

全自動細菌検査装置 MicroScan WalkAway による薬剤感受性測定と日本化学療法学会標準法との比較検討

順天堂大学附属病院 臨床検査部
 ○三澤 成毅, 中村 文子, 小栗 豊子
 同大 医学部 臨床病理
 猪狩 淳

【目的】近年、微生物検査では各種自動機器の普及が著しい。MicroScan WalkAway (DADE BEHRING) は細菌の同定および薬剤感受性用の機器であり、わが国でも多くの施設で導入されている。自動機器による薬剤感受性測定では MIC が簡便に得られるが、耐性菌が的確にスクリーニングされているか否か常に注意している必要がある。そこで、今回私共は MicroScan パネルによる薬剤感受性を日本化学療法学会標準法（化療標準法）による成績と比較検討した。

【材料および方法】使用菌株は *Staphylococcus aureus* 63 株、コアグラールゼ陰性 staphylococci (CNS) 146 株である。なお、この他に感受性測定の対象ではないが、*Streptococcus pyogenes* および *S. agalactiae* 各 30 株も用いた。菌株は主として 1999 年に当院検査部にて分離の新鮮臨床分離株を用い、一部は保存株（1994～1998 年）も用いた。測定用パネルは主に PosCombo 3J を用いた。化療標準法による薬剤感受性測定は、MIC-2000 system (Dynatech) による微量液体希釈法により行った。培地は 2 価イオン調整 Mueller-Hinton broth (Difco) を用いた。なお、MIPIC 感受性測定には NaCl (2%) を、レンサ球菌にはウマ溶血血液 (3%) をそれぞれ添加した。判定は 24 時間培養後に行った。使用薬剤は PCG, ABPC, MIPIC, IPM, CEZ, CTM, CMZ, FMOX, GM, ABK, MINO, EM, CLDM, VCM, LVFX である。

【結果】PosCombo パネルによる MIC 値と化療標準法による成績の解釈（感性、中間、耐性）別にみた一致率は、成績の 1 段階のずれも一致に含めた場合、*S. aureus* では 98.1% と良好であったが、CNS では 93.1% であった。両法の成績の不一致は PosCombo パネルの MIC 値の方がやや高い（偽耐性）傾向であり、薬剤別には β -ラクタム系薬に認められていた。なお、*S. aureus* の ABK 耐性株（2 株）は PosCombo パネルでも耐性とスクリーニングされていた。一方、偽感性の頻度は全体に低く *Staphylococcus* では 1% 以下であったが、*S. agalactiae* において、EM 耐性株が PosCombo パネルで感性と判定されていた。

抗菌薬感受性検査の精度に関する国際調査

国際抗菌薬感受性精度管理研究会
 群馬大学医学部保健学科
 ○佐竹 幸子

（目的）抗菌薬感受性検査の質を向上させることは、抗菌薬感受性情報の質を保証する上でも重要である。世界保健機関（WHO）は未知菌株を用いた精度保証（外部精度管理）を米国疾病対策センター（CDC）と共同で開始した。本研究会はこの事業に 1997 年より参加し、現在に至っている。

（方法）1999 年までに CDC あるいは WHO より分与された 9 菌株を参加施設に送付し、日常検査で実施して臨床に報告している抗菌薬感受性試験結果と同定検査結果の報告を求めた。

（結果）*Klebsiella pneumoniae* WHO1 は ESBL 産生菌であるが、CTX の感受性検査を実施した 44 施設中 6 施設が感受性と報告した。*Staphylococcus aureus* WHO2 は MRSA である。参加した 71 施設のうち 66 施設は DMPPC, MIPIC, CZX のいずれかの薬剤を使用し、本菌株を MRSA と判定した。*Enterococcus faecium* WHO3 は VRE である。71 施設中 67 施設が VCM 耐性、1 施設が中間 (I) と報告し、3 施設が VCM の感受性検査結果を報告しなかった。*Streptococcus pneumoniae* WHO4 は PCG 感受性であるが、43 施設中 4 施設が PCG 耐性と報告した。*Staphylococcus epidermidis* WHO6 は VCM が I の MRSE である。58 施設中 38 施設が VCM を I と報告し、MIPIC の感受性試験を実施した 54 施設中 49 施設が耐性と報告した。*Streptococcus pneumoniae* WHO7 は PRSP である。PCG の MIC 測定を実施した 35 施設中 32 施設が耐性と報告した。その他に *Enterobacter cloacae* WHO5, *Pseudomonas aeruginosa* WHO8 および *Citrobacter freundii* WHO9 を使用した。

（考察）本調査結果から検査薬剤選択の重要性や各検査法の限界なども明らかとなった。事務局から参加施設に調査結果概要報告書の他にコメントを付けた参加施設別報告書を送付し、参加施設から事務局へコメントに対するコメントを送付するなどの情報交換をしながら抗菌薬感受性検査の質向上を期している。

E-testと微量液体希釈法による嫌気性菌のMICの相関について

東邦大学医学部微生物学教室¹⁾、
東邦大学附属大森病院検査部²⁾
○古谷信彦¹⁾、安井久美子²⁾、磯貝健次¹⁾、
藤川利彦¹⁾、松本哲哉¹⁾、大野 章¹⁾、
宮崎修一¹⁾、山口恵三¹⁾、岩田守弘²⁾

(目的)自動機器を有していない施設では薬剤感受性検査としてディスク法が主要な位置を占めている。E-testはこれらのディスク法の中でMIC値を測定できる方法として注目されており、寒天平板希釈法や微量液体希釈法との薬剤感受性成績の比較検討が数多くなされているが、嫌気性菌を対象とした場合、微量液体希釈法との成績の比較はあまりみられていない。そこで、今回我々は *Bacteroides* 属に対する薬剤感受性検査を微量液体希釈法と E-test で行い、得られたMIC値の一致率について検討した。(方法)対象菌種は東邦大学附属大森病院で分離された *B. fragilis* 36株、*B. fragilis* 以外の *Bacteroides* 20株で、*B. fragilis* ATCC25285 と *B. thetaiotaomicron* ATCC29741を精度管理株として用いた。対象薬剤はABPC、SBT/ABPC、CVA/AMPC、IPM、MEPM、CPR、CAM、CLDM、MINO、VCM、LVFX、メトロニダゾールの12薬剤とした。培地は微量液体希釈法ではGAMブイヨン为基础培地として使用した。E-testでは精度管理株のみGAM寒天培地とプルセラHK寒天培地を用い、残りの株に対してはGAM寒天培地のみを使用した。(結果)*B. fragilis* ではすべての抗菌薬を対象とした場合、1管差以内の一致率は79.6%、2管差以内の一致率は91.1%であり、相関係数は0.890であった。また*B. fragilis* 以外の株では1管差以内の一致率は64.6%、2管差以内の一致率は85.4%で、相関係数は0.894であった。(考察)以上のことから *Bacteroides* 属においてはE-testのMIC値を微量液体希釈法のMIC値に当てはめても大きな問題はないと考えられた。

VITEK2 system および agar dilution 法による各種臨床分離株の抗菌薬感受性の比較検討

1)三菱化学ビーシーエル 臨床微生物
2)東邦大学医学部微生物学教室
○村岡宏江¹⁾、西山貴子¹⁾、長谷川美幸¹⁾、
松崎薫¹⁾、内野卯津樹¹⁾、大澤宏充¹⁾
小林寅詔¹⁾、山口恵三²⁾

各種臨床分離株の抗菌薬感受性を VITEK2 system を用いて測定し、agar dilution 法と比較検討した。試験菌株は *Staphylococcus aureus*(MSSA,MRSA)112株、*Enterococcus* 108株、*Streptococcus pneumoniae* (PSSP,PISP,PRSP)118株、*Pseudomonas aeruginosa*102株計485株の臨床分離株を用いた。薬剤感受性はVITEK2 system および日本化学療法学会標準法の agar dilution 法により測定した。使用抗菌薬はNCCLS guidelineによる routine testing and reporting による group A, B, C より各菌種に対して選定し測定した。Agar dilution によるMIC値はS,I,Rに分類しVITEK2の結果と比較した。その結果各試験菌の両測定法におけるSおよびRの一致率は以下の通りであった。

Staphylococcus の benzylpenicillin(PCG), erythromycin(EM), gentamicin(GM), ofloxacin, vancomycin(VCM), trimethoprim/sulfamethoxazole (ST) に対するS,Rの一致率は全て94%以上であった。*Enterococcus* の PCG, EM, VCM のS,Rの一致率は同様に98%以上とよく一致した。*S. pneumoniae* のSの一致率はceftriaxone, EM, VCM, ST, imipenem(IPM)に対し90%以上であったがPCGおよびcefotaximeはPISP, PRSPにおいて不一致例が認められた。*P. aeruginosa* においてもほとんどの抗菌薬に対してS,Rとも90%以上とよく一致した。また、agar dilution 法に対するVITEK2の very major error は *S. aureus*, *Enterococcus*, *S. pneumoniae*, には全くなく *P. aeruginosa* のSTに3例(3%)IPM, meropenem に各1例(1%)見られたのみであった。

以上の結果からVITEK2で得られる感受性成績は agar dilution 法によるMIC値を正しく反映し有用であると示唆された。

セフジニールを含む各種経口抗菌薬に対する臨床分離菌の感受性比較

株式会社ビー・エム・エル 総合研究所

○星野和夫、小川美保、江田孝志、監物正視
中村貞博、瀬戸 勇

【目的】1999年に分離された主要菌に対する各種経口抗菌薬の抗菌力の比較を行い、治療薬選択上の適切な情報を提供する。

【方法】1999年8月から12月の5ヶ月間に分離した主要菌について、化学療法学会標準法に従いマイクロプロス法でMICを測定した。対照薬剤はCFDN、CFIX、CFPN、CDTR、CFTM、CPDX、CCL、FRPM、AMPC、CAM、NFLX、MINOの12薬剤で、それぞれ力価の明らかなものを使用した。

【結果】主要菌に対しMIC₉₀が $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ 、を示す薬剤は、MSSA(100株)に対しCFDN、CFPN、CDTR、FRPM、AMPC、MINOの6剤であった。PSSP(50株)に対しCFDN、CFPN、CDTR、CFTM、CPDX、CCL、FRPM、AMPC、CAM、の9剤であったがPRSP(50株)に対しては、CFPN、CDTR、CFTM、FRPM、AMPC、の5剤であった。グラム陰性菌の*M.catarrhalis*(50株)に対しCFDN、CFIX、CFPN、CDTR、CFTM、CPDX、FRPM、CAM、NFLX、MINOの10剤、*H.influenzae*(50株)に対しCFDN、CFIX、CFPN、CDTR、CFTM、CPDX、NFLX、MINOの8剤、*E.coli*(100株)に対しCFDN、CFIX、CFPN、CDTR、CFTM、CPDX、FRPM、NFLXの8剤、*K.pneumoniae*(50株)に対しCFDN、CFIX、CFPN、CDTR、CFTM、CPDX、CCL、FRPM、NFLX、の9剤であった。

【結論】 β -ラクタム薬はグラム陽性菌およびグラム陰性菌の広い菌種に対し、検討した多くの薬剤が強い抗菌力を示したのに対し、CAMおよびMINOはグラム陽性菌に優れるが、グラム陰性菌に対しては抗菌力が劣った。小児科領域に適応を有するNFLXは一部の菌種に対し優れた抗菌力を示したものの菌種によっては耐性株を含め広い分布を示した。

臨床分離菌に対する注射用各種 β -ラクタム薬の抗菌作用

株式会社ビー・エム・エル 総合研究所

○小川美保、星野和夫、江田孝志、監物正視
中村貞博、瀬戸 勇

【目的】1999年に分離された主要菌に対する注射用 β -ラクタム薬の抗菌力を測定し、その成績を報告する。

【方法】1999年8月から12月の5ヶ月間に分離した主要菌について化学療法学会標準法に従いマイクロプロス法でMICを測定した。対照薬剤はCFSL、CPR、CZOP、CFPM、FMOX、CAZ、CEZ、CTM、IPM、PAPM、MEPM、SBT/CPZ、SBT/ABPCの13薬剤で、それぞれ力価の明らかなものを使用した。なお、*S.aureus*および*S.pneumoniae*の耐性区分はNCCLSの基準に従った。

【結果】上記薬剤中代表的な薬剤のMIC₉₀は以下のとおりである。MSSA(100株)に対しCFSL: $1 \mu\text{g/ml}$ 、CAZ: $8 \mu\text{g/ml}$ 、IPM: $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ 、SBT/CPZ: $4 \mu\text{g/ml}$ 、であり、上記薬剤順にMRSA(100株)に対し $32 \mu\text{g/ml}$ 、 $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ 、 $64 \mu\text{g/ml}$ 、 $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ 、PSSP(50株)に対し $0.25 \mu\text{g/ml}$ 、 $4 \mu\text{g/ml}$ 、 $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.25 \mu\text{g/ml}$ 、PRSP(50株)に対し $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $16 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.25 \mu\text{g/ml}$ 、 $8 \mu\text{g/ml}$ 、*H.influenzae*(50株)に対し $0.25 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.25 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、*E.coli*(100株)に対し $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.25 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.13 \mu\text{g/ml}$ 、 $2 \mu\text{g/ml}$ 、*K.pneumoniae*(50株)に対し $0.25 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.25 \mu\text{g/ml}$ 、 $8 \mu\text{g/ml}$ 、*P.aeruginosa*(100株)に対し $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ 、 $32 \mu\text{g/ml}$ 、 $16 \mu\text{g/ml}$ 、 $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ 、であった。

【結論】第4世代セフェムおよびカルバペネムはMRSAおよび*P.aeruginosa*を除き総体的に強い抗菌力を示した。

Legionella の臨床分離菌における薬剤感受性の検討

東邦大学医学部付属大森病院 臨床検査部¹⁾

東邦大学医学部微生物学教室²⁾

○村上日奈子¹⁾、松本哲哉¹⁾²⁾、小林隆夫²⁾、磯貝健次²⁾、
岩田守弘¹⁾、古谷信彦¹⁾²⁾、館田一博¹⁾²⁾、山口恵三¹⁾²⁾

【目的】 *Legionella* を対象とした薬剤感受性検査は方法が煩雑であり、また臨床で本菌が分離されることは稀であるため、ルチン検査として行うことは困難である。これまで寒天平板法などを用いた *Legionella* の薬剤感受性成績の報告は散見されるものの、標準法として確立されたものは無い。そこで今回我々は簡便に施行でき、栄養要求性や培養条件の厳しい菌種に対しても有用性が高いとされている Etest を用いた MIC 測定を *Legionella* 属を対象として試みるとともに寒天平板希釈法との比較検討を行った。

【方法】 対象菌種は *Legionella* 属の ATCC 株計 3 株と臨床由来株計 23 株、およびコントロールとして *S. aureus* ATCC 29213 株と *E. coli* ATCC 25922 株を使用した。薬剤はマクロライド 4 剤 (EM, CAM, RXM, AZM)、キノロン 2 剤 (LVFX, SPFX)、β-ラクタム 3 剤 (PIPC, CAZ, IPM)、および RFP, MINO, GM の計 12 薬剤を対象とし、培地は BCYE α 寒天培地を使用した。Etest は Etest® (AB BIODISK、アス力純薬) を用いて Etest technical guide に従い、寒天平板希釈法は NCCLS に準じ、それぞれ 48、72、96 時間後に判定を行った。

【結果】 主な薬剤の MIC₅₀ および MIC₉₀ は Etest では EM (0.125, 0.38)、RFP (0.008, 0.012)、MINO (1, 1.5)、LVFX (0.094, 0.125)、寒天平板希釈法では EM (1, 2)、RFP (0.016, 0.016)、MINO (2, 2)、LVFX (0.25, 0.25) であった。判定時間を考慮すると 48 時間後と 96 時間後の判定で MINO と IPM では 2 管以上シフトする株が多く存在した。

【考察】 全体的に Etest に比べ寒天平板希釈法の方が高い MIC を示す傾向がみられた。12 薬剤中 RFP が最も良好な感受性を示し、マクロライドとキノロンがそれに続いた。判定時間においては寒天平板希釈法では 48 時間後でも充分判読可能であったが Etest では 72 時間後判定の方が容易であった。以上より Etest は *Legionella* 属の MIC 測定においても有用性が高いと考えられた。

九大第一内科入院患者由来の腸球菌の薬剤感受性とニューキノロン耐性

九州大学大学院医学系研究科病態修復内科学¹⁾、
新小倉病院²⁾

○山方昭弘¹⁾、岡田薫¹⁾、内田勇二郎¹⁾、

陀間隆博¹⁾、澤江義郎²⁾

【目的】 近年、本邦でも VRE の報告が増加しており、腸球菌感染症について重要性が高まっている。また、当院では、悪性造血器疾患に対するニューキノロン系等の予防投与のため、本系統薬に耐性の腸球菌が分離されている。そこで、過去 7 年間に九大第一内科入院患者より分離された腸球菌 217 株について、薬剤感受性を比較検討し、その現状を把握した。

【方法】 1993 年から 1999 年 11 月末まで、九州大学医学部付属病院第一内科入院患者由来の *E. faecalis* 217 株について、ABPC、CAZ、IPM、GM、CAM、TEIC、VCM、TFLX に対する薬剤感受性を日本化学療法学会標準法(寒天平板希釈法)に準じて測定した。そのうち、166 株については、SPFX、CPFEX、NFLX についても同様にして感受性を測定した。

【結果】 217 株の検体別内訳は、尿 33.6%、咽頭 23.5%、喀痰 16.6%、便 10.6%、血液 5.5%、口腔歯肉 4.1%、その他 6.1% であった。最も強い抗菌力を示したのは TEIC であり、全株 MIC が 0.8 μg/ml 以下であった。ついで、VCM であったが、TEIC より 2 管ほど低感受性であった。TFLX の薬剤感受性は好感受性と低感受性の 2 相性になっており、MIC が 50 μg/ml 以上の株が 217 株中 93 株あり、そのうち、SPFX、CPFEX、NFLX に対する MIC がともに 100 μg/ml 以上の株が 39 株あった。また、その 39 株中 2 株が、IPM に対する MIC が 100 μg/ml 以上であったが、39 株すべて TEIC、VCM に対して好感受性であった。

【考察】 VCM に対する最も低感受性であった 1 株は、MIC が 6.3 μg/ml であった。TFLX 高度耐性腸球菌 (MIC で 50 μg/ml 以上) の株は、1993 年 29.4%、1994 年 30%、1995 年 56.3%、1996 年 30.4%、1997 年 47%、1998 年 34%、1999 年 60% と分離されており、今後もこれらの株の監視が重要と思われる。

Lomefloxacin点眼液の臨床効果と薬剤感受性

白根健生病院眼科¹⁾、新潟大学眼科²⁾
○大石正夫¹⁾、宮尾益也²⁾

(目的) ロメフロキサシン眼科耳科用液(以下、LFLX点眼液)の臨床効果と、薬剤感受性検査成績について報告する。

(方法) 平成 7年～11年に新潟市中病院眼科において、外眼部感染症の治療に、LFLX点眼液を1日3回点眼して調査した症例を中心に、臨床的および細菌学的検討を行った。

効果判定は、「汎用性抗生物質等点眼薬の市販後調査における評価基準(1998)」により行った。

(結果) 結膜炎 24例、眼瞼炎 10例、麦粒腫 6例、瞼板腺炎 5例、涙囊炎 12例、角膜炎 5例、計 62例に点眼治療して、臨床効果で改善率 80.6%を示した。細菌学的効果で菌消失率は 79.0%であった。

初診時検出菌は、*S. epidermidis*, *S. aureus*がもっとも多く、*Streptococcus* spp., *E. faecalis*, *Moraxella* spp., *Acinetobacter*などの単独または複数菌であった。薬剤感受性検査で MICが測定された症例について臨床効果との関係を見るに、LFLXに感受性を示した大部分の症例では症状の改善がみとめられた。低感受性を示した症例でも臨床所見の改善がみられたものがあつた。

点眼による副作用は 1例にもみられなかった。

(結論) 点眼抗菌薬は、点眼液 1滴中に含まれる量が高濃度であるために、検出菌の薬剤感受性検査成績と臨床効果の不一致をみることが少なくない。今回の症例中、MRSAをはじめ LFLXに低感受性の症例において、LFLX点眼液による菌の消失と臨床症状の改善がみられた。これは外眼部感染症でみられることで、全身投与を必要とする場合には眼組織内移行とも関連して、薬剤感受性成績により薬剤を選択すべきことは当然である。

局所療法の薬剤選択のうえに、薬剤感受性成績をどのように反映させるか、今後の課題である。

耳鼻咽喉科領域における各種耐性菌の現況
-第2回全国サーベイランスの成績から-

日本耳鼻咽喉科感染症研究会
○鈴木賢二、馬場駿吉

(目的) 耳鼻咽喉科領域感染症における細菌の分離頻度と薬剤感受性の動向を把握することを目的とした全国サーベイランスを実施した。

(対象と方法) 1998年11月より1999年3月末までの間に、全国80大学の耳鼻咽喉科科学教室とその関連病院ならびに開業医を受診した急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍、急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎、急性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎の患者から検体を採取し、三菱化学ピーシーエルにて培養同定および薬剤感受性を集中測定した。

(結果) 今回のサーベイランスで分離された *S. aureus* 786株のうち123株(15.6%)がMRSAであった。また、*S. pneumoniae* は228株分離され、そのうち65株(28.5%)がPISP、50株(21.9%)がPRSPであった。同様に、*H. influenzae* は281株分離され、そのうち264株(94%)がβ-ラクタマーゼ非産生株であり、うち65株(24.6%)にアンピシリンに中等度の耐性(MIC \geq 1 μ g/ml)が認められBLNARに相当すると考えられた。これらBLNAR株は、SBTPC、CCL、CFDNおよびFRPMに耐性を示したが、CDTR、CMXおよびCPFXには感受性であった。今回の結果と1994年に実施したサーベイランスの結果を比べると、MRSA、PRSPの検出率が高くなり、耐性菌の増加がみられた。特に5歳以下の症例にMRSA、PRSPおよびBLNARの検出率が高かった。

(考察) 耳鼻咽喉科領域感染症の主要起炎菌である *S. aureus*, *S. pneumoniae* および *H. influenzae* のβラクタム薬に対する耐性化が進んでいることから、耐性菌の出現を予防するための抗菌薬適性使用措置が必要と考える。

伝染性膿痂疹から分離の黄色ブドウ球菌の感受性および地域間の検討—過去3年間の比較
高知県立安芸病院皮膚科¹⁾、同 検査部²⁾、
安芸市³⁾

○池田政身¹⁾、井津文江²⁾、尾木さおり³⁾

【目的】伝染性膿痂疹から黄色ブドウ球菌（以下黄色ブ菌）を分離し、各種抗菌剤に対する感受性を測定し、患者の住所から地域的な広がりを検討した。

【方法】'97年1月から'99年12月の間、安芸病院皮膚科および尾木医院（'98年および'99年のみ）を受診した伝染性膿痂疹の患者から黄色ブ菌を分離し、ABPC、CEZ、CTM、FMOX、CFDN、EM、MINO、GM、IPM、FOM、VCM、LVFXについて1濃度ディスク法にて感受性を測定。MRSAはCZXの阻止円にて判定。合わせて患者の住所を調査し、地域的な広がりを検討。

【結果】'97年は96株、'98年は127株（尾木医院66株）、'99年は80株（尾木医院44株）の黄色ブ菌を分離。MRSAは'97年は30.2%、'98年は7.9%、'99年は32.5%とばらつきがあった。全体の感受性を見るとMSSAではほとんどの抗菌剤に感受性良好で、FOMで約10%、GMで約50%、EMで約40%、ABPCで約90%が耐性。MRSAではMINOおよびVCMには耐性なく、ABPCでほぼ100%、GMで約95%、CFDNで約30%が耐性。EMは約20%から約70%と耐性が増加し、FOMは約70%から約30%、IPMは約20%から約4%と耐性が減少した。地域別のMRSAの割合をみると'97年は安芸市内が40.4%、市外が14.7%、'98年は安芸市内が6.7%、市外が14.3%、'99年は安芸市内が29.1%、市外が41.7%であった。

【結論】安芸病院でみると伝染性膿痂疹の総数は年度毎に減少。MRSAは'97年は30.2%とそれ以前より急増、これは特定の保育園での集団発生であったため、予防対策をとったところ'98年は減少したが、'99年は32.5%と再増。特に安芸市外でのMRSAの増加が著明で、MRSAの周辺地域への拡散が危惧される。

“とびひ”分離ブドウ球菌に対する各種経口抗菌薬の抗菌作用およびセフジニールと他の抗菌薬との併用効果

藤沢薬品工業株式会社・開発本部¹⁾、

株式会社ビー・エム・エル総合研究所²⁾

横田 好子¹⁾、星野和夫²⁾、小川美保²⁾、江田孝志²⁾、
監物正視²⁾、中村貞博²⁾、瀬戸 勇²⁾

【目的】小児に発症するとびひ（伝染性膿痂疹）の起炎菌の殆どは黄色ブドウ球菌である。最近ではMRSAが起炎菌となり、治療に難渋する症例も増えていると言われている。そこで1999年に関西地区において分離された黄色ブドウ球菌の耐性頻度、薬剤感受性、生物学的性状およびセフゾンと他の抗菌薬との併用効果を検討したので報告する。

【方法】“とびひ”と診断された患児から分離された黄色ブドウ球菌88株を用いた。抗菌力の測定は化学療法学会標準法の寒天平板希釈法によった。MRSAの耐性基準はMIPICに対するMIC： $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$ とした。併用効果はチェッカーボード法により併用時のMICとFICindexを算出した。生物学的性状検査はアンカ生研（株）の検査キットを用い、コアグラゼ型、エンテロトキシン、TSST-1を決定した。

【結果・結論】黄色ブドウ球菌に対するMRSAの頻度は26/88(29.5%)であった。MRSAを含む88株に対するMIC₈₀($\mu\text{g/ml}$)はCFDN:3.13、CFPN:12.5、CFTM:25、CPDX:25、CDTR:6.25、FRPM:0.39、MINO:0.1、CAM:100、AMPC:25であった。また、CFDNとOTCとの併用によるMIC₈₀は、CFDN単独 $3.13 \mu\text{g/ml}$ →併用 $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、OTC単独 $0.39 \mu\text{g/ml}$ →併用 $0.2 \mu\text{g/ml}$ と、両剤の併用によってそれぞれの抗菌力が増強し、90%の株が相乗ないし相加作用を示し、平均FICindexは0.65であった。他の薬剤との併用効果も検討中でその成績も合わせて報告する。

アンケートより見た抗MRSA薬剤 Part-II

名古屋市立大学第1外科

○長谷川正光, 竹山廣光, 真辺忠夫

(目的) 我々は昨年の総会でMRSA治療薬の認識を、外科医、薬剤師、看護婦を対象に調査し報告した(n=140)。今回は名古屋市立大学病院で同様のアンケートを行い若干の結果を得たので報告する。

(対象及び方法) 昨年12月に医局単位で調査票を配布し2000年1月に回収(括弧内に回収数を示す)

内科系医師: 内科 [3講座] (24, 10, 5), 皮膚科(12)

外科系医師: 外科 [1講座] (23), 産婦人科(18),

耳鼻咽喉科(7), 泌尿器科(5)

(結果) 各種薬剤の既知度を示す(既知者/回答者)

| | 内科系医師 | 外科系医師 | 総計 |
|------|-------|-------|---------|
| VCM | 51/51 | 52/53 | 103/104 |
| ABK | 45/51 | 53/46 | 91/104 |
| TEIC | 44/51 | 28/53 | 73/104 |

一般的な薬剤アレルギー確認方法(記載者/回答者)

| | 内科系医師 | 外科系医師 | 総計 |
|---------|-------|-------|-------|
| 皮内テスト | 47/48 | 41/44 | 88/92 |
| ブリックテスト | 26/48 | 15/44 | 41/92 |
| パッチテスト | 11/48 | 5/44 | 16/92 |
| 静注試験 | 2/44 | 4/44 | 6/92 |

またTEIC使用時の薬剤アレルギー確認方法としてブリックテスト→皮内テストと記載された方の数

内科系医師 7人 外科系医師 3人 総計 10人

ローディングドーズを、内科系医師では47回答中29人、外科系医師では50回答中20人が既知であり、半減期が50時間以上とされる薬でローディングドーズを行うことについては、否定的な見解や疑問が寄せられ、なかには「実用域での血中半減期はもっと短いと聞いてます。」とのコメントを書かれた方もみえた。

(考察) 薬剤を安全に使う手順迄は伝達されていない。使用者の情報に対する疑問の解消がなされていない。

(結語) 安全に薬剤を使用するために(1)基礎的な教育の充実(2)薬剤使用側と製造側でもっと速く情報を交換できるシステムの構築が大切である。

メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対して臨床使用されている抗菌剤の感受性-1999年分離株を用いて-

千葉大学・薬学部・微生物薬品化学

○鈴木仁人, 中村昭夫, 小原康治, 澤井哲夫

[目的] 近年、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA)によって引き起こされる院内感染症は、その菌の多剤耐性のため深刻な問題となっており、様々な研究がなされている¹⁻³⁾。同感染症に対して保険適用が認められている薬剤はVCM、TEIC、ABK、MUPのみである。本研究では、現在MRSA感染症に対して臨床で使用されている、又は有効と報告されている抗菌剤15種に対しての最新臨床分離MRSAの薬剤感受性を測定し比較した。

[方法] 菌株:1999年国内臨床分離MRSA100株。薬剤(治療略語):VCM、TEIC、ABK、MUP、RFP、ST、CPFX、STFX、IMP、FMOX、CFSL、FA、CP、MINO、FOM。最小発育阻止濃度(MIC)測定:日本化学療法学会標準法、又は各薬剤MIC測定小委員会法の規定による寒天平板希釈法に準じて行った。

