

## 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、牛島康栄、  
相川直樹、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、松本好弘

【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】全国19外科施設において、主として消化器外科領域感染症患者の病巣から検体を採取し、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1998年3月までであり、今回は1997年4月以後の結果(97年度分)を中心として検討した。

【結果】97年度は215検体から420株が分離された。一次感染巣からは170株が分離され、*B. fragilis* group > *E. coli* > *E. faecalis* の順に多かった。術後感染巣からの分離は250株で、頻度は *E. faecalis* > *B. fragilis* group > *S. aureus* > *P. aeruginosa* の順であった。主な分離菌の全体に占める比率の年次の推移をみると、97年度は一次感染では *E. coli* が増加、*K. pneumoniae* は減少、術後感染では *E. faecalis*、*B. fragilis* group が増加、*E. coli* は減少傾向を示した。MRSAの分離は20株で、*S. aureus* の62.5%を占め、そのうち19株は術後感染症由来であった。

薬剤感受性では、*S. aureus* はABK、VCMに対しすべての株がMIC3.13 μg/ml以下および1.56 μg/ml以下を示した。また、*Enterococcus* spp.にもVCM耐性株は認めなかった。*E. coli*、*P. aeruginosa* 等の好気性グラム陰性桿菌の主なβ-ラクタム薬に対する感受性の低下は認めなかったが、*B. fragilis* groupのβ-ラクタム薬耐性はさらに進行した。

【考察】近年β-ラクタム薬に対するグラム陰性桿菌の新たな耐性が指摘されているが、97年度の外科感染症分離菌では *B. fragilis* groupの耐性の進行が認められた。引き続き今後の動向にも注目したい。

## 腹腔内膿瘍から分離された嫌気性菌とその薬剤感受性

## 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

○田中香お里、加藤直樹、渡邊邦友

腹腔内感染症では、50~90%の割合で、嫌気性菌が分離され、その多くは、混合感染であると言われている。今回、演者らは、腹腔内膿瘍から分離された嫌気性菌とその感受性を検討したので結果を報告する。

(対象および方法)1997年6月から1998年7月までに青森県立中央病院で、術中に嫌気性輸送容器に吸引採取された腹腔内膿瘍のうち、嫌気性菌が分離された50検体を対象とした。好気性菌用の培地として、血液(5%羊)寒天培地(極東)、チョコレート寒天培地(デンカ生研)、マッコンキー寒天培地(BBL)を、嫌気性菌用の培地としてプルセラHK(RS)血液寒天培地、PV加プルセラ血液寒天培地、PEA血液寒天培地、BBE寒天培地(極東)を用いた。検体は容器ごと嫌気チャンパーに搬入し、嫌気条件下で各種分離培地に接種した。分離菌の同定は、好気性菌についてはMicroScan WalkAway-96(DADE)、嫌気性菌については主にRapid ID 32A(bioMerieux)で行った。嫌気性菌の感受性試験は5%羊溶血血液を加えたプルセラHK培地(極東)を用いた寒天平板希釈法で行った。接種菌量は10<sup>5</sup> cfu/spotとした。

(成績)50検体からの総分離株数は191株で、うち好気性菌84株、嫌気性菌107株であった。1検体当たりの分離株数は1~10株で、平均3.82株であった。好気性菌のなかでは *E. coli* が24株(28%)と最も多く、嫌気性菌では *B. fragilis* が29株(27%)と最も多かった。*B. fragilis* groupとしては63株で、嫌気性菌全体の約60%を占めた。*B. fragilis* groupに対する各薬剤のMIC<sub>80</sub>は、CZX、CMZ 64 μg/ml、FMOX 16 μg/ml、SBT/CPZ 8 μg/ml、IPM 1 μg/ml、metronidazole 0.5 μg/ml、DU6859a 0.25 μg/mlであった。

会員外共同演者：

川村千鶴子、中村敏彦、貝森光大(青森県立中央病院・臨床検査)、Thyagaseely Premaraj(岐阜大・嫌気性菌)

## 1997年度尿路分離菌の各種抗菌薬に対する感受性

鹿児島大学医学部泌尿器科

○速見浩士, 後藤俊弘, 常盤光弘, 北川敏博,  
川原元司, 大井好忠

【目的】1997年度に複雑性尿路感染症患者から分離・同定された臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性を測定した。

【対象と方法】1997年度に鹿児島大学泌尿器科における複雑性尿路感染症患者から分離された *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* 計200株を対象とし, 寒天平板希釈法 (接種菌量  $10^6$  cfu/ml) により13抗菌薬のMICを測定した。またカルバペネム系抗生物質間の感受性相関を検討した。

【結果】MEPM, IPM, PAMP, CAZ, CZOP, CFPM, FMOX, PIPC, CLDM, ABK, TOB, LVFX に対する *E. coli* 68株のMIC80はそれぞれ  $<0.05$ ,  $0.2$ ,  $0.2$ ,  $0.2$ ,  $<0.05$ ,  $<0.05$ ,  $0.1$ ,  $12.5$ ,  $>100$ ,  $1.56$ ,  $0.78$ ,  $<0.05 \mu\text{g/ml}$  であった。また *P. aeruginosa* 37株のMIC80はそれぞれ  $6.25$ ,  $3.13$ ,  $25$ ,  $6.25$ ,  $12.5$ ,  $12.5$ ,  $>100$ ,  $12.5$ ,  $>100$ ,  $3.13$ ,  $0.78$ ,  $50 \mu\text{g/ml}$  であった。カルバペネム系薬に対する感受性相関をみると, MEPMとIPM, MEPMとPAMP, IPMとPAMP間でのそれぞれの相関係数は *E. coli* では  $0.704$ ,  $0.848$ ,  $0.869$ , また *P. aeruginosa* では  $0.750$ ,  $0.776$ ,  $0.883$  であり相関関係が認められた。*S. aureus*, *E. faecalis* についても報告する。

近年の臨床分離 *Haemophilus influenzae* の抗菌薬感受性動向

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

平田龍夫, 村上純子, 岸 建志, 竹岡香織,  
平井一弘, 平松和史, 永井寛之, 那須 勝

【目的】*Haemophilus influenzae* は呼吸器感染症、中耳炎、髄膜炎などの重要な起炎菌の一つであり、感染症の遷延化例や抗菌薬の耐性化が注目されている。今回私達は、当院における近年の臨床分離 *H. influenzae* の抗菌薬感受性動向について検討したので報告する。

【対象と方法】1991年～1997年の間に当院で各種臨床材料から分離された *H. influenzae* を対象とした。β-lactamase 産生性と微量液体希釈法を用いて ABPC, AMPC/CVA, CCL, CTM, CPDX, CZX, MINO, OFLX の薬剤感受性を検討した。

【結果】β-lactamase 産生菌の割合は  $3.4 \sim 15.3\%$  であり、明らかな増加傾向はみられなかった。各薬剤の MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> 値は ABPC  $0.5/2$ , AMPC/CVA  $0.78/1.56$ , CCL  $4/16$ , CTM  $1/4$ , CPDX  $\leq 0.13/0.5$ , CZX  $\leq 0.13/\leq 0.13$ , MINO  $\leq 0.13/0.25$ , OFLX  $\leq 0.13/\leq 0.13 \mu\text{g/ml}$  であった。経年的変化では CCL ( $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ ), CTM ( $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ ) の低感受性株の増加傾向が認められ、非β-lactamase 産生菌では ABPC 低感受性株 ( $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ ) の割合の増加傾向が認められた。CPDX, CZX, MINO, OFLX は β-lactamase 産生菌耐性菌に対しても優れた抗菌活性を示し、耐性化傾向は認められなかった。

【結論】β-lactamase 産生菌のみならず、非β-lactamase 産生菌も含め、今後とも *H. influenzae* の検出状況、薬剤感受性の動向には注意を払う必要がある。

*Haemophilus influenzae*の薬剤感受性について

川崎医科大学呼吸器内科

○渡邊信介、吉田耕一郎、玉田貞雄、宮下修行、中島正光、二木芳人、松島敏春

【目的】*Haemophilus influenzae*(*H. influenzae*)は呼吸器感染症起炎菌としては、*Streptococcus pneumoniae*、*Moraxella catarrhalis*とならび重要である。β-ラクタマーゼ産生によるampicillin(ABPC)耐性*H. influenzae*の報告以来、現在までに各種薬剤耐性*H. influenzae*が報告されている。そこで、今回我々は、当院における臨床分離*H. influenzae*の薬剤耐性化状況を明らかにするために、各種薬剤感受性ならびにβ-ラクタマーゼ産生能について検討したので報告する。

【対象】1996年1月から1998年4月までに川崎医科大学中央検査部で各種臨床検体から分離された*H. influenzae*181株を対象とした。

【方法】薬剤感受性試験は日本化学療法学会標準法に準じ、微量液体希釈法で行った。検討薬剤は、キノロン系薬剤を含む経口剤および注射剤について検討した。また、β-ラクタマーゼ産生能はacidmetry disc methodとchromogenic disc methodにて測定した。

【結果】検討対象181株中β-ラクタマーゼ産生株は、24株(13.3%)であった。またβ-ラクタマーゼ非産生株157株中4株(2.5%)はABPC耐性であった。さらにβ-ラクタマーゼ産生株24株中2株(8.3%)は、clavulanic acid/amoxicillinに耐性であった。キノロン耐性株は全体の4.4%であった。新しいセフェム系抗菌薬はすべて良好な活性を示した。今後*H. influenzae*の各種耐性頻度や薬剤感受性については、継続的な検体が必要と考えられる。

主要臨床分離菌に対するカルバペネム系抗菌薬の抗菌力

～全国21施設のサーベイランス成績～

抗菌薬感受性サーベイランス研究会

○猪狩 淳、井上松久、西野武志

【目的】全国各地の施設で各種臨床材料から分離された主要病原菌に対するカルバペネム系抗菌薬の抗菌力を調査し、他系統の抗菌薬と比較検討した。

【方法】平成7年と8年の各々10月～12月に全国21施設で分離された*S. aureus*(*MSSA*, *MRSA*), *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis group*の9菌種について、微量液体希釈法によりMICを測定した。供試抗菌薬は、IPM, PAMP, MEPM, BIPMとし、菌種により他系統の抗菌薬を追加した。

【結果・まとめ】カルバペネム系抗菌薬は、① *MSSA* に対し強い抗菌力を示したが、*MRSA* に対する抗菌力は弱く、VCMを除き他系統の抗菌薬も同様に弱かった。② *S. pneumoniae*, *B. fragilis group* には他系統抗菌薬に比し強い抗菌力を示した。*B. fragilis group* に対しPAMP, MEPMの抗菌力は経年的に低下がみられた。③ *E. faecalis* に対してはIPMの抗菌力が最も優れ、以下PAMP>MEPM=BIPMであり、IPMはABPC, VCMと同等の抗菌力であった。④ *H. influenzae* に対する抗菌力は強くMEPM>IPM=PAMP>BIPMの順であった。他系統の抗菌薬ではOFLXの抗菌力が強かった。⑤ *E. coli*, *K. pneumoniae* には強い抗菌力を示し、中でもMEPM, BIPMの抗菌力が若干強かった。⑥ *S. marcescens* に対しても抗菌力は強くIPM≥BIPM>MEPM>PAMPであった。耐性株も数%認められたが、その分離はごく一部の施設に限られていた。⑦ *P. aeruginosa* に対する抗菌力は他菌種に比べると弱く、各カルバペネム剤のMIC<sub>90</sub>は8～32μg/mlであり、他系統抗菌薬も同様に悪くMIC値は高かった。

以上より、IPMは他のCarbapenem剤に比し、遜色のないMIC値を示す事が確認された。

## 長崎大学医学部附属病院におけるESBL産生菌の検出

長崎大学医学部臨床検査医学<sup>1)</sup>、岡 第二内科<sup>2)</sup>、  
東邦大学医学部微生物学<sup>3)</sup>

○泉川公一<sup>1)</sup>、山口敏行<sup>1)</sup>、宮崎治子<sup>1)</sup>、  
宮崎義雄<sup>1)</sup>、平瀧洋一<sup>1)</sup>、上平 憲<sup>1)</sup>  
前崎繁文<sup>2)</sup>、朝野和典<sup>2)</sup>、田代隆良<sup>2)</sup>、河野 茂<sup>2)</sup>  
石井良和<sup>3)</sup>、馬 リン<sup>3)</sup>、山口恵三<sup>3)</sup>

【目的】長崎大学医学部附属病院にて1997年の1年間に各種臨床材料から検出された大腸菌、肺炎桿菌の薬剤感受性パターンを調査し、当院におけるESBL産生菌のスクリーニングを行ったので報告する。

【方法】1997年の1年間に各種臨床材料から検出された大腸菌431株、肺炎桿菌284株のうちCTM、CPZ/SBT、CZX、CTR、CAZ、CPR、LMOX、AZTのいずれかのMICが2  $\mu$ g/ml以上を示した株を対象とした。P/Case TESTにより $\beta$ -ラクタマーゼの産生性を確認後、寒天平板法によりCPDXおよびCVA/CPDXのMICを測定した。さらに、CVAによりMICが2管以上低下した株について、TEM、SHV、Toho-1、IMP-1の各 $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子の有無をPCRにて検出した。

【結果】大腸菌73株と、肺炎桿菌71株が $\beta$ -ラクタマーゼ検査の対象となった。このうちCVA添加によりCPDXのMICが2管以上低下した株は大腸菌では7株、肺炎桿菌で1株であった。PCRにて $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子の有無を確認したところ、肺炎桿菌の1株はSHV型もしくはLEN型 $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子を保有していると考えられた。

【結論】1997年の1年間に各種臨床材料から検出された大腸菌431株、肺炎桿菌284株のうちESBL産生が疑われた大腸菌は7株、肺炎桿菌は1株で、このうち、今回検索した $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子を保有していたのは肺炎桿菌の1株で、本邦では報告のないSHV型もしくはLEN型の可能性が高かった。今後、酵素学的検討も併せて行う予定である。

## 新規開発中ニューキノロン系薬の抗クラミジア活性について

川崎医科大学呼吸器内科

○宮下修行、河端 聡、吉田新一郎、中島正光、  
二木芳人、松島敏春

＜目的＞クラミジア感染症の治療としては、その抗菌活性が優れている点からテトラサイクリン系薬剤やニューマクロライド系薬剤が主に用いられている。近年、一部のニューキノロン薬にも優れた抗クラミジア活性を有するものも登場し、泌尿器科・婦人科領域の感染症のみならず呼吸器系感染症にも良好な効果を発揮している。今回われわれは、新規開発中のニューキノロン薬に対する抗菌活性を既存のニューキノロン薬と比較検討したので報告する。

＜方法＞使用クラミジア株は、*Chlamydia pneumoniae* TW-183、*C. trachomatis* D/UW/Cx、*C. psittaci* Badgerigar-1の標準株ならびに*C. pneumoniae*臨床分離25株で、各々HeLa 229細胞に接種し、日本化学療法学会標準法に準じて最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

使用薬剤は、現在発売されている9種類のニューキノロン薬(norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin, lomefloxacin, tosufloxacin, sparfloxacin, fleroxacin, levofloxacin)ならびに新規開発中の4種類のニューキノロン薬(gatifloxacin, grepafloxacin, Du6859a, HSR-903)である。

＜結果および考察＞既存のニューキノロン薬の中で最も抗菌活性が優れていたものはsparfloxacinの0.031 ~ 0.063  $\mu$ g/mlであった。今回検討した新規開発中ニューキノロン薬は、grepafloxacinで0.063 ~ 0.125  $\mu$ g/ml、gatifloxacinで0.063 ~ 0.125  $\mu$ g/ml、Du6859aで0.031 ~ 0.063  $\mu$ g/ml、HSR-903で0.016 ~ 0.031  $\mu$ g/mlといずれもsparfloxacinと同等かそれ以上の抗菌活性を有していた。これらの薬剤は、呼吸器感染症の重要な原因菌の1つである肺炎球菌に対しても良好な抗菌活性を有しており、臨床使用上その有効性が期待されるものと考えられた。さらに trovafloxacin および CS-940 の抗菌活性も併せて検討する予定である。

血液から分離された *Streptococcus milleri* group 株の最小発育阻止濃度と最小殺菌濃度の検討

琉球大学第一内科

○金森修三, 新里 敬, 當山真人, 豊田和正  
久保田徹, 比嘉 太, 健山正男, 斎藤 厚  
同 検査部

仲宗根 勇, 草野展周, 山根誠久

【目的】 *Streptococcus milleri* group (SMG) についての最小発育阻止濃度 (MIC) の報告はあるが, 最小殺菌濃度 (MBC) の報告は少ない。今回, 我々は敗血症患者から分離された SMG について, 治療薬に使用されることが多い  $\beta$  ラクタム系抗菌薬について, MIC と MBC の比較, 培養環境の違いによる比較について検討したので報告する。

【材料と方法】 供試菌株は 1993 年 1 月から 1998 年 6 月までに琉球大学附属病院および関連施設にて血液から分離同定された SMG 12 株。同定は Rapid ID 32 STREP (bioMérieux Japan) にて行った。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 PCG, ABPC, IPM, CEZ, CTM, CZX, CPR, CLDM の 8 薬剤とした。MBC は 99.9% 以上の殺菌率をもって決定した。培養は 37°C, 好気および 5% 炭酸ガスの環境下にて実施した。

【結果】 好気培養での MIC<sub>90</sub> で最も優れていたのは PCG, IPM, CLDM で 0.063  $\mu$ g/ml, 次いで CPR の 0.125  $\mu$ g/ml, ABPC の 0.25  $\mu$ g/ml であった。5% 炭酸ガス下での MIC は, 好気培養と比較して, 同程度か 1~2 管高かった。MBC と MIC の差については, 今回検討した  $\beta$  ラクタム系抗菌薬は, 好気培養では MIC と MBC の差の平均で 1 管以下であり, 5% 炭酸ガス下ではその差が小さくなっていた。CLDM については好気培養では平均で 3 管以上高く, 炭酸ガス下ではその差が小さくなっていた。

