

MRSAの β ラクタム剤の耐性度に影響を与える因子-*fmt*-の転写活性

○小松澤均, 太田耕司, 菅井基行,
杉中秀壽
広島大・歯・口腔細菌

(目的) 我々は非イオン性の界面活性剤であるTriton X-100 (TRX) がMRSAの β ラクタム剤に対する耐性を減少させることを見出した。その減少度は菌株間で様々であったことから、この効果をさらに検討するためTRX存在下でオキサシリンに対する耐性の減少度が比較的低い株から、トランスポゾン(Tn)変異により感受性の増大した株を4株分離した。その一株であるCOL TS339よりTn挿入領域をクローニング、シーケンスした結果、Tnが約46kDaのタンパクをコードする遺伝子に挿入していることを認め、この遺伝子を*fmt*と名付けた。今回、*fmt*のオキサシリン添加による転写活性を検討した。

(方法) オキサシリン添加または非添加で培養したMRSA(KSA8及びCOL株)より全RNAを抽出、泳動後、ノーザンブロッティングを行い、*fmt*をプローブとして検出した。また、*fmt*のプロモーター領域をプロモーターの欠失した*xyIE*の上流にクローニングし、*XyIE*活性を指標としてプロモーター活性を測定した。

(結果と考察) ノーザン解析及びリポーター遺伝子によるプロモーター解析の結果、*fmt*の転写活性はオキサシリン添加により増大傾向を示した。したがって、 β -ラクタム剤添加時のMRSAにおいて*fmt*遺伝子はその転写活性を増大し、耐性発現に関与していると考えられた。現在他の薬剤についても検討中である。

バンコマイシン低感受性MRSA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
花木秀明, 平松啓一

目的] 最近、臨床からバンコマイシン低感受性MRSAが分離され、本年6月の総会においてその検出法や分離頻度および耐性メカニズムなどについての報告がなされ、今後の動向が注目された。

今回、我々は福岡大学病院およびその関連病院において各種臨床材料から分離されるMRSAの中にバンコマイシン低感受性MRSAが存在するかどうかを検討した。

[方法] 1997年6月から8月の間に福岡大学病院および関連病院において分離されたMRSAの104株を対象とした。バンコマイシンに対するMIC値を寒天平板希釈法で接種菌量を日本化学療法学会標準法およびNCCLS法に準じて実施した。バンコマイシン低感受性MRSAの検出は順天堂大学医学部細菌学教室にて考案された検出法で行ない、その結果をすでに分離されているバンコマイシン低感受性のMRSAであるホモタイプのMu50株およびヘテロタイプのMu3株と比較して検討した。

[結果と考察] 104株のMRSAのバンコマイシンに対するMIC値は日本化学療法学会標準法およびNCCLS法ともにすべての株が1~2 μ g/mlであり、すべての株はバンコマイシンに対して感受性を示した。

一方、バンコマイシン低感受性菌の検出法で得られた結果より、104株のうちバンコマイシン低感受性MRSAのホモタイプのMu50株と同じ結果を示す株は存在しなかったが、ヘテロタイプのMu3株とほぼ同じ結果を示す株が25株存在しており、本大学病院においてバンコマイシン低感受性MRSAが存在することが確認され、その分離頻度は24%であった。

今回の検討で検出されたヘテロタイプのバンコマイシン低感受性MRSAは通常の薬剤感受性試験では見かけ上バンコマイシンに対して感受性を示した。これらのヘテロタイプの株はバンコマイシンの長期暴露によってホモタイプの株に移行する可能性があり十分な注意が必要である。今後これらの低感受性MRSAについて詳細な検討を行う予定である。

皮膚科領域における臨床分離黄色ブドウ球菌の検討

岡山大学皮膚科

○山崎 修、神崎寛子、秋山尚範、荒田次郎

【目的】皮膚病巣から分離される黄色ブドウ球菌の抗菌力とコアグラマーゼ型の変化について検討する。【材料および方法】1995年10月から1997年3月の間、当科で分離培養した黄色ブドウ球菌について各種抗菌薬のMICおよびコアグラマーゼ型を以前の報告と比較し、検討した。【結果】皮膚科領域感染症より191株の黄色ブドウ球菌が分離された。疾患別では浅在性二次感染からの分離が最も多く85株あった。次いで潰瘍の二次感染(33株)、伝染性膿痂疹(20株)、深在性二次感染(16株)、急性化膿性爪囲炎(9株)、癬、癰(9株)の順であった。MRSA(MPIPCのMIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$)は83株(43.9%)であった。VCMに対する耐性は認められなかった。コアグラマーゼ型はII型、III型、VII型、I型、V型の順に多く、II型の多くは浅在性、潰瘍の二次感染より分離されていた。また、MRSAはII型、III型で多くみられた。【まとめ】①MRSAは前回に比べ増加している。②コアグラマーゼ型ではII型が増加していた。

院内感染対策継続中の喀痰・褥瘡由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性変化とコアグラマーゼ型別

愛野記念病院内科¹⁾、長崎大学熱帯医学研究所内科¹⁾
○真崎宏則²⁾、麻生憲史¹⁾、坂本 翔¹⁾、田尾 操¹⁾、
貝田繁雄³⁾、松本慶蔵¹⁾、渡辺貴和雄²⁾、秋山盛登司²⁾、
大石和徳²⁾、永武 毅²⁾

(研究経緯) 老人病棟において1980年代前半よりMRSAは重要な院内感染起炎菌である。1991年10月よりMRSA分離患者の専用室を内科老人病棟に設置し、手指消毒の徹底に加えて抗菌化学療法剤の適正使用(MINO, 1987; 第2,3世代セフェム, 1991-) 褥瘡対策、下気道感染防止対策、環境菌対策等の総合的院内感染防止対策を日々継続することにより、院内肺炎および菌血症が著しく減少した。また、対策開始前に黄色ブドウ球菌のコアグラマーゼ型別が2型優位から7型優位に変化していたが、対策開始後に2型優位にもどり、MINO感受性株(0.1 $\mu\text{g/ml}$)が出現したことを報告した。

(目的) 対策継続中の老人病棟入院患者より分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性およびコアグラマーゼ型別の変化を明らかにする。

(材料および方法) 1995年8月から1996年8月までに対策継続中の老人病棟入院患者より分離された黄色ブドウ球菌72株(喀痰41株、褥瘡31株)について、薬剤感受性(25薬剤、寒天平板法: 治療標準法)およびコアグラマーゼ型別、エンテロトキシン型別、TSST-1産生(デンカ生研)の有無を検討した。なお、菌株は1人1株に限定した。薬剤感受性成績およびコアグラマーゼ型別については従来の成績(日治療誌45(1)1997, 感染症誌71(3), 1997)と比較し解析を行った。

(成績) 薬剤感受性成績では、喀痰由来黄色ブドウ球菌41株のうち、MRSA(DMPPC: MIC $>12.5 \mu\text{g/ml}$)が95.1%を占めたMINO感受性株(MIC <6.25)は24.4%であった。VCMはすべて <1.56 であったが、37株(90.2%)がMIC1.56であった。褥瘡由来黄色ブドウ球菌(31株)はMRSAが93.5%を占め、MINO感受性株は38.7%であった。VCMは28株(90.3%)がMIC1.56であり、MIC3.13を示した株が1株(3.2%)認められた。コアグラマーゼ型別は2型優位(喀痰, 97.6%; 褥瘡, 96.8%)であった。エンテロトキシン型別はC型(喀痰, 68.3%; 褥瘡, 80.6%), BC型(喀痰, 31.7%; 褥瘡, 19.4%)が多く、TSST-1産生は喀痰: 97.6%, 褥瘡: 96.8%と高率であった。

(結論) 抗菌化学療法の適正化によりMINO感受性株は漸増していたが、 β ラクタム、カルバペネムは高度耐性株が依然多いのが現状であった。なお、VCMのMICはピーク値が1.56であり、今後のVCM耐性化が懸念された。コアグラマーゼ型別は対策継続中に2型優位を維持していることが確認された。

共同研究者: 鄭燦紅, 秋寄睦恵

MRSAに対するムピロシン鼻腔用軟膏の臨床効果についての検討

長崎大学熱帯医学研究所内科

○渡辺 浩、渡辺貴和雄、大石和徳、永武 毅
杏林病院内科

縄田康朗、池田秀樹、伊井 強

【目的】わが国においても1996年9月より臨床使用が可能となったムピロシン鼻腔用軟膏のMRSAに対する臨床効果について検討を行なったので報告する。

【対象と方法】1996年9月より1997年7月の間に杏林病院入院中の患者のうち、鼻腔培養にてMRSAが検出された39症例46エピソード（男性18例、女性21例、平均年齢74.0歳）を対象にムピロシン軟膏1日3回3日間の鼻腔内投与を行ない、基礎疾患、身体状況、臨床効果、再付着症例およびムピロシン導入後の各種検体からのMRSAの分離状況の推移について検討した。

【結果】基礎疾患では脳血管障害が29例（74.4%）と最も多かった。MRSA検出時経口摂取可能な症例は17例（43.6%）、中心静脈栄養14例（35.9%）、鼻腔栄養8例（20.5%）であり、また体内カテーテルは29例（74.4%）に存在し、尿道カテーテル23例（59.0%）、IVH14例（35.9%）、胃チューブ8例（20.5%）の順であった。ムピロシン投与後1ヶ月以内の鼻腔でのMRSA除菌率は84.8%だったが、観察期間中鼻腔内にMRSAの再付着を認めた症例が6例存在した。いずれも脳血管障害のため寝たきり状態で経口摂取可能症例は1例のみであり、全例に尿道カテーテル、IVHあるいは胃チューブが存在し、また再付着までの期間は3～10ヶ月であった。再付着前1ヶ月以内の抗生剤使用は6例中4例にあったが、5例中4例は再度のムピロシン投与によりMRSAは再び除菌されている（1例は結果不明）。ムピロシン導入後、鼻腔、咽頭、喀痰、尿、褥瘡より分離されるMRSAの分離数は、現時点では明らかな減少傾向は示しておらず、血液、便からも時折検出されている。

【結論】ムピロシン鼻腔用軟膏のMRSAに対する臨床効果は高いものであるが、MRSA感染症、保菌者を減少させるためにはスクリーニングの強化、院内感染対策の徹底が重要であると考えられた。

Helicobacter pylori に対するallicin の作用

京都薬大・微生物

○阪口元伸、西野武志

【目的】*Helicobacter pylori* (HP) は、胃炎・消化性潰瘍及び胃痛との関連性が注目されている胃内感染菌であり、これらの疾患を治療し再発を抑えるためには、HPを除菌することが有効であると考えられている。allicinはニンニクに含有されている成分であり、古くから知られているニンニクの抗菌作用を担う物質である。今回我々は、allicinのHPに対する作用について検討を行った。

【方法】HPの標準株と臨床分離株の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、その濃度をもとに殺菌作用について検討した。つぎに、allicinの濃度と作用時間ごとのHPの形態変化を位相差顕微鏡・微分干渉顕微鏡により観察した。また、HPの代表的特徴の一つであるウレアーゼに対するallicinの影響を調べた。さらに、我々の教室で作成したddYマウスを用いてin vivoにおけるallicinの効果について検討した。

【結果及び考察】MICの結果からallicinは約50μg/mlの濃度でHPの生育を完全に抑制することがわかった。また、allicinは濃度依存的にHPに対して殺菌作用を示し、高濃度では約6時間でその生育を阻害することが判明した。allicin作用後のHPの形態変化を観察したところ、徐々に馬蹄型を経てcoccoid formに変わっていくのがみられた。また、allicinは濃度依存的にウレアーゼの活性を阻害することが判明した。さらに、HPを感染させたddYマウスの感染モデルを用いて、in vivoでのallicinの効果を確認した。現在allicinによるHPの形態変化の様子を電子顕微鏡を用いてより詳細に検討している。

会員外共同研究者；草野崇一、桜又康秀（富士産業）

臨床分離 *Helicobacter pylori* に対する
faropenem の抗菌力および殺菌力について

順天堂大学臨床病理¹⁾

三菱化学ピーシーエル化学療法研究室²⁾

○西園寺 克¹⁾、猪狩 淳¹⁾、長谷川美幸²⁾

村岡宏江²⁾、小林寅詰²⁾

我が国において *Helicobacter pylori* 感染による消化性潰瘍患者に対する除菌療法に使用される抗菌薬は clarithromycin (CAM) および amoxicillin (AMPC) が主流であり CAM を含む 2 剤または 3 剤の併用療法の除菌効果が高い。しかし最近では CAM 耐性 *H. pylori* の増加傾向が見られている。

今回我々は新経口ペネム系抗菌薬 faropenem (FRPM) の *H. pylori* に対する抗菌力および殺菌力を検討した。

【方法・対象】

1. MIC 測定：試験菌株として消化性潰瘍の患者から分離された *H. pylori* を用い、FRPM, CAM および AMPC の MIC を寒天平板希釈法および semi-solid 法によって測定した。

2.1 MIC に基づく殺菌曲線：MIC 測定を行ったうちから 4 株について 3 薬剤の 1MIC と 4MIC の殺菌曲線を測定した。

2.2 C_{max} に基づく殺菌曲線：FRPM に関しては報告されている C_{max} に基づく殺菌曲線も併せて検討した。

【結果】

1. MIC 測定：FRPM の寒天平板希釈法および semi-solid 法による MIC₉₀ はそれぞれ 0.015 μg/ml および 0.06 μg/ml で 3 剤中最も強い抗菌力を示した。また CAM 耐性 (MIC 8.0 μg/ml 以上) の 10 株に対しても 0.03 μg/ml 以下であった。

2.1 殺菌時間：FRPM と AMPC は、24 時間以上必要とした。CAM の 4MIC では 24 時間以内に 4 株とも殺菌された。

2.2 殺菌時間：FRPM の C_{max} の濃度では、2/4 株は 8 時間以内に殺菌に至った。

【考察】FRPM は CAM 耐性株を含む *H. pylori* に対して強い抗菌力を有している。殺菌力も優れており、体内動態を考慮しても *H. pylori* の除菌に FRPM 応用への可能性が示唆された。

注射用ニューキノロン剤 T-3762 の体内動態について

T-3762 研究会体内動態部会

神奈川県衛生看護専門学校付属病院

○松本文夫

【目的】ニューキノロン剤の抗菌作用は濃度依存性である。従ってその体内濃度は臨床効果に大きく影響するものと考えられる。

T-3762 は注射用ニューキノロン剤として開発中の薬剤で、その原体である経口剤 Pazufloxacin (PZFX) に比べて高い血中濃度が得られる。以下に臨床第Ⅱ相試験における本剤の体内動態について報告する。

【対象および方法】1992年4月から1995年3月までに実施された T-3762 臨床第Ⅱ相試験において同意の得られた 20 歳以上の患者を対象とした。薬剤の 1 回使用量は 300mg または 500mg とし、30 分または 60 分かけて点滴静注した。採取された体液および組織は薬剤濃度測定時まで凍結保存し、薬剤濃度測定は富山化学工業株式会社総合研究所にて高速液体クロマトグラフィー法を用いて行った。

【結果】T-3762 500mg 30 分点滴終了時の血中濃度は約 15 μg/ml に達し、以後 2 時間の半減期をもって消失した。本剤の体液、組織中移行は尿、胆汁において最も高く、最高胆汁濃度/最高血中濃度比はほぼ 2~3 倍であった。喀痰中への移行は良好で最高 5~14 μg/ml の濃度が得られ、骨盤死腔液でもこれに匹敵する濃度が示された。また、検討し得た他のヒト組織でもこれらの体液濃度と同等の値であった。しかし、本剤は髄液中へは移行するものの、その対血清比は 0.14 と他のニューキノロン剤に比べて低かった。

以上の成績から T-3762 の至適用量と推定される 500mg ないし 300mg 使用時の血中濃度はピーク値で経口薬の約 4 倍に達し、約 2 時間の半減期をもって推移し、各組織移行が極めて良いことが判明した。この事は、ニューキノロン薬の抗菌効果を考慮すると、臨床的に期待できる薬剤と思われた。

