

3) 消化器領域

岡村 登

東京医科歯科大学医学部保健衛生学学科病原因検査学

腸管感染症の病態、特に病態に関与する微生物の病原因子の解析研究は分子遺伝学的技術の進歩とあいまって飛躍的に進歩しつつある。特に腸管毒素やその分泌機構、宿主組織への微生物の侵入増殖、また生体防御の機構をいかくぐって細菌が増殖できる能力など多くの病原性に関与する遺伝子群が明らかにされている。しかし、赤痢、コレラ、感染型食中毒に見られる急性胃腸炎などの局所性の腸管感染では、適切な実験動物モデルがなく、宿主の感染免疫特に粘膜免疫についての知見は少ない。また多くの腸管感染症においては自然感染後の免疫は弱く、その効果も比較的短期である。自然感染後の免疫よりも強力かつ持続性のある免疫を生み出すワクチン開発には、死菌や弱毒変異株の開発のみならず、効果的なアジュバントの作製や経口、非経口ワクチンの組合せなども必要であろう。

我々は赤痢菌感染に対する免疫や生体防御について研究を行ってきた。赤痢菌は腸管上皮細胞に侵入し、局所に炎症を起こすが、全身性の感染はごくまれにしか起こさない。ボランティアによる感染実験では、赤痢における感染防御免疫は赤痢菌種（すなわち O 抗原）に特異的であり、B 群赤痢菌に感染したヒトは感染後 B 群赤痢菌の再感染では発症しないが、D 群赤痢菌には感染する。D 群赤痢菌の感染においても同様の結果が得られる。しかし死菌の非経口接種などの通常の抗原投与による O 抗原の免疫刺激では効果的な感染防御は得られない。何らかの粘膜免疫機構の関与が必要とされる。

このシンポジウムでは赤痢菌やサルモネラの感染などについて、腸管感染免疫研究の現状を報告した。

4) 小児ウイルス性呼吸器感染症における感染免疫

堤 裕幸

札幌医科大学医学部小児科

小児においてウイルス性呼吸器感染症は日常診療上最も頻度が高い感染症であるが、なかでも RS ウイルス、アデノウイルスなどによるものは時に重篤化し重要である。これら呼吸器ウイルスはいずれも気道上皮細胞に親和性を有し、感染・増殖し、細胞を破壊して発病する。これらは表面感染ともいわれ、ウイルスが流血中に入って症状を表すヘルペスウイルスなどに比べ、感染から発病までの潜伏期が短く、また全身の免疫応答が概して弱く短期間しか継続しないという特徴がある。生体の防御機構、免疫応答はこの過程で非特異的、特異的に働くが、呼吸器ウイルスの場合、感染巣が気道上皮にある程度限定されることから、その感染局所における免疫応答の理

解が疾患の全体像を把握する上で重要となってくる。本シンポジウムでは、乳幼児にとって最重要と考えられる RS ウイルス下気道感染症における免疫応答について述べた。

最近、種々感染症の病態にいくつかのサイトカインが関与していることが明らかになってきている。RS ウイルス下気道炎においてもウイルスが気道上皮に感染を成立させた後の最初の免疫反応は、感染上皮からの様々な炎症性サイトカイン、ケモカインの産生と考えられる。それらが相互に関連し合って、局所、さらに systemic な病態を形作る可能性が明らかにされている。引き続き急性期の病態としてウイルス感染細胞におけるアポトーシスの誘導や、一酸化窒素 (NO) 産生の可能性があるが、それについては、我々の得た知見を中心に述べた。最終的な感染の終焉はやはり特異的な液生、細胞性免疫の発動によりなされると考えられるが、小児の感染局所の分泌液を用いた検討で、鼻咽腔分泌物 (NPS) 中への RS ウイルス特異的 IgG、IgA 抗体の出現が、ウイルス排泄の停止と、臨床症状の軽快の時期にほぼ一致していることが示されている。最後に以上の所見から導かれる臨床への展望について考えた。

一般演題

001 *H. influenzae* による気管支肺炎モデルにおける経口抗菌薬の有効性

宮崎修一・藤川利彦・松本哲哉

古谷信彦・館田一博・山口恵三

東邦大学医学部微生物学教室

目的: 呼吸器系市中感染の主要原因菌である *H. influenzae* には β -lactamase 産生株または β -lactamase non-producing ampicillin-resistant (BLNAR) 株などの耐性菌が問題となっている。一方、本菌種に対し抗菌活性を示す経口抗菌薬として、 β -lactam 系薬、フルオロキノロン系薬の他にマクロライド系 (アザライド系も含む) 抗菌薬も挙げられる。本菌種による感染症は乳幼児に多いことから、今回これら耐性菌も対象として、 β -lactam 系薬とマクロライド系薬の治療効果について比較評価した。

方法: *H. influenzae* TUM 8, BLNAR TUH 198 を用いた。ICR, 3.5 週齢マウスを 1% ホルマリン処理にて気道障害を惹起し、細胞に付着・侵入した細菌 (CBO) を経鼻的に接種して、気管支肺炎を起こさせた。使用抗菌薬は azithromycin (AZM), clarithromycin (CAM), cefdinir (CFDN), cefcapene pivoxil (CFPN-PI), ampicillin (ABPC) を感染 2 日後より投与し、下気道組織に残存する生菌数をチョコレート寒天平板にて測定して治療効果を比較評価した。また、*H. influenzae* 気管支肺炎マウスに抗菌薬 50 mg/kg 投与後の血中、肺内濃度を測定し、体内動態についても一部検討を加えた。

結果および考察: 各抗菌薬の臨床での投与レジメンを基に 1 日投与後の治療効果を比較した結果、 β -lactamase 産生株または BLNAR 株に対しても AZM が最も優れた治療効果を示した。AZM の投与期間は 3 日間であるが、他の抗菌薬

の投与期間は5~7日と長いことを考慮し、3日間連続投与した結果、CAMを除く他の抗菌薬はAZM同様の優れた治療効果を示した。以上の結果より、AZMは組織移行性が優れているという体内動態の特長を反映して、短期間投与で十分なる治療効果が得られることが明らかとなった。

002 菌性感染症由来嫌気性菌のマウスポーチ系局所感染モデルに関する検討

金子明寛¹⁾・森鼻健史¹⁾・佐々木次郎¹⁾

山根伸夫²⁾・松崎 薫³⁾・小林寅詰³⁾

¹⁾東海大学医学部口腔外科

²⁾足利赤十字病院口腔外科

³⁾三菱化学ピーシーエル化学療法研究室

目的: 嫌気性菌を用いたマウスポーチ系局所感染モデルを作成し、各種抗菌薬による治療に関する検討を行った。

方法: ①試験菌は菌性感染症の閉塞肺瘍由来 *P. micros*, *P. intermedia* を用いた。ICR系マウスの皮下に空気ポーチを作成し、試験菌を含む1.5% CMC 生理食塩水溶液を注入し、7日目にポーチ内液の生菌数の測定を行なった。②治療効果の検討は、*P. intermedia* を用い、薬剤はpanipenem (PAPM), azithromycin (AZM) および levofloxacin (LVFX) を用い、治療効果の検討を行なった。投与量はPAPMおよびLVFXは5, 20および80 mg/kg, AZM 2.5, 10および40 mg/kg, 投与日数はAZMのみ3日間, 他は7日間とした。

結果: ① *P. micros*, *P. intermedia* 共に腫瘍の形成は認められた。腫瘍内の生菌数は *P. micros* が 10^4 から 10^6 CFU/mL に対して、*P. intermedia* は 10^7 から 10^8 CFU/mL であった。② PAPMは、薬剤投与後、炎症症状は著しく改善し、いずれの投与量でも菌数の低下が認められた。AZMは、10および40 mg/kg 投与時の菌量は 10^4 以下であった。LVFXは5および20 mg/kg では 10^{7-9} の菌が認められた。

結論: 局所感染の程度は菌種により異なり、*P. intermedia* の方が *P. micros* に比べ炎症症状が強い傾向が認められた。この実験系を用いた治療効果では、AZM 10 および 40 mg/kg 3日間投与の成績はPAPMの7日間投与時と同様であった。

003 grepafloxacin のヒト単球由来細胞株 THP-1 への移行に関する研究

原 隆志・竹村 弘・國島広之
池島秀明・寺久保繁美・金光敬二

山本啓之・嶋田甚五郎

聖マリアンナ医科大学微生物学教室

目的: grepafloxacin (GPFX) は組織移行性、特に炎症細胞への移行性が高く、優れた抗菌力を有するニューキノロン薬である。今回、我々はヒト単球由来細胞株である THP-1 に対する GPFX の細胞内移行性を、ciprofloxacin (CPFV) を対照として比較検討した。

方法: THP-1 は PBS (pH 7.2) に浮遊させ、上記薬剤存在下で培養 (pH 7.2, 37°C) した後、速度勾配遠心分離法にて細胞と上清を分離し、細胞内へ移行した薬剤を HPLC 法により定量した。結果は、細胞内外濃度比 (IC/EC ratio) を用いて比較検討した。また、PMA 刺激により THP-1 を macrophage 様に分化させた細胞 (THP-1 macrophage) を用いて同様の検討を行った。さらに培養条件や、各種阻害剤による影響も検討した。

結果及び考察: 60分培養後、GPFX の IC/EC ratio は 11.9

± 1.7 で、一方 CPFV は 5.0 ± 1.3 で GPFX は CPFV の約 2.4 倍高かった。GPFX, CPFV の IC/EC ratio は細胞外濃度 (EC) が $10-80 \mu\text{g/ml}$ で、EC に依存せず一定の値であった。この細胞内移行性は、低温 (4°C) や低 pH (pH 6) での培養においては低下したが、高 pH (pH 9) では特に影響を受けなかった。また paraformaldehyde 処理死細胞では IC/EC ratio は両薬剤とも著明に低下した。THP-1 macrophage に対する IC/EC ratio は両薬剤ともに THP-1 monocyte の場合よりも高値を示した。また、NaCN, adenosine は GPFX, CPFV の取り込みを有意に阻害した。以上のことから、GPFX の THP-1 細胞に対する細胞内移行は大部分が受動輸送によるもので、部分的には能動輸送が関与していると考えられた。

004 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗菌薬の抗菌力

島田 馨

東京専売病院

1983 年以来、毎年行ってきた呼吸器感染症分離菌調査研究会は今年で 17 年を迎えた

方法: 2000 年 1 月から 3 月の間、呼吸器感染症患者の背景を調べ、分離菌の MIC を順天堂大学臨床病理学教室で、MIC 2000 をもちいた微量液体希釈法で一括測定した。本年は昨年とほぼ同数の 430 例、515 株が収集された。

成績: 呼吸器感染症の疾病別頻度は、肺炎の比率は年々増加傾向で 99 年は 38%、慢性気管支炎は 91 年頃よりほぼ 30% と横這い、気管支拡張症は 90 年より約 10% 前後、DPB は年々減少して 2% であった。

治療開始前の分離菌は肺炎では肺炎球菌 31.7% *H. influenzae* 24%、黄色ブドウ菌 14%、緑膿菌 9% であり、慢性気管支炎では肺炎球菌、*H. influenzae* が 86 年より 25% 前後で 1, 2 位を占め、3 位は *B. catarrhalis* であった。気管支拡張症は *H. influenzae*、肺炎球菌と緑膿菌の分離頻度が高く、1, 2, 3 位をしめた。

PC 耐性肺炎球菌は 94 年から肺炎球菌の 30% を超え、99 年は 34% で (MIC; $1-2 \text{ mcg/ml}$ の I が 31.7%, $\geq 2 \text{ mcg/ml}$ の R が 3%)、MIC の最高は 8 mcg/ml であった。EM 耐性肺炎球菌は 93 年から 50% を、96 年から 60% を超え、99 年は 60.4% であった (MIC; $1-2 \text{ mcg/ml}$ の I が 14.9%, 4 mcg/ml の R が 45.5%)。呼吸器分離菌の黄色ブドウ菌の中の MRSA は 91 年以来 50~60% で、99 年は 57.7% であった。また MRSA の OFLX, MINO, ABK, VCM の MIC₉₀ は 89 年来 10 年間有意の変動はみられなかった。分離された *H. influenzae* 104 株のうち 3/4 の 78 株は ABPC の感受性株、10 株が β -lactamase (+) ABPC 耐性株、残りの 16 株が β -lactamase (-) ABPC (BLNAR) であった。

