

新規ニューキノロン系薬の主要市中肺炎病原体
に対する感受性

川崎医科大学呼吸器内科

○河端 聡, 三村公洋, 玉田貞雄, 吉田耕一郎,
宮下修行, 中島正光, 二木芳人, 松島敏春

【目的及び方法】新しく開発中のニューキノロン系薬(以下NQs)は、肺炎球菌あるいはマイコプラズマ、クラミジアなどのいわゆる市中肺炎の主要病原微生物に対する活性を高め、さらに安全性や体内動態の改善もあって、従来の慢性気道感染症中心のNQsの適応を拡大しようとしている。他方NQsの呼吸器領域感染症における頻用は、新たな耐性の問題も既に生じつつある。今回我々は、教室保存の肺炎球菌、インフルエンザ桿菌およびクラミジア・ニューモニエに対する、新規NQsのMICを測定したので報告する。

【成績】現在我国で開発がすすめられている新規NQsの中で、gatifloxacin, trovafloxacin, sitafloxacin (Du 6859a), HSR-903は、すべて肺炎球菌、インフルエンザ桿菌に強い活性を示し、若干確認されているNQs耐性株にも各々既存のNQsより勝れたMIC値を示した。

各種クラミジア標準株およびクラミジア・ニューモニエの臨床分離株についても同様に、これら新規NQsは良好な活性を示していた。

【結語】新規開発中のNQsの主要市中肺炎病原微生物に対する抗菌活性は勝れており、既に報告されている各々の体内動態や安全性を合わせて考えれば、良好な臨床的有用性も期待出来るものと思われる。ただ肺炎球菌などでのNQs耐性株の出現と欧米での増加傾向は、これらのNQsの臨床応用に際しても今後十分注意すべき問題と考えられる。

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, 佐藤 毅, 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,
鈴木由美子

【目的】外科領域感染症の予防および治療における抗菌薬選択の際の資料のひとつとして、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。調査期間については1982年7月から1999年3月まで行っているが、今回は1998年4月以後の結果(98年度分)を中心として検討した。

【結果】98年度では225検体から429株が分離された。一次感染巣からは121株が分離され、*E.coli* > *S.aureus* > *K.pneumoniae* = *P.aeruginosa*の順に多かった。術後感染巣からの分離は308株で、頻度としては *E.faecalis* > *S.aureus* > *E.coli* > *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では、一次感染で *S.aureus*が増加、*E.coli*が減少、術後感染で *E.coli*、*B.fragilis*が増加、*E.faecalis*が減少傾向を示した。一次・術後を合わせたMRSAの分離数は35株と増加し、*S.aureus*に占める比率も89.7%と過去最多で、一次感染由来でも10株中8株がMRSAであった。薬剤感受性では、*S.aureus*ではVCM、TEICに対し全株がMIC1.56 μg/ml以下および6.25 μg/ml以下を示した。また、*Enterococcus* spp.にもVCMとTEICに対する耐性株は認められなかった。好気性グラム陰性桿菌の主なβ-ラクタム薬に対する耐性の進行はなかったが、嫌気性グラム陰性桿菌ではこれまで感受性変化の比較的小さかった *B.fragilis*においても、β-ラクタム薬やCLDMに対する耐性化が進行した。

【結語】常在菌叢の大半を占める嫌気性菌の薬剤耐性化には今後も厳重な監視が必要である。

神戸大学泌尿器科における尿中分離菌
の薬剤感受性について

○酒井 豊、吉行 馬、米本洋次、
樋口彰宏、宮崎茂典、荒川 創、
守殿貞夫
神戸大学泌尿器科

【目的】1998年度の尿中分離菌について主なセフェム系薬、カルバペネム系薬、キノロン系薬における薬剤感受性を測定し、過去と比較することによりその推移を検討した。

【対象と方法】1998年1月～12月に神戸大学泌尿器科外来および入院患者からの尿中分離菌を対象とし、以下の薬剤を用いて微量液体希釈法（栄研フローズプレート、大日本製機ML3000）により薬剤感受性を測定した。供試薬剤はセフェム系6剤（CEZ, CTM, CAZ, CPR, CZOP, CFPN）、カルバペネム系5剤（IPM, PAM, MEPM, BIPM, S4661）、キノロン系6剤（CPFX, LVFX, FLRX, SPFX, PZFX, HSR903）を使用した。

【結果】ここ数年の傾向としては、GMRは感受性の低下がみられ、GPCはほぼ同様の傾向である。今回の結果と過去の結果の検討を行い報告する。

口腔連鎖球菌に対する各種抗菌薬の感受性について

神戸大学医学部口腔外科学講座

○吉岡 歩、吉位 尚、竹野々麻、黒木栄司、林 徹、
宮井大介、吉土井春吾、山崎隆廣、中尾 薫、吉森孝英

（目的）

我々は、菌性感染症の起炎菌として重要な口腔連鎖球菌における耐性化傾向の有無について検討する目的で、各種抗菌薬に対する感受性試験を行ったので報告する。

（対象と方法）

過去3年間に菌性感染症から分離された口腔連鎖球菌34株を対象に、PIPC、CEZ、CAZ、CPZ、TFLX、CPFX、OFLX、LVFX、CXM-AX、CFTM、FRPM、LCMのMICを日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

（結果）

各薬剤のMIC₉₀とMIC range ($\mu\text{g/ml}$)は、PIPC ; 0.39、0.025-0.78、CEZ ; 0.2、0.025-0.39、CAZ ; 3.13、0.025-6.25、CPZ ; 1.56、0.025-1.56、TFLX ; 0.78、0.025-6.25、CPFX ; 1.56、0.025-12.5、OFLX ; 3.13、0.025-12.5、LVFX ; 0.78、0.025-6.25、CXM-AX ; 3.13、0.025-3.13、CFTM ; 0.1、0.025-0.2、FRPM ; 0.1、0.025-0.39、LCM ; 0.39、0.025-1.56であった。

（考察およびまとめ）

MIC₉₀で比較すると、注射薬ではCEZとPIPCが優れた抗菌力を示した。経口薬では、CFTMとFRPMが最も優れており、次いでLCM、TFLX、LVFX、CPFX、OFLX、CXM-AXの順であったが、キノロン系では6.25-12.5 $\mu\text{g/ml}$ の高いMICを示す菌株がみられた。キノロン系抗菌薬の口腔組織移行性から、MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性と考えると、TFLXでは3.3%、LVFXでは2.9%、CPFXでは10.0%、OFLXでは33.3%となり、OFLXの割合が最も高かった。今回の成績は過去の報告と比較して明らかな耐性化の傾向は認められなかったが、キノロン系においては今後の動向に注意する必要がある。

臨床分離 *Serratia marcescens* の薬剤感受性

大分医科大学附属病院検査部、同 第二内科¹⁾
 ○中野忠男、平松和史、古賀信二、上野民生、
 曲 泰弘、犀川哲典、中野哲治¹⁾、
 平田範夫¹⁾、村上鏡子¹⁾、一宮朋来¹⁾、
 山形英司¹⁾、山上由理子¹⁾、山崎 透¹⁾、
 永井寛之¹⁾、那須 勝¹⁾

(目的) *Serratia marcescens* は、日和見感染、院内感染の起炎菌として様々な感染症から分離され、近年薬剤耐性株の増加が危惧されている。今回、当院において各種臨床材料より分離された *S. marcescens* の薬剤感受性について検討したので報告する。

(方法) 1991年～1999年8月の間に大分医科大学附属病院検査部において分離された *S. marcescens* 650株を用い、日本化学療法学会標準法による微量液体希釈法で MIC を測定した。MIC 測定には、CTM、CMNX、CPDX-PR、CZX、AZT、IPM、GM、OFLX の8薬剤を用いた。

(結果) *S. marcescens* の各種薬剤に対する感受性を MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) でみると、CTM: 32/>64, CMNX: 8/>64, CPDX-PR: 2/>64, CZX: <0.5/32, AZT: <0.5/8, IPM: <0.5/4, GM: 1/2, OFLX: <0.5/32となっていた。材料由来別では CZX、AZT、GM、OFLX は尿由来株で、IPM は膿由来株で耐性の傾向が強かった。また、*S. marcescens* の薬剤感受性を経年的にみると各薬剤ともに明らかな耐性化の傾向は認めなかった。さらにメタロβ-ラクタマーゼIMP1遺伝子 *bla*_{IMP} の *S. marcescens* における保有状況をPCR法で検討したところ、91年以降の保存菌株207株のうち、CAZ 25 μg/ml以上のMICを呈した19株中5株が *bla*_{IMP} 陽性株であった。

(結語) 各薬剤とも明らかな耐性化の傾向は示さなかったが、薬剤により尿や膿から耐性菌の検出頻度が高く、ほとんどのβ-ラクタム系抗菌薬に耐性となる *bla*_{IMP} 保有株も検出されていることから、今後とも *S. marcescens* の薬剤感受性状況について注意を払う必要があると思われる。

コアグラゼ陰性ブドウ球菌におけるグリコペプチド耐性の検討

琉球大学検査部¹⁾、同 第一内科²⁾、
 中山医科大学第三医院³⁾
 ○草野展周¹⁾、新垣紀子²⁾、當山真人²⁾、
 久保田徹²⁾、金森修三²⁾、新里 敬²⁾、
 健山正男²⁾、唐 英春³⁾、斎藤 厚²⁾

VCMやTEICのようなグリコペプチド系抗菌薬の使用機会の増加につれて、コアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS)においてグリコペプチド系抗菌薬に耐性を示す株が世界的に報告されてきている。そこで、琉球大学病院と中国広州市の中山医科大学第三医院から分離されたCNSについて、グリコペプチド系抗菌薬の薬剤感受性について検討したので報告する。

[方法]

菌株は琉球大学病院と中山医科大学第三医院において臨床材料から分離されたCNS、それぞれ50株、50株の計100株を対象とした。薬剤感受性試験は日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法で行った。薬剤はTEIC、VCM、ABK、CZX、RFP、MEPM、TFLX、ムピロシンを用いた。

[結果・考察]

今回検討した菌株ではVCM耐性株(≥8 μg/ml)は認められなかった。当院株と中国株ではMIC分布に差はみられなかった。しかし、TEICにおいては耐性株(≥16 μg/ml)が中国株において1株認められ、MIC分布は2相性を示し、MIC80は8 μg/mlで当院株(2 μg/ml)に比べ高くなっていた。TEICは開発時点に比べMRSAは耐性化傾向にある。CNSにおいてもその傾向は認められているが、当院においてはその程度は軽度であった。しかし、中国株は当院株に比べ、耐性化傾向が強くなっていた。

Gatifloxacinの他種フルオロキノロンとのin vitro抗結核菌活性の比較

(財)広島県環境保健協会

○齋藤 肇、村上 和保、和田 貴臣

(目的) 近年世界的に注目されている多剤耐性結核の治療にニューキノロンが併用されている。先に我々は Gatifloxacin (GFLX) の優れた抗マイコバクテリア活性について報告したが、今回はその抗結核菌活性に焦点をあてて検討したので報告する。

(方法) 薬剤: GFLX、STFX、SPFX、LVFX、CPFX および NFLX。結核菌: キノロン感受性および CPFX 耐性 (MIC \geq 6.25 μ g/ml) の臨床分離株各 39 株および 10 株を含む計 49 株並びに業室株黒野。MIC: Middlebrook 7H11 培地を用いた NCCLS の寒天希釈法によった。耐性変異株の選択: 黒野株の Middlebrook 7H9 培地中 37 $^{\circ}$ C、7~9 日培養菌の 10 倍濃縮菌液の 0.3ml (約 10 8 CFU) を、供試キノロンの黒野株に対する MIC (GFLX, 0.10 μ g/ml; SPFX, 0.20 μ g/ml; LVFX, 0.39 μ g/ml; CPFX, 0.39 μ g/ml) の 2-16 倍濃度を含む Middlebrook 7H11 培地に接種し、CO $_2$ ふ卵器内で 37 $^{\circ}$ C、3 週間培養後の発生集落数を算定した。

(結果) (1) GFLX、STFX、SPFX、LVFX、CPFX および NFLX のキノロン感受性菌に対する MIC $_{90}$ はそれぞれ 0.39、0.39、0.78、0.78、1.56 および 12.5 μ g/ml、また CFLX 耐性菌 (MIC \geq 6.25 μ g/ml) に対する MIC $_{90}$ はそれぞれ 3.13、6.25、6.25、12.5、 >25 および >25 μ g/ml であった。(2) 黒野株を用いた耐性変異株選択の検討で、GFLX では 1.56 μ g/ml で耐性株はえられなかったが、SPFX、LVFX および CFLX では 3.13 μ g/ml でも耐性株がえられた。(3) GFLX、SPFX、LVFX および CPFX の GFLX (0.78 μ g/ml)、STFX (3.13 μ g/ml)、LVFX (3.13 μ g/ml) および CPFX (3.13 μ g/ml) 各耐性変異株に対する抗菌活性は GFLX において最も強かった。

(結語) GFLX はキノロン感受性菌・耐性菌に対してすぐれた in vitro 抗菌活性を有し、また安全プロファイルにもすぐれ、将来結核症、なかんずく多剤耐性結核症のすぐれた治療薬となることが期待される。

黄色ブドウ球菌に対する消毒剤の殺菌効果

岐阜大学医学部産科婦人科¹⁾、岐阜市民病院産婦人科²⁾、岐阜県立岐阜病院産婦人科³⁾

○三嶋廣繁¹⁾、佐藤泰昌¹⁾、早崎容¹⁾、伊藤邦彦²⁾、山田新尚³⁾、玉舎輝彦¹⁾

[目的] 消毒剤は、多くの場合、血清、有機物質などによって汚染された部分に使用されるため使用にあたっては血清、有機物質などの影響を無視することはできない。当院における黄色ブドウ球菌臨床分離菌株に対するポビドンヨードの血清存在下における殺菌効果について検討した。

[方法] 当院において分離された MSSA 40 株および MRSA 40 株に対するポビドンヨードの殺菌効果について検討した。試験菌を Trypticase Soy Broth で 37 $^{\circ}$ C、18 時間培養後、滅菌生理食塩水にて遠心洗浄を行い、10 8 cfu/ml になるように滅菌生理食塩水に懸濁したものを試験菌液とした。注射用蒸留水で各種濃度に調整した消毒剤 5 ml に試験菌液 0.1 ml を加えすばやく混和した。30 秒、1 分、3 分後に 0.2 ml ずつを取り不活化剤を 1.8 ml 加えて反応を停止させた。その 0.1 ml を不活化剤 1/10 量を含有する Heart Infusion Agar に塗抹し、37 $^{\circ}$ C、72 時間培養後、残存した生菌数を測定した。なお、10 4 cfu/ml 以上の菌数の減少を示した場合を有効と判定した。ポビドンヨードの血清存在下における殺菌効果については、ヒト血清を添加後の濃度が 10~2% になるように調整して検討した。

[成績] ポビドンヨードは、0.5~0.05% のいずれの条件においても残存菌は認められず、MSSA および MRSA 全株に対して有効であった。MSSA および MRSA は、ポビドンヨードの 30 秒の作用で検出限界未満になった。ポビドンヨード 0.2% では、血清 5% まで優れた殺菌効果を、ポビドンヨード 0.5% では、血清 10% の条件においても優れた殺菌効果を維持していた。

[結論] ヨウ素製剤は、一般に有機物の影響を受けやすいと報告されているが、ヒト血清を用いた今回の検討では、濃度依存的に血清の影響を受けたが、ポビドンヨード 0.5% では、血清濃度が 10% の条件でも残存菌数は認められなかった。

人工呼吸器関連肺炎に対する各種抗菌薬の効果の検討
—マウス気管内留置モデルを用いた検討—

長崎大学医学部第二内科

○大井英生、柳原克紀、金子幸弘、黒木美鈴、大野秀明、宮崎義継、東山康仁、前崎繁文、朝野和典、田代隆良、河野 茂

【目的】人工呼吸器関連肺炎は難治であり、緑膿菌感染を併発すると極めて予後が悪くなる。治療としては抗緑膿菌活性が高いβラクタム系抗菌薬が選択されることが多い。また欧米では注射用ニューキノロン系抗菌薬も頻用されている。しかしながら、十分な比較検討は行われておらず、*in vivo*における検討が必要と考えられた。当教室で開発した人工呼吸器関連肺炎を再現するモデルであるマウス気管内留置モデルを用いて、各種抗菌薬の評価を行ったので報告する。

【材料および方法】感染菌として、臨床分離株であるムコイド型緑膿菌S10株を用い、動物としてddY系、雄、7週齢マウスを用いた。プラスチックチューブ気管内に経口的に挿管した後、経気管的に緑膿菌を接種した。感染の惹起は、生理食塩水に 1×10^7 cfu/mlの菌を含む菌浮遊液を0.05mlずつ接種した。感染3日後より、ciprofloxacin(CPFX)、imipenem/cilastatin(IPM/CS)、cefazopran(CZOP)をそれぞれ1日2回腹腔内投与と3日間行った後、肺組織を摘出し、菌数及び組織内薬物濃度を測定した。

