

HSR-903(olamufloxacin)の好中球内移行とその
共焦点レーザー顕微鏡による観察
北陸製薬株式会社¹⁾、京都薬科大学微生物学²⁾

○高橋慶衛¹⁾、桶崎英一¹⁾、西野武志²⁾

【目的】ニューキノロン系抗菌剤である HSR-903 の
ヒト好中球内取込み及びその細胞内分布を共焦点レ
ーザー顕微鏡にて検討した。共焦点レーザー顕微鏡に
よる観察は、細胞に傷害を与えることなく即時的な観
察が可能であるという利点を有している。

【方法】健康成人の末梢血より得た好中球浮遊液を
HSR-903(olamufloxacin)及びciprofloxacin(10 µg/ml,
37°C)で処理した。細胞内濃度の測定は、velocity
gradient 法で細胞を回収し、薬剤を抽出した後、
bioassay 法にて求めた。また、共焦点レーザー顕微鏡
による観察は、polylysine 処理の石英ガラスに細胞を
付着させ、薬剤処理を行なった後、洗浄することなく
観察した。さらに、tetramethylrhodamine 標識 *S.*
aureus を貪食させた好中球においての観察も実施し
た。

【結果】細胞内/外の比は、HSR-903 (35.4 ± 7.4 , $n=6$)
が、ciprofloxacin (6.0 ± 0.3 , $n=3$)より高かった。細胞
内分布の共焦点レーザー顕微鏡による観察は、HSR-
903 の高い細胞内移行性及び励起光に対する安定性に
より可能であった。その結果、HSR-903 は細胞質内及
び貪食された *S. aureus* の周辺に存在していることが
確認された。

会員外共同研究者：松川茂（福井医科大学）

β -lactamase 非産生 ampicillin 耐性 *Haemophilus influenzae*
(BLNAR) に対する cefditoren の有効性検討

明治製菓（株）薬品総合研究所¹⁾

（財）微生物化学研究所²⁾

○清水 敦之¹⁾、高田 利彦¹⁾、小川 弘¹⁾

生方 公子²⁾

【目的】呼吸器感染症の主要起因菌の一つである

H. influenzae は近年耐性化が進み、特に β -lactamase
非産生 ABPC 耐性 *H. influenzae* (BLNAR) は増加傾
向にある。そこで今回、BLNAR に対する CDTR を含
む各種経口セフェム系薬の有効性を比較検討した。

【材料・方法】供試菌株としては当社で 1998 年～1999
年の間に収集された臨床由来の *H. influenzae* 125 株
を使用した。薬剤 (CDTR, CFPN, CFDN, CCL, ABPC)
は力価の明らかな標準原末を使用した。MIC の測定は
NCCLS 法に準じて行った。PBP₃ への各薬剤の結合親
和性は ³H-benzyl-penicillin との競合反応により測定
した。

【結果】臨床由来 125 株に対する抗菌力は CDTR が最
も優れ次いで CFPN, CFDN, CCL の順であった。
ABPC 感性株に対する CDTR と CFPN の抗菌力は
CFDN 及び CCL に比較して明らかに優れていたが、
BLNAR に対する両薬剤の抗菌力には試験管で 2-3 管
の差が認められた。ABPC 感性株を用いた各薬剤の
PBP₃ 結合親和性 (IC₅₀) では、CDTR と CFPN の PBP
3 に対する結合親和性はほぼ同等であったが、CFDN
及び CCL に比較して強かった。また、BLNAR 特に
PBP 3 に変異が起こっている株に対し、CDTR は他の
経口セフェム系薬に比較して MIC の上昇は軽度であ
った。

【考察】*H. influenzae* に対する CDTR の抗菌力の強
さは PBP₃ への結合親和性特に PBP3 に対する結合力
の強さによるものと推定された。また、BLNAR の各
種 PBP₃ 変異とそれらに対する MIC との関係から、
CDTR は PBP₃ 変異特に PBP 3 の変異には影響を受け
難いと考えられた。これらのことから、CDTR は
BLNAR に対しても優れた抗菌力を示すと考えられた。

PRSP 感染症に対するメイアクトとホスミシンの
併用効果の基礎的検討
明治製菓（株）薬品総合研究所

○清水 敦之、高田 利彦、小川 弘

【目的】呼吸器感染症の主要起因菌の一つである penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) は増加傾向にある。PRSP 感染症に対し経口セフェム薬単独での治療は困難な場合がある。そこで今回、PRSP に対し経口セフェム薬の中でも優れた抗菌力を有するメイアクトと各種薬剤との併用効果が認められるホスミシンの併用が PRSP 感染症に対し経口薬を用いた有効な治療方法であるかを基礎的に検討したので報告する。

【材料・方法】供試菌株は当社に保管されている変異の明らかな臨床由来 PRSP 26 株を使用した。*in vitro* 併用効果では fosfomycin (FOM) 存在下における cefditoren (CDTR) の MIC 及び CDTR と FOM の併用殺菌効果を検討した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に準じて行った。*in vivo* 併用効果ではマウスにおける実験的 PRSP 肺感染モデルを用いて CDTR-PI と FOM-Ga の併用治療効果を検討した。

【結果】FOM 存在下では、FOM の濃度依存的に CDTR の抗菌力上昇が認められた。殺菌効果では CDTR 或いは FOM 単独に比較し併用では殺菌力の増強が認められた。PRSP 肺感染モデルを用いた治療効果では各薬剤単独投与群に比較し併用投与群では有意な肺内生菌数の減少が認められ、再増殖の抑制効果も認められた。

【考察】*in vitro* では PRSP に対する CDTR の抗菌力及び殺菌力の増強が認められ、*in vivo* では *in vitro* の結果を反映する併用効果が確認された。以上の結果から、PRSP 感染症に対しメイアクトとホスミシンの併用は有効な治療方法の一つである事が示唆された。

抗緑膿菌活性におけるカルバペネム薬と他剤の
in vitro 相互作用

住友製薬・創薬第二研究所

○金澤勝則, 上田豊

【目的】抗緑膿菌活性におけるカルバペネム薬(CPs)とアミノ配糖体(AGs)あるいはceftazidime(CAZ)の併用時の相互作用を把握するためにチェッカーボード法 (CB法)による基礎的検討を行った。

【材料・方法】菌株：近年分離の緑膿菌臨床分離株；培地：MHB、MHA (DIFCO)；薬剤：meropenem(MEPM)、imipenem(IPM)、panipenem(PAPM)、biapenem(BIPM)、amikacin(AMK)、tobramycin(TOB)、CAZおよびMEPMの各種誘導体；併用効果評価系：CB法を用いた最小FIC indexの評価； β -lactamase産生誘導能評価系：PADACを用いた吸光度変化測定法

【結果】CPsとAGsの*in vitro* 併用効果をCB法により検討した結果、MEPMではAMK、TOB共に相乗あるいは相加効果が認められたが、他のCPs 3剤では相加あるいは不関であり、相乗効果はほとんど認められなかった。AGsとの併用効果においてCPs間での単純な構造活性相関は認められなかったが、PBPs結合親和性プロファイルの関与が示唆された。また、CPsとCAZの併用効果を検討した結果、 β -lactamaseの産生誘導によるものと思われる拮抗が認められ、いずれのCPsとの併用においてもCAZの抗緑膿菌活性は低下した。しかしながらその程度にはCPs間で差が認められ、IPM>PAPM>MEPMの順に強い拮抗が認められた。MEPM誘導体を用いた検討の結果、この拮抗作用は β -lactamase産生誘導能とほぼ相関しており、カルバペネム骨格への1 β -メチル基の導入および2位側鎖カチオン性の低減により減弱することが示唆された。

【結論】以上の結果から、緑膿菌に対する他剤との*in vitro* 併用効果にはCPs間で差が認められ、AGsとの併用効果はMEPMが最も優れ、CAZとの併用時の拮抗作用はMEPMが最も弱いことが示された。本結果は、他剤併用時の薬剤選択において興味ある知見と思われる。

Fosfomycinによる細胞活性の抑制

久留米大学第1内科

○文森健秀、本田順一、大泉耕太郎

（目的）今回私どもはFosfomycin（以後FOM）の抗菌作用以外の作用として免疫細胞に与える影響を*in vitro*で検討した。

（方法）健常人などから採取した単核球に各種刺激を加え、FOMの有無によって培養し、その後の各種サイトカイン・抗原発現をflow cytometry(FACS)にて観察を行った。

（結果）FOMの有無によって活性化T細胞に発現するCD25などの発現量が抑制される傾向が認められた。また、HTLV-I感染細胞の病的変化の一部に関与すると考えられているIL-15/Rの発現量の変化も観察したが有意な変化は認められなかった。

（考察）FOMはHTLV-I関連疾患（HAMなど）の臨床症状改善をすとの報告もある。今回の結果でFOMの作用機序解明を解き明かすことまではできなかったが、免疫細胞への働きの一部を観察することができた。

LPS刺激に対するCLDMのサイトカイン産生への影響

大分医科大学第二内科¹⁾、検査部²⁾

○中野哲治¹⁾、大濱 稔¹⁾、平田範夫¹⁾、
岸 達志¹⁾、山形英司¹⁾、山上由理子¹⁾、
平松和史²⁾、永井寛之¹⁾、那須 勝¹⁾

（目的）我々はこれまでに*in vitro*においてLPS刺激ヒト単球系白血病細胞からのCLDMによるTNF- α の放出抑制効果や*in vivo*においてD(+)-galactosamineを用いたendotoxinショックマウスモデルにおけるCLDMの致死抑制効果について示してきた。今回、endotoxinショックマウスモデルにおける血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6濃度へのCLDM投与による影響および*in vitro*でのマウス腹腔マクロファージからのサイトカイン産生量を検討したので報告する。

（方法）CLDMまたは生理食塩水を前投与したマウスにGalNと大腸菌の精製LPSを腹腔内に投与し、経時的に心臓採血を行い血清中のTNF- α 、IL-1 β およびIL-6濃度を測定した。さらにマウス腹腔内マクロファージを採取後、*in vitro*においてLPSを用い刺激し、培養上清中のサイトカイン濃度およびマクロファージ中の各サイトカインのmRNA量をRT-PCR法にて比較検討した。

（結果）endotoxinショックマウスモデルの血清中TNF- α およびIL-1 β 濃度は、それぞれLPS刺激1時間、6時間後にコントロール群と比べて最も低値となっていた。一方、IL-6濃度はLPS刺激4時間後にTNF- α やIL-1 β とは逆にコントロール群より有意に高くなっていた。またLPS刺激マウス腹腔マクロファージを用いた*in vitro*の実験では、培養上清中のIL-6濃度はCLDM作用群が非作用群に比べ高値になっていた。マクロファージ内のサイトカインmRNA量はCLDM作用群、非作用群ともにLPS非刺激群より増加していたが、明らかな差を認めなかった。

（結語）CLDMのLPS刺激マウス内におけるサイトカインへの影響の作用機序としてマクロファージへの効果が示唆された。

INH は $\gamma\delta$ T 細胞の IFN γ 産生を抑制する？

久留米大学医学部第一内科

○ 本田 順一、吉田 信一、渡辺 尚、
一木 昌郎、大泉 耕太郎

（目的）我々はこれまで肺結核病患者が抗結核剤の治療により、 $\gamma\delta$ T 細胞からの IFN γ 産生が経時的に抑制されることを報告してきた（第 75 回日本結核病学会総会、大阪）。今回、そのメカニズムを明確にする目的で、*in vitro* において INH の $\gamma\delta$ T 細胞からの IFN γ 産生に対する影響を観察した。

（方法）健康人の末梢血より単核球を分離し、INH を加え 24 時間培養した。培養後、PMA を用いて単核球を刺激し、細胞内の IFN γ をモノクローナル抗体で染色し、その陽性率をフローサイトメーターで測定した。

（結果と考察）INH は濃度依存的に $\gamma\delta$ T 細胞からの IFN γ 産生を抑制した。また $\alpha\beta$ T 細胞からの IFN γ 産生も抑制した。以上の結果から考えると、肺結核病患者が抗結核剤の治療により $\gamma\delta$ T 細胞からの IFN γ 産生が経時的に抑制されることは、治療による副作用とも考えられる。しかし、 $\alpha\beta$ T 細胞からの IFN γ 産生も抑制したことを考えると、肺病変における過剰の炎症反応を INH は抑制している可能性もある。RFP のステロイド様作用はすでに報告されているが、INH のもイムノモジュレーターとして作用することが示唆された。

アルベカシンの TSST-1 と haemolysin
産生抑制作用

順天堂大学医学部細菌学

○ 花本 秀明、平松 啓一

明治製菓（株）薬品総合研究所

宮田 愛子、荒明 美奈子

目的：抗 MRSA 薬である arbekacin、vancomycin、teicoplanin について、MRSA が産生する TSST-1 と haemolysin に対する影響を検討した。

方法：TSST-1 の測定にはデンカ生研の TSST-1 測定キットを使用した。Haemolysin の測定にはウサギ洗浄赤血球を使用し、その溶血の割合を比較した。

結果：細胞壁合成阻害薬である vancomycin と teicoplanin には、TSST-1 と haemolysin 産生抑制作用は認められなかった。しかし、蛋白合成阻害薬である arbekacin は、菌数の減少が認められない sub-MIC 濃度域でも両毒素の産生を顕著に抑制していた。

考察：Vancomycin と teicoplanin が毒素（蛋白）の産生に影響を及ぼさないのは、細胞壁合成阻害作用がこれら抗菌薬の主作用であるためであり、逆に arbekacin は蛋白合成阻害が主作用のため、蛋白である TSST-1 と haemolysin の産生も抑えたと考えられる。

尿中分離菌の年次的変遷と薬剤感受性について

神戸大学医学部泌尿器科

同附属病院中央検査部*

○吉行一馬、酒井 豊、川端 岳、荒川創一、

守殿貞夫、木下承皓*、熊谷俊一*

【目的】神戸大学医学部附属病院における泌尿器科外来、入院ならびに他科入院別の1995～99年の各菌種分離頻度、および1997～99年の薬剤感受性率について集計し、その推移を検討した。

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

【結果】1999年は、全体で698菌株が尿中から分離された(GPC31.6%、GNR56.4%、真菌など12.0%、以下も同順)。泌尿器科外来222株(35.1%、61.7%、3.2%)では①*E. coli*、*E. faecalis*ともに22.5%③*K. pneumoniae* 8.1%、泌尿器科入院64株(29.7%、56.3%、14.0%)では①*P. aeruginosa* 18.8%②*S. aureus*(いずれもMRSA) 11.0%③*E. coli* 9.4%、他科入院412株(30.1%、53.6%、16.3%)では①*E. faecalis*、*P. aeruginosa*ともに16.5%③*E. coli* 9.5%の順であった。99年で感受性の高い薬剤は各菌種毎にそれぞれ *E. coli*:AMK,IPM,CAZ,FMOX、*E. faecalis*:IPM,ABPC,MINO、*K. pneumoniae*:CMZ,AMK,OFLX,IPM、*P. aeruginosa* :CAZ,PIPC,IPM、*S. marcescens*:GM,IPM,CAZ、*S. epidermidis*:MINO,CLDM、MRSA:ABK,VCMであった。

【考察】泌尿器科外来では*E. coli* は例年と同様に最も高頻度で、99年に限っては*E. faecalis*も同率であった。泌尿器科入院では*P. aeruginosa*が多く、*E. faecalis*、*E. faecium*の分離頻度がやや減少しており、*S. aureus* 7株はすべてMRSAであった。他科入院においては例年同様の順位であった。薬剤感受性率に関しては、感受性の著明な低下を示した菌種は認めなかった。*S. aureus*におけるMRSAの比率は97年には89.5%と増加していたが、98年は58%と例年同様で、99年は71.4%と例年よりやや多かった。これらの中でVCMに対する耐性株は認めなかった。

