

再燃によると考えられる。そこで、この残存菌が残存しうる機構はなにかという問題を解くことが結核を根絶するために、最も重要な研究課題となる。

増殖の遅い結核菌は宿主のなかでますます増殖を遅くし、複雑な生化学反応が誘導されてくる。特別な熱ショック蛋白質も誘導される。表層の構造も変化し、あたかも芽胞のように、次第に薬剤に耐性となり、免疫機構からも逃れる機構を獲得してくる。

この機構解明の研究の第一歩は遅発育性の機構解明である。我々はこの研究の途上、DNAに結合するある種の蛋白質が遅発育性を演出していることを発見したので報告した。この蛋白質をコードする遺伝子を、比較的早く増殖するスメグマ菌に送り込み発現させると遅発育性となる。それどころか、大腸菌におくりこみ少量発現させるだけでも、遅発育性となる。この蛋白質は試験管内で、大腸菌のDNA合成、RNA合成、蛋白合成を強くおさえる。

多剤耐性に対する根本対策はこの蛋白質を攻撃する薬剤を開発することである。

5) PRSP 感染症の現状と治療法

末武光子

東北労災病院耳鼻咽喉科

肺炎球菌は急性中耳炎や副鼻腔炎をはじめとする耳鼻咽喉科領域急性感染症の主要な起炎菌である。特に小児急性中耳炎の40~50%が肺炎球菌を起炎菌とするため、PRSPの急増は急性中耳炎の重症化や遷延化を引き起こしており、化膿性髄膜炎でもPRSPによる予後不良例の増加が問題となっている。当科では、1994年には小児急性中耳炎から分離される肺炎球菌の80%以上がPSSPで、PRSPは分離されていなかった。しかし急速な耐性化により1998年にはPSSPが約20%まで減少し、PRSPが50%を超える状況となった。その間急性中耳炎の重症化による入院症例数が約3倍に増加し、その起炎菌はPISP、PRSPを合わせた耐性肺炎球菌が全体の3分の2を占めている。重症例の多くは春と冬に集中する傾向がある。春の入院例の80%以上はその春に保育園に入園した乳児で、冬はインフルエンザの2次感染例が多く、いずれの場合もPRSPを起炎菌とする症例が多数を占める。以下に当科のデータを基にした最近のPRSP感染症の特徴を述べる。

1) 低年齢児ほど重症化しやすく、重症例の85%は2歳以下である。またPRSPの分離率も低年齢児ほど高く(2歳以下では約60%)成長とともにPSSP優位となる。年長児ではPRSPが分離されても重症化は稀である。2) 重症例は、内服治療が限界と考えられる高度耐性菌による場合だけでなく、細菌検査や感受性検査を行わないままセフェム系抗菌薬が次々に投与されたり、

14員環マクロライドの長期間投与によって重症化したと考えられる症例も多い。特に本邦で多く見られるpbp2xを有するペニシリン感性、セフェム耐性の肺炎球菌感染例において、セフェム系抗菌薬の連続投与が原因と考えられる重症例が目立ち、抗菌薬の適正使用が行われていないことが重症化を助長していると考えられる。3) 1カ月以上も耳漏の止まらない遷延例として紹介される乳児のなかに、MRSAや緑膿菌を同時に検出する例が見られ、治療がきわめて困難な場合が出てきた。4) 1997年頃から年長児や成人ではムコイド型肺炎球菌による重症のムコース中耳炎が増加してきている。これらの症例では初期治療にペニシリンを用いた場合は比較的早期に軽快するのに対し、セフェムが投与された例では多くが重症化している。また最近1年間に分離したムコイド型肺炎球菌のpbp遺伝子変異を調べた結果、90%以上がpbp2xを有するセフェム耐性株となっていた。ムコイド型肺炎球菌はかつては大葉性肺炎やムコース中耳炎等の重症感染症の起炎菌として恐れられていた菌であるが、抗菌薬の発達とともに臨床上問題とされることはほとんどなくなり、PRSPが急増した90年代になっても、ムコイド型肺炎球菌の耐性化はほとんど認められないと言われてきた。しかし今、セフェム耐性を獲得したことにより、再び重症感染を引き起こしてきていると考えられる。ムコイド型かどうかは、培地上の発育形態から簡単に判別できるので、細菌検査を行う際には肺炎球菌の有無だけでなくムコイド型かどうかも報告をもらうべきである。

急性中耳炎をはじめとする肺炎球菌感染症はごくありふれた市中感染症であるが、それゆえにPRSP急増に伴う重症化は大きな社会問題となりうる。目まぐるしく変化する耐性菌の現状と抗菌薬の有効性に関する最新の情報が、臨床家にフィードバックされる必要がある。また、さらなる耐性化予防のためにも、抗菌薬の適正使用を含めた早急な対策が求められる。

一般演題

001 ヒト血清中濃度シミュレーションモデルにおけるlevofloxacinの殺菌作用

田中眞由美¹⁾・内田洋子¹⁾・赤坂高明¹⁾

佐藤謙一¹⁾・辻 明良²⁾

¹⁾第一製薬(株)創薬第一研究所

²⁾東邦大学医療短期大学

目的: 第45回日本化学療法学会東日本支部総会において、血清中濃度シミュレーションモデルにおけるlevofloxacin(LVFX)のペニシリン耐性*S. pneumoniae*(PRSP)に対する殺菌作用を報告した。今回は当モデルにおいて、PRSP供試時の培地中血清の添加による菌の増殖及びLVFXの殺菌力に与える影響とともに、*H. influenzae*および*M. catarrhalis*に対する殺菌力を検討した。

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、LVFX 100 mg t.i.d. および 200 mg b.i.d. モデルにシミュレートした際の殺菌力を経時的な生菌数の推移から検討した。菌株は 96 および 98 年度 LVFX サーベイランスにて収集した *S. pneumoniae* (LVFX MIC=1 および 2 $\mu\text{g/ml}$), *H. influenzae* (同 0.08 および 0.03 $\mu\text{g/ml}$) および *M. catarrhalis* (同 0.03 および 2 $\mu\text{g/ml}$) を使用した。さらに pharmacodynamic (PD) parameter を算出し、殺菌効果との相関を検討した。

結果・考察: 本モデルにおいて培養槽中への馬又は綿羊血清の添加は PRSP の増殖及び LVFX の殺菌力に影響を与えないことが確認された。また *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対し、100 mg t.i.d. モデルは良好な殺菌作用を示したが、MIC 値が 2 $\mu\text{g/ml}$ であった *S. pneumoniae* および *M. catarrhalis* に対しては、静菌的な作用であった。しかし、LVFX 200 mg b.i.d. モデルではいずれの菌株に対しても殺菌的に作用した。さらに PD parameter 解析により LVFX の殺菌力は AUC/MIC もしくは AUC と良好な相関性を有していることが明らかとなった。

002 ペニシリン耐性肺炎球菌性マウス敗血症モデルにおける levofloxacin (LVFX) のファーマコダイナミクスの検討

村上要一・西田里織・黒坂勇一
石井千晶・佐藤謙一

第一製薬(株)創薬第一研究所

目的: 近年、呼吸器感染症の起炎菌としてペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の増加が問題となってきている。そこで、PRSP マウス敗血症モデルを用いて LVFX の各種用量・用法における治療効果とファーマコダイナミックパラメータとの相関について比較・検討した。

方法: CBA 系 5 週齢の雄性マウスにペニシリン耐性肺炎球菌を腹腔内に接種して敗血症モデルを作成した。接種 2 時間後から LVFX を 20~150 mg/kg の総用量で単回あるいは分割投与し、菌接種後 7 日目の生存率を治療効果の指標とした。また、同感染モデルを用いて LVFX 単回経口投与時 (20, 60, および 150 mg/kg) の血清中濃度推移から、各用量・用法における各種ファーマコダイナミックパラメータ (Peak, Peak/MIC, AUC, AUC>MIC, AUC above MIC, AUC/MIC, AUC, T>MIC, および WAUC) の推定値を算出し、治療効果との相関を Sigmoid-Emax モデルを用いて検討した。

結果・考察: ニューキノロン系抗菌薬のファーマコダイナミクスについては、Peak/MIC または AUC/MIC が治療効果と相関することが報告されている。今回、各種用量・用法の LVFX 経口投与時の PRSP 敗血症マウスモデルに対する治療効果と各種パラメータとの相関を比較したところ、MIC 以上持続時間に関連するパラメータに比べて Peak あるいは AUC 関連とのパラメータの相関が高く、中でも AUC above MIC が最も高い相関を示した。

(会員外共同研究者: 関口正保)

003 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗菌薬の抗菌力

池本秀雄

RTI 分離菌調査研究会共同研究世話人

順天堂大学

1981 年以来、下気道感染症の起炎菌と思われる“一般細菌”を分離・同定・収集し、検出頻度、宿主側因子、抗菌剤

感受性等の推移について多施設共同調査を進めてきた。

98 年度症例数は 438 例、分離菌株は 532 株で G (+) 対 G (-) は 2 対 3。16 年間の総症例は 7,703 例、年齢別は 60 歳以上が 61%、病型別は肺炎が 1/3 (98 年度は 4 割)、慢性気管支炎が 30%、気管支拡張症が 10%。最後者は 40 歳代が最多で、他は加齢に伴って増加。

推定起炎菌 (抗菌系投与前の分離株、16 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、気管支拡張症ではインフルエンザ菌、緑膿菌の頻度が共に高かった。98 年度もほぼ同様の傾向。入院対外来の比較では MRSA は入院患者に、インフルエンザ菌、肺炎球菌は外来患者に多く、緑膿菌はほぼ同率か外来患者にやや多い。Compromised 有無別でもほぼ同じ傾向。

PCG 耐性肺炎球菌株は漸増し 98 年度は I+R が 46% と過去最高。EM 耐性肺炎球菌株も同様で I+R が 58% であるが、前者と異なり R が I に比して圧倒的に多い。MRSA の黄色ブドウ菌に占める比率は 98 年度が 58% であり、MIC₉₀ は VCM, ABK が各々 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 。VCM の MIC 2 $\mu\text{g/ml}$ の菌株が増加傾向にあるが、MIC \geq 4 $\mu\text{g/ml}$ の菌株は無かった。ABK の 1 株は MIC が 64 $\mu\text{g/ml}$ 。インフルエンザ菌の ABPC 感受性は 89 年度と 98 年度の比較では殆ど差は無い。緑膿菌の PIPC, CAZ, CFS, CZOP, IPM, AMK, OFLX, MEPM に対する感受性を 89 年度と 98 年度で比較するに、98 年度では PIPC および IPM の MIC₉₀ は各々 2 管の上昇がみられた。他の薬剤の MIC₉₀ は両年度間の有意差は殆ど認められなかった。

004 1998 年に分離された各種病原細菌の薬剤感受性と β -lactamase 活性について

高橋 洋・渡辺 彰・菊地 暢
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: 1998 年 11~12 月に宮城県内で分離された各種病原細菌の薬剤感受性と β -lactamase 活性の検討。

方法: 5 医療機関 (大学病院 2, 地域基幹病院 2, 検査機関 1) において各種臨床材料から分離された *S. aureus* 97, *H. influenzae* 29, *M. catarrhalis* 10, *E. coli* 81, *K. pneumoniae* 34, *E. cloacae* 30, *S. marcescens* 51, *P. aeruginosa* 50 株の計 382 株 (同一患者の同一検体からは 1 株ずつ) について、前 3 菌種はセフィナーゼで、後 5 菌種はアシドメトリ法を用いて β -lactamase 活性を定性測定し、併せて ABPC, MPIP, PIPC, CVA/AMPC, SBT/ABPC, SBT/CPZ, CEZ, CTM, CMZ, CTX, CAZ, CPZ, CPR, CPDX, IPM, LVFX, CAM, MINO, CP, GM, ABK, VCM (計 22 薬剤) に対する感受性を日本化学療法学会標準法 (微量液体希釈法) で測定した。