【考察】 PCG, ABPC, IPM については, 優れた抗菌活性を示しており, MBC との差も小さく, 敗血症においても第一選択薬として適当であることが確認された。

褥瘡からの分離菌に関する検討

名古屋市立大学第 1 外科<sup>1)</sup> 橋南病院外科<sup>2)</sup>

○長谷川正光<sup>1) 2)</sup>, 高岡哲郎<sup>2)</sup>, 真辺忠夫<sup>1)</sup>

【背景】 いわゆる“寝たきり”患者においては, 圧迫部なかでも仙骨部に大きな褥瘡がみられる場合がある。こういった患者では, 基礎疾患のために, 痰の咯出力低下や, 誤嚥が生じ, 鼻腔・咽頭・咯痰に, あるいは長期にバルーンが留置されることより, 尿に, 多くの菌種が定着していることが考えられる。褥瘡部では, 糞便による汚染に, 他の部位からの細菌感染も加わり様々な菌種の定着が起こっていると考えられる。

【目的】 我々の病院での“寝たきり”患者の褥瘡の定着菌種の現状につき検討を加える。

【対象】 1998 年 8 月に入院加療中の 179 人のうち 73 人が, 脳血管障害等による, いわゆる“寝たきり”患者であり, 28 人に褥瘡がみられた。このうち膿性分泌物のあったを 16 人を対象とした。

【方法】 褥瘡からの分離菌の変遷と, トリディスク法で評価した薬剤感受性の変化につき, retrospective に検討を加えた。(なお同一の患者で複数回検査されたものは, 同一月の最初の検体を検討対象とした)

【結果】 16 症例において 29 検体が提出され, 27 検体で菌が検出された。複数の菌が検出されたものは 19 検体で, 単独の菌が検出されたものは 8 検体であった。複数回検出されたものは *Staphylococcus aureus* (MRSA) 14 回 (7 人), *S. aureus* (MSSA) 3 回, 他の *Staphylococcus* sp. 2 回, *Streptococcus* sp. 6 回, *Enterococcus* sp. 2 回, *Pseudomonas aeruginosa* 11 回 (8 人), *Escherichia coli* 4 回, *Klebsiella pneumoniae* 3 回, *Serratia marcescens* 3 回, *Proteus* sp. 3 回, *Providencia* sp. 3 回, *Corynebacterium* sp. 6 回, および *Yeast* 2 回であった。複数回 *P. aeruginosa* が検出されたものでは, 薬剤に対しての耐性化傾向が認められた。

【考察】 褥瘡は経過が長くなる場合が多く, これが MRSA や *P. aeruginosa* が高頻度に検出された原因と考えられた。従来からの局所処置と全身の管理とで MRSA の消失が見られた症例もあり, 安易な抗菌薬の局所投与は, 新たな耐性を誘導する可能性が考えられるので, 厳に慎むべきと考えられた。

## 炎症性腸疾患における術後創感染発症とその特徴

広島大学第1外科<sup>1)</sup>, 同総合診療部<sup>2)</sup>

○赤木真治<sup>1)</sup>, 竹末芳生, 横山 隆<sup>2)</sup>, 松浦雄一郎<sup>1)</sup>,

【目的】炎症性腸疾患(IBD)患者は低栄養, ステロイド投与などで易感染状態と考えられ, また同時に汚染手術になることも多く, 術後感染性合併症を起こす可能性が高い。そこで今回我々は, IBD患者における術後創感染発症に関し他の消化管手術と比較し検討した。【方法】H.7-9年に行った炎症性腸疾患27例(クローン病15例, 潰瘍性大腸炎12例)と他の消化器手術例258例を対象とし, 創感染率と起炎菌を比較した。【結果】創感染率はIBDでは29.6%(8/17)(クローン病33%, 潰瘍性大腸炎27%)であり, 他の消化管手術の4.2%(11/258)と比較し有意に高率であった( $P < 0.05$ )。起炎菌ではIBDと他の消化器手術を比較すると, 双方とも腸球菌の検出率が62.5%(5/8), 45.4%(5/11)と最も高率であったが, 単独感染例にかぎるとIBD50%(4/8), その他の手術で18.2%(2/11)となっており, 有意の差を認めた( $p < 0.05$ )。

【考察】IBDの術後創感染率は高く, 術後早期発見と創処置が必要である。また一般的には弱毒菌で, 抗菌薬による治療の対象にならない腸球菌による単独感染が多く, IBDにおける術後予防抗菌薬選択には腸球菌も考慮する必要があると考えた。実際1998年4月からIBD術後予防抗菌薬にSBT/ABPCを使用した11例に創感染は合併していない, ただし1例にドレーン浸出液に*Klebsiella pneu.*を検出した。

## 泌尿器科周術期感染予防に関する検討

岡山大学医学部泌尿器科

○那須良次, 石井垂矢乃, 橋本英昭, 門田晃一,  
津川昌也, 公文裕巳

【目的】泌尿器科手術における適切な抗菌薬の使用法を明らかにすることを目的として無作為割付け比較試験を行なった。

【対象と方法】尿路の開放の有無, 手術侵襲などをもとに, A群: 精巣摘除術など侵襲の小さい清潔手術, B群: 腎摘除術など侵襲のやや大きい清潔手術と腹腔鏡手術, 尿路内視鏡手術などの鏡視下手術, C群: 前立腺全摘術など侵襲のやや大きい準汚染手術に分類し, 使用薬剤ならびにその投与法を決定した。すなわち, A群はSBT/ABPC 1.5gあるいはCEZ 1gを1日2回, 当日のみ, B群はSBT/ABPC 1.5gあるいはCEZ 1gを1日2回, 2日間, C群はSBT/ABPC 1.5gあるいはFMOX 1gを1日2回, 3日間とし, 各群において無作為割付けにより術前に使用薬剤を選択した。初回投与は手術開始直前とし, 手術時間が4時間を超えた場合にはその時点で追加投与を行なった。

1998年2月以降, 当科で施行した手術を対象とし, 術後の発熱, 創感染の有無などについて検討した。なお, 術前1週間以内に感染のあった症例, 腸管利用手術例は検討から除外した。

【結果】1998年7月までに評価可能であった症例は73例で, A群12例, B群51例(鏡視下手術41例, 観血的手術10例), C群10例であった。A群では術後感染症は認めなかった。B群では鏡視下手術41例中4例で腎盂腎炎によると考えられる発熱, 観血的手術10例中1例で不明熱を認めた。C群では2例で創感染を認めた。なお, いずれの群においても使用薬剤間では感染性合併症の発症に明らかな差はなかった。今回の検討では従来に比べ抗菌薬の投与期間を短めに設定したが, 投与期間としては十分であると思われた。引き続き症例を重ね検討する予定である。

## 経直腸的エコーガイド下前立腺針生検術における術後感染症の検討

岡山大学泌尿器科

○橋本英昭, 石井亜矢乃, 門田晃一, 那須良次, 津川昌也, 公文裕巳

【目的】近年, 前立腺癌スクリーニング法としての PSA(前立腺特異抗原)検査の普及に伴い, 前立腺癌の検出において経直腸的針生検術の件数が増加しており, 適切な術後感染予防が望まれるところである。当科における 1994 年 2 月より 1995 年 12 月までの術後の有熱性感染症の発症頻度は 36 例中 1 例(2.8%)と低率であったが, 予防投与としての抗菌薬の投与時期, 薬剤, 期間は統一されたものではなかった。そこで, 投与方法を再考し 1996 年 1 月よりアミノ配糖体の術前単回投与に変更した。この投与方法による有熱性感染症の発症頻度と risk factor の検討を行った。【対象, 方法】対象は 1996 年 1 月より 1998 年 7 月までに感染予防として硫酸アミカシン 200mg の術前単回投与を行なった 49 例(57~87 歳, 平均 70.0 歳)である。また年齢, 前立腺容積, 糖尿病の合併, 尿路感染症の既往, 前立腺炎の既往, 尿閉の既往と術後有熱性感染症の有無について検討した。【結果】術後発症した症例は 49 例中 4 例(8.2%)であり, 感染症の内訳は敗血症 1 例, 前立腺炎 3 例であった。一方, 術後発症した症例の年齢, 前立腺容積はそれぞれ平均 66.3 歳, 34.1ml で, 発症しなかった症例での平均 70.4 歳, 36.6ml と差はなかった。また, 糖尿病の合併, 尿路感染症の既往, 前立腺炎の既往, 尿閉の既往のいずれも認めない症例(No risk 群)では 35 例中 1 例(2.9%)であるのに対して, いずれかを認める症例では 14 例中 3 例(21.4%)と有意に高頻度で発症を認めた( $P=0.0320$ )。【考察】アミノ配糖体の術前単回投与は, 以前と比較して術後発症した症例の発症頻度はやや増加したものの有意差は認めなかった( $P=0.3902$ )。また, No risk 群での発症頻度は 2.9%と低率で術後の感染予防投与としては適切であると考えられるが, 糖尿病の合併, 尿路感染症の既往, 前立腺炎の既往, 尿閉の既往を有する症例では予防投与方法の変更を考える必要があると思われる。

## 再発性男子下部尿路感染症症例の臨床的検討

岐阜大学医学部泌尿器科

○安田 清, 石原 留, 西野好則, 坂 義人, 出口 隆, 河田幸道

【目的】男子下部尿路感染症は再発を繰り返すことがあり, 時に治療に難渋することもある。そこでわれわれは再発性男子下部尿路感染症患者の臨床的背景および経過を検討した。

【方法】平成 8 年および 9 年度に当科外来を受診した尿道等にカテーテルが留置されていない男子下部尿路感染症患者 72 例を対象にした。検討項目は年齢, 基礎疾患, 自己導尿の有無, 分離菌種, 再発までの期間, 使用された抗菌剤とした。

【結果】72 例のうち治療を行わずに経過した症例が 13 例, 初回治療にて治癒しなかった症例が 3 例, 最低観察期間 2 ヶ月未満の症例および病態が変化した症例が 9 例で, 残りの 47 例で再発の検討が可能であった。この 47 症例の観察期間は最低 2 ヶ月, 最長 31 ヶ月, 平均 14.5 ヶ月であった。基礎疾患は, 前立腺肥大症, 前立腺癌, 膀胱癌, 神経因性膀胱が多数を占めていた。このうち再発が認められなかった症例は 21 例, 再発が認められたのは 26 例, 55%であった。分離菌種は初回および再発時にブドウ球菌属, 腸球菌, 大腸菌, 緑膿菌が多かった。再発期間および再発率は 6 週間で 20%, 6 ヶ月間で 50%であった。使用された抗菌剤は初回および再発時に経口剤が多く, セフェム系およびニューキノロン剤が多く使用された。

【考察】再発のリスクファクターを検討したところ, 年齢, 基礎疾患, 分離菌種では再発率に有意差は認められなかった。これに対し, 自己導尿症例および前立腺炎併発例では再発率が有意に高く, とくに前立腺炎併発例では月当たりの再々発回数ももっとも多かった。初回感染時に使用した薬剤と再発率に関しても明確な関連は認められなかった。

【まとめ】男子下部尿路感染症症例では, 自己導尿症例および前立腺炎併発症例において再発率が有意に高かった。また, これらの症例においては前立腺炎併発の可能性を念頭に置いた治療が必要と考えられた。

複雑性尿路感染症患者由来キノロン耐性*Staphylococcus epidermidis*におけるGyrおよびPar Cのアミノ酸変化に関する検討

岐阜大学泌尿器科

○西野好則、安田 満、石原 哲、坂 義人、出口 隆、河田幸道

<目的>複雑性尿路感染症患者より分離された*Staphylococcus epidermidis*に対するNFLXおよびOPFXのMICとGyr AおよびPar Cのアミノ酸変化との関連について検討した。

<対象と方法>複雑性尿路感染症患者より分離された*S. epidermidis* 22株を対象とし、ニューキノロン剤のMICの測定とgyr Aおよびpar C遺伝子のキノロン耐性決定領域に相当する部位の解析を行った。

<結果>NFLXのMICが3.13 μg/ml以下で、かつOPFXのMICが0.39 μg/ml以下の8株には、Gyr AとPar Cのアミノ酸変化は共に認めず、NFLXのMICが12.5 μg/mlで、かつOPFXのMICが1.56 μg/mlの1株では、Par Cの80番のみにアミノ酸変化を認めた。NFLXのMICが25 μg/ml以上、かつOPFXのMICが1.56~12.5 μg/mlの7株にはGyr Aの84番とPar Cの80番あるいは84番のいずれかにアミノ酸変化を認め、NFLXのMICが100 μg/ml以上、かつOPFXのMICが100 μg/mlの3株にはGyr Aの84番とPar Cの80番及び84番の両者にアミノ酸変化を認めた。NFLXとOPFXの双方のMICが100 μg/ml以上の2株ではGyr Aの84番と88番の両者及びPar Cの80番と84番の両者にアミノ酸変化を認めた。

<考察>NFLXおよびOPFXのMICが低いキノロン感受性株には、Gyr AとPar Cのアミノ酸変化は共に認めず、NFLXおよびOPFXのMICが上昇した株では、1株ではあるがPar Cのみにアミノ酸変化が認められた。さらにMICが上昇すると、Gyr Aでは1カ所、Par Cにおいては2カ所アミノ酸変化が認められ、NFLXおよびOPFXのMICが最高濃度の2株ではGyr A、Par C共に2カ所でアミノ酸変化が認められた。*S. epidermidis*臨床分離株においても他の菌種と同様にGyr AとPar Cのアミノ酸変化がキノロン耐性化に重要な役割を果たすと考えられた。

共同研究者：李 治宇

急性単純性膀胱炎症例の膀胱尿と膣分泌液から分離された*Escherichia coli*の比較

岡山赤十字病院泌尿器科

○近藤捷嘉

三菱化学ピーシーエル化学療法研究室

小林寅祐、金山明子

「目的」急性単純性膀胱炎発症の誘因の一つとして性行為が考えられている。性行為により膣内の*Escherichia coli*が膀胱内に侵入し、細菌側、あるいは患者側の条件によって発症するとすれば、膀胱内と膣内の*Escherichia coli*は同一菌株と推定される。この点に関して以下の検討を行った。

「方法」対象は急性単純性膀胱炎症例で、初診時に膀胱尿を培養するとともに膣内を綿棒にて擦過、膣分泌液を培養した。膀胱尿、膣分泌液から同時に*Escherichia coli*を分離した7症例、14菌株について染色体DNAのパルスフィールド電気泳動法による制限酵素(*Xba* I)切断パターンを比較した。

「結果」7症例14株について同じ症例の膀胱尿、膣分泌液から分離された*Escherichia coli*はいずれも同じパターンであり、同一菌株と考えられた。なお、症例間では異なったパターンを示した。これらの症例のうち4日から7日間の化学療法のうち再来し検査しえた6例では膀胱尿、膣分泌液とも*Escherichia coli*は消失し、存続した症例は認めなかった。また、急性膀胱炎発症前の性行為について聴取した3例では、いずれもその前日に性行為があったと述べている。

「結論」これらの症例では急性膀胱炎の起炎菌と考えられる膀胱尿中の*Escherichia coli*は膣分泌液中に存在する*Escherichia coli*と同一菌株であり、やはり急性膀胱炎発症の誘因の一つとして性行為が推定される。



## 尿中分離菌におけるカルバペネム耐性菌の推移

神戸大学泌尿器科

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

【目的】カルバペネム薬は強い抗菌性と幅広い抗菌スペクトルを特徴としており、泌尿器科領域では難治因子を持つ複雑性尿路感染症の急性増悪時などに使用されている。しかし最近、*P. aeruginosa*などでカルバペネム耐性株が漸増しており、その耐性機構が報告されている。今回我々は、カルバペネム耐性菌の年次推移を中心に検討を加えた。

【対象と方法】1995～1997年に神戸大学附属病院において尿より $10^4$ CFU/ml以上分離された細菌を対象として、IPMの薬剤感受性率の年次推移を調べ、そのうち泌尿器科から分離された菌株についてカルバペネム薬 (IPM, PAPM, MEPM, BIPM) のMICを比較検討した。

【結果】病院全体でのIPM耐性菌は1995年：66株(12.6%)、1996年：70株(13.6%)、1997年：99株(17.7%)と増加傾向にあった。IPM耐性を認めた主な細菌の薬剤感受性率を1995, 96, 97年度の順に示すと、*P. aeruginosa*で90.7, 91.4, 85.9% *S. epidermidis*で50, 66.7, 23.5%, *S. aureus*で45, 52.4, 10.5%, *E. faecium*では47.6, 23.8, 12.1%といずれも1997年に明らかに低下していた。また泌尿器科での尿中分離*P. aeruginosa*におけるカルバペネム薬のMIC<sub>80</sub>( $\mu$ g/ml)をみると、IPM(4)に比し、MEPM(2), BIPM(2)においては感受性が一管良好であり、PAPM(8)では一管劣る成績であった。その他の細菌は、いずれのカルバペネム薬にもほぼ同様の感受性を示した。

【考察】1997年度には、*P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. faecium*においてカルバペネム薬の感受性の低下を認め、難治病態や薬剤使用状況などが関係している可能性が推測された。患者背景を調査し併せて報告する予定である。

