

るために、LPS レセプターである白血球の CD 14 の発現への影響を調べたところ、FOM によって CD14 の発現が抑制された。さらに LPS レセプターとともに接着分子としての作用を有する白血球の CD 11/CD 18 の発現への影響を調べたところ、FOM によって CD 11/CD 18 の発現が抑制された。

これらの結果から、FOM は白血球の LPS レセプターや接着分子の発現を抑制することによって、サイトカインの産生抑制、ひいては敗血症性ショックの防御効果をもたらしているものと考えられた。

2) ホスホマイシン

追加発言: ホスホマイシンの毒性軽減作用

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

ホスホマイシン (FOM) は抗菌薬のゲンタマイシン (GM), ジベカシン (DKB), アルベカシン (ABK) などのアミノ配糖体薬やグリコペプチド薬のバンコマイシン (VCM) による腎毒性, さらには抗癌薬のシスプラチン (CDDP) やドキシソルビシンなどによる諸臓器毒性を軽減する。この毒性軽減機序解明の糸口として、FOM の GM による腎ライソゾーム膜の障害を保護する作用のあることが知られている。今回、まずこれまでに知られている本薬の毒性軽減作用について、自験例を含めて文献的に考察する。

近年、ストレプトゾトシン起因高血糖ラットを用いて、バナジウム (VS) の抗血糖作用が検討されているが、安全性の面で課題を残している。そこで今回、各種薬物の毒性軽減作用を有する FOM が VS の作用 (有効性, 安全性) にどのような影響を与えるかについて、実験的な検討を行った。その結果、病態ラットにみられる摂餌、摂水量および尿量ならびに尿糖と血糖の著しい増加もしくは高値状態は、VS においては軽減傾向を示したのみであったが、VS に FOM を併用することによって、これらの諸症状は有意に軽減し、また VS の毒性をも軽減した。これらの作用は、特に VS に先行して FOM を投与した場合において顕著であった。これらの機序は現在のところ明らかではないが、VS の吸収および糖利用促進に及ぼす FOM の協力作用の可能性を示唆するのもかも知れない。

一般演題

001 グラム陰性桿菌におけるカルバペネム系抗菌薬を中心とした薬剤感受性の検討

木下承皓

神戸大学医学部附属病院中央検査部

目的: *Enterobacteriaceae*, および non fermentative gram negative bacteria (NFB) についてカルバペネム系抗菌薬を中心として感受性を検討した。

方法: 1996年5月~12月に分離したグラム陰性桿菌513株について液体微量希釈法(日本化学療法学会標準法)を用いMICを測定した。分離菌種は *Enterobacteriaceae* 271株 (*Escherichia coli* 55, *Citrobacter freundii* 11, *Enterobacter* spp. 51, *Klebsiella* spp. 57, *Serratia marcescens* 62, *Morganella morganii* 18, *Proteus* spp. 17), NFB 242株 (*Pseudomonas aeruginosa* 227, *Acinetobacter* spp. 15)であった。使用薬剤は MEPM, IPM, PAMP, CAZ, CZOP, AZT, TC, NFLX の8剤を用いた。

結果: 各種抗菌薬の MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) は *Enterobacteriaceae* では MEPM: 0.12/0.5, IPM: 1/4, PAMP: 0.5/4, CAZ: 0.5/128, CZOP: 0.25/32, AZT: 0.25/64, TC: 8/128, NFLX: 0.12/16 で、NFB では MEPM: 1/8, IPM: 2/16, PAMP: 8/32, CAZ: 4/32, CZOP: 4/32, AZT: 16/64, TC: 32/≥128, NFLX: 1/64 で共に MEPM > IPM > PAMP の順に良好であった。NCCLS M7-A4 による IPM 耐性 (≥16 μg/ml) は *E. cloacae* 1株, *S. marcescens* 1株, *M. morganii* 1株, *P. aeruginosa* 29株でみられたが、MEPM, PAMP との交差耐性は認められなかった。IPM 耐性の *P. aeruginosa* 29株のうち、CAZ および AZT 耐性は 13株, 両者の感性は 11株で認められた。*Enterobacteriaceae* で ESBLs を示唆する CAZ および AZT 耐性 (≥32 μg/ml) は *C. freundii* 7株, *Enterobacter* spp. 18株, *Klebsiella* spp. 1株, *S. marcescens* 1株, *M. morganii* 3株, *Proteus* spp. 3株が検出された。

002 臨床分離 CEPs 耐性 *Escherichia coli* の薬剤感受性パターン

出口浩一・鈴木由美子・石原理加

石井由紀子・中澤ありさ

東京総合臨床検査センター研究部

目的: 1996年7月以降に検出した、CEPs 耐性 50株の薬剤感受性パターンを検討し、ESBL 産生株を検索した。

検討方法: 1996年7月~1997年6月に、当初にて各種臨床材料より検出した *E. coli* で、CEZ の MIC 値 ≥ 12.5 μg/ml を示す 50株を対象とし、PCs, CEPs, AZT 等の MIC を日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定基準法に従い、10⁶ cfu/ml 接種の寒天平板希釈法にて MIC を測定するとともに、二つのアシドメトリ法にて β-ラクタマーゼをチェックした。尚、試験時には外国から入手した ESBL 産生 *E. coli* TEM-3, TEM-7, SHV-5, さらに *K. pneumoniae* CTX-1 各々産生株、および臨床分離 CEPs 感性 *E. coli* も対照用として加えた。

結果: 結果の一部を表に示した。

供試株	β-ラクタマーゼ				MIC (μg/ml)						
	β-チェック		P/Cア-ゼ		寒天平板希釈法 (10 ⁸ cfu/ml接種)						
	PCG	CEZ	PCG	CVN/CER	CEZ	CTM	CMZ	CTX	CAZ	AZT	CFPM
<i>E. coli</i> TEM-3 ^a	+	+++	+++	-	100	6.25	0.78	25	50	3.13	1.56
<i>E. coli</i> TEM-7 ^a	++	+++	+++	-	25	0.39	0.78	0.05	25	1.56	3.13
<i>E. coli</i> SHV-5 ^a	+	+++	+	-	>200	25	0.39	25	>200	>200	0.2
<i>K. pneumoniae</i> CTX-1 ^a	++	++	++	-	>200	12.5	6.25	200	100	12.5	1.56
<i>E. coli</i> EB-19 ^b	++	+++	++	+++	50	3.13	12.5	1.56	3.13	3.13	≥0.025
<i>E. coli</i> EB-51 ^b	+++	+++	+++	+++	>200	25	50	12.5	12.5	12.5	≤0.025

- a) 外国から入手した ESBL 産生株。
b) 当所が検出した臨床分離株。

考察: 外国から入手した ESBL 産生 *E. coli* の薬剤感受性パターンおよび β-ラクタマーゼチェック結果を比較すると、われわれが検出した *E. coli* EB-19 と EB-51 は異なっていた。上記に示した 2 株も含めると供試 50 株の CEPs 耐性 *E. coli* の薬剤感受性パターンは多様であった。現在、β-ラクタマーゼチェック結果との相関、β-ラクタマーゼ阻害剤の MIC への影響等を検討中である。そして、一部の株は専門機関に ESBL 関与の有無に関する検討を依頼している。

003 臨床分離緑膿菌の薬剤抵抗性

佐藤 毅・国松正彦・古畑 久
加藤高明・大塚一秀・中川良英
加藤るな・伊藤裕美子・牛尾真由美
岩井重富

日本大学医学部第三外科

目的: 術後感染重症例などでは院内感染の代表である MRSA などとともに緑膿菌が分離されることが多い。これらの混合感染では抗菌薬を使用しても軽快しないことがあり、治療に難渋する。緑膿菌の薬剤抵抗性を検討した。

方法: 平成 3 年から 8 年までに日大板橋病院第三外科に入院した患者より分離された 275 株について栄研化学 K.K. のトリディスクにより CAZ, IPM, CFS, PAMP, GM, AMK, ABK の薬剤感受性を検討し、比較的抵抗性以上を示した株について ABK を基剤とした上記 6 薬剤との併用療法を施行した。

結果: 各薬剤に対する抵抗株数は CAZ 35 株, IPM 10 株, CFS 14 株, PAMP 65 株, GM 20 株, AMK 8 株, ABK 15 株で、さらに 2 薬剤抵抗 23 株, 3 薬剤抵抗 6 株で 4 薬剤以上も 6 株みられた。CFS 抵抗株は 14 であったが他薬剤との同時抵抗性は CAZ が 10 株あり一致率は 78.5 % と高率であった。ABK は緑膿菌に対し保険適応がないが、275 株中 260 株が比較的感受性を示し良好な結果であった。ABK に比較的抵抗性を示した 15 株とその他の AGs との関係では、GM は 13 株が同様に抵抗性を示したが、AMK では 6 株のみであった。4 薬剤以上に抵抗性を示した 6 株中 2 株は CFS を除いたその他すべての薬剤に抵抗性であった。この 2 株に対する併用療法は、1 株では 6 薬剤とも 12.5 μg/ml 以下で発育阻止されたが、もう 1 株では 25~100 μg/ml 以上とかなり耐性であった。

結論: 教室保存の緑膿菌 275 株に対する ABK の Disk による感受性は 5 μg/ml 以下で 260 株を阻止し良好な結果を示した。しかし薬剤 Disk に抵抗性であった 27 株中、AGs 3 剤に耐性であった株を使用した CAZ, CFS, PAMP および IPM との併用は満足できるものではなかったため、他の併用薬剤も

追試中である。さらに高度耐性を示した 3 株については β-lactamase 産生等につき検討中である。

005 新経口ペネム系抗菌薬 faropenem の薬剤耐性グラム陽性球菌に対する抗菌力

松崎 薫¹⁾・内野卯津樹¹⁾・佐藤弓枝¹⁾
小林寅喆¹⁾・金子明寛²⁾・佐々木次郎²⁾

¹⁾ 三菱化学ビーシーエル・化学療法研究室

²⁾ 東海大学医学部口腔外科学教室

近年 penicillin 耐性肺炎球菌 (PRSP) や、Vancomycin 耐性 enterococcus (VRE)、さらには多剤耐性 Oral *Streptococcus* 等、種々の薬剤耐性グラム陽性球菌の出現が話題を呼んでいる。このような薬剤耐性グラム陽性球菌の出現の背景には penicillin 系抗菌薬に代わって第 3 世代セフェムやニューキノロン系抗菌薬等の、本菌種に対する抗菌性が比較的弱い薬剤の多用が起因しているともいわれている。

今回私たちは、新しく承認された経口ペネム系抗菌薬 faropenem (FRPM) の薬剤耐性グラム陽性球菌に対する抗菌力を測定し、主に既存の経口抗菌薬と比較検討した。

試験菌株として 1996 年度に分離された PRSP 30 株, Oral *Streptococcus* 30 株, VRE を含む *Enterococcus* 30 株, および methicillin 耐性 Coagulase (-) *Staphylococcus* 30 株を用いた。MIC 測定は日本化学療法学会標準法によって行った。その結果 PRSP に対して FRPM の MIC 値は 0.78 μg/ml の 1 株を除きすべて 0.39 μg/ml 以下で、その多くは 0.10 ~ 0.20 μg/ml に分布した。マクロライド系抗菌薬に高度耐性を示した Oral *Streptococcus* に対しても FRPM は強い活性を示し、ほとんどが MIC 0.10 μg/ml 以下であった。またニューキノロン系耐性株も同様な傾向を示した。*Enterococcus* に対して本薬剤の MIC₅₀ および MIC₉₀ 値は 1.56 および 3.13 μg/ml で ampicillin の MIC 値と比較して同等、または 2 倍程度強い傾向にあった。これらのことから、新経口ペネム系 FRPM は各種薬剤耐性グラム陽性球菌に対しても強い活性を有し、臨床において期待できる薬剤であることが示唆された。

さらに、試験菌の一部に対して殺菌力についても検討したのであわせて報告する。

006 臨床検体より分離された MRSA 菌株のバンコマイシン感受性に関する population 解析

志関雅幸・松井由香・菊池 賢
戸塚恭一・内山竹彦

東京女子医大感染対策科

目的: 近年バンコマイシン低感受性 MRSA 菌株の存在が示され、その臨床上的意義が論じられている。今回、入院患者から分離された MRSA 菌株のバンコマイシン感受性に関する population 解析を行った。

方法: 当院入院患者から分離された菌株を検討に用いた。1) 1996 年 8 月から 97 年 5 月の 10 ヶ月間に患者 80 名から分離された MRSA 80 菌株, 2) 同時期に患者 20 名から分離された MSSA 20 菌株, 3) 1990 年 1 年間に患者 16 名から分離された MRSA 16 菌株を解析に用いた。各菌株の MIC を E テスト法で測定した。population 解析に関しては、液体培地で 6 時間前培養して得られた約 1×10⁸ CFU/ml の濃度の各菌株の菌液 100 μl を、バンコマイシンをそれぞれ 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 μg/ml 含有する Mueller-Hinton 寒天培地上に塗布し、37 °C で 48 時間培養した後、寒天培地表面上に形成され

たコロニーをカウントした。

結果: MRSA 96 菌株の E テスト法による MIC は全菌株で $4 \mu\text{g/ml}$ 以下だった。バンコマイシンの濃度が $16 \mu\text{g/ml}$ 以上の寒天培地上でコロニーの形成を認めた菌株はなかった。 $4 \mu\text{g/ml}$ でコロニーの形成を認めたものは 1), 2), 3) の群でそれぞれ 71 株 (88.8%), 19 株 (95%), 15 株 (93.8%), $8 \mu\text{g/ml}$ ではそれぞれ 12 株 (15%), 4 株 (25%), 6 株 (30%) であった。濃度が $2 \mu\text{g/ml}$ 以下ではすべての菌株でコロニーの形成が認められた。

考察: population 解析では, 1996 年 8 月から 1997 年 5 月の間に分離された MRSA 菌株中バンコマイシンの濃度が $4 \mu\text{g/ml}$ および $8 \mu\text{g/ml}$ の寒天培地上にコロニーの形成を認める菌株が存在した。しかし, 同時期に分離された MSSA, および点滴用バンコマイシンが認可される以前の 1990 年に分離された MRSA 菌株でもほぼ同様の結果が得られた。

007 臨床分離株に対する塩酸セフェピムの評価 (1996 年度)

その I 抗菌力

注射用マキシピーム感受性調査研究会 (*世話人)

原 哲郎・宮田愛子

明治製薬(株)薬品総合研究所

清水義徳

北海道大学医学部

木下承皓

神戸大学医学部

梶村克成

久留米大学医学部

草野展周・斎藤 厚

琉球大学医学部

平田泰良・井上松久*

北里大学医学部

目的: 種々の新鮮臨床分離株に対する塩酸セフェピムを含む注射用 β -ラクタム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。

材料・方法: 全国の 5 医療施設より 1996 年 5 月~7 月の期間に無作為 (連続) に抽出した新鮮株を用いた。薬剤は塩酸セフェピム (CFPM) の他に CZOP, CPR, CAZ, CTX, PIPC, IPM の 7 薬剤を用いた。MIC 測定は本学会標準法にもとづく寒天平板希釈法を用い 10^6 CFU/ml 接種にて行った。また, MBC は薬剤作用時より 99% 殺菌する濃度とした。

結果: *E. coli* に対し CFPM は $0.05 \mu\text{g/ml}$ の濃度において供試したすべての菌株の発育を阻止し他剤に比べ優れた抗菌力を示した。

K. pneumoniae, *C. freundii* に対し MIC₉₀ 値で比較すると CFPM は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ と非常に低く, 次いで *K. pneumoniae* では CZOP, CPR, CTX の $0.05 \mu\text{g/ml}$, *C. freundii* では CZOP, CPR の $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

E. cloacae に対し IPM に次いで CFPM の抗菌力が優れていた。

P. mirabilis に対し MIC₉₀ 値は CFPM, CTX が $0.05 \mu\text{g/ml}$, CPR, CAZ が $0.10 \mu\text{g/ml}$, CZOP が $0.20 \mu\text{g/ml}$, PIPC, IPM が $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。