結果: 前 3 菌種のセフィナーゼ陽性は *S. aureus* が 71%, *H. influenzae* 14%, *M. catarrhalis* 90% であり、後 5 菌種の PCase/CSase の陽性率は *E. coli* が 16%/19%, *K. pneumoniae* 12%/12%, *E. cloacae* 17%/97%, *S. marcescens* 22%/84%, *P. aeruginosa* 4%/18% であった。MIC 成績からは、MRSA が 42% (41/97), BLNAR が 7% (2/29) に見られた。また、腸内細菌科と緑膿菌の計 246 株では、Class A が 2 株 (何れも *E. coli*)、Class B は 0, Class C は 22 株 (緑膿菌が 14 株, *E. cloacae* 5 株, 他は各 1 株ずつ) であったが、Class A の 2 株はいずれも CAZ には感受性であり、ESBLs 産生菌は見いだされなかった。なお、一次医療機関からの検体が 1/3 を占める検査機関の成績は、 β -lactamase 産生率がやや低く、薬剤感受性もやや高かった。

考察: 今回の宮城県の調査で ESBLs 産生菌は見い出せな

かったが、 β -lactamase 活性と薬剤感受性について今後もサーベイランスを続ける必要がある。

005 臨床分離グラム陰性菌の注射用 β -ラクタム薬に対する感受性について

井上松久¹⁾・平田泰良²⁾

¹⁾北里大学医学部微生物学

²⁾同 中央検査部

目的: 各種臨床分離グラム陰性菌に対する注射用 β -ラクタム薬間の抗菌力を比較し、その現状を把握する。

材料および方法: 過去3年間に分離された菌株を使用した。検討薬はCFPM, CZOP, CPR, CAZ, CTX, PIPC およびIPM/CSの7薬剤を使用した。MICの測定は化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法を用い、 10^6 CFU/ml接種にて行った。また、MBCは薬剤作用時より99%殺菌する濃度とした。

結果・考察: MIC₅₀で比較すると*E. coli* (82株), *K. pneumoniae* (83), *C. freundii* (60), *Proteus* spp. (94), *M. morgani* (50) に対してPIPCを除くセフェム薬は良好な抗菌力を示した。一方, *E. cloacae* (60), *E. aerogenes* (57), *S. marcescens* (78) に対するMIC₅₀比較ではCFPM, IPM/CSが0.1~0.39 μ g/mlであったが, CTX, CAZでは6.25~50 μ g/mlを示した。*P. aeruginosa* (73) に対するMIC₅₀はCTXを除く薬剤では3.13~6.25 μ g/mlを示した。また, *Acinetobacter* spp. (52) にはIPM/CSを除く薬剤は*P. aeruginosa*と同様の傾向を示した。MBCの比較では*E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae* に対してCFPMはMIC/MBCが1~2, IPM/CSは1~16であった。

以上7薬剤に対する結果からNCCLSの基準による薬剤耐性率は*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. marcescens* 及び*E. cloacae*の順に高かった。又, *E. coli*, *K. pneumoniae*等の菌株にはESBL, class B酵素産生菌の存在も強く示唆された。

006 銀系無機抗菌剤(アルゲセル)の抗菌効果の検討

吉田正樹・相澤久美子・吉川晃司

柴孝也・細谷龍男

東京慈恵会医科大学内科学講座第二

目的: 抗菌製品に使用される抗菌剤の中でも銀系無機抗菌剤は安全性, 耐久性, 加工性の面からも優れている。そこで銀系無機抗菌剤のアルゲセル(横沢金属工業社製)の抗菌効果を検討した。

方法: 1) MRSA, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* に対するアルゲセルのMIC測定: MRSA 30株, *S. epidermidis* 30株, *P. aeruginosa* 30株を用いて, 微量液体希釈法に準じてアルゲセルの2倍希釈系列を作成し, 菌液を接種し18~24時間後に菌の発育を判定した。2) MRSAに対するアルゲセルの菌発育抑制効果: MRSAを使用し, 1/4 MIC, 1/2 MIC, 1 MIC, 2 MICの溶液中での菌の増殖・減衰を6時間まで1時間間隔で測定した。3) アルゲセル存在下と非存在下における消毒薬の殺菌力の検討: アルゲセル25 ppm含有した消毒薬と含有しない消毒薬(1.25%, 0.625%, 0.313%, 0.156%, 0.078%)を作製し, 200 μ lずつマイクロプレートに分注し, MRSA 5×10^6 個(5 μ l)を接種し, 一定時間(BACに対しては20秒, CHG, PVP-Iに対しては160秒)後に再び5 μ lを吸い上げ, SCDLP培地200 μ lに接種した。35°Cにて培養, 48時間後まで菌の発育を観察した。MRSA臨床分離株4株について検討した。

結果: アルゲセルのMICは, MRSAに対して3.13~6.25 ppm, *S. epidermidis*に対して6.25~12.5 ppm, *P. aeruginosa*に対して6.25~12.5 ppmであった。アルゲセル溶液中でMRSAは濃度, 時間依存的に減少を認めた。消毒薬(PVP-I, CHG, BAC)はアルゲセル存在下においても, その殺菌力は低下しなかった。

結論: アルゲセルは, 菌と長時間接触により優れた抗菌効果を有した。アルゲセルは, 消毒薬による殺菌作用を減弱させなかった。

007 メタロ β -ラクタマーゼ産生*P. aeruginosa*の分離状況について

四方田幸恵¹⁾・高橋綾子¹⁾・大久保豊司²⁾

伊豫部志津子²⁾・小林功¹⁾

¹⁾群馬大学医学部臨床検査医学・検査部

²⁾同 薬剤耐性菌実験施設

目的: 従来から*P. aeruginosa*に対してはその有効薬剤が少ない中であって, カルバペネム, セフトジジム(CAZ)の抗菌力は優れていた。最近これらの薬剤に耐性を示す臨床分離株が増加しつつある。そこでイミペネム(IPM), CAZ耐性株について, 他の薬剤に対するMICとメタロ β -ラクタマーゼ遺伝子の有無およびその伝達性を検討したので報告する。

方法: 群馬大学病院において1997年1月から1999年3月の間に各種臨床材料より分離された*P. aeruginosa*のうち, 微量液体希釈法でIPM ≥ 8 μ g/ml, かつCAZ ≥ 16 μ g/mlと測定された株を対象とした。MIC測定は化学療法学会標準法に従って寒天平板希釈法で測定した。メタロ β -ラクタマーゼ遺伝子の検出にはPCR法を用いて587 bpのDNA断片を増幅し, アガロースゲル電気泳動によりbla_{IMP}の有無を調べた。また, 接合伝達試験は*P. aeruginosa* ML5017(RFP耐性)を受容菌として, メンブランフィルター法により行った。

結果: 由来患者の重複を避けて抽出した対象株は34株で, そのうち21株からbla_{IMP}が検出された。これらの株のMIC値はIPM: 8~>128 μ g/ml, CAZ: 64~>128 μ g/ml, セフスロジン(CFS): 64~>128 μ g/mlであった。うち5株はIPM > 128 μ g/mlの高度耐性株で, CAZ, CFS, ゲンタマイシン, アミカシンの各MIC値とも>128 μ g/mlと高度耐性であったが, ピペラシリン, アズトレオナム, ノルフロキサシンには感受性を示した。21株のメタロ β -ラクタマーゼ遺伝子bla_{IMP}保有株のうち4株は高頻度に接合伝達された。

考察: bla_{IMP}はIPM 8 μ g/mlの3株からも検出されており, IPMのMIC値だけからその有無を判断することは困難と思われる。また, 高頻度で伝達される株が認められたことから, これらの菌の分離状況の監視が重要と思われる。

008 メルカプト化合物を用いたIMP-1型メタロ β -ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌の簡易識別法

荒川宜親・黒川博史・柴田尚宏

八木哲也・柴山恵吾

国立感染研・細菌・血液製剤部

目的: 近年, IMP-1型メタロ β -ラクタマーゼを産生し第三世代セフェムのみならず, セファマイシンやカルバペネムなどに耐性を獲得した, *Serratia marcescens* や *Pseudomonas aeruginosa* などが国内の各地の医療施設から分離されている。IMP-1産生菌を識別する方法としてはPCR法が最も確実であるが, 検査室における日常業務の中でスクリー

ニング検査として実施することはコスト面からも実際的ではない。また、薬剤感受性試験法によりこの種の耐性菌を ESBL 産生菌、AmpC 型セファロスポリナーゼ産生菌（変異型や過剰産生型）など類似の耐性パターンを示す耐性菌と識別することは、実際上困難である。そこで、IMP-1 産生菌を簡便に検出する方法を考案した。

材料と方法: これまでの研究から IMP-1 産生株は CAZ や CTX に高度耐性 (MIC, >128 $\mu\text{g/ml}$) を示す事が多いため、臨床分離菌の中から、CAZ 高度耐性株を選び解析を行った。一方、MH 寒天培地に、日本化学療法学会標準法または NCCLS のディスク法により被検菌を塗布した後、CAZ を含む市販の KB ディスクと IMP-1 に強力な阻害剤作用を示すメルカプト酢酸または 2-メルカプトロピオン酸の原液を 3 μl 含む濾紙片 (直径 5 mm 程度) を 1.5~2 cm 間隔をあけて置き、一夜 37°C で培養する。

翌日、CAZ と阻害剤を含む濾紙片の周囲の発育阻止帯の形状の変化から、IMP-産生菌か否かを判定し、PCR 結果と照合した。

結果と考察: 2-メルカプトピロピオン酸を用いた場合、IMP-1 産生株での発育阻止帯の形状の変化が最も明瞭に観察され、IMP-1 産生菌とそれ以外の Amp 産生菌や ESBL 産生菌と効率良く識別することが可能であった。しかし、*Citrobacter* 属や *Enterobacter* 属では、IMP-1 産生株での発育阻止帯の形状がやや不明瞭であった。これは、染色体上の AmpC セファロスポリナーゼの産生などが影響していることも考えられた。この方法は、簡便であり、しかも特異性も高く細菌検査室でのスクリーニング検査として実用可能であると考えられる。

(非学会員協同研究者: 後藤正文 熊本大学薬学部)

009 メタロ- β -ラクタマーゼ遺伝子 (*bla*_{IMP}) を担う class 3 型と class 1 型 integron との構造比較

柴田尚宏¹⁾・黒川博史²⁾・八木哲也²⁾
柴山恵吾²⁾・荒川宜親²⁾

¹⁾ 国立感染症研究所エイズ研究センター

²⁾ 同 細菌・血液製剤部

目的: 荒川らにより 1991 年にカルバペネム耐性セラチア (*S. marcescens*) AK 9373 株から初めて発見された。IMP-1 型メタロ- β -ラクタマーゼ遺伝子 (*bla*_{IMP}) は class 3 型 integron 構造 (Int 3) に遺伝子カセットとして組み込まれていることが明らかとなっており、耐性菌の伝播との関係が示唆されている。今回我々は、class 3 型の全 integron 構造を解析し既に報告されている class 1 型 integron 構造との比較解析を行なった。

方法: AK 9373 株から *Bam*HI でクローニングした約 7 kb の *bla*_{IMP} 遺伝子を持つ組み換えプラスミド pSMB 731 を *Bam*HI にてファージミドベクターに組み込み、deletion クローンを作成し、塩基配列の解析を行なった。

結果: IMP-1 型メタロ- β -ラクタマーゼ遺伝子、アミノグリコシド耐性遺伝子 (*aac*) の下流領域に TEM-1 遺伝子が存在し、さらにその下流には *resolvase* の一部が存在することが明らかとなった。*integrase* の上流領域には *transposase* を調節する *tniC* の一部をコードしていることが明らかとなった。

