

などが高抗体値を示した。

3. 壊死性筋膜炎症例における免疫学的検討

壊死性筋膜炎 (necrotizing fasciitis) は口腔外科領域で扱う感染症としては最も重傷であり、予後は極めて悪い。

(症例) 50歳男性。縦隔進展症例。検出された8菌種の中で、*Peptostreptococcus anaerobius* のみが高抗体価とその変動が見られた。次いで同患者から末梢血リンパ球を採取し、各検出菌と混合培養後、上清中のIFN γ 、IL4、TNF α の濃度をELISAで測定した。その結果IFN γ は検出されたが、IL4は検出されなかった。またTNF α は菌種によって産生量が異なっていた。このことはhelperT細胞のバランスがTh2優位、すなわち細胞性免疫優位に傾いていることが示唆された。また、TNF α が高度に産生された菌は*P. anaerobius*であり、本菌が組織障害生に働いている可能性が示唆された。

以上の結果は、口腔外科領域感染症における嫌気性菌の重要性を示唆するものであった。

7) 眼科領域における嫌気性菌感染症

—*Propionibacterium*による白内障術後眼内炎—

大石正夫

白根健生病院眼科

宮尾益也

新潟大学医学部眼科

健常眼の結膜嚢には、嫌気性菌が常在していることが知られている。これまでの報告では、嫌気性菌で*Propionibacterium*が40~85%と検出頻度が圧倒的に高い。

新潟大学眼科における眼感染症の検出菌では、嫌気性菌は全検出菌の約20%を占めている。検出株は嫌気性グラム陽性桿菌が80%以上を占めており、この大部分が*Propionibacterium*属である。

眼感染症における嫌気性菌は、従来は眼外傷後などに発症した有芽胞菌*Clostridium perfringens*によるガス壊疽性全眼球炎の報告が主であった。しかし現在ではopportunistic infectionとして無芽胞菌による眼感染症が大部分を占めるようになってきている。

従来の報告では、結膜炎で*Peptostreptococcus*属、涙囊炎、涙小管炎で*Actinomyces*、角膜炎、角膜潰瘍で*Peptostreptococcus*、*Propionibacterium*、*Bacteroides*の症例がみられている。眼窩蜂巣炎では解剖学的関係から副鼻腔炎、菌芽の疾患より続発することがしばしばで、これら両原因疾患は起因菌として嫌気性菌が多いことから、本症が嫌気性菌感染症となる機会が多い。

眼内炎は眼感染症のなかで最も重篤な疾患である。無芽胞嫌気性菌による眼内炎には、*Peptostreptococ-*

cus、*Bacteroides*、*Propionibacterium*などが報告されている。なかでも近年、IOL (眼内レンズ) 白内障手術後に発症した眼内炎で、*Propionibacterium acnes*が起炎菌として注目されている。

ちなみに最近10年間に本邦で報告された白内障手術後の眼内炎の60例での分離菌で、*P. acnes*はcoagulase negative *Staphylococcus*とともに第1位を占めていた。

*P. acnes*眼内炎は、1986年にMeislerらにより初めて詳細に報告されて以来、白内障手術ならびに眼内レンズ挿入術後に発症した遅延性の眼内炎として多数の症例報告がある。

その臨床的特徴は、術中ならびに術直後にはとくに問題のなかった手術眼に、術後に2~7カ月の晩期に慢性炎症を起こす眼内炎である。抗菌剤、ステロイド剤の投与によって一時的に反応して炎症は軽減するが、再燃を繰り返す。

発症機序として、*P. acnes*にアジュバント効果があり、水晶体蛋白による過敏反応を増強する可能性が考えられている。

*P. acnes*眼内炎について、坂上は家兎眼を用いて発症実験を行い、*P. acnes*眼内炎で硝子体内の酸化還元電位の変化と、*S. epidermidis*との混合感染発症の成績を報告している。

本症の治療には、眼内レンズの除去、硝子体手術が行われ、適切な化学療法により大部分は良好な視力予後が得られている。

発症予防には、結膜嚢内の*P. acnes*への処置が重要である。

一般演題

001 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗菌薬の抗菌力

RTI分離菌調査会共同研究世話人

池本秀雄

順天堂大学

1981年以来、下気道感染症の起炎菌と思しいわゆる一般細菌を分離・固定・収集し検出頻度、宿主側因子、抗菌薬感受性等の推移について多施設共同調査を進めてきた。

97年度症例数は440例、分離菌株は577株でG(+)対G(-)は2対3。15年間の総症例は7,265例、年齢別では60歳以上が61%、病型別では肺炎が1/3、慢性気管支炎(感染による急性増悪)が30%、気管支拡張(同上)が10%。なお最後者のみが40歳代か23%と最多で、他は加齢で増加。

推定起炎菌(抗菌系投与前の分離株、15年間)は肺炎と慢性気管支炎では肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ菌、気管支拡張ではインフルエンザ菌と緑膿菌の頻度が共に高かった。97年度も略同様の傾向。入院対外来ではMRSAは入院患者、インフルエンザ菌、肺炎球菌は外

来患者に共に多いが緑膿菌は略同率。Compromised有無別でも略同じ傾向。

PCG耐性肺炎球菌株は漸増し97年度はI+Rが31%。EM耐性肺炎球菌株も同様で、97年度はI+Rが54%であるが、PCG耐性株とは異なりRがIに比し圧倒的に多いのが注目される。MRSAの黄色ブドウ菌に占める比率は97年度が55%で、MIC₉₀はVKM, ABKが各々1, 0.5 µg/ml。VKM感受性分布をみるにMIC 0.5 µg/ml以下の株が次第に減少し97年度は54%。但しMIC ≥ 4 µg/mlの株は無かった。インフルエンザ菌に対するABPCのMICは89年度と97年度の比較では顕著な差は無い。緑膿菌に対するPIPC, CFS, CRMN, CAZ, OFLX, IPMのMICは89年度と97年度との比較では、97年度にPIPCとIPMで2管の上昇がみられたが、他剤では1管の上下はあるものの有意差はまず無いと考えられた。

002 1997年分離の呼吸病原細菌に対するカルバペネム4薬剤(IPM, PAPM, MEPM, BIPM)の抗菌力

—治験開発時および1993年分離株との比較—

渡辺 彰・徳江 豊・高橋 洋
菊地 暢・小林隆夫・五味和紀
藤村 茂・貫和敏博

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

目的：第42回日本化学療法学会総会（1993年）で我々は、開発時（第1期）と1993年（第2期）の呼吸器分離株に対するカルバペネム4薬剤の抗菌力推移について検討し、MRSA以外では耐性化がみられないことを報告した。今回、1997年（第3期）の呼吸器分離病原細菌に関して同様の検討を加え、比較検討した。

方法：治療標準微量液体希釈法を用い、1997年に当施設で分離された呼吸器病原細菌200株に対するカルバペネム4薬剤を含む12薬剤の抗菌力を測定した。開発時はIPMとPAPMが1988年、MEPMが1990年、BIPMが1992年の成績であり、第2期は全て1993年である。第3期の対象菌種と株数はMSSAが38株、MRSAが32株、*S. pneumoniae* 32株、*P. aeruginosa* 53株、*M. catarrhalis* 19株、*H. influenzae* 26株の計200株である。第1, 2期の対象株数は計74株と計100株である。

結果：1997年のIPM, PAPM, MEPM, BIPM, CAZのMIC₅₀/MIC₉₀はMSSAでは≤0.03/≤0.03, ≤0.03/0.06, 0.06/0.12, 0.06/0.12, 8/8, MRSAでは8/32, 4/16, 16/32, 8/32, >64/>64, *S. pneumoniae*では≤0.03/0.12, ≤0.03/0.06, 0.06/0.25, ≤0.03/0.25, 2/8, *P. aeruginosa*は1/8, 4/16, 0.25/2, 0.5/4, 2/4, *M. catarrhalis*は≤0.03/0.06, ≤0.03/≤0.03, ≤0.03/≤0.03, ≤0.03/0.06, 0.12/0.25, *H. influenzae*は0.5/2, 0.5/2, 0.12/0.25, 0.5/8, 0.12/0.5 µg/mlであった。以前の成績と比べると、MRSAの耐性化は第2期で完了し、さらなる耐性化は見られない。また、他の菌種でも、開発時から現在に至るまで耐性化の進行は見られない。

考察：主要呼吸器病原細菌のカルバペネム耐性化は認められず、重症感染症に対する有用性が保持されていた。また、グラム陽性菌にはIPMとPAPMの、グラム陰性菌にはMEPMとBIPMの抗菌力が各々優れ、全体を通じてはMEPMの抗菌力が良好であった。

004 当院における最近1年間の細菌性肺炎の臨床的検討

桜井 馨・石田裕一郎・松本文夫¹⁾

高橋孝行・辻原佳人²⁾・岡部紀正³⁾

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科¹⁾, 検査科²⁾, 外科³⁾

目的：呼吸器感染症は、高齢者、糖尿病、腎障害患者などimmunocompromised hostの予後に影響をおよぼし易い。今回我々は細菌性肺炎例について臨床的検討を行った。

方法：1997年7月より1998年6月までの1年間に当院受診の細菌性肺炎患者121例（男性73例平均年齢64.7歳、女性48例平均年齢70.4歳）について体温、白血球数、CRP値、胸部X線による肺炎陰影の拡がりの程度から感染症重症度を軽症、中等症、重症に分類した。喀痰分離菌、基礎疾患合併症の重症度、血清クレアチニン値、BUN値、GOT、GPT値等を検索した。

結果および考察：感染症重症度分類では、軽症44例（36.4%）、中等症58例（47.9%）、重症19例（15.7%）であった。分類菌株は計102株で、内訳はグラム陽性菌47株（46.1%）、グラム陰性菌55株（53.9%）で*S. aureus*が6株（5.9%）、MRSA22株（21.6%）、*K. pneumoniae*16株（15.7%）、*P. aeruginosa*6株（5.9%）であった。

細菌性肺炎の重症度別臨床検査値は、重症例は年齢、体温、白血球数、CRP値、BUN値が軽症例より有意に高値であった。

細菌性肺炎の臨床効果と使用抗菌薬は、全経過中において有効例で平均2薬剤、無効例で4薬剤程度使用されていた。

細菌性肺炎の重症度別臨床効果は、軽症で有効率90.9%、中等症で94.8%で、全症例では有効率78.5%であった。

重症例は高齢者が多く複数菌感染が8例42%を占めていた。基礎疾患合併疾患として脳血管障害、腎疾患、肝疾患、心疾患が多くみられた。

以上より細菌性肺炎は高齢者、腎障害者、脳血管障害者で重症化し易い傾向がみられ、これらを勧告して適正な抗菌薬療法指針をたてていくべきと思われた。

005 市中気道系感染症に対するCefetamet-pivoxil (CEMT-PI)の臨床的・細菌学的効果 第3報

石原理加・鈴木由美子・西成千里

石井由紀子・松本好弘

東京総合臨床検査センター研究部

賀来満夫

聖マリアンナ医科大学微生物学教室

嶋田甚五郎

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

目的：市中気道系感染症に対するCefetamet-pivoxil (CEMT-PI)の臨床的・細菌学的効果を検討した。

方法：1998年1月1日～3月31日 までにおける東京都、神奈川県、埼玉県、千葉県、山梨県の53医療施設にて、呼吸器感染症の症状を主訴として来院し、かつCEMT錠を投与した症例を対象にした。臨床的效果は、著名改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能の6分類にて判定した。細菌学的効果は、CCL, CFIX, ABPC, LVFXを対照薬剤として、本学会標準報に従い、寒天平板希釈法にてMICを測定した。

結果：

1. 患者背景別臨床効果

年齢による分類では、各年齢層において差は認められず、全ての改善率は81.9%であった。疾患名別では、咽・喉頭炎、扁桃炎が多く認められたが、改善率に大きな差は認められなかった。また、投与量・投与回数別の改善率においても有意差は認められなかった。安全性については、副作用解析対象症例465例における副作用発現症例数は10例で、副作用発現症例率は2.15%であり、重篤な副作用は認められなかった。

2. 推定起炎菌別臨床効果

改善率は *S. pyogenes* を含む β -streptococci 89.2%, *S. pneumoniae* 85.7%, *H. influenzae* 68.4%, *M. (B.) catarrhalis* 100%, *Klebsiella* sp. 90.9%, *E. coli* 100% であり、CEMT錠の適応菌種における改善率は平均で84.8%だった。

3. 推定起炎菌のMIC分布

(1) *S. pyogenes*

CEMTのMICは0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、MIC₉₀は0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、この値は1994年¹⁾及び1996年²⁾各検出株と同じ値であった。

(2) *S. pneumoniae* (PSSP, PISP, PRSPを含む)

CEMTのMICは0.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、MIC₉₀は12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、この値は1994年検出株のMIC₉₀に比較して、高値となっていた。尚、PISP及びPRSPは1994年に9.2%、1996年に21.3%、今回1998年は35.7%と検出率が高くなっていることが認められた。

(3) *H. influenzae*

CEMTのMICは ≤ 0.025 ~0.2 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、MIC₉₀は0.1 $\mu\text{g/ml}$ で、この値は1994年及び1996年各検出株と同じ値であった。尚、1998年検出株の β -lactamase産生株は、9.4%であった。

(4) *M. (B.) catarrhalis*

CEMTのMICは0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、MIC₉₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、この値は1994年株に対して1管差上昇し、1996年株と同じ値であった。

考察：以上のような結果により、第1回~3回の調査MIC₅₀とMIC₉₀の推移において、肺炎球菌を除く他の菌種では、CEMTの耐性化は進んでいないと思われる。

文献：

- 1) 島田甚五郎, 出口浩一, 他: 市中気道系感染症に対するCefetamet-pivoxilの臨床的, 細菌学的効果。
- 2) 島田甚五郎, 出口浩一, 他: 市中気道系感染症に対するCefetamet-pivoxilの臨床的, 細菌学的効果。第2報。