[結果及び考察] 現在、MRSA感染症に対して最も汎用されているVCM、TEICは共にグリコペプチド系抗生物質であり、MIC₉₀値はそれぞれ1.56、3.13µg/mlで抗菌力は同程度であった。ABKはVCM、TEICより切れ味は鋭いがMIC₉₀値は6.25µg/mlであり、耐性菌(MIC₉₀≥25µg/ml)は6%であった。保険適用外の薬剤では、STのMIC₉₀値は1.56µg/mlであり、非常に強い抗菌作用を示した。唯一の治験薬であるSTFXのMIC₅₀、MIC₉₀値はそれぞれ0.78、6.25µg/mlで、従来のキノロン剤であるCPFX(MIC₅₀、MIC₉₀値はそれぞれ50、≥200µg/ml)よりも極めて強い作用であった。15薬剤中、顕著な抗菌力を示したのはRFP、FAでMIC₉₀値はそれぞれ0.0004、0.39µg/mlであった。特にRFPは今回使用した全薬剤の中で群を抜いた作用を発揮し*in vitro*では最も優れた薬剤であった。[文献]1)中村ら:J.J.A.51:494,1998. 2)小原ら:J.J.A. (in press),2000. 3)山田ら:医学の歩み(in press),2000. [共同研究者:中川美有紀, 都澤いずみ(千葉大学・薬学部・微生物薬品化学)]

Teicoplanin および Vancomycin の MRSA に対する
感受性測定精度に関する検討. その 1. 希釈法

千葉大学臨床検査医学 ○菅野治重,
千葉大学病院検査部 久保勢津子, 高橋公毅,
天理よろづ相談所病院臨床病理 相原雅則,
帝京大学院中央検査部 川上小夜子,

〔目的〕 Vancomycin (VCM) 耐性株が注目されており、検査室も耐性株の確実な検出法の整備が急務となっている。今回 MRSA を中心に希釈法における Teicoplanin (TEIC) と VCM の MIC 測定について検討した。

〔方法〕上記 3 施設において 1999 年に患者検体から分離された MRSA105 株について TEIC と VCM に対する MIC を各種希釈法によって測定した。希釈法は、微量液体希釈法と平板希釈法を用い、いずれも 24 時間と 48 時間培養後に MIC を判定した。測定用培地は、微量液体希釈法は Cation adjusted Mueller-Hinton broth (CAMHB) と Brain Heart Infusion broth (BHIB) を、平板希釈法は Mueller-Hinton agar (CAMHA) と Brain Heart Infusion agar (BHIA) を用いた。VCM は MU3 培地における MIC も検討した。平板希釈法では 10^6 /ml と 10^8 /ml の接種菌液を用いて菌量の影響も検討した。

〔結果〕 NCCLS 標準測定法に準拠した場合、MHB および MHA を用いた微量液体希釈法と平板希釈法とも、24 時間培養後の TEIC と VCM の MIC の中央値はいずれも $1 \mu\text{g/ml}$ 、上限値は TEIC $8 \mu\text{g/ml}$ 、VCM $4 \mu\text{g/ml}$ であった。これに対し BHIB および BHIA を用いた場合は、CAMHB と MHA に比べて TEIC と VCM の MIC はいずれも 1 管程度上昇し、さらに培養時間を 48 時間に延長した場合や、 10^8 /m の接種菌液を用いた場合は、MIC はさらに 1 管程度上昇し、上限値は TEIC $16 \mu\text{g/ml}$ 、VCM $8 \mu\text{g/ml}$ となった。MU3 培地での MIC は BHIA とほぼ同等であった。

〔考察〕 TEIC と VCM の MIC は、CAMHB と MHA を用いた場合に比べ、BHIB と BHA では比例的に 1 管程度上昇し、培養時間延長と高濃度菌液接種によって MIC はさらに 1 管程度上昇した。VCM 耐性株の確実な検出には、測定培地の種類、培養時間、接種菌量などの測定条件を厳しく守る必要がある。

Teicoplanin および Vancomycin の MRSA に対する
感受性測定精度に関する検討

その 2. ディスク拡散法

天理よろづ相談所病院 1) ○相原雅典、小松 方
千葉大学医学部附属病院 菅野治重、久保勢津子
帝京大学附属病院 川上小夜子、松村 充

〈目的〉黄色ブドウ球菌や腸球菌のグリコペプチド薬の簡易感受性測定法として、トリディスク法 (トリ: 榮研)、昭和ディスク法 (昭和: 昭和)、KB ディスク (KB: 榮研)、センシディスク (B-D) および E-Test 法 (E: AB BIODISK) 等が用いられている。これらの簡易測定法の中には測定精度を疑問視されているものもあり、再評価が必要であると考えた。

〈方法〉3 施設に於いて 1999 年に患者検体から分離した 105 株の MRSA を使用し、Teicoplanin (TEIC)、Vancomycin (VCM) および Arbekacin (ABK) の感受性を、5 種のディスク法と微量液体希釈法 (日本化学療法学会標準法) で測定した。各簡易法で得た成績と MIC 値との相関および判定基準の精度を評価した。

〈結果〉希釈法による MIC 値は VCM で 0.5 から $4.0 \mu\text{g/ml}$ 、TEIC で ≤ 0.25 から $8.0 \mu\text{g/ml}$ 、ABK で ≤ 0.125 から $8.0 \mu\text{g/ml}$ の範囲に分布した。ディスク法では VCM は KB で 17 から 22mm、昭和は 13 から 18mm、トリは 2+ と 3+、E では 0.5 から $2.0 \mu\text{g/ml}$ までに分布した。同様に TEIC では KB で 16 から 21mm、昭和は 8 から 24mm、トリは 1+ から 3+、E では 0.5 から $4.0 \mu\text{g/ml}$ までに分布した。ABK (E なし) では KB で 17 から 27mm、昭和は 17 から 32mm、トリは 2+ と 3+ に分布した。MIC 値と阻止帯の相関を係数 (r) で対 KB、対昭和、対トリおよび対 E の順にみると、VCM では 0.013、0.118、0.194、0.262、TEIC では 0.143、0.206、0.193、0.425、ABK では 0.552、0.530、0.487 となった。NCCLS の MIC ブレークポイントを基準として MIC 値と簡易法毎の成績から Major、Very major および Minor (MNE) エラーの出現頻度を見た。何れの方法でもメジャーエラーは無く、MNE のみが VCM トリで 6 株 (5.7%)、TEIC トリで 62 株 (59%)、ABK KB で 2 株 (1.9%)、ABK 昭和で 5 株 (4.8%)、ABK トリで 4 株 (3.8%) 認められた。

〈結論〉阻止帯径は、接種菌量とディスク内抗菌薬含量に依存し変動するが、現行の簡易法は何れも規定された術式を守り、精度管理を行えば変動を最小限に止め得ることが明らかとなった。

ヘテロ VRSA に対する好中球活性酸素放出能についての検討

帝京大学医学部内科学講座¹⁾、微生物学教室²⁾

○小遊陽司¹⁾、島本祐子¹⁾、松本かおる²⁾、
伊藤 匡²⁾、村井圭子²⁾、杉山 肇¹⁾、
宮下 琢¹⁾、斧 康雄²⁾、西谷 肇¹⁾、
國井乙彦¹⁾

目的：最近、MRSA の中でも、ヘテロ VRSA の出現が問題となっている。今回、同一患者血液から分離された MRSA とヘテロ VRSA に対する好中球活性酸素放出能について検討した。

対象および方法：VCM 治療中にヘテロ VRSA へと変化した、MRSA 感染性心内膜炎症例の血中から分離された MRSA 3 株と、最初のヘテロ VRSA 株 (Ta-7) を用いた。平板培地で 18 時間培養後、H-I 液体培地で更に 18 時間培養し、菌液を調整して各株 1×10^7 CFU/ml と好中球 5×10^5 /ml を反応させ、ルミノール化学発光 (CL) を測定した。更に、Ta-7 株については、VCM 含有 ($2 \sim 16 \mu\text{g/ml}$) 平板培地で 18 時間培養後、VCM 耐性度の高い菌株を数株分離し、同様に CL を測定して、VCM 耐性度と CL の関係についても検討した。

結果：MRSA 3 株と Ta-7 株の CL 活性値 (平均ピーク値 \pm SD) は、MRSA 株ではそれぞれ、 $2.3 \times 10^4 \pm 1.2$ 、 $0.9 \times 10^4 \pm 0.6$ 、 $1.8 \times 10^4 \pm 0.8$ cpm で、Ta-7 株は $8.8 \times 10^4 \pm 4.4$ cpm であった。又、Ta-7 株の VCM 耐性度による CL 活性は、耐性度が高くなると CL が減少する傾向が認められた。

考察：同一症例血液から分離されたヘテロ VRSA で、MRSA より高い好中球 CL を認めた。

この結果は、一症例の限られた結果ではあるが、MRSA とヘテロ VRSA とで好中球活性酸素放出能が異なる可能性のある事が示唆された。

ヘテロ VRSA に対する imipenem と teicoplanin の併用効果について

順天堂大学 医学部 細菌学

○花木 秀明、平松 啓一

(目的)

ヘテロ VRSA (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*) には、vancomycin と β -lactam 薬の併用によって拮抗を示す株が多く存在することが報告されている。これらのヘテロ VRSA を用い、vancomycin と同系統である teicoplanin について、imipenem との併用による協力効果について検討した。

(方法)

用いた試験菌株は当教室保存の MRSA から、Mu3 培地で vancomycin と ceftizoxime の拮抗が確認され、かつ vancomycin の population analysis によって Mu3 株 (ヘテロ VRSA) と Mu50 株 (VRSA) の中間の耐性度を示す 11 株のヘテロ VRSA と Mu3 株及び Mu50 株の計 13 株を使用した。

Imipenem と teicoplanin の併用効果は、Brain heart infusion agar (BHIA, Difco) を用いた checker-board 法で測定した。

(結果)

用いた試験菌株に対する teicoplanin 単剤の MIC 値は、5 株が $16 \mu\text{g/ml}$ であり、残り 8 株は $32 \mu\text{g/ml}$ であった。

また、imipenem 単剤の MIC 値は $8 \mu\text{g/ml}$ が 1 株、 $16 \mu\text{g/ml}$ が 3 株、 $32 \mu\text{g/ml}$ が 2 株、 $64 \mu\text{g/ml}$ が 4 株、そして $128 \mu\text{g/ml}$ が 3 株であった。また、併用時の teicoplanin の MIC 値は $4 \sim 1 \mu\text{g/ml}$ まで下がり、同時に imipenem の MIC 値も $2 \sim 0.5 \mu\text{g/ml}$ まで下がった。これらの併用により、teicoplanin は $8 \sim 16$ 倍の活性増強が、また imipenem は $16 \sim 256$ 倍の活性増強が確認された。

従って、teicoplanin 低感受性菌もしくは耐性菌に対する teicoplanin と imipenem との併用療法は、検討する価値があると考えられる。

グリコペプチド低感受性*S.aureus*に対する
グリコペプチドと種々の薬剤の併用効果

東京女子医科大学 感染対策科

○菊池 賢、井戸田一朗、日台裕子、戸塚恭一

近年、グリコペプチドに対する感受性の低下した黄色ブドウ球菌、glycopeptide intermediate *S.aureus* (GISA) が大きな問題となってきた。現在、GISAに対して臨床的に感染組織中で到達しうる有効な薬剤は限られており、既存の抗菌薬で治療を行うためには、併用療法を考慮せねばならない状況にある。

平松らはMUSO株のバンコマイシン耐性の一因としてペプチドグリカンの架橋度が減少し、D-アラニル-D-アラニン残基を持つ細胞壁成分が増加することで、バンコマイシンがトラップされてしまうことをあげている。このことから、ペプチドグリカンのD-アラニル-D-アラニン生成を抑制するサイクロセリンとグリコペプチドとの併用効果をチェッカーボード法によるFIC値で調べた。対照として、ペプチドグリカン生成の別の段階を抑制するホスホマイシン、イミベネムとの併用効果を同様に測定した。対象はテイコプラニンのMICが $8\mu\text{g/ml}$ 以上かバンコマイシンのMICが $4\mu\text{g/ml}$ 以上の黄色ブドウ球菌16株 (MRSA 11株、MSSA 5株) である。

サイクロセリンのMICは $16\text{--}64\mu\text{g/ml}$ であり、単独で治療できる濃度には到達していなかった。バンコマイシンとのFICは $0.625\text{--}1.06$ で、相乗効果を呈したものはなかったが、テイコプラニンとサイクロセリンは16株中13株がFIC $0.25\text{--}0.5$ の相乗効果を示し、残り3株も $0.53\text{--}0.625$ の相加効果を示した。他の組み合わせではテイコプラニンとイミベネムのFICが14株で $0.13\text{--}0.5$ の相乗効果を示していた。サイクロセリンによる相乗効果がバンコマイシンでは認められずテイコプラニンで認められたことはテイコプラニン耐性とバンコマイシン耐性のメカニズムが異なる可能性を示唆している。コアグラセ陰性ブドウ球菌についても同様の検討を行っているので、併せて報告したい。

外科領域におけるバンコマイシンヘテロ耐性MRSAの臨床的意義
広島大学第1外科、同総合診療部*、同検査部**

○沖井一哉、竹末芳生、横山隆*、檜山英三*、板羽秀之**、松浦雄一郎

【目的】バンコマイシン (VCM) ヘテロ耐性MRSA (hetero-VRSA) の臨床上の意義について検討した。

【方法】1998年1月から1999年6月の間に、当科でMRSAが臨床分離された43症例80株を対象とし、VCMの最小発育阻止濃度 (MIC値) の測定、Mu3培地でのhetero-VRSAの判定、hetero-VRSAに対するパルスフィールド電気泳動法 (PFGE) を行い検討した。

【結果・考察】1) hetero-VRSA 判定上の問題点：対象の80株のMIC値は $0.5\text{--}2\mu\text{g/ml}$ であった。Mu3培地により、4症例 (9.3%) から分離された5株がhetero-VRSAと判定されたが、再検により3株がVCM感受性と判定された。またhetero-VRSA分離の4日後、テイコプラニン (TEIC) 投与中にもかかわらず、Mu3培地でVCM感受性と判定された菌株の分離症例もあった。これらはhetero-VRSA判定上の問題点と考えられた。2) VCM投与との関連：4症例全例が術後感染症を合併し、複数の抗生剤を投与され、術後30日以上経過していた。このうち2例にはグリコペプチド系抗生剤が投与されており、投与期間は、1例でVCM 9日間、1例でVCM 16日間、TEIC 81日間だった。3) MRSA難治性感染の有無：4例中3例が縫合不全、褥瘡感染、術後縦隔肺炎による菌血症といった難治感染であり、1例はcolonizationであった。4) VCM感受性の推移：VCMが投与された難治2症例は、VCM感受性株からhetero-VRSAへの移行が認められた。5) 院内感染の有無：PFGEを施行したところ、2例が同一のパターンであり、院内感染と考えられた。

【結語】1) hetero-VRSA に関しては、VCM投与後の難治例で、VCM感受性株からhetero-VRSAへの移行が認められたが、VCM非投与例やcolonizationの症例もあり、院内感染の可能性も考えられた。2) Mu3培地でのhetero-VRSAの判定上の問題点が認められた。3) 以上よりhetero-VRSAの臨床的意義には、症例を増やしてさらなる検討が必要と考えられた。

バンコマイシンに抵抗を示したMRSAと緑膿菌との混合感染にRFP+ST+LVFXを使用し完治し得た高齢者の1症例

岩手県立住田病院薬剤科
○石橋貞良

(目的) 高齢者で、バンコマイシンに感受性を示したものの治療困難であったMRSAと緑膿菌の混合感染の症例に対し、3種のそれぞれの作用機序の異なるRFP+ST+LVFXの併用療法により両菌の同時消失を試みた。(方法) 本症例は88才女性で他病院にて肺炎・胸膜炎で加療しているうちに喀痰よりMRSAが検出され、VCM 0.5G/日/7日間投与を受け菌の消失をみないまま当院に転院となった。その後の細菌検査で緑膿菌との混合感染であることが判明したが、前病院からの指示のままの処方踏襲していた。しかし両菌の検出が継続しているため薬剤科に相談があり、適応外であったがRFP 3 Cap+ST 3.0G+LVFX 3 T/3×1/日で14日間連続投与を試みた。(結果) 上記3薬剤投与7日目の検体(喀痰)からMRSAと緑膿菌の両菌が検出されず、さらに7日後の検査でも両菌共検出されなかった。またCRPは薬剤投与直後から一時上昇したがT-BIL・D-BIL・GOT・GPT・LDH・ALPや電解質等の値には殆ど影響なかった。本症例は昭和62年から高血圧症・糖尿病・高脂血症・高尿酸血症など多疾患を併発していた高齢者であったが、幸いにも著効を示した。(考察) 当院は地域の小規模病院のため臨床検査科では細菌学的検査は外注に委ねているが、その結果が来るまで5日間を要するため、下記の点に留意し、好ましい結果が得られたと考える。

○結核治療薬であるRFPはその耐性菌の出現を防ぐためMRSAへの抗菌力とはかけ離れてはいるものの1日3 Capの投与とした。○STの投与量は3~4 G/3~2回/日と症例の状況に応じて決めた。

○LVFXは3~6 T/3回/日とした。

以上の3薬剤は1度の休業もなく14日間投与し続けた。また、RFPは酸化され易いので、看護科においてその都度カプセルを開封して投薬した。

ムピロシン導入前後の気道由来MRSAの薬剤感受性変化とムピロシン耐性MRSAの動向

長崎大学熱帯医学研究所内科：○渡辺 浩、真崎宏則、麻生憲史、渡辺貴和雄、大石和徳、永武 毅

杏林病院内科：小林 忍

【目的】既に我々はムピロシン鼻腔用軟膏導入後ムピロシンに対し、MIC6.25~25 μg/mlの中等度耐性を示すMRSAが出現したことを報告したが、今回耐性の動向を明らかにする目的で以下の検討を行った。

【対象と方法】杏林病院で分離されたムピロシン導入前(A期：1990年6月~1996年8月)のMRSA90株(56症例、鼻腔17株、咽頭12株、喀痰61株)と導入後初期(B期：1996年9月~1998年1月)のMRSA168株(48症例、鼻腔39株、咽頭62株、喀痰67株)および導入後後期(C期：1999年2月~9月)のMRSA99株(67症例、鼻腔30株、咽頭26株、喀痰43株)についてMIC(14薬剤、寒天平板法：化療標準法)を測定し比較検討した。

【結果】MIPIC, CAZ, FMOX, EM, CLDMのA~C期のMIC₅₀, MIC₉₀値(μg/ml)は、いずれもそれぞれ>100, >100であった。ABKのMIC₅₀, MIC₉₀はA期0.78, 1.56, B期0.78, 3.13, C期0.39, 0.78、同じくVCMではA期1.56, 1.56, B期1.56, 3.13, C期0.78, 1.56、MINOではA期0.20, 12.5, B期6.25, 25, C期0.20, 25, LVFXでは、A期12.5, 25, B期6.25, 25, C期6.25, 100, IPM/CSではA期50, 100, B期100, >100, C期50, >100, CTMではA期50, >100, B, C期>100, >100, ABPCではA期25, >100, B, C期50, 100であった。ムピロシンに対するMICはA期は0.05~0.78に分布し、MIC₅₀ 0.39, MIC₉₀ 0.78であったのに対し、B期は0.10~25に分布し、MIC₅₀ 0.39, MIC₉₀ 12.5, C期は0.10~50に分布し、MIC₅₀ 0.39, MIC₉₀ 12.5であった。

【結論】ムピロシン耐性MRSAはいまだ鼻腔内除菌に問題のないMIC50 μg/ml以内に止まっていたが、今後高度耐性株の出現に注意が必要と思われる。

共同研究者：佐藤晃嘉

腎疾患を有するMRSA鼻腔保菌者に対するムピロシン軟膏の使用と薬剤感受性

東京慈恵会医科大学内科学講座第二

○吉川晃司、相澤久美子、吉田正樹、柴 孝也、細谷龍男

【背景】腎疾患患者とくに慢性腎不全患者・透析患者において、感染症は予後を左右する大事な合併症の一つである。当科における慢性腎不全患者に発症した細菌性肺炎、敗血症の検討で、MRSAは起炎菌の約10%を占めていた。そこで我々は腎疾患を有するMRSA鼻腔保菌者に対し、ムピロシン軟膏を使用し、その効果と各種薬剤に対する薬剤感受性を調べた。

【対象】1999年7月～2000年1月に当科に入院した腎疾患患者 182例

【方法】当科に入院した腎疾患患者に対して鼻腔内MRSA検査を施行し、陽性患者に対し、ムピロシン軟膏を1日3回、3日間両鼻腔塗布した。効果判定は、ムピロシン軟膏塗布直前、最終塗布の翌日及び最終塗布1週間後に鼻腔内MRSA検査を施行し、除菌・副作用の有無について検討した。なおムピロシン軟膏塗布直前の検査でMRSA陰性例、試験途中で退院した症例は除外した(脱落例)。MRSAの薬剤感受性は日本化学療法学会標準法微量液体希釈法にて測定した。

【結果】鼻腔内MRSA検査陽性例は16例(腎障害2、慢性腎不全保存期5、血液透析または腹膜透析施行例9)であった。脱落例5例を除く11例について解析した。除菌効果は塗布前→最終塗布後翌日で消失9、不変2、塗布前→最終塗布1週間後翌日で消失10、不変0、判定不能1であった。追跡調査では、2例にMRSA再排菌を認め、そのうち両下肢麻痺を合併し入退院を繰り返していた1例にMRSAによる尿路および褥創感染症を併発した。ムピロシン軟膏を塗布した全例に副作用は認められなかった。MRSAの薬剤感受性ではバンコマイシン耐性菌は認められなかった。

【結語】ムピロシン軟膏は良好な除菌効果を示し、腎疾患患者におけるMRSA院内感染対策に有用であると考えられた。

1998年入院患者MRSA検出状況と

環境調査結果

足利赤十字病院 口腔外科¹⁾ 検査部細菌室²⁾

三菱化学BCL化学療法研究所³⁾

○山根伸夫¹⁾、川島千恵子²⁾、小林貞雄³⁾

院内感染予防対策上MRSA汚染は保菌患者および医療従事者の手指により伝播されるため院内感染源および経路の特定と病棟内の感染患者を含めた保菌患者数の把握は不可欠である。

入院患者よりのMRSA分離菌株は出来るだけ重複を避けるため1週間以内の同一患者、同一部位は1株とカウントした。その結果検出菌は434株であり、MRSAは全*S.aureus*株の67.6%であった。月別の患者数に大きな変動はなかったが、分離部位別では外科系病棟からの株は創部膿、ドレーン滲出液が多く、内科系病棟に血液、尿が多かった。

また環境調査は出来るだけ各病棟の条件を揃えるため病棟内のナースステーションテーブル(2カ所)、同水道蛇口、同電話機、同カルテラック、同薬台、処置台、無作為抽出のナースの手、休憩室テーブル、同冷蔵庫ドアなど8カ所をフードスタンプ(ニッスイ)にて行い、コアグラゼ、エンドトキシンの型別、TSS T-1の産生能についても調査した。コアグラゼの型別ではII型が圧倒的に多く、エンドトキシンの型別ではC型が多かった。数カ所の病棟ではナースステーションのテーブルや電話機からも菌が検出され、病棟によっては休憩室などのプライベートゾーンの汚染も見受けられた。

結論

1. 保菌患者数が増えると病棟内の汚染は増加する
2. 外科系病棟の方が汚染箇所が多かった
3. 休憩室などのプライベートゾーンの汚染も認められた

考察

1. 休憩室などのプライベートゾーンの汚染も考慮した感染対策が必要である
2. 各病棟の事情を勘案した感染対策が必要である

MRSA専用室における気道及び院内環境由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性

長崎大学熱帯医学研究所内科¹⁾、愛野記念病院²⁾

○渡辺貴和雄¹⁾、麻生憲史¹⁾、真崎宏則¹⁾、
渡辺 浩¹⁾、大石和徳¹⁾、永武 毅¹⁾、
井口和幸²⁾、鬼塚正三郎²⁾、坂本 颯²⁾、
松本慶蔵²⁾

<目的>院内感染対策継続中の老人病院MRSA専用室において、患者及び院内環境（以下環境と記す）由来黄色ブドウ球菌の分離状況を薬剤感受性をもとに、分離された時間帯を考慮して解析する。

<材料及び方法>1998年9月～11月の3ヶ月に亘り、院内感染対策継続中の老人病棟MRSA専用室において、患者気道、便、褥瘡由来黄色ブドウ球菌と環境由来黄色ブドウ球菌を収集した。患者検体の収集はMRSA専用室入院患者14例において調査日の午前中の同一時間帯に、鼻腔、咽頭、喀痰、便、褥瘡の培養を実施した。環境菌の収集は、断面調査日の前日の午後8時より調査日翌日の午前8時までの計36時間を5つの時間帯に区切り、各時間帯において血液寒天培地を専用室内5カ所と廊下1カ所の計6カ所に静置して行なった。分離保存された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性試験は30薬剤を対象に本学会標準法に準じた寒天平板希釈法によるMICを検討した。

<成績>患者由来黄色ブドウ球菌は、鼻腔22株、咽頭18株、喀痰22株、便6株、褥瘡15株、計83株検出され、MRSA(DMPPC: MIC \geq 12.5 μ g/ml)は78株(96.2%)であった。一方環境由来黄色ブドウ球菌は計180カ所中61カ所から検出され、MRSAは40株(56.3%、1カ所から複数株収集したものも含む)分離された。又患者、環境由来黄色ブドウ球菌のMINO、GM両剤に対する耐性率はMINOで患者：環境は54株(67%)：9株(14%)、GMでは12株(15%)：24株(37%)であった。

<結語>患者及び環境由来黄色ブドウ球菌のMICを検討し以下の結果を得た。①患者、環境からのMRSAの分離率は夫々96.2%、56.3%であった。②患者、環境由来黄色ブドウ球菌のMINO、GMに対する耐性率には明確な差異が見られた。

MRSA専用室における患者および環境由来黄色ブドウ球菌の伝播様式 —分子疫学的断面調査—

長崎大学熱帯医学研究所内科¹⁾、愛野記念病院²⁾、宮崎県立看護大学³⁾、北里大学⁴⁾

○麻生憲史¹⁾、真崎宏則¹⁾、渡辺 浩¹⁾、
光嶋博昭¹⁾、渡辺貴和雄¹⁾、大石和徳¹⁾、
永武 毅¹⁾、松本慶蔵²⁾、
島内千恵子³⁾、井上松久⁴⁾

(目的)院内感染対策継続中の老人病棟MRSA専用室において、患者の気道、便および褥瘡由来黄色ブドウ球菌の専用室内での伝播様式における環境由来黄色ブドウ球菌の関与について、分離時間帯を考慮して明らかにする。

(材料および方法)院内感染対策継続中の老人病棟MRSA専用室において、1998年9月8日午後8時より9月10日の午前8時までの計36時間を調査期間として、断面調査を実施した。患者検体は、MRSA専用室入院患者において、9月9日の午前中の同一時間帯に、気道(鼻腔、咽頭、喀痰)、便および褥瘡の培養を実施し収集した。環境菌は、調査期間を5つの時間帯に区切り、各時間帯に血液寒天培地を専用室内5カ所と廊下の1カ所の計6カ所に静置して収集した。環境菌の培養で、コロニーの形態が異なる場合は複数株を保存した。分離保存された黄色ブドウ球菌について、パルスフィールドゲル電気泳動法を実施し、遺伝型より菌の同一性を経時的・分子疫学的に解析した。なお、黄色ブドウ球菌は、寒天平板希釈法により、MICを測定した。

(結果)MRSA専用室において、患者由来黄色ブドウ球菌は、気道で鼻腔3株、咽頭4株、喀痰5株の計12株(MRSA100%)、便2株(MRSA100%)、褥瘡2株(MRSA100%)が分離された。環境由来黄色ブドウ球菌は、計30カ所中14カ所(16.7%)において20株(16株(80%)がMRSA)が分離された。

黄色ブドウ球菌の遺伝型は、患者と環境で同一ないし近似したものが検出され、同一遺伝型の環境菌としての検出率は時間帯により異なっていた。

(結論)患者由来MRSAは、時間帯により環境由来MRSAとなり、MRSA保菌者の発生に関与していることが示唆された。

しかしながら、1991年10月以降MRSA専用室内で上気道クリーニングを徹底して継続することで、MRSA肺炎は激減している。

Meropenemにより完治した α 溶血性連鎖球菌による感染性心内膜炎の一例

慶應義塾大学医学部循環内科、*中央臨床検査部
○藤倉加奈、*岩永史郎、林 文晴、*清水香代子、
高橋栄一、安斎俊久、吉川 勉、*菊地春人、
三田村秀雄、*小林芳夫、小川 聡

ペニシリンアレルギーを有する症例における、 α 溶血性連鎖球菌による感染性心内膜炎(IE)の治療法は確立されていない。 α 溶血性連鎖球菌によるIE再発例にmeropenem (MEPM)を投与し完治できた症例を経験したので報告する。症例は平成6年(54歳)より僧帽弁閉鎖不全症を指摘されている男性。平成8年11月に全身倦怠感、発熱を自覚し、平成9年2月8日(56歳)に当院に入院した。血液培養から α 溶血性連鎖球菌が検出され、心エコー検査で僧帽弁閉鎖不全症と僧帽弁後尖の可動性疣贅を認め、感染性心内膜炎と診断した。未治療の歯周囲炎が原因と考えられ、Osler結節、多発性脳塞栓も認めた。Penicillin-G (PCG) 2,400万単位/日とgentamicin (GM) 160 mg/日の点滴静注を開始したところ、投与開始10日目から全身に掻痒を伴う発疹が出現した。PCGによる中毒疹が疑われてprednisolone 30 mgの併用を開始し、徐々に減量した。PCG 4週間とGM 2週間の投与後、3月14日退院した。以後、外来で経過観察していたが、平成11年10月3日(60歳)から発熱が持続し、同15日に再入院した。複数回の血液培養から α 溶血性連鎖球菌が検出され、経食道心エコー検査で陳旧性疣贅に加え新たな疣贅の出現が観察された。PCGアレルギーの既往から、vancomycin (VCM), ceftriaxone, MEPMが治療薬として検討されたが、10月16日MEPM 0.5 gの静注1日4回(2 g/日)を開始した。投与開始後6日目に解熱し、CRPは12日目に1.0以下に減少し、約3週間で陰性化した。10月27日小脳梗塞を合併したが、後遺障害を残さず12月15日軽快退院し、以後再発を認めない。分離菌に対するMICは、VCMが $0.5 \mu\text{g/ml}$ であったのに比べて、MEPMでは $0.064 \mu\text{g/ml}$ と極めて低く、 α 溶血性連鎖球菌による感染性心内膜炎の治療にMEPMが有用であることが示された。

