

外科感染症分離菌の変遷 - 1995年度の調査を中心にして -

外科感染症分離菌研究会

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

【目的】適切な外科感染症の治療には、外科病巣分離菌の頻度と薬剤感受性の把握が必要である。また耐性菌に対する早期対策においても経年的な検討は重要である。

【対象と方法】1982年7月より始めた全国9大学病院とその関連施設の共同研究である。消化器外科領域でみられた感染症病巣より分離された細菌について、年次の分離菌の変遷、薬剤感受性の変遷および患者側の要因別にみた分離頻度の特徴などについて検討した。

【成績】一次感染症分離菌としては、*E. coli*、*B. fragilis* group、*S. aureus*、*K. pneumoniae*などの頻度が高かったが、1995年度では *Peptostreptococcus* spp. などの嫌気性グラム陽性球菌の頻度が高くなっていた。術後感染症分離菌では、*E. faecalis*の頻度が最も高く、次いで *P. aeruginosa*、*B. fragilis* groupであり、MRSAを含む *S. aureus* は第4番目の分離頻度であった。薬剤感受性の面では、1994年度でIPM耐性の *P. aeruginosa* がやや増加したが、1995年度では増加傾向はみられなかった。CEZ耐性の *E. coli* は、MIC₉₀ でみると1988、1991、1994、1995年度でそれぞれ 25、50、100、100 μg/mlであった。*S. aureus* の24株中13株(54.2%)はMRSAであったが、VCMおよびABK耐性株はみられなかった。

【結語】一次感染症では、*Peptostreptococcus* spp. を中心とする嫌気性グラム陽性球菌、*E. coli*、*B. fragilis* group、*S. aureus* (MRSAを除く)、*K. pneumoniae*などを、術後感染症では、*E. faecalis*、*P. aeruginosa*、MRSAなどの分離頻度の高い細菌を目標にして使用すべき抗菌薬を選択しなければならない。

尿路感染症分離株の臨床的検討 (第10報)

宮崎医科大学泌尿器科

○山下康洋、濱砂良一、長田幸夫

同 中央検査部

大瀧幸哉、島田雅巳

【目的】化学療法剤の開発や、治療法の進歩などに伴って、泌尿器科領域での病原菌の種類や薬剤感受性にも変化がみられる。尿路感染症の治療においてその動向を把握しておくことは重要である。我々はすでに1978年～1993年の当科における尿路感染症の起炎菌の分離頻度とその薬剤感受性について報告した。今回は、第10報として1994年～1995年の外来および入院患者の尿路分離菌について集計し、前回と比較検討した。

【方法】1994年1月～1995年12月までの宮崎医科大学付属病院泌尿器科の外来および入院患者由来菌を、1患者、1感染、1検体を原則に、菌種別分離頻度を算出し前回と比較検討した。主要分離菌については薬剤感受性も検討した。

【結果】外来患者132名より195株を分離した。*E. coli* (16.9%) が最も多く分離され、以下 *P. aeruginosa* (13.8%)、*E. faecalis* (11.8%) の順であった。Staphylococcus属 (*S. aureus*、CNS) は12.8%分離された。入院患者では31名より43株を分離した。*P. aeruginosa* (41.9%) が最も多く分離され、以下 *S. aureus* (14.0%)、*S. marcescens* (7.0%)、*C. freundii* (7.0%) の順であった。外来由来 *E. coli* はCEZを除いたセフェム系、アミノ配糖体、ニューキノロンに90%以上、MINOに84.8%の高度感受性を示した。外来、入院由来の *S. aureus* のうちMRSAは77.3%を占め、VCM、ABKに100%、MINOに94.1%、NTLに88.2%の感受性を示した。

【考察】前回に比し、外来、特に入院において *P. aeruginosa* の増加が著明であった。外来ではStaphylococcus属の減少傾向を認めたが、*S. aureus* は外来、入院とも変化なく、そのうちのMRSAの占める割合も変化がなかった。

尿路感染分離菌の年次変遷（第18報）

九州大学医学部泌尿器科

○作間俊治、高橋康一、佐久本操、持田蔵、
田中正利、松本哲朗、熊澤淨一

【目的・方法】新規抗菌剤の開発と使用や治療法の進歩に伴い、尿路感染症の起炎菌にも変化がみられる。抗菌剤に対する耐性菌の出現とその広がり、治療において大きな問題となっている。起炎菌の動向および薬剤感受性の変化について観察し把握しておくことは重要であると思われる。九州大学医学部泌尿器科における尿路感染分離菌の年次変遷と薬剤感受性の変化について、1959年より本学会で報告してきたが、今回は、第18報として、1995年と1996年の外来ならびに入院患者の尿由来分離菌について、その頻度と薬剤感受性を集計し、前回までの成績と比較検討した。

検討対象は、尿中細菌培養で 10^4 cfu/ml以上とし、1エピソード1検体を原則とした。薬剤感受性検査は、Kirby-Bauer法のMSとSを感受性菌として感受性率を算出した。

【結果】1996年7月までの時点では、外来患者由来分離菌308株のうち、*E. coli*が最も多く81株で、ついで *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa* の順で、前回報告(1991年から1992年)と同様であった。病態別分離菌の頻度、薬剤感受性、および入院患者由来分離菌についても併せて報告する予定である。

過去12年間における尿路感染症分離菌とβ-lactamase産生能の年次変遷

岡山大学泌尿器科

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

【目的及び方法】1984年から1995年の12年間に当科で分離同定された尿路感染症(UTI)分離菌を集計し、その分離頻度、β-lactamase産生能を中心に検討した。対象は尿培養で 10^4 CFU/ml以上、1患者1感染を原則とした。β-lactamase産生能の判定はdisc法を用いて行なった。

【結果】複雑性UTIでは、グラム陽性球菌の増加傾向を認め、1984年から1986年では全体の約20%であった分離頻度が、1987年以降は30%から40%で推移していた。特に、*E. faecalis*の増加が顕著であった。単純性UTIでは、株数が少なく年次的には変動を認めるものの、特定の傾向はなかった。

β-lactamase産生能の検討では、UTI分離菌は*P. aeruginosa*およびグラム陽性球菌を除いて、おしなべて高いβ-lactamase産生能を示した。なお、12年間で*E. faecalis*のβ-lactamase産生株は1株も認められなかった。各年度の総分離菌に対するβ-lactamase産生菌の占める割合は1988年以前は70%前後で、1989年以降は60%前後で推移しており、減少する傾向を認めた。またβ-lactamase産生株のうち、高度産生株の減少傾向および低度産生株の増加傾向を認めた。このことは、抗菌剤の使用量および種類の変化(β-lactam剤の減少、newquinolone剤の増加)、β-lactamaseを産生しない*E. faecalis*の増加などが関与していると考えられる。グラム陰性桿菌ではCSase産生率に大きな変化は認められなかったが、PCaseの産生率が明らかな低下傾向を示した。なお、*E. faecalis*を除くグラム陽性球菌では、PCase産生率が年々増加傾向にあり、薬剤感受性とPCase産生性との間にあきらかな相関を認めた。

尿中分離菌の年次的変遷と薬剤感受性について

神戸大学医学部泌尿器科、同附属病院中央検査部
 ○米本洋次、中野雄造、樋口彰宏、松井 隆、
 荒川創一、守殿貞夫
 木下承皓*

【目的】神戸大学医学部附属病院における泌尿器科外来、入院ならびに他科入院別の1991～95年の各菌種分離頻度、および1993～95年の薬剤感受性率について集計し、その推移を検討した。

【対象と方法】対象は当院において尿中より 10^4 cfu/ml以上の菌数で分離された菌で、各感染エピソードでの同一菌種の重複は避けて集計した。薬剤感受性試験はKirby Bauer法を用いた。

【結果】1995年は、全体で580菌株が尿中から分離された(GPC29%、GMR62%、その他9%、以下も同順)。泌尿器科外来(19%、80%、1%)では①*E.coli* 38.2%②*K.pneumoniae* 12.4%③*E.feacalis* 7.9%、泌尿器科入院(41%、49%、10%)では①*P.aeruginosa* 14.5%②*E.feacalis* 13.4%③*E.coli* 12.9%、他科入院(GPC28%、GMR61%、その他11%)では①*P.aeruginosa* 19.5%②*E.feacalis* 15.2%③*K.pneumoniae* 12.4%の順であった。95年で感受性の高い薬剤は各菌種毎にそれぞれ*S.aureus*:CLDM,EM、*S.epidermidis*:MINO,CLDM、*E.faecalis*:PCG,IPM、*E.faecium*:IPM,PCG、*E.coli*:GM,AMK、*K.pneumoniae*:GM、*P.aeruginosa*:IPM,PIPC、*S.marcescens*:GM,MINOであった。

【考察】泌尿器科入院と他科入院では、共に例年通り*P.aeruginosa*、*E.feacalis*が多く、今年は*P.aeruginosa*が逆転して1位の分離菌となっている。薬剤感受性率に大きな変化を認めてはいないが、CLDMとMINOのそれは全般に上昇しており、UTIにおけるこれら薬剤の使用頻度が低いと考えられた。

当科入院患者由来菌株の薬剤感受性の推移(続報)

九州大学第一内科
 ○内田勇二郎、進 浩和、武田大輔、岡田 薫、
 澤江義郎

第43回本学会において、ここ数年間に入院患者由来菌株のニューキノロン耐性株が急速に増加していることを報告しました。今回は'92-'96年の5年間に分離された九州大学第一内科入院患者の各種検体からの菌株について、3濃度ディスク法によって薬剤感受性試験を施行した結果を集計し薬剤感受性分布の比較を行ったので報告する。

*S.aureus*では約30%の株がMRSAで、MINO、AMKは比較的感受性はあったが、IPMでは約50%が耐性化していた。また、その他の薬剤はほとんど耐性であった。MSSAではABPCが約20%に耐性株で、PIPCは0%から約40%へ耐性していた。OFLXは90%弱から95%へむしろ感受性になっていたが、LVFXでは100%から90%弱へ耐性が進んでいた。

CNSではMINOはほぼ100%、AMKの90%強感性で、GMは約25%と低率であった。OFLXは前半3年間で感性の改善がややみられたが、LVFXは後半3年間で60%弱から30%弱へ耐性が増加していた。

*E.feacalis*ではABPCが95%強の感性で、CTXは40%前後、OFLXは80%から55%へ、LVFXは60%強から40%強へ耐性化が進行していた。

E.coli、*K.pneumoniae*では、アミノグリコシド系薬(AGs)、新キノロン系薬ではほぼ100%感性であったが、*Enterobacter sp.*ではAGsで感性約60%への耐性が進んでいた。

*P.aeruginosa*では、AMKがほぼ100%感性であったが、GMは約75%、MINOは約20%に過ぎなかった。OFLXは前半3年間で40%強から75%へ感性の改善していたが、LVFXは後半3年間で100%から90%弱へ耐性化していた。

以上、全体的に見て、'94-'96年の3年間でLVFXの耐性化が進んでいる傾向が認められた。

当院におけるグラム陰性桿菌のセフェム系抗菌剤の薬剤感受性について

久留米大学病院 中央臨床検査部¹⁾、

薬剤部²⁾、第一内科³⁾

○梶村克成¹⁾、野口英子¹⁾、橋本好司¹⁾、近藤重信¹⁾、高山哲²⁾、川山智隆³⁾、矢野秀樹³⁾、大泉耕太郎²⁾³⁾

【目的】当院において臨床検体から分離されたグラム陰性桿菌に対するセフェム系抗菌剤の最小発育阻止濃度(MIC)および最小殺菌濃度(MBC)を測定したので報告する。

【方法】1996年5月～8月に各臨床検体より分離した *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, および *Pseudomonas aeruginosa* の各々40株、合計200株を用いた。薬剤はCFPM, CMZ, CTX, CAZ, SBT/CPZ, CPR, CZOPの7薬剤でIPMを基準として加えた。MIC測定は本学会標準法に基づく微量液体希釈法にてフローズンプレートを用いMIC2000で測定した。MBC測定はMueller Hinton Broth(BBL)をマイクロプレートの各ウエルに100 μ l分注したものに、MIC測定のために35 $^{\circ}$ C、18時間培養を行なった時点のフローズンプレートからMIC2000で接種した。

【結果】*E. coli* のMIC₉₀はCPR, CFPM, CZOP, IPMが0.13 μ g/ml以下、CTXが0.25 μ g/ml、CAZが1 μ g/ml、CMZとSBT/CPZが4 μ g/mlであった。*K. pneumoniae* は同じくCTX, CPR, CFPMが0.13 μ g/ml以下、CZOP, IPMが0.25 μ g/ml、CAZが0.5 μ g/ml、SBT/CPZが1 μ g/ml、CMZが2 μ g/mlであった。*E. cloacae*はIPMが1 μ g/ml、CFPMが8 μ g/ml、CPRが16 μ g/ml、CZOPが32 μ g/ml、他の薬剤は128 μ g/ml以上であった。*S. marcescens* はIPMが32 μ g/ml、CPRが64 μ g/ml、他の薬剤は128 μ g/ml以上であった。*P. aeruginosa* はCFPM, CZOP, IPMが16 μ g/ml、CAZ, CPRが32 μ g/ml、SBT/CPZが64 μ g/mlであった。MICとMBCは殆ど一致していたがIPMにおいて管差が4管ある菌株がみられた。また、*E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* にMICとMBCとに2管以上の差がある菌株が若干みられた。

【考察】 β -ラクタム系抗菌剤はMICとMBCの差がないと言われているが、薬剤または菌種によって若干の差がみられた。臨床においてはMBC値が小さいほうが治療効果があると考えられ、これらの関係の把握は重要と考える。

1996年度 臨床分離株に対する各種抗菌薬の感受性調査

塩野義製薬(株) 創薬第一研究所

○長野 馨, 木村 美司, 東山 伊佐夫, 吉田 勇

【目的】最新の種々の新鮮臨床分離株に対する各種抗菌薬の薬剤感受性測定を実施し、抗菌力や耐性化の現状について検討した。

【方法】全国の16医療施設より1996年1月～8月の期間に分離された種々の臨床分離株を収集し、再同定を行った。これらの菌株に対する各種抗菌薬の薬剤感受性を寒天平板希釈法で測定した。

【結果】*S. aureus* (148株)の中でMRSAの割合は57.4%でこれらに対しVCM, TEIC, ABK, STは強い抗菌力(MIC₉₀: 0.78～1.56 μ g/ml)を示した。*S. aureus*, *E. faecalis*(87株), *E. faecium*(61株)に対するVCMのMIC rangeは0.39～3.13 μ g/mlで耐性株は認められなかった。*E. coli* (80株), *K. pneumoniae*(74株)にはほとんどの薬剤が強い抗菌力を示したが、*K. pneumoniae* にはカルバペネム系薬に耐性を示したメタロ β -ラクタマーゼ産生株と思われる株が今回初めて1株認められた。

S. marcescens (79株), *P. aeruginosa* (78株)に対してはカルバペネム系、ニューキノロン系薬が強い抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対するAMKの耐性率の経年変動は1992年度:9.7%→1994年度:5.7%→1996年度:16.7%と1996年度は増加傾向を示した。

【結論】総合的に大きな感受性変動は認められなかったが、今後グラム陽性菌特に *Enterococcus* 属に対するVCMおよび *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対するカルバペネム系、ニューキノロン系薬の感受性動向に注目する必要があると思われた。他の測定中の菌種の結果についても報告する予定である。

主要感染起因菌の注射用セフェム薬に対する薬剤感受性について

株式会社ビー・エム・エル 細菌学検査部
 ○星野和夫、井田博久、日吉末広、中村真博
 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持っている。我々は、第44回日本化療総会において経口セフェム薬に対する臨床分離株の感受性を報告した。今回は注射用セフェム薬として代表的な薬剤を選び同様の検討をしたので報告する。

【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。対象薬剤としてCEZ, CTM, CZX, FMOX, CAZ, CFSLを用い、化学療法標準法に従いマイクロブイヨン法でMICを測定した。

【結果】

泌尿器材料から分離された*E. coli*及び*K. pneumoniae*に対し、CEZのMIC₈₀は共に1 µg/mlであったが、他の5剤はいずれも0.25 µg/ml以下であった。また、*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus group*に対し、薬剤それぞれの特徴をもつ感受性分布を示した。一方、ブドウ球菌に対してはCEZ, CTM, FMOX, CFSLのMIC₈₀はいずれも1 µg/ml以下であり、CZXおよびCAZはそれぞれ2および16 µg/mlであった。

【考察】

注射用セフェム薬の国産第一号として上市されたCEZは20年が経過した今も日常診療薬として使用されている。一方、その後開発されたセフェム薬もそれぞれの時代の背景や特徴をもった化合物が数多く上市された。それらの中から代表的な薬剤を選び、感染症の主要起因菌の薬剤感受性を調査した。今後とも調査地域をある程度限定して感受性動向を追跡する予定である。

産婦人科領域感染症から分離された各種細菌に対する経口抗菌薬の抗菌力

岐阜大学産科婦人科
 ○佐藤泰昌、三嶋廣繁、川添香子、玉舎輝彦

【目的】経口抗菌薬の選択は、産婦人科領域細菌感染症の治療にあたって重要である。そのひとつの指標を得るべく、最近当科で分離した産婦人科領域感染症の主要原因菌の臨床分離株に対する経口抗菌薬の抗菌力を検討した。【方法】1994年に当科で分離した*E. coli* 20株、*S. agalactiae* 20株、*P. anaerobius* 20株、*P. magnus* 20株、*B. fragilis* 20株、*P. bivia* 20株を対象とした。薬剤感受性試験は、セフェム薬としてcefditoren (CDTR)、cefdinir (CFDN)、cefteram (CFTM)、cefotiam (CTM)、cefpodoxime (CPDX)を、キノロン薬として、levofloxacin (LVFX) ciprofloxacin (CPFX)、tosufloxacin (TFLX)、sparfloxacin (SPFX)を選択し、臨床分離菌株に対するのMICを日本化学療法学会標準法に基づき、寒天平板希釈法にて測定した。【成績】検討したセフェム薬、キノロン薬ともに好気性菌に対してはMICからみる限り、十分な抗菌力を有すると考えられた。セフェム薬の嫌気性菌に対する抗菌力は、グラム陽性球菌の*Peptostreptococcus species*に対してはほぼ満足できるものであったが、グラム陰性桿菌の*B. fragilis*、*P. bivia*に関しては、十分な臨床効果は期待できないものであった。キノロン薬の嫌気性菌に対する抗菌力は、必ずしも満足できるものではないが、CPFXを除けば、セフェム薬と比較してかなり良好な成績であった。【結論】今回の薬剤感受性成績に、薬剤の組織移行性を考慮することにより、適正抗菌薬使用のひとつの指針が得られるものと考えられる。

臨床分離 *Streptococcus pneumoniae* の各種ニューキノロン系
抗菌薬に対する薬剤感受性成績について

琉球大学医学部第一内科¹⁾, 琉球大学医学部附属病院検査部²⁾
○田場秀樹¹⁾, 新里 敬¹⁾, 金森修三¹⁾, 宮城 啓¹⁾
比嘉 太¹⁾, 健山正男¹⁾, 斎藤 厚¹⁾, 仲宗根 勇²⁾
草野展周¹⁾, 山根誠久¹⁾

【目的】 *S. pneumoniae* による感染症の治療には、これまでペニシリン系抗菌薬が第一選択薬剤として使用されてきたが、近年のペニシリン・セフェム耐性株の増加に伴い、薬剤選択が重要な問題となっている。一方、近年開発の新しいニューキノロン系抗菌薬 (NQs) は、それまで弱点とされてきたグラム陽性菌に対する抗菌力が改善されつつあり、*S. pneumoniae* 感染症に対する治療薬としての有用性が期待されている。今回、臨床分離 *S. pneumoniae* の各種NQsに対する薬剤感受性を比較・検討したので報告する。

【材料と方法】 1994年から1996年の間に当院検査部に各種臨床材料より分離された *S. pneumoniae* 150株を対象とした。薬剤感受性試験は日本化学療法学会標準法に基づき、微量液体希釈法にて行った。検討薬剤はCPFX, TFLX, SPFX, LVFX, NM394, PZFX, DU-6859a, AM-1155, BLFX, CS-940, GPFX, HSR-903とした。またペニシリン耐性を分類するため、PCGに対する薬剤感受性を併せて測定した。

【結果と考察】 NCCLSの基準に従い、ペニシリン耐性を分類した結果、150株の内訳は、感受性:74株(49.4%)、中等度耐性:44株(29.3%)および高度耐性:32株(21.3%)となった。150株全てに対する各薬剤のMIC ($\mu\text{g/ml}$) 分布(括弧内はMIC₉₀)は、CPFX:0.5~>16(4.0), TFLX:0.125~16(0.5), SPFX:0.25~>16(0.5), LVFX:0.063~>16(2.0), NM394:0.5~>16(2.0), PZFX:2.0~>16(4.0), DU-6859a:0.031~2.0(0.125), AM-1155:0.125~8.0(0.5), BLFX:0.25~8.0(0.5), CS-940:0.125~8.0(0.25), GPFX:0.125~16(0.5), HSR-903:0.063~2.0(0.125)であり、中等度耐性株および高度耐性株に対する各薬剤のMIC₉₀もほぼ同様の結果であった。特に新規薬剤であるDU-6859aおよびHSR-903は、対象菌株のペニシリン耐性度に関わらず良好な抗菌活性を示し、今後の臨床応用が期待される。一方、市販薬の中でも *S. pneumoniae* に対して比較的良好な抗菌活性を有するTFLXやSPFXに対しても16 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示す株が少数ながら存在することから、NQsに対する本菌の今後の耐性化動向には十分留意する必要があると考えられる。

Streptococcus milleri group の各種抗菌薬に対する
薬剤感受性の比較

琉球大学医学部第一内科
○金森修三, 田場秀樹, 宮城 啓, 當山真人,
豊田和正, 新里 敬, 健山正男, 斎藤 厚
同 検査部
仲宗根勇, 草野展周, 山根誠久

【目的】 *Streptococcus milleri* group (SMG) は *Streptococcus. anginosus*, *Streptococcus. intermedius*, *Streptococcus constellatus* の3菌種の総称であり口腔、咽頭、消化管、腫などに常在している。また、各種化膿性疾患をはじめとし、歯周炎、耳鼻咽喉科領域感染症、虫垂炎、産婦人科領域感染症など種々の感染症の起炎菌として知られており、呼吸器感染症での重要性についてもこれまで報告してきた。しかしながら本菌の薬剤感受性に関しては国内での報告は少ない。そこで今回当院で分離されたSMGを菌種別に分け、薬剤感受性について比較検討した。

【方法】 1994年6月より1996年6月までに当院検査部にて分離同定されたSMG 122株の薬剤感受性試験を施行した。分離菌株はRapid ID32 Strep (bioMérieux) で同定した。測定培地はMueller Hinton Brothに3%馬溶血、0.5% yeast extract を添加し、35°C、CO₂ 下にて24時間培養した。対象薬剤はPCG, ABPC, CEZ, CTM, IPM, EM, MINO, CLDM, GM, LVFX, SPFX, VCMの12薬剤とした。