S. marcescense に対し MIC₉₀ 値において CFPM, CZOP が $0.20 \mu\text{g/ml}$, CPR, CAZ, IPM が $0.39 \mu\text{g/ml}$ と優れていた。

その他の菌種についても報告する。

考察: 塩酸セフェピムは耐性株が比較的少ないものと思われた。今後も経時的 (隔年ごと) に耐性化動向について検討

し報告する。

008 臨床分離株に対する塩酸セフェピムの評価 (1996 年度)

その II 疫学的解析

注射用マキシピーム感受性調査研究会 (*世話人)

井上松久*・平田泰良

北里大学医学部

清水義徳

北海道大学医学部

木下承皓

神戸大学医学部

梶村克成

久留米大学医学部

草野展周・斎藤 厚

琉球大学医学部

原 哲郎・宮田愛子

明治製薬(株)薬品総合研究所

目的: 前演題で発表した菌種のうち, *E. coli*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* で CAZ, CTX などに感受性が悪い菌株に対して, 薬剤耐性型, 生物型およびパルスフィールド電気泳動による DNA 型別について解析した。

材料と方法: 対象となる 30 数株についてすでに測定した 7 薬剤の他に CTM, ABPC, CVA/ABPC, TC, CP, KM, SM, NA の 8 薬剤についての MIC を寒天平板法にて測定した。また生化学的性状をアピ 20 (バイオメリュー・バイテック) を用い, さらにパルスフィールド電気泳動による染色体 DNA を χ ba I にて切断し, χ ba I 切断後の DNA を用い検討した。

結果: *E. coli* 42 株に対して塩酸セフェピム (CFPM) の MIC は $\leq 0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ であったが, CAZ では $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の株が 6 株 (14%) あり NA に対する感受性より 2 パターン, 生化学的性状より 2 パターンに分類された。また, *C. freundii* 36 株に対して CFPM は $3.13 \mu\text{g/ml}$ で供試した株をすべて発育阻止したが CAZ, CTX の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株が 5 株 (14%) あり薬剤感受性より 3 パターン, 生化学的性状より 3 パターンに, *E. cloacae* 30 株に対して多くの菌株で MIC にバラツキがあり CAZ, CTX の MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上の株が 15 株 (50%) あり薬剤感受性, 生化学的性状よりそれぞれ数パターンに, *E. aerogenes* 27 株に対しては CFPM の MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ のものが 1 株あったが, その他の株は $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下であり CAZ, CTX の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の株が 4 株 (15%) あり薬剤感受性より 2 パターン, 生化学的性状より 2 パターンにそれぞれ分類された。

また DNA のパルスフィールド型は現在検討中であり合わせて報告する。

009 臨床分離黄色ブドウ球菌 344 株における *grlA* および *gyrA* 変異の解析

田中 真由美・佐藤謙一

第一製薬株式会社創薬第一研究所

目的: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) では多剤耐性化が進んでおり, 特にキノロン剤において顕著である。そこで, キノロン剤の標的酵素トポイソメラーゼ IV および DNA ジャイレースサブユニット A 遺伝子変異の簡便検出法を確立し, 変異と感受性との関連を考察した。

方法: 1994 年 6 月~11 月に分離された黄色ブドウ球菌

344株を用い、新たに確立した一本鎖DNA高次構造多型解析(SSCP)法、制限酵素切断部位の有無による解析(RFLP)法および部分塩基配列の決定により、変異を明らかにした。

結果: 344株中140株(40.7%)には *griA* 変異が認められず、80位または84位に変異を有する株が各々137株(39.8%)および5株(1.5%)認められた。また、80位&81位、80位&84位、81位&84位に二重変異を有する株が、各々1株(0.3%)、49株(14.2%)、1株(0.3%)存在した。*gyrA* 変異では、156株(45.3%)に変異を認めず、73位1株(0.3%)、84位121株(35.2%)、88位36株(10.5%)に変異が存在し、73位&84位、84位&85位、84位&86位、84位&88位に二重変異を有する株は、3株(0.9%)、6株(1.7%)、9株(2.6%)、4株(1.2%)であった。変異とキノロン感受性との関連を解析すると、*griA* 80位と *gyrA* 73位、84位、88位との組合せでは中等度から高度耐性菌まで広く分布し、*griA* 84位単独変異株はすべて *gyrA* 84位に変異を有し、これらも高度耐性に寄与していた。また、*griA* 80位&84位二重変異に有する株は高度耐性化しており、特に *gyrA* 84位&85位に変異を有する際に顕著であった。この関係は既存キノロン剤では類似していた。(会員外共同研究者: Wang Tong, 本研究はヒューマンサイエンス基礎研究事業の一環として実施した。)

010 Ofloxacin 連続投与時の唾液中 oral streptococci の耐性化の検討

金子明寛¹⁾・森鼻健史¹⁾・山崎純子¹⁾
佐々木次郎¹⁾・山根伸夫²⁾・松崎 薫³⁾
小林寅喆³⁾・島津光伸⁴⁾

¹⁾ 東海大学医学部口腔外科

²⁾ 足利赤十字病院口腔外科

³⁾ 三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

⁴⁾ 同 細胞遺伝解析部

目的: 私達は前回、oral streptococci のニューキノロン薬耐性誘導と *gyrA* 遺伝子の mutation について発表し、OFLX 耐性誘導試験によって容易に耐性株が得られ、耐性株の *gyrA* は codon 83 に変異が認められたことを報告した。今回は健康成人で、OFLX 連続投与時の唾液中 oral streptococci の耐性化の検討を行ったので報告する。

方法: 健康成人に OFLX 600 mg/day を1週間連続投与した。投与前、投与期間中および投与後の唾液を投与前、投与後1, 3, 7, 8, 10, 14, 21 および28日に唾液を採取し、OFLX 非含有培地、OFLX 5 および 10 μg/ml 含有培地にコンラージ塗抹を行い同定および菌量の検討を行った。

結果: 唾液から検出された主要な oral streptococci は *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. oralis* および *S. sanguis* であった。OFLX 耐性株の存在は菌種により異なっていた。すなわち *S. salivarius* は薬剤の影響をまったく受けず投与中、後においても OFLX 耐性株は認めなかった。逆に *S. mitis* および *S. oralis* は投薬によって耐性株を認めた。*S. mitis* は投与前 OFLX 10 μg/ml 含有培地での発育は認められなかったが抗菌剤投与後は同培地で菌は発育し、菌量は 10⁷ であった。*S. sanguis* の OFLX 耐性株の *GyrA* 変異は、codon83 の Ser の Leu 変異が認められた。

結論: 抗菌剤の投与により健康成人唾液中の oral streptococci のなかから、耐性株が検出されやすくなった。OFLX 耐性株の存在は菌種により異なっていた。

011 臨床分離 *Neisseria gonorrhoeae* のニューキノロン薬耐性誘導とその性状について

雑賀 威¹⁾・金山明子¹⁾・長谷川美幸¹⁾
小林寅喆¹⁾・島津光伸²⁾・田中正利³⁾
熊澤浄一³⁾

¹⁾ 三菱化学ビーシーエル・化学療法研究室

²⁾ 同 細胞遺伝解析部

³⁾ 九州大学医学部泌尿器科

わが国における *Neisseria gonorrhoeae* のキノロン系抗菌薬耐性率は世界的にも高いといわれている。一時多く分離されていた PPNG (Penicillinase producing *N. gonorrhoeae*) は減少傾向にあり、その反面、キノロン耐性株が増加している。これら耐性株の出現の背景には細菌性 STD へのキノロン薬の多用が考えられている。

今回われわれは、*in vitro* において誘導後得られた耐性度の異なるニューキノロン耐性株について詳細な検討を行ったので報告する。試験菌として臨床分離 *N. gonorrhoeae* 3株を用い、NFLX によって耐性誘導を行った。すなわち、MIC 以上の濃度の NFLX を含む GC 培地に試験菌を接種し、順次高濃度の培地へ継代培養し、菌の発育が完全に認められなくなる濃度まで誘導を行った。親株に比べて MIC が16倍上昇した株と最高濃度まで上昇した株について *gyrA* の変異と NFLX 取り込み能を検討した。

その結果、NFLX の MIC が16倍に上昇した株3株のうち *gyrA* の変異が認められたのは2株で、それ以上の MIC 上昇が見られた耐性株はいずれも *gyrA* 変異が認められた。*gyrA* の変異が認められなかった耐性株は親株に比べて NFLX 取り込み能が著しく低下していた。また、今回の実験で得られた256倍 MIC が上昇した A67-256 株は *gyrA* の変異に加えて NFLX 取り込み能も低下していた。

このことから、*N. gonorrhoeae* のニューキノロン耐性は同系統の薬剤によって誘導されやすく、中等度耐性化は *gyrA* 変異または取り込み能の低下どちらかによって生じ、より高度に耐性化するためには両者が相乗的に関与していることが示唆された。

012 IMP-1 型メタロ β-ラクタマーゼ産生 *Serratia marcescens* に関する解析

黒川博史¹⁾・荒川宜親¹⁾・山田光男²⁾

¹⁾ 国立感染症研究所細菌血液型製剤部

²⁾ 保健科学研究所第四検査部

われわれは1995年3月頃より、β-ラクタム系剤多剤耐性 *Serratia marcescens* の調査を進めてきたが、本耐性株の約半数が IMP-1 型メタロ β-ラクタマーゼ産生による耐性化であることが明らかとなった。

今回、本耐性株に対する、*bla*_{IMP} (IMP-1 型メタロ β-ラクタマーゼ産生遺伝子) 検索結果を中心に、現在までに得られた調査結果をまとめて報告する。

材料・方法: 臨床分離 *Serratia marcescens* について、NCCLS 基準 break point による imipenem (IPM: ≥ 32 μg/ml) 耐性株および ceftazidime (CAZ: ≥ 64 μg/ml) 且つ sulbactam/cefoper azone (SBT/CPZ: ≥ 128 μg/ml) 耐性株を調査対象株とした。

1995年3月から現在(1997年6月末)までに検出された150株について、PCR法により *bla*_{IMP} 保有株の検索を実施した。MIC 値は、日本化学療法学会標準法に準じ微量液体希釈

法において、PIPC, CZX, CAZ, CPR, CMNX, LMOX, SBT/CPZ, AZT, IPM を測定した。

さらに、*Escherichia coli* CSH 2 株を用いて、接合実験を行い耐性伝達能の検討を加えた。

結果・考察: 1996年3月から8月までの6ヵ月間に行った耐性株分離状況調査において、2,805株の臨床分離 *S. marcescens* から104株 (3.71%: 12都県32施設から検出) の耐性株が確認された。検出部位別では、尿路系97株 (93.3%), 膿など4株 (3.85%), 呼吸器系2株 (1.92%), 血液1株 (0.96%) であった。本耐性株104株から53株 (9都県19施設) の *bla_{IMP}* 保有株が確認された。各薬剤のMIC値測定結果, 接合実験の解析結果, および全調査対象株のPCR結果などの詳細については総会において報告する。

今後、これらの耐性株は増加傾向を示すものと考えられ、各医療施設における感受性検査結果の検討 (分離状況の把握) には、十分な配慮が不可欠であろう。

013 イミペネム耐性 *Acinetobacter baumannii* におけるメタロβ-ラクタマーゼ遺伝子の検出

高橋綾子¹⁾, 四方田幸恵¹⁾・角田光子²⁾

伊豫部志津子²⁾・小林 巧¹⁾

¹⁾ 群馬大学医学部臨床検査医学検査部

²⁾ 同 薬剤耐性菌実験施設

目的: 最近、メタロβ-ラクタマーゼを産生するカルバペネム耐性の *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae* が分離され、医療機関で注目されつつある。われわれは、1994年から1996年までの3年間で分離された *Acinetobacter baumannii* のイミペネム (IPM) 耐性株の中で保存中に感受性になっている株があることに気付いた。そこでその機序について検討したので報告する。

材料および方法: 1994年から1996年までの3年間群馬大学病院で分離された *A. baumannii* をもちいた。MICは化学療法学会標準法、耐性伝達試験は受容菌として *E. coli* χ 1037Rp, *P. aeruginosa* PAO2142Rp, *A. baumannii* TY95455Rp を用い、メンブランフィルター法での接合伝達を行った。メタロβ-ラクタマーゼ遺伝子は、PCR法で増幅したDNA587bp断片をアガロースゲル電動泳動で検出した。さらに耐性株の粗抽出液におけるβ-ラクタマーゼ活性の測定を行った。

結果: 1. 3年間の分離株数347株中IPM耐性は、26株であった。2. 保存中に26株中15株においてIPM耐性の脱落が認められた。3. 脱落しなかった11株中3株では35℃培養で、 10^{-3} の頻度でIPM耐性が脱落した。4. メタロβ-ラクタマーゼ遺伝子の検出を試みたところ、PCR法による増幅587bpのバンドは、IPM耐性11株すべてで確認され、脱落株からは検出されなかった。5. 11株、IPMを加水分解するβ-ラクタマーゼ (カルバペネマーゼ) 活性が認められた。6. 11株のうち9株から接合伝達性IPM耐性プラスミドが検出された。

考察: *A. baumannii* においてメタロβ-ラクタマーゼは伝達プラスミド遺伝子にコードされており、この検出は当報告が初めてである。

014 腸内細菌科菌種におけるメタロβ-ラクタマーゼ遺伝子の検出

角田光子¹⁾・佐竹幸子²⁾・伊豫部志津子¹⁾

¹⁾ 群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

²⁾ 同 保健学科

目的: メタロβ-ラクタマーゼは、広い基質域をもち、カルバペネム類、第三世代セフェム類を水解することにより、菌をβ-ラクタムに多剤耐性化せしめる。この遺伝子を組み込んだ伝達性プラスミドが、緑膿菌、*S. marcescens*, *K. pneumoniae* から見いだされており、グラム陰性菌に広く伝播しうることが予想される。緑膿菌由来メタロβ-ラクタマーゼ遺伝子 (*bla_{ESP}*) を、緑膿菌—大腸菌シャトルベクターにクローニングし、腸内細菌科の種々の菌種における発現をみることにより、遺伝子保有菌をIPMとCAZのMICから予測し、その検出を試みた。

方法: 対象となる菌種 (株数) は、1996年10月から1997年4月の間に3病院から分離された、*E. coli* (7), *K. pneumoniae* (1), *C. freundii* (17), *E. cloacae* (50), *E. aerogenes* (1), *P. rettgeri* (1), *M. morgani* (8), *S. marcescens* (10) であり、いずれも6.25μg/mlのCAZを含む寒天平板に生育したものをとり、そのうちからさらにIPMのMICが0.2μg/ml以下の株を除くことにより、選んだものである。遺伝子の有無は、PCR法でのDNA断片増幅により調べ、比色法での酵素活性測定により確認した。プラスミドの検出は、接合伝達法および形質転換法によった。

結果: 得られたメタロβ-ラクタマーゼ遺伝子保有菌と株数 (括弧内) は、*E. coli* (1), *C. freundii* (1), *E. cloacae* (6), *M. morgani* (1), *S. marcescens* (4) である。このうち、*E. cloacae* 4株では、*bla_{ESP}* 遺伝子は伝達性プラスミドに組み込まれていた。

考察: 遺伝子 *bla_{ESP}* がコードするβ-ラクタマーゼは、分子性状からクラスBに属しているが、臨床由来株における伝播は、恐らく同一の遺伝子がプラスミドを介して、広がった結果と思われる。

015 臨床分離緑膿菌のβ-lactamase産生性と薬剤感受性について

井田孝志¹⁾・蔵園瑞代¹⁾・井上松久²⁾

¹⁾ 明治製菓(株)薬品総合研究所

²⁾ 北里大学医学部微生物

目的: 臨床から分離される緑膿菌には抗緑膿菌β-ラクタム剤に耐性を示すものが少なくない。そこでこれらの主たる耐性機構と考えられるβ-ラクタマーゼ産生性について疫学的に調査し、薬剤耐性との関連について検討した。

方法: 全国の医療施設から分離された緑膿菌60株を使用し、各薬剤のMICは寒天平板法により測定した。β-ラクタマーゼの活性は菌体を破砕した粗酵素液を用いてCET, ABPC, CBPC, MCIPCを基質にUV法で測定した。また、IPMによるCEPaseの誘導はディスク法を応用した簡易法で確認し、CAZによる誘導は10μg/mlで2時間作用させた後、UV法で測定した。