考察: class 1 型 integron は海外にて盛んに研究され、多剤耐性 *Salmonella* Typhimurium DT 104 や *Vibrio cholera* ではそれら耐性遺伝子は class 1 の integron 上に存在し拡散するという報告がなされている。最近 Laraki らが緑膿菌からメタロ- β -ラクタマーゼを担う class 1 型 integron 構

造を報告している。我々はこれらの integron 構造と比較し、class 3 型 integron には 3'-末端の保存領域は存在せず、またこの integron には耐性遺伝子カセットは 2 個存在するのみであり、遺伝子の進化と拡散という点でまだ新しいものと考えられた。今後メタロ- β -ラクタマーゼ産生株をもつ臨床分離菌の増加が予想され、内外で分離率の高い class 1 型と日本に固有な class 3 型 integron との相互伝達の可能性の検討が重要になると考えられる。

010 当院における臨床分離株の、カルバペネムを中心とした薬剤感受性についての検討

日台裕子・菊池 賢・志関雅幸

松井由香・戸塚恭一

東京女子医科大学感染対策科

1998 年 6 月から 1999 年 3 月までの間に、当院の細菌検査において分離された MSSA 50 株、MRSA 50 株、*E. faecalis* 48 株、*K. pneumoniae* 51 株、*P. aeruginosa* 50 株、*E. coli* 30 株について、微量液体希釈法を用いて各抗生剤の MIC を測定した。全ての菌について IPM、MEPM、PAPM、CZOP を、グラム陽性菌はその他に VCM、TEIC、ABK、ABPC について、またグラム陰性菌は CFPM、PIPC、TOB、CAZ について検討した。*K. pneumoniae* に 1 株、また、*E. coli* に 1 株 ESBL と考えられる株が見られた。

P. aeruginosa については 50 株中、IPM 耐性菌が 13 株認められた。そこで、これまで当院にて分離された IPM 耐性と思われる *P. aeruginosa* 54 株について、カルバペネム系抗生剤と CFPX、AMK の薬剤感受性を新たに検討した。IPM 耐性の緑膿菌において、MEPM、PAPM 両方に R のものが 36 株 (66%) 認められた。一方、IPM に R だけ、MEPM、PAPM に S のものが 1 株認められた。また、IPM に R を示すものの、MEPM に対しては I のものが、約 30% の 17 株見られたが、いずれも PAPM に対しては R であった。IPM に R で、PAPM に感受性を示す菌は認められなかった。IPM の MIC が 16 $\mu\text{g/ml}$ 以上、CFPX の MIC が 4 $\mu\text{g/ml}$ 以上、AMK の MIC が 32 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す菌は、感染症新法において薬剤耐性緑膿菌として定義されているが、今回の検討では 54 株中 8 株のみであり、そのうち 6 株では IPM、MEPM、PAPM の 3 剤ともに耐性であった。緑膿菌が産生する metallo- β -lactamase の産生により、カルバペネム系抗生剤に耐性を示すことが知られており、3 剤に耐性の 36 株の一部は、この β -lactamase を担うプラスミドを持つ可能性もある。これら耐性菌の耐性機構について若干の考察を加える。

011 城北地区 (東京) 8 施設から分離された IPM および CAZ 耐性緑膿菌の各種抗菌薬感受性の検討

加藤高明・岩井重富・林 泉

城北緑膿菌研究会

目的: 近年、カルバペネム薬を含む各種抗菌薬に耐性を示す緑膿菌の増加が問題となっており、緑膿菌の薬剤感受性調査の重要性はますます高まりつつある。今回我々は、城北地区 (東京) における 8 施設の臨床材料から分離された緑膿菌の薬剤感受性および耐性機構について検討を行った。

対象及び方法: 城北地区 (東京) 8 施設において、平成 10 年 11 月の 1 ヶ月間に臨床材料から分離された緑膿菌株のうち、IPM または CAZ に耐性と判定された 57 菌株を対象として、MEPM、IPM、PAPM、PIPC、CAZ、CZOP、CPZ、

	IPM-R 株		CAZ-R 株	
	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	R 株数 [%]	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	R 株数 [%]
MEPM	16	16 [41]	16	7 [35]
IPM	-	-	16	10 [50]
PAPM	32	37 [95]	16	11 [55]
PIPC	128	17 [44]	>128	20 [100]
CAZ	32	10 [26]	-	-
CZOP	16	7 [18]	64	16 [80]
CPZ	>128	22 [56]	>128	20 [100]
SBT/CPZ	64	20 [51]	128	20 [100]
AMK	64	3 [7.7]	16	4 [20]
TOB	128	5 [13]	64	3 [15]

SBT/CPZ, AMK および TOB の MIC を測定し、薬剤間で MIC を比較検討した。なお MIC の測定は日本化学療法学会標準法に準じ、微量液体希釈法で行った。今回の検討では、MIC が $8\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を感性 (S)、 $16\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を耐性 (R) とした。

結果及び考察: IPM-R 株 39 菌株および CAZ-R 株 20 菌株における各種抗菌薬の MIC₉₀ 値 [R 株数 (%)] は、上表の通りであった。

表の結果から、IPM-R 緑膿菌において AMK, TOB, CZOP, CAZ, MEPM および PIPC の 6 剤、CAZ-R 緑膿菌においては TOB, AMK, MEPM および IPM の 4 剤が 50% 以下の R 率であることが示され、これら薬剤の各 R 緑膿菌感染症に対する有用性が示唆された。また 57 株中 32 株は CPZ に比べ SBT/CPZ により高い感受性を示し、 β -ラクタマーゼの関与が示唆された。さらに IPM-R 緑膿菌の半数以上を占めた MEPM-S を示す株は、OprD 欠損株である可能性が高いと考えられた。メタロ β -ラクタマーゼ産生株の有無については現在検討中である。

013 Imipenem (IPM) または Ceftazidime (CAZ) に耐性を示す緑膿菌の薬剤感受性分布

塩谷讓司¹⁾³⁾・稲村延子¹⁾・林 泉²⁾³⁾

¹⁾癌研究会附属病院細菌室、²⁾同 内科
³⁾城北緑膿菌研究会

目的: 緑膿菌に対して優れた抗菌力をもつカルバペネム剤が汎用されている現在、カルバペネム耐性緑膿菌の分離頻度が上昇傾向にあり注目されている。今回、城北地区全体と当院の緑膿菌の薬剤感受性を比較し、緑膿菌耐性化防止の方法について考察する。

方法: 当院を含む城北緑膿菌研究会 8 施設において 1998 年 11 月 1 日~30 日に臨床から分離された IPM または CAZ 耐性を示す緑膿菌 57 株 (当院ではこの期間に 58 人の患者から緑膿菌が検出され、うち 5 株が耐性菌であった) を用いた。使用薬剤は MEPM, IPM, PAPM, PIPC, CAZ, CZOP, CPZ, SBT/CPZ, AMK, TOB の 10 薬剤で、微量液体希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、全体の傾向と当院の傾向と比較した。

結果: 各薬剤の MIC₉₀ を全株と当院分離株とで比較すると、MEPM は $16\mu\text{g}/\text{ml}$: $8\mu\text{g}/\text{ml}$, IPM 32: 32, PAPM 32: 16, PIPC $128<$: 64, CAZ 64: 16, CZOP 32: 8, CPZ $128<$: 64, SBT/CPZ 64: 16, AMK 64: 16, TOB $128<$: 64 であった。また $8\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を感受性、 $16\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を耐性とすると各薬剤の耐性率 (全株: 当院分離株) は、MEPM 29.8%: 0.0%, IPM 68.4: 80.0, PAPM 75.4: 80.0, PIPC 52.6: 40.0, CAZ 35.1: 20.0, CZOP 29.8: 0.0, CPZ 68.4: 40.0, SBT/CPZ 64.9: 40.0, AMK 22.8: 20.0, TOB 17.5: 60.0 であった。

考察: 今回検討した緑膿菌は IPM 耐性株が多くを占めているが、当院の緑膿菌は同じカルバペネム系の MEPM には 100% 感受性を示した。 β -ラクタム剤には耐性傾向であるが新世代の CZOP, アミノグリコシド系も良好な感受性を示した。当院の緑膿菌は比較的耐性菌が少なく、メタロ β -ラクタマーゼ産生菌もいなかった。当院の感染症チームが緑膿菌感染症に対して行っている FOM+SBT/CPZ, FOM+カルバペネム等の短期決戦型の治療は緑膿菌の耐性化を防止し、また SBT/CPZ のように β -ラクタマーゼをコントロールする治療も耐性化に歯止めをかけ得るのではと考察する。

016 本邦で検出された TEM-, SHV-型および Toho-1, MEN-1 型 ESBL 産生菌の基礎的検討

黒川博史・八木哲也・柴田尚宏
柴山恵吾・山田光男*・荒川宜親
国立感染症研究所細菌・血液製剤部
*保健科学研究所

目的: 近年、ESBL 産生菌に対する関心が高まるなか、我が国における ESBL 産生菌の実態が、明らかになりつつある。本邦における ESBL 産生菌の検出状況は、Toho-1 型が主流で、TEM-, SHV-型が主流の欧米諸国とは異なるといわれている。

今回、我々の保管する、TEM-, SHV-, Toho-1, MEN-1 型 ESBL 産生 *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* について、薬剤耐性傾向・遺伝学的解析・分離状況・検索方法などの基礎的な解析を行ったので報告する。

材料・方法: 1994 年より、我々が収集した β -ラクタム剤耐性の *K. pneumoniae* および *E. coli* (約 350 株) のなかから、NCCLS Documents (M 100-S 8) に準じて ESBL 産生株を選出し、薬剤感受性試験や遺伝学的解析など基礎的な解析を行った。

結果・考察: 昨年、1997 年~1998 年の疫学的な調査において、*E. coli*: 16,805 株の調査株中に、設定した耐性条件を満たす株が 28 株確認され、うち ESBL 産生株の分布状況は、Toho-1 型が 12 株 (本調査の class A 型 β -ラクタマーゼ産生株に占める割合: 42.9%), TEM-26 が 1 株 (3.6%), SHV-12 が 2 株 (7.1%) であったことをまとめた。その後、*K. pneumoniae* から MEN-1 型 ESBL を確認し、*E. coli* からは国際的に未報告の SHV-型および TEM-型の ESBL を確認した。詳細は、総会において報告する。

このように、我が国においては、Toho-1 型、MEN-1 型をはじめ、TEM-型、SHV-型など、さまざまなタイプの ESBL 産生菌が存在し、薬剤耐性傾向 (感受性試験の表現型) なども異なるので、臨床細菌検査部門においては、これらことを念頭において、検査が進められることが望まれる。

今後、検出された β -ラクタム剤耐性菌が、どのタイプの β -ラクタムを産生するのか、薬剤耐性の表現型とともに、遺伝学的な解析を加えることは、臨床的・疫学的にも重要な要素になるであろう。

017 β -ラクタム系薬作用時にみいだされる β -lactamase 非産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の形態学的特徴

柴崎有美¹⁾・千葉菜穂子¹⁾・長谷川恵子¹⁾
生方公子¹⁾²⁾・紺野昌俊¹⁾

¹⁾市中感染症研究会

²⁾(財)微生物化学研究所

目的: β -lactamase 非産生の ABPC 耐性インフルエンザ

菌 (BLNAR) の β -ラクタム系薬耐性化には、隔壁形成に関わる PBP 3 をコードする遺伝子 (*ftsI*) 変異の関与が最も重要である。*ftsI* 変異株では PBP 3 に対する β -ラクタム系薬の親和性が明らかに低下している。本研究では、このような BLNAR 株に対し、 β -ラクタム系薬を作用させた際に、どのような形態変化が生じているのかについて、透過電子顕微鏡 (TEM) と走査電子顕微鏡 (SEM) を用い、感性株のそれと比較しながら観察を行なった。