010 術後SIRS期間からみた抗菌薬の終了と変更

草地信也・炭山嘉伸・川井邦彦
有馬陽一・吉田裕一
東邦大学外科学第三講座

目的：消化器手術における術後感染予防抗菌薬の投与終了および感染治療薬への変更の判定をSIRSの持続期間から検討した。

対象・方法：消化器手術（右開胸開腹胸部食道全摘：食道手術，胃全摘術，大腸切除，腹腔鏡下胆嚢摘出術：鏡下胆摘）の合併症発症例のSIRS持続期間，術後感染発症率，非合併症例の術後SIRS持続期間を算出し，これを正常SIRS期間として，抗菌薬の投与終了ならびに変更の

指標とした。

結果：正常SIRS期間は，食道手術3.2日，胃全摘2.1日，大腸切除1.2日，鏡下胆摘0.6日であった。これ以上のSIRS持続例の経過は，食道手術では85.3%に合併症があり，呼吸不全が8.8%で，76.5%が術後感染（呼吸器感染17.6%，術野感染58.9%）であった。胃全摘では，85.7%に合併症がみられ，7.2%が呼吸不全，8.5%が術後（術野）感染であった。大腸切除では全例に合併症があり，すべて術後（術野）感染であった。鏡下胆摘では，合併症はすべて術後（術野）感染であったが，発症率は0.5%であった。そこで，最近1年間の手術症例では，術後感染予防薬の投与期間を各々の正常SIRS期間として，SIRSの持続に応じて最大4病日まで投与を許可し，さらにSIRSが持続する場合には術後感染症の発症と判断して，感染治療薬に変更した。その結果，食道手術では75%（6/8）に治療薬が投与され，術後感染発症率は55.6%（5/8），同様に胃全摘では27.9%（19/68）：10.3%（7/68），大腸切除では28.2%（22/78）：14.1%（11/78），鏡下胆摘では7.0%（6/86）：1.2%（1/86）であった。

結論：消化器術後のSIRS持続例では術後感染（特に術野感染）の発症率が高い。術後感染予防薬の投与終了や術後感染治療薬へ変更には，SIRS持続期間がよい判定材料となった。

011 食道癌手術における術後管理の問題点

佐藤 毅・古畑 久・加藤高明
大塚一秀・中川良英・加藤るな
牛尾真由美・伊藤祐美子・宋 圭男
村山 公・佐藤博信・岩井重富
日本大学医学部第三外科

目的：食道癌手術は手術侵襲が大きく術後感染が高率で，特に呼吸器感染や敗血症などの重症感染が発生する。今回その原因を明らかにする目的で術後管理の再検討を行った。

検討対象：平成2年から9年までに駿河台日本大学病院外科に入院し食道切除術を受けた患者の，術前risk factor，術中，術後使用抗菌薬，感染の種類，検出菌，挿管期間や術後気管支ファイバーの回数，さらに手術報などについて検討した。

結果：内視鏡的粘膜切除，あるいは切除不能で化学療法や放射線治療を除外した手術症例（開胸開腹食道切除食道去術）は102例で術後感染は47例にみられた。内訳は呼吸器感染28件，カテーテル感染27件，血液培養陽性13件，創感染16件，尿路感染6件，腸炎4件であった。術前の放射線照射や化学療法施行例では全例に術後感染が発症した。MRSAの検出は呼吸器感染から17例，IVHカテーテル6例，血液培養4例，腸炎は4例ともMRSA腸炎であった。死亡は9例で原病死3例，6例が感染死でその内5例からMRSAが検出された。また6例ともに術後に高ビリルビン血症がみられた。予防投与抗菌薬は術後1週間を目安に，PIPC，IPMなどを使用した。胃液，喀痰，IVHカテーテル，血液やさらに便などからMRSAが高率に検出されるため院内感染に対する注意は当然であるが，経鼻胃管のルートの変更や予防投与抗菌薬も再考が必要と思われる。

012 膣式子宮全摘出術後に対する予防的抗菌剤投与の必要性についての再検討

佐藤祐一・林 博章
柳沼裕二・石川睦男
旭川医大産婦人科

目的：抗菌剤の乱用、誤用により耐性菌の出現、特にMRSAの出現が社会問題として取り上げられている。今回、婦人科手術、特に膣式子宮全摘出術の術後感染症に対する抗菌剤の予防投与の必要性について再検討したので報告する。

方法：旭川医大産婦人科で1996年1月から1998年4月までに行なわれた膣式子宮全摘出術を施行した患者を対象とした。対象患者は171名で、内訳は術後3日間抗菌剤を静脈内投与した群（静注群）104名、4日間抗菌剤を内服した群（経口投与群）52名、抗菌剤を投与しない群（対象群）15名の3群とした。3群間とも術後1日目より膣洗浄、イソジン消毒、エストリール陰錠投与を7日間行い、対象群では更に術前3日間行った。術後感染症の陽性判定は術後3日目のWBC ($\geq 8,000/\text{mm}^3$), CRP ($> 6 \mu\text{g}/\text{ml}$), 体温 ($\geq 37.5^\circ\text{C}$) の3項目の内2項目以上該当とした。

成績：3群間の諸背景では、対象群が手術時間、出血量において2群間と比べ有意に少ないが、その他では有意差は認められなかった。術後感染症は静脈内投与群4例 ($/104=3.8\%$) に対し、経口投与群7例 ($/52=13.4\%$)、非投与群6例 ($/15=40\%$) であった。統計学的に危険率5%以下で静脈内投与群と経口投与群間で有意差は認められず、静脈内投与群と非投与群で有意差は認められた。術後感染症患者からの陰性開閉部からの分離菌は好気性グラム陽性菌が約70%を占め、好気性グラム陰性菌、嫌気性菌は、共に約10%認められた。

考察：準無菌手術である膣式子宮全摘出手術で予防的抗菌剤投与がないと術後感染症が増加することを明らかとした。術後感染症予防に関する管理は内服投与で十分管理が可能であることが示唆された。また、現在術前点滴静注1回投与群とDay-1~Day2の内服群とのProspective studyを行っている。

016 腸管出血性大腸菌感染定着マウスに対する Fosfomycin 高用量投与群における治療効果

岩田 敏
国立霞ヶ浦病院小児科
秋田博伸
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科
佐藤吉壮
富士重工業健康保健組合総合太田病院小児科
砂川慶介
北里大学感染症学講座
村岡宏江・小林寅結
三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

目的：前回の本総会で我々はverotoxinを産生する*E. coli* O157:H7を無菌マウスに感染定着させた、マウス感染モデルにfosfomycin (FOM) およびnorfloxacin (NFLX) を経口投与し、NFLX投与群で腸管内の生菌数の減少とverotoxin量の増加が認められ死亡マウスが生じることを報告した。この際FOM投与群では腸管内verotoxin量は増加せず死亡マウスも認められなかった

が、生菌数の減少もみられなかった。そこで今回FOMの投与量を前回の100 mg/kg/日から1,200 mg/kg/日に増量し、腸管内の*E. coli* O157:H7生菌数およびverotoxin量に及ぼす影響につき検討した。

方法：既報のとおり無菌マウスに*E. coli* O157:H7 (FOMのMIC: 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を感染定着させ、その後FOM, 600 mg/kgを1日2回、6日間連続で経口投与した。投与前、投与中、および投与後7日間毎日糞便を採取し、生菌数、FOM濃度、verotoxin量を測定した。また最終日にマウスを屠殺解剖して腸管各部の内容物について同様の検討を行った。

結果および考察：FOM投与開始後糞便中の*E. coli* O157:H7生菌数は著明に減少して投与2日目には検出限界以下となり、投与期間中は検出されなかった。投与終了後生菌数は次第に増加し、5日目には投与前の菌数に回復した。この間糞便中のverotoxin量はいずれも検出限界以下であった。FOM投与中の糞便中FOM濃度は、投与開始は1日目3匹全てから、6日目に3匹中2匹からそれぞれ検出され、その値は1日目が34.6~47.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ 6日目が62.4および131.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。腸管各部の生菌数はFOM投与群とFOM非投与のコントロール群の間で差はなく、腸管各部内容物中のverotoxin量は、両群ともいずれの部分においても検出限界以下であった。

以上の成績から、FOMは*E. coli* O157:H7腸管内感染定着マウスにおいてverotoxinを遊離させることなく菌数を減少させることが確認され、本菌による感染症の治療に、臨床上安全かつ有用な薬剤であることが示唆された。

017 Cefdinir (CFDN) を含む経口セフェム薬の臨床分離株に対する薬剤感受性

小川美保・岩井有紀・江田孝志
星野和夫・中村貞博・瀬戸 勇
株式会社ビー・エム・エル

目的：第44回日本化学療法学会及び第45回日本化学療法学会に於いて、経口セフェム薬の臨床分離菌にたいする感受性サーベイを実施してきた。今回は、3年目にあたる1997年の分離株についての成績を報告する。

方法：1997年7月~12月までの6ヶ月間に分離した主要株について化学療法学会標準法に準じてマイクロブロス法でMICを測定した。測定薬剤は、cefdinir (CFDN), cefixime (CFIX), cefpodoxime (CPDX), ceftam (CFTM), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC) の力価の明らかなものを用いた。

結果：主要分離菌の頻度は、喀痰材料からでは*S. aureus* (MRSA含む) 21.3%及び*P. aeruginosa* 20.3%の2菌種で40%を占め、またMRSAは*S. aureus*のうち64.3%を占めた。

一方、尿からは*E. coli* 24.2%, *Enterococcus* sp. 14.0%, *P. aeruginosa* 9.0% *K. pneumoniae* 7.4%であった。これらの菌種の分離頻度は1996年と近似していた。

CFDNのMIC₅₀はMSSA 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *S. epidermidis* 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *S. pneumoniae* (PSSP) 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, PRSP 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *S. pyogenes* $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{ml}$, *S. agalactiae* 0.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *M. catarrhalis* 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *H. influenzae* 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *E. coli* 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *K. pneumoniae* $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{ml}$, *P. mirabilis* 0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$, であった。比較薬剤のMIC₅₀についてもあわせて報告する。

まとめ：3年間における主要分離菌の感受性の変動もまとめて報告の予定である。

018 Meropenem の主要臨床分離株に対する抗菌力の検討

内田 博・萩原 薫・浦山利己
横道千依・小林芳夫
慶応義塾大学中央臨床検査部

目的: MEPM が市販され既に数年が経過した。そこで今回は本剤の抗菌力を各種抗生物質と比較検討することとした。

材料と方法: 1997年10月から1998年3月までに、慶応義塾大学病院中央臨床検査部において血液培養検体から分離した黄色ブドウ球菌70株、表皮ブドウ球菌23株、大腸菌26株、肺炎桿菌25株、エンテロバクター属9株、緑膿菌22株を使用した。比較対象薬剤として、カルバペネム系抗生物質をはじめ各種抗生物質を使用した。最小発育阻止濃度(MIC)の測定は日本化学療法学会標準法による微量液体希釈法でおこなった。

成績: 黄色ブドウ球菌に対するMEPMのMICはMSSAとMRSAでは大きくその分布が異なっていた。すなわちMSSAに対するMEPMのMICは0.125 µg/ml以下であったのに対して、MRSAに対してはMEPMのMICは8 µg/ml以上を示し、しかもその殆どの株に対して16 µg/ml以上であった。表皮ブドウ球菌に対してはMEPMのMICは0.0625 µg/ml以下から128 µg/mlまで幅広く分布し、MIC₉₀は16 µg/mlであった。大腸菌に対する本剤のMIC₉₀は0.0625 µg/ml以下であり、肺炎桿菌に対してもMIC₉₀は0.0625 µg/ml以下であった。エンテロバクターに対してはMEPMのMICは0.0625 µg/ml以下から0.5 µg/mlに分布し、MIC₉₀は0.125 µg/mlであった。緑膿菌に対する本剤のMICは0.0625 µg/ml以下から16 µg/mlで、MIC₉₀は2 µg/mlであった。以上の成績を、比較対象薬とした同系統のカルバペネム系抗生物質であるIPMとPAPMと比較すると、ブドウ球菌属に対する抗菌力はやや劣るものの、緑膿菌を始めとするグラム陰性桿菌に対する抗菌力は最も優れていた。また、セファロスポリン系抗生物質であるCZOPおよびCFPMと比較しても、MEPMは緑膿菌を始めとするグラム陰性桿菌に対する抗菌力が最も優れていた。

結論: 今回検討した成績でみる限りMEPMは、その開発当時目的とした菌種に対して抗菌力を維持しているものと考えられた。

019 全国22施設の臨床材料から分離された菌種に対する塩酸セフェピムと各種β-ラクタム系抗菌薬の薬剤感受性と耐性に関する検討

山口恵三・石井良和・檜谷総子
和田光一・青木信樹・菅野 亨
千葉勝己・塩谷譲司・大塚喜人
井上松久・島田甚五郎・松本文夫
小田切繁樹・浅利誠志・平城 均
山中喜代治・井上 伸・相原雅典
松島敏春・沖本二郎・高田 徹
梶村克成・河野 茂・渡辺貴和雄
斉藤 厚

(E-testを用いた塩酸セフェピムの感受性調査研究会)

目的: 近年、置くのβ-ラクタマーゼに安定でグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広くカバーする新世代セファロスポリンが臨床で使用されている。しかし、これらの抗菌薬の一部は、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ

(ESBL) やクラスB型β-ラクタマーゼには不安定で、不活化されることが知られている。今回は、セフェピム(CFPM) など新世代セファロスポリンを含む各種β-ラクタム系抗菌薬の抗菌力および耐性株の出現頻度を調査する目的で、全国22施設の臨床材料から分離された菌種の薬剤感受性試験を行った。

方法: 全国22施設で平成9年4月~9月までに分離された約2,000株を対象とした。その内訳は、オキサシリン感性黄色ブドウ球菌およびコアグラゼ陰性ブドウ球菌392株、アシネトバクター199株、緑膿菌219株、腸内細菌科6菌種であった。対象薬剤はピペラシリン(PIPC)、セフトジジム(CAZ)、セフォペラゾン/スルバクタム(CPZ/SBT)、イミペネム(IPM)、セフピロム(CPR)およびセフェピム(CFPM)とし、薬剤感受性試験はE-test(AB BIODISK, Solna, Sweden)を用い定法に従って各施設で実施した。