内科領域感染症に対する注射用キノロン系抗菌剤
T-3762の臨床評価
T-3762研究会内科領域部会
東京専売病院 内科
○島田 馨

【目的】新しい注射用キノロン系抗菌薬T-3762を呼吸器感染症を主とした内科領域感染症に使用し、本剤の有効性と安全性を検討した。

【方法】全国55施設において1993年1月から1995年3月までに入院した中等症以上及び難治性の、慢性気道感染症、DPB、肺炎、敗血症等の278例を対象とした。投与方法は、1回300mgまたは500mgを1日2~3回、原則として3~14日間、点滴静注した。

【成績】有効性評価採用例241例で、疾患別の臨床効果(有効率)は慢性気道感染症で74.0%(57/77)、DPB 90.9%(10/11)、肺炎78.2%(104/133)、敗血症(1/1)、全体で75.1%(181/241)であった。基礎疾患・合併症または感染症重症度が重症、もしくは両者が中等症以上の症例の有効率は1日量600mg投与(300mg×2)で53.8%(14/26)、1,000mg(500mg×2)投与で65.7%(44/67)であり、それ以外の基礎疾患・合併症、および感染症重症度が中等度以下の症例の有効率は600mg投与で87.5%(35/40)、1,000mg投与で80.8%(80/99)であった。

細菌学的効果(菌消失率)は全体で69.2%(72/104)であり、グラム陽性菌単独感染では82.9%(29/35)、グラム陰性菌単独感染で67.3%(37/55)であり、また複数菌感染で42.9%(6/14)であった。

副作用は消化器症状、神経症状が主で、発現率は3.98%(11/276)であり、全て中等症以下であった。臨床検査値異常は、好酸球増多・トランスアミナーゼ上昇が主で14.3%(36/252)に認めた。

【結語】T-3762は慢性気道感染症、肺炎をはじめとする内科領域感染症に対して、キノロン抗菌薬の特徴であるbroadで強い抗菌力と注射による高い血中濃度を背景に重症症例を含む中等性以上の感染症に対し、高い安全性を備えた有用な薬剤と考えられた。

複雑性尿路感染症に対する注射用ニューキノロン系
抗菌薬T-3762の臨床的検討
T-3762研究会
産業医科大学医学部泌尿器科
○松本哲朗

【目的】新しい注射用ニューキノロン系抗菌薬T-3762の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性、有用性を検討した。

【方法】全国36施設において、1993年1月から1994年9月の間に入院した複雑性尿路感染症患者を対象とした。投与方法は1回300mgまたは500mgを1日2~3回原則として5日間投与した。

【成績】総投与症例数は179例で、UTI薬効評価基準に合致した150例の総合臨床効果(UTI判定)は78.7%(118/150)であった。うち単独菌感染群の臨床効果は86.2%(75/87)で、特に前立腺術後感染症群(G2)では86.7%(13/15)であった。複数菌感染群は68.3%(43/63)であった。また、UTI薬効評価基準に合致した150例の主治医による臨床効果は81.3%(122/150)であった。細菌学的効果(菌消失率)はグラム陽性菌では79.3%(88/111)、グラム陰性菌では91.9%(113/123)で、全体では85.9%(201/234)であった。*Pseudomonas aeruginosa*の消失率は65.2%(15/23)であった。また嘔気・むかつき・下痢及び下痢の副作用が2例に認められ、発現率は1.1%(2/179)であった。臨床検査値異常変動発現率は8.0%(13/163)であった。

【結論】T-3762は複雑性尿路感染症に対して有効かつ安全で、有用性の高い薬剤であると考えられる。

外科・救急医療における感染症に対する注射用
ニューキノロン系抗菌薬 T-3762 の臨床的検討
T-3762 研究会外科領域部会
和歌山県立医科大学第2外科
○谷村 弘

全国18施設において新しい注射用ニューキノロン系
抗菌薬 T-3762 の外科・救急医療における感染症に対
する臨床的検討を行った。

1992年11月から1994年11月の2年間に腹腔内感
染症(腹膜炎、腹腔内膿瘍)、胆道感染症、外傷・熱傷・
手術創の二次感染、術後肺炎、敗血症、蜂巣炎・リン
パ管炎の入院患者83例を対象とした。薬剤は1回300mg
または500mgを1日2~3回、3~14日間投与した。
【結果】有効性評価採用例は77例で、疾患別の有効率
は腹腔内感染症78.3%(18/23)、胆道感染症86.7%
(13/15)、創の二次感染73.7%(14/19)、術後肺炎
86.7%(13/15)、敗血症2/2のほか、蜂巣炎、骨髄炎、
肛門周囲膿瘍はそれぞれ著効であり、全体の有効率は
81.8%(63/77)であった。重症度別の有効率は重症75.0%
(27/36)、中等症87.5%(35/40)、軽症1/1であ
った。特に *Pseudomonas aeruginosa* を含む複数菌感
染15例に対する有効率は80.0%(12/15)と優れていた。

菌消失率でみた細菌学的効果は68.8%(66/96)であ
った。副作用は全例に認めなかったが、臨床検査値異常
は12.5%(10/80)に認めた。

【結語】T-3762は腹腔内感染症をはじめとする外科・
救急医療における感染症に対して有用な薬剤のひとつ
であるといえる。

Enterococcus 属菌の臨床材料からの分離状況と薬
剤感受性の推移

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、
伊東盛夫

大分医科大学第二内科

平田範夫、村上純子、岸 建志、平井一弘、
平松和史、山上由理子、永井寛之、那須 勝

【目的】*Enterococcus* 属は、各種抗菌薬に対して耐性
を示し、近年各種臨床材料から高頻度に分離されるこ
とから臨床的に注目されている。今回私達は、当院に
おける最近の *Enterococcus* 属の分離状況および薬剤感
受性の推移について検討したので報告する。

【対象と方法】1990年~1996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%、96年7.3%、材料別では膿分泌物11.8%、中間
尿15.2%、カテ留置尿23.7%、ドレーン液25.5%、咯
痰4.4%、気管内痰3.9%、胆汁37.1%、血液1.3%など
であった。② *E. faecalis* が全体の70.8%を占め、*E. fae*
cium 14.5%、*E. avium* 10.3%、その他4.5%の割合であ
った。③ *Enterococcus* 属の多くはMRSA、*P. aeruginosa*、
他の腸内細菌などと同時に分離された。④ *E. faecalis*
の耐性菌比率はABPC 2.0%、PIPC 2.4%、IPM 2.0%、
EM 56.5%、MINO 58.0%、GM 72.4%、OFLX 49.5%、
VCM 0%であり、年次的な増加傾向はみられなかった。
⑤ *E. faecium*/*E. avium* の耐性菌比率は各々ABPC 78.2/6
6.7%、IPM 85.1/67.1%、EM 83.9/86.9%、MINO 45.
5/23.4%、GM 36.7/40.2%、OFLX 75.3/21.3%、VCM
0/0%であり、1990~92年分離菌に比し1993~96年分離
菌ではABPC、IPMに対してさらに耐性化傾向がみられた。

【結語】*Enterococcus* 属の増加はみられなかったが、
同時分離菌を含め、多剤耐性を示す本菌の分離状況、
薬剤感受性の動向には今後とも注意を払う必要がある。

MRSA専用室内における黄色ブドウ球菌のMICの解析

愛野記念病院内科¹,長崎大学熱研内科²

○麻生 憲史¹,池田 秀樹¹,田尾 操¹,坂本 翔¹,
松本 慶蔵¹,貝田 繁雄¹,真崎 宏則²,
渡辺 貴和雄²,大石 和徳²,永武 毅²

〔目的〕内科老人病棟において1980年代にはいりMRSA感染症が急増した。そこで当院においては1991年10月より本格的に院内感染対策を継続しMRSA感染症は著明な減少を認めた。しかし老人病棟においてMRSA保菌者は月に数名院内で発生し常に15名程度存在する。今回我々はMRSA専用室内にて分離された黄色ブドウ球菌の最小発育阻止濃度を使用薬剤との関連を考慮し経時的に検討することで、より適切な感染予防・化学療法のあり方を検討することを目的とする。〔方法〕1996年9月から11月までにMRSA専用室内でMRSA保菌者において同一日の同一時間帯に鼻腔,咽頭,吸引痰,褥瘡,尿,便,皮膚(頭部,前腕,大腿部)及び環境菌(落下細菌,ふき取り菌)の培養を2週毎に実施し,分離された黄色ブドウ球菌については薬剤感受性を測定する。〔結果・考察〕期間中に分離された黄色ブドウ球菌は57株,そのうち20株(35.1%)がMRSAであった。MRSAにおいてはVCMのMICは0.39~0.78 µg/mlに分布しピーク値は0.78 µg/mlであった。VCM高度耐性株は認めなかった。ABKのMICは0.2~25 µg/mlに分布しピーク値は0.2 µg/mlであった。RFPのMICは0.025~100 µg/mlに分布しピーク値は0.05 µg/mlでありMIC100 µg/mlの高度耐性株は1株認められた。ST合剤のMICは0.78~12.5 µg/mlに分布しピーク値は0.78 µg/mlであった。IPMのMICは0.2~100 µg/mlに分布しピーク値は100 µg/mlであった。当院で単剤使用の制限をしているMINOのMICは0.1~>100 µg/mlに分布しピーク値は25 µg/mlであった。以上,当院のMRSAの特徴としては高度メチシリン耐性であり,カルバペネム,ミノサイクリンにも感受性を示さないものが多数を占めた。今回分離された株は全て定着菌であり調査期間中MRSA感染症発症は認めなかった。

Bilophila wadsworthia 分離例の臨床的特徴の解析および本菌の薬剤感受性試験についての検討

長崎大学医学部附属病院検査部¹、同 第二内科²
○平瀧洋一、餅田親子、松田淳一、伊折文秋、
山口敏行、泉川公一、上平 憲¹、前崎繁文、
朝野和典、田代隆良、河野 茂²

〔目的と方法〕*Bilophila wadsworthia* は壊疽性・穿孔性虫垂炎等の腹腔内感染において分離される嫌気性菌である。本菌は発育が遅くコロニーも小型であるため分離培養時に見落としやすい。また、ABCMB⁺イオンを用いた微量液体希釈法ではほとんど発育しない。そこで、本菌が分離された6例の臨床的特徴について解析するとともに、肝臓検査への導入を前提とした本菌の薬剤感受性試験法について検討した。ampicillin、sulbactam/ampicillin、ceftizoxime、imipenem、clindamycinのMICについて、①1%ピルリチン酸ナトリウムおよび5%羊血液を添加したブドウ糖5HK培地を用い、triphenyltetrazolium chlorideを重層する方法(agar-TTC法)、②1%ピルリチン酸ナトリウムおよび3%馬溶血液を添加したABCMB⁺イオンを用いた微量液体希釈法、③BBE寒天培地とサリリチン添加ブドウ糖5HK培地を用いたEtestの3法を用いて、嫌気条件下で48時間培養後に比較測定した。agar-TTC法と微量液体希釈法では接種菌量を3段階とし、その影響についても検討した。

〔結果と考察〕*B. wadsworthia* が検出された6例のうち4例は中高年の女性であった。いずれの症例も下部消化管または肝胆道系に基礎疾患を有し、膿瘍や腹膜炎を発症していた。本菌はこれらの患者の膿、腹水や切除組織からBBE寒天培地で分離され、全例が複数菌検出例であった。agar-TTC法では接種菌量の影響が大きく、10⁵CFU/spot以上では多くの場合MICは128以上と高値を示した。微量液体希釈法では接種菌量の影響は軽度であり、10⁴CFU/spot接種のagar-TTC法とほぼ同等のMICが得られた。Etestでは培地による差は認められなかったが、そのMICは他方と比較し低めであった。いずれの方法においてもclindamycinが最も強い抗菌力を示した。以上より、サリリチン添加ABCMB⁺イオンを用いた微量液体希釈法とEtestは肝臓検査に導入可能と考えられるが、その測定値に差が見られ、臨床効果等を加味した検討がさらに必要と考えられる。(会員外共同研究者:尾崎由美、中野路子¹)

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

○酒井 豊、米本洋次、中野雄造、李 勝、
樋口彰宏、松井 隆、宮崎茂典、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1992～96年の各菌種分離頻度、および1994～96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患者尿中より 10^4 cfu/ml以上の菌数分離された菌で、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法による。

【結果】1996年は、全体で509菌株が尿中から分離された(GPC28%、GMR59%、その他13%、以下同順)。泌尿器科外来(21%、75%、4%)では①*E.coli* 41.2%②*P.aeruginosa* 8.2%、*E.faecalis* 8.2%、泌尿器科入院(42%、49%、9%)では①*E.faecium* 14.6%②*P.aeruginosa* 11.2%③*S.marcescens* 10.1%、他科入院(GPC26%、GMR58%、その他16%)では①*E.faecalis* 16.4%②*P.aeruginosa* 11.9%③*E.coli* 11.3%の順であった。1996年で感受性の高い薬剤はそれぞれ*S.aureus*:CLDM、*S.epidermidis*:MINO,CLDM、*E.faecalis*:PCG,IPM、*E.faecium*:IPM,MINO、*E.coli*:AMK,GM、*K.pneumoniae*:CMZ,AMK,GM,OFLX、*P.aeruginosa*:PIPC,IPM、*S.marcescens*:GM,MINOであった。

【考察】泌尿器科外来では例年通り*E.coli*が最も多く41.2%を占めていた。泌尿器科入院では例年*P.aeruginosa*と*E.faecalis*が1位、2位を占めていたが、96年は*E.faecium*が1位であった。他科入院においては分離菌頻度に著変はなかった。薬剤感受性率に関しては大きな変化は認めないが*E.coli*においてMINOの感受性率が例年90%を超えていたが96年は83.3%と低下していた。また*S.aureus*におけるMRSAの比率は95年とほぼ同じく60%であった。

尿路感染症分離菌の臨床的検討

産業医科大学泌尿器科教室

○生田俊弘、稲宮久人、溝上 敦、山田陽司、濱崎隆志、
小野誠之、松本哲朗

【目的】尿路感染症は、各種感染症のなかでも、最も多くみられる感染症のひとつである。今回1994年1月から1997年6月までに当科で経験した入院と外来患者における尿路感染症分離菌について臨床的検討を行った。

【対象と方法】1994年1月から1997年6月までに当科の入院および外来患者のうち、UTI薬効評価基準に従い尿から 10^4 /ml以上分離された細菌を対象とした。菌種分類は、*C. freundii*、*E.coli*、*E.faecalis*、*K.pneumoniae*、MRSA、MSSA、*P.aeruginosa*、*Proteus* spp.、*S.epidermidis*、*S.marcescens*、OtherGNC、GMR、GPC、GPRとした。薬剤感受性検査は微量液体希釈法によるMIC測定を行い、特にMRSAではIPM,VCM,MINOの3薬剤、*E.faecalis*ではABPC,IPM,MINO,VCMの4薬剤、*P.aeruginosa*ではPIPC,CAZ,IPM,AMK,FOMの5薬剤について検討した。

【結果】入院55症例から細菌92株、真菌4株、外来64症例から細菌76株、真菌1株が分離された。入院症例では、*P.aeruginosa*(23%)、*E.faecalis*(22%)、MRSA(17%)が多く、外来症例では、*E.coli*(33%)、Other GPC(14%)、*E.faecalis*(12%)

の順に多かった。入院および外来の経時的分離菌数に一定の傾向はみられなかった。MRSAの83%、*E.faecalis*の85%、*P.aeruginosa*の100%は複雑性尿路感染症から分離され、*E.coli*では50%が単純性尿路感染症から分離された。薬剤感受性では、MRSAでIPM50%、VCM89%、MINO84%、*E.faecalis*でABPC96%、IPM91%、MINO44%、VCM76%、*P.aeruginosa*でPIPC81%、CAZ88%、IPM77%、AMK77%、FOM0%であった。

【考察】入院症例の尿路感染症は、尿路の器質疾患に合併した複雑性尿路感染症の像を呈し、日和見感染や院内感染の起炎菌であるMRSA、*E.faecalis*、*P.aeruginosa*が多くみられた。これらは一般的に難治性で有効な薬剤も限られるとされているが、今回の検討でもMRSAのIPM感受性、*E.faecalis*のMINO感受性、*P.aeruginosa*のFOM感受性は低かった。今後、新たな多剤抵抗性菌の出現も予想され、適切な薬剤使用や院内感染予防が重要課題であると考えられた。