方法: 解析株は *ftsI* 変異の ME 870 株 (MIC: ABPC, 4 μ g/ml; CTX, 2 μ g/ml; MEPM, 0.5 μ g/ml) と感性株の MT 196 株とした。前培養した菌液にそれぞれの薬剤を MIC 濃度に添加, 3 時間作用後, 2.5% GA と 2% OsO₄ で固定した。次いで, SEM および TEM 観察用の試料作製を行い, TEM JEOL 1200 EXS (日本電子), および SEM S-800 (日立製作所) を用いて観察した。

結果: ABPC を作用させた感性株の MT 196 株では, フィラメントに近い細長い紡錘形の細胞と, 多数の小さな空胞が細胞内に観察された。これに対し, BLNAR の ME 870 株では歪で巨大な球形状の細胞が形成され, 外膜の剥離像も多く観察された。また, 一部の細胞では剥がれた外膜と細胞質膜の間に電子密度の高い物質が確認された。CTX 作用時にはフィラメント化した細胞のみが観察された。一方, MEPM 作用時における BLNAR 株は ABPC と同じような球形状を呈したが, 外膜の剥離は殆ど観察されなかった。しかし, 細胞分裂時の隔壁形成部位と推定される個所で, 細胞質膜の陥入に細胞壁の陥入が伴わず, そのかい離した部位内に電子密度の高い物質が観察された。

考察: BLNAR 株に見出された ABPC 感性株とは異なる形態変化の特徴は, PBP 3 に対する親和性低下に加え, それぞれの薬剤の PBP 2 や PBP 1B, あるいは PBP 4 に対する結合親和性の強弱の特異性が反映されたものと想像される。

018 ニューキノロン系抗菌薬の光分解時における活性酸素産生およびフッ化物イオン脱離と光毒性

北村嘉章・間仁田茂
鳥海千冬・草嶋久生

杏林製薬株式会社研究センター

目的: ニューキノロン系抗菌薬は, 各種の感染症に高頻度で使用されているが, まれに光線過敏症を引き起こすことが知られている。今回, 我々は, 現在開発が進められている 8-メトキシキノロン薬である gatifloxacin (GFLX) を含む 8 種の同系薬について, 水溶液中での光分解と活性酸素産生およびフッ化物イオン脱離との関連, 並びにラジカスカベンジャーの影響について検討を行った。さらに, 既報のモルモットにおける光毒性試験の結果と合わせて考察を行った。

方法: 1. 光分解後の薬物残存量を HPLC により測定した。2. 活性酸素 (一重項酸素, ヒドロキシラジカル, スーパーオキシドアニオンおよび過酸化水素) 産生量を吸光度法または蛍光法により測定した。3. フッ化物イオン脱離量をイオン選択性電極により測定した。4. 活性酸素スカベンジャーによる光分解反応阻害率を求めた。

結果: 1. GFLX, sparfloxacin (SPFX) を除く 6 種の薬物が光分解が認められ, SPFX を除いて光毒性発現との相関が見られた。2. GFLX, SPFX を除く 6 種の薬物で活性酸素産生が認められた。一重項酸素およびヒドロキシラジカル産生量の多い薬物で光分解が速かった。3. GFLX を除く 7 種の薬物でフッ化物イオンの産生が見られ, フッ化物イオン産生量と光分解半減期との間に相関が見られた。4. 一重項酸素のスカベンジャーであるアジ化ナトリウムおよびヒドロ

キシラジカルのスカベンジャーであるジメチルチオウレアで光分解の阻害が見られた。

考察: ニューキノロン薬の光分解には活性酸素が関与していること, 並びにこれらが光毒性発現に関与している可能性が示唆された。また, フッ素脱離に伴うラジカル生成が示唆された。今回検討に用いた 8 種のニューキノロン系抗菌薬では GFLX のみが光に対して安定であり, 活性酸素とラジカルの生成が少ないことが, 光毒性を発症しない原因であると考えられた。

019 キノロン薬の内因性グルココルチコイドに及ぼす影響

堀 誠治¹⁾・佐藤淳子¹⁾³⁾・中澤 靖²⁾
柴 孝也²⁾・川村将弘¹⁾

¹⁾東京慈恵会医科大学薬理学講座第 1

²⁾同 内科学講座第 2

³⁾現 国立医薬品食品衛生研究所

目的: マクロライド (ML) 薬を中心として, 抗菌薬などが抗炎症作用を有する可能性が示されている。我々は, ML 薬, とくに 14 員環 ML 薬が, マウスにおいて内因性グルココルチコイド (GC) を上昇させることを示し, ML 薬の有する抗炎症作用の機序の一つとなる可能性を示してきた。また, 内因性 GC 上昇作用は, 抗結核薬であるリファンピシンでも認められることを示し, これらの薬物が, 生体反応を調節している可能性を示唆してきた。そこで, 今回我々は, キノロン薬の内因性 GC に及ぼす影響をマウスを用いて検討した。

方法: マウス (ddY 系, ♂, 6 W) 腹腔内にキノロン薬を投与し, 1 時間後に採血, 血清を分離した。血清中 GC は, コルチコステロンをスタンダードとする硫酸蛍光法により測定した。

結果および考察: ノルフロキサシン (NFLX), オフロキサシン (OFLX) は, 50 および 100 mg/kg では, 血清 GC をコントロールの 150% に上昇させた。しかし, 20 mg/kg では, 血清 GC を低下させた。これらの薬物による血清 GC 上昇は, デキサメサゾンの前投与により完全に抑制された。

以上の成績より, NFLX, OFLX は内因性 GC レベルを変化させる可能性が示唆された。また, 内因性 GC 上昇作用は, 14 員環 ML 薬にくらべ, 弱いものであることが示された。

020 インフルエンザ菌の PBP 3 遺伝子 (*ftsI*) 変異と β -ラクタム系薬感受性の関係

—市中感染症研究会収集株を対象にして—

千葉菜穂子¹⁾・長谷川恵子¹⁾
柴崎有美¹⁾・生方公子¹⁾²⁾

¹⁾市中感染症研究会

²⁾(財)微生物化学研究所

目的: 近年, インフルエンザ菌において β -lactamase 非産生の ABPC 耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) が急速に増加している。「肺炎球菌等による市中感染研究会 (市中感染症研究会と略)」は, 1997 年 12 月の発足以来, 全国各地 80 ヶ所以上の診療所と病院の小児科, 耳鼻咽喉科, および内科医師の参加の元に, 呼吸器感染症から分離される細菌の収集を行なっている。今回はそれらの中から, インフルエンザ菌について, β -ラクタム系薬の耐性に関わる PBP 3 遺伝子 (*ftsI*) の変異の有無を PCR 法によって解析し, 各種 β -ラクタム系薬に対する感受性との関係について検討した。

方法: 1998 年 10 月から 1999 年 5 月までの間に, 各施設

から精度の検証を目的として当研究会に送られてきた検査材料から分離されたインフルエンザ菌は587株であった。*ftsI* 遺伝子検索用プライマーは、遺伝子解析の結果に基づき、耐性化に重要と推定された遺伝子上の変異個所を特定できるように設計した。PCRは既に報告した肺炎球菌と同一条件で実施した。各種薬剤に対する感受性は、ミューラーヒントン培地化(Difco)を用い、寒天平板希釈法にて測定した。

結果と考察: β -lactamase産生株は42株(7.2%)と減少傾向にあったのに対し、*ftsI* 遺伝子変異を有する株は185株(31.5%)認められ、経年的に増加しつつあるものと推察された。これらの*ftsI* 遺伝子変異を有する株に対する各種 β -ラクタム系薬の抗菌力は感性株に比して明らかに劣っていた。すなわち、それらの株のMIC₉₀は、ABPC: 4 μ g/ml, CTX: 0.5 μ g/ml, CCL: 64 μ g/ml, CPDX: 2 μ g/ml, CFDN: 8 μ g/ml, CDTR: 0.125 μ g/ml, CFPN: 1 μ g/ml, FRPM: 4 μ g/ml, MEPM: 0.25 μ g/mlであった。

これらの*ftsI* 変異株は、遺伝子上の変異の程度から少なくとも2つのgroupに識別されるが、変異が多くみだされるgroup 2とした菌株群のセフェム系薬に対するMICの低下が著しかった。経口セフェム系薬に対するMICの低下により、BLNAR株の更なる増加が懸念される。

021 肺炎球菌のPBP遺伝子変異と β -ラクタム系薬感受性の関係

—市中感染症研究会収集株748株を対象にして—

長谷川恵子¹⁾・千葉菜穂子¹⁾
柴崎有美¹⁾・生方公子¹⁾²⁾

¹⁾市中感染症研究会
²⁾(財)微生物化学研究所

目的:「肺炎球菌等による市中感染症研究会(市中感染症研究会と略)」は、1997年12月の発足以来、全国各地80ヶ所以上の診療所と病院の小児科、耳鼻咽喉科、および内科医師の参加の元に、呼吸器感染症から分離される細菌の収集を行っている。第1回の集計成績については、既にJ.J.A.に発表している。今回は最も分離頻度の高い肺炎球菌について、その後収集された菌株を対象にして、PBP遺伝子変異と各種 β -ラクタム系薬に対する感受性との関係について検討したので報告する。

方法: 1998年10月から1999年5月までの間に、各施設から精度の検証を目的として当研究会に送られてきた検査材料から分離された肺炎球菌は748株であった。 β -ラクタム系薬耐性に関わる*pbp 1a*, *pbp 2x*, *pbp 2b* 遺伝子の変異の有無は、耐性化に重要な遺伝子上の変異個所を特定できるように設計したプライマーを使用した。各種薬剤の対する感受性は、ミューラーヒントン培地(Difco)を用い、寒天平板希釈法にて測定した。

結果と考察: 収集株の内訳では診療所と中規模病院の外由来株が圧倒的多数を占めていたが、*pbp 1a*, *pbp 2x*, *pbp 2b* の3遺伝子に変異の見られなかった株は125株(16.7%)に過ぎなかった。3遺伝子すべてに変異が認められる菌株を、私達は細菌学的にみたPRSPとしているが、該当株は341株(45.6%)認められた。これらの株のMIC平均は、PCG, ABPC: 4 μ g/ml, CTX: 1 μ g/ml, CPDX: 4 μ g/ml, CFDN: 8 μ g/ml, CDTR: 1 μ g/ml, CFPN: 1 μ g/ml, FRPM: 0.5 μ g/ml, MEPM: 1 μ g/mlであった。

一方、3遺伝子のいずれかに変異の認められる株をPISP(282: 37.7%)としているが、*pbp 2x* 単独変異株に次いで*pbp 1a* と*pbp 2x* 変異株が67株(9.0%)認められた。これらの菌株は、PCGには0.125~0.25 μ g/mlのMICを示すが、CTXを含めたセフェム系薬にはPRSPと同じレベルの

MICを示した。しかも、血清型では14型が多く、肺炎例や化膿性髄膜炎例から分離されつつあることが注目される。

026 バンコマイシン・メロペネム併用で完治した耐性ブドウ球菌による感染性心内膜炎の一例

滝本千恵¹⁾・林文晴¹⁾・岩永史郎¹⁾
福地智恵²⁾・平尾薫丸²⁾・村山行信⁴⁾
安斎俊久¹⁾・吉川 勉¹⁾・三田村秀雄¹⁾
小林芳夫³⁾・小川 聡¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部循環器内科