## 1995年の外来、入院患者における尿路感染症分離菌の検討

広島大学医学部泌尿器科学教室

○繁田正信、田中 学、碓井 亞

広島大学医学部附属病院泌尿器科外来、病棟における1995年の尿路感染症分離菌について集計し、臨床的検討を行った。

- 1) 外来は116例から139株、入院は44例から75株が分離された。
- 2) 男女比は外来では1:1.3、入院では2:1、年齢は外来では平均59歳(5-91歳)、入院では平均58歳(7-85歳)であった。
- 3) 外来では、単純性感染症は48例(41%)、複雑性68例(59%)でカテーテル留置例は17例(25%)であった。一方、入院では、単純性1例(2%)、複雑性43例(98%)でカテーテル留置症例は24例(56%)であった。
- 4) 複雑性感染症の基礎疾患は、外来では神経因性膀胱が27例(40%)と最も多く、次いで前立腺肥大症の11例(16%)であった。入院では前立腺癌10例(23%)、膀胱癌7例(16%)の順であった。
- 5) 菌種別検出頻度は、外来では*E. coli*が52株(37%)が最も多く、次いで*Enterococcus spp*が15株(11%)、*Klebsiella spp* 10株(7%)、入院では*Enterococcus spp*12株(16%)、NF-GNR11株(15%)、*P. aeruginosa* 9株(12%)の順に多かった。
- 6) 外来単純性感染症の菌種別検出頻度は、*E. coli*が最も多く41株(79%)を占めたが、外来複雑性では*Enterococcus spp*が12株(14%)と最も多く、次いで*E. coli* 11株(13%)であった。

## 尿路感染症分離株の臨床的検討（第11報）

宮崎医科大学泌尿器科

○山下康洋、濱砂良一、長田幸夫

同 中央検査部

大瀧幸哉、島田雅巳

【目的】化学療法剤の開発や、治療法の進歩などに伴って、泌尿器科領域での病原菌の種類や薬剤感受性にも変化がみられる。尿路感染症の治療においてその動向を把握しておくことは重要である。我々はすでに1978年～1995年の当科における尿路感染症の起炎菌の分離頻度とその薬剤感受性について報告した。今回は、第11報として1996年～1997年の外来および入院患者の尿路分離菌について集計し、前回と比較検討した。

【方法】1996年1月～1997年12月までの宮崎医科大学付属病院泌尿器科の外来および入院患者由来菌を、1患者、1感染を原則に、菌種別分離頻度を算出し前回と比較検討した。主要分離菌については薬剤感受性も検討した。

【結果】外来患者134名より242株を分離した。*E.coli* (20.7%)が最も多く分離され、以下*P.aeruginosa* (12.4%)、*E.faecalis* (11.6%)の順であった。*Staphylococcus* 属 (*S.aureus*, CNS)は10.3%分離された。入院患者では32名より63株を分離した。*P.aeruginosa* (19.0%)、*Staphylococcus* 属 (19.0%)が最も多く分離され、次いで*E.coli* (14.3%)が多く分離された。*E.coli* はセフェム系、アミノ配糖体、ニューキノロン系、MINOに90%以上の高度感受性を示し、MIC<sub>90</sub>も低かった。外来、入院由来の*S.aureus* 15株のうちMRSAは14株(93.3%)を占めVCM、ABKに100%、MINOに85.7%の感受性を示した。

【考察】前回著増した*P.aeruginosa* は入院、外来ともに減少した。外来では*Staphylococcus* 属の減少傾向を認めしたが、入院では増加傾向を示した。*S.aureus* のうちMRSAの占める割合も増加しており今後の動向に注意する必要があると思われた。しかし、MRSAの薬剤感受性には変化を認めなかった。

## 尿中分離菌の年次的変遷と薬剤感受性について

神戸大学医学部泌尿器科

同附属病院中央検査部\*

○酒井 豊、米本洋次、中野雄造、李 勝、

樋口彰宏、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1993～97年の各菌種分離頻度、および1995～97年の薬剤感受性率について集計し、その推移を検討した。

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

【結果】1997年は、全体で557菌株 (GPC29%、GNR56%、その他15%、以下もかっこ内同順) が尿中から分離された。泌尿器科外来107株 (25%、71%、4%) の菌種別頻度は①*E.coli* 30.8% ②*K.pneumoniae* 8.4%、③*Streptococcus* 7.5%、泌尿器科入院96株 (33%、50%、18%) には①*E.faecalis* 13.5%②*S.marcescens* 12.5%③*P.aeruginosa* 10.4%、他科入院348株 (GPC29%、GNR53%、その他18%) には①*E.faecalis* 15.8%②*P.aeruginosa* 15.5%③*E.coli* 12.4%の順であった。

薬剤感受性率の年次推移については*E.coli*、*K.pneumoniae*、*E.faecalis*に大きな変化はなく、*E.faecium*、*S.epidermidis*には全般に感受性が低下し、特にOFLXでその傾向が顕著であった。

【考察】泌尿器科入院では96年に比し*E.faecium*が減り、代わりに*E.faecalis*が4年ぶりに1位となった。泌尿器科外来及び他科入院においては分離菌頻度に著変はなかった。泌尿器科、他科とも入院患者において真菌の分離菌頻度が増加傾向にあった。

*E.faecium*、*S.epidermidis*の薬剤感受性率の低下が目立っていた。また*S.aureus*の分離頻度に変化は認められないが、本菌のうちMRSAの占める比率は例年60%程度であったものが97年には89.5%と増加していた。

鹿児島大学医学部泌尿器科における1996年以降の  
尿路分離菌頻度の検討

鹿児島大学医学部泌尿器科

○常盤光弘, 後藤俊弘, 速見浩士, 北川敏博,  
川原元司, 大井好忠

【目的】当教室における最近の尿路分離菌年次推移を  
検討し報告すると共に, 各細菌尿における膿尿の程度  
についても比較検討した。

【方法】尿路分離菌をStaphylococcus sp, Enterococcus  
sp, E.coli, Klebsiella sp, Citrobacter sp, Enterobacter sp,  
Proteus sp, Serratia sp, P. aeruginosa, GNF-GNR, Others  
として分類し, 1996年から1998年上半期までの分離  
頻度を集計した。また, 各細菌尿における膿尿の程度  
を7段階にスコア-化し細菌種別に比較検討した。

【結果】尿路臨床分離菌頻度については,  
Staphylococcus, Enterococcus, E.coli, Klebsiella, Citrobact  
er, Enterobacter, Proteus, Serratia, P. aeruginosa, GNF-  
GNR, Othersの順に1996年では各32.2%, 10.1%, 15.4%,  
2.2%, 3.1%, 5.3%, 6.2%, 2.2%, 12.3%, 8.7%,  
2.2%, 1997年では各28.4%, 12.3%, 13.4%, 4.1%,  
3.3%, 5.2%, 3.4%, 4.9%, 11.9%, 12.7%, 0.3%  
という結果となった。

各細菌尿の膿尿の程度については, グラム陰性桿菌の  
感染尿では比較的高度で, グラム陽性球菌の感染尿の  
中では, Enterococcus, S. aureusによるもので比較的高  
度であり, S. epidermidisなどによるもので比較的軽度  
という結果が得られた。

【結論】尿路臨床分離株頻度の検討においては,  
Enterococcus spの増加と, P. aeruginosaの減少が主な  
変化であった。各細菌尿の膿尿の程度においては, 細  
菌以外にも, 原疾患, 尿路留置カテーテルの有無など  
各種の要因が関与していることが予想されるため今後  
更に検討していく必要があると考えられた。

クラミジア抗原検出キットであるクリアビュー  
クラミジア法の有用性の検討

岐阜大学医学部産科婦人科

○早崎 容, 三嶋廣繁, 佐藤泰昌, 玉舎輝彦  
揖斐総合病院産科婦人科 川添香子  
岐阜総合病院産科婦人科 和泉孝治  
岐阜市民病院産科婦人科 伊藤邦彦

【目的】C. trachomatisの検出には, PCR・LCRによ  
る核酸増幅検査法が最も優れているが, これらの検査  
は, 一般病院などでは外注検査として行われているこ  
とが多い。そのため, 外来診察での妊婦に対するスク  
リーニング検査などの場合, 即日の結果が判明しない  
ため, 改めての来院を余儀なくさせることになる。従  
来より用いられてきた, 短時間で迅速に検査できるク  
リアビュークラミジアキットが, 新しく改善されたた  
め, 今回, その有用性について, イデアクラミジア  
と比較検討した。【方法】当科外来で, クラミジア感  
染症が疑われた子宮頸管炎, 付属器炎, STDの女性患  
者のうち, 同意の得られた200名を対象とした。検体は,  
子宮頸管スワブより採取し, クリアビュークラミジア  
法, イデアクラミジア法およびクラミジアPCR法で  
クラミジア抗原検出を行い検討した。【結果】200例の  
うち, クリアビュークラミジア法での陽性例は25例  
(12.5%), イデアクラミジア法での陽性例は27例  
(13.5%)であった。成績不一致の2例は, 共にイデア  
クラミジア法陽性, クリアビュークラミジア法陰性で,  
PCR法は陽性であった。【結論】クリアビュークラミ  
ジアキットは, 従来キットを用いた報告と比較する  
と, 明らかに感度, 特異性が改善されており, 今回の  
検討でもイデアクラミジアとほぼ同等の成績が得ら  
れるまで改善されたことが明らかになった。外来検査  
のスクリーニング法としては, 臨床的に有用性が高ま  
ったと考えられる。

PIDの治療効果-クラミジア関与の有無による薬剤間の差についての検討

京都府立医科大学産婦人科

○保田仁介、川邊いづみ、北宅弘太郎、多田佳宏、東弥生、水上千波、本庄英雄

(目的)子宮内感染や付属器炎などの軽症PIDはセフェム系やニューキノロン系の経口剤で治療されることが多い。その際クラミジア(*C. trachomatis*)感染の可能性の有無によって両系統の薬剤の選択がされていると考えられる。しかし治療開始時にPIDへのクラミジア関与を明らかにすることは困難であり、年齢や既往、生活歴などによって薬剤の選択がなされている。経口剤で治療したPIDについて治療開始時におけるクラミジア感染の可能性の有無を踏まえて、両系統の薬剤の治療成績を比較した。

(方法)臨床的にPIDと診断した214例についてクラミジア感染の可能性を考慮し、88例にセフェム剤を、また126例にニューキノロン剤を投与し治療を開始した。また起炎菌の一般細菌学的検査とともに、子宮頸管からのクラミジアの検出検査、クラミジア抗体検査を行った。再診時にはPIDへのクラミジア関与の可能性について判定を行い、両系統の薬剤による治療効果を比較した。

(成績)セフェム剤による1週間の治療での有効率は94.3%であった。有効例でクラミジア感染の可能性ありと判定された症例は19.3%、無効例では60.0%であった。またニューキノロン剤による1週間の治療での有効率は96.0%であり、有効例でのクラミジア感染の可能性は42.1%、無効例では20.0%であった。セフェム剤有効と判定された例でクラミジア感染が明らかと考えられる症例が10例あり、これらではクラミジア治療の追加を行った。

(結論)セフェム剤とニューキノロン剤の有効率には差はなかった。しかしセフェム剤有効と判定された例にはクラミジア感染のある症例が含まれており、再発予防のためにも治療開始時のクラミジア検査は必須であると考えられた。

周産期におけるカルバペネム系抗菌薬パニベネム・ベタミブロンの治療効果

揖斐総合病院産婦人科 ○川添香子

岐阜大学医学部産科婦人科 三嶋廣繁、佐藤泰昌、早崎容、玉舎輝彦

岐阜北総合病院産婦人科 和泉孝治

岐阜市民病院産婦人科 伊藤邦彦

岐阜県立岐阜病院産婦人科 山田新尚

【目的】カルバペネム系抗菌薬3剤のうち、イミベネム・シラスタチンは、既に周産期感染症研究会において有効性・安全性の評価がなされているが、他の2剤については検討されていない。今回、パニベネム・ベタミブロン(PAPM / BP)の周産期妊産婦細菌感染症症例に対する治療効果の検討を行なった。【方法】対象は、1995年1月から1997年12月の3年間に、羊水感染(前・早期破水)、絨毛羊膜炎、産褥熱、産褥子宮内感染、産褥骨盤内感染、外生殖器感染、尿路感染症、乳腺炎などの妊娠・産褥期における各種細菌感染症と診断された症例のうち、同意の得られた症例を対象とした。総投与症例41例のうち、投薬違反症例(1日1回投与)1例、感染症状不明確3例、臨床検査未実施3例の合わせて7例を除く34例を評価対象とした。投与方法は、本剤1回0.5gを1日2~3回点滴静注、3~14日間投与とした。【結果】臨床効果は、79.4%(27/34)の有効率であった。細菌学的効果は、27例で評価可能で、菌消失率(菌消失例+菌交代例)が77.8%(21/27)で、61株中49株(80.3%)が消失した。副作用としては、41例中1例に、点滴静注中、軽度の頭痛・悪心を投与開始日より投与終了日直後まで認めたが、投与終了翌日には、すみやかに消失した。臨床検査値異常は、41例中1例に、軽度のGOT、GPT、LDHの上昇を認め、投与終了後回復したが、併用薬の影響も考えられた。【結論】PAPM / BPは、周産期妊産婦の細菌感染症に有用な薬剤と考えられるが、特に安全性の確認のためには、妊産婦における体内動態を含め、さらに症例の検討が必要であると考えられる。

### 子宮頸管炎に対するレボフロキサシン1日1回投与法の検討

岐阜大学医学部産科婦人科<sup>1</sup>、岐阜県立岐阜病院産婦人科<sup>2</sup>、岐阜市民病院産婦人科<sup>3</sup>、岐北総合病院産婦人科<sup>4</sup>、揖斐総合病院産婦人科<sup>5</sup>  
 ○三嶋廣繁<sup>1</sup>、佐藤泰昌<sup>1</sup>、早崎容<sup>1</sup>、玉舎輝彦<sup>1</sup>、山田新尚<sup>2</sup>、伊藤邦彦<sup>3</sup>、和泉孝治<sup>4</sup>、川添香子<sup>5</sup>

【目的】感染症に対する抗菌化学療法の一方法として服薬コンプライアンスの良い単回投与が行われるようになってきた。我々は、子宮頸管炎に対するキノロン薬を用いた単回投与方法の有効性および安全性を検討した。

【方法】子宮頸管炎・尿道炎102例に対して、封筒割り付け法により、レボフロキサシンの1日1回200mg投与と1日2回200mg投与に分け比較検討した。また、一部の症例については、レボフロキサシンによる治療前後のサイトカインIL-6、IL-8の変動を検討した。

【結果】臨床評価可能症例は90例であった。1日1回200mg投与群と1日2回200mg投与群の間には、臨床症状、治療効果に有意な差は認められなかった。副作用の報告は2例に認められ、カンジダ膣炎と乳房緊満感・乳頭痛であったがいずれも軽微なものであり、適切な処置または無処置にて軽快した。また、IL-6は治療前後で有意な変化を示さなかったが、IL-8は治療につれて有意に減少した。

【考察】子宮頸管炎に対してレボフロキサシンの1日1回200mg投与は有効な治療方法の一つに成り得ると考えられた。また、IL-8は、炎症局所における治療効果判定の有用なマーカーに成り得ると考えられた。

### FOMの細胞内Ca<sup>2+</sup>代謝に及ぼす影響

久留米大学医学部第一内科

○吉田信一、本田順一、大窪恭光、米光純子、北島寛元、大泉耕太郎

【目的】昨年の本学会でFOMの好中球機能に対する影響、本年の本学会東日本支部総会で、FOMの好中球細胞内Ca<sup>2+</sup>代謝に及ぼす影響を報告した。今回、フローサイトメーターを用いて、リンパ球、単球におけるCa<sup>2+</sup>代謝を検討した。また、好中球細胞内Ca<sup>2+</sup>代謝においても再検討した。

【方法】健康人の末梢血を採取し、その全血に対してFluo-3AMを加えて反応させた。反応後、溶血操作を行い、HBSS緩衝液に細胞を浮遊させた。リンパ球に対する刺激剤としてCD3モノクローナル抗体を使用し、単球、好中球の刺激剤としてFMLPを用いた。刺激後より時間毎にそれぞれの細胞群において、陽性細胞数、蛍光強度をフローサイトメーターで測定した。FOMを最終濃度が100-200μg/mlとなるように加え、15分間、37℃反応させたものをFOM処理細胞とした。

【結果】CD3抗体で刺激したリンパ球、FMLPで刺激した単球におけるCa<sup>2+</sup>代謝に対して、FOMは何の影響も与えなかった。また、FMLP刺激による好中球細胞内Ca<sup>2+</sup>の上昇に対しても、FOMは影響を及ぼさなかった。

【考察】今回の実験系では、FOMはいずれの細胞に対しても、Ca<sup>2+</sup>代謝に関して何の影響も与えなかった。好中球に関して、前回は細胞内Ca<sup>2+</sup>が枯渇している状態の好中球にCaCl<sub>2</sub>を加えることで、細胞内へのCa<sup>2+</sup>の流入を測定し、FOMがCa<sup>2+</sup>の細胞内への流入を抑制することを報告した。今回違った結果が得られた原因は、好中球の活性化の状況が異なっていたためと考えられる。好中球の活性化機構を説明しながら、FOMの作用点について報告する。

## Clindamycin(CLDM)が緑膿菌 LPS 刺激に対する免疫細胞のサイトカイン産生に及ぼす影響

大分医科大学第2内科、同検査部<sup>1)</sup>

○平井一弘、平田範夫、岸 建志、村上純子、平松和史、山崎 透<sup>1)</sup>、永井寛之、那須 勝

【目的】一部のセフェム系抗菌薬の投与により、重症グラム陰性菌感染症において菌体からの大量のLPSの放出に伴うエンドトキシンショックが励起されることはよく知られている。我々は当学会でも今までCLDM投与により菌体側のLPS放出の抑制が*in vitro*及び*in vivo*において認められることを報告してきた。今回、緑膿菌のLPSに対する生体側の反応の抑制がCLDM等の薬剤によって抑制できるかを、*in vitro*での系にて検討したので報告する。