総合せき損センターにおけるUTIの菌種別の分離率、各種抗菌薬に対する耐性率について
九州大学大学院医学系研究科泌尿器科学

○津江裕昭、田中正利、持田 蔵、内藤誠二

【目的】脊髄損傷患者の尿路感染症は壊死、瘢痕組織や、カテーテル、結石などの異物の存在を前提としたバイオフィルム感染症であるため、治療が困難な、臨床症状に乏しい複雑性慢性持続感染症である。また、根治が難しいため急性増悪の予防のための抗菌剤投与が繰り返されることがあり、一般の尿路感染症とは違いがあると思われる。そこで脊損患者のUTIの菌種別の分離率、各種抗菌薬に対する感受性の傾向を把握し、その治療に役立てたいと考える。(対照と方法)九大泌尿器科関連施設である福岡県飯塚市の総合せき損センターにおいて、1999年9月から2000年1月の間に患者から分離された364株の菌を同定し、菌種別の分離率及び各種抗菌薬に対する耐性率を算出し検討した。(結果)総合せき損センターにおける菌種別の分離率は*Escherichia coli* 16.2%、*Enterococcus faecalis* 12.9%、*Klebsiella pneumoniae* 9.3%、*Pseudomonas aeruginosa* 8.5%、*Serratia marcescens* 6.6%の順であり、グラム陰性桿菌優位であった。各種抗菌薬に対する耐性率については、*E. coli* にペニシリンやニューキノロンに対する耐性が約20%存在した。*E. faecalis*、*P. aeruginosa*、*S. marcescens*ではニューキノロンに対する耐性率が高度であった。なお*E. faecalis*のPIPC耐性はなかった。またIMPに対する感受性は全般にまだ良好であった。

会員外研究協力者

総合せき損センター 岩坪暎二

総合せき損センター検査科 久住 満

1999年の複雑性尿路感染症分離菌の各種抗菌薬に対する薬剤感受性

鹿児島大学医学部泌尿器科¹⁾

鹿児島市立病院泌尿器科²⁾

○遠見浩士¹⁾, 川原元可¹⁾, 北川敏博¹⁾, 江田晋一¹⁾, 常盤光弘¹⁾, 中川昌之¹⁾, 後藤俊弘²⁾

【目的】1999年に複雑性尿路感染症患者から分離された *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* の各種抗菌薬に対する感受性を測定し、耐性菌の分離率および耐性化傾向の有無を調べることを目的とした。

【対象と方法】1999年1月から12月に鹿児島大学泌尿器科における複雑性尿路感染症患者から分離された *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* 計121株を対象とし、寒天平板希釈法（接種菌量 10^6 cfu/ml）により13抗菌薬（MEPM, IPM, PAPM, CAZ, CZOP, CFPM, FMOX, PIPC, VCM, CLDM, ABK, TOB, LVFX）のMICを測定した。さらにカルバペネム系抗菌薬間の感受性相関を検討した。また、MEPM, IPM, CAZについては1997年分離株のMIC₅₀, 80, 90と比較し、耐性化傾向を検討した。

【結果】MEPM, IPM, PAPM, CAZに対するMRSA15株を含む *S. aureus* 21株のMIC₈₀はそれぞれ25, 50, 50, >200, *E. faecalis* 36株のMIC₈₀はそれぞれ12.5, 3.13, 6.25, >200, *E. coli* 43株のMIC₈₀はそれぞれ ≤ 0.025 , 0.2, 0.2, 0.39, *P. aeruginosa* 21株のMIC₈₀はそれぞれ3.13, 3.13, 25, 12.5 μ g/mlであった。

感受性相関の回帰分析では、MEPMとIPM, MEPMとPAPM, IPMとPAPM間での相関係数は各菌種において0.753から1.000であり相関関係が認められた。

また、今回検討した4菌種のMEPM, IPM, CAZに対する薬剤感受性は、1997年分離株と比べ明らかな耐性化は認められなかった。

女子急性単純性膀胱炎由来大腸菌の

sulfamethoxazole-trimethoprim に対する感受性

岐阜大学泌尿器科

○石原 哲、安田 満、横井繁明、西野好則、

江原英俊、山本直樹、高橋義人、出口 隆

「目的」Sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤(以下 ST)を女子急性単純性膀胱炎(AUC)の治療に使用することは少ないが、IDSA のガイドラインでは推奨されている処方であり、今後わが国でも使用量が増加する可能性がある。一方、欧米では耐性株の出現が問題となっていることもあり、今回、臨床分離株の ST に対する感受性を検討した。

「方法」1992年から2000年に当科および関連施設で分離されたAUC由来の大腸菌保存株145株のSTに対する感受性を本学会標準法およびST合剤研究会・MIC測定のための小委員会報告に準じた寒天平板法によりMICとして測定した。併せて複雑性尿路感染症由来の大腸菌76株の感受性と比較した。

「結果」AUC由来株でのMIC₅₀、MIC₉₀は1.56、12.5mcg/mlと優れており、100mcg/ml以上の耐性株の比率は3.4%であった。MIC分布の経年変動は認められなかった。複雑性尿路感染症由来株のMIC₅₀、MIC₉₀は3.13、50mcg/ml、耐性率は6.6%と相対的に高かった。

「結論」AUC由来大腸菌に対しSTは優れた抗菌力を示したが、STの使用頻度が低いわが国でも耐性株が存在していることを念頭に置いて使用すべきことと、今後も耐性株の出現状態に注意する必要があると思われる。

外科感染症からの分離菌とその薬剤感受性の動向

外科感染症分離菌研究会

○真下啓二、品川長夫、由良二郎、石川 周、
水野 章、真辺忠夫、平田公一、牛島康栄、
相川直樹、岩井重富、佐藤 毅、木下博明、
藤本幹夫、谷村 弘、田中紀章、木村秀幸、
小長英二、横山 隆、竹末芳生、池田靖洋、
鈴木由美子

【目的】外科感染症の予防および治療における抗菌薬選択時の資料のひとつとして、感染巣からの分離菌とその薬剤感受性の年次的推移を調査した。

【対象と方法】全国 19 外科施設において、主として消化器外科領域の感染症患者の病巣から検体を採取し、細菌の分離同定および薬剤感受性の測定を行った。調査期間は 1982 年 7 月～2000 年 3 月であるが、今回は 1999 年 4 月以後の集計結果(1999 年度分)を中心に検討した。

【結果】1999 年度では 207 検体から 411 株が分離された。一次感染巣からは 184 株が分離され、*E.coli* > *B.fragilis* > *S.aureus* = *E.faecalis* の順に多かった。術後感染巣からの分離は 227 株で、頻度は *S.aureus* > *E.faecalis* > *B.fragilis* > *P.aeruginosa* の順であった。主な菌種の分離比率を前年度と比較すると、一次感染では *B.fragilis* group が増加、*S.aureus*、*P.aeruginosa* が減少、術後感染では *S.aureus* が増加、*B.fragilis* group、*E.coli*、*P.aeruginosa* が減少した。一次・術後感染を合わせた MRSA の分離株数は 28 株で、*S.aureus* に占める比率は 68%であった。薬剤感受性では *E.coli* に対する AZT の MIC₈₀ が 1987～97 年度分離株は 0.1 μg/ml 以下であったが、1998～99 年度は 0.78 μg/ml に上昇した。*K.pneumoniae* に対する AZT の MIC₈₀ も 1987～97 年度では 0.1 μg/ml 以下であったが、1998 年度は 0.39 μg/ml、1999 年度は 0.78 μg/ml と上昇した。両菌種は CMX、CPR、CFPM に対しても 1998～99 年度分離株の感受性低下を認めた。

【結語】1998 年度以後、*E.coli*、*K.pneumoniae* のモノバクタム薬やセフェム薬に対する感受性低下を認めており、今後の動向には注意を要する。

当院における黄色ブドウ球菌の薬剤感受性動向

大分医科大学第二内科¹⁾、検査部²⁾

○大濱 稔¹⁾、中野哲治¹⁾、平田範夫¹⁾、
山形英司¹⁾、山上由理子¹⁾、山崎 透¹⁾、
永井寛之¹⁾、那須 勝¹⁾、平松和史²⁾、
中野忠男²⁾、犀川哲典²⁾

【目的】黄色ブドウ球菌は重要な起因菌の一つであり、最も分離頻度の高い病原微生物である。今回、当院において各種臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌の各種抗菌薬に対する感受性について検討したので報告する。

【方法】1991 年～1999 年の間に大分医科大学附属病院検査部において分離された黄色ブドウ球菌 8683 株

(MSSA 2276 株、MRSA 6407 株)を、日本化学療法学会標準法による微量液体希釈法で各種抗菌薬を用い MIC を測定した。

【結果】各年の当院における黄色ブドウ球菌の分離頻度は 15.2～18.4%で、そのうち MRSA は 63.8～79.4%を推移していたが一定の傾向は認めなかった。1997～99 年に分離された MSSA の各種抗菌薬に対する感受性を MIC₉₀ (μg/ml) でみると、CEZ: 1、CTM: 1、FMOX: 1、IPM: <0.5、EM: 16、GM: 16、OFLX: 1、MINO: <0.5 であった。91～93 年、94～96 年、97～99 年に分離された菌株の感受性推移は、CEZ、CTM、FMOX の 3 剤でわずかに耐性化の傾向を認めたが、IPM、EM、GM、OFLX、MINO などでは明らかな耐性化の傾向は認めなかった。一方、MRSA では ABK の耐性率 (MIC ≥ 8 μg/ml) は 91～93 年: 10.8%、94～96 年: 3.2%、97～99 年: 1.3% と明らかな耐性化の傾向は認めなかった。また、VCM 耐性株は検出されなかった。

【結語】MSSA はセフェム系抗菌薬がわずかながらも耐性化の傾向を示し、MRSA に関しては今回の検討では VCM や ABK への感受性の低下は認めなかったが、今後とも黄色ブドウ球菌に対する薬剤感受性に注意する必要があると思われる。

年次推移に基づくMRSAのアルベカシン耐性化の検討
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**、末田泰二郎

【目的】臨床分離MRSAのアルベカシン（ABK）耐性について検討した。【方法】1992年4月から98年12月の期間（1995、97年を除く）に、当科でMRSAが臨床分離された198例を対象とした。ABKの最小発育阻止濃度（MIC）より、耐性株（MIC $\geq$ 16 μ g/ml）、中等度耐性株（MIC 8 μ g/ml）の判定を行なった。これらの株の、コアグララーゼ型、Staphylococcal enterotoxin (SE) 産生性、toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) 力価測定、及びパルスフィールド電気泳動法（PFGE）によるgenotypeの検討を行った。【結果】1) ABK耐性化の頻度：198例中、24例（12.1%）に耐性化がみられた。（耐性株 5例、中等度耐性株 19例）年別の分離頻度は、1994年をピークとして（40例中8例 20%）、以降は10%前後に減少していた。2) ABK投与の有無：分離前にABKが投与されていたのは、検索し得た19例中3例であり、16例はABK非投与だった。これら非投与例の中には、colonizationの症例も4例認められた。3) MICの変化：1992、93年は全例中等度耐性株、94年は8例中5例がMIC 32 μ g/mlの耐性株だったが、96年以降は全て中等度耐性株だった。ABK投与の3例のうち、1例から耐性株、2例から中等度耐性株が分離された。4) 菌株の表現型：コアグララーゼⅦ型が最多で16例、Ⅱ型が5例、Ⅲ型、判定不能、不明が各1例だった。Ⅱ型のうち、SE C型・TSST-1産生が2例、A型・TSST-1産生が1例、B型・TSST-1非産生が1例、SE・TSST-1とも非産生が1例みられた。1994年までは1例を除き全例Ⅶ型だったが、96年以降Ⅱ型が散見された。5) genotypeの検討：Ⅶ型に、PFGE同一パターンの症例が認められ、院内感染が考えられた。【考察】近年、分離率は下がっているが、菌株の表現型の変化や、ABK非投与例にも耐性株の出現が多く見られたことから、引き続き監視が必要と考えられた。

当院におけるMRSAの現状
薬剤感受性とコアグララーゼ型について

○杉田久美子、西村忠史
北摂総合病院 小児科

【目的】MRSAの現状を把握するため、患者より分離された黄色ブドウ球菌を用い検討を行った。

【材料ならびに方法】1992年から2000年（6月）の間に患者の臨床材料から分離された黄色ブドウ球菌を対象とした。またMRSAについては薬剤感受性を液体希釈法で測定し、コアグララーゼ型は型別血清を用いて判定した。

【結果】1992年、1993年ではS.aureusの検出率は検査菌数の夫々5.0%、4.5%で、S.aureus中MRSAの占める割合は夫々6.1%、8.4%であった。1994年よりMRSAは増加し、S.aureus中MRSAの占める割合は1994年27.4%、1999～2000年54.9～56.1%であった。外来患者、入院患者のMRSA検出率は夫々23.3%、76.6%で、入院患者で検出率は高く、外来患者の約3倍であった。材料別では喀痰75.7%、尿71.9%、鼻腔71.9%、膿汁40%よりMRSAは分離された。1998年～2000年におけるMRSAの各種薬剤の薬剤感受性をMIC₅₀で見るとcefazolin, cefotiam, cefmetazole, cefepime, fosfomycin, flomoxefは夫々 $\geq$ 128 μ g/ml, imipenem, sulbactam, minocyclineは夫々32 μ g/ml, arbekacin 4 μ g/ml, vancomycin 1.0 μ g/mlで1992年～1994年と大差はなかったが、arbekacinは1.0から8.0 μ g/mlと上昇した。vancomycinは耐性の上昇は見られなかった。Coagulase型はⅡ型が89.9%、Ⅲ型が3.4%、Ⅰ型が0.6%であった。

【結論】MRSAの分離頻度は増加しており、特に入院患者での分離頻度が高くなっていた。これは宿主側の問題、侵襲の強い医療などが要因として考えられる。検討した期間では薬剤感受性に大きな変化はなかったが、今後の薬剤感受性の推移には注意が必要と思われた。

スバルフロキサシンの黄色ブドウ球菌 作用点に関する超微形態学的検索

川崎医大・微生物 ○山田作夫、大内正信
大日本製薬・創薬研 山岸純一

【目的】従来より我々は、抗菌剤による溶菌機構について検索してきた。今回はその一環として、ニューキノロン剤の一つであるスバルフロキサシン (SPFX) の新たな作用点の解明を目的として、SPFX 処理菌体の形態変化ならびにリポタイコ酸(LTA)の局在性について検索した。

【材料・方法】黄色ブドウ球菌 209P 株よりプロテインA欠損株として分離した 2PF-18 株の対数増殖培養菌に SPFX を添加し 3 時間後に得られる処理菌の超微形態を、常法に従って透過型電子顕微鏡にて観察した。LTA の局在性は、抗 LTA 抗体を用いた post-embedding 法による免疫電子顕微鏡法にて観察した。

【結果・考察】SPFX による処理菌体では、溶菌に至る菌体も観察できたが、多くの菌体では細胞壁がやや肥厚化し、細胞質内に巨大化したメソソーム様構造体 (MS) が認められた。さらに、両端から形成されつつある隔壁の先端部が未処理菌に比べ平坦な菌体や、隔壁形成終了直前の菌体において両隔壁間に間隙の残存することが観察できたが、これら隔壁異常菌体における観察結果は、隔壁の最終的融合が阻害されていることを示唆しており、SPFX は隔壁合成過程に関与している蛋白の発現や機能を阻害している可能性が推察された。一方、処理菌体における LTA は、その分布が細胞壁全面にわたる正常菌とは異なり、細胞質膜および異常化 MS を構成する膜上に局在していた。従って処理菌体で観察できた異常化 MS は、SPFX の細胞質膜への障害作用により誘発されたものと考えられる。