結果: β-ラクタマーゼの構成的産生株 (≥ 0.1 unit/mg protein) は8株認められ、その基質特異性からCEPaseが4株 (6.7%), PSEが2株 (6.7%), TEMならびにOXAが各1株 (6.7%) と推定された。IPMによるCEPaseの誘導は51株 (85%) で認められ、それらはすべて非誘導時のCEPase活性が0.1 unit未満の株であった。CAZ耐性株の耐

性機構を調べてみたところ、CEPase を構成的産生するものと CAZE 自体が CEPase の良好な誘導剤になっているものが認められた。また、CZOP 耐性株の中には CAZ と交叉耐性を示さないものが僅かに存在し、それらはいずれもキノロン耐性株であったことから薬剤の排出の関与が示唆された。

考察: 臨床から分離される β -ラクタム耐性緑膿菌の分離頻度は 10 ~ 20 % であったが、このうち CEPase の構成的産生によるものは約 7 % にすぎず、他のものは薬剤による CEPase の誘導や薬剤の排出などが複雑に関わっていることが示唆された。

018 エンドトキシン投与マウスの一酸化窒素産生に対するホスホマイシンの抑制作用

渡部宏臣・三國谷雄・村瀬えるみ

明治製薬(株)薬品総合研究所

目的: ホスホマイシン (FOM) が *in-vitro* で LPS 刺激マウスマクロファージの iNOS 遺伝子の発現を抑制することにより NO 産生を抑制することはすでに報告した ('96 年本学会)。今回は、LPS 投与マウスを用いて *in-vivo* における FOM の NO 産生抑制作用の有無について検討した。

方法: *Escherichia coli* 0111: B4 の LPS (Sigma) を生食(大塚製薬)に溶解し、8 週齢の雄性 C3H/He マウス(日本 SLC)に腹腔内投与することにより、NO の産生を誘導した。FOM も同様に生食に溶解し、腹腔内に投与した。経時的に採血し、血清を分離した。NO 産生量は、血清中の nitrate を *Aspergillus* 由来 nitrate reductase により nitrite へ変換し、Griess 試薬反応法で測定した。

結果: (1) LPS 投与マウス (10 μ g/マウス) の NO 産生量は経時的に増加し、8 時間後に最大となり以後減少し、24 時間後には LPS 投与前のレベルに戻った。(2) LPS 投与 8 時間後の NO の産生量は投与量依存的に増加し (2.5 ~ 40 μ g/マウス)、40 μ g/マウス以上の投与量ではプラトーになった。(3) FOM (4, 8, 16 mg/マウス) は LPS と同時投与で 8 時間後の NO の産生を投与量依存的に抑制した。(4) FOM (10 mg/マウス) は LPS と同時投与で 4, 8 および 12 時間後の NO の産生を抑制した。(5) FOM の NO 産生抑制は LPS との同時投与が最も強く、LPS 投与 1 時間後の投与では抑制作用は減弱した。

考察: 今回の結果から FOM は *in-vitro* のみならず、*in-vitro* においても LPS 刺激によって誘導される NO の産生を抑制することが示された。これまでに報告されている FOM の抗炎症作用の一部にこの NO 産生抑制作用が寄与している可能性があり、病態の形成や増悪に NO の関与が示唆されている疾患に対する FOM の効果が期待される。

019 黄色ブドウ球菌およびリポタイコ酸刺激マクロファージの一酸化窒素産生に対するホスホマイシンの抑制作用

渡部宏臣・村瀬えるみ・三國谷雄

明治製薬(株)薬品総合研究所

目的: われわれは、ホスホマイシン (FOM) が大腸菌のエンドトキシン (LPS) で刺激したマウス腹腔マクロファージの NO 産生を抑制することを報告した ('96 年本学会)。今回は *Staphylococcus aureus* の死菌体およびその菌体成分リポタイコ酸 (LTA) で刺激したマクロファージの NO 産生に及ぼす FOM の影響について検討した。

方法: チオグリコレートにより誘導したマウス C3H/He の

腹腔マクロファージを *S. aureus* の LTA (Sigma)、または *S. aureus* 死菌 (Molecular Probes) で 24 時間刺激した後、培養上清中の亜硝酸塩を Griess 試薬反応法で定量することで NO の生成量を測定した。誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) mRNA の発現は RT-PCR 法で調べた。NO 産生阻害剤としてデキサメタゾン (DEX) および L-モノメチルアルギニン (L-NMMA) を使用した。

結果: (1) LTA および *S. aureus* 死菌で刺激したマクロファージは時間依存的に NO を産生し、48 時間後にはプラトーとなった。(2) FOM, DEX および L-NMMA は LTA および *S. aureus* 死菌刺激マクロファージの NO 産生を用量依存的に抑制した。(3) FOM は LTA 刺激マクロファージの iNOS mRNA 発現を抑制した。(4) LTA 刺激開始 2 時間目以降のマクロファージに FOM を添加した場合には抑制作用が減弱した。(5) FOM 前処理マクロファージでは LTA 刺激による NO 産生量が低下した。

考察: FOM は LPS 刺激のみならず、グラム陽性細菌 *S. aureus* 死菌刺激および菌体成分 LTA 刺激によるマクロファージの NO 産生をも抑制することが示された。この結果は、FOM がグラム陰性菌およびグラム陽性菌による宿主の反応の両者を修飾する可能性を示唆している。

021 Compromised host の好中球機能に及ぼす levofloxacin の増強効果

斧 康雄・伊藤 匡・加藤淳子
川俣圭子・青木ますみ・大谷津功
杉山 肇・宮下 琢・西谷 肇
国井乙彦

帝京大学医学部内科

目的: levofloxacin (LVFX) のヒト好中球の活性酸素 (ROS) 産生能に及ぼす影響を化学発光法 (CL) を用いて *in vitro* で検討した。

方法: 健常成人 (15 名)、肝硬変患者 (10 名)、70 歳以上の高齢者 (10 名) の末梢血より得た好中球浮遊液 (5 \times 10⁶ cells/ml) に種々の濃度の LVFX (0.1 ~ 25 μ g/ml) を添加し、ルミノール依存下に 37 $^{\circ}$ C で 10 分間保温後、zymosan を刺激物として 20 分間の CL を測定した。好中球細胞内の CL 活性の測定は、ルミスフェアー粒子を用いて行った。また、cell-free 系での活性酸素の産生は xanthine-xanthine oxidase (X-XO) 系での CL 反応を測定した。

結果: 健常成人の好中球 CL 活性は、それぞれ LVFX 5 μ g/ml 以上の濃度で前処理することにより濃度依存的に有意な CL 活性の増強が認められ、25 μ g/ml の濃度では、薬剤未添加の場合に比較して約 1.2 倍の CL 活性の増強がみられた。また、好中球の細胞内の CL 活性の増強も同様に認められた。さらに、好中球の CL 活性が低下した肝硬変患者や高齢者の好中球においても LVFX 前処理により CL の増強効果が認められた。X-XO 系での CL 反応に対しては、25 μ g/ml 以下の濃度の LVFX は有意な影響を与えなかった。

考察: LVFX は *in vitro* において直接的に好中球に作用して活性酸素産生能を高めることから、特に好中球の殺菌能が低下した肝硬変や高齢者のような感染防御能に低下を認める compromised host に発症した細菌感染症において有用な抗菌薬と思われる。

023 A 群レンサ球菌の KB 細胞への付着性と細胞侵入性に及ぼす FOM の影響

弘田克彦・村上欣也*・村上圭史*
湯本浩通*・根本 謙・小野恒子
松尾敬志*・三宅洋一郎

徳島大学歯学部口腔細菌学講座
*歯科保存学第一講座

目的: A 群レンサ球菌 (GAS) は上気道感染症や急性糸球体腎炎の起病菌であるが, TSLs の起病菌としても注目されている。われわれは GAS の capsulae にはヒアルロン酸以外に Lewis 関連抗原 (sLe^x; GD 15 s) も発現していることを示している。本抗原は好中球の血管外遊走だけでなく, 癌細胞の転移, 貪食細胞からのエスケープ, 毛細血管の新生に利用されるため, GAS の細胞侵入性にも関与する可能性がある。われわれは subMIC の fosfomycin (FOM) に GAS の CD 15 s 発現抑制効果を認めている。本研究ではヒト口腔由来表皮癌細胞 KB を使用し, GAS の KB 細胞への付着性と細胞侵入性に及ぼす subMIC FOM の影響を, TSLs にしばしば用いられる clindamycin (CLDM) と比較検討した。

材料と方法: 1. 抗原解析: 抗 sLe^x, 抗 sLe^a, 抗 Le^x, 抗 Le^y の各モノクローナル抗体を使用し, BHI 培地中で培養した *S. pyogenes* (M type 12, strain A374) の表層抗原を ELISA 法にて検討した。対照には Le^x 抗原が LPS 多糖体側鎖に存在する *H. pylori* ATCC43504 株を用いた。2. アフィニティークロマトグラフィー精製抗原を, PA 化, DMB 化後, HPLC にて解析した。3. type IV collagen をコートした celldesk (SUMILON) 上で monolayer にまで培養した KB 細胞 (CD 44 陽性) に, 1.0×10^6 cfu/ml の *S. pyogenes* A374 株生菌と subMIC 濃度の FOM (16 μ g/ml) あるいは CLDM (0.01 μ g/ml) を添加し 2 時間培養した。未付着細胞を十分洗浄除去し, 付着と細胞侵入を走査型および透過型電子顕微鏡にて観察した。

結果と考察: *S. pyogenes* A374 株は抗 sLe^x 抗体が強く反応し, 抗 Le^x 抗体, 抗 Le^y 抗体の反応性もみられた。精製抗原解析では, GlcNAc, Glc, Fuc, Gal および Neu5A が同定された。In vitro 付着実験においては, 対照群では SEM, TEM により, 多数の菌体が KB 細胞表面に付着するとともに, 超薄した細胞の断面像より菌の細胞侵入が観察された。subMIC FOM, CLDM 各群では共に菌の付着は減少しており, 菌の細胞侵入に関しては, FOM 群では僅かにみられたが, CLDM 群ではほとんど認められなかった。本菌の付着および侵入の抑制作用には, subMIC FOM による CD 15 s 発現抑制効果や subMIC CLDM による capsule 形成抑制効果が関与している可能性がある。

(会員外共同研究者: 徳島大学・歯学部・総研*, 口腔解剖学第一講座: 金谷 明*, 稲住修次, 松本 林, 北村清一郎)

025 *E. faecium* による尿路感染症の臨床的検討

国島康晴・松川雅則・竹山 康
清水俊明・高橋 聡・横尾彰文
岩澤晶彦・広瀬崇興・塚本泰司
札幌医科大学医学部泌尿器科

目的: 欧米ではバンコマイシン耐性腸球菌が問題となっており, 本邦でも数例が報告され, 今後問題となってくることが予想される。腸球菌の尿路感染症における報告は *E. faecium* によるものはあまり多くない。今回われわれは尿路

感染症における *E. faecium* の臨床的意義を明らかにするため, 尿路分離症例の臨床的検討を行った。

方法: 1990 年から 1996 年までの間の当科入院症例中, 尿より *E. faecium* が 10^4 CFU/ml 以上分離された 23 症例を対象とし, その分離状況とおもな抗菌薬感受性を検討した。

結果と考察: 単独感染が 13 例, 複数菌感染が 10 例であり, 殆どが複雑性尿路感染症であり, そのうち 9 例はカテーテル留置例であった。分離前に抗菌薬が投与されていた症例は 82.6% であった。単独感染における尿沈渣白血球数と菌数の関係を検討すると, 菌数が増加するにしたがい白血球数が増加する傾向があり, ある程度尿路に病原性があると考えられた。また *E. faecium* 単独による腎盂腎炎でも発熱が認められた。増菌可能であった株について, ApiStrep にて再同定し, ABPC, IPM, VCM, ABK の MIC を測定した。VCM の MIC はすべて 2 μ g/ml 以下で, 耐性株は認めなかったが, その他の抗菌薬に対しては, ほとんどが耐性だった。vanA, vanB 遺伝子の検出を試みたが検出されなかった。以上より *E. faecium* による尿路感染症は, 複雑性尿路感染症において菌交代症として分離されることがあり, また尿路にもある程度病原性があると考えられた。今回 VCM 耐性菌は認めなかったが, いわゆる多剤耐性菌であり, 今後その分離状況には注意が必要であると考えられた。

026 *E. faecium* の vancomycin に対する薬剤感受性と細菌学的・疫学的検討

吉川晃司^{1,2)}・相澤久美子¹⁾・坂本光男^{1,2)}
進藤奈邦子¹⁾・中澤 靖¹⁾・前澤浩美¹⁾
吉田正樹¹⁾・柴 孝也¹⁾・細谷龍男¹⁾
相楽裕子²⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学内科学講座第二

²⁾ 横浜市立市民病院感染症部

目的: わが国において *E. faecium* 分離患者に関する詳細な臨床的研究は少ない。そこで *E. faecium* 臨床株について臨床的検討をした。

材料と方法: 材料は横浜市立市民病院にて 1996 年 1 月～1997 年 9 月に検出された *E. faecium* 臨床株 62 株。Api Strep 20 他による再同定にて *E. faecium* と確認された 49 株を用いて, 各種抗菌薬に対する薬剤感受性および細菌学的・疫学的検討を行った。

結果: ① 細菌学的検討: β ラクタマーゼ産生 (ニトロセフィン・アシドメトリック法) は, 全株陰性であった。② 各種抗菌薬に対する薬剤感受性: vancomycin, teicoplanin 耐性株は検出されなかったが, OFLX に対する耐性化が著明であった。ABPC 高度耐性 + GM 高度耐性 + MINO 耐性を示す多剤耐性株が 1 株 (2.0%) 認められた。③ 疫学的検討: *E. faecium* 分離患者のなかで基礎疾患は 42 例 (85.7%) に, 侵襲的処置は 36 例 (73.5%) に認められた。検査材料では, 全 49 株中尿路系が 49.0%, 膿 ドレージからの分離が 0.6% で, 複数菌分離例は 77.6% にみられた。抗菌薬投与歴は 83.7% に, 菌交代は 79.6% にみられた。起炎菌群と非起炎菌群の Risk Factor を比較したところ, 起炎菌群に有意な Risk Factor として, 診療科, 悪性腫瘍 (基礎疾患), 侵襲的処置の存在が認められた。

結語: *E. faecium* は, 基礎疾患を有し, 侵襲的処置を認める患者に, 種々の抗菌薬特に β ラクタム系抗菌薬投与後の菌交代として多く分離された。*E. faecium* 起炎菌群と非起炎菌群の Risk Factor を比較したところ, 起炎菌群に有意な Risk Factor として, 診療科, 悪性腫瘍 (基礎疾患), 侵襲的処置

の存在が認められた。

032 FOM 投与後における間質性肺疾患 (ILD) 症例由来末梢血単核球のサイトカイン産生

三國谷雄・長井苑子・泉 孝英
京都大学胸部疾患研究所呼吸器内科

目的: サルコイドーシス (Sar), 特発性肺線維症 (IPF), 全身生強皮症 (PSS) は原因不明の炎症性疾患である。われわれは, Sar 症例由来肺マクロファージ培養上清中の IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) /IL-1 β タンパク質モル比が健常非喫煙者に比べ有意に減少しており, 抗炎症作用の報告されているホスホマイシン (FOM) が *in vitro* でこの比を有意に上昇させることを報告した (96 年本学会)。今回, FOM 投与後の ILD 症例由来末梢血単核球のサイトカイン産生能を *ex vivo* で検討した。

方法: FOM を 1.5 g/day で 2 週間経口投与された単独投与群 (n=6, Sar 4 例; IPF 1 例; PSS 1 例) とプレドニゾロン (PSL) 併用群 (n=5, Sar 1 例; IPF 3 例; PSS 1 例) の末梢血から, Ficoll-Paque 比重遠心法により単核球を分離した。1 μ g/ml LPS 存在下で 24 時間培養し, 培養上清中のサイトカインを ELISA で定量した。