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

抗菌薬感受性サーベイランス研究会(2年次報告)

○猪狩 淳, 井上松久, 西野武志

(目的) 近年、強力な抗菌力を有する抗生物質の開発がめざましいが、そのに伴い様々な耐性菌の出現も認められ、臨床上問題となっている。そこで、その現状把握のため 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のでここに報告する。

(方法) 平成7年10月~12月の3ヶ月間に全国21施設より臨床分離された MRSA, MSSA, S.pneumoniae, E.faecalis, E.coli, K.pneumoniae, E.cloacae,

S.marcescens, H.influenzae, P.aeruginosa, B.fragilis の11菌種1282株を三菱化学ビーシーエルに送付し、微量液体希釈法にてMICを測定した。なお、抗生物質はIPM, PAPM, MEPM, BIPM を中心とし、菌種により PCG, PIPC, MIPIC, CTM, CAZ, CMZ, FMOX, AZT, CLDM, AMK, VCM, OFLX を組み合わせて測定した。

(結果) MIC₉₀値が4μg/ml以下を感性和し、Carbapenem系抗生物質間で差が認められた菌種は、E.faecalis, H.influenzae の2菌種のみであった。MIC値(μg/ml)は、IPM, PAPM, MEPM, BIPM 各々、E.faecalis は2, 4, 8, 8、H.influenzae は2, 2, 0.12, 2であった。

(結論) IPM は臨床分離菌に対し、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。

外科領域感染症の分離菌とその薬剤感受性の動向

外科感染症分離菌研究会

○真下啓二、品川長夫、由良二郎、石川 周、水野 章、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、藤本幹夫、谷村 弘、田中紀章、木村秀幸、小長英二、横山 隆、竹末芳生、池田靖洋、出口浩一

【目的】外科領域感染症の予防および治療における抗菌薬の選択基準の一つとして、感染巣からの分離菌とその薬剤感受性の年次の推移を調査した。

【対象と方法】9大学病院とその関連施設において、主として消化器外科領域感染症患者の病巣からの検体を探取し、細菌の分離同定および薬剤感受性の測定を行った。調査期間は1982年7月から1997年3月まで行ったが、今回は1996年7月以後の結果(96年度分)を中心として検討した。

【結果】96年度では合計217検体から406株が分離された。一次感染巣からは162株が分離され、B.fragilis group、Enterococcus spp.、E.coliの順に多かった。術後感染巣からの分離は244株で、Staphylococcus spp.、Enterococcus spp.、B.fragilis group、P.aeruginosaの順に検出頻度が高かった。B.fragilis groupをはじめとする嫌気性菌の占める割合は一次感染、術後感染ともに最近数年間徐々に増加してきている。MRSAの分離株数のピークは91年度(S.aureus60株中41株)に認められたが、96年度ではS.aureus26株中MRSAは20株であった。

薬剤感受性は、S.aureusでは96年度の26株中1株がABKに対し100μg/mlの高度耐性を示したが、VCM耐性株はなかった。E.coliでは88年度以後CEZのMIC12.5μg/ml以上の株が10%前後認められ、CTMでも12.5μg/ml以上の株が散見されるようになった。B.fragilis groupでは92年度以後CMZのMIC₉₀は25μg/mlを越すようになった。

【考察】外科感染症分離菌は術後感染のみならず一次感染症でも年次的変遷がみられ、その確実な把握が重要である。また、近年グラム陰性桿菌のセフェム耐性が問題になってきており、今後の動向に注目したい。

血中カンジダ抗原価およびβ-グルカン値が低値を示した全身性カンジダ感染症の一例

福井医科大学第一内科

○吉尾伸之, 吉田 明, 三崎裕史, 浦崎芳正
岩崎博道, 津谷 寛, 土田孝典

症例は46歳男性。平成7年11月貧血および血小板減少にて入院。急性骨髄性白血病(FAB分類:M2)と診断し、ara-Cおよびidarubicinによる寛解導入療法を施行。治療終了時に好中球数 $516/\mu\text{l}$ となりG-CSF製剤を投与。また感染症予防のためamphotericin B, polymyxin Bおよびlevofloxacinの内服を開始した。その後感染症によると思われる発熱を来したためセフェム系およびアミノグリコシド系抗生物質の点滴投与を追加した。CRPは漸減し、抗腫瘍療法終了10日目には解熱した。各種培養上有意な菌は検出せず、血中カンジダ抗原(CAND-TEC)検出の結果は疑陽性(1倍希釈陽性)であった。しかし翌11日目に再び 39°C を越える発熱を来し、翌日には項部痛および嘔吐を認めた。腰椎穿刺上単核球優位の細胞増加を認め、髄膜炎と診断した。抗真菌剤、抗ウイルス剤および抗結核剤を投与するも症状は改善せず、更に腎不全に陥り死亡した。数回にわたる血液培養検査は陰性であったが、IVHカテーテル先端よりカンジダが検出され、また肝、腎および骨髄のnecropsy上もカンジダが確認された。以上より本例は抗腫瘍療法後の骨髄抑制時にカンジダの全身感染を来し死亡したと考えられる。本例では増悪前後で頻回にCAND-TECを測定したが、1倍希釈から2倍希釈陽性に軽度ながら上昇した。またβ-グルカン値は 38.9 pg/ml を示した。これまでCAND-TECのカットオフ値は8倍あるいは4倍にすべきであるとの報告も多いが、本例のように低値での僅かな推移も重篤な深在性真菌感染症の存在を示唆する可能性があるため経時的に血中抗原価の変動に注意することが重要と考えられる。

*Candida parapsilosis*による高齢者中心静脈カテーテル感染7例の臨床的検討

名古屋市厚生院内科¹⁾, 同外科²⁾, 東市民病院内科³⁾

○山本俊信¹⁾, 鈴木幹三¹⁾, 鳥居正芳¹⁾, 山本俊幸¹⁾,
貞下啓二²⁾, 品川長夫²⁾, 山腰雅弘³⁾

【目的】当院では近年、中心静脈カテーテルが原因と考えられる敗血症(以下カテ感染)の症例数が増加傾向にある。今回、*Candida parapsilosis*が原因と思われるカテ感染症例7エピソードを経験し、その実態と問題点を明らかにする目的で臨床的検討を行ったので報告する。

【対象・方法】1995年1月から2年間に当院で経験した70歳以上の高齢者カテ感染症例の中で、血液培養で*C. parapsilosis*を分離した6症例(男:3例,女:3例,平均年齢86.5歳)7エピソードを対象にその臨床像を検討した。また、各症例から分離した*C. parapsilosis* 10株(血液8株,カテーテル先端2株)のMICはSemisolid-SAAMFを用いて測定し、血液由来6株については染色体電気泳動によるタイピングを行った。

【成績】1)敗血症の推定原発感染巣の経年変化の検討では、カテ感染は近年増加傾向にあった。2)基礎疾患は全例に認め、脳血管障害後遺症5例,大腿骨頸部骨折後遺症4例,悪性腫瘍2例などで、5例が寝たきりであった。3)自覚症状は、 38°C 以上の発熱は5エピソードに認めたが、発熱以外の自覚症状は比較的乏しく、体熱感4,悪寒2,嘔吐1エピソードなどであった。4)

*C. parapsilosis*のMICの結果は、FLCZ 0.78~3.13,5-FC 0.39~6.25,AMPH-B 1.56~12.5,MCZ 0.1~6.25であった。5)血液由来6株の電気泳動パターンの検討では、類似しているものが見られた。6)治療は全例でカテーテルの抜去とFLCZの静脈内投与を行ったが4例が死亡した。

【結論】高齢者の*C. parapsilosis*によるカテ感染は基礎疾患が重篤で全身状態の不良な症例に発症しやすく、カテーテルの抜去や抗真菌薬の投与をおこなっても予後不良な症例が多かった。

アゾール耐性 *Candida albicans* 株におけるMDR阻害剤とアゾール系抗真菌薬の併用効果

長崎大学第2内科

○佐々木英祐、M.A. Hossain、前崎繁文、掛屋 弘、朝野和典、田代隆良、河野 茂

【目的】AIDS患者の口腔内カンジダ症におけるアゾール耐性 *Candida albicans* の分離頻度が増加し、その耐性機構の解析と治療法の研究が重要な課題となっている。その耐性機構の分子生物学的な解析から非選択的な薬剤排出機構 (multiple drug resistant efflux: MDR) が重要な役割をしていることが示唆されている。今回、我々は *in vitro* でアゾール耐性 *C. albicans* 株におけるMDR阻害剤とアゾール系抗真菌薬の併用効果を検討したので若干の考察を含め報告する。

【方法】実験方法はMDR阻害剤 (verapamil、cyclosporin A、FK506) とアゾール系抗真菌薬 (fluconazole、ketoconazole、itraconazole) の併用効果を日本医真菌学会の薬剤感受性試験によって測定した。使用した菌株は二つの異なる耐性遺伝子を有する耐性株を使用した。C26、C48、C56株はCDR1発現株、C40株はBEN^r発現株である。さらに細胞内のrhodamine 6G (R6G) の濃度をflowcytometryにて測定し、MDRの関与を検討した。

【結果】FK506とcyclosporin Aとアゾール系抗真菌薬には相乗効果が認められ、 10^{-3} MのFK506とITCZの併用によってC26株で $>8 \mu\text{g/ml}$ が $0.5 \mu\text{g/ml}$ へ、C40株で $1 \mu\text{g/ml}$ が $0.06 \mu\text{g/ml}$ と薬剤感受性の回復が認められた。しかし、FLCZとのMDR阻害剤の併用では薬剤感受性の変化は全く認めず、またverapamilもすべての菌株の薬剤感受性に全く影響を及ぼさなかった。さらに、MDR阻害剤とアゾール系抗真菌薬の併用は殺菌的な効果を示し、ITCZとFK506 (10^{-3} M) の併用におけるMFCはC26、C48、C56、C40株でそれぞれ1.0、0.5、0.06、 $0.13 \mu\text{g/ml}$ であった。また、FK506とcyclosporin Aの添加によって細胞内のR6Gの取り込みが20%以上増加したが、verapamil添加では取り込みの変化は認めなかった。

【結論】以上の結果からアゾール耐性 *C. albicans* 株ではMDRがその耐性機構に重要な働きをしていることが示唆され、今後の耐性菌感染症の予防と治療におけるMDR阻害剤の有用性が示唆された。

Levofloxacin、Tosufloxacin の前立腺組織内移行の検討

社会保険埼玉中央病院・泌尿器科

○石井泰憲、金子昌司、梶原隆広、立川隆光、中 朗、鈴木正彦、志賀淑之、松本信也、遠藤文康、中川 徹

【目的】ニューキノロン剤は前立腺組織移行性に優れているとされているが、薬剤によりそれぞれ特徴がある。Levofloxacin (LVFXと略す)、Tosufloxacin (TFLXと略す) について血清内濃度、前立腺組織内濃度を経時的に測定し検討した。

【方法】1995年10月より1996年5月までに当院で手術を行った前立腺肥大症13例を対象にした。LVFX 200mg、TFLX 300mgを手術の2、3、4時間前に投与した。手術にて摘出した前立腺腫より前立腺組織を採取し、前立腺摘出と同時に、肘静脈より採血も行った。薬剤濃度測定は高速液体クロマトグラフィーにて行った。

【結果】LVFX投与群の血清内濃度は $0.28 \sim 3.75 \mu\text{g/ml}$ (1.95 ± 1.39)、前立腺組織内濃度は $0.31 \sim 4.47 \mu\text{g/ml}$ (2.28 ± 1.60) であった。TFLX投与群の血清内濃度は $0.09 \sim 2.32 \mu\text{g/ml}$ (0.51 ± 0.89)、前立腺組織内濃度は $0 \sim 3.66 \mu\text{g/ml}$ (0.79 ± 1.42) であった。薬剤服用2時間後の血清内濃度、前立腺組織内濃度もLVFX群の方がTFLX群より高い傾向を示した。

【結語】LVFXの方が良好な前立腺組織内移行を示し、細菌性前立腺炎に対して治療効果が期待されることが示唆された。

cefazopran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, 中村善則, 田中守嗣,
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CZOP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たので報告する。

〔対象〕1996年6月より1997年8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CZOPを投与された4例を対象とした。男女比は3:1、年齢は51~69歳、平均64歳、膵癌2例、胆管癌1例、粘液産生膵腫瘍1例であった。

〔方法〕術中、粘液産生膵腫瘍症例では執刀時にCZOP1gを30分かけて点滴静注し、膵切除時に組織片を採取するとともに、末梢血を採血し直ちに血清分離した。術後、CZOP1gを30分かけて1日3回点滴静注し、前記症例と膵癌症例のうち1例は術後1, 3, 5日に、他の膵癌症例は第5病日、胆管癌症例は第3病日に、終了時より1時間毎に7時間まで膵管チューブ、閉鎖式腹腔ドレーンよりの検体を採取した。検体はHPLC法にて濃度測定した。

〔結果〕腓液、腹水とも個体差が大きい。腓液Cmax 2.45 μ g/ml, Tmax 4h, AUC 12.8 μ gh/ml。腹水Cmax 15.9 μ g/ml, Tmax 3h, AUC 92.4 μ gh/mlであった。経日的に測定のできた2症例では、腓液への移行はどちらも経日的に減少していた。腹水への移行は減少傾向にあったが、術後7日目に熱発・腹水貯留を認めた症例では術後5日目に高値を示した。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。膵組織中濃度は3.4 μ g/gであり切除時の血中濃度は15.7 μ gh/mlであった。

〔考察〕CZOPは腹水中に緑膿菌のMIC₈₀程度の移行を示した。腓液中には大腸菌・肺炎桿菌・黄色ブドウ球菌(MSSA)等のMIC₈₀以上に移行し、術後早期にはより高い濃度を示した。

以上よりCZOPは膵の感染症の予防及び治療に有用であると考えられた。

ラット頬部炎症巣における抗菌薬移行性に関する検討

一投与方法と炎症組織内濃度との関連性一

神戸大学医学部口腔外科学講座

○山崎隆廣, 吉位 尚, 西村栄高, 吉川朋宏,
吉岡 歩, 古土井春吾, 麻柄真也, 竹野々蔵,
市来浩司, 大塚芳基, 中尾 薫, 島田桂吉

〔目的〕我々は、口腔領域における適正な化学療法を行うための指標を得ることを目的に、これまでにいくつかの実験モデルを作製し、各種抗菌薬の炎症組織への移行性について検討してきた。今回は、ラットの頬部に作製したカラゲニン膿瘍を用いて、炎症組織における抗菌薬の動態を炎症時期別、投与方法別に検討したので報告する。

〔方法〕ウイスター系雄性ラット(体重約250g)の頬部皮下に2%カラゲニン生食液0.5mlを注入し炎症惹起後1日目および5日目に蛋白結合率の異なるPIPC、CTRX20mg/kgをone shot静注および点滴静注した。経時的に血清、膿瘍内浸出液、周囲肉芽組織の移行濃度を測定し、炎症組織における抗菌薬の推移を検討した。

〔結果およびまとめ〕1) いずれの投与方法においても、肉芽組織内濃度はピーク以後血清内濃度と類似した時間的推移をとった。一方、浸出液ではプーリングする傾向がみられ、炎症組織自体とは明らかに異なる推移を示した。2) 炎症時期別に血清、浸出液内濃度の差はみられなかったが、肉芽組織への移行は各薬剤、各投与方法とも1日目が5日目より持続性がみられ、AUCは1.5~2倍と高かった。3) 薬剤別の比較では血清、炎症組織ともCmaxに差はみられなかったが、T_{1/2}、AUCは、PIPC<CTRXであった。4) 浸出液および肉芽組織の血清に対する移行率をAUCでみると各投与方法とも、浸出液ではPIPC>CTRXで、蛋白結合率に反比例したが、肉芽組織では逆の結果であった。5) 投与方法別に肉芽組織のAUCを比較すると、PIPCでは点滴投与の方がone shot静注に比べ、1.5~2倍高値であったが、CTRXでは逆に点滴投与の方が低く、約1/2程度であった。以上のことより、蛋白結合率が低くT_{1/2}の短い薬剤ほど点滴投与の有用性の高いことが示唆された。

超高齢者におけるLevofloxacinのPopulation
Pharmacokinetic Study

琉球大学医学部第1内科

○徳山正男, 草野展周, 比嘉 太,
新垣紀子, 田場秀樹, 小出道夫, 斎藤 厚.