005 臨床分離された *Nocardia* に対する各種抗菌薬の抗菌力

金光敬二・國島広之¹⁾・池島秀明

原 隆志・寺久保繁美・竹村 弘

山本啓之・高木妙子²⁾・中村俊夫¹⁾

嶋田甚五郎

聖マリアンナ医科大学微生物学教室

¹⁾西部病院呼吸器内科

²⁾同 検査部

目的: *Nocardia* は、真菌にも類似点をもつ抗酸性のグラム陽性桿菌で通常日和見菌と考えられている。ノカルジア症は、比較的まれな疾患であるが、今後易感染性宿主の増加に

伴い注意を要する疾患のひとつである。その感染形態として肺炎、足菌腫、蜂窩織炎、脳腫瘍などが知られており、その治療は一般的にST合剤、テトラサイクリン薬、マクロライド薬などが推奨されている。しかし、これらの抗菌薬は*Nocardia*の各菌種に対し必ずしも一定の抗菌力をもっていない。今回我々は、肺化膿症、中耳炎、肺炎、蜂窩織炎の患者から分離された*Nocardia*を16s ribosomal RNA相同性により菌種の同定を行い各種抗菌薬の抗菌力を比較検討したので報告する。

方法: 分離された*Nocardia* 4株についてDNAを抽出、16s ribosomal RNAの遺伝子を解説、塩基配列の相同性より菌種を決定した。これら4株に対して sulfamethoxazole・trimethoprim (ST), minocycline (MINO), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), erythromycin (EM), cefotaxime (CTX), faropenem (FRPM), imipenem (IPM)の抗菌力をNCCLSに準じた方法に従って決定した。

結果及び考察: 臨床分離された*Nocardia* 4株は、16s ribosomal RNAの塩基配列より同定した。これらに対する抗菌薬のMIC rangeは、ST: 4~>32, MINO: 0.125~8, CPFX: 4~32, SPFX: 0.5~16, EM: ≤ 0.016 ~>32, CTX: 0.063~>32, FRPM: 0.063~16, IPM: 0.125~2であった。試験菌株4株のいずれにも優れた抗菌力をもつ抗菌薬はIPMだけであった。しかし、菌種によってはMINO, EM, FRPMなどはIPMを上回る優れた抗菌力を示し治療にあたっては症例毎の検討が必要と考えられた。

006 呼吸器由来各種耐性菌に対する piperacillin の抗菌力に関する検討

松崎 薫¹⁾・長谷川美幸¹⁾・佐藤弓枝¹⁾

小林寅詔¹⁾・渡辺 彰²⁾・賀来満夫³⁾

¹⁾三菱化学ビーシーエル・化学療法研究室

²⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

³⁾東北大学病態制御学

Piperacillin (PIPC)は緑膿菌を含むグラム陰性菌および陽性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有する抗菌薬で臨床において20年間使用されている。一方近年、呼吸器材料より主に分離される起炎菌のうち新しいタイプの各種耐性株が問題視されている。

今回我々は主に1999年に分離されたこれら耐性株に対し、PIPCと比較対照薬の抗菌力について検討したので報告する。

使用した試験菌株はPISP 38株、およびPRSP 29株、 β -lactamase positive *H. influenzae* 50株、BLNAR 34株、IPMおよびCAZ耐性*P. aeruginosa* 各々40株を用いた。なお、PI, RSPおよびIPM, CAZ耐性*P. aeruginosa*の基準はNCCLS M100 S-10に準じ、BLNARのABPC耐性は2 μ g/ml以上とした。

その結果、PIPCのPISPに対するMIC_{50,90}値は0.5, 2 μ g/ml, PRSPは4, 4 μ g/mlを示した。またBLNARに対するPIPCのMIC_{50,90}値は0.12, 0.5 μ g/mlと低い値を示し、 β -lactamase positive *H. influenzae*に対するPIPCのMIC₉₀値は8 μ g/mlであった。また、IPM耐性*P. aeruginosa*に対してはMIC_{50,90}値は8, 16 μ g/mlを示したが、CAZ耐性*P. aeruginosa*には本薬は耐性であった。

以上の結果からPIPCは近年分離された呼吸器由来の主要起炎菌の各種耐性菌に対して比較的強い抗菌力を有し、耐性化は進んでいないものと思われた。また本剤の臨床における高投与量から考え各種耐性菌の感染症へ有用であることが示唆された。

(会員外協力者: 大美賀薫, 小山英明, 波部恵美子)

007 Meropenem の主要臨床分離株に対する抗菌力の検討

小林芳夫・内田 博

上遠野保裕・清水香代子

慶応義塾大学・中央臨床検査部

1997年10月から1998年3月までに、慶応義塾大学病院中央臨床検査部において血液培養検体から分離した主要菌種に対するMEPMの抗菌力に関しては既に報告したが今回は比検菌株に1998年10月から1999年6月までに血液培養検体から分離同定した黄色ブドウ球菌45株、表皮ブドウ球菌73株、大腸菌30株、肺炎桿菌13株、エンテロバクター属5株、緑膿菌19株を使用した。比較対象薬剤として、カルバペネム系抗生物質と主要セフェム系抗生物質を使用した最小発育阻止濃度(MIC)の測定は日本化学療法学会標準法による微量液体希釈法でおこなった。黄色ブドウ球菌に対するMEPMのMICはMSSAとMRSAでは大きくその分布が異なっていた。MSSAに対するMEPMのMICは0.125 μ g/ml以下であったのに対して、MRSAに対してはMEPMのMICは8 μ g/ml以上を示し、しかもその殆どの株に対して16 μ g/ml以上であった。表皮ブドウ球菌に対してMEPMのMICは0.0625 μ g/ml以下から64 μ g/mlまでで、MIC₉₀は32 μ g/mlであった。大腸菌と肺炎桿菌に対する本剤のMIC₉₀は0.0625 μ g/ml以下であった。エンテロバクターに対し本剤のMICは0.0125 μ g/ml以下でMIC₉₀0.125 μ g/ml以下であった。緑膿菌に対する本剤のMICは0.125 μ g/ml~8 μ g/mlで、MIC₉₀は4 μ g/mlであった。カルバペネム系抗生物質であるIPMとPAPMと比較すると、ブドウ球菌属に対する抗菌力はやや劣るものの、緑膿菌を始めとするグラム陰性桿菌に対する抗菌力は最も優れていた。今回検討及び前回検討した成績の比較でMEPMは、その開発当時目的とした菌種に対して抗菌力を維持しているものと考えられた。

008 臨床分離株に対する Meropenem (MEPM) の抗菌活性

鈴木由美子・西成千里

遠藤晴美・田村智英子

東京総合臨床検査センター研究部

目的: カルバペネム系抗生物質は幅広い抗菌力を有し、多くの感染症に広く用いられていることから、臨床分離株の薬剤感受性の動向には常に注意を払う必要がある。我々は、経時的Meropenem (MEPM)を中心に臨床分離株の感受性を測定しており、今回は最新の測定結果をもとに1993年時¹⁾及び1997年時²⁾の抗菌力と比較することにより、その動向を検討した。

方法: 1999年1~12月に当所が全国の医療機関から収集したグラム陽性菌15菌種310株、グラム陰性菌21菌種590株、嫌気性菌10菌種120株、合計46菌種1020株を対象とした。MEPMの抗菌活性は、PIPCCAZ, FMOX, CZOP, CFPM, IPM, PAPM, VCMCLDM, ABK, TOBを対照薬剤とし、本学会最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法に従い、寒天平板希釈法にてMICを測定した。

結果: MEPMに対する感受性はMRSA, MESE, *E. faecium*, *E. avium*では不十分であったが、その他のグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌では良好であった。特にグラム陰性菌に対するMIC₉₀は、*H. influenzae*ではMEPM

0.1 $\mu\text{g/ml}$, IPM 3.13 $\mu\text{g/ml}$, PAPM 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* では MEPM $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, IPM 0.2 $\mu\text{g/ml}$, PAPM 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* では MEPM 0.05 $\mu\text{g/ml}$, IPM 0.39 $\mu\text{g/ml}$, PAPM 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *Enterobacter* sp. では MEPM 0.05 $\mu\text{g/ml}$, IPM 0.78 $\mu\text{g/ml}$, PAPM 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *S. marcescens* では MEPM 0.1 $\mu\text{g/ml}$, IPM 0.78 $\mu\text{g/ml}$, PAPM 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus* sp. では MEPM 0.1 $\mu\text{g/ml}$, IPM 6.25 $\mu\text{g/ml}$, PAPM 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* では MEPM 6.25 $\mu\text{g/ml}$, IPM 12.5 $\mu\text{g/ml}$, PAPM 25 $\mu\text{g/ml}$ であり, MEPM がカルバペネム系 3 剤の中で最も優れた抗菌力を示した。

考察: 最新の臨床分離株に対する MEPM の抗菌力は良好であり, 過去の測定結果と比較して耐性化を懸念させるような傾向を認めなかった。

文献

- 1) 出口浩一ら: Jpn Antibiot 49: 175-193, 1996.
- 2) 鈴木由美子ら: Jpn J Antibiot 52: 695-720, 1999.

009 *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤感受性の変化—血液由来株での年代別変化について—

010 特異的酵素阻害剤による β -ラクタマーゼのクラス鑑別法の検討

仲澤今日子・中村昭夫

小原康治・澤井哲夫

千葉大学薬学部微生物薬品化学研究室

目的: 病原細菌の生産する β -ラクタマーゼはアミノ酸配列の相同性により, クラス A, B, C, D の 4 種類に分類される。感染症起因菌に対する適切な β -ラクタム剤選択には, 菌の生産する β -ラクタマーゼのクラス型別情報が必要である。本研究では各クラス酵素に特異的な酵素阻害剤を用いる β -ラクタマーゼのクラス鑑別法の考案, および検査室での実用化について検討を行った。

方法: 被験菌株: 生産する β -ラクタマーゼの型別・比活性の明らかなグラム陰性菌 7 菌種 17 株。特異的阻害剤: クラス A 阻害剤クラブラン酸, クラス C 阻害剤 Syn 2161 (モノバクタム誘導体), クラス B 阻害剤 J-110,441 (カルバペネム誘導体)。MIC 測定法: 日化学療法学会微量液体希釈法。迅速 MIC 測定法: ルシフェラーゼ発光法¹⁾。ディスク法: 薬剤含有ろ紙ディスクによる阻止円判定。

結果と考察: 一濃度に固定した各阻害剤のアンピシリンの MIC に対する併用効果を比較した。その結果, 被験菌株の生産するクラス A, B, C および基質拡張型クラス C β -ラクタマーゼをそれぞれ区別できた²⁾。クラス D はクラス A と区別できなかったが, 臨床的にはクラス A と同様に扱って問題ないと考えられる。ルシフェラーゼ発光法を用いると 3.5 時間で微量液体希釈法と同様の結果が得られ, MIC 測定時間が通常の 5 分の 1 に短縮できた。型別鑑別としての実用化に向けてのディスク法の検討では一濃度に固定したアンピシリン・阻害剤および両剤を含む 3 種のろ紙ディスクによる阻止円の比較を行った。その結果, 合剤ディスクでのみ阻止円が観察され, 全ての被験菌株においても微量液体希釈法と同様にクラス鑑別が簡便にできた。従って, 本法は検査室で実用化できると考えられる。