Streptococcus milleri groupによる呼吸器感染症の検討

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)

Streptococcus milleri groupは、口腔内常在菌であるが、我が国では、琉球大学の斎藤教授らの研究により、急性肺炎をはじめ、肺化膿症、膿胸の重要な起炎菌となっていることが明らかにされた。私どもの教室でも、18例の*S. milleri* groupによる呼吸器感染症を経験しており、それら症例の臨床像を検討したので報告する。

(対象および方法)

平成3年から平成11年までに、当科で入院加療を行った*S. milleri* groupによる呼吸器感染症18例を対象にした。これら症例の背景因子、治療、転帰などについて、retrospectiveに検討した。

(結果)

- ①疾患の内訳は急性扁桃炎3例、肺炎3例、胸膜炎・膿胸11例(膿胸7例)、肺気腫の急性増悪1例であった。
- ②これら症例の多くは市中肺症であり、喫煙歴と基礎疾患を有する55歳以上の男性に多かった。
- ③菌種別では、*S. anginosus* 1例、*S. constellatus* 6例、*S. intermedius* 11例であった。
- ④methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*との混合感染であった肺炎の1例を除いて、*S. milleri* groupによる単独感染であった。
- ⑤強力な抗菌剤の投与と、胸膜炎・膿胸例では胸腔ドレナージの併用により予後は良好であった。

(結論)

S. milleri groupは、市中発症呼吸器感染症の起炎菌であり、喫煙歴や基礎疾患を有する高齢の男性に発症するが、予後は良い。

Oral Streptococci に対する cefoselis の抗菌力について

東海大学医学部口腔外科¹⁾

藤沢薬品工業薬理研究所²⁾

○金子明寛¹⁾、山崎純子¹⁾、山根伸夫¹⁾、
荒井育子¹⁾、森鼻健史¹⁾、佐々木次郎¹⁾、
松本佳巳²⁾、波多野和男²⁾、池田文昭²⁾

【目的】Oral streptococci は歯科口腔外科領域感染症だけでなく、菌血症や心内膜炎の原因としても重要な菌群である。今回、菌性感染症および血液由来の Oral Streptococci に対する cefoselis (CFSL) の抗菌活性を MIC、殺菌性等から他の注射用セフェムと比較検討した。

【方法】1990-1999 年に菌性感染症および血液から分離された各種 Oral Streptococci 8 菌種計 181 株を用いた。MIC は日本化学療法学会標準法に準じ、5%馬血液添加 Mueller-Hinton Agar (Difco) を用いて測定した。殺菌性は *S. mitis* 及び *S. oralis* の血液由来株を用い 5%馬血液添加 Mueller-Hinton Broth (Difco) を用いた。一定濃度作用系及び CFSL 1.0 g 単回投与時のヒト血中濃度推移を *in vitro* で 5%馬血液添加 Mueller-Hinton Broth 中にシミュレーションした系で検討した。

【結果および考察】血液由来株と菌性感染症由来株では感受性が異なった。すなわち *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. salivarius* は各種セフェム薬に対して血液由来株が菌性感染症由来株よりも MIC₉₀ で 4 倍以上耐性傾向を示したが、逆に、*S. mitis* では血液由来株の方が感受性を示す傾向が認められた。CFSL は比較検討した薬剤の中で最も優れた MIC を示し、*S. mitis* の菌性感染由来株及び *S. sanguis* の血液由来株に対する MIC₉₀ は 1 及び 16 µg/ml とやや耐性化傾向を示したが、その他の菌種に対しては MIC₉₀ が ≤ 0.25 µg/ml と cefozopran (CZOP) や cefepime (CFPM) より 2~4 倍優れた抗菌力を示した。殺菌性においても CFSL は MIC 以上の濃度において明らかな殺菌作用を示した。また、CFSL の常用量での血中濃度推移をシミュレーションした *in vitro* PK モデルを用いた検討においても、優れた殺菌作用を示し、Oral Streptococci による菌血症及び心内膜炎に対する CFSL の有用性が示唆された。

固相に付着した Oral Streptococci に対する抗菌薬感受性について

神戸大学医学部口腔外科学講座

○吉岡 歩, 吉位 尚, 黒木栄司, 林 徹,
宮井大介, 古森孝英

【目的】バイオフィーム形成菌は抗菌薬に対して抵抗性を示すが、単に細菌が付着することによっても感受性の低下することが報告されている。今回われわれは、Oral Streptococci について、固相に付着した状態での抗菌薬感受性を検討したので報告する。

【対象と方法】対象は、菌性感染症から分離された Oral Streptococci 8 株 (*S. mitis* 4 株, *S. sanguis* 2 株, *S. salivarius* 1 株, *S. intermedius* 1 株) で、三宅らの方法に準じて ABPC, CMZ, PAPM, OFLX の薬剤感受性を測定した。前培養した細菌を生理食塩水に希釈し、組織培養用平底 96 ウェル・マルチプレートに分注後、遠沈して細菌を底面に付着させた。生理食塩水を除去して抗菌薬を加え 37°C, 24 時間培養し、細菌の発育のみられなかった抗菌薬の最小濃度を付着菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC^{AD}) とした。細菌の発育のみられなかったウェルについては抗菌薬を除き新たに培地のみを加えてさらに 37°C, 24 時間培養し、細菌の発育のみられなかった抗菌薬の最小濃度をもって付着菌に対する最小殺菌濃度 (MBC^{AD}) とした。

【結果およびまとめ】各薬剤の感受性分布は、ABPC では MIC^{AD} : ≤ 0.025-100 (µg/ml), MBC^{AD} : ≤ 0.025-200 (µg/ml), CMZ では MIC^{AD} : 0.1-400 ≤ (µg/ml), MBC^{AD} : 0.1-400 ≤ (µg/ml), PAPM では MIC^{AD} : ≤ 0.025-0.78 (µg/ml), MBC^{AD} : ≤ 0.025-200 (µg/ml), OFLX では MIC^{AD} : 0.1-3.13 (µg/ml), MBC^{AD} : 0.39-200 (µg/ml) であった。ABPC, CMZ, PAPM では 0-11 管, OFLX では 0-8 管 MBC^{AD} の方が高値を示した。

付着細菌の薬剤感受性が低下するメカニズムは不明であるが、今回の検討から Oral Streptococci においても固相に付着すると MBC が著しく高値を示す細菌のみられることが明らかとなった。今後は菌株数を増やし てさらに検討したいと考えている。

臨床材料より分離された *Streptococcus pneumoniae*、
Haemophilus influenzae の薬剤感受性成績

ファルコバイオシステムズ 総合研究所

○山下知成

【はじめに】近年、急性呼吸器感染症や中耳炎など市中感染症の主要な起炎菌である *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* のβラクタム系薬に耐性を示す株の増加が問題となっている。今回我々は当検査室にて分離された、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* に占める、薬剤耐性株の分離状況について検討したので報告する。

【対象及び方法】1999年1月から同年6月までの6ヶ月間に当検査室にて分離された、*Streptococcus pneumoniae* (S. p) 542株、*Haemophilus influenzae* (H. i) 528株を対象とし、日本化学療法学会標準微量液体希釈法でMIC測定を行った。S. pのペニシリン耐性については、NCCLSの基準に従い、感受性 (PSSP)、中等度耐性 (PISP)、耐性 (PRSP) に分類した。H. iについては、セフィナーゼディスク® (BD) によるニトロセフィン法でβラクタマーゼ (BLs) 産生性を確認し、NCCLSの基準に従い、βラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性株 (BLNAR; ABPC MIC ≥ 4)、βラクタマーゼ産生 ABPC/CVA 耐性株 (BLPACR) の分離状況を調査した。

【結果および考察】今回検討した S. p は、PRSP が 133 株 (24.5%)、PISP が 194 株 (35.8%)、PSSP が 215 株 (39.7%) と、ペニシリン耐性株が 60% 以上を占めていた。また、H. i では、BLs 産生株が 43 株 (8.1%)、BLNAR が 28 株 (5.3%)、中等度耐性株 (ABPC MIC 2) が 50 株 (9.5%)、BLPACR が 39 株 (7.4%) であった。S. p、H. i ともにβラクタム系薬に耐性を獲得した株がかなりの割合で存在することが確認され、またこれらの中にはβラクタム系薬以外の抗菌薬にも耐性を示す多剤耐性株も認められており、これらの菌の動向には注意を要するものと思われた。

集団保育園児から分離された肺炎球菌とインフルエンザ菌の分子疫学的解析

市中感染症研究会¹⁾、聖マリアンナ医科大学

小児科²⁾、(財)微生物化学研究所³⁾

○千葉 菜穂子¹⁾、秋田 博伸²⁾、生方 公子^{1),3)}

紺野 昌俊¹⁾

【目的】狭い環境下に集団保育される園児では、一般家庭での同年齢の児に比し、肺炎球菌やインフルエンザ菌を高率に保菌していることが明らかにされている。それらの菌は、施設内において高い率で伝播しているものと想像されるが、特定地域に散在する保育園間の疫学調査を行った成績はみられない。そのようなことから、同時期の都内一区域における5施設の園児を対象として、上咽頭からの細菌検索を行い、検出された肺炎球菌とインフルエンザ菌について、PCRによる感受性と耐性の識別、薬剤感受性、血清型別、パルスフィールド電気泳動法 (PFGE) を行い、その伝播状況について分子疫学的な解析を行ったので報告する。

【方法】1999年11月から12月の間に、都内一区域の保育園5施設を対象とし、総計90名の細菌検索を実施した。上咽頭拭い液を検査材料としたが、肺炎球菌は76名(84%)、インフルエンザ菌は44名(49%)、延べ81株の肺炎球菌と45株のインフルエンザ菌が分離された。それらの株について、PCRによる耐性遺伝子の解析、薬剤感受性、血清型別、およびPFGEを行った。

【結果と考察】同一施設での肺炎球菌分離例においては、耐性遺伝子の変異パターンと血清型が同一である際には、PFGEでもほぼ同一パターンを示した。肺炎球菌では血清型あるいはPFGEのいずれかを調べることにより、その伝播経路はある程度推測可能と考えられた。しかし、インフルエンザ菌では型別不能株が多いため、その疫学的解析には詳細に解析できるPFGEの方が有用と思われた。

保育園間におけるPFGEの成績を比較すると、不均一であった。得られた成績からは、狭い環境下で長時間集団生活する保育園児では、その中に耐性菌が持ち込まれると、容易に園児間で伝播しやすいことが示唆された。

耐性肺炎球菌の最近の動向
—臨床材料からの検出状況と薬剤感受性—

順天堂大学附属病院 臨床検査部¹⁾
， 同 医学部臨床病理²⁾

○小栗豊子¹⁾，三澤成毅¹⁾，中村文子¹⁾，猪狩 淳²⁾

【目的】肺炎球菌のペニシリン耐性株が発見されて 20 年余が経過した。当初，耐性株が出現しにくいと考えられた CTX や IPM にも，最近ではわずかながら耐性株が分離されている。また，フルオロキノロン耐性株の増加も問題となっている。そこで最近 6 年間における臨床材料からの肺炎球菌の検出状況と薬剤感受性の動向について，当検査部の成績をもとに検討した。

【材料および方法】調査期間は 1994 年から 1999 年の 6 年間であり，この間に当検査室で検査した各種臨床材料を対象とした。肺炎球菌の血清型別は市販の型別血清（デンマーク製）を用い，荚膜膨化試験により行った。薬剤感受性測定は本学会の標準法（微量液体希釈法）により行い，PCG，CTX，IPM，EM，TC，VCM，OFLX などについて測定した。

【成績】肺炎球菌は，最近 6 年間に約 1,100 株分離されており，その 80% 以上は喀痰や咽頭粘液などの呼吸器に由来していた。肺炎球菌の分離された患者は入院と外来とで約半数ずつであり，年齢は 60 歳以上および 10 歳以下に多く分布した。肺炎球菌の血清型は 3，6，19，23 型が多く，年次的にも特別の傾向は認められなかった。ペニシリン耐性ないし中等度耐性株は約 40% の頻度で認められた。ペニシリン耐性株は 19，23 型で特に高い頻度を占め，一方，3 型では多数分離されるにもかかわらず，耐性株は少なかった。CTX 耐性ないし中等度耐性株は 8.8%，IPM 中等度耐性株は約 6% に認められた。OFLX 耐性ないし中等度耐性株は約 5% であった。CTX および IPM 中等度耐性ないし耐性株はすべてペニシリン耐性株ないし中等度耐性株であったが，OFLX 耐性株はペニシリン感性株にも認められた。

【結論】肺炎球菌の検出状況は，ここ数年横這い状態であり，減少傾向はみられなかった。β-ラクタム系，キノロン系で耐性株増加の傾向が認められた。

最近 2 年間に当科で分離された肺炎球菌の薬剤感受性
久留米大学小児科学教室，聖ヨゼフ園*，ゆうかり学園**
織田慶子，升水憲治，池澤 滋，津村直幹
阪田保隆*，本廣 孝**

目的

近年肺炎球菌の多剤耐性化が問題となってきた。そのため我々は当科での肺炎球菌の内服抗菌薬に対する薬剤感受性を検討した。

方法

1998 年 1 月から 1999 年 12 月までに，久留米大学小児科を受診した患児より分離された肺炎球菌の薬剤感受性を，NCCLS 法に準じ寒天平板希釈法で検討した。検討した薬剤は以下の 12 薬剤である。PCG，ABPC，CCL，CPDX-PR，CFDN，CFPN，CDTR，EM，CAM，RKM，AZM，FARM。PISP は PCG の MIC が 0.5-1 μg/ml，PRSR は 2 μg/ml 以上とした。

結果

当期間中に 58 人の症例より計 67 株の肺炎球菌が分離された。呼吸器由来が 63 株で全体の 94% を占め，髄液由来 2 株，血液由来 2 株であった。PISP は 15 株，22%，PRSP は 10 株，15% であった。それぞれの薬剤の MIC₉₀ は以下のとおりである。ABPC 2 μg/ml，CCL 32 μg/ml，CPDX-PR 4 μg/ml，CFDN 8 μg/ml，CFPN 1 μg/ml，CDTR 0.25 μg/ml，EM 32 μg/ml，CAM 16 μg/ml，RKM 4 μg/ml，AZM 32 μg/ml，FARM 0.25 μg/ml。

考察

当科での肺炎球菌は約 60% が PSSP で，比較的良好な感受性を示しているものと思われた。しかし新セフェムの CFPN や CDTR においてでさえ，MIC が 4，或いは 8 μg/ml といった高度耐性株が 1 株ずつであるが出現してきており，今後の動向に注意が必要である。

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¹⁾，同 検査部²⁾
 ○當山真人¹⁾，久保田 徹¹⁾，健山正男¹⁾，
 斎藤 厚¹⁾，仲宗根 勇²⁾，草野展周²⁾，
 山根誠久²⁾

【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，特に我々は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】1995年から1999年の間に当院検査部にて臨床検査材料より分離・同定された肺炎球菌を対象として，日本化学療法学会標準法に基づく微量液体希釈法により，薬剤感受性試験を施行した。ペニシリン耐性度の分類は米国NCCLSの基準に従い，感性（PSSP），中等度耐性（PISP），および耐性（PRSP）の3群に分類した。

【結果・考察】ペニシリン耐性肺炎球菌の分離頻度は年々増加傾向にあり，1995年には45.8%であったのに対して1997年には57.1%，1998年には61.4%にまで増加していた。PISPおよびPRSPの頻度は各々52.3%，9.1%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る。また，CLDMは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，60%以上を維持していた。β-ラクタム系以外の薬剤についても一部の薬剤では耐性率が低下しているものがあり，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。今回，1999年の分離株についても検討する予定である。

β-ラクタマーゼ非産生ABPC耐性インフルエンザ菌(BLNAR)の遺伝子解析 -PBP3遺伝子変異と感受性-

明治製菓(株)薬品総合研究所¹⁾，市中感染症研究会²⁾，
 (財)微生物化学研究所³⁾
 ○山本 憲太郎¹⁾，柴崎 有美²⁾，生方 公子³⁾

【目的】β-ラクタマーゼ非産生のABPC耐性インフルエンザ菌(BLNAR)が急速に増加している。BLNARではPBP3Aに対するβ-ラクタム系薬の親和性が低下しており，この耐性化には，PBP3Aをコードする*fts*遺伝子変異が最も重要であろうと推定される。本研究では，臨床分離株における*fts*遺伝子変異とβ-ラクタム系薬感受性の関係について解析し，さらに*fts*遺伝子変異によるβ-ラクタム系薬の耐性レベルの上昇を，当該遺伝子のトランスフォーメーション実験によって証明したので報告する。

【方法】Fleischmann, R. D.らにより明らかにされたインフルエンザ菌Rd株のゲノム解析の成績を基に，PBP3Aをコードする*fts*遺伝子を解析した。解析領域はβ-ラクタム系薬の標的となるトランスペプチダーゼ・ドメインをコードする1.1kbである。BLNARの*fts*遺伝子は大腸菌TG1へクローニングしてPRP3Aであることを確認後，さらにABPC感性のインフルエンザ菌(Rd株)へ再導入し，耐性発現を確認した。

【結果】Rd株におけるPBP3Aのアミノ酸配列と比較すると，BLNARにおいては保存性アミノ酸配列周辺にいくつかのアミノ酸置換が確認され，その置換には高い特異性が認められた。アミノ酸置換のパターンから，BLNARは3つのグループに分類でき，そのパターンと耐性レベルには相関性を認めた。Group I では Arg-517 が His へ，Group II では Asn-526 が Lys へ，Group III では Lys への置換に加えて，保存性アミノ酸配列SSN周囲のアミノ酸3個が置換していた。Group IIIのBLNARからの*fts*遺伝子を導入したABPC感性インフルエンザ菌(Rd株)では，各β-ラクタム系薬に対して明らかなMICの上昇を認めた。

【考察】*fts*遺伝子の導入実験によって，BLNARにおけるβ-ラクタム系薬の耐性化には，PBP3Aをコードする遺伝子変異が重要であることが証明できたと考える。PBPとしての酵素活性上重要な保存性アミノ酸配列周辺の特定部位において変化の生じることが，耐性獲得上重要で，その結果，活性中心の立体構造が変化し，β-ラクタム系薬が結合し難くなるものと想像される。

化膿性髄膜炎例から分離されたインフルエンザ菌の β -ラクタム系薬に対する耐性遺伝子解析と臨床経過の関連について

横浜労災病院小児科¹⁾、清水市立病院細菌検査室¹⁾、(財)微生物化学研究所²⁾、市中感染症研究会⁴⁾

○ 城 裕之¹⁾、大森 明美¹⁾、土屋 憲¹⁾、生方 公子^{3,4)}、紺野 昌俊⁴⁾

【目的】近年、小児の呼吸器感染症や中耳炎例から、PRSPと共に β -lactamaseを産生しないABPC耐性インフルエンザ菌(BLNAR)の分離率が高まり、抗菌薬を投与しても臨床症状が遷延化する例が増加してきている。また、BLNARによる化膿性髄膜炎も報告され始めている。私達は以前より化膿性髄膜炎例由来のインフルエンザ菌について検討してきたが、最近、第一治療薬とされるセフトキシムを使用しても、期待程には臨床症状が改善しない症例に遭遇するようになった。そのような事実から、化膿性髄膜炎例から分離され、収集されていた34株について解析したので報告する。

【方法】1995年～1999年までの間に、横浜労災、東京都立清瀬小児、川崎市立、横浜市民、横須賀共済、宇都宮済生会、清水市立、静岡済生会、清水厚生の計9病院に入院、治療を受けた化膿性髄膜炎例34例から分離されたインフルエンザ菌について、その血清型を調べると同時に、BLNARであるか否かを遺伝子レベルで解析した。さらに各種 β -ラクタム系薬に対する感受性についても検討した。なお、BLNARの定義は、 β -ラクタム系薬の標的であるPBP3(*ftsI*)遺伝子に変異を有する株とした。

【結果と考察】対象した34株の血清型と耐性遺伝子からみた感受性タイプは下表の通りであった。これらの成績から、既にtype bのBLNARによる化膿性髄膜炎が広がりつつあることが示された。Hibワクチンが行われていない我が国においては、今後PRSPによる化膿性髄膜炎例の増加と共に、本菌による化膿性髄膜炎例の増加も憂慮される。

| 感受性タイプ | Type b | Type f | N.T. | Total(%) |
|-------------------------|--------|--------|------|----------|
| ABPC 感性 | 14 | 1 | 1 | 16(47.1) |
| β -lactamase(+) | 7 | | | 7(20.6) |
| BLNAR (PBP3 変異) | 6 | | 2 | 8(23.5) |
| β -lac(+)+PBP3 変異 | 3 | | | 3(8.8) |

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

琉球大学第一内科¹⁾、同 検査部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⁾、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】供試菌株としてMIC値の異なる、*H. influenzae* ATCC49766、*H. influenzae* ATCC49247 (BLNAR)、臨床分離株のBLNARのB0023、BLNARかつCTM耐性株

(C2163, C0116)を使用し膜画分を得た。PBP assay: PCGをトリチウムで標識したRI([³H]-PCG)を用いた解析方法とNon-RI(Biotin-ABPC)を用いた解析方法を併用した。CTM競合試験: 希釈段階のCTMをあらかじめ膜画分に添加した後、PBP assayを行った。遺伝子解析: DNA sequenceにより標準株とC2163のPBP3の遺伝子配列を決定し、アミノ酸配列を比較検討した。

【結果】今回検討したATCC49247 (BLNAR株)、臨床分離株のBLNARのB0023、BLNARかつCTM耐性株 (C2163, C0116)においてCTMに対するPBP3の親和性低下を認めた。PBP3のtranspeptidase領域のアミノ酸配列の解析では標準株と比べ、3ないし5ヶ所のアミノ酸変異がBLNAR株においてみられ、さらに4ヶ所の変異がCTM耐性株に共通して認められた。

【考察】PBP3のtranspeptidase領域のアミノ酸変異パターンから、BLNARとCTM耐性を合わせ持つBLNARの二つのグループに分かれていた。点変異が増加することで、BLNARはCTMの耐性を獲得しているものと考えられた。さらに検討株数を増やし、他のPBPについても解析する予定である。

β-ラクタム系薬に対してさらなる MIC 上昇が認められる PRSP の PBP_s 遺伝子解析

市中感染症研究会¹⁾, (財)微生物化学研究所²⁾

○ 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⁾

〔目的〕私達は、本邦において分離されたペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の PBP1A, 2X, 2B をコードするそれぞれの遺伝子を解析し、β-ラクタム系薬耐性化に及ぼす各遺伝子上のアミノ酸置換を特定してきた。近年、さらに耐性度の上昇した PRSP が散見され始め、PBP 遺伝子上に新たな変異が生じている可能性が考えられる。そのようなことから、今回、それらの PRSP における *pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b* 遺伝子を解析し、新たに見出された変異と各β-ラクタム系薬に対する MIC との関係について検討したので報告する。

〔方法〕対象とした PRSP は、市中感染症研究会に送られてきた検査材料から分離され、各β-ラクタム系薬に対する MIC が、通常の PRSP に較べてさらに耐性側へシフトした下表に示す菌株である。これらの菌株における *pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b* 遺伝子は、API PRISM377XL を用い、それぞれのトランススベクターゼ領域を解析した。

〔結果と考察〕各 PBP 遺伝子では、SXXX, SXN, KTG と呼ばれる保存性アミノ酸配列、あるいはその近位のアミノ酸に置換の生ずることが耐性化に重要である。

現在、本邦で最も多く分離されている PRSP はグループ I としたタイプである。それらに較べ、セフェム系薬に明らかに高い MIC を示す group II とした PRSP は、*pbp2x* 遺伝子上の STMK が SAMK に新たに置換されていた。カルバペネム系薬に対する耐性度が上昇していた group III とした株では、*pbp2b* 遺伝子上の KTG 周囲に10個のアミノ酸置換が加わっていた。すべてのβ-ラクタム系薬に対して明らかな MIC 上昇がみられた group IV とした株では、group II と III の変異を合わせ持っていた。これらの成績から、臨床での抗菌薬使用状況によっては、group II~IV のような耐性度の高い、多様化した PRSP が増加してくることが懸念される。

| 菌株 | MIC (μg/ml) | | | | | | |
|-----------|-------------|------|-------|-------|-------|------|-------------|
| | PCG | ABPC | CTX | CDTR | CPDX | CFDN | PAPM |
| Group I | 2 | 2-4 | 0.5-1 | 0.5-1 | 2-4 | 4-8 | 0.063-0.125 |
| Group II | 2-4 | 2-4 | 4-8 | 2-4 | 8-32 | 32 | 0.125 |
| Group III | 4 | 2-8 | 1-2 | 0.5-2 | 2-4 | 4-8 | 0.25-0.5 |
| Group IV | 4-8 | 8 | 8 | 2 | 16-32 | 8-16 | 0.5-1 |

PCR によるペニシリン耐性肺炎球菌の遺伝子解析 - 本邦と世界各地から分離された菌株の比較 -
市中感染症研究会¹⁾, Penn State College of Medicine²⁾, (財)微生物化学研究所³⁾
○ 長谷川 恵子¹⁾, 柴崎 有美¹⁾, 長井 健祐²⁾,
P.C.Appelbaum²⁾, 千葉 菜穂子¹⁾, 生方 公子^{1), 3)},
紺野 昌俊

〔目的〕世界的にペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) が増加しているが、本邦で分離された PRSP と世界各地で分離された菌株の性状について、耐性遺伝子レベルで比較した成績はみられない。今回、「ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 検出用試薬®」を用い、市中感染症研究会によって収集された肺炎球菌と、世界各地から収集された肺炎球菌について、PBP_s 遺伝子とマクロライド耐性遺伝子について解析したので報告する。

〔方法〕本邦の分離株は 1998 年 11 月から翌年 5 月までの間に、市中感染症研究会によって収集された 745 株である。世界各地の菌株は、上記 Appelbaum 研究室に収集された中の 95 株である。米国由来が 41% と最も多く、その他にカナダ、韓国、ギリシャ、スペインを含む 11 カ国由来株が含まれていた。遺伝子解析は上述した試薬を用いて実施し、薬剤感受性は寒天平板希釈法によって測定した。

〔結果と考察〕本邦の PRSP における遺伝子解析から設計された PCR 用 primer は、*LytA*, *pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b*, *mefE*, および *ermAM* の 6 種類の遺伝子を検索できるよう構築されているが、世界各地から収集された菌株に対しても使用可能であった。PRSP 識別用の PCG に対する感受性と PCR の成績とを併せて比較すると、いくつかの特徴的な違いが認められた。

第一は、本邦の株では *pbp2x* 単独変異株が 20% と多いのに対し、米国や東欧株では 5% 以下であった。第二は、日本株では *pbp1a+pbp2x* 変異株が増加傾向にあり、その耐性度も高くなりつつあるが、欧米株ではこのタイプは少なく、むしろ *pbp2x+pbp2b* 変異株が多かった。マクロライド耐性遺伝子については似たような傾向にあった。

以上の解析結果から、一見同一に見える PRSP でも、その PBP_s 遺伝子変異は、それぞれの国で繁用されている抗菌薬の影響を受けたものが選択されてきていることが示唆された。

セフォセリス（ウィンセフ）とアミノ配糖体の *P. aeruginosa* に対する相乗効果

藤沢薬品工業・薬理研究所

○松本佳巳、塩川晶子、若井芳美、波多野和男、池田文昭

【目的】 Cefoselis(CFSL)の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は中等度であるが、アミノ配糖体、中でも Isepamycin(ISP)や Amikacin(AMK)を併用することにより優れた相乗効果が得られることが判明し、*in vitro* 及び *in vivo* における併用効果を Cefozopran (CZOP)等と比較検討した。

【方法】 1998-1999年臨床分離の *P. aeruginosa* 189株を用い、MICは日本化学療法学会標準法に準じて測定した。*in vitro* 併用効果はチェッカーボード法により測定した。殺菌性における併用効果は一定濃度及び CFSL 1g と AMK 0.25g 単回投与時のヒト血清中濃度推移を *in vitro* でシミュレーションした系を用いて比較検討した。また、マウス全身感染における併用治療効果及び好中球減少マウスの敗血症モデルを用いヒトの血清中濃度推移をマウスに再現した Pharmacokinetic (PK)モデルにおける併用治療の除菌効果についても検討した。

【結果および考察】 CFSLは *P. aeruginosa* に対して各種アミノ配糖体との併用で相乗効果を示し、27株に対する平均 FIC index は ISP:0.56、AMK:0.59、TOB:0.69 であり、拮抗が見られた株はなかった。CFSL+AMK = 4:1の濃度比で、それぞれの単独では十分な殺菌効果が得られない濃度の併用においても著しい相乗的殺菌効果が得られた。*In vitro* ヒト血清中濃度シミュレーション系を用いた殺菌性においても同様の相乗的殺菌効果が認められた。また、マウス全身感染においても CFSL は AMK と相乗効果(FED index: 0.30, 0.37, 0.48)を示し、CZOP と AMK の併用より優れていた。さらに、*in vivo* PK モデルにおいても併用による相乗効果が得られた。

以上の結果から重症感染症の起炎菌として主要な位置を占め、各種抗菌薬に対する耐性化が問題となっている *P. aeruginosa* に対する CFSL とアミノ配糖体の併用の有用性が示唆された。

連続臨床分離緑膿菌感染の背景因子と、各種抗生物質に対するMICの比較

聖路加国際病院呼吸器内科、細菌検査室*1、感染症科*2

○蝶名林直彦、青島正大、大蔵暢、杉浦秀子*1、古川恵一*2

【目的】 抗菌剤の種目を制限してきた当院において、各種臨床材料より分離された緑膿菌株を用い、カルバペネム系抗生物質を中心とした薬剤の抗菌力を知るとともに、その感染の背景を知ること。

【方法】 1998年6月～9月に当院細菌検査室へ提出され緑膿菌の培養された連続30検体（一患者一検体）を用い、そのMICを日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により、薬剤感受性を測定した。

【成績】 ①緑膿菌株の由来についての検討

検体の内訳は喀痰ないし気管支吸引痰 12、尿 5、開放膿ないし閉鎖膿 7、胸・腹水などの体腔液 6 検体であった。30 症例の特徴としては、男 21 例、女 9 例、平均年齢 61.6 歳で、基礎疾患では、担癌状態 30%、肺炎 23%、尿路感染症 10%等であった。なお検体採取時に抗生物質の使用されていた患者は約 70%を占めた。

②緑膿菌の各種抗生物質に対するMICの比較

耐性菌についての criteria of NCCLS の基準を用い、まずカルバペネム系薬剤 3 者間を比較するとその耐性株は、MEPM 2、IMP 5、PAPM 8 株と前者が後 2 者に比し少なく、また MIC < 1.0 μg/ml の症例割合を比較しても MEPM > IMP > PAPM で明らかに MEPM は低い MIC であった。なお検体別で特に差は認められなかった。

次にカルバペネム系と抗緑膿菌セフェム四剤等と比較した所、上記基準では、耐性株が CAZ 2、CZOP 1、CFPM 2、CPR 1、AZT 0 株と、全体としてむしろカルバペネム系より少数株であったが MIC < 1.0 μg/ml の比率では、MEPM を超える薬剤はなかった。なお AMK、GM では良好な MIC 株と耐性株が混在していた。

【結論】 当院における緑膿菌検出例は高齢で基礎疾患を持ち多種の抗生剤使用例が多く、またその MIC からみるとカルバペネム系の IMP、PAPM で耐性率が高いが、抗緑膿菌セフェムでは比較的良好で MEPM が最も優れた MIC を示した。

カルバペネム耐性緑膿菌の外科領域における検討

広島大学第一外科¹⁾,同総合診療部²⁾○佐々木秀¹⁾,竹末芳生¹⁾,檜山英三²⁾,横山隆²⁾

【目的】近年緑膿菌のカルバペネムに対する耐性化が問題となっており,その機序として従来の外膜透過性の低下以外にメタロβラクタマーゼの関与が報告されている.外科領域における耐性株の分離状況を検討するとともにメタロβラクタマーゼの関与について検討した.

