒田次郎

【目的】アトピー性皮膚炎(AD)と黄色ブドウ球菌(黄ブ菌)の関連を検討するためADに抗菌薬(CFDN)を投与し、皮疹の軽減と菌量減少の比較を行なった。【方法】マウス皮膚感染実験でスクラブ法とスタンプ法は関連したため、以下はスタンプ法を用いた。 2.2×10^5 CFU/cm²(スクラブ法) = 1000CFU/10 cm²(スタンプ法)。AD52名102箇所をCFDNを投与し、投与前後にスタンプ法を行なった。検出した黄ブ菌のMIC, コアグラ－ゼ型, α 毒素・スーパー抗原産生能を検討した。【結果】紅斑の程度がred, 湿潤+例に黄ブ菌の高密度定着例が多い。高密度定着例のうち41/59(69%)で菌数が減少し、その28/39(72%)で紅斑が軽快した。紅斑軽快例から検出された黄ブ菌は28/28(100%)で α 毒素を産生したが、スーパー抗原は17/28(61%)で産生した。菌数が減少したにもかかわらず紅斑が軽快しない場合、8/11(73%)で黄ブ菌以外の紅斑の増悪因子が見られた。MRSAへの菌交代は外来例より入院例で多く、入院例ではCFDNの投与期間の長短と関連した。コアグラ－ゼ型は一定のものは見られなかった。【結論】ADの皮疹重症例のうち黄ブ菌高密度定着例では黄ブ菌の存在は皮疹の増悪因子であるため、適切な抗菌薬療法で菌数を減少させることは重要である。抗菌薬療法を行なう場合、スタンプ法で菌数を測定し、菌以外の皮疹の増悪因子を同時に除去する。MRSAへの菌交代は直前の抗菌薬の使用の有無と抗菌薬投与時の患者環境による影響が大きい。

熱傷創分離細菌に対する局所療法剤の抗菌力に関する検討

市立札幌病院形成外科 ○吉田 哲憲, 本間 賢一
旭川厚生病院形成外科 石川 隆夫
北海道大学形成外科 杉原 平樹

【目的】熱傷の局所化学療法には多くの薬剤が使用されるが、熱傷創分離細菌に対する外用抗菌剤の抗菌力については明らかにされていない。そこで、われわれの施設で分離された細菌を対象として局所化学療法剤として使用される抗菌剤の抗菌力について検討した。

【方法】入院治療を行った熱傷患者の創面から分離された微生物のべ251株を対象としてバシトラシン(BA), フラジオマイシン(FRM), ゲンタマイシン(GM), ポリミキシンB(PL-B), テトラサイクリン(TC), フシジン酸(FA)などの抗生物質とスルファジアジン銀(AgSD)の感受性検査とMIC測定を行った。

【結果】分離細菌のうち最も多く分離されたのは緑膿菌(118株, 47%)で、以下、黄色ブドウ球菌28株, 11.2%, 腸球菌, カンジダ, 表皮ブドウ球菌, セラチア, モルガネラの順となっていた。MRSAは22株8.8%であった。BCはグラム陰性桿菌のみでなくMRSAに対してもMICが高く、抗菌力は期待できなかった。FRMはセラチアに強い抗菌力を示していたが、他の菌種にはきわだった特徴はみられなかった。TCは一部のMRSAに抗菌力を有し、CPはすべてのMRSAに対してMICが12.5 μ g/ml以下という成績であった。PL-Bは緑膿菌に優れた抗菌力を示し、GMは緑膿菌には抗菌力を示していたが、MRSAには耐性株が多く見られた。FAはすべてのMRSAに対してMICが0.1 μ g/ml以下という強い抗菌力を示した。AgSDの緑膿菌に対するMIC₈₀は50 μ g/mlであり、MRSAでは50 μ g/ml以下の株が多かった。

【結論】緑膿菌ではPL-B, GMが比較的優れた抗菌力を示し、AgSDのMIC₈₀は50 μ g/mlであった。MRSAではABK, VCMとともにFAおよびMRSA専用の鼻腔用軟膏であるmupirocinが高い抗菌力を有していた。AgSDは80%以上の株のMICが50 μ g/mlにあり、耐性化の傾向はみられなかった。今回得られた局所療法剤の抗菌力の結果は臨床応用に際し良い指標になるものと思われる。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)において IS256 の転移が引き起こす変異 *Ilm* 遺伝子の転写増加

塩野義製薬(株)創薬第一研究所

○巻秀樹、村上和久

【目的】高度 MRSA SRM551 (メチシリン MIC 800 $\mu\text{g/ml}$) の *Ilm* 変異株 SRM563 (*Ilm*::Tn918 (TC^r), メチシリン MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$) をメチシリンプレート上で培養すると、*Ilm* 上流へ IS256 が挿入して耐性が再び上昇した株が得られた(昨年総会で報告)。今回は IS256 がどのように耐性度の上昇に関与したのか報告する。

【方法】SRM563 を様々な濃度のメチシリン含有プレートで培養し、得られた耐性変異株を用いた。塩基配列、転写物、及び転写開始点はそれぞれ、ダイレクトシーケンシング、Northern 解析、及びプライマー伸長法によって調べた。

【結果及び考察】分離した耐性変異株の一部で新たに IS256 が挿入していることが PCR によって確認できた。その挿入箇所は *Ilm* の上流約 200 bp にわたり、少なくとも 5 つあった。全ての挿入株で IS256 は 1 コピーずつ同方向に挿入していた。その両側には転移したことを示す 8 bp の重複配列がみられ、その塩基配列は株ごとに異なっていた。IS256 はその末端にプロモーターの -35 領域様配列 (TTGACT) を持ち、宿主 DNA の -10 領域様配列の 17 または 18 bp 上流に挿入してハイブリッドプロモーターを形成し、*Ilm* の転写量を非常に増大させた。このような新たなプロモーターは $10^6 \sim 10^7$ 個の菌に 1 個の割合で形成され、転写活性の強弱は耐性度にも反映した。以上のことから変異 *Ilm* は部分活性を持ち、活性の低下が量的に補われたため耐性度が上昇したことが示唆された。

IS256 は染色体上の様々な部位に多数存在しており、標的配列にも高い特異性がみられない。したがって、様々な強度のプロモーターを高頻度に新たに形成しうる因子として、*Ilm* 以外の様々な遺伝子の活性化にも関与すると思われる。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の高度耐性化を引き起こす遺伝子欠損

塩野義製薬(株)創薬第一研究所

○藤村享滋、村上和久

【目的】MRSAの高度耐性化に関与する遺伝子を同定し、高度耐性化の機構を解明する。

【方法】*S.aureus* SR17238株(中等度耐性、メチシリンMIC 6.3 $\mu\text{g/ml}$)を用いた。染色体DNAの二株間の変異は、二次元電気泳動によって解析した。すなわち、DNAを制限酵素HindIIIで消化し、生じた断片の末端を放射能標識して、一次元目の電気泳動を行い、更に制限酵素MboIで消化した後、二次元目の電気泳動を行った。DNA断片をスポットとしてオートラジオグラフィーで検出し、二株間の異同を調べた。

【結果】SR17238株、及び同株からメチシリン400 $\mu\text{g/ml}$ 含有寒天プレート上で選択して得た高度耐性変異株SRM1648(メチシリンMIC 1600 $\mu\text{g/ml}$)について、二次元電気泳動法による染色体DNAの解析を行なったところ、SRM1648株の染色体上に約1.6kbの欠損があることを見出した。この欠損領域をクロニングし、親株に導入して欠損株を再構築したところ、メチシリンMICは1600 $\mu\text{g/ml}$ となり、この領域の欠損が高度耐性化を引き起こすことを確認した。塩基配列の解析から、欠損した領域には三つの遺伝子が存在することが分かった。このうち最も下流の遺伝子のみが欠損しても高度耐性化することから、この遺伝子が実際に高度耐性化に関与しているものと推察された。また、その予想されるアミノ酸配列は、*Bacillus subtilis*の溶菌酵素N-acetylmuramoyl-L-alanine amidaseとホモロジーがあった。同様の欠損は、SR17238株をメチシリン400 $\mu\text{g/ml}$ 含有寒天プレートに植菌して増殖したコロニー全体の0.74%で生じた。頻度は低かったものの、高度耐性株でのみ生じる欠損であった。

【結論】*B.subtilis*の溶菌酵素とホモロジーのある遺伝子の欠損により、中等度耐性株は高度耐性化した。

MRSAのメチシリン高度耐性化に関する
遺伝子の探索

慶應義塾大学医学部小児科学教室

○中尾 歩

同 微生物学教室

今井眞一郎、高野利也

【目的】MRSAのメチシリンに対する耐性度は、*mec* オペロン外の多様な遺伝子の変異にも影響されると考えられているが、変異が高度耐性化をもたらすような遺伝子に関する報告はない。我々はこのような遺伝子の発見を目的として、Tn 918を用いた insertion mutagenesis により目的とする遺伝子のクローニングを行った。

【方法及び結果】メチシリンのMIC = 16 µg/ml の heterogeneous MRSA である KAN 96 株を recipient、JH2SS378 株を donor として filter mating を行って得られた Tn 918 挿入変異株約 20 万株をスクリーニングした結果、MIC = 128 µg/ml の KAN 96H1 と KAN 96H2 の 2 株を得た。これら 2 株を donor、KAN 96 を recipient とし、international typing phage 96 を介した形質導入実験を行ったところ、KAN 96H1 では得られた Tc 耐性形質導入株 56 株すべてが MIC = 128 µg/ml であったのに対し、KAN 96H2 では 27 株すべてが MIC = 16 µg/ml であった。このことから KAN 96H1 は Tn 918 の挿入変異により高度耐性化した株であり、KAN 96H2 は挿入変異とは無関係に生じた高度耐性株であると考えられた。KAN 96H1 の染色体 DNA を用い、pAM120 を probe として Southern hybridization を行ったところ、Tn 918 は Hind III 6.1 kbp 断片に挿入されており、次いでこの断片のクローニングを行った。Hind III 6.1 kbp を probe として、KAN 96、KAN 96H1、KAN 96H2 の whole cell RNA を用いて、Northern hybridization を行ったところ、親株の KAN 96 では 4.7 kb の位置に band を認めたのに対し、高度耐性株 KAN 96H1 では 2.3 kb の位置に band を認め、KAN 96H2 では全く発現を認めなかった。

【考察】クローニングされた Hind III 6.1 kbp 断片は transcription unit を含んでおり、その転写に異常が起きると高度耐性化が生ずることが示唆された。

mec 遺伝子を持たないメチシリン耐性
黄色ブドウ球菌の耐性機序

順天堂大学・医・細菌学

塩野義製薬(株)創薬第一研究所*

○桑原京子、吉田玲子、村上和久*、平松啓一

【目的】1961年にイギリスで臨床分離された *S.aureus* の中から *mec* 遺伝子を持たないにもかかわらずメチシリンに耐性を示す株を発見した。この菌株は、コアグラールゼIV型でペニシリナーゼプラスミドを保有し、メチシリンに対するMICが、128 µg/ml と高く、ペニシリナーゼを多量に産生するいわゆるボーダーライン耐性株とは異なる。この菌株から、ペニシリナーゼプラスミドを脱落させて得られた感受性株、その感受性株からメチシリンで選択することにより得られた耐性株の性状およびその耐性機序の解明を目的として、以下の実験を行った。

【方法】1. 使用菌株 *S.aureus* 61/5896、61/5896-3 (ペニシリナーゼ非産生株) および 61/5896-3-7 (61/5896-3 をメチシリン 25 µg/ml で選択して得られた耐性株) を使用した。2. 各種 β-lactam 剤に対するMICは平板希釈法で測定した。3. ペニシリナーゼの β-lactam 剤に対する分解能は、マクロヨード法で行った。4. ペニシリン結合蛋白の解析は、Sprattの方法に準じて行った。5. 自己溶菌酵素の抽出は、塩化リチウム法で行い、*M.luteus* 加熱処理菌体を含む SDS-PAGE を行った。

【結果および考察】*S.aureus* 61/5896 のメチシリンに対するMICは、128 µg/ml、ABPC に対しては 128 µg/ml、CZX に対しては 1024 µg/ml の高度耐性を示した。この菌株が産生するペニシリナーゼは、クラブラン酸を加えても競合阻害されず、ボーダーライン耐性株とは異なっていた。また、61/5896 株は、自己溶菌酵素活性が認められなかったが、感受性の 61/5896-3 株および耐性の 61/5896-3-7 株ともに、自己溶解酵素活性が認められたため、これもメチシリン耐性に直接関与しているとは考えられなかった。透過型電子顕微鏡で観察すると、61/5896 株は、メチシリンを作用させると細胞壁が肥厚し、隔壁合成の亢進がみられた。耐性株の 61/5896-3-7 は、メチシリン処理をしなくても親株より細胞壁の肥厚と隔壁異常が観察された。また、PBP 解析では、61/5896-3-7 株は、PBP1 と PBP2 の産生量が増加していた。さらに 61/5896 株とそれから得られたメチシリン耐性株の PBP2 の量をウエスタンプロットで比較したところ、耐性株は感受性株に比べ産生量が増加していた。以上の結果から、高度耐性化には、PBP1, 2 の増量の関与が示唆されたのでさらに検討をすすめている。

MRSA の *mec* 領域 DNA (*mec*) は
コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (C-NS) 由来である

順天堂大学 医学部 細菌学教室
○片山由紀、伊藤輝代、高橋順子、浅田和美
平松啓一

目的 メチシリン耐性遺伝子 *mecA* は、黄色ブドウ球菌染色体に挿入した巨大な *mec* 領域 DNA (*mec*) 上に存在しており、黄色ブドウ球菌のみならず、ブドウ球菌属の多くの菌種間に広く分布している。*mec* がブドウ球菌の菌種間を水平伝達する可能性の検討を目的とし、メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (MRC-NS) の *mec* のクローニング及び、その染色体への挿入方法の解析を行った。

材料と方法 1. 臨床分離のメチシリン耐性 *S. haemolyticus* (MRSH) JB16 株の *mec* 挿入部位 (*int-mec*) の上流側のプローブを用いて、メチシリン感受性 *S. haemolyticus* 標準株 (MSSH) ATCC29970 から *int-mec* を含む DNA 断片のクローニングし、その塩基配列を決定した。2. preMRSA N315 株および、世界最初の MRSA 臨床分離株 NCTC10442 株の *mec* をプローブとして使用し、dot blot hybridizationにより MRSH の *mec* との共通性を検討した。

結果及び考察 1. ATCC29970 株の *int-mec* を含む塩基配列を決定し、JB16 株と比較した。その結果、*int-mec* から上流側染色体の塩基配列は、全く同じであった。また、挿入部位に一致して *mec* の両端に存在する inverted repeat 構造が存在していた。2. N315 の *mec* は MRC-NS の *mec* と相同性のあることが、dot blot hybridization および、塩基配列の結果明らかとなった。3. NCTC10442 株の *mec* の一部は、ATCC29970 株の *int-mec* の上流側と塩基配列が一致していた。しかし、他のブドウ菌種標準株には存在しないことが dot blot hybridization の結果、明らかとなった。これらの結果、NCTC10442 株の *mec* の一部は、*S. haemolyticus* 染色体特有のものであり、MRSA と MRSH の菌種間でメチシリン耐性遺伝子の水平伝達が行われていることを強く示唆している。

参考文献 Hiramatsu, K. (1995) Molecular evolution of MRSA, *Microbiol. Immunol.* 39: 531- 543

動物実験モデルを用いた *in vivo* における
MRSA 高度耐性の誘導
長崎大学第二内科
○澤井豊光、王家耀、柳原克紀、
平潟洋一、朝野和典、古賀宏延、
田代隆良、河野 茂

【目的】 中等度耐性 MRSA の高度耐性化が抗菌薬によって誘導されることが *in vitro* の実験によって報告されている。この高度耐性化は、薬剤の種類によって誘導の頻度が異なることが知られている。今回、MRSA の高度耐性化が生体内においてどの程度の頻度で起こっているかを動物実験モデルを用いて検討した。

【材料と方法】 供試菌株；MRSA N315 LR5 株（順天堂大学微生物学教室より分与）。本菌株の DMPPC に対する MIC は $32 \mu\text{g/ml}$ と中等度耐性を示す株であった。

感染実験モデル；agar beads に封入した菌株を静脈内に注射し、血行性肺感染モデルを作成した。

使用薬剤；抗菌薬として SBT/ABPC、IPM/CS を比較した。SBT/ABPC は 60mg/kg 、IPM/CS は 10mg/kg を一日 2 回腹腔内注射によって 3 日間投与した。

【結果と考察】 感染後 3 日間の投与では、SBT/ABPC と IPM/CS 投与両群ともに高度耐性菌の出現を認めなかった。このことは、*in vivo* における高度耐性化は *in vitro* におけるより複雑な要因の関与が考えられ、特に食細胞抵抗性を始めとする病原因子の変化も重要な点であると思われた。さらに、さまざまな投与量や投与期間について検討し、また耐性菌の病原性についても比較検討して発表する。

ceftazidime耐性 *Klebsiella pneumoniae* の
最新動向 (耐性株多数分離施設の現状)

保健科学研究所第一検査部

○黒川博史、永田明義、玉井功一

名古屋大学医学部細菌学講座

荒川宜親、太田美智男

【目的】当施設におけるceftazidime(CAZ)耐性 *Klebsiella pneumoniae* の疫学的調査を、本学会誌(VOL. 44-No. 1)に報告した。今回はそれ以後のCAZ耐性 *K. pneumoniae* の検出状況、ならびにこの菌による院内感染が危惧される医療施設における、耐性菌の分離状況と耐性傾向の変化について報告する。

【方法】当施設が扱う臨床分離株の中から、CAZ に対し耐性を示す *K. pneumoniae* を対象とし、日本化学療法学会標準法に基づき微量液体希釈法で、CAZ, aztreonam(AZT), sulbactam/cefoperazone(SBT/CPZ), cefpirome(CPR), latamoxef(LMOX), cefminox(CMNX), ceftizoxime(CZX)のMIC値を測定した。また、これらの耐性菌による院内感染が疑われる関東地区の一医療施設における、この種の耐性菌の1995年10月~12月の分離状況、さらに、調査を開始した1994年10月頃から今日までの薬剤耐性パターンの経時的変化についてまとめた。

【結果と考察】CAZ耐性株の全国的分離率は、調査初期から0.051~0.08%とほぼ一定であったが、1995年5月頃から増加がみられ、1995年8月の時点では0.57%という結果が得られた。しかし、この増加傾向は全国的な増加を示すものではなく、一部の医療施設から多数分離が発生したためであることが明らかとなった。

また、その施設における耐性株の経時的な薬剤耐性パターンに大きな変化がみられ、検出初期(1994年10月)には、CAZ に選択的に高度耐性化(100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上)を示し、他の第三世代セフェム剤に対しては12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下と、比較的感受性傾向を示すことが特徴的であった。しかし、1995年10月頃からCZX, SBT/CPZ, CPR などに対し、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示す広範囲耐性株の分離・増加傾向が示唆された。

今後、CAZ耐性 *K. pneumoniae* の蔓延を防止するために、各医療施設での定期的な感受性検査と、その結果に基づく適切な薬剤選択と使用がますます重要となろう。

肺炎球菌の耐性化と臨床的意義

国立療養所東京病院 呼吸器内科

○宍戸春美、田上祥子、永井英明

【目的】*Streptococcus pneumoniae*は、急性、慢性を問わず、重要な呼吸器感染症起炎菌のひとつであり、従来はペニシリン薬、セファロスポリン薬が第一選択薬とされ、 β -ラクタム薬にアレルギーの場合、マクロライド薬(及び類似薬)が選択されていた。最近、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* が広く分離されるようになり、またエリスロマイシン耐性菌の出現と増加が指摘され、本菌感染症に対する抗菌薬選択の再検討が必要であると考えられる。そこで当院における呼吸器感染症由来 *S. pneumoniae* の薬剤感受性を測定するとともに、その臨床的意義を検討したので報告する。

【対象と方法】1993年5月~1994年3月(93年度)に呼吸器感染症患者の臨床材料(喀痰、気管支洗浄液)から分離された *S. pneumoniae* 70株、1994年4月~1995年3月(94年度) 134株、1995年4月~1995年10月(95年度) 84株を *in vitro* 抗菌力測定の対象とし、微量液体希釈法を用いてABPC, CPDX, CTX, EM, OPLX, CLDM等、計16薬剤のMICを測定した。また、この間の臨床例について検討した。

【結果】ABPCのMIC \geq 0.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の *S. pneumoniae* は93年度34.3%、94年度34.1%、95年度39.3%；ABPCのMIC \geq 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では年度順に4.3%、9.5%、11.9%と増加した。CTM, CPDXのMIC \geq 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の株は各々、年度順に、10.0%、13.4%、18.8%；2.8%、11.2%、14.2%と増加した。EM, CLDMのMIC \geq 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の株は各々、34.3%、44.8%、54.8%；21.4%、26.1%、38.1%と増加した。93年度の分離株では全株がIPMのMIC \leq 0.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、94年度で2株(1.5%)、95年度で1株(1.2%)のMICが1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。ABPCのMIC \geq 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の株が分離された症例の主な背景は、肺結核後遺症、慢性肺気腫、肺癌術後、びまん性汎細気管支炎、肺炎、肝臓等であり、compromised hostsに合併した慢性気道感染症が多かった。

複雑性尿路感染症における抗菌化学療法施行前後分離 緑膿菌および大腸菌の Arbitrarily-primed polymerase chain reaction によるタイピングについての検討

岐阜大学泌尿器科

○仲野正博、出口 隆、安田 満、尾関茂彦、石原 哲、河田幸道

【目的】ニューキノロン系抗菌剤による化学療法施行前後に分離された緑膿菌と大腸菌に対し、

Arbitrarily-primed polymerase chain reaction (AP-PCR) により、同一株か否かについての検討を行った。

【対象】複雑性尿路感染症患者に対し、ニューキノロン系抗菌剤による化学療法を施行する前と、5日から7日間施行した後に分離された株が保存されている25組、50株の緑膿菌と4組8株の大腸菌を対象にした。

【方法】各菌株のDNAを抽出した後に、AP-PCRを行った。

【結果】緑膿菌では25組中、24組が化学療法前後で同一株であり、化学療法前後で異なる株は1組のみであった。大腸菌では、2組が化学療法前後で同一株であり、2組が化学療法前後で異なる株であった。

【考察】臨床的に尿路感染症では、化学療法前後に同一種の菌株が分離された場合、存続とされてきたが、菌交代も起こりうる事が判明した。

AP-PCRは簡便な方法で、緑膿菌や大腸菌のタイピングには臨床的に有用であると思われる。

共同研究者：岐阜大学分子病態

岡野幸雄、木村正志

臨床分離株のβ-ラクタマーゼ産生チェックに関する検討

第1報. P/Cアーゼテストの使用経験
東京総合臨床検査センター研究部

○石原理加、古口昌美、鈴木由美子、田中節子、深山成美、小田清次、出口浩一

【目的】近年に検出される臨床分離株にはβ-lactamase産生株が増加しており¹⁾、それらの存在はEmpiric therapyを良好にすすめていく上での障害になり得る。そこで我々は汎用されているβ-lactamase チェック用ディスクを対象として、各々の有用性を検討した。

【方法】1995年に検出した臨床分離株の好気性GPC 3 菌種, Enterobacteriaceae 11菌種, (G)NF-GNR 6菌種, *H. influenzae*, *M.(B.)catarrhalis*, *Bacteroides* spp., 及び*P.bivia* の計 260株を対象とし、P/Cアーゼテスト (昭和), β-チェック(フイザ), セフィナーゼ(BBL), Iodine method(寒天プレート法)を用いて各々の感度限界と、寒天平板希釈法によるABPC, CVA/AMPC, PIPC, CEZ, CAZ, SBT/CPZ などのMIC 値との相関を検討した。

【結果】Acidimetry method の2法はMIC 値と高い相関を示し、中でも P/Cアーゼテストにおいては、試薬として用いられているCVA/CER の反応結果とCVA/AMPCのMIC 値の相関が高かった。Chromogenic及びIodine method の結果は、*H. influenzae* と*M.(B.)catarrhalis* を除いては相関が低かった。

【考察】臨床分離株のβ-lactamase産生の有無を迅速に知ることは、Empiric therapy においては必須であるが、Acidimetry method においては、比較的少量のβ-lactamaseによって陽性を示すことからMIC と相関を示す結果が得られる²⁾。中でも P/Cアーゼテストは反応試薬にPCG とCVA/CERを用いることから、PCase型、CEPase型の推定も可能である。【文献】1)出口浩一、他：近年に検出した臨床分離株のβ-ラクタマーゼ産生性。Ja p. J. Antibio-tics 48(1995) 2)古口昌美、他：β-ラクタマーゼ産生株に対するAcidimetry disc methodとMIC 値の相関。Chemotherapy 39(1991)

E. cloacae および *P. aeruginosa* 由来の
class C 型 β -lactamase の誘導について

北里大医微生物、*北里大医小児科

○佐藤優子、*野々山勝人、久我明男、岡本一
井上松久

【目的】Cephalosporin 系薬を基質とする class C 型 β -lactamase は、グラム陰性桿菌に広く分布し、染色体性遺伝子支配の誘導型酵素である。この誘導型酵素の調節は、PBP, AmpG, AmpD, AmpR に β -lactam 薬を細菌に作用させた結果できる細胞壁の断片 muropeptide が関わっているとされている。これの結果は、 β -lactam 薬による class C 型酵素の誘導は濃度依存的である可能性を示すもので、これまでに報告された至的濃度が存在する結果と矛盾する。かかる現象は β -lactam 薬の抗菌力を考える上で重要と考え検討した。

【菌株】*E. cloacae* 由来の class C 型酵素産生遺伝子を *E. coli* K12株にクローニングした菌株 KU1788 と *P. aeruginosa* PA01を用いた。【薬剤】酵素誘導は CFX, IPM を用いた。【生菌数の測定】寒天平板法により調べた。【酵素誘導と定量】対数初期の菌に種々の濃度の薬剤を2時間作用し、酵素常法に従って調べた。

【結果・考察】KU1788 CFX 処理した場合、3.13-100 $\mu\text{g/ml}$ まで酵素活性が上昇し、12.5-100 $\mu\text{g/ml}$ でほぼ peak となった。これらの CFX 処理時の菌数は3.13 $\mu\text{g/ml}$ で対照の1/10, 50 $\mu\text{g/ml}$ で1/1000以下であった。IPM 処理の場合も CFX とほぼ同じ傾向を示し、0.78 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で peak となり以後 IPM 濃度の上昇に伴って酵素活性はほぼ一定した。この時の生菌数は0.78 $\mu\text{g/ml}$ で対照の1/10, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で1/1000であった。一方、*P. aeruginosa*では IPM 0.10-0.20 $\mu\text{g/ml}$ 処理で酵素活性が peak となり、以後濃度と共に酵素活性の減少し、これと平行して菌数の著しい減少が見られた。これらの結果は、*E. coli*と *P. aeruginosa* では class C 型酵素の誘導には何らかの違いがあること、あるいは *P. aeruginosa* では sub-MIC 濃度処理によって細胞壁が著しく阻害された結果を反映している可能性などが考えられた。また、この結果は β -lactam 薬耐性の出現を考えるための別の要因を示すものと考えられる。

緑膿菌からの OXA-1型 β -lactamase について
昭和大学藤が丘病院臨床病理科
○丸茂健治、福田一郎、中村良子

【目的】我々は緑膿菌のCFCL耐性株がPIPCと交差耐性で、CAZやIPMと交差耐性を示さないことを報告した(日化療43:525-530,1995)。この耐性菌群の全ての粗抽出液は、CFCL及びPIPCを加水分解した。今回、この内の1株から該当する β -lactamaseの性状を調べた。

【材料及び方法】検討した緑膿菌FHPA1105株は、当院の患者尿から得られた。目的の β -lactamaseは、菌体を超音波破碎後、CM-Sephadex C-50、Sephadex G-75及びMono S (FPLC) で精製された。このN末端アミノ酸配列は、automated gas-phase sequencer (Applied Biosystems, model 470) で測定し、アミノ酸の homology検索はGENETYXで行われた。PCR法によるOXA-1型 β -lactamase geneの検出は、mature蛋白質のN末端に対応する21塩基 (forward) と終止コドンからの21塩基 (reverse) をprimersにして行なわれた。

【結果】精製された β -lactamase (構成型) は、SDS-PAGEで分子量34kDa、等電点7.5を示し、clavulanic acidにより阻害され、EDTAにより阻害されなかった。また、22個のN末端アミノ酸配列は、homology検索で大腸菌由来のOXA-1型 β -lactamase (mature) のN末端からのものと100%一致した。しかし、他 β -lactamaseとのhomologyは認められなかった。PCR法によるOXA-1型 β -lactamase geneの検出では、1kbp近辺でgeneの増幅が認められた。

【まとめ】腸内細菌群に広く分布するOXA-1型 β -lactamaseは、緑膿菌でも存在することが示唆された。

β -Lactamase産生性ヒト口腔由来嫌気性グラム陰性桿菌における plasmid

大阪歯科大学¹⁾細菌学講座、²⁾臨床歯科学研究所、
³⁾口腔外科学第1講座

○尾上孝利¹⁾、大宮真紀²⁾、木下 智³⁾、杉原圭子¹⁾、
松本和浩³⁾、村田雄一³⁾、白数力也³⁾、佐川寛典¹⁾

目的：口腔感染症から分離した嫌気性グラム陰性桿菌のある株は β -lactam薬に耐性を示し、 β -lactamaseを産生する。症例によっては β -lactamase産生株が総菌数の10%以上を占める場合もある。本研究では β -lactam薬耐性因子の伝達経路を明らかにするために plasmidの有無を検索した。

方法：供試菌株は、 β -lactamase産生グラム陰性桿菌425株（11症例の閉鎖性膿瘍内容物(A)由来33株、8人の小児唾液(B)由来290株、3人の小児白血病患児唾液(C)由来9株および46人の成人唾液(D)由来93株）を使用した。Plasmid DNAをalkaline extraction法で抽出し、0.8% agarose gel 電気泳動とethidium bromide染色でその有無を確認した。同定は標準株との間でDNA相同性値を求めて行った。MICは微量液体希釈法で測定した。

結果：Plasmidの検出頻度は、Aでは1症例（9%）、Bでは2人（25%）、Cでは1人（33%）、Dでは17人（37%）であった。Plasmid 保有株は、Aでは1株（3%）、Bでは7株（2%）、Cでは1株（11%）、Dでは18株（19%）検出された。検出されたplasmidの個数は1～5個、大きさは2.0～15.0Kbであった。Plasmid保有株を同定すると、Aでは*Prevotella intermedia*、Bでは*P. denticola*（4株）と*P. buccae*（3株）、Cでは*Capnocytophaga* sp.、Dでは*P. melaninogenica*（15株）、*P. intermedia*（2株）および未同定（1株）がそれぞれ分離された。供試菌株に対するABPC、CCLおよびCEZのMICはplasmidの保有に関係なく大きく、供試菌株はこれら β -lactam薬に耐性を示した。

考察：以上のように嫌気性グラム陰性桿菌が保有するplasmidと β -lactamase産生性の間には特別な関係は認められなかった。したがって、ヒト口腔における嫌気性グラム陰性桿菌の β -lactam薬耐性因子の伝達はplasmid以外の方法によるものと考えられる。

IMP-1型メタロ- β -ラクタマーゼを産生するカルバペネム耐性*Escherichia coli* 及び*Klebsiella pneumoniae* の出現

名古屋大学細菌学講座

○荒川宜親、大須賀伸二、千田一嘉、
加藤延夫、太田美智男
保健科学研究所
黒川博史

〔目的〕 我々は、これまでに、*Serratia marcescens*、*Pseudomonas aeruginosa* などのメタロ- β -ラクタマーゼ産生菌の解析を進めてきたが、最近、カルバペネムに耐性を示す*Escherichia coli* 及び*Klebsiella pneumoniae* にもメタロ- β -ラクタマーゼを産生する株が存在することを新たに確認したので報告する。

〔方法〕カルバペネムをはじめ各種の β -ラクタム剤に高度耐性を示す株に対し bla_{IMP} 遺伝子特異的プライマーやプローブを用いてPCR法ならびにサザンハイブリダイゼーション法により遺伝子を検出した。カルバペネム耐性株の耐性に関与する遺伝子が*E. coli* CSH2 株に伝達するか接合実験を行なった。また、カルバペネム耐性に関与する遺伝子をクローニングし酵素蛋白を精製し、IMP-1型メタロ- β -ラクタマーゼが実際に産生されているかどうかを確認した。

〔結果と考察〕 以上の解析から、現時点では少なくとも2株のIMP-1型メタロ- β -ラクタマーゼを産生する*E. coli* M68株と*K. pneumoniae* HKY115株が関東及び中国地方の別々の医療施設から確認された。耐性に関与する bla_{IMP} 遺伝子は両株ともプラスミドによって媒介されることが示唆され、今後、*S. marcescens* や*P. aeruginosa* で見られるような全国的な広がりが懸念される。

〔非学会員共同研究者：岩水幸子〕

緑膿菌のCFPM sub-MIC作用時における
耐性獲得試験

明治製菓株式会社 薬品総合研究所

○高田 利彦, 遠山和代, 菅野由美子,
吉田 隆

[目的] 現在、緑膿菌に対する各種薬剤の耐性が臨床的に問題視されている。そこで今回、我々は、CFPMを含む新規注射用 β -lactam薬の緑膿菌に対する耐性を寒天平板法を用いた継代試験により検討し、更に継代により得られた耐性菌の β -lactamase活性についても比較検討したので報告する。

[実験方法] 使用菌株；臨床由来の緑膿菌30株（12株はIPM耐性菌）を使用菌株とした。継代試験；寒天平板法により、各薬剤の1/4MICに相当する菌を7日間継代することによりMICの上昇を検討した。 β -lactamase活性試験；対数増殖期の菌にそれぞれ1/10MICに相当するIPMを3時間作用させ β -lactamaseを誘導させた。誘導および非誘導後集菌、破碎しその遠心上清を粗酵素液とした。また、基質としてCETを用い紫外吸光度法で測定した。

[結果] 緑膿菌に対するCFPM sub-MIC作用時の耐性獲得をCZOP, CPRおよびCAZを比較薬として検討し、次の結果を得た。1. CFPMでの継代株のMICの上昇は、最高8倍であったのに対しCZOP, CPRおよびCAZでは32倍上昇した株があった。2. CFPM継代株に対してCPRが交差耐性を示したが、CAZでは交差耐性が認められなかった。一方、他の薬剤での継代株に対するCFPMのMICの上昇は、継代した薬剤自身の上昇に比較して低いものであった。3. 各薬剤での継代により8倍以上MICが上昇した菌株の β -lactamase活性をIPMを誘導薬とした場合の誘導時と非誘導時において測定した結果、いずれも同様の傾向であり、誘導時において強い β -lactamase活性が認められた。しかし、CZOPおよびCAZ継代株では、CFPM継代株に比較して非誘導時においても強い β -lactamase活性が認められた。以上の結果より、CFPMは、今回用いた注射用 β -lactam薬の中では、耐性獲得が比較的弱い傾向にある薬剤と考えられた。

S. marcescens におけるカルバペネム系薬耐性の
解析

北里大学医学部微生物

○久我明男、岡本了一、島内千恵子、井上松久

[目的]カルバペネム系薬は1987年のIPMに始まり、1994年PAPM、1995年MEPMが上市された。カルバペネム系薬はその外膜透過性に優れていることから多くの β -ラクタム系薬耐性菌に対しても抗菌力を示す。今後、更にカルバペネム系薬の開発が進むものと考えられる。一方、カルバペネム系薬耐性菌として *P. aeruginosa* における外膜タンパクD2の変異、プラスミド由来のclass B型 β -ラクタマーゼ(カルバペネマーゼ、CBPase)、あるいは *S. marcescens* 由来のプラスミドなどによるものが報告され、今後の動向が注目される。今回これらカルバペネム系薬耐性菌の動向を *S. marcescens* を用いて更に検討した。

[方法] (1)臨床分離の *S. marcescens* 100検体について各抗菌薬に対する感受性を日本化学療法学会標準法(寒天平板法)を用いて調べた。(2)耐性菌については常法に従いプラスミドの抽出、*E. coli* K12株への接合伝達、形質転換、 β -ラクタマーゼの測定などにより更に検討を加えた。

[結果、考察] (1)MIC50はMEPM(0.06)>CAZ(0.25)>AZT(0.25)>IPM、PAPM(0.39)、MIC80はMEPM(0.78)>IPM(1.56) \geq PAPM(3.13)>AZT(3.13)>CAZ(6.25)であった。また、IPM、PAPM、MEPM 6.25 μ g/ml以上の耐性菌は9、15、10株分離された。一方、CAZ、AZT 6.25 μ g/ml以上の耐性菌は18、17株であった。(2)これらのカルバペネム系薬耐性菌はCAZ、AZTに対して耐性を示した。(3)カルバペネム系薬耐性は *E. coli* K12株への接合伝達はされなかった。しかし、アルカリ法により抽出したプラスミドを用い形質転換を行ったところ *E. coli* K12株に8株の耐性が伝達された。得られたこれら *E. coli* 形質転換株は中等度耐性であり、いずれの耐性も接合伝達はされなかった。(4) β -ラクタマーゼの基質特異性から8株のカルバペネム系薬耐性を加水分解した。

以上の結果よりカルバペネム系薬耐性菌のMICは中等度であるものの、今後これらの耐性菌の動向は注目しておく必要がある。

難治性尿路感染分離緑膿菌のカルバペネム剤感受性と bla_{IMP} 遺伝子の検討

九州大学医学部泌尿器科

○佐久本操、松本哲朗、持田蔵、熊澤淨一

名古屋大学医学部細菌学

千田一嘉、荒川宜親

【目的】優れた抗菌力および臨床効果から泌尿器科においても重症感染症例に主に用いられているカルバペネム系抗菌剤に耐性を示す緑膿菌が最近問題となっている。難治性尿路感染分離緑膿菌に関してカルバペネム剤を含む各種抗菌剤の薬剤感受性を調べ、またカルバペネム剤を加水分解する Metallo-β-lactamase の構造遺伝子である bla_{IMP} 遺伝子をPCR法で検出し、各種抗菌剤の薬剤感受性との検討を行ったので報告する。

【方法】1991年4月から1993年3月に当科および関連施設にて複雑性尿路感染症の診断で初期抗菌剤治療に残存菌または交代菌として分離された緑膿菌47株を得た。これらの緑膿菌に対し、カルバペネム剤、セフェム剤およびニューキノロン剤のMICを調べた。また、Metallo-β-lactamase の構造遺伝子 (bla_{IMP}) に特異的なプライマーを用い、PCR法による bla_{IMP} 遺伝子検出を試みた。

【結果】難治性尿路感染分離緑膿菌47菌株のうち、IPMに高度耐性株 (MIC 100μg/ml) の5株中 bla_{IMP} 遺伝子を有する緑膿菌は2株あり、セフェム剤にも高度耐性であった。しかし bla_{IMP} 遺伝子を有さない3株はセフェム剤に中等度耐性であった。IPMに中等度耐性および感受性株 (MIC 12> μg/ml) は、bla_{IMP} 遺伝子を有していなかった。

【結論】Metallo-β-lactamase 遺伝子 (bla_{IMP}) は緑膿菌においてプラスミド性に伝播すると報告されている。bla_{IMP} 遺伝子を有するカルバペネム剤耐性緑膿菌の難治性尿路感染分離菌における分離頻度は、2株/47株 (4.2%) で高頻度でないものの、今後その動向に注意を要すると思われた。

イミペネム耐性 *Haemophilus influenzae* の耐性機構

住友製薬株式会社・総合研究所

○金澤勝則、納田浩司

東京総合臨床検査センター研究部

出口浩一

【目的】*H. influenzae* の β-lactam 剤耐性としてはペニシリンナーゼの産生によるペニシリン耐性が最も多く認められる。しかしながら、近年非 β-lactamase 産生型の耐性菌が分離され、これらの中には、セファロスポリンやカルバペネムに対する感受性が低下したのも認められる。我々は先の本学会において、臨床分離の *H. influenzae* の中にイミペネム高度耐性株が存在し、その耐性株の PBP4 および PBP5 の薬剤親和性が感性株に比べて低いことを報告した。今回、このイミペネム耐性のメカニズムをより明確にするためにこの耐性因子を発現させた transformant を作製し、その性状の解析を行ったので報告する。

【方法】イミペネム耐性 *H. influenzae* は、東京総合臨床検査センターで分離した臨床分離株を用いた。薬剤は、IPM, MEPM, PAMP および ABPC を用いた。MIC は NAD および hemin を添加した BHIA を用い、寒天平板希釈法で測定した。transformationは、MIV培地法に従って行った。PBPs親和性は、S. D. Makover¹⁾らの方法に準じて測定した。

【結果および考察】イミペネム耐性を発現した transformant の被検 β-lactam 剤に対する感受性は、DNA-donor である臨床分離株 SP-11590 とほぼ同等であった。この transformant に β-lactamase の産生は認められず、外膜蛋白質のプロフィールも親株である感性株と全く差が認められなかった。また、PBPs のイミペネム親和性を検討した結果、PBP4 および PBP5 の親和性が親株に比べて明らかに低く、DNA donor である SP-11590 とほぼ同等の IC₅₀ を示した。他の PBPs 親和性には親株との差は認められなかった。

以上の結果から、*H. influenzae* SP-11590 株におけるイミペネム耐性のメカニズムでは薬剤親和性の低下した PBP4 および PBP5 が主要な因子として働いていることが示唆された。(会員外共同実験者: 平井康子)
¹⁾ AAC, vol. 19, p584-588(1981).