文献

- 1) Antimicrob. Agents Chemother. 42: 1406, 1998
- 2) 日化学療法誌 48: 101, 2000

011 MRSA に対する新世代セフェム系薬剤と VCM との併用効果の検討

渋谷泰寛¹⁾・大原智子¹⁾

大野高司²⁾・伊東紘一¹⁾

¹⁾自治医科大学臨床検査医学講座

²⁾同 臨床検査部

目的: 臨床分離 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 菌株に対する, 新世代セフェム系薬剤と vancomycin (VCM) との *in vitro* 併用効果を検討した。

方法: 自治医科大学附属病院で 1999 年～2000 年に血液検体から分離された MRSA (oxacillin に対する MIC 値 $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ の *S. aureus*) 菌株 102 株を使用した。Cefozopran (CZOP), cefpirome (CPR), cefepime (CFPM), cefoselis (CFSL) の MIC 値を微量液体希釈法で測定した。また CZOP+VCM, CPR+VCM, CFPM+VCM, CFSL+VCM の組合せでの *in vitro* 併用効果をチェッカーボード法で検討した。

結果: MIC₅₀₋₉₀ 値は CZOP 32/64/64 $\mu\text{g/ml}$, CPR 32/64/64 $\mu\text{g/ml}$, CFPM 128/256/256 $\mu\text{g/ml}$, CFSL 16/16/16 $\mu\text{g/ml}$, VCM 1/1/1 $\mu\text{g/ml}$ であり, CFSL は他のセフェム系薬剤と比較して MIC 値が 1～3 倍低かった。

FIC index は CZOP+VCM が 0.74 ± 0.2 (範囲 0.5～1.5), CPR+VCM が 0.75 ± 0.3 (0.5～1.5), CFPM+VCM (0.5～1.5) が 0.67 ± 0.2 (0.5～1.5), CFSL+VCM が 0.71 ± 0.2 (0.38～1.25) であった。FIC index ≤ 1 の菌株は CZOP+VCM が 76 株 (74.5%), CPR+VCM が 77 株 (75.5%), CFPM+VCM が 81 株 (79.4%), CFSL+VCM が 82 株 (80.4%) であった。

考察・結論: CZOP, CPR, CFPM, CFSL と VCM との併用により MRSA の 82.6～90.8% が併用効果を示した。拮抗作用を示した菌株はなかった。CZOP, CPR, CFPM, CFSL と VCM との併用は MRSA に対して *in vitro* 併用効果が期待できる可能性が示された。

012 東北地区で分離された黄色ブドウ球菌の感受性調査成績—1999 年の検討

菊地 暢・五味和紀・小林隆夫

高橋 洋・徳江 豊・渡辺 彰

貫和敏博

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

目的: 第 45 回本学会総会で我々は東北地区における MRSA の分離頻度の増加, 各種薬剤への耐性化の傾向を示した。今回は 1999 年の東北地区における黄色ブドウ球菌の疫学検査を行なったのでその結果を報告する。

対象および方法: 1999 年 9 月～11 月, 東北地区 14 施設から収集した黄色ブドウ球菌 510 株を用い, 微量液体希釈法で各種薬剤 (12 薬剤) に対する MIC を測定した。また, β -ラクタマーゼ産生能, コアグラーゼ型別の検討も合わせて行なった。

結果: MRSA の分離頻度は 60.7% (入院 74.2%, 外来 29.7%) で前回報告とほぼ同様の結果であった。検体別の MRSA の分離頻度は, 尿から 92.3% と最も高く, 次いで喀痰 69.1% の順であった。 β -ラクタマーゼ産生能は MSSA, MRSA とともに 70% 台で両者に差を認めなかった。コアグラーゼ型別は, MSSA は各型に分かれて分布しているのに対して, MRSA ではほぼ II 型に集中していた。VCM の MIC は $2 \mu\text{g/ml}$ 以下に, ABK は $4 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, 両薬剤に対する耐性株は認められなかった。 β -ラクタム薬に対してはほとんどが耐性株であった。カルバペネム薬や LVFX, MINO に対しては感受性を示す株が少数存在するもののほとんどが

耐性株であった。しかし、前回報告に比べ薬剤感受性に大きな変化は認められなかった。

まとめ: 東北地区の MRSA の分離頻度はここ数年 60% 台で頭打ちとなっている。VCM や ABK は安定した抗菌力を示し、今回も耐性菌の存在は認められなかった。その他の薬剤では、 β ラクタム薬については 1980 年代後半までに、MINO では 1990 年代前半までで耐性化が確立しており、ここ数年で MIC の推移に変化は認められなかった。MRSA に対する適切な治療を進めていくためにも、今後も引き続きサーベイランスを継続していく必要があると思われる。

013 テイコプラニン (TEIC) の臨床分離 MRSA に対する感受性サーベイランス — 第一回全国サーベイランスの結果報告 —

山口恵三¹⁾・松本文夫²⁾

¹⁾ 東邦大学医学部微生物学教室

²⁾ 神奈川県衛生看護学校附属病院

他 30 施設

目的: TEIC 市販後の臨床分離 MRSA 株に対する感受性パターンおよび耐性菌の出現状況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。

対象および方法: 全国 32 施設において、1999 年 6~8 月の 3 ヶ月間に臨床材料より分離された MRSA を集積し、三菱化学ビーシーエルにて再度同定を行った後 MIC の測定を行った。MIC の測定方法は、NCCLS の基準に準じ平板希釈法にて実施した。バンコマイシン (VCM)、アルベカシリン (ABK)、オキサシリン (MIPIC)、ミノサイクリン (MINO)、レボフロキサシン (LVFX) を比較対象薬剤として同時に測定した。

結果: 全国 32 施設より、総数 1353 株の臨床材料由来 MRSA が収集された。MIC 分布は、TEIC: 0.12~8 μ g/ml, MIC₅₀ 1 μ g/ml, MIC₉₀ 2 μ g/ml, VCM: 0.25~4 μ g/ml, MIC₅₀ 1 μ g/ml, MIC₉₀ 1 μ g/ml, ABK: $\leq$ 0.06~8 μ g/ml, MIC₅₀ 25 μ g/ml, MIC₉₀ 0.5 μ g/ml, MIPIC: 4~>128 μ g/ml, MIC₅₀ 128 μ g/ml, MIC₉₀>128 μ g/ml, MINO: $\leq$ 0.06~32 μ g/ml, MIC₅₀ 8 μ g/ml, MIC₉₀ 16 μ g/ml, LVFX: 0.12~>128 μ g/ml, MIC₅₀ 4 μ g/ml, MIC₉₀>128 μ g/ml であった。NCCLS 基準による TEIC, VCM 耐性株 (Resistant: 32 μ g/ml 以上) および中間型 (Intermediate: TEIC 16 μ g/ml, VCM 8, 16 μ g/ml) は、今回のサーベイランスでは認められなかった。

考察: MRSA は依然として院内感染症の主要な原因菌であり、本菌が蔓延すると患者のリスク及び医療費が増大する。MRSA 感染症の治療薬としてはグリコペプチド系抗菌薬の VCM が重要な役割を果たしてきたが、近年「VCM 低感受性株および耐性株」の報告がみられるようになり、大きな関心事となっている。そのような中で、本邦でも 1998 年よりグリコペプチドに属する新規抗菌薬 TEIC の臨床使用が認可されたことから、TEIC 研究会を組織し、本薬及び対照薬に対する MRSA の薬剤感受性について検討を加えた。

今回のサーベイランスでは特別問題となるような耐性菌は認められなかったが、今後も定期的に観察を行い、グリコペプチド耐性菌の早期発見とその適性使用について厳重な監視が必要と考えられる。

014 呼吸器系由来臨床分離株に対する β -ラクタム薬の抗菌活性

寺久保繁美・竹村 弘・岡村 二如

國島広之・池島秀明・金光敬一

山本啓之・嶋田甚五郎

聖マリアンナ医科大学微生物学教室

目的: 呼吸器感染症において *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* などが主要な起炎菌となっている。これらの菌の一部は β -ラクタマーゼの産生あるいはペニシリン結合蛋白に対する親和性の低下などから抗菌薬に耐性化する傾向にあり、臨床問題となっている。今回我々は、これらの耐性化の現状を知るために呼吸器感染症から分離された主要菌種に対する β -ラクタム薬の抗菌活性について比較検討した。

方法: 1998 年 8 月より 1999 年 11 月までに呼吸器系由来検体より分離された 274 株について NCCLS の微量液体希釈法に準じ MIC を測定した。使用抗菌薬は ampicillin (ABPC), cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), ceftiofen (CDTR), ceftriaxone (CTRX), meropenem (MEPM) の 6 薬剤を用いた。供試菌株としてメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA) 32 株、メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) 30 株、ペニシリン感受性 *S. pneumoniae* (PSSP) 30 株、ペニシリン中等度耐性 *S. pneumoniae* (PISP) 16 株、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) 20 株、*Streptococcus pyogenes* 30 株、*Streptococcus agalactiae* 30 株、 β -ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性 *H. influenzae* (BLNAR) を含む *H. influenzae* 56 株を用いた。

結果: PRSP に対する ABPC, CEZ, CTM, CTRX の MIC range (μ g/ml) は 1~2, 2~4, 2~8, 0.5~1, BLNAR に対する ABPC, CEZ, CTM, CTRX の MIC range は 2~8, 2>128, 2~128, $\leq$ 0.06~0.25 であった。

考察: 今回検討した *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *K. pneumoniae* では、セフェム薬よりカルバペネム薬である MEPM が最も優れた抗菌活性を示した。*S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対して CTRX は MEPM とほぼ同等な抗菌力を示した。また、近年問題とされている PISP, PRSP 及び BLNAR などの耐性菌に対しても CTRX は優れた抗菌力を示した。

015 最近における *H. influenzae* の傾向 β -ラクタム薬に対する薬剤感受性

高橋孝行¹⁾・辻原佳人¹⁾・松本文夫²⁾

¹⁾ 神奈川県衛生看護専門学校付属病院検査科

²⁾ 同 内科

目的: *H. influenzae* は呼吸器感染症や耳鼻科領域感染症の重要な起炎菌である。近年、 β -lactamase Negative Ampicillin Resistant (BLNAR) の出現により、*H. influenzae* の薬剤感受性の動向が注目を集めている。今回、我々は横浜地区の 7 病院 1 検査センターで分離された、*H. influenzae* の経口 β -ラクタム薬に対する薬剤感受性を測定した。

対象と方法: 調査期間は 1997 年 12 月から 1999 年 12 月までの 3 年間の前期 (145 株)、中期 (143 株)、後期 (111 株) に区分し、*H. influenzae* 399 株を対象とした。*H. influenzae* の各種抗菌薬に対する MIC を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。使用薬剤は ABPC, CCL, CTM, CFTM, CPDX, CFDN, CDTR, CFPN, FRPM の 9 剤を用いた。

結果および考察: BLNAR の検出率は前、中、後期でそれぞれ 9.7%, 8.4%, 81% であった。MIC₉₀ 値は CDTR,

CFTM, CFPN の順に優れており、それぞれ 0.05, 0.1, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。BLNAR に対する抗菌力は、いずれの薬剤も弱い傾向であったが、CDTR が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ですべての菌株の発育を抑え、最も優れていた。以上、本菌の抗菌薬療法において、抗菌薬の選択に十分注意を払う必要性が示唆された。この様な疫学的調査を定期的に行なうことは、耐性菌の早期発見とその増加の可能性を予測するうえで有益であると考えられた。

【横浜耐性菌研究会参加施設】

国際親善総合病院……志村 等

横浜労災病院……町田 博

西湘病院……白石 要

保健科学研究所……永田明義

神奈川県循環器呼吸器病センター……福岡敏昭

神奈川県立がんセンター……福岡かよ子

横浜赤十字病院……久保信雄

016 ABPC 感受性インフルエンザ菌の各種経口セフェム薬に対する感受性分布

水永真吾¹⁾・前花淳子¹⁾・山田 尚¹⁾

満山順一¹⁾・南新三郎¹⁾・渡辺泰雄¹⁾

森川嘉郎²⁾

¹⁾富山化学工業(株) 総合研究所

²⁾淀川キリスト教病院小児科

目的: 我々は既に、ペニシリン感受性肺炎球菌の中にある種のセフェム薬に低感受性化した株が存在することを報告している。今回、臨床由来アンピシリン (ABPC) 感受性インフルエンザ菌を用い、同様の検討を行ったので報告する。