【結果および考察】 MIC₉₀ でみると *S. anginosus* ではIPMが $\leq 0.063 \mu\text{g/ml}$ と最も低く、次にPCGが0.125 $\mu\text{g/ml}$ であったが、GM, MINOは8 $\mu\text{g/ml}$ より高値を示した。*S. intermedius* ではIPM, EMが $\leq 0.063 \mu\text{g/ml}$ と最も低く、次いでPCG, CLDMが0.125 $\mu\text{g/ml}$ であった。GMは8 $\mu\text{g/ml}$ より高値であった。*S. constellatus* ではIPM, EMが $\leq 0.063 \mu\text{g/ml}$ と最も低く、PCG, CLDMが0.125 $\mu\text{g/ml}$, GM, MINOは8 $\mu\text{g/ml}$ より高値であった。

今回検討した薬剤のSMG 3菌種に対する薬剤感受性はPCG, IPMが優れており、またこれら3菌種間に薬剤感受性の大きな違いは認められなかった。

*Enterococcus*属の分離状況と薬剤感受性の検討

大分医科大学附属病院検査部

○中野忠男、山崎 透、三浦慎和、上野民生、
菅原弘一、伊東盛夫

大分医科大学第二内科

平井一弘、山上由理子、永井寛之、橋本敦郎、
那須 勝

【目的】近年、*Enterococcus*属は各種臨床材料から高頻度に分離され、臨床的にも注目されるようになったが、各種抗菌薬に対して耐性株も多い。今回私達は、当検査部における近年の*Enterococcus*属の分離状況および薬剤感受性について検討したので報告する。

【対象と方法】1990年～1995年間の各種臨床検体を対象とし、*Enterococcus*属の分離状況を検討した。薬剤感受性試験は微量液体希釈法を用い、*E. faecalis*、*E. faecium*、*E. avium*各々について検討した。

【結果】①*Enterococcus*属の分離率は、1990年9.0%、91年8.3%、92年7.1%、93年7.4%、94年7.2%、95年6.1%、材料別では膿分泌物11.2%、中間尿13.4%、カテ留置尿23.5%、ドレーン液24.7%、喀痰4.6%、気管内痰3.9%、胆汁39.5%、血液1.3%などであった。②*E. faecalis*が全体の71.7%を占め、*E. faecium*15.4%、*E. avium*10.1%、その他2.8%の割合であった。③*E. faecalis*のMIC₅₀/MIC₉₀値はABPC 1/2、PIPC 4/4、IPM 1/2、EM 16/≥32、MINO 16/16、GM 16/≥32、OFLX 8/≥64μg/mlであり、耐性菌比率はABPC 2.0%、PIPC 2.4%、IPM 2.0%、EM 55.3%、MINO 65.7%、GM 75.7%、OFLX 51.0%であった。④*E. faecium*/*E. avium*の耐性菌比率は各々ABPC 78.3/62.7%、IPM 84.0/61.9%、EM 84.0/84.2%、MINO 49.7/24.3%、GM 39.7/32.4%、OFLX 75.7/25.7%であった。⑤1990～92年分離菌と1993～95年分離菌を比較すると薬剤耐性化傾向がみられた。

【結語】近年*Enterococcus*属の明らかな増加傾向はみられなかったが、耐性化傾向がみられ、今後とも検出状況、薬剤感受性の動向に注視する必要がある。

放線菌症の原因となる菌種の薬剤感受性について

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

岐阜医療技術短期大学

上野一恵

(目的) *Actinomyces*の一部の菌種と*Propionibacterium propionicus*はヒトの口腔などに常在し、ときに放線菌症の原因となる。本感染症は病理所見から診断がなされ一般に経験的治療で治療するため、原因菌種の分離同定が試みられることは少ない。外科的治療に付随する化学療法ではペニシリンが効果的な薬剤として従来から多く用いられるが、ニューキノロン系やその他の抗菌薬も少なからず用いられている。しかしながら、放線菌症原因菌の比較的新しい薬剤に対する感受性についての情報は少ない。演者らは、これらの菌種の薬剤感受性をニューキノロン系を含めて再検討した。

(材料・方法) 菌株は*A. gerencseriae* 2株、*A. israelii* 3株、*A. naeslundii* / *viscosus* 4株、*A. odontolyticus* 2株、*P. propionicus* 5株を用いた。ニューキノロン系を含む各種抗菌薬14剤に対する感受性は微量液体希釈法(センシミック、Terumo)で測定した。接種菌量は10⁶ cfu/wellとし、嫌気パウチにて原則として37℃、7日間培養した。さらにニューキノロン7剤に関しては寒天平板希釈法を用いて感受性測定を行い、嫌気チャンバー内にて37℃、7日間培養後判定した。

(成績) 微量液体希釈法で測定した14薬剤に対し、これらの株は比較的均一な感受性を示した。MIC₉₀はABPC、MPIPC、CEZ、CPZ、CMZ、MINO、EM、CLDMでは≤1 μg/ml、AMK、AZT、FOM、OFLXでは16≤ μg/mlであった。ニューキノロン系に対する感受性をさらに検討するため寒天平板希釈法により7薬剤を対象にMIC測定を行った。主に*Actinomyces* spp.では全般に低感受性～耐性(1.56～25 μg/ml)株がみられたが、DU6859aに対しては全株が≤0.78 μg/mlであった。この傾向は参考菌株と臨床分離株ともにみられ、少なくとも*Actinomyces* spp.は汎用されているいくつかの薬剤に生来低感受性であることが示唆された。

口腔外科病棟における検出菌の動向

神戸大学医学部口腔外科学講座

○美田佳壽彦、吉位 尚、千田由紀子、
吉川朋宏、山崎恵子、古土井春吾、吉岡 歩、
麻柄真也、山崎隆廣、市来浩司、竹野々殿、
大塚芳基、中尾 薫、島田桂吉

【緒言】私達は、これまでに病棟検出菌の調査により、1990年以降MRSAは増加傾向にあることを報告してきた。今回、最近3年間の検出菌動向について検討したので報告する。

【対象および方法】対象は、1982年から1995年までの14年間に神戸大学口腔外科に入院し、細菌検査から菌が検出された151例である。14年を1期：1982～85年（32例）、2期：1986～89年（35例）、3期：1990～92年（43例）、4期：1993～95年（41例）の4期間に分け、検出部位、検出菌、感受性について比較検討した。

【結果およびまとめ】検出部位は、全期間を通して悪性疾患の手術創部からのものが多く、またほとんどが好気性菌であった。検出菌の内訳は、2期までは*P.aeruginosa*が最も多く検出されたが、3期以降は*P.aeruginosa*が減少し、*S.aureus*が増加した。また3～4期に検出された*S.aureus*計36例の内、27例（77.1%）がMRSAであった。薬剤感受性では、*S.aureus*に対してMINOは比較的良好な抗菌力を示していたが、経年的に低下した。*P.aeruginosa*に対しては4期間ともGM、AMK およびIPMに感受性を示す菌株の比率が高かった。4期のMRSA検出13例では、術後の創部からのものが5例、末期の症例が4例で、特に悪性腫瘍再建術後の口腔頸部瘻からのものが多かった。

以上の結果より、検出部位は過去14年間大きな変化はみられなかった。検出菌は、*P.aeruginosa*が2期まで最も多く見られたが3期以降は*S.aureus*の検出率が増加し、そのうちMRSAの割合は3期以降70%を超え、近年さらに増加傾向を示していた。また薬剤感受性は、当初良好な抗菌力を示した薬剤が、経年的にその効果を低下させつつある傾向が見られ、今後耐性株が経時的に増加するものと予想される。

最近経験した口腔外科領域感染症3例における分離菌の薬剤感受性

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

○福井克仁、加藤直樹、田中香お里、
加藤はる、渡辺邦友

（目的）口腔外科領域感染症は口腔内常在菌による内因感染がほとんどであり、原因菌は多岐にわたる。治療法としては外科的処置に加え抗菌薬による化学療法も極めて重要である。しかし口腔外科領域感染症からの分離菌に対する薬剤感受性の検討はあまりなされていない。我々は採取時に唾液混入に細心の注意を払い、15分以内に培養を開始した臨床材料3検体由来の28株について薬剤感受性試験を行ったので報告する。

（方法）菌株は好気性菌9株（streptococci 7株、other GPC 1株、GNR 1株）、嫌気性菌19株（*Prevotella* spp. 6株、peptostreptococci 3株、lactobacilli 3株、*Porphyromonas gingivalis* 1株、other GPC 1株、other GPR 2株、other GNR 3株）を使用した。使用薬剤はPIPC、CTM、CAZ、CMZ、CCL、CAM、MINO、FOM、TFLXの9剤とした。MICの測定は寒天平板希釈法により、好気性菌ではヒツジ血液加ミューラーヒントン寒天培地を用いて5%CO₂下で24時間培養することにより行った。嫌気性菌ではプルセラHKヒツジ溶血液寒天培地を用いて48時間嫌気培養した。接種菌量は10⁶CFU/mlとした。

（結果）好気性菌と嫌気性菌別に全株を集計した場合のMIC₉₀において $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ の優れた抗菌力を示した薬剤は、好気性菌ではPIPC、MINO、TFLXで、嫌気性菌ではCAM、MINO、TFLXであった。重度口腔外科感染症からの分離頻度が高いと言われている*Prevotella intermedia*は今回3株検討したが、いずれも β -lactamaseを産生し、PIPC、CCL、CTM、CAZの β -lactam系には耐性化傾向を示したが、CMZはMICが $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ で優れた抗菌力を有していた。

（結論）検討株数は少ないながら、今回の成績から、口腔外科領域感染症においても嫌気性菌で薬剤耐性菌が少なからず分離されることが判明した。

気管内留置モデルを用いた慢性気道感染症の解析

一緑膿菌の耐性化についての解析一

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) 我々は新しい慢性気道感染症モデルである気管内留置モデルを開発した。本モデルは1年以上の長期に亘り緑膿菌感染を持続でき、また組織学的にも臨床における慢性気道感染症の組織と極めて類似するものであった。本モデルを用いることで抗菌薬の *in vivo* における長期的な効果ならびに耐性化を検討することが可能となった。今回は抗緑膿菌性セフェム系抗菌薬の効果ならびに耐性化に及ぼす影響を *in vivo* において検討した。

(材料および方法) ddY系、SPF、雄、7週令マウスを用い、菌株として喀痰から分離された緑膿菌ムコイド株NUS10を用いた。プラスチック製の静脈留置用カテーテルを3mmに切断し、緑膿菌を浮遊させた生理食塩水に72時間浸すことで、菌を付着させた。このチューブを十分麻酔したマウス気管内に挿入しそのまま留置することで慢性気道感染症モデルを作製した。このモデルを用いCAZ、CPR、CZOP、CFPMによる治療実験を行い、治療効果ならびに緑膿菌の耐性化を進めるかどうかについて検討を行った。

(結果および考察) 緑膿菌に対して強い抗菌活性を持つ CAZ は100mg/kg の投与量で有意な細菌学的効果を認められたが除菌はできなかった。そのため残存する菌の耐性化が問題となり、耐性化についても多剤と比較して報告する。

MRSAマウス血行性肺感染モデルを用いてのTeicoplaninの効果の検討

長崎大学医学部付属病院第二内科

○澤井豊光、柳原克紀、掛屋 弘、福田美穂、朝野和典、平瀧洋一、古賀宏延、田代隆良、河野 茂

(目的) 新規グリコペプチド系抗菌薬Teicoplanin (TEIC) はグラム陽性菌に対してのみ抗菌力を有し、主としてMRSA感染症に対して臨床で使用される。TEICはVancomycin (VCM) と比べ、血中半減期や post antibiotic effect がはるかに長く、また腎毒性が少ないとの報告もあり、臨床的な有用性が期待されている。今回、TEICの抗菌活性を *in vitro*、*in vivo* にて測定し、VCMと比較検討を行ったので報告する。

(方法) i) *in vitro*; Mueller Hinton broth (MHB) で MRSA (NUMR4) を対数増殖期中期まで振盪培養した後、新たにMHBに接種し、TEIC、VCMの各濃度を作用させ6時間までの生菌数を測定した。ii) *in vivo*; ddY系、6週齢、雄、SPFマウスの尾静脈より agar beads に封入したNUMR4を接種し、血行性肺感染を惹起させ、TEIC、VCMを1日2回、7日間腹腔内投与後に細菌学的検討を行った。

(結果および考察) *in vitro* では、TEIC、VCMともに薬剤濃度が高くなるに従い生菌数の減少が認められたが、1MIC以上では生菌数の減少は少なかった。*in vivo* において、VCMでは125mg/kgで初めて有意な肺内菌数の減少を認められたが、TEICでは5mg/kgで有意な菌数の減少が認められた。以上より、TEICはその薬物動態のため *in vivo* においてはVCMより少量にて効果が認められるものと思われた。このように、TEICはVCMに比し、投与量、投与回数を少なくすることが可能であり、副作用の軽減の観点からも有用であると思われた。

Legionella 属菌に対する細胞内抗菌活性の
簡易スクリーニング法

琉球大学医学部第一内科

○比嘉 太, 健山正男, 新里 敬, 小出道夫,
川上和義, 草野展周, 斎藤 厚

【目的】*Legionella* 属菌は通性細胞内増殖菌であり,
Legionella 感染症の治療に用いる抗菌薬の評価には通常
のMICとともに抗菌薬の貪食細胞内移行および細胞内
抗菌活性の測定が必須である。しかし, 従来の細胞内抗
菌活性測定は寒天平板を使用した菌数測定を要し, 煩
雑であった。今回, 私達はマウス由来のマクロファ
ージ様細胞株 (J774.1) を用い, 簡便な細胞内抗菌活性の
スクリーニング法を検討したので報告する。

【方法】J774.1 細胞株をRPMI1640+10% FCSにて培養
回収し, 96穴microplate に 5.0×10^4 cells/well に分注, 12時
間培養した。これに*Legionella pneumophila* SG1 臨床分離
株を加え, 更に12時間培養した。細胞外を洗浄後, 各種抗
菌薬を加えて72時間培養し, MTT を添加後, J774.1 生存
細胞数をmicroplate 用吸光度計を用いて測定した。同様
に寒天平板法を用いた菌数測定にて菌増殖を確認した。

【結果】*Legionella pneumophila* はRPMI培養液のみでは
増殖せず, J774.1 細胞の存在下に増殖し得た。DFA 染
色では細胞内にて増殖する本菌が認められた。LVFX お
よびEMは濃度依存的に*Legionella*の増殖を抑制したが,
CZX 添加 (16x MIC) では増殖抑制効果は認められなかつ
た。J774.1 細胞生存数は増殖した菌数に逆相関を示し,
菌増殖に伴い細胞生存数が低下した。

【考察】MTT染色によるJ774.1 細胞生存数の測定は簡
便であり, *Legionella* の細胞内増殖を間接的に評価しう
る。本法は多数の薬剤の細胞内抗菌活性を判定する際
に有用である。又, 細胞内抗菌活性における薬剤の相互
作用の評価にも有用性が期待される。

トラニラストのクラミジア増殖抑制効果につい
ての基礎的検討

川崎医科大学 呼吸器内科

○岸本寿男, 松島敏春

同 微生物学 松本 明

キッセイ薬品(株)中央研究所 海藤功一

背景: 最近, クラミジアの慢性潜伏感染により惹起さ
れると思われる疾患が注目されているが, とくに *C.*
pneumoniae (*C. pn*) が動脈硬化病変の発症や進展に関与
する可能性や *C. trachomatis* (*C. tr*) による不妊が問題視
されている。しかし, これらの予防治療のため広域で
強力な抗菌剤を長期にわたり投与することは, 現実
には問題が多い。むしろクラミジアに選択的に効果があ
り, 長期投与可能な薬剤が望まれる。

目的: 今回, 我々は抗アレルギー剤, ケロイド治療剤
であるトラニラストが経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の
再狭窄を有意に予防したとの報告に注目し, トラニラ
ストの抗クラミジア作用について検討した。

方法: 日本化学療法学会クラミジアMIC測定法に準じ
てMICを測定した。使用株は *C. pn* TW183, AR39, KKpn-
1, KKpn-2 と *C. tr* L₂, *C. psittaci* (*C. ps*) Cal 10,
Budgerigar, *C. pecorum* (*C. pec*) E58 を用いた。*C. pn*
についてはさらにヒト大動脈平滑筋細胞(AOSM), ヒト
血管内皮細胞(HUVEC)を用いた検討も行った。

結果: トラニラストは *C. pn* の各株に対し $50 \mu\text{g/ml}$ で完
全に増殖を抑制した。また薬剤添加下での継代培養で
は $30 \mu\text{g/ml}$ の1代培養で完全に増殖を抑制した。*C. tr*
に対しても同じく $50 \mu\text{g/ml}$ でほぼ完全に増殖を抑制し
た。一方, *C. ps*, *C. pec* に対してはそれぞれ $200 \mu\text{g/ml}$
以上, $200 \mu\text{g/ml}$ の高濃度で増殖を抑制した。また, *C.*
pn KKpn-2株をAOSM細胞, HUVEC細胞を用いて行った成
績でもHEp-2細胞と同様にトラニラスト $50 \mu\text{g/ml}$ で完
全な増殖抑制を認めた。

考察: 抗クラミジア作用のみをもつ抗菌剤はこれまで
知られていないが, トラニラストは選択的に抗クラミ
ジア作用をもつことが明らかとなった。また, 本薬剤
は線維芽細胞, 血管平滑筋細胞の増殖の抑制作用も併
せもつことから, クラミジア慢性疾患の予防治療剤に
なり得る可能性が示唆された。

SBT/ABPCの呼吸器感染症に対する臨床的検討
— 大学病院と一般病院における比較 —

川崎医科大学呼吸器内科

○小橋吉博、宮下修行、河端 聡、橋口浩二
岸本寿男、中島正光、二木芳人、松島敏春

【目的】三次医療機関と一次医療機関における呼吸器感染症患者に対するSBT/ABPCの臨床的有用性とその比較検討を行った。

【対象と方法】対象は、大学病院32症例（33回）、疾患の内訳は肺炎18例、慢性呼吸器疾患二次感染12例（13回）、胸膜炎1例、急性気管支炎1例であったのに対し、一般病院は19例で疾患の内訳は肺炎13例、慢性呼吸器疾患二次感染5例、急性気管支炎1例であった。年齢は大学病院が22～85歳（平均66歳）、一般病院は26～90歳（平均64歳）で、性別は大学病院男女比21：11に対し、一般病院は12：6であった。投与法はSBT/ABPC 1回1.5g～3g、1日2回点滴静注とし3～26日間、総投与量9～102gであった。臨床効果判定は、自覚症状、検査所見、胸部X線所見の改善度、起炎菌消失の有無等から総合的に著効、有効、やや有効、無効の4段階で評価した。

【結果】大学病院は、市中感染が21例（22回）、院内感染が11例で有効率が全体で70%（市中感染のみでは82%）と低かったが、一般病院は全例市中感染形式をとり、有効率94%と優れた成績であった。起炎菌は、大学病院が32例（33回）中6例（18%）と検出率が低かったが、一般病院は19例中8例（42%）とまずまずであった。副作用は、大学病院で2例あり、1例が薬剤性肺臓炎、1例が薬剤熱で、いずれもアレルギー性と考えられた。

【考察】今回の検討から、SBT/ABPCはいずれの医療機関においても市中感染形式の呼吸器感染症に対する第一選択の抗菌薬として有効と考えられたが、投与期間中の安全性には注意する必要性もあった。今後、さらに症例数を増やして追加検討していく予定である。

耐性結核菌のニューキノロン系抗菌剤に対する
感受性について

¹久留米大学第一内科、²同中央臨床検査部

○川山智隆¹、一木昌郎¹、橋本好司²、梶村克成²、
矢野秀樹¹、大泉耕太郎¹

【目的】最近、抗酸菌感染症に対するニューキノロン系抗菌剤（NQs）の有効性に期待がもたれている。我々は当科において分離培養された耐性結核菌に対する各種NQsの感受性について検討した。【対象および方法】結核菌臨床分離株において、薬剤含有小川培地を用い、rifampicin（RFP）、isoniasid（INH）、ethambutol（EB）及びstreptomycin（SM）に対する耐性検査を行った。いずれかの薬剤に耐性を示した結核菌8株について各種NQsの最小発育阻止濃度（MICs）を測定した。また、H37Rvを標準株として使用した。NQsはsparfloxacin（SPFX）、ciprofloxacin（CPFX）、ofloxacin（OFLX）及びtosufloxacin（TFLX）の4薬剤を使用した。NQsのMICs測定は、抗酸菌薬剤感受性液体培地MycoBroth（Kyokuto）で最終濃度0.01～32 μg/ml（13段階）に調達した。結核菌菌液はMcFarland No. 1に調整し、その100倍希釈液（100 μl）を上記培地に接種した。【結果および考察】抗結核剤耐性菌はINH耐性2株、RFP耐性1株、EB耐性2株及び多剤耐性3株の計8株であった。NQsのMICsは各菌株に差が認められたものの、SPFX（MIC：0.006～0.5 μg/ml）が最も優れており、臨床の場合においても期待がもたれた。次いでMIC：CPFX < OFLX < TFLXの結果であった。抗結核剤多剤耐性株は、NQsの感受性も低く、交叉耐性の可能性も考えられたが、検討した菌株が少なく、詳細については不明であり、さらに検討を行う予定である。

RFP耐性結核菌迅速検出法の臨床応用に関する検討

長崎大学第二内科

○大野秀明、小川和彦、福田美穂、柳原克紀、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耐性化の機序として、*rpoB*遺伝子内の変異が大きく関わっている。われわれは、本年の本学会総会において、*rpoB*遺伝子内変異の部位や変異後のアミノ酸の種類により、RFP感受性が異なる傾向がみられることを報告した。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130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*rpoB*遺伝子内の変異とを比較検討した。また臨床的応用として、まずPCRの感度および特異性に関する検討を行った。次に、当科および関連施設より得られた結核症患者の喀痰、胃液など29検体を用い、これら検体より抽出された結核菌DNAの*rpoB*遺伝子内変異の検出を行った。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値や各施設での薬剤感受性試験の成績と比較検討した。

(結果) 基礎的検討の結果、*rpoB*遺伝子内のGln-513、Ser-531に変異が認められた計45株はすべてMIC \geq 64 μ g/mlとRFPに対し高度耐性を示したが、Asp-516、His-526に変異がみられた株においては変異後のアミノ酸の種類によりRFP感受性に違いが認められた。臨床的検討においては、*rpoB*の変異から推測されたRFP感受性と実際のMIC値との間に良好な相関がみられた。また、PCRの感度は結核菌DNA量で約100fgまで、特異性に関しては結核菌群のみに特異的であるという結果であった。さらに今回の検討では、塗抹陰性の検体でも*rpoB*遺伝子内の変異の検出が可能であった。

(結論) 以上の結果より、われわれの方法は直接的に臨床検体より結核菌の同定が行えるのみでなく、RFP感受性に関しても迅速に予測できることが示唆され、今後臨床の場で十分応用可能であることが認められた。