アルベカシンによるバンコマイシン耐性 腸球菌(VRE)の超微形態変化

川崎医科大学・微生物
○山田作夫、兵 行義、大内正信
岡山大学医学部・泌尿器科
狩山玲子、松本 明、公文裕巳

【目的】バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の超微形態ならびにこれに及ぼすアルベカシン(ABK)の影響について検索した。【材料・方法】用いた VRE は *Enterococcus faecium* BM4147 株 (ABPC・GM 感受性)、ならびに *E. faecium* ATCC51559 株 (ABPC・GM 耐性) の 2 菌株で、さらに *E. faecium* の標準株として ATCC19434 株を実験に供した。各菌株に対する VCM, ABPC, GM, ABK の MIC (μ g/ml) は、ATCC19434 株 ($\leq 0.25, 0.5, 8, 16$)、BM4147 株 (1024, 8, 8, 16)、ATCC51559 株 (1024, 256, $>2048, 16$) であった。各菌株の対数増殖培養菌に抗菌剤を添加して 3 時間後の処理菌体を TEM にて観察した。また ABK と ABPC の単剤あるいは両剤を培養菌に添加 ($1/4, 1/2, 1, 2, 4 \times \text{MIC}$) して経時的に生菌数を測定し抗菌効果を調べた。【結果・考察】 BM4147 株の細胞壁は標準株のそれに比べやや厚いが、ATCC51559 株と標準株の間では顕著な相違はなかった。ABK による BM4147 株の形態変化は主として隔壁形成や分離異常による異型菌体の形成であり、ABK が BM4147 株に効果的に作用することが示された。一方、ATCC51559 株には ABK 単独では著しい形態変化が観察できなかったが、ABK と ABPC の併用処理では、極端な垂鈴形や桿菌状等不規則な形態変化が惹起された。ATCC51559 株に対する経時的な生菌数測定の結果、ABK と ABPC の併用で 24 時間後に生菌数の減少を認めた。これらの結果から、ABPC・GM 耐性株に対して ABK および ABPC の併用が有用であることが示唆された。現在、形態変化と生菌数との相関性について詳細に検討中で合わせて報告する予定である。

放出ペプチドグリカンによるグラム陽性菌(黄色ブドウ球菌)の抗菌剤による溶菌過程の評価

滋賀医科大学 第一外科¹⁾、萬有製薬(株)²⁾

○谷 徹¹⁾、松田耕二²⁾

(目的) グラム陽性菌が抗菌剤によって溶出する過程を、放出される物質や放出形態について評価した報告はない。我々は、SLP テストは 0.01ng/ml までの血中ペプチドグリカンが測定可能であることを確認してきた。今回この測定方法を用いて黄色ブドウ球菌が抗菌剤に対して示す溶菌過程を、放出ペプチドグリカンの変化により評価した。

(方法) *S. aureus* 25923 を購入し、抗菌剤としてピペラシリン (MIC=1 μ g/ml)、イミペナム (MIC=0.2 μ g/ml)、培養液は非働化馬血清を用いた。寒天培地上のコロニーをカウントして 5×10^5 CFU/ml に調整した。観察時間は 0, 2, 4, 6, 8, 24 時間とした。時間毎に SLP テスト用サンプルを採取し、コロニー数は TS 寒天培地にて培養カウントした。

(結果) コントロール群では経時的に菌数が増加し、6 時間後から急増した。PIPC の $1 \times$ MIC および $50 \times$ MIC 添加群では、4 時間後からはコロニーが確認できなかった。IPM 群も同様であった。SLP 濃度はコントロール群において 2 時間後から漸増し、8 時間後から急増した。 $1 \times$ MIC および $50 \times$ MIC の PIPC 使用群では 2 時間後から SLP 濃度は急増し、その後漸減した。IPM 添加群でも SLP 値は $1 \times$ MIC および $50 \times$ MIC の抗菌剤添加群において 2 時間後から急増し、4 時間でピークに達したが、PIPC 群よりは多かった。

(結論) PIPC および IPM ともに β -ラクタム系抗生剤としてペプチドグリカン形成阻害に働く抗菌剤として作用した。ペプチドグリカンは菌の増殖過程においてのみ放出され、抗菌剤が添加された場合、SLP 濃度はその推移に違いがあるものの、PIPC、IPM ともに 4 時間後がピークとなった。従来のエンドトキシン放出パターンと異なり、IPM において SLP 値は著しく高値を示し、PIPC ではピークは低く出た。両薬剤とも添加濃度の高い場合において SLP 濃度は高値を示した。

(会員外共同研究者：禿 美那子)

Katanosin B, plusbacin A₃: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のペプチドグリカン合成阻害剤

塩野義製薬(株)創薬研究所

○巻 秀樹、三浦 憲司、山野 佳則

(目的) 細菌由来のペプチド性抗生物質 katanosin B, plusbacin A₃ は、MRSA, VRE を含むグラム陽性菌に抗菌力を示す。これらの薬剤のペプチドグリカン合成系への作用メカニズムを vancomycin と比較した。

(方法) 菌体ペプチドグリカンへの前駆体の取り込み *S. aureus* NCTC8325 株を Cell-Wall-Synthesis Medium にて 37℃ で培養し、[¹⁴C]N-acetylglucosamine (GlcNAc) のペプチドグリカン画分への取り込みを測定した。in vitro ペプチドグリカン合成 MRSA SRM133 株をグラスビーズで破碎し、細胞壁-膜画分及び上清画分を調製した。それらを用いて [¹⁴C]glycine のリピッド中間体、ペプチドグリカンへの取り込み実験を行い、TLC で分離後、Bio-Imaging Analyzer BAS2000 (Fuji Photo Film) にて検出した。

(結果) katanosin B, plusbacin A₃ は菌体ペプチドグリカンへの GlcNAc の取り込みを MIC 濃度で阻害し、ペプチドグリカン合成系の阻害剤であることが示唆された。また、in vitro 実験では、リピッド中間体形成を阻害し(それぞれ、IC₅₀ = 2.2, 2.3 μ g/ml)、さらに、ペプチドグリカン形成をリピッド中間体形成よりも低い濃度で阻害した(それぞれ、IC₅₀ = 0.8, 0.4 μ g/ml)。一方、vancomycin はリピッド中間体形成を阻害しなかったが、ペプチドグリカン形成を阻害した(IC₅₀ = 4.1 μ g/ml)。リピッド中間体末端の類似体 acetyl-Lys-D-Ala-D-Ala は vancomycin によるペプチドグリカン形成阻害を抑制した(IC₅₀ = 52.9 μ g/ml)が、katanosin B, plusbacin A₃ のペプチドグリカン形成阻害は抑制しなかった。

(結論) katanosin B, plusbacin A₃ はペプチドグリカン合成系におけるトランスグリコシレーション及び、その前段階を阻害した。そのメカニズムは vancomycin とは異なるため、vancomycin 耐性株にも抗菌活性を示すと考えられた。

嫌気性菌に対するアジスロマイシンの殺菌力および形態変化におよぼす影響

岐阜大学医学部産科婦人科
エーザイ（株）臨床分析薬物応用研究室*

○三嶋廣繁、早崎容、佐藤泰昌、安田香子、
佐藤勝*、玉舎輝彦

【目的】産婦人科領域では、クラミジア・トラコマチスと細菌による複数菌感染が認められたため、マクロライド系抗菌薬の使用される頻度が比較的高い。また、マクロライド系抗菌薬は、嫌気性菌に対して良好な抗菌力を示すことも産婦人科領域においてマクロライド系抗菌薬の使用頻度が高い一因となっている。今回、我々は、嫌気性菌に対するマクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシンの殺菌力および形態変化を検討した。

【方法】アジスロマイシンの嫌気性菌 *Bacteroides fragilis*、*Prevotella bivia* に対する抗菌力および殺菌力を *in vitro* で検討した。また、アジスロマイシンによる嫌気性菌 *B. fragilis*、*P. bivia* の形態変化を走査型電子顕微鏡にて検討した。

【成績】アジスロマイシンは、*B. fragilis* に対して 4 MIC で、*P. bivia* に対して 1-2 MIC で殺菌的に作用していた。また、*B. fragilis*、*P. bivia* いずれも、アジスロマイシンによる形態変化を認めなかった。

【結論】マクロライド系抗菌薬は、一般的には殺菌的に作用しないが、アジスロマイシンは、一定の濃度以上では *B. fragilis*、*P. bivia* に対して殺菌的に作用することが明らかになった。

黄色ブドウ球菌の標的酵素阻害に及ぼす
ガチフロキサシン 8-メトキシ基の影響

杏林製薬（株） 中央研究所

○武井雅也、福田秀行、保坂雅喜

【目的】ガチフロキサシン (GFLX) はキノロン骨格の 8 位にメトキシ基 (8-OMe) を、7 位ピペラジン環の 3' 位にメチル基 (3'-Me) を有し、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す。そこで黄色ブドウ球菌における標的酵素阻害に及ぼす両置換基の影響について検討を行った。

【方法】使用薬剤：GFLX (8-OMe, 3'-Me)、AM-1147 (8-OMe, 3'-H)、AM-1121 (8-H, 3'-Me)、シプロフロキサシン (CPFX; 8-H, 3'-H) を用いた。標的酵素阻害活性の測定：キノロン感受性黄色ブドウ球菌 (MS5935 株) の染色体 DNA より Gyrase および TopoIV 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酵素を用い、それに対する各薬剤の阻害活性をスーパーコイル活性 (Gyrase) およびデカテネーション活性 (TopoIV) を指標に測定した。

【結果】MS5935 株に対する GFLX, AM-1147, AM-1121, CPFX の MIC はそれぞれ 0.063, 0.063, 0.125, 0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。MS5935 株の Gyrase に対する IC50 値はそれぞれ 3.01, 2.01, 17.4, 13.5 $\mu\text{g/mL}$ であり、TopoIV に対する IC50 値はそれぞれ 6.09, 4.05, 5.90, 5.76 $\mu\text{g/mL}$ であった。

【結論】GFLX の構造上の特徴である両置換基のうち、8-OMe の導入により黄色ブドウ球菌の Gyrase 阻害活性が増強されることが明らかとなった。GFLX の黄色ブドウ球菌に対する優れた抗菌活性は 8-OMe 導入による Gyrase 阻害活性の増強に起因している可能性が示唆された。

腸球菌 DNA ジャイレースおよびトポイソメラー
IV に対する DU-6859a の同時阻害作用
第一製薬（株） 創薬第一研究所
奥田 潤、小野寺 宜郷、赤坂 高明、
○田中 貢由美、佐藤 謙一

腸球菌より DNA ジャイレースおよびトポイソメラー
IV を精製し、それぞれの標的酵素に対する DU-6859a
の阻害作用を測定した。その結果 DU-6859a は両酵素活
性を同濃度で阻害し、さらに同時に測定した自然耐性菌出
現頻度も低率であった。

【方法】既に公開されている *Enterococcus faecalis* の
ゲノム配列をもとに、*E. faecalis* ATCC 19433 株の *gyrA*,
gyrB, *parC*, および *parE* 遺伝子を PCR 法により増幅し
た。この 4 つの遺伝子をそれぞれマルトース結合蛋白融合
蛋白発現系を用いて大腸菌内で発現させ、それぞれの蛋白
の精製を行なった。精製標品の酵素活性をスーパーコイル
活性およびデカテネーション活性を指標に調べた。自然
耐性菌出現頻度試験を以下のように行なった。液体培地
中一夜前培養菌液を 2、4、および 8 MIC の被験薬剤を含
有する MHA 平板に塗布し、37°C、48 時間あるいは 72 時
間培養後の発育集落数を計測（A）した。同時に薬剤不含
有培地上の発育集落数を計測（B）し、式 $F = A / B$ から
自然耐性菌出現頻度（F）を算出した。

【結果・考察】腸球菌 DNA ジャイレースおよびトポイ
ソメラー IV に対する DU-6859a の 50% 阻害濃度は供試
したキノロン剤の中で最も低く、それぞれの標的酵素に対
する同時阻害作用が見られた。また、肺炎球菌および黄色
ブドウ球菌の標的酵素に対しても、ほぼ同様な結果を示し
た。同時に測定した自然耐性菌出現頻度も低いことから、
本剤の同時阻害作用が低い自然耐性菌出現頻度と関連し
ていると推測された。

抗微生物薬臨床試験での被験者確保のための新
しい試み その 1（開業医グループでの臨床試験）
川崎医科大学呼吸器内科
○二木芳人、松島敏春
アベンティス ファーマ株式会社
臨床研究センター
兼子 勇、小野 真

新 GCP が施行されて以来、その煩雑さや担当医師の
臨床試験に対する興味の薄れ、あるいは患者の臨床試
験に対する理解度不足などにより、被験者を確保する
ことは困難を極めている。また、市中感染症を対象と
した臨床試験の際、大学病院などの高度医療機関では、
患者は重症であったり、すでに前医で抗菌薬の投与が
行われている場合も多く、臨床試験に適した患者が被
験者となる可能性は高くない。

今回、我々は一次医療機関である開業医による治験グ
ループ（開業医グループ）を組織し臨床試験の実施を
試みたので報告する。

開業医グループは、川崎医科大学近隣の 5 つの医療機
関で組織し、テレビ・新聞による被験者募集広告実施
時期に合わせて 2000 年 4 月後半～5 月上旬に全国 58
施設で実施中の肺炎を対象とした多施設二重盲検用量
確認試験に参画した。実施医療機関の選定に当たって
は、1) 川崎医科大学呼吸器内科にて、臨床試験の十分
な経験があること、2) 新 GCP を理解できること、3)
臨床試験において被験者を選択する際に必要な検査が
自施設で実施できること、4) 新 GCP で求められている
治験責任医師及び実施医療機関としての要件を満たし
ていること、5) 緊急時に必要な措置を講じられる川崎
医科大学へ、被験者を搬送できる場所に医療機関が位
置していることを必要条件とした。臨床試験の実施に
際しては、CRC（治験コーディネーター）の配備、治
験依頼者側からの頻回な訪問などを合わせて行い、臨
床試験が確実に安全に行われるように心がけた。

症例は 2 例獲得し、2 例とも完全症例であり品質的に
問題のないものであった。

今回は、短期間であったため、開業医グループで獲得
できた症例数は 2 例と少なかったが、前治療のない臨
床試験に適した被験者を獲得する手段として、条件を
満足する開業医での臨床試験は良好であると考えられ
る。

抗微生物薬臨床試験での被験者確保のための新しい試み その2(テレビ、新聞による被験者募集)
アベンティス ファーマ株式会社

臨床研究センター

○小野 真、兼子 勇

川崎医科大学呼吸器内科

二木芳人、松島敏春

1997年に新GCPが施行されて以来、我が国における臨床試験の環境が大きく変化してきている。その象徴として、最近では、新聞、雑誌誌上での臨床試験の被験者募集広告を目にするようになってきた。今回我々は、市中肺炎を対象とした臨床試験における被験者確保の手段として、本邦で初めてテレビ及び新聞を組み合わせての被験者募集を行ったので報告する。被験者募集は岡山、香川地区で2000年4月17日から4月26日の10日間実施した。テレビCMは3局で土日を除く毎日計223回放映した。また、新聞広告は2紙で同期間中4回(計8回)掲載した。今回の問い合わせ総数は155件であり、うち医療機関を紹介できた数は29件であったが、実際に肺炎の診断を受けた方はいなかった。紹介に至らなかった残りの122件の主な内訳は、肺炎の症状なしが21件、除外基準に抵触していたものが8件、適当な医療機関なしが13件、受診のための時間がないが8件であった。一方、同地域の患者エントリー推移を被験者募集広告実施前後と比較すると被験者募集広告の準備、実行に移るにつれて試験全体の患者エントリー数に対する同地域の寄与率が急速に高まり、テレビ・新聞による被験者募集広告が治験責任医師に対して高い波及効果をもたらしたと推察される。この地区での視聴者または読者への広告到達度を試算したところ、1)テレビCMにより、エリア内の88.7%の人が平均5.8回のCMを見た、2)新聞広告では、岡山県の53.1%、香川県の42.5%の人が治験広告を見たものと想定された。今回のテレビ及び新聞を組み合わせた被験者募集において、エリア内のほとんどの方に、臨床試験の広告が何らかの方法により到達したものと考えられ、治験の啓蒙及び被験者確保の手段の一つとして有効な方法であると考えられた。(会員外共同研究者：アベンティス ファーマ株式会社 川音 聡)