結果: オキサシリン感性黄色ブドウ球菌はCAZ(MIC ≤ 8 µg/ml, 3.7%)を除く全ての薬剤に感性を示した。エンテロバクター属の約20%の菌株がCAZに耐性を示したのに対してCFPMおよびIPMには各々96.6%, 99.0%の菌株が感性を示した。今回の検討ではESBLを産生すると考えられるクレブシエラ属が8.6%の頻度で存在したが、その他の腸内細菌科では稀であった。クレブシエラ属に対するCFPMのMIC₉₀値は0.19 µg/mlであり、IPMおよびCPRと比較して1~2管優れた値を示した。緑膿菌に対する耐性株は各々CFPM(10.5%), CAZ(11.4%), CPZ/SBT(13.7%), PIPC(20.1%), IPM(20.5%), CPR(27.9%)の順で少なかった。

020 好気的および嫌気的条件下におけるMICの比較検討の第二報

加藤るな・佐藤 毅・古畑 久
加藤高明・奥村光治郎・大塚一秀
中川良英・牛尾真由美・伊藤祐美子
岩井重富

日本大学医学部第三外科

目的: 近年、外科領域の感染巣では嫌気性菌との混合感染が多く見られ、感染巣が嫌気的条件下にあることが示唆される。外科領域分離菌を用い、好気的および嫌気的条件下での最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、感受性の差について検討した。

方法: 1995年から1997年7月までに日本大学板橋病院第三外科病棟より提出された、MRSA, Coagulase negative staphylococci(CNS), *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, 6菌種各々27株に対し、AMPC, PIPC, CEZ, CTM, CFPM, CMZ, CFDN, CDTR-PI, FMOX, IPM/CS, PAPM/BP, AMK, ABK, EM, CLDM, MINO, FOM, SPFX, TFLX, OFLX, 20剤のMICを好気的および嫌気的条件下で日本化学療法学会標準法に従って測定した。

結果: MRSAのアミノグリコシド系抗菌薬に対する感受性は好気的条件下で1管程度、セフェム系抗菌薬では嫌気的条件下で1管程度感受性側に分布した。

CNSではEM, MINO, SPFXおよびIPM/CSに対する感受性がいずれも二峰性を示した。

K. pneumoniae および *P. aeruginosa* のアミノグリコシド系抗菌薬に対する感受性は、好気培養において感受性側に分布し、嫌気性培養ではそれより1管から2管ほど劣っていた。

E. coli や *K. pneumoniae* さらに *P. aeruginosa* では嫌気培養に比べ好気性培養が僅かに感受性側に分布し、中でもアミノグリコシド系抗菌薬が1から2管程度優れていた。

今回検討した6菌種、20薬剤の結果をふまえ、さらに抗菌薬を増やして検討する。

023 日本で分離された VRE について

掘典子・稲葉陽子

花木秀明・平松啓一

順天堂大学医学部細菌学教室

目的: VRE (vancomycin-resistant *Enterococcus*) は、1986年にフランスで初めて発見され、その後ヨーロッパ諸国、アメリカ等で蔓延している。1997年、我が国においてもVREが初めて報告され、その後その他の大学病院でも分離された。今回われわれは、1996~1998年に日本で臨床分離されたVREのvan遺伝子の検出、薬剤感受性試験、PFGEによる遺伝学的解析をおこなったので報告する。

使用菌株:

・A大学病院の同一患者Bより分離されたVRE 2株

・C大学病院の患者Dとその家族より分離されたVRE

13株と、患者Dより分離されたVS-*E. faecium* 株1株

・患者Dと同じ病院に入院していた患者E、患者Fより

分離されたVRE 2株

方法:

1. PCR法を用いてvanA vanB vanC 遺伝子の検出を行った。

2. SmaI 切断によるPFGE解析を行った。

3. 各種抗菌剤に対するMICの測定を行った。

結果と考察: PCRの結果、今回調べたすべてのVR-*E. faecium*、VR-*E. faecalis* 株からvanA 遺伝子が、VR-*E. gallinarum* からはvanC 遺伝子が検出された。またPFGEの結果から、患者Dとその家族から分離されたVR-*E. faecium* のPFGEパターンが類似していることが分かった。さらに患者Dの家族より分離されたVR-*E. faecium* 株が患者E、患者Fより分離されたVR-*E. faecium* 株とPFGEパターンが類似していることが分かった。これらの結果から患者Dの家族内でVR-*E. faecium* の感染が広がり、さらにC大学病院内でVREが伝播していることが示唆された。

024 VRE の耐性型別 (vanA, vanB, vanC)

分類可能な新規検出方法について

花木秀明・平松啓一

順天堂大学医学部細菌学

Vancomycin 耐性腸球菌の耐性メカニズムは、既にCourvalinによって詳細に研究されている。Vancomycin耐性はvanA, vanB, vanCによってコードされており、それらの耐性発現形式は異なっている。

1) VanA型の耐性は構成的であり、vancomycin, teicoplaninともに高度耐性。

2) VanB型の耐性は、vancomycinによって誘発されるため高度耐性になるが、teicoplaninでは誘導されないため感受性。

3) VanC型は構成的であるが、vanA, vanBとは異なった耐性メカニズムであり(murein monomer末端がD-Ala-D-Lacではなく、D-Ala-D-Serになっている) vancomycin, teicoplaninともに軽度耐性。

これら3種類の耐性度と誘導性の違いを利用して、

vanA, vanB, vanCタイプの耐性型を鑑別できる検出方法の検討を行った。培地はEnterococcosel medium (BBL) を使用し、8 µg/mlのteicoplaninを添加した。このプレート上にMcFarland 1 (OD_{578nm}で0.3)に調整した菌液を滅菌綿棒で塗抹後、vancomycin濃度が0.5, 5, 50 µg含有のpaper discを置き、37°Cで24時間培養した。

結果:

1) VanAタイプ: 培地全面に生育

2) VanBタイプ: paper disc周辺にのみ生育

3) VanCタイプ: 培地全面に育成するが、paper disc周辺に阻止円が確認できる。

但し、構成的になったvanB型による耐性はvanA型同様に培地全面に生育する可能性があるが、それ以外はこの検出方法で鑑別可能であると考えられる。

026 *E. faecalis* のキノロン高度耐性機構

藤本孝一¹⁾・山岸純一^{1,2)}・小山田義博¹⁾

小寺玲子¹⁾・服部宏昭¹⁾・岡本了一²⁾

井上松久²⁾

¹⁾大日本製薬創業研究所

²⁾北里大学医学部微生物学教室

近年、臨床材料から分離される腸球菌は、キノロンを含む多種類の抗菌薬に耐性を示すことから重要な問題となっている。私共は、腸球菌の中で分離頻度の高い*Enterococcus faecalis*のキノロン耐性機構について検討するため、段階的に耐性株を分離し解析をおこなった。

一段階変異株(1A, 1B株)は、選択キノロンの種類に関係なく、全てのキノロンが親株に比べ4倍高い値を示し、GyrA, ParCいずれの変異も認められなかった。二段階変異株である2A株(SPFX選択)ではSPFXに4倍高い値を示し、NFLXは、親株1Aと同一であった。2B株(NFLX選択)では2Aと逆の耐性パターンを示した。これらの株のGyrA, ParC変異を調べると、2A株ではGyrA(E87G)変異が、2B株ではParC(C801)変異が認められた。三段階変異株(3C, 3E株)の場合SPFXは親株と同一のMICを示し、NFLXが4~8倍高い値を示した。また、acriflavine, ethidium, bromide, CTABのMICが2~4倍耐性化しており、更にNFLXの菌体内蓄積量が親株に比べ減少していたが、CCCPを添加すると親株と同様に回復した。このことから親株、2A, 2BのGyrA, ParC変異に加え透過性変異が生じたと考えられた。その他の三段階変異株3A, 3B, 3C株はSPFX, NFLXの両キノロンに高度耐性化した株で、GyrAおよびParCの両方に異変が認められた。

以上のことより、腸球菌*E. faecalis*のキノロン高度耐性化は、GyraseとToptIVの両標的酵素の変異が重複する事、更に他の耐性メカニズムおそらく透過性変異が関与する事が明らかとなった。

027 尿路感染症における腸球菌の薬剤感受性

辻原佳人・高橋孝行¹⁾・桜井馨

松本文夫²⁾・岡部紀正³⁾

神奈川県衛生看護専門学校付属病院検査科¹⁾、内科²⁾、外科³⁾

目的: 腸球菌(*Enterococcus*属)はヒトの腸管内の常在菌の一つで、その病原性は強くはないものの、抗菌薬療法におけるセフェム系薬の汎用に伴い、尿路感染症をはじめとする各種臨床材料から高頻度に分離されるようになっており、臨床的に問題となっている。さらに、最近では、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)やβ-ラクタマ

一ゼ産生株が、院内感染菌として注目されていることから、各感染症の分離菌として、その薬剤感受性に関心が高まってきている。今回我々は、尿路感染における *E. faecalis* の分離頻度、薬剤の感受性などを検討したので報告する。

対象と方法：1997年4月から1998年3月迄の1年間に当院の外来及び入院患者で排尿痛、頻尿、残尿感、血尿などの臨床症状を有し、菌量定量が $\geq 5 \times 10^4$ cfu/ml、尿沈渣の白血球数 $\geq 5 \sim 10$ 個/hpfの患者429件を対象とした。また、*E. faecalis* 77件を対象菌株として、薬剤感受性測定を日本化学療法学会標準法に準じて行った。検討薬剤はABPC、PIPC、CEZ、CZOP、IPM、EM、MINO、OFLX、VCM、TEICの計10薬剤で行った。

結果及び考察：当院における尿路感染症患者429件中、*E. coli* が190件(44.3%)で最も多く、次いで*E. faecalis* 77件(17.9%)という結果がえられた。*E. faecalis* 77件について薬剤感受性測定を行った結果TEIC、VCM、ABPCの順に抗菌力が優れMIC₉₀値はそれぞれ0.39、1.56、1.56 µg/mlであった。VCM耐性の菌株は認められなかった。

以上、腸球菌は尿路感染症患者の分離頻度も高く起因菌として判定された場合は薬剤感受性の年次的推移を検討し抗菌薬の耐性化の動向に注意していかなければならないと思われた。

028 *Enterococcus* に対する併用療法の検討

吉川晃司^{1,2}・相澤久美子¹、坂本光男^{1,2}

中澤 靖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：細菌の *Enterococcus* 臨床分離株に対する抗菌薬併用効果を調べる目的で、*in vitro* における ABPC とアミノグリコシド系抗菌薬 (*E. faecalis*, *E. faecium*)、ABPC とグリコペプチド系抗菌薬の併用効果 (*E. faecium* のみ) について checker board 法を用いて検討した。

材料と方法：横浜市立市民病院で1996年以降に検出された *Enterococcus* 臨床分離株 (*E. faecalis* 14株, *E. faecium* 61株) を対象に、各種抗菌薬に対する MIC (日本化学療法学会標準法微量液体希釈法)、β-ラクタマーゼ産生の有無を測定した。それらの結果を参考に、抗菌薬併用効果の検討を checker board 法にて行い、FIC index を算出した。

結果：β-ラクタマーゼ産生試験は全株陰性であった。*E. faecalis* 臨床分離株 (n=5) に対し、ABPC+GM、ABPC/SBT+GM は全株相乗効果を示し、両社の FIC index はほぼ同等であった。*E. faecium* 臨床分離株 (n=5) では、ABPC+TEIC が全株相乗効果を示した。ABPC+GM、ABPC+ABK、ABPC+VCM では、3株 (60.0%) が相乗効果、1株 (20.0%) が相加効果、1株 (20.0%) が不関であった。

考案：*E. faecium* において GM 高度耐性、ABK 高度耐性株は、不関で血中濃度を考えると臨床上的効果は期待できない。ABPC とグリコペプチド系抗菌薬特に TEIC との併用では、臨床上的効果が期待できる結果となったが、今回の成績は *in vitro* であり、さらに検討が必要と思われた。

結語：最近分離された *E. faecalis* 臨床株に対し、ABPC と GM の併用は全株相乗効果を示した。*E. faecium* 臨床分離株では、ABPC と TEIC の併用が全株相乗効果を示し

た。ABPC と GM、ABPC と ABK、ABPC と VCM の併用は、60.0% が相乗効果であった。

029 CAZ 高度耐性の *K. pneumoniae* から分離された SHV-型 ESBL の遺伝子解析

黒川博史¹・柴田尚宏¹

山田光男²・荒川宜親¹

¹国立感染症研究所細菌・血液製剤部

²保健科学研究所

目的：我々は、これまで、広域β-ラクタム薬に耐性を獲得した臨床分離菌に関する解析を行ってきた。

今回、本邦における ESBL 産生菌の存在を遺伝学的に明らかにするために、我々の保存する ceftazidime (CAZ) 耐性の *K. pneumoniae* の臨床分離株中から ESBL 産生が疑われる株を選択し遺伝子のクローニングなどの解析を行った。

材料・方法：我々が保有する CAZ 耐性 *K. pneumoniae* のライブラリーの中から、1996年7月に関東地区の一医療施設に入院中の患者さんの血液から分離された CAZ に高度耐性を示す *K. pneumoniae* HKY 402 株 (MIC, >128 µg/ml) より被検菌株として選んだ。この株は、Double Disk Test によりクラバン酸による阻害がみられ、さらにセファマイシン系・オキサセフェム系薬剤に感受性 (MIC は <2 µg/ml) であったため、ESBL 産生菌であることが強く疑われ遺伝子の解析を行った。

K. pneumoniae HKY 402 株から定法に従い、CAZ 耐性に関与する遺伝子を、*E. coli* HB 101 にクローニングし、細菌学的な解析や酵素学的な解析を行った。また、CAZ 耐性にかかわる遺伝子領域を M 13 ファージに組み込み、耐性遺伝子の周辺を含む塩基配列の決定を行った。