【結果および考察】感染3日目の肺組織は、気管支肺炎の病理組織像を示していた。各種抗菌薬の治療効果の検討では、CZOP投与群はほとんど効果を認めず、対照群とほぼ同量の菌が分離された。一方CPFX投与群およびIPM/CS投与群では、対照群およびCZOP群に比較して、分離菌数の有意な低下を認め、有効性が示された。他にPuzufloxacinによる治療効果や各種抗菌薬の血中エンドトキシンに与える効果も検討し、併せて報告する。

緑膿菌慢性気道感染症に与えるKetolideの免疫学的効果

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、金子幸弘1、柳原克紀1、大野秀明1、東山康仁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】DPBをはじめとする慢性気道感染症におけるマクロライド系抗菌薬の作用機序は近年多くの研究により明かとなってきた。我々は、マクロライドが緑膿菌慢性気道感染症においてリンパ球の集積を抑制することをマウスモデルにおいて証明してきた。Ketolide(HMR3647)はエリスロマイシン(EM)の化学構造を種々変換して合成された新規の抗生剤であり、マクロライドと類似の効果が期待される。今回、KetolideについてBALFにおける好中球数、肺内リンパ球におよぼす効果について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(10^9 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℃の条件下で浸しておく。このチューブを、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。投与方法は、Ketolide(HMR3647)10mg/kg、クラリスロマイシン10mg/kgを緑膿菌を感染後7日目より7日間経口投与した。コントロールとして生理食塩水を用いた。

【結果】Ketolide投与群ではBALF中の好中球数は 2.8×10^4 とコントロール群の $2.5 \sim 4.0 \times 10^5$ に比べ低値を示した。今後Ketolideの肺内リンパ球数に及ぼす効果ならびにAzithromycinの効果についても検討を加えて報告する。

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

広島大学医学部泌尿器科学教室
○茶橋 伸、繁田 正信、碓井 亞
広島大学歯学部口腔細菌学教室
小松澤 均、菅井 基行

〔目的〕 *S. epidermidis* は皮膚や鼻腔に常在菌として存在しているが、IVHカテーテル留置例において菌血症を生ずる原因菌の一つでもあり、近年biofilmの形成において、*ica*の関与が注目されてきている。前回、尿路より分離された *S. epidermidis* を用いて *ica* の有無を報告したが、今回は *ica* の関与とbiofilm形成能について検討した。

〔材料と方法〕菌は健常ボランティア (Normal flora) の初尿より得られた *S. epidermidis* 26株、当科にて経験した細菌尿患者の尿より分離された *S. epidermidis* 50株、およびIVHカテーテル留置に伴う菌血症患者の血液より分離された *ica*陽性の *S. epidermidis* 12株、計88株を用いた。0.25% グルコースを加えたTSBで *S. epidermidis* の前培養を行い、さらに希釈後96-wellの平板で培養した。PBSにて洗浄したのち、ブアン氏固定液を用いて固定した。その後0.4%クリスタルバイオレットで染色し、水で洗浄、乾燥させ、スペクトラリーダーを用いてbiofilm形成の有無を検討した。

〔結果〕Normal flora株では *ica* 陰性22株中1株 (5%)、*ica* 陽性4株中1株 (25%)、細菌尿株では、*ica* 陰性24株中3株 (13%)、*ica* 陽性26株中21株 (81%) 菌血症株では、全株 *ica* 陽性であり12株中11株 (91%) においてbiofilm形成が認められた。

〔結論〕 *ica* gene は、*S. epidermidis* のbiofilm形成との関与が示された。

cefmetazolの膵液移行に関する検討

名古屋市立大学第1外科

○長谷川正光、真下啓二、竹山廣光、真辺忠夫

〔目的〕我々は膵頭十二指腸切除患者にCMZを投与し、膵液への移行を測定、CTM、CZOPと比較し臨床的な意義を検討したので報告する。

〔対象〕1996年3月より1999年4月まで当科で膵頭十二指腸切除術(幽門輪温存術式を含む)を受け、術後感染症予防の目的でCMZを投与された4例を対象とした。男女比は4:0、年齢は61~72歳、平均66歳、膵癌、乳頭部癌、下部胆管癌、粘液産生膵腫瘍1例であった。

〔方法〕術後にCMZ 1gを30分かけて1日3回点滴静注し、終了時より1時間毎に7時間まで膵管チューブよりの検体を採取した。検体はHPLC法にて濃度測定した。

〔結果〕膵液中濃度は、個人によってピーク時間が異なるなど個体差が大きい。CMZの膵液中Cmax 2.58 μg/ml、Tmax 2h、AUC 16.1 μgh/mlであった。

〔考察〕CMZは膵液中に大腸菌・肺炎桿菌等のMIC₉₀以上に移行していた。この濃度を以前に報告した、CTMの膵液中Cmax 1.27 μg/ml、Tmax 2h、AUC 4.61 μgh/ml、CZOPの膵液中Cmax 2.45 μg/ml、Tmax 4h、AUC 12.8 μgh/mlと比較すると、CTMに対しては2倍、CZOPに対しては同程度の移行をしたと考えられた。CMZ、CTM、CZOP各種薬剤のMIC₉₀は大腸菌に対して1.56、0.39、0.05 μg/ml、肺炎桿菌に対しては1.56、0.39、0.05 μg/ml、緑膿菌に対してはCZOPのみ12.5 μg/mlであった。膵の感染起因菌としては、大腸菌や肺炎桿菌等の腸内細菌が想定されるので、1回使用量を増やす等、使用法の改良により、CMZは膵の感染症の予防に使用可能と考えられた。

進行・再発乳癌患者に対する Docetaxel の
使用経験

川崎医科大学 乳腺甲状腺外科

田中克浩、園尾博司、宇田川 潔、紅林淳一、
国末浩範、山本 裕、新名法子、山本 滋、
下妻晃二郎

Taxane 系抗癌剤 Docetaxel (TXT)は、進行・再発乳癌に対し強力な抗腫瘍効果が期待され、1997年、本邦においても認可された。当教室では、TXTを進行・再発乳癌の治療に積極的に取り入れており、その使用経験を報告する。【対象】1997年8月-1999年7月に、当教室でTXTの投与を受けた進行・再発乳癌患者56症例。【結果】患者は、32-71歳(中央値50)。術前治療は4例で、残り52例は再発治療。前治療は0-5種類(平均2.5)で、うちadriamycin (ADM)系薬剤が32例(57.1%)。治療対象部位(重複あり)は肝19例、骨37例、肺・胸膜32例、軟部組織33例。TXTの一回投与量は40-100mg/body(中央値65)、投与回数は1-28回(中央値6)、総投与量は40-1700mg(中央値440)。併用薬：黄体ホルモン剤32例、5-FU系薬剤4例、ビスフォン酸6例、Tamoxifen, Aromatase inhibitor, LH-RH analog各1例。治療効果の総合判定は、CR2例(3.7%)、PR10例(18.9%)、NC31例(58.5%)、PD10例(18.9%)。ADM耐性再発症例での奏効率はPR5例(16.7%)、NC18例(60%)、PD7例(23.3%)であった。副作用として、骨髄抑制、脱毛、末梢神経障害が多くみられた。【結語】TXTは難治性乳癌に対しても有効なことが示された。

経尿道的手術直後に膀胱内注入されたアンソラサイクリン系抗癌剤の血中移行に関する検討
岡山大学医学部泌尿器科

○津島知靖、賀来春紀、日下信行、新 良治、
雑賀隆史、那須保友、公文裕巳

【目的】表在性膀胱癌に対する術後補助療法として、膀胱腔内注入療法が一般的に施行されている。この場合、術中の腫瘍細胞の播種防止の点からは術後早期に注入療法を開始することが望ましい。しかしながら、術直後は膀胱粘膜が傷害されているため薬剤の透過性が亢進している可能性が考えられる。今回の研究では、ピラルビシン(THP)もしくはエピルビシン(EPI)を術直後に膀胱内注入しその血中移行を検討した。

【対象と方法】原発性表在性膀胱癌(Ta, T1)の30例を対象とし、過去4週間以内に他の治療法(化学療法、免疫療法、放射線療法など)の既往が無い症例である。なお、本研究の実施に先立ち、担当医師は患者に対し、研究について充分説明し、文書による同意を得た。THPは30mg/50mlまたは30mg/100mlを、EPIは20mg/40mlまたは50mg/100mlを経尿道的手術終了時に挿入したバルンカテーテルより注入し、膀胱内に1時間保持させた。注入前、注入後30、60、120、240分後に採血しHPLC法にて血中濃度を測定した。

【結果】THP注入後の血中濃度は30mg/50ml注入群(n=10)ならびに30mg/100ml注入群(n=10)ともに測定限界以下であった。EPIの血中濃度(ng/ml)は20mg/40ml注入群(n=5)では30分後<2.5、60分後<2.0であり、その後は全て測定限界値以下であった。50mg/100ml注入群(n=5)では30分後5.0、60分後4.4、120分後<3.0であり、240分後は全て測定限界以下であった。

【結論】経尿道的手術直後にTHPもしくはEPIを膀胱内に注入しても、血中への移行は測定限界以下もしくは少量であり、全身的な副作用は考慮しなくてもよいと考えられた。

進行性精巣腫瘍に対するBEP療法の治療成績

神戸大学泌尿器科

○原 勲, 岡本雅之, 乃美昌司, 原 章二,
玉田 博, 後藤章暢, 荒川創一, 守殿貞夫

目的：進行性精巣腫瘍に対するBEP療法の治療成績につき検討したので報告する。

方法：1994年8月より、神戸大学泌尿器科にて導入化学療法としてBEP療法を施行された性腺外胚細胞腫瘍を含む進行性精巣腫瘍患者26例を対象とした。年齢は18～82歳(中央値32歳)で、Seminoma：4例、Non seminoma：22例、StageⅡA：2例、StageⅡB：1例、StageⅢA：4例、StageⅢB：10例、StageⅢC：6例、性腺外胚細胞腫瘍：3例であった。BEP療法はCDDP：100mg/m²、VP-16：500mg/m²を5日間に分割投与、Bleomycin 30mg/bodyをday2, 9, 16に投与した。これを3～4週間毎に2～4コース施行した。

結果：26例中評価可能例は24例であった。観察期間は10～64ヵ月(中央値21ヵ月)で、PRとCRを含めた奏効率は24例中23例(96%)であった。BEP療法に引き続き、超大量化学療法が施行された症例が12例あった。この12例中、癌なし生存は8例(66%)、癌あり生存は1例(8.3%)で癌死は3例(25%)であった。残りの12例中、BEP療法のみでCRに至ったものが3例(25%)、手術療法を追加し癌細胞を認めずCRと判定されたものが9例(75%)であった。また12例中2例(16.7%)に再発を認めた。重篤な副作用としては、治療前よりPSの不良であった2例が1コース目の早期に急激な骨髄抑制を来とし、死亡した。

結論：BEP療法は進行性精巣腫瘍に対して有用な治療法であり、奏効例では手術療法を追加することにより、また難治が予測される場合でも超大量化学療法を引き続き施行することにより良好な治療成績が得られた。治療前PSの悪い症例では急激な骨髄抑制を来すことがあり、慎重な対応が必要である。

Chlamydia pneumoniae と *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* の混合感染によると思われる肺炎の1例
田上病院内科：○出川 聡、下釜誠司、真崎宏則、

長崎大学熱帯医学研究所内科：渡辺貴和雄、
大石和徳、永武 毅

症例は57歳男性。コントロール良好の糖尿病にて当院通院中であった。平成11年2月28日より咽頭痛、38℃台の高熱が出現したため3月1日に当院を受診。インフルエンザFlu-Aキットによる検査は陰性で、平成10年11月にインフルエンザワクチンが接種されていることから細菌感染を考え、CFDN300mg 3×が処方された。投与後症状はやや軽快したが、3月5日より再び38℃台の高熱が出現したため3月6日に当院再受診した。胸部X線右上肺に浸潤影を認め肺炎と診断し入院となった。喀痰中から*M(B). catarrhalis* を認めCZOP1g ×2にて点滴静注を開始したが、症状が改善せず炎症所見の増悪が認められたこと、胸部CT上左肺にも浸潤影を認めたことから*Chlamydia pneumoniae*、*Mycoplasma pneumoniae* などの感染も考え、RXM400mg 2×を一週間追加投与した。その後*M(B). catarrhalis* のMICがCZOP12.5 μg/mlであったため、感受性のあるMEPM0.5g ×2の点滴静注に変更し、症状と所見は改善した。後にペア血清で*Chlamydia pneumoniae* のIgG抗体の上昇が認められた。今回市中肺炎の1エピソードに*Chlamydia pneumoniae* と*M(B). catarrhalis* の両者が関与した可能性が示唆される興味深い症例と考えられたので報告する。

Chlamydia pneumoniae 肺炎確定例の臨床的検討

川崎医科大学 健康管理学¹⁾、同 呼吸器内科²⁾、同 小児科³⁾、同 附属川崎病院内科呼吸器⁴⁾、荏田医院⁵⁾

○岸本寿男¹⁾、宮下修行²⁾、中島正光²⁾、二木芳人²⁾、川根博司²⁾、松島敏春²⁾、寺田喜平³⁾、沖本二郎⁴⁾、副島林造⁴⁾、荏田恭聖⁵⁾

(目的、方法) *Chlamydia pneumoniae* (*C. pn*) は市中肺炎の約 1 割に関与するとされる重要な呼吸器感染症の起炎菌である。私共は以前より、*C. pn* 肺炎の臨床像について報告してきたが、十分な症例数での検討とはいえず、確定診断についても血清診断の基準の厳密さにおいて満足できるものではなかった。今回症例を追加し、確定診断の判定基準(本学会 第45回東日本支部総会において提唱された肺炎クラミジア急性感染症診断基準(案)) に準じた見直しを行った。その結果、診断し得た *C. pn* 肺炎確定例の臨床的検討成績を報告する。

(結果) 1987~99年に私共が *C. pn* 肺炎と診断した症例は41例で、男性27例、女性14例であった。年齢は0~14歳が15例、15~39歳が6例、40~59歳が4例、60歳以上が15例と小児と高齢者にピークがみられた。39歳までは基礎疾患のある症例はなかったが、60歳以上では11/15例(73%)に呼吸器系の基礎疾患が認められた。マイコプラズマとの重複感染例が8例見られ、これらは全例50歳未満であった。高齢者では細菌、真菌、ウイルスなどとの複数菌感染が7/15例(47%)に認められた。臨床像はこれまでの報告とほぼ同様で、高熱は少ないが、咳が強く遷延する例が多かった。若年者では高齢者に比べ臨床症状に乏しい傾向が見られた。10,000/ μ lを超える白血球増多は半数に満たず、炎症所見も軽度な例が多かったが、重症例が4例あり、すべて高齢者であった。治療はミノが25例で使用され、ついでCAMを中心としたマクロライド系が18例、ニューキノロン系が4例、それぞれ経過中に使用され、有効以上であった。自然治癒が3例で見られ、基礎疾患の増悪で1例が死亡した。本感染症を診断し治療することは、市中肺炎のみでなく、基礎疾患を有する例や院内肺炎についても重要と考えられた。

動脈硬化病変からの *Chlamydia pneumoniae* の検出

川崎医科大学 健康管理学¹⁾、同 呼吸器内科²⁾、同 病理学³⁾、同 附属川崎病院内科呼吸器⁴⁾、駿河台日本大学病院⁵⁾

○岸本寿男¹⁾、松島敏春²⁾、真鍋俊明³⁾、副島林造⁴⁾、野坂忠政⁵⁾、大口純人⁵⁾、上松瀬勝男⁵⁾

(目的) *Chlamydia pneumoniae* は呼吸器感染症の重要な起炎菌として知られているが、近年、動脈硬化との関連が特に注目されている。これまでに血清疫学的に *C. pneumoniae* 抗体を保有していると動脈硬化性疾患に罹患しやすいこと、また動脈硬化病変からの *C. pneumoniae* の検出が高率であることが報告されている。しかし本邦での *C. pneumoniae* と動脈硬化についての検討は少ない。今回、動脈硬化病変から *C. pneumoniae* の検出を試みたので報告する。

(方法) 川崎医科大学附属病院における成人剖検症例(1995~98年)のうち、動脈に著明に動脈硬化性病変が認められた25例(男性14例、女性11例)の動脈パラフィン包埋サンプルを用いた。*C. pneumoniae* の検出はPCR法で行った。遺伝子の抽出法は数スライスのパラフィン切片からQIAamp tissue kitで抽出後、フェノール抽出、クロロホルム抽出をし、エタノール沈殿後Tris-CIに溶解した。PCRは尾内らの方法と、窪田の方法にnested PCRを加えた方法、の2方法を用い、いずれか一方の結果が陽性であり、再現性があれば *C. pneumoniae* 遺伝子陽性と判定した。

(結果) 動脈にPCRで *C. pneumoniae* 遺伝子が陽性であった例は13/25例(52%)と高率であった。陽性になった動脈は冠動脈10例、大動脈3例、腸骨動脈、腕頭動脈、総頸動脈、鎖骨窩動脈、各1例と全身にわたっていた。PCRの2方法が再現性を含めて常に陽性で一致したサンプル例は5例で、他の8例ではどちらかの方法でのみ陽性であった。