術後感染予防薬の選択原則

ー外科系各科アンケート成績の比較ー

名古屋市厚生院附属病院外科：品川長夫、

真下啓二、日本大学第三外科：岩井重富、

広島大学総合診療部：横山 隆、名古屋市立大学第一外科：竹山廣光

【目的】外科系各科の医師が術後感染予防薬の選択原則をどのように認識しているかを調査した。【対象と方法】全国大学病院外科系各科を中心にアンケートを依頼した。原則として1教室につき1医師に、予防薬の選択原則を下記の基準に従って判定するよう依頼した。カテゴリー基準：C-I：明確な科学研究で裏付けされており、強く勧告できる。C-II：科学的根拠の裏付けは明確でないが、経験的あるいは基礎的事実に基づいて勧告できる。C-III：効率に関して根拠不十分あるいはコンセンサスが得られていないが、重要な課題である。C-IV：効率に関して根拠不十分である。また重要な課題でないのに勧告できない。C-1とC-2の合計の割合を合意率とした。【結果】回答者数(回答率)は、一般外科、胸部外科、脳神経外科、整形外科、産婦人科、泌尿器科、耳鼻咽喉科の合計406/643名(63%)であった。術後感染予防薬の選択原則として、①「手術時に汚染すると予想される細菌を目標とする」、②「汚染菌の発育可能な濃度が目的部位で達成可能な薬剤を選ぶ」と③「重篤な副作用が考えられる薬剤であってはならない」の合意率は7科ともに75%以上であった。④「常在菌叢などの生態環境を乱さない薬剤を選ぶ」では、産婦人科(48%)を除き合意率は50%以上であった。⑤「術後感染症の治療薬として新しい薬剤は残しておく」では、胸部外科(48%)と整形外科(49%)を除き、合意率は50%以上であった。一般に目標とする細菌としては、7科がブドウ球菌属をあげた。さらに一般外科、産婦人科および泌尿器科では大腸菌を、これに耳鼻咽喉科を加え*B. fragilis* groupがあげられた。MRSAや腸球菌を目標とする科はなかったが、耳鼻咽喉科では緑膿菌を目標とする医師が半数以上を占めた。予防薬としては、ペニシリン薬あるいは第1～2世代セフェム薬が選ばれた。【結語】全体として術後感染予防薬の選択原則については、各科において、多少の意見の相違がみられたが、ほぼコンセンサスは得られていると考えられた。

経直腸の前立腺針生検における周術期感染阻止薬に関する検討

岡山大学医学部泌尿器科

○門田晃一、荒木元朗、石井亜矢乃、津川昌也、公文裕巳

【目的】近年、前立腺癌スクリーニング法としてのPSA（前立腺特異抗原）検査の普及に伴い、前立腺針生検術が増加傾向にある。そこで今回我々は、経直腸の前立腺針生検における周術期の感染阻止を目的とした適正抗菌薬使用方法を検討する目的で無作為割付け比較試験を行なった。【対象・方法】1999年4月から2000年9月までの期間に前立腺癌の疑いで経直腸的前立腺針生検を施行した57例を対象とし、2群（AおよびB群）に無作為割付けした。術前1ヶ月以内に感染症を合併していた症例は除外した。術後感染阻止薬としてfleroxacin (FLRX)を選択し、投与方法はA群ではFLRX 200mgを1日1回1日間、B群では1日1回3日間投与とした。投与開始時期は術当日の朝からとした。術後3ないし4日目のCBC、CRP、尿所見を比較し、さらに術後2週間以内の感染性合併症の有無を臨床経過および臨床検査の結果をもとに検討した。なお、経直腸的前立腺針生検は原則としてエコーガイド下に6箇所施行した。【結果・考察】評価可能症例はA群29例、B群28例であった。臨床的背景の比較では、年齢、前立腺容量、PSA値、IPSS値、癌陽性率のいずれにおいても両群で有意差を認めなかった。術後3ないし4日目の末梢白血球数あるいはCRPが異常高値を示した症例はA群13.8% (4/29)、B群14.3% (4/28)、膿尿(WBC 5個/HPF以上)の出現率はA群6.9% (2/29)、B群3.6% (1/28)であり両群に有意差を認めなかった。術後2週間以内に発熱、排尿痛など症状を伴う感染性合併症を発症した割合は、A群では10.7% (29例中3例：前立腺炎2例、膀胱炎1例)であったのに対しB群では1例も認めなかった。有意な差ではないがA群に比べB群では術後感染症を発症する割合が低く、経直腸的前立腺針生検における術後感染感染阻止としてFLRX 200mg 1日1回3日間投与の有用性が示唆された。

泌尿器科領域における術後感染予防についてのアンケート

神戸大学泌尿器科¹⁾ 名古屋市厚生院外科²⁾ 名古屋市立大学第一外科³⁾ 日本大学第三外科⁴⁾ 広島大学総合診療部⁵⁾ 札幌医科大学泌尿器科⁶⁾ 名古屋市立大学泌尿器科⁷⁾ 岡山大学泌尿器科⁸⁾ 産業医科大学泌尿器科⁹⁾

酒井 豊¹⁾ 吉行一馬¹⁾ 長久裕史¹⁾ 川端 岳¹⁾ 荒川創一¹⁾ 守殿貞夫¹⁾ 品川長夫²⁾ 竹山廣光³⁾ 岩井重富⁴⁾ 横山 隆⁵⁾ 塚本泰司⁶⁾ 郡健二郎⁷⁾ 公文裕巳⁸⁾ 松本哲朗⁹⁾

泌尿器科領域における術後感染予防について、全国の大学病院を中心に泌尿器科医師87名にアンケート調査を行った。回答者数63名（回答率72%）で、経験年数5～32年、平均15年であった。予防投与抗菌薬は手術術式を問わず、第二世代セフェム薬が最も多く、ペニシリン薬および第一世代セフェム薬が続いていた。予防投与期間は経尿道的手術や精巣摘出術などの無菌手術では3日、腎摘出術などやや大きい無菌手術や前立腺全摘術などの準汚染手術では7日、膀胱全摘術に腸管利用尿路変向術の加わった汚染手術では10日と手術侵襲に比例して予防投与期間の延長傾向が見られた。感染予防薬の原則論についての質問に対し、術後感染の発症頻度が低く、発症しても軽症のものである場合には予防的投与はしない。→支持率50%。術後感染の発症頻度が低くても、もし発症すれば破局的となる感染症が想定される場合には予防的投与が必要である。→支持率79%。無菌手術に対して第三世代セフェム薬の予防投与は一般的に不適切である。→支持率79%。感染が疑われる場合には予防薬を続行するより早期治療として予防薬を中止し、予防薬とは交差耐性を持たない薬剤に変更するのが原則である。→支持率91%。また投与方法については、点滴静注で投与する。→支持率91%。初回は手術直前に投与する。→支持率69%。手術中有効血中濃度を保つように長時間の手術では追加投与を行う。→支持率56%などとなっていた。

1996年の外来，入院患者における尿路感染症
分離菌の検討 一緑膿菌院内感染を含めて一
広島大学医学部泌尿器科学教室

○繁田正信，茶嶋 伸，碓井 亞

広島大学歯学部口腔細菌学教室

山口隆之，小松澤 均，菅井基行

広島大学医学部附属病院泌尿器科外来，病棟に
おける1996年の尿路感染症分離菌について集計し，
臨床的検討を行った。

1) 外来は102例から125株，入院は48例から
66株が分離された。

2) 男女比は外来では1.5:1，入院では2.2:1，
年齢は外来では平均60歳(8-90歳)，入院では平
均60歳(7-84歳)であった。

3) 外来では，単純性感染症は34例(33%)，複
雑性68例(67%)でカテーテル留置例は8例(12%)
であった。一方，入院では，単純性1例(2%)，複雑
性47例(98%)でカテーテル留置症例は28例(60%)
であった。

4) 複雑性感染症の基礎疾患は，外来では神経因
性膀胱が35例(51%)と最も多く，次いで前立腺肥
大症の11例(16%)であった。入院では前立腺癌，
腎尿管結石が共に5例(11%)で最も多かった。

5) 菌種別検出頻度は，外来では*E.coli*が39株
(30%)が最も多く，次いで*Enterococcus spp*が
21株(17%)，入院では*P.aeruginosa* 16株
(24%)，*Enterococcus spp*10株(15%)の順に多
かった。

6) 入院で検出された*P.aeruginosa* 16株中，
培養可能であった8株に対し，パルスフィールドゲ
ル電気泳動を行った結果，全て同一株と判明し，院
内感染が示唆された。

尿路感染症分離株の臨床的検討(第12報)

宮崎医科大学泌尿器科

○濱砂良一，山下康洋，長田幸夫

同 中央検査部

島田雅巳

【目的】1998-99年に宮崎医科大学附属病院泌尿器科の
外来・入院患者の尿から分離された細菌の分離頻度およ
び薬剤感受性を集計し，これまでの集計(1978-97年)
と比較検討した。

【方法】1998年1月から1999年12月までに，当科外
来および入院患者から分離された尿由来菌を集計した。
1患者，1感染を原則に， 10^4 cfu/ml以上の菌数で分離
されたものを尿路感染症の起炎菌とした。薬剤感受性試
験はMIC2000を用いた。

【結果】外来患者からは157名から279株が分離された。
複雑性尿路感染症の患者は145名で，267株が分離され
た。分離頻度は*P.aeruginosa*(161%)，*E.coli*(14.6%)，
E.faecalis(12.4%)，*S.aureus*(13.1%)の順であった。単純
性尿路感染症の患者は11名で，12株が分離され
E.coli(58.3%)が最も多かった。入院患者はすべて複雑性
尿路感染症であり，49名から88株が分離された。
P.aeruginosa(19.3%)，*E.faecalis*(15.9%)，*E.coli*(14.8%)，
K.pneumoniae(9.1%)の順であった。今回分離された
*S.aureus*のうち78.6%がMRSAであった。MRSAでは
ABK，VCM耐性株はなく，MINOに87.9%，IPM/CSに
57.6%，FOMに48.5%の感受性を示した。*E.faecalis*は
PCG(95.7%)，ABPC(97.8%)，IPM/CS(95.7%)と高感受性
を示したが，CPRに対するMIC₈₀は前回の7.21から
21.86に上昇した。

【考察】分離頻度は外来では，前回と比し*P.aeruginosa*
とブドウ球菌属の割合が増加した。入院では前回とほぼ
同様であった。主要分離菌の薬剤感受性は，前回と比し
大きな変動はなかったが，数種の薬剤に対してMICの
変動を認めた。

尿路感染症由来 Methicillin-resistant
Staphylococcus aureus の分子疫学的検討
岡山大学医学部泌尿器科

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

【目的】尿路感染症由来 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) について, 毒素産生遺伝子の保有状況とその病原性を中心に分子疫学的に検討した。【方法】1990年から1999年に当科で経験した *S. aureus* 尿路感染症由来 139 株を対象とし, Multiplex PCR 法を用いてアミノグリコシド (AG) 耐性遺伝子 (*aph*(3')-III, *aac*(6')-aph(2''), *aad*(4')-I)、毒素産生遺伝子 (*isl*, *sea*, *seb*, *sec*) を検出した。また尿路病原性については *S. aureus* 単数菌感染症を対象に毒素産生遺伝子と発熱 (38℃以上) との関連性を検討した。さらに MRSA 91 株について Random amplified Polymorphic DNA (RAPD) analysis を行った。

【成績・結論】*S. aureus* 139 株中 MRSA 94 株, MSSA 45 株であり, 年次的に MRSA の増加傾向を認めた。AG 耐性遺伝子の保有状況は, MRSA において *aac*(6')-aph(2''), *aad*(4')-I 両保有株の増加傾向を認め AG 系薬剤に対する耐性化が示唆された。各毒素産生遺伝子保有率は [*isl*: MRSA 66.0%, MSSA 26.7%], [*sea*: MRSA 24.5%, MSSA 8.9%], [*seb*: MRSA 7.4%, MSSA 4.4%], [*sec*: MRSA 66.0%, MSSA 28.9%] であった。MRSA と MSSA の両者とも *isl* 及び *sec* 遺伝子の保有率が最も高く, 年次的に *isl*, *sec* 両遺伝子保有 MRSA の増加傾向を認めた。さらに *S. aureus* 単数菌感染症 72 例において *isl*, *sec* 両遺伝子保有株が分離された症例に有熱症例を有意に認め (11/32, 25.6%), *isl*, *sec* 両遺伝子保有株の発熱への関与が示唆された。また RAPD analysis の結果, MRSA は 33 パターンに分類され, パターン数は近年減少傾向を示した。

H. influenzae における β -lactamase 非産生 ABPC 耐性,
経口 cephem 耐性の PBP3 変異パターンの解析
琉球大学第一内科¹⁾, 同 附属病院検査部²⁾

○久保田徹¹⁾, 山本夏男¹⁾, 當山真人¹⁾, 比嘉 太¹⁾,
健山正男¹⁾, 斎藤 厚²⁾, 仲宗根 勇²⁾, 山根誠久²⁾

【目的】 β lactamase 非産生の ABPC 耐性株 (BLNAR) の耐性機構は PBP3 のアミノ酸変異に起因することが報告されている。臨床分離株においてアミノ酸の変異ヶ所と MIC 値との関連について検討した。

【材料と方法】供試菌株: MIC 値の異なる, *H. influenzae* をコントロール株として ATCC49766, ATCC49247 (BLNAR), 臨床から分離された BLNAR 株を用いた。薬剤感受性試験は NCCLS の標準法に準じて微量液体希釈法で行い, 対象薬剤は ABPC や経口 cephem をあわせた 11 薬剤とした。遺伝子解析: PBP3 の transpeptidase 領域の DNA sequencing により遺伝子配列を決定し, アミノ酸配列に translate したのち比較検討した。

【結果】当院の分離株では ABPC 耐性株ではアミノ酸番号 526 Asn→Lys, 547 Val→Ile, 569 Asn→Ser が共通し, 経口 cephem 耐性株ではさらに 377 Met→Ile, 385 Ser→Thr, 389 Leu→Phe, 562 Val→Leu の共通した変異が MIC 値と関連していた。

【考察】PBP3 の transpeptidase 領域のアミノ酸配列の解析からは沖縄県 (琉球大学病院) の株ではアミノ酸変異のパターンから, BLNAR 株と, 経口 cephem 耐性を合わせ持つ BLNAR 株の二つのパターンに分かれていた。点変異が増すことで, BLNAR は cephem 耐性を獲得しているものと考えられる。さらに, 近隣県である, 南九州耐性菌研究会より提供された (熊本県, 宮崎県, 鹿児島県) BLNAR 株についても, PBP3 のアミノ酸変異のパターンについて比較を行い, 地域差についても検討する予定である。

Haemophilus influenzae の AcrAB 排出システムによるマクロライド耐性について

京都薬大 微生物

○中奥尚泰、大槻雅子、後藤直正、西野武志

【目的】 *Haemophilus influenzae* の治療には β -ラクタム薬やキノロン薬が用いられているが、BLNAR やキノロン薬耐性菌の出現により、*H. influenzae* に対するマクロライド薬の抗菌活性も注目されつつある。しかし、近年、*H. influenzae* において *E. coli* の排出ポンプ AcrAB にホモログのある排出ポンプが発見された。この排出ポンプはマクロライド薬の排出にも関与していると考えられているが、詳細なことは明らかにされていない。今回、我々は、*H. influenzae* の AcrAB 排出システムにおけるマクロライドの耐性について検討を行ったので報告する。

【方法】 本研究室の標準株 *H. influenzae* ATCC10211 の *acrAB* 遺伝子を pUC18 にクローニングした後、そのベクターの *acrAB* 遺伝子中にカナマイシン耐性遺伝子を挿入した。次に、このベクターの *acrAB*-カナマイシン耐性遺伝子領域を制限酵素により切断し、*H. influenzae* の細胞内に取り込ませて相長的組換えによる *acrAB* 遺伝子欠損株の作製を行った。