【方法】LPS刺激感受性サイトカイン産生ヒト白血病細胞(THP-1細胞)の培養上清中(RPMI-1640 with 10%FCS)にCLDMを各濃度投与添加し、4時間・18時間培養した。さらに緑膿菌より得られたLPSを培養後の上清に加え、この培養上清中のTNF- $\alpha$ 濃度をELISA法にて定量比較した。また、マウス由来免疫細胞についても同様にCLDMを各濃度加え、ConA刺激下での増殖能を色素を用いた比色法にて測定した。

【結果・考察】THP-1細胞にLPS刺激する事によって培養上清中に大量のTNF- $\alpha$ が検出された。しかし、CLDM添加群では濃度依存的にTNF- $\alpha$ の産生は抑制されることが観察された。また、4時間よりも18時間培養にてこの傾向は顕著であった。このことは、CLDMが生体のLPSに対するサイトカインの過剰反応を抑制する可能性を示すと考えられる。さらに、ConA刺激下のマウス免疫細胞に対する増殖能にCLDM投与群と非投与群間では、大きな差は認められず、高濃度でも死細胞比率は増加しなかった。これらのことから、CLDMをグラム陰性桿菌感染症のセフェム系抗菌薬と併用することは、エンドトキシンショックを菌側・生体側の両側面から抑制することが考えられた。

## $\beta$ -lactam薬によるヒト口腔由来7種Prevotella $\beta$ -lactamaseの誘導

大阪歯科大学口腔外科学第1講座

○山本憲二、松本和浩、白数力也

目的：ヒト口腔から分離されるPrevotellaのある株は $\beta$ -lactam薬に耐性を示し、その主体は $\beta$ -lactamaseであると考えられている。 $\beta$ -lactam薬は、口腔感染症の治療や抜歯後の感染予防のために頻繁に使用されているにもかかわらず、 $\beta$ -lactam薬による $\beta$ -lactamase活性の誘導に関してはほとんど研究されていない。本実験では $\beta$ -lactam薬によるPrevotella  $\beta$ -lactamaseの誘導について検討した。

材料と方法：供試菌株はヒト口腔由来Prevotella *intermedia*、*P. nigrescens*、*P. melanogenica*、*P. buccae*、*P. loescheii*、*P. corporis*(Pc)および*P. oris*の $\beta$ -lactamase陽性株(ニトロセフィン陽性)1株をそれぞれ使用した。 $\beta$ -lactam薬はABPC、PIPC、CEX、IPMおよびLMOXを用いた。MICは寒天平板希釈法で測定した。 $\beta$ -Lactamase活性の誘導は1/16 MIC  $\beta$ -lactam薬をそれぞれ添加後、4と15時間培養して行った。 $\beta$ -Lactamase活性は基質CEZを用いて波長263 nmの吸光度を測定し、タンパク1 mg当たりの比活性で示した。

結果と考察：供試菌株に対するABPC、PIPC、CEXのMICは512~>1024  $\mu$ g/ml、LMOXのMICは64~512  $\mu$ g/ml、IPMのそれは0.5~>32  $\mu$ g/mlであった。 $\beta$ -Lactamase活性は全供試菌株で検出され、その値は1.6~32.3 mU/mg proteinであり、供試菌株によって異なっていた。 $\beta$ -Lactam薬による酵素活性の誘導はすべての供試薬剤で認められ、CEXとLMOXで誘導能が高かった。酵素活性の誘導は培養4時間よりも15時間で強くなる傾向が見られた。供試菌株の中ではPc  $\beta$ -lactamaseが最もよく誘導された。

以上の事実は、供試Prevotellaの $\beta$ -lactam薬耐性の主体は $\beta$ -lactamaseであることを示唆している。また、日常の歯科臨床で頻繁に使用される $\beta$ -lactam薬が本酵素活性の誘導能を有しており、口腔常在菌叢の耐性化促進因子と考えられ、薬剤の選択に十分注意しなければならないことも示している。

尿路より分離された *Staphylococcus epidermidis* に  
おける Intercellular Adhesin Gene ( *ica* ) の検討

広島大学医学部泌尿器科学教室  
○茶幡 伸、繁田 正信、碓井 亜  
広島大学歯学部口腔細菌学教室  
小松沢 均

【目的】 *S. epidermidis* は IVH カテーテル留置症例に生じる菌血症の重要な原因菌の一つであり、近年その biofilm 形成に関与する gene の基礎的研究も行われている。 *ica* は polysaccharide intercellular adhesin (PIA) の生合成を誘導する gene で、固層に付着した菌が多層に重積する際に不可欠であり、biofilm 形成における鍵となる gene である。そこで尿路より分離された *S. epidermidis* を用いて *ica* の検出頻度について検討した。

【方法】 菌は広島大学医学部附属病院泌尿器科で治療を受けた尿路感染症患者 34 人の尿より分離された *S. epidermidis* 34 株および当院の敗血症患者 15 例から血液培養あるいは IVH カテーテルより分離された *S. epidermidis* 15 株、計 49 株を用いた。 *ica* は ABC の 3 個の gene が cluster を構成しており、今回は *ica* A 内の primer を作製し、臨床分離株の chromosomal DNA を template として PCR を行った。得られた約 700bp の PCR 産物の DNA sequence より *ica* A と同一であることを確認し、これを probe として、Southern blotting を行い、 *ica* A gene の有無を検討した。

【結果】 尿路由来の *S. epidermidis* 34 株中、18 株 (53%) が *ica* 陽性であったが、血液由来の *S. epidermidis* 15 株は全株陽性 (100%) であった。

【結論】 尿路感染症における *S. epidermidis* は、敗血症の *S. epidermidis* とは異なる性質を有している可能性が示唆された。

マウスの MRSA 血行性肺感染モデルを用いた抗  
菌薬の効果についての比較検討

長崎大学医学部第 2 内科

○富山由美子、黒木美鈴、楊 兵、朝野和典、  
宮崎義継、前崎繁文、田代隆良、河野 茂

【目的】 マウスに MRSA を血行性に感染させた実験モデルを用いて肺炎に対する抗 MRSA 抗菌薬の治療効果を比較検討する。

【方法】 6 週齢、雄、ddY 系、SPF マウスに、MRSA (長崎大学臨床分離株 NUMR101) を封入した agar beads を、 $2.5 \times 10^8$  CFU/マウスの菌量に設定し尾静脈より接種することで血行性肺感染症を作製した。 Vancomycin、Teicoplanin、Arbekacin を治療薬として用いて治療効果の比較検討を行った。投与方法は、薬物の濃度を 5、25、125 mg/Kg の 3 濃度、初回投与の時間を菌接種後の 2 時間後、12 時間後、24 時間後の 3 群に分けて、1 日 1 回 7 日間腹腔内投与後に、それぞれの薬剤についての細菌学的検討 (肺内菌数) を行った。

【結果】 初回の治療を菌接種後 2 時間後に開始した場合、3 薬剤とも、投与量に相関して有意に肺内菌数が減少しており、抗菌薬投与の効果がみられた。しかし、初回投与を菌接種後 2 4 時間経過したのちに開始したマウスでは、いずれの濃度でも無治療群と肺内菌数に差がみられなかった。今回の治療実験の結果から、MRSA が血行性に肺に感染した場合は、迅速な治療が重要であると考えられた。また、その理由として、感染が成立した場合、肺の病理組織像にて感染巣を取り囲むフィブリン膜が観察されるが、この膜を通過して感染巣に抗菌薬が移行しにくいために、抗菌薬の効果が発現しがたいのではないかと考えられた。

## メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)のタイピングにおける Arbitrarily-primed polymerase chain reaction (AP-PCR)の有用性について

産業医科大学泌尿器科<sup>1)</sup> 同病院中央検査室<sup>2)</sup>

○村谷哲郎<sup>1)</sup> 高橋康一<sup>1)</sup> 山田陽司<sup>1)</sup>

赤坂聡一郎<sup>1)</sup> 真鍋憲幸<sup>1)</sup> 田邊忠夫<sup>2)</sup>

松本哲朗<sup>1)</sup>

(目的) MRSA の typing には、コアグララーゼ型などの生物学的特性によるものや、遺伝学的方法が知られている。近年、簡便で新しい typing 法として期待される AP-PCR 法の有用性を検討するために、本院より分離された株を用いて、従来の生物学的分類法と合わせて typing したので報告する。

(方法) 1994 年から 1997 年に本院で分離された、MIC が Vancomycin(VCM): $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ 、Oxacillin(MPIP): $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  の *S.aureus* 40 株を用いて、薬剤感受性、コアグララーゼ型、エンテロトキシン型、TSST-1 産生能の有無により分類した。つぎに、PCR による *mecA* 遺伝子の検出、AP-PCR によるゲノム typing を行った。

(結果及び考察) 試験に用いた 40 株に対する VCM の MIC は、再測定ではすべて  $2 \mu\text{g/ml}$  以下であった。また、PCR では *mecA* 遺伝子が 40 株中 35 株に検出された。*mecA* 遺伝子を持たない 5 株の内 4 株は、MIC 再測定時でも MPIP は  $4 \mu\text{g/ml}$  以上であった。

試験株は、エンテロトキシン型と TSST-1 産生能の組み合わせによって 7 パターンに分類され、コアグララーゼ型を加えると 10 パターン、*mecA* の有無により 11 パターンに分類された。これらのパターンは、AP-PCR によりさらに分類が可能であった。同一患者株では、生物学的特性が全て一致し AP-PCR の typing も同一なものが多かったが、1 患者の株 4 株では、明らかな AP-PCR パターンの差がみられ、同一患者の複数株による感染が示唆された。以上より、院内株の typing、感染経路のモニタリングとして、AP-PCR 法は簡便で有用な方法であると考えられた。

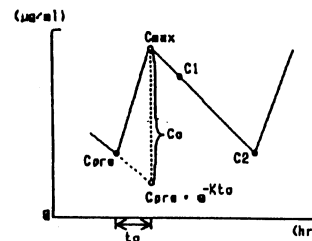
## バンコマイシン低感受性 MRSA に対するアルベカシンの薬物速度論的アプローチ

武庫川女子大学薬学部<sup>1)</sup>

○松山賢治<sup>1)</sup>

(目的) 近年、バンコマイシン低感受性 MRSA の出現が臨床上的大きな問題となってきている。バンコマイシンの作用部位は細胞壁合成阻害にあるが、アルベカシンの場合、リボソーム 30S ユニット阻害であり作用部位が異なるため、バンコマイシン低感受性(或いは耐性) MRSA に対しても有効性が期待される。演者らは、バンコマイシン低感受性 MRSA に対して、アルベカシン 225 mg を 1 日 1 回、間欠点滴を行ない、この間、3 ポイントの血液を採取してアルベカシンの血中濃度測定ならびにコンピューターを用いた最適投与計画を行なったので報告したい。

(方法) アルベカシンを投与後、3 回目の投与直前値( $C_{pre}$ )、3 回目投与終了後 2 時間値( $C_1$ )、ならびに 4 回目投与直前値( $C_2$ )を測定し、 $C_1$  と  $C_2$  より消失速度定数 ( $K$ ) を、以下の Sawchuck-Zaske 式により患者個々の分布容積 ( $V_d$ ) を



$$V_d = \frac{R_0}{(C_{\max} - C_{\text{pre}} \cdot e^{-kt_0})k} (1 - e^{-kt_0})$$

(結果) バンコマイシンを一日一回 2000mg 投与していたにも拘わらず、ネガティブにならなかった MRSA が薬物速度論的解析に基づくアルベカシン 225 mg 一日一回投与により腎障害を惹起することなく、10 日目にネガティブとなった。

バンコマイシンの場合 MRSA の菌交代現象としての緑膿菌の出現が見られることがあるが、アルベカシン使用では緑膿菌の出現が認められない点は医療経済学的にも注目される。



## 尿路感染症における chemokine の役割

九州大学泌尿器科

○原岡正志、田中正利、内藤誠二

【目的】尿路感染に必要な不可欠な白血球を尿中に遊走させる chemokine の役割を検討した。

【方法】(1) 経尿道的尿路感染を生じさせた C3H/HeN マウスの尿中 chemokine (MIP-2、KC、ENA、MIP-1 $\alpha$ 、JE、cotaxin) を経時的に測定し、尿中白血球数と比較した。(2) 抗マウス MIP-2 抗体を用いて、尿中白血球数と腎内 MPO 活性(腎実質内の白血球量を表わす)をコントロールと比較した。

【結果】(1) 6種類の chemokine のうち MIP-2 のみが尿中白血球数と有意な相関を示した。(2) 抗マウス MIP-2 抗体は尿中への白血球流入を抑制したが、腎内 MPO 活性、つまり腎実質内への白血球遊走には影響を及ぼさなかった。

【考察】尿路感染時に白血球が尿中へ流入するには、まず血管壁を超えての遊走と次に粘膜を超えての遊走が必要である。後者には MIP-2 主に関与しているが、前者には MIP-2 以外の chemokine が主に関与していると思われる。

## 低蛋白ラット頬部炎症巣におけるLVFXの移行性に関する検討

神戸大学医学部口腔外科学講座

○山崎隆廣、吉位 尚、黒木英司、林 徹、西村栄高、吉川朋宏、吉岡 歩、古土井春吾、竹野々 廠、市来浩司、大塚芳基、中尾 薫、寺延 治

【目的】我々は、これまでにいくつかの実験モデルを作製し、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、低蛋白ラットの頬部にカラゲニン膿瘍を作製し、低栄養状態における抗菌薬の体内動態を検討したので報告する。

【方法】使用動物はウイスター系雄性ラットで、8% Cascin含有の低蛋白飼料を制限(1日1匹4g)して飼育し低蛋白ラットを作製した。ラットの頬部皮下に2%カラゲニン生食液0.5mlを注入して頬部膿瘍を作製し、炎症惹起後1日目にLVFX10mg/kgを単回経口投与した。経時的に血清、膿瘍内浸出液および周囲肉芽組織を採取し、bioassayにて抗菌薬濃度を測定した。対照群には、通常の飼料で飼育した正常ラットを用い比較検討した。

【結果およびまとめ】1) 低蛋白および正常ラットのいずれにおいても、肉芽組織内濃度は血清濃度と類似した時間的推移をとったが、滲出液ではプーリングする傾向がみられ、炎症組織自体とは異なる推移を示した。2) 血清および肉芽組織内濃度は、低蛋白および正常ラットでのT1/2に大差はみられなかったが、低蛋白ラットの方が正常ラットよりもTmaxは早く、Cmaxは大きい結果であった。3) 肉芽組織内濃度のAUCは、低蛋白および正常ラットともに差はみられなかったが、血清濃度のAUCは低蛋白ラットの方が高かった。

今回得られた結果は、低蛋白食による血清アルブミンの低下に伴う非結合型抗菌薬濃度の上昇が反映されたものと推測されるが、低栄養による肝での薬物代謝酵素系の活性低下も排泄に影響した要因のひとつと考えられる。今後は、排泄経路や蛋白結合率の異なる他の抗菌薬についても検討していきたいと考えている。

福岡大学病院における最近 10 年間の緑膿菌血症例の検討

福岡大学病院臨床検査部 ○高田 徹  
九州大学名誉教授 澤江義郎

【目的】緑膿菌が血液より分離された症例の臨床背景・経過と分離菌の薬剤感受性との関連を検討する。

【方法】1988年から1997年の10年間に福岡大学病院検査部において血液より緑膿菌が検出された76例のうち病歴を検討し得た56例（男性43例、女性13例）を対象とした。分離菌のMICは、PIPC、CTX、SBT/CPZ、CAZ、CZOP、IPM、AZT、GM、AMK、OFLX、CPF、FOMの12種類の抗菌薬につき、微量液体希釈法により検討した。

【結果】入院科は内科系32例、救命救急・外科系24例であり、基礎疾患は悪性造血器疾患が12例で最も多く、次いで悪性非造血器疾患9例、肝胆道系疾患4例、消化管疾患4例、などであった。血管カテーテルおよび尿路カテーテル留置が共に66%の例でなされ、抗菌薬前投与例は88%におよんでいた。また、73%の症例でH<sub>2</sub>-ブロッカーが使用されていた。血液分離前に血液以外の検体からMRSAが分離されていた例は、気道系検体が27例と最も多く、次いで膿6例、IVH4例、などであった。緑膿菌血液分離後1カ月以内の死亡率は54%におよび、そのうち60%(全例の約1/3)は3日以内に死亡していた。分離菌の抗菌薬耐性と臨床像との関連も併せて報告する。

(会員外共同研究者;福岡大学病院臨床検査部 村上紀之、恵良文義、小野順子)

VCM 耐性*Enterococcus gallinarum* による敗血症を呈した急性リンパ性白血病の一例

大阪府立成人病センター第五内科

○長谷川太郎、手島博文、魚嶋伸彦、川本晋一郎、村上雅樹、屋木敏也、安見正人、鳥野隆博、中村博行、平岡 勝、正岡 徹

同 臨床検査部

吉永哲男

慶應義塾大学医学部中央臨床検査部

小林芳夫

【症例】26才、女性【現病歴】平成8年11月、近医にて急性リンパ性白血病 (ALL) と診断され、化学療法により完全寛解となった。平成9年5月14日、同種骨髄移植を施行したが、同年12月に再発、再度化学療法を施行され2度目の完全寛解となった。本人の希望により当院に紹介され、5月21日に入院となった。【入院後経過】入院後検査にてALL再発が確認されたため、6月18日よりAra-C、MIT、VP-16、PSLを用いた化学療法を施行した。6月25日(第8日)より高度の発熱、CRP上昇、頻回の下痢が出現しこの日施行した血液培養より*Morganella morganii* が検出されたため、その感受性試験の結果に従い抗生剤投与を開始した。以後、6月26、27日に施行した血液培養からは細菌は検出されなかったが、便培養より*M. morganii* と*Enterococcus faecium* が検出され、また高度の発熱、CRP高値は持続した。6月28日施行した血液培養より*E. faecium* (VITEC SYSTEMにて同定) が分離された。本菌はVCMに対しMIC=8μg/mlと耐性を示した。IPM/CS、ABPC、PIPCに抗生剤を変更することにより6月30日以降血液培養より菌は検出されなくなった。後日、慶應義塾大学医学部中央臨床検査部に同定を依頼したところ、PCR法にてvan C1遺伝子が検出され、本菌は*E. gallinarum* であることが判明した。【考察】今回我々はVCM耐性*E. gallinarum* による敗血症を経験した。これまで*E. gallinarum* の臨床的意義は疑問視されていたが、今回の症例より、VCM耐性*E. gallinarum* も重症感染症の原因菌となり得ると考えられた。