結果: FOM 単独投与群では, 投与前に比べ投与後の単核球の IL-1 β , IL-1ra, IL-6, IL-10, TNF α 遊離量がそれぞれ 5/6, 4/6, 5/6, 3/6 例で減少したが, Sar (3/4 例) と PSS では IL-1ra/IL-1 β タンパク質モル比は上昇した。PSL 併用群でも半数以上の症例でこれらのサイトカイン遊離量が減少したが, Sar では IL-1ra/IL-1 β 比は上昇した。また, 本実験条件下では IL-4, IL-12, INF γ は多くの症例で検出限界以下だった。

考察: FOM 投与後単核球の炎症性, 抗炎症性サイトカイン遊離量はいずれも低下しており, 有意な選択性は見い出せなかったが, Sar では FOM 投与後 4/5 例で IL-1ra/IL-1 β 比が上昇していたことから, 疾患に対する FOM の効果における選択性が示唆された。

034 ホスホマイシンのリンパ球に対する影響

中川朋幸・井上 玄・杉原徳彦・渡辺秀裕
酒寄 享・河合 伸・小林宏行
杏林大学第一内科
渡部宏臣

明治製薬(株)薬品総合研究所創薬研究所

目的: リンパ球に対するホスホマイシン (FOM) の効果を明らかにするためにリンパ球より産生されているといわれる Interleukin-10 (IL-10) および Interferon- γ (IFN- γ) 産生能を観察した。

方法: 健常成人より採取した全血より Ficoll-Paque 法によりリンパ球を分離, 1 \times 10⁶/well におけ, Lipopolysaccharide (LPS: *E. coli* 由来) 1 μ g/well, 10 μ g/well の濃度を刺激として FOM を 1.49, 7.48, 37.4 μ g/ml の各濃度で添加培養し, その上清中の IL-10 および IFN- γ の濃度を測定した。

結果: LPS 1 μ g/well の刺激においては IL-10 産性能は FOM の各濃度ではほぼ同程度であった。一方, IFN- γ は FOM の濃度依存性に産生が上昇を示した。つぎに LPS 10 μ g/well においては, IL-10 産性能は FOM 7.48, 37.4 μ g/ml の濃度で産生が上昇を示した。一方, IFN- γ は IL-10 と同

じく 7.48, 37.4 μ g/ml の濃度においてその産生を上昇させた。

考察: FOM のヒトリンパ球に対する影響を IL-10 および IFN- γ にて観察したところ, 7.48, 37.4 μ g/ml の濃度において FOM が LPS 刺激による IL-10 および IFN- γ 産生能を助長することが示唆された。以前より FOM は好中球の活性化を低下させることにより炎症に対し消炎作用を行うとの報告がなされているが, IL-10 などの抗炎症サイトカインの産生を亢進させることにより消炎作用を促す可能性も示唆された。

035 Fosfomycin の好中球細胞内 Ca²⁺代謝に及ぼす影響

草場珠郁子・本田順一・大窪恭光
猿渡直子・綾部光芳・大泉耕太郎
久留米大学医学部第一内科

目的: 第 43 回日本化学療法東日本支部総会で, FOM は好中球の機能を抑制し, 好中球のシクロオキシゲナーゼ, リポキシゲナーゼ代謝産物の産生を減少させ, その結果, 単球における炎症性サイトカインの産生を間接的に抑制する可能性を報告した。そこで今回, FOM の好中球に対する作用点を明らかにするために, Ca²⁺代謝に及ぼす影響を観察した。

方法: cell line-HL 60 とヒト好中球を使用した。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。1 \times 10⁷/ml の細胞に対して fluo-3 AM を最終濃度 4 μ M になるように加え, FOM を加え, 37 $^{\circ}$ C, 45 min 反応させた。細胞洗浄後, 2 \times 10⁶ well となるように細胞を plate に分注した。細胞内の Ca²⁺濃度は Cytofluoro 2 を用いて測定した。HL 60 にはイオノマイシンで細胞を刺激し, ヒト好中球には CaCl₂ を加えて刺激した。マクロライド剤であるエリスロマイシンも対照薬剤として, 同様に細胞内 Ca²⁺動態を観察した。

結果と考察: HL 60 において, イオノマイシン刺激による細胞内 Ca²⁺濃度の上昇を EM は強く抑制したが, FOM においてはその抑制効果は認められなかった。ヒト好中球においては, EM, FOM とも細胞外からの Ca の流入を抑制した。細胞外に Ca を添加することによる細胞内の Ca 濃度の上昇を抑制した結果から考えると, 少なくとも細胞膜の Ca channel を通しての Ca の流入を FOM は抑制したと思われる。また, EM に関しても FOM と同様な作用機序が考えられるが, ionomycin による Ca の上昇を抑制したことから考えると, EM は FOM とは違った細胞膜直接作用を持っていることが示唆された。

037 緑膿菌でのイセパマイシンとイミペネムに関する併用効果および postantibiotic effect の比較とその要因の解析

内藤泰代・陳 佳・大沼雅江
小原康治・澤井哲夫
千葉大・薬・微生物薬品化学

目的: 今日, 難治性感染症の主要な原因菌として緑膿菌が挙げられる。本研究では, 耐性菌および感受性菌の緑膿菌 4 株でのイセパマイシン (ISP) とイミペネム (IPM) に関する併用効果と Postantibiotic effect (PAE), つまり, 高濃度薬剤を短時間処理した時の持続的な菌増殖抑制効果とその要因の解析を行った。

材料と方法: MIC 測定: 寒天平板と微量液体希釈法 (化療法, 1981 & 1990) による併用効果測定: チェッカーボード法に

より行った。PAEの測定: 常法により4 MICの薬剤に1 h接触した。薬剤除去後、新鮮培地で1 hごとに生菌数を測定してPAEを算出した。ただし、ISP前処理濃度は、臨床における最高血中濃度より20 µg/mlを上限とした。蛋白質の変化: 4 MIC薬剤処理後、菌を超音波破碎し遠心上清を用いた。SDS-PAGE後、銀染色した。菌体内への薬剤蓄積量の測定: 1 h薬剤処理後の菌体からISPを抽出し微生物検定した。LPS変化: フェノール抽出法で行った。

結果および考察: 併用効果測定においてはすべての菌で相加作用が見られ、ISP感受性2株(PAO 2142 Rp, PAO 2142 Rp/pMS 350)ではISPの4 MIC処理後でより強く見られた。また、PAEの測定においてはIPMに関して全菌で弱い効果のみ見られ、ISPに関してはISP感受性株に対してより強いPAEを示した。特に、両剤感受性株においてIPM前処理(4 MIC)後のPAEが1.8 hに対して、ISP処理(4 MIC)後は4.6 hであった。

ISP感受性菌では、4 MIC処理で菌体内蛋白質の変化が見られ、ISPの菌体内蓄積も顕著だった。一方、耐性菌では、蛋白質の変化やISPの蓄積は見られなかった。目下、ISP(4 MIC)の1 hr処理による外膜上のLPSの変化について、検討中である。

038 耐性グラム陽性球菌感染症に対する vancomycin と imipenem/cilastatin 併用療法の検討

青木泰子

筑波大学臨床医学系内科

目的: MRSA等の耐性のグラム陽性球菌感染症に対するvancomycin (VCM) と imipenem/cilastatin (IPM/CS) 併用療法の有用性を基礎的、臨床的に検討した。

対象と方法: ペニシリンやセフェムに耐性のグラム陽性球菌による重症感染症17例(MRSA 11例, *S. capitis* 2例, MRSA+E. faecalis 2例, 他のEnterococcus 2例)を対象とし、副作用等のため不適当と考えた4例を除く13例に併用療法を行い、臨床効果は特にMRSA感染症についてVCM単独治療と比較した。検出菌に対する併用効果についてはチューッカーボード法と殺菌曲線で検討した。

成績: 臨床効果は著効6例、有効4例、やや有効1例、無効2例であった。MRSA感染症に対し、VCM単独治療よりも著効率が高く、効果発現(解熱など)が早かった。検出菌に対する両剤のFIC indexは、相乗効果(<0.5)12株、相加効果3株、不関2株であり、併用によるMICの低下は、IPMが1-8管(平均5.5管)に対し、VCMは1-3管(平均1.9管)であった。殺菌曲線でも、MIC以下の両剤併用による殺菌効果を確認したが、MIC以上のVCMにIPMを添加しても殺菌力の増強は見られなかった。また、低濃度の両剤併用で、短時間では、MIC以上のVCM単独より強い殺菌効果が認められた。

考察: 耐性のグラム陽性球菌、特にMRSAに対し、VCMとIPMは併用効果を示し、実際の臨床効果も優れていた。併用効果は主として、IPMのMIC低下によるものであること、比較的低い濃度で殺菌効果が強く出現することが示され、実際の薬剤投与計画の上で考慮すべき知見と思われた。

039 緑膿菌バイオフィームに対する fosfomycin と ofloxacin 併用療法: その相乗効果のメカニズムの解析

公文裕巳・門田晃一

橋本英明・大森弘之

岡山大学泌尿器科学教室

飯田真依子・平野文也

明治製菓(株)薬品総合研究室

目的: 緑膿菌バイオフィームに対する fosfomycin (FOM) と ofloxacin (OFLX) の併用療法における相乗効果のメカニズムを解析した。

材料と方法: OFLXに対する薬剤感受性の異なる尿路感染症由来緑膿菌4株を使用した。緑膿菌バイオフィームは、従来と同様にRobbins deviceを使用してシリコン・ディスク上に形成させた。OFLXの細胞内取り込みをFOM前処理の有無で比較検討し、併せて、形態学変化と殺菌効果との関係から解析した。なお、形態学的変化は、走査電顕、透過電顕に共焦点レーザー顕微鏡を組み合わせ、総合的に検討した。

結果と考察: ① 緑膿菌バイオフィームに対するFOMとOFLXの相乗的殺菌効果は、OFLXに対する感受性の程度に応じて認められた。② FOMの前処理によりOFLXのバイオフィーム形成細胞内への取り込みは有意に増加した。③ FOMはバイオフィーム形成緑膿菌細胞を球形化させ、その外膜構造に著しい変化を惹起した。④ 形態学的観点から、OFLX単独の作用はバイオフィーム表層細胞に局限していたが、FOM単独の作用は深層細胞にも認められた。⑤ 併用療法の時の形態変化は表層から深層細胞に認められ、ATP測定によるbioactivityの変化と相関していた。以上の成績より、本併用療法の相乗効果は、FOMがバイオフィーム形成細胞の表層から深層細胞に作用し、外膜における物質の透過性を一様に亢進させる結果、静止期の細菌にも殺菌的に作用するOFLXの細胞内濃度が上昇することにより発現されるものと考えられた。

040 ホスホマイシン (FOM) のバナジウムの抗血糖作用におよぼす影響

新里鉄太郎¹⁾・斎藤 篤²⁾

¹⁾ 明治製菓薬品総合研究所

²⁾ 東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

硫酸バナジウム(VOSO₄, 以下VS)はストレプトゾトシン(STZ)起因糖尿病ラットに腹腔内投与すると、その高血糖および耐糖能異常を、正常ラットと同様にまで改善する。しかしながら体重の増加抑制などの毒性をも発現する。これらの知見から経口糖尿病薬の開発を目的として毒性の弱いバナジウム錯体の開発が進められている(桜井 弘, 現代化学, P14~20, '96.7)。また、FOMは抗菌作用の他に各種の薬物に起因した諸種の毒性を軽減する作用をも有することが知られている。

このような背景から毒性軽減を目的としてFOMはSTZ糖尿病ラットに対するVSの作用に影響するののかについて検討した。

FOMの作用はFOMおよびその鏡像体の80と160 mg/kg, FOM 160 mg/kgに含有されるNaと同量のNaを含むNaClおよびVSの50 mg/kgを、それぞれ単独およびVSとそれらを併用(FOMなど先行投与)または混液とし、1日に朝夕2回で5日間、連日経口投与して評価した。

このラットの病態は、尿糖、血糖、摂餌・摂水量および尿

量の著増を特長とする。経口投与した VS は、これらの症状を軽減させる傾向を示した。FOM は単独では血糖血のみを VS と同程度にまで低下させ、VS との混投与では VS にみられた病態の軽減傾向を 160 mg/kg の用量において有意な所見とした。また、VS との併用投与においては前記した諸症状のいずれをも顕著に改善した。一方、FOM のこのような作用は NaCl と抗菌作用を有さない FOM 鏡像体においてはみられなかった。

以上から FOM の VS との併用時における著明な病態改善効果は、VS より先に体内に移行した FOM が VS の吸収に影響する、または VS の糖利用促進作用に相乗的に働く、もしくはそれらが相伴って作用する、などにより発現しているように考え得る。

041 新キノロン系抗菌薬 AM-1155 とテオフィリンのラットにおける薬物相互作用

間仁田茂・町田正明
草嶋久生・百々研次郎

杏林製薬株式会社研究センター

目的: 新キノロン系抗菌薬である AM-1155 (gatifloxacin) とテオフィリン (TP) との薬物相互作用について、エノキサシン (ENX) を対照薬とし、ラットを用いた *in vivo* および *in vitro* 試験を行った。

方法: 1. *in vivo* 試験: AM-1155 10, 50, 100 mg/kg または ENX 10, 50, 250 mg/kg をラットに 1 日 3 回、4 日間それぞれ経口投与し、4 日目初回投与 2 時間後に TP 15 mg/kg を各群に単回経口投与した。各群における TP の血中動態および尿中排泄を AM-1155 または ENX 無投与群と比較した。2. *in vitro* 試験: ラット肝ミクロソームに TP と AM-1155 または ENX を添加してインキュベーション後、TP の代謝物である 1-methylxanthine (1-MX) および 1, 3-dimethyluric acid (1, 3-DMU) を HPLC 法により測定した。

結果: 1. ENX 10 mg/kg 群では血清中 TP の消失に変化はみられなかったが、50 および 250 mg/kg 群では投与量に依存して AUC がそれぞれ 1.4, 1.7 倍に増加し、血中半減期 ($t_{1/2}$) はそれぞれ 1.7, 2.0 倍に延長した。一方尿中排泄率については、ENX 10 mg/kg 群で 1-MX の低下、50 および 250 mg/kg 群で TP の増加、1, 3-DMU および 1-MX の低下がみられ、さらに 250 mg/kg 群では総排泄率も有意に低下した。これに対し、AM-1155 投与群ではいずれの投与量においても、AUC, $t_{1/2}$, ならびに TP およびその代謝物の尿中排泄率は変化しなかった。2. *in vitro* 代謝試験により算出した ENX の阻害定数は AM-1155 に比べて顕著に低いものであった。

考察: TP の体内動態に及ぼす AM-1155 の影響は、ENX に比べて弱いものと考えられた。

042 キノロン薬と H 1 拮抗薬の薬物相互作用に関する研究

—併用に伴う痙攣誘発作用の増強について—

堀 誠治¹⁾・佐藤淳子¹⁾・中澤 靖^{1,2)}
川村将弘¹⁾・柴 孝也²⁾・細谷龍男²⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座第 1

²⁾ 同 内科学講座第 2

H 1 拮抗薬に関連する痙攣誘発の報告が散見される。また、キノロン薬が、潜在的に痙攣誘発作用を有することは良く知られており、両系薬併用時の痙攣誘発作用増強の可能性を検

討することは重要である。そこで、GABA 受容体結合および痙攣誘発作用をめぐる H 1 拮抗薬とキノロン薬の薬物相互作用を検討した。

材料および方法: エノキサシン (ENX, Sigma Chemical Co.) およびマレイン酸クロロフェニラミン (Chlorph. Mal., Nakarai Tesque) を用いた。マウス (ddY, 雄, 6 W) 脳室内に薬液 5 μ l を注入、痙攣発現の有無を観察した。薬物の併用は混合注入とした。GABA 受容体結合は [3 H] muscimol をリガンドとし、マウス脳シナプス膜における特異的結合を遠心法により求めた。