Streptomycin耐性結核菌の遺伝子学的検討

長崎大学第二内科

○福田美穂、大野秀明、小川和彦、朝野和典、古賀宏延、田代隆良、河野茂

(目的) 結核症の早期診断と適切な治療を行うにあたって、薬剤耐性菌感染は重要な問題である。SM耐性結核菌における耐性機序として、16S rRNAやribosomal protein S12 (*rpsL*) 遺伝子内のpoint mutation などがあり、SM耐性結核菌の75%に同部位でのmutationがあると報告されている。今回、*rpsL* 遺伝子におけるSM耐性結核菌の迅速検出法についてMICと比較して検討した。

(対象および方法) 当科および関連施設における結核菌臨床分離株41株を対象とし、コントロールとして結核菌H37Rvを用いた。SM耐性菌検出のためのPCR法にはMelerらが報告したプライマーを用い、PCR-SSCP法(Pharmacia PhastSystem銀染色法)とPCR direct sequence法を用いて変異の有無を検出し、MICとの関係を検討した。また制限酵素を用いて変異の有無を検出した。

(結果) 結核菌41株中、SM耐性株は計16株であった。PCR-SSCP法では計9株に*rpsL* 遺伝子における変異が検出された。これらの株はすべてSM耐性株で、MICが256 μ g/mlであったものが1株、2048 μ g/ml以上の株が8株であった。PCR direct sequence法ではMICが256 μ g/ml以上である11株すべての株で変異が検出された。制限酵素を用いた方法でもMICが256 μ g/ml以上である11株すべての株で変異が検出された。

(考案) 今回の検討で*rpsL* 遺伝子における変異が結核菌のSM耐性化に関与していると考えられ、SM耐性の判定が*rpsL* 遺伝子のPCRにて可能なことが示唆された。今後は臨床検体にも応用する予定である。

尿路由来 *Staphylococcus haemolyticus* の薬剤感受性と *mec* 遺伝子の検出

福岡大学医学部微生物学教室
○野村秀一, 永山在明
順天堂大学医学部細菌学教室
片山由紀, 花木秀明, 平松啓一

【目的】近年、尿路感染症より分離されるコアグラゼ陰性ブドウ球菌の中で *Staphylococcus haemolyticus* の分離頻度が増加している。

今回、我々は複雑性尿路感染症の患者から分離された *S. haemolyticus* に対する薬剤感受性および *mec* 遺伝子の有無について検討した。

【方法】1994年3月から1996年4月までの間に福岡大学医学部微生物学教室において複雑性尿路感染症の患者から分離・同定された119株を対象とした。薬剤感受性の測定は化学療法学会標準法(寒天平板希釈法)に準じて実施し、抗菌剤はDMPPC, ABPC, SBT/ABPC, IPM, CZX, CTM, FMOX, CZOP, CPFX, OFLX, MINO, ABK, GM, VCM, CAMの計15薬剤を用いた。*mec* 遺伝子の有無はMRSAのN315株の *mec* 遺伝子より作成したプローブを用いたコロニーハイブリダイゼーションで測定した。

【結果】*mecA* 遺伝子は119株中87株(73.1%)が陽性、32株(26.9%)が陰性であった。薬剤感受性成績のMIC₅₀, MIC₉₀は *mecA* 遺伝子陽性87株では、DMPPC:12.5, >100, ABPC:12.5, 100, SBT/ABPC:3.13, 25, IPM:0.20, 50, CZX:>100, >100, CTM:3.13, 50, FMOX:6.25, 25, CZOP:6.25, 100, CPFX:100, >100, OFLX:50, 100, MINO:3.13, 25, ABK:0.39, 1.56, GM:50, 100, VCM:1.56, 1.56, CAM:6.25, 12.5 μg/mlであった。

mecA 遺伝子陰性32株のMIC₅₀, MIC₉₀はDMPPC:1.56, 3.13, ABPC:0.39, 1.56, SBT/ABPC:0.20, 1.56, IPM:0.05, 0.05, CZX:1.56, 3.13, CTM:0.78, 1.56, FMOX:1.56, 3.13, CZOP:1.56, 3.13, CPFX:0.20, 100, OFLX:0.39, 50, MINO:1.56, 12.5, ABK:0.20, 1.56, GM:0.20, 100, VCM:0.78, 1.56, CAM:0.20, 12.5 μg/mlであった。

DMPPCのMIC値が12.5 μg/ml以上をメチシリン耐性菌(MRSH)とすると *mecA* 遺伝子陽性87株中57株(65.5%)がMRSHであり、30株(34.5%)がメチシリン感受性菌(MSSH)であった。一方、*mecA* 遺伝子陰性32株はすべてMSSHであった。

PCR法による腸球菌のバンコマイシン耐性遺伝子の検出

長崎大学医学部臨床検査医学¹⁾、同 第二内科²⁾
○平瀧洋一¹⁾、山口敏行¹⁾、泉川公一¹⁾、吉田良滋¹⁾、
松田淳一¹⁾、朝野和典²⁾、古賀宏延²⁾、田代隆良²⁾、
河野 茂²⁾、上平 憲¹⁾

【目的】欧米では1980年代末よりバンコマイシン耐性腸球菌が院内感染の原因菌として注目されており、今後は国内でも問題になると考えられる。そこでPCR法によるバンコマイシン耐性遺伝子 *vanA*, *vanB*, *vanC₁*, *vanC₂₃* の簡便な検出法を検討した。

【方法】供試菌株には、米国CDCや仏国Pasteur研究所などから分与を受けた *vanA* 保有株7株、*vanB* 保有株4株、*vanC₁* 保有株2株、*vanC₂₃* 保有株1株、および1995年に当検査部にて分離された腸球菌のうち、バンコマイシンの最小発育阻止濃度が4 μg/ml以上を呈した9株 (*E. faecalis* 1株、*E. faecium* 1株、その他7株)を用いた。DNA抽出法は簡易抽出キットであるPuregene (Gentra System, Inc.) およびClarkら(AAC1993)が報告したPCRチューブ内でコロニーを反応液とともに孵育する方法を検討した。プライマーはDutka-Malenら(AAC1995) およびClarkらにより報告されたものを用いた。

【結果と考察】分与株よりPuregeneで抽出したDNAを用いてPCRを行った場合、Dutka-Malenらのプライマーでは *vanB* の増幅効率が悪く、false negativeの株も認められ、これらはClarkらが報告したプライマーを用いることで検出可能であった。PCRチューブ内でコロニーを孵育する方法は、菌種により菌濃度が高い場合にfalse negativeがみられる場合と、逆に低い場合にみられる場合があった。スクリーニングには10⁸および10⁶ CFU/mlの菌液をそれぞれテンプレートとし、孵育する方法が最も適していると考えられた。臨床分離株を用いた検討では *E. faecalis*, *E. faecium* からはいずれの耐性遺伝子も検出されなかった。その他の腸球菌7株のうち2株で *vanC₁* が陽性、残り4株で *vanC₂₃* が陽性であり、耐性遺伝子の菌種特異性および色素産生性からそれぞれ *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* と考えられた。

Bacteroides fragilis におけるテトラサイクリン
耐性遺伝子 *tetQ* gene の保有状況の検討

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設
○山添喜久雄、加藤直樹、加藤はる、
田中香お里、渡邊邦友
岐阜大学医学部附属病院薬剤部
片桐義博

【目的】細菌のテトラサイクリン(TC)耐性機構として、薬剤排出、薬剤修飾および蛋白合成レベルでの ribosome protection が挙げられる。近年、*Bacteroides* において ribosome protection に関与する TC 耐性遺伝子(*tetQ* gene)の塩基配列が決定された。今回、我々は polymerase chain reaction (PCR)法により *Bacteroides fragilis* における *tetQ* gene の検出を試み、*B. fragilis* の TC に対する感受性と *tetQ* gene の保有状況を調べた。

【材料・方法】*B. fragilis* は 1987~1988 年の間に分離された 79 株を用いた。MIC 測定は寒天平板希釈法により行った。TC に対する感受性は NCCLS document M11-A3(1993 年)に従って分類した。PCR のプライマーは、Lepine らが報告した *tetQ* gene の塩基配列の中から、目的とする増幅領域に *EcoR* V 酵素の認識部位が存在する 3 組を選んだ。PCR は 95°C、20 秒および 55°C、2 分を 35 回繰り返して行った。3 組のプライマーにより目的とするサイズの DNA が増幅された株を PCR 陽性株とした。

【結果・考察】検討した *B. fragilis* 79 株のうち TC 耐性株(MIC, $\geq 25\mu\text{g/ml}$)は 31 株(39.2%)、感受性株(MIC, $\leq 3.13\mu\text{g/ml}$)は 35 株(44.3%)、これらの中間型の株(MIC, 12.5~6.25 $\mu\text{g/ml}$)は 13 株(16.5%)であった。PCR 陽性株は TC 耐性 31 株のうち 28 株(90.3%)、感受性 35 株のうち 12 株(34.3%)で、中間型では 13 株全部が PCR 陽性であった。*B. fragilis* において *tetQ* gene は TC 耐性株のみならず感受性株においても比較的高率に認められた。今後、*B. fragilis* 以外の嫌気菌における *tetQ* gene の分布を調べ、菌種間における *tetQ* gene の保有状況を比較検討する予定である。

緑膿菌 E 群外膜蛋白質の減少による
カルバペネム耐性

京都薬大・微生物
○岡本清美、後藤直正、西野武志

(目的) 緑膿菌外膜蛋白質 OprD の減少は、カルバペネム耐性化をもたらす。これらの中には、薬剤排出システム MexA-MexB-OprM の発現昂進により抗菌力が減少するものもある。従って、緑膿菌では OprD の減少と OprM の過剰産生によってカルバペネム耐性株が出現することが予想される。しかし、種々のカルバペネムから耐性株を分離し、その外膜蛋白質を調べたところ、OprD や OprM の変化に加えて、外膜蛋白質 E 群の減少による耐性株が分離されたので報告する。

(材料および方法) 実験には、PAO1 株を使用し、そのカルバペネム耐性株は、imipenem, meropenem, BO2727, biapenem, S4661 および DU6681a を含んだ L agar 上で分離した。これらの薬剤感受性および外膜蛋白質プロフィールを調べた。また、carbapenemase をコードする pMS363 を形質転換した株でのカルバペネムの分解速度から外膜透過性を調べた。

(結果および考察) OprD 欠損株で、試験したすべてのカルバペネムに対して感受性の減少が観察された。一方、OprM 過剰発現(MexA-MexB-OprM 高発現)株では、meropenem, S4661 および DU6681a に対する耐性化が観察された。次に、分離したカルバペネム耐性株の外膜蛋白質を調べたところ、imipenem 耐性株では OprD の減少が、meropenem 耐性株では OprD 減少と OprM の過剰産生が観察された。しかし、BO2727, biapenem, S4661 および DU6681a の耐性株では、OprD の減少と E 群蛋白質の減少が見られた。これらの E 群蛋白質減少株でも OprD の減少株の場合と同様に外膜透過性の減少が観察された。以上の結果は、カルバペネムの内、BO2727, biapenem, S4661 および DU6681a は OprD による透過孔に加えて、E 群蛋白質による経路をも介して細胞内に透過していることを示唆している。

(会員外共同研究者：木村知代、乃村敦子)

複雑性尿路感染症患者由来緑膿菌における *gyrA* 遺伝子の mutation と MIC についての検討

岐阜大学泌尿科

○仲野正博、出口 隆、安田 満、尾関茂彦、
西野好則、石原 智、坂 龍人、河田幸道

【目的】OFLXの複雑性尿路感染症患者由来緑膿菌に対する各MICごとの *gyrA* 遺伝子の mutation について検討した。

【対象】複雑性尿路感染症患者より分離された緑膿菌17株を対象にした。

【方法】OFLXの各菌株に対するMICを日本化学療法学会標準法に基づき、寒天平板希釈法で測定した。各菌株のDNAを抽出した後に、*gyrA* 遺伝子のキノロン耐性決定領域を含む範囲をPCR法で増幅し、塩基配列を決定した。

【結果】MICが0.39 μg/mlから3.13 μg/mlまでの株には *gyrA* 遺伝子に mutation は認めず、12.5 μg/mlの株には mutation を認めない株と single mutation を認める株とがあった。25 μg/mlから100 μg/mlの間では、single mutation を認め、200 μg/mlには single mutation を認める株と double mutation を認める株とがあった。400 μg/mlの株には double mutation を認めた。Single mutation は Thr-83 (ACC) が Ile (ATC) に変化をするか、Asp-87 (GAC) が Asn (AAC) に変化していた。Double mutation は Thr-83 → Ile と、Asp-87 → Asn の変化を認めた。

【考察】今回検討した尿路感染症由来緑膿菌の *gyrA* 遺伝子は、OFLXのMICが12.5 μg/mlから single mutation を認め、200 μg/mlから double mutation を認めており、OFLXのMICが上昇するに従って *gyrA* 遺伝子の mutation に蓄積がみられた。*gyrA* 遺伝子の mutation が出現するMICには幅があり、他のキノロン耐性機構の関与が示唆された。

共同研究者：岐阜大学分子病態
岡野幸雄、木村正志

多剤耐性緑膿菌における *nalB* 変異の検出

京都薬大・微生物

○後藤直正、辻元秀人、西野武志

【目的】緑膿菌の *nalB* 変異は、染色体上にコードされた *mexA-mexB-oprM* オペロンの発現を昂進させる。このオペロンの産物は、細胞内に侵入した薬物を細胞外へ排出することにより、本菌に多剤耐性の性質を付与する。一方、このオペロンの発現は、その上流に存在する *mexR* 遺伝子によって制御されている。私どもは、既に、多剤耐性臨床分離株での *OprM* の過剰産生を報告した。今回、多剤耐性緑膿菌の *nalB* 変異が *mexR* 遺伝子により相補されるか否かを調べた。

【材料および方法】実験には、PAO1株から分離した *nalB* 変異株および臨床分離の多剤耐性緑膿菌を使用した。報告された *mexR* 遺伝子の配列からプライマーを作成し、それを用いて得られたPCR産物をpAK1900にクローン化した。得られたプラスミド(pAK1900::*mexR*)を用いて目的の株を形質転換し、性状(薬剤感受性および *OprM* の産生性)の変化を調べた。また、*mexA-mexB-oprM* オペロンの発現は、特異マウス単クローン抗体を用いたイムプロット法によりオペロンの末端遺伝子産物である *OprM* の産生を検出することにより行った。

【結果および考察】*nalB* 変異を持つ多剤耐性OCR1株にpAK1900::*mexR*を形質転換したところ、キノロン剤を含む多くの抗菌剤に対する耐性および *OprM* の産生量が減少した。OCR1株中の *nalB* 変異が *mexR* 遺伝子によって相補されたことは、*nalB* 変異が *mexR* 遺伝子上での変異によって起こることを示している。また、*OprM* を過剰産生した多剤耐性臨床分離株においてもOCR1株の場合と同様に耐性の減少と *OprM* 産生量の減少が観察された。これは、明らかに臨床分離株でも *mexR* 遺伝子内での変異により *nalB* 変異、すなわち多剤耐性化が引き起こされていることを示している。さらに、今回作成したプラスミドpAK1900::*mexR*が *nalB* 変異の検出のツールとして利用できることが分かった。

(会員外共同研究者：中村典子、中橋正晃)

臨床分離キノロン耐性黄色ブドウ球菌に対する
ナジフロキサシンの作用機序の検討

大塚製薬 (株) 赤穂研究所

○大泉信行、河端繁勝、平尾真麻

【目的】 黄色ブドウ球菌においてはキノロンの第一の標的は DNA topoisomerase IV であり、高度耐性菌では、topoisomerase IV の変異に加えて DNA gyrase の変異、*norA* の発現亢進がみられたと報告されている。ナジフロキサシン (NDFX) 耐性黄色ブドウ球菌の出現頻度は低いことが報告されているが、この原因を明らかにするため、臨床分離黄色ブドウ球菌の NDFX の MIC と、gyrase、topoisomerase IV の quinolone resistance-determining region に相当する領域の変異との相関を調べたので報告する。また、*norA* 遺伝子の 5' 隣接領域の変異についても併せ報告する。

【結果と考察】 NDFX の MIC は標準株 (FDA-209P) では $0.006 \mu\text{g/ml}$ 以下であったが、gyrase A サブユニットの Glu-88 → Gly の変異株では $0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ 、Glu-88 → Lys の変異株では $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ 、Ser-84 → Leu の変異株では $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ へと上昇した。Gyrase の Ser-84 → Leu と Ser-85 → Pro、topoisomerase IV の Ser-80 → Phe と Glu-84 → Lys との 4箇所の変異株の CPFZ の MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上と高度耐性であったにも関わらず、NDFX の MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ にとどまった。このように、NDFX の MIC は gyrase の変異との間に強い相関がみられたが、topoisomerase IV の変異との相関は明らかではなかった。このことから NDFX は他のキノロンとは異なり、gyrase を第一の標的としていることが示唆された。NDFX の MIC は gyrase の変異に依存したことおよび、四重の変異株でも NDFX の MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ にとどまったことが、NDFX 耐性黄色ブドウ球菌が出現しにくい原因であると推察された。

一方、*norA* の 5' 隣接領域の塩基配列を調べた 22株の黄色ブドウ球菌中には Ng ら (1994) が報告したような変異は 1例も見いだせなかった。

ニューキノロン剤が無効であった男子淋菌性尿道炎患者分離株におけるキノロン耐性機構の解析
岐阜大学 泌尿器科

○安田 潤、出口 隆、仲野正博、西野好剛、

尾関茂彦、石原 智、坂 龍人、河田幸道

東京共済病院 泌尿器科

齊藤 功

第一製薬株式会社

田中真由美、佐藤龍一

【目的】 これまで淋菌は、各種抗菌剤に対して良好な感受性を示しており、臨床において淋菌感染症の治療にはニューキノロン系薬剤が常用されている。近年、ニューキノロン系薬剤に対する感受性の低下した臨床分離株や実際に治療が不成功に終わった症例が報告されており問題となっている。キノロン耐性獲得には *gyrA*、*parC* 遺伝子の変異やキノロン剤の細胞内取り込みの変化等が関与していると考えられている。しかしこれまでニューキノロン剤による治療不成功症例において治療の前後における臨床分離株の耐性機構についての検討は報告されていない。今回我々はニューキノロン剤による治療不成功症例の治療前後の臨床分離株について遺伝子学的検討を加えたので報告する。

【方法】 治療前の株 TK-106 と、OFLX200mg を 1日3回、5日間服用した後の株 TK-109 を用いた。両株のタイピングは Camarena らの報告に準じた。βラクタマーゼはニトロセフィン法を用い、MIC は、NCCLS 法に準じて測定した。*gyrA* 遺伝子、*parC* 遺伝子は PCR 法を用い遺伝子配列を決定した。OFLX の細胞内取り込みは Chapman らの報告に従って測定した。

【結果】 TK-106 と TK-109 は同一株であり、両者とも βラクタマーゼは産生していなかった。OFLX、CPFZ、CTRZ、CPZ の MIC は TK-106 で 1.0, 0.25, 0.015, 0.125、TK-109 で 8.0, 1.0, 0.03, $0.25 \mu\text{g/ml}$ であった。GyrA、ParC の変異は両株ともそれぞれ Ser-91 → Phe、Ser-87 → Ile であった。OFLX の細胞内取り込みは TK-109 は TK-106 に比し有意に低かった。

【考察】 今回の症例ではニューキノロン剤治療にて薬剤の細胞内取り込みの減少によるキノロン耐性化の増強が推察された。このようなキノロン耐性の獲得が実際に *in vivo* で起こることが判明した。

cefotiamの腓液・腹水移行に関する研究

名古屋市立大学第1外科

○長谷川正光, 真下啓二, 伊藤浩一, 田中守嗣

柳橋理子, 竹山廣光, 橋本俊, 真辺忠夫

[目的] 我々は腓頭十二指腸切除患者にCTMを投与し, 腓液・腹水への移行を同時に測定, 臨床的な意義を検討し, 同時に体内動態に影響を与える因子について検討し若干の知見を得たので報告する。

[対象] 1995年5月より1996年6月まで当科で腓頭十二指腸切除術(幽門輪温存術式を含む)を受け, 術後感染症予防の目的でCTMを投与された8例を対象とした。男女比は6:2, 年齢は38~74歳, 平均63歳, 腓癌2例, 胆管癌1例, 粘液産生腓腫瘍1例, 腓嚢胞2例, 十二指腸腸頭腺腫1例, 慢性腓炎1例であった。

[方法] 術後, CTM1gを30分かけて1日3回点滴静注し, 終了時より1時間毎に7時間まで腓管チューブ, 閉鎖式腹腔ドレーンよりの検体を採取し, bioassay 法にて濃度測定した。腓液中interleukin-6(IL-6), interleukin-8(IL-8)をELISA法にて測定し末梢白血球数, CRPと共に腓液移行との関係を検討した。

[結果] 腓液, 腹水とも個体差が大きい, 腓液Cmax 1.27 μ g/ml, Tmax 2h, AUC 4.61 μ gh/ml, 腹水Cmax 6.96 μ g/ml, Tmax 3h, AUC 34.46 μ gh/mlであった。腓液中移行と腹水中移行には何の関係も認められなかった。腓液中移行のAUC, CmaxとIL-8の対数値にはそれぞれ $r=0.813, 0.728(p<0.05)$ と相関関係を認めしたが, IL-6, 末梢白血球数, CRPとは関係を認めなかった。

[考察] CTMは腹水中へ良好な移行を示したが腓液中には腸内細菌群のMIC程度であった。両者への移行のパターンは異なっていた。CTMの腓液中移行とIL-8の間には関連があると推察された。

閉塞性黄疸におけるニューキノロン系抗菌薬の胆汁中移行に関する実験的研究

和歌山県立医科大学第2外科

○岡 正巳, 谷村 弘, 内山和久, 落合 実
岩倉伸次

新しいニューキノロン系抗菌薬のひとつであるHSR-903について, 正常ラットでは, そのほとんどが肝で代謝され, その大部分がグルクロン酸抱合型となって, 胆汁中へ排泄されるといわれている。

今回, Wistar系の8週齢の雄性ラットに閉塞性黄疸を作成し, HSR-903の胆汁中移行を比較, 検討した。閉塞性黄疸群(n=3)は, 総胆管結紮72時間後に, 総胆管内にポリエチレンチューブ(PE-10)を挿入し外胆汁瘻を作製した。HSR-903は水溶液とし20mg/kgを強制経口投与し, 30分ごと4時間, 計8回胆汁を採取した。また, 投与30分, 1, 3, 6時間後に採血し, 胆汁と血清中の未変化体濃度およびグルクロン酸抱合体濃度を測定した。

胆汁中濃度は, コントロール群で未変化体, 抱合体ともに3時間後に最高濃度はそれぞれ32.6 μ g/ml, 426.4 μ g/mlを示したが, 閉塞性黄疸群での最高濃度は未変化体は3.5時間後に10.2 μ g/ml, 抱合体は3.5時間後に10.6 μ g/mlであった。