強酸性電解水の殺菌作用について  
形態学的検討 -

塩野義製薬(株) 創薬研究所  
○辻 雅克, 三和秀明

【目的】強酸性電解水は薄い食塩水を電気分解することによって生成される強酸性 (pH2.7 以下) で酸化還元電位 (1100mV 以上) の高い電解食塩水のことである。この電解食塩水は MRSA や緑膿菌に対しても強い抗菌力を示し、院内での手指洗浄に使用されている。今回私共は、強酸性電解水の殺菌作用について形態学的に検討したので報告する。

【方法】菌株として MRSA SR3637, *P. aeruginosa* SR24, *E. coli* SR9519 (O157) を使用した。強酸性電解水はスーパーオキシドラボ (JED020) を用いて生成し (残留塩素濃度 50 ppm)、生菌数測定には SCDLP 培地を用いた。形態観察は走査型電子顕微鏡 (Hitachi S-800) を使用した。

【結果】強酸性電解水作用後の生菌数および濁度変化について検討した結果、MRSA SR3637, *E. coli* SR9519, *P. aeruginosa* SR24 は短時間で殺菌されたが、その作用は溶菌を伴わなかった。次に、グラム染色による形態観察をおこなった結果、菌体のわずかな膨化等の変化がみられる程度で伸長化や溶菌像は観察されなかった。しかし、走査型電子顕微鏡で観察すると、MRSA SR3637 では作用 5 分で細胞壁表面上に障害像が見られた。*E. coli* SR9519 や *P. aeruginosa* SR24 ではその変化は著しく、突起 (bleb) 様構造を多数もつ像が観察された。また、強酸性電解水の殺菌作用メカニズムの原因のひとつである次亜塩素酸ソーダと殺菌作用を比較した結果、殺菌効果は同じであったが、次亜塩素酸ソーダの pH を酸性 (pH 2.5) にすることで強酸性電解水と同じ bleb 様構造が観察された。

【結論】強酸性電解水をグラム陰性菌に作用すると bleb 様構造を示した。この構造はキノロン作用時にも観察されるが、強酸性電解水では数や大きさが異なっていた。また、この bleb 様構造は次亜塩素酸 (pH 2.5) 作用でも観察されたことから、遊離有効塩素のうち HClO により形態変化をおこしていると考えられた。

バンコマイシンによる MRSA の形態変化と  
溶菌菌体におけるリポタイコ酸の局在性

川崎医大・微生物  
○山田作夫, 松本 明

【目的】従来より我々は、抗菌剤による溶菌機構について検索してきた。今回はその一環としてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対するバンコマイシン(VCM)の溶菌機序を解明することを目的として、VCM による MRSA の形態変化ならびに VCM による溶菌菌体におけるリポタイコ酸 (LTA) の局在性について検索した。

【材料・方法】臨床由来 MRSA R207 株よりプロテイン A 欠損株として分離した R207F-2 株の対数増殖培養菌に VCM を添加し、3 時間後に得られる VCM 処理菌を対象に、定法に従って、透過型電顕 (TEM) にて観察した。菌体内の LTA 局在性は post-embedding 法による免疫電顕法にて観察した。

【結果・考察】TEM 観察の結果、VCM による MRSA の溶菌に至る多様な形態変化が観察できた。即ち、①細胞壁 (CW) 厚の不均一化、②隔壁形成部位以外の CW 損傷に伴う菌体内内容物の漏出、③ CW 表面における突起状構造物の出現、④分裂進行中の双葉状菌体における隔壁先端部位の解裂を伴う溶菌である。このような形態の変化を伴う菌体はいずれも内部の希薄化が認められ、特に、④で最も溶菌が顕著であったことから、VCM は主として隔壁形成後の菌体分裂時における CW の構築阻害によって溶菌を誘導することが示唆された。双葉状菌体の LTA は細胞質膜と CW の間隙に生じた多数の小胞に認められ、正常菌ではメソソーム (MS) に LTA の局在が確認できたことから、溶菌菌体で生じた小胞は MS に由来するが、この MS 小胞は、VCM による細胞質膜障害作用により誘発された異常 MS と考えられる。

腸炎ビブリオの *gyrA* および *parC* 遺伝子の全塩基配列の決定とニューキノロン耐性機構の解析

京都薬科大学・微生物学教室

○奥田潤、西野武志

【目的】腸炎ビブリオは主に海産物を通じて感染し、下痢を引き起こす。腸管感染症に対するニューキノロン薬の使用量も増加しており、腸炎ビブリオにおいてもニューキノロン耐性菌の出現が懸念される。そこでわれわれは腸炎ビブリオの *gyrA* および *parC* 遺伝子の全塩基配列を決定後、*in vitro* で分離されたニューキノロン耐性菌におけるそれらの遺伝子の変異について検討したので報告する。

【方法】神奈川現象陽性の *Vibrio parahaemolyticus* AQ3815 株から、*gyrA* および *parC* 遺伝子それぞれのキノロン耐性決定領域を PCR 法でまず増幅した。増幅されたキノロン耐性決定領域の塩基配列をもとにして、*gyrA* および *parC* 遺伝子をそれぞれクローニングし、それらの全塩基配列を決定した。次に、AQ3815 株から ciprofloxacin を用いた増量継代により低度、中等度、および高度耐性株を分離した。それぞれの耐性株のキノロン耐性決定領域を PCR で増幅し、キノロン耐性決定領域における変異の有無を解析した。

【結果】今回決定した腸炎ビブリオの *gyrA* 遺伝子から推測した GyrA タンパクは *Klebsiella pneumoniae* の GyrA タンパクと最も高い相同性を示した。一方、腸炎ビブリオの *parC* 遺伝子から推測した ParC タンパクは *Haemophilus influenzae* の ParC タンパクと最も高い相同性を示した。腸炎ビブリオの ciprofloxacin 耐性変異株のキノロン耐性決定領域を調べたところ、低度および中等度変異株においては *gyrA* 遺伝子内部に一塩基置換が検出されたが、*parC* 遺伝子内部には変異は検出されなかった。しかしながら、高度耐性株においては *gyrA* および *parC* 両遺伝子内部に一塩基置換が検出された。

【結論】これらの結果から、すでに大腸菌を初めとする他のグラム陰性菌で報告されているように、腸炎ビブリオにおいても GyrA タンパクがニューキノロン薬の一次標的酵素であり、ParC タンパクはニューキノロン耐性を上昇させる補助的な役割をしていることが考えられる。

(会員外共同研究者：早川恵理子、西淵光昭)

緑膿菌の Mex 排出システムの抗菌ペプチドに対する基質認識

京都薬大・微生物；\*大日本製薬・創薬研

○後藤直正、岡本清美、山岸純一\*、西野武志

【目的】緑膿菌の染色体上には、少なくとも三種のマルチコンポーネント型排出システム MexAB-OprM, MexCD-OprJ および MexEF-OprN がコードされ、種々の抗菌剤、消毒剤および抗菌性色素に対する広い交差耐性に寄与している。一方、これらのシステムと相同性の高い淋菌の Mtr 排出システムが疎水性の抗菌化合物ばかりでなく、抗菌性ペプチドも排出することが最近報告された。私どもは、緑膿菌の Mex 排出システムの基質特異性をより詳しく調べる目的で、抗菌ペプチドが本システムの基質になり得るかどうか調べた。

【材料および方法】コンポーネントの産生等の性状が明らかでない *P. aeruginosa* PAO1 株由来の isogenic な mexAB-oprM, mexCD-oprJ および mexEF-oprN の変異株を使用した。抗菌ペプチドとしてカエル毒 magainin 2、ハチ毒 mastoparan X、ハチ毒 melittin、ヒト好中球 CAP18 ペプチドの誘導体 LL37 を合成し、HPLC で精製した。抗菌ペプチドに対する感受性は液体希釈法および生菌数の測定により調べた。

【結果および考察】実験に使用した抗菌ペプチドは、その分子が細胞質膜に侵入後、会合し、孔を形成することにより多くの細菌に対して抗菌活性を発揮することが知られている。事実、緑膿菌の野性株でもそれらの抗菌作用は観察された。しかし、MexAB-OprM, MexCD-OprJ および MexEF-OprN の高発現や欠損による抗菌力の変化は観察されなかった。これらの結果から、既に報告のある imipenem および aminoglycosides に加えて、試験した抗菌ペプチドが緑膿菌の Mex システムによって排出されない化合物であることが分かった。相同性の高い淋菌の Mtr システムとの基質認識の相違は、Mex 排出システムの基質認識機構の解明への手がかりとなるだけでなく、新しい抗菌剤の開発のための情報となることが期待される。

## MRSAにおける各種薬剤に対する耐性菌の動向

明治製菓（株）薬品総合研究所  
○蔵園瑞代、井田孝志

【目的】我々は1992年から1993年に全国の医療機関から分離されたMRSAについて細菌学的な疫学調査を実施し、その当時の本邦におけるMRSAの実態を調査した。そこで今回、その後のMRSAの動向を把握するため、1998年3月に全国の100の医療機関で分離されたMRSAを対象に、各種薬剤の耐性菌の分離率およびコアグラゼ型別を検討した。

【方法】MRSA；100株は1998年3月の1ヶ月間に全国37都道府県の100の医療機関から分離されたものを用いた。各薬剤に対する感受性は化学療法学会標準法に従って測定した。各薬剤のブレイクポイント（ $\mu\text{g/ml}$ ）はDMPPC 200, EM 0.78, RKM 6.25, SM 25, LVDM 100, GM 6.25, TOB 6.25, ABK 6.25, TC 6.25, MINO 1.56, OFLX 12.5, CP 12.5, VCM 6.25, として耐性率を調査した。VCMヘテロ耐性菌の検出にはMu3寒天培地(BBL)を用いた。

【結果・考察】DMPPC高度耐性を示す株が88%、PCaseの産生株は74%認められた。その他の薬剤の耐性率はそれぞれ、EM 93%, RKM 83%, SM 4%, LVDM 1%, TOB 96%, GM 49%, TC 65%, MINO 62%, OFLX 79%, CP 10%, ABK 7%であった。また、

MICで $6.25\mu\text{g/ml}$ 以上を示すVCM耐性菌は検出されなかったが、VCMヘテロ耐性菌は11%存在した。コアグラゼ型は、II型が89%、III型が7%、VII型が4%であった。IV型の株は検出されなかった。1993年の調査と今回の調査を比較すると、GM耐性菌が61%から49%に減少したのを除き、薬剤耐性菌の分離率に大きな変化はみられなかった。ABK耐性菌も前回6.9%今回7%と増加傾向はみられず、またVCM耐性菌は今回も検出されなかった。VCMヘテロ耐性菌については前回調査していないのでその増減は明らかでないが、今回の調査においてVCM耐性菌は広範囲の地域から分離されており、今後の動向に注意を払う必要がある。

## 口腔レンサ球菌におけるマクロライド耐性機構の解析

徳島大学歯学部口腔細菌

○小野恒子、村上圭史、村上欣也、根本謙、弘田克彦、三宅洋一郎

【目的】口腔レンサ球菌は、高齢者における喘下性肺炎や抜歯等歯科治療後の敗血症に関与している。これまでに口腔および鼻腔由来の *S. mitis* および *S. oralis* においてマクロライド耐性菌が高頻度に分離されることを報告してきた。今回、これらのマクロライド耐性菌の薬剤耐性機構を解明するため、耐性遺伝子の検出と塩基配列の解析を行った。

【方法】菌株として口腔および鼻腔由来マクロライド耐性 *S. mitis* 6株、*S. oralis* 7株、*S. salivarius* 1株およびブドウ球菌を2株使用した。耐性遺伝子はPCR法によって *erm*、*msr*、*mefE*、*mph*、*ere* の検出を行った。さらに *erm* および *mefE* 遺伝子と推測されたPCR産物の塩基配列をDye Terminator Cycle Sequencing法によって決定した。

【結果と考察】マクロライド耐性菌13株中 erythromycin のMICが $512\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌が5株存在し、それら全てと中等度耐性を示す菌株のうちの1株から *erm* 遺伝子と推測されるPCR増幅産物が得られた。これら6株中の5株の約530bpのPCR産物の塩基配列を決定したところ、*Enterococcus faecalis* および *S. pneumoniae* Tn1545 の *ermB* 遺伝子と極めて高い相同性を有していた。今回検討したマクロライド耐性菌のほぼ50%が *erm* 遺伝子によることが明らかになった。しかし、同一の臨床検体より分離されたブドウ球菌の *erm* gene との間に高い相同性は認められなかった。したがって、同一患者に存在しているマクロライド耐性のレンサ球菌とブドウ球菌は互いに起源を異なる耐性遺伝子を保有していることが示唆された。

さらに中等度耐性菌3株から *mefE* 遺伝子プライマーによるPCR産物が得られ、塩基配列を決定した。その結果、3株全て *S. pyogenes* の *mef* gene の塩基配列と100%の相同性を有していた。したがって、口腔レンサ球菌においても *mefE* 遺伝子による薬剤排出ポンプ系の耐性菌が存在していることが明らかになった。

(会員外共同研究者：李悦子、林能理子)

琉球大学医学部附属病院におけるペニシリン  
耐性肺炎球菌の分離状況

琉球大学医学部第一内科

○田場秀樹, 新里 敬, 金森修三, 久保田 徹

宮城 啓, 比嘉 太, 健山正男, 斎藤 厚

琉球大学医学部附属病院検査部

仲宗根 勇, 草野展周, 山根誠久

【目的】ペニシリン耐性肺炎球菌の分離頻度が全国的に増加しているが、近年では $\beta$ -ラクタム剤以外の薬剤にも耐性を示す多剤耐性株の分離報告もみられる。そこで我々は、琉球大学医学部附属病院にて分離・同定された臨床分離肺炎球菌に占める薬剤耐性株の分離状況について検討したので報告する。

【材料・方法】1989年から1997年の間に当院検査部にて臨床検査材料より分離・同定された肺炎球菌を対象として、日本化学療法学会標準法に基づく微量液体希釈法により、薬剤感受性試験を施行した。ペニシリン耐性度の分類は米国 NCCLS の基準に従い、感性 (PSSP)、中等度耐性 (PISP)、および耐性 (PRSP) の3群に分類した。

【結果・考察】ペニシリン耐性肺炎球菌の分離頻度は年々増加傾向にあり、1989年には10.3%であったのに対して1997年には約70%に増加していた。PISP および PRSP の頻度は各々57.5%、12.3%であった。ペニシリン耐性株はCPRやIPM、SPFX等の薬剤に対して概ね良好な感受性を示すものの、近年の分離株の中には、PCGをはじめとする $\beta$ -ラクタム系薬剤以外にも種々の抗菌薬に対して同時に耐性を示す多剤耐性株も存在することから、本菌の今後の薬剤感受性動向、特に多剤耐性化傾向には十分留意する必要があると考えられた。

琉球大学病院における $\beta$ -lactamase非産生  
ABPC耐性*H. Influenzae*の分離状況

琉球大学医学部第一内科, 同 検査部\*

○久保田徹, 金森修三, 田場秀樹, 新里 敬,  
健山正男, 斎藤厚, 仲宗根勇\*, 草野展周\*

【目的】*H. Influenzae*は呼吸器感染症、中耳炎、副鼻腔炎などの起因菌として重要である。本菌は5~20%の株が $\beta$ -lactamaseを産生し、ペニシリン系や第一世代セフェム系抗菌薬に対して耐性を示す。近年、 $\beta$ -lactamase非産生株においてABPCや第二世代セフェム系のCTMに対しても耐性を示す株が散見される。実際に我々はCTMが無効な肺炎症例を経験した。今回、 $\beta$ -lactamase非産生ABPC耐性株(BLNAR)の分離状況と薬剤感受性の検討を行い、その耐性機序についても考察する。

【材料と方法】供試菌株は1995年1月から1998年6月までに琉球大学病院検査部にて分離された*H. Influenzae*159株。同一患者からの重複菌株は除外した。薬剤感受性試験は日本化学療法学会の標準法に準じて微量液体希釈法で行った。対象薬剤はABPCを含む12薬剤とした。 $\beta$ -lactamase産生試験はニトロセフィン法にて行った。

【結果】NCCLSの基準に従い、 $\beta$ -lactamase非産生菌のうちABPCのMICが2 $\mu$ g/mlを中等度耐性(I)、4 $\mu$ g/ml以上を耐性(R)として後者をBLNARとした。その分離率は1995年2%、1996年1%、1997年0%、1998年4%であった。中等度耐性以上では1995年13.3%、1996年27.5%、1997年10.3%、1998年16%であった。RおよびIの株ではCEZ、CTM、CZX、CAZ、CPR、IPM、MEPM、AZTにおいてもMIC分布がABPC感性株と比べ耐性側へシフトしていた。LVFXでは両者間に差を認めなかった。

【考察】BLNARの増加傾向は不明確であるが、今後同菌の動向には注意を要する。今回検討したBLNAR株において $\beta$ -ラクタム系抗菌薬のほぼ全てにおいて耐性側へのシフトを認め、耐性機序としてはPBPの変異の可能性が推察された。