結果・考察：*K. pneumoniae* HKY 402 株の CAZ 耐性遺伝子は、伝達生プラスミドにより媒介されており、塩基配列を決定した結果、SHV-型のβ-ラクタマーゼであることが明らかとなった。我が国では、これまでに TEM-または SHV-関連の ESBL の存在を遺伝子レベルで解析した報告はなく、今回の報告が最初のものとなる。この菌が分離された施設では同様の耐性を示す菌が他の複数の患者からも分離されており、ESBL 産生 *K. pneumoniae* による院内感染が疑われた。

我が国では、セファマイシンやカルバペネム薬を「第1選択薬」的に多用してきたため、これらの薬剤に一般的に感受性である ESBL 産生菌は、これまで国内で広がることがあまり無かったと考えられる。しかし、MRSA 対策などの観点から、広域セフェム薬の使用法が見直されつつあり、セファマイシンやカルバペネムに変わって、第3世代セフェム薬の使用割合が増加すれば、ESBL 産生菌が今後増加することも懸念され、その動向に注意を払う必要があろう。

030 プラスミド性の class C type β-lactamase を産生する *E. coli* と *K. pneumoniae* についての基礎的検討

山田千景¹・川上小夜子¹・山本美和¹

松村 充¹・小泉博昭¹・斧 康雄²

宮澤幸久¹・岡本了一³・井上松久³

¹帝京大学医学部付属病院中央検査部

²同 内科学講座

³北里大学医学部微生物学

目的：近年臨床より分離される *E. coli* と *K. pneumo-*

*niae*において、第3世代 cephalosporin 薬に高度耐性を示す株が検出されるようになり注目されている。それらの多くは Extended-spectrum β -lactamase (ESBLs) による耐性であるが、それ以外の β -lactamase による耐性を発現している株もあり、識別には注意を要する。今回、帝京大学病院で分離された class C type の β -lactamase を産生する *E. coli* と *K. pneumoniae* について基礎的な検討を行い ESBLs との識別法を検討した。

方法：当院で分離された *E. coli* Y4 と *K. pneumoniae* Y19 について、P/C アーゼテスト（日水製薬）、*E. coli* χ 1037 株への transconjugation、UV 法による基質特異性の測定、 β -lactam 薬 15 剤についての MIC 測定、等電点電気泳動、DNA 解析を実施し、ESBLs 産生株の性状と比較した。

結果：P/C アーゼテストでは PCG と CET の両方の基質を分解し、transconjugation により R-plasmid が 10^{-5} の頻度で伝達された。基質特異性は ABPC に β -lactamase inhibitor である clavulanic acid (CVA) を添加した場合の酵素活性値が単剤の場合に比較して変動が少ない点が ESBL 産生株の成績と異なっていた。MICs は、ESBL 産生株では ABPC+CVA が $16 \mu\text{g/ml}$ であったのに比較して、2 株では $512 \mu\text{g/ml}$ と高かった。CMZ は ESBL 産生株の $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ に比較して $16\sim 64 \mu\text{g/ml}$ と高く、CFPM は ESBL 産生株の $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ に比較して $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$ と低いなどの特徴を有していた。等電点電気泳動では ESBL 産生株が pI 8.0、2 株の pI は 5.6 であった。また、TK-1 プライマーによる増幅も認められなかった。日常の検査においても PC アーゼテスト、CMZ および CFPM の MIC、クラブラン酸による阻害などを総合的に判断することにより、識別は可能であると考えられる。

031 メタロ β -ラクタマーゼ産生性 *Serratia marcescens* 検出例の検討

安達桂子¹⁾・櫻田政子¹⁾

稲松孝思¹⁾・荒川宜親²⁾

¹⁾東京都老人医療センター

²⁾国立感染症研究所

近年、カルバペネム耐性にメタロ β -ラクタマーゼの関与が指摘されている。今回、当院においてカルバペネム耐性 *S. marcescens* による敗血症を繰り返した症例を経験したので、その臨床像と PCR 法による IMP-1 型メタロ β -ラクタマーゼの遺伝子 *bla_{IMP}* の検出、'88 年以來の当院における耐性株の検出状況について検討した。症例は 77 歳女性、'97 年 12 月 12 日、下腹部痛、嘔気、40℃ の高熱のため入院となる。血尿、膿尿あり、腹部 Xp にて腎盂結石を認め、血液と尿培養からセフェム剤、IPM に耐性、OFLX 感受性の *S. marcescens* を検出した。LVFX の投与にてに治癒軽快したが、除菌には至らず、1 月 9 日に再び、血液、尿培養から *S. marcescens* が検出された。AMK に変更し、解熱、炎症反応の消失をみたが、再び尿から菌が検出されるようになり、現在保菌状態で経過観察中である。分離株の MIC は、カルバペネム薬を含む β -ラクタム薬 $\geq 128 \text{ mcg/ml}$ 、ASTM 2 mcg/ml 、AMK 8~16 mcg/ml 、LVFX 2~16 mcg/ml で、血液由来株は IMP-1 型メタロ β -ラクタマーゼ遺伝子 *bla_{IMP}* を産生し、血清型は 5 であった。'88 年~'98 年 10 活の IPM 耐性 *S. marcescens* の検出患者数は 21 名で、'91 年 1 月に当院で最初の耐性株が確認された。'91 年後半には泌尿器科病棟での院内感染例があり、これらの株からも IMP-1 型メタロ β -ラクタマーゼ遺伝子

bla_{IMP} が検出された。他菌種への耐性の伝達、病棟内への拡散が危惧されたが適切に管理できた。今後このような耐性菌に注意を払う必要がある。

032 *Serratia marcescens* 由来のクラス A 型および B 型 β -ラクタマーゼ産生プラスミドについて

矢野寿一¹⁾・久我明男¹⁾

岡本了一¹⁾・井上松久¹⁾

¹⁾北里大学医学部微生物学教室

²⁾長崎大学耳鼻咽喉科学教室

目的：近年、緑膿菌をはじめ種々の菌からクラス B 型 β -ラクタマーゼが検出されている。クラス B 型酵素は、ほぼ全ての β -ラクタム薬を加水分解し、この酵素保有菌は臨床問題となる可能性が大きい。今回我々は、臨床分離 *S. marcescens* より、クラス B 型及びクラス A 型 β -ラクタマーゼを同時産生するプラスミドを分離したので報告する。

方法：菌株は、臨床材料より分離したクラス B 型酵素を産生する 15 株を使用した。プラスミドの解析に *E. coli* K12 由来 ML 4901 株および ML 4947 株を用い形質転換、接合伝達を行った。プラスミドの型別は、不和合性群の判明したプラスミドを用いた。MIC は寒天平板希釈法にて測定した。

クラス A 型及び B 型 β -ラクタマーゼ産生遺伝子に特異的なプライマーを pUC 18 及び pMS 350 から設定し PCR 法にて増幅し、これをプローブとして制限酵素によって切断した伝達性プラスミド DNA とのハイブリダイゼーションを施行した。

結果：PCR 法で 15 株中 5 株から両酵素を産生する遺伝子が確認された。この 5 株はカルバペネム薬を含む各種 β -ラクタム薬に耐性を示した。5 株中 2 株が非伝達性、3 株が伝達性プラスミドで、それぞれの不和合性は H 及び W であった。E9-5 との共存下に、非伝達性プラスミドは $10^{-4}\sim 10^{-5}$ で可動され、伝達性プラスミドは伝達頻度が薬 10 倍上昇した。ハイブリダイゼーションの結果、クラス A 型、B 型両プローブと相同なる DNA が同一バンドに検出され、両遺伝子は同一プラスミド上に存在することが示された。

以上の結果は、今後、クラス A 型及び B 型 β -ラクタマーゼを産生するプラスミドが臨床分離の各菌種に伝達によって拡大する可能性が示唆された。

033 VCM が無効であった重症 MRSA 感染症に ABK+RFP が著効を示した一例

稲村陽子・増田剛太・今村顕史

味澤 篤・根岸昌功

東京都立駒込病院感染症科

目的：VCM が無効であった難治性重症 MRSA 感染症に対して ABK+RFP を投与した。

症例：24 歳の男性。平成 10 年 4 月中旬より発熱のため近医入院。腹部超音波にて多発性肝膿瘍が疑われ、4 月 22 日某大学病院に転院した。細菌性肝膿瘍として、ドレーン 7ヶ所挿入及び各種抗生剤を投与するも症状は悪化し、肺炎・急性腎不全を併発、人工呼吸器装着・気管切開・エンドトキシン吸着療法を施行した。5 月 2 日ドレーン排液よりアメーバ原虫が確認され、同日よりメトロニダゾール 2.25 g/日を計 28 日投与し、5 月 20 日ドレーン抜去。症状改善を見た。しかし 6 月 12 日再び 40℃ の発熱

が出現し、6月16日肝ドレーンを5ヶ所再挿入。6月18日精査加療を目的として当院を紹介され転院となった。前医からアメーバ性肝膿瘍再燃を示唆されたため、同日よりデヒドロエメチン60mg/日を計7日間筋注したが、転院時のドレーン排液・便から原虫は検出されなかった。その後転院時のドレーン・喀痰・血液培養から、すべてMRSAが検出れたため直ちにVCM2g/日静注を開始した。高CO₂血症も遷延化し、6月19日再び人工呼吸器管理下としたが改善せず、6月30日よりABK+RFP+CPZを各600mg/日、150mg/日、4g/日を計21日間投与に変更したところ、7月2日には解熱、症状及び炎症反応は急激に改善し、ドレーンは排液の塗抹陰性を確認して最終的に7月10日抜去した。以後、経過は順調である。

考察：難治性MRSA感染症、特に敗血症は予後不良の症例が多い。本症例ではVCMが無効であったが、RFPをABKに加えて併用したところ著効を示した。3剤を同時に開始したが、MIC値から類推するとABK+RFPが著効したと考える。*in vitro*のデータを加えて考察する。

035 Hetero-VRSA に対する Teicoplanin の *in vitro* 併用効果の検討

稲葉陽子^{1,2}・花木秀明²・平松啓一²

¹ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社

²順天堂大学医学部細菌学

目的：Hetero-VRSA の vancomycin に対する耐性はβ-lactam 剤の存在下で増強することは既に報告した。今回、vancomycin (VCM) と同じグリコペプチド系抗生物質である teicoplanin (TEIC) の hetero-VRSA に対する他剤との併用効果を検討したので報告する。

菌株：Hetero-VRSA 検出用培地である Mu 3 培地 (BBL, vancomycin と β-lactam 剤との拮抗現象を利用した検出方法) で検出された hetero-VRSA 12 株と VRSA Mu 50 株について行った。

方法：TEIC と sulbactam/ampicillin, flonoxef, imipenem, panipenem, meropenem, arbekacin および minocycline について検討した。併用効果は BHIA を用いた寒天平板希釈法によるチャッカーボード法にて行い、FIC index を算出した。

結果と考察：使用したβ-lactam系抗生物質全てがTEICと相乗作用を示し、拮抗になる株は認められなかった。また、TEICとの併用効果が最も強く現れたのは carbapenem 系抗生物質であり、その強さは imipenem > panipenem > meropenem の順であった。Penicillin 系抗生物質である SBT/ABPC と cephem 系抗生物質である flomoxef と cefoselis の相乗作用はほぼ同程度であった。Arbekacin では拮抗を示す株が5株、minocycline では10株認められた。TEICは耐性菌の出現が危惧されている。しかし、β-lactam 剤と併用すれば hetero-VRSA にも効果を発揮し、かつTEIC耐性菌の出現も低下する可能性がある。

036 臨床分離株由来 MRSA の感受性分布の検討

—Teicoplanin の抗菌力について—

内藤博之¹・富沢真澄²

椎木一雄¹・青木隆幸¹

¹いわき市立総合磐城共立病院口腔外科

²同 中央検査部

Teicoplanin (以下 TEIC) は、グラム陽性菌に対し抗菌

活性を示し、特に methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* に対し強い抗菌力を示すと報告されている。今回われわれは、臨床分離株由来 MRSA に対する TEIC の抗菌力を、vancomycin (VCM) および arbekacin (ABK) と比較検討したので報告する。

方法：使用菌株は臨床検出菌より分離した MRSA 109 株を用い、最小発育阻止濃度 (MIC) 測定は日本化学療法学会規定の感受性測定法に準じて行った。

結果および考察：

1) MIC の比較では、TEIC は $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に、VCM は $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布した。MIC₅₀ および MIC₉₀ では TEIC は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、VCM は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、TEIC の方が1管程度低かった。

ABK, GM ではそれぞれ $\leq 0.2 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.2 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、耐性傾向を示した。

2) 殺菌曲線の比較では、TEIC は 1/2, 1/4 MIC で再増殖を示したが、1, 2, 4 MIC では24時間後も増殖を抑制した。

VCM では、1/2, 1/4 MIC で短時間に再増殖を示したが、1, 2, 4 MIC では6時間以降で再増殖を示した。

3) TEIC は殺菌曲線において VCM と比べて菌の増殖を抑制する作用が強いことから、MRSA 感染症の治療に有用であると考えられた。

039 小児のクラリスロマイシン耐性 *Helicobacter pylori* (CRHP) にいて

山本達男¹・脇坂紀子¹・松森規子¹

築瀬あずさ¹・豊田 茂²・清水俊明³

山城雄一郎³

¹国立国際医療センター研究所感染・熱帯病研究部

²神奈川県衛生看護専門学校附属病院小児科

³順天堂大学医学部小児科学教室

目的：*Helicobacter pylori* は胃炎の原因菌で、その持続感染は消化性潰瘍や胃癌などのより深刻な疾患の発現と関連する。感染の様相は開発途上国と先進国では異なる。開発途上国の場合には、小児の感染が顕著で、乳幼児感染は地域によっては90%以上にも及んでいる。一方、他の幾つかの先進国の場合と同様で、わが国の場合には、小児の感染は少ないと考えられてきた。本研究グループは、わが国の小児感染の実態を明らかにすることを目的として、小児とその家族から *H. pylori* を分離し、分離菌の性状解析を行ってきた。今回は、両親がもつ *H. pylori* がクラリスロマイシン感受性であるのに対して、小児の *H. pylori* がクラリスロマイシン耐性である感染事例を見いだしたので報告する。