OBC法によるABPC耐性 *H. influenzae* 呼吸器感染モデルでのカルバペネム剤の治療効果 - CPRとの比較 -

東邦大学医学部微生物学教室

○辻 雅克、宮崎修一、松本哲哉、石井良和、大野 章、古谷信彦、金子康子、館田一博、山口恵三

【目的】カルバペネム剤と広域セフェム剤は compromised host に発症した中等度以上の感染症および敗血症や複数菌感染症などに同じ治療目的で使用されることが多い。今回、我々はABPC耐性 *H. influenzae* を用いてマウス呼吸器感染モデルの作製をおこない、カルバペネムとCPRの治療効果について比較検討し、若干の知見を得たので報告する。

【方法】感染菌株として β -lactamase 産生 *H. influenzae* TUH36 を用いた。感染3日前にホルマリン処理したSlc:ICR雄性マウスに単層培養細胞附着菌 (organisms bound to cells :OBC) を経鼻接種することにより感染を惹起した。

【結果および考察】

TUH36 を 1×10^8 CFU/mouse 接種した場合、肺、気管内生菌数は菌接種24時間以降に増加し、感染5日目には 10^7 CFU/g of organ に達した。しかし、血液、肝、脾臓から感染菌は検出されなかった。

このモデルを用いてCPRの治療効果について検討したところ、40~0.156 mg/kg を1日2回3日間治療することで用量依存的な治療効果を示した。この成績を基にして、IPM/CS, MEPM/CS, CPR を用い、20 mg/kg, 4 mg/kg で1日2回3日間治療した結果、MEPM/CS 治療群が最も優れた治療効果を示した。CPRは治療回数を6回にまで増加させることによりカルバペネム剤と同等の治療効果が得られた。しかし、治療回数が少ない場合はカルバペネム剤の方が肺、気管からの菌クリアランスは著明であった。

感染菌に対するIPM, MEPM, CPRのMICがそれぞれ0.25, 0.032, 0.032 μ g/mlであったこと、およびTUH36に対する殺菌作用はCPRよりカルバペネムの方が強かったことから、この殺菌作用の差が *in vivo* 治療効果に現れた原因の一つと考えられる。

好中球エラスターゼ(NE)特異的阻害剤FK706のNE惹起肺傷害マウスにおける呼吸器感染増悪抑制

藤沢薬品工業(株) 開発第一研究所 化療

○渡辺 裕二、波多野 和男、若井 芳美
東 康之、若林 亜紀子

好中球エラスターゼ(NE)は、細菌や異物が侵襲してきたときにそれを攻撃し破壊する生体防御にとって重要な好中球ライソゾーム酵素のひとつであるが、その作用は炎症局所の組織をも破壊する可能性を持つ。肺胞洗浄液(BALF)中のNEが上昇する疾患には、肺気腫の他にARDS, IIP, DPB, CF, CB等があり、これらの疾患の発症や進展におけるNEの役割は大きいことが報告されている。さらに、これらの疾患に細菌感染が併発する例は多い。そこで我々は、NEによる肺傷害時における呼吸器感染に対して、NEの特異的阻害剤であるFK706の吸入治療による感染防御効果を検討した。

(方法) ICR系マウス(4週齢、雄)にブタ脾臓エラスターゼ(PPE)を経鼻投与し、気道傷害を惹起し、3時間後に *K. pneumoniae* FP221 (1.7×10^3 CFU/mouse) を経鼻感染させた。FK706の治療はPPE投与5分前に経鼻投与または、同20分前から20分間吸入投与を行った。一方、内因性エラスターゼによる肺傷害を、大腸菌由来LPS (25 μ g) を経鼻投与することにより惹起し、その52時間後に *K. pneumoniae* FP221 (1.1×10^2 CFU/mouse) を経鼻感染させた。FK706の治療はLPS投与後24および48時間後に、経鼻治療を行った。

(結果および考察) 感染のみでは致死的でなく、PPE傷害が負荷されて致死的となる条件において、FK706の0.5mg/kg以上の経鼻投与または3.2mg/ml溶液の20分間噴霧吸入で生存率の上昇が認められた。一方、LPS投与による内因性NE傷害により *K. pneumoniae* 感染が増悪し致死的となる条件においても、FK706の治療群においては、1mg/kg以上で生存率の上昇が認められた。感染局所は、感染に対する生体防御反応としての好中球の集簇をもたらし、基礎疾患に加え更なるNE傷害を惹起するであろうことから、BALF中にNE活性を認める疾患の感染症併発に対して、NE特異的阻害剤であるFK706の治療が有意義であると考えられた。

(会員外共同研究者：中井 徹)

気管内留置モデルを用いた慢性気道感染症の解析

ーサイトカイン療法の試みー

長崎大学第二内科

○柳原克紀、沢井豊光、大野秀明、
山本善裕、小川和彦、平瀧洋一、
朝野和典、門田 淳一、古賀宏延、
田代隆良、河野 茂、

【目的】我々は組織学的に臨床に類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用い、マクロライド薬の作用機序を中心に種々の検討を行ってきた。これまでに本モデルを用いた解析で、炎症性サイトカインであるTNF- α が持続的に高値をとることやマクロライド薬がTNF- α の産生を抑制することを報告してきた。今回は他のサイトカインの長期的な推移や、抗TNF- α 抗体を用いた治療実験を行ったので報告する。

【材料および方法】 ddY系、SPF、雄、7週令マウスを用い、菌株として喀痰由来の緑膿菌ムコイド株NUS10を用いた。静脈留置用カテーテルを3mmに切断し、緑膿菌浮遊生理食塩水に72時間浸すことで、菌を付着させた。このチューブをマウス気管内に挿入留置することで慢性気道感染症モデルを作製した。またBALF および肺抽出液中のサイトカイン量をELISA法にて経時的に測定した。また、抗TNF- α 抗体を投与することで、内因性TNF- α の作用を抑制し、肺内リンパ球数および肺病理組織にどのような影響を与えるか検討した。

【結果および考察】 感染期間を通して、肺内サイトカインはIL-2,4,5,10の全てが持続的に発現していたが、感染の時期により増減が見られた。また抗TNF- α 抗体を用いた治療実験において、肺内リンパ球数は減少しており、組織学的にも軽快傾向が見られた。これらのことより、1.慢性感染の持続には、Th-1cell およびTh-2 cellの両方が関与しており、感染後の時期により関与の度合いに差があること 2.TNF- α が慢性気道感染症の成立に大きく関与しており、サイトカインによる治療の可能性があると示唆された。

Penicillin耐性*S.pneumoniae*によるマウス呼吸器感染症に対するfluoroquinolone剤の感染防御効果

川崎医科大学呼吸器内科

○玉田貞雄、河端 聡、中林美枝子、中島正光、
二木芳人、松島敏春

大日本製薬創薬第二研究所 中田勝久

【目的】市中肺炎患者由来のPC耐性*S.pneumoniae*(PRSP)によるマウス呼吸器感染症に対するSPFX、LVFX、TFLXおよびAM-1155の感染防御効果について検討した。

【方法】PRSPの中からpreliminaryな実験で比較的高い病原性を示した*S.pneumoniae* No. 65 (PC-GのMIC: 1.56 μ g/ml)を選択し、以下の実験に用いた。感染はNo. 65株の 1×10^8 CFU/mlの菌液をCBA/Jマウス(日本チャールスリバー、5~6週齢、雄、体重20~22g)に0.1ml、鼻接種し、感染を惹起させた。薬剤は菌接種日より1日2回3日間(early treatment 以下Tx)および菌接種翌日より1日2回3日間(late Tx)各々経口投与し、21日目の生存マウス数によりED₅₀を求め、薬効を判定した。

【結果および考察】 無治療マウスは菌接種2日より肺consolidationが進展し、感染5日目より死亡例が認められ、8日目には全例肺炎で死亡した。Early TxでのSPFX(MIC:0.2 μ g/ml)、LVFX(0.78)、TFLX(0.1)およびAM-1155(0.2)のED₅₀はそれぞれ6.09、49.3、5.07および8.59 mg/kgであった。SPFX、TFLXおよびAM-1155はいずれも低容量で有効性を示した。一方、late TxでのSPFX、LVFX、TFLXおよびAM-1155のED₅₀はそれぞれ30、>50、17.7および45.9 mg/kgであった。本感染モデルではearly Txの場合、LVFXを除く各薬剤は人の臨床用量に近い投与量で有効性を示した。Late Txではearly Txに比し、各薬剤とも効果が3~5倍低下した。従来から肺炎球菌による感染症の治療薬として β -lactam系やmacrolide系薬剤が主に用いられてきたが、最近、PRSPの増加が問題になっていることを考慮すると、ニューキノロン剤の中にPRSPに有効な薬剤が認められたことは本菌による呼吸器感染症の治療薬として効果が期待されるものと考えられる。

*Streptococcus pneumoniae*によるマウス髄膜炎に対するcefazopranの治療効果

武田薬品・創薬第三研究所

○飯沢祐史、広江克彦、中尾雅文、小此木研二

【目的】細菌性髄膜炎の発症機序や治療法は十分に確立されていない。近年、ペニシリン耐性*Streptococcus pneumoniae*が増加し、髄液への薬剤移行性の低さからその髄膜炎が臨床問題となっている。従って、適切なモデル感染系を用いた発症機序や治療法の検討が強く望まれる。今回我々は、ヒトの髄膜炎発症経路として多いと言われている血行性の*S. pneumoniae*髄膜炎マウスを作製し、cefazopran (CZOP)の治療効果を調べた。

【方法】髄膜炎から多く分離される血清型6型の*S. pneumoniae* TY5836株を用いた。ICRマウスの腹腔内に約 10^4 CFUの菌を接種し、その後の血中および髄液中の菌数推移を調べると共に、髄液中のグルコース量、タンパク量および白血球数を測定した。またCZOPによる治療は、菌接種2日後から朝、夕1日2回の皮下投与を1～3日間行った。

【結果】菌接種2日後までに約半数のマウスが死亡したが、生残マウスの髄液中からは血中と同程度以上の菌(10^6 CFU/ml前後)が回収された。この2日後生残マウスでは、ヒトの細菌性髄膜炎で認められる髄液中のグルコース量の低下やタンパク量の増加および多形核白血球を主とした炎症性細胞の浸潤が認められた。菌接種2日後の生残マウスにCZOPを投与すると、投与日数および投与量依存性の救命効果がみられ、20 mg/kgを3日間投与すると全例が生残した。CZOPの1日投与後の血中および髄液中の菌数を調べたところ、0.3 mg/kg以下の投与量では血中菌数の減少のみで髄液中の菌数は減少しなかったが、20 mg/kg投与では髄液中からも菌が排除された。

【考察】*S. pneumoniae*による血行性のマウス髄膜炎モデルは、髄膜炎の発症機序の解析および適切な治療法の検討に有用と思われる。また*S. pneumoniae*による髄膜炎の治療にCZOPが有効であることが示唆された。

Benzoxazinorifamycin KRM-1648 の実験的マウス結核症に対する治療効果 — 長期投与効果 —

結核予防会結核研究所 第一研究部 生化学研究科

○土井教生

【目的】(a) 単剤及び併用治療による菌根絶 (eradication) の可能性, (b) 再発率 (relapse rate) の追跡, (c) 治療期間短縮の試み。

【方法】(1) 感染菌: 結核菌 H37Rv株 10^8 cfu/マウス。(2) 動物: BALB/c 8週令♀。(3) 感染経路: 肺感染モデル。(4) 薬剤: KRM-1648, RMP(rifampicin)。併用治療薬は INH と PZA。(5) 投薬治療系: 菌感染後 第4週目から週6回×16週間の連続治療。単剤投与系: ① KRM 10, ② KRM 20, ③RMP 20mg/kg/日。併用治療系: ④ KRM 10 + INH 10 + PZA 70, ⑤ KRM 20 + INH 10 + PZA 70, ⑥ RMP 20 + INH 10 + PZA 70mg/kg/日 各3剤を8週間投与後、PZAを除いた各2剤をさらに8週間投与した。(6) 再発率の追跡: 治療終了後、更に16週間の経過観察を経て 残る全例のマウスを解剖。7H10 寒天培地で 肺と脾臓の還元培養を実施した。

【結果】(I) RMP 併用治療の系が臓器内菌数ゼロに達するために「16週間」の投与期間を要したのに対し、KRM-1648 の併用治療系は 10, 20mg/kg とともに僅か「8週間」で臓器内菌数ゼロを達成した。(II) 再発例は KRM-1648 治療系(n=27): 10mg 単剤投与中1例のみ。RMP 治療系(n=15): 20mg 単剤投与の9例全例。(III) KRM-1648 は「併用治療」は無論「単剤治療」でも菌根絶が可能だった。RMP は「併用治療」なら菌根絶が可能だが「単剤治療」による菌根絶は不可能だった。(IV) 結果、KRM-1648 を適用した場合の併用治療期間は 既存薬 RMP 対比で約半分にまで短縮可能であることが示唆された。(V) 従来「尾静脈感染モデル系」を対象とする長期治療実験においては、薬剤に対する応答性が極めて悪いとされる「脾臓」内の菌陰性化が治療の主眼だった。これとは対比的に、今回の「肺感染モデル実験系」では、いずれの治療投与系も8週目以降16週に至るまで 結核菌は「脾臓」内から全く検出されず、「肺内菌数」の経時的推移のみを追跡する実験系となった; 特記すべき事項と考える。

Protective effect of rhG-CSF on *Trichosporon beigelii* infection in immunosuppressed mice

Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University, School of Medical Sciences, Nagasaki University*

○P. Kamberi, E. Yamagata, H. Nagai, A. Hashimoto, Y. Goto, T. Tashiro* and M. Nasu

The effect of rhG-CSF alone and in combination with conventional antifungal therapy on the course of disseminated trichosporonosis in neutropenic mice was investigated.

Methods. Cyclophosphamide plus prednisolone-immunosuppressed mice were inoculated iv with 6×10^6 CFU of *T. beigelii* 239, and divided into groups of 12 mice each to receive rhG-CSF or anti fungal drug. rhG-CSF was given sc once daily at 30, 60, or 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for 5 days. Amphotericin B (AMPH, 1mg/kg), fluconazole (FLCZ, 10mg/kg) or itraconazole (ICZ, 20mg/kg) was given alone for 7 days or in combination with 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of rhG-CSF. Three mice per each group were sacrificed on day 4 for quantitative tissue counts of lung (L) and kidney (K). Nine remaining mice in each group were observed for survival for 21 days postinfection.

Results. rhG-CSF was protective at 60 and 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($P < 0.05$ and $P < 0.01$ vs control). Both doses reduced significantly fungus titers in L ($P < 0.01$ vs control) and K ($P < 0.01$ vs control). rhG-CSF + either FLCZ or AMPH prolonged survival and significantly reduced tissue burdens, with the former combination being superior. rhG-CSF + ICZ resulted in no significant enhancement of the activity.

Conclusion. The administration of rhG-CSF to neutropenic mice augmented resistance against *T. beigelii* infection. The effectiveness of combination rhG-CSF + antifungal drug was depend on antifungal drug used.

経尿道的な膀胱内異物留置法を用いた緑膿菌性尿路感染症モデル

第一製薬(株)・創薬第一研究所
○黒坂勇一, 石田佳久, 大谷 剛
岡山大学医学部泌尿器科学教室
公文裕巳

【目的】緑膿菌性複雑性尿路感染症においては、尿道カテーテルなどの異物表面でのバイオフィーム形成が感染症の難治化に関与するとされている。従来から、実験的な複雑性尿路感染症の作成は、開腹手術による異物留置が一般的である。我々は、螺旋形に加工したポリエチレンチューブ(以下、PT)を伸直させて経尿道的に膀胱内に挿入し、膀胱内で螺旋形に復帰させることにより、開腹手術を不要とする留置法を考案した。本法を用いて、緑膿菌の感染動態に及ぼす異物留置の影響を検討した。

【材料および方法】PT(INTRAMEDIC, 1.5cm長)を熱湯中で螺旋形に加工した。これをガイドワイヤーを通して伸直させ、Crj:CD系雌ラット(6~8週齢)に麻酔下で経尿道的に挿入し、ガイドワイヤーを抜去して膀胱内で螺旋形に復帰させて留置した。留置後、尿道常在菌の関与を防ぐ目的で、飲水中にアンピシリンを添加した(1mg/ml)。留置4日後、緑膿菌 910735株(尿路感染症由来)を 5×10^6 CFU/0.5ml 経尿道的に膀胱内に接種し、尿道口を4時間閉塞した。

【結果】①未加工のPTは膀胱内から経尿道的に排出されたが、螺旋形PTは供試した全例で膀胱内に留置された。②感染後、緑膿菌に加え、腸球菌や黄色ブドウ球菌が腎、膀胱およびPTから高頻度で分離されたが、飲水中にアンピシリンを添加することにより、緑膿菌単独の感染が惹起された。③PT留置ラットでは、感染後10日間にわたって腎、膀胱およびPTから 10^5 CFU以上の接種菌が回収されたが、非留置ラットでは、接種菌は腎、膀胱から速やかに排除された。④走査型電顕により留置PT表面にバイオフィームの形成が確認された。

【考察】螺旋形PTを経尿道的にラット膀胱内に留置することにより、緑膿菌の感染が成立し、腎および膀胱から接種菌が長期にわたって回収された。この感染の遷延化には、留置PT上の緑膿菌バイオフィームの形成が関与するものと推察された。

ラット実験的膀胱結石に定着した*P. aeruginosa*に
対するTFLXの殺菌効果

富山化学工業株式会社総合研究所¹⁾, 長谷川病院²⁾

○高畑正裕¹⁾, 山田博司¹⁾, 新村裕子¹⁾,
島倉雅子¹⁾, 南 新三郎¹⁾, 渡辺泰雄¹⁾,
成田弘和¹⁾, 長谷川真常²⁾

(目的) 我々は第41回日本化学療法学会東日本支部総会で実験的にラット膀胱内に結石を作成し、*P. aeruginosa*が定着することを報告した。今回、TFLXを中心に殺菌効果を検討したので報告する。

(材料と方法) 実験的膀胱結石形成¹⁾の作成は前報¹⁾と同様に行った。結石惹起7日後、経尿道的に*P. aeruginosa* S-1305を感染させ、定着像を走査型電子顕微鏡(HITACHI S-4500)で観察した。さらに、感染7日後からキノロン(TFLX, CPFX, LVFX, SPFX, FLRX, NFLX), β -ラクタム剤(IPM, CAZ, AZT, CPR, AMPC-CVA)及びアミノグリコシド剤(GM)を20 mg/kg, 1日2回3日間経口あるいは静注投与した。最終投与24時間後に、結石を摘出、破碎して生菌数を測定した。

(結果) 感染7日後、*P. aeruginosa*は結石に $10^6 \sim 10^8$ CFU/mgのオーダーで定着し、菌体成分や尿蛋白に覆われたバクテリア様の菌体像が観察された。結石に定着した*P. aeruginosa*に対し、 β -ラクタム剤(IPM, CAZ, AZT, CPR, AMPC-CVA), アミノグリコシド剤(GM)はほとんど殺菌効果を示さなかった。キノロン剤の殺菌効果はTFLX, LVFX > SPFX = FLRX > CPFX = NFLXの順であった。TFLXはAMPC-CVAと併用することで、さらに強い殺菌効果が認められた。In vitroの殺菌様式も検討中であり、併せて報告する。

1) 感染症誌, 69:913-918(1995)

マウス実験的腎盂腎炎局所におけるサイトカイン
発現の解析

札幌医科大学泌尿器科

○横尾彰文、広瀬崇典、堀田 浩、塚本泰司

[目的] 我々はこれまでcompromisedマウスにおける尿路感染局所の免疫応答について検討し、正常マウスの場合と比較して免疫応答に変動の生じていることを報告してきた。今回はその変動を引き起こす因子の一つとして、サイトカインの発現に関し、正常マウスの場合と比較したので報告する。

[方法] 大腸菌を経尿道的にマウス膀胱に注入することで上行性腎盂腎炎を発症させ、感染後、経時的に感染腎組織内のIL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α など各種サイトカインmRNAをRT-PCRにて検討し、正常マウスおよびcompromisedマウスとしてT細胞障害マウスとで、細胞浸潤の程度およびサイトカインmRNAの発現時期について比較検討した。

[結果と考察] 正常マウスでは免疫担当細胞の浸潤がまだ明らかでない感染1-2時間後よりIFN- γ mRNAの発現が認められ、さらに好中球、マクロファージの浸潤が明らかとなる時期にはIL-1, IL-2, TNF- α mRNAの発現が認められた。一方、T細胞障害マウスでは好中球の応答増強が認められたが、サイトカインmRNAの発現ではIFN- γ の発現時期に相違はないものの、TNF- α mRNAの発現は正常マウスに比して、早期より認められた。従って、T細胞障害マウスでは非感染時より尿路粘膜に存在する組織定着マクロファージなどが感染早期よりサイトカインを産生し、好中球の応答をコントロールしていることが一つの機序として推測された。

*E. coli*と*B. fragilis*の複数菌感染によるラット子宮内膜炎モデルを用いた各種セフェム剤による治療効果

岐阜大学医学部産科婦人科

○三嶋廣繁、玉舎輝彦

エーザイ(株)

佐藤 勝、八谷 滋、宗像敬一

【目的】産婦人科領域細菌感染症の中で子宮内膜炎の占める割合は大きく、ほとんどが好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染である。我々はこれまでの本学会において*Escherichia coli*と嫌気性菌*Prevotella bivia*との複数菌感染に対する実験的子宮内感染モデルを用いた抗菌薬の治療効果について報告してきた。

今回我々は、ラット子宮内膜炎モデルを用いて、*E. coli*と嫌気性菌*Bacteroides fragilis*との複数菌感染に対する各種セフェム剤による治療効果について検討した。

【方法】S.D.系雌ラットの子宮内に、経腹的手術により異物を挿入し、同時に、*E. coli*と*B. fragilis*の複数菌を接種し感染を惹起させた。術後、16時間後からceftazidime (CAZ)、cefotaxime (CTX)、cefluprenam (CFLP)、またはcefclidin (CFCL)を20mg/Kg、3日間静注投与し、子宮体部、付属器、子宮体部洗浄液、腹腔洗浄液中の生菌数について無治療群と比較検討した。

【結果】抗菌薬による治療群では、無治療群に比して、生菌数が減少しており抗菌薬の治療効果が反映されていた。治療効果では、CFLP > CAZ > CTX > CFCLの順に優れた結果を示した。

【考察】本モデルを用いた検討によるとCFLP、CAZは好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染による子宮内膜炎に対して優れた抗菌薬であることが推測され、これは実際の臨床成績を反映するものであった。

セフェム系経口抗生物質のヒトにおける血中濃度をマウスに模したin vivo pharmacokinetic modelの作製とマウス皮下膿瘍に対する治療効果の検討

藤沢薬品工業(株) 開発第一研究所 化療

○波多野和男、若井芳美、若林 亜紀子

渡辺裕二

【目的】抗生物質の臨床効果を動物実験から予測するには、特に経口剤において体内動態におけるヒトと動物の格差が大きな障害となる。そこで我々は、注射用セファロの評価でヒト血中濃度推移をマウス血中に模するin vivo PK modelを作製し、呼吸器感染治療効果を本学会においても報告してきた。今回セファロ系経口剤の評価に同様の手法を用いてブドウ球菌による皮下膿瘍に対する治療効果を検討し、薬力学的解析を行った。

【方法】健康成人にCFDN、CPDX-PI、CCLまたはCDTR-PIを経口投与後の血中濃度推移をHatanoら¹⁾の方法を用いて頻回皮下投与によりマウスに再現した。一方、*S. aureus*No. 47株をFordら²⁾の方法に従い、CYTODEX-1(Sigma)と混合し、マウスの背部に接種した(4.4×10^4 CFU)。感染1時間後より治療を行い、経時的に菌液接種部の残存生菌数を測定した。

【結果及び考察】治療開始時の皮膚内菌数は 1.74×10^4 CFU/siteで、24時間後に 1.2×10^7 CFU/siteに増殖するのに対し、CFDNの50mg投与相当の治療は、 2.24×10^4 CFU/siteに増殖を抑制し、CDPX-PIの200mg投与相当またはCCLの250mg投与相当の治療効果と同等で、CDTR-PIの200mg投与相当の治療効果(2.95×10^7 CFU/site)より優れた。この結果をMIC、Cmax、Time above MIC、血清蛋白結合率等の因子と考えあわせると、皮下膿瘍の治療効果は遊離体濃度(血清蛋白非結合体)を反映することが示唆された。また、皮下膿瘍に限らず、臨床でのセファロ系経口剤の治療効果の解析にもin vivo PK modelは有用な手段であると考えられる。

1)Hatano K, et al.: Chemother.(Basel) 40: 1-7, 1994

2)Ford C W, et al.: J.Med.Microbiol.28: 259-266, 1989

(会員外共同研究者: 中井 徹)

胃酸分泌抑制剤の投与とMRSA増殖に関する基礎的検討

○吉田祐一、炭山嘉伸、草地信也、川井邦彦、青柳 健、有馬陽一（東邦大学外科学第三講座）宮崎修一、山口恵三（同微生物学教室）

【目的】MRSAは胃酸分泌抑制状態の患者では腸管内へ容易に進入・増殖し、MRSA腸炎を起こす原因の一つと推察されている。そこで、腸管内でのMRSAの増殖に及ぼす胃酸分泌抑制剤の投与と抗菌薬の影響を基礎的に検討した。

【方法】完全静脈栄養(TPN)で飼育し、H₂プロモック(H2RA)を投与している群と、H2RA非投与群のラットの胃内に、胃ゾンデにてMRSA328GTS株を10⁸cfu/ratで接種し、菌接種後の胃内細菌数の変動を調べた。また、pH6に調整したGAM7⁺イオン培地にMRSA、E. coli、E. faecalis、B. fragilisをそれぞれ10⁵cfuずつ接種し24時間単独培養した群と、これら4株を混合培養した群の菌数の変化を比較検討した。

【結果】TPN+H2RA群では総嫌気性菌が10¹⁰cfu/g、総好気性菌数が10⁹cfu/gと多く、MRSAは10⁵cfu/gであった。しかし、H2RA非投与群でのMRSAは10²~10³であった。TPN+H2RA群にlatamoxefを投与すると、嫌気性菌・E. coliが検出限界以下となり、MRSA10⁸cfu/gとE. faecalis10⁶cfu/gだけが検出された。また、pH6のGAM7⁺イオン培地の単独培養では全ての菌が10⁸以上にまで増加した。混合培養ではE. coli、E. faecalis、B. fragilisは増殖したものの、MRSAの増殖は抑制されていた。

【結論】ラット胃の低酸状態の方がMRSAは増加しやすく、さらに抗菌薬を投与すると著明な発育が誘発されることを認めた。

実験的化膿性骨髄炎に対する抗菌薬含有凍結乾燥フィブリン塊の治療効果

岐阜大学整形外科

○山本啓二、糸数万正
岐阜大学嫌気性菌実験施設
加藤直樹、渡辺邦友

【目的】化膿性骨髄炎を一期的に治療するための新しい徐放システムの開発を目的に、抗菌薬含有凍結乾燥フィブリン塊を用い、薬剤徐放実験および動物治療実験を行ったので報告する。

【材料と方法】フィブリン接着剤はボルヒール(藤沢薬品)を用い、抗菌薬はアルベカシン(ABK)を使用した。徐放実験は作成した凍結乾燥フィブリン塊を生理食塩水内に静置し、薬剤徐放量を隔日の生食水全液量交換法により測定した。動物実験にはWistar系、雄ラット(体重約350g)を用いた。実験的骨髄炎は種森らの方法に準じてラットの脛骨近位部に *Staphylococcus aureus* IM2-42株(ABKのMIC, 0.2 μg/ml)を接種することにより作成した。治療実験は実験的骨髄炎の成立が確認された菌接種4週間後に、無菌的に病巣を郭清し、生食水40mlで洗浄後、約30mgのアルベカシン含有フィブリン塊を充填して行った。また同時にコントロール群として郭清のみの群を設け、骨髄炎の程度をX線学的、細菌学的、組織学的に比較検討した。なおラットは各群18匹を使用した。

【結果と考察】徐放実験において2回交換の4日後で3800 μg/ml以上と、初期に高濃度の薬剤徐放を得、9回交換の18日後まで有効濃度を保った。動物実験では抗菌薬含有フィブリン塊群はX線像で骨孔部の骨形成を認め治癒傾向を示した。細菌学的にもフィブリン塊群では病巣郭清のみの群に比べて有意に脛骨内生細菌数の低下を認めた。組織学的には病巣郭清のみの群では見られなかった炎症像の沈静化と病巣骨欠損部の骨形成をフィブリン塊群で認めた。以上の結果より薬剤含有凍結乾燥フィブリン塊は骨髄炎の一期的治療に有効であると考えられた。

会員外共同研究者
木沢記念病院整形外科 種森孝至

緑膿菌バイオフィームに対するFOMと
OFLXとの併用効果－その作用メカニズム－

明治製菓（株）薬品総合研究所

○飯田真依子 荒明美奈子 新井田 昌志
吉田 隆

岡山大学医学部泌尿器科

小野憲昭 公文裕巳 大森弘之

【目的】第43回本学会総会において、緑膿菌バイオフィームに対するFOMとOFLXの併用効果について報告した。今回、その作用メカニズムの解明を目的として、バイオフィーム内へのOFLXの透過性におよぼすFOMの影響を中心に検討した。

【材料と方法】緑膿菌は尿路由来の臨床分離株 *P. aeruginosa* OP14-210、培地は0.4%のNutrient brothを添加した人工尿、Biofilm samplerとして Modified Robbins deviceを従来と同様に用いた。人工尿を灌流させてシリコンディスク表面にバイオフィームを形成後、さらにFOM150 μ g/mlあるいは人工尿のみ（コントロール）を24時間灌流させた。その後、OFLXを単独あるいはFOMとの併用で作用させ、bioactivityの変化をATP量で検討するとともに、OFLX作用後1および4時間のバイオフィーム内のOFLX量を、蛍光光度計で測定した。

【結果と考察】FOM未処理のバイオフィームに対し、OFLX単独作用群では、1から4時間のあいだにOFLXの蓄積量はほとんど変化がなかったが、FOMとの併用では約10倍増加した。また、FOM前処理バイオフィームにOFLXを単独で作用させたとき、未処理のバイオフィームより蓄積量は増加し、OFLXとFOMを併用で作用させると、4時間後に蓄積量は有意に増加した。これらOFLXの蓄積量に関する検討成績は、ATP量の変動のみた併用効果と関連していた。

以上のことから、FOMはOFLXとの相乗的な抗菌活性により、OFLXのバイオフィーム内への透過性を高めていることが示唆された。

尿中における緑膿菌のカテーテル付着性とバイオフィームの形成過程

鹿児島大学医学部泌尿器科

中川康彦 西田盛男 後藤俊弘 山内大司
川原元司 川原和也 牧之瀬信・速見浩士
松下真治 大井好忠

（目的）尿路留置カテーテルに付着した細菌はバイオフィームを形成し、抗菌化学療法に抵抗することが知られている。今回、各種カテーテルに対する緑膿菌の付着性ならびにカテーテル表面における緑膿菌のバイオフィーム形成過程を検討した。

（材料と方法）菌種菌株：緑膿菌3株, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.faecalis*, *E.coli*, *P.mirabilis*, *S.marcescens*. カテーテル：テフロン, シリコン, 親水性, ラテックスカテーテル. 培地：人工尿, 希釈人工尿, MHB, PBS, ブドウ糖液, ヒトプール尿. カテーテル付着性：菌数を 10^8 cfu/mlに調整した菌液中に2分割したカテを静置、経時的に付着菌数を測定した。バイオフィームの形成：緑膿菌の付着したカテーテルに希釈人工尿を灌流させ、形成過程をレーザー顕微鏡, 電子顕微鏡で経時的に観察した。

（結果）各種培地中における細菌の増殖速度の検討からヒトプール尿と最も近似したのは10%人工尿に5% MHBを加えた培地（希釈人工尿）であった。緑膿菌のテフロンカテーテルへの付着性をヒトプール尿中で検討すると3時間目に付着菌数は安定した。各種培地における3時間目の付着菌数はMHB中が最も多く、次いでヒトプール尿であり、希釈人工尿はヒトプール尿と差はなかった。これは検討した他菌種でも同様な傾向であり、菌種間の比較では緑膿菌の付着性が最も強かった。希釈人工尿を灌流させてバイオフィームの形成を観察すると24時間で明らかとなり、36時間以降は定常状態となった。

人工尿中におけるバイオフィーム緑膿菌の
抗菌剤作用時の経時的菌数変化

鹿児島大学医学部泌尿器科

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

【目的】近年、医療用人工材料を使用する機会の増加に伴い合併症としての細菌感染が大きな問題となっている。すなわち、バイオフィームを形成した細菌は宿主の感染防御機構や抗菌化学療法に抵抗性を示し、難治性感染症となるためである。我々は人工尿中バイオフィーム緑膿菌に対する抗菌剤の殺菌効果を検討してきたが、今回は抗菌剤作用時の経時的な菌数の変化について検討したので報告する。

【材料と方法】尿路感染症患者由来の緑膿菌である Pa No. 02 株 (非ムコイド株)・No. 06 株 (ムコイド株) および緑膿菌標準株として NCTC10440 株を使用した。Mueller Hinton Broth (MHB) で一夜培養した菌液で内径 2mm のシリコンチューブを満たし 30 分間接触させた後、5%濃度の MHB を含む 10%人工尿 (希釈人工尿) を 12ml/hr の速度で 48 時間灌流しバイオフィームを作成した。その後、各濃度の CPFX・AMK・PAPM を含む希釈人工尿を灌流し経時的にチューブを採取、菌数の変化を vortex 法にて検討した。

【結果】Pa No. 02 株浮遊菌に対する各薬剤の殺菌効果を time kill curve でみると 3 剤共に直線的な菌数の減少を示した。バイオフィーム菌では PAPM は直線的に減少し、CPFAX では対数減少を示した。AMK ではある時点で急激な菌数減少が認められた。菌株間の比較では、CPFAX・AMK とともに菌数変化のパターンは 3 株で差を認めず、特に Pa No. 02・No. 06 株ではほぼ同様の減少曲線が得られた。NCTC10440 株では他の 2 株と比べて CPFAX の低濃度における菌数減少が著明であった。

MRSA biofilmの成分の生化学的検討

札幌医科大学医学部泌尿器科

○佐野正人、高橋聡、広瀬崇興、塚本泰司、
同化学教室
賀佐伸省 (会員外共同研究者)

(目的および背景)我々は以前より、抗菌薬を実際の臨床使用時の尿中濃度で推移させ得る尿中抗菌薬濃度自動シミュレーターを用いての検討で、ある種のマクロライド系抗菌薬はbiofilm消失作用があることを報告してきた。また、第43回本学会総会ではマクロライド系抗菌薬のクラリスロマイシンはMRSA biofilmに対しても同様な作用があることを報告した。しかしながら、緑膿菌biofilmに対しては、その主成分およびクラリスロマイシンのbiofilm消失作用の機序など詳細に研究がされているが、そもそもMRSA biofilmに対しては成分についての検討もない。そこで、我々はMRSA biofilmの成分および薬剤が及ぼす影響について検討を行った。

(方法と結果)小瓶内にガラス玉50個ずつと緑膿菌菌液およびMRSA菌液を入れ、1週間培養し、ガラス玉表面に緑膿菌biofilmおよびMRSA biofilmを形成させた。ガラス玉と菌液を攪拌することにより得られる、緑膿菌biofilmとMRSA biofilmのそれぞれの混濁液を凍結乾燥させ、エタノールで抽出した。この抽出液を薄層クロマトグラフィーに流すことにより、緑膿菌biofilmとMRSA biofilmについて、それぞれの分離bandを得た。分離されたbandは緑膿菌biofilmとMRSA biofilmでは明らかに異なっていた。今後、緑膿菌biofilmとMRSA biofilmの各分離bandについてカラムクロマトグラフィーを用いて単離させ、さらに質量分析計により分子量を測定し、構造式を類推することにより、MRSA biofilmの主成分の同定を検討していきたい。また、クラリスロマイシンや最近、抗biofilm作用があるといわれているホスホマイシンがMRSA biofilmにおよぼす影響についても生化学的手法により検討する。

新規アンソラサイクリン系抗腫瘍剤SM5887
の作用機序

福井医科大学第一内科
○福島俊洋、吉田 明、河合泰一、浦崎芳正、
山内高弘、中山 俊、中村 徹、上田孝典

【目的】 SM5887は完全に化学的に合成された新しいアンソラサイクリン系抗腫瘍剤で、今後造血器悪性腫瘍をはじめ各種悪性腫瘍に広く臨床応用されることが期待される。われわれは同剤の合理的投与法を考案するため培養白血病細胞および薬剤によるDNA切断活性低下による多剤耐性細胞を用いてSM5887の作用機序をdoxorubicin (DOX)と比較検討した。

(方法) ①細胞:当研究室において継代培養中のヒト白血病細胞株HL60、K562ならびに多剤耐性K562細胞(K562/VP-H2)を、②薬剤: SM5887および13-dihydro代謝体(SM5887-13-OH)ならびにDOXを用い、各薬剤の(1)増殖阻害効果、(2)細胞内濃度、(3)DNA鎖切断活性、(4)DNAとの親和性を検討した。

(結果) ① SM5887の細胞増殖阻害効果は、DOXに比べHL60で約1/30、K562で約1/20であるが、SM5887-13-OHではDOXとほぼ同程度で、SM5887-13-OHが活性代謝体であると考えられた。② K562/VP-H2は、DOXに約9倍の耐性を認めたのに対し、SM5887、SM5887-13-OHとの耐性はそれぞれ3.7倍、6.5倍であった。

③ HL60細胞へのSM5887-13-OHの転入はDOXに比べ急速であったが飽和濃度ではほぼ同レベルとなった。④ SM5887-13-OHのHL60、K562におけるDNA鎖切断作用はDOXよりもはるかに強力であった。一方、薬剤と2時間培養後、細胞を洗浄し新培地でさらに培養するとDOXでは認められないDNA修復がSM5887-13-OHで認められた。DOXはK562に比べK562/VP-H2でDNA切断の低下を認めたが、SM5887-13-OHではDNA切断活性低下を認めなかった。⑤ SM5887は抽出DNAに対しDOXとほぼ同頻度で結合するが、その親和性はDOXに比べ著しく弱かった。

(考案) SM5887の細胞増殖阻害効果は極めて弱い。SM5887-13-OHは、DOXとほぼ匹敵する阻害効果を認めSM5887-13-OHが活性代謝体と考えられた。SM5887-13-OHのHL60細胞へ転入はDOXと同程度であった。これらの所見はDOXやdaunorubicinが13-OH代謝体になると細胞への転入量が著しく減少するため抗腫瘍活性が低下することに対しSM5887の特徴的所見であると考えられる。一方HL60細胞に対するSM5887-13-OHのDNA鎖切断作用はDOXよりもはるかに強力であったがDNAとの親和性は弱く、切断を受けたDNAが容易に修復されると推測される。SM5887-13-OHはDNA切断活性の低下した多剤耐性細胞に対しても強力なDNA切断活性を保ち、DOXに比べ耐性が低いと考えられた。

カンプトテシン誘導体DX-9851fの実験
腫瘍に対する制癌活性

北里研究所
○小宮山寛機、林正彦

【目的】 カンプトテシン誘導体DX-9851fは主としてトポイソメラーゼIを阻害して殺細胞作用を示す。今回は殺細胞作用ならびにヌードマウス移植ヒト腫瘍に対する効果を検討したので報告する。

【方法】 直接的な殺細胞作用はヒトおよびマウス由来細胞を96穴マイクロプレートにて培養し、これらに種々の濃度のDX-9851fを3日間作用させ細胞の増殖度合をMTTアッセイ法にて測定した。制癌試験としてはヒト由来前立腺癌(PC-3)、肝癌(HCC-M)、膀胱癌(Exp-58)、肺癌(L-58-1)をヌードマウス皮下に移植し、腫瘍サイズが150-300 mm³に達した時点で治療を開始した。治療開始日を0日とし以下、4、8、12日、計4回尾静脈より投与し、その後の腫瘍の増殖度合を観察した。