【対象と方法】1)1997年と1998年に広島大学医学部付属病院の外科系病棟(手術に関連して予防的抗菌薬・治療薬を使用する病棟)で検出された緑膿菌157株についてImipenem(IPM)に対する耐性率を検討した.耐性率はNCCLSの基準に沿って検討し,同一症例から複数株検出された場合は最も耐性の株を対象とした.またMeropenem(MEPM),Gentamicin(GM),Ciprofloxacin(CPFX),Ceftazidime(CAZ)などの抗菌薬に対する交差耐性についての検討を行った.2)2年間に分離されたIPMに対するMICが8μg/ml以上の緑膿菌30株(症例重複有り)についてPCR法を用いてメタロβラクタマーゼの構造遺伝子bla_{IMP}の有無を検討した.【結果・考察】1)2年間のIPMに対する耐性率は13.4%であった.IPМ耐性株の分離は消化器外科領域で9株と最多であり,以下ICU5株,泌尿器科3株,耳鼻科2株などであった.2)耐性機序に関する検討では,PCR法でコントロール株に認められた587bpのバンドは今回の30株中には検出されず,メタロβラクタマーゼは当院外科領域でのIPM耐性機構に関与していないと考えられた.また特異性の高いポーリンの欠損は当該抗菌薬のみに対して耐性を示し他の抗菌薬に対しては交差耐性を示さないことが知られているが,今回検討したIPM耐性株においてもMEPMに対し86%,CPFXに64%,GMに82%,CAZに86%が感受性であった.以上より当院外科領域における分離株のIPM耐性化には従来と同様にIPM通過孔欠損による外膜透過性の低下が主に関与していることが推察された.

緑膿菌慢性気道感染症におけるKetolideの菌体側に与える効果

長崎大学第二内科¹⁾,中央臨床検査医学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⁾,宮崎義雄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対するマクロライド系抗菌薬の作用機序は種々の方向から研究がすすめられている.我々はマクロライド系抗菌薬が緑膿菌慢性気道感染症モデルにおいてリンパ球の集積を抑制することを報告した.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菌薬であり,マクロライドと類似の効果が期待されている.今回,KetolideについてBAL液中の好中球数,及び生菌数・肺内リンパ球に及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,(10⁸CFU/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,週齢マウスの気管内に経口的に挿管留置し,感染を成立させた.投与方法は,Ketolide(HMR3647)10mg/kgおよび,クラリスロマイシン10mg/kgを感染後7日目より10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投与群では分離菌数は1×10²~³CFU/mlであり,コントロール群に比べ有意に低値を示し,Ketolideは菌数を低下させる作用があることが示唆された.その効果はKetolideの*P.aeruginosa*NUS10株に対するMIC(>400)やその構造から抗菌作用というよりも,biofilmの形成抑制に影響を及ぼすことが予想された.今後,Ketolideがbiofilmの形成に関与するAlginate産生に及ぼす効果についても他剤と比較し,検討を加えて報告する予定である.

当院におけるメタロβ-ラクタマーゼ遺伝子
保有緑膿菌の分離状況

群馬大学医学部 臨床検査医学 検査部¹⁾
薬剤耐性菌実験施設²⁾

○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⁾

(目的)メタロβ-ラクタマーゼは、カルバペネム薬をはじめとするほとんどの抗緑膿菌β-ラクタム薬を水解する。従ってこの酵素を産生する緑膿菌には投与可能な抗菌薬が限られており、院内感染防止の観点からもその監視が重要である。当院においては、1997年1月から1999年3月の間に分離された、メタロβ-ラクタマーゼ遺伝子(*bla_{IMP}*)保有緑膿菌を、薬剤耐性パターン、血清型、パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)により分類しその分離状況を調べたので報告する。

(材料および方法)上記期間に異なる患者から分離された、22株の*bla_{IMP}*保有株、および個々の入院患者から複数回分離された緑膿菌を用いた。

*bla_{IMP}*保有株はPCRと粗抽出液によるIPM水解活性測定により特定した。薬剤のMICは日本化学療法学会標準法に従い寒天平板希釈法にて測定、血清型別にはメイヤッセイ緑膿菌を用いた。PFGEでは*Sma*I処理ゲノムDNAを解析した。

(結果)22株の*bla_{IMP}*保有株を、耐性型、血清型、PFGEで分類しパターンに分けると、1.異なる血清型間のPFGEは明らかに異なっていたが、血清型と耐性型が同じ株のPFGEは同一または極めて類似していた。2.22株のうち同一診療科由来の、同一パターンの株について分離状況を調べると、3ヶ月から2年の期間に異なる患者から複数回分離されていることが分かった。

以上の結果は、*bla_{IMP}*保有株が長期にわたり患者を通じて院内に定着していることを示唆するものである。

大分県下の医療施設における*bla_{IMP}*陽性
緑膿菌の検出状況

大分医科大学第二内科、同附属病院検査部*

○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、平松和史*、中野忠男*、厚川哲典*

(目的)近年、多剤耐性緑膿菌による感染症が問題となっている。今回、当院及び県内の医療施設における臨床分離緑膿菌を用いてメタロβ-ラクタマーゼ遺伝子*bla_{IMP}*保有の有無を検索し、薬剤感受性及び菌株の遺伝子型について検討した。

(方法)大分医科大学附属病院検査部にて分離された緑膿菌のうちCAZのMIC 25μg/ml以上の62株及び県内の8医療施設にて分離された緑膿菌のうち微量液体希釈法あるいはディスク法にてCAZ耐性であった45株についてPCR法を用いて*bla_{IMP}*遺伝子の有無を検索した。*bla_{IMP}*陽性株について寒天平板希釈法にてPIPIC,CPZ,CAZ,IPM,AZT,OFLX,TOBの7薬剤を用いて薬剤感受性試験を行った。また遺伝子型別については遺伝子抽出物を*Spe*Iにて処理後、PFGE法を用いて検討した。

(結果)*bla_{IMP}*陽性緑膿菌は、当院にて14株、県内の8施設において23株が検出された。*bla_{IMP}*陽性株の由来材料をみると当院では尿10株、痰1株、膿1株、穿刺液1株、血液1株であり、県内の8医療施設では尿12株、痰4株、膿5株、血液1株、髄液1株であった。抗菌薬の感受性については、IPM,AZT,OFLX,TOBに対して感受性を示す株が数株認められる以外は7薬剤全てに対して高度耐性であった。またPFGE法ではそれぞれの医療施設で、多くの株で同一の泳動パターンを呈していた。

(考察)メタロβ-ラクタマーゼ遺伝子*bla_{IMP}*陽性緑膿菌は県内の複数の施設において検出されており、*bla_{IMP}*陽性緑膿菌の広がりが示唆された。今後、多剤耐性菌の増加を抑制するためには施設内あるいは施設間での感染の予防に注意することが重要と考えられた。(会員外共同研究者;大分県臨床検査技師会微生物研究班)

IPM 高度耐性緑膿菌とカルバペネム耐性遺伝子 *bla_{IMP}* との関連性

長崎大学医学部臨床検査医学¹⁾、同 第二内科²⁾
 ○山口敏行¹⁾、青木志保¹⁾、泉川公一¹⁾、宮崎治子¹⁾、
 松田淳一¹⁾、餅田親子¹⁾、柳原克紀²⁾、平瀧洋一¹⁾、
 宮崎義継¹⁾、田代隆良²⁾、河野 茂²⁾、上平 憲¹⁾

【目的】カルバペネム系抗菌薬の耐性化については、カルバペネマーゼを産成する *bla_{IMP}* 遺伝子との関連が知られている。今回われわれは、IPM に高度耐性菌であった臨床分離緑膿菌における *bla_{IMP}* 遺伝子の関与について検討した。

【方法】1997 年から 1999 年上半期に長崎大学医学部附属病院検査部において検出された緑膿菌約 2500 株のうち、IPM の MIC が 32 μ g/ml 以上の株を選択し、MIC を再度測定した。再現性がみられた耐性株を選択し、その株を超音波破碎した。菌の上清と IPM を用いて、吸光度の変化により IPM 分解性 β -ラクタマーゼ活性を定量した。また DNA を取り出し、*bla_{IMP}* 遺伝子の保有状況を PCR 法にて検出した。

【結果】IPM の MIC は最高で 256 μ g/ml で、6 株あった。この 6 株は全て IPM 分解性 β -ラクタマーゼ活性が高いことが確認できた。また 6 株全てにおいて、PCR 法にて *bla_{IMP}* 遺伝子を確認できた。

【考察】これまで、*bla_{IMP}* 遺伝子の存在と IPM の耐性度とは直接的な関係がなく、CAZ の耐性と関係があると報告されている。今回の検討において、IPM 高度耐性緑膿菌においては、全てが *bla_{IMP}* 遺伝子を保有することが確認され、*bla_{IMP}* 遺伝子が IPM 高度耐性のための十分条件であると考えられた。対象年度を更に広げて報告する予定である。

尿路感染症分離菌に対する抗菌薬の抗菌力比較
 札幌医科大学 ○熊本悦明、塚本泰司、広瀬崇興
 福島県立医科大学 荻原雅彦、石橋 啓、茂田土郎

吉田 浩、今福裕司
 慶應義塾大学 村井 勝、渡辺清明、小林芳夫
 内田 博

順天堂大学 藤目 真、藤田和彦、猪狩 淳
 小栗豊子

江東病院 松田静治
 東邦大学 山口恵三、松本哲哉、櫻谷総子
 京都第二赤十字病院 大江 宏、西川美年子
 国立大阪病院 岡 聖次、高野右嗣、宮川 康

古濱俊成
 岡山大学 公文裕己、門田晃一
 長崎大学 河野 茂、宮崎義継、山口敏行
 泉川公一、餅田親子

【目的】

われわれは1979年以来全国の施設と共同で尿路感染症分離菌を収集し、それらの各種抗菌薬に対する感受性、患者背景を経年的に調査してきた。

今回も1999年9月から12月迄の間に尿路感染症と診断された患者から577株が収集され、グラム陰性菌が394株(68.3%)、グラム陽性菌が183株(31.7%)であった。

内訳は、グラム陰性菌で *E. coli* が152株(26.3%)と最も多く、次いで *P. aeruginosa* が82株(14.2%)であった。また、グラム陽性菌では *Enterococcus* spp. が100株(17.3%)と最も多く、次いで *S. aureus* が38株(6.6%)であった。これは98年度調査とほぼ同様な傾向を示した。

本年度も、それらの患者背景及び各種抗菌薬に対する感受性について調査した。

患者背景については尿路感染症を単純性尿路感染症、カテーテル非留置複雑性尿路感染症、カテーテル留置複雑性尿路感染症の三群に区分し、分離菌種と性別、年齢との関係などについて検討した。また、感受性の経年的な推移についても検討を加えた。

感受性測定薬剤はPCs3剤、CEPs18剤、AGs4剤、NQs3剤他計32剤で、菌種に応じ薬剤を選択した。MICは日本化学療法学会標準法(微量液体希釈法)により順天堂大学臨床検査部において一括して測定した。

複雑性尿路感染症由来株の imipenem に対する感受性について

岐阜大学医学部泌尿器科

○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) 最近カルバペネム系薬剤の使用頻度が増加する傾向にあり, 時折, カルバペネム系薬剤耐性菌の small outbreak を経験する。今回, 最近 10 年間の複雑性尿路感染症由来株の imipenem(IPM) に対する感受性を集計した。(方法) 1988 年から 10 年間に当院及び関連施設泌尿器科の複雑性尿路感染症患者から分離された約 3,900 株を対象として, IPM に対する感受性を本学会標準法による平板希釈法で MIC として測定した。(結果) 通年で 20 株以上が分離された 19 菌種のうち, MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を IPM 耐性とした場合に耐性株が見られたのは 11 菌種であり, その頻度は *S. aureus* 31.2%, *S. epidermidis* 21.2%, *S. haemolyticus* 29.5%, *E. faecalis* 6.2%, *E. faecium* 48.9%, *E. cloacae* 0.8%, *S. marcescens* 6.2%, *P. mirabilis* 2.0%, *P. rettgeri* 3.7%, *M. morgani* 1.9%, *P. aeruginosa* 12.2%であった。*S. agalactiae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *P. vulgaris* には耐性株を認めなかった。なお, *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans* で *bla_{IMP}* を保有する株が見られた。耐性株が通年で 20 株以上みられた *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. aeruginosa* について, 耐性率の経年変化を見ると, *E. faecalis*, *E. faecium* では一定の傾向が見られなかったものの, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* では最近 2~3 年での増加が確認された。

(結語) 今後も耐性状況をモニターしつつ, カルバペネム系薬剤を適正に使用する必要があると思われる。

尿由来 MRSA のアミノグリコシド耐性遺伝子保有率の年次的変遷と薬剤感受性の検討

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] 尿由来の MRSA について, アミノグリコシド (AG) 耐性遺伝子保有率の年次的推移および AG 耐性遺伝子の保有パターンと AG 系薬剤に対する耐性度を検討した。[対象・方法] 1993 年から 1998 年の間に当科で尿より分離された *S. aureus* 113 株のうち PCR 法により *mecA* が検出された 92 株を対象とし, AG 耐性遺伝子として *aph(3')-III*, *aac(6')-aph(2'')*, *aad(4')-I* の保有状況を Multiplex PCR 法により検討した。また *mecA* 保有株中 49 株を選択し, MRSA に対する AG 系薬剤 5 剤 (GM, ABK, AMK, TOB, KM) の感受性測定を MIC2000 で行った。[結果] 2 株を除く 90 株すべての株から *aph(3')-III*, *aac(6')-aph(2'')*, *aad(4')-I* いずれかの AG 耐性遺伝子が検出された。年次的推移として '93~'94 (22 株), '95~'96 (23 株), '97~'98 (47 株) に分けると, 耐性遺伝子非保有 [株数 (%)] [0 (0), 1 (4), 1 (2)], *aph(3')-III* 単独保有 [14 (63), 1 (4), 1 (2)], *aac(6')-aph(2'')* 単独保有 [5 (23), 1 (4), 2 (4)], *aad(4')-I* 単独保有 [2 (9), 9 (39), 22 (47)], *aph(3')-III*, *aac(6')-aph(2'')* 両保有 [1 (5), 3 (13), 0 (0)], *aac(6')-aph(2'')*, *aad(4')-I* 両保有 [0 (0), 8 (35), 21 (45)] であった。年次的に *aac(6')-aph(2'')*, *aad(4')-I* 両保有株の増加傾向を認めた。AG 系薬剤の MIC ($\mu\text{g/ml}$) は, 耐性遺伝子非保有 1 株 (GM; 0.5, ABK; 1, AMK; 2, TOB; ≤ 0.25 , KM; 4), *aph(3')-III* 単独保有 5 株 (≤ 0.25 , $\leq 0.125 \sim 1$, 1~4, ≤ 0.25 , 128~>256), *aac(6')-aph(2'')* 単独保有 8 株 (2~256, $\leq 0.125 \sim 2$, 0.5~16, 1~64, 16~>256), *aad(4')-I* 単独保有 5 株 (≤ 0.25 , $\leq 0.125 \sim 1$, 4~8, 64~>256, 32~64), *aph(3')-III*, *aac(6')-aph(2'')* 両保有 1 株 (16, ≤ 0.125 , 1, 4, >256), *aac(6')-aph(2'')*, *aad(4')-I* 両保有 29 株 (16~>256, 0.25~16, 2~64, 16~>256, 128~>256) であった。[結論] ABK は不活化酵素に安定であるが, AAC(6')-APH(2'') 酵素により, 若干修飾を受けることが知られている。しかし, *aac(6')-aph(2'')* 遺伝子保有率は '95 以降約 50% であるが, ABK 耐性 MRSA (MIC $\geq 8 \mu\text{g/ml}$) は 1 株のみであった。

NIH慢性前立腺炎symptom index (NIH-CPSI)の有用性に関する検討

札幌医科大学医学部泌尿器科
 国島康晴、松川雅則、高橋 聡、清水俊明、
 竹山 康、横尾彰文、塚本泰司

〔目的〕慢性前立腺炎の症状は多彩で、その評価は通常難しく適切な指標として報告されたものは少ない。我々は第45回本学会において独自に作成した symptom scoreの有用性を報告した。NIHより慢性前立腺炎に対する symptom index (NIH-CPSI)が発表されたので、その妥当性について検討した。

〔方法〕対象は1999年10月から2000年1月までの間に、当施設および関連施設の外来を受診者した慢性前立腺炎群 (A群) 43例、前立腺肥大症群 (B群) 18例、コントロール群 (C群) 24例である。コントロール群は男子不妊症5例、尿路結石症3例、尿潜血陽性例3例、腎嚢胞症例3例など、排尿状態の正常な泌尿器科受診症例とした。

〔結果と考察〕対象症例の平均年齢はA群51.6歳、B群64.7歳、C群51.8歳であり、B群は他群に比較して高齢であった。NIH-CPSIは3つの項目で構成されており、各項目は点数が高いほど症状の訴えの強いことを表す。痛みに関する項目は、A群 8.7 ± 4.1 、B群 2.9 ± 3.7 、C群 1.3 ± 2.1 であり、A群が他の群に比べ有意に高かった。排尿症状に関する項目は、A群 4.1 ± 3.3 、B群 4.1 ± 4.0 、C群 0.9 ± 1.2 であった。QOLに関する項目は、A群 7.3 ± 2.1 、B群 6.6 ± 2.8 、C群 2.6 ± 2.7 であった。排尿症状に関する項目とQOLに関する項目ではA群とB群には差がなかったが、この2群はC群に比べ有意に高かった。NIH-CPSIは慢性前立腺炎群で他群に比較し高い傾向を示し、排尿症状のある前立腺肥大症群と比べても痛みに関する項目で有意に高く、前立腺炎の症状の指標として有用と考えられた。今後、前立腺炎症例での治療前後の評価を追加し検討する予定である。

福岡市における各種薬剤耐性淋菌の分離状況

九州大学泌尿器科
 ○田中正利、津江裕昭、持田蔵、内藤誠二
 三菱化学ピーシーエル化学療法
 小林寅吉、雑賀威

〔目的〕福岡市における各種薬剤耐性淋菌の分離状況とその年次推移を検討した。〔材料・方法〕1993-94年分離151株、1995-96年分離154株、および1997-98年分離197株、合計502株の男子尿道炎由来淋菌株を対象とした。MIC測定はアメリカ法 (NCCLS) に準じた寒天平板希釈法で行い、接種菌量は 10^8 CFU/mlとした。使用薬剤はシプロフロキサシン (CPFX)、ペニシリン (PC)、テトラサイクリン (TC)、セフトリアキソン (CTR)、セフィキシム (CFIX)、スペクチノマイシン (SPCM) の合計6剤であった。 β -ラクタマーゼ (β -Lac) 産生能はニトロセフィン法で測定した。各種薬剤耐性淋菌の判定はKnappらの報告に準じて行った。〔結果〕各種薬剤耐性淋菌の分離頻度は、キノロン耐性淋菌 (CPFX MIC ≥ 1 μ g/ml) が16.3%で最も高く、次に染色体性 PC 耐性淋菌 (β -Lac 陰性、PC MIC ≥ 2 μ g/ml、TC MIC < 2 μ g/ml) が8.0%で高く、以下、PPNG 4.6%、染色体性 TC 耐性淋菌 (β -Lac 陰性、PC MIC < 2 μ g/ml、TC MIC ≥ 2 μ g/ml) 0.8%、染色体性 PC・TC 耐性淋菌 (β -Lac 陰性、PC MIC ≥ 2 μ g/ml、TC MIC ≥ 2 μ g/ml) 0.6%、セフェム低感受性淋菌 (CFIX or CTRX MIC ≥ 0.5 μ g/ml) 0.6%の順であった。なお、プラスミド性 TC 耐性淋菌 (β -Lac 陰性、TC MIC ≥ 16 μ g/ml)、および SPCM 耐性淋菌 (SPCM MIC ≥ 128 μ g/ml) は1株も分離されなかった。キノロン耐性淋菌の分離頻度は、1993-94年の6.6%から急増し、1997-98年には24.4%と約4倍上昇した。逆にPPNGの分離頻度は約1/4に低下した。また、染色体性 PC 耐性淋菌の分離頻度は、1993-94年の11.9%から1993-94年には1.9%に低下したものの、1997-98年には9.6%と上昇した。このようにキノロン耐性淋菌の分離頻度の上昇が目立った。

北九州市およびその近隣地区より分離された
淋菌の薬剤感受性について

産業医科大学泌尿器科¹⁾, (株)キューリン²⁾
○赤坂聡一郎¹⁾, 村谷哲郎¹⁾, 山田陽司¹⁾,
真鍋憲幸¹⁾, 小林とも子²⁾, 高橋康一¹⁾,
松本哲明¹⁾

【目的】淋菌は、キノロン耐性株の増加が報告されており、耐性動向が注目される菌である。しかし、グラム染色鏡検やPCRなどのDNA検査により、容易にその存在が確認できること、および培養には特殊培地や炭酸ガスが必要なため、培養および感受性測定までは通常行われていない。このような状況を踏まえ、我々は、北九州市およびその近隣地域より分離された淋菌の収集および感受性測定を行っている。今回は1999年1年間のデータについて報告する。

【方法】1999年1年間に北九州市、福岡市、飯塚市、下関市より分離された淋菌を対象とした。薬剤感受性は、寒天平板希釈法にて測定した。

【結果】分離された淋菌は55株あり、男子尿道分泌物由来39株、子宮頸管分泌物由来15株であり、1株は眼脂由来であった。PCGはMIC 2 μ g/ml以上を示す株が34株62%存在した。LVFXに耐性(MIC 0.5 μ g/ml以上)を示す株は33株60%認められ、そのうち15株は、8-64 μ g/mlと高度耐性株であった。CPDXに耐性(MIC 1 μ g/ml以上)を示す株が15株27%存在し、それらの株は他の経口セフェムおよびPCGに耐性を示し、10株はLVFXおよびMINOにも低感受性化が認められた。

【考察】北九州市近隣地域でのキノロン耐性淋菌は60%に達していた。またこれまで臨床的な耐性菌の報告されていない経口セフェム耐性株の出現が認められ、この地域で広がっていると考えられた。この耐性株に有効な β -lactam剤はCDZMとCTRXであり、多剤耐性の状況を考慮すると、経口セフェム無効例に対してキノロンやテトラサイクリン系などの他系統薬剤を選択するよりもこれらの注射剤を使用する方が、適当であると考えられた。

男子淋菌性尿道炎の治療成績と薬剤感受性について

岡山大学医学部泌尿器科¹⁾, 岡山赤十字病院²⁾, 岡山市立市民病院³⁾, 川崎病院⁴⁾, 十全総合病院⁵⁾, 呉共済病院⁶⁾
○石井亜矢乃¹⁾, 荒木元朗¹⁾, 門田晃一¹⁾, 津川昌也¹⁾, 近藤捷嘉²⁾,
大和豊子³⁾, 橋本英昭⁴⁾, 宇笠智⁵⁾, 那須良次⁶⁾, 公文裕巳¹⁾

【目的】近年フルオロキノロン薬(FQ_s)耐性淋菌が問題となっている。今回我々は主に中四国9病院で加療された淋菌性尿道炎患者の治療成績と淋菌の薬剤感受性について検討した。

【対象・方法】97年3月～99年12月に当科およびその関連病院で加療され、淋菌の保存が可能であった淋菌性尿道炎症例99例, 99株を対象とし、投与薬剤およびその臨床効果を検討した。薬剤感受性はPCG, CTX, OFLX, MINO, EMの5剤を検討し、感受性測定は栄研のドライプレートを用いて行った。

【結果・考察】投与薬剤はFQ_sが79.8%(79/99)で最も多かった。加療1週間目の効果判定可能症例は99症例中49例であり、白血球正常化率は42.9%(21/49)、菌の消失率は83.7%(41/49)であった。総合臨床効果判定は著効19例(38.8%)、有効22例(44.9%)、無効8例(16.3%)であった。49例のうち44例(89.8%)でFQ_sが投与されており、無効8例のうち7例にFQ_sが、1例にTCが投与されていた。*C. trachomatis*の合併率は10.3%(7/68)であった。各薬剤のMIC₉₀, MIC rangeはPCG [1 μ g/ml, \leq 0.03～2 μ g/ml], CTX [\leq 0.06 μ g/ml, \leq 0.06～0.5 μ g/ml], OFLX [16 μ g/ml, \leq 0.06～>16 μ g/ml], MINO [4 μ g/ml, 0.13～4 μ g/ml], EM [2 μ g/ml, \leq 0.06～8 μ g/ml]であった。NCCLS基準によるOFLXに対する感受性(\leq 0.25 μ g/ml)率は47.5%であり、臨床的にもFQ_s投与で無効となる症例が15.9%(7/44)と増加傾向にあり、FQ_sに対する淋菌の耐性化が更に進行していることが示唆された。

(会員外共同研究者：岡山済生会病院泌尿器科 赤澤信幸, 香川労災病院泌尿器科 西光雄 水野全裕, 吉田泌尿器科 吉田光宏)

経ロセフェム耐性淋菌による男子尿道炎および
女子子宮頸管炎に対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】淋菌は、 β -lactamase 産生によるペニシリン耐性株は減少しているものの、キノロン耐性株の増加などが報告されており、耐性動向が注目される菌である。我々は、北九州市およびその近隣地域より分離された淋菌について、薬剤感受性調査を行っている。その中で経ロセフェムを含む多剤耐性淋菌によるCFDN, AZTを含む β -lactam無効例を経験したので、その分離菌の薬剤感受性と治療薬について報告する。

【方法】1998年8月～1999年10月までに男子淋菌性尿道炎および女子子宮頸管炎の患者でCPDXのMIC $1 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した淋菌が分離培養された症例を対象とした。薬剤感受性は、寒天平板希釈法にて測定した。

【結果】期間中に分離されたCPDX耐性淋菌は9株(23%)であり、8株は男子尿道炎、1株は子宮頸管炎由来であった。9株のMICは、CPDX $1 \sim 8 \mu\text{g/ml}$ 、PCG $2 \sim 4 \mu\text{g/ml}$ 、AZT $4 \sim 32 \mu\text{g/ml}$ 、LVFX $0.25 \sim 32 \mu\text{g/ml}$ 、MINO $0.5 \sim 1 \mu\text{g/ml}$ であった。また優れた感受性を示した薬剤は、CDZM $0.031 \sim 0.125 \mu\text{g/ml}$ 、CTRX $0.063 \sim 0.125 \mu\text{g/ml}$ 、SPCM $16 \sim 32 \mu\text{g/ml}$ であった。

CPDX耐性淋菌が分離された9例に対する使用薬剤およびその治療効果は、CFDN→SPFX, AZT→MINO→SPFX, AMOX/CVA, ABPC→ABPC&MINOが無効であり、CTRX, CTRX&SPFX, CDZM, SPCM, SPCM&DOXYの投与により淋菌は消失し、症状改善した。

【考察】北九州市およびその近隣地域において、これまで臨床的な耐性菌の報告されていない経ロセフェム耐性株の出現が認められ、この地域で広がっていると考えられた。またこれらの淋菌はキノロンやテトラサイクリン系などに対しても耐性化している株もあり、淋菌による感染症の初期治療無効例における薬剤の選択に際しては、薬剤感受性のデータは重要であり、有効な注射剤の使用の選択も視野に入れる必要がある。

Aspergillus fumigatus 株に対するFK463と各種
抗真菌薬の併用効果

長崎大学医学部第2内科

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

目的) *Aspergillus* 属に対する抗真菌薬は、ポリエン系、アゾール系抗真菌薬などの薬剤があるがその臨床効果はまだ十分ではない。真菌の細胞壁を構成する(1→3) β -Dグルカン合成酵素を阻害する新規抗真菌薬、FK463(藤沢薬品工業)は既存の薬剤と異なった作用機序を有する抗真菌薬である。今回我々は、FK463と各種抗真菌薬の併用効果をマイクロ液体希釈法によるcheckerboard法で検討した。

方法) 菌株は当科の臨床分離 *A. fumigatus* 20株を用いた。使用薬剤はFK463とamphotericin B (AMPH-B)、flucytosine(5-FC)、およびitraconazole (ITCZ)を用い、alamar blueを用いた比色法によるマイクロ液体希釈法により、MICを判定した。併用効果はcheckerboard法によるFIC indexをもとめ、0.5以下を相乗、0.5～1.0を相加、1.0～2.0を不変、2.0以上を拮抗とした。