結果および考察: Chlorph. Mal. は濃度依存的に GABA 受容体結合を阻害したが、マレイン酸 (Mal) は GABA 受容体結合を阻害しなかった。Chlorph. Mal. の共存により ENX の GABA 受容体結合阻害作用は増強されたが、その増強効果は相加的であった。一方、Chlorph. Mal. (250, 500 nmol/head) の脳室内投与により痙攣が誘発されたが、Mal (500 nmol/head) では、痙攣は誘発されなかった。単独で痙攣誘発を見なかった Chlorph. Mal. (100 nmol/head) の同時投与により、ENX の痙攣誘発作用の増強傾向が認められた。以上の成績より、H 1 拮抗薬とキノロン薬の併用時には痙攣誘発作用の増強に注意する必要があることが示唆された。

049 MRSA 腸管内異常増殖モデルにおける FK 037 の影響

吉田祐一¹⁾・炭山嘉伸¹⁾・草地信也¹⁾
川井邦彦¹⁾・有馬陽一¹⁾・青柳 健¹⁾
山口恵三²⁾・宮崎修一²⁾

¹⁾ 東邦大学医学部外科学第三講座

²⁾ 同 微生物学教室

目的: ラットにおける MRSA 腸管内異常増殖モデルにおける FK 037 の効果を検討したので報告する。

方法: *in vitro* 実験: モデル作製に用いた MRSA 328 GTS 株に対する FK 037 の MIC を液体培地希釈法にて測定した。*in vivo* 実験: MRSA 腸管内増殖モデルを作成し、FK 037 の MRSA 増殖抑制効果を FMOX 投与時と比較検討した。

結果: MIC 値は 16 μ g/ml であった。(1) FK 037 投与群: FK 037 投与開始後、便中の *E. coli* 生菌数、MRSA 生菌数は有意に減少した。MRSA 生菌数は、感染後 2 日目 $10^{2.3} \sim 10^{2.8}$ cfu/g、4 日目 $10^{2.4} \sim 10^{3.0}$ cfu/g であった。FK 037 投与終了後、さらに 2 日が経過した 6 日目の *E. coli* 生菌数は $10^{2.3} \sim 10^{3.5}$ cfu/g であり、投与終了後も発育抑制が継続していたことが示された。しかし、FK 037 投与終了後 4 日が経過した 8 日目の生菌数は $10^{4.5} \sim 10^{6.7}$ cfu/g に増加し、この時点で抗菌剤の影響が失われ、生菌数が回復する傾向が示された。また、*B. fragilis* 生菌数には有意な変化が認められなかった。(2) FMOX 投与群: FMOX 投与開始後、便中の *E. coli* 生菌数、*B. fragilis* 生菌数は有意に減少し、検出限界以下となった。*E. coli* 生菌数は、FMOX 投与終了から 4 日後の 8 日目に $10^{8.0} \sim 10^{8.8}$ cfu/g が再び検出されるようになったが、*B. fragilis* 生菌数はこの時点でも検出限界以下であった。MRSA 生菌数は 2 日目に減少し、 $10^{2.3} \sim 10^{3.0}$ cfu/g となったが、その後増加をみせ、4 日目 $10^{2.4} \sim 10^{4.0}$ cfu/g、6 日目 $10^{3.2} \sim 10^{4.0}$ cfu/g、8 日目 $10^{4.6} \sim 10^{5.9}$ cfu/g と次第に増加した。

考察: FK 037 は、従来のセフェム系抗菌薬が無効な MRSA にも、PBP-2' に対する高い結合親和性により抗菌力を示すとされている。*in vitro* MIC 結果では、MRSA 328 GTS 株の感受性は低かったが、*in vivo* では便中生菌数が検出限界近くに抑制され、MRSA の腸管内異常増殖には至らないことがわ

かった。

051 臨床分離 MRSA における arbekacin (ABK) 耐性機序の検討 (第3報)

藤村 茂¹⁾・渡部 彰²⁾・徳江 豊²⁾
高橋 洋²⁾・菊池 暢²⁾・貫和敏博²⁾

¹⁾ 宮城大学看護学部基礎医学

²⁾ 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

目的: ABK 耐性 MRSA の耐性機序には従来より報告されている 56 KDa の修飾酵素 APH (2'')/AAC (6') による ABK の不活性化の他に 28 KDa の修飾酵素 AAC (4''') による不活性化機序が存在し, ABK と類似構造を示す amikacin の 4'' 位もアセチル化されることを報告した。(第 42 回, 43 回本学会東日本総会) 今回は, この APH (2'')/AAC (6') と AAC (4''') との関連性について検討した。

方法: 菌株は臨床分離された MRSA の中で ABK に耐性 (MIC; $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$) を示し, Bioassay と SDS-PAGE にて AAC (4''') の保有を確認した 5 株と感受性株 (MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$) 1 株を用い DNA を抽出し井上, 井田に分与していただいた APH (2'')/AAC (6') の遺伝子増幅用 primer を使用して PCR を行った。また菌体内粗酵素液を調整し SDS-PAGE 後 PVDF 膜に転写し AAC (4''') のアミノ酸配列を決定し APH (2'')/AAC (6') との相同性を確認した。

結果: AAC (4''') 保有株は PCR により APH (2'')/AAC (6') の primer で増幅された。またアミノ酸シーケンスにより AAC (4''') には APH (2'')/AAC (6') とのほぼ完全な Homology が確認された。

考察: 酵素活性を示す画分は AAC (4''') のみであり PCR の結果から AAC (4''') 保有株は APH (2'')/AAC (6') 遺伝子が存在しているが酵素活性がなく APH (2'')/AAC (6') 遺伝子が何らかの影響により分子量が約半分の酵素蛋白すなわち AAC (4''') を産生するようになったと考えられた。つまり AAC (4''') は新しい遺伝子産物ではなく APH (2'')/AAC (6') の変異体であると考えられた。

052 MRSA に対する Cefoselis (CFSL) と Imipenem (IPM) の相乗作用

松本佳巳・池本晶子
若林亜紀子・俵 修一
藤沢薬品薬理研究所

抗 MRSA 作用の増強を目的とし, 各種の抗菌薬の併用が試みられている。中でも, カルバペネムあるいはセファマイシン系薬をセファロスポリンに併用すると著しい相乗効果が得られることが知られており, われわれも, 以前 CEZ と IPM の併用効果が優れていることを報告した。CFSL は PBP 2' 結合親和性が既存の β -lactam 薬の中で最も優れていることから, IPM の PBP 2' 結合親和性の低さを補うことにより, より両薬の併用による相乗効果が期待できると考えられたので, 検討した。

方法: 当研究所内保存の MRSA 27 株を用いた。MIC は 4% NaCl 加 Mueller-Hinton agar で測定した。併用効果はチェッカーボード法および殺菌性で検討した。CFSL および IPM/CS のそれぞれ 0.5 g 単回投与時のヒト血漿中濃度変化を Mueller-Hinton broth 中にシミュレートする *in vitro* の評価系も用いた。

結果および考察: チェッカーボード法において CFSL と IPM/CS は検討したすべての株に優れた相乗効果を示し,

FIC index は 0.16 ~ 0.5, 平均 0.25 であった。この効果は先に報告した CEZ と IPM/CS の相乗効果に FIC index ではやや及ばなかったものの, 併用時の MIC 値はさらに優れるものであった。殺菌作用においても両薬の併用による著しい殺菌力増強効果が認められた。MRSA No. 14024 株を用いたシミュレーション系においては CFSL および IPM/CS 0.5 g 単独では殺菌効果が弱く, 6 時間以降再増殖したが, それぞれの 0.5 g を併用すると殺菌作用が増強され 8 時間後も抑制効果が持続した。2 時間の時間差投与は CFSL と IPM/CS のどちらを先行してもほぼ同様で, 同時投与と変わらない相乗効果が得られた。CFSL の PBP 2' 結合親和性の良さと IPM/CS の PBP 4 結合親和性の良さが互いに弱点を補い合い優れた相乗効果に繋がったと考えられた。

055 肺炎球菌に対する TFLX の殺菌効果

満山順一¹⁾・前花淳子¹⁾・島倉雅子¹⁾
濱田朱美子¹⁾・高畑正裕¹⁾・南新三郎¹⁾
渡辺泰雄¹⁾・成田弘和¹⁾・山口恵三²⁾

¹⁾ 富山化学工業(株)総合研究所

²⁾ 東邦大学医学部 微生物学教室

目的: 肺炎球菌は市中呼吸器感染症の代表的な起炎菌であり, 近年ペニシリン耐性菌の分離頻度が増加し, 治療上の問題となっている。

今回, われわれはペニシリン耐性菌を含む肺炎球菌に対し良好な抗菌活性を示す TFLX の殺菌効果を *in vitro* 試験および実験的マウス肺炎モデルを用いて検討したので報告する。

方法: 菌株: ペニシリン感受性の *S. pneumoniae* II D553, TUH-39 およびペニシリン耐性の TMS-3 株を用いた。薬剤: TFLX, SPFX, CPFX, LVFX。MIC の測定: 微量液体希釈法。殺菌曲線: 各菌株に薬剤を作用させ, 経時的に生菌数を測定した。PAE: TMS-3 に 4 MIC の各薬剤を 2 時間作用した後, 菌液を新鮮培地で 1,000 倍に希釈し, 経時的に生菌数を測定した。薬剤処理および無処理の生菌数が 1 log 増加するのに要した時間の差を PAE とした。動物: CBA/j マウス, 雄, 4 週令。感染モデルの作成: 10^7 CFU/ml に調整した TMS-3 株の菌液 20 μl をマウスに経鼻感染し, 感染 12 時間後から 10 mg/kg の薬剤を 1 日 3 回 2 日間経口投与, 経時的に肺内生菌数を測定した。

結果: 各菌株に対する MIC は TFLX で 0.25~0.5 $\mu\text{g/ml}$, SPFX で 0.5~1 $\mu\text{g/ml}$, CPFX, LVFX で 1~2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

殺菌曲線を比較した結果, いずれの株に対しても TFLX は CPFX, LVFX, SPFX に比べ短時間に生菌数を減少させ, その程度は TFLX \geq LVFX > CPFX > SPFX の順に強かった。また, PRSP の TMS-3 に対する TFLX の PAE は SPFX, CPFX, LVFX より強かった。

TMS-3 株によるマウス実験的肺炎モデルにおける肺内生菌数変化を測定した結果, TFLX は SPFX, CPFX, LVFX より強い除菌効果を示した。

以上, TFLX は *in vitro*, *in vivo* において *S. pneumoniae* に対し SPFX, CPFX, LVFX より強い殺菌効果を示した。

058 コラーゲンドロップ培養法による薬剤感受性試験 (CD-DST)

—薬剤接触条件による抗腫瘍効果の実験的検討—

金城領哉・花谷勇治・小平 進
浅越辰男・三吉 博・長岡信彦
蓮見直彦

帝京大学医学部第一外科

われわれはこれまでに 5-FU の投与スケジュールによる *in vivo* 抗腫瘍効果を検討してきた。今回は CD-DST を用い *in-vitro* 初代培養における検討を行ったので報告する。

材料と方法: 腫瘍はヌードマウス移植ヒト胃癌 2 株 (SC-1-NU, St-4) を用いた。腫瘍を細切後酵素処理し、コラーゲンドロップ中に包埋し、7 日間培養した。薬剤は 5-FU を用い、100, 10, 1.0, 0.1, 0.01 $\mu\text{g/ml}$ を 3, 6, 12, 24, 48, 96 時間接触させた。

成績: 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下では接触時間を長くしても効果がなかった。両腫瘍の 50% 抑制濃度 ($\mu\text{g/ml}$) を表に示した。短時間接触では腫瘍による成績の差が著しかったが、接触時間が 24 時間を越えると差が小さくなった。

St-4 では、短時間接触では濃度依存性が低いが、長時間接触では濃度依存性が高まる傾向が認められた。一方、SC-1-NU では接触時間に関わらず濃度依存性が高かった。

	3h	6h	12h	24h	48h	96h
SC-1-NU	6.9	2.9	1.7	0.8	0.3	0.2
St-4	>100	64.0	38.0	4.4	2.0	0.4

考察: St-4 では薬剤の作用時間を長くすることが抗腫瘍効果の増強につながると考えられた。一方、SC-1-NU では高濃度を短時間作用させても効果が得られると考えられた。

CD-DST は薬剤の接触除去が容易であり、薬剤の投与スケジュールによる成績の検討に有用であると考えられた。

059 治療抵抗性多発性骨髄腫に対する Low Dose Etoposide 療法の試み

薄井紀子^{1,2)}・宇野澤俊夫^{1,2)}・長峰 守^{1,2)}
稲本幸夫^{1,2)}・荻原朝彦^{1,2)}・小林 直^{1,2)}
田嶋尚子²⁾・倉石安庸^{1,2)}¹⁾ 東京慈恵会医科大学病院血液・腫瘍内科²⁾ 東京慈恵会医科大学内科学講座第 3

目的: 多発性骨髄腫 (MM) の治療成績の向上を目的に Melphalan, Vincristine, Prednisolone, Cyclophosphamide, Interferon, Dexamethasone 等による MVP 療法, VCP-IFN 療法, VAD 療法など併用化学療法を施行してきたが、これらの治療に臨床的に抵抗性となった MM の salvage therapy として、広範な抗腫瘍作用を有し、悪性リンパ腫の治療の軸となる薬剤である Etoposide の Low Dose Etoposide (LDEtop) 療法を試みたので報告する。

対象と方法: 対象は 1993 年 3 月より 1997 年 7 月までの治療抵抗性 MM5 症例である。LDEtop 療法は Etop 50 mg/day を連日経口で 10-14 日間投与と 14 日間の休薬を 1 コースとして 28 日ごとに繰り返した。治療効果の判定は、Chronic Leukemia-Myeloma Task Force および今村の基準に従った。

結果: 4 症例の内訳は男性 4 例、女性 1 例で、年齢はそれぞれ 51, 60, 63, 66, 73 歳、PS は 1 が 3 例、3 が 2 例、M 蛋白は IgG 3 例、IgA 2 例、LDEtop 療法前の総蛋白は 4 症例とも 10.0 g/dl 以上 (IgG > 8.0 g/dl, IgA > 7.0 g/dl),

LDEtop 療法直前の化学療法は VAD 療法 3 例、ACNU 単独療法 1 例であった。LDEtop 療法はそれぞれ 9, 8, 6, 4, 2 コース施行し、その臨床効果は PR 3 例、NC 2 例であり奏効期間はそれぞれ 2, 8, 12 ヶ月であった。副作用は脱毛、消化器症状、骨髄抑制が主なもので、いずれも軽度であり、臨床的に管理可能で、PS が 3 の 2 例を除き外来で施行し得た。

考察: MM は比較的高齢者が多く、治療抵抗性となってもより強力な化学療法を施行することは困難なことが多い。LDEtop 療法はこれらの MM に対し軽度の副作用で抗腫瘍効果をあらわし、QOL を保ちながら治療の継続が可能であった。さらに、症例を蓄積し、LDEtop 療法による治療抵抗性の克服機序の解明と臨床的有用性について検討する必要があると考えられた。

060 5-fluorouracil の至適投与様式・方法の *in vitro* における検討宇野真二¹⁾・相羽恵介¹⁾・水沼信之¹⁾
柴田はるみ¹⁾・山田康秀¹⁾・大澤 浩¹⁾
伊藤良則¹⁾・高橋俊二¹⁾・堀越 昇¹⁾
白坂哲彦²⁾¹⁾ 癌研・化療センター・臨床部²⁾ 大鵬・病医研

目的: 5-fluorouracil (5-FU) の至適投与様式・方法をヒト大腸癌細胞株を用いて *in vitro* にて検討した。

方法: ヒト大腸癌細胞株 SNU-C2A, C4, 薬剤: 5-FU, FUdR, FUR, ZD1694, MTT assay (96H) の設定: A: 持続接触 B: 12 時間ごとに薬剤 ON, OFF による間欠的接触 C: B と同様、ただし薬剤は 2 倍量 (AUC の比率は A: B: C = 1: 0.5: 1)。[結果] 両細胞株の倍化時間は 22~34 時間、持続接触、間欠的接触の IC 50 値は C2A: 5-FU μM (4.4/6.8), FUdR nM (31/18.1), FUR nM (46.5/44.5), ZD16 96nM (4.3/5.6) C4: 5-FU μM (1.7/2.7), FUdR pM (1.3/8.2), FUR nM (3.1/3.9), ZD1694nM (0.8/1.6) であった。同一濃度の薬剤を 3 接触法にて投与した時の殺細胞効果 (% survival; A/B/C) は C2A: 5-FU 12 μM (36.6/40.9/35.5), FUdR 40nM (28.6/40.7/33.8), FUR 100nM (39.4/38.5/36.6), C4: 50FU 0.6 μM (71.0/90.1/70.0), FUdR 500fM (61.2/81.2/66.2)。5-FU の核酸への取り込みの検討 (C2A 株) では、C 法において 48 時間までの経時的 RNA への取り込み量は A 法、B 法に比べ相対的に高かった。