口腔外から分離された  $\beta$ -lactam薬耐性 *Prevotella* の  $\beta$ -lactamase活性

大阪歯科大学<sup>1</sup>細菌学講座、<sup>2</sup>口腔外科学第1講座、<sup>3</sup>東京総合臨床検査センター

尾上孝利<sup>1</sup>、○山口智子<sup>2</sup>、島谷浩幸<sup>1</sup>、松本和浩<sup>2</sup>、前田健生<sup>2</sup>、木下 智<sup>2</sup>、栗林信仁<sup>3</sup>、村田雄一<sup>2</sup>、山本憲二<sup>2</sup>、出口浩一<sup>3</sup>、白数力也<sup>2</sup>、佐川寛典<sup>1</sup>

目的：嫌気性グラム陰性桿菌の *Prevotella* はヒト歯性感染症から頻繁に分離されるとともに口腔以外の材料からも分離される。これら口腔外分離株のある株は  $\beta$ -lactam薬に耐性を示し、簡易同定法で  $\beta$ -lactamase活性も検出されている。しかし、その活性値はほとんど明らかにされていない。本実験では口腔外分離 *Prevotella* に対する  $\beta$ -lactam薬のMICと  $\beta$ -lactamase活性の関係を検討した。

材料と方法：供試菌株はRapID Ana II Systemで簡易同定した *Prevotella buccae* (腹水) 1株、*P. loescheii* (静脈血と上顎洞穿刺液) 2株、*P. melaninogenica* (腹水とダグラス穿刺液) 2株および *P. oralis* (術創分泌物) を使用した。 $\beta$ -Lactam薬はABPC、PIPC、CEX、IPM、LMOX、AZTおよびCMZ、また、 $\beta$ -lactamase阻害剤はCVA、SBTおよびTAZを用いた。MICは寒天平板希釈法で、 $\beta$ -lactamase活性は基質CEZ (波長263 nm) とABPC (波長235 nm) の吸光度を測定し算出した。さらに、 $\beta$ -lactamase活性の誘導は1/16 MIC  $\beta$ -lactam薬をそれぞれ添加して調べた。阻害効果は粗酵素液に1  $\mu$ g/mlになるように阻害剤を添加し、5分後に酵素活性を測定して検討した。

結果と考察：供試菌株に対するABPC、PIPC、CEXのMICは $\geq 1024 \mu$ g/ml、LMOX、AZT、CMZのそれは $64 \sim > 1024 \mu$ g/ml、IMPのそれは $1 \sim > 32 \mu$ g/mlの範囲であった。ニトロセフィン法で  $\beta$ -lactamase活性は全ての供試菌株で検出された。供試菌の  $\beta$ -lactamase活性は、基質CEZのとき8.4~178.3、基質ABPCのとき29.0~58.1 mU/mg proteinであり、菌株によって活性値は異なっていた。供試菌の  $\beta$ -lactamase活性は3種阻害剤によっていずれも阻害された。酵素活性の誘導はABPCとPIPCで認められた。

以上の事実は、口腔由来株同様に口腔外分離 *Prevotella* の  $\beta$ -lactam薬耐性にも  $\beta$ -lactamaseが重要な役割を果たしていることを示唆している。これら菌株の  $\beta$ -lactamaseは  $\beta$ -lactam薬によって誘導される可能性も考えられる。

呼吸器感染症における肺炎球菌の多剤耐性菌の現況

—特に $\beta$ -lactam薬耐性菌の増大について—  
長崎大学熱帯医学研究所内科

○渡辺貴和雄、本村和嗣、真崎宏則、大石和徳、永武 毅

目的：今日、肺炎球菌の多剤耐性菌の増加が治療上の問題となりつつある。そこで私共は、最近分離された呼吸器病原性の明確な肺炎球菌について耐性化の現況を把握するため、各種薬剤に対する感受性試験を行なった。

材料及び方法：細菌；1997年1月~1998年5月までに呼吸器感染症患者喀痰より定量培養にて有意に分離された病原性の明確な肺炎球菌53株を用いた。抗生剤；23薬剤について検討した。薬剤感受性測定法；本学会標準法に準じて行なった。感性、耐性の分類；NCCLSに準拠し、PCsについては感性 ( $\leq 0.05 \mu$ g/ml : PSSP)、中等度耐性菌 ( $0.1 \sim 0.78 \mu$ g/ml : PISP)、耐性 ( $\geq 1.56 \mu$ g/ml : PRSP) とした。尚今回はABPCの結果を基に評価した。又CEPs及びIPMについてもABPCと同様に取扱った。

成績及び考察：ABPCに対し、 $0.013 \sim 6.25 \mu$ g/mlの分布域を有し、そのピークは、 $0.78 \sim 3.13 \mu$ g/mlに見られた。本剤でのPISP、PRSPの割合は、合計すると80%以上に認められ、1990年以前の成績と比較すると耐性菌の増大が顕著であった。CEPsの内注射剤のCMXに対しては $0.78 \mu$ g/ml以下の濃度で全株の発育阻が見られるものの、ピークは $0.2 \sim 0.39 \mu$ g/mlであった。又経口剤であるCFIXの分布域は $0.1 \sim 100 \mu$ g/mlと幅広く分布し、明確な3峰性が見られ、新経口セフェム剤の耐性化が明らかであった。一方EMでは $1.56 \mu$ g/ml以上に分布する耐性菌の割合は40%、MINOは $3.13 \mu$ g/ml以上の耐性菌は60%以上に認められた。ニューキノロン剤中SPFXが最も優れた抗菌力を示し、分布域は $0.1 \sim 1.56 \mu$ g/mlでピークは $0.1 \sim 0.2 \mu$ g/mlであった。以上の事より、今後本菌の多剤耐性化にも十分な注意と監視が必要と思われる。

ペニシリン耐性肺炎球菌の薬剤感受性及び血清型の検討

久留米大学第一内科,同小児科<sup>1)</sup>,同臨床検査部<sup>2)</sup>

○松本久美,白石恒明,力丸 徹,矢野秀樹,

木下正治,渡辺 尚,大泉耕太郎

長井健祐<sup>1)</sup>

梶村克成,橋本好司,野口英子,近藤重信<sup>2)</sup>

【目的】ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)は、呼吸器感染症から分離される肺炎球菌(*S. pneumoniae*)の約50%を占め、市中呼吸器感染症の起炎菌として重要である。今回、当院及び関連施設で分離されたPRSPについて、内服抗生物質の薬剤感受性及び血清型を検討したので報告する。

【方法】対象は、98年5月-10月に当大学及び関連施設でかく痰から分離保存された*S. pneumoniae*(100株)である。薬剤感受性はPCG,CCL,CPDX,CFTM,CFDN,CDTR,CFPM,FRPM,SBTPC,OFLX,LVFX,CPFX,EM,CAMの14薬剤についてNCCLS法に基づき微量液体希釈法でMICを測定した。また、Statens Seruminstitu社の肺炎球菌型別抗血清を用い、血清型別を行った。

【結果と考察】*S. pneumoniae*100株中、PCG中等度耐性(PISP;MIC $\geq$ 0.1 $\mu$ g/ml)株は36株(36%)で、2 $\mu$ g/ml以上の高度耐性(PRSP)株は11株(11%)であった。薬剤感受性は、PISPの約半数は唯一ベネム系抗生物質(FRPM)が良好な成績であったが、PRSPに関しては無効であった。血清型は、PCG耐性株36株中、19型9株(25%),23型3株(8.3%)他6,14型などであった。当院と関連施設から分離されたPCG耐性株では19,23型が多く、呼吸器感染症において近年増加している型と同様の分離頻度であった。

耐性肺炎球菌感染症の臨床背景の検討

鳥取大学医学部第三内科

○井川克利,千酌浩樹,寺本英己,

堀伸二,松本行雄,佐々木孝夫

西伯病院

杉本勇二

六日市病院

山崎整児

【目的】1990年代に入ってから、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌(PISP)、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)蔓延が著明となってきた。当科でも臨床分離株の約50%がPISP/PRSPである。この背景因子を探るために、今回我々は当科を受診し、肺炎球菌感染症と診断された患者についてその臨床背景を検討した。

【対象】1990年から1996年までに当科において、肺炎球菌が検出され、肺炎球菌感染症と診断された25症例を対象とした。内訳はPSSP感染症16例、PISP/PRSP感染症9例である。

【方法】ペニシリン感受性肺炎球菌(PSSP)感染症、PIPP/PSSP感染症について、肺炎球菌感染症発症以前の抗菌薬の既往、過去1年間の肺炎の既往、免疫抑制状態の有無、過去3ヶ月以内の入院歴の有無、喫煙歴の有無(Brinkman指数150以上)、飲酒歴の有無(5合 $\times$ 15年以上)、栄養状態を調査した。検定にはFisherの直接法を用いた。

【結果】過去1年以内に肺炎に罹患した既往がある例はPSSP感染症では10%であったのに対しPISP/PRSP感染症では80%と有意な差を認めた( $p=0.05$ )。また、抗菌薬の既往、過去3ヶ月以内の入院歴がPISP/PRSP感染症で多い傾向を認めた。

【考察】耐性肺炎球菌分離の背景に、過去の肺炎罹患歴が関与している可能性が示唆された。



呼吸器感染症患者より最近分離された肺炎球菌の  
薬剤感受性と血清型について

北摂病院 小児科

○杉田久美子、西村忠史

近年、Penicillin(PC)耐性肺炎球菌の検出頻度が増加し、その難治性と重症化が問題となっている。またPC耐性肺炎球菌はMRSAと異なり市中感染の原因菌であり、肺炎球菌の抗菌薬に対する耐性化を把握することは日常の診療において重要である。今回我々は患者由来の肺炎球菌について薬剤感受性と血清型を検討したので報告する。

〔材料と方法〕対象は1998年1月から3月までの3ヵ月間に3病院を受診または入院した呼吸器疾患患者を中心に分離した肺炎球菌60株について経口抗菌薬を中心に薬剤感受性と血清型を検討した。

〔結果〕Penicillin Gの最小発育濃度(MIC)よりPSSP, PISP, PRSPに分けると、PSSPは60株中13株(21.7%)、PISPは26株(43.3%)、PRSPは21株(35%)であった。CDTR, CPDX, CFIX, OCL, CFDNに対する感受性はPCGと同様に2峰性の感受性パターンであった。EMは3峰性パターンで、PSSP株でもMICが16 µg/ml以上の株が25%見られ、PRSP株ではMICが0.125 µg/ml以下の株が19%見られた。同様な傾向はCLDMやMINOでも認められた。血清型は肺炎球菌全株では19型が60株中18株(30%)と最も多く、ついで6型15株(25%)、23型11株(18.3%)であった。PC耐性株においてもこれら19、6、3型が多い傾向にあった。

〔考察〕我々の施設では最近1～2年のPC耐性菌の増加傾向はなかったが、今回の結果は全国平均と変わらず高度耐性株は35%であったが、中等度耐性を含めると耐性株は約3/4を占めており、患者分離肺炎球菌の大部分が耐性株であった。外来診療においても難治性感染症が増加していることや、今回、化膿性髄膜炎や敗血症が2例あり、共にPRSP株であったことから、このような難治性症例や重症感染症の治療では耐性化を考慮した抗菌薬の選択が必要であると思われた。

〔共同研究者：若宮英司、肘岡澄子、小国龍也、杉木正夫、植村隆、井上伸〕

抗菌薬による緑膿菌由来のIL-8誘導因子  
Pseudomonas nitrite reductase(PNR)の放出  
長崎大学熱帯医学研究所内科<sup>1)</sup> 虹が丘病院<sup>2)</sup>  
○土橋佳子<sup>1)</sup>、大石和徳<sup>1)</sup>、森本浩之輔<sup>2)</sup>、  
渡辺貴和雄<sup>1)</sup>、永武 毅<sup>1)</sup>

〔目的〕我々は強力なIL-8誘導活性を示すPseudomonas nitrate reductase(以下PNR)がβ-lactam剤による殺菌に伴い菌体外へ放出され、気道上皮細胞におけるIL-8産生を誘導することを報告した(第46回日本化学療法学会総会)。この結果から、βラクタム剤投与後の殺菌に伴い一過性の気道中における好中球性炎症が惹起されるものと推察される。そこで、今回はIPM, CPF, GMの殺菌機構とPNR放出、IL-8誘導活性について比較検討した。

〔方法〕1. in vitro殺菌実験：血清抵抗性の緑膿菌(It-1株) 5×10<sup>8</sup>cfu/mlを、4濃度(1/4, 1, 4, 10MIC)のIPM、CPF、GMとMedium 199内でインキュベーションし、経時的に菌数測定を行った。2. 殺菌実験反応液中のPNRの存在をWestern blot法で解析した。3. 殺菌実験反応液をフィルター滅菌し、LPS刺激に不応性のヒト気道上皮細胞BET-1A cell lineに添加し、24時間後の上清中のIL-8誘導活性をELISA法で測定した。

〔結果〕各抗菌薬とも経時的に殺菌に伴う、PNR放出とIL-8産生が認められた。薬剤によっては用量依存性のIL-8産生誘導を認めた。殺菌力において、CPFはIPM, GM以上に優れていたが、IL-8産生誘導能はIPM>GM>CPFの順であった。

〔考察〕IPM, GMにおいてはその殺菌能とIL-8誘導能は相関するのに対し、CPFによる殺菌とIL-8誘導能は解離が認められた。IPM, GM, CPFの殺菌機構における外膜障害の関与が異なることが推察される。

〔共同研究者：ボラン・サー<sup>1)</sup>、田川恵子<sup>1)</sup>、寺井陽子<sup>1)</sup>、  
東京大学医学部 松島綱治〕

慢性緑膿菌感染症マウス実験モデルを用いたマクロライドのサイトカイン産生に及ぼす影響  
長崎大学第2内科1、臨床検査医学2、医療技術短大3

○黒木美鈴1、楊 兵1、富山由美子1、朝野和典 1、宮崎義継2、前崎繁文1、田代隆 良3、河野 茂1

【目的】私たちは、マウス慢性緑膿菌性気道感染症モデルにおける気道内への好中球浸潤とサイトカインの動態について、気管支肺胞洗浄液（BALF）を用いて検討を行い、これらに対するマクロライドの作用を検討したので報告する。

【材料と方法】感染菌株としてムコイド型緑膿菌 NUS10株を用いた。本菌を生理食塩水に浮遊させ（ $109\text{cfu/ml}$ ）、その菌液に長さ2mmに切断した静脈留置用プラスチックチューブを3日間 $37^\circ\text{C}$ の条件下で浸しておく。このチューブを、充分麻酔したddY系、雄、6週齢マウスの気管内に経口的に挿管し感染を成立させる。マウスのBALFを経時的に採取し、菌数定量と細胞数および細胞分画を測定し、サイトカインをELISAを用いて測定した。このモデルを用いてマクロライド薬のサイトカインおよび好中球に及ぼす影響を定量した。

【結果と考案】感染初期に、BALF中の総細胞数とともに好中球分画の増加が認められた。しかし、10日目前後にこれら総細胞数および好中球分画の減少がみられ、その後、再び緩やかに上昇し、30日目以降に定常化する。サイトカインの動態も初期の10日間 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{MIP-2}$ などのサイトカインが上昇し、その後減少に転じる。感染30日目以降、 $\text{Th2}$ 系のサイトカインが持続的に上昇し、慢性化へと移行するものと考えられる。クラリスロマイシン投与群では感染初期の好中球の再上昇が抑制され、 $\text{TNF}\alpha$ の産生も抑制され、マクロライド薬が宿主サイトカインを介して免疫系を修飾している可能性が示された。また、慢性期におけるマクロライド薬のサイトカインへの影響も検討したので合わせて報告する。

肺非定型抗酸菌症の増悪因子の検討

奈良県立医科大学第二内科

○岡村英生、塚口勝彦、生野雅史  
小林 厚、福岡篤彦、竹中英昭  
岡本行功、吉川雅則、米田尚弘  
成田亘啓

【目的】近年、肺非定型抗酸菌症は増加傾向にあり、特に *Mycobacterium avium complex*(MAC)症は、多剤耐性菌によることが多く治療に難渋することも少なくない。MAC症患者について臨床的背景因子について検討を行った。

【方法】対象症例は1993年4月より1997年3月までに当院結核病棟に入院したMAC症患者24例。入院時の年齢、性、身長、体重、比体重、白血球数、リンパ球数、血清総蛋白、血清アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、 $\text{ChE}$ 、細胞性免疫の指標となる $\text{PHA}$ 、 $\text{Con-A}$ 、 $\text{CRP}$ 、赤沈値、動脈血酸素分圧( $\text{PaO}_2$ )、動脈血二酸化炭素分圧( $\text{PaCO}_2$ )について検討した。また、MAC症治療期間中(6ヵ月間)に排菌が陰性化した症例(排菌陰性化群、14例)と排菌が持続した症例(持続排菌群、10例)の2群に分け上記因子を検討した。

【結果】全症例の検討では比体重、血清アルブミンの低下、 $\text{CRP}$ 上昇、赤沈値亢進を認めた。排菌陰性化群(A群)と持続排菌群(B群)の2群間の平均値の比較では比体重 A群  $82.9 \pm 12.7\%$ 、B群  $74.4 \pm 8.9\%$  ( $p < 0.05$ )、血清アルブミン A群  $4.0 \pm 0.5 \text{ g/dl}$ 、B群  $3.4 \pm 0.5 \text{ g/dl}$  ( $p < 0.01$ )、 $\text{ChE}$  A群  $443 \pm 148 \text{ U/l}$ 、B群  $321 \pm 95 \text{ U/l}$  ( $p < 0.05$ )とB群で有意な低下を認めた。

【結論】今回我々の検討によりMAC症患者のうち持続排菌し肺病変が悪化傾向にあった症例は排菌が陰性化した症例に比べて比体重、血清アルブミン、 $\text{ChE}$ といった栄養状態が有意に低下していた。入院時に栄養評価を行うことは予後を推測する上で有用ではないかと考えられた。