(考察) これまでの報告とほぼ同様に、動脈硬化病変には高率に *C. pneumoniae* が存在することが示された。今後はさらに免疫組織染色を行う予定である。

Chlamydiae と *Bartonella henselae*
の血清学的交差性の解析

川崎医科大学泌尿器科学教室¹⁾

川崎医科大学微生物学教室²⁾

○池上元保¹⁾²⁾, 田中啓幹¹⁾,

松本 明²⁾

【目的】最近、*Chlamydia* と *Bartonella* 間の血清学的交差反応が報告され、*Chlamydia* 感染症や *Bartonella* 感染症の血清診断や疫学にこの交差反応を考慮する必要が生じた。今回我々は特に *C. trachomatis* (Ct) と猫ひっかき病(CSD と略)病原体 *Bartonella henselae* (Bh) との交差性を中心に検討した。【方法】Bh 菌体, Ct L2 EB, *C. psittaci* (Cps) Cal10 EB を抗原として、15 例の Ct (Ct 抗体価 64~2048 倍, Bh 抗体価 4~256 倍) 患者血清を用いた免疫電子顕微鏡(IEM)および免疫プロット法(IB)で検討した。【結果】マイクロ IF 法による Ct 感染症患者 15 例の血清の Bh との交差性は、Bh に対して 15 例中 7 例の患者血清が抗体価 16~256 倍の交差を認めた。これらの患者血清を Ct で吸収すると、6 例では Bh 抗体価が除去されたが、残り 1 例では不変であった。この結果から 1 例の患者血清の抗 Ct 抗体価は Bh との交差性による偽陽性であったことが示唆された。免疫プロット解析によって抗 Ct 血清は Bh の 40, 48, 60kDa 蛋白に対する抗体を含むこと、抗 Bh 血清は Ct の 48kDa 蛋白と反応する抗体を含むことが判明した。【考察】Bh 感染症の我が国での分布・頻度に関する詳細は不明であるが、米国では年間 2 万 5 千例の発症をみている。国内のネコ飼育状況から、抗 Bh 抗体保有者は軽視できないと推測される。今回の検討結果は抗 Ct 抗体測定に先立って Bh 菌体で被検血清を吸収し、交差性による偽陽性を排除する必要があることを示している。

臨床分離株ならびに標準株からブラック純化したグリコーゲン陰性 *Chlamydia trachomatis* 変異株の性状と薬剤感受性

川崎医科大学呼吸器内科

○宮下修行、河端 聡、吉田耕一郎、中島正光、
二木秀人、川根博司、松島敏春

川崎医科大学微生物学教室

松本 明

【目的】私どもは従来困難とされていた *C. trachomatis* のブラック法を確率し、ブラック純化にて臨床分離株のみならず標準株からもグリコーゲン蓄積陰性・プラスミド欠損株を得た。今回これらの変異株の性状ならびに薬剤感受性について検討した。

【方法】当大学附属病院産婦人科を受診した子宮頸管炎患者から分離した 1943 株 (血清型 H) ならびに標準株である D/UW-3/Cx、F/UW-6/Cx 株と、これからブラック法にて純化した変異株 1943-3.1、D-9-3、F4.12i 株を対象に光学顕微鏡、電子顕微鏡の形態観察および日本化学療法学会標準法に基づいて各種抗菌薬に対する最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

使用薬剤は、11 種類のニューキノロン薬 (NFLX, OFLX, ENX, CPFX, LFLX, TFLX, SPFX, FLRX, LVFX, gatifloxacin, grepafloxacin)、4 種類のマクロライド系薬 (EM, RXM, AZM, CAM) ならびに 2 種類のテトラサイクリン系薬 (MINO, DOXY) である。

【結果および考察】変異株封入体はいずれも感染 1 日後から特徴ある標的様形態を呈した。経時的電顕観察によって封入体内の特定の RB が巨大化し、崩壊して封入体中央部に菌体のない標的様形態となることが判明したが、崩壊に至るまで MicroTrak 陽性、ヨード染色陰性であった。EB や多くの RB 形態はグリコーゲン陽性株と差はなかった。また、変異株に対する各種抗菌薬の MIC は、いずれも対照とした標準株 (プラスミド保有株) との間には差はみられず、プラスミドと薬剤感受性との間には関連がないことが示唆された。

妊婦クラミジア感染症の実態

(京都府における地域差及び年次推移)

京都市立病院産婦人科¹⁾、山元病院²⁾京都府立医科大学産婦人科学教室³⁾○岩破一博¹⁾、細田修司¹⁾、山元貴雄²⁾、
保田仁介³⁾、本庄英雄³⁾

【目的】 AIDSキャンペーン等の影響でSTDが減少している中でクラミジア(CT)感染症の減少は乏しいとされている。我々は垂直感染防止の意味から1984年より妊婦でのスクリーニングを行っている。今回我々は、1988年から1998年の11年間において京都府の北部(福知山市)、京都市内(京都市)、京都府南部(木津町)での地域差、年次推移を検討した。

【方法】 妊婦16,767例を対象に妊娠初期及び妊娠32-35週に子宮頸管よりCT抗原検査を行った。検出方法は、年代及び病院により異なっていた。陽性妊婦にはErythromycin (EM): 2000mg/日, Acetylspiramycin (ASPM): 1200mg/日, Clarithromycin (CAM): 400mg/日のいずれかを14日間投与と同時に夫の治療を行った。陽性妊婦の垂直感染の有無も検討した。

【結果・考察】 CT陽性妊婦は、16,767例中505例で陽性率は3.0%であった。地域的には北部が3.3%で、一番高く、ついで市内の3.1%で、南部は2.5%であった。年次別推移は北部では、88年は5.7%と高い陽性率であったが、その後低下し、バブル崩壊後の92年に7.7%と一時的に高くなっているが、AIDSキャンペーン以後は低下している。京都市内は、93年は1.3%と低い時期があるが、その後増加し、95年から減少し97年には1.1%であったが、98年には3.8%と増加している。南部は、88年に1.6%と低かったが、92年に4.3%と高く、95年に一時的に低いが、その後概ね横這い状態から、98年には増加している。京都府では、89年は4%でその後低下し、92年に5.2%と一時的に高くなっているが、AIDSキャンペーン以後に低下し、その後横這い状態から98年には増加している。治療薬の有効率はCAM 99.6%, ASPM 98.8%, EM 93.9%で、陽性妊婦からの垂直感染はなかった。今回の検討から妊婦のCT陽性率は、京都府ではそれほど高くないが、地域差を認めることや最近増加傾向が認められることからさらに妊婦でのCT感染に対する臨床医、一般人への啓蒙やスクリーニング、積極的な治療の必要性が示唆された。

Cefditren pivoxil細粒(新処方製剤)の服用性の検討
—アンケート調査を中心にして—

名鉄病院小児科

○中村はるひ、岩井直一

【目的】 小児では、投与する薬剤の服用性が薬効をうる上で最も大切な条件となる。このようなことより、成分自体が強い苦みを有するエステル型β-ラクタム薬やニューマクロライド薬などにおいては、苦みの軽減や懸濁性の改善などを目的にして、より服用性の高い製剤の開発が進められている。今回は、その中の1つであるCefditren pivoxilの小児用製剤が、顆粒剤から細粒剤に剤型が変更され、しかも苦み、懸濁性などが大きく改善されたことより、新製剤の服用性について検討を行った。

【方法】 1999年1月から4月までに16施設の小児科を受診し、新製剤の投与を受けた409名の患児の保護者にアンケート調査を実施し、その服用性、問題点について聞くと共に、服薬困難、拒否例における改善方法等についても調査した。

【結果】 新製剤の処方形態としては、散剤処方が395名(96.6%)と圧倒的に多かったが、不適切な処方形態である水剤処方が14名に認められた。散剤処方での服用性は、395名全体では「喜んで服用」58名(14.9%)、「問題なく服用」232名(58.7%)、「嫌がったが服用(服薬困難)」88名(22.2%)、「嫌がり服用できず(服薬拒否)」は17名(4.2%)であった。又、年齢的には、服薬困難は0才で12.7%、1~3才で17.9%、4才以上では33.6%であったが、服薬拒否については各々5.5%、5.7%、2.3%と少なかった。更に新製剤の問題点としては苦みがある、味が良くないが中心で、その他ざらつき、匂い、量が多い等があげられていた。又、服用性の改善は、牛乳、アイスクリーム、乳酸菌飲料、ジュース、茶等で認められた。尚、旧製剤と比較すると、最も問題となる服薬拒否率は旧製剤13.6%に対し、新製剤では4.3%と著しく低下した。

【考察】 以上の結果より、新製剤は乳幼児にも服薬性の高い改善がなされた製剤であると考えられた。

Ramsay Hunt症候群およびBell麻痺における
VZV DNAの証明と早期治療、治癒の可能性
川崎医科大学小児科
○寺田喜平、新妻隆広、片岡直樹

【目的】Ramsay Hunt(RH)症候群は顔面神経麻痺と耳介部の水疱を伴い、原因はVZVである。一方、Bell麻痺は顔面神経麻痺のみで、原因は不明であるが、有意な抗体の変動から8~25%がVZVによると考えられている。ウイルス学的に早期に診断するためPCR法で検討した。

【対象と方法】対象は、顔面神経麻痺患者20名とコントロールの小児20名、成人20名、PBMCからDNAを抽出、VZV gene31から作成したプライマーを用いてdouble nested PCRを行った。抗体はエンザイグノストを用いて測定した。一部においては、HSV-1についてもPCRおよび抗体で検討を行った。

【結果】PCRはRH症候群2例の耳介水疱およびPBMCともに陽性であった。耳介水疱はsingle PCRで陽性であった。Bell麻痺18例中5例が陽性で、すべてdouble nested PCRのみで陽性であった。IgM抗体は2例で陽性であった。PCR陽性あるいはIgM陽性例において、IgG抗体はそれらの陰性例に比べ有意に高値であった。コントロールにおいて、PCRは全て陰性であった。

【考察】PCRが陽性で3日以内にアシクロビルを投与した例では、早期に顔面神経麻痺が完治した。VZVやHSV-1に関連した顔面神経麻痺が早期に診断できれば、抗ウイルス剤による治療効果が期待できると考えられる。

(本研究は川崎医科大学耳鼻咽喉科 秋定健、原田保両先生との共同研究である。)

リトナビルによるリポジストロフィーが疑われたHIV感染症の1例

奈良県立医科大学第2内科

○古西 満, 善本英一郎, 高橋 賢, 眞島利匡
村川幸市, 坂本正洋, 前田光一, 三笠桂一,
成田巨啓

(はじめに)抗HIV治療薬の進歩はめざましく、特にプロテアーゼ阻害薬は治療効果が高く、逆転写酵素阻害薬2剤とプロテアーゼ阻害薬1剤との併用投与が標準治療法となっている。しかし現在の治療法は根治療法ではなく、長期間の治療が必要であり、長期治療による副作用が危惧されている。今回我々はリトナビル服用後リポジストロフィーの発症が疑われたHIV感染症の1例を経験したので、報告する。

〈症例〉37歳・男性。血友病Aのため血液凝固因子製剤補充療法を受け、HIVに感染した。平成3年1月からジドブジンなどの逆転写酵素阻害薬の投与を開始し、平成8年7月からリトナビル(1000mg/日)の併用を始めた。末梢血CD4陽性リンパ球数は増加し、血漿HIV-RNA量も検出限界以下を維持しているが、リトナビル投与後から血清中性脂肪値が上昇し、その後も高脂血症が持続した。また体重の増減はほとんどなかったが、四肢・頬部の痩せ・腹部の膨満が認められるようになった。DXA(Dual energy x-ray absorptiometry)で体成分分析を行なったところ、%脂肪量は体幹部15.1%、上肢13.7%、下肢11.5%であった。以上からリトナビルによるリポジストロフィーの発症が疑われたが、抗HIV治療効果が良好であるので、リトナビルの投与は継続中である。

〈考察〉プロテアーゼ阻害薬は抗HIV活性が強く、HIV感染症の予後改善に役立っている。一方で副作用の発現頻度は高く、服用者の約8割に何らかの副作用を認めるとの報告もある。リポジストロフィーは脂肪沈着異常による美容上の問題だけではなく、高脂血症、高血糖などの代謝異常を伴うことから、長期的にみると血管障害を合併する可能性もあり、今後注意深い対応が必要と考える。

北部福岡地区における肺炎球菌の
薬剤耐性サーベイランス

北部福岡感染症研究会

○村谷哲郎, 高橋康一, 長崎雅春, 小林とも子
田邊忠夫, 澤江義郎, 瀧井昌英, 松本哲朗

【目的】肺炎球菌は β -lactam耐性だけでなく、ニューキノロン耐性株も報告されており、薬剤感受性の動向が注目される菌である。今回我々は北九州市およびその近隣地区(福岡県内および山口県西部)における肺炎球菌の薬剤感受性の現状を明らかにすることを目的として以下の検討を行った。

【方法】1999年1月から6月までの間に臨床材料から分離された肺炎球菌すべてを対象とした。調査必須項目は、検体採取日、検査材料名、患者ID、年齢、性別、入院外来の別として、全株産業医科大学泌尿器科にてオプトヒンを含む40薬剤について寒天平板希釈法によるMIC測定を行った。参加施設は、福岡県内の5病院と検査センター3施設である。

【結果】期間中に1203株収集された。今回は集計の出来た3月までの約500株について報告する。施設規模別株数の割合はベッドなし28.8%, 1-199床8.3%, 200-599床28.6%, 600床以上34.4%であり、PRSP(PCGのMIC $\geq 2\mu\text{g/ml}$)の割合は、それぞれ31.7%, 17.5%, 33.3%, 31.3%であった。年齢分布は3才以下32.2%, 4-19才10.4%, 20-64才22.7%, 65才以上34.7%であり、PRSPの割合は、41.9%, 24.0%, 29.4%, 19.2%であった。外来(55.5%)入院(44.5%)別のPRSPの割合は、29.7%, 31.7%であった。他系統薬剤ではLVFX耐性($\geq 8\mu\text{g/ml}$)株1.4%, CAM耐性($\geq 1\mu\text{g/ml}$)株52.3%, RKM耐性($\geq 1\mu\text{g/ml}$)株47.7%, MINO耐性($\geq 8\mu\text{g/ml}$)株65.7%であった。

【考察】北九州市およびその近隣地区におけるPRSPの割合は、施設規模や外来入院に関係なく約30%であり、3才以下で高く、65才以上で低い傾向が認められた。多剤耐性の傾向も認められており、薬剤の選択には注意を要する。

共同研究者：石田雅己, 小田原ゆう子, 須子貴英,
広永道隆, 和田明子, 渡辺英明

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と薬剤感受性成績
琉球大学医学部第一内科, 同 検査部*,
○當山真人, 田場秀樹, 新里 敬, 金森修三,
久保田 徹, 健山正男, 斎藤 厚
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増加しているが、近年では β -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、我々は特にニューキノロン耐性菌について報告してきた。今回は琉球大学医学部附属病院にて分離された臨床株に占める薬剤耐性株の分離状況の推移について検討したので報告する。

【材料・方法】1989年から1998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65%に増加していたが、1998年は約62%であった。PISPおよびPRSPの頻度は各々56.3%, 8.9%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、SPFXに耐性株が数株分離されていた。また、CLDMは1997年に比べ、1998年は耐性株が減少していた。ペニシリン耐性株は頭打ち傾向にあるものの、肺炎球菌の60%以上を占めていた。 β -ラクタム系以外の薬剤についても耐性を示す株があるが、一部の薬剤ではその耐性率が低下しているものがある。今後も薬剤感受性動向には十分留意する必要があると考えられた。

バンコマイシン耐性MRSAの出現と耐性変化

福岡大学医学部微生物学教室

原賀 勇壮、野村 秀一、永山 在明

我々は、1998年、MRSA創感染を伴う広範囲熱傷患児を経験した。経過中患者はMRSA敗血症を来したため、バンコマイシン(VCM)で加療された。しかし、炎症反応は低下せず、VCMとイミペネム(IPM/CS)の併用療法が行われた。13日間の加療により炎症反応は徐々に減少したものの再度増悪傾向を示し、創面からのMRSAの検出も持続した。そのため、菌交代、又は耐性の増加によるVCM無効の可能性を考え、アルベカシン(ABK)とスルバクタム(SBT/ABPC)の併用療法に変更し炎症反応を消退させる事ができた。最初に創面から分離されたMRSA菌株(Fu6)とVCM治療中から治療後に検出されたMRSA菌株(Fu10及びFu18)を詳細に細菌学的に検討した。これらの菌株の表現型、及びパルスフィールド遺伝子分析の結果からFu10とFu18は同じ菌株である事が、しかし、Fu6とは異なる表現型、遺伝子型を示す事が確認された。これらの菌株の薬剤感受性は、細菌検査室のディスク法では全て、VCM感受性と判断されており、またMIC測定の結果からも、Fu6及びFu10のVCMのMICはいずれも2 μ g/mlでありこれらの菌株はMICからは感受性に区分され、見分けがつかなかった。Fu18のMICは4 μ g/mlであり、Fu10より上昇していたが、感受性に区分された。しかし、同じグリコペプチド系のテイコブラニン(TEICO)のMICは、Fu10の16 μ g/mlからFu18の32 μ g/mlへと上昇していた。このVCM耐性変化は、ポピュレーション解析、グラディエントゲル分析、簡易hetero-VRSA検出用のMu-3培地によっても確認された。これらの事からVCM治療中に、VSSAからVCM低感受性MRSA(hetero-VRSA)への菌交代現象が生じる事、そして、既にin vitroで確認されていたVCMへの耐性獲得はin vivoでも生じる事、又、VCM低感受性MRSA(hetero-VRSA)は、TEICOにも耐性である事が明らかとなった。