【結果及び考察】 DX-9851fは培養癌細胞に対して顕著な殺細胞作用を示した。特に薬剤耐性P388/ADM細胞に対しても他の細胞と同様に効果的であった(IC₅₀: 2.7 ng/ml)。

ヌードマウスを用いた治療試験では試験した濃度範囲(6.8-18.8 mg/kg x 4)では前立腺癌、肝癌及び膀胱癌に対して投与25日後において各々、89%、77%、73%の顕著な増殖抑制作用が認められた。また、高増殖性肺癌に於ても投与20日後において50%の増殖抑制が認められた。高濃度投与群において投与期間中体重減少が認められたが日数の経過と共に速やかに回復した。

以上示したように、本剤は直接的な殺細胞作用を示し、腫瘍系によっては優れた制癌作用を発揮することから、今後更に別の腫瘍及び投与スケジュール等を検討したい。

進行性前立腺癌に対する新抗癌化学療法の開発に関する研究(第1報):MTTassayを用いた抗癌剤感受性試験の基礎的検討

昭和大学医学部泌尿器科¹⁾, 同 第一生化学²⁾

○小川良雄¹⁾, 海野としえ¹⁾, 直江道夫¹⁾,

船橋健二郎¹⁾, 斉藤豊彦¹⁾, 中神義三¹⁾,

吉田英機¹⁾, 坂上 宏²⁾, 竹田 稔²⁾

【目的】進行性前立腺癌に対する新たな抗癌化学療法を開発する目的で、樹立癌細胞株を用いてMTT法による感受性試験を施行し、各種抗癌剤の効果について検討した。

【方法】当科にて継代中のPC3, LNCaP, DUKE145, 8PC93, 19PC93の5株を96穴マイクロプレートにそれぞれ 1×10^4 /well、 1×10^5 /wellの細胞濃度になるように播種し24時間培養した。6種類の抗癌剤 (Peplomycin, Bleomycin, Etoposide, Cisplatin, Carboquone, THP-adriamycin) をそれぞれ9種類の濃度に希釈し培地に添加し、さらに24時間培養した。その後MTT試薬を最終濃度0.3mg/mlになるように添加し4時間培養した。培地を除去し、形成された結晶をDMSOにて溶解発色させて、590nmにて吸光度を測定した。細胞障害性を求めて抗癌剤感受性を検討した。

【結果】 1×10^4 /wellの対数増殖期にある細胞では、 1×10^5 /wellの飽和状態の細胞に比較して十分な効果が得られたものが多かった。

【結論】各種抗癌剤の組合せと投与時期についても今後実験を重ね検討する必要があると思われる。

高齢者非ホジキンリンパ腫に対するG-CSF併用THP-COPBLM療法の検討

東邦大学第一内科

○新津 望、梅田正法

【目的】近年、高齢化に伴い高齢者非ホジキンリンパ腫(NHL)は増加しているが、臓器予備能の低下、臓器障害などを認め、若年者に比し強力な治療を行っていくのが現状である。今回、doxorubicinより心毒性が少ないと言われているpirarubicin (THP)を用いたTHP-COPBLM療法を施行し、寛解率および副作用を検討した。

【対象・方法】対象は、70歳以上のNHL 18例で、臨床病期Ⅱ期以上、working formulation分類でintermediateおよびhigh grade、performance status 4以外の症例とした。THP-COPBLM療法は、THP 40mg/m²およびcyclophosphamide 400mg/m²をday 1に点滴静注、vincristine 1mg/m²をday 1に静注、prednisolone 40mg/m²とprocarbazine 100mg/m²をday 1-10に経口投与、bleomycin 10mg/bodyをday 14に点滴静注とした。また、顆粒球数1,000/ μ l以下となった時点でG-CSF 2 μ g/kgを皮下投与とし、白血球数10,000/ μ lにて投与中止とした。効果判定は、日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準に従って行った。

【結果】18例中13例(72.2%)に完全寛解(CR)、2例(11.1%)に部分寛解を得た。また、Ⅱ期5例中4例、Ⅲ期7例中6例、Ⅳ期6例中3例がCRとなった。また、観察期間中央値10ヵ月にて14例が生存中である。副作用は、grade 3以上の白血球減少5例(27.7%)、血小板減少2例(11.1%)、消化器症状2例(11.1%)を認めたが、心電図異常および心エコーにおける左室駆出率は治療前後で変化を認めなかった。また、顆粒球減少時に肺炎を1例、敗血症を1例に認めた。

【結語】THP-COPBLM療法は高齢者NHLに対し有用であると考えられ、消化器症状および心毒性などの副作用も少なかった。しかし、G-CSFを併用したにもかかわらず白血球数の減少した症例が多く認められ、今後THPの投与量、投与方法の更なる検討が必要であると考えられた。

ヒト大腸癌組織におけるチミジル酸合成酵素遺伝子の発現レベルの検討

癌研究会・癌化学療法センター・臨床部

○宇野真二、相羽恵介、柴田はるみ、柴田治郎、大澤浩、伊藤良則、高橋俊二、堀越昇

〔目的〕大腸癌に対して有効であるフッ化ピリミジン系薬剤 (FP) の臨床効果を予測するため、ヒト大腸癌細胞株及び臨床検体を用いてその標的酵素であるチミジル酸合成酵素 (TS) の遺伝子発現レベルを検討した。

〔方法〕ヒト大腸癌株は SNU-C1, NCI-H630, NCI-H508, NCI-H716 の 4 株を用い、制癌剤感受性試験は MTT 法によった。臨床検体は前治療のない大腸癌 6 例を用いた。総 TS 蛋白量、TS 触媒能の測定は Moran らの方法に従い、TS mRNA 発現レベルは competitive RT-PCR 法により求めた。

〔結果〕各大腸癌株の 5-fluorouracil (5FU) 96 時間接触時の IC50 値 (μ M) は、C1 (0.46), H630 (282), H508 (258), H716 (813) であった。C1, H630 (7.70×10^{-3}), H508 (3.85×10^{-3}), H716 (3.08×10^{-3}) であった。IC50 値と総 TS 蛋白量、TS 触媒能との間にはそれぞれ相関係数 $R^2=0.89$, $R^2=0.96$, TS mRNA の発現レベルと総 TS 蛋白量、TS 触媒能との間には $R^2=0.89$, $R^2=0.99$, IC50 値と TS mRNA の発現レベルの間にも $R^2=0.91$ といずれも高い相関が見られた。一方臨床検体を用いた検討では、総 TS 蛋白量は腫瘍部では正常粘膜組織の 1.27~2.31 倍、TS 触媒能は 1.28~48.13 倍、TS mRNA の発現レベルは 5~25 倍、同一症例ではすべての腫瘍部位の方が高値を示した。TS 触媒能と TS mRNA の発現レベルの間には $R^2=0.80$ の良好な相関が認められた。更に、TS 触媒能及び TS mRNA の発現レベルの腫瘍組織と正常粘膜組織の比において、 $R^2=0.98$ と極めて高い相関が認められた。以上の如く *in vitro* 系の検討では、TS mRNA の測定は特に FP 持続型投与時の治療効果の予後因子としてその可能性が示唆され、臨床検体を用いた検討においても FP の臨床効果を予測し得る可能性が期待された。

無輸血治療により寛解導入しえた急性骨髄性白血病の一例

東京慈恵会医科大学内科学講座第二内科

○坂本光男、猿田 克年、中澤 靖、進藤 奈邦子、前澤 浩美、吉川 晃司、吉田 正樹、柴 孝也、酒井 紀

東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

斎藤 篤

〔目的〕急性白血病における寛解導入率はかなり改善してきている。これは抗癌化学療法の進歩もさることながら、輸血や感染症対策など支持療法の発達によるところも大きい。今回我々は、無輸血にて寛解導入しえた急性骨髄性白血病の症例を経験したので報告する。

〔症例〕M. S. 55 歳、男性。平成 7 年 8 月会社の健康診断にて白血球増多および芽球の出現、軽度の貧血を指摘され、急性白血病を疑われ当院紹介となった。骨髄穿刺にて骨髄芽球の著しい増多を認め、ペルオキシターゼ陽性より、急性骨髄性白血病と診断した。ただし、表面マーカーでは CD7、HLA-DR のみ陽性であった。治療に際し、本人および家族は宗教上の理由から一切の血液製剤の使用を拒否したが、抗癌化学療法には承諾した。寛解導入療法として BHAC-DM 療法を施行した。貧血および血小板減少に対しては、M-CSF、エリスロポイエチンを併用した。皮膚の紫斑や労作時息切れなどを認めたが、重大な合併症をきたすことはなく、完全寛解に至った。その後 3 クールの地固め療法施行した。いずれの治療においても著明な血小板減少、貧血を認めたが、M-CSF、エリスロポイエチンを併用し、重大な合併症をきたすことはなかった。地固め療法 3 クール終了後の骨髄でも完全寛解維持しており、退院となった。

〔結論〕無輸血にて寛解導入しえた急性骨髄性白血病の一例を経験したので報告した。急性白血病の抗癌化学療法に際し、各種サイトカインを併用することにより、輸血の必要量を減量できる可能性が示唆された。尚、エリスロポイエチンはこのような場合の保険適応が認められておらず、今回は本人の承諾を得て、自費にて行なった。

血液疾患に合併した重症感染症に対する初期抗生物質治療 -12年間 812例の検討-

京都府立医科大学第三内科

○三澤信一、津田昌一郎、谷脇雅史、堀池重夫、
横田昇平、植田 豊、兼子裕人、中尾 誠、
加嶋 敬

1983年7月から1995年3月の間に京都府立医科大学第三内科と関連施設において血液疾患に合併した感染症812例に対して13のレジメンを用いて初期抗生物質治療を行った。除外、脱落を除く683例（うち87例は先行剤あり）の原疾患は急性白血病338例、慢性白血病17例、MDS41例、悪性リンパ腫206例、多発性骨髄腫32例、再生不良性貧血32例、その他17例であった。感染症は敗血症84例、敗血症疑い470例、肺炎50例、肺炎以外の呼吸器感染症25例、尿路感染症25例、その他29例であった。発熱に対する効果を主に効果判定を行ったところ、有効率は敗血症60%、敗血症疑い68%、肺炎48%、肺炎以外の呼吸器感染症76%、尿路感染症84%、その他72%で、全体の有効率は66%であった。

683例の感染症のうち165例から207株の細菌が分離され、*S. epidermidis* 26株、*P. aeruginosa* 25株、*E. coli* 16株、MRSA 6株をふくむ *S. aureus* 16株、*E. faecalis* 13株などが多く、グラム陽性菌104株、グラム陰性菌103株であった。グラム陽性菌と陰性菌の比率は、1990年までは39株/67株とグラム陰性菌が多く、1991年以降は65株/36株とグラム陽性菌が増加していた。臨床効果はグラム陽性菌の48%、グラム陰性菌の65%にえられた。分離菌のうち87株は84例の敗血症から分離され、グラム陽性菌51株、グラム陰性菌36株であった。血液分離菌で多く検出された菌は *S. epidermidis* 21株、*P. aeruginosa* 9株などであった。臨床効果はグラム陽性菌の51%、陰性菌の75%にえられた。

抗生剤投与前後の好中球数と臨床効果を比較すると、抗生剤開始時の好中球数が $100/\mu\text{l}$ 以下の群では好中球数の回復とともに有効率が改善した。特に前後とも好中球数が $100/\mu\text{l}$ 以下の群の有効率は51%、投与前 $100/\mu\text{l}$ が投与中に $500/\mu\text{l}$ 以上に増加した群では80%であった。

肺癌化学療法における末梢血単核球のサイトカインメッセージの変化

奈良県立医科大学第2内科、同細菌学教室

○森 啓、古西 満、寺本正治、坂本正洋、
辻本正之、前田光一、濱田 薫、三笠桂一、
澤木政好、喜多英二、成田亘啓

1. 目的

肺癌に併発する感染症は肺癌患者の予後を左右する諸因子のなかで重要な位置を占めている。更に近年肺癌患者に対して強力な抗癌化学療法を行うようになり、感染症を併発する危険性は増してきている。また炎症反応は免疫担当物質であり情報伝達因子であるサイトカインが重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。そこで今回、肺癌抗癌化学療法によるサイトカインメッセージの変化をReverse transcriptase Polymerase chain reaction (RT-PCR)法を用いて検討した。

2. 対象と方法

初回抗癌化学療法を施行した原発性肺癌患者を対象とした。化学療法前（以下治療前）、化学療法後白血球数が $3000/\mu\text{l}$ 以下に減少した時（以下白血球減少時）、G-CSFを用いて白血球数が $10000/\mu\text{l}$ 以上になった時（以下、白血球回復時）に静脈血を採血し、比重遠心法で単核球を分離、AGPC法でRNAを単離後RT-PCR法を用いてサイトカインのmRNAの発現を観察し検討した。

3. 結果

白血球減少時は治療前に比較してIL6の発現が多く、IL2、CSFの発現も多い傾向にあった。またIL8、TGF- β は全経過を通じて発現が認められた。

4. 考案

肺癌抗癌化学療法により末梢血単核球のサイトカインメッセージ、特にIL6の発現に変化を生じる事が示唆された。更にサイトカインメッセージの変化と肺癌患者の臨床経過との相関を解析し報告する予定である。

シスプラチン包含細網内皮系回避型リポソームの
腹水肝癌モデルにおける効果

帝京大学第2外科、同薬学部薬剤学教室*

○馬場靖雄、飯沼久恵、沖永功太、丸山一雄*

【目的】シスプラチン包含細網内皮系回避型リポソーム(ステルスリポソーム)の有用性を明らかにするためにマウス腹水肝癌モデルを用いて検討した。

【方法】リポソームは直径180~200nmに調整し、シスプラチンを包含させたポリエチレングリコール修飾ステルスリポソーム(DSPC/CH/DSPE-PEG1000)、対照として非修飾性ベアリポソーム(DSPC/CH)を用いた。C3H/Heマウス(6週齢雌)に10⁶個の腹水肝癌(MH-134)を腹腔内投与し翌日ステルスリポソーム、ベアリポソーム、単独シスプラチン(CDDP量9mg/kg)を腹腔内または静脈内投与し生存日数を比較検討した。さらに各薬剤投与後、血中プラチナ(Pt)濃度、臓器中Pt含有量を測定した。

【結果】腹腔投与における各群の平均生存日数はPBSコントロール群21.2日、単独シスプラチン投与群24.7日、ベアリポソーム群23.4日、ステルスリポソーム群36.5日で、ステルスリポソーム投与群は他の群と比較して有意な生存日数の延長を認めた。静脈内投与では、ステルスリポソーム投与群で生存日数は延長するものの有意差を認めなかった。経時的Pt血中濃度は、ステルスリポソーム群では15時間後も19.5μg/mlと有意に高値を保ち続けた。一方腹腔中のCDDP量は単独投与群に比べリポソーム投与群で長時間高値を保ち続けた。脾臓のPt含有量は単独群、ベアリポソーム群に比較してステルスリポソーム群で有意に減少した。

細網内皮系に取り込まれ難く、長時間腹腔内および血中に留まり薬剤を徐放するステルスリポソームは、腹水癌および腹膜播種の治療に有用と考えられた。

原発性肺癌患者の癌悪液質に対する Clarithromycin(CAM)の有効性に関する検討

奈良県立医科大学第2内科¹ 同 細菌学²

○坂本正洋¹, 三笠桂一¹, 澤木政好¹

喜多英二², 寺本正治¹, 濱田 薫¹, 古西 満¹

前田光一¹, 辻本正之¹, 森 啓¹, 成田亘啓¹

(財)癌研究会癌化学療法センター基礎研究部

瀬川耕太郎, 片岡達治

【目的】我々は切除不能な原発性肺癌患者に Clarithromycin(CAM)の投与を試み、非小細胞肺癌患者において生存期間が有意に延長することを報告してきた。今回は各種パラメーターの測定を行い、その解析・検討を行った。

【対象・方法】対象は手術不能な原発性肺癌患者で、Cisplatin(CDDP)を中心とする化学療法と放射線療法を施行。退院後初回外来受診時にCAMを投与し、初回外来受診日及び3ヶ月後に体重、血中総蛋白、アルブミン、コリンエステラーゼ、ヘモグロビン、血清中サイトカイン(TNF-α, IL-6)をsandwichELISA法にて測定した。

【結果】肺癌患者の予後因子とされる体重、コリンエステラーゼがCAM投与群で有意に増加し、また血清中IL-6も投与前と比較して有意に低下していた。CAM非投与症例ではいずれも有意な変動はなかった。

【考察】CAMは癌悪液質を誘導するサイトカインIL-6の産生を抑制し、癌悪液質の進行を妨げ、宿主要因を改善している可能性が示唆された。

原発性肺癌患者に生存期間に対する Clarithromycinの有用性

奈良県立医科大学第二内科、同細菌学¹

○三笠桂一、澤木政好、喜多英二¹、浜田 薫、
古西 満、前田光一、坂本正洋、辻本正之、
森 啓、寺本正治、福岡和也、成田亘啓
癌研究会化学療法センター基礎研究部
片岡達治、瀬川耕太郎

〔目的〕我々は慢性下気道感染症に対するマクロライド長期投与の有効性の機序の検討から、マクロライド薬がBiological response modifier (BRM) 活性を有することを見出し、手術不能原発性肺癌患者にClarithromycin (CAM) の長期投与を試み、非小細胞肺癌において生存期間が延長することを報告した。今回はさらに症例数観察期間を増やし検討したので報告する。

〔対象と方法〕当科に入院した初回治療の手術不能原発性肺癌100例。CCDPを中心とする化学療法に放射線治療を施行し、退院後初回外来受診時にCAM投与群と非投与群に無作為に割り付けた。CAM投与量は200mg×2/日で、両群間の生存期間等について検討をおこなった。生存曲線はKaplan Meier法を用い、2群間の検定はgeneralized Wilcoxon法、Logrank法を用いた。

〔結果および考察〕非小細胞肺癌において50%生存期間はCAM投与群535日、非投与群277日で、CAM投与群で有意に生存期間の延長が認められた(P:0.001)。以上から、非小細胞肺癌に対するCAMの投与は生存期間を延長できる有用な治療法であることが示唆された。

クラリスロマイシン投与の実験的肺転移に 及ぼす影響

日本医科大学第四内科

○小久保豊、日野光紀、忽滑谷直孝、竹中 圭、
渋谷昌彦、工藤翔二

〔目的〕クラリスロマイシン (CAM) など14員環系マクロライド系抗生物質は、従来の抗生物質としての作用の他に免疫系及び気道線毛上皮系等に及ぼす様々な作用が指摘されている。今回我々は、CAMの実験的肺転移に及ぼす影響について検討した。またCAM投与によるNK細胞への影響についても検討を加えた。

〔方法〕マウス (C57/BL) にメラノーマ高転移株 (B16-F10) 細胞浮遊液を静注し、CAMとCAMの溶媒として用いたエタノール加生理食塩水 (コントロール群) をB16-F10細胞静注7日前から22日後まで連日、経口および腹腔内投与を行い、肉眼的にマウス肺表面転移巣数を算定した。またマウスNK細胞の表面マーカーであるAsialoGM1に対する抗体を3日前に経静脈的に投与することにより、NK活性を抑制し、肺転移数への影響を検討した。さらに各群の脾細胞NK活性を測定し、CAMによる影響について検討した。NK活性の測定には51Cr標識YAC-1細胞をTarget細胞とし、マウスから摘出した脾より調整したリンパ球浮遊液をEffector細胞として、その混合培養上清の放射活性値から算出した。

〔結果〕コントロール群と比べCAM投与群で有意に肺転移数の抑制が認められた。抗AsialoGM1抗体投与によりCAM投与群はコントロール群に比して肺転移数の減少傾向が認められたものの有意差は認められなかった。またCAM投与群ではコントロール群に比してNK活性が高値となる傾向が見られた。

〔結語〕

- 1) CAMはB16-F10細胞の実験的肺転移の抑制作用を持つことが示された。
- 2) その作用にはNK細胞の関与も示唆された。

同一感受性細菌別の抗菌薬作用効果の比較
一尿中抗菌薬濃度自動シミュレーターを
用いた in vitro での検討一

札幌医科大学医学部泌尿器科¹⁾、杏林製薬²⁾
○高橋 聡¹⁾、佐野正人¹⁾、西村昌宏¹⁾、
広瀬崇興¹⁾、塚本泰司¹⁾、平井敬二²⁾

【目的】尿路感染症治療では尿中移行性の抗菌薬を用いるために尿中濃度は高濃度となり、empiric therapy の時に、結果として低感受性株に対しても除菌される場合がある。また、実際には膀胱内尿中抗菌薬濃度は経時的に変化するために、より生体内に近い環境下で細菌に抗菌薬を作用させ菌数の変動をみるべきと考えられる。我々は昨年の本学会東部総会にて、札幌医大式抗菌薬濃度自動シミュレーターを用いて低感受性株の菌数曲線を菌種別に検討し、同一感受性細菌でも菌数の推移が異なることを報告した。今回は低感受性株の菌数曲線と各経過時間に採取した細菌の MIC と MBC 分布の変動について検討した。

【材料と方法】使用した抗菌薬は Panipenem (PAPM) で、その MIC が 16 $\mu\text{g/ml}$ の当科臨床尿分離 *P. aeruginosa* を実験に用いた。方法は札幌医大式中等度複雑性膀胱炎モデルを用いて PAPM500mg 1 日 2 回、3 日間投与にシミュレーションさせた抗菌薬濃度を初期菌数 10^7CFU/ml に作用させた。

【結果と考察】*P. aeruginosa* の菌数は $10^0\sim 10^2$ 程度で経過していたが 72 時間目でも除菌されなかった。そして、0、10、36、54、70 時間目でそれぞれ採取した菌の MIC、MBC を 20 colony について測定したところ時間の経過とともに MIC と MBC とで 8 $\mu\text{g/ml}$ の株が増加していた。したがって、PAPM を *P. aeruginosa* に作用させた場合、PAPM の殺菌性が強いために MIC、MBC 分布の変動は少なかったのではないかと考えられた。さらに、異なった抗菌薬と菌種を用いて比較検討する予定である。

メロベネムによる緑膿菌の形態変化とエンドトキシン遊離について

住友製薬株式会社・総合研究所
○納田浩司、金澤勝則

【目的】 β ラクタム抗生物質はそれぞれの薬剤の PBP 親和性の相違に基づき異なる形態変化を惹起させ、PBP-2 に強い親和性を示す imipenem (IPM) では球形化が、PBP-3 に強い親和性を有する ceftazidime (CAZ) ではフィラメント化を生じる。この形態変化に起因してグラム陰性菌のエンドトキシン (ET) 放出量に差が認められることが報告されている。緑膿菌に対して meropenem (MEPM) は PBP-3 との親和性が最も強いが PBP-2 にも親和性が高く、その形態変化は低濃度ではフィラメント化を、高濃度になるに従ってバルジ体から球形化を示す。今回我々は、MEPM の抗緑膿菌作用についてその形態変化と ET 遊離作用との関連を検討したので報告する。

【方法】使用菌株：PA01 株。薬剤感受性は日本化学療法学会標準法に準じて行った。使用培地：Mueller-Hinton broth。ET 量の測定：0.22 μm のフィルターで濾過して菌体を除き、遊離型 ET をトキシカラースystem (生化学工業) を用いて測定した。また、薬剤濃度をヒト血中濃度推移に合わせた in vitro モデルを使用し、点滴静脈内投与後の濃度条件下での ET 遊離活性を測定した。

【結果および考察】MEPM、IPM、CAZ の MIC はそれぞれ 0.39、1.56、0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。IPM と CAZ については両薬剤の 1MIC と 4MIC の濃度条件の間には ET 遊離活性に大きな差は認められず、いずれの条件でも IPM の ET 遊離活性は CAZ の 1/10 以下と低かった。一方、MEPM では 1MIC に比べて 4MIC での ET 遊離活性が著しく低く IPM とほぼ同等であり、濃度依存性を示した。これらの結果は、MIC 以下の濃度ではフィラメント化し ET 遊離活性が IPM より高いが、4MIC の濃度では球形化を生じ、IPM と同様に ET 遊離が少ないことと対応する。ヒトに 500 mg 点滴静脈内投与したときの濃度推移を in vitro で再現させた条件では MEPM ではほぼ IPM と同様の ET 濃度を示し、CAZ より低かった。2 時間後の形態変化もほぼ球形化しているのが観察された。以上、MEPM では ET 遊離活性に濃度依存性が認められ、条件により異なる結果を与えることが確かめられた。これは形態変化の濃度依存性と対応することが判明した。

(会員外共同実験者：宮口幹子)

カルバペネムの抗 *Haemophilus influenzae*
活性における構造活性相関

住友製薬株式会社・総合研究所
○金澤勝則、納田浩司、砂川洵

【目的】 *H. influenzae* は呼吸器感染の起炎菌として臨床最も重要な菌種の一つであり、本菌に対する抗菌力は呼吸器感染領域における薬剤の有用性を左右する一つの指標となる。カルバペネム系抗生物質は、いずれの薬剤も呼吸器感染の起炎菌を広くカバーする抗菌スペクトラムを有するが、*H. influenzae* に対する抗菌力においては薬剤間で大きな差が認められ、イミペネム(IPM) およびパニペネム(PAPM)に比べ、メロペネム(MEPM)の抗菌力が大きく上回っており、臨床効果もそれを反映した結果が得られている。

そこで今回、MEPMの優れた抗 *H. influenzae* 活性が、どの構造に基づくものなのかを明らかにするために、各種誘導体を用いての検討を行ったので報告する。

【方法】 *H. influenzae* は、 β -lactam 感性の IID1639 株を用いた。MIC は NAD および hemin を添加した BHIA を用い、寒天平板希釈法で測定した。PBP5 親和性は、S. D. Makover¹⁾ らの方法に準じて測定した。

【結果および考察】 IPM および PAPM と MEPM の構造上の大きな違いは、 1β -methyl 基の有無と 2 位側鎖の構造にある。そこで MEPM の 1β -methyl 基を水素置換した化合物の MIC および PBP5 親和性を測定した結果、MEPM に比べて抗 *H. influenzae* 活性の低下および、PBP4 および PBP5 に対する親和性の低下が認められた。また、PAPM とその 1β -methyl 体についても同様の検討を行った結果、 1β -methyl 体の抗 *H. influenzae* 活性および PBP4 および PBP5 に対する親和性が PAPM に比べて明らかに高かった。

以上の結果から、MEPM の優れた抗 *H. influenzae* 活性には、その 1β -methyl 基を有する構造が大きく関与していることが示唆された。2 位側鎖の構造の関与についても現在検討中であり、上記の結果と合わせて報告する予定である。

(会員外共同実験者: 平井康子)

¹⁾ AAC, vol. 19, p584-588(1981).

イセパマイシン時間腎毒性に及ぼす抗生物質
併用効果

共立薬科大学臨床薬学教室
○吉山友二、八木知子、菅家甫子
聖マリアンナ医科大学病院薬剤部
小林輝明

【目的】感染症に対する抗生剤療法は monotherapy が原則であるが、重症の感染症例で併用療法が必要とされることも少なくない。アミノグリコシド系抗生物質の腎毒性がホスホマイシン(FOM)やラタモキシフェン(LOMX)併用により軽減すると報告されている。硫酸イセパマイシン(ISP)は1日1回投与が認可されているアミノグリコシド系抗生物質である。これまでに、ISPの1日1回投与は1日量2回分割投与による腎毒性を軽減することを報告した。また、ラットの活動期である暗期にISP1日量を1回投与すると、休息期である明期1回投与時に認められる腎毒性を有意に軽減した。本研究の目的は、ISPの腎毒性が強い明期におけるFOMおよびLOMX併用効果が明らかにすることにある。

【方法】自由摂食・摂水・明暗周期(明期:0700-1900)条件で1週間予備飼育したWistar系雄性ラットを使用した。ISP300 mg/kg、FOM500mg/kg、LOMX1000 mg/kgを明期(1300)に反復投与した。尿中NAG活性等の生化学検査を経日的に測定した。また、血中及び腎内ISP濃度を測定し、腎臓の病理組織学的な検討を行った。さらに、ISPとFOM及びLOMX併用単回投与後の腎臓内のISP濃度推移を検討した。

【結果】ISP単独投与に比べ、FOM及びLOMX併用投与では尿中NAG活性は有意に低く、その他の病理検査において腎毒性の軽減所見が得られた。また、ISPの腎臓内蓄積濃度は、FOM及びLOMX併用により抑制された。

【考察】アミノグリコシド系抗生剤と β -lactam系のペニシリン、セフェム剤等の併用は、抗菌作用を十分に発揮させつつ、生体への種々の有害作用、とりわけ腎障害の軽減をも考慮したものである。今回、ラット休息期の明期に認められるISPの腎毒性がFOM、LOMX併用により軽減された。

抗生物質併用療法の臨床での有用性が示唆されるとともに、毒性を最小限にする投与のタイミングを考慮した上で1日の投与回数を検討することが投与計画をより科学的にするのに貢献すると考えられる。

慢性腎不全患者におけるニューマクロライド系抗生物質の血漿蛋白結合に関する研究

北里大学東病院薬剤部 ○黒山政一、矢後和夫
北里大学病院薬剤部 本橋 茂、島田慈彦
北里大学医学部泌尿器科 熊野和雄

【目的】薬物の蛋白結合性は、その薬物の薬理作用および副作用の強さと密接な関連を有し、薬物の血漿蛋白との結合性を検討することは、適切な薬物療法を実施する上で重要な課題となっている。しかし、マクロライド系抗生物質の腎障害患者における蛋白結合率に関する検討はほとんどない。そこで、健常人およびの慢性腎不全患者の血清を用いて、代表的なマクロライド系抗生物質であるclarithromycin(CAM)、roxithromycin(RXM)の蛋白結合性を検討した。

【方法】健常人、非透析・hemodialysis(HD)施行(透析前後)・CAPD施行の慢性腎不全患者の血清およびパルミチン酸を添加した健常人血清を用いて、蛋白結合率を平衡透析法により検討した。

【結果】CAMの蛋白結合率は、健常人では $81.9 \pm 1.9\%$ 、非透析患者では $85.9 \pm 3.6\%$ 、HD施行患者(透析開始直前)では $82.9 \pm 3.3\%$ 、CAPD施行患者では $86.8 \pm 3.3\%$ で、著しい変動は認められなかった。一方、HD施行前後の検討においては、開始直前では $82.9 \pm 3.3\%$ 、終了直後では $68.8 \pm 3.5\%$ で、有意な差が認められた。アルブミン濃度を一定にしたプール血清を用いた検討において、透析終了直後のHD施行患者プール血清の蛋白結合率が明らかに低下していた。健常人プール血清およびパルミチン酸を添加した健常人プール血清を用いた検討では、蛋白結合率に殆ど変化は認められなかった。

一方、RXMの蛋白結合率は、いずれの条件下においてもほとんど変化しなかった。

【考察】透析終了直後のHD施行患者におけるCAMの蛋白結合率の低下の要因として、遊離脂肪酸(パルミチン酸)以外の結合阻害物質の増加あるいは何らかの要因によるアルブミンの立体構造の変化などが関与しているものと思われた。HD施行患者へのCAMの投与に際しては、このような蛋白結合率の低下による薬理効果の増強、副作用発現率の増加の可能性にも十分注意すべきであろう。

カルバペネム系抗菌薬の腎排泄機序に関する検討

東京慈恵会医科大学内科学講座第2
○柴 孝也 猿田克年 中澤 靖
坂本光男 進藤奈邦子 前澤浩美
吉川晃司 吉田正樹 酒井 紀

【目的】カルバペネム系抗菌薬の排泄経路として腎関与の実態を知る目的で、プロベネシド併用試験により腎排泄機序を検討した。

【対象ならびに方法】検討した本薬はdehydropeptidase-1(DHP-1)の阻害酵素薬あるいは腎毒性低減薬の配合薬であるイミベネム/シラスタチン(IPM/CS)、パニベネム/ベタミプロン(PAPM/BP)と、配合薬を必要としないメロベネム(MEPM)、そしてピアベネム(BIPM)である。健康成人男子志願者(N=6)に単独、ならびにプロベネシド併用時の吸収・排泄について検討した。プロベネシド併用は本系薬使用の2時間前に1.0g、使用1時間後に500mgの内服により必要濃度を維持することを確認したうえで実施した。【結果】IPM/CSはプロベネシドの併用によっても有意な影響は受けず、CSのみ高い血中濃度を示し、血中半減期(T_{1/2})の延長と血中濃度時間曲線下面積(AUC)の増大を認めた。BAPM/BPでも明らかな影響は認められなかった。上記の2薬と異なり単独で臨床使用可能になったMEPMではT_{1/2}の延長(1.18→1.33時間)、AUCの増大(28.1→40.2 μg·h/ml)を認めた。BIPMではT_{1/2}の変化はないものの、AUCの軽度増大(33.2→39.2 μg·h/ml)を認めるのみであった。単独で臨床使用することのできないIPM/CS、BAPM/BPではCSおよびBPのプロベネシド様効果により、糸球体濾過のみの態度をとった。一方、単独使用可能な2薬剤(MEPM、BIPM)では尿細管分泌との混合型の態度をとった。【考案】カルバペネム系抗菌薬の腎排泄機序は糸球体濾過型と尿細管分泌型に大別される。腎排泄機序の解明により、臨床の場での正しい薬剤使用法を知る上で有益な示唆を与えてくれる。

抗菌薬の腹水移行に影響する因子の検討

名古屋市立大学第一外科

○長谷川正光, 真下啓二, 橋本俊, 真辺忠夫

【目的】消化器外科術後症例に panipenem/betamipron (PAPM/BP) と sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) を使用し腹水中移行に影響を与える因子について検討した。

【方法】同意の得られた皮内反応陰性症例に以下の検討を行った。①上部消化管5例, 下部消化管3例に, 術後4日目まで PAPM/BP 500mg を1日3回点滴静注し, 終了後1時間に腹腔内ドレーンより腹水を採取, PAPM濃度, 蛋白量, ヘモグロビン値を測定した。②複数ドレーン留置例 (S状結腸切除及び肝部分切除: 症例1) (幽門側胃切除及び低位前方切除: 症例2) において SBT/CPZ 1g を1日3回点滴静注, 術後第1日目に終了後2時間毎に腹水を採取 SBT, CPZ, interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) を測定した (症例2は第3日目も測定)。薬剤は HPLC 法にて, サイトカインは ELISA 法にて測定した。

【結果】①PAPMの濃度は, 術後第1日目より 10.1 µg/ml, 12.5 µg/ml, 13.2 µg/ml, 13.8 µg/ml と若干の増加傾向を認めた。腹水中蛋白量, ヘモグロビン値とは関連を認めなかった。末梢白血球数は術後第1日目, CRP は術後3日目にそれぞれピークを示した。手術部位別では上部消化管 10.8 µg/ml 下部消化管 15 µg/ml であった。又高移行群 (平均 16.4 µg/ml, n=4) と低移行群 (平均 8.4 µg/ml, n=4) にわけると白血球数, CRP とも後者がやや高い傾向を示した。②ドレーンの部位別に Winslow (W) と Douglas (D) を比較すると症例1で SBT は 4.8 µg/ml と 4.4 µg/ml, CPZ は 98 µg/ml と 20 µg/ml, IL-6 は 9100 pg/ml と 21000 pg/ml, IL-8 は 5400 pg/ml と 2300 pg/ml, 症例2で SBT は 2.3 µg/ml と 2.7 µg/ml, CPZ は 14 µg/ml と 13 µg/ml, IL-6 は 15000 pg/ml と 27000 pg/ml, IL-8 は 4200 pg/ml と 5400 pg/ml であった。全身性に経日変化をみた場合, CPZ は上昇し, IL-6 は低下し, IL-8 は上昇傾向がみられた。

【考察】術中並びに術後の抗菌薬の腹水中移行は種々の因子により影響を受けるが, 腹水中サイトカインの関連も考えられ, さらに症例を増やして検討したい。

ソリブジンと5-フルオロウラシルの薬物相互作用とその対策

鶴見大学歯学部細菌

○藤田 浩, 岡本公彰, 高尾亞由子

大鵬薬品工業 (株)

永山績夫

【目的】ソリブジンは帯状疱疹に対する強力な治療薬として開発されたが, 発売直後5-フルオロウラシル (FU) 系薬物服用中の癌患者十数名が死亡した。私共は本併用事故を動物実験の段階に戻して, その機序と対策を明示すべく実験した。

【方法】ソリブジン (東京薬大・渡部 烈教授より分与) およびそのアナログ 5-bromovinyldeoxyuridine (BVdU) とFU系プロドラッグ tegafur (FT) を担癌マウスに経口投与し, FUの血中・組織中濃度および肝DPD活性の経時的推移につき, 対照FT単独群と比較した。

【結果】①FT 20mg/kg と各種濃度のソリブジンおよびBVdUを併用後の5-FUの血中・組織中・腫瘍中濃度は, ソリブジン, BVdUの添加量に応じて著明な上昇を示した (毒性と抗癌性の上昇)。②FU異化酵素肝DPD活性に対し, ソリブジンは投与終了後8時間, BVdUは終了後初期に最も強い抑制を来し, 24時間後まで抑制がみられたが, 72時間, 7日後には対照と同レベルまで回復した。③ソリブジンおよびBVdU投与後の未変化体および両剤の代謝物BVU (5-bromovinyluracil) のマウス血中濃度を測定した。BVdUの代謝物BVUは2時間後に最高値を示し, ソリブジン投与後のBVUは8時間後に最高値を示し, DPD抑制作用とよく相関した。④ソリブジンは経口投与後, 主に腸内細菌の酵素によりBVUに変換される。無菌マウス (IQ1系) の場合や通常ICRマウス飲料水中に抗生物質 (VCM, ABPC, GM) を添加した場合, ソリブジンによるFUの血中・組織中濃度上昇はみられなかった。

【結論】ソリブジンはFU系薬剤との併用により, 生体内FU濃度を著明に上昇させた (BVUによるDPD活性の抑制)。対策として, ソリブジン投与中はFU系薬物を減量するか, 抗菌性物質の投与も考えられるが, ヒトにおける drug design は難しい。ソリブジン投与期間中はFU系は完全に休薬し, 終了後BVU血中濃度を参照して, FU系の投与を再開すべきである。

バンコマイシンの有効性,安全性に関与する要因の統計解析

○尾熊隆嘉,矢野義孝,財前政美,堀了平¹,伊賀立二²,全田浩³,奥村勝彦⁴,安原真人⁵

塩野義製薬研究所,近畿大学薬学総合研究所¹,東京大学病院薬剤部²,信州大学病院薬剤部³,神戸大学病院薬剤部⁴,東京医科歯科大学病院薬剤部⁵

【目的】バンコマイシン(VCM)はMRSA感染症の治療薬として常用されているが,優れた治療効果の反面,腎障害,red neck症候群等の副作用が報告され,慎重投与が謳われている。今回,バンコマイシンTDM研究会を全国規模で組織し,血中濃度,有効性,安全性をモニターした。VCMの体内動態に関しては血中濃度の母集団解析を行い,日本人としての母集団パラメータを推定した。本研究では体内動態の指標(Cmax,Cmin)と有効性,安全性との関係を統計的に解析した。

【方法】MRSA患者でのVCM血中濃度を測定し,有効性は主治医の判定を採用し,臨床検査値異常は化学療法学会の判定基準に従った。母集団パラメータを用い,Bayesian解析を行い,Cmax,Cminを推定した。有効性,安全性との関係については,Cmax,Cminおよび病態生理学的・薬理的な要因を説明変数にして多重ロジスティック回帰解析を行った。さらに,ノンパラメトリックな2値回帰による平滑化法を用いて,Cminと肝,腎の検査値異常発現率との関連性を推定した。

【結果】集積症例数248例中有効性205例で,安全性は248例で評価された。全般改善度に対し,年齢,重症度,投与量等,有意な影響を与える要因は見いだされなかったが,高齢患者においてのみアミノグリコシド抗生物質(AGs)の先行投与が改善率の向上に寄与していた。一方,肝,腎機能検査値異常発現例数はそれぞれ85,42例であり,これらの発現に対し,投与量が最も影響を与える要因であった。さらに,Cminと腎機能検査値異常発現率との関連性の推定において,Cminの上昇に伴い発現率は上昇し,また,ある一定の発現率が予測されるCminの値は重症度が高いほど低く,AGs併用時に低いことが推定された。

【結論】腎,肝機能の検査値異常発現率に影響する要因を示したことは,今後,VCMを用いてMRSA感染症治療をより安全に行うために役立つものと思われる。

T-3761の筋肉組織取り込みクリアランスの検討

富山化学工業(株)総合研究所

○早川大善,高木恭子,酒井広志,中島良文,渡辺泰雄,成田弘和

【目的】T-3761は,従来のキノロン剤に比較して,血清中濃度(Cmax)が高く,半減期が短い。また,排泄臓器である腎臓および肝臓を除く多くの臓器,組織において,血清中濃度との比は,類薬より低値を示す傾向がある。このようなT-3761の体内動態の特徴は,組織への移行性と密接な関係があると考えられるので,今回,T-3761の筋肉組織への取り込みクリアランス(Q_{uptake})について検討を行った。