当院臨床分離株の耐性結核菌における  
ニューキノロン製剤のMIC測定

久留米大学第一内科

○田上祥子、渡辺 尚、力丸 徹、  
大泉耕太郎

社会保険田川病院  
川山智隆

久留米大学中央臨床検査部

梶村克成、橋本好司、野口英子、近藤重信

【目的】当院臨床分離株の耐性結核菌における  
ニューキノロン製剤 (OFLX、CPFX、SPFX、  
CS-940、Du-6859a) のMICを測定する。多剤耐性菌  
は感受性菌に比べてニューキノロン製剤にも耐性を示  
すのか。また、治療経過につれてニューキノロン製剤  
の耐性に变化が生じるかも検討する。

【対象】久留米大学で1996~1998年の間に分離された  
*Mycobacterium tuberculosis*のうち、INH、RFP、  
SM、EB4剤に対する耐性19株と感受性10株。対象株  
は結核菌標準菌株 ATCC。

【方法】(1)小川培地 (従来法) で継代培養後、マイク  
ロプレート法 (極東製薬ピットスペクトル) で結核剤  
の感受性を再評価する。(2)液体培地 (マイクロプロス ;  
極東製薬) で以下のニューキノロン剤のMICを出す。

LVFX、CPFX、SPFX、CS-940 (三共)、  
Du-6859a (第一製薬)。(3)INH、RFP、SM、EB4剤に  
対する耐性19株のうち経過の追える4例の臨床的検討。

【結果】マイクロプロスを用いたニューキノロン剤の  
MICの結果は Du-6859a < CS-940 = SPFX < CPFX =  
LVFX。抗結核剤に対して多剤耐性である株は、ニュー  
キノロン剤に対しても感受性が低い傾向があると考えら  
れた。その傾向はニューキノロン剤使用歴のない患者に  
も認められた。治療経過とニューキノロン剤に対する耐性  
獲得の推移に関して経過観察中である。

経気管吸引法 (T T A) による呼吸器感染症にお  
ける嫌気性菌感染の検討

奈良県立医科大学第2内科、中央臨床検査部\*

○古西 満、森 啓、眞島利匡、植田勝廣、  
善本英一郎、坂本正洋、村川幸市、前田光一、  
三笠桂一、佐野麗子\*、増谷喬之\*、成田亘啓

【目的】本邦では呼吸器感染症における嫌気性菌感染  
の実態が充分には明らかにされていない。その原因は  
呼吸器感染症の起炎菌決定が主に喀痰による検査法を  
用いているためである。我々は従来から経気管吸引法  
(T T A) を行なっており、今回はその成績をもとに  
嫌気性菌感染の実態を解析する。

【対象・方法】1990年4月から1998年3月までに当科  
でT T Aを施行し、嫌気性菌を分離した症例42例 (男  
性35例・女性7例、平均年齢59.7±15.0歳) につい  
て臨床的・細菌学的検討を行なった。

【成績】①同期間のT T A施行症例は387例、T T A  
陽性症例は268例、うち一般細菌分離例は257例であ  
り、嫌気性菌分離症例頻度は16.3%であった。②呼吸  
器感染症の病態は肺炎17例 (院外7例・院内10例)、  
肺膿瘍14例、慢性下気道感染症9例 (急性増悪8例・  
持続感染1例)、急性気管支炎2例であった。③基礎  
疾患は歯牙・歯周疾患17例、糖尿病12例、慢性下気道  
感染症12例、肺癌11例などであった。④嫌気性菌の単  
独菌感染症例が7例、嫌気性菌の複数菌感染症例が3  
例、嫌気性菌と好気性菌との複数菌感染症例が32例で  
あった。⑤分離した嫌気性菌は *Peptostreptococcus*  
*micros*、*Prevotella melaninogenica* が各12例、*Veil*  
*lonella parvula* が6例などであった。⑥肺炎を発症  
した肺癌症例1例が治療にもかかわらず死亡した。

【結論】呼吸器感染症において嫌気性菌感染の頻度は  
比較的高く、種々の呼吸器感染症の病態に関わってい  
ることから、呼吸器感染症の診断にあたっては嫌気性  
菌も常に考慮する必要がある。

## 慢性肉芽腫症におけるノカルジア症の1例

久留米大学医学部小児科<sup>1)</sup>、ゆうかり学園<sup>2)</sup>  
三菱化学ビーシーエル 臨床微生物<sup>3)</sup>  
○池澤 滋<sup>1)</sup>、赤須裕子<sup>1)</sup>、長井健祐<sup>1)</sup>、  
津村直幹<sup>1)</sup>、織田慶子<sup>1)</sup>、加藤裕久<sup>1)</sup>、本廣  
孝<sup>2)</sup>、小林寅吉<sup>3)</sup>

【はじめに】ノカルジア属は、好気性放線菌に属し、土壌、水、草木など自然界に広く分布する。本菌感染症は、通常免疫不全例に合併する場合が多い。今回われわれは慢性肉芽腫症（CGD）患者に合併したノカルジア症を経験したので報告する。

【症例】24歳の男性。入院5日前より発熱、咳が出現、また左下肢痛があった。当科外来受診し胸部X線にて肺炎を指摘され入院となった。基礎疾患として新生児期にCGDと診断され、当科外来フォロー中であった。また患者はST合剤に対し薬物アレルギーがある。入院後CPRにて治療を開始したが、喀痰培養にて真菌様コロニーが認められたため、抗真菌薬ITCZ、FLCZを併用した。Gaシンチの所見では、左下肺野および下肢に散在性に異常集積が認められた。Nocardia asteroides (N. asteroides) が同定された時点で、抗真菌薬を中止し、AMKを併用したが、腎機能低下が認められたため、抗菌薬をCTRXおよびCAMの併用とした。臨床症状および炎症所見の改善が認められたため、現在外来通院中である。

【考察】ノカルジア症は通常日和見感染症であり、その大部分はN. asteroides の感染により肺ノカルジア症となるが、本症例はGaシンチの結果より皮膚ノカルジア症も合併していた可能性が高い。ノカルジア症の治療の第1選択剤は、ST合剤であり、免疫不全患者では通常6-12か月の治療が必要である。本症例では、ST合剤にアレルギーがあり使用できず、広域セフェム系薬とマクロライド系薬の併用で改善した。分離されたN. asteroides に対する薬剤感受性試験を行ったので同時に報告する。

【非会員共同研究者：久留米大学医学部小児科  
伊達 是志

抗HIV療法（プロテアーゼ阻害剤：indinavir）中  
に顆粒リンパ球増加症（GLPD）を認めたAIDS

久留米大学医学部第一内科

○深堀茂樹、田中 健、本田順一、白石 香、  
城島浩人、益地久美子、藤松由起子、大窪恭光、  
田中雅久、大泉耕太郎

【症例】51歳、男性。1996年7月Pc肺炎・CMV肺炎にて当科入院となり、HIV抗体陽性・CD4：2.9/ $\mu$ lにてAIDSと診断した。ST合剤、ganciclovir等にて肺炎改善し、以後も感染症、全身状態の悪化など認めず外来治療継続したが、AZT、ddI投与中はCD4：5/ $\mu$ l以下であった。1997年5月よりプロテアーゼ阻害剤：indinavir追加後より徐々に末梢血リンパ球数、CD4陽性細胞数の増加を示し、胞体にアズール顆粒を有する大リンパ球（large granular lymphocyte：LGL）の出現を認めた。1997年4月：Ly731（CD4：3.7）/ $\mu$ l、LGL0%、8月：4920（143）、25、1998年2月10010（630）、70、6月：13135（906）90、CD4：6.9・CD8：57.6・CD16：35.3・CD56：28.3、CD57：41.6%、CD4<sup>+</sup>RA<sup>+</sup>：0.8・CD4<sup>+</sup>RA<sup>-</sup>：3.7%、CD8<sup>+</sup>56<sup>+</sup>：7.3・CD8<sup>-</sup>56<sup>+</sup>：37.8・CD8<sup>+</sup>57<sup>+</sup>：20.6、CD8<sup>-</sup>57<sup>+</sup>：34.2%、CD8<sup>+</sup>11b<sup>+</sup>：11.3・CD8<sup>+</sup>11b<sup>-</sup>：26.1%、NK細胞活性65%、HIV-RNA量400未満コピー/ml。

【考察】HIV感染症の治療はプロテアーゼ阻害剤を含む多剤併用療法によって飛躍的に進歩してきている。しかしながら、HIV治療によるリンパ球・CD4細胞増加に伴う免疫能の質的問題については不明の点が多い。今回、抗HIV療法（indinavir）経過中にリンパ球数・CD4陽性細胞数増加に伴い顆粒リンパ球増加症（granular lymphocyte-proliferative disorders：GLPD）を認めたAIDS症例を経験した。GLPDの機序は不明の点も多く、本症例は二次性GLPDと考えられるが、HIV感染細胞を排除する機能を有するキラーT細胞やNK細胞である可能性も考えられた。リンパ球・CD4細胞に対して細胞表面マーカー、NK細胞活性などの免疫学的検討を加え報告する。

## 再発乳癌に対する経口抗癌剤併用療法の成績

市立藤井寺市民病院外科

○藤本幹夫、井上直、伊東了、塚本泰彦

再発乳癌に対する治療にはCAF療法やCMF療法が良く用いられるが、注射のために通院が必要なこと、副作用が強く長期には投与が続けられないことなどから、外来治療にはむづかしい面が多い。そこで、我々は外来投与が安全にでき、長期投与が可能で、しかも効果増強が期待できる方法として、作用機作の異なる経口抗癌剤を併用する方法を考案し治療を行ってきた。方法は5FU系抗癌剤としてUFT（カプセルまたは細粒）あるいは5' DFURを200-400mg/day、アルキル化剤としてエンドキサン（CPA）100mg/dayを4週間併用投与し、2-4週間休薬しながら出来るだけ長く投与することを心がけた。また、症例によってはこれに抗エストロゲン剤あるいはプロゲステロン剤を併用した。現在までに18例の再発乳癌に本法を試行したので、その成績ならびに副作用について述べる。18例の再発部位は局所3例、リンパ節2例、骨3例、肺1例、胸水1例、胸膜（胸水）1例、肝2例、局所+肺1例、リンパ節+胸水1例、リンパ節+肺1例、胸水+肝1例、局所+リンパ節1例、リンパ節+胸水+腹水1例で、このうちCR1例、PR2例が認められた（有効率16.7%）。副作用として消化器症状（悪心、食欲不振、下痢）3例、白血球数減少4例、貧血2例、血小板減少1例、肝機能障害1例が認められたが、そのgradeは2までであった。

以上の結果から、まだ効果は十分とは言えないが、投与量、投与方法などを検討する価値があると考えられる。

## ムピロシン導入前後の鼻腔・咽頭・喀痰由来MRSAの薬剤感受性変化とコアグラマーゼ型別

長崎大学熱帯医学研究所内科：○渡辺 浩、真崎宏則、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

【目的】既に我々はムピロシン鼻腔用軟膏導入後ムピロシンに対し、MIC<sub>6.25</sub>~25μg/mlの中等度耐性を示すMRSAが出現したことを報告したが、今回耐性株の出現背景を明らかにする目的で以下の検討を行った。

【対象と方法】杏林病院で分離されたムピロシン導入前（1990年6月~1996年8月）のMRSA93株（56症例、鼻腔17株、咽頭12株、喀痰64株）と導入後（1996年9月~1998年1月）のMRSA173株（51症例、鼻腔41株、咽頭63株、喀痰69株）についてMIC（14薬剤、寒天平板法：化療標準法）、また同じくムピロシン導入前後のMRSAそれぞれ49株、74株についてコアグラマーゼ型別（デンカ生研）を測定し比較検討した。

【結果】MIPIC、CEZ、CAZ、FMOX、EM、CLDMのムピロシン導入前後のMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>値（μg/ml）は、いずれもそれぞれ>100、>100であった。ABKのMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>は前0.78、1.56、後0.78、3.13、同じくVCMでは、前1.56、1.56、後1.56、3.13、MINOでは前0.20、12.5、後6.25、25、LVFXでは、前12.5、25、後6.25、100、IPM/CSでは前50、100、後100、>100、CTMでは前50、>100、後>100、>100、ABPCでは前25、>100、後50、100であった。ムピロシンに対するMICは導入前は0.05~0.78に分布し、MIC<sub>50</sub>0.39、MIC<sub>90</sub>0.78であったのに対し、導入後は0.10~25に分布し、MIC<sub>50</sub>0.39、MIC<sub>90</sub>12.5で、このうち6.25~25のMRSAは35株存在した。コアグラマーゼ型別は導入前49株中38株（77.6%）、導入後74株中64株（86.5%）がII型であった。

【結論】ムピロシン導入前後でMRSAの各種抗生物質への耐性化はMINOを除いて大差はなかったが、ムピロシンに対しては導入後に初めて中等度耐性株の出現が認められた。現在の耐性度では鼻腔からのMRSAの除菌は充分可能であるが、今後高度耐性株の出現に注意が必要と思われる。

共同研究者：佐藤晃嘉、永尾敬美

老人病棟MRSA専用室における気道、便および環境由来黄色ブドウ球菌の分子疫学的解析

長崎大熱帯医学研究所内科<sup>1</sup>、愛野記念病院内科<sup>2</sup>、宮崎県立看護大微生物<sup>1</sup>、北里大医学部微生物<sup>4</sup>  
○真崎宏則<sup>1</sup>、麻生憲史<sup>1,2</sup>、渡辺浩<sup>1</sup>、渡辺貴和雄<sup>1</sup>、大石和徳<sup>1</sup>、永武毅<sup>1</sup>、田尾操<sup>2</sup>、池田秀樹<sup>2</sup>、坂本 翔<sup>2</sup>、松本慶蔵<sup>2</sup>、島内千恵子<sup>3</sup>、井上松久<sup>4</sup>

【目的】MRSA専用室内で鼻腔、咽頭、喀痰および便における黄色ブドウ球菌の保菌の実態および伝播様式を明らかにすることにより、効率の良い対策のあり方を確立する。

【材料および方法】関連施設愛野記念病院内科老人病棟MRSA専用室の患者において1996年9月から12月までに同一日の同一時間帯に鼻腔、咽頭、喀痰、便および環境（床ふきとり・落下細菌：専用室内5カ所と専用室出入口（廊下）の計6カ所）の培養を2週毎に実施した。分離保存された黄色ブドウ球菌について、薬剤感受性を調べ、パルスフィールド電気泳動法を行った。TENOVERらの分類（J Clin Microbiol 33, 1995）を用いて、DNA型より菌の同一性を検討した。

【結果】黄色ブドウ球菌は、鼻腔：13株/42回(31%)、咽頭：6株/42回(14.2%)、喀痰：10株/32回(31.3%)、便：8株/42回(19%)分離され、環境から19株（床拭き取り2株、落下細菌17株）/84回(22.6%)（落下細菌：MRSA3株(15.7%)）分離された。保存株（鼻腔4株（MRSA3株）、咽頭3株（MRSA2株）、喀痰7株（MRSA4株）、便8株（MRSA4株）、環境18株（床拭き取り2株、落下細菌16株））の分子疫学的解析より、DNA型が同一グループの黄色ブドウ球菌が、同一日に気道、便、環境ともに検出されたり、異なる調査日にいずれかで検出されることが明らかとなった。

【結論】MRSA専用室内では、気道や便由来の黄色ブドウ球菌が、落下細菌として環境を汚染したり、環境由来黄色ブドウ球菌が気道保菌の形成に関与している可能性が示唆された。

共同研究者：長崎大学熱研感染症予防治療（熱研内科）：G. Martinez、鄭燦紅

老人病棟MRSA専用室における褥瘡・便・皮膚由来黄色ブドウ球菌の分子疫学的解析  
愛野記念病院内科

○麻生憲史、中川喜代子、蘇峻影、光嶋博昭、坂本 翔、松本慶蔵、貝田繁雄  
長崎大学熱帯医学研究所内科  
真崎宏則、渡辺浩、渡辺貴和雄、大石和徳、永武毅  
宮崎県立看護大学微生物学 島内千恵子  
北里大学医学部微生物学 井上松久

【目的】愛野記念病院内科老人病棟において1991年10月より本格的に院内感染対策を継続し院内感染症は著明に減少したが、老人病棟においてMRSA保菌者は15名程度常に存在する。MRSA専用室内での褥瘡、便、皮膚由来黄色ブドウ球菌の保菌の実態および伝播様式を明らかにすることにより、効率の良い対策のあり方を検討する。

【材料および方法】1996年9月から12月までにMRSA専用室の患者において同一日の同一時間帯に褥瘡、便、皮膚（頭部、前腕、大腿鼠径部の3ヶ所）、及び環境菌（床ふきとり・落下細菌：専用室内5カ所と専用室出入口（廊下）の計6カ所）の培養を2週毎に実施し、分離保存された黄色ブドウ球菌について薬剤感受性、コアグラゼ型別、エンテロトキシン型別、TSST-1産生能の測定に加えて、パルスフィールド電気泳動法を行い、DNA型より菌の同一性を検討する。

【結果・考察】褥瘡由来黄色ブドウ球菌は、20株/25回(80%)分離され、便由来黄色ブドウ球菌は、8株/42回(19%)、皮膚由来黄色ブドウ球菌は、7株/126回(5.6%)、環境由来黄色ブドウ球菌は、20株/84回(23.8%)分離された。保存された褥瘡由来黄色ブドウ球菌7株（MRSA1株）、便由来黄色ブドウ球菌8株（MRSA4株）、皮膚由来黄色ブドウ球菌7株（MRSA1株）に対して黄色ブドウ球菌の保菌の実態、交叉感染の有無や環境由来黄色ブドウ球菌18株（落下細菌16株（MRSA4株）、床ふきとり2株（MSSA2株））との関連性について分子疫学的に解析し、喀痰に加え便や褥瘡由来菌は環境菌、皮膚細菌叢の形成に関与している可能性が示唆された。