*Neisseria gonorrhoeae*における新規アミノ配糖体耐性遺伝子のクローニングとその性状

京都薬大・微生物

○村田 健、大槻雅子、後藤直正、西野武志

【目的】薬剤排出システムは、抗菌薬、消毒薬、重金属等に対する耐性化をもたらすことから、重要な耐性機構である。性感染症(STD)の起因菌である*Neisseria gonorrhoeae*(淋菌)の抗菌薬に対する耐性化が、近年、臨床上問題となっているが、私どもはこの耐性化への薬剤排出システムの寄与を調べる目的で、新規排出システムの探索を行ってきた。その結果、*E. coli*にアミノ配糖体耐性を付与する遺伝子をクローン化することに成功した。

【方法】*N. gonorrhoeae genome sequence database*を検索したところ、*E. coli*の排出ポンプEmrBの遺伝子と相同性のあるopen-reading frame(ORF X)を同定した。それをPCRにより増幅後、pMMB67EHにクローン化し、pNG022を構築した。このORF Xの産物はSDS-PAGEにより確認した。また、抗菌薬、色素および界面活性剤に対する感受性は寒天平板希釈法により測定した。

【結果および考察】ORF XのDNA塩基配列から推定されるアミノ酸配列とEmrBとの相同性は39%であり、高くはなかったが、EmrBの属するMajor facilitator super (MFS) familyに観察されるモチーフが高度に保存されていた。これはORF Xが排出蛋白質をコードしていることを予想させた。このORF Xを含むpNG022で形質転換した*E. coli* KAM3(Δ acrAB)細胞中では、ORF Xから推定される蛋白質の分子量と一致した約50-kDaの膜蛋白質が検出された。また、この発現株ではアミノ配糖体に対する耐性化(4-8倍)が観察された。これらの結果は、ORF Xがアミノ配糖体に対する耐性化に寄与する遺伝子をコードすることを示唆している。また、ORF Xと既報のアミノ配糖体不活化酵素群とに相同性は観察されなかったこと、ORF Xの発現により広範囲のアミノ配糖体耐性が波及したことから、ORF Xが新規のアミノ配糖体排出蛋白質をコードすることが示唆された。現在、ORF Xが、*N. gonorrhoeae*のアミノ配糖体自然耐性に関与していることを確かめるために、本菌染色体上のORF Xのknock-outを行っている。(会員外共同研究者：迫田恵理子)

県立広島病院における β -lactamase非産生ABPC
耐性インフルエンザ菌の分離状況
県立広島病院臨床研究検査科, 同 呼吸器内科*
○藤上良寛, 室木邦生, 清水里美,
粟屋幸一*, 桑原正雄*

【目的】県立広島病院における β -lactamase非産生
ABPC耐性インフルエンザ菌(BLNAR株)の分離状況を
把握することを目的とした。

【対象および方法】1997年1月から1999年5月までに当
院において内科(49株), 小児科(147株:血液由来株1株
を含む)および耳鼻科(49株)領域から分離されたイン
フルエンザ菌を対象とした。薬剤感受性はABPC, CVA/
AMPC, CCL, CPDX, CDTR, FRPM, CAM, LVFX
の8薬剤について本学会標準法に準じた微量液体希釈
法によりMICを測定した。 β -lactamase産生能はP/Cア
ーゼテスト(日水製薬), 血清型別はインフルエンザ菌
型別血清(デンカ生研)を用いた。

【結果】検討245株における β -lactamase産生株は19株(7.8%)
で, そのABPCのMICはすべて $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ を示した。こ
のうち17株は, CVA/AMPCでのMICが $0.5 \sim 2 \mu\text{g/ml}$ に低
下したが, 残る2株は $4 \mu\text{g/ml}$ にとどまった。一方, β -
lactamase非産生株は236株(92.2%)にみられ, この中
でABPCのMIC $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ を示す株をBLNAR株とした。そ
の分離頻度は245株中40株(16.3%)を占め, ABPCの
MICは $2 \mu\text{g/ml}$ を示す株が27株, $4 \mu\text{g/ml}$ が12株, $8 \mu\text{g/ml}$
が1株であった。他の薬剤のBLNAR株に対する抗菌力は,
LVFXが最も良好でCDTRがこれに次ぎ, 以下CPDX,
FRPM, CAM, CCLの順であった。しかし, いずれの
薬剤も感性株に比べ, BLNAR株に対するMIC分布は耐
性側へシフトする傾向がみられた。診療科別にみた
BLNAR株の分離頻度は, 内科49株中4株(8.2%), 小児
科147株中31株(21.1%), 耳鼻科49株中5株(10.2%)であ
った。血清型別成績では, 唯一小児科の血液由来の1株
がb型に凝集を認めた。

【結語】BLNAR株の分離頻度は多くはないものの, β -
lactamase産生株の2倍以上を検出しており, さらに,
他の β -lactam剤に対しても耐性化の傾向がみられるこ
とから, 今後も継続した監視が必要と思われた。

琉球大学病院における β -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*
○新里 敬, 久保田徹, 嵩山真人, 健山正男,
斎藤 厚, 仲宗根勇*, 草野展周*, 山根誠久*

【目的】*H. influenzae*は5~20%の株が β -lactamaseと産
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, β -lactamase非産生株において
ABPCや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,
 β -lactamase非産生ABPC耐性株(BLNAR)の分離状況と
薬剤感受性について検討した。

【材料と方法】供試菌株は1995年から1998年までに琉
球大学病院検査部にて分離された*H. influenzae* 266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9薬剤とした。 β -lactamase
産生試験はニトロセフィン法にて行った。

【結果】 β -lactamase非産生菌のうちABPCのMICが $2 \mu\text{g}$
/ml以上をBLNARとした。その分離率は1995年8%,
1996年10%, 1997年13%, 1998年16%であった。CTM
耐性($8 \mu\text{g/ml}$ 以上)の分離率は1995年8%, 1996年18%,
1997年21%, 1998年20%であった。CZXにおいても耐
性化傾向にあり, MIC $2 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は1995年3%,
1996年7%, 1997年14%, 1998年16%であった。

【考察】BLNARの増加傾向は1998年においても継続し
ていた。今回検討したBLNAR株において β -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,
 β -ラクタム系抗菌薬全般について同菌の動向に注意す
る必要がある。

*H. influenzae*における β -lactamase非産生ABPC耐性CTM耐性のPBP3の解析

琉球大学第一内科¹⁾、同 検査室²⁾、
塩野義製薬(株)創薬研究所³⁾

○久保田徹¹⁾、金森修三¹⁾、當山真人¹⁾、
新里 敬¹⁾、健山正男¹⁾、斎藤 厚¹⁾、
草野展周²⁾、本山 寛³⁾、山野佳則³⁾

【目的】近年、*H. influenzae*のCTM耐性株が増加し、実際に臨床的に無効例を経験している。その多くはBLNAR(β -lactamase-negative ampicillin resistant)であり、これらの株についてPBPおよびその支配遺伝子の解析を行った。

【材料と方法】供試菌株は*H. influenzae* ATCC49766(CTM 0.5 μ g/ml、基準株)、臨床分離株C2163(CTM 16 μ g/ml、ABPC 8 μ g/ml、 β -lactamase negative)を使用。膜画分はガラスビーズをもちいて炭酸ガスで冷却しながら破碎し超遠心にて得た。PBP assay: [3H]-PCGを用いたRI法とBiotin-ABPCを用いたnon-RI法を併用した。競合試験はCTMを用いた。遺伝子解析: 基準株とC2163株のPBP3およびPBP4の遺伝子配列を比較し、アミノ酸配列について検討した。

【結果】RI法では基準株と比べてC2163株でのPBP3のバンドの減弱とPBP4のバンドの増強を認めた。Non-RI法ではバンドは両株に差を認めなかった。CTMによる競合試験ではRI法ではC2163株のPBP3の元々の描出が弱いため、基準株との阻害濃度の差の判定は困難であった。一方、Non-RI法ではPBP3の親和性の低下を認めた。PBP3の遺伝子解析では*H. influenzae* RDと比べ、変異部位は酵素活性を有するセリン残基から下流側へ23番目以降に13ヶ所のアミノ酸の変異を認めた。PBP4についてはアミノ酸の変異は認められなかった。

【考察】今回検討したC2163株(BLNAR)はPBPの産生量の減少は認められなかったが、CTMに対するPBP3の親和性が低下していた。この株はPBP3支配遺伝子に多数の変異を認め、アミノ酸の変異はPBPの酵素活性部位であるセリン残基よりC末端側に集中していた。

多剤耐性緑膿菌に対する抗生物質の併用効果

山口大学医学部附属病院薬剤部

○尾家重治、神谷 晃

(目的) わが国で汎用されている5種類の抗緑膿菌剤いずれにも耐性を示す緑膿菌に対して、抗生物質の併用効果を検討した。

(方法) 供試菌株は、山口県下の5病院において、1994年12月～1998年6月に患者から分離された多剤耐性緑膿菌計6株である。これら6株に対する最小発育阻止濃度(MIC)は、ピペラシリン(PIPC)が $\geq 128\mu\text{g}/\text{ml}$ 、セフトジジム(CAZ)およびアズトレオナム(AZT)が $\geq 32\mu\text{g}/\text{ml}$ 、メロペネム(MEPM)が $\geq 16\mu\text{g}/\text{ml}$ 、アミカシン(AMK)が $\geq 8\mu\text{g}/\text{ml}$ である。一方、薬剤併用は、次の5種類の薬剤(濃度)のうちの2剤または3剤の組み合わせについて検討した; PIPC(64 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、CAZ(16 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、AZT(16 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、MEPM(8 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、AMK(4 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。抗菌力の測定は、薬剤含有寒天培地を用いて接種菌量約 10^4 生菌数で行った。

(結果) β -ラクタム系薬剤の2剤併用は、6株中1～3株の増殖を阻止した。 β -ラクタム系薬剤の1剤とAMKとの2剤併用は、2～4株の増殖を阻止した。また、 β -ラクタム系薬剤の3剤併用のうち、PIPC+CAZ+MEPMおよびPIPC+AZT+MEPMは、4株の増殖を阻止した。一方、 β -ラクタム系薬剤の3剤併用のうちのPIPC+CAZ+AZTとCAZ+AZT+MEPM、および β -ラクタム系薬剤の2剤の組み合わせとAMKとの3剤併用は、5株の増殖を阻止した。

(結論) 多剤耐性緑膿菌感染症に、PIPC+AZT+AMK、CAZ+AZT+AMK、およびPIPC+CAZ+AZTなどの3剤併用が有用と推定される。

緑膿菌における付着時の抗菌薬抵抗性変異株の解析

徳島大学歯学部口腔細菌学講座¹、
歯科保存学第一講座²

○村上圭史^{1, 2}, 小野恒子¹、谷口和子¹、
松尾敬志²、三宅洋一郎¹

目的：緑膿菌による慢性気道感染症などバイオフィーム感染症の最大の問題点は、抗菌薬に対し高い抵抗性を示すことである。バイオフィーム形成菌が、抗菌薬に対し抵抗性を示すメカニズムについては、薬剤の透過障害や低い増殖速度などが考えられている。バイオフィーム形成菌のみならず、バイオフィーム形成以前の単に付着しただけの細菌においても抵抗性を示すことが知られている。そこで我々は付着した状態においても、抵抗性を示さないトランスポゾン挿入変異株を作製し、その性状について検討を行った。

方法：P. aeruginosa SM7 (streptomycin耐性)を受容菌、Tn1737KHを有するE. coli CT726を供与菌として接合伝達により、Tn挿入変異株を作製した。96ウェルプレートに菌を付着させ、付着細菌に対する最小発育阻止濃度MIC^{AD}、最小殺菌濃度MBC^{AD}を測定し、OFLXに対し野生株より低いMBC^{AD}を示す変異株を分離した。挿入変異部位をpBR322にクローニングしpMRL1を作製した。DNA塩基配列はサイクルシーケンス法で決定した。
結果・考察：Tn挿入変異株の中からOFLXに対し野生株に比べ低いMBC^{AD}を示すKMX55が得られた。SM7では、MIC^{AD} 1 μg/ml, MBC^{AD} 128 μg/mlであるのに対しKMX55ではMIC^{AD} 1 μg/ml, MBC^{AD} 4 μg/mlであった。pKML1のTn挿入領域の塩基配列と相同性を有するPAO1株ゲノム上のORFはE. coliのglyoxylate carboligase遺伝子と高い相同性を示すことが明らかになった。現在このORF領域のプロモーターの発現について解析中である。

臨床分離緑膿菌のbla_{IMP}検出状況

大分医科大学第二内科

○中野哲治、平田範夫、村上純子、一宮朋来、
山形英司、山上由理子、山崎 透、永井寛之、
那須 勝

同 検査部 平松和史、中野忠男、厚川哲典

(目的) 緑膿菌は多くの抗菌薬に対して自然耐性を示し、さらに、抗緑膿菌作用を持つ抗菌薬に対してもしばしば様々な獲得耐性を示し、その治療を困難にする。今回、その獲得耐性の一つであるメタロβ-ラクタマーゼIMP1遺伝子bla_{IMP}の臨床分離緑膿菌における保有状況と各種抗菌薬の感受性状況を検討した。

(対象と方法) 薬剤感受性試験は1990年～1998年までに大分医科大学附属病院検査部で各種臨床材料より分離された緑膿菌449株を用い、寒天平板希釈法にて測定した。またbla_{IMP}の検出は、CAZのMIC 25 μg/ml以上であった菌株を用いPCR法にて行った。

(結果) 検討した9年を3期に分け、薬剤感受性推移を解析した。各種薬剤のMIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) をみると、PIPC、CPZは前期：6.25/50、中期：6.25/100、後期：12.5/>100、CAZは前期：1.56/12.5、中期：3.13/25、後期：3.13/100、IPMは前期：1.56/12.5、中期：1.56/25、後期：1.56/50といずれのβ-ラクタム系抗菌薬も耐性化の傾向を示していた。bla_{IMP}検出の対象であるCAZ 25 μg/ml以上の菌株は、前期：5株、中期：24株、後期：33株であった。その中でbla_{IMP}陽性であった菌株数は、前期、中期は各々0株であったが、後期は14株で検出されていた。bla_{IMP}が陽性であった菌の由来材料は尿が10株、気道1株、血液1株、膿、穿刺液2株と多くが尿由来株であった。

(結語) 近年分離される緑膿菌は、β-ラクタム系抗菌薬に耐性化の傾向を示していた。bla_{IMP}陽性菌株が検出され、その耐性機序がこのβ-ラクタム系抗菌薬耐性化傾向に関与している可能性があり、今後の動向を十分注意する必要があると思われる。

簡易検出法による臨床分離複雑性尿路感染症由来
緑膿菌の *gyrA*、*parC* 遺伝子変異の頻度について

岐阜大学泌尿器科

○石原 哲、安田 満、横井繁明、西野好則、
江原英俊、山本直樹、高橋義人、出口 隆

「目的」今まで、我々は緑膿菌のフルオロキノロン耐性に関与する遺伝子変異について報告してきた。今回、緑膿菌が分離されるまでの臨床経過が明確な症例を対象に、*gyrA*、*parC* 遺伝子変異の状況を検討した。

「対象と方法」1998年に当科の複雑性尿路感染症患者48例から分離された緑膿菌90株のうち上半期の48株を対象として、PCRと制限酵素の組合せによる簡易検出法により、*gyrA*、*parC* 遺伝子の変異を検出した。

「結果」*gyrA* の変異は36%に、*parC* の変異は10%にみられた。変異とOFLXに対するMICの上昇はよく相関していた。なお、これらの変異に加え、*blaIMP* 遺伝子を有し、IPMにも耐性となっていた例が見られた。複数回の分離の期間中に遺伝子変異とともに耐性獲得が確認された例は今回の検討の中にはなかった。

既報に比較して遺伝子変異の出現率が低かったが、この原因が調査対象症例の差か、フルオロキノロン系薬剤の処方量の低下化か、過去の保存株を含め症例数を増やして検討、報告する予定である。