²⁾同 産婦人科

³⁾同 中央臨床検査部

⁴⁾村山病院

症例は29歳、女性。1999年5月、近医産婦人科で妊娠22週に死産分娩後、39℃の発熱を認めた。第6病日の子宮腔培養と便培養より耐性ブドウ球菌(MRSA)を検出したため、第14病日よりバンコマイシン(VCM)を開始した。第16病日に心雑音に気づき、また血液培養よりMRSAを検出したため、感染性心内膜炎(IE)を疑われて第20病日に当院転院となった。心エコーで三尖弁に1.2×0.8×0.5 cmの疣贅を認め、高度三尖弁閉鎖不全(TR)と右心不全を併っていた。MRSAによるIEの診断でVCM 2g/日に加えてメロペネム(MEPM) 2g/日の点滴を併用し、右心不全に対して利尿剤を投与した。頭部・腹部・骨盤MRI、眼底、鼻腔に異常は認められず、皮疹もなかった。Cr 1.6の軽度腎機能障害と尿沈査の顆粒円柱を認めたが、その後、正常化した。経過中に低酸素血症を伴う胸痛を3回認め、肺塞栓症の合併と診断した。また根尖性歯周組織炎を指摘されたが、根管からの培養でMRSAは陰性であった。当院転院後の血液培養は陰性であったが、痰培からMRSA(PCG, MIPIC, ABPC, SBT/A, PIPC, CEZ, IPM/C, ABK, GM, EM, TCに耐性、VCMに感性)を検出した。6週間の抗生剤投与中に徐々に解熱し、炎症反応も陰性化した。また、三尖弁の疣贅は1.2×0.3×0.2 cmまで縮小した。TRは持続したが、右心不全は軽快し、第68病日に退院した。以後、再発を認めない。

本症例は死産分娩後、MRSAによる急性IEを発症した。MRSAによるIEは、内科的治療による急性期死亡率が極めて高い疾患であるが、VCMとMEPMの併用は本症の有効な治療法となり得る。

032 *Neisseria meningitidis* による両側性肺炎の一例

水野聡己・柳瀬賢次・中村美加栄
豊田高彰・土手邦夫・竹内鉄郎
大島伸一・奥見裕邦・佐々木史子
丸山 繁・依田欣之

聖隷三方原病院呼吸器センター内科

Neisseria meningitidis による呼吸器感染症は、比較的稀といわれている。今回我々は、グラム染色にて起炎性が確認された*Neisseria meningitidis* による両側性肺炎を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症例: 48歳 男性

既往歴: 精神発達遅滞

現病歴: 1999年5月2日より38℃台の発熱、咳嗽、鼻閉出現。5月6日より食欲低下を伴うようになり、同日、当院救急外来受診。肺炎の診断にて当科入院。入院時所見及び経過: 左前胸部にてearly to midinspiratory cracklesを聴取した。胸部X線単純写真で両側性の漫潤影を認めた。白血球

11,800/ μ l, CRP 18.8 mg/dl. 血液ガス(室内気)pH 7.446, PCO₂ 38.0 Torr, PO₂ 53.5 Torr. 喀痰は膿性の良質痰であり, グラム染色でグラム陰性双球菌を多数認めた。これらの菌は好中球に貪食されており, 起炎性が確認された。グラム染色所見から *M. catarrhalis* を起炎菌と推定し, CMZ 4 g/日を投与開始。のちに同菌は *Neisseria meningitidis* と同定された。感受性検査結果及び臨床経過より同抗生剤の投与を継続し, 良好な臨床経過を得た。

考察: *Neisseria meningitidis* は, もともと健康人の5~15%の鼻腔に常在し, 血行性に全身に散布された後, 髄膜炎をおこすといわれている。稀に呼吸器感染症をおこすことが知られている。臨床症状, 検査所見は一般の細菌性肺炎と同様とされているが, 本症例では胸部陰影の吸収, および血液ガス所見の改善が遷延した。喀痰のグラム染色にてグラム陰性双球菌の起炎性が確認された際, *Neisseria meningitidis* も念頭に置き分離培養をすることが必要と考えられた。

033 BLNAR インフルエンザ菌と抗菌化療歴に関する臨床的検討

綿貫祐司¹⁾・高橋 宏¹⁾・吉池保博¹⁾
小倉高志¹⁾・庄司 晃¹⁾・西山晴美¹⁾
工藤 誠¹⁾・西平隆一¹⁾・山川 泰¹⁾
小田切繁樹¹⁾・富岡敏昭²⁾

¹⁾神奈川県立循環呼吸器病センター呼吸器科

²⁾同 検査科

インフルエンザ菌の耐性機構は概ね β -ラクタマーゼ産生であったが, 近年 β -ラクタマーゼ非産生のABPC耐性株(BLNAR)が出現, 急速に増加し, その耐性機構にはPBP 3等の変異が指摘されている。最近9カ月間(平成10年4月1日~12月31日)に呼吸器疾患患者125例の喀痰より分離されたインフルエンザ菌144検体のうち, β -ラクタマーゼ非産生の124株を対象を抽出し, ABPCに対するMICが1 μ g/ml以上の耐性株BLNAR(42株)とABPC感受性のBLNAS(82株)に二分し, 各症例群の患者背景・抗菌薬使用歴について検討した。

β -ラクタマーゼ非産生のインフルエンザ菌におけるBLNARの出現率は, 肺炎・急性気管支炎16例と慢性気道感染症108例では共に40%程度と差は認められなかったが, 慢性気道感染症で年間の感染増悪回数が4回以上の反復感染症例では71%と, 4回未満の症例の31%に比べ有意に高率であった。年齢, 性別, 喫煙歴, 基礎疾患・合併症の有無や肺・気管支の器質的変化の指標とした1秒率・PaO₂とBLNAR出現率との関係は認められなかった。抗菌薬との関係では, 過去の抗菌薬使用歴やBLNAR検出直前の抗菌薬使用の有無とBLNAR出現率との間には一定の関係は認められなかった。BLNARはその耐性機構から β -ラクタム薬使用がより関係すると考えられるが, 今回の症例群は抗菌化療にニューキノロンを第一選択する慢性気道感染症例が主体のために, β -ラクタム薬使用症例は少なかったことがあげられる。

037 過去10年間の成人急性虫垂炎症例の検討

中川良英・加藤高明・佐藤 毅
奥村光治郎・大塚一秀・加藤るな
岩井重富

日本大学医学部第三外科

急性虫垂炎は急性腹症の代表的疾患である。その診断は時に困難なことがあるが, 特に高齢者では, 生体反応が低下しており, 痛み, 筋性防御, 白血球増加, 発熱などが軽微で,

膿瘍形成等重症化してから発見されることも少なくない。

今回我々は, 今後の急性虫垂炎の診断・治療の一助となることを目的に, 1989年から1998年までの10年間に, 日大板橋病院第三外科で入院治療した, 成人急性虫垂炎症例を検討した。

10年間に当科板橋病院で経験した急性虫垂炎症例は, 15歳以下の症例を除いて570症例で, 男女比は男性295例, 女性275例でわずかに男性が多かった。年齢は, 16歳から90歳までで平均35.0歳であった。年齢層別に症例数を見ると, 21歳から25歳までが119例と最も多く, 次に, 16歳から20歳, 26歳から30歳の順で, 30歳以下の症例で全体の約半数をしめた。高齢層では症例数が少なくなり, 壊疽性や穿孔性の占める率が高くなる傾向にあった。平均在院日数は12.7日, 合併症発症率は11.8%であったが, 年齢層が上がるにつれ徐々にのびていた。入院時の白血球数, 体温, CRP値および発症から手術までの時間と術中肉眼所見の関連, 腹水からの検出菌, 使用抗菌薬と術後合併症との関係等を検討した。入院時体温とCRP値は肉眼所見との相関が認められ, 術前の重症度判定に役立つと思われた。腹水培養では, 壊疽性, 穿孔性で同程度の細菌が検出され, ともに嫌気性菌と好気性菌の混合感染症例が多かった。重症例や高齢者では特に, 抗菌薬の選択等慎重に対応することが重要である。

043 尿路性器感染症分離菌のニューキノロン薬に対する感受性の年次推移

堀田 裕¹⁾・広瀬崇興²⁾・松川雅則¹⁾
国島康晴¹⁾・塚本泰司¹⁾

¹⁾札幌医科大学泌尿器科

²⁾北海道社会保険中央病院泌尿器科

目的: 尿路感染症では尿中移行性の優れたニューキノロン薬が治療に広く使用されているが, 最近多くのニューキノロン耐性菌が報告されている。そこで今回はOFLXとNFLXの尿性器分離菌に対する感受性の年次推移を検討した。

対象と方法: 札幌医大泌尿器科の外来と入院で, 1979年~1997年に検出された尿分離菌に対するOFLXまたはNFLXのMICを測定した。MICは日本化学療法学会標準法(微量液体希釈法)に従った。OFLXとNFLXの複雑性膀胱炎に対するbreakpoint MICは, 日本化学療法学会の委員会報告に基づき4 μ g/mlとしMICが8 μ g/ml以上を臨床的耐性株とした。また, 札幌STD研究会で分離された淋菌に対するOFLXのMICを測定し, breakpoint MICを0.25 μ g/mlとしてそれ以上の株を耐性とした。

結果: *E. coli*の耐性率は全期間ほぼ0%であったがここ2,3年耐性株が数株出現してきた。*P. aeruginosa*, *E. faecalis*, MRSAの耐性率はいずれも1984年の発売直後に増加したがその後はほぼ横ばいで, それぞれ近年の耐性率は約50%, 40%, 100%であった。*S. epidermidis*の耐性率は1980年代後半に50%前後に上昇し, それ以後現在まで徐々に増加しており近年は約80%であった。淋菌のOFLXに対する耐性率は, 1993年の調査では0%であったが1998年には65%に急増していた。

考察: 日本でのニューキノロン薬の乱用ともいえる使用状況が耐性率の増加につながったと思われるが, ここ数年その使用量は減少傾向にあり今後の耐性率の推移が注目される。

044 ラット前立腺接種腔トリコモナスの、メトロニタゾールによる治療効果の検討

河村信夫・木下英親・渡辺 聡
徳永正俊・原島康壽
東海大学医学部泌尿器科

目的: 前立腺に腔トリコモナスが感染している場合に、メトロニタゾールが有効であるか、実験的に検討した。

方法: 男子尿性器腔トリコモナスの感染のある場合、メトロニタゾールの経口投与は大変有効である。しかし検体の尿から検出された腔トリコモナスが、尿道由来か前立腺由来かはわからない。我々はラットの前立腺に腔トリコモナスを接種し、その感染がメトロニタゾールで消失するかを検討した。

体重 250 g 位のラットを全麻下に開腹し、前立腺右葉内に保存培養増殖した腔トリコモナスを接種した。メトロニタゾールは胃管を通じて 1 日 1 回投与し、ラットを経日的に屠殺して前立腺及び膀胱内の腔トリコモナスの生存を、培養法により検討した。腔トリコモナス株は尿路由来のものを使用した。

結果: ラット前立腺内に接種した腔トリコモナスは、きわめて急速に消失することが判明した。対照として、腔トリコモナス接種後、何も薬剤を投与しないで、生食のみを胃管で投与したラットを用いたが、この対照群では、明らかに腔トリコモナスが生存した。

考察: 今回の実験はメトロニタゾールの前立腺内濃度のデータが今迄にないことから、本当にこの薬剤が前立腺へまわって腔トリコモナスを殺滅する作用があるのかを主眼に検討したものであったが、たしかに効果にあることが判明し、今後男子尿性器からの腔トリコモナス検出例では、感染部位を確定しなくてもメトロニタゾールを治療薬に用いることができる根拠のデータになった。

046 酸素電極による尿中細菌薬剤感受性の測定

小野寺昭一・清田 浩・五十嵐宏
長谷川太郎・大石幸彦
東京慈恵会医科大学泌尿器科

目的: 好気性、通性嫌気性菌は、酸素存在下では酸素を消費して ATP 産生を行う。この細菌の酸素の消費量を酸素電極を用いて測定することにより、細菌の活性の強弱をリアルタイムで知ることができる。さらに、細菌を含む溶液中に抗菌薬を加え、酸素濃度の減少速度を酸素電極を用いてモニターすることで数時間で抗菌薬の薬剤感受性を測定することが可能である。この原理を応用して、尿路感染症患者由来の細菌尿を直接用い、抗菌薬の感受性測定が短時間で可能かどうかを検討し、従来の感受性測定法 (Walk away 法) による成績と比較検討した。