材料と方法：調査した *H. pylori* 陽性家族：小児、父親、母親から *H. pylori* が分離された家族 A と家族 B、小児と母親から *H. pylori* が分離された家族 C と家族 D に関して感受性調査を行った。MIC の測定：日本化学療法学会の寒天平板希釈法に準じて、10% ウシ胎児血清加 brain heart infusion 寒天培地 (Difco) を用い、微好気条件下で3日間培養して MIC を判定した。

結果：調査した4家族の中、2家族 (家族 A と家族 D) の小児からクラリスロマイシン耐性の *H. pylori* (CRHP) が分離された。いずれの家族でも、親の *H. pylori* はクラリスロマイシン感受性であった。また、すべての *H. pylori* は、アモキシシリンには感受性であった。

結論：親の *H. pylori* がクラリスロマイシン感受性で、

小児の *H. pylori* がクラリスロマイシン耐性である感染事例がみだされた。CRHP をもつ 2 例の小児の中、1 例では事前にクラリスロマイシン投与が行われていた。*H. pylori* の除菌の為ではなく、他の感染症の治療の為に投与したクラリスロマイシンによって、胃に感染していた *H. pylori* が耐性となった可能性も考えられる。この点をさらに検討中である。

041 各種消毒薬の皮膚消毒効果について

相澤久美子^{1,2)}・中澤 靖²⁾・吉川晃司²⁾

吉田正樹²⁾・柴 孝也²⁾・斎藤 篤³⁾

細谷龍男²⁾

¹⁾中野江古田病院内科

²⁾東京慈恵会医科大学内科学講座第 2

³⁾柏病院総合内科

目的：皮膚の消毒は臨床において日常的に行われている基本的な手技である。入院患者において皮膚の消毒を有効に行うことは、カテーテル管理（中心静脈栄養カテーテル、腹膜透析用カテーテルなど）において重要な意味を持つと考えられる。当院において日常用いられている消毒薬により、皮膚の各消毒薬の効果について検討した。

方法：対象は腹膜透析患者 5 例、血液透析患者 14 例（平均年齢 68.0 歳、平均透析期間 61.7 ヶ月）であった。使用消毒薬は、0.025% 塩化ベンザルコニウム（BAC）、0.05% グルコンサシクロルヘキシジン（CHG）、10% ポイドンヨード（PVPI）、10% チオ硫酸ナトリウム添加 35% イソプロピルアルコールである。これらの消毒薬を単剤及び PVPI 使用後にハイポアルコールを併用する 5 種類の方法にて行った。消毒薬は使用直前に調製したものをを用いた。透析患者の腹部を 5 分割し、消毒方法は綿棒によるスワブ法により 2 回続けて行った。消毒薬の接触時間は 20 秒とした。消毒前後において SCDLP スタンプ培地を用いて皮膚細菌の培養を行った。培地と皮膚との接触時間は 5 秒間とした。培地中央部 3×3 cm² の消毒前後のコロニー数を比較し、消毒率にて効果を判定した。消毒率 = (消毒前コロニー数 - 消毒後コロニー数) / 消毒前コロニー数 × 100 とした。

5) 消毒後残存菌の同定を行った。

結果：消毒前のコロニー数が 60 未満の場合各消毒薬間には効果の差を認めなかったが、コロニー数が 60 以上の場合 PVP-I は CHG に比べ、消毒効果がすぐれていた。残存菌は *Bacillus* 属が多かった。

結語：20 秒間の作用では PVP-I の消毒効果がすぐれていた。有効な消毒を行うには、消毒薬によって濃度、作用時間を考慮する必要がある。

044 マクロライド処理によるアミノ配糖体リン酸化酵素の特異的活性抑制

内藤泰代・中村昭夫

小原康治・澤井哲夫

千葉大学薬学部微生物薬品化学研究室

目的：緑膿菌感染症に有効な治療薬としてアミノ配糖体系抗生剤がある。しかし、近年アミノ配糖体不活化酵素を産生する耐性緑膿菌が多数出現し、問題となっている。一方、マクロライド系抗生剤では緑膿菌に対する低濃度長期投与による新作用として、エラスターゼやプロテアーゼなどの酵素産生抑制作用が知られている。そこで今回我々は、マクロライドによる前処理がアミノ配糖

体耐性緑膿菌の産生する種々の不活化酵素にどのような影響を及ぼすかについて検討した。

方法：菌株：アミノ配糖体不活化酵素を産生する緑膿菌およびアミノ配糖体リン酸化酵素を産生するクローニング大腸菌株。受容菌として大腸菌 TG 1。薬剤（治療略号）：EM, RKM, KM。酵素調製法：低濃度 EM または RKM 存在下で菌を 16 時間培養し、遠心集菌洗浄後菌体を破砕し、遠心上清を粗酵素として用いた。APH 活性測定：cofactor として ATP、基質として KM を用いて反応を行い、枯草菌でのバイオアッセイにより APH 活性を求めた。

結果及び考察：緑膿菌では、アミノ配糖体リン酸化酵素 (APH) およびアデニリル化酵素は EM, RKM により活性が抑制されたが、アセチル化酵素は影響を受けなかった。特に、緑膿菌 PAO 2142 Rp/RP 4 の産生する APH (3')-Ib は顕著に抑制された。しかし、プラスミド RP 4 支配の他酵素活性は影響を受けなかった。従って、APH (3') に対する特異的な抑制と考えられた。この *aph* (3') 遺伝子を大腸菌に導入したところ、大腸菌においても同様の活性抑制が見られた。現在、他の薬剤不活化酵素についても検討中である。

045 *Streptococcus pyogenes* の Hemolysin 産生性に及ぼす各種抗菌薬の影響

賀来満夫・寺久保繁美・國島広之

池島秀明・竹村 弘・金光敬二

東海林洋子・山本啓之・鴨田甚五郎

聖マリアンナ医科大学微生物学

目的：*Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) は Toxic shock like syndrome (TSLS) の原因菌であり Hemolysin や発熱毒である Streptococcal pyrogenic exotoxin (SPE) など病原因子と考えられているさまざまな菌体外物質を産生することが知られている。

今回、我々は *S. pyogenes* の Hemolysin 産生性に及ぼす各種抗菌薬の影響について解析を加えたので報告する。

方法：臨床材料から分離された *S. pyogenes* を供試し各種抗菌薬 (Ampicillin: ABPC, Erythromycin: EM, Clarithromycin: CAM, Clindamycin: CLDM) の sub-MIC 濃度を添加した液体培地で *S. pyogenes* を一定時間培養し、菌数の変化を確認した。また同時に培地中に分泌された Hemolysin 活性をウサギ赤血球に対する溶血活性として測定し、抗菌薬無添加のコントロールとの比較検討を行った。

結果及び考察：細胞壁合成阻害薬である ABPC の subMIC 濃度添加時においては *S. pyogenes* の Hemolysin 産生性は抗菌薬無添加時と比較して特に変化は認められなかった。これに対し蛋白合成阻害薬である EM, CAM, CLDM などでは sub-MIC 濃度添加時の Hemolysin 産生性は抗菌薬無添加のコントロールと比較して、産生の著大な低下が認められていた。今回、蛋白合成阻害薬により Hemolysin 産生性が抑制された結果が得られたが、このことは、重症感染症で致死率が高い TSLS の治療において ABPC+CLDM の投与により救命しえたという報告例もあり、TSLS に対する抗菌化学療法の今後を考えていく上で興味深い知見であると思われる。

046 MRSA glycoalyx の成分分析と Clarithromycin の影響についての検討

佐野正人¹・廣瀬崇興¹・塚本泰司¹
土橋桂子²・賀佐伸省²

¹札幌医大泌尿器科, ²同 化学

目的: 我々は *in vitro* の検討によりマクロライド薬である clarithromycin (CAM) が MRSA glycoalyx に対しても, 緑膿菌の glycoalyx に対すると同様な glycoalyx 消失作用を有することを本学会で報告してきた。しかし MRSA が産生する glycoalyx の成分および CAM の作用機序については未だ不明であるために, 今回化学的手法によりこれらを検討した。

材料と方法: 臨床尿分離 MRSA と液体培地をガラス玉数十個入りの小瓶に入れ5日間培養し震盪させてから MRSA glycoalyx 溶液を生成したその溶液から alcohol 沈殿法および ion 交換 chromatography による精製を行った後に, polysaccharide 画分を得た。ion 交換カラムの pass 画分, 1 M および 3 M NaCl 画分につき an throne 反応, Blix modified 反応および Carvasole-硫酸反応などの糖類検出反応により, 糖類の確認を行い methanolysis 後, gas chromatograph および質量分析法により糖類を同定した。さらに MRSA glycoalyx 溶液に CAM を作用させ糖類の量の変化を化学的に検討する予定である。

結果及び考察: MRSA glycoalyx の多糖の構成成分は主に中性単糖の Mannnos と Glucose が polymerization したものであることが判明し, 緑膿菌の glycoalyx であるアルギン酸とはかなり異なった成分であることが考えられた。さらに, この MRSA glycoalyx の産生に対する CAM の影響について定量的な検討を加え報告したい。

047 colony count assay 法を用いた黄色ブドウ球菌に対する SLPI の抗菌活性の検討

五味和紀¹・徳江 豊¹・小林隆夫¹
菊池 暢²・高橋 洋²・渡辺 彰²
貫和敏博¹・三橋弘明²

¹東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究部門

²帝人(株)創薬第2研究所創薬評価グループ

目的: secretory leukoprotease inhibitor (SLPI) は 107 個のアミノ酸からなる蛋白分解酵素阻害物質であるが, その生理機能は尚充分理解されていない。構造的には duplicate のドメインからなり, 各ドメインに 4 個の多重 S-S 結合をもつ。我々は多重 S-S 結合を特徴とする defensin が抗菌活性を持つことに着目し, 類似構造を有する SLPI の抗菌活性を黄色ブドウ球菌を用いて検討した。

方法: 使用菌株: MSSA (ATCC 25923), 臨床分離 MRSA (MIC: MPIP 50, ABK 12.5, GM 50, VCM 0.78 $\mu\text{g/ml}$)。これらに対する SLPI の抗菌活性を, colony count assay 法を用いて検討した。接種菌量は 5×10^4 /ml。遺伝子工学的手法による作成した SLPI 蛋白を用いた。SLPI はそれぞれ 100~400 $\mu\text{g/ml}$ を加え, control との菌の発育を比較した。

結果: MSSA, MRSA に対し SLPI 10・50・100・200・400 $\mu\text{g/ml}$ の濃度それぞれにおいてコントロールに対する百分率が 102.4・57.05・87.72・47.1・17.3% 及び 103.0・88.0・73.0・37.0・18.0% (平均値) であり, 濃度依存的に抗菌活性をもつ傾向が見られた。両者に対しての明らかな抗菌活性の差はなかった。

考察: SLPI は MSSA, MRSA 両者に関してほぼ同程度の抗菌活性を示した。またこれらの抗菌活性は文献的な defensin の抗菌活性 (5~10 $\mu\text{g/ml}$) に比較して弱いものであった。

050 血液分離酵母様真菌の薬剤感受性

渡邊正治¹・久保勢津子¹
村田正太¹・菅野治重²

¹千葉大学医学部附属病院検査部

²同 臨床検査医学講座

目的: 臨床において深在性真菌感染症の治療にアゾール系抗真菌薬が汎用されるとともに, その耐性株の増加が危惧されている。今回臨床的に重要な血液分離株を対象として, 抗真菌薬に対する感受性を検討した。

材料と方法: 1990 年から 1997 年までの 8 年間の血液分離酵母について分離菌種を検討し, 感受性は最近 5 年間について検討した。同定は API 20 C (ピオメリュー) を用い, 必要に応じて追加検査を行った。感受性検査は NCCLS の M 27-A (1997) に従って微量液体希釈法により MIC を測定した。抗真菌薬は Amphotericin-B (AMPH-B), Flucytosine (5-FC), Miconazole (MCZ), Fluconazole (FLCZ), Itraconazole (ITCZ) を用いた。測定用培地は全薬に RPMI-1640 (Difco) を用い, AMPH-B には Antibiotic medium No.3 (M-3) (Difco) を, 5-FC には Buffered Yeast Nitrogen Base (B-YNB) (Difco) を併用した。

成績: 上記期間に 86 株が分離されたが, 血液分離例の増加は見られなかった。分離菌種は *Candida albicans* が最も多く 23 株次いで *C. parapsilosis* 21 株, *C. glabrata* 13 株, *C. guilliermondii* 8 株, *C. tropicalis* 7 株, *C. lusitaniae* 6 株, その他 8 株であった。各種抗真菌薬に対する感受性は 57 株について検討した。AMPH-B は MIC: $>1 \mu\text{g/ml}$ の株はみられなかった。5-FC に対して MIC: $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ の株が *C. lusitaniae* で 2 株みられた。80% 株の発育を阻止した抗真菌薬濃度 (MIC₈₀) は, MCZ では *C. albicans* 0.25, *C. parapsilosis* 8, *C. glabrata* 16, FLCZ では *C. albicans* 0.5: *C. parapsilosis* 2, *C. glabrata* 32, ITCZ では *C. albicans* 0.03, *C. parapsilosis* 0.25, *C. glabrata* >8 であった。NCCLS の判定基準で耐性と判定された株は, 5-FC は *C. lusitaniae* に, FLCZ は *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* に, ITCZ は *C. albicans* 以外の全菌種に検出された。

考察: NCCLS で酵母の感受性検査に対して, 日常検査で利用可能な微量液体希釈法が採用され, さらに判定基準も設定され, 日常検査で利用できる可能性が大きく前進した。しかし検査法にはまだ多くの問題が残されており, 今後も引き続いた検討が必要である。真菌に対する感受性検査は耐性株が多く検出されるアゾール系抗真菌薬において特に有用と思われた。

051 抜歯時菌血症の予防法

佐々木次郎¹・金子明寛¹
山崎純子¹・佐藤智明²

¹東海大学医学部口腔外科

²東海大学医学部中央臨床検査センター

抜歯を含む歯科観血処置時の抗菌薬による予防投与方法は, 歯科医師の義務として重要なものである。本邦における予防投与のレヂメンは, 1992 年演者らが日本歯科医師会雑誌に掲載したが, 現在改訂の時期に来ている。そのうち, 注射剤を必要とするハイリスク患者に対しての