【方法】T-3761および比較薬剤をラットおよびウサギに静脈内投与した後,大動脈より経時的に採血し,所定の時間に放血致死させ,筋肉組織を採取した。血漿中および筋肉組織内濃度をHPLCにより測定し,組織内濃度および血漿中濃度推移より得られたAUCを用いて,積分プロット法によりQ_{uptake}を算出した。

【結果および考察】ラット筋肉組織へのQ_{uptake}はT-3761で0.69 ml/g/hrであり,OFLX(7.10 ml/g/hr)およびSPFX(11.8 ml/g/hr)より低い値であった。ウサギにおいても,T-3761のQ_{uptake}(0.74 ml/g/hr)は,OFLX(3.64 ml/g/hr)およびSPFX(5.02 ml/g/hr)より低い値であった。

一方,組織細胞内へ移行しにくいと考えられているβ-ラクタム剤のPIPCのQ_{uptake}は,ラットで0.50 ml/g/hr,ウサギで0.16 ml/g/hrであり,T-3761に近い値であった。

以上,薬剤の血液から組織への取り込み過程(Q_{uptake})を比較した場合,T-3761は類薬のOFLXやSPFXと異なり,β-ラクタム剤に近い性質を有していることが示唆された。

Gunnラットにおけるキノロン系抗菌薬の胆汁中移行
和歌山県立医科大学第2外科

○岩倉伸次、谷村 弘、村上浩一

Gunnラットは、ビリルビンに対するUDP-Glucuronosyltransferaseが欠損しているため間接ビリルビン優位の高ビリルビン血症を呈する。しかし、このUDP-Glucuronosyltransferaseには多くのisozymeが知られており、ビリルビン以外の物質に対するグルクロン酸抱合能は不明である。今回、排泄経路の異なる2種のキノロン系抗菌薬 (Sparfloxacin:SPFX, Pazufloxacin:PZFX) をGunnラットに経口投与し、胆汁中移行および抗菌薬のグルクロン酸抱合体の比率を測定した。

【方法】体重250~350gの雄性Gunnラット (各群 n=5) に外胆汁瘻を作製し、抗菌薬を20mg/kg胃内に投与し、胆汁を30分ごとに8回採取し、4時間の全体尿を採取した。また、コントロールとして同体重のWistar系雄性ラットを用いた。抗菌薬の濃度はそれぞれHPLCにて測定し、グルクロン酸抱合体は β -Glucuronidaseにて処理した後に変化体濃度との差として算出した。

【結果】コントロールの未変化体の胆汁中濃度下面積 (AUC) は、SPFXで $65.2 \pm 12.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、PZFXで $28.8 \pm 4.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であったが、Gunnラットでは、SPFXで $0.9 \pm 0.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、PZFXで $12.9 \pm 3.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ といずれも有意に低下したが ($p < 0.05$)、PZFXの方が胆汁中移行が維持された。一方、コントロールのグルクロン酸抱合体のAUCは、SPFXで $94.3 \pm 26.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、PZFXで $159 \pm 29.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であったが、Gunnラットでは、SPFXは検出されず、PZFXでは $15.1 \pm 5.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と有意に低下したが ($p < 0.05$)、検出可能であった。

【考察】Gunnラットでは同じニューキノロンでも種類によって胆汁中移行が異なり、血清蛋白との親和性が高い抗菌薬は、血中でアルブミンとの競合が起こり、Freeのアルブミンが枯渇するため胆汁中には移行しにくいことがわかった。しかも、ニューキノロンの代謝に関係するUDP-Glucuronosyltransferaseはビリルビンとは全く異なったisozymeであることが判明した。

眼科領域におけるニューキノロン系薬の
Pharmacokinetic parameterと臨床効果

新潟大学眼科¹⁾、信楽園病院眼科²⁾

○宮尾 益也¹⁾、阿部 達也¹⁾、笹川 智幸¹⁾、
飯塚 裕子¹⁾、大石 正夫²⁾

目的：ニューキノロン系薬の眼内動態に関する
Pharmacokinetic parameterと臨床効果との相関について検討した。

方法：対象薬剤は、臨床効果が100例以上について検討されたofloxacin(OFLX)、lomefloxacin(LFLX)、fleroxacin(FLRX)ならびにlevofloxacin(LVFX)の4剤である。白色成熟家兎に20mg/kgを経口投与して、経時的に前房水および血液を採取して移行濃度を測定した。この成績からPharmacokinetic parameterを求めて眼感染症に対する臨床効果との相関を検討した。
結果：前房水中濃度のCmaxは、高濃度側からLVFX > OFLX > LFLX > FLRX、AUCは、LVFX > FLRX > LFLX > OFLXの順であった。血清中濃度では、Cmaxは、OFLX > LVFX > LFLX > FLRX、AUCはLVFX > OFLX > LFLX > FLRXの順であった。臨床効果は有効率の高い方から、OFLX > LVFX > FLRX > LFLXの順であった。

結論：眼感染症に対するニューキノロン系薬の臨床効果は、前房水中および血清中濃度のCmax、AUCの大きさと相関する傾向がうかがわれた。

新生児における cefozopran の蛋白結合率

東京都立清瀬小児病院未熟児新生児科 ○磯畑栄一
 富士重工業健保組合総合太田病院小児科 佐藤吉壮
 国立東京第二病院小児科 砂川慶介
 慶應義塾大学医学部小児科 横田隆夫 楠本 裕
 岩田 敏 秋田博伸 老川忠雄

【目的】我々はこれまで抗菌薬の蛋白結合率について検討し、本学会総会で flomoxef(FMOX)、cefotaxime (CTX) の蛋白結合率が成人に比べ、新生児期で低いことを発表した。今回我々は、cefozopran (CZOP) の新生児期の蛋白結合率について検討し、他の抗菌薬と比較した。

【対象及び方法】対象は1995年1月から12月までの間に富士重工業健保組合総合太田病院 NICU に入院した新生児で、細菌感染症もしくはその疑いで CZOP の投与を受けた 15 例である。出生体重は 990g から 3548g で、日令 1 日から 7 日までの間に検体を採取した。CZOP 投与量は日令 3 日までは 20mg/kg/dose、1 日 2 回静注で、日令 4 日以降は 20mg/kg/dose、1 日 4 回静注とした。測定方法は限外濾過法で、CZOP の総濃度と遊離型の濃度を測定し、蛋白結合率を算出した。血清アルブミン値、UB/TB と蛋白結合率の相関についても併せて検討した。

【成績】CZOP の蛋白結合率は 3.4~15.8% に分布し、成人領域での報告の 6~8% とほぼ同様の成績であった。蛋白結合率と血清アルブミン値との間に有意な相関は認めず、UB/TB との間にも有意な相関を認めなかった。また UB/TB と血清アルブミン値との間にも有意な相関は認めなかった。

【考察】セフェム系抗生剤である CTX、FMOX の新生児期の蛋白結合率はそれぞれ 0.6~71.3%、7.5~28.8% に分布し、成人領域の成績に比較して低値で 1% の危険率で有意差を認めた。しかし、今回同様のセフェム系抗生剤である CZOP の蛋白結合率は新生児期も成人領域の成績とほぼ同様で低値であった。

新生児における cefozopran の遊離ビリルビン濃度に与える影響

富士重工業健保組合総合太田病院小児科○佐藤吉壮
 東京都立清瀬小児病院新生児科 磯畑栄一
 国立霞ヶ浦病院小児科 岩田 敏
 聖マリアンナ医科大学小児科 秋田博伸
 国立東京第二病院小児科 砂川慶介

【目的】近年新生児領域においては、核黄疸発生を予防するため総ビリルビン濃度 (TB) のみならず遊離ビリルビン濃度 (UB) の測定が一般化している。今回、cefozopran (CZOP) がこの UB 濃度に与える影響について検討を行ったので報告する。

【方法】対象は平成 7 年 1 月から平成 7 年 12 月の 1 年間に総合太田病院 NICU に入院した新生児のうち、感染治療及び感染予防のために CZOP を投与した成熟児 10 例及び低出生体重児 7 例である。交換輸血施行例、外科的手術施行例、高度の心不全、腎不全例は除外した。TB 及び UB はアローズ社の UB アナライザー UA-1 を用いて測定した。

【成績】成熟児、低出生体重児ともに CZOP 投与中の UB/TB は投与終了後の UB/TB に比較して 1% 以下の危険率で有意に高値を示した。

対照群との比較では、UB/TB は成熟児ではほとんど対照群と差を認めず、低出生体重児では CZOP 群はやや高値を示したものの有意差は認められなかった。

CZOP 群の成績をすでに発表した ABPC 群と比較すると、症例数が少なく統計学的には有意差を認めないが明らかに CZOP 群が UB/TB は低値を示しており、低出生体重児では顕著であった。

同様に CTX 群との比較では、やはり統計学的には有意差を認めないが CZOP 群の方が UB/TB はやや低値を示す傾向が認められた。

【結論】新生児領域において CZOP が遊離ビリルビン濃度に与える影響は CTX とほぼ同様であり、ABPC に比較して少なかった。また、低出生体重児の方が影響を受けやすいという点でも CTX と同様であった。

低出生体重児におけるArbekacinの血中濃度

旭川厚生病院小児科

○坂田 宏, 白井 勝, 石岡 透, 丸山静男

Arbekacin (ABK) はMRSAに対して優れた抗菌力を有することから、MRSA感染症に用いられているが、小児科領域特に低出生体重児における薬物動態については不明な点が多い。私たちはMRSA敗血症を疑って本剤を3名の低出生体重児に投与し、ピーク値とトラフ値を測定したの報告する。

【対象と方法】当院NICUに入院した低出生体重児で敗血症を疑う症状と検査所見を有し、気管チューブや鼻咽頭からMRSAが検出されていた児3名にABKを投与した。ABKは1回2～3mg/kgを1時間かけて12時間毎に静脈内投与した。ピーク値は投与開始1時間後、トラフ値は12時間後の値とした。ABKはTDXで測定した。

【成績】症例1：在胎26週と4日、出生体重936g。生後41日目(体重820g)からABKを2.9mg/kg投与開始。4日目に血中濃度を測定し、ピーク値10.2μg/ml、トラフ値3.61μg/mlであった。症例2：在胎26週と2日、出生体重848g。生後39日目(体重845g)からABKを2.1mg/kg投与開始。3日目に血中濃度を測定し、ピーク値2.60μg/ml、トラフ値1.36μg/mlであった。症例3：在胎33週と5日、出生体重1950g。生後4日目(体重1624g)からABKを2.5mg/kg投与開始。3日目に血中濃度を測定し、ピーク値8.29μg/ml、トラフ値2.70μg/mlであった。いずれの症例も血液培養からMRSAは検出されず、臨床効果の判定はできなかった。

【考案】成人における安全域はピーク値で12μg/ml、トラフ値2μg/ml未満と考えられている。症例1と3ではトラフ値がこの値を越えており、3例の半減期も6～7時間と通常の小児より長く、投与間隔の注意が必要と思われた。今後ABKが新生児領域で有用かどうかを判定するために臨床効果の評価とともに薬物動態を検討する必要がある。

セフピロム(CPR)の*Bacteroides*属に関する調査

岐阜産婦人科嫌気性菌感染症研究会

○川添香子, 三嶋廣繁, 和泉孝治, 伊藤邦彦, 山田新尚, 玉舎輝彦

【目的】セフピロム(CPR)の承認に際し、厚生省より2点の指導事項が指示され、そのうちの 하나가承認後に*Bacteroides*属について有効性、細菌学的効果、耐性化傾向の有無を含めた症例報告を行うことである。これについて、我々は、特別調査として検討する機会を与えられたのでこれまでの結果を報告する。

【方法】嫌気性菌*Bacteroides*属の関与が疑われる感染症症例で、同意の得られた40例に対し、CPR投与前後に細菌学のおよび臨床効果の検討を施行した。【成績】9施設で40例が収集され、*Bacteroides*属が分離された症例は22例であった。このうち、*B. fragilis*が分離された症例は8例であった。評価委員会により判定された結果、著効5例、有効12例、無効5例で有効率は77.3% (17/22)であった。*B. fragilis*分離症例での有効率は100.0% (8/8)であった。細菌学的効果は、消失4例、減少9例、菌交代5例、不明4例で菌消失率は50.0% (9/18)であった。分離された*Bacteroides*属19株のMIC50は6.25 μg/ml、MIC90は25 μg/mlであった。副作用は1例に発現した。内容は間質性肺炎で軽度であった。【考察】収集症例数と対象菌株数が少数で厚生省の指導事項の評価は十分ではないが、今後も収集症例を増やして5年間にわたり検討していく予定である。

細菌検査における分離菌集計方法に関する検討.

東京都老人医療センター細菌検査室¹⁾, 感染症科²⁾
 東京都老人総合研究所情報シミュレーション³⁾
 ○島山勤¹⁾, 安達桂子¹⁾, 石濱裕美子¹⁾, 柴崎公
 子³⁾, 増田義重²⁾, 深山牧子²⁾, 稲松孝思²⁾

【目的】業務のコンピューター化により, 細菌検査における分離菌の集計が容易になっているが, 臨床家にフィードバックする上で, どのような形の集計が抗菌薬選択上の参考情報として有用か, 種々の集計方法を試みたので報告する.

【対象・方法】1986~1994年の8562検体の喀痰/気道分泌物の細菌培養結果を大型コンピューターに入力し, 種々の集計法を試みた.

【結果】以下の各集計法における分離菌種の上位5~6菌種を示す. A) 全分離菌の単純集計: ① α -H-Strept., ②Micrococcus, ③ γ -H-Strept., ④Neisseria, ⑤酵母様真菌. B) 常在菌を集計から除外: ①P. aeruginosa, ②MRSA, ③H. influenzae, ④MSSA, ⑤S. pneumoniae. C) 同一患者初回検体のみ4509件の集計: ①H. influenzae, ②P. aeruginosa, ③S. pneumoniae, ④MSSA, ⑤MRSA, ⑥K. pneumoniae. D) このうち外来検体: ①H. influenzae, ②S. pneumoniae, ③P. aeruginosa, ④MSSA, ⑤K. pneumoniae, ⑥B. catarrhalis. E) 入院検体: ①H. influenzae, ②P. aeruginosa, ③MSSA, ④MRSA, ⑤S. pneumoniae, ⑥K. pneumoniae. F) 直前の抗菌薬投与なし: ①H. influenzae, ②S. pneumoniae, ③MSSA, ④P. aeruginosa, ⑤K. pneumoniae, ⑥B. catarrhalis. G) 抗菌薬投与あり: ①MRSA, ②P. aeruginosa, ③H. influenzae, ④MSSA, ⑤S. pneumoniae, ⑥K. pneumoniae.

【考察】臨床医の立場から言えば, 患者診察時の病態ごとに確率の高い菌種を知り, 経験的治療を行いたい. 検体ごとの分離菌の全集計からも分離菌や耐性株の変遷はある程度把握できが, 感染症を専門としない多くの臨床医にとっては, 誤解を生じやすく, 特殊な耐性株に振り回された薬剤選択を招きやすい. 同一患者の初回検体のみを集計は比較的容易であり, 特に抗菌薬投与歴のない症例の集計が, 市中感染症の実態を反映し, 経験的治療の参考にし易いと思われる.

外科外来感染症に対する適正抗菌化学療法

市立藤井寺市民病院外科

○藤本幹夫, 大野耕一, 井上直, 伊東了,
塚本泰彦

過去8年間における藤井寺市民病院の外科外来を訪れた感染症患者を以下の7群に分けて検討した. すなわち, 第1群は咬創後感染, 第2群はひょうそ, 爪囲炎, 蜂巣炎, 第3群は感染性粉瘤, 第4群はせつ, よう, 膿瘍, 第5群は肛門膿瘍, 第6群は外傷後二次感染, 第7群はリンパ節炎その他とした. 各年とも第2群が最も多く, ついで第4群となっていた. 感染症患者の新患者に対する頻度は, 各年とも20%前後で変化を認めなかった.

性別, 年齢別には一定の傾向は認められなかったが疾患別にみると第3群, 第5群は男性が, 第1群, 第2群, 第7群では女性が多くなっていた.

これら感染症に対して, cefaclor (CCL) が多用されているが, 最近はcefdinir (CFDN), ニューキノロン剤の使用頻度も増加している. 各薬剤の平均投与期間は7日前後にあり, 有効率も70-80%が得られている.

病巣分離菌は従来の報告と同じようにstaphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis などグラム陽性球菌が多数を占めていた. また, 咬創後感染巣から1例ではあるがPasteurella 菌が分離された.

これら分離菌の80%以上にCCL, CFDN, cefotiam hexetil, clavulanic acid/amoxicillinなどが抗菌力を有していた. 以上より, 外科外来感染症にはグラム陽性菌に抗菌力を有する薬剤を選択すれば, なお十分な効果が期待されるといえる.

呼吸器感染症におけるコスト・エフェクティブネス分析

○和田光一¹⁾, 近藤有好¹⁾, 藤野志朗²⁾,
田崎和之³⁾, 五十嵐謙一⁴⁾, 荒川正昭⁴⁾

1) 国療西新潟中央病院呼吸器科, 2) 中央大学経済学部, 3) 済生会新潟第二病院, 4) 新潟大学第二内科

近年, 抗菌薬の開発はめざましく, 呼吸器感染症に対する有効率は非常に高くなった。このような状況で呼吸器感染症に対する抗菌薬の評価は, efficacyのみならずその社会経済的評価も重要である。

今回, 3病院より呼吸器感染症106例を無作為抽出し, 呼吸器感染症治療のみに要する標準的な費用(直接費)を算定し, コスト・エフェクティブネスを分析した。

対象症例の平均年齢は, 60.9±16.3才で, 男79例, 女27例であった。呼吸器感染症の内訳は, 肺炎60例, 慢性気道感染症46例であった。使用抗菌薬は, IPM/CS 40例, セフェム薬66例 (CAZ 28例, CDZM 3例, CMX 1例, CTM 6例, CZX 6例, FMOX 9例, LMOX 1例, SBT/CPZ 12例) であった。IPM/CS群は, 重症感染症が多く認められたが, 基礎疾患の有無別では, IPM/CS群とセフェム薬群に有意差は認められなかった。

治療日数と医療費の検定では, IPM/CS群は11.4±3.9日, 27.8±8.4万円, セフェム薬群は14.2±7.1日, 32.9±15.3万円であった。治療日数および医療費はIPM/CS群で有意に低かった。抗菌薬の変更は, セフェム薬群で9例, IPM/CS群で1例であった。第一選択薬が無効であった症例および副作用を認めた症例が治療日数, 医療費ともに不利であった。増分分析では, ΔC(コスト)/ΔE(エフェクティブネス; 治療日数)は-1.804であり, 明らかにIPM/CSが有利であった。ΔC/ΔEは, 中等症以下では-1.848, 重症では-1.849であった。基礎疾患の有無では, なし群は-1.051, あり群は-1.848で, 基礎疾患の有無がコスト・エフェクティブネスに与える影響が大きかった。

臨床分離市中肺炎及び嚥下性肺炎想定菌の薬剤感受性パターン

東京総合臨床検査センター研究部

○出口浩一, 古口昌美, 鈴木由美子, 田中節子, 石原理加, 深山成美, 小田清次

【目的】臨床分離株の市中肺炎及び嚥下性肺炎想定菌種の薬剤感受性パターンを検討し, これらの感染症に対するEmpiric therapyのあり方を考察した。

【方法】1995年に当所において検出した臨床分離株の中から, 市中肺炎想定菌は*S.aureus*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.(B.)catarrhalis*, *P.aeruginosa* の計150株, 嚥下性肺炎想定菌は, "*S.milleri* group", *G.morbillosum*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. の計210株を対象とし, ABPC, SBT/ABPC, SBT/CPZ, PIPC, CEZ, CTM, CMZ, EM, CLDMのMICを測定すると共にβ-lactamase産生をチェックした。

【結果】*H.influenzae*, *M.(B.)catarrhalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. のβ-lactamase産生株にはSBT/ABPCとSBT/CPZが, "*S.milleri* group" と*Peptostreptococcus* spp. にはSBT/ABPCとCLDMが強い抗菌活性を示した。一方, MRSA及びPI SPに対するSBT/ABPCの値は対照薬剤に比較して低く, "*S.milleri* group" と*Peptostreptococcus* spp. にはEM耐性株が高い割合であった。

【考察】市中肺炎及び嚥下性肺炎の起炎菌は, 上記に該当する菌種が高い割合であると考えられるが, *M.(B.)catarrhalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. が産生するβ-lactamaseはindirect pathogenicityとしても重要である^{1,2)}。すなわち, 市中肺炎及び嚥下性肺炎に対するEmpiric therapyにおいては, direct pathogenicityだけでなく, 薬剤感受性パターンとβ-lactamaseを考慮した薬剤の選択が大切と考えられる。

【文献】1) Maddocks J L, etc: "indirect pathogenicity" of penicillinase-producing enterobacteria in chronic bronchi infections. Lancet (1969) 2) 出口浩一, 他: 市中の下気道感染症における喀痰中のβ-lactamaseに関する検討。Jap. J. Antibiotics 47(1994)

尿路感染症由来 *E. faecalis* に対するニューキノロン系抗菌薬感受性の年次推移

岡山大学泌尿器科学教室

○門田晃一, 藤田竜二, 橋本英昭, 櫻本耕司,
小野憲昭, 那須良次, 津川昌也, 公文裕巳,
大森弘之

【目的】新規化学療法剤の開発とその使用量の増加に伴い、尿路感染症例からのグラム陽性球菌の分離症例の増加が指摘されている。中でも *E. faecalis* は尿路感染症の主な分離菌のひとつに挙げられる。ニューキノロン系抗菌薬は *E. faecalis* に対して比較的優れた抗菌力を示していた。しかし、近年では耐性株の出現が指摘されている。今回、我々は1985年から1994年に分離した *E. faecalis* 株を対象に薬剤感受性の年次推移を検討した。

【方法と対象】1985年から1994年までの10年間に、岡山大学泌尿器科外来および入院患者の尿検体から分離された *E. faecalis* 306株(1985年25株, 1986年37株, 1987年26株, 1989年12株, 1990年30株, 1991年51株, 1992年46株, 1993年42株, 1994年37株)を対象に、MIC2000を用いてMICを測定した。

検討薬剤はnorfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), tosufloxacin (TFLX)およびampicillin (ABPC)の6剤とした。

【結果】ニューキノロン系抗菌薬の尿中分離 *E. faecalis* に対する薬剤感受性は、今回検討したニューキノロン系5薬剤すべて年次的に低下傾向を示した。特に、1990年より二峰性のMIC分布が顕著となり、高度耐性株の増加を認めた。また、各薬剤のMIC50は、1985年と比較し1989年では同等から2倍、1994年では16から32倍上昇しており、抗菌力の著明な低下を認めた。各薬剤間でMIC90およびMIC50を比較すると、CPFX, SPFXはNFLX, OFLXに比べ各年度を通して2倍以上の抗菌力を有していた。なお、ABPCは1985年から1994年の間、*E. faecalis* に対して良好な抗菌力を示し、MIC90は、1993年、1994年においても1 μ g/mlを維持していた。

ニューキノロン系抗菌剤8剤の *Enterococcus faecalis* に対する抗菌活性

平塚市民病院泌尿器科

○比嘉功, 鈴木恵三, 石川清仁

藤田保健衛生大学泌尿器科

田中利幸, 堀場優樹, 加藤忍, 星長清隆,

安藤慎一, 名出頼男

【目的】1995年の1年間に、平塚市民病院泌尿器科を受診した複雑性尿路感染症 (C-UTI) 患者の尿から分離した *Enterococcus faecalis* 85株のニューキノロン剤 (NQ) に対するMICを測定した。【材料と方法】被検株は、日本化学療法学会標準法により、MICを測定した。被検薬剤は、norfloxacin (NFLX)、ciprofloxacin (CPFX)、sparfloxacin (SPFX)、levofloxacin (LVFX)、pazufloxacin (PZFX)、NM394 (NM)、CS940 (CS) とDU6859a (DU) の8つのNQ剤である。対照剤としてはampicillin (ABPC)を用いた。【成績】各薬剤のMIC₅₀とMIC₉₀ (μ g/ml)は以下のごとくである。NFLXは12.5と200、CPFXは3.13と50、SPFXは3.13と12.5、LVFXは6.25と50、PZFXは12.5と100、NMは6.25と100、CSは1.56と12.5、DUは0.78と3.13であった。ABPCは1.56と3.13であった。今回検討した株のうち $\geq 100 \mu$ g/mlの高度耐性を示したものは、NFLXで85株中13株、15.3%、PZFXが12株、14.1%であった。これに対してDUには1株を除いて84株全てが $\leq 3.13 \mu$ g/mlのMIC値であった。【考察】*E. faecalis*は、最近C-UTIの起炎菌として注目を集めている菌種の1つである。1991~1993年にかけてMICを測定した成績(80株)と比べるとNFLXに対しては著明に感受性が低下している傾向がみられた。MIC₉₀で見るとCSとSPFXの12.5 μ g/mlとDUとABPCのそれぞれ3.13と1.56 μ g/mlの値が他剤より優っていた。特にNQでは現在市販されているSPFXの他に、開発途上のCSとDUの臨床的有用性に期待したい。

尿由来 *E. faecalis*, *E. coli*, *S. marcescens*
P. aeruginosa に対する抗菌力の比較
 -IPM, PAMP, MEPM, BIPM を中心に—
 抗菌薬サーベイランス研究会
 ○猪狩 淳、井上松久、西野武志 他

【目的】感受性の現況把握のため尿由来 *E. faecalis*, *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* について、Imipenem と最近開発された抗生物質（特にCarbapenem系抗生物質）を中心にその抗菌力を比較検討した。

【方法】平成6年10月～12月の3カ月間に全国20施設より分離されたMRSA, MSSA, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* の11菌種1344株を用いて、日本化学療法学会標準法微量液体希釈法にてMICを測定した。更に *E. faecalis*, *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の4菌種173株に絞り、IPM, PAMP, MEPM, BIPM のCarbapenem系抗生物質を中心とした11薬剤のMIC値の比較検討を行った。

【結果】MIC 80値 (μ g/ml) については、IPM, PAMP, MEPM, BIPM 各々、*E. faecalis* は2, 2, 8, 4、*E. coli* は0.25, 0.25, ≤ 0.06 , ≤ 0.06 、*S. marcescens* は4, 16, 8, 16、*P. aeruginosa* は4, 32, 4, 2であった。なお、*S. marcescens* 42株中数株にCarbapenem系抗生物質に対する感受性が低いものが見られた。

【結論】IPM は尿由来株に対し、新Carbapenem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。

尿路感染症分離菌に対する抗菌薬の抗菌力比較

札幌医大 ○熊本悦明, 塚本泰司, 広瀬崇興
 福島医大 茂田士郎, 亀岡 浩, 吉田 浩, 今福裕司
 公立刈田綜合病院 引地功汎
 慶應大 村井 勝, 渡辺清明, 内田 博, 小林芳夫
 順天堂大 藤目 真, 藤田和彦
 猪狩 淳, 小栗豊子
 江東病院 松田静治
 東邦大 山口恵三, 松本哲哉, 榎谷総子
 京都第二赤十字病院 大江 宏, 前川幹雄
 加藤元一, 西川美年子
 関西医大 米津精文, 山中吉隆
 国立大阪病院 岡 聖次, 辻村 晃, 田中美智男
 長崎大 平冨洋一, 吉田良滋, 餅田親子

我々は1979年以来全国の施設と共同で尿路感染症分離菌を収集し、それらの各種抗菌薬に対する感受性、患者背景を経年的に調査してきた。

今回も1995年7月から12月までの間に尿路感染症と診断された患者から852株が収集されG(-)菌586株(68.8%), G(+)菌266株(31.2%)であった。内訳は、G(-)菌では *Escherichia coli* は206株(24.2%)で最も多く、次いで *Pseudomonas aeruginosa* が115株(13.5%)であった、又G(+)菌では、*Enterococcus* spp. は156株(18.3%)と最も多く、次いで *S. aureus* が67株(7.9%)であった。これは94年度とほぼ同様な傾向を示した。

本年度も、それらの患者背景および、各種抗菌薬に対する感受性について調査した。

患者背景については尿路感染症を単純性尿路感染症、カテーテル非留置複雑性尿路感染症、カテーテル留置複雑性尿路感染症の三群に区分して、分離菌種と性別、年齢との関係などについて検討した。感受性測定薬剤はPCs 3種, CEPs 18種, AGs 4種, NQ 3種他で、菌種に応じ薬剤を選択した。MICは日本化学療法学会標準法(微量液体希釈法)により順天堂大学中央検査部において一括して測定した。また感受性の経年的な推移についても検討を加えた。

オキシミノセファロスポリン耐性肺炎球菌の
ピペラシリン感受性化について

富山化学工業株式会社総合研究所

○北山理恵子, 南 新三郎, 満山順一, 山田 尚,
松村尚樹, 前花淳子, 渡辺泰雄, 成田弘和

<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が低下した株(ORSP)を見だし, ORSPの出現にはPBP2Xの変異が関与していることを第43回本学会西日本支部総会で報告した。今回, 我々はオキシミノセファロスポリンの作用により実験的に得られたspontaneous mutant ORSPおよび臨床分離ORSPの中に, PIPCに対し高い感受性を示す株を見だし, 若干の知見を得たので報告する。

<材料および方法>薬剤感受性は, 5%綿羊血液含有BHIAを用いた寒天平板希釈法で測定した。PBP2Xの遺伝学的解析は, Laible等により塩基置換の報告されている部位を含む約2kbpをPCRで増幅し, このPCR断片をhostのPSSP(D-993株)に導入することにより行った。

<結果>Spontaneous mutant ORSPに対するCTX, CTMおよびPIPCのMICは, parent PSSP(MIC CTX:0.0125 μg/ml, CTM:0.2 μg/ml, PIPC:0.025 μg/ml)に比べ, CTXで3~5管上昇し, CTMでほとんど変化しなかったが, PIPCではほとんど変化しない株(0.0125~0.05 μg/ml)と2管以上低下する株(≤0.00625 μg/ml)が存在した。このような高感受性株は, 1993~1995年に富山県内で分離されたORSPの中に約20%認められた。そこで, spontaneous mutantおよび臨床分離の高感受性株をdonorとし, このPBP2X部位をD-993株に導入したところ, 得られたtransformantsはdonorと同じMICパターンを示した。

現在, PBP2X遺伝子について解析中であり, その成績も併せて報告する予定である。

各種臨床材料から分離された肺炎球菌の血清型別
および各種抗菌薬に対する薬剤感受性成績について

聖マリアンナ医科大学微生物¹⁾、長崎大学第二内科²⁾
○賀来満夫¹⁾、吉田良滋²⁾、金光敏二¹⁾、碓井之雄¹⁾、
一幡良利¹⁾、大友俊允¹⁾、嶋田基五郎¹⁾、平瀧洋一²⁾、
河野 茂²⁾

【目的】近年、ペニシリン耐性肺炎球菌の分離頻度が急増し、問題となっている。今回、我々は各種臨床材料から分離された肺炎球菌の血清型を調べるとともに、各種抗菌薬に対する感受性を検討したので報告する。

【材料および方法】供試菌株は、1993年より1995年までの3年間に各種臨床材料より分離された肺炎球菌97株を対象とした。血清型の決定にはStatens Seruminstitut社の肺炎球菌型別抗血清を用いた。供試薬剤は、PCG、ABPC、MIPIC、CCL、CEZ、CTM、FMOX、CAZ、CPR、CFPM、CFDN、CPDX、CFTM、CDTR、IPM、PAPM、EM、CAM、MINO、VCM、FOM、GM、OFLX、TFLXの24剤で、薬剤感受性の測定は日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法にて行った。

【成績および考察】肺炎球菌97株のうち、PCGに対して0.125 μg/ml以上のMIC値を示すペニシリン耐性肺炎球菌は50株であり、この50株の血清型別の内訳は19型が34株(68%)と最も多く、次に23型の12株(24%)、14型3株(6%)、6型1株(2%)の順で、従来の報告と同様に19型と23型の二型が多く、この二型で約90%を占めていた。一方、ペニシリン感受性菌47株での血清型別の検討では3型が21株(45%)と最も多かったものの、その他の血清型別は6、8、9、13、14、18、19、22、23型に幅広く分布していた。薬剤感受性成績の比較ではカルバペネム薬のPAPMの抗菌力が最も優れており、次いでIPM、CDTR、CFDN、CPRなどが優れた抗菌力を示していた。ペニシリン高度耐性株ではこれらの薬剤に対する耐性度も高くなっていることから、今後ともその動向には十分な注意が必要であると思われた。

当科における *Streptococcus pneumoniae* の薬剤感受性と重症感染症例の臨床的検討。

久留米大学医学部小児科

○長井健祐, 松尾勇作, 山田 孝, 織田慶子,
阪田保隆, 加藤裕久

ゆうかり学園 本廣 孝

【目的】 *S. pneumoniae* は、小児科領域において敗血症、髄膜炎の重症感染症および肺炎、中耳炎の市中感染症の主要な起炎菌である。近年、penicillin G (PCG)・多剤耐性株の増加が報告されている。当科および関連施設で分離された *S. pneumoniae* の抗菌薬に対するMIC測定を行い、重症感染症例の臨床的検討を行ったので報告する。

【方法】 1993年1月から1995年8月までに、当科および関連施設で分離保存された *S. pneumoniae* (221株) の薬剤感受性試験を施行した。NCCLSの基準に従い寒天平板希釈法で行い、PCGのMIC値が0.06μg/ml以下を感性、0.13~1.0μg/mlを中等度耐性、2.0μg/ml以上を高度耐性とした。PCGについては、寒天平板希釈法とEtest (AB BIODISC) のMIC値を比較検討した。重症感染症分離11株(髄液、血液由来株)では、肺炎球菌型別用抗血清 (Stentens Serum institut, Denmark) を用い、血清型別を行った。

【結果】 PCG耐性株は221株中101株(45.7%)にみられ、うち18株(8.1%)は高度耐性株であった。高度耐性株では、VCM、カルバペネム系薬、RFPの薬剤感受性が良好であった。EtestによるPCGのMIC値は、寒天平板希釈法と比較し202/212株(95.6%)が一致した。重症感染症10例(11エピソード)の検討では、髄膜炎5株中3株(1例は再感染)が、敗血症6株中4株がPCG耐性株であった。PCG耐性株(1株)の血清型は、19群、23群、14型、6群で、予後は、10例中1例(敗血症)が死亡した。

【考察】 PCG耐性株は、全体の45.7%、重症感染症例の7/11株にみられた。PCGのMIC測定におけるEtestの一致率は95.6%であり、化膿性髄膜炎などの重症例の早期耐性スクリーニング法として有用と考えられた。

琉球大学医学部附属病院にて分離された
ペニシリン耐性肺炎球菌に関する検討

琉球大学医学部第一内科

○田場秀樹, 當山真人, 金森修三, 宮城 啓
新里 敬, 斎藤 厚

琉球大学医学部附属病院検査部

仲宗根 勇, 平良真幸, 草野展周

【目的】 諸外国はもとより、本邦においてもペニシリン(PCG)耐性肺炎球菌の分離頻度の増加が報告されている。今回、当院検査部にて分離されたPCG耐性肺炎球菌の薬剤感受性の推移、血清型別およびPBP遺伝子の変異について検討したので報告する。

【方法】 1990~1995年の6年間に当院検査部にて各種臨床材料より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。また Statens Seruminstitut 社の肺炎球菌型別用抗血清を用いて血清型別試験を行った。さらにPCG耐性と判定された株については、PCR法による変異PBP遺伝子の検索を併せて行った。

【結果】 当院における臨床分離肺炎球菌に占めるPCG耐性株の割合は年々増加傾向にあり、1994年には57%であったが、1995年には36%となっていた。薬剤感受性試験の結果、多くのPCG耐性株が各種セフェム系抗菌薬に対しても耐性を示した一方で、カルバペネム系抗菌薬に対しては良好な感受性を示した。またPCG耐性株の血清型別は、多くの株が6, 14, 19および23型のいずれかに分類され、特に小児科領域では90%以上の株が19, 23型で占められていた。変異PBP遺伝子の検索の結果、中等度耐性株では変異PBP 2x遺伝子が、また高度耐性株ではPBP 2b, 2x両遺伝子の変異が多く検出された。

血液分離菌に対するカルバペネム系抗生物質の感受性成績の検討

九州大学医学部第一内科

○岡田 薫、内田勇二郎、武田大輔、進浩和、下野信行、久保井礼、高木宏治、江口克彦、三角博康、澤江義郎

1989年から1995年までに九州大学医学部附属病院で血液検体の臨床分離株について、カルバペネム系抗生物質を中心に最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。対象菌として喀痰分離が主であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 MRSA 27、以下すべて血液分離のコアグラーゼ陰性ブドウ球菌 22、*Streptococcus sp* 22、腸球菌 18、大腸菌 25、*Enterobacter sp* 12、肺炎桿菌 8、緑膿菌 27 株、計 161 株を用いた。MIC は、imipenem (IPM)、panipenem (PAPM)、meropenem (MEPM)、ceftazidime (CAZ)、piperacillin (PIPC) の 5 剤について、日本化学療法学会標準法に基づき、寒天平板希釈法で行った。緑膿菌 27 株に対しては、低アミノ酸培地を用いたものについても併せて測定した。

MRSA 27 株に対するカルバペネムの MIC は、0.05 - 100 mcg/ml まで幅広く分布しており、12.5 mcg/ml 以下は 27 株中 14 株 (52%) であり、抗菌力は IPM > PAPM > MEPM の順であった。他のグラム陽性球菌に対する基本抗菌力もこの順位であった。一方、グラム陰性桿菌については、MEPM がもっとも優れ、IPM は相対的に MIC 値が高く、PAPM が中間に位置していた。低アミノ酸培地を用いた緑膿菌では、IPM が 2 管、MEPM が 3 管、PAPM が 4 管程度、通常感受性培地と比較して低値に移動した。CAZ、PIPC では両培地での MIC 値の変動は認められなかった。

臨床分離 *P. aeruginosa* の薬剤感受性と血清型別

日本歯科大学新潟歯学部口腔微生物¹・中検²
○中栄 正隆^{1,2}、菅原 芳秋²

【目的】緑膿菌はブドウ球菌と同様、臨床で多く分離される菌で、院内感染の原因菌として注目されている。今回我々は当院で分離された *P. aeruginosa* の薬剤感受性と血清型別を調べ、それらの推移を検討した。

【方法】臨床由来 *P. aeruginosa* 236 株 (1982~1994 年分離株) を対象とした。由来検体は喀痰 68 株 (28.8%)、膿 42 株 (17.7%)、耳漏 40 株 (16.9%)、便、分泌物各 12 株 (5.1%)、尿 11 株 (4.7%)、その他 51 株 (21.6%) である。薬剤感受性は本学会標準法 (寒天平板希釈法) で、15 薬剤 (PIPC, IPM, BIPM, CPZ, CAZ, AZT, CZOP, CFS, FOM, MINO, CP, GM, AMK, OFLX, TFLX) の MIC を測定した。血清型別はメイアッセイ緑膿菌試薬 (明治製薬) で行なった。

【結果】1) 薬剤感受性: 各薬剤の MIC₉₀ は TFLX が 0.78 μg/ml, BIPM, OFLX が 3.13 μg/ml, IPM, CAZ, CZOP, CFS, GM が 6.25 μg/ml, AZT, AMK が 12.5 μg/ml, PIPC, CPZ, MINO が 25 μg/ml, FOM が >100 μg/ml, CP が >200 μg/ml であった。分離株を 1982~1987 年 (I 期; 74 株)、1988~1991 年 (II 期; 85 株)、1992~1994 年 (III 期; 77 株) 分離株に分けて感受性の推移を調べると、IPM, BIPM, MINO, OFLX の感受性が MIC₉₀ の比較で各 2 管低下していた。2) 血清型別: 血清型は G 型 77 株 (32.6%) と最も多く、次いで B 型 37 株 (15.7%)、A 型 28 株 (11.9%)、E 型 22 株 (9.3%)、I 型 17 株 (7.2%)、F 型、M 型各 13 株 (5.5%)、D 型 8 株 (3.4%)、H 型 5 株 (2.1%)、C 型、K 型各 2 株 (0.8%) で型別不能は 12 株 (5.1%) であった。I 期、II 期、III 期に分けて血清型の推移を見ると、F 型は I 期 13.5% 分離されたが II 期、III 期ではそれぞれ 1.2%、2.6% と減少した。E 型は I 期 16.2%、II 期 10.6% が III 期では 1.3% と減少した。G 型は I 期で 18.9% が II 期 44.7%、III 期 32.5% と増加していた。I 型も I 期 1.4% が II 期 7.1%、III 期 13% と増加していた。その他血清型と薬剤感受性や同時検出菌などについても検討を加え、報告する予定である。