【目的】 Levofloxacin (LVFX) は腎排泄率の高い抗菌薬である為に, 生理的な腎機能低下が認められる高齢者では投与量を慎重に設定する必要がある.

今回我々は, 高齢者におけるLVFXのPopulation Pharmacokinetic Studyを行い推奨用量を検討した.

【対象と方法】 75歳以上の高齢者の感染症患者51人に対し, LVFX 100mgを1日2~3回投与し, 採血時間を服用後20分~12時間までに均等に分布するようにし, 1人平均2.8回の採血を行ない血中薬物濃度を測定した. 測定値は一次吸収過程を含む1-コンパートメントモデルで解析した. 薬物動態はNONMEMプログラムを用いて解析し母集団パラメーターを求めるとともに年齢, 体重, 身長, 24時間内因性Creおよび血清Creなどの影響を検討した. また個体内変動, 個体内変動は相対誤差モデルを仮定した.

【結果および考察】 解析の結果得られた母集団パラメーターは $CL=0.417+1.57/Scr$, $Vd=1.47/wt$, $Ka=2.25$ であった. 個体内変動は各々26, 35.5, 47.7%であった. 個体内変動は33.6%であった. 得られたパラメーターより算出した予測値と実測値の間には相関係数 0.936, ($p<0.0001$) と強い相関を認めた. これらのパラメーターをもとにして体重と血清Creの値から有効治療濃度に到達しうる推奨用量の簡易表を作成した. 血清Creが0.75mg/dl以上の高齢者には常用量では C_{max} が $4\mu g/ml$ と健康成人の2倍に達することが予想され, 生理的な腎機能低下が認められる高齢者にはPopulation Pharmacokinetic Studyに基づく投与設計が有用と思われた.

会員外共同研究者: 第一製薬 野村 寿, 長野康助.

新規ニューキノロン系薬Grepafloxacin静注時の
併用テオフィリン血中濃度に及ぼす影響

川崎医科大学呼吸器内科

○渡邊信介, 二本芳人, 吉田耕一郎, 河端 聡,
橋口浩二, 中島正光, 松島敏春

目的; 一部のニューキノロン系薬が併用されるテオフィリン(TP)血中濃度を肝における代謝阻害を介して上昇させることが知られている. Grepafloxacin(GPFX)も経口投与では軽度TP血中濃度に影響を及ぼすことが証明されているが, 今回, その静注時の影響を検討した.

方法; 6名の健康成人男子ボランティアを対象とした. あらかじめTP単独1日400mg(分2)を4日間服用させ, 5日目よりGPFX1日1回, 200mgを5日間TPと併用投与した. TP血中濃度ならびに尿中排泄を併用前, 併用3日目, 5日目に各々測定し, その変化率を求め比較した.

成績; C_{max} , AUC及びTBcl(Total body clearance)で併用前と併用5日目の比較を行った結果, GPFX200mg 1日1回静注時には, 約30%のTPクリアランスの低下, 血中濃度の上昇が認められ, この値は我々の分類のII群に含まれるものと考えられた.

考察; GPFX経口投与時のTP血中濃度に及ぼす影響については既に我々が報告しているが, 今回GPFX静注投与時のそれとほぼ同等であった. 一部のニューキノロン系では, 血中濃度のピークの高まりがより強いTP代謝阻害を生じると考えられているが, 半減期が長く1日1回投与可能なGPFXでは, この様な差は少ないと考えられた.

胃切除によるパナン（CPDX-PR）の吸収効率の変化について

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、塚本康彦

我々はプロドラッグ型経口セフェム剤を、胃切除患者に投与した場合の血中濃度について、本学会において発表してきた。今回、パナン（CPDX-PR）を用いて検討したので、その結果について報告する。

対象は当院で手術を受けた胃癌患者10例（胃全摘4例、亜全摘B1法6例）とした。全摘例は術後3-4週目に、亜全摘例は術後2-3週目に濃度測定を行った。方法は午前9時に本剤100mgを内服させ、1、2、4、6、8時間後に採血した。血漿分離した後、冷凍保存し、三共株式会社研究所で測定した。

その結果、胃全摘4例では2時間後に平均1.93mcg/ml、4時間後に1.96mcg/ml、6時間後に1.34mcg/mlを示した。一方、B1法6例では4時間後に平均2.28mcg/ml、6時間後に平均2.22mcg/ml、8時間後に1.54mcg/mlを示し、ピーク時間が遅れて現れた。ちなみに、健常人では2時間後にピーク値平均1.44mcg/mlを示した。また、H₂ブロッカーを併用した健常人では2時間後にピーク値0.67mcg/mlを示した。このことから、胃切除によって本剤の吸収は抑制されないことが判明した。しかも、その程度は胃切除の大きさは無関係で、従来我々が主張してきた胃酸分泌抑制が吸収に相関するという考えとは一致しなかった。

エリスロマイシンが非有効であった慢性下気道感染症に対するクラリスロマイシンの長期的効果

奈良県立医科大学第二内科¹、同 細菌学²

○前田光一¹、澤木政好¹、三笠桂一¹、古西 満¹、眞島利匡¹、植田勝廣¹、寺本正治¹、森 啓¹、坂本正洋¹、辻本正之¹、濱田 薫¹、成田亘啓¹、喜多英二²

【目的】エリスロマイシン（以下EM）が非有効であった慢性下気道感染症に対するクラリスロマイシン（以下CAM）の有効性について長期的に検討した。

【対象】EM長期投与療法にても臨床的效果が不十分な慢性下気道感染症13例（男性6例、女性7例、平均年齢57.1歳、疾患：びまん性汎細気管支炎6例、気管支拡張症5例、慢性気管支炎2例、EM投与量400～1200mg/日、投与期間平均5.6年間）において、EMを中止後、CAMを長期投与（最長6年、平均3.8年間）し、その効果について検討した。

【結果】EM投与時と比較して、13例中11例においてCAM投与後約3カ月～1年半の投与初期にPaO₂または喀痰量に改善傾向を認めた。このCAM投与が初期に有効であった11例のうち、7例は2年半～6年間の観察期間において明らかな低下傾向がみられず、効果が持続した。この7例は、CAM投与にて喀痰量は1日20ml以下にまで減少し、画像上気管支拡張像は軽度以下であるものが多かった。一方、11例中4例は投与後約3カ月～1年半の間にPaO₂、喀痰量において最大の効果を示した後、次第に低下し、投与後3年半～4年半の観察時点では投与開始時と比べ同等または低下を認めた。この4例はCAM投与にても喀痰量が1日30ml以上と中等量残存し、緑膿菌感染例が多く、また全例、気管支拡張像が中等度～高度な症例であった。

【考察】EMが非有効の慢性下気道感染症に対しCAM投与は有効だが、喀痰の減少が不十分な症例やすでに気管支の拡張性病変が進行してして症例などでは、長期的にはCAMの効果を持続しない場合があることが示唆された。

結核菌臨床分離株における *rpoB* 遺伝子内の変異とRFP (リファンピシン), RBT(リファブチン)およびKRM-1648に対する感受性との関係

(長崎大医2内)

○楊 兵・古賀宏延・大野秀明・小川和彦・
福田美穂・朝野和典・田代隆良・河野 茂

(目的) 近年の分子生物学の発達により、結核菌における遺伝子学的な薬剤耐性機構が次第に明らかになりつつある。この中でRFP耐性結核菌に関しては、その90%以上の株においてRNA polymerase β subunit(*rpoB*) 遺伝子内のある特定部位に変異がみられることが確認されている。今回、私たちはRFPと同系統の薬剤であるRBTとKRM-1648に対する結核菌の耐性の程度と*rpoB*遺伝子内の変異との関係について検討したので報告する。

(対象) 当科および関連施設の肺結核症あるいは肺外結核症の患者から得られた結核菌臨床分離株163株を対象とした。対照株として結核標準菌株であるH37Rvを用いた。薬剤感受性試験はWallaceらの方法に準じ、微量液体希釈法により薬剤のMICを測定した。PCR direct sequence法は大野らの方法に準じ遺伝子変異を検出した。

(結果) 薬剤感受性試験の結果、RBTとKRMのMICはRFPより4-16倍ほど優れていた。RBT, KRM, RFPの間には交差耐性が見られたが、RBTのMICが $1 \mu\text{g/ml}$ 以下の場合ではKRMのMICはそれよりも低く、RBTのMICが $2 \mu\text{g/ml}$ 以上の場合では、KRMのMICがそれとほぼ同等あるいは高値を示した。*rpoB*遺伝子内の変異、163株中92株に*rpoB*遺伝子内のCore region 内に遺伝子変異が認められた。最終的な変異の総数は計96変異であった。そのなかの51変異(53%)がcodon 531でのSer(TCG)からLeu(TTG)への変異であり、全体の過半数を占めていた。DNAの変異部位およびアミノ酸種類別に薬剤のMICを検討した結果、codon 531が変異した56株はすべてRFPのMICが $64 \mu\text{g/ml}$ 以上で、そのうち55株はRBTとKRMにも耐性であった。一方、codon 516やcodon 526の変異株では、変異後のアミノ酸の種類により薬剤に対する感受性の相違が見られた。

(結論) 今回の検討により、RBTとKRM-1648のMICはRFPより優れていることを認めるとともに、結核菌のRBTとKRMに対する耐性化にはRFPと同様化に*rpoB*遺伝子内の特定部位の変異が関与している可能性が示唆された。*RpoB*遺伝子内のCodon 516に変異が認められた7株は、RFPに耐性であったが、RBTとKRMには感受性であった。Codon 526に変異が見られた18株で、変異後のアミノ酸の種類により薬剤に対する感受性の相違が見られた。

活動性結核患者における末梢血中 $\gamma\delta$ Tcell receptorおよびrepertoireの解析

久留米大学第一内科

○猿渡直子、本田順一、草場珠郁子、米光純子、
北島寛元、大泉耕太郎

(目的) 種々の免疫応答について、Tcellが中心的役割を果たしている。リンパ球中のT細胞には、 $\alpha\beta$ T細胞と $\gamma\delta$ T細胞の二つが存在し、近年、minor populationである $\gamma\delta$ T細胞が細胞内寄生菌による感染において活性化され抗菌的に働いていることが、マウスの実験で報告されている。今回我々は、活動性結核患者における末梢血を用いて $\gamma\delta$ T細胞割合、V領域 repertoire (V γ 9、V δ 2)の偏りについて、検討した。

(対象) 1996年と1997年に当結核病棟に入院した未治療の活動性結核患者(8名)を対象とし、8例の健常者を対照とした。

(方法) 治療前(活動期)から、排菌陰性化(治癒期)まで経時的に末梢血単核球を回収し、一次抗体として、抗CD3.4.8, 抗 $\gamma\delta$ Tcellレセプター(以下 $\gamma\delta$ TCR)抗体、抗V γ 9、V δ 2抗体を用いフローサイトメーターにて解析した。

(結果) 1、入院時、未治療時の活動性結核患者の末梢血中 $\gamma\delta$ TCRは、健常人と比較して明らかな差はみとめなかった。2、repertoire発現については活動性結核患者のV γ 9/ $\gamma\delta$ TCRにおいて、健常人と比較して優位に発現が低下していた。V δ 2/ $\gamma\delta$ TCRについても、活動性結核患者において発現が低下している傾向が認められた。

(考察) 今回、活動性結核患者の治療前末梢血を健常人と比較したが、 $\gamma\delta$ TCRに関しては、検体につきばらつきがあり、優位差はみとめなかったが、repertoireに関しては、V γ 9/ $\gamma\delta$ TCRの発現が、活動性結核患者で健常人と比較して優位に低下していた。結核の発症機序としてrepertoire発現に関する何らかの遺伝的もしくは後天的誘因により、repertoire発現が減弱することが結核の発症と何か関わりがあるのではないだろうか。

Streptomycin耐性結核菌のPCRを用いた 迅速診断法

長崎大学第二内科

○福田美穂、楊 兵、朝野和典、
田代隆良、河野 茂

【目的】耐性結核菌による結核症は治療上大きな問題である。薬剤耐性に関与する遺伝子変異の検出は診断の迅速化と同時に、適切な薬剤の選択が可能となり臨床上有用である。SM耐性結核菌における耐性機序としては、16S rRNAやribosomal protein S12 (*rpsL*) 遺伝子内の点変異が知られており、SM耐性結核菌の75%に同部位での変異があると報告されている。今回、direct DNA sequence法を用いて*rpsL* 遺伝子の変異を検討しSMに対するMICと比較した。またSM耐性結核菌の制限酵素切断法による迅速検出法についても検討した。

【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121株を対象とし、コントロールとして結核菌H37Rvを用いた。SM耐性遺伝子を検出するために*rpsL*遺伝子を増幅するプライマーを用いてdirect DNA sequence法を行い、MICとの関係を検討した。また制限酵素Mbo IIによる迅速診断法の検討も行なった。

【結果】121株中、direct DNA sequence法で遺伝子変異を示したのは23株で、codon 43 Lys→Argが18株、codon 88 Lys→Argが4株、codon 88 Lys→Glnが1株であった。同一遺伝子内に2箇所以上の点変異はなかった。これらうちMICが256 μg/dl以上の株は95.7% (22/23)であった。制限酵素Mbo IIを用いた方法ではcodon 43 Lys→Argの点変異を示す18株全てが迅速に検出できた。

【考察】*rpsL* 遺伝子内における点変異を有する株はすべてSM耐性を示し、これらはPCR法を用いて検出することによって迅速診断が可能であった。

また今回SM耐性を示しながら direct DNA sequence法で*rpsL* 遺伝子内に変異のなかった株は、他の遺伝子変異や別の薬剤耐性機序により耐性を獲得したと考えられ、今後検討していく予定である。

Cefteram Pivoxil 細粒の新処方製剤の服薬性の 検討 — アンケート調査を中心に —

名鉄病院 小児科

○中村はるひ、岩井直一

【目的】小児用製剤は服薬性が薬効を得る上で大切な条件となるが、近年上市されている経口β-lactam剤は小児が嫌う苦みやざらつき、懸濁性がよくないなどの問題をもつ製剤が少なくない。Cefteram Pivoxil細粒は1990年に上市され感染症治療に繁用されてきたが1996年苦味の軽減、懸濁性の改善等を目的として処方変更が実施された。今回我々はアンケート調査により新処方製剤の服薬性について検討した。

【方法】1997年2月～1997年8月に10施設の協力を得て329名の患児の保護者を対象にアンケート調査を実施した。アンケートは服薬方法、のみやすさ、のみにくい・のめない場合に何と混ぜたか等で薬剤名は伏せて実施した。

【結果】対象患児のうち0～2歳は206名(62.6%)、3歳～5歳は92名(28.0%)、6歳以上31名(9.4%)であった。本剤の服薬性は「よろこんでのんだ」70名(21.3%)、「問題なくのんだ」153名(46.5%)、「いやがったが全部のんだ」90名(27.4%)、「いやがったため全部のめなかった」16名(4.9%)であり、「まったくのめない」は一人もいなかった。

【考察】今回実施した新処方製剤のアンケート結果を以前実施した旧処方製剤での同様のアンケート結果と比較すると、旧処方製剤で1.7%あった「まったくのめない」と回答した患児は一人もなく、「全部のめなかった」との回答も旧製剤の7.3%から新製剤では4.9%に減少した。服薬性に問題ありと考えられる両回答を合計すると旧製剤では9.0%であり、新製剤では4.9%とほぼ半減している。Cefteram Pivoxil細粒は処方変更により服薬性を大幅に改善した薬剤と言える。