4時間までの胆汁中排泄量は, コントロール群が14.4%, 閉塞性黄疸群が1.4%であり, そのなかで未変化体の占める比は閉塞性黄疸群では62.1%と, コントロール群の8.2%より多かった。

血清中濃度は3, 6時間後で閉塞性黄疸群の方が高値を示した。

閉塞性黄疸ではHSR-903の胆汁中移行は, グルクロン酸抱合体の量は減少するが, 抗菌力のある未変化体は影響の少ないことが判明した。

整形外科領域における Imipenem/Cilastatin Sodium の臨床効果および組織移行濃度について

高知医科大学 整形外科

○半田紀彦、川上照彦、北岡謙一、上田英輝、

新庄英司、清水隆、伊藤謙、岩河正典、山本博司

土佐市立土佐市民病院

安藤正明、山中紀夫、中内睦郎

仁淀地区国民健康保険組合病院

實田隆正、近藤誠

【目的】整形外科領域における感染症の頻度は少ないが、骨組織などの場合その構造上、全身投与による抗生剤の組織移行が悪く治療が困難なことが多い。そこで、カルバペネム系抗生剤である Imipenem/Cilastatin Sodium (チエナム[®]; 以下 IPM/CS) を用い、整形外科領域の感染症に対する臨床効果および骨組織への移行性について検討した。

【方法】対象は高知医科大学、土佐市民病院、仁淀病院を受診した年齢 17～87 歳までの男性 24 人、女性 20 人の計 44 名の入院患者で、骨髄炎等の感染症および人工股関節置換術等の施術後の感染予防のため、本剤を原則として 1 日 0.5g×2 回投与した。本剤の組織移行濃度は投与後 1 時間後に骨髄血、骨組織を採取し、Bioassay 法により測定した。

【結果】主な感染症は骨髄炎、褥創感染で、その臨床効果は有効 2 例、やや有効 2 例、判定不能 2 例であった。予防投与群では臨床検査値異常により投与中止となった 4 例を除く全例で感染はみられず、有効な結果が得られた。本剤の移行濃度は、投与後 1 時間値で骨髄血では 4.5～18.5 μg/ml、骨組織は 1.24～12.0 μg/ml で、その移行率は 17.0～74.5% であった。

【考察】本試験の臨床効果および骨組織中への十分な薬剤の移行性を認めたことにより整形外科領域の重症な感染症およびその発症に対し IPM/CS の有用性が示された。

PCRを用いた真菌感染症の分子生物学的診断法 (第1報)

和歌山県立医科大学第2外科

○紺谷忠司、谷村弘、角田卓也、山上裕機、岩橋 誠、木下博之、坂口 聡、石本喜和男

【目的】消化器外科領域の周術期における深在性真菌症は重篤な感染症であり、特にcompromized hostにとっては致死的となりうる合併症である。しかし、深在性真菌症の診断は、検体の直接培養のほか、カンジテック、βグルカンなど間接的同定法はあるが、検査の精度や所要時間のなどの点で、いずれも満足しうるものはない。最近、結核の診断にPCRを中心とした分子生物学的手法が導入され注目されている。今回、深在性真菌症に対する分子生物学的診断法として、臨床的に重要な *Candida sp* に対するPCR法を検討した。

【方法】1)臨床分離真菌の *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* とヒト血液の混合物よりDNAを抽出し、templateとした。DNAは、簡易法にて抽出し(所要時間90分)、Deventerらの方法(5時間)と比較検討した。primerは *Candida sp* のssu rRNAのV4 regionにある特異性が高い部位 (sense:532-550, antisense:651-673) を用い、PCR法の至適条件を決定した。2)真菌以外の臨床的に重要な細菌 (*E.coli*, MSSA, MRSA, *P.aeruginosa*, *E.faecalis* など) をtemplateとして用い、コントロールとしてβアクチンのprimerを用い、PCRを施行し、このPCRの特異性を検討した。3)得られたPCR産物を用いてrestriction fragment length polymorphisms (RFLPs)を応用し、临床上重要な5種類の *Candida sp* を同定した。

【結果】1)臨床分離真菌をtemplateとして、われわれ独自のPCRを施行した結果、短時間でPCR産物(163bp)が得られ、しかも従来の方法とほぼ同等の感度であった。PCR産物はsequenceの結果、*Candida* 特異的であることを確認した。また、2)真菌以外の細菌からは、コントロールとしたβアクチンは増幅されたが、PCR産物は得られなかったことより、真菌特異的であることを確認した。3)*Calbicans* ではTaq I, *C.glabrata* ではSma I, *C.parapsilosis* ではBgl I, *C.tropicalis* ではSty I, *C.Kruzei* ではXma IIIの制限酵素で特異的にcuttingされることが明らかになり、臨床時に重要な5種類の *Candida* の同定が可能となった。

【考察】今後、臨床検体を用い、従来の方法と比較することで、このPCRによる感度および特異性を検討し、確実な真菌感染の診断法を確立できると考えている。

マウス感染モデルを用いた播種性トリコスポロン症の実験的研究

長崎大学第二内科 *長大医療技術短大
○河本定則, 田代隆良*, 佐々木英祐,
掛屋 弘, M. Ashraf

Hossain, 山本善裕, 平瀧洋一, 朝野和典, 門田淳一, 古賀宏延, 河野 茂

【目的】深在性トリコスポロン症は、抗癌化学療法中の白血病患者に好発する致死性感染症である。我々は、本症の病態を解明し、治療法を検討するため、播種性トリコスポロン症のマウス感染モデルを作製した。

【方法】使用菌株は、当院の急性骨髄性白血病患者の静脈血中より分離された *T. asahii* を用いた。Cyclophosphamide (200mg/kg を菌接種3日前と当日に腹腔内投与) で免疫抑制状態にした6週齢のICRマウスの尾静脈内に 5×10^7 CFU/ml の菌液を0.3ml接種し、経時的に解剖してマウスの各臓器内生菌数および組織学的変化を検討した。

【結果】*T. asahii* はすべてのマウスの脳、肺、肝臓、脾臓、腎臓から分離され、各臓器内生菌数は、菌接種後12~36時間にピークに達し、肺： 4.6×10^8 CFU/g、脾臓： 1.1×10^7 CFU/g、肝臓： 2.0×10^6 CFU/g、腎臓： 2.3×10^5 CFU/g、脳： 2.6×10^4 CFU/gの順であった。また、菌接種後24~48時間の間に86%のマウスが死亡した。病理組織学的にもすべての臓器で酵母型および菌糸型からなる菌要素が観察された。肺には肺胞内出血を認め、肝臓と脾臓では無反応の微小病変が認められた。

【考察】*T. asahii* の静脈内投与により作製された播種性トリコスポロン症マウス感染モデルでは、ヒトと同様の病理組織学的変化が観察された。病変は肺で最も強く、急性播種性トリコスポロン症の直接死因は肺病変による呼吸不全と思われた。今後、この感染モデルを用いて治療実験を行う予定である。

トリコスポロン属に対するD0870の*in vitro*における効果の他剤との比較検討

大分医科大学第二内科

○山形英司、カンベリ・ペルバリム、永井寛之、山上由里子、橋本敦郎、山崎 透、那須 勝

【目的】免疫低下宿主における日和見感染症としてのトリコスポロン感染症は、アンホテリシンBに抵抗性を示すとされている。一方、トリアゾール系の新しい抗真菌剤D0870は、各種真菌に対し高い活性を有すと報告されている。そこでトリコスポロン属に対して、*in vitro*における本剤の活性を他剤と比較し、その効果を検討した。

【方法】臨床分離株14と標準株8の計20株を対照とし、テストはNCCLSのマクロダイリュション法による抗真菌剤感受性テストの方法を用いて行った。

RPMI-1640培地は0.165MのMOPSにてpH7.0に設定し、菌量は 10^4 CFU/mlに設定した。抗真菌剤はDMSOに溶解し、RPMI-1640培地に塗布した。

【結果】MICに関して、D0870は0.025から $12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲で、アンホテリシンBは0.78から6.25、5FCは1.56から100、ミコナゾールは0.10から0.78、フルコナゾールは1.56から100、イトラコナゾールは0.10から3.12という結果であった。MFCに関して、D0870は0.39から $12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲で、アンホテリシンBは1.56から25、5FCは50から100、ミコナゾールは0.39から12.5、フルコナゾールは6.12から100、イトラコナゾールは0.39から6.25という結果であった。

【結論】トリコスポロン属に対するD0870の*in vitro*における効果は優れており、その活性はミコナゾールに匹敵し、フルコナゾールやイトラコナゾールよりも優れていた。アンホテリシンBは相対的に抵抗性を示し、5FCはほとんど無効であった。

7ゾール耐性 *C.albicans* 株における耐性機構の解析

長崎大学第2内科¹, 東京大学医科学研究所感染²
 ○前崎繁文¹, 佐々木英祐¹, 掛屋 弘¹, 山本善裕¹
 朝野和典¹, 田代隆良¹, 安岡 彰²
 岡 慎一², 岩本愛吉², 河野 茂¹

(目的) 近年、AIDS患者の口腔内カンジダ症の治療において、経口7ゾール系抗真菌剤が汎用されている。しかし、再発および長期投与の患者に治療困難な症例が急増している。これらの症例から分離される *C.albicans* 株は7ゾール系抗真菌剤に対して耐性を示し、その耐性機構の解明は急務を要する課題である。今回、我々は7ゾール耐性 *C.albicans* 株におけるMDR (multidrug resistance) の関与を解析した。

(方法) 1) AIDS患者の口腔内カンジダ症より分離された *C.albicans* 株を使用した。7ゾール系抗真菌剤に対する薬剤感受性試験はNCCLSの標準法をミクロ希釈法に改良した測定法によって測定した。2) 生化学的解析として、MDRの基質であるrhodamine6G (R6G)を用いて、その細胞内濃度を測定した。すなわち、対数期の菌を、10 μMのR6Gを加えたPBSにて培養し、細胞内のR6G濃度を吸光度計にて測定した。つぎに、MDR合成阻害剤と抗真菌剤との併用効果について検討した。3) 分子生物学的解析としては、MDR遺伝子であるCDR1遺伝子およびBEN遺伝子よりprobeを作成し、mRNAの発現量をNorthern blot法にて解析した。

(結果) 1) 耐性株においては、細胞内のR6Gの濃度が有意に低値を示し、R6Gが細胞外に排出されることが示唆された。また、耐性株はFK506と7ゾール系抗真菌剤の併用にて、相乗効果を認めた。2) 耐性株ではCDR1遺伝子のmRNAの発現量は有意に増加し、また、CDR1遺伝子の発現量とR6Gの細胞内濃度には負の相関を認めた。

(結論) 7ゾール耐性 *C.albicans* 株においてMDRはその耐性機構の一部として極めて重要であると考えられた。

開発途上国における小児化膿性髄膜炎の化学療法

長崎大学熱帯医学研究所内科
 ○力富直人、渡辺貴和雄、堀彰宏、川上健司、
 真崎宏則、永武毅
 彦岐公立病院 宇都宮嘉明
 長崎大学名誉教授 松本慶蔵

目的；化膿性髄膜炎は小児感染症の中でも致死率が高い疾患である。しかし多くの開発途上国においては起炎菌や感受性などの調査がなされないまま化学療法が行なわれている。そこで我々はバングラデッシュ・ダッカ小児病院において化膿性髄膜炎に対する適正な化学療法を確立する目的で以下の研究を行った。

方法；1995年9月から1996年12月までの期間にダッカ小児病院を訪れ髄液検査にて診断された化膿性髄膜炎（髄液中の多核白血球の増加と糖の減少を指標）症例の起炎菌、薬剤感受性、化学療法、予后について。

結果；304症例の化膿性髄膜炎児が検討され、年齢は2歳以下が殆どであった。髄液の培養により173例（57%）の検体より細菌が検出され、内訳はインフルエンザ菌が31%（9割がtype b）、肺炎球菌15%、髄膜炎菌7%、グラム陰性桿菌4%であった。化学療法剤としては75%がampicillin (ABPC)とChloramphenicol (CP)またはPCGとCPにより治療され、残り25%はCeftriaxone (CTR)を中心とした治療が行なわれていた。予后はABPC(またはPCG)+CP群の死亡率が約30%にたいしCTRでは約10%の死亡率であった。インフルエンザ菌はABPC、PCG、CPに対し約20%が耐性を示した。そこでABPCとCP、PCGとCPの両者による相乗効果をchecker board法によるFIC indexで検討したところ、明らかな相乗効果(FIC<0.5)は約10%にしか認められず、拮抗的效果(FIC>2.0)が約10%に認められた。

結論；バングラデッシュの小児化膿性髄膜炎は経済性を考慮した新しい薬剤による治療と予防が必要である。本研究は以下の研究者との共同研究である
 Samir K. Saha；バングラデッシュダッカ小児病院
 クエート大学医学部；Kamruddin Ahmed
 Alejandro Godoy；Honduras厚生省

ウイルス性出血性膀胱炎に対するvidarabine(Ara-A)の有用性

大阪府立成人病センター・第五内科

○氏家 秀敏、栄川 健、中尾 隆文、前田 哲生、
烏野 隆博、手島 博文、平岡 謙、中村 博行、
正岡 徹

〔目的〕同種骨髄移植（以下”allo-BMT”）後のウイルス性出血性膀胱炎は難治性で、時に致死的となる合併症であり、多くはアデノウイルスまたはポリオーマウイルスにより起こる。今回我々はallo-BMTおよび癌化学療法後のウイルス尿症及び出血性膀胱炎に対し、vidarabine(Ara-A)を使用し、その有用性を確認し得たので報告する。

〔方法〕症例は1994年11月から1996年8月に当院にて施行したallo-BMT後及び癌化学療法後にアデノウイルスまたはポリオーマウイルスによるウイルス尿症または出血性膀胱炎を発症した10例である。（allo-BMT後9例、癌化学療法後1例）

診断は、尿沈渣中のウイルス封入体陽性細胞（以下”封入体”）及び電子顕微鏡による細胞内ウイルス粒子（以下”ウイルス粒子”）の存在により行った。

治療として各症例に対し、Ara-A 10mg/kgを5日間点滴静注にて投与した。

〔結論〕ウイルス尿症及び出血性膀胱炎10例全例において、Ara-A投与直後より尿沈渣中の”ウイルス封入体”の消失を認めた。

ウイルス尿症6例中、出血性膀胱炎に進展した症例は0であった。

出血性膀胱炎4例中3例では早期に血尿の消失を認めたが、他の1例では尿潜血陰性化に数週間を要した。

〔結語〕Ara-Aは、アデノウイルスやポリオーマウイルスのウイルス尿症及び出血性膀胱炎に対して有効であると考えられた。しかし、ウイルス尿症の段階での早期投与がより効果的であると考えられた。

連続携行式腹膜透析療法（CAPD）に合併する腹膜炎について

羽島市民病院泌尿器科

○兼松 稔、永井 司

岐阜大学泌尿器科

石原 哲、栗山 学、坂 義人、河田幸道

〔目的〕CAPDの合併症として重要な腹膜炎について、当科で治療したCAPD患者をretrospectiveに観察し、腹膜炎の原因、治療法の改善、予防法などを検討した。

〔対象および方法〕1989年5月より1996年6月末までに当科で導入したCAPD患者は24名で、そのうち腹膜炎を発症した10例について発生状況、原因菌分布、薬剤感受性、治療法、治療成績などを調査検討した。〔結果〕調査期間中の腹膜炎発症は10例で、のべ29回であった。同一患者で頻回に腹膜炎を発症した者が2例あり（8回と7回）、他の多くは1ないし2回の発症であった。腹膜炎発症時のCAPD排液から20株の原因菌が分離同定され、そのうち90%は、表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌などのグラム陽性球菌であった。腹膜炎の治療は原則として入院のうえ、CTMなどのセフェム剤の点滴静注と、TOBの腹腔内投与の併用療法を行った。分離菌の薬剤感受性はMRSAの1株を除き、セフェム系薬剤・アミノ配糖体薬剤に感受性を示し、10例中7例は概ね7日以内に治癒した。無効の3例中MRSA腹膜炎の1例は腹腔カテーテル抜去、反復性再燃性の腹膜炎の2例は腹腔カテーテルを交換して治癒した。再燃性の腹膜炎の原因は腹腔カテーテル出口部感染と思われる、また抗菌剤の投与を止めると腹膜炎が再燃することやカテーテルの交換後再燃が生じていないことから、カテーテル内面に生じたバイオフィルムの関与が疑われた。〔考察〕腹膜炎の原因として頻度の高いものに、透析液の交換時の細菌の侵入、出口部感染、皮下のトンネル感染などがあるが、これらは出口部の肉芽形成やカテーテルカフの感染に続発しやすい。今回の検討では原因菌の大部分が感受性菌であったが、反復性の腹膜炎では化学療法と同時に、肉芽、カフの除去、皮下トンネルの変更、カテーテル交換などの併用が重要と考えられた。

乳癌術後補助化学療法における卵巣機能抑制作用の意義

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

我々は、乳癌術後の補助化学療法にアルキル化剤か5-FU系剤を約2年間経口投与している。投与法はcyclophosphamide (CPA) 100mg/dayあるいはcarboquone (CQ) 0.5mg/dayを28日間内服、28日間休薬して10クール繰り返す。これにTamoxifen (TAM) を併用する場合もある。5-FU系剤には5' DFUR、UFT、HCFUなどが含まれ、投与法は5' DFURは連続、UFT、HCFUは間歇投与している。

閉経前患者にCPAやCQの経口投与を続けると数カ月後には、血中のE₁、E₂、E₃が低値となり、LH、FSH値が上昇して閉経後のパターンを描いた。すなわちchemical oophorectomyが認められた。ちなみに、アルキル化剤投与例では投与開始後6、7カ月後に閉経となった。そこで、閉経前患者におけるこれら薬剤の卵巣機能抑制作用が患者の予後にどの様な影響をもたらすかについて検討した。アルキル化剤投与群(A群)とその他の薬剤投与群(B群)にわけて、生存率や健存率について検討したところ、両群におけるER(+)例の予後は良好であったが、特にA群のうちER(+)例の生存率、健存率が優れていた。しかし、50カ月後にはA群ER(-)例と差を認めなくなった。このようにアルキル化剤による卵巣機能抑制効果は一時的なものと考えられるが、ER(-)例の予後もB群のそれより良好であることから、何らかの好影響を与えているのではないかと推測された。

乳癌術後免疫化学療法15年間の成績

大阪市立大学第2外科¹⁾、藤井寺市民病院²⁾、田辺中央病院³⁾、水野病院⁴⁾
○森本 健¹⁾、木下博 明¹⁾、藤本幹夫²⁾、酒井克治³⁾、上田隆美⁴⁾

ある種の免疫療法剤の乳癌に対する適応取消など予想外の展開に至る経緯は記憶に新しい。今や免疫療法はがん治療の中心から外れてしまった感がある。しかし、乳癌根治術後の抗癌剤予防投与はなお盛んである。この状況にあって再度、免疫現象と長期成績とから乳癌術後補助療法の意義を検討した。(対象と方法)昭和53年から乳癌根治術150例を純ランダム法で手術単独の対照群、化学療法carboquone(CQ)群、同様の化学療法に免疫療法を加えたCQPK群の3群に割り付けた。化学療法はCQ術中術後と、40日内服56日休薬の繰返、免疫療法は術後2カ月間OK432を皮下投与、以後CQと同時にPSKを投与し、生存、第2癌の発生状況、PPD皮内反応試験について評価した。(結果)現在無再発生存94、再発生存10、再発死亡36、他病死10例、15年生存率は対照群64%、CQ群84%、CQPK群77%で、個々に比較した場合logrank testでCQ群の成績は対照群に対して優れていた(p<0.05)。対側乳癌は各群1、他種癌腫は対照群2、CQ群1、CQPK群3例で、大阪府がん登録から人年法で推定した期待値5.3に対してやや高かったが、有意ではなかった。術後5年以降のPPD皮内反応径和(mm)平均は10年までで対照群8.8、CQ群17.3、CQPK群10.9、15年までではそれぞれ3.5、5.5、4.2であった。(考察)薬剤を投与しなかった手術単独群と比較してCQ単独による生存率改善は投与終了後10年間にも期待され、当初懸念された第2癌の発生は促進されなかった。また、免疫療法を加えた群以上にCQ群での皮内反応が増強していた。PPD皮内反応が腫瘍免疫を意味するものと仮定した場合、CQ自体による免疫現象が担癌宿主に与える好ましい影響はOK432、PKSによって増強されなかったと思われる。

悪性腫瘍（10例）に対する末梢幹細胞移植併用下
超大量化学療法の臨床報告

健和会大手町病院血液腫瘍科

○田中宏一
健和会大手町病院産婦人科
佐々木俊雄
健和会大手町病院泌尿器科
池田英夫、清水保夫
健和会大手町病院外科
二見哲夫

自家末梢幹細胞移植（以下PBSCT）の導入により、悪性腫瘍に対する治療を目指した最もaggressiveな癌化学療法が可能となり、同法は近年注目されている癌治療戦略のひとつである。我々は、悪性腫瘍10例に対してPBSCT併用下超大量化学療法を経験したので、ここにその結果を報告する。

（対象）対象症例は、卵巣癌4例、乳癌2例、悪性リンパ腫2例、多発性骨髄腫1例、睾丸腫瘍1例の計10例である。男女比は7:3で、平均年齢は52歳であった。

（方法）末梢幹細胞採取はVP-16の大量療法を中心に前処置として投与し、G-CSF投与下にてKobe SpectraおよびCS3000を用いて採取した。移植前の前処置としての超大量化学療法のプロトコールは、それぞれの疾患別に設定し、移植後は、気道および腸内殺菌の感染予防のもとclean bedにて患者を無菌的に管理した。また、PBSCT施行後は顆粒球の成熟と骨髄正着を促進する目的で、G-CSFの投与を行った。

（結果）末梢幹細胞の採取時は、大きな合併症もなく良好であった。移植後は、1例に脳出血、敗血症の重篤な合併症を来したが、その他の症例では、2例で発熱の合併症があったのみであった。治療効果は、卵巣癌2例、乳癌1例、悪性リンパ腫2例、多発性骨髄腫1例にて完全寛解を得た。

（結論）PBSCT併用下超大量化学療法は、65歳までの高齢者に対しても施行でき、安全性も高く有効な治療法であるが、重篤な合併症もあるため、患者に対して十分な説明をしたうえで、無菌管理を含め十分な処置をする必要がある。適応においては、適応疾患を十分に検討することは当然であるが、再発例の症例では、治療効果が悪いことから、初回治療時に可能であれば積極的にPBSCT併用超大量化学療法を施行すべきと考えられた。