(結果) FK463とAMPH-B併用では、相乗1株、相加12株、不変8株、拮抗1株であった。FK463とITCZ併用は相乗3株、相加7株、不変6株、拮抗4株であった。FK463と5-FC併用は相乗4株、相加6株、不変6株、拮抗4株であった。以上からFK463と既存の抗真菌薬との併用は *A. fumigatus* 株に対して、試験管内で、相乗あるいは相加効果を認めることが示唆された。特にAMPH-Bとの併用効果が優れていた。今後感染実験治療動物などでさらにその有効性を検討する予定である。

抗真菌剤イトラコナゾールが炎症性サイトカイン産生に及ぼす影響

福井医大第一内科¹⁾, 輸血部²⁾, 帝京大学医学部微生物学³⁾, 医真菌研⁴⁾

○井上 仁¹⁾, 岩崎博道²⁾, 高木和貴¹⁾, 三崎裕史¹⁾
吉尾伸之¹⁾, 上田孝典¹⁾, 安部 茂³⁾, 山口英世⁴⁾

【目的】抗真菌剤は、pathogenに対して本来薬剤の有する直接的な抗真菌作用とともに、生体にも作用しサイトカイン産生を修飾することにより間接的にも感染防御能を高めて有効性を発揮すると推測される。これまでに我々は、ex vivoの検討でヒト単球/マクロファージ系細胞における炎症性サイトカインのTNF- α 、IL-12産生が、抗真菌剤イトラコナゾール(ITCZ)存在下では、有意に抑制されることを報告した。今回、我々はin vivoにおけるITCZの炎症性サイトカイン産生能に及ぼす影響について検討を行った。【手段と方法】1)健康者8名にITCZ(100 mg/day、2名は時期をずらし200 mg/day)を1週間継続内服させday 1朝食前、day 7とday 14朝食後2時間の血漿中TNF- α 、IL-12及びIL-10をELISA法により測定した。2) AML(M6)の症例で抗腫瘍性化学療法寛解後に、深在性真菌症をきたしたためITCZ 900 mg/dayを3週間投与した患者に対して、各種サイトカイン濃度の変化を調べた。(何れも同意を得た。)
【結果】1)健康者においてITCZ内服によるTNF- α 及びIL-10産生に対する影響は認めなかったが、IL-12濃度はday 1とday 14の間で有意に抑制された(p=0.011)。2) 深在性真菌症患者においても、IL-12産生はITCZを継続内服することにより抑制された。【考察】細胞性免疫にも関与するIL-12は、炎症と免疫をcross-linkするkey cytokineであり、ITCZはこのIL-12の産生を修飾することにより、宿主に対して何らかの影響を及ぼしている可能性が推測された。(第9回臨床薬理研究振興財団研究助成金の助成を受けた。)

Amphotericin B 投与中に増悪した高 β -D-glucan 血症に対してItraconazole 大量投与が有効であった急性骨髄性白血病の1例

福井医大第1内科: ○高木和貴、吉田明、山内高弘
井上仁、津谷寛、上田孝典

福井医大輸血部: 岩崎博道

【目的】造血器疾患患者に発症した深在性真菌症の治療において、Amphotericin B (AMPH) が通常の投与量で使用されているにもかかわらず難治性の場合、他の抗真菌剤への変更によりAMPHと同等以上の効果を期待することは困難である。今回我々はAMPH投与中に増悪した高 β -D-glucan(β G)血症症例に対しItraconazole (ITCZ) 900 mg/day 大量投与を施行し有効であった症例を経験した。その臨床経過について薬剤血中濃度の変動も含めて報告する。

【症例】51歳男性。近医にて汎血球減少症を指摘され当科に紹介された。入院時末梢血検査: WBC 2,000/ μ l、Hb 8.6 g/dl、Plt 1.5×10^4 / μ l、骨髄分画: NCC 24.5 $\times 10^4$ / μ l、M/E比 0.55、non-erythroid の31.6%を占める芽球を認め、急性骨髄性白血病(M6)と診断した。

【経過・考察】入院後からIdarubicin (13 mg/m², Day 1-3)、Ara-C 100 mg/m²/cont. iv. Day 1-7)を投与し、骨髄抑制期に38-40℃台の発熱を来した。各種培養・画像診断等にも感染のfocus は不明であったが、血清 β G 188.0 pg/mlと高値を示したためAMPH 50 mg/bodyの投与を開始した。しかしその後も患者は経過中に数回にわたりAMPH 50~150 mg+ ITCZ 200 mgにてもコントロール不良な発熱と高 β G血症を来し、腎障害も進行した為、同意を得たのちITCZ 900 mg/body \times 21 daysの投与を施行した。ITCZ大量投与後患者は次第に解熱し、血清 β G値も20 pg/ml前後とほぼ正常化しこの患者は現在外来通院中である。大量投与中のITCZ、ITCZ-OHのそれぞれの最高血中濃度は5,924 ng/ml、13,000 ng/mlに達したにもかかわらずITCZによる有害事象は軽度の腹部膨満感のみであり、臨床経過からもITCZの大量投与は有用であった。症例は本邦においては検索した範囲で最も大量の長期投与例にあたり、今後ITCZの大量投与の有効性と安全性について、さらに症例を重ねての検討が必要と考えられる。

ELISAを用いた新しいカンジダ抗原検出法の臨床的有用性に関する検討

川崎医科大学呼吸器内科

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

免疫不全患者において、カンジダ症は重要な合併症の1つであり、病態の複雑さから診断に苦慮する場合も多い。アゾール系抗真菌薬の普及に伴い、剖検例の調査でカンジダ感染は減少傾向にあるものの、臨床現場では免疫不全患者のカンジダ症合併は少なからず経験される。カンジダ症の診断は他の感染症同様、カンジダを病巣から分離することであるが、宿主の全身状態が不良な症例では侵襲的な検査が困難で、良質な検体が採取不可能な場合が少なくない。現在わが国ではカンジダ症の補助診断法として、易熱性蛋白抗原検出キット(CAND-TEC、ラムコジャパン)、マンナン抗原検出キット(PASTOREX *Candida*、日本サノフィー)、D-アラビニトール測定キット(ラボフィット、ラムコジャパン)などが臨床使用可能である。しかし、いずれの検査法も感度や特異性、手技の煩雑さなど問題が残る。極東製薬㈱で開発されたカンジダマンナン抗原検出法(ELISA法)は、ELISAを応用することにより、従来法の重大な問題点であった感度の向上を図った簡便なキットである。今回、私どもは血液培養でカンジダの分離された症例12例とトリコスポロン分離症例1例、肺アスペルギローマ症例1例を対象に、ELISA法で保存血清中カンジダマンナン抗原の検出を試み、臨床背景、(1→3)-β-D-グルカン値、従来法によるカンジダ抗原価などと比較検討した。さらにELISA法の治療経過観察や効果判定の指標としての有用性を評価し報告の予定である。

真菌血症における*Candida*属の菌種同定nested PCR法

和歌山県立医科大学 第2外科

○稲田佳紀、谷村 弘、角田卓也、紺谷忠司、
水城奈美

【目的】拡大手術やcompromised hostの増加に伴って、*Candida*属に代表される真菌感染症が特に外科周術期における重要な課題の一つとなり、その重篤化を防ぐためには早期に的確な診断を行って迅速に治療を開始する必要がある。しかし、わが国で真菌感染症の診断に用いられている検体の直接培養は陽性率が低く、血清学的補助診断(カンジダ抗原、β-D-グルカン等)も所要時間や精度の点で不十分である。われわれが開発して深在性真菌症の診断に臨床応用してきた*Candida*属のPCR診断法は、迅速性と特異性が高く、血液培養や血清学的補助診断と比較して臨床的に極めて有用であることを報告してきた。しかし、*Candida*属は抗真菌薬に対する感受性が菌種によって大きく異なり、抗真菌薬の選択や投与量の決定には菌種を決める必要がある。今回、外科临床上重要な真菌5種*C.albicans*、*C.tropicalis*、*C.parapsilosis*、*C.glabrata*、*C.krusei*を迅速に同定できるnested PCR法を考案した。

【方法】真菌の18S-rRNAのV4 regionに対する特異的プライマーをfirst PCRに使用し、このPCR産物を鋳型とする菌種特異的プライマーを真菌5種に設計してnested PCRを行った。

【結果】Agarose gel電気泳動にて真菌5種それぞれに特異的なPCR産物が得られ、真菌含有血液から*Candida*の5菌種全てを迅速かつ正確に同定することができた。真菌2種を懸濁した混合感染試料からも同定可能で、臨床検体にも応用可能であることが立証できた。

【結論】血中の真菌*C.albicans*、*C.tropicalis*、*C.parapsilosis*、*C.glabrata*、*C.krusei*のPCRによる菌種同定法としてnested PCR法を考案した。真菌含有血液から正確な同定が可能であることがわかった

血中*C.albicans*の菌量測定PCR法

和歌山県立医科大学 第2外科

○稲田佳紀, 谷村 弘, 角田卓也, 紺谷忠司,
水城奈美

【目的】*Candida*属に代表される真菌感染症は特に外科周術期における重要な課題の一つであり、その重篤化を防ぐためには、早期に的確な診断を行って迅速に治療を開始する必要がある。しかし、直接培養は陽性率が低く、血清学的補助診断（カンジダ抗原、 β -D-グルカン等）も所要時間や精度の点で十分ではない。また、われわれが開発して深在性真菌症の診断に臨床応用してきた*Candida*属のPCR診断法も、迅速性と特異性が高いとはいえ、定性に過ぎず、抗真菌薬治療の要否を決定するborderline/cut off値の設定と治療効果判定には定量化が必須であった。今回、われわれは蛍光プローブを用いるreal time quantitative PCRを応用した*C.albicans*の菌量測定法を考案した。

【方法】*C.albicans*-Secreted Aspartic Proteinase(SAP)遺伝子に対する特異的なプライマー対を応用し、定量に直接関与する特異的蛍光プローブを両プライマーの間に新たに設計した。特異的DNA鎖のPCR増幅に伴う蛍光強度の増加をリアルタイムに測定して、定量分析を行った。

【結果】*C.albicans*含有血液13種を定量した結果、感度は 5×10^3 cells/mlから確保でき、 1.0×10^5 cells/ml以上の菌量なら 1.0×10^9 cells/mlまで、予測値に極めて近似したPCR定量値を得られることが判明した。また、臨床検体として、ドレーン排液中ではあるが、*C.albicans*を確かに定量することができることを立証した。

【結論】Real time quantitative PCRを応用した*C.albicans*の菌量測定法を考案した。*C.albicans*含有血液から高い精度で定量が可能であった。手技は迅速かつ簡便であり、再現性にも優れていることがわかった。

植物由来アルカロイドによるクロロキン耐性熱帯熱マラリアのリバーサル効果

杏林大学医学部熱帯病・寄生虫学教室,
Department of Pharmacology &
Therapeutics, University of Liverpool,
UK, 化研生薬(株)研究部
春木宏介, Patrick G. Bray, Stephen A.
Ward, 小野 稔

（目的）植物由来アルカロイドによるクロロキン耐性熱帯熱マラリアのリバーサル効果を検討する。

（方法）クロロキン耐性熱帯熱マラリア K1株及び感受性 HB3 株について各種アルカロイド（A,B,C,D,E,F）の IC50 を測定し各存在下でのクロロキン感受性の変化を 3H ハイボキサントンの取り込みで観察した。

（結果）アルカロイド A,B,C,D,E,F および G の IC50 は それぞれ 1,018, 170,485,1015,1490,3770 および 334nM であった。各種アルカロイドのうち B,C,G が抗マラリア作用を示した。各濃度におけるリバーサル作用は G で最も強くペラパミールの約 15 倍感受性の増加を示した。

（考察）現在クロロキン耐性熱帯熱マラリアは世界的な問題の一つである。いままで様々な抗マラリア薬が開発されている。今回の実験で感受性試験を試みたアルカロイドは比較的低い IC50 を示し今後、その候補の一つとなる可能性が考えられた。また G には優れたリバーサル効果が認められ今後クロロキンとの併用が考えられる。さらに検討を進める予定である。

抗マラリア薬のヒト好中球活性酸素産生能に及ぼす影響

帝京大学医学部内科¹⁾ 微生物学講座²⁾

○杉山 肇¹⁾, 斧 康雄²⁾, 松本かおる²⁾, 島本祐子¹⁾,
小澁陽司¹⁾, 大谷津功¹⁾, 宮下 琢¹⁾, 西谷 肇¹⁾,
国井乙彦¹⁾

【目的】マラリアの病態生理は今だ不明な点も多い。食細胞から産生される活性酸素は侵入してきた微生物の殺菌には不可欠であるが、活性酸素の産生が脳マラリアの病態の重篤化に関与することが示唆されている。今回我々は抗マラリア薬のヒト好中球活性酸素産生能に及ぼす影響を chemiluminescence (CL) 法を用いて *in vitro* で検討した。

【方法】健康成人の末梢血から分離した好中球浮遊液 ($5 \times 10^5/ml$) と各種抗マラリア薬 (chloroquine, quinine, artemisinin) をルミノール存在下に60分間 incubation 後、zymosan または PMA を刺激剤として20分間の CL 値を測定した。溶媒のみを加えた場合の CL 値をコントロールとして比較検討した。

【結果】chloroquine は zymosan 刺激下では 10-100 $\mu g/ml$ の濃度では濃度依存的に好中球 CL 活性を抑制した。
(10 $\mu g/ml$; 90%, 25 $\mu g/ml$; 83%, 50 $\mu g/ml$; 71%, 100 $\mu g/ml$; 48%) PMA 刺激下では 0.1-10 $\mu g/ml$ の低濃度では好中球 CL 活性を増強 (106-109%)、100 $\mu g/ml$ の高濃度ではコントロールの65%にCL活性を抑制した。

quinine は zymosan 刺激下では 10 $\mu g/ml$ 濃度で73%に、PMA 刺激下では 1.0 $\mu g/ml$ 濃度で87%、10 $\mu g/ml$ 濃度では35%にそれぞれ好中球 CL 活性を抑制した。
artemisinin は zymosan 刺激下では 10 $\mu g/ml$ 濃度で好中球 CL 活性を91%に抑制したが、PMA 刺激下では好中球 CL 活性に影響を与えなかった。

【考察】抗マラリア薬は、抗原虫作用以外にも好中球の活性酸素産生を抑制し、重症マラリアの病態改善に関与している可能性が示唆された。

(会員外共同研究者)

帝京大学医学部微生物学講座 亀井喜世子

Rifampicin 服用患者における *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の胃内保菌状況

宮城大学看護学部微生物学 ○藤村 茂
同 消化器病態学 川村 武
東北大学加齢医学研究所内科 渡辺 彰
同 内科 高橋 洋

【目的】*H. pylori* は胃・十二指腸潰瘍の原因菌と考えられており、最近その除菌療法として Clarithromycin (CAM) と Proton Pump Inhibitor (PPI) 及び Amoxicillin (AMPC) の併用療法が本邦で検討されている。一方では、CAM や AMPC に耐性を示す *H. pylori* も報告されている。我々は、昨年の第40回日本消化器病学会で *H. pylori* に対して Rifampicin (RFP) が有効かつ耐性獲得が少ないという基礎的成績を報告した。今回は、RFP 服用患者における *H. pylori* の保菌状況を調査したので報告する。

【方法】対象は、結核症と非定型抗酸菌症にて RFP を2週間以上服用中で、かつ上記3剤 (CAM, PPI, AMPC) の服用歴のない30歳以上の40名である。全例において血清抗体価測定と尿素呼吸ガス分析 (UBT) を行い、血清抗体価陽性かつ UBT 陰性例を除菌例と判定した。

【結果】血清抗体価と UBT が陰性の *H. pylori* 非保菌者は11名であり、*H. pylori* 保菌者は29名 (73%) であった。この29名中、血清抗体価陽性かつ UBT 陰性を示したために除菌状態と推定される患者は6名 (21%) であった。

【考察】本検討における *H. pylori* 保菌率は、Asaka が報告した40歳以上で75%という成績とほぼ一致した。また、被検者の服用薬剤の中で *H. pylori* に対して抗菌力を示すものは RFP のみであるが、21% という菌陰性化率は、単剤での除菌効果としては良好と考えられた。耐性獲得や副作用等で現行の除菌療法の施行が困難な例が増加することも考えられるので、現行薬剤以外にも有効な薬剤を見い出しておくことが必要であるが、今回の検討では RFP の有効性が示唆された。今後、RFP を含めた併用療法の有効性の検討が必要と考えられる。

研究協力者：荒井秀夫 (宮城野病院内科)

麻生 昇 (宮城県立瀬峰病院呼吸器科)

ヒト胃生検由来 *Helicobacter pylori* に対する *in vitro* 併用抗菌作用に関する検討

日本大学医学部第三外科

○中山一誠、山地恵美子、川口 広

〔目的〕 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) と消化性潰瘍との関連が次第に明らかになり、除菌効果を得るために、数種の薬剤を組み合わせ治療が行われているのが現状である。今回我々は胃生検より分離された *H. pylori* の MIC 値の測定を施行し、さらに FIC index を検討した。

〔方法〕 抗菌薬は Amoxicillin (AMPC)、Clarithromycin (CAM)、Metronidazole (MNZ)、Tinidazole (TNZ)、および Lansoprazole (LPZ) 5 剤を使用し、寒天平板希釈法により Brucella Agar 10% 馬血液寒天培地(BBL)を使用、日本化学療法学会標準法に従い、Inoculum size 10^6 CFU/ml にて、Microplanter を使用し O_2 5%、 CO_2 10% 濃度下にて 72 時間嫌気培養後における各薬剤の最小発育阻止濃度(Minimum Inhibitory Concentration: MIC)を測定した。

〔結果〕 *H. pylori* 50 株に対する AMPC の感受性は全ての株が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、耐性株は認められなかった。CAM の MIC Range は $\leq 0.012 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ であり MIC₅₀ 0.05、MIC₉₀ $12.5 \mu\text{g/ml}$ を示した。一方、MNZ の MIC Range は $1.56 \sim > 50 \mu\text{g/ml}$ であり MIC₅₀ 3.13、MIC₉₀ $12.5 \mu\text{g/ml}$ を示し、TNZ の MIC Range は $0.39 \sim > 50 \mu\text{g/ml}$ であり MIC₅₀ 1.56、MIC₉₀ $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。LPZ の MIC Range は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、MIC₅₀ 1.56、MIC₉₀ $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。FIC index に関しては、AMPC+CAM では拮抗作用を示した。AMPC+LPZ では部分的相乗効果以上は 29 株 (58%) であり、CAM+LPZ では 43 株 (86%) であった。

〔考案〕 *H. pylori* に対する AMPC+CAM は Jawetz・石山の併用理論より拮抗作用を示す。AMPC+LPZ あるいは CAM+LPZ の併用が相乗効果を示すことより、3 剤併用療法が必須である。

アネロバックシステムを用いた clarithromycin、amoxicillin および metronidazole の *H. pylori* に対する MIC 測定について

三菱化学ビーシーエル 化学療法研究室¹⁾

大分医科大学第二内科²⁾

○小林寅祐¹⁾、村岡宏江¹⁾、雑賀威¹⁾、

藤岡利生²⁾、那須勝²⁾

過去に我々は、*H. pylori* に対する MIC 測定において、本菌の培養環境である CO_2 濃度はある種の抗菌薬の活性に大きく影響する事を指摘し、semi solid agar を用いた CO_2 を要しない培養法を考察し報告した。

一方、NCCLS は 1999 年 9 月に *H. pylori* に対する clarithromycin (CAM) の break point を制定し M100-S10 に掲載した。また同書では本菌に対する MIC 測定条件として微好気下による培養を指定している。しかし一般の臨床微生物検査室に微好気孵卵器が設置されている所は少なく、本菌の感受性測定は困難な場合が多い。

今回我々はこれらの背景を元に特注品として作成された微好気用 gas generator (アネロバック) を用い *H. pylori* に対する MIC を測定し、微好気孵卵器による成績と比較検討した。使用抗菌薬は CAM、AMPC および metronidazole (MNDZ) で、臨床分離 *H. pylori* 152 株に対する MIC を測定した。MIC 測定法は NCCLS M100-S9 に準じて実施した。両培養条件におけるガス分圧比は共に $N_2:CO_2:O_2=85:10:5$ である。

その結果 CAM の MIC_{50,90} はアネロバック、微好気孵卵器ともに $0.06, 0.12 \mu\text{g/ml}$ であった。MIC range は前者が $\leq 0.015 \sim 32 \mu\text{g/ml}$ 、後者は $\leq 0.015 \sim 64 \mu\text{g/ml}$ とほぼ一致した。AMPC においては両測定条件とも全て一致し MIC_{50,90} および range は $\leq 0.015, 0.06, \leq 0.015 \sim 0.25$ であった。MNDZ においても AMPC 同様両者よく一致し、MIC_{50,90} および range は $2, 4, 0.5 \sim 64 \mu\text{g/ml}$ であった。

以上の結果からアネロバックシステムを用いた *H. pylori* の MIC 測定は NCCLS が推奨する微好気培養条件を満たし、汎用性に優れる事から有用であると思われる。

胃潰瘍治療剤塩酸ペネキサ-トベ-
タデクスの抗ピロリ活性について

京都薬科大学・微生物学

○西野武志、大槻雅子

帝国化学産業・創薬部

加守田 修

(目的) 塩酸ペネキサ-トベ-タデクスは、防御機構増強胃炎・胃潰瘍治療剤であるが、今回私どもは、*Helicobacter pylori*(HP)に対する本物質の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性について検討したので報告する。

(方法) HP に対する MIC 測定や MBC 測定そして増殖曲線に及ぼす影響について検討した。また、位相差顕微鏡や走査型および透過型電子顕微鏡による形態観察を行った。さらに HP を経口接種したスナネズミ感染モデルを用い、感染2週間後より、絶食下1日2回薬物を投与し、その治療効果を検討した。

(結果および考察) 塩酸ペネキサ-トベ-タデクスは、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ で増殖抑制がみられ、 $25 \mu\text{g/ml}$ (2MIC)では24時間後に、 $100 \mu\text{g/ml}$ では6時間後に生菌数が検出限界以下まで低下した。また、形態観察では、 $50 \mu\text{g/ml}$ で細菌の細胞質内に空胞構造が生じ、 $100 \mu\text{g/ml}$ では菌が球形化し死滅した状態になった。HP 感染スナネズミに対しては、 300mg/kg で20%、 1000mg/kg で60%の除菌効果を示した。

以上のことより、塩酸ペネキサ-トベ-タデクスは殺菌作用を示し、*in vivo* でも治療効果を有することが分かった。

(会員外共同研究者 中野 妙、中川 功)

Helicobacter pylori に対する clarithromycin の breakpoint と 23S rRNA の point mutation について

1)三菱化学ビーシーエル 化学療法研究室

2)大分医科大学第二内科

3)北里大学医学部微生物学教室

○雑賀威¹⁾、小林寅詰¹⁾、村岡宏江¹⁾、

藤岡利生²⁾、那須勝²⁾、井上松久³⁾

1999年1月、NCCLSガイドライン M100-S9に *Helicobacter pylori* の MIC 測定法が掲載された。ついで、9月には *H. pylori* に対する clarithromycin (CAM) の breakpoint が制定され、2000年1月 同書 M100-S10に掲載された。

我々は今までに *H. pylori* の主な CAM 耐性機構は 23S rRNA 遺伝子の point mutation (A2148→Gまたは A2144→G)であることを報告してきたが、point mutation の有無と MIC 値との関連はまだ明らかではない。

今回我々は point mutation の有無およびそのタイプと MIC 値、さらには NCCLS が定める breakpoint との関連性を明らかにすることを目的として検討を行ったので報告する。

臨床分離 *H. pylori* に対する MIC は NCCLS ガイドライン M100-S9 に準じ寒天平板希釈法により測定した。

また、23S rRNA 遺伝子の point mutation の検出は J. Versalovic らの方法に従い行った。今回用いた試験菌のうち CAM の MIC が $0.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の株には point mutation は認められなかった。また、CAM の MIC が $1 \sim 32 \mu\text{g/ml}$ の株全てに A2144→G 変異、 $64 \mu\text{g/ml}$ 以上の株全てに A2148→G 変異が認められた。両変異が同時に認められる株は CAM の MIC 値にかかわらず存在しなかった。

以上の結果より、今回用いた試験菌において CAM の MIC が $1 \mu\text{g/ml}$ 以上を示す株は全てにいずれかのタイプの 23S rRNA 遺伝子の point mutation を生じていることが判明した。今後さらに試験菌株数を増やし、NCCLS の breakpoint との関連について詳細に検討する。

肝膿瘍 38 症例の臨床的検討

日本大学医学部第三外科

○大塚一秀、加藤高明、佐藤 毅、奥村光治郎
 塚 正徳、中川良英、加藤るな、伊藤裕美子
 高野増悟、岩井重富

【目的】肝膿瘍は適切な処置が施行されない場合には、敗血症の臨床像を伴い多臓器不全やDICを発症し致死的となることもある。今回、当科で経験した38症例の肝膿瘍患者について検討し治療法について考察する。

【対象】1992年6月1日から1999年12月31日まで日本大学医学部附属板橋病院第三外科で加療した肝膿瘍38症例を対象とした。年齢は26歳から91歳、平均年齢57.1歳、男性30例、女性8例であった。

【結果】患者の主訴は発熱30例(80.6%)、腹痛10例(26.3%)、全身倦怠感7例(18.4%)等であった。肝膿瘍の成因は細菌性が28例、アメーバ性が3例、成因不明が7例であった。膿瘍は単発23例、多発は15例で、このうち両葉にあるものは4症例であった。膿瘍の占拠部位別では、右葉42個、外側区域8個、内側区域3個、尾状葉1個であった。治療として、抗菌薬は全例に使用され、外科的処置ではエコーガイド下にPTAD施行のみ29例、PTAD後開腹手術5例、開腹手術のみ2例であった。感染経路からみた細菌性肝膿瘍28例のうちわけは、特発性11例、胆管炎性9例、医原性5例、経門脈性2例、直達性1例であった。医原性5例は、肝細胞癌TAE後3例、血管造影後1例、肝細胞癌マイクロ波焼灼術後1例であった。細菌性肝膿瘍からの分離菌では培養膿検体28例中9例に同一検体で複数菌が分離された。*Klebsiella* spp. が8例、*Sireptococcus* spp. が8例、*Enterococcus* spp. が5例、*Fusobacterium* spp. が5例、*P. aeruginosa* が3例、*Bacteroides* spp. が3例、*E. coli* が2例、*E. aerogenes* が2例、*C. freundii* が2例、その他の菌が4例に分離された。菌が検出されない検体は1例であった。*Fusobacterium* spp. が分離された5検体はすべて、感染経路は特発性であった。他に臨床検査値や薬剤感受性についても検討する。

胆道感染症における細菌の門脈血行性侵入機序

和歌山県立医科大学第2外科

○岡 正巳、谷村 弘、内山和久

胆道感染症における細菌の感染経路として、門脈血行性経路は十分に解明されていない。われわれは、薬剤耐性菌を用い門脈内接種菌の胆道移行を明らかにするとともに、生体肝組織内の微細観察を行い、門脈内接種菌の胆道侵入経路を画像にて捉えることができた。

【方法】Wistar系雄性ラット(n=188)に外胆汁嚢を作成した後、盲腸静脈に 10^7 cfuの細菌を接種し、血液、胆汁、肝組織を採取し生菌数を測定した。

また、ICR系雄性マウス(n=50)の盲腸静脈に細菌を接種し、高倍率顕微鏡を用いて生体肝内での接種菌の胆道への侵入をビデオ録画像として観察記録した。

【結果】1) 臨床分離株の緑膿菌を 10^7 接種し120分まで胆汁を採取した結果、正常ラット(C群)では胆汁中に $10^1 \sim 10^2$ /mlの菌の出現を認めたのみに対し、閉塞性黄疸ラット(J群)では $10^2 \sim 10^3$ /mlと接種菌の出現数が増加した。

2) Ofloxacin耐性緑膿菌の接種では、J群で 10^7 と 10^8 接種では $10^1 \sim 10^2$ /mlの細菌を検出した。ただし、 10^6 接種では胆汁中に細菌を認めなかった。

3) Cefixime耐性大腸菌の接種では、2および6時間後の胆汁中出現菌数は、C群の 10^1 /mlに対し、J群では $10^2 \sim 10^3$ /mlと増加し、24時間後には、C群の $10^3 \sim 10^4$ /mlに対し、J群は $10^6 \sim 10^7$ /mlと著しく増加した。ただし、肝組織内の菌数は、両群とも、2、6時間後が $10^4 \sim 10^5$ /ml、24時間後が $10^5 \sim 10^7$ /mlと差はなかった。

4) マウスの肝組織をin vivoのまま高倍率で透過観察すると、盲腸静脈から接種された緑膿菌は肝内門脈へ到達した後、血流の淀みや停滞の存在するところで類洞へ侵入し、さらに肝細胞間を毛細胆管に向かって活発に運動し、さらに毛細胆管、肝内胆管まで生菌として活発に動き回る像として捉えることに成功した。

【結語】門脈血中細菌が胆道感染症の起原菌として大きく関与することを明らかにした。

消化器手術におけるCZOP, FMOXの腸内細菌叢への影響

広島大学第一外科, 同総合診療部*

○赤木真治, 横山隆*, 竹末芳生, 松浦雄一郎

【目的】消化器手術後におけるニューセフェム系抗菌剤ceftazidime(CZOP)の腸内フローラへの影響を検討するため, 抗菌剤投与前後の糞便中生菌数を測定し, flomoxef(FMOX)と比較した. 【方法】胃切術の術中並びに術後4日間, 1日1g×3回抗菌剤点滴投与を行い, 手術前日, 投与終了時に糞便を採取, 1g中の嫌気性菌, 好気性菌の生菌数を算出した. 【結果】嫌気性菌総菌数は, CZOP ($9.9 \pm 1.0 \rightarrow 9.9 \pm 0.5 \log \text{CFU/g}$), FMOX ($10.2 \pm 0.7 \rightarrow 9.4 \pm 0.6 \log \text{CFU/g}$) 共に投与前後で有意な変化は認めなかった. 菌種別では*Bacteroides*は2つの抗菌剤共に有意な変化は認めず, *Veillonella*はCZOPで低下傾向 ($p=0.07$), FMOXで有意な低下を示した. 有益に働くと考えられている*Bifidobacterium*はCZOPでは変化なく ($9.08 \pm 1.29 \rightarrow 8.44 \pm 1.24 \log \text{CFU/g}$), FMOXでは有意に低下していた ($9.7 \pm 0.7 \rightarrow 5.8 \pm 3.6 \log \text{CFU/g}$). 好気性菌においては両抗菌剤ともに総菌数は投与前後で変化なく, *Escherichia coli*も温存された. 耐性菌では両剤共にMRSAの発現, *Candida*の増加はなく, *Enterococcus*はCZOPで有意な増加, FMOXでは増加傾向 ($p=0.06$)を認め, *P. aeruginosa*はCZOPで1/9例, FMOXで2/7例に投与後検出された. 【結語】CZOP術後投与により数種の菌種には多少の影響はみられたが, FMOX投与でみられた*Bifidobacterium*への影響はみられなかった. 他は好気性菌・嫌気性菌共にほとんど変化なく, 問題となる耐性菌の増加も認めず, CZOP短期(4日間)投与では腸内フローラの機能はほぼ維持されたものと推察した.