材料と方法: 使用菌株: 1995 年～1999 年に臨床分離された ABPC 感受性 β ラクタマーゼ (BL) 非産生インフルエンザ菌 326 株。使用薬剤: ABPC, CDTR, CFTM, CFPN, CFDN, CPDX, CFIX, CETB, CTM, CCL。

薬剤感受性: NCCLS に準じた微量液体希釈法 ABPC 感受性の定義: ABPC の MIC が 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下の株を ABPC 感受性株とした。

結果: ABPC の MIC は 5 管の範囲内に分布していた。一方、セフェム薬の MIC は CDTR 及び CFTM で 6 管, CFPN 及び CFDN で 8 管, CPDX, CFIX, CTM 及び CCL で 9 管, CETB で 10 管の範囲に分布していた。以上、ABPC 感受性インフルエンザ菌において、セフェム薬の感受性分布は ABPC より広く、薬剤間で分布幅に差が認められた。

017 腹水中抗酸菌塗抹陽性にて診断し得た結核性腹膜炎を合併した活動性肺結核症の 1 例

018 当科における侵襲型肺アスペルギルス症の臨床背景と血清 β -D グルカン値に関する検討

019 当院における肺化膿症の検討

020 当施設におけるニューキノロン耐性インフルエンザ菌の検出状況

021 肺炎の遷延化におよぼす好中球エラスターゼの影響

022 当科における呼吸器感染起因菌の抗菌薬感受性成績

023 マイコプラズマ肺炎における組織傷害・修復機序に関する研究

024 聖路加病院における市中肺炎入院治療標準化の取り組み

025 日本呼吸器学会と米国感染症学会 (IDSA) の市中肺炎診療ガイドラインの比較検討 (Retrospective Study)

026 高齢者市中肺炎の入院例の検討—FINE の Risk Class を用いての解析

027 1984 年から 1999 年に日本大学板橋病院の呼吸器系の検体から *Pasteurella* spp. の分離された 17 症例

028 *Chlamydia pneumoniae* の初感染時に頸動脈瘤を合併した一症例

029 横紋筋融解症をきたし、多彩な臨床症状を呈した激症型オウム病の一例

030 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による新生児臍炎の臨床的検討

031 リンパ節生検にて亜急性壊死性リンパ
節炎と診断された猫ひっかき病の一例

032 ロタウイルス胃腸炎における年齢別重
症度

033 過去4年間に当院で経験したサルモネ
ラ感染症について

034 ニューキノロン低感受性腸チフスの2
例

035 集団下痢症由来病原血清型大腸菌の病
原遺伝子検査

036 Epstein-Barr virus 関連胃癌の増殖と
アポトーシス

037 銀コーティング尿路留置カテーテルの
細菌尿およびカテーテル表面細菌付着
の抑制効果

松川雅則・横尾彰文・堀田 裕

国島康晴・高橋 聡・清水俊明

竹山 康・塚本泰司

札幌医科大学医学部泌尿器科学教室

目的: 銀コーティングカテーテルの細菌尿出現およびカテーテル表面への細菌付着抑制効果を明らかにするために、尿培養およびカテーテル表面細菌培養による臨床比較試験を行った。

対象: 平成12年1月から5月までの、術前細菌尿陰性で銀アレルギーの既往がない当科入院症例を対象とした。

方法: 銀群としてLubri-Sil I. C. (Bard, USA)、対象群として無コートのシリコンカテーテルを泌尿器科手術後留置した。カテーテル抜去直前にカテーテル末端から尿を採取して定量培養を行った。カテーテル抜去後、先端から5cmで切断し、内腔を綿棒で十分に擦過し、綿棒を入れ1分間攪拌した生理食塩水の定量培養をも行った。細菌同定はMicroscan Walk/Away system (Dade Behrig, USA)で行った。尿培養では10,000コロニー/ml以上、カテーテル培養では1コロニー/ml以上を陽性とした。

結果: 26例が組み入れられ、銀群14例(男性8例、女性6例)、対照群12例(男性8例、女性4例)であった。尿培養では、銀群男性で1例、対照群男性で2例($p=0.5$, Fisher test)、銀群女性で2例、対照群女性で1例($p>0.99$)の陽性であり、両群に差をみとめなかった。しかしカテーテル培養では、銀群男性では1例のみで陽性であるのに対して対照群男性では6例($p=0.04$)と陽性率に差を認めた。女性で

は、全例で陽性であった。

考察: 男性における銀コーティング尿路留置カテーテルは細菌のカテーテル付着を抑制する効果を有することが示唆された。尿培養で検出されないカテーテル付着細菌が、尿管ステント留置例で抜去後の有熱性尿路感染症の原因となった報告もあり、尿路基礎疾患を有する症例では銀コーティングカテーテルが有用となる可能性が考えられた。

038 摘出前立腺組織における炎症細胞の存
在に関する検討

039 急性腎盂腎炎に対する経口抗菌薬の治
療効果

高橋 聡¹⁾・広瀬崇興²⁾・佐藤隆志³⁾

国島康晴¹⁾・松川雅則¹⁾・塚本泰司¹⁾

¹⁾札幌医科大学医学部泌尿器科

²⁾北海道社会保険中央病院泌尿器科

³⁾王子総合病院泌尿器科

目的: 急性腎盂腎炎に対する経口抗菌薬の有効性を検討するために、ニューキノロン系抗菌薬を用い、安全性も含めて臨床研究を行った。

方法: 急性腎盂腎炎の15例(男性2例、女性13例、年齢: 22~68歳、平均46.1歳)に対してciprofloxacin (CPFX)を一日600mgを原則として解熱まで、その後、一日400mgを、治療開始より14日間まで投与した。治療開始時、投与3日後、7日後、14日後、21日後(28日後)に検尿、尿培養、検血・生化学、CRPなどを検査した。

結果: 全例経口摂取が可能な全身状態であり、外来的に経過観察可能であったのは10例で、解熱まで入院しその後外来通院となったのは5例であった。CPFXの投与量・期間としては、600mgが平均4.3日(3~7)、400mgが平均9.7日(7~11)であった。解熱までの期間は、平均2.8日(1~4)であった。CRPは、7日目には8例で陰性化し、14日目には、全例陰性化していた。初診時の尿培養検査では、10例(66.7%)で*E. coli*が分離された。治療終了後7日または14日での再発は認めず、CPFXによる明かな副作用も認めなかった。

考察: CRPが、発熱などの症状の推移を示しており、臨床的には治療判定として最も適していると考えられた。経口摂取が可能であれば、急性腎盂腎炎に対するCPFXの14日間の外来的な、もしくは短期間の入院による抗菌化学療法は有効な治療法である。過去には、さまざまな投与法、投与期間の報告があるが、一つの治療法としては、一日600mgの投与は有熱時のみで、その後は一日400mgの投与で十分であると考えられた。

会員外共同研究者: 旭川医科大学解剖学第一; 加藤隆一、俱知安厚生病院泌尿器科; 高木誠次、久末伸一

040 *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) に
よる複雑性尿路感染症に対する
cefpirime (CPR) の臨床的・細菌学

小野寺昭一¹⁾・河村信夫²⁾

¹⁾東京慈恵会医科大学泌尿器科

²⁾東海大学医学部泌尿器科

目的: CPRは広域の抗菌スペクトルを有する第三世代のセ

フェム系注射薬であるが、セフェム系抗菌薬として初めて *E. faecalis* に対する適応承認が得られている。今回われわれは CPR 市販後の特別調査として、主に *E. faecalis* が分離された複雑性尿路感染症に対する CPR の臨床効果及び細菌学効果について検討を行い、合わせて *E. faecalis* に対する耐性化傾向の有無について検討した。

方法: 症例は東京都、神奈川県、神奈川県の大学病院及び関連施設合計 18 施設で研究会を組織し 1993 年 11 月から 1998 年 10 月の 5 年間で集積した。対象疾患は複雑性尿路感染症とし、主にディップスライド法 (ウリカルト E) で *E. faecalis* による感染が疑われた症例とした。CPR の投与量は 1 日 1~2 g、最高 4 g までの点滴静注とした。効果判定は、UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に従って行い、合わせて主治医判定も行った。また分離起因菌のうち *E. faecalis* については 5 年間の感受性分布の推移についても検討した。

成績: 解析対象となった複雑性尿路感染症全症例に対する本薬の有効率は、87.7% (71 例/81 例) であり、承認時とほぼ同様の臨床効果であった。また、*E. faecalis* 分離症例 (単独及び複数菌感染も含む) 36 例に対する有効率は 83.3% で全症例の有効率と同等であった。*E. faecalis* に対する細菌学的効果は 91.7% (33 株/36 株) で、承認時の菌消失率 91.2% (93 株/102 株) とほぼ同率であった。さらに 5 年間の *E. faecalis* に対する CPR の感受性分布の推移において経年変化は認められなかった。副作用の発現率は 9.6% (19 例/198 例) であり、全調査期間を通して重篤な副作用はなかった。

考察: 発売後 5 年間にわたって複雑性尿路感染症を対象に CPR の主に *E. faecalis* に対する臨床効果を検討した結果良好な成績を示し、細菌学的にも高い菌消失率が得られ、耐性化傾向も認められなかった。したがって、本薬は *E. faecalis* に対して承認時の有効性を維持し、複雑尿路感染症に対して有用な薬剤であると思われる。

041 抜菌など歯科観血処置時の感染予防について

佐々木次郎¹⁾・金子明寛¹⁾・山崎純子¹⁾

荒井育子¹⁾・小林寅結²⁾

¹⁾東海大学医学部口腔外科

²⁾三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

目的: 抜菌など歯科観血処置時の抗菌剤投与について、わが国では 1991 年の日本歯科医師会雑誌に掲載されたレジメが準用されているが、米国の American Heart Association (AHA) 1997 年のレジメとともに現状にそぐわなくなっており、新しいレジメが必要と考えられる。今回、レジメを作成するための前準備として口径レンサ球菌および HACEK 群 (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) による感染性心内膜炎の発症を予防することを目的として抜菌後の菌血症について検討を行った。

方法: ①抗菌剤予防投与下における検出菌の検討は、予め抗菌剤の予防投与を行い、小外科手術中に静脈血を採血し BD 社の BACTEC PLUS AEROBIC/F[®] と ANAEROBIC/F[®] を用いて菌血症の発現率を検討した。

② HACEK 群の抜菌後の検出率を先ず検討するために抗菌剤の予防投与は行わず①と同様の方法で検出率の検討を行った。

結果: 注射用抗菌剤の結果はこれまで本学会で報告したように β -ラクタム剤で 4~20%、クリンダマイシン、バンコマイシンで 40~50% 以上であった。

内服抗菌剤は、AMPC 500 mg, SBTPC 750 mg, FRPM 400 mg, CAM 600 mg, CFTM 300 mg、および AZM 500 mg で検討を行った。菌検出率は AMPC 23.3%, SBTPC 53%, FRPM 42.4%, CAM 50.0%, CFTM 71.4% および AZM 55% であった。検出菌は菌性感染症からの検出菌と同様で *Oral streptococci* が最も多く認められた。

結論: 予防投与下および予防投与を行わなかった症例においても HACEK 群は、今回の検討では検出されなかった。内服抗菌剤でも成績が良かったのは AMPC であった。

041 抜菌創および菌周ポケットへの内服抗菌剤の移行濃度の検討

河野誠之¹⁾・金子明寛²⁾・中戸川倫子²⁾

金子明寛²⁾・佐々木次郎²⁾

¹⁾あさひ銀行健康管理センター歯科診療所

²⁾東海大学医学部口腔外科

目的: 菌周組織炎の治療は歯石除去などの局所処置を行う必要があるが、慢性炎症の急性増悪期には抗菌化学療法も必要になる。そこで、各内服抗菌剤の菌周ポケット内浸出液への移行について検討を行ったので報告する。