対象と方法: 各種尿路感染症患者の細菌尿を対象として 10^6 cfu/ml 以上の菌数が確認された尿を検体として用いた。尿を遠心分離後に純水を添加して白血球などの細胞を破壊後、抗菌薬を含む培地に菌数を調整して溶存酸素濃度を 1~5 時間測定した。使用した抗菌薬は PIPC, CEZ, CAZ, IPM, MINO, AMK, OFLX, VCM など、薬剤の濃度は break point 付近の濃度とした。

結果及び考察: 酸素電極による感受性測定までの時間は前処理にかかる時間を含めて検体採取後約 2~5 時間であった。当初は単独菌感染では感受性は従来法と良く一致する結果が得られ、一致率が良くない場合は菌種の違いによる影響

が大きいと考えられたが、検体数を増やすにしたがって、従来法との一致率は抗菌薬の種類によって異なることが明らかとなった。すなわち、AMK, OFLX などでは一致率が高かったが、 β -ラクタム薬では酸素電極法で多くが耐性となった。以上の結果から、菌数を $10^4 \sim 10^6$ cfu/ml まで調整して感受性を測定したところ、感受性は菌数によって大きく影響を受け、 β -ラクタム薬では 10^6 cfu/ml 程度の菌数がより従来法に近い結果が得られることが明らかになった。

051 テリスロマイシンの oral streptococci に対する抗菌力

金子明寛¹⁾・森鼻健史¹⁾・山崎純子¹⁾
佐々木次郎¹⁾・山根伸夫²⁾・松崎 薫³⁾
金山明子³⁾・小林寅吉³⁾

¹⁾東海大学医学部口腔外科

²⁾足利赤十字病院口腔外科

³⁾三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

目的: 私達は本総会で Oral streptococci のうちマクロライド薬に耐性を示す株は viridans group に属する株に多く認められ、*S. anginosus* group の中では *S. intermedius* のみに耐性株が存在することを報告した。これらの耐性遺伝子は主に *ermB* または *mefA* の関与がいられている。また erythromycin 耐性株は種々のマクロライド、アザライド薬に交叉耐性を示している。それに対してケトライド系抗菌薬のテリスロマイシンはマクロライド、リンコサミン、ストレプトグラミン B の耐性を誘導しない。そのため多剤耐性菌に対しても抗菌力を有するといわれている。今回私達はテリスロマイシンの oral streptococci に対する抗菌力およびマイクロライド薬による耐性誘導株に対する本薬の抗菌活性について検討を行なったので報告する。

方法: ①菌性感染症由来の Oral streptococci 140 株 (*S. intermedius*, *S. constellatus*, *S. anginosus*, 各 20 株, *S. mitis*, *S. oralis* 各 30 株および *S. sanguis* 20 株) に対する telithromycin, erythromycin (EM), azithromycin (AZM), roxithromycin (RXM) および clarithromycin (CAM) の抗菌力の測定を行った。② clarithromycin を用いて耐性誘導の検討を行った。

結果および結論: ①各薬剤の MIC レンジは、telithromycin 0.004~0.5, EM 0.015~>128, AZM 0.03~>128, RXM 0.015~>128, CAM 0.03~>128 μ g/mL であった。telithromycin の MIC₉₀ は 0.008~0.06 μ g/mL と優れていた。また *ermB*, *mefA* を保有株に対しても telithromycin は交叉耐性を示さなかった。②耐性誘導では、*S. mitis* および *S. oralis* で耐性誘導後 CAM の MIC は 16 および 256 倍に上昇したが、telithromycin の MIC は耐性誘導後も 0.03 から 0.12 μ g/mL と低い値であったが、少ないながら MIC 値の上昇が認められた点は注意すべき点である。

053 口腔レンサ球菌の薬剤感受性分析

内藤博之・椎木一雄
青木隆幸¹⁾・富沢真澄²⁾

¹⁾いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科

²⁾同 臨床検査部細菌室

目的: 当院における口腔由来臨床分離レンサ球菌の各種抗菌薬に対する感受性について検討した。

対象と方法: 検査材料は、1999 年 1 月から 8 月の間に当院口腔外科を受診した菌性感染症患者の閉塞膿を穿刺により採取した試料とした。被験抗菌薬はアンピシリン (ABPC), セファクロル (CCL), セフテラム (CFTM), セフカペン (CFPN), ファロペネム (FRPM), レボフロキサシン

(LVFX), Du-6859 a の 7 剤である。

結果: 今回分離されたレンサ球菌に対する各薬剤の MIC 分布および MIC₉₀ 値を示す。ABPC は、 $\leq 0.025 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。CCL は、 $0.1 \sim \geq 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。CFTM は、 $0.05 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。CFPN は、 $0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。FRPM は、 $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。LVFX は、 $0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。Du-6859 a は、 $0.025 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ は $0.20 \mu\text{g/ml}$ であった。

055 食道癌に対する *in vitro* 薬剤感受性試験 (CD-DST) の臨床応用

花谷勇治・小平 進・浅越辰男
長岡信彦・宜保淳一・戸枝弘之

帝京大学第一外科

目的: われわれはこれまでコラーゲンゲルドロップ培養法による *in vitro* 薬剤感受性試験 (CD-DST) により、胃癌の抗癌剤に対する感受性を検討してきた。最近を対象を食道癌にも拡大して試行しているため、その成績を報告する。

材料と方法: 食道癌 19 例から採取した 38 検体 (原発巣 13, 転移巣 12, 生検組織 13) を対象とした。細切した腫瘍を酵素処理で分散し、コラーゲンゲルドロップ中に包埋して 7 日間培養した。薬剤は 5-FU, CDDP, MMC, ADM, VP-16 を用い、各薬剤の最高血中濃度の 1/10 に相当する濃度を 24 時間接触させた。5-FU に関しては高濃度短時間接触と低濃度長時間接触も併せて検討した。培養終了時にニュートラルレッドで染色し、画像解析装置を用いて腫瘍コロニー体積を測定した。薬剤接触群の腫瘍コロニー体積が対照群の 50% 以下の場合に感受性陽性と判定した。

成績: 原発巣では 85% (11/13), 転移巣では 92% (11/12), 生検組織では 69% (9/13) で癌細胞の増殖を認め、感受性試験が成立した。原発巣, 転移巣, 生検組織の薬剤感受性陽性率は、5-FU: 45%, 18%, 22%, CDDP: 45%, 45%, 44%, MMC: 40%, 60%, 33%, ADM: 20%, 20%, 13%, VP-16: 18%, 36%, 13% であった。試験薬剤のすべてに感受性陰性と判定された症例は原発巣では 3 例 (27%), 転移巣では 4 例 (36%), 生検組織では 4 例 (44%) であった。原発巣と転移巣の薬剤感受性には有意差を認めなかった。5-FU の接触条件により抗腫瘍効果に有意差を認めなかった。

考察: 食道癌に対する CD-DST の成功率は胃癌に比べて高率であり、生検組織による試験も可能と考えられた。食道癌は胃癌に比べ抗癌剤に対する感受性が高いと考えられた。食道癌に対しては 5-FU, CDDP, MMC の有効性が期待できると考えられた。

056 進行大腸癌に対する 5-fluorouracil/irinotecan 併用療法

杉山勝紀・水沼信之・橋本大吾
吉田敦行・中根 実・五月女隆
高橋俊二・伊藤良則・相羽恵介
堀越 昇

癌研究会附属病院化学療法科

はじめに: 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。

対象, 方法: 1995 年 10 月より進行大腸癌 30 症例に対して本療法を施行した。男性 18 例, 女性 12 例, 年齢の中央値 55 歳 (28~72), 直腸癌 11 例, s 状結腸癌 11 例, 横行結腸癌 4 例, 上行結腸癌 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 19 例, 中分化型腺癌 3 例, 低分化型腺癌 3 例, 印環細胞癌 1 例, 不明 2 例, であった。転移臓器数は 1-5 臓器に及び、1 臓器 9 例, 2 臓器 12 例, 3 臓器以上 9 例であった。また転移臓器は肝 21 例, 肺 19 例, リンパ節 10 例, 局所 4 例, 腹膜 4 例, 骨 3 例, その他 2 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 24 例, 受けていなかった症例は 4 例, 不明 2 例であった。術後補助化学療法施行例は 16 例, 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 1 例, 化療なし 10 例, 不明 2 例であった。18 例の化療レジメン数は、1: 8 例, 2: 6 例, 3 以上: 4 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-第 5 日まで持続静注投与, 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: 30 例全例が評価可能であり、PR 6 例, NC 22 例, PD 2 例, 奏効率は 20% であった。生存期間の中央値は 43 週 (8-137+) であった。

まとめ: 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。

057 熱傷後のエンドトキシン血症に対する multi-cytokine inhibitor による cytokine modulation の効果

佐々木淳一¹⁾・藤島清太郎²⁾・青木克憲²⁾
小林健二¹⁾・堀 進悟²⁾・相川直樹²⁾

¹⁾ 済生会宇都宮病院救急診療科

²⁾ 慶應義塾大学医学部救急部

重症熱傷受傷後超早期のショックなどによる死亡は減少したが、感染症が続発すると病態は重症化し、死亡率は依然高い。その病態にはエンドトキシンに誘導・産生されたサイトカインなど種々のメジエータが関与していると考えられ、病態改善を試みる上での確かな化学療法と共にこれらのサイトカインの制御 (cytokine modulation) が有用であると考えられる。

目的: 侵襲後の生体に誘導・産生される複数のサイトカインを非特異的に抑制する multi-cytokine inhibitor (JTE-607, JT 医薬総合研究所) を使用し、動物モデルにより熱傷後のエンドトキシン血症に対する cytokine modulation の効果を検討する。

方法: 雄性 BALB/c マウス (体重 23~28 g) の背部に蒸気により熱傷 (15% BSA) を作成した後、cytokine modulation として JTE-607 (10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg) を 10 日間連日皮下投与し、その後 11 日目に lipopolysaccharide (LPS; 10 mg/kg) を静注した。LPS 投与 72 時間後の生存率および 12 時間後の各種サイトカイン値 (血中 TNF- α , 血中 MIP-2 α , 肺組織内 MIP-2 α) を検討した。(TNF- α ; tumor necrosis factor- α , MIP-2 α); macrophage inflammatory protein-2 α)。

結果: LPS 投与 72 時間後の動物の生存率は JTE-607 10 mg/kg 投与群 (0%), 30 mg/kg 投与群 (20%), 100 mg/kg 投与群 (70%) で、100 mg/kg 投与群は薬剤未投与群 (0%)

に比較して有意に改善した ($p < 0.01$)。LPS 投与 12 時間後のサイトカイン値は薬剤未投与、JTE-607 10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg 投与の各群で、それぞれ血中 TNF- α (3,024 pg/ml, 2,443, 1,526**, 980*), 血中 MIP-2 α (13,766, 5,795**, 3,823*, 1,712*), 肺組織内 MIP-2 α (15,273, 15,315, 12,066, 4,239*) と、JTE-607 100 mg/kg 投与群で薬剤未投与群に比較してサイトカイン値が有意に抑制された (*; $p < 0.0005$, **; $p < 0.01$)。

まとめ: 熱傷後のエンドトキシン血症に対する multi-cytokine inhibitor (JTE-607) を使用した cytokine modulation により、血中、肺組織中のサイトカイン値上昇が抑制されると共に予後の改善が認められ、重症熱傷後の病態改善における cytokine modulation の可能性が示唆された。

061 感染性および非感染性 SIRS 患者の血中サイトカイン動態

関根和彦・藤島清太郎・相馬健一
堀 進悟・青木克憲・相川直樹
慶應義塾大学医学部救急部

目的: 侵襲下の重症患者は、高率に systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の状態にあり、循環血液中に種々のサイトカインが出現することが知られている。本研究は、救急患者における SIRS の有無、感染の有無、転帰と血中サイトカインの動態との関連を明らかにすることを目的とした。