術後検出された緑膿菌株の抗菌薬感受性の変化に関する検討

日本大学医学部第三外科

○加藤高明, 佐藤 毅, 奥村光治郎, 大塚一秀
中川良英, 加藤るな, 伊藤裕美子, 岩井重富

【目的】各種抗菌薬に耐性である緑膿菌の分離頻度が上昇傾向を示しているが, 外科領域では術後の抗菌薬選択が大きく関与している. そこで, 我々は緑膿菌の抗菌薬感受性における使用抗菌薬の影響について, 臨床的, 基礎的に検討した.

【対象・方法】臨床的検討として, 胃切除または膵頭十二指腸切除術が施行され, 術後に腹腔ドレーン排液から緑膿菌が検出された症例を対象に, カルバペネム系抗菌薬投与における緑膿菌のIPMに対する感受性の変化(以下, MICが $16 \mu\text{g/ml}$ 以上の株をR株)を調べた. 基礎的実験として, 菌株を各濃度のIPM含有液体培地で, 37.0°C , 48時間振盪培養, その後5日間常温静置(1クール), これを繰り返して, 菌株のIPMに対する感受性を経時的に比較した. なお, 感受性測定は各濃度のIPM含有液体培地で培養し, 20時間後に判定した(以下, 液体培地MIC).

【結果】臨床症例においてMICが測定された株は20株で, カルバペネム系抗菌薬非投与群(9株)のR株は1株のみ, これに対して投与群(11株)のR株は9株で, 両者に有意差を認めた. 基礎的実験では, 菌株によって感受性の変化の程度は異なっていた. 感受性変化の著しい菌株ではIPM $50 \mu\text{g/ml}$ 含有液体培地での培養1クールで液体培地MICは $6.25 \rightarrow 50 \mu\text{g/ml}$. その後, IPMを含有しない液体培地での培養3クールで $50 \rightarrow 6.25 \mu\text{g/ml}$. IPM $6.25 \mu\text{g/ml}$ 含有液体培地での培養2クールで液体培地MICは $6.25 \mu\text{g/ml} \rightarrow 12.5 \mu\text{g/ml}$. 他菌株は, MICの上昇が数クール後であったが, 含有するIPM濃度に依存して上昇し, 一旦上昇した後IPM(-)培地で培養すると再び低下した.

【考察・結語】抗菌薬投与によって, 早期に緑膿菌の感受性に変化することが示された. 実際に治療する上で注意しなければならない結果である.

術後抗菌薬投与による糞便中真菌の変化

広島大学第一外科、総合診療部*

○森藤雅彦、竹末芳生、横山隆*、松浦雄一郎

【目的】抗菌薬投与は、腸管内常在細菌叢に影響を及ぼすことが知られている。我々は消化器術後患者を対象とし腸管内における*Candida*の推移を検討した。

【方法】胃癌手術患者48例を対象とした。予防的抗菌薬4日間使用時の変化を36例に、術後感染症発症患者に対する治療的抗菌薬4日間使用時の変化を12例で検討した。腸内細菌叢の変化は、糞便1g中の数で評価し、抗菌薬投与前・投与後で比較した。検出限界は 2×10^2 個/gとした。なお、術後感染症発症例の予防的抗菌薬は全例cefazolinであった。【結果】予防抗菌薬投与前に*Candida*を認めた症例が22例(61%)で、その菌数は 4.38 ± 1.83 log colony-forming units(CFU)/gであった。これらを術前の腸管内真菌キャリアーとした。予防的抗菌薬の検討では、投与前 4.38 ± 1.83 log CFU/g、投与後 4.24 ± 1.73 log CFU/gと有意の変化は認めなかった。第一世代セフェム、広域セフェム別の検討でも同様な成績であった。治療的抗菌薬を使用した群では投与前 3.93 ± 1.76 log CFU/g、投与後 6.15 ± 2.01 log CFU/gと有意な増加が認められた($p=0.02$)。菌種別に*Candida.albicans*と*C.glabrata*とに分けて検討すると、術前では*C.albicans* 16.7%、*C.glabrata* 37.5%の症例で検出されていたが、治療的抗菌薬投与後では*C.albicans* 33.3% *C.glabrata* 37.5%の症例で検出されていたが、治療的抗菌薬投与41.7%となっていた。菌数の検討では、予防的抗菌薬においては投与前後で両者とも有意な増加は認めなかったが、治療的抗菌薬使用群では*C.albicans*:前 2.99 ± 1.47 log CFU/g、後 5.57 ± 1.70 log CFU/g ($p < 0.01$)、*C.glabrata*:前 4.63 ± 1.83 log CFU/g、後 6.78 ± 1.81 log CFU/g($p=0.10$)と増加が認められた。【結論】予防抗菌薬では問題とならなかったが、治療的抗菌薬の使用後は腸内における真菌増殖に注意が必要と考えた。また術後においては*C.albicans*のみならず*C.glabrata*も問題となることが推察された。

抜歯時菌血症と経口抗菌薬による予防投与

東海大学医学部口腔外科¹⁾、
三菱化学ビーシーエル化学療法研究室²⁾
佐々木次郎¹⁾、金子明寛¹⁾、山崎純子¹⁾、
小林寛結²⁾

抜歯時菌血症を抗菌薬で予防する方法については、注射用の抗菌薬でのスクリーニングを終了した。最近では、経口抗菌薬の前投与で抜歯時菌血症を減らすことが可能かどうかの臨床試験をしている。

【試験対象】東海大学病院口腔外科において抜歯などの観血処置を行った。特別な基礎疾患のない60症例である。アモキシシリン250mg 2錠を服用していたが、抜歯などの観血処置を施行中に採血した。Mediaは BECTON DICKINSON 社のBACTEC PLUS AEROBIC/F と ANAEROBIC/Fを用いた。

【試験結果】アモキシシリンの服薬から採血までの時間は33分から150分で、血培陽性率は23.3%(14/60例)であった。そのうち服薬後60分以内の血培陽性率が32.1%(9/28)であるのに対し、服薬後60分以上では血培陽性率は15.6%(5/32)であった。血培からの検出菌は総数で29株であった。そのほとんどはグラム陽性球菌であり、なかでは口腔レンサ球菌が10株と最多であった。

【考察】ハイリスク症例での抜歯時菌血症の予防には抗菌力に優れた抗菌薬の点滴投与が必要である。その一方で中等度リスク症例での予防投与には、歯科の開業医が簡単に行うことのできる経口薬で相当の予防が期待できるのではないかと考えている。セフテラムピボキシル 300mg は予防効果が低く、クラリスロマイシン 600mg も予防効果が低かった。ファロペネム 400mg は、時間帯によっては予防効果があった。今回のアモキシシリン 500mg は、服薬60分後で予防効果が認められた。

(この臨床試験は歯科医学会平成11年度委託研究により行った)

泌尿器科領域における術後感染予防
-抗菌薬予防投与方法に関する検討-

岡山大学医学部泌尿器科¹⁾、

呉共済病院泌尿器科²⁾

○門田晃一¹⁾、荒木元朗¹⁾、石井亜矢乃¹⁾、

津川昌也¹⁾、公文裕巳¹⁾、那須良次²⁾

【目的】泌尿器科領域の術後感染予防における抗菌薬適正使用方法を明らかにするため、無作為割付け比較試験を行なった。【対象と方法】1998年2月以降、当科で施行した手術症例を対象とし、主として術後の発熱、創感染の有無と予防投与方法との関連について検討した。尿路開放の有無、手術侵襲などをもとに泌尿器科手術をA群：精巣摘除術など侵襲の小さい清潔手術、B群：腎摘除術など侵襲のやや大きい清潔手術と鏡視下手術、C群：前立腺全摘術など侵襲のやや大きい準汚染手術に分類し、使用薬剤ならびにその投与方法を決定した。A群はSBT/ABPC 1.5gまたはCEZ 1gを1日2回当日のみ、B群はSBT/ABPC 1.5gまたはCEZ 1gを1日2回2日間、C群はSBT/ABPC 1.5gまたはFMOX 1gを1日2回3日間とした。初回投与は手術開始直前とし、手術時間が4時間を越えた場合にはその時点で追加投与を行なった。なお、手術前1週間以内に感染症を合併していた症例は除外した。【結果】1999年12月のまでに評価可能であった症例は407例で、A群128例[CEZ群63例、SBT/ABPC群65例]、B群235例[鏡視下手術187例[CEZ群96例、SBT/ABPC群91例]、観血的手術48例[CEZ群22例、SBT/ABPC群26例]]、C群44例[FMOX群22例、SBT/ABPC群22例]であった。各群の術後感染症発症率はA群[CEZ群、SBT/ABPC群ともに発症無し]、B・鏡視下手術群[CEZ群5例(5.2%)、SBT/ABPC群5例(5.5%)]、B・観血的手術群[CEZ群1例(4.5%)、SBT/ABPC群1例(3.8%)]、C群[FMOX群5例(22.7%)、SBT/ABPC群発症無し]であった。A群は術後感染症を認めなかった。B群は使用薬剤間で術後感染症の発症に有意な差はなく、発症率も5%前後であった。C群では、FMOX群で術後感染症の発症が有意($p=0.0485$)に高率であった。A群は1日間、B群は2日間のCEZまたはSBT/ABPC投与で充分と考えられた。C群では、SBT/ABPCの3日間投与が有用であった。

術後感染発症阻止抗菌薬1日投与での経直腸的
前立腺針生検における合併症

札幌医科大学医学部泌尿器科

○松川雅則 国島康晴 清水俊明 高橋 聡

堀田 裕 塚本泰司

【目的】今回我々は、前立腺針生検の合併症-特に感染性-の発生頻度について検討した。

【対象と方法】当科において1998年から99年の間に111例の前立腺針生検が施行され、このうち81例が追跡調査可能であった。年齢中央値(範囲)は71.0歳(50-90)、血清PSA(前立腺特異抗原)値は9.3ng/ml(0.8-1470)、前立腺容積は33.2ml(13.8-118)、前立腺症状スコア(IPSS)は10(0-35)であった。感染症の誘因として、尿道カテーテル留置症例が3例(3.7%)、尿路感染症の既往のあるもの16例(19.7%)であった。生検直前および12時間後に抗菌薬を投与し、翌日まで尿道カテーテルを留置した。採取標本数は中央値6本(5-11)、29例で他の手技(膀胱鏡22例ほか)が同時に施行されていた。生検直後と終了後1か月以内の合併症について調査した。

【結果】生検直後の合併症は1例で中等度の直腸出血があり、手技を中断後用手圧迫により止血した。その後の合併症は8例(9.9%)で認められ、持続する直腸出血、血精液症、肛門部痛が各1例および膀胱炎症例(*S. epidermidis*と*S. aureus*による)2例を認めた。発熱を伴う重症例として尿閉後急性腎盂腎炎(*E. coli*および*E. faecalis*による)1例、急性前立腺炎2例(いずれも*E. coli*による)を認めた。急性前立腺炎の1例は敗血症性ショックに陥ったが回復した。方法中の各因子と感染性の合併症との関連を検討したが、有意な危険因子は見いだせなかった。

【考察】発熱を伴う合併症例は3例(3.7%)に認められた。文献的には0.8-6.2%に出現するとされ、当科での抗菌薬予防投与での合併症発生率は高いものではないが、術後管理上留意すべき点と考えた。

婦人科手術におけるCTMの術後短期予防投与
の試み

京都市立病院 産婦人科

○細田 修司、岩敏 一博

【目的】術後合併症の中で術後感染症に対しては、近年の抗菌薬の発達で、これら抗菌薬の術後感染予防投与が一般的に行われており効果を挙げているが、薬剤耐性菌の出現などの問題から可能な限りの短縮化が望まれる。そこで、今回婦人科手術の術後感染予防に対してCTMを用い投与期間の短縮を試みた。(対象と方法)平成11年6月から12月までの間に当科において子宮筋腫の診断にて腹式または膈式単純子宮全摘術を施行した37例を対象とした。CTMを術後4日間静脈内点滴投与後、5日間の抗菌剤経口投与を行った16例をA群、CTMを術後3日間静脈内点滴投与のみ行った21例をB群とし、2群間の術後1日目、4日目、7日目の体温、白血球数、CRP、尿沈査を調べ術後感染の発生を比較検討した。(結果)2群間の患者背景(年齢、術式、出血量、手術時間)および術後の熱型、白血球数、CRP、尿沈査には統計学的有意差を認めなかった。A群では16例中1例に尿路感染症を認め、B群では21例中2例に尿路感染症、1例に膈断端炎を認めたが、2群間の術後感染の発生率には統計学的有意差を認めなかった。(結論)子宮筋腫における単純子宮全摘術は準無菌手術すなわち常在菌の存在する膈を開放して行われる手術であるが、第2世代セフェムのCTMの術後3日投与のみで術後感染を予防できることが示唆された。

ヒト単球由来細胞株 THP-1 および II 型肺胞上皮細胞株 A-549 を用いた各種抗菌薬の *L.pneumophila* に対する細胞内増殖抑制効果の検討
聖マリヤンナ医科大学微生物学教室
○國島広之、竹村 弘、原 隆志、池島秀明、金光敬二、山本啓之、嶋田基五郎

【目的】我々は、ヒト単球由来細胞 THP-1 を用いて、各抗菌薬の *L.pneumophila* に対する細胞内増殖抑制効果を検討してきた。近年 *L.pneumophila* は肺胞上皮細胞内においても増殖することが明らかとなっている。今回、ヒト単球由来細胞 THP-1 およびヒト II 型肺胞上皮細胞 A-549 を用いて、*L.pneumophila* に対する各種抗菌薬の細胞内増殖抑制効果と細胞内移行性を検討したので報告する。

【方法】THP-1 および A-549 細胞をマイクロプレートに付着させた後、*L.pneumophila* (SMUM 877) を感染させた。培養上清中の非感染細菌を洗浄して取り除いた後、各抗菌薬存在下で 24 時間、48 時間培養し、培養上清及び細胞内の生菌数を計数した。THP-1 および A-549 細胞への各種抗菌薬の細胞内移行性を bioassay 法により測定した。

【結果】THP-1 においては clarithromycin ; 0.032 μ g/ml, erythromycin ; 1 μ g/ml, ciprofloxacin ; 0.032 μ g/ml, minocycline ; 0.125 μ g/ml, rifampicin ; 0.002 μ g/ml で *L.pneumophila* の明らかな細胞内増殖抑制効果がみられた。A-549 においては ciprofloxacin, minocycline については THP-1 の場合とほぼ同様の結果が得られたが、clarithromycin, erythromycin は THP-1 の場合より明らかに低い濃度で細胞内増殖抑制効果がみられた。またマクロライド薬は A-549 では THP-1 に比べ、優れた細胞内移行性を示した。

新しい化学療法薬の抗らい菌活性

国立感染症研究所
ハンセン病研究センター
○磯同政一

【目的】ハンセン病はRifampicin(RFP)を含む多剤併用療法の導入によりその有病率は低下したが、今なお世界では年間約80万の新発症、さらにWHOの分類による少菌型で6カ月、多菌型で1年以上に及ぶ治療が必要とされる。治療期間の短縮、薬剤耐性に対応するため新たな治療薬の開発が求められている。今回、新規に開発されたリファマイシン、ニューキノロン及びマクロライド系薬剤についての抗らい菌活性をヌードマウス足趾法とBuddemeyer法を用いて検討した。

【材料と方法】らい菌は、LL患者由来でヌードマウス継代Thai-53株を使用した。薬剤はDDS, B663, RFP, OFLX, SPFX, LVFX, GFLX, STFX, CAM, AZM, RXM, MINO, KRM-1648の計13薬剤を使用した。

1)ヌードマウス足趾法：1群10匹のBALB/c-nu/nu雌マウス(5週齢)の両後肢足趾へらい菌の 1×10^7 を接種した。菌接種後3~5カ月の3カ月間にわたって各薬剤をステンレスカテーテルで1日1回、週6回、経口投与した。菌接種後8~11カ月の4回、4足趾/2匹について1足趾当たりの平均菌数を測定した。

2)Buddemeyer法：ガラスバイアルにらい菌、薬剤(8~0.0005 μ g/ml)、 14 C-パルミチン酸を加え、キャップを緩く締め、NaOHシンチレータ処理濾紙を入れたPバイアルにこのガラスバイアルを入れ、Pバイアルのキャップを強く締め32 $^{\circ}$ Cで培養する。7日後らい菌がパルミチン酸を脱カルボキシル化する際に遊離する 14 CO₂量を液体シンチレーションカウンターで測定した。

【結果及び考察】菌接種後11カ月目では、SPFX 10mg/kg, GFLX 30mg/kg, STFX 30mg/kg, KRM-1648 0.6mg/kgでヌードマウス足趾内らい菌の増殖を完全に抑制した。CAM 40mg/kg, RXM 40mg/kgは不完全抑制ではあるが優れた抑制効果を示した。Buddemeyer法での各薬剤2 μ g/mlでの抗らい菌活性は、KRM-1648>RFP>CAM>SPFX \approx MINO>B663 \approx DDS, OFLX、ニューキノロン系ではSTFX>SPFX>GFLX>LVFX>OFLX、マクロライド系ではCAM>RXM>AZM、リファマイシン系ではKRM-1648>RFPの順であり、新規リファマイシン系、ニューキノロン系及びマクロライド系薬剤に既存主治療薬より強い抗らい菌活性を認めた。

初期殺菌能による抗菌剤の評価

萬有製薬株式会社
○松田耕二
北里大・医・微生物
井上松久

(目的)抗菌剤の *in vitro* 評価においては従来より、最小阻止濃度(MIC)が広く用いられている。しかし、臨床現場ではしばしばMICと臨床効果とが解離することが経験されている。この問題を解明する一手段として、薬剤添加後1時間までの初期殺菌能をいくつかの抗生物質について検討したので報告する。

(方法)供試菌株は *P.aeruginosa* PAO1, *E.coli* NIHJ, *E.cloacae* 963 などの代表株、 β -lactamase 産生株および D2 ポーリン欠損株などを用いた。使用薬剤 IPM, MEPM, PAPM, CAZ, AMK を用いた。培地は Difco の Mueller-Hinton 培地 (MHB) を用いた。一夜培養菌を新鮮な MHB で対数増殖中期まで培養した 10^6 cells/ml の菌液に各薬剤の常用量の点滴終了後3時間目に相当する量、即ち IPM(8.77 μ g/ml), MEPM(4.12 μ g/ml), PAPM(6.37 μ g/ml), CAZ(12.0 μ g/ml), AMK(5.18 μ g/ml) を添加し、正確に1時間後の菌数を測定した。

(結果) *P.aeruginosa* PAO1 株では1時間の薬剤処理により初発の菌数が IPM では 97.3%、MEPM で 57.1%、PAPM で 79.1%、AMK で 99.9%以上殺菌された。一方、CAZ では 2.4%の殺菌力を発揮したにすぎず、AMK と IPM に強い初期殺菌効果が見出された。尚、MIC(μ g/ml)は IPM が 6.25、MEPM が 1.56、PAPM が 25、CAZ が 1.56、AMK が 3.13 で明らかに初期殺菌能とは解離がみられた。*E.coli* や *E.cloacae* の感受性株に対しては CAZ は他の薬剤に比べ初期殺菌能がやや劣る結果であったが他の薬剤間では差がみられなかった。また、ポーリン欠損株においても IPM と AMK に強い初期殺菌能が見られた。

(考察) 初期殺菌能を測定することによって MIC とは異なった結果が得られた。初期殺菌能の測定では薬剤の安定性などの因子が排除され薬剤の本来の殺菌力が測定された結果と考えられる。

超高齢者におけるLevofloxacinのPopulation Pharmacokinetic Study -第3報-

1. 琉球大学医学部第1内科, 2. 同 検査部

○健山正男¹, 伊志嶺朝彦¹, 嵩山真人¹, 嵩山雅樹¹
新里 敬¹, 仲本 教¹, 草野展周², 斎藤 厚¹

【目的】 我々は、すでに本学会において51例の高齢者におけるLVFXのPopulation Pharmacokinetic Studyを行い、高齢者における本剤の推奨用量・用法を簡便に算出できる簡易表を報告した。今回は、推奨用量の簡易表を用いて個別に投与設計した患者から得られたLVFXの血中濃度を測定し、我々の作成した簡易表の妥当性を検討した。

【対象患者と方法】 対象患者は75歳以上の、経口投与で治療可能な感染症患者12名を対象とした。投与量は原則として簡易表に基づいて、LVFX 100mgを1日1~3回投与し、服薬履歴を分単位で記録した。血中薬物濃度の測定は治療期間(平均7.6日)を通じて1人平均1.8回の採血を行なった。単一患者個人の薬物動態速度論的パラメータは、ベイズ法に基づいて、母集団パラメータと、単一の患者におけるLVFXの血中濃度の測定値から推定した。

【結果と考察】 男性が3名、女性が9名、平均年齢は86.0歳で、平均体重は42.4kg。血清クレアチニンは0.93mg/dl。LVFXの投与量は推奨用量と一致して投与されたのは6例で、推奨用量より高用量で投与されたのが5例、低用量で投与されたのが1例であった。推奨用量で投与された症例は1.32~2.85 μg/mlと至適濃度が得られたが、推奨用量よりも投与量の多い症例ではLVFXの血中濃度5.11~6.54 μg/mlとなり最高血中濃度は6~9 μg/mlに達することが推定された。推奨用量よりも投与量の少ない症例では、LVFXの血中濃度は0.45 μg/mlと有効濃度に達しない測定値となった。我々がすでに本学会で報告した推奨用量・用法は高齢者に安全かつ効果的に個別投与を設計する上で有用と思われた。

会員外共同研究者

第一製薬株式会社 野村 寿, 長野康助

アミノ配糖体薬のヒト腎組織移行

鹿児島大学医学部泌尿器科

○北川敏博, 後藤俊弘, 常盤光弘, 速見浩士,
川原元可

【目的】 アミカシン (AMK), セファゾリン (CEZ) のヒト腎組織濃度を比較検討した。

【対象】 腎細胞癌(臨床病期T3以下)の診断で根治的腎摘除術が予定された腎機能の正常な成人男女40名を対象とした。

【方法】 根治的腎摘除術の術前あるいは術中にAMK 200mgを筋注,あるいはCEZ 1gを1時間点滴静注し腎動脈結紮時の血清と尿, 摘出腎の皮質と髄質を採取して検体とし, Bacillus subtilis ATCC 6633を検定菌とした agar well methodでそれぞれの薬剤濃度を測定した。本法による濃度の測定下限はAMK, CEZそれぞれ0.78, 0.20 μg/mlであった。

【結果】 AMKの血中濃度は30~60分後に20~25 μg/mlとピークに達し, 3時間後9~15 μg/ml, 6時間後7 μg/mlと減衰し, 15時間後には測定限界以下となった。尿中濃度は4時間後までが90~315 μg/ml, 12時間後までが12~110 μg/mlで推移し, 20時間後には測定下限以下となった。また, 腎組織内濃度は1~4時間後まで皮質で24~40 μg/g, 髄質で13~33 μg/g, その後徐々に減少したが, 血中濃度が測定下限以下となった15~22時間後にも4~18 μg/gであった。一方, CEZの血中ならびに腎組織内濃度は点滴終了時にピークとなり, 12時間後には測定下限以下となった。

カルバペネム薬投与方法に関する基礎的・臨床的検討

岐阜大学医学部産科婦人科

○三鴨廣繁、早崎容、佐藤泰昌、玉舎輝彦

〔目的〕産婦人科領域では、複数菌感染の頻度が高いこと、緑膿菌感染症が増加していることなどからも、カルバペネム系抗菌薬がしばしば使用される。カルバペネム系抗菌薬はPAE効果を持つものの、半減期が短いため、重症例では、投与回数が増加が良いと考えらる。そこで、カルバペネム薬投与方法に関する基礎的・臨床的検討を施行した。

〔方法〕基礎的検討：ラット子宮内膜炎モデルを用いて、パニペネム15 mg、1日2回投与群とパニペネム10 mg、1日3回投与群の細菌学的効果を各群5にて、比較した。臨床的検討：イミペネム・シラスタチン、パニペネム・ベタミプロン、メロペネムの3剤で検討した。子宮傍結合織炎で、カルバペネム薬0.75 g、1日2回投与群とカルバペネム薬0.5 g、1日3回投与群において、治療開始4日目の最高体温、白血球数、CRP値を比較した。

〔成績〕基礎的検討：1日3回投与群で統計学的に有意に細菌数の減少が認められた。

臨床的検討：治療開始4日目には1日3回投与群で有意に最高体温の低下、白血球数の低下、CRP値の低下が認められました。

〔結論〕カルバペネム薬は、重症例で用いる場合、1回投与量を増加させるより、投与回数を増加させることが望ましいことが明らかになった。

福岡県で分離された cefpodoxime 耐性大腸菌の耐性機序に関する検討

産業医科大学泌尿器科¹⁾、(株)キューリン²⁾
○村谷哲郎¹⁾、小林とも子²⁾、高橋康一¹⁾、
赤坂聡一郎¹⁾、山田陽司¹⁾、真鍋憲幸¹⁾、
松本哲朗¹⁾

〔目的〕近年欧米だけでなく国内においても第3世代セフェムなどに耐性を示すESBL産生大腸菌に関する報告が散見される。我々は今回CPDX耐性大腸菌の耐性機序について検討したので報告する。

〔方法〕1998年9月から1999年11月までに福岡県内の施設より分離されたCPDXのMIC 2 μ g/ml以上を示す大腸菌20株を使用した。これらの株に対するセフェム単独およびCVA併用時のMICを寒天平板希釈法にて測定した。また、菌株より抽出した β -lactamaseの解析として、等電点の測定およびPCR(TEM, SHV, MEN, Toho-1, Toho-2)を行った。

〔結果〕検討した20株のCPDXのMICは2 \rightarrow 512 μ g/mlであった。このうち13株はCVAの併用により16 \rightarrow 1024倍MICが低下した。

等電点電気泳動により、TEM-1(pI5.4)とAmpC(pI8.9)の他に4種類の等電点を有する β -lactamaseが確認された。そのうち10株が約pI8.3の β -lactamaseを有しており、これらはToho-2のprimerにより遺伝子が増幅された。異なる等電点を有する2株はMENまたはTEMのprimerで遺伝子が増幅され、残りの1株は、使用したprimerにより増幅されなかった。

〔考察〕CVAの併用効果が認められなかった7株は、AmpC単独または、AmpCとTEM-1の両方を産生している株であった。また、CVAの併用効果が認められた13株のうち10株はToho-2類似 β -lactamase産生株であり、MEN型 β -lactamaseおよびTEM型ESBL産生株がそれぞれ1株、残りの1株については検討中である。

今回検討したcefpodoxime耐性大腸菌の耐性機序は、AmpCの高度産生またはESBL産生によるものであった。ESBL産生菌は国内ではまだ頻度は低いものの確実に報告が増えており、今後の動向が注目される。

黄色ブドウ球菌におけるガチフロキサシンの
標的酵素阻害と耐性株選択に関する検討
杏林製薬(株) 中央研究所

○武井雅也、福田秀行、保坂雅喜、大森康男

【目的】ガチフロキサシン(GFLX)は黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌に対し優れた抗菌活性を示し、さらに耐性変異株を選択しにくいことが報告されている。細菌に対するキノロン剤の標的は DNA ジャイレース(*gyrase*)およびトポイソメラーゼIV(*Topo IV*)であることが知られている。そこで我々はGFLXを含む各種キノロン剤の標的酵素阻害活性を測定し、耐性変異株の選択との関連性について検討した。【方法】標的酵素阻害活性:キノロン感受性黄色ブドウ球菌(MS5935)の染色体DNAより*gyrase*をコードする遺伝子をPCRにより増幅し発現ベクターに接続した。大腸菌内で高発現させた*gyrase*を用い、それに対する各種キノロン剤の阻害活性をスーパーコイル活性を指標に測定した。*Topo IV*阻害活性は既報の値を用いた¹⁾。耐性変異株の選択:MS5935を各種キノロン剤の1, 2, 4, 8, 16, 32 x MIC濃度を含む寒天培地上に接種し、各薬剤濃度における耐性変異株の出現頻度を測定した。【結果】GFLXを含む11薬剤の耐性変異株の出現頻度を調べると、GFLXは他剤に比べ耐性変異株を選択しにくかった。*gyrase*および*Topo IV*に対する各種キノロン剤の阻害活性の強弱は薬剤により違いが見られ、GFLXは他剤に比べ*Topo IV*より*gyrase*に対する阻害活性が増強されていた。*gyrase*および*Topo IV*阻害活性の比(*gyrase*/*Topo IV*)と耐性変異株選択最大薬物濃度の間の関連性を調べたところ、両者の間に高い相関が認められた。【考察】黄色ブドウ球菌に対するキノロン剤の抗菌活性はその主たるターゲットである*Topo IV*の阻害によると考えられているが^{1,2)}、耐性変異株の選択には*gyrase*および*Topo IV*阻害活性の比が影響していることが推察された。GFLXが耐性変異株を選択しにくい理由の一つとして、GFLXは他のキノロン剤に比べ*gyrase*に対する阻害活性が増強されることにより菌体内で標的酵素を近いレベルで阻害している可能性が示唆された。

1) Takei M. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998;42:2678-2681

2) Fukuda H. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998;42:1917-1922