迅速尿中細菌数測定法の有用性の検討

九州大学医学部泌尿器科¹⁾, 産業医科大学泌尿器科²⁾
 ○長藤達生¹⁾, 高橋康一¹⁾, 田中正利¹⁾, 松本哲朗²⁾,
 熊澤淨一¹⁾

(目的) 泌尿器科において、尿中細菌数を迅速に測定できることは、尿路感染症診断および治療に大変有用である。定量培養法では、24-48時間要し、設備と熟練が必要である。今回、三和化学・出光興産の開発した迅速尿中細菌測定キットを用いて、その有用性を検討した。

(方法) 九州大学医学部泌尿器科外来患者の130尿検体を対象として、本キットと尿定量培養法で検討した。本キットは、フィルターに細菌を捕集して染色し、その着色度で尿中細菌数を半定量的に数分内に測定するものである。

(結果) 本キットと定量培養法との陽性一致率は86.4%、陰性一致率は81.6%であった。また、今回さらに、偽陰性を防ぐべく改良された改良型キットを用い、100検体を追加し、その結果も合わせ、報告する予定である。

(結論) 本キットで細菌尿の診断が簡便にできると考えられた。

急性単純性膀胱炎患者における血液型の検討

岡山大学医学部泌尿器科学教室
 ○那須良次, 石井亜矢乃, 橋本英昭,
 門田晃一, 津川昌也, 公文裕巳, 大森弘之

【目的】欧米では、P式血液型のPI例, Lewis式血液型Le(a+b-)に代表される血液型物質非分泌型例では単純性尿路感染症の発症が有意に高率であり危険因子のひとつと報告されている。しかし、本邦では血液型と尿路感染症の関連を検討した報告は少ない。今回、急性膀胱炎患者のABO式, P式, Lewis式血液型ならびに唾液中への血液型物質の分泌の有無を検討した。

【対象】排尿痛などの急性症状と、膿尿10個/hpf以上, 細菌尿 10^4 CFU/ml以上を認めた女性急性膀胱炎患者110名。

【方法】ABO式, P式, Lewis式血液型の決定には市販の抗血清とモノクローナル抗体を使用した。また、唾液への血液型物質の分泌は唾液中ABH抗原を赤血球凝集抑制試験により検出し決定した。なお、供血者100名を無作為に抽出し対照とした。

【結果】膀胱炎患者群の血液型はA 52人(47.1%), B 14人(12.7%), AB 12人(10.9%), O 32人(29.1%), PI 35人(31.8%), P2 75人(68.2%), Le(a+b-) 78人(70.9%), Le(a-b-) 10人(9.1%), Le(a+b-) 22人(20%)であった。一方、供血者群では、A 37%, B 19%, AB 12%, O 32%, PI 34%, P2 66%, Le(a-b+) 68%, Le(a-b-) 12%, Le(a+b-) 20%であり、2群間で血液型の分布に差はなかった。また、唾液検査では、Le(a-b-) 10人中、分泌型は9人、非分泌型は1人であった。膀胱炎患者110人全体では、分泌型は87人(79.1%), 非分泌型は23人(20.9%)であり、本邦における健常人での分泌型、非分泌型の頻度と差がなかった。過去に3回以上かつ最近1年間に複数回の膀胱炎を反復している30例では、PIは14人、46.7%、非分泌型は8人、26.9%と健常人に比べやや高頻度ではあったが有意ではなかった。

女子急性単純性膀胱炎由来 *E. coli* の薬剤感受性

岐阜大学泌尿器科

○石原 哲、仲野正博、安田 満、河村 毅、
西野好則、兼松江巴子、坂 義人、河田幸道
岐阜UT I研究会

「目的」女子急性単純性膀胱炎は化学療法によく反応する疾患であるが、今回、原因菌の大部分を占める *E. coli* の各種化学療法剤に対する薬剤感受性を検討した。

「方法」1992、1996の各年度に岐阜大学泌尿器科および関連施設を受診した女子急性単純性膀胱炎患者から分離された *E. coli* 148株（1992年度73株、1996年度75株）の、ABPC、SBTPC、CCL、CFIX、CFDN、CDTR、S-1090、NA、NFLX、OFLX、SPFX、DU-6859の各薬剤に対する感受性を本学会標準法による平板希釈法で測定した。

「結果」ABPCに対して耐性を示す株が約15%みられたが、これ以外はどの薬剤にも良好な感受性を示し、MIC₅₀ (μg/ml)は順に、3.13、6.25、1.56、0.2、0.2、0.2、0.1、3.13、0.1、0.1、 ≤ 0.025 、 ≤ 0.025 、MIC₉₀は順に、 >100 、25、3.13、0.39、0.39、0.39、0.2、6.25、0.1、0.1、0.05、 ≤ 0.025 で最近の新薬のきわめて強い抗菌活性が確認された。両年度間の比較では、ABPCへの耐性率に若干の変化があった以外には、薬剤感受性はほぼ同様であった。

急性単純性膀胱炎に対するAM-1155の治療成績—3日間投与と7日間投与の比較試験—

岡山大学泌尿器科¹⁾、岡山市立市民病院²⁾、岡山赤十字病院³⁾、岡山中央病院⁴⁾、津山中央病院⁵⁾、落合病院⁶⁾、金光病院⁷⁾、笠岡市民病院⁸⁾、香川県立中央病院⁹⁾、鳥取市立病院¹⁰⁾、福山市市民病院¹¹⁾、十全総合病院¹²⁾、姫路聖マリア病院¹³⁾、三原赤十字病院¹⁴⁾、日本鋼管福山病院¹⁵⁾、尾道市民病院¹⁶⁾、岡山大学医学部細菌学教室¹⁷⁾、川崎医科大学薬理学教室¹⁸⁾

○津川昌也¹⁾、公文裕巳¹⁾、大森弘之¹⁾、難波克一²⁾、近藤捷嘉³⁾、金重哲三⁴⁾、赤枝輝明⁵⁾、雑賀隆史⁶⁾、牧 佳男⁷⁾、岸 幹雄⁸⁾、朝日俊彦⁹⁾、早田俊司¹⁰⁾、赤木隆文¹¹⁾、宇埜 智¹²⁾、三枝道尚¹³⁾、西谷嘉夫¹⁴⁾、畠 和宏¹⁵⁾、山田大介¹⁶⁾、小熊恵二¹⁷⁾、齋藤泰一¹⁸⁾

【目的】フルオロキノロン系合成抗菌薬であるAM-1155の急性単純性膀胱炎に対する薬効、ならびに治療効果を3日間投与 (short-term therapy) と7日間投与 (conventional therapy) とで比較検討した。

【対象と方法】対象はUTI薬効評価基準 (第3版) の患者条件を満たす20歳以上の女性で、本試験への参加について文書同意の得られた患者とした。投与方法は本剤1回100mg、1日2回で3日間投与 (実薬投与終了後4日間のプラセボ投与を含む) と7日間投与を無作為に割付けた。原則として、臨床症状の観察、細菌学的検査を含む尿検査は投与前、投与後7、14、35日目に行った。薬効は7日目にUTI薬効評価基準 (第3版) に準拠して行い、14、35日目判定はUTI薬効評価基準 (第4版暫定案) から作成した治療判定基準をもとに行った。【成績・考察】総投与症例は99例であり、7、14、35日目の評価可能症例はそれぞれ71、67、60例であった。7日目の総合臨床効果では著効56例、有効14例、無効1例で有効率98.6%であった。また、14日目、35日目に再燃、再感染例はなく治療率はいずれも100%であった。なお、副作用、臨床検査値異常をそれぞれ6例 (6.3%)、3例 (3.2%) に認めた。

近日中に開鍵予定であり、それをもとに3日間投与と7日間投与の詳細な成績を報告する予定である。

複雑性尿路感染症に対するFleroxacinの臨床効果および再発予防効果の検討

産業医科大学泌尿器科¹⁾、九州大学医学部泌尿器科²⁾、神戸大学医学部泌尿器科³⁾、筑波大学臨床医学系泌尿器科⁴⁾、九州大学医療技術短期大学部⁵⁾

○松本哲朗¹⁾・熊澤淨一²⁾・松井 隆³⁾・守殿貞夫³⁾
・菊池孝治⁴⁾・赤座英之⁴⁾・澤江義郎⁵⁾

目的：複雑性尿路感染症は再発しやすく、その再発にはバイオフィルムの関連が示唆されている。

Fleroxacin (FLRX) の臨床効果、ブレイクポイント (BP) および再発予防効果について検討した。

対象および方法：1) 初期療法；尿路カテーテル非留置の複雑性尿路感染症の患者にFLRXを1回200mg 1日1回7日間経口投与し、総合臨床効果とBPを検討した。2) 後期療法；初期療法でUTI薬効評価基準で有効以上の症例について封筒法にてコントロール群〔休薬；A群〕、FLRX群〔1回100mg 1日1回；B群〕、FLRX＋クラリスロマイシン (CAM) 併用群〔FLRX 1回100mg、CAM 1回200mg 1日1回；C群〕のいずれかを4週間投与し、以後8週(のべ12週)まで休薬した。再発判定は再発判定-I；膿尿 ≥ 5 /hpf、尿中細菌数 $\geq 10^4$ cfu/ml、再発判定-II；尿中細菌数 $\geq 10^3$ cfu/mlの二通りで行い、Kaplan-Meier法で評価した。

成績：1) 初期療法；総合臨床効果は75.4% (129/171)であった。また、BPは25 μ g/mlと考えられた。2) 後期療法；4週および12週までの再発率はそれぞれ再発判定-IではA群25.4%、56.9%、B群13.8%、29.3%、C群17.0%、47.5%、再発判定-IIではA群47.2%、71.7%、B群28.4%、52.3%、C群30.7%、74.5%であり3群間において有意な差は認められなかった。

考察：複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果は開発時の成績とほぼ同等であった。一方再発については基礎の成績を反映する結果は得られなかった。

前立腺炎に対するlevofloxacin (LVFX)の臨床効果および尿中サイトカインの検討

神戸大学泌尿器科

○李 勝、酒井 豊、米本洋次、中野雄造、
樋口彰宏、宮崎茂典、松井 隆、荒川創一、
守殿貞夫

【目的】急性および慢性前立腺炎に対するLVFXの有効性および安全性の検討を行い、さらに各種前立腺炎における尿中サイトカイン (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) の治療前後での推移を比較、検討する。

【対象および方法】対象は1995年11月より1997年3月までに神戸大学泌尿器科および関係施設泌尿器科で急性または慢性前立腺炎と診断された19例で、VB3中サイトカインについては健常成人ボランティア20名をコントロール群とした。方法は急性前立腺炎に対しては、LVFX 200~300mg/日を7日間投与し、有効例には100~200mg/日をさらに7日間継続投与した。慢性前立腺炎に対してはLVFX 200~300mg/日を14日間投与し、有効例にはさらに100~200mg/日を14日間投与した。有効性の評価は急性で7、14、28、42日目、慢性で14、28、42、56日目に行ない、いずれもUTI薬効評価基準(第3版、追補)に準じた。またLVFX投与前後で、急性ではVB1またはVB2中の、慢性ではVB3中のサイトカインをELISA法にて測定した。

【結果】疾患別の有効率は慢性細菌性前立腺炎(CBP)9例では14日目の主治医判定で100%、UTI判定で44%、慢性非細菌性前立腺炎4例では14日目の主治医判定で75%、急性細菌性前立腺炎(ABP)6例では7日目の主治医判定で83.3%、UTI判定で83.3%であった。尿中サイトカインについては症例数は少ないものの、コントロール群に比しCBP群でIL-1 β が有意に上昇しており、ABP群では測定した全項目において有意な上昇を認めた。また治療前後の比較ではABP群でTNF- α において有意な低下を認めた。

前立腺生検の検査後感染予防の検討（第2報）

岐阜市民病院泌尿器科

○伊藤康久、尾関茂彦、上井達朗

岐阜大学泌尿器科

出口 隆、河田幸道

〔目的〕前回レボフロキサシンによる前立腺針生検検査後の感染予防の検討を報告したが、症例を追加し検討を加えたので報告する。

〔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74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、各群37例を交互に投与した。

〔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68例（3日投与群34例、7日投与群34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た。

尿道クラミジア陽性例と治療について

長崎市、もとむら産婦人科医院

本村龍太郎

〔目的〕尿道よりクラミジア トラコマチス（クラミジア）が検出される症例（尿道クラミジア陽性例）のうち、尿道膀胱炎と思われる頻度と治療について検討した。

〔方法〕1 子宮頸管よりクラミジアが検出された44例より、尿道からもクラミジアの検出を試みた。2 尿道におけるクラミジア抗原の検出は、DNAプローブ法あるいは Amplicor 法で行なった。3 同時に採取した尿より検査（尿中沈渣物鏡検、尿中細菌定量培養）を行ない、白血球数が一視野5個以上を膿尿、 10^4 cfu/ml 以上を細菌尿とした。4 尿道クラミジア陽性例に minocycline (MINO) 200mg, josamycin (JM) 1,200mg, ofloxacin (OFLX) 300mg および clarithromycin (CAM) 400mg/日、5日間、経口投与を1クールとした。

〔結果〕1 細菌尿が認められた6例を除外した尿道クラミジア陽性21例のうち、尿道膀胱炎症状（症状）を自覚したものは8例（38%）で、膿尿が認められたものは13例（61%）であった。2 有意の細菌尿は認められなかったが、症状を自覚し膿尿が認められたものは6例（28%）であった。3 細菌尿の菌種は、特定の菌種に集中する傾向はみられなかった。4 尿道クラミジア陰性17例には細菌尿例は認められなかった。この17例のうち、症状を自覚したものは2例（11%）で、膿尿が認められたものは3例（17%）であった。5 1クール投与後の尿道におけるクラミジア消失率は、MINO 100%（6例）、JM 100%（3例）、OFLX 100%（6例）およびCAM 83%（5例）であった。6 1クール投与後のクラミジア消失率は、尿道では95%（20例）、子宮では80%（17例）で、尿道の部位の方が子宮より早く消失する傾向がみられた。

〔結論〕尿道クラミジア陽性例のうち、尿道膀胱炎と思われる例は28%程度と推定された。

卵管膿瘍術前後の抗菌剤投与により発症した
MRSA、*C. difficile*性腸炎の一例

京都府立与謝の海病院産婦人科

○藤原葉一郎、竹川僚一、柏木真人

外科手術の前後の抗菌剤使用にともなっているいわゆる抗菌剤関連腸炎が発症することが指摘されている。今回、24歳の骨盤腹膜炎、卵管膿瘍と診断され化学療法と開腹術を施行した女性で、その前後に使用した抗菌剤に起因すると考えられるMRSA、*C. difficile*性腸炎を発症した症例を経験したので報告する。

症例：24歳、未婚、未妊婦。1997年5月26日、急性腹症の診断で緊急入院、WBC 24,000/mm³、CRP 11.2mg/dl、下腹部全域に著明な圧痛と自発痛を認めた。イレウスは否定され、腹部超音波検査にて両側卵管の腫大、拡張像を認め、慢性付属器炎を指摘されていたという既往歴からも、付属器膿瘍と診断しCTM 2g/日の投与を開始した。7日間の投与の後LVFX 300mg/日に変更6日間投与し、WBC、CRPは正常化したがお腹の圧痛と卵管の腫大に変化が乏しかったため、6月10日に開腹術を施行した。術後IPM/CS 1g/日を投与したところ、2日目から発熱、下痢を生じ、WBC 17,800/mm³、CRP 11.9mg/dlと再度上昇傾向となった。この時点での便培養で多量のMRSAと*C. difficile* toxinが確認されたため、6日目からVCM2g/日を経静脈的に、1.5g/日を経口投与とした。その後は下痢、発熱は軽快し、術後22日目に退院可能となり外来観察となった。

考察：今回、術後の抗菌剤投与2日目にすでに下痢が生じていることから、それ以前の段階で、すでに腸内細菌叢は影響を受け、MRSAや*C. difficile*の増殖が開始していたと思われる。本症例のように、患者が高齢者でもなく、薬剤投与期間もそれ程長期に渡らなくても、抗菌剤投与中に下痢などの消化管症状の悪化を認めた場合、すみやかに便培養の検索と抗菌剤の適切な変更が必要と考えられた。