THP COP療法にて一時的にCRを得た口腔
内初発悪性リンパ腫の1例

¹高山赤十字病院・口腔外科

²同科

³同科

⁴岐阜大学医学部口腔外科学教室

○大久保恒正¹、大笠間 勉¹、後藤英子²、棚橋 忍³、岡本清尚³、立松憲親⁴

節外性リンパ腫は、特にワルダイエル輪に好発するといわれているが、口腔内に発現する節外性の Non Hodgkin Lymphoma (NHL) は比較的少ないといわれている。われわれは、口腔内初発が強く疑われる NHL で、THP COP therapy により、一時的にCRが得られた症例を経験したので、その概要を報告する。症例は77歳女性で、歯菌を再製するため、某診療所歯科を受診し、上顎口蓋部の腫瘍を指摘され、当科受診。Biopsyの結果、悪性リンパ腫(NHL, Diffuse Large B cell Type)と診断された。全身検索にて、右側上肺野・左側頸部にも病変を認めた。化学療法として、THP COP therapy の70歳代の Standard dose を3コース終了後、局所的にも全身的にもCRが得られた。約2カ月後に再発を認めたため、更にTHP COP therapy を3コース追加したがPRしか得られなかった。治療経過中、上口蓋の腫瘍はTHP-COP therapy の3コースにより消失したが、肺野病変は、陈旧性の結核病巣を中心に転移増殖し、治療により縮小した。

進行性尿路上皮癌に対するModified M-VAC療法 の効果

徳島大学泌尿器科

○村上佳秀、金山博臣、香川 征

【目的】進行性尿路上皮癌に対して、主としてDose intensityの上昇を目的としたModified M-VAC療法を施行しその近接効果について検討した。

【対象と方法】1993年から1995年に当科にてModified M-VAC療法(Day1:MTX Day2:VLB, ADM, CDDP)を施行した測定可能病変を有する進行性尿路上皮癌9例(腎盂尿管腫瘍5例、膀胱腫瘍4例)。その内訳は、手術不能例2例(T3b-4, N0-1, M0-1)、術前補助化学療法2例(T3-4, N0-2, M0)、術後再発5例である。男：女=6：3、年齢は53-72才(平均 66.1才)。全例G-CSFが使用され、3~4週間の間隔で、1~4回サイクル(平均2.7回)施行された。

【結果】PR 5例、NC 1例、PD 3例で奏効率は56.7%、平均奏効期間は5.8ヶ月であった。9例中8例が癌死し、癌死例の平均生存期間は7.9ヶ月であった。全24サイクルの平均間隔は、29.7日であった。主な副作用は白血球減少($<2000/\mu\text{l}$)78%、血小板減少($<5.0 \times 10^4/\mu\text{l}$)67%、悪心・嘔吐89%、腎機能障害11%であった。

【結論】Modified M-VAC療法は、予定どおりの治療が可能であり近接効果についてはM-VAC療法とほぼ同等であった。

膀胱癌の化学療法におけるポリアミン値の推移 —ラットおよび臨床例での検討—

県立岐阜病院泌尿器科¹⁾、岐阜大学泌尿器科²⁾

○谷口光宏¹⁾、養島謙一¹⁾、竹内敏視¹⁾、
酒井俊助¹⁾、河田幸道²⁾

(目的)ポリアミンは、蛋白質、核酸合成と密接な関係を持つ細胞増殖因子と考えられている。ラットでのN-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (以下BBNと略)誘発による膀胱癌モデルおよび臨床例で、膀胱癌の化学療法におけるポリアミン値の推移を検討した。

(対象と方法)動物実験では、5週齢雄Fischer344系ラットに、0.05%BBNを12週間投与し、その5週間後にcisplatin、methotrexate、pirarubicinを尾静脈より投与した。臨床例は、県立岐阜病院泌尿器科において、1993年4月から1995年9月までに化学療法が施行された膀胱癌患者32例について検討した。化学療法は、cisplatin、methotrexate、pirarubicinを内腸骨動脈より単回注入することを原則とした。化学療法の効果判定は、CTで評価できた31例では化学療法3週間後に50%以上の縮小のみられた症例を有効とし、また手術が施行され組織学的効果判定ができた27例ではGrade 2以上を有効とした。ポリアミンの分別定量は、2つのアミン酸化酵素を用いてDiamine(以下Diaと略)、Spermidine(以下Spdと略)、Spermine(以下Spmと略)を分別定量した。(結果)実験動物では、化学療法前の4匹すべてに移行上皮癌(以下TCCと略)がみられ、化学療法後20匹のうちTCCが認められたのは5匹で、生食を投与した対照群では20匹のうち16匹にTCCが認められたのに比べ有意に少なかった。投与7日後、組織中では、Spd、Spm、総ポリアミンが、血中では、Spdおよび総ポリアミンが、化療群では対照群に比べ有意に低値であった。臨床例では、CT上は、31例中有効例は13例、組織学的効果判定では27例中9例がGrade 2以上であった。化学療法1週間後のSpm、総ポリアミン値が、有効群は無効群に比べ有意に低値であった。化学療法1週間後に17nmol/ml以下の症例に有効例が有意に多くみられた。(結論)ポリアミンは膀胱癌に対する化学療法のマーカーとして有用であることが示唆された。

再燃前立腺癌に対するCisplatin, Ifosfamide
併用療法の試み—尿中ポリアミンからの検討—

県立岐阜病院泌尿器科¹⁾, 岐阜大学泌尿器科²⁾
○養島謙一¹⁾ 谷口光宏¹⁾ 竹内敏視¹⁾
酒井俊助¹⁾ 河田幸道²⁾

(目的) 前立腺癌は一度再燃すると各種治療に抵抗するためにその治療は非常に困難とされる。そこで再燃前立腺癌に対し、Cisplatin, Ifosfamide併用療法を試み、その臨床効果と尿中ポリアミンとの関係を検討した。
(対象および方法) 対象は再燃前立腺癌9例で、病理学的には低分化型腺癌6例、中分化型腺癌3例であった。投与方法はCisplatinを第1日目に100mg、Ifosfamideを第1～5日目まで連日2g点滴静注し、5週ごとに3コース行うことを原則とした。尿中ポリアミンの分別定量は、尿を前処理後陽イオン交換樹脂を含むカラムに添加し、塩酸でポリアミンを溶出させ、ブトレッシン酸化酵素、ポリアミン酸化酵素を用いて生成される過酸化水素を比色定量することにより測定した。(結果)臨床効果判定は日本泌尿器科学会前立腺癌治療効果判定基準に沿って行い、原発巣においてMR2例、NC7例、血清PSAではPR2例、NC3例、PD4例、骨病変ではNC4例、PD3例であった。総合効果判定ではPR1例、MR2例、NC2例、PD4例であり奏功率は33%であった。尿中ポリアミンを測定したところ、PR、MR症例では抗癌剤投与後の24時間以内にSpermidineの急激な増加が認められた。Diamine、Spermine、総ポリアミンには特徴的な変化は認められなかった。(結論)再燃前立腺癌に対するCisplatin, Ifosfamide併用療法の奏功率は33%と満足できるものではなかったが、奏功例では尿中Spermidineが抗癌剤投与後24時間以内に急激な上昇を示し、化学療法開始前日および翌日の尿中Spermidineを測定することにより、その臨床効果を予測でき得るものと考えられた。

尿路感染症診断における試験紙法の信頼性の検討

岐阜大学泌尿器科

○尾関茂彦、仲野正博、安田 満、西野好則、
石原 哲、出口 隆、坂 義人、河田幸道

(目的) 膿尿・細菌尿の診断は尿沈渣鏡検と尿定量培養法が原則であるが、迅速性の利点のため試験紙法も普及している。この信頼性についてあらためて検討した。

(方法) 当科外来患者716症例、789検体に対して、通常の尿沈渣鏡検と試験紙法(白血球エステラーゼ試験・亜硝酸試験)を行った。うち82検体には同時に尿定量培養法を実施した。

(結果) 尿沈渣鏡検での白血球5-9/HPP以上とエステラーゼ試験の±以上との一致率は91.3%、+以上との一致率は92.7%であった。尿定量培養で 10^4 CFU/ml以上を陽性基準とすると、亜硝酸試験の感度=54.0%、特異度=93.8%であった。同じく 10^5 CFU/ml以上を陽性基準とすると、亜硝酸試験の感度=54.2%、特異度=91.2%であった。菌種別ではグラム陽性球菌、特に*E. faecalis*分離例での亜硝酸試験偽陰性が目立った。

(結論) 試験紙法は膿尿・細菌尿の診断に有用であるが、本法の原理を理解し、特に亜硝酸試験での偽陰性に注意する必要があると思われた。

代用膀胱における尿路感染症

小牧市民病院泌尿器科

○武田明久、小野佳成、加藤範夫、山田 伸

水谷一夫、横井繁明

岐阜大学泌尿器科

栗山 学、河田幸道

〔目的〕近年、泌尿器科領域においては、膀胱全摘除術後の尿路再建術として腸管を利用した自排尿可能な代用膀胱形成術が行われるようになってきた。そうした症例には、しばしば細菌尿や膿尿がみられるが、その臨床的意義については不明である。今回、我々は代用膀胱症例における細菌尿、膿尿、インターロイキン8（以下IL8）さらに腸管粘膜の組織学的変化について検討を加え、代用膀胱症例の尿路感染症の実態および臨床的意義について明らかにしようとした。

〔対象および方法〕膀胱腫瘍に対して膀胱全摘除術および代用膀胱形成術を受けた36例を対象とした。平均年齢は66歳で男性が35例、女性が1例であり、術後観察期間は平均30ヶ月であった。術式はヘミコック法9例、ハウトマン法27例で全例でVURを認めなかった。36例より得られた89検体の尿について鏡検検査、細菌学的検査、尿中IL8濃度測定を行った。尚、尿中IL8濃度の測定はELISA法を用いた。さらに内視鏡的に生検を行って得られた組織50検体についてHE染色下で組織学的検討を行った。

〔結果〕24例37検体より細菌が検出された。

*E. faecalis*が最も多く33%に分離され、GPCが全体の60%を占めていた。細菌尿、膿尿、IL8の関係では細菌尿とIL8、膿尿とIL8との間に有意な相関を認めた。また、組織学的には粘膜の萎縮、剥離、杯細胞の増加、粘膜下の炎症細胞の増加などがみられたが、細菌尿との相関は認められなかった。

〔考察〕代用膀胱において、粘膜の炎症性変化は高頻度に見られたが細菌尿との相関はみられなかった。この粘膜の変化は感染による可能性が高いと考えられたが、尿の物理的刺激による可能性も否定しきれなかった。

女子急性単純性膀胱炎に対するfloxacinの治療成績

- 3日間投与と7日間投与の比較検討 -

岐阜大学および関連7施設泌尿器科

○石原 哲、實馬謙一、伊藤慎一、谷口光宏、根笹信一、宇野裕巳、上野一哉、岩田英樹、小出卓也、藤田青男、山羽正義、竹内敏視、伊藤康久、長谷川義和、藤廣 茂、酒井俊助、土井達朗、伊藤文雄、坂 義人、河田幸道

〔目的〕女子急性単純性膀胱炎(AUC)は治療によく反応するが、再発も多い。今回、floxacin(FLRX)による治療成績について、特に再発の観点から3日間投与と7日間投与で比較検討した。

〔方法〕AUC患者130例を無作為に2群に分け、FLRX 200mgを1日1回、3日間または7日間投与し、UTI薬効評価基準に準じた投与終了時の臨床効果の判定と投与終了1週間および4週後の再発判定を行った。なお、症例数は3日間群58例、7日間群72例であった。〔結果〕投与終了時の総合臨床効果は全例が有効または著効であったが、著効率は3日間群で65%、7日間群で81%と差が認められた。3日間群での膿尿存続例が比較的多いことがこの理由と考えられた。投与終了1週間と4週間に行った再発判定では両群間に有意な差を認めなかった。副作用の発現頻度にも両群間に差を認めなかった。

〔結論〕AUCに対し、FLRXは1日1回3日間投与でも7日間投与と同等の治療効果を示した。

セフピロム (CPR) の *E. faecalis* による
尿路感染症に対する臨床的検討

名古屋・九州尿路感染症研究会
九州大学¹⁾ 藤田保健衛生大学²⁾
東京総合臨床検査センター³⁾
○松本哲朗¹⁾, 熊澤淳一¹⁾, 佐久本操¹⁾, 名出頼男²⁾,
堀場優樹²⁾, 柳岡正範²⁾, 安藤慎一²⁾,
出口浩一³⁾, 深山成美³⁾

【目的】セフピロム (CPR) は、承認時に厚生省より2項目の付帯事項が示され、そのうち1項目がCPRの市販後に *E. faecalis* についての有効性、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。この調査について我々は、特別調査として検討する機会を得たのでこれまでの結果を報告する。

【方法】*E. faecalis* が起炎菌と考えられる尿路感染症例 (複雑性腎盂腎炎、膀胱炎) に対してCPR投与前後に細菌学的効果および臨床効果の検討を行った。

【成績】11施設で56例が収集され、*E. faecalis* が検出された症例は30例であった。このうち、単独菌感染が12例、複数菌感染が18例で総合臨床効果はそれぞれ100%、83.3%であった。

評価委員会で検討した結果、著効6例、有効21例、無効3例で *E. faecalis* 検出症例全体の有効率は90% (27/30) であった。

検出された *E. faecalis* 30株のMIC50は12.5 μg/ml、MIC90は25 μg/mlで菌消失率は93.3%であった。主治医判定による全般的改善度および有用度は、複雑性腎盂腎炎、膀胱炎どちらの場合も80%以上であった。副作用は1例に発現した。内容は、顔面紅潮とそう痒感で軽度であった。

【考察】今回、2年間における調査成績を報告したが、*E. faecalis* に対する耐性化傾向は認められなかった。今後も収集症例を増やして5年間にわたって検討していく予定である。

泌尿器科経尿道的検査における抗菌剤予防投与
の意義について

岡山大学泌尿器科

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

【目的】従来より尿道膀胱鏡検査、逆行性尿道膀胱造影などの経尿道的検査後には感染予防を目的とした抗菌剤の投与が行われてきた。前回、予防投与の再検討を行なった結果、ニューキノロン剤の短期間投与あるいはアミノ配糖体の単回投与が有用であるものの、必ずしも抗菌剤非投与例との間に有意の差を認めなかったことを報告した。今回、経尿道的検査における予防投与の意義を明らかにするために、対象を無作為に予防投与非施行群 (非投与群) と予防投与施行群 (投与群) に分け、検査後の尿路感染症の発症を比較検討した。

【対象と方法】1995年10月から1996年7月までに尿道膀胱鏡検査、逆行性尿道膀胱造影を予定した患者のうち膿尿、細菌尿を認めない患者を対象とし、検査予約時に非投与群、投与群に順次振り分けた。予防投与方法としてはニューキノロン剤の単回投与とし、尿道膀胱鏡検査ではsparfloxacin 200mg、逆行性尿道膀胱造影ではfleroxacin 200mgをそれぞれ検査前に内服させた。検査後1ヵ月以内の尿所見に基づき、検査による尿路感染の発症の有無を検討した。

【結果】尿道膀胱鏡検査例47例、逆行性尿道膀胱造影例35例が登録されたが、検査時や検査後の受診のなかった症例などを除いた評価可能症例はそれぞれ36例、27例であった。(1)尿道膀胱鏡検査 評価可能36例中、非投与群20例 (男性9名、女性11名)、投与群16例 (男性11名、女性5名) であった。非投与群、投与群とも検査後の尿路感染の発症はなかった。(2)逆行性尿道膀胱造影 評価可能27例中、非投与群13例、投与群14例であった。非投与群、投与群とも検査後の尿路感染の発症はなかった。

【結語】膿尿、細菌尿を認めない患者においては経尿道的検査時の抗菌剤の予防投与は必ずしも必要ないことが示唆された。

前立腺生検の検査後感染予防の検討

岐阜市民病院泌尿器科

○伊藤康久、伊藤慎一、土井達朗

岐阜大学泌尿器科

出口 隆、河田幸道

【目的】経直腸エコーガイド下前立腺生検は前立腺癌の検出に有用な手段といわれているが、今回レボフロキサシンによる検査後の感染予防の検討を行ったので報告する。

【方法】対象は直腸診、前立腺腫瘍マーカーより前立腺癌が疑われた21例で、原則として左右各3カ所、計6カ所を経直腸エコーガイド下に前立腺生検を行った。検査後の感染予防のため、レボフロキサシン300mg/日を、検査日順に3日投与群と7日投与群の2群に分け、交互に投与した。3日投与群が11例、7日投与群が10例であった。

【結果】発熱は3日投与群の1例（検査翌日に発熱）でみられたが、7日投与群ではみられなかった。また、発熱例と生検後の採血を行わなかった1例の計2例を除く19例（3日投与群10例、7日投与群9例）で生検前と生検7日後の末梢血液中の白血球数とCRPを比較したが、異常変動のみられた症例はなかった。

【結論】経直腸前立腺生検の検査後感染予防には、レボフロキサシン（300mg/日）の3日投与で十分と思われるが、今後さらに症例をかさね検討する予定である。

泌尿器科開放手術後の感染予防における抗生剤投与法の検討

大垣市民病院泌尿器科

○藤本佳則、山田伸一郎、磯貝和俊

【目的】泌尿器科における腸管の操作を行わない開放手術後の感染予防としての適正な抗生剤の投与法を検討する目的で、主にCefazolinを短期投与しその効果を判定した。

【方法】手術はⅠ群：尿路に直接操作を加えない腹部手術（腎摘出術等）、Ⅱ群：尿路に操作を加える腹部手術（切石術、前立腺摘除術等）、Ⅲ群：陰嚢内手術の3群に分類した。抗生剤は術日より3日間、Cefazolin一部にCefotiamを1日2g投与し、術後の尿路感染、創感染等につき検討した。術前より難治の尿路感染を有する症例、重度糖尿病患者等は当初より検討より除外した。

【結果】Ⅰ群の8例は全例創感染は認めず、UTIは神経因性膀胱のため長期膀胱にカテーテルを留置中の1例のみであった。Ⅱ群の20例中、抗生剤投与終了時、ドレン⊖、カテーテル⊖の3例では、1例に創感染およびUTIを認めた。ドレン⊖、カテーテル⊕の10例はUTIを認めたもの7例、膿尿のみ認めたもの2例であり、10例中6例に経口抗菌剤を投与した。創感染は認めなかった。ドレン⊕、カテーテル⊕の4例は、全例に創感染を認め、UTIは2例に認めた。3例に経口抗菌剤を投与した。ドレン⊕、尿管内ステント⊕の3例では、創感染は認めなかったが、2例にステントの尿通過障害により腎盂炎を併発し、抗生剤の静注を行った。ドレン培養は20例中7例で陽性で、球菌は3例に認め、尿培養との一致は2例であった。Ⅲ群の12例は、全例ドレン⊖で創感染は認めなかった。Ⅲ群は、さらに抗生剤投与を短期にし検討中である。

【結論】尿路に操作を加えない腹部手術では、感染予防にはセフェム第1世代の3日投与で十分である。バルンカテーテル、ドレン等の留置例は抜去後しばらく経口抗菌剤の投与が必要である。

移植提供臓器の微生物汚染迅速診断法の確立

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科

○安藤慎一, 片山知美, 堀場優樹, 星長清隆, 名出頼男

【目的】脳死下の臓器提供が困難で、心停止までの在院期間の長期化する事が多いわが国では、挿管チューブや尿道留置カテーテルなどを介して、臓器提供の承諾を得られた donor に、MRSA や *P.aeruginosa*、真菌類に代表される難治性日和見感染症起因菌により惹起される病院内感染が多く認められる現状となっている。我々は、1993 年から現在までに 56 例のケースで PCR を用いて *Staphylococcus* 属の検出を行い、あわせて *P.aeruginosa* 及び真菌類を本法で検出するために基礎的実験を行ったので報告する。

【方法】臓器提供者から喀痰、尿、血液、提供腎の腎盂尿、腎保存灌流液を採取し、DNA-EX buffer (0.32M saccharose, 10mM Tris-HCl, 5mM MgCl₂, 1% Triton X-100, pH7.5) にて前処理し菌種に応じた DNA-extraction を行い、以下の遺伝子を検出対象としている。*Staphylococcus* 属の検出は *mecA* 遺伝子(316bp)、*femA* 遺伝子(990bp)を、*P.aeruginosa* は *gyrA* 遺伝子(360bp)、真菌類の検出は 18S-rRNA 遺伝子(687bp)である。

【結果】本法での各遺伝子検出所用時間および検出感度は、*mecA*、*femA* が 225min、 10^1 CFU/ml、*P.aeruginosa gyrA* は 210min、 10^1 CFU/ml、真菌類 18S-rRNA 遺伝子は 360min、 10^2 CFU/ml となっている。現在までに *Staphylococcus* 属の検出では、血液以外の各検体から検出されており、特に喀痰からは高頻度に検出されていた。腎保存灌流液では、MRSA 以外の *Staphylococcus* 属が 7.1%、MRSA が 3.6% の頻度で検出されており、56 例の donor 腎中 3 腎が、*S.aureus* 及び MRSA さらに他菌種により汚染されていたために移植に使用されなかった。

【考察】当教室の死体腎移植では、多種の免疫抑制剤を使用し、術後の抗菌薬使用も薬剤耐性菌選択防止の考えから penicillin 系剤を短期間少量使用としている。この様な現状の中、日和見感染を惹起している可能性が高い donor から提供される移植臓器の微生物汚染には、細心の注意を要するものと我々は考えている。実際、無菌術で摘出されたはずの移植腎保存灌流液からは、MRSA が 3.6% の頻度で検出されており、今後、本法を用いて臓器移植での感染防止を目的とし検討を重ねたいと考えている。

水性潤滑・防錆保守剤（ミルクテック™ S）用浴槽の細菌汚染

岐阜大学医療技術短期大学部

○松宮良子

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

加藤はる、加藤直樹、渡辺邦友

【目的】鉗子などの鋼製小物の錆予防と動きをよくするために軽質流動パラフィン成分とする水性潤滑・防錆保守剤が、病院内の衛生材料供給部門で広く使用されている。病院においては一般にこの溶剤を経済的な理由から一週間程度連続して使用しているが、連続使用においては細菌汚染の発生が懸念される。演者らは岐阜大学付属病院中央材料部で使用している潤滑・防錆剤（ミルクテック™ S）用浴槽の細菌汚染状況を調査したところ、高度の細菌汚染を認めため、その清浄対策を試みた。今回はこれらの成績を報告する。

【方法】検体としては浴槽の種々な部位から採取した壁擦過物の生食水懸濁液と使用中のミルクテック溶液を1週間にわたって採取し、滅菌蒸留水で10倍段階希釈を行った。次いでこれらをトリプチケースソイ血液寒天培地に塗布した後、37℃で48時間好気培養し、定量培養した。ミルクテック原液も同様に培養した。分離菌はアピ20NEを用いて同定した。また、浴槽内煮沸による清浄対策後も同様に検体採取し、菌の同定を行った。

【結果】壁擦過物からは $10^2 \sim 10^3$ CFU/mlの細菌が検出された。ミルクテック溶液からは、菌が使用開始1日目に 4.0×10^3 CFU/ml検出され、5日目には 1.1×10^8 CFU/mlまで増加していた。検出菌は、*Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (NF-GNR) が大半であった。浴槽内煮沸処理後は、壁擦過物からは菌は検出されなかったが、ミルクテック溶液からは1日目は菌陰性であったものの、5日目には 2.1×10^8 CFU/mlの細菌が検出された。週に2回の煮沸処理を開始した第1週目では煮沸処理から3日目の菌数は 4.0×10^5 CFU/mlで菌の増殖は抑えられなかったが、10週間煮沸処理を繰り返した結果、 10 CFU/mlと極めて低い菌数となった。なお、ミルクテック原液と滅菌蒸留水でその原液を希釈し、5日間培養した液からは菌は検出されなかった。