【結果および考察】 *acrAB* 遺伝子欠損株は、染色体上 *acrAB* 遺伝子を PCR により増幅させることで、染色体上 *acrAB* 遺伝子中にカナマイシン耐性遺伝子の挿入を確認することができた。また、全膜タンパク質の SDS-PAGE により AcrAB タンパク質と同じ分子量のバンドの消失も確認された。*acrAB* 遺伝子欠損株に対するマクロライド薬の感受性は、標準株に比べて 14 員環マクロライド薬(EM, CAM)で 8~16 倍、15 員環マクロライド薬(AZM)では 4 倍、16 員環マクロライド薬(LM, SPM, RKM, JM)では 32~64 倍感受性化していた。また、Ketolide (HMR, ABT) に対しても 8 倍感受性化していた。これらの結果から、*H. influenzae* の AcrAB 排出ポンプは、マクロライド薬の排出に関与していると考えられ、特に 16 員環マクロライドに対する基質特異性が高いことが判った。

日常検査における ESBL および Metallo- β -lactamase 産生菌の検出方法

株式会社キューリン¹⁾、産業医科大学泌尿器科²⁾

○小林とも子¹⁾、村谷哲郎²⁾、高橋康一²⁾、松本哲朗²⁾

【目的】第三、四世代セフェムをも分解する ESBL や metallo- β -lactamase を保有するグラム陰性桿菌の出現が報告されている。これらの β -lactamase は、日常の感受性検査だけでは、判別することは難しい。我々は、日常の検査でも可能な型別法について検討したので報告する。

【材料と方法】菌株は AmpC, ESBL, IMP-1 産生 *E. coli*, *Citrobacter*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* を使用した。感受性は、希釈法、ディスク法とも NCCLS に準じて行った。

【結果】ESBL 産生株では CPDX, CTX, CAZ に CVA を添加した paper disk (栄研化学) の阻止円は、それぞれの単剤と比較すると、明確な増大が認められた。しかし、AmpC と ESBL の両方を産生している *Citrobacter* では、CVA 添加によっても阻止円は認められず、AmpC に安定性の高い CPR と AMPC/CVA の disk を並べると阻止帯の形成を認めた。

Metallo- β -lactamase の確認試験として、その阻害剤である 2-mercaptopropionic acid (MPA) と CAZ および IPM との disk を用いた併用試験を行った。MPA の濃度は、MPA 単剤の阻止円が判定に影響を及ぼさない濃度を用いた。IMP β -lactamase を保有し、IMP 感受性の株では、MPA との併用効果がほとんど認められなかった。しかし CAZ の MIC は高く、併用効果が認められた。一方、IMP-1 保有かつ AmpC を大量産生している株(*S. marcescens*)では CAZ と MPA の併用効果は認められなかったが、IPM では、単剤では認められなかった阻止帯が明らかに形成された。

【考察】ESBL の確認試験として、市販の CPDX などに CVA を添加した disk を用いた試験が有用であり、AmpC に安定性の高い CPR と CVA を併用することにより、より広範な ESBL の検索が可能であり、市販されることが望まれる。

MPA と IPM および CAZ との併用試験は、特殊な器具や機器が必要なく、一般の検査室で行うことができ、metallo- β -lactamase のスクリーニングとして有用な方法であると考えられた。AmpC 大量産生株では、IPM が有用であり、IPM の MIC が低い株では CAZ が有用であり、両薬剤を MPA の disk の左右に置く方法が良いと考えられた。

尿路感染症患者より分離された β -lactam 耐性

Citrobacter の耐性機序に関する検討

産業医科大学泌尿器科¹⁾

九州厚生年金病院泌尿器科²⁾, 株式会社キューリン³⁾

○村谷哲郎¹⁾, 八木廣朗²⁾, 小林とも子³⁾,

高橋康一¹⁾, 松本哲朗¹⁾

【目的】第4世代 cephem を含む β -lactam 剤に高度耐性を示す *Citrobacter* spp. が尿路感染症患者の尿より分離された。*Citrobacter* spp. は染色体性の AmpC β -lactamase を多量に産生することにより、CAZ などの第3世代 cephem に高度耐性を示すが、CPR などの第4世代 cephem には高度耐性を示す株は少ない。そこで今回分離された耐性株の耐性機序を検討した。

【材料と方法】1999年11月から2000年5月までの間に尿路より分離された *Citrobacter* spp. のうち CPR に $8\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した10株を使用した。薬剤感受性測定は、寒天平板希釈法にて行った。 β -lactamase の検索として、薬剤感受性に及ぼす CVA の併用効果、各種 primer を用いた PCR 法、および等電点電気泳動法を用いた。

【結果】これら10株の MIC は、cefotiam ≥ 256 , cefotaxime 32→256, ceftazidime 16→256, cefmetazole 32→256, latamoxef 8→256, cefpirome 8→128, aztreonam 16→256, cefpodoxime 64→256 $\mu\text{g/ml}$ と高度耐性を示した。9株はカルバペネム系薬剤に対して感受性であり、IPM 0.125-1, MEPM 0.016-0.125 $\mu\text{g/ml}$ であったが、1株は両薬剤に対して $8\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。10株中5株は CVA を併用することにより、CPR の MIC は 32→256 倍低下し、3株は 4-8 倍低下した。PCR および等電点電気泳動の結果より、10株中5株は TEM type β -lactamase を、2株は CTX-M-2 type β -lactamase を、1株は CTX-M-1 type β -lactamase を有していることが認められた。

【考察】今回分離された β -lactam 高度耐性 *Citrobacter* spp. 10株中8株は少なくとも3種類の異なった ESBL を有する株であり、このことが第4世代 cephem にも高度耐性を示す原因であると考えられた。カルバペネムに耐性を示した1株は、いずれの β -lactam にも高度耐性を示し、CVA の併用によっても CPR の MIC は $>128\mu\text{g/ml}$ であった。IMP-1 の primer による PCR は陰性であり、耐性機序については現在検討中である。

Prevotella nigrescens TO167 carbapenemase 遺伝子の検索

大阪歯科大学口腔外科第1講座

○山口智子, 村田雄一, 松本和浩, 木下智, 栗林信仁

前田健生, 白数力也

細菌学講座

尾上孝利, 福島久典

【目的】ペニシリンやセフェム薬は歯性感染症を始めとする多くの感染症の治療に頻繁に使用されている。これにともなう β -lactamase 産生株が出現し、感染症の治療を困難にしている。 β -Lactamase に安定な carbapenem は、 β -lactamase 産生株による感染症の治療に使用される頻度が増加している。演者らは、嫌気性グラム陰性桿菌の *Prevotella nigrescens* TO167 (TO167) から carbapenemase が検出されたことを、昨年の本学会総会で報告した。本研究ではこの carbapenemase 遺伝子を検索した。

【方法】供試菌株は、歯性感染症から分離した carbapenemase 産生株 *Prevotella nigrescens* TO167 (IPM の MIC $32\mu\text{g/ml}$) を用いた。遺伝子は、グラム陰性桿菌ですでに報告されている β -lactamase 遺伝子のプライマー 14 種を用い、供試菌の DNA を鋳型として PCR を行って検索した。このうち blaIPM で得られた PCR 産物を EcoR I にて処理後、pHSG298 ベクターに組み込み、*E. coli* に導入した。導入した *E. coli* を $2.0\mu\text{g/ml}$ IPM 添加 LB 寒天平板で培養し、発育したコロニーを増殖させ、カルバペネムの MIC、 β -lactamase の分子量および PCR 産物を調べた。

【結果】供試 14 種プライマーのうち 6 種で DNA の増幅がみられ、その DNA 産物は複数のバンドであった。blaIPM では 3 種の DNA 産物が認められ、最もバンドが濃い約 1500bp の産物を精製し、*E. coli* に導入した。*E. coli* に対する MIC は、接種菌量 10^6CFU/ml の時、IPM, PAPM, ABPC および CMZ ともに $64\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*E. coli* から抽出した粗タンパクを SDS-PAGE 後、ニトロセフィン染色すると分子量 5.3kDa 付近で活性が見られた。この分子量は TO167 のそれと同じであった。また *E. coli* から抽出した DNA を鋳型として blaIPM で PCR を行った結果も、TO167 の結果と一致していた。

【考察】この結果より TO167 carbapenemase 遺伝子は blaIPM 遺伝子に類似しているものと推定される。現在この遺伝子の塩基配列を決定中である。

臨床材料より分離されたキノロン耐性
Streptococcus pneumoniae の *gyr A*, *par C* および
par E 遺伝子変異に関する検討
 琉球大学医学部第一内科¹⁾, 同 附属病院検査部²⁾
 ○當山真人¹⁾, 山本夏男¹⁾, 久保田 徹¹⁾,
 比嘉 太¹⁾, 健山正男¹⁾, 斎藤 厚¹⁾,
 仲宗根 勇²⁾, 山根誠久²⁾

【目的】近年、肺炎球菌に関してはペニシリン及びβ-ラクタム系抗菌薬を含む多剤耐性が問題となっている。それらの耐性株に対するフルオロキノロン系抗菌薬 (FQs) の有用性は認めているものの、臨床分離株では FQs に対する耐性を獲得した株もみられている。今回、FQs に対する肺炎球菌の感受性と、FQs 耐性に関わる DNA gyrase および DNA topoisomerase IV を支配する *gyr A* および *par C*, *par E* 遺伝子の変異について検討した。

【材料と方法】1994～1999年の間に当院検査部にて各種臨床材料より分離された *S. pneumoniae* 株を対象とした。薬剤感受性試験は NCCLS 法に基づき、微量液体希釈法にて行った。検討薬剤は PCG, ABPC, PIPC, IPM, CEZ, CPM, CPR, CCL, CPDX, GM, MINO, CLDM, EM, LVFX, SPFX とした。また、FQs 耐性株の *gyr A* および *par C*, *par E* 遺伝子の変異の検索は polymerase chain reaction (PCR) 法を用いて目的塩基配列を増幅し、得られた PCR 産物の塩基配列を sequencer (ABI PRISM310) により解析・比較することにより行った。

【結果】琉球大学病院では PCG 耐性肺炎球菌の割合は1999年では68%と増加がみられていた。薬剤感受性試験では PCG 感受性別にみた場合、PCG 耐性度が高い株ほど他のβ-ラクタム抗菌薬や EM, MINO, CLDM などに対する耐性率も高く、多剤耐性の傾向も示していた。一方、FQs 耐性株に関しては、他剤との交差耐性は認めなかった。SPFX 高度耐性株 (MIC 128 μg/ml) では *gyr A* の Glu-85→Lyr と *par C* の Ser-79→Tyr, Lys-137→Asn の複数箇所の変異を認めた。また、中等度耐性株についても *gyr A* および *par C*, *par E* 遺伝子の解析を行い、報告する予定である。

E. faecalis のキノロン高度耐性獲得機構

大日本製薬 創薬研¹⁾, 京都薬大 微生物²⁾,
 北里大 医 微生物³⁾
 ○小山田義博¹⁾, 藤本孝一¹⁾, 藤本美佳¹⁾,
 山岸純一^{1,3)}, 後藤直正²⁾, 井上松久³⁾

近年、臨床材料から分離される腸球菌が、キノロンを含む多種類の抗菌薬に耐性を示すことから重要な問題となっている。私どもは、*Enterococcus faecalis* のキノロン耐性機構について研究中、GyrA, ParC変異以外のキノロン耐性変異を有する株を見出した。今回、これら変異株の GyrB, ParE変異の解析ならびに排出ポンプ遺伝子のクローニングを試みたので報告する。

使用菌株は、*E. faecalis* ATCC29212を野生株SPFX, NFLXの三段階選択により分離した変異株3C, 3Eを用いた。変異株3C, 3EのSPFXのMICは、親株(二段階変異株2B)と同一の値を示したが、NFLXでは、4～8倍高い値であった。3C株ではParE(E459K)変異が認められたが、3E株では親株2BのParC変異以外に加わったGyrA, GyrB, ParE変異は検出できなかった。また、3E株の場合、NFLXの菌体内蓄積量が親株2Bに比べ減少していたが、CCCPを添加すると親株2Bと同程度に回復した。このことから3E株には、透過性変異が生じたと考えられた。この透過性変異の実体を明らかにするため、3E株のクロモソームよりショットガンクローニングを行い、キノロン耐性遺伝子orf384を*E. coli*-*E. faecalis*シャトルベクターにクローン化した(組換えプラスミドpQR1)。Orf384のアミノ酸相同性は、*B. subtilis* のBmr2, Bmr1および*S. aureus*のNorAとそれぞれ40%, 40%, 22%と高く、薬剤排出蛋白であると推察された。形質転換株(*E. faecalis* ATCC29212/pQR1)は、宿主株に比べNFLXのMICは4倍耐性化した。SPFXでは同一の感受性を示し、E株の耐性パターンと同傾向であった。このことは、E株の三段階目のキノロン耐性メカニズムは、orf384の発現亢進によるものと考えられた。

以上のことより、腸球菌*E. faecalis*の場合、標的酵素であるGyraseとTopo IVのサブユニット変異およびORF384の様なキノロン排出ポンプの発現亢進変異が、段階的に組み合わさることにより、キノロンに高度耐性化することが明らかになった。

キノロン耐性大腸菌に対するガチフロキサシンの抗菌力と標的酵素変異

杏林製薬（株）中央研究所

○保坂雅喜、岸井粒太、福田秀行

【目的】キノロン耐性株の存在は、近年臨床材料から分離される多くの菌種でみとめられており、臨床的にも問題となっている。各種臨床分離株に対するキノロンの抗菌力を測定する中で、特に腸内細菌群においてガチフロキサシンはキノロン耐性に対する交差の程度が類薬に比べ弱いことが推察された。そこで今回、キノロン耐性大腸菌に対するキノロンの抗菌力と標的酵素変異との関連を調べた。

【方法】解析には 1997 年以降に臨床材料より分離されたキノロン感受性株を含む大腸菌 133 株を用いた。MIC は寒天平板希釈法（NCCLS 法）により測定した。標的酵素の変異はキノロン標的酵素遺伝子 *gyrA/B*, *parC/E* のキノロン耐性決定領域 QRDR の塩基配列を解析することにより検出した。

【結果】ガチフロキサシンは臨床分離大腸菌に対し、感受性株にはシプロフロキサシン及びスパルフロキサシンと比べ同等かやや弱い活性を示したが、高度耐性株に対しては両薬剤よりも強い活性を示し、抗菌力の逆転がみられた。低感受性株及び耐性株の QRDR 領域の塩基配列を調べた結果、MIC が $1 \mu\text{g/ml}$ 以下の低感受性株では *gyrA* 1 箇所あるいは *gyrA* 及び *parC* 各 1 箇所に、高度耐性株では *gyrA* 2 箇所及び *parC* 1～2 箇所に変異がみられた。

【結論】ガチフロキサシンはキノロン高度耐性大腸菌に対し、類薬よりも強い抗菌力を示した。大腸菌は *gyrA*, *parC* の段階的な変異により高度耐性化したことが、ガチフロキサシンの耐性上昇度は他のキノロンに比べ小さく、交差耐性が不完全であったことから、ガチフロキサシンは標的酵素の変異に対して、その影響の受け方が小さいものと推察された。

リン菌におけるキノロン薬の耐性機構について

京都薬大・微生物

○大槻雅子、中奥尚泰、西野武志

【目的】リン菌感染症に対するニューキノロン薬の使用量の増加に伴い、本菌のニューキノロン薬に対する耐性化が進んできている。これまで私どもは *Neisseria gonorrhoeae* のニューキノロン薬耐性と標的部位である DNA gyrase および topoisomerase IV の変異、さらに DNA gyrase に対するキノロン薬の阻害活性について報告してきた。今回、キノロン薬耐性と疎水性物質（EM, Triton X-100 など）の排出に参与している外膜蛋白質との関係について報告する。