Group B *Streptococcus* 選択分離用培地GBS培地Fの検討

○川添香子、三嶋廣繁、佐藤泰昌、和泉孝治*
玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科、掛斐総合病院産婦人科*

【緒言】B群β溶血性連鎖球菌 (Group B *Streptococcus*, GBS, *Streptococcus agalactiae*) の保菌状況を知るために高度な技術を必要とせず、発色でGBSを検出する簡易培地GBS培地F (富士製薬工業) について増菌培養をしない分離培養法と比較検討した。【方法および結果】妊婦200名を対象にしたところ、分離培養法でGBS陰性の154例は、GBS培地F法でも非特異反応は認められず、特異性は100%、感度は87.0% (40/46)であった。また、複数菌が検出される検体においても、菌量が10⁶ cfu/mlのオーダーでは4~5時間、10⁵ cfu/mlのオーダーでは6~7時間で陽性を示すため迅速診断も十分可能である。【考察】GBS培地Fは、検体採取から判定までに技術や専門的知識を必要とせず、スワブ検体を培地中に挿入するだけという簡便性を持つが、感度・特異性ともに臨床に十分満足できるものであり、本培地を簡易培地として用いれば、細菌検査室を持たない開業医でもGBSの検出・同定が可能になると考えられる。

妊婦におけるスクリーニングとしての腔内細菌培養と抗菌剤の投与の意義について

京都府立与謝の海病院産婦人科¹⁾、京都府立医科大学産婦人科²⁾

○藤原葉一郎¹⁾、竹川徹一¹⁾、柏木寛人¹⁾、保田仁介¹⁾、本庄英雄¹⁾

目的：妊婦腔内に存在する微生物は、母体本人にとっては自覚症状が乏しい場合でも、しばしば早産の原因となる絨毛羊膜炎や、分娩時に児に垂直感染からくる重篤な疾患を引き起こすことがある。このような早産、母児感染を防止するために、妊婦検診時、スクリーニングとして腔内のウイルスを除いた細菌、真菌の培養同定を施行し、その結果から有効と考えられる抗菌剤を投与し、母児感染の有無を判定した。

方法 1996年1月以降に当院を受診した妊婦433名に対して、妊娠8カ月に腔内細菌培養を施行し、Candida属については可能なかぎり種の同定を試みた。培養の結果抗菌剤の投与が必要と考えられた場合は、GBSが認められた場合はAMPC1000mgを7日間経口投与、Candida属に対してclotrimazole100mgを7日間、G.vaginalisや嫌気性菌に対してmetronidazole250mgを7日間局所投与とした。原則として投与終了後一週間で腔内細菌再検査を施行した。

結果、433例中、腔内常在菌とされるLactobacillusを除く細菌もしくは真菌が陽性であった症例は150例(34.6%)であり、その内訳の主なものはカンジダ属77例(そのなかで分離同定が可能であった66例中、C.albicansは55例、C.glabrataは8例)、G.vaginalis35例、GBS2例、嫌気性菌30例であった。抗菌剤の投与後の再検査では、そのほとんどが消失したが一部のカンジダ属が治療抵抗性を示した。分娩後母児感染が成立したと考えられる症例は現時点ではなく、また早産症例は2例に認められたが、いずれも分娩時の羊水培養は陰性であった。

結論：女性における腔内常在菌は多岐にわたり、時にはそれが起炎菌として病原性を有するの判断に迷う場合もあるが、少なくとも妊婦においては、臨床症状が全くない場合でも母児感染等の原因に成りうると思われるので、妊娠中のスクリーニングとその結果に基づき適切な抗菌剤の投与が必要と考えられた。

近年分離された*Prevotella* spp.と*Porphyromonas* spp.のβ-lactamase産生性と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、福井克仁、加藤はる、加藤直樹、渡辺邦友

近年、嫌気性菌に関する分離・培養技術の向上に伴い本邦でも嫌気性グラム陰性桿菌の*Prevotella*、*Porphyromonas*などが幅広い感染症から分離されるようになってきた。これらは、口腔、腸管などの常在菌であり、内因性感染症から分離される。*Bacteroides*に比べると一般にこれらの菌に対する関心はまだ低く、薬剤感受性についての検討はあまりなされていない。さらに、一般的に検査室で利用されている微量液体希釈法では菌の発育が悪いため感受性測定が困難である菌種も多い。今回演者らは、近年分離された*Prevotella*および*Porphyromonas*におけるβ-lactamase産生性と各種化学療法剤に対する感受性を調べた。

(方法)平成7年以降に当施設と青森県立中央病院で分離、同定された*Prevotella bivia*を除く*Prevotella*および*Porphyromonas*の計43株を対象とした。β-lactamase産生性はNitrocefine disc(日本ベクトン・ディッキンソン)を用いて、薬剤感受性は寒天平板希釈法で測定した。接種菌量は10⁵ cfu/spotとした。耐性の基準は米国NCCLSのブレークポイント(BP)に従った。

(結果及び考察)被検菌株は、いずれもIPM,FRPM,CMZ,CZX,4種類のβ-ラクタム/β-ラクタマーゼ阻害剤に対しMIC₉₀が0.0625~4 μg/mlと良好な感受性を示した。また、CEZ,CTX,CPZのMIC₅₀は0.5~2 μg/ml、MIC₉₀はすべて16 μg/mlで、耐性率は約2~7%であった。CTR,CAZ,CPR,CZOPについてはMIC₅₀が1~2 μg/ml、MIC₉₀が32~64 μg/mlで、耐性率はCTRで7%、他の3剤(BPを32 μg/mlとした場合)は約20~35%であった。また、経口セフェムでは、CFDNのMIC₅₀、MIC₉₀が0.125および8 μg/mlであったが、CCL,CTM,CPDX,CDTR,CFTMではMIC₅₀がすべて0.5 μg/ml、MIC₉₀が16~>64 μg/mlであった。これらの薬剤に低感受性あるいは耐性の株は、専ら*Prevotella*のβ-ラクタマーゼ産生株(被検菌株の約4割)であった。このことから、これらの菌種による感染症においてはβ-ラクタマーゼ産生性を検討して抗菌薬を選択する必要性が示唆された。(会員外共同研究者：青森県立中央病院 臨床検査部 川村千鶴子、中村敏彦)

当院における臨床分離株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⁾、第一内科²⁾

○梶村克成¹⁾、野口英子¹⁾、橋本好司¹⁾、近藤重信¹⁾、
矢野秀樹²⁾、白石恒明²⁾、大泉耕太郎²⁾

【目的】適切な感染症治療には薬剤感受性の動向の把握が必要と考えられる。当院において臨床検体からの分離菌に対するセフェム系抗菌剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定したので報告する。

【方法】1997年1月～8月の8ヶ月間に各臨床検体より分離した *Staphylococcus aureus* (MSSA) 143株, *Streptococcus pneumoniae* 34株, *Enterococcus faecalis* 139株, *Haemophilus influenzae* 57株, *Enterobacter cloacae* 99株, *Serratia marcescens* 86株, および *Pseudomonas aeruginosa* 200株, 合計758株を用いた。検討した薬剤はCEZ, CTM, CMZ, FMOX, CAZ, CPR, CFPM, CZOP, SBT/CPZの9薬剤で、比較のためPCG, ABPC, IPM, CRMN, VCMを各々の菌の臨床適応に従い追加した。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ゼンプレートを用いMIC2000で測定した。

【結果】*S.aureus* に対する各薬剤のMIC₉₀はIPMが0.13 μg/ml以下。CEZ, CTM, FMOX, CPRが1 μg/ml。CMZ, CZOPが2 μg/ml。CFPMが4 μg/ml。CAZが16 μg/ml。VCMが1 μg/mlであった。同じく*E.faecalis*はABPC, IPMが4 μg/ml。CEZ, CZOPが64 μg/ml。CTM, CMZ, SBT/CPZ, CAZ, CPR, CFPMが64 μg/ml以上。VCM耐性株は検出されなかった。*E.cloacae*はIPMが0.5 μg/ml。CPR, CFPMが8 μg/ml。CZOPが32 μg/ml。CEZ, CTM, CMZ, FMOX, CAZが128 μg/ml以上であった。*S.marcescens*はCRMNが2 μg/ml。IPMが32 μg/ml。CPR, CFPMが128 μg/ml。他の薬剤は128 μg/ml以上であった。*P.aeruginosa*はCZOPが8 μg/ml。CAZ, CFPM, IPMが16 μg/ml。CPR, AZT, CRMNが32 μg/ml。SBT/CPZが64 μg/mlであった。

【考察】感染症の起炎菌によっては、古くから使用されている抗菌剤でも優れた抗菌力を示すものもあり、それらの関係を十分理解し臨床に報告することは感染症治療上欠かすことのできない要素であり、経時的に調査する必要があると考える。

新規フルオロキノロン系薬HSR-903
のレジオネラに対する抗菌力

琉球大学第一内科

○新垣紀子、比嘉 太、健山正男、
金森修三、田場秀樹、小出道夫、
川上和義、草野展周、斎藤 厚

【目的】レジオネラは市中肺炎および院内肺炎の重要な起炎菌の一つである。本菌は食細胞内増殖菌であり、治療は細胞内においても抗菌力を有する薬剤を選択する必要がある。フルオロキノロン系薬剤は本症に優れた効果が示されており、今回我々は新規に開発されたHSR-903のレジオネラに対する抗菌力(試験管内、細胞内)を他の薬剤と比較検討したので報告する。

【方法】レジオネラ標準株59菌種、臨床分離株22株を対象に各種抗菌薬(HSR-903, LVFX, CPFX, SPFX, EM)のMICを本学会標準法に準じて微量液体希釈法により測定した。細胞内抗菌活性は*L.pneumophila* SG1 80-045株をJ774.1マウスマクロファージ細胞株に感染させた系を用いて測定した。レジオネラはJ774.1の細胞内にて増殖し、細胞障害性を示した。各種抗菌薬の菌増殖抑制効果および細胞障害抑制効果を指標として、細胞内抗菌力を評価した。

【結果および考察】MICの測定ではHSR-903はSPFXと同等の抗菌力を有しており、LVFXおよびCPFXと比較してより強い抗菌力を示した。

	range	MIC50	MIC90
EM	0.125 - 4.0	0.25	2.0
LVFX	0.016 - 0.25	0.032	0.063
CPFX	0.008 - 0.25	0.032	0.032
SPFX	0.004 - 0.125	0.008	0.032
HSR	0.004 - 0.25	0.008	0.032

(μg/ml)

細胞内抗菌活性の検討においてもHSR-903はCPFXおよびLVFXより強い抗菌力を示し、SPFXとはほぼ同等であった。以上の結果よりHSR-903はレジオネラに対して優れた抗菌力を有することが明らかとなった。さらにin vivo治療実験の成績も併せて報告する。

産婦人科領域における新キノロン薬AM-1155の基礎的検討

○佐藤泰昌、川添香子、三嶋廣繁、玉舎輝彦
岐阜大学医学部産科婦人科

【目的】新キノロン薬AM-1155の産婦人科領域感染症に対する有効性を基礎的に検討した。【方法】(1) 1995年の産婦人科領域細菌感染症からの臨床分離菌株の薬剤感受性を検討した。臨床分離菌株 *S. agalactiae*, *E. coli*, *P. magnus*, *B. fragilis*, *P. bivia* 各20株のMICを寒天平板希釈法により測定した。(2) ラット子宮内感染モデルを用いて、*E. coli* 1.0×10^5 c.f.u./rat, *B. fragilis* 1.0×10^5 c.f.u./ratにより感染を惹起させた後、AM-1155、20mg/kg、1日2回、5日間経口投与群、levofloxacin (LVFX)、20mg/kg、1日3回、5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、性器組織内細菌数を用いた。【結果】(1) *S. agalactiae*, *E. coli*, *P. magnus*, *B. fragilis*, *P. bivia* に対するAM-1155のMIC₅₀値は、それぞれ0.10、0.0125、0.05、0.78、0.78 μ g/ml、MIC₉₀値は、それぞれ0.39、0.10、0.05、3.13、3.13 μ g/mlであった。(2) AM-1155またはLVFXによる治療群では、無治療群と比較して有意な細菌数の減少、子宮組織における好中球浸潤の減少が認められた。【結論】新キノロン薬AM-1155は、産婦人科領域感染症に対して有効な薬剤であることが示唆された。

琉球大学病院における cefotiam 耐性 *Haemophilus influenzae* の分離状況

琉球大学第1内科

○金森修三、新里 敬、宮城 啓、田場秀樹
當山真人、豊田和正、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】*Haemophilus influenzae* は慢性気道感染症、中耳炎、副鼻腔炎などの起因菌として重要である。本菌は10%~20%程度の株が β -lactamaseを産生し、ペニシリン系や第一世代セフェム系の抗菌薬に対して耐性を示すことがある。しかし近年、第二世代セフェムであるCTMに対しても耐性を示す株が散見される。そこでCTM耐性株の分離状況とそれらの株について検討をした。

【材料と方法】供試菌株は1991年1月から1997年6月までに琉球大学附属病院検査部にて分離同定された *H. influenzae* 614株とした。なお、同一患者からの重複する菌株については除外した。薬剤感受性試験は日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法で行った。対象薬剤はCTMを含む12薬剤とした。

【結果および考察】CTMに対する薬剤感受性が8 μ g/ml以上を耐性株とした場合、1991年は認められなかったのに対して、1992年では1.5% (2/137)、1993年では6.1% (6/98)、1994年では6.3% (4/63)、1995年では8.9% (7/79)、1996年は14.3% (11/77)、そして、1997年上半期では21.4% (12/56)と増加傾向にあった。1996年以降の株では β -lactamase産生株の割合は12.0%であったが、 β -lactamase産生株は全株CTM ≤ 4 μ g/mlであった。 β -lactamase非産生株の18.2%がCTM ≥ 8 μ g/mlであり、これらの株はCEZ ≥ 32 μ g/mlであった。なお、臨床症例についても報告する予定である。

Caco-2 cells monolayer systemを用いた腸管出血性大腸菌O157の腸管上皮細胞との interaction、およびfosfomycinの影響についての検討

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⁾、平潟洋一¹⁾、朝野和典²⁾
前崎繁文²⁾、田代隆良²⁾、河野 茂²⁾、上平 憲¹⁾

【目的】腸管出血性大腸菌O157感染症における菌の病原性について、ヒト腸管感染症の*in vitro* modelであるCaco-2 cells monolayer systemを用いて penetration、ペロ毒素のtranslocationおよびサイトカイン誘導能、さらにそれらに及ぼすfosfomycin (FOM)の影響について検討した。

【方法】VT1およびVT2産生能を有する臨床分離大腸菌O157を用いた。Caco-2 cells monolayerに対する 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菌、FOMを接種、経時的に下層のmediumを採取し下層に侵入した菌数の計数とペロ毒素の検出を行った。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。さらに採取した下層のmediumのTHP-1細胞に対するTNF- α 、IL-8の誘導能をみた。

【結果】腸管出血性大腸菌O157はCaco-2 cells monolayerをpenetrateせず、下層よりVT1のみ検出され、FOMはpenetrationおよびペロ毒素のtranslocationに影響しなかった。また、TNF- α 、IL-8の誘導能はFOMにより抑制された。

【結論】Caco-2 cells monolayer systemにおいて、今回用いた臨床分離大腸菌O157はpenetrateせず、ペロ毒素のうちVT1のみtranslocateした。FOMはそれらに対し影響せず、IL-8の産生を抑制しHUSの発症を抑制する可能性がある。

Clindamycinおよびマクロライド薬によるVTECのVT産生抑制効果

大分医科大学第二内科、同検査部*

○平井一弘、村上純子、平田範夫、岸 建志
竹岡香織、平松和史、山崎 透^{*}、永井寛之
那須 勝

【目的】Vero Toxin producing *E.coli* (VTEC)による腸管出血性大腸炎の治療にどのような抗菌薬をどの時期に投与するかということが臨床では問題となっている。菌量が増すとVT-2が遊離される。さらに殺菌的抗菌薬を投与すると、EHECのペリプラスムに存在するVT-1が放出される。