【考察】今回の調査から、長年使用していたミルクテック槽ではNF-GNRが極めて多数増殖していることが確認され、浴槽の煮沸処理が除菌に有効であることが分かった。菌汚染の原因は明らかではないが、ミルクテックそのものからは菌が検出されなかったことから、それ以外の経路が考えられる。病院の水回りではNF-GNRが比較的容易に増殖することがあらためて確認された。

[非学会員協同研究者：野田喜久代、松波登志子]

当科で検出されたMRSAのコアグラーゼ型と薬剤感受性

宮崎医科大学泌尿器科

○濱砂良一, 山下康洋, 長田幸夫

【目的】宮崎医科大学泌尿器科にて分離されたMRSAの、コアグラーゼ型による薬剤感受性の違いを検討した。

【方法】1992年～1995年に、当科で保存しえたMRSA45株（尿分離26株、感染創分離11株、呼吸器分離8株）のコアグラーゼ型と薬剤感受性を検討した。感受性試験はPIPC、ABPC、CAZ、CMZ、FMOX、CTM、SBT/CPZ、CZOP、CFPM、IPM、PAPM、GM、ABK、DKB、MINO、OFLX、LVFX、SPFX、FOM、VCMのMICを測定し、全株、尿分離株、尿分離コアグラーゼII型株、尿分離コアグラーゼIII型株にわけて検討した。

【結果】コアグラーゼ型はII型27株、III型15株、VII型1株、判定不能2株であった。尿分離26株ではII型12株、III型12株、判定不能2株であった。セフェム系薬剤では尿分離III型株の半数がCMZ、FMOX、CZOP、PAPM（MIC₅₀はそれぞれ6.6、7.0、6.6、4.0）に対して感受性を示した。アミノ配糖体ではABKに全株が感受性であり、耐性菌はなかった。GM、DBKには尿分離II型株がIII型株に比べてMICが低かった（MIC₅₀はII型株8.0、8.0、III型株64、40）。ニューキノロンには感受性は低かった。VCMには全株感受性、MINOには全株で感受性率が高かった。FOMには尿中分離III型株が尿中分離II型株に比べて明らかに感受性が高かった（III型株：MIC₅₀ 1.45、MIC₉₀ 1.90、II型株：MIC₅₀ 128、MIC₉₀ >512）。

【考察】尿から分離されたMRSAはコアグラーゼ型により薬剤感受性に差があった。尿分離コアグラーゼIII型株は比較的薬剤に感受性が高く、特にFOMに対しては全株感受性であり、II型株と大きな差を認めた。

当科におけるMRSA病原性の変化

広島大学第一外科、同総合診療部*、
同細菌検査室**

○竹末芳生、横山隆*、児玉節、板羽秀之**、
松浦雄一郎

【目的】近年、MRSAは全国的な傾向として、以前と比較し分離頻度は減少し、重症化例も稀となっている。これは一般的には院内感染対策の成果として報告されているが、今回我々は、細菌側の病原性の変化も検討する必要があるのではないかと考え、MRSAの各タイプ別分離頻度の推移、その病原性、毒素産生性について検討した。【方法】S.58年～H.8年6月までの当科で臨床分離されたMRSA 368株、並びにH.8年4月～6月における当病院各病棟から検出されたMRSA32株を対象とした。MRSAのタイプ別分類は、逆受身ラテックス凝集反応によりその産生するエンテロトキシン、コアグラーゼから各々の型別分類を行った、またtoxic shock syndrome toxin-1(TSST-1)産生性は抗血清をラテックス粒子に感作したキットを用い判定した。【結果】MRSAは主にコアグラーゼ型によりIV型、II型、VII型に分類され、II型はエンテロトキシン産生性によりさらにB型、C型、AC型に分けられた。年次別流行の推移は、S.58-59年にIV型、S.60-H.1年にB型、C型、H.2-4年にAC型、H.5-6年にVII型、H.7-8年は再びB型、C型、と変化しており、H.8年の病院全体の傾向も同様であった。年間総分離数はAC型が流行したH.2-4年は平均50株と高値を示したが、ここ2年間は26株、24株と半減していた。またAC型株はMRSA腸炎の原因菌となっており（24例中22例）、H.2-4年は重症化例も多く、大量排菌のため院内感染対策に難渋した。しかしH.5年以降はMRSA腸炎はほとんどみられなくなり、高熱、白血球減少、著明な脱水などのない下痢のみの症例（MRSA下痢症）が散発するのみで、その原因菌もB型が5例、C型が1例であった。毒素産生性ではAC型はTSST-1を全株産生しており、エンテロトキシン力価も高値であった。一方、その後流行したVII型はTSST-1もエンテロトキシンも非産生で、B型はTSST-1非産生、C型はエンテロトキシン低力価であった。【結語】MRSAはタイプが数年毎に変化しており、最近是比较的病原性の低い株が流行していることが推察された。

アトピー性皮膚炎における黄色ブドウ球菌の
定量的検討
岡山大学皮膚科
○森下佳子、上枝万純、神崎寛子、秋山尚範、
荒田次郎

【目的】アトピー性皮膚炎患者皮膚病変部からは高率に黄色ブドウ球菌が分離され、特に湿潤した病変部においては100%近い検出率となる。そこで皮疹の状態と菌の定着の関連性、治療に対する反応性について病変部の菌の定量を行うことにより検討した。

【方法】(1)アトピー性皮膚炎入院患者36名より得た42機会において、スクラブ法にて皮膚病変部表面の黄色ブドウ球菌を採取し、治療過程における菌量推移の検討を行った。(2)アトピー性皮膚炎患者52名に cefdinir 内服を、32名に chlorhexidine gluconate (CG) クリーム外用を行い、この前後の皮膚病変部の黄色ブドウ球菌菌数の変化をスタンプ法で検討した。

【結果】(1)抗生剤内服群、ステロイド内服群、ステロイド外用群、非ステロイド外用群にわけて検討したが、いずれの群においても皮疹の改善に伴って菌数が減少する傾向が見られた。臨床的に膿・膿性浸出液を認める症例では菌数は 10^7 cfu/cm² < となり、また菌数が 10^6 cfu/cm² > であった症例では検出時期により菌数の変動が多くみられた。(2) cefdinir 投与群では、投与前の菌数が 1000 cfu/10cm² < (スクラブ法で 2.2×10^5 cfu/cm² に相当) であった59例のうち41例で投与後の菌数が 100 cfu/10cm² > に減少し、さらにそのうち28例で紅斑の改善が見られた。CG クリーム外用群では11例中1例で同様に菌数が減少した。

【結論】皮膚病変部の黄色ブドウ球菌数がスクラブ法で 10^7 cfu/cm² < となる場合は二次感染と考えられ、それ以下の場合は二次感染ではなく colonization と考えられるが皮疹の増悪因子となっている可能性はある。黄色ブドウ球菌高密度定着例、特に二次感染の所見がある例ではこれは皮疹の増悪因子と考えられ抗菌薬投与の適応となるが、菌以外の皮疹の増悪因子除去も同時に必要である。

Tetracycline と penicillin G の共存下で溶菌が抑制された黄色ブドウ球菌表面における自己溶解酵素の局在性
川崎医大・微生物
○山田作夫、松本 明
広大・歯・細菌
菅井基行、小松澤均、杉中秀壽

【目的】第44回本学会総会において、penicillin G (PCG) 処理黄色ブドウ球菌における自己溶解酵素（以下ATL）の局在性を免疫電子顕微鏡法により観察した結果、細胞壁に切れ目が生じ内容物が僅かに菌体外に流出した菌体において、その細胞壁切断部位表面に一致して ATL が局在することを報告した。一方、PCG による溶菌は蛋白合成阻害剤の存在下で抑制されることが知られている。そこで、今回は、PCG と tetracycline (TC) で同時に処理した菌体の ATL 分布について検索した。

【方法】黄色ブドウ球菌 209P 株を親株とする protein A 欠損 2PF-18 株の対数増殖培養菌に PCG (4MIC) および TC (4MIC) を添加し、3時間後に得た PCG・TC 処理菌体を免疫電子顕微鏡法で観察した。即ち、処理菌体を抗 ATL 抗体で37℃ 1時間処理、遠心洗浄後、TEM用には5nmφの protein A-gold (E-Y社、以下gold) でSEM用には20nmφ gold でそれぞれ室温1時間標識し、以後再び遠心洗浄した後、常法に従って TEM (JEM 2000EX II) 観察試料ならびに SEM (Hitachi S-570) 観察試料を作製した。なお、PCG と TC それぞれの単独処理菌も同様に標識し PCG・TC 処理菌の比較対象とした。

【結果・考察】PCG 処理菌に比べ PCG・TC 処理菌は有意に溶菌数の減少することが、吸光度測定ならびに TEM 観察によって認められた。溶菌を免れた菌体の TEM 像では、次期隔壁形成は認められるものの、その表面には ATL の gold 標識はなかった。同様に、SEM 像でも次期隔壁形成のくびれには標識はなく、TEM 観察結果と良く一致した。これらの観察所見は TC 処理菌における標識分布とも一致した。これらの結果から、TC による PCG 溶菌作用の抑制は、新たな隔壁形成部位表面への ATL の出現が TC により阻害されることに一因があると考えられた。

アルベカシンの緑膿菌に対する抗菌力

東海外科感染症研究会

○品川長夫(名古屋市厚生院)、鈴木一也、
石川周、大久保憲、水野章、真下啓二、
谷口正哲、保里憲一、山本俊信、有我憲仁

【目的】外科領域感染症で分離頻度の高い細菌は腸球菌、緑膿菌およびMRSAである。現在、MRSAに有効な薬剤はVCMとABKがある。一方、MRSAの多くは複数菌感染であり、緑膿菌との混合感染が多い。アミノグリコシッド薬であるABKはMRSA以外にも広く抗菌力を有している。MRSAと緑膿菌の混合感染症を治療する場合の参考とするため、東海地区における共同研究としてABKの緑膿菌に対する抗菌力を検討した。

【方法】外科感染症から分離された緑膿菌112株について、11種の抗菌薬のMICと血清型別を測定した。MICは日本化学療法標準法(微量液体希釈法)、血清型別試験は「メリアッセイ緑膿菌」によるモノクロナール抗体を用いたスライド凝集反応によった。

【結果】MIC₅₀でみると、IPMが1μg/mlと最も優れており、次いでCAZ、CZOP、ABK、OFLX、GM、AZTのそれぞれ4μg/ml、PAPMとPIPCはそれぞれ8μg/mlであった。また、ABKのMIC₅₀はIPMと同じで16μg/mlであり、良好な抗菌力を示した。ABKにMICが8μg/ml以上の耐性菌(112株中45株)に対しては、IPMの抗菌力が最も優れており、次いでCAZ、PAPMなどであった。

【結論・考察】MRSA感染症では、緑膿菌との混合感染を常に想定しなければならない。このような場合、MRSAと緑膿菌の両方に対し優れた抗菌力を有するABKは治療上有用と考えられる。また併用する場合には、耐性菌の感受性よりみてABKとIPMあるいはCAZの併用が理論的である。

【参加施設】名古屋市厚生院、名古屋市立東市民病院、名古屋市立城北病院、名古屋市立緑市民病院、名古屋市立大学第一外科、泰玄会病院、NTT東海総合病院、厚生連尾西病院、高浜市立病院、臨港病院、知多厚生病院、菰野厚生病院、厚生連足助病院

MRSAおよび緑膿菌に対するimipenem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 敦、
山田保夫、児島康浩、鳥居正芳、伊藤 誠

【目的】難治性感染症の起炎菌であるMRSAと緑膿菌に対し、meropenem(第44回日本化学療法学会総会で報告)に続き、imipenem(IPM)と各種抗菌剤の併用療法の有用性を検討する。

【方法】臨床検体より分離されたMRSA27株に対し、IPMとarbakacin(ABK)、netilmicin(NTL)、vancomycin(VCM)との併用効果について、緑膿菌30株ではIPMとABK、NTL、amikacin(AMK)との併用効果についてFIC indexを求めて検討した。

MIC測定は微量液体希釈法を用い、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 ≤ 0.5, 相加効果(以下Ad): 0.5 < FIC ≤ 1.0, 不関(以下In): 1.0 < FIC ≤ 2.0, 拮抗効果(以下An): FIC > 2.0とした。

【結果】1)MRSA. IPM+ABK: FIC index 0.28~2.00, 効果判定はSy6株(22%), Ad19株(70%), In2株(7%)であった。IPM+NTL: FIC index 0.28~2.00, 効果判定はSy9株(33%), Ad16株(59%), In2株(7%)であった。IPM+VCM: FIC index 0.16~0.75, 効果判定はSy24株(89%), Ad3株(11%), In0株であった。MRSAではいずれの組み合わせにおいても拮抗効果を認めなかった。

2)緑膿菌. IPM+ABK: FIC index 0.37~3.00, 効果判定はSy1株(3%), Ad25株(83%), In3株(10%), An1株(3%)であった。IPM+NTL: FIC index 0.38~2.00, 効果判定はSy1株(3%), Ad28株(93%), In1株(3%), An0株であった。IPM+AMK: FIC index 0.56~2.00, 効果判定はSy0株, Ad21株(70%), In9株(30%), An0株であった。

【結論】MRSAではIPMとVCMとの併用効果が極めて高いと思われた。またNTLは、MRSAに対してABK以上の相乗効果を示し、緑膿菌に対しては一部に拮抗効果を認めたABKや、1/3の株が不関を示したAMKに比べ良好な併用効果を示した。

尿路分離緑膿菌に対する抗菌薬のin vitro併用効果

鹿児島大学医学部泌尿器科

○速見浩士, 松下真治, 内田洋介, 中川康彦,
北川敏博, 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】緑膿菌は複雑性尿路感染症の原因菌として分離頻度の高い菌であり, 単剤でも有効な薬剤が開発される一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95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, 寒天平板希釈法による各種抗菌薬のMIC値に偏りが無い血清型別可能な27株を選び, Checkerboard法にて併用効果を検討した。さらに3株を選び増殖曲線に及ぼす影響を同時併用と時間差併用にて検討した。

【結果】Checkerboard法での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た10抗菌薬, 20通りの組み合わせで検討し, PAMPとSPFXの組み合わせが最も低いmean FIC index 0.4937を示した。またMEPM0.39 μ g/mlを併用した場合, CPFYのMIC80値は3段階の低下を認めた。

増殖曲線におけるsub-MIC併用効果を標準株としてNCTC10490株, MEPMとCPFYの併用にて検討菌株中最も低いFIC index 0.094を示したNo.02株, カルバペネム系薬, キノロン系薬の両薬に耐性を示したNo.07株の3株についてMEPM+CPFY, MEPM+AMK, MEPM+FOM, CAZ+CPFYの組み合わせで検討した。同時併用では各組み合わせにおいてFIC indexに一致した結果が得られ, No.07株でのMEPMとAMKの同時併用ではFIC index以上の併用効果が認められた。また時間差併用の効果についても報告する。

Biofilm形成緑膿菌の増殖速度とニューキノロン系薬剤の抗菌力に関する検討

広島大学医学部泌尿器科

○田中 学, 繁田正信, 碓井 亞
同歯学部口腔細菌学

小松澤均, 菅井基行, 杉中秀壽

【目的】Biofilm形成菌の抗菌剤に対する低感受性はbiofilm中の菌の増殖速度低下, glycoalyxのbarrier effectが主な原因と考えられている。今回, 増殖速度を調節できるbiofilm形成緑膿菌を用いて, 各種抗菌剤, 特にニューキノロン剤の効果について検討した。

【材料および方法】細菌は*Pseudomonas aeruginosa* 4568株より得られたleucine要求性突然変異株HU1を用いた。前培養したHU1を37°Cで2時間セルデスクに付着させた後, 各種濃度のleucine (10^{-2} ~ 10^2 mg/l)を添加したminimal medium中に移した。8時間毎に培地を交換しながら, 6日間培養を行い, 抗菌剤を1,3,5日目よりそれぞれ24時間投与した。biofilm中の生菌数は, セルデスクをsonication後にCFU法で24時間毎に測定した。

【結果】実験開始時の付着菌数は6.6 (log10)で培養開始3日目には添加leucine濃度 10^2 mg/lで4.9, 10^1 mg/lで7.5, 10mg/lで8.5と, leucine濃度の増加とともにbiofilm中のHU1の増殖速度は増強した。添加抗菌剤についてみると, PIPCなど β -ラクタム剤では菌の増殖速度が大きいほど抗菌力が強い傾向を認めたのに対して, ニューキノロン剤投与群では増殖速度に関係なく, 優れた抗菌力を認めた。ニューキノロン剤の中ではLVFXは同一濃度のCPFYよりも抗菌力が優れるなど, 薬剤間で若干の差を認めた。

【結論】Biofilm中の菌の増殖速度は, biofilm形成菌の薬剤感受性に影響を及ぼすが, これらの関与は抗菌剤の種類によって異なった。

In vitro 固相定着 *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⁾、南 新三郎¹⁾、
渡辺泰雄¹⁾、成田弘和¹⁾、長谷川 真常²⁾

【目的】我々は本学会に於いて、ラット実験的膀胱結石に定着した *P.aeruginosa* に対し、TFLXは他のキノロン剤より強い殺菌効果を示すことを報告した。今回、その理由を明らかにする目的で *in vitro* で non-growing 時及び固相定着時の *P.aeruginosa* に対する TFLX の殺菌効果を他剤と比較した。

【方法】Stationary phase の *P.aeruginosa* S-1305 を生理食塩水に懸濁し、non-growing 状態の菌に対する TFLX の殺菌効果を CFX 等と比較した。また、1% glucose 加生理食塩水に懸濁した本菌を poly-lysine コートの dish に定着させ、5 日目に生理食塩水に再懸濁して TFLX、CFX の 4~64 MIC 作用時における殺菌効果を検討した。

【結果及び考察】 non-growing 状態の *P.aeruginosa* に対してキノロン剤は殺菌効果を示したが、薬剤間に差異が見られ、TFLX は CFX より強い効果を示した。また、poly-lysine コート dish に定着した *P.aeruginosa* に対しても同様の結果が得られた。ラット実験的膀胱結石定着菌に対して、キノロン剤間で殺菌効果が異なる一因は、non-growing 時及び固相定着時の *P.aeruginosa* に対する殺菌性が異なるためと考えられた。現在、他の薬剤についても検討中であり、併せて報告する。

Fosfomycin の好中球機能抑制作用について

久留米大学医学部第一内科

○猿渡直子、本田順一、杉原栄一郎、秋吉裕也、
草場珠都子、鈴木信行、大泉耕太郎

(目的) Fosfomycin (FOM) は低分子でありながら、エポキシ環と C-P 結合という二つの化学構造上の特徴を持つ、ユニークな抗菌剤である。近年、マクロライド抗菌剤の抗菌作用以外の作用が注目されているが、FOM においても、いろいろな抗菌作用以外の作用があることが判ってきた。そこで今回我々は、FOM のヒト末梢血好中球機能に対する影響を観察した。

(方法) 正常健康人よりヘパリン加採血し、デキストラン法により好中球を分離した。FOM-Na は明治製菓株式会社より供与されたものを使用した。好中球の活性酸素産生能の測定には、FOM で処理した全血を用いて DCFH-DA 法を行った。クレブス・リンゲルフォスフェイト緩衝液で 2×10^6 /ml 濃度の好中球浮遊液を作製し、各濃度の FOM で処理した後、FMLP または LPS で好中球を刺激し、その上清のトロンボキサン B2、ロイコトルエン B4 の産生量を EIA システムを用いて測定した。また、好中球の貪食能につて、フローサイトメーターを用いて検討した。

(結果と考察) FOM は 25-250 μ g/ml の濃度において、濃度依存的に、好中球の活性酸素産生能を抑制した。また、FMLP 刺激による、好中球からのロイコトルエン B4 産生を FOM は有意に抑制した。LPS 刺激による、好中球からのトロンボキサン B2 産生を FOM は抑制する傾向が認められた。また、好中球の貪食能も、FOM は濃度依存的に抑制する傾向が認められた。

今回の実験において、FOM が好中球の機能を抑制することを確認することができた。また、その作用機序として、好中球のシクロオキシゲナーゼ、リポキシゲナーゼの抑制が考えられた。

マクロライド系抗生剤の好中球機能に対する影響

久留米大学第一内科

○杉原栄一郎、本田順一、松本久美、秋吉裕也、
草場珠穂子、鈴木信行、猿渡直子、力丸 徹、
大泉耕太郎

【目的】エリスロマイシン (EM) をはじめとするマクロライド系抗生剤は、びまん性汎細気管支炎の治療に有効である。その作用機序の一つとして、好中球への影響が考えられている。我々は、EMが臨床的に到達可能な低い血中濃度 (0.1~0.5 $\mu\text{g/ml}$) で好中球活性酸素産生を抑制することを報告し、EMの作用機序に好中球自体への関与を考えている。今回、14員環のエリスロマイシン (EM)、15員環のアジスロマイシン (AZM)、16員環のロキタマイシン (RKM) の好中球への関与を明確にするため、単核球の影響を加え好中球活性酸素産生を検討した。

【方法】健常人よりヘパリン採血を行い、Ficoll-Conray比重遠沈法にて好中球、単核球を各々分離し最終濃度が0.05~20 $\mu\text{g/ml}$ となるように抗生剤と反応させた。好中球数に対し単核球数の割合が1%及び10%となるように、抗生剤と反応させた好中球、単核球浮遊液を混和させ好中球活性酸素をCytochrome C法を用い測定した。

【結果】EM, AZMは、好中球活性酸素産生を低い濃度よりcontrolに比べ有意に抑制した。また低い濃度 (0.1~1.0 $\mu\text{g/ml}$) では単核球存在にかかわらず活性酸素産生の抑制率は変化なかったが、高い濃度 (10, 20 $\mu\text{g/ml}$) では単核球存在の方が、活性酸素抑制率が増加した。RKMは低い濃度では有意な抑制はなく、高濃度で単核球存在下にて抑制傾向を認めた。

【考察】EM, AZMは単核球の存在にかかわらず臨床的に到達可能な低い濃度で好中球活性酸素産生を抑制し、好中球自体へ関与が示唆された。また高い濃度では、単核球存在の方が活性酸素産生に対する抑制が強くなる傾向を認めたことより高濃度においては、好中球は単核球より何らかの刺激をうけており、EM, AZMは、この刺激を抑制している可能性が示唆された。