【方法】*N. gonorrhoeae* ATCC19424 の *mttE* 遺伝子を PCR により増幅し、ヒスチジンタグを持つ融合蛋白質発現ベクター pProEX HT に接続することで融合蛋白質を精製した。この精製した MtrE 融合蛋白質を用いてマウスポリクローナル抗体を作製し、標準株および臨床分離株からキノロン薬で選択した耐性株の計 29 株を用いて MtrE 蛋白質の検出を行った。

【結果・考察】MtrE 蛋白質は *N. gonorrhoeae* の野生株でも産生していることが確認された。今回の検出に用いた *N. gonorrhoeae* 29 株の中で、MtrE の過剰産生が確認されたのは ATCC19424 から SPFX で選択した 2、3 代目選択株および臨床分離株 A-10 から STFX と CPFX で選択した 4 代目選択株であった。標準株 WHO D 株でも MtrE の過剰産生が確認された。標準株から SPFX で選択した 1、2 代目選択株の標的部位の変異は GyrA における Asp95→Asn だけであり、臨床分離株 A-10 から STFX と CPFX で選択したキノロン高度耐性株の標的部位の変異は過剰産生の見られない 3 代目株と比べ GyrA で Ala75→Val あるいは His140→Gln の変異が見られたが、ParC の変異は 3 代目株と同じであった。またこれらの株では EM, CAM, RFP に対する感受性の上昇が見られ、今後キノロン薬以外の耐性についても注意を払うことが必要であると思われる。

会員外共同研究者：富井由文、西岡達也

アゾール耐性 *C. albicans*,
Darlington 株の耐性機構の解明
長崎大学医学部第2内科

○掛屋 弘、宮崎泰可、金子幸弘、黒木美鈴、
大井英生、岩川 純、中村久助、柳原 克紀、
宮崎治子、宮崎義継、東山康仁、平潟洋一、
田代隆良、河野 茂

1980年代から AIDS 患者の増加や臓器移植、強力な化学療法による免疫不全症患者の増加により、深在性真菌症の発生頻度はますます上昇している。この深在性真菌症の治療および予防にアゾール系抗真菌薬が長期または繰り返し使用され、近年、耐性化した *C. albicans* が報告されるようになった。その耐性機構として、(1) 標的酵素 (P450_{14DM}) 量の増加 (過剰発現) (2) P450_{14DM} のアミノ酸変異によるアゾール系薬剤の親和性の低下 (3) P450_{14DM} やその他のエルゴステロール合成経路の酵素 (ERG3 遺伝子にコードされる sterol delta 5,6 desaturase) の欠損または活性低下 (4) アゾール系薬剤の細胞膜透過性の低下 (5) 細胞外排出 (efflux) の促進 (MDR, CDR, CaMDR1 遺伝子の関与によるポンプ機構) が報告されている。我々は、アゾール耐性 *C. albicans* として知られている Darlington 株 (FLCZ, MIC >256 μg/ml) の耐性機構として P450_{14DM} をコードする ERG11 遺伝子の点変異に注目した。シーケンシングの結果、報告されている感受性株と比べ、本株には 132 番目のチロシン (Y) がヒスチジン (H) へ (Y132H) と 471 番目のイソロイシン (I) がトレオニン (T) へ (I471T) の 2 つのアミノ酸変異を生じる点変異があった。I471T が耐性機構に関与する報告は未だない。それぞれの点変異をもつ ERG11 遺伝子を挿入した酵母ベクターを *S. cerevisiae* にて発現させ、その薬剤感受性を検討した結果、両アミノ酸変異がそれぞれアゾール耐性に関わることが観察された。さらに両変異が同時に起こることにより高度なアゾール耐性を生じることが明らかとなった。

Cryptococcus neoformans の cytochrome P450 14 α -
demethylase のアミノ酸変異 G484S とアゾール耐性

(長崎大・医学部・第2内科¹、埼玉医大・感染症内科²)
○中村久助¹、前崎繁文²、宮崎泰可¹、岩川純¹、掛屋弘¹、
東山康仁¹、宮崎治子¹、宮崎義継¹、田代隆良¹、河野茂¹

目的: cytochrome P450 14 α -demethylase (以後 P450_{14DM}) は真菌のエルゴステロール合成酵素で、アゾール系抗真菌薬の作用標的である。この遺伝子の過剰発現やアミノ酸変異によるアゾール親和性の低下は菌側の耐性化機構として重要である。今回、我々は *Cryptococcus neoformans* (以下 *C. neo*) のアゾール耐性機構の解析を行ったので報告する。

方法: 本邦の HIV 感染患者のクリプトコックス髄膜炎から分離されたアゾール耐性 *C. neo* 1148 株と臨床分離アゾール感受性 *C. neo* 株 3 株を使用した。日本医真菌学会標準法を用いて測定した薬剤感受性試験では、1148 株の最小発育阻止濃度 MIC は FLCZ に対して 64 μg/ml、itraconazole に対しても 2 μg/ml と耐性であった。他の 3 株はいずれも感受性であった。Revanker, S.G. らが報告した *C. neo* の P450_{14DM} 遺伝子よりプライマーを設計し、ピース法にて抽出したゲノム DNA と総 RNA よりそれぞれ PCR 産物、RT-PCR 産物を作成した。これらの産物を TA クローニングして抽出したプラスミドを用いてダイデオキシ法にてサイクルシーケンシングを行ったのちオートシーケンサーにて塩基配列を決定した。

結果: mRNA は 1644 個の塩基からなり 548 個のアミノ酸をコードしていた。アゾール感受性株 3 株は全て同じ塩基配列であったが、耐性株 1148 株では G484S のアミノ酸変異を認めた。この変異はヘム結合部位にあたりアゾール系抗真菌薬との親和性を低下させる事により耐性化すると考えられる。さらに mRNA の発現量などの検討を行った。

結語: *C. neo* P450_{14DM} 遺伝子のアミノ酸変位とアゾール耐性機構について報告した。

北九州およびその近隣地区における肺炎球菌の 薬剤感受性に関する検討

北部福岡感染症研究会¹⁾,
産業医科大学泌尿器科²⁾ 株式会社キューリン³⁾
○小田原ゆう子¹⁾, 村谷哲郎²⁾, 小林とも子³⁾
長崎雅春¹⁾, 田邊忠夫³⁾, 高橋康一²⁾,
澤江義郎¹⁾, 瀧井昌英¹⁾, 松本哲朗²⁾

【目的】我々は近年薬剤耐性が注目されている肺炎球菌について、1999 年より北九州市およびその近隣地区(福岡県内および山口県西部)において、菌株の収集および薬剤感受性の測定を行っている。今回は 2000 年に実施した調査の結果について報告する。

【方法】対象は期間内に分離された肺炎球菌全株とし、実施期間は本年 1 月から 2 月までの任意の 4 週間とした。調査項目は、検体採取日、検査材料名、患者 ID、年齢、性別、入院外来の区分として、全株産業医科大学泌尿器科にて寒天平板希釈法による MIC 測定を行った。MIC 測定薬剤は、 β -lactam、キノロン系、MINO、マクロライド系、VCM、TEIC などに optochin を加えた 40 薬剤とした。参加施設は、福岡県内の 8 病院と検査センター 1 施設である。

【結果】同一患者株などを除外した解析対象菌株数は、222 株であった。ペニシリン耐性率($n=222$)は、PSSP 33.8%、PISP 36.5%、PRSP は 29.7%であった。検査材料別検体数の割合($n=203$)は、咽頭、鼻腔などの上気道由来材料 35.0%、喀痰など下気道由来材料 50.7%、耳漏 12.3%、眼脂および血液由来材料がそれぞれ 1%であった。検査材料別 PRSP の割合は、耳漏(44.0%)、上気道(35.2%)、下気道(26.2%)の順であった。他系統薬剤では LVFX 耐性($\geq 8 \mu\text{g/ml}$)株 2.3%、CAM 耐性($\geq 1 \mu\text{g/ml}$)株 67.1%、RKM 耐性($\geq 1 \mu\text{g/ml}$)株 40.5%、MINO 耐性($\geq 8 \mu\text{g/ml}$)株 75.2%であり、VCM および TEIC は $1 \mu\text{g/ml}$ で全株の発育を阻止した。

【考察】ペニシリン耐性率は、昨年同時期のデータ(PSSP 41.1%、PISP 28.8%、PRSP 30.1%)と比較すると PISP の増加が認められた。キノロン系の耐性率は低く、LVFX $8 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は 2.3%(5/222)であったが、昨年同時期の 0.7%(1/146)と比較すると増加しているものと考えられた。肺炎球菌は β -lactam だけでなく多剤に耐性を示す傾向も認められており、今後とも監視が必要であると思われる。

琉球大学医学部附属病院における *Streptococcus milleri* group の分離および薬剤感受性状況

琉球大学医学部第一内科
○山本夏男, 久保田徹, 富山真人, 比嘉 太,
健山正男, 斎藤 厚
琉球大学医学部附属病院検査部
仲宗根勇, 山根誠久

【目的】*S.milleri* group は市中肺炎及び膿胸、肺化膿症の起炎菌として重要であるが、口腔内常在菌であること、及びその微好気性菌としての性質上、多くの施設で分離培養が充分に行われていない。このため薬剤感受性の情報も充分でないと思われる。そこで我々は、琉球大学医学部附属病院にて分離・同定された臨床分離 *S.milleri* group における薬剤感受性及び薬剤耐性の有無について検討したので報告する。

【材料・方法】1999 年 1 月から 12 月の間に当院にて各種臨床検査材料より分離・同定された *S.milleri* group 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。薬剤は PCG, ABPC, CTM, CPR, IPM, CLDM, LVFX, SPFX を使用した。経時変化については 1996 年度の同様の感受性結果と比較検討した。

【結果】臨床分離株は婦人科領域からが最も多い割合で、ついで呼吸気系統、皮膚科系統であった。薬剤感受性については、PCG と ABPC で MIC $8 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株の割合が 1996 年から 1999 年でいずれも 0%から 3.5%と、ペニシリン耐性株の出現がみられた。IPM では耐性株の出現はみられなかった。CLDM は MIC $0.06 \mu\text{g/ml}$ 以下の感性株の割合が 83%から 41%へ減少していたが、MIC $8 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は全体の 4.8%にとどまり、増加傾向はみられなかった。CTM, CPR では MIC $8 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は明らかな増加傾向はなかった。フルオロキノロンでは MIC $2 \mu\text{g/ml}$ 以上の株が LVFX で 3.2%から 28.3%、SPFX でも 0%から 4.7%と耐性化の傾向がみられている。【考察】ペニシリン耐性株の出現とともに、キノロン系薬に対しての耐性株の増加が認められており、今後の動向にも注意が必要であると思われる。更に今回分離された株に対する AZM と、その他の臨床開発中の抗菌薬における感受性についても報告する予定である。

anginosus group streptococci の

付着時における抗菌薬感受性

徳島大学歯学部口腔細菌学講座¹⁾,

小児歯科学講座²⁾

○ 弘田克彦¹⁾, 村田広美²⁾, 根本 謙¹⁾,

小野恒子¹⁾, 三宅洋一郎¹⁾

(目的) 小児や易感染宿主の膿瘍部位から分離される anginosus group streptococci (AGS) には、ペニシリン系薬剤に感受性でありながら臨床的には無効であり、カルバペネム系が著効であった報告もみられている。この理由には、AGS が組織付着時にペニシリン系に予想外に高い抵抗性を示す株であった可能性も考えられる。AGS は3菌種含むため、そのような菌種菌株が臨床分離株中に存在するかについて検討した。

(菌株と方法) 東京女子医大感染対策科菊池賢博士より分与された咽頭炎患者の咽頭、感染性心内膜炎患者の血液、肝膿瘍患者のドレナージ液から分離された臨床分離株と、本学付属病院患者の予後不良につき抜去したインプラントからの AGS 臨床分離株計 34 株 (*S. anginosus* 7 株, *S. intermedius* 10 株, *S. constellatus* subsp. *constellatus* 11 株, *S. constellatus* subsp. *pharyngis* 6 株) の、ampicillin (シグマ社), biapenem (日本ワイスレダリー), cefditoren pivoxil (明治製菓), ofloxacin (第一製薬) の MIC, MBC, 付着菌に対する MIC^{AD}, MBC^{AD} を測定した。

(結果と考察) ABPC の MIC と MIC^{AD} は、浮遊付着の系を問わず菌種間で大差がなかった。*S. intermedius*, *S. constellatus* subsp. *constellatus*, *S. constellatus* subsp. *pharyngis* には付着時でも ABPC が強い殺菌力を示したが、*S. anginosus* には付着時では ABPC の殺菌力が期待できない株が高率にみられた。BIPM と CDTR-PI は、ABPC の殺菌力が期待できない付着時の *S. anginosus* 株でも殺菌力を発揮した。AGS 感染症は嫌気性グラム陰性桿菌との混合感染もみられるため抗菌薬の選択は重要と考えられる。

微量液体希釈法による *Fusobacterium* spp. 95株の薬剤感受性成績の解析

青森県立中央病院検査部

川村千鶴子、中村敏彦

岐阜大学医学部嫌気性菌

○渡邊邦友

演者らは、1995年からルチーンの嫌気性菌の薬剤感受性測定法として微量液体希釈法を、またそのバックアップとして、一濃度ディスク法を使用してきた。微量液体希釈法の *Bacteroides* spp. 以外の嫌気性菌群への適用については問題のあるところであるが、その問題点を明確にするため、遅発育性と液体培地での沈殿発育を特徴とする *Fusobacterium* spp. 95株の多数株についての当施設での試験結果をまとめた。

方法

青森県立中央病院において、1995年から1999年に、各種臨床材料から分離した *Fusobacterium* spp. 95株を対象とした。微量液体希釈法にはドライプレート DP-13 (栄研) を使用し、使用説明書に従い、菌液調整からプレートへの菌液の分注をベンチで行った後、嫌気性グローブボックス内で培養を実施した。一濃度ディスクはセンシディスク (BBL) を使用した。感受性測定の対象薬剤は、ABPC、PIPC、CMZ、CZX、LMOX、IPM、MINO、OFLX、PCG、EM、CLDM、およびCPである。

成績

Fusobacterium spp. 95株のうち63株では微量液体希釈法でMICを求めることができた。しかし、32株ではMICを求めることができなかった。微量液体希釈法によりMICを求めることができた63株に関して、EMのMICが0.12 μg/ml以下と極めて感受性の株が全体の50%以上を占める結果となり、ほとんどが耐性となったバックアップ法としてのディスク法を行った32株の結果と大きく異なった。

考察

微量液体希釈法によるMIC決定ができない株が約1/3に見られた。また、MICを測定できた株についても、それらの本菌群が自然耐性を示すことが知られているEMに対する成績に疑問点を認めた。遅発育性、液体培地の発育不良の株が多い本菌群の感受性試験のためには、現在の微量液体希釈法は不満足で、その改良、あるいはそれに代わる方法の採用が必要であることを確認した。

(会員外共同研究者; 青森県立中央病院、貝森光大)

尿路由来キノロン耐性菌に対する他剤の抗菌力

産業医科大学泌尿器科¹⁾, 株式会社キューリン²⁾,
麻生飯塚病院中央検査科³⁾

○高橋康一¹⁾, 村谷哲郎¹⁾, 小林とも子²⁾,
長崎雅春³⁾, 松本哲朗¹⁾

【目的】キノロン系薬剤は抗菌スペクトルが広く、尿路分離菌のほとんどをカバーしている。しかし、その臨床使用量の増加に伴い耐性菌の増加が認められる。これら耐性菌に対して有効な薬剤を検討したので報告する。

【方法】1999年6月から1年の間に北九州および近隣地区の400床以上の7施設、250床の1施設および検査センター2施設の計10施設より分離された尿路由来株でLVFXのMIC 8 µg/ml以上を示した *S. epidermidis* 11株, *E. faecalis* 56株, *E. coli* 68株, *Citrobacter* spp. 43株, その他 *Enterobacteriaceae* 41株, *P. aeruginosa* 53株を用いた。MICは寒天平板希釈法にてβ-lactam(ABPC, CPDX, CTM, CTX, CAZ, CPR, LMOX, AZT, IPMなど)を中心にMINO, GM, VCMなどを測定した。