対象および方法: 1992 年から 2000 年まであさひ銀行健康管理センター歯科診療所を受診し、抜菌創内濃度測定測定の同意を得た 491 名を対象とした。抗菌薬は FRPM, CFPN-PI, CFDN, CAM, RXM, LVFX および SPFX の 7 薬剤について検討を行った。抜菌前に、あらかじめ抗菌剤を内服し、抜菌後に貯留した抜菌創内貯留液を直径 6 mm のペーパーディスクに採取するとともに、菌周ポケット内浸出液をペリオペーパー[®]で採取し bioassay 法で測定した。

結果: 抜菌創内濃度は、FRPM: ND~1.72 μ g/mL (以下単位略)、CFPN-PI: 0.20~1.19, CFDN: 0.14~0.64, FRPM: 0.14~1.00, CFDN: 0.14~0.64, CAM: 0.04~1.04, RXM: 0.02~2.75, LVFX: 0.28~2.33 および SPFX: 0.08~1.13 であった。菌周ポケット内浸出液は CFDN を除く薬剤で測定し、FRPM: ND, CFPN-PI: ND~0.91, CAM: 0.43~1.23, RXM: ND~0.65, LVFX: 0.38~3.81 および SPFX: 0.60~5.28 であった。

結論: 抜菌創移行濃度は、菌周ポケット内浸出液への移行と同様にニューキノロン薬の移行濃度が優れ、次いでマクロライド剤であった。菌周ポケット内浸出液は測定しやすい薬剤としにくい薬剤に分れた。ニューキノロン薬は測定が容易であった。

043 糖尿病患者に発生した頬部蜂巣炎の一例に関する考察

齋藤かおり¹⁾・高倉 淳¹⁾・金子明寛²⁾

内藤博之²⁾・佐々木次郎²⁾・松崎 薫³⁾

小林寅結³⁾

¹⁾仁厚会病院歯科口腔外科

²⁾東海大学医学部口腔外科

³⁾三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

目的: 糖尿病患者の免疫低下による易感染症は良く知られており、重症感染症を合併することも多い。今回私達は、コントロール不良の糖尿病患者で上顎歯牙が原因の蜂巣炎を経験したので報告すると共に、近年の分離株の薬剤感受性と比較して報告する。

症例: 56 歳男性で、数日前より歯痛が認められ近医歯科にて切開および投薬を行ったが、その後右側頬部、側頭部に腫脹がみられ、紹介来院した。WBC 12,600/ μ L, CRP 36.8

μg/mL, FBS 554 mg/dL, HbA1c 12.2% であった。

処置および経過: PAMP 1.0 g+CLDM 1.8 g/day を第一選択とし、血糖のコントロールをしつつ、右側頭部に切開排膿術を行った。*K. pneumoniae*, *S. constellatus*, *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus anaerobius* および嫌気性菌性 GPR が検出された。PAMP の抗菌力は、*K. pneumoniae* 0.39 μg/mL, 他の菌種に対しては、<0.025 および 0.05 μg/mL であった。

99 年度株の検出傾向および薬剤感受性: 51 症例, 219 株の結果は好気性菌 42%, 嫌気性菌が 58% 検出された。検出頻度は上位より *Prevotella* および *Porphyromonas* ついで *Peptostreptococcus*, *Oral Streptococci* であった。*Peptostreptococcus* は耐性傾向は認められない。*S. mitis* および *Prevotella* は FRPM を除く β-ラクタム剤で耐性株が認められた。

044 頸部壊死性筋膜炎に関する免疫学的検討

045 血液培養より肺炎球菌が検出され CT にて診断し得た蝶形骨洞炎の一例

046 *Salmonella* による感染性大動脈瘤の一治癒症例

047 北里大学病院における感染性心内膜炎症例の検討

048 *Rothia dentocariosa* による感染性心内膜炎の 1 例

049 肺炎球菌由来 DNA トポイソメラーゼに対する Tosufloxacin の作用

久田晴美¹⁾・山田 尚¹⁾・満山順一¹⁾

南新三郎¹⁾・山口恵三²⁾

¹⁾富山化学工業(株)総合研究所

²⁾東邦大学医学部微生物学教室

目的: 我々はこれまでに、Tosufloxacin (TFLX) がペニシリン耐性菌を含む肺炎球菌に対し、他のキノロン剤に比べて強い短時間殺菌作用を有することを報告している¹⁾。この作用は、キノロン剤の標的酵素である DNA トポイソメラーゼ (トポイソラーゼ IV; TopoIV およびジャイレース; Gyr) に対する作用様式に起因すると考えられる。そこで、肺炎球菌由来 TopoIV および Gyr の酵素活性に対する TFLX の作用を、他のキノロン剤と比較し、殺菌作用との関連について検討した。

方法: 使用薬剤: TFLX, Ciprofloxacin (CPFX), Sparfloxacin (SPFX), Levofloxacin (LVFX)。使用酵素: 大腸菌にて生産、精製した肺炎球菌由来 TopoIV および Gyr。酵素反

応: TopoIV の decatenation 反応, Gyr の supercoiling 反応, TopoIV および Gyr の relaxation 反応。

結果および考察: Gyr の relaxation の反応において、キノロン剤の作用に薬剤間で顕著な差が認められた。TFLX および LVFX は濃度依存的に DNA 鎖を切断し、TFLX の DNA 鎖切断活性は LVFX より約 4 倍強かった。一方、SPFX および CPFX は relaxation の反応を阻害したが、DNA 鎖切断活性は TFLX および LVFX より弱かった。4 薬剤中、殺菌作用の強い TFLX および LVFX が Gyr の relaxation 反応において強い DNA 鎖切断活性を示したことから、殺菌作用と切断活性に関連がある可能性が示唆された。

1) Mitsuyama, J; J. Antimicrob. Chemother.; 44, 201-207, 1999

050 日本における β-lactamase 非産生 PGC 耐性 *N. gonorrhoeae* の増加と MDRNG の出現

金山明子¹⁾・雑賀 威¹⁾・西山貴子¹⁾

小林寅詰¹⁾・田中正利²⁾・内藤誠二²⁾

¹⁾三菱化学ピーシーエル化学療法研究室

²⁾九州大学医学部泌尿器科

日本における *Neisseria gonorrhoeae* の感染症は 1995 年を境に増加傾向にある。また、近年に分離される *N. gonorrhoeae* は fluoroquinolones に対し耐性を示す株が 20% 以上と多く、世界的にみても高い頻度である。逆に PPNG は顕著な減少傾向を示し、数%程度である。しかし β-lactamase 非産性 *N. gonorrhoeae* の penicillin G (PCG) 感受性は明らかに低下している。

今回われわれは 1995 年より 5 年間に男性淋菌感染症患者より分離された *N. gonorrhoeae* 699 株に対する PCG, tetracycline (TC), および ciprofloxacin (CPFX) の経年の MIC 推移と多剤耐性 *N. gonorrhoeae* (MDRNG) に関する検討を行った。

その結果、β-lactamase 非産性 *N. gonorrhoeae* の PCG 耐性率は 1995 年は 0% であったが、1996 年 3.5%, 1997 年 8.2%, 1998 年 8.1%, 1999 年では 14.9% と明らかに増加していた。TC 耐性率は 1997 年 0.6% に対し、1999 年では 8.2%, CPFX 耐性率は 1995 年 9.8%, 1996 年 15.5%, 1997 年以降 20% 以上と増加した。また、1996 年まで全く存在しなかった PCG⁺TC⁺ および PCG⁺CPFX⁺ 株は 1999 年にはそれぞれ 3.3% および 4.1% 認められた。PCG⁺TC⁺CPFX⁺ 株の多剤耐性株は 1999 年にのみ 2 株 (0.8%) 認められた。

日本における *N. gonorrhoeae* 感染症の増加と共に多剤耐性株も増えている事が明らかとなった。

051 臨床分離の大腸菌から検出された *C. freundii* の AmpC をコードするプラスミドの解析

中野竜一・久我明男・海江田哲

井上松久・岡本了一

北里大学医学部微生物学

目的: セフェム系薬に対して高い MIC を示す大腸菌を分離した。この耐性は伝達性 plasmid 上に存在することが分かったため、この β-lactamase の性状とその産生遺伝子の由来を分析することを目的とした。

方法: (1) MIC は日本化学療法学会標準法に、(2) 酵素活性は UV 法で、(3) 既知の β-lactamase 産生遺伝子を PCR

で、(4)塩基配列はALFred DNA Sequencerによりそれぞれ検索した。

結果及び考察: (1) *E. coli* K-12 χ 1037 *nal* に接合伝達した株のMICはABPC>256 μ g/ml, PIPC>256, CPDX>256, CTX 64, CAZ 128, AZT 32, CMZ 128, CFPM 0.5であった。(2)酵素の基質特異性はCETの活性1.6 Unit/mgを100としたときABPC 122, CTX 2であった。さらにCVA存在下での活性は, CET/CVA 1.6 Unit/mgを100にしたときABPC/CVA 1, CTX/CVA 2であった。このことから, Plasmid上にはclass Aとclass C産生遺伝子が共存していると推定された。(3)PCRでTEM, SHV, TOHO-1及びMOX-1, FOX-1の可能性を検討した結果, class AはTEM型, class CはMOX-1, FOX-1以外であった。(4)このclass C産生遺伝子の由来を検出するため, 抽出したplasmidをSau 3 AIで部分消化し, 約3 kbの断片をvector pHSG 398のBamHI siteに挿入した。その塩基配列のhomology検索をしたところ, *C. freundii* GC 3の*ampR*の一部が欠損した*ampC*と99%のhomologyがみられた。以上の結果より, このplasmidは*C. freundii*の*ampR-ampC*領域を保有することが分かった。

052 大腸菌・肺炎桿菌におけるTEM型ESBL産生菌の検索

佐藤優子・中野竜一・保坂美生

井上松久・岡本一

北里大学医学部微生物

目的: 最近, わが国でもToho-1に加えてTEMあるいはSHV型ESBL菌が分離されるようになった。そこで過去2年間に私共の研究室に送られてきた大腸菌および肺炎桿菌からTEM型ESBL産生菌の検出を試みた。

方法: 1) 対象菌株は, 大腸菌および肺炎桿菌のうちCPDXのMIC $\geq$ 2 μ g/mlを示す85株をとした。2) MIC測定は日本化学療法学会標準法に準じた。3) 接合伝達および形質転換は常法に従った。4) 酵素活性はUV法を用いた。5) TEM, SHV, Toho-1, およびKit-1のプライマーを用いてPCR法により産生遺伝子を検索した。

結果・考察: 1) 85株について, CTX, CAZおよびCVAを用いたNCCLS法によりESBL産生菌であることを確認された株で, かつPCR法によりTEM産生遺伝子が検出された21株を選択した。この21株についてCPDXを用いて*E. coli* K12 χ 1037 NAにセフェム耐性の伝達を試み, 17株の伝達株を得た。2) この17株について, TEM, SHV, Toho-1, およびKit-1のプライマーを用いてそれぞれの産生遺伝子を検出したところ, TEM: 11株, SHV: 1株, TEM/Kit-1: 2株, TEM/SHV: 3株であった。3) TEMのみが検出された11株について, MICと酵素の基質特性から5つのグループに分類が可能であった。従って, わが国に少なくとも5つの異なるTEM型ESBL産生菌が存在することが推定された。4) このうち2つのグループの代表株の塩基配列を決定したところ, TEM-10とTEM-15が同定された。