予防投与方法についてはすでに報告した。現在は経口抗菌薬を用いての検討を行っているが、今回は、第46回日本化学療法学会総会に続き、さらに症例を追加して報告する。

方法：抜歯を含む歯科手術の開始前にファロベネム 400 mg を服用してもらい、処置続行中の一過性菌血症の発症時間帯に静脈血を採取、これを BactAlert[®]FAN 培養ボトル（好気用、嫌気用）で培養した。

結果：服用から採決までの時間帯と、血培陽性率は次のとおりであった。

30～60分	23例	陽性9例(39.1%)
61～126分	27例	2例(7.4%)
計	50例	11例(22.0%)

考察：吸着剤の含有されていない media を用いた時代の試験では、ペニシリン服用後の血培陽性率は低かった。その後、吸着剤含有の media が用いられるようになってからは、経口抗菌薬で一過性の菌血症を予防するのは無理だとされてきた。しかし、開業の歯科医師が中等度リスク患者に経口剤で予防投与を行うことは奨励すべき事である。今回、ファロベネムの単回2倍量投与時の血培陽性率を検討し、50例中11例(22.2%)という結果を得た。これは、アンピシリン 1g 点滴投与時の 22.5% に匹敵するものであった。また、処置開始60分以上前にファロベネムを内服することにより、陽性率はさらに低く抑えられるものと思われた。

053 小児の気道感染症に対する cefcapene pivoxil の臨床効果と抗菌力

坂田 宏・丸山静男

旭川厚生病院小児科

1998年1月から6月までに cefcapene pivoxil (CFPN-PI) を投与した生後8か月から7歳までの気道感染症の小児で、原因菌が検出された32名を対象として臨床効果を検討した。CFPN-PI は原則的に 3 mg/kg/回を1日3回食後投与した。疾患は肺炎/気管支炎が8名、中耳炎が8名、肺炎/気管支炎と中耳炎の合併が16名であった。原因菌は *H. influenzae* 9名、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 9名、penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) 6名、*H. influenzae* と PSSP 6名、*H. influenzae* と PRSP 2名であった。臨床効果は著効が6名、有効が19名、無効7名で有効率 78.1% であった。原因菌別の有効性は *H. influenzae* 88.9%、PRSP 77.8%、PSSP 66.7%、*H. influenzae* + PSSP 83.3%、*H. influenzae* + PRSP 50.0% であった。副作用は1名に下痢を認めた。

臨床材料から分離された *H. influenzae* 30株に対する、微量液体希釈法で測定した本剤の MIC₉₀ は 0.06 μg/ml であった。同様に *S. pneumoniae* 40株の MIC₉₀ は 1 μg/ml であった。

054 韓国で分離された肺炎球菌の薬剤感受性について

Hoan-Jong Lee¹⁾・山田 尚²⁾・濱田朱美子²⁾

北山理恵子²⁾・満山順一²⁾・南新三郎²⁾

渡辺泰雄²⁾

¹⁾ソウル大学病院小児科

²⁾富山化学工業(株)総合研究所

目的：韓国では、臨床においてペニシリン耐性肺炎球

菌が高い頻度で分離されることがこれまでに報告されている¹⁾。

今回、我々は韓国で1994年以降に分離された小児由来肺炎球菌の各種抗菌剤に対する感受性を測定したので報告した。

材料および方法：菌株：ソウル大学病院小児科において1994～1998年に分離された肺炎球菌68株(由来：血液30株、喀痰12株、尿4株、膿汁6株、その他16株)。

薬剤：PCG, ABPC, CTM, CFTM, CFIX, CPDX, CCL, CEZ, MINO, CM および CAM。

薬剤感受性測定法：微量液体希釈法。

結果：感受性を測定した菌株を PCG に対する感受性で分類すると、PSSP (ペニシリン感受性肺炎球菌) が14株(21%)、PISP (ペニシリン中等度耐性肺炎球菌) が33株(48%)、PRSP (ペニシリン高度耐性肺炎球菌) が21株(31%)であり、ペニシリン耐性株の分離頻度は約80%であった。PSSP, PISP および PRSP に対する各薬剤の MIC₉₀ は、それぞれ PCG で ≥0.03, 1, 2 μg/ml, ABPC で ≤0.03, 2, 4 μg/ml, CTM で 0.25, 4, 8 μg/ml, CFTM で ≤0.03, 1, 1 μg/ml, CFIX で 0.25, 16, 32 μg/ml, CPDX で ≥0.03, 2, 4 μg/ml, CCL で 0.5 > 64, > 64 μg/ml, CEZ で 0.12, 2, 4 μg/ml, GM で 2, 2, 2 μg/ml, MINO で 0.5, 4, 4 μg/ml, CAM で ≤0.03, > 64, > 64 μg/ml であった。

以上の結果を、先に我々が報告した富山県内分離肺炎球菌に関する検討結果と比較すると、韓国の小児由来株では PISP, PRSP の分離頻度が富山県内分離株(約30%)²⁾ に比べ高く、また、富山県内分離株で認められたオキシミノセファロスポリンに低感受性を示す PSSP²⁾ は認められなかった。遺伝学的分類の結果についても併せて報告した。

1) Lee, H-J, et al: Clin. Infect. Dis. (1995) 20: 826～835

055 小児副鼻腔炎からの耐性肺炎球菌の検出状況と CVA/AMPC に対する薬剤感受性

杉田麟也

杉田耳鼻咽喉科

藤巻 豊

南行徳藤巻耳鼻咽喉科

出口浩一・松本好弘

東京総合臨床検査センター研究部

目的：小児の急性中耳炎、副鼻腔炎から PC 低感受性肺炎球菌 (PCG insensitive *S. pneumoniae* PISP) または PC 耐性肺炎球菌 (PCG resistant *S. pneumoniae*, PRSP) が検出され難治性や反復感染の一因となっている。副鼻腔炎の膿性鼻汁、後鼻痛は中耳炎の原因になるので早期の停止が必要である。市中診療所で中鼻道から採取した膿性鼻汁の検出菌と PISP, PRSP の経年的変化および各種抗菌剤の抗菌力を検討した。

結果：290例から527株を分離固定した。主な検出菌は *S. pneumoniae* 33.5% (症例検出率60%)、*H. influenzae* 32.9% (59.7%)、*M. catarrhalis* 25.2% (45.9%) であった。PISP, PRSP は527株中のそれぞれ10.6% ずつ (症例検出率、各19.3%) であった。

S. pneumoniae に対する抗菌力は ABPC, CVA/AMPC, CDTR が良好であった。CCL の抗菌力は著しく低下していた。EM 感性は19% であった。

臨床効果は AMPC の 60.2%、CVA/AMPC の 78.0% が

著明改善, 改善であった。

考察: PISP, PRSP は '92~'93 は全株中の 9.2%, *S. pneumoniae* の 33.3%, 症例の 12.5% の検出率であったが '97.8~'98.5 はそれぞれ 21.2%, 63.6%, 38.6% と 2~3 倍の増加である。マクロライド系抗菌剤の耐性パターンをみると PSSP 群は 50% の感性率, PISP, PRSP は 1% が感性である。構成型耐性が PSSP で 39.6%, PRSP 群で 55.1% と急増している。

PISP, PRSP 感染症に対する第 1 選択薬剤は CVA/AMPC である。PISP, PRSP 群に EM などマクロライド系抗菌薬を投与しても無効である。マクロライドの少量長期投与は耐性菌増加の一因と考えられる。

057 血中濃度シミュレーションモデルにおける levofloxacin の殺菌作用の検討

内田洋子・田中眞由美
赤坂高明・佐藤謙一

第一製薬(株)創薬第一研究所

目的: キノロン系抗菌剤 levofloxacin (LVFX) の肺炎球菌に対する治療効果を明確にすることを目的に, 血中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌作用を検討した。

方法: LVFX 100 mg 又は 200 mg 単回投与時の血清中濃度推移を基に, 100 mg, 6 時間毎 3 回/日 (100 mg t.i.d.), 又は 200 mg, 10 時間毎 2 回/日投与時 (200 mg b.i.d.) にシミュレートした際の肺炎球菌に対する殺菌作用を, 1 時間毎の生菌数の推移により計測した。また対照薬として CPFY を供試し, 200 mg, 6 時間毎 3 回/日投与時 (200 mg t.i.d.) のシミュレーションモデルでの殺菌作用を検討した。菌株は 1996 年に臨床より分離された肺炎球菌 033806 株 (MIC: PCG, 4; LVFX, 1; CPFY, 1 µg/ml) および 033990 株 (同 0.5, 2, 2 µg/ml) を用いた。

結果及び考察: 033806 株及び 033990 株に対し, LVFX 100 mg t.i.d., 及び 200 mg b.i.d. モデル共に良好な殺菌作用が認められた。即ち, 033806 株に対しては両モデルとも 1 回目の投与後に生菌数は徐々に減少し, 100 mg t.i.d. モデルにおいては培養開始 7 時間後, 200 mg b.i.d. モデルにおいては 13 時間後に菌数が検出限界 (5 CFU/ml) 以下に抑制され, その後 24 時間後まで再増殖は認められなかった。033990 株に対してもそれぞれのモデルにおいて培養開始 14 時間後, 及び 13 時間後に検出限界以下に抑制された後, 24 時間後まで再増殖は認められなかった。一方 CPFY は両菌株に対し検出限界以下に殺菌することなく, 24 時間後には再増殖した。本シミュレーションモデルに用いた LVFX 100 mg t.i.d. は, 実際に臨床で汎用されている用法・用量であり, 一旦増殖を抑えられた肺炎球菌は再増殖することなく, ほぼ殺菌されていることと, 本剤の良好な組織移行性とを考慮合わせると, LVFX は肺炎球菌による感染症に対して有用であると考えられた。

064 多剤耐性結核菌の形態学的及び細胞壁構成成分の分析学的検討

藤村 茂¹・渡辺 彰²・徳江 豊²
高橋 洋²・貫和敏博²

¹宮城大学看護学部

²東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

目的: 最近, 本邦において多剤耐性結核菌による集団感染が報告され問題になってきている。しかし, 多剤耐性結核菌の形態についてはほとんど明らかになっていない。我々は, 多剤耐性結核菌と標準株を電子顕微鏡による形態学的観察と Mycolic acid, 糖脂質の成分組成について比較検討したので報告する。

方法: 菌株は, 1996 年東北大学加齢医学研究所関連施設より, 臨床分離された *M. tuberculosis* で isoniazid と rifampicin の MIC が各々 $\geq 1 \mu\text{g/ml}$, $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ を示した多剤耐性株と標準株 H 37 RV を使用した。形態比較観察は, 走査型電子顕微鏡を使用して行った。菌体成分分析は, 被検菌株より細胞壁脂質成分の Mycolic acid と糖脂質を各々抽出し薄層クロマトグラフィーで分離後, FAB-MS で解析した。

結果: 今回使用した株の電顕による形態学的検討では, 多剤耐性結核菌は標準株と比較して膨菌していることが確認された。細胞壁構成成分の Mycolic acid 成分組成は, 両株間で相違はみられなかったが, 糖脂質では, 標準株は trehalose 6,6'-dimycolate (TDM) と trehalose-monomycolate (TMM) の 2 スポットが確認されたが, 多剤耐性株では TDM の 1 スポットのみであった。

考察: 今回使用した多剤耐性結核菌は, 電顕から標準株より膨菌かつ強い紐状構造が確認された。紐状構造は cord factor (TDM) により形成され標準株でも確認されるが, 多剤耐性株で強く紐状形態をとっているのは cord factor 成分の糖脂質が, 標準株では TDM と TMM に分散しているのに対し耐性株では全て TDM になっているからであろうと示唆された。今後 TMM の作用について検討する予定である。

068 ESBLs 産生株の検出率および検出法についての検討

—VITEK ESBL カード—

佐藤智明¹・川上小夜子²

佐藤優子³・井上松久³

¹東海大学医学部附属病院中央検査部

²帝京大学医学部附属病院中央検査部

³北里大学医学部微生物学

目的: Extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) 産生株検出法の一つとして, 自動機器を使用した VITEK ESBL カード (VE カード) による測定法が bioMérieux VITEK 社により開発された。今回は当システムを使用し, 3 施設における ESBLs 産生株の検出頻度を調査すると共に, その性能についても検討した。

方法: 測定原理は, CAZ および CTX 単剤を $0.5 \mu\text{g/ml}$ 含有するウエルとそれらに β -lactamase inhibitor である clavulanic acid (CVA) $4 \mu\text{g/ml}$ が添加されたウエルおよび抗菌薬を含まないコントロールウエルでの細菌の増殖濁度を自動的に吸光度測定し, コンピュータ処理された増殖曲線より ESBLs 産生株を算出する方法である。検討方法は, 3 施設で分離された *E. coli* と *K. pneumoniae* とを無作為に VE カードで測定し, その成績を MIC 測定お

よびダブルディスク法で確認した。さらに、基質特異性や *trasconjugation* および遺伝子解析などによりあらかじめ ESBLs 産生が確認されている 77 株 (帝京大株, 韓国厭世大株, 関東地区分離株, Dr. Jacoby 分与の TEM および SHV 株) についても測定し, その精度を検討した。

結果および考察: 3 施設での *E. coli* の検出頻度は 2/100 株 (2.0%), 2/100 株 (2.0%), 2/147 株 (1.4%) で平均 1.8% であり, *K. pneumoniae* では 14/100 株 (14.0%), 4/100 株 (4.0%), 0/50 株 (0%) で平均 6% であった。これらの *E. coli* では VE カードで偽陽性に判定された株が 2 株 (0.6%), *K. pneumoniae* では偽陽性が 2 株 (0.8%), 偽陰性が 10 株 (4.0%) 存在した。一方, あらかじめ ESBLs の産生が確認されている *E. coli* 25 株においては, 3 株 (12.0%) が偽陰性, *K. pneumoniae* 52 株では 10 株 (19.2%) が偽陰性に判定された。