Azithromycinの炎症巣への移行と遊出白血球殺菌能への影響—skin chamber法を用いて—

九州大学医学部泌尿器科

○高橋康一、松本哲朗、熊澤淨一

局所膿瘍のモデルとなるskin chamberを用いてAzithromycin (AZ) の炎症巣への移行と、末梢及び遊出白血球の殺菌能に及ぼす影響を検討した。

対象と方法) 24人のvolunteerをdouble blind controlにより、AZ群とplacebo群に分け、500mgのAZ又はplacebo錠を1日1回3日間 (Day 2, 3, 4) 投与した。skin chamberは薬剤投与前 (Day 1) と投与後 (Day 4又はDay 9) に両前腕に2個ずつ計4個設置した。4つのchamberにはそれぞれ、PBS, heat-killed *Sacharomyces cerevisiae* in serum, heat-killed *H. influenzae* in serum, autologous serumのchemoattractantで満たした。遊出白血球を含むchamber fluidは、chamber設置18時間後 (投与前 Day 2, 後Day 5又はDay 10) に採取した。血清、末梢白血球、遊出白血球を含んだchamber fluidのAZ濃度はbioassay法にて測定。殺菌能の検討には *S. aureus* の敗血症患者からの臨床分離株を用いた。同株のAZに対するMICは $>256 \mu\text{g/ml}$ である。白血球と菌数比は、1:10とした。

結果) 1) AZは末梢白血球に高濃度に移行した。(60.5 $\mu\text{g/ml}$ Dy 5及び22.0 $\mu\text{g/ml}$ Dy 10) 2) chamber fluid内へのAZの移行は遊出白血球が多ければ、高い傾向となった。これは血清中にAZがみられないDay 10でも、いずれのchamberでも比較的高い濃度で見られた。(0.129~0.384 $\mu\text{g/ml}$) 3) 血清には *S. aureus* に対する殺菌能は見られなかった。末梢白血球と遊出白血球は薬剤投与前はほぼ同等の殺菌能であった。AZ投与後もいずれの白血球とも殺菌能に変化はなく、placebo群ともほぼ同じであった。

結論) AZは長時間にわたって白血球内に高濃度に移行し、炎症巣への集積にも繋がる。しかしこの集積は白血球機能の一つとしての殺菌能に影響は及ぼさなかった。また実際の炎症巣においてもこの殺菌能は保たれていた。

Clindamycin (CLDM) 前投与による Endotoxin 放出
及びサイトカイン産生の抑制効果

大分医科大学第2内科
同附属病院検査部¹⁾

○岸 建志、村上純子、竹岡香織、平井一弘、
山上由理子、山崎 透¹⁾、永井寛之、橋本敦郎、
那須 勝

《目的》重症グラム陰性菌感染時に一部のセフェム系
抗菌薬を投与すると、菌体から Endotoxin (LPS) が一度
に大量に放出され、その強力なサイトカイン誘導能に
より敗血症ショックが励起されることが近年の研究で
知られている。今回我々は、大腸菌標準株 (*E. coli*
055:B5) を用い、*invitro* にて ceftazidime (CAZ) により
破壊放出される LPS と TNF- α の誘導を測定し、CLDM
を前投与することで抑制しうるかどうか検討したので
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。ウマ血清を培地として対象
群・CLDM前投与群 (1, 4, 18時間) に分けて *E. coli* を
前培養した。 10^7 cfu/ml となる時点で CAZ を投与し、
経時的 (0, 1, 2, 4時間) に反応液を採取して、0.22 μ m
フィルターで濾過滅菌してサンプルとした。サンプル中
の LPS を endospecy で定量し、同時に LPS 刺激感受性
サイトカイン産生ヒト白血球細胞 (THP-1細胞) 培養液
にサンプルを加え4時間培養し、この上清液中に産生
された TNF- α を ELISA にて測定し、比較検討した。また
菌の形態変化を電子顕微鏡にて観察した。

《結果・考察》対象群では CAZ 投与後2時間で LPS・
TNF- α ともに著明に増加した。それに対して、CLDM
前投与群では、1時間前作用時では抑制効果は不明瞭で
あったが、4時間・18時間と前作用時間を延長する
につれ有意に LPS・TNF- α 産生量が抑制された。走査
型電子顕微鏡にて各抗菌薬を作用させた大腸菌の形態
学的変化を観察したところ、対象群では CAZ 投与後に
菌の著明な伸長化が認められたが、CLDM前作用群では
明らかな菌の伸長化の抑制が確認された。さらに検討
中である。

itraconazole の IFN- γ 誘導 NO 産生に及ぼす影響

琉球大学第一内科

○久手堅憲史、川上和義、斎藤 厚

(目的) 抗真菌剤には、抗真菌活性のほかに免疫調節作
用があることが知られており、itraconazole ではリンパ球
増殖や遅延型過敏反応の抑制やマクロファージからの
TNF- α 産生の増強などが報告されている。一方 nitric
oxide (NO) は血管弛緩因子、感染症の防御因子などと
して生体内で重要な役割を果たしていることが知られて
いる。今回我々は培養マウス腹腔マクロファージからの
IFN- γ 誘導 NO の生成に及ぼす itraconazole の作用を
検討した。

(方法) マウスにチオグリコレート 1.5ml を腹腔内投与
し、4日後に腹腔マクロファージを採取し、24穴平底プ
レートに 1×10^6 /well に調整し IFN- γ (300U/ml), DMSO に溶
解後様々な濃度に希釈した itraconazole (ヤンセン協和よ
り供与) を加え 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 下で 48時間培養した後、
上清中の NO 代謝産物である Nitrite を Griess 法にて測定し
NO 量を推定した。

(結果と考察) itraconazole を加えた群では等濃度の
DMSO を加えた対照群に対し、Nitrite の産生に変化がみ
られた。現在 itraconazole のサイトカイン産生に及ぼす
影響についても検討中である。

緑膿菌 exotoxin A の TNF α 産生に及ぼす影響

長崎大学医学部臨床検査医学¹⁾、同 第二内科²⁾
 ○山口敏行¹⁾、泉川公一¹⁾、竹村 弘²⁾、伊折文秋¹⁾、
 平瀧洋一¹⁾、朝野和典²⁾、古賀宏延²⁾、田代隆良²⁾、
 河野 茂²⁾、上平 憲¹⁾

【目的】緑膿菌の exotoxin A (ETA) は緑膿菌の菌体外産物質の中で最も致死活性が高い蛋白毒素である。ETA はマウスへの全身投与ではその後の lipopolysaccharide (LPS) 刺激による血中での TNF α 産生を亢進させ、気管内投与では逆に LPS による肺局所での TNF α 産生に対し抑制的に働く。今回我々は *in vitro* において、LPS 刺激による各種マクロファージの TNF α 産生に及ぼす ETA の影響について検討を行った。

【方法】マウスの肺胞、無処理および thioglycolate 刺激後の腹腔マクロファージを 1×10^6 cells/ml に調整し 2 時間培養し非付着細胞を除去した。これらの細胞およびマウスのマクロファージ系の cell line で LPS に対する high responder である J774.1 細胞を $0.0003 \sim 5 \mu\text{g/ml}$ の ETA を含む medium で 4 時間培養後、 $10 \sim 1000 \text{ng/ml}$ の LPS で細胞を刺激し 4 時間後の上清中の TNF α 濃度を測定した。さらに J774.1 細胞の RNA を抽出し、TNF α の mRNA の発現について RT-PCR 法で検討した。

【結果】無処理の腹腔マクロファージの場合は ETA の存在に関わらず LPS 刺激による TNF α の産生は全く認められなかった。しかし thioglycolate で刺激して得られた腹腔マクロファージおよび肺胞マクロファージと J774.1 細胞では TNF α の産生は ETA の濃度依存的に抑制された。しかし J774.1 細胞における TNF α の mRNA の発現は抑制されていないことが確認された。

【結論】ETA がマウスへの気管内投与の場合と同様に TNF α 産生を抑制することが *in vitro* の実験において再現された。ETA は TNF α の mRNA の発現には影響を与えず、その後の蛋白合成や分泌の過程を抑制していると考えられた。

フローサイトメーターを用いたリウマチ性関節炎患者の細胞内サイトカインの解析

久留米大学医学部第一内科

○草場珠都子、本田順一、秋吉裕也、杉原栄一郎、
 猿渡直子、鈴木信行、大泉耕太郎。

【目的】人の自己免疫疾患の中には、活性化される Th1、Th2 細胞のアンバランスにより引き起こされるものがあることが報告されている。リウマチ性関節炎 (RA) では、活性化された Th1 細胞がリウマチの病態に重要な役割を果たしていると考えられているが、今回我々は、RA 患者の関節液と末梢血中の IFN- γ 、IL-4 をフローサイトメトリー法を用いて、single cell level で解析した。

【方法】RA 患者より関節液と末梢血を採取し、関節液からは遠心後、全細胞を、また末梢血からは Ficoll-Conray 比重遠心法にて単核球分離を行った。各細胞を 10% FCS 加 RPMI1640 に浮遊し、monensin を加え、PMA、ionomycin で 5 時間刺激した。4% paraformaldehyde (PFA) で細胞を固定し、saponin で細胞膜に穴をあけた後、細胞内サイトカイン (IL-4、IFN- γ) を標識しフローサイトメトリー法で測定した。

【結果】RA 患者の関節液中の CD4/CD8 比は、末梢血中の CD4/CD8 比に比べて有意に低下していた。また、刺激後の関節液と末梢血中の IFN- γ は、IL-4 に比べて有意に増加していた。しかし、患者一人ずつを見ても末梢血においては、CD4/CD8 比が上昇するに連れて、IL-4 を産生しうる細胞 (Th2 細胞) が増加していた。

【結論】今回の実験で我々は、RA 患者の関節液中では CD4⁺T 細胞以上に CD8⁺T 細胞が増加していること、また CD4⁺T 細胞のうち、IFN- γ を産生しうる Th1 細胞が活性化していることが分かったが、末梢血においては、患者の状態により IL-4 を産生しうる Th2 細胞が増加している場合もあった。現在、我々は (抗炎症) 治療の違いによる Th1、Th2 細胞の動態の変化を観察中であり、その結果も併せて報告する。

急性単純性膀胱炎における尿中インターロイキン
値の検討

長浜赤十字病院泌尿器科

○福岡明久、原田吉符、鄭 漢彬

岐阜大学泌尿器科

石原 哲、坂 義人、河田幸道

〔目的〕急性単純性膀胱炎(AUC)症例について尿中インターロイキン(IL)値を測定、複雑性尿路感染症との比較を行った。

〔方法〕岐阜大学および関連施設でAUCと診断された33症例を対象とし、初診時尿中のIL-1 β 、IL-6、IL-8を測定し、他のパラメーターとの関連を検討した。また、慢性複雑性膀胱炎(CCC)、慢性複雑性腎盂腎炎(CCPN)の尿中IL値との比較を行った。ILはEIA法で測定した。

〔結果〕AUCでの検討では、いずれのILも分散が大きく、統計学的な有意差として現れにくかったが、膿尿の程度が強い症例ほどIL-8が高い傾向が見られた。しかし、IL-1 β 、IL-6はこの様な傾向は見られなかった。一方、細菌数に関しては、菌数が多いほどIL-1 β 、IL-6が高い傾向であったが、IL-8は一定の傾向が認められなかった。CCPNではIL-1 β 、IL-6がAUC、CCCと比較して上昇していた。

〔結論〕尿路感染症での尿中ILの測定意義にはまだ検討すべき問題が多いが、基本的には一般の炎症によるサイトカインの動きと矛盾しないものと思われた。

*E. coli*による子宮内感染に対する経口セフェム薬
による治療効果に関する検討

岐阜大学医学部産科婦人科、エーザイ東京研究所*

○三嶋廣繁、和泉孝治、川添香子、八谷滋*、佐藤勝*、宗像敬一*、玉舎輝彦

〔目的〕子宮内膜炎は、産婦人科領域内性器感染症の代表的な疾患であり、臨床的には、経口抗菌薬を用いて治療することも多い。子宮内膜炎の主要原因菌のひとつに、*E. coli*があげられる。我々は、*E. coli*による子宮内膜炎に対して、経口セフェム薬による治療効果の検討を実験感染を用いて行った。

〔方法〕ラット子宮内膜炎モデルを用いて、*E. coli* 9.5 $\times 10^6$ c.f.u./ratにより感染を惹起させた後、cefdinir (CFDN)、20mg/kg、1日3回、3日間経口投与群、新しい経口セフェム薬であるE-1101、20mg/kg、1日2回、3日間経口投与群、無治療群の3群を比較検討した。治療効果の判定には、子宮病理組織像、性器組織内生菌数を用いた。さらに、CFDNまたはE-1101を20mg/kg経口投与時のラット性器組織移行についても検討した。〔結果〕CFDNまたはE-1101による治療群では、無治療群と比較して有意な生菌数の減少、子宮組織における好中球浸潤の減少が認められた。ラット性器組織移行においては、E-1101は良好な組織移行性を示した。〔結論〕経口セフェム剤であるCFDN、E-1101は、*E. coli*による子宮内膜炎に対して有効な薬剤であることが示唆された。

PIDにおける抗Chlamydia-HSP60抗体の経時的観察
 京都府立医大産婦人科、済生会吹田病院¹、
 川崎医大微生物学^{2*}
 ○保田仁介、藤原繁一郎、多田徳宏、東野生、
 柏木直人、柏木知宏、山元貴雄、本庄英雄、
 岡田弘二³、松本明^{4*}

【目的】クラミジア感染症は女子でもっとも頻度の高い性感染症の一つであるが、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。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、一般にEBやMOMPを抗原としたEIA法が使用されている。我々はクラミジア性PIDの慢性的な感染の指標としてクラミジアHSP60に対する抗体が検出され、この抗体は卵管性不妊症などでみられるが、急性PIDでは検出されないことを報告した。今回治療経過をおいてクラミジア抗体の変化を追うとともに抗HSP60抗体の発現の変化を検討した。

【方法】ニューキノロン剤あるいはCAMなどで治療したクラミジア性急性PID8例、慢性PID10例について1年以上にわたり治療経過を観察し、その間EIA法によってIgGおよびIgA抗体を経時的に測定するとともに、同時に採血した血清を用いクラミジアHSP60に対する抗体の発現をSDS-PAGE、Western blottingで検索した。【結果】クラミジアHSP60に対する抗体は慢性PIDの全例で検出され、IgG抗体であり1-2年の経過観察中にすべて検出された。これらの症例ではEIA法におけるIgGおよびIgA抗体のCOI(Cut Off Index)は低値ではあるが6例で変化せず、4例では低下した。

一方急性PID例では治療後3ないし6ヶ月でEIA法におけるIgGおよびIgA抗体のCOI(Cut Off Index)は低下し、そしてこの間クラミジアHSP60に対する抗体は8例中2例で治療終了後約3ヶ月にIgG抗体で検出されたが6ヶ月目には消失していた。

【考察】クラミジア性PIDは若年婦人に多く慢性感染による後遺症が懸念される疾患である。今回の検討で急性PIDでは短期間HSP60抗体が検出された症例があったが消失した。慢性PIDではEIA抗体の低下傾向にも関わらず持続して存在し障害が長期間にわたって持続していると考えられた。

骨盤内炎症性疾患の原因菌検査におけるダグラス窩穿刺の意義
 岐阜大学産科婦人科
 ○川添香子、三嶋廣繁、佐藤泰昌、玉舎輝彦

【目的】骨盤内炎症性疾患、特に子宮付属器炎・骨盤腹膜炎の原因菌検索のサンプリング法として、患者に対して侵襲となるダグラス窩穿刺法より、子宮内容物を採取する方法で代用されてきた。今回、子宮付属器炎・骨盤腹膜炎において、サンプリング法を検出細菌で比較検討した。【方法】子宮付属器炎・骨盤腹膜炎と診断され、同意の得られた3症例で、ダグラス窩穿刺液と子宮内容液と膈分泌液で、検出細菌を比較検討した。【結果】症例1：子宮付属器炎。ダグラス窩穿刺液からの検出菌は、子宮内容液と同一であり、膈分泌液からも検出された。症例2：子宮付属器炎。ダグラス窩穿刺液から検出された2菌種は、子宮内容液、膈分泌液からも検出された。症例3：骨盤腹膜炎。*E.coli*を中心に複数の嫌気性菌が検出された。この患者の病原性の中心的役割を果たす*E.coli*は、子宮内容液、膈分泌液からも検出された。また、これら3症例とも、好気性菌、嫌気性菌の複数菌感染であった。【結論】1) 子宮付属器炎、骨盤腹膜炎では、好気性菌、嫌気性菌が複数菌感染している場合が多いと考えられた。2) 骨盤内炎症性疾患の原因菌検索には、子宮内容液、膈分泌液による検査で十分代用可能と考えられた。3) ダグラス窩穿刺液からの情報は、病原性の高い菌を特定するのに有用であると考えられた。

Chlamydia trachomatisの病原性に関する基礎的研究：ラット前立腺炎モデルにおける検討

神戸大学医学部泌尿器科

○荒川創一、中野雄造、樋口彰宏、松井隆、

中田勝久、守殿貞夫

国立神戸病院泌尿器科 田中一志

(目的) *Chlamydia trachomatis* は尿道炎、子宮頸管炎、卵管炎、精巣上体炎等の性器感染症の原因微生物として重要な位置を占めている。しかしながら、前立腺炎と本微生物との関連性については不明な点が多いため、その解明を目的にヒト由来の*C. trachomatis*をラット前立腺に接種し、前立腺における病原性を示すか否かについて検討した。

(方法) 実験動物としてウイスター系、雄性ラット体重180~200gを用い、ネブタール麻酔下にラットの下腹部を切開、前立腺を露出し、ヒト由来の*C. trachomatis* D株 1×10^6 inclusion forming units (IFU)を前立腺に直接接種した。接種後、3、7、10、14、21、28、35および42日目に心臓採血した後、前立腺を無菌的に摘出、2分割し、その一方は*C. trachomatis*回収に、他方は病理組織学的検討に供した。前立腺からの*C. trachomatis*の回収は、採取した前立腺にSucrose phosphate-glutamate medium (SPG)を0.5ml加え、前立腺をホモジナイズし、そのホモジネイトを超音波処理および遠沈し、上清を24時間培養単層Hela 229細胞に接種し、ついで3000rpm、60分間遠沈を行い上清を除去し、クラミジア増殖培地に置き換え、37°C、5%、CO₂下で48時間培養をした後、細胞をギムザ染色し、封入体形成の有無を観察した。前立腺の病理切片は常法に従って作製し、病変の有無を観察した。

(結果および考察) ヒト由来*C. trachomatis* D株接種後3日の前立腺から3例中すべてで*C. trachomatis*が回収されたが、7日目以降接種した前立腺からはいずれも*C. trachomatis*が回収されず陰性化がみられた。一方病理所見は、*C. trachomatis*接種後3~14日目の前立腺においては著明な間質の炎症細胞の浸潤が認められ、42日目においても軽度の細胞浸潤がみられた。前立腺の炎症所見は比較的長期間遅延していた。*C. trachomatis*が感染後3日目以降速やかに消失したのは、*C. trachomatis* 定着性の弱さに加えて、前立腺分泌液自体のもつ抗菌性が関与していることも考えられた。

PCR法による男子尿道炎からの淋菌、*Chlamydia trachomatis*、*Ureaplasma urealyticum*の同時検出

岐阜大学泌尿器科¹⁾ トヨタ記念病院泌尿器科²⁾

岐阜大学微生物学³⁾ 東京共済病院泌尿器科⁴⁾

○多田晃司¹⁾、出口 隆¹⁾、米田尚生¹⁾、

岩田英樹¹⁾、坂 義人¹⁾、前田真一¹⁾、

江崎孝行¹⁾、斎藤 功⁴⁾、河田幸道¹⁾

(目的) 男子尿道炎から淋菌、*Chlamydia trachomatis* および *Ureaplasma urealyticum* を polymerase chain reactin (PCR)法によって検出し、男子尿道炎診断における有用性を検討した。

(方法) 男子尿道炎患者184例の尿道スワブ検体からDNAを抽出し、templateとして用いた。プライマーとして、淋菌と*U. urealyticum*の検出には、それぞれの16S rRNA遺伝子の一部の塩基配列に相補的な2種類ずつのoligonucleotideを作成し、*C. trachomatis*の検出には、*C. trachomatis* 血清型L₂のmajor outer membrane protein 遺伝子の一部の塩基配列に相補的な2種類のoligonucleotideを作成して用いた。PCRの反応条件は、変性95°C30秒、アニーリング55°C20秒、伸長72°C30秒とし、温度サイクルを32回繰り返した。陽性判定は、PCR産物を2%アガロースゲル上で電気泳動を行い、淋菌、*C. trachomatis*、*U. urealyticum*それぞれのプライマーの塩基配列から予想される206bp、242bp、397bpの増幅を確認しておこなった。

(結果) 淋菌陽性は29例(15.8%)、*C. trachomatis*陽性は69例(37.5%)、*U. urealyticum*陽性は22例(12.0%)であった。重複検出例は、3種とも検出1例(0.54%)、淋菌と*C. trachomatis*検出13例(7.10%)、淋菌と*U. urealyticum*検出1例(0.54%)、*C. trachomatis*と*U. urealyticum*検出8例(4.34%)であった。

(結論) PCR法による検出率は、重複検出例も含めて培養法での検出率と類似しており、またPCR法では同一検体から3種の微生物の検出が可能であり、男子尿道炎の起炎菌診断に於いて、有用な検出法と成り得ることが示唆された。

クラミジア性尿道炎の診断におけるPCR法と従来法の比較

広島STD研究会
繁田正信・他

〔目的〕クラミジア性尿道炎における抗原検出法の一つとして、最近、遺伝子による診断方法が種々開発されている。今回我々はPCR法のAMPLICOR™(日本ロシユ)を用い、従来法の感度と比較検討した。

〔対象及び方法〕1995年10月から1996年3月までの6カ月間に、広島STD研究会に所属する6施設で尿道炎と診断された、あるいはSTD検査希望の男性86例を対象とした。クラミジア抗原の検出方法は、尿道スワブで、従来個々の施設で行われていた方法(Microtrak法; 1施設、15例、Chlamydiazyme; 2施設、42例、IDEIA Chlamydia; 2施設、23例、VIDAS Chlamydia; 1施設、6例)および初尿を用いたAMPLICOR™を初診時に施行し、比較検討した。なお、従来法もしくはAMPLICOR™の両方もしくはいずれかで陽性のものを抗原陽性と判定した。

〔結果〕抗原陽性例は34例(40%)であった。そのうち、従来法では27例が陽性で、7例が偽陰性であった。AMPLICOR™では31例が陽性で、3例が偽陰性であった。感度は従来法が79%に対しAMPLICOR™が91%であった。AMPLICOR™と各々の従来法別比較では、Chlamydiazymeでは4例、IDEIA Chlamydiaでは2例、VIDAS Chlamydiaでは1例に偽陰性を認めた。逆にAMPLICOR™の偽陽性はそれぞれ2例、1例、0例であった。一方、Microtrak法はAMPLICOR™と全例一致した。

〔考察〕AMPLICOR™の感度は従来法に比し同等もしくは高く、しかも尿を用いるため苦痛を伴わず優れた方法と考えられた。

トヨタ記念病院における男子尿道炎の臨床的検討

トヨタ記念病院泌尿器科

○前田真一, 玉木正義

岐阜大学泌尿器科

宇野雅博, 出口隆, 坂義人, 河田幸道

〔目的〕豊田市は自動車産業の企業城下町で若年男子人口が多く、当科には男子尿道炎の受診者が多い。そこで1988年から1995年までの8年間の当科における男子尿道炎患者508例の臨床統計を報告する。