対象と方法: 1997 年 6 月 1 日～1998 年 9 月 30 日に当院救急部外来へ搬入された患者のうち、来院 2 時間以内に SIRS 項目が検討され、24 時間以内にサイトカイン測定用採血が施行された 50 名 (男 31, 女 19, 19～90 歳) を対象とし、SIRS の有無、感染の有無ならびに転帰を retrospective に調査した。また TNF α 、IL-6、IL-8、MCP-1、sICAM-1 は ELISA 法で定量した。

結果: 50 人中 35 人が 24 時間以内に SIRS を発症、21 人が感染を合併し、死亡率は 18% であった。SIRS 群では nonSIRS 群に比べ TNF α (13.6 vs 3.86 pg/ml), IL-6 (378 vs 6.57 pg/ml), MCP-1 (378 vs 140 pg/ml), sICAM-1 (265 vs 142 ng/ml) 値と IL-8 陽性率 (69% vs 13%) が高値を示した ($P < 0.05$)。また、非感染群では SIRS 群と nonSIRS 群間でサイトカイン値の差が顕著でなかったのに対し、感染群では SIRS 群が nonSIRS 群に比べ TNF α (46.8 vs 7.85 pg/ml), IL-6 値 (2,020 vs 29.2 pg/ml) と IL-8 陽性率 (84% vs 0%) が高値を示した。

結論: 侵襲早期の血中 TNF α 、IL-6、MCP-1、IL-8 は SIRS、特に感染性 SIRS (即ち sepsis) で高値を示し、サイトカインの血中レベルを検討することが、SIRS 病態の把握に有用であると考えられた。

064 amphotericin B のヒト好中球の活性酸素産生能に及ぼす影響

松本かおる・斧 康雄・村井圭子
安部 茂・丹生 茂・村山琮明
池田達夫・島本祐子*・伊藤 匡*
小洪陽司*・杉山 肇*・宮下 琢*
西谷 肇*・国井乙彦*・諸藤慎一郎**
沖永功太**・山口英世***

帝京大学医学部微生物学講座,*同 内科

目的: amphotericin B (AMPH-B) がヒト好中球の活性酸素産生能に影響を及ぼすかどうかを、ルミノール依存性化学発光 (CL) 法を用いて *in vitro* で検討した。

方法: 健康成人 (10 名) の末梢血より得た好中球浮遊液 (5

$\times 10^6$ cells/ml) に種々の濃度の AMPH-B (0.1～50 μ g/ml) を添加し、ルミノール存在下に 37°C で 10～60 分間保温後、zymosan, PMA, fMLP を刺激物として 20 分間の CL を測定した。また、血清存在下における本薬の影響や、他のアゾール系抗真菌薬である fluconazole (FLCZ) や miconazole (MCZ), flucytosine (5-FC) の好中球 CL に及ぼす影響についても比較検討した。

結果: AMPH-B を 10 分間好中球と接触させた場合には、zymosan, PMA, fMLP いずれの刺激物を用いても、好中球 CL 活性に有意な影響を認めなかった。60 分間好中球と接触させた場合には、fMLP 刺激においては 5 μ g/ml 以上の濃度より濃度依存的に有意なルミノール依存性 CL 活性の増強が認められ、25 μ g/ml の濃度では、薬剤未添加の場合に比較して約 3 倍程 CL 活性の増強が認められた。zymosan 刺激においても濃度依存的に CL 活性の増強が認められたが、PMA 刺激では影響がみられなかった。また、好中球の貪食能には影響をあたえないが、血清存在下で AMPH-B の好中球 CL 増強効果は促進された。AMPH-B は Xanthine-Xanthine oxidase を用いた cell-free 系の CL 反応には影響を与えないので、AMPH-B の好中球 CL 増強効果は、直接的な好中球への作用と考えられた。一方、FLCZ は好中球の CL 活性を 25 μ g/ml 以上の濃度で抑制したが、5-FC や MCZ は好中球の CL 反応に影響を与えなかった。

考案: *in vitro* において AMPH-B はヒト好中球の活性酸素産生能を高めることが明らかとなったが、この免疫調節作用のメカニズムの解析や臨床的意義を確立するためには、今後さらなる検討が必要と思われる。

071 最近における MRSA の耐性化傾向について

—検査室の立場から—
横浜耐性菌研究会

辻原佳人・高橋孝行・松本文夫
神奈川県衛生看護専門学校付属病院
原 哲郎

明治製薬薬品総合研究所

目的: Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は本邦において、1980 年代より院内感染の代表的な菌として注目されている。最近では VCM に低感受性 MRSA が出現し、その感受性の動向を把握することは重要である。今回、横浜地区における 7 病院、1 検査センターから分離された、MASA を対象として、MIC の年次推移を測定した。更にコアグララーゼ型別やヘテロ VRSA の検出率、短時間殺菌力についても検討をおこなった。

対象と方法: 1998 年 1 月から 7 月までの 7 ヶ月間に各医療機関で収集された、MRSA 計 200 株を対象とした。MIC 測定薬剤は ABK, VCM, TEIC, MINO, AMK, LVFX の計 6 薬剤とした。測定方法は日本化学療法学会標準法に準じて行った。コアグララーゼの型別は免疫血清「生研」(デンカ生研社) を使用し、ヘテロ VRSA の判定は MU 3 寒天 (ペク トンテッキンソン社) で行った。

結果及び考察: 抗 MRSA 薬である ABK, VCM, TEIC の MIC₉₀ 値は 3 剤ともに 1.56 μ g/ml であった。コアグララーゼの型別では II 型が 185 株 (92.5%) であり、III, I, VII, IV 型の順で少数認められた。ヘテロ VRSA の検出は 200 株中 12 株 (6.0%) 認められた。

以上、MRSA はその難治性から臨床上問題となる事が多い。今回の結果より、本研究会ではこの様な検討を、参加医療施設を増やし地域を拡大して継続していきたいと思う。

参加施設:

国際親善総合病院 志村 等
 神奈川県立循環器呼吸器病センター 富岡敏明
 横浜市立市民病院 蜂谷かつ子
 横浜労災病院 町田 博
 神奈川県立がんセンター 富岡かよ子
 保健科学研究所 永田明義

072 過去7年間に分離されたMRSAのPFGE型別について

中村文子¹⁾・小栗豊子¹⁾

三澤成毅¹⁾・猪狩 淳²⁾

¹⁾順天堂大学附属病院臨床検査部

²⁾同 医学部臨床病理学教室

目的: 近年MRSAの疫学解析には、遺伝子学的手法を用いて種々の型別法が用いられている。特にPFGEは、コアグラーゼ型別などの生物型別に代わる方法として広く普及してきた。私どもは1988年第43回フドウ球菌研究会でMRSAの薬剤感受性の年次推移を報告したが、その中でTEIC, ABK, MUPに少数の耐性と考えられる株(中等度耐性株を含む; これらを耐性株と表現する)が認められた。今回はこれらを中心にPFGE型別, コアグラーゼ型別, 薬剤感受性試験の3法を用いた疫学的な解析を行った。

材料および方法: 使用菌株は、1992年から1998年の7年間に当院検査部において各種臨床材料から分離されたMRSA 129株を用いた。PFGE解析はIchiyamaらの方法(制限酵素: *Sma*I)に準拠して行った。コアグラーゼ型別はDNA生研の試薬を用いた。薬剤感受性測定は日本化学療法学会標準法(微量液体希釈法)により行った。

成績: MRSAのPFGEによるバンドパターンは29種に分類された。これらをバンドの相似性からA~K型の11種に大別しPFGE型とした。その結果A型が49.6%と最も高い頻度を占め、次いでB型(25.6%), C型(18.6%)の順であった。コアグラーゼ型はIV, VII型が1株ずつ分離されたほかは全てII型であった。なおIV, VII型のPFGE型は、いずれもII型とは明らかに異なるバンドパターンを示していた。II型のPFGE型は9種類に識別された。TEICに中等度耐性を示した株は7株認められ、全てPFGE B型であった。ABKに中等度耐性の株(MIC: 8 μg/ml)は2株あり、これらのPFGE型はA型であった。MUPに4 μg/ml以上を示した株は9株あり、これらのPFGE型はAおよびC型がそれぞれ3株, D, E, G型はそれぞれ1株認められた。

結論: ABK耐性株は、最も優位であったA型に認められ、TEIC中等度耐性株はB型に認められたが、MUP耐性株はBを除く5種類の型に分布していた。

073 熱傷入院症例由来分離菌: MRSA増加要因の検討

田熊清継¹⁾・山崎元晴¹⁾・北野光秀¹⁾

奥沢星二郎¹⁾・吉井 宏¹⁾・茂木正寿¹⁾

山本修三¹⁾・行岡哲男²⁾・相川直樹³⁾

¹⁾済生会神奈川県病院救急部

²⁾杏林大学病院救急医学

³⁾慶應義塾大学医学部救急部

目的: 熱傷入院症例由来分離菌の動向と熱傷におけるMRSA増加要因を明らかにする。

方法: 88~97年に済生会神奈川県病院に入院した熱傷症例217例からの分離菌およびMRSA検出症例について検討した。

結果: 全分離菌748菌種中, GPC 52%, GNR 28%でGPC

が多く, *S. aureus* が全体の27%でMRSA/*S. aureus* は76%, *P. aeruginosa* 10%, Fungi 12%であった。臨床経過とともに*S. aureus*を主とするGPCおよびFungiの割合が増加した。88~92年と93~97年の二期の比較では, *S. aureus*が21%→32%へ増加し, MRSA/*S. aureus*は56%→89%となり, *S. aureus*のABPC, FMOX, AMK, MINOなどの薬剤耐性率もそれぞれ71%→95%, 53%→88%, 7%→53%, 2%→62%と増加した。MRSA症例の検討では93~97年ではMRSA症例からの分離菌の頻度が増加したにもかかわらず, MRSAが同定された症例数は両者とも約15%であった。一方MRSA症例からの採取検体数は93~97年の方が1.3倍多く271検体であった。MRSA関与死亡をみると93~97年では死亡例5例の8割を占めた関与は大きかった。MRSA検出例, MSSA検出例, 他例の比較では, MRSA検出例では平均年齢は高く, 熱傷面積も大きくて全身免疫の影響がうかがえた。初期投与抗菌薬はMRSA検出例では, ペニシリン系, 第2・第3セフェム系薬が関与した例が多かった。

結論: MRSA検出増加の要因として, 1) 薬剤耐性率の増加, 2) MRSA症例の重症化, 3) 全身免疫の関与, 4) 初期投与抗菌薬の影響が考えられた。

075 MRSAに対する薬剤感受性からみた予防投与薬剤としてのβラクタム剤の可能性

菊池 賢・志関雅幸

日台裕子・戸塚恭一

東京女子医科大学感染対策科

松崎 薫・長谷川美幸・小林寅吉

三菱化学ビーシーエル

心臓外科, 脳外科などの無菌手術の術後感染症の起因菌として, MRSAは今なお, 大きな問題となっている。我が国では第三代セフェム剤の乱用がMRSAを広めたことはよく指摘されており, 現在では, 術後感染症予防には第一, 二世セフェム剤が薦められている。当院ではMRSAの頻度はここ数年黄色ブドウ球菌の70~80%を占めており, MSSAやMS-CNSを目標とした第一, 二世セフェム剤の使用では術後感染症が十分予防しきれていない。