偽陽性の原因としては, VE カードに含有される CAZ と CTX の濃度が薄すぎることが考えられた。また偽陰性は, 比較的 MIC 値の低い株や酵素の産生量が多く CVA による阻害効果の弱い株にみられた。ESBLs の検出に際しては VE カードだけでなく, 基準薬の MIC 値などの総合的な判断が必要と思われる。

072 オリゴヌクレオチドの 4 重鎖構造に起因する抗広域ウイルス効果

東海林洋子¹⁾・鴨田甚五郎¹⁾・中島秀喜²⁾

¹⁾聖マリアンナ医科大学・微生物学教室

²⁾鹿児島大学歯学部口腔細菌学教室

目的: オリゴヌクレオチド (oligo) はアンチセンス配列特異的に抗ウイルス効果を発揮する一方で, G を多く含む配列では, アンチセンス配列非特異的な抗ウイルス効果も認められ, oligo の高次構造と関連していることが示唆されている。ここでは, 連続した G を含む oligo の高次構造と抗ウイルス活性について検討した。

方法: 連続した G を含む oligo (A=5'-TTGGGGTT-3', C=5'-ATGGGGCG-3') と連続 G 配列を崩した oligo (B=5'-TTGGAGTT-3', D=5'-ATGGAGCG-3') を合成し, HPLC にて精製し実験に供した。抗 HSV 活性は, HSV-I (Miyama 株 GC strain) を oligo と同時に Vero 細胞に接種し, 72 時間後の細胞変性 (CPE) 抑制効果を肉眼的に判定した。CPE を 100% 抑制する最小濃度を MIC として表わした。抗 HIV 活性は, MT4 細胞に HTLV-III_B と oligo を同時に接種し, 5 日後に MTT 法により生存細胞数を測定した。抗ウイルス効果は HIV 感染を 50% 抑制する濃度 CC₅₀ として表わした。高次構造についてはポリアクリルアミドゲル電気泳動と CD スペクトラムを測定した。

結果: 連続した G 配列を含む oligo A, C はいずれも抗 HSV 活性, 抗 HIV 活性を示した。一方 G 配列を崩した oligo B, D は, 抗 HSV 活性及び抗 HIV 活性共に消失した。ポリアクリルアミドゲル電気泳動像からは, A, C は明らかに高次構造を取っていることが示唆された。そこで, CD スペクトラムを比較すると A, C には G 4 重鎖構造に起因すると見られる典型的なパターンが確認された。ところが, 連続した G 配列を含まない B 並びに D は, こうした像は認められなかった。

考察: 連続した G 配列を含む oligo は 4 重鎖をとっていることが示唆され, 抗ウイルス活性が認められた。高次構造を取っていない oligo には抗ウイルス効果も認められなかった。これより oligo の高次構造と抗ウイルス効果には何らかの関連があるものと思われる。

073 オプソニン化異常を伴った反復性化膿性中耳炎に対する免疫グロブリン補充療法

豊田秀実¹⁾・朱 曉 東^{1,2)}

山本初実¹⁾・多喜紀雄¹⁾

¹⁾国立三重中央病院小児科

²⁾上海第二医科大学附属新華病院小児科

目的: 生後 6 ヶ月ごろより 2 歳までの乳児期後半から幼児期前半の時期は Acute otitis media (以下 AOM と略す) が多発し, しばしば反復化する。この時期は母体からの抗体が異化され, 自らの抗体産生もまだ成人レベルに達しないことが一因と考えられている。今回我々は適切な抗生物質の投与にもかかわらず AOM を反復する 5 名の患児の好中球機能を評価し, 静注要免疫グロブリン製剤 (乾燥スルホ化人免疫グロブリン: ペニロン) による補充療法 (以下 IVIG 療法と略す) を行い若干の知見を得たので報告する。

方法: 患児静脈および健康成人静脈より得たヘパリン加血を血漿と血球成分に分離後, (1) 患児血球と患児血漿, (2) 患児血球と成人血漿, (3) 成人血球と患児血漿, (4) 成人血球と成人血漿の組み合わせで混合し, 2', 7'-dichloro-fluorescein diacetate を添加し Phorbol 12-myristate 13-acetate (以下 PMA) と略す, 黄色ブドウ球菌, 大腸菌で刺激して活性酸素を産生させた。自動細胞解析装置で好中球にゲートをかけ蛍光陽性細胞比率を測定し, それぞれの活性酸素産生能として評価した。

結果: PMA 刺激による活性酸素産生能は患児と成人対象で差はなかった。大腸菌, 黄色ブドウ球菌に対する活性酸素産生能は患児血球に患児血漿を添加した場合低下していたが, 患児血球に成人血漿を加えることで回復し, 逆に成人血球に患児血漿を加えた場合低下した。以上より患児血漿のオプソニン活性の低下を疑い全例に IVIG 療法を開始し, 症例 1 は局所でのオプソニン化を狙い免疫グロブリン製剤の耳浴も併用した。この結果, 耳漏等の症状は速やかに改善し, 大腸菌, 黄色ブドウ球菌に対する好中球活性酸素産生能も治療前に比較し改善した。

考察: 反復性 AOM に対し IVIG 療法は有効な治療法であると考えられた。

074 敗血症における内因性 TNF α , IL-10 産生におよぼす OPC-17116 の影響

太田見宏・酒寄 享・中川朋幸

井上 玄・河合 伸・小林宏行

杏林大学第一内科

目的: 敗血症の病態下におけるサイトカイン, とくに TNF α , IL-10 産生におよぼす抗菌剤の影響を明確にする目的で ceftazidime (CAZ) と OPC-17116 について実験的検討をおこなった。

方法: 肺炎桿菌 (臨床分離株) を 1×10^8 CFU/ml に調整後, 7 週齢 ICR マウス雄にこれら菌液 5 ml の噴霧感染をおこない, 感染モデルとした。これら感染モデルに, OPC-17116 および CAZ を腹腔内投与し, それぞれの OPC-17116 投与群, CAZ 投与群とした。これらの血清中 TNF α , IL-10 を ELISA にて経時的に測定し, 薬剤未投与群をコントロールとして比較検討をおこなった。さらに, 組織学的検討も加えた。

結果: OPC-17116 投与群, CAZ 投与群ともに薬剤未投与群に比し, その血中 TNF α 濃度の上昇は有意に抑制された。さらに, OPC-17116 投与群と CAZ 投与群では, OPC-

17116 投与群でその傾向は強く観察された。一方、IL-10 は、すべての群で測定感度以下 (15 pg/ml 以下) が示された。

考察: 一般に、敗血症の病態下における TNF α の過剰は Host に対し侵襲的に作用することが知られている。一方、これまでの我々の検討では、IL-10 はこれら病態下において TNF α に対し抑制的に作用することが示唆されている。今回の検討では、セフェム系の CAZ, キノロン系である OPC-17116 とともに TNF α に対し抑制的に作用し、かつ OPC-17116 でその傾向が強く示された。このことは、臨床の場における OPC-17116 の有用性を示唆するものと考えられた。一方、IL-10 に関しては明らかな差は示されなかったが、今後さらなる検討を要するものと思われる。

078 薬剤感受性試験 (CD-DST) に基づいた化学療法が奏効した進行胃癌の一例

金城領哉・花谷勇治・小平 進
浅越辰男・池田佳史・長岡信彦
宜保淳一

帝京大学第一外科

我々は、コラーゲンゲル包埋培養法による抗癌剤感受性試験 (CD-DST) に基づいた化学療法が奏効した進行胃癌の 1 例を経験したので報告する。

症例: 65 歳女性、平成 10 年 1 月頃より食思不振、体重減少を認め近医受診、精査目的にて同年 2 月当科紹介入院となった。当科で施行した胃内視鏡検査にて、胃体下部から前庭部にかけ 3 型の腫瘍があり幽門部狭窄を認めた。腹部 CT 検査では肝両葉に直径 2 cm の転移と思われる SOL を複数認め、大動脈周囲リンパ節にも腫大を認め転移と考えられた。術中診断は T₁N₁P₀H₂, Stage IVb であり、根治手術は不能であったが、経口摂取可能とするため幽門側胃切除術を施行した。切除標本及び転移リンパ節を用いて薬剤感受性試験 (CD-DST) を行った。

単剤の感受性は原発巣では 5-FU のみが有効で、転移巣ではいずれの薬剤も無効と判定された。併用の感受性は原発巣で FEP (5-FU, etoposide, CDDP) と MF (MMC, 5-FU) が、転移巣では FEP と EAP (etoposide, ADR, CDDP) が有効と判定された。以上の結果より、FEP 併用療法を開始した。治療開始時には総ビリルビン 11, 2mg/dl と黄疸を呈していたが、2 クール終了後より軽快し、腹部 CT では肝転移巣および大動脈周囲リンパ節の縮小を認めた。副作用としては白血球現象 (Grade 1), 貧血 (Grade 2), 嘔吐 (Grade 2) がみられた。

患者は 4 月 30 日軽快退院したが、5 月 27 日肝転移の増悪のため再入院した。FEP 併用療法により再度治療を行ったが無効で、7 月 22 日永眠された。

考察: 薬剤感受性試験 (CD-DST) は有効な化学療法の選択に有用と考えられたが、再発時には感受性が変化する可能性が示唆された。

079 進行大腸癌に対する 5-fluorouracil・irinotecan 併用療法

相羽恵介・水沼信之・杉山勝紀
藤原慶一・大間知謙・五月女隆
高橋俊二・伊藤良則・堀越 昇
癌研究会附属病院化学療法科

Irinotecan (IRT) の標的分子は topoisomerase I (Topo I) であり、大腸癌に対する有用性は確立されている。私

たちは *in vitro* 実験系にて、5-fluorouracil (5-FU) の先行投与が Topo I 蛋白の急性産生をもたらし、後続投与の IRT の効果を増幅する可能性の示唆を得た。そこで 5-FU と IRT の併用療法を開発し、Pilot study を施行した。

1995 年 10 月より進行大腸癌 16 症例に対して本療法を施行した。男性 11 例、女性 5 例年齢の中央値 57 歳 (28~72)、直腸癌 7 例、S 字結腸癌 5 例、横行結腸癌 2 例、盲腸癌 1 例、肛門癌 1 例であった。組織学的分化度では、高分化型腺癌 12 例、低分化型腺癌 3 例、不明 1 例であった。転移臓器数は 1~5 臓器に及び、1 臓器 4 例、2 臓器 6 例、3 臓器 3 例、4 臓器 2 例、5 臓器 1 例であった。また転移臓器は、肺 11 例、肝 10 例、リンパ節 7 例、骨 3 例、局所 2 例、腹膜 2 例、膀胱、卵巣、膣各 1 例であった。前経過を通して本療法施行前に何らかの化学療法 (化療) を受けていた症例は 13 例、受けていなかった症例は 2 例、不明 1 例であった。術後補助化学療法施行例は 9 例、無施行例 6 例、不明 1 例であった。再発後あるいは原発進行の病巣に対して施行された前治療は、放射線療法 2 例、化療 11 例、化療なし 4 例、不明 1 例であった。11 例の化療のレジメン数は、1: 3 例、2: 4 例、3: 1 例、5: 2 例、7: 1 例であり、その主な内容は低用量 CDDP+5 FU (UFT) 7 例、Tomudex 5 例等であった。

本療法のスケジュールは、5-FU 750~500 mg/m²/day 第 1 日目~第 5 日目まで持続静注投与、IRT 200 mg/m²/day 第 6 日目、24 時間持続静注投与を 3~4 週毎に反復した。

成績: 16 例全例が評価可能であり、PR 3 例、NC 12 例、PD 1 例、奏効率は 19% であった。生存期間の中央値は 42 週 (13~125+) であった。前治療の少ない症例、低分化型の症例に有効例が得られた。今後 Front line での検討が望まれる。

080 5-fluorouracil の *in vitro* における至適接触様式の検討

柴田はるみ¹⁾・水沼信之¹⁾・杉山勝紀¹⁾
伊藤良則²⁾・高橋俊二²⁾・堀越 昇¹⁾
相羽恵介¹⁾・白坂哲彦²⁾

¹⁾癌研・癌化学療法センター・臨床部

²⁾大鵬・病医研

目的: ヒト大腸癌細胞株 SNU-C2A を用いて、5-fluorouracil (5-FU) の 96 時間持続接触 (CI) と間歇的接触 ("On and Off" スケジュール) との比較検討を試みた。

方法: "On and Off" スケジュールは、A 法: 薬剤接触後 12 時間、36 時間、60 時間、84 時間において wash を行い、12~24、36~48、60~72、84~96 時間は 5-FU free の培養、B 法: 薬剤接触後 6 時間、30 時間、54 時間、78 時間において wash、6~24、30~48、54~72、78~96 時間は 5-FU free、C 法: 薬剤接触後 3 時間、27 時間、51 時間、75 時間において wash、3~24、27~48、51~72、75~96 時間は 5-FU free の 3 通りのスケジュールを行った。

結果: MTT assay による IC₅₀ 値は、CI 法: 4.7±1.7 μ M, A 法: 7.2±0.8 μ M, B 法: 28.2±7.9 μ M, C 法: 40.0±8.0 μ M であった。5-FU dose response curve は、C 法、B 法、A 法の順に左方移動し、A 法は、CI 法とほぼ同等の curve を示した。ほぼ同等の効果を示した CI 法及び A 法による TS 触媒能抑制率の検討では、両者とも薬剤接触後 36 時間にわたり、80~90% 抑制された。同様に、TS 阻害率においても薬剤接触後 36 時間にわたり、両者とも

80%程度に阻害され、両者に有意差は認められなかった。

まとめ：C2A株では、3通りの“On and Off”スケジュールのうち、12時間On-12時間OffのA法においてCI法と同等の抗腫瘍効果が認められた。C2A株のdoubling timeは約28時間であることから、この株では、doubling timeの約半分の薬剤接触時間でCI法と同等の効果を期待できると考えられ、臨床応用への可能性が示唆された。