臨床分離キノロン耐性緑膿菌における
gyrA および *parC* の変異

第一製薬(株)創薬第一研究所¹⁾、
(株)三菱化学ピーシーエル²⁾、東邦大医学部³⁾
○赤坂高明¹⁾、小野寺宜郷¹⁾、田中真由美¹⁾、
佐藤謙一¹⁾、小林實結²⁾、島津光伸²⁾、山口恵三³⁾

【目的】臨床分離キノロン耐性緑膿菌において、DNAジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV それぞれのサブユニット A (GyrA および ParC) のキノロン耐性決定領域(QRDR)の塩基配列を決定し、アミノ酸置換とキノロン耐性との関係を解析した。

【対象と方法】第3回レボフロキサシン(LVFX)感受性調査(1996)において、全国25施設より収集した緑膿菌約600株の中で、キノロン耐性緑膿菌株(LVFX $\geq 8 \mu\text{g/ml}$)は、177株(UTI:120株、RTI:57株)存在した。これらの株より75株(UTI:50株、RTI:25株)を無作為に抽出し、*gyrA* および *parC* の QRDR を PCR により増幅し、塩基配列を決定した。

【結果および考察】GyrA では、83位 Thr の Ile への置換が70株で、75位 Gly の Ser への置換が1株で認められたが、4株ではアミノ酸置換が認められなかった。またLVFX 64 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株中4株で、さらに87位が置換した二重変異株が存在した。一方 ParC のアミノ酸置換は、GyrA 変異株でのみ認められた。その置換は、87位 Ser での置換が最も多く、47株が Leu、6株が Trp へ置換していた。その他の置換としては、2株で91位 Glu の Lys への、1株で85位 Gly の Cys への置換が認められたが、ParC での二重変異株は認められなかった。また、最も多く観察された変異酵素(GyrA: Thr⁸³-Ile)に対するLVFX、シタフロキサシン(DU-6859a)、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、各キノロン剤の本酵素に対する50%阻害濃度(IC₅₀)は、野生型酵素に対するそれより5~20倍高い値を示した。以上の結果より、臨床分離緑膿菌のキノロン剤耐性化機構としては、標的酵素の変化が重要な因子であることが明らかとなった。

長崎大学医学部附属病院にて検出されたESBL産生菌の遺伝子学的解析

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

泉川公一¹⁾、青木志保¹⁾、山口敏行¹⁾、宮崎治子¹⁾

宮崎義継¹⁾、平湯洋一¹⁾、上平 憲¹⁾

前崎繁文²⁾、朝野和典²⁾、田代隆良²⁾、河野 茂²⁾

石井良和³⁾、馬 リン³⁾、山口恵三³⁾

【目的】長崎大学医学部附属病院にて1997年から1999年6月まで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い、検出菌の臨床的および遺伝子学的検討を行ったので報告する。【方法】1997年から1999年6月までに各種臨床材料から検出された大腸菌、肺炎桿菌のうちCTM、CPZ/SBT、CZX、CTRX、CAZ、CPR、LMOX、AZTのいずれかのMICが2 μg/ml以上を示した株を対象とした。P/Case TESTによりβ-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。このうち、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β-ラクタマーゼ遺伝子の有無をPCRにて検出、また、PCR陽性菌についてはSouthern hybridizationによる耐性遺伝子の局在の解析、PCR産物のsequenceを行った。【結果】全検討株のうち、CAZに耐性を示す肺炎桿菌の2株のみがPCRにてSHV型のプライマーのみに陽性を示し、Southern hybridizationにて耐性遺伝子が染色体上にあることが確認され、部分的なDNA sequenceにてSHV型をプロトタイプに持つESBL産生菌であることが判明した。本菌は、44歳、急性リンパ性白血病の男性が抗ガン剤による化学療法中に静脈血から検出され、本患者は同菌による敗血症にて死亡。また、臨床経過中にCAZ感受性肺炎桿菌がCAZ耐性肺炎桿菌に変化しており、この感受性菌もPCRにてSHV型のプライマーに陽性を示すことも確認された。【結論】1997年から1999年6月までに各種臨床材料から検出された大腸菌と肺炎桿菌のうち、今回検索したSHV型のβ-ラクタマーゼ遺伝子を保有していたのはCAZ耐性肺炎桿菌の2株で、このうち1株が検出された症例についてはCAZ感受性菌が耐性菌に変化しており、この感受性菌についても今後の遺伝子学的検討を行い、耐性機序を解明する必要があると思われる。

福岡県で分離された基質拡張型β-lactamase産生 *Escherichia coli* に関する基礎的検討

株式会社キューリン¹⁾、産業医科大学泌尿器科²⁾

麻生飯塚病院中央検査科³⁾

○小林とも子¹⁾、村谷哲郎²⁾、長崎雅春³⁾、

高橋康一²⁾、松本哲朗²⁾

【目的】近年我が国においても、ESBL産生 *E. coli* や *K. pneumoniae* の分離が報告されている。本年6月から8月にかけて、福岡県内の3施設4人の患者よりCPDXに高度耐性を示す *E. coli* が分離されたので、その耐性機序を明らかにすることを目的として本検討を行った。

【方法】本年6月から8月に3施設4人の患者より分離されたCPDX高度耐性 *E. coli* 5株を用いた。由来材料は喀痰3株、便および血液各1株であった。

これらの株に対するCPDX、CTX単独およびCVA併用時のMICを寒天平板希釈法にて測定した。

TEM、SHV、MEN、Toho-1、Toho-2のβ-lactamase gene に対してprimerを設定し、PCR法によりその存在を確認した。それぞれの株より粗酵素液を調整し、当電点電気泳動法により、β-lactamaseの当電点を測定した。

【結果】検討した5株のCPDXおよびCTXのMICは64-128 および 16-32 μg/ml、CVA併用時は、0.5 および 0.0625-0.125 μg/ml であり、いずれの株もCVA併用により、128-256倍MICの低下が認められた。他系統薬剤に対するMICは、5株ともLVFX 16-32 μg/ml、MINO 16 μg/ml と耐性を示し、GMに対しては喀痰由来の3株は0.5 μg/ml と感受性を示したが、同一患者の便および血液から分離された2株のMICは64 および 128 μg/ml であった。PCR法による検討では、5株ともToho-2のみ増幅された。当電点は5株とも約8.3を示した。

【考察】CPDX高度耐性 *E. coli* 5株の耐性機序は、Toho-2類似のβ-lactamase産生によるものであった。1施設のみ2患者から分離されており、院内での伝播の可能性も考えられる。しかし他の2施設は地理的に離れている施設もあり、福岡県での流行の可能性も考えられ、今後の動向が注目される。

尿路感染症患者から分離された *Escherichia coli* のキノロン耐性に関する基礎的臨床的検討

産業医科大学泌尿器科

○高橋康一, 村谷哲郎, 山田陽司, 赤坂聡一郎,
真鍋憲幸, 松本哲朗

【目的】*E. coli* は尿路感染症(UTI)患者より最も多く分離される菌種であるが、近年キノロン剤や β -lactam剤耐性菌が認められ、多剤耐性 *E. coli* による尿路感染症では治療に難渋する場合もある。本検討では、経口抗菌剤特にキノロン剤を中心に病態ごとに薬剤感受性および耐性機序を検討した。

【方法】1997年6月から1999年4月までに当科を受診した尿路感染症患者のうち、尿中の細菌数 10^4 cfu/ml以上でかつ尿沈渣白血球5 \times /hpf以上が認められ、かつ *E. coli* が分離された58例を対象とした。分離された *E. coli* はキノロン系5剤、経口セフェム10剤を含む各種抗菌剤を用いて、寒天平板希釈法によりMICを測定した。耐性機序の検討はDNA gyraseとtopoisomerase IVのQRDR領域を含むようにprimerを設定し、PCR産物をdirect sequenceし変異部位を決定することにより行った。

【結果】単純性UTI患者で *E. coli* が分離されたのは20例20株(75%)、複雑性UTI患者から分離された *E. coli* は38例38株(14.8%)であった。

単純性UTI患者より分離された *E. coli* 20株は、キノロンを含むいずれの抗菌剤に対しても耐性を示す株は存在しなかった。一方複雑性UTI患者より分離された *E. coli* では、LVFX、MINOおよびCPDXにMIC $4\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株が16%、27%および5%認められた。

耐性機序の検討ではLVFXのMICが $0.125\sim 0.5\mu\text{g/ml}$ の株では、*gyrA*81, 83, 87のいずれかに変異が認められ、 $4\mu\text{g/ml}$ 以上ではさらに *parC*80, 84にも変異が認められ、 $128\mu\text{g/ml}$ を示した高度耐性株では、*gyrA*83, 87および *parC*80, 84の4箇所に変異が認められた。

【考察】*E. coli* による複雑性UTIが予測される場合、ニューキノロン耐性菌を考慮して、経口セフェム剤の使用が適切であると考えられる。

細菌、*Mycoplasma pneumoniae* 同時重複肺炎の3例
川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科

○沖本二郎, 砂川尚子, 浅岡直子, 大場秀夫,
米山浩英, 小橋吉博

川崎医科大学呼吸器内科 松島敏春
川崎医療福祉大学 副島林造

(目的)

細菌と *Mycoplasma pneumoniae* 同時重複感染によって発症したと考えられる肺炎を3例経験したので報告した。

(症例)

3例の年齢は36歳, 74歳, 82歳であり、各々気管支喘息, 陳旧性肺結核, 慢性気管支炎の基礎疾患を有していた。

3例とも、発熱と咳嗽、膿性痰を認め、coarse crackleを聴取した。白血球増多は、2例に認めた。胸部X線は、3例とも、比較的濃い浸潤影を示した。

全例にマイコプラズマの血清抗体価の上昇を認め、喀痰培養では、2例に *Streptococcus pneumoniae* , 1例にmethicilline-sensitive *Staphylococcus aureus* が検出された。

2例はcephems, 1例はcarbapenemsとminocyclineの併用により肺炎は治癒し、*S. pneumoniae*とMSSAは除菌された。

(考察)

今回の3例は、慢性呼吸器疾患を基礎に持ち、2例は70歳以上の高齢者であった。さらに、全例に膿性痰を認め、coarse crackleを聴取し、白血球増加も2例に認めた。いわゆる、典型的な細菌性肺炎の病態であり、細菌と *M. pneumoniae* の同時重複感染による肺炎では、細菌性肺炎の臨床症状が前面に出るものと考えられた。また、2例はcephemsの投与により肺炎が治癒しており、これら2例のマイコプラズマ肺炎は自然治癒したものと推察された。

当科で経験された肺膿瘍症例の臨床的検討

川崎医科大学呼吸器内科

○玉田貞雄、二木芳人、三村公洋、河端聡、
吉田耕一朗、宮下修行、中島正光、松島敏春

【目的】

当科で過去5年間に経験された肺膿瘍21症例の患者背景因子、起炎菌、治療等につき臨床的な検討を行った。

【対象および方法】

1995年4月から1999年9月までに胸部レントゲン写真で空洞を伴う孤立陰影を認め、臨床所見及び検査所見から肺膿瘍と診断された21症例を対象とし、レトロスペクティブに、年齢、性別、起炎菌、基礎疾患、入院時検査所見（白血球数、ヘモグロビン、CRP）、画像の特徴では膿瘍の最大径、膿瘍の存在部位、治療経過、予後を調査した。

【成績ならびに考察】

年齢は39歳から81歳（平均55.2歳）、性別は男性18名、女性3名で圧倒的に男性に多く、8例に何らかの基礎疾患（糖尿病3例、高血圧3例、肝臓疾患2例、膠原病1例、神経疾患1例）を認めたが、13例(59.1%)では特に基礎疾患を認めなかった。原因菌は5例で同定されたのみで、内訳は*Actinomyces*、*Peptostreptococcus*+*Veillonella*、*Bacteroides*、*Fusobacterium*、*S. pneumoniae*であった。入院時検査所見では、白血球数4,300~13,700 $\mu\text{g/ml}$ （平均9,714 $\mu\text{g/ml}$ ）、CRP 0.3~25.4（平均13.0mg/ml）であった。入院時胸部X線写真の検討では膿瘍の最大径は単発例では28~66mm（平均43mm）多発性のもも3例見られた。存在部位は右上葉2例、右中葉4例、右下葉4例、左上葉2例、左中葉3例、左下葉3例で分布に特に明かな特徴はなかった。治療経過は、主に β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬やカルバペネム系薬などの投与で概して治療成績は良好であったが、1症例では手術が行われた。それぞれの因子の相関についても検討し報告予定である。

抗菌薬有効症例中、投与3日後無効症例の検討
川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科

○中村淳一、米山浩英、小橋吉博、狩野孝之、
大場秀夫、浅岡直子、砂川尚子、沖本二郎
川崎医科大学呼吸器内科 松島敏春
川崎医療福祉大学 副島林造

【目的】抗菌薬投与3日後、抗菌薬が有効であるかを判定するのに関係する因子を明らかにする。

【対象】平成元年から9年までに川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科において、新規抗菌薬を使用した肺炎患者の内、発熱、白血球増多、CRP値上昇、胸部X線写真にて新たに出現した浸潤影の4つの条件を満たした55例を対象とした。

【方法】日本化学療法学会の呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)に基づいて、抗菌薬投与3日後の体温、白血球数、CRP、胸部X線点数について、有効性をretrospectiveに検討した。

【結果】55例中、最終的に有効であった症例は51例で、その内訳は3日後判定で、4項目中3項目以上満足した症例は18例(35.3%)（4項目8例、3項目10例）であった。その内訳はCRPが前値の30%以下に低下したものが13例(72.2%)、胸部X線点数が前値の70%以下に低下したものが15例(83.3%)、体温が37°C未満に低下したものが16例(88.9%)であったのに対して、白血球数が9000/ μl 未満に低下したものは18例全例に認められた。また3日後判定で無効と判定した残りの33例（2項目21例63.6%、1項目8例24.2%、0項目4例12.1%）について、条件を満たした項目で一番多かった項目は白血球数で27例(93.1%)に認められた。体温は10例、胸部X線点数は8例、CRPは5例であった。また条件を満たさなかった項目の内、悪化、不変の項目については、白血球が1例のみであったのに対して、体温が5例、CRPが9例で、胸部X線点数が14例と最も多かった。

【結論】①最終的に有効であった症例中、3日後判定で有効であった症例は35.3%で、白血球数が全例で条件を満たしていた。②3日後判定が無効で、最終的に有効であった症例でも白血球数は最も多く条件を満たしていたが、胸部X線写真点数で悪化する傾向が認められた。

呼吸器感染症を対象とした注射用ニューキノロン薬 pazufloxacin 注射液の臨床的検討
 熊本大学医学部第一内科、
 植木町国民健康保険植木病院内科*
 ○佐藤圭創、菅 守隆、安藤正幸、徳永勝正*

目的：中等症以上の呼吸器感染症患者を対象として、注射用ニューキノロン薬 pazufloxacin (PZFX) 注射液 500mg バッグの臨床的検討を行った。

方法：PZFX 注射液は1日2回、3～14日間、点滴静注にて投与とした。臨床症状および所見の観察は投与3、7日後および投与終了時に行い、効果判定は7日後および投与終了時に行った。

結果：臨床効果判定対象症例23例の内、投与終了時判定における臨床成績は、著効6症例、有効12症例、やや有効1症例、無効4症例で、有効率は細菌性肺炎86.7% (13/15)、慢性気道感染症5/8の計78.3% (18/23)であった。また7日後判定の結果は投与終了時判定の結果とはほぼ一致した。有効以上と判定された症例の臨床症状、所見の改善度を検討した。その結果、体温、末梢血白血球は投与3日後に明確な改善を認めたが、喀痰量、喀痰性状およびCRPの改善は投与3日、7日にかけて明確な改善傾向を示した。また、胸部レ線の明確な改善は投与7日後以降に認められた。

喀痰培養による起炎菌の検出率は91.3% (21/23)で、*S. pneumoniae* 8株、*H. influenzae* 5株、*S. aureus* 4株、*P. aeruginosa* 3株、*M(B). catarrhalis* 1株が各々単独で検出された。起炎菌の消失は*S. pneumoniae* 5/8、*H. influenzae* 5/5、*S. aureus* 4/4、*P. aeruginosa* 1/3、*M(B). catarrhalis* 1/1で消失率は76.2% (16/21)であった。喀痰塗抹検鏡では23症例中18症例で好中球に貪食された細菌が確認されたが、主なものはグラム陽性双球菌検出が12症例、グラム陰性桿菌検出が4症例であった。喀痰培養による細菌検査結果と喀痰塗抹による結果とは概ね一致したが、*H. influenzae* を喀痰培養で検出した5症例中、塗抹標本でグラム陰性桿菌を認めた症例は2例であった。

副作用は1例に発疹を認めたが、抗ヒスタミン剤投与により翌日消失した。臨床検査値異常は7症例に認め、主なものは好酸球増多および肝酵素値上昇で特に重篤なものは認めなかった。以上の結果からPZFX注射液は中等症以上の呼吸器感染症に対して有効な薬剤であることが期待された。