共同研究者：長崎大学熱研感染症予防治療（熱研内科）：G. Martinez、鄭燦紅  
愛野記念病院内科：土井豊

## 当院におけるMRSAの分離状況

久留米大学病院 中央臨床検査部<sup>1)</sup>、第一内科<sup>2)</sup>

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

【目的】当院においてMethicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の分離状況を1990年～1994年にかけて本学会の第39回、第40回、第41回で報告した。

最近、バンコマイシン耐性 MRSA (VRSA) の分離報告、またマスメディアも VRSA 等の報道が盛んにされている。当院においてこれらのことを把握することは重要と考え検討したので報告する。

【方法】1998年4月～7月の4ヶ月間に各臨床検体より分離した(MRSA) 122株を用いた。MRSAの判定はNCCLSに基づいた。コアグララーゼ型別試験は抗コアグララーゼ血清中和反応(デンカ生研)、バンコマイシンヘテロ耐性MRSAのスクリーニングはMU3培地(B-D)。MIC測定は本学会標準法に基づく微量液体希釈法にてフローズプレートを用いMIC2000で接種し35℃、18時間培養後肉眼で判定した。検討した薬剤はABPC, MCIPC/ABPC, IPM, PAMP, ME PM, AMK, ABK, VCM, TEIC, MINO, CLDM, RFP, FO M, OFLX, SPFX の15薬剤。

【結果】①MRSAの病棟別分離状況は外来15株(12.3%)、救命救急センター33株(27.0%)、内科系病棟8株(6.6%)、外科系病棟59株(48.4%)、混合病棟7株(5.7%)。②検体別分離状況は咽頭粘液21株(17.2%)、喀痰35株(28.8%)、便3株(2.4%)、尿10株(8.2%)、眼分泌物3株(2.4%)、耳分泌物4株(3.3%)、皮膚6株(4.9%)、膿28株(23%)、その他12株(9.8%)。③コアグララーゼ型はⅡ型86株(70.5%)、Ⅲ型32株(26.2%)、Ⅶ型3株(2.5%)、Ⅳ型1株(0.8%)④NCCLSの判定区分に従うとバンコマイシン耐性MRSAは分離されなかった。⑤MU3培地によるバンコマイシンヘテロ耐性MRSAのスクリーニングの結果は122株中22株の18.0%であった。

【考察】日常の薬剤感受性検査においてバンコマイシンの耐性株は分離されなかったが、バンコマイシンヘテロ耐性MRSAのスクリーニングの結果は18%の株が陽性であった。これらの株は臨床においてバンコマイシンの治療効果が無いことが考えられ早急な対策が必要である。

## vancomycinヘテロ耐性MRSA株分離症例の臨床的検討

# 1 久留米大学第一内科

# 2 同第二内科

# 3 久留米大学高度救命救急センター

○井手宗一郎<sup>#1</sup>、梶村克成<sup>#2</sup>、向野達也<sup>#1</sup>、横山俊伸<sup>#1</sup>、  
坂本照夫<sup>#3</sup>、加来信雄<sup>#3</sup>、白石恒明<sup>#1</sup>、力丸 徹<sup>#1</sup>、  
大泉耕太郎<sup>#1</sup>

【目的】近年臨床分離されるようになったvancomycin (VCM)ヘテロ耐性MRSA株に関して、その起炎性、菌の消長、患者予後ほかの臨床的検討を行なった。

【方法】平成10年4月より同7月の4ヶ月間に当大学病院より臨床分離されたMRSA株ならびに分離症例について検討した。重複をさけるため1患者から1株とした。VCMヘテロ耐性株はMU3培地発育により同定し、臨床的検討は当院救命救急センターよりVCMヘテロ耐性MRSA株が分離された10症例に関して、その診療録よりretrospectiveに菌の起炎性、同消長、患者予後ほかの検討を行なった。

【結果】当大学病院よりMRSA株は122株分離された。そのうちVCMヘテロ耐性MRSA株は22株(18%)分離され、いずれもコアグララーゼⅡ型であった。当院救命救急センターよりVCMヘテロ耐性MRSA株が分離された10症例に関して、菌が消失した症例が5例、菌が消失していない症例が1例、転院等にて未確認のものが4例である。起炎性ありと考えられた症例は2例あったがVCMの投与ほかにていずれもその後消失した。死亡例は2例あったが、いずれも経過中にMRSAは消失し、原疾患による死亡であった。

【結語】VCMヘテロ耐性MRSA株による感染症に難渋する症例はなかったものの、分離株の増加については今後とも監視、検討を行なっていく必要があると思われる。その後追加検討した症例も加えて報告する。

当院で分離された *Candida* 属の薬剤感受性成績に関する検討

名古屋市厚生院付属病院 内科<sup>1)</sup>、外科<sup>2)</sup>、検査科<sup>3)</sup>  
ファイザー製薬株式会社細菌研究室<sup>4)</sup>

(山本俊信<sup>1)</sup>、鈴木幹<sup>2)</sup>、鳥居正芳<sup>3)</sup>、山本俊幸<sup>4)</sup>、  
真下啓三<sup>3)</sup>、品川長夫<sup>3)</sup>、有我感仁<sup>3)</sup>、小川正俊<sup>3)</sup>

【目的】近年、高齢者においても深在性真菌症は増加傾向を示し、適切な抗真菌薬の選択のために薬剤感受性成績が参考にされるようになってきた。今回、私共は当院で分離された *Candida* 属の薬剤感受性成績を検討したので報告する。

【対象・方法】対象は、1995年8月から1998年4月までに当院の細菌検査室で分離同定された *Candida* 属115株の中で薬剤感受性検査を実施した94株 (*C. albicans* 69株、*C. glabrata* 10株、*C. parapsilosis* 10株、*C. tropicalis* 5株)である。これらの菌株の fluconazole (FLCZ)、miconazole (MCZ)、amphotericin B (AMPH)、flucytosine (5-FC) 4薬剤に対する0.5%寒天含有SAAMF培地を用いた半流動寒天希釈法での薬剤感受性試験をファイザー製薬中央研究所に依頼し、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

【成績】1) 薬剤感受性を測定した94株の分離部位別の内訳は、尿34株 (*C. albicans* 29株、*C. glabrata* 2株、*C. tropicalis* 3株)、喀痰18株 (*C. albicans* 14株、*C. glabrata* 2株、*C. tropicalis* 2株)、便18株 (*C. albicans* 15株、*C. glabrata* 3株)、血液10株 (*C. albicans* 2株、*C. parapsilosis* 8株)、その他14株 (*C. albicans* 9株、*C. glabrata* 3株、*C. parapsilosis* 2株)であった。2) 臨床分離菌の抗真菌薬に対するMICの範囲( $\mu\text{g/ml}$ )は、*C. albicans*で FLCZ 0.39~3.13(69株)、MCZ 0.025~0.39(58株)、AMPH 0.78~12.5(58株)、5-FC 0.2~3.13(47株)、*C. glabrata*で FLCZ 3.13~12.5(10株)、MCZ 0.025~0.2(10株)、AMPH 3.13~6.25(10株)、5-FC 0.2~1.56(9株)、*C. parapsilosis*(各10株)で FLCZ 0.78~3.13、MCZ 0.1~6.25、AMPH 1.56~12.5、5-FC 0.39~6.25、*C. tropicalis*(各5株)で FLCZ 0.2~1.56、MCZ 0.025~0.2、AMPH 3.13~6.25、5-FC 0.78~1.56であった。

【結論】当院で臨床から分離された *Candida* 属の薬剤感受性成績は、比較的良好に保たれており現時点では高度耐性株は認めなかった。

救命救急センター入院患者の深部真菌感染症診断における血中(1-3) $\beta$ -Dグルカン測定の有用性

1) 社会保険田川病院呼吸器内科、  
2) 久留米大学第一内科

○川山智隆<sup>1)</sup>、大泉耕太郎<sup>2)</sup>

【目的】救命救急センターに搬入される患者は、免疫力低下を伴うハイリスクグループが大部分を占める。従って、経過中に重症感染症が予後を左右する因子になることも少なくない。近年、抗生物質開発は飛躍的に進歩しているが、抗真菌薬の選択肢は少なく、副作用のある薬剤を長期に使用せざるを得ないこともある。今回我々は救急患者において深部真菌感染症の早期診断を目的とし、血中(1-3) $\beta$ -Dグルカン測定の有用性について、従来法である培養法とカンジダ抗原検出法を比較検討を行った。

【対象・方法】'96年7月から'97年7月までに久留米大学救命救急センターに搬入され、経過中発熱をきたした94症例を対象とし、発熱時または悪寒時に動脈より採血した。得られた血液は163検体で、培養、カンジダ抗原および血中(1-3) $\beta$ -Dグルカン値を測定した。カンジダ抗原は4倍以上、(1-3) $\beta$ -Dグルカン値は20pg/ml以上を陽性とした。

【結果】94症例中17症例が深部真菌感染症と診断され、52検体の血液が得られた(カンジダ抗原が施行されたのは40検体)。血液培養、カンジダ抗原および(1-3) $\beta$ -Dグルカンの陽性率はそれぞれ19.2%(10/52)、15.0%(6/40)および86.5%(45/52)で、偽陽性率はそれぞれ0%、14.7%および6.2%であった。

【考察】複雑な病態をきたす救命救急センター入院患者に対する血中(1-3) $\beta$ -Dグルカン値の測定は深部真菌感染症の診断に非常に有用であると考えられた。



7<sup>+</sup>-*N*耐性 *Candida albicans* 株におけるMDR阻害剤  
およびOFLXと各種7<sup>+</sup>-*N*系抗真菌薬の併用効果  
長崎大学医学部第2内科

○佐々木英祐、黒木美鈴、富山由美子、橋口浩二  
宮崎義継、前崎繁文、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7<sup>+</sup>-*N*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が重要な課題となっている。その耐性機構の解析から非選択的な薬剤排出機構 (multiple drug resistant efflux:MDR) が重要な役割を担っていることが示唆されている。今回、我々は*in vitro* および*in vivo* で7<sup>+</sup>-*N*耐性 *C. albicans* 株におけるMDR阻害剤およびOFLXと7<sup>+</sup>-*N*系抗真菌薬の併用効果を検討した。

【方法】*in vitro* では、MDR阻害剤およびOFLXと7<sup>+</sup>-*N*系抗真菌薬の併用効果を日本医真菌学会の提唱する薬剤感受性試験によって測定した。C26、C48、C56、C82株はCaCDR1発現株、C40株はCaMDR発現株である。さらに、細胞内へのrhodamine 6Gの細胞内への取り込みを、flowcytometryにて測定し、MDRおよびOFLXの関与を検討した。*in vivo* では、マウス播種性カンジダモデルを作成し、菌接種24時間後よりFLCZ 20 mg/kg/day、OFLX 20mg/kg/dayを5日間連続経口投与した。菌接種5日後にsacrificeし、腎臓、脾臓の臓器内生菌数を調べた。

【結果】*in vitro* では、各種MDR阻害剤およびOFLXとの併用にて、7<sup>+</sup>-*N*耐性 *C. albicans* のFLCZに対する感受性は変化しなかった。Flowcytometryにおける検討では、MDR阻害剤およびOFLXの添加によってCaCDR1株では細胞内のR6Gの取り込みが20%以上増加し、C40株では、取り込みに変化は認められなかった。*in vivo* では、腎臓、脾臓ともにコントロール群と比較して、FLCZ、OFLX投与群において菌数の減少傾向を認めた。

【考察】以上の結果から7<sup>+</sup>-*N*耐性 *C. albicans* 株ではMDRおよびOFLX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阻害剤およびOFLXの有用性が示唆された。

アスペルギローマに対する itraconazole (ITCZ) の  
血中濃度および安全性に関する検討

長崎大学医学部第2内科

○前崎繁文、橋口浩二、佐々木英祐、川村純生、  
宮崎義継、宮崎治子、朝野和典、田代隆良、河野 茂

(目的) アスペルギローマの治療が原則的に外科的切除であるが、低肺機能や高齢などのため、内科的治療を余儀なくされる症例も多い。経口 triazole 系抗真菌薬である itraconazole (ITCZ) は *Aspergillus* 属に対して優れた抗真菌活性を有し、臨床的にもアスペルギローマに対して有効であるとされるが、長期投与にも関わらず無効な症例も多く経験され、呼吸不全が進行し、あるいは健側肺の細菌性肺炎の併発などのため、予後不良の症例も多い。そのため、アスペルギローマに対するより有効な抗真菌薬の投与が重要な問題と考えられる。

(方法) 1994年11月から1998年5月までに長崎大学医学部第2内科へアスペルギローマの診断で入院し、ITCZ血中濃度を測定し得た17症例を対象に検討を行った。対象症例は男性14例、女性3例で平均年齢は66.5±9.7歳でITCZ 200mg/day投与例が10例、300mg/day投与例が2例、400mg/day投与例が5例であった。

(結果および考察) 血中濃度は200mg投与群で341~1019ng/ml、300mg投与群で271~659ng/ml、400mg投与群で681~2438ng/mlであった。投与中止例は200mg投与群で10例中2例、400mg投与群で5例中2例に認められた。臨床検査値異常は200mg投与群で10例中5例に、300mg投与群で2例中1例に、400mg投与群で5例中2例に認められた。ITCZは十分な血中濃度が得られない症例が経験され、さらに食事や胃酸分泌などによっても体内動態が影響される。そのため、アスペルギルス症に対してより高用量の投与が必要であると考えられる。しかし、高用量投与例では血中濃度のモニターや臨床検査が必要不可欠であると考えられた。

## ヘリコバクターピロリ除菌治療に対する薬剤耐性の影響

大分医科大学第2内科

○村上和成、藤岡利生、那須 勝

【目的】*H. pylori* 除菌治療薬としてクラリスロマイシン (CAM) は中心的な薬剤となりつつある。しかし、CAM 耐性菌が除菌不成功の大きな原因となっており、また二次耐性菌の増加も懸念されているのが現状である。今回我々は、薬剤耐性が除菌治療に及ぼす影響と、本菌のCAM耐性発現機構とされる23S リボゾームRNA 遺伝子の変異について検討した。

【方法】当院にて過去10年間の治療前の*H. pylori* 283株について、CAM, アモキシシリン (AMPC), メトロニダゾール (MNZ) に対する薬剤感受性試験をE-testで測定した。新三剤併用療法で除菌治療を試みた患者のうち153例について治療前後の薬剤感受性を測定した。90株からDNAを抽出し、23S rRNAのドメインVの突然変異を制限酵素Bsa I, Mbo IIを用いたPCR-RFLP法により同定した。

【成績】CAM, MNZ, AMPCに対する一次耐性率は、それぞれMIC値で1 µg/ml, 8 µg/ml, 0.5 µg/ml以上を耐性とした場合、8.1% (23/283), 27.2% (73/283), 0.4% (1/283)であった。CAM感受性株とCAM耐性株に対するCAMを含む新三剤併用療法の除菌率は、それぞれ80.7% (109/135), 22.2% (4/18)であった。また、除菌不成功例のCAMに対する二次耐性出現率は47.4% (9/19)と高率であった。菌株の遺伝子変異の検討では、CAM耐性53株中51株にA2143GまたはA2144Gの変異を認め、CAM感受性37株の中には上記変異は認めなかった。

【結論】*H. pylori* 除菌不成功により耐性株の増加を認め、確実な除菌治療が必要と考えられた。CAMに対する耐性発現機構は、*H. pylori* の遺伝子変異によるものがほとんどであると考えられ、臨床的に迅速で確実な耐性情報の獲得に、本法を応用できる可能性があると考えられた。

## ラベプラゾールとオキセサゼインによる *Helicobacter pylori* 除菌療法の有用性

戸田中央総合病院消化器内科

○大和明子、原田容治

エーザイ(株)東京研究所 佐藤 勝

【はじめに】消化性潰瘍あるいは胃炎の原因として注目されている *Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) に対する除菌療法は、現在PPI、AMPC、CAMを中心とする抗生剤による治療が主流である。今回我々は、抗生剤を使用しないPPI (ラベプラゾール: 以下RPZ) と局麻剤 (オキセサゼイン: 以下OXZ) による除菌効果を検討し若干の知見を得たので報告する。

【対象並びに方法】1. RPZとOXZの*H. pylori* 標準菌株と臨床分離株に対するMIC、2. RPZとOXZの殺菌曲線の検討、3. RPZとOXZを*H. pylori* と接触させた時の*H. pylori* 電顕像、4. RPZとOXZ併用による臨床的除菌効果について検討した。

【結果】1. MIC: *H. pylori* に対するMICはRPZは0.8 ~ 3.13 µg/mlでありOXZは12.5 ~ 25 µg/mlであった。2. 殺菌曲線: RPZは殺菌効果は見られたが、検出限界以下にはならなかった。一方、OXZは濃度依存性に殺菌効果が認められた。3. 電顕像: RPZ処理での*H. pylori* では著明な形態変化は見られなかったが、OXZ処理では*H. pylori* は球状体への形態変化を認めた。4. *H. pylori* 陽性患者18名に除菌目的でRPZ 20mg + SLX 15mg/日とRPZ 20mg + OXZ 30mg/日の2群を設定し、胃潰瘍は8週間、十二指腸潰瘍は6週間の投与を行ったが、いずれも*H. pylori* の除菌はできなかった。

【まとめ】以上、*In Vitro* では*H. pylori* に殺菌効果を認めるRPZとOXZを併用し除菌療法を試みたが、臨床的にはいずれも除菌効果は見られなかった。その原因として *In Vitro* における抗菌力が弱いことその他、今回の電顕像で見られたOXZによる*H. pylori* の球状体への形態の変化も挙げられると推測された。

会員外共同研究者 甲斐純子