053 国内で初めて確認されたVIM-2様メタロ- β -ラクタマーゼ

柴田尚宏¹⁾・土井洋平¹⁾・柴山恵吾¹⁾

小松 方²⁾・相原雅典²⁾・荒川宜親¹⁾

¹⁾国立感染症研究所細菌・血液製剤部

²⁾天理よろず相談所病院臨床病理部

目的: IMP-1型メタロ- β -ラクタマーゼ産生カルバペネ

ム耐性グラム陰性桿菌に増加しつつある。今回我々は, 肝臓癌の患者からMIC: CAZ 128 μ g/ml $\leq$, IPM 32 μ g/ml $\leq$ の高度耐性の緑膿菌(NCB 326株)を分離した。この株は2-メルカプトプロピオン酸を利用したディスク拡散法(JCM 38: 40-43, 2000)にて阻止帯を形成したが, PCR法によるIMP-1型メタロ- β -ラクタマーゼ遺伝子検出は陰性であった。このためIMP-1型メタロ- β -ラクタマーゼ以外のメタロ- β -ラクタマーゼを産生している可能性を考え遺伝子解析を行った。

方法: NBC 326株からBamHIでクローニングした約5 kbの遺伝子を持つ組み換えプラスミドpSBB 1をBamHIにてファージミドベクターに組み込み, deletionクローンを作成し, 塩基配列の解析を行った。

結果: 約5 kbのクローンはクラス1のインテグラーゼ遺伝子を持ち, 全体としてインテグロン構造を形成していた。インテグラーゼの隣接した上流の領域には, 最初の薬剤耐性遺伝子カセットとしてVIM-2に相同性を示すメタロ- β -ラクタマーゼ遺伝子が存在していることが明らかとなった。さらに下流にはアミノグリコシド耐性遺伝子などの複数の遺伝子カセットが存在していた。

考察: メタロ- β -ラクタマーゼは現在までに約20種類報告されているが, わが国では1991年に報告されたIMP-1型メタロ- β -ラクタマーゼが主流である。一方近年欧州にてVIM-1, VIM-2型メタロ- β -ラクタマーゼ遺伝子が相次いで報告されているが, IMP-1型は報告がない。今回, 我々は国内初のVIM-2に類似のメタロ- β -ラクタマーゼ遺伝子の存在を明かした。IMP-1型同様インテグロン構造に担われており, これらの構造を比較解析することによりメタロ- β -ラクタマーゼ産生菌の由来の解明などに役立つであろう。今後カルバペネム耐性菌が増加しつつあるなかでIMP-1型以外のメタロ- β -ラクタマーゼの存在にも注意を向けることが重要となると考えられる。

054 メタロ β ラクタマーゼ遺伝子とIS1を含むクラス3インテグロン構造の解析

土井洋平¹⁾・柴田尚宏¹⁾・柴山恵吾¹⁾

伊藤秀郎²⁾・荒川宜親¹⁾

¹⁾国立感染症研究所細菌血液製剤部

²⁾名古屋大学医学部保健学科

目的: カルバペネムを含む β ラクタム剤に広く耐性を示すIMP-1型メタロ β ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌は1991年の初報告依頼着実にその分離例が増加している。愛知県にて臨床分離された*Serratia marcescens* EK 9348株はPCR法によりIMP-1型メタロ β ラクタマーゼ遺伝子の存在が確認されたが, 同遺伝子保有株としては非典型的な耐性度(AZT MIC, 32 mg/L, IPM MC, 4 mg/L)を示したので, このメカニズムにつき検討することとした。

方法: EK 9348株からカルバペネム低感受性を担う約9 kbの遺伝子断片をEcoRIにてクローニングベクターpMK 16に組み込み, これをBamHI/Sau 3 AIにて部分消化しシーケンズベクターpHSG 398に移された約2 kbにつき塩基配列を決定した。

結果: 得られたクローンはインテグラーゼ遺伝子*intI* 3とIMP-1型メタロ β ラクタマーゼ遺伝子*blaIMP*を持つクラス3インテグロン構造を形成していた。両遺伝子間にはインテグラーゼによる組み換え部位と考えられているGTAGAA配列の他に768 bpからなるIS1が挿入されていた。

考察: 遺伝子カセットを蓄積する性質を持つインテグロン

構造はグラム陰性桿菌において多剤耐性の獲得に貢献している。移動遺伝子である IS 1 の存在はその進化を示す一例と考えられる。現在前後の構造を解析中である。

055 二酸化炭素 (ClO₂) の寝具消毒における効果

056 Vancomycin resistant *Enterococcus* に対する VITEK 2 による薬剤感受性とその他 2 法との比較

057 内因性 glucocorticoid level におよぼす erythromycin と carbocysteine の併用効果

堀 誠治・佐藤淳子・川村将弘

東京慈恵会医科大学薬理学第 1

(*現: 国立医薬品食品衛生研究所)

目的: 近年, 抗菌薬の抗菌作用以外の作用が注目されている。我々は, erythromycin (EM) が, 内因性 glucocorticoid (GC) を上昇させ, 炎症反応を調節する可能性を示してきた。

一方, carbocysteine (S-carboxymethylcysteine, CMC) は, 去痰・気道粘膜修復薬として広く使用されているが, 抗炎症作用を有する可能性が示唆されている。慢性気道炎症疾患では, EM と CMC は, しばしば併用される薬物である。そこで我々は, EM, CMC 同時投与の血清 GC level への影響を, mouse を用いて検討した。

方法: EM は 10% ethanol/saline に, CMC は saline に, また, ambroxol は 1% DMSO/saline に溶解し, mouse 腹腔内に投与した。投与 1 時間後, 血清 GC 濃度を corticosterone を standard とした硫酸蛍光法より測定した。

結果: EM は, 投与量依存的に血清 GC level を上昇させた。CMC (100, 300 mg/kg) は, 単独で血清 GC level を上昇させた。さらに, CMC の同時投与により, EM による GC 上昇は増強され, その作用は相乗的であった。一方, ambroxol では, 単独投与 (10 mg/kg まで) で, 血清 GC 上昇は認められず, また, EM との併用時にも EM の血清 GC 上昇作用を増強させることはなかった。

結論: これらの成績より, EM と CMC 併用時には, より強い GC 上昇作用により, 単独投与時より強い炎症調節作用を発揮する可能性が示唆された。

058 眼科領域感染症主要起炎菌に対するシードチューブの保持能力に関する検討

059 黄色ブドウ球菌の液性免疫反応を誘導する病原性についての基礎的研究—第二報

060 B 群レンサ球菌の溶血素産生性について

061 千葉県で発生した劇症型 A 群レンサ球菌感染症由来株の分子疫学的解析

062 感染症発生動向調査 患者発生概況—全国・北海道, 1999.4~2000.3—

063 北海道における 1999 年度性感染症センチネルサーベイランス調査結果

064 当センターにおける輸入感染症患者の実験

065 一般・消化器外科および心臓外科症例における手術部位感染サーベイランス~1998 年 1 月~1999 年 12 月~

066 産婦人科領域感染症に対する硫酸 Cefpirome の臨床第 IV 相試験

林 博章・石川睦男

旭川医科大学産婦人科

目的: セフェム系注射薬硫酸セフピロム (CPR) は, 産婦人科の領域感染症にも広く使用されており, 産婦人科で検出される嫌気性菌の適応がある。我々は市販後において CPR の有効性, 細菌学的効果について 6 年間にわたり検討をしてきたので報告をする。

方法: 産婦人科感染症例の症例に CPR 投与し, 臨床効果および細菌学的効果の検討を行った。

成績: 関連施設 7 施設において 107 例の産婦人科領域感染症例に投与した。このうち感染症状不明確, 併用薬違反, 対象外疾患等に投与された 12 例を除外し, 95 例について有効性を検討した。その内訳は骨盤腹膜炎 34 例, 子宮内感染 30 例, 子宮付属器炎 14 例, 子宮旁結合織炎 10 例, ダグラス窩膿瘍 7 例であった。その全般改善度は, 著明改善 13 例, 改善 57 例, やや改善 17 例, 不変 7 例, 判定不能 1 例であり, 改善率は 74.5% (70/94) であった。細菌学的効果は, 消失 18 例, 減少 8 例, 菌交代 24 例, 不変 15 例, 不明 30 例で消失率は 64.6% (42/65) であった。副作用は貧血が 1 例見られた, 検査値異常は GOT 上昇・GPT 上昇, GOT 上昇・GPT 上昇, γ -GPT・ALP・LAP 上昇, GPT 上昇各 1 例, 総ビリルビン値の上昇 2 例が見られた。

考察: 6 年間にわたる調査をした成績を報告したが, 臨床的改善率は 74.5%, 細菌学的効果では, 消失率 64.6% であり CPR は産婦人科感染症に対して十分な有用性が認められた。

会員外協力施設: 国立札幌病院, 札幌社会保険総合病院, 日鋼記念病院, 名寄市立病院, 釧路労災病院, 遠軽厚生病院, 東京総合臨床検査センター

067 過去 10 年間の消化器外科領域における分離菌検出状況

原田智紀・加藤高明・佐藤 毅
大塚一秀・中川良秀・潮 るな
伊藤裕美子・岩永仁美・岩井重富

日本大学医学部第三外科

目的: 過去 10 年間に日本大学板橋病院消化器科病棟より検出された分離菌の検出率の推移を調べ、さらに嫌気性グラム陰性桿菌(anae GNR)の検出状況について検討を行った。

対象と方法: 対象とした検体は 1990 年から 1991 年の 10 年間の胆汁、胆汁、痰である。調査分離菌種として MRSA, Coagulase negative Staphylococci (CNS), *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, anae GNR の 7 菌種を選択した。また、1999 年の anae GNR の内訳と複数菌検出時の各菌種の菌量を調べた。最後に anae GNR の薬剤感受性を検討した。

結果と考察: 胆汁では 1997 年から anae GNR の検出率が高くなっていた。anae GNR の検出率は 1981 年に 60% もの高値を示した。その後は 20% から 40% の検出率であったが、1998 年から 50% 以上を示した。胆汁では *P. aeruginosa* の検出率が 1996 年から 40% 前後と高かった。その原因の一つとして耐性緑膿菌の増加が考えられる。1999 年の胆汁からの *P. aeruginosa* の IPM 耐性は 60%, CAZ 耐性は 21% と高率であった。痰では 10 年間 *P. aeruginosa* と MRSA の検出率が高かった。1999 年の anae GNR の内訳は胆汁からの 47 菌株のうち 24 菌株が *Bacteroides* spp. 8 菌株が黒色色素産生菌 6 菌株が *Fusobacterium* spp. であった。胆汁からの anae GNR 16 菌株のうち 15 菌株が *Bacteroides* sp. であった。複数菌検出時の菌量は、胆汁では anae GNR に 2+, 1+ が多く、胆汁では *P. aeruginosa*, anae GNR, *E. faecalis* が菌量が多菌量の傾向にあった。*B. fragilis* 8 菌株の薬剤感受性では、IPM, FMOX, MINO に全菌株が感受性を示し、*B. thetaiotaomicron* 5 菌株では IPM のみに全菌株が感受性を示した。

068 過去 5 年間における慈恵大学病院の注射用抗菌薬の変遷

北村正樹・吉川晃司・吉田正樹
柏木秀幸・小野寺昭一
慈恵医大附属病院感染制御チーム

目的: 近年当院において病院全体の課題として薬剤の適正使用に積極的な取り組みを進めている。今回、演者らは当院における過去 5 年間の過去注射用抗菌薬の使用動向を調査したので報告する。

方法: 当院に採用されている注射用抗菌薬を系統別に分類し、その使用動向を 1995 年 1 月から 1999 年 12 月まで 1 年間単位に使用量を調査した。使用量の評価方法としては、各薬剤の総使用量を 1 日の常用量の上限值で除した値を使用した。

結果および考察: 調査した期間における抗菌薬の総使用量に関しては、1996 年を境にして全体的に減少傾向が認められた。系統別では、ペニシリン系、アミノグリコシド系薬剤は年々減少傾向にあり、逆にカルバペネム系、抗 MRSA 薬(バンコマイシンなど)は増加傾向が認められた。モノバクタム系薬剤は抗菌スペクトルが限定されていることから年々使用頻度は激減していた。セフェム系薬剤は調査期間において減少傾向が認められたが、この中でも第 3 世代の薬剤においては著しい減少を示した。これは、この世代の抗菌薬の安