*Haemophilus influenzae*におけるニューキノロン
耐性機構について

京都薬科大学微生物学

○大槻雅子、西野武志

川崎医科大学内科

二木芳人、渡邊信介

【目的】*Haemophilus influenzae*感染症の治療には、従来のβ-ラクタム薬に代わりニューキノロン薬も使用されてきている。これに伴いニューキノロン耐性*H. influenzae*の出現も報告されてきている。今回私どもは教室保存の標準株より得たキノロン耐性の*H. influenzae*および臨床分離のキノロン耐性*H. influenzae*のキノロン耐性機構について検討をおこなった。

【方法】標準株 ATCC10211 から CPFIX の増量継代で選択したキノロン耐性株 5 株および臨床分離キノロン耐性株 7 株を用いて DNA *gyrase* をコードしている *gyrA* 遺伝子と DNA topoisomerase IV をコードしている *parC* 遺伝子のキノロン耐性決定領域 (QRDR) 部位の解析を行った。

【結果・考察】*H. influenzae* ATCC10211 から *in vitro* で選択したキノロン耐性株で、*gyrA* 遺伝子のキノロン耐性決定領域 (QRDR) に point mutation が認められた。CPFIX で選択した 1 代目、2 代目耐性株では Ser-84 → Leu に、3 代目、4 代目選択株では Ser-84, Asp-88 → Leu, Tyr あるいは Leu, Asn に変化していた。*ParC* 遺伝子の QRDR には 3 代目まで変異が認められなかったが、4 代目の選択株で Ser-84, Glu-88 → Arg, Lys の変異が見られた。一方、臨床分離のキノロン耐性株では全ての株で Ser-84 → Leu の変異が見られ、Asp-88 → Asn の二重変異が認められる株も存在した。*ParC* 遺伝子に関しては全ての株において Ser-84 → Arg 変異が見られた。QRDR から離れた Val-145 に変異が認められる株も 1 株存在した。これらの株の最小発育阻止濃度を比較すると、ニューキノロン薬に対しては 128 ~ 1024 倍高値を示したが、他系薬剤に関しては、ほとんど差は見られなかった。これらのことから臨床分離株におけるキノロン耐性には *gyrA* 遺伝子および *parC* 遺伝子の mutation が関与していると思われる。

会員外共同研究者: 中奥尚泰

セファマイシン系抗菌薬にも耐性を示す ESBL 産生 *Klebsiella pneumoniae* についての基礎的検討

帝京大学医学部附属病院中央検査部¹⁾、
同微生物学²⁾、北里大学医学部微生物学³⁾
○川上小夜子¹⁾、山本美和¹⁾、松村 充¹⁾、
斧 康雄²⁾、岡本一³⁾、井上松久³⁾、宮澤幸久¹⁾

【目的】Extended-Spectrum β -Lactamase(ESBL)産生菌は、一般的にセファロスポリン系薬に高い MIC 値を示すが、セファマイシン系薬の MIC 値は低いことが知られている。今回 cefmetazole(CMZ)の MIC 値 $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ を示す *Klebsiella pneumoniae* が検出されたことから、 β -ラクタマーゼに関する基礎的な検討を実施した。

【方法】菌株は当院入院患者より検出された *K. pneumoniae* で、クラブラン酸(CVA)による β -ラクタマーゼの阻害が強く認められたにも関わらず、CMZ の MIC 値が高い 2 株を使用した。基礎的検討としては、 β -ラクタム系 12 薬剤の MIC 測定、R プラスミドの接合伝達実験、酵素活性の測定、impipenem(IPM)および CMZ による酵素の誘導実験、等電点電気泳動、PCR 法による遺伝子解析、SDS-PAGE による蛋白電気泳動を実施した。PCR 用プライマーは、Toho-1 型、TEM 型、SHV 型、AmpC 型、IMP-1 型を使用した。

【結果】*K. pneumoniae* 2 株に対する 12 薬剤の MIC 値は、ABPC: $>512 \mu\text{g/ml}$ 、ABPC+CVA: $16 \mu\text{g/ml}$ 、CPZ: $>512 \mu\text{g/ml}$ 、CPZ+SBT: $32 \mu\text{g/ml}$ 、CTX: $>512 \mu\text{g/ml}$ 、CPDX: $>512 \mu\text{g/ml}$ 、CAZ: $8, 4 \mu\text{g/ml}$ 、AZT: $64 \mu\text{g/ml}$ 、CFPM: $>512 \mu\text{g/ml}$ 、CMZ: $256, 128 \mu\text{g/ml}$ 、LMOX: $32, 16 \mu\text{g/ml}$ 、IPM: $2 \mu\text{g/ml}$ であった。2 株の R プラスミドは 10^4 の頻度で伝達されたが、伝達株の MIC 値は CMZ、LMOX、IPM で低下が見られ、一般的な ESBL であった。等電点電気泳動では、両株ともに pI 8.3 と 7.5 の 2 本のバンドが確認された。*K. pneumoniae* の PCR 解析では、Toho-1 型と SHV 型で増幅される遺伝子が確認された。CMZ および IPM に対する酵素活性は <1 と低く、それらの薬剤で誘導される AmpC 型酵素も見られなかった。SDS-PAGE では 36kDa のバンドの欠損が認められた。

【考察】検討結果より本菌種は、Toho-1 型の ESBL を産生するプラスミドを有し、さらに細胞外膜の透過性が低下したことにより(OmpK36 ポーリン欠損株)、セファマイシン系薬の感受性が低下したものと判明した。近年 ESBLs を初めとする広域 β -ラクタマーゼによる耐性菌についての関心は高まったが、今後外膜の透過性の低下による β -ラクタム薬耐性菌の出現にも注意が必要と思われる。

岡山大学医学部附属病院で分離された *vanA* 遺伝子保有 *Enterococcus faecium* のトランスポゾン Tn1546 型型に関する分子疫学的検討

岡山大学医学部泌尿器科
○狩山玲子、光畑篤子、公文裕巳

【目的】平成 10 年 5 月から 8 月まで岡山大学医学部小児科へ、腸内に *vanA* 遺伝子保有 *Enterococcus faecium* (VREF) が定着した白血病患者が骨髄移植のため入院した。我々は、患児の臨床経過をモニタリングする過程で分離した VREF 株について分子疫学的に解析を進めている。今回 *vanA* 遺伝子を担うトランスポゾン Tn1546 のバリエーションについて分子遺伝学的に検討を行い、デンマーク家畜研究所に保存されているヨーロッパ産豚由来 VREF 株との類似性について検討したので報告する。なお、本邦の畜材らが分離した鶏糞由来 VREF 株の分与を受け、Tn1546 の型型について簡便法で検討した。

【方法】Tn1546 バリエーションの解析は、PCR、ハイブリダイゼーションおよびシーケンシング法により、*vanX* の点変異、インサージョンシーケンシング(IS1216V、IS3-like、IS1251)の存在およびサイズバリエーションを検討した。またパルスフィールド電気泳動法(PFGE)により、VREF 株の相同性を比較検討した。

【結果】白血病患者の治療経過中に分離された VREF10 株の PFGE パターンは同一であった。そのうち 5 株について Tn1546 のバリエーションを解析したところ、すべての株で *vanX* に T-type の点変異があること、IS1216V-IS3-like が存在すること、さらにサイズバリエーションも、ヨーロッパで報告されている Tn1546 型型 type2 と同一であることが確認された。一方、本邦で分離された鶏糞由来 8 株については、Tn1546 型型 type2 ではなかった。なお、白血病患者由来株の PFGE パターンは、検討したデンマーク産豚由来株とは異なっていた。

【考察】岡山大学医学部附属病院で白血病患者から分離された VREF 株は、ヨーロッパ産豚由来株で有意に高いことが報告されている Tn1546 型型 type2 を保有していることが明らかとなった。どのような経緯で Tn1546 型型 type2 が日本で検出されたのか不明であり、分子疫学的に今後更に検討する予定である。

【会員外共同研究者】Danish Veterinary Laboratory:
L. B. Jensen, A. M. Hammerum, F. M. Aarestrup

ウサギ慢性下顎骨骨髓炎モデルの多形核白血球（貪食能）に及ぼすマクロライド系薬の影響

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座
○北原和樹、佐藤田鶴子、藤城建樹

【目的】白血球は細菌感染症に対する生体防御機構において重要な働きをするが、治療に用いられる抗菌薬がその機能にどのような影響を与えるかを知ることが重要である。そこで我々は、顎骨の感染モデルを応用し、マクロライド系薬が好中球の貪食能にどのような影響を与えるかを比較検討したので報告する。

【方法】New Zealand white 種ウサギ雄下顎骨に、*Streptococcus milleri* NCTC 7331、*Bacteroides fragilis* NCTC 9343 の2菌種を接種して顎骨感染モデルを作製した。菌接種前、菌接種後1週目、3週目、12週目において採血して、好中球を分離し、マクロライド系薬（EM、CAM、RXM、JM、MDM、RKM）と作用させた。マクロライド系薬は1 μ g/ml、10 μ g/ml、100 μ g/mlの濃度に調整し、FITC標識ビーズを用い、Flow Cytometerにて解析した。

【結果・考察】マクロライド系薬が好中球機能（貪食能）に及ぼす影響は、各薬剤また、各濃度によりまちまちであるが、遊走能への影響と同じく1 μ g/mlの濃度において全般的に抑制傾向を示していた。

ウサギ慢性下顎骨骨髓炎モデルの多形核白血球（遊走能）に及ぼすマクロライド系薬の影響

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座
○藤城建樹、佐藤田鶴子、北原和樹

【目的】慢性の顎骨骨髓炎の治療は困難をきわめる場合が多いが、近年では、マクロライド系薬の長期投与が効果的であることも知られている。その際のマクロライド系薬の作用としては、抗菌力以外の作用として好中球の遊走能の抑制をはかり、抗炎症効果を利用し、骨添加を促進する可能性を期待するものと考えられている。そこで、われわれは、慢性の顎骨感染モデルを応用し、好中球の遊走能にマクロライド系薬がどのような影響を与えるかを検討したので報告する。

【方法】New Zealand white 種ウサギ雄下顎骨に、*Streptococcus milleri* NCTC 7331、*Bacteroides fragilis* NCTC 9343 の2菌種を接種して顎骨感染モデルを作製した。菌接種前、菌接種後1週目、3週目、12週目において採血して、好中球を分離し、マクロライド系薬（EM、CAM、RXM、JM、MDM、RKM）と作用させた。マクロライド系薬は1 μ g/ml、10 μ g/ml、100 μ g/mlの濃度に調整し、FMLP(10⁻⁸M)を走化性因子として96穴ケモタキシスチャンパーを用いて遊走能を測定した。

【結果・考察】マクロライド系薬が好中球機能（遊走能）に及ぼす影響は、各薬剤また、各濃度によりまちまちであるが、1 μ g/mlの濃度において全般的に抑制傾向を示していた。

CAMのMycobacterium avium complexに対するin vitro成績とin vivo効果に関する臨床的検討
 神奈川県立循環器呼吸器病センター
 呼吸器科、検査科*

○綿貫祐司, 高橋宏, 吉池保博, 小倉高志, 庄司晃,
 西山晴美, 工藤誠, 西平隆一, 山川泰, 小田切繁樹,
 富岡敏昭*

【目的】Mycobacterium avium complex (MAC) に対する薬剤感受性検査には確立した方法がなく、暫定的にMICを測定する方法が行われているが、in vivo効果とin vitro効果との相関は認められていない。そこで、自験例でこれを試みる。

【方法】当センターで最近6カ月間に喀痰あるいは気管支洗浄液よりMACが分離された30例を対象とし、ミコプレートを用いたディスク拡散法でCAMの薬剤感受性試験を行い、この成績と本薬のMAC症における臨床効果との関係について検討した。ディスク拡散法でのCAMの阻止円直径はMIC値と相関するため、MIC4 $\mu\text{g/ml}$ 以下=阻止円径32mm以上を感受性(S)、MIC32 $\mu\text{g/ml}$ 以上=阻止円径20mm以下を耐性(R)と判断した。

【結果】30例の性別は、男11、女19で、ATSの診断基準を満たす肺MAC症は22例であった。MAC症の病型は気管支型17、結核類似型5で、排菌数が少量でMAC症の基準に満たない8例中6例は結核治療後の一時排菌で、2例は気管支型病変であった。CAMに感受性の株(S)は5例、不完全耐性(I)は17例、耐性(R)は8例であった。CAMを主体とする化療は19例で行われ、有効・やや有効例は8例、無効は11例で、奏効率はS例：2/4、I例：4/9、R例：2/6と有意な差は認められなかったが、CAMの平均投与月数はS：6.6、I：11.0、に対しR：29.1と長期投与例でのCAM耐性化を示唆する所見であった。器質的病変の程度別の奏効率は、有空洞例：2/8、気管支拡張例(空洞なし)：4/8、小粒状影例(空洞・気管支拡張なし)：2/3であった。

【結論】CAMのMACに対する薬剤感受性と臨床効果との明らかな相関は認められなかった。この関係は、MAC病変の進展度などにも影響されるため、多数の症例を集積し病変の程度別に層別解析する必要がある。MAC化療無効例でのCAM長期連投は耐性化を助長するため注意を要する。

マクロライド系抗菌薬 clarithromycin の癌転移抑制効果

奈良県立医大第2内科¹, 細菌学²

○坂本正洋¹, 三笠桂一¹, 濱田 薫¹, 眞島利匡¹,
 古西 満¹, 前田光一¹, 善本英一郎¹, 村川幸市¹,
 高橋 賢¹, 喜多英二², 成田亘啓¹

【目的】14員環マクロライド系抗菌薬 clarithromycin (CAM) が biological response modifier 作用を有し、切除不能非小細胞肺癌患者の生存期間を QOL を損なうことなく延長することを報告してきた。基礎的研究ではルイス担癌マウスで CAM が腫瘍増殖を抑制し、実験的肺転移モデルで肺転移を抑制することを証明してきた。今回、非小細胞肺癌患者の転移に与える CAM の影響を検討した。【対象・方法】対象は切除不能のⅢ期非小細胞肺癌で6カ月以上 CAM 内服可能であった41例。男性35例、女性6例で平均年齢は69歳であった。臨床病期はⅢA期10例、ⅢB期31例、組織型は腺癌14例、扁平上皮癌26例、大細胞癌1例。抗癌治療終了約1カ月後から、主に外来でCAM200mgを1日2回経口投与した。CAM投与に際しては書面でインフォームド・コンセントを得、また抗腫瘍薬や他のBRM製剤の投与を受けているものは除外した。投与6カ月後に頭部・胸部CT、腹部超音波検査、骨・ガリウムシンチをおこない転移の有無を検査し、26例のⅢ期CAM非投与肺癌患者と比較した。【結果】CAM投与41例中10例で転移が確認され、転移部位は脳4例、肝3例、骨3例、頸部リンパ節1例であった。転移のあった10例中扁平上皮癌が5例、腺癌は4例であり、転移の有無と前治療内容には関連が認められなかった。CAM非投与例では11例中5例で転移が確認され部位は脳2例、骨2例、副腎3例であった。【結語】CAMは非小細胞癌の転移を抑制する可能性があるが臓器特異性や組織型、前治療で差異はなかった。

非小細胞肺癌に対する Clarithromycin(CAM)の
サイトカイン制御機構の基礎的検討

奈良県立医科大学第2内科¹⁾同細菌学教室²⁾
○眞島利匡¹⁾、三笠桂一¹⁾、坂本正洋¹⁾、浜田薫¹⁾、
古西満¹⁾、前田光一¹⁾、善本英一郎¹⁾、村川幸市¹⁾
高橋賢¹⁾、喜多英二²⁾、成田亘啓¹⁾

14 員環マクロライド系抗菌薬 clarithromycin(CAM)は Biological response modifier(BRM)作用を有し、非小細胞肺癌患者への投与により生存期間の延長・quality of life(QOL)の改善が得られた。

今回我々は CAM の BRM 作用の機序検討のため、マウス肺癌モデルと肺内転移モデルを対象として CAM を経口投与し脾細胞の cytokine mRNA の変動を検討した。

マウス肺癌モデルには C57BL/6 にルイス肺癌細胞を皮下接種したものを用いた。CAM 10mg/kg/day を経口投与したところ CAM 投与後に IL-12、IFN- γ mRNA は増強し、IL-6、IL-10 mRNA は抑制された。また腫瘍細胞自身の発現する cytokine mRNA の変動を検討するため皮下接種した腫瘍部分を採取し、cytokine mRNA を測定したところ IL-6、IL-10、IL-12、IFN- γ といった測定した cytokine mRNA はすべて抑制された。現在さらに検討中である。

マウス肺内転移モデルではルイス肺癌細胞を経静脈投与したものを用いた。CAM 10mg/kg/day を経口投与し脾細胞中の cytokine mRNA の変動について報告する。また、肺内転移部分についても検討中である。

テロメラーゼ活性並びに hTERTmRNA 発現は制
癌剤添加により抑制される

岩手医科大学第一外科
寺島雅典、柏葉匡寛、大山健一、滝山郁雄、川
村英伸、藤原久貴、高金明典、斎藤和好

【目的】制癌剤の抗腫瘍効果予測法としてのテロメラーゼ活性及びテロメラーゼ関連遺伝子発現の有用性について検索する目的で、胃癌及び乳癌培養細胞株を用いて基礎的に検討した。

【方法】ヒト乳癌細胞株3株(T-47D、MCF-7、ZR75-1)及びヒト胃癌細胞株3株(MKN-28、MKN-45、MKN-74)を用い、培養後経時的に細胞を回収した。また、制癌剤としてADM、5-FU、CDDPを使用し、薬剤添加後に経時的に細胞を回収した。これらの細胞において、テロメラーゼ活性をTRAP法により、細胞周期をflowcytometry法により、Ki-67標識率を免疫蛍光染色法により解析した。また、テロメラーゼ活性に関連するhTERC、hTERTのRNA発現をRT-PCR法を用いて検討した。各薬剤に対する感受性はMIT法にて判定した。

【結果】細胞培養開始後、細胞増殖に伴いテロメラーゼ活性の経時的な増加が認められたが、細胞周期やKi-67標識率には著明な変動を認めなかった。薬剤添加実験においては、何れの薬剤においてもテロメラーゼ活性は殺細胞効果に一致して濃度依存性に経時的に減少した。Ki-67標識率は5-FU添加群において経時的な減少が認められたが、他の薬剤では変動を認めなかった。S期細胞比率とテロメラーゼ活性との間には有意な関連を認めなかった。細胞培養開始後及び薬剤添加後でhTERC、hTERTの発現量に関しては著明な変動を認めなかった。しかし、hTERTmRNAの発現量は、培養開始後経時的に増加し、薬剤添加後殺細胞効果に一致して減少する傾向が認められた。

【結語】テロメラーゼ活性及びhTERTmRNA発現量は制癌剤の抗腫瘍効果に一致して減少する事から、臨床における制癌剤の抗腫瘍効果判定法として応用出来る可能性が示唆された。

高度進行消化器癌に対するCPT-11+ADM併用療法の検討

広島大学原爆放射能医学研究所・腫瘍外科
○金 隆史, 峠 哲哉

(目的): 高度進行消化器癌に対して, CPT-11+ADM (adriamycin) 併用によるtopoisomerase (topo) I, IIを標的とした新しい癌化学療法の可能性を検討した。(対象および方法): 基礎的検討はヌードマウス可移植性ヒト腫瘍6株(食道癌, 胃癌, 大腸癌株各2株)を用いて, CPT-11, ADM, CDDP, MMCによる単剤およびその併用効果を検討した。抗癌剤の投与はLD₅₀/3とし, 抗腫瘍効果の判定はNCIプロトコルにて行った。臨床検討では, CPT-11投与24時間後にADMを投与するスケジュールでphase IおよびIIのパイロット試験を行った。対象は, 高度進行胃癌3例, 再発直腸癌1例の4例であった。MTDはADM 20 mg/m²とし, CPT-11の投与量は60 mg/m²から開始した。3~4週毎投与を1コースとした。(結果および考察): ヌードマウス可移植性腫瘍6株に対する抗腫瘍効果は, CPT-11投与後24時間後にsequentialにADMを投与した群で抗腫瘍効果が最も高く, 3株で相加効果, 3株で相乗効果を認めた。その抗腫瘍効果増強の機序として, CPT-11投与後24~48時間後にS期の増加およびtopo IIの発現量の増加が認められた。臨床検討では, CPT-11 60 mg/m², ADM 20 mg/m²投与において, 3例中1例に発熱を伴うgrade 4の好中球減少が認められ, DLTと判定された。抗腫瘍効果は全例で5-FUおよびCDDPに耐性を獲得していたが, 本治療により腫瘍マーカーの減少が認められ, 効果判定ではNCであった。CPT-11+ADM併用療法は, FP耐性腫瘍に対してもその有効性が期待でき, 高度進行消化器癌に対する新しい癌化学療法になりうる可能性が示唆された。

大腸癌肝転移非切除症例に対する low dose CDDP+5-FU 持続肝動注化学療法の治療成績

国立病院九州がんセンター消化器外科
○鴻江俊治

【はじめに】われわれは大腸癌の肝転移非切除症例の予後向上を目指して, biochemical modulation の併用メカニズムに基づいた low dose CDDP+5-FU 持続肝動注療法を施行しており, その治療成績を報告する。【対象と方法】対象は肝転移非切除症例 14 例 (同時性 10 例, 異時性 4 例, また H3: 11 例, H2: 2 例, 切除後の残肝: 1 例)。動注用カテーテルは開腹時に胃十二指腸動脈に, あるいは非開腹例では左鎖骨下動脈経由で固有肝動脈に留置し, 皮下埋め込みポートを介して 5-FU: 300mg/m²/day を携帯型ポンプを用いて持続肝動注した。CDDP: 6mg/m²/day は毎日 2 時間かけて動注した。投与スケジュールは 5 投 2 休で 4 週を 1 コースとした。5-FU の血中濃度をガスクロマトグラフ法にて, CDDP 濃度を原子吸光分析法にて測定した。【結果】①抗腫瘍効果: 直接効果は CR: 1 例, PR: 9 例, NC: 4 例で奏効率 71% (10/14) であった。CEA 値は 92% (12/13) の症例において半減以上に低下した。②予後: 50%生存期間は 17 か月, 1 年生存率 64%, 2 年生存率 43% で肝動注療法を施行しなかった症例 (historical control) より良好であった。③副作用と問題点: 骨髄抑制は軽微で, Grade 2 の白血球減少が 4 例, Grade 1 の血小板減少が 1 例に認められただけであった。Grade 2 の悪心・嘔吐が 4 例に, Grade 2 以上の食欲不振が 5 例に, 腹痛が 5 例に認められた。2 例がカテーテル閉塞, 4 例が肝動脈閉塞, 2 例が腹痛のため, 治療の長期継続と再燃時投与が施行できなかった。④肝動注療法の pharmacokinetics: 治療中の抗癌剤濃度を測定し, pharmacokinetics から肝における抽出率を推定した。5-FU と CDDP の肝抽出率はそれぞれ 90%, 40% と計算され, 動注療法の薬理学的有利性が示された。【結語】 biochemical modulation の併用メカニズムに基づいた low dose CDDP+5-FU 持続肝動注療法は抗腫瘍効果と予後の両面から大腸癌の肝転移非切除症例に有効な治療法である。

ホルモン療法再燃前立腺癌に対する Estracyt, Ifosfamide, Cisplatin 併用療法

岡山大学医学部泌尿器科

○津島知靖, 那須保友, 公文裕巳

(目的) 抗男性ホルモン療法後の再燃前立腺癌に対して estracyt (ECT), ifosfamide (IFM) および cisplatin (CDDP) 併用療法を施行し, 効果および安全性を検討する。

(対象と方法) 選択基準は①組織学的に確認された前立腺癌で血中テストステロン値が 1 ng/ml 以下(去勢レベル)に保たれているにもかかわらず病勢が進行していること, ②前治療の影響および antiandrogen withdrawal syndrome がないこと, ③主な臓器機能が十分保持されていること, ④PS が 0~3(骨転移による見かけ上の 4 は可), ⑤年齢は 20 歳以上, 75 歳未満, ⑥少なくとも 3 カ月以上の生存が可能と判断される患者である。本療法のレジメンは ECT 560mg/day 連日内服, IFM 1.2g/m² day 1-5, CDDP 70mg/m² day 1 であり, 3 週毎に繰り返し投与した。3 コースの投与を原則とし, その後は ECT のみを継続することとした。効果判定は前立腺癌の非観血的治療効果判定基準により行った。

(結果) 10 例に 1~3 コース(中央値 3 コース)が投与された。適格例 9 例中, PR が 1 例, NC が 6 例(12週以上 NC が継続する stable が 3 例), PD が 1 例であり, PR 以上の奏効率は 11%であった。腫瘍マーカーである PSA の 50%以上の低下は 7 例中 4 例(57%)に認められた。また, リンパ節転移を認めた 2 例中 1 例で 50%以上の縮小が認められ, 骨シンチによる骨転移の評価では 7 例中 1 例に明らかな uptake の減少が認められた。副作用としては消化器症状, 骨髄抑制が主であったが, 重篤なものは認められなかった。

(結論) ECT, IFM, CDDP 併用療法は再燃前立腺癌に対して抗腫瘍効果を有しており, 副作用は許容範囲内と考えられる。現在までに 15 例が登録されており, その治療成績について報告する。

当院における細菌性肺炎の臨床的検討
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

検査科¹⁾, 外科²⁾, 薬剤科³⁾

○桜井 馨, 中澤 靖, 石田裕一郎, 松本文夫¹⁾

高橋孝行, 辻原佳人²⁾, 岡部紀正³⁾, 森田雅之⁴⁾

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

[方法] 1997年7月より1999年6月までの2年間に当院受診の細菌性肺炎患者243例を前期, 後期各1年に分け前期121例(男性73例平均年齢64.7歳, 女性48例, 平均年齢70.4歳)後期122例(男性67例平均年齢70.2歳, 女性55例平均年齢64.7歳)について体温, 白血球数, CRP値, 胸部X線による肺炎陰影の拡がりの程度から感染症重症度を軽症, 中等症, 重症に分類した。喀痰分離菌, 基礎疾患合併症の重症度, 血清クレアチニン値, BUN値, GOT, GPT値等を検索した。

[結果および考察] 感染症重症度分類では, 前期, 後期それぞれ軽症44例(36.4%), 45例(36.9%), 中等症58例(47.9%), 69例(56.6%), 重症19例(15.7%), 8例(6.6%)であった。分離菌株はそれぞれ前期計102株, 後期計121株で, 内訳はグラム陽性菌47株(46.1%), 63株(52.1%), グラム陰性菌55株(53.9%), 58株(47.9%), *S. aureus*が6株(5.9%), 13株(10.7%), MRSA22株(21.6%), 11株(9.1%), *K. pneumoniae* 16(15.7%), 11株(9.1%), *P. aeruginosa*6株(5.9%), 7株(5.8%)などであった。死亡例それぞれ前期19例, 後期20例で男性9例, 13例, 女性10例, 7例で, 平均年齢80.5歳, 75.7歳, 発症時の平均体温38.0℃, 37.4℃, 白血球数10900, 19990/ μ l, CRP値16.75, 21.34mg/dl, 血清クレアチニン値1.43, 1.91mg/dl, 尿素窒素値44.05, 44.13mg/dlであった。肺炎の重症度別臨床効果は前期で年齢, 体温, 白血球数, CRP値, BUN値が, 重症例は軽症例より有意に高値であった。肺炎の臨床効果と使用抗菌剤の関係では前期, 後期とも有効例は1~2薬剤, 無効例は3~4薬剤程度使用されていた。肺炎の有効率は前期78.5%, 後期75.4%であった。後期死亡例は生存例に比し, 白血球数, CRP値, 血清クレアチニン値, 尿素窒素値は高値傾向にあった。

以上, 肺炎は高齢者, 腎障害患者など immunocompromised host で重症化し易い傾向がみられ, これらを勘案して早期に適正な抗菌薬療法指針をたてていくべきと思われた。

宮城県内における1999年度のQ熱呼吸器感染症
サーベイランス解析結果

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野
○高橋 洋、五味和紀、菊地 暢、藤村 茂、
小林隆夫、徳江 豊、渡辺 彰、貫和敏博

(目的)

多施設共同のprospective studyとして宮城県内における市中発症型の呼吸器感染症患者検体を収集し、そのなかでQ熱症例が占める頻度および臨床像を解析する。

(背景)

本サーベイランスの初回は97年度の冬期に施行した。登録症例237例に関して抗体価およびPCR法によるQ熱症例の検索を試みた結果、8例(3.4%)が陽性と判定された。この成績は昨年度の第47回日本化学療法学会総会で報告した。

(方法)

今回は検討期間を99年度の夏期から秋期に設定、前回と同様に宮城県内の19施設で研究会を組織して肺炎、気管支炎、上気道炎など市中発症型の呼吸器感染症症例を各患者の同意のもとに本検討に登録した。採取検体は急性期血清および咽頭拭い液とし、さらには可能な限り急性期の喀痰およびペア血清の採取も試みた。

Q熱抗体価に関しては、間接蛍光抗体法を用いてコクシエラII相菌に対する血清IgGおよびIgM抗体価を測定した。またnested PCR法を用いて血清、咽頭拭い液、喀痰、および一部胸水やBALFからのコクシエラ遺伝子の検索を同時に試みた。

(結果)

今回の検討では、99年6月～11月までの期間に合計163例の市中発症型呼吸器感染症症例が登録された。このうち喀痰採取例、ペア血清採取例はともに69例であった。この163症例の解析結果からQ熱の頻度や発症背景、臨床像などを分析し、また冬期に施行した初年度の成績との比較検討も交えて報告する。

抗菌剤の市販後調査計画における指導
事例について

国立衛研医薬品医療機器審査センター

佐藤淳子

新医薬品に対しては、適正使用を推進し、有効性を十分に発揮させ、副作用等の健康被害の発現を最小限に抑制することを目的として、薬事法により市販後調査(Post Marketing Surveillance)の実施が課せられている。医薬品の市販後調査には、再審査制度(含、安全性定期報告)、再評価制度、副作用・感染症報告制度の三本の柱があり、これら三制度の実施については、GPMSP(Good Post Marketing Surveillance Practice)が適用されている。GPMSPは、再審査制度については平成5年より、その他の市販後業務については平成6年より適用されてきたが、平成8年の薬事法改正によりその法制化がなされ、新GPMSPとなり、医療用医薬品製造業者の遵守すべき事項が明文化された。これに伴い、新医薬品は新GPMSPに基づき、承認される際に指定された再審査期間における市販後調査については基本計画書の提出が求められることとなった。そこで、市販後調査の枠組み、フローについて紹介すると共に、新GPMSP施行後の再審査期間中の抗菌薬市販後調査についての指導事例等を紹介し、より充実した市販後調査の実施による適正使用の推進を期待したい。