【結果】*E. coli* 68株中ABPC耐性株は88.5%, CPDX, CTM, GMのMIC90は32~64 µg/mlと高い値を示したが、CTX, CAZ, CPR, LMOX, AZT, IPMは0.25~16 µg/mlであり、日本化学療法学会の膀胱炎のbreakpoint (BP)を下回っていた。*P. aeruginosa*では、IPMのMIC50は4 µg/ml, CAZ, CPR, AZTは16~32 µg/mlであり、いずれもBP以下であった。MIC90はCZOPを除くいずれの *P. aeruginosa*を承認菌種とする薬剤ともBPを超えていた。*Citrobacter* spp.に対するCPDX, CTM, CTX, CAZ, AZTのMIC80は64~256 µg/mlと高い値を示したが、CPR, LMOXのMIC80は16, 32 µg/mlであり、BP以下であった。IPMとGMのMIC90はそれぞれ0.25および0.5 µg/mlと強い抗菌力を示した。

【考察】産業医大病院における尿路由来 *E. coli* のABPC耐性率は、30%未満であり、キノロン耐性菌において、明らかに耐性率が高いことが示された。尿路由来キノロン耐性株に対しては、IPMなどのカルバペネム系薬剤が強い抗菌力を有していた。セフェム系薬剤のなかではCPRなどの第4世代セフェムが強い抗菌力を有しており、有用な薬剤であることが示された。キノロン耐性株の他系統薬剤の耐性率は高く、今後の動向には注意が必要であると考えられた。

基質拡張型 β-lactamase (ESBLs) 産生株に対する各種 β-lactam 剤の抗菌力

三共株式会社 第二生物研究所

○竹之内俊

【目的】近年 ESBLs 産生菌の分離が本邦でも報告されている。そこで ESBLs 産生株に対する各種 β-lactam 剤の抗菌力を比較検討した。

【方法】ベクター pUC19 の Amp^r へ部位特異的に変異を導入し TEM-3, TEM-5 および TEM-9 産生遺伝子を作製した。SHV-12, Toho-1 産生遺伝子をクローニングしたプラスミド pSHV5a, pMTY010 は、それぞれ国立感染症研究所・荒川宜親博士、東邦大学・山口恵三博士から分与を受けた。これらを *Escherichia coli* JM109 に導入した形質転換株に対する各種 β-lactam 剤の抗菌力を、NCCLS 法に準じた寒天平板希釈法および微量液体希釈法で測定し、比較検討した。

【結果】供試した β-lactam 系薬剤の中で、penicillin 系あるいは所謂第三、第四世代の cephalosporin 系薬剤では、受容菌単独に比べてこれらの形質転換株に対する MIC 値が上昇した。これに対し、cephamycin 系, carbapenem 系および penem 系薬剤では MIC 値は殆ど変わらず、良好な抗菌力を示した。β-lactamase 阻害剤との合剤では、ESBLs に属するものより original な TEM 型酵素産生菌に対しての方が MIC 上昇の程度は大きかった。また寒天平板希釈法に比べて微量液体希釈法で測定した方が、総じて高い MIC 値を示した。

【考察】ESBLs 産生菌には、β-lactam 剤の中では cephamycin 系, carbapenem 系あるいは penem 系薬剤を使用するのが、その蔓延を防ぐ意味でも望ましいと考えられた。

マウス血行性骨髓炎モデルに対する cefoselis の治療効果

藤沢薬品工業（株）薬理研究所
○若井芳美、池田文昭、波多野和男

（目的）血行性骨髓炎の起炎菌の多くは *Staphylococcus aureus* で、好発部位が血流量の低下する毛細血管係蹄の類洞等であり一旦発症し病巣を形成すると全身投与による抗生物質治療が困難であるとされている。そこで、今回マウスに実験的血行性骨髓炎を惹起し、in vivo pharmacokinetic model を用いて *S. aureus* に対し優れた in vitro/ in vivo 活性と臨床での有用性が報告されている cefoselis (CFSL) で骨髓炎を惹起したマウスを治療し、血行性骨髓炎の病態の進行と CFSL の全身投与による治療効果の関係を解析したので報告する。

（方法）ICR 系マウス（♂, 4wks）に約 10^7 CFU/mouse の *S. aureus* 13079 を尾静脈接種し血行性骨髓炎を惹起した。感染後経時的に骨髓他の臓器を摘出し、残存生菌数を測定すると共に骨髓の病理組織像を観察した。一方、Hatano らの in vivo pharmacokinetic model により CFSL の 0.5g または 1g をヒトに投与した時の血漿中濃度をマウスに再現して 1 日～3 日間治療を行い、骨髓内生菌数を測定した。

（結果および考察）感染直後は骨髓、腎、肝、脾臓および血液中に様に *S. aureus* が分布するが、感染 1 日以後では骨髓中に最も多く分布し、骨髓中での生菌数は感染 3 日後でピークとなり、以後若干減少するものの一定の菌数を感染 14 日後まで維持した。一方、感染 1 日後より CFSL の治療を開始すると治療日数および投与量に依存して骨髓中生菌数減少効果が見られた。しかし、感染 3 日後より治療を開始した場合、治療日数および投与量に依存して骨髓中生菌数減少効果が見られるものの、その減少率は感染 1 日後治療群に比し小さかった。以上の結果から、病態の進行早期に治療を開始すれば良好な治療効果を得られるが、進行しても治療日数を重ねることで抗生物質の治療効果は期待できることが推察された。

緑膿菌の薬剤排出 (efflux) システム変異株の Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) 細胞モノレイヤーを用いた組織侵入性についての検討

長崎大学医学部臨床検査医学¹⁾、同 第二内科²⁾
○平瀧洋一、青木志保、宮崎義継^{1,2)}、
柳原克紀、大野秀明、東山康仁、河野 茂²⁾

【目的と方法】薬剤排出 (efflux) システムは、緑膿菌の多剤耐性の原因として近年注目されている。これまでに、MexA-MexB-OprM、MexC-MexD-OprJ、MexE-MexF-OprN、MexX-MexY-OprM の 4 つのシステムが明らかとなっており、これらの overproduction により、基質となる抗菌薬へ耐性を示す。薬剤排出システムは、抗菌薬以外の分子の排出にも関与していると考えられるが、病原性の発現における役割は未だに不明である。そこで、PAO1 株 (WT) とその $\Delta mexAB-oprM$ 、 $\Delta mexCD-oprJ$ 、 $\Delta mexB$ 、 $\Delta mexXY$ 、 $\Delta mexB/mexXY$ 、*nalB*、*nfxB* 変異株、および、1240 株 (WT) とその $\Delta mexEF-oprN$ 、*nfxC* 変異株の組織侵入性について、MDCK (Madin-Darby canine kidney) 細胞モノレイヤーシステムを用いた penetration assay (Y. Hirakata, et al. JID 2000) を用いて評価を行ったので報告する。

【結果と考察】PAO1WT および $\Delta mexCD-oprJ$ は感染後 3 時間で MDCK 細胞モノレイヤーを通過したが、 $\Delta mexAB-oprM$ はモノレイヤーを通過するのに 6 時間を要した。 $\Delta mexB$ 、 $\Delta mexXY$ 、 $\Delta mexB/mexXY$ 、*nalB*、*nfxB* の透過性は中間に位置した。一方、1240WT とその変異株の検討では、1240WT の透過性は PAO1 $\Delta mexAB-oprM$ より高かったものの、PAO1WT より透過性が弱く、 $\Delta mexEF-oprN$ および *nfxC* と差が見られなかった。Gentamicin invasion assay により、各変異株のモノレイヤーへの付着率に変化は見られず、細胞内侵入性の差が透過性の差として現れたと考えられた。 $\Delta mexAB-oprM$ では PAO1WT が本来有する組織侵入性が極度に低下しており、MexA-MexB-OprM および MexX-MexY-OprM システムの各ユニットの変異株が両者の中間的な性状を示したことより、これらのシステムは抗菌薬のみならず、組織侵入性に関与する病原因子の菌体外への排出に関与していると考えられた。

共同研究者：Keith Poole (Queen's University, Canada)、B. Brett Finlay、Robert E.W. Hancock、David P. Speert (University of British Columbia, Canada)

cefocelisの体液移行に関する検討

名古屋市立大学第1外科

○長谷川正光, 竹山廣光, 真辺忠夫

【目的】我々は脾頭十二指腸切除 (PD) 患者にウィンセフ™ (CFSL)を投与し、脾液、腹水、胆汁への移行を測定、臨床的な意義を検討したので報告する。

【対象】(症例1) 78歳女性、中部胆管癌に対してPDを施行し3ヶ所の胆管よりステントチューブを用いて胆汁を外瘻化した。(症例2) 61歳男性、十二指腸癌に対してPDを施行。いずれの症例も脾液は脾管チューブにて外瘻化、腹水は脾空腸吻合部近傍とWinslow孔に留置した閉鎖式ドレーンにて誘導し、術後感染発症阻止の目的でCFSLを投与した。

【方法】術後にCFSL2gを60分かけて1日2回点滴静注し、終了時より1時間毎に12時間目まで各種検体採取、三菱化学ピーシーエルに送付して *B. subtilis* ATCC 6633を用いた Disc法で濃度測定を施行した。

【結果】脾液中Cmax, Tmax, 腹水中(脾空腸)Cmax, Tmax, 腹水中(Winslow)Cmax, Tmaxは症例1で11.0 $\mu\text{g/ml}$, 6h, 32.5 $\mu\text{g/ml}$, 2h, 33.9 $\mu\text{g/ml}$, 6h, 症例2で8.7 $\mu\text{g/ml}$, 3h, 54.0 $\mu\text{g/ml}$, 4h, 52.4 $\mu\text{g/ml}$, 3hであった。また症例1の3ヶ所の胆管におけるドレーンチューブ内の胆汁中Cmax, Tmaxは各々17.1 $\mu\text{g/ml}$, 6h, 30.1 $\mu\text{g/ml}$, 5h, 18.6 $\mu\text{g/ml}$, 2hであり、異なった変化を示した。

【考察】CFSLは脾液中に大腸菌・肺炎桿菌等のMIC₉₀以上に移行していた。この濃度を以前に報告した、CZOPの脾液中Cmax 2.45 $\mu\text{g/ml}$, Tmax 4h, CTMの脾液中Cmax 1.27 $\mu\text{g/ml}$, Tmax 2h (各々1回に1g, 1日3回投与)と比較すると、CZOPに対しては1.5倍CTMに対しては3倍程度の移行をしたと考えられた。腹水中にはどの誘導部位においてもMRSAのMIC₉₀以上に移行していた。また肝の各部分より胆汁中への移行は必ずしも均一でなかったが、*S. epidermidis*のMIC₉₀以上に移行していた。本剤は脾液中に十分に移行し、腹水・胆汁への移行も良好であるので、脾関連手術の術後感染発症阻止に使用可能と考えられた。

MRSA感染症に対するarbekacinのonce a day投与とTherapeutic Drug Monitoringを用いた有効性、安全性の評価

名古屋市立大学医学部第1内科

○中村 敦, 山田保夫, 細田昌良, 加藤高志, 利根川賢, 伊藤 誠

名古屋市厚生院内科

山本俊信, 鳥居正芳, 鈴木幹三, 山本俊幸

【目的】arbekacin (ABK) のonce a day 投与について、Therapeutic Drug Monitoring (TDM) による評価を行なった。

【対象と方法】対象はMRSA感染症に対しABK投与を行ないTDMを測定した5例(男:女=4:1, 年齢60~85, 平均75.4歳)で、MRSA感染症の内訳は肺炎が2例、膿胸、胆道感染症、敗血症が各1例であった。ABKの投与法はCockcroft & Gaultの式による予測Ccrを用いて、腎機能正常例(予測Ccr $\geq$ 60)2例では200mg/day、腎機能低下例(予測Ccr<60)3例では100mg/dayとし、投与3日後および7日後にABK濃度(ピーク値およびトラフ値)を測定した。

【結果】ABK濃度は、200mg/day投与群では2例ともピーク値が投与3日目に安全域を超え、投与7日目にはさらに濃度が上昇したが、トラフ値は安全域にとどまった。一方100mg/day投与群では3例中2例でトラフ値が安全域を超えた。ピーク値は3例とも安全域にとどまった。安全性について、いずれの例においても明らかな有害事象、臨床検査値異常を認めなかった。

臨床評価では有効は3例、判定不能が2例で、細菌学的効果は2例でMRSAが消失、1例で減少したが、他の2例は菌の消長を確認できなかった。

【結論】MRSA感染症に対するABKのonce a day投与では、腎機能正常例では投与量の減量を、腎機能低下例では投与間隔の延長を検討する余地が示唆された。今度さらに症例の蓄積と投与法の検討を行なう予定である。

クラミジア感染症治療における問題点 についての検討

京都府立医科大学産婦人科

○保田仁介、北宅弘太郎、上野有生、

八木いづみ、大久保智治、本庄英雄

(目的) 女性クラミジア感染症の増加がなお指摘され、その対策が求められているが、患者は若年女性が多く診断、治療のうえでの問題点も多い。当科でこれまでに取り扱った子宮頸管炎と、いわゆるPID症例の治療のうえでの問題点を検討した。

(方法) クラミジアの検出された子宮頸管炎、および起炎菌の多くは一般細菌であるが最近ではクラミジアの関与も多いPIDでの治療症例を対象にした。子宮頸管炎では14日間の治療を行い、PIDでは7日間の治療の後に再診させ、臨床症状、クラミジアの関与について検討し、クラミジア治療の必要な症例にはさらに7日あるいは14日間の治療を追加した。

(成績) 子宮頸管炎では治療終了時のクラミジア消失確認のために治療開始時に指示された時に受診したものは77.2%であった。しかし20歳未満では47.3%であり20-29歳では79.8%、30歳以上では88.9%と若年女性での再診率が低かった。一方PID症例での再診率は85.8%であり、各年代での再診率はそれぞれ63.6%、85.0%、94.4%と子宮頸管炎よりは高いがやはり若年女性で低かった。PIDでは1週間のセフェム剤治療でも94.3%が軽快し有効と判定されたが、有効と判定された症例のうち19.3%はクラミジア陽性であった。これらの症例では追加治療を行ったが、再診しないためクラミジア治療が行われない例の存在が懸念され、すべてのPIDに治療開始時からキノロン剤による14日間投与をおこなうかについての検討が必要と考えられた。

(結論) クラミジア治療に当たってはその消失を確認することが重要であるが、特に若年女性での再診率の低いことが懸念される。またPIDではクラミジアの関与の確認を行う前から、すべての症例にキノロン剤の14日間投与を行ったほうがよいかにについてさらに検討する必要がある。

前期破水症例における Cefcapene pivoxil (CFPN-PI) の母体血・臍体血・羊水中濃度と有用性

小郡第一総合病院産婦人科¹、

済生会下関総合病院産婦人科²

○成松昭夫¹、

田村博史²

(目的) Cefcapene pivoxil (CFPN-PI)の母体血、臍帯血および羊水中への移行性と周産期領域における臨床的有用性について検討した。

(方法) 妊娠36週0日以降に前期破水をきたし、正常経産分娩した合併症を有しない妊婦58例を、CFPN-PI 100mgを入院時に1回のみ投与した単回投与群(18例、主に臍帯移行性を検討)と入院から分娩まで8時間おきにCFPN-PI 100mgを投与した連続投与群(40例、主に臨床的有用性を検討)の2群に分けて検討した。

(成績) CFPN-PIの母体血清中濃度は、投与後1時間15分で検出されるようになり、2時間30分後に最高値(Cmax)に達し4時間35分後まで0.15～1.14μg/mlを維持した。臍帯血清中では、投与後1時間45分で検出されるようになり、3時間3分後から4時間27分後まで0.40μg/mlのCmaxを維持し7時間7分後でも0.14μg/mlを示した。羊水中では、投与後2時間48分で0.09μg/mlが検出され始め、3時間55分後にCmaxに達し、13時間37分後まで0.15～0.61μg/mlを維持していた。感染予防効果は、母体の産褥子宮内感染症が1例に新生児感染症が2例に認められたが、95%に認められた。副作用は、CFPN-PIが原因と思われる母体の臨床検査値異常や自他覚所見の異常は認められなかった。新生児も3ヵ月検診まで発達異常を含めCFPN-PIに起因すると思われる異常は認められなかった。