易な使用が薬剤耐性菌(MRSA など)の増加を助長させているとの危惧があったことによると考えられる。最近これらの結果を踏まえ、短期間ではあるが、演者らは抗 MRSA 薬(特にバイコマイシン)において、適正使用を促す試みを行い、ある程度成果をあげた。このことから今後とも、感染症患者において起因菌に対する使用薬剤、薬剤感受性の監視等を推進していく必要があると考えられる。

会員外共同研究者: 菊野史豊, 奈良京子, 兼本園美, 加藤健

069 インフルエンザ A ウイルス感染に合併した急性心膜炎の一例

070 A 型インフルエンザ患者における高 Creatin Phosphokinase (CK) 血症に関する検討

071 インフルエンザ感染時の白血球数と分画と CRP 値

072 Lactoferrin (LF) の単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) および 2 型 (HSV-2) に対する増殖抑制活性の検討

073 単純ヘルペスウイルス (HSV) の同定と型決定のためのキット「デンカ生研社製「生研」」の評価

074 乳児の難治性喘鳴と後天性サイトメガロウイルス感染との関連

075 都立駒込病院歯科における HIV 感染者の動向

076 EFV の長期投与成績と副作用について

077 HIV 及び HCV 合併感染血友病に対するインターフェロン療法

078 ギランバレー症候群に対して血漿交換療法が奏功したエイズの一例

079 北海道におけるライム病患者発生の現状について

080 3年にわたり深い皮膚潰瘍を形成したMRSA感染症の1例

林 泉・塩谷謙司*

癌研究会附属病院内科

*同 臨床検査第1部

3年にわたり左下肢に潰瘍を形成し、その間外用治療、潰瘍切除術+皮膚移植などを行ったが潰瘍形成をくり返した79歳男性の創からMRSAを検出し、FOM+TEIC時間差攻撃療法とRFP+ST合剤の併用により完治した症例を報告する。

症例: 79歳男性、#1. MRSA皮膚潰瘍、#2. 左股関節人工骨頭置換術(67歳時)、#3. 左下肢静脈瘤摘出・再建術(64歳時)、#4. 肺結核(19歳時)、#5. 完全右脚ブロック

経過: 1997年11月末、潰瘍形成、近医で治療、一進一退をくり返すうち深い潰瘍となり、1998.4.28当院整形外科に紹介となった。1998.6.3潰瘍切除+左逆行性脛骨動脈皮弁術を行ったが、2000.2.10潰瘍は再発した。この時点で皮膚結核バザンを疑われ当科に紹介となった。潰瘍の膿からMRSA(+++)、結核菌(-)であった。

治療: 2000年2月21日から以下の治療を開始した。1. FOM 2g+蒸留水 20ml 3分でi.v., 2. 60分後にTEIC 400mg+5%g 1,250ml 60分D. Iこれを1日1回、ただし初日は2回、3. RFP 2T+ST合剤 4T分2経口、4. 創処理: ポビドンヨードにて1日1回。

結果: MRSAは14日で陰性化した。FOM+TEICは28日間、RFP+ST合剤は56日間投与した。潰瘍は3カ月後に完治した。

081 高いstreptolysinO産生能とマウス組織侵襲性を示したG群β溶血性連鎖球菌による壊死性筋膜炎の1例

082 特異な経過を示した熱帯熱マラリアの1例

083 発熱することなく発症した重症熱帯熱マラリアの1例

084 5-FUの間歇(On and Off)投与方法

杉山勝紀・水沼信之・橋本大吾

中根 実・入江哲也・相羽恵介

堀越 昇

癌研究会附属病院化学療法科

目的: 5-fluorouracil (5-FU) は、胃癌、大腸癌をはじめとする消化器癌に対し有用であるが、その至適投与方法は未だ確立されていない。In vitro 実験系において、ヒト大腸癌

細胞株 SNU-C 2 A を用いた 96 時間持続接触法と 12 時間間歇接触法との比較検討では、MTT assay による 5-FU の IC₅₀ 値はほぼ同等であり、TS 阻害率および TS 触媒能抑制率の検討においてもほぼ同等であった。以上の結果に基づいて 5-FU の間歇投与方法の pilot study を施行した。

対象、方法: 進行消化器癌症例 10 例に対し本療法を施行した。男性 5 例、女性 5 例、年齢の中央値 65 歳 (52~75)、結腸癌 4 例、直腸癌 3 例、胃癌 1 例、盲腸癌 1 例、肛門癌 1 例。化学療法未施行例は 1 例のみで、他の 9 例全例にフッ化ピリミジン系薬剤の投与が施行されていた。投与方法は 5-FU 24 時間持続静注後、その後 24 時間休薬とする間歇投与方法を 28 日間施行し、その後 14 日間休薬し、これを 1 サイクルとして反復施行した。投与量は 5 例に 750 mg/m²/day、5 例に 850 mg/m²/day で施行した。

結果: 副作用は 850 mg/m²/day 投与例において 1 例に Grade 3 の下痢を認めたものの、他に Grade 3、4 の副作用は認められず、臨床的に十分管理可能であった。血中薬物動態の検討をし得た 5 例において、第 1 日目と第 27 日目における 5-FU 投与中の血中濃度の最高値はほぼ同等であり、血中濃度の上昇は認められなかった。5-FU の血中からの消退については全例投与終了後 2 時間以内で測定不能となり、その蓄積性は認められなかった。抗腫瘍効果は 850 mg/m²/day 投与例中 1 例に PR を認めたほか、1 例に骨転移による疼痛に対し良好なコントロールが得られた。

考察: 5-FU の間歇投与方法は、その dose intensity を考慮すると標準的投与方法と比較して副作用は極めて軽微である一方、抗腫瘍効果の増強も期待できる治療係数の高い有用な新治療法と考えられた。

085 転移性移行上皮癌に対する全身化学療法

谷口明久・篠原信雄・原林 透

野々村克也・小柳知彦

北海道大学腎泌尿器外科

目的: 転移性移行上皮癌に対する全身化学療法の治療成績をまとめ、予後に関わる因子を解析する。

対象: 1989 年以後、転移性移行上皮癌に対し全身化学療法が施行された 27 例を対象とした。転移部位は、リンパ節(所属外) 8 例、肺 8 例、その他臓器 11 例、転移出現までの時期は、中央値、11 カ月であった。全身化学療法として、MVAC 療法を 9 例、MEC 療法を 15 例、carboplatin+paclitaxel (TJ) 療法を 3 例に行った。

結果: 化学療法による副作用死を 1 例に認めた。これを除く、26 例中 17 例 (65%) で、近接効果として PR 以上が得られ、2 年生存率は 48.6% であった。転移部位別検討では、リンパ節、肺、その他臓器の 2 年生存率はそれぞれ 100%、75%、0% であり、前 2 者はその他臓器転移に比べ有意に予後良好であった。近接効果別検討では、PR 以上が得られた群の 2 年生存率が 69% であったのに対し、NC 以下の群では 0% であり、PR 以上が得られた群で有意に予後良好であった。その他転移出現までの時間、前化学療法歴、化学療法内容は予後に影響しなかった。

結語: 有転移例に対する全身化学療法は、所属外リンパ節、肺転移を有する例で予後が改善され、特に近接効果として PR 以上が得られた例で長期生存の可能性が示唆された。

086 慢性腎不全、血液透析中の進行乳癌症例に対する Docetaxel (DOCE) 投与の臨床薬理学的検討

平野明夫・宇野真二・松平 透

島田 貴・薄井紀子・小林 直

堀野哲也・中山昌明・柴 孝也

細谷龍男・小林正之

東京慈恵会医科大学附属病院内科

目的: Docetaxel (DOCE) は乳癌、肺癌、胃癌、卵巣癌などに対して有効なタキサン系抗腫瘍薬である。しかし本邦において DOCE の血液透析症例に対する投与の報告は無く、今回われわれは血液透析中の再発乳癌症例に対して DOCE と adriamycin (ADM) を投与し、有害事象と共に DOCE の体内動態、臨床薬理学的パラメーターを検討したので報告する。

対象・方法: 症例は 59 歳女性、慢性糸球体腎炎による腎不全で血液透析導入。経過中に乳癌と診断され右乳房切除術を施行したが肝転移にて再発したため DOCE と ADM の併用療法を施行した。投与は非透析日とし、投与量は放射線療法の前治療のため 2 剤とも 20% 減量し、投与方法は、ADM 40 mg/m² を静注、DOCE 40 mg/m² を 90 分間の点滴静注とした。DOCE 血中濃度の測定は投与直前より投与後 24 時間までの 9 ポイントとし、測定方法は高速液体クロマトグラフィーを用いた。有害事象の評価は NCI-CTC-Version 2.0 に準じた。

結果: DOCE の血中濃度推移は腎不全の本症例においても腎機能正常例と同様の 3 相性の消失パターンを示し、投与終了後 4 時間以降では測定感度以下となった。また腎障害によると考えられる C_{max}、AUC の上昇も認めなかった。有害事象の評価では Grade 4 の好中球減少を認めたが重篤な感染、発熱の合併を認めず G-CSF の併用により速やかに回復した。血小板減少も認めず、透析毎のエリスロポエチン投与により輸血を要する貧血も認めなかった。血液以外では Grade 3 の下痢、Grade 1 の食欲不振、脱毛を認めたがいずれも臨床的に管理可能であり、DOCE は血液透析中の進行癌症例に対して投与可能と考えられた。

087 口腔扁平上皮癌におけるカフェイン併用化学療法の検討

唐木田一成¹⁾・金子明寛¹⁾・太田嘉英¹⁾

山崎浩史¹⁾・佐々木次郎¹⁾・槻木恵一²⁾

¹⁾東海大学医学部口腔外科

²⁾神奈川歯科大学口腔病理学教室

目的: 当科では術前化学療法は手術予定日までの検索期間に腫瘍の増大や転移を防ぐ目的で行われる事が多い。しかし常用量を投与すると吐気や食欲低下などで体調を崩したり、骨髄抑制により手術が延期される場合もある。カフェインは DNA 修復阻害剤として知られており、整形外科領域などで化学療法との併用により増強効果が報告されている。そこで、口腔扁平上皮癌の術前化学療法に、カフェインを併用し、抗癌剤を low dose とした化学療法の regimen を作成および施行し検討したので報告する。

対象および方法: 1996 年 5 月から 2000 年 5 月までにカフェイン併用化学療法を施行した 21 例を対象とし、塩酸グラニセトロン (商品名: カイトリル) 1 A を静注後、CDDP 25 mg を 2 時間で、次に VP-16 100 mg を 1 時間、BLM 20 mg を 16 時間かけて点滴静注を行う。その後、カフェイン 1,000 mg を 18 時間かけて点滴静注を行う。なおカフェイン開始

時と中間時にフルニトラゼパム (商品名: サイレース) 1/2 A づつ点滴静注を行った。これを 1 週間に 1 回とし 2 クールを行った。

結果: PR 症例は 12 例で NC 症例は 9 例であった。なお NC 症例 9 例のうち 7 例は MR を認めた。奏効率は 57.1% であった。副作用は食欲不振が 12 例と最も多く、次いで嘔気が 8 例に見られたが、実際に嘔吐したものは 1 例のみであった。その他、発熱、顔面蒼白、口唇ピラン、皮疹が少数例に認められた。白血球減少は 10 例 (47%) と約半数に認められた。この内 4 例は白血球数 3,000 未満の Grade II であった。Nadia は化学療法開始日より 11~16 日 (平均 13.6 日目) でその後は速やかに回復した。

結語: 化学療法にカフェインを併用することで抗癌剤を low dose にしても、他の化学療法と同程度の奏効率を得た。骨髄抑制は比較的軽度であるが、消化器症状に関する副作用は多かった。