抗結核薬が有効であったびまん性汎細気管支炎の急性増悪例

1) 社会保険田川病院、2) 同細菌検査室、
 3) 久留米大学第一内科

○川山智隆¹⁾、今村友子¹⁾、占部徳一²⁾、
 大泉耕太郎³⁾

喀痰から多剤耐性 *Stenotrophomonas* (*S.*) *maltophilia* が検出され、各種一般抗生物質に反応せず、抗結核薬が有効であったびまん性汎細気管支炎の急性増悪例を経験した。また *S. maltophilia* に対する各種抗菌剤および抗結核薬の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定したので報告する。

〔症例〕63歳・男性で糖尿病と狭心症が基礎疾患。

'98年10月発熱、咳嗽および喀痰を主訴に近医を受診。胸部X線およびCTからびまん性汎細気管支炎と診断された。喀痰からは *S. maltophilia* (3+) が検出され、CAM、SBT/PC、LVFX、CZOP、PIPC、MINO を投与されたが改善しなかった。喀痰および気管支洗浄液から抗酸菌は検出されず、MTB-PCRも陰性であったが、画像上結核も否定できず、'99年1月21日より抗結核薬を投与された。同年3月8日症状改善に伴い当院紹介後外来通院となった。現在は炎症所見なく経過は良好である。

〔考案〕*S. maltophilia* はβ-ラクタムおよびカルバペネム剤による感受性試験ですべて耐性であった。抗結核薬が *S. maltophilia* に有効であった可能性がある。そこで、*in vitro* における *S. maltophilia* に対する抗結核薬およびニューキノロン剤のMICを測定した。薬剤感受性培地はBrothMic-MTB1 (Kyokuto co.) を使用した。尚、MIC測定は日本化学療法学会基準に準じた。

MIC (μg/ml) はRFP4.0、INH>32、SM>128、EB>128、LVFX0.5、SPFX0.25、CPF1.0であった。

謝辞：本学会発表にあたり、御協力をいただきました国立九州医療センター呼吸器内科の矢野敬文先生および晴先生方に感謝いたします。

マクロライド治療中に肺炎球菌により急性増悪をきたした慢性下気道感染症例の検討

奈良県立医科大学第二内科¹⁾

○前田光一¹⁾、三笠桂一¹⁾、古西 満¹⁾、眞島利匡¹⁾、
植田勝廣¹⁾、村川幸市¹⁾、善本英一郎¹⁾、坂本正洋¹⁾、
濱田 薫¹⁾、成田亘啓¹⁾

【目的】慢性下気道感染症に対する14員環マクロライド薬の長期投与療法は有用であるが、時にその治療中においても急性増悪をきたすことがある。肺炎球菌は急性増悪の主要病原菌の一つであるが、今回マクロライド長期投与中に本菌により急性増悪をきたした慢性下気道感染症例について検討した。

【対象と方法】対象は最近の8年間に14員環マクロライド薬長期投与(6ヵ月以上)中に喀痰の急激な増加を伴う急性増悪をきたし、喀痰または経気管吸引法で肺炎球菌を検出した慢性下気道感染症16例18エピソードで、男性 8例、女性 8例、年齢16~74歳(平均52.3歳)、疾患はびまん性汎細気管支炎 9例、気管支拡張症 5例、慢性気管支炎 2例、投与薬剤はEM 12例、CAM 4例である。薬剤感受性の判定はNCCLSの基準に従った微量液体希釈法によって行った。

【結果と考察】急性増悪前の病態として喀痰の軽度持続例が多く、持続感染菌はインフルエンザ桿菌または緑膿菌であり、急性増悪時のマクロライド薬の投与期間は8ヵ月~7年(平均2.8年)であった。検出された肺炎球菌の薬剤感受性で耐性または中等度耐性を示したものは、EM 18エピソード(100%)、CLDM 12エピソード(67%)、MINO 12エピソード(67%)、ABPC 2エピソード(11%)、CEZ 0エピソード(0%)、IPM 0エピソード(0%)であった。治療はセフェムあるいはニューキノロン薬を用い、全例有効であった。EMと共にCLDM、MINOの耐性率が高く注意が必要であり、また今回の検討ではβラクタム薬に対する耐性は少なく治療上問題はなかったが、今後さらに耐性化の動向には注意を要すると考えられる。

ペニシリン感受性・耐性肺炎球菌性肺炎の比較検討

長崎大学熱帯医学研究所内科

○渡辺 浩、渡辺貴和雄、大石和徳、永武 毅

【目的】ペニシリン感受性肺炎球菌(PSSP)とペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)による肺炎の病態の違いを明らかにする目的で以下の検討を行った。

【対象と方法】1992年12月より1997年5月の間に経験した肺炎球菌性肺炎46症例49エピソードを対象とし、PSSP群(24症例25エピソード)とPRSP群(22症例24エピソード)の2群に分け基礎疾患、最高体温・炎症所見、肺炎球菌分離1ヵ月以内の抗生物質投与の有無、化学療法の内容、臨床効果、細菌学的効果、合併症、肺炎球菌の各種抗生物質に対する最小発育阻止濃度(MIC)及び血清型について比較検討した。耐性菌の判定はKirby-bauer法でのオキサシリン感受性結果にて阻止半径が20mm未満とした。

【結果】平均年齢、基礎疾患は両群間で大差はなかったが、院内肺炎はPSSP群3例(12.0%)に対しPRSP群8例(33.3%)、肺炎球菌分離前1ヶ月以内の抗生物質投与はPSSP群2例(8.0%)に対しPRSP群12例(50.0%)といずれもPRSP群が多かった。最高体温、WBC、CRPは統計的有意差はないもののいずれもPSSP群が高い傾向にあった。臨床効果・細菌学的効果はPSSP群87.5%・87.0%、PRSP群87.5%・87.5%と大差なかった。また30株の肺炎球菌に対するMICはpenicillinGに対し10株が0.10~0.78 μg/ml、5株が1.56 μg/ml以上に分布し、カルバペネム剤を除く他の多くの抗生物質に対しても耐性を示すものが多くみられた。血清型はPRSPは19B、23Bが優位で、PSSPは6B、9Cが優位であった。

【考察】PRSPによる肺炎は市中肺炎だけでなく院内肺炎にも注意する必要があると思われる。また、PRSPによる肺炎はPSSPによる肺炎に比べて病態が軽症である傾向にあり、治療は現在肺炎球菌性肺炎に対し推奨されている薬剤で良いと考えられるが、高度耐性菌の場合で通常の治療に反応しない場合には感受性成績をもとに抗生物質を変更すべきと思われる。

共同研究者：佐藤晃嘉

MRSAを含む複数菌感染症に対するABK + IPM/CS併用療法の検討

川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科

○小橋吉博, 砂川尚子, 浅岡直子, 大場秀夫,
米山浩英, 沖本二郎

川崎医療福祉大学 副島林造

【目的】MRSAと*Pseudomonas aeruginosa*をはじめとしたグラム陰性桿菌などの混合感染に対するABK+IPM/CS併用療法の有用性を検討すること。

【対象と方法】対象は、1995年4月から1999年9月迄の4年6ヵ月間にMRSAを含む複数菌による重症感染症患者37例とした。投与方法は、ABK 150mg×1 / 日(朝1回) + IPM/CS 0.5g×2 / 日(朝・夕2回)、投与期間は4~28日間とした。臨床効果判定は自覚症状、炎症所見、浸潤影の改善度から総合的に検討した。

【結果および考察】臨床効果は、有効26例に対し、無効11例で有効率は70.3%と比較的良好であった。副作用は1例にもみられなかったが、臨床検査値異常は8例(21.6%)で認められた。細菌学的検査結果では、MRSAが全例で検出されたほか、*Pseudomonas aeruginosa*は19株で検出されていた。またABK+IPM/CSによる治療で、除菌率はMRSAが29.7%、*Pseudomonas aeruginosa*は42.1%であった。ABKは血中濃度のモニタリングも合わせて37例中17例に施行し、大半の症例はピーク値、トラフ値ともに至適濃度がえられていた。今回の検討結果から、MRSAを含む複数菌感染症に対するABK + IPM/CS併用療法はABKに対して、血中濃度のモニタリングを行いつつ、安全性を確認していくことにより、重症感染症患者に対しても臨床的に有用性のある治療法と考えられた。

新規抗微生物薬の臨床評価法における日欧の比較：アイルランドと我国の慢性気道感染症例の差について

○二木芳人¹⁾, 青木信樹²⁾, 小林宏行³⁾, 長島正人⁴⁾, 松森浩士⁴⁾

¹⁾川崎医科大学呼吸器内科, ²⁾信楽園病院内科,

³⁾杏林大学第1内科,

⁴⁾ファイザー製薬(株)第4臨床開発部

【目的】近年抗菌薬の臨床開発に際して、ブリッジング試験が実施される機会が増している。その場合、特に問題になるものに我国の慢性気道感染症(LRTI)と、欧米の慢性気管支炎の急性感染増悪(AECB)の各々で評価される症例間の相違がある。学会や研究会の場においてこの点はしばしば欧米の研究者とも討議されて来たが、明確な比較をすることが今後の我国の抗菌薬臨床評価法を考える上で極めて重要と思われ、本検討を実施した。

【方法】アイルランドのTrovaflaxacin Phase IIIb試験に参加し多くのAECB症例の経験を持つ1施設を訪問し、症例記録、胸部X線などを閲覧しながら、現地の担当医、放射線科医師と診断、重症度、組み入れ基準などを症例毎に検討し、我国の基準と比較した。

【成績】18症例の詳細な検討では、AECBは臨床的診断であり、臨床経過と膿性痰の存在およびそのグラム染色鏡検結果が最も重要視されており、我国の規準で必要とされるCRP値や白血球数あるいは微熱の有無等は評価されていない。この結果全体として我国の症例よりやや軽症例が多いこととなっている。他方、胸部レ線の検討では、陳旧性肺結核や肺気腫あるいは気管支拡張症などの器質的障害を有するものも少なからず含まれており、純粋な慢性気管支炎のみが対照となっていないことが明らかであった。肺機能検査成績も様々である。ただし、嚢胞性肺線維症は含まれず、又、緑膿菌の持続排菌例なども含まれていない。又、喀痰グラム染色の重視から、起炎菌の判明率は高かった。

【結語】今回の比較検討症例は極られた例数であったが、原則的に欧米のAECBと我国のLRTI症例間では類似性が高く、大きな差異は重症度が我国でやや高い方に片寄るのではないかと考えられた。

療養型病床群における疥癬集団発生の経験
 旭ヶ丘病院内科¹⁾ 同看護部²⁾ 同薬剤部³⁾
 ○狩野孝之¹⁾ 武田豊子²⁾ 奥美都子²⁾
 竹内敬子³⁾

(目的)

老健施設などにおける疥癬の集団発生は以前から話題となることがあったが、その実態についての報告は少ない。我々は60床の療養型病床で、平成11年4月から9月までの6ヶ月間で合計32例の疥癬症例を経験したので、その特徴と対策について検討した。

(対象と方法)

疥癬症例32例について、患者背景、臨床像について検討した。治療としては全例に安息香酸ベンジル溶剤の全身塗布を行い、環境対策としてベルメトリン/メトキサジアゾンの室内噴霧、病衣・リネンの熱湯消毒を行ってそれらの効果を検討した。

(結果)

32例中26例は、介護度の高いほぼ寝たきりの症例であった。皮疹は四肢よりも体幹に多く、特に特に腋下に多発していた。当院入院時すでに感染していたものが2症例に認められ、他施設からの持ち込みと考えられたが、他は院内感染が疑われた。安息香酸ベンジルの全身塗布は有効であるものの、治癒後再感染をくり返す症例が認められた。ベルメトリン/メトキサジアゾンの噴霧は室内のダニ駆除に有効とされているが、くり返し行っても患者数はあまり減少しなかった。全症例に対して一斉に安息香酸ベンジルの全身塗布と病衣・リネンの熱湯消毒を行った場合のみ、患者数の減少が認められた。

(考察)

疥癬は、療養型病床群においては介護者の手などを介して感染をくり返している可能性があり、個々の症例を治療するだけでは集団感染を防止できないと考えられた。疥癬の発生を見た場合、全症例一斉に治療と消毒を行うこと、さらに介護する職員や家族への知識の徹底が必要と思われる。

高齢者における偽膜性腸炎の臨床的検討
 名古屋市厚生院附属病院内科¹⁾ 外科²⁾ 検査科³⁾
 ○山本俊信¹⁾ 鳥居正芳¹⁾ 鈴木幹三¹⁾ 山本俊幸¹⁾
 貞下啓二²⁾ 品川長大²⁾ 有茂憲仁³⁾
 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設
 加藤直樹, 渡邊邦友
 金沢大学医学部微生物学教室
 加藤はる

【目的】 *Clostridium difficile*による下痢症の集団発生は、欧米では多数の報告例を認めるが本邦での報告例は少ない。今回、私共は高齢者における *C. difficile* による偽膜性腸炎の実態を明らかにする目的で臨床的検討を行ったので報告する。

【対象・方法】 1997年1月から1999年8月までの間に名古屋市厚生院附属病院（A～Eまでの5病棟、224床）に入院した65歳以上の高齢者の中で抗菌薬の投与に関連し下痢を発症し、大腸内視鏡検査の所見から偽膜性腸炎と診断した9症例を対象に臨床的検討をおこなった。

【結果】 1) 患者背景は、性別（男4例、女5例）、平均年齢85.9歳、「寝たきり」を6例に認めた。2) 偽膜性腸炎の発症時期は、1997年3例、1998年0例、1999年6例であった。患者が発生した病棟はA病棟6例、C病棟1例、D病棟2例であった。3) 原因抗菌薬は、CTM3例、SBT/ABPC、CMZ、CZOP、IPM/CS、CFIX、CAZとCFSの併用が各1例であった。4) 大腸内視鏡検査の検査範囲は、S状結腸まで5例、下行結腸下部まで1例、脾彎曲まで4例で、偽膜を認めた範囲は直腸4例、S状結腸1例、直腸からS状結腸まで4例であった。5) 下痢発症時の体温は38.1～39.0℃、白血球数は9700～21600/mm³、CRPは4.6～19.7mg/dlであった。6) 糞便の嫌気培養では、*C. difficile*を全例で分離した。PCRリボタイピングを行った2株は同様のバンドパターンを示した。7) 治療は、抗菌薬の中止または変更し、VCMの内服を行った。症状は全例軽快したが、5例で再発した。

【考察】 発生状況とタイピング結果より *C. difficile* による病院感染が示唆された。抗菌薬化学療法施行中の下痢を伴う発熱、白血球増多、CRPの上昇を認めた場合には、本症の早期診断、治療を行うと共に、病院感染に注意する必要がある。

好中球減少時にアスペルギルス下顎骨骨髓炎を
発症した急性白血病の一例

福井医科大学 第一内科⁽¹⁾ 同 輸血部⁽²⁾
同 歯科口腔外科⁽³⁾

○周藤英将⁽¹⁾ 石坂泰三⁽¹⁾ 三崎裕史⁽¹⁾
上田孝典⁽¹⁾ 岩崎博道⁽²⁾ 小笠原利行⁽³⁾

【症例】42才女性。1997年5月に急性白血病(FAB:M3)を
発症した。ATRAによる分化誘導療法及び抗腫瘍化学
療法にて寛解に導入し得た。その後強化、地固め療
法を行っていたが1998年6月に再発した。G-CSF先行の
抗腫瘍化学療法を行った後の好中球減少時(好中球100/
 μL 以下)より左下部の歯肉痛が出現した。MEPM 2g/day
MINO 200mg/day FLCZ 200mg/dayを順次投与したが改
善を認めなかった。歯肉痛出現20日後には好中球500/
 μL を越え解熱傾向を示したが、左下部歯肉痛は左下顎痛
へとその範囲を拡大した。同部位のMRI検査により骨
髄炎を認めため下顎骨部分切除術を施行した。切除骨
の病理標本で糸状菌の浸潤を認め同部位の培養にて
*Aspergillus flavus*が同定された。経過中、 β -D-グルカンは
正常範囲で術前の口腔培養ではアスペルギルスは検
出されなかった。本症例は無菌室に隔離されていた経
過の中で発症したアスペルギルス骨髄炎であり術後
ITCZ 100mg/dayを内服することにより完治した。

【結語】近年白血病に対する抗腫瘍化学療法が強力に
なる傾向にあり、その際に好中球減少時に発症する感
染の克服が予後を改善する上で重要な要因となってきた。
起炎菌として真菌感染が増加していることが剖検報告
からも指摘されており、特に最近ではアスペルギルス
感染の増加が著しい。好中球減少時に発症する難治性
口腔内感染症の起炎菌としてアスペルギルスに留意す
る必要性があり、このような患者においては積極的に
AMPH、ITCZなどの感受性薬剤の投与を行うべきであ
ることが示唆された1例を経験したので報告する。