当院消化器外科病棟から分離された
*P. aeruginosa*の薬剤感受性について。

日本大学医学部第三外科学教室

○村中 博、国松正彦、佐藤 毅、古畑 久
加藤高明、大塚一秀、梶 正徳、中川良英
加澤玉恵、岩井重富

今回我々は、1989年より1995年までの日本大学板橋病院第三外科病棟から検出された*P. aeruginosa*保存株135株に対し、薬剤感受性の測定、血清型別分類及びβ-ラクタマーゼ産生性の有無を調べたのでここに報告する。

*P. aeruginosa*検出検体の種類は、膿汁38、ドレイン（腹水他）72、胆汁8、胃腸液4、脾液3、血液3、その他7検体。

薬剤感受性試験は、日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法に基づき実施した。使用薬剤は、PIPC、ASPC、CPM、CAZ、IPM、PAPM、BIPM、MEPM、OFLX、TFLX、CPFX、SPFX、TOB、AMK、MINO、の15剤である。ASPC、MINOは1989年より高度耐性株が多数認められ、PIPC、CPM、CAZに関しては、MIC100 μg/ml以上の高度耐性株が増加していた。カルバペネム系薬剤のMIC80が12.5～25 μg/mlで耐性化の傾向がみられ、キノロン系薬剤では、OFLXのMICが他剤と比べ2管程度高く95年度のMIC80は12.5 μg/mlで耐性化の傾向が見られた。

血清型別分類は、メイアッセイ緑膿菌（明治製薬）を用いた。結果は、E型49株（36.3%）、G型31株（28.1%）をはじめにB、F、A、M、C、D、K、I、H型の順であり、年次変化では1989年ではG型が最多であったが徐々にE型、B型が増加し95年ではE型、B型、G型の順に変化していた。β-ラクタマーゼ産生性陽性株は58株で全体の43.0%であった。

多剤耐性緑膿菌の動向

順天堂大学附属病院 臨床検査部

○小栗 豊子、三澤 成毅、
同 医学部 臨床病理 猪狩 淳

【目的】緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) は免疫不全患者や白血病患者では致命的な感染症を起こすこと、また、呼吸器系や尿路系の慢性感染症では除菌が困難で難治であることから、MRSAと共に院内感染対策上最も重要視されている菌種である。近年、優れた抗緑膿菌抗菌薬が開発され治療に用いられているが、耐性菌の出現は免れ難く、日常検査においても多剤耐性株が散見されるようになった。そこで1990年以降の分離株の成績をもとに、緑膿菌の多剤耐性菌の動向について検討した。

【実験材料および方法】使用菌株は1990年より1995年までに当病院の臨床検査部にて、各種臨床材料より分離した緑膿菌約1000株である。薬剤感受性測定は2価イオン調整Mueller-Hinton broth (Difco) を用いる微量液体希釈法（本学会標準法）により行い、35°C、20時間培養後、目視判定した。使用薬剤はPIPC、CAZ、AZT、IPM、GM、AMK、OFLXなどを用い、これらの耐性、感性のブレイクポイントはNCCLS基準を用いた。

【成績】PIPC、CAZ、AZT、IPM、GM、AMK、OFLXの7剤について多剤耐性をみると、2剤から4剤耐性株が多く認められた。すべての薬剤に感性のものは1990年分離の284株では44%、1995年分離の271株では約50%であり、この成績では多剤耐性株の増加は明らかではなかった。しかし、各薬剤ごとに耐性株の頻度をみるとOFLX、IPM、CAZでは年度とともに耐性株増加の傾向が認められた。また、7剤すべてに耐性を示したものは1995年分離株に1株（血清型C、喀痰由来）認められたのみで、それ以前の分離株では認められなかった。

【結論】緑膿菌の多剤耐性化の傾向は顕著ではないが、徐々に進んでいるものと考えられた。

アルベカシンの緑膿菌に対する感受性

東京慈恵会医科大学内科学講座第2

○中澤 靖 猿田克年 坂本光男

進藤奈邦子 前澤浩美 吉川晃司

吉田正樹 柴孝也 酒井 紀

【目的】 現在MRSAに対して有効とされている薬剤としてバンコマイシンとアルベカシンがある。一方MRSAの検出されている患者では同時検出菌として緑膿菌が多く検出され、実際のMRSA感染症では複数菌感染症の割合が多いと言われている。このような症例に対する治療の参考とするためアルベカシンの緑膿菌に対する感受性を検討した。

【方法】 当院から検出された30株の緑膿菌臨床分離株を用い、日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法）にてアルベカシンのMICを測定した。

【結果】 緑膿菌臨床分離株に対するアルベカシンのMIC80は8mg/dlと良好な感受性を示した。同時にIPM/CSやPAPM/BP、CFPMについても同時に検討したがそれぞれMIC80は16、32、32mg/dlであり、アルベカシンの方が感受性は良好であった。

【結論】 MRSAの検出されている患者の重症感染症では、緑膿菌の関与の可能性を常に念頭に置くべきである。そのような症例ではMRSAと緑膿菌両方に優れた抗菌力を持つアルベカシンは治療に有用であると考えられる。近年アミノグリコシドはセフェム系やカルバペネム系の登場によって使用頻度が減少しているといわれているが、セフェム系に耐性の菌種が増加している。今後セフェム系に耐性の株での感受性やMRSAと同時に検出された緑膿菌での感受性なども検討したい。

抗菌薬による臨床分離 *Pseudomonas aeruginosa* のLPS構成の変化と薬剤感受性三菱化学ビーシーエル・化学療法研究室¹⁾東邦大学医療短期大学²⁾○雑賀 威¹⁾、小林寛詰¹⁾、長谷川美幸¹⁾、西田 実^{1,2)}

我々は先に一部の *Pseudomonas aeruginosa* が Fluoroquinolone 系抗菌薬との接触によって、薬剤感受性の低下、外膜蛋白構成および血清型が変化する事を報告した。特に血清型の変化は抗原決定基である *P.aeruginosa* 菌体表層の O-抗原構造すなわち lipopolysaccharide(LPS)が変化している事が考えられる。この事は臨床分離 *P.aeruginosa* のLPS構成によって gentamicin(GM)のような多価カチオン性抗菌薬の感受性にも同時に変化を与えているものと考えられる。

今回はGMが *P.aeruginosa* の菌表層LPSにどのような影響を及ぼすかを検討した。LPS構成の異なる臨床分離 *P.aeruginosa* に1/4~4MICのGMを一夜接触させ、元株と比べて肉眼的に異なる形態を示した菌株について、抗緑膿菌薬感受性および SDS-PAGE によるLPSの検出を行った。その結果、一部の菌株にLPSの変化する例が認められた。すなわちLPS長鎖株のNo.4株はLPS欠損株に変化し、GMのMICも2~8倍高くなった。またNo.41株(LPS短鎖株)も同じく欠損株となり、GMのMICは4倍高くなった。今回の試験ではGMとの接触によってLPSの脱落が認められたが、LPS欠損株が長鎖株または短鎖株へ変化することは認められていない。さらに得られたLPS変異株のGM結合性およびGMとの接触を継続した際のLPSの変化などについて検討したので報告する。

LPS 構成の異なる臨床分離 *Pseudomonas aeruginosa* の gentamicin 結合性と殺菌について

三菱化学ピーシーエル・化学療法研究室¹⁾

東邦大学医療短期大学²⁾

○長谷川美幸¹⁾、雑賀 威¹⁾、小林寅詰¹⁾、西田 実^{1,2)}

P.aeruginosa に対して、gentamicin(GM)等の多価カチオン性抗菌薬は、まず菌表面の lipopolysaccharide(LPS)の負に荷電した部位との静電的結合、次にエネルギー依存性の機序により菌体内へ移行することが知られている。

昨年の本総会で我々は各種臨床材料別 *P.aeruginosa* の LPS 構成と GM 感受性について報告した。すなわち血液由来株のほとんどは LPS 長鎖タイプで、逆に喀痰由来株等は LPS 短鎖または欠損している株が多かった。また GM に高度耐性を示す *P.aeruginosa* には LPS 欠損株が多く含まれていた。

今回はこれらの要因を究明する事を目的として LPS 構成の異なる臨床分離 *P.aeruginosa* の GM 結合性および短時間接触による殺菌性について検討した。GM 結合試験は ³H でラベルした GM を用い Bryan & Van Den Elzen の改変法で行った。その結果、*P.aeruginosa* と GM の結合性は LPS 長鎖、短鎖および欠損の順に高かった。しかし LPS 欠損株の中でも比較的 GM 結合性が高い株も認められた。おそらく LPS に代って菌表面の陰性荷電部位への結合によるものと考えられた。またこの株は長鎖 LPS を保有する PAO1 株同様、Mg²⁺ によって強い GM 結合の阻害を受けた。さらに LPS 構成と GM の殺菌作用を検討した結果、LPS 欠損株 No.21 は強く殺菌されたが、同じ欠損株である No.45 は、長鎖株同様殺菌を受けにくかった。GM の殺菌作用には LPS 構成だけでなく他の要因も関与するものと考えられた。また LPS 欠損株においても陰性荷電の強さが菌株によって相違するものと考えられた。

糖尿病患者における肺胞マクロファージからの TNF α 、IL-1 β 産生能の検討

浜松医科大学 第二内科

○佐藤 潤、佐藤篤彦、早川啓史、千田金吾

【目的】糖尿病 (DM) 患者は、感染防御能の低下から呼吸器感染症の合併が多く、難治化・重症化する傾向がみられる。我々は、DM 患者の肺胞マクロファージ (AM) の機能において、健常人と比較し食食能の低下はみられないが、走化能・NBT還元能の有意な低下がみられることを報告してきた。今回、DM 患者の気道免疫能の低下の原因として、AM からの TNF α 、IL-1 β 産生能について検討した。

【対象】DM 患者 5 名 (男 4 例、女 1 例、平均年齢 66.0 \pm 10.0 歳)、NIDDM 5 例、罹病期間 1~96 ヶ月、治療内容 インスリン治療 3 例、経口血糖降下剤 2 例、空腹時血糖 126~432mg/dl (274.8 \pm 120.4mg/dl)、HbA1c 6.2~10.0% (8.7 \pm 1.5%)、1 日 尿糖 0~62.2g/日 (30.0 \pm 23.9g/日)、対照群；健常成人 5 名 (男 3 名、女 2 名、平均年齢 49.0 \pm 11.1 歳)

【方法】1) 気管支鏡下に気管支肺胞洗浄を右中葉または左舌区で 150~200ml (50ml \times 3~4 回) にて施行し、気管支肺胞洗浄液 (BALF) を回収した。2) 回収細胞を洗浄後、BALF 中の AM を 1.0 \times 10⁶ 細胞に調製した。3) LPS 非添加、LPS 10 μ g/ml、30 μ g/ml の条件下に、10%FBS-RPMI 培養液にて 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ で 36 時間培養した。4) 培養後の培養上清をとり、培養上清中における TNF α 、IL-1 β の各濃度を ELISA 法で測定し、サイトカイン産生能とした。

【結果】 (単位；pg/ml)

	無刺激	LPS10 μ g/ml	30 μ g/ml
TNF α			
DM 群	70.6 \pm 53.8	7828 \pm 2784	8408 \pm 2185
対照群	61.7 \pm 29.9	6640 \pm 1428	7040 \pm 966
IL-1 β			
DM 群	4.7 \pm 1.5	309 \pm 158	375 \pm 176
対照群	5.5 \pm 1.5	235 \pm 134	293 \pm 168

【考察】糖尿病患者の AM からの TNF α 、IL-1 β 産生能は、健常人と比較し低下はみられなかったが、DM 群には、TNF α 、IL-1 β の産生が低下している症例もあり、今後も症例を加え、検討が必要と思われる。

抗菌剤の生体防御機能におよぼす影響
(第五報)

神奈川県衛生看護専門学校附属病院

内科 ○桜井 馨, 石田裕一郎, 井上眞夫,
松本文夫
検査科 高橋孝行, 辻原佳人

目的: 糖尿病患者について各種抗菌剤のSub-MIC濃度における臨床的意義を知るために引続き、 β -ラクタム系、 β -ラクタム/β内酰胺酵素阻害剤、アミノグリコシド系及びニューキノロン系についてヒト多核白血球(PMN)の貪食、殺菌能におよぼす影響について検討した。

対象および方法: 糖尿病患者を腎機能別にクリアンクリアランス(Ccr)値によりI群Ccr値90ml/min以上, II群Ccr60ml/min以上, 90ml/min未満, III群Ccr 30ml/min以上, 60ml/min未満, IV群Ccr10ml/min以上, 30ml/min未満, V群Ccr10ml/min未満, VI群HD, CAPDの透析例に分類した。対照群は健常成人とした。方法は健常成人及び糖尿病患者の白血球機能をAutomatic Luminescence Analyzerを用いて比較検討した。刺激剤としてFMLPを用い, 使用菌株はE. coliを使用した。検討薬剤はABPC, CEZ, CMZ, IPM, GM, OFLX計6薬剤を用いた。PMNsの調整はFicoll-Conray重層法に準じて行った。測定はPMNs浮遊液を用い, 1/4MIC濃度の抗菌剤で処理した被検菌浮遊液を加え, β - γ 値を求めた。尚, 免疫機能の指標としてサイトカインIL-1 β , 6, 8, TNF α などを測定した。

結果および考察: E. coliのSub-MIC処理ではI群においてIPM, GM, OFLX処理で白血球機能は低下していた。II群でABPC, CEZ処理で低下していた。透析群でABPC, CMZ, IPM処理で亢進していた。サイトカインについてはIL-8, TNF α が一部症例で上昇を示したが腎機能との関連はみられなかった。以上より抗菌剤のsub-MIC濃度下において白血球機能の変動が起こりうることを示唆され, 抗菌剤使用にあたっては腎機能を考慮にいれた適正な配慮をすべきであると考えられた。

Sub-MIC濃度における抗菌剤の細菌に及ぼす影響

—第8報—

神奈川県衛生看護専門学校附属病院

検査科 ○高橋孝行, 辻原佳人
内科 桜井 馨, 石田裕一郎
井上眞夫, 松本文夫

目的: 我々は, これまで本学会においてsub-MIC濃度における抗菌剤の臨床的意義を明らかにする目的で, sub-MIC濃度の好中球の食菌作用, 殺菌能, 尿路上皮細胞に対する付着能およびMRSAに対するsub-MIC濃度下での影響を報告してきた。今回, 糖尿病患者について β -ラクタム系, β -ラクタム/β内酰胺酵素阻害剤, アミノグリコシド系, グリコペプトイド系及びニューキノロン系についてヒト多核白血球(PMN)の貪食, 殺菌能におよぼす影響について検討した。

対象および方法: 糖尿病患者を腎機能別にクリアンクリアランス(Ccr)値によりI群Ccr値90ml/min以上, II群Ccr60ml/min以上, 90ml/min未満, III群Ccr 30ml/min以上, 60ml/min未満, IV群Ccr10ml/min以上, 30ml/min未満, V群Ccr10ml/min未満, VI群HD, CAPDの透析例に分類した。対照群は健常成人とした。方法は健常成人及び糖尿病患者の白血球機能をAutomatic Luminescence Analyzerを用いて比較検討した。刺激剤としてFMLPを用い, 使用菌株はMRSAを使用した。検討薬剤はABPC, CEZ, CMZ, IPM, GM, TEIC, OFLX計7薬剤を用いた。PMNsの調整はFicoll-Conray重層法に準じて行った。測定はPMNs浮遊液を用い, 1/4MIC濃度の抗菌剤で処理した被検菌浮遊液を加え, β - γ 値を求めた。尚, 免疫機能の指標としてサイトカインIL-1 β , 6, 8, TNF α などを測定した。

結果及び考察: 1/4MIC濃度抗菌剤処理した糖尿病患者好中球に対するMRSAの殺菌能はTEICで亢進傾向をみた。サイトカインについてはIL-8, TNF α が一部症例で上昇を示したが腎機能との関連はみられなかった。以上より抗菌剤のsub-MIC濃度下において白血球機能の変動が起こりうることを示唆され, 抗菌剤使用にあたっては腎機能を考慮にいれた適正な配慮をすべきであると考えられた。

アジスロマイシンの炎症巣白血球への移行と白血球機能への影響に関する検討

九州大学医学部泌尿器科、ジュール・ホルダー研究所
○高橋康一、松本哲朗、熊澤淨一、F.Crockett

Azithromycin(AZ)のヒト白血球と局所膿瘍のモデルとなる skin chamber内への移行を検討し、又、同剤の白血球機能に及ぼす影響を末血白血球と chamber内 に集積した遊出白血球のCL反応で検討した。

対象と方法)16人の volunteerを double blind controlにより、AZ群とプラセボ群に分け、500mgのAZ又はプラセボを1日1回3日間(Day 2, 3, 4)経口投与した。skin chamberは、薬剤投与前後で2回、両側前腕に2個ずつ1回あたり、計4個設置した。4つの chamberはそれぞれ、PBS, heat-killed *Sacharomyces cerevisiae* in serum(ch Yeast), heat-killed *H.influenzae* in serum(ch Hae), autologous serum(ch Serum)で満たした。Chamber Fluidは、chamber設置後18時間後(T₁₈)、さらに4時間(T₁₈₊₄)後に採取した。CL反応は、1×10⁶ cells/mlの好中球をPMA刺激にて測定した。

結果)1)chamber内への白血球の集積はch Haeが他の2つ(ch Yeast, ch Serum)より顕著であった。2)AZは末血白血球に高濃度に集積した。(62.04 μg/ml T₁₈D₅, 及び 18.04 μg/ml T₁₈D₁₀) 3)Chamber fluid(CF)内のAZ濃度は、いずれの chamberでも遊出した白血球数が多ければ高い傾向となった。しかし、遊出白血球数と濃度には明らかな相関関係はなく、AZ濃度は遊出白血球内の濃度と数より求めた予測値よりもつねに高い値となった。4)薬剤投与前において、CF内の遊出白血球のCL反応は、いずれの chamberにおいても、末血白血球に比し差がなかった。ただし、新たに遊出してきた白血球(T₁₈₊₄D₂)のCL反応は、反応(T₁₈D₂)より大きかった。又、CF内の白血球の割合とCL反応の大きさには、正の相関関係が見られた。上記の傾向は、AZ投与後の遊出白血球でも同様であった。5)AZの白血球への高濃度の集積は、末血白血球にも遊出白血球にも影響を及ぼさなかった。

結論)AZの白血球内への良好な移行は、炎症の場への drug delivering systemとして重要な役割を占める。又、chamber内のAZ濃度は白血球CL反応を障害することはない。しかし

予測値よりも実測値の方が高かったことから、AZの炎症の場への集積には白血球以外の factorの関与が示唆された。

アンホテリシンBのマクロファージ活性化作用：
サイトカイン、一酸化窒素産生への影響

琉球大学第一内科

○川上和義、當山雅樹、斎藤 厚

【目的】アンホテリシンB (AmB) のマクロファージ活性化作用は以前よりよく知られており、これまでに TNF-α、IL-1 の産生誘導、活性酸素産生、またこれらを介すると思われる抗菌活性や抗腫瘍活性の増強効果が報告されている。今回我々は、マクロファージの殺菌、殺細胞活性の発現に重要なエフェクター分子である一酸化窒素 (NO) 産生及びモノカイン産生におよぼす AmB の影響について検討した。

【方法】実験には7~10週齢雌 CDF1 マウスの腹腔内に3% チオグリコレートを接種し得られた腹腔マクロファージを用いた。マクロファージを IFN-γ で刺激する際に AmB を加え産生される NO、TNF-α、IL-1 の産生量を調べた。同時にこの系に抗 TNF-α、IL-1 抗体を加えその影響についても検討した。また、AmB のマクロファージを介した抗菌活性をみるために、マクロファージの抗クリプトコッカス (Cn) 活性への影響を調べた。すなわち、IFN-γ ± AmB で前処理したマクロファージを Cn と培養後生菌数を調べ、産生される NO 量との関係及び特異的 NO 合成阻害剤 (L-NMMA) の影響を検討した。

【結果】AmB は IFN-γ によるマクロファージの TNF-α、IL-1、NO 産生を濃度依存的に増強した。これは抗 TNF-α、IL-1 抗体により各々部分的に抑制された。AmB はマクロファージの抗クリプトコッカス活性を濃度依存的に増強し、NO 産生促進効果とよく相関していた。さらに、この作用は L-NMMA により完全に抑制された。

【考察】以上の結果から、AmB は一部 TNF-α、IL-1 産生を介して NO 産生を増強することにより抗クリプトコッカス活性を誘導するものと考えられた。現在我々は、他のモノカインである IL-12 についてもその産生への影響について検討している。

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-1 β , IL-8, TNF- α を中心に-

○有川圭介、杉原栄一郎、桑元珠郁子、熊谷睦子、白石恒明、本田順一、大泉耕太郎

(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。、前回の第43回日本化学療法学会西日本支部総会でLPS刺激ヒト全血を用いて14員環MLs(EM), 15員環MLs(AZM), 16員環MLs(RKM, MDM)のIL-1 β , IL-8, TNF α のmRNAの発現に対する影響を調べた。臨床的に無効と言われている16員環MLsは変化無く、有効といわれている14員環MLs, 15員環MLsは有無にIL-1 β , IL-8, TNF α のmRNA発現抑制を示し、なおかつ臨床的に到達可能な低い血中濃度に一致して、mRNAの強い抑制を示す至適濃度があることを報告した。この結果に引き続き、今回我々は14員環Mis(EM)のサイトカインmRNAの抑制についてさらなる検討をした。

(方法) 健康人よりヘパリン採血し、単核球分離を行いその単核球を培養系とした。培養系に14員環MLs(EM)を12%エタノールに溶解し、最終濃度0.008, 0.04, 0.21, 0.2, 2.5 μ g/mlで加え、37 $^{\circ}$ C、2時間培養した。その後LPS(0.4 μ g/ml)を加え37 $^{\circ}$ C、3時間培養後RT-PCR法を用いて、IL-1 β , IL-8, RNF- α , IL-4のmRNAの発現量を画像解析し、比較検討した。

(結果) 全血法の結果に相関して単核球分離法においてもEM 0.04 μ g/mlで有意にIL-1 β , IL-8, TNF α mRNA発現抑制を認めた。しかし、全血法に比べ抑制効果は弱く全血法における多核白血球の関与が示唆された。

また、単球やマクロファージに作用し、サイトカイン産生に抑制的に働くといわれているIL-4の関連も併せて報告する。

好中球による緑膿菌貪食、殺菌に及ぼすマクロライド系抗菌薬の影響

大分医科大学第2内科、同検査部*

○竹岡香織、岸 建志、平井一弘、山崎 透*
永井寛之、橋本郭郎、後藤陽一郎、那須 勝

(目的) 緑膿菌による慢性気道感染症はbiofilm diseaseの一つと考えられておりエリスロマイシン(EM)の有用性が示されている。今回私達は好中球による緑膿菌の貪食、殺菌におけるマクロライド薬の影響を緑膿菌biofilm形成及び好中球への作用の観点から検討したので報告する。

(方法) 菌株は臨床分離株のムコイド型緑膿菌及び教室保存の非ムコイド型緑膿菌PA02001-2を用いた。1/4 MIC ~1/128MICのEMを添加したmodified AP mediumにてシリコン片上にbiofilmを形成させ、biofilm菌に対するヒト好中球貪食、殺菌能を検討した。また、種々濃度のEMを予め作用させた好中球を用いて緑膿菌に対する貪食、殺菌能を検討した。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センス反応で測定した。

(結果) 非ムコイド型緑膿菌、ムコイド型緑膿菌ともにEMを添加した培養液中で形成されたbiofilm菌に対する好中球貪食、殺菌能はEM無添加のものに比べ亢進していた。非ムコイド型緑膿菌ではEM濃度依存的にbiofilm形成が抑制され1/16MIC以上の濃度では好中球貪食、殺菌能が亢進した。ムコイド型緑膿菌においてもEM濃度依存的に好中球貪食、殺菌能の亢進が認められた。一方、EMを作用させた好中球ではEM濃度が高いほど、その貪食、殺菌能が抑制されておりEM25 μ g/ml以上で抑制が認められた。さらに薬剤を追加し報告する。

Burkholderia pseudomallei のマクロファージ内増殖に関する検討

琉球大学医学部第一内科

○宮城 啓, 金森修三, 田場秀樹,
當山 真人, 川上和義, 草野展周,
斎藤 厚

【目的】近年、海外渡航者数の増加に伴い各種輸入感染症の報告も増加している。我が国でも *Burkholderia pseudomallei* による2例の輸入感染報告がなされている。当教室の普久原らによるマウスを用いた感染治療実験では、LVFXで治療した群に比べて、IPMあるいはCAZで治療した群に有意な生存率の低下を認め、これより本菌が細胞内寄生菌である可能性が示唆され、今回、我々は本菌のマクロファージ内増殖に関して検討を行ったので報告する。

【材料・方法】thioglycollateで刺激したマウス (BALB/c, ♂) の腹腔内マクロファージを回収し、24穴マルチプレート内にて本菌と1:10の割合で接触させ食後の細胞外の菌を洗浄した。本菌に強い抗菌力を示したMEPM (MIC; 0.5 μg/ml), またはLVFX (MIC; 1 μg/ml) を含む細胞培養液で培養し、経時的に細胞を破壊し細胞内における菌数の変化を調べた。

【結果・考察】LVFX投与群では経時的に菌数の著明な減少が見られたのに対し、MEPM投与群では菌数に有意な変化は認められなかったことより、各薬剤の細胞内移行度の違いが、本菌の細胞内増殖に影響すると考えられた。本結果に加えIFN-γ等のサイトカインを併用した場合の結果も併せて報告する予定である。

ヒトマクロファージ中の *Yersinia enterocolitica* に及ぼす Fosfomycin の殺菌作用

北里大学・医・微生物

○笹原武志, 小松洋子, 井上松久

【目的】*Y. enterocolitica* 感染症においてマクロファージの殺菌作用は極めて重要である。しかし、当該菌はマクロファージの貪食・殺菌作用を抑制する細胞外膜タンパク (Yops) をもつことから細胞内でも生存し続けることができる。小児本感染症の第一選択薬剤である Fosfomycin (FOM) には、抗菌以外にマクロファージのサイトカイン (IL-1や TNF) 産生や一酸化窒素 (NO) 産生を抑制する活性を持つことが明らかにされている。今回、ヒトマクロファージの殺菌作用に及ぼす FOM の影響について検討した。

【方法】*Y. enterocolitica* は当大学東病院分離 KU1株 (O3型) および青森県環境保健センターの大友良光博士より分与された KU6株 (O8型) の2菌株を使用した。ヒトマクロファージとしてはヒト単芽球細胞株である U937細胞を 162nM PMA にて3日間刺激して分化させたものを使用した。この細胞 10^5 に菌を $moi100$ で感染させ、2時間培養後 FOM を加え、細胞内生菌数を経時的に測定した。結果は $t=0$ (h) の菌数当たりの各時間における生存率 (%) で表した。

【結果】使用した菌株の薬剤感受性は、ABPC、CEZ、CFX に対して耐性を示した。また、Gentamicin (GM) および FOM の MIC は、それぞれ 1.56 μg/ml そして 50 μg/ml であった。PMA で3日間刺激した U937細胞は、シャーレ付着性やラテックス粒子貪食性および HLA-DR 抗原陽性などのマクロファージとしての性状を獲得していた。この細胞に取り込まれた KU1株の生存率 (%) は、 $t=3$ (h):74.6%, $t=9$ (h):54.8%, $t=24$ (h):17.9% であった。一方、KU6株では $t=3$ (h):106.4%, $t=9$ (h):126.7%, $t=24$ (h):22.1% であった。1MIC および 1/2MIC の FOM 存在下における KU6株の生存率は、 $t=3$ (h):203.8%, 121.1%, $t=9$ (h):457.7%, 309.9%, $t=24$ (h):174.5%, 63.1% であった。

【考察】*Y. enterocolitica* 血清型 O8型の方が O3型よりマクロファージによる殺菌作用を受け難いということは、O8型菌の毒性の強さを物語っていると考えられる。そして FOM はマクロファージによる KU6株の殺菌作用を濃度依存的に抑制することから、FOM はこれまでの報告されている抗炎症作用以外に生体防御において重要な役割を果たしているマクロファージの殺菌機構を制御している可能性が示唆される。
(会員外共同研究者: 池脇秀直 看護・感染)

Helicobacter pyloriの除菌療法後の炎症性サイトカインの変動

神奈川県衛生看護専門学校附属病院

外科 ○岡部紀正, 保谷芳行
内科 桜井 馨, 松本文夫
検査科 高橋孝行, 辻原佳人

【目的】 Helicobacter pylori (H. pylori) 胃・十二指腸潰瘍はじめ胃炎の発症の最も重要因子として関与している。またH. pyloriの除菌治療により潰瘍、炎症が速やかに消失し、自覚症状も軽減することが周知の事実として認められている。H. pyloriの臨床診断は内視鏡検査での生検材料を基にして①培養法②リアルタイムPCR③鏡検法の内2法が陽性の場合に確定診断がなされている。しかし内視鏡検査は侵襲的検査法であり、特に除菌後の検査では無症状の場合が多く回避する傾向にある。そこで侵襲の少ない尿素呼吸テスト、胃液を利用したPCR法、血清抗体価を利用した方法の検討が行われている。今回、我々はH. pyloriと炎症性サイトカインとの関係について興味を持ち、血中のサイトカイン(特にIL-1 β , 6, 8, TNF- α)の利用法について知見を得たので報告する。

【方法と結果】 胃・十二指腸潰瘍, AGMLおよび胃癌患者でH. pylori感染陽性各3症例に3剤療法(PPI剤、抗菌剤、防御因子増強剤)で治療を行った。除菌判定は4週後, 8週後に生検材料を用いた3法, 血清抗体価および血中のペプシノーゲン値測定を行い、同時に血液中の炎症性サイトカイン(IL-1 β , 6, 8, TNF- α)の変動を検討した。AGMLではIL-8は除菌後に3例中2例に正常域に復していたことが判った。それ故に検査の有用性の可能性が示唆された。

【考察】 H. pylori感染での胃粘膜細胞障害の一つが好中球浸潤であり、それには多核白血球の活性化およびT細胞, B細胞の増殖に関するTNF- α , B細胞の分化に関するIL-6, 強力な好中球活性因子であるIL-8が報告され、これら炎症性サイトカインの変動の調査は重要と考えられる。特に血中の炎症性サイトカイン測定値は各症例との関与, 治療効果確認および再発予防などの有用な指標になると期待される。

敗血症患者における起炎菌別血中サイトカイン値の検討

慶應義塾大学医学部救急部

○藤島清太郎, 相川直樹, 篠沢洋太郎,
堀進悟, 佐々木淳一

【目的】 近年敗血症病態の重症化に、細菌毒素刺激により各細胞から産生されるサイトカインの関与が指摘されている。今回我々は起炎菌によるサイトカイン産生誘導能の違いを明らかにするため、起炎菌別に血中サイトカイン値を比較検討した。

【対象と方法】 ACCP/SCCM合同カンファレンスの診断基準に基づく敗血症患者のうち起炎菌の判明した27例を対象とした。健常者5例を比較対照とした。各症例より血液10~20mlを採取し、遠心分離した血清を測定時まで-70℃にて凍結保存した。血清中TNF α , IL-6, IL-8, MIP-1 α を各々ELISA法により定量した。各サイトカインの測定限界は、TNF α 0.5pg/ml、IL-6 10pg/ml、IL-8 50pg/ml、MIP-1 α 50pg/mlであった。

【結果】 健常対照例ではTNF α 2.9 \pm 0.4pg/ml(平均値 \pm 標準偏差)で、IL-6, IL-8, MIP-1 α はいずれも検出感度以下であった。一方敗血症患者では、TNF α 35.2 \pm 66.1pg/ml、IL-6 3673 \pm 8312pg/ml、IL-8 315 \pm 474pg/ml、MIP-1 α 104 \pm 128pg/mlであった。次に敗血症患者を起炎菌により、ブドウ球菌(ブ菌)以外のグラム陽性球菌群(陽性菌群)、ブ菌群、グラム陰性桿菌群(陰性菌群)および混合感染群に分け、各群における血中サイトカイン値を比較した。TNF α , IL-6, MIP-1 α は陰性菌群、陽性菌群の順で平均値が高く、他の2群では低値を示した。一方IL-8はブ菌群で平均値が最も高く、陰性菌群、混合群、陽性菌群の順でこれに続いた。

【考察】 今回の検討で、各起炎菌によりサイトカインの血中出現パターンが異なることが明らかとなった。各起炎菌に固有の病変形成、臨床経過に、各菌種のサイトカイン産生誘導能の違いが関係している可能性が示唆された。

冷所保存が白血球殺菌能に与える影響

六甲アイランド病院泌尿器科¹⁾、神戸大学泌尿器科²⁾、
神戸大学保健学科³⁾、神戸大学中央検査部⁴⁾
○大岡均至¹⁾、岡田 弘²⁾、中野雄造²⁾、松井 隆²⁾
中田勝久²⁾、荒川創一²⁾、片岡隼正³⁾、木下承皓⁴⁾、
守殿貞夫²⁾

【目的】白血球を冷所保存することがその殺菌能に与える影響を調べるために、細菌貪食時の活性酸素種の産生能を NADPH 系の O_2^- 産生と myeloperoxidase 系の OCI^- の産生より検討した。【対象と方法】多核白血球 (PMN) は、健常ドナーの末梢血より分離し、 $1 \times 10^6/ml$ に調整後、一部はただちに (新鮮 PMN)、残りは $4^\circ C$ で 24 時間保存後 (冷所保存 PMN) 殺菌能測定に供した。供試菌として *P. aeruginosa* ATCC27853、尿路感染症患者尿から分離された、*P. aeruginosa* 4 株、MRSA、MSSA 各 1 株を用いた。これらを非働化ドナー血清添加 HBSS で $6.6 \times 10^6/ml$ に調整し、細菌数と PMN 数の比が 10 : 1 になるように混和した。 OCI^- 産生はルミノール依存化学発光法 (LDCL) により、 O_2^- 産生は MCLA 依存化学発光法 (MDCL) により、200 分間の最大発光強度を BioOrbit 1251 Luminometer で測定することにより求めた。【結果】LDCL は、全菌株で新鮮 PMN に比して冷所保存 PMN で低下する傾向にあった。MDCL は MRSA でのみ、新鮮 PMN に比して冷所保存 PMN で低下する傾向をみたが、他の 6 菌株では両者に差はなかった。【考察】冷所保存による PMN の細菌貪食時の活性酸素種産生能は、 OCI^- 産生は低下するが、 O_2^- 産生は維持されることが示された。この機序解明には菌種による差ならびに、PMN の保存方法による差などをさらに検討する必要があると考えられた。

Clindamycin (CLDM)によるEndotoxin放出及びサイトカイン産生の抑制効果について
大分医科大学第二内科、同検査部¹⁾

○岸 建志、平井一弘、竹岡香織、山崎透¹⁾
永井寛之、橋本敦郎、後藤陽一郎、那須勝

【目的】重症グラム陰性菌感染時にセフェム系抗菌薬を投与すると、メディエーターであるEndotoxin (LPS)の大量遊離がおこり、TNF- α 等のサイトカインが一度に多量に放出され、敗血症ショックが励起されるとされているが、その機序は不明である。

今回我々は、大腸菌 (*E. coli*) 標準株 055:B5 を用い、ceftazidime (CAZ) によって破壊放出された LPS と TNF- α 誘導を測定した。また宿主側の因子としてヒト白血球細胞 THP-1 への CLDM の影響についても併せて検討したので報告する。

【方法】*E. coli* 055:B5 を 4 時間以内に 99% 以上殺菌する CAZ 濃度を設定した。対象群・CAZ 単独群・CLDM 同時併用群及び前作用 (CAZ を加える 1 時間前に CLDM を作用させる) 群に分けて抗菌薬を加えたウマ血清 10ml に *E. coli* を 10^7 cfu 滴加、4 時間培養した。経時的に反応液を採取してサンプルとし、LPS を定量した。同時に、THP-1 培養液にサンプルを加え 4 時間培養し、この上清液中の TNF- α を測定した。また、THP-1 培養液中に CLDM を加え、LPS に対する反応を測定した。

【結果・考察】対照群に比して CAZ 単独群では LPS・TNF- α とともに増加したのに対して、CLDM 同時併用群では不明瞭であったが、前作用群において有意に LPS・TNF- α 産生量が抑制された。さらに検討中である。

各種抗菌薬に対する *Bilophila wadsworthia* の感受性

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設
○沢村治樹、加藤直樹、沢赫代、渡辺邦友
岐阜医療技術短期大学
上野一恵

目的：新菌種である偏性嫌気性菌の *Bilophila wadsworthia* は虫垂炎のみならず、各種臨床材料からも分離されるようになり、種々な感染症と関係があるものと思われるようになってきた。一方、本菌種の多くの株は β -lactamase を産生し、各種 β -ラクタム薬に耐性を示すことが Finegold らのグループにより報告されているが、我が国の臨床分離株の薬剤感受性はまったく知られていない。演者らは当施設で分離された *B. wadsworthia* の各種抗菌薬に対する感受性を検討した。

材料と方法：菌株は臨床分離 *B. wadsworthia* 29 株とコントロールとして *B. wadsworthia* WAL7959 と *Bacteroides fragilis* ATCC25285 を用いた。薬剤は ABPC, PIPC, PIPC/TAZ, TAZ, CZX, CZON, CFX, CCL, CFDN, IPM, MEPM, BIPM, CAM, CLDM, OFLX, AM-1155, Du-6859a を用いた。MIC は 5% 血液加ブルセラ HK 寒天培地を用いた寒天平板希釈法で測定し、48 時間培養した。

結果および考案：*B. wadsworthia* は培地での発育が良くないことから、0.1% TTC を培地に重層し反応させた方が判定がしやすく、より正確な感受性成績が得られるものと思われた。 10^6 CFU/ml 接種（判定時 TTC 使用）において、多くの β -lactam 薬は *B. wadsworthia* に高い MIC を示したが、CFDN, IPM, MEPM, BIPM は MIC₉₀ が 0.78 μ g/ml 以下で強い抗菌力を認め、CLDM と Du-6859a も同様に強い抗菌力を有した。しかし、 10^8 CFU/ml 接種では MIC₉₀ が 0.78 μ g/ml 以下の薬剤は MEPM と Du-6859a のみであった。由来材料別の検討ではニューキノロン耐性株が下痢便由来株でのみ認められた。*B. wadsworthia* は多くの抗菌薬に耐性傾向を示したことから、抗菌薬による除菌はされにくい菌種の一つであると思われた。

産婦人科領域感染症から分離された各種細菌に対する cefditoren の抗菌力
岐阜大学産科婦人科 和泉孝治
川添香子 三嶋廣繁 玉舎輝彦

【目的】最近開発された新しい経口セフェム剤は、その抗菌力において第 3 世代セフェム系注射剤にも匹敵するといわれているのがみられる。しかし、産婦人科領域においては、嫌気性菌の関与する頻度が他科領域より高いという特徴があり、経口セフェム剤が必ずしも有用とは言えない可能性がある。そこで、今回我々は cefditoren (CDTR) を取り上げ、当科で分離された臨床分離株に対する抗菌力を MIC から検討した。

【方法】1994 年に当科で分離された *E. coli* 20 株、*S. agalactiae* 20 株、*P. anaerobius* 20 株、*P. magnus* 20 株、*B. fragilis* 20 株、*P. bivia* 20 株を対象に cefditoren (CDTR)、cefdinir (CFDN)、cefteram (CFTM)、cefotiam (CTM)、cefepodoxime (CPDX) の MIC を寒天平板希釈法にて測定した。

【結果】*E. coli* に対する CDTR の MIC₉₀ は 0.39 μ g/ml、*S. agalactiae* では 0.05 μ g/ml、*P. anaerobius* では 0.39 μ g/ml、*P. magnus* では 3.13 μ g/ml、*B. fragilis* では 6.25 μ g/ml、*P. bivia* では 25 μ g/ml であった。

【結論】好気性菌に対する抗菌力は MIC からみる限り、十分な抗菌力を有すると考えられた。一方嫌気性菌に対する抗菌力は、グラム陽性球菌に対しては効果が期待できる結果であったが、グラム陰性桿菌の *B. fragilis*、*P. bivia* に関しては、効果は期待できないものであった。

敗血症原因菌検査法としてのIn Situ Hybridization法と血液培養の特性

大阪府立成人病センター第5内科

○手島博文, 烏野隆博, 平岡諦, 中村博行, 正岡徹
扶桑薬品工業研究開発センター

芥子宏行, 松久明生

聖マリアンナ医科大学微生物学

嶋田甚五郎

【目的】敗血症原因菌検索のための従来の検査法血液培養と新検査法In Situ Hybridization法 (FHS41)の特性を明らかにするため, in vitroでいくつかの状況を作製し, 両検査法の成績を比較した。