まとめ: AUC を合致させた間欠的接触法は持続接触法と同等の抗腫瘍効果を発揮し、その機序として標的反応系のシフト、細胞内薬剤保持性等が示唆された。この投与様式は抗腫瘍効果を減じることなく、休薬期間を設けることより副作用軽減も期待しうる QOL 指向型の治療方法と考えられ、臨床導入が期待される。

061 大腸癌におけるフッ化ピリミジン系抗癌剤代謝酵素の検討

柴田はるみ・相羽恵介・宇野真二
水沼信之・山田康秀・大澤 浩
伊藤良則・高橋俊二・堀越 昇
癌研究会化学療法センター臨床部

目的: 大腸癌手術症例においてフッ化ピリミジン系抗癌剤 (FP) のパラメーターを測定し、予後因子としての有用性、FP 治療効果との関連性を検討する。

方法: 対象症例は、1991 年 3 月から 1996 年 12 月に癌研究

会附属病院にて手術を施行され、IC が得られた FP 術前化療未施行の結腸癌 67 例、直腸癌 37 例であった。FP 代謝酵素 (TS 触媒能: TS catalytic activity, TP: thymidine phosphorylase, TK: thymidine kinase, UP: uridine phosphorylase, UK: uridine kinase および OPRT: orotic acid phosphoribosyl transferase) は癌部、非癌部正常粘膜を用いて生化学的に測定した。

結果: 結腸癌において、TS 触媒能は癌部: 4.3 pmol/mg/min, 非癌部正常粘膜: 2.7 pmol/mg/min ($p=0.007$), と癌部は非癌部正常粘膜に比べ、有意に高値を示した。さらに、他のすべてのパラメーターにおいても癌部は非癌部正常粘膜に比べ有意に高値を示した。直腸癌においても、癌部は非癌部正常粘膜よりも高値を示す傾向が認められた。再発後の FP 治療効果と TS 触媒能との関連性は、進行群 (PD): 6.3 pmol/mg/min, 非進行群 (PR + NC): 3.5 pmol/mg/min であり、進行群において有意に高値を示した ($p=0.05$)。

まとめ: TS 触媒能は、FP 治療効果の予測因子として有用であり、TS 触媒能の測定の重要性が示唆された。

062 腸管出血性大腸菌の菌体内および菌体外 Verotoxin 量に及ぼす抗菌薬の影響

中塩哲士¹⁾・岩澤博子¹⁾

小林寅吉²⁾・飯野四郎¹⁾

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学内科学・臨床検査医学難病治療研究センター

²⁾ 三菱化学ビーシーエル

腸管出血性大腸菌感染症に対する抗菌薬投与の適否は未だ確立していない。本研究では Verotoxin1 (VT 1) および Verotoxin 2 (VT 2) の両毒素産生株およびそれぞれ単独産生株を用い、溶原性 (Mitomycin C 感受性)、抗菌薬感受性、および菌体内および菌体外の毒素量に及ぼす抗菌薬の影響を検討した。

材料と方法: ① 使用菌株: 臨床材料由来の *E. coli* O157 (VT1+VT2産生株 6 株, VT2 単独産生株 3 株, 両毒素非産生株 4 株), *E. coli* O26 (VT1 単独産生株 2) ② 培養法: Trypticase Soy Broth (BBL) を用いて 37°C 振盪培養を行い、経時的に毒素量を測定し、同時に超音波破碎処理後菌体内毒素量を測定。③ 抗菌薬感受性: 化学療法学会標準法にもとづき MIC₂₀₀₀ を用いた微量液体希釈法により測定。④ VT 毒素量の測定: 逆受身ラテックス凝集反応による大量菌 Verotoxin 検出用キット (デンカ生研) で測定。⑤ 抗菌薬の毒素産生に及ぼす影響: 各種抗菌薬を 1/16 MIC~4 MIC の濃度に加えて培養し、菌体内および菌体外毒素量を測定。⑥ PCR 法による VT1, VT2 毒素遺伝子の検出: Takara O157 premix screening kit を用いて毒素遺伝子を測定。

成績: (1) MitomycinC 感受性: VT1: VT2 両毒素あるいは単独産生株 11 株全株は MitomycinC (2~5 µg/ml) 感受性で、無毒株全株は非感受性であった。(2) 抗菌薬感受性: β-ラクタム薬感受性は抗菌薬により著しく異なり MIC₉₀ が CZX, IPM では 0.25 µg/ml 以下であったのに対し、ABPC, PIPC では 64 µg/ml 以上であった。ニューキノロン薬 6 薬, ST 合剤の MIC₉₀ はそれぞれ 0.03~0.5 µg/ml 以下、0.13 µg/ml であった。(3) 菌体内・菌体外毒素: 培養液 1 ml 当たり換算し、VT2 では大部分が菌体外に存在したのに対し、VT1 では菌体外毒素の 16~32 倍量が菌体内に存在した。(4) 抗菌薬の毒素産生への影響: 抗菌薬による VT1, VT2 産生量の変動は抗菌薬の種類により大きく異なり、薬剤無添加時に較べて VT1 量が 1/4 MIC 濃度で NFLX: TSFX, MINO, FOM では

それぞれ 8, 16, 8, 32 倍となった。他方, KM, ST 合剤は産生毒素量の変動は少なかった。

考察: SubMIC 濃度の抗菌薬による毒素量の増加が厚生省の「治療マニュアル」で推薦されている NFLX, FOM で顕著であったことから、抗菌薬の選択、使用法に留意することが望まれた。

063 大腸菌 O157 型株に対する各種抗菌薬作用時の verotoxin 遊離に関する基礎的検討

高田利彦・田端麻紀子・菅野由美子

高山吉弘・平野文他

明治製薬株薬品総合研究所

目的: 腸管出血性大腸菌 O157 型株による腸管感染症に対する抗菌薬投与については、verotoxin (VT) の遊離についても考慮する必要がある。そこで今回われわれは各種抗菌薬作用 (投与) 時における VT の遊離および蓄積を形態学的変化とともに検討すると同時に、マウス腹腔内における抗菌薬投与時の VT の遊離についても検討した。

材料および方法: 1. 使用抗菌薬: fosfomycin (FOM), norfloxacin (NFLX), kanamycin (KM), ampicillin (ABPC), chloramphenicol (CP) 2. 使用菌株: 臨床由来の大腸菌 O157 型株 20 株および KU3342 株 3. 感受性測定: 日本化学療法学会標準法に準じて測定した。なお、嫌気条件の設定は、AnaeroPack 嫌気 (三菱化学) を使用することにより作成した。4. VT 量の測定: ラテックス凝集法 (デンカ生研) により測定した。5. 形態観察: 抗菌薬作用 3 時間後の形態を走査型電子顕微鏡にて観察した。6. マウス腹腔内中の VT 量の測定: マウス腹腔内に菌を感染させ、2 時間後に抗菌薬を腹腔内投与 (1 回投与) した。その 3 時間後に腹腔液を回収し、この腹腔液中の生菌数および VT 量を測定した。

結果および考察: 1. 大腸菌 O157 型株に対する抗菌力は NFLX が最も優れていた。嫌気条件下での FOM の抗菌力は、好気条件下に比較して増強されたが、KM については顕著に減弱された。2. 菌体の伸長化 (NFLX, ABPC 作用時) にともない菌体内外の VT 量が増加する傾向にあった。3. マウス腹腔内感染系に対する FOM 投与により、投与量依存的に腹腔内の生菌数が減少すると同時に、VT 遊離量の減少が認められた。しかし、投与量 (0.2 および 0.04 mg/mouse) により、生菌数は若干減少するものの、VTI の遊離量は、無処置群に比較して高い傾向にあった。

067 腸管出血性大腸菌 (EHEC) O157 感染に対するホスミシンの *in vivo* の効果

喜多英二・栗岡隆顕・大塚正恭

奈良医大細菌学

目的: ホスミシン (FOM) の EHEC O157 感染に対する *in vivo* 効果を、われわれが開発した低蛋白食マウスにおける O157 感染モデルを用いて解析した。

材料・方法: 5% 蛋白食で 3 週間飼育した 6 週齢 C57BL/6 マウスに、 2×10^6 cfu 量の O157: H7N-9 株を経口感染させ、翌日から 3 日間 FOM (50 mg/kg 量) を 1 日 1 回経口投与した。FOM 開始 2 日目から糞便中・血中の Vero 毒素量と糞便中 O157 LPS 量を ELISA 法にて定量した。対照には生食中 0.1 ml を投与したマウスを用いた。脳病変については、H・E 染色・LBF 染色および抗 VT2 抗体を用いた免疫染色を実施し評価を行った。

結果: FOM 投与マウスは、投与開始 1 日目に一過性に糞便

中の Vero 毒素量が増加したが、対照マウスでは感染 4 日目をピークとして、有意に毒素量が多く、感染 3 日目には微量ながら血中で Vero 毒素が検出された。FOM 投与群では、投与開始から急速に O157 LPS 量は低下したのに対し、対照マウスでは感染 2 日目にピークを認めた後、漸次減少した。対照マウスは感染後 7~10 日で平均 80% 死亡したのに対し、FOM 群では死亡例を認めなかった。対照マウスの大脳・小脳・脳幹部に病理変化が認められ、免疫染色で VT2 毒素が検出された。

考察: FOM は抗菌作用により感染死を防禦すると同時に、糞便中の毒素量および O157 LPS 量の低下も認め得た。今後さらに、FOM 投与スケジュールおよび投与量を種々の条件下でさらに検討する必要があると思われる。

068 FOM 低感受性病原性大腸菌 O26 による集団感染における抗生物質投与成績

坂田 宏・丸山静男
旭川厚生病院小児科

1996 年 11 月旭川市において病原性大腸菌 O26: H11 株による集団感染が発生した。原因菌はペロトキシン 1 型陽性、2 型陰性であった。主な抗生物質に対する最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g/ml}$) は chloramphenicol (1.56; 0.78, 好氣的条件下; 嫌氣的条件下), minocycline (12.5; 3.13), kanamycin (3.13; 12.5), fosfomicin (12.5; 1.56), norfloxacin (0.1; 0.1), ampicillin (>100 ; >100), cefaclor (6.25; 3.13) であった。感染者のうち旭川厚生病院, 市立旭川病院, 旭川赤十字病院の小児科を受診した 32 名の患者に対し、除菌に失敗しての再投与例も含めてのべ 41 例に抗生物質を投与した。fosfomicin は 26 例に投与し 19 例が除菌されたが、4 例が除菌できず、3 例で再排菌され、有効率は 73.1% であった。norfloxacin は 8 例に、kanamycin は 5 例に投与し、全例除菌できた。抗生物質投与によって症状が悪化した例はみられなかった。

077 当院小児科における感染死の検討

早川真名・目黒英典・寺嶋 周
帝京大学市原病院小児科

近年のめざましい抗生物質の発達により、感染症による死亡は著しく減少した。しかし、乳幼児の死亡原因として依然として重大な位置を占めている。

今回われわれは、当院小児科の過去 11 年間 (1986~1996) の死亡症例 40 例について、感染症との関わりを主題に検討した。

死亡 40 例の死因の内訳は、未熟児、新生児 (先天性の異常を含む) 7 例、悪性腫瘍 5 例、乳児突然死症候群 4 例、心疾患 3 例、事故 4 例、てんかん 1 例、感染症による死亡 12 例であった。

感染症死亡例 12 例の疾患名とその内訳は、脳炎 4 例、肺炎 5 例、化膿性髄膜炎 1 例、敗血症 1 例、急性咽頭蓋炎 1 例であった。

年齢は、日齢 0~4 歳までの乳幼児に限られた。12 例のうち 8 例が、基礎疾患をもたない児であった。

細菌感染で死亡した症例は 3 例で、起炎菌は *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, MRSA であった。

ウイルス感染で死亡したと思われる症例のうち、麻疹、CMV, インフルエンザ A 型が特定できた。真菌が原因と思われる症例は 3 例であった。

それぞれの症例について、使用した抗生剤の感受性およびその効果、併用した薬剤、臨床経過について検討した。

死亡に至る前後の経過を調査し、治療法等について反省を含めた検討を加えた。

感染死以外の症例に関しても、基礎疾患に対する感染症の関与、使用抗生剤、起炎菌等について検討した。

079 基質特異性拡張型 β -lactamase (Toho-2) の酵素学的特徴

馬 リン・石井良和
大野 章・山口恵三
東邦大学医学部微生物学教室

目的: 欧米では TEM 型あるいは SHV 型 β -lactamase の変異酵素である extended-spectrum β -lactamase (ESBL) を産生する Enterobacteriaceae が増加し、臨床上大きな問題となっている。しかし、日本においては TEM 型や SHV 型の ESBL に関する報告はなく、これとはまったく由来を異にする Toho-1 型 ESBL に関する報告が多く認められる。私たちは現在まで報告されている ESBL とは異なる酵素を産生していると考えられる *Escherichia coli* を見出した。今回はその ESBL を精製し、酵素学的な検討を加えたので報告する。

材料と方法: *E. coli* TUM1083 を供試菌株として用いた。酵素の精製は、FPLC を用いて行った。酵素学的 parameter は UV 法で測定したデータを Lineweaver-Burk plot および Dixon plot で解析して得た。

結果: 精製された β -lactamase は、分子量 28,000 dalton, 等電点 7.7 を示した。酵素学的 parameter の一つである relative Kcat は cephalothin 320,000, cephaloridine 120,000, cefotaxime 58,000 を示した。さらに、 β -lactamase inhibitor との親和性 (K_i) は、tazobactam 0.3, clavulanate 2.4, sulbactam 4.5 を示した。

考察: 今回精製された β -lactamase の基質の分解効率は極めて高く、現在まで報告されているものの中でも最も強力な β -lactamase の一つであると考えられた。また、 β -lactamase inhibitor との親和性は clavulanate と比較して tazobactam に対する親和性が強く、このような酵素は他に例を見ない。以上の結果から、今回精製された β -lactamase をわれわれは Toho-2 と命名した。

非会員共同研究者: 佐世保中央病院・松尾啓左, サントリ一生物有機科学研究所・石黒正路, 東京大学農学部・松沢洋

080 P/Case TEST を用いた β -ラクタマーゼの分別検出法

一大腸菌・肺炎桿菌の ESBLs を中心に

岡本了一¹⁾・小磯 剛¹⁾・久我明男¹⁾
佐藤優子¹⁾・川上小夜子²⁾・井上松久¹⁾

¹⁾ 北里大・医・微生物

²⁾ 帝京大・病院・検査部

目的: 最近、わが国でも大腸菌や肺炎桿菌を中心に ESBL 産生菌が分離されるようになり、その分離率は増加傾向にある。加えてこれらの菌種でもプラスミド性のセファロスポリナーゼ (CEPase) やカルバペネマーゼ (CBPase) などの分離も報告されている。検査室で簡便に β -ラクタマーゼのタイプを分別検出できることは、治療薬を選択する上で役立つ。そこで大腸菌、肺炎桿菌における簡便な β -ラクタマーゼ分別検出法を検討した。

方法: 主に日本および韓国で臨床分離された大腸菌, 肺炎桿菌の β -ラクタマーゼ産生株を用いた。MIC の測定は寒天平板希釈法によった。 β -ラクタマーゼの検出はペニシラーゼ (PCase) と CEPase を分別検出できる P/Case TEST を用いた。一部の菌株については UV 法により酵素活性も測定した。