真菌血症の臨床的検討 —抗真菌剤との関連
について—

大分医科大学第二内科、同検査部*

○永井寛之, 辛島礼子, 山形英司, 山上由理子,
山崎 透, 那須 勝, 平松和史*, 厚川哲典*

【目的】近年、種々の免疫不全宿主の増加に伴い、日
和見感染症として深在性真菌症の重要性は増加してき
ている。治療面でアゾール系抗真菌薬の登場により治
療が行いやすくなったが、深在性真菌症の起炎真菌の
分離状況にも何らかの変化が生じていることが示唆さ
れる。今回、私達は真菌血症の臨床的検討を行い、使
用頻度の多いFLCZと真菌血症の起炎真菌や病態との
関連を検討したので報告する。

【対象と方法】対象は1982年～97年の16年間に、
大分医科大学において認められた真菌血症161例
(168菌株)。症例をⅠ期(1982～88年：FLCZ発売
前)、Ⅱ期(1988～97年：FLCZ発売後)に大別し、抗
真菌薬と真菌血症の関連につき検討を行った。

【結果】16年間の全真菌血症は1316例であり、その内
真菌血症は161例(12.2%)であった。分離された真
菌菌種の内訳は*Candida parapsilosis* (54), *C.*
albicans (51), *C. tropicalis* (15), *C. glabrata*
(13), *Trichosporon beigelli* (13), *Candida spp.*
(13), others (9)であった。

非血液疾患では、Ⅱ期はⅠ期に比して*C. glabrata*,
*C. parapsilosis*が増加、*C. tropicalis*の減少が認
められた。血液疾患では多くの症例でFLCZの予防投
与が行われるようになり、真菌血症の症例数は減少傾
向にあり、Ⅰ期で多く認められていた*C. albicans*,
C. tropicalis, *C. parapsilosis*, *Trichosporon*
*beigelli*は減少もしくは認められなくなり、Ⅱ期で
は新たに*C. glabrata*が検出されるようになった。

【考察】FLCZは副作用も少なく、比較的安全に使用
しうる薬剤であるが、同剤による起炎真菌に対するあ
る種の選択が働き、*C. glabrata*が増加してきてい
ることが示唆された。また、最近*C. albicans*の再増加
も認められており、FLCZ耐性*C. albicans*の増加に
注意する必要があると思われた。

肺クリプトコックス症に対する fluconazole
12週間投与の治療効果

長崎大学医学部第二内科

○中村久助、前崎繁文、岩川 純、金子幸弘、
大井英生、黒木美鈴、柳原克紀、東山康仁、
宮崎義繼、朝野和典、田代隆良、河野 茂

【目的】Fluconazole (FLCZ) は肺クリプトコックス症に対して有効な抗真菌薬であるが、治療期間に関する一定の見解はない。今回、我々は肺クリプトコックス症に対する FLCZ 400mg、12週間投与の治療効果を検討した。

【方法】肺クリプトコックス症 5例（原発性 3例、続発性 2例）を対象とした。治療は FLCZ 400mg を 1日 1回経口投与し、投与 12週後に中止した。治療効果の判定は治療前と投与終了時、およびそれ以降の胸部CT上の病巣の広がりや血清クリプトコックス抗原価を経時的に観察した。

【結果】胸部CTは単発結節影 2例、多発結節影 2例、多発結節影と浸潤影の混在が 1例で、空洞を 1例に認めた。FLCZ 投与終了時は 5例全例で陰影が残存したが、その後、無治療で 3例は癒痕治癒し、残り 2例も陰影の縮小を認めた。血清クリプトコックス抗原価は治療前は 5例全例で陽性で、3例は治療にて低下し、2例は陰性化した。他の 2例は治療中に陰影の縮小を認めたものの、抗原価は上昇したが、治療終了後に無治療にて低下した。1例で口腔内の苦みを認めたが、他に副作用を認めず、また臨床検査値の異常変動も認めなかった。

【結語】肺クリプトコックス症 5例に対する FLCZ 400mg、12週間経口投与における臨床効果を検討した。全例に胸部CT上の陰影の改善を認め、また投与中止後も無治療にて陰影は縮小した。以上より FLCZ 400mg の 12週間投与は肺クリプトコックス症において十分な治療効果を認めると考えられた。

臨床分離 *Cryptococcus neoformans* における抗真菌薬
の薬剤感受性とアゾール耐性

長崎大学医学部第二内科

○前崎繁文、王 莉、岩川 純、中村久助、黒木美鈴、
金子幸弘、大井英生、柳原克紀、東山康仁、宮崎治子、
宮崎義繼、朝野和典、田代隆良、河野 茂

【目的】*Cryptococcus neoformans* は fluconazole (FLCZ) をはじめとするアゾール系抗真菌薬に感受性を有し、耐性菌は極めて稀と報告されている。しかし、AIDS 患者の口腔カンジダ症に対する FLCZ の反復、長期投与によってアゾール耐性 *Candida albicans* の増加が知られ、*C. neoformans* 耐性菌の出現が危惧されている。今回、我々は臨床分離 *C. neoformans* 株の各種抗真菌薬に対する薬剤感受性を測定し、アゾール耐性株を検討した。

【方法および結果】対象は本邦分離 52株、米国分離 53株で、薬剤感受性試験は日本医真菌学会標準法を用いた。FLCZ に対する MIC₉₀ は本邦株、米国株ともに 2μg/ml と感受性を示したが、本邦の HIV 感染患者のクリプトコックス髄膜炎から分離され 1148株は FLCZ に対して 16μg/ml と耐性を示し、同じ患者の治療前の 1147株は感受性を示し、抗真菌薬の投与によって耐性が誘導されたことが示唆された。また、マウス肺クリプトコックス症では FLCZ 20mg/kg の投与によって、感受性株感染群は生存したが、耐性株感染群は治療群も無治療群と同様、全例死亡した。また、5日間治療後の耐性菌感染マウスの肺内菌数は 3.08×10⁷ cfu/ml と無治療群の 2.37×10⁷ cfu/ml と差を認めず、in vivo においても FLCZ 耐性 *C. neoformans* 株であることが確認された。

【考察】今回、本邦の AIDS 患者のクリプトコックス髄膜炎から分離されたアゾール耐性 *C. neoformans* 株に対して in vitro および in vivo の検討を行った。今後、分子生物学的な耐性機構および耐性菌感染症克服のための治療に関する検討を行う予定である。

眼内炎の発症により発見された腎後腹膜膿瘍の一例

高知医科大学泌尿器科

○濱口卓也、鎌田雅行、島崎修行、深田聡、
笠原高太郎、山崎一郎、澤田耕治、井上啓史、
安田雅春、小松文都、執印太郎

症例は51才女性、1999年3月22日発熱、右眼の充血、眼痛を主訴に、近医受診した。眼内炎の診断にて当院眼科紹介入院し、抗生剤による加療を行ったが、発熱およびCRPは高値を示し、炎症反応は鎮静化しなかった。Gaシンチグラフィを施行し、全身検索を行ったところ右腎およびその周囲に集積を認めた。腹部エコーでも右後腹膜、右腎に低エコー域を認めた。腹部CTを施行し、右後腹膜に最大径13×5cmの低吸収域を認め、また、右腎内にも径5×4cmの低吸収域を認めたため、右腎後腹膜膿瘍と診断し、後腹膜膿瘍に対し経皮的に超音波ガイド下に穿刺排膿、ペンローズドレーンを留置しドレナージを施行した。膿は茶褐色・悪臭で、細菌培養ではCitrobacter Koseriが検出された。連日のドレナージ施行と抗生剤投与にて炎症反応は著明に改善し、排液量も徐々に減少した。腹部CTにて腎後腹膜膿瘍の消失を確認し、ドレーン抜去した。ドレーン抜去後発熱等の炎症反応認められず、現在外来にて経過観察中である。

眼内炎を併発した腎後腹膜膿瘍の一例は比較的まれな症例であり、若干の文献的考察を加え報告する。

尿路感染分離菌の年次変遷 (第19報)

九州大学大学院医学系研究科泌尿器科学

○津江裕昭、田中正利、持田蔵、内藤誠二

【目的・方法】新規抗菌剤の開発や感染症治療の進歩に伴い、尿路感染症の起炎菌にも変化がみられる。各種抗菌剤に対する耐性菌の出現とその広がり、治療において大きな問題となっている。従って起炎菌の動向および薬剤感受性の変化について把握しておくことは感染症治療において非常に重要と思われる。

我々は、当科における尿路感染症分離菌の年次変遷と薬剤感受性の変化について1959年より本学会で報告してきたが、今回は第19報として、1997年と1998年の外来および入院患者の尿由来分離菌について、その頻度と薬剤感受性を集計し、前回までの成績と比較検討した。

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

【結果】1997年と1998年の集計では外来および入院患者由来分離菌はそれぞれ412株、346株であった。

外来では*E. coli* (19.9%)、*Enterococcus* spp. (19.2%)、*P. aeruginosa* (8.5%)の順で多く、入院では*Enterococcus* spp. (26.6%)、*P. aeruginosa* (14.2%)、*E. coli* (5.5%)の順で多く分離された。

分離菌の年次的変遷、各菌種に対する薬剤感受性及び年度別感受性率の変化についても併せて報告する予定である。

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*

○吉行一馬、酒井 豊、米本洋次、樋口彰宏、
宮崎茂典、荒川創一、守殿貞夫
木下承皓*、熊谷俊一*

【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1994～98年の各菌種分離頻度、および1996～98年の薬剤感受性率について集計し、その推移を検討した。

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

【結果】1998年は、全体で612菌株が尿中から分離された(GPC31.9%、GNR57.9%、その他10.2%、以下も同順)。泌尿器科外来113株(31.9%、64.6%、3.5%)では①*E. coli* 30.1%②*P. aeruginosa* 15.0%③*K. pneumoniae* 6.2%、泌尿器科入院61株(32.8%、54%、13.2%)では①*P. aeruginosa* 27.9%②*E. faecium* 13.1%③*E. faecalis* 13.1%、他科入院427株(GPC31.8%、GNR52.7%、その他11.5%)では①*E. faecalis* 18.2%②*P. aeruginosa* 16.8%③*E. coli* 9.4%の順であった。98年で感受性の高い薬剤は各菌種毎にそれぞれ*E. coli*:AMK,IPM、*E. faecalis*:IPM,PCG、*K. pneumoniae*:CMZ,AMK,OFLX,IPM、*P. aeruginosa*:CAZ,AMK、*S. marcescens*:GM,IPM、*S. aureus*:CEZ,CMZ,IPM,EK,CLDM、*S. epidermidis*:MINO,CLDMであった。

【考察】泌尿器科外来では例年通り*E. coli*が多く30.1%を占めていた。泌尿器科入院では*P. aeruginosa*が多く、その他(主に真菌)が増加傾向、他科入院においては分離菌頻度に著変はないがGNRの減少傾向、その他(主に真菌)の増加傾向を認めた。薬剤感受性率に関しては、感受性の著明な低下を示した菌なく、また*S. aureus*におけるMRSAの比率は97年には89.5%と増加していたが、98年は例年と同程度(58%)で、VCMに対する耐性株は認めなかった。

セフトラム(CPR)の*E. faecalis*による尿路感染症に対する臨床的検討

名古屋・九州感染症研究会 産業医科大学¹⁾、
国立病院九州医療センター²⁾、藤田保健衛生大学³⁾

○松本哲朗¹⁾、熊澤淨一²⁾、高橋康一¹⁾、名出頼男³⁾、
堀場優樹³⁾

【目的】セフトラム(CPR)は、承認時に厚生省より2項目の付帯事項が示され、その内1項目がCPRの市販後における*E. faecalis*についての有効性、細菌学的効果、耐性化傾向の有無を含めた症例報告を行なうことである。この調査について我々は、特別調査として検討する機会を得たので5年間にわたる結果を報告する。

【方法】*E. faecalis*が起炎菌と考えられる尿路感染症例(複雑性腎盂腎炎、膀胱炎)に対してCPR投与前後に細菌学的検査、膿尿の観察、その他臨床検査を実施し、その結果より細菌学的効果および臨床効果の検討を行った。

【成績】解析対象症例として15施設で129例が収集され、*E. faecalis*が検出されたのは68例であった。この内、単独菌感染が23例、複数菌感染が45例で総合臨床効果はそれぞれ87.0%、82.2%であった。症例検討委員会で検討した結果、著効21例、有効36例、無効11例で*E. faecalis*検出症例全体の有効率は83.8%(57/68)であった。検出された*E. faecalis* 82株のMIC₅₀は12.5 μg/ml、MIC₉₀は50 μg/mlで菌消失率は85.4%であった。主治医判定による全般的改善度および有用度は、*E. faecalis*検出症例でそれぞれ83.8%および89.7%であった。副作用は5例に発現した。内容は顔面紅潮とそう痒感などでいずれも軽度であった。

【考察】今回、5年間にわたる調査成績を報告したが、*E. faecalis*に対する耐性化傾向は認められなかった。

尿路感染症由来 *Enterococcus faecalis* の分子疫学的検討

岡山大学医学部泌尿器科

○石井亜矢乃、荒木元朗、門田晃一、狩山玲子、津川昌也、公文裕巳

【目的】尿路における腸球菌の病原性を明らかにする目的で、病原因子の1つであるヘモリジン産生性と有熱性尿路感染症との関連性を検討した。ヘモリジン産生株での薬剤耐性、腸球菌の院内感染を解析する目的で、アミノ配糖体耐性遺伝子の保有状況と交差感染の有無を分子疫学的に検討した。【対象・方法】尿路由来 *E. faecalis* 454 株を対象に、ヘモリジン産生性の有無を検討した。同時に、水腎症例を除く *E. faecalis* 単独菌感染症例 61 症例において、ヘモリジン産生性と発熱の有無との関連性を検討した。また、ヘモリジン産生株でのアミノ配糖体耐性遺伝子の保有状況、パルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE) およびプラスミドのプロファイルを検討した。【結果・考察】全体のヘモリジン産生率は 12.3% (56/454) であった。水腎症例を除く単独菌感染症例のうち有熱性症例のヘモリジン産生率は 25%、非有熱性症例では 13.2% であり、病原性因子としてヘモリジンの関与が示唆された。ヘモリジン産生株でのアミノ配糖体耐性遺伝子保有率は 53.6% (30/56) であった。56 株の PFGE による検討では 29 種類の異なるパターンが存在し、多いもので 6 株が同一パターンを示した。同一のパターンを示し交差感染が証明されたヘモリジン産生株に着目して、アミノ配糖体耐性遺伝子の保有状況を経時的に検討すると、遺伝子保有パターンを変化させながら長期間にわたり交差感染を繰り返していた。プラスミドのプロファイルは 56 株のうち 54 株は異なっており、PFGE で同一パターンを示した株においても 2 株以外はプラスミドのプロファイルは異なっていた。交差感染を繰り返す間にプラスミドを獲得ないし脱落した可能性が示唆された。今後、他の病原性因子も含めて検討していく予定である。

複雑性尿路感染症を対象とした注射用ニューキノロン薬 PZFX 注射液の臨床検討

産業医科大学泌尿器科¹⁾ 東京大学医学部泌尿器科²⁾ 都立府中病院泌尿器科³⁾ 東京慈恵会医科大学泌尿器科⁴⁾ 九州大学医学部泌尿器科⁵⁾ 九州労災病院泌尿器科⁶⁾
○松本哲朗¹⁾ 河邊香月²⁾ 押正也³⁾ 小野寺昭一⁴⁾ 田中正利⁵⁾ 伊東健治⁶⁾

【目的】PZFXは溶解状態においても長期安定性に優れており、用時溶解の凍結乾燥製剤よりも、使用簡便性、迅速性、汚染あるいは誤溶解を防止する上からも予め生理食塩水に溶解させた液剤の方が好ましいと考えられる。しかしながら、これまでのPZFX臨床試験においては、比較試験実施時の盲検性を考慮して凍結乾燥製剤を用いて実施された。そこで今回、PZFX注射液剤を用いて臨床検討を行ない、凍結乾燥製剤を用いた臨床成績と隔たりがないかを確認したので報告する。

【方法】平成9年12月から平成10年12月までの期間に、東京大学・東京慈恵会医科大学・九州大学およびその関連病院泌尿器科の全26医療機関にて、複雑性尿路感染症患者92例を対象に、PZFX注射液300mgまたは500mgを朝・夕2回5日間投与し、有効性・安全性を検討した。

【成績】UTI薬効評価基準(第3版)に合致した69例の総合臨床効果は、300mg投与で83.9%(26/31)、500mg投与で86.8%(33/38)、全体で85.5%(59/69)の有効率であった。疾患別では、複雑性腎盂腎炎で77.8%(28/36)、複雑性膀胱炎で93.9%(31/33)の有効率であった。菌消失率は、グラム陽性菌で81.4%(48/59)、グラム陰性菌で94.8%(55/58)であった。副作用は顔面潮紅と血管痛が各1例に認められたが、いずれも軽度であり投与は継続された。臨床検査値異常発現率は300mg投与で11.9%(5/42)、500mg投与で8.7%(4/46)であり、主なものは肝機能検査値異常が7例であった。

【考察】凍結乾燥製剤を用いた第Ⅱ相一般臨床試験及び第Ⅲ相比較試験における臨床成績と、注射液を用いた今回の臨床成績には、有効性・安全性において大きな違いは認められなかった。