088 高カルシウム血症に対する peplomycin の効果について

山崎浩史・唐木田一成・太田嘉英

金子明寛・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科学教室

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症 malignancy associated hypercalcemia (MAH) は、頻度の高い腫瘍随伴症候群の 1 つである。悪性腫瘍からの液性因子の産生や骨湿潤に伴う骨吸収の亢進によって生じる。初期には特徴的な症状が乏しいが、進行に伴い腎不全、意識障害などの中枢神経症状、消化器症状を呈し、発症から死に至るまでの経過は、一般に急速である。多くの場合、悪性腫瘍の進行期または末期にみられ、原疾患に対する治療が奏効しない場合が多く、高カルシウム血症を合併しない例に比較し、生存期間は有意に短いとされる。当科において 1992 年 4 月より 2000 年 9 月までに経験した高カルシウム血症を呈した口腔扁平上皮癌症例 21 例について検討を行った。当科では 1996 年以後は MAH が疑われる症例に対しては、エルカトニンやビスフォスフォネートなどを用いて、積極的に血清カルシウム値を制御するように努めている。作用機序は明らかではないが、悪性腫瘍に伴う難治性の高カルシウム血症に bleomycin, Peplomycin を投与し、血清カルシウム値を正常化させ得た症例が報告されていた。そこで、当科で経験した MAH 症例のうち、高カルシウム血症発症後に peplomycin の投与を行った 7 症例について検討を行った。peplomycin 投与群では、全症例で補正血清カルシウム値の低下を認めたが、血清カルシウム値を正常化できた症例は少数であった。投与終了後、1~5 日程度で血清カルシウム値が低下した。有効率、投与量、作用機序などについては、今後の検討課題としたい。

089 全身性ノカルジア症を合併した SLE の一例

090 治療経過中に種々の感染症を合併した急性リンパ性白血病の一例

091 HAARTによるCD4の回復にもかかわらず非定型抗酸菌症を再発したAIDSの1症例

092 HAART時代のHIV感染症に見られる日和見感染症の年次変化

093 白血病治療中に深在性真菌性肝膿瘍に肝結核の重複感染がみられた一例

094 病院職員全員を対象とした2段階ツ反

095 当院および介護施設における環境調査(VRE, レジオネラ菌を含めて)

096 ノーウォーク様ウイルスに起因する, 急性胃腸炎の大規模な院内集団発生事例について

097 病棟における抗菌薬使用状況の変化に伴う検出菌種の変動: ICT介入の有用性

098 新生児の鼻腔および臍部におけるMRSA定着と臍部消毒法に関する検討

099 頭頸部腫瘍手術時の抗菌薬予防投与について(第2報)

水澤伸仁

東海大学医学部口腔外科

目的: わたしたちは第46回東日本支部総会で, 再建手術を含む頭頸部腫瘍手術時の術後感染について, (1) 手術時間の短縮, 術後のドレナージの工夫などを行った上で, 予防的抗菌剤選択について考慮する。(2) 1998年にaspoxicillin (ASPC); (平均投与日数は6.1日)を使用した際は創感染率は47%創外感染率は35.3%であった。(3) 1999年はsulbactam/ampicillin (SBT-ABPC) 6g/dayを使用した際はMRSAの検出率の低下, 下気道感染などの術後感染発症低下が認められたことを報告した。今回は予防的抗菌剤の投与期間の短縮化を検討したので報告する。

対象と方法: 1999年1月から2000年7月までに再建手術を含む頭頸部腫瘍手術を行いSBT-ABPCの抗菌剤予防投与を行った47例を対象とした。抗菌剤の予防投与期間が手術

後2日間群とそれ以上の投与期間群との間で体温, 白血球数, CRP値などを比較すると共に監視培養についても検討した。

結果: 創感染は10例に認められ21%の感染率であった。術後1ヵ月までの創外感染は5例で11%の発症率であったが, いずれもCVラインの菌血症であった。抗菌剤の日数により術後の体温, 白血球数およびCRP値の著しい違いは認められなかった。〔術後5日目の体温: 3日間投与群/7日間投与群, $37.1 \pm 0.5 / 37.1 \pm 0.4$, CRP値: $7.99 \pm 4.82 / 5.93 \pm 4.41$ 〕監視培養の結果は, 術後2日を境に以後 *P. aeruginosa* の検出率が増加することが認められた。

結語: SBT-ABPCは頭頸部悪性腫瘍手術の術後感染防止に有用であり, 現在術後2日間を原則としているが, 更に投与日数の短縮化ができると考えられた。

100 2000年と1998年の入院患者MRSA検出状況と環境状況の比較

山根伸夫¹⁾・白井 卓¹⁾

渡辺大介¹⁾・小林寅吉²⁾

¹⁾足利赤十字病院内感染対策委員会

²⁾三菱BCL化学療法事業部

MRSA汚染は保菌患者および医療従事者の手指を介して伝播されるため, 院内感染予防対策上, 院内の汚染状態を把握する事は重要である。そこで今回98年と2000年の病棟の環境調査結果の比較検討を行った。入院患者からの菌株数, 月別患者数は2年半を通じて時期的要因はなかった。98年2月と2000年7月の環境調査時の場所は外科系6病棟と内科系6病棟, ICU・HCU病棟の計13病棟であり, ナースステーションのテーブル, 蛇口の取っ手, 受話器, カルテラック, 薬品台, 冷蔵庫, 処置室の処置台, 包交車, 休憩室のテーブル, 冷蔵庫の合計10ポイントとし検討した。環境調査は栄研器材製のベタンチェックMRSA寒天培地を使用した。環境からの検出菌は98年の24株に対し2000年は15株と減少していた。これら検出された菌の生物学的性状は98年ではコアグラゼ型は全てⅡ型だったが, 2000年ではⅢ型が2株出現していた。エンテロトキシン型では98年では最多はB型だったが, 2000年ではC型だった。またTSST-1産生能では98年は産生能ありとなしが半々だったが, 2000年では産生能ありが大半を占めた。調査日の保菌患者数に影響し, その患者が重症感染患者であると汚染が強い傾向があった。外科2病棟間, 内科2病棟間の交差汚染は認められなかった。またナース休憩室から両年とも検出され, 入院患者に保菌患者が存在しない病棟でも検出された。今後はMRSA患者専用包交車の設置や職員保菌者の特定および除菌対策を講じると共にナースステーションの汚染を念頭に置いた対策が必要があると思われる。

101 *Peptostreptococcus magnus* が分離された眼科感染症

102 多剤耐性肺炎球菌による急性副鼻腔炎について

杉田麟也¹⁾・鈴木由美子²⁾

¹⁾杉田耳鼻咽喉科

²⁾東京総合臨床検査センター研究部

PISP, PRSP感染症は乳幼児を中心とする小児急性中耳

炎に目が向けられていて成人（特に青壮年）の感染症の原因にはなりえないかのごとく考えられている。しかし、風邪症候群がなかなか治癒しない事を主訴に受診する患者さんの中に、時々、PISPやPRSPによる急性副鼻腔炎症例がみられ難治性のことが多い。20歳以上の急性副鼻腔炎でのPISP、PRSPの検出状況と臨床的特徴を検証した。

結果: 152例から173株を分離同定した。主要な検出菌は *S. pneumoniae* 45%, *H. influenzae* 31.8% および *M. (B.) catarrhalis* 9.2% などであった。小児副鼻腔炎と比較して複数菌感染例は13.1%と少なかった。

PISP, PRSPは152例中の19.7%から検出、肺炎球菌の38.5%を占めた。また、インフルエンザ菌のうち β -lactamase産生菌は9.1%でありBLNAR (4 μ g/ml以上)は3.6%であった。

PISP, PRSPを検出した48例中36例(75%)が女性であった。年齢は30歳代が男女ともに最多であった。レトロスペクティブな調査で43人は風邪症状の乳幼児と接触、23人は家族がPISP, PRSPによる中耳炎や副鼻腔炎に罹患した(している)事を確認(杉田耳鼻科カルテ)している。職業は父母以外に、幼稚園、保育所、学校の先生、薬剤師(院外)などであった。

考察: 1歳から5歳位の子供を持つ父母で30歳代が多いのは、子供たちが保育所、幼稚園、幼児教室、スイミングスクールなどで集団生活をしていてそこでPISP感染をうけ、自宅へ持ち帰り父母へ感染を広めたと考えられる。青壮年は、PISP, PRSPに感染しにくいという考えを変更する時代になった。CVA/AMPCが有効である。

MICおよびMBC測定: 日本化学療法学会の定める標準法に従い、MICを測定した。続いて、MIC判定後の、それぞれのwellより菌量にして約 10^3 cfuの肺炎球菌を含む5 μ lの菌液を採取し、薬剤の影響がなくなるように寒天培地上に播種し、35℃にて20時間前後培養後、発育したコロニー数をカウントし、99.9%の殺菌効果を示す最少濃度をMBCとした。

結果及び考察: PSSP 6株、PISP 4株、PRSP 3株の殺菌され難い菌株が13株存在した。更に、この13株は、今回使用した3薬剤全てに対して、同様の傾向を示した。従って、このような性質を持つ菌株を把握する為には、MICに加えてMBCの測定が有用と考えられた。

104 全身性エリマトーデス患者に合併した感染症に関する調査研究

105 右内頸静脈の感染性血栓を示した1症例

106 当院におけるエンドトキシン吸着施行症例の検討

107 Fitz-Hugh-Curitis 症候群の1症例(腹腔鏡下診断及び癒着剥離・卵巣膿瘍切除例)

北村晋逸¹⁾・渡邊行朗²⁾

¹⁾市立土別総合病院

²⁾旭川医科大学

Fitz-Hugh-Curitis 症候群(以下F-H-C Synd.)は、クラミジア感染症に伴う肝周囲炎とされている。

今回われわれは、骨盤内感染症(以下PID)と診断したクラミジア抗原陽性患者に対して、入院のうえ抗生物質を投与した後、腹腔鏡下にてF-H-C Synd.と確定診断し同時に癒着剥離・付属器腫瘍(卵巣膿瘍)切除を施行し、軽快した症例を経験したので報告する。

患者は27歳1回経産婦で、増強する右腹部痛と38度台の発熱で当院内科を初診した。手術歴に虫垂切除がある。腹部内科に特異的所見に乏しいため当科紹介された。内診にて子宮底～季助部の軽度圧痛・自発痛も認めた。治療後順調に解熱・検査炎症反応の正常化・安静時痛の軽快をみたが、3cm強の境界明瞭な付属器腫瘍とその部位の圧痛および季助部の圧・体動痛が持続していた。付属器腫瘍(腫瘍疑い)診断治療・妊孕性評価を目的として、入院9日目に腹腔鏡を施行しF-H-C Synd.の確定診断に至り、摘出腫瘍の病理組織結果は卵巣炎(腫瘍疑い)であった。

103 肺炎球菌に対する β -ラクタム薬の殺菌効果の検討

海江田哲^{1,2)}・矢野寿一²⁾・中野竜一¹⁾

佐藤優子¹⁾・保坂美生¹⁾・久我明男¹⁾

岡本了一¹⁾・小林俊光²⁾・井上松久¹⁾

¹⁾北里大学医学部微生物

²⁾長崎大学耳鼻咽喉科学教室

はじめに: MIC(最少発育阻止濃度)は、抗菌薬の細菌に対する抗菌力の指標であり、感染症治療における抗菌薬選択の際の重要な1つの参考値である。一方、抗菌薬の細菌に対する殺菌力の指標であるMBC(最少殺菌濃度)の検討は、標準的な測定法も確立されていない事もあり、詳細には行われていない。従って、臨床の場ではMBCを念頭に入れた抗菌薬の選択はほとんど普及していない。今回、種々の β -ラクタム薬を用いて、肺炎球菌に対するMICとMBCをそれぞれ測定したので、その殺菌効果に関して検討を行い、若干の考察を加え報告する。

使用菌株: 1999年以降に分離された北里大学微生物学保存の肺炎球菌40株を対象とした。NCCLSの基準に従い、PCGに対するMICより、ペニシリン感受性肺炎球菌(PSSP): ≤ 0.06 μ g/ml, 中間型(PISP): 0.125~1.0 μ g/ml, ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP): 2.0 μ g/mlに分類した。

使用抗菌薬: amoxicillin (AMPC), cefditren (CDTR), faropenem (FRPM)の計3薬剤を使用した。