結果・考察: 1) CTX の MIC が $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ で P/Case TEST で PCase 産生と判定されたものは従来の TEM-1 や SHV-1 などの PCase 産生菌であった。2) CTX の MIC が $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ の菌株は P/Case TEST の判定により次のように鑑別できた: ① PCase のみの産生と判定された株は ESBL 産生菌であった。② CEPase のみの産生と判定された株は CEPase 産生菌であった。③ PCase と CEPase の両方産生と判定された株には CEPase の多量産生菌や CBPase 産生菌が含まれた。しかしながら, この両者は AZT や IPM に対する感受性により鑑別が可能であった。以上の結果より, P/Case TEST と CTX, CAZ, AZT, IPM 等に対する感受性を組み合わせることにより ESBL 産生菌を容易に鑑別できることが明らかになった。また, CEPase や CBPase 産生菌の鑑別も可能であるが, 問題点も残されており, その点も合わせて報告する。

081 ペニシリン耐性肺炎球菌における PBPIA の Thr-371 の変異とペニシリン耐性度との関係

旭 泰子・村木智子・五十嵐厚美
生方公子・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

目的: 春の本学会において日本で優位に分離される血清型 19, 6, 23, および 14 型のペニシリン (PCG) 耐性肺炎球菌 (PRSP) における *pbpla* 遺伝子の塩基配列を公表したが, さらに種々のタイプの菌株を加え, 遺伝子変異と耐性度との関係を検討した。

方法: 対象菌株は PCG に対する MIC が様々な 25 株とした。解析した領域はトランスペプチダーゼ活性をコードする 1,904bp~3,097bp の約 1.2-kb である。

結果と考察: この領域に挿入された resistant block のパターンから, 25 株は 5 つのグループに分けることができた。そのうちの I (血清型 6) と II (血清型 19) のグループに分けられた 8 株は, 南アフリカとスペインで分離された PRSP の *pbpla* 遺伝子と高い homology を示した。origin が同じ PRSP が日本に持ち込まれていることが示唆された。一方, 12 菌株が group III に分けられ, 今までに報告されている変異株とは重要な箇所のアミノ酸が異なっていた。group III の菌株の血清型は様々であった。Group IV とした血清型 14 の 1 株は上流域は感性菌に近い塩基配列であったが, 下流域にユニークな塩基配列の deletion と insertion がみられた。Group V は血清型 6 と 23 の株が各 2 株ずつであったが, 塩基配列の変異は比較的少なかった。

耐性度との関係を見ると, PCG に対する MIC が $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以上の株では保存性アミノ酸配列の STMK の Threonine-371 が Alanine または Serine に共通して置換されていた。Thr-371 に置換のなかった菌株の MIC は $0.125 \sim 0.25 \mu\text{g/ml}$ であった。このことは, *pbpla* においては Thr-371 のアミノ酸置換が耐性発現に重要であることを示唆している。加えて, 同じ resistant block を有する株でも様々な血清型が認められたことは, 肺炎球菌の *pbpla* 遺伝子は異なる血清型間で transform されやすい可能性をも血清型示唆

している。

082 PBP 遺伝子変異の組み合わせにもとづいたペニシリン耐性肺炎球菌における β -ラクタム系薬の MIC レベルの推定

—多変量解析の応用—

村木智子・五十嵐厚美・旭 泰子
生方公子・紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

目的: ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) における β -ラクタム系薬耐性には *pbpla*, *pbp2x*, および *pbp2b* 遺伝子の変異が関与している。しかし, それぞれの遺伝子変異がペニシリン系, セフェム系およびカルバペネム系薬剤の MIC にどの程度の影響を与えているかについては定かではない。そのようなことから, 収集した肺炎球菌について 3 遺伝子の変異の有無を調べ, その成績を説明変数とし, MIC を目的変数とする多変量解析を行った。また, その結果より各 β -ラクタム系薬の肺炎球菌の PBPs に対する親和性の特徴についても検討した。

方法: 基礎的データとなる PBP 遺伝子の有無は, 無作為に抽出した 310 株の肺炎球菌について, *pbpla*, *pbp2x*, および *pbp2b* 遺伝子の有無を既報に従って検索した。MIC を測定した薬剤は, PCG, ABPC, CCL, CTX, CPDX, CFDN, CDTR, IPM および FRPM の 9 薬剤である。

結果と考察: 求められた各 PBP に対する偏回帰係数と遺伝子変異の有無を代入することにより, MIC を測定することなく容易に各薬剤の MIC を予測することのできる重回帰式を作成することができた。得られた重回帰式の精度は, 決定係数が $0.8946 \sim 0.7679$, 自由度調整済み決定係数は $0.8936 \sim 0.7657$ の間にあった。また, これらの標準偏回帰係数より, 各薬剤の肺炎球菌 PBPs に対する親和性の特徴をも把握することができた。

085 *Helicobacter pylori* のクラリスロマイシン耐性機構

池田和恵¹⁾・石垣雅子¹⁾・河合 隆²⁾
松本有右^{1,3)}・濱島 肇¹⁾・笹津備規¹⁾
新井武利¹⁾

¹⁾ 昭和薬価大学微生物学研究室

²⁾ 東京医科大学八王子医療センター消化器内科

³⁾ 八王子薬剤センター薬局

目的: *Helicobacter pylori* は消化性潰瘍の原因菌であると言われている。*H. pylori* の除菌には酸分泌抑制剤に加え, 抗菌剤としてアモキシシリンおよびクラリスロマイシン (CAM) がよく用いられている。しかし, 除菌失敗例の中に CAM 耐性菌が関与していることが多い。そこで, 臨床分離 CAM 耐性菌の耐性機構について検討した。

方法: 実験に使用した臨床分離株は東京医科大学八王子医療センターにおいて分離された CAM 耐性株 8 株および感受性株 6 株である。23S-rRNA 遺伝子の CAM との結合領域を含む 850bp について塩基配列の決定を行った。塩基配列の決定には日立の DNA シークエンサー SQ-5500 を用いた。

結果ならびに考察: *H. pylori* の CAM 耐性機構に関しては Debets-Ossenkopp ら^{*)}が 23S-rRNA の 2,514 番目か 2,515 番目の A が G に変異することが原因であると報告している。今回の実験結果では耐性株 8 株のうち, 2 株は 2,514 番目が, 6 株は 2,515 番目の A が G に変異していた。A から G への

変異は MIC が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株に認められた。感受性株と耐性株を薬剤含有平板で継代培養すると感受性株の MIC は上昇しなかったが、耐性株では MIC の上昇が認められた。CAM の耐性化には基本的に 23S-rRNA の 2,514 番目が 2,515 番目の A が G に変異することが必要であるが、MIC の上昇には別の因子が関与しているものと思われる。

*Y. J. Debets-Ossenkopp et al., FEMS Microbiology Letters 142, 37-42, 1996.

086 Clarithromycin 耐性 *Helicobacter pylori* に関する検討

雑賀 威¹⁾・村岡宏江¹⁾・戸田陽代¹⁾
小林寅喆¹⁾・藤岡利生²⁾・那須 勝²⁾
岡本一³⁾・井上松久³⁾

¹⁾ 三菱化学ビーシーエル・化学療法研究室

²⁾ 大分医科大学第二内科

³⁾ 北里大学医学部微生物学教室

目的: 1994 年 NIH が *Helicobacter pylori* 感染潰瘍患者に対し抗菌薬治療による雑菌の必要性を示した。*H. pylori* の除菌に用いられている抗菌薬は主にペニシリン系の amoxicillin (AMPC) やマクロライド系の clarithromycin (CAM) であるが、これらの薬剤に対する *H. pylori* の耐性化が報告され問題となっている。特にマクロライド薬に対するこの傾向は顕著で臨床的にはこのような菌は除菌されにくいといわれている。マクロライド薬に対する耐性機構としては大腸菌等の 23 SrRNA をコードする遺伝子の pointmutation と推定されている。

そこで今回われわれは CAM 投与により CAM 耐性化の認められた同一患者由来の臨床分離株および *in vitro* で耐性変異した株を用いて、*H. pylori* の CAM 耐性化と 23 rRNA 遺伝子の変異との関連性について検討を行った。

方法, 結果, 考察: 染色体 DNA の抽出, PCR 法は常法に従って行った。PCR 法では 23 rRNA V 領域を増幅させ検討した。その結果, 1.4 kbp の PCR 産物を Bsa I を用いて RFLP 解析を行ったところ, CAM 感受性菌はすべて 2 本のバンド (1,000 bp, 400 bp) となるのに対して, 耐性菌では 3 本のバンド (700 bp, 400 bp, 300 bp) と 2 本のバンド (1,000 bp, 400 bp) の 2 タイプが存在した。一方, Mbo II を用いた場合, 感受性菌の PCR 産物は切断されないのに対して耐性菌では 2 本のバンド (700 bp 前後) が認められるものと切断されないものの 2 タイプが存在した。今回用いた CAM 耐性菌の PCR 産物はすべて Bsa I で 3 本あるいは Mbo II で 2 本にそれぞれ切断され両制限酵素で同時に切断されるものは認められなかった。すなわち, 臨床において分離された CAM 耐性株および *in vitro* で得られた同耐性菌ともに 2 つのタイプに分類された。以上のことから *H. pylori* におけるマクロライド薬耐性は 23 SrRNA をコードする遺伝子の pointmutation が主な機構であることが強く示唆された。

090 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗菌薬の抗菌力

—RTI 分離菌調査研究会共同研究世話人—

池本秀雄

順天堂大学

1981 年来, 全国 30 余施設が協同して下気道感染症の起炎菌と思しい common な細菌を分離・収集し, 検出頻度, 宿主特性, 抗菌薬感受性等の推移を調査してきた。

96 年度症例は 449 例, 分離菌 557 株で, G (+) 菌対 G (-) 菌は約 2 対 3。14 年間の総症例は 6,825 例, 年齢層別では 60 歳代が 30% と最多で, 年齢層別病型は肺炎は 19 歳以下 (62%), 80 歳以上 (37%) に多く, 慢性気管支炎は加齢とともに増し 70 歳代が最多で 31%, 気管支拡張は 40 歳代が最多で 23%。

検出起炎菌頻度 (抗菌薬投与前, 14 年間) は肺炎では肺炎球菌 (20~30%) とインフルエンザ菌 (20%) が多く, 慢性気管支炎でも両菌が各々に 25% と多く, 他方, 気管支拡張ではインフルエンザ菌と緑膿菌が多かった。96 年度も略同様の傾向。入院・外来別では MRSA は入院患者に, インフルエンザ菌, 肺炎球菌は共に外来患者に多いが, 緑膿菌は略同率。宿主の compromised の有無でも略同じ傾向がみられ, 有りでは MRSA, 無しではインフルエンザ菌がそれぞれ多かった。

PCG 耐性肺炎球菌株は年々増加し, 96 年度は I + R が 37%。EM 耐性肺炎球菌株も 87 年度以降漸増し, 96 年度は I + R が 66% に達した。EM 耐性株は PCG 耐性株と異なり R が I に比し遥かに多かった。MRSA の黄色ブドウ菌に占める比率は 92 年をピークにやや減少気味であったが 96 年度は 67% と再び増加し, MIC₉₀ は VKM, ABK が共に 1 $\mu\text{g/ml}$ 。緑膿菌は PIPC, CAZ, CFS, CZOP, IMP, AMK, CRMN, OFLX の何れにも比較的良好な感受性を示し, また 89 年度と 96 年度を比較しても IMP を除いては大差がなかった。インフルエンザ菌の ABPC 感受性は 89 年度と 96 年度では大差がなく, I + R は各々 20%, 24% であった。

096 尿路バイオフィーム感染症に対する fosfomycin (FOM) と levofloxacin (LVFX) 併用療法に関する臨床的検討

門田晃一・橋本秀昭・那須良次

津川昌也・公文裕巳・大森弘之

岡山大学泌尿器科学教室

目的: 近年, 難治性細菌感染症の原因として, 感染病巣局所に形成される細菌バイオフィームが注目されている。この細菌バイオフィームに対する FOM と LVFX の併用療法の臨床的応用性について検討した。

対象および方法: 1. FOM1,000~1,500 mg/day, LVFX 200~400 mg/day, 2~3 分服 3 日間併用投与時における尿中の薬剤濃度を健常ボランティアならびに以下の臨床例における患者を対象 (n=9) に検討した。2. 臨床的検討では治療投与および予防投与を行った。治療投与の対象は, 臨床経過と基礎疾患よりバイオフィーム感染症と診断した慢性尿路性器感染症患者 6 例で, 疾患の内訳は慢性腎盂腎炎 2 例, 慢性膀胱炎 1 例, 慢性前立腺炎 3 例であった。投与方法は FOM 1,000~2,000 mg/day, LVFX 300~40 mg/day で投与期間は 9 週間を原則とした。予防投与の対象は手術後尿路に 2 週間のカテーテル留置を必要とした 2 症例であり, 投与方法は FOM 1,000 mg/day, LVFX 200mg/day とし, カテーテルを抜去するまで内服することとした。

結果および考察: 1. 投与量の最も少ない FOM 1,000 mg/day, LVFX 200 mg/day, 2 分服内服時において, 2 日目内服前の尿中濃度は FOM 79.0 $\mu\text{g/ml}$, LVFX 58.9 $\mu\text{g/ml}$ (平均値) で, 以後それ以上の濃度を維持していた。今回検討したいずれの投与方法においても, FOM, LVFX 尿中濃度は, *in vitro* で緑膿菌バイオフィームに効果を示す FOM, LVFX 併用時の各薬剤濃度を超える値であった。2. 治療投与群では 6 例中 5 例には手術療法を含む補助療法を施行したが, 全例

において、FOM, LVFX 併用療法施行後、菌は陰性化し経過観察中に再発を認めなかった。予防投与群の2例のうち1例は細菌尿の出現を認めなかった。もう1例はカテーテル抜去時 *Flabobacterium* 属による細菌尿を認めた。しかし、抜去したカテーテルの走査電顕像は、カテーテル外面に散在的に細菌の付着を認めたが、バイオフィルムの形成は認めなかった。

以上より、LVFX と FOM の併用療法は尿路バイオフィルム感染症に対して有効な治療法のひとつになり得ると考えられた。

097 糖尿病患者における尿路感染症の臨床的検討

桜井 磐¹⁾・石田裕一郎¹⁾・松本文夫¹⁾
岡部紀正²⁾・高橋孝行³⁾・辻原佳人³⁾

¹⁾ 神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

²⁾ 外科, ³⁾ 同 検査科

目的: 糖尿病患者は免疫機構が障害されているために弱毒菌による感染症を発症するのが特徴で、感染を受けると重症化する。今回われわれは糖尿病患者で尿路感染症を呈した症例の臨床的検討を行ったので報告する。

対象と方法: 調査対象は1979年1月から1996年12月までの18年間に当院を受診した糖尿病患者477例中、尿路感染症発症例76例(男性14例, 平均年齢68.8 ± 11.6歳, 女性62例, 平均年齢63.0 ± 12.9歳), 検査所見として末梢血, 血糖値, HbA1c, 分離菌, 合併症, 抗菌剤療法, および予後について臨床的検討を行った。

結果および考察: 分離菌種は *S. aureus* 10株 (10.5%), MRSA 1株 (1.1%), *S. epidermidis* 4株 (4.2%), *S. agalactiae* 5株 (5.3%), *E. faecalis* 6株 (6.3%), *E. coli* 43株 (45.4%), *K. pneumoniae* 8株 (8.4%), *P. aeruginosa* 8株 (8.4%), その他10株 (10.5%), 計95株で複数菌19件であった。併存している基礎疾患の多くは、肝障害, 胆石症, 脳血管障害, 皮下膿瘍であった。臨床経過として、5例は敗血症に進展し、腎不全例では予後が不良で、死亡7例では血清クレアチニン値が平均4.7 mg/dlと高かった。抗菌剤療法としては、グラム陰性桿菌は広域ペニシリン系薬, カルバペネム系薬およびニューキノロン薬を使用した。グラム陽性菌に関しては、β-ラクタム系薬を第一選択とし、第二選択としてアミノ配糖体系薬を主に使用した。