081 新規カルバペネム系抗菌薬S-4661の肝機能に及ぼす影響について

—S. pneumoniae 性マウス肺感染モデルでの検討—

岡崎健一¹⁾・三和秀明¹⁾・嶋田甚五郎³⁾

¹⁾塩野義製薬創薬研究所

²⁾新薬研究所

³⁾聖マリアンナ医科大学微生物学教室

目的：カルバペネム系やセフェム系の駆車用抗菌薬は、前臨床試験で肝機能の異常が示されないにも拘わらず、臨床ではAST (GOT) やALT (GPT) の肝機能検査値の異常を示す症例が散見される。実験的マウス腎盂腎炎モデルにおいては、新規カルバペネム系抗菌薬S-4661投与による肝機能障害を示唆する変動が見られなかったことを、第46回日本化学療法学会総会で報告した。今回は、S-4661の肝機能に及ぼす影響について、マウス肺感染モデルを用いて検討したので報告する。

方法：S. pneumoniae SR 1326株をマウスに経鼻接種し、肺炎を惹起させた。薬剤は、S-4661, IPM/CS, MEPM, FMOXおよびCPZを用いた。投与量は、臨床常用量での最高血中濃度がマウスで得られる用量とした。治療は、感染24時間後から朝夕2回を3日間継続した。最終投与翌日に肺内菌数測定、血液生化学的検査並びに肝病理組織学的検査を実施した。薬剤濃度は、5回目の投与15分後に測定した。

結果：1) 感染マウスにおけるS-4661の血中濃度 ($17.4 \pm 4.2 \mu\text{g/ml}$) および肝臓中濃度 ($2.73 \pm 0.48 \mu\text{g/ml}$) は、非感染マウスとほぼ同じであった。2) 薬剤非投与群の肺内菌数は、 10^8 レベルに達していたのに対して、薬剤投与群では $10^1 \sim 10^3$ レベルと強い除菌効果が見られた。3) 血液生化学的検査では、感染に起因すると考えられる検査値 (A/G比, TG, Gluなど) の変動が観察された。しかし、非感染および感染マウスにおいて、S-4661および対照薬剤投与によるASTやALTの上昇は見られなかった。4) 肝病理組織学的検査では、非感染マウス (薬剤投与群ならびに非投与群) の肝組織に異常は見られなかった。感染マウスの薬剤非投与群では、グリコーゲン顆粒減少を伴う肝細胞の萎縮やKupffer細胞の活性化を認めたが、S-4661を含む全ての薬剤投与群では、これらの変化は明らかに軽減していた。

結論：S. pneumoniae 性肺感染による重度な負荷を加えたマウスにS-4661を投与し、肝機能に及ぼす本抗菌薬の影響について検討したが、S-4661投与による肝機能障害の誘発を示唆する結果は得られなかった。

会員外共同研究者：中野雅夫¹⁾、池内滋朗²⁾、大野浩司²⁾、古川 仁²⁾

082 新生児におけるceftazidimeの蛋白結合率及び遊離ビリルビンに与える影響

佐藤吉壮¹⁾・磯畑栄一²⁾・岩田 敏³⁾

秋田博伸⁴⁾・砂川慶介⁵⁾

¹⁾富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科

²⁾都立清瀬小児病院新生児科

³⁾国立霞ヶ浦病院小児科

⁴⁾聖マリアンナ医科大学小児科

⁵⁾北里大学医学部感染症学講座

今回我々は、ceftazidime (CAZ) の新生児における蛋白結合率及び遊離ビリルビンに与える影響について報告する。

対象は1998年2月から10月までの9ヶ月間に富士重工業健康保険組合総合太田病院NICUに入院した新生児のうち、細菌感染症治療及び感染予防のためにCAZを投与した20例である。20例中16例においてCAZ蛋白結合率を測定したが、その値は3.9%から21.0%に分布し、5~10%が5例、10~15%が5例であり平均は12.4%と成人領域の約20%に比較して低値を示した。日齢別のUB/TBの検討では遊離ビリルビン濃度に与える影響はABPC, CTXに比較して少ないという成績であった。

また、CAZ投与群における蛋白結合率と血清アルブミン値の間には相関関係は認めなかった。蛋白結合率とUB/TBの間にも相関関係は認めなかった。

以上のようにceftazidimeは新生児領域において蛋白結合率は低値を示し、遊離ビリルビン濃度に与える影響はABPC, CTXに比較して少なく、対照群と比較しても差がないことから、新生児領域において安全性に優れた薬剤であると考えられる。しかし、これまで検討を加えてきた薬剤同様に、蛋白結合率と血清アルブミン値の間には相関関係は見られず、今後の検討課題であると考えられる。

083 Fosfomycinの内因性glucocorticoid levelに及ぼす影響

堀 誠治¹⁾・佐藤淳子¹⁾・中澤 靖¹⁾

川村将弘¹⁾・斎藤 篤²⁾

¹⁾東京慈恵会医科大学薬理学講座第1

²⁾同 柏病院総合内科

³⁾現 国立医薬品食品衛生研究所

目的：我々は、環状構造を有する抗菌薬のうち、14員環マクロライド (ML) 薬、リファンピシンが内因性グルココルチコイド (GC) レベルを上昇させることを報告してきた。特に、14員環ML薬では、それらの有する抗炎症作用の機序の一つとなる可能性を示唆してきた。Fosfomycin (FOM) は、最小の環状構造を有する薬物であり、さらに抗炎症作用をはじめとして抗菌作用以外の種々の作用を有することが知られている。最小環状構造を有する点から、また、抗炎症作用を有する点から、FOMが内因性GC levelに対する作用を有するか否かに興味を持たれる。そこで、我々は、FOMの血清GC levelに及ぼす影響をmouseを用いて検討した。

方法：FOM (Sigma Chemical Co.) をmouse (ddY系, 雄, 6w) 腹腔内に投与し、1時間後に血清GC levelをHPLC法により測定した。

結果および考察：FOM (500 mg/kg) の腹腔内投与により、血清GC levelは、コントロールの約4倍に上昇した。この上昇は、比較的高投与量で認められることが明らかとなった。以上の成績より、FOMは、内因性GC levelを上昇させることが明らかとなった。しかし、そのGC上

昇作用は、化合物としては、14員環ML薬に比し、弱い可能性が示唆された。

085 緑膿菌由来Ⅱ型トポイソメレースに対するキノロン薬の阻害効果

赤坂高明・田中真由美・佐藤謙一

第一製薬(株)創薬第一研究所

目的: 緑膿菌のキノロン作用機構におけるⅡ型トポイソメレースの関与を明らかにする目的で、緑膿菌由来DNAジャイレースおよびトポイソメレースⅣを精製し、これらに対するキノロン剤の阻害活性を測定した。

方法: 緑膿菌PAO1株由来のDNAジャイレースおよびトポイソメレースⅣそれぞれのサブユニットAならびにBを、マルトース結合蛋白質との融合蛋白質として発現、精製した。

結果および考察: 精製したDNAジャイレースのGyrAおよびGyrBを再構成し、弛緩型pBR322プラスミドを基質としたスーパーコイル活性を有することを確認した。一方、トポイソメレースⅣでは、ParCおよびParEを再構成し、キネトプラスチDNAを基質としたデカテネーション活性を有することを確認した。これらの酵素に対するシタフロキサシン(DU-6859 a)、レボフロキサシン(LVFX)、オフロキサシン(OFLX)、シプロフロキサシン(CPFX)およびスパルフロキサシン(SPFX)の阻害活性を測定した結果、各キノロン剤の両酵素に対する50%阻害濃度(IC₅₀)とそれらの緑膿菌PAO1株に対する抗菌活性値(MIC)の間では、正の相関が確認された。また、DNAジャイレースに対するIC₅₀値は、トポイソメレースⅣに対するそれより低い値を示した。特にDU-6859 aは供試した薬剤中で最も強い阻害活性を示した。以上の結果、緑膿菌のDNAジャイレースとトポイソメレースⅣは共にキノロン薬の標的酵素であり、DNAジャイレースがキノロンの第1次標的であることが酵素学的な解析より明らかとなった。またDU-6859 aの抗緑膿菌活性の強さは、標的酵素に対する阻害活性の強さに起因するものと思われた。

086 緑膿菌における新規ニューキノロン剤シタフロキサシンとホスマイシン併用効果の検討

中川美有紀・中村昭夫・内藤泰代

重信普律・陳佳・小原康治

澤井哲夫

千葉大・薬・微生物薬品化学

目的: 近年、主要抗生物質では治療が困難な難治性感染症が増加しており、その起因菌として緑膿菌が知られている。緑膿菌感染症には現在、抗緑膿菌作用を有するアミノグリコシド系抗生物質とβ-ラクタム系抗生物質の併用療法が有効とされている。最近ではニューキノロン剤とホスマイシン(FOM)との併用効果も報告されている。本研究では、新しく開発され臨床試験段階のニューキノロン剤シタフロキサシンとFOMとの併用効果を検討した。

材料と方法: 菌株: 臨床分離緑膿菌50株(尿路感染症由来20株, 呼吸器感染症由来その他20株〔各々, キノロン感受性10株, 耐性10株〕, 耐性機構解析済み10株)を用いた。使用薬剤: シタフロキサシン(DU-6859 a), レボフロキサシン(LVFX), スパルフロキサシン(SPFX), シプロフロキサシン(CPFX), FOM。最小発育阻止濃度

(MIC)測定: 寒天平板希釈法(シタフロキサシン: 日本化学療法学会標準法, FOM: FOM MIC測定小委員会法, 1975)。併用効果測定: Fractional inhibitory concentration (FIC) indexの検討により行った。FIC indexはNutrient broth (Difco)を用い、日本化学療法学会規定の微量液体希釈法に準じてcheckerboard法により算出した。

結果および考察: 臨床分離緑膿菌50株に対するシタフロキサシンのMICはLVFX, SPFX, CPFXの中で最も低く、LVFXに比べて感受性株では1~8倍、耐性株では2~64倍低いMICを示した。シタフロキサシンとFOMとの併用は、ほとんどの株で相加または相乗効果を示した。またgyrA及びparC変異, OprM過剰生産のキノロン耐性株では主として相加効果を示したのに対し、これらの耐性変異をもたないキノロン感受性株では相乗効果を示すものが見られた。

088 歯科口腔外科領域で制定された『抗菌薬の新しい効果判定基準』

椎木一雄¹⁾・大野康亮²⁾・道健一²⁾

前田伸子³⁾・石橋克禮⁴⁾・山本忠⁵⁾

山根伸夫⁶⁾・半田光⁷⁾・小林寅吉⁸⁾

金子明寛⁹⁾・佐々木次郎⁹⁾

¹⁾いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科

²⁾昭和大学歯学部第一口腔外科

³⁾鶴見大学歯学部口腔細菌学

⁴⁾第二口腔外科

⁵⁾豊橋市民病院歯科口腔外科

⁶⁾足利赤十字病院歯科口腔外科

⁷⁾第一製薬株式会社医薬開発部

⁸⁾三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

⁹⁾東海大学医学部口腔外科

目的: 菌性感染症に対する抗生物質の効果判定基準は、1982年に日本歯科薬物療法学会で制定され使用されてきた。制定後改定はこれまでも行われてきたが、点数判定法の評価因子においてスコアの配点が妥当でないなど様々な問題が認められてきた。近年、新薬臨床試験における質の向上が求められており、それに相応しい新しい効果判定基準を作成し、より精度の高い解析を行うことが必要となった。

抗菌薬の新しい効果判定基準: 臨床試験にエントリーされる症例が適切でなければならぬとの観点から、エントリーの基準を明確にした。

① 細菌学的評価を重要視する目的で、検査材料の保存日数を明確化するとともに、鏡検によって得られた好中球による貪食などの所見を加味した品質基準を作成した。

② 抗菌薬投与前のCRP値が(±)以上の症例をエントリー症例とした。

現行の点数評点法における評点ならびに重症度判定基準を見直し、局所所見として【発赤】【腫脹】【疼痛】【開口障害】の4因子に、全身所見の【体温】を加えた5因子評点とし、合計を20点とする新評点法を作成した。

本基準は第17回日本歯科薬物療法学会で発表され、それ以後に行われる臨床試験はこれに基づいて施行されることになった。

097 小児市中肺炎に対する ceftriaxone (CTRX) 1日1回投与の臨床的・細菌学的検討

石原俊秀¹⁾・星合美奈子¹⁾・大野理香¹⁾
金村英秋²⁾・北野正尚²⁾・三井弓子²⁾
豊永義清²⁾

¹⁾富士吉田市立病院小児科

²⁾山梨赤十字病院小児科

目的: CTRXは本邦で唯一、成人において1日1回投与の有用性が認められているが、小児における1日1回投与の検討は行われていない。そこで、小児に対する1日1回投与の有用性を明らかにするために臨床的・細菌学的検討を行った。

対象・方法: 投与前後の細菌学的検査が実施されかつ起炎菌が判明し、保護者に対しての口頭同意が得られた小児市中肺炎患児48名(男31名, 女17名)について検討した。海外での小児に対するCTRXの投与量は50~75 mg/kgとされており、今回は最小投与量の50 mg/kgと設定した。なお、投与期間は原則として7日以内、投与方法は点滴静注とした。また、細菌学的検討は後鼻腔(上

咽頭)から採取した拭い液を用いた。

結果: 入院による抗生剤の点滴静注が必要と考えられたが、諸般の事情により外来治療を希望する患児は26名、入院にて治療を行った患児は22名であった。外来症例では全例で臨床的に有効以上であった。細菌学的には4例で菌交代を認めた以外、全て除菌された。また、入院症例では2例のやや有効以外は全て有効であった。なお、全例にて除菌を認めた。今回検討した症例からは、主に*S. pneumoniae*, *H. influenzae*が単独あるいは混在して検出され、CTRXの前者に対するMIC₉₀は0.39 µg/ml、後者に対しては0.1 µg/mlであった。なお、全例において副作用は認められなかった。

考察: CTRXの1日1回の点滴静注は臨床的・細菌学的有用性に優れ、今後の治療手段の1つと考えられた。海外では市中肺炎の治療は外来治療が一般的であり、今回の検討で外来と入院の有用性の同等性が明らかにされたことから、小児においてもQOL向上のため外来治療の適切性が示唆された。なお、薬動学的検討を加え検出菌のMICから至適投与量の検討を行うべきと考えられた。