これまで*in vitro*にてマクロライド薬およびCLDMのsubMIC作用下で、VTECのVT産生・放出が抑制されることを報告してきた。今回は1MIC以上の濃度での生菌数とVT産生抑制効果について比較検討したので報告する。

【方法】臨床分離株SS812(O-157:H7 VT1、VT2産生)を用いた。各種濃度のCLDM、RXM、RKMを加えたMuller Hinton broth内にて培養し、経時的に生菌数と上清中のVT量を測定した。VT測定はVero細胞変性試験及びラテックス凝集反应用いた。

【結果】薬剤を作用させない群では、上清中にVT活性が認められ、さらに10MICのニューキノロン剤にて菌体を破壊すると、VT1が遊離されることが確認された。CLDM、RXM、RKMの1MIC以上を作用させた群は、VTECの生菌数はコントロール群と比較して濃度依存的に減少し、また、上清中に放出されるVTの量はこれと比較して抑制された。

【考察・結語】CLDM、RXM、RKMがVTECのVT産生を抑制することが観察された。生菌数減少効果はCFDNやニューキノロン剤に比較すると弱いのが、これらの薬剤は生体の便中には高濃度に移行することが考えられ、生菌数の減少効果とともにVT産生が認められ、単剤投与による治療の可能性が示唆された。

抗菌薬に誘発されるEndotoxin 放出及びcytokine 産生に対するClindamycin (CLDM)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、平田範夫、村上純子、竹岡香織、
平井一弘、平松和史、山崎 透¹⁾、永井寛之
那須 勝

《目的》グラム陰性菌感染症では一部の抗菌薬を投与すると、菌体から Endotoxinが大量に放出され、その強力なcytokine誘導能により敗血症ショックが励起されることが知られている。今回我々は、ceftazidime (CAZ)により *E. coli* から放出されるEndotoxin とそれによって誘導される炎症性サイトカイン (TNF- α ・IL-1 β) を *in vitro*にて定量し、CLDMの前投与による抑制効果を検討した。また *in vivo*においてマウスの血漿中Endotoxin を定量し、CLDMの抑制効果を検討した。
《方法》〈*in vitro*〉*E. coli* 標準株ATCC 12014をウマ血清培地に接種し、control群とCLDM前投与群に分けて培養した。菌数が 10^7 cfu/ml オーダーの時点でCAZを投与し、経時的に培養上清を採取して、遠心・濾過滅菌してサンプルとした。サンプル中の Endotoxin を endospecyにて定量し、同時に THP-1細胞培養液にサンプルを加え4時間培養後、この上清液中に産生されたTNF- α ・IL-1 β をELISAにて測定した。また菌の形態変化を走査型電子顕微鏡にて観察した。〈*in vivo*〉C3H/HeN マウス腹腔に *E. coli* 10^8 cfu接種し、同時にCLDMを腹腔内投与した。2時間後 CAZを腹腔内投与し、さらに2時間後心臓採血を行い、遠心・濾過滅菌して血漿中 Endotoxinを endospecyにて定量した。
《結果》〈*in vitro*〉control群ではCAZ投与後2時間で Endotoxin・TNF- α ・IL-1 β ともに著明に増加した。それに対して、CLDM前投与群では有意に Endotoxin・TNF- α ・IL-1 β 産生量が抑制された。電顕の観察では、control群ではCAZ投与後に菌の著明な伸長化が認められたが、CLDM前作用群では菌の伸長化の抑制が確認された。〈*in vivo*〉CLDM投与群は非投与群と比較してCAZ投与後の血漿中 Endotoxinが有意に減少した。
《考案》今回の実験からCLDM前投与によりCAZにより励起される敗血症ショックが抑制される可能性が示唆された。

急性閉塞性化膿性胆管炎モデルにおける
ヒドロキシラジカルの発生
和歌山県立医科大学第2外科、化学*
○中谷佳弘、谷村 弘、内山和久、堂西宏紀
山崎茂樹、岩橋秀夫*

(目的)近年、組織における微小循環障害に対する研究が進み、活性酸素・脂質ラジカルなどフリーラジカル連鎖反応が虚血再灌流時に起こる細胞障害の主役であるとされる。今回、われわれは、胆道疾患のなかでも、胆道減圧処置が遅れると致命的となる急性閉塞性化膿性胆管炎の病態に最も酸化作用の強いヒドロキシラジカルがフリーラジカルとしてどのように関与しているかを検討した。

(方法)ウサギの総胆管に*E. coli*および*B. fragilis*を単独または混合接種したのち総胆管を結紮して急性閉塞性化膿性胆管炎モデルを作成した。Microdialysisの手法を用いて、肝組織内をサリチル酸にて灌流し、サリチル酸とヒドロキシラジカルの反応物質である2,5および2,3-dihydroxybenzoic acid(DHBA)を電気化学検出器を装備したHPLCにて測定した。総胆管に前もって挿入しておいたチューブを解放することにより、胆道減圧処置によるフリーラジカル発生量の変化を追跡した。

(結果)2,5および2,3-DHBAがpmolレベルで高感度に測定できた。急性閉塞性化膿性胆管炎では肝組織内に炎症早期から2,5および2,3-DHBAが対照群と比較して有意に多く検出された。しかも、これら2,5および2,3-DHBAは胆道減圧処置にてすみやかに減少することがわかった。

(結論)急性閉塞性化膿性胆管炎において炎症早期よりヒドロキシラジカルが発生しており、その治療は、抗菌薬投与前から胆道減圧処置を行うことでヒドロキシラジカル発生量を速やかに減少させることができることが判明した。

Legionella の細胞内増殖に対する抗菌薬の併用
効果の簡易判定法

琉球大学医学部第一内科

○比嘉 太, 新垣紀子, 宮良高維, 我謝道弘,
新里 敬, 小出道夫, 健山正男, 川上和義,
草野展周, 斎藤 厚

【目的】レジオネラ肺炎は重症化する傾向が強く、抗菌薬の併用投与が試みられる場合が少なくない。一方、本菌は通性細胞内増殖菌であり、レジオネラ感染症の治療に用いる抗菌薬の評価には通常MICとともに抗菌薬の細胞内抗菌活性の測定が必須である。今回、私達はレジオネラの細胞内増殖に対する抗菌薬の併用効果に関して簡便に評価する方法を検討したので報告する。

【方法】J774.1細胞株を96穴マイクロプレートに培養し、これに*Legionella pneumophila* SG1臨牀分離株80-045を加えて、12時間培養した。細胞外を洗浄後、各種抗菌薬を加えた。各種抗菌薬の組み合わせはチェッカーボード法に準じて、マイクロプレートの各穴に添加した。72時間培養後にMITを加え、J774.1生存細胞数を吸光度計を用いて測定した。*Legionella*の細胞障害性を50%以上抑制する最小濃度をもって、各種薬剤の細胞内抗菌活性の指標とした。

【結果】*Legionella*はJ774.1細胞内にて増殖し、その結果としてJ774.1細胞を障害した。菌の細胞内増殖と細胞障害性は強い逆相関を示した。EM, LVFX, RFPの希釈系列を添加した系では各々0.5, 0.016, 0.004 µg/mlの濃度で*Legionella*による細胞障害を抑制した。これらの抗菌薬の併用効果をチェッカーボード法にて測定すると、EMとRFPに相加効果が認められた。EMとLVFXはEM単独に比較して抗菌活性が増強された。

【考察】本法は各種抗菌薬併用における細胞内抗菌活性の判定においても有用であり、今後試験菌株数を増やして検討する予定である。

Prevotella intermedia の16S-23S rDNA spacer regionを用いたPCRリボタイピング

1) 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

2) 同 口腔外科学講座

○福井克仁¹⁾²⁾, 加藤直樹¹⁾, 加藤はる¹⁾

渡辺邦友¹⁾, 立松憲親²⁾

（目的）口腔外科領域感染症は、そのほとんどが口腔常在菌の関与する内因性感染である。近年分離、培養、同定の技術向上により嫌気性菌の関与率は、極めて高いことがわかってきた。とりわけ偏性嫌気性グラム陰性桿菌の*Prevotella intermedia*は、歯周病の原因菌の一つとされているが、各種口腔外科領域感染症から高頻度に検出される。そこで*P. intermedia*が、どのような経路で常在菌するのか、どのような遺伝子型が感染菌となりやすいかを検索することは、口腔外科領域感染症の発生機序やその治療・予防を考える上で、重要なことと思われる。我々は分子生物学的手法を用いた*P. intermedia*のタイピング法の確立と歯周病患者からの分離菌への応用を試みているが、現在までに得られた結果を報告する。

（材料と方法）菌株は岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設に保存されている口腔外科・耳鼻科領域感染症などから分離された*P. intermedia* 52株とtype strainであるATCC 25611の計53株を用いた。また成人性歯周病患者の母親（38歳）とその子供で単純性歯肉炎をもつ児（8歳）から分離したそれぞれ13株と6株の*P. intermedia*を用い、親子間の伝播を検証した。

菌株からのDNA抽出はproteinase K, SDS, フェノール/クロロフォルム処理などにより行った。16S-23S rDNA spacer regionを増幅するPCRリボタイピングは、DNAの濃度を100 ng/PCRとし、Kostmanら (J. Clin. Microbiol. 1992) が報告したプライマーを用いて95°C 1分、53°C 1分、74°C 2分の温度変化で35サイクル行った。電気泳動は、4%のアクリルアミドゲルを用いて行い、エチジウムブロマイドで染色後、検出された主要バンドパターンから、菌株の近似性をBio Image Advanced Quantifier 1D Match^R (日本 Bio Image)で解析した。

（結果）52株保存菌株と1株のtype strainは11 typeに分類され、discriminatory index (Hunter.P.R.: J. Clin. Microbiol. 1990)は、0.718であった。親子間の検討では、母親から分離された13株はすべて同一タイプであったが、その子供から分離された6株中2株は母親と同一であったが、残り4株は異なっていた。

（考察）我々が行ったPCRリボタイピングは、簡便で再現性があり、*P. intermedia*の分子疫学的検討に有用な方法であると考えられた。一方、この方法により親子のもつ菌株を解析した結果、歯周病あるいは歯肉炎のある親子から同一タイプとともに異なるタイプが認められたことは、興味深かった。(会員外共同研究者：岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設 PREMARAJ THYAGASEELY)

造血器腫瘍に併発した感染症に対する
cefazopran(CZOP)の臨床的検討

京都府立医科大学第3内科¹⁾、愛生会山科病院内科²⁾
○笹井ゆり¹⁾、津田昌一郎²⁾、岩井俊樹¹⁾、田村明子¹⁾、
中澤直三¹⁾、植田 豊¹⁾、兼子裕人¹⁾、堀池重夫¹⁾、
横田昇平¹⁾、谷脇雅史¹⁾、三澤信一¹⁾、大川原康夫²⁾、
加嶋 敬¹⁾

[目的] 造血器腫瘍に併発した感染症に対し、セフトゾフラン(CZOP)単独の初期治療を行い、その有効性と安全性を検討した。[対象と方法] 1996年4月～1997年3月までに京都府立医科大学第三内科および関連1施設で入院加療した造血器腫瘍患者で細菌感染症が疑われた55症例を対象とした。CZOP 4g/日を2回に分けて点滴静注投与し、効果判定は主に熱型の変動に基づき行った。[結果] 55例すべてが評価対象例で、それらの基礎疾患はALL 8例、AML 12例、AA 2例、ATLL 2例、NHL 29例、MM 2例、感染症の内訳は敗血症 8例、敗血症疑い 34例、気管支炎 7例、肺炎 5例、急性腹膜炎 1例で、有効率はそれぞれ25%(2/8例)、65%(22/34例)、86%(6/7例)、40%(2/5例)、100%(1/1例)であった。本療法開始時の好中球数が500/ μ l以下の群では48%(10/21例)、500/ μ l以上の群では55%(18/30例)の有効率で有意差はなかった。7例よりK. pneumoniaeをはじめとして8株の細菌が分離された。K. pneumoniae, E. cloacae, A. calcoaceticus, P. aeruginosa, S. bovis, S. epidermidisはCZOP投与後、消失したが、E. faecium, MRSA, S. epidermidis, P. aeruginosa, E. faecalisなどへの菌交代現象も認めた。副作用、臨床検査値異常として悪心、嘔吐などの消化器症状が1例に、肝機能障害が5例、好酸球増多、血小板減少などの血液学的異常が1例、間接型優位のビリルビン上昇が1例、蛋白尿が2例に認められたが、いずれも重篤なものはなく投与中止後すみやかに消失した。[まとめ]敗血症疑いで65%、急性白血病で50%、全体で53%(29/55例)に有効性を認めたことより、CZOPは造血器腫瘍併発感染症の初期治療薬剤として有用と考えられた。

Aeromonas Sobriaによる敗血症性ショックにより急激な経過をたどって死亡した骨髄異形成症候群の一例

埼玉医科大学 第1内科¹⁾、同健康保健管理センター²⁾

○鈴木富美¹⁾ 矢ヶ崎史治¹⁾ 小林功幸¹⁾

福田正高¹⁾ 室橋郁生¹⁾ 別所正美¹⁾ 平嶋邦猛²⁾
症例：68才女性、平成7年6月より骨髄異形成症候群(RAEB)と診断され外来にて経過観察中、10月に白血病への移行を指摘され当科入院。INF療法にて芽球の減少を認め、末梢血好中球1000/ μ l以下であったが退院後外来通院していた。平成8年7月4日外来受診時、軽度の腹痛、下痢を訴えたがCRP0.57で微熱を認めるのみだった。7月6日より40℃台の発熱が出現、翌日緊急入院となった。入院時より意識レベル300、血圧60/0mmHg、脈拍140/minと敗血症性ショックの状態、血液検査ではDIC、多臓器不全の所見を認めた。抗生剤、 γ グロブリンを投与、ステロイドパルス療法を施行したがショック状態から離脱できず7月8日死亡した。死亡後に入院時血液培養よりAeromonas Sobriaが検出され、血中エンドトキシン測定ではトキシカラー、エンドスペシー両測定法で測定感度以上であった。(10000pg/ml以上)

考察：Aeromonasは、Vibrio科に属し、通性嫌気性、グラム陰性の無芽胞の桿菌で水棲菌として河川、池や泥土に広く分布している。近年食中毒の原因菌として注目されており、気温の上昇する夏季の河川水や沿岸海水の汚染は濃厚とされ、また日和見感染の原因菌と考えられており、筋炎、蜂巣炎、髄膜炎、骨髄炎、肺炎、敗血症等が引き起こすといわれている。抗生剤に広く感受性をもち大部分の症例では治癒するが、血液悪性疾患においては急激な経過をたどることが多く、本例のように死亡後に診断される可能性もあるため今後血液悪性疾患における合併感染症としてAeromonas敗血症にも十分注意する必要があると考えられた。

血液疾患併発感染症にたいするPanipenem/ Betamipronによるsecond line chemotherapy

京都府立医科大学第3内科および関連2施設（
愛生会山科病院血液内科，京都府立与謝の海病院
内科）

○津田昌一郎，兼子裕人，大川原康夫，岩井俊
樹，笹井ゆり，田村明子，横田昇平，堀池重夫，
谷脇雅史，三澤信一，加嶋 敬

【目的】Pani penem・Betamipron (PAPM・BP) を血液疾患併発細菌感染症のsecond line の治療薬として用い，その有効性を検討した。【方法】1997.7～1997.3までに京都府立医科大学第3内科および関連2施設で入院加療した血液疾患患者に併発した細菌感染症33例を対象とした。原則としてPAPM 1g(力価)を100ml以上の生理食塩水あるいは5%ブドウ糖に溶解し，1日2回点滴静注した(30～90分)。効果は主に熱型にておこなった。【結果】33例全てが評価の対象となった。それらの基礎疾患と感染症の内訳はそれぞれ，AML10例，ALL7例，NHL14例，再不貧1例，骨髄腫1例，敗血症9例，敗血症疑い19例，肺炎4例，腎盂炎1例であった。急性白血病で64.7%(11例/17例) NHLで57.1%(8例/14例)，敗血症で55.6%(5例/9例)敗血症疑いで68.4%(13例/19例)，肺炎で50%(2例/4例)有効性を認めた。基礎疾患が急性白血病，併発感染症が肺炎あるいは敗血症，2回目以上の寛解導入期，化療開始時好中球数が $100/\mu\text{l}$ 以下の重症例での有効性は57.1%(4例/7例)であった。CZONおよびSBT/CPZ+FOMが先行剤となっていた群での有効率はそれぞれ60%(9例/15例)，85.7%(6例/7例)であった。難治とされるMRSAやS. epidermidisが起因菌となった症例(各々1例)でも，細菌学的には判定不能であったが，臨床的には有効性を認めた。【まとめ】以上より，PAPMは，血液疾患併発重症感染症にsecond line で使用しても臨床効果が十分期待できる抗生剤である。