【方法および結果】① *S. epidermidis* を $10^8 \sim 10^9/ml$ の濃度で健常人血液に混和し, FHS41と血液培養の検出可能菌濃度を測定した。FHS41, 血液培養とも $10^1/ml$ 以上の濃度で菌を検出した。②菌濃度 $10^0/ml$ の10検体を両検査に供し, 菌量が少ないときの検出率を比較した。検出率は, 血液培養 9/10, FHS41 5/10で, 血液培養の方が高かった。③MICの10倍の濃度のABPCに一晩接触させた後 $10^1/ml$ の菌濃度で健常人血液に混和し, 両法の検出率を比較した。検出率は, FHS41 10/10, 血液培養1/10で, FHS41の方が高かった。④ABPCに一晩接触させた *S. epidermidis* を $10^1/ml$ の濃度で, ABPCに接触していない *E. coli* を $10^0/ml$ の濃度で混和し, 両法の検出率を比較した。検出率は血液培養 *S. epidermidis* 0/10, *E. coli* 7/10, FHS41 *S. epidermidis* 6/10, *E. coli* 3/10で, 2検体で血液培養とFHS41の検出菌が異なっていた。

【考察】生菌数が $10^0/ml$ の低レベルでは血液培養の方が検出率が高いが, 死菌や抗生剤で大きなダメージを受けた菌の検出は血液培養では不可能なのに対し, FHS41は検出可能である。FHS41は血液培養の欠点を補うことのできる敗血症原因菌検査法として期待される。

実験的K. Pneumonia 敗血症におけるcytokineの変動

-とくにTNFおよびIL-10について-

杏林大学第一内科

○酒寄 享, 中川朋幸, 河合 伸, 小林宏行

【目的】重症感染症、とくに敗血症においては侵入因子側の検索はもとより、宿主側因子についても研究がすすめられている。とくに、細胞間伝達物質であるサイトカインについては、その病態の把握に重要であると考えられている。そこで、今回私共は、実験的K. Pneumonia 肺炎モデルをもちい、肺炎より敗血症への重症化機序を推察する目的でTumor Necrosis Factor (TNF) およびInterleukin-10 (IL-10) の推移を観察することにより、サイトカインの観点よりみた重症化過程における活動性診断を試みた。【方法】ICR 8週令マウスにK. Pneumonia 5×10^7 個を噴霧感染させ、その肺炎を基礎疾患とする敗血症モデルを作製し、そのときの末梢血およびBALF中のTNFおよびIL-10を経時的に測定した。また、血中エンドトキシンおよび血液培養なども行った。【結果】血中TNFおよびIL-10は噴霧後1日目より上昇をはじめ5日後まで出現した。血中TNFはIL-10よりも高い傾向にあった。しかし、噴霧後5日目の敗血症末期においてはTNFの下降、IL-10の上昇を認めた。BALFにおいては噴霧後10時間よりTNFおよびIL-10の上昇を認めた。しかし、噴霧後5日目の末期においてはTNFは減少し、IL-10の高値が認められた。血液培養は噴霧後3日目より血中に出現し以後持続した。さらに血中エンドトキシンも血液培養と同じく噴霧後3日目より認められ、以後持続した。【考察】肺炎を基礎疾患とする敗血症におけるTNFおよびIL-10の変動を観察することにより、その活動性診断の試みを行った。肺炎より敗血症への病態の推移において初期はTNF、IL-10の双方とも検出されず、その後、TNF、IL-10双方とも高値を示す高サイトカインの病態が認められ、その後TNFおよびIL-10の相違が出現するという経過が認められ、活動性診断の一助になりうる可能性が示唆された。

血液培養システムにおける抗菌薬吸着剤の効果

国立埼玉病院臨床検査科¹⁾, 外科²⁾, 内科³⁾
 ○清水美代子¹⁾, 石引久彌²⁾, 田中 司¹⁾
 関塚永一^{1, 3)}
 日本ベクトン・ディッキンソン 佐藤 隆

【目的】血液培養における菌検出率上昇、検出時間短縮、実用性向上のために抗菌薬などの菌増殖阻害物質の除去手段が広く導入されている。我々は1) 当院における最近の血液培養成績の解析と2) 血中抗菌薬などの吸着剤を取り入れた血液培養システム2種を使った実験的検討を行なった。

【方法】1) '95年3-7月、8-12月を前、後期とし、血液分離菌と菌検出時間に対する吸着剤の関連を検討した。前期はSepti-Chek bottle(BBL)-用手培養、後期はResin bottle(BBL)-BACTEC 9120システムを使用した。2) 羊血液を用い、血液培養瓶中、6菌種の最終濃度を10CFU/ml、1~5種抗菌薬最終濃度を10,1又は5,1 μ g/mlになるよう調整した。培養法は共に吸着剤を含む培養瓶を使用するBACTEC Resin bottle-BACTEC 9120システム(Becton Dickison,B-T)とBacT/Alert FAN bottle-BACT/Alert 120システム(Organon Technica,B-A)を使用した。

【結果】1) 前、後期の菌検出率は17.1%(34/199),12.9%(35/271)と差はなかったが、検出平均時間はGPCで、2.8,1.8日、GMRで2.7,1.1日、全例で3.6,1.7日と後期に短縮傾向が見られた。

2) B-T,B-Aシステムによる菌検出率、検出時間を対比すると、S.aureusでは抗菌薬の存在しないコントロール群に検出時間の差はなかったが、PIPC,CEZ,FMOX群でB-Tに短縮が見られた。E.coliでは抗菌薬と濃度による両システム間の差はなかった。P.aeruginosaではIPM以外はB-Tに検出時間の短縮が認められた。E.faecalisではコントロール群の検出時間はB-Tで短かったが、抗菌薬添加でB-Aの検出率は低かった。C.albicans-AMPHでは両システム共に検出率は低く検出時間も30時間以上を要した。

【結論】抗菌薬吸着剤は菌検出率に影響を与えず、菌検出時間短縮傾向をうかがわせたが吸着剤の特性、菌種、抗菌薬により効果に差異があると考えられた。

当院における血液培養陽性例の臨床的検討

杏林病院内科
 ○栗田伸一、佐藤哲史、渡辺 浩
 長崎大学熱帯医学研究所内科
 大石和徳、力富直人、永武 毅

【目的】当院における菌血症の実態を明らかにする為、過去5年間の血液培養分離菌の検出状況および血液培養陽性例についての臨床的検討を行った。

【対象と方法】1991年より1995年までの5年間に杏林病院入院中の患者に施行された血液培養検体1158件を対象とし、検出菌の分離頻度、種類やその年次の推移を検討した。また72症例(男性33例、女性39例、平均年齢75.7歳)91エピソードについて基礎疾患、体内カテーテルの状況、感染原発巣、合併症および予後について解析を行った。

【結果】血液培養陽性は154件(13.3%)にみられ、複数菌感染は3件であった。年度別血液培養陽性率は7.5~20.6%とやや年度によって偏りがみられたものの、症例数は毎年20例前後であった。総分離数157株中ではCNS 64株、S.aureus 24株(MSSA15株、MRSA9株)、E.coli 19株、K.pneumoniae 15株、Candida 8株の順であったが、年度別分離頻度ではグラム陽性菌の減少およびグラム陰性菌の増加傾向が認められた。基礎疾患は、脳血管障害55例(76.4%)、尿路系疾患27例(37.5%)、心疾患20例(27.8%)、悪性腫瘍16例(22.2%)の順であり、体内カテーテルでは、尿道カテーテルが54例(75.0%)、IVHが46例(55.6%)、胃チューブが7例(9.7%)に存在した。感染原発巣は尿路系が20.9%と最も多く、以下IVH 15.4%、呼吸器系9.9%、皮膚5.5%の順であった。また合併症としてDIC10件(11.0%)、MOF8件(8.8%)、ショック23件(25.3%)を認め、死亡例は18例(19.8%)であった。

【結論】検出菌の動向としてはグラム陽性菌の減少傾向を認めた。当院では1992年よりバンコマイシンを導入、また1993年よりMRSA感染対策(委員会設置、環境対策、患者対策、適正な抗生剤使用等)を行っており、このことがグラム陽性菌全体を減少させた可能性があると考えられた。

経口抗菌薬で治療した高齢者敗血症の臨床的検討

名古屋市厚生院内科¹⁾, 外科²⁾○山本俊信¹⁾, 山腰雅宏¹⁾, 鈴木幹三¹⁾, 山本俊幸¹⁾,
品川長夫²⁾

【目的】高齢者敗血症の予後は必ずしも良好ではないがなかには経口抗菌薬の内服ですみやかに解熱し治療する症例も経験する。今回私共はこの様な症例の臨床像を明らかにする目的で検討した。

【対象・方法】1985年からの11年間に、当院で経験した70歳以上の敗血症152例の中で結果的に経口抗菌薬で治療した11例(以下経口群)を対象に臨床的検討を行った。これらの症例の臨床所見、検査成績を注射剤で治療した症例(以下注射群)と比較検討した。

【結果】1)経口群の性別は男4例, 女7例, 年齢は74-92歳, 平均83.9±5.0歳であった。基礎疾患は全例に認め、CVD後遺症8例(72.7%), 大腿骨頭部骨折後遺症, 心疾患各3例(各27.3%)などであり, 悪性腫瘍は認めなかった。2)患者背景は, 尿路カテーテル留置例を4例(36.4%)に認めたが, 中心静脈カテーテル留置例, ステロイド使用例は認めなかった。また「寝たきり」患者が多く, 8例(72.7%)に認めた。3)推定原発感染巣は尿路系が8例(72.7%)と頻度が高かった。4)原因菌は*E. coli*が6例(54.5%)と最も多く, 以下CNS, *P. mirabilis*などを認めた。5)血液培養施行時点での臨床所見の比較では血圧(経口群: 注射群, 148.2±20.0: 129±35.5)と注射群が低かったが脈拍, 体温には差がなかった。検査成績は, T. P. (6.9±0.7: 6.3±0.9), Alb. (3.4±0.7: 3.1±0.5)と経口群の栄養状態は良好であったが肝機能, 腎機能, 炎症反応に差はなかった。6)経口群の治療薬はキノロン系抗菌薬9例(OFLX7例, CPMX1例, LFLX1例), セフェム系1例(CPD X-PR), 抗菌薬変更例1例(OFLX→MINO)であった。

【結論】経口抗菌薬で治療した高齢者敗血症の検討では, 栄養状態が良好な*E. coli*が起炎菌の尿路性敗血症の症例が多く, 治療薬は尿中移行が良好なキノロン系の頻度が高かった。今後, 優れた経口抗菌薬の開発に伴いこのような症例の増加が考えられるが, 高齢者敗血症は多臓器不全を合併しやすく, また合併例の予後は不良なため十分に注意して治療を進める必要がある。

長崎大学医学部附属病院における診療科別血液培養陽性例について

長崎大学医学部附属病院検査部

○松田淳一, 餅田親子, 中野路子, 平潟洋一
同 第二内科

朝野和典, 古賀宏延, 田代隆良, 河野 茂

【目的及び方法】血液培養陽性例の実態を把握するため, 各診療科別の検出菌と血液分離菌の侵入門戸について検討した。1993年1月から1995年12月迄に当院検査部に提出された血液培養3454検体を対象に, 各診療科別の陽性率と検出菌について検討した。また, 血液培養陽性1ヶ月以内の他検体からの同一菌種の分離状況について検討した。

【結果及び考察】診療科別の血液培養陽性例(陽性率)は, 内科91例(8.8%)、原研内科54例(7.7%)、小児科55例(8.0%)、外科51例(19.8%)、整形・形成外科14例(26.9%)、心臓血管外科13例(4.1%)、集中治療部46例(22.3%)、その他の診療科27例(13.5%)で, 全体では352例(10.2%)であった。また, 診療科別の検出菌としては, 内科では*Candida*属、原研内科 *Pseudomonas aeruginosa*、小児科 *Streptococcus*属、外科 腸内細菌群、整形・形成外科、集中治療部 *Staphylococcus aureus*などが高頻度に分離された。集中治療部、原研内科、整形・形成外科では, 血液からの分離菌と同一菌種が他の検体から高頻度に分離されており, 検体の種類としては, 咽頭ぬぐい液・便などが多く, 監視培養の有用性が示唆された。今後, これらの同一菌種について種々のタイピングを行い, 侵入門戸について詳細な解析を行う予定である。

血液より腸球菌が検出された症例についての検討

九州大学第一内科

○久保井 礼、内田勇二郎、進 浩和、
武田大輔、岡田 薫、澤江義郎

近年、免疫不全患者に発症する重症感染症に対して強力な化学療法が行われるようになり、一定の効果をあげている。反面、菌交代現象による弱毒菌感染が問題となっている。九州大学第一内科において血液より腸球菌が検出された症例について検討した。

1989年1月から1995年12月までの7年間に、九大第一内科の病棟において血液培養により腸球菌が検出された症例を対象とした。各症例について、年齢、性別、基礎疾患、菌種、抗菌薬感受性、治療効果について検討した。

対象となった症例は9例で、性別は、男4例、女5例であった。平均年齢は45.6歳で、10歳代2例、20歳代1例、40歳代2例、60歳以上3例であった。基礎疾患として、血液疾患5例、感染性心内膜炎2例、膠原病2例（1例は悪性腫瘍合併）となっていた。菌種は *Enterococcus faecalis* 8例、*E. faecium* 1例であった。3濃度ディスク法による感受性は、*E. faecalis* において、PCG 20%、ABPC 100%、CEZ 37.5%、IPM 100%、GM 0%、EM 75%、MINO 75%、OFLX 33.3%であった。*E. faecium* の1例では、MINO に感受性であったが、他の抗菌薬に対して耐性であった。治療は、ABPC や IPM を主体とした抗菌薬投与が行われたが、急性骨髄性白血病の2例（*E. faecalis* 1例、*E. faecium* 1例）は多臓器不全にて死亡した。

重篤な基礎疾患を有する患者においても腸球菌による菌血症は比較的まれと考えられる。*E. faecalis* は、ABPC、IPM に対する感受性が良好であり、治療効果も良好であった。*E. faecium* による感染症は難治性であり、薬剤感受性の低下が今後大きな問題となることが示唆された。

真菌による菌血症症例の臨床的検討

癌研究会附属病院細菌室、内科*

○塩谷譲司、林 泉*、稲村延子、桜井雅紀*

【目的】近年、抗生物質の発達や抗癌剤および免疫抑制剤の使用により、真菌による感染症が増加している。当院のような癌専門病院では、感染防御能の低下している患者が菌血症を合併することは、予後不良の場合が多い。今回、真菌菌血症の症例について臨床的検討を行ったので報告する。

【方法】1991年から1995年までに真菌による菌血症と診断された75症例について、基礎疾患、検出菌、IVHカテーテル培養、抗真菌薬使用等について調べた。

【結果】基礎疾患は胃癌9、食道癌5、大腸癌8、肝胆膵癌7、頭頸部癌17、子宮卵巣癌16、泌尿器癌2、乳癌3、肺癌1、造血器腫瘍6、その他1であった。検出菌は *C. albicans* 47、*C. glabrata* 9、*C. tropicalis* 8、*C. parapsilosis* 6、*C. guilliermondii* 2、*T. beig elii* 2、*C. krusei* 1であった。IVHは71例（95%）に挿入されていた。うち44例（62%）が抜去、カテ先培養がなされており、真菌検出は34例（77%）であった。抗真菌薬は48例（64%）に投与されており、FLCZ 41（86%）、MCZ 4（8%）、AMPH-B 3（6%）であった。菌検出から7日以内の死亡は9例あった。

【考察】真菌菌血症の多くはIVHカテーテルの挿入が原因と考えられる。体温上昇時にはIVH感染を疑い、躊躇なく血液培養とカテ先培養を実施、原因究明と適切な抗菌薬の選択が望まれる。

MRSA 敗血症の臨床的検討

福岡大学第二内科

○向野賢治、多々良一郎、武田誠司

MRSA 敗血症は経過が急であり、適切な抗生剤治療が遅れ、救命困難となるケースが多い。われわれが経験したMRSA 敗血症5例について患者背景、臨床経過、治療効果等について検討した。

【症例】1991年より1995年までに当院内科に入院あるいはわれわれがコンサルトなどで関与したMRSA 敗血症5例について検討した。

【成績】年齢は58～81歳（平均72.2歳）、男性4例、女性1例であった。基礎疾患は悪性腫瘍2例、肝硬変1例、虚血性心臓病1例、脳梗塞1例であった。全例で血管カテーテルなどの人工異物の挿入、低蛋白血症、DICの合併がみられた。5例中4例が死亡し、1例のみ治癒した。われわれが発症時にコンサルトを受けたのは2例で、うち1例のみバンコマイシンが早期投与され救命できた。救命できなかった4症例ではバンコマイシンの投与が遅れたか、あるいは投与がなされなかった。死亡例における発症から死亡までの期間は4～7日（平均5.5日）であった。

【考察】MRSA 敗血症の早期診断にはPCR法やアイソレーターシステムなどがあるが当院ではまだ実用化されていない。重篤な基礎疾患、人工異物の挿入、低蛋白血症などがバックグラウンドにあり、発熱とともに血小板減少などのDICの出現を認めたら、細菌学的検査結果を待たずにバンコマイシンを投与すべきではないかと思われた。

患者から環境にばらまかれたMRSAの生存力

山口大学薬剤部

○尾家重治、神谷 晃

【目的】環境でのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の生存力に関しては、すでにいくつかの研究がなされている。しかし、これらの研究はいずれも *in vitro* で行われているので、必ずしも実際の病院環境での生存力を示していないと考えられる。そこで、患者から環境にばらまかれたMRSAの生存力について検討した。

【方法】MRSAが気道に定着した計4名の患者の病室を対象とした。それぞれの個室の床を、ドライモップ（ダストクロス[®]、日本バイリーンK.K.；60cm×20cm）で掃除した。このドライモップを12分割して、これらの切片上に残存するMRSA菌量を経時的に測定した。なお、日を改めての実験のくり返しを、患者Aでは9回、患者Bでは8回、また患者Cでは3回行った。患者Dでは1回のみの実験である。

【結果】使用後のドライモップに付着していたMRSA数は $1.5 \times 10^3 \sim 2.4 \times 10^5$ 生菌数/枚であった。一方、ドライモップへ付着したMRSAの生残率は、7日間後で59.0～125%、14日間後で26.3～41.6%、28日間後で0.1～16.2%、また56日間後で0～0.1%であった。しかし、84日間後では、ドライモップへ付着したMRSAはすべて死滅していた。

【結論】患者から環境にばらまかれたMRSAは、長期間にわたって生存できることが判明した。本実験での生残率は、すでに報告がある *in vitro* 実験での生残率よりはるかに高かった。大量のMRSAを環境に排出する患者（いわゆるMRSA disperser）では、その周辺環境の定期的な消毒が必要であろう。

埼玉県立がんセンターの細菌感染症病原菌の年次推移

埼玉県立がんセンター呼吸器科

○池田 徹、野口行雄

【目的と方法】院内感染の変遷を明らかにするために、当センターの細菌感染症病原菌の年次推移を解析した。

【結果と考察】最も重症な院内感染症の一つである菌血症および呼吸器感染症の症例数は不変であるが、外来呼吸器感染症と尿路感染症の減少が著しい。

菌血症は年間約80症例あり、1991年末から癌化学療法後の好中球減少患者にG-CSFが投与可能となったが、菌血症の症例数を減少させるには至っていない。グラム陽性球菌と陰性桿菌との分離比率はペニシリン剤とセフェム剤の使用量と密接な関連性が認められた。

入院症例の呼吸器感染症の病原菌では緑膿菌と黄色ブドウ球菌の分布が大きく、末期感染症の一面と易感染性の一面を持っていると思われる。

外来症例の呼吸器感染症症例数の減少は明らかで、インフルエンザ菌の分布の著明な減少の結果である。残ったのは緑膿菌の持続感染症例で、除菌をなしえなくてもマクロライド剤の少量持続投与で増悪は抑制されている。

$\geq 10^5$ /mlの尿培養分離細菌は外来症例、入院カテーテル非留置症例、入院カテーテル留置症例のいずれも症例数が減少して来ている。各分離菌の分布の推移には大きな変動はない。外来の症例数については受診患者数という不確定要素、入院症例数に関しては病床数が一定でその稼働率がほぼ一定ではあるものの、検査件数という不確定要素があり、必ずしも一概には感染の減少とは断定はできないものの、一つの傾向を示すものと受けとめることができる。

MRSAの保菌の有無を易感染性宿主のマーカーの一つとしてと捉えてみると、特徴ある成績が出て来る。当院のMRSA分離症例の診療科別年次推移では、腹部外科症例が最も多く、次いで呼吸器科症例である。それぞれ手術侵襲の大きさと呼吸器科の患者（手術不能肺癌）の重症度をあらわしてると考えられる。MRSA分離症例数の推移とセフェム剤使用量とは無関係であった。

臨床分離黄色ブドウ球菌のTSST-1産生能

富士市立中央病院泌尿器科

○清田浩、上田正山、三木健太

東京慈恵会医科大学泌尿器科

大石幸彦、小野寺昭一、後藤博一、五十嵐宏、遠藤勝久、細部高英、斑目旬

【目的】黄色ブドウ球菌において、トキシック・ショック症候群(TSS)の原因毒素であるTSST-1産生株の出現頻度を明らかにする目的で、臨床分離株を対象としたTSST-1のスクリーニングをおこなった。

【対象と方法】1995年8月から12月に富士市立中央病院で分離された黄色ブドウ球菌117株を対象とした。菌株の由来は、開放性あるいは閉鎖性の膿からのものが42株、喀痰あるいは咽頭など気道からのものが33株、尿路からのものが22株、耳漏からのものが13株、血液からのものが4株、その他からのものが3株であった。各臨床分離株について、TSST-1産生能を逆受身ラテックス凝集反応(TST-RPLA「生研」)によりスクリーニングし、MRSA、MSSA別、由来別のTSST-1産生黄色ブドウ球菌の頻度について検討した。

【結果】MRSA74株中66株(89%)、MSSA43株中7株(16%)にTSST-1産生能が認められた。TSST-1産生MSSA7株はすべてABPC耐性株であったが、ABPC感受性MSSAはすべてTSST-1非産生株であった。TSST-1産生黄色ブドウ球菌の由来別分離株数は、気道25株、膿20株、尿路18株、耳漏4株、血液3株であった。これらのうち、尿路からTSST-1産生MRSAが分離された1例に、発熱、低血圧、発疹というTSS様所見が認められたが、ABKの投与により臨床症状は改善した。

【結論】TSST-1産生はとくにMRSAに高い頻度で認められたことから、MRSA感染症ではTSSの発症にも十分注意すべきであると考えられた。

高知医科大学泌尿器科

○谷村正信, 安田雅春, 杉田 治, 片岡真一

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

【材料と方法】1981年10月より1995年10月末までに当科外来及び入院患者より分離された全菌株を対象とし、薬剤感受性は昭和1濃度ディスクを用い、(2+)以上を感受性有りとした。MRSAの判定はMPIPCに対するディスク感受性を用いた。

【結果と考察】MRSA分離状況は1985年に初めて1株(全分離株中0.33%)尿より分離され、以後1986年4株(1.47%), 1988年4株(0.83%), 1989年3株(0.80%), 1990年6株(1.74%), 1991年24株(5.83%), 1992年24株(7.21%), 1993年42株(12.5%), 1994年76株(16.7%), 1995年22株(7.1%)と1991年より急増したが、1995年は減少した。MRSAの分離は当初尿と膿が中心であったが、1991年より、喀痰、便、血液等へ広がった。1991年～1995年の主な薬剤感受性の推移は、GM(12.5→37.5→80.1→80.3→59.0%), MINO(70.8→58.3→88.1→98.7→100%), ST(45.8→58.3→100→100→100%), FOM(0→33.3→7.1→10.5→20.9%), OFLX(0→16.7→2.4→0→0%)とMINO, STで比較的感受性が保たれている。以前より定期的に施行している病棟環境分離菌検査では、時々回診車(下段)よりMRSAが検出され、看護婦と協同で菌暴露の多い場所での頻回の消毒を行っている。1995年は院内感染と考えられる新たな分離が減少し、キャリアーと他院からの持込み感染が中心となっており、菌暴露の多い場所での頻回の消毒が予防投与としての抗菌剤の選択と共に重要であることが再確認された。

山口大学薬剤部

○尾家重治, 神谷 晃

【目的】市販のアクリノール液およびアクリノールガーゼ液の微生物汚染について調べた。また、これらの高濃度微生物汚染の原因について検討した。

【方法】計56製品(7メーカー、8品目)のアクリノール液、および計67製品(7メーカー、7品目)のアクリノールガーゼ液について、汚染菌量および汚染菌種を調べた。また、アクリノールガーゼ液からの汚染菌を、0.1～0.5%アクリノール液およびガーゼ添加の0.1～0.5%アクリノール液にチャレンジして、経時的に生菌数を測定した。

【結果】アクリノール液では、2メーカー(2品目)の計7製品(12.5%)が 10^2 ～ 10^4 生菌数/mlの *Burkholderia (Pseudomonas) pickettii* による汚染を受けていた。一方、アクリノールガーゼ液では、6メーカー(6品目)の計41製品(61.2%)が 10^2 ～ 10^6 生菌数/mlの *Burkholderia cepacia* や *B. pickettii* などによる汚染を受けていた。また、チャレンジテストで、0.1～0.5%アクリノール液へのガーゼ添加により、*B. cepacia* や *B. pickettii* の急速な増殖がみられた。

【考察】アクリノール液では、頻度は高くないものの細菌汚染がみられた。したがって、アクリノール液は、医家向け製品の一部ですでに実施されている滅菌済み製品として市販するのが望ましい。一方、アクリノールガーゼ液では、高頻度かつ高濃度の細菌汚染が判明した。この原因として、ガーゼがあげられる。もともと滅菌済み製品でないアクリノール液へのガーゼ添加が、汚染を助長していると推定される。したがって、アクリノールガーゼ液は製造中止にすべきである。

緑膿菌性尿路感染症の院内感染に関するPulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE) による検討

岡山大学泌尿器科

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

【目的】当科では、1986年以降尿路感染症分離緑膿菌の血清型別において、F型株が多数分離され、院内感染が強く示唆された。近年、PFGEを用いて細菌の染色体DNAを解析することによって、細菌の遺伝子学的な相同性判定が可能となった。今回、1986年以降の、院内感染が強く示唆された緑膿菌F型株をPFGEで解析し、院内感染状況を検討した。

【方法】1986年以降尿路感染症分離緑膿菌F型株について、PFGEによる染色体DNAフィンガープリントを行った。泳動サンプルは、CHEF Genomic DNA Plug Kits (BIO-RAD社)を用いて調製し、制限酵素 Spe I で処理後、CHEF-DR II (BIO-RAD社)を用いてPFGEを行った。

【結果】今回検討した緑膿菌F型株の染色体DNAは、Spe I処理により約14~16本の切断断片となり、そのパターンの比較により、容易に菌の相同性判定が可能であった。1986年度に分離された緑膿菌F型株無作為抽出6株のうち、5株は同一株であることが判明した。今後、他のF型の菌株についても検討を加え、院内感染の経路について考察する予定である。また、他の年度および、他の血清型別についても同様に解析する予定である。

Pulse Field Gel Electrophoresisを用いた Pseudomonas aeruginosa の分子疫学

- 1) 聖マリアンナ医大 内科学・臨床検査医学
2) 同 微生物
3) 同 難病治療研究センター

中塩哲士^{1) 3)}、岩澤博子³⁾、金光敬二^{2) 3)}
飯野四郎^{1) 3)}、嶋田甚五郎^{2) 3)}

【目的】

病院内感染症の主要な病因菌 P. aeruginosa の感染防止対策として、感染源、感染経路の特定、院内生息状況の把握のために有効な疫学的解析が望まれている。今回、パルスフィールドゲル電気泳動法による多型性分析を行い、コンピューターによるパターン相似解析処理後、デンドログラム(樹状図)を作成して、疫学調査への応用を試みた。

【材料と方法】

当院の臨床分離緑膿菌80株を用い、培養菌液よりゲルブロック作製後、lysostaphin 処理、Proteinase K 処理によりchromosomal DNA を抽出精製後、制限酵素SpeIで処理してGene Path System (Biorad製)を用いて泳動した。

【結果および考察】

泳動パターンの肉眼による判別は精確性に乏しく多数の菌株の異同を比較するには適さない。このため、泳動パターン(泳動距離、バンドの濃度)を数値化してパターン相似解析によりデンドログラムを作成し菌株間の相関度を求めた。

血清型別とは必ずしも相関せず、少なくとも20以上のクラスターに分かれ、菌株間の異同を容易に識別することができ、疫学的解析に有用と考えられた。

複雑性尿路感染症由来の大腸菌臨床分離株における *gyrA* 遺伝子変異に関する検討

岐阜大学 泌尿器科

○尾関茂彦、出口 隆、安田 満、仲野正博
石原 哲、坂 義人、河田幸道

(目的) ニューキノロン剤は強い抗菌活性を有し、経口抗生剤として高い評価を得ているが、近年その使用量の増加と共にキノロン耐性菌の増加が問題となってきた。キノロン剤の薬剤耐性機構は大腸菌を中心に解析が進められ、*gyrA* 遺伝子上の所謂キノロン耐性決定領域上の変異、特に83番セリンと87番アスパラギン酸がキノロン耐性に有意に関連することが明らかとなってきた。今回我々は複雑性尿路感染症由来の臨床分離株における83番セリンと87番アスパラギン酸の変異を有する菌株の頻度およびMICとの関連を検討した。

(方法) 1988年より1994年に集積された複雑性尿路感染症由来の大腸菌菌株より選択した283株を用いた。薬剤感受性は日本化学療法学会標準法に従い平板希釈法にて測定した。検討薬剤は、NA、OFLX、CPFXである。*gyrA* 遺伝子の83番セリンと87番アスパラギン酸の変異の有無は、PCR法によるDNA断片の増幅とPCR産物の制限酵素での切断によるrestriction fragment length polymorphismより判定した。

(結果) 283株中、83番セリンあるいは87番アスパラギン酸に変異を持つ所謂single mutationは前者が89株、後者が22株であり、双方に変異を持つ所謂double mutationは13株であった。OFLXのMICでは、0.5以下の57株では1株もmutationは認められず、single mutationはMIC0.1から50までの236株中111株に認められ、またdouble mutationはMIC3.13以上の34株中13株に認められた。またMIC3.13以上からは全ての株がmutationを有し、MIC100以上では全てがdouble mutationであった。

Pseudomonas aeruginosa のキノロン耐性臨床分離株における *gyrA* 変異
富山化学工業(株)総合研究所
○米沢 実、高畑正裕、松原信之、
渡辺 泰雄、成田弘和

<目的>これまで、キノロン耐性株での*gyrA* 遺伝子変異に関する報告は、*E. coli*、*S. aureus* に関するものが主であり、日和見感染菌として临床上重要な *Pseudomonas aeruginosa* における変異の解析は進んでいなかった。そこで、今回、1989年と1993年に日本国内で臨床的に分離された *P. aeruginosa* の *gyrA* 遺伝子変異について解析したので報告する。

<方法> *P. aeruginosa* より *gyrA* 遺伝子のキノロン耐性決定領域をPCRによって増幅し、PT7Blue T-vectorにクローニングし、それらのDNA塩基配列をジデオキシ法で決定した。

<結果> 1989年に分離された株では変異は認められなかったが、1993年に分離された株では(1) Thr83Ile; (2) Asp87Asn; (3) Thr83Ile, Asp87Gly; (4) Thr83Ile, Asp87Asn; (5) Thr83Ile, Asp87His の5種類の型の変異が認められた。このうち、3種類の2重変異はこれまで報告のない変異である。また、83, 87番の単独変異株ではTFLX, CPFXに中等度耐性(MIC, 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$)を示すものもあったが、2重変異株では全て高度耐性(MIC, >25 $\mu\text{g/ml}$)を示した。OFLXには、単独、2重変異株とも全て高度耐性を示した。

<考察> 今回報告した変異は、*E. coli* における Ser83Leu, Asp87Gly, Asp87Asn 変異と類似しており、GyrA 変異は *P. aeruginosa* においてもキノロン耐性と深く関わっていることが確認された。また、変異が83, 87番アミノ酸に集中していたことは、これらのアミノ酸残基がキノロンとの結合部位の形成に重要な役割をになっていることを支持している。

黄色ブドウ球菌のキノロン高度耐性化機構

大日本製薬 創薬第二研究所¹⁾北里大学医学部 微生物学教室²⁾○山岸純一^{1, 2)}, 小山田義博¹⁾, 藤本孝一¹⁾,
服部宏昭¹⁾, 中村信一¹⁾, 井上松久²⁾

【目的】 黄色ブドウ球菌の場合、キノロン耐性化に関し、大腸菌とは異なる興味深い現象が認められる。すなわち、黄色ブドウ球菌のキノロン耐性株は、親水性キノロンの選択により容易に分離できるが、SPFXの様な疎水性キノロンでは分離が困難であること、更に*gyrA*変異株は、キノロン薬の一段階選択では分離することはできず、二段階、あるいは三段階の選択を必要とする点である。

これらの現象を解析し、臨床分離キノロン高度耐性MRSA株より、キノロン耐性遺伝子として*gyrA*遺伝子の他に*grlA* (DNA topoisomerase IVの構造遺伝子) を見出した(第43回 日本化学療法学会総会で発表)。この変異*grlA*遺伝子の形質転換体(RN4220/pRK3)を用いて、本遺伝子のキノロン耐性における役割を明らかにしたので報告する。

【結果】 SPFXを選択薬剤として4MICで選択したところ、RN4220/pRK3では、SPFX耐性株が得られた。その内の一株(RN4220-G1/pRK3: SPFXのMICは12.5 μg/ml)をもう一段階SPFX(4MIC)で選択したところ、更に高度なSPFX耐性株(その内の一株RN4220-G2/pRK3: SPFXのMICは100 μg/ml)が得られた。これらキノロン耐性株の染色体上の*gyrA*遺伝子を調べた結果、RN4220-G1/pRK3ではS84L変異を、RN4220-G2/pRK3ではS84L・S85P変異を有していた。この結果から、SPFX高度耐性化は、*grlA*遺伝子の変異に加え、*gyrA*遺伝子のS84L或いはS84L・S85P変異が生じたことによると考えられた。次にRN4220-G1/pRK3及びRN4220-G2/pRK3にpRK3と不和合なプラスミドpUB110を導入しpRK3を除去したところ、両株とも染色体上の*gyrA*遺伝子に変異しているにもかかわらず、野生株と同様のキノロン感受性を示した。以上の結果は、黄色ブドウ球菌では、キノロン高度耐性化には*gyrA*及び*grlA*両遺伝子の変異が必要であること、キノロン薬のprimary targetは、DNA topoisomerase IVであること、並びに*gyrA*単独変異株は、野生株とキノロン感受性が変わらないため、耐性株として分離されないことが明らかになった。

黄色ブドウ球菌のTopoIV, Gyrase及び*norA*変異株に対するキノロン感受性大日本製薬 創薬第二研究所¹⁾北里大学医学部 微生物学教室²⁾○藤本孝一¹⁾, 山岸純一^{1, 2)}, 小山田義博¹⁾,
服部宏昭¹⁾, 中村信一¹⁾, 井上松久²⁾

【目的】 黄色ブドウ球菌のキノロン耐性機構として、*norA* (キノロン排出ポンプの構造遺伝子)の発現亢進、*gyrA*, *gyrB* (DNA gyraseの構造遺伝子)の耐性変異及び*grlA* (DNA topoisomerase IV構造遺伝子)の耐性変異が知られている。更に、これらの耐性要因が組み合わさることにより、耐性度が変化することが明らかになっている。一方、臨床分離キノロン耐性黄色ブドウ球菌では、SPFXと他のキノロン薬との交差耐性は、不完全である。この原因解明の一環として、耐性機構が明らかになった変異株を用い、各種キノロン薬の感受性を調べたので報告する。

【方法】 菌株として、親株(*S. aureus* RN4220), *norA*発現亢進株(RN4220に*norA*を保有するプラスミドを導入した株), TopoIV変異株(RN4220にS80F・E84K変異*grlA*を保有するプラスミドを導入した株), Gyrase変異株(RN4220の染色体上の*gyrA*にS84L・S85P変異を有する株), TopoIV/Gyrase変異株(染色体上の*gyrA*にS84L・S85P変異を、プラスミド上の*grlA*にS80F・E84K変異を有する株)を用いた。耐性度は、本学会最小発育阻止濃度測定標準法に従い、寒天平板希釈法にてMICを測定した。

【結果】 *norA*発現亢進株は、PPA, NFLX, ENX, CPF等親水性キノロンに比較的高い耐性(親株の32~64倍)であったが、NA, OA, SPFXの様な疎水性キノロンには、ほぼ親株と同様の感受性を示した。TopoIV変異株のキノロン感受性は比較的低い耐性を示した(PPA, NFLX, ENXのMIC:親株の8倍; SPFXのMIC:親株の2倍)。Gyrase変異株では、いずれのキノロン薬でも親株と同一の感受性であったが、TopoIV/Gyrase変異株では、全てのキノロン薬に対し、高度耐性(親株の>128倍)を示した。

以上のことより、同系統のキノロン薬でも、耐性メカニズムの種類により耐性度の異なることが、不完全交差耐性の原因と考えられる。

DU-6859aのキノロン耐性淋菌臨床分離株に対する抗菌力の検討

岐阜大学泌尿器科¹⁾、トヨタ記念病院泌尿器科²⁾
東京共済病院泌尿器科³⁾

○安田 満¹⁾、出口 隆¹⁾、仲野正博¹⁾、
尾関茂彦¹⁾、石原 哲¹⁾、前田真一²⁾、
齊藤 功³⁾、河田幸道¹⁾

【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。キノロン耐性菌はそのtarget enzymeをコードする*gyrA*や*parC*に点突然変異を起こしており、点突然変異の数あるいはその組み合わせによりキノロン系薬剤に対して高度耐性を示すことが知られている。今回我々は新規キノロン系抗菌剤であるDU-6859aのキノロン感受性株に対するMICおよび*gyrA*や*parC*に各種変異を認めるキノロン耐性株に対するMICを測定し、同薬剤の淋菌に対する抗菌活性を検討したので報告する。

【方法】男子尿道炎由来の淋菌臨床分離株、54株を用いた。そのうち*gyrA*、*parC*共に変異を有さない株は23株であり、残り31株のうち*gyrA*のみに変異を有する株は20株、*gyrA*、*parC*それぞれ1箇所に変異を有する株は8株、*gyrA*に2箇所、*parC*に1箇所変異を有する株は3株であった。薬剤感受性は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 10^4 CFUとし、37℃、5% CO₂の条件で24時間培養後、MICを測定した。

【結果】*gyrA*、*parC*に変異を有さない感受性株のMICのrangeは0.001-0.008 μg/mlであり、MIC₅₀は0.004、MIC₉₀は0.008であった。*gyrA*のみに変異を有する株では、それぞれ0.004-0.06、0.03、0.03であった。*gyrA*、*parC*それぞれ1箇所に変異を有する株では、それぞれ0.015-0.125、0.03、0.125であった。*gyrA*に2箇所、*parC*に1箇所変異を有する株では、それぞれ0.03-0.25、0.06、0.25であった。

【考察】新規キノロン系抗菌剤であるDU-6859aは、キノロン耐性淋菌にも良好な抗菌力を示し、キノロン耐性に関連する淋菌による各種感染症の治療に際して有効な薬剤であると期待された。

ニューキノロン剤投与によりキノロン剤に対する耐性を増した肺炎桿菌臨床分離株の検討

岐阜大学 泌尿器科

○出口 隆、仲野正博、安田 満、尾関茂彦、
河田幸道

同 嫌気性菌研究施設

加藤はる、加藤直樹

杏林製薬中央研究所

福田秀行

【目的】キノロン耐性肺炎桿菌による複雑性尿路感染症患者2例において、ニューキノロン剤投与中にキノロン剤に対する耐性度の上昇を来した分離株2株のキノロン耐性機序の解析を行った。

【方法】AM-1155が投与された複雑性尿路感染症患者より投薬前後に分離された肺炎桿菌GUKP1株とGUKP2株、およびofloxacin (OFLX)が投与された患者より投薬前後に分離された肺炎桿菌GUKP3株とGUKP4株とを用いた。これら4株におけるMICの測定、*gyrA*遺伝子の解析および外膜タンパク質の解析を行った。

【結果】GUKP1株とGUKP2株とに対するOFLXのMICは、12.5 μg/mlと>100 μg/mlとであり、GUKP3株とGUKP4株に対しては6.25 μg/mlと>100 μg/mlとであった。投薬後分離株GUKP2株およびGUKP3株に対してOFLXのMICの上昇が認められた。*gyrA*遺伝子の解析では、GUKP1株とGUKP2株ともに2ヶ所にアミノ酸変異を来す同一の遺伝子変異を認め、GUKP3株とGUKP4株においても投薬前後で同一の遺伝子変異を認めた。外膜タンパク質の解析では、投薬前分離株GUKP1株とGUKP3株に認められた41 kDa タンパク質が投薬後分離株GUKP2株とGUKP4株とで消失していた。