(結論) 優れた安全性や臍帯血清・羊水中に薬剤が高濃度に長時間止まることによって生み出される強い感染予防効果に加え、経口という投与法の簡便さを考えあわせると、CFPN-PIは36週以降の前期破水症例の感染予防薬として第一選択となりうる薬剤と考えられた。

人工妊娠中絶術施行後に投与される抗菌剤について

京都第一赤十字病院産婦人科
○藤原業一郎、中田好則

【目的】産婦人科領域にて施行される小手術のひとつである人工妊娠中絶術は、腔内の常在菌を完全に殺菌することなく術操作を施行することが多いために術後の感染予防の抗菌剤投与は不可欠である。当院では術施行後セフェム系もしくはニューキノロン系抗菌剤を投与しているが、両者の術後感染の予防効果につき検討した。

【対象および方法】1999年1月から2000年8月の間に当院において人工妊娠中絶術を施行した127例につき、後方視的に術後の投与薬剤を検索し、セフェム系抗菌剤(cefotiam hexetil, cefoteram pivoxil, cefcapene pivoxil)を投与したA群96例とニューキノロン系抗菌剤(tosufloxacin)を投与したB群31例とに分け、術後の子宮を中心とした感染症発症の有無を比較した。

【結果】当院では原則として妊娠12週未満の場合は外来管理、妊娠12週以上の場合は入院管理としているが、その間に何らかの異常を訴えた者は、A群で15名、B群で8名みられた。さらにこれらのなかで臨床、検査所見から明らかに子宮を中心とした感染症の発症が認められ、さらなる抗菌剤の追加や再手術を必要としたものがA群で6名(6.3%)、B群で1名(3.2%)みられた。なおこれら7名中、A群の3名、B群1名に対してクラミジア抗原検査を施行したが4例ともすべて陽性であった。

【考察】A群に比較してB群の方が術後感染症の発症が少ない傾向がみられたこと、クラミジア抗原検査の結果から、人工妊娠中絶術後の感染予防目的で投与する抗生物質はニューキノロン系抗菌剤のほうが好ましいと思われた。さらにクラミジア感染症の治療には2週間が必要なこと、術操作による感染の拡散を考えると、人工妊娠中絶術の施行前には必ずクラミジア子宮頸管炎の有無を調べ、陽性者に対しては適切な薬剤の投与を考慮することが肝要と思われた。

産婦人科術後感染予防に関するアンケート結果
名古屋市厚生院附属病院外科：品川長夫、真下啓二、愛知医科大学産婦人科：野口昌良、名古屋市立大学産婦人科：鈴木 薫、岐阜大学産婦人科：玉舎輝彦、京都府立医科大学産婦人科：保田仁介、日本大学第三外科：岩井重富、広島大学総合診療部：横山 隆、名古屋市立大学第一外科：竹山廣光

術後感染予防としての抗菌薬投与について、外科系7科の意識調査をアンケート形式により施行しているが、今回は産婦人科領域の成績について報告する。

【対象】全国大学病院の各産婦人科学教室において、感染症に関心を持つ医師(1名)に回答を依頼した。

【結果】回答率：67.5%(56/83名)、回答者の産婦人科医歴：平均17.1±8.5年。術後感染予防の目的とする感染症は、64%がSurgical site infection(SSI)に加え、術野外の感染も含むと回答した。感染予防薬の選択基準としては、①手術時に汚染すると予想される細菌(ブドウ球菌属、大腸菌、*B. fragilis* group)に対して抗菌力を有する薬剤を選ぶ。②汚染菌の発育阻止可能な濃度が目的部位で達成される薬剤を選ぶ。③重篤な副作用が考えられる薬剤であってはならない。④術後感染症の治療薬として新しい薬剤は残しておく。⑤代表的な感染予防薬は、ペニシリン薬や第1～2世代セフェム薬である。⑥無菌手術に対して第3世代セフェム薬の予防投与は一般的に不適切である。以上の6項目については合意が得られた。しかし、感染予防薬剤の投与方法については、①初回は手術開始30分前から開始後30分以内に投与開始すべきである(合意率：46%)。②手術中有効濃度を保つように長時間の手術では追加投与を行う(合意率：35%)。と合意は得られなかった。予防薬剤としては、無菌手術でCEZ, CTM, CMZが、汚染の程度が軽度と考えられる準無菌手術でCTM, CEZ, CMZが、汚染が高度と考えられる準無菌手術でFMOX, CTMやその他のCEPsが選ばれた。無菌手術での薬剤投与期間は3日以内が半数を占めた。【結語】術後感染予防薬の選択原則については合意が得られたが、投与方法については一部で合意が得られなかった。

皮膚科領域におけるレンサ球菌感染症

岡山大学皮膚科

○山崎 修、秋山尚範、荒田次郎

【目的】皮膚病巣から分離されたレンサ球菌について検討する。

【材料および方法】1994 年以後の当科で分離培養された連鎖球菌について、その臨床像、各種抗菌薬の MIC を検討した。

【結果】①41 株中 27 株が *S.pyogenes*, 8 株が *S.agalactiae*, 3 株が *S.equisimilis*, 1 例が *S.mitis* であった。②*S.pyogenes* は膿痂疹で最も多く検出され、78%は *S.aureus* との混合感染であった。③伝染性膿痂疹 28 株中 24 株はアトピー性皮膚炎に合併していた。④*S.agalactiae* は膿瘍、蜂巣炎、膿痂疹、潰瘍の二次感染から分離され、糖尿病などの基礎疾患のある症例が多かった。⑤*S.equisimilis* は膿痂疹、蜂巣炎から分離され、すべて *S.aureus* との混合感染であった。⑥AMPC, CFDN, IPM, EM, VCM は *S.aureus* よりも β -hemolytic streptococci に対して抗菌力が優れていた。⑦MINO, FA, OFLX, TFLX は β -hemolytic streptococci よりも *S.aureus* に対して抗菌力が優れていた。抗菌力はレンサ球菌の菌種による差はみられなかった。

【考案】①皮膚連鎖球菌感染症ではアトピー性皮膚炎を中心に膿痂疹が増加していた。②*S.agalactiae* は皮膚重症感染症が増加していた。③黄色ブドウ球菌と化膿レンサ球菌では両者の感受性に差があるため、抗菌剤の選択が重要である。

MRSA下気道感染症の発症機序に関する分子疫学的研究

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】MRSA下気道感染症の発症機序を解明する目的で以下の検討を行った。

【対象と方法】1997年6月より1998年1月の間に当科および関連病院において喀痰、咽頭、鼻腔から同時期にMRSAが検出された24症例(男性14例、女性10例、平均年齢77.3歳)を対象とし、喀痰由来24株、咽頭由来24株および鼻腔由来24株の計72株のMRSAに対して、コアグラーゼ型、エンテロトキシン、TSST-1 および β -lactamase産生について同一症例ごとに比較検討した。また、パルスフィールド電気泳動(PFGE)を行い、DNA型より菌の同一性について解析を加えた。

【結果】コアグラーゼ型はⅡ型69株、Ⅶ型3株、エンテロトキシンはC型68株、A型4株、TSST-1は陽性68株、陰性4株、 β -lactamase産生は陽性41株、陰性31株であり、これにPFGEも加えて検討した。24症例中21例(87.5%)で喀痰由来と鼻腔由来のMRSAのパターンがほぼ一致したが、3例(12.5%)では喀痰由来と鼻腔由来の菌でパターンが異なり、喀痰由来と咽頭由来の菌ではパターンが一致した。

【結論】今回の我々の検討で、下気道より得られたMRSAの大部分は鼻腔由来であり、一部が鼻腔を介しない咽頭由来であることが推察された。従って、上気道でのMRSA定着はMRSA下気道感染症発症の最初の過程と考えられ、特に免疫不全者や手術直前などのMRSA下気道感染症のリスクが高い症例においてはムピロシン等による上気道へのMRSA定着防止が発症予防のために重要と思われる。

共同研究者：佐藤晃嘉

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

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⁾,
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月から10月にかけて2週間々隔で3回にわたり患者及び環境由来株を収集し,経時的に解析した。

患者検体の収集は,MRSA専用室入院患者において,調査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た。環境菌の収集は,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ヵ所と廊下の1ヵ所の計6ヵ所に静置して行った。

分離保存された黄色ブドウ球菌は,寒天平板希釈法により,MICを測定した。分子疫学的解析は,パルスフィールドゲル電気泳動法を行い,遺伝型より菌の同一性を検討した。

(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7株,咽頭9株,喀痰9株の25株

(MRSA100%),便4株(MRSA100%),褥瘡11株(MRSA81.8%)が分離された。環境由来黄色ブドウ球菌は,延べ90ヵ所中39ヵ所(43.3%)において56株(41株(73.2%))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,室内環境の汚染源になっており,汚染の程度は時間帯により異なることが示唆された。逆に,環境菌としてのMRSAが,MRSA保菌者の発生に関与していることも示唆された。

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や褥瘡対策を徹底して継続することで,MRSA肺炎・敗血症は激減している。

舌痛症における経口抗真菌剤の検討

信州大学医学部歯科口腔外科 ○田中 廣一
上條記念病院内科 上條 節子

(目的)舌痛症は,他覚所見また臨床諸検査所見に異常値が見られないのにもかかわらず,舌尖部,舌縁部等に持続性,表在性,限局性かつ自発性の痛みを訴えるものと定義されている。特に高齢者では,舌痛症で悩んでいる患者が多く,舌痛症とカンジダ菌が何らかの関係が有るのではないかとされている。そこで,高齢者の口腔内常在菌を調べると共に,その中に舌痛症を訴える患者に対しては経口抗真菌剤を投与しその治療効果を検討した。

(方法)老人保健施設ローズガーデン及び上條記念病院の入院患者を対象とした。1999年7月40例(男性11例・女性29例)平均年齢78.7歳,1999年11月24例(男性5例・女性19例)平均年齢81.8歳の口腔内常在菌を調べた。またその中でカンジダ菌陽性と舌痛症患者との関係を検討すると共に,舌痛症を訴える患者に対しては,AMPH-BシロップまたはItraconazoleを経口投与し臨床効果を検討した。

(結果)1999年7月の40例中32例(80%)にカンジダ菌が検出された。また1999年11月の24例でも12例(50%)にカンジダ菌が検出された。舌痛症患者における経口抗真菌剤は,症状の軽減が生活の改善にも繋がった。

(考察)今回,高齢者を対象に口腔内常在菌を調べることにより高い確率でCandida菌が検出された。これら経口抗真菌剤の投与により舌痛症患者の臨床症状の改善が得られたことは,本疾患とカンジダ菌との関与が示唆された。

真菌 (Candida) 血症の迅速診断と早期治療効果

和歌山県立医科大学第2外科

乾 晃造, 谷村 弘, 稲田佳紀, 土山由美子

中心静脈カテーテル (CVC) の長期留置例における真菌感染症は外科周術期における重要な感染症である。特に *Candida* 血症を迅速に診断するため、術後抗菌薬の投与中に発熱を呈した 69 例に対して、特異性の高い *Candida* PCR 診断法にて、抗真菌薬 (FLCZ) の早期開始と投与期間について臨床病態のモニタリングを行った。不明熱 35 例のうち、PCR 陽性と判定された 20 例 (55%) は、真菌感染症と診断して投与例を決定した。

真菌特異的 PCR 法を行った 170 例について血液培養と比較した結果では、血液培養の陽性例は PCR ではすべて陽性であった。血液培養で真菌が検出されず、PCR 法で陽性であった症例は 33.5% であり、私達は PCR で陽性となった症例すべてに病的意義があると考え、抗菌薬無効の不明熱に対して真菌感染を疑う場合、血液培養は検査結果に時間がかかりすぎ、PCR で陽性となった時点で抗真菌薬である FLCZ (ジフルカン) の投与を開始した。その時点より FLCZ 200mg/day の経静脈的全身投与を行い、7~10 日毎に再度 PCR 診断を行って 14 例中 7 例が 7 日間以内に PCR の陰性化を認め、臨床症状も速やかな改善を認めた。結語: CVC 留置例における真菌血症の迅速な診断に *Candida* PCR 法は極めて有用で、早期の FLCZ の投与開始は重篤な深在性真菌症予防に有効であり、かつ合理的な投与期間を決定できる。

剖検により entry site が示唆された急性白血病に合併した敗血症

福井医科大学

第二病理 ○池ヶ谷諭史

第一内科 細野奈穂子 酒巻一平 高木和貴
周藤英将 河合泰一 吉田 明
今村 信 津谷 寛 上田孝典

輸血部 岩崎博道

【症例】69才男性、平成11年1月発症の急性リンパ性白血病 (ALL L1)。多剤併用化学療法 (JALSGプロトコール) にて寛解となったが、地固め療法3コース後再発した。再寛解導入療法を4コース行ったが再寛解は得られず、WBC 12,600/ul 末梢血リンパ芽球 100% と悪化したため、平成11年9月28日より化学療法 (VCR、ADM、PSL) 施行した。9月29日より39℃の発熱が出現し、抗生剤IPM/CSの投与を開始した。10月1日にはWBC 300/ul と低下し CRP 18.4 mg/dl と上昇、10月2日より呼吸不全 (PaO₂ 40.1 torr PaCO₂ 49 torr) を来したが胸部レントゲンで明かな異常を認めなかった。他の各種検査でも明かな感染症の起炎菌或いは focus を特定出来る所見を認めなかったが、10月3日全身痙攣及び意識障害が出現し各種抗生剤を変更したが効果なく、10月5日呼吸不全で死亡した。死亡後に返却された髄液培養及び血液培養で *Enterococcus faecalis* が検出された。【考察】剖検で食道全体に局限してヘルペスウイルスに由来する小びらんを認め、鏡検でびらん面から粘膜下層に球菌の多数増殖像を認めたため、ここから細菌が侵入したものと考えられた。一般に好中球減少時の発熱は focus が不明ないわゆる febrile neutropenia であることが多く、また血液培養で起炎菌が同定されても entry site まで明らかになることは非常に少ない。今回の症例では食道びらんからの細菌侵入が示唆されたことにより、今後好中球減少時の感染予防管理に有用な所見であると考えられた。

切除不能非小細胞肺癌に対するパクリタキセルと
カルボプラチンのBiweekly 併用化学療法
久留米大学第一内科

○一木昌郎、大泉耕太郎

【背景】切除不能非小細胞肺癌IIIb期及びIV期に対する治療は未だ確立したものはない。カルボプラチンとパクリタキセルの併用は海外を中心に行われ今後の標準的治療にすべきとの考察やその多くは外来投与であつたとの報告がある。パクリタキセルの使用法は3週毎投与が主流であるが、奏効率、QOL、副作用及び外来治療のより高い可能性を期待し、Biweekly 投与の併用療法を開始した。

【目的】パクリタキセルとカルボプラチンのBiweekly 併用化学療法の至適投与量を決定する。

【対象と方法】対象は75歳未満、PS 0～2の前治療歴のない非小細胞肺癌で、十分な主要臓器能を有している症例とした。投与方法はカルボプラチンAUC 3に固定し、パクリタキセルを100mg/m²、120mg/m²、140mg/m²、160mg/m²と設定段階を決定した。2剤を同一日に2週毎に投与することとし、Grade 3の非血液毒性、Grade 4の血液毒性をDLTとした。

【結果】パクリタキセル100mg/m²ではDLTは出現しておらず、3例で終了したが、120mg/m²のレベルで3例中1例にGrade 3の発疹を認めたため、同レベルで症例を追加して現在進行中である。

【結語】抄録提出時点ではMTDは決定されておらず、今後症例を重ね至適投与量を決定する予定である。