歯性感染症由来 *Prevotella buccae* のnew quinolone耐性

大阪歯科大学口腔外科学第1講座
○栗林信仁

歯性感染症の治療にOFLXが投与され効果をあげているが，口腔常在菌叢からOFLX耐性菌が分離されることも明らかにされている。しかし，歯性感染症由来嫌気性グラム陰性桿菌のnew quinolone (NQ) 耐性についてはほとんど研究されていない。本研究ではOFLX耐性*Prevotella buccae* (*P. buccae*) のNQ耐性について検討した。

菌株は閉鎖性膿瘍から分離したOFLX低度耐性株*P. buccae* 31-8 (31-8) と31-8から $10\mu\text{g/ml}$ OFLXを用いて選択したOFLX高度耐性株*P. buccae* 31-8 R4 (R4)，31-8 R5 (R5) および感受性株として*P. buccae* ATCC 33574 (ATCC 33574) を使用した。NQはOFLX，LVFX，SPFX，LFLX，TFLXおよびNFLXを供試した。

10^6 CFU/ml接種における寒天平板希釈法供試NQのMICは，ATCC 33574では1～8，31-8では0.5～16，R4では16～64，R5では $16 > 128\mu\text{g/ml}$ であった。 $2.5\mu\text{g/ml}$ carbonyl cyanide 3-chlorophenylhydrazone (CCCP) を用いてOFLX (3MIC添加) の排出阻害をカップ法で測定すると，CCCP無添加に比べてCCCP添加の場合，ATCC 33574以外の菌株では阻止円が大きくなり，CCCP無添加に対する添加の比は，R4の5分間処理では1.2倍，同30分間処理では1.3倍であった。つぎに，増殖量 (550nmの吸光度) に及ぼす排出阻害の影響を調べた。 $2.5\mu\text{g/ml}$ CCCPとNQを添加した場合の増殖量は，CCCP無添加でNQを添加した場合のそれに比べて，31-8では40～50%，R4では35～45%およびR5では40～50%いずれのNQでも抑制されていた。EDTA-2Naを用いてNQの外膜透過性を調べると，MICの減少は認められなかった。供試菌株のDNA gyrase活性は測定中である。

以上の事実は*P. buccae* のNQ耐性に薬剤排出機構が関与している可能性を示唆している。

臨床材料より分離された Fluoroquinolone 耐性
Streptococcus pneumoniae に関する基礎的検討 (第2報)

琉球大学医学部 第一内科, *同附属病院検査部

○田場秀樹, 草野展周*, 金森修三, 新里 敬

比嘉 太, 健山正男, 小出道夫, 斎藤 厚

【目的】現在市販されているニューキノロン系抗菌薬 (NQs) のうち, tosfloxacin や sparfloxacin は肺炎球菌に対して優れた *in vitro* 抗菌活性を示すが, 臨床分離株のなかには本薬剤に対して高度に耐性化した株が存在することが報告されている。*in vitro* での検討の結果, NQs に対する肺炎球菌の耐性化には標的酵素である DNA gyrase および DNA topoisomerase IV (topo IV) の変異が関与することが示されているが, 臨床分離株についての検討は必ずしも十分には行われていない。そこで我々は, 臨床分離キノロン耐性株を対象として, DNA gyrase および topo IV の支配遺伝子の変異について若干の検討を行ったので報告する。

【材料と方法】臨床材料より分離・同定された *S. pneumoniae* を対象として, 日本化学療法学会標準法に基づき, 微量液体希釈法により薬剤感受性試験を行った。薬剤感受性試験の結果, ciprofloxacin の MIC が 4~8 $\mu\text{g/ml}$ を示したキノロン中等度耐性株, さらに ciprofloxacin, sparfloxacin の MIC が各々 16 および 8 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示したキノロン高度耐性株について, DNA gyrase および topo IV を支配する *gyrA*, *parC* 両遺伝子のキノロン耐性決定領域 (QRDR) を PCR 法により増幅し, 増幅産物の塩基配列を解析した。

【結果】薬剤感受性試験の結果, 5 株のキノロン高度耐性株が認められた。QRDR の塩基配列解析の結果, 全ての株に GyrA および ParC の変異が同時に認められた。GyrA では Ser-81 および Glu-85 に変異が生じており, また ParC では Ser-79 に変異が集中していた。同一遺伝子内での double mutation は認められなかった。キノロン中等度耐性株における各遺伝子の変異様式については現在, 解析中である。またキノロン耐性への関与が示唆されている *parE* 遺伝子の変異についても解析を行っており, 本会にて報告する予定である。

複雑性尿路感染症由来ニューキノロン耐性臨床分離菌に対する DU-6859a の抗菌力の検討

岐阜大学泌尿器科

○仲野正博, 出口 隆, 安田 満, 河村 毅,
西野好則, 石原 哲, 坂 義人, 河田幸道

【目的】新規キノロン系抗菌剤である DU-6859a の複雑性尿路感染症由来臨床分離 *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* および *E. cloacae* に対する *in vitro* での抗菌力について検討した。

【対象】複雑性尿路感染症患者より分離された *gyrA* 遺伝子および *parC* 遺伝子の変異の有無が判明している *P. aeruginosa* 22 株, *K. pneumoniae* 26 株, *E. cloacae* 26 株を対象にした。

【方法】DU-6859a, OFLX, CPMX, NFLX, SPFX 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。

【結果】*gyrA*, *parC* 遺伝子共に変異を認めない株に対する DU-6859a の MIC の範囲は, *P. aeruginosa* では 0.05~1.56 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* では ≤ 0.025 ~0.1 $\mu\text{g/ml}$, *E. cloacae* では ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であった。*gyrA* 遺伝子のみで単独変異を認める株に対する DU-6859a の MIC の範囲は, *P. aeruginosa* では 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* では ≤ 0.025 ~0.39 $\mu\text{g/ml}$, *E. cloacae* では 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。*gyrA*, *parC* 遺伝子共に単独変異を認める株に対する DU-6859a の MIC の範囲は, *P. aeruginosa* では 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$, *E. cloacae* では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。*gyrA* 遺伝子のみで二重変異を認める株に対する DU-6859a の MIC の範囲は *K. pneumoniae* では 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$, *E. cloacae* では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。*gyrA* 遺伝子に二重変異, *parC* 遺伝子に単独変異を認める株に対する DU-6859a の MIC の範囲は, *P. aeruginosa* では 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* では 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$, *E. cloacae* では 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。*gyrA* および *parC* 遺伝子に変異を有する株に対する DU-6859a の抗菌力は, MIC₉₀ で他のニューキノロン剤と比較すると, 薬剤により *P. aeruginosa* では 8~32 倍, *E. cloacae* では 32~256 倍, *K. pneumoniae* では 16~64 倍強い抗菌活性を示した。

【考察】新規キノロン系抗菌剤である DU-6859a は, *gyrA*, *parC* 遺伝子に変異を有するニューキノロン系抗菌剤耐性臨床分離菌に対し, *in vitro* において優れた抗菌力を示した。今後, これらの菌による各種感染症に対し, 有効な治療薬となりうるものと期待された。

Gatifloxacin (AM-1155)の細菌由来Type II
topoisomerase に対する阻害作用

杏林製薬 (株) 中央研究所

○武井雅也、福田秀行、保坂雅喜

【目的】 Gatifloxacinはグラム陽性菌および陰性菌に対して優れた抗菌活性を有するキノロン剤であり、その作用機序に興味を持たれる。現在、多くのキノロン剤の第一次標的酵素は、*E. coli*では DNA gyrase、*S. aureus*では Topoisomerase IV (TopoIV) と考えられている。そこで、我々は*E. coli*のDNA gyraseおよび*S. aureus*のTopoIVに対するGatifloxacinの阻害活性を測定し、他剤との比較を行った。

【方法】 *S. aureus*の染色体DNA から PCR法により得たTopoIV遺伝子 *grlA*, *B*をそれぞれ発現ベクターに接続し、*E. coli* BL21(DE3)内で発現させ、その抽出液を混合することにより活性を有するTopoIVを得た。TopoIV阻害活性はキネトプラストDNA を用いたデカテネーション反応を指標に測定した。*E. coli*のDNA gyraseは菌体よりNovobiocin affinity chromatographyを用いて調製し、弛緩型pBR322のスーパーコイルリング反応を指標に活性を測定した。MICの測定は日本化学療法学会標準法に従った。

【結果および考察】 12種類のキノロン剤を用いて、そのMICと標的酵素に対する阻害活性(IC_{50})を測定したところ、両菌株ともにその間に相関性が認められた

(*S. aureus*: corr. coeff. = 0.8968, *E. coli*: corr. coeff. = 0.9763; $P < 0.01$)。しかし、*S. aureus*の相関性は*E. coli*のそれと比較してやや低く、*S. aureus*に対する抗菌活性が標的酵素に対する阻害活性以外の因子によっても影響を受けていることが考えられた。

Gatifloxacinは*S. aureus*のTopoIVおよび*E. coli*のDNA gyrase両酵素に対し、測定した12種類のキノロン剤のなかでCPFXについて強い阻害活性を示した。このことから、Gatifloxacinの両菌株に対する強い抗菌活性は標的酵素に対する阻害活性が反映された結果と考えられた。

緑膿菌の*nfxB*型多剤耐性変異株におけるβ-ラクタム
系抗生物質に対する高感受性化のメカニズム

京都薬大・微生物

○後藤直正、辻元秀人、岡本清美、西野武志

【目的】 緑膿菌の*nfxB*変異株ではキノロンや第4世代のセフェムに対する耐性化が起こる一方で、第4世代のセフェムを除くβ-ラクタムには逆に高感受性化すると報告されてきた。野性株から作成した*nfxB*変異株ではMexAB-OprMおよびMexCD-OprJの二つの排出システムが同時に機能している。そこでMexCD-OprJシステムだけを産生する株を作成し、本システムの抗菌剤感受性に及ぼす影響を調べた。

【材料および方法】 野性株および*nfxB*株の染色体から部位特異的解離系を利用し、*mexRAB-oprM* オペロンを欠失させた。オペロン産物は特異的な抗体を用いたimmunoblot法により検出した。また、*mexAB-oprM* オペロンの発現は、*mexA* promoter と promoterless *lacZ* gene とのfusion plasmidで形質転換した株におけるβ-galactosidase活性から調べた。

【結果および考察】 *mexAB-oprM*が欠損し、*mexCD-oprJ*が高発現した株を作成し、その感受性を測定したところ、MexCD-OprJシステムにより従来報告されてきたキノロンや第4世代セフェムに対する耐性化に加えて、通常のセフェムにも耐性化が観察された。しかし、この株では*nfxB*変異の特徴であるとされてきたβ-ラクタムに対する高感受性化は観察されなかった。これは、*nfxB*変異株におけるβ-ラクタム高感受性化が、二つの多剤排出システムが同時に機能していることが原因であることを示唆した。そこで、*mexAB-oprM*の遺伝子産物に特異的な抗体および先に作成したfusion plasmidを用いて*mexAB-oprM*の発現を調べたところ、*mexCD-oprJ*の高発現により*mexAB-oprM*の発現が抑制されることが分かった。これらの結果から*nfxB*変異株における*mexAB-oprM*の発現量の減少がβ-ラクタム感受性化の原因であることが明らかとなった。

臨床分離緑膿菌のOprE3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】カルバペネムは、緑膿菌外膜に存在するOprD孔を介して外膜を透過し、作用標的に到達することが知られている。さらに、私どもは実験室で作成した変異株を用いた実験から、カルバペネムはOprD孔だけではなく、OprE3によって形成された孔を介しても外膜を透過していることを明らかにした。カルバペネムの外膜透過におけるOprE3の役割をさらに調べる目的で、イミペネム耐性臨床分離株におけるOprDおよびOprE3の産生を調べた。

【材料および方法】1996年に分離されたイミペネム耐性の臨床分離緑膿菌37株(MIC: $\geq 8 \mu\text{g/ml}$)および感受性株を使用した。全膜画分から得られたSarkosyl不溶性画分を外膜蛋白質として使用した。得られた外膜画分をSDS-PAGEにより分画後、ニトロセルロース膜に電気的に転写し、OprDおよびOprE3の産生性をイムノプロット法により調べた。このために、OprDおよびOprE3と交差反応を示す抗OprDマウス単クローン抗体(YD17)を1次抗体として使用した。抗菌薬感受性は、寒天平板希釈法により測定した。

【結果および考察】イミペネム感受性の臨床分離株ではOprDとOprE3は高度に保存されていた。一方、イミペネム耐性株37株では、外膜蛋白質に変化がない3株(8%)とOprDが欠損した22株(59%)、OprE3の減少した1株(3%)、OprDとOprE3がともに減少した11株(30%)により構成されていた。外膜蛋白質が変化した株では同程度までイミペネムを含むカルバペネムにして耐性化していたことから、OprE3の減少によりカルバペネム耐性が起こることが明らかとなった。こうして、カルバペネムが外膜透過のためにOprD孔だけではなく、OprE3孔も利用していることが臨床分離株でも確かめることが出来た。

複雑性尿路感染症患者由来ニューキノロン剤耐性
*C. freundii*における*gyrA*遺伝子および*parC*遺伝子
の変異に関する検討

岐阜大学泌尿器科

○西野好則、出口 隆、安田 満、河村 毅、
仲野正博、兼松江巴子、石原 哲、坂 義人、
河田幸道

【目的】複雑性尿路感染症患者より分離された*C. freundii*に対するNFLXとCPFXXのMICと*gyrA*遺伝子と*parC*遺伝子の変異との関連について検討した。

【対象・方法】複雑性尿路感染症患者より分離された*C. freundii*38株と複雑性尿路感染症患者にニューキノロン剤を投与し無効であった症例の投与前後で分離された*C. freundii*2株を対象とし、各種ニューキノロン剤のMICの測定と*gyrA*遺伝子と*parC*遺伝子のいわゆるキノロン耐性決定領域の解析を行った。

【結果】NFLXとCPFXXのMICが $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の17株には、*gyrA* 遺伝子と*parC*遺伝子の変異は認めず、NFLXが $12.5 \mu\text{g/ml} \sim 25 \mu\text{g/ml}$ 、CPFXXが $6.25 \mu\text{g/ml}$ の7株で*gyrA*遺伝子のみ単独変異を認め、NFLXが $25 \mu\text{g/ml} \sim 50 \mu\text{g/ml}$ 、CPFXXが $12.5 \mu\text{g/ml} \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の6株で*gyrA* 遺伝子と*parC*遺伝子双方の単独変異を認めた。NFLXが $100 \mu\text{g/ml}$ 以上、CPFXXが $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の8株で*gyrA*遺伝子の二重変異と*parC*遺伝子の単独変異を認めた。ニューキノロン剤無効例の分離株では、投与前後でNFLXとOFLXのMICが $25 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 、CPFXXのMICが $12.5 \mu\text{g/ml}$ から $50 \mu\text{g/ml}$ 、投与されたAM-1155のMICが $6.25 \mu\text{g/ml}$ から $25 \mu\text{g/ml}$ といずれも上昇していたが、キノロン薬以外でのMICの変化は認めなかった。この2株において*gyrA*遺伝子は単独変異から二重変異へと変化していた。

【考察】*C. freundii*においてDNA gyraseがキノロン剤のprimary targetであり、MICの上昇に*gyrA*遺伝子と*parC*遺伝子の変異の蓄積が関連することが示された。