【考察】以上より、*gyrA*遺伝子変異を有するキノロン耐性肺炎桿菌による複雑性尿路感染症において、ニューキノロン剤投与により生じたキノロン耐性度の上昇は、外膜タンパク質の変化による細胞内への薬剤透過性の変化によるものと考えられた。

共同研究者

岐阜大学 分子病態 岡野幸雄

緑膿菌 NfxB 変異株における薬剤感受性変化と
外膜蛋白質 OprJ 産生との量的相関

京都薬科大学 微生物¹⁾

三共株式会社 第二生物研究所²⁾

○増田 修久¹⁾²⁾, 後藤 直正¹⁾, 大屋 哲²⁾,
西野 武志¹⁾

【目的】緑膿菌 NfxB 変異株は 54 kDa の外膜蛋白質 OprJ を産生し、キノロン剤や一部の新しいセフェム剤 (cefpirome, ceftazidime) に耐性化する。しかし同じ NfxB 型の性状を示しても、株によって β-ラクタム剤, tetracycline, chloramphenicol およびアミノグリコシド剤に対する感受性変化が異なっていた。そこで株間の相違の理由を解明するために、以下の検討を行なった。

【方法】Cefpirome および ofloxacin をそれぞれ 2 および 1 μg/ml 含む寒天平板上で、標準株 PAO1 から複数の NfxB 型変異株を選択分離し、薬剤感受性と外膜蛋白質の変化を調べた。

【結果および考察】分離した NfxB 型変異株は、薬剤感受性変化の程度に基づき、type A と type B に分類された。Type A 変異株は ofloxacin, erythromycin および一部の新しいセフェム剤 (cefpirome, cefepime, cefclidin, ceftazidime, cefoselis) に対し、親株より耐性化していた。一方 type B 変異株はこれらの薬剤に加えて、tetracycline および chloramphenicol に耐性化しており、carbenicillin, imipenem, latamoxef, aztreonam およびアミノグリコシド剤に高感受性化していた。全体を通じて type B 変異株は type A 変異株より感受性変化の程度が大きかった。野生型 *nfxB* 遺伝子を含むプラスミドを用いた相補性テストにより、分離した type A および type B 変異株はいずれも NfxB 変異株であることが確認された。Immunoblot 法で検討すると、type B 変異株は type A 変異株より OprJ を 4~7 倍多く産生しており、親株の OprJ 産生量は検出限界以下であった。各タイプの変異株を供与菌として得られた接合体は、対応する供与菌とほぼ同じ表現型を示した。以上の結果から、異なる表現型を示す複数の *nfxB* 変異が存在し、NfxB 変異株における薬剤感受性変化の程度と OprJ 産生量が相関していることが明らかになった。

緑膿菌のNfxB型多剤耐性に関与する新規
Mexオペロンの同定

京都薬科大学・微生物

○後藤直正, 辻元秀人, 西野武志

大日本製薬・創薬第二研究所 山岸純一

(目的) 緑膿菌の染色体性キノロン耐性変異 NalB, NfxB および NfxC は、キノロンのみならず、多くの抗菌剤に対しても耐性をもたらす。NalB 変異により産生量が増加する外膜蛋白質 OprM の研究から、緑膿菌染色体上にコードされた多剤耐性システム (MexA-MexB-OprM) の存在が明らかになった。この耐性機構は、細胞内に透過した薬物の細胞外への排出であると考えられている。今回、NfxB 変異により産生が誘導される OprJ を基に新規多剤耐性オペロンを同定した。

(方法) OprJ は、緑膿菌の NfxB 変異株の外膜から、DEAE-HPLC により精製した。Trypsin 分解により得られた断片から部分アミノ酸配列を決定した。これを基に合成した混合プライマーを用いた PCR は、oprM 遺伝子と相同性を持つ約 450bp の断片 (KF450) を増幅した。そこで、この断片をプローブにハイブリダイゼーションを行い、PAO1 株の染色体から約 10kb の BamHI 断片をベクター pAK1900 にクローニングし、塩基配列を決定した。

(結果および考察) 約 10kb の BamHI 断片の塩基配列の決定により、*mexA-mexB-oprM* に相同性が高いオペロン *mexC-mexD-oprJ* を同定することが出来た。さらにこのオペロンの上流には、この発現を制御すると考えられる *nfxB* 遺伝子が逆方向に存在することが分かった。これらの結果から、緑膿菌染色体上には、*mexA-mexB-oprM* とは異なる第二の多剤耐性オペロンが存在すること、さらに NfxB 型多剤耐性変異がこのオペロンの発現により起こることが示唆された。

(会員外共同研究者：和田明久, 山崎哲央, Keith Poole)

緑膿菌のベネム系抗菌剤に対する自然耐性
に關与する因子

京都薬科大学・微生物

○岡本清美, 後藤直正, 辻元秀人, 西野武志

【目的】緑膿菌は、構造的に異なる多くの抗菌剤に自然耐性を示す。これは、本菌の低い外膜透過性と多剤排出システム(MexA-MexB-OprM)の発現により起こると考えられている。緑膿菌のベネム系抗菌剤に対する高度自然耐性の原因を、外膜透過性および多剤排出システムの発現から調べた。

【方法】PAO1とそれを親株とするOprDおよびOprM変異株を実験に使用した。カルバベネムとしてimipenemおよびmeropenemを、ベネムとしてSUN5555, FCE22101, CP70429およびAMA3179を用いた。伊豫部博士(群馬大学医学部)から分与されたcarbapenemaseをコードするpMS363を形質転換した被検菌で、Zimmermannらの方法によって薬物の外膜透過性を測定した。また、染色体性 β -lactamaseの誘導実験は、抗菌剤作用後の酵素活性を測定することにより行った。

【結果および考察】カルバベネムおよびベネムは、ともに緑膿菌外膜を同程度の速度で透過した。これは、緑膿菌のベネムに対する自然耐性が外膜の透過性にあることを否定した。しかし、ベネムの外膜透過速度および抗菌活性が、OprDの有無により影響されなかったことから、ベネムの透過経路はカルバベネムとは異なることが示唆された。一方、OprMの欠損および増加により、ベネムの外膜透過速度は影響されなかったが、その抗菌活性は大きく影響された。この現象はmeropenemにおいても観察された。これらの結果は、緑膿菌のベネムに対する自然耐性の一因は、細胞内に透過した薬物の多剤排出システムによる細胞外への汲み出しにあることを示唆している。

キノロン剤のDNAジャイレース阻害作用機作

第一製薬(株)創薬第一研究所

○星野一樹, 佐藤謙一, 早川勇夫

【目的】キノロン系化合物のDNAジャイレース阻害における作用機作モデルは、1989年にアボット社のShenらにより提唱された。本モデルによれば、キノロン系化合物はDNA-DNAジャイレース複合体のキノロン結合部位に4分子で結合することにより、DNAジャイレースの酵素反応を阻害する。今回我々は、オフロキサシンの光学異性体である、DR-3355 (レボフロキサシン) およびDR-3354のDNA-DNAジャイレース複合体への結合解析試験を実施し、両異性体のDNAジャイレース阻害活性の相違をShenらの提唱したモデルにあてはめ検証した。

【材料および方法】DNAジャイレース: Gyr A およびGyr B それぞれの大量発現株である *E. coli* RW1053/pMK90 およびRW1053/pYK512 (東大医科研 加藤博士より分与) を用い、それぞれのサブユニットを高純度に精製した。プラスミドDNA: pUC9 プラスミドDNA を利用し、直鎖型の調製は *EcoRI* による完全消化により実施した。使用薬剤: DR-3355, DR-3354, DU-6859a およびナリジクス酸(NA)を使用した。標識化合物として、 ^3H -DR-3355を使用した。結合解析試験: キノロン化合物のDNA-DNAジャイレース複合体への結合は、Shenあるいは吉田らの報告したスピカラム法を一部改変し、 ^3H -DR-3355の結合量を50%阻害するために必要な各化合物の濃度(BIC₅₀)を算出することにより比較した。

【結果および考察】DNA-DNAジャイレース複合体に対する各キノロン系化合物の結合の強さは、DU-6859a > DR-3355 > DR-3354 > NAの順であった。結合能の指標であるBIC₅₀値とDNAジャイレースのスーパーコイルリング活性阻害の指標であるIC₅₀値を比較したところ、正の相関が確認された($r=0.992$)。今回の結果とオフロキサシン光学異性体のDNA結合能に関する我々の以前の知見を総合することにより、両光学異性体のDNAジャイレース阻害活性の相違が、Shenらの提唱したモデルにより説明可能であることが示唆された。

【会員外共同研究者】Hertfordshire大学: Ian Morrissey, Abbott Laboratories: Linus Shen

経口セフェム系薬剤耐性 *H. influenzae* に対する
CDTRの抗菌メカニズムに関する検討

明治製菓株式会社 薬品総合研究所
○清水 正樹, 高田 利彦, 吉田 隆

【目的】*H. influenzae* は呼吸器感染症の起因菌として重要な菌種の一つである。本菌の治療には主にペニシリン系あるいはセフェム系薬剤が用いられている。しかしながら、これらの薬剤に対する耐性化が報告されている。今回我々は臨床分離 *H. influenzae* から数薬剤を指標に経口セフェム系薬剤耐性株を選択し、CDTR(CDTR-PI, メイアクト®の活性体)の抗菌作用とその作用メカニズムについて対照薬と比較検討したので報告する。

【方法】臨床分離 *H. influenzae* は、CCLあるいはCTMのMIC値(接種菌量: 10^8 CFU/ml)を指標に10株(CCL:12.5-50, CTM:1.56-25 μ g/ml)を選択した。さらにこの菌株を β -lactamase産生の有無をもとに数グループに分類した。この各グループより被験菌株を選択し、PBP_s プロファイルとCDTRおよび他経口セフェム系薬剤のPBP_sに対する親和性を検討した。さらにCDTRおよび他薬剤の β -lactamaseに対する安定性も検討した。

【結果と考察】セフェム系薬剤耐性株のPBP_s プロファイルは感受性株と比較して、PBP 4および5に対するPCGの結合親和性の低下がみられた。セフェム系薬剤耐性株10株において、CDTRのMIC値は0.025-0.1 μ g/mlでCFDMの0.025-0.2 μ g/mlとほぼ同等であり、CFDNの0.39-6.25 μ g/mlおよびCPDXの0.1-6.25 μ g/mlと比較して抗菌力が優れていた。また、CDTRは *H. influenzae* 由来の β -lactamaseに対して非常に安定であった。

以上の結果からCDTRは、セフェム系薬剤耐性 *H. influenzae* に対しても強い抗菌作用を示した。さらにこの抗菌作用は、 β -lactamase安定性とPBP_sへの親和性に起因していることが示唆された。あわせてセフェム系薬剤耐性 *H. influenzae* の、各薬剤(CDTR, CFDN, CCL, CTM等)に対するPBP_s結合親和性を検討したので報告する。

肺炎球菌のペニシリン結合蛋白に対する親和性からみた β -ラクタム系薬の殺菌力

帝京大学医学部臨床病理
○旭 泰子, 村木 智子, 五十嵐 厚美,
生方 公子, 紺野 昌俊

【目的】肺炎球菌に対する β -ラクタム系薬の作用を、①PBP_sに対する親和性、②経時的殺菌効果、③形態変化から解析し、MICと相関するPBPを明らかにすることを目的とした。

【方法】 β -ラクタム系薬の13薬剤を対象とした。ペニシリン感性肺炎球菌(PSSP:S-223株)のPBP_sに対する各薬剤の親和性は³H-PCGによるフルオログラフィーによって解析した。経時的殺菌効果はMueller Hinton broth(5%綿羊脱線維血液加)で測定した。形態変化は位相差顕微鏡で観察した。

【結果】各薬剤のMICとPBP-1A, 1B, 2A, 2B, および3に対する阻害濃度(ID)との関係を調べると、PBPによってその値は異なっていることが明らかにされた。すなわち、PBP1AはID₄₀の値がMICと最も近似した値を示し($\gamma=0.9214$)、PBP2AはID₀~ID₉₀付近でMICと高い相関($\gamma=0.6242$)を認めた。PBP2Bに対する親和性は前2者とはやや異なり、ID₄₀でMICと高い相関($\gamma=0.7773$)を示したが、その値はMICよりも高い薬剤が多かった。MICとPBP1B, PBP3に対する親和性には相関を認めなかった。肺炎球菌に対する β -ラクタム系薬の殺菌力は、PBP1Aに対する親和性が最も重要であると考えられた。

被験薬はその親和性パターンから3グループに分類された。第1はPCGとABPCで、PBP_sに対する親和性は1A=2A>2Bであった。殺菌力は比較的優れているが菌は伸長化後溶菌した。第2はセフェム系薬で、親和性は2A>1A>>>2Bであった。一定時間内での殺菌力は劣り、菌は伸長化し溶菌細胞が少なかった。第3はカルバペネム系とペネム系薬で、親和性は1A>2B=2Aであった。殺菌効果に優れ球状のまま短時間で溶菌した。

【結論】これらの成績を総合すると、 β -ラクタム系薬が本菌に対して優れた殺菌力を発揮するには、PBP1Aに対する親和性の優れていることが必須であると考えられた。

ペニシリン耐性肺炎球菌のPBP_sに対する
β-ラクタム系薬の親和性とMICとの関係

帝京大学医学部臨床病理

○五十嵐 厚美, 旭 泰子, 村木 智子,
生方 公子, 紺野 昌俊

【目的】別の演題においてペニシリン感性肺炎球菌に対するβ-ラクタム系薬の作用をPBP_sに対する親和性等から検討した成績を述べるが、β-ラクタム系薬の抗菌力発揮の上で重要なPBP1A等が変異したペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)においては、MICとPBPの親和性とはどのような関連性を有しているのかを検討した。

【方法】PBP1Aあるいは2Bがそれぞれ単独に変異している菌株を用いた。それらの菌株の主なβ-ラクタム系薬に対するMICは下記の通りである。

変異	菌株	PCG	ABPC	CTX	CFDN	CDTR	PAPM
PSSP(-)	S223	0.02	0.02	0.02	0.06	0.02	0.002
PBP1A	T43	0.5	0.5	1.0	8.0	0.25	0.31
PBP2B	H5	0.25	0.25	0.13	0.03	0.03	0.02

PBP_sに対する各薬剤の親和性は³H-PCGによるフルオログラフィーによって解析した。経時的殺菌効果や形態変化の観察は常法に従った。

【結果】PBP1A単独変異株とPBP2B単独変異株に対するβ-ラクタム系薬のMICはセフェム系薬に対する挙動が異なっていた。すなわち、PBP1A変異株ではセフェム系薬のMICは劣り、PBP2B変異株ではそれ程著明ではなかった。これらの菌株の各PBPに対するβ-ラクタム系薬の親和性とMICとの相関をみると、正常な親和性(正常な酵素機能)を保持していると思われるPBPの中、PBP1A, 2A, あるいは2Bに対してID₇₀~ID₈₀の阻止濃度の時にMICと近似の値で、両者間に相関を認めた。一方、これらの変異株に対するβ-ラクタム系薬の殺菌作用は、PSSPに対する殺菌作用に比べ、生菌数の減少は緩慢であった。

【考察】PRSPに対するβ-ラクタム系薬の抗菌力発揮には、変異したPBP以外の正常な機能を保持するPBP1A, 2A, あるいは2BといったPBPの活性を、70%~80%近く阻害することが必要である推測された。

マクロライド剤の緑膿菌に対する殺菌効果

東邦大学医学部微生物学教室

○館田一博, 石井良和, 松本哲哉, 古谷信彦,
長島正人, 松永敏幸, 金子康子, 大野 章,
宮崎修一, 山口恵三

【目的】我々は、sub-MICエリスロマイシンが緑膿菌のLPSや外膜蛋白などの菌体表層構造に変化を誘導し、血清殺菌に対する感受性を亢進するという事実を報告した。また本年の緑膿菌研究会において、sub-MICアジスロマイシン含有培地に発育した緑膿菌PAO-1株において、培養時間依存的に菌体内抗菌薬濃度が高まり、蛋白合成が強く抑制されることを報告した。今回、マクロライド剤の緑膿菌に対する暴露時間依存的な殺菌効果について、臨床分離ムコイド型および非ムコイド型緑膿菌を用いて検討を加えた。

【方法】使用菌株としては、cystic fibrosis患者から分離されたムコイド型緑膿菌7株および東邦大学医学部大森病院で分離された非ムコイド型緑膿菌7株を用いた。各種抗菌薬を含有する寒天培地で緑膿菌を培養時間を変えて培養したのち、そのviabilityを抗菌薬非含の培地に発育した緑膿菌のものと比較した。蛋白合成に及ぼすマクロライド剤の影響は、³⁵S-メチオニンを用いたパルスラベル法にて検討した。

【結果及び考察】臨床分離緑膿菌をアジスロマイシン含有培地で48時間培養したところ、非ムコイド株においては7株中6株が1μg/mlから、ムコイド株においては7株すべてにおいて2μg/mlの濃度からviabilityの減少が認められた。また、このviabilityの減少に先行してsub-MICアジスロマイシン含有培地で12時間培養された菌においてすでにタンパク合成の抑制がみられたことから、本剤の緑膿菌に対する殺菌効果はタンパク合成阻害によるものと考えられた。アジスロマイシンの緑膿菌に対する暴露時間依存的な殺菌効果は臨床分離株において広く認められたことから、本作用は臨床におけるマクロライド剤有効性の作用機序の1つとして重要な役割を果たしているものと考えられた。

黄色ブドウ球菌のpenicillin Gによる溶菌における
ペプチドグリカン加水分解酵素ATL産物の関与
○菅井 基行¹⁾、山田 作夫²⁾、小松澤 均¹⁾、
松本 明²⁾、杉中 秀壽¹⁾

(¹ 広大・歯・細菌、² 川崎医大・微生物)

【目的】黄色ブドウ球菌は β -ラクタム剤によって溶菌することが知られている。低濃度の β -ラクタム剤による溶菌は細胞壁の限局した部位での破壊によって始まることが明らかにされている。この溶菌にはペプチドグリカン加水分解酵素(PGH)が関与すると考えられている。黄色ブドウ球菌の主要なPGH、ATLは前駆体の形で産生・分泌され、菌体表面でプロセッシングを受けた後に51-kDa endo- β -N-acetylglucosaminidaseと62-kDa N-acetylmuramyl-L-alanine amidaseとなる。抗体を用いた免疫走査電子顕微鏡による観察から、ATL産物の局在性を示す金粒子は細菌細胞の隔壁形成部位のくびれに沿った線上と、これと交叉した次期あるいは前隔壁形成部位の線上に特異的に分布することが明らかにされている。そこで β -ラクタム剤による溶菌におけるATLの役割を明らかにする目的で、penicillin G (PCG)処理黄色ブドウ球菌の菌体表面におけるATL産物の局在性について検討した。

【材料・方法】黄色ブドウ球菌FDA209P株由来protein A欠損株2PF-18株を対数増殖期まで培養し、PCG添加3時間後、遠心して集菌・洗浄した後、抗62 kDa N-acetylmuramyl-L-alanine amidase IgGと、37°C1時間反応させた。菌体を遠心洗浄した後、5nm径のprotein A-gold (E-Y社、以下gold)で室温1時間標識した。再び遠心洗浄して得られたgold標識菌体を、常法に従い、脱水、抱埋、切片としてTEM(JEM-2000EXII)にて観察した。

【結果・考察】4MICのPCGを添加して培養した2PF-18株溶菌菌体の表面におけるgold標識をTEMにて観察した結果、細胞壁に切れ目が生じ菌体内容物が菌体外に流出する直前の菌体では細胞壁切断部位の表面に一致してgoldの局在が認められた。このことはPCGによる溶菌過程の初期におこる限局した部位での細胞壁の破壊にATL産物が関与することを強く示唆している。

(会員外共同研究者) 広大・歯・細菌 中島 誠治

Meropenem点滴静注時の抜歯後菌血症

東海大学医学部口腔外科

○佐々木次郎、金子明寛

三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

小林寅詰

【目的】抜歯などの口腔内観血処置により、一過性の菌血症が生じることはよく知られている。これまで、多種の注射用抗菌薬における一過性菌血症予防効果について検討を行い、その結果 American Heart Association (AHA) の予防投与 regime に記載されているCLDMやVCMの予防効果は低いこと、ABPCなどの β -ラクタム剤の効果は高いことなどを報告してきた。今回は、カルバペネム系抗菌薬 Meropenem (MEPM) 投与時の抜歯後菌血症について検討を行った。MEPMは現在市販されているカルバペネム系抗菌薬では唯一、単剤で使用可能な薬剤である。

【方法】1995年10月～12月に東海大学医学部口腔外科を受診し、抜歯その他の口腔外科処置を要すると判断された17例を対象とした。処置開始前より、MEPM 0.5gの点滴静注を開始し、点滴終了約10分後、まだ処置が続いている間に肘静脈より血液を採取した。これを直ちに BactecNR 16A[®]、ならびに17A[®] (Becton Dickinson 社)にて培養した。血培陽性例については、検出菌の同定を行い、MEPMに対するMICを測定した。

【結果】検討した17例中、菌陽性は1例で、菌血症発現率は5.9%であった。検出菌は嫌気性グラム陽性桿菌1株でMEPMに対するMICは ≤ 0.025 であった。

既に報告したが、抗菌薬の予防投与を行わずに同様の処置をした場合の一過性菌血症の発現率は69.2%であった。今回の検討では、MEPM投与により抜歯後菌血症発現率の低下が認められた。

現在も検討を続けており、さらに症例を加えて報告する予定である。

下顎骨骨髓炎の治療の現況と細菌学的検討
(第2報)

東海大学医学部口腔外科

○金子明寛, 森鼻健史, 太田嘉英, 佐々木次郎

足利赤十字病院口腔外科・臨床検査部細菌

山根伸夫, 富田文貞, 川島千恵子

三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

戸田陽代, 村岡宏江, 小林真詰

第43回日本化学療法学会において、1994年に東海大学医学部口腔外科を受診した骨髄炎症例について報告した。1994年に治療を行った骨髄炎症例は男性6例、女性8例の計14例であった。治療の内訳は抗菌化学療法と外科処置(下顎皮質骨除去術4例、下顎骨半側切除術1例)の組み合わせが多いが、症例によっては内服抗菌剤のみによる治療も行われる。今回、外科処置を行わず、内服抗菌剤による治療が有効であった5症例についてその後の経過を報告する。なお、内服抗菌剤は主に以下の薬剤を用いた。

- lenampicillin (LAPC) 750mg/day
- levofloxacin (LVFX) 300mg~900mg/day
- clarithromycin (CAM) 400mg~600mg/day
- levofloxacin+clarithromycin

骨髄炎症例は、抗菌化学療法終了後再燃してくる症例もあり、抗菌化学療法を終了する時期の決定が困難である。その理由のひとつとしてESR、CRPなどの臨床検査値が臨床症状を反映しにくいことがあげられる。再燃例もあるので長期の経過観察が必要となる。

細菌学的検討として、骨髄炎由来Oral Streptococciについて莢膜および貪食能の検討を行ったので、第43回日本化学療法学会西日本支部総会で山根らが報告した急性歯性感染症から検出されたOral Streptococciに対する貪食能の結果と比較して報告する。

侵襲性肺アスペルギルス症モデルにおける
新規トリアゾール系抗真菌薬D0870の経口
投与による実験的治療効果の検討

長崎大学第二内科 ○大坪孝和、川村純生、
山本善裕、掛屋 弘、平瀧洋一、朝野和典、
古賀宏延、田代隆良、河野 茂

【目的】D0870は持田製薬と英国ZENECA社で共同開発された、新規トリアゾール系抗真菌薬であり、アスペルギルス属を含む各種病原性真菌に対し幅広い抗菌力を有し、経口、経静脈の両投与法が可能な薬剤である。D0870は、消化管からの吸収が優れていることがその特徴とされており、経口投与による深在性真菌症への応用と治療効果が期待されている。今回我々は、ラット侵襲性肺アスペルギルス症モデルを用いたD0870の経口投与による治療効果の検討を、イトラコナゾール (ITCZ) の経口投与を対照として行った。

【方法】ラット侵襲性肺アスペルギルス症モデルの作成は、Schmittらの報告をもとにMiyazakiらが改変した方法に準じて行った。5週令、雄のSprague-Dawleyラットを、感染1週間前より低蛋白食とステロイド投与にて免疫抑制状態とし、*Aspergillus fumigatus* (臨床分離株: MF-13) の分生子 8×10^3 個を経気管の接種により感染させ侵襲性肺アスペルギルス症を惹起させた。

D0870とITCZはhydroxypropyl- β -cyclodextrinにて調整し、1日1回胃ゾンデにてラットに経口投与を行った。薬剤の投与は菌接種当日より開始し、接種後7日目まで行った。

【結果】同一投与量において、D0870投与群はITCZ投与群とほぼ同等の治療効果を示した。

【考案】*Aspergillus fumigatus*に対するD0870のin vitro抗真菌活性は、種々の報告ではITCZより若干劣っていた。今回の検討で、D0870が同一投与量にてITCZとほぼ同等の治療効果を示したのは、D0870の経口投与時の吸収性がITCZより優れており、血中および肺組織中の薬剤濃度もD0870がITCZを上回っていたためではないかと推測された。

*Candida*敗血症モデルにおけるAmphotericin B
封入脂肪乳剤の治療効果

和歌山県立医科大学第2外科¹⁾
帝京大学医真菌研究センター²⁾
ミドリ十字製商品研究センター³⁾

○木下博之¹⁾, 谷村 弘¹⁾, 馬庭芳朗¹⁾,
内田勝久²⁾, 山口英世²⁾, 今川 昂³⁾,
松田 寛³⁾

【目的】Compromised hostの深在性真菌症に対する
安全な治療法の確立は重要な課題である。

Amphotericin B (AMPH)は抗真菌活性に優れながら、
発熱や腎障害のため投与量が制限され十分な臨床
効果を発揮できず、欧州では薬物送達性の改善と毒性
の軽減を目的としてリポソーム内に封入したAMPH製
剤が開発されている。

今回、われわれは、静注用脂肪乳剤中にAMPHを封
入したlipid emulsionを試作し、その有用性につい
て*Candida*敗血症モデルを用いて検討した。

【方法】BALB/c系、5週齢雄性マウスに*Candida*
albicans TIMM 1768株を 1×10^6 cells尾静脈より接
種し、全身感染マウスを作成した。24時間後に
AMPH封入lipid emulsion製剤を同様に静脈内投与し、
各群の生存率と、20日間の観察期間を耐過したマウ
スは腎内生菌数を測定し、比較検討した。

【結果】*C. albicans*感染マウスに対して、AMPH封
入脂肪乳剤はAMPH 1mg/kg投与では少なくとも生存
率や耐過マウス腎内生菌数でみるかぎりFungizone[®]
と同等の治療効果を示し、その効果は8mg/kgまで用
量依存的に増強した。すなわち、静注用脂肪乳剤中に
AMPHを封入すると、AMPHの副作用が軽減し投与量
の増量が8倍まで可能となることがわかった。したが
って、リポソーム製剤とは異なったAMPHのdrug
delivery system製剤としてこのAMPH封入脂肪乳剤
は有用性が期待される。

高齢者深在性真菌症の臨床的問題点

名古屋市厚生院外科、内科¹⁾、検査科²⁾
○品川長夫、小出 肇、山本俊信¹⁾
山腰雅宏¹⁾、鈴木幹三¹⁾、山本俊幸¹⁾
有我憲仁²⁾

【目的】高齢者における深在性真菌症は、一旦発症す
ると極めて予後が不良である。これは併存する低栄養
状態や免疫能低下によるところが大きい。早期に治療
を開始することは極めて重要であり、適切な診断指標
が必要である。深在性真菌症の実態を調査し、早期診
断におけるCAND-TEC(以下CAと略す)によるカンジダ抗
原検出の意義について検討した。

【対象と方法】当院で剖検を行ない深在性真菌症と判
明した48例、70歳以上の敗血症148例のうちで血液培
養より*Candida* spp.を分離した15例および深在性真菌
症の疑いにて1995年4月より12月までにCA検査を施行
した66症例を対象とした。

【結果】当院において剖検にて深在性真菌症と診断さ
れた症例は48例あるが、1990年代に急増している。基
礎疾患としては、脳血管障害後遺症、悪性腫瘍、大腿
骨頸部骨折などが多く、中心静脈カテーテルあるいは
尿路カテーテルを留置し、何等かの抗菌薬が投与され
ていた症例が多かった。CA検査を施行した66例の初回
の成績は、陰性が18例、2倍が39例、4倍と8倍がそれ
ぞれ4例、16倍が1例であった。2回以上経時的に測定
した27例中8例で抗原の上昇がみられた。4倍以上の値
を示したのは13例(4倍-3例、8倍-3例、16倍-4例、32
倍-3例)であった。このうち4例で血液より真菌を分離
したが、それらのCA検査は2倍が3例、4倍が1例であ
った。血液培養陽性例が必ずしも高値を示すものではな
かったが、トキシカラーとエンドスピー法によるβ-
D-グルカン値は4例とも高値であった。逆に臨床症状
を示さないCA値32倍の症例に対してFluconazoleが投
与されCA値の低下した症例があった。

【結論】高齢者深在性真菌症は、中心静脈カテー
テル留置例、抗菌薬投与例、低栄養例に多くみられ、そ
の予後は不良である。早期発見・早期治療のための適
切な検査が必要と考えられた。

造血器腫瘍に合併したトリコスポロン敗血症7例の臨床的検討

東京医科大学内科第一講座

○矢口誠、内田淑子、外山圭助

【目的】トリコスポロン感染症が難治性感染症として注目を浴びている。造血器腫瘍に合併したトリコスポロン敗血症を7例経験したので臨床的検討を加え報告する。【対象】造血器腫瘍に対し抗癌剤治療を施行後、好中球減少を来した血培にて*Trichosporon sp.*を検出した7例。基礎疾患は、急性骨髄性白血病6例（寛解導入5例、再発例1例）および骨髄異形成症候群（MDS）RAEB1例で、*Trichosporon sp.*を検出した際の好中球数はMDSの症例7以外、 $0/\mu\text{l}$ と著明低値であった。【結果】救命しえたのは症例1-3の3例であり、7例全て真菌予防のためAMPH1200-2400mgの経口、AMPHの含嗽を行っていた。好中球数は*Trichosporon sp.*を検出する以前より長期に減少している症例が多く、症例7を除き10日間以上 $500/\mu\text{l}$ 以下であった。5例は先行する細菌感染症に対し10日間以上抗生物質が連続投与されていた。IVH留置症例が5例で、生存症例1、3は使用していなかった。他覚症状として5例に紅斑が認められた。症例1がFLCZ+AMPH+G-CSF、症例2がMCZ+AMPH、症例3がFLCZ+5FC+G-CSFにて救命しえたのに対し、症例5はMCZ、AMPH+M-CSF+G-CSF、他の症例はMCZまたはFLCZが投与されたが改善を認めなかった。【結語】好中球減少時のトリコスポロン敗血症では、AMPHおよびG-CSFの併用投与が効果的と思われた。

肺アスペルギルス症治療におけるイトラコナゾールの有用性の検討

川崎医科大学呼吸器内科

○吉田耕一郎、河端 聡、佐々木 隆、

小橋吉博、岸本寿男、中島正光、二木芳人、松島敏春

【目的】優れた*in vitro* 抗アスペルギルス活性を有する抗真菌薬イトラコナゾール（ITCZ）は、現在最も診断・治療面で問題の多い、アスペルギルス感染症の新しい治療薬として注目されている。しかし、本剤は経口剤型に限られており、また、その吸収性は必ずしも高くなく、血中濃度もやや低いとされ、そのためアンホテリシンB（AMPH）に比し、アスペルギルス感染症での臨床応用は限られたものと考えられている。今回我々は、アスペルギルス感染症例の治療にITCZを用い、主にその血中濃度推移の検討から、本剤の臨床的有用性を評価した。

【方法】肺アスペルギルス症9例およびその疑いにてITCZを投与した1例の計10例で、経時的あるいはone pointでのITCZ血中濃度をHPLC法にて測定した。また、4例については、胸水中、喀痰中あるいは肺組織中移行などを測定し、各々の臨床効果との相関性も検討した。

【成績】ITCZは用量相関的に比較的高い血中濃度を示し、1日100~400mgを8日間以上投与した場合、そのピーク値は516~1592 ng/mlであった。その喀痰移行性は低く、胸水中移行は症例によって差がみられたが、肺組織内濃度は血中濃度の2/3程度が得られていた。臨床効果と血中濃度との相関は明らかでなかった。長期投与例においても特に副作用は認めなかった。

【結語】ITCZの血中あるいは組織内濃度は、投与量と相関して比較的高く維持されることが明らかであり、投与開始時の高用量負荷による速やかな血中、組織内濃度の上昇を計ることにより、その適応をより拡げることが可能であると考えられた。

薬剤アレルギーにおけるリンパ球刺激試験
と白血球遊走阻止試験の有効性の検討

水原郷病院・薬剤科¹⁾, 内科²⁾
○宇野勝次¹⁾, 八木元広²⁾,
鈴木康稔²⁾, 関根 理²⁾

【目的】薬剤過敏症疑診患者に対してリンパ球刺激試験(LST)と白血球遊走阻止試験(LMIT)による起因薬剤の検出同定を行い、薬剤アレルギーにおける両試験の有用性を比較検討した。

【方法】対象患者は男性36例、女性47例の計83例で、平均年齢は44.2歳で、65歳未満の若年者が56例、65歳以上の老年者が27例であった。過敏症状は皮疹63例、肝障害12例、血液障害5例、発熱4例、呼吸器障害4例、ショック3例、腎障害1例(重複)で、被疑薬剤は269剤であった。

薬剤の抗原濃度は単回投与時の最高血中濃度、患者のリンパ球は 1×10^6 cells/mlを用い、薬剤抗原およびリンパ球の調製は両試験とも同一に行った。LSTはH-チミジンの取り込み量測定によるリンパ球の幼若化、LMITはアガロース平板法による白血球遊走阻止(促進)因子の産生を調べ、両試験ともt検定で5%未満の危険率で有意差を認めた場合を陽性とした。

【結果】両試験の陽性率は、LSTが43.4%、LMITが83.1%で、LMITが有意($p < 0.0001$)に高い陽性率を示した。両試験の年齢別の陽性率では、LSTは若年者が53.6%、老年者が22.2%で、老年者が有意($p < 0.005$)に低い陽性率を示した。一方、LMITは若年者が87.5%、老年者が74.1%で、老年者が低い陽性率を示したが、両者に有為さを認めなかった。両試験の過敏症状別の陽性率では、皮疹、肝障害、血液障害と全般的にLMITがLSTより優っていたが、ショックでは逆であった。両試験の抗菌剤過敏症疑診患者の陽性率では、LSTが34.3%、LMITが91.4%で、特にLMITが高い陽性率を示した。

【考察】以上の結果から、LMITがLSTよりアレルギー起因薬剤同定法として有効性が高く、特に高齢者の薬剤アレルギーや抗菌剤アレルギーに適していると考えられる。

キノロン系抗菌剤の光増感作用によるDNA

一本鎖切断の誘発

静岡県立大学薬学部微生物学教室

○岩本義久、牧野朋子、清水忠順、柳原保武

浜松医科大学皮膚科学教室

戸倉新樹、瀧川雅浩

【目的】キノロン系薬剤は抗菌作用が強く、組織移行が良好で近年汎用されているが、めまいや不眠、関節毒性などのほかに光過敏症誘発などの副作用が報告されている。先にプラスミドDNAの一本鎖切断を指標とした *in vitro* の実験系が光増感物質のスクリーニングに有用であることを報告したが、今回この実験系を用いてキノロン系抗菌剤11種の光増感活性を追究した。

【方法】プラスミドpBR322 DNAは *Escherichia coli* HB 101 中で増幅し、Maniatisらの方法で単離、精製した。エッペンドルフチューブ(1.5ml)にpBR322 DNA および希アルカリに溶解し、TE buffer で pH8.0 とした各キノロン剤の溶液を入れ、昼白色蛍光灯(15W x 4)を用い、両側10cmの距離から26,700 lxの照度で光照射した。これを0.7%アガロースゲル中で電気泳動し、一本鎖切断により生じた開環状DNAの割合をデンストメトリーで算出した。

【結果および考察】スバルフロキサシン、エノキサシン、ロメフロキサシン、オフロキサシンなどのフルオロキノロンのほかピベミド酸が1時間の光照射により、濃度に依存したプラスミドDNA一本鎖切断作用を示した。シプロフロキサシン、フレロキサシン、ノルフロキサシンも弱いながらも一本鎖切断作用を示した。光照射時間を4時間としたところナリジキシン酸、レボフロキサシン、ピロミド酸、トスフロキサシンもプラスミドDNA一本鎖切断作用を持つことが明らかとなった。スバルフロキサシン、エノキサシン、シプロフロキサシンの光増感作用は一重項酸素の消去剤のアジ化ナトリウムによりほぼ完全に阻害されるほか、SODの添加によっても著しく阻害された。

これらの結果から、キノロン系抗菌剤は一般に光増感活性を持つものが多く、使用にあたっては投与された患者が強度の可視光線を浴びることがないように十分に注意する必要があることが示された。

抗結核薬併用と副作用に関する検討

愛知県立尾張病院内科

○松浦 徹、利根川 賢、吉友和夫

【目的】結核に対する治療は長期に及び、抗結核薬による副作用は比較的多いことが知られている。近年、WHOの勧告により、本邦においてもPZAを含む4剤併用療法が増加している。今回、我々は抗結核薬の併用と副作用（自他覚症状および臨床検査値異常）との関連について検討した。

【方法】1994年1月より1995年12月までの間に当院に入院した肺結核患者（非定型抗酸菌症を含む）のうち、抗結核薬による副作用の有無について評価可能と考えられた89名（男性61名、女性28名、年齢21～93歳、平均62.1歳）を対象とした。併用薬剤数と副作用出現率の関係のほか、年齢および投与量と副作用との関係についても検討を行った。

【結果】4剤併用群は15例であり、薬剤による副作用出現例は14例（93.3%）で、自他覚症状〈S〉が11例（73.3%）、臨床検査値異常〈L〉が13例（86.7%）、自他覚症状および臨床検査値異常ともに認められた症例〈S+L〉が10例（66.7%）であった。3剤併用群は54例であり、副作用出現例は44例（81.5%）で、〈S〉が20例（37.0%）、〈L〉が37例（68.5%）、〈S+L〉が13例（24.1%）であった。2剤併用群は20例であり、副作用出現例は14例（70.0%）で、〈S〉が3例（15.0%）、〈L〉が13例（65.0%）、〈S+L〉が2例（10.0%）であった。70歳以上の高齢者38例では、〈S〉10例（26.3%）、〈L〉26例（68.4%）、〈S+L〉6例（15.8%）であったのに対し、69歳以下の成人51例では、〈S〉24例（47.1%）、〈L〉37例（72.5%）、〈S+L〉19例（37.3%）であった。投与量と副作用の関係では、高用量での副作用出現率84.1%に対し、低用量では77.8%であった。

【結論】抗結核薬の併用は、治療成績を上げる一方で併用薬剤数が増加するほど副作用出現率が高く、十分注意を払いながら行う必要があると思われた。

Clarithromycin の間脳一下垂体一腎皮質系に及ぼす影響

東京慈恵会医科大学薬理学講座第1

○堀 誠治、佐藤淳子、川村将弘

【目的】近年、慢性下気道炎症性疾患の症状改善に macrolide (ML) 薬が有効であることはよく知られている。しかし、その機序はいまだ不明の点が多い。我々は、erythromycin (EM) が中枢性に内因性 glucocorticoid (GC) を上昇させることを示し、この GC 上昇が本系薬の有効性の一つの機序となる可能性を示した。Clarithromycin (CAM) は、新しい ML 薬であり、上記疾患の症状改善に有効であるとの報告が認められる。そこで、我々は、CAM の内因性 GC レベルに及ぼす影響を検討した。

【材料及び方法】CAM はダイナボット株式会社より供与された。薬物はマウス (ddY, 6w, male) 腹腔内に投与し、一定時間に断頭により採血、血清を分離した。血清 GC は、硫酸蛍光法により測定した。

【結果及び考察】CAM (100mg/kg) 投与により、投与後1時間をピーク（コントロールの330%）とする血清 GC の上昇が認められた。この上昇は dexamethasone (10mg/kg) の前処理により完全に抑制された。以上の成績より、CAM は中枢性に内因性 GC を上昇させることが示唆された。さらに、この GC 上昇作用が、慢性呼吸器炎症性疾患における CAM の有効性の一つの機序となる可能性が示された。

新生児血清におけるビリルビン遊離能の測定と各種抗菌薬の及ぼす影響

○村岡宏江¹⁾、小林寅詰¹⁾、佐藤弓枝¹⁾、佐藤吉壮²⁾
磯畑栄一³⁾、岩田 敏⁴⁾、秋田博伸⁵⁾、砂川慶介⁶⁾
三菱化学ピーシーエル 化学療法研究室¹⁾
富士重工業健保組合総合太田病院 小児科²⁾
都立清瀬小児病院 新生児科³⁾
国立霞ヶ浦病院 小児科⁴⁾
聖マリアンナ医科大学 小児科⁵⁾
国立東京第二病院 小児科⁶⁾