〔成績〕淋菌性尿道炎(GU)が192例(38%)、非淋菌性尿道炎(NGU)が316例(62%)であった。GU症例の44例(23%)、NGU症例の209例(66%)にクラミジアが検出された。年間患者総数の年次推移は、67例、75例、74例、82例、55例、40例、55例、60例となっていた。月別の発生数では1月、5月、7月、8月、9月が高値を示した。GUおよびNGUの感染源についてみるとGUでは友人(29%)、特殊浴場(27%)、特殊浴場以外のprostitute(27%)の順であったが、NGUでは友人(40%)、不明(21%)、特殊浴場(18%)であった。しかし'92年以降は特殊浴場と外国での感染の割合が減少し、友人と特殊浴場以外のprostitute(特にファッションマッサージ)の割合が上昇していた。感染源別の病原菌についてみると、特殊浴場では49%に淋菌、46%にクラミジアが検出されたが、特殊浴場以外のprostituteでは淋菌、クラミジアがそれぞれ、66%、24%であり、特にファッションマッサージについては淋菌83%、クラミジア12%であった。一方、友人では淋菌30%、クラミジア60%であり、配偶者では30%、46%であった。つまり、prostituteには比較的淋菌が、素人には比較的クラミジアが蔓延した。年齢別の感染源についてみると、20歳未満、20-24歳、25-29歳のいずれにおいても割合が最も高いものは友人で、それぞれ、64%、60%、35%を占めていた。30-34歳、35-39歳ではいずれにおいても割合が最も高いものは特殊浴場で、それぞれ、33%、22%を占めていた。

性感染症としての男子尿道炎における
Azithromycinの臨床的検討

九州大学医学部泌尿器科

○田中正利・松本哲朗・熊澤浄一

福岡・佐賀 STD 研究会

福岡大学医学部微生物学教室 永山在明

【目的】

性感染症 (STD) としての男子尿道炎における新規経口用マクロライド系抗生物質 azithromycin (AZM) の有用性について検討を行った。

【対象と方法】

淋菌性 24 例, 淋菌・クラミジア性 1 例, クラミジア性 23 例, および非淋菌・非クラミジア性 13 例, 合計 61 例の男子尿道炎に AZM を投与した。淋菌性に対しては 250mg または 500mg の 1 日 1 回 3 日間経口投与, 非淋菌性に対しては 500mg または 1000mg の単回経口投与を原則とした。

【成績】

担当医判定による有効率は, 淋菌性 91.3% (21/23), 淋菌・クラミジア性 100% (1/1), クラミジア性 95.5% (21/22), および非淋菌・非クラミジア性 90.0% (9/10) であった。UTI 薬効評価基準に基づく淋菌性に対する 500mg 1 日 1 回 3 日間投与の 3 日目, 7 日目判定による総合有効率は, それぞれ 92.3% (12/13), 87.5% (14/16) であった。一方, クラミジア性に対する 1000mg 単回投与の 7 日目, 14 日目判定による総合有効率は, それぞれ 88.2% (15/17), 100% (10/10) であった。

副作用発現率は 3.4% (2/58) であった。なお, 重篤な副作用は 1 例も認められなかった。また, 臨床検査値の異常変動発現率は 2.0% (1/51) であった。

【結論】

以上より, AZM は STD としての男子尿道炎に対して有用な薬剤と考えられ, 特にクラミジア性尿道炎に対する単回投与療法の有用性が示唆された。

カルバペネム系抗生物質の急性細菌性前立腺炎
に対する臨床的検討

1) 平塚市民病院泌尿器科

2) 藤田保健衛生大泌尿器科

鈴木恵三¹⁾、比嘉功¹⁾、田中利幸¹⁾、名出頼男²⁾、

堀場優樹²⁾、星長清隆²⁾、安藤慎一²⁾

〈目的〉カルバペネム系抗生物質のヒト前立腺液 (PF) への移行濃度と臨床で急性細菌性前立腺炎 (ABP) への細菌学的反応を検討した。(対象)カルバペネム系剤としては IMP/CS、PAPM/BP、MEPM の PF への移行濃度を測定した。細菌学的検討は MEPM で、治療期間中、24 時間毎に前立腺圧出液 (EPS) 中の細菌の推移を測定した。〈成績〉PF への移行濃度は、500mg を 15 分で点滴投与して、1 時間後に測定した値は、MEPM がもっとも高く、 $1.04 \pm 0.79 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($n=3$) であった。血清との濃度比は 0.06 ± 0.06 で約 6% 程度の移行であった。IMP/CS、PAPM/BP は MEPM と比べて移行濃度は低かった。臨床的に MEPM で 2 例の *E. coli* (MIC ; $0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$) による ABP に 1 日 2g (分 4) ~ 1g (分 2) を 7 日間投与した。治療前に $10^8/\text{ml}$ 認めた細菌は、1 日後に $10^7/\text{ml}$ 、2 日後に $10^6/\text{ml}$ 、3 日後に $10^5/\text{ml}$ 、4~6 日後に陰性化した。また平熱に復するのに 4 日を要した。〈考察〉カルバペネム系は既存の抗菌剤の中ではもっとも抗菌活性が強い抗菌剤である。しかし、ABP のように前立腺の臓器感染に対しては、移行が低く、除菌効果もやや遅い傾向が認められた。MEPM より更に移行濃度の低い IMP/CS、PAPM/BP は更に効果が遅いものと予想される。一方 β -ラクタム剤でも比較的移行の優る AZT、CAZ の方が ABP に対しては、効果が優れるものと考えられる。従って ABP に対する β -ラクタム剤の位置づけは菌血症例を除けば、2 次的選択剤として投与すべきであろう。

ddyマウスにおけるヘリコバクター・ピロリ感
染モデルの作製

京都薬科大学 微生物学教室
○村松英彰, 西野武志

(目的) ヘリコバクター・ピロリ (HP) は、胃炎、胃・十二指腸潰瘍の発生に関与し、そして、胃ガンの発生にも関与している可能性があることが知られている。サル、ブタ、ヌードマウス、スナネズミ等の実験動物の胃粘膜へのHPの感染についてはすでに報告されている。今回、我々はddyマウスを用いたHP感染モデルの作製について検討を行った。

(方法) ddyマウス (5週齢、25~30g) を、24時間絶食後、HP ATCC43504 をマウスあたり 10^9 CFU/0.5ml経口投与し、これを3日間行った。HP投与後1日、1、2、4、6、10週、3ヶ月、4.5ヶ月目に胃摘出を行った。全胃をホモジネートし、その希釈液をHP選択培地上で6日間培養後、HPコロニーをカウントした。また、胃を10%ホルマリンで固定後、その一部をパラフィン包埋し組織切片を作製し、HP免疫染色とH.E.染色を行った。HP除菌実験は、HP投与4週目より行った。抗HP薬としてはランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシンを用いた。

(結果) HP投与されたマウスの状態は良好で正常に体重は増加した。HP投与されたほとんどのマウスにおいてHPは胃以外の消化管からは検出されなかった。HPの胃への定着菌数は徐々に増加し、HP投与2週以降は 10^4 CFU/stomach前後に維持された。胃粘膜に著しい変化は認められなかった。除菌実験は、現在検討中で、これらの結果も含めて報告したい。

(結果) このHP感染モデルは長期持続感染し、抗HP薬の幅広いスクリーニングに有用であることが示唆された。

Helicobacter pylori の抗菌薬感受性の推移

大分医科大学第二内科

○木本真美、生田真澄、藤岡利生、那須 勝

(目的) 近年、消化性潰瘍の治療として *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の除菌の有用性が明らかになっており、多くの施設で除菌療法が試みられ始めている。一方、各種抗菌薬に対して耐性を示す *H. pylori* の出現が重要な問題となっている。今回、*H. pylori* の各種薬剤に対する感受性を測定し年次別に比較検討した。

(対象および方法) 我々の施設で、各種胃・十二指腸疾患の胃生検標本から得られた臨床分離株 145株 (1987~90年 64株、1995~96年 81株) を対象とした。培養には7%ウマ血液寒天培地を用い、薬剤感受性試験にはE test (AB BIODISK 社) を用い、37°C 4日微好気条件下で培養した後に判定した。菌株はいずれも除菌治療前のものを使用し Clarithromycin (CAM), Amoxicillin (AMPC), Metronidazole (MNZ) の3剤について検討した。現時点では、*H. pylori* に対する判定基準が明確にされていないので、仮に、CAM 8 μ g/ml、AMPC 1.5 μ g/ml、MNZ 16 μ g/ml以上を耐性株と判定した。

(結果) 我々が *H. pylori* に対する除菌治療を開始した初期 (1987~1990年) の耐性菌はCAM 0%、AMPC 0%、MNZ 12.5%、最近の2年間ではCAM 8.6%、AMPC 1.2%、MNZ 32.1%であり、最近の分離株では耐性株の出現率が増加した。

(結論) *H. pylori* の薬耐に対する耐性化はCAM およびMNZ において比較的早く進んでおり、今後の除菌治療を考える上で極めて重要である。

腸管出血性大腸菌のVero毒素産生に対するマクロライド系抗菌薬の抑制効果
 大分医科大学第2内科、同付属病院検査部¹⁾
 ○村上純子、岸 建志、竹岡香織、平井一弘、山上由理子、山崎 透¹⁾、永井寛之、橋本敦郎、那須 勝

【目的】腸管出血性大腸菌の産生するVero毒素は、出血性大腸炎や溶血性尿毒症症候群等の重篤な臨床症状を引き起こす原因物質であることが知られている。私達はこれまでに、*in vitro*にて、セフェム系抗菌薬により大腸菌からの菌体外毒素(LPS)の過剰な放出を、マクロライド系抗菌薬で抑制し得ることを報告してきた。

今回、腸管出血性大腸菌の菌体外毒素であるVero毒素産生に対して、各種抗菌薬が、抑制作用を有するかどうか、*in vitro*にて検討した。

【方法】臨床分離株(*E. coli* 0157:H7 VT1, VT2 positive)を用い、抗菌薬を加えたMuller-Hinton broth内にて培養し、OFLX 25 µg/mlを加えて溶菌させ、その上清をサンプルとした。サンプル中のVero毒素の濃度は、Vero細胞変性試験およびラテックス凝集反応にて測定し、比較検討した。

【結果】薬剤を加えないコントロール群と比較して、一部のマクロライド系抗菌薬等を作用させた群では、*E. coli* 0157:H7に対してVero毒素産生の抑制作用が認められた。又、各種抗菌薬に対するVero毒素産生に対する詳細な検討も併せて報告する。

【考察】抗菌薬の細菌に対する抗菌活性以外の作用が近年数多く報告されているが、今回、*E. coli* 0157:H7のVero毒素産生に対しても、抑制効果が一部薬剤において認められた。現在、他の各種薬剤間での抑制作用の違い、株間での差異などについてさらに検討中である。

Caco-2 cells monolayer systemを用いた緑膿菌の腸管上皮細胞とのinteractionについての検討

長崎大学医学部臨床検査医学¹⁾、同 第二内科²⁾
 ○泉川公一¹⁾、山口敏行¹⁾、松田淳一¹⁾、餅田鏡子¹⁾、平湯洋一¹⁾、朝野和典²⁾、古賀宏延²⁾、田代隆良²⁾、河野 茂²⁾、上平 憲¹⁾

【目的】免疫不全患者において、しばしば緑膿菌は腸管より侵入し内因性敗血症をひきおこす。今回、我々はヒト大腸癌由来で種々の腸管感染症原因菌のreceptorを有しているCaco-2細胞を用いて緑膿菌の腸管上皮細胞へのadherenceおよびpenetrationについて検討した。

【方法】長崎大学医学部附属病院で分離された血液および喀出痰由来の臨床分離緑膿菌各5株づつを用い、positiveおよびnegative controlとしてそれぞれ*Salmonella typhimurium* SL1344株および*Escherichia coli* DH5α株を用いた。Caco-2細胞に対するadherence assayはchamber slide(Lab Tek製)を用いCaco-2細胞に10⁸CFU/mlの緑膿菌を接種、37℃、60分間incubateしGimsa染色にて付着菌数を計数した。penetration assayはCaco-2細胞をトランスウェル上で培養しmonolayerを作製、トランスウェル内に1×10⁷CFU/mlの緑膿菌を接種、経時的に下層に侵入した菌数を計数した。同時に、ミリセル-ERSを用いてelectrical resistanceを測定しmonolayerのダメージの指標とした。

【結果】adherence assayではSL1344株およびDH5α株のCaco-2細胞への付着能はそれぞれ8.6±1.3および0.3±0.1bacteria/cellであった。血液由来緑膿菌の平均は7.4±3.5bacteria/cell、喀出痰由来では3.3±3.4bacteria/cellであった。penetration assayではSL1344株は1時間後に下層より検出され、4時間後より急激にelectrical resistanceが低下した。DH5α株は6時間以降に下層から検出されelectrical resistanceの低下は緩やかであった。緑膿菌の場合には血液由来株において早期にpenetrationが認められ、2時間後には全株が下層から検出された。electrical resistanceの低下はSL1344株に比較し緩やかであった。

【結論】血液由来緑膿菌は喀出痰由来緑膿菌と比較し、Caco-2細胞への付着・侵入性が高く、そのadhesin, invasinが明らかになれば、内因性敗血症の有用な予防法の開発に結びつくと思われる。

セフゾンに乳酸菌製剤併用時のマウス盲腸内細菌叢に及ぼす影響

藤沢薬品、開発第一研究所

寺谷紀子、池本晶子、池田文昭、横田好子
名鉄病院、小児科
中村はるひ、岩井直一

目的: 経口抗菌剤の投与は腸内細菌叢を乱し下痢を誘発する可能性の大きいことが知られている。特に、小児の場合は投与量が大人に比較して多いことも一因かと考えられるが、下痢の頻度は一般に多い。一方、抗菌剤投与時に発症する下痢に乳酸菌製剤併用の有用性が示唆されているので、セフゾンに各種の乳酸菌製剤を併用した時のマウスの盲腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。

方法: 乳酸菌製剤としてアンチビオフェルミン、ピオフェルミンR、ラックビー、ラックボン、エンテロノンR、レベニンを用いた。セフゾンの12mg/kg と上記の乳酸菌製剤の50mg/kg を1日3回、4日間連続投与し、翌日の盲腸内容物を検査対象とした。嫌気及び好気培養における各種の選択、非選択培地による発育性、グラム染色による検鏡下での形態、カタラーゼ、オキシダーゼ等の性状により属レベルの菌種の推定と菌数を算定した。

結果: 乳酸菌製剤を投与されたマウスの盲腸内細菌叢は投与された特定の菌種が異常に増加する傾向は認められなかった。一方、セフゾンの単独投与ではEnterobacteriaceae, Lactobacillusの減少とEnterococcusの増加が認められた。これに対し上記の乳酸菌製剤の併用はこれらの菌種に対し補完、不変あるいは増加する傾向が認められた。

考察: マウスにおける盲腸内細菌叢はヒトの腸内細菌叢に比べ非常に単純である。また、抗菌剤投与により盲腸の膨満がおこるが、下痢を誘発することが少ないのが特徴である。従って、菌叢の変化のみでヒトの下痢を推測することは困難であるが、マウスにおける各種乳酸菌製剤併用時の菌叢変化と小児における下痢の頻度とを照合して考察する予定である。

当院における敗血症の臨床的解析～特に尿路感染症例とIVHカテーテル感染症例の比較検討
杏林病院内科

○栗田伸一、内田隆一、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】 当院での敗血症の感染原発集において最も多いのは尿路系で次がIVHカテーテルであるが、この両者間における病態の違いを明らかにするために比較検討を行なった。

【対象と方法】 1991年1月より1996年8月の間に当院で血液培養陽性であった症例のうち、尿路感染群26症例29エピソード(男性12例、女性14例、平均年齢76.3歳)とIVH群22症例25エピソード(男性12例、女性10例、平均年齢75.4歳)の間で基礎疾患、分離菌、発熱の程度、検査所見、発症前1ヶ月以内の抗生剤使用の有無、臨床経過、合併症および予後について比較した。

【結果】 基礎疾患では脳血管障害が尿路感染群21例(80.8%)、IVH群19例(86.4%)といずれの群でも最も多かった。分離菌は尿路感染群ではE.coli16株、K.pneumoniae3株、P.mirabilis3株の順でグラム陰性桿菌が大部分を占めたのに対し、IVH群ではCNS12株、MRSA11株とグラム陽性球菌がほとんどであった。39℃以上の発熱は尿路感染群16例(55.2%)、IVH群21例(84.0%)、WBC10000以上は尿路感染群11例(38.0%)、IVH群19例(76.0%)、またCRP10.0以上は尿路感染群11例(37.9%)、IVH群15例(60.0%)であった。発症前1ヶ月以内の抗生剤は尿路感染群12例(41.1%)、IVH群22例(88.0%)に投与されていた。治療開始後3日以内に下熱した症例は尿路感染群11例(37.9%)に対し、IVH群は皆無であった。DIC、MOF、ショック合併および死亡例は尿路感染群ではそれぞれ3例(10.3%)、1例(3.4%)、6例(20.7%)、4例(13.8%)であったのに対し、IVH群では2例(8.0%)、2例(8.0%)、6例(24.0%)、5例(20.0%)であった。

【結論】 尿路感染群に比べIVH群の方が重症化しやすい傾向にあった。その理由として抗生剤の頻用によりMRSA等の耐性菌が関与する頻度が高くなることが考えられた。

造血器疾患に併発した感染症に対する
硫酸セフピロム (CPR) の臨床効果
阪神造血器疾患感染症研究グループ

○濱崎浩之、長谷川廣文、手島博文、平岡 諦、
那須 芳、巽 典之、井上信正、陰山 克、
川越裕也、塚口真知子、木谷照夫、福原資郎、
高橋隆幸、高塚広行、垣下榮三、原 宏、内野治人、
永井清保、堀内 篤、正岡 徹

(目的)造血器疾患に併発する感染症はその進行が急速で重症化しやすい。このため empiric therapy として、細菌培養の結果を待たずに広域スペクトラムで抗菌力の強い抗生物質を投与する必要がある。今回我々は造血器疾患に併発した感染症に対し、CPR を投与し臨床効果を検討したので報告する。(対象と方法)対象は1994年4月から1996年3月までに阪神造血器疾患感染症研究グループの施設に入院した造血器疾患患者で感染症を併発した219例を安全性評価症例とし、除外、脱落例29例を除いた190例を有効性評価対象症例とした。190例の基礎疾患の内訳は非Hodgkinリンパ腫59例、急性骨髄性白血病48例、急性リンパ性白血病24例、骨髄異形成症候群20例、慢性骨髄性白血病10例、多発性骨髄腫8例、Hodgkin病7例、その他14例であった。感染症の内訳は敗血症疑い132例、敗血症12例、肺炎17例、気管支炎10例、その他19例であった。CPRは原則として1日2~4gを2回に分けて点滴静注した。(結果)全体の有効率は改善以上で58.4%(111/190)であった。また、先行抗菌薬無効例に対する有効率は49.2%(32/65)であった。患者末梢血好中球数別に分けて有効率をみると、CPR投与前後も100/ μ 以下の症例で50%(8/16)、500/ μ 以下の症例で53.7%(22/41)、CPR投与前500/ μ 以下で投与後501/ μ 以上の症例で78.4%(29/37)であり、好中球減少例にも50%以上の有効率を示した。G-CSF併用の有無別の有効率は併用例68.5%(50/73)、非併用例52.1%(61/117)と併用例において有効率が高かった($p < 0.05$ χ^2 test)。細菌学的効果を菌消失率でみるとグラム陽性菌81.8%(9/11)、グラム陰性菌100%(12/12)であった。自覚的副作用は8例に認められ(皮疹6例、血管痛、異臭感それぞれ1例)、中止または継続で消失した。臨床検査値異常は22例に認められその多くは肝酵素の上昇であった。(結論)CPRは造血器疾患に併発した感染症に対し有用な抗生物質のひとつになりうると考えられた。

造血器疾患に合併した重症感染症に対する
fosfomycinと sulbactam/cefoperazoneとの併用療法
の臨床的検討

京阪神造血器疾患感染症研究会

○長谷川廣文、堀内 篤、平岡 諦、正岡 徹、
大熊 稔、内野治人、永井清保

目的:造血器疾患に合併した重症感染症に対する fosfomycin (FOM) 先行投与1時間後に sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) を投与する方法と、SBT/CPZ 先行投与1時間後にFOMを投与する方法の、臨床効果および安全性に関する比較検討を行った。

方法: FOM先行投与群ではFOM2gを静脈内注射し、その1時間後にSBT/CPZ1~2gを点滴静注した。SBT/CPZ先行投与群ではSBT/CPZ1~2gを点滴静注し、点滴終了1時間後にFOM2gを静脈内注射した。

成績: 臨床効果はFOM先行投与群76例、SBT/CPZ先行投与群69例で検討し、有効率はそれぞれ59.2%(45/76)と43.5%(30/69)で、FOM先行投与群が有意に $P=0.034$ (Wilcoxon rank sum test) 高い有効率を示した。感染症別有効率は、FOM先行投与群で敗血症71.4%、敗血症疑い59.2%、肺炎42.9%、また、SBT/CPZ先行投与群で敗血症50.0%、敗血症疑い41.9%、肺炎25.0%であった。抗生剤投与後好中球数別有効率は、FOM先行投与群では、好中球数 $\leq 100/\mu$ の群で31.8%(7/22)、101-500/ μ の群で85.7%(6/7)、 $\geq 500/\mu$ の群で73.2%(30/41)であり、SBT/CPZ先行投与群では、それぞれ26.3%(5/19)、54.5%(6/11)、50.0%(16/32)であった。副作用および臨床検査値異常は、FOM先行投与群85例およびSBT/CPZ先行投与群76例で検討した。FOM先行投与群では副作用が2例、臨床検査値異常が11例で認められた。SBT/CPZ先行投与群では副作用が6例、臨床検査値異常が9例で認められたが、両群に差は認めなかった。

結論: FOMを先行投与し、1時間後にSBT/CPZを投与する方法は、造血器疾患患者に合併する重症感染症の治療において有効な投与方法であると考えられた。

**Systemic Inflammatory Response Syndrome
(SIRS) 8例に対するエンドトキシン吸着療法
の成績**

彦根市立病院泌尿器科

○松田聖士，長谷行洋

(目的) エンドトキシンにより惹起された SIRS に
対するエンドトキシン吸着カラムの臨床的効果を検
討する。

(方法) エンドトキシンの関与が強く想定された 8
例の SIRS 症例に対してエンドトキシン吸着カラム
(トレミキシン™) にて吸着療法を行った。血液
透析用回路を利用し、脱血量約 100ml/分，毎回 2
時間，1～2回施行した。

(結果) 全例、循環動態の改善傾向が認められた。

(考察) 原疾患への治療と並行して早期に本療法を
適用すれば SIRS 進展の抑制が期待される。