PZFX注射液を用いた臨床試験におけるコバスライドによる膿尿の検討

東京大学医学部泌尿器科¹⁾ 都立府中病院泌尿器科²⁾
 東京慈恵会医科大学泌尿器科³⁾ 産業医科大学泌尿器科⁴⁾
 九州大学医学部泌尿器科⁵⁾ 九州労災病院泌尿器科⁶⁾
 ○押正也²⁾ 河邊香月¹⁾ 小野寺昭一³⁾ 松本哲朗⁴⁾

田中正利⁵⁾ 伊東健治⁶⁾

【目的】複雑性尿路感染症を対象とした注射用ニューキノロン薬PZFX注射液の臨床試験において、遠心尿を用いた膿尿(沈渣WBC)の測定と、より正確だとされている非遠心尿を用いた計算盤による膿尿(コバスライドWBC)の測定を実施し、両測定結果を比較検討したので報告する。

【方法】本臨床試験において、実施可能な施設では、投与前及び投与後の沈渣WBCの測定に加え、コバスライドを用いた膿尿の測定も同時に実施することとし、両測定結果の比較を行った。

【成績】UTI薬効評価基準(第3版)に合致した69例の内、コバスライドWBCが測定された症例は投与前が27例、投与後が25例あり、投与前後ともに測定され、コバスライドWBCによる膿尿に対する効果判定ができた症例は24例であった。その結果、下表の様に投与前の沈渣WBCが(+)以上であった症例は全てコバスライドWBCも(+)以上であった。また、投与後の沈渣WBCが(-)であった症例は12例あり、この内コバスライドWBCも(-)と判定された症例は6例で、(+)以上と判定された症例が6例あった。コバスライドWBCによる膿尿正常化率は29.2%(7/24)であったのに対して、沈渣WBCによる膿尿正常化率は50.0%(12/24)とコバスライドWBCによる判定の方が膿尿正常化率は低かった。また総合臨床効果有効率は、コバスライド判定で79.2%(19/24)、沈渣による判定で83.3%(20/24)であり、大差は認められなかった。

		投与前						投与後					
		+++	++	+	-	+++	++	+	-	+++	++	+	-
コバスライド WBC	+++			3	4	12				3	4		
	++			1	2					1	2		
コバスライド WBC	+			2	3					5	1	1	
	-									6		2	
		- * + ****				- * + ****							
		沈渣 WBC				沈渣 WBC							

急性および慢性前立腺炎に対するGatifloxacinの臨床的検討

岡山大学泌尿器科

○門田晃一, 荒木元朗, 石井亜矢乃, 津川昌也, 公文裕巳

【目的】Gatifloxacin(GFLX, AM-1155)は、8位にメトキシ基を有する新しいタイプのフルオロキノロン薬で、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する。また、前立腺組織および前立腺液への移行も優れており、前立腺炎に対する有用性が期待される。今回、GFLXの急性および慢性前立腺炎に対する臨床的有用性について検討した。

【対象および方法】1994年11月から1997年10月までの期間に岡山大学泌尿器科とその関連施設を受診した前立腺炎患者を対象とした。投与方法はGFLXを1回200mg, 1日2回投与し、投与期間は原則として14日間とした。

【成績】GFLX総投与症例は32例で、そのうち有効性評価採用例は17例であった。病態別内訳は急性細菌性前立腺炎7例、慢性細菌性前立腺炎9例、慢性非細菌性前立腺炎1例であった。急性細菌性前立腺炎のUTI薬効評価基準により判定した臨床効果は、投与7日後で著効6例、有効1例で有効率100%(7/7)であり、投与14日後では著効4例、有効2例(1例受診なし)で有効率100%(6/6)であった。投与14日後の白血球正常化率は16.7%(1/6)で、細菌陰性化率は100%(6/6)であった。慢性細菌性前立腺炎の臨床効果は、投与14日後で著効6例、有効3例で有効率100%(9/9)であった。投与14日後の白血球正常化率は66.7%(6/9)で、細菌陰性化率は100%(9/9)であった。Chlamydia trachomatisによる慢性非細菌性前立腺炎1例の臨床効果は著効であった。副作用の評価可能症例は32例であり、心窩部不快感・嘔吐が1例、全身倦怠感が1例で認められ、発現率は6.3%であり、重篤な副作用はなかった。臨床検査値異常は白血球減少、トランスアミナーゼ上昇が主であり、発現率は9.7%であった。いずれも重篤な変動ではなかった。

【結語】GFLXは前立腺炎に対して有効かつ安全で、有用性の高い薬剤であると考えられる。

岡山大学泌尿器科におけるMRSA尿路感染症の
検討

岡山大学泌尿器科

○荒木元朗, 石井亜矢乃, 門田晃一, 津川昌也,
光畑律子, 狩山玲子, 公文裕巳

【目的】MRSAによる感染症は種々な感染対策にもかかわらず、依然として院内感染症の中心的存在である。感染対策をより効果的なものとするためには、その感染症の動向を知ることが重要である。今回我々はMRSAによる尿路感染症(MRSA尿路感染症)について、その臨床的背景とMRSAの薬剤感受性を前期と後期に分けて検討した。

【対象・方法】1993年から1998年の間に当科で経験したMRSA尿路感染症(尿培養で104CFU/ml以上MRSAが分離された症例)62例を対象とした。便宜的に前期(93~95年, 30例)と後期(96年~98年, 32例)に分けて解析を行った。検討項目は、尿路基礎疾患、尿路留置カテーテル、症状(発熱)の有無、分離直前の投与抗菌剤とその投与期間とした。また、MRSAの薬剤感受性の推移を検討した。MICがVCM \leq 4mg/ml, ABK \leq 4mg/ml, IPM/CS \leq 8mg/ml, FMOX \leq 8mg/ml, MINO \leq 8mg/ml, LVFX \leq 4mg/mlを感受性株とした。

【成績・考察】尿路基礎疾患では悪性腫瘍が前期60%, 後期63%と最も多かった。カテーテル留置例の割合は、留置部位に違いはあるが前期36%, 後期40%であり年次的変化は認められなかった。有熱症例の占める割合は前期10%, 後期16%であり、若干の増加傾向を認めた。分離直前に抗菌薬が投与されていた割合は前期57%, 後期25%であり抗菌薬投与中にMRSAが分離される症例が減少していた。前期と後期で臨床的背景に大きな変化は認められなかったが、近年MRSAは個々の患者に対する抗菌薬使用状況にあまり影響されず尿路より分離される傾向を認めた。薬剤感受性はVCM(前期; 100%, 後期; 100%), ABK(89.2, 97.4), IPM/CS(29.7, 41.0), FMOX(27.0, 12.8), MINO(62.2, 59.0), LVFX(10.8, 44.7)であり、VCM, ABKを含め明らかな耐性化傾向を認めなかった。

IPMに低感受性あるいは耐性を示す*S. marcescens*
による院内感染の経験

鹿児島大学泌尿器科

○常盤光弘・川原元司・速見浩士・北川敏博
江田晋一・河野幸弘・後藤俊弘

【目的】近年、IMP-1型メタロ- β -ラクタマーゼを産生し第3世代セフェム薬やカルバペネム薬にも耐性を示すセラチアや緑膿菌株の分離が国内の医療機関から報告されている。今回、当院泌尿器科において1999年4月から9月までの6か月間に分離されたIPM低感受性あるいは耐性の*S. marcescens* 8株を対象に泌尿器科病棟内の院内感染の有無を検証した。

【材料と方法】治療に難渋した前立腺癌術後の創感染患者から分離された1株と尿路カテーテル留置中の患者7名から分離された尿路由来の*S. marcescens* 計8株を用いた。 β ラクタム薬を主とする各種抗菌薬に対する薬剤感受性は寒天平板希釈法で測定した。各菌株はPCR法により*bla*_{IMP}の有無を検討し、PFGEによるDNAパターン解析を行った。

【結果と結論】IPMのMICは全株8以上であった。第3世代セフェムに対する薬剤感受性は株間で差がみられた。PFGEによる解析から腸管利用代用膀胱術後の患者由来株を初回分離菌として泌尿器科病棟における院内感染が強く疑われた。分離患者の臨床経過と交代菌として分離された*P. aeruginosa*に関する検討結果も併せて報告する予定である。

(会員外共同研究者：鹿児島大学付属病院中央検査部
細菌室 宮之原弘見)

産婦人科領域臨床分離株の β -lactamase 産生菌

岐阜大学医学部産科婦人科¹⁾、岐北総合病院
産婦人科²⁾、揖斐総合病院産婦人科³⁾

○三嶋廣繁¹⁾、佐藤泰昌¹⁾、早崎容¹⁾、和泉孝治²⁾、
川添香子³⁾、玉舎輝彦¹⁾

〔目的〕本邦においてもExtended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌の報告が相次ぎ、 β -lactamaseの適正な検出が必要となった。われわれは、産婦人科領域臨床分離菌株を対象に、 β -lactamase産生株の検出状況を検討した。

〔方法〕1998年の臨床分離菌株 *S. aureus* 22株、*E. coli* 36株、*K. pneumoniae* 32株、*E. cloacae* 21株、*C. freundii* 18株、*H. influenzae* 25株、*P. aeruginosa* 23株を含む合計7菌種177株を対象とし、セフィナーゼ(BBL)、PCアーゼテスト(昭和薬品化工)、 β チェック(日本生物材料センター)の3法で β -lactamaseを検出した。 β -lactamase陽性例は化学療法学会標準法でMICを測定した。

〔成績〕検討した7菌種の結果をセフィナーゼのペニシリンG、PCアーゼテストのペニシリンG、セファロリジン/クラバン酸、 β チェックのペニシリンG、セファゾリンの順に陽性率で示した。*S. aureus*は72.7, 50.0, 0, 68.2, 0%, *E. coli*は80.6, 22.2, 47.2, 22.2, 77.8%, *K. pneumoniae*は87.5, 34.4, 0, 43.8, 0.3%, *E. cloacae*は95.2, 19.0, 81.0, 19.0, 76.2%, *C. freundii*は94.4, 16.7, 83.3, 22.2, 72.2%, *H. influenzae*は28.0, 20.0, 4.0, 16.0, 12.0%, *P. aeruginosa*は91.3, 13.0, 47.8, 21.7, 60.9%の割合で β -lactamaseが検出された。 β -lactamaseの陽性率は検査法により著しい差が認められた。

〔結論〕測定したMIC値をNCCLSのESBLガイドラインに照合したところ、*K. pneumoniae*の4株、*E. coli*の8株が条件を満たした。この中で、*K. pneumoniae*の1株、*E. coli*の2株はクラスA型の β -lactamaseであり、オキサセフェムに感性であったためESBLsの可能性が高いと考えられた。

黄色ブドウ球菌におけるリボタイコ酸局在性に及ぼすペニシリンGの影響

川崎医大・微生物

○山田作夫、松本 明

〔目的〕従来より我々は、抗菌剤による黄色ブドウ球菌の溶菌機構について検索してきた。今回はその一環として、ペニシリンG(PCG)処理菌体におけるリボタイコ酸(LTA)の局在性を明らかにし、PCGの新たな作用点の解明を試みた。

〔材料・方法〕黄色ブドウ球菌209P株よりプロテインA(pA)欠損株として分離した2PF-18株の対数増殖期の培養菌にPCGを添加し、3時間後のPCG処理菌体を対象に、post-embedding法による免疫電子顕微鏡法にて観察した。即ち、樹脂包埋菌体の超薄切片上で、抗LTA抗体を反応後、pA-gold(5nm ϕ)で標識し、透過型電顕にて観察した。

〔結果・考察〕PCG未処理菌においては、LTAの局在を示すgold粒子が細胞壁のみならずメソソーム(MS)にも観察でき、正常菌ではLTAは細胞壁ならびにMSにも局在することが明らかとなった。これに比べ、PCG処理菌体では、隔壁が肥厚化し未だ溶菌に至っていない菌体においては、細胞壁、肥厚化隔壁および巨大化したMSにLTAの局在が認められたが、溶菌した細胞壁には標識は観察されなかった。さらに興味深いことに、PCG処理によって細胞壁が隔壁形成部位で解裂するのに伴って出現する小胞に、gold標識が観察され、LTAの存在が明らかとなった。これらの結果は、PCG溶菌菌体の細胞壁では正常なLTA構築が妨げられていることを示唆している。一方、バンコマイシン(VCM)処理によって溶菌に至る菌体に生ずる多数の小胞は、細胞壁と細胞質膜との間に観察され、かつLTAを含むことから、これら小胞はVCMによって誘発された異常MSであることが考えられているが、PCG処理によって生じた小胞とMSとの関連性については不明である。

8-メトキシキノロン、ガチフロキサシンのキノロン耐性黄色ブドウ球菌に対する殺菌力
杏林製薬株式会社 中央研究所
○岸井粒太、弦巻葉子、福田秀行、大森康男、保坂雅喜

【目的】ガチフロキサシン(GFLX)は8位にメトキシ基を持つ新規キノロン系抗菌剤である。これまでキノロン系抗菌剤の8位にメトキシ基を導入することにより、殺菌力が向上する例が報告されている。今回我々はGFLXのキノロン感受性及び耐性黄色ブドウ球菌に対する殺菌力を測定することにより、その殺菌力に及ぼす8位メトキシ基を含む置換基効果を検討し、また類剤との比較を行った。

【方法】薬剤存在下で、ミューラーヒントン液体培地及びPBS中で菌株を培養し、一定時間後の生菌数を測定することにより薬剤の殺菌力を評価する。対照薬剤として、AM-1121(GFLXの8-H体)、AM-1147(GFLXの3'-H体)、シプロフロキサシン(CPFX)、スパルフロキサシン(SPFX)を用いた。

【結果】菌株を16xMICのGFLX、AM-1147、及びAM-1121存在下で4時間培養した場合、対数増殖期の $grlA+gyrA$ 変異株の菌数減少は、 1.9 ± 0.5 、 1.4 ± 0.5 、及び $0.5 \pm 0.7 \log$ CFU/mlであり、GFLXはAM-1121に比べて有意に優れた殺菌効果を示した。よってキノロン耐性株に対するGFLXの殺菌力には8-メトキシ基が重要な役割を担っていることが示唆された。また、GFLXは8-メトキシ基を持たないCPFX及びSPFXに比べ高度耐性の $grlA+gyrA$ 変異株に対して優れた殺菌効果を示した。菌株をPBS中で培養した場合にも同様の結果が観察され、キノロン剤の殺菌力が低下する静菌状態の菌に対してもGFLXは強い殺菌力を維持していた。

【結論】GFLXはCPFX及びSPFXに比べてキノロン耐性黄色ブドウ球菌に対して優れた殺菌効果を有しており、その殺菌力に8位メトキシ基が重要な役割を担っていることが示唆された。

ガチフロキサシンの肺炎球菌におけるターゲット及び抗菌力に及ぼす8-メトキシ基の影響
杏林製薬株式会社 中央研究所
○福田秀行、岸井粒太、保坂雅喜、大森康男、武井雅也、弦巻葉子

【目的】ガチフロキサシン(GFLX)は、肺炎球菌に対して優れた抗菌活性を示す。また、肺炎球菌のキノロン耐性変異株の解析から、GFLXは耐性変異株を選択し難く、また肺炎球菌における主たるターゲットがDNA gyraseであることが明らかとされている。そこで、GFLXの構造上の特徴である8位メトキシ基が、同剤の上記性質に影響を及ぼすかどうか検討を行った。

【方法】使用薬剤：GFLX(8-メトキシ体)、AM-1121(GFLXの8-H体)使用株：種々のキノロン剤の選択によって得られた $parC$ 株、 $gyrA$ 株、 $gyrA+parC$ 株、及びII D553(親株) MICの測定：化療標準法に準じた。耐性変異株の作製：肺炎球菌II D553を親株としてGFLX及びAM-1121の1, 2, 4, 8, 16 x MICを含む5%馬脱纖維血加ミューラーヒントン寒天培地上で選択した。ターゲット遺伝子の解析：GFLX及びAM-1121で選択された株に関して、 $parC$ 及び $gyrA$ 遺伝子のキノロン耐性決定領域(QRDR)の塩基配列を決定した。

【結果】II D553株、 $parC$ 株、 $gyrA$ 株、及び $gyrA+parC$ 株に対するGFLXのMICはそれぞれ0.39, 0.39, 0.78, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、AM-1121のMICはそれぞれ0.78, 3.13, 1.56, 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。GFLXよって $gyrA$ 変異株が選択され、AM-1121の選択によって $parC$ 変異株が選択された。また、GFLXによる選択では、1 x MICのGFLX含有培地上で3コロニー(出現頻度 3.7×10^9)の変異株が得られた。一方、AM-1121含有培地上では1及び2 x MICで変異株が得られた(出現頻度 $>2.4 \times 10^6$)。

【結論】GFLXにおける8-メトキシ基は、肺炎球菌に対する抗菌力の増強、及びGFLXの主たるターゲットをDNA gyraseとするのに寄与した。また、耐性菌を選択し難い性質にも寄与した。これらのGFLXの性質は、8-メトキシ基の導入によるDNA gyrase阻害活性の増強に由来することが考えられた。