Schentagらは最近, 術後予防にCEZを使用するようになってからMRSAの分離頻度が増加したことを報告しており, MRSAが蔓延している病院で術後予防に第一, 二世セフェム剤の使用することが実情にかなっているか疑問である。現在, MRSAのPBP2'に対する結合親和性の最も高い薬剤はABPCまたはPCGである。そこで当院で術後予防に用いられているCEZ, CMZ+FOM, FMOX+FOMと, ABPC, PCG, ABPC+SBT, ABPC+MCIPCについて, MRSAに対するMICを微量液体希釈法で測定し, 予防投与薬剤としてのβラクタム剤の可能性を調べた。対象は当院にて1998年度に分離された血液由来および循環器病棟で発生した術後感染症由来のMRSA 112株である。各薬剤に対するMIC₅₀, MIC₉₀はCEZ: 256, 512, CMZ: 64, 128, FOMX: 64, 128, FOM: >1,204, >1,204, CMZ+FOM (1: 1, CMZ): 64, 128, FMOX+FOM (1: 1, FMOX): 64, 128で, 通常の予防投与量で到達できる濃度ではなかった。一方, ABPC, PCGのMIC₅₀, MIC₉₀は両者とも32, 64であった。ABPC/SBT (2: 1, ABPC), ABPC/MCIPC (1: 1, ABPC)のMIC₅₀, MIC₉₀はではどちらも16, 32で, 64以上を示したMRSAはなかった。このMICはMRSA感染症を治療するには高すぎるが, MRSA感染症の予防投与には十分臨床的に到達しうる濃度と考えられた。MSSAに対する各薬剤のMICから

も ABPC/SBT, ABPC/MCIPC は無菌手術の予防投与薬剤として使用しうるものと考えられた。

077 臨床に登場した多剤耐性表皮ブドウ球菌 MRSE

林 泉¹⁾・塩谷譲司²⁾・稲村延子²⁾
岡本了一³⁾・井上松久³⁾

¹⁾ 癌研究会附属病院内科

²⁾ 臨床検査第 I 部

³⁾ 北里大学微生物

目的: 臨床で *S. epidermidis* が分離されることはしばしばあるが β -lactam 薬に高度耐性のものが見られるようになった。平成 11 年 5 月から 6 月までの間に経験した 5 例の治療経験およびその期間の菌の性質について検討した。

方法: 担癌患者の治療中に難治感染症を併発し、コンサルテーションを依頼され治療を行った。①院内臨床分離菌における *S. epidermidis* の頻度, ② *S. epidermidis* における MRSE の割合, ③ *mec-A* 遺伝子, ④パルスフィールド電気泳動などで菌の性質を検討した。

結果: 1990, 1997, 1998 年の総分離菌と *S. epidermidis* の動向は 505/7,953, 757/12,084, 796/12,043 と漸増している。1999 年 5 月に *S. epidermidis* は 46 株分離され、MRSE は 36 株 (78.3%) であった。そのうちの 16 株の薬剤感受性はおおよそ 4 つのタイプに分類された。① β -lactam 薬にのみ耐性, ② β -lactam 薬とマクロライド薬に耐性, ③ β -lactam 薬, アミノ配糖体, ニューキノロン薬に耐性, ④当院の MRSA に酷似したタイプで ABK, GPs にのみ感受性の 4 タイプで、感受性から見ると多様性を示していた。16 株すべて *mec-A* 遺伝子を有していた。感染症は肺炎 2 例, 閉塞性肺化膿症, 創感染, 関節炎各 1 例で、MRSE 単独菌感染 3 例を含む。治療は (I) FOM+ABK または FOM+GPs, (II) RFP+ST 合剤の併用を行った。感染症状は重篤なものから軽度のものまでであるが、通常の治療では難治である。

考察: *S. epidermidis* の大半は *mec-A* 遺伝子を持ち MRSA に似ているが、MRSA ほどの悪さはしていない印象である。しかし compromised host にとって重症感染症に進展するケースもあり、今後要注意である。治療は MRSA に準じた方法で、短期決戦型の治療を心がけるべきである。

079 頭頸部腫瘍手術時の抗菌剤予防投与について

水澤伸仁・太田嘉英・唐木田一成
山崎浩史・金子明寛・佐々木次郎
山根伸夫*・松崎 薫**・小林寅喆**

東海大学医学部口腔外科

* 足利赤十字病院口腔外科

** 三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

目的: 抗菌薬の予防投与は原則的に加刀時から行っているが、再建手術を要する頭頸部悪性腫瘍の術後感染は創感染のみならず下気道感染、菌血症を併発することがある。それらの原因菌には菌性感染症としては検出頻度の低い MRSA が関与することがあり、MRSA をターゲットとして抗菌剤の変更を余儀なくされることもある。今回私達は再建手術を要する頭頸部悪性腫瘍手術において、予防抗菌薬と術後感染の発症の関連について検討を行なったので報告する。

対象および方法: ①1998 年 (ASPC 投与群) および 99 年 (SBT-ABPC 投与群) に加療を行った頭頸部悪性腫瘍患者

で、頸部郭清および遊離筋皮弁を行なった 37 例を対象とし比較検討を行った。② SBT-ABPC を 3g 点滴静注時の血清および手術創部への移行濃度の検討を行った。

結果: 創感染は 98 年で 47%, 99 年 35% であったが、MRSA の検出率は 98 年の ASPC 群で 47.1% だったのに対して SBT-ABPC 群では 1 症例 5% の検出率であった。SBT-ABPC 群で著しく検出率は低下した。各種抗菌剤の MRSA に対する抗菌力はバンコマイシンで 0.78~1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$, SBT/ABPC で 25 から 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。SBT-ABPC 3g を 1 時間点滴静注した時の ABPC の移行濃度は血清で C_{max} は 49.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $T_{1/2}$ は 1.14 時間で、血清における MIC_{25} における above MIC 時間は 1.4 時間であった。

結果および結論: 99 年の SBT-ABPC 群は術後感染のコントロールに優れており、早期に離床する症例が多かった。99 年の術後感染の減少については予防抗菌剤の選択のみならず、病棟スタッフの行動などが占める割合が多いと思われるが、ABPC の *S. aureus* に対する本質的な抗菌力の強さも理由の一つと思われる。

080 婦人科手術、特に非開腹術に対する抗生剤の予防投与に関する Prospective Randomized Study

渡辺行朗・林 博章・柳沼裕二
佐藤祐一・石川睦男
旭川医科大学産婦人科

目的: MRSA 等の薬剤耐性や医療経済の観点から薬剤の適切な投与方法に関する社会的、医学的な検討が要求されている。そこで今回婦人科非開腹手術に対する抗生剤の適切な予防投与方法を検討した。

方法: 1998 年 5 月 1 日から 1999 年 4 月 30 日までの期間で CTM 群 (2g/100 ml, 1x, 手術直前) と CPDX-PR 群 (100 mgx2/日, 術前-1 日目から 4 日間) を Prospective Randomized Study (封筒法) で行った。対象患者は、子宮頸部前癌病変を含む婦人科良性疾患に対する膣式ならびに腹腔鏡下膣式手術を施行した 207 例とした。術後感染症の診断基準は術後 3 日目の (1) 体温 (6 時間以上) $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, (2) WBC $\geq 9,000/\text{ml}$, (3) CRP $\geq (3 \times \text{基準値})$ の 3 項目中 2 項目以上とした。術後感染症患者に対しては第 3 世代セフェム系抗生剤の点滴静注が追加された。細菌培養は術前、術中に行なった。

結果: 計 222 例が登録されたが 10 例がデータ不備のため除外、5 例が悪性腫瘍 (術後診断) と骨盤内膿瘍のため除外された 207 例 (CTM 群 105 例 CPDX-PR 群 102 例) が対象症例であった。2 群間の背景因子 (年齢, 閉経前症例数, 分娩回数, 体重, 身長, 術前 Hb 値, 術前診断, 術中出血量, 手術時間, 摘出物重量) に統計学的に有意な偏りは認められなかった。感染症診断基準の項目別陽性例数は WBC (40 例), 体温 (9 例), CRP (105 例), 体温+WBC (9 例), 体温+CRP (9 例), CRP+WBC (13 例), 体温+CRP+WBC (9 例) であった。術後感染症例は CTM 群 10 例と CPDX-PR 群の 9 例の計 19 例で両群の術後感染症発症率に統計学的な差は認められなかった。

結論: 両群間に術後感染症の発症頻度に差は認められなかったため、術後感染予防において安全性に関してはほぼ同等の評価で、現実性の点では手術開始直前の点滴静注が採択されるが、経済効果の観点からは内服投与が推奨される。

083 緑膿菌検出（検体：腹腔ドレーン排液）
症例の検討

加藤高明¹⁾・佐藤 毅¹⁾・古畑 久¹⁾
奥村光治郎¹⁾・大塚一秀¹⁾・中川良英¹⁾
加藤るな¹⁾・伊藤裕美子¹⁾・岩井重富¹⁾
矢越美智子²⁾

¹⁾ 日本大学医学部第三外科

²⁾ 日本大学医学部附属板橋病院臨床検査部

目的：近年では各種抗菌薬に耐性である緑膿菌の分離検体数が増加傾向を示し、深刻な問題となっている。そこで、我々は術後患者における緑膿菌検出状況の調査・検討を行った。

対象・方法：日本大学医学部第三外科において1998年1月から12月の間に開腹手術が施行され、術後腹腔ドレーンから緑膿菌が検出された症例（肝切除8例、腓頭十二指腸切除10例、胃切除7例）を対象とし、検出緑膿菌の各抗菌薬に対する感受性（以下、MICが16 μ g/ml以上の株をR株）と使用抗菌薬の影響、病原性（感染発症の有無）、検出菌の菌量や検出状況などについて調べた。

結果：MICが測定された株は33株で、R株（PIPC, CAZ, AZT, IPM）はそれぞれ12, 9, 16, 20株であった。胃切除症例および腓頭十二指腸切除症例ではSBT/CPZ非投与群（16株）のR株（PIPC, CAZ, AZT）はそれぞれ0, 0, 1株、投与群（4株）のR株はそれぞれ2, 2, 4株であった。カルバペネム系抗菌薬非投与群（9株）のR株（IPM）は1株のみ、これに対して投与群（11株）のR株（IPM）は9株で、両者に有意差を認めた（ $p < 0.01$ ）。

検出菌の菌種は各術式とも平均2~3菌種で検出され、緑膿菌は多菌量であった。術式別の感染発症率（創感染を除く術野感染）は、各術式とも60%以上であった。

090 腎移植後に発症した頸部リンパ節結核症の一例

石川清仁・星長清隆
堀場優樹・名出頼男

藤田保健衛生大学泌尿器科

症例は52歳、男性。くも膜下出血で死亡した53歳の女性より左腎の提供を受けた。免疫抑制剤は3剤併用で開始し、術直後より利尿を認めた。急性拒絶反応、下血、糖尿病の合併のため、steroid pulse療法、OKT-3投与、輸血と内視鏡的止血、insulin治療が必要であった。術後71日目より弛張熱、80日目には頸部腫瘍が出現し、左頸部リンパ節穿刺で膿様の排液を認め、塗抹染色でGaffky 10号、PCR法で結核菌が検出された。確定診断後より抗結核剤（INH, RFP, EB）を免疫抑制剤と併用で開始した。REによるtacrolimusやMPのclearanceの増加による血中濃度の低下を防ぐため、24時間経静脈内投与に変更し慎重にmonitoringした。治療開始16日目で症状の改善を認めたため、3ヶ月後にRFPをSPFXに変更、血清Cr値は2.6 mg/dlで安定し、術後214日目に退院となった。

臓器移植後の結核感染の原因には移植された臓器からの感染や内視鏡など医源性感染の報告もあるが、cyclosporine, OKT 3, steroid pulse療法がlatent infectionのreactivationを惹起する事が示唆されている。治療は、初発結核症の治療方針に沿って3剤併用で十分であったが、腎排泄性のEBでは適度な移植腎機能が必要であること、REPはcyclosporine, tacrolimus, steroidなどの薬剤を干渉するため、血中濃度で低下し、acute rejectionのtriggerになりうることも問題となり慎重なmonitoringが必要であった。いずれにしても結核は腎移植後の最も重篤な合併症の一つであり、診断や治療の遅れが致死率の上昇につながる。移植後の結核発症も念頭に置いた注意深い経過観察が必要と思われた。