ビリルビンは血中においてアルブミンと強力に結合し、その結合によってビリルビンが持つ有害作用の制御が行われていると言われている。またある種の抗菌薬や他の薬物はビリルビンとアルブミンの結合に影響を与えビリルビンが遊離することが報告されている。特に新生児における遊離ビリルビン (unbound bilirubin:以下 UB)の増加は核黄疸発症の危険性がある為、深刻な問題である。従来ビリルビン遊離能の測定は予めアルブミンとビリルビンを結合させ薬物を添加しUB値の上昇を吸光度の変化によって求める方法が多く、ヒト血清を用いての検討は極めて少ない。

今回我々は、グルコースオキシダーゼおよびペルオキシダーゼを用いる方法を応用し新生児微量血清におけるビリルビン遊離能の測定系を確立し、抗菌薬が及ぼす影響について検討した。また、使用した抗菌薬はCZOP,CAZ,CTX,CPZ,ABPC および Novobiocin である。その結果 CZOP,CAZ,CTX,ABPC 4 薬剤のビリルビン遊離能は極めて低かった。しかし CPZ は Novobiocin 同様高値であった。また成人の血清に比べ新生児血清は、明らかに高い値を示した。これらの事は新生児血清中に存在するビリルビン量の多さやその他の要因が関与するものと考えられた。

未熟児における γ -GTP標準値の検討

神戸市立中央市民病院小児科¹⁾ 国立霞ヶ浦病院小児科²⁾ 総合太田病院小児科³⁾ 松戸市立病院新生児科⁴⁾ 埼玉県立小児医療センター新生児科⁵⁾ 神戸大学小児科⁶⁾ 鹿児島市立病院産婦人科⁷⁾
○大倉完悦¹⁾ 春田恒和¹⁾ 西尾利一¹⁾ 小林 裕¹⁾
岩田 敏²⁾ 佐藤吉壮³⁾ 竹内 豊⁴⁾ 鬼本博文⁵⁾
大野 勉⁶⁾ 常石秀市⁶⁾ 上谷良行⁶⁾ 中村 肇⁶⁾
丸山秀樹⁷⁾ 茨 聡⁷⁾

【目的】 γ -GTPの新生児期正常値は50～150IUとされるが、早産児ではさらに亢進し、妊娠後週別に変化することを、1施設の成績として第43回西日本化療総会で報告した。今回は7施設で集積した成績をもとに1,500g未満の人工換気症例 (I群)と1,500g以上例 (II群)に分けて標準値を算出し、併せて薬剤の影響について検討した。

【対象と方法】 I群64例、II群50例を対象とした。妊娠後各週の γ -GTP値を基本に出生時仮死および無呼吸との関連性、静注抗菌剤および経口EMとその他の薬剤の影響について統計学的に解析した。

【結果】 (1) 妊娠後週別変化 I群の25週～42週の平均値は、71,54,113,111,122,113,124,126,132,139,155,152,135,157,159,167,129,113IU、回帰曲線は $Y=4.51X-15.6(p<0.001)$ であった。II群の30週～42週の値は236,166,109,110,161,113,125,65,65,152,83,64,60 IUで、回帰曲線は $Y=-7.97 X+399(p<0.002)$ であった。(2) 出生時の値 重症仮死117IU、中等度仮死118IU、仮死無し139IUの3群間に差がなかった。(3) 無呼吸との関連性 無呼吸発作時181*[†] イントの平均値165IUは発作のない244*[†] イントの107IUより有意に高かった($p<0.0001$)。 (4) 薬剤の影響 静注抗菌剤投与(93*[†] イント)124IUと無投与(259*[†] イント)121IUに差がなかった。有意に高かった薬剤はフロセミド(25*[†] イント)198IU、EM(80*[†] イント)186IUであった。

【考察】 1,500g未満例の大半は人工換気や持続点滴などの集中治療が必須であり、この状態が現在の自然経過と思われる。これらの例では γ -GTP値が妊娠後40週まで上昇するのに対して1,500g以上ではその値が緩やかに下降する。さらに未熟児では無呼吸が感染の指標となりえるから γ -GTP値は高いことが予想される。従って抗菌剤投与時の γ -GTP値異常を判定する際には慎重でなければならない。

各種抗菌薬の黄色ブドウ球菌莢膜合成
に対する影響

聖マリアンナ医大・微生物

○大友俊允、金光敬二、碓井之雄、一幡良利、
賀来満夫、嶋田甚五郎

【目的】病原細菌が生体内に侵入した場合、莢膜やスライムが抗食菌能としての役割を果たしている。同時に、この細胞最外層に存在する莢膜やスライムが各種抗菌薬の抗菌活性に影響しているのではないかと考えられている。この問題は、今まで余り検討されてこなかった。今回、莢膜保有黄色ブドウ球菌(黄ブ菌)を用いて、各種抗菌薬に対する莢膜合成の影響について検討したので報告する。(方法)莢膜保有黄ブ菌Smith株(S-7)を用いた。抗菌薬は、Erythromycin(EM), Clarithromycin(CAM), Fosfomycin(FOM), Azithromycin(AZM), glycylicline(DMG)を用いた。これらの抗菌薬を sub-MIC の濃度でBHI培地に添加、serum-soft agar(SS-A)中でのコロニーの形態、cell volume index(CVI), clumping factor reaction(CFR), Capsule yiled(CY), L-cysteic acid decarboxylase(LCAD)等の測定から、莢膜合成に対する影響を検討した。(結果)各種抗菌薬に対する黄ブ菌莢膜に対する影響は、それぞれの抗菌薬によって異なり、特にCAMについては、他の抗菌薬に比べて、SSA中での変換活性、莢膜の収率、細胞容積指数(CVI)から、莢膜合成に与える影響が高いことが明らかにされた。しかしLCAD活性からみるとFOMが最も阻害を受けたが、莢膜の産生から見るとCAMの方が阻害効果は高かった。(考察)抗菌薬に対する莢膜への親和性を親水性や疎水性からも検討する必要があるが、従来の抗菌薬の In vitro と In vivo での活性の違いを論ずる上で興味ある知見と考えられた。

小児敗血症、髄膜炎より分離した S. aureus の薬
剤感受性と臨床的検討

久留米大学医学部小児科

○松尾勇作、長井健祐、山田 孝、織田慶子、
阪田保隆、加藤裕久

ゆうかり学園 本廣 孝

【目的】最近10年間に小児の敗血症、髄膜炎より分離した S. aureus 56株の薬剤感受性を行い、臨床経過を検討し、S. aureus による重症感染症の選択薬を検討した。

【方法】MIC測定は日本化学療法学会標準法に従い、寒天平板希釈法にて、11薬剤で行なった。また、DM PPC, MPIPCに関しては、Etest(AB Biodesk, Sweden)のMIC値との比較のため、NCCLSの基準に従って測定した。

【結果】当科における最近10年間の敗血症患児より分離された起炎菌は247株で、S. aureus(49株, 19.8%)が最も多かった。血液・髄液分離(各々47株, 9株)56株の各薬剤のMIC₅₀, MIC₉₀値(μg/ml)は、各々ABPC(25, 50), DMPPC(16, 256<), MPIPC(16, 256<), CPR(6.25, 100), IPM(0.1, 100), PAPM(0.39, 50), MEPM(3.13, 50), BIPM(1.56, 100), MINO(0.2, 12.5), VCM(0.78, 1.56), RFP(≤0.025, 0.05)であった。腹水、胸水由来を含めた分離株での寒天平板希釈法とEtestのMIC値の比較では、DMPPCとMPIPCでの一致率は各々、46/56(82%), 57/60(95%)であった。臨床検討(53例)では、基礎疾患として血液・腫瘍疾患が最も多く、約半数(25例)を占めた。明かな基礎疾患が見られなかった症例は5例のみで、予後が明確であった症例では46例中13例が死亡した。

【考察】MPIPCのMICが4μg/ml以上の分離株は33/56(59%)で、MPIPCの希釈法とEtestのMIC値は高率に一致した。敗血症が疑われた場合には早期よりMRSAに対する抗菌薬の投与が望ましいが、基礎疾患を考慮すれば、その予後は良好ではなかった。

新しい arbekacin (ABK) 修飾酵素 AAC(4''') 保有
S. aureus の本邦における分布状況
 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野
 ○藤村 茂、渡辺 彰、高橋 洋、庄司 聡、
 菊地 暢、貫和敏博
 長崎大学検査部¹⁾、第二内科²⁾
 平潟洋一¹⁾、河野 茂²⁾
 臨床分離菌サーベイランス研究会
 山口恵三 (代表)

【目的】第42回の本学会東日本総会において我々は東北地方の臨床分離 *S. aureus* の中に、新しいABKの修飾酵素 AAC(4''') 保有株が存在することを報告した。今回は、AAC(4''') 保有 *S. aureus* の全国的な分布を調査した。
 【対象と方法】1994年度に臨床分離菌サーベイランス研究会の収集した *S. aureus* から ABK に耐性 (MIC $\geq 32 \mu\text{g}/\text{ml}$) の37株、長崎大学検査部より分与された耐性株 (MIC $\geq 25 \mu\text{g}/\text{ml}$) 10株、東北大加齢研の耐性株 (MIC $\geq 6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$) 4株の計51株を対象とし、ABK含有の普通ブドウ培地中で 37°C 24hr 培養後、修飾されたABKを含む粗画分をカラムクロマトグラフィーで精製し、¹H-NMRで測定し、比較検討した。さらに *S. aureus* のコグラーゼ型の検討も行った。

【結果】AAC(4''') により修飾されたABKを示す¹H-NMR スペクトルデータの耐性株は東北大加齢研の4株全株と臨床分離菌サーベイランス研究会の37株中2株であった。他の45株では、全て近藤らが示した APH(2'') と AAC(6') の Bifunctional enzyme による修飾を受けたABKを示す¹H-NMR スペクトルデータであった。コグラーゼ型は II 型が36株、III 型と IV 型各1株、VII 型5株、判定不能8株であるが、AAC(4''') 保有の6株は全て II 型であった。

【考察】92,93年の井上らの報告ではABK耐性株はコグラーゼ VII 型のBifunctional enzyme 保有株がほとんどであった。今回の調査では、ABK 耐性株はコグラーゼ II 型が多数を占めて、井上らの報告と異なることが新発見であった。コグラーゼ型別と修飾酵素の種類との関連についてはさらに検討を要するものの、AAC(4''') 保有の6株が東北の4株中4株、北海道3株中2株と北日本にのみ見られ、修飾酵素の種類に地域性のあることが新発見であった。

血液培養から分離された Nutritionally Variant Streptococcus (*Streptococcus defectivus*, *Streptococcus adjacens*)

東海大学医学部口腔外科¹⁾、中央臨床検査センター²⁾
 鶴見大学歯学部細菌学教室³⁾

○坂本春生¹⁾、佐藤智明²⁾、高尾亜由子³⁾、
 前田伸子³⁾、佐々木次郎¹⁾、藤田浩³⁾

S. defectivus と *S. adjacens* は Oral Streptococci の一菌種であり、Nutritionally Variant Streptococcus (NVS) と総称され、感染性心内膜炎の起炎菌として知られている。本菌は Vitamin B₆ あるいは L-cysteine の添加により発育する特徴的な性質があるが、臨床検体から検出された報告は本邦では極めて希である。我々は、最近3例の血液培養の検体から NVS を分離したので報告する。

症例1 生後4ヶ月、男児、水頭症。

S. defectivus を分離。

症例2 46歳、男性、心内膜炎。

S. defectivus を5回連続して分離。

症例3 39歳、男性、急性骨髄性白血病。

S. adjacens を分離。

いずれも当初、Peptostreptococcus などと同定されていたが、グラム染色所見、metronidazole に対する感受性、*S. epidermidis* に対する衛星現象などを確認して、NVS とした。分離された3菌株とも disk 法による感受性では ABPC、CEZ、CLDM、NFLX などに対して良好な感受性を示した。各症例とも抗生剤の投与により、経過は良好であった。

NVS は使用される培地によっては発育が抑制されることがある。血液培養陰性の心内膜炎の多くは NVS によるものとの報告もあり、また、他の viridans Streptococci に比較して治療に抵抗性であるとされている。今後、臨床材料からの NVS の分離率の向上が必要である。症例の概要と分離菌の性状、分離法について報告する。

東邦大学医学部付属大森病院で分離された
*Enterococcus casseliflavus*のバンコマイシン
耐性に関する解析

1) 東邦大学(医)微生物 2) 中検微生物
○大野 章¹⁾、石井良和¹⁾、櫻谷綾子²⁾、
松本哲哉¹⁾、岩田守広²⁾、山口恵三¹⁾

【目的】本年1月下旬、私たちは当大学付属病院
において、バンコマイシン(VCM)に軽度耐性を示
すEnterococciを、急性白血病患者の肛門周囲膿瘍
部から分離した。今回この株のVCM耐性Classに
ついて検討した。

【方法】菌種同定は、API Strep20キットと30°Cで
の運動性、色素産生性の組み合わせで行った。バン
コマイシン耐性Classは、PCR法を用いたvanA,
vanB, vanC遺伝子の検出と、VCM、テイコプラニ
ンに対する感受性試験により確認した。

【結果と考察】本菌は*E. casseliflavus*と同定され、
E. casseliflavus TUH327と名付けられた。*E.*
*casseliflavus*はVCMに固有の非伝達性軽度耐性を
示し、染色体性vanCを有する。しかし*E. casse-*
liflavus TUH327はvanC以外に、伝達性遺伝子上に
コードされているvanBを有していた。このvanB
は多くが*E. faecium*と*E. faecalis*に集中しており、
*E. casseliflavus*では報告されていない。ではなぜ
バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)院内感染が報告
されていない本邦において、vanB保有*E. casse-*
*liflavus*が分離されたのか。最近、欧米においては
communityあるいは家禽類などにおいてVREによ
る汚染が認められており、communityから病院へ
の汚染経路が指摘されている。また*E. casse-*
*liflavus*は家禽類腸管に常在している。従って、
E. casseliflavus TUH327がvanBを家禽腸管内で他
菌種から受け取った可能性もあるものと推察して
いる。またvanBによる軽度耐性が検出されにくい
問題点や、*E. casseliflavus*や*E. O1gallinarum*などの
誤同定が、これらの菌種におけるvanBの発見を困
難にしている可能性もある。いずれにしろ今回本
邦で伝達性vanB遺伝子を有するenterococciが分離
されたことで、今後の本邦におけるvanBの広がり
が懸念される。

C. trachomatis に対するAzithromycinの
in vitro抗菌力(基礎的検討)

福岡大学医学部微生物学教室
納富 貴、永山 在明

Azithromycin(AZM)はマクロライド系抗生物質で、
その抗菌スペクトルは従来のマクロライドに類似して
いるうえ、グラム陰性菌に対しより強い抗菌活性を有
することが知られている。また、組織移行性が高く半
減期も長いいため、少量、短期間の投与にて優れた治療
効果が期待されている。

今回我々はAZMの*C. trachomatis*に対するin vitro抗
菌力を、数種類の*C. trachomatis*に有効とされる薬剤
を対照に用いて測定した。さらに各種薬剤の特徴を検
討するために、薬剤の作用開始時間と作用時間を変化
させた場合の抗菌力も測定した。

材料には*C. trachomatis* D株(D/UW-3/Cx)を使用した。
MICおよびMLC測定にはMcCoy細胞を用い、日本化学療
法学会クラミジアMIC測定法、MLC測定法に準じて測定
した。

結果はMIC 0.125 µg/ml、MLC 0.25 µg/mlと従来の報
告と一致した。薬剤作用開始を感染後8時間とすると
0.125 µg/ml、20時間後で0.5 µg/mlであった。0時間
に薬剤添加し20時間後に除去すると1.0 µg/mlであった。

AZMは同じマクロライド系の代表的な薬剤である
Erythromycin(EM)と同様のMICを示し、MLCでは3管も
上回るよい成績が得られたが、Clarithromycinよりそ
れぞれ3管、1管下回った。また、感染後20時間にて
作用させても十分効果的でEMに比べ1管上回り、クラ
ミジア増殖環後半の蛋白合成阻害が強いという特長が
示された。さらに、薬剤添加し20時間後に除去しても
EMと比べ2管上回る抗菌力が保たれていることは、組
織移行性が高く半減期も長いことが関係していると思
われる。テトラサイクリン系薬剤との比較によっても、
その増殖環後半の効果はより強いことがわかった。ま
た、ニューキノロン系薬剤は増殖環後半に殆ど効果が
ないことは知られている。AZMは*C. trachomatis* に対
し十分有効な薬剤であり、増殖環後半に対する効果に
その特徴を持つことが示唆された。

Clarithromycin長期投与H I V感染者の臨床経過

奈良県立医科大学第2内科,細菌学*,小児科**

○古西 満, 澤木政好, 森 啓, 三笠桂一, 喜多英二*, 前田光一, 井前徳久, 山中貴世, 寺本正治, 坂本正洋, 辻本正之, 濱田 薫, 成田亘啓, 吉岡 章**

【目的】H I V感染症の根治療法は未だなく, 現在はA I D S 発症予防や予後延長を目的とした治療が主流である。一方macrolide 長期投与療法は難治性慢性下気道感染症での有用性が確立し, また我々は非小細胞肺癌患者の生存期間を延長することを報告している。これらの機序は確定していないが, 宿主要因の改善も関与しているので, H I V感染者の臨床経過にも影響を及ぼす可能性があり, 今回我々はH I V感染者へのclarithromycin (CAM) 長期投与療法を試み, 臨床経過を解析したので報告する。

【対象】抗H I V療法(A Z Tまたはd d I)を施行しても末梢血CD4陽性リンパ球数が100 / μ l未満かつA I D S 未発症であったH I V感染者4症例(全例血液製剤で感染, 年齢22~39歳)である。

【方法】CAMは抗H I V療法が可能なかぎり継続した上で, 200 mg/日を1日1回内服投与する。またカリニ肺炎の予防は副作用のないかぎりS T合剤またはpentamidine で施行する。

【成績】①1996年1月現在で全例生存し, CAM投与期間は18~23カ月(平均19.8カ月), CD4陽性リンパ球数が100 / μ l未満の時点からの生存期間は25~48カ月(平均36.3カ月)である。

②4症例中2症例がA I D S を発症し, 日和見疾患は食道カンジダ症とサイトメガロ網膜炎である。

③CAM投与後のCD4陽性リンパ球数は3症例は減少したままであるが, 1症例で増加傾向を認めている。 β_2 ミクログロブリンは3症例で横這い状態であるが, 1症例で増加している。

【結論】少数例の経験ではあるが, CAM長期投与療法はH I V感染症の補助的治療となる可能性が示唆される。

原発性非小細胞肺癌におけるCAM(clarithromycin)投与によるサイトカインm-RNAの変動

*奈良県立医科大学第2内科

* 同上 細菌学教室

*財)癌研究会癌化学療法センター基礎研究部

○寺本正治*, 喜多英二*, 三笠桂一*, 坂本正洋*, 濱田 薫*, 古西 満*, 前田光一*, 辻本正之*, 森 啓*, 澤木政好*, 成田亘啓*, 瀬川耕太郎*, 片岡達治*

【目的】我々は原発性非小細胞肺癌患者にCAMを投与し, 生存期間の延長と, 癌悪液質の改善を本学会において報告してきた。今回は肺癌患者に対するCAM投与の影響をRT-PCR法を用いて患者末梢血単核球のサイトカインm-RNA発現の変動を検討した。

【対象と方法】当科に原発性非小細胞肺癌で入院し, 抗癌化学療法, 放射線療法を施行後退院し, 初回外来受診時よりCAM400mg/日の内服投与を開始した患者を対象とした。方法はCAM投与前, 投与1カ月後, 3カ月後に静脈血を採血し比重遠心法にて単核球を分離, RNAを抽出後, RT-PCR法にてサイトカインcDNAを合成, 増幅しサイトカインm-RNAの発現量を検討した。

【結果】IL-12 m-RNA発現量は, CAM投与前に比べ, CAM投与後に増加傾向がみられた。またCAM非投与肺癌患者に比べ, CAM投与患者の方がIL-12 m-RNA発現量は多い傾向にあった。

【考察】今回のCAM投与によるIL-12 m-RNAの発現量増加は, CAMが非小細胞肺癌患者において抗腫瘍活性を増強することを示唆するものと考えられた。また, その他のサイトカインについても検討する予定である。

Empiric Chemotherapyの検討

—フルオロキノロンを用いた1日1回と3回投与の比較—

東京総合臨床検査センター研究部¹⁾,
江東病院産婦人科²⁾

○出口浩一¹⁾, 松田静治²⁾

【目的】感染症に対してEmpiric chemotherapyが研究されている。このテーマとして感染症部位と起炎菌の推定、投与すべき抗菌剤は内服か？注射か？などの科学的な根拠と豊富な経験が必要とされており、このため投与薬剤の選択には抗菌スペクトルと抗菌力、体内動態としてのabove the MIC, time above MIC, PAEなどの吟味が要求される。

【方法】フルオロキノロンを用いた1日1回と3回投与の二重盲検試験の臨床効果と細菌学的効果をGPFX (Grepafloxacin)とOFLX (Ofloxacin)を用い、上記の因子を中心に解析した。

【成績、考察】感染部位に対する抗菌薬の有効性が期待できるパラメーターは①Peak level (C-max), ②AUC, ③起炎菌に対するMICが重要であるが、①はabove the MIC, ②はtime above MICを考える上でのパラメーターとなる。そして、①においては投与量の増減, ②は投与間隔が課題となる。しかし、フルオロキノロンにおいては上記にPAEが加わるために、①及び②の吟味が必要とされる。フルオロキノロンのPAEはMICの2~4倍の濃度で生じる。これにより、PAEを期待する場合にはC-maxを高くすることが必要となる。また、フルオロキノロンの投与においては、安全性の範囲内において単回投与時のC-maxをできるだけ高くした方が臨床効果が高くなり得ることが考えられる。そこで試みた今回の臨床試験で、得られた結果はGPFX 1日300mg 1回投与の効果はOFLX 1日200mg3回投与と同等もしくはそれ以上であった。これらはGPFXのC-maxがOFLXに比較して高いこと、更にMIC₉₀とMIC₉₉に反映した前者の抗菌活性が後者よりも2倍であったことによるMIC-AUCの長さが反映した結果と考えられる。以上よりある種のフルオロキノロンは1日1回投与の有効性が示唆された。

レボフロキサシンのヒト末梢血単核球からのサイトカイン産生に及ぼす影響

大垣市民病院 薬剤部

○吉村知哲、栗田睦子、山崎 太

【目的】レボフロキサシン(LVFX)はオフロキサシンの活性型異性体のキノロン剤である。今回、我々はLVFXの免疫系に及ぼす影響を、ヒト末梢血単核球(PBMC)からのサイトカイン産生の点から検討したので報告する。

【方法】PBMCは健常人へパリン加末梢血より比重分離法を用いて分離した。PBMCを10%FCSを含むRPMI1640培地で 1×10^6 cells/mlに調整した後、各濃度のLVFXを添加し37°C、5%CO₂の条件下で培養した。細胞増殖活性はMTT assayにより測定した。IL-2, soluble IL-2 receptor (sIL-2R), GM-CSFはphytohemagglutinin(PHA)で、IL-1 β , IL-8, TNF- α はlipopolysaccharide(LPS)でそれぞれPBMCを刺激し、その培養上清中の量を各々ELISAにより測定した。

【結果】LVFXはPHA刺激による細胞増殖活性を濃度依存的に抑制した。10 μ g/ml以上のLVFXはIL-2の産生を濃度依存的に有意に増加し、特にPHA刺激72時間後の培養上清中のIL-2量はLVFX添加系で顕著に増加した。GM-CSFの産生はLVFXの50 μ g/ml以上で、sIL-2Rはその100 μ g/mlの濃度で有意に抑制された。LPS刺激によるIL-1 β の産生は濃度依存的に抑制されたが、TNF- α は100 μ g/mlでのみ抑制された。一方、LVFXはIL-8の産生には影響を及ぼさなかった。

【結論】LVFXはPBMCからのサイトカイン産生に影響を及ぼしたことから、その抗菌活性以外にimmunomodulatoryな作用を有するものと示唆された。

メラニン親和性キノロン剤の抗菌活性に及ぼす多価金属イオンの影響

金沢医科大学眼科

○福田正道, 佐々木一之

東北薬科大学薬化学

森田 恭夫, 山本 豊

【目的】 演者らはこれまでに、各種のフルオロキノロン系抗菌剤とメラニンとの結合および解離機構に種々の金属イオンが関与することを報告してきた(第115回日本薬学会総会)。種々のキノロン剤は Al^{3+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} などの多価金属イオンを含有する制酸剤と同時に経口投与された際、薬剤の血中移行濃度の低下が確認されている。本実験ではメラニン親和性フルオロキノロン系抗菌剤の抗菌活性に及ぼす金属イオンの影響について検討した。

【方法】 5種の金属イオン (Al^{3+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+}) (100mg/100ml H_2O) 100 μ l と OFLX (100 μ g/ml) 900 μ l を2時間、室温で反応し、その反応液 (100 μ l) を試料として用いた。抗菌活性は *B. subtilis* を指示菌とした bioassay 法で測定した。また、5種の薬剤 (OFLX, NFLX, LVFX, CPFX, LFLX) (100 μ g/ml) 900 μ l と Mg^{2+} 溶液 (0.03M, 0.06M, 0.13M, 0.25M, 0.5M, 1.0M) (100mg/100ml H_2O) 100 μ l を反応し、その溶液を試料とし、抗菌活性の測定は bioassay 法で行った。

【結果】 種々の金属イオンによる OFLX の抗菌活性低下率は Mg^{2+} がおよそ 36% と最も高く、次いで Al^{3+} (30%), Fe^{2+} (20%), Ba^{2+} (10%), Ca^{2+} (10%) の順であった。また、 Mg^{2+} (0.25M) の場合、各キノロン剤の抗菌活性は NFLX で 0% と最も低下し、次いで LFLX の 45%, OFLX の 56%, CPFX の 75%, LVFX の 80% の順であった。

【結論】 フルオロキノロン系抗菌剤の抗菌活性は金属イオンにより低下がみられ、中でも Mg^{2+} で最もその傾向が見られた。生体内におけるキノロン剤と多価金属イオンとの相互関係は臨床応用に際し考慮に入れるべき事項と考える。

小児科領域におけるAzithromycin（細粒剤）の総合評価

Azithromycin小児科領域研究会

母子化学療法研究所¹⁾、帝京大学医学部²⁾、帝京大学市原病院³⁾、国立東京第二病院⁴⁾、大和市立病院⁵⁾、国立霞ヶ浦病院⁶⁾、川崎市立川崎病院⁷⁾、社会保険埼玉中央病院⁸⁾、富士重工業健康保険組合総合太田病院⁹⁾、山梨赤十字病院¹⁰⁾、国立相模原病院¹¹⁾、名鉄病院¹²⁾、愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院¹³⁾、国立療養所三重病院¹⁴⁾、三重大学医学部¹⁵⁾、大阪医科大学¹⁶⁾、北摂病院¹⁷⁾、舞鶴共済病院¹⁸⁾、関西医科大学¹⁹⁾、(神戸市立看護短期大学)²⁰⁾、神戸市立中央市民病院²¹⁾、国立療養所香川小児病院²²⁾、高松赤十字病院²³⁾、徳島大学医学部²⁴⁾、高知医科大学²⁵⁾、愛媛大学医学部²⁶⁾、久留米大学医学部²⁷⁾、新日本製鐵(株)八幡製鉄所病院²⁸⁾、社会保険田川病院²⁹⁾、麻生セメント(株)飯塚病院³⁰⁾、甘木朝倉医師会病院³¹⁾、国立久留米病院³²⁾、雪の聖母会聖マリア病院³³⁾、筑後市立病院³⁴⁾、八女公立病院³⁵⁾、大牟田市立病院³⁶⁾、国立療養所東佐賀病院³⁷⁾、藤本小児病院³⁸⁾、長崎大学医学部³⁹⁾、長崎記念病院⁴⁰⁾、国立長崎中央病院⁴¹⁾、健康保険諫早総合病院⁴²⁾

○藤井良知¹⁾、阿部敏明²⁾、寺嶋 周³⁾、砂川慶介⁴⁾、秋田博伸⁵⁾、岩田 敏⁶⁾、武内可尚⁷⁾、楠本 裕⁸⁾、佐藤吉壮⁹⁾、豊永義清¹⁰⁾、中村弘典¹¹⁾、岩井直一¹²⁾、久野邦義¹³⁾、神谷 齊¹⁴⁾、櫻井 實¹⁵⁾、西村忠史¹⁶⁾、青木繁幸¹⁷⁾、高木道生¹⁸⁾、小林陽之助¹⁹⁾、小林 裕²⁰⁾、春田恒和²¹⁾、古川正強²²⁾、岡本 喬²³⁾、黒田泰弘²⁴⁾、倉繁隆信²⁵⁾、松田 博²⁶⁾、本廣 孝²⁷⁾、今井昌一²⁸⁾、佐々木宏和²⁹⁾、荒木 久昭³⁰⁾、安岡 盟³¹⁾、林 真夫³²⁾、小野栄一郎³³⁾、久保田薫³⁴⁾、川上 晃³⁵⁾、豊田 温³⁶⁾、富永 薫³⁷⁾、藤本 保³⁸⁾、辻 芳郎³⁹⁾、木戸利彦⁴⁰⁾、小林伸雄⁴¹⁾、林 克敏⁴²⁾ 以上 代表者名

〔目的〕アザライド系経口抗生物質Azithromycin (AZM)の10%細粒剤の、小児科感染症に対する本剤の有意性を検討した。

〔方法〕1993年3月から1994年10月までに全国40施設の小児科の共同研究により行った。本剤の適応と考えられる小児細菌感染症患者のうち、親権者の同意が得られた619例を対象に、標準用量として本剤1回10mg/kgを1日1回、3ないし5日間経口投与し、体内動態、臨床効果、安全性および服用性を検討した。

〔結果〕1. 吸収・排泄：10mg/kgおよび20mg/kg投与時のC_{max}はそれぞれ0.29±0.24 μg/ml、0.75 μg/ml T_{1/2}は42.0±11.8時間、51.3時間、AUC_{0-∞}は10.72±5.00 μg·hr/ml、28.3 μg·hr/mlであった。尿中濃度は10mg/kgでは投与開始後48～72時間、20mg/kgでは24～48時間で最高濃度を示し、投与後120時間までの累積尿中回収率は10mg/kgで9.1±2.6%、20mg/kgで10.8±3.4%であった。

2. 臨床成績：臨床効果の解析対象例は564例であり、有効以上は原因菌判明例（A群）246例で94.3%であった。原因菌不明例（B群）321例では90.7%であった。3日間以上続けた先行化学療法が無効であった116例に対する有効率は94.0%であり、先行化学療法で消失しなかった菌の消失は*Mycoplasma pneumoniae* 6株を含め86.8%であった。また安全性の解析対象596例中15例（2.5%）に副作用が認められたが、大部分は中等度までの一過性の下痢であり、投与を中止した4例を含め全て回復した。臨検値異常にも問題はなかった。服用性の面では解析対象614例のうち「非常に飲みやすい」、「飲みやすい」が59.8%を占め甚だ良好な服用性を示した。

〔結論〕以上の成績から、本剤が標準用法として1日1回10mg/kg、3日間投与でよいことは服用性に優れることを併せて、小児市中感染症に対して有利な薬剤であると考えられる。

○* 藤井良知¹⁾, 寺島周²⁾, 阿部敏明³⁾, 砂川慶介⁴⁾, 秋田博伸⁵⁾, 楠本裕⁶⁾, 岩田敏⁷⁾, 佐藤吉壮⁸⁾, 豊永義清⁹⁾, 中村弘典¹⁰⁾, 岩井直一¹¹⁾, 久野邦義¹²⁾, 櫻井實¹³⁾, 神谷齊¹⁴⁾, 三河春樹¹⁵⁾, 西村忠史¹⁶⁾, 高木道生¹⁷⁾, 青木繁幸¹⁸⁾, 小林陽之助¹⁹⁾, 小林裕²⁰⁾, 春田恒和²¹⁾, 黒田泰弘²²⁾, 古川正強²³⁾, 岡本喬²⁴⁾, 松田博²⁵⁾, 倉繁隆信²⁶⁾, 本廣孝²⁷⁾, 森田潤²⁸⁾, 林真夫²⁹⁾, 小野栄一郎³⁰⁾, 久保田薫³¹⁾, 川上晃³²⁾, 平田知滋³³⁾, 富永薫³⁴⁾, 安岡盟³⁵⁾, 佐々木宏和³⁶⁾, 藤本保³⁷⁾, 今井昌一³⁸⁾, 辻芳郎³⁹⁾, 林克敏⁴⁰⁾, 小林伸雄⁴¹⁾

* 総括医師

母子化学療法研究所¹⁾, 帝京大学市原病院²⁾, 帝京大学医学部³⁾, 国立東京第二病院⁴⁾, 大和市立病院⁵⁾, 社会保険埼玉中央病院⁶⁾, 国立霞ヶ浦病院⁷⁾, 富士重工業健康保険組合総合太田病院⁸⁾, 山梨赤十字病院⁹⁾, 国立相模原病院¹⁰⁾, 名鉄病院¹¹⁾, 愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院¹²⁾, 三重大学医学部¹³⁾, 国立療養所三重病院¹⁴⁾, 京都大学医学部¹⁵⁾, 大阪医科大学¹⁶⁾, 国家公務員等共済組合連合会舞鶴共済病院¹⁷⁾, 仙養会北摂病院¹⁸⁾, 関西医科大学¹⁹⁾, 神戸市立中央市民病院²⁰⁾, 徳島大学医学部²¹⁾, 国立療養所香川小児病院²²⁾, 高松赤十字病院²³⁾, 愛媛大学医学部²⁴⁾, 高知医科大学²⁵⁾, 久留米大学医学部²⁶⁾, 麻生セメント榑飯塚病院²⁷⁾, 国立久留米病院²⁸⁾, 雪の聖母会聖マリア病院²⁹⁾, 筑後市立病院³⁰⁾, 八女公立病院³¹⁾, 大牟田市立病院³²⁾, 国立療養所東佐賀病院³³⁾, 甘木朝倉医師会病院³⁴⁾, 社会保険田川病院³⁵⁾, 藤本小児病院³⁶⁾, 新日本製鐵八幡製鐵所病院³⁷⁾, 長崎大学医学部³⁸⁾, 健康保険諫早総合病院³⁹⁾, 国立長崎中央病院⁴⁰⁾

〔目的〕新規注射用セフェム系抗生物質 cefluprenam (CFLP) の小児科領域における基礎的・臨床的検討により本剤の総合的評価を行った。

〔方法〕1993年5月から1994年4月までに全国39施設を受診し本剤投与の適応と考えられた小児細菌感染症患者のうち親権者など法定代理人の同意が得られたものを対象として基礎的・臨床的検討を行った。

〔成績〕1. 基礎的検討: 20mg/kg投与での (n=12) 血中濃

度の Cmax は $154.8 \pm 7.9 \mu\text{g/ml}$, T_{1/2} は 1.6 ± 0.2 時間, AUC (0~∞) は $104.1 \pm 14.5 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。尿中濃度は 0~2 時間で最大濃度を示し, 投与後 6 時間までの累積尿中排泄率は 30.3~81.1% であった。髄液中移行は 20~103mg/kg 投与で 0~18 病日で検討した。0~3 病日では髄液中濃度は $0.5 \sim 32.9 \mu\text{g/ml}$ で髄液中/血清中濃度比は 1.1~54.3% であった。4~18 病日では各々 $0.6 \sim 24.2 \mu\text{g/ml}$ および 1.4~69.7% であった。

2. 臨床的検討: 総症例 321 例中除外・脱落の 39 例を除いた 282 例を有効性評価対象例とした。臨床効果は起炎菌判明の A 群で 96.1% (148/154) の高い有効率が得られ, 特に化膿性髄膜炎では 100% の有効率であった。起炎菌不明の B 群でも 94.5% (121/128) の有効率が得られた。両群合計で 95.4% の有効率であった。細菌学的効果はグラム陽性菌で 92.7% (76/82), グラム陰性菌で 97.1 (101/104), 全体で 95.2% (177/186) の消失率であった。特に近年耐性化が進んでいる *S. pneumoniae* の除菌率は 93.3% (28/30) であった。副作用は下痢, 軟便, 発疹が 11 例 (3.6%) に発現した。臨床検査値の異常変動はトランスアミナーゼの上昇, 好酸球の増多など 39 例 (13.6%) に認められたが副作用, 臨床検査値の異常変動は共に類薬と同等で重篤なものは認められなかった。

〔考察〕以上の成績から本剤は 20mg/kg, 1 日 3 回, 3~14 日間の投与で有用な薬剤と判断され, 安全性も問題なく特に重症感染症に対し第一選択薬になり得るものと評価された。

化膿性髄膜炎における髄液中抗生剤力価測定の臨床的意義について

淀川キリスト教病院小児科
○森川嘉郎

【目的】化膿性髄膜炎の治療では起炎菌の薬剤感受性と抗生剤髄液中移行性を考慮して抗生剤を選択しなければならないが、一般病院では症例ごとにそれらを測定することは殆ど不可能である。そこで抗生剤選択の一助として髄液中抗生剤力価を測定し、その臨床的意義について検討した。

【方法】髄液中抗生剤力価測定：抗生剤投与1時間後に髄液を採取し、蒸留水で2倍希釈(1-12)した髄液に2倍濃度に調整した Brothを等量加え、全量を200 μ Lにする。この Brothに起炎菌浮遊液(10⁸CFU/ml)10 μ Lを接種し、over night培養後、Brothの混濁から最大希釈倍数を読み、力価とした。

対象症例は9例で、起炎菌は肺炎球菌2例、インフルエンザ菌6例、髄膜炎菌1例、小児(6か月~7歳)9例、成人(37歳)1例。使用抗生剤はAmpicillin (ABPC), Cefotaxime (CTX), Latamoxef (LMOX)の3剤で、投与量は小児ではABPC, CTX 共に200mg/kg/dayである。

【結果】最初からCTX単独使用した5例の治療開始1日目の力価は128倍~512倍であった。治療開始時に抗生剤を併用し、その後CTX単独に変更した3例ではABPC+CTX(1日目):32倍 \Rightarrow CTX(2日目):256倍、ABPC+CTX(2日目):512倍 \Rightarrow CTX(4日目):1024倍、ABPC+LMOX(1日目):8倍 \Rightarrow CTX(3日目):256倍であった。

【考察】家兎ブドウ球菌性髄膜炎ではLMOXとABPCを併用すると、ABPCの髄液中移行が抑制されると報告されている。今回の検討ではLMOXとABPC、CTXとABPCよりCTX単独の方が髄液中移行がよい事が示唆された。

起炎菌の最小発育阻止濃度が高ければ髄液中力価は低くなり、McCrackenは8倍以上の力価が必要と述べている。今回の症例には耐性菌による髄膜炎は含まれていないが、そのような症例であれば、髄液中力価測定で早期に使用抗生剤の適否を判定することが可能で、臨床的に有意義であると思われた。

小児下気道感染症に対するクラリスロマイシン錠(50mg)の臨床的・細菌学的検討

山梨赤十字病院小児科
○豊永義清

【目的】小児期の下気道感染症の原因菌は、幼児期以降では、マイコプラズマ・ニューモニア、インフルエンザ桿菌、肺炎球菌及びモラクセラ・カタラーリスである。この4菌に適応があり、抗菌力が優れている薬剤であるクラリスロマイシンを下気道感染症(気管支炎・肺炎)に使用し、臨床的・細菌学的効果を検討したので報告する。

【方法】対象は、クラリスロマイシン50mg錠が服用可能な4才2ヶ月から11才6ヶ月で体重15kgから36kgの123例である。投与は50mg錠を1回1錠あるいは2錠を1日3回投与し、1日体重kgあたり15mgを超えない様に設定した。その疾患の内訳は、気管支炎15例、肺炎63例、マイコプラズマ肺炎45例であった。

【結果】臨床的有效率は、気管支炎80.0%、肺炎90.5%、マイコプラズマ肺炎93.3%、全体では、90.2%であった。検出菌は、マイコプラズマ肺炎を除き、78例中67例から認められた。単独菌感染は36例、複数菌感染が31例であり、経過中に菌が消失しなかった例は、気管支炎4例、肺炎5例であり、細菌学的有効率も87.9%と高いものであった。

【結論】以上により、本剤は、下気道感染症の起原因菌の大部分に感受性をもつ唯一の薬剤であり、 β -ラクタム系薬剤がマイコプラズマ、クラミジア感染症に抗菌力が及ばない現在、菌検出前のEmpiric Therapyの1st choiceとなる薬剤であると考えられる。

又、本剤のマイコプラズマを除く上記3菌種に対する抗菌力を、本邦で汎用されている複数の経口薬剤を比較した結果を報告する。