以上、尿路感染症は腎障害例や高齢などによる腎機能の低下で、重症化しやすいので、適正な抗菌薬を選択する必要がある。

099 抜歯時における ampicillin 予防投与の再検討

山崎純子¹⁾・佐々木次郎¹⁾
金子明寛¹⁾・小林寅苗²⁾

¹⁾ 東海大学医学部口腔外科

²⁾ 三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

抗菌薬の予防投与を行わずに抜歯を行い、その直後静脈血を採取して血液培養を行った場合の菌陽性率が60.2% (27/39) であることはすでに報告した。その後、chemoprophylaxis として各種注射用抗菌薬を予防投与し同様の検討を行ったが、'93年に検討した ampicillin (ABPC) の菌陽性率が4.3% (1/23) と最も低く、優れていた。この結果および臨床分離株に対する薬剤感受性の結果から、ABPCは抜歯後の菌血

症予防において最も信頼できる薬剤であった。しかし、近年菌血症の起炎菌である Oral Streptococci に ABPC に対する感受性の低下が認められてきている。そこで、今回 ABPC を抜歯時の予防投与に使用し、抜歯直後の血液培養を行い、菌血症予防の効果を再検討したので報告する。

方法: あらかじめ同意を得た40例に対し、ABPC 1gを抜歯前から点滴静注し、抜歯直後の静脈血を採取した。ただちに BACTEC® PLUS Aerobic/F および Anaerobic/F (Becton Dickinson & Co.) に各々5mlずつ入れ、血液培養を行った。また、ABPCの血中濃度測定も行った。

結果: 検討を行った40例の菌陽性率は22.5% (9/40) であった。9例からは11株の菌が検出されたが、Oral Streptococci が4株、*Peptostreptococcus* が2株、*Prevotella* sp. 2株、*Bacteroides* sp. 1株、その他2株であった。Oral Streptococci は、*S. constellatus* および *S. intermedius* で、いずれも ABPC 感受性株であったが、*Prevotella* sp. (MIC: 50 μg/ml) と *Bacteroides* sp. (MIC: 25 μg/ml) に ABPC 耐性が認められた。

考察: 今回菌陽性率は22.5%と4年前の4.3%に比べ高く、ABPCの抜歯後の一過性菌血症予防における効力の低下が認められた。また、Oral Streptococci に耐性株は認められなかったものの、*Prevotella* および *Bacteroides* の2株が ABPC 耐性であった。

102 入院加療を必要とした乳幼児急性中耳炎・下気道炎の検討

末武光子¹⁾・入間田美保子¹⁾
遠藤廣子²⁾・高柳玲子²⁾

¹⁾ 東北労災病院耳鼻科

²⁾ 同 小児科

目的: 小児の急性中耳炎や肺炎・気管支炎は急性上気道炎の続発症としてひんぱんにみられるが、最近重症化する症例が増加している。そこで入院加療を要した症例の臨床像と問題点を検討した。

対象および方法: 平成6年1月から8年12月までの3年間に東北労災病院小児科および耳鼻科で入院加療を行った乳幼児肺炎・気管支炎 (P/B), 急性中耳炎 (AOM) 症例620人を対象とした。年次別患者数の推移, 年齢分布, 急性中耳炎における耳漏からの検出菌と治療法, 予後について検討を加えた。

結果と考察: 平成6年の入院患者は150人 (P/B 92人, P/B + AOM 44人, AOM 14人) であった。7年には184人 (P/B 103人, P/B + AOM 55人, AOM 26人), 8年は286人 (P/B 151人, P/B + AOM 86人, AOM 49人) と急増している。年齢別にみると0歳122人, 1歳201人, 2歳105人, 3歳79人, 4歳70人, 5歳43人で、2歳以下が全体の69%を占め、低年齢児での重症化が目立つ。また耳漏からの検出菌では PRSP, PISP の急増が際立っており、平成8年では43株中 PRSP 20株, PISP 10株, PSSP 2株, インフルエンザ菌5株, モラクセラ・カタラリス3株, その他3株となっており、PRSP と PISP で重症急性中耳炎の起炎菌の70%を占めていた。これらの急性中耳炎では、入院までに平均10日間、2.1種類の抗菌薬の投与をうけていた。入院後は平均11日間の経静脈性抗菌薬の投与を行った。また退院後に、反復性中耳炎や滲出性中耳炎への移行が半数以上の症例でみられた。

ペニシリン耐性肺炎球菌の急増に伴い重症化する乳幼児特に乳児の呼吸器感染症が増加している。中でも PRSP 感染例

では、外来治療が難しい場合が多く、入院日数も年々長くなる傾向がみられ、早急な対策が望まれる。

104 小児急性化膿性中耳炎に対する CVA/AMPC 投与症例の検討

—ペニシリン耐性肺炎球菌が原因であった症例を含む臨床的解析—

杉田麟也

杉田耳鼻咽喉科

出口 浩

東京総合臨床検査センター研究部

目的: 市中診療所を受診した急性中耳炎患者に CVA/AMPC を投与し有用性を検討した。

結果: ① 主な検出菌は *S. pneumoniae*, *H. influenzae* であった。PISP と PRSP は 18.4 % を占めた。② CVA/AMPC の臨床効果は 88.5 %, AMPC 77.3 % であった。③ 細菌学的効果は CVA/AMPC 86.2%, AMPC 67.6 % であった。④ 中耳炎分泌物の細菌消失率は PISP + PRSP では CVA/AMPC 95.2%, AMPC 93.1% であった。⑤ 上咽頭ぬぐい液の細菌消失率は PSSP で CVA/AMPC 97.3%, AMPC 83.9% であり, PISP + PRSP は CVA/AMPC 48.0%, AMPC 45.5% であった。

H. influenzae, *M. catarrhalis* は CVA/AMPC ではそれぞれ 88.8%, 92.5%, AMPC 92.3%, 25% であった。

考察: ① PISP + PRSP は 1992~1993 年よりも明らかに増加している。② CVA/AMPC は PISP + PRSP 中耳炎に有効である。③ 上咽頭ぬぐい液の PISP + PRSP の消失率は低く、反復感染の一因と考えた。④ CVA/AMPC は younger child ほど下痢の傾向が強い。⑤ CVA/AMPC は小児急性中耳炎に有効である。

105 慢性副鼻腔炎に対する Fosfomycin (FOM) ネブライザーの有用性についての検討

菊島一仁・松崎全成

萩野 純・岡本美孝

山梨医科大学耳鼻咽喉科

目的: 慢性副鼻腔炎の病態には種々の炎症性サイトカインの関与が考えられるが一方、fosfomycin (以下 FOM) は本来の抗菌作用の外に、種々の生物学的活性を有することが最近報告されている。今回われわれは、慢性副鼻腔炎患者に対して FOM のネブライザー治療を行い、その臨床的有用性ならびに鼻腔洗浄液中のサイトカイン濃度を測定し、*in vivo*でのサイトカイン産生に及ぼす影響について検討したので報告する。

方法: 慢性副鼻腔炎患者に 3 % 耳科用 FOM 2 ml のネブライザー吸入療法を週 3 回、計 4 週間行った。臨床効果の判定は自覚症状の 4 項目 (鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頬部痛を含む頭痛)、他覚所見の 5 項目 (鼻粘膜の発赤、腫脹、鼻汁量、鼻汁の性状、後鼻漏量) および、X 線検査について効果判定基準を設けて、治療前後で比較し判定した。また、投与前後に鼻腔洗浄液を採取し、治療前後での各種サイトカイン (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) の濃度を ELISA を用いて測定し、治療前後での濃度変動を Ig-A 値を基準に比較した。

結果: FOM ネブライザー単独治療群 25 例では、自覚症状および、他覚所見による改善率は、著効 37 %, 有効 9 %, やや有効 27 %, 無効 27 % であった。鼻腔洗浄液中の IL-1 β , IL-6, IL-8 は FOM 療法により平均約 50 % 低下した。TNF- α は濃度が低く変動は明らかではなかった。

考察: FOM ネブライザー単独療法により約 46 % の臨床的有効率が認められた。同時に鼻腔洗浄液中の炎症性サイトカインの濃度も著しく減少し、FOM の作用の一つにサイトカイン産生への影響が示唆された。

106 慢性副鼻腔炎に対するホスホマイシン少量長期投与の臨床効果検討

大塚三和子・一川聡夫・河合信孝

白木 精・笠原行喜

杏林大学耳鼻咽喉科

目的: 慢性副鼻腔炎は、近年エリスロマイシン少量長期投与などが一般的になってさらに軽症化しつつあるといわれるが、保存的治療や手術治療にも抵抗する症例を臨床で経験する。今回われわれはエリスロマイシンのように、抗菌以外に抗炎症作用を発揮すると報告されているホスホマイシン (FOM) の少量長期投与を施行し、その臨床効果と問題点を検討したので報告する。

方法: 対象は罹病期間 5 ヶ月~36 年、年齢は 18~79 歳の慢性副鼻腔炎症例 20 例である。FOM 1,000 ~ 2,000 mg/日 を連日 2 ないし 4 週間投与し、問島ら¹⁾の報告を参考に処理した自覚症状と他覚所見の結果、その他 X 線検査所見、細菌学的検査および副作用について検討した。

結果および考察: 4 週間投与となった 16 症例において、自覚症状では後鼻漏・鼻閉・嗅覚障害・頭痛または頭重感で、また他覚所見では鼻汁の性状・後鼻漏で、半数以上の症例が改善し、総合効果でも半数の 8 例が有効であった。2 週間投与 4 例中 2 例でも有効であった。X 線検査所見では篩骨洞 21 例中 5 例 23.8 %, 上顎洞 15 例中 1 例 6.7 % と 4 週間投与では陰影を改善するには至らず、自覚症状や他覚所見の結果と一致しなかった。細菌学的検査では、FOM 感受性 (-) の検出菌例 (緑膿菌、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌) にも有効であったことは、FOM の抗菌以外の効果も推測された。副作用が出現した症例は 20 例中 9 例で消化器症状を認めたが 4 例が投薬中止にて消失し、他は整腸剤で軽減した。

結論: 副作用に若干の注意は要するが FOM 少量長期投与は慢性副鼻腔炎の保存的治療の一手法として有用であると考えられた。

1) 問島雄一, 他: 耳展 40: 補 2: 126 ~ 132, 1997

107 慢性副鼻腔炎におけるホスホマイシンの少量長期投与の有用性の検討

片岡真吾・渡邊光一郎・川内秀之

島根医科大学耳鼻咽喉科

現在、慢性副鼻腔炎の保存的治療としてマクロラント系抗生物質の少量長期投与が有用とされている。ホスホマイシン (以下 FOM) についても、サイトカイン産生を修飾し、抗炎症作用を有することなどが報告されている。そこで、今回、FOM の少量長期投与療法の有用性につき検討し報告した。

対象および方法: 成人の慢性副鼻腔炎患者 15 例 (男性 11, 女性 4 例) に対し、FOM 1 日 1,000 mg (分 2) を 1 ヶ月以上、原則として 3 ヶ月間投与した。また、カルボシステイン 1,500 mg/日 (分 3) を併用投与した。

結果: 15 例中 3 例は副作用 (下痢 2, めまい 1 例) のため投与後 1 週以内に FOM の投与を中止した。投与期間は 1 ヶ月以上 12 例, 2 ヶ月以上 7 例, 3 ヶ月以上が 4 例であった。

自覚症状の改善度は、投与 1 ヶ月では著明改善 1, 改善 8, 軽度改善 2, 不変 1 例であったが、2 ヶ月後には著明改善 4,

改善2例, 投与3ヵ月では全例著明改善であった。他覚所見については, 投与1ヵ月で著明改善1, 改善6, 軽度改善3, 不変1例, 2ヵ月で著明改善2, 改善2, 不変1例, 3ヵ月では全例著明改善であった。臨床効果については改善以上の症例は投与1ヵ月では12例中5例, 2ヵ月では7例中5例で, 3ヵ月投与した例では4例すべてが著明改善であった。

結語: マクロライド系抗生物質は, 気管支喘息等アレルギー性疾患にて治療中の患者においては, 慎重に投与せざるをえない症例がある。しかし, FOMは少量投与でも下痢などの副作用が生じる症例があるものの, 副作用がなく長期投与が可能な症例においては慢性副鼻腔炎の保存的治療として有用な治療法であると思われた。

112 Levofloxacin (LVFX) の oral Streptococci および *Prevotella* に対する抗菌力

山根伸夫¹⁾・高倉 淳¹⁾・白井 卓¹⁾
松崎 薫²⁾・小林寅喆²⁾

¹⁾ 足利赤十字病院口腔外科

²⁾ 三菱化学 BCL 化学療法室

菌性感染症より高頻度に検出される口腔連鎖球菌と嫌気性菌には近年若干の ampicillin 耐性化傾向が認められる。一方菌性感染症に対する治療薬はβ-ラクタム剤が第一選択剤としてよく用いられているが, それら薬剤が無効時には次選択剤としてキノロン系抗菌薬が用いられることが多くなってきた。そこで今回われわれはこれらの検出菌に対するレボフロキサシン (LVFX) の抗菌力をセフェム系抗菌薬であるセフジニル (CFDN), セフジトレン (CDTR) と比較検討したので報告した。

検体は1996年度に急性菌性感染症患者の閉塞腫瘍から穿刺吸引を行い採取した株を用い, 培養は炭酸ガス培養および嫌気培養を行い, 口腔連鎖球菌の同定には Api STREP 20 を用いた。検出菌株の内訳は *S. milleri* group 67 株を含む口腔連鎖球菌 111 株と *Peptostreptococcus* 属 75 株, *Prevotella* 属 51 株, *Porphyromonas* 属 12 株の嫌気性菌 138 株であった。

結果: MIC_{maximum range} は口腔連鎖球菌 12.5 (μg/ml 以下単位略) *Peptostreptococcus* 属 6.25, *Prevotella* 属 1.56, *Porphyromonas* 属 3.13 であり, 若干 MIC の高い株も見受けられるが, MIC₉₀ は低く, 0.39 ~ 1.56 に分布していた。また MIC₉₀ と MIC₅₀ の開きが小さく, 分布が集中していることも特徴的であった。

まとめ: LVFX の口腔連鎖球菌に対する抗菌力は 1 株を除

き, MIC の分布は 0.2~3.13 に分布し良好であり, *Prevotella* 属に対する抗菌力は CFDN と CDTR より優れていた。また全菌に対する MIC の分布は 0.1 ~ 12.5 であり, MIC₉₀ は 1.56 であった。これらのことを勘案するとβ-ラクタム剤無効時のセカンドチョイス剤としての LVFX の有用性が示唆された。

115 菌性重症感染症の解析

椎木一雄・内藤博之
青木隆幸・富沢真澄*

総合警域共立病院歯科口腔外科

*同 中央検査科

当科において入院加療を要した口腔領域の細菌感染症の病態を経年的に調査し, 疾患の変遷, 治療内容について解析した。

対象は1991年から1997年6月までの約7年間に口腔領域の細菌感染症と診断され, 入院加療を要した197症例である。疾患は口腔外科学会における菌性感染症分類のⅢ群顎炎, 顎炎のうち特異な病態をとる顎骨髄炎ならびにⅣ群顎骨周辺の蜂巣炎に分け集計した。

疾患の変遷をみると経年的に顎炎が減少し, 蜂巣炎がやや増加しているが数にそれほどの変化はみられなかった。しかし, 顎骨髄炎の比率は年々増加していた。

感染病巣から分離された検出菌は, 顎炎では oral Streptococci を主とするレンサ球菌と *G. morbillorum* などの嫌気性グラム陽性球菌が68%を占め, 蜂巣炎も顎炎と同様の菌種が主体を占めたが, その他にブドウ球菌, 緑膿菌, 嫌気性グラム陰性桿菌など多彩な菌種が検出された。顎骨髄炎ではブドウ球菌と oral Streptococci が同程度に検出された。

これらの症例に使用した注射用抗菌薬は起炎菌の主体がグラム陽性球菌であること, β-ラクタマーゼ産生菌がほとんど存在しないことから, 現在最も抗菌力が優れているアンピシリンが多く使用されていた。次いでカルバペネム系薬の使用が多かった。カルバペネムは広い抗菌スペクトルを有し, グラム陽性菌にも強い殺菌性抗菌力を発揮するので菌性重症感染症の治療薬として最も信頼できる薬剤である。経口薬では顎骨髄炎にレボフロキサシンとクラリスロマイシンを併用しているが, これはレボフロキサシンの殺菌力とクラリスロマイシンのバイオフィーム形成阻害能および消炎効果を期待したものである。