会員外共同研究者

成田昌稔、奥田晴宏、小島千枝、福田利明、日田充

神戸大学医学部附属病院における
注射抗菌薬使用状況について

神戸大学泌尿器科、同薬剤部¹⁾

酒井 豊、西庄京子¹⁾、吉行一馬、
米本洋二、樋口彰宏、宮崎茂典、
荒川創一、奥村勝彦¹⁾、守殿貞夫

【目的】近年、抗菌薬の適正使用が指摘されている。当院でも1999年感染制御部が発足し、院内感染防止に積極的に取り組んでいる。今回、その基礎資料として、当院における抗菌薬使用状況を把握する目的で調査を行ったので報告する。【対象】1994年から1998年の5年間、神戸大学病院入院患者を対象とし、薬歴データベースより注射抗菌薬の使用状況を調査した。また1998年において内科、外科、および泌尿器科別に各種抗菌薬の使用状況を調査した。なお、抗悪性腫瘍用抗生物質、サルファ剤、抗結核剤、抗ウイルス剤は除外した。【結果】当院の1998年における一日平均入院患者数は762人で、5年間の年間抗菌薬使用量は100000g前後で推移していた。各系統の使用比率は重量ベースで、1998年は第二世代セフェム系(19.1%)、βラクタマーゼ阻害剤配合剤(17.4%)、第一世代セフェム系(15.6%)の順であり、ペニシリン系が減少し、代ってβラクタマーゼ阻害剤配合剤がやや増加傾向にあった。またMRSA発症患者数は年間60人前後で変化がなかったことから、バンコマイシン年間使用量は1500g前後で推移していた。1998年の内科、外科、泌尿器科の年間注射抗菌薬使用量はそれぞれ25297本、18004本、5394本で、入院患者一人当たり一日平均0.38本、0.41本、0.41本と大差はなかったが、系統別比率では内科ではアミノグリコシド系(17%)、リンコマイシン系(6.2%)が外科、泌尿器科に比し多く使用されていたのに対し、外科、泌尿器科では第二世代セフェム系を中心にセフェム系の使用頻度が高かった。

【考察】抗菌薬の種別使用頻度は、薬剤の組織移行や原因菌などの点から各科領域毎に特徴が見られた。今後も抗菌薬の使用状況を注意深く観察し、濫用を避け、耐性菌の蔓延を防ぐことが重要であると考えられる。

神戸大学泌尿器科における術後抗菌薬の
使用状況について

神戸大学泌尿器科

○吉行一馬、酒井 豊、宮崎茂典、
荒川創一、守殿貞夫

泌尿器科領域で扱われる疾患は尿路・生殖器の良性・悪性の腫瘍や感染症、外傷、さらに尿路結石、男性不妊症など当科特有のものまで多岐に及んでおり、これらに対し、観血的治療が行われることも多いが、術式によって手術侵襲や術野汚染の程度も大きく異なるため、術後感染予防に投与される抗菌薬の選択に苦慮する症例も少なくない。また、細菌の抗菌薬に対する耐性獲得が取り沙汰され、抗菌薬の適正投与が求められている。そこで、術式ごとの抗菌剤の使用状況と感染率、感染のリスクファクターをretrospectiveに調べ、薬剤選択の指標化を目指した。

【対象と方法】

1997年8月から99年6月の間に当か入院患者に施行された観血的治療について術式を手術侵襲や術野汚染の程度によっていくつかのグループに分け、各グループごとに使用抗菌剤の種類、投与方法、感染率およびリスクファクター（手術時間、出血量、糖尿病や術前抗腫瘍化学療法の有無）を集計した。

【結果】

- 1.膀胱全摘および前立腺全摘術群では、41例中19例(46.3%)に術後感染（主に創感染、軽度の表在感染を含む）を認め、特に腸管利用尿路変向術施行群で頻度が高くなっていた。
- 2.その他の開放手術および内視鏡手術では、術後感染はほとんど認められず、予防的抗菌薬としては第2世代セフェム薬が中心に用いられていた。

新生児クラミジア結膜炎児の
母のクラミジア陽性率と使用薬剤
日赤医療センター 泌尿器科

小島 弘敬

日赤医療センターで経験した27症例の新生児クラミジア結膜炎児の母の頸管スワブを検体とするクラミジア検出を行った。児のクラミジア結膜炎の診断の時点での母の頸管クラミジア陽性は14症例(51.9%)にすぎなかったが、クラミジア抗体は全例陽性であった。クラミジアの産道感染の感染源となった後の時点での、母のクラミジア陰性化の原因は、出産後の産褥熱予防の目的で使用された抗菌剤であると考えられる。頸管クラミジア陰性の母についての使用抗菌剤はFOM、CCL、CFIX、CEZ、CFT、CZX、CMZ、CXD、CDX、SBTPCであった。頸管クラミジア陽性の母についての使用抗菌剤はFOM、BAPC、CCL、CEZ、CFT、CDX、CFDNであった。同一薬剤についてもクラミジアが陰性化した症例と陰性化しない症例とが存在した。ABPC、CPFX、LFLX、RXMについて、性器クラミジアの陰性化する症例としない症例とが存在することはすでに報告した。最近使用頻度のたかいCFDN、FRPM、CFDNでは陰性化する症例はなかった。100%陰性化が得られるテトラサイクリン系薬剤が妊婦には使用しにくいことから、米国CDCの治療指針では妊婦の性器クラミジア感染症に対する推薦薬としてAMPCがあげられている。しかしAMPCによるクラミジア陰性化率は100%ではない。OFLX300mgによる陰性化率は100%であるが、LVFX200mgによる陰性化率は100%ではない。現在日本各地で若年女子のクラミジア抗体陽性率は20%をこえるが抗原陽性率は約5%で、抗体陽性者の75%はクラミジア陰性化後の感染既往者である。これら既往者の大部分にはクラミジアの診断、治療歴はなく、陰性化は感冒などに際する抗菌剤使用により偶然に生じていると考えられる。使用頻度のたかい抗菌剤のクラミジアに対する有効性を知ることは必要であろう。

Chlamydia pneumoniae リコンビナント
MOMPを抗原としたELISA法の虚血性心疾患
と呼吸器感染症患者血清における評価
済生会下関総合病院小児科¹⁾
山口大学医学部微生物²⁾
○尾内一信^{1,2)}, 木戸康仁²⁾, 白井睦剛²⁾,
中澤晶子³⁾

(背景) *C. pneumoniae* 感染症の血清学的診断法には、全菌体を抗原としたmicro-IF法, rLPSを抗原としたEIA法(以下rLPS-EIA), 外膜蛋白複合体を抗原としたEIA法(以下OMC-EIA)などがあるが、各外膜蛋白への量的な抗体反応について十分に検討されていない。特にMOMPに関しては*C. trachomatis* では主要抗原として認識されるが、*C. pneumoniae* では主要抗原と認識されないなど不明なところも多い。(目的) *C. pneumoniae* rMOMPを抗原としたEIA法を用いて、虚血性心疾患と急性呼吸器感染症患者の血清についてMOMP抗体価を測定し特徴を比較検討する。(方法) 対象は冠動脈狭窄部位に*C. pneumoniae* の存在の有無について検討した虚血性心疾患患者25例の血清とmicro-IF法やOMC-EIAによって*C. pneumoniae* 感染症と診断した小児下気道感染症9例の回復期血清を対象とした。大腸菌を用いてrMOMPを発現、精製し、EIA法の抗原とし、IgGとIgA抗体価を測定した。

(結果) 呼吸器感染症回復期血清と虚血性心疾患患者の血清は、それぞれrMOMP-IgG抗体陽性は44%(4/9), 28%(7/25), rMOMP-IgA抗体陽性は56%(5/9), 76%(19/25)とともにIgG抗体の陽性率が低いのが特徴的であった。IgA抗体の陽性率はrMOMP-EIA法もOMC-EIA法もほぼ同程度であった。特に虚血性心疾患患者においてはrMOMP-IgA高抗体価例(COI \geq 2.0)は、冠動脈狭窄部位に*C. pneumoniae* を高率に(6/7, 86%)認め、これはCOI $<$ 2.0症例の28%(5/18)に比べて有意に高率であった($p<0.01$)。rMOMP-EIA法のIgG抗体価やmicro-IF法とOMC-EIA法とrLPS-EIA法のIgG抗体価やIgA抗体価には同様の傾向は認めなかった。(考察) *C. pneumoniae* のMOMP抗体価は急性呼吸器感染症の良い指標にならないが、IgA抗体価は冠動脈の慢性感染のよい指標となる可能性がある。

(共同研究者: 済生会下関病院循環器内科 藤井万葉)

顆粒球の細菌殺菌時における活性酸素種と MPO 活性について

河内総合病院泌尿器科¹⁾、神戸大学泌尿器科²⁾、
神戸大学保健学科³⁾、神戸大学中央検査部⁴⁾、
○大岡均至¹⁾、藤澤正人²⁾、岡田 弘²⁾、荒川創一²⁾、
片岡陳正³⁾、木下承皓⁴⁾、守殿貞夫²⁾

【目的】顆粒球による細菌貪食・殺菌時の活性酸素種産生能とミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性の変化を、化学発光法を用いて調べる。【対象と方法】多核白血球 (PMN) は、同一健康ドナーの末梢血より分離し、 $5 \times 10^6/\text{ml}$ に調製後、ただちに殺菌能測定に供した。供試菌として *P. aeruginosa* ATCC 27853、尿路感染症患者尿から分離された *P. aeruginosa* 4 株、MRSA 1 株を用いた。これらを非働化ドナー血清添加 HBSS で $6.6 \times 10^6/\text{ml}$ に調製し、顆粒球と細菌数の比が 50 : 1 になるように混和した。活性酸素種産生能は、 OCI^- 産生はルミノール依存化学発光法 (LDCL) により、 O_2^- 産生は MCLA 依存化学発光法 (MDCL) により、60 分間の最大発光強度を BioOrbit 1251 Luminometer で測定することにより求めた。MPO 活性は、抽出 MPO による $\text{MPO-H}_2\text{O}_2\text{-Br}$ 系からの化学発光を測定し、既知の MPO 濃度を用いた検量線より求めた。【結果】生菌数の変化は、 O_2^- 産生能と残存 MPO 活性との両者に有意に相関し ($p < 0.05$)、 O_2^- 産生能と消費された MPO 活性とは負の相関を示す傾向が認められた。残存 MPO 活性は、*P. aeruginosa* ATCC 27853 および *P. aeruginosa* 2 株の生菌数の変化と有意な相関を認めた ($p < 0.05$)。【考察】顆粒球による細菌殺菌時、酸素に依存する系では MPO による殺菌機構がもっとも重要であり、 O_2^- による殺菌機構は MPO 系とは別のメカニズムであることが示唆された。

殺菌性ペプチド defensin の *Legionella* 属菌に対する抗菌活性の検討

聖マリアンナ医科大学微生物学教室

○竹村 弘、池島秀明、國島広之、山本啓之、
金光敬二、石田一雄、嶋田甚五郎

【目的】殺菌性ペプチド defensin は、動物の最も普遍的な感染防御因子のひとつで、生体内の様々な臓器・組織で作用していることが知られている。ヒトの defensin は、好中球の一次顆粒の主要構成成分である HNP (Human neutrophil peptide) をはじめとする α -defensin が知られていたが、最近、それとは S-S 結合の異なる β -defensin の存在が明らかになった。 β -defensin は HBD (Human β -defensin) -1、HBD-2 が知られており、HBD-1 は主に腎臓・膵臓・気管支・肺、HBD-2 は皮膚・気管支・肺などに存在し、局所の感染防御に関わっていることが明らかにされている。特に、HBD-2 は気管支肺胞洗浄液中で、遺伝子の発現が強く認められ、主として呼吸器系の感染防御に関わっており、好中球由来の defensin である α -defensin よりも抗菌活性が強いという報告がある。今回我々は、*L. pneumophila* をはじめとする *Legionella* 属菌に対する各種 defensin の抗菌活性を検討したので報告する。

【方法】供試菌株は *L. pneumophila* の血清型 1~6、*L. dumoffii*、*L. bozemanii*、*L. micdadei*、*L. gormanii*、*L. jordanis* の標準菌株と *L. pneumophila* 血清型 1 の臨床分離株 (各 1 株) である。defensin は、好中球より精製した α -defensin と β -defensin である HBD-2 を用いた。抗菌活性は①種々の液体培地または緩衝液中で defensin と *Legionella* 属菌を混合培養し、生菌数を計数する方法 (colony count 法) および②微量液体希釈法に準じた方法での MIC の測定を用いて検討した。コントロールとして *E. coli*、*P. aeruginosa* を用いた。

【結果及び考察】colony count 法で、*E. coli* と *P. aeruginosa* に対しては明らかに HBD-2 が α -defensin よりも強い抗菌活性を示したのに対し、*L. pneumophila* に対しては、 α -defensin が HBD-2 よりも強い抗菌活性を示した。微量液体希釈法に準じた方法での MIC の測定でも同様の結果で、他の *Legionella* 属菌でも同様の傾向が認められた。

皮膚における抗菌ペプチドの発現の検討

岡山大学医学部皮膚科

○白藤宜紀、大野貴司、許郁江、荒田次郎

目的：皮膚の感染防御には、表皮細胞で産生される、抗菌ペプチドが関与していると考えられている。皮膚での抗菌ペプチドの役割を検討するために、抗菌ペプチドの発現の局在を観察した。方法：1) マウス皮膚でのデフェンシン (cryptdin) の発現を、RT-PCR法、in situ hybridization法で観察した。2) 炎症性皮膚疾患(乾癬、アトピー性皮膚炎)で、デフェンシン (human beta-defensin-2, HBD-2) 発現を、免疫染色法で観察した。結果：1) マウス皮膚では、RT-PCR法で胎性17.5日よりcryptdin遺伝子発現が確認された。遺伝子発現は胎生期では、皮膚に局限し、出生後は毛根にも発現が見られた。2) ヒトの炎症性皮膚疾患では、HBD-2発現は、正常皮膚には発現がみられず、乾癬病変では、表皮、角層に著明な発現が観察された。アトピー性皮膚炎の病変では、乾癬に比べ、染色性は軽度であった。考案：皮膚における抗菌ペプチドの発現は、毛根などからの感染防御、炎症疾患での感染防御に関与している可能性が示唆された。

ラット実験的尿路バイオフィーム感染症におけるurosepsisの発症

富山化学工業株式会社 総合研究所¹⁾、長谷川病院²⁾岡山大学 医学部 泌尿器科学教室³⁾山田 博司¹⁾、高畑 正裕¹⁾、瀧山 順一¹⁾、南 新三郎¹⁾、渡辺 泰雄¹⁾、長谷川 真常²⁾、公文 裕巳³⁾

【目的】一般に、尿路のバイオフィーム感染症は比較的定状に乏しい慢性持続感染症であるが、尿流動態の変化に関与する局所状態の悪化にともないurosepsisをはじめとする急性の重症感染症へと移行することが知られている。今回、実験的膀胱結石に*P. aeruginosa*バイオフィームを形成させたラットの持続感染モデル系を用いてurosepsis発症を試みた。

【材料と方法】使用動物としてWistar/ST系雄性ラット(7週齢)、起因菌に尿路由来臨床分離株*P. aeruginosa* S-1305を用いた。膀胱内手術用網糸留置と1%エチレングリコール水浸水により結石を惹起し、網糸留置7日後に*P. aeruginosa*を経尿道的に感染(10^6 CFU/ラット)させ、実験的尿路バイオフィーム感染症動物を作製した。感染2週間後、cyclophosphamide (CP) 100mg/kg投与及び非投与のラットについて尿道閉塞を行い、血中菌数、生存率、閉塞前後の血液化学的検査ならびに腎組織の観察を行った。

【結果および考察】菌接種後、腎内菌数は3日目にピーク(約 10^6 CFU)となり、それ以降減少(感染2週間後：検出限界以下)した。結石定着菌数は2週間後まで結石1mg当たり約 10^6 CFUを維持しており、走査型電子顕微鏡でも成熟したバイオフィームが観察された。感染2週間後、CP投与のみでは血中から菌は回収されなかった。しかし、尿道閉塞時にはその閉塞時間に応じて、腎尿管の拡張や壊死が認められ、50%~70%のラットで閉塞解除直後に 10^2 ~ 10^6 CFU/mLの*P. aeruginosa*が血中から検出されurosepsisが発症した。閉塞解除24時間後の血中での菌陽性率はCP投与群が高かった。

Urocepis発症には、尿道閉塞時間とCP投与の有無ならびに腎の組織障害の程度が関係しているものと考えられ、生存率を含めてさらに検討し報告する。

家兎 MRSA 角膜炎におけるバンコマイシン
眼軟膏の発症防止および治療効果

¹⁾徳島大学医学部眼科

²⁾東亜薬品

○江口 洋¹⁾、尾崎 知子¹⁾、塩田 洋¹⁾
笠間 俊男²⁾、小黑 亨²⁾

【目的】Methicillin-resistant Staphylococcus aureus(MRSA)感染症に対する発症防止対策、および発症後の治療方法の確立が眼科領域でも急務とされている。現時点では、MRSA 感染症に対する薬剤ではバンコマイシン(VCM)が第1選択とされているが、本剤の眼科用局所製剤は無い。そこで、VCM 眼軟膏の開発を目指し、家兎 MRSA 角膜炎における VCM 眼軟膏の発症防止および治療効果について検討した。

【方法】体重約2.5kgの白色家兎の角膜に、近藤らの方法(眼臨75:1412,1981)に準じて MRSA を接種した。眼軟膏は塩酸 VCM を基剤に混和し、1%、0.3%、0.1%及び0.03%眼軟膏を作成した。発症防止効果の実験は各濃度とも4匹を使用し、接種菌液を追加点眼した直後、右眼にVCM軟膏を、左眼に基剤を点入した。治療効果の実験には4匹を使用し、菌接種24時間後に角膜炎の発症を確認した後、発症防止効果の実験結果を基に、4匹とも右眼に1%、左眼に0.3%軟膏を点入した。軟膏の点入はどちらの実験も1日5回、2時間毎に施行した。家兎眼の観察は、眼脂、結膜充血、角膜病変及び前房の状態に注意して施行した。発症防止効果は菌接種48時間後に前記4項目で判定し、治療効果は、治療開始から14日間、同じく4項目をスコア化し、日々のスコア総数を比較検討し判定した。

【結果】1%及び0.3%軟膏で、MRSA 角膜炎の発症を完全に防止出来た。また、治療効果については、スコア総数と日数の間に強い負の相関を認め($P<0.01$)、1%、0.3%双方の濃度で治療効果が得られたが、相関係数は右眼が-0.876、左眼が-0.737だった。また、軟膏点入6日目頃から、スコア総数の推移に左右差が生じ右眼に比べ左眼は同時期に治療効果が現れ難かった。

【考按】VCM 眼軟膏は家兎 MRSA 角膜炎において優れた発症防止および治療効果を持つことが判明した。0.3%でも治療効果は得られたが、迅速に治癒させるためには、1%の濃度が望ましいと思われた。

endotoxinショックマウスモデルにおける
clindamycinの致死抑制効果

大分医科大学第二内科,検査部*

○平田範夫、中野哲治、村上純子、岸 建志、
一宮朋来、山形英司、平井一弘、平松和史*、
山崎 透、永井寛之、那須 勝

【目的】我々はこれまでに*in vitro*において clindamycin(CLDM)を大腸菌に作用させることにより、ceftazidime(CAZ)による菌体破壊時の endotoxin大量放出抑制とそれに伴う炎症性サイトカインの放出抑制を示してきた。また、CLDMが大腸菌のlipopolysaccharide(LPS)で刺激されたTHP-1細胞からのTNF- α の放出を抑制することを示した。今回、D(+)-galactosamine(GalN)を用いたendotoxinショックマウスモデルにおけるCLDMの致死率や炎症性サイトカイン遊離への直接的な効果について検討したので報告する。

【方法】CLDMまたは生理食塩水を腹腔内に前投与したC3H/HeNマウスにGalNと大腸菌標準株O55:B5から精製したLPSを腹腔内投与して、48時間観察し致死率について検討した。また、CLDMまたは生理食塩水を腹腔内に前投与し、GalNとLPSを腹腔内投与した後、経時的に心臓採血を行い、血清中のTNF- α 及びIL-1 β の測定を行い検討した。

【結果】生理食塩水を前投与後、GalNとLPSを腹腔内投与したコントロール群では、約6.5時間前後で全てのマウスが死亡したのに対して、CLDMを前投与した群の致死率はコントロール群よりも低かった。また、生理食塩水を前投与後、GalNとLPSを腹腔内投与したコントロール群の血清中TNF- α 濃度は、1時間後に最高濃度を示していた。これに対して、CLDMを前投与した群は、コントロール群と同じく1時間後に最高血中濃度を示したものの、血中濃度はコントロール群よりも低値であった。

【考察】今回の検討により、CLDMを前投与することで、*in vivo*においてendotoxinショックを抑制し、致死率を下げる事が観察された。今後、臨床的にもCLDMの投与によりendotoxinショックが抑制されることが期待されると考えられた。

シェーグレン症候群モデルマウス標的細胞に対するホスホマイシンの抑制効果

徳島大学歯学部口腔病理

石丸 直澄、林 良夫

【目的】昨年の本学会にてシェーグレン症候群の疾患モデル NFS/sld マウスを用いて、病態発症におけるエフェクター細胞である T 細胞の活性化機構にホスホマイシン (FOM) が作用し、病態抑制効果のあることを報告した。今回は標的臓器である唾液腺の組織破壊における FOM の影響を検討した。

【方法および材料】ヒト唾液腺細胞株 (HSG, HSY) を用い種々のアポトーシス刺激 (anti-Fas, staurosporin 等) における FOM の影響を検討した。また、唾液腺細胞における MHC classII の発現および各種細胞表面マーカーにおける FOM の影響をフローサイトメーターにて解析した。さらに、唾液腺特異的自己抗原 α -fodrin の分断化に対する FOM の影響を詳細に検討した。

【結果および考察】FOM により唾液腺細胞のアポトーシスが抑制されることが明らかとなり、シェーグレン症候群の病態発症において標的細胞に対しても防御的に作用していることが示唆され、FOM の自己免疫疾患に対する治療法への応用が考えられる。

ホスホマイシン併用によるテイコプラニンの腎毒性軽減効果

共立薬科大学臨床薬学教室

○吉山友二

【目的】グリコペプチド系抗生物質のテイコプラニン (TEIC) はバンコマイシン (VCM) に比較して腎毒性がより軽微であることを第 21 国際化学療法学会誌において報告した。これまで、アミノグリコシド系抗生物質の併用によりグリコペプチド系抗生物質の腎毒性は増悪することが知られており、適正使用に際しての注意が必要である。本研究は、グリコペプチド系抗生物質とアミノグリコシド系抗生物質併用モデルに対するホスホマイシン (FOM) 腎毒性軽減効果を TEIC および VCM の比較検討より明らかにした。

【方法】自由摂食・摂水条件下で 1 週間予備飼育した Wistar 系雄性ラットを使用した。TEIC 20、50mg/kg および VCM 50、200mg/kg にゲンタイムシン 80mg/kg を併用して 9 日間反復投与した。なお、FOM は 0.25、0.5 g/kg を併用した。尿中 NAG 活性などの生化学的検査を実施した。また、腎内 TEIC 濃度を測定し、腎臓の病理組織学的な検討を行った。

【結果】FOM 併用投与により TEIC 及び VCM 群ともに尿中 NAG 活性を有意に低下させ、病理検査においても腎毒性の軽減所見が得られた。なお、VCM より TEIC で毒性が軽微であった。また、TEIC の腎臓内蓄積濃度は、FOM 併用により抑制された。

【考察】TEIC の抗菌療法においては、抗菌作用を十分に発揮させながら生体への種々の有害作用、とりわけ腎毒性を少なく、また軽度を抑える必要がある。今回、FOM の併用によりグリコペプチド系抗生物質とアミノグリコシド系抗生物質の組合せによる腎毒性を軽減し得ることが明らかとなった。FOM の併用による腎毒性軽減機序として、TEIC の腎臓への取り込み抑制にあることが、腎臓内濃度所見より強く示唆された。なお、TEIC と VCM の腎毒性軽減効果を比較した所見より、TEIC の腎毒性は VCM よりも軽微であろうことが併せて確認された。

(会員外共同研究者：共立薬科大学臨床薬学教室 新井美幸、山崎綾子、矢崎知子、菅家甫子)

血液疾患に伴う感染症に対するCefozopran単独療法の有効性

血液疾患感染症研究会

○浦部晶夫（NTT関東病院血液内科）、
溝口秀昭、浅野茂隆、倉石安庸、堀田知光、
北村 聖、平井久丸、高久史彦

基礎疾患に血液疾患を伴う感染症における有効性について、Cefozopran (CZOP; ファーストシン)の単独療法群 (1回1~2g、1日2回)、またはCZOP (1回1~2g、1日2回) とAmikacin (AMK) (1回 200mg、1日2回) の併用群とで検討した。

有効性解析対象となったのは、単独投与群71例および併用群70例で、基礎疾患の内訳は両群あわせて急性骨髄性白血病43例、悪性リンパ腫31例、急性リンパ性白血病17例などであった。感染症の内訳は敗血症9例、敗血症疑い98例、肺炎14例などであった。

臨床効果は、単独投与群では、著効21例(31.3%)、有効23例(34.3%)、やや有効5例(7.5%)、無効18例(26.9%)で、有効率(著効+有効)は65.7%であった。一方、併用群では、著効14例(21.2%)、有効23例(34.8%)、やや有効12例(18.2%)、無効17例(25.8%)で、有効率は56.1%であった。

安全性については、両群あわせ副作用として軽度の発疹などが2例(1.1%)に認められた。また、臨床検査値異常は9例に認められ、中等度のGOT上昇・GPT上昇の1例以外は全て軽度であった。

副作用および臨床検査異常は、いずれも投与中止あるいは投与終了後に軽快または消失が観察され、臨床生活上特に問題となるものではなかった。

以上のように、血液疾患に伴う感染症に対して統計学的には単独投与群と併用群に有意差はみられず、CZOP単独投与の方がむしろ良好な成績が得られ、CZOP単独投与は十分な臨床効果を持つことが示された。

切迫早産、前期破水妊婦におけるリステリア感染の検討

京都府立医科大学産婦人科

○保田仁介、北宅弘太郎、八木いづみ、
本庄英雄

(目的) 周産期におけるリステリア (*Listeria monocytogenes*) 感染症は新生児における敗血症、髄膜炎など予後不良の疾患の原因となり重要であるが、我が国ではその頻度も少なく妊婦での感染の実態は明らかではない。当科でも以前母体感染に引き続いた新生児敗血症による死亡例の経験があるが、今回切迫早産、前期破水と診断された妊婦においてリステリア検出をおこない、その頻度、予後を検討した。

(方法) 切迫早産、前期破水の診断での入院時に膈分泌物培養を行い、前期破水など必要例では羊水培養を行った。リステリア陽性例には治療を行い、分娩後の母児の予後を検討した。

(成績) 切迫早産、前期破水にて入院した妊婦の膈分泌物344例のうち8例でリステリアが検出され、陽性率は2.3%であった。8例中、臨床的に明らかと考えられる母体感染兆候を認めたものは発熱の1例であり、血液培養はいずれも陰性であった。膈培養陽性8例を含めた81例で羊水培養が行われ、陽性5例、陰性76例であった。羊水培養陽性5例はいずれも膈培養陽性例であったが、このうち前期破水例は3例であり、他の2例は未破水例であった。また膈培養のみ陽性の3例も未破水例であった。陽性例はいずれもABPCあるいはIPM/CSで治療を行い、治療後あるいは分娩時には羊水、膈分泌物ともリステリアは陰性であった。また分娩後の褥婦、新生児には感染兆候は認められなかった。

(結論) 切迫早産、前期破水例の膈分泌物2.3%にリステリアが検出された。羊水感染陽性例はいずれも膈分泌培養陽性であったが、40%は未破水例であり、膈でのリステリア陽性例には未破水でも羊水培養が必須であると考えられた。ABPC、IPM/CSの治療は有効であり早期治療の有用性が示唆された。

「新生児における ceftriaxone の蛋白結合率と遊離ビリルビン濃度に与える影響」

富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科

○佐藤吉壮

都立清瀬小児病院新生児科

磯畑栄一

国立病院東京医療センター小児科

岩田 敏

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

秋田博伸

北里大学医学部感染症学

砂川慶介

我々はこれまで、種々の抗菌薬の新生児における蛋白結合率について報告を行ってきたが、今回新生児における ceftriaxone(CTR)の蛋白結合率について検討を行ったので報告する。

対象は 1999 年 1 月から 12 月までの間に総合太田病院 NICU に入院し、細菌感染症治療あるいは感染予防のため CTR の投与が適当と思われた新生児 15 例である。CTR 投与中の日齢 1 から日齢 7 の間に、両親の同意を取得した上で one point 採血を行い、限外濾過法を用いて蛋白結合率の算出を行った。また、同時に血清アルブミン値も測定し相関を検討した。

臨床例においては、UB アナライザーを用いて総ビリルビン濃度及び遊離ビリルビン濃度を測定した。

新生児における CTR 蛋白結合率は 73.4% から 87.3% に分布し、成人の値に比較して低値を示した。

血清アルブミン値は 3.3g/dl から 4.4g/dl に分布しており、血清アルブミン値と蛋白結合率の間には全く相関関係は認められず、 $R=-0.06$ を示した。

臨床例において、CTR 投与群と cefotaxime(CTX)、cefazopran(CZOP)、ceftazidime(CAZ)、ampicillin(ABPC)投与群における遊離ビリルビン濃度に与える影響については、CTR は CTX、CZOP、CAZ との間に有意差は認められなかったが、ABPC に比較して有意にその影響は少ないと考えられた。また、CTR 投与中に高ビリルビン血症のために交換輸血を必要とした症例も現在のところ認められず、新生児領域においてその使用は有効であると考えられる。